

## ルナベル配合錠 LD

### 2.7.1L 生物薬剤学及び関連する分析法 の概要

ノーベルファーマ株式会社

### 2.7.1L 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

該当しない。

## ルナベル配合錠 ULD

### 2.7.1U 生物薬剤学及び関連する分析法 の概要

ノーベルファーマ株式会社

## 2.7.1U 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

### 2.7.1U.1 背景及び概観 (添付資料 5.3.1.4)

ルナベル配合錠ULD (以下、「本剤」という) は、1錠中にノルエチステロン(以下、「NET」という)1 mg及びエチニルエストラジオール(以下、「EE」という)0.02 mgを含有する配合剤である。本剤の薬物動態を確認する目的で日本人健康成人女性を対象とした単回投与薬物動態試験を行った。NET及びEEの血清中濃度測定については、本剤と同一有効成分のルナベル配合錠LD (NET:1 mg、EE:0.035 mg含有) の承認申請時 (2008 年 4 月承認) に分析法が検討され、液体クロマトグラフ質量分析 (LC/MS/MS) 法の分析法バリデーションが確認されている。今回、同一の測定法で実施するにあたり、バリデートした項目中「測定機器」及び「測定者」を変更して再度分析バリデーションを行い、すべてのバリデーション項目が判定基準を満たしており、本測定方法が適用できることを確認した。本分析法の定量下限値は、ルナベル配合錠LDの承認申請時と同一のNET:0.1 ng/mL、EE:10 pg/mLである。

### 2.7.1U.2 個々の試験結果の要約

上記のNET及びEEの血清中濃度測定方法を用いた、本剤及びルナベル配合錠LDの単回投与薬物動態試験については、CTD2.7.2Uの「個々の試験結果の要約」に記載した。

### 2.7.1U.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当しない。

### 2.7.1U.4 付録

該当しない。

## ルナベル配合錠 LD

### 2. 7. 2L 臨床薬理の概要

ノーベルファーマ株式会社

## 2.7.2L 臨床薬理の概要

該当しない。

## ルナベル配合錠 ULD

### 2. 7. 2U 臨床薬理の概要

ノーベルファーマ株式会社

## 略語一覧

略語	内容
AUC <sub>0-24</sub>	投与 24 時間後までの血清中濃度-時間曲線下面積
C <sub>max</sub>	最高血清中濃度
DSG	デソゲストレル (Desogestrel)
E2	エストラジオール (Estradiol)
EE	エチニルエストラジオール (Ethinylestradiol)
EP 配合剤	エストロゲン (Estrogen) / プロゲスチン (Progestin) 配合剤
FSH	卵胞刺激ホルモン (Follicle stimulating hormone)
Gn	性腺刺激ホルモン (Gonadotropin)
GnRH	性腺刺激ホルモン放出ホルモン (Gonadotropin releasing hormone)
HSA	ヒト血清アルブミン (Human Serum Albumin)
LH	黄体化ホルモン (Lutenizing Hormone)
NET	ノルエチステロン (Norethisterone)
P	プロゲステロン (progesterone)
PG	プロスタグランジン (Prostaglandin)
t <sub>max</sub>	最高血清中濃度到達時間
t <sub>1/2</sub>	消失半減期



## 2.7.2U 臨床薬理の概要

### 2.7.2U.1 背景及び概観

ルナベル配合錠ULD (NPC-01: 以下、「本剤」という) は、1錠中にノルエチステロン (以下、「NET」という) 1 mg及びエチニルエストラジオール (以下、「EE」という) 0.02 mgを含有する超低用量EP配合剤である。本剤の薬物動態を確認する目的で、健康成人女性に対する単回投与薬物動態試験 (以下、「PK試験」という) を実施した。また、本剤の薬力学を評価する目的で、健康成人女性に対する反復投与臨床薬理試験 (以下、「PD試験」という) を実施した。蛋白結合、代謝、薬理作用及び薬物相互作用については、本剤と同一有効成分の低用量EP配合剤であるルナベル配合錠LD (NET:1 mg、EE:0.035 mg含有) の承認申請資料 (2008 年 4 月承認) 及び一部変更承認申請資料 (2010 年 12 月承認) を再構築した。以上の資料を用いて、本剤の臨床薬理の評価を行った。

本項は、ヒト生体試料を用いた in vitro 試験及び臨床薬理試験の結果から構成される。

ヒト生体試料一覧を表 2.7.2U.1-1 に、臨床試験一覧を表 2.7.2U.1-2 に示した。

本剤の薬物動態については、単回投与の PK 試験を実施し、ルナベル配合錠 LD の薬物動態と比較したところ、本剤の反復投与時の薬物動態の説明が可能であったため、反復投与の PK 試験は実施していない。なお、薬物動態の測定方法に関しては、CTD2.7.1U に示した。

本剤の薬力学については、治験相談において、本剤とルナベル配合錠 LD で比較することが望ましいとの助言があった。本剤の代表的な薬理作用であるプロゲステロン (以下、「P」という) 及びエストラジオール (以下、「E2」という) の分泌抑制作用は、NET:0.5 mg+EE:0.035 mg の製剤で確認されているが、本剤と用量が異なり、ルナベル配合錠 LD との比較もなされていない。従って、本剤の P 及び E2 の分泌抑制作用を確認する目的で、ルナベル配合錠 LD を参照薬とした臨床薬理試験を実施した。また、第Ⅲ相比較試験において、本剤の総月経血量減少作用について検討した。

表 2.7.2U.1-1 ヒト生体試料試験一覧 (in vitro)

項目	資料区分	添付資料
<b>蛋白結合</b>		
NET 及び EE の蛋白結合率	参考資料	5.3.2.1-1
<b>抗炎症作用</b>		
子宮内膜症細胞での IL-6 産生に対する各種ホルモンの抑制効果	参考資料	5.3.2.3-1
子宮内膜症間質細胞での IL-8 産生に対する各種ホルモンの抑制作用	参考資料	5.3.2.3-2
<b>EE の配合理由</b>		
黄体ホルモンによる子宮内膜細胞における自己受容体発現の抑制と 卵胞ホルモンによる発現維持	参考資料	5.3.2.3-3, 4

表 2.7.2U.1-2 臨床試験一覧

項目	資料区分	添付資料
<b>生物学的利用率</b>		
NET 及び EE の生物学的利用率	参考資料	5.3.1.1-1～3
<b>代謝</b>		
NET 及び EE の代謝経路	参考資料	5.3.3.1-1
<b>薬物動態</b>		
本剤単回投与時の薬物動態	評価資料	5.3.3.1-2
ルナベル配合錠 LD 単回投与時の薬物動態	参考資料	5.3.3.1-3
ルナベル配合錠 LD 反復投与時の薬物動態	参考資料	5.3.3.1-4
<b>薬物相互作用</b>		
イミプラミン	参考資料	5.3.3.4-1
プレドニゾロン	参考資料	5.3.3.4-2
その他の化合物	参考資料	5.3.3.4-3～5
臨床報告（外国の報告）	参考資料	5.3.3.4-6
<b>排卵抑制作用</b>		
本剤反復投与時の E2、P の分泌抑制	評価資料	5.3.4.1-1
合成黄体ホルモンの卵巣に対する直接作用	参考資料	5.3.4.1-2
<b>子宮内膜増殖抑制作用</b>		
本剤投与による総月経血量の減少	—	—
EP 配合剤による子宮内膜細胞増殖抑制、細胞萎縮	参考資料	5.3.4.2-1
<b>子宮収縮抑制作用</b>		
健康女性及び月経困難症患者の子宮収縮	参考資料	5.3.4.2-2
月経困難症患者の子宮内圧及び疼痛に対する EP 配合剤の効果	参考資料	5.3.4.2-3
月経困難症患者の総月経血量及びPGF <sub>2α</sub> 量に対するEP配合剤の効果	参考資料	5.3.4.2-4
<b>抗炎症作用</b>		
子宮内膜症患者における炎症性サイトカイン濃度	参考資料	5.3.4.2-5

## 2.7.2U.2 個々の試験結果の要約

### 2.7.2U.2.1 臨床薬物動態

#### 2.7.2U.2.1.1 NET及びEEの蛋白結合率（添付資料 5.3.2.1-1）

<sup>14</sup>C-NET及び<sup>14</sup>C-EEの蛋白結合率を限外ろ過法により測定し、その結果を表 2.7.2U.2-1 に示した。

<sup>14</sup>C-NET 及び<sup>14</sup>C-EE のヒト血清に対する結合率は、それぞれ約 96%及び 99%であり、4%HSAに対する結合率は、それぞれ約 92%及び約 98%であり、薬物濃度に依存した変化はなかった。

表 2.7.2U.2-1 in vitro におけるヒト血清及び HSA 蛋白結合率

試料	薬物	濃度 (ng/mL)	蛋白結合率 (%)
ヒト血清	<sup>14</sup> C-NET	2.5	95.8
		10	96.6
		40	95.7
	<sup>14</sup> C-EE	2.5	98.6
		10	99.0
		40	99.1
4%HSA	<sup>14</sup> C-NET	2.5	91.9
		10	91.6
		40	91.7
	<sup>14</sup> C-EE	2.5	98.0
		10	98.3
		40	98.5

(平均値, n=2)

## 2.7.2U.2.1.2 NET及びEEの生物学的利用率 (添付資料 5.3.1.1-1～3)

ヒト (女性) に NET 又は EE を単回静脈内及び経口投与し、血漿中 NET 及び EE 濃度をラジオイムノアッセイ法により測定し、生物学的利用率を算出した。表 2.7.2U.2-2 に NET 及び EE の生物学的利用率を示した。ヒトにおける NET 及び EE の生物学的利用率は、それぞれ 64% 及び約 40% であった。

表 2.7.2U.2-2 NET 及び EE の生物学的利用率

化合物	生物学的利用率 F (%)
NET	64
EE	約 40

## 2.7.2U.2.1.3 NET及びEEの代謝経路 (添付資料 5.3.3.1-1)

経口避妊ステロイドとして多用される NET 及び EE の代謝経路が総説としてまとめられ報告されている。そこで、本項は文献引用とした。

## (1) NET

NET の主な代謝経路を図 2.7.2U.2-1 に示した。NET は主に A 環の還元により代謝され、その後硫酸抱合あるいはグルクロン酸抱合を受ける。主要代謝物は 3 $\alpha$  又は 3 $\beta$ -hydroxy 体である。

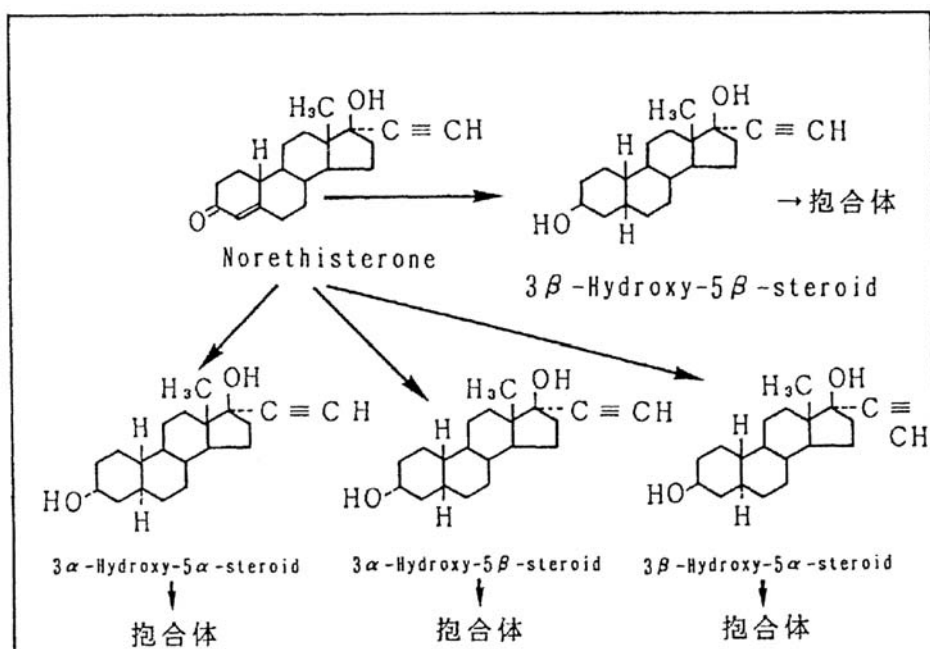


図 2.7.2U.2-1 NET の主な代謝経路

## (2) EE

EE の主な代謝経路を図 2.7.2U.2-2 に示した。EE は肝ミクロゾーム代謝酵素によって不活性代謝物に変換され、その後硫酸抱合あるいはグルクロン酸抱合を受ける。主な代謝経路は、2 位の水酸化であり、主要代謝物は 2-hydroxy-17α-ethinylestradiol とその 2 又は 3-methylether 体である。

また、EE は 3 位で直接硫酸及びグルクロン酸と抱合体を形成する。

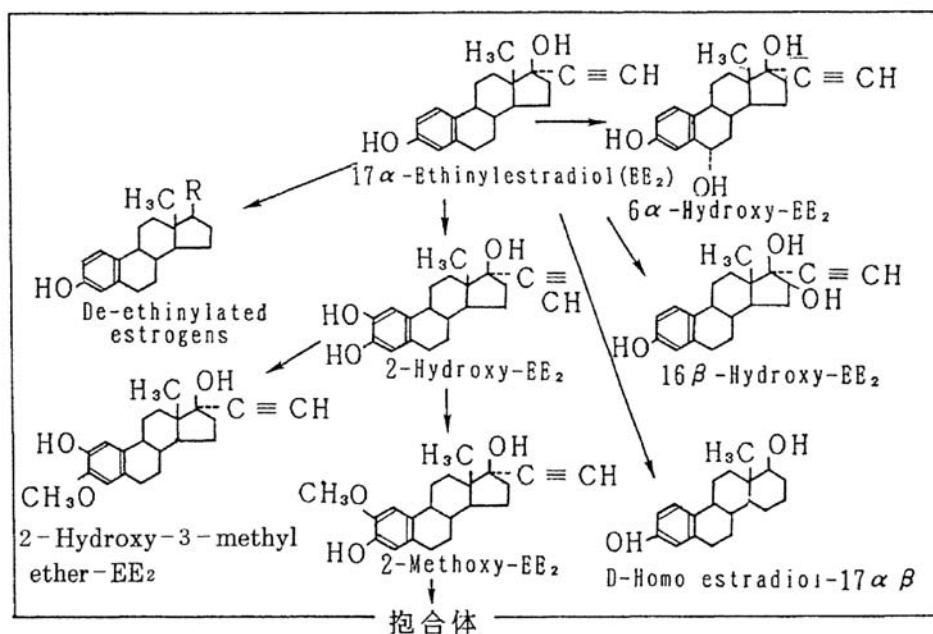


図 2.7.2U.2-2 EE の主な代謝経路

## 2.7.2U.2.1.4 薬物動態

## 2.7.2U.2.1.4.1 本剤単回投与時の薬物動態 (添付資料 5.3.3.1-2)

日本人健康成人女性 12 名を対象とした本剤 (NET:1 mg+EE:0.02 mg) の単回投与薬物動態試験を実施した。LC/MS/MS 法で測定した血清中薬物濃度推移を図 2.7.2U.2-3, 4 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2U.2-3 に示した。

血清中 NET 濃度は速やかに上昇 ( $t_{\max}$ : 1.8 時間) し、排泄は緩やかであった ( $t_{1/2}$ : 7.4 時間)。血清中 EE 濃度も同様に推移 ( $t_{\max}$ : 1.5 時間、 $t_{1/2}$ : 5.5 時間) した。

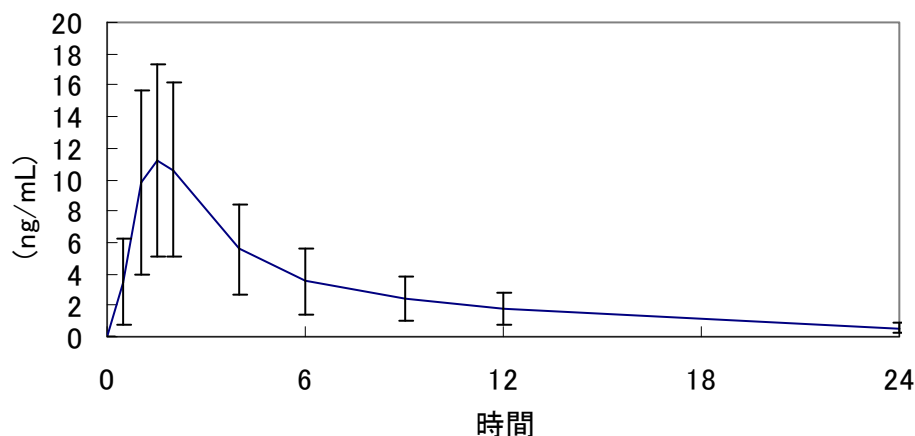


図 2.7.2U.2-3 本剤単回投与時の血清中 NET 濃度推移 (平均値±SD、n=12)

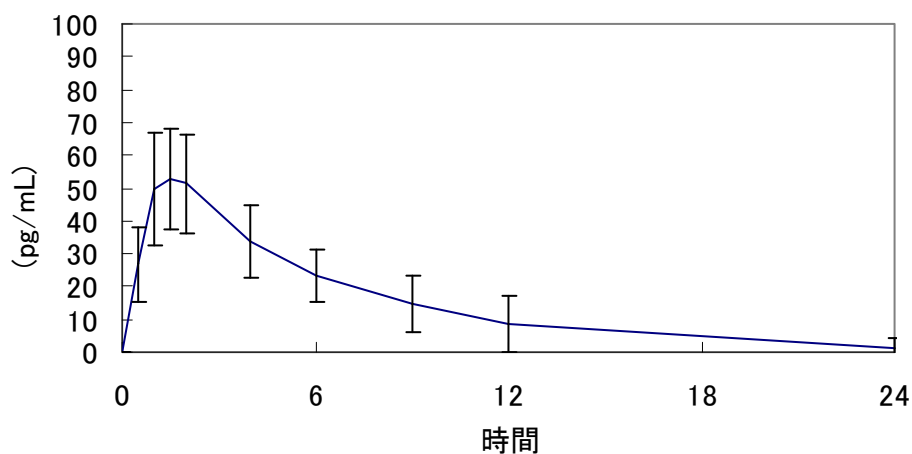


図 2.7.2U.2-4 本剤単回投与時の血清中 EE 濃度推移 (平均値±SD、n=12)

表 2.7.2U.2-3 本剤単回投与時の薬物動態パラメータ (平均値±SD)

NET	$C_{\max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-24}$ (ng·hr/mL)	$t_{\max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
n=12	12.5±6.2	69.2±36.3	1.8±0.8	7.4±1.9
EE	$C_{\max}$ (pg/mL)	$AUC_{0-24}$ (pg·hr/mL)	$t_{\max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
n=12	55.8±17.2	368±171	1.5±0.4	5.5±2.2

## 2.7.2U.2.1.4.2 ルナベル配合錠LD単回投与時の薬物動態 (添付資料 5.3.3.1-3)

ルナベル配合錠 LD 申請時 (2008 年 4 月承認) に、健康な日本人女性 29 名を対象としたルナベル配合錠 LD (NET:1 mg+EE:0.035 mg) の生物学的同等性試験を実施した。LC/MS/MS 法で測定した血清中薬物濃度推移を図 2.7.2U.2-5, 6 (ルナベル配合錠 LD: IKH-01) に、薬物動態パラメータを表 2.7.2U.2-4 に示した。

血清中 NET 濃度及び血清中 EE 濃度ともに速やかに上昇し、排泄は緩やかであり、同様の血清中濃度推移を示した。

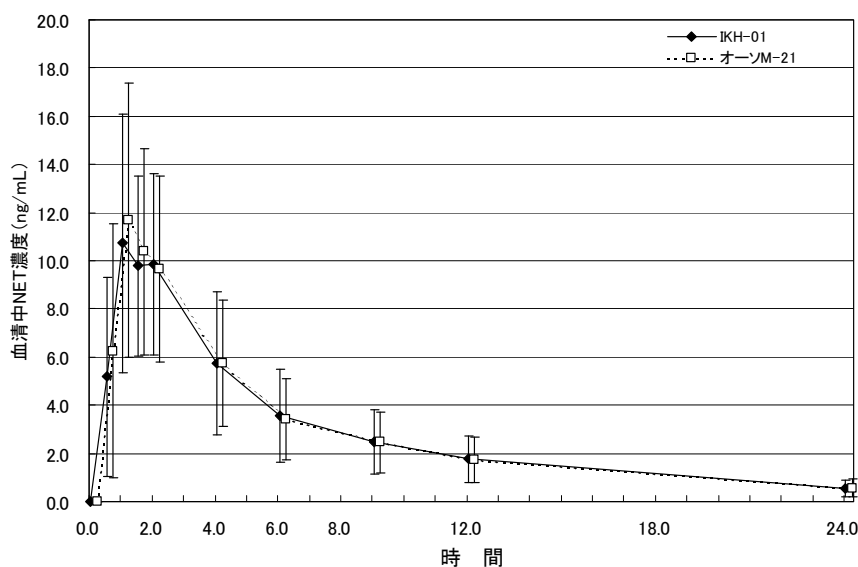


図 2.7.2U.2-5 ルナベル配合錠 LD 単回投与時の血清中 NET 濃度推移 (平均値±SD、n=29)

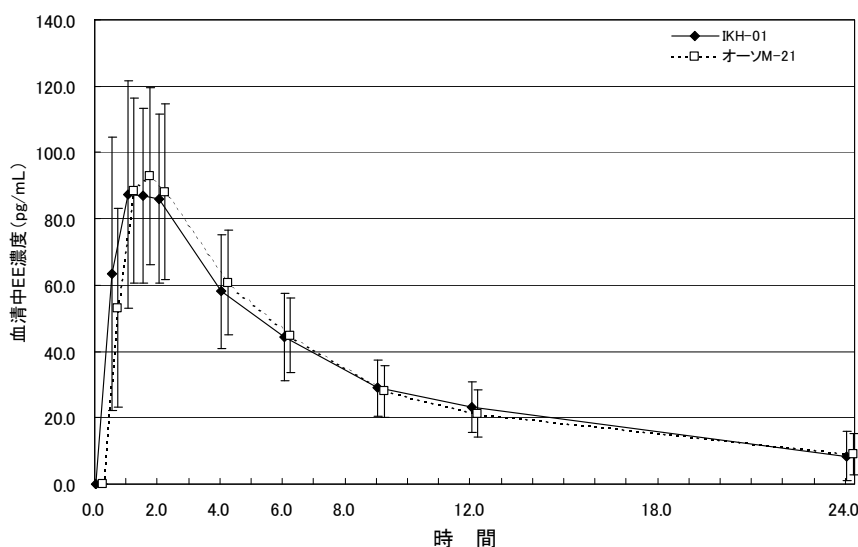


図 2.7.2U.2-6 ルナベル配合錠 LD 単回投与時の血清中 EE 濃度推移 (平均値±SD、n=29)

表 2.7.2U.2-4 ルナベル配合錠 LD 単回投与時の薬物動態パラメータ (平均値±SD)

NET n=29	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-24}$ (ng·hr/mL)	$t_{max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
	12.4±4.4	69.5±30.4	1.7±1.0	6.8±1.1
EE n=29	$C_{max}$ (pg/mL)	$AUC_{0-24}$ (pg·hr/mL)	$t_{max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
	94.3±31.0	728±275	1.4±0.5	9.3±3.7

## 2.7.2U.2.1.4.3 ルナベル配合錠LD反復投与時の薬物動態 (添付資料 5.3.3.1-4)

日本人健康成人女性 9 名に、ルナベル配合錠LDと生物学的同等性が確認された『NET:1 mg + EE:0.035 mg』製剤を 1 日 1 錠、21 日間反復経口投与し、RIA法で血清中薬物濃度を測定した。血清中薬物濃度推移<sup>1)</sup>を図 2.7.2U.2-7,8 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2U.2-5 に示した<sup>2)</sup>。

初回投与後、血清中 NET 及び EE 濃度は、約 1 時間後にほぼ最高値に達した。反復投与時の投与後 1 時間の NET 及び EE 濃度は、4 日目まで緩やかに上昇し、その後ほぼ一定となった。

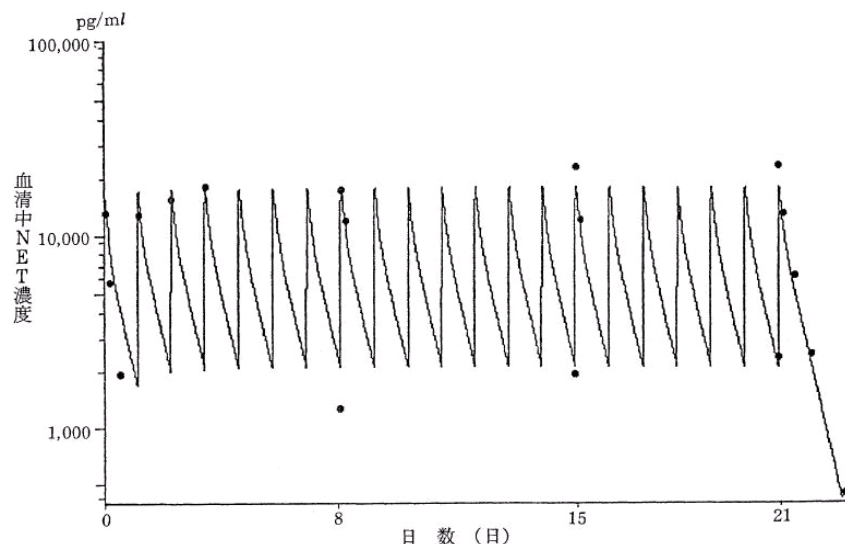


図 2.7.2U.2-7 ルナベル配合錠 LD 反復投与時の血清中 NET 濃度推移 (n=9)

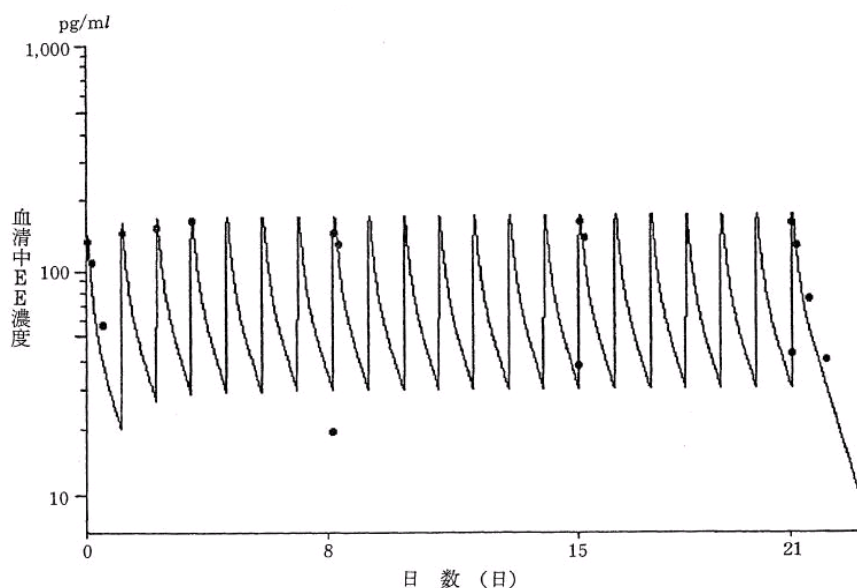


図 2.7.2U.2-8 ルナベル配合錠 LD 反復投与時の血清中 EE 濃度推移 (n=9)

表 2.7.2U.2-5 ルナベル配合錠 LD 反復投与時の薬物動態パラメータ (反復投与 21 日目、平均値±SD)

NET n=9	$C_{\max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-24}$ (ng·hr/mL)	$t_{\max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
	22.4±11.1	175.7±51.3	2.6±3.7	9.7±2.2
EE	$C_{\max}$ (pg/mL)	$AUC_{0-24}$ (pg·hr/mL)	$t_{\max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)

n=9		hr/mL)		
	172±52	1999±455	1.3±1.0	12.5±2.7

### 2.7.2U.2.1.5 薬物相互作用

#### 2.7.2U.2.1.5.1 イミプラミン (添付資料 5.3.3.4-1)

経口避妊薬を長期に服薬している女性のべ16名と服薬していない女性(対照)のべ13名に、イミプラミン12.5 mgを静脈内投与又は50 mgを経口投与し、血漿中のイミプラミンの薬物動態パラメータについて検討した。

表2.7.2U.2-6に示すように、経口避妊薬使用女性においてイミプラミンの生物学的利用率の上昇がみられた。この原因については肝におけるイミプラミンの酸化代謝の抑制が考えられた。

表2.7.2U.2-6 経口避妊薬使用女性における血漿中イミプラミン濃度の薬物動態パラメータ

		経口避妊薬使用女性		対照女性	
静脈内投与	排泄半減期(hr)	n=10	25.5±1.6*	n=8	17.8±2.3
	分布容積(L)		1959±192		1480±192
	クリアランス(mL/min)		899±82		975±94
	AUC(ng・hr/mL)		224±25		200±17
経口投与	排泄半減期(hr)	n=6	18.4±1.61	n=5	19.1±4.2
	クリアランス(mL/min)		2322±415		4649±1401
	AUC(ng・hr/mL)		415±122		203±32
	バイオアベイラビリティ(%)		44.1±4.9**		27.1±3.0
	非蛋白結合率(%)		14.2±0.7		13.6±0.8

平均値±SE、\* : p<0.02、\*\* : p<0.05

#### 2.7.2U.2.1.5.2 プレドニゾロン (添付資料 5.3.3.4-2)

経口避妊薬を8ヵ月間服薬している女性10名と服薬していない女性(対照)10名において、0.8 mg/kgのプレドニゾロンの静脈内投与と、経口投与につきクロスオーバー法により、投与後の血漿中の総プレドニゾロン及び非結合プレドニゾロン濃度の薬物動態パラメータを検討した。

表2.7.2U.2-7に示したように、経口避妊薬使用女性において血漿中総プレドニゾロンの薬物動態パラメータはいずれも有意な変化がみられた。これはEEによるトランスコルチンの上昇によるものと考えられるが、血漿中非結合プレドニゾロンの薬物動態パラメータについてもクリアランスの有意な減少、平均滞留時間の有意な延長、AUC及び生物学的利用率の有意な上昇がみられた。

表2.7.2U.2-7 経口避妊薬使用女性における血漿中プレドニゾロン濃度の薬物動態パラメータ

		経口避妊薬使用女性	対照女性
総プレドニゾロン	総体内クリアランス(mL/min/kg)	1.6±0.4***	2.9±0.4
	腎クリアランス(mL/min/kg)	0.4±0.2***	0.8±0.2
	非腎クリアランス(mL/min/kg)	1.2±0.3***	2.2±0.5
	平均滞留時間(min)	330±64***	223±20
	分布容積(L/kg)	0.54±0.09**	0.64±0.07
	バイオアベイラビリティ(%)	86±14***	65±7
	AUC(ng・min/mL)	428±67***	188±28
非結合プレドニゾロン	総体内クリアランス(mL/min/kg)	9.0±1.8*	11.1±1.8
	腎クリアランス(mL/min/kg)	2.5±1.0	3.1±0.7
	非腎クリアランス(mL/min/kg)	6.5±1.6*	8.0±1.5
	平均滞留時間(min)	184±21***	144±16
	分布容積(L/kg)	1.7±0.4	1.6±0.2



	バイオアベイラビリティ (%)	71±12*	56±10
	AUC(ng・min /mL)	64±10***	41±10

平均値±SD(n=10)、\* :P<0.05、\*\* : P<0.01、\*\*\* : P<0.001

#### 2.7.2U.2.1.5.3 その他の化合物 (添付資料 5.3.3.4-3~5)

抗菌薬のリファンピシン、肺動脈性肺高血圧症薬のボセンタン水和物及び健康食品として利用されるセイヨウオトギリソウについても、酵素誘導により NET 又は EE の作用の減弱化が起こることが報告されている。

#### 2.7.2U.2.1.5.4 臨床報告 (外国の報告) (添付資料 5.3.3.4-6)

英国の薬物安全性委員会 (CSM) のイエローカード (1968~1984 年) で抗生物質 (抗結核薬は除く) 又は抗てんかん薬との併用について集計されている。それによると、経口避妊薬との相互作用は、ペニシリン、テトラサイクリン等の抗生物質で 63 例が、また、フェニトイン、フェノバルビタール等の抗てんかん薬で 43 例が報告されている (表 2.7.2U.2-8)。

表 2.7.2U.2-8 経口避妊薬との相互作用の報告数

経口避妊薬	次のものに関する報告数	
	抗てんかん薬	抗生物質
I 高用量エストロゲン		
ME 50; MEA 2	3	—
ME 50; NET 1	—	3
EE 50; MEA 4	1	2
EE 50; MEA 3	—	1
EE 50; LYN 2.5	—	2
EE 50; LYN 1	—	1
EE 50; NEA 4	2	—
EE 50; NEA 3	1	—
EE 50; NEA 1	3	4
EE 50; NET 1	6	—
EE 50; EDDA 1	5	—
EE 50; NG 0.5	3	—
EE 50; LNG 0.25	1	2
II 中用量エストロゲン		
EE 30; EDDA 2	—	2
EE 35; NET 0.5	—	1
EE 30; LNG 0.25	5	9
EE 30; LNG 0.15	8	21
III 低用量エストロゲン		
EE 20; NEA 1	—	3
IV その他		
プロゲステロゲンのみ	3	4
二相性	—	1
三相性	1	6
“ビル”	1	1

EE, ethinylestradiol

ME, mestranol

MEA, megestrol acetate

NET, norethisterone

LYN, lynestrenol

NEA, norethisterone acetate

EDDA, ethynodiol diacetate

NG, norgestrel

LNG, levonorgestrel

エストロゲン含有量:  $\mu\text{g}$ , プロゲステロゲン含有量: mg

抗てんかん薬: フェニトイン、フェノバルビタール等

抗生物質: ペニシリン、テトラサイクリン等

## 2.7.2U.2.2 臨床薬力学

### 2.7.2U.2.2.1 排卵抑制作用

#### 2.7.2U.2.2.1.1 本剤反復投与時のE2、Pの分泌抑制（添付資料 5.3.4.1-1）

日本人健康成人女性14名を対象とし、ルナベル配合錠LD (NET:1 mg+EE:0.035 mg) を参照薬とした、本剤 (NET:1 mg+EE:0.02 mg) の反復投与臨床薬理試験を実施した。本剤又はルナベル配合錠LDの「21日間反復投与+7日間休薬」を投与周期とし、投与前周期、投与周期及び投与後周期の血清中のエストラジオール (E2)、プロゲステロン (P)、卵胞刺激ホルモン (FSH) 及び黄体化ホルモン (LH) 濃度を月経開始3日目から24日目まで測定した。各ホルモン濃度の推移を図2.7.2U.2-9～12に、各周期のAUCを月経開始3日目から24日目までの経時的な測定値を用いて台形法により求め、表2.7.2U.2-9に示した。

本剤の21日間反復投与により、投与周期の血清中E2及びP濃度のAUCは、投与前周期に比べ有意

に低下した。また、本剤の投与後周期の血清中E2及びP濃度のAUCは、投与周期に比べ有意に増加しており、血清中濃度は投与前周期と同様のパターンで推移した。ルナベル配合錠LDも本剤と同様の推移を示した。なお、本剤投与による血清中LH濃度の低下は認められたが、血清中FSH濃度への影響は認められなかった。

以上のように、本剤投与によりE2及びPの分泌抑制が確認されたことから、本剤は排卵を抑制することが示唆された。また、投与後周期の血清中E2、P濃度が、投与前周期と同様のパターンを示したことから、本剤の休薬により速やかに排卵が回復することが示唆された。

