表 2.7.6.14-34　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=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	44.8		50.3	
標準偏差	29.40		40.03	
最小値	12		15	
中央値	36.0		38.5	
最大値	135		207	
投与 4 週後				
例数	33	33	31	31
平均値	29.4	-15.4	100.8	50.1
標準偏差	111.62	100.42	101.13	104.52
最小値	0	-125	16	-77
中央値	10.0	-28.0	52.0	19.0
最大値	646	515	446	409
投与 8 週後				
例数	32	32	31	31
平均値	22.8	-22.4	114.5	63.8
標準偏差	68.10	69.33	96.79	95.98
最小値	0	-123	23	-74
中央値	0.0	-30.5	76.0	31.0
最大値	292	244	468	413
投与 12 週後				
例数	32	32	31	31
平均値	15.8	-29.4	125.5	74.8
標準偏差	45.44	49.97	88.88	94.50
最小値	0	-135	22	-94
中央値	0.0	-29.5	113.0	53.0
最大値	257	173	385	359
後観察期				
例数	33	33	32	32
平均値	140.8	95.9	126.5	76.2
標準偏差	65.25	76.32	90.41	94.46
最小値	30	-67	16	-120
中央値	157.0	102.0	111.0	56.0
最大値	270	256	384	329

治験総括報告書 Table 15.2.4.1（5.3.5.1-3）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 2.7.6.14-35 に示した。

ベースライン、投与 4、8 及び 12 週後での血中プロゲステロン濃度の中央値は、本剤 40 mg 群でそれぞれ 0.20、0.10、0.10 及び 0.10 ng/mL、プラセボ群でそれぞれ 0.20、0.50、0.40 及び 0.70 ng/mL であった。投与 4、8 及び 12 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 群でそれぞれ-0.10、-0.10 及び-0.10 ng/mL、プラセボ群でそれぞれ 0.20、0.30 及び 0.40 ng/mL であった。

治療期を通して、本剤 40 mg 群では血中プロゲステロン濃度は低値で推移した。

表 2.7.6.14-35　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=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	0.25		0.39	
標準偏差	0.154		0.417	
最小値	0.1		0.0	
中央値	0.20		0.20	
最大値	0.7		2.1	
投与 4 週後				
例数	33	33	31	31
平均値	0.12	-0.13	2.66	2.28
標準偏差	0.060	0.169	5.319	5.292
最小値	0.0	-0.6	0.1	-0.6
中央値	0.10	-0.10	0.50	0.20
最大値	0.3	0.1	22.1	21.9
投与 8 週後				
例数	32	32	31	31
平均値	0.14	-0.11	4.61	4.22
標準偏差	0.067	0.163	6.688	6.626
最小値	0.0	-0.6	0.1	-0.9
中央値	0.10	-0.10	0.40	0.30
最大値	0.3	0.1	20.4	20.2
投与 12 週後				
例数	32	32	31	31
平均値	0.14	-0.11	4.35	3.96
標準偏差	0.076	0.184	6.256	6.122
最小値	0.0	-0.7	0.1	-0.6
中央値	0.10	-0.10	0.70	0.40
最大値	0.3	0.1	19.4	18.4
後観察期				
例数	33	33	32	32
平均値	9.98	9.72	4.07	3.68
標準偏差	7.625	7.607	5.448	5.175
最小値	0.1	-0.2	0.1	-0.4
中央値	10.70	10.20	0.70	0.60
最大値	25.6	25.4	19.3	17.2

治験総括報告書 Table 15.2.4.1（5.3.5.1-3）を一部改変
単位：ng/mL
1) 治療期開始時

2.7.6.14.2.5 安全性の評価

(1) 有害事象の概要

有害事象の概要を表 2.7.6.14-36 に示した。

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

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

死亡及び重篤な有害事象はみられなかった。

投与中止に至った有害事象の発現頻度は、本剤 40 mg 群で 1 例に 3 件、プラセボ群で 1 例に 1 件みられた。

表 2.7.6.14-36　有害事象の概要（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)	
	件数	例数（%）	件数	例数（%）
すべての有害事象	88	29 (87.9)	33	18 (56.3)
治験薬との因果関係				
関連なし	24	0 (0.0)	20	11 (34.4)
関連あり	64	29 (87.9)	13	7 (21.9)
有害事象の程度				
軽度	83	26 (78.8)	32	17 (53.1)
中等度	2	2 (6.1)	1	1 (3.1)
高度	3	1 (3.0)	0	0 (0.0)
投与中止に至った有害事象	3	1 (3.0)	1	1 (3.1)
重篤な有害事象	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
治験薬との因果関係				
関連なし	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
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（5.3.5.1-3）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 2.7.6.14-37 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〔本剤 40 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 45.5%（15/33 例）及び 0%（0/32 例）、以降同順〕、不正子宮出血〔39.4%（13/33 例）及び 9.4%（3/32 例）〕、ウイルス性上気道感染〔21.2%（7/33 例）及び 28.1%（9/32 例）〕、多汗症〔15.2%（5/33 例）及び 0%（0/32 例）〕及び月経過多〔12.1%（4/33 例）及び 9.4%（3/32 例）〕であった。

程度が高度の有害事象は、本剤 40 mg 群の 1 例で 3 件（不眠症、うつ病及びほてり）みられ、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。その他は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 6.1%（2/33 例）、プラセボ群で 3.1%（1/32 例）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 日目まで及び 85 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 66.7%（22/33 例）、60.6%（20/33 例）、28.1%（9/32 例）及び 35.3%（6/17 例）、プラセボ群ではそれぞれ 21.9%（7/32 例）、29.0%（9/31 例）、19.4%（6/31 例）及び 30.8%（4/13 例）であった。本剤 40 mg 群では治験薬投与 1 日目から 28 日目まで及び 29 日目から 56 日目までの発現頻度が高く、プラセボ群では発現時期による大きな違いはみられなかった。本剤 40 mg 群で発現頻度が 10%以上であった有害事象のうち、ほてりは治験薬投与 57 日目から 84 日目までで発現した 1 例を除き治験薬投与 1 日目から 28 日目まで及び 29 日目から 56 日目までで発現した。不正子宮出血の発現頻度は治験薬投与 1 日目から 28 日目までで最も高く、月経過多及び多汗症は治験薬投与 1 日目から 28 日目まで及び 29 日目から 56 日目までのみで発現し

た。また、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。プラセボ群で発現頻度が 10%以上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。

表 2.7.6.14-37　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=33)	プラセボ (n=32)
有害事象発現例数	29 (87.9)	18 (56.3)
心臓障害	0	1 (3.1)
動悸	0	1 (3.1)
耳および迷路障害	1 (3.0)	0
回転性めまい	1 (3.0)	0
眼障害	1 (3.0)	1 (3.1)
角膜炎	1 (3.0)	0
強膜炎	0	1 (3.1)
胃腸障害	2 (6.1)	2 (6.3)
口内炎	1 (3.0)	1 (3.1)
上腹部痛	0	1 (3.1)
悪心	1 (3.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (3.0)	0
疲労	1 (3.0)	0
感染症および寄生虫症	11 (33.3)	10 (31.3)
ウイルス性上気道感染	7 (21.2)	9 (28.1)
膀胱炎	1 (3.0)	0
真菌感染	0	1 (3.1)
胃腸炎	1 (3.0)	0
外耳炎	1 (3.0)	0
爪囲炎	1 (3.0)	0
肺炎	1 (3.0)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (3.0)	0
処置による疼痛	1 (3.0)	0
臨床検査	6 (18.2)	2 (6.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (6.1)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (6.1)	0
血中コレステロール増加	1 (3.0)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (3.1)
血中リン増加	1 (3.0)	0
血中トリグリセリド増加	0	1 (3.1)
心電図 QT 延長	1 (3.0)	0
低比重リポ蛋白増加	1 (3.0)	0
白血球数増加	1 (3.0)	0
代謝および栄養障害	1 (3.0)	0
脂質異常症	1 (3.0)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (3.0)	1 (3.1)
関節痛	0	1 (3.1)
背部痛	1 (3.0)	0
筋骨格硬直	0	1 (3.1)
神経系障害	4 (12.1)	2 (6.3)
頭痛	0	2 (6.3)
手根管症候群	1 (3.0)	0
浮動性めまい	1 (3.0)	0
片頭痛	1 (3.0)	0
傾眠	1 (3.0)	0
精神障害	3 (9.1)	0
不眠症	3 (9.1)	0
うつ病	1 (3.0)	0

表 2.7.6.14-37　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=33)	プラセボ (n=32)
生殖系および乳房障害	16 (48.5)	7 (21.9)
不正子宮出血	13 (39.4)	3 (9.4)
月経過多	4 (12.1)	3 (9.4)
不規則月経	1 (3.0)	3 (9.4)
性器出血	2 (6.1)	0
乳房痛	0	1 (3.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (9.1)	2 (6.3)
咳嗽	0	2 (6.3)
口腔咽頭痛	2 (6.1)	0
鼻出血	1 (3.0)	0
皮膚および皮下組織障害	6 (18.2)	1 (3.1)
多汗症	5 (15.2)	0
皮脂欠乏症	1 (3.0)	0
湿疹	0	1 (3.1)
血管障害	15 (45.5)	0
ほてり	15 (45.5)	0

治験総括報告書 Table 15.3.1.2.1（5.3.5.1-3）から引用
PT：基本語、SOC：器官別大分類
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

（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 2.7.6.14-38 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、ほてり〔本剤 40 mg 群及びプラセボ群でそれぞれ 45.5%（15/33 例）及び 0%（0/32 例）、以降同順〕、不正子宮出血〔39.4%（13/33 例）及び 6.3%（2/32 例）〕、多汗症〔15.2%（5/33 例）及び 0%（0/32 例）〕及び月経過多〔12.1%（4/33 例）及び 9.4%（3/32 例）〕であった。

表 2.7.6.14-38　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=33)	プラセボ (n=32)
因果関係が否定できない有害事象発現例数	29 (87.9)	7 (21.9)
心臓障害	0	1 (3.1)
動悸	0	1 (3.1)
耳および迷路障害	1 (3.0)	0
回転性めまい	1 (3.0)	0
胃腸障害	1 (3.0)	0
悪心	1 (3.0)	0
臨床検査	5 (15.2)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (6.1)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (6.1)	0
血中コレステロール増加	1 (3.0)	0
血中リン増加	1 (3.0)	0
心電図 QT 延長	1 (3.0)	0
低比重リポ蛋白増加	1 (3.0)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (3.1)
関節痛	0	1 (3.1)
筋骨格硬直	0	1 (3.1)
神経系障害	2 (6.1)	2 (6.3)
頭痛	0	2 (6.3)
浮動性めまい	1 (3.0)	0
傾眠	1 (3.0)	0
精神障害	3 (9.1)	0
不眠症	3 (9.1)	0
うつ病	1 (3.0)	0
生殖系および乳房障害	16 (48.5)	5 (15.6)
不正子宮出血	13 (39.4)	2 (6.3)
月経過多	4 (12.1)	3 (9.4)
不規則月経	1 (3.0)	3 (9.4)
性器出血	2 (6.1)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (3.0)	0
鼻出血	1 (3.0)	0
皮膚および皮下組織障害	6 (18.2)	0
多汗症	5 (15.2)	0
皮脂欠乏症	1 (3.0)	0
血管障害	15 (45.5)	0
ほてり	15 (45.5)	0

治験総括報告書 Table 15.3.1.2.4（5.3.5.1-3）から引用
PT：基本語、SOC：器官別大分類
数字は例数、（ ）内は%
事象名：MedDRA/J ver.[redacted]

（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

本治験では重篤な有害事象はみられなかった。

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 2.7.6.14-39 に示した。

投与中止に至った有害事象は、本剤 40 mg 群で 1 例に 3 件（うつ病、不眠症及びほてり）、プラセボ群で 1 例に 1 件（動悸）みられ、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。本剤40 mg群の3件の有害事象はいずれも程度が高度であった。不眠症は治験薬投与中止後、ゾルピデム酒石酸塩及びゾピクロン投与により回復した。ほてりは治験薬投与中止後、無処置で回復した。うつ病に対しては無処置であり、未回復のまま後観察期を完了した。

表 2.7.6.14-39　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=33)	プラセボ (n=32)
投与中止に至った有害事象発現例数	1 (3.0)	1 (3.1)
心臓障害	0	1 (3.1)
動悸	0	1 (3.1)
精神障害	1 (3.0)	0
うつ病	1 (3.0)	0
不眠症	1 (3.0)	0
血管障害	1 (3.0)	0
ほてり	1 (3.0)	0

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

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。

本治験では特に注目すべき有害事象はみられなかった。

(5) 月経の回復

月経回復までの期間を表 2.7.6.14-40 に示した。

治験薬を投与された 65 例全例で月経の回復が確認された。

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 35.0（33.0, 40.0）日、プラセボ群で 17.5（7.5, 21.5）日であった。

表 2.7.6.14-40　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=33)	プラセボ (n=32)
月経回復までの期間 1)（日）		
例数	33	32
平均値	35.6	17.0
標準偏差	6.08	11.54
最小値	19	2
Q1	33.0	7.5
中央値	35.0	17.5
Q3	40.0	21.5
最大値	49	54

治験総括報告書 Table 12.i（5.3.5.1-3）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

（6）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 2 例以上にみられた項目は、総コレステロール高値（300 mg/dL 超）〔本剤 40 mg 群 6.1%（2/33 例）、プラセボ群 0%（0/32 例）〕、トリグリセリド高値（基準値上限の 2.5 倍超）〔本剤 40 mg 群 0%（0/33 例）、プラセボ群 9.4%（3/32 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 2 例以上にみられた有害事象は、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〔いずれも本剤 40 mg 群 6.1%（2/33 例）、プラセボ群 0%（0/32 例）〕であった。

肝機能検査値について、いずれの投与群でも ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍超となった被験者はみられなかった。

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。

いずれかの投与群で、MAV が 2 例以上にみられた項目はなかった。

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はなかった。

（7）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

本剤 40 mg 群の 1 例で、ベースラインの心電図所見では「正常範囲内」であったが、投与 12 週後に「異常かつ臨床的に問題あり」となった。この異常所見は、心電図 QT 延長の有害

事象（PT）として報告され、程度は軽度であり、治験薬との因果関係は否定されなかった。本事象の転帰は回復であった。

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 2 例以上にみられた項目は、体温低値（35.6°C 未満）〔本剤 40 mg 群 12.1%（4/33 例）、プラセボ群 6.3%（2/32 例）〕、拡張期血圧低値（50 mmHg 未満）〔本剤 40 mg 群 6.1%（2/33 例）、プラセボ群 3.1%（1/32 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はなかった。

2.7.6.14.3 結論

本治験では、疼痛症状を有する子宮筋腫患者に本剤 40 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較した。

有効性の評価では、本剤 40 mg は子宮筋腫に伴う疼痛症状に対して有意な治療効果を示した。

子宮筋腫患者に本剤 40 mg を 12 週間投与したときの忍容性は良好であり、本治験では安全性に関する新たな問題は認められなかった。

2.7.6.15 国内第 2 相子宮内膜症用量設定試験（CCT-101 試験）

：添付資料番号 5.3.5.4-1（評価）

2.7.6.15.1 試験方法

2.7.6.15.1.1 概要

試験方法の概要を表 2.7.6.15-1 に示した。

表 2.7.6.15-1　試験方法の概要

項目	内容
治験の標題	子宮内膜症の治療における、TAK-385 の 10 mg、20 mg 及び 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、プラセボ対照の第 2 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	子宮内膜症患者において TAK-385（以下、本剤）10、20 及び 40 mg を 12 週間投与したときの有効性、安全性の用量反応関係について、また、薬物動態及び薬力学的作用についてプラセボを対照とした無作為化二重盲検比較法にて検討する。なお、参照薬としてリュープリンを用い、本剤の臨床的位置付けを探索する。
治験の種類	第 2 相、プラセボ対照試験
治験デザイン	本治験は、子宮内膜症患者を対象として、本剤 10、20 及び 40 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与したときの有効性及び安全性をプラセボと比較検討する第 2 相多施設共同無作為化二重盲検比較試験である。本治験では参照薬としてリュープロレリン酢酸塩（以下、リュープリン）注射剤（4 週間に 1 回 3.75 mg）を用い、本剤の臨床的位置付けを探索した。治験薬はダブルダミー法にて盲検化を行った。 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 までの期間に 1 回の月経周期を経過することとし、その間に疼痛症状及び quality of life（QOL）等の有効性評価に関わるベースライン値を調査した。なお、被験者は治験薬投与終了まで毎日、患者日誌の記録を継続した。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、Visit 2 の当日から Visit 3 の前日まで、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、Visit 3 から Visit 7 までの来院においては可能な限り絶食下で、治験薬服薬前の午前中に来院することとした。被験者は Visit 3 にて本剤 10 mg 群、本剤 20 mg 群、本剤 40 mg 群、プラセボ群又はリュープリン群のいずれかに 2:2:2:2:1 の比率で無作為化された。Visit 3 の当日から Visit 7（又は中止時）の前日まで、二重盲検下で本剤（10、20 又は 40 mg）+リュープリンプラセボ、本剤プラセボ+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。なお、本剤（又は本剤プラセボ）の用法・用量は 1 日 1 回朝食 30 分前経口投与、リュープリン（又はリュープリンプラセボ）の用法・用量は 4 週間に 1 回皮下投与（注射）とした。治験期間は、前観察期約 4～12 週間、治療期 12 週間の計 16～24 週間とした。なお、本剤を長期投与した際の安全性及び有効性について検討する目的から、本治験に参加した被験者を対象とした長期継続投与試験（OCT-101 試験）を別途計画した。この長期継続投与試験への移行に同意し、かつ治験責任医師又は治験分担医師が移行を適当と判断した被験者については、さらに 12 週間投与を継続し、治療期は 24 週間となった。また、治験中止した被験者及び長期継続投与試験へ移行しない被験者は、治療期のあとに 4 週間の後観察期を設けた。なお、後観察期終了来院時までに月経の回復を認めない場合には、以降、原則として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した。治験期間中は、二重盲検下での治験薬投与開始時（Visit 3）直後の 1 ヵ月は 2 週ごと、その他の期間は 1 ヵ月ごとに来院し、各来院時に定められた検査・評価を実施した。
対象	1. 対象 20 歳以上の子宮内膜症患者 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。 前観察期開始時（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

表 2.7.6.15-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
対象（続き）	(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) 閉経前女性 (4) 同意取得時の年齢が 20 歳以上である者 (5) 子宮内膜症に由来する月経困難症及び骨盤痛を有し、Visit 1 にて Biberoglu&Behrman（B&B）評価スケールで少なくとも一方が中等度以上であると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者 (6) Visit 1 直前に月経（3 日以上の連続的な出血）を含む正常な月経周期（25～38 日）が 1 回以上確認されている者 (7) 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 単盲検下での治験薬投与開始時（Visit 2）の選択基準 (8) Visit 2 から 5 年前以内に①又は②の方法により、もしくは Visit 2 から 1 年前以内に③の方法により子宮内膜症と診断された者。ただし、子宮内膜症の外科的手術を過去に実施した被験者の場合は、手術後に子宮内膜症に由来する月経困難症及び骨盤痛が再発し、12 週以上継続していること。 ① 開腹（Laparotomy） ② 腹腔鏡検査（Laparoscopy） ③ MRI により卵巣チョコレート嚢胞を認める (9) Visit 2 直前に月経（3 日以上の連続的な出血）を含む正常な月経周期（25～38 日）が継続して認められている者（選択基準(6)で確認した月経周期と併せて計 2 回以上） 治療期開始時（Visit 3）の選択基準 (10) 子宮内膜症に由来する月経困難症及び骨盤痛を有し、Visit 3 にて B&B 評価スケールで少なくとも一方が中等度以上であると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者 (11) Visit 1 以降、月経（3 日以上の連続的な出血）を含む正常な月経周期（25～38 日）が継続して認められている者（選択基準(6)及び(9)で確認した月経周期と併せて計 3 回以上） 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) 前観察期用治験薬投与開始（Visit 2）24 週前以内に他の治験薬の投与を受けた者 (2) 過去に治験で本剤の投与を受けたことがある者 (3) 最長径が 3 cm 以上の計測可能な子宮筋腫を合併している者 (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) 甲状腺機能障害の既往又は合併がある者 (6) 骨盤感染症の合併がある者、又は Visit 1 の 8 週前以内に骨盤感染症の既往がある者 (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が陽性であると判断された者（検査結果がない場合は、Visit 1 に実施し、陽性であると判断された者） (8) 子宮全摘出術又は両卵巣摘出術の既往がある者 (9) 治験責任医師又は治験分担医師によって著しい不正子宮出血又は無排卵性出血の合併があると判断された者 (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 1 の 4 週前以内に抗凝固薬、抗血小板薬、トラネキサム酸、選択的エストロゲン受容体モジュレーター製剤、活性型ビタミン D 製剤、その他ビタミン D 製剤、カルシトニン製剤、イプリフラボン製剤、ステロイドホルモン製剤、ビタミン K 製剤、テリパラチド又はデノスマブを使用した者（外用剤及びサプリメントは除く）

表 2.7.6.15-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
対象（続き）	(12) Visit 1 の 16 週前以内に、経口避妊薬及び性ホルモン製剤（ノルエチンドロン、ノルエチステロン、メドロキシプロゲステロン、エストロゲン製剤又はその他のプロゲスチン等）、ゴナドトロピン放出ホルモン類似体、ジエノゲスト、ダナゾール又はアロマターゼ阻害剤を使用した者（ただし、1 ヵ月及び 3 ヵ月の徐放性製剤については各々、20 週前及び 28 週前以内とする） (13) Visit 1 の 24 週前以内にビスフォスフォネート製剤を使用した者 (14) リュープリン、合成黄体形成ホルモン放出ホルモン（LH-RH）、LH-RH 誘導体、ゼラチン含有製剤又はゼラチン含有の食品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、又はその他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 (15) 診断のつかない異常性器出血の合併がある者 (16) 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 (17) 骨粗鬆症、骨量減少症もしくはその他の代謝性骨疾患の既往又は合併がある者 (18) 臨床的に問題となる心血管疾患（Visit 1 の 24 週前以内に発現した心筋梗塞、不安定狭心症）又はコントロール不能な高血圧（安静時収縮期血圧≥180 mmHg 又は拡張期血圧≥110 mmHg）の合併がある者 (19) 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 (20) 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 (21) 重度の肝障害、黄疸、腎障害、心血管系疾患、血液疾患、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 (22) 薬物濫用（不法な薬物の使用に定義される）又はアルコール依存症の既往又は合併がある者 (23) 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	無作為化される被験者数として計 495 例 リュープリン群以外：1 群 110 例 リュープリン群：1 群 55 例 主要評価項目の評価可能被験者数として計 450 例 リュープリン群以外：1 群 100 例 リュープリン群：1 群 50 例 【計画被験者数の設定根拠】 Visual analogue scale（VAS）により骨盤痛を評価したジエノゲストの海外二重盲検並行群間比較試験における、治療期終了時の VAS スコアのベースラインからの変化量について、プラセボ群との平均値の投与群間差は-12.3 mm であった。また、同様の評価項目を用いたジエノゲスト及びリュープリンの非盲検群間比較試験において、ジエノゲスト群及びリュープリン群の平均値はそれぞれ-47.5 mm、-46.0 mm であり、標準偏差はそれぞれ 28.8 mm、24.8 mm であった。 そこで、上記の成績を参考にして、治療期終了時での VAS スコアのベースラインからの変化量について、本剤群とプラセボ群の平均値の投与群間差を-12 mm、各投与群共通の標準偏差を 30 mm と想定した。 このとき、2 標本 t 検定を適用し、有意水準 5%（両側）、検出力 80%で上記の群間差を検出するためには 1 群あたり 100 例が必要となることから、リュープリン群を除く主要評価項目の評価可能被験者数として 1 群あたり 100 例と設定した。また、主要評価項目の評価不能例の発生を約 10%程度見込んで、無作為化される被験者として 1 群あたり 110 例と設定した。なお、リュープリン群は参照群であることから、無作為化される被験者として 1 群あたり 55 例と設定した。

表 2.7.6.15-1　試験方法の概要（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>投与方法・投与量及び投与期間</td><td>適格性が確認された被験者に対し、下表のとおり治験薬を投与した。

<table>
<tr><th>投与群名</th><th>前観察期</th></tr>
<tr><td>全投与群</td><td>TAK-385 プラセボ錠×2 錠／日
リュープロレリン酢酸塩プラセボ注×1 回／4 週</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th rowspan="2">投与群名</th><th colspan="2">治療期</th></tr>
<tr><th>TAK-385</th><th>リュープロレリン酢酸塩</th></tr>
<tr><td>TAK-385 10 mg</td><td>TAK-385 10 mg 錠×1 錠／日
TAK-385 プラセボ錠×1 錠／日</td><td>リュープロレリン酢酸塩プラセボ注
×1 回／4 週</td></tr>
<tr><td>TAK-385 20 mg</td><td>TAK-385 20 mg 錠×1 錠／日
TAK-385 プラセボ錠×1 錠／日</td><td>リュープロレリン酢酸塩プラセボ注
×1 回／4 週</td></tr>
<tr><td>TAK-385 40 mg</td><td>TAK-385 20 mg 錠×2 錠／日</td><td>リュープロレリン酢酸塩プラセボ注
×1 回／4 週</td></tr>
<tr><td>プラセボ</td><td>TAK-385 プラセボ錠×2 錠／日</td><td>リュープロレリン酢酸塩プラセボ注
×1 回／4 週</td></tr>
<tr><td>リュープリン</td><td>TAK-385 プラセボ錠×2 錠／日</td><td>リュープロレリン酢酸塩 3.75 mg 注
×1 回／4 週</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
有効性
・ 治療期終了時における骨盤痛の VAS スコアの平均値のベースラインからの変化量
定義：
・ 治療期終了時における VAS スコアの平均値；治療期終了時における前 28 日間の VAS スコアの平均値（治療期間が 28 日未満の場合は、治療期中のすべての値の平均値とした）
注）以下、治療期各評価時点における VAS スコアの平均値についても上記と同様の定義とする。
・ ベースライン時における VAS スコアの平均値；Visit 2 の検査日当日から、Visit 3 の検査日前日までの VAS スコアの平均値
2. 副次評価項目
(1) 有効性
・ 治療期における骨盤痛の VAS スコア
・ 治療期における性交痛の VAS スコア
(2) 安全性
・ 骨密度、有害事象、バイタルサイン、体重、12 誘導心電図、一般臨床検査、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
・ 骨盤痛
- 治療期における骨盤痛の Modified Biberoglu&Behrman（M-B&B）スコア
- 治療期における骨盤痛の B&B スコア
・ 性交痛
- 治療期における性交痛の M-B&B スコア
- 治療期における性交痛の B&B スコア
・ 治療期における鎮痛剤の使用状況
・ 経血量の減少及び無月経状態の達成
・ QOL〔Endometriosis Health Profile-30（EHP-30）〕
(2) 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）、プロゲステロン
(3) TAK-385 未変化体の血漿中濃度
(4) 生化学的子宮内膜症マーカー（CA125）</td></tr>
</table>

表 2.7.6.15-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
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 治療期終了時における骨盤痛の VAS スコアの平均値のベースラインからの変化量について、以下の解析を行った。 1) 主解析 「最大の解析対象集団」を対象として、主要評価項目について、投与群ごとに要約統計量及び平均値の両側 95%信頼区間を算出し、各投与群の平均値・標準偏差を図示した。 また、主要評価項目を応答、ベースライン時における VAS スコアの平均値を共変量、投与群を要因とした共分散分析モデルに基づいて、調整済み平均値の投与群間差（本剤各群-プラセボ群）の点推定値及び両側 95%信頼区間を算出した。 さらに、本剤の臨床用量を検討するため、上記の共分散分析モデルを適用し、以下の閉検定手順に基づいて投与群間の比較を行った。 投与群（プラセボ群、10 mg 群、20 mg 群、40 mg 群、リュープリン群）に対して対比係数（-1、0、0、1、0）を用いた対比検定（40 mg 群とプラセボ群の比較）を行い、統計学的に有意であれば対比係数（-1、0、1、0、0）を用いた対比検定（20 mg 群とプラセボ群の比較）を行うこととした。さらに統計学的に有意であれば対比係数（-1、1、0、0、0）を用いた対比検定（10 mg 群とプラセボ群の比較）を行うこととした。 本剤 10 mg 群、20 mg 群、40 mg 群及びプラセボ群における、VAS スコアの平均値の変化量（治療期終了時-ベースライン時）の母平均をそれぞれ μ_{10}、μ_{20}、μ_{40}、μ_P とすると、主解析における帰無仮説及び対立仮説は以下のとおりである。 【40 mg 群とプラセボ群の比較】 帰無仮説：$\mu_P \leq \mu_{40}$ 対立仮説：$\mu_P > \mu_{40}$ 【20 mg 群とプラセボ群の比較】 帰無仮説：$\mu_P \leq \mu_{20}$ 対立仮説：$\mu_P > \mu_{20}$ 【10 mg 群とプラセボ群の比較】 帰無仮説：$\mu_P \leq \mu_{10}$ 対立仮説：$\mu_P > \mu_{10}$ 2) 感度分析（副解析） 感度分析の考え方から、「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。 3) その他の解析（副解析） 「最大の解析対象集団」を対象として、主解析で用いた共分散分析モデルに基づいて、調整済み平均値の投与群間差（本剤各群-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。 (2) 副次評価項目 治療期における骨盤痛の VAS スコアの平均値、治療期における性交痛の VAS スコアの平均値及び治療期における月経困難症の VAS スコアの平均値について以下の解析を行った。 「最大の解析対象集団」を対象として、各評価時点（ベースライン時、治験薬投与 1 日目から 28 日目、29 日目から 56 日目、57 日目から 84 日目及び治療期終了時）における VAS スコアの平均値について、投与群ごとに要約統計量及び平均値の両側 95%信頼区間を算出し、各投与群の平均値・標準偏差を図示した。

表 2.7.6.15-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
解析方法（続き）	また、治療期終了時を除く各評価時点における VAS スコアの平均値のベースラインからの変化量について、主要評価項目の主解析及びその他の解析と同様の解析を行った。ただし、対比検定は行わなかった。 (3) その他の評価項目 「最大の解析対象集団」を対象として解析した。 (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%（両側推測） 3. 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、治験薬投与開始後に発現した事象、又は合併症が悪化した事象とした。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 かつ 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 ・ 程度別の有害事象 ・ 発現時期別の有害事象 ・ 治験薬との因果関係が否定できない有害事象 ・ 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 (2) 骨密度、バイタルサイン、体重、臨床検査成績、心電図所見、生化学的骨代謝マーカー（血清 NTx 及び BAP） 計量値について、ベースライン時、各評価時点の観測値、ベースラインからの変化量の要約統計量を投与群ごとに算出した。 検査項目ごとに治療期用治験薬投与前後のシフトテーブル（正異判定や定性の臨床検査値等）を投与群ごとに作成した。 4. 薬物動態及び薬力学的作用 (1) 薬物動態 「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適切に測定された被験者を対象として、各評価時点の TAK-385 未変化体の血漿中濃度について、投与群ごとの要約統計量を算出し、平均値・標準偏差を図示した。 また、「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適切に測定された被験者を対象として、母集団薬物動態解析を行った。 (2) 薬力学的作用 LH、FSH、E_2、プロゲステロンについて、「最大の解析対象集団」を対象として、評価時点ごとに投与群ごとの要約統計量を算出した。 (3) 生化学的子宮内膜症マーカー CA125 について、各評価時点（ベースライン時、投与 12 週後）における投与群ごとの要約統計量を算出した。投与 12 週後におけるベースラインからの変化率について、投与群ごとの要約統計量を算出した。 各評価時点における投与群ごとの頻度集計及び投与 12 週後における実測値が 35 U/mL 以下の被験者の割合について、投与群間差（本剤各群-プラセボ群）の点推定値及び両側 95%信頼区間を算出した。
代表施設名及び施設数	[redacted]（治験責任医師：[redacted] [redacted]）他 計 108 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

2.7.6.15.1.2 試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.15-2 に示した。

表 2.7.6.15-2　試験スケジュール

	前観察期		治療期					後観察期
	観察期間	治験薬投与期間						
Visit 番号	1	2	3	4	5	6	7/中止時	後観察 [13]
投与後日数 [1]	-80～-26[10]	-42～-21[11]	1[12]	15	29	57	85	投与終了後 28 日間
許容範囲（日）				±3	±3	±7	±7[14]	±7
同意取得 [2]	X							
選択・除外基準 [3]	X	X	X					
人口統計学的データ・合併症	X							
既往歴・前治療	X							
妊娠検査（尿）[4]	X				X	X	X	X
身体所見（診察）	X	X	X	X	X	X	X	X
バイタルサイン・身長・体重 [5]	X	X	X		X	X	X	X
一般臨床検査 [6]	X	X	X		X	X	X	X
生化学的子宮内膜症マーカー[6]		X					X	
生化学的骨代謝マーカー[6]		X					X	
12 誘導心電図	X		X		X	X	X	X
骨密度 [7]		X					X	
患者日誌 [8]	←						→	
月経の回復状況								X
B&B スコア	X		X		X	X	X	
EHP-30 スコア	X		X		X	X	X	
薬力学的検査 [6]			X	X	X	X	X	X
薬物動態学的検査 [6], [9]			X	X	X	X	X	
有害事象・Pretreatment event	X[15]	X	X	X	X	X	X	X
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X
前観察期用治験薬処方		X						
治療期用治験薬処方			X[16]	X	X	X		
服薬状況			X	X	X	X	X	
miRNA 検体採取 [17]		X					X	
PGx 検体採取 [18]					X			

治験総括報告書 Table 9.c（5.3.5.4-1）から引用

B&B：Biberoglu&Behrman、EHP-30：Endometriosis Health Profile-30、M-B&B：Modified Biberoglu&Behrman、miRNA：マイクロ RNA、PGx：ファーマコゲノミクス、VAS：visual analogue scale

1) Visit 3（二重盲検下での治験薬投与開始日）を Day 1、投与前日を Day -1 とした。
2) 同意取得後にその他の検査、観察項目を実施した。
3) Visit 1 の 1 年前以内に Pap スメアテストの検査結果がない場合には、Visit 1 において 1 回、Pap スメアテストを実施した。
4) 来院日に月経中の場合は、実施不要とした。
5) 身長は Visit 1 のみ測定した。
6) 妊娠検査以外の一般臨床検査（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）、薬物動態学的検査、生化学的子宮内膜症マーカー（CA125）及び生化学的骨代謝マーカー（serum type I collagen cross-linked N-telopeptide、bone-specific alkaline phosphatase）は中央測定にて実施した。
7) 骨密度の測定は dual energy X-ray absorptiometry を用いて実施した。
8) 骨盤痛の VAS 評価、月経の有無、出血量（月経がありの場合のみ）、性交の有無、性交痛の VAS 評価（性交がありの場合のみ）、治験薬服薬状況、鎮痛剤服薬状況及び M-B&B スコアについて、Visit 1 の当日から Visit 7 の前日まで被験者は毎日記録した。Visit 2 から Visit 7 の各来院時に、前回来院時に配付した日誌をすべて回収した。
9) ＜Visit 3＞測定可能な被験者にて、治験薬投与 0.5～1.5 時間後及び治験薬投与 2～5 時間後の計 2 回採血を行った。
＜Visit 4、5、6＞治験薬投与前に 1 回採血を行った。また、測定可能な被験者については、治験薬投与 0.5～1.5 時間後及び治験薬投与 2～5 時間後の計 3 回採血を行った。なお、午後に来院した等の理由により同日に治験薬を服薬してから来院した被験者では、来院時に 1 回のみ採血を行った。
＜Visit 7（又は中止時）＞来院時に 1 回採血を行った。
10) 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) 投与終了後、後観察期終了来院時までに月経の回復が認められなかった場合、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) 中止時には可能な限り早期に来院することとした。
15) 同意取得から Visit 1 までに間がある場合は、その期間に発現した事象を聴取した。
16) 治療期用治験薬の投与は、当該被験者が治験への参加に適格であることを確認し、無作為化を行った後に実施した。
17) 別途文書による同意が得られた被験者のみ採血を実施した。
18) 別途文書による同意が得られた被験者のみ採血を実施した。なお、PGx 用検体については、Visit 3 の無作為化以降、Visit 7（又は中止時）までの期間のうち、できる限り早い時期に 1 度、採取を行った。

