FSN-011-01

2.7　臨床概要

2.7.6　個々の試験のまとめ

富士製薬工業株式会社

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ 6
2.7.6.1 健康閉経後女性における FSN-011-01 の薬物動態試験（単回経口投与及び食事の影響の検討）（評価資料）（5.3.1.1-01 参照） 8
2.7.6.2 健康閉経後女性における FSN-011-01 の薬物動態試験（反復経口投与）（評価資料）（5.3.3.1-01 参照） 21
2.7.6.3 子宮を有する日本人更年期障害女性を対象とした FSN-011-01 のオープン試験（評価資料）（5.3.5.2-01 参照） 34
2.7.6.4 Serum levels of progesterone and some of its metabolites including deoxycorticosterone after oral and parenteral administration（参考資料）（5.3.3.1-04 参照） 184
2.7.6.5 Bioavailability of orally administered natural progesterone: Measurement of steroid concentrations in the plasma, endometrium and breast tissue（参考資料）（5.3.3.1-02 参照） 190
2.7.6.6 Utrogestan: Pharmacokinetic study No.1. 100 mg twice a day (at 8 a.m. and 8 p.m.) for 5 consecutive days（参考資料）（5.3.3.1-05 参照） 196
2.7.6.7 Utrogestan: Pharmacokinetic study No.2. 100 mg at 8 a.m. and 200 mg at 8 p.m. for 5 consecutive days（参考資料）（5.3.3.1-06 参照） 200
2.7.6.8 The absorption of oral micronized progesterone: the effect of food, dose proportionality, and comparison with intramuscular progesterone（参考資料）（5.3.3.1-03 参照） 204
2.7.6.9 Prevention of endometrial hyperplasia by oral progesterone during long-term estradiol replacement. Influence of secretory changes and bleeding pattern（参考資料）（5.3.5.2-02 参照） 217
2.7.6.10 Endometrial tolerance of combined hormone replacement therapy with percutaneous estradiol and oral micronized progesterone in menopausal women: analysis of the cell cycle（参考資料）（5.3.5.2-03 参照） 225
2.7.6.11 Dose dependent effects of oral progesterone on the oestrogenised postmenopausal endometrium.（参考資料 文献資料）（5.3.5.2-04 参照） 230
2.7.6.12 Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology postmenopausal women / Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women（参考資料 文献資料）（5.3.5.1-01 参照） 235
2.7.6.13 Efficacy, safety and tolerance of Utrogestan® compared to Medroxyprogesterone acetate in menopausal women receiving Estraderm®.（参考資料）（5.3.5.1-02 参照） 250
2.7.6.14 Comparative effects of percutaneous estradiol and conjugated estrogens as replacement therapy in post-menopausal women.（参考資料）（5.3.5.2-05 参照） 278

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
17-OHP	17α-hydroxyprogesterone	17α-ヒドロキシプロゲステロン
20-DHP	20α-hydroxy-4-pregnene-3-one	20α-ヒドロキシ-4-プレグネン-3-オン
AUC	Area under the Serum (Plasma) Concentration-time Curve	血清（血漿）中薬物濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}10}$	AUC from time zero to 10 h	10 時間までの血清中薬物濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24}$	AUC from time zero to 24 h	24 時間までの血清中薬物濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}72}$	AUC from time zero to 72 h	72 時間までの血清中薬物濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\infty}$	AUC from time zero to infinity	無限時間まで外挿した血清中薬物濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t}$	AUC from time zero to the last quantifiable concentration	濃度定量可能最終時点までの血清中薬物濃度-時間曲線下面積
BMI	Body Mass Index	ボディマス指数
BrdU	Bromodeoxyuridine	ブロモデオキシウリジン
CCDS	Company Core Data Sheet	企業中核データシート
CEE	Conjugated equine estrogen	結合型エストロゲン
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use	欧州医薬品庁ヒト用医薬品委員会
CLIA 法	Chemiluminescent Immunoassay	化学発光免疫測定法
C_{max}	Maximum Serum (Plasma) Concentration	最高血清（血漿）中薬物濃度
COSTART	Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms	副作用用語集
C_{trough}	Trough Concentration	反復投与時の投与前血清中薬物濃度
CRF	Case Report Form	症例報告書
CT	Computed Tomography	コンピュータ断層撮影法
DOC	Deoxycorticosterone	デオキシコルチコステロン
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FSH	Follicle Stimulating Hormone	卵胞刺激ホルモン
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HDL	High Density Lipoprotein	高比重リポタンパク
HDL-C	High Density Lipoprotein Cholesterol	高比重リポタンパクコレステロール
HIV	Human Immunodeficiency Virus	ヒト免疫不全ウイルス
HRT	Hormone replacement therapy	ホルモン補充療法
LDL	Low Density Lipoprotein	低比重リポタンパク
LDL-C	Low Density Lipoprotein Cholesterol	低比重リポタンパクコレステロール
LH	Luteinizing Hormone	黄体形成ホルモン

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
LLT	Lowest Level Term	下層語
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities / Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MPA	Medroxyprogesterone acetate	酢酸メドロキシプロゲステロン
MRI	Magnetic Resonance Imaging	磁気共鳴画像法
NS	Not Significant	有意差なし
PCNA	Proliferating Cell Nuclear Antigen	増殖細胞核抗原
PET	Positron Emission Tomography	陽電子放出断層撮影法
PK set	Pharmacokinetic Analysis Set	薬物動態解析対象集団
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した対象集団
PT	Preferred Term	基本語
QTc 間隔	Corrected QC interval	Q 波開始から T 波終了までの間隔の心拍数による補正値
SAS	Safety Analysis Set	安全性解析対象集団
SOC	System Organ Class	器官別大分類
T_{max}	Time to reach maximum serum (plasma) concentration	最高血清（血漿）中薬物濃度到達時間
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期

用語の定義

用語	定義
Estraderm®	海外におけるエストラジオール含有経皮製剤（貼付剤）の販売名
Oestrogel®	海外におけるエストラジオール含有経皮製剤（ゲル剤）の販売名
Premarin®	海外における結合型エストロゲン（CEE）含有経口製剤の販売名
Provera®	海外における酢酸メドロキシプロゲステロン（MPA）含有経口製剤の販売名
Utrogestan®	海外におけるプロゲステロン含有経口製剤の販売名
本剤	プロゲステロン 100 mg 含有製剤（FSN-011-01）

2.7.6 個々の試験のまとめ

相 治験実施 計画書番号 (評価・参考資料)	試験名 試験国	試験目的	実施期間	資料番号 (CTD2.7.6)
I FSN-011-01P-03 (評価資料)	健康閉経後女性における FSN-011-01 の薬物動態試験（単回経口投与及び食事の影響の検討） 日本	FSN-011-01 200 mg 単回経口投与時の薬物動態及び安全性の評価 食事の影響の検討	20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日～ [redacted]月[redacted]日	5.3.1.1-01 (2.7.6.1)
I FSN-011-01P-04 (評価資料)	健康閉経後女性における FSN-011-01 の薬物動態試験（反復経口投与） 日本	FSN-011-01 100 又は 200 mg/日、7 日間反復経口投与時の薬物動態及び安全性の評価	20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日～ [redacted]月[redacted]日	5.3.3.1-01 (2.7.6.2)
III FSN-011-01P-02 (評価資料)	子宮を有する日本人更年期障害女性を対象とした FSN-011-01 のオープン試験 日本	ホルモン補充療法を施行対象の子宮を有する日本人更年期障害女性又は卵巣欠落症状を有する女性を対象とした、エストラジオール経口製剤と FSN-011-01 の併用時の子宮内膜増殖症の抑制効果と安全性の検討	20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年 [redacted]月[redacted]日	5.3.5.2-01 (2.7.6.3)
I Ottoson 1984 (参考資料)	Serum levels of progesterone and some of its metabolites including deoxy-corticosterone after oral and parenteral administration. Sweden	プロゲステロン 100 mg 単回経口投与時及び筋肉内投与時の薬物動態比較	19[redacted]年	5.3.3.1-04 (2.7.6.4)
I Morville 1982 (参考資料)	Bioavailability of orally administered natural progesterone: Measurement of steroid concentrations in the plasma, endometrium and breast tissue. France	プロゲステロン経口投与（200 又は 300 mg/日）後の血漿中、子宮内膜中及び乳房組織中のプロゲステロン濃度の確認	19[redacted]年	5.3.3.1-02 (2.7.6.5)
I Gerhard 1983-1 (参考資料)	Utrogestan: Pharmacokinetic study No.1. 100 mg twice a day (at 8 a.m. and 8 p.m.) for 5 consecutive days. Germany	プロゲステロン 200 mg/日、5 日間反復経口投与時の薬物動態の評価	19[redacted]～19[redacted]年	5.3.3.1-05 (2.7.6.6)
I Gerhard 1983-2 (参考資料)	Utrogestan: Pharmacokinetic study No.2. 100 mg at 8 a.m. and 200 mg at 8 p.m. for 5 consecutive days. Germany	プロゲステロン 300 mg/日、5 日間反復経口投与時の薬物動態の評価及び用量比例性の確認	19[redacted]～19[redacted]年	5.3.3.1-06 (2.7.6.7)
IV Simon 1993 (参考資料)	The absorption of oral micronized progesterone: the effect of food, dose proportionality, and comparison with intramuscular progesterone. USA	プロゲステロン 200 mg/日、5 日間反復経口投与時の食事の影響（絶食、食後の比較）の検討 プロゲステロン 100、200 及び 300 mg/日、5 日間反復経口投与時の用量比例性の確認 プロゲステロン 200 mg/日（経口）又は 50 mg/日（筋肉内）、2 日間反復投与時のバイオアベイラビリティ比較	19[redacted]年	5.3.3.1-03 (2.7.6.8)
IV Moyer 1993 (参考資料)	Prevention of endopmetrial hyperplasia by oral progesterone during long-term estradiol replacement. Influence of secretory changes and bleeding pattern. USA、France	プロゲステロン経口製剤（200 又は 300 mg/日）とエストラジオール経皮製剤を併用した際の子宮内膜組織の評価	19[redacted]～19[redacted]年	5.3.5.2-02 (2.7.6.9)
III Foidart 1994 (参考資料)	Endometrial tolerance of combined hormone replacement therapy with percutaneous estradiol and oral micronized progesterone in menopausal women: analysis of the cell cycle. Belgium	プロゲステロン経口製剤（100 mg/日）とエストラジオール経皮製剤を併用した際の子宮内膜組織の評価	19[redacted]～19[redacted]年	5.3.5.2-03 (2.7.6.10)

相 治験実施 計画書番号 (評価・参考資料)	試験名 試験国	試験目的	実施期間	資料番号 (CTD2.7.6)
IV Lane 1983 (参考資料)	Dose dependent effects of oral progesterone on the oestrogenised postmenopausal endometrium. UK	プロゲステロン 100、200、300 mg/日、10 日/暦月周期経口投与と結合型エストロゲン（CEE）経口投与を 3～4 箇月併用した際の子宮内膜組織の比較	不明	5.3.5.2-04 (2.7.6.11)
IV PEPI 1996、1995 (参考資料)	The Postmenopausal Estrogen /Progestin Intervention (PEPI) Trial USA	プロゲステロン 200 mg/日、12 日/28 日周期経口投与又は酢酸メドロキシプロゲステロン（MPA）連続又は周期経口投与と CEE 連続経口投与を 3 年間併用した群、CEE 単独投与群、プラセボ群の子宮内膜組織学的所見の検討	不明	5.3.5.1-01 (2.7.6.12)
IV Lorrain 1989 (参考資料)	Efficacy, safety and tolerance of Utrogestan® compared to Medroxy-progesterone acetate in menopausal women receiving Estraderm®. Canada	プロゲステロン 200 mg/日又は MPA 10 mg/日の 12 日/28 日周期経口投与とエストラジオール 25 日/28 日周期経皮投与を 13 周期以上併用した際の有効性、安全性及び忍容性の比較	19[redacted]～19[redacted]年	5.3.5.1-02 (2.7.6.13)
IV Dupont 1991 (参考資料)	Comparative effects of percutaneous estradiol and conjugated estrogens as replacement therapy in post-menopausal women. Canada.	エストラジオール経皮製剤又は CEE 経口製剤を投与している女性にプロゲステロンを併用した際の血清中エストラジオール濃度、更年期症状及び子宮内膜への影響の評価	19[redacted]～19[redacted]年	5.3.5.2-05 (2.7.6.14)

2.7.6.1 健康閉経後女性における FSN-011-01 の薬物動態試験（単回経口投与及び食事の影響の検討）（評価資料）（5.3.1.1-01 参照）

2.7.6.1.1 試験の概要

治験責任医師	[redacted]
治験施設	[redacted]
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の同意取得日）～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の最終観察完了日）
開発のフェーズ	第 I 相
目的	日本人健康閉経後女性を対象とし、FSN-011-01 を 200 mg 単回経口投与した際の、薬物動態及び安全性を評価する。加えて FSN-011-01 投与における食事の影響を検討する。
治験デザイン	単一施設、単回投与、無作為化、非盲検クロスオーバー試験法
被験者数、設定根拠	(1) 計画時：計 12 例（1 群 6 例、2 群） (2) 解析時： 1) 安全性解析対象集団（SAS） 12 例（A 群：6 例、B 群：6 例） 2) 薬物動態解析対象集団（PK Set） 12 例（A 群：6 例、B 群：6 例） A 群と B 群の治験内容は以下のとおり。 A 群（I 期：絶食投与、II 期：食後投与） B 群（I 期：食後投与、II 期：絶食投与） 【設定根拠】 食事の影響を検討する試験に関する米国ガイダンス（Guidance for Industry2002）を参考に必要と推測される例数を設定した。
組み入れ基準	以下に示す選択基準を全て満たし、かつ除外基準のいずれにも抵触しない被験者を本治験参加に適格な被験者とした。 (1) 選択基準 1) 本治験の内容を十分理解し、治験への参加を文書にて同意した者 2) 治験参加中の遵守事項を守り、治験方法に定められた診察・検査を受け、自覚症状等を申告できる者 3) 同意取得時の年齢が 40 歳以上、65 歳未満の女性 4) 同意取得時に最終月経後 12 箇月以上経過している子宮を有する女性 5) スクリーニング検査時の血清中エストラジオール値が、20 pg/mL 以下の者 6) スクリーニング検査時の体重が、40 kg 以上かつボディマス指数［BMI＝体重（kg）／身長（m）^{2}］が、18.3 以上、25.5 未満の者 (2) 除外基準

	1) 心臓・血管系、肝臓、腎臓、呼吸器系、消化器系、生殖器系、ホルモン内分泌系等に合併症又は異常があると治験責任医師等により診断された者、また、これらの器官について不適格と判断されるような既往歴を有する者 2) 悪性腫瘍あるいはその既往を有する者 3) 診断未確定の腟出血、血栓性静脈炎、血栓塞栓性障害、脳出血、ポルフィリン症を有する者、妊娠ヘルペスの既往のある者 4) 妊娠中又は妊娠の疑いがある者、あるいは授乳中の者 5) 本治験スクリーニング検査前6箇月以内に妊娠していた者 6) 薬物に対するアレルギーの既往歴又は現在症状がある者、臨床的に明らかなアレルギー疾患を有する者（花粉症で現在症状がない者は除く） 7) FSN-011-01の主成分又はその添加物に対して、アレルギーのある者 8) 過度にアルコール（1日当たり純アルコールで60 g以上）を常用している者 9) 喫煙者（継続して1年以上禁煙している者で、本治験実施計画書に規定する禁煙に関する制限を守れる者は除く） 10) 本治験スクリーニング検査前4箇月以内に臨床試験（既承認医薬品の場合は3箇月以内）に、あるいは1箇月以内にパッチテストに参加し薬剤の投与を受けた者。なお、臨床試験に参加しても投与を受けていない者についてはこの限りではない 11) 本治験スクリーニング検査前8週間以内に、性ホルモン製剤の投与がなされた者 12) 本治験スクリーニング検査前1週間以内に他の薬物（サプリメント等の健康補助食品を含む）を使用した者 13) 本治験での採血量と合わせて採血量が4週間以内で200 mL、16週間以内で400 mL、1年間以内で800 mLを超える者、もしくは本治験スクリーニング検査前2週間以内に成分採血を行った者 14) B型肝炎、C型肝炎、梅毒、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）の検査結果のいずれかが陽性であった者 15) 尿中薬物検査（フェンシクリジン類、ベンゾジアゼピン類、コカイン系麻薬、覚醒剤、大麻、モルヒネ系麻薬、バルビツール酸類、三環系抗うつ薬）の結果が陽性であった者 16) その他、治験責任医師等により本治験の対象として不適格と判断された者
用量及び投与方法、Lot No.	FSN-011-01は1カプセル中にプロゲステロン100 mgを主成分として含有するカプセル剤である。 各期とも絶食投与では10時間以上の絶食後に、食後投与では10時間以上の絶食後の食事開始後20分以内かつ食後10分以内に、FSN-011-01を200 mg、水150 mLとともに単回経口投与した。また、投与後4時間は絶食とした。 【設定根拠】

	FSN-011-01 の企業中核データシート（CCDS）によると、海外でのホルモン補充療法における用法・用量は「100 mg を、各治療サイクルの 1 日目から 25 日目まで就寝時に投与する。」、又は「200 mg を、1 箇月あたり 12～14 日間（又は各投与サイクルの最後の 2 週間）、夜（就寝前）に投与する。」である。また、FSN-011-01 の食後投与時には絶食投与時と比較して血清中薬物濃度-時間曲線下面積（AUC）及び最高血清中薬物濃度（C_{max}）が増加することが報告されている。そこで、本治験では CCDS における最大投与量及び上記報告における投与量である 200 mg の、日本人における単回投与時の薬物動態と安全性並びに食事の影響を検討した。 治験薬の名称（Lot No.）：FSN-011-01（[redacted]）
治療期間	1 日間×2 期（休薬期間 7 日間以上）
評価項目	(1) 薬物動態評価項目 化学発光免疫測定法（CLIA 法）により血清中薬物濃度を測定し（ヒト血清中プロゲステロン濃度の濃度測定法バリデーション及びヒト血清中プロゲステロンの長期保存安定性試験の最終報告書は 5.3.1.4-01 及び 5.3.1.4-02 参照）、以下の薬物動態パラメーターをノンコンパートメント法により算出した。 1) C_{max} 2) 最高血清中薬物濃度到達時間（T_{max}） 3) 投与後 24 時間までの血清中薬物濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24}$） 4) 濃度定量可能最終時点までの血清中薬物濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}t}$） 5) 無限大時間まで外挿した血清中薬物濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}\infty}$） 6) 消失半減期（$t_{1/2}$） 【設定根拠】 本治験の目的は、日本人健康閉経後女性における FSN-011-01 の薬物動態プロファイルを明らかにすることであるため、必要な薬物動態パラメーターを設定した。 (2) 安全性評価項目 1) 有害事象 2) 副作用 【設定根拠】 FSN-011-01 の安全性プロファイルを明確にするために設定した。
統計解析手法	解析対象集団 薬物動態は、データの異常や欠測がなく、薬物動態パラメーターの算出が可能である被験者（PK Set）を、安全性は、治験薬を投与した全ての被験者（SAS）を対象として解析した。 (1) 被験者背景 主要な背景要因の分布に関して群間の均衡性を検討する目的で被験者背景について以下の解析を行う。連続量データは要約統計量、カテゴリカルデータは、例数とその割合を算出した。

［連続量データ］

年齢（歳）（同意取得時）

身長（cm）

体重（kg）

BMI（kg/m^2）

［カテゴリカルデータ］

既往歴（有無）

(2) 血清中プロゲステロン濃度

PK Set を対象として食後投与と絶食投与の血清中プロゲステロン濃度について、それぞれ測定時点ごとに要約統計量（平均値、標準偏差、最大値、中央値、最小値）を算出するとともに、測定時点ごとに平均値とその標準偏差をプロットしたグラフと、被験者ごとの測定値の推移を重ね合わせたグラフを作成した。

(3) 薬物動態パラメーター

薬物動態パラメーター（$AUC_{0\text{-}24}$、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、C_{max}、T_{max}、$t_{1/2}$）を食後投与と絶食投与ごとに算出し、要約統計量（被験者数、平均値、標準偏差、標準誤差、最大値、中央値、最小値）を算出した。

上記で算出した薬物動態パラメーターについて常用対数に変換し（T_{max}については実測値のままで）、群又は持込効果、被験者／群を被験者間変動、食事の有無、時期を被験者内変動とした分散分析を行い、分散分析表の作成と、食後投与と絶食投与の薬物動態パラメーターの幾何平均比とその両側 90%信頼区間を算出する。T_{max}は実測値のままで、群又は持込効果、被験者／群を被験者間変動、食事の有無、時期を被験者内変動とした分散分析を行い、分散分析表の作成と、食後投与と絶食投与の薬物動態パラメーターの平均値の差の両側 90%信頼区間を算出した。

(4) 安全性

治験薬の投与から観察終了日までの間に発現した有害事象を表示する。表示する有害事象に関する項目は、有害事象（CRF 記載名）、器官別大分類（SOC）、基本語（PT）、下層語（LLT）とする。

SAS を対象として診察・検査により認められた有害事象及び副作用の発現頻度及び割合を算出するとともに、被験者ごとの一覧表を作成した。また、重症度別及び因果関係別の集計を行った。

診察・検査結果又は評価項目について、被験者ごとの一覧表を作成するとともに計数値には度数表（度数、相対度数）を、計量値には要約統計量（平均値、標準偏差、最大値、中央値、最小値）を用い、データの要約を行った。検査項目によってはグラフ表示も行った。

［有害事象の要約］

以下の分類ごとに食事の有無（食後投与、絶食投与）別での発現例数及び発現率、発現件数を示す。発現率を算出する際には、SAS を分母として

	集計する。また、食事の有無による発現率の差（食後投与－絶食投与）及びその 95%信頼区間を算出する。 ［分類］ 有害事象、副作用、重篤な有害事象、重篤な副作用、重度な有害事象、重度な副作用、中止に至った有害事象、中止に至った副作用、死亡に至った有害事象、死亡に至った副作用 ［有害事象及び副作用の各症状（器官別大分類、基本語）］ 以下の分類ごとに、食事の有無（食後投与、絶食投与）別での各症状（器官別大分類、基本語）別の発現例数及び発現率、発現件数を示す。発現率を算出する際には、SAS を分母として集計する。なお、同一症例で同一事象が複数回発現し、重篤度及び重症度が異なる場合には、重篤な事象及び最も重い重症度の事象を 1 例として頻度を示す。 ［分類］ 有害事象、副作用、重篤度別の有害事象、重篤度別の副作用、重症度別の有害事象、重症度別の副作用、中止に至った有害事象、中止に至った副作用

2.7.6.1.2 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.1.2-1 に示す。

治験参加の同意を文書により得た被験者 25 例に対して、スクリーニング検査を含む適格性を確認した結果、本治験参加に適格と判定された 17 例が治験実施のために入所した。

治験責任医師は、入所した 17 例のうち、合計 12 例を A 群及び B 群に各 6 例を無作為に割り付け、治験薬を投与した。残りの 5 例のうち 4 例は被験者充足のため、また 1 例は治験対象として不適格となり退所した。中止例はなく、治験薬を投与された 12 例全てが治験を完了した。

スクリーニングの際、治験薬投与開始前までの脱落の可能性を考慮し、予備被験者を加えることができた。予備被験者を入所させた場合、治験薬を投与されなかった予備被験者は、全ての被験者の治験薬投与が確認された後、退所させた。

B 群の 1 例（被験者識別コード：[redacted]）に「診察実施時刻の許容時間の逸脱」が認められた。解析対象集団からの除外を必要とする重要な逸脱はなかった。

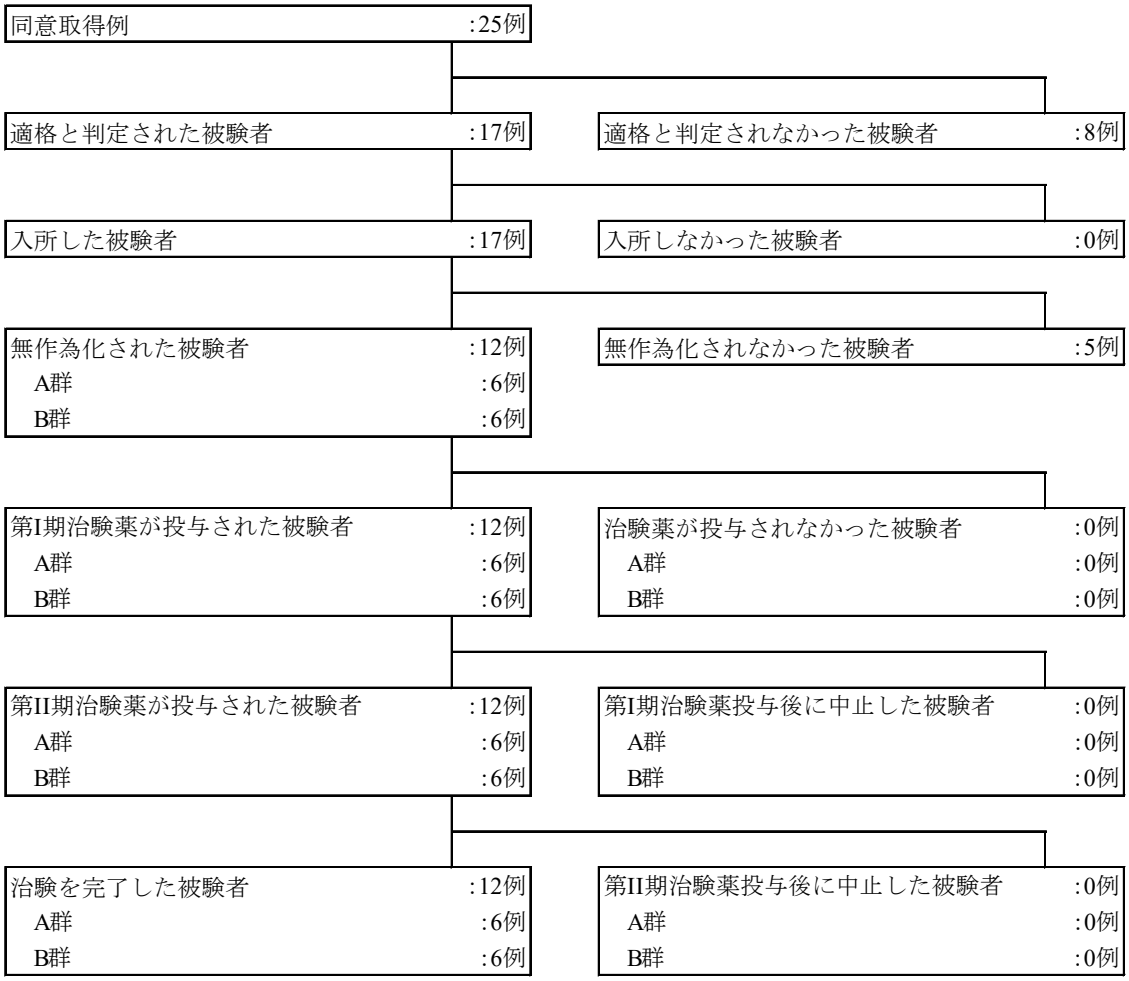


図 2.7.6.1.2-1 被験者の内訳（同意取得例）

引用元：健康閉経後女性を対象とした第 I 相単回投与試験（資料番号 5.3.1.1-01）図 10.1-1 を引用

2.7.6.1.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.1.3-1 に示す。

SAS 及び PK Set の 12 例の年齢は、58.5±3.29 歳［平均値±標準偏差（以下同様）］、身長は 157.63±4.311 cm、体重は 52.99±6.511 kg、BMI は 21.27±2.614 kg/m^2 であった。いずれの被験者も既往歴はなく、併用薬又は併用療法を使用した被験者もいなかった。

表 2.7.6.1.3-1 人口統計学的及び他の基準値の特性（SAS 及び PK Set）

検査項目（単位）		全体	A 群	B 群
	解析対象例数	12	6	6
年齢（歳）同意取得時	被験者数	12	6	6
	平均値	58.5	58.0	59.0
	標準偏差	3.29	2.68	4.00
	最小値	52	53	52
	中央値	59.0	59.0	59.5
	最大値	64	60	64
身長（cm）	被験者数	12	6	6
	平均値	157.63	158.40	156.85
	標準偏差	4.311	6.106	1.468
	最小値	148.4	148.4	154.2
	中央値	157.55	159.95	156.95
	最大値	164.3	164.3	158.3
体重（kg）	被験者数	12	6	6
	平均値	52.99	52.98	53.00
	標準偏差	6.511	7.326	6.293
	最小値	40.4	40.4	45.2
	中央値	55.25	54.60	55.25
	最大値	60.6	60.0	60.6
BMI（kg/m^2）	被験者数	12	6	6
	平均値	21.27	21.03	21.50
	標準偏差	2.614	2.717	2.742
	最小値	18.3	18.3	18.3
	中央値	21.30	20.65	22.00
	最大値	25.4	25.2	25.4
既往歴	無	12（100.0%）	6（100.0%）	6（100.0%）
	有	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）

引用元：健康閉経後女性を対象とした第 I 相単回投与試験（資料番号 5.3.1.1-01）表 11.2-1 を引用

2.7.6.1.4 薬物動態

2.7.6.1.4.1 血清中プロゲステロン濃度

血清中プロゲステロン濃度の推移を図 2.7.6.1.4-1 に示す。

食後投与及び絶食投与したときの血清中プロゲステロン濃度は、それぞれ 3.08±2.02 時間及び 2.29±0.96 時間で C_{max} に到達し、その後はそれぞれ 12.59±2.21 時間及び 13.23±2.68 時間の $t_{1/2}$ で消失した。

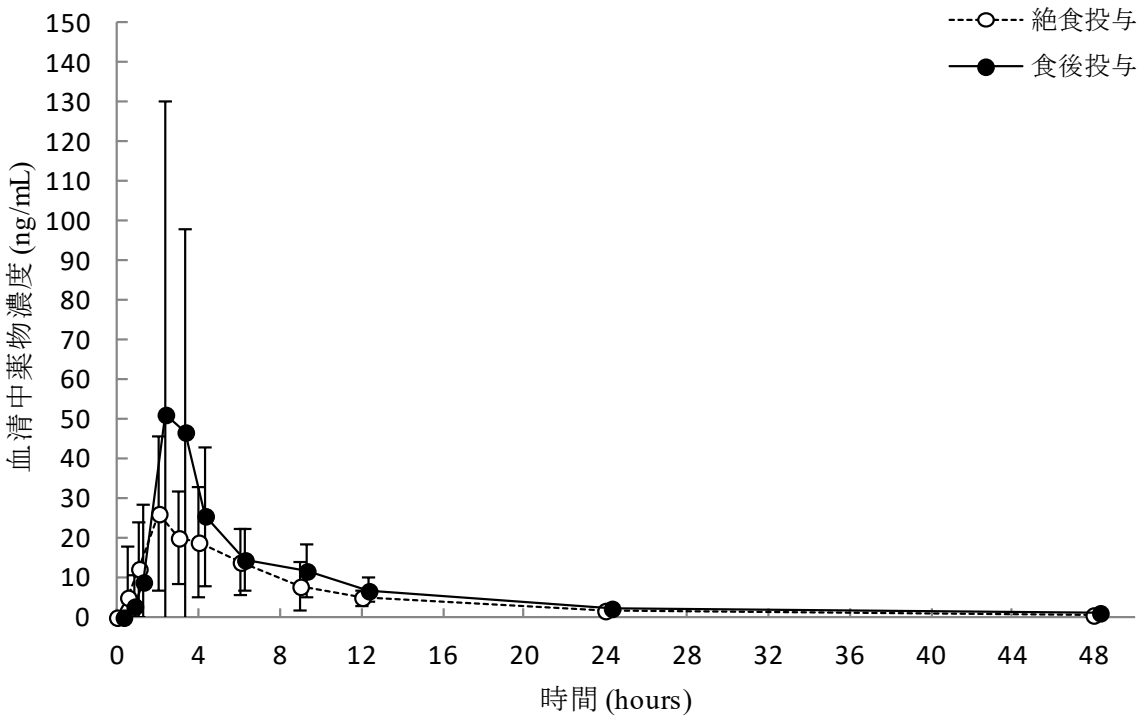


図 2.7.6.1.4-1 血清中プロゲステロン濃度の推移（n＝12、平均値±標準偏差）（PK Set）

引用元：健康閉経後女性を対象とした第 I 相単回投与試験（資料番号 5.3.1.1-01）図 11.4-1 線形グラフを引用

2.7.6.1.4.2 薬物動態パラメーター

薬物動態パラメーターの要約統計量を表 2.7.6.1.4-1 に示す。

食後投与及び絶食投与における $AUC_{0\text{-}24}$ は 277.92±154.66 ng･h/mL 及び 188.20±72.06 ng･h/mL、$AUC_{0\text{-}t}$ は 315.00±170.74 ng･h/mL 及び 216.43±75.27 ng･h/mL、$AUC_{0\text{-}\infty}$ は 329.72±175.23 ng･h/mL 及び 229.80±74.72 ng･h/mL、C_{max} は 81.91±78.00 ng/mL 及び 34.12±16.68 ng/mL、T_{max} は 3.08±2.02 時間及び 2.29±0.96 時間、$t_{1/2}$ は 12.59±2.21 時間及び 13.23±2.68 時間であった。

表 2.7.6.1.4-1 薬物動態パラメーターの要約統計量（PK Set）

		食後投与	絶食投与
	解析対象例数	12	12
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng･h/mL)	被験者数	12	12
	平均値	277.92	188.20
	標準偏差	154.66	72.06
	標準誤差	44.65	20.80
	最小値	118.88	93.04
	中央値	208.47	184.16
	最大値	527.27	354.41
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng･h/mL)	被験者数	12	12
	平均値	315.00	216.43
	標準偏差	170.74	75.27
	標準誤差	49.29	21.73
	最小値	136.16	120.52
	中央値	240.14	211.44
	最大値	602.75	395.45
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng･h/mL)	被験者数	12	12
	平均値	329.72	229.80
	標準偏差	175.23	74.72
	標準誤差	50.58	21.57
	最小値	142.45	142.68
	中央値	252.73	225.66
	最大値	624.90	408.61
C_{max} (ng/mL)	被験者数	12	12
	平均値	81.91	34.12
	標準偏差	78.00	16.68
	標準誤差	22.52	4.81
	最小値	18.53	13.65
	中央値	40.29	30.45
	最大値	264.29	64.49
T_{max} (h)	被験者数	12	12
	平均値	3.08	2.29
	標準偏差	2.02	0.96
	標準誤差	0.58	0.28
	最小値	1.00	0.50
	中央値	3.00	2.00
	最大値	9.00	4.00
$t_{1/2}$ (h)	被験者数	12	12
	平均値	12.59	13.23
	標準偏差	2.21	2.68
	標準誤差	0.64	0.77
	最小値	8.81	9.74
	中央値	12.17	12.40
	最大値	16.52	19.20

引用元：健康閉経後女性を対象とした第 I 相単回投与試験（資料番号 5.3.1.1-01）表 11.4-1 を引用

2.7.6.1.4.3 食事の影響の検討

食事の有無における薬物動態パラメーターの分散分析結果を下の表 2.7.6.1.4-2～表 2.7.6.1.4-13 に示す。

$AUC_{0\text{-}24}$、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$及びC_{max}の幾何平均値の比（食後投与／絶食投与）（両側 90%信頼区間）は、それぞれ 1.366（0.934～2.000）、1.339（0.940～1.906）、1.317（0.934～1.857）及び 1.865（0.975～3.565）であった。T_{max}の平均値の差の絶食投与の平均値に対する比［（食後投与－絶食投与）／絶食投与］は 0.345（-0.148～0.839）であった。$t_{1/2}$の幾何平均値の比（食後投与／絶食投与）は 0.954（0.879～1.036）であった。

表 2.7.6.1.4-2 $AUC_{0\text{-}24}$（常用対数変換）の分散分析表（PK Set）

変動要因		自由度	平方和	平均平方和	分散比	p 値
被験者間変動	群又は持込効果	1	0.11746	0.11746	3.5601	0.0885
	被験者／群	10	0.32994	0.03299	0.6603	0.7382
被験者内変動	食事の有無	1	0.11032	0.11032	2.2078	0.1681
	時期	1	0.00357	0.00357	0.0715	0.7946
	残差	10	0.49967	0.04997	-	-

引用元：健康閉経後女性を対象とした第 I 相単回投与試験（資料番号 5.3.1.1-01）表 11.4-3 を引用

表 2.7.6.1.4-3 $AUC_{0\text{-}24}$の幾何平均比（PK Set）

幾何平均比（食後投与／絶食投与）	両側 90%信頼区間	
	下限	上限
1.366	0.934	2.000

引用元：健康閉経後女性を対象とした第 I 相単回投与試験（資料番号 5.3.1.1-01）表 11.4-3 を引用

表 2.7.6.1.4-4 $AUC_{0\text{-}t}$（常用対数変換）の分散分析表（PK Set）

変動要因		自由度	平方和	平均平方和	分散比	p 値
被験者間変動	群又は持込効果	1	0.09332	0.09332	2.8675	0.1213
	被験者／群	10	0.32544	0.03254	0.7559	0.6667
被験者内変動	食事の有無	1	0.09623	0.09623	2.2353	0.1658
	時期	1	0.00162	0.00162	0.0376	0.8501
	残差	10	0.43051	0.04305	-	-

引用元：健康閉経後女性を対象とした第 I 相単回投与試験（資料番号 5.3.1.1-01）表 11.4-3 を引用

表 2.7.6.1.4-5 AUC_{0-t}の幾何平均比（PK Set）

幾何平均比（食後投与／絶食投与）	両側 90%信頼区間	
	下限	上限
1.339	0.940	1.906

引用元：健康閉経後女性を対象とした第 I 相単回投与試験（資料番号 5.3.1.1-01）表 11.4-3 を引用

表 2.7.6.1.4-6 $AUC_{0-\infty}$（常用対数変換）の分散分析表（PK Set）

変動要因		自由度	平方和	平均平方和	分散比	p 値
被験者間変動	群又は持込効果	1	0.07606	0.07606	2.4284	0.1502
	被験者／群	10	0.31323	0.03132	0.7707	0.6559
被験者内変動	食事の有無	1	0.08581	0.08581	2.1113	0.1769
	時期	1	0.00071	0.00071	0.0174	0.8976
	残差	10	0.40644	0.04064	-	-

引用元：健康閉経後女性を対象とした第 I 相単回投与試験（資料番号 5.3.1.1-01）表 11.4-3 を引用

表 2.7.6.1.4-7 $AUC_{0-\infty}$の幾何平均比（PK Set）

幾何平均比（食後投与／絶食投与）	両側 90%信頼区間	
	下限	上限
1.317	0.934	1.857

引用元：健康閉経後女性を対象とした第 I 相単回投与試験（資料番号 5.3.1.1-01）表 11.4-3 を引用

表 2.7.6.1.4-8 C_{max}（常用対数変換）の分散分析表（PK Set）

変動要因		自由度	平方和	平均平方和	分散比	p 値
被験者間変動	群又は持込効果	1	0.09020	0.09020	1.4553	0.2554
	被験者／群	10	0.61978	0.06198	0.4281	0.9015
被験者内変動	食事の有無	1	0.43925	0.43925	3.0342	0.1121
	時期	1	0.00054	0.00054	0.0038	0.9524
	残差	10	1.44769	0.14477	-	-

引用元：健康閉経後女性を対象とした第 I 相単回投与試験（資料番号 5.3.1.1-01）表 11.4-3 を引用

表 2.7.6.1.4-9 C_{max}の幾何平均比（PK Set）

幾何平均比（食後投与／絶食投与）	両側 90%信頼区間	
	下限	上限
1.865	0.975	3.565

引用元：健康閉経後女性を対象とした第 I 相単回投与試験（資料番号 5.3.1.1-01）表 11.4-3 を引用

表 2.7.6.1.4-10 T_{max}（無変換）の分散分析表（PK Set）

変動要因		自由度	平方和	平均平方和	分散比	p 値
被験者間変動	群又は持込効果	1	7.59375	7.59375	3.5841	0.0876
	被験者／群	10	21.18750	2.11875	0.9072	0.5597
被験者内変動	食事の有無	1	3.76042	3.76042	1.6102	0.2332
	時期	1	3.01042	3.01042	1.2890	0.2827
	残差	10	23.35417	2.33542	-	-

引用元：健康閉経後女性を対象とした第 I 相単回投与試験（資料番号 5.3.1.1-01）表 11.4-3 を引用

表 2.7.6.1.4-11 T_{max} の平均値の差の絶食投与の平均値に対する比（PK Set）

平均値の差の絶食投与の平均値に対する比［（食後投与－絶食投与）／絶食投与］	両側 90%信頼区間	
	下限	上限
0.345	-0.148	0.839

引用元：健康閉経後女性を対象とした第 I 相単回投与試験（資料番号 5.3.1.1-01）表 11.4-3 を引用

表 2.7.6.1.4-12 $t_{1/2}$（常用対数変換）の分散分析表（PK Set）

変動要因		自由度	平方和	平均平方和	分散比	p 値
被験者間変動	群又は持込効果	1	0.05069	0.05069	8.0792	0.0175
	被験者／群	10	0.06274	0.00627	2.6745	0.0683
被験者内変動	食事の有無	1	0.00247	0.00247	1.0537	0.3289
	時期	1	0.00660	0.00660	2.8132	0.1244
	残差	10	0.02346	0.00235	-	-

引用元：健康閉経後女性を対象とした第 I 相単回投与試験（資料番号 5.3.1.1-01）表 11.4-3 を引用

表 2.7.6.1.4-13 $t_{1/2}$ の幾何平均比（PK Set）

幾何平均比（食後投与／絶食投与）	両側 90%信頼区間	
	下限	上限
0.954	0.879	1.036

引用元：健康閉経後女性を対象とした第 I 相単回投与試験（資料番号 5.3.1.1-01）表 11.4-3 を引用

2.7.6.1.5 安全性

2.7.6.1.5.1 有害事象

症状別有害事象を表 2.7.6.1.5-1 に示す。

食後投与では認められず、絶食投与で 12 例中 1 例（8.3%）に「悪心」及び「頭痛」が各 1 件認められた。いずれも副作用であった。有害事象の重症度はいずれも軽度であった。

重篤な有害事象、中止に至った有害事象は発生しなかった。

表 2.7.6.1.5-1 症状別有害事象 要約（SAS）

	有害事象					
	食後投与			絶食投与		
安全性解析対象例数	12			12		
発現例数	0			1		
発現率（%）	0.0			8.3		
発現件数	0			2		
器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
胃腸障害	0	0.0	0	1	8.3	1
悪心	0	0.0	0	1	8.3	1
神経系障害	0	0.0	0	1	8.3	1
頭痛	0	0.0	0	1	8.3	1

MedDRA/J Version 19.0

引用元：健康閉経後女性を対象とした第 I 相単回投与試験（資料番号 5.3.1.1-01）表 14.3-3 を引用

2.7.6.1.5.2 臨床検査値

臨床検査値で異常変動は認められなかった。平均値に特記すべき変化は認められなかった。

2.7.6.1.5.3 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関する他の観察項目

バイタルサインに特記すべき所見及び変動は認められなかった。

いずれの被験者においても、ベースライン時及び治験期間中の心電図及び Q 波開始から T 波終了までの間隔の心拍数による補正値（QTc 間隔）絶対値に異常は認められず、ベースライン時と比較し、治験期間中の QTc 間隔絶対値の異常は認められなかった。

2.7.6.1.6 結論

食後投与及び絶食投与における $AUC_{0\text{-}24}$、$AUC_{0\text{-}t}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$及び C_{max} は絶食投与に比べ食後投与で高くなる傾向が示された。本剤を経口投与した際の T_{max} 及び $t_{1/2}$ は食事の影響を受けないことが示された。

有害事象は、食後投与では認められず、絶食投与で 12 例中 1 例（8.3%）に 2 件発現したのみであった。有害事象の内訳は、絶食投与で認められた「悪心」及び「頭痛」であり、いずれも副作用で重症度は軽度であった。本治験において、重篤な有害事象、中止に至った有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図で臨床的に問題となる所見及び変動は認められなかった。

以上から、本治験において本剤の投与時の食事条件による安全性への影響に問題は認められなかった。

2.7.6.2 健康閉経後女性における FSN-011-01 の薬物動態試験（反復経口投与）（評価資料）

（5.3.3.1-01 参照）

2.7.6.2.1 試験の概要

治験責任医師	[redacted]
治験施設	[redacted]
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の同意取得日）～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最終の被験者の観察（検査）が完了した日）
開発のフェーズ	第Ⅰ相
目的	日本人健康閉経後女性を対象とし、FSN-011-01 を 1 日 1 回 100 又は 200 mg それぞれ 7 日間反復経口投与した際の、薬物動態及び安全性を評価する。
治験デザイン	単一施設、反復投与、無作為化、非盲検試験
被験者数、設定根拠	計画時： 計 20 例（100 mg 投与群：10 例、200 mg 投与群：10 例） 解析時： SAS 20 例（100 mg 投与群：10 例、200 mg 投与群：10 例） PK Set 20 例（100 mg 投与群：10 例、200 mg 投与群：10 例） 【設定根拠】 海外薬物動態試験を参考に、FSN-011-01 の薬物動態を検討するために必要と推測される例数に、中止及び脱落の可能性を考慮して被験者数を 20 例とした。
組み入れ基準	以下に示す選択基準を全て満たし、かつ除外基準のいずれにも抵触しない被験者を本治験参加に適格な被験者とした。 (1) 選択基準 1) 本治験の内容を十分理解し、治験への参加を文書にて同意した者 2) 治験参加中の遵守事項を守り、治験方法に定められた診察・検査を受け、自覚症状等を申告できる者 3) 同意取得時の年齢が 40 歳以上、65 歳未満の女性 4) 同意取得時に最終月経後 12 箇月以上経過している子宮を有する女性 5) スクリーニング検査時の血清中エストラジオール値が、20 pg/mL 以下の者 6) スクリーニング検査時の体重が、40 kg 以上かつボディマス指数［BMI＝体重（kg）／身長（m）^{2}］が、18.3 以上、25.5 未満の者 (2) 除外基準 1) 心臓・血管系、肝臓、腎臓、呼吸器系、消化器系、生殖器系、ホルモン内分泌系等に合併症又は異常があると治験責任医師等により診断された者、また、これらの器官について不適格と判断されるような既往歴を有する者 2) 悪性腫瘍あるいはその既往を有する者 3) 診断未確定の腟出血、血栓性静脈炎、血栓塞栓性障害、脳出血、ポルフィリン症を有する者、妊娠ヘルペスの既往のある者 4) 妊娠中又は妊娠の疑いがある者、あるいは授乳中の者

	5） 本治験スクリーニング検査前6箇月以内に妊娠していた者 6） 薬物に対するアレルギーの既往歴又は現在症状がある者、臨床的に明らかなアレルギー疾患を有する者（花粉症で現在症状がない者は除く） 7） FSN-011-01の主成分又はその添加物に対して、アレルギーのある者 8） 過度にアルコール（1日当たり純アルコールで60 g以上）を常用している者 9） 喫煙者（継続して1年以上禁煙している者で、本治験実施計画書に規定する禁煙に関する制限を守れる者は除く） 10） 本治験スクリーニング検査前4箇月以内に臨床試験（既承認医薬品の場合は3箇月以内）に、あるいは1箇月以内にパッチテストに参加し薬剤の投与を受けた者。なお、臨床試験に参加しても投与を受けていない者についてはこの限りではない 11） 本治験スクリーニング検査前8週間以内に、性ホルモン製剤の投与がなされた者 12） 本治験スクリーニング検査前1週間以内に他の薬物（サプリメント等の健康補助食品を含む）を使用した者 13） 本治験での採血量と合わせて採血量が4週間以内で200 mL、16週間以内で400 mL、1年間以内で800 mLを超える者、若しくは本治験スクリーニング検査前2週間以内に成分採血を行った者 14） B型肝炎、C型肝炎、梅毒、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）の検査結果のいずれかが陽性であった者 15） 尿中薬物検査（フェンシクリジン類、ベンゾジアゼピン類、コカイン系麻薬、覚醒剤、大麻、モルヒネ系麻薬、バルビツール酸類、三環系抗うつ薬）の結果が陽性であった者 16） その他、治験責任医師等により本治験の対象として不適格と判断された者
用量及び投与方法、Lot No.	10時間以上の絶食後、FSN-011-01を1日1回100又は200 mgを7日間経口投与した。なお、Day 1及びDay 7の投与後4時間、Day 2～6の投与後2時間は絶食とした。 【設定根拠】 FSN-011-01のCCDSによると、海外でのホルモン補充療法における用法・用量は「100 mgを、各治療サイクルの1日目から25日目まで就寝時に投与する。」、又は「200 mgを、1箇月あたり12～14日間（又は各投与サイクルの最後の2週間）、夜（就寝前）に投与する。」である。本治験では、海外と同様の投与量での日本人健康閉経後女性における薬物動態を確認することが目的であることから、FSN-011-01のCCDSにおける投与量を参考に投与量を設定した。 治験薬の名称：FSN-011-01（Lot No.：[redacted]）
治療期間	7日間

評価項目	(1) 薬物動態評価項目 CLIA 法により血清中薬物濃度を測定し（ヒト血清中プロゲステロン濃度の濃度測定法バリデーション及びヒト血清中プロゲステロンの長期保存安定性試験の最終報告書は 5.3.1.4-01 及び 5.3.1.4-02 参照）、以下の薬物動態パラメーターをノンコンパートメント法により算出した。 1) 初回投与後の C_{max}、T_{max}、AUC_{0-24}、$AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2}$ 2) 2 日目投与時からの各日の反復投与時の投与前血清中薬物濃度（C_{trough}） 3) 最終投与後の C_{max}、T_{max}、AUC_{0-24}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2}$ (2) 安全性評価項目 1) 有害事象 2) 副作用
統計解析手法	PK Set はデータの異常や欠測がなく、薬物動態パラメーターの算出が可能である被験者からなる解析対象集団とした。 SAS は治験薬を投与した全ての被験者からなる解析対象集団とした。 (1) 被験者背景 主要な背景要因の分布に関して群間の均衡性を検討する目的で被験者背景について以下の解析を行う。連続量データは要約統計量、カテゴリカルデータは例数とその割合を算出する。 ［連続量データ］ 年齢（歳）（同意取得時） 身長（cm） 体重（kg） BMI（kg/m^2） ［カテゴリカルデータ］ 既往歴（有無） (2) 血清中プロゲステロン濃度 PK Set を対象として投与群ごとの血清中プロゲステロン濃度について、測定時点ごとに要約統計量（平均値、標準偏差、最大値、中央値、最小値）を算出するとともに、測定時点ごとに平均値とその標準偏差をプロットしたグラフと、被験者ごとの測定値の推移を重ね合わせたグラフを作成した。 (3) 薬物動態パラメーター PK Set を対象として次の薬物動態パラメーターを投与群ごとに算出し、要約統計量（被験者数、平均値、標準偏差、標準誤差、最大値、中央値、最小値）を算出した。 1) 初回投与後の C_{max} 2) 初回投与後の T_{max} 3) 初回投与後の AUC_{0-24}

4） 初回投与後の $AUC_{0-\infty}$
5） 初回投与後の $t_{1/2}$
6） 2 日目投与時からの各日の C_{trough}
7） 最終投与後の C_{max}
8） 最終投与後の T_{max}
9） 最終投与後の AUC_{0-24}
10） 最終投与後の AUC_{0-t}
11） 最終投与後の $AUC_{0-\infty}$
12） 最終投与後の $t_{1/2}$

薬物動態パラメーター初回投与後の C_{max}、初回投与後の T_{max}、初回投与後の AUC_{0-24}、初回投与後の $AUC_{0-\infty}$、初回投与後の $t_{1/2}$、2 日目投与時から 6 日目投与時の各日の C_{trough}、最終投与後の C_{max}、最終投与後の T_{max}、最終投与後の AUC_{0-24}、最終投与後の AUC_{0-t}、最終投与後の $AUC_{0-\infty}$、最終投与後の $t_{1/2}$ についても投与群（100 mg 投与群、200 mg 投与群）ごと要約統計量を算出する。また、AUC_{0-24}、$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、T_{max} 及び $t_{1/2}$ に関しては、初回投与後に対する最終投与後の薬物動態パラメーターの比（Day 7 / Day 1）を被験者ごとに算出し、その要約統計量を算出する。初回投与後の $AUC_{0-\infty}$ に対する最終投与後の AUC_{0-24} の比（Day 7 / Day 1）に関しても、同様に要約統計量を算出する。

これらの薬物動態パラメーター（T_{max} は除く）について、初回投与後に対する最終投与後の薬物動態パラメーターの幾何平均比（Day 7 / Day 1）とその 90%信頼区間を算出する。T_{max} は実測値のままで、最終投与後と初回投与後の薬物動態パラメーターの平均値の差（Day 7－Day 1）とその 90%信頼区間を算出する。

上記の薬物動態パラメーターについての解析を、補正後の血清中薬物濃度から算出した薬物動態パラメーター（T_{max} は除く）についても実施する。

※薬物動態パラメーターの算出には、実採血時間ではなく、各測定時点で計画された採血時間を用いる。

(4) 安全性

治験薬の投与から観察終了日までの間に発現した有害事象を表示する。表示する有害事象に関する項目は、有害事象（CRF 記載名）、器官別大分類（SOC）、基本語（PT）、下層語（LLT）とする。

SAS を対象として診察・検査により認められた有害事象及び副作用の発現頻度及び割合を算出するとともに、被験者ごとの一覧表を作成した。また、重症度別及び因果関係別の集計を行った。

診察・検査結果又は評価項目について、被験者ごとの一覧表を作成する

	とともに計数値には度数表（度数、相対度数）を、計量値には要約統計量（平均値、標準偏差、最大値、中央値、最小値）を用い、データの要約を行った。検査項目によってはグラフ表示も行った。 ［有害事象の要約］ 以下の分類ごとに投与群（100 mg 投与群、200 mg 投与群）別での発現例数及び発現率、発現件数を示す。発現率を算出する際には、SAS を分母として集計する。また、投与群による発現率の差（200 mg 投与群－100 mg 投与群）及びその 95%信頼区間を算出する。 ［分類］ 有害事象、副作用、重篤な有害事象、重篤な副作用、重度な有害事象、重度な副作用、中止に至った有害事象、中止に至った副作用、死亡に至った有害事象、死亡に至った副作用 ［有害事象及び副作用の各症状（器官別大分類、基本語）］ 以下の分類ごとに、投与群（100 mg 投与群、200 mg 投与群）別での各症状（器官別大分類、基本語）別の発現例数及び発現率、発現件数を示す。発現率を算出する際には、SAS を分母として集計する。なお、同一症例で同一事象が複数回発現し、重篤度及び重症度が異なる場合には、重篤な事象及び最も重い重症度の事象を 1 例として頻度を示す。 ［分類］ 有害事象、副作用、重篤度別の有害事象、重篤度別の副作用、重症別の有害事象、重症度別の副作用、中止に至った有害事象、中止に至った副作用

2.7.6.2.2 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.2.2-1 に示す。

治験参加の同意を文書により得た被験者 46 例に対して、スクリーニング検査を含む適格性の確認を行った結果、24 例が本治験参加に適格であると判断された。スクリーニングで適格とされた被験者の全員が治験実施のために入所した。

入所した被験者のうち 22 例が無作為化された。200 mg 投与群に無作為化された被験者のうち、1 例が被験者からの申し出により、1 例がその他の理由により、治験薬投与前に脱落したため、治験薬が投与された被験者は、100 mg 投与群が 10 例、200 mg 投与群が 10 例の合計 20 例であった。

中止例はなく、治験薬が投与された 20 例全員が治験を完了した。治験実施計画書からの逸脱はなかった。

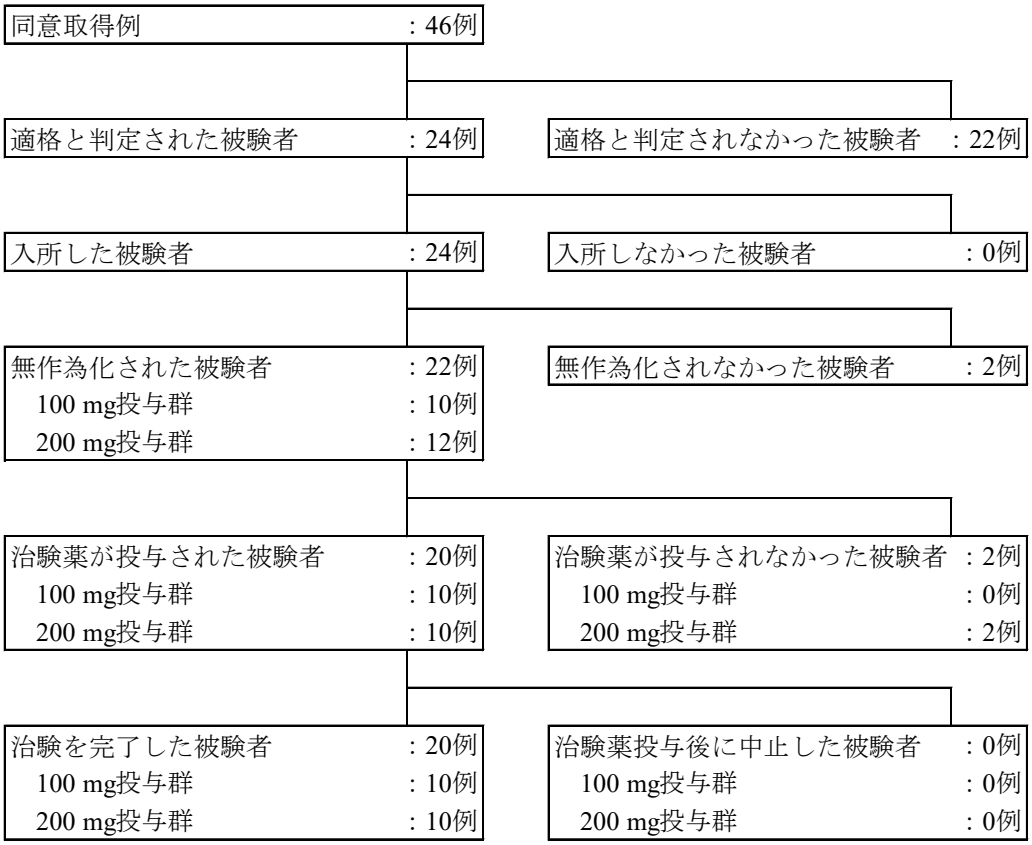


図 2.7.6.2.2-1 被験者の内訳（同意取得例）

引用元：健康閉経後女性を対象とした第I相反復投与試験（資料番号 5.3.3.1-01）図 10.1-1 を引用

2.7.6.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.2.3-1 に示す。

年齢は 100 mg 投与群が 57.2±4.69 歳、200 mg 投与群が 55.9±5.15 歳、身長は 100 mg 投与群が 154.84±4.344 cm、200 mg 投与群が 156.47±4.642 cm、体重は 100 mg 投与群が 48.07±5.085 kg、200 mg 投与群が 52.27±6.632 kg 及び BMI は 100 mg 投与群が 19.99±1.767 kg/m^2、200 mg 投与群が 21.25±1.873 kg/m^2 であった。また、既往歴を有する被験者はいなかった。

表 2.7.6.2.3-1 人口統計学的及び他の基準値の特性（PK Set）

検査項目（単位）		全体	100 mg 投与群	200 mg 投与群
	解析対象例数	20	10	10
年齢（歳）同意取得時	被験者数	20	10	10
	平均値	56.6	57.2	55.9
	標準偏差	4.84	4.69	5.15
	最小値	48	49	48
	中央値	57.5	59.5	54.0
	最大値	64	63	64
身長（cm）	被験者数	20	10	10
	平均値	155.66	154.84	156.47
	標準偏差	4.455	4.344	4.642
	最小値	146.8	146.8	149.6
	中央値	155.70	155.10	155.70
	最大値	164.1	162.1	164.1
体重（kg）	被験者数	20	10	10
	平均値	50.17	48.07	52.27
	標準偏差	6.142	5.085	6.632
	最小値	40.3	40.3	43.4
	中央値	48.65	47.05	51.85
	最大値	64.7	57.0	64.7
BMI（kg/m^2）	被験者数	20	10	10
	平均値	20.62	19.99	21.25
	標準偏差	1.886	1.767	1.873
	最小値	18.3	18.3	18.7
	中央値	20.35	19.55	21.20
	最大値	25.0	23.5	25.0
既往歴	無	20（100.0%）	10（100.0%）	10（100.0%）
	有	0（0.0%）	0（0.0%）	0（0.0%）

引用元：健康閉経後女性を対象とした第 I 相反復投与試験（資料番号 5.3.3.1-01）表 11.2-1 を引用

2.7.6.2.4 薬物動態

2.7.6.2.4.1 血清中プロゲステロン濃度

試験期間全体における血清中プロゲステロン濃度の推移を図 2.7.6.2.4-1 に示す。

初回投与後及び 7 日間反復投与後の血清中プロゲステロン濃度について、C_{trough} は Day 3（初回投与後 48 時間）までわずかに増加し、その後はほぼ一定の値で推移した。また、投与後 1.0～6.0 時間に C_{max} に達した。

なお、初回投与後 24 時間における血清中プロゲステロン濃度は、100 mg 投与群が 0.72±0.18 ng/mL、200 mg 投与群が 1.24±0.49 ng/mL であり、初回投与前の血清中プロゲステロン濃度は、100 mg 投与群が 0.07±0.15 ng/mL、200 mg 投与群が 0.04±0.13 ng/mL であった。両群において、初回投与前の血清中プロゲステロン濃度は初回投与後 24 時間の血清中プロゲステロン濃度と比べわずかであった。

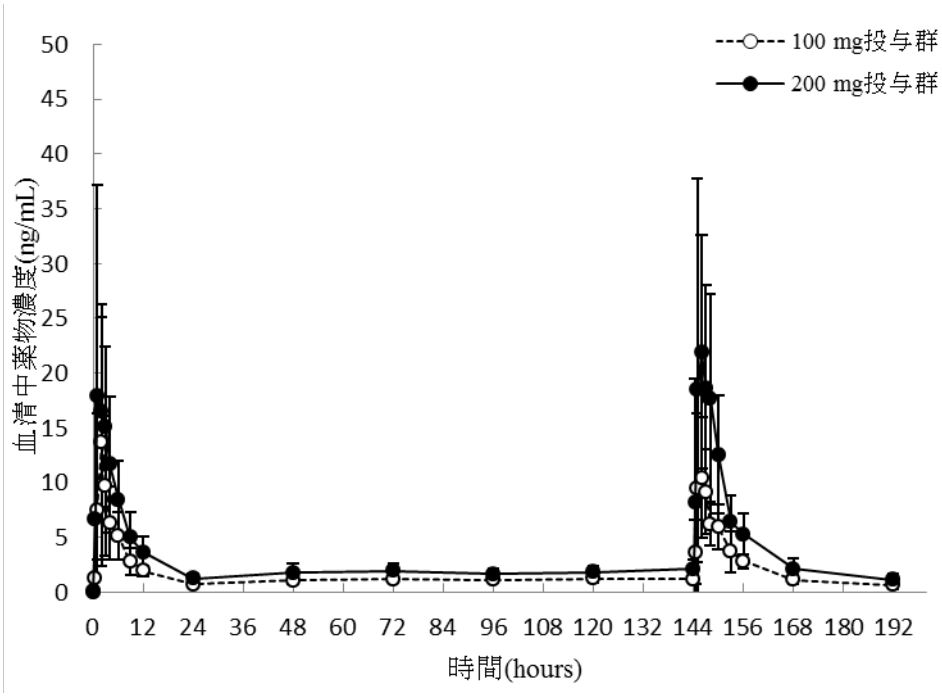


図 2.7.6.2.4-1 試験期間全体における血清中プロゲステロン濃度の推移図（平均値±標準偏差）（PK set）

引用元：健康閉経後女性を対象とした第 I 相反復投与試験（資料番号 5.3.3.1-01）図 11.4-1 を引用

2.7.6.2.4.2 薬物動態パラメーター

薬物動態パラメーターを表 2.7.6.2.4-1 に示す。

初回投与後の C_{max} は 100 mg 投与群が 17.21±8.50 ng/mL、200 mg 投与群が 26.89±14.67 ng/mL、T_{max} は 100 mg 投与群が 2.80±1.81 時間、200 mg 投与群が 1.90±1.10 時間、$AUC_{0\text{-}24}$ は 100 mg 投与群が 79.04±27.08 ng･h/mL、200 mg 投与群が 136.74±45.87 ng･h/mL、$t_{1/2}$ は 100 mg 投与群が 8.67±2.42 時間、200 mg 投与群が 7.70±0.93 時間であった。

Day 2～Day 6 における投与前 C_{trough} の平均値は、Day 3 までわずかに増加し、その後はほぼ一定の値で推移した。

最終投与後の C_{max} は 100 mg 投与群が 13.60±4.60 ng/mL、200 mg 投与群が 31.12±13.31 ng/mL、T_{max} は 100 mg 投与群が 2.70±1.89 時間、200 mg 投与群が 2.10±0.99 時間、$AUC_{0\text{-}24}$ は 100 mg 投与群が 92.30±17.71 ng･h/mL、200 mg 投与群が 188.67±73.14 ng･h/mL、$t_{1/2}$ は 100 mg 投与群が 16.56±6.34 時間、200 mg 投与群が 15.60±2.55 時間であった。

C_{max}、C_{trough} 及び AUC はいずれも 100 mg 投与群と 200 mg 投与群で用量依存性を示した。

初回投与後に対する最終投与後の薬物動態パラメーターの幾何平均比（最終投与後／初回投与後）を表 2.7.6.2.4-2 に示す。初回投与後に対する最終投与後の C_{max} の幾何平均比は、100 mg 投与群が 0.866、200 mg 投与群が 1.277 であった。$AUC_{0\text{-}24}$ の幾何平均比は 100 mg 投与群が 1.210、200 mg 投与群が 1.372 であった。$t_{1/2}$ の幾何平均比は 100 mg 投与群が 1.859、200 mg 投与群が 2.015 であった。また、初回投与後の $AUC_{0\text{-}\infty}$ に対する最終投与後の $AUC_{0\text{-}24}$ の幾何平均比は、100 mg 投与群が 1.076、200 mg 投与群が 1.242 であった。

T_{max} の平均値の差の初回投与後の平均値に対する比［(最終投与後－初回投与後) ／初回投与後］は 100 mg 投与群が-0.037、200 mg 投与群が 0.095 であり、T_{max} の変化はわずかであった。その結果を表 2.7.6.2.4-3 に示す。

表 2.7.6.2.4-1 薬物動態パラメーターの要約統計量（PK Set）

		100 mg 投与群	200 mg 投与群
	解析対象例数	10	10
初回投与後 C_{max} (ng/mL)	被験者数	10	10
	平均値	17.21	26.89
	標準偏差	8.50	14.67
	標準誤差	2.69	4.64
	最小値	4.45	8.66
	中央値	18.25	24.56
	最大値	31.02	58.63
初回投与後 T_{max} (h)	被験者数	10	10
	平均値	2.80	1.90
	標準偏差	1.81	1.10
	標準誤差	0.57	0.35
	最小値	1.00	1.00
	中央値	2.00	1.50
	最大値	6.00	4.00
初回投与後 AUC_{0-24} (ng･h/mL)	被験者数	10	10
	平均値	79.04	136.74
	標準偏差	27.08	45.87
	標準誤差	8.56	14.51
	最小値	39.43	82.85
	中央値	69.88	127.33
	最大値	123.38	201.44
初回投与後 $AUC_{0-\infty}$ (ng･h/mL)	被験者数	10	10
	平均値	88.18	150.38
	標準偏差	28.42	48.77
	標準誤差	8.99	15.42
	最小値	50.20	95.11
	中央値	77.96	138.89
	最大値	134.71	226.68
初回投与後 $t_{1/2}$ (h)	被験者数	10	10
	平均値	8.67	7.70
	標準偏差	2.42	0.93
	標準誤差	0.77	0.29
	最小値	4.48	6.61
	中央値	8.47	7.91
	最大値	12.66	9.45

表 2.7.6.2.4-1 薬物動態パラメーターの要約統計量（PK Set）（続き）

		100 mg 投与群	200 mg 投与群
	解析対象例数	10	10
Day 2 投与前 C_{trough} (ng/mL)	被験者数	10	10
	平均値	0.72	1.24
	標準偏差	0.18	0.49
	標準誤差	0.06	0.16
	最小値	0.43	0.66
	中央値	0.71	1.16
	最大値	1.04	2.48
Day 3 投与前 C_{trough} (ng/mL)	被験者数	10	10
	平均値	1.07	1.80
	標準偏差	0.28	0.77
	標準誤差	0.09	0.24
	最小値	0.62	0.78
	中央値	1.08	1.71
	最大値	1.42	3.72
Day 4 投与前 C_{trough} (ng/mL)	被験者数	10	10
	平均値	1.17	1.95
	標準偏差	0.30	0.65
	標準誤差	0.09	0.21
	最小値	0.81	1.06
	中央値	1.11	2.03
	最大値	1.64	3.36
Day 5 投与前 C_{trough} (ng/mL)	被験者数	10	10
	平均値	1.11	1.65
	標準偏差	0.25	0.55
	標準誤差	0.08	0.18
	最小値	0.71	0.86
	中央値	1.15	1.69
	最大値	1.50	2.59
Day 6 投与前 C_{trough} (ng/mL)	被験者数	10	10
	平均値	1.22	1.86
	標準偏差	0.32	0.57
	標準誤差	0.10	0.18
	最小値	0.69	1.14
	中央値	1.28	1.87
	最大値	1.61	2.85
最終投与後 C_{max} (ng/mL)	被験者数	10	10
	平均値	13.60	31.12
	標準偏差	4.60	13.31
	標準誤差	1.46	4.21
	最小値	6.58	15.35
	中央値	12.25	30.71
	最大値	21.89	63.25

表 2.7.6.2.4-1 薬物動態パラメーターの要約統計量（PK Set）（続き）

		100 mg 投与群	200 mg 投与群
	解析対象例数	10	10
最終投与後 T_{max} (h)	被験者数	10	10
	平均値	2.70	2.10
	標準偏差	1.89	0.99
	標準誤差	0.60	0.31
	最小値	1.00	1.00
	中央値	2.00	2.00
	最大値	6.00	4.00
最終投与後 AUC_{0-24} (ng･h/mL)	被験者数	10	10
	平均値	92.30	188.67
	標準偏差	17.71	73.14
	標準誤差	5.60	23.13
	最小値	67.06	113.97
	中央値	95.80	183.64
	最大値	114.84	367.01
最終投与後 AUC_{0-t} (ng･h/mL)	被験者数	10	10
	平均値	113.76	227.39
	標準偏差	23.96	89.39
	標準誤差	7.58	28.27
	最小値	73.78	139.65
	中央値	121.04	218.72
	最大値	141.42	446.57
最終投与後 $AUC_{0-\infty}$ (ng･h/mL)	被験者数	10	10
	平均値	131.94	253.27
	標準偏差	37.02	101.95
	標準誤差	11.71	32.24
	最小値	73.37	154.89
	中央値	134.80	235.96
	最大値	184.27	506.12
最終投与後 $t_{1/2}$ (h)	被験者数	10	10
	平均値	16.56	15.60
	標準偏差	6.34	2.55
	標準誤差	2.00	0.81
	最小値	7.81	11.98
	中央値	14.21	14.86
	最大値	27.96	19.74

引用元：健康閉経後女性を対象とした第 I 相反復投与試験（資料番号 5.3.3.1-01）表 11.4-1 を引用

表 2.7.6.2.4-2 初回投与後に対する最終投与後の薬物動態パラメーターの幾何平均比（PK Set）

	投与群	解析対象例数	幾何平均比（Day 7/Day 1）	幾何平均比 90%信頼区間	
				下限	上限
$AUC_{0\text{-}24}$	100 mg 投与群	10	1.210	0.972	1.507
	200 mg 投与群	10	1.372	1.050	1.792
$AUC_{0\text{-}\infty}$	100 mg 投与群	10	1.505	1.184	1.913
	200 mg 投与群	10	1.663	1.281	2.159
C_{max}	100 mg 投与群	10	0.866	0.585	1.281
	200 mg 投与群	10	1.227	0.849	1.773
$t_{1/2}$	100 mg 投与群	10	1.859	1.425	2.425
	200 mg 投与群	10	2.015	1.803	2.251
AUC[a)]	100 mg 投与群	10	1.076	0.877	1.320
	200 mg 投与群	10	1.242	0.957	1.610

a) 最終投与後の $AUC_{0\text{-}24}$／初回投与後の $AUC_{0\text{-}\infty}$

引用元：健康閉経後女性を対象とした第 I 相反復投与試験（資料番号 5.3.3.1-01）表 11.4-2 を引用

表 2.7.6.2.4-3 T_{max} の平均値の差の初回投与後の平均値に対する比（PK Set）

	投与群	解析対象例数	平均値の差の初回投与後の平均値に対する比［(Day 7 - Day 1) /Day 1］	90%信頼区間	
				下限	上限
T_{max}	100 mg 投与群	10	-0.037	-0.569	0.495
	200 mg 投与群	10	0.095	-0.292	0.483

引用元：健康閉経後女性を対象とした第 I 相反復投与試験（資料番号 5.3.3.1-01）表 11.4-3 を引用

2.7.6.2.5 安全性

2.7.6.2.5.1 有害事象

100 mg 投与群で有害事象及び副作用は認められなかった。200 mg 投与群で 10 例中 1 例（10.0%）に軽度の悪心が認められ、治験薬との因果関係は否定できないと判断された。

いずれの投与群においても、重篤な有害事象、中止及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

2.7.6.2.5.2 臨床検査値

臨床検査値で異常変動は認められなかった。

2.7.6.2.5.3 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関する他の観察項目

バイタルサインに異常変動が認められたものはなかった。

いずれの被験者においても、ベースライン時及び治験期間中の心電図及び QTc 間隔絶対値に異常は認められず、ベースライン時と比較し、治験期間中の QTc 間隔絶対値の異常は認められなかった。

2.7.6.2.6 結論

日本人健康閉経後女性を対象とし、本剤を 1 日 1 回 100 又は 200 mg それぞれ 7 日間反復経口投与した際の、薬物動態及び安全性を評価することを目的に実施した。無作為化された被験者のうち、治験薬が投与された 20 例が PK Set 及び SAS の対象となった。本治験で、治験実施計画書からの逸脱又は中止はなか

った。血清中プロゲステロン濃度は、投与後 1.0～6.0 時間に C_{max} に達し、C_{trough} は Day 3（初回投与後 48 時間）までわずかに増加し、その後はほぼ一定の値で推移した。薬物動態パラメーターについては、C_{max}、C_{trough} 及び AUC はいずれも、100 mg 投与群と 200 mg 投与群で用量依存性を示した。また、100 mg 投与群の C_{max} を除き、7 日間反復投与により薬物曝露量はわずかに増加した。100 mg 投与群に有害事象及び副作用は認められなかった。200 mg 投与群の有害事象及び副作用はいずれも 10 例中 1 例（10.0%）1 件に悪心が認められ、軽度であった。以上から、日本人健康閉経女性に本剤を 1 日 1 回 100 又は 200 mg を 7 日間反復経口投与した際、C_{trough} は Day 3 からほぼ一定の推移を示し、7 日目における薬物曝露量は初回投与と比べわずかに増加し、100 mg 投与群と 200 mg 投与群で用量依存性を示した。また、本条件下における本剤の忍容性が確認された。

2.7.6.3 子宮を有する日本人更年期障害女性を対象としたFSN-011-01のオープン試験（評価資料）（5.3.5.2-01参照）

2.7.6.3.1 試験の概要

治験責任医師	[redacted] 他 計19名
治験施設	[redacted] 他 計19施設
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の同意取得日）～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最終の被験者の観察（検査）が完了した日）
開発のフェーズ	第III相試験
目的	ホルモン補充療法を施行対象の子宮を有する日本人更年期障害女性、又は卵巣欠落症状を有する女性を対象とし、卵胞ホルモン剤とともにFSN-011-01を併用した際の子宮内膜増殖症の抑制効果と安全性を検討する。
治験デザイン	非ランダム化多施設共同オープン試験
被験者数、設定根拠	計画時： 350例（52週時の主要評価項目の解析対象として300例） 解析時： SAS 349例（持続的投与法170例、周期的投与法179例） 最大の解析対象集団（FAS）345例 （持続的投与法169例、周期的投与法176例） 治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）328例 （持続的投与法161例、周期的投与法167例） 【設定根拠】 主要評価項目の子宮内膜増殖症発現率の見積もり値を、欧州医薬品庁ヒト用医薬品委員会（CHMP）ガイドラインに基づき0.26%とし、この子宮内膜増殖症発現率の両側95%信頼区間の上限が2.0%を下回ることを評価するため、片側有意水準が2.5%以下、検出力が0.80以上となる二項確率の仮説検定（Exact法）に基づく症例数の算出を行った。算出の結果、被験者数が277例の時に、有意水準が0.0247、検出力が0.837となり条件を満たした。この算出結果と、CHMPガイドラインにて推奨されている1年間の評価に必要となる投与した症例数300例を考慮して、解析対象として必要被験者数を300例と設定した。なお、14%の中止・脱落被験者数を考慮すると2次登録の目標被験者数は350例とした。
組み入れ基準	以下に示す選択基準を全て満たし、かつ除外基準のいずれにも抵触しない被験者を本治験参加に適格な被験者とした。 (1) 選択基準 1) 本治験の内容を十分理解し、治験への参加を文書にて同意した患者 2) 子宮を有する患者 3) 同意取得時の年齢が40歳以上65歳未満の患者 4) 以下の両方に該当するホルモン補充療法を施行中又は施行対象の患者

