表 2.7.6.12-21　鉄剤使用の有無で層別解析した血中 Hb 量の要約統計量（最大の解析対象集団）

	プラセボ				TAK-385 10 mg				TAK-385 20 mg				TAK-385 40 mg			
	鉄剤の使用有 [1] (n=19)		鉄剤の使用無 (n=38)		鉄剤の使用有 [1] (n=14)		鉄剤の使用無 (n=34)		鉄剤の使用有 [1] (n=22)		鉄剤の使用無 (n=33)		鉄剤の使用有 [1] (n=12)		鉄剤の使用無 (n=42)	
	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量
ベースライン [2]																
例数	19		38		14		34		22		33		12		42	
平均値	11.45		12.44		11.93		12.28		12.19		12.19		11.48		12.09	
標準偏差	1.713		1.287		0.934		1.238		1.340		1.442		2.276		1.496	
最小値	7.5		10.6		10.6		10.0		9.5		9.0		7.7		8.6	
中央値	11.60		12.45		11.85		12.40		12.30		12.50		11.65		12.55	
最大値	14.0		14.9		13.9		14.7		14.8		14.7		15.0		14.6	
投与 4 週後																
例数	19	19	38	38	14	14	34	34	22	22	33	33	12	12	42	42
平均値	12.06	0.61	12.19	-0.26	13.26	1.34	12.26	-0.01	13.36	1.17	12.47	0.27	12.56	1.08	12.39	0.30
標準偏差	1.828	1.058	1.362	0.812	0.928	0.771	1.176	0.583	1.221	1.040	1.556	0.703	2.128	1.161	1.514	0.623
最小値	8.5	-2.1	8.6	-2.5	11.4	0.4	9.4	-1.1	11.2	-0.9	9.6	-1.6	8.2	-0.9	8.7	-1.1
中央値	12.20	0.70	12.25	-0.20	13.30	1.35	12.45	0.00	13.00	1.05	12.90	0.30	13.05	1.05	12.75	0.30
最大値	14.5	2.9	14.3	2.6	14.9	3.2	14.6	1.6	16.0	3.4	15.2	1.9	15.1	2.9	15.1	1.6
投与 8 週後																
例数	18	18	38	38	14	14	33	33	22	22	31	31	12	12	42	42
平均値	12.87	1.19	12.07	-0.38	13.04	1.11	12.35	0.02	13.42	1.23	12.55	0.43	13.12	1.63	12.70	0.61
標準偏差	1.270	0.953	1.625	0.905	0.987	0.555	1.186	0.737	1.199	1.357	1.397	0.540	1.862	1.418	1.459	0.678
最小値	10.6	-0.6	6.5	-4.6	11.5	0.4	9.7	-1.6	11.2	-1.5	9.2	-0.7	8.8	-0.2	9.3	-0.8
中央値	12.90	1.15	12.50	-0.30	13.15	0.95	12.30	-0.20	13.35	1.20	13.00	0.50	13.75	1.10	13.05	0.60
最大値	15.2	3.6	14.8	1.0	14.9	2.1	14.4	1.6	15.8	4.7	14.8	1.4	14.8	4.4	15.2	2.0

表 2.7.6.12-21　鉄剤使用の有無で層別解析した血中 Hb 量の要約統計量（最大の解析対象集団）（続き）

	プラセボ				TAK-385 10 mg				TAK-385 20 mg				TAK-385 40 mg			
	鉄剤の使用有 [1] (n=19)		鉄剤の使用無 (n=38)		鉄剤の使用有 [1] (n=14)		鉄剤の使用無 (n=34)		鉄剤の使用有 [1] (n=22)		鉄剤の使用無 (n=33)		鉄剤の使用有 [1] (n=12)		鉄剤の使用無 (n=42)	
	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量
投与 12 週後																
例数	18	18	37	37	14	14	33	33	22	22	31	31	12	12	42	42
平均値	12.66	0.99	12.30	-0.18	12.99	1.06	12.37	0.05	13.47	1.28	12.63	0.51	13.28	1.80	12.77	0.68
標準偏差	1.542	1.002	1.256	0.756	1.574	1.336	1.223	0.748	1.048	1.491	1.198	0.753	1.605	1.684	1.310	0.888
最小値	8.6	-0.9	9.7	-2.3	8.8	-2.2	9.6	-1.9	11.1	-2.8	9.3	-1.3	9.4	-0.8	9.5	-1.1
中央値	12.65	1.10	12.40	-0.20	13.15	1.10	12.70	0.00	13.45	1.35	12.70	0.50	13.90	1.85	12.90	0.75
最大値	15.1	2.7	14.9	1.3	15.3	2.8	14.7	1.6	15.6	3.6	14.3	2.2	14.9	4.8	15.1	2.9
後観察期																
例数	19	19	38	38	14	14	34	34	22	22	33	33	12	12	42	42
平均値	11.77	0.32	12.17	-0.27	12.21	0.29	12.13	-0.15	12.79	0.60	12.38	0.19	12.74	1.26	12.57	0.49
標準偏差	1.849	1.488	1.336	0.725	1.494	1.130	1.131	0.829	1.342	1.759	1.218	0.933	1.282	1.991	1.202	0.945
最小値	7.8	-4.0	9.5	-2.2	8.9	-2.1	9.9	-1.8	9.2	-4.7	8.9	-1.7	9.5	-1.6	9.4	-1.3
中央値	12.10	0.60	12.25	-0.20	12.55	0.35	12.10	-0.15	12.95	0.60	12.60	0.00	13.05	1.25	12.85	0.35
最大値	15.4	2.6	14.7	1.5	14.5	2.7	15.1	1.9	14.6	3.7	14.2	2.7	14.0	5.6	14.5	2.7

治験総括報告書 Table 15.2.j（5.3.5.1-1）を一部改変

Hb：ヘモグロビン

単位：g/dL

1) ベースラインより前に投与開始され、ベースライン時に併用薬として継続投与中の場合、「鉄剤の使用有」とした。

2) 治療期開始時

6）疼痛症状、その他の臨床症状及び QOL

① NRS スコア

治験薬投与 6 週後から 12 週後、治験薬投与 2 週後から 6 週後、治験薬投与 2 週後から 12 週後までの NRS スコア（疼痛症状）の要約統計量を表 2.7.6.12-22 に、本剤各群とプラセボ群との比較を表 2.7.6.12-23 に示した。

治験薬投与 6 週後から 12 週後までの NRS スコアの平均値（標準偏差）は、プラセボ群で 0.82（0.989）、本剤 10 mg 群で 0.61（1.235）、本剤 20 mg 群で 0.36（0.622）、本剤 40 mg 群で 0.25（0.546）であり、本剤の投与量の増加に伴い NRS スコアは低下した。治験薬投与 2 週後から 6 週後、治験薬投与 2 週後から 12 週後までの NRS スコアの結果も類似していた。

表 2.7.6.12-22　NRS スコア（疼痛症状）の要約統計量（最大の解析対象集団）

	プラセボ (n=57)	TAK-385 10 mg (n=48)	TAK-385 20 mg (n=55)	TAK-385 40 mg (n=54)
治験薬投与 6 週後から 12 週後まで				
例数	57	48	54	54
平均値	0.82	0.61	0.36	0.25
標準偏差	0.989	1.235	0.622	0.546
最小値	0.0	0.0	0.0	0.0
中央値	0.40	0.20	0.05	0.00
最大値	3.8	6.5	2.9	2.5
治験薬投与 2 週後から 6 週後まで				
例数	57	48	55	54
平均値	0.82	0.67	0.49	0.30
標準偏差	1.045	1.228	0.977	0.567
最小値	0.0	0.0	0.0	0.0
中央値	0.40	0.20	0.10	0.00
最大値	3.9	6.5	4.4	2.6
治験薬投与 2 週後から 12 週後まで				
例数	57	48	55	54
平均値	0.82	0.63	0.45	0.27
標準偏差	0.992	1.217	0.861	0.539
最小値	0.0	0.0	0.0	0.0
中央値	0.40	0.20	0.10	0.00
最大値	3.8	6.5	4.4	2.6

治験総括報告書 Table 11.s（5.3.5.1-1）を一部改変
NRS：Numerical Rating Scale

表 2.7.6.12-23　NRS スコア（疼痛症状）の要約統計量（プラセボ群との比較）
（最大の解析対象集団）

			差	両側 95%信頼区間	
				下限	上限
NRS スコア（疼痛症状）	治験薬投与 6 週後から 12 週後まで	TAK-385 40 mg-プラセボ	-0.57	-0.877	-0.272
		TAK-385 20 mg-プラセボ	-0.47	-0.780	-0.154
		TAK-385 10 mg-プラセボ	-0.21	-0.643	0.218
	治験薬投与 2 週後から 6 週後まで	TAK-385 40 mg-プラセボ	-0.52	-0.843	-0.206
		TAK-385 20 mg-プラセボ	-0.34	-0.715	0.044
		TAK-385 10 mg-プラセボ	-0.16	-0.596	0.284
	治験薬投与 2 週後から 12 週後まで	TAK-385 40 mg-プラセボ	-0.55	-0.850	-0.244
		TAK-385 20 mg-プラセボ	-0.36	-0.713	-0.016
		TAK-385 10 mg-プラセボ	-0.19	-0.618	0.237

治験総括報告書 Table 11.t（5.3.5.1-1）から引用
NRS：Numerical Rating Scale

② UFS-QOL スコア

各評価時点での UFS-QOL スコア（症状の重症度）及び UFS-QOL スコア〔health-related quality of life（HRQL）合計〕の要約統計量をそれぞれ表 2.7.6.12-24 及び表 2.7.6.12-25 に、本剤各群とプラセボとの比較を表 2.7.6.12-26 に示した。

投与 12 週後の UFS-QOL スコア（症状の重症度）のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、プラセボ群で-3.58（13.325）、本剤 10 mg 群で-6.51（18.122）、本剤 20 mg 群で-9.08（15.657）、本剤 40 mg 群で-11.34（17.423）であり、UFS-QOL スコア（症状の重症度）は本剤の高用量を投与された群ほど低かった。

投与 12 週後の UFS-QOL スコア（HRQL 合計）のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、プラセボ群で 2.20（11.555）、本剤 10 mg 群で 1.61（10.586）、本剤 20 mg 群で 2.07（10.625）、本剤 40 mg 群で 5.64（15.996）であり、UFS-QOL スコア（HRQL 合計）は本剤の高用量を投与された群ほど高かった。

投与 12 週後のその他の UFS-QOL スコア（性機能を除く）のベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して本剤 40 mg 群で大きかった。

表 2.7.6.12-24　UFS-QOL スコア（症状の重症度）の要約統計量（最大の解析対象集団）

	プラセボ (n=57)		TAK-385 10 mg (n=48)		TAK-385 20 mg (n=55)		TAK-385 40 mg (n=54)	
	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量
ベースライン [1)]								
例数	57		48		55		54	
平均値	27.64		29.31		26.26		25.65	
標準偏差	17.726		17.291		14.225		13.873	
最小値	0.0		0.0		0.0		0.0	
中央値	25.00		28.10		25.00		26.55	
最大値	81.3		68.8		56.3		53.1	
投与 4 週後								
例数	57	57	48	48	55	55	54	54
平均値	25.01	-2.64	23.78	-5.53	23.19	-3.06	24.32	-1.33
標準偏差	16.990	14.165	14.736	13.765	14.447	13.389	16.213	13.913
最小値	0.0	-37.5	0.0	-34.4	0.0	-34.4	0.0	-34.4
中央値	18.80	-3.10	21.90	-6.20	25.00	0.00	20.35	-1.55
最大値	68.8	37.5	59.4	25.0	56.3	25.0	71.9	34.4
投与 8 週後								
例数	56	56	47	47	53	53	54	54
平均値	25.68	-1.67	24.55	-5.25	18.88	-7.07	17.95	-7.69
標準偏差	17.291	12.683	16.105	16.722	13.179	16.898	15.300	14.687
最小値	0.0	-31.3	0.0	-53.2	0.0	-56.3	0.0	-40.6
中央値	25.00	0.00	18.80	-3.10	18.80	-6.20	17.20	-9.40
最大値	84.4	21.9	65.6	37.5	59.4	31.3	53.1	25.0
投与 12 週後								
例数	55	55	47	47	53	53	54	54
平均値	23.48	-3.58	23.28	-6.51	16.87	-9.08	14.31	-11.34
標準偏差	17.226	13.325	16.053	18.122	13.967	15.657	15.292	17.423
最小値	0.0	-37.5	0.0	-40.7	0.0	-43.8	0.0	-40.6
中央値	21.90	-3.10	21.90	-3.10	12.50	-9.30	9.40	-12.50
最大値	71.9	31.3	62.5	28.1	50.0	28.1	65.6	43.7

治験総括報告書 Table 11.u（5.3.5.1-1）を一部改変
UFS-QOL：Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life
1) 治療期開始時

表 2.7.6.12-25　UFS-QOL スコア（HRQL 合計）の要約統計量（最大の解析対象集団）

	プラセボ (n=57)		TAK-385 10 mg (n=48)		TAK-385 20 mg (n=55)		TAK-385 40 mg (n=54)	
	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量
ベースライン [1)]								
例数	57		48		55		54	
平均値	83.94		85.65		87.33		84.70	
標準偏差	18.797		11.914		11.585		15.559	
最小値	19.8		58.6		54.3		22.4	
中央値	92.20		90.10		91.40		90.10	
最大値	100.0		100.0		100.0		100.0	
投与 4 週後								
例数	57	57	48	48	55	55	54	54
平均値	85.81	1.88	88.72	3.07	88.98	1.65	88.54	3.84
標準偏差	17.284	10.649	10.342	8.124	13.944	8.158	12.146	9.514
最小値	25.0	-28.4	63.8	-16.4	32.8	-21.5	43.1	-21.6
中央値	93.10	0.90	92.20	2.15	94.00	1.70	92.65	1.75
最大値	100.0	33.7	100.0	27.6	100.0	33.6	100.0	37.9
投与 8 週後								
例数	56	56	47	47	53	53	54	54
平均値	86.68	2.91	86.61	1.23	90.48	2.08	88.59	3.89
標準偏差	18.601	14.795	13.179	9.990	11.008	8.462	12.297	14.851
最小値	25.9	-31.9	50.0	-37.1	44.0	-19.8	46.6	-37.9
中央値	95.70	2.60	90.50	0.90	93.10	1.70	93.10	3.40
最大値	100.0	78.5	100.0	16.4	100.0	33.6	100.0	68.1
投与 12 週後								
例数	55	55	47	47	53	53	54	54
平均値	85.81	2.20	86.99	1.61	90.47	2.07	90.34	5.64
標準偏差	18.797	11.555	13.270	10.586	12.838	10.625	10.934	15.996
最小値	23.3	-56.0	44.0	-43.1	46.6	-35.4	52.6	-31.9
中央値	94.00	2.60	92.20	0.90	94.80	1.70	94.80	3.00
最大値	100.0	33.6	100.0	26.7	100.0	32.7	100.0	73.3

治験総括報告書 Table 11.v（5.3.5.1-1）を一部改変

HRQL：health-related quality of life、UFS-QOL：Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life

1) 治療期開始時

表 2.7.6.12-26　UFS-QOL スコアの要約統計量（プラセボ群との比較）（最大の解析対象集団）

			差	両側 95%信頼区間	
				下限	上限
症状の重症度	ベースライン 1)	TAK-385 40 mg-プラセボ	-2.00	-8.008	4.013
		TAK-385 20 mg-プラセボ	-1.39	-7.417	4.646
		TAK-385 10 mg-プラセボ	1.66	-5.146	8.475
	投与 4 週後	TAK-385 40 mg-プラセボ	-0.69	-6.944	5.564
		TAK-385 20 mg-プラセボ	-1.81	-7.730	4.101
		TAK-385 10 mg-プラセボ	-1.23	-7.448	4.985
	投与 8 週後	TAK-385 40 mg-プラセボ	-7.73	-13.911	-1.553
		TAK-385 20 mg-プラセボ	-6.80	-12.665	-0.941
		TAK-385 10 mg-プラセボ	-1.13	-7.713	5.443
	投与 12 週後	TAK-385 40 mg-プラセボ	-9.17	-15.360	-2.982
		TAK-385 20 mg-プラセボ	-6.60	-12.600	-0.609
		TAK-385 10 mg-プラセボ	-0.19	-6.773	6.387
HRQL 合計	ベースライン 1)	TAK-385 40 mg-プラセボ	0.76	-5.750	7.272
		TAK-385 20 mg-プラセボ	3.39	-2.480	9.264
		TAK-385 10 mg-プラセボ	1.71	-4.512	7.942
	投与 4 週後	TAK-385 40 mg-プラセボ	2.73	-2.918	8.378
		TAK-385 20 mg-プラセボ	3.17	-2.722	9.064
		TAK-385 10 mg-プラセボ	2.91	-2.734	8.559
	投与 8 週後	TAK-385 40 mg-プラセボ	1.91	-4.074	7.891
		TAK-385 20 mg-プラセボ	3.80	-2.048	9.642
		TAK-385 10 mg-プラセボ	-0.07	-6.492	6.345
	投与 12 週後	TAK-385 40 mg-プラセボ	4.52	-1.332	10.374
		TAK-385 20 mg-プラセボ	4.65	-1.512	10.815
		TAK-385 10 mg-プラセボ	1.18	-5.318	7.676

治験総括報告書 Table 11.w（5.3.5.1-1）から引用
HRQL：health-related quality of life、UFS-QOL：Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life
1) 治療期開始時

（3）その他の評価項目

1）ヘマトクリット（Ht）

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

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

2）血清鉄

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

治療期を通して、プラセボ群及び本剤 10 mg 群では明らかな上昇傾向はみられなかったが、本剤 20 mg 群及び 40 mg 群では臨床的に意味のある上昇がみられた。

3）フェリチン

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

治療期を通して、プラセボ群及び本剤 10 mg 群では徐々に低下したが、本剤 20 mg 群及び 40 mg 群では徐々に上昇する傾向がみられた。

4）治療期における鎮痛剤の使用状況の評価

投与 6 週後から 12 週後、投与 2 週後から 6 週後、投与 2 週後から 12 週後までに鎮痛剤を使用した日数の割合の要約統計量を表 2.7.6.12-27 に示した。

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

鎮痛剤を使用した日数はプラセボ群と比較して本剤群で短くなる傾向がみられた。

表 2.7.6.12-27　鎮痛剤を使用した日数の割合の要約統計量（最大の解析対象集団）

	プラセボ (n=57)	TAK-385 10 mg (n=48)	TAK-385 20 mg (n=55)	TAK-385 40 mg (n=54)
治験薬投与 6 週後から 12 週後まで				
例数	57	48	54	54
平均値	5.85	2.71	1.02	1.90
標準偏差	10.348	7.334	2.586	10.253
最小値	0.0	0.0	0.0	0.0
中央値	0.00	0.00	0.00	0.00
最大値	45.2	45.2	13.2	73.8
治験薬投与 2 週後から 6 週後まで				
例数	57	48	55	54
平均値	5.70	3.42	1.93	2.64
標準偏差	11.516	8.722	5.802	11.296
最小値	0.0	0.0	0.0	0.0
中央値	0.00	0.00	0.00	0.00
最大値	67.9	42.9	28.6	75.0
治験薬投与 2 週後から 12 週後まで				
例数	57	48	55	54
平均値	5.75	3.01	1.68	2.20
標準偏差	10.123	7.629	4.790	10.465
最小値	0.0	0.0	0.0	0.0
中央値	0.00	0.00	0.00	0.00
最大値	53.6	44.3	27.3	74.3

治験総括報告書 Table 11.x（5.3.5.1-1）を一部改変
数値：鎮痛剤を使用した日数の割合（%）

（4）サブグループ解析

「最大の解析対象集団」を対象として、治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合を、年齢、ベースラインの PBAC スコア合計点、出

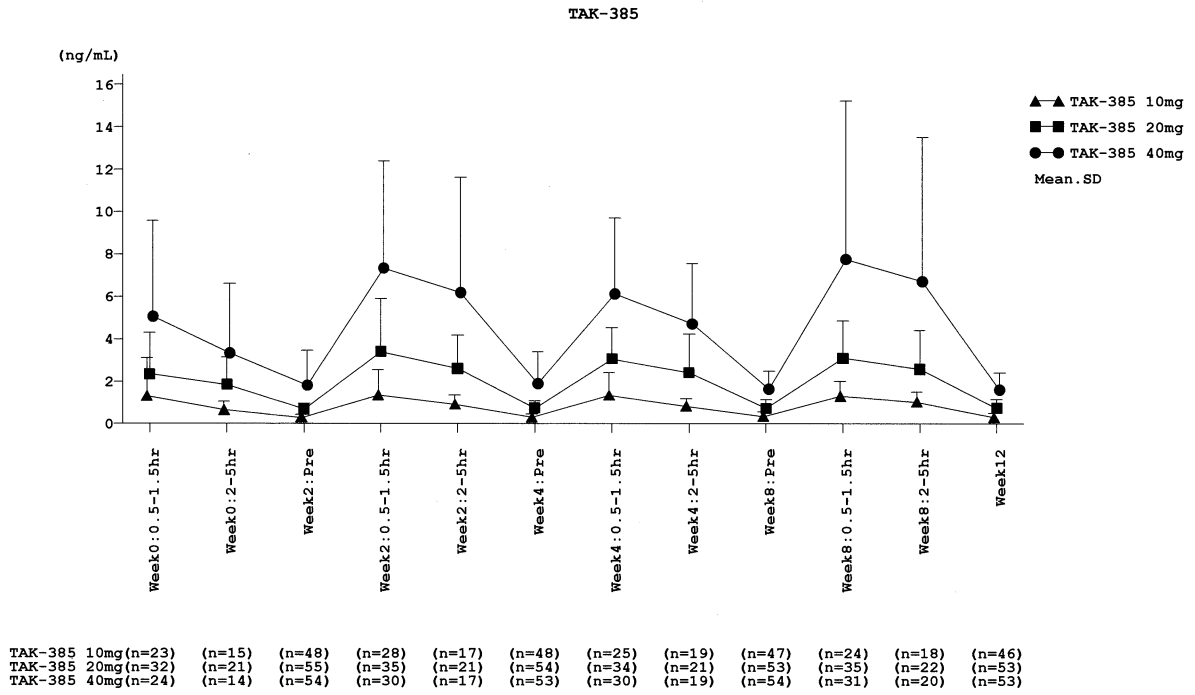
産の有無、ベースラインの子宮体積ごとに解析した結果、いずれの層別項目でも、本剤 40 mg 群がその他の投与群と比較して高かった。

2.7.6.12.2.4 薬物動態の解析

（1）TAK-385 未変化体の血漿中濃度

TAK-385 未変化体の平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.12-1 に示した。

TAK-385 未変化体の血漿中濃度は、本剤の投与量の増加に伴い上昇し、いずれの投与群でも投与後 0.5～1.5 時間で最も高くなった。いずれの投与群でも、評価時点ごとの本剤投与前の血漿中濃度（トラフ値）は同程度であったことから、本剤投与 2 週後までに定常状態に達した。



治験総括報告書 Figure 11.a（5.3.5.1-1）から引用

図 2.7.6.12-1　TAK-385 未変化体の血漿中濃度推移（平均値・標準偏差）
（「最大の解析対象集団」のうち TAK-385 未変化体の血漿中濃度が測定された被験者）

（2）TAK-385 未変化体の血漿中濃度に及ぼす食事の影響

各評価時点で本剤を食事 30 分前に投与できなかった被験者は少なかったが、これらの被験者での TAK-385 未変化体の血漿中濃度は、食事 30 分前に投与した被験者と比較して低い傾向があった。

（3）母集団薬物動態解析

本治験において、157 例の被験者から計 1200 検体の血漿中濃度が測定され、これらを用いて母集団薬物動態解析を実施した。

TAK-385 未変化体の血漿中濃度は、一次の吸収及び消失過程を含む 2-コンパートメントモデルで十分に説明できることが示された。TAK-385 未変化体の薬物動態学的パラメータの推定に際しては、末梢コンパートメントの分布容積、コンパートメント間クリアランスについては推定せず、以前に構築した Phase 1 の母集団薬物動態モデル（食後状態：朝食 30 分後投与）から推定された値を用いた。

相対的バイオアベイラビリティは本剤 10 mg 群と比較して 40 mg 群で 44.7%高かった。吸収プロファイルは個体間で大きく異なっていた。吸収相で少なくとも 1 検体採取された被験者についてのみ、1 次吸収速度定数（ka）が推定された。ka 及び CL/F の推定値はそれぞれ 0.428 h^{-1}（変動係数 23.3）及び 198 L/hr（変動係数 7.88）であった。

以前に開発した Phase 1 モデル（食後状態）を用いたとき、本治験の実際の薬物動態プロファイルをある程度シミュレーションすることができた。このことから、健康被験者と子宮筋腫患者における本剤の薬物動態は同程度であることが示された。

本剤の薬物動態に対する背景因子の影響を検討するため共変量解析を実施したが、本剤の曝露量に影響する因子は明らかにならなかった。

2.7.6.12.2.5 薬力学的作用の解析

（1）黄体形成ホルモン（LH）

各評価時点での血清 LH 濃度の要約統計量を表 2.7.6.12-28 に示した。

投与 12 週後での血清 LH 濃度のベースラインからの変化量の中央値は、プラセボ群で 0.590 mIU/mL、本剤 10 mg 群で 0.420 mIU/mL、本剤 20 mg 群で-0.830 mIU/mL、本剤 40 mg 群で-2.790 mIU/mL であった。

治療期を通して、本剤 20 mg 群及び 40 mg 群では、血清 LH 濃度が低下する傾向がみられた。

表 2.7.6.12-28　各評価時点での血清 LH 濃度の要約統計量（最大の解析対象集団）

	プラセボ (n=57)		TAK-385 10 mg (n=48)		TAK-385 20 mg (n=55)		TAK-385 40 mg (n=54)	
	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量
ベースライン [1)]								
例数	57		48		55		54	
平均値	3.675		4.139		4.563		3.781	
標準偏差	1.6512		2.8170		2.9435		2.1849	
最小値	1.55		0.90		0.00		0.80	
中央値	3.280		3.480		3.510		3.550	
最大値	8.82		16.31		13.85		13.91	
投与 2 週後								
例数	57	57	48	48	55	55	54	54
平均値	6.805	3.130	5.897	1.758	3.077	-1.486	1.469	-2.312
標準偏差	8.1723	8.1934	6.1026	6.8703	2.8810	4.4741	1.7776	2.2847
最小値	0.63	-6.16	0.44	-15.45	0.15	-12.83	0.00	-7.04
中央値	4.530	0.790	3.815	0.990	2.540	-1.000	0.695	-2.685
最大値	44.06	41.63	29.22	26.26	19.58	17.39	8.21	4.74
投与 4 週後								
例数	57	57	48	48	55	55	54	54
平均値	4.121	0.446	3.808	-0.332	3.257	-1.307	1.279	-2.503
標準偏差	2.5260	2.1496	3.8253	5.0298	8.7064	9.1410	1.7214	2.8240
最小値	1.42	-4.20	0.74	-12.77	0.13	-12.43	0.00	-13.64
中央値	3.600	0.110	2.565	-0.860	1.760	-1.680	0.550	-2.945
最大値	14.43	9.25	24.28	22.70	65.42	59.73	6.66	4.54
投与 8 週後								
例数	56	56	47	47	53	53	54	54
平均値	6.695	3.063	5.953	1.817	3.138	-1.293	1.576	-2.205
標準偏差	15.2870	14.7377	8.6143	8.9287	2.9479	4.3625	3.4273	4.0199
最小値	0.95	-4.15	0.79	-13.80	0.11	-12.45	0.00	-13.34
中央値	3.565	0.115	3.460	-0.040	2.340	-1.020	0.570	-2.935
最大値	115.40	107.39	53.80	47.47	14.17	8.43	24.07	20.62
投与 12 週後								
例数	55	55	47	47	53	53	54	54
平均値	5.308	1.665	5.054	0.918	3.760	-0.671	1.779	-2.003
標準偏差	4.2232	4.4314	5.9127	6.4867	5.5700	6.8190	3.4962	4.1923
最小値	0.86	-7.15	0.61	-15.05	0.14	-12.90	0.00	-13.04
中央値	4.130	0.590	3.550	0.420	2.790	-0.830	0.685	-2.790
最大値	21.11	19.05	36.55	29.70	39.99	37.43	24.60	21.96
後観察期								
例数	57	57	48	48	55	55	54	54
平均値	6.630	2.955	5.837	1.697	6.565	2.001	6.881	3.100
標準偏差	8.7266	8.4124	5.7110	5.6417	8.6281	8.1359	10.0041	9.9195
最小値	0.66	-4.84	0.68	-11.58	1.05	-6.45	1.02	-4.05
中央値	4.360	0.670	3.860	0.415	4.300	0.750	3.935	0.635
最大値	58.98	53.56	27.31	20.46	53.35	51.35	64.34	60.37

治験総括報告書 Table 11.aa を一部改変（5.3.5.1-1）
LH：黄体形成ホルモン
単位：mIU/mL
1) 治療期開始時

（2）卵胞刺激ホルモン（FSH）

各評価時点での血清 FSH 濃度の要約統計量を表 2.7.6.12-29 に示した。

投与 12 週後での血清 FSH 濃度のベースラインからの変化量の中央値は、プラセボ群で -1.040 mIU/mL、本剤 10 mg 群で-1.060 mIU/mL、本剤 20 mg 群で-0.660 mIU/mL、本剤 40 mg 群で-3.190 mIU/mL であった。

治療期を通して、本剤の投与量の増加に伴い、血清 FSH 濃度が低下する傾向がみられた。

表 2.7.6.12-29　各評価時点での血清 FSH 濃度の要約統計量（最大の解析対象集団）

	プラセボ (n=57)		TAK-385 10 mg (n=48)		TAK-385 20 mg (n=55)		TAK-385 40 mg (n=54)	
	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量
ベースライン 1)								
例数	57		48		55		54	
平均値	7.645		8.086		8.479		7.829	
標準偏差	3.4048		5.7335		7.1975		4.8846	
最小値	3.18		2.56		1.49		3.50	
中央値	6.580		6.645		6.140		6.180	
最大値	19.09		35.25		38.21		29.85	
投与 2 週後								
例数	57	57	48	48	55	55	54	54
平均値	5.152	-2.493	6.426	-1.660	6.306	-2.173	4.953	-2.876
標準偏差	6.2489	5.7479	3.4331	6.0057	2.8502	6.9324	2.7921	5.6151
最小値	1.52	-13.10	1.74	-30.40	2.08	-29.14	1.04	-25.89
中央値	3.570	-2.740	5.990	-0.615	5.710	-0.660	4.395	-2.150
最大値	46.40	32.79	18.57	8.81	16.18	9.15	17.08	13.52
投与 4 週後								
例数	57	57	48	48	55	55	54	54
平均値	6.349	-1.296	5.613	-2.474	5.151	-3.328	3.869	-3.959
標準偏差	4.7191	4.3491	3.1100	5.7228	3.3327	7.4882	2.1540	4.9967
最小値	1.69	-13.47	1.24	-32.70	1.72	-30.39	0.62	-26.61
中央値	5.280	-1.140	5.225	-0.765	4.670	-1.440	3.730	-2.965
最大値	31.55	15.78	14.11	3.97	23.22	14.59	9.27	3.85
投与 8 週後								
例数	56	56	47	47	53	53	54	54
平均値	7.447	-0.241	6.241	-1.885	5.143	-3.471	3.652	-4.177
標準偏差	8.9223	7.8464	3.0392	6.7324	2.2136	7.9549	2.1943	4.6724
最小値	1.39	-12.86	1.54	-33.43	1.26	-36.40	0.71	-25.62
中央値	5.080	-1.620	6.150	-0.180	4.910	-0.860	3.285	-3.220
最大値	49.96	34.19	16.31	8.54	10.62	4.76	10.09	3.28
投与 12 週後								
例数	55	55	47	47	53	53	54	54
平均値	6.999	-0.660	6.065	-2.061	5.578	-3.037	3.996	-3.833
標準偏差	6.8985	5.4495	3.1520	6.2541	2.0662	7.8435	3.0266	5.0516
最小値	1.01	-13.01	1.24	-33.05	1.24	-30.90	0.68	-25.77
中央値	5.140	-1.040	6.200	-1.060	5.800	-0.660	2.990	-3.190
最大値	39.76	26.15	15.70	5.47	9.02	4.34	18.77	12.78
後観察期								
例数	57	57	48	48	55	55	54	54
平均値	6.445	-1.200	6.940	-1.146	6.828	-1.651	5.747	-2.082
標準偏差	5.2518	4.7664	6.8303	7.4756	7.9337	8.2086	6.4427	7.1422
最小値	1.46	-11.15	0.00	-28.49	0.76	-34.32	1.21	-15.50
中央値	5.030	-1.500	5.365	-1.035	4.950	-1.500	3.995	-2.505
最大値	33.67	20.06	35.76	23.38	49.80	21.70	34.36	30.80

治験総括報告書 Table 11.bb（5.3.5.1-1）を一部改変
FSH：卵胞刺激ホルモン
単位：mIU/mL
1) 治療期開始時

（3）エストラジオール（E_2）

各評価時点での血清 E_2 濃度の要約統計量を表 2.7.6.12-30 に示した。

投与 12 週後での血清 E_2 濃度のベースラインからの変化量の中央値は、プラセボ群で 59.0 pg/mL、本剤 10 mg 群で 0.0 pg/mL、本剤 20 mg 群で-19.0 pg/mL、本剤 40 mg 群で-35.0 pg/mL であった。本剤 40 mg 群では、投与 2 週後に 0.0 pg/mL（定量下限未満）まで低下し、その後投与 12 週後まで 0.0 pg/mL で持続した。

治療期を通して、本剤の投与量の増加に伴い、血清 E_2 濃度が低下する傾向がみられた。

後観察期に血清 E_2 濃度が高値（4420 pg/mL）であった本剤 10 mg 群の 1 例で、治療期に妊娠がみられ、治験薬の投与を中止した。これは、妊娠初期によくみられるエストロゲンの上昇と考えられた。