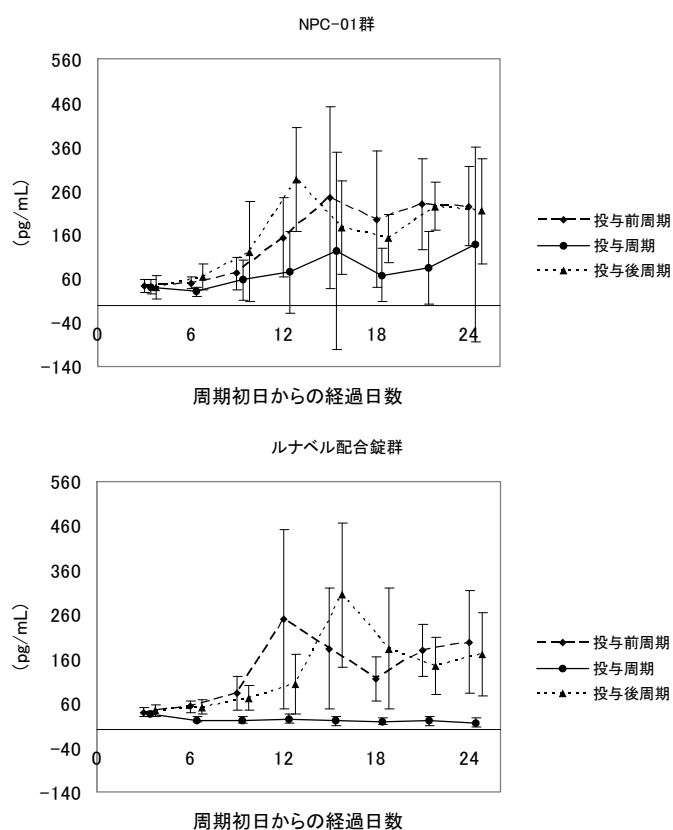
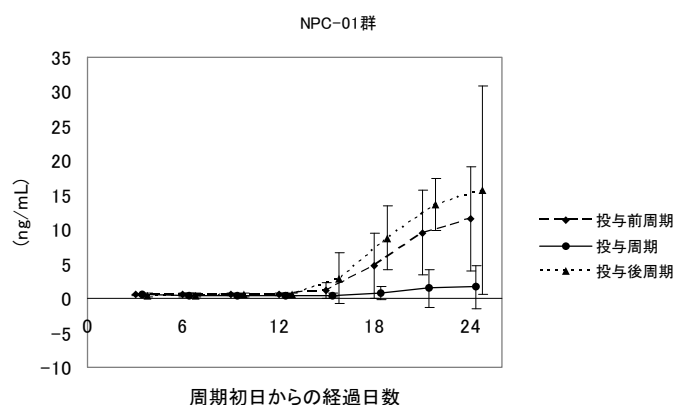


図 2.7.2U.2-9 反復投与時のE2濃度推移 (平均±SD)

NPC-01: ルナベル配合錠ULD、ルナベル配合錠: ルナベル配合錠LD



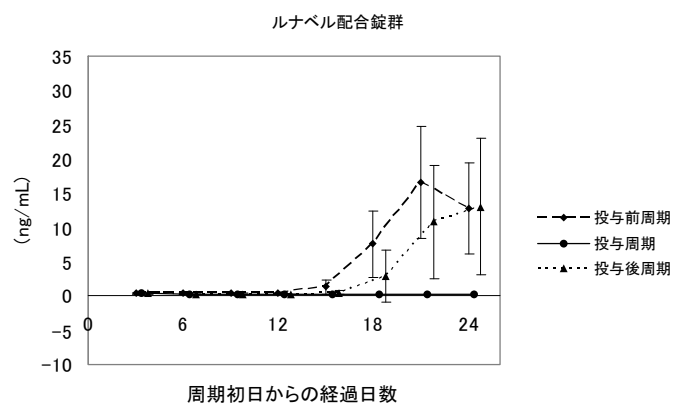


図 2.7.2U.2-10 反復投与時の P 濃度推移 (平均±SD)

NPC-01: ルナベル配合錠 ULD、ルナベル配合錠: ルナベル配合錠 LD

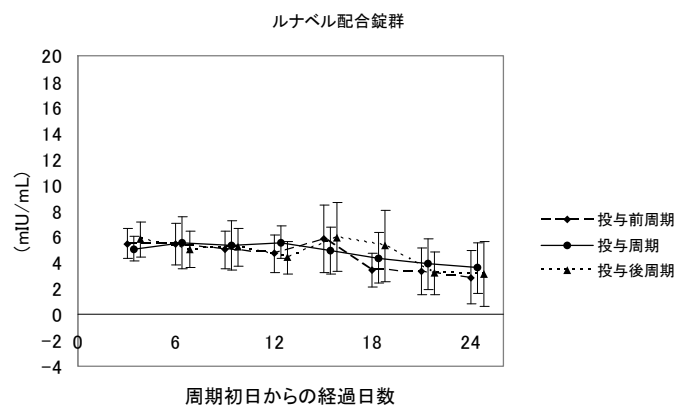
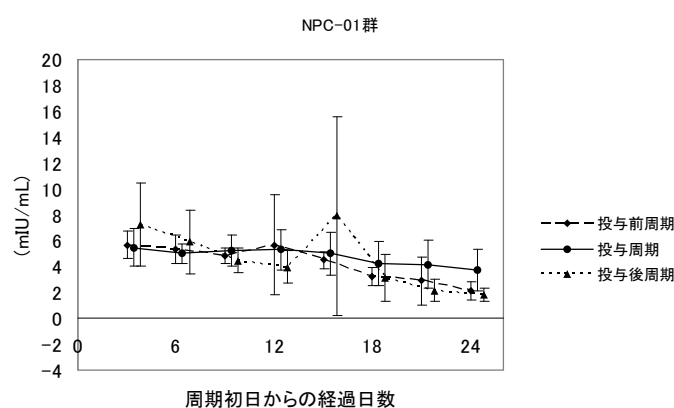


図 2.7.2U.2-11 反復投与時の FSH 濃度推移 (平均±SD)

NPC-01: ルナベル配合錠 ULD、ルナベル配合錠: ルナベル配合錠 LD

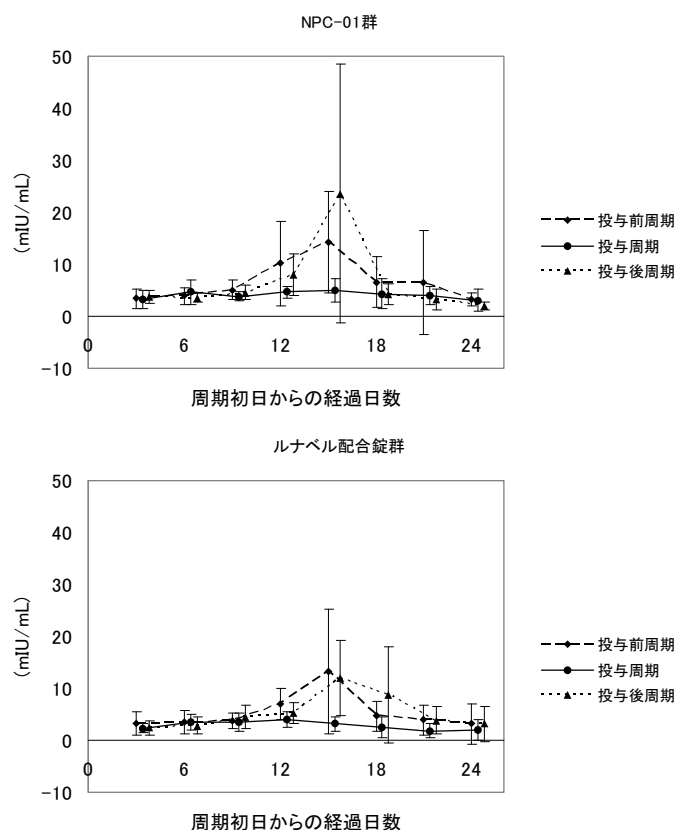


図 2.7.2U.2-12 反復投与時の LH 濃度推移 (平均±SD)

NPC-01 : ルナベル配合錠 ULD、ルナベル配合錠 : ルナベル配合錠 LD

表 2.7.2U.2-9 血清中 E2、P、FSH 及び LH の AUC 変化量

	投与群		投与前周期 - 投与周期			検定***	投与後周期 - 投与周期			検定***
			投与前周期	投与周期	変化量*		投与周期	投与後周期	変化量**	
E2濃度 AUC (pg・day/mL)	NPC-01群 n=7	平均値	3233.8	1579.1	1654.7	P=0.038	1579.1	3451.7	1872.6	P=0.034
		標準偏差	778.4	1578.6	1652.6		1578.6	902.8	1819.2	
	ルナベル群 n=7	平均値	2937.4	459.4	2478.0	P<0.001	459.4	2894.4	2434.9	P=0.001
		標準偏差	712.9	156.9	793.0		156.9	1149.1	1151.5	
P濃度 AUC (ng・day/mL)	NPC-01群 n=7	平均値	69.497	15.326	54.171	P=0.001	15.326	105.036	89.711	P=0.003
		標準偏差	27.609	17.153	25.769		17.153	44.927	47.882	
	ルナベル群 n=7	平均値	99.508	6.360	93.148	P=0.002	6.360	65.704	59.344	P=0.019
		標準偏差	46.031	1.043	45.867		1.043	49.159	49.160	
FSH濃度 AUC (mIU・day/mL)	NPC-01群 n=7	平均値	91.168	100.776	-9.609	P=0.269	100.776	96.373	-4.404	P=0.787
		標準偏差	15.343	21.170	20.879		21.170	42.407	41.309	
	ルナベル群 n=7	平均値	95.987	100.367	-4.380	P=0.544	100.367	100.905	0.538	P=0.964
		標準偏差	30.330	36.990	18.034		36.990	26.338	30.497	
LH濃度 AUC (mIU・day/mL)	NPC-01群 n=7	平均値	149.649	88.774	60.874	P=0.008	88.774	150.345	61.571	P=0.119
		標準偏差	32.948	31.752	41.200		31.752	81.385	89.546	
	ルナベル群 n=7	平均値	118.101	60.977	57.124	P=0.025	60.977	120.814	59.837	P<0.001
		標準偏差	58.310	27.951	50.821		27.951	39.552	25.549	

\*: 変化量 = 投与前周期 - 投与周期、 \*\*: 変化量 = 投与後周期 - 投与周期、 \*\*\*: 対応のある t 検定

注) 測定値が定量限界未満の場合には0とみなして取り扱った

NPC-01 : ルナベル配合錠 ULD、ルナベル : ルナベル配合錠 LD

## 2.7.2U.2.2.1.2 合成黄体ホルモンの卵巣に対する直接作用 (添付資料 5.3.4.1-2)

22名の健康女性に、デソゲストレル (DSG) :0.15 mg+EE:0.03 mgを21日間連続投与した場合 (combined:併用群) と、EE:0.05 mgを7日間投与後、DSG:0.125 mg+EE:0.05 mgを15日間連続投与した場合 (sequential:継続群)、さらにDSG:0.125 mgを21日間単独投与した場合 (minipill群) の血清中LH、FSH、E2、Pを比較した。

併用群と継続群では、血清中LH、FSHレベルはコントロールより低値を示し、排卵抑制作用が認められた。一方、DSG単独群 (minipill群) は、血清LH、FSHレベルをほとんど下げることなく排卵を抑制したことから、合成黄体ホルモンの卵巣に対する直接作用が考えられた。このようにDSG等の合成黄体ホルモンは、性腺刺激ホルモンの分泌抑制を生じない投与量によっても、直接作用により排卵を抑制すると考えられた (図 2.7.2U.2-13, 14)。

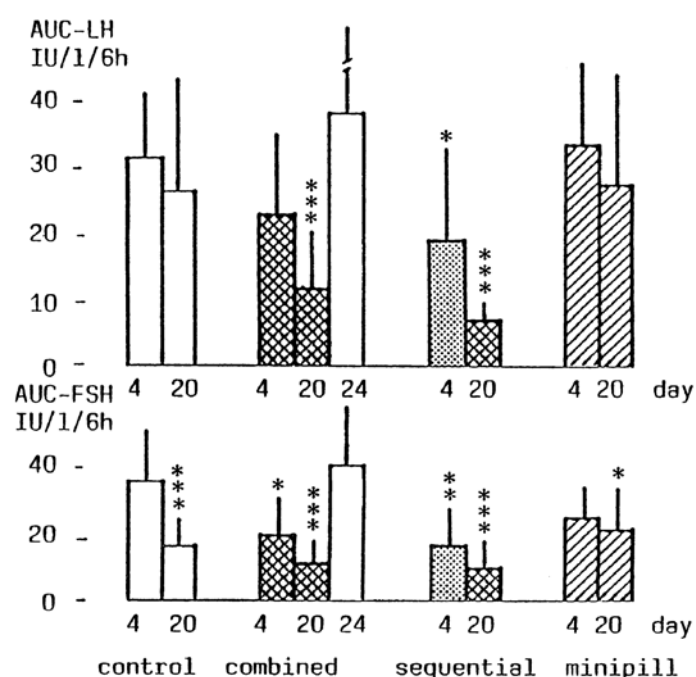


図 2.7.2U.2-13 併用群(combined)、継続群(sequential)、minipill 群の血清中 LH、FSH 濃度推移 (4日目と20日目の各6時間のAUC量) (平均値±SD)  
コントロールの4日目AUCに対して、\*: P<0.05、\*: P<0.01、\*\*\*: P<0.001

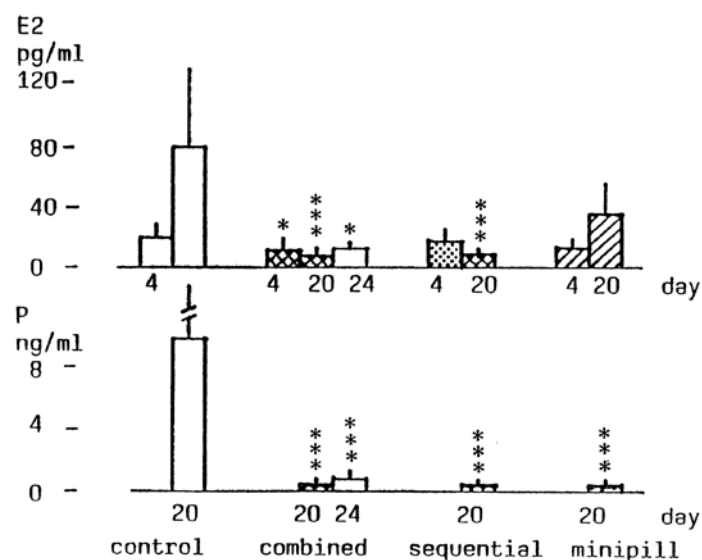


図 2.7.2U.2-14 併用群(combined)、継続群(sequential)、minipill 群の血中 E2 と P 濃度

E2 : コントロールの 4 日目 AUC に対して、\* :  $P < 0.05$ 、\*\*\* :  $P < 0.001$

P : コントロールの 20 日目 AUC に対して、\*\*\* :  $P < 0.001$

combined(n=8)、sequential(n=8)、minipill(n=6) (平均値±SD)

## 2.7.2U.2.2.2 子宮内膜増殖抑制作用

### 2.7.2U.2.2.2.1 本剤投与による総月経血量の減少

本剤 (NET:1mg/EE:0.02mg) の月経困難症を対象とした第Ⅲ相比較試験において、治験期間中の性器出血状況を以下の 5 段階で毎日評価した。

性器出血スコア	0 : なし
	1 : ごく少量 (点状出血程度)
	2 : 通常の月経量より少ない
	3 : 通常の月経量
	4 : 通常の月経量より多い

治験薬は本剤 (NPC-01)、プラセボ、ルナベル配合錠 LD (NET:1mg/EE:0.035mg) であり、それぞれ「21 日間投与+7 日間休薬」を 1 周期として、4 周期投与した。各月経周期における月経期間中の性器出血スコアの合計を、表 2.7.2U.2-10, 11 に示した。なお、月経周期と治験薬投与周期の関係については図 2.7.3U.1-1 に示した。

本剤群 (NPC-01 群) では、ベースライン (-1 周期) と比較して、投与期間中 (2~5 周期)、性器出血スコア合計の有意な減少が認められた。また、投与終了約 1 ヶ月後 (6 周期) には、性器出血スコア合計は投与開始前と同程度まで戻った。プラセボ群では、本剤群で認められたような顕著な性器出血スコア合計の減少は認められず、本剤群はプラセボ群と比較して、投与期間中 (2~5 周期)、性器出血スコア合計の有意な減少を示した。ルナベル LD 群はプラセボ群と比較して、投与期間中 (2~5 周期)、性器出血スコア合計の有意な減少を示し、その推移は本剤群と同様の傾向であった。

以上より、月経困難症患者に本剤を投与することにより、ルナベル配合錠 LD と同様に月経期間中の総月経血量を減少させることが確認された。子宮内膜の排出は月経血としてあらわれることから、本剤投与により子宮内膜増殖が抑制されると考えられた。

表 2.7.2U.2-10 月経時の性器出血スコア合計の推移【比較試験】

		ベースライン (-1 周期)	観察周期					
			1 周期	2 周期	3 周期	4 周期	5 周期	6 周期
NPC-01 群	例数	105	105	105	104	102	101	101
	平均値	13.5	13.2	8.3	10.6	10.0	10.5	13.7
	標準偏差	3.17	3.64	5.12	4.45	5.19	5.19	3.58
	中央値	13.0	13.0	8.0	11.0	9.5	9.0	14.0
	最小値	8	6	0	0	0	0	6
	最大値	25	28	25	27	34	34	26
プラセボ群	例数	54	54	54	50	48	48	48
	平均値	14.1	14.0	13.0	13.6	13.4	13.2	13.6
	標準偏差	3.25	3.13	3.59	4.26	3.33	3.46	3.16
	中央値	13.0	14.0	13.0	14.0	13.5	13.0	13.0
	最小値	8	8	3	0	7	6	8
	最大値	22	21	20	25	21	21	21
ルナベル LD 群	例数	47	47	47	44	44	44	44
	平均値	14.8	15.1	10.9	12.0	10.4	11.5	14.5
	標準偏差	3.60	4.77	5.32	5.06	4.35	6.06	4.36
	中央値	15.0	14.0	11.0	11.0	10.5	10.5	14.0
	最小値	7	8	0	4	0	0	8
	最大値	22	27	28	29	26	40	31

表 2.7.2U.2-11 月経時の性器出血スコア合計の変化量の推移【比較試験】

		観察周期					
		1 周期	2 周期	3 周期	4 周期	5 周期	6 周期
NPC-01 群	例数	105	105	104	102	101	101
	平均値	-0.3	-5.2	-2.9	-3.6	-2.9	0.2
	標準偏差	3.59	5.70	5.30	5.46	5.62	3.86
	中央値	0.0	-5.0	-2.0	-4.0	-3.0	0.0
	最小値	-12	-17	-17	-15	-14	-9
	最大値	11	14	18	25	25	10
	t 値 1 標本 t 検定	t=-0.84 p=0.402	t=-9.34 p<.001	t=-5.55 p<.001	t=-6.62 p<.001	t=-5.26 p<.001	t=0.65 p=0.520
プラセボ群	例数	54	54	50	48	48	48
	平均値	0.0	-1.0	-0.6	-0.9	-1.1	-0.7
	標準偏差	2.62	3.30	3.87	3.06	3.17	2.11
	中央値	0.0	-0.5	0.0	-1.0	-1.0	-1.0
	最小値	-6	-8	-15	-9	-12	-8
	最大値	6	7	8	4	4	4
	t 値 1 標本 t 検定	t=-0.05 p=0.959	t=-2.31 p=0.025	t=-1.02 p=0.311	t=-1.98 p=0.053	t=-2.36 p=0.022	t=-2.26 p=0.028
2 群比較 NPC-01 群 vs プラセボ群	群間差	-0.28	-4.16	-2.32	-2.70	-1.86	0.94
	標準偏差	3.30	5.02	4.89	4.83	4.97	3.40
	t 値 2 標本 t 検定	t=-0.50 p=0.617	t=-4.95 p<.001	t=-2.76 p=0.006	t=-3.20 p=0.002	t=-2.13 p=0.035	t=1.57 p=0.118
ルナベル LD 群	例数	47	47	44	44	44	44
	平均値	0.3	-3.9	-2.8	-4.5	-3.3	-0.3
	標準偏差	4.18	5.73	4.68	4.93	6.31	4.75
	中央値	0.0	-4.0	-4.0	-4.0	-4.0	-1.0
	最小値	-8	-20	-11	-20	-15	-11
	最大値	13	10	10	6	20	14
	t 値 1 標本 t 検定	t=0.45 p=0.652	t=-4.66 p<.001	t=-4.03 p<.001	t=-5.99 p<.001	t=-3.51 p=0.001	t=-0.48 p=0.637
2 群比較 ルナベル LD 群 vs プラセボ群	群間差	0.30	-2.86	-2.28	-3.58	-2.26	0.35
	標準偏差	3.44	4.59	4.27	4.06	4.93	3.62
	t 値 2 標本 t 検定	t=0.43 p=0.668	t=-3.12 p=0.002	t=-2.59 p=0.011	t=-4.22 p<.001	t=-2.20 p=0.031	t=0.46 p=0.648



## 2.7.2U.2.2.2.2 EP配合剤による子宮内膜細胞増殖抑制、細胞萎縮 (添付資料 5.3.4.2-1)

子宮内膜症患者では上皮及び基質細胞におけるアポトーシスが健康女性よりも低下しており、このアポトーシスの低下はEP配合剤 (経口避妊薬「DSG:0.15 mg+EE:0.03 mg」) を30日間服薬することで、健康女性と同程度まで回復することが報告されている (図 2.7.2U.2-15)。

本試験は正所性子宮内膜組織を用いていることから、EP配合剤は器質性月経困難症及び機能性月経困難症のいずれにおいてもアポトーシスを誘導すると考えられる。

Pは細胞萎縮に積極的な役割を担っており、直接作用を有すると考えられている。P受容体を介する作用により、正所性子宮内膜組織の細胞分化、アポトーシスを誘導し、最終的には子宮内膜組織の脱落膜様退縮をもたらすと考えられている。

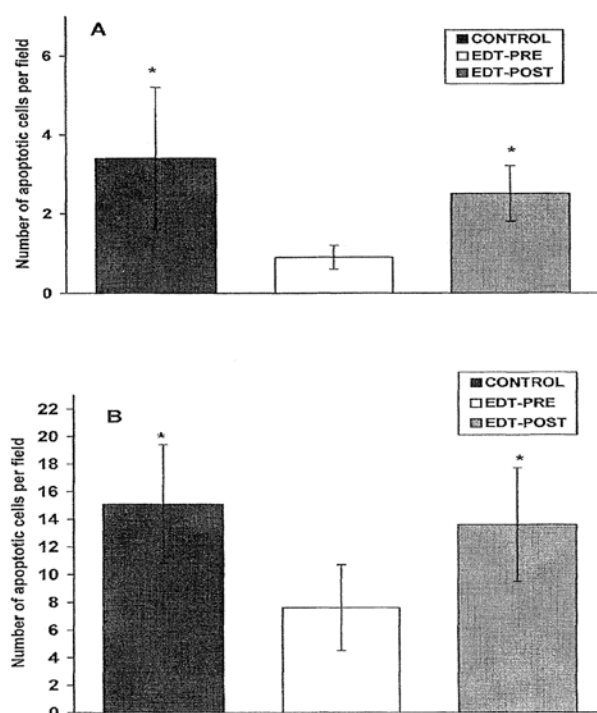


図 2.7.2U.2-15 子宮内膜の上皮細胞(A)と基質細胞(B)におけるEP配合剤によるアポトーシス誘導

(Kruskal-wallis 検定で有意な場合に、EDT-PRE とのDunn法による多重比較を行った)

EDT: Endometriosis、\*:  $P < 0.001$  vs EDT-PRE

縦軸: Number of apoptotic cells per field.

## 2.7.2U.2.2.3 子宮収縮抑制作用

## 2.7.2U.2.2.3.1 健康女性及び月経困難症患者の子宮収縮 (添付資料 5.3.4.2-2)

非妊時におけるヒト子宮収縮の変化について、増殖期、分泌期前半、分泌期後半、月経期に分けて測定した結果が報告されている。月経期の収縮幅が最も大きく、増殖期と分泌期後半は差がなく、分泌期前半はさざ波様の収縮で回数は多いが振幅は最も小さい (表 2.7.2U.2-12)。月経困難症の患者では、月経期に健康女性群の約2倍の収縮圧を示した (表2.7.2U.2-13、図 2.7.2U.2-16)。

表 2.7.2U.2-12 非妊時の健康女性の子宮収縮 (10 分間)

	例数		振幅 (mmHg)	回数
増殖期	7	平均	25.6	19.9
分泌期前半	7	平均	12.4	28.4
分泌期後半	5	平均	28.3	11.5
月経期	8	平均	42.3	12.9

表 2.7.2U.2-13 健康女性及び月経困難症患者の月経期の子宮収縮 (10 分間)

	例数		振幅 (mmHg)	回数
健康女性	8	平均	42.3	12.9
器質性疾患 [月経困難症(-)]	8	平均	30.2	8.2
機能性月経困難症	9	平均	87.5	8.4
器質性月経困難症	14	平均	86.9	6.4

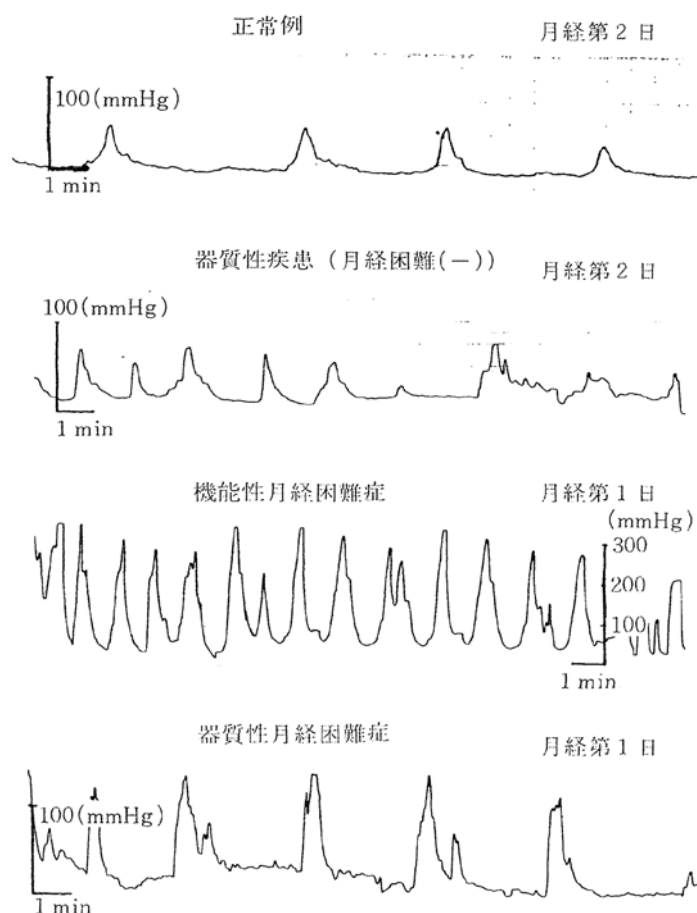


図 2.7.2U.2-16 健康女性と月経困難症患者における月経期の子宮収縮圧の推移

## 2.7.2U.2.2.3.2 月経困難症患者の子宮内圧及び疼痛に対するEP配合剤の効果

(添付資料 5.3.4.2-3)

5名の機能性月経困難症患者を対象とした。5名中4名は月経初日に寝込むほど症状が重く、1名は日常生活に支障をきたしていた。EP配合剤として、経口避妊薬「lynestrenol:1 mg+EE:0.05 mg」を用いた。

子宮内圧と月経困難度（疼痛）を測定するために、1周期目はEP配合剤を投与せず、2周期目の月経初日の値を治療前値として測定した後、月経5日目から22日間、EP配合剤を連続投与した。

3周期目における月経初日の子宮内圧と月経困難度（疼痛）を測定し、2周期目初日との差異でその効果を比較検討した。

5名全員に、3周期目月経初日の子宮内圧の低下と疼痛の改善が認められ、2名では疼痛が全く認められない状態にまで改善された（表 2.7.2U.2-14）。

表 2.7.2U.2-14 EP配合剤投与前後の子宮内圧及び月経困難症（疼痛）

患者No.	EP配合剤投与前		EP配合剤投与後	
	子宮内圧 (kPa)	疼痛	子宮内圧 (kPa)	疼痛
1	140	severe	108	mild
2	170	very severe	98	none
3	110	severe	91	mild
4	151	severe	119	none
5	217	very severe	167	mild

2.7.2U.2.2.3.3 月経困難症患者の総月経血量及びPGF<sub>2α</sub>量に対するEP配合剤の効果

(添付資料 5.3.4.2-4)

2名の健康女性（合計4周期）と6名の機能性月経困難症患者（合計8周期）、2名の機能性月経困難症でEP配合剤（経口避妊薬、ホルモンの種類は不明）を服薬している患者（合計5周期）の月経血量及び月経血内のPGF<sub>2α</sub>量を測定した。月経困難症患者では、総月経血量及びPGF<sub>2α</sub>量は健康女性に比べ高値を示したが、EP配合剤を服薬している患者では、総月経血量及びPGF<sub>2α</sub>量は健康女性に比べ低値を示した。また、EP配合剤服薬中には月経困難症の症状はみられなかったが、EP配合剤服薬を中断して2ヵ月後には、総月経血量及びPGF<sub>2α</sub>量はEP配合剤を服薬していない月経困難様患者のレベルに戻り、軽度又は中等度の月経困難症の症状の再発が認められた（表 2.7.2U.2-15）。

EP配合剤による総月経血量の減少、すなわち子宮内膜の増殖を抑制した結果、PGF<sub>2α</sub>生成が減少し、子宮の過収縮と子宮虚血を抑制し、疼痛は緩和されと考えられた。

表 2.7.2U.2-15 健康女性及び月経困難症患者の総月経血量及びPGF<sub>2α</sub>量とEP配合剤の効果

	総月経血量(g/周期)	PGF <sub>2α</sub> 量(μg/周期)
健康女性	33.4±1.5	28.6±1.5
機能性月経困難症患者	53.3±5.2*	45.5±4.1*
機能性月経困難症患者(EP配合剤服薬)	20.4±1.7**	12.3±2.4**
EP配合剤服薬中断2ヵ月後	55.7±3.3*	60.3±4.1*

\* ; p&lt;0.05、\*\* ; p&lt;0.01(健康女性と比較)

## 2.7.2U.2.2.4 抗炎症作用

## 2.7.2U.2.2.4.1 子宮内膜症患者における炎症性サイトカイン濃度（添付資料 5.3.4.2-5）

子宮内膜症患者の腹水中で、種々の炎症性サイトカイン濃度が、子宮内膜症のステージに伴って上昇することが報告されている（表 2.7.2U.2-16、図 2.7.2U.2-17, 18）。

表 2.7.2U.2-16 子宮内膜症患者の腹水中の Cytokine、Growth Factor 濃度

	Control	Endometriosis Stage		$\rho$ value (p)	n
		I – II	III – IV		
PF vol (mL)	10.0 $\pm$ 3.1	10.1 $\pm$ 1.1	10.0 $\pm$ 2.6	-0.22 (0.29)	15
IL-8 (pg/mL)	15 $\pm$ 7	152 $\pm$ 105	380 $\pm$ 131	0.51 (<0.01)	9
VEGF (pg/mL)	71 $\pm$ 9	68 $\pm$ 8	111 $\pm$ 11	0.47 (0.03)	7
RANTES (ng/mL)	0.6 $\pm$ 0.3	7.8 $\pm$ 7.2	29.1 $\pm$ 16.9	0.54 (<0.01)	12
IL-6 (pg/mL)	44 $\pm$ 28	41 $\pm$ 26	98 $\pm$ 39	0.17 (0.32)	12
IFN- $\gamma$ (pg/mL)	155 $\pm$ 9	143 $\pm$ 6	142 $\pm$ 5	-0.20 (0.30)	12

Endometriosis Stage : Modified American Fertility Society Endometriosis Stage.

VEGF : vascular endothelial growth factor.

RANTES : Regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted.