2.7.6.15.2 試験成績

2.7.6.15.2.1 被験者の構成及びデータの取り扱い

（1）被験者の内訳とその取扱い

被験者の内訳を表 2.7.6.15-3 に、解析対象集団を表 2.7.6.15-4 に示した。

本治験では、773 例がスクリーニング検査を受け、そのうち 487 例が各投与群に無作為割付され、484 例が二重盲検下で治験薬を投与された。3 例（プラセボ群 2 例及びリュープリン群 1 例）の治験薬を投与されなかった理由は、治験実施計画書からの重大な逸脱 2 例（プラセボ群 1 例及びリュープリン群 1 例）及びその他 1 例（プラセボ群）であった。

二重盲検下で治験薬を投与された 484 例のうち、治験薬投与完了例は 463 例であった。治験薬投与中止例は 21 例（プラセボ群 4 例、本剤 10 mg 群 2 例、本剤 20 mg 群 8 例、本剤 40 mg 群 2 例及びリュープリン群 5 例）であり、主な中止理由は、有害事象、治験実施計画書からの重大な逸脱及び自発的な中止であった。有害事象による中止例は、11 例（プラセボ群 1 例、本剤 10 mg 群 1 例、本剤 20 mg 群 5 例、本剤 40 mg 群 1 例及びリュープリン群 3 例）であった。治験実施計画書からの重大な逸脱による中止例は、3 例（プラセボ群 1 例、本剤 20 mg 群 1 例及び本剤 40 mg 群 1 例）であった。自発的な中止は、3 例（本剤 10 mg 群 1 例、本剤 20 mg 群 1 例及びリュープリン群 1 例）であった。

製造販売承認申請後、リュープリン群の 1 例で重大な GCP 違反（診療記録の紛失）が判明した。

無作為化された被験者 487 例のうち、「最大の解析対象集団」及び「安全性データの解析対象集団」には、治験薬を投与されなかった 3 例及び重大な GCP 違反が判明した 1 例を除く 483 例が採用され、「治験実施計画書に適合した対象集団」には 440 例が採用された。

表 2.7.6.15-3　被験者の内訳（無作為化された全例）

	被験者数 (%)					
	プラセボ	TAK-385 10 mg	TAK-385 20 mg	TAK-385 40 mg	リュープリン	計
無作為化された被験者	99	103	100	103	82	487
無作為化されたが治験薬を投与されなかった被験者	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	3 (0.6)
無作為化されたが治験薬を投与されなかった理由						
Pretreatment event/有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験実施計画書からの重大な逸脱	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)	2 (66.7)
追跡不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
自発的な中止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験全体の中止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
妊娠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
有効性の欠如	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨密度の低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)
完了	93 (93.9)	101 (98.1)	92 (92.0)	101 (98.1)	76 (92.7)	463 (95.1)
中止	4 (4.0)	2 (1.9)	8 (8.0)	2 (1.9)	5 (6.1)	21 (4.3)
中止理由						
Pretreatment event/有害事象	1 (25.0)	1 (50.0)	5 (62.5)	1 (50.0)	3 (60.0)	11 (52.4)
治験実施計画書からの重大な逸脱	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (50.0)	0 (0.0)	3 (14.3)
追跡不能	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)
自発的な中止	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (20.0)	3 (14.3)
治験全体の中止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
妊娠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
有効性の欠如	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)
骨密度の低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (20.0)	2 (9.5)

治験総括報告書 Table 10.b（5.3.5.4-1）から引用
数字は例数、（ ）内は%
無作為化されたが治験薬を投与されなかった理由の割合は、各投与群の無作為化されたが治験薬を投与されなかった被験者数を分母として算出した。中止理由の割合は各投与群の中止した被験者数を分母として算出した。

表 2.7.6.15-4　解析対象集団（無作為化された全例）

	被験者数(%)					
	プラセボ (n=99)	TAK-385 10 mg (n=103)	TAK-385 20 mg (n=100)	TAK-385 40 mg (n=103)	リュープリン (n=82)	計 (n=487)
最大の解析対象集団	97 (98.0)	103 (100.0)	100 (100.0)	103 (100.0)	80 (97.6)	483 (99.2)
治験実施計画書に適合した対象集団	83 (83.8)	96 (93.2)	97 (97.0)	90 (87.4)	74 (90.2)	440 (90.3)
安全性データの解析対象集団	97 (98.0)	103 (100.0)	100 (100.0)	103 (100.0)	80 (97.6)	483 (99.2)

治験総括報告書 Table 11.a（5.3.5.4-1）から引用
数字は例数、（ ）内は%

（2）人口統計学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 2.7.6.15-5 に示した。

各投与群の年齢の平均値は 35.1～36.1 歳、身長の平均値は 158.6～160.8 cm、体重の平均値は 51.3～56.5 kg の範囲内にあり、投与群間で臨床的に意味のある違いはみられなかった。

骨盤痛の VAS スコアの平均値は 14.6～15.6 mm、月経困難症の VAS スコアの平均値は 27.1～30.4 mm、性交痛の VAS スコアの平均値は 8.8～12.5 mm の範囲内にあり、投与群間で臨床的に意味のある違いはみられなかった。

その他の人口統計学的及び基準値の特性にも、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 2.7.6.15-5　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）

	プラセボ (n=99)	TAK-385 10 mg (n=103)	TAK-385 20 mg (n=100)	TAK-385 40 mg (n=103)	リュープリン (n=82)	計 (n=487)
年齢（歳）						
例数	99	103	100	103	82	487
平均値	35.7	35.3	35.1	35.6	36.1	35.5
標準偏差	6.06	6.22	6.78	6.04	6.13	6.24
身長（cm）						
例数	99	103	100	103	82	487
平均値	159.6	159.7	158.6	159.5	160.8	159.6
標準偏差	5.01	4.69	5.58	5.03	4.46	5.01
体重（kg）[1]						
例数	97	103	100	103	81	484
平均値	53.78	54.76	51.33	54.86	56.48	54.16
標準偏差	8.063	8.892	6.427	8.453	8.972	8.323
BMI（kg/m^2）[1]						
例数	97	103	100	103	81	484
平均値	21.10	21.48	20.41	21.57	21.84	21.26
標準偏差	3.011	3.348	2.465	3.144	3.398	3.107
喫煙歴〔例数（%）〕						
一度も喫煙経験がありません	71 (71.7)	74 (71.8)	68 (68.0)	63 (61.2)	53 (64.6)	329 (67.6)
現在喫煙者です	15 (15.2)	13 (12.6)	18 (18.0)	19 (18.4)	14 (17.1)	79 (16.2)
過去に喫煙していましたが現在は喫煙していません	13 (13.1)	16 (15.5)	14 (14.0)	21 (20.4)	15 (18.3)	79 (16.2)
出産の有無〔例数（%）〕						
有	34 (34.3)	41 (39.8)	36 (36.0)	38 (36.9)	29 (35.4)	178 (36.6)
無	65 (65.7)	62 (60.2)	64 (64.0)	65 (63.1)	53 (64.6)	309 (63.4)
罹病期間（年）						
例数	99	103	100	103	82	487
平均値	3.88	3.80	3.18	4.30	2.92	3.64
標準偏差	4.650	5.039	3.839	5.472	3.780	4.647
子宮内膜症に対する治療歴（手術療法）〔例数（%）〕						
有	27 (27.3)	27 (26.2)	20 (20.0)	21 (20.4)	23 (28.0)	118 (24.2)
無	72 (72.7)	76 (73.8)	80 (80.0)	82 (79.6)	59 (72.0)	369 (75.8)
子宮内膜症に対する治療歴（薬物療法）〔例数（%）〕						
有	75 (75.8)	71 (68.9)	80 (80.0)	72 (69.9)	61 (74.4)	359 (73.7)
無	24 (24.2)	32 (31.1)	20 (20.0)	31 (30.1)	21 (25.6)	128 (26.3)

表 2.7.6.15-5　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）

	プラセボ (n=99)	TAK-385 10 mg (n=103)	TAK-385 20 mg (n=100)	TAK-385 40 mg (n=103)	リュープリン (n=82)	計 (n=487)
VAS スコア [2] (mm) [3]						
骨盤痛						
例数	97	103	100	103	81	484
平均値	15.610	14.595	15.589	15.259	15.181	15.243
標準偏差	14.3204	11.9866	15.0569	11.9932	15.1029	13.6334
月経困難症						
例数	97	103	100	103	81	484
平均値	28.379	28.213	27.703	30.430	27.118	28.430
標準偏差	16.5910	17.6370	18.9350	17.0426	19.7795	17.9245
性交痛						
例数	41	46	47	44	26	204
平均値	11.046	8.822	12.470	9.389	9.455	10.313
標準偏差	14.2483	14.2407	16.4833	15.4208	10.7051	14.5938
M-B&B スコア [3], [4]						
骨盤痛						
例数	97	103	100	103	81	484
平均値	0.648	0.656	0.626	0.654	0.675	0.651
標準偏差	0.4536	0.4615	0.4748	0.4410	0.5451	0.4718
月経困難症						
例数	97	103	100	103	81	484
平均値	1.164	1.187	1.174	1.207	1.171	1.182
標準偏差	0.4412	0.4739	0.4812	0.4652	0.4681	0.4646
深部性交疼痛症						
例数	41	46	47	44	26	204
平均値	0.554	0.562	0.636	0.546	0.596	0.578
標準偏差	0.4475	0.6029	0.5483	0.4836	0.4502	0.5137
B&B スコア [1], [5]						
月経困難症						
例数	97	103	100	103	81	484
平均値	2.0	2.1	2.1	2.1	2.1	2.1
標準偏差	0.37	0.48	0.43	0.47	0.49	0.45
性交疼痛症						
例数	41	47	49	44	26	207
平均値	0.9	0.7	0.9	0.7	0.8	0.8
標準偏差	0.73	0.71	0.72	0.61	0.73	0.70
骨盤痛						
例数	97	103	100	103	81	484
平均値	1.5	1.7	1.6	1.5	1.6	1.6
標準偏差	0.54	0.67	0.62	0.61	0.56	0.60
骨盤部の圧痛						
例数	97	103	100	103	81	484
平均値	1.6	1.5	1.5	1.6	1.4	1.5
標準偏差	0.71	0.80	0.78	0.81	0.72	0.77
硬結						
例数	97	103	100	103	81	484
平均値	1.4	1.2	1.4	1.3	1.1	1.3
標準偏差	0.72	0.92	0.83	0.86	0.85	0.84

表 2.7.6.15-5　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）

	プラセボ (n=99)	TAK-385 10 mg (n=103)	TAK-385 20 mg (n=100)	TAK-385 40 mg (n=103)	リュープリン (n=82)	計 (n=487)
EHP-30 の尺度 [1)、6)]						
Pain						
例数	97	103	100	103	81	484
平均値	24.84	28.58	26.73	28.93	26.52	27.18
標準偏差	20.022	21.806	18.610	20.148	19.592	20.067
Control & Powerlessness						
例数	97	103	100	103	81	484
平均値	25.77	27.43	28.63	25.85	27.83	27.08
標準偏差	20.815	23.010	22.530	21.239	22.904	22.032
Emotional well-being						
例数	97	103	100	103	81	484
平均値	22.98	21.81	23.75	20.39	21.19	22.04
標準偏差	19.976	20.092	19.336	17.502	19.056	19.171
Social Support						
例数	97	103	100	103	81	484
平均値	17.67	16.52	19.96	15.73	17.07	17.39
標準偏差	19.993	17.697	20.622	18.689	20.306	19.415
Self Image						
例数	97	103	100	103	81	484
平均値	19.41	15.86	15.66	14.97	16.25	16.41
標準偏差	22.203	16.690	18.133	18.686	21.886	19.486
鎮痛剤を使用した日数の割合（%）[3)]						
例数	97	103	100	103	81	484
平均値	10.02	12.52	13.25	11.98	11.61	11.90
標準偏差	11.549	12.323	16.426	14.528	13.836	13.833
経血量 [2)]						
例数	97	103	100	103	81	484
平均値	2.286	2.296	2.310	2.407	2.371	2.333
標準偏差	0.5371	0.5265	0.5541	0.5405	0.5723	0.5450
CA125（U/mL）[1)]						
例数	97	103	100	103	81	484
平均値	58.42	85.33	67.44	85.93	67.96	73.46
標準偏差	48.650	149.891	83.191	105.800	83.523	101.362

治験総括報告書 Table 11.c（5.3.5.4-1）から引用

B&B：Biberoglu&Behrman、BMI：体格指数、EHP-30：Endometriosis Health Profile-30、M-B&B：Modified Biberoglu&Behrman、VAS：visual analogue scale

1) 治療期開始時。

2) VAS は 100 mm のスケールを使用し疼痛の程度を被験者自身が評価した。スコアは 0（痛みなし）から 100（想像を絶するほどの激しい痛み）で評価した。

3) 前観察期開始時（Visit 2）～治療期開始時（Visit 3）の前日

4) M-B&B スコアは子宮内膜症患者の疼痛（骨盤痛、月経困難症及び深部性交疼痛症）の程度を被験者自身が評価した。スコアは 0（痛みなし）から 3（重度）で評価した。

5) B&B スコアは子宮内膜症患者の疼痛（月経困難症、性交疼痛症、骨盤痛、骨盤部の圧痛及び硬結）の程度を治験責任医師又は治験分担医師が被験者への問診を基に評価した。スコアは 0（症状なし）から 3（重度）で評価した。

6) EHP-30 は子宮内膜症患者に対する QOL 評価の質問票で、スコアは 0 から 100 で評価した。

2.7.6.15.2.2 治験薬の曝露状況

治療期における治験薬の服薬率を表 2.7.6.15-6 に、投与日数を表 2.7.6.15-7 に示した。

各投与群の治療期用治験薬の服薬率の平均値は 98.67%～99.27%の範囲内にあり、全体で 99.00%であった。本剤又は本剤プラセボ錠の最大休薬日数はいずれの投与群でも 3 日以内であった。

各投与群の治療期用治験薬の投与日数の平均値（標準偏差）は、プラセボ群で 83.2（8.44）日、本剤 10 mg 群で 83.7（5.24）日、本剤 20 mg 群で 81.2（12.16）日、本剤 40 mg 群で 83.3（9.81）日及びリュープリン群で 82.0（12.03）日であり、投与群間で臨床的に意味のある違いはみられなかった。全体の治療期用治験薬の投与日数の平均値（標準偏差）は、82.7（9.76）日であった。

表 2.7.6.15-6　治療期における治験薬の服薬率（安全性データの解析対象集団）

	プラセボ (n=97)	TAK-385 10 mg (n=103)	TAK-385 20 mg (n=100)	TAK-385 40 mg (n=103)	リュープリン (n=80)	計 (n=483)
治療期用治験薬の服薬率〔例数（%）〕						
<80.0%	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
80.0%≤ - <90.0%	0 (0.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (3.8)	7 (1.4)
90.0%≤	97 (100.0)	102 (99.0)	98 (98.0)	102 (99.0)	77 (96.3)	476 (98.6)
治療期用治験薬の服薬率（%）						
例数	97	103	100	103	80	483
平均値	98.92	99.05	99.04	99.27	98.67	99.00
標準偏差	2.005	1.862	2.350	1.894	3.032	2.230
本剤又は本剤プラセボ錠の最大休薬日数〔例数（%）〕						
0 日	65 (67.0)	68 (66.0)	78 (78.0)	78 (75.7)	55 (68.8)	344 (71.2)
1 日≤ - <4 日	32 (33.0)	35 (34.0)	22 (22.0)	25 (24.3)	25 (31.3)	139 (28.8)
4 日≤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
本剤又は本剤プラセボ錠の最大休薬日数（日）						
例数	97	103	100	103	80	483
平均値	0.4	0.4	0.3	0.3	0.4	0.3
標準偏差	0.58	0.54	0.57	0.61	0.60	0.58
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	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	1 (1.0)	2 (2.5)	6 (1.2)
2	2 (2.1)	2 (1.9)	6 (6.0)	1 (1.0)	3 (3.8)	14 (2.9)
3	94 (96.9)	101 (98.1)	92 (92.0)	101 (98.1)	75 (93.8)	463 (95.9)
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	97	103	100	103	80	483
平均値	3.0	3.0	2.9	3.0	2.9	2.9
標準偏差	0.25	0.14	0.36	0.22	0.36	0.28

治験総括報告書 Table 11.d（5.3.5.4-1）から引用

表 2.7.6.15-7　治療期における治験薬の投与日数（安全性データの解析対象集団）

	プラセボ (n=97)	TAK-385 10 mg (n=103)	TAK-385 20 mg (n=100)	TAK-385 40 mg (n=103)	リュープリン (n=80)	計 (n=483)
治験薬投与日数〔例数（%）〕						
1 日≤ - ≤28 日	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.9)	2 (2.5)	7 (1.4)
29 日≤ - ≤56 日	1 (1.0)	2 (1.9)	4 (4.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	8 (1.7)
57 日≤ - ≤84 日	55 (56.7)	65 (63.1)	58 (58.0)	65 (63.1)	46 (57.5)	289 (59.8)
85 日≤	40 (41.2)	36 (35.0)	36 (36.0)	36 (35.0)	31 (38.8)	179 (37.1)
治験薬投与日数（日）						
平均値（標準偏差）	83.2 (8.44)	83.7 (5.24)	81.2 (12.16)	83.3 (9.81)	82.0 (12.03)	82.7 (9.76)

治験総括報告書 Table 12.a（5.3.5.4-1）を一部改変

2.7.6.15.2.3 有効性の解析

（1）主要評価項目：治療期終了時における骨盤痛の VAS スコアの平均値のベースラインからの変化量

1）主解析

「最大の解析対象集団」の治療期終了時における骨盤痛の VAS スコアの平均値のベースラインからの変化量の要約統計量を表 2.7.6.15-8 に、共分散分析の結果を表 2.7.6.15-9 に示した。

治療期終了時における骨盤痛の VAS スコアの平均値のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、プラセボ群で-3.753（10.5018）mm、本剤 10 mg 群で-6.168（9.1411）mm、本剤 20 mg 群で-8.070（13.3707） mm、本剤 40 mg 群で-10.418（11.0171） mm、リュープリン群で-10.581（10.3077） mm であった。本剤 40 mg 群の変化量はリュープリン群と同程度であった。

共分散分析の結果、治療期終了時における骨盤痛の VAS スコアの平均値のベースラインからの変化量について、本剤各群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差がみられた。

表 2.7.6.15-8　治療期終了時における骨盤痛の VAS スコアの平均値のベースラインからの変化量の要約統計量（最大の解析対象集団）

評価項目	投与群	要約統計量						95%信頼区間	
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	下限	上限
治療期終了時における骨盤痛の VAS スコアの平均値のベースライン[1]からの変化量	プラセボ	97	-3.753	10.5018	-45.96	-3.520	36.64	-5.8692	-1.6360
	TAK-385 10 mg	103	-6.168	9.1411	-50.65	-4.540	10.88	-7.9542	-4.3811
	TAK-385 20 mg	100	-8.070	13.3707	-64.33	-5.210	38.69	-10.7233	-5.4173
	TAK-385 40 mg	103	-10.418	11.0171	-62.30	-9.200	28.68	-12.5714	-8.2651
	リュープリン	80	-10.581	10.3077	-54.70	-7.715	3.33	-12.8749	-8.2871

治験総括報告書 Table 11.f（5.3.5.4-1）から引用
VAS：Visual analogue scale
単位：mm
1) 前観察期開始時（Visit 2）～治療期開始時（Visit 3）の前日

表 2.7.6.15-9　治療期終了時における骨盤痛の VAS スコアの平均値のベースライン[1]からの変化量の共分散分析（最大の解析対象集団）

投与群	点推定値	標準誤差	自由度	t 値	p 値	95%信頼区間	
						下限	上限
TAK-385 40 mg-プラセボ	-6.84	1.2272	477	-5.5723	<0.0001	-9.2498	-4.4270
TAK-385 20 mg-プラセボ	-4.33	1.2361	477	-3.5014	0.0005	-6.7567	-1.8991
TAK-385 10 mg-プラセボ	-2.91	1.2275	477	-2.3746	0.0180	-5.3269	-0.5029

治験総括報告書 Table 11.g（5.3.5.4-1）から引用
VAS：Visual analogue scale
1) 前観察期開始時（Visit 2）～治療期開始時（Visit 3）の前日

2）副解析

① 感度分析

感度分析として、「治験実施計画書に適合した対象集団」を用いて、主解析と同様の解析を実施した。治療期終了時における骨盤痛の VAS スコアの平均値のベースラインからの変化量の要約統計量を表 2.7.6.15-10 に、共分散分析の結果を表 2.7.6.15-11 に示した。

「最大の解析対象集団」と「治験実施計画書に適合した対象集団」の結果に大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.15-10　治療期終了時における骨盤痛の VAS スコアの平均値のベースラインからの変化量の要約統計量（治験実施計画書に適合した対象集団）

評価項目	投与群	要約統計量						95%信頼区間	
		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	下限	上限
治療期終了時における骨盤痛の VAS スコアの平均値のベースライン[1)]からの変化量	プラセボ	83	-3.813	10.6609	-45.96	-3.330	36.64	-6.1414	-1.4856
	TAK-385 10 mg	96	-6.414	9.1838	-50.65	-4.695	10.88	-8.2749	-4.5533
	TAK-385 20 mg	97	-8.053	13.4948	-64.33	-5.220	38.69	-10.7725	-5.3329
	TAK-385 40 mg	90	-11.067	10.5717	-62.30	-9.695	28.68	-13.2816	-8.8532
	リュープリン	74	-10.828	10.3672	-54.70	-7.985	3.22	-13.2300	-8.4262

治験総括報告書 Table 11.h（5.3.5.4-1）から引用
VAS：visual analogue scale
単位：mm
1) 前観察期開始時（Visit 2）～治療期開始時（Visit 3）の前日

表 2.7.6.15-11　治療期終了時における骨盤痛の VAS スコアの平均値のベースライン[1)]からの変化量の共分散分析（治験実施計画書に適合した対象集団）

投与群	点推定値	標準誤差	自由度	t 値	p 値	95%信頼区間	
						下限	上限
TAK-385 40 mg-プラセボ	-7.22	1.3060	434	-5.5297	<0.0001	-9.7887	-4.6549
TAK-385 20 mg-プラセボ	-4.12	1.2832	434	-3.2100	0.0014	-6.6413	-1.5971
TAK-385 10 mg-プラセボ	-2.95	1.2864	434	-2.2920	0.0224	-5.4770	-0.4201

治験総括報告書 Table 11.i（5.3.5.4-1）から引用
VAS：visual analogue scale
1) 前観察期開始時（Visit 2）～治療期開始時（Visit 3）の前日

② その他の解析

「最大の解析対象集団」の治療期終了時における骨盤痛の VAS スコアの平均値のベースラインからの変化量の共分散分析（リュープリン群との比較）の結果を表 2.7.6.15-12 に示した。

主解析と同様の共分散分析モデルに基づいて、調整済み平均値の投与群間差（本剤各群-リュープリン群及びリュープリン群-プラセボ群）の点推定値及びその 95%信頼区間を算出した。

リュープリン群と本剤 40 mg 群の投与群間差の点推定値（両側 95%信頼区間）は 0.11（[-2.4275, 2.6521]）であった。

表 2.7.6.15-12　治療期終了時における骨盤痛の VAS スコアの平均値のベースライン[1)]からの変化量の共分散分析（リュープリン群との比較）（最大の解析対象集団）

投与群	点推定値	標準誤差	自由度	95%信頼区間	
				下限	上限
TAK-385 40 mg-リュープリン	0.11	1.2926	477	-2.4275	2.6521
TAK-385 20 mg-リュープリン	2.62	1.3010	477	0.0663	5.1792
TAK-385 10 mg-リュープリン	4.04	1.2928	477	1.4956	6.5760
リュープリン-プラセボ	-6.95	1.3099	477	-9.5247	-4.3767

治験総括報告書 Table 11.j（5.3.5.4-1）から引用
VAS：visual analogue scale
1) 前観察期開始時（Visit 2）～治療期開始時（Visit 3）の前日

（2）副次評価項目

1）骨盤痛の VAS スコアの平均値

各評価時点での骨盤痛の VAS スコアの平均値の要約統計量を表 2.7.6.15-13 に、ベースラインからの変化量の要約統計量を表 2.7.6.15-14 に、共分散分析の結果を表 2.7.6.15-15 に示した。

治療期終了時における骨盤痛の VAS スコアの平均値のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、プラセボ群で-3.753（10.5018）mm、本剤 10 mg 群で-6.168（9.1411）mm、本剤 20 mg 群で-8.070（13.3707） mm、本剤 40 mg 群で-10.418（11.0171） mm、リュープリン群で-10.581（10.3077） mm であった。

骨盤痛の VAS スコアの平均値のベースラインからの変化量は、本剤の投与量の増加に伴い、時間経過とともに大きくなった。本剤 40 mg 群とリュープリン群の骨盤痛の VAS スコアの平均値の推移は類似していた。

表 2.7.6.15-13　各評価時点での骨盤痛の VAS スコアの平均値の要約統計量
（最大の解析対象集団）

評価項目／評価時点		投与群	要約統計量						95%信頼区間	
			例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	下限	上限
骨盤痛の VAS スコアの平均値	ベースライン 1)	プラセボ	97	15.610	14.3204	0.82	11.330	64.96	12.7235	18.4959
		TAK-385 10 mg	103	14.595	11.9866	0.30	12.000	69.26	12.2520	16.9373
		TAK-385 20 mg	100	15.589	15.0569	0.48	11.090	69.85	12.6014	18.5766
		TAK-385 40 mg	103	15.259	11.9932	1.86	12.190	81.23	12.9150	17.6029
		リュープリン	80	15.361	15.1100	0.08	11.000	76.39	11.9988	18.7239
	Day 1～28	プラセボ	97	13.315	13.1953	0.00	8.750	57.93	10.6560	15.9749
		TAK-385 10 mg	103	9.988	10.3249	0.00	6.640	43.25	7.9705	12.0062
		TAK-385 20 mg	100	11.627	14.7324	0.00	6.320	63.36	8.7041	14.5505
		TAK-385 40 mg	103	11.498	13.2341	0.00	7.000	82.57	8.9119	14.0848
		リュープリン	80	10.994	14.9560	0.00	6.230	76.82	7.6657	14.3223
	Day 29～56	プラセボ	96	12.041	12.3114	0.00	6.750	45.57	9.5464	14.5355
		TAK-385 10 mg	103	8.858	9.6429	0.00	5.750	52.11	6.9737	10.7430
		TAK-385 20 mg	99	8.324	12.2852	0.00	3.820	58.61	5.8738	10.7743
		TAK-385 40 mg	101	6.362	10.4401	0.00	2.320	49.86	4.3010	8.4230
		リュープリン	78	6.961	14.3006	0.00	1.430	77.00	3.7371	10.1857
	Day 57～84	プラセボ	95	11.779	13.5132	0.00	7.070	73.67	9.0263	14.5318
		TAK-385 10 mg	101	8.524	10.5901	0.00	4.930	60.39	6.4332	10.6145
		TAK-385 20 mg	94	6.675	10.9454	0.00	2.755	66.89	4.4328	8.9165
		TAK-385 40 mg	101	4.858	9.1458	0.00	0.790	53.93	3.0527	6.6637
		リュープリン	77	5.140	12.2446	0.00	0.210	65.86	2.3608	7.9192
	治療期終了時	プラセボ	97	11.857	12.3269	0.00	7.070	52.79	9.3727	14.3415
		TAK-385 10 mg	103	8.427	10.2500	0.00	5.320	51.21	6.4237	10.4302
		TAK-385 20 mg	100	7.519	12.1572	0.00	3.125	67.43	5.1064	9.9310
		TAK-385 40 mg	103	4.841	9.1060	0.00	0.610	53.93	3.0610	6.6203
		リュープリン	80	4.780	11.5553	0.00	0.230	65.86	2.2089	7.3519

治験総括報告書 Table 11.k（5.3.5.4-1）から引用
VAS：visual analogue scale
単位：mm
1) 前観察期開始時（Visit 2）～治療期開始時（Visit 3）の前日

表 2.7.6.15-14　各評価時点での骨盤痛の VAS スコアの平均値のベースラインからの変化量の要約統計量（最大の解析対象集団）

評価項目／評価時点		投与群	要約統計量					95%信頼区間	
			例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	下限	上限
骨盤痛の VAS スコアの平均値のベースライン[1]からの変化量	Day 1～28	プラセボ	97	-2.294	8.9903	-34.17	-2.680	23.64	-4.1062	-0.4823
		TAK-385 10 mg	103	-4.606	7.1304	-33.87	-3.570	12.29	-5.9999	-3.2127
		TAK-385 20 mg	100	-3.962	6.6751	-24.94	-3.395	11.64	-5.2862	-2.6372
		TAK-385 40 mg	103	-3.761	7.8831	-29.95	-2.920	30.97	-5.3012	-2.2199
		リュープリン	80	-4.367	7.3684	-36.98	-2.905	14.52	-6.0071	-2.7276
	Day 29～56	プラセボ	96	-3.604	10.1906	-30.81	-3.360	29.21	-5.6688	-1.5392
		TAK-385 10 mg	103	-5.736	9.8576	-60.69	-3.780	13.54	-7.6629	-3.8098
		TAK-385 20 mg	99	-6.787	9.3858	-41.71	-5.750	21.35	-8.6594	-4.9155
		TAK-385 40 mg	101	-8.960	9.8226	-44.66	-8.110	24.61	-10.8990	-7.0208
		リュープリン	78	-8.719	9.9927	-52.37	-6.415	23.93	-10.9724	-6.4663
	Day 57～84	プラセボ	95	-3.942	10.7568	-45.96	-3.660	36.64	-6.1334	-1.7508
		TAK-385 10 mg	101	-6.158	9.4014	-50.65	-4.490	19.87	-8.0137	-4.3018
		TAK-385 20 mg	94	-8.547	13.8795	-64.33	-5.770	38.15	-11.3899	-5.7043
		TAK-385 40 mg	101	-10.464	11.0995	-62.65	-9.200	28.68	-12.6548	-8.2725
		リュープリン	77	-10.427	10.5048	-54.67	-7.960	14.70	-12.8110	-8.0425
	治療期終了時	プラセボ	97	-3.753	10.5018	-45.96	-3.520	36.64	-5.8692	-1.6360
		TAK-385 10 mg	103	-6.168	9.1411	-50.65	-4.540	10.88	-7.9542	-4.3811
		TAK-385 20 mg	100	-8.070	13.3707	-64.33	-5.210	38.69	-10.7233	-5.4173
		TAK-385 40 mg	103	-10.418	11.0171	-62.30	-9.200	28.68	-12.5714	-8.2651
		リュープリン	80	-10.581	10.3077	-54.70	-7.715	3.33	-12.8749	-8.2871

治験総括報告書 Table 11.l（5.3.5.4-1）から引用
VAS：visual analogue scale
単位：mm
1) 前観察期開始時（Visit 2）～治療期開始時（Visit 3）の前日

表 2.7.6.15-15　各評価時点での骨盤痛の VAS スコアの平均値のベースラインからの変化量の共分散分析（最大の解析対象集団）

評価項目／評価時点		投与群	点推定値	標準誤差	自由度	95%信頼区間	
						下限	上限
投与群間差（骨盤痛の VAS スコアの平均値のベースライン[1]からの変化量）	Day 1～28	TAK-385 40 mg-プラセボ	-1.53	1.0236	477	-3.5421	0.4806
		TAK-385 20 mg-プラセボ	-1.67	1.0310	477	-3.6972	0.3546
		TAK-385 10 mg-プラセボ	-2.50	1.0239	477	-4.5104	-0.4866
	Day 29～56	TAK-385 40 mg-プラセボ	-5.48	1.1884	471	-7.8162	-3.1458
		TAK-385 20 mg-プラセボ	-3.39	1.1943	471	-5.7369	-1.0432
		TAK-385 10 mg-プラセボ	-2.54	1.1831	471	-4.8638	-0.2142
	Day 57～84	TAK-385 40 mg-プラセボ	-6.72	1.2847	462	-9.2435	-4.1945
		TAK-385 20 mg-プラセボ	-4.85	1.3077	462	-7.4217	-2.2823
		TAK-385 10 mg-プラセボ	-2.73	1.2850	462	-5.2548	-0.2046
	治療期終了時	TAK-385 40 mg-プラセボ	-6.84	1.2272	477	-9.2498	-4.4270
		TAK-385 20 mg-プラセボ	-4.33	1.2361	477	-6.7567	-1.8991
		TAK-385 10 mg-プラセボ	-2.91	1.2275	477	-5.3269	-0.5029

治験総括報告書 Table 11.m（5.3.5.4-1）から引用
VAS：visual analogue scale
1) 前観察期開始時（Visit 2）～治療期開始時（Visit 3）の前日

2）性交痛の VAS スコアの平均値

各評価時点での性交痛の VAS スコアの平均値の要約統計量を表 2.7.6.15-16 に、ベースラインからの変化量の要約統計量を表 2.7.6.15-17 に、共分散分析の結果を表 2.7.6.15-18 に示した。

治療期終了時における性交痛の VAS スコアの平均値のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、プラセボ群で-4.459（14.5238）mm、本剤 10 mg 群で-0.688（11.9103）mm、本剤 20 mg 群で-1.022（9.7673） mm、本剤 40 mg 群で-0.956（10.9234） mm、リュープリン群で-6.487（10.1687） mm であった。

骨盤痛とは異なり、本剤各群での性交痛の VAS スコアの平均値のベースラインからの変化量に明らかな傾向はみられなかった。

表 2.7.6.15-16　各評価時点での性交痛の VAS スコアの平均値の要約統計量
（最大の解析対象集団）

評価項目／評価時点		投与群	要約統計量						95%信頼区間	
			例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	下限	上限
性交痛の VAS スコアの平均値	ベースライン [1]	プラセボ	41	11.046	14.2483	0.00	4.000	60.00	6.5490	15.5437
		TAK-385 10 mg	46	8.822	14.2407	0.00	1.550	72.00	4.5934	13.0514
		TAK-385 20 mg	47	12.470	16.4833	0.00	4.500	60.00	7.6301	17.3095
		TAK-385 40 mg	44	9.389	15.4208	0.00	2.800	64.67	4.7005	14.0772
		リュープリン	26	9.455	10.7051	0.00	6.250	44.00	5.1315	13.7793
	Day 1～28	プラセボ	44	10.676	16.5317	0.00	4.750	81.00	5.6496	15.7018
		TAK-385 10 mg	50	9.608	15.4027	0.00	2.735	75.00	5.2302	13.9850
		TAK-385 20 mg	44	10.809	15.5738	0.00	2.625	53.50	6.0738	15.5435
		TAK-385 40 mg	42	9.522	13.6408	0.00	2.065	53.00	5.2714	13.7729
		リュープリン	25	7.288	16.2960	0.00	0.860	67.00	0.5609	14.0143
	Day 29～56	プラセボ	38	9.115	10.4655	0.00	4.800	40.40	5.6748	12.5546
		TAK-385 10 mg	48	9.751	18.2336	0.00	1.915	78.00	4.4570	15.0459
		TAK-385 20 mg	49	11.660	19.4615	0.00	1.750	68.00	6.0698	17.2498
		TAK-385 40 mg	39	6.711	12.6281	0.00	1.000	64.00	2.6172	10.8043
		リュープリン	24	3.440	6.8993	0.00	0.000	27.00	0.5263	6.3529
	Day 57～84	プラセボ	36	11.461	15.5509	0.00	4.165	58.00	6.1997	16.7230
		TAK-385 10 mg	50	10.119	18.5365	0.00	1.550	73.00	4.8510	15.3870
		TAK-385 20 mg	35	9.031	16.5959	0.00	0.830	72.00	3.3300	14.7318
		TAK-385 40 mg	40	4.078	7.9827	0.00	0.000	33.00	1.5252	6.6313
		リュープリン	24	5.478	10.7612	0.00	0.000	41.75	0.9343	10.0224
	治療期終了時	プラセボ	38	11.111	15.2339	0.00	5.000	58.00	6.1035	16.1181
		TAK-385 10 mg	50	8.843	16.2414	0.00	0.415	73.00	4.2269	13.4583
		TAK-385 20 mg	42	8.660	15.8146	0.00	0.835	72.00	3.7313	13.5877
		TAK-385 40 mg	41	4.966	8.8931	0.00	0.000	33.00	2.1586	7.7726
		リュープリン	25	3.791	8.9426	0.00	0.000	41.75	0.0999	7.4825