表 2.7.6.12-30　各評価時点での血清 E_2 濃度の要約統計量（最大の解析対象集団）

	プラセボ (n=57)		TAK-385 10 mg (n=48)		TAK-385 20 mg (n=55)		TAK-385 40 mg (n=54)	
	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量
ベースライン [1)]								
例数	57		48		55		54	
平均値	52.7		65.3		75.2		55.1	
標準偏差	41.84		54.56		119.12		51.43	
最小値	0		0		0		0	
中央値	41.0		46.5		44.0		39.5	
最大値	275		284		684		294	
投与 2 週後								
例数	57	57	48	48	55	55	54	54
平均値	186.1	133.4	121.9	56.5	81.9	6.7	20.8	-34.3
標準偏差	135.66	132.49	136.59	147.12	136.28	184.58	59.95	76.57
最小値	18	0	0	-214	0	-667	0	-294
中央値	142.0	104.0	82.5	11.0	28.0	-14.0	0.0	-34.0
最大値	781	743	571	515	544	522	407	369
投与 4 週後								
例数	57	57	48	48	55	55	54	54
平均値	77.8	25.1	94.7	29.3	46.1	-29.1	11.6	-43.6
標準偏差	60.29	61.02	173.48	181.53	65.99	129.66	37.71	58.78
最小値	0	-199	0	-222	0	-656	0	-294
中央値	55.0	13.0	58.0	-9.0	22.0	-15.0	0.0	-35.0
最大値	242	170	1120	1054	317	265	246	141
投与 8 週後								
例数	56	56	47	47	53	53	54	54
平均値	149.3	97.0	94.9	28.8	47.3	-23.0	14.1	-41.0
標準偏差	149.27	148.04	122.88	128.25	62.07	119.10	60.08	79.39
最小値	0	-119	0	-211	0	-594	0	-294
中央値	91.5	37.5	52.0	-1.0	16.0	-22.0	0.0	-36.5
最大値	721	636	576	544	221	159	433	391
投与 12 週後								
例数	55	55	47	47	53	53	54	54
平均値	145.2	92.5	77.5	11.4	41.0	-29.3	9.0	-46.1
標準偏差	138.53	131.74	78.01	92.41	93.65	150.16	25.58	55.84
最小値	0	-179	0	-203	0	-684	0	-294
中央値	110.0	59.0	57.0	0.0	13.0	-19.0	0.0	-35.0
最大値	681	596	344	278	576	506	153	74
後観察期								
例数	57	57	48	48	55	55	54	54
平均値	164.7	112.1	220.4	155.1	144.0	68.8	189.4	134.3
標準偏差	175.65	162.49	630.74	637.63	129.70	173.11	153.87	165.31
最小値	0	-70	12	-170	0	-535	0	-174
中央値	106.0	69.0	110.5	23.5	115.0	44.0	163.5	118.5
最大値	937	891	4420	4392	539	512	872	828

治験総括報告書 Table 11.cc（5.3.5.1-1）を一部改変

E_2：エストラジオール

単位：pg/mL

1) 治療期開始時

（4）プロゲステロン

各評価時点での血清プロゲステロン濃度の要約統計量を表 2.7.6.12-31 に示した。

投与 12 週後での血清プロゲステロン濃度のベースラインからの変化量の中央値は、プラセボ群で 0.050 ng/mL、本剤 10 mg 群で 0.080 ng/mL、本剤 20 mg 群で-0.080 ng/mL、本剤 40 mg 群で-0.060 ng/mL であった。

治療期を通して、本剤 20 mg 群及び 40 mg 群では血清プロゲステロン濃度の上昇はみられなかった。

表 2.7.6.12-31　各評価時点での血清プロゲステロン濃度の要約統計量（最大の解析対象集団）

	プラセボ (n=57)		TAK-385 10 mg (n=48)		TAK-385 20 mg (n=55)		TAK-385 40 mg (n=54)	
	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量
ベースライン [1)]								
例数	57		48		55		54	
平均値	0.418		0.335		0.650		0.574	
標準偏差	0.9331		0.5285		1.2778		1.8310	
最小値	0.00		0.00		0.00		0.08	
中央値	0.290		0.270		0.320		0.295	
最大値	7.26		3.79		6.75		13.70	
投与 2 週後								
例数	57	57	48	48	55	55	54	54
平均値	8.354	7.937	2.796	2.461	0.607	-0.043	0.288	-0.287
標準偏差	6.9286	7.1320	5.5397	5.5927	2.6951	3.0233	0.2588	1.8226
最小値	0.16	-6.99	0.00	-3.38	0.00	-6.53	0.06	-13.32
中央値	7.740	7.400	0.315	0.040	0.240	-0.070	0.225	-0.050
最大値	22.20	21.93	22.80	22.72	20.20	19.88	1.77	1.22
投与 4 週後								
例数	57	57	48	48	55	55	54	54
平均値	1.057	0.639	3.449	3.114	2.333	1.683	0.320	-0.254
標準偏差	2.7048	2.5000	4.9653	4.8588	4.2118	4.2843	0.3175	1.8548
最小値	0.00	-0.19	0.00	-0.23	0.00	-6.57	0.00	-13.39
中央値	0.320	-0.010	0.440	0.080	0.270	-0.030	0.235	-0.045
最大値	15.90	15.58	17.10	16.70	20.40	19.95	1.83	1.75
投与 8 週後								
例数	56	56	47	47	53	53	54	54
平均値	2.480	2.059	2.277	1.943	1.326	0.665	0.241	-0.334
標準偏差	5.1106	4.9623	4.5311	4.5186	2.5201	2.8256	0.1397	1.8149
最小値	0.00	-0.28	0.00	-1.10	0.00	-6.54	0.04	-13.38
中央値	0.300	-0.010	0.360	0.040	0.250	-0.030	0.215	-0.060
最大値	19.60	19.27	22.90	22.39	10.40	9.98	0.77	0.11
投与 12 週後								
例数	55	55	47	47	53	53	54	54
平均値	2.793	2.367	3.430	3.096	0.877	0.216	0.432	-0.142
標準偏差	5.2660	5.1833	5.7878	5.6113	2.3288	2.0571	1.1163	0.7615
最小値	0.07	-0.33	0.04	-0.31	0.00	-6.56	0.00	-5.39
中央値	0.360	0.050	0.410	0.080	0.260	-0.080	0.250	-0.060
最大値	21.30	21.05	22.30	21.80	13.90	7.73	8.31	1.21
後観察期								
例数	57	57	48	48	55	55	54	54
平均値	3.011	2.594	4.971	4.636	5.334	4.684	9.112	8.538
標準偏差	4.9158	4.9385	8.1503	8.1333	7.2682	7.3814	8.2192	8.6806
最小値	0.06	-1.78	0.08	-0.30	0.00	-3.91	0.09	-13.13
中央値	0.500	0.070	0.450	0.170	0.980	0.400	8.160	7.585
最大値	19.80	19.46	38.70	38.33	29.20	28.83	31.70	31.52

治験総括報告書 Table 11.dd（5.3.5.1-1）を一部改変

単位：ng/mL

1) 治療期開始時

2.7.6.12.2.6 安全性の評価

（1）有害事象の概要

有害事象の概要を表 2.7.6.12-32 に示した。

有害事象の発現頻度は、プラセボ群で 70.2%（40/57 例）、本剤 10 mg 群で 85.4%（41/48 例）、本剤 20 mg 群で 96.4%（53/55 例）、本剤 40 mg 群で 88.9%（48/54 例）であった。

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

有害事象の程度は、本剤 40 mg 群でみられた高度の第 7 脳神経麻痺 1 件を除き、いずれも軽度又は中等度であった。

重篤な有害事象は 3 例に 3 件みられた。いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

発現時期について、エストロゲン低値に関連して発現する典型的な症状であるほてりがみられた被験者の半数では、治験薬投与 1 日目から 28 日目までの間に 1 回目の症状が発現した。

投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で 1 例に 1 件、本剤 20 mg 群で 1 例に 4 件みられた。

表 2.7.6.12-32　有害事象の概要（安全性データの解析対象集団）

	被験者数（%）							
	プラセボ (n=57)		TAK-385 10 mg (n=48)		TAK-385 20 mg (n=55)		TAK-385 40 mg (n=54)	
	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数	例数 (%)
すべての有害事象	99	40 (70.2)	105	41 (85.4)	143	53 (96.4)	145	48 (88.9)
治験薬との因果関係								
関連あり	41	23 (40.4)	66	33 (68.8)	109	50 (90.9)	111	44 (81.5)
関連なし	58	17 (29.8)	39	8 (16.7)	34	3 (5.5)	34	4 (7.4)
有害事象の程度								
軽度	91	34 (59.6)	99	36 (75.0)	136	46 (83.6)	141	45 (83.3)
中等度	8	6 (10.5)	6	5 (10.4)	7	7 (12.7)	3	2 (3.7)
高度	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (1.9)
投与中止に至った有害事象	1	1 (1.8)	0	0 (0.0)	4	1 (1.8)	0	0 (0.0)
重篤な有害事象	1	1 (1.8)	0	0 (0.0)	1	1 (1.8)	1	1 (1.9)
治験薬との因果関係								
関連あり	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
関連なし	1	1 (1.8)	0	0 (0.0)	1	1 (1.8)	1	1 (1.9)
投与中止に至った有害事象	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
死亡	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)

治験総括報告書 Table 12.c（5.3.5.1-1）から引用

（2）有害事象

すべての有害事象の発現頻度を SOC、PT ごとに表 2.7.6.12-33 に示した。

発現頻度がいずれかの投与群で 10%以上であった有害事象は、ほてり〔プラセボ群、本剤 10 mg 群、本剤 20 mg 群及び本剤 40 mg 群でそれぞれ 3.5%（2/57 例）、4.2%（2/48 例）、29.1%（16/55 例）及び 38.9%（21/54 例）、以降同順〕、不正子宮出血〔17.5%（10/57 例）、27.1%

（13/48 例）、30.9%（17/55 例）及び 27.8%（15/54 例）〕、鼻咽頭炎〔28.1%（16/57 例）、18.8%（9/48 例）、7.3%（4/55 例）及び 13.0%（7/54 例）〕、月経過多[1]〔7.0%（4/57 例）、12.5%（6/48 例）、23.6%（13/55 例）及び 22.2%（12/54 例）〕、不規則月経〔0%（0/57 例）、25.0%（12/48 例）、14.5%（8/55 例）及び 5.6%（3/54 例）〕、頭痛〔1.8%（1/57 例）、2.1%（1/48 例）、14.5%（8/55 例）及び 13.0%（7/54 例）〕、性器出血〔3.5%（2/57 例）、4.2%（2/48 例）、10.9%（6/55 例）及び 11.1%（6/54 例）〕であった。

有害事象の程度は、本剤 40 mg 群の 1 件を除き、いずれも軽度又は中等度であった。程度が中等度の有害事象の発現頻度は、プラセボ群で 10.5%（6/57 例）、本剤 10 mg 群で 10.4%（5/48 例）、本剤 20 mg 群で 12.7%（7/55 例）、本剤 40 mg 群で 3.7%（2/54 例）であった。程度が高度の有害事象は、本剤 40 mg 群の第 7 脳神経麻痺 1 件であり、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

発現時期ごと（治験薬投与 1 日目から 28 日目まで、29 日目から 56 日目まで、57 日目から 84 日目まで、85 日目から 112 日目まで及び 113 日目以降）の有害事象の発現頻度は、プラセボ群ではそれぞれ 43.9%（25/57 例）、24.6%（14/57 例）、38.6%（22/57 例）、50.0%（9/18 例）及び 0%（0/0 例）、本剤 10 mg 群ではそれぞれ 47.9%（23/48 例）、58.3%（28/48 例）、31.3%（15/48 例）、45.0%（9/20 例）及び 100.0%（1/1 例）、本剤 20 mg 群ではそれぞれ 69.1%（38/55 例）、44.4%（24/54 例）、37.7%（20/53 例）、39.3%（11/28 例）及び 100.0%（1/1 例）、本剤 40 mg 群ではそれぞれ 59.3%（32/54 例）、51.9%（28/54 例）、27.8%（15/54 例）、28.0%（7/25 例）、100.0%（2/2 例）であった。本剤 20 mg 群及び 40 mg 群では、治験薬投与 1 日目から 28 日目までの発現頻度が最も高かった。治験薬投与 1 日目から 28 日目までの月経過多の発現頻度は、本剤 20 mg 群では 21.8%（12/55 例）、本剤 40 mg 群では 20.4%（11/54 例）であった。また、治験薬投与 1 日目から 28 日目までの子宮不正出血の発現頻度は、本剤 20 mg 群では 20.0%（11/55 例）、本剤 40 mg 群では 16.7%（9/54 例）であった。月経過多の多くは、治験薬投与 28 日目までに 1 回目の症状が発現した。さらに、ほてりは、本剤 20 mg 群及び 40 mg 群の約半数の被験者で治験薬投与 1 日目から 28 日目までに発現した。

表 2.7.6.12-33　有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）

SOC PT	プラセボ (n=57)	TAK-385 10 mg (n=48)	TAK-385 20 mg (n=55)	TAK-385 40 mg (n=54)
有害事象発現例数	40 (70.2)	41 (85.4)	53 (96.4)	48 (88.9)
心臓障害	1 (1.8)	0	1 (1.8)	2 (3.7)
動悸	1 (1.8)	0	0	1 (1.9)
不整脈	0	0	0	1 (1.9)
右脚ブロック	0	0	1 (1.8)	0
心室性期外収縮	0	0	1 (1.8)	0
耳および迷路障害	1 (1.8)	0	2 (3.6)	1 (1.9)
感音性難聴	1 (1.8)	0	0	0
メニエール病	0	0	1 (1.8)	0
突発難聴	0	0	0	1 (1.9)
耳鳴	0	0	1 (1.8)	0

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

表 2.7.6.12-33　有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）（続き）

SOC PT	プラセボ (n=57)	TAK-385 10 mg (n=48)	TAK-385 20 mg (n=55)	TAK-385 40 mg (n=54)
眼障害	2 (3.5)	2 (4.2)	0	3 (5.6)
眼瞼炎	0	1 (2.1)	0	1 (1.9)
結膜出血	0	1 (2.1)	0	0
結膜炎	0	0	0	1 (1.9)
眼乾燥	1 (1.8)	0	0	0
眼瞼浮腫	0	0	0	1 (1.9)
眼充血	1 (1.8)	0	0	0
胃腸障害	5 (8.8)	4 (8.3)	2 (3.6)	7 (13.0)
悪心	2 (3.5)	0	0	3 (5.6)
上腹部痛	1 (1.8)	1 (2.1)	0	1 (1.9)
腹部膨満	1 (1.8)	0	0	1 (1.9)
下腹部痛	1 (1.8)	0	0	1 (1.9)
便秘	0	1 (2.1)	0	1 (1.9)
腹部不快感	0	0	1 (1.8)	0
齲歯	1 (1.8)	0	0	0
歯周病	0	0	1 (1.8)	0
口内炎	0	1 (2.1)	0	0
歯の脱落	0	1 (2.1)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (3.5)	2 (4.2)	5 (9.1)	6 (11.1)
倦怠感	1 (1.8)	1 (2.1)	1 (1.8)	2 (3.7)
疲労	0	1 (2.1)	0	2 (3.7)
易刺激性	0	0	1 (1.8)	1 (1.9)
末梢性浮腫	0	0	1 (1.8)	1 (1.9)
悪寒	1 (1.8)	0	0	0
嚢胞	0	0	1 (1.8)	0
発熱	1 (1.8)	0	0	0
圧迫感	0	0	1 (1.8)	0
口渇	1 (1.8)	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	2 (3.7)
肝機能異常	0	0	0	2 (3.7)
免疫系障害	3 (5.3)	2 (4.2)	3 (5.5)	2 (3.7)
季節性アレルギー	3 (5.3)	2 (4.2)	3 (5.5)	2 (3.7)
感染症および寄生虫症	21 (36.8)	13 (27.1)	9 (16.4)	13 (24.1)
鼻咽頭炎	16 (28.1)	9 (18.8)	4 (7.3)	7 (13.0)
インフルエンザ	1 (1.8)	1 (2.1)	1 (1.8)	0
外陰部腟カンジダ症	0	1 (2.1)	0	2 (3.7)
膀胱炎	0	0	2 (3.6)	0
麦粒腫	1 (1.8)	0	0	1 (1.9)
喉頭炎	0	2 (4.2)	0	0
気管支炎	0	0	1 (1.8)	0
せつ	0	0	1 (1.8)	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	1 (1.8)	0
歯肉炎	0	0	0	1 (1.9)
帯状疱疹	1 (1.8)	0	0	0
歯冠周囲炎	1 (1.8)	0	0	0
鼻炎	1 (1.8)	0	0	0
足部白癬	0	0	0	1 (1.9)
扁桃炎	0	1 (2.1)	0	0
歯膿瘍	0	0	0	1 (1.9)
細菌性腟炎	0	0	1 (1.8)	0
外陰部炎	0	0	0	1 (1.9)

表 2.7.6.12-33　有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）（続き）

SOC PT	プラセボ (n=57)	TAK-385 10 mg (n=48)	TAK-385 20 mg (n=55)	TAK-385 40 mg (n=54)
傷害、中毒および処置合併症	2 (3.5)	1 (2.1)	2 (3.6)	0
節足動物刺傷	1 (1.8)	0	0	0
毒物曝露	0	0	1 (1.8)	0
靭帯損傷	0	1 (2.1)	0	0
靭帯捻挫	1 (1.8)	0	0	0
処置による疼痛	0	0	1 (1.8)	0
臨床検査	5 (8.8)	6 (12.5)	6 (10.9)	6 (11.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (2.1)	1 (1.8)	1 (1.9)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (3.5)	0	1 (1.8)	0
肝機能検査異常	0	1 (2.1)	1 (1.8)	1 (1.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.8)	0	1 (1.8)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.8)	1 (2.1)	0	0
血中ブドウ糖増加	0	1 (2.1)	1 (1.8)	0
骨密度減少	0	0	1 (1.8)	1 (1.9)
好酸球数増加	1 (1.8)	0	1 (1.8)	0
血中ビリルビン増加	0	0	0	1 (1.9)
血中鉄減少	0	0	1 (1.8)	0
血圧上昇	0	0	0	1 (1.9)
血中トリグリセリド増加	0	1 (2.1)	0	0
心電図 PR 短縮	1 (1.8)	0	0	0
心電図 T 波振幅減少	1 (1.8)	0	0	0
ヘモグロビン減少	1 (1.8)	0	0	0
体重減少	0	1 (2.1)	0	0
体重増加	0	0	1 (1.8)	0
白血球数減少	0	0	0	1 (1.9)
白血球数増加	1 (1.8)	0	0	0
代謝および栄養障害	0	1 (2.1)	2 (3.6)	2 (3.7)
高脂血症	0	0	1 (1.8)	1 (1.9)
食欲亢進	0	1 (2.1)	1 (1.8)	0
糖尿病	0	0	0	1 (1.9)
筋骨格系および結合組織障害	5 (8.8)	4 (8.3)	4 (7.3)	4 (7.4)
関節痛	3 (5.3)	1 (2.1)	1 (1.8)	3 (5.6)
背部痛	2 (3.5)	1 (2.1)	1 (1.8)	0
筋骨格硬直	1 (1.8)	0	1 (1.8)	1 (1.9)
四肢痛	0	2 (4.2)	0	0
椎間板突出	1 (1.8)	0	0	0
筋骨格系胸痛	0	1 (2.1)	0	0
頚部痛	0	1 (2.1)	0	0
変形性関節症	0	0	1 (1.8)	0
神経系障害	4 (7.0)	3 (6.3)	8 (14.5)	9 (16.7)
頭痛	1 (1.8)	1 (2.1)	8 (14.5)	7 (13.0)
浮動性めまい	1 (1.8)	1 (2.1)	0	1 (1.9)
傾眠	0	1 (2.1)	1 (1.8)	0
頚腕症候群	1 (1.8)	0	0	0
体位性めまい	1 (1.8)	0	0	0
ラクナ梗塞	1 (1.8)	0	0	0
第 7 脳神経麻痺	0	0	0	1 (1.9)
精神障害	2 (3.5)	1 (2.1)	2 (3.6)	2 (3.7)
不眠症	1 (1.8)	0	0	2 (3.7)
うつ病	1 (1.8)	1 (2.1)	0	0
リビドー減退	0	1 (2.1)	1 (1.8)	0
閉経期うつ病	0	0	1 (1.8)	0
睡眠障害	0	0	1 (1.8)	0

表 2.7.6.12-33　有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）（続き）

SOC PT	プラセボ (n=57)	TAK-385 10 mg (n=48)	TAK-385 20 mg (n=55)	TAK-385 40 mg (n=54)
腎および尿路障害	0	0	0	1 (1.9)
蛋白尿	0	0	0	1 (1.9)
生殖系および乳房障害	16 (28.1)	29 (60.4)	39 (70.9)	30 (55.6)
不正子宮出血	10 (17.5)	13 (27.1)	17 (30.9)	15 (27.8)
月経過多	4 (7.0)	6 (12.5)	13 (23.6)	12 (22.2)
不規則月経	0	12 (25.0)	8 (14.5)	3 (5.6)
性器出血	2 (3.5)	2 (4.2)	6 (10.9)	6 (11.1)
希発月経	0	3 (6.3)	4 (7.3)	2 (3.7)
閉経期症状	0	0	1 (1.8)	1 (1.9)
頻発月経	1 (1.8)	0	0	1 (1.9)
萎縮性外陰腟炎	0	0	0	1 (1.9)
バルトリン腺炎	1 (1.8)	0	0	0
性器分泌物	0	0	1 (1.8)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (5.3)	1 (2.1)	2 (3.6)	3 (5.6)
上気道の炎症	1 (1.8)	0	1 (1.8)	1 (1.9)
発声障害	0	0	1 (1.8)	1 (1.9)
咳嗽	1 (1.8)	0	0	0
口腔咽頭不快感	0	0	0	1 (1.9)
口腔咽頭痛	1 (1.8)	0	0	0
鼻漏	0	1 (2.1)	0	0
皮膚および皮下組織障害	3 (5.3)	6 (12.5)	6 (10.9)	6 (11.1)
多汗症	1 (1.8)	1 (2.1)	3 (5.5)	2 (3.7)
ざ瘡	0	2 (4.2)	0	0
接触性皮膚炎	1 (1.8)	0	1 (1.8)	0
寝汗	0	0	0	2 (3.7)
ざ瘡様皮膚炎	0	1 (2.1)	0	0
アトピー性皮膚炎	0	1 (2.1)	0	0
皮膚乾燥	1 (1.8)	0	0	0
湿疹	0	0	1 (1.8)	0
紅色汗疹	0	0	0	1 (1.9)
過角化	0	0	0	1 (1.9)
そう痒症	0	0	1 (1.8)	0
発疹	0	1 (2.1)	0	0
血管障害	2 (3.5)	2 (4.2)	17 (30.9)	21 (38.9)
ほてり	2 (3.5)	2 (4.2)	16 (29.1)	21 (38.9)
高血圧	0	0	1 (1.8)	0

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

（3）治験薬との因果関係が否定できない有害事象

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度を SOC、PT ごとに表 2.7.6.12-34 に示した。

発現頻度がいずれかの投与群で 10%以上であった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、頭痛、月経過多、不正子宮出血、性器出血、不規則月経及びほてりであった。このうち、月経過多、不正子宮出血及びほてりの発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤 20 mg 群及び 40 mg 群で 10%以上高かった。

表 2.7.6.12-34　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
（安全性データの解析対象集団）

SOC PT	プラセボ (n=57)	TAK-385 10 mg (n=48)	TAK-385 20 mg (n=55)	TAK-385 40 mg (n=54)
因果関係が否定できない有害事象発現例数	23 (40.4)	33 (68.8)	50 (90.9)	44 (81.5)
心臓障害	0	0	0	1 (1.9)
動悸	0	0	0	1 (1.9)
耳および迷路障害	0	0	1 (1.8)	1 (1.9)
突発難聴	0	0	0	1 (1.9)
耳鳴	0	0	1 (1.8)	0
胃腸障害	3 (5.3)	0	1 (1.8)	3 (5.6)
悪心	1 (1.8)	0	0	2 (3.7)
下腹部痛	1 (1.8)	0	0	1 (1.9)
腹部膨満	1 (1.8)	0	0	0
歯周病	0	0	1 (1.8)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (3.5)	1 (2.1)	4 (7.3)	5 (9.3)
倦怠感	1 (1.8)	0	1 (1.8)	2 (3.7)
疲労	0	1 (2.1)	0	1 (1.9)
易刺激性	0	0	1 (1.8)	1 (1.9)
末梢性浮腫	0	0	1 (1.8)	1 (1.9)
悪寒	1 (1.8)	0	0	0
圧迫感	0	0	1 (1.8)	0
肝胆道系障害	0	0	0	2 (3.7)
肝機能異常	0	0	0	2 (3.7)
臨床検査	4 (7.0)	3 (6.3)	5 (9.1)	4 (7.4)
骨密度減少	0	0	1 (1.8)	1 (1.9)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.8)	0	1 (1.8)	0
肝機能検査異常	0	0	1 (1.8)	1 (1.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (1.8)	0
血中ビリルビン増加	0	0	0	1 (1.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (2.1)	0	0
血中ブドウ糖増加	0	1 (2.1)	0	0
血中鉄減少	0	0	1 (1.8)	0
血中トリグリセリド増加	0	1 (2.1)	0	0
心電図 PR 短縮	1 (1.8)	0	0	0
心電図 T 波振幅減少	1 (1.8)	0	0	0
好酸球数増加	1 (1.8)	0	0	0
ヘモグロビン減少	1 (1.8)	0	0	0
体重増加	0	0	1 (1.8)	0
白血球数減少	0	0	0	1 (1.9)
白血球数増加	1 (1.8)	0	0	0
代謝および栄養障害	0	1 (2.1)	2 (3.6)	2 (3.7)
高脂血症	0	0	1 (1.8)	1 (1.9)
食欲亢進	0	1 (2.1)	1 (1.8)	0
糖尿病	0	0	0	1 (1.9)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.8)	2 (4.2)	1 (1.8)	4 (7.4)
関節痛	1 (1.8)	1 (2.1)	0	3 (5.6)
背部痛	1 (1.8)	0	1 (1.8)	0
四肢痛	0	2 (4.2)	0	0
筋骨格硬直	0	0	0	1 (1.9)
神経系障害	1 (1.8)	3 (6.3)	7 (12.7)	7 (13.0)
頭痛	1 (1.8)	1 (2.1)	7 (12.7)	6 (11.1)
浮動性めまい	1 (1.8)	1 (2.1)	0	1 (1.9)
傾眠	0	1 (2.1)	1 (1.8)	0

表 2.7.6.12-34　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（安全性データの解析対象集団）（続き）

SOC PT	プラセボ (n=57)	TAK-385 10 mg (n=48)	TAK-385 20 mg (n=55)	TAK-385 40 mg (n=54)
精神障害	0	1 (2.1)	2 (3.6)	2 (3.7)
不眠症	0	0	0	2 (3.7)
リビドー減退	0	1 (2.1)	1 (1.8)	0
うつ病	0	1 (2.1)	0	0
閉経期うつ病	0	0	1 (1.8)	0
睡眠障害	0	0	1 (1.8)	0
生殖系および乳房障害	16 (28.1)	29 (60.4)	39 (70.9)	30 (55.6)
不正子宮出血	10 (17.5)	13 (27.1)	17 (30.9)	15 (27.8)
月経過多	4 (7.0)	6 (12.5)	13 (23.6)	12 (22.2)
不規則月経	0	12 (25.0)	8 (14.5)	3 (5.6)
性器出血	2 (3.5)	2 (4.2)	6 (10.9)	6 (11.1)
希発月経	0	3 (6.3)	4 (7.3)	2 (3.7)
閉経期症状	0	0	1 (1.8)	1 (1.9)
頻発月経	1 (1.8)	0	0	1 (1.9)
萎縮性外陰膣炎	0	0	0	1 (1.9)
性器分泌物	0	0	1 (1.8)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	1 (1.9)
口腔咽頭不快感	0	0	0	1 (1.9)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.8)	3 (6.3)	4 (7.3)	4 (7.4)
多汗症	1 (1.8)	1 (2.1)	3 (5.5)	2 (3.7)
寝汗	0	0	0	2 (3.7)
ざ瘡様皮膚炎	0	1 (2.1)	0	0
そう痒症	0	0	1 (1.8)	0
発疹	0	1 (2.1)	0	0
血管障害	2 (3.5)	2 (4.2)	16 (29.1)	21 (38.9)
ほてり	2 (3.5)	2 (4.2)	16 (29.1)	21 (38.9)

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

（4）死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

1）死亡

本治験では死亡例はみられなかった。

2）重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現頻度を表 2.7.6.12-35 に、重篤な有害事象を発現した症例一覧を表 2.7.6.12-36 に示した。

重篤な有害事象は、プラセボ群で感音性難聴が 1 例、本剤 20 mg 群で発声障害が 1 例、本剤 40 mg 群で第 7 脳神経麻痺が 1 例にみられ、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

表 2.7.6.12-35　重篤な有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）

SOC PT	プラセボ (n=57)	TAK-385 10 mg (n=48)	TAK-385 20 mg (n=55)	TAK-385 40 mg (n=54)
重篤な有害事象発現例数	1 (1.8)	0	1 (1.8)	1 (1.9)
耳および迷路障害	1 (1.8)	0	0	0
感音性難聴	1 (1.8)	0	0	0
神経系障害	0	0	0	1 (1.9)
第 7 脳神経麻痺	0	0	0	1 (1.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (1.8)	0
発声障害	0	0	1 (1.8)	0

治験総括報告書 Table 12.f（5.3.5.1-1）を一部改変
PT：基本語、SOC：器官別大分類
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

表 2.7.6.12-36　重篤な有害事象を発現した症例一覧

＜プラセボ群、[redacted]、感音性難聴＞

投与群	被験者識別コード	性別	年齢(歳)	既往歴／合併症(基本語)	併用薬	有害事象(基本語)	発現日(投与●日目)	持続期間(日間)	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	治験薬に関する処置	転帰
プラセボ	[redacted]	女性	4[redacted]	背部痛、筋骨格硬直、悪寒、頭痛、薬物過敏症、不眠症	ロキソニン（ロキソプロフェンナトリウム水和物）、抑肝散（抑肝散）、レンドルミン（ブロチゾラム）、半夏白朮天麻湯（半夏白朮天麻湯）、オースギ酸棗仁湯エキスG（酸棗仁湯）、ゾーミッグ（ゾルミトリプタン）	頭痛	8	63	関連あり	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
						浮動性めまい	10	48	関連あり	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
						悪心	30	3	関連あり	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
						悪寒	30	3	関連あり	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
						感音性難聴	71	-	関連なし	中等度	重篤	投与量変更せず	軽快
						うつ病	96	14	関連なし	中等度	非重篤	-[1)]	回復
						口渇	84	31	関連なし	軽度	非重篤	-[1)]	回復
						発熱	89	26	関連なし	軽度	非重篤	-[1)]	回復

重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解
治験手順との関連性について、因果関係はないと評価した。また、職場においてのストレスや疲労の蓄積などが誘因となった可能性が高いと考えるため、治験薬との因果関係は関連ないと判断した。

重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解
被験者は治験薬投与開始2ヵ月後に右耳の閉塞感と難聴に気付き、急性低音障害型感音難聴と診断された。本事象はストレス及び疲労が誘因となった可能性がある。

表 2.7.6.12-36　重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

＜本剤 20 mg 群、[redacted]、発声障害＞

投与群	被験者識別コード	性別	年齢(歳)	既往歴／合併症(基本語)	併用薬	有害事象(基本語)	発現日(投与●日目)	持続期間(日間)	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	治験薬に関する処置	転帰
TAK-385 20 mg	[redacted]	女性	[redacted]	椎間板突出、腹痛、筋骨格硬直、頭痛	なし	性器出血	4	38	関連あり	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
						ほてり	11	93	関連あり	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
						発声障害	69	5	関連なし	軽度	重篤	投与量変更せず	回復
						毒物曝露	69	1	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復

重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解
治験薬投与中に発生した事象ではあるが、嗄声の原因は明らかに漂白剤の誤飲であるため、治験薬との因果関係はないと判断した。誤飲について、多忙だったことにより、うっかり水と誤ってしまったためである。治験手順との因果関係もないと判断した。

重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解
多忙だったことにより、漂白剤を水と誤り誤飲したことが原因と考えられる。

表 2.7.6.12-36　重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

＜本剤 40 mg 群、[redacted]、第 7 脳神経麻痺＞

投与群	被験者識別コード	性別	年齢(歳)	既往歴／合併症(基本語)	併用薬	有害事象(基本語)	発現日(投与●日目)	持続期間(日間)	治験薬との因果関係	程度	重篤／非重篤	治験薬に関する処置	転帰
TAK-385 40 mg	[redacted]	女性	[redacted]	第 7 脳神経麻痺、季節性アレルギー、齲歯	フェロミア（クエン酸第一鉄ナトリウム）、タリオン（ベポタスチンベシル酸塩）	蛋白尿	1	29	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
						骨密度減少	85	-	関連あり	軽度	非重篤	-[1)]	軽快
						第 7 脳神経麻痺	93	119	関連なし	高度	重篤	-[1)]	回復

重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解	重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解
治験開始前よりストレス及び疲労によりしびれが度々発現しており、今回の事象発現時にもオーバーワークによる重度のストレスがあったと考えられた。従って本事象の発生経緯としては、疲労の蓄積やストレスにより引き起こされたウイルスの再活性化のためと考えられた。治験薬及び治験手順との因果関係はないと判断した。	治験薬投与終了 9 日後に顔面麻痺及び味覚障害が自覚され、また、視診により、ベル麻痺の原因としてヘルペスウイルス感染が疑われている。ベル麻痺の既往があることから、オーバーワークによる重度のストレスがヘルペスウイルスを再活性化させた可能性が疑われる。

特に明記しない限り「重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解」は安全性データベースから引用。その他の情報は治験総括報告書（5.3.5.1-1）から引用。
年齢：同意取得時の年齢、併用薬：同意取得時から重篤な有害事象の発現日までの間に使用した薬剤、発現日：治療期用治験薬投与開始日を 1 日目として起算、-：該当せず
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]
1)　後観察期に発現。

3）他の重要な有害事象

① 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の発現頻度を表 2.7.6.12-37 に示した。

投与中止に至った有害事象は、プラセボ群では 1 例でヘモグロビン減少、本剤 20 mg 群では 1 例で耳鳴、リビドー減退、閉経期うつ病及び多汗症がみられた。いずれも治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。