$\rho$  (p) : Spearman の相関係数と検定結果

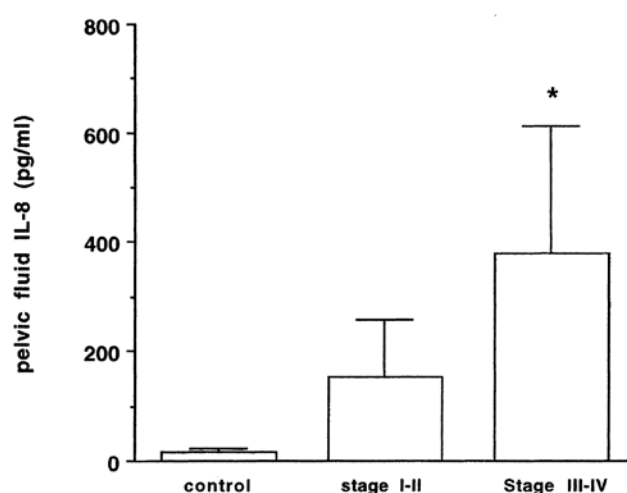


図 2.7.2U.2-17 stage 別子宮内膜症患者の腹水中 IL-8 含量

\* : Bonferroni 法による control との多重比較、 $p < 0.05$

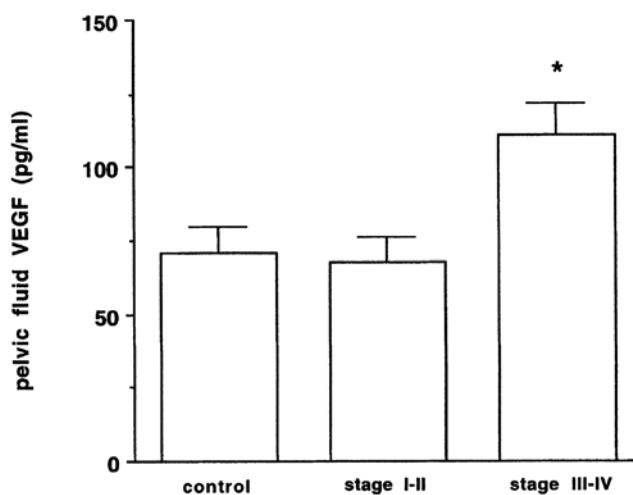


図 2.7.2U.2-18 stage 別子宮内膜症患者の腹水中 VEGF 含量

\* : Bonferroni 法による control との多重比較、 $p < 0.05$

## 2.7.2U.2.2.4.2 子宮内膜症細胞でのIL-6 産生に対する各種ホルモンの抑制効果

(添付資料 5.3.2.3-1)

子宮内膜症患者の腹水では、IL-6の濃度が上昇している。培養ヒト子宮内膜症細胞においてIL-6産生に対するE2、P及びDanazolの作用が報告されている。IL-6産生に対してE2では抑制は認められなかったが、P及びDanazolで抑制されることが報告されている (図 2.7.2U.2-19)。

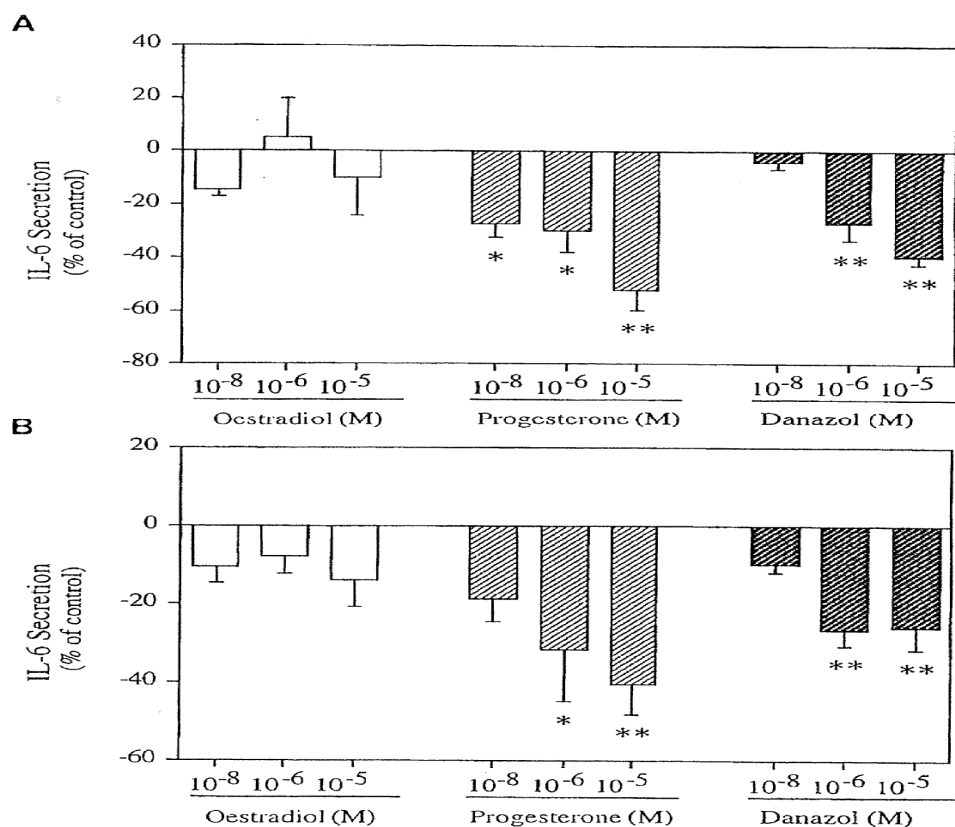


図 2.7.2U.2-19 子宮内膜症細胞からの IL-6 分泌に対する各種ホルモンの効果

A : 24 時間薬物を添加して培養したときの自然遊離に対する作用

B : 24 時間薬物を添加して培養後、IL-1 $\beta$  (1ng/mL)を加えてさらに 24 時間培養

\*: P&lt;0.05、\*\*: P&lt;0.01 (Tukey test、ホルモン無処置に対して)

平均値 $\pm$ SE (n=5)

## 2.7.2U.2.2.4.3 子宮内膜症間質細胞でのIL-8 産生に対する各種ホルモンの抑制作用

(添付資料 5.3.2.3-2)

培養ヒト子宮内膜症基質細胞において、E2とTNF $\alpha$ により誘導されるIL-8産生が、Pやdanazol、dienogestの24時間前添加により有意に抑制されることが報告されている (図 2.7.2U.2-20)。

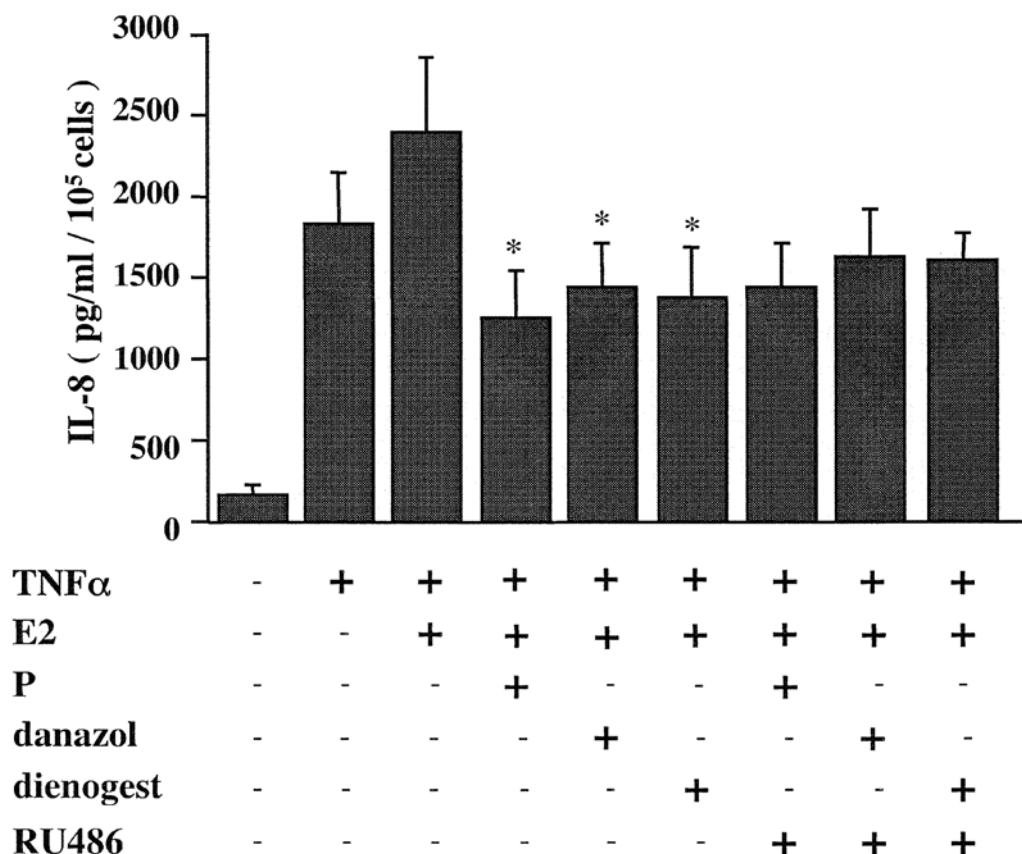


図 2.7.2U.2-20 培養ヒト子宮内膜症間質細胞の IL-8 産生に対する P と関連化合物の抑制作用

E2 : 10<sup>-7</sup>mol/L、P : 10<sup>-6</sup>mol/L、danazol : 10<sup>-6</sup>mol/L、dienogest : 10<sup>-7</sup>mol/LRU486 : 10<sup>-6</sup>mol/L、各薬物を添加 24 時間後にTNF $\alpha$  (0.1 ng/mL)を加え 24 時間後に測定\* : P<0.05 vs adding TNF $\alpha$  + E2 (一元配置分散分析) (n=10)

以上のように、Pは炎症性のサイトカインの産生を抑制し、抗炎症作用を示すものと考えられる。

## 2.7.2U.2.2.5 EEの配合理由

## 2.7.2U.2.2.5.1 黄体ホルモンによる子宮内膜細胞における自己受容体発現の抑制と卵胞ホルモンによる発現維持 (添付資料 5.3.2.3-3, 4)

増殖期ヒト子宮内膜の器官培養系を用いたPと合成黄体ホルモンMedroxyprogesterone acetate (MPA)、norethindrone acetate (NOR) 及びnomegestrol acetate (TX) のE2受容体 (ER) とP受容体 (PR) の発現に対する作用が報告されている。それによると、免疫染色を行い、イメージアナライザーを用いてERとPRの発現を測定すると、TXとMPAにより $10^{-7}$ Mで腺細胞又は基質細胞においてERとPRの発現が抑制された。またNORは基質細胞のPR発現を抑制した。一方、Pは $10^{-7}$ Mの最高濃度で腺細胞、基質細胞のPRの発現を抑制した。

Pや合成黄体ホルモンが、PRの発現抑制を示したことから、P及び合成黄体ホルモンを単独使用した場合、作用の減弱が懸念される (図 2.7.2U.2-21)。

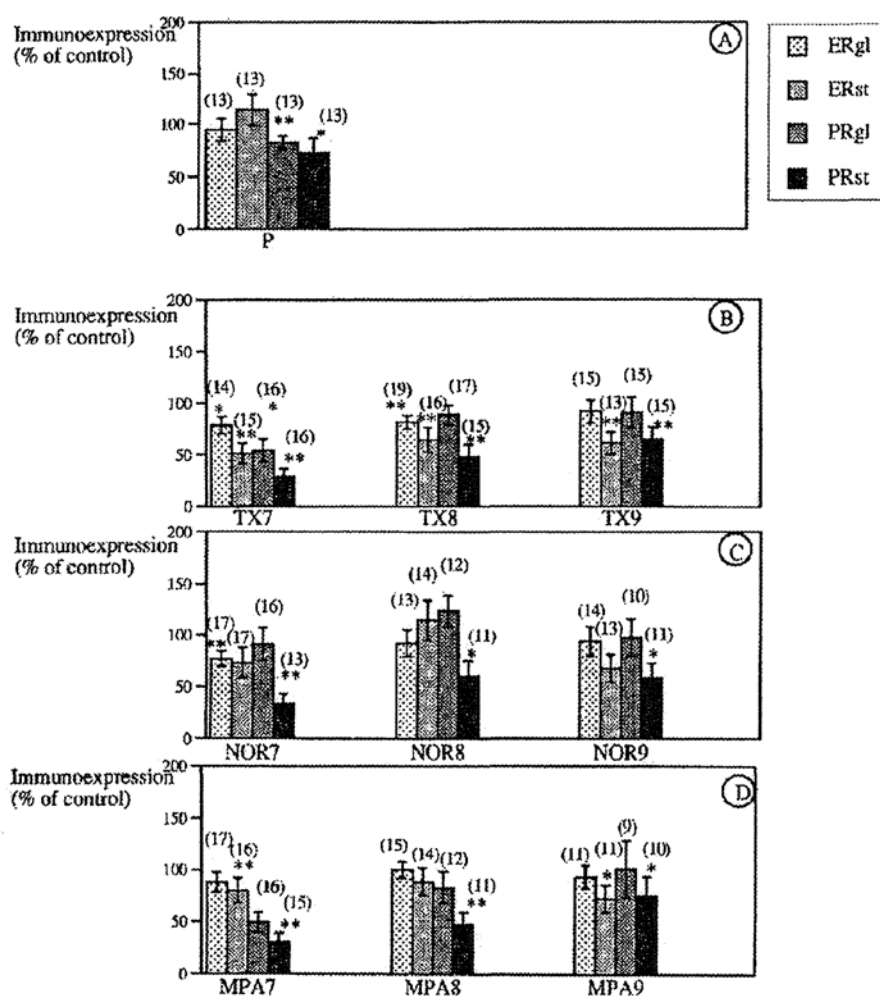


図 2.7.2U.2-21 子宮内膜腺細胞と基質細胞における ER と PR の発現に対する P 及び合成黄体ホルモンの作用

ERgl : 腺細胞 E 受容体、ERst : 基質細胞 E 受容体

PRgl : 腺細胞 P 受容体、PRst : 基質細胞 P 受容体

A : P :  $10^{-7}$ M、B : TX7=TX :  $10^{-7}$ M、TX8=TX :  $10^{-8}$ M、TX9=TX :  $10^{-9}$ M

C : NOR7=NOR :  $10^{-7}$ M、NOR8=NOR :  $10^{-8}$ M、NOR9=NOR :  $10^{-9}$ M

D : MPA7=MPA :  $10^{-7}$ M、MPA8=MPA :  $10^{-8}$ M、MPA9=MPA :  $10^{-9}$ M

E2単独ではPRの発現を促進し、MPAは発現を抑制すると考えられる。このことはMPAによるPRの減少は、E2の併用により抑制できる可能性を示唆するものと考えられる (図 2.7.2U.2-22)。

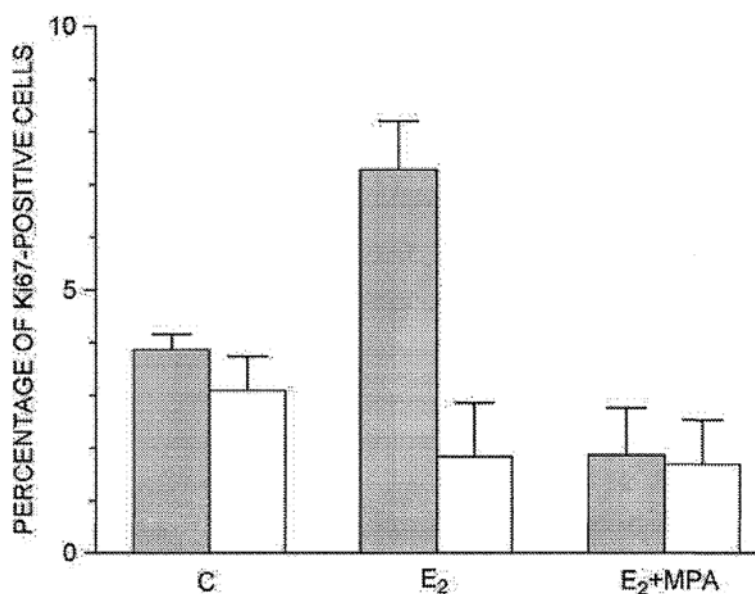


図 2.7.2U.2-22 子宮上皮細胞 Ki-67 陽性細胞発現に対する E<sub>2</sub>、E<sub>2</sub>+MPA の作用

grey bar : 基質細胞存在下、white bar : 基質細胞非存在下 (上皮細胞単培養系)

本剤による月経困難症の治療効果は、Gn分泌抑制以外はそのほとんどが合成黄体ホルモンであるNETにより発現されと考えられる。しかし、NETがその薬理作用を発現するためには、子宮内膜組織においてP受容体が十分に発現し、機能していなければならない。NET単独ではP受容体が減少し、効果（排卵抑制作用、子宮内膜増殖抑制作用など）の減弱が生じると考えられる。本剤の場合、EEはP受容体発現を維持し、NETによるP様作用の維持に寄与していると考えられる。



### 2.7.2U.3 全試験を通しての結果の比較と解析

#### 2.7.2U.3.1 臨床薬物動態

##### 2.7.2U.3.1.1 本剤の反復投与時の薬物動態について

本剤 (NET:1 mg+EE:0.02 mg) 及びルナベル配合錠LD (NET:1 mg+EE:0.035 mg) の単回投与時の薬物動態パラメータを表2.7.2U.3-1に示した。

NETについては、本剤はルナベル配合錠LDと類似した薬物動態パラメータ ( $C_{\max}$ 、 $AUC_{0-24}$ 、 $t_{\max}$ 、 $t_{1/2}$ ) を示した。EEについては、本剤はルナベル配合錠LDとの含量比 ( $0.57=0.02 \text{ mg}/0.035 \text{ mg}$ ) と同程度の $C_{\max}$ 比 ( $0.59=55.8/94.3$ )、 $AUC_{0-24}$ 比 ( $0.51=368/728$ ) を示し、 $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-24}$ が投与量と比例関係にあることが確認された。 $t_{1/2}$ は、本剤の含有量が少なく早期に定量下限を下まわることから短く計算されたが、 $t_{\max}$ は類似していた。

以上のように、本剤の薬物動態がルナベル配合錠LDの薬物動態から推測される挙動の範囲内であったことから、本剤の反復投与時の薬物動態の説明は可能と考えられた。

表 2.7.2U.3-1 単回投与時の薬物動態パラメータ (平均値±SD)

NET		$C_{\max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-24}$ (ng・hr/mL)	$t_{\max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
本剤単回投与	n=12	12.5±6.2	69.2±36.3	1.8±0.8	7.4±1.9
ルナベル LD 単回投与	n=29	12.4±4.4	69.5±30.4	1.7±1.0	6.8±1.1
EE		$C_{\max}$ (pg/mL)	$AUC_{0-24}$ (pg・hr/mL)	$t_{\max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
本剤単回投与	n=12	55.8±17.2	368±171	1.5±0.4	5.5±2.2
ルナベル LD 単回投与	n=29	94.3±31.0	728±275	1.4±0.5	9.3±3.7

図 2.7.2U.2-7, 8 にルナベル配合錠 LD の反復投与時の薬物動態を示したが、本剤も同様の推移パターンを示すと考えられ、本剤の反復投与時の NET 及び EE は、いずれも投与 4 日目から定常状態に達するものと考えられた。

##### 2.7.2U.3.1.2 本剤の臨床用量について

本剤 (NET:1mg/EE:0.02mg) 及びルナベル配合錠LD (NET:1mg/EE:0.035mg) は、CTD2.7.2U.2.2.5 で述べたようにNETが主たる薬理作用を示す薬剤である。表2.7.2U.3-1に示したように、本剤の単回投与時の血清中NET濃度はルナベル配合錠LDと非常によく類似していた。以上より、本剤はルナベル配合錠LDと同程度の薬理作用を示すことが期待できる薬剤であると考えられた。

### 2.7.2U.3.2 臨床薬力学

月経困難症では、月経時のPGの産生亢進と、PGによる過度な子宮収縮、虚血、痛覚過敏が、疼痛発現の大きな原因となっている。本剤の有効成分であるNET及びEEは、以下に示す薬理作用に基づき、PGの産生を抑制し、PGによる子宮収縮と痛覚過敏を抑制することにより、疼痛を緩和させると考えられた (図 2.7.2U.3-1)。

- ① 視床下部、脳下垂体に作用し、Gn の産生・分泌を抑制し、排卵を抑制する。同時に内因性の性ホルモンの周期的な変動を抑制し、子宮内膜の増殖を抑制する。

【関連する臨床薬理試験】

- ・PD試験において、本剤投与によるE2及びPの分泌抑制が認められたことから、本剤は排卵を抑制することが示唆された (CTD 2.7.2U.2.2.1.1)。
- ・合成黄体ホルモンの卵巣への直接作用による排卵抑制が報告されている (CTD 2.7.2U.2.2.1.2)。
- ・第Ⅲ相比較試験において、本剤投与により総月経血量の減少が認められたことから、本剤は子宮内膜の増殖を抑制することが示唆された (CTD 2.7.2U.2.2.2.1)。

- ② 子宮内膜のアポトーシスを誘導し、内膜組織を萎縮させることにより、子宮内膜の増殖を抑制する。

【関連する臨床薬理試験】

- ・ヒトの正所性子宮内膜組織において、EP 配合剤によるアポトーシスの増加が報告されている (CTD 2.7.2U.2.2.2.2)。

- ③ 子宮内膜の増殖抑制に伴う PG の産生抑制により、子宮平滑筋収縮及び神経末端刺激を抑制する。

【関連する臨床薬理試験】

- ・月経困難症患者は、健康女性に比べ、月経時に子宮が収縮していることが報告されている (CTD 2.7.2U.2.2.3.1)。
- ・月経困難症患者において、EP 配合剤の投与により、子宮内圧及び月経時疼痛の改善が認められたことが報告されている (CTD 2.7.2U.2.2.3.2)。
- ・月経困難症患者において、EP配合剤の投与により、総月経血量とともにPGF<sub>2α</sub>量が抑制されることが報告されている (CTD 2.7.2U.2.2.3.3)。

以上のように、①、②により子宮内膜の増殖が抑制された結果、③のPG産生が低下し、月経困難症が改善すると考えられた。

なお、器質性月経困難症の代表的疾患である子宮内膜症では、炎症性サイトカインが病巣の進展に関与しており、合成黄体ホルモンはサイトカイン産生を抑制する、すなわち抗炎症作用を発現していることが報告されている (CTD 2.7.2U.2.2.4.1～3)。

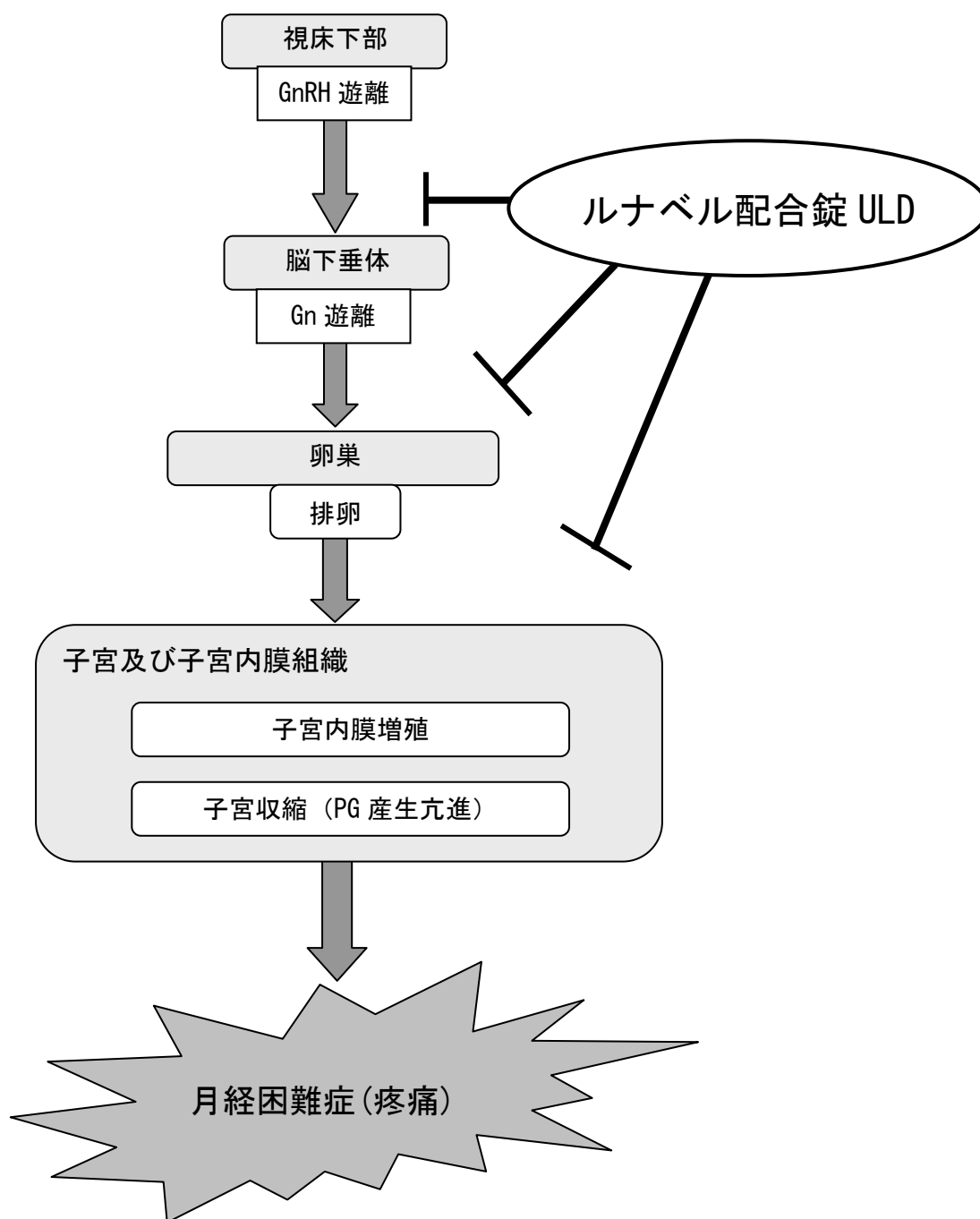


図 2.7.2U.3-1 月経困難症に対する本剤の作用機序

#### 2.7.2U.4 特別な試験

実施していない。

## ルナベル配合錠 LD

### 2. 7. 3L 臨床的有効性の概要

ノーベルファーマ株式会社

## 略語一覧

略語	内容
EE	エチニルエストラジオール
EM 性月経困難症	子宮内膜症に伴う月経困難症
NET	ノルエチステロン

## 2.7.3L 臨床的有効性の概要

### 2.7.3L.1 背景及び概観

#### 2.7.3L.1.1 有効性評価計画

ルナベル配合錠 LD (NET:1mg/EE:0.035mg、以下、「本剤」又は「IKH-01」) の器質性月経困難症に対する有効性を、『NPC-01 の月経困難症を対象とした第Ⅲ相比較臨床試験 (以下、「NPC-01 比較試験」)』及び『IKH-01 の月経困難症 (子宮内膜症に伴うもの) を対象とした第Ⅲ相長期投与臨床試験 (以下、「IKH-01 長期投与試験」)』で評価した。

いずれの試験においても、有効性の評価スケールは表 2.7.3L.1-1 に示す月経困難症スコア合計 (月経困難症の程度スコアと鎮痛薬の使用スコアの合計) を用いた。評価スケールの適切性に関しては、CTD2.5.4L.1.1 に示した。

臨床的有効性及び安全性試験の要約を表 2.7.3L.1-2 に、有効性試験の器質性月経困難症における本剤群及びプラセボ群の結果を表 2.7.3L.1-3 に、「月経周期、治験薬投与周期及び月経困難症評価時期の概略」を図 2.7.3L.1-1 に示した。

表 2.7.3L.1-1 月経困難症スコア合計 (月経困難症の程度スコアと鎮痛薬の使用スコアの合計)

	程 度	内 容	月経困難症スコア
月経困難症の程度	な し	なし	0
	軽 度	仕事 (学業・家事) に若干の支障あり	1
	中等度	横になって休憩したくなるほど仕事 (学業・家事) への支障をきたす	2
	重 度	1 日以上寝込み、仕事 (学業・家事) ができない	3
鎮痛薬の使用	な し	なし	0
	軽 度	直前 (あるいは現在) の月経期間中に、鎮痛薬を 1 日使用した	1
	中等度	直前 (あるいは現在) の月経期間中に、鎮痛薬を 2 日使用した	2
	重 度	直前 (あるいは現在) の月経期間中に、鎮痛薬を 3 日以上使用した	3

表 2.7.3L.1-2 臨床的有効性及び安全性試験の要約

試験番号 添付資料 番号	試験段階 施設数 場所	試験開始 試験終了 総投与例数／ 目標症例数	試験の 目的	デザイン 対照の種類	被験薬 対照薬 用法・用量	投与 被験 者数 (例)	試験期間	平均年齢 ±S.D. 最小-最大 (歳)	診断 選択基準	主要エンドポイント
NPC-01-2 5.3.5.1-1	第Ⅲ相 比較 18施設 日本	2010/5/6 2011/4/6 209/192	有効性 と安全 性	無作為化 二重盲検並行 群間比較 プラセボ対照	被験薬: NPC-01 NET:1 mg EE:0.02 mg 1錠/日・経口	108	前観察:2周期 投与期間:4周期 後観察:2周期	32.4 ±7.29 17-50	月経困難症患者 1) 16歳以上 2) 月経周期が28±2日間 3) 器質性月経困難症又は機能性月経困難症 と診断された患者 <b>【器質性月経困難症】</b> ・開腹又は腹腔鏡検査により子宮内膜症又 は子宮腺筋症と確定診断された患者 ・経腔超音波検査（仮登録時及び本登録時） により、子宮内膜症（卵巣チョコレート 嚢胞を認める）、子宮腺筋症又は子宮筋 腫と診断された患者 <b>【機能性月経困難症】</b> ・問診、内診及び経腔超音波検査（仮登録 時及び本登録時）により、器質的疾患が 否定された患者 4) 月経困難症スコア合計が3点以上	月経困難症スコア合 計のベースライン （-1周期）から最終 評価時点（5周期又 は中止時）までの変 化量
					対照薬: プラセボ 1錠/日・経口	54		30.4 ±7.41 20-48		
					参照薬: IKH-01 NET:1 mg EE:0.035 mg 1錠/日・経口	47		34.0 ±6.93 20-48		
IKH-01-5 5.3.5.2-2	第Ⅲ相 長期投与 23施設 日本	2005/2/05 2006/9/15 128/130	長期投 与時の 安全性 と有効 性	非無作為化 非盲検	被験薬: IKH-01 NET:1 mg EE:0.035 mg 1錠/日・経口	128	前観察2周期 投与期間13周期 後観察2周期	30.6 ±6.32 18-45	月経困難症患者 1) 18歳以上 2) 月経周期を有する 3) 子宮内膜症患者 ・開腹又は腹腔鏡検査による確定診断 ・問診、内診、腫瘍マーカー、画像診断に による臨床的診断 4) 月経困難症スコア合計が3点以上	月経困難症スコア合 計の経時的変化

表 2.7.3L.1-3 有効性試験の結果【器質性月経困難症】

試験番号	試験段階 投与例数	治療群	有効性評価対象例数／投与 被験者数		主要エンドポイント：月経困難症スコア合計のベースライン（-1 周期）から最終評価時期までの変化量									
					-1 周期	1 周期	2 周期	3 周期	4 周期	5 周期	6 周期	最終評価時期（5 周期又は中止時）		
							1 周期目 投与後	2 周期目 投与後	3 周期目 投与後	4 周期目 投与後		群内比較 （平均±SD）		群間比較
NPC-01-2	第Ⅲ相比較 73 例	IKH-01 群 1錠/日・経口	47/47	実測値 変化量	4.0	3.9	2.6	2.4	1.9	2.1	2.5	2.1	-1.9±1.64	t 検定 P=0.002
		プラセボ群 1錠/日・経口	26/26	実測値 変化量	4.1	3.8	3.8	3.2	3.3	3.6	3.3	3.4	-0.7±1.29	
													1-t 検定：p=0.011	
					主要エンドポイント：月経困難症スコア合計の経時的変化 上段：月経困難症スコア合計平均値、下段：ベースライン（-1 周期）からの変化量									
					-1 周期	1 周期	2 周期	3 周期	4 周期	7 周期	10 周期	13 周期	14 周期	15 周期
							1 周期目 投与後	2 周期目 投与後	3 周期目 投与後	6 周期目 投与後	9 周期目 投与後	12 周期目 投与後	13 周期目 投与後	
IKH-01-5	第Ⅲ相長期 128 例	IKH-01 群 1錠/日・経口	126/128	実測値 変化量	4.3	4.0	2.7	2.4	2.1	1.8	1.5	1.4	1.5	2.6
						-0.3	-1.6	-1.9	-2.1	-2.5	-2.7	-2.8	-2.7	-1.6

NPC-01 比較試験（4 周期投与）

月経周期	-1	1	2	3	4	5	6
治験薬投与周期		1 周期	2 周期	3 周期	4 周期		
月経困難症評価	◎ベースライン	○	○	○	○	◎最終評価	○

IKH-01 長期投与試験（13 周期投与）

月経周期	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
治験薬投与周期		1 周期	2 周期	3 周期	4 周期	5 周期	6 周期	7 周期	8 周期	9 周期	10 周期	11 周期	12 周期	13 周期		
月経困難症評価	◎ベースライン	○	○	○	○			○			○			○	○	○

図 2.7.3L.1-1 月経周期、治験薬投与周期及び月経困難症評価時期の概略



## 2.7.3L.1.2 試験デザイン

有効性の評価に用いた 2 試験について、試験デザインの概観を以下に示す。

## 2.7.3L.1.2.1 比較試験の背景及び概観

本剤の器質性月経困難症に対する有効性の確認は、NPC-01 比較試験の器質性月経困難症患者における試験成績を用いて行った。NPC-01 比較試験の試験デザインの要約を表 2.7.3L.1-4 に示した。主要エンドポイントは、月経困難症スコア合計のベースライン（-1 周期）から最終評価時点までの変化量とした。

表 2.7.3L.1-4 試験デザインの要約 (NPC-01 比較試験)

	内 容
添付資料	5.3.5.1-1
試験名	NPC-01 の月経困難症を対象とした第Ⅲ相比較臨床試験
試験形式	無作為化、二重盲検群間比較試験
治験薬	被験薬 NPC-01 錠 (NET:1 mg+EE:0.02 mg 製剤)
	対照薬 被験薬と識別不能な有効成分を含まないプラセボ錠
	参照薬 被験薬と識別不能な IKH-01 錠 (NET:1 mg+EE:0.035 mg 製剤)
選択基準	<p>文書同意が得られ、症例登録時に以下の(1)～(4)すべての条件を満たすことが確認された月経困難症患者</p> <p>(1) 16 歳以上の外来患者</p> <p>(2) 月経周期が <math>28 \pm 2</math> 日間の患者</p> <p>(3) 器質性月経困難症又は機能性月経困難症と診断された患者</p> <p>【器質性月経困難症】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・開腹又は腹腔鏡検査により子宮内膜症又は子宮腺筋症と確定診断された患者</li> <li>・経腔超音波検査（仮登録時及び本登録時）により、子宮内膜症（卵巣チョコレート嚢胞を認める）、子宮腺筋症又は子宮筋腫と診断された患者</li> </ul> <p>【機能性月経困難症】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・問診、内診及び経腔超音波検査（仮登録時及び本登録時）により、器質的疾患が否定された患者</li> </ul> <p>(4) 月経困難症スコア（表 2.7.3L.1-1）合計が 3 点以上の患者</p>
除外基準	<p>症例登録時に以下に該当する患者は除外する。</p> <p>(1) エストロゲン依存性腫瘍（例えば乳癌、子宮体癌）、子宮頸癌及びその疑いのある患者</p> <p>(2) 診断の確定していない異常性器出血のある患者</p> <p>(3) 血栓性静脈炎、肺塞栓症、脳血管障害、冠動脈疾患又はその既往歴のある患者</p> <p>(4) 35 歳以上で 1 日 15 本以上の喫煙者</p> <p>(5) 前兆（閃輝暗点、星型閃光等）を伴う片頭痛の患者</p> <p>(6) 肺高血圧症又は心房細動を合併する心臓弁膜症の患者、重急性細菌性心内膜炎の既往歴がある心臓弁膜症の患者</p> <p>(7) 血管病変を伴う糖尿病患者（糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症等）</p> <p>(8) 血栓性素因のある患者</p> <p>(9) 抗リン脂質抗体症候群の患者</p> <p>(10) 手術前 4 週以内、術後 2 週以内、産後 4 週以内及び長期間安静状態の患者</p> <p>(11) 重篤な肝障害のある患者</p> <p>(12) 肝腫瘍のある患者</p>

表 2.7.3L.1-4 試験デザインの要約 (NPC-01 比較試験) (続き)

除外基準	<p>(13) 脂質代謝異常のある患者</p> <p>(14) 高血圧のある患者 (軽度の高血圧の患者を除く)</p> <p>(15) 耳硬化症の患者</p> <p>(16) 妊娠中に黄疸、持続性そう痒症又は妊娠ヘルペスの既往歴のある患者</p> <p>(17) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者</p> <p>(18) 授乳婦</p> <p>(19) 子宮が手拳大以上に腫大している子宮筋腫、子宮腺筋症の患者</p> <p>(20) 長径 7cm 以上の卵巣チョコレート嚢胞を有する患者</p> <p>(21) ステロイドホルモン治療中に投与を中止せざるを得ないような副作用あるいは過敏症が認められたことのある患者</p> <p>(22) 性ホルモンの分泌に影響を与えることが推測される薬剤及びその誘導体の投与を受けている患者</p> <p>(23) セイヨウオトギリソウ (セント・ジョーンズ・ワート) を含んでいる食品を常用している患者</p> <p>(24) 症例登録前 2 ヶ月以内に次の薬剤の投与を受けた患者</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 黄体ホルモンあるいは卵胞ホルモンを主成分とするホルモン剤、低用量ピル、中用量ピル</li> <li>2) GnRH アゴニスト、テストステロン誘導体</li> <li>3) 卵胞ホルモン拮抗剤、アロマターゼ阻害剤</li> </ol> <p>(25) 症例登録前 2 ヶ月以内に、経腔アルコール固定、開腹、腹腔鏡 (ラパロスコピー) による外科治療を受けた患者</p> <p>(26) 卵胞ホルモン・黄体ホルモン混合製剤 (低用量ピル、中用量ピル等)、プロゲスチン製剤を連続して月経周期として 4 周期以上投与されたことがある患者</p> <p>(27) 過去に NPC-01 又は IKH-01 の治験に参加したことがある患者</p> <p>(28) 治験期間中に月経困難症の治療目的以外に鎮痛薬を常用する可能性のある患者 (頓用は可)</p> <p>(29) 症例登録前 3 ヶ月以内に他の治験に参加した患者</p> <p>(30) 治験期間中、妊娠を希望する患者</p> <p>(31) 治験責任 (分担) 医師が不適当と判断した患者</p>
主要エンドポイント及び解析方法	<p>主要エンドポイント：月経困難症スコア合計のベースライン (-1 周期) から最終評価時点までの変化量</p> <p>解析方法：NPC-01 群とプラセボ群との差を 2 標本 t 検定で比較するとともに、月経困難症スコア合計と変化量の要約統計量及び平均値の 95% 信頼区間を求める (有意水準：両側 5%)。</p>
試験期間	前観察 2 周期 + 投与期間 4 周期 + 後観察 2 周期

## 2.7.3L.1.2.2 長期投与試験の背景及び概観

本剤の器質性月経困難症に対する長期投与時の有効性は、EM 性月経困難症を対象とした IKH-01 長期投与試験（13 周期≒1 年投与）で評価した。CTD2.5.4L.1.2 で述べたように、本剤の器質性月経困難症に対する長期投与時の有効性の評価は、EM 性月経困難症を対象とした本剤の IKH-01 長期投与試験で可能であることが確認されている。試験デザインの要約を表 2.7.3L.1-5 に示した。主要エンドポイントは、月経困難症スコア合計の経時的変化とした。