治験総括報告書 Table 11.n（5.3.5.4-1）から引用
VAS：visual analogue scale
単位：mm
1) 前観察期開始時（Visit 2）～治療期開始時（Visit 3）の前日

表 2.7.6.15-17　各評価時点での性交痛の VAS スコアの平均値のベースラインからの変化量の要約統計量（最大の解析対象集団）

評価項目／評価時点		投与群	要約統計量					95%信頼区間	
			例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	下限	上限
性交痛の VAS スコアの平均値のベースライン[1]からの変化量	Day 1～28	プラセボ	37	-1.464	6.1084	-17.50	0.000	8.25	-3.5007	0.5726
		TAK-385 10 mg	39	1.642	10.6212	-38.00	0.000	26.50	-1.8007	5.0853
		TAK-385 20 mg	39	0.953	12.3795	-32.67	0.000	50.00	-3.0599	4.9661
		TAK-385 40 mg	33	2.995	9.7916	-21.67	0.000	35.00	-0.4774	6.4665
		リュープリン	21	-3.126	17.0520	-31.00	-3.500	45.00	-10.8882	4.6358
	Day 29～56	プラセボ	31	-6.324	13.7901	-53.00	-3.250	22.90	-11.3821	-1.2656
		TAK-385 10 mg	40	0.700	17.1416	-41.00	0.000	67.50	-4.7824	6.1819
		TAK-385 20 mg	40	-0.358	13.4556	-34.24	0.000	36.00	-4.6616	3.9451
		TAK-385 40 mg	32	-1.085	9.2912	-30.50	0.000	23.00	-4.4349	2.2649
		リュープリン	17	-5.988	8.9457	-25.00	-4.670	13.00	-10.5871	-1.3882
	Day 57～84	プラセボ	30	-4.999	14.8466	-55.00	0.000	13.50	-10.5425	0.5452
		TAK-385 10 mg	41	-1.021	12.2040	-25.00	0.000	59.50	-4.8735	2.8306
		TAK-385 20 mg	33	-0.400	10.3433	-35.67	0.000	29.50	-4.0679	3.2673
		TAK-385 40 mg	33	-1.848	10.3150	-31.67	0.000	22.00	-5.5054	1.8097
		リュープリン	18	-6.752	10.5824	-26.00	-5.770	16.75	-12.0142	-1.4891
	治療期終了時	プラセボ	32	-4.459	14.5238	-55.00	0.000	13.50	-9.6955	0.7773
		TAK-385 10 mg	41	-0.688	11.9103	-25.00	0.000	51.50	-4.4471	3.0715
		TAK-385 20 mg	38	-1.022	9.7673	-35.67	-0.165	26.00	-4.2320	2.1888
		TAK-385 40 mg	34	-0.956	10.9234	-31.67	0.000	22.00	-4.7678	2.8549
		リュープリン	20	-6.487	10.1687	-26.00	-5.770	16.75	-11.2456	-1.7274

治験総括報告書 Table 11.o（5.3.5.4-1）から引用
VAS：visual analogue scale
単位：mm
1) 前観察期開始時（Visit 2）～治療期開始時（Visit 3）の前日

表 2.7.6.15-18　各評価時点での性交痛の VAS スコアの平均値のベースラインからの変化量の共分散分析（最大の解析対象集団）

評価項目／評価時点		投与群	点推定値	標準誤差	自由度	95%信頼区間	
						下限	上限
投与群間差（性交痛の VAS スコアの平均値のベースライン[1]からの変化量）	Day 1～28	TAK-385 40 mg-プラセボ	2.89	2.5701	163	-2.1874	7.9626
		TAK-385 20 mg-プラセボ	2.03	2.4386	163	-2.7883	6.8423
		TAK-385 10 mg-プラセボ	2.06	2.4496	163	-2.7740	6.9001
	Day 29～56	TAK-385 40 mg-プラセボ	1.41	3.0483	154	-4.6073	7.4365
		TAK-385 20 mg-プラセボ	4.13	2.8570	154	-1.5149	9.7729
		TAK-385 10 mg-プラセボ	3.99	2.8792	154	-1.6936	9.6820
	Day 57～84	TAK-385 40 mg-プラセボ	0.64	2.6573	149	-4.6109	5.8908
		TAK-385 20 mg-プラセボ	3.42	2.6366	149	-1.7878	8.6320
		TAK-385 10 mg-プラセボ	2.61	2.5138	149	-2.3593	7.5754
	治療期終了時	TAK-385 40 mg-プラセボ	1.03	2.4855	159	-3.8811	5.9364
		TAK-385 20 mg-プラセボ	2.15	2.4062	159	-2.6026	6.9018
		TAK-385 10 mg-プラセボ	1.71	2.3753	159	-2.9778	6.4046

治験総括報告書 Table 11.p（5.3.5.4-1）から引用
VAS：visual analogue scale
1) 前観察期開始時（Visit 2）～治療期開始時（Visit 3）の前日

3）月経困難症の VAS スコアの平均値

各評価時点での月経困難症の VAS スコアの平均値の要約統計量を表 2.7.6.15-19 に、ベースラインからの変化量の要約統計量を表 2.7.6.15-20 に、共分散分析の結果を表 2.7.6.15-21 に示した。

治療期終了時における月経困難症の VAS スコアの平均値のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、プラセボ群で-5.209（17.0884）mm、本剤 10 mg 群で-14.212（17.2688）mm、本剤 20 mg 群で-19.854（20.7593） mm、本剤 40 mg 群で-29.686（17.4369） mm、リュープリン群で-27.243（19.8628） mm であった。

骨盤痛の結果と同様に、月経困難症の VAS スコアの平均値のベースラインからの変化量は、本剤の投与量の増加に伴い、時間経過とともに大きくなった。本剤 40 mg 群とリュープリン群の月経困難症の VAS スコアの平均値の推移は類似していた。

表 2.7.6.15-19　各評価時点での月経困難症の VAS スコアの平均値の要約統計量（最大の解析対象集団）

評価項目／評価時点		投与群	要約統計量						95%信頼区間	
			例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	下限	上限
月経困難症の VAS スコアの平均値	ベースライン[1]	プラセボ	97	28.379	16.5910	0.00	24.600	74.50	25.0349	31.7226
		TAK-385 10 mg	103	28.213	17.6370	0.00	25.140	70.67	24.7663	31.6603
		TAK-385 20 mg	100	27.703	18.9350	0.00	25.365	80.00	23.9458	31.4600
		TAK-385 40 mg	103	30.430	17.0426	5.25	30.090	82.00	27.0995	33.7611
		リュープリン	80	27.420	19.7161	0.00	22.250	92.80	23.0323	31.8075
	Day 1～28	プラセボ	97	23.832	17.8381	0.00	20.250	73.40	20.2367	27.4270
		TAK-385 10 mg	103	17.556	17.0427	0.00	12.250	73.56	14.2256	20.8872
		TAK-385 20 mg	100	18.545	19.2141	0.00	11.875	73.50	14.7323	22.3573
		TAK-385 40 mg	103	19.452	19.1065	0.00	14.500	86.00	15.7176	23.1859
		リュープリン	80	17.098	19.5377	0.00	10.565	86.33	12.7496	21.4454
	Day 29～56	プラセボ	96	21.718	17.0320	0.00	18.200	82.00	18.2670	25.1690
		TAK-385 10 mg	103	15.394	15.9513	0.00	11.200	72.00	12.2764	18.5114
		TAK-385 20 mg	99	7.433	12.7505	0.00	0.000	63.33	4.8901	9.9762
		TAK-385 40 mg	101	1.032	4.5411	0.00	0.000	29.25	0.1352	1.9281
		リュープリン	78	0.985	6.3580	0.00	0.000	55.00	-0.4489	2.4181
	Day 57～84	プラセボ	95	21.650	18.2510	0.00	16.500	73.67	17.9323	25.3681
		TAK-385 10 mg	101	13.655	16.0735	0.00	8.000	71.00	10.4818	16.8281
		TAK-385 20 mg	94	6.624	13.5150	0.00	0.000	93.00	3.8560	9.3923
		TAK-385 40 mg	101	0.569	2.5367	0.00	0.000	14.67	0.0679	1.0695
		リュープリン	77	0.000	0.0000	0.00	0.000	0.00	0.0000	0.0000
	治療期終了時	プラセボ	97	23.170	18.4665	0.00	20.250	82.00	19.4484	26.8920
		TAK-385 10 mg	103	14.001	15.8103	0.00	8.830	64.17	10.9114	17.0913
		TAK-385 20 mg	100	7.849	14.3748	0.00	0.000	93.00	4.9971	10.7017
		TAK-385 40 mg	103	0.745	3.3770	0.00	0.000	24.56	0.0846	1.4046
		リュープリン	80	0.177	1.1695	0.00	0.000	9.38	-0.0836	0.4369

治験総括報告書 Table 11.q（5.3.5.4-1）から引用
VAS：visual analogue scale
単位：mm
1) 前観察期開始時（Visit 2）～治療期開始時（Visit 3）の前日

表 2.7.6.15-20　各評価時点での月経困難症の VAS スコアの平均値のベースラインからの変化量の要約統計量（最大の解析対象集団）

評価項目／評価時点		投与群	要約統計量					95%信頼区間	
			例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	下限	上限
月経困難症の VAS スコアの平均値のベースライン[1]からの変化量	Day 1～28	プラセボ	97	-4.547	16.4741	-54.25	-5.120	48.00	-7.8672	-1.2266
		TAK-385 10 mg	103	-10.657	17.0824	-70.67	-9.310	21.86	-13.9955	-7.3183
		TAK-385 20 mg	100	-9.158	16.6375	-80.00	-7.045	29.86	-12.4593	-5.8569
		TAK-385 40 mg	103	-10.979	14.8545	-43.30	-10.600	34.60	-13.8817	-8.0754
		リュープリン	80	-10.322	15.5036	-45.98	-8.505	24.76	-13.7725	-6.8722
	Day 29～56	プラセボ	96	-6.693	15.5192	-50.00	-5.815	32.70	-9.8378	-3.5488
		TAK-385 10 mg	103	-12.819	17.4978	-58.14	-9.530	18.37	-16.2392	-9.3997
		TAK-385 20 mg	99	-19.880	19.6246	-80.00	-17.310	18.90	-23.7945	-15.9663
		TAK-385 40 mg	101	-29.631	18.1588	-82.00	-30.090	22.25	-33.2154	-26.0458
		リュープリン	78	-26.807	20.2858	-92.80	-21.245	12.00	-31.3809	-22.2334
	Day 57～84	プラセボ	95	-6.934	15.8594	-46.14	-9.280	36.13	-10.1646	-3.7032
		TAK-385 10 mg	101	-14.660	16.8656	-63.27	-12.090	18.15	-17.9895	-11.3305
		TAK-385 20 mg	94	-20.691	21.4386	-80.00	-17.675	52.00	-25.0825	-16.3004
		TAK-385 40 mg	101	-30.094	17.2623	-82.00	-29.880	-5.25	-33.5014	-26.6858
		リュープリン	77	-27.877	19.9181	-92.80	-23.290	0.00	-32.3982	-23.3566
	治療期終了時	プラセボ	97	-5.209	17.0884	-46.14	-8.640	39.80	-8.6526	-1.7645
		TAK-385 10 mg	103	-14.212	17.2688	-63.27	-12.090	18.50	-17.5869	-10.8369
		TAK-385 20 mg	100	-19.854	20.7593	-80.00	-16.675	52.00	-23.9726	-15.7344
		TAK-385 40 mg	103	-29.686	17.4369	-82.00	-29.800	-2.86	-33.0936	-26.2779
		リュープリン	80	-27.243	19.8628	-92.80	-22.250	0.00	-31.6635	-22.8230

治験総括報告書 Table 11.r（5.3.5.4-1）から引用
VAS：visual analogue scale
単位：mm
1) 前観察期開始時（Visit 2）～治療期開始時（Visit 3）の前日

表 2.7.6.15-21　各評価時点での月経困難症の VAS スコアの平均値のベースラインからの変化量の共分散分析（最大の解析対象集団）

評価項目／評価時点		投与群	点推定値	標準誤差	自由度	95%信頼区間	
						下限	上限
投与群間差（月経困難症の VAS スコアの平均値のベースライン[1]からの変化量）	Day 1～28	TAK-385 40 mg-プラセボ	-5.67	2.0845	477	-9.7643	-1.5723
		TAK-385 20 mg-プラセボ	-4.86	2.0984	477	-8.9858	-0.7395
		TAK-385 10 mg-プラセボ	-6.17	2.0831	477	-10.2648	-2.0783
	Day 29～56	TAK-385 40 mg-プラセボ	-21.20	1.6966	471	-24.5374	-17.8697
		TAK-385 20 mg-プラセボ	-14.03	1.7039	471	-17.3808	-10.6845
		TAK-385 10 mg-プラセボ	-6.28	1.6872	471	-9.5940	-2.9633
	Day 57～84	TAK-385 40 mg-プラセボ	-21.56	1.7184	462	-24.9416	-18.1880
		TAK-385 20 mg-プラセボ	-14.73	1.7483	462	-18.1667	-11.2954
		TAK-385 10 mg-プラセボ	-7.93	1.7172	462	-11.3071	-4.5582
	治療期終了時	TAK-385 40 mg-プラセボ	-22.90	1.7377	477	-26.3108	-19.4817
		TAK-385 20 mg-プラセボ	-15.17	1.7493	477	-18.6030	-11.7285
		TAK-385 10 mg-プラセボ	-9.13	1.7366	477	-12.5431	-5.7186

治験総括報告書 Table 11.s（5.3.5.4-1）から引用
VAS：visual analogue scale
1) 前観察期開始時（Visit 2）～治療期開始時（Visit 3）の前日

（3）その他の評価項目

1）VAS スコアに関する評価

① 最大値

治療期終了時における骨盤痛の VAS スコアの最大値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-7.6（24.74） mm、本剤 10 mg 群で-23.1（27.74） mm、本剤 20 mg 群で-30.2（29.83） mm、本剤 40 mg 群で-46.2（26.74） mm、リュープリン群で-43.1（26.13） mm であった。

治療期終了時における月経困難症の VAS スコアの最大値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-8.8（26.98） mm、本剤 10 mg 群で-25.3（28.14） mm、本剤 20 mg 群で-39.0（33.00） mm、本剤 40 mg 群で-57.3（24.17） mm、リュープリン群で-52.4（26.74） mm であった。骨盤痛及び月経困難症の VAS スコアの最大値のベースラインからの変化量は、治療期を通して本剤の投与量の増加に伴い大きくなった。本剤 40 mg 群とリュープリン群の推移は類似していた。

治療期終了時における性交痛の VAS スコアの最大値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-9.2（16.01） mm、本剤 10 mg 群で-1.6（17.19） mm、本剤 20 mg 群で-3.0（17.61） mm、本剤 40 mg 群で-2.7（15.89） mm、リュープリン群で-11.5（17.69） mm であった。性交痛では、本剤各群で明らかな違いはみられなかった。

② 無症状日数の割合

治療期終了時における骨盤痛の VAS スコアでの無症状日数の割合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 12.65（25.637）%、本剤 10 mg 群で 14.36（20.144）%、本剤 20 mg 群で 18.08（28.829）%、本剤 40 mg 群で 31.07（31.650）%、リュープリン群で 36.32（31.533）%であった。

治療期終了時における月経困難症の VAS スコアでの無症状日数の割合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 11.59（32.948）%、本剤 10 mg 群で 27.19（43.063）%、本剤 20 mg 群で 47.93（42.987）%、本剤 40 mg 群で 79.78（26.870）%、リュープリン群で 82.70（23.564）%であった。

月経困難症の VAS スコアでの無症状日数の割合のベースラインからの変化量は、治療期を通して本剤 20 mg 群及び 40 mg 群でプラセボ群と比較して大きかった。一方、骨盤痛は本剤 40 mg 群のみプラセボ群と比較して大きかった。

治療期終了時における性交痛の VAS スコアでの無症状日数の割合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 4.78（35.981）%、本剤 10 mg 群で 4.98（39.066）%、本剤 20 mg 群で 12.48（52.263）%、本剤 40 mg 群で 3.39（45.658）%、リュープリン群で 32.33（50.112）%であった。性交痛は、本剤各群とプラセボ群の間に明らかな違いはみられなかった。

③ 無症状であった被験者の割合

治療期終了時に骨盤痛の VAS スコアで無症状であった被験者の割合は、プラセボ群で 1.0%、本剤 10 mg 群で 6.8%、本剤 20 mg 群で 18.0%、本剤 40 mg 群で 34.0%、リュープリン群で 38.8%

であった。無症状であった被験者の割合は、治療期の後期では本剤の投与量の増加に伴い高くなった。本剤 40 mg 群とリュープリン群の推移は類似していた。

治療期終了時に月経困難症の VAS スコアで無症状であった被験者の割合は、プラセボ群で 5.2%、本剤 10 mg 群で 28.2%、本剤 20 mg 群で 56.0%、本剤 40 mg 群で 93.2%、リュープリン群で 97.5%であった。無症状であった被験者の割合は、治療期を通して本剤各群で高かった。本剤 40 mg 群とリュープリン群の推移は類似していた。

治療期終了時に性交痛の VAS スコアで無症状であった被験者の割合は、プラセボ群で 31.6%、本剤 10 mg 群で 46.0%、本剤 20 mg 群で 47.6%、本剤 40 mg 群で 51.2%、リュープリン群で 64.0%であった。いずれの投与群でも無症状であった被験者の割合に、ベースラインからの明らかな変化はみられなかった。

2）M-B&B スコアに関する評価

① 平均値

治療期終了時における骨盤痛の M-B&B スコアの平均値のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、プラセボ群で-0.178（0.3609）、本剤 10 mg 群で-0.209（0.3005）、本剤 20 mg 群で-0.218（0.4395）、本剤 40 mg 群で-0.325（0.4140）、リュープリン群で-0.413（0.4494）であった。

治療期終了時における月経困難症の M-B&B スコアの平均値のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、プラセボ群で-0.172（0.5380）、本剤 10 mg 群で-0.478（0.6455）、本剤 20 mg 群で-0.759（0.6730）、本剤 40 mg 群で-1.160（0.4869）、リュープリン群で-1.170（0.4740）であった。

治療期終了時における深部性交疼痛症の M-B&B スコアの平均値のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、プラセボ群で-0.068（0.3629）、本剤 10 mg 群で-0.081（0.4852）、本剤 20 mg 群で-0.096（0.5660）、本剤 40 mg 群で-0.074（0.4924）、リュープリン群で-0.355（0.5205）であった。

月経困難症の M-B&B スコアの平均値のベースラインからの変化量は、治療期を通して本剤各群と比較してプラセボ群で小さかった。骨盤痛の M-B&B スコアの平均値のベースラインからの変化量は、治療期の後期では本剤 40 mg 群と比較したときのみプラセボ群で小さかった。本剤 40 mg 群とリュープリン群の M-B&B スコアの推移は類似していたが、深部性交痛の M-B&B スコアの平均値には、本剤各群でベースラインからの明らかな変化はみられなかった。

② 最大値

治療期終了時における骨盤痛の M-B&B スコアの最大値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-0.4（0.79）、本剤 10 mg 群で-0.7（0.88）、本剤 20 mg 群で-0.6（1.01）、本剤 40 mg 群で-0.9（0.85）、リュープリン群で-1.0（0.78）であった。

治療期終了時における月経困難症の M-B&B スコアの最大値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-0.2（0.85）、本剤 10 mg 群で-0.8（0.98）、本剤 20 mg 群で-1.3（1.09）、本剤 40 mg 群で-2.0（0.70）、リュープリン群で-1.9（0.68）であった。骨盤痛及び月経困難症ともに本剤 40 mg 群とリュープリン群で同程度であった。

治療期終了時における深部性交疼痛症の M-B&B スコアの最大値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-0.1（0.53）、本剤 10 mg 群で-0.1（0.65）、本剤 20 mg 群で-0.2（0.78）、本剤 40 mg 群で-0.1（0.59）、リュープリン群で-0.5（0.76）であり、いずれの投与群でも明らかな変化はみられなかった。

③ 無症状日数の割合

治療期終了時における骨盤痛の M-B&B スコアでの無症状日数の割合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 13.53（27.593）%、本剤 10 mg 群で 13.74（20.872）%、本剤 20 mg 群で 15.09（30.478）%、本剤 40 mg 群で 25.56（34.105）%、リュープリン群で 29.26（32.246）%であった。

治療期終了時における月経困難症の M-B&B スコアでの無症状日数の割合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 12.76（33.848）%、本剤 10 mg 群で 26.42（42.410）%、本剤 20 mg 群で 46.86（42.160）%、本剤 40 mg 群で 74.59（28.632）%、リュープリン群で 80.87（22.864）%であった。

無症状日数の割合のベースラインからの変化量は、月経困難症では治療期を通してプラセボ群と比較して本剤 20 mg 群及び 40 mg 群で大きかった。骨盤痛ではプラセボ群と比較して本剤 40 mg 群のみが大きかった。

治療期終了時における深部性交疼痛症の M-B&B スコアでの無症状日数の割合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 7.58（35.438）%、本剤 10 mg 群で 1.78（38.114）%、本剤 20 mg 群で 11.82（51.132）%、本剤 40 mg 群で 6.92（48.645）%、リュープリン群で 32.33（50.112）%であり、いずれの投与群でも明らかな変化はみられなかった。

④ 無症状であった被験者の割合

治療期終了時に骨盤痛の M-B&B スコアで無症状であった被験者の割合は、プラセボ群で 18.6%、本剤 10 mg 群で 22.3%、本剤 20 mg 群で 32.0%、本剤 40 mg 群で 40.8%、リュープリン群で 43.0%であった。

治療期終了時に月経困難症の M-B&B スコアで無症状であった被験者の割合は、プラセボ群で 6.2%、本剤 10 mg 群で 28.2%、本剤 20 mg 群で 56.0%、本剤 40 mg 群で 93.2%、リュープリン群で 97.5%であった。

月経困難症の M-B&B スコアで無症状であった被験者の割合は、治療期を通してプラセボ群と比較して本剤各群で高かった。本剤 40 mg 群とリュープリン群の推移は類似していた。一方、骨盤痛の M-B&B スコアで無症状であった被験者の割合は、治療期終了時付近にて、プラセボ群と比較して本剤 20 mg 群及び 40 mg 群のみで高かった。本剤 40 mg 群とリュープリン群の推移は類似していた。

治療期終了時に深部性交疼痛症の M-B&B スコアで無症状であった被験者の割合は、プラセボ群で 36.8%、本剤 10 mg 群で 52.0%、本剤 20 mg 群で 52.4%、本剤 40 mg 群で 53.7%、リュープリン群で 64.0%であった。無症状であった被験者の割合は、治療期を通して本剤各群で高く、リュープリン群で最も高かった。

3）B&B スコアに関する評価

① B&B スコア

投与 12 週時における月経困難症の B&B スコア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-0.4（0.76）、本剤 10 mg 群で-1.0（0.93）、本剤 20 mg 群で-1.5（0.91）、本剤 40 mg 群で-2.0（0.51）、リュープリン群で-2.1（0.50）であった。

投与 12 週時における性交疼痛症の B&B スコア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-0.2（0.72）、本剤 10 mg 群で-0.2（0.68）、本剤 20 mg 群で-0.2（0.81）、本剤 40 mg 群で-0.1（0.60）、リュープリン群で-0.6（0.68）であった。

投与 12 週時における骨盤痛の B&B スコア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-0.5（0.75）、本剤 10 mg 群で-0.6（0.76）、本剤 20 mg 群で-0.8（0.94）、本剤 40 mg 群で-0.9（0.84）、リュープリン群で-1.1（0.73）であった。

投与 12 週時における骨盤部の圧痛の B&B スコア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-0.5（0.80）、本剤 10 mg 群で-0.5（0.73）、本剤 20 mg 群で-0.7（0.79）、本剤 40 mg 群で-0.9（0.89）、リュープリン群で-0.8（0.78）であった。

投与 12 週時における硬結の B&B スコア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-0.4（0.65）、本剤 10 mg 群で-0.5（0.69）、本剤 20 mg 群で-0.6（0.79）、本剤 40 mg 群で-0.7（0.82）、リュープリン群で-0.7（0.81）であった。

② 無症状であった被験者の割合

投与 12 週時に月経困難症の B&B スコアで無症状であった被験者の割合は、プラセボ群で 7.5%、本剤 10 mg 群で 30.7%、本剤 20 mg 群で 59.8%、本剤 40 mg 群で 94.1%、リュープリン群で 100%であった。無症状であった被験者の割合は、治療期を通して、本剤の投与量の増加に伴い高くなった。本剤 40 mg 群とリュープリン群の推移は類似していた。

投与 12 週時に骨盤痛の B&B スコアで無症状であった被験者の割合は、プラセボ群で 16.1%、本剤 10 mg 群で 23.8%、本剤 20 mg 群で 34.8%、本剤 40 mg 群で 45.5%、リュープリン群で 52.0%であった。治療期の後期でのみ、無症状であった被験者の割合は本剤の投与量の増加に伴い高くなった。

投与 12 週時に性交痛の B&B スコアで無症状であった被験者の割合は、プラセボ群で 29.7%、本剤 10 mg 群で 48.0%、本剤 20 mg 群で 51.4%、本剤 40 mg 群で 57.5%、リュープリン群で 70.8%であった。

投与 12 週時に骨盤部の圧痛の B&B スコアで無症状であった被験者の割合は、プラセボ群で 25.8%、本剤 10 mg 群で 31.7%、本剤 20 mg 群で 35.9%、本剤 40 mg 群で 43.6%、リュープリン群で 46.7%であった。性交痛及び骨盤部の圧痛では、本剤各群で明らかな変化はみられなかった。

投与 12 週時に硬結の B&B スコアで無症状であった被験者の割合は、プラセボ群で 25.8%、本剤 10 mg 群で 42.6%、本剤 20 mg 群で 38.0%、本剤 40 mg 群で 43.6%、リュープリン群で 61.3%であった。無症状であった被験者の割合は、本剤各群で高かったが、本剤の投与量に関連した又は時間に依存した明らかな変化はみられなかった。

4）治療期における鎮痛剤の使用状況

治療期終了時における鎮痛剤を使用した日数の割合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-2.01（10.375）%、本剤 10 mg 群で-6.56（10.795）%、本剤 20 mg 群で-6.25（14.003）%、本剤 40 mg 群で-10.09（13.443）%、リュープリン群で-8.41（12.737）%であった。鎮痛剤を使用した日数の割合は、本剤各群で低かった。ベースラインからの変化量は、本剤 40 mg 群と比較してリュープリン群でわずかに小さかったが、治療期を通して、いずれの投与群も推移は類似していた。

5）経血量の減少及び無月経状態の達成に関する評価

① 経血量の平均値

治療期終了時における経血量スコア（被験者自身がスコア 0 から 5 で評価）の平均値のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、プラセボ群で-0.005（0.7503）、本剤 10 mg 群で-0.603（1.1701）、本剤 20 mg 群で-1.233（1.2472）、本剤 40 mg 群で-2.250（0.7237）、リュープリン群で-2.324（0.7318）であった。治療期を通して、経血量スコアの変化量は本剤の投与量の増加に伴い低下した。本剤 40 mg 群とリュープリン群の推移は類似していた。

② 無月経状態を達成した被験者

治療期終了時に無月経状態を達成した被験者の割合は、プラセボ群で 2.1%、本剤 10 mg 群で 25.2%、本剤 20 mg 群で 54.0%、本剤 40 mg 群で 92.2%、リュープリン群で 97.5%であり、本剤の投与量の増加に伴い高くなった。本剤 40 mg 群とリュープリン群の推移は類似していた。

6）QOL に関する評価

投与 12 週時における EHP-30 の Pain スコア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-5.58（18.988）、本剤 10 mg 群で-18.32（19.758）、本剤 20 mg 群で-17.76（20.355）、本剤 40 mg 群で-25.34（20.865）、リュープリン群で-23.31（20.501）であった。Pain スコアは、治療期を通してプラセボ群と比較して本剤各群で低かった。本剤 40 mg 群とリュープリン群の推移は類似していた。

投与 12 週時における EHP-30 の Control & Powerlessness スコア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-8.20（18.740）、本剤 10 mg 群で-13.70（18.709）、本剤 20 mg 群で-14.58（23.593）、本剤 40 mg 群で-17.24（22.478）、リュープリン群で-19.78（23.353）であった。Control & Powerlessness スコアは、治療期の後期で本剤の投与量の増加に伴い低下した。

投与 12 週時における EHP-30 の Emotional well-being スコア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-6.27（14.482）、本剤 10 mg 群で-8.29（16.442）、本剤 20 mg 群で-8.88（18.620）、本剤 40 mg 群で-10.35（17.767）、リュープリン群で-8.89（17.338）であった。

投与 12 週時における EHP-30 の Social Support スコア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-3.23（14.591）、本剤 10 mg 群で-6.57（10.290）、本剤 20 mg

群で-8.43（16.950）、本剤 40 mg 群で-6.81（15.189）、リュープリン群で-6.75（16.465）であった。

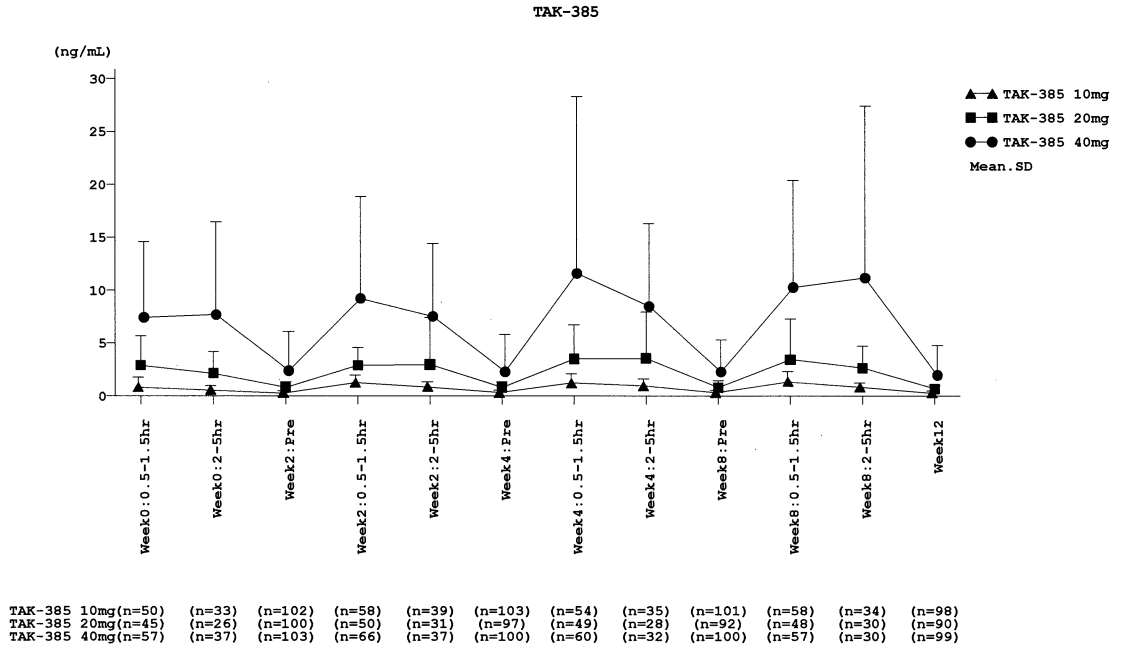
投与 12 週時における EHP-30 の Self Image スコアのベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、プラセボ群で-3.94（16.421）、本剤 10 mg 群で-5.53（11.562）、本剤 20 mg 群で-6.34（14.895）、本剤 40 mg 群で-8.42（16.184）、リュープリン群で-6.22（16.444）であった。Emotional well-being スコア、Social Support スコア及び Self Image スコアのベースラインからの変化量は、本剤の投与量の増加に伴い大きくなった。

2.7.6.15.2.4 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 2.7.6.15-1 に示した。

TAK-385 未変化体の血漿中濃度はいずれの投与群でも投与後 0.5～1.5 時間又は 2～5 時間で高くなり、本剤 10、20 及び 40 mg 群で投与量の増加に応じて上昇した。各評価時点での投与前の血漿中濃度（トラフ値）は、本剤の投与量に対応しており、各投与群で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。本剤投与後の TAK-385 未変化体の血漿中濃度に用量比例性が認められ、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（5.3.5.4-1）から引用

図 2.7.6.15-1　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

本剤を食事 30 分前に投与できなかった被験者は、各評価時点で 1～4 例と少なかったが、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みられた。

（3）母集団薬物動態解析

本治験において、306 例の被験者から計 2241 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、子宮筋腫患者を対象とした CCT-001 試験にて以前に構築した Phase 2 モデルの値を用いた。

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 77.0%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 0.365 h^{-1}（変動係数 22.7）及び 252 L/hr（変動係数 10.1）であった。

子宮筋腫患者を対象とした CCT-001 試験にて以前に開発した Phase 2 モデルを用いたとき、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、子宮内膜症患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。

2.7.6.15.2.5 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 LH の要約統計量を表 2.7.6.15-22 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 0.630 mIU/mL、本剤 10 mg 群で 0.750 mIU/mL、本剤 20 mg 群で-0.870 mIU/mL、本剤 40 mg 群で-2.700 mIU/mL、リュープリン群で-3.350 mIU/mL であった。

本剤 20 mg 群及び 40 mg 群では、リュープリン群と同様に治療期を通して血清 LH 濃度が低下する傾向がみられた。

表 2.7.6.15-22　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）

評価時点／要約統計量	プラセボ (n=97)		TAK-385 10 mg (n=103)		TAK-385 20 mg (n=100)		TAK-385 40 mg (n=103)		リュープリン (n=80)	
	実測値	変化量	実測値	変化量	実測値	変化量	実測値	変化量	実測値	変化量
ベースライン 1)										
例数	97		103		100		103		80	
平均値	3.940		3.789		3.819		3.994		3.734	
標準偏差	2.5105		1.6048		2.0763		2.8043		1.7805	
最小値	0.96		1.35		0.81		0.94		0.43	
中央値	3.650		3.670		3.590		3.370		3.470	
最大値	19.99		12.57		19.04		26.80		10.61	
投与 2 週後										
例数	97	97	103	103	100	100	103	103	80	80
平均値	7.851	3.911	8.107	4.318	4.542	0.723	1.266	-2.729	2.517	-1.218
標準偏差	9.6551	9.6834	9.0974	8.9196	8.4291	8.6710	3.4478	4.4552	1.4528	2.0158
最小値	0.75	-13.94	1.05	-4.37	0.11	-14.87	0.00	-26.50	0.77	-6.66
中央値	4.600	1.380	5.250	1.610	3.125	-0.600	0.360	-2.860	2.195	-1.195
最大値	66.30	61.64	48.95	45.41	55.54	51.09	33.47	30.38	11.31	9.51
投与 4 週後										
例数	96	96	103	103	99	99	101	101	79	79
平均値	5.759	1.801	4.316	0.527	2.949	-0.879	1.188	-2.838	0.627	-3.109
標準偏差	8.4572	7.5006	4.3789	4.1967	2.5558	3.1952	3.3008	4.3098	0.2800	1.7842
最小値	1.21	-12.63	0.67	-5.23	0.00	-15.20	0.00	-26.32	0.26	-10.01
中央値	3.900	0.395	2.980	-0.450	2.230	-1.520	0.290	-2.910	0.560	-2.770
最大値	67.25	49.19	27.23	23.55	14.76	9.98	30.23	25.16	1.87	0.05
投与 8 週後										
例数	95	95	103	103	96	96	101	101	78	78
平均値	6.575	2.601	4.882	1.093	3.353	-0.484	0.957	-3.068	0.281	-3.444
標準偏差	10.3306	10.1759	5.9970	6.2454	2.7942	3.5179	1.3395	3.1283	0.1989	1.8156
最小値	0.85	-4.35	0.66	-5.69	0.17	-16.46	0.00	-26.13	0.00	-10.45
中央値	3.920	0.420	3.550	-0.060	2.575	-1.235	0.390	-2.800	0.240	-3.215
最大値	80.66	76.48	43.95	42.06	12.82	10.03	5.92	2.47	1.45	-0.29
投与 12 週後										
例数	93	93	101	101	92	92	101	101	75	75
平均値	6.425	2.467	5.838	2.042	5.493	1.692	1.301	-2.724	0.238	-3.536
標準偏差	8.2179	8.5329	7.6968	7.8405	10.9445	10.9277	2.4863	3.7540	0.1384	1.8005
最小値	0.96	-13.86	0.47	-4.09	0.18	-17.35	0.00	-25.81	0.00	-10.42
中央値	4.240	0.630	4.050	0.750	2.780	-0.870	0.530	-2.700	0.210	-3.350
最大値	50.57	46.41	64.40	61.23	83.13	78.68	21.35	17.21	0.71	-0.29
後観察期										
例数	18	18	19	19	22	22	13	13	10	10
平均値	4.277	1.159	7.762	3.986	5.926	2.243	3.647	-0.408	2.021	-1.668
標準偏差	2.5226	2.1688	13.5593	13.5535	6.2453	6.3954	1.7959	3.1483	1.7737	2.8260
最小値	1.48	-1.60	1.51	-3.81	2.05	-3.06	0.75	-6.34	0.28	-5.78
中央値	3.535	0.540	3.610	0.640	4.455	1.090	3.380	0.030	1.400	-1.515
最大値	10.76	6.65	62.13	57.93	31.17	27.75	6.57	4.40	5.16	1.81