	- 同意取得時に、最終月経後 12 箇月以上経過している患者、若しくは、両側卵巣摘出後 8 週間以上経過している患者 - Hot Flush 及び発汗、膣萎縮症候群、骨粗鬆症のいずれかの症状を伴う更年期障害又は卵巣欠落症状を有する患者 (2) 除外基準 1) 子宮内膜組織診の結果が陽性※の患者、組織診を実施したが判定不能※であり子宮内膜厚が 5 mm 以上の患者 (※中央判定委員会の判定基準に基づく) 2) 観察期(Visit 1)時点で子宮頸管の狭窄等により手技的に子宮内膜組織診が実施できない患者(キュレットが頸管に入らず、掻把にて手技的に子宮内膜組織診が実施できない患者は除外) 3) 観察期(Visit 1)時点で重篤な肝障害のある患者 4) 観察期(Visit 1)時点で悪性腫瘍を有する患者、及びその疑いのある患者 5) 乳癌の既往のある患者 6) 観察期(Visit 1)時点で子宮内膜ポリープを有する患者 7) 観察期(Visit 1)時点で不正性器出血がある患者 8) 血栓性静脈炎又は静脈血栓塞栓症の患者、あるいはその既往のある患者 9) 動脈性の血栓塞栓疾患(例えば冠動脈性心疾患、脳卒中)のある患者、あるいはその既往のある患者 10) ポルフィリン症のある患者、あるいはその既往のある患者 11) 観察期(Visit 1)時点でコントロール不良な糖尿病の患者(随時血糖値 200 mg/dL を超えかつ、ヘモグロビン A1c(HbA1c)が 9%を超える患者) 12) 観察期(Visit 1)時点で血圧コントロール不良な高血圧の患者(利尿剤を含む 2～3 剤の降圧薬を投与しても目標血圧:140/90 mmHg 未満を達成できない患者) 13) 片頭痛のため、ホルモン補充療法を中止したことのある患者 14) てんかんを有する患者 15) 本剤の主成分又はその添加物に対して、アレルギーの症状がある患者、あるいはその既往がある患者 16) 治験期間中に併用される薬物の有効成分又は添加物に対して、アレルギーの症状がある患者、あるいはその既往がある患者 17) 2 次登録前 4 週間以内に性ホルモン剤を投与した患者(ホルモンデポ剤については 8 週間以内に投与した患者) 18) 同意取得前 16 週間以内に他の治験に参加し、治験薬の投与を受けた患者 19) その他、治験責任医師等により本治験の対象として不適格と判断された患者

用量及び投与方法、製造番号	本登録が完了した被験者に、1 周期（28 日）の 1～28 日目まで FSN-011-01 を 1 日 1 回 100 mg（持続的投与法）又は 1 周期（28 日）の 15～28 日目まで FSN-011-01 を 1 日 1 回 200 mg（周期的投与法）、52 週間、就寝前に経口投与した。 【設定根拠】 本邦の医療現場では、周期的投与だけではなく持続的投与も同様にニーズがあり、それぞれの投与方法による作用プロファイルの違いを考慮して使い分けがなされている状況を踏まえて 2 つの投与方法を設定した。海外における薬物動態試験（Simon study）と国内第 I 相臨床試験における薬物動態が類似していたため、海外における用法・用量が本邦においても妥当と判断し、海外における添付文書及び CCDS から持続的投与は 100 mg、周期的投与は 200 mg とされていることから、その用量を本治験の用量として設定した。 治験薬の名称：FSN-011-01（製造番号：[redacted]、[redacted]、[redacted]）
治療期間	56 週間（投薬期 52 週間、後観察期 4 週間）
評価項目	有効性 ・ 主要評価項目：子宮内膜増殖症の発現率 ・ 副次評価項目：投薬期間中の子宮内膜の厚さ 安全性 有害事象、副作用 【有効性の主要評価項目の設定根拠】 本治験では対照群を設けずに本剤群を単群で設定し、日本人への本剤投与時の子宮内膜増殖症発現率について適切な許容限界値を設定して、本剤投与時の子宮内膜増殖症発現率の信頼区間の上限がその許容限界値を超えないことを評価することにより本剤の有効性を検証するデザインとした。本剤投与時の子宮内膜増殖症発現率の許容限界値は日本人更年期障害又は卵巣欠落患者を対象に実施されたメノエイドコンビパッチ国内第 III 相臨床試験並びに海外の主要ガイドラインである CHMP ガイドラインを参考にし、投与後 1 年間での子宮内膜増殖症発現率の両側 95%信頼区間の上限が 2.0%を下回ることを確認する計画とした。 【有効性の副次評価項目の設定根拠】 本邦の産婦人科診療ガイドライン 2017 において、経腟超音波検査の子宮内膜厚は、子宮内膜増殖症の診断におけるスクリーニング検査とされている。そのため、子宮内膜増殖症の抑制効果を判定する上での補助的な検査として、投薬期間中の子宮内膜の厚さを副次評価項目として設定した。
統計解析手法	1. 有効性解析対象集団 1） 最大の解析対象集団（Full Analysis Set：FAS） 治験に 2 次登録された被験者のうち、以下の被験者を除外した集団を FAS とする。 1. 治験薬または併用薬（ジュリナ®錠）が 1 回も投与されていない被験者 2. 治験薬または併用薬（ジュリナ®錠）投与後の有効性評価データがない被験者

2） 治験実施計画書に適合した対象集団（Per Protocol Analysis Set：PPS）
治験に2次登録された被験者のうち、以下の被験者を除外した集団をPPSとする。
1. 治験薬または併用薬（ジュリナ®錠）が1回も投与されていない被験者
2. 治験薬または併用薬（ジュリナ®錠）投与後の主要評価項目の評価データ（子宮内膜増殖症の発現を評価した中央判定委員会の最終判定結果）がない被験者
3. 治験実施計画書適合除外例
4. 除外基準に該当する被験者

3） 安全性解析対象集団（Safety Analysis Set：SAS）
治験に2次登録された被験者のうち、治験薬または併用薬（ジュリナ®錠）が1回も投与されていない被験者を除いた集団をSASとする。

2. 安全性の解析
治験薬又は併用薬（ジュリナ®錠）の投与開始日から最終観察終了日までの間に発現したものを有害事象として取り扱う。有害事象は最新バージョンのMedDRA/Jでコーディングされる。表示する有害事象に関する項目は、有害事象（CRF記載名）、器官別大分類、基本語、下層語（Lowest Level Term：LLT）とする。

1) 有害事象の要約
以下の分類ごとに投与方法別と全体での発現例数及び発現率、発現率の両側95%信頼区間（Clopper-Pearson（Exact）型区間）、発現件数を示す。発現率を算出する際には、SASを分母として集計する。
［分類］
有害事象、副作用、重篤な有害事象、重篤な副作用、重度な有害事象、重度な副作用、中止に至った有害事象、中止に至った副作用、死亡に至った有害事象、死亡に至った副作用、重要な有害事象

2) 有害事象及び副作用の各症状（器官別大分類、基本語）
以下の分類ごとに、投与方法別と全体での各症状（器官別大分類、基本語）別の発現例数及び発現率、発現件数を示す。発現率を算出する際には、SASを分母として集計する。なお、同一症例で同一事象が複数回発現し、重篤度及び重症度が異なる場合には、重篤な事象及び最も重い重症度の事象を1例として頻度を示す。
［分類］
有害事象、副作用、重篤度別の有害事象、重篤度別の副作用、重症度別の有害事象、重症度別の副作用、中止に至った有害事象、中止に至った副作用、重要な有害事象

3) 発現時期別有害事象及び副作用の各症状（器官別大分類、基本語）
以下の分類ごとに、発現時期別（8週未満、8週以上24週未満、24週以

	上）に分類し、投与方法別と全体での各症状（器官別大分類、基本語）別の発現例数及び発現率、発現件数を示す。発現率を算出する際には、SASを分母として集計する。なお、同一症例で同一事象が複数回発現し、重篤度及び重症度が異なる場合には、重篤な事象及び最も重い重症度の事象を1例として頻度を示す。 ［分類］ 有害事象、副作用、重篤度別の有害事象、重篤度別の副作用、重症度別の有害事象、重症度別の副作用 3. サブグループに関する規定 投与方法別（持続的投与法、周期的投与法）、年齢及びBMI、閉経時期、被験者背景に投与方法による偏りが認められた因子によるサブグループ解析を有効性解析（主要評価項目 主解析）・安全性解析項目（有害事象の解析）に対して行う。

2.7.6.3.2 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.3.2-1、中止理由を表 2.7.6.3.2-1 に示す。

391例が1次登録され、そのうち350例が2次登録された（持続的投与法171例、周期的投与法179例）。2次登録された350例中、347例（持続的投与法170例、周期的投与法177例）には治験薬及び卵胞ホルモン剤が投与され、2例（いずれも周期的投与法）には卵胞ホルモン剤のみが投与されたが、1例（持続的投与法）にはいずれの薬剤も投与されなかった。治験薬又は卵胞ホルモン剤の投与を開始した349例中、311例（持続的投与法155例、周期的投与法156例）が治験を完了し、38例（持続的投与法15例、周期的投与法23例）が治験を中止した。治験を中止した被験者38例中、18例（持続的投与法8例、周期的投与法10例）が3周期以上治療する前に中止し、20例（持続的投与法7例、周期的投与法13例）が3周期以上治療した後に中止した。

3周期以上治療する前に中止した18例の主な中止理由は、8例（持続的投与法5例、周期的投与法3例）が「被験者よりの中止の申し出」、5例（全例周期的投与法）が「服薬不良」であった。3周期以上治療した後に中止した20例の主な中止理由は、8例（持続的投与法4例、周期的投与法4例）が「被験者よりの中止の申し出」、6例（持続的投与法2例、周期的投与法4例）が「有害事象の発現」であった。

治験実施計画書からの逸脱は5例で認められ、内訳は「計画された検査項目からの逸脱」が2例、「その他の逸脱」が3例であった。「その他の逸脱」の内容はいずれも治験実施計画書で規定された来院の許容範囲逸脱であった。

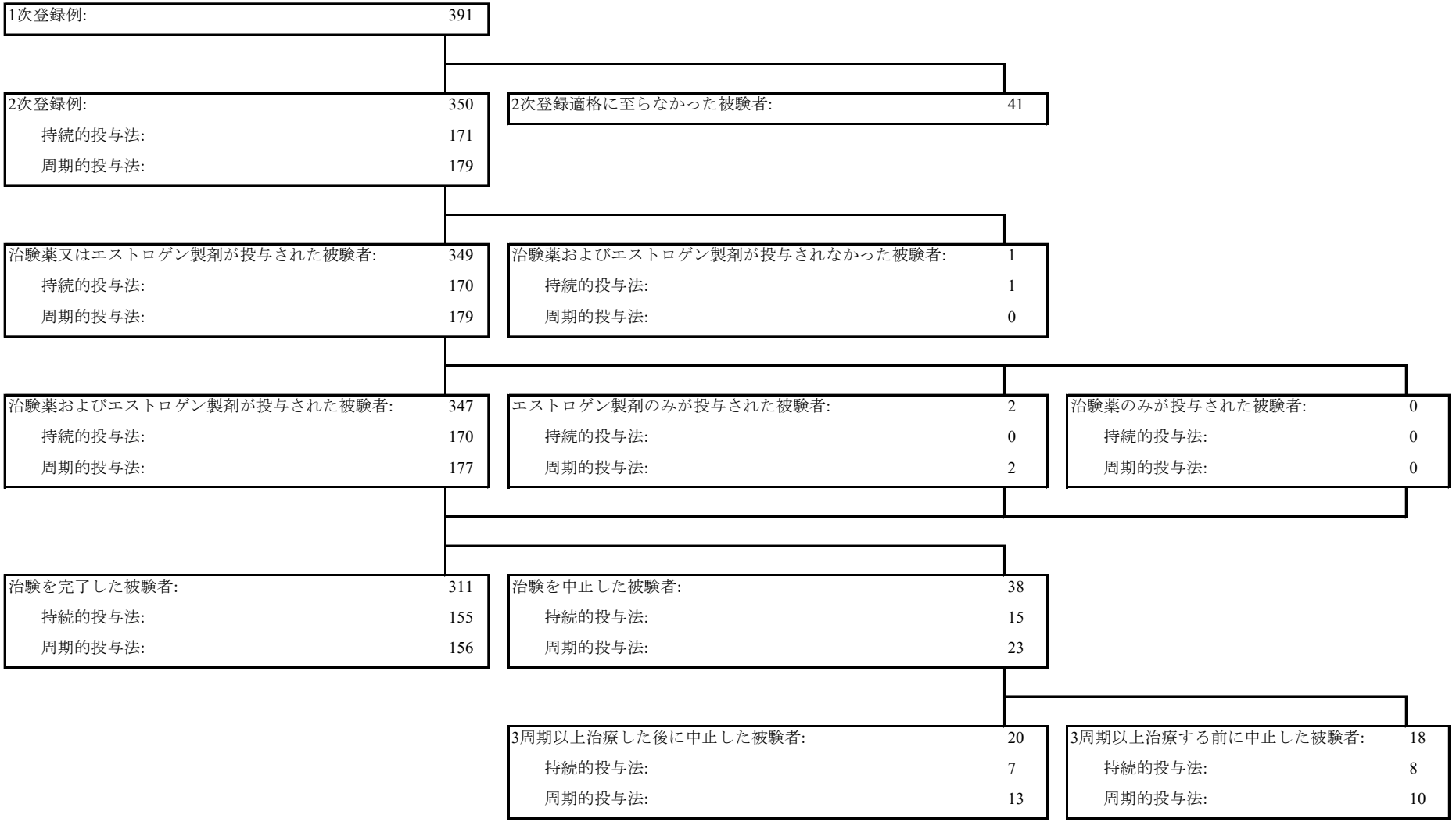


図 2.7.6.3.2-1 被験者の内訳

引用元：患者を対象とした国内第 III 相試験（資料番号 5.3.5.2-01）図 10.1-1 を引用

表 2.7.6.3.2-1 中止理由の内訳

	持続的投与法		周期的投与法		全体	
	例数	割合 (%)	例数	割合 (%)	例数	割合 (%)
1次登録例	-	-	-	-	391	-
2次登録適格に至らなかった被験者	-	-	-	-	41	-
被験者より中止の申し出があった	-	-	-	-	6	-
有害事象が認められ、治験継続が好ましくないと判断される	-	-	-	-	0	-
選択基準からの逸脱または除外基準に抵触することが判明した	-	-	-	-	13	-
治験責任医師等が不適当と判断した	-	-	-	-	20	-
その他	-	-	-	-	2	-
2次登録例	171	-	179	-	350	-
治験薬およびエストロゲン製剤が投与されなかった被験者	1	-	0	-	1	-
被験者より中止の申し出があった	1	(100.0)	0	(-)	1	(100.0)
有害事象が認められ、治験継続が好ましくないと判断される	0	(0.0)	0	(-)	0	(0.0)
選択基準からの逸脱または除外基準に抵触することが判明した	0	(0.0)	0	(-)	0	(0.0)
治験責任医師等が不適当と判断した	0	(0.0)	0	(-)	0	(0.0)
その他	0	(0.0)	0	(-)	0	(0.0)
治験薬又はエストロゲン製剤が投与された被験者	170	-	179	-	349	-
中止した被験者	15	-	23	-	38	-
被験者より中止の申し出があった	9	(60.0)	7	(30.4)	16	(42.1)
有害事象が認められ、治験継続が好ましくないと判断される	3	(20.0)	4	(17.4)	7	(18.4)
選択基準からの逸脱または除外基準に抵触することが判明した	0	(0.0)	1	(4.3)	1	(2.6)
子宮内膜増殖症の発現が疑われ、かつ治験の継続が不可能であると判断された	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
服薬不良 (服薬率75%未満もしくは連続した休薬が3日以上)	1	(6.7)	8	(34.8)	9	(23.7)
治験責任医師等が不適当と判断した	2	(13.3)	3	(13.0)	5	(13.2)
その他	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

表 2.7.6.3.2-1 中止理由の内訳（続き）

3周期以上治療する前に中止した被験者	8	-	10	-	18	-
被験者より中止の申し出があった	5	(62.5)	3	(30.0)	8	(44.4)
有害事象が認められ、治験継続が好ましくないと判断される	1	(12.5)	0	(0.0)	1	(5.6)
選択基準からの逸脱または除外基準に抵触することが判明した	0	(0.0)	1	(10.0)	1	(5.6)
子宮内膜増殖症の発現が疑われ、かつ治験の継続が不可能であると判断された	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
服薬不良 (服薬率75%未満もしくは連続した休薬が3日以上)	0	(0.0)	5	(50.0)	5	(27.8)
治験責任医師等が不適当と判断した	2	(25.0)	1	(10.0)	3	(16.7)
その他	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
3周期以上治療した後に中止した被験者	7	-	13	-	20	-
被験者より中止の申し出があった	4	(57.1)	4	(30.8)	8	(40.0)
有害事象が認められ、治験継続が好ましくないと判断される	2	(28.6)	4	(30.8)	6	(30.0)
選択基準からの逸脱または除外基準に抵触することが判明した	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
子宮内膜増殖症の発現が疑われ、かつ治験の継続が不可能であると判断された	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
服薬不良 (服薬率75%未満もしくは連続した休薬が3日以上)	1	(14.3)	3	(23.1)	4	(20.0)
治験責任医師等が不適当と判断した	0	(0.0)	2	(15.4)	2	(10.0)
その他	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

引用元：患者を対象とした第 III 相試験（資料番号 5.3.5.2-01）表 10.1-1 を引用

2.7.6.3.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS の人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.7.6.3.3-1 及び表 2.7.6.3.3-2 に示す。

持続的投与法及び周期的投与法で、年齢（平均値±標準偏差、以下同様）はそれぞれ54.7±3.80 歳、53.1±3.28 歳、ベースライン時の HbA1c 値はそれぞれ 5.56±0.379%、5.48±0.324%、閉経時期（最終月経からの経過月数）はそれぞれ 54.5± 34.13 箇月、34.8±26.39 箇月であり、投与法間に有意差が認められた。年齢、ベースライン時の HbA1c 値は持続的投与法の方が高かったがその差はわずかであった。閉経時期はばらつきも大きかったが、持続的投与法が約 20 箇月長かった。その他、ホルモン補充療法治療歴のある被験者の割合及び原疾患（腟萎縮症候群）のある被験者の割合も投与法間で有意差があり、持続的投与法でやや高かったが大きな差ではなかった。

表 2.7.6.3.3-1 人口統計学的特性及び他の基準値の特性（連続量データ）（FAS）

項目		持続的投与法 (N = 169)	周期的投与法 (N = 176)	全体 (N = 345)
年齢 (歳) (同意取得時)	例数	169	176	345
	平均値	54.7	53.1	53.9
	標準偏差	3.80	3.28	3.62
	最小値	40	40	40
	中央値	55.0	53.0	54.0
	最大値	64	63	64
	P値[*1]	p<0.0001	-	-
身長 (cm)	例数	169	176	345
	平均値	158.15	158.26	158.21
	標準偏差	4.903	5.313	5.109
	最小値	145.0	142.1	142.1
	中央値	158.50	158.15	158.20
	最大値	173.4	171.6	173.4
	P値[*1]	p=0.8403	-	-
体重 (kg) (スクリーニング検査時)	例数	169	176	345
	平均値	55.16	54.38	54.76
	標準偏差	8.840	8.814	8.822
	最小値	40.0	36.6	36.6
	中央値	53.30	53.00	53.10
	最大値	85.1	89.6	89.6
	P値[*1]	p=0.4117	-	-
BMI (kg/m^2) (スクリーニング検査時)	例数	169	176	345
	平均値	22.06	21.70	21.88
	標準偏差	3.487	3.315	3.400
	最小値	16.3	14.7	14.7
	中央値	21.18	21.69	21.37
	最大値	35.1	37.9	37.9
	P値[*1]	p=0.3262	-	-
HbA1c (%)	例数	169	176	345
	平均値	5.56	5.48	5.52
	標準偏差	0.379	0.324	0.354
	最小値	4.8	4.5	4.5
	中央値	5.50	5.50	5.50
	最大値	7.4	7.6	7.6
	P値[*1]	p=0.0468	-	-

*1: 投与方法間のt検定

表 2.7.6.3.3-1 人口統計学的特性及び他の基準値の特性（連続量データ）（FAS）（続き）

項目		持続的投与法 (N = 169)	周期的投与法 (N = 176)	全体 (N = 345)
閉経時期 (ヵ月) (最終月経からの経過月数) (スクリーニング検査時)	例数	168	176	344
	平均値	54.5	34.8	44.4
	標準偏差	34.13	26.39	31.94
	最小値	13	13	13
	中央値	49.5	27.0	35.0
	最大値	186	184	186
	P値[*1]	p<0.0001	-	-
両側卵巣摘出時期 (日) (両側卵巣摘出からの経過日数) (スクリーニング検査時)	例数	1	0	1
	平均値	523.0	-	523.0
	標準偏差	-	-	-
	最小値	523	-	523
	中央値	523.0	-	523.0
	最大値	523	-	523
	P値[*1]	-	-	-

*1: 投与方法間のt検定

引用元：患者を対象とした国内第 III 相試験（資料番号 5.3.5.2-01）表 11.2-1 を引用

表 2.7.6.3.3-2 人口統計学的特性及び他の基準値の特性（カテゴリカルデータ）（FAS）

項目		持続的投与法 (N = 169)		周期的投与法 (N = 176)		全体 (N = 345)	
年齢 (同意取得時)	40歳以上45歳未満	2	(1.2)	2	(1.1)	4	(1.2)
	45歳以上50歳未満	14	(8.3)	18	(10.2)	32	(9.3)
	50歳以上55歳未満	65	(38.5)	104	(59.1)	169	(49.0)
	55歳以上60歳未満	71	(42.0)	48	(27.3)	119	(34.5)
	60歳以上65歳未満	17	(10.1)	4	(2.3)	21	(6.1)
	P値*1	p<0.0001	-	-	-	-	-
BMI (スクリーニング検査時)	20kg/m^{2}未満	48	(28.4)	53	(30.1)	101	(29.3)
	20kg/m^{2}以上25kg/m^{2}未満	90	(53.3)	97	(55.1)	187	(54.2)
	25kg/m^{2}以上	31	(18.3)	26	(14.8)	57	(16.5)
	P値*1	p=0.4808	-	-	-	-	-
閉経時期 (スクリーニング検査時)	1年未満	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	1年以上3年未満	58	(34.3)	117	(66.5)	175	(50.7)
	3年以上5年未満	49	(29.0)	39	(22.2)	88	(25.5)
	5年以上	61	(36.1)	20	(11.4)	81	(23.5)
	P値*1	p<0.0001	-	-	-	-	-
HRT治療歴	有	32	(18.9)	20	(11.4)	52	(15.1)
	無	137	(81.1)	156	(88.6)	293	(84.9)
	P値*2	p=0.0494	-	-	-	-	-
合併症	有	143	(84.6)	150	(85.2)	293	(84.9)
	無	26	(15.4)	26	(14.8)	52	(15.1)
	P値*2	p=0.8738	-	-	-	-	-
原疾患 (血管運動神経症状)	有	165	(97.6)	174	(98.9)	339	(98.3)
	無	4	(2.4)	2	(1.1)	6	(1.7)
	P値*2	p=0.3821	-	-	-	-	-
原疾患 (膣萎縮症候群)	有	29	(17.2)	16	(9.1)	45	(13.0)
	無	140	(82.8)	160	(90.9)	300	(87.0)
	P値*2	p=0.0261	-	-	-	-	-
原疾患 (骨粗鬆症)	有	0	(0.0)	2	(1.1)	2	(0.6)
	無	169	(100.0)	174	(98.9)	343	(99.4)
	P値*2	p=0.1646	-	-	-	-	-

*1: 投与方法間のWilcoxon順位和検定, *2: 投与方法間のχ^2検定

引用元：患者を対象とした国内第 III 相試験（資料番号 5.3.5.2-01）表 11.2-2 を引用

2.7.6.3.4 有効性

2.7.6.3.4.1 主要評価項目

2.7.6.3.4.1.1 主解析

FAS の子宮内膜増殖症の発現例数及び発現率とその両側 95%信頼区間を表 2.7.6.3.4-1 に示す。

FAS 345 例から主要評価項目の評価データがない 17 例と主要評価項目の評価データがアローワンス外で欠測値であった 7 例を除いた 321 例において子宮内膜増殖症は認められず、その割合の両側 95%信頼区間は 0.00-1.15%であり、95%信頼区間の上限が事前に定めた水準である 2.0%を下回ったことが確認された。

表 2.7.6.3.4-1 子宮内膜増殖症の発現率（FAS）

最終判定結果	子宮内膜増殖症		
	例数	割合 (%)*1	割合の95%信頼区間*2
全体	321	-	-
陰性	318	-	-
陽性	0	(0.00)	(0.00 - 1.15)
判定結果除外	3	-	-

52週又は中止時の結果を集計する

*1: 割合の分母＝（陰性＋陽性）

*2: Clopper-Pearson型信頼区間

引用元：患者を対象とした国内第 III 相試験（資料番号 5.3.5.2-01）表 11.4-1 を引用

2.7.6.3.4.1.2 副次解析

（1） PPS を対象とした子宮内膜増殖症の発現例数及び発現率とその両側 95%信頼区間

PPS を対象とした子宮内膜増殖症の発現例数及び発現率とその両側 95%信頼区間を表 2.7.6.3.4-2 に示す。

PPS 328 例から主要評価項目の評価データがアローワンス外で欠測値であった 7 例を除いた 321 例において子宮内膜増殖症の発現は認められず、その割合の両側 95%信頼区間は 0.00-1.15%であり、PPS に関しても 95%信頼区間の上限が事前に定めた水準である 2.0%を下回ったことが確認された。

表 2.7.6.3.4-2 子宮内膜増殖症の発現率（PPS）

最終判定結果	子宮内膜増殖症		
	例数	割合 (%)*1	割合の95%信頼区間*2
全体	321	-	-
陰性	318	-	-
陽性	0	(0.00)	(0.00 - 1.15)
判定結果除外	3	-	-

52週又は中止時の結果を集計する

*1: 割合の分母＝（陰性＋陽性）

*2: Clopper-Pearson型信頼区間

引用元：患者を対象とした国内第 III 相試験（資料番号 5.3.5.2-01）表 11.4-2 を引用

（2） 投与方法別の子宮内膜増殖症の発現例数及び発現率とその両側 95%信頼区間

FAS を対象とした、投与方法別の子宮内膜増殖症の発現例数及び発現率とその両側 95%信頼区間を表 2.7.6.3.4-3 に示す。

いずれの投与方法でも子宮内膜増殖症の発現は認められず、持続的投与法の子宮内膜増殖症の発現率は 0.00%（0/156 例）、周期的投与法の子宮内膜増殖症の発現率は 0.00%（0/162 例）であった。

表 2.7.6.3.4-3 子宮内膜増殖症の発現率（投与方法別）（FAS）

投与方法	最終判定結果	子宮内膜増殖症				
		例数	割合 (%)[*1]	割合の95%信頼区間[*2]		
持続的投与法	全体	157	-		-	
	陰性	156	-		-	
	陽性	0	(0.00)	(0.00	-	2.34)
	判定結果除外	1	-		-	
周期的投与法	全体	164	-		-	
	陰性	162	-		-	
	陽性	0	(0.00)	(0.00	-	2.25)
	判定結果除外	2	-		-	

52週又は中止時の結果を集計する

*1: 割合の分母 =（陰性 + 陽性）

*2: Clopper-Pearson型信頼区間

引用元：患者を対象とした国内第 III 相試験（資料番号 5.3.5.2-01）表 11.4-3 を引用

(3) 判定の一致性

各委員の判定結果の一致性の確認のため、Fleiss'κ 係数及びその 95%信頼区間を表 2.7.6.3.4-4 に示す。各時点での κ 係数（95%信頼区間、以下同様）は-4 週で 0.510（0.450-0.570）、52 週又は中止時で 0.471（0.408-0.534）であり、各時点でおおむね同じであった。

表 2.7.6.3.4-4 判定結果の一致性（FAS）

時点	評価者2			評価者1		
				陰性	陽性	判定不能
-4週	陰性	評価者3	陰性	168	5	3
			陽性	0	0	0
			判定不能	55	0	13
	陽性	評価者3	陰性	1	0	0
			陽性	0	0	0
			判定不能	0	0	0
	判定不能	評価者3	陰性	6	0	0
			陽性	0	0	0
			判定不能	31	0	63
52週又は中止時	陰性	評価者3	陰性	177	0	1
			陽性	1	0	0
			判定不能	72	0	0
	陽性	評価者3	陰性	0	0	0
			陽性	0	0	0
			判定不能	0	0	0
	判定不能	評価者3	陰性	0	0	0
			陽性	0	0	0
			判定不能	24	0	43

時点	Fleiss' κ係数	95%信頼区間
-4週	0.510	(0.450 - 0.570)
52週又は中止時	0.471	(0.408 - 0.534)

10-23：判定委員2名の同一判定結果により最終判定結果された症例につき除外

引用元：患者を対象とした国内第 III 相試験（資料番号 5.3.5.2-01）表 11.4-6 を引用

(4) サブグループ解析

FAS を対象とした、年齢、BMI、閉経時期、HbA1c（%）、ホルモン補充療法治療歴の有無、原疾患（腟萎縮症候群）の有無によるサブグループ別の子宮内膜増殖症の発現例数及び発現率とその両側 95%信頼区間を表 2.7.6.3.4-5～表 2.7.6.3.4-10 に示す。

いずれのサブグループでも層ごとの主要評価項目の差異は認められなかった。

表 2.7.6.3.4-5 主要評価項目のサブグループ解析（年齢）（FAS）

年齢	最終判定結果	子宮内膜増殖症		
		例数	割合 (%)[*1]	割合の95%信頼区間[*2]
40歳以上 45歳未満	全体	4	-	-
	陰性	4	-	-
	陽性	0	(0.00)	(0.00 - 60.24)
	判定結果除外	0	-	-
45歳以上 50歳未満	全体	31	-	-
	陰性	30	-	-
	陽性	0	(0.00)	(0.00 - 11.57)
	判定結果除外	1	-	-
50歳以上 55歳未満	全体	158	-	-
	陰性	156	-	-
	陽性	0	(0.00)	(0.00 - 2.34)
	判定結果除外	2	-	-
55歳以上 60歳未満	全体	108	-	-
	陰性	108	-	-
	陽性	0	(0.00)	(0.00 - 3.36)
	判定結果除外	0	-	-
60歳以上 65歳未満	全体	20	-	-
	陰性	20	-	-
	陽性	0	(0.00)	(0.00 - 16.84)
	判定結果除外	0	-	-

52週又は中止時の結果を集計する

*1: 割合の分母 = （陰性 + 陽性）

*2: Clopper-Pearson型信頼区間

引用元：患者を対象とした国内第 III 相試験（資料番号 5.3.5.2-01）表 14.2-10 を引用

表 2.7.6.3.4-6 主要評価項目のサブグループ解析（BMI）（FAS）

BMI	最終判定結果	子宮内膜増殖症		
		例数	割合 (%)[*1]	割合の95%信頼区間[*2]
20kg/m^{2}未満	全体	97	-	-
	陰性	96	-	-
	陽性	0	(0.00)	(0.00 - 3.77)
	判定結果除外	1	-	-
20kg/m^{2}以上25kg/m^{2}未満	全体	172	-	-
	陰性	170	-	-
	陽性	0	(0.00)	(0.00 - 2.15)
	判定結果除外	2	-	-
25kg/m^{2}以上	全体	52	-	-
	陰性	52	-	-
	陽性	0	(0.00)	(0.00 - 6.85)
	判定結果除外	0	-	-

52週又は中止時の結果を集計する

*1: 割合の分母 = （陰性 + 陽性）

*2: Clopper-Pearson型信頼区間

引用元：患者を対象とした国内第 III 相試験（資料番号 5.3.5.2-01）表 14.2-11 を引用

表 2.7.6.3.4-7 主要評価項目のサブグループ解析（閉経時期）（FAS）

閉経時期	最終判定結果	子宮内膜増殖症		
		例数	割合 (%)[*1]	割合の95%信頼区間[*2]
1年未満	全体	0	-	-
	陰性	0	-	-
	陽性	0	(-)	(- - -)
	判定結果除外	0	-	-
1年以上3年未満	全体	166	-	-
	陰性	163	-	-
	陽性	0	(0.00)	(0.00 - 2.24)
	判定結果除外	3	-	-
3年以上5年未満	全体	79	-	-
	陰性	79	-	-
	陽性	0	(0.00)	(0.00 - 4.56)
	判定結果除外	0	-	-
5年以上	全体	75	-	-
	陰性	75	-	-
	陽性	0	(0.00)	(0.00 - 4.80)
	判定結果除外	0	-	-

52週又は中止時の結果を集計する

*1: 割合の分母 = （陰性 + 陽性）

*2: Clopper-Pearson型信頼区間

引用元：患者を対象とした国内第 III 相試験（資料番号 5.3.5.2-01）表 14.2-12 を引用

表 2.7.6.3.4-8 主要評価項目のサブグループ解析［HbA1c（%）］（FAS）

HbA1c (%)	最終判定結果	子宮内膜増殖症		
		例数	割合 (%)[*1]	割合の95%信頼区間[*2]
5.5%未満	全体	132	-	-
	陰性	130	-	-
	陽性	0	(0.00)	(0.00 - 2.80)
	判定結果除外	2	-	-
5.5%以上	全体	189	-	-
	陰性	188	-	-
	陽性	0	(0.00)	(0.00 - 1.94)
	判定結果除外	1	-	-

52週又は中止時の結果を集計する

*1: 割合の分母＝（陰性＋陽性）

*2: Clopper-Pearson型信頼区間

引用元：患者を対象とした国内第 III 相試験（資料番号 5.3.5.2-01）表 14.2-13 を引用

表 2.7.6.3.4-9 主要評価項目のサブグループ解析（HRT 治療歴の有無）（FAS）

HRT治療歴の有無	最終判定結果	子宮内膜増殖症		
		例数	割合 (%)[*1]	割合の95%信頼区間[*2]
有	全体	51	-	-
	陰性	50	-	-
	陽性	0	(0.00)	(0.00 - 7.11)
	判定結果除外	1	-	-
無	全体	270	-	-
	陰性	268	-	-
	陽性	0	(0.00)	(0.00 - 1.37)
	判定結果除外	2	-	-

52週又は中止時の結果を集計する

*1: 割合の分母＝（陰性＋陽性）

*2: Clopper-Pearson型信頼区間

引用元：患者を対象とした国内第 III 相試験（資料番号 5.3.5.2-01）表 14.2-14 を引用

表 2.7.6.3.4-10 主要評価項目のサブグループ解析［原疾患（腟萎縮症候群）の有無］（FAS）

原疾患(腟萎縮症候群)の有無	最終判定結果	子宮内膜増殖症		
		例数	割合 (%)*1	割合の95%信頼区間*2
有	全体	39	-	-
	陰性	39	-	-
	陽性	0	(0.00)	(0.00 - 9.03)
	判定結果除外	0	-	-
無	全体	282	-	-
	陰性	279	-	-
	陽性	0	(0.00)	(0.00 - 1.31)
	判定結果除外	3	-	-

52週又は中止時の結果を集計する

*1: 割合の分母 =（陰性 + 陽性）

*2: Clopper-Pearson型信頼区間

引用元：患者を対象とした国内第 III 相試験（資料番号 5.3.5.2-01）表 14.2-15 を引用

2.7.6.3.4.1.3 追加調査計画

2.7.6.3.4.1.3.1 追加調査の目的

患者を対象とした第 III 相試験における本剤の有効性に関する適切な検証の補足を目的として、一貫した有効性評価の観点から該当症例に関して病理組織画像判定手順書（追跡調査用）（以下、再判定のための病理手順書）に基づく再判定を行い、事前に規定された主解析結果との比較検討を行った。なお、再判定のための病理手順書の判定基準はあらかじめ計画された規定による判定基準である病理手順書 1.4 版までと同一のものとした。

2.7.6.3.4.1.3.2 再判定の対象症例

患者を対象とした第 III 相試験において子宮内膜組織診を実施し、病理手順書 1.5 版により判定された 16 例を対象とした。また、病理手順書 1.4 版と 1.5 版とで判定された 1 例も対象とし、計 17 例について再判定を行った。この計 17 例を部分集団 2 とした。

2.7.6.3.4.1.3.3 追加調査の解析対象集団

追加調査の解析対象集団を表 2.7.6.3.4-11 に示す。

患者を対象とした第 III 相試験では、解析対象集団として FAS 及び PPS 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る FAS は、無作為化され、1）治験薬または併用薬（ジュリナ®錠）が 1 回も投与されていない被験者、2）治験薬または併用薬（ジュリナ®錠）投与後の有効性評価データがない被験者を除外した。

子宮内膜増殖症の発現率の算出は、本剤の投与期間が 12 週以上で、かつ 52 週時又は中止時の子宮内膜組織診を実施した症例を対象として、子宮内膜細胞診の結果、中央判定委員会による最終判定結果が「陽性」と評価された被験者も含めて算出した。子宮内膜増殖症発現率は、子宮内

膜増殖症発現数÷［組織診判定可能症例＋細胞診実施症例（細胞診実施症例のうち、陰性及び判定不能と評価された被験者を除く）］で算出した。

PPS は、FAS のうち、治験実施計画書適合除外例、除外基準に該当する被験者を除き重大な治験実施計画書違反がなく、最低限の治験実施計画書規定を満たし、主要評価項目が評価可能な被験者として定義した。

表 2.7.6.3.4-11 追加調査の解析対象集団

病理手順書	解析対象集団	
1.4 版まで及び 1.5 版	FAS	患者を対象とした第 III 相試験における有効性の解析の主たる解析対象症例 [redacted] については「陰性」として取り扱う。[redacted] については「判定結果除外例」として取り扱う。
再判定のための病理手順書	部分集団 1	再判定症例（17 例） [redacted] については再検査のみ再判定を行う a)。
1.4 版まで	部分集団 2	患者を対象とした第 III 相試験における有効性の解析の主たる解析対象集団のうち、病理手順書 1.4 版までによる判定症例 [redacted] は含めない。 [redacted] については「陽性」として取り扱う b)。

a) [redacted] については、1.4 版で「判定不能」と判定され、子宮内膜厚が 5 mm 以上であったため再検査が実施された症例である。再検査は 1.5 版で実施されたため、再検査のみ再判定を行う。

b) [redacted] については、1.5 版では「判定結果除外例」となっているが、1.4 版では「陽性」と判定された経緯があるため、1.4 版では「陽性」として取り扱う。

2.7.6.3.4.1.3.4 追加調査の結果

患者を対象とした第 III 相試験において病理手順書 1.4 版で判定された症例の集団（以下、部分集団 1）及び部分集団 2 を併合の上、患者を対象とした第 III 相試験実施計画書に従い、「子宮内膜増殖症（単純型、複雑型）」、「細胞異型を伴う子宮内膜増殖症」、「異型ポリープ状腺筋腫」、「がん」と評価された子宮内膜増殖症の発現例数および発現率とその両側 95%信頼区間［Clopper-Pearson（Exact）型区間］を算出した。子宮内膜増殖症の発現率の算出には、細胞診の結果、子宮内膜増殖症と評価された被験者も含めて算出した。子宮内膜増殖症発現率は、子宮内膜増殖症発現数÷［組織診判定可能症例＋細胞診実施症例（細胞診実施症例のうち、陰性及び判定不能と評価された被験者を除く）］で算出した。

部分集団 1 及び部分集団 2 における子宮内膜増殖症の発現例数及び発現率とその両側 95%信頼区間を表 2.7.6.3.4-12 に示す。解析対象である部分集団 1 及び部分集団 2 の 345 例から 52 週時又は中止時における主要評価項目の評価データがない 17 例と調査・測定時期の取り扱い基準内に主要評価項目の評価可能なデータがなく欠測となった 7 例を除いた（除外症例は患者を対象とした第 III 相試験と同様）321 例を集計対象とした。

被験者番号 [redacted] の症例については、患者を対象とした第 III 相試験での主解析では「判定結果除外例」となっているが、病理手順書 1.4 版では「陽性」と判定された経緯があるため、本集計では「陽性」として取り扱った。1 例の子宮内膜増殖症が認められたが、その割合の

両側 95%信頼区間は 0.01-1.73%であり、患者を対象とした第 III 相試験での FAS での結果と同様、95%信頼区間の上限が事前に定めた水準である 2.0%を下回ったことが確認された。

表 2.7.6.3.4-12 子宮内膜増殖症の発現率

解析対象: 部分集団1及び部分集団2

最終判定結果	子宮内膜増殖症		
	例数	割合 (%)[*1]	割合の95%信頼区間[*2]
全体	321	-	-
陰性	318	-	-
陽性	1	(0.31)	(0.01 - 1.73)
判定結果除外	2	-	-

52週又は中止時の結果を集計する

*1: 割合の分母 = （陰性 + 陽性）

*2: Clopper-Pearson型信頼区間

引用元：患者を対象とした第 III 相試験（資料番号 5.3.5.2-01-misc）表 1-1 を引用

2.7.6.3.4.1.3.5 追加調査結果を踏まえた患者を対象とした第 III 相試験の有効性の結論

患者を対象とした第 III 相試験において試験中に評価基準の変更が行われたが、病理手順書の変更による判定結果への影響はなく、患者を対象とした第 III 相試験において本剤の有効性が適切に検証されたと考える。

部分集団 1 及び部分集団 2 を併合の上、評価された子宮内膜増殖症の発現例数および発現率から 1 例の子宮内膜増殖症が認められたが、その割合の両側 95%信頼区間は 0.00-1.73%であり、患者を対象とした第 III 相試験の FAS での結果と同様 95%信頼区間の上限が事前に定めた水準である 2.0%を下回ったことが確認された。

2.7.6.3.4.2 副次評価項目

（1） 子宮内膜厚

FAS において、52 週又は中止時の子宮内膜厚のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は持続的投与法で 0.43±1.363 mm、周期的投与法で 0.32±1.248 mm で大きな変化は認められなかった。52 週又は中止時の子宮内膜の異常の発現率は持続的投与法で 0.6%（1/166 例）、周期的投与法で 2.3%（4/172 例）であった。

2.7.6.3.5 安全性

2.7.6.3.5.1 有害事象

有害事象は持続的投与法で 84.7%（144/170 例）、周期的投与法で 87.7%（157/179 例）、全体で 86.2%（301/349 例）に発現した。

器官別大分類別の有害事象の内訳は発現率の高い順に、「感染症および寄生虫症」が 48.7%、「生殖系および乳房障害」が 47.9%、「胃腸障害」が 28.4%であった。

発現頻度の高い基本語別の有害事象の発現状況（発現率 3%以上）を表 2.7.6.3.5-2 に示す。発現頻度の高い基本語別の有害事象は発現率の高い順に、上咽頭炎が 37.0%、不正子宮出血が 35.2%、背部痛が 6.6%、頭痛、乳房不快感が各 5.4%、下腹部痛、インフルエンザが各 5.2%であった。

発現時期別の有害事象発現状況を表 2.7.6.3.5-1 に示す。発現時期別の有害事象発現率は 8 週未満では 50.7%（177/349 例）、8 週以上 24 歳未満では 54.9%（185/337 例）、24 週以上では 70.7%（229/324 例）であり、投与期間が長いほど有害事象発現率の増加傾向が認められた。

発現率が 30%を上回った上咽頭炎と不正子宮出血では上咽頭炎の発現率が投与期間とともに増加したのに対し、不正子宮出血の発現率にその傾向はなかった（20.1～24.4%）。また、腟分泌物は 8 週未満で発現率が高く、子宮頚管ポリープは 24 週以上でのみ認められた。なお、インフルエンザも 24 週以上でのみの発現であったが、季節性のものであり、エントリー時期との関係でそのような結果となったものであり、投与期間とは無関係であると考えられた。その他の事象の時期別発現率には顕著な違いは認められなかった。

表 2.7.6.3.5-1 有害事象の各症状（発現時期別、重症度別）（SAS）

MedDRA/J Version 23.0

器官別大分類 (SOC)		全体								
基本語 (PT)		(N = 349)								
		8週未満			8週以上24週未満			24週以上		
	重症度	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数
各期間での治験継続被験者		349	-	-	337	-	-	324	-	-
全体	軽度	159	(45.6)	270	152	(45.1)	377	177	(54.6)	678
	中等度	18	(5.2)	27	33	(9.8)	49	45	(13.9)	67
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	7	(2.2)	8
心臓障害	軽度	1	(0.3)	1	2	(0.6)	2	4	(1.2)	5
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
右脚ブロック	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
動悸	軽度	1	(0.3)	1	2	(0.6)	2	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
洞性不整脈	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
頻脈	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
心室性期外収縮	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
耳および迷路障害	軽度	2	(0.6)	3	1	(0.3)	1	3	(0.9)	3
	中等度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
回転性めまい	軽度	2	(0.6)	3	1	(0.3)	1	3	(0.9)	3
	中等度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
内分泌障害	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
甲状腺嚢腫	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
眼障害	軽度	1	(0.3)	1	7	(2.1)	9	7	(2.2)	7
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

表 2.7.6.3.5-1 有害事象の各症状（発現時期別、重症度別）（SAS）（続き）

MedDRA/J Version 23.0

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	重症度	全体 (N = 349)								
		8週未満			8週以上24週未満			24週以上		
		例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数
眼精疲労	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
アレルギー性眼瞼炎	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
霰粒腫	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
結膜出血	軽度	0	(0.0)	0	2	(0.6)	2	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
アレルギー性結膜炎	軽度	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
ドライアイ	軽度	0	(0.0)	0	2	(0.6)	2	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
眼充血	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
網膜出血	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
硝子体浮遊物	軽度	0	(0.0)	0	2	(0.6)	2	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
角膜障害	軽度	0	(0.0)	0	2	(0.6)	2	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
眼瞼皮膚乾燥	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
胃腸障害	軽度	39	(11.2)	45	22	(6.5)	32	47	(14.5)	66
	中等度	3	(0.9)	3	4	(1.2)	5	7	(2.2)	7
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

表 2.7.6.3.5-1 有害事象の各症状（発現時期別、重症度別）（SAS）（続き）

MedDRA/J Version 23.0

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	重症度	全体 (N = 349)								
		8週未満			8週以上24週未満			24週以上		
		例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数
腹部不快感	軽度	5	(1.4)	5	1	(0.3)	1	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
腹部膨満	軽度	10	(2.9)	10	3	(0.9)	3	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
腹痛	軽度	2	(0.6)	2	1	(0.3)	1	3	(0.9)	4
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
下腹部痛	軽度	6	(1.7)	6	3	(0.9)	8	9	(2.8)	11
	中等度	0	(0.0)	0	3	(0.9)	4	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
上腹部痛	軽度	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	9	(2.8)	11
	中等度	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
裂肛	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(0.6)	2
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
口角口唇炎	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
慢性胃炎	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(0.6)	2
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
便秘	軽度	6	(1.7)	6	3	(0.9)	3	1	(0.3)	1
	中等度	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
齲歯	軽度	1	(0.3)	1	1	(0.3)	1	6	(1.9)	6
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
下痢	軽度	0	(0.0)	0	4	(1.2)	4	3	(0.9)	3
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(0.6)	2
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
消化不良	軽度	1	(0.3)	1	1	(0.3)	1	2	(0.6)	2
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

表 2.7.6.3.5-1 有害事象の各症状（発現時期別、重症度別）（SAS）（続き）

MedDRA/J Version 23.0

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	重症度	全体 (N = 349)								
		8週未満			8週以上24週未満			24週以上		
		例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数
食中毒	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
胃ポリープ	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
胃炎	軽度	1	(0.3)	1	2	(0.6)	2	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	1	(0.3)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
胃食道逆流性疾患	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(0.6)	2
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
歯肉腫脹	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
舌痛	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
痔核	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
血栓性痔核	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
口唇乾燥	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
悪心	軽度	7	(2.0)	7	1	(0.3)	1	4	(1.2)	4
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
口腔内不快感	軽度	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
歯周病	軽度	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

表 2.7.6.3.5-1 有害事象の各症状（発現時期別、重症度別）（SAS）（続き）

MedDRA/J Version 23.0

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	重症度	全体 (N = 349) 8週未満 例数	発現率 (%)	件数	8週以上24週未満 例数	発現率 (%)	件数	24週以上 例数	発現率 (%)	件数
口内炎	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	7	(2.2)	7
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
歯痛	軽度	2	(0.6)	2	1	(0.3)	1	2	(0.6)	2
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
嘔吐	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
大腸ポリープ	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
軟便	軽度	1	(0.3)	1	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	軽度	8	(2.3)	9	11	(3.3)	11	4	(1.2)	5
	中等度	2	(0.6)	3	2	(0.6)	2	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
無力症	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
胸部不快感	軽度	1	(0.3)	1	1	(0.3)	1	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
胸痛	軽度	0	(0.0)	0	2	(0.6)	2	0	(0.0)	0
	中等度	1	(0.3)	1	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
顔面浮腫	軽度	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
異常感	軽度	1	(0.3)	1	1	(0.3)	1	1	(0.3)	2
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
熱感	軽度	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

表 2.7.6.3.5-1 有害事象の各症状（発現時期別、重症度別）（SAS）（続き）

MedDRA/J Version 23.0

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	重症度	全体 (N = 349)								
		8週未満			8週以上24週未満			24週以上		
		例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数
倦怠感	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	1	(0.3)	1	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
浮腫	軽度	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
末梢性浮腫	軽度	1	(0.3)	1	2	(0.6)	2	0	(0.0)	0
	中等度	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
発熱	軽度	1	(0.3)	1	2	(0.6)	2	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
口渇	軽度	2	(0.6)	2	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
末梢腫脹	軽度	0	(0.0)	0	2	(0.6)	2	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
肝胆道系障害	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(0.6)	2
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
胆道仙痛	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
脂肪肝	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
免疫系障害	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(0.6)	2
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
季節性アレルギー	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(0.6)	2
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
感染症および寄生虫症	軽度	23	(6.6)	23	60	(17.8)	68	95	(29.3)	148
	中等度	4	(1.1)	4	12	(3.6)	14	27	(8.3)	36
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(0.6)	2

表 2.7.6.3.5-1 有害事象の各症状（発現時期別、重症度別）（SAS）（続き）

MedDRA/J Version 23.0

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	重症度	全体 (N = 349)								
		8週未満			8週以上24週未満			24週以上		
		例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数
虫垂炎	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
気管支炎	軽度	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	2	(0.6)	2
	中等度	0	(0.0)	0	2	(0.6)	2	1	(0.3)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
慢性扁桃炎	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
結膜炎	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
膀胱炎	軽度	0	(0.0)	0	3	(0.9)	3	3	(0.9)	4
	中等度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	1	(0.3)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
憩室炎	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
毛包炎	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
胃腸炎	軽度	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	5	(1.5)	5
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(0.6)	2
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
陰部ヘルペス	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
帯状疱疹	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	1	(0.3)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
麦粒腫	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
インフルエンザ	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	11	(3.4)	11
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	7	(2.2)	7
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

表 2.7.6.3.5-1 有害事象の各症状（発現時期別、重症度別）（SAS）（続き）

MedDRA/J Version 23.0

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	重症度	全体 (N = 349)								
		8週未満			8週以上24週未満			24週以上		
		例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数
上咽頭炎	軽度	15	(4.3)	15	47	(13.9)	51	72	(22.2)	93
	中等度	2	(0.6)	2	5	(1.5)	5	16	(4.9)	18
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
外耳炎	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
中耳炎	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
歯周炎	軽度	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	2	(0.6)	3
	中等度	1	(0.3)	1	2	(0.6)	2	1	(0.3)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
咽頭炎	軽度	3	(0.9)	3	2	(0.6)	2	2	(0.6)	2
	中等度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
歯髄炎	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	2
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
腎盂腎炎	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
鼻炎	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
副鼻腔炎	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
足部白癬	軽度	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
扁桃炎	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(0.6)	3
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
気管気管支炎	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

表 2.7.6.3.5-1 有害事象の各症状（発現時期別、重症度別）（SAS）（続き）

MedDRA/J Version 23.0

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	重症度	全体 (N = 349)								
		8週未満			8週以上24週未満			24週以上		
		例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数
外陰部膿瘍	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
外陰部炎	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
外陰部腟カンジダ症	軽度	1	(0.3)	1	5	(1.5)	5	6	(1.9)	6
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
細菌性結膜炎	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
ウイルス性腸炎	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
化膿	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
口腔ヘルペス	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	4	(1.2)	4
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
ノロウイルス性胃腸炎	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
細菌性外陰腟炎	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	2	(0.6)	2
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
傷害、中毒および処置合併症	軽度	4	(1.1)	4	6	(1.8)	7	16	(4.9)	17
	中等度	5	(1.4)	6	5	(1.5)	5	8	(2.5)	9
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
動物による引っかき傷	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
節足動物刺傷	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

表 2.7.6.3.5-1 有害事象の各症状（発現時期別、重症度別）（SAS）（続き）

MedDRA/J Version 23.0

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	重症度	全体 (N = 349)								
		8週未満			8週以上24週未満			24週以上		
		例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数
鎖骨骨折	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
脳振盪	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
上顎炎	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
足骨折	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
手骨折	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
上腕骨骨折	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
靭帯捻挫	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
筋断裂	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
腱損傷	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
腰椎骨折	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
肉離れ	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
挫傷	軽度	1	(0.3)	1	2	(0.6)	2	10	(3.1)	10
	中等度	1	(0.3)	2	0	(0.0)	0	2	(0.6)	2
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

表 2.7.6.3.5-1 有害事象の各症状（発現時期別、重症度別）（SAS）（続き）

MedDRA/J Version 23.0

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	重症度	全体 (N = 349)								
		8週未満			8週以上24週未満			24週以上		
		例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数
創傷	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
熱傷	軽度	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
皮膚裂傷	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
靭帯損傷	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
下肢骨折	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
歯牙破折	軽度	1	(0.3)	1	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	1	(0.3)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
処置による疼痛	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
熱中症	軽度	1	(0.3)	1	2	(0.6)	2	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
外傷後頚部症候群	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
四肢骨折	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
臨床検査	軽度	3	(0.9)	3	1	(0.3)	1	16	(4.9)	18
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(0.6)	2
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

表 2.7.6.3.5-1 有害事象の各症状（発現時期別、重症度別）（SAS）（続き）

MedDRA/J Version 23.0

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	重症度	全体 (N = 349)								
		8週未満			8週以上24週未満			24週以上		
		例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数
血圧上昇	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(0.6)	2
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
血中トリグリセリド増加	軽度	2	(0.6)	2	0	(0.0)	0	2	(0.6)	2
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
心電図異常	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(0.6)	2
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(0.6)	2
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
尿中血陽性	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
脂質増加	軽度	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
肝機能検査異常	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
エストラジオール増加	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
白血球数増加	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
肝機能検査値上昇	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	3	(0.9)	3
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
代謝および栄養障害	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	3	(0.9)	3
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

表 2.7.6.3.5-1 有害事象の各症状（発現時期別、重症度別）（SAS）（続き）

MedDRA/J Version 23.0

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	重症度	全体 (N = 349)								
		8週未満			8週以上24週未満			24週以上		
		例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数
食欲亢進	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
食欲減退	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
高脂血症	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
２型糖尿病	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
筋骨格系および結合組織障害	軽度	9	(2.6)	9	11	(3.3)	13	23	(7.1)	24
	中等度	2	(0.6)	3	7	(2.1)	7	2	(0.6)	2
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
関節痛	軽度	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	2	(0.6)	2
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
背部痛	軽度	4	(1.1)	4	6	(1.8)	7	7	(2.2)	8
	中等度	2	(0.6)	2	4	(1.2)	4	1	(0.3)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
関節腫脹	軽度	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
筋痙縮	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
骨炎	軽度	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
変形性関節症	軽度	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	1	(0.3)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
四肢痛	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(0.6)	2
	中等度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

表 2.7.6.3.5-1 有害事象の各症状（発現時期別、重症度別）（SAS）（続き）

MedDRA/J Version 23.0

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	重症度	全体 (N = 349)								
		8週未満			8週以上24週未満			24週以上		
		例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数
関節周囲炎	軽度	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	2	(0.6)	2
	中等度	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
足底筋膜炎	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
肩回旋筋腱板症候群	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
滑液嚢腫	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
顎関節症候群	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
腱鞘炎	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
椎間板突出	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
筋骨格硬直	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(0.6)	2
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
四肢不快感	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
筋拘縮	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	2	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
脊椎すべり症	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(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）	軽度	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	4	(1.2)	4
	中等度	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	5	(1.5)	6

表 2.7.6.3.5-1 有害事象の各症状（発現時期別、重症度別）（SAS）（続き）

MedDRA/J Version 23.0

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	重症度	全体 (N = 349)								
		8週未満			8週以上24週未満			24週以上		
		例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数
結腸癌	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
肺腺癌	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
皮膚乳頭腫	軽度	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
胸腺腫	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
子宮平滑筋腫	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	4	(1.2)	4
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
遠隔転移を伴う甲状腺癌	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
乳管内増殖性病変	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(0.6)	2
乳腺浸潤性小葉癌	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
神経系障害	軽度	23	(6.6)	24	11	(3.3)	13	25	(7.7)	26
	中等度	2	(0.6)	2	4	(1.2)	5	2	(0.6)	2
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
自律神経失調	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
注意力障害	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
浮動性めまい	軽度	8	(2.3)	8	2	(0.6)	2	8	(2.5)	8
	中等度	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

表 2.7.6.3.5-1 有害事象の各症状（発現時期別、重症度別）（SAS）（続き）

MedDRA/J Version 23.0

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	重症度	全体 (N = 349)								
		8週未満			8週以上24週未満			24週以上		
		例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数
頭部不快感	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
頭痛	軽度	9	(2.6)	9	6	(1.8)	7	6	(1.9)	7
	中等度	1	(0.3)	1	1	(0.3)	1	1	(0.3)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
感覚鈍麻	軽度	1	(0.3)	1	3	(0.9)	3	2	(0.6)	2
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
片頭痛	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	2	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
神経痛	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
ヘルペス後神経痛	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
失神寸前の状態	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
傾眠	軽度	6	(1.7)	6	0	(0.0)	0	3	(0.9)	3
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
くも膜下出血	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
頚髄神経根障害	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
頚動脈硬化症	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
味覚障害	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

表 2.7.6.3.5-1 有害事象の各症状（発現時期別、重症度別）（SAS）（続き）

MedDRA/J Version 23.0

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	重症度	全体 (N = 349) 8週未満 例数	発現率 (%)	件数	8週以上24週未満 例数	発現率 (%)	件数	24週以上 例数	発現率 (%)	件数
精神障害	軽度	1	(0.3)	1	2	(0.6)	2	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	2	(0.6)	2	1	(0.3)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
抑うつ気分	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
初期不眠症	軽度	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
不眠症	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
故意の自傷行為	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
中期不眠症	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
身体症状症	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
腎および尿路障害	軽度	1	(0.3)	1	1	(0.3)	1	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
間質性膀胱炎	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
夜間頻尿	軽度	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
膀胱炎様症状	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
生殖系および乳房障害	軽度	95	(27.2)	133	92	(27.3)	195	96	(29.6)	309
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(0.6)	2
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

表 2.7.6.3.5-1 有害事象の各症状（発現時期別、重症度別）（SAS）（続き）

MedDRA/J Version 23.0

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	重症度	全体 (N = 349)								
		8週未満			8週以上24週未満			24週以上		
		例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数
乳房嚢胞	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
乳房痛	軽度	4	(1.1)	4	3	(0.9)	3	2	(0.6)	2
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
乳房圧痛	軽度	2	(0.6)	2	2	(0.6)	2	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
子宮頚管分泌	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
子宮頚管ポリープ	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	10	(3.1)	10
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
線維嚢胞性乳腺疾患	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(0.6)	2
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
不正子宮出血	軽度	70	(20.1)	94	82	(24.3)	179	79	(24.4)	278
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
乳頭痛	軽度	1	(0.3)	1	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
子宮ポリープ	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
腟分泌物	軽度	14	(4.0)	14	1	(0.3)	1	2	(0.6)	2
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
乳房不快感	軽度	10	(2.9)	10	6	(1.8)	8	6	(1.9)	6
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
外陰腟そう痒症	軽度	3	(0.9)	4	0	(0.0)	0	3	(0.9)	3
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

表 2.7.6.3.5-1 有害事象の各症状（発現時期別、重症度別）（SAS）（続き）

MedDRA/J Version 23.0

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	重症度	全体 (N = 349)								
		8週未満			8週以上24週未満			24週以上		
		例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数
性器分泌物	軽度	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
性器出血	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
外陰部湿疹	軽度	2	(0.6)	2	1	(0.3)	1	2	(0.6)	2
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
外陰腟灼熱感	軽度	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	軽度	5	(1.4)	5	9	(2.7)	9	14	(4.3)	16
	中等度	3	(0.9)	3	2	(0.6)	4	1	(0.3)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
喘息	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
無気肺	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
慢性気管支炎	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
咳嗽	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	5	(1.5)	5
	中等度	0	(0.0)	0	2	(0.6)	2	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
鼻出血	軽度	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	2	(0.6)	2
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
喉頭浮腫	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
鼻乾燥	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

表 2.7.6.3.5-1 有害事象の各症状（発現時期別、重症度別）（SAS）（続き）

MedDRA/J Version 23.0

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	重症度	全体 (N = 349) 8週未満 例数	発現率 (%)	件数	8週以上24週未満 例数	発現率 (%)	件数	24週以上 例数	発現率 (%)	件数
アレルギー性鼻炎	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	3	(0.9)	3
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
鼻漏	軽度	1	(0.3)	1	1	(0.3)	1	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
上気道の炎症	軽度	1	(0.3)	1	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
声帯の炎症	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
咳嗽息	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
口腔咽頭痛	軽度	2	(0.6)	2	4	(1.2)	4	4	(1.2)	4
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
皮膚および皮下組織障害	軽度	7	(2.0)	7	9	(2.7)	11	15	(4.6)	17
	中等度	2	(0.6)	2	3	(0.9)	3	2	(0.6)	2
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
ざ瘡	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
脱毛症	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
皮膚炎	軽度	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
アレルギー性皮膚炎	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	2	(0.6)	2	1	(0.3)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
アトピー性皮膚炎	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

表 2.7.6.3.5-1 有害事象の各症状（発現時期別、重症度別）（SAS）（続き）

MedDRA/J Version 23.0

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	重症度	全体 (N = 349)								
		8週未満			8週以上24週未満			24週以上		
		例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数
接触皮膚炎	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	2	(0.6)	2
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
薬疹	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
皮膚乾燥	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
湿疹	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	2	(0.6)	2
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
紅斑	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	2	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
汗疹	軽度	1	(0.3)	1	1	(0.3)	1	2	(0.6)	2
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
そう痒症	軽度	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	2	(0.6)	2	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
発疹	軽度	1	(0.3)	1	1	(0.3)	1	2	(0.6)	2
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
脂漏性皮膚炎	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
日光皮膚炎	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
蕁麻疹	軽度	3	(0.9)	3	1	(0.3)	1	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
乾皮症	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

表 2.7.6.3.5-1 有害事象の各症状（発現時期別、重症度別）（SAS）（続き）

MedDRA/J Version 23.0

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	重症度	全体 (N = 349)								
		8週未満			8週以上24週未満			24週以上		
		例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数
毛孔性角化症	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
社会環境	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
過労	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
外科および内科処置	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(0.6)	3
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
胆嚢切除	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
白内障手術	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	2
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
血管障害	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	3	(0.9)	3
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
高血圧	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	3	(0.9)	3
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

表 2.7.6.3.5-1 有害事象の各症状（発現時期別、重症度別）（SAS）（続き）

MedDRA/J Version 23.0

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	重症度	持続的投与法 (N = 170)								
		8週未満			8週以上24週未満			24週以上		
		例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数
各期間での治験継続被験者		170	-	-	165	-	-	159	-	-
全体	軽度	70	(41.2)	117	67	(40.6)	136	77	(48.4)	255
	中等度	10	(5.9)	11	12	(7.3)	12	18	(11.3)	27
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	3	(1.9)	4
心臓障害	軽度	1	(0.6)	1	2	(1.2)	2	2	(1.3)	3
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
右脚ブロック	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
動悸	軽度	1	(0.6)	1	2	(1.2)	2	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
洞性不整脈	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
耳および迷路障害	軽度	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
回転性めまい	軽度	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
内分泌障害	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
甲状腺嚢腫	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
眼障害	軽度	1	(0.6)	1	3	(1.8)	4	4	(2.5)	4
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
アレルギー性眼瞼炎	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
結膜出血	軽度	0	(0.0)	0	2	(1.2)	2	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

表 2.7.6.3.5-1 有害事象の各症状（発現時期別、重症度別）（SAS）（続き）

MedDRA/J Version 23.0

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	重症度	持続的投与法 (N = 170)								
		8週未満			8週以上24週未満			24週以上		
		例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数
アレルギー性結膜炎	軽度	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
ドライアイ	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
網膜出血	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
硝子体浮遊物	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
角膜障害	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
胃腸障害	軽度	20	(11.8)	23	10	(6.1)	13	22	(13.8)	28
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(1.3)	2
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
腹部不快感	軽度	4	(2.4)	4	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
腹部膨満	軽度	5	(2.9)	5	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
腹痛	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
下腹部痛	軽度	2	(1.2)	2	1	(0.6)	3	3	(1.9)	3
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
上腹部痛	軽度	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	4	(2.5)	4
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
裂肛	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

表 2.7.6.3.5-1 有害事象の各症状（発現時期別、重症度別）（SAS）（続き）

MedDRA/J Version 23.0

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	重症度	持続的投与法 (N = 170)								
		8週未満			8週以上24週未満			24週以上		
		例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数
口角口唇炎	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
便秘	軽度	3	(1.8)	3	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
齲歯	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(1.3)	2
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
下痢	軽度	0	(0.0)	0	2	(1.2)	2	2	(1.3)	2
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
食中毒	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
胃炎	軽度	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
歯肉腫脹	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
舌痛	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
痔核	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
悪心	軽度	4	(2.4)	4	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
口腔内不快感	軽度	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
歯周病	軽度	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

表 2.7.6.3.5-1 有害事象の各症状（発現時期別、重症度別）（SAS）（続き）

MedDRA/J Version 23.0

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	重症度	持続的投与法 (N = 170)								
		8週未満			8週以上24週未満			24週以上		
		例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数
口内炎	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	6	(3.8)	6
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
歯痛	軽度	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
嘔吐	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
軟便	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	軽度	5	(2.9)	5	6	(3.6)	6	4	(2.5)	5
	中等度	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
無力症	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
胸部不快感	軽度	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
胸痛	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
異常感	軽度	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	1	(0.6)	2
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
末梢性浮腫	軽度	1	(0.6)	1	2	(1.2)	2	0	(0.0)	0
	中等度	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
発熱	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
口渇	軽度	2	(1.2)	2	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

表 2.7.6.3.5-1 有害事象の各症状（発現時期別、重症度別）（SAS）（続き）

MedDRA/J Version 23.0

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	重症度	持続的投与法 (N = 170)								
		8週未満			8週以上24週未満			24週以上		
		例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数
末梢腫脹	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
肝胆道系障害	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
胆道仙痛	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
免疫系障害	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(1.3)	2
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
季節性アレルギー	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(1.3)	2
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
感染症および寄生虫症	軽度	13	(7.6)	13	35	(21.2)	40	49	(30.8)	84
	中等度	1	(0.6)	1	6	(3.6)	6	10	(6.3)	13
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
気管支炎	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
結膜炎	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
膀胱炎	軽度	0	(0.0)	0	2	(1.2)	2	2	(1.3)	3
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
憩室炎	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
毛包炎	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
胃腸炎	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	3	(1.9)	3
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(1.3)	2
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

表 2.7.6.3.5-1 有害事象の各症状（発現時期別、重症度別）（SAS）（続き）

MedDRA/J Version 23.0

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	重症度	持続的投与法 (N = 170)								
		8週未満			8週以上24週未満			24週以上		
		例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数
陰部ヘルペス	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
麦粒腫	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
インフルエンザ	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	7	(4.4)	7
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	3	(1.9)	3
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
上咽頭炎	軽度	8	(4.7)	8	27	(16.4)	29	37	(23.3)	48
	中等度	0	(0.0)	0	3	(1.8)	3	4	(2.5)	4
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
外耳炎	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
中耳炎	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
歯周炎	軽度	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	1	(0.6)	2
	中等度	1	(0.6)	1	2	(1.2)	2	1	(0.6)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
咽頭炎	軽度	3	(1.8)	3	2	(1.2)	2	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
歯髄炎	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	2
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
鼻炎	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
副鼻腔炎	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
扁桃炎	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(1.3)	3
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

表 2.7.6.3.5-1 有害事象の各症状（発現時期別、重症度別）（SAS）（続き）

MedDRA/J Version 23.0

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)		持続的投与法 (N = 170)								
		8週未満			8週以上24週未満			24週以上		
	重症度	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数
外陰部腟カンジダ症	軽度	1	(0.6)	1	3	(1.8)	3	4	(2.5)	4
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
細菌性結膜炎	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
化膿	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
口腔ヘルペス	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
ノロウイルス性胃腸炎	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
細菌性外陰腟炎	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
傷害、中毒および処置合併症	軽度	4	(2.4)	4	4	(2.4)	4	6	(3.8)	6
	中等度	4	(2.4)	4	3	(1.8)	3	4	(2.5)	5
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
節足動物刺傷	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
鎖骨骨折	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
足骨折	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
靭帯捻挫	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
筋断裂	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

表 2.7.6.3.5-1 有害事象の各症状（発現時期別、重症度別）（SAS）（続き）

MedDRA/J Version 23.0

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	重症度	持続的投与法 (N = 170)								
		8週未満			8週以上24週未満			24週以上		
		例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数
肉離れ	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
挫傷	軽度	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	5	(3.1)	5
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(1.3)	2
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
創傷	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
熱傷	軽度	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
皮膚裂傷	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
靭帯損傷	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
下肢骨折	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
歯牙破折	軽度	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
熱中症	軽度	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
外傷後頚部症候群	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
臨床検査	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	9	(5.7)	10
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

表 2.7.6.3.5-1 有害事象の各症状（発現時期別、重症度別）（SAS）（続き）

MedDRA/J Version 23.0

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	重症度	持続的投与法 (N = 170)								
		8週未満			8週以上24週未満			24週以上		
		例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数
血圧上昇	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(1.3)	2
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
血中トリグリセリド増加	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
心電図異常	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
尿中血陽性	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
肝機能検査異常	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
肝機能検査値上昇	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
代謝および栄養障害	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	3	(1.9)	3
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
食欲亢進	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
食欲減退	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
高脂血症	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

表 2.7.6.3.5-1 有害事象の各症状（発現時期別、重症度別）（SAS）（続き）

MedDRA/J Version 23.0

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)		持続的投与法 (N = 170)								
		8週未満			8週以上24週未満			24週以上		
	重症度	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数
２型糖尿病	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
筋骨格系および結合組織障害	軽度	5	(2.9)	5	3	(1.8)	4	10	(6.3)	10
	中等度	2	(1.2)	3	1	(0.6)	1	2	(1.3)	2
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
関節痛	軽度	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
背部痛	軽度	2	(1.2)	2	3	(1.8)	4	1	(0.6)	1
	中等度	2	(1.2)	2	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
関節腫脹	軽度	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
骨炎	軽度	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
変形性関節症	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
四肢痛	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(1.3)	2
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
関節周囲炎	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
足底筋膜炎	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
滑液嚢腫	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
筋骨格硬直	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

表 2.7.6.3.5-1 有害事象の各症状（発現時期別、重症度別）（SAS）（続き）

MedDRA/J Version 23.0

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	重症度	持続的投与法 (N = 170) 8週未満 例数	発現率 (%)	件数	8週以上24週未満 例数	発現率 (%)	件数	24週以上 例数	発現率 (%)	件数
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）	軽度	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	2	(1.3)	2
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(1.3)	3
肺腺癌	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
皮膚乳頭腫	軽度	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
子宮平滑筋腫	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(1.3)	2
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
乳管内増殖性病変	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
乳腺浸潤性小葉癌	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
神経系障害	軽度	13	(7.6)	14	5	(3.0)	5	10	(6.3)	10
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
浮動性めまい	軽度	4	(2.4)	4	1	(0.6)	1	3	(1.9)	3
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
頭部不快感	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
頭痛	軽度	7	(4.1)	7	2	(1.2)	2	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
感覚鈍麻	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	2	(1.3)	2
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
神経痛	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

表 2.7.6.3.5-1 有害事象の各症状（発現時期別、重症度別）（SAS）（続き）

MedDRA/J Version 23.0

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	重症度	持続的投与法 (N = 170) 8週未満 例数	8週未満 発現率 (%)	8週未満 件数	8週以上24週未満 例数	8週以上24週未満 発現率 (%)	8週以上24週未満 件数	24週以上 例数	24週以上 発現率 (%)	24週以上 件数
失神寸前の状態	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
傾眠	軽度	3	(1.8)	3	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
頚髄神経根障害	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
味覚障害	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
精神障害	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
抑うつ気分	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
身体症状症	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
腎および尿路障害	軽度	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
間質性膀胱炎	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
夜間頻尿	軽度	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
生殖系および乳房障害	軽度	34	(20.0)	43	22	(13.3)	41	27	(17.0)	65
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
乳房嚢胞	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

表 2.7.6.3.5-1 有害事象の各症状（発現時期別、重症度別）（SAS）（続き）

MedDRA/J Version 23.0

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	重症度	持続的投与法 (N = 170)								
		8週未満			8週以上24週未満			24週以上		
		例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数
乳房痛	軽度	3	(1.8)	3	2	(1.2)	2	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
乳房圧痛	軽度	2	(1.2)	2	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
子宮頚管ポリープ	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
線維嚢胞性乳腺疾患	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
不正子宮出血	軽度	15	(8.8)	21	17	(10.3)	36	16	(10.1)	52
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
乳頭痛	軽度	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
腟分泌物	軽度	6	(3.5)	6	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
乳房不快感	軽度	6	(3.5)	6	1	(0.6)	1	4	(2.5)	4
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
外陰腟そう痒症	軽度	2	(1.2)	2	0	(0.0)	0	3	(1.9)	3
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
性器分泌物	軽度	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
性器出血	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
外陰部湿疹	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

表 2.7.6.3.5-1 有害事象の各症状（発現時期別、重症度別）（SAS）（続き）

MedDRA/J Version 23.0

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)		持続的投与法 (N = 170)								
		8週未満			8週以上24週未満			24週以上		
	重症度	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数
外陰腟灼熱感	軽度	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	軽度	3	(1.8)	3	5	(3.0)	5	7	(4.4)	8
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
咳嗽	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
鼻出血	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
アレルギー性鼻炎	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	2	(1.3)	2
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
鼻漏	軽度	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
上気道の炎症	軽度	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
声帯の炎症	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
口腔咽頭痛	軽度	1	(0.6)	1	2	(1.2)	2	2	(1.3)	2
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
皮膚および皮下組織障害	軽度	2	(1.2)	2	7	(4.2)	9	9	(5.7)	10
	中等度	2	(1.2)	2	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
ざ瘡	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
脱毛症	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

表 2.7.6.3.5-1 有害事象の各症状（発現時期別、重症度別）（SAS）（続き）

MedDRA/J Version 23.0

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	重症度	持続的投与法 (N = 170)								
		8週未満			8週以上24週未満			24週以上		
		例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数
接触皮膚炎	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	2	(1.3)	2
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
湿疹	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
紅斑	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	2	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
汗疹	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
そう痒症	軽度	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	2	(1.2)	2	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
発疹	軽度	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
脂漏性皮膚炎	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
日光皮膚炎	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
蕁麻疹	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
乾皮症	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
毛孔性角化症	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
外科および内科処置	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(1.3)	3
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

表 2.7.6.3.5-1 有害事象の各症状（発現時期別、重症度別）（SAS）（続き）

MedDRA/J Version 23.0

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	重症度	持続的投与法 (N = 170)								
		8週未満			8週以上24週未満			24週以上		
		例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数
胆嚢切除	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
白内障手術	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	2
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
血管障害	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
高血圧	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

表 2.7.6.3.5-1 有害事象の各症状（発現時期別、重症度別）（SAS）（続き）

MedDRA/J Version 23.0

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	重症度	周期的投与法 (N = 179)								
		8週未満			8週以上24週未満			24週以上		
		例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数
各期間での治験継続被験者		179	-	-	172	-	-	165	-	-
全体	軽度	89	(49.7)	153	85	(49.4)	241	100	(60.6)	423
	中等度	8	(4.5)	16	21	(12.2)	37	27	(16.4)	40
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	4	(2.4)	4
心臓障害	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(1.2)	2
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
頻脈	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
心室性期外収縮	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
耳および迷路障害	軽度	1	(0.6)	2	0	(0.0)	0	2	(1.2)	2
	中等度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
回転性めまい	軽度	1	(0.6)	2	0	(0.0)	0	2	(1.2)	2
	中等度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
眼障害	軽度	0	(0.0)	0	4	(2.3)	5	3	(1.8)	3
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
眼精疲労	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
霰粒腫	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
アレルギー性結膜炎	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
ドライアイ	軽度	0	(0.0)	0	2	(1.2)	2	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
眼充血	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