表 2.7.6.12-37　投与中止に至った有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）

SOC PT	プラセボ (n=57)	TAK-385 10 mg (n=48)	TAK-385 20 mg (n=55)	TAK-385 40 mg (n=54)
投与中止に至った有害事象発現例数	1 (1.8)	0	1 (1.8)	0
耳および迷路障害	0	0	1 (1.8)	0
耳鳴	0	0	1 (1.8)	0
臨床検査	1 (1.8)	0	0	0
ヘモグロビン減少	1 (1.8)	0	0	0
精神障害	0	0	1 (1.8)	0
リビドー減退	0	0	1 (1.8)	0
閉経期うつ病	0	0	1 (1.8)	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (1.8)	0
多汗症	0	0	1 (1.8)	0

治験総括報告書 Table 12.h（5.3.5.1-1）を一部改変
PT：基本語、SOC：器官別大分類
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

② 特に注目すべき有害事象（特定有害事象）

本治験では、ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍を超え、臨床的に問題と判断された場合、特に注目すべき有害事象（特定有害事象）として治験実施計画書に規定した。

本剤 10 mg 群で 1 例にみられたアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 1 件が特定有害事象と判断された。本事象と治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

③ その他の肝機能に関連した有害事象

その他の肝機能に関連した有害事象が、プラセボ群で 2 例（1 例で γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、1 例で γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加）、本剤 10 mg 群で 1 例（肝機能検査異常）、本剤 20 mg 群で 2 例（1 例で γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、1 例で肝機能検査異常）、本剤 40 mg 群で 4 例（2 例で肝機能異常、1 例で肝機能検査異常、1 例で血中ビリルビン増加）にみられた。

これらの有害事象のうち、プラセボ群の 1 例でみられた γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、本剤 20 mg 群及び 40 mg 群のすべての有害事象は、治験薬との因果関係が「関連あり」と判断された。いずれの有害事象も、程度は軽度であり、処置なく回復した。

（5）骨密度、骨代謝マーカー

1）骨密度

骨密度の要約統計量を表 2.7.6.12-38 に示した。

投与 12 週後の骨密度のベースラインからの変化率の平均値（標準偏差）は、プラセボ群で -0.24（2.218）%、本剤 10 mg 群で-0.75（2.350）%、本剤 20 mg 群で-1.93（2.258）%、本剤 40 mg 群で-2.27（2.214）%であり、本剤の投与量の増加に伴い変化率が大きくなった。

表 2.7.6.12-38　骨密度の要約統計量（安全性データの解析対象集団）

	プラセボ (n=57)		TAK-385 10 mg (n=48)		TAK-385 20 mg (n=55)		TAK-385 40 mg (n=54)	
	実測値	ベースラインからの変化率	実測値	ベースラインからの変化率	実測値	ベースラインからの変化率	実測値	ベースラインからの変化率
ベースライン 1)								
例数	57		48		55		54	
平均値	1.1207		1.0792		1.0878		1.0941	
標準偏差	0.16933		0.13998		0.15427		0.15444	
投与 12 週後								
例数	55	55	47	47	55	55	54	54
平均値	1.1188	-0.24	1.0757	-0.75	1.0673	-1.93	1.0695	-2.27
標準偏差	0.17186	2.218	0.13907	2.350	0.15611	2.258	0.15394	2.214

治験総括報告書 Table 12.k（5.3.5.1-1）を一部改変
単位：g/cm^2
1) 治療期開始時

2）生化学的骨代謝マーカー（血清 NTx 及び BAP）

① 血清 NTx

投与 12 週後の血清 NTx 値のベースラインからの変化率の平均値（標準偏差）は、プラセボ群で 18.87（59.375）%、本剤 10 mg 群で 24.23（30.181）%、本剤 20 mg 群で 32.15（41.510）%、本剤 40 mg 群で 40.33（37.492）%であり、本剤の投与量の増加に伴い変化率が大きくなった。

② BAP

投与 12 週後の BAP のベースラインからの変化率の平均値（標準偏差）は、プラセボ群で 2.13（15.632）%、本剤 10 mg 群で 5.41（19.099）%、本剤 20 mg 群で 8.99（16.981）%、本剤 40 mg 群で 8.73（16.713）%であり、本剤の高用量を投与された群ほど大きかった。

③ 骨密度と生化学的骨代謝マーカーの相関

投与群を併合し、骨密度と生化学的骨代謝マーカーのベースラインからの変化率の相関を検討した。その結果、骨密度との Spearman の相関係数は血清 NTx が r=-0.1060（p=0.1250）、BAP が r=-0.0234（p=0.7351）であった。

（6）月経の回復

月経回復までの期間の要約統計量を表 2.7.6.12-39 に示した。

安全性データの解析対象集団である 214 例のうち、5 例では月経の回復がみられなかった。その理由は、「妊娠」（本剤 10 mg 群 1 例）、「月経回復前にホルモン製剤の投与」（本剤 20 mg 群 1 例、本剤 40 mg 群 3 例）であった。

治験薬の最終投与から月経回復までの期間の平均値（標準偏差）は、プラセボ群で 18.6（8.75）日、本剤 10 mg 群で 19.8（9.26）日、本剤 20 mg 群で 30.8（17.72）日、本剤 40 mg 群で 36.4（7.71）日であり、本剤の投与量の増加に伴い長くなった。

また、月経回復までの期間の最大値はそれぞれ 52 日、40 日、113 日及び 54 日であった。本剤 20 mg 群の 1 例で月経の回復が遅れたが、当該被験者は 50 歳（日本人の平均閉経年齢付近）であり、臨床的に重大な問題ではないと考えられた。

表 2.7.6.12-39　月経回復までの期間（安全性データの解析対象集団）

	プラセボ (n=57)	TAK-385 10 mg (n=48)	TAK-385 20 mg (n=55)	TAK-385 40 mg (n=54)
月経回復までの期間（日）				
例数	57	47	54	51
平均値	18.6	19.8	30.8	36.4
標準偏差	8.75	9.26	17.72	7.71
最小値	1	3	5	6
中央値	19.0	22.0	28.0	37.0
最大値	52	40	113	54

治験総括報告書 Table 12.1（5.3.5.1-1）から引用

（7）臨床検査値

1）血液生化学検査

血液生化学検査に関連する有害事象は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（本剤 10 mg 群、20 mg 群及び 40 mg 群各 1 例）、血中ブドウ糖増加（本剤 10 mg 群及び 20 mg 群各 1 例）、血中鉄減少（本剤 20 mg 群 1 例）及び血中トリグリセリド増加（本剤 10 mg 群 1 例）であった。

これらの有害事象のうち、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（本剤 10 mg 群 1 例）、血中ブドウ糖増加（本剤 10 mg 群 1 例）、血中鉄減少（本剤 20 mg 群 1 例）及び血中トリグリセリド増加（本剤 10 mg 群 1 例）は、治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。

血液生化学検査に関連する有害事象の程度はいずれも軽度であった。その他に問題となる血液生化学検査に関連する有害事象はみられなかった。

2）血液学的検査

血液学的検査に関連する有害事象は、好酸球数増加（プラセボ群及び本剤 20 mg 群各 1 例）、ヘモグロビン減少（プラセボ群 1 例）、白血球数減少（本剤 40 mg 群 1 例）及び白血球数増加（プラセボ群 1 例）であった。

本剤 20 mg 群の好酸球数増加を除き、いずれも治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。

血液学的検査に関連する有害事象の程度は、プラセボ群のヘモグロビン減少が中等度であったことを除き、いずれも軽度であった。ヘモグロビン減少がみられた被験者は、貧血の治

療を優先するため、治験薬の投与を中止した。その他に問題となる血液学的検査に関連する有害事象はみられなかった。

3）尿検査

SOC の「臨床検査」に分類される尿検査に関連する有害事象はみられなかった。

（8）バイタルサイン及び安全性に関連する他の観察項目

1）心電図

心電図に関連する有害事象は、SOC の「臨床検査」に分類される心電図 PR 短縮（プラセボ群 1 例）及び心電図 T 波振幅減少（プラセボ群 1 例）であり、いずれも治験薬との因果関係は「関連あり」と判断されたが、処置なく回復した。

いずれかの評価時点で、異常及び臨床的に問題となる所見と判断された被験者は、プラセボ群で 2 例（1 例で心電図 PR 短縮及び 1 例で心電図 T 波振幅減少）、本剤 20 mg 群で 1 例（右脚ブロック及び心室性期外収縮）及び本剤 40 mg 群で 1 例（不整脈）であった。これらの被験者でみられた有害事象のうち、心電図 PR 短縮及び心電図 T 波振幅減少は SOC の「臨床検査」に分類され、その他はすべて SOC の「心臓障害」に分類される有害事象であった。

本剤 40 mg 群の 1 例では、Visit 3 の治験薬投与前に実施した心電図で、QT 間隔が 580 msec であったが、その他の心電図パラメータを考慮して、治験継続は問題ないと判断され、治験薬の投与が開始された。

その他の被験者の心電図所見は、いずれも「正常範囲内」又は「異常だが臨床的に問題なし」であり、問題となる所見はみられなかった。

以上より、QT 間隔への影響を含め、心電図所見に臨床的に重大な問題はみられなかった。

2）バイタルサイン

SOC の「臨床検査」に分類されるバイタルサインに関連する有害事象は、血圧上昇（本剤 40 mg 群 1 例）のみであり、程度は軽度、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。体重に関連する有害事象は、体重減少（本剤 10 mg 群 1 例）及び体重増加（本剤 20 mg 群 1 例）であり、いずれも程度は軽度であった。体重増加は治験薬との因果関係が「関連あり」と判断され、当該被験者では食欲亢進もみられた。

その他に問題となるバイタルサイン及び体重変化に関連する有害事象はみられなかった。

3）妊娠

本治験では、本剤 10 mg 群の 1 例で妊娠がみられた。当該被験者では、治療期に妊娠が発覚し、すぐに治験薬の投与を中止した（治験薬投与開始後 45 日）。エマージェンシーキーを開封後、被験者は治験責任医師及び担当の産科医に相談し、出産することを選択した。妊娠期間は順調で、妊娠 39 週目に被験者は出産した（体重 2850 g、身長 40 cm）。出産後 1 ヵ月目まで、被験者及び乳児に問題ないことが確認された。

2.7.6.12.3 結論

有効性について、本治験の主要評価項目である治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコア合計点が 10 点未満である症例の割合に、本剤各群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差がみられ、本剤各群のプラセボ群に対する優越性が確認された。また、その割合は、本剤 40 mg 群で最も大きく、用量反応性が示唆された。

副次評価項目である他の評価時点で経血量の減少がみられた被験者の割合及び無月経状態の被験者の割合は、本剤の投与量の増加に伴い大きくなった。PBAC スコア合計点の平均値は、本剤の投与量の増加に伴い低下した。また、血中 Hb 量及び疼痛症状でも改善傾向がみられ、筋腫核体積及び子宮体積では投与初期から改善傾向がみられた。

以上より、本剤 10、20 又は 40 mg を経口投与したとき、子宮筋腫患者の臨床症状の改善が示された。

安全性について、治療期にみられた主な有害事象は、本剤の薬理作用に起因するものと考えられた。これらの有害事象の発現頻度は、本剤の投与量の増加に伴い高くなったが、臨床的に問題となる治験薬との因果関係が否定できない有害事象はなかった。本治験では骨密度の低下がみられた。その変化率は、過去に報告されたリュープロレリン酢酸塩 3.75 mg 投与時の変化率と比較して同程度以下であった。また、月経の回復までの期間について、全体的に臨床的に重大な問題はなかった。

以上より、子宮筋腫患者に本剤を最大 40 mg まで投与したときの安全性に、臨床的に重大な問題はなく、忍容性は良好と考えられた。

本治験の有効性、忍容性及び安全性の観点から、子宮筋腫患者に対して本剤 40 mg までの投与は有用と考えられた。

2.7.6.13 国内第 3 相子宮筋腫検証試験（CCT-002 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-2（評価）

2.7.6.13.1 試験方法

2.7.6.13.1.1 概要

試験方法の概要を表 2.7.6.13-1 に示した。

表 2.7.6.13-1　試験方法の概要

項目	内容
治験の標題	子宮筋腫の治療における、TAK-385 40 mg を経口投与したときの有効性及び安全性をリュープロレリンと比較する、第 3 相多施設共同無作為化二重盲検並行群間試験
治験の目的	主目的： 子宮筋腫患者を対象に、TAK-385（以下、本剤）40 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与したときの有効性を、リュープロレリン注（以下、リュープリン）（4 週に 1 回、1.88 mg 又は 3.75 mg を皮下投与）と比較し評価する。 副目的： 子宮筋腫患者を対象に、本剤 40 mg を 1 日 1 回 24 週間経口投与したときの有効性及び安全性を、リュープリン（4 週に 1 回、1.88 mg 又は 3.75 mg を皮下投与）と比較し評価する。 その他の目的： 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）及びプロゲステロンの血中濃度〕を評価する。
治験の種類	第 3 相、実薬対照試験
治験デザイン	本治験は、子宮筋腫の症状を有する 20 歳以上の閉経前患者を対象として、本剤 40 mg を 1 日 1 回 24 週間経口投与したときの有効性及び安全性をリュープリン（4 週に 1 回、1.88 mg 又は 3.75 mg を皮下投与）と比較し評価する第 3 相多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較非劣性試験である。 被験者は同意取得後、Visit 1 の当日から患者日誌を記録した。Visit 2 から Visit 3 までの間に、被験者は 1 回の月経周期を経過することとし、その間に pictorial blood loss assessment chart（PBAC）スコア、疼痛症状等の有効性評価に関わるベースライン値を調査した。被験者は、患者日誌を治験薬投与終了日まで毎日記録することとした。Visit 2 の来院時期は Visit 1 以降の最初の月経開始 1～5 日目とした。Visit 2 の当日から Visit 3 の前日までは、単盲検下で治験薬（本剤プラセボ及びリュープリンプラセボ）を投与した。Visit 3 の来院時期は、Visit 1 以降の 2 回目の月経開始 1～5 日目とした。Visit 3 から Visit 10 の間、被験者は可能な限り絶食下で、本剤を服薬する前の午前中に来院することとした。被験者は Visit 3 に、本剤 40 mg 群又はリュープリン群のいずれかに 1:1 の割合で無作為化された。Visit 3 の当日から Visit 10 の前日（又は中止時）までは、二重盲検下でのダブルダミー法により治験薬（本剤 40 mg+リュープリンプラセボ又は本剤プラセボ+リュープリン）を投与した。治験責任医師又は治験分担医師は、Visit 2 に各被験者の体重及び症状を考慮して、承認されている用法及び用量に従ってリュープリンの用量を決定することとした。リュープリンは、前観察期及び治療期を通して同一の用量を各被験者に投与した。本剤（又は本剤プラセボ）は、1 日 1 回朝食前に経口投与した。リュープリン（又はリュープリンプラセボ）は、4 週に 1 回皮下投与（注射）した。 本治験は、約 1～6 週間のスクリーニング期、3～6 週間の前観察期、24 週間の治療期及び 4 週間の後観察期で構成された。治験参加期間の合計は、約 32～40 週間であった。なお、後観察期終了時の来院（Visit 11）までに月経の回復が認められない場合は、月経の回復を認めるまで、電話等の可能な手段を用いて追跡調査を実施することとした。 治験期間中、被験者は二重盲検下での治験薬の投与を開始した（Visit 3）直後の 1 ヵ月は 2 週ごと、その他の期間は 1 ヵ月ごとに治験実施医療機関を訪問し、各来院時に定められた検査・評価を受けることとした。

表 2.7.6.13-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
対象	1. 対象：20 歳以上の子宮筋腫患者 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。 スクリーニング期開始時（Visit 1）の選択基準 (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又は治験分担医師が判断した者 (2) 治験手順が行われる前に、同意・説明文書に、被験者による署名及び日付記入ができる者 (3) Visit 1 までに、経膣超音波、腹部超音波、MRI、CT、腹腔鏡検査のいずれかによって子宮筋腫と診断され、当該筋腫（最長径が 3 cm 以上の計測可能な、石灰化を伴わない筋腫核）に対して手術による外科的治療を受けていない者 (4) 閉経前の日本人女性 (5) 同意取得時の年齢が 20 歳以上である者 (6) 経膣超音波検査で確認された最長径が 3 cm 以上の計測可能な、石灰化を伴わない筋腫核を 1 つ以上有する者 (7) Visit 1 の直前に正常な月経周期（25～38 日）が 1 回以上あり、かつ 3 日以上の連続的な出血を伴う月経が確認されている者 (8) 避妊治療を受けていない男性パートナーを持つ、妊娠する可能性のある女性の場合、同意取得時から治験期間を通して、日常的に適切な避妊の実施に同意する者 前観察期開始時（Visit 2）の選択基準 (9) Visit 2 の直前に正常な月経周期（25～38 日）が継続して認められていて、かつ 3 日以上の連続的な出血を伴う月経が確認されている者（選択基準(7)及び(9)で合わせて最低 2 回の月経周期） 治療期開始時（Visit 3）の選択基準 (10) 経膣超音波検査で確認された最長径が 3 cm 以上の計測可能な、石灰化を伴わない筋腫核を 1 つ以上有する者（選択基準(6)で測定した筋腫核と同一の筋腫核） (11) Visit 3 の直前の月経周期 1 回分の PBAC スコアの合計点が 120 点以上で、過多月経と診断された者 (12) Visit 1 以降、正常な月経周期（25～38 日）が継続して認められていて、かつ 3 日以上の連続的な出血を伴う月経が確認されている者（選択基準(7)、(9)及び(12)で合わせて最低 3 回の月経周期） 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) 前観察期用の治験薬の投与開始（Visit 2）24 週前以内に、他の治験薬の投与を受けた者 (2) 過去の治験で本剤（プラセボを含む）の投与を受けた者 (3) 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 (4) 血液系疾患（サラセミア、鎌状赤血球貧血症、葉酸欠乏症、凝固障害等）の既往又は合併がある者（鉄欠乏性貧血、潜在性鉄欠乏性貧血を除く） (5) 生理用品に対して重度の過敏症又は重度のアレルギーの既往がある者 (6) 過敏性腸症候群又は重度の間質性膀胱炎による下腹部痛を有する者 (7) 不規則月経を伴う甲状腺機能障害の現病歴がある者又は甲状腺機能障害のため不規則月経になる可能性があると治験責任医師又は治験分担医師によって判断された者 (8) 骨盤内炎症性疾患の合併がある又は Visit 1 の 8 週前以内に骨盤内炎症性疾患の既往がある者 (9) Visit 1 の 1 年前以内に実施された Pap スメアテストの結果、陽性であると判断された者（検査結果がない場合は、Visit 2 までに実施し、陽性であると判断された者） (10) 子宮全摘出術又は両卵巣摘出術の既往がある者 (11) 著しい不正子宮出血又は無排卵性出血の合併があると治験責任医師又は治験分担医師によって判断された者

表 2.7.6.13-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
対象（続き）	(12) 悪性腫瘍を有する又は Visit 1 から 5 年前以内に既往のある者 (13) Visit 2 の 4 週前以内に抗凝固薬、抗血小板薬、トラネキサム酸、選択的エストロゲン受容体モジュレーター製剤、活性型ビタミン D 製剤、その他ビタミン D 製剤、カルシトニン製剤、イプリフラボン製剤、ステロイドホルモン製剤、ビタミン K 製剤、テリパラチド又はデノスマブを使用した者（外用剤及び栄養補助食品は除く） (14) Visit 2 の 8 週前以内に、経口避妊薬又は性ホルモン製剤（ノルエチンドロン、ノルエチステロン、メドロキシプロゲステロン、エストロゲン製剤又はその他のプロゲスチン等）、Visit 2 の 16 週前以内に、ゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）類似体、ジエノゲスト、ダナゾール又はアロマターゼ阻害剤を使用した者（ただし、1 ヵ月及び 3 ヵ月の徐放性製剤については各々、Visit 2 の 20 週前及び 28 週前以内とする） (15) Visit 2 の 24 週前以内にビスフォスフォネート製剤を使用した者 (16) リュープリン、合成 GnRH、GnRH アゴニスト又は GnRH アンタゴニストに対して過敏症又はアレルギーの既往又は合併がある者又は他の薬物に対して重度の過敏症又は重度のアレルギーの既往又は合併がある者 (17) 診断のつかない異常性器出血の合併がある者 (18) 妊娠している又は授乳中の女性。同意取得前、本治験期間中又は治験終了後 1 ヵ月以内に妊娠の予定がある女性又はその期間中に卵子を提供する予定のある女性 (19) 骨粗鬆症、骨減少症又はその他の代謝性骨疾患の既往又は合併がある者 (20) 臨床的に問題となる心血管疾患（Visit 1 の 24 週前以内に発現した心筋梗塞、不安定狭心症等）又はコントロール不能な高血圧（スクリーニング期及び前観察期の安静時収縮期血圧 180 mmHg 以上又は拡張期血圧 110 mmHg 以上等）の合併がある者 (21) 12 誘導心電図の所見により、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の参加に不適当と判断した者 (22) 活動性の肝障害又は黄疸を有する者又は Visit 1 及び Visit 2 の臨床検査において ALT、AST 又は総ビリルビン値が基準値上限の 1.5 倍を超える者 (23) 重度の肝障害、黄疸、腎障害、心血管系疾患、内分泌系疾患、代謝疾患、肺疾患、胃腸疾患、神経疾患、泌尿器疾患、免疫疾患、精神疾患（特にうつ様症状）及びそれに起因する自殺企図等の本治験の参加に不適当と考えられる既往又は合併がある者 (24) 薬物濫用（不法な薬物の使用に定義される）又はアルコール濫用の既往又は合併がある者 (25) その他、治験責任医師又は治験分担医師が当該治験を実施するにあたり不適当と判断した者
計画被験者数	本剤 40 mg 群：144 例 リュープリン群：144 例 計 288 例 【計画被験者数の設定根拠】 ウリプリスタル酢酸塩（欧州で承認済み）とリュープリンを比較した海外臨床試験において、治験薬投与 13 週時の前 28 日間に PBAC スコアの合計点が 75 点未満であった症例の割合は、リュープリン〔TAP-144-SR(1M)〕3.75 mg 群で 89.1%であり、治験薬投与 13 週時の前 28 日間に PBAC スコアの合計点が 2 点以下であった症例の割合は 80.4%であった。 子宮筋腫の治療における本剤の第 2 相試験において、治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコアの合計点が 10 点未満であった症例の割合の点推定値（及び対応する両側 95%信頼区間）は、本剤 40 mg 群で 83.6%（[71.2, 92.2]%）であった。 上記 2 件の試験結果に基づき、治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合を本剤 40 mg 群とリュープリン群の両群で 83.6%と仮定した。 この仮定の下、1 群あたりの症例数が 129 例以上であれば、非劣性マージンを-15%として、片側有意水準 2.5%で非劣性を検証するための検出力が 90%以上となる（nQuery Advisor[redacted]）。

表 2.7.6.13-1　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（続き）</td><td>以上より、評価可能被験者数として、1 群あたりの計画症例数を 129 例（合計 258 例）と設定した。主要評価項目の評価不能例の発生を約 10%と仮定し、無作為化される症例数は各群 144 例、合計 288 例とした。
【非劣性マージンの設定根拠】
子宮筋腫の治療における本剤の第 2 相試験の結果、治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコアの合計点が 10 点未満であった症例の割合の差の点推定値（及びその両側 95%信頼区間）は、本剤 40 mg 群及びプラセボ群との間で 83.6%（[73.9, 93.4]%）であった。リュープリンが本剤 40 mg 群と同程度の効果を有すると想定すると、非劣性マージンの-15%は、リュープリンの確実に期待できる効果の大きさの最小値よりも十分に小さいと考えられる。</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>期間</th><th>投与群名</th><th>投与量及び投与方法</th></tr>
<tr><td>前観察期</td><td>全投与群</td><td>・TAK-385 プラセボ錠を 1 日 1 錠
・リュープロレリン酢酸塩（1.88 mg 又は 3.75 mg）プラセボ注を 4 週に 1 回</td></tr>
<tr><td rowspan="2">治療期</td><td>本剤 40 mg 群</td><td>・TAK-385 40 mg 錠を 1 日 1 錠
・リュープロレリン酢酸塩（1.88 mg 又は 3.75 mg）プラセボ注を 4 週に 1 回</td></tr>
<tr><td>リュープリン群</td><td>・TAK-385 プラセボ錠を 1 日 1 錠
・リュープロレリン酢酸塩（1.88 mg 又は 3.75 mg）注を 4 週に 1 回</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
(1) 有効性
治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合
2. 副次評価項目
(1) 有効性
・PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合（治験薬投与 2 週後から 6 週後、18 週後から 24 週後及び投与終了前 6 週間）
・筋腫核体積（治験薬投与 2、4、8、12 及び 24 週後）
注：Visit 1 で計測可能な筋腫核のうち最も体積が大きいもののみを、治験期間を通して測定する。
・子宮体積（治験薬投与 2、4、8、12 及び 24 週後）
・ヘモグロビン（Hb）（治験薬投与 4、8、12、16、20、24 週後及び後観察期）
・Numerical Rating Scale（NRS）スコア（治験薬投与 6 週後から 12 週後、2 週後から 6 週後、18 週後から 24 週後及び投与終了前 6 週間）
・Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life（UFS-QOL）スコア（治験薬投与 4、8、12、16、20、24 週後及び後観察期）
(2) 安全性
・有害事象、バイタルサイン、体重、12 誘導心電図、臨床検査成績、骨密度及び生化学的骨代謝マーカー〔serum type I collagen cross-linked N-telopeptide（血清 NTx）及び bone-specific alkaline phosphatase（BAP）〕
3. その他の評価項目
(1) 有効性
・ヘマトクリット（Ht）、血清鉄、血清フェリチン（治験薬投与 4、8、12、16、20、24 週後及び後観察期）
・治療期における鎮痛剤の使用状況（治験薬投与 6 週後から 12 週後、2 週後から 6 週後、18 週後から 24 週後及び投与終了前 6 週間）
・治療期における仕事の生産性及び活動障害に関する質問票：健康全般（WPAI:GH）（治験薬投与 2、4、8、12 及び 24 週後）
・無月経状態〔PBAC スコアの合計点が 0 点である症例の割合（治験薬投与 6 週後から 12 週後、2 週後から 6 週後、18 週後から 24 週後、及び投与終了前 6 週間）〕</td></tr>
</table>

表 2.7.6.13-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
評価項目及び評価基準（続き）	(2) 安全性 ・T スコア ・治験薬最終投与から月経回復までの期間 (3) 薬力学的作用 ・LH、FSH、E_2 及びプロゲステロン（治験薬投与 2、4、8、12、16、20、24 週後及び後観察期）
解析方法	1. 解析対象集団 本治験では、解析対象集団として「最大の解析対象集団」、「治験実施計画書に適合した対象集団」及び「安全性データの解析対象集団」の 3 種類の解析対象集団を設けた。有効性の解析の主たる解析対象集団として用いた「最大の解析対象集団」は、「無作為化され、治療期用治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者」として定義した。「治験実施計画書に適合した対象集団」は、「最大の解析対象集団のうち、重大な治験実施計画違反がなく、最低限の治験実施計画規定を満たし、主要評価項目が評価可能な被験者」として定義した。「安全性データの解析対象集団」は、「治療期用治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者」として定義した。 2. 有効性 (1) 主要評価項目 1) 主解析 「最大の解析対象集団」を対象として、以下の解析を行った。 治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合について、投与群ごとに頻度集計した。また、本剤 40 mg 群とリュープリン群の群間差（本剤 40 mg 群-リュープリン群）の点推定値及び両側 95%信頼区間を Farrington-Manning 法により算出した。また、非劣性マージンを-15%として本剤 40 mg 群とリュープリン群を比較する非劣性検定を Farrington-Manning 法により実施した。両側 95%信頼区間の下限が非劣性マージン（-15%）以上であった場合に、本剤 40 mg 群はリュープリン群に対して非劣性であると判断することとした。 2) 副解析 「治験実施計画書に適合した対象集団」を対象として主解析と同様の解析を行い、結果の安定性を検討した（感度分析）。 (2) 副次評価項目 1) PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合 投与群ごとに頻度集計した。また、本剤 40 mg 群とリュープリン群の群間差の点推定値及び両側 95%信頼区間を算出した。 2) 筋腫核及び子宮体積、Hb、NRS スコア及び UFS-QOL スコア 各評価項目について、評価時点ごとに投与群ごとの要約統計量を算出した。また、本剤 40 mg 群とリュープリン群の群間差の両側 95%信頼区間を算出した。 (3) その他の評価項目 ヘマトクリット（Ht）、血清鉄、血清フェリチンについて、実測値及びベースライン値からの変化量の要約統計量を投与群ごとに集計した。 鎮痛剤使用日数の割合について、要約統計量を投与群ごとに集計した。 WPAI:GH スコアについて、実測値及びベースライン値からの変化量の要約統計量を投与群ごとに集計した。また、本剤 40 mg 群とリュープリン群の投与群間差の平均値及び両側 95%信頼区間を算出した。 無月経状態（PBAC スコアの合計点が 0 点である症例の割合）について、投与群ごとに頻度集計した。また、本剤 40 mg 群とリュープリン群の群間差（本剤 40 mg 群-リュープリン群）の点推定値及び両側 95%信頼区間を算出した。 (4) 有意水準、信頼係数 検定の有意水準：2.5%（片側検定、非劣性検定） 信頼係数：95%（両側） 3. 薬力学的作用 「最大の解析対象集団」を対象として、LH、FSH、E_2 及びプロゲステロンの血中濃度について、評価時点ごとに実測値及びベースライン値からの変化量の要約統計量を集計した。

表 2.7.6.13-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
解析方法（続き）	4. 安全性 「安全性データの解析対象集団」を対象として、以下の解析を行った。 (1) 有害事象 有害事象とは治療期用治験薬投与開始後に発現した事象とした。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。以下に示した有害事象について、SOC 及び PT 別に頻度集計を投与群ごとに行った。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。 ・ すべての有害事象 ・ 治験薬との因果関係が否定できない有害事象 ・ 程度別の有害事象 ・ 程度別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象 ・ 投与中止に至った有害事象 ・ 重篤な有害事象 ・ 発現時期別の有害事象 (2) 臨床検査成績、心電図所見、バイタルサイン、体重、骨密度、T スコア、生化学的骨代謝マーカー（血清 NTx 及び BAP）及び月経回復までの期間。 骨密度を除く連続変数について、各評価時点の実測値及びベースライン値からの変化量の要約統計量を投与群ごとに集計した。骨密度については、各時点の測定値及びベースラインからの変化率の要約統計量を投与群ごとに集計した。実測値については、個別推移図も示した。 カテゴリー変数について、ベースライン時及びベースライン後の各来院時の各カテゴリーにおける被験者数を示したシフトテーブルを投与群ごとに作成した。 臨床検査成績及びバイタルサインについて、markedly abnormal value（MAV）となった被験者数及び発現頻度を集計した。
代表施設名及び施設数	[redacted]（治験責任医師：[redacted]）他 計 34 施設（登録施設数）
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.13.1.2 試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.13-2 に示した。

表 2.7.6.13-2　試験スケジュール

期間	スクリーニング期		治療期								後観察期
項目	スクリーニング期	単盲検	本剤 40 mg リュープリン 1.88 mg 又は 3.75 mg								後観察期
Visit 番号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10 （又は中止時）	11 [13]
投与後日数 [1]	-80～-26 [10]	-42～-21 [11]	1 [12]	15	29	57	85	113	141	169	最終投与から 28 日後
許容範囲（日）				±4	±4 [14]	±7	±7	±7	±7	±7 [15]	±7
同意取得 [2]	X										
選択基準及び除外基準 [3]	X	X	X								
人口統計学的データ及び合併症	X										
既往歴及び前治療	X										
妊娠検査（尿）	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
身体所見（診察）	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
バイタルサイン、身長及び体重 [4]	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X
患者日誌 [5]（例：PBAC スコア）	←									→	
月経の回復状況											X
経膣超音波検査 [6]	X		X	X	X	X	X			X	
骨密度 [7]		X					X			X	
UFS-QOL			X		X	X	X	X	X	X	X
WPAI:GH			X	X	X	X	X			X	
貧血関連測定項目 [8]	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X
臨床検査 [9]	X	X	X	X [16]	X	X	X	X	X	X	X
薬力学的検査 [9]			X	X	X	X	X	X	X	X	X
生化学的骨代謝マーカー [9]		X					X			X	
12 誘導心電図	X		X							X	X
有害事象	X [17]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
リュープリンの投与量の決定		X									
前観察期用治験薬の処方		X									
治療期用治験薬の処方			X [18]		X	X	X	X	X		
治験薬服薬状況			X	X	X	X	X	X	X	X	
PGx 検討のための検体採取			X [19]								

治験総括報告書 Table 9.d（5.3.5.1-2）から引用

PBAC：Pictorial Blood Loss Assessment Chart、PGx：ファーマコゲノミクス、UFS-QOL：Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life、WPAI:GH：Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire:General Health

1) Visit 3（二重盲検下での治験薬投与開始日）を 1 日、Visit 3 の前日を-1 日とした。
2) すべての検査及び評価は同意取得後に行った。-80～-26 日に加えて、-80 日より前に同意取得することもできることとした。
3) Visit 1 の直近 1 年前以内に Pap スメアテスト検査結果がない被験者に関しては、Visit 1 から Visit 2 の間に Pap スメアテストを実施した。また、検査方法の不備又は不十分な検査検体により検査結果が偽陽性と判断された場合には、再測定を実施した。
4) 身長は Visit 1 においてのみ測定した。
5) PBAC スコア、月経の状態（月経中／月経時外）、Numerical Rating Scale スコア、治験薬（TAK-385）の服薬状況、鎮痛剤の服薬状況を記録した。Visit 1 の当日から Visit 10 の前日（又は中止時）まで、被験者は毎日記録した。Visit 2 から Visit 10（又は中止時）の各来院時に、前回来院時に配付した患者日誌を回収した。
6) 最も大きい筋腫核の最長径を Visit 1 で測定した。子宮及び最も大きい筋腫核の直径は、子宮及び筋腫核の体積を算出するために、Visit 3 から Visit 10（又は中止時）に測定した。3 つの直径（D1、D2 及び D3）を測定し、これらを子宮及び筋腫核の体積の算出に用いた。
（計算式：体積 $= D1 \times D2 \times D3 \times \pi/6$）
Visit 1 に測定できない場合は、Visit 2 の前日まで延期できることとした（ただし、可能な限り早く実施する）。
Visit 3 に測定できない場合は、Visit 2 から Visit 3 の間に測定することとした（ただし、Visit 3 に最も近い時点で測定する）。
7) Dual energy x-ray absorptiometry（DXA）を用いて骨密度を測定した。Visit 3 で結果を確認できるよう、Visit 2 から Visit 3 の間に測定した。
8) 貧血関連測定項目は、ヘモグロビン、ヘマトクリット、鉄及び血清フェリチン濃度とした。
9) 妊娠検査以外の臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）、薬力学的検査（黄体形成ホルモン、卵胞刺激ホルモン、エストラジオール及びプロゲステロン）及び生化学的骨代謝マーカー（serum type I collagen cross-linked N-telopeptide 及び bone-specific alkaline phosphatase）は、中央測定機関で行った。
10) 治療期の投与開始 80 日前から 26 日前までとした。
11) Visit 1 以降、最初の月経開始 1 日目から 5 日目までとした。
12) Visit 1 以降、2 回目の月経開始 1 日目から 5 日目までとした。
13) Visit 11 までに最初の月経の回復が認められなかった被験者では、月経の回復が認められるまで電話等で追跡調査を可能な限り実施した。
14) 経膣超音波検査の許容範囲は、±7 日とした。
15) 被験者は、中止時には可能な限り早期に来院することとした。
16) 総胆汁酸及びグルタミン酸デヒドロゲナーゼのみ測定した。
17) 同意取得から Visit 1 までの間に発現した事象を聴取した。
18) 治療期の治験薬の投与は、被験者の適格性を確認し、無作為化が行われた後に実施した。
19) PGx に関する文書同意が得られた被験者から検体を採取した。Visit 3 の無作為化以降、Visit 11（又は中止時）までの間で、できる限り早い時期に 1 回、検体の採取を行うこととした。