表 2.7.3L.1-5 試験デザインの要約（IKH-01 長期投与試験）

	内 容
添付資料	5.3.5.2-2
試験名	IKH-01 の月経困難症（子宮内膜症に伴うもの）を対象とした第Ⅲ相長期投与臨床試験
試験形式	非無作為化、非盲検試験
治験薬	被験薬：IKH-01 (NET:1 mg+EE:0.035 mg 製剤)
選択基準	<p>症例登録時に以下(1)、(2)、(3)、(4)の全ての条件を満たす月経困難症患者で、文書により同意が得られたものを対象とする。入院、外来の別は問わない。</p> <p>(1) 少なくとも 18 ヶ月間は妊娠を希望しない患者</p> <p>(2) 年齢 18 歳以上で月経周期を有する患者</p> <p>(3) 以下の 1)、2)のいずれかにより、子宮内膜症と診断された患者</p> <p>1) 開腹又は腹腔鏡検査（ラパロスコピー）による確定診断</p> <p>2) 問診、内診、腫瘍マーカー、画像診断による臨床的診断</p> <p>(4) 月経困難症スコア（表 2.7.3L.1-1）合計が 3 点以上の患者</p>
除外基準	<p>症例登録時に以下に該当する患者は除外する。</p> <p>(1) エストロゲン依存性腫瘍（例えば乳癌、子宮体癌）、子宮頸癌及びその疑いのある患者</p> <p>(2) 子宮が手拳大以上に腫大している子宮筋腫、子宮腺筋症の患者</p> <p>(3) 診断の確定していない異常性器出血のある患者</p> <p>(4) 血栓性静脈炎、肺塞栓症、脳血管障害、冠動脈疾患又はその既往歴のある患者</p> <p>(5) 35 歳以上で 1 日 15 本以上の喫煙者</p> <p>(6) 前兆（閃輝暗点、星型閃光など）を伴う片頭痛の患者</p> <p>(7) 肺高血圧症又は心房細動を合併する心臓弁膜症の患者、重急性細菌性心内膜炎の既往歴がある心臓弁膜症の患者</p> <p>(8) 血管病変を伴う糖尿病患者（糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症など）</p> <p>(9) 血栓性素因のある患者</p> <p>(10) 抗リン脂質抗体症候群の患者</p> <p>(11) 手術前 4 週以内、術後 2 週以内、産後 4 週以内及び長期間安静状態の患者</p> <p>(12) 重篤な肝障害のある患者</p> <p>(13) 肝腫瘍のある患者</p> <p>(14) 脂質代謝異常のある患者</p> <p>(15) 高血圧のある患者（軽度の高血圧の患者を除く）</p> <p>(16) 耳硬化症の患者</p> <p>(17) 妊娠中に黄疸、持続性瘙痒症又は妊娠ヘルペスの既往歴のある患者</p> <p>(18) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者</p> <p>(19) 授乳婦</p> <p>(20) ステロイドホルモン治療中に投与を中止せざるを得ないような副作用あるいは過敏症が認められたことのある患者</p> <p>(21) 性ホルモンの分泌に影響を与えることが推測される薬剤及びその誘導体の投与を受けている患者</p> <p>(22) 本治験期間中に月経困難症の治療目的以外に鎮痛薬を常用する可能性のある患者（頓用は可）</p>

表 2.7.3L.1-5 試験デザインの要約 (IKH-01 長期投与試験) (続き)

除外基準	<p>(23) セイヨウオトギリソウ (セント・ジョーンズ・ワート) を含んでいる食品を常用している患者</p> <p>(24) 症例登録前 2 ヶ月以内に次の薬剤の投与を受けた患者</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 黄体ホルモンあるいは卵胞ホルモンを主成分とするホルモン剤、低用量ピル、中用量ピル</li> <li>2) GnRH アナログ、テストステロン誘導体</li> <li>3) 卵胞ホルモン拮抗剤、アロマターゼ阻害剤</li> </ol> <p>(25) 症例登録前 2 ヶ月以内に、経腔アルコール固定、開腹、腹腔鏡 (ラパロスコピー) による子宮内膜症に対する外科治療を受けた患者</p> <p>(26) 症例登録前 3 ヶ月以内に他の治験に参加した患者</p> <p>(27) 治験責任 (分担) 医師が不適当と判断した患者</p>
主要エンドポイント及び解析方法	<p>主要エンドポイント: 月経困難症スコア合計の経時的変化</p> <p>解析方法: 月経困難症スコア合計のベースライン (-1 周期) から最終評価時点までの変化を経時的に評価する。観察周期ごとのスコア合計 (実測値) とベースラインからの変化量の要約統計量を求め、変化量の 1 標本 t 検定を行う (有意水準: 両側 5%)。</p>
試験期間	前観察 2 周期 + 投与期間 13 周期 + 後観察 2 周期

## 2.7.3L.2 個々の試験結果の要約

### 2.7.3L.2.1 NPC-01 比較試験 (添付資料 5.3.5.1-1)

本試験は、NPC-01 (NET:1 mg+EE:0.02 mg 製剤) を被験薬として実施された試験であり、本剤 (IKH-01) が器質性月経困難症患者を対象に参照薬として投与されている。本項では、本剤の器質性月経困難症に対する有効性を確認するため、本試験における本剤及びプラセボの成績について記述する。

#### 2.7.3L.2.1.1 試験課題名

NPC-01 の月経困難症を対象とした第Ⅲ相比較臨床試験

#### 2.7.3L.2.1.2 確認内容

プラセボ対照の二重盲検比較試験により、本剤の器質性月経困難症に対する有効性を確認し、安全性プロファイルを検討する。

#### 2.7.3L.2.1.3 対象患者

16 歳以上の外来患者で、月経周期が  $28 \pm 2$  日間であり、器質性月経困難症と診断され、月経困難症スコア合計が 3 点以上の患者を対象とした。

#### 2.7.3L.2.1.4 治験薬及び投与方法

##### (1) 治験薬

##### 1) IKH-01 錠

1 錠中に NET:1 mg 及び EE:0.035 mg を含有する。

##### 2) プラセボ

IKH-01 錠と識別不能な有効成分を含まないプラセボ錠。

##### (2) 投与方法

1 日 1 錠を毎日一定の時刻に 21 日間経口投与し、その後 7 日間休薬する。以上 28 日間を投与 1 周期とし、4 周期繰り返す。

#### 2.7.3L.2.1.5 有効性評価

##### (1) 有効性評価項目

以下の項目について、本剤群とプラセボ群の比較を行う。

- ・月経困難症スコア合計のベースライン (-1 周期) から最終評価時点 (5 周期又は中止時) までの変化量
- ・月経困難症スコア合計の経時的変化
- ・月経困難症に対する Visual Analogue Scale (VAS) のベースラインから最終評価時点までの変化量及び経時的変化
- ・月経時以外の骨盤痛スコア合計の経時的変化
- ・月経時以外の骨盤痛に対する VAS の経時的変化
- ・他覚所見 (ダグラス窩の硬結、子宮可動性の制限、卵巣チョコレート嚢胞の大きさ) の経時的変化及びベースラインから最終評価時点までの変化量
- ・血清 CA125 濃度のベースラインから最終評価時点までの変化量

##### (2) 解析対象集団

主要エンドポイント及び副次的エンドポイントともに最大の解析対象集団 (Full Analysis Set: FAS) を主たる解析対象集団とし、治験実施計画書に適合した解析対象集団 (Per Protocol

Set : PPS) を参考として主要エンドポイントの感度分析の解析に使用することとした。

### 2.7.3L.2.1.6 試験成績

73 例 (本剤群 : 47 例、プラセボ群 : 26 例) に治験薬が投与され、FAS は 73 例 (本剤群 : 47 例、プラセボ群 : 26 例)、PPS は 72 例 (本剤群 : 46 例、プラセボ群 : 26 例) であった。

(1) 月経困難症スコア合計のベースライン (-1 周期) から最終観察周期 (5 周期又は中止時) までの変化量

月経困難症スコア合計のベースラインから最終観察周期までの変化量は、本剤群がプラセボ群と比較して、有意な減少 ( $p=0.002$ 、2 標本  $t$  検定) を示した (表 2.7.3L.2-1)。

以上より、本剤の器質性月経困難症に対する有効性が確認された。

表 2.7.3L.2-1 月経困難症スコア合計のベースラインから最終観察周期までの変化量 (NPC-01 比較試験・器質性月経困難症)

		ベースライン	最終観察周期			
		(-1 周期)	実測値	ベースライン からの変化量	2 標本 t 検定	
IKH-01 群	例数	47	47	47		
	平均値	4.0	2.1	-1.9		
	95%信頼区間	下限	3.77	1.68		-2.35
		上限	4.28	2.62		-1.39
	標準偏差	0.87	1.59	1.64		
	中央値	4.0	2.0	-2.0		
	最小値	3	0	-5		
	最大値	5	5	2		
1 標本 t 検定		t=-7.84	p < .001			
プラセボ群	例数	26	26	26		
	平均値	4.1	3.4	-0.7		
	95%信頼区間	下限	3.71	2.94		-1.21
		上限	4.52	3.91		-0.17
	標準偏差	0.99	1.21	1.29		
	中央値	4.0	4.0	-1.0		
	最小値	3	1	-4		
	最大値	6	5	2		
1 標本 t 検定		t=-2.74	p=0.011			
2 群比較	群間差	-0.1	-1.3	-1.2	t=-3.17 p=0.002	
	95%信頼区間	下限	-0.54	-1.99		-1.92
		上限	0.35	-0.56		-0.44
	標準偏差	0.92	1.46	1.52		

## (2) 月経困難症スコア合計の経時的変化

月経困難症スコア合計の推移を表 2.7.3L.2-2、図 2.7.3L.2-1 に、月経困難症スコア合計の変化量の推移を表 2.7.3L.2-3 に示した。

月経困難症スコア合計の変化量の推移では、本剤群はプラセボ群と比較して、2 周期、4 周期及び 5 周期に有意な減少を示した。

表 2.7.3L.2-2 月経困難症スコア合計の推移 (NPC-01 比較試験・器質性月経困難症)

		ベース ライン	観察周期						最終観察周期
		-1 周期	1 周期	2 周期	3 周期	4 周期	5 周期	6 周期	
IKH-01 群	例数	47	47	45	44	42	43	44	47
	平均値	4.0	3.9	2.6	2.4	1.9	2.1	2.5	2.1
	標準偏差	0.87	1.14	1.85	1.74	1.69	1.61	1.53	1.59
	中央値	4.0	4.0	3.0	2.0	1.5	2.0	3.0	2.0
	最小値	3	1	0	0	0	0	0	0
	最大値	5	6	6	6	6	5	5	5
プラセボ群	例数	26	26	26	24	23	23	23	26
	平均値	4.1	3.8	3.8	3.2	3.3	3.6	3.3	3.4
	標準偏差	0.99	1.31	1.44	1.61	1.64	1.27	1.72	1.21
	中央値	4.0	4.0	4.0	3.5	3.0	4.0	4.0	4.0
	最小値	3	1	1	1	0	1	1	1
	最大値	6	6	6	6	6	6	6	5

月経困難症スコア合計

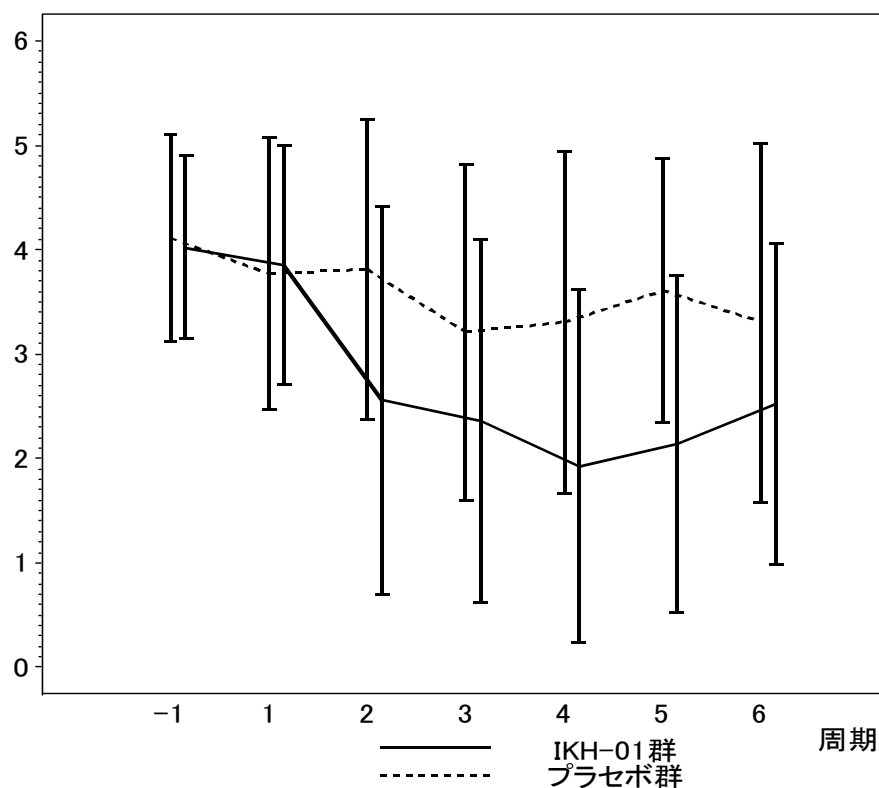


図 2.7.3L.2-1 月経困難症スコア合計の推移 (NPC-01 比較試験・器質性月経困難症) 平均値±SD

表 2.7.3L.2-3 月経困難症スコア合計の変化量の推移 (NPC-01 比較試験・器質性月経困難症)

		観察周期						最終観察周期
		1 周期	2 周期	3 周期	4 周期	5 周期	6 周期	
IKH-01 群	例数	47	45	44	42	43	44	47
	平均値	-0.2	-1.4	-1.6	-2.0	-1.8	-1.4	-1.9
	標準偏差	1.07	2.07	1.91	1.69	1.64	1.70	1.64
	中央値	0.0	-1.0	-1.5	-2.0	-2.0	-1.0	-2.0
	最小値	-3	-5	-5	-5	-5	-5	-5
	最大値	2	2	1	1	2	2	2
	t 値	t=-1.09	t=-4.60	t=-5.53	t=-7.76	t=-7.16	t=-5.58	t=-7.84
プラセボ群	1 標本 t 検定	p=0.281	p<.001	p<.001	p<.001	p<.001	p<.001	p<.001
	例数	26	26	24	23	23	23	26
	平均値	-0.3	-0.3	-0.9	-0.9	-0.6	-0.9	-0.7
	標準偏差	1.26	1.62	1.53	1.36	1.38	1.55	1.29
	中央値	0.0	0.0	-1.0	-1.0	0.0	-1.0	-1.0
	最小値	-3	-4	-5	-4	-4	-4	-4
	最大値	1	2	1	2	2	2	2
2 群比較	t 値	t=-1.40	t=-0.97	t=-2.94	t=-3.07	t=-1.97	t=-2.70	t=-2.74
	1 標本 t 検定	p=0.175	p=0.342	p=0.007	p=0.006	p=0.062	p=0.013	p=0.011
	群間差	0.18	-1.11	-0.67	-1.15	-1.23	-0.56	-1.18
	標準偏差	1.14	1.92	1.79	1.58	1.56	1.65	1.52
2 群比較	t 値	t=0.63	t=-2.36	t=-1.49	t=-2.81	t=-3.05	t=-1.32	t=-3.17
	2 標本 t 検定	p=0.530	p=0.021	p=0.142	p=0.007	p=0.003	p=0.191	p=0.002

## (3) 月経困難症に対する VAS のベースラインから最終観察周期までの変化量及び経時的変化

月経困難症に対する VAS の推移を表 2.7.3L.2-4、図 2.7.3L.2-2 に、月経困難症に対する VAS の変化量の推移を表 2.7.3L.2-5 に示した。

月経困難症に対する VAS のベースラインから最終観察周期までの変化量では、月経困難症スコア合計と同様に、本剤群はプラセボ群と比較して、有意な減少 (p=0.004) を示した。また、本剤群はプラセボ群と比較して、治験薬投与期間中 (2 周期～5 周期)、有意な減少を示した。

以上より、異なる評価スケールにおいても、本剤の器質性月経困難症に対する有効性が確認された。

表 2.7.3L.2-4 月経困難症に対する VAS の推移 (NPC-01 比較試験・器質性月経困難症)

		ベース ライン	観察周期						最終観察周期
		-1 周期	1 周期	2 周期	3 周期	4 周期	5 周期	6 周期	
IKH-01 群	例数	47	47	45	44	42	43	44	47
	平均値	46.1	50.6	29.8	27.7	21.7	24.3	36.1	23.7
	標準偏差	21.73	21.84	26.77	24.46	21.48	22.20	23.00	21.55
	中央値	50.0	52.0	22.0	22.5	17.5	20.0	38.5	20.0
	最小値	2	7	0	0	0	0	0	0
	最大値	93	90	88	83	86	74	85	74
プラセボ群	例数	26	26	26	24	23	23	23	26
	平均値	42.7	49.0	43.8	37.8	42.9	41.7	37.8	39.1
	標準偏差	21.50	22.19	24.11	24.44	26.16	17.70	22.62	18.55
	中央値	40.0	46.0	46.0	34.0	39.0	36.0	36.0	35.0
	最小値	5	11	8	6	0	9	2	6
	最大値	86	86	85	100	91	66	80	66



月経困難症のVAS

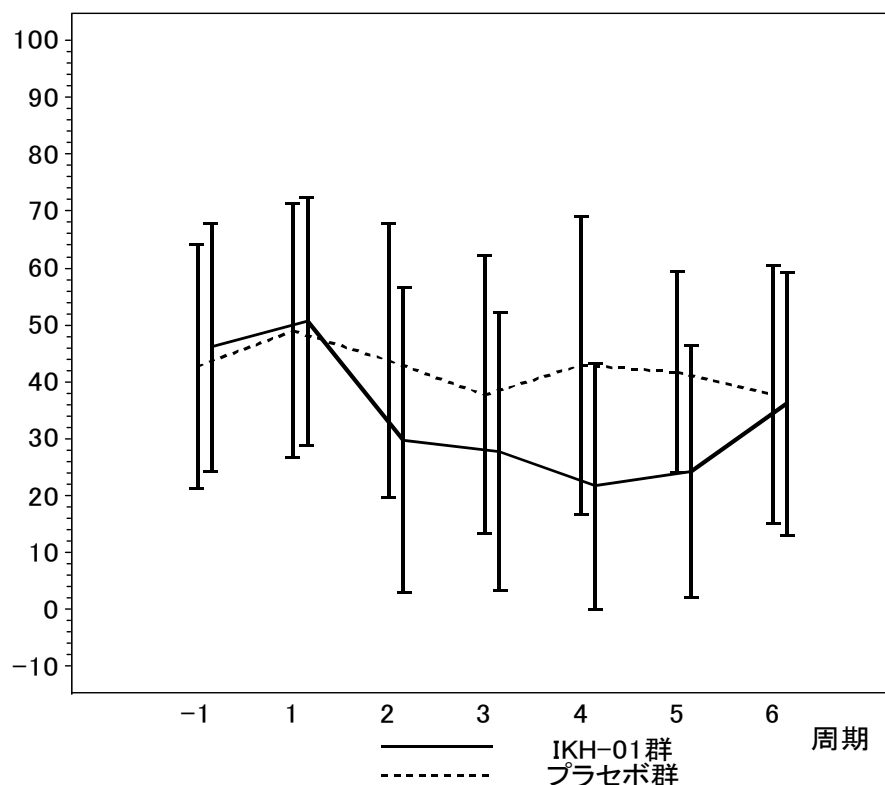


図 2.7.3L.2-2 月経困難症に対する VAS の推移 (NPC-01 比較試験・器質性月経困難症) 平均値±SD

表 2.7.3L.2-5 月経困難症に対する VAS の変化量の推移 (NPC-01 比較試験・器質性月経困難症)

		観察周期						最終観察周期
		1 周期	2 周期	3 周期	4 周期	5 周期	6 周期	
IKH-01 群	例数	47	45	44	42	43	44	47
	平均値	4.4	-15.9	-19.0	-24.3	-22.8	-10.5	-22.4
	標準偏差	23.41	26.23	25.39	28.35	28.92	30.32	28.11
	中央値	5.0	-20.0	-19.5	-27.5	-30.0	-15.0	-28.0
	最小値	-44	-74	-74	-74	-74	-74	-74
	最大値	76	60	21	56	57	56	57
	t 値	t=1.30	t=-4.07	t=-4.95	t=-5.56	t=-5.17	t=-2.30	t=-5.45
	1 標本 t 検定	p=0.199	p < .001	p < .001	p < .001	p < .001	p=0.027	p < .001
プラセボ群	例数	26	26	24	23	23	23	26
	平均値	6.4	1.2	-5.4	-1.0	-2.2	-6.1	-3.5
	標準偏差	20.52	25.73	22.00	24.51	19.67	24.97	20.63
	中央値	8.5	-7.5	-11.5	-1.0	0.0	-15.0	0.0
	最小値	-39	-39	-35	-47	-51	-45	-51
	最大値	50	66	49	49	33	53	33
	t 値	t=1.59	t=0.23	t=-1.20	t=-0.19	t=-0.53	t=-1.17	t=-0.87
	1 標本 t 検定	p=0.125	p=0.821	p=0.243	p=0.853	p=0.601	p=0.255	p=0.390
2 群比較	群間差	-1.94	-17.06	-13.58	-23.38	-20.64	-4.41	-18.82
	標準偏差	22.44	26.05	24.26	27.08	26.12	28.62	25.73
	t 値	t=-0.35	t=-2.66	t=-2.21	t=-3.33	t=-3.06	t=-0.60	t=-2.99
	2 標本 t 検定	p=0.725	p=0.010	p=0.031	p=0.001	p=0.003	p=0.551	p=0.004

## (4) 月経時以外の骨盤痛スコア合計の経時的変化

月経時以外の骨盤痛スコア合計の変化量の推移では、本剤群はプラセボ群と比較して、治験薬投与期間中（1周期～4周期）、有意差を示さなかった（表 2.7.3L.2-6、表 2.7.3L.2-7）。

表 2.7.3L.2-6 月経時以外の骨盤痛スコア合計の推移（NPC-01 比較試験・器質性月経困難症）

		ベースライン	観察周期				
		-1 周期	1 周期	2 周期	3 周期	4 周期	5 周期
IKH-01 群	例数	47	47	44	44	44	44
	平均値	0.5	0.5	0.4	0.5	0.5	0.7
	標準偏差	0.88	0.86	0.97	0.90	0.93	1.06
	中央値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	最小値	0	0	0	0	0	0
	最大値	3	4	4	3	4	4
プラセボ群	例数	26	26	24	23	23	23
	平均値	0.9	0.9	1.0	0.7	0.6	0.7
	標準偏差	1.44	1.28	1.40	1.07	1.03	1.32
	中央値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	最小値	0	0	0	0	0	0
	最大値	5	4	4	4	4	5

表 2.7.3L.2-7 月経時以外の骨盤痛スコア合計の変化量の推移（NPC-01 比較試験・器質性月経困難症）

		観察周期				
		1 周期	2 周期	3 周期	4 周期	5 周期
IKH-01 群	例数	47	44	44	44	44
	平均値	0.0	-0.1	0.0	0.0	0.2
	標準偏差	1.11	1.34	1.12	0.84	1.29
	中央値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	最小値	-3	-3	-3	-2	-3
	最大値	4	4	3	2	3
	t 値	-0.13	-0.34	0.27	0.00	t=0.82
	1 標本 t 検定	p=0.896	p=0.737	p=0.789	p=1.000	p=0.419
プラセボ群	例数	26	24	23	23	23
	平均値	0.0	0.1	-0.2	-0.3	-0.1
	標準偏差	1.08	1.33	1.24	0.81	1.32
	中央値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	最小値	-3	-3	-3	-2	-3
	最大値	3	3	3	1	4
	t 値	-0.18	0.46	-0.84	-1.54	t=-0.47
	1 標本 t 検定	p=0.857	p=0.649	p=0.410	p=0.137	p=0.641
2 群比較	群間差	0.0	-0.2	0.3	0.3	0.3
	標準偏差	1.10	1.33	1.16	0.83	1.30
	t 値	0.06	-0.57	0.88	1.23	t=0.86
	2 標本 t 検定	p=0.949	p=0.570	p=0.383	p=0.225	p=0.391

## (5) 月経時以外の骨盤痛に対する VAS の経時的変化

月経時以外の骨盤痛に対する VAS の変化量の推移では、本剤群はプラセボ群と比較して、治験薬投与期間中、有意差を示さなかった（表 2.7.3L.2-8、表 2.7.3L.2-9）。

表 2.7.3L.2-8 月経時以外の骨盤痛に対する VAS の推移 (NPC-01 比較試験・器質性月経困難症)

		ベースライン	観察周期				
		-1 周期	1 周期	2 周期	3 周期	4 周期	5 周期
IKH-01 群	例数	47	47	44	44	44	44
	平均値	9.3	9.8	7.2	7.5	6.6	9.7
	標準偏差	16.31	15.78	16.03	13.58	11.26	15.59
	中央値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	最小値	0	0	0	0	0	0
	最大値	64	57	67	73	41	56
プラセボ群	例数	26	26	24	23	23	23
	平均値	14.8	11.7	11.8	13.2	7.3	10.8
	標準偏差	21.30	21.62	18.04	23.81	10.62	22.26
	中央値	0.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	最小値	0	0	0	0	0	0
	最大値	62	88	60	78	31	95

表 2.7.3L.2-9 月経時以外の骨盤痛に対する VAS の変化量の推移 (NPC-01 比較試験・器質性月経困難症)

		観察周期				
		1 周期	2 周期	3 周期	4 周期	5 周期
IKH-01 群	例数	47	44	44	44	44
	平均値	0.5	-2.1	-1.8	-2.6	0.5
	標準偏差	17.35	23.25	15.64	16.46	20.87
	中央値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	最小値	-43	-64	-56	-55	-55
	最大値	57	67	27	34	56
	t 値	0.21	-0.59	-0.75	-1.04	0.14
プラセボ群	1 標本 t 検定	p=0.834	p=0.558	p=0.456	p=0.302	p=0.886
	例数	26	24	23	23	23
	平均値	-3.2	-1.7	-0.7	-6.7	-3.1
	標準偏差	20.98	23.94	28.48	17.15	30.51
	中央値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	最小値	-54	-54	-46	-55	-61
	最大値	57	60	78	14	95
2 群比較	t 値	-0.77	-0.34	-0.12	-1.87	-0.49
	1 標本 t 検定	p=0.450	p=0.736	p=0.902	p=0.075	p=0.628
	群間差	3.7	-0.4	-1.0	4.1	3.6
	標準偏差	18.71	23.49	20.89	16.70	24.56
	t 値	0.81	-0.07	-0.19	0.96	0.57
	2 標本 t 検定	p=0.423	p=0.947	p=0.848	p=0.343	p=0.572

## (6) ダグラス窩の硬結の経時的変化及びベースラインから最終観察周期までの変化量

ダグラス窩の硬結のベースラインから最終観察周期までの変化量では、本剤群とプラセボ群との比較で有意差が認められなかった (表 2.7.3L.2-10、表 2.7.3L.2-11)。

表 2.7.3L.2-10 ダグラス窩の硬結の推移 (NPC-01 比較試験・器質性月経困難症)

	観察周期	3 周期						5 周期					
	ベースライン (-2 周期)	なし	ごく 軽度	軽度	中等 度	高度	欠測	なし	ごく 軽度	軽度	中等 度	高度	欠測
IKH-01 群 (N=44)	なし	29						29					
	ごく軽度	2	6					3	5				
	軽度	2	3	1				2	3	1			
	中等度												
	高度				1						1		
プラセボ群 (N=24)	なし	16						15					1
	ごく軽度	1	4					1	4				
	軽度		1					1					
	中等度		1		1					2			
	高度												

表 2.7.3L.2-11 ダグラス窩の硬結のベースラインから最終観察周期までの変化 (NPC-01 比較試験・器質性月経困難症)

	観察周期	最終観察周期						
	ベースライン (-2 周期)	なし	ごく 軽度	軽度	中等度	高度	欠測	1 標本 wilcoxon 検定
IKH-01 群 (N=44)	なし	29						p=0. 004
	ごく軽度	3	5					
	軽度	2	3	1				
	中等度							
	高度				1			
プラセボ群 (N=24)	なし	16						p=0. 125
	ごく軽度	1	4					
	軽度	1						
	中等度			2				
	高度							
2 群比較	2 標本 wilcoxon 検定	p=0. 721						

## (7) 子宮可動性の制限の経時的変化及びベースラインから最終観察周期までの変化量

子宮可動性の制限のベースラインから最終観察周期までの変化量では、本剤群とプラセボ群との比較で有意差が認められなかった (表 2.7.3L.2-12、表 2.7.3L.2-13)。

表 2.7.3L.2-12 子宮可動性の制限の推移 (NPC-01 比較試験・器質性月経困難症)

	観察周期	3 周期						5 周期					
	ベースライン (-2 周期)	なし	ごく 軽度	軽度	中等 度	高度	欠測	なし	ごく 軽度	軽度	中等 度	高度	欠測
IKH-01 群 (N=44)	なし	29						29					
	ごく軽度	3	3					4	2				
	軽度	1	3	4				2	3	3			
	中等度												
	高度					1						1	
プラセボ群 (N=24)	なし	14						13					1
	ごく軽度	3	5					4	4				
	軽度												
	中等度			1	1					2			
	高度												

表 2.7.3L.2-13 子宮可動性の制限のベースラインから最終観察周期までの変化 (NPC-01 比較試験・器質性月経困難症)

	観察周期	最終観察周期						
	ベースライン (-2 周期)	なし	ごく 軽度	軽度	中等度	高度	欠測	1 標本 wilcoxon 検定
IKH-01 群 (N=44)	なし	29						p=0.004
	ごく軽度	4	2					
	軽度	2	3	3				
	中等度							
	高度					1		
プラセボ群 (N=24)	なし	14						p=0.031
	ごく軽度	4	4					
	軽度							
	中等度			2				
	高度							
2 群比較	2 標本 wilcoxon 検定	p=0.755						

## (8) 卵巣チョコレート嚢胞の大きさの経時的変化及びベースラインから最終観察周期までの変化量

卵巣チョコレート嚢胞の大きさのベースラインから最終観察周期までの変化量では、本剤群とプラセボ群との比較で有意差が認められなかった (表 2.7.3L.2-14、表 2.7.3L.2-15)。

表 2.7.3L.2-14 卵巣チョコレート嚢胞の大きさの推移 (NPC-01 比較試験・器質性月経困難症)

		ベースライン (-1 周期)	3 周期	5 周期	最終観察周期
IKH-01 群	例数	34	31	31	34
	幾何平均値	3.85	1.85	2.01	2.02
	標準偏差 <sup>#1)</sup>	0.783	1.002	0.999	0.959
	中央値	5.03	1.59	2.18	2.16
	最小値	0.0	0.0	0.0	0.0
	最大値	98.3	83.5	75.2	75.2
プラセボ群	例数	18	17	16	18
	幾何平均値	6.01	4.16	3.48	4.21
	標準偏差 <sup>#1)</sup>	0.731	0.870	0.830	0.817
	中央値	8.80	4.52	3.90	6.15
	最小値	0.2	0.0	0.0	0.0
	最大値	79.6	67.0	73.1	73.1

#1) 標準偏差は対数変換値 ( $\log_{10}$ ) の標準偏差である。

( $\text{cm}^3$ )

表 2.7.3L.2-15 卵巣チョコレート嚢胞の大きさのベースラインから最終観察周期までの変化 (NPC-01 比較試験・器質性月経困難症)

		ベースライン (-1 周期)	最終観察周期		
			実測値	ベースライン からの変化量	2 標本 wilcoxon 検定
IKH-01 群	例数	34	34	34	
	幾何平均値	3.85	2.02	0.52	
	95%信頼区間	下限	0.94	0.31	
		上限	4.37	0.88	
	標準偏差 <sup>#1)</sup>	0.783	0.959	0.650	
	中央値	5.03	2.16	0.58	
	最小値	0.0	0.0	0.0	
	最大値	98.3	75.2	51.7	
	1 標本 wilcoxon 検定			p=0.003	
プラセボ群	例数	18	18	18	
	幾何平均値	6.01	4.21	0.70	
	95%信頼区間	下限	1.65	0.50	
		上限	10.73	0.98	
	標準偏差 <sup>#1)</sup>	0.731	0.817	0.297	
	中央値	8.80	6.15	0.89	
	最小値	0.2	0.0	0.2	
	最大値	79.6	73.1	2.1	
	1 標本 wilcoxon 検定			p=0.045	
2 群比較	2 標本 wilcoxon 検定				p=0.269

#1) 標準偏差は対数変換値 ( $\log_{10}$ ) の標準偏差である。

( $\text{cm}^3$ )

## (9) 血清 CA125 濃度のベースラインから最終観察周期までの変化量

血清 CA125 濃度のベースラインから最終観察周期までの変化量では、本剤群はプラセボ群との比較で有意な低下 ( $p=0.011$ ) を示した (表 2.7.3L.2-16)。

表 2.7.3L.2-16 血清 CA125 濃度のベースラインから最終観察周期までの変化量 (NPC-01 比較試験・器質性月経困難症)

		ベースライン (-2 周期)	最終観察周期		
			実測値	ベースライン からの変化量	2 標本 wilcoxon 検定
IKH-01 群	例数		47	47	47
	幾何平均値		12.65	11.06	0.87
	95%信頼区間	下限	10.55	9.31	0.79
		上限	15.15	13.14	0.97
	標準偏差 <sup>#1)</sup>		0.267	0.255	0.148
	中央値		11.60	10.00	0.88
	最小値		3.8	3.3	0.4
	最大値		118.0	50.5	2.0
	1 標本 wilcoxon 検定				p=0.006
プラセボ群	例数		26	26	26
	幾何平均値		17.23	19.54	1.13
	95%信頼区間	下限	13.34	14.38	0.93
		上限	22.27	26.56	1.38
	標準偏差 <sup>#1)</sup>		0.276	0.330	0.213
	中央値		17.10	15.00	1.01
	最小値		7.3	6.5	0.4
	最大値		99.2	101.0	3.7
	1 標本 wilcoxon 検定				p=0.310
2 群比較	2 標本 wilcoxon 検定				p=0.011

#1) 標準偏差は対数変換値( $\log_{10}$ )の標準偏差である。

(U/mL)

## 2.7.3L.2.2 IKH-01 長期投与試験 (CTD 5.3.5.2-2)

### 2.7.3L.2.2.1 試験課題名

IKH-01 の月経困難症（子宮内膜症に伴うもの）を対象とした第Ⅲ相長期投与臨床試験

### 2.7.3L.2.2.2 主要目的

本剤の月経困難症（子宮内膜症に伴うもの）に対する安全性及び有効性を、13 周期の長期投与試験により検討する。

### 2.7.3L.2.2.3 対象患者

18 歳以上で月経周期を有し、子宮内膜症と診断され、月経困難症スコア合計が 3 点以上の月経困難症患者を対象とした。

### 2.7.3L.2.2.4 試験薬及び投与方法

1 錠中に NET:1 mg 及び EE:0.035 mg を含有する。

1 日 1 錠を毎日一定の時刻に 21 日間経口投与し、その後 7 日間休薬する。以上 28 日間を投与 1 周期とし、29 日目から次の周期の錠剤を投与し、以後同様に繰り返す。投与期間は 52 週間（13 周期）とする。

### 2.7.3L.2.2.5 有効性評価

#### (1) 有効性評価項目

- ・月経困難症スコア合計の経時的変化
- ・月経困難症に対する Visual Analogue Scale (VAS) の経時的変化
- ・月経時以外の骨盤痛スコア合計の経時的変化
- ・月経時以外の骨盤痛に対する VAS の経時的変化
- ・他覚所見（ダグラス窩の硬結、子宮可動性の制限、卵巣チョコレート嚢胞の大きさ）のベースラインから最終評価時点までの変化量
- ・血清 CA125 濃度、血漿 IL-6 濃度及び血清 CRP 濃度のベースラインから最終評価時点までの変化量

#### (2) 解析対象集団

最大の解析対象集団 (FAS)