表 2.7.6.3.5-1 有害事象の各症状（発現時期別、重症度別）（SAS）（続き）

MedDRA/J Version 23.0

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)		周期的投与法 (N = 179)								
		8週未満			8週以上24週未満			24週以上		
	重症度	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数
硝子体浮遊物	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
角膜障害	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
眼瞼皮膚乾燥	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
胃腸障害	軽度	19	(10.6)	22	12	(7.0)	19	25	(15.2)	38
	中等度	3	(1.7)	3	4	(2.3)	5	5	(3.0)	5
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
腹部不快感	軽度	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
腹部膨満	軽度	5	(2.8)	5	2	(1.2)	2	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
腹痛	軽度	2	(1.1)	2	1	(0.6)	1	2	(1.2)	3
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
下腹部痛	軽度	4	(2.2)	4	2	(1.2)	5	6	(3.6)	8
	中等度	0	(0.0)	0	3	(1.7)	4	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
上腹部痛	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	5	(3.0)	7
	中等度	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
裂肛	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
慢性胃炎	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(1.2)	2
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
便秘	軽度	3	(1.7)	3	2	(1.2)	2	0	(0.0)	0
	中等度	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

表 2.7.6.3.5-1 有害事象の各症状（発現時期別、重症度別）（SAS）（続き）

MedDRA/J Version 23.0

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	重症度	周期的投与法 (N = 179)								
		8週未満			8週以上24週未満			24週以上		
		例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数
齲歯	軽度	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	4	(2.4)	4
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
下痢	軽度	0	(0.0)	0	2	(1.2)	2	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(1.2)	2
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
消化不良	軽度	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	2	(1.2)	2
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
胃ポリープ	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
胃炎	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
胃食道逆流性疾患	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(1.2)	2
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
歯肉腫脹	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
血栓性痔核	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
口唇乾燥	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
悪心	軽度	3	(1.7)	3	1	(0.6)	1	3	(1.8)	3
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
口内炎	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
歯痛	軽度	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

表 2.7.6.3.5-1 有害事象の各症状（発現時期別、重症度別）（SAS）（続き）

MedDRA/J Version 23.0

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	重症度	周期的投与法 (N = 179) 8週未満 例数	8週未満 発現率 (%)	8週未満 件数	8週以上24週未満 例数	8週以上24週未満 発現率 (%)	8週以上24週未満 件数	24週以上 例数	24週以上 発現率 (%)	24週以上 件数
嘔吐	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
大腸ポリープ	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
軟便	軽度	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	軽度	3	(1.7)	4	5	(2.9)	5	0	(0.0)	0
	中等度	1	(0.6)	2	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
胸部不快感	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
胸痛	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	中等度	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
顔面浮腫	軽度	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
熱感	軽度	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
倦怠感	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
浮腫	軽度	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
発熱	軽度	1	(0.6)	1	2	(1.2)	2	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
末梢腫脹	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

表 2.7.6.3.5-1 有害事象の各症状（発現時期別、重症度別）（SAS）（続き）

MedDRA/J Version 23.0

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)		周期的投与法 (N = 179)								
		8週未満			8週以上24週未満			24週以上		
	重症度	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数
肝胆道系障害	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
脂肪肝	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
感染症および寄生虫症	軽度	10	(5.6)	10	25	(14.5)	28	46	(27.9)	64
	中等度	3	(1.7)	3	6	(3.5)	8	17	(10.3)	23
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
虫垂炎	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
気管支炎	軽度	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	2	(1.2)	2	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
慢性扁桃炎	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
膀胱炎	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
胃腸炎	軽度	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	2	(1.2)	2
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
帯状疱疹	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
麦粒腫	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
インフルエンザ	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	4	(2.4)	4
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	4	(2.4)	4
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
上咽頭炎	軽度	7	(3.9)	7	20	(11.6)	22	35	(21.2)	45
	中等度	2	(1.1)	2	2	(1.2)	2	12	(7.3)	14
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

表 2.7.6.3.5-1 有害事象の各症状（発現時期別、重症度別）（SAS）（続き）

MedDRA/J Version 23.0

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	重症度	周期的投与法 (N = 179)								
		8週未満			8週以上24週未満			24週以上		
		例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数
歯周炎	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
咽頭炎	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
腎盂腎炎	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
足部白癬	軽度	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
気管気管支炎	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
外陰部膿瘍	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
外陰部炎	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
外陰部腟カンジダ症	軽度	0	(0.0)	0	2	(1.2)	2	2	(1.2)	2
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
ウイルス性腸炎	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
口腔ヘルペス	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	3	(1.8)	3
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
細菌性外陰腟炎	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
傷害、中毒および処置合併症	軽度	0	(0.0)	0	2	(1.2)	3	10	(6.1)	11
	中等度	1	(0.6)	2	2	(1.2)	2	4	(2.4)	4
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

表 2.7.6.3.5-1 有害事象の各症状（発現時期別、重症度別）（SAS）（続き）

MedDRA/J Version 23.0

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)		周期的投与法 (N = 179)								
		8週未満			8週以上24週未満			24週以上		
	重症度	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数
動物による引っかき傷	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
脳振盪	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
上顎炎	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
手骨折	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
上腕骨骨折	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
靭帯捻挫	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
腱損傷	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
腰椎骨折	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
挫傷	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	5	(3.0)	5
	中等度	1	(0.6)	2	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
歯牙破折	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
処置による疼痛	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
熱中症	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

表 2.7.6.3.5-1 有害事象の各症状（発現時期別、重症度別）（SAS）（続き）

MedDRA/J Version 23.0

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	重症度	周期的投与法 (N = 179) 8週未満 例数	発現率 (%)	件数	8週以上24週未満 例数	発現率 (%)	件数	24週以上 例数	発現率 (%)	件数
四肢骨折	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
臨床検査	軽度	3	(1.7)	3	1	(0.6)	1	7	(4.2)	8
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
血中トリグリセリド増加	軽度	2	(1.1)	2	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
心電図異常	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
脂質増加	軽度	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
エストラジオール増加	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
白血球数増加	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
肝機能検査値上昇	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(1.2)	2
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
筋骨格系および結合組織障害	軽度	4	(2.2)	4	8	(4.7)	9	13	(7.9)	14
	中等度	0	(0.0)	0	6	(3.5)	6	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
関節痛	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

表 2.7.6.3.5-1 有害事象の各症状（発現時期別、重症度別）（SAS）（続き）

MedDRA/J Version 23.0

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	重症度	周期的投与法 (N = 179)								
		8週未満			8週以上24週未満			24週以上		
		例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数
背部痛	軽度	2	(1.1)	2	3	(1.7)	3	6	(3.6)	7
	中等度	0	(0.0)	0	3	(1.7)	3	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
筋痙縮	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
変形性関節症	軽度	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
四肢痛	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
関節周囲炎	軽度	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
肩回旋筋腱板症候群	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
顎関節症候群	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
腱鞘炎	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
椎間板突出	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
筋骨格硬直	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
四肢不快感	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
筋拘縮	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	2	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

表 2.7.6.3.5-1 有害事象の各症状（発現時期別、重症度別）（SAS）（続き）

MedDRA/J Version 23.0

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	重症度	周期的投与法 (N = 179) 8週未満 例数	発現率 (%)	件数	8週以上24週未満 例数	発現率 (%)	件数	24週以上 例数	発現率 (%)	件数
脊椎すべり症	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(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）	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(1.2)	2
	中等度	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	3	(1.8)	3
結腸癌	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
胸腺腫	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
子宮平滑筋腫	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(1.2)	2
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
遠隔転移を伴う甲状腺癌	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
乳管内増殖性病変	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
神経系障害	軽度	10	(5.6)	10	6	(3.5)	8	15	(9.1)	16
	中等度	2	(1.1)	2	4	(2.3)	5	2	(1.2)	2
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
自律神経失調	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
注意力障害	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
浮動性めまい	軽度	4	(2.2)	4	1	(0.6)	1	5	(3.0)	5
	中等度	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
頭痛	軽度	2	(1.1)	2	4	(2.3)	5	6	(3.6)	7
	中等度	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

表 2.7.6.3.5-1 有害事象の各症状（発現時期別、重症度別）（SAS）（続き）

MedDRA/J Version 23.0

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)		周期的投与法 (N = 179)								
		8週未満			8週以上24週未満			24週以上		
	重症度	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数
感覚鈍麻	軽度	1	(0.6)	1	2	(1.2)	2	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
片頭痛	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	2	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
ヘルペス後神経痛	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
傾眠	軽度	3	(1.7)	3	0	(0.0)	0	2	(1.2)	2
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
くも膜下出血	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
頚動脈硬化症	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
精神障害	軽度	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	2	(1.2)	2	1	(0.6)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
抑うつ気分	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
初期不眠症	軽度	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
不眠症	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
故意の自傷行為	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
中期不眠症	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

表 2.7.6.3.5-1 有害事象の各症状（発現時期別、重症度別）（SAS）（続き）

MedDRA/J Version 23.0

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)		周期的投与法 (N = 179)								
		8週未満			8週以上24週未満			24週以上		
	重症度	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数
腎および尿路障害	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
膀胱炎様症状	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
生殖系および乳房障害	軽度	61	(34.1)	90	70	(40.7)	154	69	(41.8)	244
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(1.2)	2
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
乳房痛	軽度	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	2	(1.2)	2
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
乳房圧痛	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
子宮頚管分泌	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
子宮頚管ポリープ	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	9	(5.5)	9
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
線維嚢胞性乳腺疾患	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
不正子宮出血	軽度	55	(30.7)	73	65	(37.8)	143	63	(38.2)	226
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
子宮ポリープ	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
腟分泌物	軽度	8	(4.5)	8	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
乳房不快感	軽度	4	(2.2)	4	5	(2.9)	7	2	(1.2)	2
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

表 2.7.6.3.5-1 有害事象の各症状（発現時期別、重症度別）（SAS）（続き）

MedDRA/J Version 23.0

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)		周期的投与法 (N = 179)								
		8週未満			8週以上24週未満			24週以上		
	重症度	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数
外陰腟そう痒症	軽度	1	(0.6)	2	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
外陰部湿疹	軽度	2	(1.1)	2	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	軽度	2	(1.1)	2	4	(2.3)	4	7	(4.2)	8
	中等度	3	(1.7)	3	2	(1.2)	4	1	(0.6)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
喘息	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
無気肺	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
慢性気管支炎	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
咳嗽	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	4	(2.4)	4
	中等度	0	(0.0)	0	2	(1.2)	2	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
鼻出血	軽度	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
喉頭浮腫	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
鼻乾燥	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
アレルギー性鼻炎	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
咳喘息	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

表 2.7.6.3.5-1 有害事象の各症状（発現時期別、重症度別）（SAS）（続き）

MedDRA/J Version 23.0

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)		周期的投与法 (N = 179)								
		8週未満			8週以上24週未満			24週以上		
	重症度	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数
口腔咽頭痛	軽度	1	(0.6)	1	2	(1.2)	2	2	(1.2)	2
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
皮膚および皮下組織障害	軽度	5	(2.8)	5	2	(1.2)	2	6	(3.6)	7
	中等度	0	(0.0)	0	2	(1.2)	2	1	(0.6)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
皮膚炎	軽度	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
アレルギー性皮膚炎	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	2	(1.2)	2	1	(0.6)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
アトピー性皮膚炎	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
薬疹	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
皮膚乾燥	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
湿疹	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
紅斑	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
汗疹	軽度	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
発疹	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
蕁麻疹	軽度	3	(1.7)	3	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

表 2.7.6.3.5-1 有害事象の各症状（発現時期別、重症度別）（SAS）（続き）

MedDRA/J Version 23.0

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	重症度	周期的投与法 (N = 179) 8週未満 例数	8週未満 発現率 (%)	8週未満 件数	8週以上24週未満 例数	8週以上24週未満 発現率 (%)	8週以上24週未満 件数	24週以上 例数	24週以上 発現率 (%)	24週以上 件数
社会環境	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
過労	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
血管障害	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	3	(1.8)	3
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
高血圧	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	3	(1.8)	3
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

引用元：患者を対象とした第 III 相試験（資料番号 5.3.5.2-01）表 14.3-8 を引用

表 2.7.6.3.5-2 発現頻度の高い基本語別の有害事象発現状況（発現率 3%以上）（SAS）

MedDRA/J Version 23.0

基本語	持続的投与法 (N＝170) 例数	発現率 (%)	件数	周期的投与法 (N＝179) 例数	発現率 (%)	件数	全体 (N＝349) 例数	発現率 (%)	件数
上咽頭炎	66	(38.8)	92	63	(35.2)	92	129	(37.0)	184
不正子宮出血	33	(19.4)	109	90	(50.3)	442	123	(35.2)	551
背部痛	9	(5.3)	11	14	(7.8)	15	23	(6.6)	26
頭痛	9	(5.3)	9	10	(5.6)	17	19	(5.4)	26
乳房不快感	10	(5.9)	11	9	(5.0)	13	19	(5.4)	24
下腹部痛	5	(2.9)	8	13	(7.3)	21	18	(5.2)	29
インフルエンザ	10	(5.9)	10	8	(4.5)	8	18	(5.2)	18
腟分泌物	7	(4.1)	7	10	(5.6)	10	17	(4.9)	17
浮動性めまい	8	(4.7)	8	8	(4.5)	11	16	(4.6)	19
挫傷	9	(5.3)	9	6	(3.4)	8	15	(4.3)	17
腹部膨満	7	(4.1)	7	7	(3.9)	7	14	(4.0)	14
悪心	6	(3.5)	6	7	(3.9)	7	13	(3.7)	13
上腹部痛	5	(2.9)	5	6	(3.4)	8	11	(3.2)	13
便秘	5	(2.9)	5	6	(3.4)	6	11	(3.2)	11
子宮頚管ポリープ	1	(0.6)	1	10	(5.6)	10	11	(3.2)	11

引用元：患者を対象とした国内第 III 相試験（資料番号 5.3.5.2-01）表 12.2-2 を引用

2.7.6.3.5.2 副作用

副作用は持続的投与法で 49.4%（84/170 例）、周期的投与法で 58.7%（105/179 例）、全体で 54.2%（189/349 例）に発現した。

器官別大分類別の副作用の内訳は発現率の高い順に、「生殖系および乳房障害」が 42.1%、「胃腸障害」が 12.0%、「神経系障害」が 8.3%であった。

発現頻度が高い基本語別の副作用発現状況（発現率 1%以上）を表 2.7.6.3.5-4 に示す。発現頻度が高い基本語別の副作用の内訳は発現率の高い順に、不正子宮出血が 33.5%、乳房不快感が 4.6%、頭痛が 3.2%、下腹部痛、浮動性めまいが各 2.9%、腹部膨満、便秘が各 2.3%、腟分泌物が 2.0%であった。

発現時期別の副作用発現状況は表 2.7.6.3.5-3 に示す。発現時期別の副作用発現率は 8 週未満では 35.5%（124/349 例）、8 週以上 24 歳未満では 30.9%（104/337 例）、24 週以上では 30.9%（100/324 例）であり、投与期間による副作用発現率に顕著な違いは認められなかった。

発現率が 30%を上回った不正子宮出血では投与期間による副作用発現率に顕著な違いは認められなかった（19.8～23.7%）。また、腟分泌物は 8 週未満でのみ認められた。その他の事象の時期別発現率には顕著な違いは認められなかった。

表 2.7.6.3.5-3 副作用の各症状（発現時期別、重症度別）（SAS）

MedDRA/J Version 23.0

器官別大分類 (SOC)		全体								
基本語 (PT)		(N = 349)								
		8週未満			8週以上24週未満			24週以上		
	重症度	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数
各期間での治験継続被験者		349	-	-	337	-	-	324	-	-
全体	軽度	120	(34.4)	184	98	(29.1)	229	97	(29.9)	330
	中等度	4	(1.1)	5	6	(1.8)	10	1	(0.3)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(0.6)	2
心臓障害	軽度	1	(0.3)	1	1	(0.3)	1	2	(0.6)	3
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
右脚ブロック	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
動悸	軽度	1	(0.3)	1	1	(0.3)	1	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
洞性不整脈	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
耳および迷路障害	軽度	2	(0.6)	3	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
回転性めまい	軽度	2	(0.6)	3	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
眼障害	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
眼充血	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
眼瞼皮膚乾燥	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
胃腸障害	軽度	26	(7.4)	29	10	(3.0)	17	7	(2.2)	11
	中等度	1	(0.3)	1	3	(0.9)	4	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
腹部不快感	軽度	5	(1.4)	5	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

表 2.7.6.3.5-3 副作用の各症状（発現時期別、重症度別）（SAS）（続き）

MedDRA/J Version 23.0

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	重症度	全体 (N = 349)								
		8週未満			8週以上24週未満			24週以上		
		例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数
腹部膨満	軽度	6	(1.7)	6	2	(0.6)	2	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
腹痛	軽度	2	(0.6)	2	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
下腹部痛	軽度	4	(1.1)	4	3	(0.9)	8	3	(0.9)	5
	中等度	0	(0.0)	0	3	(0.9)	4	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
上腹部痛	軽度	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	2	(0.6)	2
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
便秘	軽度	5	(1.4)	5	3	(0.9)	3	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
下痢	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
舌痛	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
痔核	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
口唇乾燥	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
悪心	軽度	4	(1.1)	4	1	(0.3)	1	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
口腔内不快感	軽度	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
軟便	軽度	1	(0.3)	1	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

表 2.7.6.3.5-3 副作用の各症状（発現時期別、重症度別）（SAS）（続き）

MedDRA/J Version 23.0

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	重症度	全体 (N = 349) 8週未満 例数	発現率 (%)	件数	8週以上24週未満 例数	発現率 (%)	件数	24週以上 例数	発現率 (%)	件数
一般・全身障害および投与部位の状態	軽度	4	(1.1)	5	5	(1.5)	5	2	(0.6)	3
	中等度	1	(0.3)	1	2	(0.6)	2	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
胸部不快感	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
胸痛	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
顔面浮腫	軽度	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
異常感	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	1	(0.3)	2
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
熱感	軽度	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
倦怠感	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
末梢性浮腫	軽度	1	(0.3)	1	2	(0.6)	2	0	(0.0)	0
	中等度	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
発熱	軽度	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
口渇	軽度	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
末梢腫脹	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
感染症および寄生虫症	軽度	0	(0.0)	0	2	(0.6)	2	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

表 2.7.6.3.5-3 副作用の各症状（発現時期別、重症度別）（SAS）（続き）

MedDRA/J Version 23.0

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	重症度	全体 (N = 349) 8週未満 例数	発現率 (%)	件数	8週以上24週未満 例数	発現率 (%)	件数	24週以上 例数	発現率 (%)	件数
毛包炎	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
外陰部腟カンジダ症	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
臨床検査	軽度	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	4	(1.2)	5
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
脂質増加	軽度	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
白血球数増加	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
代謝および栄養障害	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
食欲亢進	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
食欲減退	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
筋骨格系および結合組織障害	軽度	2	(0.6)	2	3	(0.9)	3	2	(0.6)	3
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

表 2.7.6.3.5-3 副作用の各症状（発現時期別、重症度別）（SAS）（続き）

MedDRA/J Version 23.0

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	重症度	全体 (N = 349) 8週未満 例数	発現率 (%)	件数	8週以上24週未満 例数	発現率 (%)	件数	24週以上 例数	発現率 (%)	件数
背部痛	軽度	1	(0.3)	1	2	(0.6)	2	2	(0.6)	3
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
関節腫脹	軽度	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
四肢不快感	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(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）	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	3	(0.9)	3
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(0.6)	2
子宮平滑筋腫	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	3	(0.9)	3
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
乳管内増殖性病変	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
乳腺浸潤性小葉癌	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
神経系障害	軽度	19	(5.4)	19	5	(1.5)	5	10	(3.1)	11
	中等度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
注意力障害	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
浮動性めまい	軽度	7	(2.0)	7	1	(0.3)	1	4	(1.2)	4
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
頭部不快感	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
頭痛	軽度	8	(2.3)	8	2	(0.6)	2	3	(0.9)	4
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

表 2.7.6.3.5-3 副作用の各症状（発現時期別、重症度別）（SAS）（続き）

MedDRA/J Version 23.0

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	重症度	全体 (N = 349)								
		8週未満			8週以上24週未満			24週以上		
		例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数
感覚鈍麻	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
神経痛	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
傾眠	軽度	4	(1.1)	4	0	(0.0)	0	2	(0.6)	2
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
精神障害	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
抑うつ気分	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
腎および尿路障害	軽度	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
夜間頻尿	軽度	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
生殖系および乳房障害	軽度	89	(25.5)	119	89	(26.4)	189	81	(25.0)	283
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
乳房痛	軽度	4	(1.1)	4	2	(0.6)	2	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
乳房圧痛	軽度	1	(0.3)	1	2	(0.6)	2	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
子宮頚管分泌	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
子宮頚管ポリープ	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	3	(0.9)	3
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

表 2.7.6.3.5-3 副作用の各症状（発現時期別、重症度別）（SAS）（続き）

MedDRA/J Version 23.0

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	重症度	全体 (N = 349)								
		8週未満			8週以上24週未満			24週以上		
		例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数
線維嚢胞性乳腺疾患	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(0.6)	2
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
不正子宮出血	軽度	69	(19.8)	93	80	(23.7)	176	76	(23.5)	271
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
乳頭痛	軽度	1	(0.3)	1	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
子宮ポリープ	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
腟分泌物	軽度	7	(2.0)	7	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
乳房不快感	軽度	8	(2.3)	8	6	(1.8)	8	3	(0.9)	3
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
外陰腟そう痒症	軽度	3	(0.9)	4	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
性器分泌物	軽度	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	軽度	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
鼻乾燥	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
口腔咽頭痛	軽度	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
皮膚および皮下組織障害	軽度	3	(0.9)	3	3	(0.9)	3	3	(0.9)	4
	中等度	2	(0.6)	2	1	(0.3)	1	1	(0.3)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

表 2.7.6.3.5-3 副作用の各症状（発現時期別、重症度別）（SAS）（続き）

MedDRA/J Version 23.0

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	重症度	全体 (N = 349)								
		8週未満			8週以上24週未満			24週以上		
		例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数
ざ瘡	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
アレルギー性皮膚炎	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
湿疹	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
紅斑	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
そう痒症	軽度	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	2	(0.6)	2	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
発疹	軽度	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
脂漏性皮膚炎	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
日光皮膚炎	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
蕁麻疹	軽度	1	(0.3)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
血管障害	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
高血圧	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

表 2.7.6.3.5-3 副作用の各症状（発現時期別、重症度別）（SAS）（続き）

MedDRA/J Version 23.0

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	重症度	持続的投与法 (N = 170) 8週未満 例数	発現率 (%)	件数	8週以上24週未満 例数	発現率 (%)	件数	24週以上 例数	発現率 (%)	件数
各期間での治験継続被験者		170	-	-	165	-	-	159	-	-
全体	軽度	52	(30.6)	79	34	(20.6)	64	30	(18.9)	77
	中等度	3	(1.8)	3	2	(1.2)	2	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(1.3)	2
心臓障害	軽度	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	2	(1.3)	3
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
右脚ブロック	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
動悸	軽度	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
洞性不整脈	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
耳および迷路障害	軽度	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
回転性めまい	軽度	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
胃腸障害	軽度	16	(9.4)	19	6	(3.6)	8	4	(2.5)	4
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
腹部不快感	軽度	4	(2.4)	4	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
腹部膨満	軽度	5	(2.9)	5	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
下腹部痛	軽度	2	(1.2)	2	1	(0.6)	3	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
上腹部痛	軽度	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

表 2.7.6.3.5-3 副作用の各症状（発現時期別、重症度別）（SAS）（続き）

MedDRA/J Version 23.0

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	重症度	持続的投与法 (N = 170) 8週未満 例数	発現率 (%)	件数	8週以上24週未満 例数	発現率 (%)	件数	24週以上 例数	発現率 (%)	件数
便秘	軽度	2	(1.2)	2	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
下痢	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
舌痛	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
痔核	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
悪心	軽度	4	(2.4)	4	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
口腔内不快感	軽度	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
軟便	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	軽度	2	(1.2)	2	3	(1.8)	3	2	(1.3)	3
	中等度	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
胸痛	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
異常感	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	1	(0.6)	2
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
末梢性浮腫	軽度	1	(0.6)	1	2	(1.2)	2	0	(0.0)	0
	中等度	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
口渇	軽度	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

表 2.7.6.3.5-3 副作用の各症状（発現時期別、重症度別）（SAS）（続き）

MedDRA/J Version 23.0

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	重症度	持続的投与法 (N = 170) 8週未満 例数	発現率 (%)	件数	8週以上24週未満 例数	発現率 (%)	件数	24週以上 例数	発現率 (%)	件数
感染症および寄生虫症	軽度	0	(0.0)	0	2	(1.2)	2	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
毛包炎	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
外陰部腟カンジダ症	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
臨床検査	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(1.3)	3
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
代謝および栄養障害	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
食欲亢進	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
食欲減退	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
筋骨格系および結合組織障害	軽度	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
背部痛	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

表 2.7.6.3.5-3 副作用の各症状（発現時期別、重症度別）（SAS）（続き）

MedDRA/J Version 23.0

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	重症度	持続的投与法 (N = 170) 8週未満 例数	発現率 (%)	件数	8週以上24週未満 例数	発現率 (%)	件数	24週以上 例数	発現率 (%)	件数
関節腫脹	軽度	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(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）	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(1.3)	2
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(1.3)	2
子宮平滑筋腫	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	2	(1.3)	2
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
乳管内増殖性病変	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
乳腺浸潤性小葉癌	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
神経系障害	軽度	11	(6.5)	11	3	(1.8)	3	3	(1.9)	3
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
浮動性めまい	軽度	3	(1.8)	3	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
頭部不快感	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
頭痛	軽度	6	(3.5)	6	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
神経痛	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
傾眠	軽度	2	(1.2)	2	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
精神障害	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

表 2.7.6.3.5-3 副作用の各症状（発現時期別、重症度別）（SAS）（続き）

MedDRA/J Version 23.0

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	重症度	持続的投与法 (N = 170) 8週未満 例数	発現率 (%)	件数	8週以上24週未満 例数	発現率 (%)	件数	24週以上 例数	発現率 (%)	件数
抑うつ気分	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
腎および尿路障害	軽度	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
夜間頻尿	軽度	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
生殖系および乳房障害	軽度	33	(19.4)	40	21	(12.7)	40	19	(11.9)	55
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
乳房痛	軽度	3	(1.8)	3	2	(1.2)	2	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
乳房圧痛	軽度	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
線維嚢胞性乳腺疾患	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
不正子宮出血	軽度	15	(8.8)	21	16	(9.7)	35	15	(9.4)	51
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
乳頭痛	軽度	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
腟分泌物	軽度	6	(3.5)	6	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
乳房不快感	軽度	5	(2.9)	5	1	(0.6)	1	2	(1.3)	2
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
外陰腟そう痒症	軽度	2	(1.2)	2	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

表 2.7.6.3.5-3 副作用の各症状（発現時期別、重症度別）（SAS）（続き）

MedDRA/J Version 23.0

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	重症度	持続的投与法 (N = 170) 8週未満 例数	8週未満 発現率 (%)	8週未満 件数	8週以上24週未満 例数	8週以上24週未満 発現率 (%)	8週以上24週未満 件数	24週以上 例数	24週以上 発現率 (%)	24週以上 件数
性器分泌物	軽度	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	軽度	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
口腔咽頭痛	軽度	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
皮膚および皮下組織障害	軽度	2	(1.2)	2	3	(1.8)	3	2	(1.3)	2
	中等度	2	(1.2)	2	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
ざ瘡	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
湿疹	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
そう痒症	軽度	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	2	(1.2)	2	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
発疹	軽度	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
脂漏性皮膚炎	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
日光皮膚炎	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

表 2.7.6.3.5-3 副作用の各症状（発現時期別、重症度別）（SAS）（続き）

MedDRA/J Version 23.0

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	重症度	周期的投与法 (N = 179) 8週未満 例数	8週未満 発現率 (%)	8週未満 件数	8週以上24週未満 例数	8週以上24週未満 発現率 (%)	8週以上24週未満 件数	24週以上 例数	24週以上 発現率 (%)	24週以上 件数
各期間での治験継続被験者		179	-	-	172	-	-	165	-	-
全体	軽度	68	(38.0)	105	64	(37.2)	165	67	(40.6)	253
	中等度	1	(0.6)	2	4	(2.3)	8	1	(0.6)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
耳および迷路障害	軽度	1	(0.6)	2	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
回転性めまい	軽度	1	(0.6)	2	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
眼障害	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
眼充血	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
眼瞼皮膚乾燥	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
胃腸障害	軽度	10	(5.6)	10	4	(2.3)	9	3	(1.8)	7
	中等度	1	(0.6)	1	3	(1.7)	4	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
腹部不快感	軽度	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
腹部膨満	軽度	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
腹痛	軽度	2	(1.1)	2	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
下腹部痛	軽度	2	(1.1)	2	2	(1.2)	5	2	(1.2)	4
	中等度	0	(0.0)	0	3	(1.7)	4	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
上腹部痛	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

表 2.7.6.3.5-3 副作用の各症状（発現時期別、重症度別）（SAS）（続き）

MedDRA/J Version 23.0

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	重症度	周期的投与法 (N = 179) 8週未満 例数	発現率 (%)	件数	8週以上24週未満 例数	発現率 (%)	件数	24週以上 例数	発現率 (%)	件数
便秘	軽度	3	(1.7)	3	2	(1.2)	2	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
口唇乾燥	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
悪心	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
軟便	軽度	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	軽度	2	(1.1)	3	2	(1.2)	2	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
胸部不快感	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
顔面浮腫	軽度	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
熱感	軽度	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
倦怠感	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
発熱	軽度	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
末梢腫脹	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
臨床検査	軽度	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	2	(1.2)	2
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

表 2.7.6.3.5-3 副作用の各症状（発現時期別、重症度別）（SAS）（続き）

MedDRA/J Version 23.0

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	重症度	周期的投与法 (N = 179) 8週未満 例数	発現率 (%)	件数	8週以上24週未満 例数	発現率 (%)	件数	24週以上 例数	発現率 (%)	件数
脂質増加	軽度	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
白血球数増加	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
筋骨格系および結合組織障害	軽度	1	(0.6)	1	2	(1.2)	2	2	(1.2)	3
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
背部痛	軽度	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	2	(1.2)	3
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
四肢不快感	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(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）	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
子宮平滑筋腫	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
神経系障害	軽度	8	(4.5)	8	2	(1.2)	2	7	(4.2)	8
	中等度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
注意力障害	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
浮動性めまい	軽度	4	(2.2)	4	0	(0.0)	0	3	(1.8)	3
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
頭痛	軽度	2	(1.1)	2	1	(0.6)	1	3	(1.8)	4
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
感覚鈍麻	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

表 2.7.6.3.5-3 副作用の各症状（発現時期別、重症度別）（SAS）（続き）

MedDRA/J Version 23.0

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)		周期的投与法 (N = 179)								
		8週未満			8週以上24週未満			24週以上		
	重症度	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数
傾眠	軽度	2	(1.1)	2	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
精神障害	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
抑うつ気分	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
生殖系および乳房障害	軽度	56	(31.3)	79	68	(39.5)	149	62	(37.6)	228
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
乳房痛	軽度	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
乳房圧痛	軽度	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
子宮頚管分泌	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
子宮頚管ポリープ	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	3	(1.8)	3
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
線維嚢胞性乳腺疾患	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
不正子宮出血	軽度	54	(30.2)	72	64	(37.2)	141	61	(37.0)	220
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
子宮ポリープ	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
腟分泌物	軽度	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

表 2.7.6.3.5-3 副作用の各症状（発現時期別、重症度別）（SAS）（続き）

MedDRA/J Version 23.0

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	重症度	周期的投与法 (N = 179)								
		8週未満			8週以上24週未満			24週以上		
		例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数
乳房不快感	軽度	3	(1.7)	3	5	(2.9)	7	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
外陰腟そう痒症	軽度	1	(0.6)	2	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
鼻乾燥	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
皮膚および皮下組織障害	軽度	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	1	(0.6)	2
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
アレルギー性皮膚炎	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
湿疹	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
紅斑	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
蕁麻疹	軽度	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
血管障害	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
高血圧	軽度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1
	中等度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
	重度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0

引用元：患者を対象とした第 III 相試験（資料番号 5.3.5.2-01）表 14.3-9 を引用

表 2.7.6.3.5-4 発現頻度が高い基本語別の副作用発現状況（発現率 1%以上）（SAS）

MedDRA/J Version 23.0

基本語	持続的投与法 (N=170)			周期的投与法 (N=179)			全体 (N=349)		
	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数
不正子宮出血	31	(18.2)	107	86	(48.0)	433	117	(33.5)	540
乳房不快感	8	(4.7)	8	8	(4.5)	11	16	(4.6)	19
頭痛	7	(4.1)	7	4	(2.2)	7	11	(3.2)	14
下腹部痛	3	(1.8)	6	7	(3.9)	15	10	(2.9)	21
浮動性めまい	5	(2.9)	5	5	(2.8)	7	10	(2.9)	12
腹部膨満	6	(3.5)	6	2	(1.1)	2	8	(2.3)	8
便秘	3	(1.8)	3	5	(2.8)	5	8	(2.3)	8
腟分泌物	6	(3.5)	6	1	(0.6)	1	7	(2.0)	7
腹部不快感	5	(2.9)	5	1	(0.6)	1	6	(1.7)	6
悪心	4	(2.4)	4	2	(1.1)	2	6	(1.7)	6
傾眠	3	(1.8)	3	3	(1.7)	3	6	(1.7)	6
乳房痛	4	(2.4)	5	2	(1.1)	2	6	(1.7)	7
背部痛	1	(0.6)	1	4	(2.2)	5	5	(1.4)	6
回転性めまい	2	(1.2)	2	2	(1.1)	3	4	(1.1)	5
末梢性浮腫	4	(2.4)	4	0	(0.0)	0	4	(1.1)	4
外陰腟そう痒症	3	(1.8)	3	1	(0.6)	2	4	(1.1)	5

引用元：患者を対象とした国内第 III 相試験（資料番号 5.3.5.2-01）表 12.2-3 を引用

2.7.6.3.5.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

2.7.6.3.5.3.1 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の発現状況

死亡に至った有害事象は発現しなかった。重篤な有害事象は 15 例（持続的投与法で 5 例、周期的投与法で 10 例）に 17 件に発現し、そのうち副作用は 2 例（乳腺浸潤性小葉癌及び乳管内増殖性病変、いずれも持続的投与法）であった。

重篤な有害事象の概要を表 2.7.6.3.5-5 に示す。

表 2.7.6.3.5-5 重篤な有害事象

投与方法	被験者識別コード	有害事象名（基本語）	重篤度（判断理由）	重症度 因果関係 治験薬の処置	転帰	参照
持続的投与法	[redacted]	胆嚢切除	重篤（入院）	中等度 関連なし 変更なし	回復	2.7.6.3.5.3.2.1
	[redacted]	乳腺浸潤性小葉癌	重篤（入院、その他重篤）	重度 関連あり 中止	軽快	2.7.6.3.5.3.2.2
	[redacted]	白内障手術	重篤（入院）	中等度 関連なし 変更なし	回復	2.7.6.3.5.3.2.3
		白内障手術	重篤（入院）	中等度 関連なし 変更なし	回復	2.7.6.3.5.3.2.4
	[redacted]	乳管内増殖性病変	重篤（入院、その他重篤）	重度 関連あり 該当なし	回復	2.7.6.3.5.3.2.5
		肺腺癌	重篤（入院、その他重篤）	重度 関連なし 該当なし	回復	2.7.6.3.5.3.2.6
	[redacted]	憩室炎	重篤（入院）	重度 関連なし 該当なし	回復	2.7.6.3.5.3.2.7
周期的投与法	[redacted]	故意の自傷行為	重篤（その他重篤）	中等度 関連なし 該当なし	回復	2.7.6.3.5.3.2.8
	[redacted]	腎盂腎炎	重篤（入院）	重度 関連なし 該当なし	回復	2.7.6.3.5.3.2.9
	[redacted]	遠隔転移を伴う甲状腺癌	重篤（その他重篤）	重度 関連なし 該当なし	未回復	2.7.6.3.5.3.2.10
	[redacted]	胸腺腫	重篤（入院、その他重篤）	中等度 関連なし 中止	軽快	2.7.6.3.5.3.2.11
	[redacted]	乳管内増殖性病変	重篤（入院、その他重篤）	重度 関連なし 該当なし	回復	2.7.6.3.5.3.2.12
	[redacted]	挫傷	重篤（入院）	中等度 関連なし 変更なし	回復	2.7.6.3.5.3.2.13
	[redacted]	結腸癌	重篤（入院、その他重篤）	重度 関連なし 中止	軽快	2.7.6.3.5.3.2.14
	[redacted]	肩回旋筋腱板症候群	重篤（入院）	軽度 関連なし 変更なし	軽快	2.7.6.3.5.3.2.15
	[redacted]	くも膜下出血	重篤（入院）	中等度 関連なし 中止	回復	2.7.6.3.5.3.2.16
	[redacted]	虫垂炎	重篤（入院）	中等度 関連なし 該当なし	回復	2.7.6.3.5.3.2.17

引用元：患者を対象とした国内第 III 相試験（資料番号 5.3.5.2-01）表 12.3-1 を引用

2.7.6.3.5.3.2 個々の重篤な有害事象の叙述

2.7.6.3.5.3.2.1 被験者識別コード：[redacted] 重篤な有害事象：胆嚢切除

(1) 年齢：5[redacted] 歳

(2) 原疾患・合併症・既往歴：胆石症

(3) 投与方法：持続的投与法

(4) 治験薬の投与期間： Day1* ～ Day364*

(5) 中止日：なし

(6) 重篤な有害事象発現時の併用薬：

併用薬名	用法・用量	併用期間	併用理由
ジュリナ錠／エストラジオール	錠剤・経口 0.5 mg/日 1 日 1 回	Day1* ～ Day364*	更年期障害
メルスモン／胎盤絨毛分解物	注射剤・注射 2 mL/回 週 1 回	治験開始前～ 継続	更年期障害
レキソタン錠／ブロマゼパム	錠剤・経口 1 mg/回 1 日 3 回	治験開始前～ 継続	神経症
チラーヂン S 錠／レボチロキシンナトリウム水和物	錠剤・経口 25 μg/回 1 日 1 回	治験開始前～ 継続	甲状腺機能低下症
ツムラ半夏厚朴湯エキス顆粒／半夏厚朴湯エキス	顆粒・経口 2.5 g/回 1 日 3 回	治験開始前～ 継続	神経症
ヒルドイドローション／ヘパリン類似物質	ローション・外用 適量 頓用	治験開始前～ 継続	保湿
ロラタジン錠／ロラタジン	錠剤・経口 10 mg/回 1 日 1 回	治験開始前～ 継続	花粉症
ネオマレルミン錠／d-クロルフェニラミンマレイン酸塩	錠剤・経口 2 mg/回 1 日 1 回	治験開始前～ 継続	花粉症
アルファカルシドールカプセル／アルファカルシドール	カプセル・経口 0.5 μg/回 1 日 1 回	治験開始前～ 継続	副甲状腺機能低下症
トメダインコーワフィルム	その他・経口 1 枚/回 頓用	治験開始前～ 継続	過敏性腸症候群

(7) 重篤な有害事象を評価するうえで重要と思われる過去の薬剤治療歴：なし

(8) 重篤な有害事象の発現状況

1) 重篤な有害事象（基本語）：胆嚢切除（報告事象名：胆嚢摘出）

2) 発現日： Day261*

3) 重篤な有害事象の発現経緯

- Day1* ：治験薬及びジュリナ錠投与開始。
- Day212* ：下記、被験者より聴取した。

Day211* ：夜より腹痛発現。

Day212* ：他院 A（内科）を受診し、胆石発作と診断を受けた。大学病院で検査を勧められ、他院 B を紹介された。

- Day223* ：他院 B を受診。
- Day232* ：下記、被験者より聴取した。

Day233* ：他院 B にて超音波検査、コンピュータ断層撮影法（CT）検査を実施。

Day212* ～Day218*：ウルソデオキシコール酸、ニザチジンの内服あり。

- Day237* ：CT 検査結果より、胆嚢摘出の手術方針との報告を受けた。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

- Day261* : Day262* の胆嚢摘出手術のため、他院 B に入院。他院に入院したため、重篤と判断。
- Day262* ：胆嚢摘出手術施行。
- Day265* ：他院 B より退院。
- Day288* ：下記、被験者より聴取した。

Day273* : Day265* の退院時より腹痛が続いており、胆石発作と診断された際の痛みと似た症状であったため、他院 A を受診。

Day273* ～Day280*：モサプリドクエン酸塩錠 5 mg「サンド」及び大建中湯エキス顆粒を内服。腹痛は Day280* に消失。

Day282* ：腹痛の原因が不明であるため、他院 B を受診。採血検査や腹部エコーを実施。

Day283* ：胆管への胆石の落石疑いが認められたため、CT 検査を実施。その結果、胆管に異常は確認されなかった。 Day282* の検査結果より肝機能の検査値異常があったため、 Day283* よりウルソ錠を服用している。

- Day296* ：他院 B より、下記の情報を入手した。

Day262* の胆嚢摘出手術施行に伴い、セフメタゾール Na 静注、アセリオ静注、アルチバ静注、フェンタニル注、ブリディオン静注、アデフロニックズポを使用した。

- Day310* ：下記、被験者より聴取した。

Day303* ：他院 B を受診し、採血検査を実施した。今までの他院 B での採血結果を入手した。

- Day339* ：下記、被験者より聴取した。

Day338* ：他院 B を受診し、採血検査を実施した。今までの他院 B での採血結果を入手した。検査結果より、肝機能の検査値異常は全て回復しており、今後は 3 箇月後、6 箇月後に他院 B を受診し、採血を実施する。肝機能の検査値異常の回復を受け、 Day338* にてウルソの服薬を終了した。

4） 重篤な有害事象発現後の処置：変更せず。
5） 重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
6） 重症度：中等度
7） 転帰：回復（転帰確認日： Day338* ）
8） 治験薬との因果関係：関連なし
(9) その他の有害事象（非重篤）の発現状況：

有害事象	発現時期	重症度	因果関係
腹痛	Day265* ～Day280*	軽度	関連なし
肝機能検査値異常	Day282* ～ Day338*	軽度	関連なし

（10）治験責任医師の見解：被験者は治験参加前より胆石症を認めていたものの、これまでは無症候のため経過観察とされていたが、胆石発作が起こったこと、家族歴に胆嚢がんがあることから、今回胆嚢摘出に至っており、治験薬との因果関係はないと判断した。
（11）治験依頼者の見解：因果関係については、治験責任医師の見解を支持した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6.3.5.3.2.2 被験者識別コード：[redacted] 重篤な有害事象：乳腺浸潤性小葉癌

(1) 年齢：5[redacted]歳

(2) 原疾患・合併症・既往歴：更年期障害、頭痛、腰痛症、尋常性疣贅、神経性胃炎

(3) 投与方法：持続的投与法

(4) 治験薬の投与期間： Day1* ～ Day260*

(5) 中止日： Day261*

(6) 重篤な有害事象発現時の併用薬：

併用薬名	用法・用量	併用期間	併用理由
ジュリナ錠／エストラジオール錠	錠剤・経口 1 mg/回 1 日 1 回	Day61* ～ Day260*	更年期障害
ロキソニン／ロキソプロフェンナトリウム水和物	錠剤・経口 60 mg/回 頓用	治験開始前～ 継続	頭痛
ストロカイン／オキセサゼイン錠 5 mg	錠剤・経口 5 mg/回 頓用	Day44* ～ Day309*	神経性胃炎
スルピリド錠	錠剤・経口 50 mg/回 頓用	Day44* ～ Day309*	神経性胃炎
SM 配合散／タカヂアスターゼ・生薬配合散	錠剤・経口 1 包/回 頓用	Day44* ～ Day309*	神経性胃炎
モサプリドクエン酸塩	錠剤・経口 5 mg/回 頓用	Day44* ～ Day309*	神経性胃炎
エソメプラゾールマグネシウム水和物	カプセル・経口 20 mg/回 頓用	Day44* ～ Day309*	神経性胃炎
ジフロラゾン酢酸エステル軟膏 0.05%	軟膏・経皮 適量 頓用	Day148* ～ Day346*	尋常性疣贅
サトウザルベ軟膏 10%／亜鉛華単軟膏 10%	軟膏・経皮 適量 頓用	Day148* ～ Day346*	尋常性疣贅
イクタモール	軟膏・経皮 適量 頓用	Day148* ～ Day346*	尋常性疣贅
チンク油	軟膏・経皮 適量 頓用	Day148* ～ Day346*	尋常性疣贅
ベポタスチンベシル酸塩口腔内崩壊錠 5 mg	錠剤・経口 5 mg/回 1 日 1 回	Day148* ～ 継続	尋常性疣贅
エバスチン口腔内崩壊錠 10 mg	錠剤・経口 10 mg/回 1 日 1 回	Day148* ～ Day346*	尋常性疣贅
L-システイン錠 80 mg	錠剤・経口 80 mg/回 1 日 3 回	Day148* ～ 継続	尋常性疣贅
シナール配合顆粒／アスコルビン酸パントテン酸 Ca 配合顆粒	顆粒・経口 1 g/回 1 日 3 回	Day148* ～ 継続	尋常性疣贅
スマイルコンタクト EX ドライテクト	点眼剤・点眼 適量 頓用	治験開始前～ 継続	コンタクト使用による目の疲れ
スマイル 40EX	点眼剤・点眼 適量 頓用	治験開始前～ 継続	目の疲れ

(7) 重篤な有害事象を評価するうえで重要と思われる過去の薬剤治療歴：なし

(8) 重篤な有害事象の発現状況

1) 重篤な有害事象（基本語）：乳腺浸潤性小葉癌

2) 発現日： Day240*

3) 重篤な有害事象の発現経緯

- -Day32* ：本治験参加を希望し、来院。4[redacted]歳時に他院での検診にて、乳がんの疑いを指摘され、乳房組織診を実施しており、健診結果から問題なしと判断されていたことを被験者より聴取。以後の検診においても問題なしである旨を同意取得前に被験者から聴取し、

＊新薬承認情報提供時に置き換え

治験参加問題なしと判断、同意を得た。同日の本治験スクリーニング検査の乳房超音波検査でも問題は認められなかった。

- Day1* ：治験薬及びジュリナ錠投与開始。
- Day61* ：効果不十分のため、ジュリナ錠を 0.5 mg から 1.0 mg へ増量。同日就寝前から増量服薬を開始。
- Day261* ：被験者より連絡があり、以下の内容を聴取。

Day261* ：他院で「乳がん」と診断された。
Day240* ：組織診にて「invasive lobular cancer」［ER（+）、PR（+）］
Day254* ：CT 実施
Day260* ：CT 実施
Day270* ：入院予定
Day271* ：手術予定（右乳房全摘、リンパ節切除）

同日、治験薬及びジュリナ錠の服薬中止及び治験中止とした。

- Day266* ：被験者より以下の内容を聴取。

精神状態が不安定なので、本日予定されていた中止時検査を延期したい。
中止時検査は手術後、退院してから実施したい。
被験者の希望に従い、 Day266* の中止時検査の実施を中止。

- Day287* ：被験者より以下の内容を聴取。

Day271* ：手術実施（右乳房全摘）
Day278* ：退院
Day296* ：摘出細胞の精査結果確認予定

- Day298* ：被験者より下記の他院受診記録を入手。

［[redacted]での実施内容］
Day240* ：右乳房組織診実施
結果「Invasive lobular carcinoma」
estrogen receptor 陽性 J-score 3b、Allred score 8（PS5＋IS3）
progesterone receptor 陽性 J-score 3b、Allred score 8（PS5＋IS3）
HER2 score 0
Ki-67% 約 5%
TNM 分類 $T_1N_0M_0$→grade1
Day254* ：CT 検査［胸腹骨盤部（単純＋造影）］実施。診断結果「右乳癌、領域リンパ節軽度腫大」
Day260* ：MR 実施。結果「右乳房 A 領域乳癌」
Day270* ：本有害事象の治療のため、[redacted]へ入院。
Day271* ：手術（右乳房全摘、センチネルリンパ節切除）及び全摘した細胞の組織診実施。
Day278* ：全摘した細胞の組織診結果
診断名 Breast, right, operated : Invasive lobular carcinoma
結果「センチネルリンパ節転移なし」
被験者希望により化学療法を実施予定。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

4[redacted]歳時の乳房組織診の結果に関して、被験者より聴取した情報のみであり、組織診の結果は残っていないと被験者より確認。

- Day326* ：被験者より下記の他院受診記録を入手。

Day310* ：被験者希望により、乳癌の再発防止のため、「EC 療法（エピルビシン・エンドキサン併用）」及びレトロゾール（アロマターゼ阻害薬）の投薬を開始。「EC 療法（エピルビシン・エンドキサン併用）」の投与期間は以下の通り。

投与日： Day310*（実施済）、 Day331* 、 Day359* 、 Day387*（実施予定）（通院・4 クール実施）

- Day334* ：入院・手術を実施した[redacted]より以下のレターを受領。

入院日： Day270*

手術日： Day271*

手術名：胸筋温存乳房切除、センチネルリンパ生検

手術中に使用した薬剤：セファゾリン Na、アセリオ 1000 mg、フェンタニル、レミフェンタニル、プロポフォール、エスラックス

- Day383* ：被験者より下記の情報を入手。

【経過】

Day379* ：EC 療法終了

Day398* ：化学療法（パクリタキセル）を実施予定（3 週投与 1 週休薬）

【その後の治療】

エピルビシン・エンドキサン： Day310* ～ Day379*

パクリタキセル又はドセタキセル： Day398* より実施予定

レトロゾール：使用なし

4） 重篤な有害事象発現後の処置：治験薬投与中止。

5） 重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長、その他重篤

6） 重症度：重度

7） 転帰：軽快（転帰確認日： Day326* ）

8） 治験薬との因果関係：関連あり

(9) その他の有害事象（非重篤）の発現状況：

有害事象	発現時期	重症度	因果関係
脱毛	Day319* ～ Day383*	中等度	関連なし
口内炎	Day313* ～ Day380*	軽度	関連なし
味覚障害	Day311 ～ Day383*	軽度	関連なし
鼻出血	Day317* ～ Day324*	軽度	関連なし
悪心	Day311* ～ Day383*	中等度	関連なし
神経性胃炎	Day44* ～ Day309*	軽度	関連なし

(10) 治験責任医師の見解：被験者 4[redacted]歳時に乳がん疑いで実施した乳房組織診は問題なく、その後の検診も問題はなかった。本治験開始前のスクリーニング検査（乳房超音波検査）でも異常は認められなかった。また、飲酒・喫煙の習慣はないことを確認している。治験薬投与後に発現した事象であり、PR 陽性であることから、因果関係を否定できない。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

本事象は、ホルモンレセプター陽性であり、治験開始後のホルモン補充療法によりがん化を誘導した可能性はあるものの、親族に乳がんを罹患した方がいる家族歴があり、治験開始時には画像検診では確認できない程度の初期の乳がんが存在した可能性も考えられる。そのため乳がん発現に関する治験薬との因果関係は明らかでないものと考える。

(11) 治験依頼者の見解：因果関係については、本事象は治験薬投与後の発現であり、時間的関係からは治験薬との関連性は否定できないが、被験者は乳癌の家族歴があり、治験責任医師の意見にもあるように、事象と治験薬との合理的な関連性については明確ではないと考える。

2.7.6.3.5.3.2.3 被験者識別コード：[redacted] 重篤な有害事象：白内障手術

(1) 年齢：5[redacted] 歳

(2) 原疾患・合併症・既往歴：網膜裂孔、白内障

(3) 投与方法：持続的投与法

(4) 治験薬の投与期間： Day1* ～ Day364*

(5) 中止日：なし

(6) 重篤な有害事象発現時の併用薬：

併用薬名	用法・用量	併用期間	併用理由
ジュリナ錠／エストラジオール	錠剤・経口 0.5 mg/回 1 日 1 回	Day1* ～ Day364*	更年期障害
クラビット点眼液 1.5%／レボフロキサシン水和物	点眼液・外用 適量 1 日 4 回	Day243* ～ Day245*	白内障手術前の感染予防

(7) 重篤な有害事象を評価するうえで重要と思われる過去の薬剤治療歴：なし

(8) 重篤な有害事象の発現状況

1) 重篤な有害事象（基本語）：白内障手術［報告事象名：白内障手術（右眼）］

2) 発現日： Day245*

3) 重篤な有害事象の発現経緯

- Day1* ：治験薬及びジュリナ錠投与開始。
- Day229* ：被験者より以下の内容を聴取した。

20[redacted] 年 [redacted] 月に、網膜裂孔に対して通院している眼科（[redacted]）で、白内障（両眼）を指摘され、併せて手術を提案されたが、手術については、1 年後に再検討することとなった。

20[redacted] 年 [redacted] 月に、定期検診のため上記眼科を受診した際、予定していた白内障の手術を施行することとなり、通院先の眼科から手術可能な病院（[redacted]）を紹介された。

- Day232* ：被験者より、メールにて以下の内容を聴取した。

同日に、術前の診察のため[redacted]を受診し、術前の感染予防のための点眼液（クラビット点眼液 1.5%）を処方された（ Day243* より使用指示）。

- Day245* ：被験者より、 Day245* より白内障手術（右眼）のために入院したと聴取したため、当事象を重篤な有害事象と判断した。クラビット点眼液 1.5%の使用を Day245* に終了。 白内障手術（右眼）施行時に、ベノキシール点眼液 0.4%、キシロカイン注ポリアンプ 2%、オペガンハイ 0.7 眼粘弾剤 1%、ビスコート 0.5 眼粘弾剤、

タリビッド眼軟膏 0.3%、ミドリン P 点眼液、レボフロキサシン点眼液 1.5%、オペガードネオキット眼灌流液 0.0184%、ボスミン注 1 mg、セファゾリン Na 点滴注用 1 g バッグを使用。

- Day246* ：被験者より、メールにて以下の内容を聴取した。
  Day245* ：白内障手術（右眼）を施行。
  Day246* ：退院した。
  白内障手術後より使用する薬剤については、他院レター及び医療明細書より入手した。ベガモックス点眼液 0.5%、ネバナック懸濁性点眼液 0.1%、フルメトロン点眼液 0.1%、セフカペンピボキシル塩酸塩錠 100 mg、レバミピド錠 100 mg を使用開始。
- Day251* ：被験者より、メールにて以下の内容を聴取した。
  Day248* ：セフカペンピボキシル塩酸塩錠 100 mg、レバミピド錠 100 mg は使用終了した。
  Day251* ：白内障手術（右眼）の術後経過観察のため、[redacted]を受診し、経過は良好。ベガモックス点眼液 0.5%、ネバナック懸濁性点眼液 0.1%、フルメトロン点眼液 0.1%については、使用を継続するよう指示があった。
- Day259* ：被験者より、メールにて以下の内容を聴取した。
  Day259* ：白内障手術（左眼）のため、[redacted]に入院した際に、白内障手術（右眼）の術後経過観察についての診察があり、経過は良好とのこと。点眼液については、 Day246* より使用中の点眼液 3 剤を継続するよう指示があった。
- Day268* ：被験者より、メールにて以下の内容を聴取した。
  Day268* ：白内障手術（両眼）の術後経過観察のため、[redacted]を受診。経過は良好であり、使用中の点眼液 3 剤を継続するよう指示があった。
- Day296* ：被験者より、メールにて以下の内容を聴取した。
  Day296* ：白内障手術（両眼）の術後経過観察のため、[redacted]を受診。経過は良好であり、使用中の点眼液 3 剤を継続するよう指示があった。
- Day324* ：被験者より、メールにて以下の内容を聴取した。
  Day324* ：白内障手術（右眼）の術後経過観察のため、[redacted]を受診。経過は良好であり、白内障の治療は完了し、同院でのフォローも終了した。同時に、使用していた点眼液 3 剤についても、同日付にて使用を終了した。

4） 重篤な有害事象発現後の処置：変更せず。
5） 重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
6） 重症度：中等度
7） 転帰：回復（転帰確認日： Day324* ）
8） 治験薬との因果関係：関連なし
(9) その他の有害事象（非重篤）の発現状況：なし
(10) 治験責任医師の見解：白内障について治験参加前より手術適応とされており、20[redacted]年[redacted]月の定期検診にて手術を勧められ、実施することとなった。そのため、治験参加前より悪化はなく治験薬投与による影響も考えられないため、治験薬との関連はないと判断した。
(11) 治験依頼者の見解：因果関係については、治験責任医師の見解を支持した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6.3.5.3.2.4 被験者識別コード：[redacted]（2.7.6.3.4.2.2.3 と同一被験者） 重篤な有害事象：白内障手術

(1) 年齢：5[redacted] 歳

(2) 原疾患・合併症・既往歴：網膜裂孔、白内障

(3) 投与方法：持続的投与法

(4) 治験薬の投与期間： Day1* ～ Day364*

(5) 中止日：なし

(6) 重篤な有害事象発現時の併用薬：

併用薬名	用法・用量	併用期間	併用理由
ジュリナ錠／エストラジオール	錠剤・経口 0.5 mg/回 1 日 1 回	Day1* ～ Day364*	更年期障害
クラビット点眼液 1.5%／レボフロキサシン水和物	点眼液・外用 適量 1 日 4 回	Day257* ～ Day259*	白内障手術前の感染予防

(7) 重篤な有害事象を評価するうえで重要と思われる過去の薬剤治療歴：なし

(8) 重篤な有害事象の発現状況

1) 重篤な有害事象（基本語）：白内障手術［報告事象名：白内障手術（左眼）］

2) 発現日： Day259*

3) 重篤な有害事象の発現経緯

- Day1* ：治験薬及びジュリナ錠投与開始。
- Day229* ：被験者より以下の内容を聴取した。

20[redacted] 年 [redacted] 月に、網膜裂孔に対して通院している眼科（[redacted]）で、白内障（両眼）を指摘され、併せて手術を提案されたが、手術については、1 年後に再検討することとなった。

20[redacted] 年 [redacted] 月に、定期検診のため上記眼科を受診した際、予定していた白内障の手術を施行することとなり、通院先の眼科から手術可能な病院（[redacted]）を紹介された。

- Day253* ：被験者より以下の内容を聴取した。

Day251* ：白内障手術（右眼）の術後経過観察と白内障手術（左眼）の術前の診察のため[redacted]を受診し、術前の感染予防のための点眼液（クラビット点眼液 1.5%）を処方された（ Day247* より使用指示)。

- Day259* ：被験者より、 Day259* より白内障手術（左眼）のために入院したと聴取したため、当事象を重篤な有害事象と判断した。クラビット点眼液 1.5%の使用を Day259* に終了。白内障手術（左眼）施行時に、ベノキシール点眼液 0.4%、キシロカイン注ポリアンプ 2%、オペガンハイ 0.7 眼粘弾剤 1%、ビスコート 0.5 眼粘弾剤、タリビッド眼軟膏 0.3%、ミドリン P 点眼液、レボフロキサシン点眼液 1.5%、オペガードネオキット眼灌流液 0.0184%、ボスミン注 1 mg、セファゾリン Na 点滴注用 1 g バッグを使用。
- Day260* ：被験者より、メールにて以下の内容を聴取した。

Day259* ：白内障手術（左眼）を施行。

Day260* ：退院。

白内障手術後より使用する薬剤については、他院レター及び医療明細書より入手した。

ベガモックス点眼液 0.5%、ネバナック懸濁性点眼液 0.1%、フルメトロン点眼液 0.1%、セフ

カペンピボキシル塩酸塩錠 100 mg、レバミピド錠 100 mg を使用開始。

- Day268* ：被験者より、メールにて以下の内容を聴取した。

Day262* ：セフカペンピボキシル塩酸塩錠 100 mg、レバミピド錠 100 mg は使用終了。

Day268* ：白内障手術（左眼）の術後経過観察のため、[redacted]を受診し、経過は良好。ベガモックス点眼液 0.5%、ネバナック懸濁性点眼液 0.1%、フルメトロン点眼液 0.1%については、使用を継続するよう指示があった。

- Day296* ：被験者より、メールにて以下の内容を聴取した。

Day296* ：白内障手術（両眼）の術後経過観察のため、[redacted]を受診。経過は良好であり、使用中の点眼液 3 剤を継続するよう指示があった。

- Day324* ：被験者より、メールにて以下の内容を聴取した。

Day324* ：白内障手術（左眼）の術後経過観察のため、[redacted]を受診。経過は良好であり、白内障の治療は完了し、同院でのフォローも終了した。同時に、使用していた点眼液 3 剤についても、同日付にて使用を終了した。

4） 重篤な有害事象発現後の処置：変更せず。
5） 重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
6） 重症度：中等度
7） 転帰：回復（転帰確認日： Day324* ）
8） 治験薬との因果関係：関連なし
(9) その他の有害事象（非重篤）の発現状況：なし
(10) 治験責任医師の見解：白内障について治験参加前より手術適応とされており、20[redacted]年[redacted]月の定期検診にて手術を勧められ、実施することとなった。そのため、治験参加前より悪化はなく治験薬投与による影響も考えられないため、治験薬との関連はないと判断した。
(11) 治験依頼者の見解：因果関係については、治験責任医師の見解を支持した。

2.7.6.3.5.3.2.5 被験者識別コード：[redacted] 重篤な有害事象：乳管内増殖性病変

(1) 年齢：5[redacted]歳
(2) 原疾患・合併症・既往歴：更年期障害、頭痛
(3) 投与方法：持続的投与法
(4) 治験薬の投与期間： Day1* ～ Day364*
(5) 中止日：なし
(6) 重篤な有害事象発現時の併用薬：

併用薬名	用法・用量	併用期間	併用理由
解熱鎮痛剤「クニヒロ」	錠剤・経口 頓用 1日2回	同意取得前～ 継続	頭痛

(7) 重篤な有害事象を評価するうえで重要と思われる過去の薬剤治療歴：なし
(8) 重篤な有害事象の発現状況
1） 重篤な有害事象（基本語）：乳管内増殖性病変［報告事象名：非浸潤性乳管癌（右）］

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2） 発現日： Day371*

3） 重篤な有害事象の発現経緯

- -Day32* ：スクリーニング検査で規定されているマンモグラフィを[redacted]にて実施したが、カテゴリ 1 精検不要の判定であり問題は認められなかった。
- Day1* ：治験薬及びジュリナ錠の投与開始。
- Day364* ：治験薬及びジュリナ錠の投与終了。
- Day369* ：V15 実施。診察の結果は問題なかったが、尿潜血陽性が認められた（Day 404*再検査にて回復）。
- Day371* ：V15 で規定されているマンモグラフィ検査を[redacted]にて実施。
- Day378* ：マンモグラフィ検査の結果を入手し、右乳房がカテゴリ 4 要精検と判明した。
- Day403* ：[redacted]にて乳腺超音波検査を実施。
- Day406* ：乳房超音波検査結果を入手。悪性を疑い、精査が必要と判明した。
- Day419* ：[redacted]にて核磁気共鳴画像法（MRI）及び生検を実施。
- Day424* ：MRI の結果を入手し、要精検と判明した。
- Day434* ： Day419* 実施の生検の結果、細胞が上手く取れずに判定不能であった。これ以上の検査はせずに他院へ紹介する流れになったと被験者より聴取した。
- Day442* ：[redacted]を受診。マンモグラフィ検査と乳房超音波検査を実施。
- Day448* ：同医院で生検を実施。
- Day461* ：被験者より連絡があり、以下聴取をした。

初期の非浸潤性乳管癌（リンパに転移はないと思われる）

術前検査： Day475*

手術： Day491* （全摘ではなく一部切除）

- Day494* ：被験者より連絡があり、以下聴取をした。

Day489* に入院し、 Day491* に手術、 Day493* に退院した。

手術の際にセンチネルリンパ節生検を実施し、その結果転移なしと判断された。

摘出した腫瘍の病理結果は[redacted]月に出る予定。それにより放射線治療かホルモン治療になる。

Day492* に喉の痛みがあったが、気管挿管のためでありアセトアミノフェンを 1 錠服用（用量不明）。

現在薬物治療はしていない。

- Day502* ：被験者へ連絡し、以下を聴取した。

Day497* ：術後の経過を観察するために、[redacted]を受診。

Day502* ：手術した部位が腫れていること、発熱があったことから再度受診。手術をした部位にリンパ液の貯留が認められ、抗生剤と解熱剤を処方されたが現時点でも症状は継続している。処方薬剤に関する詳細は不明。

- Day511* ：被験者へ連絡し、以下を聴取した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

Day510* ：[redacted]にて手術創の縫合が完全ではなかった部分を再縫合した。

Day511* ：手術した部位の腫れてや発熱はだいぶ治まった。症状はリンパ液貯留によるものであり、術後の傷口が塞がらずに炎症を引き起こし、傷口が開いた。

- Day516* ：被験者へ連絡し、以下を聴取した。

Day497* ：退院検診時にリンパに貯留した液を抜いた。退院後より手術部位の傷口が塞がらずリンパ液が滲み出ている。この時点で処方薬なし。

Day498* ：発熱、手術した部位の腫れあり。

Day502* ：[redacted]を受診。院内で抗生剤の点滴（内容不明）を実施。以下の薬の処方を受け、症状緩和。また、Day502*～Day510*まで傷口の消毒のため毎日、[redacted]を通院。

ロキソニン 60 mg 1 回 2 錠 1 日 3 回 5 日分

レバミピド 100 mg 1 回 1 錠 1 日 3 回 5 日分

ケフラールカプセル 250 1 回 1 カプセル 1 日 3 回 5 日分

Day510* ：手術部位を再縫合。

Day516* ：現時点でも傷口からリンパ液が滲み出ている。

- Day533* ：被験者へ連絡し、以下を聴取した。

Day524* ：再縫合分の抜糸を実施。

Day531* ：担当医より病理検査の結果報告を受けた⇒ステージ 0、非浸潤性、根治している。

現在手術部位の傷口は良くはなっているものの炎症が残り、周囲が熱を持っている状態。冷却の指示のみで薬の処方はない。

- Day540* ：被験者より以下を聴取した。

手術部位の炎症はほぼ治まったように思う。やや傷がひきつれているが、日常生活は問題なく過ごせるようになった。重いものは持てず、無理に動くとリンパ液が漏れる。今後は半年に 1 度、定期検診を受けるが、放射線治療を受けるか否か検討中。

4) 重篤な有害事象発現後の処置：該当せず。

5) 重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長、その他重篤

6) 重症度：重度

7) 転帰：回復（転帰確認日： Day531* ）

8) 治験薬との因果関係：関連あり

(9) その他の有害事象（非重篤）の発現状況：なし

(10) 治験責任医師の見解：本症例は、治験開始前のホルモン補充療法治療歴はなく Day1* より治験としてホルモン補充療法を開始した後 Day364* にホルモン補充療法を終了したホルモン補充療法歴の短い症例であり、投与期間からは本治験のホルモン補充療法と本事象の発現の関連性は明らかではない。また、治験開始時のマンモグラフィの結果、異常を示す兆候は認めなかったものの、V15 のマンモグラフィでは高濃度乳房所見を認めること、治験開始時には超音波検査は未実施であったことから、治験開始時にマンモグラフィ画像では確認できない程度の初期乳癌が存在した可能性も考えられる。

ただし、ホルモン受容体（プロゲステロン）が陽性であり、家族歴にリスクファクターもないことから、治験開始後のホルモン補充療法により癌化を誘導した可能性も完全には否定できないものと判断し、治験薬との因果関係を「あり」と判断した。

（11）治験依頼者の見解：治験薬投与後の発現であり、時間的関係からは治験薬との因果関係は否定できないが、エストロゲン受容体陽性乳癌であり、併用されたエストラジオールとの関連も考えられることから、事象と治験薬との因果関係については明確ではないと考える。

2.7.6.3.5.3.2.6 被験者識別コード：[redacted]（2.7.6.3.4.2.2.5 と同一被験者） 重篤な有害事象：肺腺癌

（1） 年齢：5[redacted] 歳

（2） 原疾患・合併症・既往歴：更年期障害、頭痛

（3） 投与方法：持続的投与法

（4） 治験薬の投与期間： Day1* ～ Day364*

（5） 中止日：なし

（6） 重篤な有害事象発現時の併用薬：

併用薬名	用法・用量	併用期間	併用理由
解熱鎮痛剤「クニヒロ」	錠剤・経口 頓用 1日2回	同意取得前～ 継続	頭痛

（7） 重篤な有害事象を評価するうえで重要と思われる過去の薬剤治療歴：なし

（8） 重篤な有害事象の発現状況

1） 重篤な有害事象（基本語）： 肺腺癌［報告事象名：肺腺癌（左）］

2） 発現日： Day461*

3） 重篤な有害事象の発現経緯

- -Day32* ：本治験を希望し、当院を来院。適格性確認のうえ、同意取得した。
- Day1* ：治験薬及びジュリナ錠の投与開始。
- Day364* ：治験薬、ジュリナ錠ともに規定の服薬を完了した。
- Day369* ：V15 実施。診察の結果に問題はなかったが、尿潜血陽性が認められた(Day 404* 再検査にて回復)。
- Day461* ：V15 でのマンモグラフィ（Day371*実施）が要精検となったことにより精査を重ねていたが、[redacted]より初期の非浸潤性乳管癌（右）の診断を受ける。同日重篤な有害事象とした。同日 CT 検査を実施。左肺に腫瘍が確認された。
- Day475* ：非浸潤性乳管癌（右）に対する術前検査実施。
- Day491* ：手術にて乳房を一部摘出した。
- Day531* ：病理検査の結果、根治。
- Day566* ：非浸潤性乳管癌（右）摘出後の放射線治療前に陽電子放出断層撮影法（PET）検査実施。
- Day567* ：再発防止のため、放射線治療を開始。
- Day594* ：放射線治療終了。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

- Day608* ：被験者より以下を確認した。

[redacted]にて、非浸潤性乳管癌（右）手術前に実施した CT 検査で左肺に腫瘍が見つかっていた。非浸潤性乳管癌（右）の処置を優先し、左肺の腫瘍は要経過観察としていた。

非浸潤性乳管癌（右）摘出後の放射線治療前に PET 検査実施。他院担当医師が、腫瘍があるのは肺のみと判断した。

放射線治療終了後、再度 CT 検査実施。摘出案件となった。腫瘍が骨と隣接した場所にあり早急に手術を実施した。

Day600* 入院、 Day601* 手術、 Day606* 退院、現在自宅療養中。

腫瘍の簡易検査は悪性、左肺下半分切除及びリンパ摘出、骨の転移はなく癒着もなし。詳しい腫瘍の結果（乳がんからの転移も含む）は術後 4 週間かかる。

- Day638* ：[redacted]の担当医師より以下の病理検査結果を入手。

診断名：浸潤性粘液性腺癌

非浸潤性乳管癌（右）からの転移は否定

当該事象及び非浸潤性乳管癌（右）の病理検査結果を比較した結果、非浸潤性乳管癌（右）からの転移ではないことが成分結果より判明した。

4） 重篤な有害事象発現後の処置：該当せず

5） 重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長、その他重篤

6） 重症度：重度

7） 転帰： 回復（転帰確認日： Day624* ）

8） 治験薬との因果関係：関連なし

(9) その他の有害事象（非重篤）の発現状況：なし

(10) 治験責任医師の見解：本症例は、治験開始前のホルモン補充療法治療歴がなく Day1* より治験としてホルモン補充療法を開始した後 Day364* にホルモン補充療法を終了したホルモン補充療法歴の短い症例であり、投与期間からも、本治験のホルモン補充療法と本事象の発現の関係性はないと考える。

(11) 治験依頼者の見解：因果関係については、治験責任医師の見解を支持した。

2.7.6.3.5.3.2.7 被験者識別コード：[redacted] 重篤な有害事象：憩室炎

(1) 年齢：5[redacted] 歳

(2) 原疾患・合併症・既往歴：なし

(3) 投与方法：持続的投与法

(4) 治験薬の投与期間： Day1* ～ Day364*

(5) 中止日：なし

(6) 重篤な有害事象発現時の併用薬：

併用薬名	用法・用量	併用期間	併用理由
バルヒディオ配合錠 MD／バルサルタン、ヒドロクロロチアジド	錠剤・経口 1 錠/回 1 日 1 回	-Day824* ～ 継続	高血圧症
フェノフィブラート錠／フェノフィブラート	錠剤・経口 80 mg/回 1 日 2 回	-Day824* ～ 継続	脂質異常症
イリボー錠／ラモセトロン塩酸塩	錠剤・経口	-Day643* ～	過敏性腸症候群

＊新薬承認情報提供時に置き換え

併用薬名	用法・用量	併用期間	併用理由
	5 μg/回 1 日 1 回	継続	
フェブリク錠／フェブキソスタット	錠剤・経口 10 mg/回 1 日 1 回	Day17* ～ 継続	高尿酸血症

（7） 重篤な有害事象を評価するうえで重要と思われる過去の薬剤治療歴：なし

（8） 重篤な有害事象の発現状況

1） 重篤な有害事象（基本語）：憩室炎（報告事象名：回腸憩室炎）

2） 発現日： Day388*

3） 重篤な有害事象の発現経緯

- Day1* ：ジュリナ錠及び治験薬投与開始。
- Day364* ：ジュリナ錠及び治験薬投与終了。
- Day402* ：被験者からのメールにて、以下の内容を確認した。

Day388* ：腹痛と微熱が発現したため、かかりつけの病院（[redacted]）を受診し、同日に X 線、エコー及び CT 検査を実施したところ、虫垂炎の疑いと指摘を受けた。

Day389* ：精査のため、[redacted]を受診し、虫垂炎と診断された。

Day389* ～Day394*：入院を伴う抗生剤の点滴投与と絶食にて治療を行い、現在症状は回復。

- Day423* ：被験者からのメールにて、以下の内容を確認した。

Day414* ：[redacted]にて経過確認のため CT 検査を受けた。

Day417* ：酷い腹痛があり、[redacted]にて再度 CT 検査を受けた。その結果、これまでの結果と変わりなく、悪化は見られないと説明を受けた。

Day421* ： Day417* の[redacted]の担当医師の説明に不安を覚えたため、[redacted]を受診し、造影剤（オムニパーク）を用いた CT 検査、肺気量分画測定、心電図検査、X 線検査（胸部、腹部）、血液検査、尿検査を受けた。その結果、盲腸である確信はなく、腹腔鏡手術にて原因を確認した上で悪い部分の切除を行う必要があるとの説明を受けた。

レボフロキサシン錠、カロナール錠の処方を受け、服用開始。

Day423* ：現時点で症状はなし。

- Day427* ：[redacted]より診療情報提供書を入手し、以下を確認した。

Day389* ～Day393*：セフメタゾール 3 g/日にて保存加療を行った。

- Day435* ：被験者からのメールにて、以下の内容を確認した。

Day428* に[redacted]に入院し、 Day429* に手術を受けた。

小腸の憩室が破れてお腹の中に膿が溜まっており、ドレーンをつけていた。

現在はドレーンも点滴も外れている。

現在は手術後の痛みが継続しており、鎮痛剤を服用している。

今後の予定について、医師からの説明はまだ受けていない。

Day421* に[redacted]にて処方されたレボフロキサシン錠、カロナール錠は Day421* ～ Day427*の期間服用した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

- Day442* ：被験者からのメールにて、以下の内容を確認した。
  Day439* に退院した。
  医師より「診断は盲腸ではなく小腸憩室炎であり、小腸、大腸、盲腸を切除した」との説明を受けた。
  処置に伴い、ヨーデル S 糖衣錠、セフメタゾールナトリウム、エフェドリン、キシロカインゼリー、セボフルラン、プロポフォール、エスラックス、フェンタニル、アルチバ、ブリディオン、アナペインを使用した。
  処置後の症状に対し、ミヤ BM、ツムラ大建中湯エキス顆粒、ヨーデル S 糖衣錠、カロナール錠、セフメタゾールナトリウム、アセリオ、ロピオンの投薬を受けた。
  今後は経過観察のため、 Day451* 、3 箇月後、半年後に受診予定。
  また同日に他院より診療情報提供書を入手し、上記被験者からの聴取内容に加え、新たに以下の情報を確認した。
  傷病名は「回腸憩室炎」及び「骨盤膿瘍」
  Day429* ：腹腔鏡下回盲部切除術を施行
  Day444* まで「ミヤ BM」の服用を指示
- Day449* ：被験者からのメールにて、以下の内容を確認した。
  「ミヤ BM」は指示通り Day444* まで服用した。
  現在、本事象に伴う症状や服薬はない。

4) 重篤な有害事象発現後の処置：該当せず。
5) 重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長。
6) 重症度：重度
7) 転帰：回復（転帰確認日： Day439* ）
8) 治験薬との因果関係：関連なし
(9) その他の有害事象（非重篤）の発現状況：なし
(10) 治験責任医師の見解：治験薬投与終了 24 日経過後の発現であり、本剤投与との合理的な時間的相関がないため、治験薬との因果関係はなしと判断した。
(11) 治験依頼者の見解：因果関係については、治験責任医師の見解を支持した。