2.7.6.13.2 試験成績

2.7.6.13.2.1 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

被験者の内訳を表 2.7.6.13-3 に、解析対象集団を表 2.7.6.13-4 に示した。

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

無作為化された被験者のうち、5 例が後観察期に移行しなかった。そのうち 4 例は、症状の改善が認められ、直ちに治験を中止し手術療法に移行した方がよいと治験担当医師により判断されたため、後観察期に移行しなかった。残りの 1 例は、治験薬を投与されなかったため後観察期に移行しなかった。その他の 276 例（治験薬投与中止例を含む）が後観察期を完了した。

無作為化された 280 例全例が「最大の解析対象集団」及び「安全性データの解析対象集団」に、258 例が「治験実施計画書に適合した対象集団」に採用された。

本剤 40 mg 群に割り付けられた 1 例が、Visit 3 に誤ってリュープリンの実薬を投与された。Visit 5（投与の約 1 ヵ月後）に、投与を行う前に製剤を確認したところで誤投与が発覚した。この被験者は Visit 5 で治験中止とし、その後中止時検査を実施した。被験者に安全性上の問題はみられなかった。この被験者は、「最大の解析対象集団」及び「安全性データの解析対象集団」では本剤 40 mg 群に採用され、「治験実施計画書に適合した対象集団」からは除外された。

表 2.7.6.13-3　被験者の内訳（無作為化された全例）

	被験者数（%）		
	TAK-385 40 mg (n=139)	リュープリン (n=142)	計 (n=281)
無作為化された被験者	139	142	281
無作為化されたが治験薬を投与されなかった被験者	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)
治験薬投与完了	122 (87.8)	131 (92.3)	253 (90.0)
治験薬投与中止	16 (11.5)	11 (7.7)	27 (9.6)
治験薬の投与中止理由			
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
有害事象 [1)]	10 (62.5)	7 (63.6)	17 (63.0)
治験実施計画書からの重大な逸脱	2 (12.5)	0 (0.0)	2 (7.4)
追跡不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
自発的な中止	1 (6.3)	2 (18.2)	3 (11.1)
治験全体の中止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
妊娠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
有効性の欠如	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (3.7)
骨密度の減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
手術による回復	2 (12.5)	1 (9.1)	3 (11.1)
血中ヘモグロビンの低下	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (3.7)
その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
後観察期の完了 [2)]	135 (97.1)	141 (99.3)	276 (98.2)
後観察期の未完了	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

治験総括報告書 Table 10.b（5.3.5.1-2）から引用
数字は例数、( )は%
1)　本剤 40 mg 群の 1 例が、有害事象により観察期中に治験薬の投与を中止した。
2)　5 例は後観察期に移行しなかった。

表 2.7.6.13-4　解析対象集団（無作為化された全例）

	TAK-385 40 mg (n=139) n (%)	リュープリン (n=142) n (%)	計 (n=281) n (%)
最大の解析対象集団	138 (99.3)	142 (100.0)	280 (99.6)
治験実施計画書に適合した対象集団	129 (92.8)	129 (90.8)	258 (91.8)
安全性データの解析対象集団	138 (99.3)	142 (100.0)	280 (99.6)

治験総括報告書 Table 11.a（5.3.5.1-2）から引用
数字は例数、( )は%

（2）人口統計学的及び他の基準値の特性

無作為化された全例の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.13-5 に示した。

年齢の平均値は本剤 40 mg 群及びリュープリン群で 43.2 歳及び 42.6 歳（以降同順）、身長の平均値は 159.8 cm 及び 159.4 cm、体重の平均値は 58.16 kg 及び 59.53 kg であり、投与群間で明らかな違いはみられなかった。

子宮筋腫の種類は、漿膜下筋腫が 38.8%及び 37.3%、筋層内筋腫が 84.2%及び 78.9%、粘膜下筋腫が 9.4%及び 14.1%であり、子宮頸部筋腫はみられなかった。子宮筋腫に対する治療歴（手術療法）が「有」の被験者の割合は 12.9%及び 7.7%であった。筋腫核体積の平均値（標準偏差）は 117.41（126.533） cm^3 及び 122.25（124.270） cm^3、子宮体積の平均値（標準偏差）は 406.25（392.354） cm^3 及び 379.07（331.568） cm^3 であった。PBAC スコアの平均値（標準偏差）は 254.3（155.28）及び 263.7（171.33）、Hb の平均値（標準偏差）は 11.49（1.368） g/dL 及び 11.62（1.377） g/dL であった。

人口統計学的及び他の基準値の特性に、投与群間で臨床的に問題となる違いはみられなかった。

リュープリンの用量はいずれの投与群でも 1.88 mg が大半を占めた（本剤 40 mg 群 87.7% 及びリュープリン群 87.3%）。

表 2.7.6.13-5　人口統計学的及び他の基準値の特性（無作為化された全例）

	TAK-385 40 mg (n=139)	リュープリン (n=142)	計 (n=281)
年齢（歳）			
平均値（標準偏差）	43.2 (4.98)	42.6 (5.27)	42.9 (5.13)
身長（cm）			
平均値（標準偏差）	159.8 (5.29)	159.4 (5.23)	159.6 (5.25)
体重〔例数（%）〕[1]			
<50 kg	27 (19.6)	22 (15.5)	49 (17.5)
50 kg≤ - <60 kg	56 (40.6)	54 (38.0)	110 (39.3)
60 kg≤ - <70 kg	42 (30.4)	50 (35.2)	92 (32.9)
70 kg≤ - <80 kg	9 (6.5)	11 (7.7)	20 (7.1)
80 kg≤	4 (2.9)	5 (3.5)	9 (3.2)
体重（kg）[1]			
平均値（標準偏差）	58.16 (9.167)[2]	59.53 (9.907)	58.85 (9.557)[3]
BMI（kg/m^2）[1]			
平均値（標準偏差）	22.78 (3.506)[2]	23.43 (3.657)	23.11 (3.592)[3]
喫煙歴〔例数（%）〕			
一度も喫煙経験がありません	96 (69.1)	89 (62.7)	185 (65.8)
現在喫煙者です	19 (13.7)	26 (18.3)	45 (16.0)
過去に喫煙していましたが現在は喫煙していません	24 (17.3)	27 (19.0)	51 (18.1)
出産の有無〔例数（%）〕			
有	74 (53.2)	75 (52.8)	149 (53.0)
無	65 (46.8)	67 (47.2)	132 (47.0)
子宮筋腫の種類[4]〔例数（%）〕			
漿膜下筋腫	54 (38.8)	53 (37.3)	107 (38.1)
筋層内筋腫	117 (84.2)	112 (78.9)	229 (81.5)
粘膜下筋腫	13 (9.4)	20 (14.1)	33 (11.7)
子宮頸部筋腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮筋腫に対する治療歴（薬物治療）〔例数（%）〕			
有	30 (21.6)	37 (26.1)	67 (23.8)
無	109 (78.4)	105 (73.9)	214 (76.2)
子宮筋腫に対する治療歴（手術療法）〔例数（%）〕			
有	18 (12.9)	11 (7.7)	29 (10.3)
無	121 (87.1)	131 (92.3)	252 (89.7)
筋腫核体積〔例数（%）〕[1]			
≤28 cm^3	26 (19.0)	30 (21.1)	56 (20.1)
28 cm^3< - ≤170 cm^3	79 (57.7)	78 (54.9)	157 (56.3)
170 cm^3< - ≤700 cm^3	32 (23.4)	34 (23.9)	66 (23.7)
700 cm^3<	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋腫核体積（cm^3）[1]			
平均値（標準偏差）	117.41 (126.533)[5]	122.25 (124.270)	119.87 (125.184)[6]
子宮体積〔例数（%）〕[1]			
≤28 cm^3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
28 cm^3< - ≤170 cm^3	31 (22.8)	27 (19.4)	58 (21.1)
170 cm^3< - ≤700 cm^3	89 (65.4)	97 (69.8)	186 (67.6)
700 cm^3<	16 (11.8)	15 (10.8)	31 (11.3)
子宮体積（cm^3）[1]			
平均値（標準偏差）	406.25 (392.354)[7]	379.07 (331.568)[8]	392.51 (362.495)[9]

表 2.7.6.13-5　人口統計学的及び他の基準値の特性（無作為化された全例）（続き）

	TAK-385 40 mg (n=139)	リュープリン (n=142)	計 (n=281)
PBAC スコア [10]〔例数（%）〕			
120≤ - <200	61 (44.2)	68 (47.9)	129 (46.1)
200≤ - <500	68 (49.3)	62 (43.7)	130 (46.4)
500≤	9 (6.5)	12 (8.5)	21 (7.5)
PBAC スコア [10]			
平均値（標準偏差）	254.3 (155.28)[2]	263.7 (171.33)	259.1 (163.39)[3]
NRS[11]スコア [12]			
平均値（標準偏差）	0.63 (0.790)[2]	0.56 (0.559)	0.59 (0.682)[3]
UFS-QOL[13] スコア [1]			
症状の重症度〔例数（%）〕			
≤25	68 (49.3)	68 (47.9)	136 (48.6)
25< - ≤50	63 (45.7)	59 (41.5)	122 (43.6)
50< - ≤75	7 (5.1)	15 (10.6)	22 (7.9)
75<	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
症状の重症度			
平均値（標準偏差）	28.4 (14.38)[2]	29.7 (15.18)	29.1 (14.78)[3]
HRQL 合計〔例数（%）〕			
≤25	2 (1.4)	4 (2.8)	6 (2.1)
25< - ≤50	6 (4.3)	13 (9.2)	16 (6.8)
50< - ≤75	39 (28.3)	35 (24.6)	74 (26.4)
75<	91 (65.9)	90 (63.4)	181 (64.6)
HRQL 合計			
平均値（標準偏差）	80.2 (16.73)[2]	76.8 (19.57)	78.5 (18.27)[3]
Hb〔例数（%）〕 [1]			
<10	17 (12.3)	17 (12.0)	34 (12.1)
10≤ - <12	65 (47.1)	67 (47.2)	132 (47.1)
12≤	56 (40.6)	58 (40.8)	114 (40.7)
Hb（g/dL） [1]			
平均値（標準偏差）	11.49 (1.368)[2]	11.62 (1.377)	11.56 (1.372)[3]
リュープリン用量〔例数（%）〕			
1.88 mg	121 (87.7)	124 (87.3)	245 (87.5)
3.75 mg	17 (12.3)	18 (12.7)	35 (12.5)

治験総括報告書 Table 11.c（5.3.5.1-2）を一部改変

BMI：体格指数、Hb：ヘモグロビン、HRQL：health-related quality of life、NRS：Numerical Rating Scale、PBAC：Pictorial Blood Loss Assessment Chart、UFS-QOL：Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life

1) 治療期開始時
2) n=138
3) n=280
4) 複数の種類の報告があった被験者を含む。
5) n=137
6) n=279
7) n=136
8) n=139
9) n=275
10) Visit 3 直前の月経周期 1 回分のスコアの合計点。
11) NRS は疼痛症状を被験者自身が 11 段階で評価したものである。スコアは 0 から 10 で評価した。
12) Visit 3 直前の月経周期 1 回分のスコアの平均値。
13) UFS-QOL は子宮筋腫患者の QOL を被験者自身が評価したものである。スコアは 0 から 100 で評価した。

2.7.6.13.2.2 治験薬の曝露状況

「安全性データの解析対象集団」での治験薬の服薬率を表 2.7.6.13-6 に、投与日数を表 2.7.6.13-7 に示した。

治療期用治験薬の服薬率の平均値は、本剤 40 mg 群で 99.48%、リュープリン群で 99.37%と高かった。最大休薬日数は、いずれの投与群でも大多数の被験者で 4 日未満であった〔本剤 40 mg 群 99.3%（137/138 例）、リュープリン群 99.3%（141/142 例）〕。

治療期用治験薬の投与期間の平均値（標準偏差）は、本剤 40 mg 群で 157.5（31.79）日、リュープリン群で 163.1（20.10）日であった。リュープリン又はリュープリンプラセボ注の投与回数は、いずれの投与群でも大多数の被験者で 6 回であった〔本剤 40 mg 群 88.4%（122/138 例）、リュープリン群 92.3%（131/142 例）〕。

表 2.7.6.13-6　治験薬（本剤又は本剤プラセボ）の服薬率（安全性データの解析対象集団）

	TAK-385 40 mg (n=138)	リュープリン (n=142)	計 (n=280)
服薬率〔例数（%）〕			
<80%	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
80%≤ - <90%	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.4)
90%≤	138 (100.0)	141 (99.3)	279 (99.6)
服薬率（%）			
平均値（標準偏差）	99.48 (1.095)	99.37 (1.633)	99.42 (1.393)
最大休薬日数〔例数（%）〕			
0 日	94 (68.1)	96 (67.6)	190 (67.9)
1 日≤ - <4 日	43 (31.2)	45 (31.7)	88 (31.4)
4 日≤	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (0.7)
最大休薬日数（日）			
平均値（標準偏差）	0.4 (0.76)	0.4 (0.73)	0.4 (0.74)

治験総括報告書 Table 11.d（5.3.5.1-2）を一部改変

表 2.7.6.13-7　治験薬の投与日数（安全性データの解析対象集団）

	TAK-385 40 mg (n=138)	リュープリン (n=142)	計 (n=280)
治験薬投与日数〔例数（%）〕			
1 日≤ - ≤14 日	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)
15 日≤ - ≤42 日	2 (1.4)	0 (0.0)	2 (0.7)
43 日≤ - ≤84 日	6 (4.3)	2 (1.4)	8 (2.9)
85 日≤ - ≤168 日	83 (60.1)	83 (58.5)	166 (59.3)
169 日≤	46 (33.3)	57 (40.1)	103 (36.8)
治験薬投与日数（日）			
平均値（標準偏差）	157.5 (31.79)	163.1 (20.10)	160.4 (26.61)
リュープリン又はリュープリンプラセボ注の投与回数〔例数（%）〕			
0 回	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1 回	2 (1.4)	0 (0.0)	2 (0.7)
2 回	5 (3.6)	1 (0.7)	6 (2.1)
3 回	2 (1.4)	4 (2.8)	6 (2.1)
4 回	2 (1.4)	2 (1.4)	4 (1.4)
5 回	5 (3.6)	4 (2.8)	9 (3.2)
6 回	122 (88.4)	131 (92.3)	253 (90.4)

治験総括報告書 Table 12.a（5.3.5.1-2）を一部改変

2.7.6.13.2.3 有効性の解析

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

1）主解析

「最大の解析対象集団」での治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合を表 2.7.6.13-8 に、投与群間差を表 2.7.6.13-9 に示した。

治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合は、本剤 40 mg 群で 82.2%、リュープリン群で 83.1%であった。本剤 40 mg 群とリュープリン群との投与群間差（両側 95%信頼区間）は-0.9%（[-10.098, 8.346]%）（p=0.0013）であり、両側 95%信頼区間の下限が非劣性マージン（-15%）を上回ったため、本剤 40 mg 群のリュープリン群に対する非劣性が示された。

表 2.7.6.13-8　治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合（最大の解析対象集団）

					両側 95%信頼区間	
項目	投与群	10 点未満	10 点以上	計	下限	上限
治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合〔例数（%）〕	TAK-385 40 mg	111 (82.2)	24 (17.8)	135	75.773	88.672
	リュープリン	118 (83.1)	24 (16.9)	142	76.935	89.263

治験総括報告書 Table 11.f（5.3.5.1-2）から引用
PBAC：Pictorial Blood Loss Assessment Chart
治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコアに欠測があった本剤 40 mg 群の 3 例は、統計解析計画書に従い、本解析から除外した。

表 2.7.6.13-9　治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合の投与群間差（最大の解析対象集団）

	投与群間差	両側 95%信頼区間		
項目	（TAK-385 40 mg-リュープリン）	下限	上限	非劣性 p 値
治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合（%）	-0.9	-10.098	8.346	0.0013

治験総括報告書 Table 11.g（5.3.5.1-2）から引用
PBAC：Pictorial Blood Loss Assessment Chart
治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコアに欠測があった本剤 40 mg 群の 3 例は、統計解析計画書に従い、本解析から除外した。

2）副解析

感度分析として、「治験実施計画書に適合した対象集団」を対象に主解析と同様の解析を実施した。

「治験実施計画書に適合した対象集団」での結果も、「最大の解析対象集団」の結果と類似していた。

（2）副次評価項目

1）PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合（治験薬投与 2 週後から 6 週後まで、18 週後から 24 週後まで及び投与終了前 6 週間）

治験薬投与 2 週後から 6 週後まで、18 週後から 24 週後まで及び投与終了前 6 週間の PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合を表 2.7.6.13-10 に、投与群間差を表 2.7.6.13-11 に示した。

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

治験薬投与 18 週後から 24 週後までの PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合は、本剤 40 mg 群で 84.1%及びリュープリン群で 94.7%であった。

治験薬投与終了前 6 週間の PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合は、本剤 40 mg 群で 79.0%及びリュープリン群で 92.3%であった。

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

表 2.7.6.13-10　PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合（治験薬投与 2 週後から 6 週後まで、18 週後から 24 週後まで及び投与終了前 6 週間）（最大の解析対象集団）

項目	Visit	投与群	10 点未満	10 点以上	計
PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合〔例数（%）〕	治験薬投与 2 週後から 6 週後まで	TAK-385 40 mg	88 (64.2)	49 (35.8)	137
		リュープリン	45 (31.7)	97 (68.3)	142
	治験薬投与 18 週後から 24 週後まで	TAK-385 40 mg	106 (84.1)	20 (15.9)	126
		リュープリン	126 (94.7)	7 (5.3)	133
	治験薬投与終了前 6 週間	TAK-385 40 mg	109 (79.0)	29 (21.0)	138
		リュープリン	131 (92.3)	11 (7.7)	142

治験総括報告書 Table 11.j（5.3.5.1-2）を一部改変

PBAC：Pictorial Blood Loss Assessment Chart

PBAC スコアに欠測があった被験者（「治験薬投与 2 週後から 6 週後まで」で本剤 40 mg 群の 1 例、「治験薬投与 18 週後から 24 週後まで」で本剤 40 mg 群の 12 例及びリュープリン群の 9 例）は、統計解析計画書に従い、本解析から除外した（「治験薬投与終了前 6 週間」で除外された被験者はいなかった）。

表 2.7.6.13-11　PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合（治験薬投与 2 週後から 6 週後まで、18 週後から 24 週後まで及び投与終了前 6 週間）の投与群間差（最大の解析対象集団）

項目	Visit	投与群間差（TAK-385 40 mg-リュープリン）	両側 95%信頼区間 下限	上限
PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合（%）	治験薬投与 2 週後から 6 週後まで	32.5	20.953	44.134
	治験薬投与 18 週後から 24 週後まで	-10.6	-18.337	-2.883
	治験薬投与終了前 6 週間	-13.3	-21.418	-5.118

治験総括報告書 Table 11.k（5.3.5.1-2）から引用

PBAC：Pictorial Blood Loss Assessment Chart

PBAC スコアに欠測があった被験者（「治験薬投与 2 週後から 6 週後まで」で本剤 40 mg 群の 1 例、「治験薬投与 18 週後から 24 週後まで」で本剤 40 mg 群の 12 例及びリュープリン群の 9 例）は、統計解析計画書に従い、本解析から除外した（「治験薬投与終了前 6 週間」で除外された被験者はいなかった）。

2）筋腫核体積

各評価時点での筋腫核体積の要約統計量を表 2.7.6.13-12 に、ベースラインからの変化率の投与群間差を表 2.7.6.13-13 に示した。

筋腫核体積は、いずれの投与群も投与 2 週後から縮小する傾向がみられ、その後は投与期間に依存して縮小した。

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

表 2.7.6.13-12　筋腫核体積の要約統計量（最大の解析対象集団）

	TAK-385 40 mg (n=138)		リュープリン (n=142)	
	実測値	ベースラインからの変化率	実測値	ベースラインからの変化率
ベースライン [1)]				
例数	137		142	
平均値	117.41		122.25	
標準偏差	126.533		124.270	
最小値	4.9		5.0	
中央値	67.60		77.90	
最大値	668.1		637.0	
投与 2 週後				
例数	136	135	142	142
平均値	90.41	-18.74	108.34	-6.68
標準偏差	100.638	31.849	107.530	33.377
最小値	1.2	-87.1	5.1	-79.2
中央値	52.30	-22.80	63.70	-8.10
最大値	541.1	144.1	518.3	138.0
投与 4 週後				
例数	137	136	142	142
平均値	79.05	-24.99	92.48	-22.44
標準偏差	84.124	46.374	98.271	31.935
最小値	1.8	-80.6	3.0	-80.4
中央値	48.40	-32.85	53.25	-24.35
最大値	483.5	377.8	526.2	86.9
投与 8 週後				
例数	133	132	141	141
平均値	70.60	-35.92	72.61	-40.62
標準偏差	77.968	39.546	80.341	25.036
最小値	1.0	-91.9	1.5	-90.1
中央値	39.40	-43.65	43.90	-41.50
最大値	416.8	178.6	426.8	52.0
投与 12 週後				
例数	129	128	140	140
平均値	62.70	-43.28	66.92	-46.87
標準偏差	69.864	33.849	79.602	24.067
最小値	1.1	-93.9	1.6	-89.5
中央値	37.00	-51.10	40.55	-47.95
最大値	318.4	151.7	448.5	34.7
投与 24 週後				
例数	125	124	132	132
平均値	55.74	-49.75	60.94	-53.71
標準偏差	73.123	34.331	79.015	24.257
最小値	0.2	-98.4	1.1	-94.4
中央値	27.10	-59.40	29.00	-57.50
最大値	449.5	143.4	509.1	10.9

治験総括報告書 Table 11.1（5.3.5.1-2）から引用

単位：cm^3

1) 治療期開始時

表 2.7.6.13-13　筋腫核体積のベースラインからの変化率の投与群間差（最大の解析対象集団）

項目	Visit	投与群間差（TAK-385 40 mg-リュープリン）	両側 95%信頼区間 下限	上限
筋腫核体積のベースライン[1)]からの変化率（%）	投与 2 週後	-12.05	-19.778	-4.330
	投与 4 週後	-2.55	-11.916	6.819
	投与 8 週後	4.69	-3.141	12.529
	投与 12 週後	3.59	-3.433	10.605
	投与 24 週後	3.96	-3.319	11.245

治験総括報告書 Table 11.m（5.3.5.1-2）から引用
1) 治療期開始時

3）子宮体積

各評価時点での筋腫核体積の要約統計量を表 2.7.6.13-14 に、ベースラインからの変化率の投与群間差を表 2.7.6.13-15 に示した。

子宮体積は、本剤 40 mg 群で投与 2 週後から縮小する傾向がみられ、その後は投与期間に応じて縮小した。

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

表 2.7.6.13-14　子宮体積の要約統計量（最大の解析対象集団）

	TAK-385 40 mg (n=138)		リュープリン (n=142)	
	実測値	ベースラインからの変化率	実測値	ベースラインからの変化率
ベースライン [1)]				
例数	136		139	
平均値	406.25		379.07	
標準偏差	392.354		331.568	
最小値	71.0		38.5	
中央値	303.05		275.20	
最大値	3070.2		2821.0	
投与 2 週後				
例数	134	133	140	138
平均値	304.97	-22.05	339.76	-6.90
標準偏差	348.877	17.870	321.445	27.984
最小値	50.1	-60.5	49.9	-65.5
中央値	209.90	-24.20	244.80	-10.15
最大値	2695.3	30.2	3069.0	107.4
投与 4 週後				
例数	136	135	141	139
平均値	277.90	-28.07	292.10	-17.80
標準偏差	292.047	23.965	287.974	34.058
最小値	40.6	-64.4	49.9	-65.9
中央値	198.70	-33.50	207.40	-22.80
最大値	2593.5	87.0	2666.1	206.2
投与 8 週後				
例数	132	131	140	138
平均値	254.16	-34.73	245.37	-33.83
標準偏差	263.128	22.507	280.802	27.882
最小値	34.7	-65.4	28.8	-81.4
中央値	176.10	-39.20	173.25	-38.70
最大値	2096.0	78.6	2800.3	182.3
投与 12 週後				
例数	128	127	139	137
平均値	224.01	-39.79	229.06	-38.85
標準偏差	225.577	24.454	263.917	25.157
最小値	39.0	-85.2	30.3	-82.9
中央値	162.00	-44.90	159.10	-42.80
最大値	1889.6	102.0	2530.1	118.4
投与 24 週後				
例数	125	123	131	129
平均値	199.96	-44.87	203.64	-45.73
標準偏差	185.267	29.214	220.974	27.778
最小値	24.3	-86.2	20.2	-82.0
中央値	141.50	-51.20	130.80	-50.90
最大値	1076.9	137.8	1716.1	173.2

治験総括報告書 Table 11.n（5.3.5.1-2）から引用

単位：cm^3

1) 治療期開始時

表 2.7.6.13-15　子宮体積のベースラインからの変化率の投与群間差（最大の解析対象集団）

項目	Visit	投与群間差（TAK-385 40 mg-リュープリン）	両側 95%信頼区間 下限	上限
子宮体積のベースライン[1]からの変化率（%）	投与 2 週後	-15.15	-20.786	-9.509
	投与 4 週後	-10.27	-17.291	-3.246
	投与 8 週後	-0.89	-6.996	5.209
	投与 12 週後	-0.94	-6.964	5.076
	投与 24 週後	0.86	-6.206	7.935

治験総括報告書 Table 11.o（5.3.5.1-2）から引用
1) 治療期開始時

4）血中ヘモグロビン（Hb）量

各評価時点での血中 Hb 量の要約統計量を表 2.7.6.13-16 に、ベースラインからの変化量の投与群間差を表 2.7.6.13-17 に、鉄剤の使用の有無で層別解析した血中 Hb 量の要約統計量を表 2.7.6.13-18 に示した。

血中 Hb 量は、いずれの投与群でも投与 4 週後から増加する傾向がみられ、その後投与期間に応じて増加した。

投与 12 週後の血中 Hb 量のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、本剤 40 mg 群で 1.38（1.134）g/dL 及びリュープリン群で 1.31（1.000）g/dL、投与 24 週後では本剤 40 mg 群で 1.56（1.281）g/dL 及びリュープリン群で 1.65（1.116）g/dL であり、後観察期を除いて本剤 40 mg 群とリュープリン群とで同程度であった。血中 Hb 量が 12 g/dL 以上の被験者の割合及び血中 Hb 量のベースラインからの変化量が 1 g/dL 以上の被験者の割合も、後観察期を除く各評価時点で、本剤 40 mg 群とリュープリン群とで同程度であった。

また、鉄剤の使用の有無で層別解析した結果、いずれの投与群でも鉄剤の使用の有無にかかわらず、血中 Hb 量が増加する傾向がみられた。

表 2.7.6.13-16　血中 Hb 量の要約統計量（最大の解析対象集団）

	TAK-385 40 mg (n=138)		リュープリン (n=142)	
	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量
ベースライン[1]				
例数	138		142	
平均値	11.49		11.62	
標準偏差	1.368		1.377	
最小値	7.9		8.2	
中央値	11.60		11.80	
最大値	14.7		14.4	
投与 4 週後				
例数	137	137	142	142
平均値	12.31	0.79	12.22	0.60
標準偏差	1.413	0.763	1.496	0.789
最小値	8.8	-1.2	8.6	-1.1
中央値	12.40	0.70	12.25	0.60
最大値	15.9	3.2	15.6	2.9

表 2.7.6.13-16　血中 Hb 量の要約統計量（最大の解析対象集団）（続き）

	TAK-385 40 mg (n=138)		リュープリン (n=142)	
	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量
投与 8 週後				
例数	133	133	141	141
平均値	12.71	1.20	12.72	1.10
標準偏差	1.259	1.043	1.320	0.925
最小値	9.4	-0.8	8.5	-0.9
中央値	12.90	1.00	12.80	1.10
最大値	15.2	5.2	15.2	4.9
投与 12 週後				
例数	129	129	140	140
平均値	12.84	1.38	12.94	1.31
標準偏差	1.193	1.134	1.155	1.000
最小値	9.5	-1.2	9.4	-1.0
中央値	13.00	1.30	13.05	1.30
最大値	15.6	4.8	15.4	4.9
投与 16 週後				
例数	129	129	136	136
平均値	12.86	1.40	13.01	1.42
標準偏差	1.090	1.190	0.996	0.978
最小値	9.8	-1.7	10.1	-0.6
中央値	13.00	1.40	13.10	1.30
最大値	14.9	5.2	15.2	4.9
投与 20 週後				
例数	125	125	132	132
平均値	12.96	1.47	13.19	1.58
標準偏差	1.017	1.264	0.989	1.033
最小値	9.8	-1.3	10.4	-1.2
中央値	13.10	1.30	13.30	1.60
最大値	14.9	5.5	15.3	5.0
投与 24 週後				
例数	122	122	131	131
平均値	13.06	1.56	13.26	1.65
標準偏差	1.025	1.281	1.007	1.116
最小値	9.9	-2.1	10.5	-1.0
中央値	13.10	1.45	13.30	1.60
最大値	15.7	4.8	15.7	5.0
後観察期				
例数	136	136	141	141
平均値	12.76	1.25	13.38	1.75
標準偏差	1.039	1.301	0.953	1.182
最小値	8.7	-2.4	10.7	-1.4
中央値	12.90	1.10	13.40	1.60
最大値	14.8	5.1	15.3	5.4

治験総括報告書 Table 11.p（5.3.5.1-2）から引用
Hb：ヘモグロビン
単位：g/dL
1) 治療期開始時

表 2.7.6.13-17　血中 Hb 量のベースラインからの変化量の投与群間差（最大の解析対象集団）

項目	Visit	投与群間差（TAK-385 40 mg-リュープリン）	両側 95%信頼区間 下限	上限
血中 Hb 量のベースライン[1]からの変化量（g/dL）	投与 4 週後	0.20	0.015	0.381
	投与 8 週後	0.10	-0.135	0.333
	投与 12 週後	0.07	-0.189	0.323
	投与 16 週後	-0.01	-0.275	0.251
	投与 20 週後	-0.10	-0.386	0.180
	投与 24 週後	-0.09	-0.385	0.209
	後観察期	-0.49	-0.787	-0.199

治験総括報告書 Table 11.q（5.3.5.1-2）から引用
Hb：ヘモグロビン
1) 治療期開始時

表 2.7.6.13-18　鉄剤の使用の有無で層別解析した血中 Hb 量の要約統計量（最大の解析対象集団）

	鉄剤の使用有				鉄剤の使用無			
	TAK-385 40 mg (n=40)		リュープリン (n=39)		TAK-385 40 mg (n=98)		リュープリン (n=103)	
	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量
ベースライン[1]								
例数	40		39		98		103	
平均値	11.28		11.58		11.58		11.64	
標準偏差	1.433		1.423		1.338		1.366	
最小値	7.9		8.2		8.4		8.7	
中央値	11.60		11.70		11.60		11.90	
最大値	13.6		14.2		14.7		14.4	
投与 4 週後								
例数	39	39	39	39	98	98	103	103
平均値	12.58	1.22	12.48	0.89	12.20	0.62	12.12	0.48
標準偏差	1.375	0.822	1.676	1.043	1.420	0.671	1.418	0.640
最小値	9.0	-0.3	8.6	-1.1	8.8	-1.2	8.9	-1.0
中央値	13.00	1.20	12.80	0.90	12.10	0.60	12.00	0.50
最大値	14.9	3.2	15.4	2.9	15.9	2.3	15.6	1.9
投与 8 週後								
例数	38	38	39	39	95	95	102	102
平均値	13.17	1.84	13.34	1.76	12.52	0.95	12.48	0.85
標準偏差	1.281	1.249	1.354	1.133	1.207	0.828	1.232	0.689
最小値	9.4	-0.8	8.5	-0.4	9.6	-0.6	9.0	-0.9
中央値	13.35	1.95	13.60	1.60	12.60	0.80	12.60	0.90
最大値	15.2	5.2	15.2	4.9	15.0	4.3	15.0	2.4
投与 12 週後								
例数	38	38	38	38	91	91	102	102
平均値	13.31	1.97	13.52	1.90	12.64	1.13	12.72	1.09
標準偏差	1.083	1.262	1.187	1.187	1.187	0.981	1.068	0.827
最小値	9.5	-0.5	10.1	-0.8	10.1	-1.2	9.4	-1.0
中央値	13.40	1.85	13.70	1.75	12.50	1.00	12.75	1.10
最大値	15.3	4.8	15.4	4.9	15.6	4.6	15.1	2.8