治験総括報告書 Table 11.kk（5.3.5.4-1）から引用
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 2.7.6.15-23 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 -1.190 mIU/mL、本剤 10 mg 群で-1.020 mIU/mL、本剤 20 mg 群で-0.960 mIU/mL、本剤 40 mg 群で-3.760 mIU/mL、リュープリン群で-2.910 mIU/mL であった。

治療期を通して、本剤 40 mg 群では 10 mg 群及び 20 mg 群と比較して血清 FSH 濃度が低い傾向がみられた。本剤 40 mg 群とリュープリン群の低下は同程度であった。

表 2.7.6.15-23　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）

評価時点／要約統計量	プラセボ (n=97)		TAK-385 10 mg (n=103)		TAK-385 20 mg (n=100)		TAK-385 40 mg (n=103)		リュープリン (n=80)	
	実測値	変化量	実測値	変化量	実測値	変化量	実測値	変化量	実測値	変化量
ベースライン [1]										
例数	97		103		100		103		80	
平均値	6.433		7.101		7.353		7.518		7.229	
標準偏差	1.9662		2.7828		4.5689		5.9428		3.5948	
最小値	1.58		2.54		1.33		3.05		3.08	
中央値	6.240		6.640		6.025		6.240		6.375	
最大値	13.06		21.20		30.18		52.98		22.48	
投与 2 週後										
例数	97	97	103	103	100	100	103	103	80	80
平均値	4.843	-1.590	6.549	-0.552	6.181	-1.173	3.800	-3.718	1.906	-5.323
標準偏差	4.2961	4.3405	2.8633	3.5922	3.3981	4.8390	1.9227	5.9567	1.4819	3.8729
最小値	1.36	-9.21	1.80	-14.73	1.77	-21.60	0.60	-49.59	0.21	-21.53
中央値	3.800	-2.330	5.930	-0.290	5.875	-0.610	3.390	-2.550	1.605	-4.520
最大値	40.39	31.49	21.95	15.95	25.14	15.62	9.07	4.67	6.07	0.50
投与 4 週後										
例数	96	96	103	103	99	99	101	101	79	79
平均値	6.474	0.056	5.540	-1.560	5.076	-2.290	3.121	-4.394	2.204	-5.047
標準偏差	4.3629	3.8596	2.9462	3.5549	2.7136	4.4859	2.3970	6.2362	1.2777	3.8273
最小値	1.16	-6.89	1.16	-12.68	1.21	-21.85	0.38	-49.47	0.55	-20.56
中央値	5.650	-0.235	5.090	-1.120	4.720	-1.690	2.320	-3.740	1.940	-4.270
最大値	30.97	21.22	23.71	16.07	14.31	4.60	14.71	10.80	6.48	1.33
投与 8 週後										
例数	95	95	103	103	96	96	101	101	78	78
平均値	6.197	-0.232	5.572	-1.529	5.097	-2.322	2.757	-4.758	3.210	-4.056
標準偏差	5.7041	5.3020	2.7445	3.7307	2.3862	4.5041	1.9080	5.9827	1.4993	3.8960
最小値	1.18	-7.74	1.26	-15.39	0.68	-20.50	0.36	-49.02	0.82	-19.72
中央値	5.190	-1.240	5.340	-1.260	4.635	-1.655	2.250	-3.830	3.030	-3.350
最大値	33.96	27.87	19.46	12.49	12.21	3.94	8.95	2.32	8.06	3.05
投与 12 週後										
例数	93	93	101	101	92	92	101	101	75	75
平均値	5.533	-0.917	6.056	-1.037	5.859	-1.595	2.806	-4.710	3.619	-3.720
標準偏差	2.9936	2.5433	3.7250	3.9115	4.9502	5.1730	1.8637	5.9563	1.4473	3.8332
最小値	0.66	-7.59	1.21	-18.94	0.82	-20.95	0.17	-48.91	1.00	-18.31
中央値	5.190	-1.190	5.510	-1.020	4.805	-0.960	2.390	-3.760	3.420	-2.910
最大値	15.93	5.48	25.78	17.97	32.08	19.92	9.28	1.64	8.10	5.02
後観察期										
例数	18	18	19	19	22	22	13	13	10	10
平均値	5.153	-1.081	6.610	-1.609	4.101	-1.577	3.681	-4.780	6.359	0.230
標準偏差	2.8986	2.5014	3.8102	4.0016	2.0193	2.2228	2.2193	5.3467	2.3103	2.7023
最小値	1.49	-6.81	1.52	-12.60	1.78	-6.90	1.33	-16.55	3.04	-4.24
中央値	4.900	-0.820	6.680	-0.540	3.785	-1.240	2.890	-3.130	6.355	0.015
最大値	14.11	4.43	17.40	6.81	7.95	1.56	8.06	0.08	11.26	6.06

治験総括報告書 Table 11.ll（5.3.5.4-1）から引用
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 2.7.6.15-24 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 62.0 pg/mL、本剤 10 mg 群で 19.0 pg/mL、本剤 20 mg 群で-19.5 pg/mL、本剤 40 mg 群で -41.0 pg/mL、リュープリン群で-40.0 pg/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 E_2 濃度が低くなる傾向がみられた。本剤 40 mg 群では、血清 E_2 濃度の中央値は投与 2 週後に 0.0 pg/mL（定量下限未満）となり、投与 12 週後まで持続した。リュープリン群では、血清 E_2 濃度の中央値は投与 4 週後に定量下限未満となり、その後投与 12 週後まで持続した。

表 2.7.6.15-24　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）

評価時点／要約統計量	プラセボ (n=97)		TAK-385 10 mg (n=103)		TAK-385 20 mg (n=100)		TAK-385 40 mg (n=103)		リュープリン (n=80)	
	実測値	変化量	実測値	変化量	実測値	変化量	実測値	変化量	実測値	変化量
ベースライン 1)										
例数	97		103		100		103		80	
平均値	54.3		57.1		55.6		52.5		60.4	
標準偏差	59.80		53.40		71.72		35.34		66.09	
最小値	12		20		0		13		0	
中央値	41.0		45.0		41.0		44.0		42.0	
最大値	533		460		691		220		419	
投与 2 週後										
例数	97	97	103	103	100	100	103	103	80	80
平均値	205.4	151.1	130.1	73.0	58.1	2.5	12.7	-39.8	206.5	146.2
標準偏差	139.90	150.78	154.02	160.40	101.31	117.87	39.18	42.45	343.07	343.58
最小値	0	-337	0	-365	0	-642	0	-170	0	-407
中央値	170.0	110.0	56.0	11.0	26.5	-14.0	0.0	-36.0	12.0	-18.0
最大値	683	606	699	652	746	665	354	258	1320	1281
投与 4 週後										
例数	96	96	103	103	99	99	101	101	79	79
平均値	90.6	36.3	81.3	24.1	43.2	-12.4	11.2	-41.3	2.1	-58.8
標準偏差	85.88	95.47	105.13	120.67	61.03	92.42	33.39	36.80	5.26	65.36
最小値	15	-468	0	-436	0	-645	0	-170	0	-401
中央値	56.0	14.0	48.0	3.0	24.0	-19.0	0.0	-36.0	0.0	-42.0
最大値	451	404	616	576	351	312	264	90	22	0
投与 8 週後										
例数	95	95	103	103	96	96	101	101	78	78
平均値	121.1	66.5	70.9	13.8	52.2	-3.5	8.2	-44.4	3.1	-57.9
標準偏差	106.79	108.94	66.28	84.08	88.11	112.72	20.64	33.02	7.78	66.15
最小値	19	-253	0	-398	0	-665	0	-170	0	-397
中央値	94.0	41.0	50.0	-3.0	25.0	-16.5	0.0	-37.0	0.0	-41.0
最大値	807	646	294	272	556	522	134	48	30	0
投与 12 週後										
例数	93	93	101	101	92	92	101	101	75	75
平均値	149.8	95.1	90.1	32.9	72.1	16.0	13.3	-39.2	3.8	-57.9
標準偏差	123.91	141.67	98.14	112.97	139.84	161.96	49.29	58.15	10.20	69.64
最小値	13	-478	0	-436	0	-673	0	-170	0	-419
中央値	112.0	62.0	62.0	19.0	24.5	-19.5	0.0	-41.0	0.0	-40.0
最大値	602	576	672	641	836	817	443	387	50	21
後観察期										
例数	18	18	19	19	22	22	13	13	10	10
平均値	123.2	79.7	116.7	68.9	170.0	117.2	175.8	132.7	27.6	-22.9
標準偏差	113.69	113.08	107.91	109.17	166.88	176.64	139.60	132.18	26.25	37.07
最小値	0	-64	23	-38	34	-31	44	10	0	-114
中央値	89.0	33.0	59.0	20.0	121.0	63.0	113.0	89.0	20.5	-20.0
最大値	465	388	382	300	683	658	477	427	73	34

治験総括報告書 Table 11.mm（5.3.5.4-1）から引用
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 2.7.6.15-25 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 0.170 ng/mL、本剤 10 mg 群で 0.020 ng/mL、本剤 20 mg 群で-0.020 ng/mL、本剤 40 mg 群で-0.090 ng/mL、リュープリン群で-0.070 ng/mL であった。

治療期を通して、本剤各群ではリュープリン群と同様に、プラセボ群と比較して血清プロゲステロン濃度はわずかに低い傾向があった。

表 2.7.6.15-25　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）

評価時点／要約統計量	プラセボ (n=97)		TAK-385 10 mg (n=103)		TAK-385 20 mg (n=100)		TAK-385 40 mg (n=103)		リュープリン (n=80)	
	実測値	変化量	実測値	変化量	実測値	変化量	実測値	変化量	実測値	変化量
ベースライン 1)										
例数	97		103		100		103		80	
平均値	0.367		0.444		0.348		0.434		0.340	
標準偏差	0.2374		0.4848		0.2043		0.8914		0.1679	
最小値	0.00		0.04		0.00		0.00		0.07	
中央値	0.340		0.350		0.285		0.330		0.335	
最大値	1.41		3.68		1.36		9.18		1.28	
投与 2 週後										
例数	97	97	103	103	100	100	103	103	80	80
平均値	8.219	7.852	1.778	1.334	0.655	0.306	0.600	0.167	0.515	0.176
標準偏差	8.1673	8.2238	4.0191	4.0886	1.7395	1.7721	2.2123	2.3900	1.3844	1.3875
最小値	0.07	-0.52	0.00	-3.52	0.00	-0.94	0.00	-8.87	0.00	-0.91
中央値	5.450	5.210	0.340	-0.020	0.270	-0.035	0.250	-0.060	0.290	-0.020
最大値	43.00	42.32	21.50	21.42	13.60	13.50	20.70	20.40	12.30	11.94
投与 4 週後										
例数	96	96	103	103	99	99	101	101	79	79
平均値	1.969	1.604	2.556	2.112	1.687	1.339	0.502	0.069	0.254	-0.085
標準偏差	4.3210	4.3189	4.1054	4.1367	3.4741	3.4736	1.3777	1.6452	0.1404	0.1352
最小値	0.00	-0.87	0.00	-3.52	0.00	-0.29	0.00	-8.88	0.00	-0.88
中央値	0.375	0.030	0.440	0.040	0.350	0.010	0.260	-0.060	0.240	-0.070
最大値	24.70	24.56	20.30	20.07	20.90	20.31	9.43	9.37	0.62	0.11
投与 8 週後										
例数	95	95	103	103	96	96	101	101	78	78
平均値	3.865	3.497	2.870	2.426	1.484	1.134	0.352	-0.081	0.266	-0.075
標準偏差	6.0154	5.9917	4.6452	4.7227	2.9854	2.9929	0.7703	1.1699	0.1385	0.1285
最小値	0.00	-0.25	0.07	-3.50	0.00	-0.40	0.00	-8.88	0.00	-0.73
中央値	0.680	0.120	0.490	0.080	0.295	-0.020	0.240	-0.070	0.270	-0.060
最大値	23.40	23.19	22.50	22.03	16.60	16.25	7.60	7.32	0.60	0.16
投与 12 週後										
例数	93	93	101	101	92	92	101	101	75	75
平均値	4.224	3.854	2.883	2.435	1.510	1.159	0.345	-0.088	0.249	-0.093
標準偏差	6.6269	6.6161	5.2326	5.2948	3.5727	3.5874	0.6684	1.1004	0.1268	0.1370
最小値	0.00	-1.10	0.00	-3.45	0.00	-0.40	0.00	-8.83	0.00	-0.83
中央値	0.580	0.170	0.390	0.020	0.355	-0.020	0.240	-0.090	0.240	-0.070
最大値	31.20	31.06	26.50	26.03	16.70	16.46	6.38	6.10	0.53	0.12
後観察期										
例数	18	18	19	19	22	22	13	13	10	10
平均値	3.104	2.779	3.475	3.152	6.083	5.708	9.445	9.090	0.661	0.287
標準偏差	5.5277	5.4832	5.3829	5.3600	5.4087	5.4414	9.2868	9.3211	1.1536	1.1866
最小値	0.07	-0.16	0.00	-0.15	0.08	-1.04	0.13	-0.25	0.22	-0.17
中央値	0.435	0.050	0.450	0.100	5.175	4.870	10.200	9.770	0.315	-0.055
最大値	19.80	19.23	15.30	15.02	17.70	17.24	27.70	27.48	3.94	3.66

治験総括報告書 Table 11.nn（5.3.5.4-1）から引用

単位：ng/mL

1) 治療期開始時

2.7.6.15.2.6 生化学的子宮内膜症マーカー（CA125）に関する評価

投与 12 週後での CA125 濃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-16.46(38.785)%、本剤 10 mg 群で-34.04(87.314)%、本剤 20 mg 群で-46.08(36.418)%、本剤 40 mg 群で-55.67（35.898）%、リュープリン群で-54.51（36.078）%であり、本剤群では CA125 濃度の用量依存的な低下がみられた。本剤 40 mg 群とリュープリン群のベースラインからの変化率は同程度であった。

投与 12 週後の CA125 濃度が 35 U/mL 以下の被験者の割合は、プラセボ群で 58.5%、本剤 10 mg 群で 72.8%、本剤 20 mg 群で 80.6%、本剤 40 mg 群で 84.3%、リュープリン群で 91.1%であった。本剤の投与量の増加に伴い CA125 濃度の低い被験者の割合が高くなった。

2.7.6.15.2.7 安全性の評価

（1）有害事象の概要

有害事象の概要を表 2.7.6.15-26 に示した。

有害事象の発現頻度は、プラセボ群で 71.1%（69/97 例）、本剤 10 mg 群で 79.6%（82/103 例）、本剤 20 mg 群で 89.0%（89/100 例）、本剤 40 mg 群で 94.2%（97/103 例）、リュープリン群で 91.3%（73/80 例）であった。有害事象の発現頻度は、本剤 40 mg 群とリュープリン群で同程度であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、プラセボ群で 37.1%(36/97 例)、本剤 10 mg 群で 62.1%（64/103 例）、本剤 20 mg 群で 82.0%（82/100 例）、本剤 40 mg 群で 85.4%（88/103 例）、リュープリン群で 83.8%（67/80 例）であった。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、プラセボ群と比較して本剤各群で高かった。

有害事象の程度は、プラセボ群の高度 1 例（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）を除き、いずれも軽度又は中等度であった。

重篤な有害事象は 4 例に 4 件みられた。本剤 20 mg 群の肝機能検査異常 1 例を除き、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

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 10 mg 群で 1 例に 1 件、本剤 20 mg 群で 5 例に 6 件、本剤 40 mg 群で 1 例に 1 件、リュープリン群で 3 例に 9 件みられた。

表 2.7.6.15-26　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=97)		TAK-385 10 mg (n=103)		TAK-385 20 mg (n=100)		TAK-385 40 mg (n=103)		リュープリン (n=80)	
	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)	件数	例数(%)
すべての有害事象	165	69 (71.1)	205	82 (79.6)	232	89 (89.0)	280	97 (94.2)	238	73 (91.3)
治験薬との因果関係										
関連あり	75	36 (37.1)	127	64 (62.1)	159	82 (82.0)	195	88 (85.4)	164	67 (83.8)
関連なし	90	33 (34.0)	78	18 (17.5)	73	7 (7.0)	85	9 (8.7)	74	6 (7.5)
有害事象の程度										
軽度	156	63 (64.9)	201	78 (75.7)	223	80 (80.0)	267	88 (85.4)	220	63 (78.8)
中等度	8	5 (5.2)	4	4 (3.9)	9	9 (9.0)	13	9 (8.7)	18	10 (12.5)
高度	1	1 (1.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
投与中止に至った有害事象	1	1 (1.0)	1	1 (1.0)	6	5 (5.0)	1	1 (1.0)	9	3 (3.8)
重篤な有害事象	3	3 (3.1)	0	0 (0.0)	1	1 (1.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
治験薬との因果関係										
関連あり	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (1.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
関連なし	3	3 (3.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
投与中止に至った有害事象	1	1 (1.0)	0	0 (0.0)	1	1 (1.0)	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)	0	0 (0.0)

治験総括報告書 Table 12.c（5.3.5.4-1）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 2.7.6.15-27 に示した。

発現頻度がいずれかの投与群で 5%以上であった有害事象は、ほてり〔プラセボ群、本剤 10 mg 群、本剤 20 mg 群、本剤 40 mg 群及びリュープリン群でそれぞれ 8.2%（8/97 例）、8.7%（9/103 例）、19.0%（19/100 例）、52.4%（54/103 例）及び 41.3%（33/80 例）、以降同順〕、不正子宮出血〔4.1%（4/97 例）、25.2%（26/103 例）、30.0%（30/100 例）、24.3%（25/103 例）及び 40.0%（32/80 例）〕、鼻咽頭炎〔21.6%（21/97 例）、20.4%（21/103 例）、19.0%（19/100 例）、21.4%（22/103 例）及び 18.8%（15/80 例）〕、月経過多[1]〔4.1%（4/97 例）、6.8%（7/103 例）、14.0%（14/100 例）、12.6%（13/103 例）及び 11.3%（9/80 例）〕、不規則月経〔4.1%（4/97 例）、15.5%（16/103 例）、19.0%（19/100 例）、2.9%（3/103 例）及び 6.3%（5/80 例）〕、頭痛〔9.3%（9/97 例）、3.9%（4/103 例）、11.0%（11/100 例）、5.8%（6/103 例）及び 10.0%（8/80 例）〕、多汗症〔1.0%（1/97 例）、2.9%（3/103 例）、10.0%（10/100 例）、9.7%（10/103 例）及び 8.8%（7/80 例）〕、性器出血〔1.0%（1/97 例）、2.9%（3/103 例）、4.0%（4/100 例）、4.9%（5/103 例）及び 10.0%（8/80 例）〕、希発月経〔2.1%（2/97 例）、9.7%（10/103 例）、8.0%（8/100 例）、1.0%（1/103 例）及び 0%〕、倦怠感〔8.2%（8/97 例）、1.0%（1/103 例）、2.0%（2/100 例）、4.9%（5/103 例）及び 1.3%（1/80 例）〕、湿疹〔5.2%（5/97 例）、1.9%（2/103 例）、1.0%（1/100 例）、1.0%（1/103 例）及び 5.0%（4/80 例）〕、浮動性めまい〔2.1%（2/97 例）、1.0%（1/103 例）、1.0%（1/100 例）、2.9%（3/103 例）及び 6.3%（5/80 例）〕及び下痢〔4.1%（4/97 例）、3.9%（4/103 例）、3.0%（3/100 例）、

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

3.9%（4/103 例）及び 5.0%（4/80 例）〕であった。これらの有害事象の多くは本剤の薬理作用（性ホルモン分泌抑制）によるものと考えられた。

有害事象の程度は、プラセボ群の 1 件（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）を除き、いずれも軽度又は中等度であった。程度が中等度の有害事象の発現頻度は、プラセボ群で 5.2%（5/97 例）、本剤 10 mg 群で 3.9%（4/103 例）、本剤 20 mg 群で 9.0%（9/100 例）、本剤 40 mg 群で 8.7%（9/103 例）、リュープリン群で 12.5%（10/80 例）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 日目まで及び 85 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 53.6%（52/97 例）、31.3%（30/96 例）、27.1%（26/96 例）及び 22.7%（10/44 例）、本剤 10 mg 群ではそれぞれ 46.6%（48/103 例）、52.4%（54/103 例）、40.6%（41/101 例）及び 18.4%（7/38 例）、本剤 20 mg 群ではそれぞれ 59.0%（59/100 例）、54.1%（53/98 例）、33.0%（31/94 例）及び 26.2%（11/42 例）、本剤 40 mg 群ではそれぞれ 76.7%（79/103 例）、51.0%（52/102 例）、36.6%（37/101 例）及び 18.4%（7/38 例）、リュープリン群ではそれぞれ 77.5%（62/80 例）、53.8%（42/78 例）、40.3%（31/77 例）及び 12.1%（4/33 例）であった。有害事象の発現頻度は、本剤 40 mg 群及びリュープリン群の治験薬投与 1 日目から 28 日目までで高かった。本剤 20 mg 群、40 mg 群及びリュープリン群では、治験薬投与 1 日目から 28 日目までに不正子宮出血及び月経過多といった婦人科疾患の発現頻度が高かった。エストロゲン低値に関連して発現することが知られている典型的な症状であるほてりは本剤 40 mg 群では約半数が治験薬投与 1 日目から 28 日目までに発現したが、リュープリン群では主に治験薬投与 29 日目から 56 日目までに発現した。

表 2.7.6.15-27　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=97)	TAK-385 10 mg (n=103)	TAK-385 20 mg (n=100)	TAK-385 40 mg (n=103)	リュープリン (n=80)
有害事象発現例数	69 (71.1)	82 (79.6)	89 (89.0)	97 (94.2)	73 (91.3)
血液およびリンパ系障害	3 (3.1)	0	2 (2.0)	0	0
貧血	2 (2.1)	0	2 (2.0)	0	0
鉄欠乏性貧血	1 (1.0)	0	0	0	0
心臓障害	2 (2.1)	1 (1.0)	0	1 (1.0)	2 (2.5)
動悸	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	2 (2.5)
徐脈	0	1 (1.0)	0	0	0
心室性期外収縮	1 (1.0)	0	0	0	0
耳および迷路障害	2 (2.1)	2 (1.9)	2 (2.0)	3 (2.9)	1 (1.3)
回転性めまい	2 (2.1)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.9)	1 (1.3)
メニエール病	0	0	0	1 (1.0)	0
乗物酔い	0	1 (1.0)	0	0	0
耳鳴	0	0	1 (1.0)	0	0
内分泌障害	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.3)
自己免疫性甲状腺炎	0	0	0	1 (1.0)	0
エストロゲン欠乏症	0	0	0	0	1 (1.3)
眼障害	1 (1.0)	1 (1.0)	0	2 (1.9)	3 (3.8)
眼乾燥	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.3)
霰粒腫	0	1 (1.0)	0	0	0
結膜炎	0	0	0	1 (1.0)	0
アレルギー性結膜炎	0	0	0	1 (1.0)	0
開放隅角緑内障	0	0	0	0	1 (1.3)
霧視	0	0	0	0	1 (1.3)
胃腸障害	14 (14.4)	15 (14.6)	11 (11.0)	12 (11.7)	16 (20.0)
下痢	4 (4.1)	4 (3.9)	3 (3.0)	4 (3.9)	4 (5.0)
悪心	2 (2.1)	4 (3.9)	3 (3.0)	3 (2.9)	3 (3.8)
上腹部痛	3 (3.1)	1 (1.0)	4 (4.0)	0	3 (3.8)
腹部不快感	3 (3.1)	1 (1.0)	0	2 (1.9)	1 (1.3)
便秘	1 (1.0)	2 (1.9)	0	1 (1.0)	2 (2.5)
齲歯	0	0	2 (2.0)	2 (1.9)	2 (2.5)
嘔吐	2 (2.1)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.9)	0
口内炎	1 (1.0)	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0
歯痛	2 (2.1)	0	0	0	1 (1.3)
口唇炎	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.3)
胃食道逆流性疾患	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
腹痛	0	1 (1.0)	0	0	0
下腹部痛	0	0	0	0	1 (1.3)
裂肛	0	1 (1.0)	0	0	0
腸炎	1 (1.0)	0	0	0	0
胃炎	0	0	0	0	1 (1.3)
舌炎	0	1 (1.0)	0	0	0
肛門周囲炎	0	0	0	0	1 (1.3)
歯の脱落	0	1 (1.0)	0	0	0

表 2.7.6.15-27　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=97)	TAK-385 10 mg (n=103)	TAK-385 20 mg (n=100)	TAK-385 40 mg (n=103)	リュープリン (n=80)
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (13.4)	8 (7.8)	9 (9.0)	14 (13.6)	10 (12.5)
倦怠感	8 (8.2)	1 (1.0)	2 (2.0)	5 (4.9)	1 (1.3)
易刺激性	1 (1.0)	0	2 (2.0)	0	3 (3.8)
発熱	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (2.5)
注射部位紅斑	0	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (2.9)	0
注射部位反応	0	1 (1.0)	0	2 (1.9)	2 (2.5)
浮腫	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.9)	0
注射部位腫脹	1 (1.0)	2 (1.9)	1 (1.0)	0	0
末梢性浮腫	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	1 (1.3)
注射部位硬結	0	0	0	0	2 (2.5)
胸痛	0	0	0	1 (1.0)	0
疲労	0	0	0	1 (1.0)	0
注射部位内出血	0	1 (1.0)	0	0	0
注射部位皮膚炎	0	0	0	0	1 (1.3)
注射部位疼痛	0	0	0	1 (1.0)	0
注射部位発疹	1 (1.0)	0	0	0	0
口渇	0	0	0	1 (1.0)	0
肝胆道系障害	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.3)
肝機能異常	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.3)
免疫系障害	3 (3.1)	1 (1.0)	1 (1.0)	5 (4.9)	3 (3.8)
季節性アレルギー	3 (3.1)	1 (1.0)	1 (1.0)	5 (4.9)	3 (3.8)
感染症および寄生虫症	28 (28.9)	28 (27.2)	31 (31.0)	32 (31.1)	25 (31.3)
鼻咽頭炎	21 (21.6)	21 (20.4)	19 (19.0)	22 (21.4)	15 (18.8)
咽頭炎	1 (1.0)	2 (1.9)	3 (3.0)	2 (1.9)	2 (2.5)
インフルエンザ	1 (1.0)	2 (1.9)	0	4 (3.9)	2 (2.5)
胃腸炎	2 (2.1)	0	3 (3.0)	0	3 (3.8)
膀胱炎	1 (1.0)	0	0	3 (2.9)	1 (1.3)
口腔ヘルペス	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0
歯冠周囲炎	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.3)
副鼻腔炎	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0
扁桃炎	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0
細菌性膣炎	0	0	1 (1.0)	0	1 (1.3)
外陰部炎	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0
外陰部膣カンジダ症	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0
急性副鼻腔炎	0	1 (1.0)	0	0	0
気管支炎	0	1 (1.0)	0	0	0
クラミジア感染	0	1 (1.0)	0	0	0
涙嚢炎	0	0	1 (1.0)	0	0
陰部ヘルペス	0	0	0	0	1 (1.3)
歯肉炎	0	0	0	0	1 (1.3)
麦粒腫	0	0	1 (1.0)	0	0
膿痂疹	1 (1.0)	0	0	0	0
中耳炎	0	0	0	1 (1.0)	0
歯周炎	0	0	0	1 (1.0)	0
鼻炎	0	0	0	1 (1.0)	0
唾液腺炎	1 (1.0)	0	0	0	0
腟感染	0	0	0	1 (1.0)	0
ウイルス性下痢	0	0	1 (1.0)	0	0

表 2.7.6.15-27　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=97)	TAK-385 10 mg (n=103)	TAK-385 20 mg (n=100)	TAK-385 40 mg (n=103)	リューブリン (n=80)
傷害、中毒および処置合併症	4 (4.1)	3 (2.9)	1 (1.0)	0	3 (3.8)
挫傷	0	1 (1.0)	0	0	2 (2.5)
転倒	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	1 (1.3)
交通事故	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	1 (1.3)
節足動物刺傷	1 (1.0)	0	0	0	0
腓骨骨折	1 (1.0)	0	0	0	0
熱中症	0	0	0	0	1 (1.3)
切開部位そう痒感	0	0	1 (1.0)	0	0
靱帯捻挫	0	1 (1.0)	0	0	0
熱傷	0	1 (1.0)	0	0	0
創傷	1 (1.0)	0	0	0	0
臨床検査	3 (3.1)	3 (2.9)	5 (5.0)	14 (13.6)	11 (13.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (2.1)	1 (1.0)	0	2 (1.9)	1 (1.3)
血中トリグリセリド増加	0	0	0	1 (1.0)	3 (3.8)
肝機能検査異常	0	0	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.3)
血中コレステロール増加	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	1 (1.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.3)
低比重リポ蛋白増加	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	1 (1.3)
体重減少	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)	1 (1.3)
体重増加	0	0	0	2 (1.9)	1 (1.3)
血中ビリルビン増加	0	0	0	2 (1.9)	0
血中クレアチニン増加	0	0	1 (1.0)	0	1 (1.3)
骨密度減少	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.0)	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (1.0)	0	0	0	0
血中リン増加	0	0	0	0	1 (1.3)
尿中血陽性	0	0	1 (1.0)	0	0
脂質増加	0	0	0	0	1 (1.3)
血小板数減少	0	0	0	1 (1.0)	0
尿中蛋白陽性	0	0	0	1 (1.0)	0
代謝および栄養障害	2 (2.1)	2 (1.9)	1 (1.0)	5 (4.9)	2 (2.5)
高脂血症	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.9)	0
食欲減退	0	0	0	2 (1.9)	1 (1.3)
高コレステロール血症	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)	1 (1.3)
脂質異常症	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0
高リン酸塩血症	0	0	0	1 (1.0)	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (2.1)	3 (2.9)	6 (6.0)	13 (12.6)	7 (8.8)
筋骨格硬直	0	0	1 (1.0)	4 (3.9)	3 (3.8)
関節痛	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0	2 (2.5)
背部痛	0	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (2.9)	0
四肢痛	0	0	2 (2.0)	1 (1.0)	0
関節硬直	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.3)
筋肉痛	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.3)
側腹部痛	0	0	0	1 (1.0)	0
鼡径部痛	0	0	0	0	1 (1.3)
椎間板突出	0	0	0	1 (1.0)	0
四肢不快感	0	0	0	1 (1.0)	0
筋緊張	1 (1.0)	0	0	0	0
筋骨格痛	0	0	0	0	1 (1.3)
頚部痛	0	0	1 (1.0)	0	0
多発性関節炎	0	1 (1.0)	0	0	0

表 2.7.6.15-27　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=97)	TAK-385 10 mg (n=103)	TAK-385 20 mg (n=100)	TAK-385 40 mg (n=103)	リュープリン (n=80)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	0
ランゲルハンス細胞組織球症	1 (1.0)	0	0	0	0
皮膚の新生物	0	0	0	1 (1.0)	0
神経系障害	13 (13.4)	8 (7.8)	13 (13.0)	12 (11.7)	12 (15.0)
頭痛	9 (9.3)	4 (3.9)	11 (11.0)	6 (5.8)	8 (10.0)
浮動性めまい	2 (2.1)	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (2.9)	5 (6.3)
感覚鈍麻	0	2 (1.9)	1 (1.0)	1 (1.0)	0
傾眠	1 (1.0)	0	1 (1.0)	2 (1.9)	0
体位性めまい	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	0
頚腕症候群	0	0	0	1 (1.0)	0
精神的機能障害	0	0	0	0	1 (1.3)
片頭痛	0	1 (1.0)	0	0	0
ナルコレプシー	1 (1.0)	0	0	0	0
下肢静止不能症候群	0	0	0	0	1 (1.3)
失神	0	0	1 (1.0)	0	0
精神障害	2 (2.1)	1 (1.0)	2 (2.0)	5 (4.9)	3 (3.8)
不眠症	1 (1.0)	1 (1.0)	0	3 (2.9)	2 (2.5)
うつ病	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0
抑うつ気分	0	0	0	1 (1.0)	0
感情の平板化	0	0	0	0	1 (1.3)
初期不眠症	0	0	0	1 (1.0)	0
パニック障害	0	0	1 (1.0)	0	0
睡眠障害	1 (1.0)	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.3)
出血性膀胱炎	0	1 (1.0)	0	0	0
夜間頻尿	0	0	0	1 (1.0)	0
尿失禁	0	0	0	0	1 (1.3)
尿閉	0	0	1 (1.0)	0	0
生殖系および乳房障害	15 (15.5)	47 (45.6)	63 (63.0)	48 (46.6)	55 (68.8)
不正子宮出血	4 (4.1)	26 (25.2)	30 (30.0)	25 (24.3)	32 (40.0)
月経過多	4 (4.1)	7 (6.8)	14 (14.0)	13 (12.6)	9 (11.3)
不規則月経	4 (4.1)	16 (15.5)	19 (19.0)	3 (2.9)	5 (6.3)
性器出血	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (4.0)	5 (4.9)	8 (10.0)
希発月経	2 (2.1)	10 (9.7)	8 (8.0)	1 (1.0)	0
頻発月経	2 (2.1)	0	1 (1.0)	0	1 (1.3)
閉経期症状	0	0	1 (1.0)	0	2 (2.5)
性交出血	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0
性交困難	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0
月経障害	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0
無排卵性出血	0	0	0	0	1 (1.3)
乳房障害	0	0	0	1 (1.0)	0
乳房痛	0	0	0	0	1 (1.3)
乳汁漏出症	0	0	0	0	1 (1.3)
性器分泌物	0	0	1 (1.0)	0	0
出血性卵巣嚢胞	0	0	1 (1.0)	0	0
機能性子宮出血	0	0	0	1 (1.0)	0
卵巣嚢胞	0	0	0	1 (1.0)	0
卵巣嚢胞破裂	1 (1.0)	0	0	0	0
外陰部出血	0	0	0	1 (1.0)	0

表 2.7.6.15-27　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=97)	TAK-385 10 mg (n=103)	TAK-385 20 mg (n=100)	TAK-385 40 mg (n=103)	リュープリン (n=80)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (7.2)	5 (4.9)	2 (2.0)	5 (4.9)	2 (2.5)
上気道の炎症	3 (3.1)	0	0	2 (1.9)	1 (1.3)
口腔咽頭痛	1 (1.0)	2 (1.9)	1 (1.0)	1 (1.0)	0
アレルギー性鼻炎	1 (1.0)	0	0	2 (1.9)	0
鼻漏	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0
咳嗽	0	1 (1.0)	0	0	0
呼吸困難	0	0	0	0	1 (1.3)
鼻出血	0	1 (1.0)	0	0	0
喉頭不快感	0	0	1 (1.0)	0	0
鼻の炎症	1 (1.0)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	11 (11.3)	8 (7.8)	13 (13.0)	19 (18.4)	13 (16.3)
多汗症	1 (1.0)	3 (2.9)	10 (10.0)	10 (9.7)	7 (8.8)
湿疹	5 (5.2)	2 (1.9)	1 (1.0)	1 (1.0)	4 (5.0)
蕁麻疹	0	0	1 (1.0)	3 (2.9)	0
ざ瘡	1 (1.0)	2 (1.9)	0	0	0
接触性皮膚炎	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	1 (1.3)
皮下出血	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	0
脱毛症	0	0	1 (1.0)	0	0
薬疹	0	0	0	1 (1.0)	0
皮膚乾燥	0	0	0	0	1 (1.3)
異汗性湿疹	0	1 (1.0)	0	0	0
多毛症	0	0	0	0	1 (1.3)
ばら色粃糠疹	1 (1.0)	0	0	0	0
発疹	0	0	0	1 (1.0)	0
脂漏性皮膚炎	0	0	0	1 (1.0)	0
慢性蕁麻疹	1 (1.0)	0	0	0	0
血管障害	9 (9.3)	9 (8.7)	19 (19.0)	54 (52.4)	33 (41.3)
ほてり	8 (8.2)	9 (8.7)	19 (19.0)	54 (52.4)	33 (41.3)
高血圧	0	0	0	2 (1.9)	0
末梢冷感	1 (1.0)	0	0	0	0