2.7.6.3.5.3.2.8 被験者識別コード：[redacted] 重篤な有害事象：故意の自傷行為

(1) 年齢：4[redacted] 歳
(2) 原疾患・合併症・既往歴：なし
(3) 投与方法：周期的投与法
(4) 治験薬の投与期間： Day1* ～ Day350*
(5) 中止日：なし
(6) 重篤な有害事象発現時の併用薬：

＊新薬承認情報提供時に置き換え

併用薬名	用法・用量	併用期間	併用理由
メルスモン／胎盤絨毛分解物	注射剤 皮下注 2 mL 週 2 回	-Day164* ～ 継続	更年期障害

(7) 重篤な有害事象を評価するうえで重要と思われる過去の薬剤治療歴：なし

(8) 重篤な有害事象の発現状況

1) 重篤な有害事象（基本語）：故意の自傷行為

2) 発現日：20[redacted]年[redacted]月某日（不明）

3) 重篤な有害事象の発現経緯

- -Day15* ：ジュリナ錠投与開始。
- Day1* ：治験薬投与開始。
- Day272* ：「肝機能検査値上昇」にて担当医師が有害事象と判断。
- Day354* ：「肝機能検査値上昇」未回復のため追跡調査実施となる。
- Day393* ：「肝機能検査値上昇」未回復のため追跡調査実施となる。なお、これまで精神症状に関する訴えはなし。
- Day450* ：他機関より、当該被験者が「[redacted]月に手首を切った」との情報入手。この時点では重篤な有害事象との判断はしなかった。
- Day456* ：「自傷行為」という事象の重篤性について改めて治験依頼者と協議し、再検討の結果重篤な有害事象と判断することが妥当と判断した。
- Day477* ：「肝機能検査値上昇」に対する追跡調査のため被験者に何度も連絡を試みるが、1 箇月以上連絡が取れない状況となった。これ以上の被験者に対する情報収集は困難であり、追跡調査は不可能であると判断した。

4) 重篤な有害事象発現後の処置：該当せず

5) 重篤と判断した理由：その他重篤

6) 重症度：中等度

7) 転帰：回復（転帰確認日： Day450* ）

8) 治験薬との因果関係：関連なし

(9) その他の有害事象（非重篤）の発現状況：

有害事象	発現時期	重症度	因果関係
肝機能検査値上昇	Day272* ～ Day477*	軽度	関連なし

(10) 治験責任医師の見解：当該事象の発現は治験薬服薬期間ではなく、来院時に精神症状による訴えはなかった。プライベートでの悩みにより、故意の自傷行為に至ったと考えられるため、治験薬との因果関係はないと判断した。

(11) 治験依頼者の見解：因果関係については、治験責任医師の見解を支持した。

2.7.6.3.5.3.2.9 被験者識別コード：[redacted] 重篤な有害事象：腎盂腎炎

(1) 年齢：5[redacted]歳

(2) 原疾患・合併症・既往歴：なし

(3) 投与方法：周期的投与法

(4) 治験薬の投与期間： Day1* ～ Day126*

(5) 中止日：なし
(6) 重篤な有害事象発現時の併用薬：なし
(7) 重篤な有害事象を評価するうえで重要と思われる過去の薬剤治療歴：なし
(8) 重篤な有害事象の発現状況
1) 重篤な有害事象（基本語）：腎盂腎炎（報告事象名：右腎盂腎炎）
2) 発現日： Day177*
3) 重篤な有害事象の発現経緯
- -Day15* ：ジュリナ錠投与開始。
- Day1* ：治験薬投与開始。
- Day126* ：治験薬投与終了。
- Day130* ：ジュリナ錠投与終了。
- Day131* ：被験者より中止の申し出があり、治験中止となる。
- Day138* ：中止時検査実施。
- Day177* ：発熱、倦怠感発現
- Day179* ：近医受診し、採血実施。[redacted]を紹介され緊急入院となる。抗生剤の点滴（セフトリアキソン)、カロナール錠にて治療。
- Day180* : Day179* より右腎盂腎炎にて入院した旨本人より連絡を受けた。
- Day186* : Day185* に退院した旨被験者本人より連絡を受けた。
- Day187* ：後期観察期来院を実施。 Day185* の退院時より抗生剤（ミノサイクリン塩酸塩錠）7 日分処方され使用。抗生剤がなくなり次第治療終了となることを確認した。
- Day198* : Day191* に抗生剤服薬終了し、治療が終了したこと、自覚症状がないことを被験者より確認したため、転帰を回復とした。
4) 重篤な有害事象発現後の処置：該当せず
5) 重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
6) 重症度：重度
7) 転帰：回復（転帰確認日： Day191* ）
8) 治験薬との因果関係：関連なし
(9) その他の有害事象（非重篤）の発現状況：なし
(10) 治験責任医師の見解： Day126* に治験薬は服薬終了しており、右腎盂腎炎発生（ Day177* ）の時間的な経過を考え、治験薬との因果関係はないと考える。偶発的な感染によるものと考える。
(11) 治験依頼者の見解：因果関係については、治験責任医師の見解を支持した。

2.7.6.3.5.3.2.10 被験者識別コード：[redacted] 重篤な有害事象：遠隔転移を伴う甲状腺癌

(1) 年齢：6[redacted] 歳
(2) 原疾患・合併症・既往歴：子宮筋腫
(3) 投与方法：周期的投与法

(4) 治験薬の投与期間： Day1* ～ Day350*

(5) 中止日：なし

(6) 重篤な有害事象発現時の併用薬：なし

(7) 重篤な有害事象を評価するうえで重要と思われる過去の薬剤治療歴：なし

(8) 重篤な有害事象の発現状況

1) 重篤な有害事象（基本語）：遠隔転移を伴う甲状腺癌（報告事象名：甲状腺乳頭癌 リンパ節転移）

2) 発現日： Day389*

3) 重篤な有害事象の発現経緯

- -Day15* ：ジュリナ錠投与開始。
- Day1* ：治験薬投与開始。
- Day245* ：効果不十分のため、ジュリナ錠を 0.5 mg から 1.0 mg へ増量。同日就寝前から増量投与を開始。
- Day301* ：これまでに有害事象「破綻出血」が発現していたが、ジュリナ錠を増量してから出血量が増加したため、ジュリナ錠を減量したい旨の訴えがあり、1.0 mg から 0.5 mg へ減量。
- Day350* ：被験者は本治験薬の服薬期間を終了した。
- Day392* ：来院時、以下を被験者から聴取した。

Day389* ：健康診断を受診し、その際の診察において担当医より右甲状腺の腫れを指摘された。専門医を受診する予定。

上記内容を受け、本事象を有害事象：右甲状腺腫として報告した。

治験責任医師見解：治験薬の作用機序から検討し、関連が想定できないため、治験薬との関連なしと判断。

- Day398* ：被験者より電話にて連絡があり、下記を聴取した。

[redacted]へ受診し、血液検査とエコー検査と生検を実施。

血液検査：問題なし。

エコー検査：甲状腺とリンパ節にしこりを認めた。

生検：翌週に結果が出る。

- Day405* ：被験者より電話にて連絡があり、下記を聴取した。

[redacted]にて実施した生検の結果、「甲状腺乳頭癌」と診断された。

[redacted]には入院設備がないため、他院を受診予定。

- Day411* ：[redacted]より情報提供のレターを受領し、以下の情報を入手した。

疾患名：甲状腺乳頭癌 リンパ節転移（診断日： Day405* ）

治験薬との因果関係：判断できない。

実施検査内容

触診：甲状腺右葉に 2 cm の腫瘤を触知。

血液検査：TSH 3.83 μIU/mL、FT3 2.0 pg/mL、FT4 0.8 ng/dL、サイログロブリン 61.1 ng/mL、TgAb 0.5 IU/mL

超音波：甲状腺両葉に腫瘤多発。いずれも良性（腺腫様結節）の所見。最大は右葉の 26 mm

の腫瘤。また、右下内深頸リンパ節の腫大を認め、こちらは悪性の所見。
リンパ節細胞診：悪性。甲状腺乳頭癌に矛盾しない所見。
リンパ節穿刺液内：サイログロブリン 28284.9 ng/mL
甲状腺右葉結節細胞診：良性。
[redacted]へご紹介となった。

- Day455* ：被験者に連絡が取れない状況となったため、これ以上の追加情報の入手は不可能と判断し、追跡終了と判断した。

4) 重篤な有害事象発現後の処置：該当せず
5) 重篤と判断した理由：その他重篤
6) 重症度：重度
7) 転帰：未回復（転帰確認日： Day455* ）
8) 治験薬との因果関係：関連なし
(9) その他の有害事象（非重篤）の発現状況：なし
(10) 治験責任医師の見解：治験薬の作用機序から検討し、関連が想定できないため、治験薬との関連なしと判断した。
(11) 治験依頼者の見解：因果関係については、治験責任医師の見解を支持した。

2.7.6.3.5.3.2.11 被験者識別コード：[redacted] 重篤な有害事象：胸腺腫

(1) 年齢：5[redacted] 歳
(2) 原疾患・合併症・既往歴：胸腺腫
(3) 投与方法：周期的投与法
(4) 治験薬の投与期間： Day1*
(5) 中止日： Day3*
(6) 重篤な有害事象発現時の併用薬：

併用薬名	用法・用量	併用期間	併用理由
ジュリナ錠／エストロゲン	錠剤・経口 0.5 mg/回 1 日 1 回	-Day15 ～ Day1*	更年期障害

(7) 重篤な有害事象を評価するうえで重要と思われる過去の薬剤治療歴：なし
(8) 重篤な有害事象の発現状況
1) 重篤な有害事象（基本語）：胸腺腫
2) 発現日： Day27*
3) 重篤な有害事象の発現経緯

- -Day15* ：ジュリナ錠投与開始。
- Day1* ：治験薬投与開始。
- Day3* ：下記、電話にて被験者より聴取した。

-Day87* ：定期健康診断実施。
Day2* ：胸部レントゲン撮影について再検査の指示があったため、[redacted]を受診した。再検査にて胸部レントゲン撮影、心電図検査及び血液検査を実施し、胸腺腫と診断された。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

Day27* より入院し、 Day29* 手術予定。確定診断のための生検は腫瘍摘出手術後に行う。

受診時に担当医師より全ての薬剤を中止するよう指示があったため、 Day1* で治験薬、ジュリナ錠の服用を終了している。現在、薬剤治療などは実施していない。

上記の情報より、本事象の治療を優先するべきと判断し、責任医師より被験者に治験薬服用中止を指示し、 Day3* で治験中止と判断。

- Day15* ：中止時検査実施。
- Day30* ：留守電にて被験者より、 Day29* に手術が完了した旨のメッセージあり。
- Day44* ：診療情報提供書を郵送にて入手した。内容は下記の通り。

診断 胸腺腫

付記：

Day27* ：入院

Day29* ：胸骨正中切開胸腺全摘出術施行、迅速病理診断で胸腺腫と診断。

Day35* ：退院

・入院中に使用した薬剤は以下の通り。

フェンタニル、ディプリバン、ロクロニウム臭化物、エフェドリン、リドカイン、ポプスカイン、ソルアセト F、セファゾリン、フィジオ 140、ビーフリード、ソセゴン、アセリオ、ヴィーン D、クリアナール、アンブロキソール塩酸塩、カルボシステイン、酸化マグネシウム、トラムセット、センノシド、カロナール錠、レバミピド錠、メトロクロプラミド錠、塩化ナトリウム注射液、レミフェンタニル静注用

他院の情報より、 Day35* の退院をもって回復と判断。

- Day113* ：入院・手術等証明書（診断書）を FAX にて入手した。

病理組織診断名：Type A 胸腺腫

転帰については診断書に「継続」とあり、経過観察中とのことから、「回復」から「軽快」へと変更した。

現在は術後疼痛のための薬剤も未使用であり、3 箇月に 1 度胸部レントゲン検査で経過観察予定であり、容態も安定し安全が確保されていると考えられるため、今後の追跡は不要と判断した。

4） 重篤な有害事象発現後の処置：治験薬投与中止

5） 重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長、その他重篤

6） 重症度：中等度

7） 転帰：軽快（転帰確認日： Day113* ）

8） 治験薬との因果関係：関連なし

(9) その他の有害事象（非重篤）の発現状況：なし

(10) 治験責任医師の見解：治験参加前の健康診断の胸部 X 線画像にて所見を認め、再検査を指示されていることから、同意取得以前から発生していた事象と考えられるため、治験薬との因果関係は否定できると判断した。

(11) 治験依頼者の見解：因果関係については、治験責任医師の見解を支持した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.6.3.5.3.2.12 被験者識別コード：[redacted] 重篤な有害事象：乳管内増殖性病変

(1) 年齢：5[redacted] 歳
(2) 原疾患・合併症・既往歴：なし
(3) 投与方法：周期的投与法
(4) 治験薬の投与期間： Day1* ～ Day350*
(5) 中止日：なし
(6) 重篤な有害事象発現時の併用薬：なし
(7) 重篤な有害事象を評価するうえで重要と思われる過去の薬剤治療歴：なし
(8) 重篤な有害事象の発現状況
1) 重篤な有害事象（基本語）：乳管内増殖性病変［報告事象名：右非浸潤性（上皮内）乳管癌］
2) 発現日： Day351*
3) 重篤な有害事象の発現経緯

- -Day44* ：本治験の同意取得。マンモグラフィ実施。
- -Day42* ：マンモグラフィの読影結果で異常なしとの判定。
- -Day15* ：ジュリナ錠投与開始。
- Day1* ：治験薬投与開始。
- Day350* ：ジュリナ錠及び治験薬投与終了。
- Day351* ：Visit 15 実施。マンモグラフィ実施。
- Day357* ：Visit 15 時のマンモグラフィの結果、右乳房に多形性所見あり、要精密と判断。
- Day373* ：当院乳腺外科受診。マンモグラフィ、乳腺エコー実施。現時点で悪性/良性の判断ができず、[redacted]へ紹介となる。
- Day385* ：[redacted]受診。マンモグラフィ、乳腺エコー実施。
- Day399* ：[redacted]にて MRI 実施。
- Day406* ：[redacted]にてマンモトーム実施。
- Day421* ：被験者より電話にて下記聴取。

  Day420* ：[redacted]受診。検査の結果、非浸潤性乳管癌（Stage：0）と診断された。同日、治療方針決定及び入院のための検査（マンモグラフィ、採血・採尿、胸部 X 線、負荷心電図、肺機能検査）実施。
- Day441* ：被験者より電話にて下記聴取。

  Day435* ：[redacted]受診。 Day449* に入院し、 Day450* に右乳房摘出手術予定。入院期間は 4 日間の予定。

  乳癌リスクファクターについて下記の通り聴取：

  家族歴（－）、出産・授乳歴（＋）、初経年齢（11 歳）、閉経年齢（53 歳）、乳腺良性疾患の既往（－）。

  [redacted]よりレター（作成日： Day435* ）返信あり。

  右乳癌（診断日： Day412* ）。手術予定。
- Day454* ：被験者より電話にて下記聴取。

  Day449* ：[redacted]に入院し、最終術前検査（マンモグラフィ、乳腺エコ

＊新薬承認情報提供時に置き換え

一）実施。

Day450* ：全身麻酔下にて右乳房部分摘出術実施。同日離床。

Day451* ：患部ドレーン抜去。

Day452* ：退院。退院時処方は、ロキソプロフェン、セルベックスのみ（現時点で服用なし）。

- Day464* ：被験者より電話にて下記聴取。

Day463* ：退院後の診察。傷はきれいで、順調であると言われた。

- Day490* ：[redacted]よりレター（作成日： Day486* ）返信あり。下記情報を入手。

右乳癌（診断日： Day412* 、病期：Tis, N0, M0、Stage：0、浸潤径：0 mm、病変部位：C 区）に対し、 Day450* に右乳房部分切除術（リンパ節手術なし）実施。

- Day491* ：被験者より電話にて下記聴取。

Day490* ：[redacted]受診。病理診断の結果、手術療法で治療は終了。今後の治療方針は無治療である。次回は半年後にフォローアップ検診予定。

4） 重篤な有害事象発現後の処置：該当せず

5） 重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長、その他重篤

6） 重症度：重度

7） 転帰：回復（転帰確認日： Day490* ）

8） 治験薬との因果関係：関連なし

(9) その他の有害事象（非重篤）の発現状況：なし

(10) 治験責任医師の見解：本症例は、治験開始前のホルモン補充療法治療歴がなく、-Day15* より治験としてホルモン補充療法を開始した後、 Day350* にホルモン補充療法を終了したホルモン補充療法歴の短い症例である。また、治験開始時のマンモグラフィの結果では異常を示す兆候は認めなかったものの、Visit 15 のマンモグラフィでは高濃度乳房所見を認めており、治験開始時には超音波検査は未実施であったことから、治験開始時にマンモグラフィ画像では確認できない程度の初期乳癌が存在した可能性も考えられる。これらに加え、病理検査結果が ER 陽性 PgR 陰性であったことを総合的に考慮し、本事象と治験薬との因果関係については否定できるものと判断した。

(11) 治験依頼者の見解：因果関係については、治験責任医師の見解を支持した。

2.7.6.3.5.3.2.13 被験者識別コード：[redacted] 重篤な有害事象：挫傷

(1) 年齢：5[redacted] 歳

(2) 原疾患・合併症・既往歴：なし

(3) 投与方法：周期的投与法

(4) 治験薬の投与期間： Day1* ～ Day350*

(5) 中止日：なし

(6) 重篤な有害事象発現時の併用薬：

併用薬名	用法・用量	併用期間	併用理由
ジュリナ錠／エストラジオール	錠剤・経口 0.5 mg/回 1 日 1 回	-Day15* ～ Day350*	更年期障害

＊新薬承認情報提供時に置き換え

(7) 重篤な有害事象を評価するうえで重要と思われる過去の薬剤治療歴：なし

(8) 重篤な有害事象の発現状況

1) 重篤な有害事象（基本語）：挫傷（報告事象名：頭部打撲）

2) 発現日： Day32*

3) 重篤な有害事象の発現経緯

- -Day15* ：ジュリナ錠投与開始。
- Day1* ：治験薬投与開始。
- Day43* ：被験者より下記を聴取した。

Day32* に乗馬中に落馬し、脳震盪により急遽、[redacted]に入院した。検査により問題ないことが確認され、 Day36* に退院。治験参加カードは提示し、点滴のみ実施した。それ以降の薬剤処方はなし。入院期間における治験薬およびジュリナ錠は規定通りに服薬されていた。

被験者の体調に問題はなく、[redacted]へ「患者様の治験参加に関するお知らせ」を送付し使用薬剤の詳細を確認することにする。

- Day101* ：[redacted]より疾患名及び使用薬剤について下記情報を入手した。

疾患名：頭部打撲、脳震盪

診断年月日： Day32*

使用薬剤：本事象に対する薬剤の使用なし

4) 重篤な有害事象発現後の処置：変更せず

5) 重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長

6) 重症度：中等度

7) 転帰：回復（転帰確認日： Day36* ）

8) 治験薬との因果関係：関連なし

(9) その他の有害事象（非重篤）の発現状況：なし

(10) 治験責任医師の見解：事象発生時に意識消失や眠気、しびれ及び精神神経症状はなく、偶発的に発生した落馬による頭部打撲での入院であり、治験薬との因果関係は否定できると判断した。

(11) 治験依頼者の見解：因果関係については、治験責任医師の見解を支持した。

2.7.6.3.5.3.2.14 被験者識別コード：[redacted] 重篤な有害事象：結腸癌

(1) 年齢：5[redacted]歳

(2) 原疾患・合併症・既往歴：なし

(3) 投与方法：周期的投与法

(4) 治験薬の投与期間： Day1* ～ Day322*

(5) 中止日： Day323*

(6) 重篤な有害事象発現時の併用薬：

併用薬名	用法・用量	併用期間	併用理由
ジュリナ錠／エストラジオール	錠剤・経口 0.5 mg/回 1日1回	-Day15* ～ Day322* 日	更年期障害

＊新薬承認情報提供時に置き換え

(7) 重篤な有害事象を評価するうえで重要と思われる過去の薬剤治療歴：なし

(8) 重篤な有害事象の発現状況

1) 重篤な有害事象（基本語）：結腸癌（報告事象名：横行結腸癌）

2) 発現日： Day320*

3) 重篤な有害事象の発現経緯

- -Day15* ：ジュリナ錠投与開始。
- Day1* ：治験薬投与開始。
- Day323* ：被験者より以下の内容を聴取した。

Day251* ：会社の健康診断にて便検査を実施。

Day265* ：便検査の結果が「要精検」と異常指摘され、会社より精密検査が可能な専門病院（[redacted]）を紹介された。

Day313* ：紹介先の[redacted]を受診し、大腸内視鏡検査にて、大腸腫瘍が発見されたため、病理検査を実施した。

Day320* ：病理検査の結果より「大腸癌」と診断され、手術可能な病院（[redacted]）を紹介された。

上記を踏まえ、本事象の発現日は確定診断を受けた Day320* とし、重篤な有害事象に該当すると判断した。また、治験継続が望ましくないと判断したため、治験薬の服薬中止及び治験中止とした。同日、中止時検査（乳房検査を除く）を実施した。

- Day329* ：中止時検査（乳房検査）を実施。被験者より、以下の情報をメールにて入手した。

[redacted]にて、今後の精密検査等について相談のため受診。

- Day350* ：被験者より、以下の情報をメールにて入手した。

Day337* ～Day338*：[redacted]にて日帰りで術前検査（大腸内視鏡検査、腹部 X 線検査及び CT 検査）を実施。

Day346* ：同院に入院。

Day349* ：腹腔鏡下横行結腸部分切除術を施行。

- Day357* ：被験者より、以下の情報をメールにて入手した。

Day348* ：術前の下剤として、センノシド・マグコロール P を服用した。

Day349* ：腹腔鏡下横行結腸部分切除術の使用薬剤は以下の通り。

キシロカインゼリー2%、白色ワセリン、キシロカイン注ポリアンプ 1%、セフメタゾール Na 静注用、エホチール注、1%ディプリバン注、デキサート注射液 1.65 mg、ブリディオン静注 200 mg、アセリオ静注液 0.1 mg、フェンタニル注射液 0.1 mg、ポプスカイン 0.25%注パック 250 mg、レミフェンタニル静注用 2 mg、ロクロニウム臭化物静注液 50 mg。

術後は、クレキサン皮下注を使用。

Day353 、354、356*：術後の鎮痛剤としてロキソニンを服用。

Day355* ：術後の経過観察のため、血液検査及び腹部 X-P 検査を施行。

Day357* ：経過良好のため退院。退院時にロキソニン及びテプレノンカプセルの処方あり。

- Day362* ：治験中止時後観察のため来院。診察時に本事象のリスクファクターとなり得る情報について聴取した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

悪性疾患の家族歴：従兄弟（大腸癌）、叔母（腎臓癌）
飲酒：機会飲酒程度、外食：少ない、食生活：バランス良好

- Day380* ：被験者より、以下の情報をメールにて入手した。
  Day380* ：大腸癌術後フォローのため、[redacted]を受診。病理結果より、リンパ節への転移もないため、大腸癌のステージⅠと診断された。今後は、投薬等の治療予定はなく、約半年後毎に定期検査実施予定。
- Day397* ：[redacted]より診察情報提供書を受領した。傷病名は横行結腸癌（stage 1）。術後は定期的な内視鏡的経過観察で 1 年後に大腸内視鏡検査を実施予定とのこと。

上記より、今後は化学療法等もせず経過観察にてフォローすることから、治療方針の決定日である Day380* をもって本事象の転帰を「軽快」と判断する。

4) 重篤な有害事象発現後の処置：治験薬投与中止。
5) 重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長、その他重篤
6) 重症度：重度
7) 転帰：軽快（転帰確認日： Day380* ）
8) 治験薬との因果関係：関連なし
(9) その他の有害事象（非重篤）の発現状況：なし
(10) 治験責任医師の見解：既知の情報として、本治験薬は、現時点にて十分な使用成績が出ており、安全性に問題がないと報告されている薬剤であり、ホルモン補充療法と大腸癌発現のリスクについては、ホルモン補充療法ガイドライン 2017 年度版にて「低下させる」との報告がある。また、関連文献情報からホルモン補充療法、又はプロゲステロンと大腸癌発現のリスク評価については、「低下させる」又は「相関しない」との報告に分かれていることから、現時点にて報告されている情報を総合的に鑑み、因果関係は否定できるものと判断した。
(11) 治験依頼者の見解：因果関係については、治験責任医師の見解を支持した。

2.7.6.3.5.3.2.15 被験者識別コード：[redacted] 重篤な有害事象：肩回旋筋腱板症候群

(1) 年齢：5[redacted] 歳
(2) 原疾患・合併症・既往歴：なし
(3) 投与方法：周期的投与法
(4) 治験薬の投与期間： Day1* ～ Day238*
(5) 中止日： Day245*
(6) 重篤な有害事象発現時の併用薬：

併用薬名	用法・用量	併用期間	併用理由
ジュリナ錠／エストラジオール	錠剤・経口 0.5～1.0 mg/回 1 日 1 回	-Day15* ～ Day244*	更年期障害

(7) 重篤な有害事象を評価するうえで重要と思われる過去の薬剤治療歴：なし
(8) 重篤な有害事象の発現状況

＊新薬承認情報提供時に置き換え

1） 重篤な有害事象（基本語）：肩回旋筋腱板症候群［報告事象名：インピンジメント症候群（左肩）］

2） 発現日： Day133*

3） 重篤な有害事象の発現経緯

- -Day15* ：ジュリナ錠投与開始。初回投与のため 0.5 mg/日。
- Day1* ：治験薬投与開始。
- Day15* ：更年期症状の改善が乏しいためジュリナ錠 1.0 mg/日に増量。
- Day240* ：被験者より以下の内容を聴取した。

Day133* ：左肩に疼痛が出現。

Day175* ：疼痛が継続していたため整形外科を受診し、インピンジメント症候群と診断され、手術を提案された。

- Day245* ：手術施行の意思を確認したため、治験を中止とし、中止時検査を実施。
- Day267* ：被験者より連絡があり、下記の情報を入手した。

Day267* ：整形外科へ入院し、関節鏡視下肩関節形成術を実施した。

- Day269* ：被験者より連絡があり、下記の情報を入手した。

Day269* ：整形外科を退院した。

- Day274* ：被験者が入院していた整形外科より、他院レターにて以下の情報を入手した。

使用薬剤は以下の通り。

セフカペンピボキシル塩酸塩錠（100 mg、分 3、 Day268* ～Day272*)

ロキソプロフェンナトリウム錠（60 mg、分 3、 Day268* ～Day274*)

レバミピド錠（100 mg、分 3、 Day268* ～Day274*)

手術中に使用した薬剤については後日確認予定。

退院後は、週 1～2 回のリハビリテーション通院加療予定である。

- Day281* ：被験者より以下の内容を聴取した。

退院後、週 1～2 回のリハビリテーション通院を行い、手術後良好である。

また、被験者が入院していた整形外科より、他院レターにて下記の追加情報を入手した。

手術中に使用した薬剤は以下の通り。

セフトリアキソンナトリウム静注用 1 g（2 瓶、 Day267* ）

1%ディプリバン 20 mL（1A、 Day267* ）

エスラックス 50 mg（2A、 Day267* ）

アルチバ 2 mg（1A、 Day267* ）

ブリディオン 200 mg（1A、 Day267* ）

ロピオン 1A（1A、 Day267* ）

ポプスカイン 0.75%注（2A、 Day267* ）

アセリオ静注用 1000 mg（1A、 Day267* ）

アルスロマチック（8 袋、 Day267* ）

ボスミン（8A、 Day267* ）

セボフレン（15 mL、 Day267* ）

エリーテン注 10 mL（1A、 Day267* ）

＊新薬承認情報提供時に置き換え

4) 重篤な有害事象発現後の処置：治験薬投与中止
5) 重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
6) 重症度：軽度
7) 転帰：軽快（転帰確認日： Day270* ）
8) 治験薬との因果関係：関連なし
(9) その他の有害事象（非重篤）の発現状況：なし
(10) 治験責任医師の見解：治験開始前より、定期的（週 1 回程度）に運動（バドミントン：左利き、左打ち）をしており、左側にできたものであることから、治験薬との因果関係はないと判断した。
(11) 治験依頼者の見解：因果関係については、治験責任医師の見解を支持した。

2.7.6.3.5.3.2.16 被験者識別コード：[redacted] 重篤な有害事象：くも膜下出血

(1) 年齢：5[redacted] 歳
(2) 原疾患・合併症・既往歴：更年期障害
(3) 投与方法：周期的投与法
(4) 治験薬の投与期間： Day1* ～ Day256*
(5) 中止日： Day259*
(6) 重篤な有害事象発現時の併用薬：

併用薬名	用法・用量	併用期間	併用理由
ジュリナ錠／エストラジオール	錠剤・経口 0.5 mg/回 1 日 1 回	-Day15* ～ Day256*	更年期障害

(7) 重篤な有害事象を評価するうえで重要と思われる過去の薬剤治療歴：なし
(8) 重篤な有害事象の発現状況
1) 重篤な有害事象（基本語）：くも膜下出血
2) 発現日： Day256*
3) 重篤な有害事象の発現経緯

- -Day15* ：ジュリナ錠投与開始。
- Day1* ：治験薬投与開始。
- Day259* ：他院医師より連絡があり、下記の情報を入手した。

被験者が Day258* よりくも膜下出血を発症し緊急入院している。
ホルモン補充療法の継続は不可である。
治験薬の服薬は中止する。

- Day260* ：被験者家族より、下記の情報を入手した。

被験者が Day258* に頭痛を訴え他院を受診したところ、くも膜下出血の疑いと判断され、当日に精査のための入院となった。
責任医師が他院より下記の情報を入手した。
CT 検査により脳内出血が認められるが、出血箇所が特定できていない。
Day259* にくも膜下出血と確認していたが、再度確認したところ診断はされておらず、くも膜下出血疑いと判断されたことを確認。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

脳内出血が CT 検査より認められることから事象名は脳内出血とする。詳細は後日入手予定。

- Day267* ：被験者家族より治験薬、ジュリナ錠及び服薬日誌を回収。
- Day268* ：治験薬及びジュリナ錠が Day256* まで使用されていることを、各空シート及び服薬日誌より確認した。

被験者が入院中の脳神経外科より他院レターを受領した。責任医師がレターの内容を確認し以下の情報を入手した（ Day265* 時点）。

疾患名：くも膜下出血（診断日： Day258* 、継続中）

薬剤名：アムロジピン OD 5 mg 分 1（ Day259* 、継続中）

ランソプラゾール OD 15 mg 分 1（ Day259* 、継続中）

ロスバスタチン OD 2.5 mg 分 1（ Day259* 、継続中）

ロキソプロフェン 180 mg 分 3（ Day259* 、継続中）

備考：出血源不明のくも膜下出血として保存的加療中である。

- Day275* ：被験者より連絡があり、下記の情報を入手した。

Day274* ：午前中に退院した。

出血源は不明であるが、治癒に近い状態との医師判断にて退院となった。

- Day299* ：被験者が入院していた脳神経外科より他院レターを受領した。責任医師がレターの内容を確認し、以下の情報を入手した。

Day256* 、突然の頭痛でくも膜下出血を発症して、 Day258* に当院を受診した。「くも膜下出血」の病名と出血原因の診断は、脳 CT、MRI 及び脳血管撮影で行った（データにて画像提供あり）。

出血原因は不明。出血源不明のくも膜下出血は内因性くも膜下出血の約 3%程度に存在し、脳静脈や微小血管異常などが言われており、誘因も不明。

薬剤の使用期間及び使用目的について

アムロジピン OD 5 mg（ Day259* ～ Day280* ）…降圧

ランソプラゾール OD 15 mg（ Day259* ～ Day280* ）…ストレス潰瘍予防

ロスバスタチン OD 2.5 mg（ Day259* ～ Day280* ）…脳血管攣縮予防

ロキソプロフェン 180 mg（ Day259* ～退院時、頭痛時頓用として残薬を処方）…疼痛管理

子宮内膜細胞診実施可能。その他処置・治療も特に制限は不要。

また、被験者より連絡があり、下記の情報を入手した。

Day296* に脳神経外科を受診し MRI 検査を実施。

Day299* に診察があり、結果は「異常なし」、普段通りの生活に戻り、仕事に復帰しても良いと医師から口頭で伝えられた。

退院時に処方されている薬剤の実際の使用期間は以下の通り。

アムロジピン OD 5 mg（ Day259* ～ Day280* ）

ランソプラゾール OD 15 mg（ Day259* ～ Day280* ）

ロスバスタチン OD 2.5 mg（ Day259* ～ Day280* ）

ロキソプロフェン 180 mg（ Day259* ～ Day273* ）

中止時検査は Day300* 実施。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

- Day302* ：被験者より以下の情報を聴取した。
仕事に対するストレスを感じており、他院担当医師に相談するもくも膜下出血のリスクファクターとなる程度の過度なストレスであるとの判断はされなかった。
ストレスの状況については、以前より被験者に確認しており、ストレスはなかったと聴取している状況ではあったが、改めて上記情報入手。

4) 重篤な有害事象発現後の処置：治験薬投与中止
5) 重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
6) 重症度：中等度
7) 転帰：回復（転帰確認日： Day299* ）
8) 治験薬との因果関係：関連なし
(9) その他の有害事象（非重篤）の発現状況：なし
(10) 治験責任医師の見解：プロゲステロン製剤で過去にくも膜下出血を引き起こすような報告等はなく、薬理作用の観点からみても治験薬との因果関係はないと判断した。
(11) 治験依頼者の見解：因果関係については、治験責任医師の見解を支持した。

2.7.6.3.5.3.2.17 被験者識別コード：[redacted] 重篤な有害事象：虫垂炎

(1) 年齢：5[redacted] 歳
(2) 原疾患・合併症・既往歴：酒さ、子宮筋腫、頭痛
(3) 投与方法：周期的投与法
(4) 治験薬の投与期間： Day1* ～ Day350*
(5) 中止日：なし
(6) 重篤な有害事象発現時の併用薬：

併用薬名	用法・用量	併用期間	併用理由
SG 配合顆粒	顆粒剤・経口 1 包/回 頓用	Day32* ～ 継続	頭痛
ファモチジン	錠剤・経口 10 mg/回 1 日 1 回	Day28* ～ 継続	胃痛
ミヤ BM	錠剤・経口 2 錠/回 頓用	Day150* ～ 継続	便秘予防
十味敗毒湯エキス	錠剤・経口 3 錠/回 1 日 3 回	Day254* ～ 継続	酒さ

(7) 重篤な有害事象を評価するうえで重要と思われる過去の薬剤治療歴：なし
(8) 重篤な有害事象の発現状況
1) 重篤な有害事象（基本語）：虫垂炎
2) 発現日： Day366*
3) 重篤な有害事象の発現経緯

- -Day15* ：ジュリナ錠（0.5 mg/日）投与開始。
- Day1* ：治験薬投与開始。
- Day74* ：効果不十分のため、ジュリナ錠を 0.5 mg から 1.0 mg へ増量することを決定。
- Day85* ：ジュリナ錠の増量服薬を開始。

- Day350* ：ジュリナ錠及び治験薬の投与終了。
- Day367* ：被験者より連絡があり、以下聴取をした。

Day366* ：夜から激しい胃痛を発現。

Day367* ：近医クリニックを受診し、CT 検査の結果、虫垂炎と診断され、[redacted]に入院。

- Day368* ：虫垂炎の手術施行。
- Day374* ：被験者より電話にて、本日退院した旨を聴取。
- Day396* ：[redacted]より以下の通り情報提供あり。

Day368* ：腹腔鏡下虫垂切除術施行。

Day374* ：術後良好のため退院。

Day388* ：再診し、経過良好のため終診。病理結果、悪性所見はなし。

入院後に使用した薬剤は以下の通り。

ネキシウムカプセル、ミヤ BM 細粒、レボフロキサシン錠 500 mg、エトドラク錠 200 mg、カロナール錠、ロキソプロフェン錠 60 mg、ソルデム 3AG 輸液、ビーフリード輸液、セフメタゾールナトリウム点滴静注バッグ 1 g NP、アセリオ静注液、ソリューゲン F 注、ソセゴン注射液、アタラックス-P 注射液、トラマール注、トラベルミン注、デキサート注射液、酸素吸入、ロピオン静注、レミフェンタニル静注用、ディプリバン注、ロクロニウム臭化物静注射液、ブリディオン静注、ドロレプタン注射液

4) 重篤な有害事象発現後の処置：該当せず
5) 重篤と判断した理由：入院又は入院期間の延長
6) 重症度：中等度
7) 転帰：回復（転帰確認日： Day374* ）
8) 治験薬との因果関係：関連なし

(9) その他の有害事象（非重篤）の発現状況：なし

(10) 治験責任医師の見解：治験薬投与終了後に発現していることや、治験薬の作用機序より、治験薬との因果関係はないと判断した。

(11) 治験依頼者の見解：因果関係については、治験責任医師の見解を支持した。

2.7.6.3.5.4 臨床検査値

臨床検査値の平均値の推移に関しては、血液学的検査値、血液生化学検査値、血液凝固系検査値、内分泌検査値、尿検査値には持続的投与法、周期的投与法とも、試験期間を通じて特記すべき変動は認められず、脂質プロファイルにも悪影響は認められなかった。

臨床検査値の異常変動が認められた検査項目のうち、有害事象と判定されたものは血中トリグリセリド増加が 4 例（持続的投与法：1 例、周期的投与法：3 例)、肝機能検査値上昇が 3 例（持続的投与法：1 例、周期的投与法：2 例)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が各 2 例（いずれも持続的投与法、周期的投与法が各 1 例)、尿中血陽性、肝機能検査異常、血中アルカリホスファターゼ増加、高脂血症、2 型糖尿病が各 1 例（いずれも持続的投与法)、脂質増加、エストラジオール増加、白血球数増加が各 1 例（いずれも周期的投与法）であった。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

このうち副作用は血中クレアチンホスホキナーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加が各 1 例（いずれも持続的投与法）、脂質増加、白血球数増加が各 1 例（いずれも周期的投与法）であった。

2.7.6.3.5.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関する他の観察項目

2.7.6.3.5.5.1 バイタルサイン

試験期間を通じてバイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数）には特記すべき変動は認められなかった。

バイタルサインに関連する有害事象としては、高血圧が 5 例（持続的投与法：1 例、周期的投与法：4 例）、血圧上昇が 2 例（いずれも持続的投与法）、動悸が 4 例（いずれも持続的投与法）、頻脈が 1 例（周期的投与法）報告された。

このうち副作用は高血圧が 1 例（周期的投与法）、動悸が 3 例（いずれも持続的投与法）であった。

2.7.6.3.5.5.2 乳房検査

乳房検査の結果を表 2.7.6.3.5-6 に示す。

52 週又は中止時までに新たに 7 例が異常ありと判定され、そのうち 5 例が有害事象と認められた。内訳は持続的投与法では線維嚢胞性乳腺疾患、乳房嚢胞、乳管内増殖性病変、周期的投与法では乳管内増殖性病変、線維嚢胞性乳腺疾患が各 1 例であった。このうち、持続的投与法の線維嚢胞性乳腺疾患、乳管内増殖性病変、周期的投与法の線維嚢胞性乳腺疾患は副作用と判断された。また、2 例における乳管内増殖性病変は重篤な有害事象とみなされた。

表 2.7.6.3.5-6 乳房検査の解析（SAS）

時点	持続的投与法			周期的投与法			全体		
	例数	異常あり	発現率 (%)	例数	異常あり	発現率 (%)	例数	異常あり	発現率 (%)
ベースライン	170	9	(5.3)	179	11	(6.1)	349	20	(5.7)
52週	154	3	(1.9)	155	2	(1.3)	309	5	(1.6)
中止時	11	2	(18.2)	15	0	(0.0)	26	2	(7.7)
52週又は中止時	165	5	(3.0)	170	2	(1.2)	335	7	(2.1)

引用元：患者を対象とした国内第 III 相試験（資料番号 5.3.5.2-01）表 12.5-1 を引用

2.7.6.3.5.5.3 心電図検査

心電図検査結果を表 2.7.6.3.5-7 に示す。

投与後から 52 週又は中止時までに新たに 4 例（5 件）が異常ありと判定され、有害事象と認められた。内訳は、持続的投与法では右脚ブロックと洞性不整脈、心電図異常、周期的投与法では心室性期外収縮、心電図異常が各 1 例であった。持続的投与法の右脚ブロックと洞性不整脈は原因となるような主たる原因がないため副作用と判断されたが、無治療で回復した。

表 2.7.6.3.5-7 心電図検査の解析（SAS）

		持続的投与法 (N = 170)				周期的投与法 (N = 179)				全体 (N = 349)			
時点		ベースライン				ベースライン				ベースライン			
	所見	異常なし		異常あり		異常なし		異常あり		異常なし		異常あり	
28週	異常なし	152	(97.4)	2	(1.3)	159	(98.1)	2	(1.2)	311	(97.8)	4	(1.3)
	異常あり	2	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	3	(0.9)	0	(0.0)
52週	異常なし	151	(98.1)	2	(1.3)	152	(98.1)	2	(1.3)	303	(98.1)	4	(1.3)
	異常あり	1	(0.6)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	2	(0.6)	0	(0.0)
中止時	異常なし	10	(90.9)	0	(0.0)	15	(100.0)	0	(0.0)	25	(96.2)	0	(0.0)
	異常あり	1	(9.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)
52週又は中止時	異常なし	161	(97.6)	2	(1.2)	167	(98.2)	2	(1.2)	328	(97.9)	4	(1.2)
	異常あり	2	(1.2)	0	(0.0)	1	(0.6)	0	(0.0)	3	(0.9)	0	(0.0)

引用元：患者を対象とした国内第 III 相試験（資料番号 5.3.5.2-01）表 12.5-2 を引用

2.7.6.3.5.5.4 体重

試験期間を通じて体重には特記すべき変動は認められなかった。

2.7.6.3.5.6 中止に至った有害事象発現状況

中止に至った有害事象は全体で 12 例に 16 件（持続的投与法で 7 例に 9 件、周期的投与法で 5 例に 7 件）発現した。中止に至った有害事象発現状況を表 2.7.6.3.5-8 に示す。中止に至った有害事象で 2 例以上に発現した事象は頭痛のみ（2 例、いずれも持続的投与法）であった。その他の事象は 1 例で発現し、持続的投与法では腹部膨満、悪心、末梢性浮腫、熱中症、心電図異常、乳腺浸潤性小葉癌、そう痒症、周期的投与法では倦怠感、結腸癌、胸腺腫、注意力障害、くも膜下出血、抑うつ気分、アレルギー皮膚炎であった。

表 2.7.6.3.5-8 中止に至った有害事象発現状況（SAS）

MedDRA/J Version 23.0

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	持続的投与法 (N = 170)			周期的投与法 (N = 179)			全体 (N = 349)		
	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数	例数	発現率 (%)	件数
胃腸障害	2	(1.2)	2	0	(0.0)	0	2	(0.6)	2
腹部膨満	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
悪心	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	2	(0.6)	2
倦怠感	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	1	(0.3)	1
末梢性浮腫	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
傷害、中毒および処置合併症	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
熱中症	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
臨床検査	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
心電図異常	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(0.6)	1	2	(1.1)	2	3	(0.9)	3
結腸癌	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	1	(0.3)	1
胸腺腫	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	1	(0.3)	1
乳腺浸潤性小葉癌	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1
神経系障害	2	(1.2)	2	2	(1.1)	2	4	(1.1)	4
注意力障害	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	1	(0.3)	1
頭痛	2	(1.2)	2	0	(0.0)	0	2	(0.6)	2
くも膜下出血	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	1	(0.3)	1
精神障害	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	1	(0.3)	1
抑うつ気分	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	1	(0.3)	1
皮膚および皮下組織障害	1	(0.6)	1	1	(0.6)	1	2	(0.6)	2
アレルギー性皮膚炎	0	(0.0)	0	1	(0.6)	1	1	(0.3)	1
そう痒症	1	(0.6)	1	0	(0.0)	0	1	(0.3)	1

引用元：患者を対象とした国内第 III 相試験（資料番号 5.3.5.2-01）表 12.2-4 を引用

2.7.6.3.5.7 サブグループ解析

2.7.6.3.5.7.1 年齢別の有害事象の要約

年齢別の有害事象の要約を表 2.7.6.3.5-9 に示す。年齢が 40 歳以上 45 歳未満、45 歳以上 50 歳未満、50 歳以上 55 歳未満、55 歳以上 60 歳未満、60 歳以上 65 歳未満の被験者での有害事象発現率はそれぞれ 100%（4/4 例）、84.4%（27/32 例）、86.0%（147/171 例）、88.3%（106/120 例）及び 77.3%（17/22 例）であり、各年齢層の発現率に顕著な違いは認められなかった。一方、同じ年齢層での副作用発現率はそれぞれ 0.0%（0/4 例）、59.4%（19/32 例）、56.1%（96/171 例）、53.3%（64/120 例）及び 45.5%（10/22 例）であり、有害事象と同様に各年齢層の発現率に顕著な違いは認められなかった。また、持続的投与法及び周期的投与法間においても各年齢層の発現率に顕著な違いは認められなかった。

2.7.6.3.5.7.2 BMI 別の有害事象の要約

BMI 別の有害事象の要約を表 2.7.6.3.5-10 に示す。BMI（kg/m^2）が 20 未満、20 以上 25 未満、25 以上の被験者での有害事象発現率はそれぞれ 86.4%（89/103 例）、87.2%（164/188 例）及び 82.8%（48/58 例）、副作用発現率はそれぞれ 43.7%（45/103 例）、59.0%（111/188 例）及び 56.9%（33/58 例）であり、各 BMI 区分の発現率に顕著な違いは認められなかった。また、持続的投与法及び周期的投与法間においても各 BMI 区分の発現率に顕著な違いは認められなかった。

2.7.6.3.5.7.3 閉経時期別の有害事象の要約

閉経時期別の有害事象の要約を表 2.7.6.3.5-11 に示した。閉経時期が 1 年以上 3 年未満、3 年以上 5 年未満、5 年以上の被験者での有害事象発現率はそれぞれ 88.8%（158/178 例）、84.1%（74/88 例）及び 82.9%（68/82 例）、副作用発現率はそれぞれ 59.0%（105/178 例）、47.7%（42/88 例）及び 51.2%（42/82 例）であり、各閉経時期区分の発現率に顕著な違いは認められなかった。また、持続的投与法及び周期的投与法間においても各閉経時期区分の発現率に顕著な違いは認められなかった。

2.7.6.3.5.7.4 HbA1c（%）別の有害事象の要約

HbA1c（%）別の有害事象の要約を表 2.7.6.3.5-12 に示す。HbA1c（%）が 5.5 未満及び 5.5 以上の被験者での有害事象発現率はそれぞれ 87.9%（131/149 例）及び 85.0%（170/200 例）、副作用発現率はそれぞれ 53.7%（80/149 例）及び 54.5%（109/200 例）であり、各 HbA1c（%）区分の発現率に顕著な違いは認められなかった。また、持続的投与法及び周期的投与法間においても各 HbA1c（%）区分の発現率に顕著な違いは認められなかった。

2.7.6.3.5.7.5 HRT 治療歴の有無別の有害事象の要約

HRT 治療歴の有無別の有害事象の要約を表 2.7.6.3.5-13 に示す。HRT 治療歴がある被験者とない被験者での有害事象発現率はそれぞれ 86.5%（45/52 例）及び 86.2%（256/297 例）、副作用発現率はそれぞれ 38.5%（20/52 例）及び 56.9%（169/297 例）であり、HRT 治療歴の有無別の発現率に顕著な違いは認められなかった。また、持続的投与法及び周期的投与法間においても各 HRT 治療歴の有無別の発現率に顕著な違いは認められなかった。

2.7.6.3.5.7.6 原疾患（腟萎縮症候群）の有無別の有害事象の要約

原疾患（腟萎縮症候群）の有無別の有害事象の要約を表 2.7.6.3.5-14 に示す。原疾患（腟萎縮症候群）がある被験者とない被験者での有害事象発現率はそれぞれ 80.0%（36/45 例）及び 87.2%（265/304 例）、副作用発現率はそれぞれ 48.9%（22/45 例）及び 54.9%（167/304 例）であり原疾患（腟萎縮症候群）の有無別の発現率に顕著な違いは認められなかった。また、持続的投与法及び周期的投与法間においても原疾患（腟萎縮症候群）の有無別の発現率に顕著な違いは認められなかった。

表 2.7.6.3.5-9 有害事象の要約（サブグループ解析：年齢）（SAS）

年齢		持続的投与法 (N = 2)				周期的投与法 (N = 2)				全体 (N = 4)				
		例数	発現率 (%)	発現率の 95%信頼区間 (%)[*1]	件数	例数	発現率 (%)	発現率の 95%信頼区間 (%)[*1]	件数	例数	発現率 (%)	発現率の 95%信頼区間 (%)[*1]	件数
40歳以上 45歳未満	有害事象	2	(100.0)	(15.8 - 100.0)	7	2	(100.0)	(15.8 - 100.0)	4	4	(100.0)	(39.8 - 100.0)	11
	副作用	0	(0.0)	(0.0 - 84.2)	0	0	(0.0)	(0.0 - 84.2)	0	0	(0.0)	(0.0 - 60.2)	0
	重篤な有害事象	0	(0.0)	(0.0 - 84.2)	0	0	(0.0)	(0.0 - 84.2)	0	0	(0.0)	(0.0 - 60.2)	0
	重篤な副作用	0	(0.0)	(0.0 - 84.2)	0	0	(0.0)	(0.0 - 84.2)	0	0	(0.0)	(0.0 - 60.2)	0
	重度な有害事象	0	(0.0)	(0.0 - 84.2)	0	0	(0.0)	(0.0 - 84.2)	0	0	(0.0)	(0.0 - 60.2)	0
	重度な副作用	0	(0.0)	(0.0 - 84.2)	0	0	(0.0)	(0.0 - 84.2)	0	0	(0.0)	(0.0 - 60.2)	0
	中止に至った有害事象	0	(0.0)	(0.0 - 84.2)	0	0	(0.0)	(0.0 - 84.2)	0	0	(0.0)	(0.0 - 60.2)	0
	中止に至った副作用	0	(0.0)	(0.0 - 84.2)	0	0	(0.0)	(0.0 - 84.2)	0	0	(0.0)	(0.0 - 60.2)	0
	死亡に至った有害事象	0	(0.0)	(0.0 - 84.2)	0	0	(0.0)	(0.0 - 84.2)	0	0	(0.0)	(0.0 - 60.2)	0
	死亡に至った副作用	0	(0.0)	(0.0 - 84.2)	0	0	(0.0)	(0.0 - 84.2)	0	0	(0.0)	(0.0 - 60.2)	0
	重要な有害事象	0	(0.0)	(0.0 - 84.2)	0	0	(0.0)	(0.0 - 84.2)	0	0	(0.0)	(0.0 - 60.2)	0

*1: Clopper-Pearson型信頼区間

表 2.7.6.3.5-9 有害事象の要約（サブグループ解析：年齢）（SAS）（続き）

年齢		持続的投与法 (N = 14)				周期的投与法 (N = 18)				全体 (N = 32)				
		例数	発現率 (%)	発現率の 95%信頼区間 (%)[*1]	件数	例数	発現率 (%)	発現率の 95%信頼区間 (%)[*1]	件数	例数	発現率 (%)	発現率の 95%信頼区間 (%)[*1]	件数
45歳以上 50歳未満	有害事象	11	(78.6)	(49.2 - 95.3)	61	16	(88.9)	(65.3 - 98.6)	137	27	(84.4)	(67.2 - 94.7)	198
	副作用	7	(50.0)	(23.0 - 77.0)	36	12	(66.7)	(41.0 - 86.7)	79	19	(59.4)	(40.6 - 76.3)	115
	重篤な有害事象	0	(0.0)	(0.0 - 23.2)	0	1	(5.6)	(0.1 - 27.3)	1	1	(3.1)	(0.1 - 16.2)	1
	重篤な副作用	0	(0.0)	(0.0 - 23.2)	0	0	(0.0)	(0.0 - 18.5)	0	0	(0.0)	(0.0 - 10.9)	0
	重度な有害事象	0	(0.0)	(0.0 - 23.2)	0	0	(0.0)	(0.0 - 18.5)	0	0	(0.0)	(0.0 - 10.9)	0
	重度な副作用	0	(0.0)	(0.0 - 23.2)	0	0	(0.0)	(0.0 - 18.5)	0	0	(0.0)	(0.0 - 10.9)	0
	中止に至った有害事象	1	(7.1)	(0.2 - 33.9)	1	0	(0.0)	(0.0 - 18.5)	0	1	(3.1)	(0.1 - 16.2)	1
	中止に至った副作用	1	(7.1)	(0.2 - 33.9)	1	0	(0.0)	(0.0 - 18.5)	0	1	(3.1)	(0.1 - 16.2)	1
	死亡に至った有害事象	0	(0.0)	(0.0 - 23.2)	0	0	(0.0)	(0.0 - 18.5)	0	0	(0.0)	(0.0 - 10.9)	0
	死亡に至った副作用	0	(0.0)	(0.0 - 23.2)	0	0	(0.0)	(0.0 - 18.5)	0	0	(0.0)	(0.0 - 10.9)	0
	重要な有害事象	1	(7.1)	(0.2 - 33.9)	1	0	(0.0)	(0.0 - 18.5)	0	1	(3.1)	(0.1 - 16.2)	1

*1: Clopper-Pearson型信頼区間

表 2.7.6.3.5-9 有害事象の要約（サブグループ解析：年齢）（SAS）（続き）

年齢		持続的投与法 (N = 65)				周期的投与法 (N = 106)				全体 (N = 171)				
		例数	発現率 (%)	発現率の95%信頼区間 (%)[*1]	件数	例数	発現率 (%)	発現率の95%信頼区間 (%)[*1]	件数	例数	発現率 (%)	発現率の95%信頼区間 (%)[*1]	件数
50歳以上 55歳未満	有害事象	56	(86.2)	(75.3 - 93.5)	217	91	(85.8)	(77.7 - 91.9)	541	147	(86.0)	(79.8 - 90.8)	758
	副作用	31	(47.7)	(35.1 - 60.5)	75	65	(61.3)	(51.4 - 70.6)	331	96	(56.1)	(48.4 - 63.7)	406
	重篤な有害事象	3	(4.6)	(1.0 - 12.9)	4	5	(4.7)	(1.5 - 10.7)	5	8	(4.7)	(2.0 - 9.0)	9
	重篤な副作用	2	(3.1)	(0.4 - 10.7)	2	0	(0.0)	(0.0 - 3.4)	0	2	(1.2)	(0.1 - 4.2)	2
	重度な有害事象	2	(3.1)	(0.4 - 10.7)	3	1	(0.9)	(0.0 - 5.1)	1	3	(1.8)	(0.4 - 5.0)	4
	重度な副作用	2	(3.1)	(0.4 - 10.7)	2	0	(0.0)	(0.0 - 3.4)	0	2	(1.2)	(0.1 - 4.2)	2
	中止に至った有害事象	2	(3.1)	(0.4 - 10.7)	3	3	(2.8)	(0.6 - 8.0)	3	5	(2.9)	(1.0 - 6.7)	6
	中止に至った副作用	2	(3.1)	(0.4 - 10.7)	3	1	(0.9)	(0.0 - 5.1)	1	3	(1.8)	(0.4 - 5.0)	4
	死亡に至った有害事象	0	(0.0)	(0.0 - 5.5)	0	0	(0.0)	(0.0 - 3.4)	0	0	(0.0)	(0.0 - 2.1)	0
	死亡に至った副作用	0	(0.0)	(0.0 - 5.5)	0	0	(0.0)	(0.0 - 3.4)	0	0	(0.0)	(0.0 - 2.1)	0
	重要な有害事象	1	(1.5)	(0.0 - 8.3)	2	1	(0.9)	(0.0 - 5.1)	1	2	(1.2)	(0.1 - 4.2)	3

*1: Clopper-Pearson型信頼区間

表 2.7.6.3.5-9 有害事象の要約（サブグループ解析：年齢）（SAS）（続き）

年齢		持続的投与法 (N = 71)				周期的投与法 (N = 49)				全体 (N = 120)				
		例数	発現率 (%)	発現率の95%信頼区間 (%)[*1]	件数	例数	発現率 (%)	発現率の95%信頼区間 (%)[*1]	件数	例数	発現率 (%)	発現率の95%信頼区間 (%)[*1]	件数
55歳以上 60歳未満	有害事象	60	(84.5)	(74.0 - 92.0)	228	46	(93.9)	(83.1 - 98.7)	223	106	(88.3)	(81.2 - 93.5)	451
	副作用	37	(52.1)	(39.9 - 64.1)	90	27	(55.1)	(40.2 - 69.3)	117	64	(53.3)	(44.0 - 62.5)	207
	重篤な有害事象	2	(2.8)	(0.3 - 9.8)	3	3	(6.1)	(1.3 - 16.9)	3	5	(4.2)	(1.4 - 9.5)	6
	重篤な副作用	0	(0.0)	(0.0 - 5.1)	0	0	(0.0)	(0.0 - 7.3)	0	0	(0.0)	(0.0 - 3.0)	0
	重度な有害事象	1	(1.4)	(0.0 - 7.6)	1	2	(4.1)	(0.5 - 14.0)	2	3	(2.5)	(0.5 - 7.1)	3
	重度な副作用	0	(0.0)	(0.0 - 5.1)	0	0	(0.0)	(0.0 - 7.3)	0	0	(0.0)	(0.0 - 3.0)	0
	中止に至った有害事象	4	(5.6)	(1.6 - 13.8)	5	2	(4.1)	(0.5 - 14.0)	4	6	(5.0)	(1.9 - 10.6)	9
	中止に至った副作用	2	(2.8)	(0.3 - 9.8)	3	1	(2.0)	(0.1 - 10.9)	3	3	(2.5)	(0.5 - 7.1)	6
	死亡に至った有害事象	0	(0.0)	(0.0 - 5.1)	0	0	(0.0)	(0.0 - 7.3)	0	0	(0.0)	(0.0 - 3.0)	0
	死亡に至った副作用	0	(0.0)	(0.0 - 5.1)	0	0	(0.0)	(0.0 - 7.3)	0	0	(0.0)	(0.0 - 3.0)	0
	重要な有害事象	4	(5.6)	(1.6 - 13.8)	5	1	(2.0)	(0.1 - 10.9)	3	5	(4.2)	(1.4 - 9.5)	8

*1: Clopper-Pearson型信頼区間

表 2.7.6.3.5-9 有害事象の要約（サブグループ解析：年齢）（SAS）（続き）

年齢		持続的投与法 (N = 18)				周期的投与法 (N = 4)				全体 (N = 22)				
		例数	発現率 (%)	発現率の 95%信頼区間 (%)[*1]	件数	例数	発現率 (%)	発現率の 95%信頼区間 (%)[*1]	件数	例数	発現率 (%)	発現率の 95%信頼区間 (%)[*1]	件数
60歳以上 65歳未満	有害事象	15	(83.3)	(58.6 - 96.4)	49	2	(50.0)	(6.8 - 93.2)	9	17	(77.3)	(54.6 - 92.2)	58
	副作用	9	(50.0)	(26.0 - 74.0)	26	1	(25.0)	(0.6 - 80.6)	7	10	(45.5)	(24.4 - 67.8)	33
	重篤な有害事象	0	(0.0)	(0.0 - 18.5)	0	1	(25.0)	(0.6 - 80.6)	1	1	(4.5)	(0.1 - 22.8)	1
	重篤な副作用	0	(0.0)	(0.0 - 18.5)	0	0	(0.0)	(0.0 - 60.2)	0	0	(0.0)	(0.0 - 15.4)	0
	重度な有害事象	0	(0.0)	(0.0 - 18.5)	0	1	(25.0)	(0.6 - 80.6)	1	1	(4.5)	(0.1 - 22.8)	1
	重度な副作用	0	(0.0)	(0.0 - 18.5)	0	0	(0.0)	(0.0 - 60.2)	0	0	(0.0)	(0.0 - 15.4)	0
	中止に至った有害事象	0	(0.0)	(0.0 - 18.5)	0	0	(0.0)	(0.0 - 60.2)	0	0	(0.0)	(0.0 - 15.4)	0
	中止に至った副作用	0	(0.0)	(0.0 - 18.5)	0	0	(0.0)	(0.0 - 60.2)	0	0	(0.0)	(0.0 - 15.4)	0
	死亡に至った有害事象	0	(0.0)	(0.0 - 18.5)	0	0	(0.0)	(0.0 - 60.2)	0	0	(0.0)	(0.0 - 15.4)	0
	死亡に至った副作用	0	(0.0)	(0.0 - 18.5)	0	0	(0.0)	(0.0 - 60.2)	0	0	(0.0)	(0.0 - 15.4)	0
	重要な有害事象	0	(0.0)	(0.0 - 18.5)	0	0	(0.0)	(0.0 - 60.2)	0	0	(0.0)	(0.0 - 15.4)	0

*1: Clopper-Pearson型信頼区間

引用元：患者を対象とした国内第 III 相試験（資料番号 5.3.5.2-01）表 14.3-14 を引用

表 2.7.6.3.5-10 有害事象の要約（サブグループ解析：BMI）（SAS）

BMI		持続的投与法 (N = 48)				周期的投与法 (N = 55)				全体 (N = 103)				
		例数	発現率 (%)	発現率の 95%信頼区間 (%)[*1]	件数	例数	発現率 (%)	発現率の 95%信頼区間 (%)[*1]	件数	例数	発現率 (%)	発現率の 95%信頼区間 (%)[*1]	件数
20kg/m^{2}未満	有害事象	42	(87.5)	(74.8 - 95.3)	182	47	(85.5)	(73.3 - 93.5)	247	89	(86.4)	(78.2 - 92.4)	429
	副作用	20	(41.7)	(27.6 - 56.8)	52	25	(45.5)	(32.0 - 59.4)	116	45	(43.7)	(33.9 - 53.8)	168
	重篤な有害事象	2	(4.2)	(0.5 - 14.3)	3	6	(10.9)	(4.1 - 22.2)	6	8	(7.8)	(3.4 - 14.7)	9
	重篤な副作用	0	(0.0)	(0.0 - 7.4)	0	0	(0.0)	(0.0 - 6.5)	0	0	(0.0)	(0.0 - 3.5)	0
	重度な有害事象	1	(2.1)	(0.1 - 11.1)	1	3	(5.5)	(1.1 - 15.1)	3	4	(3.9)	(1.1 - 9.6)	4
	重度な副作用	0	(0.0)	(0.0 - 7.4)	0	0	(0.0)	(0.0 - 6.5)	0	0	(0.0)	(0.0 - 3.5)	0
	中止に至った有害事象	1	(2.1)	(0.1 - 11.1)	1	1	(1.8)	(0.0 - 9.7)	1	2	(1.9)	(0.2 - 6.8)	2
	中止に至った副作用	1	(2.1)	(0.1 - 11.1)	1	0	(0.0)	(0.0 - 6.5)	0	1	(1.0)	(0.0 - 5.3)	1
	死亡に至った有害事象	0	(0.0)	(0.0 - 7.4)	0	0	(0.0)	(0.0 - 6.5)	0	0	(0.0)	(0.0 - 3.5)	0
	死亡に至った副作用	0	(0.0)	(0.0 - 7.4)	0	0	(0.0)	(0.0 - 6.5)	0	0	(0.0)	(0.0 - 3.5)	0
	重要な有害事象	1	(2.1)	(0.1 - 11.1)	1	0	(0.0)	(0.0 - 6.5)	0	1	(1.0)	(0.0 - 5.3)	1

*1: Clopper-Pearson型信頼区間

引用元：患者を対象とした国内第 III 相試験（資料番号 5.3.5.2-01）表 14.3-15 を引用

表 2.7.6.3.5-10 有害事象の要約（サブグループ解析：BMI）（SAS）（続き）

BMI		持続的投与法 (N = 91)				周期的投与法 (N = 97)				全体 (N = 188)				
		例数	発現率 (%)	発現率の95%信頼区間 (%)[*1]	件数	例数	発現率 (%)	発現率の95%信頼区間 (%)[*1]	件数	例数	発現率 (%)	発現率の95%信頼区間 (%)[*1]	件数
20kg/m^{2}以上25kg/m^2	有害事象	77	(84.6)	(75.5 - 91.3)	284	87	(89.7)	(81.9 - 94.9)	506	164	(87.2)	(81.6 - 91.6)	790
	副作用	47	(51.6)	(40.9 - 62.3)	123	64	(66.0)	(55.7 - 75.3)	312	111	(59.0)	(51.7 - 66.1)	435
	重篤な有害事象	2	(2.2)	(0.3 - 7.7)	2	4	(4.1)	(1.1 - 10.2)	4	6	(3.2)	(1.2 - 6.8)	6
	重篤な副作用	1	(1.1)	(0.0 - 6.0)	1	0	(0.0)	(0.0 - 3.7)	0	1	(0.5)	(0.0 - 2.9)	1
	重度な有害事象	1	(1.1)	(0.0 - 6.0)	1	1	(1.0)	(0.0 - 5.6)	1	2	(1.1)	(0.1 - 3.8)	2
	重度な副作用	1	(1.1)	(0.0 - 6.0)	1	0	(0.0)	(0.0 - 3.7)	0	1	(0.5)	(0.0 - 2.9)	1
	中止に至った有害事象	4	(4.4)	(1.2 - 10.9)	5	4	(4.1)	(1.1 - 10.2)	6	8	(4.3)	(1.9 - 8.2)	11
	中止に至った副作用	2	(2.2)	(0.3 - 7.7)	3	2	(2.1)	(0.3 - 7.3)	4	4	(2.1)	(0.6 - 5.4)	7
	死亡に至った有害事象	0	(0.0)	(0.0 - 4.0)	0	0	(0.0)	(0.0 - 3.7)	0	0	(0.0)	(0.0 - 1.9)	0
	死亡に至った副作用	0	(0.0)	(0.0 - 4.0)	0	0	(0.0)	(0.0 - 3.7)	0	0	(0.0)	(0.0 - 1.9)	0
	重要な有害事象	3	(3.3)	(0.7 - 9.3)	4	2	(2.1)	(0.3 - 7.3)	4	5	(2.7)	(0.9 - 6.1)	8

*1: Clopper-Pearson型信頼区間

表 2.7.6.3.5-10 有害事象の要約（サブグループ解析：BMI）（SAS）（続き）

BMI		持続的投与法 (N = 31)				周期的投与法 (N = 27)				全体 (N = 58)				
		例数	発現率 (%)	発現率の95%信頼区間 (%)[*1]	件数	例数	発現率 (%)	発現率の95%信頼区間 (%)[*1]	件数	例数	発現率 (%)	発現率の95%信頼区間 (%)[*1]	件数
25kg/m^{2}以上	有害事象	25	(80.6)	(62.5 - 92.5)	96	23	(85.2)	(66.3 - 95.8)	161	48	(82.8)	(70.6 - 91.4)	257
	副作用	17	(54.8)	(36.0 - 72.7)	52	16	(59.3)	(38.8 - 77.6)	106	33	(56.9)	(43.2 - 69.8)	158
	重篤な有害事象	1	(3.2)	(0.1 - 16.7)	2	0	(0.0)	(0.0 - 12.8)	0	1	(1.7)	(0.0 - 9.2)	2
	重篤な副作用	1	(3.2)	(0.1 - 16.7)	1	0	(0.0)	(0.0 - 12.8)	0	1	(1.7)	(0.0 - 9.2)	1
	重度な有害事象	1	(3.2)	(0.1 - 16.7)	2	0	(0.0)	(0.0 - 12.8)	0	1	(1.7)	(0.0 - 9.2)	2
	重度な副作用	1	(3.2)	(0.1 - 16.7)	1	0	(0.0)	(0.0 - 12.8)	0	1	(1.7)	(0.0 - 9.2)	1
	中止に至った有害事象	2	(6.5)	(0.8 - 21.4)	3	0	(0.0)	(0.0 - 12.8)	0	2	(3.4)	(0.4 - 11.9)	3
	中止に至った副作用	2	(6.5)	(0.8 - 21.4)	3	0	(0.0)	(0.0 - 12.8)	0	2	(3.4)	(0.4 - 11.9)	3
	死亡に至った有害事象	0	(0.0)	(0.0 - 11.2)	0	0	(0.0)	(0.0 - 12.8)	0	0	(0.0)	(0.0 - 6.2)	0
	死亡に至った副作用	0	(0.0)	(0.0 - 11.2)	0	0	(0.0)	(0.0 - 12.8)	0	0	(0.0)	(0.0 - 6.2)	0
	重要な有害事象	2	(6.5)	(0.8 - 21.4)	3	0	(0.0)	(0.0 - 12.8)	0	2	(3.4)	(0.4 - 11.9)	3

*1: Clopper-Pearson型信頼区間

引用元：患者を対象とした国内第 III 相試験（資料番号 5.3.5.2-01）表 14.3-15 を引用

表 2.7.6.3.5-11 有害事象の要約（サブグループ解析：閉経時期）（SAS）

閉経時期		持続的投与法 (N = 0)				周期的投与法 (N = 0)				全体 (N = 0)			
		例数	発現率 (%)	発現率の95%信頼区間 (%)[*1]	件数	例数	発現率 (%)	発現率の95%信頼区間 (%)[*1]	件数	例数	発現率 (%)	発現率の95%信頼区間 (%)[*1]	件数
1年未満	有害事象	0	(-)	(- - -)	0	0	(-)	(- - -)	0	0	(-)	(- - -)	0
	副作用	0	(-)	(- - -)	0	0	(-)	(- - -)	0	0	(-)	(- - -)	0
	重篤な有害事象	0	(-)	(- - -)	0	0	(-)	(- - -)	0	0	(-)	(- - -)	0
	重篤な副作用	0	(-)	(- - -)	0	0	(-)	(- - -)	0	0	(-)	(- - -)	0
	重度な有害事象	0	(-)	(- - -)	0	0	(-)	(- - -)	0	0	(-)	(- - -)	0
	重度な副作用	0	(-)	(- - -)	0	0	(-)	(- - -)	0	0	(-)	(- - -)	0
	中止に至った有害事象	0	(-)	(- - -)	0	0	(-)	(- - -)	0	0	(-)	(- - -)	0
	中止に至った副作用	0	(-)	(- - -)	0	0	(-)	(- - -)	0	0	(-)	(- - -)	0
	死亡に至った有害事象	0	(-)	(- - -)	0	0	(-)	(- - -)	0	0	(-)	(- - -)	0
	死亡に至った副作用	0	(-)	(- - -)	0	0	(-)	(- - -)	0	0	(-)	(- - -)	0
	重要な有害事象	0	(-)	(- - -)	0	0	(-)	(- - -)	0	0	(-)	(- - -)	0

*1: Clopper-Pearson型信頼区間

表 2.7.6.3.5-11 有害事象の要約（サブグループ解析：閉経時期）（SAS）（続き）

閉経時期		持続的投与法 (N = 58)				周期的投与法 (N = 120)				全体 (N = 178)				
		例数	発現率 (%)	発現率の95%信頼区間 (%)[*1]	件数	例数	発現率 (%)	発現率の95%信頼区間 (%)[*1]	件数	例数	発現率 (%)	発現率の95%信頼区間 (%)[*1]	件数
1年以上3年未満	有害事象	51	(87.9)	(76.7 - 95.0)	175	107	(89.2)	(82.2 - 94.1)	658	158	(88.8)	(83.2 - 93.0)	833
	副作用	25	(43.1)	(30.2 - 56.8)	57	80	(66.7)	(57.5 - 75.0)	398	105	(59.0)	(51.4 - 66.3)	455
	重篤な有害事象	1	(1.7)	(0.0 - 9.2)	1	5	(4.2)	(1.4 - 9.5)	5	6	(3.4)	(1.2 - 7.2)	6
	重篤な副作用	0	(0.0)	(0.0 - 6.2)	0	0	(0.0)	(0.0 - 3.0)	0	0	(0.0)	(0.0 - 2.1)	0
	重度な有害事象	0	(0.0)	(0.0 - 6.2)	0	2	(1.7)	(0.2 - 5.9)	2	2	(1.1)	(0.1 - 4.0)	2
	重度な副作用	0	(0.0)	(0.0 - 6.2)	0	0	(0.0)	(0.0 - 3.0)	0	0	(0.0)	(0.0 - 2.1)	0
	中止に至った有害事象	0	(0.0)	(0.0 - 6.2)	0	3	(2.5)	(0.5 - 7.1)	5	3	(1.7)	(0.3 - 4.8)	5
	中止に至った副作用	0	(0.0)	(0.0 - 6.2)	0	2	(1.7)	(0.2 - 5.9)	4	2	(1.1)	(0.1 - 4.0)	4
	死亡に至った有害事象	0	(0.0)	(0.0 - 6.2)	0	0	(0.0)	(0.0 - 3.0)	0	0	(0.0)	(0.0 - 2.1)	0
	死亡に至った副作用	0	(0.0)	(0.0 - 6.2)	0	0	(0.0)	(0.0 - 3.0)	0	0	(0.0)	(0.0 - 2.1)	0
	重要な有害事象	0	(0.0)	(0.0 - 6.2)	0	2	(1.7)	(0.2 - 5.9)	4	2	(1.1)	(0.1 - 4.0)	4

*1: Clopper-Pearson型信頼区間

表 2.7.6.3.5-11 有害事象の要約（サブグループ解析：閉経時期）（SAS）（続き）

閉経時期		持続的投与法 (N = 49)				周期的投与法 (N = 39)				全体 (N = 88)				
		例数	発現率 (%)	発現率の95%信頼区間 (%)[*1]	件数	例数	発現率 (%)	発現率の95%信頼区間 (%)[*1]	件数	例数	発現率 (%)	発現率の95%信頼区間 (%)[*1]	件数
3年以上5年未満	有害事象	41	(83.7)	(70.3 - 92.7)	170	33	(84.6)	(69.5 - 94.1)	173	74	(84.1)	(74.8 - 91.0)	343
	副作用	26	(53.1)	(38.3 - 67.5)	75	16	(41.0)	(25.6 - 57.9)	88	42	(47.7)	(37.0 - 58.6)	163
	重篤な有害事象	2	(4.1)	(0.5 - 14.0)	3	5	(12.8)	(4.3 - 27.4)	5	7	(8.0)	(3.3 - 15.7)	8
	重篤な副作用	2	(4.1)	(0.5 - 14.0)	2	0	(0.0)	(0.0 - 9.0)	0	2	(2.3)	(0.3 - 8.0)	2
	重度な有害事象	2	(4.1)	(0.5 - 14.0)	3	2	(5.1)	(0.6 - 17.3)	2	4	(4.5)	(1.3 - 11.2)	5
	重度な副作用	2	(4.1)	(0.5 - 14.0)	2	0	(0.0)	(0.0 - 9.0)	0	2	(2.3)	(0.3 - 8.0)	2
	中止に至った有害事象	4	(8.2)	(2.3 - 19.6)	6	2	(5.1)	(0.6 - 17.3)	2	6	(6.8)	(2.5 - 14.3)	8
	中止に至った副作用	4	(8.2)	(2.3 - 19.6)	6	0	(0.0)	(0.0 - 9.0)	0	4	(4.5)	(1.3 - 11.2)	6
	死亡に至った有害事象	0	(0.0)	(0.0 - 7.3)	0	0	(0.0)	(0.0 - 9.0)	0	0	(0.0)	(0.0 - 4.1)	0
	死亡に至った副作用	0	(0.0)	(0.0 - 7.3)	0	0	(0.0)	(0.0 - 9.0)	0	0	(0.0)	(0.0 - 4.1)	0
	重要な有害事象	3	(6.1)	(1.3 - 16.9)	5	0	(0.0)	(0.0 - 9.0)	0	3	(3.4)	(0.7 - 9.6)	5

*1: Clopper-Pearson型信頼区間

表 2.7.6.3.5-11 有害事象の要約（サブグループ解析：閉経時期）（SAS）（続き）

閉経時期		持続的投与法 (N = 62)				周期的投与法 (N = 20)				全体 (N = 82)				
		例数	発現率 (%)	発現率の 95%信頼区間 (%)[*1]	件数	例数	発現率 (%)	発現率の 95%信頼区間 (%)[*1]	件数	例数	発現率 (%)	発現率の 95%信頼区間 (%)[*1]	件数
5年以上	有害事象	51	(82.3)	(70.5 - 90.8)	216	17	(85.0)	(62.1 - 96.8)	83	68	(82.9)	(73.0 - 90.3)	299
	副作用	33	(53.2)	(40.1 - 66.0)	95	9	(45.0)	(23.1 - 68.5)	48	42	(51.2)	(39.9 - 62.4)	143
	重篤な有害事象	2	(3.2)	(0.4 - 11.2)	3	0	(0.0)	(0.0 - 16.8)	0	2	(2.4)	(0.3 - 8.5)	3
	重篤な副作用	0	(0.0)	(0.0 - 5.8)	0	0	(0.0)	(0.0 - 16.8)	0	0	(0.0)	(0.0 - 4.4)	0
	重度な有害事象	1	(1.6)	(0.0 - 8.7)	1	0	(0.0)	(0.0 - 16.8)	0	1	(1.2)	(0.0 - 6.6)	1
	重度な副作用	0	(0.0)	(0.0 - 5.8)	0	0	(0.0)	(0.0 - 16.8)	0	0	(0.0)	(0.0 - 4.4)	0
	中止に至った有害事象	3	(4.8)	(1.0 - 13.5)	3	0	(0.0)	(0.0 - 16.8)	0	3	(3.7)	(0.8 - 10.3)	3
	中止に至った副作用	1	(1.6)	(0.0 - 8.7)	1	0	(0.0)	(0.0 - 16.8)	0	1	(1.2)	(0.0 - 6.6)	1
	死亡に至った有害事象	0	(0.0)	(0.0 - 5.8)	0	0	(0.0)	(0.0 - 16.8)	0	0	(0.0)	(0.0 - 4.4)	0
	死亡に至った副作用	0	(0.0)	(0.0 - 5.8)	0	0	(0.0)	(0.0 - 16.8)	0	0	(0.0)	(0.0 - 4.4)	0
	重要な有害事象	3	(4.8)	(1.0 - 13.5)	3	0	(0.0)	(0.0 - 16.8)	0	3	(3.7)	(0.8 - 10.3)	3