表 2.7.6.13-18　鉄剤の使用の有無で層別解析した血中 Hb 量の要約統計量（最大の解析対象集団）（続き）

	鉄剤の使用有				鉄剤の使用無			
	TAK-385 40 mg (n=40)		リュープリン (n=39)		TAK-385 40 mg (n=98)		リュープリン (n=103)	
	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量
投与 16 週後								
例数	38	38	36	36	91	91	100	100
平均値	13.17	1.83	13.38	1.89	12.74	1.22	12.88	1.25
標準偏差	0.992	1.328	1.021	1.057	1.108	1.086	0.958	0.895
最小値	9.8	-0.3	10.7	0.1	10.2	-1.7	10.1	-0.6
中央値	13.45	1.80	13.50	1.75	12.70	1.10	12.90	1.20
最大値	14.9	5.1	15.2	4.9	14.9	5.2	15.1	4.1
投与 20 週後								
例数	35	35	35	35	90	90	97	97
平均値	13.20	1.83	13.49	1.97	12.86	1.33	13.08	1.43
標準偏差	1.060	1.362	0.991	1.013	0.989	1.203	0.970	1.009
最小値	9.8	-1.3	11.0	0.4	10.4	-1.0	10.4	-1.2
中央値	13.30	1.80	13.60	1.90	12.90	1.20	13.10	1.30
最大値	14.9	5.0	15.1	5.0	14.9	5.5	15.3	3.7
投与 24 週後								
例数	34	34	35	35	88	88	96	96
平均値	13.36	1.99	13.61	2.09	12.94	1.39	13.14	1.49
標準偏差	1.070	1.383	1.066	1.042	0.988	1.206	0.959	1.103
最小値	9.9	-1.2	11.0	0.1	10.0	-2.1	10.5	-1.0
中央値	13.50	1.90	14.00	2.10	13.00	1.25	13.10	1.30
最大値	14.9	4.8	15.7	5.0	15.7	4.5	15.4	4.0
後観察期								
例数	40	40	39	39	96	96	102	102
平均値	13.02	1.75	13.76	2.17	12.65	1.05	13.23	1.58
標準偏差	1.293	1.490	0.901	1.140	0.899	1.162	0.935	1.162
最小値	8.7	-2.4	11.7	0.4	10.4	-1.3	10.7	-1.4
中央値	13.40	1.90	13.90	2.10	12.75	1.00	13.30	1.50
最大値	14.8	5.1	15.0	5.4	14.4	3.8	15.3	4.5

治験総括報告書 Table 15.2.2.3.2.1（5.3.5.1-2）を一部改変
Hb：ヘモグロビン
単位：g/dL
1) 治療期開始時

5）NRS スコア

NRS スコア（疼痛症状）の要約統計量を表 2.7.6.13-19 に、投与群間差を表 2.7.6.13-20 に示した。

NRS スコアは、いずれの投与群でもベースラインから継続して低下し、その値はすべての評価時点で本剤 40 mg 群とリュープリン群とで同程度であった。

NRS スコアの平均値（標準偏差）は、ベースラインでは本剤 40 mg 群で 0.63（0.790）及びリュープリン群で 0.56（0.559）（表 2.7.6.13-5）、治験薬投与 6 週後から 12 週後までででは本剤 40 mg 群で 0.21（0.500）及びリュープリン群で 0.14（0.363）であった。治験薬投与 6 週後から 12 週後までの NRS スコアは、いずれの投与群でもベースラインから低下した。

表 2.7.6.13-19　NRS スコア（疼痛症状）の要約統計量（最大の解析対象集団）

	TAK-385 40 mg (n=138)	リュープリン (n=142)
治験薬投与 6 週後から 12 週後まで		
例数	135	142
平均値	0.21	0.14
標準偏差	0.500	0.363
最小値	0.0	0.0
中央値	0.00	0.00
最大値	2.5	2.4
治験薬投与 2 週後から 6 週後まで		
例数	137	142
平均値	0.32	0.27
標準偏差	0.707	0.489
最小値	0.0	0.0
中央値	0.00	0.00
最大値	5.6	3.0
治験薬投与 18 週後から 24 週後まで		
例数	126	133
平均値	0.12	0.11
標準偏差	0.308	0.289
最小値	0.0	0.0
中央値	0.00	0.00
最大値	2.1	1.8
治験薬投与終了前 6 週間		
例数	138	142
平均値	0.14	0.12
標準偏差	0.359	0.327
最小値	0.0	0.0
中央値	0.00	0.00
最大値	2.3	1.9

治験総括報告書 Table 11.r（5.3.5.1-2）から引用
NRS：Numerical Rating Scale

表 2.7.6.13-20　NRS スコア（疼痛症状）の投与群間差（最大の解析対象集団）

項目	Visit	投与群間差 (TAK-385 40 mg-リュープリン)	両側 95%信頼区間 下限	上限
NRS スコア（疼痛症状）	治験薬投与 6 週後から 12 週後まで	0.07	-0.032	0.174
	治験薬投与 2 週後から 6 週後まで	0.05	-0.089	0.197
	治験薬投与 18 週後から 24 週後まで	0.01	-0.060	0.086
	治験薬投与終了前 6 週間	0.02	-0.063	0.099

治験総括報告書 Table 11.s（5.3.5.1-2）から引用
NRS：Numerical Rating Scale

6）UFS-QOL スコア

各評価時点での UFS-QOL スコア（症状の重症度）及び UFS-QOL スコア〔health-related quality of life（HRQL）合計〕の要約統計量をそれぞれ表 2.7.6.13-21 及び表 2.7.6.13-22 に、投与群間差を表 2.7.6.13-23 に示した。

投与 12 週後の UFS-QOL スコア（症状の重症度）の平均値（標準偏差）は、本剤 40 mg 群で 7.0（10.24）及びリュープリン群で 6.8（7.81）で、投与 24 週後では本剤 40 mg 群で 5.5（9.29）及びリュープリン群で 5.0（6.71）であった。投与 12 週後の UFS-QOL スコア（症状の重症度）のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、本剤 40 mg 群で-21.0（14.93）%及び

リュープリン群で-23.0（14.66）%で、投与 24 週後では本剤 40 mg 群で-22.5（15.17）%及びリュープリン群で-25.3（14.52）%であった。UFS-QOL スコア（症状の重症度）は、いずれの投与群でも同程度であり、投与 4 週後から低下し続けた。

投与 12 週後の UFS-QOL スコア（HRQL 合計）の平均値（標準偏差）は、本剤 40 mg 群で 91.0（11.08）及びリュープリン群で 90.1（11.56）で、投与 24 週後では本剤 40 mg 群で 92.9（9.39）及びリュープリン群で 92.6（9.88）であった。投与 12 週後の UFS-QOL スコア（HRQL 合計）のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、本剤 40 mg 群で 10.4（15.01）%及びリュープリン群で 13.3（17.99）%、投与 24 週後では本剤 40 mg 群で 12.0（14.91）%及びリュープリン群で 15.8（18.13）%であった、UFS-QOL スコア（HRQL 合計）は、いずれの投与群でも同程度であり、投与 4 週後から上昇し続けた。

その他の UFS-QOL スコアのベースラインからの変化量も、ほとんどの評価時点で本剤 40 mg 群とリュープリン群とで同程度であった。

表 2.7.6.13-21　UFS-QOL スコア（症状の重症度）の要約統計量（最大の解析対象集団）

	TAK-385 40 mg (n=138)		リュープリン (n=142)	
	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量
ベースライン [1)]				
例数	138		142	
平均値	28.4		29.7	
標準偏差	14.38		15.18	
最小値	0		3	
中央値	28.0		28.0	
最大値	66		72	
投与 4 週後				
例数	137	137	142	142
平均値	22.8	-5.5	25.3	-4.5
標準偏差	16.18	14.11	16.95	16.09
最小値	0	-53	0	-46
中央値	19.0	-3.0	22.0	-3.0
最大値	81	28	91	41
投与 8 週後				
例数	133	133	141	141
平均値	8.6	-19.5	12.6	-17.2
標準偏差	10.20	14.47	12.20	16.91
最小値	0	-63	0	-63
中央値	6.0	-19.0	9.0	-16.0
最大値	75	25	53	22
投与 12 週後				
例数	129	129	140	140
平均値	7.0	-21.0	6.8	-23.0
標準偏差	10.24	14.93	7.81	14.66
最小値	0	-57	0	-69
中央値	3.0	-19.0	3.0	-20.5
最大値	78	28	44	7
投与 16 週後				
例数	129	129	136	136
平均値	6.6	-21.4	5.3	-24.4
標準偏差	9.72	14.76	6.39	14.04
最小値	0	-66	0	-72
中央値	3.0	-22.0	3.0	-22.0
最大値	59	16	34	3
投与 20 週後				
例数	125	125	132	132
平均値	6.1	-21.9	5.8	-24.3
標準偏差	9.27	14.97	7.46	14.87
最小値	0	-60	0	-72
中央値	3.0	-19.0	3.0	-22.0
最大値	53	7	44	3
投与 24 週後				
例数	122	122	131	131
平均値	5.5	-22.5	5.0	-25.3
標準偏差	9.29	15.17	6.71	14.52
最小値	0	-66	0	-72
中央値	3.0	-22.0	3.0	-22.0
最大値	69	19	31	0

表 2.7.6.13-21　UFS-QOL スコア（症状の重症度）の要約統計量（最大の解析対象集団）（続き）

	TAK-385 40 mg (n=138)		リュープリン (n=142)	
	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量
後観察期				
例数	136	136	141	141
平均値	7.9	-20.6	4.5	-25.4
標準偏差	12.73	16.83	6.08	14.04
最小値	0	-66	0	-72
中央値	3.0	-19.0	3.0	-22.0
最大値	75	31	38	7

治験総括報告書 Table 11.t（5.3.5.1-2）から引用
UFS-QOL：Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life
UFS-QOL スコア（症状の重症度）は、スコアが高いほど重症度が高いことを示す。
1) 治療期開始時

表 2.7.6.13-22　UFS-QOL スコア（HRQL 合計）の要約統計量（最大の解析対象集団）

	TAK-385 40 mg (n=138)		リュープリン (n=142)	
	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量
ベースライン [1)]				
例数	138		142	
平均値	80.2		76.8	
標準偏差	16.73		19.57	
最小値	17		13	
中央値	84.0		81.5	
最大値	100		100	
投与 4 週後				
例数	137	137	142	142
平均値	82.7	2.4	80.4	3.5
標準偏差	15.70	12.42	18.09	12.89
最小値	38	-26	6	-36
中央値	87.0	1.0	86.5	1.0
最大値	100	69	100	46
投与 8 週後				
例数	133	133	141	141
平均値	89.0	8.1	86.3	9.5
標準偏差	12.57	14.48	13.21	16.78
最小値	44	-36	49	-27
中央値	93.0	6.0	91.0	6.0
最大値	100	76	100	71
投与 12 週後				
例数	129	129	140	140
平均値	91.0	10.4	90.1	13.3
標準偏差	11.08	15.01	11.56	17.99
最小値	44	-33	42	-33
中央値	95.0	8.0	94.0	9.5
最大値	100	76	100	85
投与 16 週後				
例数	129	129	136	136
平均値	91.4	10.9	91.4	14.3
標準偏差	10.33	14.43	11.88	18.31
最小値	59	-26	40	-32
中央値	97.0	8.0	96.5	12.0
最大値	100	77	100	86
投与 20 週後				
例数	125	125	132	132
平均値	92.3	11.5	91.4	14.5
標準偏差	9.54	14.65	11.29	17.59
最小値	59	-32	46	-25
中央値	96.0	7.0	96.0	12.0
最大値	100	77	100	87
投与 24 週後				
例数	122	122	131	131
平均値	92.9	12.0	92.6	15.8
標準偏差	9.39	14.91	9.88	18.13
最小値	47	-44	56	-24
中央値	97.0	8.0	97.0	13.0
最大値	100	77	100	86

表 2.7.6.13-22　UFS-QOL スコア（HRQL 合計）の要約統計量（最大の解析対象集団）（続き）

	TAK-385 40 mg (n=138)		リュープリン (n=142)	
	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量
後観察期				
例数	136	136	141	141
平均値	91.0	10.9	92.4	15.7
標準偏差	11.57	16.53	9.75	18.08
最小値	42	-49	55	-25
中央値	96.0	6.5	96.0	12.0
最大値	100	73	100	87

治験総括報告書 Table 11.u（5.3.5.1-2）から引用
HRQL：health-related quality of life、UFS-QOL：Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life
UFS-QOL スコア（HRQL 合計）は、スコアが高いほど QOL が良好であることを示す。
1) 治療期開始時

表 2.7.6.13-23　UFS-QOL スコアの投与群間差（最大の解析対象集団）

項目	Visit	投与群間差 (TAK-385 40 mg-リュープリン)	両側 95%信頼区間 下限	上限
症状の重症度	ベースライン 1)	-1.3	-4.83	2.13
	投与 4 週後	-2.5	-6.39	1.43
	投与 8 週後	-4.0	-6.68	-1.31
	投与 12 週後	0.2	-1.99	2.36
	投与 16 週後	1.3	-0.68	3.28
	投与 20 週後	0.3	-1.80	2.32
	投与 24 週後	0.5	-1.48	2.52
	後観察期	3.4	1.08	5.77
HRQL 合計	ベースライン 1)	3.4	-0.93	7.65
	投与 4 週後	2.3	-1.66	6.34
	投与 8 週後	2.7	-0.37	5.77
	投与 12 週後	0.9	-1.84	3.61
	投与 16 週後	0.1	-2.61	2.79
	投与 20 週後	0.8	-1.74	3.41
	投与 24 週後	0.3	-2.07	2.71
	後観察期	-1.4	-3.96	1.09

治験総括報告書 Table 11.v（5.3.5.1-2）から引用
HRQL：health-related quality of life、UFS-QOL：Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life
UFS-QOL スコア（症状の重症度）は、スコアが高いほど重症度が高いことを示す。UFS-QOL スコア（HRQL 合計）は、スコアが高いほど QOL が良好であることを示す。
1) 治療期開始時

（3）その他の評価項目

1）ヘマトクリット（Ht）

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

2）血清鉄

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

3）血清フェリチン

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

4）治療期における鎮痛剤の使用状況の評価

治験薬投与 6 週後から 12 週後まで、2 週後から 6 週後まで、18 週後から 24 週後まで及び投与終了前 6 週間に鎮痛剤を使用した日数の割合の要約統計量を表 2.7.6.13-24 に示した。

治験薬投与 6 週後から 12 週後までに鎮痛剤を使用した日数の割合の平均値（標準偏差）は、本剤 40 mg 群で 0.85（4.464）%及びリュープリン群で 0.69（2.997）%、治験薬投与 18 週後から 24 週後までは、本剤 40 mg 群で 0.39（2.118）%及びリュープリン群で 0.50（2.775）%であった。いずれの評価時点でも、鎮痛剤はほとんど使用されなかった。

表 2.7.6.13-24　鎮痛剤を使用した日数の割合の要約統計量（最大の解析対象集団）

	TAK-385 40 mg (n=138)	リュープリン (n=142)
治験薬投与 6 週後から 12 週後まで		
例数	135	142
平均値	0.85	0.69
標準偏差	4.464	2.997
最小値	0.0	0.0
中央値	0.00	0.00
最大値	33.3	21.4
治験薬投与 2 週後から 6 週後まで		
例数	137	142
平均値	1.67	1.59
標準偏差	9.280	5.252
最小値	0.0	0.0
中央値	0.00	0.00
最大値	100.0	46.4
治験薬投与 18 週後から 24 週後まで		
例数	126	133
平均値	0.39	0.50
標準偏差	2.118	2.775
最小値	0.0	0.0
中央値	0.00	0.00
最大値	19.0	19.0
治験薬投与終了前 6 週間		
例数	138	142
平均値	0.38	0.57
標準偏差	2.056	3.079
最小値	0.0	0.0
中央値	0.00	0.00
最大値	19.0	23.8

治験総括報告書 Table 11.w（5.3.5.1-2）から引用
数値：鎮痛剤を使用した日数の割合（%）

5）WPAI:GH

WPAI:GH スコア〔Absenteeism（病気による欠勤や休業）〕の平均値は、いずれの投与群でもベースラインを含むすべての評価時点で低値であった。その他の WPAI:GH スコア〔Presenteesism（出勤している労働者の健康問題による労働遂行能力の低下）、Work productivty loss（仕事の生産性障害）及び Activity Impairment（活動性障害）〕の平均値は、ベースラインではいずれの投与群も 20～30 の範囲であり、概ね投与 2 週後から 10～20 の範囲に低下した。WPAI:GH スコアは、いずれ評価時点でもすべての項目で、本剤 40 mg 群とリュープリン群とで同程度であった。

6）無月経状態

治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコアの合計点が 0 点である症例の割合を表 2.7.6.13-25 に、投与群間差を表 2.7.6.13-26 に示した。

治験薬投与 2 週後から 6 週後までの PBAC スコアの合計点が 0 点である症例の割合は、本剤 40 mg 群で 52.6%及びリュープリン群で 21.8%であった。

治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコアの合計点が 0 点である症例の割合は、本剤 40 mg 群で 73.3%及びリュープリン群で 73.9%であった。

治験薬投与 18 週後から 24 週後までの PBAC スコアの合計点が 0 点である症例の割合は、本剤 40 mg 群で 81.0%及びリュープリン群で 89.5%であった。

治験薬投与終了前 6 週間の PBAC スコアの合計点が 0 点である症例の割合は、本剤 40 mg 群で 75.4%及びリュープリン群で 88.7%であった。

PBAC スコアの合計点が 0 点である症例の割合は、治験薬投与 2 週後から 6 週後までではリュープリン群と比較して本剤 40 mg 群で高く、治験薬投与 6 週後から 12 週後まで及び治験薬投与 18 週後から 24 週後までては本剤 40 mg 群とリュープリン群で同程度であり、治験薬投与終了前 6 週間ではリュープリン群と比較して本剤 40 mg 群で低かった。

表 2.7.6.13-25　治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコアの合計点が 0 点である症例の割合（最大の解析対象集団）

項目	投与群	0 点	0 点超	計
治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコアの合計点が 0 点である症例の割合〔例数（%）〕	TAK-385 40 mg	99 (73.3)	36 (26.7)	135
	リュープリン	105 (73.9)	37 (26.1)	142

治験総括報告書 Table 11.x（5.3.5.1-2）から引用
PBAC：Pictorial Blood Loss Assessment Chart
治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコアに欠測があった本剤 40 mg 群の 3 例は、統計解析計画書に従い、本解析から除外した。

表 2.7.6.13-26　治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコアの合計点が 0 点である症例の割合の投与群間差（最大の解析対象集団）

項目	投与群間差（TAK-385 40 mg-リュープリン）	両側 95%信頼区間 下限	上限
治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコアの合計点が 0 点である症例の割合（%）	-0.6	-11.035	9.815

治験総括報告書 Table 11.y（5.3.5.1-2）から引用
PBAC：Pictorial Blood Loss Assessment Chart
治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコアに欠測があった本剤 40 mg 群の 3 例は、解析から除外した。

（4）サブグループ解析

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

被験者数が少なかった層を除いて比較した。治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合は、ベースラインの BMI を除くすべての層別項目で、いずれの層でも本剤 40 mg 群とリュープリン群とで同程度であった。また、ベースラインの BMI を除き、いずれの投与群でも層間で大きな違いはみられなかった。ベースラインの BMI（<18.5 kg/m^2、18.5 kg/m^2≤ - <25.0 kg/m^2、25.0 kg/m^2≤）による解析では、治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合は、「25.0 kg/m^2≤」の層で、リュープリン群〔82.9%（34/41 例）〕と比較して本剤 40 mg 群〔70.0%

（21/30 例）〕で低かった。また、本剤 40 mg 群では、「18.5 kg/m^2≤ - <25.0 kg/m^2」の層と比較して「25.0 kg/m^2≤」の層で割合が低かった。

2.7.6.13.2.4 薬力学的作用の解析

（1）黄体形成ホルモン（LH）

各評価時点での血中 LH 濃度の要約統計量を表 2.7.6.13-27 に示した。

投与 12 週後及び 24 週後での血中 LH 濃度のベースラインからの変化量の中央値は、本剤 40 mg 群で-2.530 及び-2.065 mIU/mL、リュープリン群で-3.000 及び-3.090 mIU/mL であった。

治療期を通して、いずれの投与群でも血中 LH 濃度は低下した。

表 2.7.6.13-27　各評価時点での血中 LH 濃度の要約統計量（最大の解析対象集団）

	TAK-385 40 mg (n=138)		リュープリン (n=142)	
	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量
ベースライン [1)]				
例数	138		142	
平均値	4.132		3.975	
標準偏差	3.1886		3.4869	
最小値	0.80		0.64	
中央値	3.445		3.200	
最大値	24.97		37.62	
投与 2 週後				
例数	136	136	142	142
平均値	1.555	-2.561	2.499	-1.475
標準偏差	3.4093	3.7082	1.4949	3.1487
最小値	0.00	-20.98	0.65	-27.82
中央値	0.705	-2.485	2.170	-1.110
最大値	26.95	19.54	11.48	7.55
投与 4 週後				
例数	137	137	142	142
平均値	1.222	-2.899	0.848	-3.127
標準偏差	2.8822	3.1060	0.6581	3.2978
最小値	0.00	-21.23	0.18	-33.73
中央値	0.560	-2.710	0.680	-2.625
最大値	31.78	6.81	4.21	1.68
投与 8 週後				
例数	133	133	141	141
平均値	2.143	-1.991	0.318	-3.634
標準偏差	7.1349	7.7882	0.2186	3.5088
最小値	0.00	-21.13	0.00	-37.32
中央値	0.600	-2.640	0.270	-3.000
最大値	70.38	68.45	1.80	0.04
投与 12 週後				
例数	129	129	140	140
平均値	1.363	-2.765	0.273	-3.684
標準偏差	1.7835	3.5122	0.1630	3.5134
最小値	0.00	-21.06	0.00	-37.41
中央値	0.750	-2.530	0.250	-3.000
最大値	10.55	7.98	0.76	-0.18

表 2.7.6.13-27　各評価時点での血中 LH 濃度の要約統計量（最大の解析対象集団）（続き）

	TAK-385 40 mg (n=138)		リュープリン (n=142)	
	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量
投与 16 週後				
例数	129	129	136	136
平均値	1.632	-2.497	0.323	-3.685
標準偏差	3.2511	4.1614	0.4290	3.5573
最小値	0.00	-21.01	0.00	-37.38
中央値	0.760	-2.540	0.240	-2.995
最大値	31.58	28.21	4.66	0.60
投与 20 週後				
例数	125	125	132	132
平均値	1.789	-2.373	0.338	-3.705
標準偏差	3.1355	3.8825	0.4671	3.6426
最小値	0.00	-21.00	0.00	-37.44
中央値	0.920	-2.220	0.240	-3.070
最大値	24.29	21.72	4.95	3.22
投与 24 週後				
例数	122	122	131	131
平均値	1.958	-2.174	0.328	-3.729
標準偏差	3.5740	4.0403	0.4801	3.6485
最小値	0.11	-21.07	0.00	-37.46
中央値	1.020	-2.065	0.230	-3.090
最大値	26.48	19.10	5.08	2.74
後観察期				
例数	136	136	141	141
平均値	7.653	3.528	1.316	-2.671
標準偏差	10.2235	10.0587	1.4633	3.8944
最小値	0.44	-9.95	0.00	-37.42
中央値	4.445	0.840	0.790	-2.420
最大値	87.16	82.38	8.68	6.97

治験総括報告書 Table 15.2.4.1（5.3.5.1-2）を一部改変
LH：黄体形成ホルモン
単位：mIU/mL
1) 治療期開始時

（2）卵胞刺激ホルモン（FSH）

各評価時点での血中 FSH 濃度の要約統計量を表 2.7.6.13-28 に示した。

投与 12 週後及び 24 週後での血中 FSH 濃度のベースラインからの変化量の中央値は、本剤 40 mg 群で-3.970 及び-3.775 mIU/mL、リュープリン群で-2.835 及び-2.140 mIU/mL であった。

治療期を通して、いずれの投与群でも血中 FSH 濃度は低下した。

表 2.7.6.13-28　各評価時点での血中 FSH 濃度の要約統計量（最大の解析対象集団）

	TAK-385 40 mg (n=138)		リュープリン (n=142)	
	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量
ベースライン [1)]				
例数	138		142	
平均値	8.898		8.386	
標準偏差	6.7635		7.4036	
最小値	1.56		2.19	
中央値	6.910		6.415	
最大値	53.11		71.73	
投与 2 週後				
例数	136	136	142	142
平均値	5.023	-3.817	3.076	-5.310
標準偏差	5.4342	6.0420	2.3648	7.1632
最小値	0.84	-38.91	0.19	-59.54
中央値	4.395	-2.535	2.745	-3.760
最大値	57.65	8.08	12.19	9.07
投与 4 週後				
例数	137	137	142	142
平均値	3.942	-4.903	2.798	-5.588
標準偏差	3.2732	6.3814	1.3266	7.2648
最小値	0.31	-40.72	0.42	-65.48
中央値	3.530	-3.790	2.565	-3.695
最大値	29.70	4.70	6.25	1.91
投与 8 週後				
例数	133	133	141	141
平均値	3.728	-5.139	3.786	-4.635
標準偏差	3.1597	7.5223	1.6937	7.5549
最小値	0.51	-46.44	0.94	-68.19
中央値	3.050	-3.890	3.660	-3.160
最大値	27.40	22.03	9.56	4.81
投与 12 週後				
例数	129	129	140	140
平均値	3.302	-5.580	4.156	-4.287
標準偏差	2.1866	7.1656	1.5787	7.4388
最小値	0.57	-48.24	1.09	-69.03
中央値	2.940	-3.970	4.060	-2.835
最大値	16.76	9.80	8.02	4.55
投与 16 週後				
例数	129	129	136	136
平均値	3.564	-5.318	4.434	-4.028
標準偏差	3.4287	6.2144	1.7078	7.5590
最小値	0.54	-40.15	1.35	-68.69
中央値	2.840	-3.600	4.365	-2.325
最大値	34.22	4.92	10.19	5.90
投与 20 週後				
例数	125	125	132	132
平均値	3.726	-5.239	4.406	-4.099
標準偏差	4.4063	6.2642	1.6560	7.6499
最小値	0.51	-39.69	0.99	-68.24
中央値	3.020	-3.700	4.125	-2.565
最大値	47.32	5.18	10.38	5.12

表 2.7.6.13-28　各評価時点での血中 FSH 濃度の要約統計量（最大の解析対象集団）（続き）

	TAK-385 40 mg (n=138)		リュープリン (n=142)	
	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量
投与 24 週後				
例数	122	122	131	131
平均値	3.922	-4.918	4.414	-4.127
標準偏差	3.9499	6.1587	2.0117	7.8481
最小値	0.62	-40.10	1.15	-68.47
中央値	3.135	-3.775	4.040	-2.140
最大値	39.63	7.71	17.98	13.52
後観察期				
例数	136	136	141	141
平均値	8.178	-0.740	5.711	-2.716
標準偏差	9.7750	8.1977	3.0015	7.2497
最小値	0.82	-21.21	1.53	-65.99
中央値	4.640	-2.035	5.190	-1.490
最大値	61.80	46.95	21.77	11.91

治験総括報告書 Table 15.2.4.1（5.3.5.1-2）を一部改変
FSH：卵胞刺激ホルモン
単位：mIU/mL
1) 治療期開始時

（3）エストラジオール（E_2）

各評価時点での血中 E_2 濃度の要約統計量を表 2.7.6.13-29 に示した。

投与 2 週後、投与 4 週後、投与 12 週後及び 24 週後での血中 E_2 濃度のベースラインからの変化量の中央値は、本剤 40 mg 群で-25.5、-32.0、-27.0 及び-31.0 pg/mL、リュープリン群で-8.5、-30.5、-30.0 及び-29.0 pg/mL であった。

投与 2 週後では、リュープリン群と比較して本剤 40 mg 群で血中 E_2 濃度は大きく低下した。投与 4 週後以降のベースラインからの変化量に投与群間で大きな違いはみられず、いずれの投与群でも治療期間を通して低値で推移した。

表 2.7.6.13-29　各評価時点での血清 E_2 濃度の要約統計量（最大の解析対象集団）

	TAK-385 40 mg (n=138)		リュープリン (n=142)	
	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量
ベースライン [1)]				
例数	138		142	
平均値	69.6		57.0	
標準偏差	119.01		77.44	
最小値	0		0	
中央値	38.0		38.5	
最大値	950		789	
投与 2 週後				
例数	136	136	142	142
平均値	27.7	-42.5	152.7	95.7
標準偏差	63.92	133.23	298.59	309.17
最小値	0	-938	0	-669
中央値	12.0	-25.5	26.0	-8.5
最大値	610	537	1840	1796
投与 4 週後				
例数	137	137	142	142
平均値	11.8	-58.1	16.2	-40.8
標準偏差	18.60	120.48	44.98	89.97
最小値	0	-950	0	-789
中央値	10.0	-32.0	0.0	-30.5
最大値	99	85	365	337
投与 8 週後				
例数	133	133	141	141
平均値	18.6	-52.2	8.9	-47.4
標準偏差	50.66	132.96	15.15	78.13
最小値	0	-950	0	-764
中央値	0.0	-30.0	0.0	-31.0
最大値	314	270	116	92
投与 12 週後				
例数	129	129	140	140
平均値	17.9	-51.7	10.3	-44.8
標準偏差	42.01	131.88	11.33	77.65
最小値	0	-950	0	-789
中央値	10.0	-27.0	11.0	-30.0
最大値	271	257	73	16
投与 16 週後				
例数	129	129	136	136
平均値	14.4	-55.3	12.4	-43.5
標準偏差	46.11	131.44	13.83	80.78
最小値	0	-950	0	-789
中央値	11.0	-29.0	12.0	-29.0
最大値	510	437	79	57
投与 20 週後				
例数	125	125	132	132
平均値	14.8	-56.2	12.6	-41.8
標準偏差	26.02	126.90	13.68	75.78
最小値	0	-938	0	-763
中央値	11.0	-26.0	12.0	-27.5
最大値	197	134	88	54

表 2.7.6.13-29　各評価時点での血清 E2 濃度の要約統計量（最大の解析対象集団）（続き）

	TAK-385 40 mg (n=138)		リュープリン (n=142)	
	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量
投与 24 週後				
例数	122	122	131	131
平均値	15.8	-55.9	10.9	-43.7
標準偏差	56.57	140.66	12.03	76.58
最小値	0	-950	0	-777
中央値	10.0	-31.0	11.0	-29.0
最大値	582	555	73	31
後観察期				
例数	136	136	141	141
平均値	118.5	48.6	38.1	-17.1
標準偏差	99.45	147.79	56.99	94.96
最小値	0	-727	0	-789
中央値	110.0	51.5	19.0	-16.0
最大値	466	400	307	245

治験総括報告書 Table 15.2.4.1（5.3.5.1-2）を一部改変
E_2：エストラジオール
単位：pg/mL
1) 治療期開始時

(4) プロゲステロン

各評価時点での血中プロゲステロン濃度の要約統計量を表 2.7.6.13-30 に示した。

投与 12 週後及び 24 週後での血中プロゲステロン濃度のベースラインからの変化量の中央値は、本剤 40 mg 群で-0.10 及び 0.00 ng/mL、リュープリン群で-0.10 及び-0.10 ng/mL であった。

ベースラインの血中プロゲステロン濃度は低く、また治療期を通して、いずれの投与群でも血中プロゲステロン濃度に明らかな変化はみられなかった。

表 2.7.6.13-30　各評価時点での血清プロゲステロン濃度の要約統計量（最大の解析対象集団）

	TAK-385 40 mg (n=138)		リュープリン (n=142)	
	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量
ベースライン [1)]				
例数	138		142	
平均値	0.32		0.35	
標準偏差	0.349		0.667	
最小値	0.0		0.0	
中央値	0.20		0.20	
最大値	2.4		6.6	
投与 2 週後				
例数	136	136	142	142
平均値	0.28	-0.04	0.63	0.28
標準偏差	0.918	1.007	1.619	1.786
最小値	0.0	-2.2	0.0	-6.5
中央値	0.10	-0.10	0.10	-0.10
最大値	7.3	7.2	9.5	9.4
投与 4 週後				
例数	137	137	142	142
平均値	0.39	0.08	0.40	0.06
標準偏差	1.407	1.392	2.061	2.156
最小値	0.0	-1.7	0.0	-6.5
中央値	0.10	-0.10	0.10	-0.10
最大値	10.2	9.1	21.2	20.7
投与 8 週後				
例数	133	133	141	141
平均値	0.24	-0.08	0.13	-0.22
標準偏差	1.057	1.130	0.080	0.670
最小値	0.0	-2.2	0.0	-6.6
中央値	0.10	-0.10	0.10	-0.10
最大値	12.2	12.1	0.5	0.2
投与 12 週後				
例数	129	129	140	140
平均値	0.22	-0.11	0.13	-0.22
標準偏差	0.510	0.639	0.083	0.673
最小値	0.0	-2.2	0.0	-6.6
中央値	0.10	-0.10	0.10	-0.10
最大値	4.0	3.9	0.6	0.2
投与 16 週後				
例数	128	128	136	136
平均値	0.32	-0.01	0.14	-0.21
標準偏差	1.004	1.094	0.093	0.679
最小値	0.0	-2.0	0.0	-6.5
中央値	0.10	-0.10	0.10	-0.10
最大値	7.1	7.0	0.8	0.3
投与 20 週後				
例数	125	125	132	132
平均値	0.72	0.39	0.16	-0.19
標準偏差	2.720	2.700	0.075	0.685
最小値	0.0	-1.7	0.0	-6.5
中央値	0.20	-0.10	0.20	-0.10
最大値	17.4	17.3	0.4	0.2

表 2.7.6.13-30　各評価時点での血清プロゲステロン濃度の要約統計量（最大の解析対象集団）（続き）

	TAK-385 40 mg (n=138)		リュープリン (n=142)	
	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量
投与 24 週後				
例数	122	122	131	131
平均値	0.24	-0.09	0.16	-0.20
標準偏差	0.426	0.484	0.074	0.687
最小値	0.0	-1.7	0.0	-6.5
中央値	0.20	0.00	0.20	-0.10
最大値	3.0	2.9	0.4	0.3
後観察期				
例数	136	136	141	141
平均値	5.72	5.40	0.91	0.57
標準偏差	7.385	7.412	3.683	3.709
最小値	0.1	-1.8	0.1	-6.5
中央値	1.05	0.80	0.20	0.00
最大値	29.4	29.1	28.7	28.4

治験総括報告書 Table 15.2.4.1（5.3.5.1-2）を一部改変
単位：ng/mL
1) 治療期開始時

2.7.6.13.2.5 安全性の評価

（1）有害事象の概要

有害事象の概要を表 2.7.6.13-31 に示した。

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

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

重篤な有害事象はリュープリン群の 2 例（大腸ポリープ及び尺骨骨折が各 1 例）にみられた。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象の発現頻度は、本剤 40 mg 群で 9 例に 12 件、リュープリン群で 7 例に 12 件みられた。