治験総括報告書 Table 3.4.1（Section 15.1）（5.3.5.4-1）を一部改変
PT：基本語、SOC：器官別大分類
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 2.7.6.15-28 に示した。

発現頻度がいずれかの投与群で 5%以上であった治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、倦怠感、頭痛、不正子宮出血、月経過多、不規則月経、性器出血、希発月経、多汗症及びほてりであった。これらの有害事象のうち、発現頻度がプラセボ群と比較して本剤各群又はリュープリン群で 10%以上高かった有害事象は、不正子宮出血（本剤 10 mg 群、20 mg 群、40 mg 群及びリュープリン群）、不規則月経（本剤 10 mg 群及び 20 mg 群）及びほてり（本剤 20 mg 群、40 mg 群及びリュープリン群）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程度が高度の有害事象はなかった。程度が中等度の有害事象は、プラセボ群で頭痛及び月経過多が各 1 例に、本剤 10 mg 群でほてりが 1 例に、本剤 20 mg 群で肝機能検査異常が 1 例、頭痛が 2 例並びに不規則月経、閉経期症状

及びほてりの 3 件が 1 例に、本剤 40 mg 群で疲労、筋骨格硬直、頭痛、感覚鈍麻、不眠症、薬疹及びほてりが各 1 例に、リュープリン群でエストロゲン欠乏症、便秘、倦怠感、易刺激性、末梢性浮腫、歯肉炎、筋骨格硬直、浮動性めまい及び性器出血が各 1 例、頭痛及びほてりが各 2 例にみられた。

表 2.7.6.15-28　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=97)	TAK-385 10 mg (n=103)	TAK-385 20 mg (n=100)	TAK-385 40 mg (n=103)	リュープリン (n=80)
因果関係が否定できない有害事象発現例数	36 (37.1)	64 (62.1)	82 (82.0)	88 (85.4)	67 (83.8)
血液およびリンパ系障害	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0
貧血	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0
心臓障害	2 (2.1)	1 (1.0)	0	1 (1.0)	2 (2.5)
動悸	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	2 (2.5)
徐脈	0	1 (1.0)	0	0	0
心室性期外収縮	1 (1.0)	0	0	0	0
耳および迷路障害	2 (2.1)	0	1 (1.0)	2 (1.9)	1 (1.3)
回転性めまい	2 (2.1)	0	0	2 (1.9)	1 (1.3)
耳鳴	0	0	1 (1.0)	0	0
内分泌障害	0	0	0	0	1 (1.3)
エストロゲン欠乏症	0	0	0	0	1 (1.3)
眼障害	0	0	0	0	1 (1.3)
霧視	0	0	0	0	1 (1.3)
胃腸障害	4 (4.1)	8 (7.8)	3 (3.0)	4 (3.9)	6 (7.5)
悪心	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (2.9)	2 (2.5)
下痢	2 (2.1)	3 (2.9)	0	2 (1.9)	1 (1.3)
上腹部痛	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	0	2 (2.5)
腹部不快感	2 (2.1)	1 (1.0)	0	0	0
便秘	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.3)
腹痛	0	1 (1.0)	0	0	0
下腹部痛	0	0	0	0	1 (1.3)
胃炎	0	0	0	0	1 (1.3)
舌炎	0	1 (1.0)	0	0	0
嘔吐	0	0	0	1 (1.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (13.4)	5 (4.9)	8 (8.0)	13 (12.6)	7 (8.8)
倦怠感	8 (8.2)	1 (1.0)	1 (1.0)	5 (4.9)	1 (1.3)
注射部位紅斑	0	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (2.9)	0
注射部位反応	0	1 (1.0)	0	2 (1.9)	2 (2.5)
易刺激性	1 (1.0)	0	2 (2.0)	0	2 (2.5)
注射部位腫脹	1 (1.0)	2 (1.9)	1 (1.0)	0	0
浮腫	1 (1.0)	0	1 (1.0)	2 (1.9)	0
末梢性浮腫	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	1 (1.3)
注射部位硬結	0	0	0	0	2 (2.5)
発熱	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0
胸痛	0	0	0	1 (1.0)	0
疲労	0	0	0	1 (1.0)	0
注射部位皮膚炎	0	0	0	0	1 (1.3)
注射部位疼痛	0	0	0	1 (1.0)	0
注射部位発疹	1 (1.0)	0	0	0	0
口渇	0	0	0	1 (1.0)	0

表 2.7.6.15-28　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=97)	TAK-385 10 mg (n=103)	TAK-385 20 mg (n=100)	TAK-385 40 mg (n=103)	リュープリン (n=80)
肝胆道系障害	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.3)
肝機能異常	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.3)
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	2 (2.5)
歯肉炎	0	0	0	0	1 (1.3)
細菌性膣炎	0	0	0	0	1 (1.3)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	1 (1.3)
熱中症	0	0	0	0	1 (1.3)
臨床検査	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (3.0)	10 (9.7)	6 (7.5)
肝機能検査異常	0	0	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.3)
血中コレステロール増加	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	1 (1.3)
低比重リポ蛋白増加	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	1 (1.3)
血中ビリルビン増加	0	0	0	2 (1.9)	0
骨密度減少	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0
体重増加	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.3)
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	1 (1.3)
血中リン増加	0	0	0	0	1 (1.3)
血中トリグリセリド増加	0	0	0	1 (1.0)	0
脂質増加	0	0	0	0	1 (1.3)
血小板数減少	0	0	0	1 (1.0)	0
体重減少	0	0	0	1 (1.0)	0
代謝および栄養障害	1 (1.0)	2 (1.9)	1 (1.0)	5 (4.9)	2 (2.5)
高脂血症	0	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.9)	0
食欲減退	0	0	0	2 (1.9)	1 (1.3)
高コレステロール血症	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)	1 (1.3)
脂質異常症	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0
高リン酸塩血症	0	0	0	1 (1.0)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	5 (4.9)	5 (6.3)
筋骨格硬直	0	0	1 (1.0)	3 (2.9)	3 (3.8)
関節痛	0	1 (1.0)	0	0	1 (1.3)
関節硬直	0	0	0	1 (1.0)	1 (1.3)
四肢不快感	0	0	0	1 (1.0)	0
筋緊張	1 (1.0)	0	0	0	0
四肢痛	0	0	1 (1.0)	0	0
神経系障害	8 (8.2)	4 (3.9)	9 (9.0)	12 (11.7)	8 (10.0)
頭痛	6 (6.2)	2 (1.9)	8 (8.0)	6 (5.8)	5 (6.3)
浮動性めまい	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (2.9)	3 (3.8)
感覚鈍麻	0	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	0
傾眠	1 (1.0)	0	0	2 (1.9)	0
体位性めまい	1 (1.0)	0	0	1 (1.0)	0
頚腕症候群	0	0	0	1 (1.0)	0
精神的機能障害	0	0	0	0	1 (1.3)
下肢静止不能症候群	0	0	0	0	1 (1.3)
精神障害	2 (2.1)	1 (1.0)	1 (1.0)	5 (4.9)	3 (3.8)
不眠症	1 (1.0)	1 (1.0)	0	3 (2.9)	2 (2.5)
うつ病	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0	0
抑うつ気分	0	0	0	1 (1.0)	0
感情の平板化	0	0	0	0	1 (1.3)
初期不眠症	0	0	0	1 (1.0)	0
睡眠障害	1 (1.0)	0	0	0	0

表 2.7.6.15-28　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=97)	TAK-385 10 mg (n=103)	TAK-385 20 mg (n=100)	TAK-385 40 mg (n=103)	リュープリン (n=80)
腎および尿路障害	0	0	0	1 (1.0)	0
夜間頻尿	0	0	0	1 (1.0)	0
生殖系および乳房障害	14 (14.4)	46 (44.7)	63 (63.0)	47 (45.6)	54 (67.5)
不正子宮出血	4 (4.1)	26 (25.2)	30 (30.0)	25 (24.3)	32 (40.0)
月経過多	4 (4.1)	7 (6.8)	14 (14.0)	13 (12.6)	9 (11.3)
不規則月経	4 (4.1)	15 (14.6)	19 (19.0)	3 (2.9)	5 (6.3)
性器出血	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (4.0)	5 (4.9)	8 (10.0)
希発月経	2 (2.1)	10 (9.7)	8 (8.0)	1 (1.0)	0
頻発月経	2 (2.1)	0	1 (1.0)	0	1 (1.3)
閉経期症状	0	0	1 (1.0)	0	2 (2.5)
性交出血	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0
月経障害	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)	0
無排卵性出血	0	0	0	0	1 (1.3)
性交困難	0	0	0	1 (1.0)	0
乳汁漏出症	0	0	0	0	1 (1.3)
出血性卵巣嚢胞	0	0	1 (1.0)	0	0
機能性子宮出血	0	0	0	1 (1.0)	0
卵巣嚢胞	0	0	0	1 (1.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.0)	0	0	0	1 (1.3)
呼吸困難	0	0	0	0	1 (1.3)
鼻の炎症	1 (1.0)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (1.0)	4 (3.9)	12 (12.0)	13 (12.6)	9 (11.3)
多汗症	1 (1.0)	3 (2.9)	10 (10.0)	10 (9.7)	6 (7.5)
蕁麻疹	0	0	1 (1.0)	2 (1.9)	0
湿疹	0	0	0	0	2 (2.5)
ざ瘡	0	1 (1.0)	0	0	0
脱毛症	0	0	1 (1.0)	0	0
薬疹	0	0	0	1 (1.0)	0
多毛症	0	0	0	0	1 (1.3)
血管障害	8 (8.2)	9 (8.7)	19 (19.0)	54 (52.4)	33 (41.3)
ほてり	8 (8.2)	9 (8.7)	19 (19.0)	54 (52.4)	33 (41.3)

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

（4）死亡、その他重篤な有害事象

1）死亡

本治験において死亡はみられなかった。

2）重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現頻度を表 2.7.6.15-29 に、重篤な有害事象を発現した症例一覧を表 2.7.6.15-30 に示した。

重篤な有害事象は、プラセボ群でランゲルハンス細胞組織球症、ナルコレプシー及び卵巣嚢胞破裂が各 1 例、本剤 20 mg 群で肝機能検査異常が 1 例にみられた。本剤 20 mg 群の肝機能検査異常 1 例を除き治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

表 2.7.6.15-29　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=97)	TAK-385 10 mg (n=103)	TAK-385 20 mg (n=100)	TAK-385 40 mg (n=103)	リュープリン (n=80)
重篤な有害事象発現例数	3 (3.1)	0	1 (1.0)	0	0
臨床検査	0	0	1 (1.0)	0	0
肝機能検査異常	0	0	1 (1.0)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.0)	0	0	0	0
ランゲルハンス細胞組織球症	1 (1.0)	0	0	0	0
神経系障害	1 (1.0)	0	0	0	0
ナルコレプシー	1 (1.0)	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (1.0)	0	0	0	0
卵巣嚢胞破裂	1 (1.0)	0	0	0	0

治験総括報告書 Table 3.4.8（Section 15.1）（5.3.5.4-1）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 2.7.6.15-30　重篤な有害事象を発現した症例一覧

＜プラセボ群、[redacted]、ランゲルハンス細胞組織球症＞

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	3[redacted]	子宮内膜症（原疾患）、子宮平滑筋腫、頭痛、アトピー性皮膚炎	エピナジオン（エピナスチン塩酸塩）、プロトピック（タクロリムス水和物）、ヒルドイド（ヘパリン類似物質）、リンデロン VG（ベタメタゾン吉草酸エステル・ゲンタマイシン硫酸塩）、酸化亜鉛（酸化亜鉛）、アンテベート（ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル）、ビーソフテン（ヘパリン類似物質）、マイザー（ジフルプレドナート）、アンテベート（ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル）、フロモックス（セフカペンピボキシル塩酸塩）、サリチル酸ワセリン（サリチル酸）、ダイアコート（ジフロラゾン酢酸エステル）、オキサロール（マキサカルシトール）	腹部不快感	13	3	関連あり	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
						下痢	13	3	関連あり	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
						膿痂疹	29	9	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
						ランゲルハンス細胞組織球症	70	44	関連なし	中等度	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 約 1 年前にも同様の右肋骨周囲の痛みがあったが、特別な処置なく回復した。本事象は本剤投与後に明らかな悪化はみられず、生検で考慮すべき結果はみられず、本事象と本剤の間に時間的な関連はみられなかったため、本剤との因果関係はないと判断した。本事象の発現による本剤の投与中止は不要と判断した。また、治験手順との因果関係はないと判断した。	重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解 好酸球性肉芽腫は進行が緩徐であることが知られている。 また、被験者は治験薬投与開始 2 ヵ月後に右肋骨付近の痛みを発現したこと、MRI 検査の結果、治験薬投与開始 3 ヵ月後に骨腫瘍を示唆する所見が認められたこと、1 年前から同じ部位の痛みを訴えていたことより、本治験開始前から右第 8 肋骨の好酸球性肉芽腫を合併していたと考える。

表 2.7.6.15-30　重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

＜プラセボ群、[redacted]2、ナルコレプシー＞

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	3[redacted]	子宮内膜症（原疾患）、傾眠	ロキソニン（ロキソプロフェンナトリウム水和物）、セルベックス（テプレノン）、小柴胡湯加桔梗石膏（小柴胡湯加桔梗石膏）、五虎湯（五虎湯）	鼻咽頭炎	-[1)]	-[1)]	-[1)]	軽度	非重篤	-[1)]	回復
						交通事故	53	1	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
						ナルコレプシー	53	継続	関連なし	軽度	重篤	投与中止[2)]	軽快

重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解
投与 53 日目に自動車事故に遭い、傾眠を発現した。
院内の検査結果では確定診断に至らなかったが、本事象は幼少時から発現しているナルコレプシーが強く疑われる。本事象は、本剤投与前から発現しており、本剤の作用機序を考慮しても、自動車事故は偶発的なものであり、本剤との因果関係はないと判断した。

重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解
前観察期の治験薬投与開始（Visit 2）2 ヵ月半後、自動車運転中に、突然睡魔に襲われ、交通事故を起こした。睡眠障害が疑われたため、被験者は約 2 ヵ月後に検査入院した。ヒト白血球抗原検査の結果、確定診断には至らなかったが、被験者の幼少時から現在の自覚症状などからナルコレプシーが強く疑われた。本事象は、前観察期の治験薬投与開始（Visit 2）から発現していたと考える。

表 2.7.6.15-30　重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

＜プラセボ群、[redacted]、卵巣嚢胞破裂＞

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	3[redacted]	子宮内膜症（原疾患）、乳頭様甲状腺癌、ベーチェット症候群、便秘、高脂血症	ロキソニン（ロキソプロフェンナトリウム水和物）、クラリチン（ロラタジン）、ジルテック（セチリジン塩酸塩）、レボカバスチン（レボカバスチン塩酸塩）、レボカバスチン塩酸塩（レボカバスチン塩酸塩）、プレドニゾロン（プレドニゾロン）、エパデールS（イコサペント酸エチル）、チラーヂンS（レボチロキシンナトリウム水和物）、コルヒチン（コルヒチン）、タケプロン（ランソプラゾール）	月経過多	-[1]	-[1]	-[1]	軽度	非重篤	-[1]	回復
						季節性アレルギー	-[1]	-[1]	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
						卵巣嚢胞破裂	55	6	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
						高脂血症	71	継続	関連なし	軽度	非重篤	-[3]	未回復

重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解
腹腔内の徴候として卵巣嚢胞と子宮壁後部の軽度の癒着がみられたが、腹膜全体としては炎症はみられなかったため（腹膜後部の局所炎症はみられた）、卵巣嚢胞が破裂したと考えた。本事象は、子宮内膜症の悪化によるものであり、本剤の作用機序を考慮しても説明が困難であるため、本剤との因果関係はないと判断した。また、治験手順との因果関係はないと判断した。

重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解
治験薬投与開始 53 日後（注：原文まま。CSR 12.3.2 の Onset date は Day 55）、卵巣嚢腫の破裂による腹膜炎（腹痛及び 39.2 度の発熱）が発現した。翌日、被験者は医療機関 A で検査を受け入院した。卵巣嚢腫の破裂は、原疾患に関連するものと考える。

表 2.7.6.15-30　重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

＜本剤 20 mg 群、[redacted]、肝機能検査異常＞

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	3[redacted]	子宮内膜症（原疾患）、胆嚢炎、子宮平滑筋腫、浮腫、シェーグレン症候群、季節性アレルギー、貧血、腺筋症、関節痛	ロキソニン（ロキソプロフェンナトリウム水和物）、五苓散（五苓散）、柴苓湯（柴苓湯）、サラジェン（ピロカルピン塩酸塩）、ラシックス（フロセミド）、アスパラカリウム（L-アスパラギン酸カリウム）、カロナール（アセトアミノフェン）、フェジン（含糖酸化鉄）、セレコックス（セレコキシブ）	注射部位腫脹	-[1)]	-[1)]	関連あり	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
						悪心	-[1)]	-[1)]	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
						不正子宮出血	30	4	関連あり	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
						関節痛	22	93	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
						鼻咽頭炎	49	11	関連なし	軽度	非重篤	投与量変更せず	回復
						肝機能検査異常	55	39	関連あり	中等度	重篤	投与中止	回復

表 2.7.6.15-30　重篤な有害事象を発現した症例一覧（続き）

＜本剤 20 mg 群、[redacted]、肝機能検査異常＞（続き）

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
				重篤な有害事象に関する治験担当医師の見解 投与 37 日目、シェーグレン症候群の定期診察のために大学病院を受診し、セレコックス錠の投与を開始した。投与 49 日目、発熱しカロナール錠の投与を開始した〔注：原文まま。Listing 16.2.4.9 Concomitant Medications には「カロナールは 20[redacted]9/19（注：治療期用治験薬投与開始日）～11/10（注：投与 53 日目）で合併症に対して投与」とあり、安全性データベースでは「同年※/09/19（注：治療期用治験薬投与開始日）：合併症の関節痛にてカロナールを頓用で服用開始。同年※/11/06（注：投与 49 日目）：37°C 台の発熱、鼻水、咳症状あり、カロナール錠服用。」とある。〕。 本剤以外の薬剤〔NSAIDs（セレコキシブ及びアセトアミノフェン）〕は、リンパ球幼若化試験は陰性だったものの、投与中止後に肝機能検査値の上昇が改善したので、おそらく因果関係があると思われる。 本剤（盲検下投与）は、時間的関連性の観点からもおそらく因果関係はないが、投与中止後に肝機能検査値の上昇が改善したので、完全に否定はできない。								重篤な有害事象に関する治験依頼者の見解 治験薬投与開始 54 日後に AST 1189 U/L、ALT 1268 U/L を認めている。その 7 日前から発熱、鼻水、咳があり、感冒薬を服用するも、熱が 39 度台に上昇したため、インフルエンザ及びマイコプラズマ肺炎が疑われ、検査にて陰性であったことが確認されている。A 型肝炎ウイルス、B 型肝炎ウイルス、肝炎ウイルス、サイトメガロウイルス、Epstein-Barr ウイルス、単純ヘルペスウイルス、ヒトヘルペスウイルス、パルボウイルスに関連するウイルス検査で陰性と判明している。肝機能値の上昇は速やかに改善しており、リンパ球幼若化試験結果は陰性であるものの、直近に投与されたカロナール、セレコックスとの関連が考えられる。本剤投与との関連も考えられる。				

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（5.3.5.4-1）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) 治療期用治験薬投与前に発現。
2) OCT-001 試験に移行後に投与中止となった。
3) 後観察期に発現。

※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 2.7.6.15-31 に示した。

投与中止に至った有害事象は、プラセボ群で卵巣嚢胞破裂が 1 例、本剤 10 mg 群でほてりが 1 例、本剤 20 mg 群で出血性卵巣嚢胞、肝機能検査異常、ほてり、多汗症、閉経期症状及び注射部位腫脹が各 1 例、本剤 40 mg 群で薬疹が 1 例、リュープリン群でほてり、浮動性めまい、易刺激性、筋骨格硬直、倦怠感、頭痛、精神的機能障害、感情の平板化及び月経過多が各 1 例にみられた。プラセボ群の卵巣嚢胞破裂を除き、いずれも治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。プラセボ群の卵巣嚢胞破裂及び本剤 20 mg 群の肝機能検査異常は、重篤な有害事象として報告された。

表 2.7.6.15-31　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=97)	TAK-385 10 mg (n=103)	TAK-385 20 mg (n=100)	TAK-385 40 mg (n=103)	リュープリン (n=80)
投与中止に至った有害事象発現例数	1 (1.0)	1 (1.0)	5 (5.0)	1 (1.0)	3 (3.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (1.0)	0	1 (1.3)
注射部位腫脹	0	0	1 (1.0)	0	0
易刺激性	0	0	0	0	1 (1.3)
倦怠感	0	0	0	0	1 (1.3)
臨床検査	0	0	1 (1.0)	0	0
肝機能検査異常	0	0	1 (1.0)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	1 (1.3)
筋骨格硬直	0	0	0	0	1 (1.3)
神経系障害	0	0	0	0	2 (2.5)
浮動性めまい	0	0	0	0	1 (1.3)
頭痛	0	0	0	0	1 (1.3)
精神的機能障害	0	0	0	0	1 (1.3)
精神障害	0	0	0	0	1 (1.3)
感情の平板化	0	0	0	0	1 (1.3)
生殖系および乳房障害	1 (1.0)	0	2 (2.0)	0	1 (1.3)
出血性卵巣嚢胞	0	0	1 (1.0)	0	0
閉経期症状	0	0	1 (1.0)	0	0
月経過多	0	0	0	0	1 (1.3)
卵巣嚢胞破裂	1 (1.0)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0
薬疹	0	0	0	1 (1.0)	0
多汗症	0	0	1 (1.0)	0	0
血管障害	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	1 (1.3)
ほてり	0	1 (1.0)	1 (1.0)	0	1 (1.3)

治験総括報告書 Table 3.4.7（Section 15.1）（5.3.5.4-1）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 倍を超える肝機能検査値異常を、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 20 mg 群の 1 例でみられた重篤な有害事象（肝機能検査異常）が、特定有害事象と判断された。本事象は、治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された（表 2.7.6.15-30）。

③ その他の肝機能に関連した有害事象

肝機能に関連した有害事象の発現頻度を表 2.7.6.15-32 に示した。

肝機能に関連した有害事象は、SOC の肝胆道系障害又は高位グループ用語（High-Level Group Terms：HLGT）の肝胆道系検査に分類される有害事象と定義した。

肝機能に関連した有害事象は、プラセボ群では 1 例（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中乳酸脱水素酵素増加）、本剤 20 mg 群では 4 例（肝機能検査異常 2 例、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び肝機能異常各 1 例）、本剤 40 mg 群では 5 例（血中ビリルビン増加 2 例、肝機能検査異常、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び肝機能異常各 1 例）、リュープリン群では 3 例（肝機能検査異常、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び肝機能異常各 1 例）にみられた。そのうち、プラセボ群のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中乳酸脱水素酵素増加各 1 例、本剤 20 mg 群の肝機能異常、リュープリン群のγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 1 例は、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。また、有害事象の程度は、プラセボ群のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中乳酸脱水素酵素増加各 1 例、本剤 20 mg 群の肝機能検査異常 1 例が中等度であり、その他はすべて軽度であった。

表 2.7.6.15-32　肝機能に関連し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=97)	TAK-385 10 mg (n=103)	TAK-385 20 mg (n=100)	TAK-385 40 mg (n=103)	リュープリン (n=80)
肝機能に関連した有害事象発現例数	1 (1.0)	0	4 (4.0)	5 (4.9)	3 (3.8)
肝胆道系障害	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.3)
肝機能異常	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.3)
臨床検査	1 (1.0)	0	3 (3.0)	4 (3.9)	2 (2.5)
肝機能検査異常	0	0	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.3)
血中ビリルビン増加	0	0	0	2 (1.9)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.0)	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (1.0)	0	0	0	0

治験総括報告書 Table 12.g（5.3.5.4-1）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]

(5) 骨密度及び生化学的骨代謝マーカー

1) 骨密度

骨密度の要約統計量を表 2.7.6.15-33 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-0.07（1.727）%、本剤 10 mg 群で-0.95（1.875）%、本剤 20 mg 群で-1.34（2.087）%、本剤 40 mg 群で-2.08（2.220）%、リュープリン群で-2.16（1.671）%であった。本剤 40 mg 群とリュープリン群の骨密度の変化率は類似していた。

骨密度に関連した有害事象として、骨密度減少が 2 例（本剤 10 mg 群及び 40 mg 群各 1 例）にみられた。いずれも程度は軽度であり、治験薬との因果関係は「関連あり」と判断された。

表 2.7.6.15-33　骨密度の要約統計量（安全性データの解析対象集団）

評価時点／要約統計量	プラセボ (n=97)		TAK-385 10 mg (n=103)		TAK-385 20 mg (n=100)		TAK-385 40 mg (n=103)		リュープリン (n=80)	
	実測値	変化率	実測値	変化率	実測値	変化率	実測値	変化率	実測値	変化率
ベースライン										
例数	97		103		100		103		80	
平均値	1.0519		1.0459		1.0257		1.0593		1.0593	
標準偏差	0.14157		0.12503		0.13670		0.14940		0.14556	
投与 12 週後										
例数	93	93	103	103	95	95	103	103	79	79
平均値	1.0490	-0.07	1.0364	-0.95	1.0147	-1.34	1.0367	-2.08	1.0372	-2.16
標準偏差	0.13912	1.727	0.12955	1.875	0.13105	2.087	0.14382	2.220	0.14549	1.671

治験総括報告書 Table 12.1（5.3.5.4-1）を一部改変
単位：g/cm^2

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 10.55（27.343）%、本剤 10 mg 群で 10.71（29.077）%、本剤 20 mg 群で 25.28（34.194）%、本剤 40 mg 群で 46.50（36.226）%、リュープリン群で 46.13（34.032）%であった。

血清 NTx 値の変化率は、本剤の投与量の増加に伴い大きくなり、本剤 40 mg 群とリュープリン群で同程度であった。

② BAP

投与 12 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、プラセボ群で 2.71（14.938）%、本剤 10 mg 群で 8.23（15.538）%、本剤 20 mg 群で 8.64（21.773）%、本剤 40 mg 群で 11.11（19.955）%、リュープリン群で 10.42（19.113）%であった。

BAP 値の変化率は、プラセボ群と比較して本剤各群で大きく、本剤 40 mg 群とリュープリン群で同程度であった。

3）骨密度と生化学的骨代謝マーカーの相関

本剤の投与量の増加に伴い、またリュープリン群でも、骨密度が低下し血清 NTx 値及び BAP 値が上昇したことから、骨密度と生化学的骨代謝マーカーの変化率の相関を検討した。骨密度との Spearman の相関係数は血清 NTx が r=-0.2428、BAP が r=-0.1588 であった。

(6) 臨床検査値

1）血液生化学検査

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（肝機能に関連した有害事象を除く）は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（プラセボ群 2 例、本剤 10 mg 群 1 例、本剤 40 mg 群 2 例及びリュープリン群 1 例）、血中トリグリセリド増加（本剤 40 mg 群 1 例及びリュープリン群 3 例）、血中コレステロール増加（プラセボ群 1 例、本剤 40 mg 群 1 例及びリュープリン群 1 例）、低比重リポ蛋白増加（プラセボ群 1 例、本剤 20 mg 群 1 例及びリュープリン群 1 例）、血中クレアチニン増加（本剤 20 mg 群 1 例及びリュープリン群 1 例）、血中リン増加（リュープリン群 1 例）及び脂質増加（リュープリン群 1 例）であ

った。また、SOC の「代謝および栄養障害」に分類される有害事象は、高脂血症（プラセボ群 1 例、本剤 10 mg 群 1 例、本剤 20 mg 群 1 例及び本剤 40 mg 群 2 例）、高コレステロール血症（本剤 10 mg 群 1 例、本剤 40 mg 群 1 例及びリュープリン群 1 例）、脂質異常症（プラセボ群 1 例及び本剤 10 mg 群 1 例）及び高リン酸塩血症（本剤 40 mg 群 1 例）であった。なお、肝機能に関連した有害事象については、2.7.6.15.2.7（4）3）③に記載した。

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（全例）、血中トリグリセリド増加（リュープリン群 3 例）、血中クレアチニン増加（本剤 20 mg 群 1 例）及び高脂血症（プラセボ群 1 例）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。

有害事象の程度は、プラセボ群の血中クレアチンホスホキナーゼ増加 1 例が高度であった以外はすべて軽度であった。

肝機能関連臨床検査値の要約統計量を表 2.7.6.15-34 に示した。

プラセボ群、本剤 10 mg 群、本剤 20 mg 群、本剤 40 mg 群及びリュープリン群の投与 12 週後でのベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、ALT がそれぞれ 1.1（5.13）U/L、1.1（4.46）U/L、3.7（7.41）U/L、4.9（9.56）U/L 及び 4.3（6.15）U/L、AST がそれぞれ 1.5（10.10）U/L、0.7（3.61）U/L、2.5（5.55）U/L、3.3（5.79）U/L 及び 3.1（4.23）U/L、LDH がそれぞれ 5.4（42.42）U/L、2.6（18.87）U/L、12.2（20.36）U/L、13.8（18.22）U/L 及び 12.4（24.05）U/L、γ-GTP がそれぞれ 0.8（4.51）U/L、1.3（6.03）U/L、2.5（8.62）U/L、4.3（19.40）U/L 及び 4.7（9.29）U/L、ALP がそれぞれ-0.5（19.22）U/L、8.5（29.64）U/L、10.4（26.25）U/L、19.0（34.41）U/L 及び 16.2（21.61）U/L であった。ベースラインからの変化量は、本剤の高用量群でわずかに大きく、本剤 40 mg 群とリュープリン群で同程度であった。

その他の血液生化学検査に臨床的に問題となる変化はみられなかった。

表 2.7.6.15-34　肝機能関連臨床検査値の要約統計量（安全性データの解析対象集団）

	評価時点／要約統計量	プラセボ (n=97)		TAK-385 10 mg (n=103)		TAK-385 20 mg (n=100)		TAK-385 40 mg (n=103)		リュープリン (n=80)	
		実測値	変化量	実測値	変化量	実測値	変化量	実測値	変化量	実測値	変化量
ALT (U/L)	ベースライン										
	例数	97		103		100		103		80	
	平均値	12.5		13.6		12.2		12.6		14.3	
	標準偏差	4.68		6.25		3.98		4.31		5.79	
	投与 12 週後										
	例数	93	93	101	101	92	92	101	101	75	75
	平均値	13.7	1.1	14.6	1.1	15.9	3.7	17.5	4.9	18.8	4.3
	標準偏差	6.17	5.13	6.90	4.46	9.08	7.41	10.47	9.56	9.57	6.15
AST (U/L)	ベースライン										
	例数	97		103		100		103		80	
	平均値	15.8		16.8		16.0		16.5		17.1	
	標準偏差	3.64		4.30		2.91		3.52		4.17	
	投与 12 週後										
	例数	93	93	100	100	92	92	101	101	75	75
	平均値	17.3	1.5	17.5	0.7	18.5	2.5	19.8	3.3	20.3	3.1
	標準偏差	10.00	10.10	3.60	3.61	6.47	5.55	6.79	5.79	6.57	4.23
LDH (U/L)	ベースライン										
	例数	97		103		100		103		80	
	平均値	154.1		153.7		147.7		150.0		153.9	
	標準偏差	30.16		25.85		23.61		23.05		24.49	
	投与 12 週後										
	例数	93	93	100	100	92	92	101	101	75	75
	平均値	159.9	5.4	156.9	2.6	160.0	12.2	163.5	13.8	166.6	12.4
	標準偏差	43.38	42.42	25.22	18.87	26.40	20.36	28.61	18.22	24.66	24.05
γ-GTP (U/L)	ベースライン										
	例数	97		103		100		103		80	
	平均値	16.9		17.2		16.1		15.5		17.6	
	標準偏差	9.00		11.05		9.92		7.29		8.19	
	投与 12 週後										
	例数	93	93	101	101	92	92	101	101	75	75
	平均値	17.7	0.8	18.6	1.3	18.7	2.5	19.8	4.3	22.3	4.7
	標準偏差	11.60	4.51	14.87	6.03	16.25	8.62	23.44	19.40	14.53	9.29
ALP (U/L)	ベースライン										
	例数	97		103		100		103		80	
	平均値	172.1		169.1		167.5		168.6		170.2	
	標準偏差	46.74		41.91		41.21		39.47		39.58	
	投与 12 週後										
	例数	93	93	100	100	92	92	101	101	75	75
	平均値	169.4	-0.5	178.1	8.5	175.5	10.4	187.1	19.0	187.0	16.2
	標準偏差	45.25	19.22	44.30	29.64	41.53	26.25	50.51	34.41	42.29	21.61
総ビリルビン (mg/dL)	ベースライン										
	例数	97		103		100		103		80	
	平均値	0.52		0.53		0.51		0.55		0.54	
	標準偏差	0.182		0.185		0.223		0.199		0.205	
	投与 12 週後										
	例数	93	93	101	101	92	92	101	101	75	75
	平均値	0.55	0.03	0.60	0.07	0.57	0.06	0.58	0.03	0.59	0.06
	標準偏差	0.230	0.185	0.293	0.255	0.218	0.198	0.239	0.200	0.203	0.199

治験総括報告書 Table 12.j（5.3.5.4-1）を一部改変

2）血液学的検査

血液学的検査に関連する有害事象は、貧血（プラセボ群 2 例及び本剤 20 mg 群 2 例）、鉄欠乏性貧血（プラセボ群 1 例）及び血小板数減少（本剤 40 mg 群 1 例）であった。

これらの有害事象のうち、貧血（プラセボ群 1 例及び本剤 20 mg 群 1 例）及び鉄欠乏性貧血（プラセボ群 1 例）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。

これらの有害事象の程度は、いずれも軽度であった。

血液学的検査に臨床的に問題となる変化はみられなかった。

3）尿検査

尿検査に関連する有害事象は、尿中血陽性（本剤 20 mg 群 1 例）及び尿中蛋白陽性（本剤 40 mg 群 1 例）であった。これらの有害事象は、いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判断され、程度は軽度であった。

尿検査に臨床的に問題となる変化はみられなかった。

（7）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、動悸（プラセボ群 1 例、本剤 40 mg 群 1 例及びリュープリン群 2 例）、徐脈（本剤 10 mg 群 1 例）及び心室性期外収縮（プラセボ群 1 例）であった。

これらの有害事象は、いずれも治験薬との因果関係は「関連あり」と判断され、程度は軽度であった。

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、プラセボ群の 1 例で投与 12 週後（心室性期外収縮）に、本剤 10 mg 群の 1 例で投与 8 週後、投与 12 週後及び後観察期（徐脈）にみられた。

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

バイタルサインに関連する有害事象は、体重減少（本剤 10 mg 群 1 例、本剤 40 mg 群 1 例及びリュープリン群 1 例）、体重増加（本剤 40 mg 群 2 例及びリュープリン群 1 例）、食欲減退（本剤 40 mg 群 2 例及びリュープリン群 1 例）及び高血圧（本剤 40 mg 群 2 例）であった。

これらの有害事象のうち、体重減少（本剤 40 mg 群 1 例）、体重増加（本剤 40 mg 群及びリュープリン群各 1 例）及び食欲減退（全例）を除き、治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。有害事象の程度は、リュープリン群の体重減少 1 例が中等度であった以外はいずれも軽度であった。

この他に、臨床的に問題となるバイタルサインに関連する有害事象はみられなかった。

2.7.6.15.3 結論

有効性について、主要評価項目である治療期終了時における骨盤痛の VAS スコアの平均値のベースラインからの変化量に、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