*1: Clopper-Pearson型信頼区間

引用元：患者を対象とした国内第 III 相試験（資料番号 5.3.5.2-01）表 14.3-16 を引用

表 2.7.6.3.5-12 有害事象の要約［サブグループ解析：HbA1c（%）］（SAS）

HbA1c (%)		持続的投与法 (N = 71)				周期的投与法 (N = 78)				全体 (N = 149)				
		例数	発現率 (%)	発現率の95%信頼区間 (%)[*1]	件数	例数	発現率 (%)	発現率の95%信頼区間 (%)[*1]	件数	例数	発現率 (%)	発現率の95%信頼区間 (%)[*1]	件数
5.5%未満	有害事象	61	(85.9)	(75.6 - 93.0)	233	70	(89.7)	(80.8 - 95.5)	438	131	(87.9)	(81.6 - 92.7)	671
	副作用	36	(50.7)	(38.6 - 62.8)	93	44	(56.4)	(44.7 - 67.6)	243	80	(53.7)	(45.3 - 61.9)	336
	重篤な有害事象	1	(1.4)	(0.0 - 7.6)	1	7	(9.0)	(3.7 - 17.6)	7	8	(5.4)	(2.3 - 10.3)	8
	重篤な副作用	0	(0.0)	(0.0 - 5.1)	0	0	(0.0)	(0.0 - 4.6)	0	0	(0.0)	(0.0 - 2.4)	0
	重度な有害事象	0	(0.0)	(0.0 - 5.1)	0	2	(2.6)	(0.3 - 9.0)	2	2	(1.3)	(0.2 - 4.8)	2
	重度な副作用	0	(0.0)	(0.0 - 5.1)	0	0	(0.0)	(0.0 - 4.6)	0	0	(0.0)	(0.0 - 2.4)	0
	中止に至った有害事象	3	(4.2)	(0.9 - 11.9)	3	4	(5.1)	(1.4 - 12.6)	4	7	(4.7)	(1.9 - 9.4)	7
	中止に至った副作用	1	(1.4)	(0.0 - 7.6)	1	1	(1.3)	(0.0 - 6.9)	1	2	(1.3)	(0.2 - 4.8)	2
	死亡に至った有害事象	0	(0.0)	(0.0 - 5.1)	0	0	(0.0)	(0.0 - 4.6)	0	0	(0.0)	(0.0 - 2.4)	0
	死亡に至った副作用	0	(0.0)	(0.0 - 5.1)	0	0	(0.0)	(0.0 - 4.6)	0	0	(0.0)	(0.0 - 2.4)	0
	重要な有害事象	3	(4.2)	(0.9 - 11.9)	3	1	(1.3)	(0.0 - 6.9)	1	4	(2.7)	(0.7 - 6.7)	4

*1: Clopper-Pearson型信頼区間

表 2.7.6.3.5-12 有害事象の要約［サブグループ解析：HbA1c（%）］（SAS）（続き）

HbA1c (%)		持続的投与法 (N = 99)				周期的投与法 (N = 101)				全体 (N = 200)				
		例数	発現率 (%)	発現率の95%信頼区間 (%)[*1]	件数	例数	発現率 (%)	発現率の95%信頼区間 (%)[*1]	件数	例数	発現率 (%)	発現率の95%信頼区間 (%)[*1]	件数
5.5%以上	有害事象	83	(83.8)	(75.1 - 90.5)	329	87	(86.1)	(77.8 - 92.2)	476	170	(85.0)	(79.3 - 89.6)	805
	副作用	48	(48.5)	(38.3 - 58.7)	134	61	(60.4)	(50.2 - 70.0)	291	109	(54.5)	(47.3 - 61.5)	425
	重篤な有害事象	4	(4.0)	(1.1 - 10.0)	6	3	(3.0)	(0.6 - 8.4)	3	7	(3.5)	(1.4 - 7.1)	9
	重篤な副作用	2	(2.0)	(0.2 - 7.1)	2	0	(0.0)	(0.0 - 3.6)	0	2	(1.0)	(0.1 - 3.6)	2
	重度な有害事象	3	(3.0)	(0.6 - 8.6)	4	2	(2.0)	(0.2 - 7.0)	2	5	(2.5)	(0.8 - 5.7)	6
	重度な副作用	2	(2.0)	(0.2 - 7.1)	2	0	(0.0)	(0.0 - 3.6)	0	2	(1.0)	(0.1 - 3.6)	2
	中止に至った有害事象	4	(4.0)	(1.1 - 10.0)	6	1	(1.0)	(0.0 - 5.4)	3	5	(2.5)	(0.8 - 5.7)	9
	中止に至った副作用	4	(4.0)	(1.1 - 10.0)	6	1	(1.0)	(0.0 - 5.4)	3	5	(2.5)	(0.8 - 5.7)	9
	死亡に至った有害事象	0	(0.0)	(0.0 - 3.7)	0	0	(0.0)	(0.0 - 3.6)	0	0	(0.0)	(0.0 - 1.8)	0
	死亡に至った副作用	0	(0.0)	(0.0 - 3.7)	0	0	(0.0)	(0.0 - 3.6)	0	0	(0.0)	(0.0 - 1.8)	0
	重要な有害事象	3	(3.0)	(0.6 - 8.6)	5	1	(1.0)	(0.0 - 5.4)	3	4	(2.0)	(0.5 - 5.0)	8

*1: Clopper-Pearson型信頼区間

引用元：患者を対象とした国内第 III 相試験（資料番号 5.3.5.2-01）表 14.3-17 を引用

表 2.7.6.3.5-13 有害事象の要約（サブグループ解析：HRT 治療歴の有無）（SAS）

HRT治療歴の有無		持続的投与法 (N = 32)				周期的投与法 (N = 20)				全体 (N = 52)				
		例数	発現率 (%)	発現率の95%信頼区間 (%)[*1]	件数	例数	発現率 (%)	発現率の95%信頼区間 (%)[*1]	件数	例数	発現率 (%)	発現率の95%信頼区間 (%)[*1]	件数
有	有害事象	28	(87.5)	(71.0 - 96.5)	147	17	(85.0)	(62.1 - 96.8)	86	45	(86.5)	(74.2 - 94.4)	233
	副作用	15	(46.9)	(29.1 - 65.3)	59	5	(25.0)	(8.7 - 49.1)	15	20	(38.5)	(25.3 - 53.0)	74
	重篤な有害事象	0	(0.0)	(0.0 - 10.9)	0	1	(5.0)	(0.1 - 24.9)	1	1	(1.9)	(0.0 - 10.3)	1
	重篤な副作用	0	(0.0)	(0.0 - 10.9)	0	0	(0.0)	(0.0 - 16.8)	0	0	(0.0)	(0.0 - 6.8)	0
	重度な有害事象	0	(0.0)	(0.0 - 10.9)	0	0	(0.0)	(0.0 - 16.8)	0	0	(0.0)	(0.0 - 6.8)	0
	重度な副作用	0	(0.0)	(0.0 - 10.9)	0	0	(0.0)	(0.0 - 16.8)	0	0	(0.0)	(0.0 - 6.8)	0
	中止に至った有害事象	2	(6.3)	(0.8 - 20.8)	2	0	(0.0)	(0.0 - 16.8)	0	2	(3.8)	(0.5 - 13.2)	2
	中止に至った副作用	1	(3.1)	(0.1 - 16.2)	1	0	(0.0)	(0.0 - 16.8)	0	1	(1.9)	(0.0 - 10.3)	1
	死亡に至った有害事象	0	(0.0)	(0.0 - 10.9)	0	0	(0.0)	(0.0 - 16.8)	0	0	(0.0)	(0.0 - 6.8)	0
	死亡に至った副作用	0	(0.0)	(0.0 - 10.9)	0	0	(0.0)	(0.0 - 16.8)	0	0	(0.0)	(0.0 - 6.8)	0
	重要な有害事象	2	(6.3)	(0.8 - 20.8)	2	0	(0.0)	(0.0 - 16.8)	0	2	(3.8)	(0.5 - 13.2)	2

*1: Clopper-Pearson型信頼区間

表 2.7.6.3.5-13 有害事象の要約（サブグループ解析：HRT 治療歴の有無）（SAS）（続き）

HRT治療歴の有無		持続的投与法 (N = 138)				周期的投与法 (N = 159)				全体 (N = 297)				
		例数	発現率 (%)	発現率の95%信頼区間 (%)[*1]	件数	例数	発現率 (%)	発現率の95%信頼区間 (%)[*1]	件数	例数	発現率 (%)	発現率の95%信頼区間 (%)[*1]	件数
無	有害事象	116	(84.1)	(76.9 - 89.7)	415	140	(88.1)	(82.0 - 92.6)	828	256	(86.2)	(81.7 - 89.9)	1243
	副作用	69	(50.0)	(41.4 - 58.6)	168	100	(62.9)	(54.9 - 70.4)	519	169	(56.9)	(51.1 - 62.6)	687
	重篤な有害事象	5	(3.6)	(1.2 - 8.3)	7	9	(5.7)	(2.6 - 10.5)	9	14	(4.7)	(2.6 - 7.8)	16
	重篤な副作用	2	(1.4)	(0.2 - 5.1)	2	0	(0.0)	(0.0 - 2.3)	0	2	(0.7)	(0.1 - 2.4)	2
	重度な有害事象	3	(2.2)	(0.5 - 6.2)	4	4	(2.5)	(0.7 - 6.3)	4	7	(2.4)	(1.0 - 4.8)	8
	重度な副作用	2	(1.4)	(0.2 - 5.1)	2	0	(0.0)	(0.0 - 2.3)	0	2	(0.7)	(0.1 - 2.4)	2
	中止に至った有害事象	5	(3.6)	(1.2 - 8.3)	7	5	(3.1)	(1.0 - 7.2)	7	10	(3.4)	(1.6 - 6.1)	14
	中止に至った副作用	4	(2.9)	(0.8 - 7.3)	6	2	(1.3)	(0.2 - 4.5)	4	6	(2.0)	(0.7 - 4.3)	10
	死亡に至った有害事象	0	(0.0)	(0.0 - 2.6)	0	0	(0.0)	(0.0 - 2.3)	0	0	(0.0)	(0.0 - 1.2)	0
	死亡に至った副作用	0	(0.0)	(0.0 - 2.6)	0	0	(0.0)	(0.0 - 2.3)	0	0	(0.0)	(0.0 - 1.2)	0
	重要な有害事象	4	(2.9)	(0.8 - 7.3)	6	2	(1.3)	(0.2 - 4.5)	4	6	(2.0)	(0.7 - 4.3)	10

*1: Clopper-Pearson型信頼区間

引用元：患者を対象とした国内第 III 相試験（資料番号 5.3.5.2-01）表 14.3-18 を引用

表 2.7.6.3.5-14 有害事象の要約［サブグループ解析：原疾患（腟萎縮症候群）の有無］（SAS）

原疾患(腟萎縮症候群)の有無		持続的投与法 (N = 29)				周期的投与法 (N = 16)				全体 (N = 45)				
		例数	発現率 (%)	発現率の95%信頼区間 (%)[*1]	件数	例数	発現率 (%)	発現率の95%信頼区間 (%)[*1]	件数	例数	発現率 (%)	発現率の95%信頼区間 (%)[*1]	件数
有	有害事象	25	(86.2)	(68.3 - 96.1)	109	11	(68.8)	(41.3 - 89.0)	58	36	(80.0)	(65.4 - 90.4)	167
	副作用	16	(55.2)	(35.7 - 73.6)	45	6	(37.5)	(15.2 - 64.6)	36	22	(48.9)	(33.7 - 64.2)	81
	重篤な有害事象	2	(6.9)	(0.8 - 22.8)	3	1	(6.3)	(0.2 - 30.2)	1	3	(6.7)	(1.4 - 18.3)	4
	重篤な副作用	2	(6.9)	(0.8 - 22.8)	2	0	(0.0)	(0.0 - 20.6)	0	2	(4.4)	(0.5 - 15.1)	2
	重度な有害事象	2	(6.9)	(0.8 - 22.8)	3	1	(6.3)	(0.2 - 30.2)	1	3	(6.7)	(1.4 - 18.3)	4
	重度な副作用	2	(6.9)	(0.8 - 22.8)	2	0	(0.0)	(0.0 - 20.6)	0	2	(4.4)	(0.5 - 15.1)	2
	中止に至った有害事象	3	(10.3)	(2.2 - 27.4)	4	0	(0.0)	(0.0 - 20.6)	0	3	(6.7)	(1.4 - 18.3)	4
	中止に至った副作用	2	(6.9)	(0.8 - 22.8)	3	0	(0.0)	(0.0 - 20.6)	0	2	(4.4)	(0.5 - 15.1)	3
	死亡に至った有害事象	0	(0.0)	(0.0 - 11.9)	0	0	(0.0)	(0.0 - 20.6)	0	0	(0.0)	(0.0 - 7.9)	0
	死亡に至った副作用	0	(0.0)	(0.0 - 11.9)	0	0	(0.0)	(0.0 - 20.6)	0	0	(0.0)	(0.0 - 7.9)	0
	重要な有害事象	2	(6.9)	(0.8 - 22.8)	3	0	(0.0)	(0.0 - 20.6)	0	2	(4.4)	(0.5 - 15.1)	3

*1: Clopper-Pearson型信頼区間

表 2.7.6.3.5-14 有害事象の要約［サブグループ解析：原疾患（腟萎縮症候群）の有無］（SAS）（続き）

原疾患(腟萎縮症候群)の有無		持続的投与法 (N = 141)				周期的投与法 (N = 163)				全体 (N = 304)				
		例数	発現率 (%)	発現率の95%信頼区間 (%)[*1]	件数	例数	発現率 (%)	発現率の95%信頼区間 (%)[*1]	件数	例数	発現率 (%)	発現率の95%信頼区間 (%)[*1]	件数
無	有害事象	119	(84.4)	(77.3 - 90.0)	453	146	(89.6)	(83.8 - 93.8)	856	265	(87.2)	(82.9 - 90.7)	1309
	副作用	68	(48.2)	(39.7 - 56.8)	182	99	(60.7)	(52.8 - 68.3)	498	167	(54.9)	(49.2 - 60.6)	680
	重篤な有害事象	3	(2.1)	(0.4 - 6.1)	4	9	(5.5)	(2.6 - 10.2)	9	12	(3.9)	(2.1 - 6.8)	13
	重篤な副作用	0	(0.0)	(0.0 - 2.6)	0	0	(0.0)	(0.0 - 2.2)	0	0	(0.0)	(0.0 - 1.2)	0
	重度な有害事象	1	(0.7)	(0.0 - 3.9)	1	3	(1.8)	(0.4 - 5.3)	3	4	(1.3)	(0.4 - 3.3)	4
	重度な副作用	0	(0.0)	(0.0 - 2.6)	0	0	(0.0)	(0.0 - 2.2)	0	0	(0.0)	(0.0 - 1.2)	0
	中止に至った有害事象	4	(2.8)	(0.8 - 7.1)	5	5	(3.1)	(1.0 - 7.0)	7	9	(3.0)	(1.4 - 5.5)	12
	中止に至った副作用	3	(2.1)	(0.4 - 6.1)	4	2	(1.2)	(0.1 - 4.4)	4	5	(1.6)	(0.5 - 3.8)	8
	死亡に至った有害事象	0	(0.0)	(0.0 - 2.6)	0	0	(0.0)	(0.0 - 2.2)	0	0	(0.0)	(0.0 - 1.2)	0
	死亡に至った副作用	0	(0.0)	(0.0 - 2.6)	0	0	(0.0)	(0.0 - 2.2)	0	0	(0.0)	(0.0 - 1.2)	0
	重要な有害事象	4	(2.8)	(0.8 - 7.1)	5	2	(1.2)	(0.1 - 4.4)	4	6	(2.0)	(0.7 - 4.2)	9

*1: Clopper-Pearson型信頼区間

引用元：患者を対象とした国内第 III 相試験（資料番号 5.3.5.2-01）表 14.3-19 を引用

2.7.6.3.6 結論

卵胞ホルモン剤とともに本剤を 52 週間併用したとき子宮内膜増殖症は認められず、その割合の両側 95%信頼区間は 0.00-1.15%であり、上限が事前に定めた水準である 2.0%を下回ったことが確認された。安全性に関しては、最も多く発現した副作用は不正子宮出血（発現率 33.5%）であったが、全て軽度で中止に至るものはなかった。中止に至った有害事象は全体で 12 例に発現したが、大多数の被験者が治験を完了し、安全性及び忍容性に大きな問題はなかった。

2.7.6.4 Serum levels of progesterone and some of its metabolites including deoxycorticosterone after oral and parenteral administration（参考資料）（5.3.3.1-04 参照）

2.7.6.4.1 試験の概要

著者	Ottoson U.B., Carlstrom K., Damber J.E., Von Schoultz B.
治験施設	[redacted] Sweden
治験期間	19[redacted]年
開発のフェーズ	第 I 相
目的	プロゲステロンを経口投与及び筋肉内投与したときの、2 つのコルチコステロイド［デオキシコルチコステロン（DOC）及びコルチゾール］、アンドロゲン（4-アンドロステン-3,17-ジオン）、アンドロゲン及びコルチコステロイドの前駆体［17α-ヒドロキシプロゲステロン（17-OHP）］、20α-ヒドロキシ-4-プレグネン-3-オン（20-DHP）及びプロゲステロンの血清中濃度を測定する。
治験デザイン	単一施設、単回投与、非盲検、比較試験
被験者数	女性 4 例
組み入れ基準	28～38 歳で、通常の月経周期をもち、前月に薬剤が投与されていない健康な女性
用量及び投与方法	（1） 経口投与 Utrogestan® 100 mg （2） 筋肉内投与 ラッカセイ油に溶解させたプロゲステロン 100 mg（25 mg/mL）
治療期間	1 日間×2 回（休薬期間 1 箇月間）
評価項目	放射免疫測定法により、DOC、コルチゾール、4-アンドロステン-3,17-ジオン、17-OHP、20-DHP 及びプロゲステロンの血清中濃度を測定した。
統計解析手法	各ステロイドの血清中の濃度変化（Δ 値）を、各被験者のプロゲステロン投与後の値と治療前の 3 サンプルの値の平均値との差と定義した。測定した値と平均値との差を、3 サンプル及び被験者 4 例ごとに算出した。経口投与時及び筋肉内投与時のそれぞれの差［n＝24（＝3 サンプル×4 例×2 剤）］の平均値がベースライン変動の平均値と考え、Δ 値がこの平均値＋2×標準偏差の範囲を超えた場合、顕著な変化と定義した。

2.7.6.4.2 薬物動態

被験者の血清中ステロイド濃度のベースライン値及び通常の卵胞期及び黄体期における基準範囲を表 2.7.6.4.2-1 に示し、プロゲステロン 100 mg を経口投与した後の血清中プロゲステロン、17-OHP 及び 20-DHP の濃度変化を図 2.7.6.4.2-1 に示す。経口投与時の血清中プロゲステロンは 1～4 時間で黄体期並みの水準になり、12 時間まで顕著に上昇した。20-DHP も同じようなパターンを示したが、17-OHP は卵胞期の基準範囲の上限を超えず、3 例の女性でピーク時のみ顕著な変化が認められた。

血清中プロゲステロン濃度は筋肉内投与によって、黄体期の基準範囲を超えて増加した（図 2.7.6.4.2-2）。投与した 8 時間後にピークを示し、その後は減少したが 48 時間後も黄体期の基準範囲内であった。20-DHP は 3 例の女性で同様の傾向を示し、1 例は 24 時間後にピークを示した。17-OHP は 1～8 時間でピークを示し、その後は 3 例が減少してプラトーに達し、1 例は 12 時間後に再度ピークを示した。

プロゲステロン投与後のコルチゾールと 4-アンドロステン-3,17-ジオンの濃度に、顕著な変化はみられなかった。

プロゲステロン投与後 30 分～1 時間で、血清中 DOC 濃度は 4 例とも顕著に増加した（図 2.7.6.4.2-3）。経口投与後の代謝は非常に速く、500～1400 pmol/L のピークが 4 時間以内に認められ、10～12 時間後に正常な値に戻った。一方、筋肉内投与後のピークはおよそ 8～12 時間後に認められ、濃度上昇は 22 時間後まで持続した。

DOC 濃度とプロゲステロン濃度の関係性は投与経路によって顕著に異なることが示された。それぞれ高値となる投与経路は異なったが、血清中プロゲステロン濃度は経口投与後より筋肉内投与後の方が 2～3 倍高く、DOC 濃度も同様に 2～3 倍高かった。各女性の DOC 濃度／プロゲステロン濃度比は経口投与後に増加することが示された（図 2.7.6.4.2-4）。

表 2.7.6.4.2-1 血清中ステロイド濃度の被験者のベースライン値及び基準範囲

ステロイド	被験者のベースライン値（nmol/L）	基準範囲	
		卵胞期（nmol/L）	黄体期（nmol/L）
プロゲステロン	1.1 - 6.0	0.6 - 6.0	21 - 115
17-OHP	0.7 - 2.0	0.6 - 2.5	2.5 - 10.0
20-DHP	0.1 - 2.0	—	3.1 - 5.2
4-アンドロステン-3,17-ジオン	3.4 - 10.4	3 - 11[a)]	
コルチゾール	93 - 543	96 - 500[a)]	
DOC	0.061 - 0.451	0.060 - 0.390[a)]	

a) 基準範囲に関する情報は各抗体のメーカーから提供された。

引用元：Ottoson 1984 試験（資料番号 5.3.3.1-04）Table 1 を引用

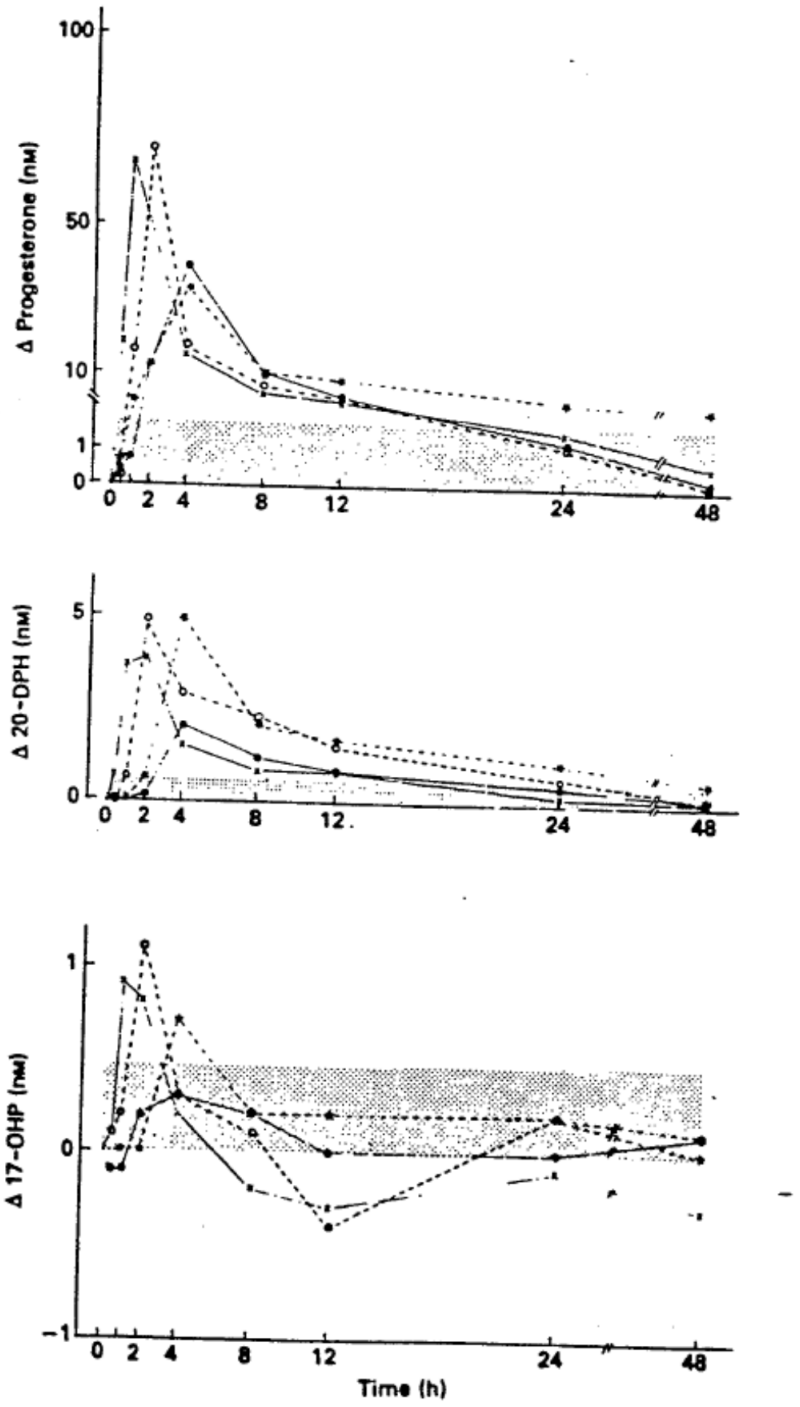


図 2.7.6.4.2-1 卵胞期の女性 4 例にプロゲステロン 100 mg を経口投与した後の血清中プロゲステロン、20-DHP 及び 17-OHP の濃度変化

灰色のエリアは個々のベースライン値とそれらの平均値間の差の平均値＋2×標準偏差の範囲を示す。
引用元：Ottoson 1984 試験（資料番号 5.3.3.1-04）Figure 1 を引用

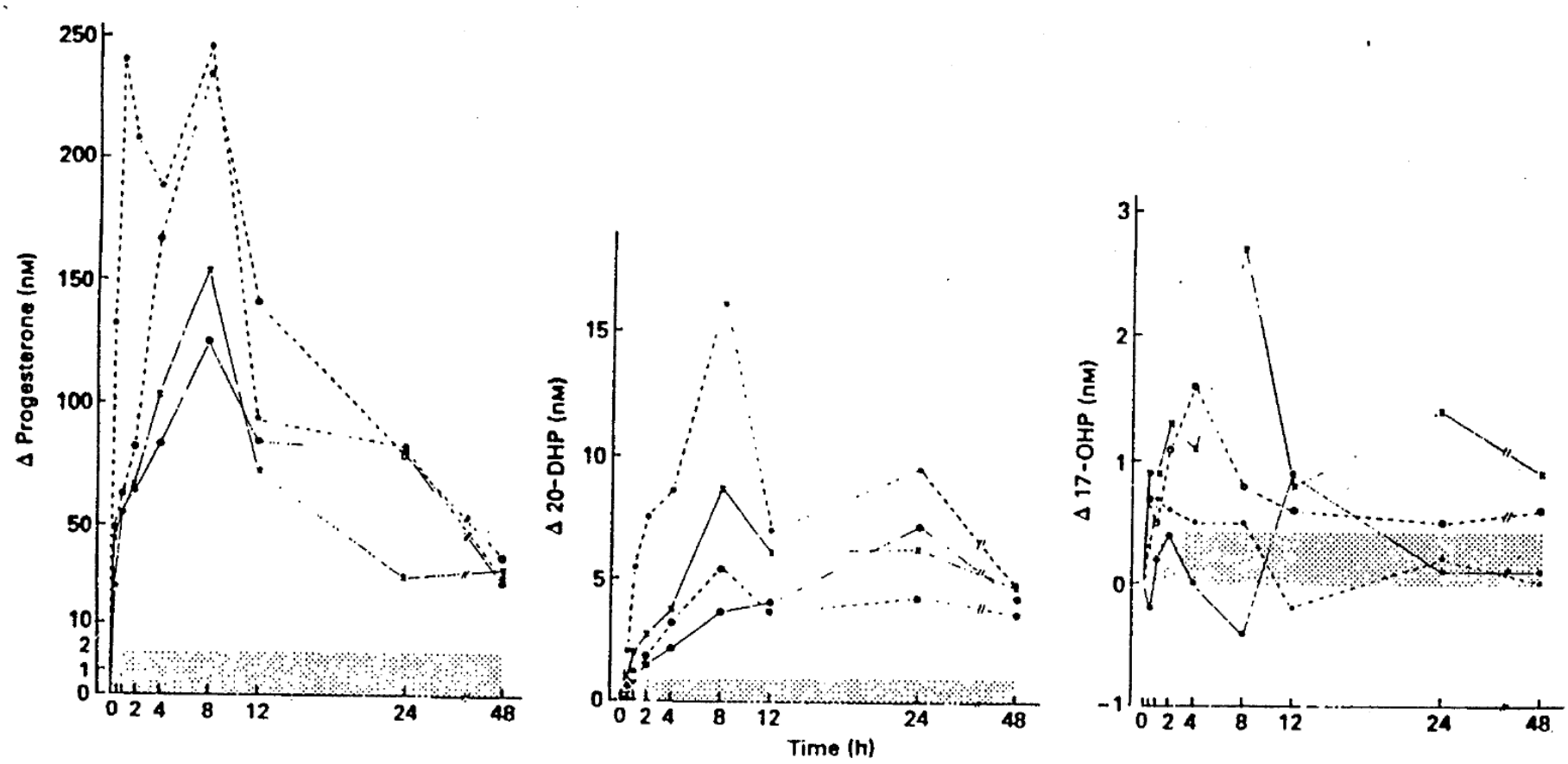


図 2.7.6.4.2-2 卵胞期の女性 4 名にプロゲステロン 100 mg を筋肉内投与した後の血清中プロゲステロン、20-DHP 及び 17-OHP の濃度変化

灰色のエリアは個々のベースライン値とそれらの平均値間の差の平均値＋2×標準偏差の範囲を示す。

引用元：Ottoson 1984 試験（資料番号 5.3.3.1-04）Figure 2 を引用

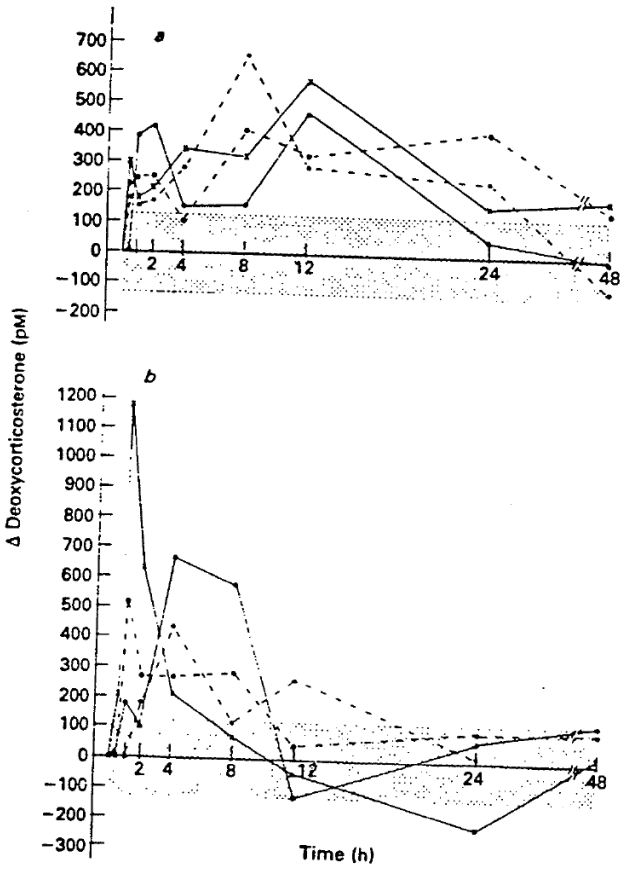


図 2.7.6.4.2-3 卵胞期の女性 4 例にプロゲステロン 100 mg を筋肉内投与（a）及び経口投与（b）した後の血清中 DOC の濃度変化

灰色のエリアは個々のベースライン値とそれらの平均値間の差の平均値＋2×標準偏差の範囲を示す。
引用元：Ottoson 1984 試験（資料番号 5.3.3.1-04）Figure 3 を引用

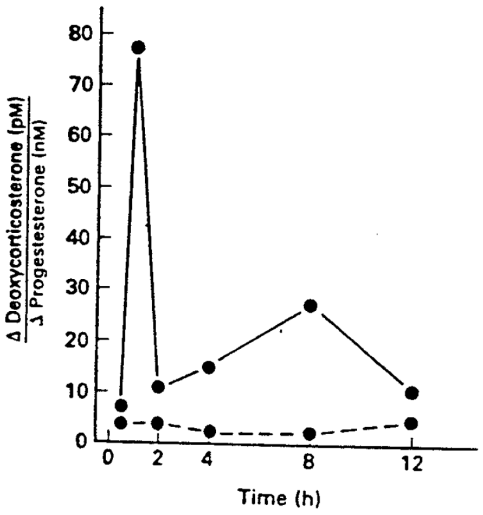


図 2.7.6.4.2-4 卵胞期の女性 4 例にプロゲステロン 100 mg を経口投与（実線）及び筋肉内投与（破線）した後の DOC 及びプロゲステロン増加量比率の変化（平均値）

引用元：Ottoson 1984 試験（資料番号 5.3.3.1-04）Figure 4 を引用

2.7.6.4.3 結論

プロゲステロン 100 mg を経口及び筋肉内投与した後、血清中プロゲステロン濃度はいずれも速やかに上昇した。代謝物である 20-DHP もプロゲステロン同様の血清中濃度の変化を示した。同じく代謝物である 17-OHP の濃度はいずれの投与経路でも一過性の軽微な変化を示した。強い作用をもつ鉱質コルチコイドである DOC は、筋肉内投与後に比べ経口投与後に濃度増加が大きかった。

この試験により、DOC 濃度が筋肉内投与に比べ経口投与後に増加したことから、代謝された DOC の強い鉱質コルチコイド活性による影響が出る可能性が示された。また、プロゲステロン製剤は従来の合成型黄体ホルモン剤の代替品になり得ることが示された。

2.7.6.5 Bioavailability of orally administered natural progesterone: Measurement of steroid concentrations in the plasma, endometrium and breast tissue（参考資料）（5.3.3.1-02 参照）

2.7.6.5.1 試験の概要

治験責任医師	Morville R.[1] Dray F.[1], Reynier J.[2], Barrat J.[3]
治験施設	[1] [redacted] France [2] [redacted] France [3] [redacted] France
治験期間	19[redacted] 年
開発のフェーズ	第 I 相
目的	プロゲステロンを経口投与後の血漿中、子宮内膜中及び乳房組織中プロゲステロン濃度の測定
治験デザイン	単回投与又は反復投与、非盲検試験
被験者数	(1) 血漿中プロゲステロン濃度：女性 14 例 そのうち 4 例は、2 箇月以上の間隔をおいて 2 回実施された。 (2) 子宮内膜プロゲステロン濃度：女性 19 例 対照群：11 例 治療群：8 例 (3) 乳房組織プロゲステロン濃度：女性 45 例 第 1 群（11 例）：対照群、卵胞期に手術、閉経前 第 2 群（14 例）：対照群、黄体期に手術、閉経前 第 3 群（3 例）： 対照群、黄体期に手術、閉経後 第 4 群（17 例）：治療群、黄体期に手術、閉経前
組み入れ基準	(1) 血漿中プロゲステロン濃度 月経周期が正常で、ホルモン治療を受けていない女性。 (2) 子宮内膜プロゲステロン濃度 子宮筋腫のため子宮摘出を要し、過去 2 箇月間にホルモン治療を受けていない女性。 対照群：平均年齢 46 歳（40～55 歳） 治療群：平均年齢 43 歳（39～47 歳） (3) 乳房組織プロゲステロン濃度 外科的切除の正当な理由となる良性の乳腺症（線維腺腫及び線維嚢胞性乳腺症）の女性。過去 2 箇月間にホルモン治療を受けた者はいなかった。 第 1 群：平均年齢 38 歳（21～50 歳）、閉経前 第 2 群：平均年齢 40 歳（31～51 歳）、閉経前 第 3 群：平均年齢 61 歳、閉経後 第 4 群：平均年齢 38 歳（21～47 歳）、閉経前

用量及び投与方法	(1) 血漿中プロゲステロン濃度：Utrogestan® 100 mg、2 カプセル 月経周期 4 日目の朝 8 時の採血後、直ちに投与された。 (2) 子宮内膜プロゲステロン濃度 手術は月経周期 25～27 日の間に実施された。 1) 治療群：Utrogestan® 100 mg、2 又は 3 カプセル/日（忍容性に応じて投与量を設定した。） 月経周期 16 日目から手術前日（手術の 12 時間前）まで投与された。手術日の麻酔前に採血され、子宮内膜サンプルは手術中に採取した。 2) 対照群：手術前の投与なし。 手術日の麻酔前に採血され、組織サンプルは手術中に採取した。 (3) 乳房組織プロゲステロン濃度 手術日の麻酔前に採血され、組織サンプルは手術中に採取した。 1) 第 1 群：投与なし、卵胞期に手術 2) 第 2 群：投与なし、黄体期に手術 3) 第 3 群：投与なし、黄体期に手術 4) 第 4 群：Utrogestan® 100 mg、2 又は 3 カプセル/日（忍容性に応じて投与量を設定した。） 月経周期 16～26 日目に投与された（最後の投与は手術の 12 時間前）。
治療期間	(1) 血漿中プロゲステロン濃度 1 日間（4 例のみ 2 回、休薬期間 1 箇月間） (2) 子宮内膜プロゲステロン濃度 治療群：10 日間 対照群：投与なし (3) 乳房組織プロゲステロン濃度 第 1～3 群：投与なし 第 4 群：10 日間
評価項目	放射免疫測定法により、血漿又は組織中のプロゲステロン及び 20-DHP の濃度を測定した。
統計解析手法	濃度の差を評価するため t 検定を用いた。

2.7.6.5.2 薬物動態

2.7.6.5.2.1 血漿中プロゲステロン及び 20-DHP

プロゲステロン 200 mg 単回投与後の血漿中のプロゲステロン及び 20-DHP の濃度変化を表 2.7.6.5.2-1 及び図 2.7.6.5.2-1 に示す。また、図 2.7.6.5.2-2 に被験者別の経口投与後のプロゲステロンの濃度変化を示した。プロゲステロン 200 mg 単回投与後、血漿中プロゲステロン濃度は速やかに上昇し、2 時間後まで上昇した後、8 時間後まで次第に減少した。8 時間までの濃度はベースライン値より有意に高かった（$p<0.001$）。全ての被験者で、投与 24 時間後の血漿中のプロ

ゲステロンはわずかに増加したままであったが（p<0.01）、月経期間中の卵胞期の値の範囲内であった。20-DHP も同様の傾向を示した。

表 2.7.6.5.2-1 プロゲステロン 200 mg 単回経口投与後の血漿中プロゲステロン及び 20-DHP の濃度変化

	投与後 0 時間	投与後 1 時間	投与後 2 時間	投与後 4 時間	投与後 6 時間	投与後 8 時間	投与後 24 時間
プロゲステロン（ng/mL、n＝18）							
平均値± 標準誤差	0.36 ±0.08	5.16 ±1.35	12.6 ±2.6	7.92 ±1.65	3.0 ±0.46	2.41 ±0.46	0.81 ±0.14
20-DHP（ng/mL、n＝10）							
平均値± 標準誤差	0.13 ±0.03	1.0 ±0.34	1.31 ±0.54	0.72 ±0.18	0.49 ±0.08	0.32 ±0.17	0.20 ±0.03

引用元：Morville 1982 試験（資料番号 5.3.3.1-02）Figure 1 を引用

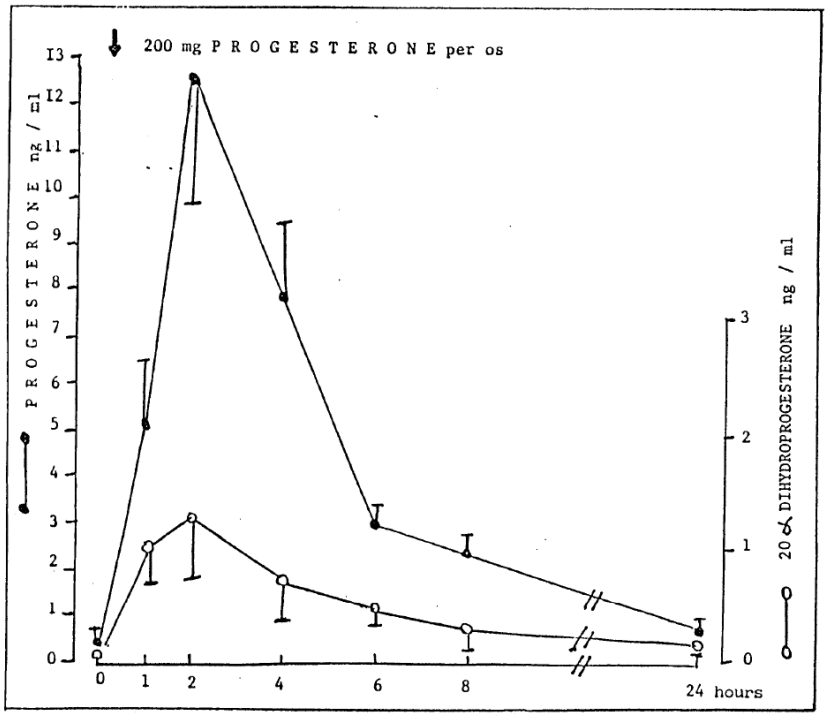


図 2.7.6.5.2-1 プロゲステロン 200 mg 単回経口投与後の血漿中プロゲステロン及び 20-DHP の濃度変化（平均値±標準誤差）

引用元：Morville 1982 試験（資料番号 5.3.3.1-02）Figure 1 を引用

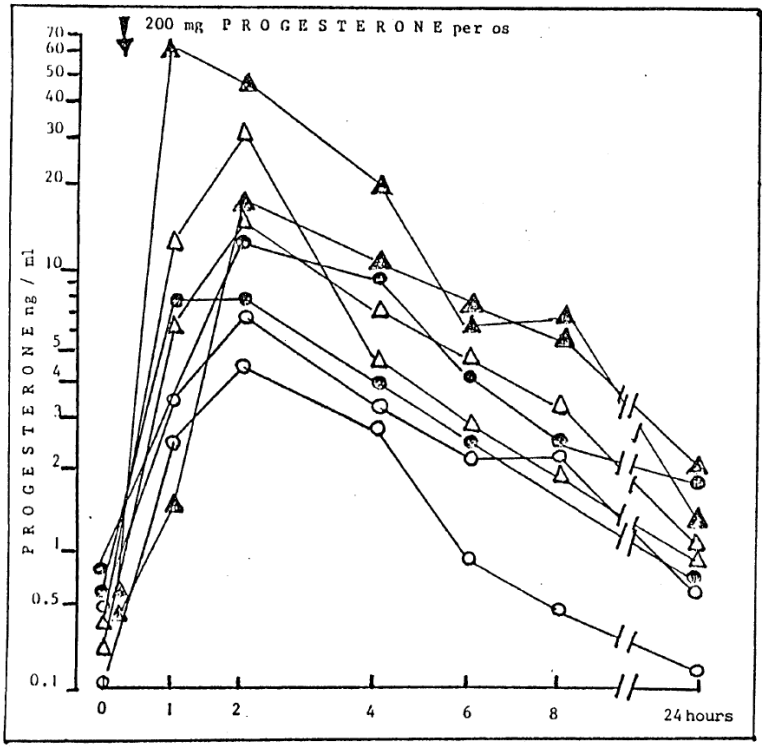


図 2.7.6.5.2-2 プロゲステロン 200 mg 単回経口投与後の被験者別の血漿中プロゲステロン濃度の変化

女性 4 例を対象とした測定。月経周期 4 日目に実施し、2 箇月以上の間隔をあけて、1 例につき 2 回測定した。
引用元：Morville 1982 試験（資料番号 5.3.3.1-02）Figure 2 を引用

2.7.6.5.2.2 子宮内膜中のプロゲステロン濃度の変化

結果を表 2.7.6.5.2-2 に示す。対照群の結果から、子宮を摘出した被験者の血漿中のプロゲステロン濃度は低く、子宮内膜の濃度は維持されており、子宮内膜組織中に内因性のホルモンが局在していることが示された。この血漿及び組織中のホルモン量は黄体期（月経周期 25 日目から 27 日目）に測定したが、正常な月経周期の卵胞期に近い値であった。

治療群の血漿中プロゲステロン濃度は対照群に比べ有意に高い（$p<0.01$）が、黄体期の濃度と比較するとかなり低かった。2 つの群のホルモン濃度に差（約 3 ng/mL）があることから、12 時間前に投与されたプロゲステロンが拡散したと考えられる。また、治療群の子宮内膜プロゲステロン濃度も同様に高く（$p<0.001$）、正常な黄体期の濃度に達した。そのため、経口投与したプロゲステロンは維持され、子宮内膜に局在すると考えられた。

表 2.7.6.5.2-2 プロゲステロン 200 又は 300 mg を 10 日間反復経口投与後の血漿中及び子宮内膜中プロゲステロン濃度

プロゲステロン	血漿（ng/mL）		子宮内膜（ng/g）	
子宮を摘出した被験者				
	対照群	治療群	対照群	治療群
平均値±標準誤差 （n）	1.6±0.4 （11）	4.5±0.8 （8）	7.1±1.4 （11）	18.3±2.9 （8）
月経周期が正常の女性				
	卵胞期	黄体期	卵胞期	黄体期
平均値 （範囲）	0.5 （0.4 - 0.6）	9.5 （6.3 - 14.5）	8.9 （5.1 - 15.3）	20.9 （13.3 - 32.8）

引用元：Morville 1982 試験（資料番号 5.3.3.1-02）Table 1 を引用

2.7.6.5.2.3 乳房組織中のプロゲステロン濃度の変化

結果を表 2.7.6.5.2-3 に示す。黄体期（対照群及び治療群）の被験者の血漿中プロゲステロン濃度の平均値は 2 群とも黄体期における一般的な測定値より低かった。これは、良性の乳腺症発現時に黄体機能不全がよく認められることに矛盾しない結果であった。この 2 群間の差（約 2 ng/mL）は有意ではないが、経口投与 12 時間後のプロゲステロンは血中での拡散が少し持続していることを示した。

乳房組織中の異なる 3 つの領域（腺組織、良性腫瘍、脂肪組織）でプロゲステロン濃度を測定し、閉経前の女性では、循環したプロゲステロンが乳房組織中に維持され、局在化することが示された。卵胞ホルモン剤による治療を受けていない閉経後の女性 3 例は、血漿中も乳腺中も濃度が低かった。

乳房組織中のホルモン量は月経周期の時期によって異なり（卵胞期＜黄体期）、プロゲステロンの経口投与により有意に増加した。また、乳房組織間でもその感受性には違いがあった（腺組織＜良性腫瘍＜脂肪組織）。

表 2.7.6.5.2-3 プロゲステロン 200 又は 300 mg を 10 日間反復経口投与後の乳房組織中プロゲステロン濃度

プロゲステロン濃度	血漿 （ng/mL）	乳腺 （ng/g）	良性腫瘍 （ng/g）	脂肪組織 （ng/g）
第 1 群 卵胞期、対照群	0.5±0.1 （11）	4.5±1.8 （8）	12.9±9.9 （8）	3.1±1.2 （8）
第 2 群 黄体期、対照群	7.0±2.7 （14）	3.0±0.3 （3）	14.0±3.8 （10）	15.9±5.1 （10）
第 4 群 黄体期、治療群	9.4±3.7 （17）	25.0±9.7 （6）	38.0±9.1 （12）	160.2±65.4 （7）
第 3 群 閉経後、対照群	0.3±0.1 （3）	0.5±0.1 （3）	-	-

引用元：Morville 1982 試験（資料番号 5.3.3.1-02）Table 2 を引用

2.7.6.5.3 結論

プロゲステロン経口投与後、血漿中のプロゲステロン濃度は速やかに上昇し、2 時間後まで上昇した後、正常な黄体期の濃度まで達し、8 時間後まで次第に減少した。プロゲステロンの反復投与後、子宮内膜における濃度は増加し、効率的に組織中の不足分を補った。乳房組織でも検討した 3 部位で投与後プロゲステロン濃度が大きく上昇した。

この結果は一般的なホルモン補充療法の要件を満たす。忍容性に関して投与量が適切な条件で、プロゲステロンの経口投与療法として利用可能であることが示された。

2.7.6.6 Utrogestan: Pharmacokinetic study No.1. 100 mg twice a day (at 8 a.m. and 8 p.m.) for 5 consecutive days（参考資料）（5.3.3.1-05 参照）

2.7.6.6.1 試験の概要

治験責任医師	Gerhard I.
治験施設	[redacted] Germany
治験期間	19[redacted]～19[redacted]年
開発のフェーズ	第 I 相
目的	プロゲステロンの経口投与時のプロゲステロンの薬物動態の評価
治験デザイン	単一施設、反復投与、非盲検試験
被験者数	女性 5 例
組み入れ基準	志願者として治験に参加した、健康な女性 5 例。 年齢は 25～38 歳（平均年齢 29 歳）、体重は 53～67 kg（平均体重は 59 kg）であった。 5 例とも正常な月経周期をもち、ホルモン治療及びその他の治療を受けておらず、消化器及び腎臓の疾患がなかった。
用量及び投与方法	Utrogestan® 100 mg、経口投与 200 mg/日（8 時に 1 カプセル、20 時に 1 カプセル投与） 月経周期 2 日目から 5 日間投与された。
治療期間	5 日間
評価項目	放射免疫測定法により、血漿中のプロゲステロン濃度を測定した。
統計解析手法	薬物動態パラメーター（AUC、C_{max} 及び T_{max}）を治療 1 日目及び 5 日目の投与ごとに算出し、要約統計量（平均値）を算出した。各投与時の AUC の差を評価するため t 検定を用いた。

2.7.6.6.2 薬物動態

2.7.6.6.2.1 血漿中プロゲステロン濃度の推移

表 2.7.6.6.2-1 に、治療 1 日目及び 5 日目の被験者 5 例の血漿中プロゲステロン濃度を示す。治療前の濃度［1 日目の 8 時（1)］は卵胞期初期の濃度として正常な範囲であった（平均値 0.57 ng/mL）。図 2.7.6.6.2-1 に 1 日目及び 5 日目の血漿中プロゲステロン濃度の被験者 5 例の平均値の推移を示す。

表 2.7.6.6.2-1 治療 1 日目及び 5 日目の血漿中プロゲステロン濃度の推移

		1 日目 平均値 ±標準偏差	5 日目 平均値 ±標準偏差
尿中プレグナンジオール （mg/24 h）		15.36±7.75	24.22±15.16
血漿中プロゲステロン濃度（ng/mL）	8 時（1）	0.57±0.59	2.96±0.81
	9 時	3.17±5.65	11.59±6.56
	10 時	1.54±1.59	11.52±6.99
	11 時	7.93±8.64	6.05±2.21
	12 時	5.92±4.79	4.63±0.53
	13 時	2.78±1.30	3.78±0.49
	14 時	1.92±0.60	3.03±0.33
	15 時	1.74±0.43	2.67±0.53
	16 時	1.77±0.95	2.26±0.26
	17 時	1.55±0.91	1.90±0.57
	18 時	1.28±0.65	1.80±0.48
	19 時	0.91±0.23	1.69±0.64
	20 時	0.77±0.33	1.51±0.85
	21 時	8.90±12.08	18.70±36.59
	22 時	8.52±5.98	11.78±12.37
	23 時	11.09±13.16	8.17±5.79
	24 時	8.71±9.16	5.19±2.33
	1 時	4.84±3.90	4.32±0.85
	2 時	3.88±1.95	4.58±2.60
	3 時	3.39±1.57	4.91±4.18
	4 時	2.82±1.26	3.92±2.92
	5 時	2.20±0.82	3.16±1.59
	6 時	1.83±0.70	2.66±1.03
	7 時	1.81±0.56	2.22±0.65
	8 時（2）	1.77±0.20	2.00±0.46

引用元：Gerhard 1983-1 試験（資料番号 5.3.3.1-05）Table 1 を改変

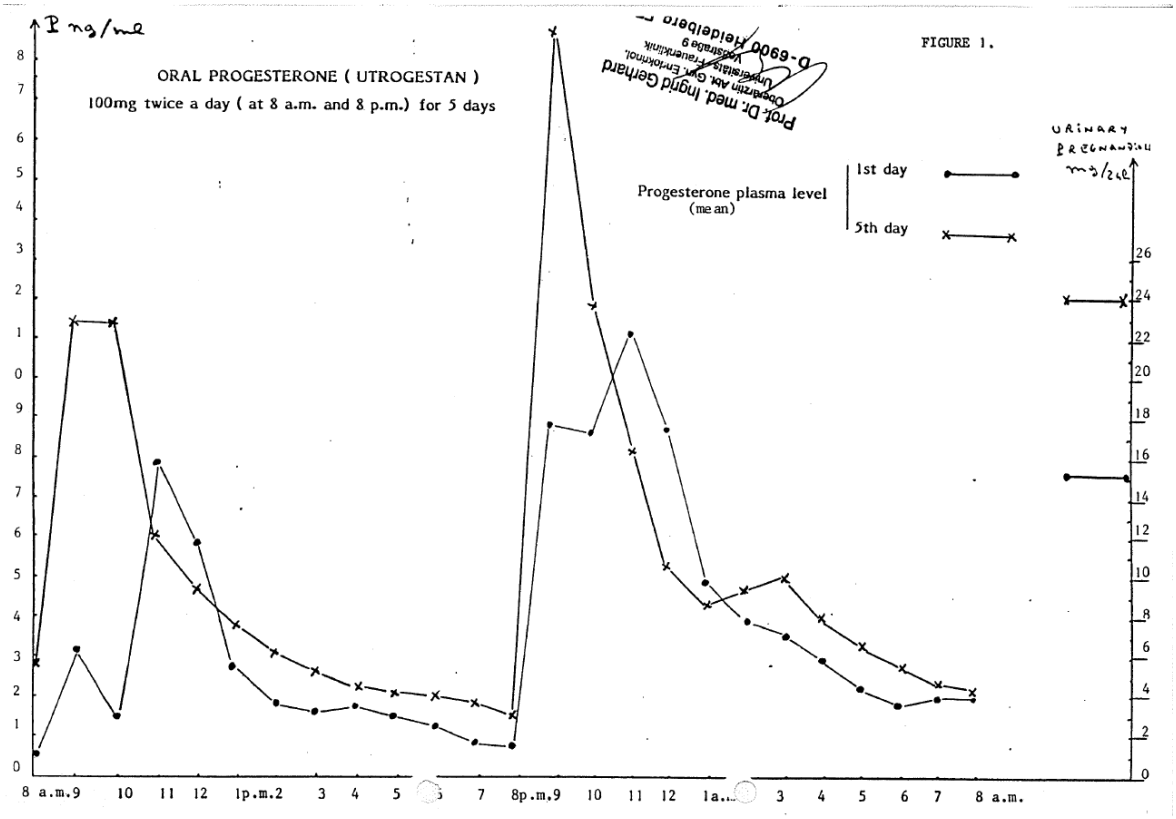


図 2.7.6.6.2-1 治療 1 日目及び 5 日目の血漿中プロゲステロン濃度の推移（平均値）

引用元：Gerhard 1983-1 試験（資料番号 5.3.3.1-05）Figure 1 を引用

2.7.6.6.2.2 血漿中プロゲステロンの薬物動態パラメーター

治療 1 日目の 8 時にプロゲステロン 100 mg を投与したときの、プロゲステロンの T_{max} は 3～8 時間、平均 4.40 時間で、20 時に実施した 2 回目の投与では、T_{max} は 2.40 時間であった。治療 5 日目プロゲステロンの T_{max} は、1 回目投与後で 1.60 時間、2 回目投与後では 3.40 時間であった。この結果を表 2.7.6.6.2-2 に示す。

治療 1 日目のプロゲステロン 100 mg の初回投与後、C_{max} は平均 10.70 ng/mL（3.38～21.04 ng/mL）であった。2 回目投与後の C_{max} は 21.73 ng/mL であった。治療 5 日目の初回投与後の C_{max} は 15.33 ng/mL、2 回目投与後の C_{max} は 16.17 ng/mL であった。この結果を表 2.7.6.6.2-2 に示す。

治療 1 日目のプロゲステロン 100 mg の初回投与後、投与後 12 時間までの AUC は 30.86 ng･h/mL であった。2 回目投与後の AUC は 58.80 ng･h/mL であった。治療 5 日目では、初回投与後の AUC が 52.99 ng･h/mL、2 回目投与後の AUC が 57.30 ng･h/mL であった。1 日目の初回投与後の AUC は 2 回目投与後の AUC に比べて有意に低かった（$p<0.05$）が、この初日の 2 回目投与後に AUC は定常状態に達し、治療 5 日間で大きく変化しなかった。この結果を表 2.7.6.6.2-3 に示す。

治療 5 日目でプロゲステロンの最低濃度を示したのは 20～23 時の間で、平均 1.17 ng/mL であった。

表 2.7.6.6.2-2 治療 1 日目及び 5 日目の各投与に対する血漿中プロゲステロンの T_{max} 及び C_{max} の平均値

	治療 1 日目		治療 5 日目		平均値
	投与 1 回目 8 時	投与 2 回目 20 時	投与 1 回目 8 時	投与 2 回目 20 時	
T_{max}（h）	4.40	2.40	1.60	3.40	2.95
C_{max}（ng/mL）	10.70	21.73	15.33	16.17	15.98

引用元：Gerhard 1983-1 試験（資料番号 5.3.3.1-05）Table 2、3 を引用

表 2.7.6.6.2-3 治療 1 日目及び 5 日目の血漿中プロゲステロンの AUC の平均値

	治療 1 日目		治療 5 日目	
	投与後 0～12 時間	投与後 12～24 時間	投与後 0～12 時間	投与後 12～24 時間
AUC （ng･h/mL）	30.86	58.68	52.99	57.30

引用元：Gerhard 1983-1 試験（資料番号 5.3.3.1-05）Table 4 を改変

2.7.6.6.3 結論

プロゲステロンの経口投与後、血漿中のプロゲステロン濃度は顕著な増加を示し、投与後各日数時間で、5 ng/mL を超える血漿中濃度に達することが示された。プロゲステロンの 2 回目の経口投与後は定常状態に到達し、治療の 5 日目の AUC は、朝と夕の投与間で有意な差はなく、値が安定していた。

2.7.6.7 Utrogestan: Pharmacokinetic study No.2. 100 mg at 8 a.m. and 200 mg at 8 p.m. for 5 consecutive days（参考資料）（5.3.3.1-06 参照）

2.7.6.7.1 試験の概要

治験責任医師	Gerhard I.
治験施設	[redacted] Germany
治験期間	19[redacted]～19[redacted]年
開発のフェーズ	第 I 相
目的	プロゲステロンの投与量を変えたときのプロゲステロンの薬物動態を評価し、用量比例性を示すか確認する。
治験デザイン	単一施設、反復投与、非盲検試験
被験者数	女性 5 例
組み入れ基準	志願者として治験に参加した、健康な女性 5 例。年齢は 25～38 歳（平均年齢 28 歳）、体重は 49～64 kg（平均体重は 57 kg）であった。5 例とも正常な月経周期をもち、ホルモン治療及びその他の治療を受けておらず、消化器及び腎臓の疾患がなかった。
用量及び投与方法	Utrogestan® 100 mg、経口投与 300 mg/日（8 時に 1 カプセル、20 時に 2 カプセル投与） 月経周期 2 日目から 5 日間投与された。
治療期間	5 日間
評価項目	放射免疫測定法により、血漿中のプロゲステロン濃度を測定した。
統計解析手法	薬物動態パラメーター（AUC、C_{max} 及び T_{max}）を治療 1 日目及び 5 日目の投与ごとに算出し、要約統計量（平均値）を算出した。

2.7.6.7.2 薬物動態

2.7.6.7.2.1 血漿中プロゲステロン濃度の推移

表 2.7.6.7.2-1 に、治療の 1 日目及び 5 日目の被験者 5 例の血漿中プロゲステロン濃度を示す。治療前の濃度［1 日目の 8 時（1)］は卵胞期初期の濃度として正常な範囲であった（平均値 0.27 ng/mL)。治療 1 日目及び 5 日目の血漿中プロゲステロン濃度の被験者 5 例の平均値の推移を図 2.7.6.7.2-1 に示す。

表 2.7.6.7.2-1 治療 1 日目及び 5 日目の血漿中プロゲステロン濃度の推移

		1 日目 平均値 ±標準偏差	5 日目 平均値 ±標準偏差
尿中プレグナンジオール（mg/24 h）		12.64±2.25	5.40±2.96
血漿中プロゲステロン濃度（ng/mL）	8 時（1）	0.27±0.14	5.40±2.96
	9 時	14.80±12.78	16.82±7.91
	10 時	12.00±7.91	23.28±10.99
	11 時	5.20±3.14	19.73±14.62
	12 時	3.88±1.72	9.45±4.32
	13 時	2.85±1.10	6.83±3.51
	14 時	2.16±0.61	5.58±2.31
	15 時	1.83±0.32	4.67±2.17
	16 時	1.58±0.39	4.22±1.87
	17 時	1.44±0.26	4.32±1.72
	18 時	1.16±0.33	3.64±1.49
	19 時	1.07±0.26	3.45±1.81
	20 時	1.01±0.31	3.20±1.83
	21 時	12.53±10.78	34.81±46.63
	22 時	15.57±8.36	23.55±16.98
	23 時	25.21±28.83	34.28±18.78
	24 時	20.15±20.17	20.67±10.87
	1 時	12.64±9.95	14.43±8.42
	2 時	7.43±4.34	11.22±5.50
	3 時	6.00±3.85	9.72±5.78
	4 時	5.62±4.50	7.90±4.14
	5 時	4.51±3.13	6.63±3.92
	6 時	4.15±3.23	5.52±2.73
	7 時	3.38±2.15	4.93±2.65
	8 時（2）	2.90±1.40	4.66±1.82

引用元：Gerhard 1983-2 試験（資料番号 5.3.3.1-06）Table 1 を改変

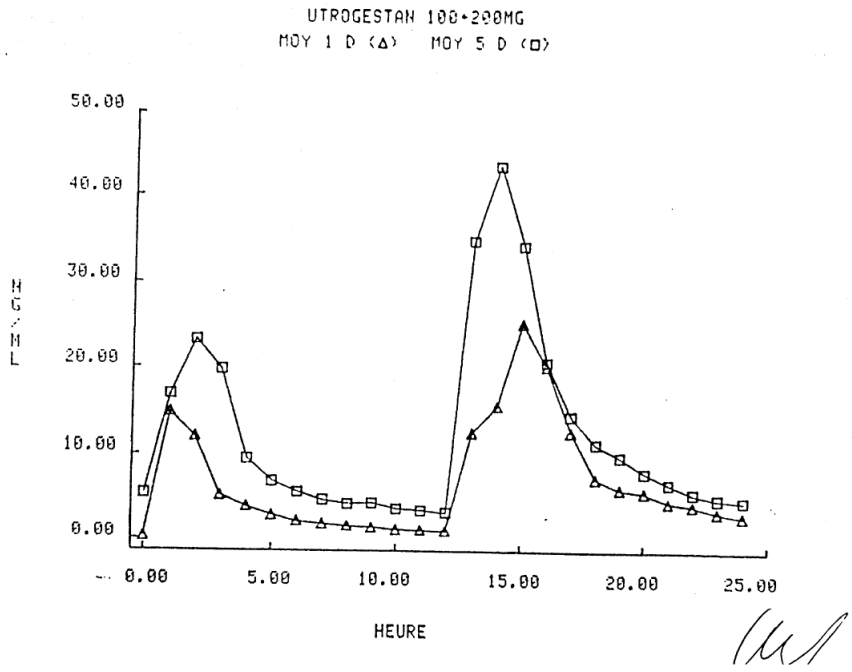


図 2.7.6.7.2-1 治療 1 日目及び 5 日目の血漿中プロゲステロン濃度の平均値の推移

引用元：Gerhard 1983-2 試験（資料番号 5.3.3.1-06）Figure 1 を引用

2.7.6.7.2.2 血漿中プロゲステロンの薬物動態パラメーター

治療 1 日目の 8 時にプロゲステロン 100 mg を投与した時のプロゲステロンの T_{max} は平均 1.80 時間で、20 時に実施した 2 回目の投与（プロゲステロン 200 mg）では、T_{max} は平均 2.20 時間であった。治療 5 日目は、1 回目投与後の T_{max} は平均 1.80 時間、2 回目投与後の T_{max} は平均 1.80 時間だった。この結果を表 2.7.6.7.2-2 に示す。治療 1 日目及び 5 日目の、2 回の投与時の T_{max} の平均値は、1.90 時間であった。

治療 1 日目のプロゲステロン 100 mg の初回投与後、C_{max} は平均 16.03 ng/mL であった。2 回目投与後の C_{max} は平均 32.91 ng/mL であった。治療 5 日目の初回投与後の C_{max} は平均 30.02 ng/mL、2 回目投与後の C_{max} は 66.99 ng/mL であった。この結果を表 2.7.6.7.2-2 に示す。

治療 1 日目のプロゲステロン 100 mg の初回投与後、投与後 12 時間までの AUC は 48.98 ng･h/mL であった。2 回目のプロゲステロン 200 mg 投与後の AUC は 119.89 ng･h/mL であった。治療 5 日目では、初回投与後の AUC が 105.19 ng･h/mL、2 回目投与後の AUC が 198.32 ng･h/mL であった。この結果を表 2.7.6.7.2-3 に示す。

治療 5 日目でプロゲステロンの最低濃度を示したのは 19～21 時の間で、平均 2.99 ng/mL であった。

表 2.7.6.7.2-2 治療 1 日目及び 5 日目の各投与に対するプロゲステロンの T_{max} 及び C_{max} の平均値

	治療 1 日目		治療 5 日目		平均値
	投与 1 回目 8 時／100 mg	投与 2 回目 20 時／200 mg	投与 1 回目 8 時／100 mg	投与 2 回目 20 時／200 mg	
T_{max}（h）	1.80	2.20	1.80	1.80	1.90
C_{max}（ng/mL）	16.03	32.91	30.02	66.99	36.49

引用元：Gerhard 1983-2 試験（資料番号 5.3.3.1-06）Table 2、3 を引用

表 2.7.6.7.2-3 治療 1 日目及び 5 日目のプロゲステロンの AUC

	治療 1 日目		治療 5 日目	
	投与後 0～12 時間	投与後 12～24 時間	投与後 0～12 時間	投与後 12～24 時間
AUC （ng･h/mL）	48.98	119.89	105.19	198.32

引用元：Gerhard 1983-2 試験（資料番号 5.3.3.1-06）Table 4 を引用

2.7.6.7.3 結論

投与量 100 及び 200 mg を比較すると、投与量 200 mg はプロゲステロンの C_{max} 及び AUC が投与量 100 mg の 2 倍であった。この試験の結果、血漿中のプロゲステロン濃度が用量依存的に増加することが示された。

2.7.6.8 The absorption of oral micronized progesterone: the effect of food, dose proportionality, and comparison with intramuscular progesterone（参考資料）（5.3.3.1-03 参照）

2.7.6.8.1 試験の概要

治験責任医師	Simon J.A., Robinson D.E., Andrew M.C.,Hildebrand J.A., Rocci M.L., Blake R.E.
治験施設	[redacted] USA
治験期間	19[redacted]年
開発のフェーズ	第 IV 相
目的	以下の 3 つの薬物動態研究を実施した。 （1） 試験 1：プロゲステロンの吸収に対する食事の影響 （2） 試験 2：プロゲステロン投与後の用量比例性 （3） 試験 3：プロゲステロンの経口投与と筋肉内投与とのバイオアベイラビリティの比較
治験デザイン	単一施設、無作為化、非盲検クロスオーバー試験
被験者数	各試験の参加者は 15 例で、参加者の合計は 21 例であった。 各試験の参加者は一部重複する。 （1） 試験 1 プロゲステロン 200 mg（絶食投与）：15 例 プロゲステロン 200 mg（食後投与）：15 例 プラセボ：15 例 （2） 試験 2 プロゲステロン 100 mg：15 例 プロゲステロン 200 mg：15 例 プロゲステロン 300 mg：15 例 （3） 試験 3 プロゲステロン 200 mg（経口投与）：15 例 プロゲステロン 50 mg（筋肉内投与）：15 例
組み入れ基準	- 健康で、6 箇月間以上月経がない、閉経後の女性（27～67 歳）。 - 血清中の卵胞刺激ホルモン（FSH）濃度＞40 mIU/mL、エストラジオール濃度＜30 pg/mL（110 pmol/L）であること。 - 臨床検査値が正常の範囲内であること。 - ステロイド治療を 30 日以内に受けておらず、他の治療薬を 48 時間以内に服用していないこと。
用量及び投与方法	（1） 試験 1 5 日間の治療を 3 回実施し、各治療間に 7 日間の休薬期間を設けた。 1） プロゲステロン 200 mg（絶食投与） Utrogestan® 200 mg：早朝の絶食時に経口投与された。

	2) プロゲステロン 200 mg（食後投与） Utrogestan® 200 mg：標準的な朝食後に経口投与された。 3) プラセボ プラセボ、経口投与 (2) 試験 2 5 日間の治療を 3 回実施し、各治療間に 7 日間の休薬期間を設けた。 Utrogestan® 100、200 又は 300 mg：早朝の絶食時に経口投与された。 (3) 試験 3 2 日間の治療を 2 回実施し、治療間に 7 日間の休薬期間を設けた。 1) プロゲステロン 200 mg（経口投与） Utrogestan® 200 mg：早朝の絶食時に経口投与された。 2) プロゲステロン 50 mg（筋肉内投与） 油液内プロゲステロン 50 mg：筋肉内注射により投与された。
治療期間	(1) 試験 1： 5 日間×3 期（休薬期間 7 日間） (2) 試験 2： 5 日間×3 期（休薬期間 7 日間） (3) 試験 3： 2 日間×2 期（休薬期間 7 日間）
評価項目	固相放射免疫測定法により血清中のプロゲステロン濃度（AUC、T_{max}、C_{max}）を測定した。
統計解析手法	(1) 絶食及び食後投与時の AUC、C_{max} 及び T_{max} の値の差は、対応のある t 検定を用いて治療 1 日目及び 5 日目に評価した。プロゲステロン投与後の値に対する AUC 及び C_{max} の相対値を得るため、ベースライン値を治療 1 日目及び 5 日目のプラセボレジメンから算出した。 (2) 治療 1 日目及び 5 日目の AUC、C_{max} 及び T_{max} における投与量（100、200 及び 300 mg）間の差を評価するため、反復測定分散分析を用いた。反復測定分散分析は投与量で AUC 及び C_{max} を除した、投与量補正した AUC 及び C_{max} を求めるためにも用いた。 (3) 対応のある t 検定を用いて、治療 1 日目及び 2～5 日目のプロゲステロン経口投与時の AUC、C_{max} 及び T_{max} の平均値を筋肉内投与時の値と比較した。AUC 及び C_{max} は 50 mg の投与量で補正した。

2.7.6.8.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

各試験 15 例の要約を表 2.7.6.8.2-1 に示す。各試験の参加者は一部重複し、本研究の参加者は合計 21 例であった。

表 2.7.6.8.2-1 人口統計学的及び他の基準値の特性（平均値±標準偏差）

	年齢（歳）	身長（cm）	体重（kg）	閉経後期間（月）
試験 1	51±10	164.0±5.7	72.9±18.7	116±71
試験 2	52±10	164.0±6.2	70.5±17.0	112±87
試験 3	53±11	164.8±6.4	70.4±17.0	125±93

引用元：Simon 1993 試験（資料番号 5.3.3.1-03）Utrogestan: V. Human Pharmacokinetics and Bioavailability Section Table 1～3 を改変

2.7.6.8.3 薬物動態

2.7.6.8.3.1 薬物動態パラメーター（試験 1 食事の影響）

閉経後女性に対するプラセボ投与後の血清中プロゲステロン濃度は多くが検出限界未満であったため、意味のあるデータとしての AUC 及び C_{max} は得られなかった。プラセボ投与時の AUC 及び C_{max} は、治療 1 日目が 2.7±2.3 ng･h/mL 及び 0.2±0.1 ng/mL、5 日目が 1.3±1.4 ng･h/mL 及び 0.2±0.2 ng/mL であった。

治療 1 日目のプロゲステロン 200 mg の絶食及び食後投与時の AUC 及び C_{max} を表 2.7.6.8.3-1 に示す。食後投与時は、絶食投与時と比較して AUC 及び C_{max} が有意に大きかった。AUC 及び C_{max} の度数分布は歪んでおり、対数変換した値で対応のある t 検定を実施した。結果は変換していないデータが示すのと同様に、食事によって AUC 及び C_{max} が増加することを示した。食後投与時の AUC_{0-24} は絶食投与時の 2 倍だった。

治療 5 日目も同様の結果が得られた（表 2.7.6.8.3-2）。血清中濃度を 10 時間までしか測定していなかったため、ばらつきが大きく、AUC_{0-10} 及び C_{max} は食後の方が高いが、この差は統計的有意とはいえなかった。AUC_{0-10} 及び C_{max} の度数分布は歪んでいたため、対数変換した値で対応のある t 検定を実施した。この解析の結果、1 日目の結果と同様に、絶食投与時より食後投与時の方が AUC_{0-10} 及び C_{max} は有意に高いことが示された。T_{max} も 1 日目と 5 日目は同様の時間であった。

表 2.7.6.8.3-1 プロゲステロン 200 mg 経口投与時の薬物動態パラメーター（治療 1 日目）

		絶食投与	食後投与	p 値
AUC_{0-24} （ng･h/mL）	実数	91.5±45.8	182.5±150.6	0.0197
	対数	82.7 95%信頼区間：64.3 - 106.3	143.0 95%信頼区間：98.3 - 208	0.003
C_{max} （ng/mL）	実数	19.4±17.9	81.6±113.4	0.0458
	対数	13.8 95%信頼区間：8.7 - 39.0	37.1 95%信頼区間：18.2 - 75.9	0.009
T_{max} （h）	実数	2.7±2.2	3.1±2.7	0.1350

（食後投与時の AUC_{0-24}）／（絶食投与時の AUC_{0-24}）＝2.0±1.4

引用元：Simon 1993 試験（資料番号 5.3.3.1-03）Utrogestan: V. Human Pharmacokinetics and Bioavailability Section Table 4 を引用

表 2.7.6.8.3-2 プロゲステロン 200 mg 経口投与時の薬物動態パラメーター（治療 5 日目）

		絶食投与	食後投与	p 値
AUC_{0-10} (ng･h/mL)	実数	81.1±38.6	186.9±294.0	0.192
	対数	73.4 95%信頼区間：57.0 - 94.6	116.2 95%信頼区間：72.8 - 185.5	0.033
C_{max} (ng/mL)	実数	19.6±15.5	91.0±204.4	0.219
	対数	15.8 95%信頼区間：11.1 - 22.6	34.8 95%信頼区間：18.1 - 67.0	0.026
T_{max} (h)	実数	3.1±2.1	3.3±2.7	0.445

（食後投与時の AUC_{0-10}）／（絶食投与時の AUC_{0-10}）＝2.2±2.6

引用元：Simon 1993 試験（資料番号 5.3.3.1-03）Utrogestan: V. Human Pharmacokinetics and Bioavailability Section Table 5 を引用

2.7.6.8.3.2 薬物動態パラメーター（試験 2 用量比例性）

治療 1 日目及び 5 日目にプロゲステロン 100、200 又は 300 mg を経口投与したときの血清中プロゲステロン濃度の推移を図 2.7.6.8.3-1～図 2.7.6.8.3-6 に示す。

治療 1 日目の薬物動態パラメーターを表 2.7.6.8.3-3 に示す。AUC_{0-24} はおおむね用量に比例して増加した。投与量で補正した値に有意差はなく、AUC は投与量に対して直線性を示した。C_{max} は投与量 100 mg：200 mg：300 mg の値の比率は 1：1.95：4.9 であった。投与量で補正した値は、300 mg の値は 100 mg、200 mg の値に対して有意差があったが、その要因は不明である。T_{max} は投与量間で有意差はなかった。

治療 5 日目の薬物動態パラメーターを表 2.7.6.8.3-4 に示す。0～10 時間のデータしか得られなかったため、治療 5 日目の用量比例性を評価するための血清中プロゲステロン濃度のデータは限られている。治療 5 日目の AUC_{0-10} 及び C_{max} は、1 日目と同様の結果であった。AUC は投与量 100 mg：200 mg：300 mg の値の比率は 1：2.3：4.0 であった。また、T_{max}、投与量補正した AUC_{0-10} 及び C_{max} は投与量間で有意差はなかった。