### 2.7.3L.2.2.6 試験成績

128 例に試験薬が投与され、FAS は 126 例、PPS は 123 例であった。

#### (1) 月経困難症スコア合計の経時的変化

月経困難症スコア合計及び変化量の推移を表 2.7.3L.2-17、月経困難症スコア合計の推移図を図 2.7.3L.2-3 に示した。月経困難症スコア合計の推移については、投与期間中のいずれの周期においても、ベースライン（-1 周期）に比べ、有意な減少（1 周期  $p=0.0265$ 、2 周期～14 周期  $p<0.0001$ ）を示した。



表 2.7.3L.2-17 月経困難症スコア合計及び変化量の推移 (IKH-01 長期投与試験)

		例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	1 標本t検定 <sup>1)</sup>
実測値	-1 周期	123	4.3	0.99	4.0	3	6	—
	1 周期	123	4.0	1.39	4.0	1	6	
	2 周期	123	2.7	1.90	3.0	0	6	
	3 周期	123	2.4	1.80	2.0	0	6	
	4 周期	121	2.1	1.67	2.0	0	5	
	7 周期	115	1.8	1.61	1.0	0	5	
	10 周期	107	1.5	1.64	1.0	0	6	
	13 周期	106	1.4	1.55	1.0	0	6	
	14 周期	107	1.5	1.64	1.0	0	6	
	15 周期	105	2.6	1.60	3.0	0	6	
	14 周期・中止時	123	1.6	1.69	1.0	0	6	
変化量	1 周期	123	-0.3	1.32	0.0	-4	3	t=-2.25 p=0.0265
	2 周期	123	-1.6	1.86	-1.0	-6	2	t=-9.43 p<0.0001
	3 周期	123	-1.9	1.78	-2.0	-6	2	t=-11.57 p<0.0001
	4 周期	121	-2.1	1.54	-2.0	-6	2	t=-15.33 p<0.0001
	7 周期	115	-2.5	1.65	-2.0	-6	2	t=-16.21 p<0.0001
	10 周期	107	-2.7	1.63	-3.0	-6	2	t=-17.27 p<0.0001
	13 周期	106	-2.8	1.50	-3.0	-6	1	t=-19.20 p<0.0001
	14 周期	107	-2.7	1.67	-3.0	-6	2	t=-16.69 p<0.0001
	15 周期	105	-1.6	1.47	-2.0	-5	1	t=-11.43 p<0.0001
	14 周期・中止時	123	-2.6	1.68	-3.0	-6	2	t=-17.43 p<0.0001

1): ベースライン (-1 周期) からの変化量についての検定

月経困難症スコア合計

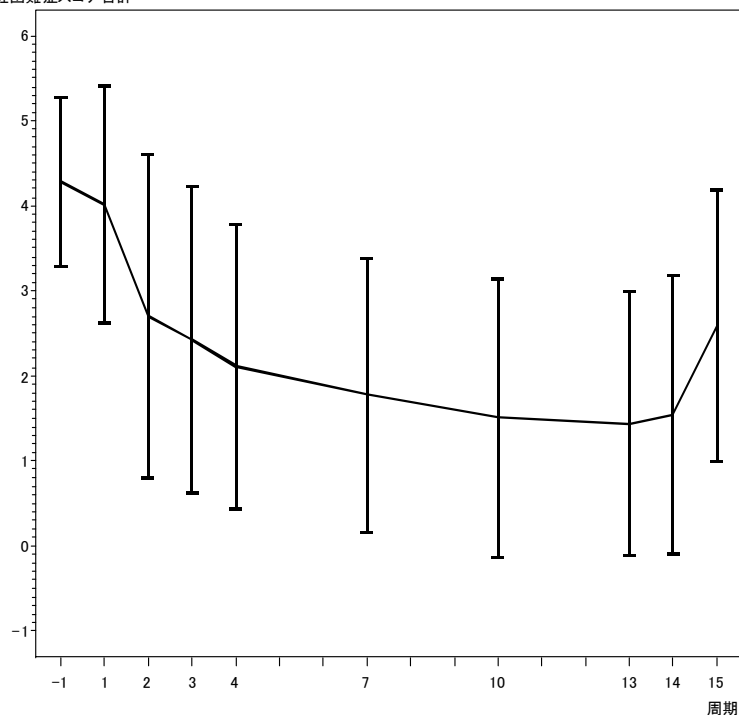


図 2.7.3L.2-3 月経困難症スコア合計の推移 (IKH-01 長期投与試験) 平均値 ± SD

## (2) 月経困難症に対する VAS の経時的変化

月経困難症に対する VAS 及び変化量の推移を表 2.7.3L.2-18 に、月経困難症に対する VAS の推移図を図 2.7.3L.2-4 に示した。

月経困難症に対する VAS の推移については、投与期間中のいずれの周期においても、ベースライン (-1 周期) に比べ、有意な減少を示した。

表 2.7.3L.2-18 月経困難症に対する VAS 及び変化量の推移 (IKH-01 長期投与試験)

		例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	1 標本 t 検定 <sup>1)</sup>
実測値	-1 周期	123	61.4	18.59	62.0	10	100	—
	1 周期	123	57.1	21.29	58.0	3	100	
	2 周期	123	37.8	27.40	33.0	0	100	
	3 周期	123	34.6	24.43	33.0	0	100	
	4 周期	121	27.7	20.21	26.0	0	84	
	7 周期	115	24.6	20.47	21.0	0	83	
	10 周期	107	19.9	19.48	15.0	0	100	
	13 周期	106	17.7	18.07	13.0	0	78	
	14 周期	107	18.8	19.49	13.0	0	91	
	15 周期	105	39.5	24.18	38.0	0	88	
	14 周期・中止時	123	21.7	22.29	17.0	0	92	
変化量	1 周期	123	-4.3	23.44	-3.0	-87	55	t=-2.04 p=0.0440
	2 周期	123	-23.6	29.11	-25.0	-79	66	t=-8.99 p<0.0001
	3 周期	123	-26.9	30.21	-26.0	-91	67	t=-9.86 p<0.0001
	4 周期	121	-33.7	23.59	-32.0	-96	47	t=-15.72 p<0.0001
	7 周期	115	-37.0	28.00	-39.0	-95	55	t=-14.18 p<0.0001
	10 周期	107	-41.2	26.14	-42.0	-91	66	t=-16.31 p<0.0001
	13 周期	106	-42.7	23.82	-42.0	-97	52	t=-18.43 p<0.0001
	14 周期	107	-41.5	26.84	-41.0	-94	65	t=-16.01 p<0.0001
	15 周期	105	-21.0	29.26	-24.0	-98	48	t=-7.34 p<0.0001
	14 周期・中止時	123	-39.8	28.65	-41.0	-95	65	t=-15.40 p<0.0001

1): ベースライン (-1 周期) からの変化量についての検定

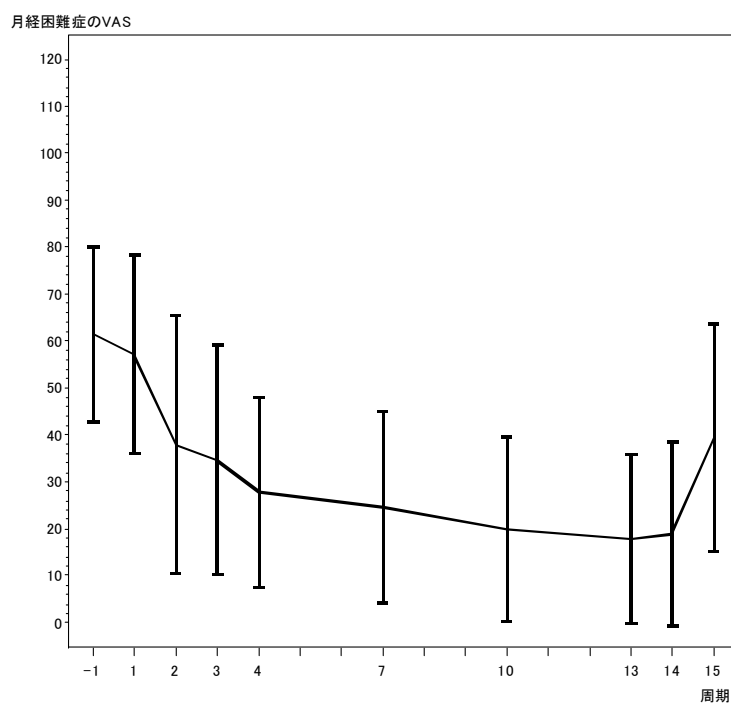


図 2.7.3L.2-4 月経困難症に対する VAS の推移 (IKH-01 長期投与試験) 平均値±SD

## (3) 月経時以外の骨盤痛スコア合計の経時的変化

月経時以外の骨盤痛スコア合計及び変化量の推移を表 2.7.3L.2-19 に示した。

月経時以外の骨盤痛スコア合計の推移については、3 周期までは有意差が認められなかったが、6 周期以降は有意差が認められた。

表 2.7.3L.2-19 月経時以外の骨盤痛スコア合計及び変化量の推移 (IKH-01 長期投与試験)

		例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	1 標本t検定 <sup>1)</sup>
実測値	-1 周期	125	1.1	1.33	0.0	0	5	—
	1 周期	125	1.0	1.27	1.0	0	5	
	2 周期	123	0.9	1.22	0.0	0	5	
	3 周期	121	0.9	1.26	0.0	0	6	
	6 周期	115	0.6	1.12	0.0	0	5	
	9 周期	110	0.5	1.02	0.0	0	6	
	12 周期	107	0.5	0.90	0.0	0	4	
	13 周期	107	0.4	0.81	0.0	0	4	
	14 周期	105	0.6	0.95	0.0	0	4	
	13 周期・中止時	125	0.6	1.04	0.0	0	6	
変化量	1 周期	125	-0.1	1.48	0.0	-3	5	t=-0.42 p=0.6724
	2 周期	123	-0.1	1.36	0.0	-4	5	t=-0.93 p=0.3559
	3 周期	121	-0.1	1.38	0.0	-4	4	t=-0.99 p=0.3236
	6 周期	115	-0.4	1.32	0.0	-3	5	t=-2.90 p=0.0045
	9 周期	110	-0.5	1.33	0.0	-3	4	t=-3.86 p=0.0002
	12 周期	107	-0.5	1.19	0.0	-3	2	t=-4.46 p<0.0001
	13 周期	107	-0.6	1.34	0.0	-4	4	t=-4.67 p<0.0001
	14 周期	105	-0.4	1.10	0.0	-4	2	t=-3.99 p=0.0001
	13 周期・中止時	125	-0.5	1.41	0.0	-4	4	t=-4.01 p=0.0001

1): ベースライン (-1 周期) からの変化量についての検定

## (4) 月経時以外の骨盤痛に対する VAS の経時的変化

月経時以外の骨盤痛に対する VAS 及び変化量の推移を表 2.7.3L.2-20 に示した。

月経時以外の骨盤痛に対する VAS の推移については、3 周期以降に有意差が認められた。

表 2.7.3L.2-20 月経時以外の骨盤痛に対する VAS 及び変化量の推移 (IKH-01 長期投与試験)

		例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	1 標本t検定 <sup>1)</sup>
実測値	-1 周期	125	21.5	26.93	8.0	0	90	—
	1 周期	125	19.9	25.13	9.0	0	87	
	2 周期	123	17.5	21.31	10.0	0	90	
	3 周期	121	14.8	20.86	3.0	0	100	
	6 周期	115	11.0	17.55	0.0	0	74	
	9 周期	110	7.2	15.00	0.0	0	96	
	12 周期	107	7.2	11.78	0.0	0	59	
	13 周期	107	6.7	13.29	0.0	0	67	
	14 周期	105	10.3	17.39	0.0	0	84	
	13 周期・中止時	125	9.3	16.99	0.0	0	90	
変化量	1 周期	125	-1.6	30.93	0.0	-72	82	t=-0.58 p=0.5601
	2 周期	123	-4.1	26.79	0.0	-90	90	t=-1.70 p=0.0911
	3 周期	121	-6.5	26.94	0.0	-90	99	t=-2.65 p=0.0092
	6 周期	115	-10.6	27.59	0.0	-81	72	t=-4.11 p<0.0001
	9 周期	110	-14.4	29.45	-1.0	-86	94	t=-5.12 p<0.0001
	12 周期	107	-14.0	26.70	0.0	-85	59	t=-5.43 p<0.0001
	13 周期	107	-14.5	27.58	-2.0	-85	67	t=-5.44 p<0.0001
	14 周期	105	-10.6	25.30	0.0	-90	59	t=-4.30 p<0.0001
	13 周期・中止時	125	-12.2	28.26	0.0	-85	67	t=-4.83 p<0.0001

1): ベースライン (-1 周期) からの変化量についての検定

## (5) ダグラス窩の硬結のベースラインから最終観察周期までの変化量

ダグラス窩の硬結の程度のベースラインから最終観察周期までの変化と検定を表 2.7.3L.2-21 に示した。

ダグラス窩の硬結の程度については、最終観察周期で有意な改善が認められた。

表 2.7.3L.2-21 ダグラス窩の硬結のベースラインから最終観察周期までの変化と検定 (IKH-01 長期投与試験)

ベースライン (-2 周期)	最終観察周期						1 標本 Wilcoxon検定 <sup>1)</sup>
	なし	ごく 軽度	軽度	中等度	高度	欠測	
なし	13	1	0	0	0	0	S=-1601.5 p<0.0001
ごく軽度	31	22	1	1	0	0	
軽度	17	7	4	0	0	0	
中等度	3	9	9	4	1	0	
高度	0	1	2	0	0	0	

1): ベースラインからの変化量についての Wilcoxon の符号付順位と検定

## (6) 子宮可動性の制限のベースラインから最終観察周期までの変化量

子宮可動性の制限の程度のベースラインから最終観察周期までの変化と検定を表 2.7.3L.2-22 に示した。

子宮可動性の制限の程度については、最終観察周期で有意な改善が認められた。

表 2.7.3L.2-22 子宮可動性の制限のベースラインから最終観察周期までの変化と検定 (IKH-01 長期投与試験)

ベースライン (-2 周期)	最終観察周期						1 標本 Wilcoxon検定 <sup>1)</sup>
	なし	ごく 軽度	軽度	中等度	高度	欠測	
なし	4	3	0	0	0	0	S=-1500.5 p<0.0001
ごく軽度	31	30	1	0	0	0	
軽度	9	15	8	0	0	0	
中等度	2	7	12	3	1	0	
高度	0	0	0	0	0	0	

1): ベースラインからの変化量についての Wilcoxon の符号付順位和検定

## (7) 卵巣チョコレート嚢胞の大きさのベースラインから最終観察周期までの変化量

卵巣チョコレート嚢胞の大きさのベースラインから最終観察周期までの変化と検定を表 2.7.3L.2-23 に示した。

卵巣チョコレート嚢胞の大きさについては、最終観察周期で有意な縮小が認められた。

表 2.7.3L.2-23 卵巣チョコレート嚢胞の大きさ (mm<sup>3</sup>) のベースラインから最終観察周期までの変化と検定 (IKH-01 長期投与試験)

		ベースライン (-2 周期)	最終観察周期	
			実測値	ベースライン からの変化率
例数		62	62	62
幾何平均値		8162.84	294.28	0.036
95%信頼区間	下限	5941.28	103.58	0.01
	上限	11215.28	836.05	0.09
標準偏差 <sup>1)</sup>		0.543	1.786	1.5935
1 標本Wilcoxon検定 <sup>2)</sup>			S=-909.5	p<0.0001

1): 標準偏差は対数変換値 (log<sub>10</sub>) の標準偏差である、(mm<sup>3</sup>)

2): ベースラインからの変化量についての Wilcoxon の符号付順位和検定

## (8) 血清 CA125 濃度のベースラインから最終観察周期までの変化量

血清 CA125 濃度のベースラインから最終観察周期までの変化と検定を表 2.7.3L.2-24 に示した。

血清 CA125 濃度については、最終観察周期で有意な低下が認められた。

表 2.7.3L.2-24 血清 CA125 濃度 (U/mL) のベースラインから最終観察周期までの変化と検定 (IKH-01 長期投与試験)

	ベースライン (-2 周期)	最終観察周期	
		実測値	ベースライン からの変化率
例数	126	125	125
幾何平均値	21.57	13.38	0.619
標準偏差 <sup>1)</sup>	0.307	0.300	0.2146
1 標本Wilcoxon検定 <sup>2)</sup>		S=-3440.5	p<0.0001

1): 標準偏差は対数変換値 ( $\log_{10}$ ) の標準偏差である、(U/mL)

2): ベースラインからの変化量についての Wilcoxon の符号付順位和検定

## (9) 血漿 IL-6 濃度のベースラインから最終観察周期までの変化量

血漿 IL-6 濃度のベースラインから最終観察周期までの変化と検定を表 2.7.3L.2-25 に示した。

血漿 IL-6 濃度については、最終観察周期で有意な低下は認められなかった。

表 2.7.3L.2-25 血漿 IL-6 濃度 (pg/mL) のベースラインから最終観察周期までの変化と検定 (IKH-01 長期投与試験)

	ベースライン (-2 周期)	最終観察周期	
		実測値	ベースライン からの変化率
例数	126	125	125
幾何平均値	0.4513	0.4627	1.023
標準偏差 <sup>1)</sup>	0.25544	0.27883	0.3168
1 標本Wilcoxon検定 <sup>2)</sup>		S=28.5	p=0.9164

1): 標準偏差は対数変換値 ( $\log_{10}$ ) の標準偏差である、(pg/mL)

2): ベースラインからの変化量についての Wilcoxon の符号付順位和検定

## (10) 血清 CRP 濃度のベースラインから最終観察周期までの変化量

血清 CRP 濃度のベースラインから最終観察周期までの変化と検定を表 2.7.3L.2-26 に示した。

血清 CRP 濃度については、最終観察周期で有意な低下は認められなかった。

表 2.7.3L.2-26 血清 CRP 濃度 (mg/dL) のベースラインから最終観察周期までの変化と検定 (IKH-01 長期投与試験)

	ベースライン (-2 周期)	最終観察周期	
		実測値	ベースライン からの変化量
例数	126	125	125
平均値	0.12	0.11	-0.01
標準偏差	0.361	0.218	0.411
1 標本Wilcoxon検定 <sup>1)</sup>		S=153	p=0.2008

(mg/dL)

1): ベースラインからの変化量についての Wilcoxon の符号付順位和検定

### 2.7.3L.3 全試験を通しての結果の比較と解析

CTD2.5.4L.2.1に示したように、NPC-01 比較試験及び IKH-01 長期投与試験の試験デザインに関し、両試験間に有効性評価に影響を与えるような違いはないものと判断された。また、主要エンドポイントの評価スケール（月経困難症スコア合計）は同じであった。

本項では、NPC-01 比較試験と IKH-01 長期投与試験の成績を比較する。なお、両試験の主たる解析対象集団は、FAS である。

#### 2.7.3L.3.1 試験対象集団

有効性を検討した NPC-01 比較試験及び IKH-01 長期投与試験の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3L.3-1 に示した。

「器質性疾患」については層間で割合が大きく異なっていたが、IKH-01 長期投与試験において子宮内膜症以外の器質性月経困難症を選択基準に組み込んでいなかったためである。「既往歴」については、NPC-01 比較試験で「なし」の層の例数が多かったが、これは既往歴の定義を「登録 1 年前から投与前までに治癒した疾患」と時期を規定したのに対し、IKH-01 長期投与試験では特に時期を規定しなかったことによるものと考えられた。その他の項目では両試験に大きな違いは認められなかった。

また、NPC-01 比較試験及び IKH-01 長期投与試験の中止症例の内訳を表 2.7.3L.3-2 に示した。NPC-01 比較試験における中止例は 6.4% (3/47 例)、IKH-01 長期投与試験における中止例は、17.2% (22/128 例) であったが、いずれの試験においても、無効による中止例はなかった。

表 2.7.3L.3-1 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

試験		NPC-01 比較試験 器質性月経困難症		IKH-01 長期投与試験	
		例数	%	例数	%
項目	総例数	47	100.0	126	100.0
年齢	平均±SD	34.0 ± 6.93		30.6 ± 6.32	
	30 歳未満	13	27.7	56	44.4
	30 歳以上	34	72.3	70	55.6
体重	平均±SD	50.40 ± 5.766		52.88 ± 7.348	
	50.0 kg 未満	24	51.1	44	34.9
	50.0 kg 以上	23	48.9	82	65.1
器質性疾患	子宮内膜症	35	74.5	126	100.0
	子宮内膜症以外	12	25.5	0	0.0
合併症	なし	5	10.6	31	24.6
	あり	42	89.4	95	75.4
既往歴	なし	42	89.4	48	38.1
	あり	5	10.6	78	61.9
ベースラインの月経 困難症スコア合計	3 点・4 点	29	61.7	64	50.8
	5 点・6 点	18	38.3	62	49.2



表 2.7.3L.3-2 試験ごとの中止症例の内訳（時期別・中止理由別）

試 験		NPC-01 比較試験 器質性月経困難症		IKH-01 長期投与試験	
治験薬投与症例		47	例	128	例
完了例		44	例	106	例
投与中止例		3	例	22	例
中止理由 (複数選択)	同意撤回	0	例	4	例
	除外基準抵触（エストロゲン 依存性腫瘍（乳癌）の疑い）	1	例	0	例
	有害事象発現	2	例	15	例
	その他（転居）	0	例	2 <sup>1)</sup>	例
	その他（妊娠希望）	0	例	1	例

1) : 転居による中止のうち 1 例は、13 周期投与完了後の後観察期の中止

### 2.7.3L.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

NPC-01 比較試験及び IKH-01 長期投与試験における月経困難症スコア合計の変化量を表 2.7.3L.3-3 に示した。NPC-01 比較試験の最終観察周期は 5 周期であり、IKH-01 長期投与試験の最終観察周期は 14 周期である。CTD2.5.4L.8.1 で述べたように、NPC-01 比較試験において月経困難症スコア合計は、臨床的に意味のある変化量を示したと考えられた。また、IKH-01 長期投与試験において、本剤を長期間投与することにより月経困難症スコア合計がさらに低下することが確認された。月経困難症に対する VAS においても同様の傾向が認められた（表 2.7.3L.3-4）。

表 2.7.3L.3-3 月経困難症スコア合計の変化量の比較（平均値±SD）

	試験名	月経困難症スコア合計		
		ベースライン	最終観察周期	変化量
IKH-01	NPC-01 比較試験	4.0±0.87	2.1±1.59	-1.9±1.64
	IKH-01 長期投与試験	4.3±0.99	1.6±1.69	-2.6±1.68
プラセボ	NPC-01 比較試験	4.1±0.99	3.4±1.21	-0.7±1.29

表 2.7.3L.3-4 月経困難症 VAS の変化量の比較（平均値±SD）

	試験名	月経困難症の VAS 値		
		ベースライン	最終観察周期	変化量
IKH-01	NPC-01 比較試験	46.1±21.73	23.7±21.55	-22.4±28.11
	IKH-01 長期投与試験	61.4±18.59	21.7±22.29	-39.8±28.65
プラセボ	NPC-01 比較試験	42.7±21.50	39.1±18.55	-3.5±20.63

## 2.7.3L.3.3 部分集団における結果の比較

NPC-01 比較試験の主要エンドポイントである月経困難症スコア合計の投与開始前（ベースライン）から最終評価時期までの変化量に関して、部分集団による解析結果を表 2.7.3L.3-5 に示した。

器質性疾患「子宮内膜症以外」、合併症「なし」、既往歴「あり」で有意差が認められなかったが、いずれも例数が少なく、本剤群の変化量は「子宮内膜症以外」で $-1.8 \pm 1.76$ 、「合併症なし」で $-2.0 \pm 1.41$ 、既往歴「あり」で $-2.2 \pm 0.84$ であり、全体の成績である $-1.9 \pm 1.64$ とほぼ同じであった。

以上より、月経困難症スコア合計の変化量に大きく影響を与える層別因子はないと考えられた。

表 2.7.3L.3-5 有効性の部分集団による解析 月経困難症スコア合計の変化量  
(NPC-01 比較試験・器質性月経困難症)

層別項目	区分	投与群	最終観察周期変化量			2 標本 t 検定	
			例数	平均値	標準偏差	t 値	p 値
年齢	30 歳未満	IKH-01	13	-2.7	1.18	-2.39	0.027
		プラセボ	9	-1.4	1.24		
	30 歳以上	IKH-01	34	-1.6	1.69	-2.77	0.008
		プラセボ	17	-0.3	1.16		
体重	50.0 kg 未満	IKH-01	24	-1.7	1.57	-2.47	0.019
		プラセボ	10	-0.4	0.84		
	50.0 kg 以上	IKH-01	23	-2.0	1.72	-2.20	0.034
		プラセボ	16	-0.9	1.50		
器質性疾患	子宮内膜症	IKH-01	35	-1.9	1.62	-2.93	0.005
		プラセボ	20	-0.7	1.39		
	子宮内膜症以外	IKH-01	12	-1.8	1.76	-1.17	0.258
		プラセボ	6	-0.8	0.98		
合併症	なし	IKH-01	5	-2.0	1.41	-1.43	0.186
		プラセボ	6	-1.0	0.89		
	あり	IKH-01	42	-1.9	1.68	-2.91	0.005
		プラセボ	20	-0.6	1.39		
既往歴	なし	IKH-01	42	-1.8	1.71	-2.77	0.007
		プラセボ	24	-0.7	1.33		
	あり	IKH-01	5	-2.2	0.84	-2.50	0.054
		プラセボ	2	-0.5	0.71		
ベースラインの 月経困難症スコア合計	3 点・4 点	IKH-01	29	-1.4	1.50	-2.67	0.011
		プラセボ	16	-0.3	1.18		
	5 点・6 点	IKH-01	18	-2.6	1.61	-2.08	0.048
		プラセボ	10	-1.4	1.17		
器質性月経困難症全体		IKH-01	47	-1.9	1.64	-3.17	0.002
		プラセボ	26	-0.7	1.29		

#### 2.7.3L.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

CTD2.5.1L.5に記載したように、本剤の NPC-01 比較試験及び IKH-01 長期投与試験の用法・用量は、本剤の既承認効能・効果と同一の『NET:1 mg+EE:0.035 mg 製剤』及び『21 日間経口投与+7 日間休薬』で実施した。

##### (1) NPC-01 比較試験 (プラセボ対照二重盲検試験)

主要エンドポイントである月経困難症スコア合計のベースラインから最終観察周期までの変化量において、本剤群はプラセボ群と比較して、有意な減少 ( $p=0.002$ ) を示し、本剤の用量で器質性月経困難症に有効であることが確認された (表 2.7.3L.2-1)。さらに、副次的エンドポイントである月経困難症に対する VAS のベースラインから最終観察周期までの変化量においても、本剤はプラセボ群と比較して、有意な減少 ( $p=0.004$ ) を示した (表 2.7.3L.2-5)。このように、本剤の器質性月経困難症に対する有効性は、異なる評価スケールにおいても確認された。

##### (2) IKH-01 長期投与試験

CTD2.5.4L.1.2 に述べたように、本剤の器質性月経困難症に対する長期投与時の有効性の評価は、EM 性月経困難症患者を対象とした本剤の IKH-01 長期投与試験で可能であることが確認された。

月経困難症スコア合計の推移から、本剤の EM 性月経困難症に対する効果は 14 周期にわたり持続し、14 周期時点では本剤の耐薬性は発現しないことが確認された (表 2.7.3L.2-17、図 2.7.3L.2-3)。また、本剤は月経困難症に対する VAS についても同様の推移を示した (表 2.7.3L.2-18、図 2.7.3L.2-4)。

以上のように、本剤の器質性月経困難症に対する用法・用量の適切性が、NPC-01 比較試験及び IKH-01 長期投与試験において確認されたことから、有効性に基づく用法・用量を『NET:1 mg+EE:0.035 mg 製剤』の『21 日間経口投与+7 日間休薬』とすることは妥当と判断した。

#### 2.7.3L.5 効果の持続、耐薬性

CTD2.5.4L.1.2 で述べたように、器質性月経困難症に対する本剤長期投与時の有効性評価は、EM 性月経困難症患者を対象とした IKH-01 長期投与試験で可能であることが確認されている。従って、器質性月経困難症に対する本剤の長期投与時の有効性は、EM 性月経困難症を対象とした IKH-01 長期投与試験 (13 周期≒1 年投与) で評価した。

##### (1) 月経困難症スコア合計の推移

主要エンドポイントである月経困難症スコア合計の推移を表 2.7.3L.2-17 及び図 2.7.3L.2-3 に示した。本剤投与期間中、ベースラインと比較して、有意な減少が認められ、14 周期時点までの効果の持続が確認された。また、本剤投与終了 1 周期後に効果の減弱が認められたが、ベースラインと比較して、有意な減少を示した。

##### (2) 月経困難症に対する VAS 値の推移

副次的エンドポイントである月経困難症に対する VAS の推移を表 2.7.3L.2-18 及び図 2.7.3L.2-4 に示した。本剤投与期間中、ベースラインと比較して、有意な減少が認められ、14 周期時点までの効果の持続が確認された。また、本剤投与終了 1 周期後に効果の減弱が認められたが、ベースラインと比較して、有意な減少を示した。このように、月経困難症に対する効果について異なる指標で評価した場合でも同様の結果が得られたことから、上記 (1) の妥当性が支持された。

以上より、本剤の器質性月経困難症に対する効果は 14 周期にわたり持続し、14 周期時点では本剤の耐薬性は発現しないことが確認された。

**【まとめ】**

本剤の有効性を NPC-01 比較試験、IKH-01 長期投与試験で確認し、以下の結論を得た。

- (1) 本剤の器質性月経困難症に対する有効性が、プラセボ対照二重盲検比較試験で確認された。
- (2) 本剤の月経困難症改善効果は 14 周期にわたり持続し、14 周期時点で本剤の耐薬性は発現しないことが確認された。
- (3) 本剤の用法・用量を『NET:1 mg+EE:0.035 mg 製剤』の『21 日間経口投与+7 日間休薬』とすることの妥当性が確認された。

## ルナベル配合錠 ULD

### 2. 7. 3U 臨床的有効性の概要

ノーベルファーマ株式会社

## 2.7.3U 臨床的有効性の概要

### 2.7.3U.1 背景及び概観

#### 2.7.3U.1.1 有効性評価計画

ルナベル配合錠 ULD (NET:1mg/EE:0.02mg、以下、「本剤」又は「NPC-01」)は、月経困難症に対し長期間の使用が想定される配合剤である。従って、有効性評価計画として、本剤の月経困難症に対する有効性を検証するための『プラセボ対照二重盲検比較試験 (以下、「比較試験」という)』及び本剤長期投与時の有効性を確認するための『長期投与試験』を実施した。なお、本剤の臨床試験は、まず長期投与試験の中で用量の検討を行い、その結果に基づき比較試験を開始することとした。

いずれの試験においても、有効性評価基準は表 2.7.3U.1-1 に示す月経困難症スコア合計 (月経困難症の程度スコアと鎮痛薬の使用スコアの合計) を用いた。評価基準の適切性に関しては、CTD2.5.4U.1.1 に示した。

臨床的有効性及び安全性試験の要約を表 2.7.3U.1-2 に、有効性試験の結果を表 2.7.3U.1-3 に、「月経周期、治験薬投与周期及び月経困難症評価の概略」を図 2.7.3U.1-1 に示した。

表 2.7.3U.1-1 月経困難症スコア合計 (月経困難症の程度スコアと鎮痛薬の使用スコアの合計)

	程 度	内 容	月経困難症スコア
月経困難症の程度	な し	なし	0
	軽 度	仕事 (学業・家事) に若干の支障あり	1
	中等度	横になって休憩したくなるほど仕事 (学業・家事) への支障をきたす	2
	重 度	1 日以上寝込み、仕事 (学業・家事) ができない	3
鎮痛薬の使用	な し	なし	0
	軽 度	直前 (あるいは現在) の月経期間中に、鎮痛薬を 1 日使用した	1
	中等度	直前 (あるいは現在) の月経期間中に、鎮痛薬を 2 日使用した	2
	重 度	直前 (あるいは現在) の月経期間中に、鎮痛薬を 3 日以上使用した	3

表 2.7.3U.1-2 臨床的有効性及び安全性試験の要約

試験番号 添付資料 番号	試験段階 施設数 場所	試験開始 試験終了 総登録数/ 目標症例数	試験の 目的	デザイン 対照の種類	被験薬 対照薬 用法・用量	投与 被験 者数	試験期間	平均年齢 ±S.D. 最小-最大	診断 選択基準	主要エンドポイント
NPC-01-1 5.3.5.2-1	第Ⅲ相 長期投与 23施設 日本	2009/5/19 2011/6/21 168/140	長期的 な安全 性と有 効性	非無作為化 非盲検 STEP1の4周期 評価について 中間検討を実 施し、効果不足 と判断された 場合はすべて の被験者が STEP2に移行 する。	被験薬: NPC-01 STEP1 NET:0.6 mg EE:0.02 mg 1錠/日経口	STEP1 148	前観察:2周期 投与期間: STEP1;最大10周期 STEP2;13周期 後観察:2周期	33.2 ±7.12 20-47	月経困難症患者 1)18歳以上 2)24ヵ月間は妊娠を希望しない患者 3)子宮内膜症と診断された患者 ・開腹又は腹腔鏡検査による確定診断 ・仮登録時及び本登録時の2回の経腔超音波 検査において、長径7cm未満の卵巣チョコ レート嚢胞を認める 4)月経困難症スコア合計が3点以上	月経困難症スコア合 計の経時的変化
					STEP2 NET:1 mg EE:0.02 mg 1錠/日経口	STEP2 133				
NPC-01-2 5.3.5.1-1	第Ⅲ相 比較 18施設 日本	2010/5/6 2011/4/6 245/192	有効性 と安全 性	無作為化 二重盲検並行 群間比較 プラセボ対照	被験薬: NPC-01 NET:1 mg EE:0.02 mg 1錠/日経口	108	前観察:2周期 投与期間:4周期 後観察:2周期	32.4 ±7.29 17-50	月経困難症患者 1)16歳以上 2)月経周期が28±2日間 3)器質性月経困難症又は機能性月経困難症と 診断された患者 【器質性月経困難症】 ・開腹又は腹腔鏡検査により子宮内膜症又は 子宮腺筋症と確定診断された患者 ・経腔超音波検査（仮登録時及び本登録時） により、子宮内膜症（卵巣チョコレート嚢 胞を認める）、子宮腺筋症又は子宮筋腫と診 断された患者 【機能性月経困難症】 ・問診、内診及び経腔超音波検査（仮登録時 及び本登録時）により、器質的疾患が否定 された患者 4)月経困難症スコア合計が3点以上	月経困難症スコア合 計のベースライン （-1周期）から最終 評価時点（5周期又 は中止時）までの変 化量
					対照薬: プラセボ 1錠/日経口	54		30.4 ±7.41 20-48		
					参照薬: ルナベルLD NET:1 mg EE:0.035 mg 1錠/日経口	47		34.0 ±6.93 20-48		

主要エンドポイント：月経困難症スコア合計の経時的変化											
上段：月経困難症スコア合計平均値、下段：ベースライン(-1 周期)からの変化量											
-1 周期	1 周期	2 周期	3 周期	4 周期	5 周期	6 周期	7 周期	10 周期	13 周期	14 周期	15 周期
		1 周期目 投与後	2 周期目 投与後	3 周期目 投与後	4 周期目 投与後	5 周期目 投与後	6 周期目 投与後	9 周期目 投与後	12 周期目 投与後	13 周期目 投与後	
4.1	3.4 -0.6	1.7 -2.3	2.0 -2.1	1.7 -2.3	1.6 -2.5	1.7 -2.4	1.7 -2.3	1.5 -2.7			
	1.7 -2.4	1.6 -2.5	1.5 -2.5	1.5 -2.6			1.5 -2.6	1.5 -2.7	1.5 -2.6	1.4 -2.7	2.4 -1.7