た。治療期終了時における骨盤痛の VAS スコアの平均値のベースラインからの変化量は、本剤 40 mg 群とリュープリン群で同程度であった。

副次評価項目である各評価時点での骨盤痛及び月経困難症の VAS スコアの平均値のベースラインからの変化量は、本剤の高用量群で投与早期から時間経過とともに大きくなった。その他の評価項目である鎮痛剤を使用した日数の割合及び経血量は、本剤の投与量の増加に伴い時間経過とともに低下し、無月経状態を達成した被験者の割合は本剤の投与量の増加に伴い時間経過とともに高くなった。子宮内膜症の生化学的マーカーである CA125 濃度は、本剤の高用量群で低下し、本剤 40 mg 群ではリュープリン群と同程度であった。

本治験での本剤の薬物動態及び薬力学プロファイルは、子宮筋腫患者を対象とした CCT-001 試験と大きな違いはなかった。

安全性について、本剤群で認められた主な有害事象はほてり、不正子宮出血及び月経過多で、これらはいずれも本剤の薬理作用に起因するものと考えられ、高用量群で発現頻度が高かった。この結果は、子宮筋腫患者を対象とした CCT-001 試験でも同様であった。本剤 40 mg 群での有害事象の発現頻度及び発現時期はリュープリン群と大きな違いはなかった。

肝機能に関連した重篤な有害事象として本剤 20 mg 群で肝機能検査異常が 1 例みられた。治療期終了時での肝機能関連の臨床検査値のベースラインからの変化量は、本剤の高用量群でわずかに大きかったが、変化の推移は本剤 40 mg 群とリュープリン群で類似していた。

本剤群では骨密度の低下が認められ、その変化率及び推移は子宮筋腫患者を対象とした CCT-001 試験と同様であった。骨密度の低下は、本剤 40 mg 群とリュープリン群で類似していた。

以上より、本剤の安全性に臨床的に重大な問題はないと考えられた。

本治験の有効性及び安全性の結果より、子宮内膜症に対する本剤の有効用量は 40 mg であると考えられた。

2.7.6.16 国内第 2 相子宮内膜症長期継続投与試験（OCT-101 試験）

：添付資料番号 5.3.5.4-2（評価）

2.7.6.16.1 試験方法

2.7.6.16.1.1 概要

試験方法の概要を表 2.7.6.16-1 に示した。

表 2.7.6.16-1　試験方法の概要

項目	内容
治験の標題	子宮内膜症の治療における、TAK-385 の 10 mg、20 mg 及び 40 mg を 12 週間以上経口投与したときの安全性及び有効性を検討する、第 2 相多施設共同長期継続投与試験
治験の目的	CCT-101 試験に参加した被験者を対象として、TAK-385（以下、本剤）を 12 週間〔CCT-101 試験の治療期の治験薬投与開始日（Visit 3）から起算して 24 週間〕継続投与したときの安全性（骨密度の減少を含む）を検討する。なお、有効性、薬物動態及び薬力学的作用について探索的に検討するとともに、参照薬としてリュープロレリン酢酸塩（以下、リュープリン）を用い、本剤の臨床的位置付けを探索する。
治験の種類	第 2 相、長期継続投与試験
治験デザイン	本治験は、CCT-101 試験に参加した被験者を対象として、本剤を 24 週間（CCT-101 試験の Visit 3 から起算して 24 週間）継続投与したときの、安全性及び有効性について検討する長期継続投与試験である。なお、本治験は非盲検試験であるが、割付情報の開示は本治験の最終被験者が 24 週時の検査及び観察が終了した時点（最終被験者が中止・脱落した場合は、その時点で継続している被験者の最終の検査及び観察が終了した時点）以降に行うものとした。 本治験に参加した被験者は、CCT-101 試験と同一の投与群（本剤 10 mg 群、本剤 20 mg 群、本剤 40 mg 群、プラセボ群又はリュープリン群）に割り付けられた。投与方法も CCT-101 試験と同様に、本剤及び本剤プラセボは 1 日 1 回朝食 30 分前経口投与、リュープリン又はリュープリンプラセボは 4 週間に 1 回皮下投与（注射）した。 被験者は同意取得後、CCT-101 試験から引き続き、治験薬投与終了まで患者日誌への記録を継続した。また被験者は、本治験初回観察日である Visit 7 の当日から Visit 10 の前日まで治験薬（本剤 10、20 又は 40 mg 若しくはプラセボ）を服薬し、Visit 7、Visit 8 及び Visit 9 来院時にリュープリン（4 週間に 1 回、3.75 mg）又はリュープリンプラセボの投与を受けた。 本治験の治験期間は、治療期 12 週間、後観察期 4 週間の計 16 週間（CCT-101 試験の Visit 1 から起算した総治験期間は 32～40 週間。そのうち治療期は 24 週間）とした。なお、後観察期終了来院時までに月経の回復を認めない場合には、以降、原則として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した。治験期間中は 1 ヵ月ごとに来院し、各来院時に定められた検査・評価を実施した。
対象	1. 対象 20 歳以上の子宮内膜症患者 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。 本治験の治験薬投与開始前（Visit 7）の選択基準 (1) CCT-101 試験を終了した者（Visit 7 に来院した者） (2) 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 (3) 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 (4) 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 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) CCT-101 試験において投与継続困難な有害事象が発現した者 (2) 新たに発現した疾患及び症状・所見並びに臨床検査所見の悪化等により治験実施計画書の遵守が不可能になった者

表 2.7.6.16-1　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>(3) CCT-101 試験における疼痛の程度、月経状況、鎮痛剤の服薬状況等を踏まえ、治験薬の有効性が認められず（例えば、耐え難い疼痛のため治験開始前と比較して著しく鎮痛剤の服薬頻度が上昇した場合等）、治験の継続によって、被験者に容認できないリスクを及ぼすと治験責任医師又は治験分担医師が判断した者
(4) CCT-101 試験において、本剤の薬理作用から考えられる低エストロゲン症状が発現した場合に、有害事象の程度、頻度等を考慮のうえ、被験者のリスク・ベネフィットを総合的に勘案し、治験の継続に問題があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した者
(5) 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>評価可能例数として計 450 例
【計画被験者数の設定根拠】
本治験は先行する CCT-101 試験を完了し、治験責任医師又は治験分担医師が長期継続投与試験への移行に問題がないと判断した被験者のうち、本治験の参加に同意した被験者を対象とした。本治験のデータは CCT-101 試験のデータと併合したうえで本剤を 24 週間投与したときの安全性、有効性、薬物動態及び薬力学的作用を評価する予定であるため、評価可能例数として CCT-101 試験と同様の計 450 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 rowspan="2">投与群名</th><th colspan="2">治療期</th></tr>
<tr><th>TAK-385</th><th>リュープロレリン酢酸塩</th></tr>
<tr><td>TAK-385 10 mg</td><td>TAK-385 10 mg 錠×1 錠／日
TAK-385 プラセボ錠×1 錠／日</td><td>リュープロレリン酢酸塩プラセボ注
×1 回／4 週</td></tr>
<tr><td>TAK-385 20 mg</td><td>TAK-385 20 mg 錠×1 錠／日
TAK-385 プラセボ錠×1 錠／日</td><td>リュープロレリン酢酸塩プラセボ注
×1 回／4 週</td></tr>
<tr><td>TAK-385 40 mg</td><td>TAK-385 20 mg 錠×2 錠／日</td><td>リュープロレリン酢酸塩プラセボ注
×1 回／4 週</td></tr>
<tr><td>プラセボ</td><td>TAK-385 プラセボ錠×2 錠／日</td><td>リュープロレリン酢酸塩プラセボ注
×1 回／4 週</td></tr>
<tr><td>リュープリン</td><td>TAK-385 プラセボ錠×2 錠／日</td><td>リュープロレリン酢酸塩 3.75 mg 注
×1 回／4 週</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
安全性
・ 骨密度、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、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）〕
2. 副次評価項目
有効性
・ 治療期における骨盤痛の visual analogue scale（VAS）スコア
・ 治療期における性交痛の VAS スコア
3. その他の評価項目
(1) 有効性
・ 骨盤痛
- 治療期における骨盤痛の Modified Biberoglu&Behrman（M-B&B）スコア
- 治療期における骨盤痛の Biberoglu&Behrman（B&B）スコア
・ 性交痛
- 治療期における性交痛の M-B&B スコア
- 治療期における性交痛の B&B スコア
・ 治療期における鎮痛剤の使用状況
・ 経血量の減少及び無月経状態の達成
・ Quality of Life（QOL）の改善〔Endometriosis Health Profile-30（EHP-30）〕
(2) 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）、プロゲステロン</td></tr>
</table>

表 2.7.6.16-1　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) TAK-385 未変化体の血漿中濃度 (4) 生化学的子宮内膜症マーカー（CA125）
解析方法	解析は、本治験と CCT-101 試験のデータを併合したうえで行った。 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」及び「安全性データの解析対象集団」の 2 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。「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) 副次評価項目 「最大の解析対象集団」を対象として、治療期における骨盤痛の VAS スコア及び治療期における性交痛の VAS スコアについて、投与群ごとに要約統計量及び平均値の両側 95%信頼区間を算出し、各投与群の平均値・標準偏差を図示した。 (2) その他の評価項目 「最大の解析対象集団」を対象として解析した。 (3) 有意水準、信頼係数 有意水準：5%（両側検定） 信頼係数：95%（両側推測） 3. 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、治験薬投与開始後に発現した事象、又は合併症が悪化した事象とした。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 ・程度別の有害事象 ・発現時期別の有害事象 ・治験薬との因果関係が否定できない有害事象 ・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 (2) 骨密度、バイタルサイン、体重、臨床検査成績、12 誘導心電図、生化学的骨代謝マーカー（血清 NTx 及び BAP） 計量値について、ベースライン、各評価時点の観測値、ベースラインからの変化量の要約統計量を投与群ごとに算出した。 検査項目ごとに治療期用治験薬投与前後のシフトテーブル（正異判定や定性の臨床検査値等）を投与群ごとに作成した。 4. 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。 5. 薬物動態の解析 「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適切に測定された被験者を対象として、各評価時点の TAK-385 未変化体の血漿中濃度について、投与群ごとの要約統計量を算出し、平均値・標準偏差を図示した。 また、「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適切に測定された被験者を対象として、母集団薬物動態解析を行った。

表 2.7.6.16-1　試験方法の概要（続き）

項目	内容
代表施設名及び施設数	[redacted]（治験責任医師：[redacted] [redacted]）他 計 101 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

2.7.6.16.1.2 試験スケジュール

試験スケジュールを表 2.7.6.16-2 に示した。

表 2.7.6.16-2　試験スケジュール

	治療期		治療期			後観察期
			長期継続投与試験			
Visit 番号	6	7	8	9	10/中止時	後観察 [7)]
投与後日数 [1)]	57	85	113	141	169	投与終了後 28 日間
許容範囲（日）	±7	±7	±7	±7	±7[8)]	±7
同意取得 [2)]	X					
選択・除外基準		X				
人口統計学的データ・合併症						
既往歴・前治療						
妊娠検査（尿）	X	X	X	X	X	X
身体所見（診察）	X	X	X	X	X	X
バイタルサイン・体重	X	X	X	X	X	X
一般臨床検査 [3)]	X	X	X	X	X	X
生化学的子宮内膜症マーカー [3)]		X			X	
生化学的骨代謝マーカー [3)]		X			X	
12 誘導心電図	X	X	X	X	X	X
骨密度 [4)]		X			X	
患者日誌 [5)]	←				→	
月経の回復状況						X
B&B スコア	X	X	X	X	X	
EHP-30 スコア	X	X	X	X	X	
薬力学的検査 [3)]	X	X	X	X	X	X
薬物動態学的検査 [3), 6)]	X	X	X	X	X	
有害事象・Pretreatment event	X	X	X	X	X	X
併用薬	X	X	X	X	X	X
治験薬処方	X	X	X	X		
服薬状況	X	X	X	X	X	

治験総括報告書 Table 9.c（5.3.5.4-2）から引用

B&B：Biberoglu&Behrman、EHP-30：Endometriosis Health Profile-30、M-B&B：Modified Biberoglu&Behrman、VAS：visual analogue scale

1) CCT-101 試験の Visit 3（治療期の治験薬投与開始日）を Day 1、投与前日を Day -1 とした。
2) 同意取得後にその他の検査、観察項目を実施した。
3) 妊娠検査以外の一般臨床検査（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）、薬物動態学的検査、生化学的子宮内膜症マーカー（CA125）及び生化学的骨代謝マーカー（serum type I collagen cross-linked N-telopeptide、bone-specific alkaline phosphatase）は中央測定にて実施した。
4) 骨密度の測定は dual energy X-ray absorptiometry を用いて実施した。
5) 骨盤痛の VAS 評価、月経の有無、出血量（月経がありの場合のみ）、性交の有無、性交痛の VAS 評価（性交がありの場合のみ）、治験薬（TAK-385）服薬状況、鎮痛剤服薬状況及び M-B&B スコアについて、Visit 7 の当日から Visit 10 の前日まで被験者は毎日記録した。Visit 8 から Visit 10 の各来院時に、前回来院時に配付した日誌を全て回収した。
6) Visit 8 及び Visit 9 では、治験薬投与前に 1 回採血を実施した。なお、午後に来院した等の理由により同日に治験薬を服薬してから来院した被験者でも、来院時に 1 回採血を実施した。Visit 10（又は中止時）では、来院時に 1 回採血を実施した。
7) 投与終了後、後観察期終了来院時までに月経の回復が認められなかった場合、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。
8) 中止時には可能な限り早期に来院することとした。

2.7.6.16.2 試験成績

2.7.6.16.2.1 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 2.7.6.16-3 に、解析対象集団を表 2.7.6.16-4 に示した。

CCT-101 試験で無作為割付され、治験薬を投与された 484 例のうち、402 例（83.1%）が本治験への参加に同意した。Pretreatment event 又は有害事象（4 例）及び自発的な中止（1 例）により本治験に参加しなかった 5 例を除く 397 例が組み入れられ、全例が治験薬を投与された。治験薬を投与された 397 例のうち、治療期の治験薬投与完了例は 373 例であった。治験薬投与中止例は 24 例（プラセボ群 9 例、本剤 10 mg 群 5 例、本剤 20 mg 群 2 例、本剤 40 mg 群 1 例及びリュープリン群 7 例）であり、中止理由は pretreatment event/有害事象 14 例（プラセボ群 5 例、本剤 20 mg 群 2 例、40 mg 群 1 例及びリュープリン群 6 例）、自発的な中止 6 例（プラセボ群 2 例、本剤 10 mg 群 3 例及びリュープリン群 1 例）、有効性の欠如 3 例（プラセボ群 1 例及び本剤 10 mg 群 2 例）、その他 1 例（プラセボ群 1 例）であった。

プラセボ群及び本剤 10 mg 群の各 1 例を除き、治療期中に治験薬投与中止となった被験者を含む全例が後観察期を完了した。

本治験は、CCT-101 試験に参加した被験者に本剤を 24 週間投与したときの安全性及び有効性を評価する長期継続投与試験であるため、解析対象集団は CCT-101 試験に参加したすべての被験者を対象として定義され、本治験の有効性及び安全性の解析に採用された。そのため、CCT-101 試験に無作為割付された 487 例のうち、治験薬を投与されなかった 3 例及び先行する CCT-101 試験で重大な GCP 違反が判明した 1 例（OCT-101 試験には参加していない）を除く 483 例が本治験の「最大の解析対象集団」及び「安全性データの解析対象集団」に採用された。

表 2.7.6.16-3　被験者の内訳（OCT-101 試験へ移行した全例）

	プラセボ (n=77)	TAK-385 10 mg (n=84)	TAK-385 20 mg (n=78)	TAK-385 40 mg (n=89)	リュープリン (n=69)	計 (n=397)
本治験に参加したが治験薬を投与されなかった被験者	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬投与完了	68 (88.3)	79 (94.0)	76 (97.4)	88 (98.9)	62 (89.9)	373 (94.0)
治験薬投与中止	9 (11.7)	5 (6.0)	2 (2.6)	1 (1.1)	7 (10.1)	24 (6.0)
治験薬の投与中止理由						
Pretreatment event/有害事象	5 (55.6)	0 (0.0)	2 (100.0)	1 (100.0)	6 (85.7)	14 (58.3)
治験実施計画書からの重大な逸脱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
追跡不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
自発的な中止	2 (22.2)	3 (60.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	6 (25.0)
治験全体の中止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
妊娠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
有効性の欠如	1 (11.1)	2 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (12.5)
骨密度の低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
後観察期の完了	76 (98.7)	83 (98.8)	78 (100.0)	89 (100.0)	69 (100.0)	395 (99.5)
後観察期の中止	1 (1.3)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
後観察期の中止理由						
Pretreatment event/有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験実施計画書からの重大な逸脱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
追跡不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
自発的な中止	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100.0)
治験全体の中止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
妊娠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
有効性の欠如	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨密度の低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

治験総括報告書 Table 10.b（5.3.5.4-2）から引用
数字は例数、( )は%
治験薬の投与中止理由及び後観察期の中止理由の割合は、それぞれ治験薬の投与を中止した被験者数及び後観察期を中止した被験者数を分母として算出した。

表 2.7.6.16-4　解析対象集団（無作為化された全例）

	プラセボ (n=99)	TAK-385 10 mg (n=103)	TAK-385 20 mg (n=100)	TAK-385 40 mg (n=103)	リュープリン (n=82)	計 (n=487)
最大の解析対象集団	97 (98.0)	103 (100.0)	100 (100.0)	103 (100.0)	80 (97.6)	483 (99.2)
安全性データの解析対象集団	97 (98.0)	103 (100.0)	100 (100.0)	103 (100.0)	80 (97.6)	483 (99.2)

治験総括報告書 Table 11.a（5.3.5.4-2）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

OCT-101 試験へ移行した全例の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.16-5 に示した。

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

表 2.7.6.16-5　人口統計学的及び他の基準値の特性（OCT-101 試験へ移行した全例）

	プラセボ (n=77)	TAK-385 10 mg (n=84)	TAK-385 20 mg (n=78)	TAK-385 40 mg (n=89)	リュープリン (n=69)	計 (n=397)
年齢（歳）						
例数	77	84	78	89	69	397
平均値	35.9	35.3	35.3	35.4	36.6	35.7
標準偏差	5.99	6.41	7.01	6.15	6.14	6.34
身長（cm）						
例数	77	84	78	89	69	397
平均値	159.7	159.6	158.4	159.6	160.7	159.6
標準偏差	5.21	4.82	5.85	5.08	4.48	5.14
体重（kg）（治療期開始時）						
例数	77	84	78	89	69	397
平均値	54.00	54.03	51.47	54.83	56.11	54.06
標準偏差	7.864	8.073	6.530	8.624	8.826	8.119
BMI（kg/m^2）（治療期開始時）						
例数	77	84	78	89	69	397
平均値	21.17	21.22	20.53	21.52	21.74	21.23
標準偏差	2.880	3.082	2.542	3.179	3.339	3.027
喫煙歴〔例数（%）〕						
一度も喫煙経験がありません	57 (74.0)	61 (72.6)	55 (70.5)	54 (60.7)	43 (62.3)	270 (68.0)
現在喫煙者です	14 (18.2)	8 (9.5)	13 (16.7)	16 (18.0)	13 (18.8)	64 (16.1)
過去に喫煙していましたが現在は喫煙していません	6 (7.8)	15 (17.9)	10 (12.8)	19 (21.3)	13 (18.8)	63 (15.9)
出産の有無〔例数（%）〕						
有	28 (36.4)	34 (40.5)	30 (38.5)	32 (36.0)	28 (40.6)	152 (38.3)
無	49 (63.6)	50 (59.5)	48 (61.5)	57 (64.0)	41 (59.4)	245 (61.7)
罹病期間（年）						
例数	77	84	78	89	69	397
平均値	3.80	3.64	3.42	4.14	3.06	3.64
標準偏差	4.694	5.037	3.945	5.348	3.968	4.665
子宮内膜症に対する治療歴（手術療法）〔例数（%）〕						
有	21 (27.3)	20 (23.8)	17 (21.8)	18 (20.2)	19 (27.5)	95 (23.9)
無	56 (72.7)	64 (76.2)	61 (78.2)	71 (79.8)	50 (72.5)	302 (76.1)
子宮内膜症に対する治療歴（薬物療法）〔例数（%）〕						
有	58 (75.3)	57 (67.9)	64 (82.1)	61 (68.5)	51 (73.9)	291 (73.3)
無	19 (24.7)	27 (32.1)	14 (17.9)	28 (31.5)	18 (26.1)	106 (26.7)
VAS スコア [1]（mm）[2]						
骨盤痛						
例数	77	84	78	89	69	397
平均値	15.035	14.623	14.808	15.839	16.003	15.251
標準偏差	13.9226	12.7215	13.9933	12.4982	15.8823	13.6942
月経困難症						
例数	77	84	78	89	69	397
平均値	28.082	26.860	26.630	31.572	28.446	28.384
標準偏差	15.9511	17.1543	18.6387	17.4390	20.3506	17.8930
性交痛						
例数	31	36	38	33	22	160
平均値	12.551	8.141	13.519	9.162	10.447	10.800
標準偏差	15.2080	15.2022	17.0608	14.2543	11.2510	14.9798

表 2.7.6.16-5　人口統計学的及び他の基準値の特性（OCT-101 試験へ移行した全例）（続き）

	プラセボ (n=77)	TAK-385 10 mg (n=84)	TAK-385 20 mg (n=78)	TAK-385 40 mg (n=89)	リュープリン (n=69)	計 (n=397)
M-B&B スコア [2)、3)]						
骨盤痛						
例数	77	84	78	89	69	397
平均値	0.619	0.656	0.624	0.673	0.715	0.657
標準偏差	0.4555	0.4807	0.4547	0.4521	0.5608	0.4786
月経困難症						
例数	77	84	78	89	69	397
平均値	1.148	1.140	1.154	1.238	1.209	1.178
標準偏差	0.4485	0.4520	0.4866	0.4691	0.4800	0.4664
深部性交疼痛症						
例数	31	36	38	33	22	160
平均値	0.626	0.509	0.683	0.550	0.614	0.596
標準偏差	0.4316	0.6013	0.5684	0.4668	0.4377	0.5131
B&B スコア [4)]（治療期開始時）						
月経困難症						
例数	77	84	78	89	69	397
平均値	2.0	2.1	2.1	2.1	2.1	2.1
標準偏差	0.38	0.46	0.47	0.46	0.48	0.45
性交疼痛症						
例数	31	37	40	33	22	163
平均値	0.9	0.7	1.0	0.6	0.9	0.8
標準偏差	0.68	0.67	0.73	0.55	0.75	0.69
骨盤痛						
例数	77	84	78	89	69	397
平均値	1.6	1.7	1.6	1.5	1.6	1.6
標準偏差	0.55	0.68	0.63	0.59	0.57	0.61
骨盤部の圧痛						
例数	77	84	78	89	69	397
平均値	1.6	1.5	1.6	1.5	1.4	1.5
標準偏差	0.72	0.83	0.74	0.81	0.74	0.77
硬結						
例数	77	84	78	89	69	397
平均値	1.4	1.3	1.4	1.3	1.1	1.3
標準偏差	0.75	0.95	0.85	0.88	0.86	0.86
EHP-30 の尺度 [5)]（治療期開始時）						
Pain						
例数	77	84	78	89	69	397
平均値	23.73	27.33	27.30	29.01	26.98	26.94
標準偏差	18.772	20.988	19.434	20.124	20.154	19.904
Control & Powerlessness						
例数	77	84	78	89	69	397
平均値	25.11	25.00	30.40	26.59	28.93	27.12
標準偏差	21.730	21.778	23.567	21.998	24.061	22.571
Emotional well-being						
例数	77	84	78	89	69	397
平均値	21.86	20.69	25.27	20.97	21.38	22.00
標準偏差	20.427	20.282	19.715	18.252	20.076	19.695
Social Support						
例数	77	84	78	89	69	397
平均値	16.90	16.09	21.82	15.75	16.86	17.43
標準偏差	20.535	17.418	21.834	18.710	21.424	19.968

表 2.7.6.16-5　人口統計学的及び他の基準値の特性（OCT-101 試験へ移行した全例）（続き）

	プラセボ (n=77)	TAK-385 10 mg (n=84)	TAK-385 20 mg (n=78)	TAK-385 40 mg (n=89)	リュープリン (n=69)	計 (n=397)
Self Image						
例数	77	84	78	89	69	397
平均値	19.15	15.48	17.95	14.79	16.30	16.66
標準偏差	22.218	16.626	19.236	17.979	21.931	19.536
鎮痛剤を使用した日数の割合（%）[2)]						
例数	77	84	78	89	69	397
平均値	10.71	12.51	13.03	12.63	12.43	12.28
標準偏差	12.431	12.398	16.096	15.034	14.638	14.139
経血量[2)]						
例数	77	84	78	89	69	397
平均値	2.283	2.250	2.290	2.421	2.392	2.327
標準偏差	0.5440	0.5032	0.5600	0.5459	0.5862	0.5483
CA125（U/mL）（治療期開始時）						
例数	77	84	78	89	69	397
平均値	62.49	93.48	69.79	89.31	70.43	77.87
標準偏差	50.297	162.990	88.388	111.715	87.305	108.649

治験総括報告書 Table 11.c（5.3.5.4-2）から引用

B&B：Biberoglu&Behrman、BMI：体格指数、EHP-30：Endometriosis Health Profile-30、M-B&B：Modified Biberoglu&Behrman、VAS：visual analogue scale

1) VAS は 100 mm のスケールを使用し疼痛の程度を被験者自身が評価した。スコアは 0（痛みなし）から 100（想像を絶するほどの激しい痛み）で評価した。
2) 前観察期開始時（Visit 2）～治療期開始時（Visit 3）の前日
3) M-B&B スコアは子宮内膜症患者の疼痛（骨盤痛、月経困難症及び深部性交疼痛症）の程度を被験者自身が評価した。スコアは 0（痛みなし）から 3（重度）で評価した。
4) B&B スコアは子宮内膜症患者の疼痛（月経困難症、性交疼痛症、骨盤痛、骨盤部の圧痛及び硬結）の程度を治験責任医師又は治験分担医師が被験者への問診を基に評価した。スコアは 0（症状なし）から 3（重度）で評価した。
5) EHP-30 は子宮内膜症患者に対する QOL 評価の質問票で、スコアは 0 から 100 で評価した。

2.7.6.16.2.2 治験薬の曝露状況

治療期における治験薬の服薬率を表 2.7.6.16-6 に、投与日数を表 2.7.6.16-7 に示した。

各投与群の治療期用治験薬の服薬率の平均値は 98.5%～99.1%の範囲内にあり、全体で 98.9%と服薬率は高かった。本剤又は本剤プラセボ錠の最大休薬日数は、プラセボ群及びリュープリン群の各 1 例を除き、いずれの投与群でも 3 日以内であった。

各投与群の治療期用治験薬の投与日数の平均値（標準偏差）は、プラセボ群で、146.1（38.32）日、本剤 10 mg 群で 150.1（34.35）日、本剤 20 mg 群で 145.5（42.76）日、本剤 40 mg 群で 155.0（33.37）日及びリュープリン群で 150.1（37.80）日であり、投与群間で臨床的に意味のある違いはみられなかった。全体の治療期用治験薬の投与日数の平均値（標準偏差）は、149.4（37.41）日であった。

表 2.7.6.16-6　治療期における治験薬の服薬率（安全性データの解析対象集団）

	プラセボ (n=97)	TAK-385 10 mg (n=103)	TAK-385 20 mg (n=100)	TAK-385 40 mg (n=103)	リュープリン (n=80)	計 (n=483)
治療期用治験薬の服薬率〔例数（%）〕						
<80.0%	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
80.0%≤ - <90.0%	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	4 (5.0)	7 (1.4)
90.0%≤	97 (100.0)	102 (99.0)	99 (99.0)	102 (99.0)	76 (95.0)	476 (98.6)
治療期用治験薬の服薬率（%）						
例数	97	103	100	103	80	483
平均値	98.83	99.00	99.08	99.10	98.50	98.92
標準偏差	1.909	1.911	2.161	1.751	3.208	2.200
本剤又は本剤プラセボ錠の最大休薬日数〔例数（%）〕						
0 日	56 (57.7)	63 (61.2)	68 (68.0)	63 (61.2)	45 (56.3)	295 (61.1)
1 日≤ - <4 日	40 (41.2)	40 (38.8)	32 (32.0)	40 (38.8)	34 (42.5)	186 (38.5)
4 日≤	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (0.4)
本剤又は本剤プラセボ錠の最大休薬日数（日）						
例数	97	103	100	103	80	483
平均値	0.5	0.5	0.4	0.5	0.6	0.5
標準偏差	0.76	0.65	0.65	0.71	0.79	0.71
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（%）〕						
1	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	1 (1.0)	2 (2.5)	6 (1.2)
2	2 (2.1)	2 (1.9)	6 (6.0)	1 (1.0)	3 (3.8)	14 (2.9)
3	17 (17.5)	17 (16.5)	14 (14.0)	12 (11.7)	6 (7.5)	66 (13.7)
4	2 (2.1)	1 (1.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	3 (3.8)	7 (1.4)
5	6 (6.2)	4 (3.9)	0 (0.0)	1 (1.0)	4 (5.0)	15 (3.1)
6	69 (71.1)	79 (76.7)	77 (77.0)	88 (85.4)	62 (77.5)	375 (77.6)
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	97	103	100	103	80	483
平均値	5.2	5.4	5.2	5.6	5.4	5.4
標準偏差	1.32	1.22	1.47	1.13	1.32	1.29

治験総括報告書 Table 11.d（5.3.5.4-2）から引用

表 2.7.6.16-7　治療期における治験薬の投与日数（安全性データの解析対象集団）

	プラセボ (n=97)	TAK-385 10 mg (n=103)	TAK-385 20 mg (n=100)	TAK-385 40 mg (n=103)	リュープリン (n=80)	計 (n=483)
治験薬投与日数〔例数（%）〕						
1 日≤ - ≤28 日	1 (1.0)	0 (0.0)	2 (2.0)	2 (1.9)	2 (2.5)	7 (1.4)
29 日≤ - ≤56 日	1 (1.0)	2 (1.9)	4 (4.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	8 (1.7)
57 日≤ - ≤84 日	13 (13.4)	11 (10.7)	12 (12.0)	5 (4.9)	5 (6.3)	46 (9.5)
85 日≤ - ≤112 日	7 (7.2)	6 (5.8)	5 (5.0)	7 (6.8)	4 (5.0)	29 (6.0)
113 日≤ - ≤140 日	4 (4.1)	4 (3.9)	0 (0.0)	1 (1.0)	5 (6.3)	14 (2.9)
141 日≤ - ≤168 日	41 (42.3)	50 (48.5)	48 (48.0)	53 (51.5)	37 (46.3)	229 (47.4)
169 日≤	30 (30.9)	30 (29.1)	29 (29.0)	35 (34.0)	26 (32.5)	150 (31.1)
治験薬投与日数（日）						
平均値（標準偏差）	146.1 (38.32)	150.1 (34.35)	145.5 (42.76)	155.0 (33.37)	150.1 (37.80)	149.4 (37.41)

治験総括報告書 Table 12.a（5.3.5.4-2）を一部改変

2.7.6.16.2.3 有効性の解析

（1）副次評価項目

1）骨盤痛の VAS スコアの平均値

各評価時点での骨盤痛の VAS スコアの平均値の要約統計量を表 2.7.6.16-8 に、ベースラインからの変化量の要約統計量を表 2.7.6.16-9 に示した。

治療期終了時における骨盤痛の VAS スコアの平均値のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、プラセボ群で-3.222（12.1616）mm、本剤 10 mg 群で-6.849（10.5616）mm、本剤 20 mg 群で-9.032（11.8432） mm、本剤 40 mg 群で-11.924（11.2609） mm、リュープリン群で-12.699（12.5692） mm であった。

骨盤痛の VAS スコアの平均値のベースラインからの変化量は、治療期を通して本剤の投与量の増加に伴い、時間経過とともに大きくなった。本剤 40 mg 群とリュープリン群の骨盤痛の VAS スコアの平均値の推移は類似していた。

表 2.7.6.16-8　各評価時点での骨盤痛の VAS スコアの平均値の要約統計量（最大の解析対象集団）

評価項目／評価時点		投与群	要約統計量						95%信頼区間	
			例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	下限	上限
骨盤痛の VAS のスコア平均値（mm）	ベースライン[1)]	プラセボ	97	15.610	14.3204	0.82	11.330	64.96	12.7235	18.4959
		TAK-385 10 mg	103	14.595	11.9866	0.30	12.000	69.26	12.2520	16.9373
		TAK-385 20 mg	100	15.589	15.0569	0.48	11.090	69.85	12.6014	18.5766
		TAK-385 40 mg	103	15.259	11.9932	1.86	12.190	81.23	12.9150	17.6029
		リュープリン	80	15.361	15.1100	0.08	11.000	76.39	11.9988	18.7239
	Day 1～28	プラセボ	97	13.315	13.1953	0.00	8.750	57.93	10.6560	15.9749
		TAK-385 10 mg	103	9.988	10.3249	0.00	6.640	43.25	7.9705	12.0062
		TAK-385 20 mg	100	11.627	14.7324	0.00	6.320	63.36	8.7041	14.5505
		TAK-385 40 mg	103	11.498	13.2341	0.00	7.000	82.57	8.9119	14.0848
		リュープリン	80	10.994	14.9560	0.00	6.230	76.82	7.6657	14.3223
	Day 29～56	プラセボ	96	12.041	12.3114	0.00	6.750	45.57	9.5464	14.5355
		TAK-385 10 mg	103	8.858	9.6429	0.00	5.750	52.11	6.9737	10.7430
		TAK-385 20 mg	99	8.324	12.2852	0.00	3.820	58.61	5.8738	10.7743
		TAK-385 40 mg	101	6.362	10.4401	0.00	2.320	49.86	4.3010	8.4230
		リュープリン	78	6.961	14.3006	0.00	1.430	77.00	3.7371	10.1857
	Day 57～84	プラセボ	95	11.776	13.5443	0.00	6.890	73.67	9.0166	14.5348
		TAK-385 10 mg	101	8.400	10.1329	0.00	4.930	50.75	6.3992	10.4000
		TAK-385 20 mg	94	6.675	10.8072	0.00	2.520	65.14	4.4614	8.8884
		TAK-385 40 mg	101	4.785	8.9162	0.00	0.790	53.93	3.0249	6.5452
		リュープリン	77	5.078	12.1105	0.00	0.210	65.86	2.3292	7.8267
	Day 85～112	プラセボ	77	11.175	12.9918	0.00	5.890	53.21	8.2263	14.1238
		TAK-385 10 mg	84	7.895	10.2362	0.00	3.860	50.36	5.6738	10.1166
		TAK-385 20 mg	78	6.280	9.2399	0.00	3.340	48.61	4.1963	8.3629
		TAK-385 40 mg	89	3.364	6.3640	0.00	0.460	38.36	2.0233	4.7045
		リュープリン	69	3.418	10.0341	0.00	0.070	68.79	1.0080	5.8289
	Day 113～140	プラセボ	75	10.694	13.0408	0.00	5.570	49.89	7.6937	13.6945
		TAK-385 10 mg	84	7.111	8.5152	0.00	3.810	48.68	5.2627	8.9585
		TAK-385 20 mg	77	6.011	9.2439	0.00	1.820	55.82	3.9131	8.1093
		TAK-385 40 mg	89	3.733	8.3028	0.00	0.040	40.86	1.9840	5.4820
		リュープリン	68	2.484	7.2362	0.00	0.000	50.14	0.7329	4.2359
	Day 141～168	プラセボ	71	10.444	12.3696	0.00	5.500	49.19	7.5164	13.3721
		TAK-385 10 mg	80	6.861	9.2099	0.00	3.105	49.93	4.8113	8.9104
		TAK-385 20 mg	77	5.486	9.1562	0.00	2.180	42.04	3.4080	7.5644
		TAK-385 40 mg	88	2.979	6.1704	0.00	0.000	39.43	1.6717	4.2865
		リュープリン	63	2.167	5.1999	0.00	0.000	23.46	0.8572	3.4764
	治療期終了時	プラセボ	97	12.387	12.7540	0.11	7.210	50.00	9.8168	14.9578
		TAK-385 10 mg	103	7.746	9.0900	0.00	4.360	49.93	5.9692	9.5223
		TAK-385 20 mg	100	6.557	11.2902	0.00	2.535	62.25	4.3166	8.7970
		TAK-385 40 mg	103	3.335	6.4059	0.00	0.040	37.68	2.0833	4.5872
		リュープリン	80	2.662	5.6056	0.00	0.000	25.39	1.4147	3.9096