表 2.7.6.13-31　有害事象の概要（安全性データの解析対象集団）

	被験者数（%）			
	TAK-385 40 mg (n=138)		リュープリン (n=142)	
	件数	例数（%）	件数	例数（%）
すべての有害事象	543	131 (94.9)	622	139 (97.9)
治験薬との因果関係				
関連なし	166	11 (8.0)	208	5 (3.5)
関連あり	377	120 (87.0)	414	134 (94.4)
有害事象の程度				
軽度	526	117 (84.8)	598	121 (85.2)
中等度	15	12 (8.7)	23	17 (12.0)
高度	2	2 (1.4)	1	1 (0.7)
投与中止に至った有害事象	12	9 (6.5)	12	7 (4.9)
重篤な有害事象	0	0 (0.0)	2	2 (1.4)
治験薬との因果関係				
関連なし	0	0 (0.0)	2	2 (1.4)
関連あり	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
投与中止に至った有害事象	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
死亡	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)

治験総括報告書 Table 12.c（5.3.5.1-2）を一部改変

(2) 有害事象

すべての有害事象の発現頻度を SOC、PT ごとに表 2.7.6.13-32 に示した。

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

有害事象の程度は、本剤 40 mg 群の 2 例及びリュープリン群の 1 例でみられた高度の有害事象を除き、いずれも軽度又は中等度であった。程度が中等度の有害事象の発現頻度は、本剤 40 mg 群で 8.7%（12/138 例）、リュープリン群で 12.0%（17/142 例）であった。程度が高度の有害事象は、本剤 40 mg 群の筋骨格硬直及びうつ病が各 1 例、リュープリン群の尺骨骨折が 1 例にみられ、このうち、本剤 40 mg 群の筋骨格硬直及びうつ病は治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。いずれの有害事象も、転帰は軽快又は回復であった。

発現時期ごと（治験薬投与 1 日目から 28 日目まで、29 日目から 56 日目まで、57 日目から 84 日目まで、85 日目～112 日目、113 日目から 140 日目まで、141 日目から 168 日目まで及び 169 日目以降）の有害事象の発現頻度は、本剤 40 mg 群ではそれぞれ 70.3%（97/138 例）、52.6%（72/137 例）、37.9%（50/132 例）、31.0%（40/129 例）、29.9%（38/127 例）、34.7%（43/124 例）及び 43.1%（25/58 例）、リュープリン群ではそれぞれ 80.3%（114/142 例）、59.9%（85/142 例）、43.3%（61/141 例）、39.3%（55/140 例）、27.2%（37/136 例）、20.5%（27/132 例）及び 35.1%（26/74 例）であった。いずれの投与群でも治験薬投与 1 日目から 28 日目までの発現頻度が最も高かった。本剤 40 mg 群で発現頻度が 10%以上であった有害事象のうち、不正子宮出血、ほてり、月経過多及び頭痛の発現頻度は、治験薬投与 1 日目から 28 日目までで最も高かった。また、治験薬投与 29 日目から 56 日目までのほてりの発現

頻度は治験薬投与 1 日目から 28 日目までと同程度であった。ウイルス性上気道感染は、発現時期にかかわらずみられた。リュープリン群で発現頻度が 10%以上であった有害事象のうち、不正子宮出血及び月経過多の発現頻度は治験薬投与 1 日目から 28 日目までで、ほてり及び多汗症の発現頻度は治験薬投与 29 日目から 56 日目までで最も高かった。ウイルス性上気道感染は、発現時期にかかわらずみられた。

表 2.7.6.13-32　有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）

SOC PT	TAK-385 40 mg (n=138)	リュープリン (n=142)
有害事象発現例数	131 (94.9)	139 (97.9)
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.7)
好酸球増加症	0	1 (0.7)
心臓障害	3 (2.2)	4 (2.8)
動悸	1 (0.7)	3 (2.1)
右脚ブロック	1 (0.7)	0
洞性徐脈	0	1 (0.7)
心室性期外収縮	1 (0.7)	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (0.7)
皮様嚢腫	0	1 (0.7)
耳および迷路障害	3 (2.2)	2 (1.4)
回転性めまい	2 (1.4)	1 (0.7)
耳不快感	1 (0.7)	0
メニエール病	0	1 (0.7)
眼障害	4 (2.9)	2 (1.4)
眼瞼そう痒症	2 (1.4)	0
眼精疲労	0	1 (0.7)
眼乾燥	1 (0.7)	0
眼脂	0	1 (0.7)
眼充血	0	1 (0.7)
閃輝暗点	1 (0.7)	0
胃腸障害	23 (16.7)	34 (23.9)
下痢	5 (3.6)	6 (4.2)
上腹部痛	2 (1.4)	5 (3.5)
悪心	2 (1.4)	4 (2.8)
口内炎	3 (2.2)	3 (2.1)
齲歯	3 (2.2)	2 (1.4)
歯痛	2 (1.4)	3 (2.1)
腹部不快感	1 (0.7)	2 (1.4)
腹部膨満	2 (1.4)	1 (0.7)
便秘	0	3 (2.1)
胃炎	1 (0.7)	2 (1.4)
腹痛	0	1 (0.7)
慢性胃炎	1 (0.7)	0
虚血性大腸炎	0	1 (0.7)
消化不良	0	1 (0.7)
軟便	1 (0.7)	0
胃ポリープ	1 (0.7)	0
出血性胃炎	0	1 (0.7)
大腸ポリープ	0	1 (0.7)
腰ヘルニア	0	1 (0.7)
口腔粘膜血腫	0	1 (0.7)
歯周病	0	1 (0.7)
嘔吐	1 (0.7)	0

表 2.7.6.13-32　有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）（続き）

SOC PT	TAK-385 40 mg (n=138)	リュープリン (n=142)
一般・全身障害および投与部位の状態	20 (14.5)	14 (9.9)
倦怠感	8 (5.8)	5 (3.5)
疲労	3 (2.2)	4 (2.8)
浮腫	2 (1.4)	1 (0.7)
発熱	1 (0.7)	2 (1.4)
悪寒	0	1 (0.7)
熱感	1 (0.7)	0
びくびく感	1 (0.7)	0
炎症	1 (0.7)	0
注射部位内出血	0	1 (0.7)
注射部位知覚低下	1 (0.7)	0
注射部位腫瘤	1 (0.7)	0
注射部位疼痛	0	1 (0.7)
注射部位反応	1 (0.7)	0
注射部位腫脹	1 (0.7)	0
局所腫脹	1 (0.7)	0
末梢性浮腫	1 (0.7)	0
末梢腫脹	0	1 (0.7)
血管穿刺部位内出血	1 (0.7)	0
肝胆道系障害	2 (1.4)	1 (0.7)
肝機能異常	2 (1.4)	1 (0.7)
免疫系障害	1 (0.7)	0
季節性アレルギー	1 (0.7)	0
感染症および寄生虫症	53 (38.4)	58 (40.8)
ウイルス性上気道感染	39 (28.3)	46 (32.4)
膀胱炎	2 (1.4)	4 (2.8)
胃腸炎	2 (1.4)	4 (2.8)
咽頭炎	3 (2.2)	2 (1.4)
扁桃炎	4 (2.9)	1 (0.7)
歯肉炎	1 (0.7)	3 (2.1)
副鼻腔炎	3 (2.2)	0
外陰部腟カンジダ症	2 (1.4)	1 (0.7)
細菌性腟症	2 (1.4)	0
細菌性外陰腟炎	0	2 (1.4)
気管支炎	2 (1.4)	0
口腔ヘルペス	0	2 (1.4)
爪の皮膚糸状菌症	0	1 (0.7)
毛包炎	0	1 (0.7)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (0.7)
ヘルペスウイルス感染	0	1 (0.7)
帯状疱疹	0	1 (0.7)
麦粒腫	1 (0.7)	0
インフルエンザ	0	1 (0.7)
食道カンジダ症	0	1 (0.7)
軟骨膜炎	1 (0.7)	0
腹膜炎	0	1 (0.7)
外陰部炎	0	1 (0.7)
傷害、中毒および処置合併症	0	8 (5.6)
転倒	0	2 (1.4)
処置による疼痛	0	2 (1.4)
挫傷	0	1 (0.7)
熱中症	0	1 (0.7)
外傷後頚部症候群	0	1 (0.7)
交通事故	0	1 (0.7)

表 2.7.6.13-32　有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）（続き）

SOC PT	TAK-385 40 mg (n=138)	リュープリン (n=142)
皮下血腫	0	1 (0.7)
歯牙破折	0	1 (0.7)
尺骨骨折	0	1 (0.7)
臨床検査	34 (24.6)	39 (27.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	7 (5.1)	9 (6.3)
骨密度減少	6 (4.3)	8 (5.6)
骨吸収試験異常	7 (5.1)	7 (4.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (4.3)	5 (3.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	5 (3.6)	4 (2.8)
血中コレステロール増加	4 (2.9)	5 (3.5)
肝機能検査値上昇	5 (3.6)	2 (1.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.4)	4 (2.8)
低比重リポ蛋白増加	2 (1.4)	4 (2.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (1.4)	2 (1.4)
血中リン増加	2 (1.4)	1 (0.7)
血圧上昇	1 (0.7)	2 (1.4)
血中ビリルビン増加	0	2 (1.4)
血中尿酸増加	0	2 (1.4)
尿中血陽性	1 (0.7)	1 (0.7)
好酸球数増加	1 (0.7)	1 (0.7)
血中鉄増加	0	1 (0.7)
血中トリグリセリド増加	0	1 (0.7)
尿中血	1 (0.7)	0
グリコヘモグロビン増加	0	1 (0.7)
ヘリコバクター検査陽性	1 (0.7)	0
肝酵素上昇	1 (0.7)	0
肝機能検査異常	0	1 (0.7)
尿中蛋白陽性	1 (0.7)	0
総胆汁酸増加	0	1 (0.7)
体重増加	0	1 (0.7)
白血球数増加	1 (0.7)	0
代謝および栄養障害	7 (5.1)	13 (9.2)
脂質異常症	3 (2.2)	3 (2.1)
高脂血症	2 (1.4)	4 (2.8)
体脂肪異常	0	3 (2.1)
高血糖	0	2 (1.4)
食欲減退	0	1 (0.7)
脱水	1 (0.7)	0
糖尿病	0	1 (0.7)
食欲亢進	1 (0.7)	0
筋骨格系および結合組織障害	31 (22.5)	29 (20.4)
関節痛	8 (5.8)	9 (6.3)
骨吸収亢進	7 (5.1)	8 (5.6)
筋骨格硬直	5 (3.6)	5 (3.5)
背部痛	2 (1.4)	6 (4.2)
筋骨格痛	0	4 (2.8)
四肢痛	2 (1.4)	1 (0.7)
腱鞘炎	2 (1.4)	1 (0.7)
椎間板突出	2 (1.4)	0
筋痙縮	1 (0.7)	1 (0.7)
筋肉痛	1 (0.7)	1 (0.7)
関節周囲炎	0	2 (1.4)
肩回旋筋腱板症候群	2 (1.4)	0
鼡径部痛	1 (0.7)	0

表 2.7.6.13-32　有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）（続き）

SOC PT	TAK-385 40 mg (n=138)	リュープリン (n=142)
椎間板障害	0	1 (0.7)
頚部痛	1 (0.7)	0
腱痛	0	1 (0.7)
狭窄性腱鞘炎	1 (0.7)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (0.7)
子宮平滑筋腫	0	1 (0.7)
神経系障害	37 (26.8)	33 (23.2)
頭痛	21 (15.2)	14 (9.9)
浮動性めまい	9 (6.5)	7 (4.9)
傾眠	7 (5.1)	6 (4.2)
感覚鈍麻	3 (2.2)	5 (3.5)
手根管症候群	2 (1.4)	1 (0.7)
体位性めまい	0	1 (0.7)
頭部不快感	0	1 (0.7)
錯感覚	0	1 (0.7)
失神寸前の状態	0	1 (0.7)
坐骨神経痛	1 (0.7)	0
製品の問題	1 (0.7)	0
医療機器不具合	1 (0.7)	0
精神障害	8 (5.8)	9 (6.3)
不眠症	3 (2.2)	3 (2.1)
気力低下	1 (0.7)	2 (1.4)
うつ病	1 (0.7)	1 (0.7)
怒り	1 (0.7)	0
無感情	0	1 (0.7)
抑うつ気分	1 (0.7)	0
易刺激性	0	1 (0.7)
リビドー減退	0	1 (0.7)
中期不眠症	1 (0.7)	0
身体症状症	0	1 (0.7)
腎および尿路障害	1 (0.7)	3 (2.1)
頻尿	1 (0.7)	2 (1.4)
排尿異常	0	1 (0.7)
生殖系および乳房障害	92 (66.7)	115 (81.0)
不正子宮出血	68 (49.3)	93 (65.5)
月経過多	34 (24.6)	22 (15.5)
性器出血	7 (5.1)	7 (4.9)
不規則月経	0	5 (3.5)
乳房痛	1 (0.7)	2 (1.4)
頻発月経	0	3 (2.1)
乳房障害	0	2 (1.4)
乳房腫脹	1 (0.7)	0
希発月経	1 (0.7)	0
卵巣嚢胞	0	1 (0.7)
月経前不快気分障害	0	1 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	3 (2.1)
咳嗽	0	2 (1.4)
鼻出血	0	1 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	24 (17.4)	25 (17.6)
多汗症	13 (9.4)	15 (10.6)
発疹	2 (1.4)	3 (2.1)
脱毛症	3 (2.2)	1 (0.7)

表 2.7.6.13-32　有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）（続き）

SOC PT	TAK-385 40 mg (n=138)	リュープリン (n=142)
湿疹	3 (2.2)	1 (0.7)
そう痒症	0	2 (1.4)
脂漏性皮膚炎	1 (0.7)	1 (0.7)
蕁麻疹	2 (1.4)	0
ざ瘡	0	1 (0.7)
円形脱毛症	1 (0.7)	0
接触皮膚炎	1 (0.7)	0
薬疹	0	1 (0.7)
手皮膚炎	1 (0.7)	0
寝汗	0	1 (0.7)
臍出血	1 (0.7)	0
社会環境	1 (0.7)	0
過労	1 (0.7)	0
血管障害	59 (42.8)	77 (54.2)
ほてり	59 (42.8)	75 (52.8)
高血圧	1 (0.7)	5 (3.5)

治験総括報告書 Table 15.3.1.2.1（5.3.5.1-2）から引用
PT：基本語、SOC：器官別大分類
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

（3）治験薬との因果関係が否定できない有害事象

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度を SOC、PT ごとに表 2.7.6.13-33 に示した。

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

表 2.7.6.13-33　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
（安全性データの解析対象集団）

SOC PT	TAK-385 40 mg (n=138)	リュープリン (n=142)
因果関係が否定できない有害事象発現例数	120 (87.0)	134 (94.4)
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.7)
好酸球増加症	0	1 (0.7)
心臓障害	0	3 (2.1)
動悸	0	3 (2.1)
耳および迷路障害	1 (0.7)	0
回転性めまい	1 (0.7)	0
胃腸障害	6 (4.3)	4 (2.8)
腹部不快感	1 (0.7)	2 (1.4)
腹部膨満	2 (1.4)	0
胃炎	0	2 (1.4)
口内炎	1 (0.7)	1 (0.7)
軟便	1 (0.7)	0
悪心	1 (0.7)	0

表 2.7.6.13-33　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
（安全性データの解析対象集団）（続き）

SOC PT	TAK-385 40 mg (n=138)	リュープリン (n=142)
一般・全身障害および投与部位の状態	15 (10.9)	7 (4.9)
倦怠感	7 (5.1)	4 (2.8)
浮腫	2 (1.4)	1 (0.7)
疲労	1 (0.7)	1 (0.7)
熱感	1 (0.7)	0
びくびく感	1 (0.7)	0
炎症	1 (0.7)	0
注射部位知覚低下	1 (0.7)	0
注射部位疼痛	0	1 (0.7)
注射部位反応	1 (0.7)	0
注射部位腫脹	1 (0.7)	0
末梢腫脹	0	1 (0.7)
肝胆道系障害	1 (0.7)	1 (0.7)
肝機能異常	1 (0.7)	1 (0.7)
感染症および寄生虫症	1 (0.7)	2 (1.4)
毛包炎	0	1 (0.7)
胃腸炎	1 (0.7)	0
歯肉炎	0	1 (0.7)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.7)
転倒	0	1 (0.7)
臨床検査	29 (21.0)	36 (25.4)
骨密度減少	6 (4.3)	8 (5.6)
骨吸収試験異常	7 (5.1)	7 (4.9)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (3.6)	9 (6.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (3.6)	5 (3.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	5 (3.6)	4 (2.8)
血中コレステロール増加	4 (2.9)	5 (3.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.4)	4 (2.8)
肝機能検査値上昇	4 (2.9)	2 (1.4)
低比重リポ蛋白増加	2 (1.4)	4 (2.8)
血中リン増加	2 (1.4)	1 (0.7)
血圧上昇	1 (0.7)	2 (1.4)
血中ビリルビン増加	0	2 (1.4)
血中尿酸増加	0	2 (1.4)
尿中血陽性	1 (0.7)	1 (0.7)
好酸球数増加	1 (0.7)	1 (0.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.7)	0
血中鉄増加	0	1 (0.7)
グリコヘモグロビン増加	0	1 (0.7)
肝酵素上昇	1 (0.7)	0
肝機能検査異常	0	1 (0.7)
体重増加	0	1 (0.7)
代謝および栄養障害	5 (3.6)	8 (5.6)
高脂血症	2 (1.4)	3 (2.1)
脂質異常症	2 (1.4)	2 (1.4)
体脂肪異常	0	2 (1.4)
高血糖	0	1 (0.7)
食欲亢進	1 (0.7)	0
筋骨格系および結合組織障害	20 (14.5)	17 (12.0)
骨吸収亢進	7 (5.1)	8 (5.6)
関節痛	6 (4.3)	6 (4.2)
筋骨格硬直	4 (2.9)	5 (3.5)
四肢痛	2 (1.4)	1 (0.7)

表 2.7.6.13-33　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
（安全性データの解析対象集団）（続き）

SOC PT	TAK-385 40 mg (n=138)	リュープリン (n=142)
背部痛	0	2 (1.4)
鼠径部痛	1 (0.7)	0
筋痙縮	0	1 (0.7)
筋骨格痛	0	1 (0.7)
腱痛	0	1 (0.7)
腱鞘炎	1 (0.7)	0
狭窄性腱鞘炎	1 (0.7)	0
神経系障害	28 (20.3)	28 (19.7)
頭痛	17 (12.3)	11 (7.7)
傾眠	6 (4.3)	5 (3.5)
浮動性めまい	6 (4.3)	4 (2.8)
感覚鈍麻	2 (1.4)	5 (3.5)
手根管症候群	1 (0.7)	1 (0.7)
体位性めまい	0	1 (0.7)
頭部不快感	0	1 (0.7)
錯感覚	0	1 (0.7)
精神障害	8 (5.8)	8 (5.6)
不眠症	3 (2.2)	2 (1.4)
気力低下	1 (0.7)	2 (1.4)
うつ病	1 (0.7)	1 (0.7)
怒り	1 (0.7)	0
無感情	0	1 (0.7)
抑うつ気分	1 (0.7)	0
易刺激性	0	1 (0.7)
リビドー減退	0	1 (0.7)
中期不眠症	1 (0.7)	0
身体症状症	0	1 (0.7)
腎および尿路障害	0	1 (0.7)
排尿異常	0	1 (0.7)
生殖系および乳房障害	91 (65.9)	113 (79.6)
不正子宮出血	67 (48.6)	93 (65.5)
月経過多	33 (23.9)	20 (14.1)
性器出血	7 (5.1)	7 (4.9)
不規則月経	0	5 (3.5)
乳房痛	1 (0.7)	2 (1.4)
頻発月経	0	3 (2.1)
乳房障害	0	1 (0.7)
乳房腫脹	1 (0.7)	0
希発月経	1 (0.7)	0
卵巣嚢胞	0	1 (0.7)
月経前不快気分障害	0	1 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	17 (12.3)	22 (15.5)
多汗症	13 (9.4)	15 (10.6)
脱毛症	3 (2.2)	1 (0.7)
発疹	2 (1.4)	2 (1.4)
そう痒症	0	2 (1.4)
円形脱毛症	1 (0.7)	0
薬疹	0	1 (0.7)
寝汗	0	1 (0.7)

表 2.7.6.13-33　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
（安全性データの解析対象集団）（続き）

SOC PT	TAK-385 40 mg (n=138)	リュープリン (n=142)
血管障害	59 (42.8)	76 (53.5)
ほてり	59 (42.8)	75 (52.8)
高血圧	1 (0.7)	4 (2.8)

治験総括報告書 Table 15.3.1.2.4（5.3.5.1-2）から引用
PT：基本語、SOC：器官別大分類
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

（4）死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

1）死亡

本治験では死亡例はみられなかった。

2）重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現頻度を表 2.7.6.13-34 に、重篤な有害事象を発現した症例一覧を表 2.7.6.13-35 に示した。

重篤な有害事象はリュープリン群の 2 例（大腸ポリープ及び尺骨骨折が各 1 例）にみられ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6.13-34　重篤な有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）

SOC PT	TAK-385 40 mg (n=138)	リュープリン (n=142)
重篤な有害事象発現例数	0	2 (1.4)
胃腸障害	0	1 (0.7)
大腸ポリープ	0	1 (0.7)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.7)
尺骨骨折	0	1 (0.7)

治験総括報告書 Table 15.3.1.2.8（5.3.5.1-2）から引用
PT：基本語、SOC：器官別大分類
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

表 2.7.6.13-35　重篤な有害事象を発現した症例一覧

＜リュープリン群、[redacted]、大腸ポリープ＞

被験者識別コード	人種 性別 年齢 [1)]	治験薬 投与開始日 [2)] 投与終了日 [3)] （投与日数）	有害事象名［基本語］	発現日 （投与後日数）	消失日 （投与後日数）	因果関係	程度	重篤／ 非重篤	処置	転帰
[redacted]	日本人 女性 4[redacted]歳	20[redacted]09/20 20[redacted]02/27 (161)	ウイルス性上気道感染*	20[redacted]09/08 (-12)	20[redacted]09/11 (-9)	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
			転倒	20[redacted]10/01 (12)	20[redacted]03/16 (178)	関連あり	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
			不正子宮出血	20[redacted]10/04 (15)	20[redacted]11/05 (47)	関連あり	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
			ほてり	20[redacted]11/25 (67)	20[redacted]04/15 (208)	関連あり	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
			大腸ポリープ	20[redacted]12/06 (78)	20[redacted]01/25 (128)	関連なし	中等度	重篤	投与量 変更せず	回復
			ウイルス性上気道感染	20[redacted]12/30 (102)	20[redacted]01/12 (115)	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復

表 2.7.6.13-35　重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

＜リュープリン群、[redacted]、大腸ポリープ＞（続き）

既往歴［基本語］	合併症［基本語］	併用薬［一般名］[4]	前治療薬［一般名］	中止の有無	治験担当医師の見解	因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解
-	頭痛 疲労 筋骨格硬直 皮膚乳頭腫	プラセンタ ロキソプロフェンナトリウム インフルエンザワクチン	アプロナール；カフェイン；イブプロフェン ルナベル LD ルナベル ULD ヤーズ パブロン S ゴールド W 錠	無	治験薬投与中に発生した事象ではあるが、大腸ポリープは治験参加以前よりあった可能性が高いと考えられる。また、病理結果でも良性腫瘍であり、治験薬の薬理作用から生じたものではないと考えられ、因果関係はないと判断する。 治験手順との因果関係：否定できる 有害事象の程度：中等度	治験薬の投与期間より本事象は治験薬投与開始前より発現していた可能性が考えられ、治験薬との関連はないと考える。

治験総括報告書 Sec. 15.3.1（5.3.5.1-2）から引用

1) 同意取得時の年齢

2) 治療期用治験薬の投与開始日

3) 治療期用治験薬の投与終了日

4) 重篤な有害事象発現日前日までに使用していた併用薬

*: 治療期用治験薬投与前に発現。

有害事象名：MedDRA/J ver[redacted]

表 2.7.6.13-35　重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

＜リュープリン群、[redacted]、尺骨骨折＞

被験者識別コード	人種 性別 年齢 [1)]	治験薬 投与開始日 [2)] 投与終了日 [3)] （投与日数）	有害事象名［基本語］	発現日 （投与後日数）	消失日 （投与後日数）	因果関係	程度	重篤／ 非重篤	処置	転帰
[redacted]	日本人 女性 4[redacted]歳	20[redacted]08/10 20[redacted]01/30 (174)	尺骨骨折	20[redacted]09/16 (38)	継続 (-)	関連なし	高度	重篤	投与量 変更せず	軽快
			転倒	20[redacted]09/16 (38)	20[redacted]09/16 (38)	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
			処置による疼痛	20[redacted]09/23 (45)	20[redacted]09/26 (48)	関連なし	中等度	非重篤	投与量 変更せず	回復
			ウイルス性上気道感染	20[redacted]10/27 (79)	20[redacted]10/30 (82)	関連なし	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復
			血中コレステロール増加	20[redacted]10/28 (80)	継続 (-)	関連あり	軽度	非重篤	投与量 変更せず	軽快
			低比重リポ蛋白増加	20[redacted]10/28 (80)	20[redacted]05/19 (283)	関連あり	軽度	非重篤	投与量 変更せず	回復

表 2.7.6.13-35　重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

＜リュープリン群、[redacted]、尺骨骨折＞（続き）

既往歴［基本語］	合併症［基本語］	併用薬［一般名］[4]	前治療薬［一般名］	中止の有無	治験担当医師の見解	因果関係判定根拠に関する治験依頼者の見解
子宮筋腫に対する手術療法	子宮頚管ポリープ 脂肪肝 痔核 高脂血症 季節性アレルギー	アラントイン;リドカイン;酢酸プレドニゾロン;トコフェロール	GnRH アゴニスト	無	被験者より、右肘の骨折への手術のため入院するとの報告を受けた。治験薬との因果関係について、転倒による骨折という外的要因であるため、治験薬との因果関係は否定できると判断した。ヘモグロビン値 10.2 g/dL と重度の貧血ではないと考えられ、不正出血の発現や貧血の自覚症状がないことからも、治験薬を起因とする転倒ではないと判断する。被験者より同年※年 10 月 3 日 Visit 6 の来院にて治験継続希望の旨を聴取した。被験者からの再聴取及び被験者が持参した書類を確認し、事象名を右肘頭骨折へ、発現日を同年※年 9 月 16 日へ変更する。被験者より翌年※年 2 月 20 日 Visit 11 の来院にて症状と今後の治療方針について聴取した。本事象が治験薬との因果関係がないこと、疼痛が消失し重篤な有害事象発生前と同様の日常生活に支障のない状態まで回復していること、他院の通常診療にてフォローが可能であることから、翌年※年 2 月 20 日付で転帰は軽快、追跡調査は不要と判断する。	偶発的な転倒に起因した事象と考えられることから、治験薬との関連はないと考える。

治験総括報告書 Sec. 15.3.1（5.3.5.1-2）から引用

1) 同意取得時の年齢
2) 治療期用治験薬の投与開始日
3) 治療期用治験薬の投与終了日
4) 重篤な有害事象発現日前日までに使用していた併用薬

有害事象名：MedDRA/J ver[redacted]

※新薬承認情報提供時に置き換え

3）他の重要な有害事象

① 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の発現頻度を表 2.7.6.13-36 に示した。

投与中止に至った有害事象は本剤 40 mg 群で 6.5%（9/138 例）、リュープリン群で 4.9%（7/142 例）にみられた。最も発現頻度が高い投与中止に至った有害事象は、ほてり〔本剤 40 mg 群 2.9%（4/138 例）、リュープリン群 0.7%（1/142 例）〕であった。その他に、いずれかの投与群で 2 例以上にみられた投与中止に至った有害事象はなかった。投与中止に至った有害事象のうち、本剤 40 mg 群の 1 例にみられた疲労、リュープリン群の 1 例にみられた発熱、倦怠感、腹痛及び悪心は治験薬との因果関係が否定された。

表 2.7.6.13-36　投与中止に至った有害事象の発現頻度（安全性データの解析対象集団）

SOC PT	TAK-385 40 mg (n=138)	リュープリン (n=142)
投与中止に至った有害事象発現例数	9 (6.5)	7 (4.9)
胃腸障害	0	1 (0.7)
腹痛	0	1 (0.7)
悪心	0	1 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.4)	1 (0.7)
倦怠感	1 (0.7)	1 (0.7)
疲労	1 (0.7)	0
発熱	0	1 (0.7)
臨床検査	1 (0.7)	3 (2.1)
肝機能検査値上昇	1 (0.7)	1 (0.7)
血圧上昇	0	1 (0.7)
肝機能検査異常	0	1 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	2 (1.4)	1 (0.7)
関節痛	1 (0.7)	1 (0.7)
背部痛	0	1 (0.7)
腱鞘炎	1 (0.7)	0
狭窄性腱鞘炎	1 (0.7)	0
神経系障害	1 (0.7)	0
頭痛	1 (0.7)	0
精神障害	1 (0.7)	0
うつ病	1 (0.7)	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (0.7)
薬疹	0	1 (0.7)
血管障害	4 (2.9)	2 (1.4)
ほてり	4 (2.9)	1 (0.7)
高血圧	0	1 (0.7)

治験総括報告書 Table 15.3.1.2.7（5.3.5.1-2）から引用
PT：基本語、SOC：器官別大分類
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver. [redacted]

② 特に注目すべき有害事象

本治験では、AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍を超えた場合、特に注目すべき有害事象とした。

特に注目すべき有害事象の発現頻度は、本剤 40 mg 群で 2.2%（3/138 例）、リュープリン群で 1.4%（2/142 例）であり、投与群間に大きな違いはみられなかった。特に注目すべき有害事象に Hy's law criteria に合致した事象はみられなかった。本剤 40 mg 群の 2 例では、AST

及び ALT のいずれも基準値上限の 3 倍超となった。また、本剤 40 mg 群の 1 例を除き、ALT が基準値上限の 5 倍超となった被験者はみられなかった。

これらの肝機能検査値の異常は、肝機能検査異常（リュープリン群 1 例）及び肝機能検査値上昇（本剤 40 mg 群 3 例、リュープリン群 1 例）の有害事象（PT）として報告された。このうち、本剤 40 mg 群にみられた肝機能検査値上昇の 1 例及びリュープリン群にみられた肝機能検査異常の 1 例は、これらの事象により投与中止に至った。注目すべき有害事象のうち、本剤 40 mg 群の肝機能検査値上昇 1 例を除き、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。また、本剤 40 mg 群 1 例の事象は治験薬投与期間中に、その他の事象は治験薬投与終了後又は中止後に回復した。

(5) 骨密度、骨代謝マーカー

1) 骨密度及び T スコア

骨密度の要約統計量を表 2.7.6.13-37 に示した。

投与 12 週後及び 24 週後の骨密度のベースラインからの変化率の平均値（標準偏差）は、本剤 40 mg 群で-1.62（2.314）%及び-4.24（3.011）%、リュープリン群で-2.12（2.374）%及び-4.28（2.923）%であり、投与群間で大きな違いはみられなかった。

骨密度に関連した有害事象は、骨密度減少〔本剤 40 mg 群 4.3%（6/138 例）、リュープリン群 5.6%（8/142 例）〕であった。

投与 12 週後及び 24 週後に T スコアが「-0.999 以上」から「-2.499 以上-1.000 以下」となった被験者は本剤 40 mg 群で 3 例及び 11 例、リュープリン群で 10 例及び 14 例であり、いずれの投与群でも「-2.500 以下」となった被験者はいなかった。

表 2.7.6.13-37　骨密度の要約統計量（安全性データの解析対象集団）

	TAK-385 40 mg (n=138)		リュープリン (n=142)	
	実測値	ベースラインからの変化率	実測値	ベースラインからの変化率
ベースライン 1)				
例数	138		142	
平均値	1.0800		1.0854	
標準偏差	0.15038		0.14730	
投与 12 週後				
例数	138	138	141	141
平均値	1.0627	-1.62	1.0629	-2.12
標準偏差	0.15106	2.314	0.14810	2.374
投与 24 週後				
例数	124	124	133	133
平均値	1.0385	-4.24	1.0368	-4.28
標準偏差	0.14859	3.011	0.13934	2.923

治験総括報告書 Table 12.k（5.3.5.1-2）を一部改変
単位：g/cm^2
1) 治療期開始時

2）骨代謝マーカー

① 血清 NTx

投与 12 週後及び 24 週後の血清 NTx 値のベースラインからの変化率の平均値（標準偏差）は、本剤 40 mg 群で 31.95（30.490）%及び 44.46（33.438）%、リュープリン群で 30.08（26.787）%及び 43.38（32.486）%であった。血清 NTx 値はいずれの投与群でも時間経過に伴い上昇した。

骨吸収に関連した有害事象は、骨吸収試験異常〔本剤 40 mg 群 5.1%（7/138 例）、リュープリン群 4.9%（7/142 例）〕及び骨吸収亢進〔本剤 40 mg 群 5.1%（7/138 例）、リュープリン群 5.6%（8/142 例）〕であった。

② BAP

投与 12 週後及び 24 週後の BAP 値のベースラインからの変化率の平均値（標準偏差）は、本剤 40 mg 群で 26.25（24.060）%及び 48.75（37.622）%、リュープリン群で 24.73（20.292）%及び 48.00（31.362）%であった。BAP 値はいずれの投与群でも時間経過に伴い上昇した。

（6）月経の回復

月経回復までの期間を表 2.7.6.13-38 に示した。

治験薬を投与された 280 例のうち、月経の回復が確認されなかった被験者は本剤 40 mg 群で 7 例、リュープリン群で 9 例であった。

治験薬の最終投与から月経回復までの期間の中央値（Q1, Q3）は、本剤 40 mg 群で 37.0（32.0, 46.0）日、リュープリン群で 65.0（54.0, 77.0）であり、リュープリン群と比較して本剤群で短かった。

表 2.7.6.13-38　月経回復までの期間（安全性データの解析対象集団）

	TAK-385 40 mg (n=138)	リュープリン (n=142)
月経回復までの期間 [1]（日）		
例数	131	133
平均値	40.8	64.7
標準偏差	17.23	18.50
最小値	5	10
Q1	32.0	54.0
中央値	37.0	65.0
Q3	46.0	77.0
最大値	133	105