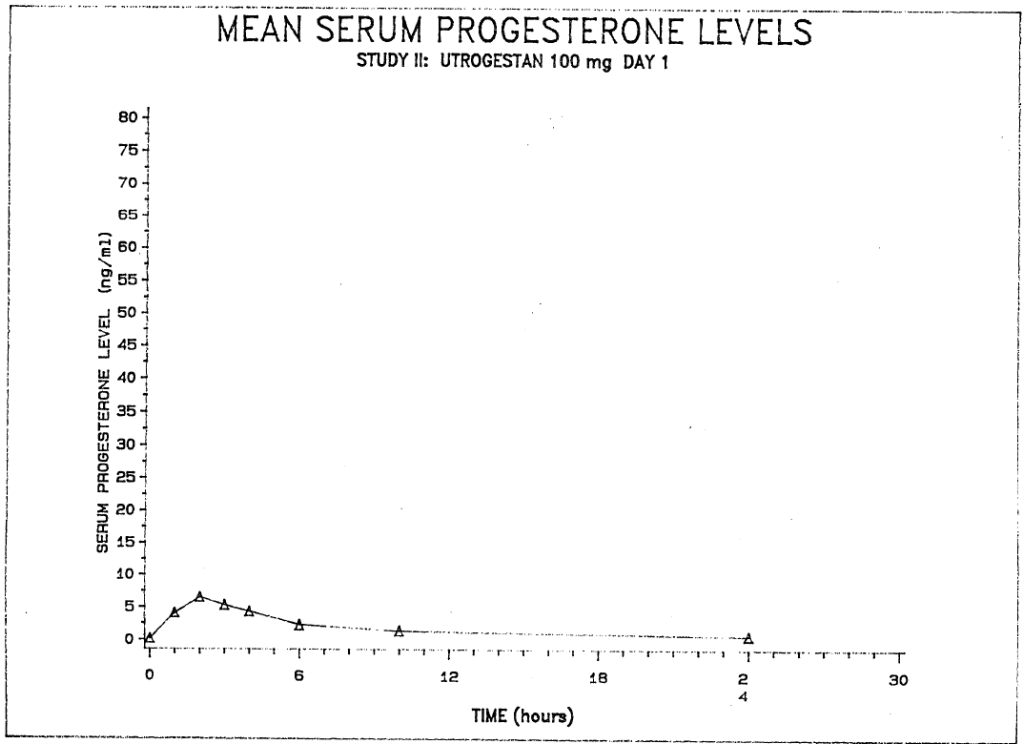


図 2.7.6.8.3-1 血清中プロゲステロン濃度の平均値の推移（100 mg 投与、治療 1 日目）

引用元：Simon 1993 試験（資料番号 5.3.3.1-03）Utrogestan: V. Human Pharmacokinetics and Bioavailability Section Appendix 2 を引用

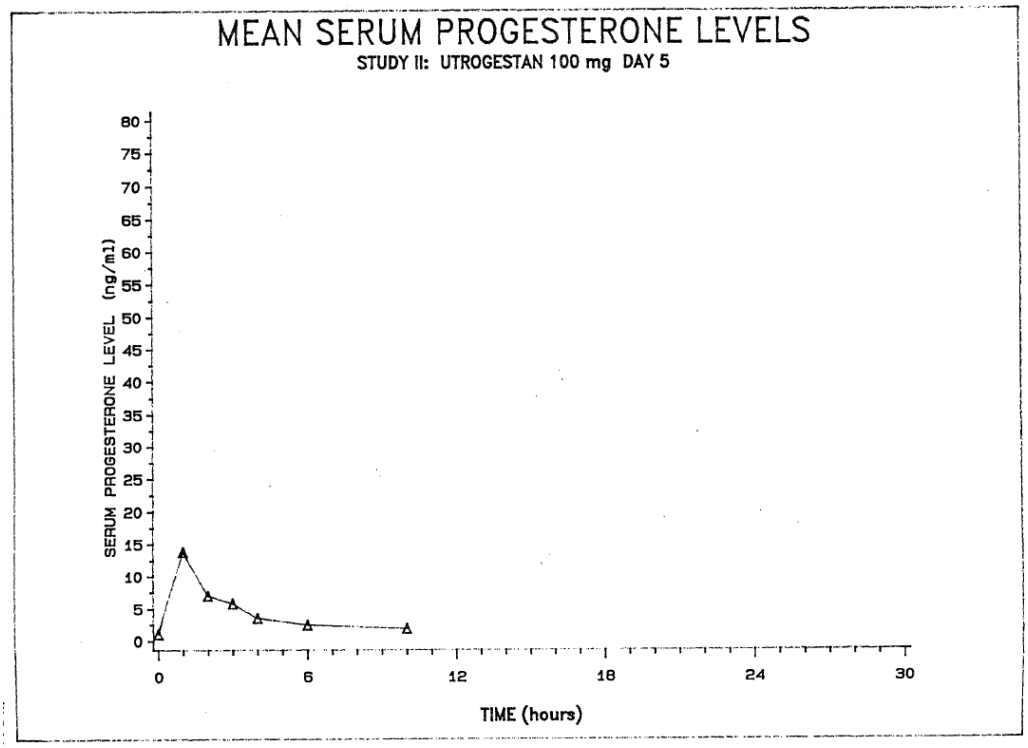


図 2.7.6.8.3-2 血清中プロゲステロン濃度の平均値の推移（100 mg 投与、治療 5 日目）

引用元：Simon 1993 試験（資料番号 5.3.3.1-03）Utrogestan: V. Human Pharmacokinetics and Bioavailability Section Appendix 2 を引用

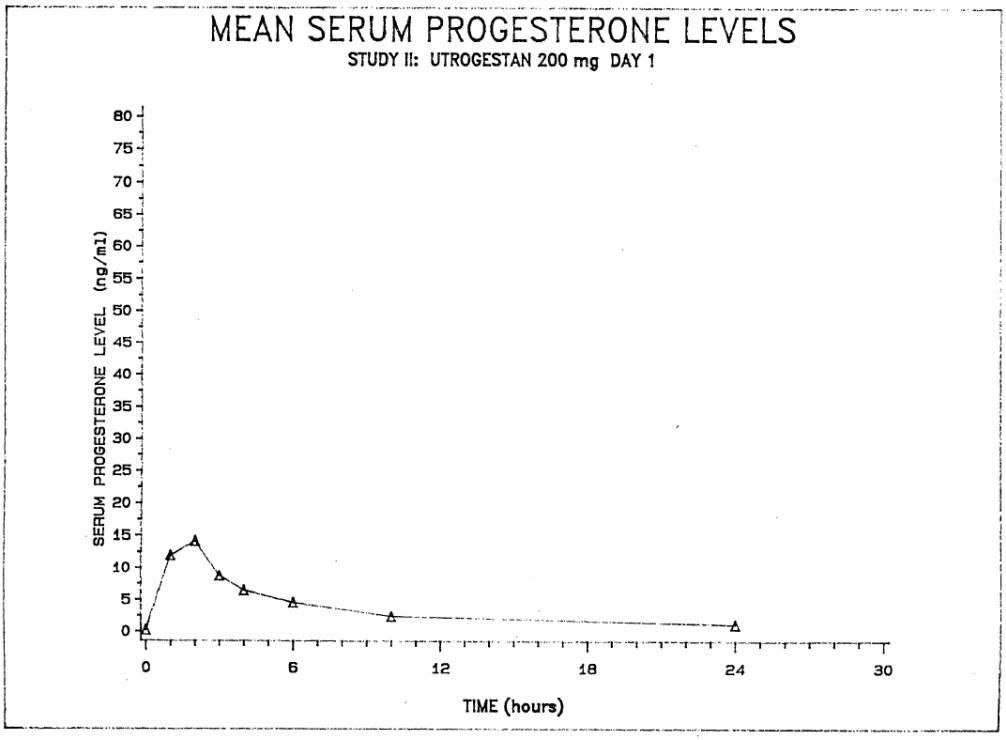


図 2.7.6.8.3-3 血清中プロゲステロン濃度の平均値の推移（200 mg 投与、治療 1 日目）

引用元：Simon 1993 試験（資料番号 5.3.3.1-03）Utrogestan: V. Human Pharmacokinetics and Bioavailability Section Appendix 2 を引用

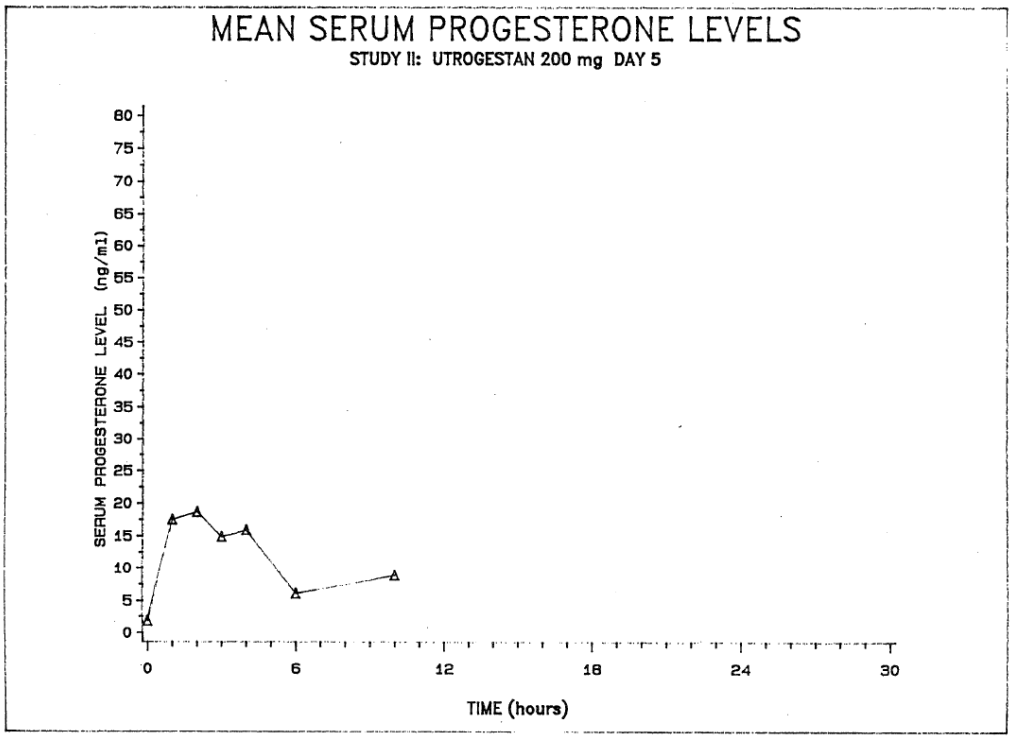


図 2.7.6.8.3-4 血清中プロゲステロン濃度の平均値の推移（200 mg 投与、治療 5 日目）

引用元：Simon 1993 試験（資料番号 5.3.3.1-03）Utrogestan: V. Human Pharmacokinetics and Bioavailability Section Appendix 2 を引用

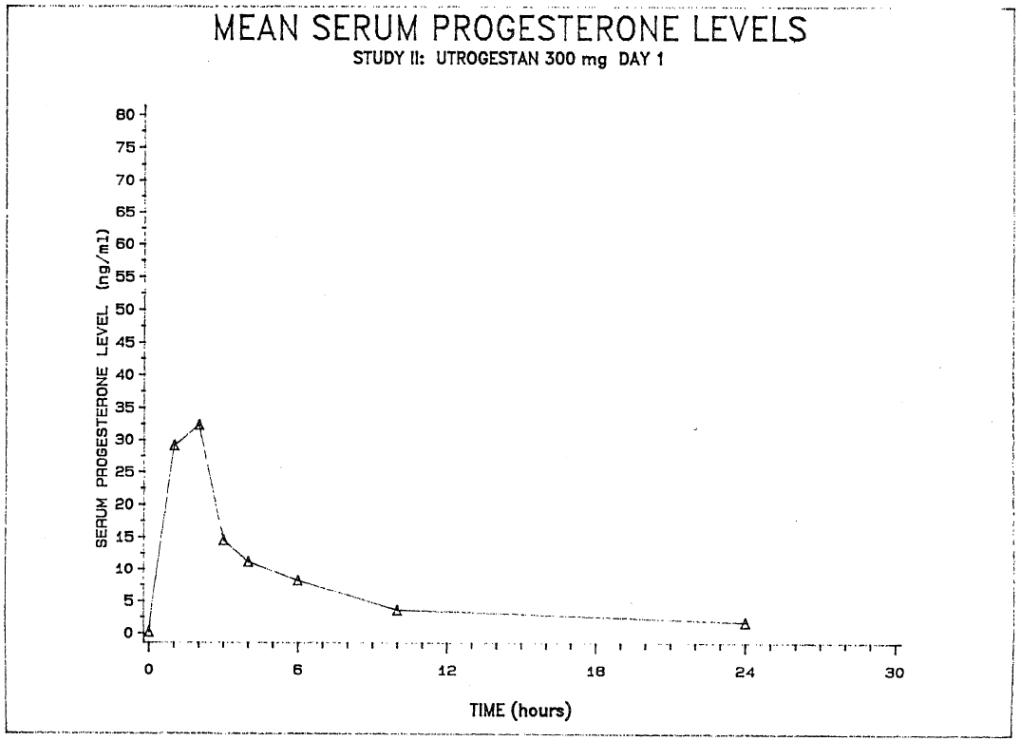


図 2.7.6.8.3-5 血清中プロゲステロン濃度の平均値の推移（300 mg 投与、治療 1 日目）

引用元：Simon 1993 試験（資料番号 5.3.3.1-03）Utrogestan: V. Human Pharmacokinetics and Bioavailability Section Appendix 2 を引用

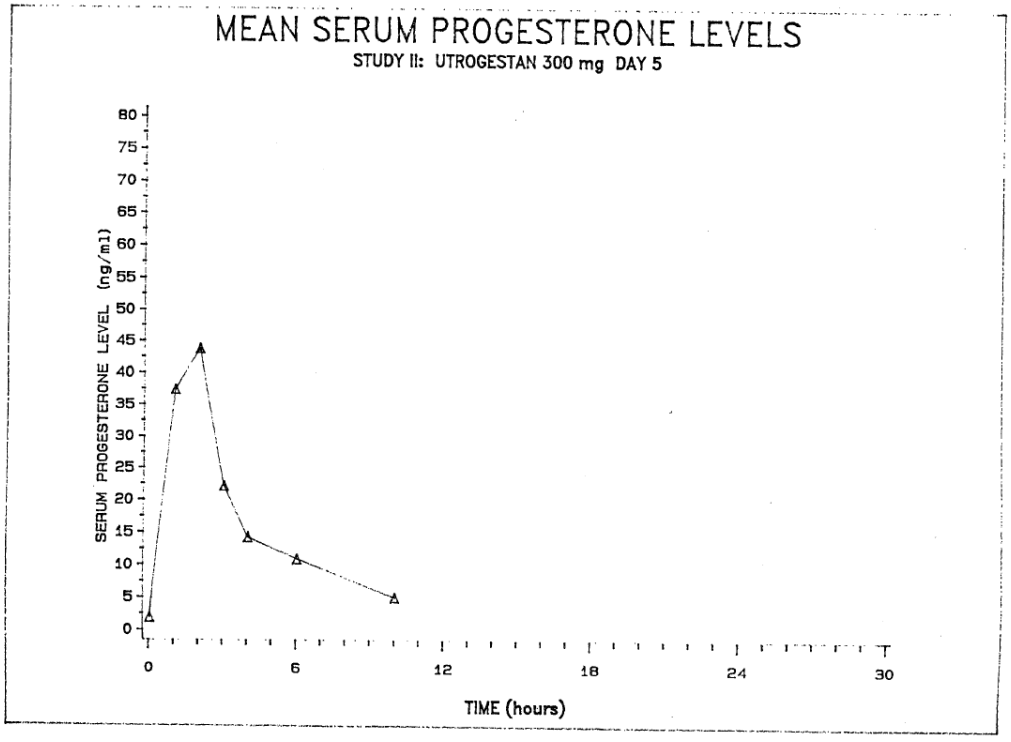


図 2.7.6.8.3-6 血清中プロゲステロン濃度の平均値の推移（300 mg 投与、治療 5 日目）

引用元：Simon 1993 試験（資料番号 5.3.3.1-03）Utrogestan: V. Human Pharmacokinetics and Bioavailability Section Appendix 2 を引用

表 2.7.6.8.3-3 薬物動態パラメーター（100 mg、200 mg、300 mg 投与、治療 1 日目）

	投与量			p 値
	100 mg	200 mg	300 mg	
AUC_{0-24} (ng･h/mL)	46.9±14.7	86.9±44.7	148.4±56.2	0.01
投与量補正後 AUC_{0-24}	0.47±0.15	0.43±0.22	0.49±0.19	0.417
C_{max} (ng/mL)	10.2±8.4	19.9±20.8	49.8±31.9	0.01
投与量補正後 C_{max}	0.10±0.08	0.10±0.10	0.17±0.11	0.026
T_{max} (h)	2.7±1.0	2.2±1.4	2.0±1.36	0.282

引用元：Simon 1993 試験（資料番号 5.3.3.1-03）Utrogestan: V. Human Pharmacokinetics and Bioavailability Section Table 6 を引用

表 2.7.6.8.3-4 薬物動態パラメーター（100 mg、200 mg、300 mg 投与、治療 5 日目）

	投与量			p 値
	100 mg	200 mg	300 mg	
AUC_{0-10} (ng･h/mL)	43.3±30.8	101.2±66.0	175.7±170.3	0.001
投与量補正後 AUC_{0-10}	0.43±0.30	0.51±0.33	0.59±0.57	0.321
C_{max} (ng/mL)	17.3±21.8	38.1±37.8	60.6±72.5	0.008
投与量補正後 C_{max}	0.17±0.22	0.19±0.19	0.20±0.24	0.837
T_{max} (h)	1.5±0.8	2.3±1.4	1.7±0.6	0.102

引用元：Simon 1993 試験（資料番号 5.3.3.1-03）Utrogestan: V. Human Pharmacokinetics and Bioavailability Section Table 7 を引用

2.7.6.8.3.3 薬物動態パラメーター（試験 3 経口投与と筋肉内投与の比較）

プロゲステロン 200 mg を経口投与したときとプロゲステロン 50 mg を筋肉内投与したときの、血清中プロゲステロン濃度の推移を図 2.7.6.8.3-7～図 2.7.6.8.3-10 に示す。

治療 1 日目の 1 回目の投与後 24 時間までの血清中プロゲステロン濃度から求めた薬物動態パラメーターを表 2.7.6.8.3-5 に示す。AUC_{0-24} は経口投与に比べ、筋肉内投与の方が有意に高かった。投与量補正を実施したところ、経口投与時の補正した AUC_{0-24} は、筋肉内投与時の 0.09 倍にすぎなかった。C_{max} については、経口投与時の値は筋肉内投与時の 42%であった。T_{max} は経口投与時の方が有意に早かった。

治療 1 日目及び 2 日目の 2 日間にわたってプロゲステロンを経口投与及び筋肉内投与した 72 時間後の血清中プロゲステロン濃度から求めた薬物動態パラメーターを表 2.7.6.8.3-6 に示す。投与量補正した経口投与時の AUC_{0-72} は、筋肉内投与時の 0.06 倍であった（p＝0.001）。筋肉内投与時の C_{max} の値は、経口投与時に比べ有意に高かった（p＝0.013）。投与量補正した場合、この差はより顕著になった（p＝0.001）。筋肉内投与時の T_{max} は経口投与時に比べ有意に遅かった。

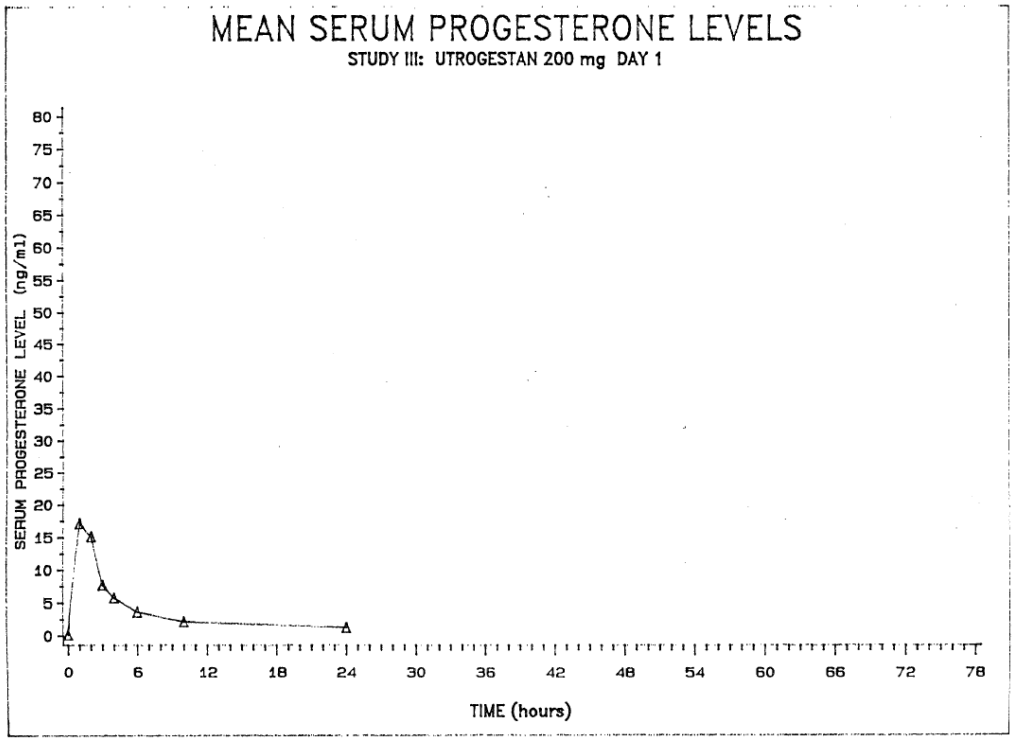


図 2.7.6.8.3-7 血清中プロゲステロン濃度の平均値の推移（200 mg 経口投与、治療 1 日目）

引用元：Simon 1993 試験（資料番号 5.3.3.1-03）Utrogestan: V. Human Pharmacokinetics and Bioavailability Section Appendix 2 を引用

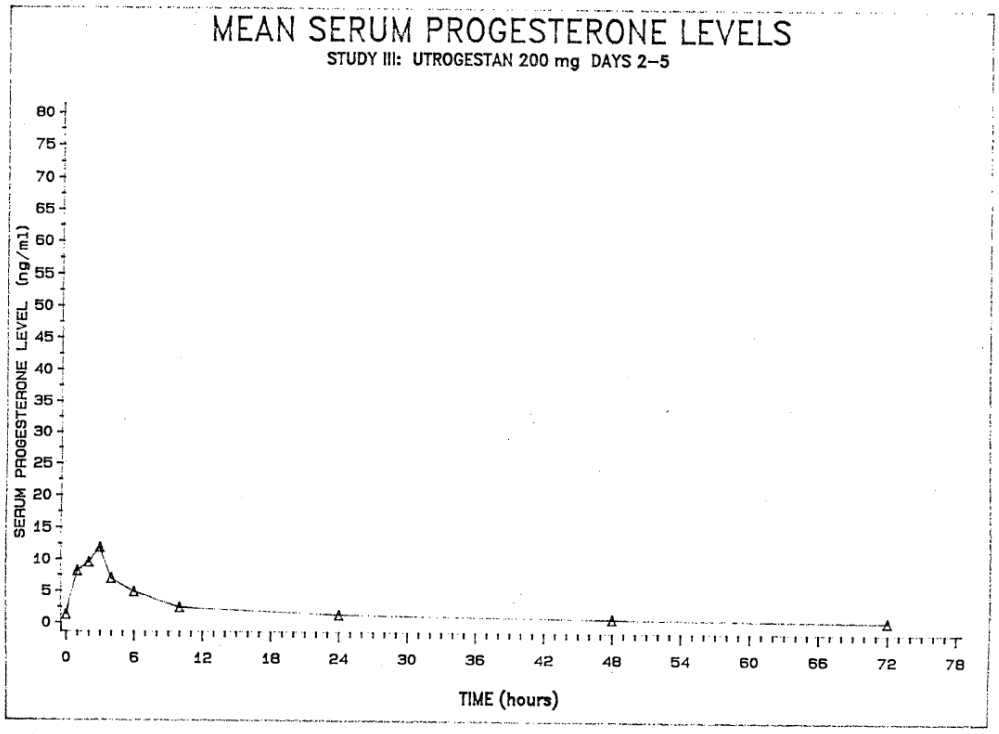


図 2.7.6.8.3-8 血清中プロゲステロン濃度の平均値の推移（200 mg 経口投与、治療 2～5 日目）

引用元：Simon 1993 試験（資料番号 5.3.3.1-03）Utrogestan: V. Human Pharmacokinetics and Bioavailability Section Appendix 2 を引用

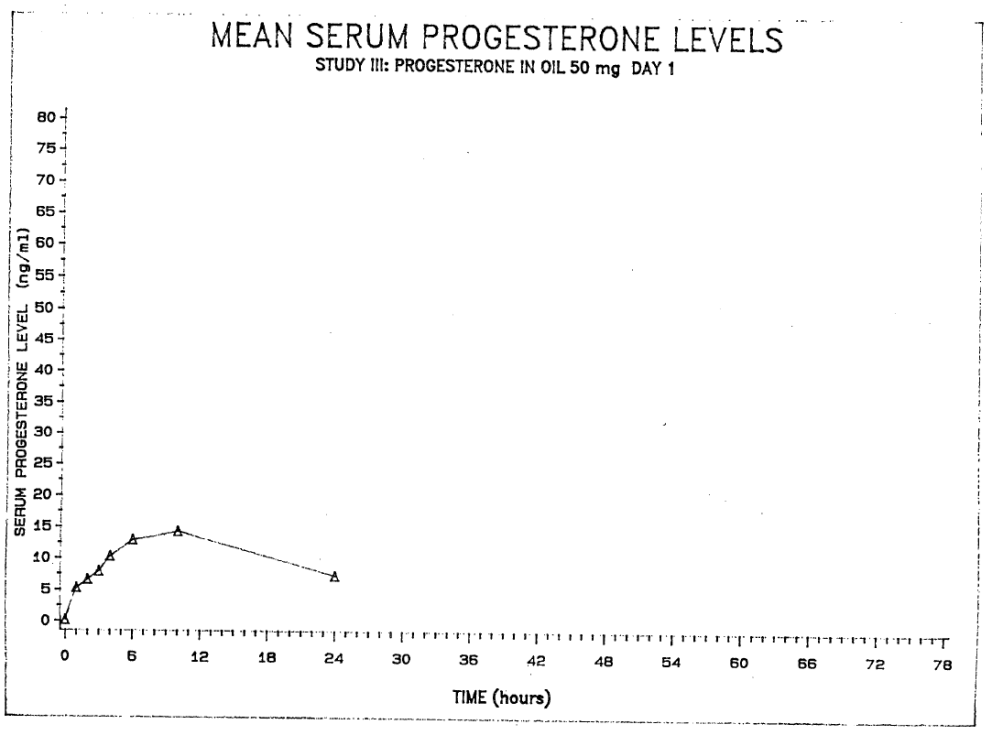


図 2.7.6.8.3-9 血清中プロゲステロン濃度の平均値の推移（50 mg 筋肉内投与、治療 1 日目）

引用元：Simon 1993 試験（資料番号 5.3.3.1-03）Utrogestan: V. Human Pharmacokinetics and Bioavailability Section Appendix 2 を引用

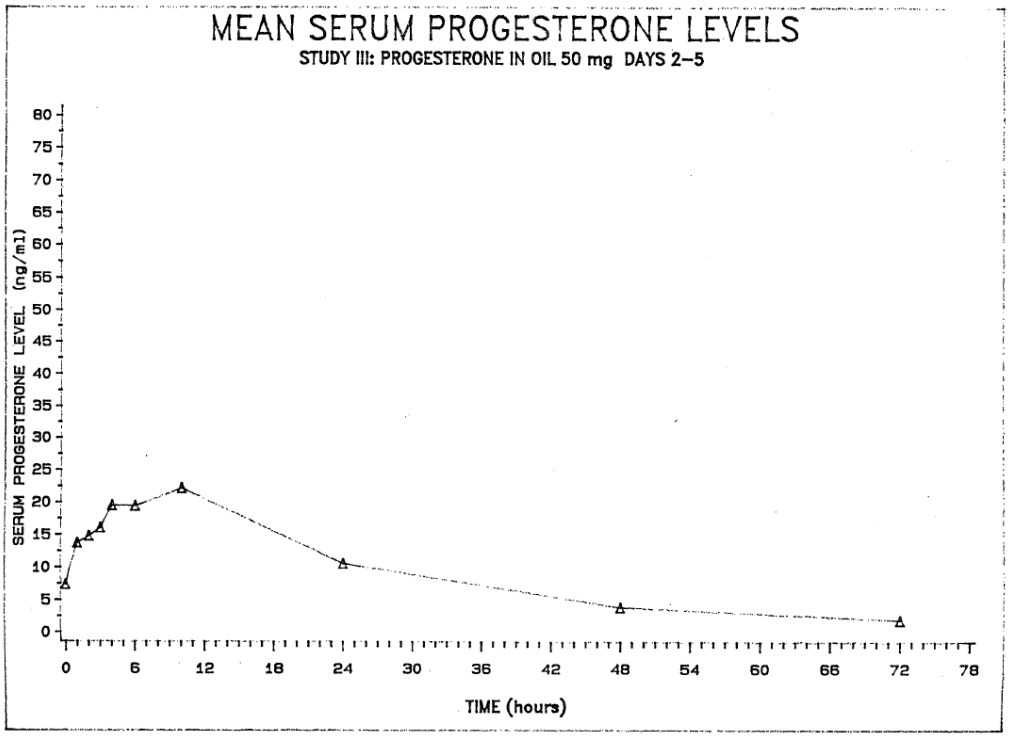


図 2.7.6.8.3-10 血清中プロゲステロン濃度の平均値の推移（50 mg 筋肉内投与、治療 2～5 日目）

引用元：Simon 1993 試験（資料番号 5.3.3.1-03）Utrogestan: V. Human Pharmacokinetics and Bioavailability Section Appendix 2 を引用

表 2.7.6.8.3-5 薬物動態パラメーター（経口投与／筋肉内投与 1 回、投与後 24 時間）

	経口投与 200 mg	筋肉内投与 50 mg	p 値
AUC_{0-24} （ng･h/mL）	88.5±62.3	254.6±70.4	0.0001
投与量補正後 AUC_{0-24}	22.1±15.6	254.6±70.4	0.0001
C_{max} （ng/mL）	27.6±39.0	16.6±6.5	0.309
投与量補正後 C_{max}	6.9±9.7	16.6±6.5	0.009
T_{max} （h）	2.5±1.6	8.7±2.0	0.0001

（経口投与、投与量補正後 AUC_{0-24}）／（筋肉内投与、投与量補正後 AUC_{0-24}）＝0.09±0.06

引用元：Simon 1993 試験（資料番号 5.3.3.1-03）Utrogestan: V. Human Pharmacokinetics and Bioavailability Section Table 8 を引用

表 2.7.6.8.3-6 薬物動態パラメーター（経口投与／筋肉内投与 2 回、投与後 72 時間）

	経口投与 200 mg	筋肉内投与 50 mg	p 値
AUC0-72 （ng･h/mL）	103.4±29.9	452.9±147.6	0.001
投与量補正後 AUC0-72	25.9±7.5	452.9±147.6	0.001
Cmax （ng/mL）	15.3±9.6	23.9±6.6	0.013
投与量補正後 Cmax	3.8±2.4	23.9±6.6	0.001
Tmax （h）	1.8±0.9	6.9±2.8	0.001

（経口投与、投与量補正後 AUC_{0-72}）／（筋肉内投与、投与量補正後 AUC_{0-72}）＝0.06±0.02

引用元：Simon 1993 試験（資料番号 5.3.3.1-03）Utrogestan: V. Human Pharmacokinetics and Bioavailability Section Table 9 を引用

2.7.6.8.4 安全性

2.7.6.8.4.1 有害事象

報告された有害事象の要約を表 2.7.6.8.4-1 に、投与量別で分類した要約を表 2.7.6.8.4-2 に示す。最も多く報告された事象は中枢神経系関連だった。投与量と報告された有害事象数は正の相関関係にあった。

表 2.7.6.8.4-1 有害事象の要約（全試験）

	症状発現数	被験者数
器官系		
中枢神経系		
浮動性めまい	15	6
疲労	14	8
眠気状態	14	6
頭部ふらふら感	7	5
異常感	7	4
傾眠状態	3	2
脱力	3	1
失神感	2	2
回転性めまい	1	1
心血管系		
胸痛	2	1
消化管系		
悪心	1	1
口内乾燥	1	1
便秘	1	1
泌尿生殖器系		
頻尿	1	1
筋骨格系		
腰痛	1	1
合計	73	11

引用元：Simon 1993 試験（資料番号 5.3.3.1-03）Utrogestan: V. Human Pharmacokinetics and Bioavailability Section Table 10 を引用

表 2.7.6.8.4-2 投与量別の有害事象の要約

	プロゲステロン 200 mg 絶食投与時 (n＝30)	プロゲステロン 200 mg 食後投与時 (n＝15)	プロゲステロン 100 mg (n＝15)	プロゲステロン 300 mg (n＝15)	プロゲステロン 50 mg 筋肉内投与 (n＝15)
報告された有害事象数	19	14	1	36	3

引用元：Simon 1993 試験（資料番号 5.3.3.1-03）Utrogestan: V. Human Pharmacokinetics and Bioavailability Section Table 11 を引用

2.7.6.8.5 結論

消化管からのプロゲステロンの吸収に対する食事の影響を検討し、食後投与時の AUC 及び C_{max} は統計的有意に増加することが示された。食後投与時の AUC_{0-24} は絶食投与時の 2 倍であった。

プロゲステロン 100、200 及び 300 mg 経口投与時の用量比例性を検討し、AUC はおおむね用量比例的であることが示された。AUC_{0-24} を投与量で補正したところ、その補正値に統計的有意差はなく、AUC の直線性が示唆された。

プロゲステロン 200 mg 経口投与及び 50 mg 筋肉内投与を実施し、筋肉内投与時の AUC_{0-24} は経口投与時に比べ統計的有意に高いことが示された。投与量で補正したところ、経口投与時の補正した AUC_{0-24} は筋肉内投与時のおよそ 10%であった。

2.7.6.9 Prevention of endometrial hyperplasia by oral progesterone during long-term estradiol replacement. Influence of secretory changes and bleeding pattern（参考資料）（5.3.5.2-02 参照）

2.7.6.9.1 試験の概要

治験責任医師	Moyer D.L.[1], Lingnieres B.de[2], Driguez P.[2], Pez J.P.[2]
治験施設	[1] [redacted] USA [2] [redacted] France
治験期間	19[redacted]～19[redacted]年
開発のフェーズ	第 IV 相
目的	（1） 5 年以上エストラジオール経皮製剤及びプロゲステロン経口製剤を併用した被験者の子宮内膜の状態を評価する。 （2） 消退出血の誘導に対する影響を確認する。 （3） 長期的なホルモン治療で子宮内膜増殖症が抑制されたことに対する、子宮内膜の組織学的（分泌性変化、有糸分裂活性）特性、目視的（子宮鏡検査）特性への影響を確認する。
治験デザイン	単一施設、無対照、非盲検試験
被験者数	236 例の女性が登録され、そのうち 79 例が中断し、157 例が解析対象となった。 第 I 群（126 例）：低エストラジオール／低プロゲステロン群 第 II 群（3 例）：低エストラジオール／高プロゲステロン群 第 III 群（5 例）：高エストラジオール／低プロゲステロン群 第 IV 群（23 例）：高エストラジオール／高プロゲステロン群
組み入れ基準	（1） 子宮を摘出していない閉経期女性。 （2） ホルモン補充療法前の血漿中ホルモン濃度が以下の基準を満たす。 - エストラジオール＜40 pg/mL - 黄体形成ホルモン＞20 mIU/mL - FSH＞20 mIU/mL （3） 調査期間中、ホルモン補充療法を中断しなかったこと。 （4） 調査期間中、Oestrogel®及び Utrogestan®のみを使用し、治療の追加及び変更のために、他の卵胞ホルモン剤や黄体ホルモン剤を投与しないこと。 （5） ホルモン補充療法に対して胸部又は子宮の収縮の兆候がないこと。
用量及び投与方法	（1） 初期投与方法（全群共通） 1） Oestrogel® 2.5 g（エストラジオール 1.5 mg）/日、経皮投与 21 日/28 日周期投与（月経周期 1～21 日目） 2） Utrogestan® 2 カプセル（プロゲステロン 200 mg）/日、経口投与 14 日/28 日周期投与（月経周期 8～21 日目）、就寝前 （2） 投与方法変更条件 1） Oestrogel®増量：更年期障害の改善が認められない場合

	Oestrogel® 5 g（エストラジオール 3 mg）/日 2） Oestrogel®期間延長：治療のない週に更年期障害が再発した場合 25 日/28 日周期投与（月経周期 1～25 日目） 3） Utrogestan®増量：正常の消退出血がなく、希望された場合 Utrogestan® 3 カプセル（プロゲステロン 300 mg）/日 4） Utrogestan®期間短縮：早期子宮出血が各治療サイクルの終了前に発現した場合 10 又は 12 日/28 日周期投与（月経周期 10～21 又は 12～21 日目） (3) 各投与群の用量 1） 第 I 群：初期投与方法から変更なし Oestrogel® 2.5 g（エストラジオール 1.5 mg）/日 Utrogestan® 2 カプセル（プロゲステロン 200 mg）/日 2） 第 II 群：Utrogestan®のみ増量 Oestrogel® 2.5 g（エストラジオール 1.5 mg）/日 Utrogestan® 3 カプセル（プロゲステロン 300 mg）/日 3） 第 III 群：Oestrogel®のみ増量 Oestrogel® 5 g（エストラジオール 3 mg）/日 Utrogestan® 2 カプセル（プロゲステロン 200 mg）/日 4） 第 IV 群：ともに増量 Oestrogel® 5 g（エストラジオール 3 mg）/日 Utrogestan® 3 カプセル（プロゲステロン 300 mg）/日
治療期間	最短 5 年間、平均 5.7 年間
評価項目	(1) 安全性 1） 出血の記録 157 例の女性を対象とした。 (a) 周期的消退出血 治療サイクル終了前 2 日間と次の治療サイクル開始後 2 日間の間に発現した出血 (b) 不正出血 治療サイクルのうち、開始後 2 日間及び終了前 2 日間以外で発現した出血 2） 子宮内膜生検 Utrogestan®治療の 2 日目から 14 日目の間に実施した。子宮内掻爬術を受けていない 153 例の女性を対象とした。以下の項目を評価した。 (a) 分泌性の変化の程度 (b) 最終的な肥厚の程度 (c) 有糸分裂活性の程度：各生検で細胞 4000 個をカウントし、有糸分裂指数（分裂数／細胞 1000 個）で評価した。

	3） 子宮鏡検査 最初の生検で十分な組織が得られなかった場合は、ガスを媒体とした子宮鏡検査を実施した。 （2） 有効性 1） 血漿中エストラジオール濃度 血漿中エストラジオール濃度は、年に 1 回（卵胞ホルモン剤による治療の最後の 10 日間、研究の最後の 1 年、子宮内膜生検の前後 3 日間以内）に、放射免疫測定法により測定した。
統計解析手法	エストラジオール濃度、年齢及び閉経時の年齢の差を評価するため、Mann-Whitney U 検定を用いた。 有糸分裂とプロゲステロン投与期間の相関性を評価するため、単回帰分析を用いた。

2.7.6.9.2 被験者の内訳

236 例が治験に参加し、そのうち 79 例が 5 年間で脱落した。継続できなかった主な理由は、ホルモン補充療法を始めて数年間で、当初の臨床症状の再発が見られなかったこと、又は一般誌等を読むことでがんへの恐怖が生じたことであった。

2.7.6.9.3 治療レジメン

4 つの治療レジメンが少なくとも 5 年続けられた。子宮内膜組織診又は子宮鏡検査を実施した時点での治療期間の平均値は 5.7 年であった。

（1） 第 I 群：低エストラジオール／低プロゲステロン（Low E/Low P）

157 例のうち 126 例は初期の投与方法が継続された。月経周期 28 日のうち、エストラジオール 1.5 mg を経皮投与で 21 日間、プロゲステロン 200 mg を経口投与で 14 日間、周期的に投与した。

（2） 第 II 群：低エストラジオール／高プロゲステロン（Low E/High P）

3 例の女性に対して、周期的な出血を誘導するため、プロゲステロンを 300 mg に増量した。エストラジオールは低量のままとした。

（3） 第 III 群：高エストラジオール／低プロゲステロン（High E/Low P）

5 例の女性に対して、エストロゲン欠乏の臨床症状が認められたため、エストラジオールを 3 mg に増量した。プロゲステロンは低量のままとした。

（4） 第 IV 群：高エストラジオール／高プロゲステロン（High E/High P）

23 例の女性に対して、周期的な出血を誘導するため、エストラジオールを 3 mg に、プロゲステロンを 300 mg に増量した。増量後のプロゲステロンの投与期間は 10 日間まで短縮した。

2.7.6.9.4 血漿中エストラジオール濃度

Low E 治療を受けた被験者 129 例では、治療期間 5 年の血漿中エストラジオール濃度は 78±1.8 pg/mL であった。1 年ごとの血漿中エストラジオール濃度は、89±2.6 pg/mL（1 年目）、

71±1.2 pg/mL（2 年目）、68±1.3 pg/mL（3 年目）、86±2.2 pg/mL（4 年目）、80±1.7 pg/mL（5 年目）であった。これらの値はすべて、治療前のベースライン値（18±2 pg/mL）と有意差があった（p<0.001）。High E 治療を受けた被験者における値とも有意差があった（p<0.01）。

2.7.6.9.5 安全性

2.7.6.9.5.1 出血パターン

「周期的消退出血」は治療サイクル終了前 2 日間と次の治療サイクル開始後 2 日間の間に発現した腟からの出血と定義し、「不正出血」は、治療サイクルのうち、開始後 2 日間及び終了前 2 日間以外で発現した腟からの出血と定義した。「出血なし」は治療サイクル間で腟からの出血が確認されないことと定義した。

試験終了前の 12 箇月間、157 例中 4 例の女性（2%）に 2 回以上の不正出血が認められ、34 例（21%）が周期的消退出血あり、119 例（77%）が出血なし（無月経）であった。出血パターンからは人口統計学的な特性との相関はみられず、生検時の年齢に差はなかった（周期的消退出血のある女性は 58.7±3 歳、出血がない女性は 59.3±4 歳）。また、閉経後の年数も差はなかった（周期的消退出血のある女性は 9.3±3 年、出血がない女性は 8.4±3 年）。そのため、出血パターンは治療に用いられたホルモンの投与量と関係があると考えられた。

周期的消退出血があった 34 例の女性のうち、21 例（61.7%）が High E 治療で 13 例（38.2%）が Low E 治療であった。また、26 例（76.4%）が High P 治療だった。図 2.7.6.9.5-1 に示すとおり、High E/High P 治療グループでは、周期的消退出血が最も多く発現し（83%）、逆に出血なし（無月経）は Low E/Low P 治療グループで最も多く発現した（88%）。この結果から、プロゲステロンの投与量と投与期間が出血を引き起こす最も重要な要因であることが示された。

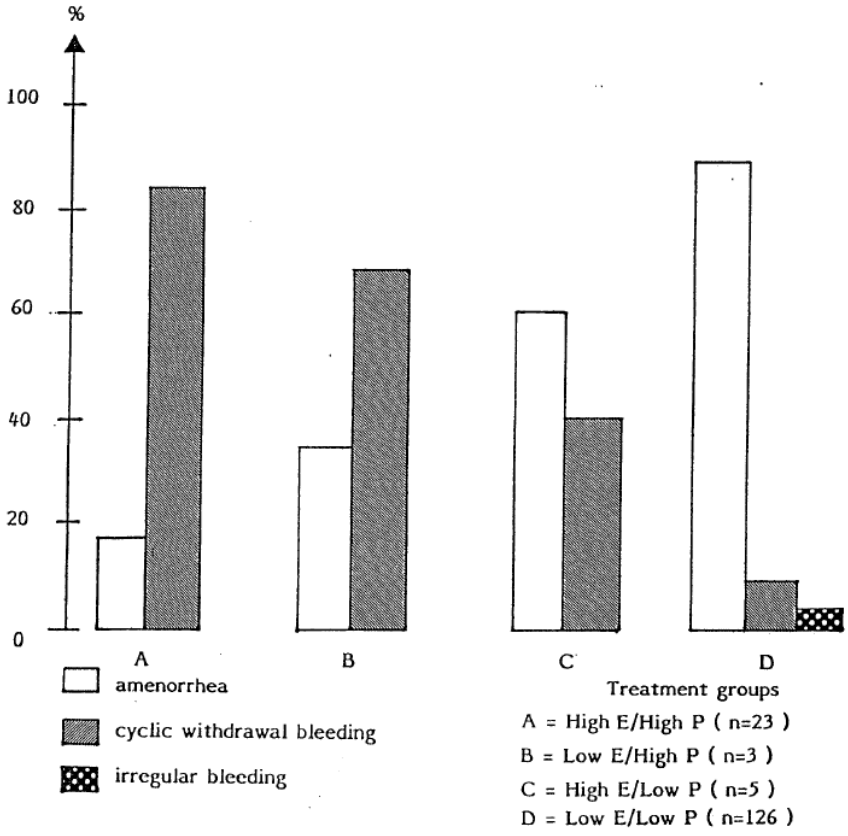


図 2.7.6.9.5-1 治療グループ別の出血パターン

引用元：Moyer 1993 試験（資料番号 5.3.5.2-02）Clinical Study Report by D.L.Moyer et al Figure 1 を引用

2.7.6.9.5.2 子宮内膜生検

157 例中 4 例の不正出血が認められた女性は生検の結果、3 例に良性の子宮内膜ポリープが、1 例の女性は粘膜下平滑筋腫と診断された。他の 153 例の女性に生検を実施した結果、66 例からしか組織を得られなかった。生検ができなかった 87 例の女性は、子宮鏡検査で子宮内膜の粘膜が目視で萎縮していることが分かり、子宮内膜増殖症やがんはないことが分かった。

66 例の生検の結果のうち、53 例は組織学検査に十分な量の組織が得られた。他の 13 例は、子宮内膜又は子宮頸管部のどちらかが少ない状況もしくは、組織学検査に十分な量でない状況だった。生検時に十分な量の子宮内膜組織が回復するには、エストラジオール及びプロゲステロンの投与量が関係すると考えられ、High E/High P 治療群では子宮内膜組織は 100%回復したが、Low E/Low P 治療群では 18%しか回復しなかった（$p<0.001$）（図 2.7.6.9.5-2）。

組織学検査に十分な量の組織が得られた 53 例の女性は、年齢 58.1±4 歳で、閉経後 8.8±3 年が経過し、ホルモン補充療法を 5.7±1 年実施していた。子宮内膜が得られた生検のうち、プロゲステロンによる子宮内膜成熟の後期（分泌腺が均一に発達し、間質の偽脱落膜が起こり、通常の月経周期における分泌期後期のような状態と定義した）にあたるものはなかった。子宮内膜の状態はプロゲステロンによる成熟度によって最低プロゲステロン成熟、限界プロゲステロン成熟、非プロゲステロン成熟の 3 つの段階に区分した。最低プロゲステロン成熟の子宮内膜は、容易に認められるが十分に発達していない分泌腺の変化が認められる。間質は十分に発達しておら

ず、一部の領域で偽脱落膜を起こす。限界プロゲステロン成熟の子宮内膜は、増殖期の面で（上皮が層になり、腔内の腺に突出物がある）わずかに分泌腺の変化があるが、それが優位ではない。間質の偽脱落膜が認められることがあるが、ない場合もある。非プロゲステロン成熟の子宮内膜は、分泌腺の変化がほとんど認められず、わずかに増殖期の特徴が認められ、分泌期的な変化より優位である。間質の偽脱落膜はない。

24 サンプル（45.2%）が最低プロゲステロン成熟で、17 サンプル（32%）が限界プロゲステロン成熟で、12 サンプル（22.6%）が非プロゲステロン成熟であった。成熟の度合いは出血パターンと関係し、エストラジオール及びプロゲステロンの投与量及び投与期間と関係すると考えられる。

周期的消退出血がみられた 34 例の女性はプロゲステロンによる成熟度が高く、目視で萎縮していないことが分かった（表 2.7.6.9.5-1）。対照的に、119 例の出血のない被験者のうち、生検時に子宮内膜組織が十分に回復せず、萎縮していたのは 82%であった。プロゲステロンによる成熟度は明らかに子宮内膜出血の有無に影響していた。最低プロゲステロン成熟の女性は限界プロゲステロン成熟の女性よりも有意に多い周期的消退出血が認められた（$p<0.001$）。生検に利用できる組織がない女性は出血も少なかった。

High E/High P 治療は 78%の被験者に最低プロゲステロン成熟を誘導した。Low E/Low P 治療は 8.6%の被験者にしか最低プロゲステロン成熟を誘導しなかった。プロゲステロンの投与量及び投与期間も重要である。非プロゲステロン成熟を示す生検は 7 日間のプロゲステロン投与後に取得した。最低プロゲステロン成熟を示す生検は 9 日間のプロゲステロン投与後に取得し、治療サイクル内でかなり後期であった。

エストラジオールを経皮投与されプロゲステロンを経口投与した女性の腺上皮で記録した分裂数は、自発性異常出血で、閉経周辺期の女性の対照群と比較して有意に少ない。後者の子宮内膜サンプルは腺上皮で 1000 個中平均 12.3 個（4.6～31 個）の細胞が分裂していた。一方、治療群の腺上皮では 1000 個中平均 1.7 個（0～21 個）の細胞が分裂していた。生検時に 9 日間以上のプロゲステロン治療を受けた女性（0.28/1000 個、0～2）は 8 日以下の女性（4.27/1000 個、0～21）に対して有意に有糸分裂活性が低かった（$p<0.001$）。

単回帰分析の結果、プロゲステロンの投与期間と有糸分裂活性には有意な負の相関（相関係数：-0.52）があった（図 2.7.6.9.5-3）。

有糸分裂活性は明らかに各サイクルのプロゲステロンの投与期間と関係があり、プロゲステロンによる成熟度には関係なく、プロゲステロンの 1 日の投与量には有意な差はなかった。

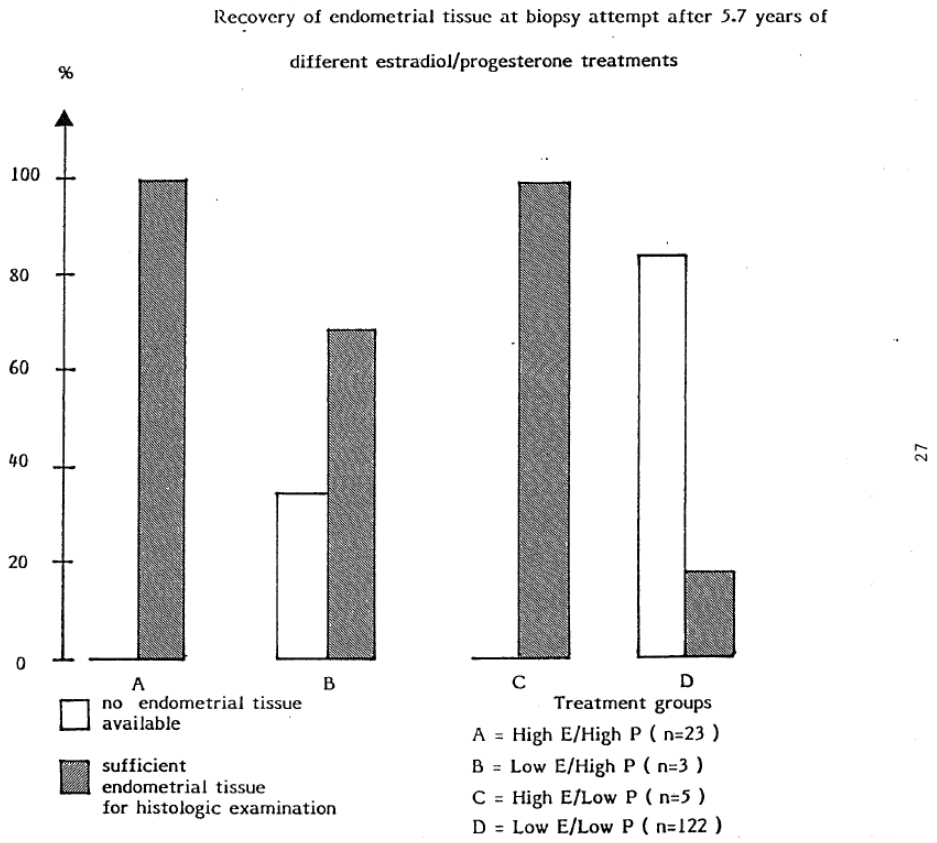


図 2.7.6.9.5-2 治療グループ別の再生した子宮内膜生検の成功率

引用元：Moyer 1993 試験（資料番号 5.3.5.2-02）Clinical Study Report by D.L.Moyer et al Figure 2 を引用

表 2.7.6.9.5-1 子宮内膜の状態と出血パターンの関係

	子宮内膜の状態				
出血パターン	最低プロゲステロン成熟	限界プロゲステロン成熟	非プロゲステロン成熟	萎縮状態	増殖性又は過形成
周期的消退出血 n＝34 100%	(21) 61%	(10) 29%	(1) 3%	(2) 6%	(0) 0%
出血なし n＝119 100%	(4) 3%	(13) 11%	(4) 2.5%	(98) 82%	(0) 0%

引用元：Moyer 1993 試験（資料番号 5.3.5.2-02）Clinical Study Report by D.L.Moyer et al Table 1 を引用

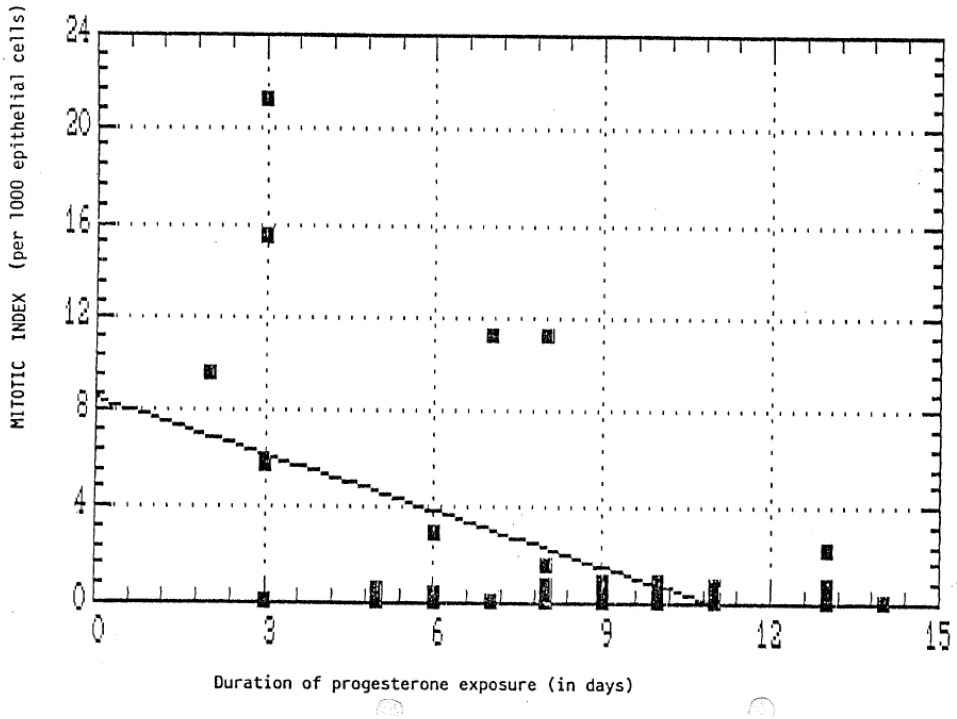


図 2.7.6.9.5-3 プロゲステロンの投与期間と有糸分裂活性の関係

引用元：Moyer 1993 試験（資料番号 5.3.5.2-02）Clinical Study Report by D.L.Moyer et al Figure 3 を引用

2.7.6.9.6 結論

エストラジオール及びプロゲステロンを 5 年間以上併用した被験者のうち、生検又は子宮鏡検査によって子宮内膜増殖症が認められた者はいなかったため、抗増殖効果は十分であると考えられた。

なお、エストラジオール及びプロゲステロンを高用量で投与するとより顕著な子宮内膜の分泌性の変化が認められ、消退出血がより高頻度に発現した。子宮内膜増殖症と関連する子宮内膜腺上皮の有糸分裂活性については、用量による差はなかった。腺上皮の有糸分裂活性は、子宮内膜のプロゲステロンの投与期間と有意な負の相関が認められ、十分に発達していない分泌腺の変化を有する子宮内膜の症例や無月経の症例においても減少していた。そのため、この試験結果は、ホルモン補充療法中の閉経期の女性の子宮内膜増殖症発現を抑制することに、子宮内膜の分泌性の完全な成熟や周期的消退出血が必要であるという考えを支持するものではなかった。

2.7.6.10 Endometrial tolerance of combined hormone replacement therapy with percutaneous estradiol and oral micronized progesterone in menopausal women: analysis of the cell cycle（参考資料）（5.3.5.2-03 参照）

2.7.6.10.1 試験の概要

治験責任医師	Foidart J.M., Dombrowicz D.
治験施設	[redacted], Belgique
治験期間	19[redacted]～19[redacted] 年
開発のフェーズ	第 III 相
目的	エストラジオールの経皮投与とプロゲステロンの経口投与の併用時の子宮内膜の形態学的（子宮内膜細胞増殖の組織学的分析）研究
治験デザイン	単一施設、無対照、非盲検試験
被験者数、設定根拠	30 例（計画時及び解析時）
組み入れ基準	閉経期の女性で、12 箇月以上無月経であること。 血漿中エストラジオール濃度＜30 pg/mL
用量及び投与方法、Batch No.	（1） エストラジオール Oestrogel® 2.5 g（エストラジオール 1.5 mg）/日、経皮投与 1～25 日目/月 Batch No.：90 G03 （2） プロゲステロン Utrogestan® 1 カプセル（プロゲステロン 100 mg）/日、経口投与 1～25 日目/月、就寝前 Batch No.：90 D23
治験期間	1 年間
評価項目	（1） 有効性：治療前後の子宮内膜生検 1） 組織学検査 2） ブロモデオキシウリジン（BrdU）法及び増殖細胞核抗原（PCNA）の免疫染色を用いた細胞増殖の評価 3） フローサイトメトリー法による細胞周期の解析 （2） 安全性：臨床安全性
統計解析手法	治療前後の体重及び血圧の比較のため、Wilcoxon 検定を用いた。

2.7.6.10.2 人口統計学的及びその他の基準値の特性

被験者 30 例のうち、病的状態の被験者はおらず、同時に他の治療を受ける被験者はいなかった。

表 2.7.6.10.2-1 人口統計学及びその他の基準値の特性

	治療前		
	平均値±標準偏差	最小値	最大値
年齢（歳）	53.1±2.37	50	57
閉経後期間（年）	2.93±1.41	1	6
身長（cm）	164.2±3.94	155	171
体重（kg）	63.7±7.4	46	79
BMI（kg/m^2）	23.6±2.4	19.03	29.02
収縮期血圧（mmHg）	126.5±11.6	100	150
拡張期血圧（mmHg）	79.1±9.4	60	90

引用元：Foidart 1994 試験（資料番号 5.3.5.2-03）Clinical Study Report を引用

2.7.6.10.3 臨床症状

治療開始後 3 箇月で閉経期女性 30 例について更年期障害の初期症状が消失し、治療期間 12 箇月の最後まで持続した。

2.7.6.10.4 血漿中エストラジオール濃度

治療開始 3 箇月後の 30 例の血漿中エストラジオール濃度は 64.7±4.6 pg/mL であった。血液サンプルは治療の最終週に採取した。

2.7.6.10.5 出血パターン

「周期的消退出血」は当月 23 日目から翌月 2 日目の間に発現したすべての出血とし、「不正出血」は 2～23 日目/月の間に発現したすべての出血と定義した。「出血なし」は治療サイクル内で血液の損失がないこととし、「点状出血」は生理用品を必要としない生理出血とした。

被験者 6 例は、治療 1 日目から 8 日目までに 1 回又は最大 2 回の不正出血を発現した。9 日目からは、不正出血は報告されなかった。この出血の期間は 1 箇月のうち 1～3 日間だった。点状出血の発現は全治療期間 360 箇月のうち 5%未満であった。この点状出血は治療の 9 箇月目以降は報告されなかった。

この結果を図 2.7.6.10.5-1 に示す。

周期的消退出血を発現した被験者は 5 例であった。出血量は通常で、出血は 2～3 日目に限られていた。このような通常の周期的出血は、2 箇月目（2 例）、3 箇月目（2 例）及び 8 箇月目（1 例）に認められた。出血が認められた期間は、女性 30 例を合計して総治療期間 10950 日間のうち 28 日間で、発現率 0.25%であった。

すなわち、治療 8 箇月目までは 83.3%の女性が無月経で、残りの 4 箇月では、全ての女性が無月経であった。

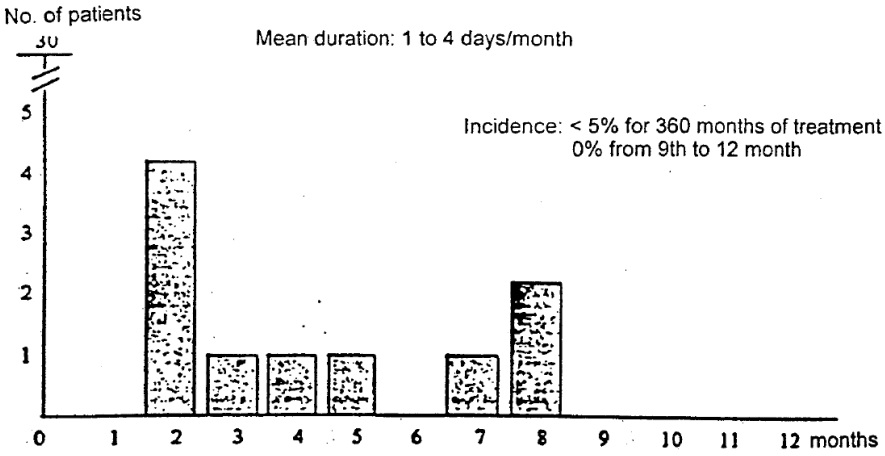


図 2.7.6.10.5-1 点状不正出血の発現数

引用元：Foidart 1994 試験（資料番号 5.3.5.2-03）Clinical Study Report を引用

2.7.6.10.6 子宮内膜生検

治療前は、30 例のうち 22 例で解析に十分な子宮内膜組織を採取できた。8 例は不十分であった。治療後は、30 例のうち 26 例で解析に十分な子宮内膜組織を採取できた。4 例は不十分であった。

2.7.6.10.6.1 子宮内膜組織診

治療前の組織サンプルでは、子宮内膜増殖症及び増殖期の子宮内膜は認められなかった。子宮内膜はすべて萎縮型であった。

治療 12 箇月後の形態学的解析により、生検で十分な組織がとれたのは休止状態の子宮内膜であることが分かった。分泌腺の成熟も子宮内膜増殖症の兆候も認められなかった。腺は形成不全で、間質は浮腫が認められ、十分に発達していたが、らせん状動脈や拡張した静脈や脱落膜の兆候は認められなかった。腺の過形成はなかったが、部分的な増殖の兆候のみ認められた。治療前後のどのサンプルにも、有糸分裂は観察されなかった。

2.7.6.10.6.2 細胞増殖試験

BrdU 法を用いると増殖細胞を特定できるが、試験サンプルの子宮内膜の、上皮細胞、間質細胞及び血管のどの領域にも、BrdU の局在は認められなかった。

それに対して、正常な排卵サイクルをもつ女性 20 例に実施した他の研究で、増殖性の子宮内膜細胞はあらゆる月経周期の時期に認められた。正常な排卵サイクルをもつ若い女性のエストロゲン期における BrdU 標識率は 15±2%であった。3 箇月間の卵胞ホルモン剤単独投与［Premarin®（エストラジオール 0.625 mg）/日又は Oestrogel®（エストラジオール 1.5 mg）/日］の 20 例の閉経期の女性では、この指数はそれぞれ 7.4±1.6%、9.2±3%であり、試験の対象である閉経期の女性は、増殖指数が非常に小さいことが分かった。

2.7.6.10.6.3 PCNA による標識

PCNA に対する免疫染色法により、BrdU 法での結果を再確認した。その結果から、治療を受けたすべての女性は、増殖子宮内膜細胞が非常に少ない（<1%）ことが分かった。

2.7.6.10.6.4 細胞周期

休止期（G_0、G_1）、S 期（DNA 合成）、G_2M 期（分裂中又は分裂直前）の周期にある細胞の割合をフローサイトメトリー法により算出した。図 2.7.6.10.6-1 に、黄体ホルモン剤投与なしで、エストラジオール 1.5 mg を 3 箇月間経皮投与した閉経後の女性の子宮内膜細胞の核の DNA 量のヒストグラムの一例を示す。細胞 19163 個を測定した結果、増殖期の細胞は 9%であった。全細胞のうち 17466 個が G_0、G_1 期で、1161 個が S 期、556 個が G_2M 期であった。

同様の結果が、卵胞ホルモン剤（Oestrogel®又は Premarin®）のみを女性 15 例に反復投与したときにも認められた。経口投与及び経皮投与に大きな差は認められなかった。

女性 30 例のうち 25 例は、十分なデータが得られなかった。データのとれた 5 例は、増殖期の細胞は 7.4%以下（それぞれ 3.1%、4.6%、6.1%、6.2%及び 7.4%）であった。そのため、休止期の細胞は全細胞のうち 93%以上あることになる。この結果は、BrdU 法や PCNA 免疫染色法で得られた結果と一致した。

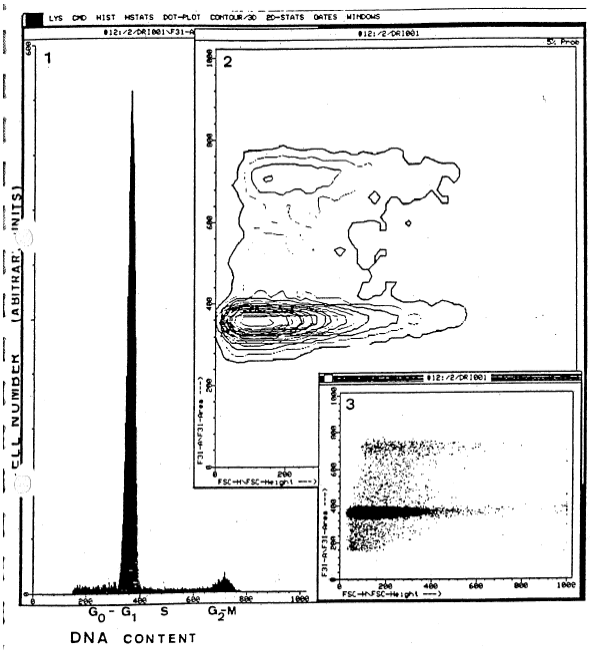


図 2.7.6.10.6-1 フローサイトメトリー法のヒストグラム例

引用元：Foidart 1994 試験（資料番号 5.3.5.2-03）Clinical Study Report を引用

2.7.6.10.7 安全性

治療前後で体重、収縮期血圧及び拡張期血圧に有意な変動はなかった。結果を表 2.7.6.10.7-1 に示す。治療の忍容性は良好であった。治療期間の 99.75%で無月経であった（全被験者の治療期間 1950 日間のうち、出血は合計 28 日間で認められたため）。

安全性の観点で被験者 30 例を 1 年間評価した。被験者はそれぞれ、1 箇月に計 2500 mg のプロゲステロンを、25 日間連続で 100 mg ずつ分けて経口投与され、各月の残りの 5、6 日間は休薬した。被験者は、治療 12 箇月で合計して 30 g のプロゲステロンを摂取した。

2 例の被験者で副作用（片頭痛）が報告された。まれに点状出血が認められるのを除いて、他に副作用は報告されなかった。特に、就寝前にプロゲステロンを摂取した被験者に傾眠、悪心及び回転性めまいは報告されなかった。また、副作用が原因で治療の中断を希望した被験者もいなかった。併発疾患、入院又は手術も認められなかった。

表 2.7.6.10.7-1 治験前後の体重及び血圧の変動

	平均値±標準偏差		Wilcoxon 検定
	治療前	12 箇月後	p 値
体重（kg）	63.7±7.4	63.8±7	NS
BMI（kg/m^2）	23.6±2.4	-	-
収縮期血圧（mmHg）	126.5±11.6	127.5±10	NS
拡張期血圧（mmHg）	79.1±9.4	80±8	NS

引用元：Foidart 1994 試験（資料番号 5.3.5.2-03）Clinical Study Report を引用

2.7.6.10.8 結論

形態学的解析、BrdU 法、PCNA 標識及びフローサイトメトリー法を用いて子宮内膜を評価したところ、子宮内膜増殖症及び子宮内膜の分泌性の変化は認められず、100 mg/日、1～25 日目/月でのプロゲステロン経口投与で子宮内膜の抗増殖能を有することが確認された。

また、有害事象については体重及び血圧について治療前後で変動はなく、副作用は片頭痛が 2 件報告されたのみであったことから、この試験で実施されたホルモン補充療法は安全であるといえる。

2.7.6.11 Dose dependent effects of oral progesterone on the oestrogenised postmenopausal endometrium.（参考資料 文献資料）（5.3.5.2-04 参照）

2.7.6.11.1 試験の概要

治験責任医師	Lane G[1], Siddle NC[1], Ryder TA[2], Pryse-Davis J[3], King RJB[4], Whitehead MI[1]
治験施設	[1] Academic Department of Obstetrics and Gynaecology, King's College Hospital Medical School, London, UK [2] Queen Charlotte's Maternity Hospital, London, UK [3] Chelsea Hospital for Women, London, UK [4] Department of Hormone Biochemistry, Imperial Cancer Research Fund Loboratories, London, UK
治験期間	-
開発のフェーズ	第 IV 相
目的	プロゲステロン 100、200 又は 300 mg/日を 10 日間/月の周期投与と結合型エストロゲン（CEE）経口投与を併用した際の子宮内膜組織の比較（3～4 箇月投与）
治験デザイン	非盲検、比較試験
被験者数、設定根拠	(1) Utrogestan® 100 mg/日投与群（100 mg 群）：15 例 (2) Utrogestan® 200 mg/日投与群（200 mg 群）：18 例 (3) Utrogestan® 300 mg/日投与群（300 mg 群）：17 例
組み入れ基準	閉経後女性
用量及び投与方法	(1) プロゲステロン 1) Utrogestan® 100 mg/日（夜）、1～10 日目/月、経口投与 2) Utrogestan® 200 mg/日（夜）、1～10 日目/月、経口投与 3) Utrogestan® 300 mg/日（朝 200 mg、夜 100 mg）、1～10 日目/月、経口投与 (2) CEE Premarin® 1.25 mg/日、連日経口投与
治療期間	3～4 箇月間
評価項目	併用投与のサイクル 3 又は後のサイクルの 6 日目に子宮内膜組織標本を採取し、光学顕微鏡及び透過型電子顕微鏡による観察、生化学的検討を行った。
統計解析手法	結果の群間比較には t 検定を用いた。

2.7.6.11.2 被験者の内訳

血清卵胞刺激ホルモン濃度が閉経後濃度域内であるかもしくはエストロゲン欠乏による典型的な臨床症状を有することで閉経と判断された被験者が組み入れられた。被験者は Utrogestan® 100 mg/日投与群（100 mg 群）に 15 例、Utrogestan® 200 mg/日投与群（200 mg 群）に 18 例、Utrogestan® 300 mg/日投与群（300 mg 群）に 17 例に割り当てられた。全被験者は CEE を 1.25 mg/日連日投与された。

2.7.6.11.3 光学顕微鏡検査

光学顕微鏡検査で評価可能な標本が得られたのは 100 mg 群で 15 例中 11 例、200 mg 群で 18 例中 13 例、300 mg 群で 17 例中 12 例であった。標本が得られた 100 mg 群の 11 例中 5 例、200 mg 群の 13 例中 10 例、300 mg 群の 12 例中 10 例に子宮内膜の分泌性変化が認められた。100 mg 群の 3 例で軽度～中等度の異型増殖症が認められたが、200 mg 群及び 300 mg 群では増殖症は認められなかった。また、分泌期の 17～21 日目に得られた標本 8 例でも増殖症は認められなかった。

2.7.6.11.4 透過型電子顕微鏡検査

透過型電子顕微鏡で評価可能な標本が得られたのは 100 mg 群で 15 例中 7 例、200 mg 群で 18 例中 11 例、300 mg 群で 17 例中 12 例であった。透過型電子顕微鏡でグリコーゲンの核内蓄積、巨大ミトコンドリア、nucleolar channel system を示した標本数と光学顕微鏡検査で分泌性変化を示した標本数を表 2.7.6.11.4-1 に示す。総合スコア（特徴を示す標本数／検査した標本数）は 100 mg 群が 8/32（25%）、200 mg 群が 27/46（59%）、300 mg 群が 35/48（73%）であり、用量に依存していた。参考ではあるが、閉経前女性の分泌期の 17～21 日目に得られた標本は 32/32（100%）であり、増殖期の標本及び卵胞ホルモン剤投与中の閉経後女性の標本ではこれらの特徴は見られなかった。

表 2.7.6.11.4-1 子宮内膜の微細構造及び分泌性変化

形態学的特徴	増殖期	分泌期 17～21 日目	CEE 単独投与群	CEE 1.25 mg/日＋プロゲステロン：		
				300 mg/日	200 mg/日	100 mg/日
グリコーゲンの核内蓄積	0/11	8/8	0/14	11/12	9/11	3/7
巨大ミトコンドリア	0/11	8/8	0/14	8/12	6/11	0/7
Nucleolar channel system	0/11	8/8	0/14	6/12	2/11	0/7
分泌性の組織学的変化	0/11	8/8	0/14	10/12	10/13	5[a)]/11
合計 (%)	0/44 (0)	32/32 (100)	0/56 (0)	35/48 (73)	27/46 (59)	8/32 (25)

a) 分泌性の組織学的変化と軽度の異型増殖症が認められた 1 例を含む。
引用元：Lane 1983 試験（資料番号 5.3.5.2-04）Table を引用

2.7.6.11.5 生化学検査

DNA 合成を評価するため、DNA 合成中の細胞を標識し、子宮内膜上皮では細胞 100 個中の標識細胞数を標識指数として計測し、間質では高倍率（100 倍）視野中の標識細胞数を計測した。その結果を図 2.7.6.11.5-1 に示す。

子宮内膜上皮では、CEE 単独投与群と比べて、プロゲステロン投与群の標識指数は全て有意に低かった（$p<0.001$）。また、閉経前分泌期と比べて、200 mg 群及び 300 mg 群の指数に有意差はなかったが、100 mg 群の指数は有意に高かった（$p<0.05$）。

子宮内膜間質では CEE 単独投与群と比べて 100 mg 群の標識細胞数に有意差はなかったが、200 mg 群及び 300 mg 群の標識細胞数は有意に低下した（それぞれ $p<0.01$ 及び $p<0.001$）。また、閉経前分泌期と比べて、全てのプロゲステロン投与群の標識細胞数に有意差はなかった。

子宮内膜上皮及び間質ともに、プロゲステロン 300 mg 投与及び 100 mg 投与による DNA 合成の抑制には有意差が認められた（ともに $p<0.05$）。

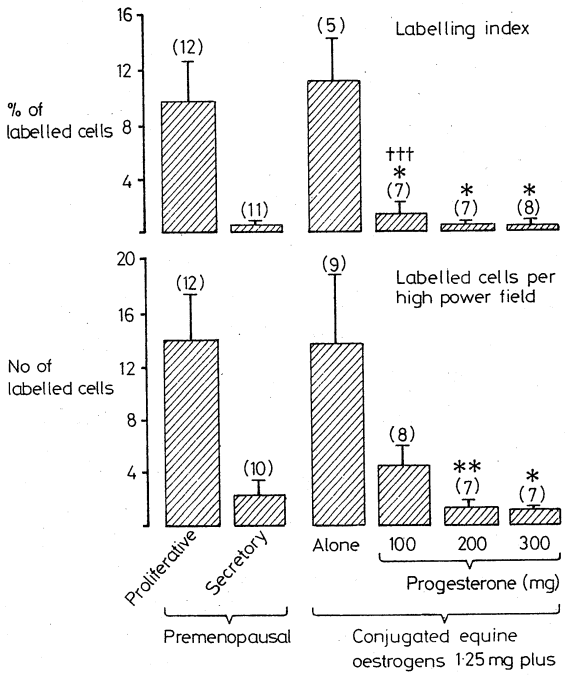


図 2.7.6.11.5-1 上皮及び間質における DNA 合成

数値は平均と標準誤差で表示。（ ）＝n
CEE 単独投与群に対して：*p<0.001、**p<0.01、***p<0.05
閉経前分泌期に対して：+p<0.001、++p<0.01、+++p<0.05
引用元：Lane 1983 試験（資料番号 5.3.5.2-04）Figure 1 を引用

核のエストラジオール受容体濃度を図 2.7.6.11.5-2 に示す。CEE 単独投与群と比べて、全てのプロゲステロン投与群の核のエストラジオール受容体濃度は有意に低く、2 つの高用量投与群では高度に有意であった（p<0.001）。300 mg 群ではこの減少は分泌期よりも有意に低く（p<0.05）、100 mg 群では分泌期より有意に高かった（p<0.05）。300 mg 群は 100 mg 群よりも有意に高く核のエストラジオール受容体濃度を減少させた（p<0.02）。