治験総括報告書 Table 11.f（5.3.5.4-2）から引用
VAS：visual analogue scale
1) 前観察期開始時（Visit 2）～治療期開始時（Visit 3）の前日

表 2.7.6.16-9　各評価時点での骨盤痛の VAS スコアの平均値のベースラインからの変化量の要約統計量（最大の解析対象集団）

評価項目／評価時点		投与群	要約統計量					95%信頼区間	
			例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	下限	上限
骨盤痛の VAS スコアの平均値のベースライン[1]からの変化量（mm）	Day 1～28	プラセボ	97	-2.294	8.9903	-34.17	-2.680	23.64	-4.1062	-0.4823
		TAK-385 10 mg	103	-4.606	7.1304	-33.87	-3.570	12.29	-5.9999	-3.2127
		TAK-385 20 mg	100	-3.962	6.6751	-24.94	-3.395	11.64	-5.2862	-2.6372
		TAK-385 40 mg	103	-3.761	7.8831	-29.95	-2.920	30.97	-5.3012	-2.2199
		リュープリン	80	-4.367	7.3684	-36.98	-2.905	14.52	-6.0071	-2.7276
	Day 29～56	プラセボ	96	-3.604	10.1906	-30.81	-3.360	29.21	-5.6688	-1.5392
		TAK-385 10 mg	103	-5.736	9.8576	-60.69	-3.780	13.54	-7.6629	-3.8098
		TAK-385 20 mg	99	-6.787	9.3858	-41.71	-5.750	21.35	-8.6594	-4.9155
		TAK-385 40 mg	101	-8.960	9.8226	-44.66	-8.110	24.61	-10.8990	-7.0208
		リュープリン	78	-8.719	9.9927	-52.37	-6.415	23.93	-10.9724	-6.4663
	Day 57～84	プラセボ	95	-3.945	10.7499	-45.96	-3.660	36.64	-6.1353	-1.7556
		TAK-385 10 mg	101	-6.282	9.1659	-50.65	-4.540	10.23	-8.0914	-4.4725
		TAK-385 20 mg	94	-8.547	13.8568	-64.33	-5.795	36.40	-11.3851	-5.7088
		TAK-385 40 mg	101	-10.537	11.0516	-63.05	-9.200	28.68	-12.7185	-8.3551
		リュープリン	77	-10.489	10.4524	-54.59	-7.980	14.70	-12.8612	-8.1164
	Day 85～112	プラセボ	77	-3.860	11.5776	-41.25	-3.320	41.53	-6.4877	-1.2321
		TAK-385 10 mg	84	-6.727	10.4187	-62.26	-4.260	14.32	-8.9883	-4.4663
		TAK-385 20 mg	78	-8.528	13.2829	-64.33	-5.465	14.87	-11.5228	-5.5331
		TAK-385 40 mg	89	-12.475	10.9347	-69.73	-10.000	15.74	-14.7780	-10.1712
		リュープリン	69	-12.585	10.8106	-55.12	-9.140	0.24	-15.1816	-9.9877
	Day 113～140	プラセボ	75	-4.407	11.8397	-48.39	-4.390	31.71	-7.1306	-1.6825
		TAK-385 10 mg	84	-7.512	10.5832	-57.72	-5.070	15.97	-9.8086	-5.2152
		TAK-385 20 mg	77	-8.153	10.8432	-48.89	-6.350	17.53	-10.6144	-5.6921
		TAK-385 40 mg	89	-12.106	12.3644	-75.66	-9.880	28.65	-14.7101	-9.5009
		リュープリン	68	-13.681	11.8045	-55.41	-10.290	2.70	-16.5386	-10.8240
	Day 141～168	プラセボ	71	-4.866	12.4477	-56.08	-3.210	20.89	-7.8120	-1.9193
		TAK-385 10 mg	80	-7.872	11.2457	-57.94	-5.390	17.22	-10.3746	-5.3694
		TAK-385 20 mg	77	-8.678	10.6479	-57.49	-6.000	17.32	-11.0949	-6.2614
		TAK-385 40 mg	88	-12.919	11.8210	-76.87	-9.960	7.74	-15.4234	-10.4141
		リュープリン	63	-13.804	12.8288	-63.71	-10.260	-0.08	-17.0347	-10.5729
	治療期終了時	プラセボ	97	-3.222	12.1616	-56.03	-3.020	36.03	-5.6735	-0.7713
		TAK-385 10 mg	103	-6.849	10.5616	-57.94	-4.820	17.22	-8.9131	-4.7848
		TAK-385 20 mg	100	-9.032	11.8432	-64.33	-5.970	17.32	-11.3821	-6.6823
		TAK-385 40 mg	103	-11.924	11.2609	-76.80	-9.700	8.53	-14.1245	-9.7229
		リュープリン	80	-12.699	12.5692	-63.71	-9.040	3.33	-15.4964	-9.9021

治験総括報告書 Table 11.g（5.3.5.4-2）から引用
VAS：visual analogue scale
1) 前観察期開始時（Visit 2）～治療期開始時（Visit 3）の前日

2）性交痛の VAS スコアの平均値

各評価時点での性交痛の VAS スコアの平均値の要約統計量を表 2.7.6.16-10 に、ベースラインからの変化量の要約統計量を表 2.7.6.16-11 に示した。

治療期終了時における性交痛の VAS スコアの平均値のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、プラセボ群で-1.145（12.6625）mm、本剤 10 mg 群で-3.454（10.8509）mm、本剤 20 mg 群で-3.553（11.5544） mm、本剤 40 mg 群で-0.925（12.0373） mm、リュープリン群で-4.593（15.0878） mm であった。

表 2.7.6.16-10　各評価時点での性交痛の VAS スコアの平均値の要約統計量（最大の解析対象集団）

評価項目／評価時点		投与群	要約統計量						95%信頼区間	
			例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	下限	上限
性交痛の VAS スコアの平均値（mm）	ベースライン[1)]	プラセボ	41	11.046	14.2483	0.00	4.000	60.00	6.5490	15.5437
		TAK-385 10 mg	46	8.822	14.2407	0.00	1.550	72.00	4.5934	13.0514
		TAK-385 20 mg	47	12.470	16.4833	0.00	4.500	60.00	7.6301	17.3095
		TAK-385 40 mg	44	9.389	15.4208	0.00	2.800	64.67	4.7005	14.0772
		リュープリン	26	9.455	10.7051	0.00	6.250	44.00	5.1315	13.7793
	Day 1～28	プラセボ	44	10.676	16.5317	0.00	4.750	81.00	5.6496	15.7018
		TAK-385 10 mg	50	9.608	15.4027	0.00	2.735	75.00	5.2302	13.9850
		TAK-385 20 mg	44	10.809	15.5738	0.00	2.625	53.50	6.0738	15.5435
		TAK-385 40 mg	42	9.522	13.6408	0.00	2.065	53.00	5.2714	13.7729
		リュープリン	25	7.288	16.2960	0.00	0.860	67.00	0.5609	14.0143
	Day 29～56	プラセボ	38	9.115	10.4655	0.00	4.800	40.40	5.6748	12.5546
		TAK-385 10 mg	48	9.751	18.2336	0.00	1.915	78.00	4.4570	15.0459
		TAK-385 20 mg	49	11.660	19.4615	0.00	1.750	68.00	6.0698	17.2498
		TAK-385 40 mg	39	6.711	12.6281	0.00	1.000	64.00	2.6172	10.8043
		リュープリン	24	3.440	6.8993	0.00	0.000	27.00	0.5263	6.3529
	Day 57～84	プラセボ	36	11.445	15.5573	0.00	4.165	58.00	6.1814	16.7091
		TAK-385 10 mg	50	10.110	18.5404	0.00	1.550	73.00	4.8405	15.3787
		TAK-385 20 mg	35	9.229	16.6530	0.00	0.830	72.00	3.5081	14.9491
		TAK-385 40 mg	40	4.126	7.9652	0.00	0.125	33.00	1.5789	6.6736
		リュープリン	24	5.478	10.7612	0.00	0.000	41.75	0.9343	10.0224
	Day 85～112	プラセボ	27	9.226	16.1421	0.00	5.500	70.00	2.8400	15.6111
		TAK-385 10 mg	35	4.574	8.8940	0.00	0.000	38.00	1.5191	7.6295
		TAK-385 20 mg	31	8.927	16.1695	0.00	0.500	57.00	2.9958	14.8578
		TAK-385 40 mg	31	9.564	17.7291	0.00	1.800	62.00	3.0608	16.0669
		リュープリン	23	3.484	5.6895	0.00	0.000	18.00	1.0236	5.9442
	Day 113～140	プラセボ	33	9.305	13.4358	0.00	2.500	47.00	4.5413	14.0696
		TAK-385 10 mg	38	3.804	8.4116	0.00	0.000	47.50	1.0397	6.5693
		TAK-385 20 mg	30	8.789	16.0423	0.00	0.500	52.00	2.7984	14.7789
		TAK-385 40 mg	34	5.410	11.3459	0.00	0.000	47.00	1.4515	9.3691
		リュープリン	15	2.522	3.8630	0.00	0.000	11.00	0.3827	4.6613
	Day 141～168	プラセボ	20	9.192	12.7469	0.00	2.915	42.00	3.2258	15.1572
		TAK-385 10 mg	36	5.550	11.1157	0.00	0.000	46.00	1.7893	9.3113
		TAK-385 20 mg	29	3.806	8.9781	0.00	0.000	35.00	0.3911	7.2213
		TAK-385 40 mg	31	3.531	9.6053	0.00	0.000	51.00	0.0074	7.0539
		リュープリン	18	5.565	12.5556	0.00	0.000	47.00	-0.6788	11.8088
	治療期終了時	プラセボ	36	11.318	15.7393	0.00	3.875	58.00	5.9924	16.6432
		TAK-385 10 mg	50	6.218	10.6280	0.00	0.290	46.00	3.1976	9.2384
		TAK-385 20 mg	40	6.363	13.1847	0.00	0.585	53.00	2.1461	10.5794
		TAK-385 40 mg	39	4.842	9.1145	0.00	0.170	33.00	1.8870	7.7961
		リュープリン	23	4.913	10.6249	0.00	0.000	47.00	0.3185	9.5076

治験総括報告書 Table 11.i（5.3.5.4-2）から引用
VAS：visual analogue scale
1) 前観察期開始時（Visit 2）～治療期開始時（Visit 3）の前日

表 2.7.6.16-11　各評価時点での性交痛の VAS スコアの平均値のベースラインからの変化量の要約統計量（最大の解析対象集団）

評価項目／評価時点		投与群	要約統計量						95%信頼区間	
			例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	下限	上限
性交痛の VAS スコアの平均値のベースライン[1]からの変化量（mm）	Day 1～28	プラセボ	37	-1.464	6.1084	-17.50	0.000	8.25	-3.5007	0.5726
		TAK-385 10 mg	39	1.642	10.6212	-38.00	0.000	26.50	-1.8007	5.0853
		TAK-385 20 mg	39	0.953	12.3795	-32.67	0.000	50.00	-3.0599	4.9661
		TAK-385 40 mg	33	2.995	9.7916	-21.67	0.000	35.00	-0.4774	6.4665
		リュープリン	21	-3.126	17.0520	-31.00	-3.500	45.00	-10.8882	4.6358
	Day 29～56	プラセボ	31	-6.324	13.7901	-53.00	-3.250	22.90	-11.3821	-1.2656
		TAK-385 10 mg	40	0.700	17.1416	-41.00	0.000	67.50	-4.7824	6.1819
		TAK-385 20 mg	40	-0.358	13.4556	-34.24	0.000	36.00	-4.6616	3.9451
		TAK-385 40 mg	32	-1.085	9.2912	-30.50	0.000	23.00	-4.4349	2.2649
		リュープリン	17	-5.988	8.9457	-25.00	-4.670	13.00	-10.5871	-1.3882
	Day 57～84	プラセボ	30	-5.018	14.8372	-55.00	0.000	13.50	-10.5583	0.5223
		TAK-385 10 mg	41	-1.033	12.2047	-25.00	0.000	59.50	-4.8852	2.8194
		TAK-385 20 mg	33	-0.191	10.6032	-35.67	0.000	29.50	-3.9503	3.5691
		TAK-385 40 mg	33	-1.860	10.3161	-31.67	0.000	22.00	-5.5182	1.7976
		リュープリン	18	-6.752	10.5824	-26.00	-5.770	16.75	-12.0142	-1.4891
	Day 85～112	プラセボ	22	-0.715	20.9133	-32.50	-1.050	66.00	-9.9879	8.5570
		TAK-385 10 mg	28	-3.865	7.9514	-34.00	-0.155	4.18	-6.9486	-0.7821
		TAK-385 20 mg	28	-1.911	14.4995	-35.67	-1.800	43.80	-7.5330	3.7116
		TAK-385 40 mg	22	0.265	13.2572	-32.50	0.000	34.00	-5.6125	6.1434
		リュープリン	19	-6.915	9.4608	-33.00	-4.000	1.30	-11.4747	-2.3548
	Day 113～140	プラセボ	26	-2.913	10.8470	-30.00	-0.500	15.83	-7.2946	1.4677
		TAK-385 10 mg	28	-4.879	12.8937	-60.00	-0.070	6.28	-9.8786	0.1207
		TAK-385 20 mg	26	-1.778	13.6186	-35.04	-1.495	38.80	-7.2787	3.7226
		TAK-385 40 mg	25	-1.063	11.3013	-34.00	0.000	32.00	-5.7282	3.6018
		リュープリン	13	-7.552	11.1102	-37.00	-4.670	5.00	-14.2661	-0.8385
	Day 141～168	プラセボ	16	-3.256	15.8951	-45.00	0.000	16.00	-11.7261	5.2136
		TAK-385 10 mg	28	-4.124	10.5641	-46.50	-0.070	15.60	-8.2206	-0.0279
		TAK-385 20 mg	26	-4.012	12.5050	-33.47	-1.250	35.00	-9.0628	1.0390
		TAK-385 40 mg	22	-0.830	13.6774	-35.00	0.000	48.00	-6.8947	5.2338
		リュープリン	14	-4.953	16.9523	-40.50	-3.000	36.33	-14.7408	4.8351
	治療期終了時	プラセボ	29	-1.145	12.6625	-45.00	0.000	16.00	-5.9617	3.6714
		TAK-385 10 mg	40	-3.454	10.8509	-46.50	-0.500	29.00	-6.9238	0.0168
		TAK-385 20 mg	34	-3.553	11.5544	-33.47	-0.965	35.00	-7.5848	0.4783
		TAK-385 40 mg	31	-0.925	12.0373	-35.00	0.000	29.00	-5.3398	3.4908
		リュープリン	18	-4.593	15.0878	-40.50	-3.250	36.33	-12.0963	2.9096

治験総括報告書 Table 11.j（5.3.5.4-2）から引用
VAS：visual analogue scale
1) 前観察期開始時（Visit 2）～治療期開始時（Visit 3）の前日

3）月経困難症の VAS スコアの平均値

各評価時点での月経困難症の VAS スコアの平均値の要約統計量を表 2.7.6.16-12 に、ベースラインからの変化量の要約統計量を表 2.7.6.16-13 に示した。

治療期終了時における月経困難症の VAS スコアの平均値のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、プラセボ群で-5.772（17.1295）mm、本剤 10 mg 群で-15.356（18.0506）mm、本剤 20 mg 群で-19.825（20.4332）mm、本剤 40 mg 群で-29.513（17.5379）mm、リュープリン群で-27.243（19.8628）mm であった。

骨盤痛の結果と同様に、月経困難症の VAS スコアの平均値のベースラインからの変化量は、治療期を通して本剤の投与量の増加に伴い、時間経過とともに大きくなった。本剤 40 mg 群とリュープリン群の月経困難症の VAS スコアの平均値の推移は類似していた。

表 2.7.6.16-12　各評価時点での月経困難症の VAS スコアの平均値の要約統計量（最大の解析対象集団）

評価項目／評価時点		投与群	要約統計量						95%信頼区間	
			例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	下限	上限
月経困難症の VAS スコアの平均値（mm）	ベースライン[1]	プラセボ	97	28.379	16.5910	0.00	24.600	74.50	25.0349	31.7226
		TAK-385 10 mg	103	28.213	17.6370	0.00	25.140	70.67	24.7663	31.6603
		TAK-385 20 mg	100	27.703	18.9350	0.00	25.365	80.00	23.9458	31.4600
		TAK-385 40 mg	103	30.430	17.0426	5.25	30.090	82.00	27.0995	33.7611
		リュープリン	80	27.420	19.7161	0.00	22.250	92.80	23.0323	31.8075
	Day 1～28	プラセボ	97	23.832	17.8381	0.00	20.250	73.40	20.2367	27.4270
		TAK-385 10 mg	103	17.556	17.0427	0.00	12.250	73.56	14.2256	20.8872
		TAK-385 20 mg	100	18.545	19.2141	0.00	11.875	73.50	14.7323	22.3573
		TAK-385 40 mg	103	19.452	19.1065	0.00	14.500	86.00	15.7176	23.1859
		リュープリン	80	17.098	19.5377	0.00	10.565	86.33	12.7496	21.4454
	Day 29～56	プラセボ	96	21.718	17.0320	0.00	18.200	82.00	18.2670	25.1690
		TAK-385 10 mg	103	15.394	15.9513	0.00	11.200	72.00	12.2764	18.5114
		TAK-385 20 mg	99	7.433	12.7505	0.00	0.000	63.33	4.8901	9.9762
		TAK-385 40 mg	101	1.032	4.5411	0.00	0.000	29.25	0.1352	1.9281
		リュープリン	78	0.985	6.3580	0.00	0.000	55.00	-0.4489	2.4181
	Day 57～84	プラセボ	95	21.728	18.3520	0.00	17.170	73.67	17.9891	25.4661
		TAK-385 10 mg	101	13.568	15.5954	0.00	8.000	66.00	10.4890	16.6465
		TAK-385 20 mg	94	6.626	13.5146	0.00	0.000	93.00	3.8581	9.3942
		TAK-385 40 mg	101	0.569	2.5367	0.00	0.000	14.67	0.0679	1.0695
		リュープリン	77	0.000	0.0000	0.00	0.000	0.00	0.0000	0.0000
	Day 85～112	プラセボ	77	19.419	15.4500	0.00	16.400	70.40	15.9121	22.9256
		TAK-385 10 mg	84	11.943	14.8590	0.00	6.580	62.50	8.7187	15.1679
		TAK-385 20 mg	78	7.616	13.6165	0.00	0.000	66.00	4.5460	10.6861
		TAK-385 40 mg	89	1.039	5.9676	0.00	0.000	51.40	-0.2179	2.2963
		リュープリン	69	0.000	0.0000	0.00	0.000	0.00	0.0000	0.0000
	Day 113～140	プラセボ	75	21.299	17.3486	0.00	19.170	67.00	17.3071	25.2902
		TAK-385 10 mg	84	10.769	14.0906	0.00	5.300	60.57	7.7110	13.8267
		TAK-385 20 mg	77	8.040	13.8727	0.00	0.000	56.60	4.8912	11.1886
		TAK-385 40 mg	89	0.390	2.0190	0.00	0.000	15.00	-0.0354	0.8152
		リュープリン	68	0.000	0.0000	0.00	0.000	0.00	0.0000	0.0000
	Day 141～168	プラセボ	71	18.797	14.8825	0.00	16.200	55.20	15.2748	22.3201
		TAK-385 10 mg	80	11.758	15.4431	0.00	4.540	56.83	8.3208	15.1942
		TAK-385 20 mg	77	6.132	13.2012	0.00	0.000	56.50	3.1359	9.1285
		TAK-385 40 mg	88	0.430	2.3141	0.00	0.000	19.67	-0.0604	0.9202
		リュープリン	63	0.000	0.0000	0.00	0.000	0.00	0.0000	0.0000
	治療期終了時	プラセボ	97	22.607	17.5557	0.00	19.000	82.00	19.0683	26.1449
		TAK-385 10 mg	103	12.857	15.0429	0.00	7.710	56.83	9.9173	15.7973
		TAK-385 20 mg	100	7.878	14.2406	0.00	0.000	64.06	5.0521	10.7035
		TAK-385 40 mg	103	0.918	4.3438	0.00	0.000	30.00	0.0688	1.7667
		リュープリン	80	0.177	1.1695	0.00	0.000	9.38	-0.0836	0.4369

治験総括報告書 Table 11.1（5.3.5.4-2）から引用
VAS：visual analogue scale
1) 前観察期開始時（Visit 2）～治療期開始時（Visit 3）の前日

表 2.7.6.16-13　各評価時点での月経困難症の VAS スコアの平均値のベースラインからの変化量の要約統計量（最大の解析対象集団）

評価項目／評価時点		投与群	要約統計量						95%信頼区間	
			例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	下限	上限
月経困難症の VAS スコアの平均値のベースライン[1]からの変化量（mm）	Day 1～28	プラセボ	97	-4.547	16.4741	-54.25	-5.120	48.00	-7.8672	-1.2266
		TAK-385 10 mg	103	-10.657	17.0824	-70.67	-9.310	21.86	-13.9955	-7.3183
		TAK-385 20 mg	100	-9.158	16.6375	-80.00	-7.045	29.86	-12.4593	-5.8569
		TAK-385 40 mg	103	-10.979	14.8545	-43.30	-10.600	34.60	-13.8817	-8.0754
		リュープリン	80	-10.322	15.5036	-45.98	-8.505	24.76	-13.7725	-6.8722
	Day 29～56	プラセボ	96	-6.693	15.5192	-50.00	-5.815	32.70	-9.8378	-3.5488
		TAK-385 10 mg	103	-12.819	17.4978	-58.14	-9.530	18.37	-16.2392	-9.3997
		TAK-385 20 mg	99	-19.880	19.6246	-80.00	-17.310	18.90	-23.7945	-15.9663
		TAK-385 40 mg	101	-29.631	18.1588	-82.00	-30.090	22.25	-33.2154	-26.0458
		リュープリン	78	-26.807	20.2858	-92.80	-21.245	12.00	-31.3809	-22.2334
	Day 57～84	プラセボ	95	-6.857	15.8099	-46.14	-9.280	36.13	-10.0772	-3.6359
		TAK-385 10 mg	101	-14.747	16.8648	-63.27	-12.250	18.15	-18.0765	-11.4179
		TAK-385 20 mg	94	-20.689	21.4387	-80.00	-17.675	52.00	-25.0805	-16.2984
		TAK-385 40 mg	101	-30.094	17.2623	-82.00	-29.880	-5.25	-33.5014	-26.6858
		リュープリン	77	-27.877	19.9181	-92.80	-23.290	0.00	-32.3982	-23.3566
	Day 85～112	プラセボ	77	-8.663	14.1539	-38.83	-10.430	34.83	-11.8759	-5.4508
		TAK-385 10 mg	84	-14.917	17.1865	-58.14	-10.035	24.29	-18.6462	-11.1869
		TAK-385 20 mg	78	-19.014	21.1116	-80.00	-14.790	25.63	-23.7738	-14.2539
		TAK-385 40 mg	89	-30.532	16.8634	-82.00	-30.000	-0.11	-34.0848	-26.9802
		リュープリン	69	-28.446	20.3506	-92.80	-24.140	0.00	-33.3344	-23.5569
	Day 113～140	プラセボ	75	-6.735	16.6093	-44.00	-7.200	45.20	-10.5561	-2.9132
		TAK-385 10 mg	84	-16.091	17.4065	-58.14	-14.080	38.67	-19.8685	-12.3136
		TAK-385 20 mg	77	-17.953	21.0936	-78.67	-15.620	53.86	-22.7404	-13.1651
		TAK-385 40 mg	89	-31.182	17.2889	-82.00	-30.600	1.57	-34.8238	-27.5398
		リュープリン	68	-28.666	20.4184	-92.80	-25.070	0.00	-33.6088	-23.7242
	Day 141～168	プラセボ	71	-8.676	16.4615	-58.50	-7.110	25.75	-12.5724	-4.7797
		TAK-385 10 mg	80	-15.191	17.6754	-70.33	-14.010	30.69	-19.1245	-11.2575
		TAK-385 20 mg	77	-19.860	19.1617	-80.00	-16.920	14.64	-24.2096	-15.5112
		TAK-385 40 mg	88	-31.210	17.7668	-82.00	-30.750	-5.71	-34.9741	-27.4452
		リュープリン	63	-28.373	20.7287	-92.80	-24.140	0.00	-33.5935	-23.1526
	治療期終了時	プラセボ	97	-5.772	17.1295	-58.50	-6.710	45.20	-9.2245	-2.3198
		TAK-385 10 mg	103	-15.356	18.0506	-63.27	-13.820	30.69	-18.8838	-11.8282
		TAK-385 20 mg	100	-19.825	20.4332	-80.00	-16.795	20.53	-23.8795	-15.7707
		TAK-385 40 mg	103	-29.513	17.5379	-82.00	-29.880	-2.86	-32.9401	-26.0849
		リュープリン	80	-27.243	19.8628	-92.80	-22.250	0.00	-31.6635	-22.8230

治験総括報告書 Table 11.m（5.3.5.4-2）から引用
VAS：visual analogue scale
1) 前観察期開始時（Visit 2）～治療期開始時（Visit 3）の前日

（2）その他の評価項目

1）VAS スコアに関する評価

① 最大値

治療期終了時における骨盤痛の VAS スコアの最大値のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、治療期終了時にプラセボ群で-8.1（27.50） mm、本剤 10 mg 群で-24.0（27.54） mm、本剤 20 mg 群で-33.3（30.14） mm、本剤 40 mg 群で-49.7（26.47） mm、リュープリン群で-47.3（26.10） mm であった。

治療期終了時における月経困難症の VAS スコアの最大値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-9.3（30.27） mm、本剤 10 mg 群で-26.4（27.37） mm、本剤 20 mg 群で-39.1（34.29） mm、本剤 40 mg 群で-57.1（25.00） mm、リュープリン群で-52.4（26.74） mm であった。骨盤痛及び月経困難症の VAS スコアの最大値のベースラインからの変化量は、治療期を通して本剤の投与量の増加に伴い大きくなった。本剤 40 mg 群とリュープリン群の推移は類似していた。

治療期終了時における性交痛の VAS スコアの最大値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-5.1（16.63） mm、本剤 10 mg 群で-4.2（16.30） mm、本剤 20 mg 群で-7.0（15.29） mm、本剤 40 mg 群で-2.5（17.17） mm、リュープリン群で-10.3（19.76） mm であった。性交痛では、本剤各群で明らかな傾向はみられなかった。

② 無症状日数の割合

治療期終了時における骨盤痛の VAS スコアでの無症状日数の割合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 12.82（26.535）%、本剤 10 mg 群で 17.90（24.924）%、本剤 20 mg 群で 21.50 （28.859） %、本剤 40 mg 群で 36.59 （34.849） %、リュープリン群で 41.10 （33.357） %であった。

治療期終了時における月経困難症の VAS スコアでの無症状日数の割合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 13.48 （34.975） %、本剤 10 mg 群で 29.28 （43.277） %、本剤 20 mg 群で 50.91 （42.602） %、本剤 40 mg 群で 78.45 （29.838） %、リュープリン群で 82.70 （23.564） %であった。

骨盤痛及び月経困難症の VAS スコアでの無症状日数の割合のベースラインからの変化量は、治療期を通して本剤の投与量の増加に伴い、時間経過とともに大きくなった。本剤 40 mg 群とリュープリン群の推移は類似していた。

治療期終了時における性交痛の VAS スコアでの無症状日数の割合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 6.29（36.617）%、本剤 10 mg 群で 9.72（38.401）%、本剤 20 mg 群で 15.14 （47.793） %、本剤 40 mg 群で 4.50 （40.796） %、リュープリン群で 21.76 （43.266） %であった。性交痛は、本剤各群で明らかな傾向はみられなかった。

③ 無症状であった被験者の割合

治療期終了時に骨盤痛の VAS スコアで無症状であった被験者の割合は、プラセボ群で 0.0%、本剤 10 mg 群で 6.8%、本剤 20 mg 群で 20.0%、本剤 40 mg 群で 49.5%、リュープリン群で 56.3% であった。無症状であった被験者の割合は、治療期を通して本剤の投与量の増加に伴い高くなった。本剤 40 mg 群とリュープリン群の推移は類似していた。

治療期終了時に月経困難症の VAS スコアで無症状であった被験者の割合は、プラセボ群で 5.2%、本剤 10 mg 群で 27.2%、本剤 20 mg 群で 59.0%、本剤 40 mg 群で 93.2%、リュープリン群で 97.5%であった。無症状であった被験者の割合は、治療期を通して本剤の投与量の増加に伴い高くなった。本剤 40 mg 群とリュープリン群の推移は類似していた。

治療期終了時に性交痛の VAS スコアで無症状であった被験者の割合は、プラセボ群で 38.9%、本剤 10 mg 群で 48.0%、本剤 20 mg 群で 47.5%、本剤 40 mg 群で 48.7%、リュープリ

ン群で 56.5%であった。いずれの投与群でも無症状であった被験者の割合に、明らかな傾向はみられなかった。

2）M-B&B スコアに関する評価

① 平均値

治療期終了時における骨盤痛の M-B&B スコアの平均値のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、プラセボ群で-0.172（0.3851）、本剤 10 mg 群で-0.260（0.3624）、本剤 20 mg 群で-0.268（0.3913）、本剤 40 mg 群で-0.400（0.4491）、リュープリン群で-0.488（0.4866）であった。

治療期終了時における月経困難症の M-B&B スコアの平均値のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、プラセボ群で-0.185（0.5491）、本剤 10 mg 群で-0.509（0.6675）、本剤 20 mg 群で-0.795（0.6490）、本剤 40 mg 群で-1.144（0.5014）、リュープリン群で-1.170（0.4740）であった。

治療期終了時における深部性交疼痛症の M-B&B スコアの平均値のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、プラセボ群で 0.003（0.3796）、本剤 10 mg 群で-0.171（0.4683）、本剤 20 mg 群で-0.210（0.4936）、本剤 40 mg 群で-0.097（0.4325）、リュープリン群で-0.208（0.5604）であった。

VAS スコアと同様に、骨盤痛及び月経困難症の M-B&B スコアの平均値のベースラインからの変化量は、治療期を通して本剤の投与量の増加に伴い、時間経過とともに大きくなった。本剤 40 mg 群とリュープリン群の M-B&B スコアの推移は類似していた。

一方、深部性交疼痛症 M-B&B スコアの平均値のベースラインからの変化量は、本剤各群で明らかな傾向はみられなかった。

② 最大値

治療期終了時における骨盤痛の M-B&B スコアの最大値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-0.4（0.87）、本剤 10 mg 群で-0.7（0.94）、本剤 20 mg 群で-0.7（0.79）、本剤 40 mg 群で-1.0（0.89）、リュープリン群で-1.3（0.83）であった。

治療期終了時における月経困難症の M-B&B スコアの最大値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-0.2（0.86）、本剤 10 mg 群で-0.7（1.01）、本剤 20 mg 群で-1.4（1.12）、本剤 40 mg 群で-2.0（0.76）、リュープリン群で-1.9（0.68）であった。骨盤痛及び月経困難症ともに本剤 40 mg 群とリュープリン群で同程度であった。

治療期終了時における深部性交疼痛症の M-B&B スコアの最大値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 0.0（0.57）、本剤 10 mg 群で-0.2（0.69）、本剤 20 mg 群で-0.3（0.59）、本剤 40 mg 群で-0.1（0.54）、リュープリン群で-0.4（0.78）であり、本剤各群で明らかな傾向はみられなかった。

③ 無症状日数の割合

治療期終了時における骨盤痛の M-B&B スコアでの無症状日数の割合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 12.98（27.490）%、本剤 10 mg 群で 17.18

（26.101）%、本剤 20 mg 群で 17.75（30.339）%、本剤 40 mg 群で 31.00（36.746）%、リュープリン群で 33.78（34.070）%であった。

治療期終了時における月経困難症の M-B&B スコアでの無症状日数の割合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 13.75（34.741）%、本剤 10 mg 群で 29.55（42.700）%、本剤 20 mg 群で 50.92（41.641）%、本剤 40 mg 群で 73.98（29.567）%、リュープリン群で 80.87（22.864）%であった。

無症状日数の割合のベースラインからの変化量は、月経困難症では治療期を通して本剤の投与量の増加に伴い大きくなった。骨盤痛でも本剤の投与量の増加に伴い、時間経過とともに大きくなったが、その変化量は月経困難症と比較して小さかった。本剤 40 mg 群とリュープリン群の M-B&B スコアの推移は類似していた。

治療期終了時における深部性交疼痛症の M-B&B スコアでの無症状日数の割合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 1.69（35.861）%、本剤 10 mg 群で 8.32（35.972）%、本剤 20 mg 群で 18.04（47.892）%、本剤 40 mg 群で 8.15（43.207）%、リュープリン群で 21.76（43.266）%であり、本剤各群で明らかな傾向はみられなかった。

④ 無症状であった被験者の割合

治療期終了時に骨盤痛の M-B&B スコアで無症状であった被験者の割合は、プラセボ群で 18.6%、本剤 10 mg 群で 24.3%、本剤 20 mg 群で 34.0%、本剤 40 mg 群で 52.4%、リュープリン群で 63.3%であった。

治療期終了時に月経困難症の M-B&B スコアで無症状であった被験者の割合は、プラセボ群で 6.2%、本剤 10 mg 群で 27.2%、本剤 20 mg 群で 61.0%、本剤 40 mg 群で 93.2%、リュープリン群で 97.5%であった。

月経困難症の M-B&B スコアで無症状であった被験者の割合は、治療期を通して本剤の投与量の増加に伴い高くなった。本剤 40 mg 群とリュープリン群の推移は類似していた。骨盤痛でも本剤の投与量の増加に伴い高くなったが、その差は月経困難症と比較して小さかった。

治療期終了時に深部性交疼痛症の M-B&B スコアで無症状であった被験者の割合は、プラセボ群で 38.9%、本剤 10 mg 群で 56.0%、本剤 20 mg 群で 52.5%、本剤 40 mg 群で 51.3%、リュープリン群で 56.5%であり、本剤各群で明らかな違いはみられなかった。

3）B&B スコアに関する評価

① B&B スコア

投与 24 週時における月経困難症の B&B スコア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-0.3（0.64）、本剤 10 mg 群で-1.0（0.87）、本剤 20 mg 群で-1.5（0.94）、本剤 40 mg 群で-2.0（0.61）、リュープリン群で-2.1（0.49）であった。

投与 24 週時における性交疼痛症の B&B スコア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-0.2（0.83）、本剤 10 mg 群で-0.3（0.67）、本剤 20 mg 群で-0.4（0.70）、本剤 40 mg 群で-0.1（0.43）、リュープリン群で-0.5（0.88）であった。

投与 24 週時における骨盤痛の B&B スコア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-0.6（0.85）、本剤 10 mg 群で-0.8（0.79）、本剤 20 mg 群で-0.9（0.85）、本剤 40 mg 群で-1.0（0.86）、リュープリン群で-1.2（0.72）であった。

投与 24 週時における骨盤部の圧痛の B&B スコア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-0.6（0.74）、本剤 10 mg 群で-0.7（0.83）、本剤 20 mg 群で-0.8（0.79）、本剤 40 mg 群で-1.0（0.92）、リュープリン群で-1.1（0.78）であった。

投与 24 週時における硬結の B&B スコア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-0.5（0.72）、本剤 10 mg 群で-0.6（0.81）、本剤 20 mg 群で-0.7（0.85）、本剤 40 mg 群で-0.8（0.81）、リュープリン群で-0.8（0.82）であった。

② 無症状であった被験者の割合

投与 24 週時に月経困難症の B&B スコアで無症状であった被験者の割合は、プラセボ群で 1.5%、本剤 10 mg 群で 27.8%、本剤 20 mg 群で 64.9%、本剤 40 mg 群で 94.3%、リュープリン群で 100%であった。無症状であった被験者の割合は、治療期を通して、本剤の投与量の増加に伴い高くなった。本剤 40 mg 群とリュープリン群の推移は類似していた。