主要エンドポイント：最終評価時期における月経困難症スコア合計のベースライン (-1 周期) からの変化量									
-1 周期	1 周期	2 周期	3 周期	4 周期	5 周期	6 周期	最終評価時期 (5 周期又は中止時)		
		1 周期目 投与後	2 周期目 投与後	3 周期目 投与後	4 周期目 投与後			群内比較 (平均±SD)	群間比較
4.1	3.5 -0.5	2.0 -2.1	1.9 -2.1	1.9 -2.1	1.9 -2.2	2.9 -1.1	1.8 -2.3	-2.3±1.59 1-t 検定：p<0.001	t 検定 p<0.001
4.2	3.6 -0.6	3.3 -0.9	3.1 -1.1	2.8 -1.5	3.0 -1.2	2.8 -1.4	2.9 -1.3	-1.3±1.56 1-t 検定：p<0.001	
4.0	3.9 -0.2	2.6 -1.4	2.4 -1.6	1.9 -2.0	2.1 -1.8	2.5 -1.4	2.1 -1.9	-1.9±1.64 1-t 検定：p<0.001	—

月経周期	-1	1	2	3	4	5	6
治験薬投与周期		1 周期目	2 周期目	3 周期目	4 周期目		
月経困難症評価	◎	○	○	○	○	◎	○
	ベースライン					最終評価	

[illegible]

図 2.7.3U.1-1 月経周期、治験薬投与周期及び月経困難症評価の概略



## 2.7.3U.1.2 試験デザイン

有効性を評価するために実施した2試験について、試験デザインの概観を以下に示す。

## 2.7.3U.1.2.1 比較試験の背景及び概観

試験デザインの要約を表 2.7.3U.1-4 に示した。

本試験は、本剤の月経困難症に対する有効性の検証を目的としたプラセボ対照二重盲検比較試験である。主要エンドポイントは、月経困難症スコア合計の投与開始前から最終評価時点までの変化量とした。用法・用量については、長期投与試験の中間検討結果及び治験相談における助言を基に、被験薬を『NET:1 mg+EE:0.02 mg 製剤』とし、投与方法を『21日間経口投与+7日間休薬』とした。また、治験相談における助言を基に、本剤と同一有効成分であるルナベル配合錠 LD (NET:1mg/EE:0.035mg) を参照薬として設定した。

表 2.7.3U.1-4 試験デザインの要約（比較試験）

	内 容
添付資料	5.3.5.1-1
試験名	NPC-01 の月経困難症を対象とした第Ⅲ相比較臨床試験
試験形式	無作為化、二重盲検群間比較試験
治験薬	被験薬 NPC-01 (NET:1 mg+EE:0.02 mg 製剤)
	対照薬 被験薬と識別不能な有効成分を含まないプラセボ錠
	参照薬 被験薬と識別不能なルナベル配合錠 LD (NET:1 mg+EE:0.035 mg 製剤)
選択基準	<p>文書同意が得られ、症例登録時に以下の(1)～(4)すべての条件を満たすことが確認された月経困難症患者</p> <p>(1) 16 歳以上の外来患者</p> <p>(2) 月経周期が <math>28 \pm 2</math> 日間の患者</p> <p>(3) 器質性月経困難症又は機能性月経困難症と診断された患者</p> <p>【器質性月経困難症】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・開腹又は腹腔鏡検査により子宮内膜症又は子宮腺筋症と確定診断された患者</li> <li>・経膈超音波検査（仮登録時及び本登録時）により、子宮内膜症（卵巣チョコレート嚢胞を認める）、子宮腺筋症又は子宮筋腫と診断された患者</li> </ul> <p>【機能性月経困難症】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・問診、内診及び経膈超音波検査（仮登録時及び本登録時）により、器質的疾患が否定された患者</li> </ul> <p>(4) 月経困難症スコア（表 2.7.3U.1-1）合計が 3 点以上の患者</p>
除外基準	<p>症例登録時に以下に該当する患者は除外する。</p> <p>(1) エストロゲン依存性腫瘍（例えば乳癌、子宮体癌）、子宮頸癌及びその疑いのある患者</p> <p>(2) 診断の確定していない異常性器出血のある患者</p> <p>(3) 血栓性静脈炎、肺塞栓症、脳血管障害、冠動脈疾患又はその既往歴のある患者</p> <p>(4) 35 歳以上で 1 日 15 本以上の喫煙者</p> <p>(5) 前兆（閃輝暗点、星型閃光等）を伴う片頭痛の患者</p> <p>(6) 肺高血圧症又は心房細動を合併する心臓弁膜症の患者、重急性細菌性心内膜炎の既往歴がある心臓弁膜症の患者</p> <p>(7) 血管病変を伴う糖尿病患者（糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症等）</p> <p>(8) 血栓性素因のある患者</p> <p>(9) 抗リン脂質抗体症候群の患者</p> <p>(10) 手術前 4 週以内、術後 2 週以内、産後 4 週以内及び長期間安静状態の患者</p>

表 2.7.3U.1-4 試験デザインの要約（比較試験）（続き）

除外基準	<p>(11) 重篤な肝障害のある患者</p> <p>(12) 肝腫瘍のある患者</p> <p>(13) 脂質代謝異常のある患者</p> <p>(14) 高血圧のある患者（軽度の高血圧の患者を除く）</p> <p>(15) 耳硬化症の患者</p> <p>(16) 妊娠中に黄疸、持続性そう痒症又は妊娠ヘルペスの既往歴のある患者</p> <p>(17) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者</p> <p>(18) 授乳婦</p> <p>(19) 子宮が手拳大以上に腫大している子宮筋腫、子宮腺筋症の患者</p> <p>(20) 長径 7cm 以上の卵巣チョコレート嚢胞を有する患者</p> <p>(21) ステロイドホルモン治療中に投与を中止せざるを得ないような副作用あるいは過敏症が認められたことのある患者</p> <p>(22) 性ホルモンの分泌に影響を与えることが推測される薬剤及びその誘導体の投与を受けている患者</p> <p>(23) セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）を含んでいる食品を常用している患者</p> <p>(24) 症例登録前 2 ヶ月以内に次の薬剤の投与を受けた患者</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 黄体ホルモンあるいは卵胞ホルモンを主成分とするホルモン剤、低用量ピル、中用量ピル</li> <li>2) GnRH アゴニスト、テストステロン誘導体</li> <li>3) 卵胞ホルモン拮抗剤、アロマターゼ阻害剤</li> </ol> <p>(25) 症例登録前 2 ヶ月以内に、経腔アルコール固定、開腹、腹腔鏡（ラパロスコピー）による外科治療を受けた患者</p> <p>(26) 卵胞ホルモン・黄体ホルモン混合製剤（低用量ピル、中用量ピル等）、プロゲスチン製剤を連続して月経周期として 4 周期以上投与されたことがある患者</p> <p>(27) 過去に NPC-01 又は IKH-01 の治験に参加したことがある患者</p> <p>(28) 治験期間中に月経困難症の治療目的以外に鎮痛薬を常用する可能性のある患者（頓用は可）</p> <p>(29) 症例登録前 3 ヶ月以内に他の治験に参加した患者</p> <p>(30) 治験期間中、妊娠を希望する患者</p> <p>(31) 治験責任（分担）医師が不相当と判断した患者</p>
主要エンドポイント及び解析方法	<p>主要エンドポイント：月経困難症スコア合計のベースライン（-1 周期）から最終評価時点までの変化量</p> <p>解析方法：NPC-01 群とプラセボ群との差を 2 標本 t 検定で比較するとともに、月経困難症スコア合計と変化量の要約統計量及び平均値の 95%信頼区間を求める（有意水準：両側 5%）。</p>
試験期間	前観察 2 周期 + 投与期間 4 周期 + 後観察 2 周期

## 2.7.3U.1.2.2 長期投与試験の背景及び概観

試験デザインの要約を表 2.7.3U.1-5 に示した。

本試験は、本剤の長期投与時の安全性及び有効性の検討を目的とした長期投与試験である。本試験において本剤の用量の検討を行うため、比較試験に先立って実施することとした。具体的には、STEP1 として『NET:0.6 mg+EE:0.02 mg 製剤』(以下、「STEP1 製剤」という)を投与し、中間検討において効果が十分であれば STEP1 製剤を 13 周期投与することとし、STEP1 製剤では効果不足と判断された場合は、すべての被験者が STEP2 に移行し『NET:1 mg+EE:0.02 mg 製剤』(以下、「STEP2 製剤」という)を 13 周期投与することとした。また、CTD2.5.1U.5 で述べたように、対象を子宮内膜症に伴う月経困難症患者とした。主要エンドポイントは、月経困難症スコア合計の経時的変化とした。

表 2.7.3U.1-5 試験デザインの要約 (長期投与試験)

	内 容
添付資料	5.3.5.2-1
試験名	NPC-01 の子宮内膜症に伴う月経困難症を対象とした第Ⅲ相長期投与臨床試験
試験形式	非無作為化、非盲検試験 STEP1 (NET:0.6 mg+EE:0.02 mg 製剤) の 4 周期(治験薬 3 周期投与後)評価について中間検討を実施し、効果不足と判断された場合はすべての被験者が STEP2 (NET:1 mg+EE:0.02 mg 製剤) に移行する。
治験薬	NPC-01 STEP1 製剤 (被験薬): NET 0.6 mg+EE 0.02 mg NPC-01 STEP2 製剤 (被験薬): NET 1 mg+EE 0.02 mg
選択基準	文書同意が得られ、症例登録時に以下の(1)～(4)すべての条件を満たすことが確認された月経困難症患者 (1) 18 歳以上の外来患者 (2) 少なくとも 24 ヶ月間は妊娠を希望しない患者 (3) 以下の 1)、2)のいずれかにより、子宮内膜症と診断された患者 1) 開腹又は腹腔鏡検査(ラパロスコピー)による確定診断 2) 仮登録時及び本登録時の 2 回の経腔超音波検査において、長径 7cm 未満の卵巣チョコレート嚢胞を認める (4) 月経困難症スコア(表 2.7.3U.1-1) 合計が 3 点以上の患者
除外基準	症例登録時に以下に該当する患者は除外する。 (1) エストロゲン依存性腫瘍(例えば乳癌、子宮体癌)、子宮頸癌及びその疑いのある患者 (2) 診断の確定していない異常性器出血のある患者 (3) 血栓性静脈炎、肺塞栓症、脳血管障害、冠動脈疾患又はその既往歴のある患者 (4) 35 歳以上で 1 日 15 本以上の喫煙者 (5) 前兆(閃輝暗点、星型閃光等)を伴う片頭痛の患者 (6) 肺高血圧症又は心房細動を合併する心臓弁膜症の患者、重急性細菌性心内膜炎の既往歴がある心臓弁膜症の患者 (7) 血管病変を伴う糖尿病患者(糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症等) (8) 血栓性素因のある患者 (9) 抗リン脂質抗体症候群の患者 (10) 手術前 4 週以内、術後 2 週以内、産後 4 週以内及び長期間安静状態の患者

表 2.7.3U.1-5 試験デザインの要約（長期投与試験）（続き）

除外基準	<p>(11) 重篤な肝障害のある患者</p> <p>(12) 肝腫瘍のある患者</p> <p>(13) 脂質代謝異常のある患者</p> <p>(14) 高血圧のある患者（軽度の高血圧の患者を除く）</p> <p>(15) 耳硬化症の患者</p> <p>(16) 妊娠中に黄疸、持続性そう痒症又は妊娠ヘルペスの既往歴のある患者</p> <p>(17) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者</p> <p>(18) 授乳婦</p> <p>(19) 子宮が手拳大以上に腫大している子宮筋腫、子宮腺筋症の患者</p> <p>(20) ステロイドホルモン治療中に投与を中止せざるを得ないような副作用あるいは過敏症が認められたことのある患者</p> <p>(21) 性ホルモンの分泌に影響を与えることが推測される薬剤及びその誘導体の投与を受けている患者</p> <p>(22) 本治験期間中に月経困難症の治療目的以外に鎮痛薬を常用する可能性のある患者（頓用は可）</p> <p>(23) セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）を含んでいる食品を常用している患者</p> <p>(24) 症例登録前 2 ヶ月以内に次の薬剤の投与を受けた患者</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 黄体ホルモンあるいは卵胞ホルモンを主成分とするホルモン剤、低用量ピル、中用量ピル</li> <li>2) GnRH アゴニスト、テストステロン誘導体</li> <li>3) 卵胞ホルモン拮抗剤、アロマターゼ阻害剤</li> </ol> <p>(25) 症例登録前 2 ヶ月以内に、経腔アルコール固定、開腹、腹腔鏡（ラパロスコピー）による子宮内膜症に対する外科治療を受けた患者</p> <p>(26) 症例登録前 3 ヶ月以内に他の治験に参加した患者</p> <p>(27) 治験責任（分担）医師が不適当と判断した患者</p>
主要エンドポイント及び解析方法	<p>主要エンドポイント：月経困難症スコア合計の経時的変化</p> <p>解析方法：月経困難症スコア合計のベースライン（-1 周期）から最終評価時時点までの変化を経時的に評価する。観察周期ごとのスコア合計（実測値）とベースラインからの変化量の要約統計量を求め、変化量の 1 標本 t 検定を行う（有意水準：両側 5%）。</p>
中間検討の規定	<p>STEP1 における最初の 50 例の 4 周期（治験薬 3 周期投与後）評価において、以下の(1)及び(2)を共に満たした場合 STEP1 を継続し、STEP2 には移行しない。(1)及び(2)のいずれか一方でも満たすことができなかった場合は、すべての被験者が STEP2 に移行する。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 月経困難症スコア合計の変化量の平均値が 1.7 以上</li> <li>(2) 卵巣チョコレート嚢胞の大きさの平均値が増大していない</li> </ol>
試験期間	<p>前観察 : 2 周期</p> <p>投与期間:</p> <p>中間検討で STEP1 を継続可能と判断された場合、STEP1 製剤を 13 周期投与</p> <p>中間検討で STEP1 製剤が効果不足と判断された場合、STEP2 製剤を 13 周期投与</p> <p>後観察 : 2 周期</p>

## 2.7.3U.2 個々の試験結果の要約

### 2.7.3U.2.1 比較試験 (添付資料 5.3.5.1-1)

#### 2.7.3U.2.1.1 試験課題名

NPC-01 の月経困難症を対象とした第Ⅲ相比較臨床試験

#### 2.7.3U.2.1.2 主要目的

プラセボ対照の二重盲検比較試験により、本剤の月経困難症に対する有効性を検証するとともに安全性プロファイルを検討する。

#### 2.7.3U.2.1.3 対象患者

16 歳以上の外来患者で、月経周期が  $28 \pm 2$  日間であり、器質性月経困難症又は機能性月経困難症と診断され、月経困難症スコア合計が 3 点以上の患者を対象とした。

#### 2.7.3U.2.1.4 治験薬及び投与方法

##### (1) 治験薬

###### 1) 被験薬 : NPC-01

1 錠中に NET:1 mg 及び EE:0.02 mg を含有する。

###### 2) 対照薬 : プラセボ

NPC-01 と識別不能な有効成分を含まないプラセボ錠。

###### 3) 参照薬 : ルナベル配合錠 LD

NPC-01 と識別不能なルナベル配合錠 LD。1 錠中に NET:1 mg 及び EE:0.035 mg を含有する。

##### (2) 投与方法

1 日 1 錠を毎日一定の時刻に 21 日間経口投与し、その後 7 日間休薬する。以上 28 日間を投与 1 周期とし、4 周期繰り返す。

#### 2.7.3U.2.1.5 有効性評価

##### (1) 主要エンドポイント

以下の項目について、本剤群とプラセボ群の比較を行い、有意差が認められた場合には、器質性月経困難症／機能性月経困難症の層別解析の結果を評価する。

[月経困難症スコア合計のベースライン (-1 周期) から最終評価時点 (5 周期又は中止時) までの変化量]

##### (2) 副次的エンドポイント

以下の項目について、本剤群とプラセボ群の比較を行う。

[全症例及び器質性月経困難症／機能性月経困難症の層別解析]

###### 1) 月経困難症スコア合計の経時的変化

###### 2) 月経困難症に対する Visual Analogue Scale (VAS) のベースラインから最終評価時点までの変化量及び経時的変化

[器質性月経困難症のみ]

###### 3) 月経時以外の骨盤痛スコア合計の経時的変化

###### 4) 月経時以外の骨盤痛に対する VAS の経時的変化

###### 5) 他覚所見 (ダグラス窩の硬結、子宮可動性の制限、卵巣チョコレート嚢胞の大きさ) の経時的変化及びベースラインから最終評価時点までの変化量

###### 6) 血清 CA125 濃度のベースラインから最終評価時点までの変化量

なお、参考として、器質性月経困難症については、ルナベル配合錠 LD についても同様の解析を行う。

### (3) 解析対象集団

主要エンドポイント及び副次的エンドポイントともに最大の解析対象集団 (Full Analysis Set : FAS) を主たる解析対象集団とし、治験実施計画書に適合した解析対象集団 (Per Protocol Set : PPS) を参考として主要エンドポイントの感度分析の解析に使用することとした。

#### 2.7.3U.2.1.6 試験成績

209 例 (本剤群 : 108 例、プラセボ群 : 54 例、ルナベル LD 群 : 47 例) に治験薬が投与され、FAS は 206 例 (本剤群 : 105 例、プラセボ群 : 54 例、ルナベル LD 群 : 47 例)、PPS は 205 例 (本剤群 : 105 例、プラセボ群 : 54 例、ルナベル LD 群 : 46 例) であった。

#### (1) 主要エンドポイント

月経困難症スコア合計のベースラインから最終観察周期までの変化量は、本剤群がプラセボ群と比較して、有意な減少 ( $p < 0.001$ 、2 標本  $t$  検定) を示した (表 2.7.3U.2-1)。以上より、本剤の月経困難症に対する有効性が検証された。

表 2.7.3U.2-1 月経困難症スコア合計のベースラインから最終観察周期までの変化量 (比較試験)

		ベースライン	最終観察周期			
		(-1 周期)	実測値	ベースライン からの変化量	2 標本 t 検定	
NPC-01 群	例数	105	105	105		
	平均値	4.1	1.8	-2.3		
	95%信頼区間	下限	3.86	1.49		-2.57
		上限	4.25	2.09		-1.96
	標準偏差	1.00	1.57	1.59		
	中央値	4.0	1.0	-2.0		
	最小値	3	0	-6		
	最大値	6	6	2		
1 標本 t 検定			t=-14.62	p < .001		
プラセボ群	例数	54	54	54		
	平均値	4.2	2.9	-1.3		
	95%信頼区間	下限	3.96	2.49		-1.74
		上限	4.48	3.33		-0.89
	標準偏差	0.95	1.55	1.56		
	中央値	4.0	3.0	-1.0		
	最小値	3	0	-5		
	最大値	6	5	2		
1 標本 t 検定			t=-6.18	p < .001		
群間差	平均値	-0.2	-1.1	-1.0	t=-3.60 p < .001	
	95%信頼区間	下限	-0.49	-1.63		-1.47
		上限	0.16	-0.60		-0.43
	標準偏差	0.98	1.56	1.58		

## (2) 副次的エンドポイント

## 1) 月経困難症スコア合計の経時的変化

月経困難症スコア合計の推移については、本剤群はプラセボ群と比較して、治験薬投与期間中（2周期～5周期）、有意な減少を示し、本剤は投与後早期の2周期より月経困難症に有効であることが確認された（表 2.7.3U.2-2、図 2.7.3U.2-1、表 2.7.3U.2-3）。

表 2.7.3U.2-2 月経困難症スコア合計の推移（比較試験）

		ベース ライン	観察周期						最終観察周期
		(-1 周期)	1 周期	2 周期	3 周期	4 周期	5 周期	6 周期	
NPC-01 群	例数	105	105	94	100	99	99	101	105
	平均値	4.1	3.5	2.0	1.9	1.9	1.9	2.9	1.8
	標準偏差	1.00	1.34	1.68	1.79	1.54	1.62	1.68	1.57
	中央値	4.0	4.0	2.0	1.0	2.0	1.0	3.0	1.0
	最小値	3	0	0	0	0	0	0	0
	最大値	6	6	6	6	6	6	6	6
プラセボ群	例数	54	54	54	49	48	48	48	54
	平均値	4.2	3.6	3.3	3.1	2.8	3.0	2.8	2.9
	標準偏差	0.95	1.25	1.55	1.46	1.76	1.57	1.79	1.55
	中央値	4.0	4.0	3.5	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
	最小値	3	1	0	1	0	0	0	0
	最大値	6	6	6	6	6	6	6	5

月経困難症スコア合計

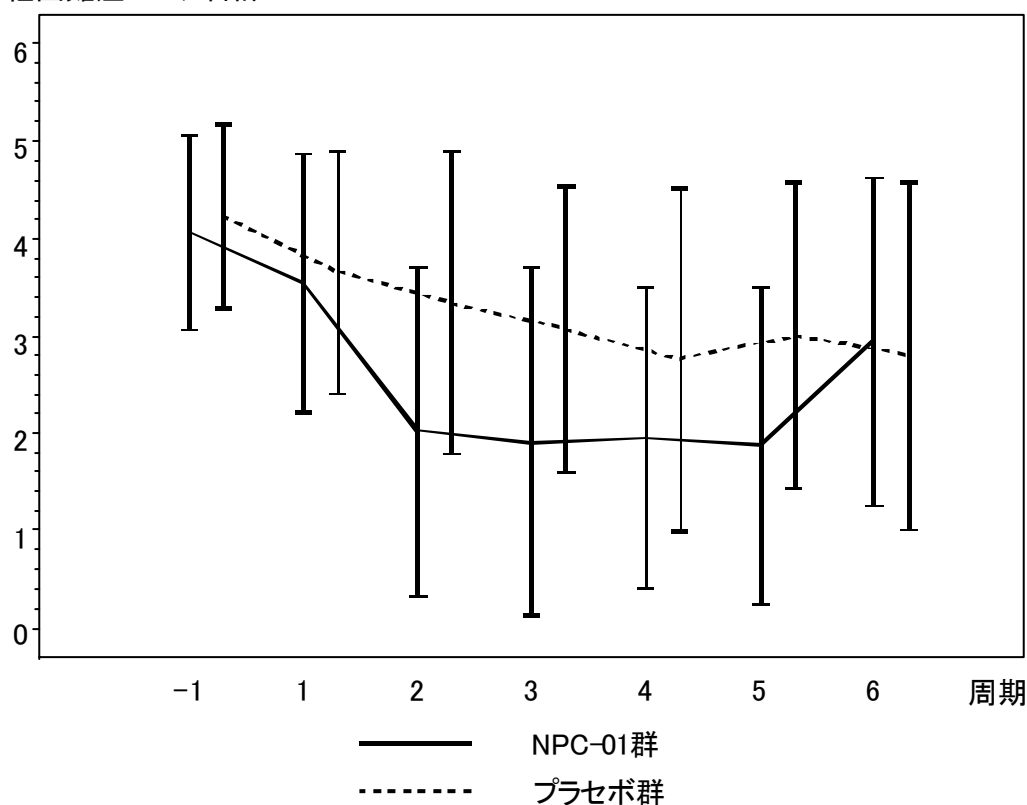


図 2.7.3U.2-1 月経困難症スコア合計の推移（比較試験） 平均値±SD

表 2.7.3U.2-3 月経困難症スコア合計の変化量の推移 (比較試験)

		観察周期						最終観察周期
		1 周期	2 周期	3 周期	4 周期	5 周期	6 周期	
NPC-01 群	例数	105	94	100	99	99	101	105
	平均値	-0.5	-2.1	-2.1	-2.1	-2.2	-1.1	-2.3
	標準偏差	1.10	1.70	1.71	1.50	1.61	1.58	1.59
	中央値	0.0	-2.0	-2.0	-2.0	-2.0	-1.0	-2.0
	最小値	-4	-6	-6	-6	-6	-5	-6
	最大値	2	2	1	1	2	2	2
	t 値	-4.78	-11.97	-12.46	-13.92	-13.42	-7.10	t=-14.62
プラセボ群	1 標本 t 検定	p < .001	p < .001	p < .001	p < .001	p < .001	p < .001	p < .001
	例数	54	54	49	48	48	48	54
	平均値	-0.6	-0.9	-1.1	-1.5	-1.2	-1.4	-1.3
	標準偏差	1.27	1.68	1.40	1.54	1.61	1.66	1.56
	中央値	0.0	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	-1.5	-1.0
	最小値	-4	-4	-5	-5	-5	-5	-5
	最大値	1	2	1	2	2	2	2
2 群比較	t 値	-3.33	-3.89	-5.72	-6.55	-5.20	-5.91	t=-6.18
	1 標本 t 検定	p=0.002	p < .001	p < .001	p < .001	p < .001	p < .001	p < .001
	群間差	0.06	-1.21	-0.99	-0.64	-0.96	0.30	-0.95
	標準偏差	1.16	1.69	1.61	1.52	1.61	1.61	1.58
2 群比較	t 値	0.31	-4.18	-3.51	-2.41	-3.40	1.06	t=-3.60
	2 標本 t 検定	p=0.759	p < .001	p < .001	p=0.017	p < .001	p=0.293	p < .001

## 2) 月経困難症に対する VAS のベースラインから最終観察周期までの変化量及び経時的変化

月経困難症に対する VAS のベースラインから最終観察周期までの変化量は、月経困難症スコア合計と同様に、本剤群がプラセボ群と比較して、有意な減少 ( $p < 0.001$ ) を示した。また、本剤群はプラセボ群と比較して、治験薬投与期間中 (2 周期～5 周期)、有意な減少を示した (表 2.7.3U.2-4、図 2.7.3U.2-2、表 2.7.3U.2-5)。以上より、異なる評価スケールにおいても、本剤の月経困難症に対する有効性が確認された。

表 2.7.3U.2-4 月経困難症に対する VAS の推移 (比較試験)

		ベース ライン	観察周期						最終観察周期
		(-1 周期)	1 周期	2 周期	3 周期	4 周期	5 周期	6 周期	
NPC-01 群	例数	105	105	94	100	99	99	101	105
	平均値	51.8	47.1	24.4	22.8	22.3	21.1	36.6	21.2
	標準偏差	20.57	22.56	21.89	21.48	20.05	20.36	24.43	20.18
	中央値	54.0	48.0	19.5	17.0	17.0	19.0	34.0	19.0
	最小値	10	0	0	0	0	0	0	0
	最大値	100	95	97	89	83	86	100	86
プラセボ群	例数	54	54	54	49	48	48	48	54
	平均値	48.6	49.2	42.5	37.7	35.6	36.3	36.8	35.6
	標準偏差	20.15	23.18	22.94	22.42	24.46	22.28	24.55	21.74
	中央値	51.0	47.0	43.0	37.0	32.0	32.5	35.5	32.5
	最小値	5	4	4	5	0	0	0	0
	最大値	86	89	85	100	91	83	100	79



月経困難症のVAS

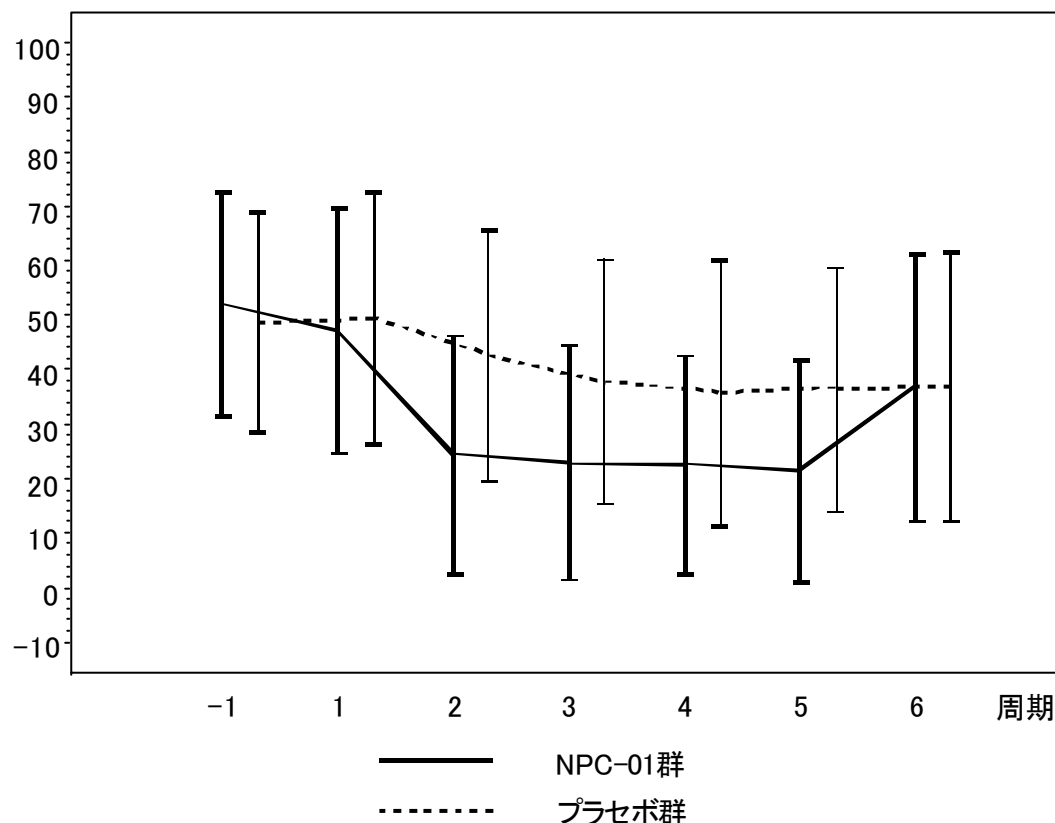


図 2.7.3U.2-2 月経困難症に対する VAS の推移 (比較試験) 平均値±SD

表 2.7.3U.2-5 月経困難症に対する VAS の変化量の推移 (比較試験)

		観察周期						最終観察周期
		1 周期	2 周期	3 周期	4 周期	5 周期	6 周期	
NPC-01 群	例数	105	94	100	99	99	101	105
	平均値	-4.7	-28.0	-28.2	-29.2	-30.5	-15.3	-30.6
	標準偏差	22.63	25.30	25.06	23.93	26.03	24.94	25.34
	中央値	-6.0	-31.0	-24.0	-28.0	-30.0	-12.0	-29.0
	最小値	-65	-93	-93	-93	-93	-93	-93
	最大値	60	52	29	26	16	40	18
	t 値	-2.13	-10.74	-11.26	-12.16	-11.64	-6.15	t=-12.38
	1 標本 t 検定	p=0.036	p<.001	p<.001	p<.001	p<.001	p<.001	p<.001
プラセボ群	例数	54	54	49	48	48	48	54
	平均値	0.5	-6.2	-11.3	-13.2	-12.5	-12.0	-13.0
	標準偏差	21.16	22.11	22.48	25.11	25.06	25.36	23.46
	中央値	2.0	-9.5	-12.0	-13.0	-7.5	-15.5	-10.0
	最小値	-42	-45	-68	-64	-78	-63	-78
	最大値	50	66	49	49	33	53	33
	t 値	0.19	-2.05	-3.52	-3.65	-3.46	-3.28	t=-4.08
	1 標本 t 検定	p=0.853	p=0.045	p<.001	p<.001	p=0.001	p=0.002	p<.001
2 群比較	群間差	-5.23	-21.85	-16.92	-16.01	-17.95	-3.27	-17.58
	標準偏差	22.14	24.19	24.25	24.32	25.72	25.08	24.72
	t 値	-1.41	-5.29	-4.00	-3.74	-3.97	-0.74	t=-4.25
	2 標本 t 検定	p=0.160	p<.001	p<.001	p<.001	p<.001	p=0.459	p<.001

## 3) 月経時以外の骨盤痛スコア合計の経時的変化

器質性月経困難症患者において評価された月経時以外の骨盤痛スコア合計の推移では、本剤群はプラセボ群と比較して、治験薬投与期間中（1 周期～4 周期）、有意差を示さなかった。ルナベル LD 群は、プラセボ群と比較して有意差を示さず、本剤群との比較でも有意差を示さなかった（表 2.7.3U.2-6、表 2.7.3U.2-7）。

表 2.7.3U.2-6 月経時以外の骨盤痛スコア合計の推移（比較試験）

－器質性月経困難症－

		ベースライン (-1 周期)	観察周期				
			1 周期	2 周期	3 周期	4 周期	5 周期
NPC-01 群	例数	50	50	49	47	47	47
	平均値	1.0	0.9	1.1	0.9	0.7	0.9
	標準偏差	1.31	1.20	1.27	1.15	1.20	1.31
	中央値	0.0	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0
	最小値	0	0	0	0	0	0
	最大値	5	4	5	4	5	5
プラセボ群	例数	26	26	24	23	23	23
	平均値	0.9	0.9	1.0	0.7	0.6	0.7
	標準偏差	1.44	1.28	1.40	1.07	1.03	1.32
	中央値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	最小値	0	0	0	0	0	0
	最大値	5	4	4	4	4	5
ルナベル LD 群	例数	47	47	44	44	44	44
	平均値	0.5	0.5	0.4	0.5	0.5	0.7
	標準偏差	0.88	0.86	0.97	0.90	0.93	1.06
	中央値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	最小値	0	0	0	0	0	0
	最大値	3	4	4	3	4	4

表 2.7.3U.2-7 月経時以外の骨盤痛スコア合計の変化量の推移（比較試験）  
 ー器質性月経困難症ー

		観察周期				
		1 周期	2 周期	3 周期	4 周期	5 周期
NPC-01 群	例数	50	49	47	47	47
	平均値	-0.1	0.1	-0.1	-0.3	-0.1
	標準偏差	1.20	1.22	1.13	1.28	1.28
	中央値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	最小値	-3	-3	-3	-4	-4
	最大値	3	3	3	3	3
	t 値	-0.35	0.47	-0.77	-1.59	t=-0.68
	1 標本 t 検定	p=0.726	p=0.642	p=0.445	p=0.119	p=0.497
プラセボ群	例数	26	24	23	23	23
	平均値	0.0	0.1	-0.2	-0.3	-0.1
	標準偏差	1.08	1.33	1.24	0.81	1.32
	中央値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	最小値	-3	-3	-3	-2	-3
	最大値	3	3	3	1	4
	t 値	-0.18	0.46	-0.84	-1.54	t=-0.47
	1 標本 t 検定	p=0.857	p=0.649	p=0.410	p=0.137	p=0.641
2 群比較 NPC-01 群 vs プラセボ群	群間差	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0
	標準偏差	1.16	1.26	1.17	1.15	1.29
	t 値	-0.08	-0.14	0.30	-0.13	t=0.01
	2 標本 t 検定	p=0.939	p=0.890	p=0.764	p=0.900	p=0.993
ルナベル LD 群	例数	47	44	44	44	44
	平均値	0.0	-0.1	0.0	0.0	0.2
	標準偏差	1.11	1.34	1.12	0.84	1.29
	中央値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	最小値	-3	-3	-3	-2	-3
	最大値	4	4	3	2	3
	t 値	-0.13	-0.34	0.27	0.00	t=0.82
	1 標本 t 検定	p=0.896	p=0.737	p=0.789	p=1.000	p=0.419
2 群比較 ルナベル LD 群 vs NPC-01 群	群間差	0.0	-0.1	0.2	0.3	0.3
	標準偏差	1.16	1.28	1.13	1.09	1.29
	t 値	0.16	-0.56	0.73	1.30	t=1.06
	2 標本 t 検定	p=0.870	p=0.574	p=0.466	p=0.196	p=0.291
2 群比較 ルナベル LD 群 vs プラセボ群	群間差	0.0	-0.2	0.3	0.3	0.3
	標準偏差	1.10	1.33	1.16	0.83	1.30
	t 値	0.06	-0.57	0.88	1.23	t=0.86
	2 標本 t 検定	p=0.949	p=0.570	p=0.383	p=0.225	p=0.391

## 4) 月経時以外の骨盤痛に対する VAS の経時的変化

器質性月経困難症患者において評価された月経時以外の骨盤痛に対する VAS の推移では、本剤群はプラセボ群と比較して、治験薬投与期間中、有意差を示さなかった。ルナベル LD 群は、プラセボ群と比較して有意差を示さず、本剤群との比較でも有意差を示さなかった（表 2.7.3U.2-8、表 2.7.3U.2-9）。