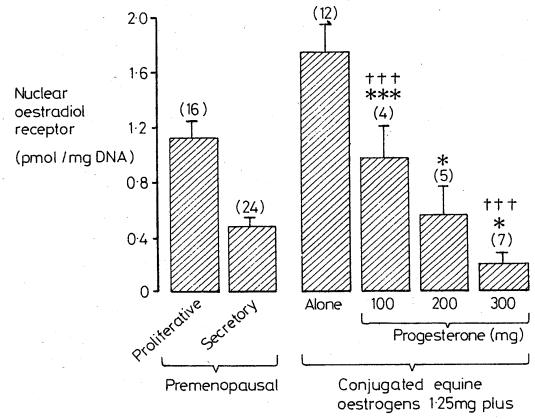


図 2.7.6.11.5-2 核のエストラジオール受容体濃度（平均値±標準誤差）

数値は平均と標準誤差で表示。（ ）＝n
CEE 単独に対して：*p<0.001、**p<0.01、***p<0.05
閉経前分泌期に対して：+p<0.001、++p<0.01、+++p<0.05
引用元：Lane 1983 試験（資料番号 5.3.5.2-04）Figure 2 を引用

17β-エストラジオールデヒドロゲナーゼ及びイソクエン酸デヒドロゲナーゼ活性を図 2.7.6.11.5-3 に示す。

17β-エストラジオールデヒドロゲナーゼ活性は CEE 単独投与群と比べて、全てのプロゲステロン投与群で有意に高かった（p<0.001）。しかし 100 mg 群の値は閉経前分泌期よりも有意に低かった（p<0.001）。17β-エストラジオールデヒドロゲナーゼ活性は 200 mg 群に比べて 300 mg 群で有意に高く（p<0.01）、100 mg 投与群に比べて 200 mg 投与群で有意に高かった（p<0.02）。

イソクエン酸デヒドロゲナーゼ活性は 100 mg 投与群では増加せず、閉経前分泌期より低かった（p<0.001）。200 mg 群及び 300 mg 群では CEE 単独投与群と比べてイソクエン酸デヒドロゲナーゼ活性は有意に高く（それぞれ p<0.01 及び p<0.001）、100 mg 群と比べても有意に高く（両方とも p<0.001）、分泌期の範囲内であった。

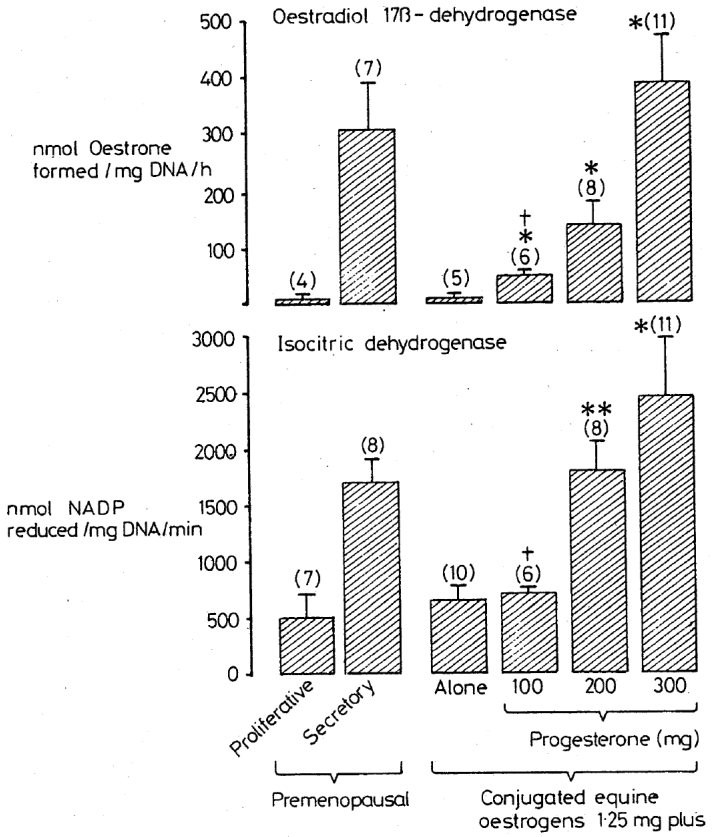


図 2.7.6.11.5-3 17β-エストラジオールデヒドロゲナーゼ及びイソクエン酸デヒドロゲナーゼ活性（平均値±標準誤差）

数値は平均と標準誤差で表示。（ ）＝n
CEE 単独に対して ：*p<0.001、**p<0.01、***p<0.05
閉経前分泌期に対して：+p<0.001、++p<0.01、+++p<0.05
引用元：Lane 1983 試験（資料番号 5.3.5.2-04）Figure 3 を引用

2.7.6.11.6 結論

本試験では 100 mg 群の 3 例で軽度～中等度の異型増殖症が認められたが、200 mg 群及び 300 mg 群では増殖症は認められなかった。

光学顕微鏡および透過型電子顕微鏡で観察された子宮内膜の変化は用量依存的であり、相関していた。また、生化学検査として実施した抗エストロゲン様作用の指標をとなる DNA 合成と核エストラジオール受容体の抑制効果も用量依存的であった。

このことから、プロゲステロンの経口投与は明らかに最終の子宮内膜組織の分泌性変化を惹起する効果が認められた。

なお、低用量においても効果は観察されるが、300 mg/日の用量でプロゲステロンは閉経前女性の生理的範囲に近い又は範囲内の反応を示した。経口プロゲステロンは総代謝に悪影響を及ぼさないと知られていることもあるため、当該用量は治療目的とした際の合成黄体ホルモンの代替として有用と考えられる。

2.7.6.12 Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology postmenopausal women / Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women（参考資料 文献資料）（5.3.5.1-01 参照）

2.7.6.12.1 試験の概要

治験責任医師	The working group for the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) trial.
治験施設	The George Washington University, Washington D.C., USA 他 6 施設
治験期間	-
開発のフェーズ	第 IV 相
目的	閉経後女性をプラセボ、卵胞ホルモン剤単独、3 つの卵胞ホルモン剤＋黄体ホルモン剤レジメン投与群に無作為に割り付け、子宮内膜の組織学的所見を PEPI 試験で検討する。
治験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験
被験者数	875 例 （1） 子宮を有する女性：596 例 （2） 子宮を摘出した女性：279 例
組み入れ基準	ホルモン治療を禁忌とされていない、年齢 45～64 歳の女性。割り付け時点の閉経後経過年数が 1～10 年、卵胞刺激ホルモン（FSH）レベルは 40 IU/L 以上で、ベースライン時の子宮内膜生検の結果が正常又は萎縮であること。 乳がん、子宮内膜がん、ベースライン時の 5 年以内に診断された非メラノーマ皮膚がんを除くその他のがん、重度の医学的疾患、又は重度の更年期症状がある女性は除外された。
用量及び投与方法	（1） 第 1 群：プラセボ （2） 第 2 群：結合型エストロゲン（CEE）単独 CEE 0.625 mg/日、連日、経口投与 （3） 第 3 群：CEE＋酢酸メドロキシプロゲステロン（MPA）周期投与 CEE 0.625 mg/日、連日、経口投与 MPA 10 mg/日、1～12 日目/28 日周期、経口投与 （4） 第 4 群：CEE＋MPA 持続投与 CEE 0.625 mg/日、連日、経口投与 MPA 2.5 mg/日、連日、経口投与 （5） 第 5 群：CEE＋プロゲステロン CEE 0.625 mg/日、連日、経口投与 プロゲステロン（Utrogestan®）200 mg/日、1～12 日目/28 日周期、経口投与
治療期間	3 年間
評価項目	有効性

	生検、掻爬、子宮摘出による子宮内膜の組織学的評価（実施時期：ベースライン、年 1 回及び規定外） 安全性 主要評価項目：高比重リポタンパクコレステロール（HDL-C）、拡張期血圧、血清インスリン、フィブリノゲン
統計解析手法	有効性 全ての解析は Intention to Treat 集団で実施した。ベースライン特性についての治療レジメン間の差は分散分析及び Fisher の正確確率検定で評価した。イベントの発現率は頻度及びパーセンテージで表示し、治療レジメン間の発現率の差は Fisher の正確確率検定で評価した。 安全性 全ての解析は Intention to Treat 集団で実施した。主要評価項目についての p 値は多重比較のため調整した。推定効果の 95%信頼区間はこの調整なしで算出した。

2.7.6.12.2 人口統計学的特性

有効性評価対象例

596 例の子宮を有する女性が 5 つの群に無作為に割り付けられた。平均年齢は 56.2 歳、人種は白人が 91%、アフリカ系アメリカ人が 4%、ヒスパニックが 3%、その他が 2%、平均ボディマス指数（BMI）は 25.7 kg/m^2 であった。半数以上が大学卒業であり、1～3 人の子供がいた。292 例（49%）は卵胞ホルモン剤の使用歴があり、149 例（25%）が 2 箇月間の休薬期間が必要であった。352 例（59%）が経口避妊薬の使用歴があった。人口統計学的特性に群による有意差はなかった。

安全性評価対象例

875 例の健康な閉経後女性が 5 つの群に無作為に割り付けられた。平均年齢は 56.1 歳、人種は白人が 89%、ヒスパニックが 5%、アフリカ系アメリカ人が 4%、アジア人が 2%、アメリカ先住民が 0.5%であった。大部分が就業し（67%）、既婚であった（65%）。半数以上が大学卒業であり、1～3 人の子供がおり、避妊以外の卵胞ホルモン剤の使用歴があった。49%は喫煙歴がなく、50%が年に 12 超のアルコール飲料を飲んでいたが、月に 30 杯未満であった。2/3 近くが中等度以上の身体活動を行い、およそ 32%が平均 41.8 歳時に子宮摘出を行っていた。

主要評価項目及び主な副次評価項目の各群のベースラインレベルを表 2.7.6.12.2-1 に示す。プラセボ群に無作為化された被験者はベースラインのフィブリノゲンレベル及び低比重リポタンパクコレステロール（LDL-C）レベルの平均値が有意に高かった。プロトコルの規定に従い、これらのベースラインレベルはフィブリノゲン及び LDL-C に対する治療効果の解析に共変量として含められた。

表 2.7.6.12.2-1 主要評価項目及び主な副次評価項目のベースラインレベル（無作為化集団）

Baseline Characteristic	Treatment Group† Placebo (n=174)	CEE Only (n=175)	CEE+MPA (cyc) (n=174)	CEE+MPA (con) (n=174)	CEE+MP (cyc) (n=178)	P
Lipoproteins, mmol/L (mg/dL)						
HDL-C	1.59±0.03 (61.4±1.2)	1.60±0.03 (61.9±1.2)	1.68±0.03 (64.8±1.3)	1.62±0.03 (62.7±1.2)	1.62±0.03 (62.6±1.2)	.34
LDL-C	3.71±0.05 (143.3±2.1)	3.64±0.05 (140.6±1.9)	3.54±0.05 (137.0±2.1)	3.66±0.05 (141.7±1.9)	3.51±0.05 (135.7±2.0)	.03
Total cholesterol	5.85±0.06 (226.2±2.5)	5.79±0.06 (223.9±2.3)	5.72±0.06 (221.3±2.3)	5.87±0.05 (227.0±2.1)	5.70±0.06 (220.3±2.3)	.16
Triglycerides‡	2.56±0.08 (99.0±3.3)	2.55±0.09 (98.7±3.4)	2.43±0.08 (94.3±2.9)	2.65±0.09 (102.7±3.6)	2.52±0.09 (97.5±3.4)	.52
Total cholesterol/HDL-C ratio	3.92±0.09	3.83±0.08	3.63±0.08	3.86±0.08	3.74±0.08	.10
Blood pressure, mm Hg						
Systolic	115.6±1.1	114.6±1.1	114.8±1.0	115.4±1.0	114.2±1.0	.89
Diastolic	72.6±0.6	71.8±0.6	72.2±0.6	72.1±0.6	71.0±0.6	.43
OGTT						
Insulin, pmol/L‡						
Fasting	36.6±2.1	34.0±2.1	34.5±2.1	36.6±2.1	34.8±2.1	.85
2-h	331.8±20.4	303.8±19.1	313.8±19.1	301.9±17.4	312.6±18.7	.82
Glucose, mmol/L (mg/dL)						
Fasting	5.38±0.04 (96.9±0.7)	5.41±0.04 (97.5±0.8)	5.34±0.03 (96.2±0.6)	5.42±0.04 (97.6±0.8)	5.40±0.40 (97.3±0.7)	.68
2-h	6.27±0.14 (112.9±2.5)	6.52±0.17 (117.4±3.0)	6.08±0.13 (109.6±2.3)	6.46±0.18 (116.3±3.2)	6.27±0.15 (113.0±2.7)	.29
Fibrinogen, g/L‡	2.88±0.03	2.76±0.03	2.69±0.03	2.83±0.03	2.79±0.03	.001
Body size						
Weight, kg	70.2±3.4	70.1±1.0	69.0±1.0	69.5±0.9	68.8±1.0	.79
Waist-hip ratio	0.793±0.006	0.796±0.006	0.784±0.005	0.794±0.006	0.786±0.005	.46

† CEE indicates conjugated equine estrogen; MPA, medroxyprogesterone acetate; cyc, cyclic administration (days1 through 12 of each month); con, administered daily for 1 month; and MP, micronized progesterone.

‡ Computed from log-transformed data.

引用元：PEPI 1995 試験（資料番号 5.3.5.1-01）Table 1 を引用

2.7.6.12.3 服薬率

子宮を有する女性 596 例中 444 例（74.5%）の被験者がフォローアップ中 80%以上の服薬率を継続した。CEE 単独群以外の 4 群では 80～85%（96～102 例）の被験者が 80%以上の服薬率であったのに対し、CEE 単独群では 80%以上の服薬率を継続した被験者は少なかった（52 例、43.7%）（p<0.001）。

健康な閉経後女性 875 例中、子宮摘出術を行った女性の約 80%、子宮を有する女性の 75%が 36 箇月目の Visit で 80%以上の服薬率であった。子宮摘出術を行った女性の服薬継続率に群間差は認められなかった（p＝0.13）が、実薬群の服薬継続率は 80～89%、比べプラセボ群の服薬継続率は 67%であった。子宮を有する女性の服薬継続率は CEE 単独群（63%）が他の群（79～84%）に比べて低く、有意差が認められた（p<0.001）。この差の主な原因は CEE 単独群では腺腫性及び異型増殖症の発現が多く、プロトコルで治療の中止を規定していたことによると考えられた。CEE 単独群の子宮を有する女性での累積中止率は 1 年目で 20%、2 年目で 45%、3 年目で 55%であった。

36 箇月目の評価例の治療継続状況を表 2.7.6.12.3-1 に示す。無作為化された 875 例中 97%が最終の 36 箇月目の評価を受けた。試験終了時には、子宮摘出術を行った女性の 6%、子宮を有する女性の 8%が当初割り付けられた治療とは違った治療レジメンを受けていた。その割合は子宮摘出術を行った女性ではプラセボ群（17%）が、子宮を有する女性では CEE 単独群（18%）が多かった。

表 2.7.6.12.3-1 治療の継続状況（n=847 例：36 箇月目の評価例）

	Treatment Group				
	Placebo (n=165)	CEE Only (n=170)	CEE+MPA (cyc) (n=169)	CEE+MPA (con) (n=170)	CEE+MP (cyc) (n=173)
Taking initially assigned study drug, %					
Hysterectomy	75	81	91	87	82
No hysterectomy	83	46	81	86	82
Taking another HRT, %					
Hysterectomy	17	3	0	6	7
No hysterectomy	9	18	6	3	3
Not taking initially assigned study drug or other HRT, %					
Hysterectomy	8	16	9	8	11
No hysterectomy	8	36	13	11	15
Attendance, %	95	97	97	98	97

引用元：PEPI 1995 試験（資料番号 5.3.5.1-01）Table 3 を引用

2.7.6.12.4 生検数と処置

治療レジメン別の子宮内膜処置の分布を表 2.7.6.12.4-1 に示す。ベースラインでは各群約 120 例が生検を受け、36 箇月のフォローアップでは全体で 527 例（88%）の被験者が生検を受けた。CEE 単独群で生検を受けた被験者が少なかったが、全ての被験者には薬剤の投与継続の有無にかかわらず規定の生検を受けるよう指導していたため、生検率には群間に有意差はなかった。各群における規定の生検を受けた被験者数の減少は試験からの脱落又は生検の拒否によるものであった。

表 2.7.6.12.4-1 子宮内膜処置の分布

	治療レジメン					
	プラセボ	CEE 単独	CEE＋MPA 周期投与	CEE＋MPA 持続投与	CEE＋プロゲステロン	合計
規定の子宮内膜生検						
ベースライン	119	119	118	120	120	596（100%）
フォローアップ 12 箇月	115	110	117	115	115	572（96%）
フォローアップ 24 箇月	112	104	112	111	110	549（92%）
フォローアップ 36 箇月	102	98	108	109	110	527（88%）
規定外の子宮内膜生検 a), b)	11/10	115/79	20/16	11/9	17/14	174/128
子宮頚管拡張と子宮内掻爬術 c)	1/1	24/21	2/2	1/1	0	28/25
子宮摘出 d)	2	7	3	0	2	14

a) 処置数／被験者数

b) プラセボ対 CEE 単独：p<0.001、プラセボ対 CEE＋MPA（周期）、CEE＋MPA（持続）、CEE＋プロゲステロン：p＝0.38

c) プラセボ対 CEE 単独：p<0.001、プラセボ対 CEE＋MPA（周期）、CEE＋MPA（持続）、CEE＋プロゲステロン：p＝0.43

d) 群全体の比較：p＝0.04

引用元：PEPI 1996 試験（資料番号 5.3.5.1-01）Table 1 を引用

規定外の生検は 174 回行われ、規定外の生検を受けた被験者はプラセボ群で 119 例中 10 例（8.4%）であったのに対し、CEE 単独群では 119 例中 79 例（66.4%）であった（p<0.001）。CEE 単独群の 79 例で全体の規定外生検の 66.1%（115/174 例）が行われた。3 つの卵胞ホルモン剤＋黄体ホルモン剤群の被験者での規定外生検を受けた被験者の割合はプラセボ群と同様であった（p＝0.38）。

子宮頸管拡張と子宮内掻爬術が行われたのはプラセボ群では 1 例（0.8%）であったのに対し、卵胞ホルモン剤単独群では 21 例（17.6%）で 24 回であった（p<0.001）。3 つの卵胞ホルモン剤＋黄体ホルモン剤群では 0～2 例であり、頻度にプラセボと差はなかった（p＝0.43）。

子宮摘出の実施数には群間に有意差があった（p＝0.04）。子宮摘出はプラセボ群では 2 例でそれぞれ子宮内膜の腺癌及び卵巣の嚢胞腺腫のため行われた。CEE 単独群では 7 例で子宮摘出が行われ、6 例は異型増殖症、1 例は複雑型（腺腫性）増殖症によるものであった。3 つの卵胞ホルモン剤＋黄体ホルモン剤群では 5 例で子宮摘出が行われ、1 例が異型増殖症、1 例が持続性の腟出血、2 例が子宮平滑筋腫、1 例が卵巣嚢胞腺腫によるものであった。

2.7.6.12.5 組織学的結果

表 2.7.6.12.5-1 に子宮内膜組織学結果を示す。生検標本の確認はまず、その被験者の施設の病理学者が担当し、その後、独立した他の病理学者が確認した。両者の意見が一致しなかった場合、第三者の病理学者が確認し、3 名中 2 名の文書による同意が得られた結果を最終的な診断結果とする。3 名とも判定が異なる場合は、その被験者の試験経過を観察してきた PEPI 試験グループの婦人科医が最終的な診断を選択した。試験を通じて 2418 件の生検が行われ、164 件（6.7%）は第三者の病理学者の判定が必要であった。うち 30 件（1.2%）は病理学者 3 名で判定が異なり、PEPI 試験グループの婦人科医が診断結果を選択した。

表 2.7.6.12.5-1 に各被験者の評価期間中の各生検で示された最も異常な結果を示す。506 例（85%）が全ての評価で正常であった。全体として子宮内膜増殖症又は腺癌が 90 例（15%）で報告された。プラセボ群では単純型（嚢胞性）増殖症、複雑型（腺腫性）増殖症、腺癌が各 1 例報告された。CEE 単独群 119 例中 74 例（62.2%）が何らかの子宮内膜増殖症を発現し、41 例（34.4%）は複雑型増殖症又は異型増殖症であった。CEE 単独群ではプラセボ群に比べて、単純型増殖症（27.7%対 0.8%）、複雑型増殖症（22.7%対 0.8%）、異型増殖症（11.8%対 0%）の発現率が高かった（いずれも p<0.001）。

3 つの卵胞ホルモン剤＋黄体ホルモン剤群では単純型（嚢胞性）増殖症が 10 例、複雑型（腺腫性）増殖症が 2 例、異型増殖症が 1 例発現した。異常の発現率にプラセボ群との差はなかった（p＝0.16）。

表 2.7.6.12.5-1 子宮内膜組織学結果

	治療レジメン					
	プラセボ	CEE 単独	CEE＋MPA 周期投与	CEE＋MPA 持続投与	CEE＋プロゲステロン	合計
正常 a)	116	45	112	119	114	506（84.9%）
単純型（嚢胞性）増殖症 b)	1	33	4	1	5	44（7.4%）
複雑型（腺腫性）増殖症 b)	1	27	2	0	0	30（5.0%）
異型増殖症 b)	0	14	0	0	1	15（2.5%）
腺癌	1	0	0	0	0	1（0.2%）
合計	119	119	118	120	120	596（100%）

病理学者 3 名の判定が異なり、婦人科医が採用した判定を用いた 30 件を含む。

a) 「正常」対「異常」：プラセボ対 CEE＋MPA（周期）、CEE＋MPA（持続）、CEE＋プロゲステロン：p＝0.16

b) プラセボ対 CEE 単独：p<0.001

引用元：PEPI 1996 試験（資料番号 5.3.5.1-01）Table 2 を引用

図 2.7.6.12.5-1 に単純型（嚢胞性）増殖症、複雑型（腺腫性）増殖症及び異型増殖症の発現までのカプランマイヤー曲線を示す。この曲線は各型の増殖症について特定の時期に発現していない女性の割合の推定値をプラセボ群、CEE 単独群、3 つの卵胞ホルモン剤＋黄体ホルモン剤群別に示している。CEE 単独群では 1 年目に 25 例（21.0%）、2 年目に 29 例（24.4%）、3 年目に 20 例（16.8%）が何らかの型の増殖症を発現したことを示す。これらのうち、1 年目では 15 例（12.5%）、2 年目では 14 例（11.8%）、3 年目では 12 例（10.1%）がより重症の複雑型（腺腫性）増殖症及び異型増殖症であった。他の群では特に増殖症の発現パターンは認められなかった。

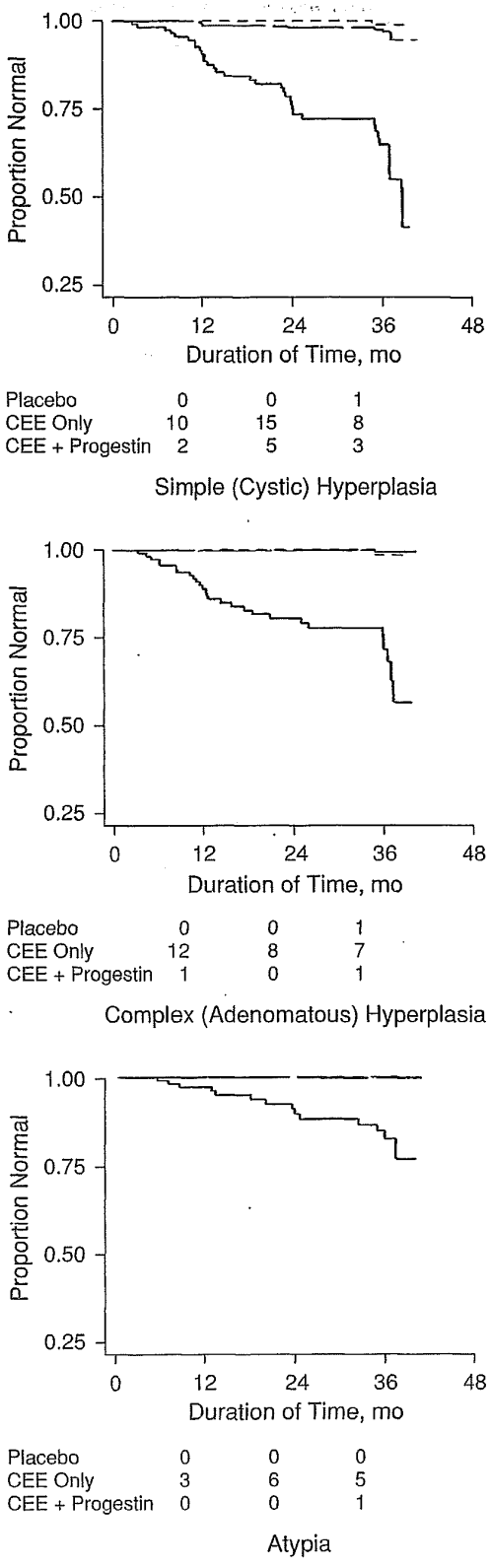


図 2.7.6.12.5-1 単純型（嚢胞性）増殖症、複雑型（腺腫性）増殖症及び異型増殖症の発現までのカプランマイヤー曲線

引用元： PEPI 1996 試験（資料番号 5.3.5.1-01）図を引用

表 2.7.6.12.5-2 に試験期間中に子宮内膜増殖症又は癌を発現した被験者の最終フォローアップ Visit での状態を示す。最も悪い診断として単純型（嚢胞性）増殖症を発現した 44 例のうち、5 例（11%）は持続、38 例（86%）は正常化（自然に正常化 18 例、処置により正常化 20 例）し、1 例（2%）はデータが不完全であった。処置を行った被験者のうち 15 例では治験薬を中止した（合わせて子宮頸管拡張と子宮内掻爬術実施 5 例、未実施 10 例）。残りの 5 例では 3 年目のフォローアップ終了時に黄体ホルモン剤投与が行われた。また、上記以外に 11 例が単純型（嚢胞性）増殖症を発現したが、その後より重症の増殖症に進展したため、そのカテゴリーに含められた。

最も悪い診断として複雑型（腺腫性）増殖症を発現した 30 例では計画書に従って治験薬は中止された。大部分の被験者には黄体ホルモン剤投与が行われ（合わせて子宮頸管拡張と子宮内掻爬術実施 4 例、未実施 22 例）、その後の生検結果は正常化した。子宮頸管拡張と子宮内掻爬術のみを実施した 2 例は正常化し、1 例は薬剤治療を行わず子宮摘出が行われ、もう 1 例ではかかりつけ医により治療が行われ、その後の生検は拒否された。

異型増殖症を発現した 15 例のうち、7 例では黄体ホルモン剤投与が行われ、1 例では黄体ホルモン剤投与及び子宮頸管拡張と子宮内掻爬術が行われ、生検結果は正常化した。別の 7 例では子宮摘出が行われ、そのうち 2 例には手術前に黄体ホルモン剤投与が行われたが結果は正常化しなかった。

子宮内膜癌を発現したプラセボ群の 1 例については、24 箇月目の生検では施設の病理学者は異型増殖症、中央の病理学者は慢性子宮内膜炎で増殖症の可能性もあり、第 3 の病理学者は化生と巣状単純型異型増殖症を伴う月経期子宮内膜と判定した。この生検標本は異型増殖症と分類され、被験者の盲検は解除された。施設の内科医により子宮頸管拡張と子宮内掻爬術が実施され、急性及び慢性子宮内膜炎が示された。36 箇月目の生検結果は高分化型グレード I 腺癌であった。子宮摘出、両側卵管卵巣摘出術が施行され、診断が確定した。カットオフ時点である 1993 年 6 月 10 日時点では被験者は手術以来無病のままであった。

表 2.7.6.12.5-2 組織学的結果の最終評価

	単純型（嚢胞性）増殖症			複雑型（嚢胞性）増殖症			異型増殖症		
	プラセボ	CEE 単独	CEE＋黄体ホルモン剤 a)	プラセボ	CEE 単独	CEE＋黄体ホルモン剤 a)	プラセボ	CEE 単独	CEE＋黄体ホルモン剤 a)
変化なし	0	4	1	0	0	0	0	0	0
正常化									
自然	0	12	6 b)	0	0	0	0	0	0
処置 c)	1	16	3	1	25	2	0	8	0
子宮摘出	0	0	0	0	1	0	0	6	1
不明	0	1	0	0	1	0	0	0	0
合計	1	33	10	1	27	2	0	14	1

a) その他の実薬レジメン

b) 1 例で生検結果は正常であったが、後日試験中に子宮摘出を受けた。

c) 処置には治験薬の中止、他の種々の治療を含む。

引用元：PEPI 1996 試験（資料番号 5.3.5.1-01）Table 3 を引用

2.7.6.12.6 安全性

表 2.7.6.12.6-1 に主要評価項目及び選択された副次評価項目のベースライン値とフォローアップ時の値の平均変化量、共分散分析結果における名目上の p 値を示し、4 つの主要評価項目については Bonferroni の調整 p 値も示す。

4 つの主要評価項目（HDL-C、収縮期血圧、血清インスリン、フィブリノゲン）のうち、HDL-C 及びフィブリノゲンで有意な群間差が認められた（いずれも Bonferroni p<0.001）。収縮期血圧及び血清インスリン（2 時間値）には統計学的に有意差は認められなかった（それぞれ Bonferroni p>0.99 及び p＝0.74）。

表 2.7.6.12.6-1 フォローアップ時の主要評価項目及び副次評価項目のベースラインからの平均変化量及び共分散分析結果

Outcome Measure	Treatment Group					*P* Bonferroni (Nominal)
	Placebo	CEE Only	CEE+MPA (cyc)	CEE+MPA (con)	CEE+MP (cyc)	
Lipoproteins, mmol/L (mg/dL)						
HDL-C	−0.03 [−0.06, −0.01] (−1.2 [−2.2, −0.2])	0.14 [0.12, 0.17] (5.6 [4.5, 6.7])	0.04 [0.01, 0.07] (1.6 [0.5, 2.7])	0.03 [0.00, 0.06] (1.2 [0.1, 2.2])	0.11 [0.08, 0.13] (4.1 [3.1, 5.1])	<.001 (<.001)
LDL-C†	−0.11 [−0.17, −0.05] (−4.1 [−6.5, −1.8])	−0.37 [−0.43, −0.31] (−14.5 [−16.8, −12.1])	−0.46 [−0.52, −0.40] (−17.7 [−20.1, −15.4])	−0.43 [−0.49, −0.37] (−16.5 [−18.8, −14.2])	−0.38 [−0.44, −0.32] (−14.8 [−17.0, −12.5])	(<.001)
Total cholesterol	−0.11 [−0.18, −0.04] (−4.2 [−6.8, −1.7])	−0.20 [−0.26, −0.13] (−7.6 [−10.1, −5.2])	−0.36 [−0.43, −0.30] (−14.1 [−16.7, −11.5])	−0.36 [−0.44, −0.28] (−14.0 [−17.0, −11.0])	−0.20 [−0.28, −0.13] (−7.8 [−10.7, −4.9])	(<.001)
Triglycerides‡	−0.04 [−0.08, 0.01] (−3.2 [−7.2, 0.7])	0.15 [0.10, 0.20] (13.7 [9.3, 18.0])	0.14 [0.10, 0.19] (12.7 [8.5, 16.8])	0.13 [0.08, 0.18] (11.4 [7.0, 15.9])	0.15 [0.10, 0.20] (13.4 [9.1, 17.7])	(<.001)
Blood pressure, mm Hg						
Systolic	1.2 [−0.1, 2.6]	0.5 [−0.7, 1.8]	0.7 [−0.6, 2.1]	1.8 [0.6, 3.0]	0.1 [−1.0, 1.1]	>.99 (.83)
Diastolic	0.0 [−0.9, 0.9]	−0.7 [−1.5, 0.1]	−1.0 [−1.8, −0.1]	0.2 [−0.5, 0.9]	−0.6 [−1.3, 0.0]	(.84)
OGTT						
Insulin, pmol/L‡						
Fasting	3.8 [−0.8, 8.3]	−1.7 [−5.6, 2.2]	1.3 [−2.8, 5.5]	−3.8 [−8.0, 0.3]	−3.5 [−7.4, 0.4]	(.07)
2-h	−13.7 [−45.6, 18.2]	−8.0 [−37.4, 21.4]	13.4 [−17.8, 44.6]	1.2 [−28.2, 30.6]	−25.1 [−54.9, 4.7]	.74 (.29)
Glucose, mmol/L (mg/dL)						
Fasting	−0.02 [−0.09, 0.03] (−0.5 [−1.6, 0.6])	−0.16 [−0.22, −0.10] (−2.8 [−4.0, −1.7])	−0.15 [−0.21, −0.09] (−2.7 [−3.8, −1.7])	−0.11 [−0.16, −0.07] (−2.1 [−2.9, −1.2])	−0.14 [−0.20, −0.08] (−2.5 [−3.6, −1.4])	(.03)
2-h	−0.00 [−0.22, 0.21] (−0.1 [−4.0, 3.9])	0.11 [−0.13, 0.35] (2.0 [−2.3, 6.4])	0.42 [0.22, 0.61] (7.5 [4.0, 11.1])	0.39 [0.19, 0.59] (6.9 [3.3, 10.5])	0.17 [−0.03, 0.37] (3.0 [−0.6, 6.7])	(.01)
Fibrinogen, g/L†‡	0.10 [0.04, 0.16]	−0.2 [−0.08, 0.04]	0.06 [0.00, 0.12]	0.01 [−0.04, 0.07]	0.01 [−0.04, 0.07]	<.001 (<.001)
Body size						
Weight, kg	1.3 [0.8, 1.8]	0.4 [0.3, 1.2]	0.8 [0.4, 1.2]	0.6 [0.2, 1.0]	0.6 [0.2, 1.1]	(.03)
Waist-hip ratio	0.010 [0.004, 0.016]	0.003 [−0.003, 0.009]	0.010 [0.004, 0.016]	0.007 [0.001, 0.013]	0.007 [0.001, 0.013]	(.51)

† Adjusted for baseline differences among randomized cohorts.ベースラインの差について調整を行った。

‡ Computed from log-transformed data.

引用元：PEPI 1995 試験（資料番号 5.3.5.1-01）Table 2 を引用

2.7.6.12.6.1 脂質及びリポタンパク

各実薬群の HDL-C の平均増加量はプラセボ群に比べて有意に大きかった（Bonferroni p<0.001）。CEE 単独群［0.14 mmol/L（5.6 mg/dL）］と CEE とプロゲステロンの周期投与群［0.11 mmol/L（4.1 mg/dL）］の HDL-C の平均増加量は同程度であり、CEE と MPA の周期投与群［0.04 mmol/L（1.6 mg/dL）］、CEE と MPA の持続投与群［0.03 mmol/L（1.2 mg/dL）］に比べ有意に大きかった（Bonferroni p<0.004）（表 2.7.6.12.6-1）。全ての実薬群では HDL-C レベルは投与後 6～12 箇月で増加し、その後次第に減少したがベースラインレベルよりは高かった（図 2.7.6.12.6-1 の左上）。

CEE 単独群では子宮摘出女性（n＝54）の試験終了時の HDL-C レベルは子宮非摘出女性（n=114）に比べ 0.14 mmol/L（5.5 mg/dL）高く、このことは卵胞ホルモン剤単独群では子宮を有

する被験者の多くで子宮内膜増殖症が発現し、治療を継続できなかったことと一致した。子宮摘出女性（服薬遵守が同程度）に限定した場合、CEE 単独群の HDL-C の平均増加量［0.19 mmol/L（7.53 mg/dL）］は CEE とプロゲステロンの周期投与群［0.11 mmol/L（4.22 mg/dL）］に比べ有意に大きかった（p=0.01）。

LDL-C レベルは投与後 6～12 箇月で最も小さくなり、その後は有意な変化は認められなかった（表 2.7.6.12.6-1、図 2.7.6.12.6-1 の右上）。全ての実薬群の変化は同程度であり［平均 0.41 mmol/L（15.9 mg/dL）］、プラセボ群との間には有意差があった（p<0.001）。このことは子宮摘出の有無にかかわらず同様であった。

トリグリセリドレベルは全ての実薬群で同様に増加し［平均 2.54 mmol/L（98.3 mg/dL）～ 2.87 mmol/L（111 mg/dL）］、プラセボ群との間には有意差があった（p<0.001）（表 2.7.6.12.6-1、図 2.7.6.12.6-1 の左下）。

プラセボ群に比べて、総コレステロールレベルは CEE と MPA の投与群でのみ有意に低下した。これはおそらく HDL-C の増加の程度が小さかったことを反映していると推察された（表 2.7.6.12.6-1、図 2.7.6.12.6-1 の右下）。

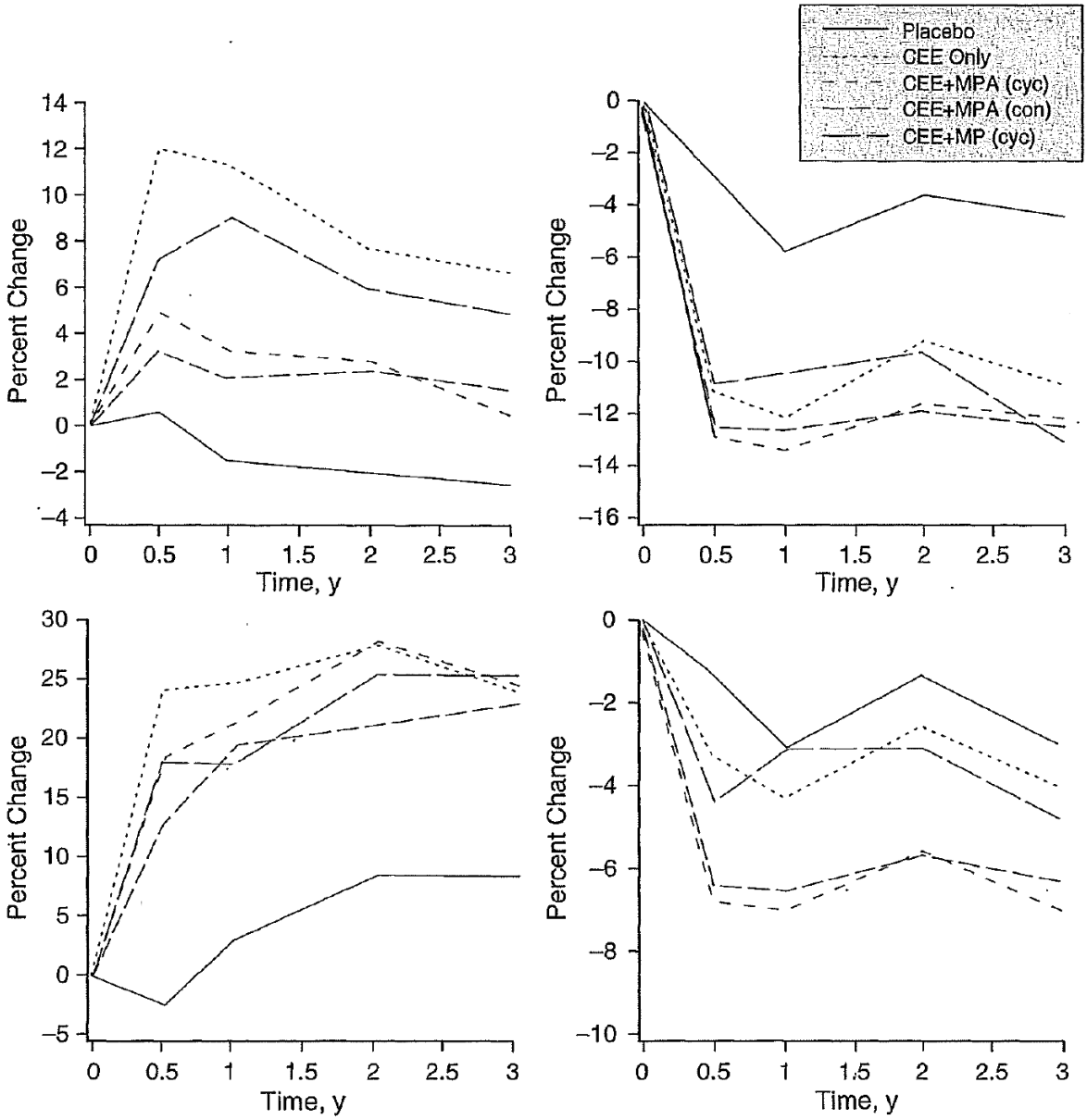


図 2.7.6.12.6-1 脂質及びリポタンパクのベースラインからの平均変化率の推移

左上：HDL-C、右上：LDL-C、左下：トリグリセリド、右下：総コレステロール
引用元：PEPI 1995 試験（資料番号 5.3.5.1-01）Figure 1 を引用

2.7.6.12.6.2 血圧

収縮期血圧には群間に有意差は認められなかった（表 2.7.6.12.6-1）。平均収縮期血圧はプラセボ群を含む全群で、投与後 1 年でやや低下し、その後上昇した（図 2.7.6.12.6-2 の左）。拡張期血圧も群間には有意差は認められなかった（表 2.7.6.12.6-1 及び図 2.7.6.12.6-2 の右）。子宮摘出の有無で層別した結果も同様であった。

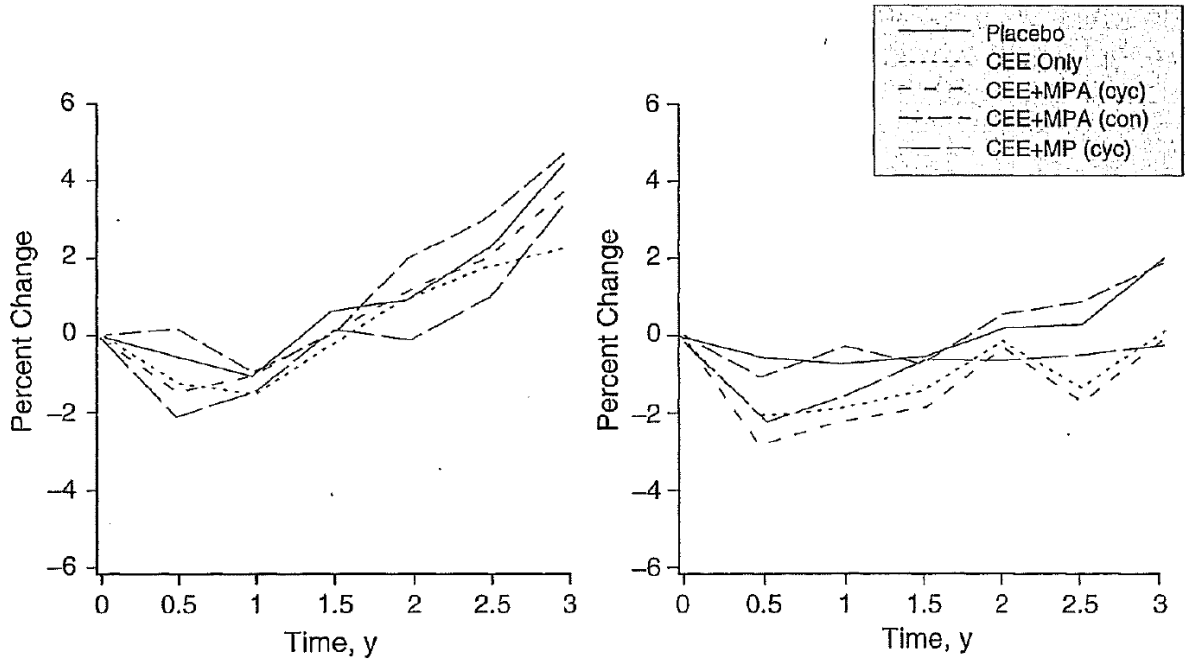


図 2.7.6.12.6-2 血圧のベースラインからの平均変化率の推移

左：収縮期血圧、右：拡張期血圧
引用元：PEPI 1995 試験（資料番号 5.3.5.1-01）Figure 2 を引用

2.7.6.12.6.3 グルコース及びインスリン

炭水化物代謝の主要評価項目である平均インスリンレベル（2 時間値）には群間に有意差は認められなかった（表 2.7.6.12.6-1）。1 年後と終了時の間に糖負荷後のインスリンレベルに説明できない減少が認められた（図 2.7.6.12.6-3 の左）。この傾向は全群及び子宮摘出の有無にかかわらず同様であった。

インスリンレベルの減少は糖負荷後のグルコースレベルの減少とは並行しなかった。グルコースレベル（2 時間値）はプラセボ群に比べて実薬群で有意に増加した（p＝0.01）。プラセボ群との差が最も大きかったのは CEE と MPA の周期投与群（p＝0.05）及び CEE と MPA の持続投与群（p＝0.02）であった。

空腹時インスリンレベルは実薬群では軽度減少したが、有意ではなかった。空腹時グルコースレベルは全実薬群で軽度減少し、プラセボ群に比べて有意であった（p＝0.03）。CEE 単独群とプラセボ群との間にも有意差が認められた（p<0.04）。

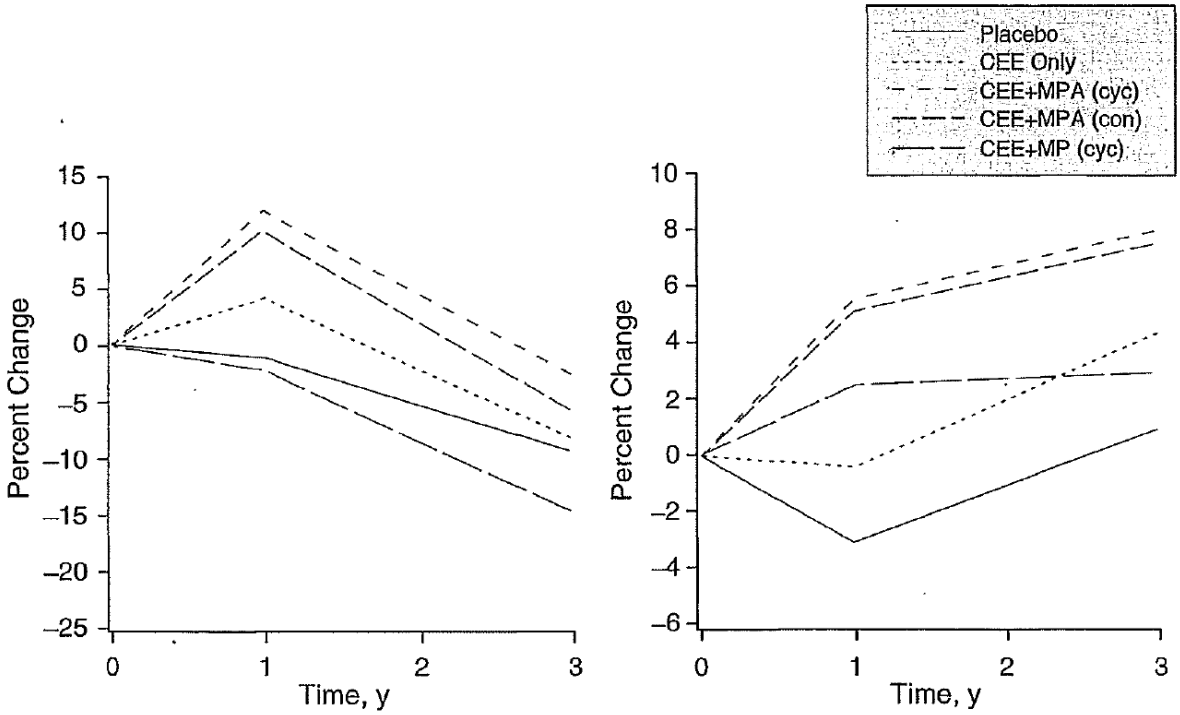


図 2.7.6.12.6-3 グルコース及びインスリンのベースラインからの平均変化率の推移

左：インスリン（2 時間値）、右：グルコース（2 時間値）
引用元：PEPI 1995 試験（資料番号 5.3.5.1-01）Figure 3 を引用

2.7.6.12.6.4 フィブリノゲン

フィブリノゲンの変化は群間で有意差が認められた（Bonferroni p<0.001）（表 2.7.6.12.6-1、図 2.7.6.12.6-4）。対比較では、実薬群（-0.02～0.06 g/L）に比べプラセボ群（0.10 g/L）で有意な増加が認められた（全ての Bonferroni p<＝0.02）。実薬群間には有意差は認められなかった。子宮の有無別の結果も同様であった。

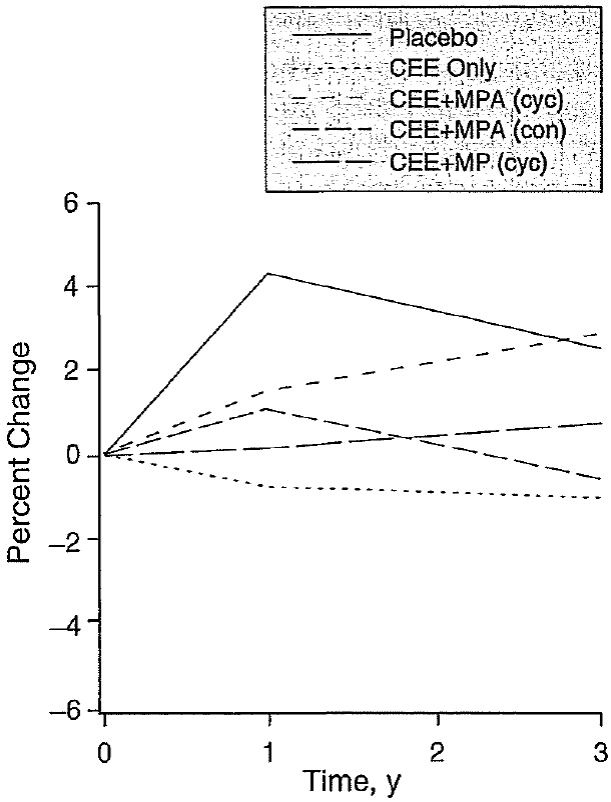


図 2.7.6.12.6-4 フィブリノゲンのベースラインからの平均変化率の推移

引用元：PEPI 1995 試験（資料番号 5.3.5.1-01）Figure 4 を引用

2.7.6.12.6.5 体重及びウエスト／ヒップ比

体重は全群で増加した。ベースラインからの増加が最も大きかったのはプラセボ群（36 箇月で平均 2.1 kg）であり、最も小さかったのは CEE 単独群（36 箇月で平均 0.7 kg）であった（表 2.7.6.12.6-1）。対比較では、これらの 2 群間のみに有意差が認められた（p＝0.03）。平均ウエスト／ヒップ比は期間とともにやや増加したが投与群とは関連はなかった（表 2.7.6.12.6-1）。

2.7.6.12.6.6 有害事象

試験期間中、97 例に 110 件の有害事象が発現した。群間に有意差が認められた項目は子宮を有する女性で認められた（表 2.7.6.12.6-2）。卵胞ホルモン剤単独群では腺腫性膜増殖症（27 件）及び異型増殖症（14 件）が有意に多く（p<0.001）、他の群より試験期間中に子宮摘出術を受けることが多かった（7 件）（p＝0.04）。2 例（卵胞ホルモン剤単独群及びプラセボ群各 1 例）が異型増殖症から進展した限局性子宮内膜癌を発現したが、子宮摘出術を受け成功した。子宮摘出術は異型増殖症（n＝6）、腺腫性膜増殖症（n＝1）、類線維腫（n＝2）、骨盤内腫瘤（n＝2）、異常腟出血（n＝1）に対しても行われた。

36 箇月のフォローアップ中に 8 例で乳癌が発現した。このうち、2 例（CEE とプロゲステロンの周期投与群及び CEE と MPA の周期投与群各 1 例）は無作為化から 6 箇月から 1 年の期間で発現した。別の 3 例（CEE とプロゲステロンの周期投与群が 2 例、CEE と MPA の周期投与群が 1 例）は 1 年目の検査で乳癌が診断された。その他の癌としては、アポクリン腺癌が 1 例、結腸癌

が 2 例、原発性肝癌が 1 例、原発巣不明肝転移が 1 例、肺癌が 2 例、黒色腫が 1 例で発現した。心血管イベントとしては、心停止が 1 例、脳血管障害が 1 例、一過性脳虚血発作が 1 例、心筋梗塞が 2 例で発現した。血栓塞栓性イベントとしては、肺塞栓症が 2 例、深部静脈血栓症が 2 例、表在性静脈炎が 6 例で発現した。試験中に 3 例が死亡し、内訳は乳癌（CEE とプロゲステロンの周期投与群）、肝癌（CEE とプロゲステロンの周期投与群）、肺癌（CEE と MPA の周期投与群）によるものが各 1 例であった。

規定によりホルモン補充療法の永久中止が必要であったのは、エストロゲン依存性と考えられる癌、脳卒中、一過性脳虚血発作、肺塞栓症、深部静脈血栓症、腺腫性膜増殖症、異型増殖症であった（表 2.7.6.12.6-2）（子宮内膜増殖症の 2 例では子宮摘出術施行後、治療は再開された）。また、心停止、心筋梗塞、及びその他の大部分の癌でもホルモン補充療法は永久に中止された。

表 2.7.6.12.6-2 有害事象

Event	Treatment Group					Total	P
	Placebo	CEE Only	CEE+MPA (cyc)	CEE+MPA (con)	CEE+MP (cyc)		
Cancer							
Endometrial	1	1	0	0	0	2	.60
Breast	1	1	2	0	4	8	.29
Other†	2	0	4	1	1	8	.20
Cardiovascular disease	0	1	1	0	3	5	.29
Thromboembolic disease	0	4	2	2	2	10	.42
Endometrial hyperplasia (adenomatous or atypical)	2	41	2	0	1	46	<.001‡
Gallbladder disease	2	2	4	5	4	17	.73
Hysterectomy	2	7	3	0	2	14	.04‡
Total (No. of women)	10 (8)	57 (47)	18 (18)	8 (8)	17 (16)	110 (97)	

引用元：PEPI 1995 試験（資料番号 5.3.5.1-01）Table 4 を引用

2.7.6.12.7 結論

CEE 0.625 mg の連日投与は子宮内膜増殖症の発症を促進した。卵胞ホルモン剤＋黄体ホルモン剤群である CEE と MPA の周期投与群、CEE と MPA の持続投与群、CEE とプロゲステロンの周期投与群では、卵胞ホルモン剤のみの治療による子宮内膜の増殖性変化を予防した。

卵胞ホルモン剤の単独投与及び卵胞ホルモン剤とプロゲスチンの併用投与はリポタンパクレベルを改善し、フィブリノゲンレベルを低下させた。糖負荷後のインスリンレベル及び血圧には影響は認められなかった。HDL-C 増加に関しては卵胞ホルモン剤の単独投与が至適な治療レジメンであったが、子宮内膜増殖症の頻度が高いためその使用は子宮のない女性に限定される。子宮を有する女性に対しては CEE とプロゲステロンの周期投与が HDL-C に対する効果が最も大きく、子宮内膜増殖症のリスクも低いと考えられた。

2.7.6.13 Efficacy, safety and tolerance of Utrogestan® compared to Medroxyprogesterone acetate in menopausal women receiving Estraderm®.（参考資料）（5.3.5.1-02 参照）

2.7.6.13.1 試験の概要

治験責任医師	Lorrain J, Lalumiere G
治験施設	[redacted], Canada
治験期間	19[redacted]-19[redacted]
開発のフェーズ	第 IV 相
目的	エストラジオール経皮投与中の更年期女性に対してプロゲステロン又は酢酸メドロキシプロゲステロン（MPA）を 13 周期以上併用投与した際の有効性、安全性及び忍容性の比較
治験デザイン	単一施設、無作為化、非盲検、比較試験
被験者数	40 例（1 群 20 例、2 群）
組み入れ基準	- 更年期症状に対してホルモン補充療法が必要な子宮を有する健康な閉経後女性 - 卵胞ホルモン剤-黄体ホルモン剤併用ホルモン補充療法実施中の子宮を有する女性で、過去 6 箇月間及び 3 箇月の休薬期間後に不規則な月経出血がない女性 - 6 箇月超、2 年未満無月経で、ホルモン補充療法を受けたことがない女性 - 閉経は血清卵胞刺激ホルモン（FSH）レベル＞80 IU/L で確認されている
用量及び投与方法	（1） Utrogestan®群 以下を併用した。 1） エストラジオール Estraderm® 0.05 mg/日、週 2 回、1～25 日目/28 日周期、経皮投与 2） プロゲステロン Utrogestan® 200 mg/日、14～25 日目/28 日周期、経口投与 （2） Provera®群 以下を併用した。 1） エストラジオール Estraderm® 0.05 mg/日、週 2 回、1～25 日目/28 日周期、経皮投与 2） MPA Provera® 10 mg/日、14～25 日目/28 日周期、経口投与
治療期間	1～5 年間
評価項目	- 出血パターン （消退出血の発現日、腟出血の持続期間・重症度、破綻出血の発現） - 子宮内膜生検の結果 - 骨密度測定 - 脂質プロファイル - 有害事象の発現

	- エストラジオール、プロゲステロン、17-OHP（17α-hydroxyprogesterone／17α-ヒドロキシプロゲステロン）の血漿中濃度
統計解析手法	- 出血パターン 分散分析、Kruskal-Wallis 検定、Fisher の正確確率検定、カイ二乗検定 - 血漿中ホルモンレベル、骨密度データ、人口統計学データ、グルコース及び脂質プロファイル - ベースラインを共変量とした分散分析、Kruskal-Wallis 検定 - 有害事象：Fisher の正確確率検定

2.7.6.13.2 被験者の内訳

被験者の内訳・中止理由を表 2.7.6.13.2-1 及び表 2.7.6.13.2-2 に示す。

治療 1 年目及び 2 年目完了被験者の割合は Utrogestan®群と Provera®群間に有意差は認められなかった（それぞれ p＝0.155 及び p＝0.105）。3 年目以降は Provera®群に追跡継続被験者がいなかったため比較はできなかった。

表 2.7.6.13.2-1 被験者の内訳・中止理由（Utrogestan®群）

登録例	20（100%）
中止例 用量を半減する必要あり（4 箇月目） 浮動性めまい、傾眠状態（4 箇月目） Estraderm®にアレルギー反応（5 箇月目）	 -1 -1 -1
1 年目治療完了	17（85%）
中止例 下肢痛、手のしびれ感、乳房腫脹（13 箇月目） 腹部膨満感、体重増加（15 箇月目）	 -1 -1
2 年目治療完了	15（75%）
3 年目治療完了	12（60%）
4 年目治療完了	12（60%）
治療継続中（1994 年 8 月時点）	9（45%）

引用元：Lorrain 1989 試験（資料番号 5.3.5.1-02）Table 41 を引用

表 2.7.6.13.2-2 被験者の内訳・中止理由（Provera®群）

登録例	20（100%）
中止例	
カリウム排泄の問題（1 箇月目）	-1
パッチが皮膚にくっつかない（2 箇月目）	-1
アレルギー反応（2 箇月目）	-1
頭痛、うつ病（2 箇月目）	-1
薬剤を Provera®から Utrogestan®に変更（3 箇月目）	-1
Estraderm®にアレルギー反応（5 箇月目）	-1
腹部膨満感、易刺激性（7 箇月目）	-1
ギラン・バレー症候群の再発（10 箇月目）	-1
1 年目治療完了	12（60%）
腹部膨満感、体重増加（12 箇月目）	-1
子宮摘出（16 箇月目）	-1
アレルギー反応（19 箇月目）	-1
2 年目治療完了	9（45%）

引用元：Lorrain 1989 試験（資料番号 5.3.5.1-02）Table 42 を改変

2.7.6.13.3 人口統計学的特性

登録時及び 1 年後の人口統計学的特性の要約を表 2.7.6.13.3-1 及び表 2.7.6.13.3-2 に示す。いずれの時点でも人口統計学的特性には両群間に統計学的な差はなかった。

表 2.7.6.13.3-1 人口統計学的特性（登録時）

	Utrogestan®群 a) （n＝20）	Provera®群 a) （n＝20）	p 値 b)
年齢（歳）	52.9±4.1	51.8±6.0	0.5029
体重（kg）	67.0±13.5	66.6±14.4	0.9371
身長（cm）	160.6±6.0	159.4±4.4	0.4725
BMI（kg/m^2）	26.0±5.3	26.1±4.4	0.9588

a) 結果は平均±標準偏差で表示

b) 分散分析

引用元：Lorrain 1989 試験（資料番号 5.3.5.1-02）Table 3 を引用

表 2.7.6.13.3-2 人口統計学的特性（1 年後）

	Utrogestan®群 a)	Provera®群 a)	p 値 b)
体重（kg）	69.9±14.6（17）	64.3±8.8（12）	0.3106
身長（cm）	160.3±5.2（16）	159.6±4.9（12）	0.2537
BMI（kg/m^2）	27.2±5.4（16）	25.2±2.8（12）	0.6651

a) 結果は平均±標準偏差（n）で表示

b) 分散分析

引用元：Lorrain 1989 試験（資料番号 5.3.5.1-02）Table 4 を引用

2.7.6.13.4 出血パターン

2.7.6.13.4.1 出血パターンの分類

合計 393 サイクルのデータが得られた。表 2.7.6.13.4-1 に出血パターンの分布を示す。

表 2.7.6.13.4-1 出血パターンの分布

出血タイプ a)	Utrogestan®群	Provera®群
無月経サイクル	42（19.5%）	6（3.4%）
点状出血のみ	23（10.7%）	22（12.4%）
出血のみ	149（69.3%）	148（83.2%）
不明 b)	1（0.5%）	2（1.1%）

a) 結果は各出血タイプのサイクル数で表示

b) 点状出血が発現したが、次のサイクルの開始日が不明

引用元：Lorrain 1989 試験（資料番号 5.3.5.1-02）Table 5 を引用

2.7.6.13.4.2 無月経サイクルの発生

無月経サイクルは Utrogestan®群で 42/215 サイクル（19.5%）、Provera®群で 6/178 サイクル（3.4%）であり、Utrogestan®群の方が有意に多く発生した（$p=3.68\times10^{-7}$）。

Utrogestan®群では無月経サイクルは 11 例で 42 サイクル発生し、17/42 サイクル（40.5%）は治療の最後の 6 箇月で発生した。Provera®群では無月経サイクルは 3 例で 6 サイクル発生し、5/6 サイクル（83.3%）は治療の最後の 6 箇月で発生した。

2.7.6.13.4.3 月経の開始、程度、持続

月経の開始、程度、持続の結果を表 2.7.6.13.4-2 に示す。

月経の開始、程度、持続のいずれについても有意差が認められ、Utrogestan®群では Provera®群に比べて月経の開始は早く、程度は軽く、持続は短かった。

表 2.7.6.13.4-2 月経の開始、程度、持続

	Utrogestan®群 a)	Provera®群 a)	p 値 b)
月経の開始日	23.1±2.4（173）	24.9±2.4（172）	0.0001
出血の程度（合計スコア c)）	9.6±5.9（161）	11.3±5.5（159）	0.0087
出血の持続期間（日）	4.8±2.5（161）	6.0±2.4（159）	0.0001

a) 結果は平均±標準偏差（n）で表示

b) 分散分析（Kruskal-Wallis 検定でも同じ結論）

c) 出血スコア（0＝なし、1＝点状出血、2＝軽度、3＝中等度、4＝重度）の合計

引用元：Lorrain 1989 試験（資料番号 5.3.5.1-02）Table 6 を引用

2.7.6.13.4.4 破綻出血の発生

出血スコアは 403 サイクルの 5～14 日目から得られ、35 サイクルで破綻出血の可能性がある出血が確認された。表 2.7.6.13.4-3 に破綻出血の発生の要約を示す。35 件中 20 件（Utrogestan®群 6 サイクル、Provera®群 14 サイクル）は前のサイクルの月経の延長の可能性があると考えられた。予測頻度が 5 未満のセル数が多すぎるためカイ二乗検定は適用できなかった。この問題を解

決するため、「なし」と「月経の終了」を合わせ、それ以外の 3 つの分類を合わせて Fisher 検定を実施した。その結果、Utrogestan®群では 7/222 件（3.2%）、Provera®群で 8/181 件（4.4%）で破綻出血が観察され、有意ではなかった（p＝0.600）。

破綻出血の可能性がある出血の発生の有無別のサイクルの割合を Utrogeatan®群と Provera®群で同様に比較した結果、両群間に有意差が認められた（p＝0.0322）。破綻出血の可能性がある出血（月経の終了を含む）の発生率は Utrogestan®群（13/222、5.9%）に比べて Provera®群（22/181、12.2%）で高かった。

表 2.7.6.13.4-3 破綻出血の発生

	なし	月経の終了	点状出血	軽度	重度
Utrogestan®群	209（94.1%）	6（2.7%）	4（1.8%）	3（1.4%）	－
Provera®群	159（87.9%）	14（7.7%）	4（2.2%）	3（1.7%）	1（0.6%）

引用元：Lorrain 1989 試験（資料番号 5.3.5.1-02）Table 7 を引用

2.7.6.13.5 子宮内膜生検

子宮内膜生検の評価を実施した病理学者数別の子宮内膜生検を実施した被験者数を表 2.7.6.13.5-1 に示す。

大部分の生検の評価は 2 名以上の病理学者によって行われた。Utrogestan®群の 17 例、Provera®群の 13 例が治療 1 年目の治療を完了した。治療 2 年目でも Utrogestan®群の 15 例、Provera®群の 9 例が治療を継続した。治療 3 年目以降は、Utrogestan®群のみが治療を継続した。

Utrogestan®群の 3 例で子宮内膜の異常（単純型過形成 1 例、腺腫様過形成 2 例）が報告されたが、いずれも 2 人目又は 3 人目の病理学者によっては確認されなかった。

表 2.7.6.13.5-1 子宮内膜生検の評価を実施した病理学者数別の子宮内膜生検を実施した被験者数

	Utrogestan®群			Provera®群		
	n＝1	n＝2	n＝3	n＝1	n＝2	n＝3
ベースライン	5	2	13	7	7	6
治療 1 年目	1	2	14	1	2	10
治療 2 年目	-	15	-	1	8	-
治療 3 年目	-	11	-	-	-	-
治療 4 年目	1	8	-	-	-	-

引用元：Lorrain 1989 試験（資料番号 5.3.5.1-02）Table 8 を引用

2.7.6.13.6 ホルモン測定

血漿中エストラジオール、プロゲステロン、17-OHP のベースライン値を表 2.7.6.13.6-1 に示す。ベースライン値は両群間に差はなかった。

表 2.7.6.13.6-1 ホルモンのベースライン値

	Utrogestan®群 a)	Provera®群 a)	p 値 b)
エストラジオール（pmol/L）	79±84（20）	88±86（17）	0.7351
プロゲステロン（nmol/L）	1.10±0.45（4）	0.83±0.32（10）	0.2241
17-OHP（nmol/L）	2.28±1.20（8）	1.75±0.39（11）	0.1849

a) 結果は平均±標準偏差（n）で表示

b) 分散分析（Kruskal-Wallis 検定でも同じ結論）

引用元：Lorrain 1989 試験（資料番号 5.3.5.1-02）Table 9 を引用

2.7.6.13.6.1 エストラジオール

ベースライン及び治療 1 年目、治療 2 年目の血漿中エストラジオール値の変化を図 2.7.6.13.6-1 に、要約を表 2.7.6.13.6-2 及び表 2.7.6.13.6-3 に示す。

血漿中エストラジオール値は治療 1 年目では両群間に有意差はなかったが、治療 2 年目では Utrogestan®群に比べて Provera®群で有意に低かった。

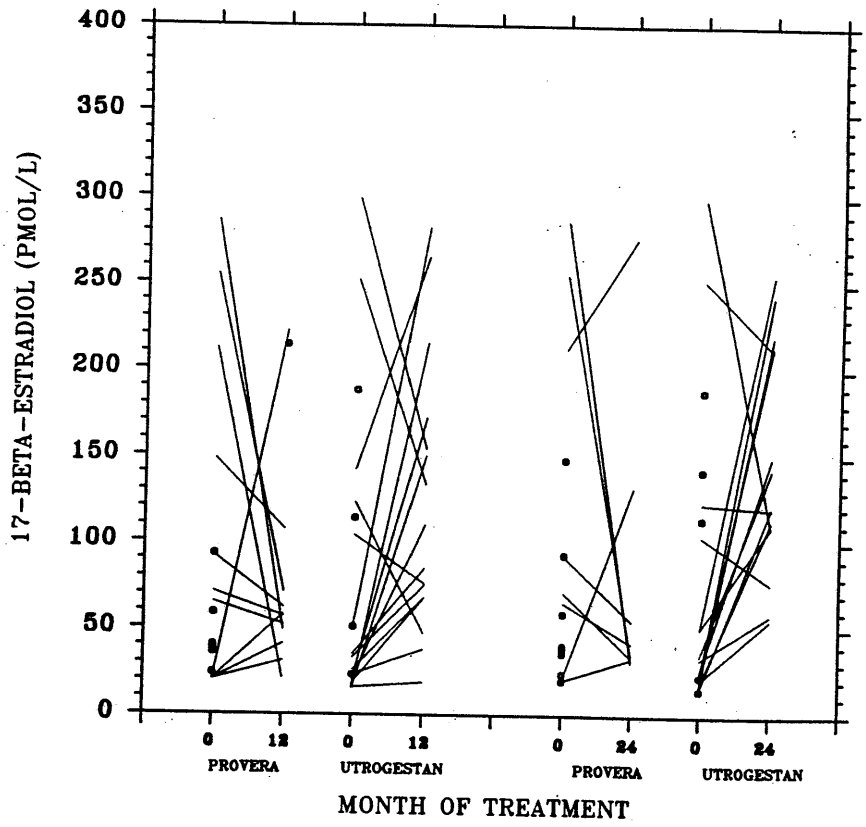


図 2.7.6.13.6-1 ベースライン及び治療 1 年目／2 年目の血漿中エストラジオール値

対にならないデータは●で示している。

引用元：Lorrain 1989 試験（資料番号 5.3.5.1-02）Figure 1 を引用

表 2.7.6.13.6-2 血漿中エストラジオール値の変化（治療 1 年目）

Utrogestan®群 a)		Provera®群 a)		p 値
ベースライン	治療 1 年目	ベースライン	治療 1 年目	
-	122±79（16）	-	91±78（12）	0.3132b)
				0.1501c)
75±89（16）	122±79（16）	106±105（10）	66±57（10）	0.0695d)
ベースラインの 3.7±3.7 倍（16）		ベースラインの 2.1±3.3 倍（10）		0.0967c)

a) 結果は平均±標準偏差（n）で表示（単位：pmol/L）
b) 分散分析
c) Kruskal-Wallis 検定
d) ベースラインを共変量とした分散分析
引用元：Lorrain 1989 試験（資料番号 5.3.5.1-02）Table 10 を引用

表 2.7.6.13.6-3 血漿中エストラジオール値の変化（治療 2 年目）

Utrogestan®群 a)		Provera®群 a)		p 値
ベースライン	治療 2 年目	ベースライン	治療 2 年目	
-	147±66（15）	-	80±86（8）	0.0494b)
				0.0169c)
73±89（15）	147±66（15）	128±107（8）	80±86（8）	0.0588d)
ベースラインの 4.8±4.1 倍（15）		ベースラインの 1.4±2.2 倍（8）		0.0141c)

a) 結果は平均±標準偏差（n）で表示（単位：pmol/L）
b) 分散分析
c) Kruskal-Wallis 検定
d) ベースラインを共変量とした分散分析
引用元：Lorrain 1989 試験（資料番号 5.3.5.1-02）Table 11 を引用

2.7.6.13.6.2 プロゲステロン

ベースライン及び治療 1 年目及び 2 年目の血漿中プロゲステロン値の変化を図 2.7.6.13.6-2 に、要約を表 2.7.6.13.6-4 及び表 2.7.6.13.6-5 に示す。

治療 1 年目、2 年目とも血漿中プロゲステロン値は Provera®群に比べて Utrogestan®群で有意に高かった。

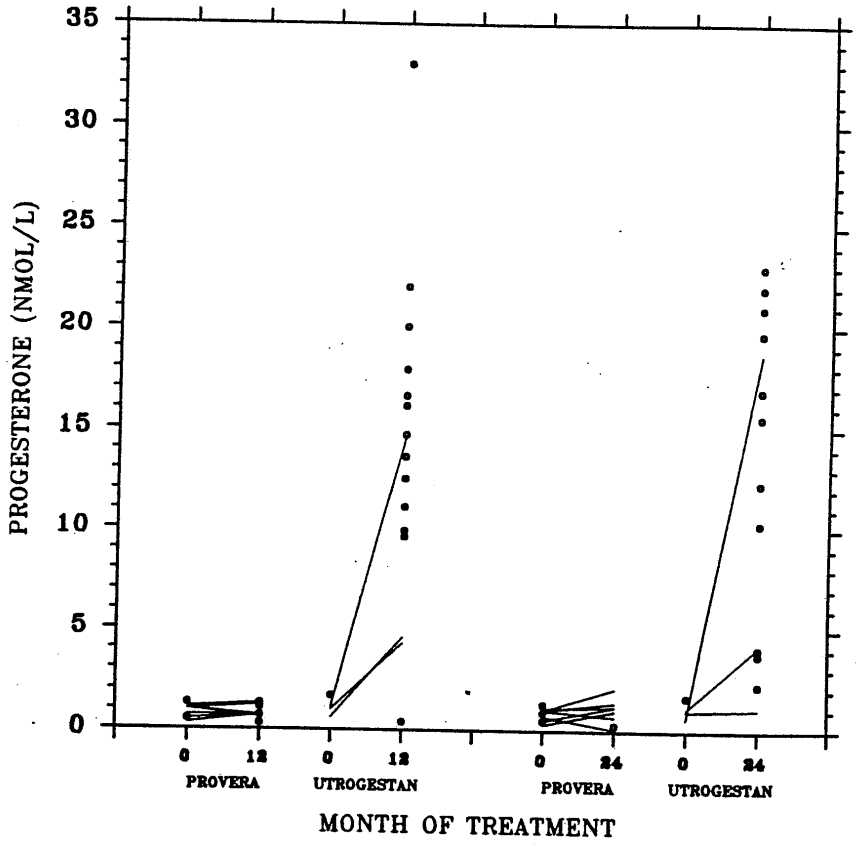


図 2.7.6.13.6-2 ベースライン及び治療 1 年目／2 年目の血漿中プロゲステロン値

対にならないデータは●で示している。

引用元：Lorrain 1989 試験（資料番号 5.3.5.1-02）Figure 2 を引用

表 2.7.6.13.6-4 血漿中プロゲステロン値の変化（治療 1 年目）

Utrogestan®群 a)		Provera®群 a)		p 値
ベースライン	治療 1 年目	ベースライン	治療 1 年目	
-	13.8±7.8（16）	-	0.8±0.3（11）	0.0001 b)
				0.0001 c)
0.9±0.3（3）	7.8±5.8（3）	0.8±0.3（7）	0.8±0.3（7）	0.0147 d)
ベースラインの 8.4±4.5 倍（3）		ベースラインの 1.2±0.6 倍（10）		0.0164 c)

a) 結果は平均±標準偏差（n）で表示（単位：nmol/L）

b) 分散分析

c) Kruskal-Wallis 検定

d) ベースラインを共変量とした分散分析

引用元：Lorrain 1989 試験（資料番号 5.3.5.1-02）Table 12 を引用

表 2.7.6.13.6-5 血漿中プロゲステロン値の変化（治療 2 年目）

Utrogestan®群 a)		Provera®群 a)		p 値
ベースライン	治療 2 年目	ベースライン	治療 2 年目	
-	12.5±8.1（14）	-	1.0±0.6（8）	0.0007b)
				0.0004c)
0.9±0.3（3）	8.0±9.4（3）	0.8±0.3（7）	1.1±0.6（7）	0.0547d)
ベースラインの 12.0±16.7 倍（3）		ベースラインの 1.6±1.1 倍（7）		0.1702c)

a) 結果は平均±標準偏差（n）で表示（単位：nmol/L）

b) 分散分析

c) Kruskal-Wallis 検定

d) ベースラインを共変量とした分散分析

引用元：Lorrain 1989 試験（資料番号 5.3.5.1-02）Table 13 を引用

2.7.6.13.6.3 17-OHP

ベースライン及び治療 1 年目、2 年目の血漿中 17-OHP 値の変化を図 2.7.6.13.6-3 に、要約を表 2.7.6.13.6-6 及び表 2.7.6.13.6-7 に示す。