投与 24 週時に骨盤痛の B&B スコアで無症状であった被験者の割合は、プラセボ群で 27.9%、本剤 10 mg 群で 30.4%、本剤 20 mg 群で 39.2%、本剤 40 mg 群で 58.6%、リュープリン群で 68.9%であった。投与 24 週時に性交痛の B&B スコアで無症状であった被験者の割合は、プラセボ群で 42.9%、本剤 10 mg 群で 63.9%、本剤 20 mg 群で 53.6%、本剤 40 mg 群で 56.7%、リュープリン群で 70.6%であった。投与 24 週時に骨盤部の圧痛の B&B スコアで無症状であった被験者の割合は、プラセボ群で 30.9%、本剤 10 mg 群で 35.4%、本剤 20 mg 群で 37.8%、本剤 40 mg 群で 57.5%、リュープリン群で 70.5%であった。投与 24 週時に硬結の B&B スコアで無症状であった被験者の割合は、プラセボ群で 33.8%、本剤 10 mg 群で 53.2%、本剤 20 mg 群で 44.6%、本剤 40 mg 群で 57.5%、リュープリン群で 75.4%であった。このように、月経困難症以外の B&B スコアの各項目に関して、無症状であった被験者の割合に本剤の投与量に関連した又は時間に依存した明らかな変化はみられなかった。

4）治療期における鎮痛剤の使用状況

治療期終了時における鎮痛剤を使用した日数の割合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-0.60（10.251）%、本剤 10 mg 群で-6.32（9.817）%、本剤 20 mg 群で-7.36（14.585）%、本剤 40 mg 群で-9.95（14.214）%、リュープリン群で-10.19（13.096）%であった。本剤の低用量群であっても、投与後早期の段階から鎮痛剤を使用した日数の割合の低下が認められた。本剤 40 mg 群とリュープリン群の推移は類似していた。

5）経血量の減少及び無月経状態の達成に関する評価

① 経血量の平均値

治療期終了時における経血量スコア（被験者自身がスコア 0 から 5 で評価）の平均値のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は、プラセボ群で-0.056（0.7274）、本剤 10 mg 群で-0.529（1.2185）、本剤 20 mg 群で-1.264（1.3280）、本剤 40 mg 群で-2.207（0.8149）、リュープリン群で-2.324（0.7318）であった。治療期を通して、経血量スコアの変化量は本剤の投与量の増加に伴い大きくなった。本剤 40 mg 群とリュープリン群の推移は類似していた。

② 無月経状態を達成した被験者

治療期終了時に無月経状態を達成した被験者の割合は、プラセボ群で 4.1%、本剤 10 mg 群で 22.3%、本剤 20 mg 群で 54.0%、本剤 40 mg 群で 91.3%、リュープリン群で 97.5%であり、本剤の投与量の増加に伴い高くなった。本剤 40 mg 群とリュープリン群の推移は類似していた。

6）QOL に関する評価

投与 24 週時における EHP-30 の Pain スコア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-5.41（18.421）、本剤 10 mg 群で-16.98（20.286）、本剤 20 mg 群で-20.58（19.650）、本剤 40 mg 群で-25.94（19.902）、リュープリン群で-26.38（20.341）であり、治療期を通してプラセボ群と比較して本剤各群で大きかった。本剤 40 mg 群とリュープリン群の推移は類似していた。

投与 24 週時における EHP-30 の Control & Powerlessness スコア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-6.92（15.848）、本剤 10 mg 群で-13.97（17.502）、本剤 20 mg 群で-20.04（21.880）、本剤 40 mg 群で-20.88（21.676）、リュープリン群で-24.80（23.839）であり、治療期を通してプラセボ群と比較して本剤各群で大きかった。本剤 40 mg 群とリュープリン群の推移は類似していた。

投与 24 週時における EHP-30 の Emotional well-being スコア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-6.74（17.669）、本剤 10 mg 群で-8.38（15.918）、本剤 20 mg 群で-15.37（17.858）、本剤 40 mg 群で-13.26（16.316）、リュープリン群で-12.37（18.332）であった。

投与 24 週時における EHP-30 の Social Support スコア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-3.21（16.612）、本剤 10 mg 群で-7.52（10.840）、本剤 20 mg 群で-13.44（17.055）、本剤 40 mg 群で-10.28（17.109）、リュープリン群で-10.46（17.923）であった。

投与 24 週時における EHP-30 の Self Image スコア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-5.39（15.421）、本剤 10 mg 群で-5.91（12.811）、本剤 20 mg 群で-10.59（15.256）、本剤 40 mg 群で-9.68（17.744）、リュープリン群で-9.42（15.553）であった。

Emotional well-being スコア、Social Support スコア及び Self Image スコアのベースラインからの変化量は、本剤各群で明らかな傾向はみられなかった。

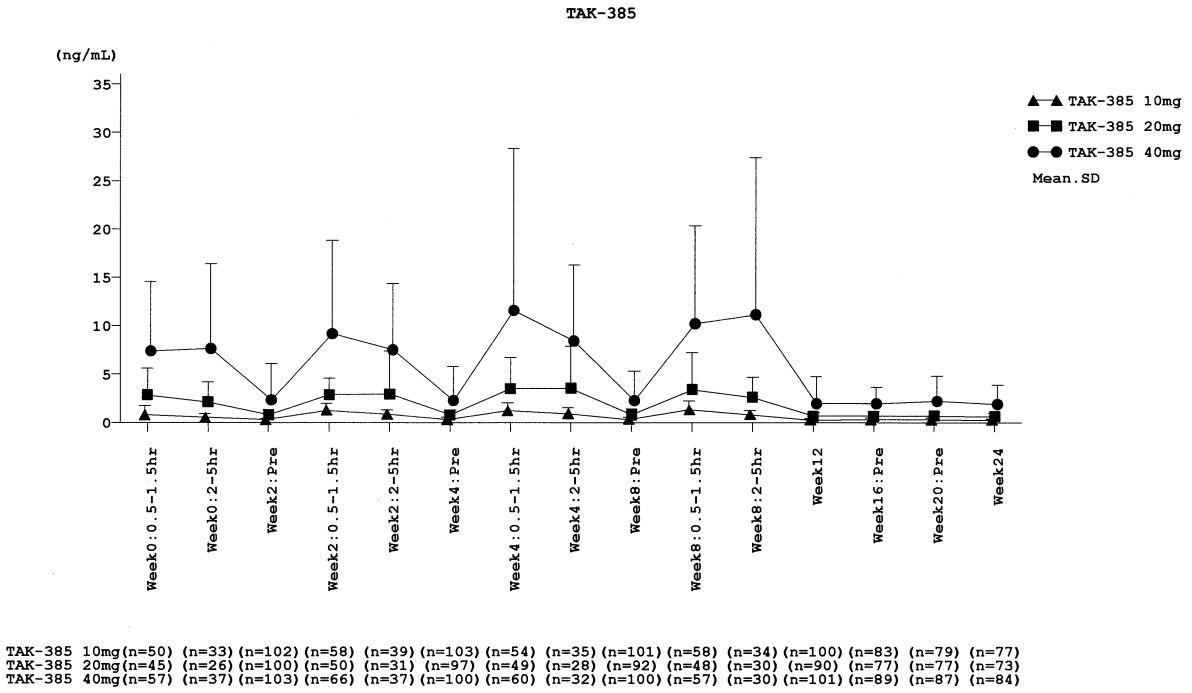
2.7.6.16.2.4 薬物動態の解析

（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 2.7.6.16-1 に示した。

TAK-385 未変化体の血漿中濃度はいずれの投与群でも投与後 0.5～1.5 時間又は 2～5 時間で高くなり、本剤 10、20 及び 40 mg 群で投与量の増加に応じて上昇した。各評価時点での投与前の血漿中濃度（トラフ値）は、本剤の投与量に対応しており、各投与群で治療期の 24 週間を通して同程度であった。本剤投与後の TAK-385 未変化体の血漿中濃度に用量比例性の

傾向が認められ、投与 2 週後までに定常状態に達した。また、本剤を 24 週間投与したときの薬物動態に変化はみられなかった。



治験総括報告書 Figure 11.a（5.3.5.4-2）から引用

図 2.7.6.16-1　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

本剤を食事 30 分前に投与できなかった被験者は、各評価時点で 1～2 例と少なかったが、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みられた。

2.7.6.16.2.5 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 LH の要約統計量を表 2.7.6.16-14 に示した。

投与 24 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 0.945 mIU/mL、本剤 10 mg 群で 0.300 mIU/mL、本剤 20 mg 群で-0.785 mIU/mL、本剤 40 mg 群で-2.480 mIU/mL、リュープリン群で-3.140 mIU/mL であった。

本剤 40 mg 群では、リュープリン群と同様に治療期を通して血清 LH 濃度が低下する傾向がみられた。

表 2.7.6.16-14　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）

評価時点／要約統計量	プラセボ (n=97)		TAK-385 10 mg (n=103)		TAK-385 20 mg (n=100)		TAK-385 40 mg (n=103)		リュープリン (n=80)	
	実測値	変化量	実測値	変化量	実測値	変化量	実測値	変化量	実測値	変化量
ベースライン[1)]										
例数	97		103		100		103		80	
平均値	3.940		3.789		3.819		3.994		3.734	
標準偏差	2.5105		1.6048		2.0763		2.8043		1.7805	
最小値	0.96		1.35		0.81		0.94		0.43	
中央値	3.650		3.670		3.590		3.370		3.470	
最大値	19.99		12.57		19.04		26.80		10.61	
投与 2 週後										
例数	97	97	103	103	100	100	103	103	80	80
平均値	7.851	3.911	8.107	4.318	4.542	0.723	1.266	-2.729	2.517	-1.218
標準偏差	9.6551	9.6834	9.0974	8.9196	8.4291	8.6710	3.4478	4.4552	1.4528	2.0158
最小値	0.75	-13.94	1.05	-4.37	0.11	-14.87	0.00	-26.50	0.77	-6.66
中央値	4.600	1.380	5.250	1.610	3.125	-0.600	0.360	-2.860	2.195	-1.195
最大値	66.30	61.64	48.95	45.41	55.54	51.09	33.47	30.38	11.31	9.51
投与 4 週後										
例数	96	96	103	103	99	99	101	101	79	79
平均値	5.759	1.801	4.316	0.527	2.949	-0.879	1.188	-2.838	0.627	-3.109
標準偏差	8.4572	7.5006	4.3789	4.1967	2.5558	3.1952	3.3008	4.3098	0.2800	1.7842
最小値	1.21	-12.63	0.67	-5.23	0.00	-15.20	0.00	-26.32	0.26	-10.01
中央値	3.900	0.395	2.980	-0.450	2.230	-1.520	0.290	-2.910	0.560	-2.770
最大値	67.25	49.19	27.23	23.55	14.76	9.98	30.23	25.16	1.87	0.05
投与 8 週後										
例数	95	95	103	103	96	96	101	101	78	78
平均値	6.575	2.601	4.882	1.093	3.353	-0.484	0.957	-3.068	0.281	-3.444
標準偏差	10.3306	10.1759	5.9970	6.2454	2.7942	3.5179	1.3395	3.1283	0.1989	1.8156
最小値	0.85	-4.35	0.66	-5.69	0.17	-16.46	0.00	-26.13	0.00	-10.45
中央値	3.920	0.420	3.550	-0.060	2.575	-1.235	0.390	-2.800	0.240	-3.215
最大値	80.66	76.48	43.95	42.06	12.82	10.03	5.92	2.47	1.45	-0.29
投与 12 週後										
例数	93	93	101	101	92	92	101	101	75	75
平均値	6.425	2.467	5.838	2.042	5.493	1.692	1.301	-2.724	0.238	-3.536
標準偏差	8.2179	8.5329	7.6968	7.8405	10.9445	10.9277	2.4863	3.7540	0.1384	1.8005
最小値	0.96	-13.86	0.47	-4.09	0.18	-17.35	0.00	-25.81	0.00	-10.42
中央値	4.240	0.630	4.050	0.750	2.780	-0.870	0.530	-2.700	0.210	-3.350
最大値	50.57	46.41	64.40	61.23	83.13	78.68	21.35	17.21	0.71	-0.29
投与 16 週後										
例数	75	75	84	84	78	78	89	89	69	69
平均値	6.628	2.495	6.978	3.186	5.550	1.692	1.364	-2.643	0.208	-3.521
標準偏差	8.5115	8.7861	9.3092	9.1207	10.2887	10.4251	2.4363	3.7229	0.1308	1.8180
最小値	0.51	-12.64	0.35	-4.35	0.17	-17.70	0.00	-25.97	0.00	-10.43
中央値	3.900	0.370	4.140	0.760	3.350	0.255	0.700	-2.590	0.200	-3.350
最大値	58.23	51.55	54.44	48.43	85.59	81.14	19.04	13.97	0.62	-0.26
投与 20 週後										
例数	74	74	81	81	77	77	87	87	64	64
平均値	7.315	3.182	7.566	3.771	4.822	0.946	1.294	-2.766	0.212	-3.488
標準偏差	8.9251	9.4121	13.4823	13.3110	9.8074	10.1956	1.5747	3.2894	0.1579	1.8610
最小値	1.29	-12.65	0.57	-5.28	0.17	-17.00	0.00	-25.95	0.00	-10.61
中央値	5.075	0.830	4.230	0.500	3.560	-0.420	0.730	-2.540	0.185	-3.260
最大値	67.85	63.99	78.03	73.71	86.97	84.15	8.55	5.35	0.75	-0.25

表 2.7.6.16-14　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）（続き）

評価時点／要約統計量	プラセボ (n=97)		TAK-385 10 mg (n=103)		TAK-385 20 mg (n=100)		TAK-385 40 mg (n=103)		リュープリン (n=80)	
	実測値	変化量	実測値	変化量	実測値	変化量	実測値	変化量	実測値	変化量
投与 24 週後										
例数	68	68	79	79	74	74	87	87	61	61
平均値	6.188	2.281	5.668	1.893	3.670	-0.207	1.352	-2.672	0.192	-3.489
標準偏差	6.6334	6.8009	6.1118	5.7256	2.9395	3.6364	1.5916	3.2403	0.1468	1.8984
最小値	0.93	-10.71	0.14	-4.65	0.21	-17.60	0.00	-25.25	0.00	-10.61
中央値	4.240	0.945	3.600	0.300	2.790	-0.785	0.880	-2.480	0.180	-3.140
最大値	41.71	37.73	38.30	35.82	13.36	8.58	8.11	3.97	0.65	-0.30
後観察期										
例数	77	77	83	83	77	77	89	89	69	69
平均値	6.264	2.156	7.543	3.779	6.447	2.575	6.590	2.583	0.870	-2.858
標準偏差	6.1913	6.4505	9.1424	9.1983	8.6445	8.9157	8.9079	8.9640	1.3407	2.2122
最小値	0.39	-12.16	0.87	-4.57	0.12	-13.81	0.57	-15.11	0.00	-10.38
中央値	4.380	0.610	4.960	1.540	4.520	0.590	4.470	0.630	0.300	-2.420
最大値	32.36	26.60	68.94	64.28	61.02	57.48	60.76	55.84	7.19	2.72

治験総括報告書 Table 11.gg（5.3.5.4-2）から引用
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 2.7.6.16-15 に示した。

投与 24 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 -0.985 mIU/mL、本剤 10 mg 群で-0.630 mIU/mL、本剤 20 mg 群で-0.990 mIU/mL、本剤 40 mg 群で-3.550 mIU/mL、リュープリン群で-2.730 mIU/mL であった。

治療期を通して、本剤 40 mg 群で血清 FSH 濃度が低い傾向がみられた。リュープリン群の推移は本剤 40 mg 群と類似していたが、本剤 40 mg 群と比較してわずかに高かった。

表 2.7.6.16-15　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）

評価時点／要約統計量	プラセボ (n=97)		TAK-385 10 mg (n=103)		TAK-385 20 mg (n=100)		TAK-385 40 mg (n=103)		リュープリン (n=80)	
	実測値	変化量	実測値	変化量	実測値	変化量	実測値	変化量	実測値	変化量
ベースライン [1)]										
例数	97		103		100		103		80	
平均値	6.433		7.101		7.353		7.518		7.229	
標準偏差	1.9662		2.7828		4.5689		5.9428		3.5948	
最小値	1.58		2.54		1.33		3.05		3.08	
中央値	6.240		6.640		6.025		6.240		6.375	
最大値	13.06		21.20		30.18		52.98		22.48	
投与 2 週後										
例数	97	97	103	103	100	100	103	103	80	80
平均値	4.843	-1.590	6.549	-0.552	6.181	-1.173	3.800	-3.718	1.906	-5.323
標準偏差	4.2961	4.3405	2.8633	3.5922	3.3981	4.8390	1.9227	5.9567	1.4819	3.8729
最小値	1.36	-9.21	1.80	-14.73	1.77	-21.60	0.60	-49.59	0.21	-21.53
中央値	3.800	-2.330	5.930	-0.290	5.875	-0.610	3.390	-2.550	1.605	-4.520
最大値	40.39	31.49	21.95	15.95	25.14	15.62	9.07	4.67	6.07	0.50
投与 4 週後										
例数	96	96	103	103	99	99	101	101	79	79
平均値	6.474	0.056	5.540	-1.560	5.076	-2.290	3.121	-4.394	2.204	-5.047
標準偏差	4.3629	3.8596	2.9462	3.5549	2.7136	4.4859	2.3970	6.2362	1.2777	3.8273
最小値	1.16	-6.89	1.16	-12.68	1.21	-21.85	0.38	-49.47	0.55	-20.56
中央値	5.650	-0.235	5.090	-1.120	4.720	-1.690	2.320	-3.740	1.940	-4.270
最大値	30.97	21.22	23.71	16.07	14.31	4.60	14.71	10.80	6.48	1.33
投与 8 週後										
例数	95	95	103	103	96	96	101	101	78	78
平均値	6.197	-0.232	5.572	-1.529	5.097	-2.322	2.757	-4.758	3.210	-4.056
標準偏差	5.7041	5.3020	2.7445	3.7307	2.3862	4.5041	1.9080	5.9827	1.4993	3.8960
最小値	1.18	-7.74	1.26	-15.39	0.68	-20.50	0.36	-49.02	0.82	-19.72
中央値	5.190	-1.240	5.340	-1.260	4.635	-1.655	2.250	-3.830	3.030	-3.350
最大値	33.96	27.87	19.46	12.49	12.21	3.94	8.95	2.32	8.06	3.05
投与 12 週後										
例数	93	93	101	101	92	92	101	101	75	75
平均値	5.533	-0.917	6.056	-1.037	5.859	-1.595	2.806	-4.710	3.619	-3.720
標準偏差	2.9936	2.5433	3.7250	3.9115	4.9502	5.1730	1.8637	5.9563	1.4473	3.8332
最小値	0.66	-7.59	1.21	-18.94	0.82	-20.95	0.17	-48.91	1.00	-18.31
中央値	5.190	-1.190	5.510	-1.020	4.805	-0.960	2.390	-3.760	3.420	-2.910
最大値	15.93	5.48	25.78	17.97	32.08	19.92	9.28	1.64	8.10	5.02
投与 16 週後										
例数	75	75	84	84	78	78	89	89	69	69
平均値	5.405	-1.153	5.889	-0.959	6.213	-1.613	2.922	-4.462	3.719	-3.685
標準偏差	4.7732	4.6310	2.9180	3.6358	4.9984	6.1769	1.9871	5.8759	1.4623	3.7537
最小値	1.33	-7.86	0.79	-11.21	1.15	-21.24	0.18	-48.73	0.97	-18.13
中央値	4.390	-1.390	5.360	-0.680	5.300	-1.285	2.580	-3.660	3.660	-2.840
最大値	39.34	30.44	15.27	9.19	38.73	26.57	8.68	3.46	8.01	1.63
投与 20 週後										
例数	74	74	81	81	77	77	87	87	64	64
平均値	5.571	-0.987	6.147	-0.747	6.122	-1.738	2.978	-4.482	3.927	-3.504
標準偏差	3.1388	3.1512	3.9377	4.2252	5.6231	6.8834	2.0633	5.9161	1.3854	3.9422
最小値	1.21	-7.71	0.74	-10.03	1.13	-25.00	0.20	-49.04	1.52	-18.69
中央値	4.860	-0.945	5.350	-0.990	5.680	-1.180	2.380	-3.650	3.890	-2.935
最大値	21.84	14.42	23.70	14.65	49.55	36.49	9.34	1.85	7.57	4.49

表 2.7.6.16-15　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）（続き）

評価時点／要約統計量	プラセボ (n=97)		TAK-385 10 mg (n=103)		TAK-385 20 mg (n=100)		TAK-385 40 mg (n=103)		リュープリン (n=80)	
	実測値	変化量	実測値	変化量	実測値	変化量	実測値	変化量	実測値	変化量
投与 24 週後										
例数	68	68	79	79	74	74	87	87	61	61
平均値	5.751	-0.871	5.807	-1.131	5.229	-2.532	3.003	-4.467	4.018	-3.428
標準偏差	3.3327	3.4772	2.4162	2.8207	2.1699	4.9399	2.0197	5.7857	1.5223	3.7910
最小値	1.21	-8.19	1.02	-8.25	1.02	-22.31	0.24	-48.06	1.50	-17.57
中央値	5.030	-0.985	5.740	-0.630	5.525	-0.990	2.500	-3.550	3.790	-2.730
最大値	18.84	11.98	12.23	8.34	10.96	4.33	9.67	2.39	7.94	3.58
後観察期										
例数	77	77	83	83	77	77	89	89	69	69
平均値	5.306	-1.174	5.650	-1.215	5.431	-2.444	5.161	-2.223	5.442	-1.962
標準偏差	3.6079	3.5195	3.9525	4.3882	5.7715	6.4303	6.3417	6.5751	2.1984	3.7938
最小値	1.17	-8.26	0.98	-14.37	0.54	-23.68	0.69	-23.85	0.80	-16.34
中央値	4.850	-1.330	4.630	-1.380	4.410	-2.510	3.670	-2.500	4.990	-1.420
最大値	22.84	14.60	26.47	17.29	43.19	30.30	51.09	45.83	13.28	6.02

治験総括報告書 Table 11.hh（5.3.5.4-2）から引用
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 2.7.6.16-16 に示した。

投与 24 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 56.0 pg/mL、本剤 10 mg 群で 1.0 pg/mL、本剤 20 mg 群で-9.0 pg/mL、本剤 40 mg 群で-39.0 pg/mL、リュープリン群で-40.0 pg/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 E_2 濃度が低くなる傾向がみられた。本剤 40 mg 群では、血清 E_2 濃度の中央値は投与 2 週後に 0.0 pg/mL（定量下限未満）となり、投与 24 週後まで持続した。リュープリン群では、血清 E_2 濃度の中央値は投与 4 週後に定量下限未満となり、その後投与 24 週後まで持続した。

表 2.7.6.16-16　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）

評価時点／要約統計量	プラセボ (n=97)		TAK-385 10 mg (n=103)		TAK-385 20 mg (n=100)		TAK-385 40 mg (n=103)		リュープリン (n=80)	
	実測値	変化量	実測値	変化量	実測値	変化量	実測値	変化量	実測値	変化量
ベースライン [1)]										
例数	97		103		100		103		80	
平均値	54.3		57.1		55.6		52.5		60.4	
標準偏差	59.80		53.40		71.72		35.34		66.09	
最小値	12		20		0		13		0	
中央値	41.0		45.0		41.0		44.0		42.0	
最大値	533		460		691		220		419	
投与 2 週後										
例数	97	97	103	103	100	100	103	103	80	80
平均値	205.4	151.1	130.1	73.0	58.1	2.5	12.7	-39.8	206.5	146.2
標準偏差	139.90	150.78	154.02	160.40	101.31	117.87	39.18	42.45	343.07	343.58
最小値	0	-337	0	-365	0	-642	0	-170	0	-407
中央値	170.0	110.0	56.0	11.0	26.5	-14.0	0.0	-36.0	12.0	-18.0
最大値	683	606	699	652	746	665	354	258	1320	1281
投与 4 週後										
例数	96	96	103	103	99	99	101	101	79	79
平均値	90.6	36.3	81.3	24.1	43.2	-12.4	11.2	-41.3	2.1	-58.8
標準偏差	85.88	95.47	105.13	120.67	61.03	92.42	33.39	36.80	5.26	65.36
最小値	15	-468	0	-436	0	-645	0	-170	0	-401
中央値	56.0	14.0	48.0	3.0	24.0	-19.0	0.0	-36.0	0.0	-42.0
最大値	451	404	616	576	351	312	264	90	22	0
投与 8 週後										
例数	95	95	103	103	96	96	101	101	78	78
平均値	121.1	66.5	70.9	13.8	52.2	-3.5	8.2	-44.4	3.1	-57.9
標準偏差	106.79	108.94	66.28	84.08	88.11	112.72	20.64	33.02	7.78	66.15
最小値	19	-253	0	-398	0	-665	0	-170	0	-397
中央値	94.0	41.0	50.0	-3.0	25.0	-16.5	0.0	-37.0	0.0	-41.0
最大値	807	646	294	272	556	522	134	48	30	0
投与 12 週後										
例数	93	93	101	101	92	92	101	101	75	75
平均値	149.8	95.1	90.1	32.9	72.1	16.0	13.3	-39.2	3.8	-57.9
標準偏差	123.91	141.67	98.14	112.97	139.84	161.96	49.29	58.15	10.20	69.64
最小値	13	-478	0	-436	0	-673	0	-170	0	-419
中央値	112.0	62.0	62.0	19.0	24.5	-19.5	0.0	-41.0	0.0	-40.0
最大値	602	576	672	641	836	817	443	387	50	21
投与 16 週後										
例数	75	75	84	84	78	78	89	89	69	69
平均値	165.5	114.1	99.5	40.2	60.8	4.4	15.4	-38.6	4.6	-57.4
標準偏差	127.20	129.86	120.47	129.34	103.14	129.80	65.07	56.97	8.91	68.71
最小値	0	-113	0	-403	0	-671	0	-170	0	-383
中央値	132.0	82.0	51.0	7.0	23.5	-13.5	0.0	-40.0	0.0	-39.0
最大値	593	566	586	547	456	423	509	289	36	3
投与 20 週後										
例数	74	74	81	81	77	77	87	87	64	64
平均値	166.4	115.6	91.5	32.1	47.2	-9.5	14.6	-39.9	4.3	-58.1
標準偏差	161.32	154.69	103.25	115.44	57.05	89.54	67.35	58.16	8.53	73.66
最小値	14	-120	0	-386	0	-560	0	-170	0	-419
中央値	110.5	66.5	61.0	13.0	23.0	-17.0	0.0	-40.0	0.0	-35.5
最大値	773	647	483	437	256	213	615	395	31	14

表 2.7.6.16-16　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）（続き）

評価時点／要約統計量	プラセボ (n=97)		TAK-385 10 mg (n=103)		TAK-385 20 mg (n=100)		TAK-385 40 mg (n=103)		リュープリン (n=80)	
	実測値	変化量	実測値	変化量	実測値	変化量	実測値	変化量	実測値	変化量
投与 24 週後										
例数	68	68	79	79	74	74	87	87	61	61
平均値	158.4	106.7	84.5	25.5	52.3	-4.9	11.7	-40.6	3.9	-59.9
標準偏差	161.01	161.32	109.67	117.16	71.85	107.43	37.61	46.18	8.63	72.23
最小値	0	-118	0	-410	0	-663	0	-170	0	-380
中央値	94.0	56.0	39.0	1.0	26.5	-9.0	0.0	-39.0	0.0	-40.0
最大値	934	887	517	432	408	345	267	187	39	33
後観察期										
例数	77	77	83	83	77	77	89	89	69	69
平均値	150.2	92.7	129.1	69.8	144.9	88.1	178.6	124.6	30.5	-31.5
標準偏差	117.97	126.72	126.68	129.83	142.61	167.35	190.85	191.38	67.43	104.95
最小値	0	-341	0	-409	0	-655	0	-109	0	-408
中央値	122.0	66.0	88.0	35.0	107.0	45.0	137.0	89.0	11.0	-28.0
最大値	608	502	651	556	765	712	1510	1459	392	374

治験総括報告書 Table 11.ii（5.3.5.4-2）から引用
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 2.7.6.16-17 に示した。

投与 24 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 0.110 ng/mL、本剤 10 mg 群で 0.000 ng/mL、本剤 20 mg 群で 0.005 ng/mL、本剤 40 mg 群で-0.080 ng/mL、リュープリン群で-0.070 ng/mL であった。

治療期を通して、本剤各群ではリュープリン群と同様に、プラセボ群と比較して血清プロゲステロン濃度はわずかに低い傾向があった。

表 2.7.6.16-17　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）

評価時点／要約統計量	プラセボ (n=97)		TAK-385 10 mg (n=103)		TAK-385 20 mg (n=100)		TAK-385 40 mg (n=103)		リュープリン (n=80)	
	実測値	変化量	実測値	変化量	実測値	変化量	実測値	変化量	実測値	変化量
ベースライン [1)]										
例数	97		103		100		103		80	
平均値	0.367		0.444		0.348		0.434		0.340	
標準偏差	0.2374		0.4848		0.2043		0.8914		0.1679	
最小値	0.00		0.04		0.00		0.00		0.07	
中央値	0.340		0.350		0.285		0.330		0.335	
最大値	1.41		3.68		1.36		9.18		1.28	
投与 2 週後										
例数	97	97	103	103	100	100	103	103	80	80
平均値	8.219	7.852	1.778	1.334	0.655	0.306	0.600	0.167	0.515	0.176
標準偏差	8.1673	8.2238	4.0191	4.0886	1.7395	1.7721	2.2123	2.3900	1.3844	1.3875
最小値	0.07	-0.52	0.00	-3.52	0.00	-0.94	0.00	-8.87	0.00	-0.91
中央値	5.450	5.210	0.340	-0.020	0.270	-0.035	0.250	-0.060	0.290	-0.020
最大値	43.00	42.32	21.50	21.42	13.60	13.50	20.70	20.40	12.30	11.94
投与 4 週後										
例数	96	96	103	103	99	99	101	101	79	79
平均値	1.969	1.604	2.556	2.112	1.687	1.339	0.502	0.069	0.254	-0.085
標準偏差	4.3210	4.3189	4.1054	4.1367	3.4741	3.4736	1.3777	1.6452	0.1404	0.1352
最小値	0.00	-0.87	0.00	-3.52	0.00	-0.29	0.00	-8.88	0.00	-0.88
中央値	0.375	0.030	0.440	0.040	0.350	0.010	0.260	-0.060	0.240	-0.070
最大値	24.70	24.56	20.30	20.07	20.90	20.31	9.43	9.37	0.62	0.11
投与 8 週後										
例数	95	95	103	103	96	96	101	101	78	78
平均値	3.865	3.497	2.870	2.426	1.484	1.134	0.352	-0.081	0.266	-0.075
標準偏差	6.0154	5.9917	4.6452	4.7227	2.9854	2.9929	0.7703	1.1699	0.1385	0.1285
最小値	0.00	-0.25	0.07	-3.50	0.00	-0.40	0.00	-8.88	0.00	-0.73
中央値	0.680	0.120	0.490	0.080	0.295	-0.020	0.240	-0.070	0.270	-0.060
最大値	23.40	23.19	22.50	22.03	16.60	16.25	7.60	7.32	0.60	0.16
投与 12 週後										
例数	93	93	101	101	92	92	101	101	75	75
平均値	4.224	3.854	2.883	2.435	1.510	1.159	0.345	-0.088	0.249	-0.093
標準偏差	6.6269	6.6161	5.2326	5.2948	3.5727	3.5874	0.6684	1.1004	0.1268	0.1370
最小値	0.00	-1.10	0.00	-3.45	0.00	-0.40	0.00	-8.83	0.00	-0.83
中央値	0.580	0.170	0.390	0.020	0.355	-0.020	0.240	-0.090	0.240	-0.070
最大値	31.20	31.06	26.50	26.03	16.70	16.46	6.38	6.10	0.53	0.12
投与 16 週後										
例数	75	75	84	84	78	78	89	89	69	69
平均値	4.837	4.460	2.473	2.001	1.468	1.128	0.522	0.076	0.247	-0.091
標準偏差	7.0789	7.0809	4.8197	4.8924	4.1143	4.1127	1.7533	2.0108	0.1267	0.1525
最小値	0.00	-1.11	0.06	-3.44	0.00	-0.40	0.00	-8.92	0.00	-0.91
中央値	1.010	0.470	0.400	0.020	0.275	-0.050	0.220	-0.070	0.230	-0.060
最大値	34.10	34.10	23.50	23.10	27.30	26.69	12.50	12.31	0.57	0.13
投与 20 週後										
例数	74	74	81	81	77	77	87	87	64	64
平均値	3.487	3.109	2.372	1.892	1.525	1.193	0.339	-0.100	0.264	-0.076
標準偏差	5.9037	5.9008	4.9131	4.9933	3.6715	3.6901	0.6027	1.1140	0.1283	0.1487
最小値	0.00	-1.01	0.08	-3.45	0.00	-0.32	0.00	-8.86	0.00	-0.86
中央値	0.515	0.075	0.390	-0.010	0.280	-0.030	0.210	-0.080	0.260	-0.050
最大値	29.40	28.75	26.70	26.46	17.30	17.24	4.61	4.14	0.56	0.13

表 2.7.6.16-17　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）

評価時点／要約統計量	プラセボ (n=97)		TAK-385 10 mg (n=103)		TAK-385 20 mg (n=100)		TAK-385 40 mg (n=103)		リュープリン (n=80)	
	実測値	変化量	実測値	変化量	実測値	変化量	実測値	変化量	実測値	変化量
投与 24 週後										
例数	68	68	79	79	74	74	87	87	61	61
平均値	4.029	3.642	2.125	1.645	2.363	2.032	0.580	0.143	0.248	-0.099
標準偏差	6.1053	6.1163	3.7671	3.8558	4.3576	4.3484	2.2138	2.4249	0.1171	0.1560
最小値	0.00	-0.78	0.06	-3.51	0.00	-0.41	0.00	-8.86	0.00	-0.96
中央値	0.530	0.110	0.400	0.000	0.340	0.005	0.220	-0.080	0.270	-0.070
最大値	23.40	23.26	15.90	15.53	16.80	16.27	17.30	17.24	0.51	0.10
後観察期										
例数	77	77	83	83	77	77	89	89	69	69
平均値	4.780	4.402	4.455	3.983	4.807	4.468	8.301	7.856	0.882	0.545
標準偏差	7.7944	7.7892	6.0513	6.0515	7.5004	7.5100	8.3767	8.5456	3.7114	3.7152
最小値	0.00	-0.84	0.06	-3.42	0.08	-0.39	0.00	-7.92	0.00	-0.71
中央値	0.540	0.260	0.800	0.410	1.010	0.760	6.240	5.890	0.280	-0.030
最大値	37.90	37.22	23.90	23.22	41.90	41.29	28.60	28.39	27.50	27.10

治験総括報告書 Table 11.jj（5.3.5.4-2）から引用
単位：ng/mL
1) 治療期開始時

2.7.6.16.2.6 生化学的子宮内膜症マーカー（CA125）に関する評価

投与 24 週後での CA125 濃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-14.01（55.858）%、本剤 10 mg 群で-39.08（41.893）%、本剤 20 mg 群で-46.24（33.099）%、本剤 40 mg 群で-56.69（45.139）%、リュープリン群で-54.15（46.359）%であり、治療期の早期から投与量の増加に伴い大きくなった。本剤 40 mg 群とリュープリン群のベースラインからの変化率は同程度であった。

投与 24 週後の CA125 濃度が 35 U/mL 以下の被験者の割合は、プラセボ群で 54.8%、本剤 10 mg 群で 75.3%、本剤 20 mg 群で 81.1%、本剤 40 mg 群で 88.5%、リュープリン群で 88.9%であった。

2.7.6.16.2.7 安全性の評価

（1）有害事象の概要

有害事象の概要を表 2.7.6.16-18 に示した。

有害事象の発現頻度は、プラセボ群で 81.4%（79/97 例）、本剤 10 mg 群で 86.4%（89/103 例）、本剤 20 mg 群で 96.0%（96/100 例）、本剤 40 mg 群で 95.1%（98/103 例）、リュープリン群で 97.5%（78/80 例）であった。有害事象の発現頻度は、本剤 20 mg 群及び本剤 40 mg 群とリュープリン群とで同程度であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、プラセボ群で 39.2%（38/97 例）、本剤 10 mg 群で 66.0%（68/103 例）、本剤 20 mg 群で 88.0%（88/100 例）、本剤 40 mg 群で 88.3%（91/103 例）、リュープリン群で 90.0%（72/80 例）であった。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、プラセボ群と比較して本剤各群で高かった。

有害事象の程度は、プラセボ群の高度 2 件（血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び卵巣嚢胞破裂）を除き、いずれも軽度又は中等度であった。