治験総括報告書 Table 12.1（5.3.5.1-2）から引用
1) 治験薬の最終投与後から月経回復までの期間

（7）臨床検査値

1）血液生化学検査

いずれの投与群でも、血液生化学検査項目に臨床的に問題となる変化はみられなかった。

いずれかの投与群で MAV が 5%以上にみられた項目は、トリグリセリド高値（基準値上限の 2.5 倍超）〔本剤 40 mg 群 2.9%（4/138 例）、リュープリン群 8.5%（12/142 例）〕及び γ-GTP 高値（基準値上限の 3 倍超）〔本剤 40 mg 群 7.2%（10/138 例）、リュープリン群 4.2%（6/142 例）〕であった。

SOC の「臨床検査」に分類される血液生化学検査に関連する有害事象のうち、いずれかの投与群で発現頻度が 5%以上であった有害事象は、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加〔本剤 40 mg 群 5.1%（7/138 例）、リュープリン群 6.3%（9/142 例）〕であった。

肝機能検査値について、本剤 40 mg 群で ALT が基準値上限の 3 倍超となった被験者は 3 例であり、そのうち 1 例は 5 倍超となった。また、ALT が基準値上限の 3 倍超となった被験者のうち 2 例は、AST が基準値上限の 3 倍超となった。リュープリン群では、ALT が基準値上限の 3 倍超となった被験者は 2 例であった。

これらの被験者のうち、総ビリルビンが上昇した被験者はいなかった。いずれの被験者も、臨床検査値の異常は治験薬投与中又は終了後に回復した。

2）血液学的検査

いずれの投与群でも、血液学的検査項目に臨床的に問題となる変化はみられなかった。

また、MAV がみられた項目も少なかった。

SOC の「臨床検査」に分類される血液学的検査に関連する有害事象について、いずれかの投与群で 2 例以上にみられた有害事象はなかった。

3）尿検査

いずれの投与群でも、尿検査項目に臨床的に問題となる変化はみられなかった。

SOC の「臨床検査」に分類される尿検査に関連する有害事象について、いずれかの投与群で 2 例以上にみられた有害事象はなかった。

（8）バイタルサイン及び安全性に関連する他の観察項目

1）心電図

心電図所見が「正常範囲内」から「異常かつ臨床的に問題あり」となった被験者が、本剤 40 mg 群の 1 例（右脚ブロック）で後観察期に、リュープリン群の 1 例（洞性徐脈）で投与 24 週後にみられた。これらの被験者でみられた有害事象はいずれも SOC の「心臓障害」に分類される有害事象であった。いずれも治験薬との因果関係は否定された。その他の被験者の心電図所見は、いずれも「正常範囲内」又は「異常だが臨床的に問題なし」であった。

2）バイタルサイン

バイタルサイン及び体重に、臨床的に問題となる変化はみられなかった。

いずれかの投与群で MAV が 5%以上にみられた項目は、体温低値（35.6°C 未満）〔本剤 40 mg 群 16.7%（23/138 例）、リュープリン群 16.2%（23/142 例）〕であった。

SOC の「臨床検査」に分類されるバイタルサインに関連する有害事象について、いずれかの投与群で 2 例以上にみられた有害事象はなかった。

2.7.6.13.3 結論

本治験では、子宮筋腫患者に本剤 40 mg を 1 日 1 回 24 週間経口投与したときの有効性及び安全性をリュープリン注（4 週間に 1 回 24 週間投与）と比較した。

主要評価項目である治験薬投与 6 週後から 12 週後までの PBAC スコアの合計点が 10 点未満である症例の割合について、両側 95%信頼区間の下限が非劣性マージン（-15%）を下回らなかったため、本剤 40 mg 群のリュープリン群に対する非劣性が示された。また、筋腫核及び子宮体積並びにヘモグロビン等の有効性評価項目でも、本剤とリュープリンに大きな違いはみられなかった。

子宮筋腫患者に本剤 40 mg を 24 週間投与したときの忍容性は良好であり、リュープリンの安全性プロファイルと同様であった。

2.7.6.14 国内第 3 相子宮筋腫疼痛試験（3008 試験）

：添付資料番号 5.3.5.1-3（評価）

2.7.6.14.1 試験方法

2.7.6.14.1.1 概要

試験方法の概要を表 2.7.6.14-1 に示した。

表 2.7.6.14-1　試験方法の概要

項目	内容
治験の標題	子宮筋腫の疼痛治療における、TAK-385 40 mg を経口投与したときの有効性及び安全性を検討する、プラセボを対照とした第 3 相多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験
治験の目的	主目的： 疼痛症状を有する子宮筋腫患者を対象に、TAK-385（以下、本剤）40 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与したときの疼痛症状に対する有効性を、プラセボと比較し評価する。 副目的： 疼痛症状を有する子宮筋腫患者を対象に、本剤 40 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与したときの安全性を、プラセボと比較し評価する。 その他の目的： 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）及びプロゲステロンの血中濃度〕を評価する。
治験の種類	第 3 相、プラセボ対照試験
治験デザイン	本治験は、子宮筋腫患者を対象として、本剤 40 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与したときの疼痛症状に対する有効性及び安全性をプラセボと比較し評価する第 3 相多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験である。 被験者は同意取得後、Visit 1 の当日から患者日誌を記録した。Visit 2 から Visit 3 までの間に、1 回の月経周期を経過することとし、その間に疼痛症状の有効性評価に関わるベースライン値を調査した。被験者は、患者日誌を治験薬投与終了日まで毎日記録した。Visit 2 の来院時期は Visit 1 以降の最初の月経開始 1～5 日目とした。Visit 1 以降の最初の月経が認められた日から Visit 3 の前日までは、単盲検下で治験薬（プラセボ）を投与した。Visit 3 の来院時期は、Visit 1 以降の 2 回目の月経開始 1～5 日目とした。Visit 2 から Visit 6 の間、被験者は可能な限り絶食下で、治験薬を服薬する前の午前中に来院することとした。被験者は Visit 3 に、本剤 40 mg 群又はプラセボ群のいずれかに 1:1 の割合で無作為化された。Visit 3 の当日から Visit 6 の前日（又は中止時）までは、二重盲検下で治験薬（本剤 40 mg 又はプラセボ）を投与した。 本治験は、約 1～6 週間のスクリーニング期、3～6 週間の前観察期、12 週間の治療期及び 4 週間の後観察期で構成され、治験参加期間の合計は、約 20～28 週間であった。なお、後観察期終了時の来院（Visit 7）までに月経の回復が認められない場合は、月経の回復を認めるまで、電話等の可能な手段を用いて追跡調査を実施することとした。 治験期間中、被験者は治験実施医療機関を訪問し、各来院時に定められた検査・評価を受けることとした。
対象	1. 対象：20 歳以上の子宮筋腫患者 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。 スクリーニング期開始時（Visit 1）の選択基準 (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又は治験分担医師が判断した者 (2) 治験手順が行われる前に、同意・説明文書に、被験者による署名及び日付記入ができる者 (3) Visit 1 までに、経膣超音波、腹部超音波、MRI、CT、腹腔鏡検査のいずれかによって子宮筋腫と診断され、当該筋腫（最長径が 3 cm 以上の計測可能な、石灰化を伴わない筋腫核）に対して手術による外科的治療を受けていない者 (4) 閉経前の日本人女性 (5) 同意取得時の年齢が 20 歳以上である者 (6) 経膣超音波検査で確認された最長径が 3 cm 以上の計測可能な、石灰化を伴わない筋腫核を 1 つ以上有する者

表 2.7.6.14-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
対象（続き）	(7) Visit 1 の直前に正常な月経周期（25～38 日）が 1 回以上あり、かつ 3 日以上の連続的な出血を伴う月経が確認されている者 (8) 避妊治療を受けていない男性パートナーを持つ、妊娠する可能性のある女性の場合、同意取得時から治験期間を通して、日常的に適切な避妊の実施に同意する者 前観察期開始時（Visit 2）の選択基準 (9) Visit 2 の直前に正常な月経周期（25～38 日）が継続して認められていて、かつ 3 日以上の連続的な出血を伴う月経が確認されている者（選択基準(7)及び(9)で合わせて最低 2 回の月経周期） 治療期開始時（Visit 3）の選択基準 (10) 経膣超音波検査で確認された最長径が 3 cm 以上の計測可能な、石灰化を伴わない筋腫核を 1 つ以上有する者（選択基準(6)で測定した筋腫核と同一の筋腫核） (11) Visit 3 の直前の月経周期 1 回分の Numerical Rating Scale（NRS）スコア最大値が 4 点以上である者 (12) Visit 3 の直前の月経周期 1 回分の期間に、子宮筋腫に伴う疼痛症状が 2 日以上ある者 (13) Visit 1 以降、正常な月経周期（25～38 日）が継続して認められていて、かつ 3 日以上の連続的な出血を伴う月経が確認されている者（選択基準(7)、(9)及び(13)で合わせて最低 3 回の月経周期） 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) 前観察期用の治験薬の投与開始（Visit 1 以降最初に月経が認められた日）24 週前以内に、他の治験薬の投与を受けた者 (2) 過去の治験で本剤（プラセボを含む）の投与を受けた者 (3) 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 (4) 過敏性腸症候群又は重度の間質性膀胱炎による下腹部痛を有する者 (5) 不規則月経を伴う甲状腺機能障害の現病歴がある者又は甲状腺機能障害のため不規則月経になる可能性があると治験責任医師又は治験分担医師によって判断された者 (6) 骨盤内炎症性疾患の合併がある又は Visit 1 の 8 週前以内に骨盤内炎症性疾患の既往がある者 (7) Visit 1 の 1 年前以内に実施された Pap スメアテストの結果、陽性であると判断された者（検査結果がない場合は、Visit 2 までに実施し、陽性であると判断された者） (8) 子宮全摘出術又は両卵巣摘出術の既往がある者 (9) 著しい不正子宮出血又は無排卵性出血の合併があると治験責任医師又は治験分担医師によって判断された者 (10) 悪性腫瘍を有する又は Visit 1 から 5 年前以内に既往のある者 (11) Visit 2 の 4 週前以内に選択的エストロゲン受容体モジュレーター製剤を使用した者（外用剤及び栄養補助食品は除く） (12) Visit 2 の 8 週前以内に、経口避妊薬又は性ホルモン製剤（ノルエチンドロン、ノルエチステロン、メドロキシプロゲステロン、エストロゲン製剤又はその他のプロゲスチン等）、Visit 2 の 16 週前以内に、ゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）類似体、ジエノゲスト、ダナゾール又はアロマターゼ阻害剤を使用した者（ただし、1 ヵ月及び 3 ヵ月の徐放性製剤については各々、Visit 2 の 20 週前及び 28 週前以内とする） (13) 薬物に対して重度の過敏症又は重度のアレルギーの既往又は合併がある者 (14) 診断のつかない異常性器出血の合併がある者 (15) 妊娠している又は授乳中の女性。同意取得前、本治験期間中又は治験終了後 1 ヵ月以内に妊娠の予定がある女性又はその期間中に卵子を提供する予定のある女性

表 2.7.6.14-1　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) 臨床的に問題となる心血管疾患（Visit 1 の 24 週前以内に発現した心筋梗塞、不安定狭心症等）又はコントロール不能な高血圧（スクリーニング期及び前観察期の安静時収縮期血圧 180 mmHg 以上又は拡張期血圧 110 mmHg 以上等）の合併がある者
(17) 12 誘導心電図の所見により、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の参加に不適当と判断した者
(18) 活動性の肝障害又は黄疸を有する者又は Visit 1 及び Visit 2 の臨床検査において ALT、AST 又は総ビリルビン値が基準値上限の 1.5 倍を超える者
(19) 重度の肝障害、黄疸、腎障害、心血管系疾患、内分泌系疾患、代謝疾患、肺疾患、胃腸疾患、神経疾患、泌尿器疾患、免疫疾患、精神疾患（特にうつ様症状）及びそれに起因する自殺企図等の本治験の参加に不適当と考えられる既往又は合併がある者
(20) 薬物濫用（不法な薬物の使用に定義される）又はアルコール濫用の既往又は合併がある者
その他、治験責任医師又は治験分担医師が当該治験を実施するにあたり不適当と判断した者</td></tr>
<tr><td>計画被験者数</td><td>本剤 40 mg 群：32 例
プラセボ群：32 例
計 64 例
【計画被験者数の設定根拠】
子宮筋腫患者を対象とした本剤の国内第 2 相試験において、治療期用治験薬投与直前の月経周期期間中の NRS スコアの最大値が 4 点以上であった症例を対象にしたときの、治験薬投与終了前 28 日間における NRS スコアの最大値が 1 点以下であった症例の割合は、プラセボ群、本剤 40 mg 群でそれぞれ 14.7%（34 例中 5 例）、75.9%（29 例中 22 例）であった。
そこで、本剤 40 mg 群とプラセボ群の比較に対して、有意水準 5%（両側）として Fisher's exact test を適用し、プラセボ群、本剤 40 mg 群における「治験薬投与終了前 28 日間における NRS スコアの最大値が 1 点以下であった症例の割合」をそれぞれ 20.0%、65.0%と仮定した場合、検出力 90%を確保するために必要な症例数は 1 群あたり 28 例となった（SAS ver[redacted]Power プロシジャ使用）。
以上より、評価可能被験者数として、1 群あたり 28 例と設定した。無作為化後の評価不能例の発生を考慮して、無作為化される被験者数は 1 群あたり 32 例（計 64 例）とした。</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>期間</th><th>投与群名</th><th>投与量及び投与方法</th></tr>
<tr><td>前観察期</td><td>全投与群</td><td>TAK-385 プラセボ錠を 1 日 1 錠</td></tr>
<tr><td rowspan="2">治療期</td><td>本剤 40 mg 群</td><td>TAK-385 40 mg 錠を 1 日 1 錠</td></tr>
<tr><td>プラセボ群</td><td>TAK-385 プラセボ錠を 1 日 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
(1) 有効性
治験薬投与終了前 28 日間における NRS スコア（疼痛症状を患者の自己申告により 0～10 点の 11 段階で評価する）最大値が 1 点以下である症例の割合
2. 副次評価項目
(1) 有効性
・ 治験薬投与終了前 28 日間における NRS スコア最大値が 0 点である症例の割合
・ 治験薬投与終了前 28 日間における NRS スコア平均値
・ 治験薬投与終了前 28 日間における無症状日数（NRS スコア 0 点）
・ NRS スコアの経時的推移
(2) 安全性
・ 有害事象、バイタルサイン、体重、12 誘導心電図、臨床検査成績及び月経回復までの期間</td></tr>
</table>

表 2.7.6.14-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
評価項目及び評価基準（続き）	3. その他の評価項目 (1) 有効性 ・筋腫核及び子宮体積（治験薬投与 12 週後） ・治験薬投与終了前 28 日間における鎮痛剤使用日数の割合 ・Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life（UFS-QOL）スコア（治験薬投与 12 週後） (2) 薬力学的作用 ・LH、FSH、E_2及びプロゲステロン（治験薬投与 4、8、12 週後及び後観察期） (3) 安全性 ・治験薬最終投与から月経回復までの期間
解析方法	1. 解析対象集団 本治験では、解析対象集団として「最大の解析対象集団」、「治験実施計画書に適合した対象集団」及び「安全性データの解析対象集団」の 3 種類の解析対象集団を設けた。有効性の解析の主たる解析対象集団として用いた「最大の解析対象集団」は、「無作為化され、治療期用治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者」として定義した。「治験実施計画書に適合した対象集団」は、「最大の解析対象集団のうち、重大な治験実施計画違反がなく、最低限の治験実施計画規定を満たし、主要評価項目が評価可能な被験者」として定義した。「安全性データの解析対象集団」は、「治療期用治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者」として定義した。 2. 有効性 (1) 主要評価項目 1) 主解析 「最大の解析対象集団」を対象として、以下の解析を行った。 治験薬投与終了前 28 日間における NRS スコア最大値が 1 点以下である症例の割合について、投与群ごとに頻度集計した。投与群間の比較を Fisher's exact test を用いて実施した。また、本剤 40 mg 群とプラセボ群のオッズ比（本剤 40 mg 群／プラセボ群）の点推定値及び両側 95%信頼区間を算出した。 2) 副解析 「治験実施計画書に適合した対象集団」を対象として主解析と同様の解析を行い、結果の安定性を検討した（感度分析）。 (2) 副次評価項目 1) 治験薬投与終了前 28 日間における NRS スコア最大値が 0 点である症例の割合について、投与群ごとに頻度集計した。また、本剤 40 mg 群とプラセボ群のオッズ比（本剤 40 mg 群／プラセボ群）の点推定値及び両側 95%信頼区間を算出した。 2) NRS スコア平均値について、各評価時点の実測値及びベースライン値からの変化量の要約統計量を投与群ごとに集計した。また、本剤 40 mg 群とプラセボ群の投与群間差の平均値及び両側 95%信頼区間を算出した。 3) 無症状日数（NRS スコア 0 点）について、各評価時点の実測値（無症状日数の割合）及びベースライン値からの変化量の要約統計量を投与群ごとに集計した。また、本剤 40 mg 群とプラセボ群の投与群間差の平均値及び両側 95%信頼区間を算出した。 4) NRS スコアの経時的推移について、治験薬投与 1 日目から 28 日目まで、29 日目から 56 日目まで及び 57 日目から 84 日目までの NRS スコア最大値が 1 点以下である症例の割合、NRS スコア最大値が 0 点である症例の割合、NRS スコア平均値及び無症状日数（NRS スコア 0 点）について、1)～3)と同様の解析を行った。 (3) その他の評価項目 筋腫核及び子宮体積について、実測値及びベースライン値からの変化率の要約統計量を投与群ごとに集計した。また、本剤 40 mg 群とプラセボ群のベースライン値からの変化率の投与群間差の平均値及び両側 95%信頼区間を算出した。 治験薬投与終了前 28 日間における鎮痛剤使用日数の割合の要約統計量を投与群ごとに集計した。

表 2.7.6.14-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
解析方法（続き）	UFS-QOL について、実測値及びベースライン値からの変化量の要約統計量を投与群ごとに集計した。また、本剤 40 mg 群とプラセボ群の投与群間差の平均値及び両側 95%信頼区間を算出した。 (4) 有意水準、信頼係数 検定の有意水準：5%（両側検定） 信頼係数：95%（両側） 3. 薬力学的作用 「最大の解析対象集団」を対象として、LH、FSH、E_2 及びプロゲステロンの血中濃度について、評価時点ごとに実測値及びベースライン値からの変化量の要約統計量を集計した。 4. 安全性 「安全性データの解析対象集団」を対象として、以下の解析を行った。 (1) 有害事象 有害事象とは治療期用治験薬投与開始後に発現した事象とした。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。以下に示した有害事象について、SOC 及び PT 別に頻度集計を投与群ごとに行った。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。 ・すべての有害事象 ・治験薬との因果関係が否定できない有害事象 ・程度別の有害事象 ・程度別の治験薬との因果関係が否定できない有害事象 ・投与中止に至った有害事象 ・重篤な有害事象 ・発現時期別の有害事象 (2) 臨床検査成績、心電図所見、バイタルサイン、体重 連続変数について、各評価時点の実測値及びベースライン値からの変化量の要約統計量を投与群ごとに集計した。実測値については、個別推移図も示した。カテゴリー変数について、ベースライン時及びベースライン後の各来院時の各カテゴリーにおける被験者数を示したシフトテーブルを投与群ごとに作成した。 臨床検査成績及びバイタルサインについて、markedly abnormal value（MAV）となった被験者数及び発現頻度を集計した。
代表施設名及び施設数	[redacted]（治験責任医師：[redacted]）他 計 15 施設（登録施設数）
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.14.1.2 試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.14-2 に示した。

表 2.7.6.14-2　試験スケジュール

期間	スクリーニング期		治療期				後観察期
項目	スクリーニング期	単盲検	TAK-385 40 mg／プラセボ				後観察期
Visit 番号	1	2	3	4	5	6（又は中止時）	7
投与後日数 1)	-80～-26 8)	-42～-21 9)	1 10)	29	57	85	最終投与から 28 日後
許容範囲（日）				±7	±7	±7 11)	±7
同意取得 2)	X						
選択基準及び除外基準 3)	X	X	X				
人口統計学的データ及び合併症	X						
既往歴及び前治療	X						
妊娠検査（尿）	X	X	X	X	X	X	X
身体所見（診察）	X	X	X	X	X	X	X
バイタルサイン、身長及び体重 4)	X	X	X	X	X	X	X
患者日誌 5)	←					→	
月経の回復状況							X 12)
経膣超音波検査 6)	X		X			X	
UFS-QOL			X			X	
臨床検査 7)	X	X	X	X	X	X	X
薬力学的検査 7)			X	X	X	X	X
12 誘導心電図	X		X			X	X
有害事象	X 13)	X	X	X	X	X	X
併用薬	X	X	X	X	X	X	X
前観察期用治験薬の処方	X						
治療期用治験薬の処方			X 14)	X	X		
治験薬服薬状況		X	X	X	X	X	
PGx 検討のための検体採取			X 15)				

治験総括報告書 Table 9.c（5.3.5.1-3）から引用
PGx：ファーマコゲノミクス、UFS-QOL：Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life

1) Visit 3（二重盲検下での治験薬投与開始日）を 1 日、Visit 3 の前日を-1 日とした。
2) すべての検査及び評価は同意取得後に行った。-80～-26 日に加えて、-80 日より前に同意取得することもできることとした。
3) Visit 1 の直近 1 年前以内に Pap スメアテスト検査結果がない被験者に関しては、Visit 1 から Visit 2 の間に Pap スメアテストを実施した。また、検査方法の不備又は不十分な検査検体により検査結果が偽陽性と判断された場合には、再測定を実施した。
4) 身長は Visit 1 においてのみ測定した。
5) 月経の状態（月経中／月経時外）、Numerical Rating Scale スコア、治験薬服薬状況、鎮痛剤の服薬状況について記録した。Visit 1 から Visit 6 の前日（又は中止時）まで、被験者は毎日記録した。Visit 2 から Visit 6（又は中止時）の各来院時に、前回来院時に配付した患者日誌を回収した。
6) 最も大きい筋腫核の最長径を Visit 1 で測定した。子宮及び最も大きい筋腫核の直径は、子宮及び筋腫核の体積を算出するために Visit 3 から Visit 6（又は中止時）に測定した。3 つの直径（D1、D2 及び D3）を測定し、これらを子宮及び筋腫核の体積の算出に用いた。
（計算式：子宮又は筋腫核の体積 ＝D1 × D2 × D3 × π/6）
Visit 1 に測定できない場合は、Visit 2 の前日まで延期できることとした（ただし、可能な限り早く実施する）。
Visit 3 に測定できない場合は、Visit 2 から Visit 3 の間に測定することとした（ただし、Visit 3 に最も近い時点で測定する）。
7) 妊娠検査以外の臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査）、薬力学的検査（黄体形成ホルモン、卵胞刺激ホルモン、エストラジオール及びプロゲステロン）は中央測定機関で実施した。
8) 治療期の投与開始 80 日前から 26 日前までとした。
9) Visit 1 以降、最初の月経開始 1 日目から 5 日目までとした。
10) Visit 1 以降、2 回目の月経開始 1 日目から 5 日目までとした。
11) 被験者は、中止時には可能な限り早期に来院することとした。
12) Visit 7 までに月経の回復が認められなかった被験者では、月経の回復が認められるまで電話等で追跡調査を可能な限り実施することとした。
13) 同意取得から Visit 1 までの間に発現した事象を聴取した。
14) 治療期の治験薬の投与は、被験者の適格性を確認し、無作為化が行われた後に実施した。
15) PGx に関する文書同意が得られた被験者から検体を採取した。Visit 3 の無作為化以降、Visit 7（又は中止時）までの間で、できる限り早い時期に 1 回、検体の採取を行うこととした。

2.7.6.14.2 試験成績

2.7.6.14.2.1 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

被験者の内訳を表 2.7.6.14-3 に、解析対象集団を表 2.7.6.14-4 に示した。

本治験では、65 例が無作為化され、全例（本剤 40 mg 群 33 例及びプラセボ群 32 例）に治療期用治験薬が投与された。治療期の治験薬投与完了例は、63 例（本剤 40 mg 群 32 例及びプラセボ群 31 例）であった。治験薬投与中止例は 2 例（本剤 40 mg 群及びプラセボ群各 1 例）であり、いずれも中止理由は有害事象であった。無作為化された 65 例全例が後観察期を完了した。

無作為化された 65 例全例が「最大の解析対象集団」及び「安全性データの解析対象集団」に、64 例が「治験実施計画書に適合した対象集団」に採用された。

表 2.7.6.14-3　被験者の内訳

	TAK-385 40 mg (n=33)	プラセボ (n=32)	計 (n=65)
無作為化された被験者	33	32	65
治験薬投与完了	32 (97.0)	31 (96.9)	63 (96.9)
治験薬投与中止	1 (3.0)	1 (3.1)	2 (3.1)
治験薬の投与中止理由			
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
有害事象	1 (100.0)	1 (100.0)	2 (100.0)
治験実施計画書からの重大な逸脱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
追跡不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
自発的な中止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験全体の中止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
妊娠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
有効性の欠如	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
後観察期の完了	33 (100.0)	32 (100.0)	65 (100.0)
後観察期の未完了	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

治験総括報告書 Table 10.b（5.3.5.1-3）から引用
数字は例数、( )は%

表 2.7.6.14-4　解析対象集団（無作為化された全例）

	TAK-385 40 mg (n=33)	プラセボ (n=32)	計 (n=65)
最大の解析対象集団	33 (100.0)	32 (100.0)	65 (100.0)
治験実施計画書に適合した対象集団	32 (97.0)	32 (100.0)	64 (98.5)
安全性データの解析対象集団	33 (100.0)	32 (100.0)	65 (100.0)

治験総括報告書 Table 11.a（5.3.5.1-3）から引用
数字は例数、( )は%

（2）人口統計学的及び他の基準値の特性

無作為化された全例の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.14-5 に示した。

年齢の平均値は本剤 40 mg 群で 40.5 歳、プラセボ群で 42.6 歳、身長の平均値は本剤 40 mg 群で 157.5 cm、プラセボ群で 159.2 cm、体重の平均値は本剤 40 mg 群で 57.55 kg、プラセボ群で 57.47 kg であり、投与群間で明らかな違いはみられなかった。

子宮筋腫の種類は、漿膜下筋腫が本剤 40 mg 群で 51.5%、プラセボ群で 28.1%、筋層内筋腫が本剤 40 mg 群で 66.7%、プラセボ群で 90.6%であり、粘膜下筋腫及び子宮頸部筋腫はみられなかった。筋腫核体積の平均値（標準偏差）は本剤 40 mg 群で 78.83（84.189） cm^3、プラセボ群で 101.38（172.738） cm^3、子宮体積の平均値（標準偏差）は本剤 40 mg 群で 252.29（202.938） cm^3、プラセボ群で 300.09（295.341） cm^3 であった。NRS スコア最大値の平均値（標準偏差）は本剤 40 mg 群で 6.64（1.817）、プラセボ群で 6.28（1.689）であった。

子宮筋腫の種類を除き、その他の人口統計学的及び他の基準値の特性に、投与群間で臨床的に意味のある違いはみられなかった。

表 2.7.6.14-5　人口統計学的及び他の基準値の特性（無作為化された全例）

	TAK-385 40 mg (n=33)	プラセボ (n=32)	計 (n=65)
年齢（歳）			
平均値（標準偏差）	40.5 (3.95)	42.6 (5.24)	41.5 (4.72)
身長（cm）			
平均値（標準偏差）	157.5 (6.40)	159.2 (4.25)	158.3 (5.48)
体重〔例数（%）〕[1]			
<50 kg	10 (30.3)	9 (28.1)	19 (29.2)
50 kg≤ - <60 kg	10 (30.3)	11 (34.4)	21 (32.3)
60 kg≤ - <70 kg	7 (21.2)	8 (25.0)	15 (23.1)
70 kg≤ - <80 kg	4 (12.1)	2 (6.3)	6 (9.2)
80 kg≤	2 (6.1)	2 (6.3)	4 (6.2)
体重（kg）[1]			
平均値（標準偏差）	57.55 (11.775)	57.47 (11.511)	57.51 (11.555)
BMI（kg/m^2）[1]			
平均値（標準偏差）	23.15 (4.146)	22.56 (3.714)	22.86 (3.919)
喫煙歴〔例数（%）〕			
一度も喫煙経験がありません	20 (60.6)	21 (65.6)	41 (63.1)
現在喫煙者です	6 (18.2)	8 (25.0)	14 (21.5)
過去に喫煙していましたが現在は喫煙していません	7 (21.2)	3 (9.4)	10 (15.4)
出産の有無〔例数（%）〕			
有	12 (36.4)	12 (37.5)	24 (36.9)
無	21 (63.6)	20 (62.5)	41 (63.1)
子宮筋腫の種類[2]〔例数（%）〕			
漿膜下筋腫	17 (51.5)	9 (28.1)	26 (40.0)
筋層内筋腫	22 (66.7)	29 (90.6)	51 (78.5)
粘膜下筋腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮頸部筋腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
子宮筋腫に対する治療歴（薬物治療）〔例数（%）〕			
有	5 (15.2)	7 (21.9)	12 (18.5)
無	28 (84.8)	25 (78.1)	53 (81.5)
子宮筋腫に対する治療歴（手術療法）〔例数（%）〕			
有	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
無	33 (100.0)	32 (100.0)	65 (100.0)
筋腫核体積〔例数（%）〕[1]			
≤28 cm^3	14 (42.4)	10 (31.3)	24 (36.9)
28 cm^3< - ≤170 cm^3	12 (36.4)	19 (59.4)	31 (47.7)
170 cm^3< - ≤700 cm^3	7 (21.2)	2 (6.3)	9 (13.8)
700 cm^3<	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.5)
筋腫核体積（cm^3）[1]			
平均値（標準偏差）	78.83 (84.189)	101.38 (172.738)	89.94 (134.633)

表 2.7.6.14-5　人口統計学的及び他の基準値の特性（無作為化された全例）（続き）

	TAK-385 40 mg (n=33)	プラセボ (n=32)	計 (n=65)
子宮体積〔例数（%）〕[1]			
≤28 cm^3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
28 cm^3< - ≤170 cm^3	15 (45.5)	10 (31.3)	25 (38.5)
170 cm^3< - ≤700 cm^3	17 (51.5)	20 (62.5)	37 (56.9)
700 cm^3<	1 (3.0)	2 (6.3)	3 (4.6)
子宮体積（cm^3）[1]			
平均値（標準偏差）	252.29 (202.938)	300.09 (295.341)	275.82 (251.837)
NRS[3]スコア最大値[4]〔例数（%）〕			
4≤ - <7	15 (45.5)	19 (59.4)	34 (52.3)
7≤	18 (54.5)	13 (40.6)	31 (47.7)
NRS[3]スコア最大値[4]			
平均値（標準偏差）	6.64 (1.817)	6.28 (1.689)	6.46 (1.751)
UFS-QOL[5] スコア[1]			
症状の重症度〔例数（%）〕			
≤25	19 (57.6)	14 (43.8)	33 (50.8)
25< - ≤50	14 (42.4)	16 (50.0)	30 (46.2)
50< - ≤75	0 (0.0)	2 (6.3)	2 (3.1)
75<	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
症状の重症度			
平均値（標準偏差）	25.5 (8.59)	30.3 (13.07)	27.9 (11.20)
HRQL 合計〔例数（%）〕			
≤25	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
25< - ≤50	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.5)
50< - ≤75	8 (24.2)	9 (28.1)	17 (26.2)
75<	25 (75.8)	22 (68.8)	47 (72.3)
HRQL 合計			
平均値（標準偏差）	83.9 (12.47)	80.0 (15.00)	82.0 (13.81)

治験総括報告書 Table 11.c（5.3.5.1-3）を一部改変

BMI：体格指数、HRQL：health-related quality of life、NRS：Numerical Rating Scale、UFS-QOL：Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life

1) 治療期開始時
2) 複数の種類の報告があった被験者を含む。
3) NRS は疼痛症状を被験者自身が 11 段階で評価したものである。スコアは 0 から 10 で評価した。
4) Visit 3 直前の月経周期の最大 NRS スコア。
5) UFS-QOL は子宮筋腫患者の QOL を被験者自身が評価したものである。スコアは 0 から 100 で評価した。

2.7.6.14.2.2 治験薬の曝露状況

「安全性データの解析対象集団」での治験薬の服薬率を表 2.7.6.14-6 に、投与日数を表 2.7.6.14-7 に示した。

治療期用治験薬の服薬率の平均値は、本剤 40 mg 群で 99.24%、プラセボ群で 98.98%と高かった。最大休薬日数は、いずれの投与群でも 4 日未満であった。

治療期用治験薬の投与期間の平均値（標準偏差）は、本剤 40 mg 群で 83.1（10.18）日、プラセボ群で 80.4（11.90）日であった。

表 2.7.6.14-6　治験薬の服薬率（安全性データの解析対象集団）

	TAK-385 40 mg (n=33)	プラセボ (n=32)	計 (n=65)
服薬率〔例数（%）〕			
<80%	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
80%≤ - <90%	0 (0.0)	1 (3.1)	1 (1.5)
90%≤	33 (100.0)	31 (96.9)	64 (98.5)
服薬率（%）			
平均値（標準偏差）	99.24 (1.722)	98.98 (2.800)	99.11 (2.302)
最大休薬日数〔例数（%）〕			
0 日	25 (75.8)	22 (68.8)	47 (72.3)
1 日≤ - <4 日	8 (24.2)	10 (31.3)	18 (27.7)
4 日≤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
最大休薬日数（日）			
平均値（標準偏差）	0.3 (0.64)	0.3 (0.47)	0.3 (0.56)

治験総括報告書 Table 11.d（5.3.5.1-3）を一部改変

表 2.7.6.14-7　治験薬の投与日数（安全性データの解析対象集団）

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

治験総括報告書 Table 12.a（5.3.5.1-3）を一部改変

2.7.6.14.2.3 有効性の解析

（1）主要評価項目：治験薬投与終了前 28 日間における NRS スコア最大値が 1 点以下である症例の割合

1）主解析

「最大の解析対象集団」での治験薬投与終了前 28 日間における NRS スコア最大値が 1 点以下である症例の割合を表 2.7.6.14-8、プラセボ群との比較を表 2.7.6.14-9 に示した。