治療 1 年目、2 年目とも血漿中 17-OHP 値は Provera®群に比べて Utrogestan®群で有意に高かった。

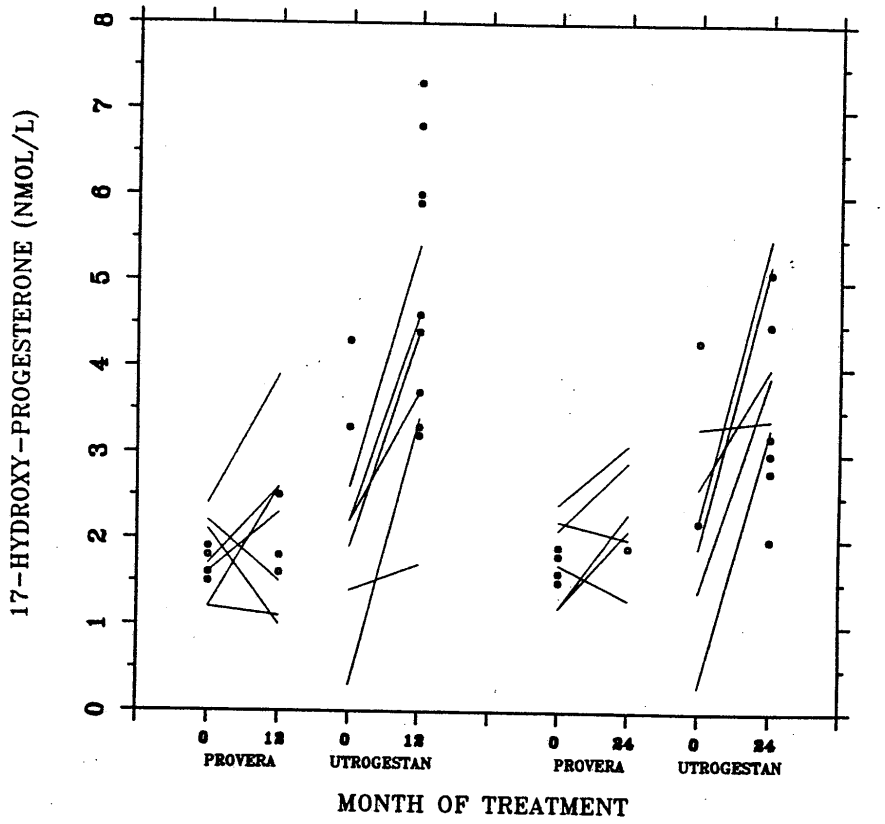


図 2.7.6.13.6-3 ベースライン及び治療 1 年目／2 年目の血漿中 17-OHP 値

対にならないデータは●で示している。

引用元：Lorrain 1989 試験（資料番号 5.3.5.1-02）Figure 3 を引用

表 2.7.6.13.6-6 血漿中 17-OHP 値の変化（治療 1 年目）

Utrogestan®群 a)		Provera®群 a)		p 値
ベースライン	治療 1 年目	ベースライン	治療 1 年目	
-	4.5±1.5（16）	-	2.1±0.9（10）	0.0001b)
				0.0003c)
1.8±0.8（6）	3.9±1.3（6）	1.8±0.5（7）	2.1±1.0（7）	0.0156d)
ベースラインの 3.5±3.9 倍（6）		ベースラインの 1.3±0.6 倍（7）		0.0452c)

a) 結果は平均±標準偏差（n）で表示（単位：nmol/L）
b) 分散分析
c) Kruskal-Wallis 検定
d) ベースラインを共変量とした分散分析
引用元：Lorrain 1989 試験（資料番号 5.3.5.1-02）Table 14 を引用

表 2.7.6.13.6-7 血漿中 17-OHP 値の変化（治療 2 年目）

Utrogestan®群 a)		Provera®群 a)		p 値
ベースライン	治療 2 年目	ベースライン	治療 2 年目	
-	3.7±1.0（14）	-	2.2±0.6（7）	0.0026b)
				0.0032c)
2.0±1.0（6）	4.2±0.9（6）	1.8±0.5（6）	2.3±0.7（6）	0.0032d)
ベースラインの 3.6±3.7 倍（6）		ベースラインの 1.4±0.5 倍（6）		0.0547c)

a) 結果は平均±標準偏差（n）で表示（単位：nmol/L）
b) 分散分析
c) Kruskal-Wallis 検定
d) ベースラインを共変量とした分散分析
引用元：Lorrain 1989 試験（資料番号 5.3.5.1-02）Table 15 を引用

2.7.6.13.7 骨密度測定

腰椎（L2～L4）と大腿骨（頸部）の骨密度を測定した。

2.7.6.13.7.1 腰椎骨密度

表 2.7.6.13.7-1 及び表 2.7.6.13.7-2 に治療 1 年目及び 2 年目の腰椎骨密度の結果を示す。

ベースライン、治療 1 年目、2 年目とも両群間に有意差は認められなかった。

表 2.7.6.13.7-1 治療 1 年目の腰椎骨密度（L2～L4 の平均値）

		Utrogestan®群 a) （n＝15）	Provera®群 a) （n＝11）	p 値
ベースライン	時期（月） b)	-6.5±4.3	-7.5±5.9	0.6458 c)
	骨密度	1.044±0.135	1.094±0.208	0.4627 c)
治療 1 年目	時期（月） b)	13.3±1.7	13.2±1.0	0.7916 c)
	骨密度	1.092±0.136	1.132±0.182	0.7294 d)
	%変化	4.6±2.7	4.1±5.4	0.7338 c)

a) 結果は平均±標準偏差で表示
b) 投与開始からの月数
c) 分散分析（Kruskal-Wallis 検定でも同じ結論）
d) ベースラインを共変量とした分散分析
引用元：Lorrain 1989 試験（資料番号 5.3.5.1-02）Table 16 を引用

表 2.7.6.13.7-2 治療 2 年目の腰椎骨密度（L2～L4 の平均値）

		Utrogestan®群 a) （n＝14）	Provera®群 a) （n＝6）	p 値
ベースライン	時期（月） b)	-6.6±4.1	-7.5±6.1	0.7167 c)
	骨密度	1.065±0.142	1.120±0.220	0.5089 c)
治療 2 年目	時期（月） b)	24.8±2.0	26.0±1.1	0.1766 d)
	骨密度	1.115±0.136	1.148±0.183	0.5325 d)
	%変化	4.9±3.9	3.3±6.4	0.4920 c)

a) 結果は平均±標準偏差で表示
b) 投与開始からの月数
c) 分散分析（Kruskal-Wallis 検定でも同じ結論）
d) ベースラインを共変量とした分散分析
引用元：Lorrain 1989 試験（資料番号 5.3.5.1-02）Table 16 を引用

2.7.6.13.7.2 大腿骨骨密度

表 2.7.6.13.7-3 及び表 2.7.6.13.7-4 に治療 1 年目及び 2 年目の大腿骨骨密度への効果を示す。ベースライン、治療 1 年目、2 年目とも両群間に有意差は認められなかった。

表 2.7.6.13.7-3 治療 1 年目の大腿骨骨密度

		Utrogestan®群 a) （n＝15）	Provera®群 a) （n＝11）	p 値
ベースライン	時期（月） b)	-6.5±4.3	-7.5±5.9	0.6458 c)
	骨密度	0.905±0.137	0.857±0.108	0.3420 c)
治療 1 年目	時期（月） b)	13.3±1.7	13.2±1.0	0.7916 c)
	骨密度	0.9142±0.111	0.888±0.145	0.7869 d)
	%変化	2.3±15.5	3.5±7.5	0.8174 c)

a) 結果は平均±標準偏差で表示
b) 投与開始からの月数
c) 分散分析（Kruskal-Wallis 検定でも同じ結論）
d) ベースラインを共変量とした分散分析
引用元：Lorrain 1989 試験（資料番号 5.3.5.1-02）Table 17 を引用

表 2.7.6.13.7-4 治療 2 年目の大腿骨骨密度

		Utrogestan®群 a) (n=14)	Provera®群 a) (n=6)	p 値
ベースライン	時期（月） b)	-6.6±4.1	-7.5±6.1	0.7167c)
	骨密度	0.897±0.141	0.893±0.115	0.9510c)
治療 2 年目	時期（月） b)	24.8±2.0	26.0±1.1	0.1766c)
	骨密度	0.888±0.144	0.928±0.162	0.2515d)
	%変化	-0.8±5.9	4.0±11.1	0.2146c)

a) 結果は平均±標準偏差で表示
b) 投与開始からの月数
c) 分散分析（Kruskal-Wallis 検定でも同じ結論）
d) ベースラインを共変量とした分散分析
引用元：Lorrain 1989 試験（資料番号 5.3.5.1-02）Table 17 を引用

2.7.6.13.7.3 骨密度に対する臨床的に関連のある変化

ベースラインから 6%以上の増加・減少を臨床的に重要な変化とした。ベースラインから 6%以上の変化を示した被験者の割合を表 2.7.6.13.7-5 及び表 2.7.6.13.7-6 に示す。治療 1 年目、2 年目とも両群間に有意差はなかった。

表 2.7.6.13.7-5 臨床的に重要な腰椎骨密度（L2～L4 の平均値）の変化

	ベースラインからの 6%以上の増加			ベースラインからの 6%以上の減少		
	Utrogestan®群	Provera®群	p 値 a)	Utrogestan®群	Provera®群	p 値 a)
治療 1 年目	4/15 (26.7%)	3/11 (27.3%)	1.000	0/15 (0.0%)	0/11 (10.0%)	-
治療 2 年目	5/14 (35.7%)	3/6 (50.0%)	0.642	0/14 (0.0%)	1/6 (16.7%)	0.300

a) Fisher の正確確率検定
引用元：Lorrain 1989 試験（資料番号 5.3.5.1-02）Table 18 を引用

表 2.7.6.13.7-6 臨床的に重要な大腿骨骨密度の変化

	ベースラインからの 6%以上の増加			ベースラインからの 6%以上の減少		
	Utrogestan®群	Provera®群	p 値 a)	Utrogestan®群	Provera®群	p 値 a)
治療 1 年目	1/15 (6.7%)	2/11 (18.2%)	0.556	1/15 (6.7%)	0/11 (10.0%)	1.000
治療 2 年目	2/14 (14.3%)	3/6 (50.0%)	0.131	3/14 (21.4%)	1/6 (16.7%)	1.000

a) Fisher の正確確率検定
引用元：Lorrain 1989 試験（資料番号 5.3.5.1-02）Table 19 を引用

2.7.6.13.8 糖及び脂質に対する効果

糖及び脂質のベースライン値を表 2.7.6.13.8-1 に示す。Utrogestan®群と Provera®群の間には有意差はなかった。

表 2.7.6.13.8-1 糖及び脂質のベースライン値の比較

	Utrogestan®群 a)	Provera®群 a)	p 値 b)
グルコース	5.14±0.84（19）	4.94±0.55（19）	0.3770
コレステロール	5.97±1.17（19）	6.02±0.96（20）	0.8878
高比重リポタンパク（HDL）	1.48±0.31（19）	1.49±0.36（20）	0.9942
低比重リポタンパク（LDL）	3.98±1.02（19）	3.87±0.82（20）	0.7126
トリグリセリド	1.10±0.51（19）	1.40±0.67（20）	0.1240

a) 結果は平均±標準偏差（n）で表示

b) 分散分析（Kruskal-Wallis 検定でも同じ結論）

引用元：Lorrain 1989 試験（資料番号 5.3.5.1-02）Table 20 を引用

2.7.6.13.8.1 血糖値への効果

ベースライン及び治療 1 年目、2 年目の血糖値の変化を図 2.7.6.13.8-1 に、要約を表 2.7.6.13.8-2 に示す。

Utrogestan®群の 1 例がベースラインから基準値上限を超えていた以外は、全ての測定値は基準値内であった。ベースラインの値は両群間で有意差はなく、治療 1 年目の変化量も両群同等であった。治療 2 年目の値は Utrogestan®群で有意に高かったが、基準値内の変化であり、ベースラインからの変化量は両群で同様であった。

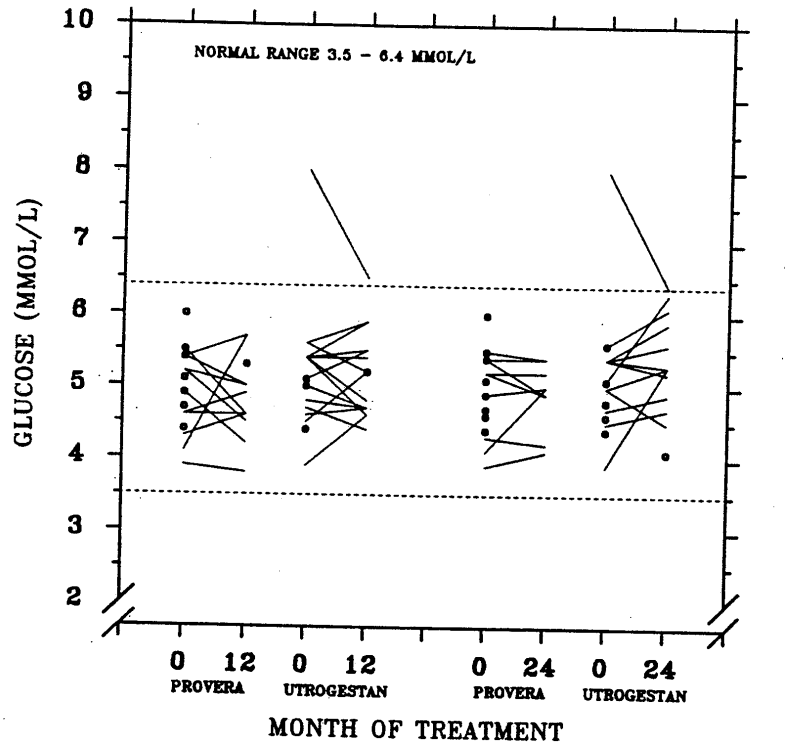


図 2.7.6.13.8-1 ベースライン及び治療 1 年目／2 年目の血糖値

対にならないデータは●で示している。

引用元：Lorrain 1989 試験（資料番号 5.3.5.1-02）Figure 4 を引用

表 2.7.6.13.8-2 血糖値への効果

	Utrogestan®群 a)	Provera®群 a)	p 値
対の数	15	10	-
ベースライン	5.25±0.90	4.85±0.59	0.2247b)
治療 1 年目	5.17±0.61	4.78±0.57	0.3057c)
平均%変化	-0.4±10.6	-0.6±16.1	0.9664b)
最大%増加	17.9	39.0	-
平均%増加（n）	8.6±6.2（7）	17.2±18.9（3）	-
最大%減少	18.8	16.4	-
平均%減少（n）	9.5±5.8（7）	9.7±5.8（6）	-
対の数	13	9	-
ベースライン	5.29±0.94	4.88±0.62	0.2608b)
治療 2 年目	5.47±0.59	4.90±0.47	0.0530c)
平均%変化	4.9±13.9	1.1±8.9	0.4747b)
最大%増加	35.9	22.0	-
平均%増加（n）	11.1±11.2（9）	9.7±10.8（3）	-
最大%減少	20.0	9.3	-
平均%減少（n）	8.9±8.2（4）	4.8±3.5（4）	-

a) 結果は平均±標準偏差（n）で表示（単位：mmol/L）

b) 分散分析（Kruskal-Wallis 検定でも同じ結論）

c) ベースラインを共変量とした分散分析

引用元：Lorrain 1989 試験（資料番号 5.3.5.1-02）Table 21 を引用

2.7.6.13.8.2 総コレステロール

ベースライン及び治療 1 年目、2 年目の総コレステロール値の変化を図 2.7.6.13.8-2 に、要約を表 2.7.6.13.8-3 に示す。

多くの被験者がベースライン時に高値であり、ばらつきも大きかったが、ベースライン値は両群同等であり、治療 1 年目及び 2 年目のベースラインからの変化率には両群間に有意差は認められなかった。

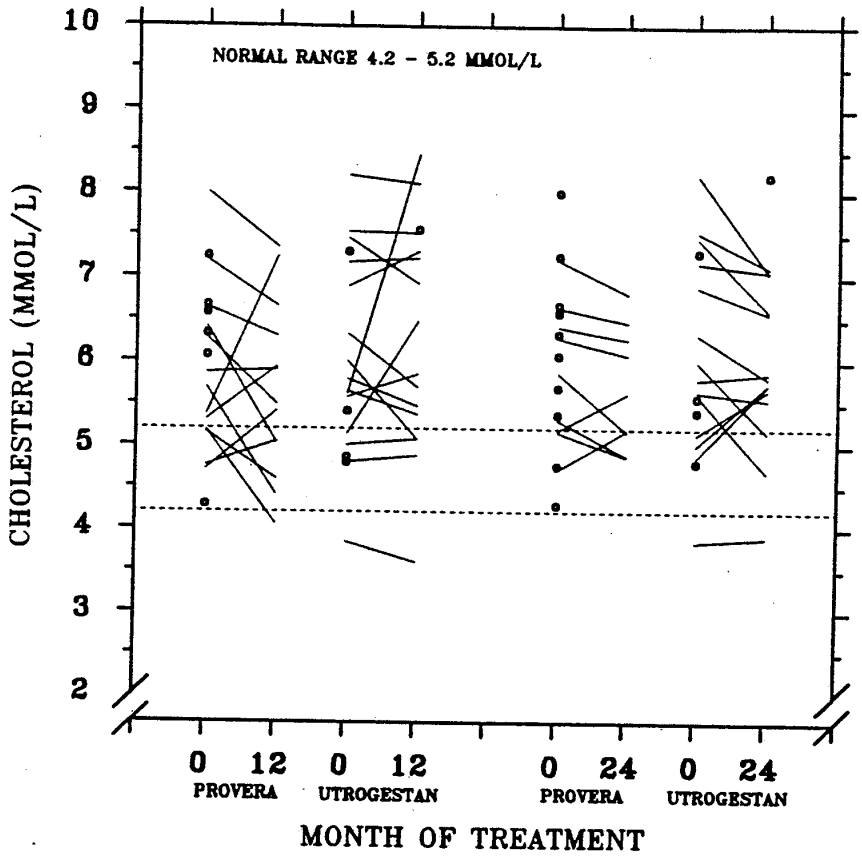


図 2.7.6.13.8-2 ベースライン及び治療 1 年目／2 年目の総コレステロール値

対にならないデータは●で示している。

引用元：Lorrain 1989 試験（資料番号 5.3.5.1-02）Figure 5 を引用

表 2.7.6.13.8-3 総コレステロールへの効果

	Utrogestan®群 a)	Provera®群 a)	p 値
対の数	15	11	-
ベースライン	6.07±1.19	5.80±0.75	0.5190b)
治療 1 年目	6.20±1.36	5.55±0.98	0.2491c)
平均%変化	2.7±16.2	-3.6±18.0	0.3624b)
最大%増加	50.5	35.0	-
平均%増加（n）	13.0±18.8（7）	15.6±14.3（4）	-
最大%減少	15.3	22.5	-
平均%減少（n）	6.4±4.8（8）	14.5±7.3（7）	-
対の数	14	9	-
ベースライン	6.11±1.23	5.86±0.83	0.6009b)
治療 2 年目	5.90±0.94	5.71±0.72	0.9247c)
平均%変化	-2.3±10.7	-2.2±7.3	0.9864b)
最大%増加	17.9	10.2	-
平均%増加（n）	9.1±7.5（5）	9.5±1.1（2）	-
最大%減少	16.7	11.8	-
平均%減少（n）	8.6±5.6（9）	5.6±3.4（7）	-

a) 結果は平均±標準偏差（n）で表示（単位：mmol/L）

b) 分散分析（Kruskal-Wallis 検定でも同じ結論）

c) ベースラインを共変量とした分散分析

引用元：Lorrain 1989 試験（資料番号 5.3.5.1-02）Table 22 を引用

2.7.6.13.8.3 HDL

ベースライン及び治療 1 年目、2 年目の HDL 値の変化を図 2.7.6.13.8-3 に、要約を表 2.7.6.13.8-4 に示す。

Provera®群の 1 例以外は、ベースライン値が基準値内であり、両群間に有意差はなかった。治療 1 年目及び 2 年目のベースラインからの変化率は両群同様であった。

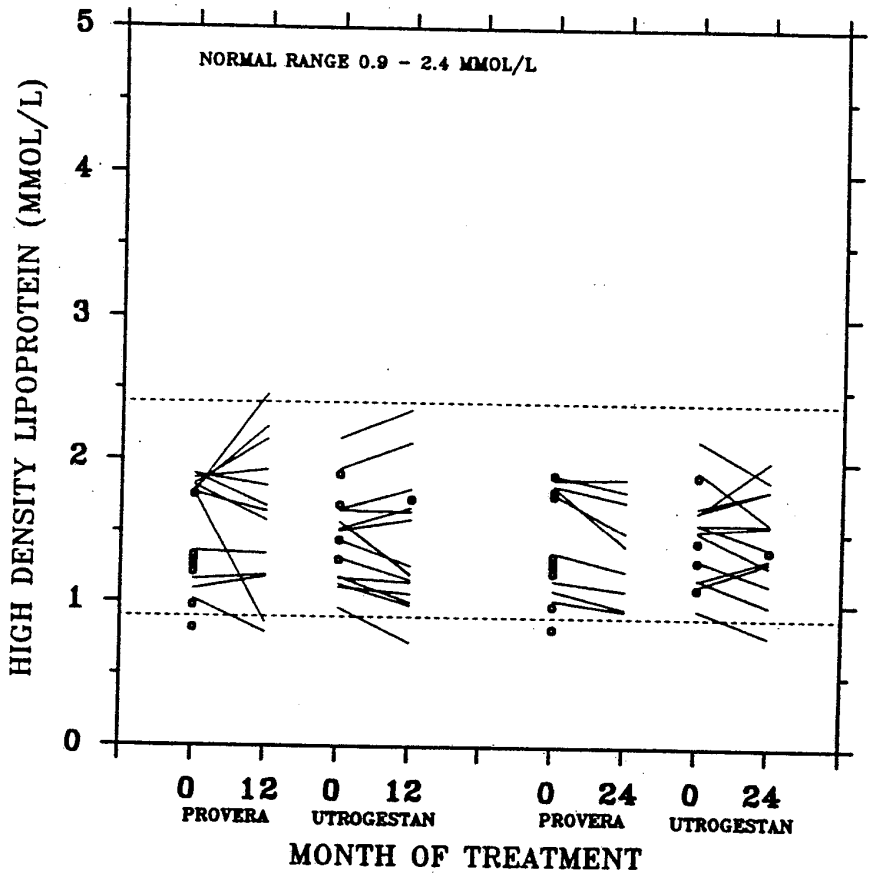


図 2.7.6.13.8-3 ベースライン及び治療 1 年目／2 年目の HDL レベル

対にならないデータは●で示している。

引用元：Lorrain 1989 試験（資料番号 5.3.5.1-02）Figure 6 を引用

表 2.7.6.13.8-4 HDL への効果

	Utrogestan®群 a)	Provera®群 a)	p 値
対の数	15	11	-
ベースライン	1.46±0.33	1.58±0.35	0.3733b)
治療 1 年目	1.39±0.45	1.53±0.52	0.9667c)
平均%変化	-6.1±12.9	-3.4±23.0	0.7106b)
最大%増加	9.9	39.0	-
平均%増加（n）	8.4±1.8（5）	14.0±15.1（5）	-
最大%減少	25.0	51.4	-
平均%減少（n）	13.3±9.0（10）	17.9±17.8（6）	-
対の数	14	9	-
ベースライン	1.50±0.33	1.54±0.37	0.8151b)
治療 2 年目	1.46±0.35	1.39±0.36	0.2346c)
平均%変化	2.7±14.1	9.3±6.7	0.2062b)
最大%増加	21.8	0.5	-
平均%増加（n）	11.4±6.7（6）	0.5（1）	-
最大%減少	18.8	22.5	-
平均%減少（n）	15.2±3.0（7）	10.5±5.9（8）	-

a) 結果は平均±標準偏差（n）で表示（単位：mmol/L）

b) 分散分析（Kruskal-Wallis 検定でも同じ結論）

c) ベースラインを共変量とした分散分析

引用元：Lorrain 1989 試験（資料番号 5.3.5.1-02）Table 23 を引用

2.7.6.13.8.4 LDL

ベースライン及び治療 1 年目、2 年目の LDL の変化を図 2.7.6.13.8-4 に、要約を表 2.7.6.13.8-5 に示す。

ベースライン値は多くの被験者で上限を超えていたが、両群間に有意差はなかった。治療 1 年目及び 2 年目のベースラインからの変化率は両群同様であった。

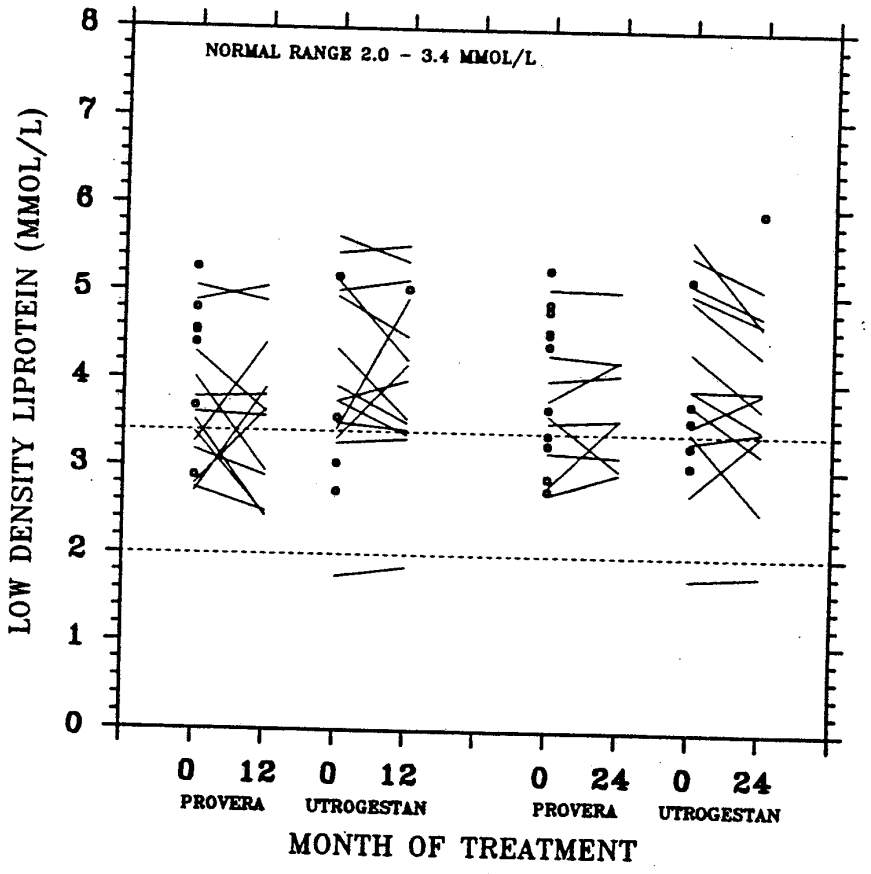


図 2.7.6.13.8-4 ベースライン及び治療 1 年目／2 年目の LDL レベル

対にならないデータは●で示している。

引用元：Lorrain 1989 試験（資料番号 5.3.5.1-02）Figure 7 を引用

表 2.7.6.13.8-5 LDL への効果

	Utrogestan®群 a)	Provera®群 a)	p 値
対の数	15	11	-
ベースライン	4.07±1.02	3.60±0.68	0.1953b)
治療 1 年目	4.02±0.97	3.50±0.77	0.4782c)
平均%変化	0.2±16.3	-0.4±26.2	0.9454b)
最大%増加	43.4	44.1	-
平均%増加（n）	12.5±16（7）	27.6±18.7（4）	-
最大%減少	18.4	31.0	-
平均%減少（n）	10.5±5.5（8）	16.3±12.2（7）	-
対の数	14	9	-
ベースライン	4.06±1.10	3.66±0.74	0.3539b)
治療 2 年目	3.77±0.91	3.75±0.70	0.1036c)
平均%変化	-5.5±13.1	3.5±12.3	0.1138b)
最大%増加	25.0	28.0	-
平均%増加（n）	10.6±10.3（4）	10.5±10.9（5）	-
最大%減少	26.5	17.2	-
平均%減少（n）	12.0±7.3（10）	5.1±8.1（4）	-

a) 結果は平均±標準偏差（n）で表示（単位：mmol/L）

b) 分散分析（Kruskal-Wallis 検定でも同じ結論）

c) ベースラインを共変量とした分散分析

引用元：Lorrain 1989 試験（資料番号 5.3.5.1-02）Table 24 を引用

2.7.6.13.8.5 トリグリセリド

ベースライン及び治療 1 年目、2 年目のトリグリセリドの変化を図 2.7.6.13.8-5 に、要約を表 2.7.6.13.8-6 に示す。

ベースライン値には両群間に有意差は認められなかった。治療 1 年目では Utrogestan®群では 50.4±73.4%の増加、Provera®群では 7.1±28.3%の減少が認められ、この差は有意であった（p＝0.017）。治療 2 年目も同様であり、Utrogestan®群では 33.9±46.0%の増加、Provera®群では 11.2±42.7%の減少が認められ、この差は有意であった（p＝0.0284）。両群間に有意差が認められたものの、測定値の大部分は基準値内のままであった。

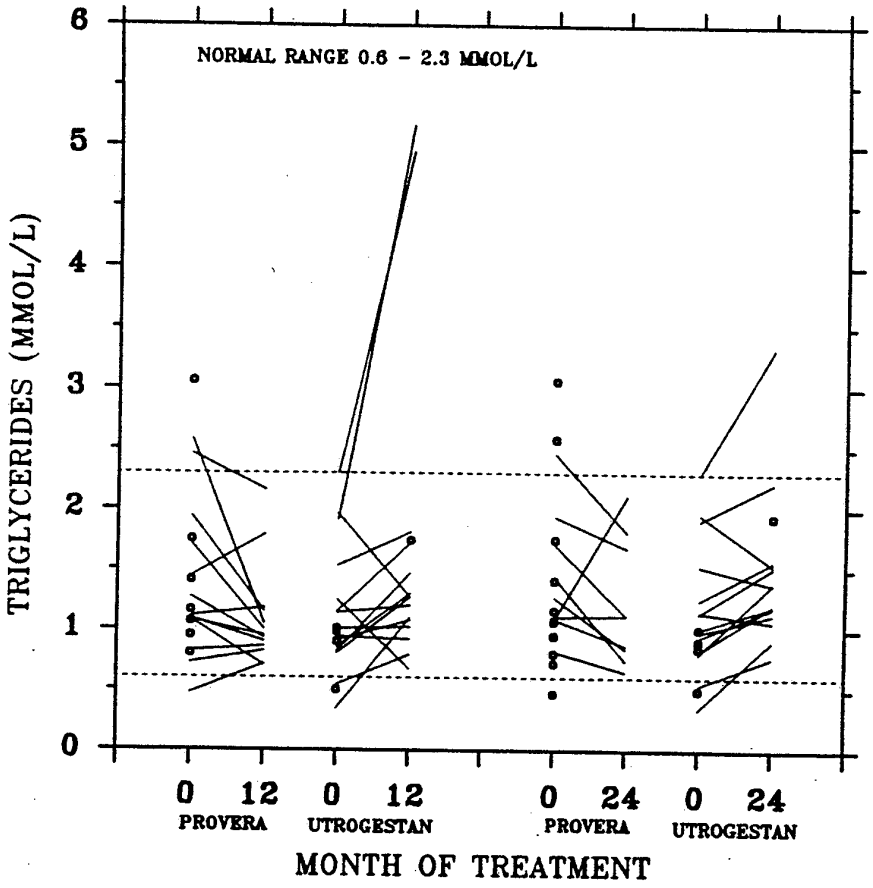


図 2.7.6.13.8-5 ベースライン及び治療 1 年目／2 年目のトリグリセリドレベル

対にならないデータは●で示している。

引用元：Lorrain 1989 試験（資料番号 5.3.5.1-02）Figure 8 を引用

表 2.7.6.13.8-6 トリグリセリドへの効果

	Utrogestan®群 a)	Provera®群 a)	p 値
対の数	15	11	-
ベースライン	1.16±0.55	1.34±0.52	0.4178b)
治療 1 年目	1.72±1.39	1.13±0.45	0.0215c)
平均%変化	50.4±73.4	-12.4±22.6	0.0117b)
最大%増加	223.5	24.3	-
平均%増加（n）	70.0±68.4（12）	12.4±8.9（4）	-
最大%減少	46.4	41.5	-
平均%減少（n）	27.9±23.0（3）	26.5±12.9（7）	-
対の数	14	9	-
ベースライン	1.19±0.56	1.44±0.52	0.3027b)
治療 2 年目	1.46±0.64	1.22 ± 0.53	0.0285c)
平均%変化	33.9 ± 46.0	-11.2±42.7	0.0284b)
最大%増加	167.6	96.3	-
平均%増加（n）	46.6±43.7（11）	48.6±67.5（2）	-
最大%減少	21.4	48.6	-
平均%減少（n）	12.7±7.6（3）	28.2±11.8（7）	-

a) 結果は平均±標準偏差（n）で表示（単位：mmol/L）
b) 分散分析（Kruskal-Wallis 検定でも同じ結論）
c) ベースラインを共変量とした分散分析
引用元：Lorrain 1989 試験（資料番号 5.3.5.1-02）Table 25 を引用

2.7.6.13.9 有害事象

本試験では、有害事象は複数の情報源［患者日誌、症例報告書（各 Visit 時の問診）、中止記録］から収集した。エストラジオールに関連する有害事象は別に記録した。有害事象は Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms（COSTART）を用いて集計した。

Utrogestan®群では 20 例全例（100%）で 1061 件、Provera®群では 20 例中 18 例（90%）で 118 件の有害事象が報告され、その大部分（92.9%）が患者日誌による報告であった。

2.7.6.13.9.1 エストラジオール経皮製剤に関連する有害事象

エストラジオール経皮製剤に関連する有害事象を表 2.7.6.13.9-1 に示す。

エストラジオール経皮製剤に関連する有害事象は 41 件報告された。多くが皮膚関連事象であり、適用部位反応及びアレルギー反応が半数以上の被験者（21/40 例）で報告された。

表 2.7.6.13.9-1 エストラジオール経皮製剤に関連する有害事象

有害事象	有害事象数／発現被験者数	
	Utrogestan®群（n＝20）	Provera®群（n＝20）
適用部位反応	20/12	6/6
そう痒症	4/4	2/2
アレルギー	2/2	1/1
湿疹	1/1	-
ほてり	2/2	1/1
不眠症	1/1	-
神経過敏	1/1	-

引用元：Lorrain 1989 試験（資料番号 5.3.5.1-02）Table 27 を引用

2.7.6.13.9.2 各 Visit 時に報告された有害事象

各 Visit 時に報告された有害事象を表 2.7.6.13.9-2 に示す。

各 Visit 時に有害事象は Utrogestan®群で 8 例に 11 件、Provera®群で 10 例に 11 件報告された。

表 2.7.6.13.9-2 各 Visit 時に報告された有害事象

有害事象	有害事象数／発現被験者数	
	Utrogestan®群（n＝20）	Provera®群（n＝20）
無力症	-	2/2
頭痛	2/2	1/1
ほてり	-	1/1
直腸緊張低下	-	1/1
浮腫	-	1/1
体重増加	2/1	-
関節痛	-	1/1
浮動性めまい	1/1	-
不眠症	-	1/1
神経過敏	2/2	-
神経炎（ギラン・バレー）	-	1/1
気管支炎	1/1	-
男性型多毛症	2/1	-
月経困難症	-	2/2
無月経	1/1	-
合計	11/8	11/10

引用元：Lorrain 1989 試験（資料番号 5.3.5.1-02）Table 28 を引用

2.7.6.13.9.3 患者日誌で報告された有害事象

患者日誌で報告された有害事象の Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms（COSTART）器官分類別の集計を表 2.7.6.13.9-3 に、各器官分類別の詳細を表 2.7.6.13.9-4～表 2.7.6.13.9-14 に示す。

患者日誌から Utrogestan®群で 1010 件、Provera®群で 85 件の有害事象が報告された。

表 2.7.6.13.9-3 患者日誌で報告された有害事象

有害事象	有害事象数／発現被験者数		詳細
	Utrogestan®群（n＝20）	Provera®群（n＝20）	
全身	322/20	51/9	表 2.7.6.13.9-4
中枢神経系	229/13	8/2	表 2.7.6.13.9-5
心血管系	190/15	7/4	表 2.7.6.13.9-6
消化器系	107/12	8/6	表 2.7.6.13.9-7
泌尿生殖器系	96/15	6/3	表 2.7.6.13.9-8
皮膚	31/9	2/2	表 2.7.6.13.9-9
筋骨格系	23/5	-	表 2.7.6.13.9-10
代謝・栄養	9/3	2/2	表 2.7.6.13.9-11
末梢神経系	1/1	-	表 2.7.6.13.9-12
呼吸器系	2/1	-	表 2.7.6.13.9-13
感覚器系	-	1/1	表 2.7.6.13.9-14

引用元：Lorrain 1989 試験（資料番号 5.3.5.1-02）Table 29 を引用

表 2.7.6.13.9-4 患者日誌で報告された有害事象－全身

有害事象	有害事象数／発現被験者数	
	Utrogestan®群（n＝20）	Provera®群（n＝20）
頭痛	104/13	22/6
腹痛	82/17	12/3
無力症/疲労	57/9	2/1
背部痛	28/10	8/3
下肢痛	32/4	3/2
手・上肢痛	11/4	-
悪寒	3/1	-
感冒	2/2	1/1
眼瞼腫脹	1/1	-
倦怠感	1/1	-
胸痛	1/1	-
アレルギー反応	-	3/2
合計	322/20	51/9

引用元：Lorrain 1989 試験（資料番号 5.3.5.1-02）Table 30 を引用

表 2.7.6.13.9-5 患者日誌で報告された有害事象－中枢神経系

有害事象	有害事象数／発現被験者数	
	Utrogestan®群（n＝20）	Provera®群（n＝20）
神経過敏	66/11	-
不眠症	55/6	5/2
浮動性めまい	29/7	-
傾眠、傾眠状態	23/2	-
不安	18/2	-
うつ病	11/5	3/1
回転性めまい	11/3	-
こむら返り	4/2	-
攻撃性	4/1	-
振戦	3/2	-
感情的	3/1	-
不機嫌	1/1	-
回転性めまい／嘔吐（メニエール）	1/1	-
合計	229/13	8/2

引用元：Lorrain 1989 試験（資料番号 5.3.5.1-02）Table 31 を引用

表 2.7.6.13.9-6 患者日誌で報告された有害事象－心血管系

有害事象	有害事象数／発現被験者数	
	Utrogestan®群（n＝20）	Provera®群（n＝20）
血管拡張／ほてり	162/14	6/3
動悸	20/2	-
片頭痛	5/2	1/1
足関節／ふくらはぎの循環不良	1/1	-
低血圧	1/1	-
高血圧	1/1	-
合計	190/15	7/4

引用元：Lorrain 1989 試験（資料番号 5.3.5.1-02）Table 32 を引用

表 2.7.6.13.9-7 患者日誌で報告された有害事象－消化器系

有害事象	有害事象数／発現被験者数	
	Utrogestan®群（n＝20）	Provera®群（n＝20）
鼓腸／腹部膨満感	83/9	2/2
悪心	19/5	2/2
消化不良	3/2	2/2
下痢	-	2/1
便秘	1/1	-
食欲亢進	1/1	-
合計	107/12	8/6

引用元：Lorrain 1989 試験（資料番号 5.3.5.1-02）Table 33 を引用

表 2.7.6.13.9-8 患者日誌で報告された有害事象－泌尿生殖器系

有害事象	有害事象数／発現被験者数	
	Utrogestan®群（n＝20）	Provera®群（n＝20）
乳房痛、過敏症	67/12	4/1
乳房腫脹、重圧感	10/4	1/1
白帯下	9/4	-
無月経	7/1	-
多尿	2/1	-
膀胱感染	1/1	-
腟感染	-	1/1
合計	96/15	6/3

引用元：Lorrain 1989 試験（資料番号 5.3.5.1-02）Table 34 を引用

表 2.7.6.13.9-9 患者日誌で報告された有害事象－皮膚

有害事象	有害事象数／発現被験者数	
	Utrogestan®群（n＝20）	Provera®群（n＝20）
そう痒症	17/3	1/1
多汗	2/2	1/1
脂腺嚢腫	1/1	-
湿疹	7/1	-
ざ瘡	2/1	-
首の皮疹	1/1	-
脱毛症	1/1	-
合計	31/9	2/2

引用元：Lorrain 1989 試験（資料番号 5.3.5.1-02）Table 35 を引用

表 2.7.6.13.9-10 患者日誌で報告された有害事象－筋骨格系

有害事象	有害事象数／発現被験者数	
	Utrogestan®群（n＝20）	Provera®群（n＝20）
筋無力症、下肢重感	14/3	-
関節炎	3/2	-
骨痛	3/1	-
腰椎関節症	1/1	-
足首の痛み	1/1	-
左足関節部骨折	1/1	-
合計	23/5	-

引用元：Lorrain 1989 試験（資料番号 5.3.5.1-02）Table 36 を引用

表 2.7.6.13.9-11 患者日誌で報告された有害事象－代謝・栄養

有害事象	有害事象数／発現被験者数	
	Utrogestan®群（n＝20）	Provera®群（n＝20）
浮腫	8/3	2/2
体重増加	1/1	-
合計	9/3	2/2

引用元：Lorrain 1989 試験（資料番号 5.3.5.1-02）Table 37 を引用

表 2.7.6.13.9-12 患者日誌で報告された有害事象－末梢神経系

有害事象	有害事象数／発現被験者数	
	Utrogestan®群（n＝20）	Provera®群（n＝20）
末梢：手のしびれ感	1/1	-

引用元：Lorrain 1989 試験（資料番号 5.3.5.1-02）Table 38 を引用

表 2.7.6.13.9-13 患者日誌で報告された有害事象－呼吸器系

有害事象	有害事象数／発現被験者数	
	Utrogestan®群（n＝20）	Provera®群（n＝20）
喉頭：咽喉絞扼感	2/1	-

引用元：Lorrain 1989 試験（資料番号 5.3.5.1-02）Table 39 を引用

表 2.7.6.13.9-14 患者日誌で報告された有害事象－感覚器系

有害事象	有害事象数／発現被験者数	
	Utrogestan®群（n＝20）	Provera®群（n＝20）
感覚：霧視	-	1/1

引用元：Lorrain 1989 試験（資料番号 5.3.5.1-02）Table 40 を引用

2.7.6.13.9.4 中止記録で確認された有害事象

中止記録で確認された有害事象は以下のとおりであった。

（1） Utrogestan®群（5 例）

- 錯感覚、下肢痛 1 例
- 浮動性めまい、傾眠状態 1 例
- 腹部膨満感、体重増加 1 例
- Estraderm®に対するアレルギー 1 例
- 詳細不明（半量に減量が必要） 1 例

（2） Provera®群（8 例）

- パッチが皮膚にくっつかない 1 例
- アレルギー反応 3 例
- 頭痛、うつ病、乳房痛 1 例
- 腹部膨満感、易刺激性 1 例
- 腹部膨満感、体重増加 1 例
- カリウム排泄の問題 1 例

2.7.6.13.10 結論

有効性と安全性は、出血パターン、破綻出血、子宮内膜生検、ホルモン測定、骨密度測定、グルコース及び脂質プロファイル、有害事象について評価された。

出血パターンについて、エストラジオールとプロゲステロンの併用投与患者はエストラジオールと MPA の併用投与患者に比べて出血の頻度が低いと考えられた。また、月経に関して、プロゲステロン投与患者は MPA 投与患者に比べて出血の始まりが早く、量は少なく、期間も短いと考えられた。

子宮内膜生検について、プロゲステロン及び MPA の両投与群とも有意な異常は観察されなかった。

ホルモン測定について、エストラジオールとプロゲステロンの併用時は血漿中プロゲステロン及び 17-OHP レベルは有意に増加し、閉経前女性の排卵周期の 2 相性と同程度であり、より生理的なホルモン補充療法となると考えられた。

骨密度測定について、プロゲステロン及び MPA の両投与群とも 2 年以上の投与では腰椎及び大腿骨における骨量減少に対するエストロゲンの予防効果を減弱させなかった。

グルコース及び脂質プロファイルについて、トリグリセリドを除く血漿中脂質プロファイル及び血糖レベルはプロゲステロン及び MPA の両投与群で同様であった。血漿中トリグリセリドレベルはプロゲステロン投与患者では投与 1 年後に約 50%、2 年後に約 34%増加したのに対し、MPA 投与患者では投与 1 年後、2 年後に約 11%減少した。大部分の結果は基準値範囲内であった。

有害事象について、プロゲステロン及び MPA の両投与とも忍容性プロファイルが同様であった。

女性にとって自然なホルモンである天然型プロゲステロンは、ホルモン補充療法に使用できると考えられる。

2.7.6.14 Comparative effects of percutaneous estradiol and conjugated estrogens as replacement therapy in post-menopausal women.（参考資料）（5.3.5.2-05 参照）

2.7.6.14.1 試験の概要

治験責任医師	Dupont A, Dupont P, Cusan L, Bergeron N, Manhes G, Rioux J, Cloutier D, Mailloux J, Lignieres B de, Gutkowska J, Boucher H, Tetu B, Belanger A, Moyer D. L, Labrie F.
治験施設	[redacted], Canada.
治験期間	19[redacted]-19[redacted]
開発のフェーズ	第 IV 相
目的	エストラジオール経皮製剤（Oestrogel®）又は結合型エストロゲン（CEE）経口製剤（Premarin®）を投与している女性にプロゲステロン（Utrogestan®）を投与した際の血清中エストラジオール濃度、更年期症状及び子宮内膜への影響を評価した。
治験デザイン	単一施設、無作為化、非盲検、並行群間比較試験
被験者数	解析症例 子宮を摘出した女性：31 例 子宮を有する女性：32 例 （1） グループ I（16 例）：経皮エストラジオール（子宮を摘出した女性） （2） グループ II（15 例）：経口 CEE（子宮を摘出した女性） （3） グループ III（16 例）：経皮エストラジオール＋プロゲステロン（子宮を有する女性） （4） グループ IV（16 例）：経口 CEE＋プロゲステロン（子宮を有する女性）
組み入れ基準	- 健康な閉経後女性（34～60 歳） - 理想体重から 15%以内の体重を持つ女性 - 治験開始時の 12 箇月以上前までに自然閉経が認められている女性 - 組入れまでの 60 日以内にステロイド薬を服薬していない女性 - 血清中エストラジオール濃度＜75 pmol/mL - 全血球数、血液検査及び尿検査が正常である女性 - スクリーニング時に肝臓、腎臓又は血液疾患又は高脂血症歴を有さない女性
用量及び投与方法	（1） Oestrogel®群（グループ I＋III） 1） エストラジオール Oestrogel® 1.5 mg/日、1～25 日目/28 日周期、経皮投与 2） プロゲステロン Utrogestan® 200 mg/日、12～25 日目/28 日周期、経口投与 （2） Premarin®群（グループ II＋IV）

	1） CEE Premarin® 0.625 mg/日、1～25 日目/28 日周期、経口投与 2） プロゲステロン Utrogestan® 200 mg/日、12～25 日目/28 日周期、経口投与 最初の 3 周期の卵胞ホルモン剤の投与量は、症状に従って調節した。
治療期間	24 週間
評価項目	（1） 有効性 1） 閉経後症状 (a) ほてり：1、2、3 周期目終期の改善率（%） (b) 無力症、不眠症：1、2、3、6 周期目終期の改善率（%） 2） 1、2、3、6 周期目終期における腟粘膜（腟萎縮の程度） 3） 血清中エストラジオール、エストロン、プロゲステロン、黄体形成ホルモン（LH）、卵胞刺激ホルモン（FSH）濃度（ベースライン及び治療 1、3、5、7、9、11、15、19 及び 24 週間目） （2） 安全性 1） ベースライン及び 6 サイクル最終週における子宮内膜生検 2） 血清中アルドステロン及びアンジオテンシノーゲン濃度（治療前及び治療 1、3、5、7、9、11、15、19 及び 24 週間目）
統計解析手法	Fisher の正確確率検定、Kruskall-Wallis 検定、分散分析を適宜用いた。

2.7.6.14.2 被験者の内訳

理想体重の 15%以内の体重を持つ健康な閉経後の女性 63 例を以下の基準をもとに選択した。

（1） 治験開始時の 12 箇月以上前までに自然閉経が認められている（卵巣摘出を除く）
（2） 組入れ時の 60 日以内にステロイド薬を服薬していない
（3） 血清中エストラジオール濃度＜75 pmol/L
（4） 全血球数、血液検査及び尿検査が正常である
（5） スクリーニング時に肝臓、腎臓又は血液疾患又は高脂血症歴を有さない

試験開始及び組み入れ前に全ての女性から同意を取得した。治療開始前に、全被験者は臨床検査、生化学的検査及びホルモン検査によるスクリーニングを受けた（婦人科検査と胸部触診を含む）。

子宮を摘出した女性 31 例は、無作為に 2 つの治療グループに割り当てられた。グループ I（n＝16）は 28 日周期の 1～25 日目に 1 日 1 回朝、Oestrogel® 2.5 g（エストラジオール 1.5 mg 相当）を経皮投与された（Oestrogel®単独投与群）。グループ II（n＝15）は 28 日周期の 1～25 日目に 1 日 1 回朝、Premarin® 0.625 mg を経口投与された（Premarin®単独投与群）。子宮を有する閉経後の女性 32 例も、無作為に 2 つの治療グループに割り当てられた。グループ III（n＝16）はグループ I 同様、28 日周期の 1～25 日目に 1 日 1 回朝、Oestrogel® 2.5 g（エストラジオール 1.5 mg 相当）を経皮投与されるのに加え、12～25 日目に 1 日 1 回就寝時に、Utrogestan® 200 mg を経口投与された（Oestrogel®＋Utrogestan®併用群）。グループ IV（n＝16）はグループ II 同様、28 日周期の 1～25 日目に 1 日 1 回、Premarin® 0.625 mg を経口投与されるのに加え、12～25 日目に 1 日

1 回就寝時に、Utrogestan® 200 mg を経口投与された（Premarin®＋Utrogestan®併用群）。25～28 日目は薬剤を投与しなかった。最初の 3 周期の Oestrogel®及び Premarin®の投与量は症状（主にほてり、不眠症及び疲労又は無力症）に従い調節し、後の 3 周期は一定の投与量とした。子宮を摘出した女性のグループで、中等度又は重度の腟粘膜萎縮が認められる被験者数が有意に多いことを除いて、どの治療群もベースラインプロファイルは類似していた（表 2.7.6.14.2-1）。

表 2.7.6.14.2-1 各治療群の人口統計学的データ及びベースラインプロファイル

		Oestrogel® 単独投与群	Premarin® 単独投与群	Oestrogel®＋ Utrogestan®併用群	Premarin®＋ Utrogestan®併用群
年齢（歳）	平均値	50	47	51	52
	中間値	51	48	51	52
	範囲	37-59	34-60	39-58	45-58
	分散分析	P＝0.09			
体重／理想体重（%）	平均値	93	91	97	98
	範囲	85-110	85-103	87-115	85-108
	Kruskall-Wallis 検定	P＝0.22			
閉経後期間（年）	平均値	5.67	6.81	3.41	3.27
	中間値	3.0	3.5	3.5	1.75
	範囲	0.17-21	1-28	1-10	1-10
	Kruskall-Wallis 検定	P＝0.55			
ほてり	なし	1	2	1	2
	軽度	8	2	3	3
	中等度	2	5	9	8
	重度	5	6	3	3
	Kruskall-Wallis 検定	P＝0.72			
不眠症	なし	4	2	2	2
	あり	12	13	14	14
	Kruskall-Wallis 検定	P＝0.82			
無力症	なし	7	8	7	8
	あり	9	7	9	5
	Kruskall-Wallis 検定	P＝0.47			
腟粘膜	正常	6	10	2	1
	萎縮（中等度）	8	4	8	7
	萎縮（重度）	2	1	6	8
	Kruskall-Wallis 検定	P<0.001			

引用元：Dupon 1987 試験（資料番号 5.3.5.2-05）Annexe I Table 1 を引用

2.7.6.14.3 有効性

2.7.6.14.3.1 更年期症状

被験者の女性は治療開始前及びフォローアップ来院時に詳細な質問事項に回答した。評価された更年期症状はほてり、不眠症、寝汗、神経過敏、リビドー、性交困難、無力症であった。各症状は、ホルモン治療を受けていることを知らない同一の評価者によって評価された。

図 2.7.6.14.3-1 に示すとおり、ほてり及び不眠症／寝汗は、Utrogestan®の同時投与の有無にかかわらず、Oestrogel®群及び Premarin®群に共通して改善した。しかし、無力症は Oestrogel®＋Utrogestan®併用群が他の 3 群に比べてより多く改善し、治療 2 周期目ではその差は有意であった（P＝0.01）（図 2.7.6.14.3-2）。

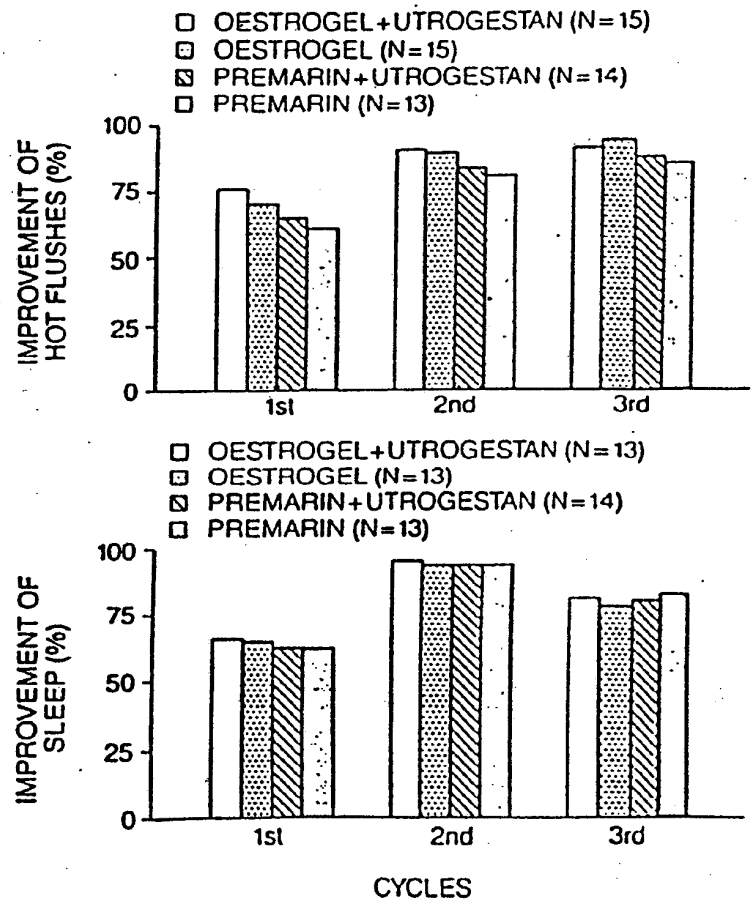


図 2.7.6.14.3-1 ホルモン補充療法中のほてり（上）不眠症（下）の改善率

引用元：Dupon 1987 試験（資料番号 5.3.5.2-05）Annexe II Figure 1 を引用
ほてり及び不眠症ともに、3 周期とも、どの治療群間でも有意差は認められなかった（Kruskall-Wallis 検定）。

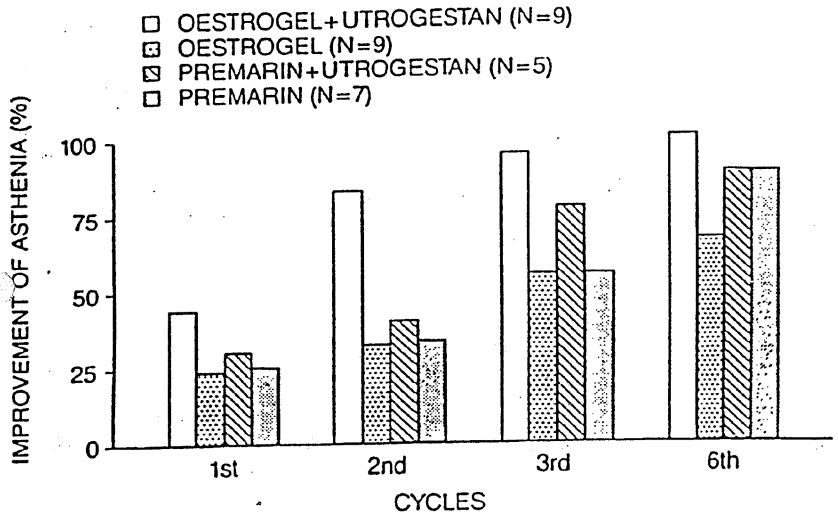


図 2.7.6.14.3-2 ホルモン補充療法中の無力症の改善率

引用元：Dupon 1987 試験（資料番号 5.3.5.2-05）Annexe II Figure 2 を引用

2 周期目に、Oestrogel®＋Utrogestan®併用群で有意差が認められた（p＝0.02、Kruskall-Wallis 検定）。しかし、1、3 及び 6 周期目は差がなかった。

1 周期目の薬剤投与量［Oestrogel®：2.5 g（エストラジオール 1.5 mg 相当）、Premarin®：0.625 mg］は、Oestrogel®＋Utrogestan®併用群、Oestrogel®単独投与群及び Premarin®＋Utrogestan®併用群のうち 56%の女性に対して症状を軽減するのに十分であった。しかし、Premarin®単独投与群のうち 60%の女性は CEE の増量が必要であった。1 周期目の後、女性 11 例（34%）（Oestrogel®群）に対して Oestrogel®量を 3.75 g（エストラジオール 2.25 mg 相当）まで、女性 8 例（24%）（Premarin®群）に対して Premarin®量を 0.9 mg まで増量した。3 周期目の初めには、さらにほてりを軽減又は消失させ、不眠症／寝汗を改善するため、女性 3 例（9%）に対し Oestrogel®を 5 g（エストラジオール 3 mg）まで、女性 8 例（26%）に対して Premarin®を 1.25 mg まで増量する必要があった（図 2.7.6.14.3-1）。

2.7.6.14.3.2 膣粘膜

治療開始時に、重度又は中等度の膣粘膜萎縮が Oestrogel®単独投与群で 10 例、Premarin®単独投与群で 5 例、Oestrogel®＋Utrogestan®併用群で 14 例、Premarin®＋Utrogestan®併用群で 15 例認められた。6 周期目の終わりには、その女性のうち、Oestrogel®単独投与群で 8 例（80%）、Premarin®単独投与群で 5 例（100%）、Oestrogel®＋Utrogestan®併用群で 13 例（93%）、Premarin®＋Utrogestan®併用群で 11 例（73%）は膣粘膜が正常となった（図 2.7.6.14.3-3）。消退出血を 2～5 日間続き、予測した時期に周期的に生じる（20～28 日目／1 サイクル）出血のことと定義した。そうでない場合は、単なる不正出血と考えた。このとき、Utrogestan®を投与された女性のうち、消退出血は 34%、不正出血は 19%の女性に生じた。出血がなかった女性は 47%であった。Premarin®群と Oestrogel®群に差はなかった。

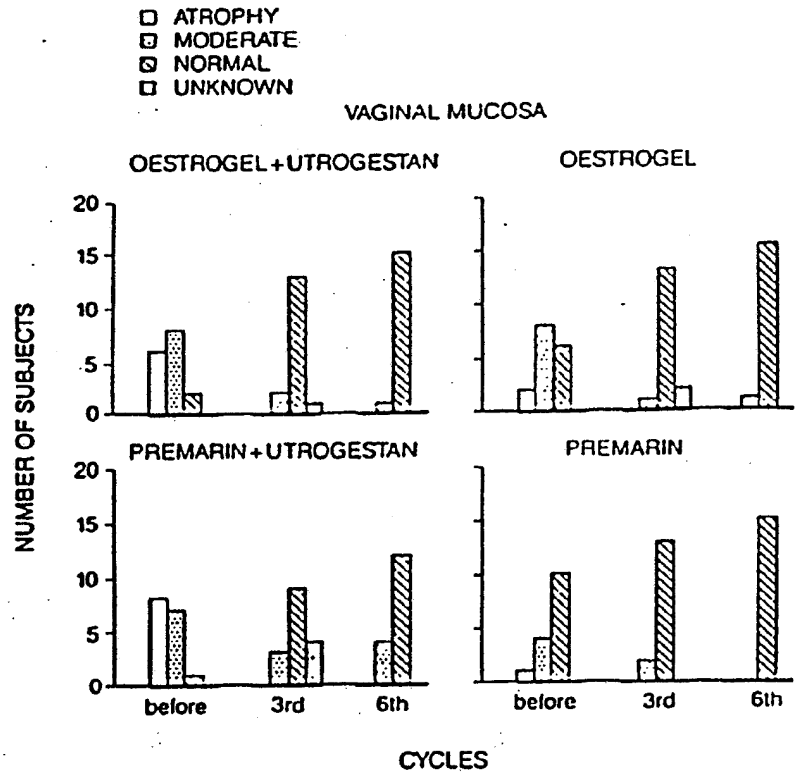


図 2.7.6.14.3-3 ホルモン補充療法の腟粘膜への効果

引用元：Dupon 1987 試験（資料番号 5.3.5.2-05）Annexe II Figure 3 を引用

子宮を摘出した女性と子宮を有する女性の間で、治療前に重度又は中等度の萎縮が認められた女性の数に有意差が認められた（p<0.001、Kruskall-Wallis 検定）。しかし、萎縮の改善についてはどの治療群間にも差はなかった。

2.7.6.14.3.3 血清中エストラジオール／エストロン濃度

Oestrogel®単独投与群及び Oestrogel®＋Utrogestan®併用群において、エストラジオール及びエストロンの血清中濃度に有意差はなかった。そのため、プロゲステロンの投与はエストラジオール及びエストロンの代謝に影響しないことが示された（表 2.7.6.14.3-1）。Premarin®群では、エストラジオール及びエストロンの血清中濃度は、子宮を摘出し、かつ Premarin®の投与量を高くする必要があった女性でより高かった。子宮を摘出した女性（Premarin®単独投与群）及び子宮を有する女性（Premarin®＋Utrogestan®併用群）のどちらも、CEE 投与後、エストラジオール及びエストロン濃度が並行して増加した。血清中エストラジオール及びエストロン濃度の相関性は有意（p<0.01）で、傾斜係数は、子宮を摘出した女性で 0.16、子宮を有する女性で 0.10 であった。すなわち、両群のエストロンのエストラジオールへの変換効率は類似していることが示された。しかし、表 2.7.6.14.3-1 に示されるとおり、Oestrogel®及び Premarin®を投与された被験者における血清中エストラジオール濃度を比較すると有意な差が認められた。Premarin®を投与された被験者群では、血清中エストラジオールは 60-200 pmol/L までしか上昇しなかったが、Oestrogel®群では補充療法の最初の週から 200-600 pmol/L を維持した。このホルモン濃度は、卵胞期中期又は黄体期後期のホルモン濃度と一致する。一方、血清中エストロン濃度は、Oestrogel®群及び Premarin®群で同等だった（表 2.7.6.14.3-1）。

表 2.7.6.14.3-1 各治療群の閉経後女性の血清中エストラジオール濃度及びエストロン濃度

	Oestrogel®＋Utrogestan®併用群（n＝16）		Oestrogel®単独投与群（n＝16）		Premarin®＋Utrogestan®併用群（n＝16）		Premarin®単独投与群（n＝15）	
	エストラジオール（pmol/L）	エストロン（pmol/L）	エストラジオール（pmol/L）	エストロン（pmol/L）	エストラジオール（pmol/L）	エストロン（pmol/L）	エストラジオール（pmol/L）	エストロン（pmol/L）
ベースライン	26±5	45±9	34±5	67±20	30±7	34±5	52±10	65±14
治療1週間	191±33	298±61	349±74	400±84	64±11	246±67	134±40	351±82
治療3週間	236±47	191±45	400±72	453±94	59±10	189±29	144±56	478±93
治療5週間	298±49	400±109	456±94	440±96	79±16	408±69	127±16	548±137
治療7週間	243±44	293±92	355±62	472±102	66±13	326±68	154±26	691±134
治療9週間	540±184	427±147	407±65	475±82	86±14	453±71	138±16	823±167
治療11週間	455±142	464±163	425±118	527±112	84±13	352±69	143±23	752±137
治療15週間	537±190	457±138	423±107	467±86	93±13	325±54	172±37	800±130
治療19週間	580±126	384±62	545±174	497±90	139±24	348±76	147±29	641±128
治療24週間	663±97	465±87	535±122	427±86	140±21	305±42	128±17	867±142

引用元：Dupon 1987 試験（資料番号 5.3.5.2-05）Annexe I Table 2 を引用

表 2.7.6.14.3-1 から、エストロン濃度は Premarin®＋Utrogestan®併用群と比較して Premarin®単独投与群の方が高いことも示される。図 2.7.6.14.3-4 から明確に、Oestrogel®及び Premarin®を投与された被験者での血清中エストラジオール及び血清中エストロンの相関関係が示される。傾斜係数（1.192 vs 0.137）の比較から示されるとおり、Oestrogel®投与によってのみ血清中エストラジオール／エストロンは平衡状態に達する可能性がある。実際、Oestrogel®群の血清中エストラジオール濃度及びエストロン濃度の比率は生理学的標準値（約 1）に一致する。

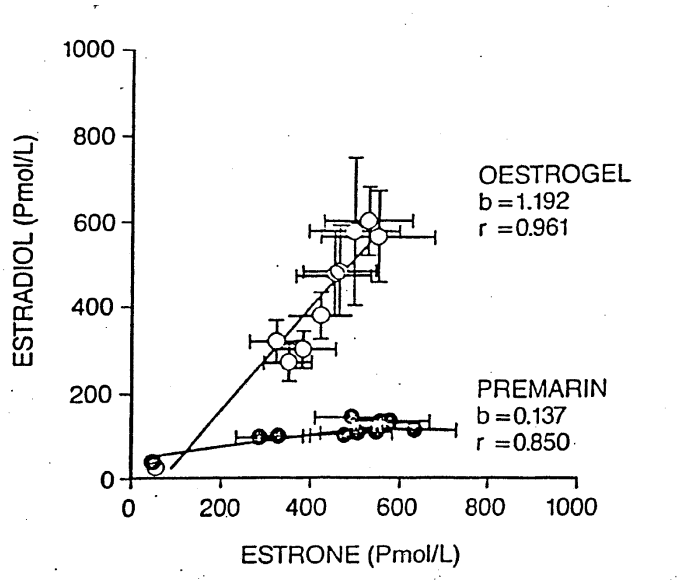


図 2.7.6.14.3-4 血清中エストラジオール濃度及びエストロン濃度の関係

引用元：Dupon 1987 試験（資料番号 5.3.5.2-05）Annexe II Figure 4 を引用
Oestrogel®群 32 例及び Premarin®群 31 例の平均値±標準誤差を示す。r は相関係数、b は傾斜係数。

表 2.7.6.14.3-2 で示すとおり、エストラジオールを経皮投与した女性も CEE を経口投与した女性も血清中プロゲステロン濃度は類似していた。各サイクルの 12～25 日目間で血清中プロゲステロン濃度は 6-10 nmol/L 間を変動した。その濃度は黄体期後期で認められる濃度と同等であった。

表 2.7.6.14.3-2 Utrogestan®を投与された女性の血清中プロゲステロン濃度

	Oestrogel®＋Utrogestan®併用群（n＝16）	Premarin®＋Utrogestan®併用群（n＝16）
	プロゲステロン（nmol/L）	
ベースライン	0.61±0.15	0.59±0.09
治療 1 週間	0.74±0.28	0.48±0.08
治療 3 週間	10.56±3.67	6.44±1.42
治療 5 週間	1.10±0.44	0.38±0.08
治療 7 週間	9.31±2.24	6.09±1.39
治療 9 週間	0.93±0.49	0.48±0.09
治療 11 週間	6.15±0.89	7.23±1.57
治療 15 週間	6.95±0.92	5.70±0.74
治療 19 週間	6.11±1.15	9.35±2.12
治療 24 週間	7.61±1.58	7.48±1.29

引用元：Dupon 1987 試験（資料番号 5.3.5.2-05）Annexe I Table 3 を引用

2.7.6.14.3.4 血清中 LH／FSH 濃度

予測したとおり、血清中ゴナドトロピン濃度はホルモン補充療法中に減少した。血清中 LH 濃度は、治療前の値に対して、Oestrogel®＋Utrogestan®併用群で 67%、Oestrogel®単独投与群で

79%、Premarin®＋Utrogestan®併用群で 62%、Premarin®単独投与群で 67%まで減少した。一方、血清中 FSH 濃度は治療前の値に対して、Oestrogel®＋Utrogestan®併用群で 60%、Oestrogel®単独投与群で 80%、Premarin®＋Utrogestan®併用群で 46%、Premarin®単独投与群で 57%まで減少した。ただ、血清中ゴナドトロピン濃度はともに閉経前女性に認められる値の範囲内を維持した。

2.7.6.14.4 安全性

2.7.6.14.4.1 子宮内膜生検

子宮を有する女性 32 例に対して、ホルモン補充療法の治療前及び 24 週間後に掻爬術による、子宮内膜生検を実施した。形態評価は光学顕微鏡を用いて実施した。治療 24 週間後、治療前に子宮内膜が萎縮していた女性は 23 例で、そのうち 16 例では病理組織学的変化は認められなかった。その他の女性 7 例は、24 週間後に、4 例は増殖期、2 例は増殖期と分泌期の混合パターン、1 例は分泌期への変化が認められた。有糸分裂活性が認められた女性はいなかった。また、治療前に弱い増殖期のパターンが認められた女性 7 例は、24 週間後、5 例が増殖期のパターンのままで、他の 2 例は萎縮が認められた。1 例は密集した腺及び顕著な有糸分裂活性（腺全体の 10%未満に当たる、腺細胞 1000 個中 3 個で有糸分裂が認められた）とともに増殖期内膜が認められたが、治療 2 日目と早期に実施された生検であった。他の 1 例は、治療前及び治療 24 週間後ともに、混合パターンが認められた。

治療 24 週間後の生検時に増殖期内膜が認められたのは、Oestrogel®群では 6 例であったが、Premarin®群では 3 例であった。Premarin®群では、増殖期と分泌期の混合パターンが 2 例、分泌期内膜が 2 例、増殖期内膜 1 例が認められた。増殖期内膜には、生検時の機械的ダメージによるものと考えられる人為的な腺の密集領域が認められた。他の女性の子宮内膜は全て、萎縮状態であった。大部分の女性が萎縮状態又は分泌期への変化を示したことで、プロゲステロン作用は十分であったことが明確に示された。女性 9 例では、停止した増殖期のパターンが認められたが、Utrogestan®投与開始の 3 日後以降、どの症例においても有糸分裂活性は低いままであり、嚢胞性又は腺性の過形成は認められなかった。従って、全ての被験者に対して増殖期内膜にならないよう十分抑制できたと考えられる。

2.7.6.14.4.2 血漿中アルドステロン／アンジオテンシノーゲン濃度

Premarin®群では血清中アンジオテンシノーゲン濃度は 2.5 倍以上まで増加したが、Oestrogel®治療群では変化が認められなかった（図 2.7.6.14.4-1）。アルドステロンは、卵胞ホルモン剤による治療に Utrogestan®を併用した被験者で、治療 15 週間後から終了まで少し増加した（図 2.7.6.14.4-2）。

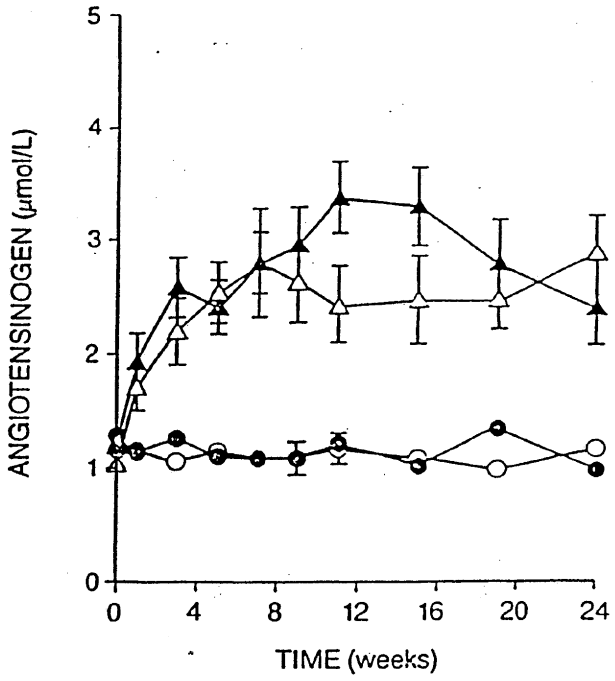


図 2.7.6.14.4-1 エストロゲン補充療法の血清中アンジオテンシノーゲン濃度への効果

引用元：Dupon 1987 試験（資料番号 5.3.5.2-05）Annexe II Figure 5 を引用

平均値±標準誤差。Oestrogel®＋Utrogestan®併用群（白丸）、Oestrogel®単独投与群（黒丸）、Premarin®＋Utrogestan®併用群（白三角）、Premarin®単独投与群（黒三角）。

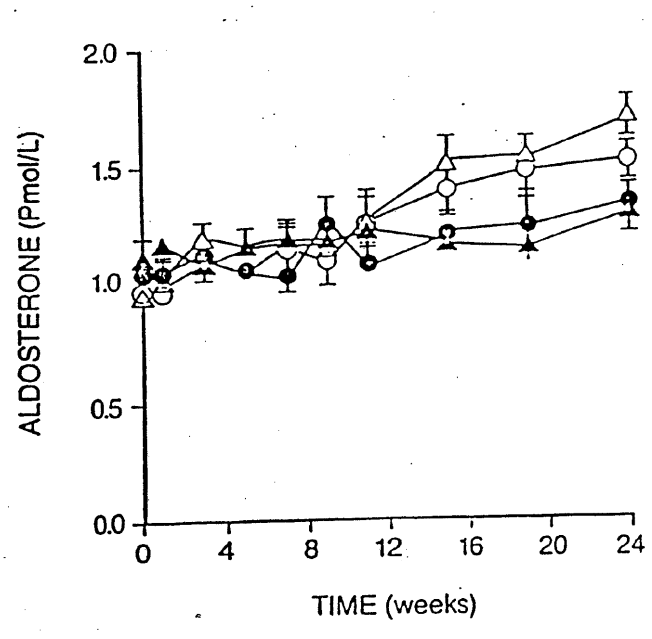


図 2.7.6.14.4-2 エストロゲン補充療法の血清中アルドステロン濃度への効果

引用元：Dupon 1987 試験（資料番号 5.3.5.2-05）Annexe II Figure 6 を引用

平均値±標準誤差。Oestrogel®＋Utrogestan®併用群（白丸）、Oestrogel®単独投与群（黒丸）、Premarin®＋Utrogestan®併用群（白三角）、Premarin®単独投与群（黒三角）。

実際、血清中アルドステロン濃度は子宮を摘出した女性の治療 15、19 及び 24 週間後の値がそれぞれ 1.20±0.05、1.19±0.07 及び 1.30±0.06 nmol/L であるのに対して、Utrogestan®併用治療を受けた女性は 1.45±0.08、1.50±0.06 及び 1.59±0.06 nmol/L であった。上記のようなアルドステロン、アンジオテンシノーゲン又は両方の増加はどの臨床症状又は副作用にも影響せず、どの治療群も、治療中の拡張期血圧及び収縮期血圧に有意な変化はなかった。さらに、体重にも有意な変化は認められなかった。

2.7.6.14.5 結論

更年期症状は、Oestrogel®治療を受けた被験者及び Premarin®治療を受けた被験者に共通して、減少又は消失した。1 周期目の最初の Oestrogel®投与では、Utrogestan®投与の有無に関わらず、56%の女性において、症状を軽減するのに十分であった。Premarin®＋Utrogestan®併用も同様だったが、Premarin®単独投与群は 60%の女性に対して投与量を上げる必要があった。

1 周期目終了後、Oestrogel®は 11 例／32 例（34%）に対して 3.75 g（エストラジオール 2.25 mg 相当）まで増量された。Premarin®は 8 例／31 例（24%）に対して 0.9 mg まで増量された。3 周期目開始時、Oestrogel®は 3 例／32 例（9%）に対して 5 g（エストラジオール 3 mg 相当）まで増量された。Premarin®は 8 例／31 例（26%）に対して 1.25 mg まで増量された。

Oestrogel®投与後、血清中のエストラジオール／エストロゲン濃度は閉経前の濃度から予測された範囲に収まった。Oestrogel®群のエストラジオール／エストロゲン比率は生理学的標準値とほぼ同等だが、Premarin®群は非常に低かった。

血清中 LH／FSH 濃度はどの治療群でも低かったが、閉経前の濃度の範囲内を維持した。

Oestrogel®治療によるアンジオテンシノーゲン濃度に変化はなかったが、Premarin®治療では Utrogestan®投与の有無に関わらず、2.5 倍の増加が認められた。

試験中、全ての治療群で、拡張期血圧及び収縮期血圧に有意な差は認められなかった。

全ての治療群で、体重に有意な差は認められなかった。

治療開始 24 週間後の子宮内膜生検の結果から、大部分の女性が萎縮状態及び／又は分泌期への変化を示したことで、プロゲステロン作用は十分であったことが明確に示された。女性 9 例では、停止した増殖期のパターンが認められたが、Utrogestan®投与の 3 日後以降、どの症例においても有糸分裂活性は低いままであり、嚢胞性又は腺性の過形成は認められなかった。従って、全ての被験者に対して増殖期内膜にならないよう十分制御できたと考えられる。47%の患者は無月経が認められたままであり、34%の患者は通常の消退出血が認められた。

この結果により、Oestrogel®及び Utrogestan®の併用で、更年期症状及び生殖器症状を効率的に改善することを示した。血清中のエストラジオール／エストロン比率は標準的な範囲を維持した。以上は、子宮摘出歴の有無に関わらず、閉経後女性で得られた結果である。