表 2.7.3U.2-8 月経時以外の骨盤痛に対する VAS の推移（比較試験）

## －器質性月経困難症－

		ベースライン (-1 周期)	観察周期				
			1 周期	2 周期	3 周期	4 周期	5 周期
NPC-01 群	例数	50	50	49	47	47	47
	平均値	16.2	10.7	13.8	9.1	8.9	10.5
	標準偏差	23.88	15.99	16.34	15.39	15.69	18.16
	中央値	1.0	4.0	7.0	2.0	0.0	1.0
	最小値	0	0	0	0	0	0
	最大値	85	79	52	73	55	82
プラセボ群	例数	26	26	24	23	23	23
	平均値	14.8	11.7	11.8	13.2	7.3	10.8
	標準偏差	21.30	21.62	18.04	23.81	10.62	22.26
	中央値	0.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	最小値	0	0	0	0	0	0
	最大値	62	88	60	78	31	95
ルナベル LD 群	例数	47	47	44	44	44	44
	平均値	9.3	9.8	7.2	7.5	6.6	9.7
	標準偏差	16.31	15.78	16.03	13.58	11.26	15.59
	中央値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	最小値	0	0	0	0	0	0
	最大値	64	57	67	73	41	56

表 2.7.3U.2-9 月経時以外の骨盤痛に対する VAS の変化量の推移 (比較試験)  
 ー器質性月経困難症ー

		観察周期				
		1 周期	2 周期	3 周期	4 周期	5 周期
NPC-01 群	例数	50	49	47	47	47
	平均値	-5.5	-2.7	-7.6	-7.8	-6.2
	標準偏差	26.28	20.59	27.43	22.82	28.46
	中央値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	最小値	-84	-64	-77	-64	-85
	最大値	77	37	51	55	71
	t 値	-1.48	-0.92	-1.90	-2.35	-1.50
	1 標本 t 検定	p=0.145	p=0.364	p=0.064	p=0.023	p=0.141
プラセボ群	例数	26	24	23	23	23
	平均値	-3.2	-1.7	-0.7	-6.7	-3.1
	標準偏差	20.98	23.94	28.48	17.15	30.51
	中央値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	最小値	-54	-54	-46	-55	-61
	最大値	57	60	78	14	95
	t 値	-0.77	-0.34	-0.12	-1.87	-0.49
	1 標本 t 検定	p=0.450	p=0.736	p=0.902	p=0.075	p=0.628
2 群比較 NPC-01 群 vs プラセボ群	群間差	-2.3	-1.0	-6.9	-1.1	-3.1
	標準偏差	24.62	21.73	27.78	21.16	29.14
	t 値	-0.39	-0.19	-0.97	-0.21	-0.42
	2 標本 t 検定	p=0.695	p=0.850	p=0.335	p=0.834	p=0.679
ルナベル LD 群	例数	47	44	44	44	44
	平均値	0.5	-2.1	-1.8	-2.6	0.5
	標準偏差	17.35	23.25	15.64	16.46	20.87
	中央値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	最小値	-43	-64	-56	-55	-55
	最大値	57	67	27	34	56
	t 値	0.21	-0.59	-0.75	-1.04	0.14
	1 標本 t 検定	p=0.834	p=0.558	p=0.456	p=0.302	p=0.886
2 群比較 ルナベル LD 群 vs NPC-01 群	群間差	6.0	0.6	5.8	5.2	6.7
	標準偏差	22.41	21.88	22.52	20.00	25.08
	t 値	1.33	0.14	1.23	1.25	1.27
	2 標本 t 検定	p=0.188	p=0.891	p=0.221	p=0.215	p=0.208
2 群比較 ルナベル LD 群 vs プラセボ群	群間差	3.7	-0.4	-1.0	4.1	3.6
	標準偏差	18.71	23.49	20.89	16.70	24.56
	t 値	0.81	-0.07	-0.19	0.96	0.57
	2 標本 t 検定	p=0.423	p=0.947	p=0.848	p=0.343	p=0.572

## 5) ダグラス窩の硬結の経時的変化及びベースラインから最終観察周期までの変化量

器質性月経困難症患者において評価されたダグラス窩の硬結のベースラインから最終観察周期までの変化量は、本剤群とプラセボ群との比較で有意差が認められなかった。ルナベル LD 群は、プラセボ群と比較して有意差を示さず、本剤群との比較でも有意差を示さなかった（表 2.7.3U.2-10、表 2.7.3U.2-11）。

表 2.7.3U.2-10 ダグラス窩の硬結の推移（比較試験）

## －器質性月経困難症－

	観察周期 ベースライン (-2 周期)	3 周期						5 周期					
		なし	ごく 軽度	軽度	中等 度	高度	欠測	なし	ごく 軽度	軽度	中等 度	高度	欠測
NPC-01 群 (N=49)	なし	30						29					1
	ごく軽度	1	7	1				2	6				1
	軽度		4	3					6	1			
	中等度		1	1	1				2	1			
	高度												
プラセボ群 (N=24)	なし	16						15					1
	ごく軽度	1	4					1	4				
	軽度		1					1					
	中等度		1		1					2			
	高度												
ルナベル LD 群 (N=44)	なし	29						29					
	ごく軽度	2	6					3	5				
	軽度	2	3	1				2	3	1			
	中等度												
	高度				1						1		

表 2.7.3U.2-11 ダグラス窩の硬結のベースラインから最終観察周期までの変化（比較試験）  
 ー器質性月経困難症ー

	観察周期	最終観察周期						
	ベースライン (-2 周期)	なし	ごく 軽度	軽度	中等度	高度	欠測	1 標本 wilcoxon 検定
NPC-01 群 (N=49)	なし	30						p=0. 005
	ごく軽度	2	6	1				
	軽度		6	1				
	中等度		2	1				
	高度							
プラセボ群 (N=24)	なし	16						p=0. 125
	ごく軽度	1	4					
	軽度	1						
	中等度			2				
	高度							
NPC-01 群 vs プラセボ群	2 標本 wilcoxon 検定	p=0. 720						
ルナベル LD 群 (N=44)	なし	29						p=0. 004
	ごく軽度	3	5					
	軽度	2	3	1				
	中等度							
	高度				1			
ルナベル LD 群 vs NPC-01 群	2 標本 wilcoxon 検定	p=0. 987						
ルナベル LD 群 vs プラセボ群	2 標本 wilcoxon 検定	p=0. 721						

## 6) 子宮可動性の制限の経時的変化及びベースラインから最終観察周期までの変化量

器質性月経困難症患者において評価された子宮可動性の制限のベースラインから最終観察周期までの変化量は、本剤群とプラセボ群との比較で有意差が認められなかった。ルナベル LD 群は、プラセボ群と比較して有意差を示さず、本剤群との比較でも有意差を示さなかった（表 2.7.3U.2-12、表 2.7.3U.2-13）。

表 2.7.3U.2-12 子宮可動性の制限の推移（比較試験）

## －器質性月経困難症－

	観察周期 ベースライン (-2 周期)	3 周期						5 周期					
		なし	ごく 軽度	軽度	中等 度	高度	欠測	なし	ごく 軽度	軽度	中等 度	高度	欠測
NPC-01 群 (N=49)	なし	25						24					1
	ごく軽度	4	7					5	6				
	軽度		3	7					6	3			1
	中等度		1	1	1				1	2			
	高度												
プラセボ群 (N=24)	なし	14						13					1
	ごく軽度	3	5					4	4				
	軽度												
	中等度			1	1					2			
	高度												
ルナベル LD 群 (N=44)	なし	29						29					
	ごく軽度	3	3					4	2				
	軽度	1	3	4				2	3	3			
	中等度												
	高度					1						1	



表 2.7.3U.2-13 子宮可動性の制限のベースラインから最終観察周期までの変化（比較試験）  
 ー器質性月経困難症ー

	観察周期	最終観察周期						
	ベースライン (-2 周期)	なし	ごく 軽度	軽度	中等度	高度	欠測	1 標本 wilcoxon 検定
NPC-01 群 (N=49)	なし	25						p<. 001
	ごく 軽度	5	6					
	軽度		7	3				
	中等度		1	2				
	高度							
プラセボ群 (N=24)	なし	14						p=0. 031
	ごく 軽度	4	4					
	軽度							
	中等度			2				
	高度							
NPC-01 群 vs プラセボ群	2 標本 wilcoxon 検定	p=0. 596						
ルナベル LD 群 (N=44)	なし	29						p=0. 004
	ごく 軽度	4	2					
	軽度	2	3	3				
	中等度							
	高度					1		
ルナベル LD 群 vs NPC-01 群	2 標本 wilcoxon 検定	p=0. 320						
ルナベル LD 群 vs プラセボ群	2 標本 wilcoxon 検定	p=0. 755						

## 7) 卵巣チョコレート嚢胞の大きさの経時的変化及びベースラインから最終観察周期までの変化量

器質性月経困難症患者において評価された卵巣チョコレート嚢胞の大きさのベースラインから最終観察周期までの変化量は、本剤群とプラセボ群との比較で有意差が認められなかった。ルナベル LD 群は、プラセボ群と比較して有意差を示さず、本剤群との比較でも有意差を示さなかった。(表 2.7.3U.2-14、表 2.7.3U.2-15)。

表 2.7.3U.2-14 卵巣チョコレート嚢胞の大きさの推移 (比較試験)

## —器質性月経困難症—

		ベースライン (-1 周期)	3 周期	5 周期	最終観察周期
NPC-01 群	例数	37	36	34	37
	幾何平均値	7.52	4.54	3.51	3.37
	標準偏差 <sup>#1)</sup>	0.637	0.691	0.770	0.750
	中央値	8.11	5.31	3.59	3.57
	最小値	0.4	0.1	0.0	0.0
	最大値	124.9	113.5	167.1	167.1
プラセボ群	例数	18	17	16	18
	幾何平均値	6.01	4.16	3.48	4.21
	標準偏差 <sup>#1)</sup>	0.731	0.870	0.830	0.817
	中央値	8.80	4.52	3.90	6.15
	最小値	0.2	0.0	0.0	0.0
	最大値	79.6	67.0	73.1	73.1
ルナベル LD 群	例数	34	31	31	34
	幾何平均値	3.85	1.85	2.01	2.02
	標準偏差 <sup>#1)</sup>	0.783	1.002	0.999	0.959
	中央値	5.03	1.59	2.18	2.16
	最小値	0.0	0.0	0.0	0.0
	最大値	98.3	83.5	75.2	75.2

#1) 標準偏差は対数変換値( $\log_{10}$ )の標準偏差である。

( $\text{cm}^3$ )

表 2.7.3U.2-15 卵巣チョコレート嚢胞の大きさのベースラインから最終観察周期までの変化(比較試験)

—器質性月経困難症—

		ベースライン (-1 周期)	最終観察周期		
			実測値	ベースライン からの 変化量	2 標本 wilcoxon 検定
NPC-01 群	例数	37	37	37	
	幾何平均値	7.52	3.37	0.45	
	95%信頼区間				
	下限	4.61	1.90	0.31	
	上限	12.25	6.00	0.64	
	標準偏差 <sup>#1)</sup>	0.637	0.750	0.467	
	中央値	8.11	3.57	0.50	
	最小値	0.4	0.0	0.0	
	最大値	124.9	167.1	8.0	
1 標本 wilcoxon 検定				p<.001	
プラセボ群	例数	18	18	18	
	幾何平均値	6.01	4.21	0.70	
	95%信頼区間				
	下限	2.60	1.65	0.50	
	上限	13.90	10.73	0.98	
	標準偏差 <sup>#1)</sup>	0.731	0.817	0.297	
	中央値	8.80	6.15	0.89	
	最小値	0.2	0.0	0.2	
	最大値	79.6	73.1	2.1	
1 標本 wilcoxon 検定				p=0.045	
NPC-01 群 vs プラセボ群	2 標本 wilcoxon 検定				p=0.092
ルナベル LD 群	例数	34	34	34	
	幾何平均値	3.85	2.02	0.52	
	95%信頼区間				
	下限	2.05	0.94	0.31	
	上限	7.23	4.37	0.88	
	標準偏差 <sup>#1)</sup>	0.783	0.959	0.650	
	中央値	5.03	2.16	0.58	
	最小値	0.0	0.0	0.0	
	最大値	98.3	75.2	51.7	
1 標本 wilcoxon 検定				p=0.003	
ルナベル LD 群 vs NPC-01 群	2 標本 wilcoxon 検定				p=0.743
ルナベル LD 群 vs プラセボ群	2 標本 wilcoxon 検定				p=0.269

#1) 標準偏差は対数変換値(log<sub>10</sub>)の標準偏差である。(cm<sup>3</sup>)

## 8) 血清 CA125 濃度のベースラインから最終観察周期までの変化量

器質性月経困難症患者において評価された血清 CA125 濃度のベースラインから最終観察周期までの変化量は、本剤群はプラセボ群との比較で有意な低下 ( $p<0.001$ ) を示した。ルナベル LD 群は、プラセボ群と比較して有意な低下 ( $p=0.011$ ) を示し、本剤群との比較で有意差 ( $p=0.016$ ) を示した。本剤群がルナベル LD 群より低下していた。(表 2.7.3U.2-16)。

表 2.7.3U.2-16 血清 CA125 濃度のベースラインから最終観察周期までの変化量 (比較試験)  
— 器質性月経困難症 —

			ベースライン (-2 周期)	最終観察周期		
				実測値	ベースライン からの変化量	2 標本 wilcoxon 検定
NPC-01 群	例数		50	50	50	
	幾何平均値		21.25	15.44	0.73	
	95%信頼区間	下限	16.76	12.09	0.63	
		上限	26.95	19.71	0.83	
	標準偏差 <sup>#1)</sup>		0.363	0.374	0.210	
	中央値		16.45	14.30	0.74	
	最小値		5.1	4.8	0.2	
	最大値		150.0	178.0	3.0	
	1 標本 wilcoxon 検定				p<.001	
プラセボ群	例数		26	26	26	
	幾何平均値		17.23	19.54	1.13	
	95%信頼区間	下限	13.34	14.38	0.93	
		上限	22.27	26.56	1.38	
	標準偏差 <sup>#1)</sup>		0.276	0.330	0.213	
	中央値		17.10	15.00	1.01	
	最小値		7.3	6.5	0.4	
	最大値		99.2	101.0	3.7	
	1 標本 wilcoxon 検定				p=0.310	
NPC-01 群 vs プラセボ群		2 標本 wilcoxon 検定				p<.001
ルナベル LD 群	例数		47	47	47	
	幾何平均値		12.65	11.06	0.87	
	95%信頼区間	下限	10.55	9.31	0.79	
		上限	15.15	13.14	0.97	
	標準偏差 <sup>#1)</sup>		0.267	0.255	0.148	
	中央値		11.60	10.00	0.88	
	最小値		3.8	3.3	0.4	
	最大値		118.0	50.5	2.0	
	1 標本 wilcoxon 検定				p=0.006	
ルナベル LD 群 vs NPC-01 群		2 標本 wilcoxon 検定				p=0.016
ルナベル LD 群 vs プラセボ群		2 標本 wilcoxon 検定				p=0.011

#1) 標準偏差は対数変換値 ( $\log_{10}$ ) の標準偏差である。

(U/mL)

## 2.7.3U.2.2 長期投与試験 (CTD 5.3.5.2-1)

### 2.7.3U.2.2.1 試験課題名

NPC-01 の子宮内膜症に伴う月経困難症を対象とした第Ⅲ相長期投与臨床試験

### 2.7.3U.2.2.2 主要目的

本剤の子宮内膜症に伴う月経困難症に対する長期投与時の安全性及び有効性を検討する。

### 2.7.3U.2.2.3 対象患者

18 歳以上の外来患者で月経周期を有し、子宮内膜症と診断され、月経困難症スコア合計が 3 点以上の患者を対象とした。

### 2.7.3U.2.2.4 治験薬及び投与方法

#### (1) NPC-01 : STEP1 製剤

1 錠中に NET:0.6 mg 及び EE:0.02 mg を含有する。

1 日 1 錠を毎日一定の時刻に 21 日間経口投与し、その後 7 日間休薬する。以上 28 日間を投与 1 周期とする。投与期間は中間検討(4 周期)で継続可能となった場合、52 週間 (13 周期) とする。

#### (2) NPC-01 : STEP2 製剤

1 錠中に NET:1 mg 及び EE:0.02 mg を含有する。

STEP1 の中間検討(4 周期)で STEP1 製剤が効果不足と判断された場合、すべての被験者が STEP2 に移行し STEP2 製剤を投与する。1 日 1 錠を毎日一定の時刻に 21 日間経口投与し、その後 7 日間休薬する。以上 28 日間を投与 1 周期とする。投与期間は 52 週間 (13 周期) とする。

### 2.7.3U.2.2.5 有効性評価

#### (1) 主要エンドポイント

月経困難症スコア合計の経時的変化

#### (2) 副次的エンドポイント

- 1) 月経困難症に対する VAS の経時的変化
- 2) 月経時以外の骨盤痛スコア合計の経時的変化
- 3) 月経時以外の骨盤痛に対する VAS の経時的変化
- 4) 他覚所見 (ダグラス窩の硬結、子宮可動性の制限、卵巣チョコレート嚢胞の大きさ) の経時的変化
- 5) 血清 CA125 濃度、血漿 IL-6 濃度及び血漿 IL-8 濃度の経時的変化

#### (3) 解析対象集団

主要エンドポイント及び副次的エンドポイントともに最大の解析対象集団 (Full Analysis Set : FAS) を主たる解析対象集団とし、治験実施計画書に適合した解析対象集団 (Per Protocol Set : PPS) を参考として主要エンドポイントの感度分析の解析に使用することとした。

### 2.7.3U.2.2.6 試験成績

148 例に STEP1 製剤が投与され、STEP1 における FAS は 146 例、PPS は 145 例であった。中間検討の結果及び治験相談における助言に基づき、STEP2 に移行し、STEP2 製剤が上記 148 例のうち 133 例に投与され、STEP2 における FAS は 133 例、PPS は 133 例であった。STEP2 製剤の 13 周期投与完了例は 113 例であった。

#### (1) 主要エンドポイント : 月経困難症スコア合計の経時的変化

月経困難症スコア合計及び変化量の推移を表 2.7.3U.2-17 に、月経困難症スコア合計の推移図を図 2.7.3U.2-3 に示した。

月経困難症スコア合計の推移については、投与期間中のいずれの周期においても、ベースライン (-1 周期) に比べ、有意な減少 (STEP:1 周期～STEP2:14 周期  $p<0.001$ ) を示した。

なお、STEP2 製剤投与終了後の STEP2:15 周期で効果の減弱が認められたが、ベースラインに比べ有意な減少 (STEP2:15 周期  $p<0.001$ ) を示した。

表 2.7.3U.2-17 月経困難症スコア合計及び変化量の推移 (長期投与試験)

		観察周期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	1標本t検定 <sup>1)</sup>	
実測値	STEP1	-1周期	146	4.1	0.99	4.0	3	6	—	
		1周期	146	3.4	1.52	4.0	0	6		
		2周期	134	1.7	1.63	1.0	0	6		
		3周期	139	2.0	1.75	2.0	0	6		
		4周期	139	1.7	1.63	1.0	0	6		
		5周期	135	1.6	1.63	1.0	0	6		
		6周期	120	1.7	1.72	1.0	0	6		
		7周期	107	1.7	1.58	1.0	0	5		
		10周期	15	1.5	1.46	1.0	0	5		
	STEP2	1周期	119	1.7	1.63	1.0	0	6		
		2周期	127	1.6	1.69	1.0	0	6		
		3周期	116	1.5	1.62	1.0	0	6		
		4周期	119	1.5	1.57	1.0	0	5		
		7周期	114	1.5	1.47	1.0	0	6		
		10周期	112	1.5	1.68	1.0	0	6		
		13周期	101	1.5	1.62	1.0	0	6		
		14周期	104	1.4	1.71	1.0	0	6		
		15周期	112	2.4	1.80	2.0	0	6		
変化量	STEP1	1周期	146	-0.6	1.39	0.0	-6	3	t=-5.46	p < .001
		2周期	134	-2.3	1.60	-3.0	-6	2	t=-16.59	p < .001
		3周期	139	-2.1	1.78	-2.0	-6	3	t=-13.79	p < .001
		4周期	139	-2.3	1.66	-2.0	-6	2	t=-16.68	p < .001
		5周期	135	-2.5	1.56	-3.0	-6	2	t=-18.28	p < .001
		6周期	120	-2.4	1.60	-3.0	-6	2	t=-16.22	p < .001
		7周期	107	-2.3	1.60	-2.0	-6	2	t=-15.14	p < .001
		10周期	15	-2.7	1.63	-3.0	-6	0	t=-6.32	p < .001
	STEP2	1周期	119	-2.4	1.66	-3.0	-6	2	t=-16.01	p < .001
		2周期	127	-2.5	1.71	-3.0	-6	2	t=-16.36	p < .001
		3周期	116	-2.5	1.60	-3.0	-6	2	t=-17.17	p < .001
		4周期	119	-2.6	1.59	-3.0	-6	1	t=-17.68	p < .001
		7周期	114	-2.6	1.58	-3.0	-6	2	t=-17.57	p < .001
		10周期	112	-2.7	1.68	-3.0	-6	2	t=-16.98	p < .001
		13周期	101	-2.6	1.65	-3.0	-6	2	t=-16.13	p < .001
14周期	104	-2.7	1.70	-3.0	-6	3	t=-16.41	p < .001		
15周期	112	-1.7	1.80	-2.0	-6	2	t=-10.18	p < .001		

1) ベースライン (-1 周期) からの変化量についての検定

## 月経困難症スコア合計

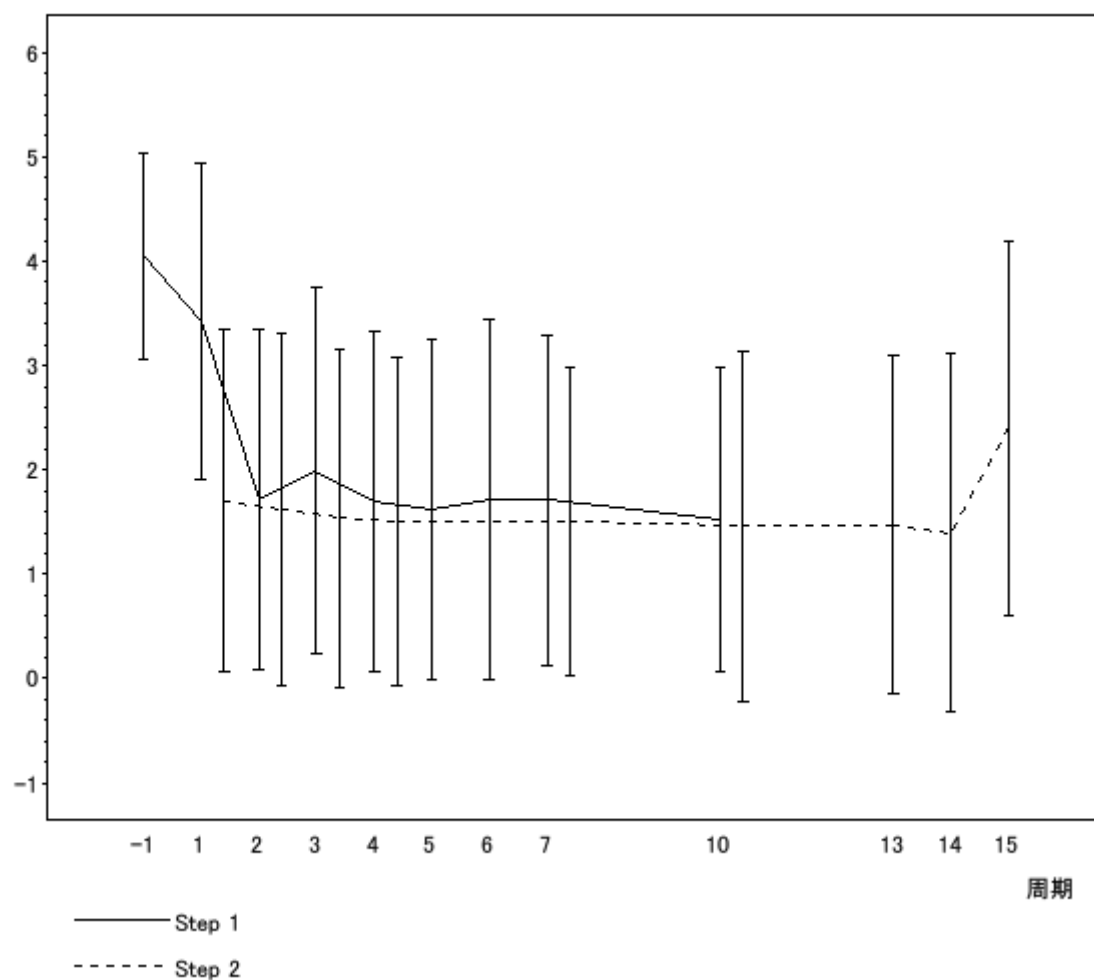


図 2.7.3U.2-3 月経困難症スコア合計の推移図（長期投与試験）（平均値±SD）

## (2) 副次的エンドポイント

## 1) 月経困難症に対する VAS の経時的変化

月経困難症に対する VAS 及び変化量の推移を表 2.7.3U.2-18 に、月経困難症に対する VAS の推移図を図 2.7.3U.2-4 に示した。

月経困難症に対する VAS の推移については、投与期間中のいずれの周期においても、ベースライン (-1 周期) に比べ、有意な減少を示した。

なお、STEP2 製剤投与終了後の STEP2:15 周期で効果の減弱が認められたが、ベースラインに比べ有意な減少を示した。

表 2.7.3U.2-18 月経困難症に対する VAS 及び変化量の推移 (長期投与試験)

	観察周期		例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	1 標本t検定 <sup>1)</sup>	
実測値	STEP1	-1 周期	146	53.1	21.49	56.0	5	100	—	
		1 周期	146	45.4	23.60	48.5	0	98		
		2 周期	134	22.9	22.77	17.0	0	88		
		3 周期	139	24.4	22.93	19.0	0	85		
		4 周期	139	21.7	20.86	16.0	0	79		
		5 周期	135	20.7	21.16	13.0	0	79		
		6 周期	120	20.1	20.24	15.0	0	87		
		7 周期	107	20.3	19.07	14.0	0	75		
		10 周期	15	16.7	17.41	9.0	0	53		
	STEP2	1 周期	119	19.7	20.37	13.0	0	87		
		2 周期	127	18.6	21.14	10.0	0	80		
		3 周期	116	16.6	18.85	9.5	0	83		
		4 周期	119	16.2	18.74	9.0	0	82		
		7 周期	114	14.3	15.42	10.0	0	70		
		10 周期	112	14.3	18.41	5.5	0	70		
		13 周期	101	13.6	17.28	7.0	0	72		
		14 周期	104	13.0	17.62	5.0	0	76		
		15 周期	112	28.4	25.13	23.0	0	97		
変化量	STEP1	1 周期	146	-7.7	24.23	-4.0	-83	56	t=-3.82	p < .001
		2 周期	134	-29.9	25.37	-27.0	-100	34	t=-13.66	p < .001
		3 周期	139	-28.9	27.06	-26.0	-96	37	t=-12.57	p < .001
		4 周期	139	-30.6	25.29	-30.0	-100	42	t=-14.25	p < .001
		5 周期	135	-32.1	25.77	-31.0	-98	49	t=-14.47	p < .001
		6 周期	120	-32.8	24.71	-31.5	-100	33	t=-14.55	p < .001
		7 周期	107	-33.1	24.99	-33.0	-99	33	t=-13.70	p < .001
		10 周期	15	-34.1	15.91	-34.0	-66	-3	t=-8.31	p < .001
	STEP2	1 周期	119	-34.7	26.24	-34.0	-99	45	t=-14.44	p < .001
		2 周期	127	-35.3	24.89	-33.0	-99	40	t=-15.97	p < .001
		3 周期	116	-36.7	23.63	-37.0	-80	41	t=-16.72	p < .001
		4 周期	119	-36.7	23.81	-37.0	-83	35	t=-16.80	p < .001
		7 周期	114	-38.4	22.60	-36.0	-80	48	t=-18.13	p < .001
		10 周期	112	-38.7	24.30	-37.0	-100	51	t=-16.84	p < .001
		13 周期	101	-40.2	25.43	-40.0	-100	46	t=-15.87	p < .001
		14 周期	104	-40.9	25.03	-41.0	-99	40	t=-16.67	p < .001
		15 周期	112	-25.1	28.30	-23.0	-98	46	t=-9.40	p < .001

1) ベースライン (-1 周期) からの変化量についての検定



## 月経困難症に対するVAS

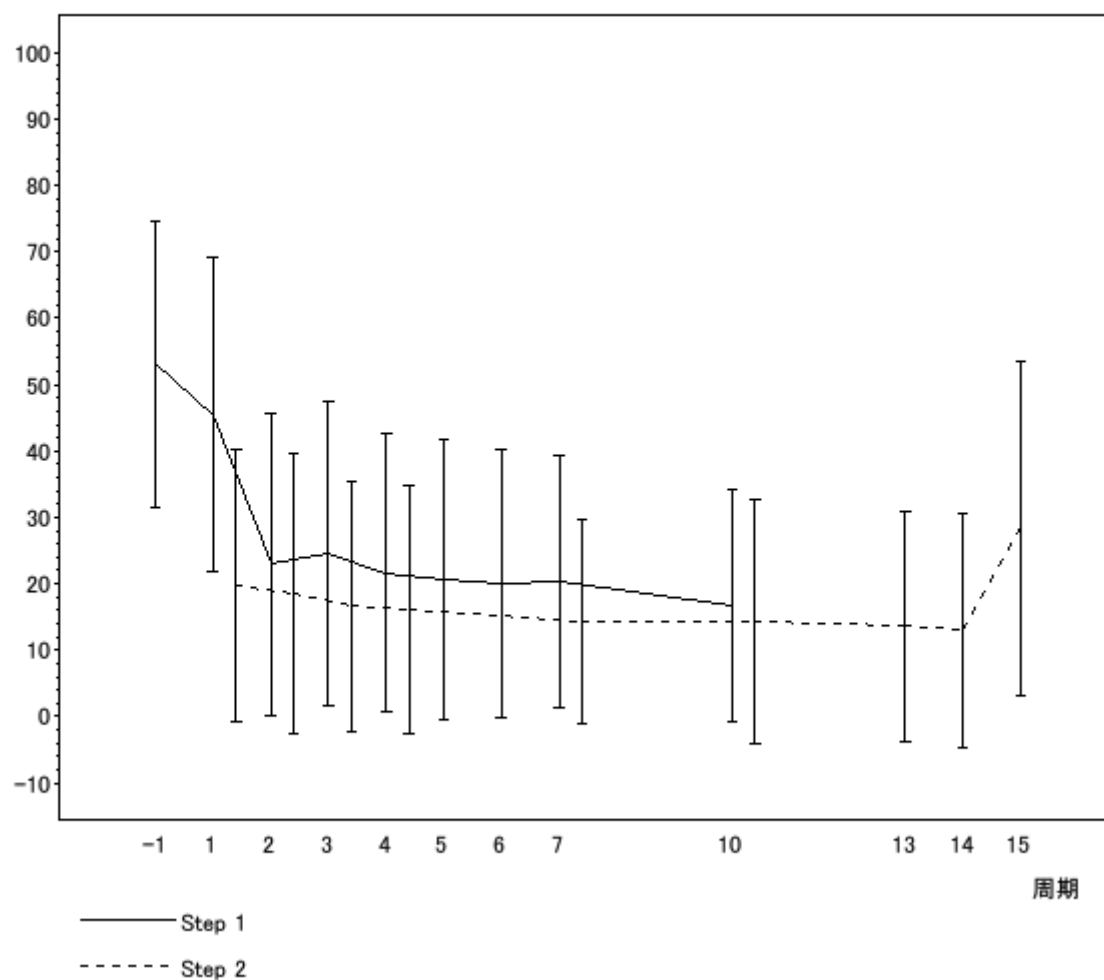


図 2.7.3U.2-4 月経困難症に対する VAS の推移図 (長期投与試験) (平均値±SD)

## 2) 月経時以外の骨盤痛スコア合計の経時的変化

月経時以外の骨盤痛スコア合計及び変化量の推移を表 2.7.3U.2-19 に示した。

月経時以外の骨盤痛スコア合計の推移については、STEP1:6 周期、STEP1:9 周期、STEP2:1~3 周期、STEP2:9~13 周期で、ベースライン (-1 周期) に比べ、有意な減少を示した。

表 2.7.3U.2-19 月経時以外の骨盤痛スコア合計及び変化量の推移 (長期投与試験)

	観察周期		例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	1 標本t検定 <sup>1)</sup>	
実測値	STEP1	-1 周期	146	0.8	1.12	0.0	0	5	—	
		1 周期	146	0.6	0.98	0.0	0	4		
		2 周期	144	0.8	1.19	0.0	0	5		
		3 周期	143	0.7	1.25	0.0	0	5		
		4 周期	139	0.7	1.15	0.0	0	6		
		5 周期	125	0.7	1.28	0.0	0	6		
		6 周期	113	0.6	1.07	0.0	0	6		
		9 周期	17	0.3	0.59	0.0	0	2		
	STEP2	1 周期	130	0.5	0.95	0.0	0	6		
		2 周期	128	0.5	1.06	0.0	0	6		
		3 周期	125	0.5	0.98	0.0	0	4		
		6 周期	121	0.5	0.98	0.0	0	6		
		9 周期	118	0.5	0.93	0.0	0	4		
		12 周期	112	0.4	0.84	0.0	0	4		
		13 周期	112	0.3	0.88	0.0	0	5		
		14 周期	112	0.6	1.11	0.0	0	5		
変化量	STEP1	1 周期	146	-0.2	1.17	0.0	-5	4	t=-1.91	p=0.058
		2 周期	144	0.0	1.26	0.0	-5	4	t=-0.33	p=0.742
		3 周期	143	-0.1	1.43	0.0	-5	5	t=-0.58	p=0.560
		4 周期	139	-0.1	1.31	0.0	-5	3	t=-1.04	p=0.301
		5 周期	125	-0.1	1.41	0.0	-5	4	t=-0.51	p=0.613
		6 周期	113	-0.2	1.27	0.0	-5	3	t=-2.00	p=0.048
		9 周期	17	-0.6	0.86	0.0	-3	0	t=-3.10	p=0.007
	STEP2	1 周期	130	-0.3	1.17	0.0	-5	3	t=-2.85	p=0.005
		2 周期	128	-0.3	1.32	0.0	-5	4	t=-2.54	p=0.012
		3 周期	125	-0.3	1.26	0.0	-4	4	t=-2.33	p=0.021
		6 周期	121	-0.2	1.32	0.0	-5	5	t=-1.79	p=0.075
		9 周期	118	-0.3	1.24	0.0	-5	4	t=-2.31	p=0.023
		12 周期	112	-0.4	1.23	0.0	-5	4	t=-3.15	p=0.002
		13 周期	112	-0.4	1.30	0.0	-5	5	t=-3.26	p=0.001
		14 周期	112	-0.2	1.25	0.0	-5	5	t=-1.52	p=0.132

1) ベースライン (-1 周期) からの変化量についての検定

## 3) 月経時以外の骨盤痛に対する VAS の経時的変化

月経時以外の骨盤痛に対する VAS 及び変化量の推移を表 2.7.3U.2-20 に示した。

月経時以外の骨盤痛に対する VAS の推移については、治験薬投与期間中のいずれの周期においても、ベースライン (-1 周期) に比べ、有意な減少を示した。

表 2.7.3U.2-20 月経時以外の骨盤痛に対する VAS 及び変化量の推移 (長期投与試験)