治験薬投与終了前 28 日間における NRS スコア最大値が 1 点以下である症例の割合は、本剤 40 mg 群で 57.6%、プラセボ群で 3.1%であり、プラセボ群と比較して本剤 40 mg 群で高かった。本剤 40 mg 群とプラセボ群のオッズ比（本剤 40 mg 群／プラセボ群）の点推定値（両側 95%信頼区間）は、42.071（[5.113, 346.181]）であった。Fisher's exact test を適用した結果、治験薬投与終了前 28 日間における NRS スコア最大値が 1 点以下である症例の割合について、本剤 40 mg 群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差がみられた（p<0.0001）。

表 2.7.6.14-8　治験薬投与終了前 28 日間における NRS スコア最大値が 1 点以下である症例の割合（最大の解析対象集団）

項目	投与群	1 点以下	1 点超	計
治験薬投与終了前 28 日間における NRS スコア最大値が 1 点以下である症例の割合〔例数(%)〕	TAK-385 40 mg	19 (57.6)	14 (42.4)	33
	プラセボ	1 (3.1)	31 (96.9)	32

治験総括報告書 Table 11.f（5.3.5.1-3）から引用
NRS：Numerical Rating Scale

表 2.7.6.14-9　治験薬投与終了前 28 日間における NRS スコア最大値が 1 点以下である症例の割合（プラセボ群との比較）（最大の解析対象集団）

項目	オッズ比（TAK-385 40 mg/プラセボ）	両側 95%信頼区間 下限	両側 95%信頼区間 上限	Fisher's Exact Test p 値
治験薬投与終了前 28 日間における NRS スコア最大値が 1 点以下である症例の割合（%）	42.071	5.113	346.181	<0.0001

治験総括報告書 Table 11.g（5.3.5.1-3）から引用
NRS：Numerical Rating Scale

2）副解析

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

(2) 副次評価項目

1）治験薬投与終了前 28 日間における各種 NRS スコア

① NRS スコア最大値が 0 点である症例の割合

治験薬投与終了前 28 日間における NRS スコア最大値が 0 点である症例の割合を表 2.7.6.14-10、プラセボ群との比較を表 2.7.6.14-11 に示した。

治験薬投与終了前 28 日間における NRS スコア最大値が 0 点である症例の割合は、本剤 40 mg 群で 48.5%、プラセボ群で 3.1%であり、主要評価項目と同様にプラセボ群と比較して本剤 40 mg 群で高かった。本剤 40 mg 群とプラセボ群のオッズ比（本剤 40 mg 群／プラセボ群）の点推定値（両側 95%信頼区間）は、29.176（[3.555, 239.478]）であった。

表 2.7.6.14-10　治験薬投与終了前 28 日間における NRS スコア最大値が 0 点である症例の割合（最大の解析対象集団）

項目	投与群	0 点	1 点以上	計
治験薬投与終了前 28 日間における NRS スコア最大値が 0 点である症例の割合〔例数（%）〕	TAK-385 40 mg	16 (48.5)	17 (51.5)	33
	プラセボ	1 (3.1)	31 (96.9)	32

治験総括報告書 Table 11.j（5.3.5.1-3）から引用
NRS：Numerical Rating Scale

表 2.7.6.14-11　治験薬投与終了前 28 日間における NRS スコア最大値が 0 点である症例の割合（プラセボ群との比較）（最大の解析対象集団）

項目	オッズ比（TAK-385 40 mg/プラセボ）	両側 95%信頼区間 下限	上限
治験薬投与終了前 28 日間における NRS スコア最大値が 0 点である症例の割合（%）	29.176	3.555	239.478

治験総括報告書 Table 11.k（5.3.5.1-3）から引用
NRS：Numerical Rating Scale

② NRS スコア平均値

治験薬投与終了前 28 日間における NRS スコア平均値を表 2.7.6.14-12、プラセボ群との比較を表 2.7.6.14-13 に示した。

治験薬投与終了前 28 日間における NRS スコア平均値の平均値（標準偏差）は、本剤 40 mg 群で 0.50（0.967）、プラセボ群で 0.99（1.274）であった。ベースラインからの変化量は、本剤 40 mg 群で-1.30（1.017）、プラセボ群で-0.36（0.593）であり、プラセボ群と比較して本剤 40 mg 群で大きかった。治験薬投与終了前 28 日間における NRS スコア平均値について、プラセボ群との投与群間差の点推定値（両側 95%信頼区間）は-0.49（[-1.050, 0.069]）であった。

表 2.7.6.14-12　治験薬投与終了前 28 日間における NRS スコア平均値（最大の解析対象集団）

	TAK-385 40 mg (n=33)		プラセボ (n=32)	
	実測値	ベースライン[1]からの変化量	実測値	ベースライン[1]からの変化量
例数	33	33	32	32
平均値	0.50	-1.30	0.99	-0.36
標準偏差	0.967	1.017	1.274	0.593
最小値	0.0	-4.8	0.0	-1.9
中央値	0.00	-1.00	0.60	-0.35
最大値	3.9	0.0	6.2	0.9

治験総括報告書 Table 11.l（5.3.5.1-3）から引用
NRS：Numerical Rating Scale
1) Visit 3 直前の月経周期。

表 2.7.6.14-13　治験薬投与終了前 28 日間における NRS スコア平均値（プラセボ群との比較）（最大の解析対象集団）

項目	投与群間差（TAK-385 40 mg-プラセボ）	両側 95%信頼区間 下限	上限
治験薬投与終了前 28 日間における NRS スコア平均値	-0.49	-1.050	0.069

治験総括報告書 Table 11.m（5.3.5.1-3）から引用
NRS：Numerical Rating Scale

③ 無症状日数（NRS スコア 0 点）

治験薬投与終了前 28 日間における無症状日数（NRS スコア 0 点）の割合を表 2.7.6.14-14、プラセボ群との比較を表 2.7.6.14-15 に示した。

治験薬投与終了前 28 日間における無症状日数（NRS スコア 0 点）の割合の平均値（標準偏差）は、本剤 40 mg 群で 76.73（32.006）%、プラセボ群で 64.78（29.015）%であった。ベースラインからの変化量は、本剤 40 mg 群で 29.91（26.072）%、プラセボ群で 6.51（17.970）%であり、プラセボ群と比較して本剤 40 mg 群で大きかった。治験薬投与終了前 28 日間における無症状日数（NRS スコア 0 点）の割合について、プラセボ群との投与群間差の点推定値（両側 95%信頼区間）は 11.96%（[-3.201, 27.112]%）であった。

表 2.7.6.14-14　治験薬投与終了前 28 日間における無症状日数（NRS スコア 0 点）の割合（最大の解析対象集団）

	TAK-385 40 mg (n=33)		プラセボ (n=32)	
	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量
例数	33	33	32	32
平均値	76.73	29.91	64.78	6.51
標準偏差	32.006	26.072	29.015	17.970
最小値	0.0	-22.2	0.0	-35.0
中央値	96.40	24.70	71.40	6.45
最大値	100.0	100.0	100.0	41.6

治験総括報告書 Table 11.n（5.3.5.1-3）から引用
NRS：Numerical Rating Scale
単位：%
治験薬投与終了前 28 日間における無症状日数（NRS スコア 0 点）の割合（%）=治験薬投与終了前 28 日間における無症状日数（NRS スコア 0 点）/治験薬投与終了前 28 日間のうちデータ利用可能な日数。

表 2.7.6.14-15　治験薬投与終了前 28 日間における無症状日数（NRS スコア 0 点）の割合（プラセボ群との比較）（最大の解析対象集団）

項目	投与群間差 (TAK-385 40 mg-プラセボ)	両側 95%信頼区間	
		下限	上限
治験薬投与終了前 28 日間における無症状日数（NRS スコア 0 点）の割合（%）	11.96	-3.201	27.112

治験総括報告書 Table 11.o（5.3.5.1-3）から引用
NRS：Numerical Rating Scale

2）NRS スコアの経時的推移

① NRS スコア最大値が 1 点以下である症例の割合

NRS スコア最大値が 1 点以下である症例の割合の経時的推移を表 2.7.6.14-16、プラセボ群との比較を表 2.7.6.14-17 に示した。

NRS スコア最大値が 1 点以下である症例の割合は、本剤 40 mg 群では、治験薬投与 1 日目から 28 日目まで、治験薬投与 29 日目から 56 日目まで及び治験薬投与 57 日目から 84 日目まで（以降同順）で、それぞれ 24.2%、45.5%及び 59.4%であり、プラセボ群ではそれぞれ 0.0%、12.9%及び 12.9%であった。NRS スコア最大値が 1 点以下である症例の割合は、本剤 40 mg 群では投与期間に依存して増加し、いずれの評価期間でもプラセボ群と比較して本剤 40 mg 群で高かった。

表 2.7.6.14-16　NRS スコア最大値が 1 点以下である症例の割合の経時的推移
（最大の解析対象集団）

項目	Visit	投与群	1 点以下	1 点超	計
NRS スコア最大値が 1 点以下である症例の割合〔例数（%）〕	ベースライン [1]	TAK-385 40 mg	0 (0.0)	33 (100)	33
		プラセボ	0 (0.0)	32 (100)	32
	治験薬投与 1 日目から 28 日目まで	TAK-385 40 mg	8 (24.2)	25 (75.8)	33
		プラセボ	0 (0.0)	32 (100)	32
	治験薬投与 29 日目から 56 日目まで	TAK-385 40 mg	15 (45.5)	18 (54.5)	33
		プラセボ	4 (12.9)	27 (87.1)	31
	治験薬投与 57 日目から 84 日目まで	TAK-385 40 mg	19 (59.4)	13 (40.6)	32
		プラセボ	4 [2] (12.9)	27 (87.1)	31

治験総括報告書 Table 11.p（5.3.5.1-3）から引用
NRS：Numerical Rating Scale
1)　Visit 3 直前の月経周期。
2)　治験薬投与 57 日目から 84 日目までに NRS スコア最大値が 1 点以下であったプラセボ群 4 例のうち 3 例[redacted]及び[redacted]は、治験薬投与終了前 28 日間における NRS スコア最大値が 1 点超であった。そのため、治験薬投与終了前 28 日間と治験薬投与 57 日目から 84 日目までの結果が一致しなかった。

表 2.7.6.14-17　NRS スコア最大値が 1 点以下である症例の割合の経時的推移
（プラセボ群との比較）（最大の解析対象集団）

項目	Visit	オッズ比（TAK-385 40 mg/プラセボ）	両側 95%信頼区間 下限	上限
NRS スコア最大値が 1 点以下である症例の割合 (%)	治験薬投与 1 日目から 28 日目まで	- [1]	-	-
	治験薬投与 29 日目から 56 日目まで	5.625	1.605	19.709
	治験薬投与 57 日目から 84 日目まで	9.865	2.784	34.955

治験総括報告書 Table 11.q（5.3.5.1-3）から引用
NRS：Numerical Rating Scale
1)　値がゼロであったため、オッズ比は算出しなかった。

② NRS スコア最大値が 0 点である症例の割合

NRS スコア最大値が 0 点である症例の割合の経時的推移を表 2.7.6.14-18、プラセボ群との比較を表 2.7.6.14-19 に示した。

NRS スコア最大値が 0 点である症例の割合は、本剤 40 mg 群では、治験薬投与 1 日目から 28 日目まで、治験薬投与 29 日目から 56 日目まで及び治験薬投与 57 日目から 84 日目まで（以降同順）で、それぞれ 15.2%、27.3%及び 46.9%であり、プラセボ群ではそれぞれ 0.0%、6.5%及び 6.5%であった。NRS スコア最大値が 0 点である症例の割合は、本剤 40 mg 群では投与期間に依存して増加し、いずれの評価期間でもプラセボ群と比較して本剤 40 mg 群で高かった。

表 2.7.6.14-18　NRS スコア最大値が 0 点である症例の割合の経時的推移
（最大の解析対象集団）

項目	Visit	投与群	0 点	1 点以上	計
NRS スコア最大値が 0 点である症例の割合〔例数（%）〕	ベースライン [1]	TAK-385 40 mg	0 (0.0)	33 (100)	33
		プラセボ	0 (0.0)	32 (100)	32
	治験薬投与 1 日目から 28 日目まで	TAK-385 40 mg	5 (15.2)	28 (84.8)	33
		プラセボ	0 (0.0)	32 (100)	32
	治験薬投与 29 日目から 56 日目まで	TAK-385 40 mg	9 (27.3)	24 (72.7)	33
		プラセボ	2 (6.5)	29 (93.5)	31
	治験薬投与 57 日目から 84 日目まで	TAK-385 40 mg	15 [2] (46.9)	17 (53.1)	32
		プラセボ	2 [3] (6.5)	29 (93.5)	31

治験総括報告書 Table 11.r（5.3.5.1-3）から引用
NRS：Numerical Rating Scale
1) Visit 3 直前の月経周期。
2) 本剤 40 mg 群の治験薬投与終了前 28 日間における NRS スコア最大値が 0 点であった症例は、治験薬投与 57 日目から 84 日目までに NRS スコア最大値が 0 点であった症例より 1 例 [redacted] 多かった。そのため、治験薬投与終了前 28 日間と治験薬投与 57 日目から 84 日目までの結果が一致しなかった。
3) 治験薬投与 57 日目から 84 日目までに NRS スコア最大値が 0 点であったプラセボ群 2 例のうちの 1 例 [redacted] は、治験薬投与終了前 28 日間における NRS スコア最大値が 1 点以上であった。そのため、治験薬投与終了前 28 日間と治験薬投与 57 日目から 84 日目までの結果が一致しなかった。

表 2.7.6.14-19　NRS スコア最大値が 0 点である症例の割合の経時的推移
（プラセボ群との比較）（最大の解析対象集団）

項目	Visit	オッズ比（TAK-385 40 mg/プラセボ）	両側 95%信頼区間 下限	上限
NRS スコア最大値が 0 点である症例の割合（%）	治験薬投与 1 日目から 28 日目まで	- [1]	-	-
	治験薬投与 29 日目から 56 日目まで	5.438	1.071	27.609
	治験薬投与 57 日目から 84 日目まで	12.794	2.603	62.880

治験総括報告書 Table 11.s（5.3.5.1-3）を一部改変
NRS：Numerical Rating Scale
1) 値がゼロであったため、オッズ比は算出しなかった。

③ NRS スコア平均値

NRS スコア平均値の経時的推移を表 2.7.6.14-20、プラセボ群との比較を表 2.7.6.14-21 に示した。

NRS スコア平均値の平均値（標準偏差）は、本剤 40 mg 群では、治験薬投与 1 日目から 28 日目まで、治験薬投与 29 日目から 56 日目まで及び治験薬投与 57 日目から 84 日目まで（以降同順）で、それぞれ 1.26（1.490）、0.59（0.991）及び 0.43（0.776）であり、プラセボ群ではそれぞれ 1.17（1.141）、1.16（1.457）及び 0.97（1.279）であった。NRS スコア平均値

は、本剤 40 mg 群では投与期間に依存して低下し、いずれの評価期間でもプラセボ群と比較して本剤 40 mg 群で低かった。

表 2.7.6.14-20　NRS スコア平均値の経時的推移（最大の解析対象集団）

	TAK-385 40 mg (n=33)		プラセボ (n=32)	
	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量
ベースライン [1)]				
例数	33		32	
平均値	1.81		1.36	
標準偏差	1.352		1.347	
最小値	0.3		0.4	
中央値	1.40		1.00	
最大値	5.2		6.4	
治験薬投与 1 日目から 28 日目まで				
例数	33	33	32	32
平均値	1.26	-0.55	1.17	-0.18
標準偏差	1.490	0.764	1.141	0.457
最小値	0.0	-2.4	0.2	-1.5
中央値	0.70	-0.40	0.80	-0.10
最大値	5.7	0.8	5.5	0.9
治験薬投与 29 日目から 56 日目まで				
例数	33	33	31	31
平均値	0.59	-1.22	1.16	-0.20
標準偏差	0.991	0.969	1.457	0.469
最小値	0.0	-4.8	0.0	-1.1
中央値	0.20	-1.00	0.70	-0.30
最大値	3.8	-0.3	6.9	1.3
治験薬投与 57 日目から 84 日目まで				
例数	32	32	31	31
平均値	0.43	-1.32	0.97	-0.40
標準偏差	0.776	1.010	1.279	0.629
最小値	0.0	-4.8	0.0	-1.9
中央値	0.05	-1.05	0.60	-0.40
最大値	3.5	-0.3	6.2	1.1

治験総括報告書 Table 11.t（5.3.5.1-3）から引用
NRS：Numerical Rating Scale
1) Visit 3 直前の月経周期。

表 2.7.6.14-21　NRS スコア平均値の経時的推移（プラセボ群との比較）（最大の解析対象集団）

項目	Visit	投与群間差 (TAK-385 40 mg-プラセボ)	両側 95%信頼区間 下限	上限
NRS スコア平均値	治験薬投与 1 日目から 28 日目まで	0.09	-0.574	0.745
	治験薬投与 29 日目から 56 日目まで	-0.57	-1.190	0.049
	治験薬投与 57 日目から 84 日目まで	-0.54	-1.074	-0.012

治験総括報告書 Table 11.u（5.3.5.1-3）から引用
NRS：Numerical Rating Scale

④ 無症状日数（NRS スコア 0 点）

無症状日数（NRS スコア 0 点）の割合の経時的推移を表 2.7.6.14-22、プラセボ群との比較を表 2.7.6.14-23 に示した。

無症状日数（NRS スコア 0 点）の割合の平均値（標準偏差）は、本剤 40 mg 群では、治験薬投与 1 日目から 28 日目まで、治験薬投与 29 日目から 56 日目まで及び治験薬投与 57 日目から 84 日目まで（以降同順）で、それぞれ 60.49（34.043）%、73.98（31.718）%及び 77.43（30.854）%であり、プラセボ群ではそれぞれ 56.32（28.891）%、61.29（31.459）%及び 65.84（29.224）%であった。無症状日数（NRS スコア 0 点）の割合は、本剤 40 mg 群では投与期間に依存して増加し、いずれの評価期間でもプラセボ群と比較して本剤 40 mg 群で高かった。

表 2.7.6.14-22　無症状日数（NRS スコア 0 点）の割合の経時的推移（最大の解析対象集団）

	TAK-385 40 mg (n=33)		プラセボ (n=32)	
	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量
ベースライン [1)]				
例数	33		32	
平均値	46.83		58.27	
標準偏差	28.933		26.818	
最小値	0.0		0.0	
中央値	48.10		66.05	
最大値	93.9		88.5	
治験薬投与 1 日目から 28 日目まで				
例数	33	33	32	32
平均値	60.49	13.66	56.32	-1.95
標準偏差	34.043	20.511	28.891	12.788
最小値	0.0	-16.2	0.0	-33.3
中央値	64.30	10.70	60.70	-0.60
最大値	100.0	53.7	89.3	22.8
治験薬投与 29 日目から 56 日目まで				
例数	33	33	31	31
平均値	73.98	27.16	61.29	2.55
標準偏差	31.718	25.030	31.459	14.623
最小値	0.0	-13.1	0.0	-38.6
中央値	85.70	23.10	71.40	2.20
最大値	100.0	92.3	100.0	28.6
治験薬投与 57 日目から 84 日目まで				
例数	32	32	31	31
平均値	77.43	29.61	65.84	7.11
標準偏差	30.854	26.389	29.224	19.058
最小値	0.0	-22.2	0.0	-35.0
中央値	94.65	26.20	71.40	5.70
最大値	100.0	100.0	100.0	44.0

治験総括報告書 Table 11.v（5.3.5.1-3）から引用

NRS：Numerical Rating Scale

単位：%

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

1) Visit 3 直前の月経周期。

表 2.7.6.14-23　無症状日数（NRS スコア 0 点）の割合の経時的推移（プラセボ群との比較）
（最大の解析対象集団）

項目	Visit	投与群間差 (TAK-385 40 mg-プラセボ)	両側 95%信頼区間 下限	上限
無症状日数（NRS スコア 0 点）の割合（%）	治験薬投与 1 日目から 28 日目まで	4.17	-11.507	19.839
	治験薬投与 29 日目から 56 日目まで	12.70	-3.098	28.494
	治験薬投与 57 日目から 84 日目まで	11.60	-3.554	26.745

治験総括報告書 Table 11.w（5.3.5.1-3）から引用
NRS：Numerical Rating Scale

（3）その他の評価項目

1）筋腫核体積

各評価時点での筋腫核体積の要約統計量を表 2.7.6.14-24 に、ベースラインからの変化率の投与群間差を表 2.7.6.14-25 に示した。

投与 12 週後の筋腫核体積のベースラインからの変化率の平均値（標準偏差）は、本剤 40 mg 群で-41.51（21.088）%、プラセボ群で 2.64（38.467）%であった。

投与 12 週後の筋腫核体積は、プラセボ群ではほとんど変化がなかったが、本剤 40 mg 群では縮小した。

表 2.7.6.14-24　筋腫核体積の要約統計量（最大の解析対象集団）

	TAK-385 40 mg (n=33)		プラセボ (n=32)	
	実測値	ベースライン[1]からの変化率	実測値	ベースライン[1]からの変化率
ベースライン[1]				
例数	33		32	
平均値	78.83		101.38	
標準偏差	84.189		172.738	
最小値	11.2		6.2	
中央値	37.60		55.45	
最大値	371.9		874.8	
投与 12 週後				
例数	33	33	31	31
平均値	45.76	-41.51	105.32	2.64
標準偏差	55.200	21.088	186.666	38.467
最小値	1.9	-88.6	3.7	-52.5
中央値	28.60	-37.40	48.70	-0.60
最大値	260.1	13.0	972.7	136.7

治験総括報告書 Table 11.x（5.3.5.1-3）から引用
単位：cm^3
1) 治療期開始時

表 2.7.6.14-25　投与 12 週後における筋腫核体積のベースラインからの変化率の投与群間差（最大の解析対象集団）

項目	投与群間差（TAK-385 40 mg-プラセボ）	両側 95%信頼区間 下限	上限
投与 12 週後における筋腫核体積のベースライン [1)]からの変化率（%）	-44.14	-59.519	-28.771

治験総括報告書 Table 11.y（5.3.5.1-3）から引用
1) 治療期開始時

2）子宮体積

各評価時点での子宮体積の要約統計量を表 2.7.6.14-26 に、ベースラインからの変化率の投与群間差を表 2.7.6.14-27 に示した。

投与 12 週後の子宮体積のベースラインからの変化率の平均値（標準偏差）は、本剤 40 mg 群で-38.21（23.048）%、プラセボ群で-5.06（21.465）%であった。

投与 12 週後の子宮体積は、プラセボ群ではほとんど変化がなかったが、本剤 40 mg 群では縮小した。

表 2.7.6.14-26　子宮体積の要約統計量（最大の解析対象集団）

	TAK-385 40 mg (n=33)		プラセボ (n=32)	
	実測値	ベースラインからの変化率	実測値	ベースラインからの変化率
ベースライン [1)]				
例数	33		32	
平均値	252.29		300.09	
標準偏差	202.938		295.341	
最小値	38.9		69.5	
中央値	193.50		213.70	
最大値	981.9		1347.6	
投与 12 週後				
例数	33	33	31	31
平均値	146.88	-38.21	298.91	-5.06
標準偏差	129.498	23.048	333.900	21.465
最小値	24.0	-66.4	60.6	-61.0
中央値	113.30	-42.20	203.20	-3.20
最大値	609.6	26.1	1688.0	40.3

治験総括報告書 Table 11.z（5.3.5.1-3）から引用
単位：cm^3
1) 治療期開始時

表 2.7.6.14-27　投与 12 週後における子宮体積のベースラインからの変化率の投与群間差（最大の解析対象集団）

項目	投与群間差（TAK-385 40 mg-プラセボ）	両側 95%信頼区間 下限	上限
投与 12 週後における子宮体積のベースライン [1)]からの変化率（%）	-33.15	-44.295	-22.000

治験総括報告書 Table 11.aa（5.3.5.1-3）から引用
1) 治療期開始時

3）治験薬投与終了前 28 日間における鎮痛剤の使用状況の評価

治験薬投与終了前 28 日間における鎮痛剤を使用した日数の割合の要約統計量を表 2.7.6.14-28 に示した。

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

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

表 2.7.6.14-28　鎮痛剤を使用した日数の割合の要約統計量（最大の解析対象集団）

	TAK-385 40 mg (n=33)	プラセボ (n=32)
例数	33	32
平均値	0.65	6.58
標準偏差	2.087	7.921
最小値	0.0	0.0
中央値	0.00	5.35
最大値	10.7	28.6

治験総括報告書 Table 11.bb（5.3.5.1-3）から引用
数値：%

4）UFS-QOL スコア

各評価時点での UFS-QOL スコア（症状の重症度）及び UFS-QOL スコア〔health related quality of life（HRQL）合計〕の要約統計量をそれぞれ表 2.7.6.14-29 及び表 2.7.6.14-30 に、投与群間差を表 2.7.6.14-31 に示した。

投与 12 週後の UFS-QOL スコア（症状の重症度）のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、本剤 40 mg 群で-16.0（9.47）、プラセボ群で-7.0（13.18）であった。

投与 12 週後の UFS-QOL スコア（HRQL 合計）のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、本剤 40 mg 群で 4.1（10.90）、プラセボ群で 3.0（14.08）であった。

表 2.7.6.14-29　UFS-QOL スコア（症状の重症度）の要約統計量（最大の解析対象集団）

	TAK-385 40 mg (n=33)		プラセボ (n=32)	
	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量
ベースライン [1)]				
例数	33		32	
平均値	25.5		30.3	
標準偏差	8.59		13.07	
最小値	6		6	
中央値	25.0		28.0	
最大値	44		56	
投与 12 週後				
例数	33	33	31	31
平均値	9.5	-16.0	23.8	-7.0
標準偏差	9.60	9.47	12.00	13.18
最小値	0	-35	3	-44
中央値	6.0	-16.0	25.0	-6.0
最大値	31	3	56	12

治験総括報告書 Table 11.cc（5.3.5.1-3）から引用
UFS-QOL：Uterine-Fibroid Symptom and Quality of Life
UFS-QOL スコア（症状の重症度）は、スコアが高いほど重症度が高いことを示す。
1) 治療期開始時

表 2.7.6.14-30　UFS-QOL スコア（HRQL 合計）の要約統計量（最大の解析対象集団）

	TAK-385 40 mg (n=33)		プラセボ (n=32)	
	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量
ベースライン [1)]				
例数	33		32	
平均値	83.9		80.0	
標準偏差	12.47		15.00	
最小値	55		40	
中央値	86.0		81.0	
最大値	100		98	
投与 12 週後				
例数	33	33	31	31
平均値	88.1	4.1	82.6	3.0
標準偏差	10.49	10.90	14.87	14.08
最小値	66	-16	50	-46
中央値	92.0	3.0	85.0	3.0
最大値	100	32	100	25

治験総括報告書 Table 11.dd（5.3.5.1-3）から引用
HRQL：health-related quality of life、UFS-QOL：Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life
UFS-QOL スコア（HRQL）は、スコアが高いほど QOL が良好であることを示す。
1) 治療期開始時

表 2.7.6.14-31　UFS-QOL スコアの投与群間差（最大の解析対象集団）

項目	Visit	投与群間差（TAK-385 40 mg-プラセボ）	両側 95%信頼区間 下限	上限
症状の重症度	ベースライン 1)	-4.8	-10.26	0.67
	投与 12 週後	-14.3	-19.71	-8.88
HRQL 合計	ベースライン 1)	3.9	-2.89	10.77
	投与 12 週後	5.5	-0.92	11.88

治験総括報告書 Table 11.ee（5.3.5.1-3）から引用
HRQL：health related quality of life、UFS-QOL：Uterine Fibroid Symptom and Quality of Life
UFS-QOL スコア（症状の重症度）は、スコアが高いほど重症度が高いことを示す。UFS-QOL スコア（HRQL）は、スコアが高いほど QOL が良好であることを示す。
1) 治療期開始時

（4）サブグループ解析

「最大の解析対象集団」を対象として、治験薬投与終了前 28 日間における NRS スコア最大値が 1 点以下である症例の割合を、年齢、ベースラインの体格指数（BMI）、出産の有無、ベースラインの子宮体積、ベースラインの NRS スコア最大値及び子宮筋腫の種類ごとに解析した結果、いずれの層別項目でも、層間で大きな違いはみられず、プラセボ群と比較して本剤 40 mg 群で高かった。

2.7.6.14.2.4 薬力学的作用の解析

（1）黄体形成ホルモン（LH）

各評価時点での血中 LH 濃度の要約統計量を表 2.7.6.14-32 に示した。

ベースライン、投与 4、8 及び 12 週後での血中 LH 濃度の中央値は、本剤 40 mg 群でそれぞれ 2.700、0.530、0.710 及び 0.825 mIU/mL、プラセボ群でそれぞれ 3.925、3.770、3.170 及び 3.840 mIU/mL であった。投与 4、8 及び 12 週後での血中 LH 濃度のベースラインからの変化量の中央値は、本剤 40 mg 群でそれぞれ-1.980、-1.990 及び-1.835 mIU/mL、プラセボ群でそれぞれ-0.270、-0.230 及び-0.450 mIU/mL であった。

治療期を通して、本剤 40 mg 群では血中 LH 濃度は低下した。

表 2.7.6.14-32　各評価時点での血中 LH 濃度の要約統計量（最大の解析対象集団）

	TAK-385 40 mg (n=33)		プラセボ (n=32)	
	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量
ベースライン 1)				
例数	33		32	
平均値	3.265		3.920	
標準偏差	1.3569		1.6592	
最小値	1.51		1.41	
中央値	2.700		3.925	
最大値	6.66		9.23	
投与 4 週後				
例数	33	33	31	31
平均値	1.447	-1.818	5.645	1.694
標準偏差	2.1269	2.3589	7.2304	6.7067
最小値	0.00	-6.32	1.47	-2.21
中央値	0.530	-1.980	3.770	-0.270
最大値	10.50	7.09	36.26	32.31
投与 8 週後				
例数	32	32	31	31
平均値	1.975	-1.188	3.829	-0.122
標準偏差	4.1192	3.9093	2.5867	2.2722
最小値	0.00	-6.08	1.08	-3.46
中央値	0.710	-1.990	3.170	-0.230
最大値	22.88	17.81	13.70	6.31
投与 12 週後				
例数	32	32	31	31
平均値	1.409	-1.753	5.169	1.218
標準偏差	1.4396	1.6283	5.3238	5.2505
最小値	0.00	-5.31	0.81	-5.46
中央値	0.825	-1.835	3.840	-0.450
最大値	4.95	2.44	24.46	19.22
後観察期				
例数	33	33	32	32
平均値	6.563	3.298	8.787	4.867
標準偏差	13.6706	13.7594	16.2416	16.5961
最小値	0.48	-5.07	0.71	-7.03
中央値	2.840	-0.030	4.115	0.250
最大値	75.48	73.59	90.40	88.67

治験総括報告書 Table 15.2.4.1（5.3.5.1-3）を一部改変
LH：黄体形成ホルモン
単位：mIU/mL
1) 治療期開始時

（2）卵胞刺激ホルモン（FSH）

各評価時点での血中 FSH 濃度の要約統計量を表 2.7.6.14-33 に示した。

ベースライン、投与 4、8 及び 12 週後での血中 FSH 濃度の中央値は、本剤 40 mg 群でそれぞれ 5.960、3.470、2.995 及び 2.895 mIU/mL、プラセボ群でそれぞれ 6.515、5.260、5.420 及び 4.740 mIU/mL であった。投与 4、8 及び 12 週後での血中 FSH 濃度のベースラインからの変化量の中央値は、本剤 40 mg 群でそれぞれ-2.770、-2.710 及び-2.625 mIU/mL、プラセボ群でそれぞれ-1.260、-1.580 及び-1.980 mIU/mL であった。

治療期を通して、本剤 40 mg 群では血中 FSH 濃度は低下した。

表 2.7.6.14-33　各評価時点での血中 FSH 濃度の要約統計量（最大の解析対象集団）

	TAK-385 40 mg (n=33)		プラセボ (n=32)	
	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量
ベースライン [1)]				
例数	33		32	
平均値	6.401		7.772	
標準偏差	2.6756		3.5954	
最小値	2.72		4.25	
中央値	5.960		6.515	
最大値	14.80		19.71	
投与 4 週後				
例数	33	33	31	31
平均値	3.675	-2.726	7.182	-0.533
標準偏差	2.0973	3.1081	6.6796	5.4242
最小値	0.34	-13.07	1.36	-9.63
中央値	3.470	-2.770	5.260	-1.260
最大値	8.47	2.51	30.17	15.00
投与 8 週後				
例数	32	32	31	31
平均値	3.465	-2.835	6.386	-1.329
標準偏差	2.2722	3.0635	4.8360	3.7928
最小値	0.39	-12.56	1.03	-10.01
中央値	2.995	-2.710	5.420	-1.580
最大値	8.54	2.29	25.60	6.02
投与 12 週後				
例数	32	32	31	31
平均値	3.193	-3.107	6.089	-1.626
標準偏差	1.7426	2.8582	5.5753	5.3015
最小値	0.41	-11.73	0.99	-10.79
中央値	2.895	-2.625	4.740	-1.980
最大値	6.46	1.49	26.52	16.24
後観察期				
例数	33	33	32	32
平均値	4.068	-2.334	7.299	-0.473
標準偏差	3.7984	4.3764	9.0292	9.4065
最小値	1.04	-13.12	0.66	-16.15
中央値	2.690	-2.590	4.605	-2.235
最大値	18.46	13.43	38.43	33.29

治験総括報告書 Table 15.2.4.1（5.3.5.1-3）を一部改変
FSH：卵胞刺激ホルモン
単位：mIU/mL
1) 治療期開始時

(3) エストラジオール（E_2）

各評価時点での血中 E_2 濃度の要約統計量を表 2.7.6.14-34 に示した。

ベースライン、投与 4、8 及び 12 週後での血中 E_2 濃度の中央値は、本剤 40 mg 群でそれぞれ 36.0、10.0、0.0 及び 0.0 pg/mL、プラセボ群でそれぞれ 38.5、52.0、76.0 及び 113.0 pg/mL であった。投与 4、8 及び 12 週後での血中 E_2 濃度のベースラインからの変化量の中央値は、本剤 40 mg 群でそれぞれ-28.0、-30.5 及び-29.5 pg/mL、プラセボ群でそれぞれ 19.0、31.0 及び 53.0 pg/mL であった。

治療期を通して、本剤 40 mg 群では血中 E_2 濃度は低下した。