	観察周期		例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	1 標本t検定 <sup>1)</sup>	
実測値	STEP1	-1 周期	146	17.2	23.46	6.5	0	95	—	
		1 周期	146	10.8	17.66	1.0	0	75		
		2 周期	144	12.4	18.68	1.0	0	78		
		3 周期	143	11.1	18.78	1.0	0	100		
		4 周期	139	11.1	18.22	1.0	0	91		
		5 周期	125	9.6	18.27	1.0	0	80		
		6 周期	113	8.6	16.19	0.0	0	84		
		9 周期	17	8.2	16.11	0.0	0	58		
	STEP2	1 周期	130	7.0	14.66	0.0	0	99		
		2 周期	128	7.3	15.50	0.0	0	98		
		3 周期	125	5.9	13.06	0.0	0	69		
		6 周期	121	6.8	14.14	0.0	0	71		
		9 周期	118	5.7	12.20	0.0	0	73		
		12 周期	112	5.9	13.92	0.0	0	75		
		13 周期	112	5.0	12.17	0.0	0	64		
		14 周期	112	8.5	17.69	0.0	0	97		
変化量	STEP1	1 周期	146	-6.4	18.24	0.0	-86	34	t=-4.23	p <.001
		2 周期	144	-4.8	21.12	0.0	-75	73	t=-2.73	p=0.007
		3 周期	143	-6.3	24.15	0.0	-78	89	t=-3.10	p=0.002
		4 周期	139	-5.9	22.26	0.0	-73	75	t=-3.10	p=0.002
		5 周期	125	-7.4	23.69	0.0	-95	79	t=-3.50	p <.001
		6 周期	113	-9.5	24.08	0.0	-95	65	t=-4.17	p <.001
		9 周期	17	-15.9	23.84	-6.0	-65	24	t=-2.75	p=0.014
	STEP2	1 周期	130	-9.8	23.77	0.0	-95	57	t=-4.69	p <.001
		2 周期	128	-9.6	23.91	0.0	-95	56	t=-4.56	p <.001
		3 周期	125	-10.4	24.60	0.0	-95	69	t=-4.74	p <.001
		6 周期	121	-9.6	26.26	0.0	-95	71	t=-4.02	p <.001
		9 周期	118	-11.1	24.95	0.0	-95	73	t=-4.82	p <.001
		12 周期	112	-10.4	24.61	0.0	-86	75	t=-4.48	p <.001
		13 周期	112	-11.3	23.53	-0.5	-86	64	t=-5.08	p <.001
		14 周期	112	-7.8	25.78	0.0	-86	97	t=-3.20	p=0.002

1) ベースライン (-1 周期) からの変化量についての検定

## 4) ダグラス窩の硬結の経時的変化

ダグラス窩の硬結の程度の推移を表 2.7.3U.2-21 に示した。

ダグラス窩の硬結の程度の推移については、STEP1:4~7 周期、STEP2:4~14 周期で、ベースライン (-2 周期) に比べ、有意な改善が認められた。

表 2.7.3U.2-21 ダグラス窩の硬結の推移 (長期投与試験)

観察周期			ベースライン (-2 周期)					1 標本 wilcoxon検定 <sup>1)</sup>
			なし	ごく軽度	軽度	中等度	高度	
STEP1	4 周期	なし	56	20	2	2		p < .001
		ごく軽度	2	24	6	3		
		軽度			11	4	2	
		中等度				7	3	
		高度						
		欠測						
	7 周期	なし	21	11		2		p < .001
		ごく軽度	1	13	8	3	1	
		軽度			3	1	3	
		中等度				3		
		高度						
		欠測	36	20	8	7	1	
	10 周期	なし	1	2				p=0.500
		ごく軽度		2				
		軽度						
		中等度						
		高度						
		欠測	57	40	19	16	5	
STEP2	4 周期	なし	51	22	2	3		p < .001
		ごく軽度	1	16	11	6	2	
		軽度			3	3	2	
		中等度				2	1	
		高度						
		欠測		4	1	2		
	7 周期	なし	49	25	3	4		p < .001
		ごく軽度	1	12	12	5	3	
		軽度			1	2	1	
		中等度				2	1	
		高度						
		欠測	2	5	1	3		
	10 周期	なし	47	25	4	5		p < .001
		ごく軽度	2	10	11	5	3	
		軽度			1	2		
		中等度				1	1	
		高度						
		欠測	3	7	1	3	1	
	14 周期	なし	43	18	5	5		p < .001
		ごく軽度	3	13	11	6	3	
		軽度		1		1	1	
		中等度				1		
		高度						
		欠測	6	10	1	3	1	

1) ベースライン (-2 周期) からの差についての検定

## 5) 子宮可動性の制限の経時的変化

子宮可動性の制限の程度の推移を表 2.7.3U.2-22 に示した。

子宮可動性の制限の程度の推移については、STEP1:4~7 周期、STEP2:4~14 周期で、ベースライン (-2 周期) に比べ、有意な改善が認められた。

表 2.7.3U.2-22 子宮可動性の制限の推移 (長期投与試験)

観察周期			ベースライン (-2 周期)					1 標本 wilcoxon検定 <sup>1)</sup>
			なし	ごく軽度	軽度	中等度	高度	
STEP1	4 周期	なし	40	21	2	3		p < .001
		ごく軽度		29	15	2		
		軽度			15	5	2	
		中等度				6		
		高度			1		1	
		欠測						
	7 周期	なし	16	8	3	1		p < .001
		ごく軽度		17	7	3		
		軽度		1	4	4	2	
		中等度			3	1		
		高度						
		欠測	24	24	16	7	1	
	10 周期	なし		1	1			p=0.250
		ごく軽度		2	1			
		軽度						
		中等度						
		高度						
		欠測	40	47	31	16	3	
STEP2	4 周期	なし	34	25	8	2		p < .001
		ごく軽度	2	18	11	9		
		軽度		2	7	2	2	
		中等度			1	1		
		高度					1	
		欠測		4	1	2		
	7 周期	なし	34	27	7	3		p < .001
		ごく軽度		17	18	7	1	
		軽度			1	3	1	
		中等度			1		1	
		高度						
		欠測	2	5	1	3		
	10 周期	なし	32	26	9	4		p < .001
		ごく軽度		16	14	8	1	
		軽度		1	3	1		
		中等度			1		1	
		高度						
		欠測	4	6	1	3	1	
	14 周期	なし	30	25	9	5		p < .001
		ごく軽度		15	11	6	1	
		軽度			4	2	1	
		中等度			2			
		高度						
		欠測	6	9	2	3	1	

1) ベースライン (-2 周期) からの差についての検定

## 6) 卵巣チョコレート嚢胞の大きさの経時的変化

卵巣チョコレート嚢胞の大きさの推移を表 2.7.3U.2-23 に示した。

卵巣チョコレート嚢胞の大きさの推移については、STEP1:4~7 周期、STEP2:4~14 周期で、ベースライン (-1 周期) に比べ、有意な縮小を示した。

表 2.7.3U.2-23 卵巣チョコレート嚢胞の大きさ (cm<sup>3</sup>) の推移 (長期投与試験)

	観察周期		例数	幾何平均値	標準偏差 <sup>1)</sup>	中央値	最小値	最大値	1 標本 wilcoxon検定 <sup>2)</sup>
実測値	STEP1	-1 周期	135	5.81	0.673	6.36	0.2	85.7	—
		4 周期	135	3.07	0.798	4.55	0.0	109.5	
		7 周期	66	2.51	0.885	3.08	0.0	208.7	
		10 周期	5	1.07	0.823	0.79	0.0	7.3	
	STEP2	4 周期	119	1.62	0.869	1.80	0.0	81.9	
		7 周期	116	1.50	0.898	1.67	0.0	84.1	
		10 周期	112	1.24	0.873	1.22	0.0	72.3	
		14 周期	106	1.14	0.822	0.99	0.0	41.5	
変化量	STEP1	4 周期	135	0.53	0.402	-1.77	-31.6	57.3	p < .001
		7 周期	66	0.42	0.491	-3.26	-58.2	131.0	p < .001
		10 周期	5	0.36	0.302	-0.57	-6.7	-0.4	p=0.063
	STEP2	4 周期	119	0.30	0.560	-2.62	-54.7	29.3	p < .001
		7 周期	116	0.28	0.636	-3.13	-56.9	40.4	p < .001
		10 周期	112	0.23	0.695	-3.10	-68.7	19.7	p < .001
		14 周期	106	0.21	0.674	-4.63	-64.4	15.8	p < .001

1) 標準偏差は対数変換値 (log<sub>10</sub>) の標準偏差

(cm<sup>3</sup>)

2) ベースライン (-1 周期) からの差についての検定

## 7) 血清 CA125 濃度の経時的変化

血清 CA125 濃度の推移を表 2.7.3U.2-24 に示した。

血清 CA125 濃度の推移については、治験薬投与期間中のいずれの周期においても、ベースライン (-2 周期) に比べ、有意な低下を示した。

表 2.7.3U.2-24 血清 CA125 濃度 (U/mL) の推移 (長期投与試験)

	観察周期		例数	幾何平均値	標準偏差 <sup>1)</sup>	中央値	最小値	最大値	1 標本 wilcoxon検定 <sup>2)</sup>
実測値	STEP1	-2 周期	132	18.06	0.333	16.20	3.6	147.0	—
		7 周期	70	12.78	0.344	11.95	3.3	736.0	
	STEP2	7 周期	122	11.83	0.273	10.60	3.5	95.8	
		14 周期	112	11.32	0.279	10.40	2.9	133.0	
変化量	STEP1	7 周期	70	0.67	0.229	-4.90	-76.7	624.0	p < .001
	STEP2	7 周期	122	0.66	0.221	-4.35	-83.3	68.7	p < .001
		14 周期	112	0.62	0.237	-4.80	-82.7	16.7	p < .001

1) 標準偏差は対数変換値 (log<sub>10</sub>) の標準偏差

(U/mL)

2) ベースライン (-2 周期) からの差についての検定

## 8) 血漿 IL-6 濃度の経時的変化

血漿 IL-6 濃度の推移を表 2.7.3U.2-25 に示した。

血漿 IL-6 濃度の推移については、STEP2:7 周期で、ベースライン (-2 周期) に比べ、有意な低下を示したが、STEP1:7 周期及び STEP2:14 周期では有意な変化は認められなかった。

表 2.7.3U.2-25 血漿 IL-6 濃度 (pg/mL) の推移 (長期投与試験)

	観察周期		例数	幾何平均値	標準偏差 <sup>1)</sup>	中央値	最小値	最大値	1 標本 wilcoxon検定 <sup>2)</sup>
実測値	STEP1	-2 周期	132	0.581	0.4425	0.452	0.30	434.00	—
		7 周期	70	0.507	0.4005	0.385	0.30	83.20	
	STEP2	7 周期	121	0.417	0.3046	0.300	0.30	94.00	
		14 周期	112	0.601	0.3620	0.513	0.30	119.00	
変化量	STEP1	7 周期	70	0.893	0.4845	0.000	-433.38	15.87	p=0.443
	STEP2	7 周期	121	0.701	0.3862	-0.073	-433.18	2.60	p < .001
		14 周期	112	1.027	0.3541	0.000	-30.00	12.12	p=0.492

1) 標準偏差は対数変換値 ( $\log_{10}$ ) の標準偏差

(pg/mL)

2) ベースライン (-2 周期) からの差についての検定

## 9) 血漿 IL-8 濃度の経時的変化

血漿 IL-8 濃度の推移を表 2.7.3U.2-26 に示した。

血漿 IL-8 濃度の推移については、いずれの周期においても、ベースライン (-2 周期) に比べ、有意な変化は認められなかった。

表 2.7.3U.2-26 血漿 IL-8 濃度 (pg/mL) の推移 (長期投与試験)

	観察周期		例数	幾何平均値	標準偏差 <sup>1)</sup>	中央値	最小値	最大値	1 標本 wilcoxon検定 <sup>2)</sup>
実測値	STEP1	-2 周期	132	8.98	0.158	8.00	8.0	100.0	—
		7 周期	70	8.57	0.134	8.00	8.0	64.1	
	STEP2	7 周期	122	9.11	0.148	8.00	8.0	66.6	
		14 周期	112	9.61	0.157	8.00	8.0	70.3	
変化量	STEP1	7 周期	70	0.95	0.117	0.00	-13.4	18.4	p=0.110
	STEP2	7 周期	122	1.00	0.146	0.00	-33.4	15.4	p=0.821
		14 周期	112	1.05	0.152	0.00	-54.9	13.8	p=0.158

1) 標準偏差は対数変換値 ( $\log_{10}$ ) の標準偏差

(pg/mL)

2) ベースライン (-2 周期) からの差についての検定

### 2.7.3U.3 全試験を通しての結果の比較と解析

CTD2.5.4U.2.1 に示したように、比較試験及び長期投与試験の試験デザインに関し、両試験間に有効性評価に影響を与えるような違いはないものと判断された。また、主要エンドポイントの評価基準は同じであった。従って、本項では、比較試験と長期投与試験の成績を比較する。なお、両試験の主たる解析対象集団は、FAS である。

#### 2.7.3U.3.1 試験対象集団

有効性を検討した比較試験及び長期投与試験の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3U.3-1 に示した。

両試験ともに、年齢で「30 歳以上」、体重で「50.0 kg 以上」、合併症「あり」、既往歴「なし」、ベースラインの月経困難症スコア合計「3 点・4 点」の層の症例が多かった。両試験の患者背景で大きな差は認められなかった。

また、比較試験及び長期投与試験の中止症例の内訳を表 2.7.3U.3-2 に示した。比較試験における投与中止例は 5.6% (6/108 例)、長期投与試験における投与中止例は、23.6% (35/148 例) であったが、いずれの試験においても、無効による中止例はなかった。

表 2.7.3U.3-1 人口統計学的及び他の基準値の特性 (FAS)

試験		比較試験		長期投与試験	
		例数	%	例数	%
項目	総例数	105	100	146	100
年齢	30 歳未満	39	37.1	50	34.2
	30 歳以上	66	62.9	96	65.8
体重	50.0 kg 未満	39	37.1	57	39.0
	50.0 kg 以上	66	62.9	89	61.0
合併症	なし	23	21.9	16	11.0
	あり	82	78.1	130	89.0
既往歴	なし	96	91.4	119	81.5
	あり	9	8.6	27	18.5
ベースラインの月経困難症スコア合計	3 点・4 点	70	66.7	93	63.7
	5 点・6 点	35	33.3	53	36.3

表 2.7.3U.3-2 試験ごとの中止症例の内訳 (時期別・中止理由別)

試験		比較試験		長期投与試験	
治験薬投与症例		108	例	148	例
完了例		102	例	113	例
投与中止例		6	例	35	例
中止理由 (複数選択)	被験者申し出	2	例	16	例
	除外基準抵触	0	例	2	例
	高血圧	0	例	1	例
	子宮の大きさ・手拳大	0	例	1	例
	併用療法違反	0	例	4	例
	有害事象発現	2	例	12	例
	不来院	2	例	3	例
	医師判断	0	例	2	例



## 2.7.3U.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

主要エンドポイントである月経困難症スコア合計の変化量について、比較試験及び長期投与試験のデータを表 2.7.3U.3-3 に示した。比較試験の最終観察周期は 5 周期であり、長期投与試験の最終観察周期は STEP2: 14 周期であったが、いずれの試験においても同程度の変化量を示した。

また、月経困難症に対する異なる評価スケールである VAS 値の変化量について、試験ごとのデータを表 2.7.3U.3-4 に示した。いずれの試験においても同程度の変化量を示した。

表 2.7.3U.3-3 月経困難症スコア合計の変化量の比較 (平均値±SD)

	試験名	月経困難症スコア合計		
		ベースライン	最終観察周期	変化量
NPC-01	比較試験	4.1±1.00	1.8±1.57	-2.3±1.59
	長期投与試験	4.1±0.99	1.4±1.71	-2.7±1.70
プラセボ	比較試験	4.2±0.95	2.9±1.55	-1.3±1.56

表 2.7.3U.3-4 月経困難症 VAS の変化量の比較 (平均値±SD)

	試験名	月経困難症の VAS 値		
		ベースライン	最終観察周期	変化量
NPC-01	比較試験	51.8±20.57	21.2±20.18	-30.6±25.34
	長期投与試験	53.1±21.49	13.0±17.62	-40.9±25.03
プラセボ	比較試験	48.6±20.15	35.6±21.74	-13.0±23.46

## 2.7.3U.3.3 部分集団における結果の比較

比較試験の主要エンドポイントである月経困難症スコア合計の投与開始前 (ベースライン) から最終評価時期までの変化量に関して、部分集団による解析結果を表 2.7.3U.3-5 に示した。

年齢「30 歳未満」、体重「50.0kg 以上」、診断名「機能性月経困難症」で有意差が認められなかったが、本剤群の変化量は「30 歳未満」で-2.4±1.58、「50.0kg 以上」で-2.1±1.66、「機能性月経困難症」で-2.3±1.66 であり、全体の成績である-2.3±1.59 とほぼ同じであり、月経困難症に対する効果に問題ないものと考えられた。既往歴「あり」で有意差が認められなかったのは、例数が両群合わせて 12 例と少ないことによるものと考えられた。

以上より、月経困難症スコア合計の変化量に大きく影響を与える層別因子はないと考えられた。

表 2.7.3U.3-5 有効性の部分集団による解析 月経困難症スコア合計の変化量（比較試験）

層別項目	区分	投与群	最終観察周期変化量			2 標本 t 検定	
			例数	平均値	標準偏差	t 値	p 値
年齢	30 歳未満	NPC-01	39	-2.4	1.58	-1.58	0.119
		プラセボ	29	-1.8	1.50		
	30 歳以上	NPC-01	66	-2.2	1.60	-3.82	<.001
		プラセボ	25	-0.8	1.50		
体重	50.0 kg 未満	NPC-01	39	-2.5	1.45	-5.30	<.001
		プラセボ	17	-0.4	1.06		
	50.0 kg 以上	NPC-01	66	-2.1	1.66	-1.21	0.230
		プラセボ	37	-1.7	1.59		
診断名	器質性 月経困難症	NPC-01	50	-2.3	1.52	-4.48	<.001
		プラセボ	26	-0.7	1.29		
	機能性 月経困難症	NPC-01	55	-2.3	1.66	-1.00	0.321
		プラセボ	28	-1.9	1.59		
合併症	なし	NPC-01	23	-2.7	1.29	-3.46	0.002
		プラセボ	10	-1.0	1.41		
	あり	NPC-01	82	-2.1	1.65	-2.45	0.016
		プラセボ	44	-1.4	1.60		
既往歴	なし	NPC-01	96	-2.3	1.57	-3.62	<.001
		プラセボ	51	-1.3	1.58		
	あり	NPC-01	9	-1.9	1.83	-0.47	0.649
		プラセボ	3	-1.3	1.53		
ベースラインの 月経困難症スコ ア合計	3 点・4 点	NPC-01	70	-1.9	1.28	-3.57	<.001
		プラセボ	31	-0.9	1.49		
	5 点・6 点	NPC-01	35	-2.9	1.93	-2.19	0.033
		プラセボ	23	-1.9	1.52		
全体		NPC-01	105	-2.3	1.59	-3.60	<.001
		プラセボ	54	-1.3	1.56		

## 2.7.3U.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

CTD2.5.4U.1.2 に記載したように、本剤の用法・用量については、長期投与試験の中間検討結果及び治験相談における助言を基に、有効性の検証試験及び長期投与時の有効性の確認試験に『NET:1 mg+EE:0.02 mg 製剤』を用いた。投与方法は、いずれの試験も、ルナベル配合錠 LD (NET:1mg/EE:0.035mg) と同様に『21 日間経口投与+7 日間休薬』で実施した。

## (1) 比較試験（プラセボ対照二重盲検試験）

主要エンドポイントである月経困難症スコア合計のベースラインから最終評価時点までの変化量において、本剤群はプラセボ群と比較して、有意な減少 ( $p<0.001$ ) を示し (表 2.7.3U.2-1)、本剤の用量で月経困難症に有効であることが検証された。さらに、副次的エンドポイントである月経困難症に対する VAS 値のベースラインから最終評価時点までの変化量においても、本剤はプラセボ群と比較して、有意な減少 ( $p<0.001$ ) を示した (表 2.7.3U.2-5)。このように、本剤の有効性は、異なる評価指標においても確認された。

また、CTD2.5.4U.8.1 で述べたとおり、本剤の効果は、ルナベル配合錠 LD と同程度であった。

## (2) 長期投与試験

本剤の月経困難症に対する効果は 14 周期にわたり持続し、14 周期時点では本剤の耐薬性は

発現しないことが確認された（表 2.7.3U.2-17、図 2.7.3U.2-3）。また、本剤は月経困難症に対する VAS についても同様の推移を示した（表 2.7.3U.2-18、図 2.7.3U.2-4）。

以上のように、本剤の月経困難症に対する用法・用量の適切性が、比較試験及び長期投与試験において確認されたことから、有効性に基づく用法・用量を『NET:1 mg+EE:0.02 mg 製剤』の『21 日間経口投与+7 日間休薬』とすることは妥当と判断した。

### 2.7.3U.5 効果の持続、耐薬性

月経困難症に対する本剤の長期投与時の有効性を確認するために、子宮内膜症に伴う月経困難症（以下、「EM 性月経困難症」という）を対象とした長期投与試験（13 周期≒1 年投与）を実施した。CTD2.5.4U.1.3 で述べたように、本剤の月経困難症に対する長期投与時の有効性の評価は、EM 性月経困難症患者を対象とした本剤の長期投与試験で可能であることが、比較試験の結果から確認されている。

#### (1) 月経困難症スコア合計の推移

主要エンドポイントである月経困難症スコア合計の推移を表 2.7.3U.2-17 及び図 2.7.3U.2-3 に示した。STEP2 製剤（NET:1mg+EE:0.02mg 製剤＝本剤）投与期間中、ベースラインと比較して、いずれの周期においても有意な減少が認められ、14 周期時点までの効果の持続が確認された。また、STEP2:15 周期に効果の減弱が認められたが、ベースラインと比較して、有意な減少を示した。

#### (2) 月経困難症に対する VAS 値の推移

副次的エンドポイントである月経困難症に対する VAS 値の推移を表 2.7.3U.2-18 及び図 2.7.3U.2-4 に示した。STEP2 製剤投与期間中、ベースラインと比較して、いずれの周期においても有意な減少が認められ、14 周期時点までの効果の持続が確認された。また、STEP2:15 周期に効果の減弱が認められたが、ベースラインと比較して、有意な減少を示した。このように、月経困難症に対する効果について異なる指標で評価した場合でも同様の結果が得られたことから、上記(1)の妥当性が支持された。

以上より、本剤の月経困難症に対する効果は 14 周期にわたり持続し、14 周期時点では本剤の耐薬性は発現しないことが確認された。

### 【まとめ】

本剤の有効性を評価するため、比較試験、長期投与試験を実施し、以下の結論を得た。

1. 本剤の月経困難症に対する有効性が、プラセボ対照二重盲検比較試験で検証された。
2. 本剤の用法・用量を『NET:1 mg+EE:0.02 mg 製剤』の『21 日間経口投与+7 日間休薬』とすることの妥当性が確認された。
3. 本剤の月経困難症改善効果は 14 周期にわたり持続し、14 周期時点で本剤の耐薬性は発現しないことが確認された。

## ルナベル配合錠 LD

### 2. 7. 4L 臨床的安全性の概要

ノーベルファーマ株式会社

## 略語一覧

略語	内容
EE	エチニルエストラジオール
EM 性月経困難症	子宮内膜症に伴う月経困難症
EM 以外器質性月経困難症	子宮内膜症以外の器質性疾患に伴う月経困難症
EP 配合剤	エストロゲン／プロゲスチン配合剤
NET	ノルエチステロン
月経困難症 4 試験	<ul style="list-style-type: none"><li>・ IKH-01 の月経困難症（子宮内膜症に伴うもの）に対する第Ⅲ相予備臨床試験</li><li>・ IKH-01 の月経困難症（子宮内膜症に伴うもの）を対象とした第Ⅲ相比較臨床試験</li><li>・ IKH-01 の月経困難症（子宮内膜症に伴うもの）を対象とした第Ⅲ相長期投与臨床試験</li><li>・ IKH-01 の機能性月経困難症を対象とした第Ⅲ相比較臨床試験</li></ul>

## 2.7.4L 臨床的安全性の概要

### 2.7.4L.1 医薬品への曝露

#### 2.7.4L.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

ルナベル配合錠 LD (NET:1mg/EE:0.035mg、以下、「本剤」又は「IKH-01」) の器質性月経困難症患者に対する安全性を、『NPC-01 の月経困難症患者を対象とした第Ⅲ相比較臨床試験 (以下、「NPC-01 比較試験」)』及び『IKH-01 の月経困難症 (子宮内膜症に伴うもの) を対象とした第Ⅲ相長期投与臨床試験 (以下、「IKH-01 長期投与試験」)』で評価した。また、本剤の既承認効能・効果の月経困難症 4 試験を併合した成績 (以下、「IKH-01 併合」) と適宜比較を行った。

なお、本剤の長期投与試験の対象患者の妥当性については、CTD2.5.5L に記載した。

安全性データの収集方法を以下に示す。

##### (1) 自覚症状、他覚所見及び理学的検査

治験薬投与後に発現したあらゆる好ましくないあるいは意図しない自覚症状及び他覚所見を有害事象とし、症状・所見、発現期間、重篤度、重症度、処置、経過、転帰、コメント及び治験薬との因果関係を症例報告書に記録した。治験薬との因果関係が否定できない有害事象を副作用とした。

有害事象名は、症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA 13.1 版に従い、器官分類 (System Organ Class : SOC) 及び基本語 (Preferred Terms : PT) を用いて表記した。

##### (2) 臨床検査

臨床検査値の基準値からの逸脱が認められた場合には基準外値とした。治験責任医師は、検査値の推移から異常変動の有無を確認し、異常変動と評価した場合は有害事象とした。なお、基準外値を異常変動と評価しない場合にはその理由を症例報告書のコメント欄に記録した。

##### (3) 性器出血状況

被験者はくすりの日記に治験期間中の性器出血状況を以下の 0、1、2、3、4 の 5 段階で記載した。

0 : なし

1 : ごく少量 (点状出血程度)

2 : 通常の月経量より少ない

3 : 通常の月経量

4 : 通常の月経量より多い

#### 2.7.4L.1.2 全般的な曝露状況

各試験における投与期間及び投与方法を表 2.7.4L.1-1 に示した。治験薬は、1 日 1 錠を毎日一定の時刻に 21 日間経口投与し、その後 7 日間休薬した。これを 1 周期として、各試験で定められた周期数の投与が行われた。

各試験における投与周期ごとの曝露例数を表 2.7.4L.1-2 (NPC-01 比較試験) 及び表 2.7.4L.1-3 (IKH-01 長期投与試験) に示した。

NPC-01 比較試験では、本剤を 4 周期服用した症例は 44 例であり、IKH-01 長期投与試験では、13 周期服用した症例は 107 例であった。

表 2.7.4L.1-1 各試験の投与期間及び投与方法

試 験	NPC-01 比較試験	IKH-01 長期投与試験
資料番号	5.3.5.1-1	5.3.5.2-2
デザイン	無作為化二重盲検	非無作為化非盲検
投与期間	4 周期(16 週間)	13 周期(52 週間)
投与方法	被験薬又は対照薬 (参照薬) 1 日 1 錠を毎日一定の時刻に 21 日間経口投与し、その後 7 日間休薬し、以上 28 日間を 1 周期とする。	
被 験 薬	NPC-01 (NET:1mg/EE:0.02mg)	IKH-01 (NET:1mg/EE:0.035mg)
対 照 薬 [参照薬]	プラセボ [IKH-01 (NET:1mg/EE:0.035mg)]	—
安全性 評価例数	NPC-01 : 107 プラセボ : 54 IKH-01 : 47	IKH-01 : 128

表 2.7.4L.1-2 投与周期ごとの曝露例数 (NPC-01 比較試験・器質性月経困難症)

投与周期ごとの例数			
1 周期	2 周期	3 周期	4 周期
47	45	44	44

表 2.7.4L.1-3 投与周期ごとの曝露例数 (IKH-01 長期投与試験)

投与周期ごとの例数												
1 周期	2 周期	3 周期	4 周期	5 周期	6 周期	7 周期	8 周期	9 周期	10 周期	11 周期	12 周期	13 周期
128	124	122	121	114	114	112	109	108	108	108	107	107

### 2.7.4L.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

各試験の安全性評価解析対象集団の人口統計学的特性及びその他の基準値の特性を表 2.7.4L.1-4 に示した。

「既往歴の有無」において NPC-01 比較試験で「なし」の層の例数が多かったが、これは既往歴の定義を「登録 1 年前から投与前までに治癒した疾患」と時期を規定したのに対し、IKH-01 長期投与試験では特に時期を規定しなかったことによるものと考えられた。その他の項目では両試験に大きな違いは認められなかった。

表 2.7.4L.1-4 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性  
(NPC-01 比較試験・器質性月経困難症・本剤群／IKH-01 長期投与試験)

項目		分類	NPC-01 比較試験 器質性月経困難症 IKH-01 群		IKH-01 長期投与試験	
			例数	%	例数	%
総例数			47	100.0	128	100.0
年齢 (歳)	平均値		34.0		30.7	
	標準偏差		6.93		6.36	
	最小値		20		18	
	中央値		34		30	
	最大値		48		45	
	30 歳未満 30 歳以上		13 34	27.7 72.3	57 71	44.5 55.5
体重 (kg)	平均値		50.40		52.96	
	標準偏差		5.766		7.389	
	最小値		39.6		38.2	
	中央値		50		53	
	最大値		68.0		78.2	
	50.0kg 未満 50.0kg 以上		24 23	51.1 48.9	44 84	34.4 65.6
月経歴	初経年齢 (歳)	平均値	12.2		12.4	
		標準偏差	1.40		1.15	
		最小値	10		10	
		中央値	12		12	
		最大値	15		17	
	周期性	整順	47	100.0	124	96.9
		不順	0	0.0	4	3.1
	周期日数 (日)	平均値	28.1		29.7	
		標準偏差	1.39		3.03	
		最小値	26		23	
		中央値	28		30	
	持続日数 (日)	平均値	6.0		6.2	
		標準偏差	0.98		1.41	
		最小値	4		3	
		中央値	6		6	
	経血量	多い	21	44.7	48	37.5
		普通	26	55.3	75	58.6
		少ない	0	0.0	5	3.9
妊娠回数 (回)	平均値		1.0		0.5	
	標準偏差		1.23		0.89	
	最小値		0		0	
	中央値		0		0	
	最大値		5		4	
分娩回数 (回)	なし		25	53.2	89	69.5
	1 回以上		22	46.8	39	30.5
	平均値		0.7		0.3	
	標準偏差		1.02		0.70	
	最小値		0		0	
合併症	なし		30	63.8	103	80.5
	あり		17	36.2	25	19.5
	1 回以上		30	63.8	103	80.5
既往歴	なし		42	89.4	49	38.3
	あり		5	10.6	79	61.7



## 2.7.4L.2 有害事象

## 2.7.4L.2.1 有害事象の解析

各試験の有害事象及び副作用の発現率を試験別に表 2.7.4L.2-1 に示した。

各試験の有害事象及び副作用の発現率は、IKH-01 併合の発現率と大きな違いはなかった。

表 2.7.4L.2-1 有害事象及び副作用の発現率 (試験別)

試 験	NPC-01 比較試験・器質性月経困難症		IKH-01 長期投与試験	IKH-01 併合
投与群	IKH-01 (NET:1mg/EE:0.035mg)	プラセボ	IKH-01 (NET:1mg/EE:0.035mg)	IKH-01 (NET:1mg/EE:0.035mg)
対象例数	47	26	128	255
有害事象 例数 (%)	45 (95.7)	23 (88.5)	127 (99.2)	248 (97.3)
副作用 例数 (%)	43 (91.5)	16 (61.5)	114 (89.1)	220 (86.3)

## 2.7.4L.2.1.1 比較的良好に見られる有害事象

各試験において、5%以上の発現率で認められた有害事象及び副作用を、比較的良好に見られる有害事象（以下、「主な有害事象」という）及び比較的良好に見られる副作用（以下、「主な副作用」という）として取り扱うこととした。

## 2.7.4L.2.1.1.1 比較的良好に見られる有害事象

NPC-01 比較試験におけるすべての有害事象発現率を表 2.7.4L.2-2 に、すべての副作用発現率を表 2.7.4L.2-3 に示した。

## (1) 有害事象

有害事象の発現率は、本剤群が 95.7% (45/47 例) に対して、プラセボ群が 88.5% (23/26 例) であり、有意差は認められなかった。本剤群において、5%以上の発現率で認められた有害事象は、不正子宮出血 78.7% (37/47 例)、鼻咽頭炎 25.5% (12/47 例)、悪心 21.3% (10/47 例)、頭痛 21.3% (10/47 例)、希発月経 14.9% (7/47 例)、月経過多 10.6% (5/47 例)、頻発月経 10.6% (5/47 例)、上腹部痛 6.4% (3/47 例)、嘔吐 6.4% (3/47 例)、膀胱炎 6.4% (3/47 例)、筋骨格硬直 6.4% (3/47 例) であった。

本剤群において、プラセボ群と比べ有意に発現率が高い有害事象は、不正子宮出血 ( $p<0.001$ ) であり、IKH-01 併合と比べ有意に発現率が高い有害事象は、不正子宮出血 ( $p=0.046$ )、頻発月経 ( $p=0.017$ ) であった。なお、IKH-01 併合と比べ有意に発現率が低い有害事象は、鼻咽頭炎 ( $p=0.006$ ) であった。

## (2) 副作用

副作用の発現率は、本剤群が 91.5% (43/47 例) に対して、プラセボ群が 61.5% (16/26 例) であり、有意差が認められた ( $p=0.004$ )。本剤群において、5%以上の発現率で認められた副作用は、不正子宮出血 78.7% (37/47 例)、悪心 17.0% (8/47 例)、頭痛 12.8% (6/47 例)、希発月経 12.8% (6/47 例)、月経過多 10.6% (5/47 例)、頻発月経 10.6% (5/47 例) であった。

本剤群において、プラセボ群と比べ有意に発現率が高い副作用は、不正子宮出血 ( $p<0.001$ ) であり、IKH-01 併合と比べ有意に発現率が高い副作用は、不正子宮出血 ( $p=0.021$ )、頻発月経 ( $p=0.017$ ) であった。

表 2.7.4L.2-2 有害事象発現率 (NPC-01 比較試験・器質性月経困難症) (1)

投与群	IKH-01群						プラセボ			Fisherの	IKH-01併合			Fisherの
対象例数	47例						26例			直接確率法	255例			直接確率法
器官分類(SOC)	有害事象名(PT)	件数	例数	%	件数	例数	%	※1 p値	件数	例数	%	※2 p値		
総発現例数			45	95.7		23	88.5	0.340		248	97.3	0.635		
血液およびリンパ系障害			1	2.1		0	0.0	—		10	3.9	—		
	貧血	0	0	0.0	0	0	0.0	—	9	9	3.5	0.364		
	鉄欠乏性貧血	1	1	2.1	0	0	0.0	1.000	1	1	0.4	0.287		
心臓障害			0	0.0		1	3.8	—		4	1.6	—		
	動悸	0	0	0.0	1	1	3.8	0.356	4	4	1.6	1.000		
耳および迷路障害			0	0.0		1	3.8	—		2	0.8	—		
	乗物酔い	0	0	0.0	1	1	3.8	0.356	0	0	0.0	—		
	回転性めまい	0	0	0.0	0	0	0.0	—	2	2	0.8	1.000		
眼障害			0	0.0		0	0.0	—		9	3.5	—		
	眼の異常感	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000		
	霰粒腫	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000		
	アレルギー性結膜炎	0	0	0.0	0	0	0.0	—	6	5	2.0	1.000		
	霧視	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000		
	眼そう痒症	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000		
胃腸障害			21	44.7		8	30.8	—		138	54.1	—		
	腹部不快感	2	1	2.1	4	3	11.5	0.126	13	11	4.3	0.699		
	腹部膨満	1	1	2.1	0	0	0.0	1.000	6	6	2.4	1.000		
	腹痛	1	1	2.1	1	1	3.8	1.000	5	5	2.0	1.000		
	下腹部痛	3	2	4.3	3	1	3.8	1.000	24	19	7.5	0.548		
	上腹部痛	4	3	6.4	1	1	3.8	1.000	37	33	12.9	0.325		
	大腸炎	0	0	0.0	0	0	0.0	—	3	1	0.4	1.000		
	便秘	1	1	2.1	0	0	0.0	1.000	21	19	7.5	0.333		
	齲歯	0	0	0.0	1	1	3.8	0.356	12	12	4.7	0.225		
	下痢	2	2	4.3	1	1	3.8	1.000	27	20	7.8	0.547		
	消化不良	1	1	2.1	0	0	0.0	1.000	1	1	0.4	0.287		
	腸炎	2	2	4.3	0	0	0.0	0.535	8	8	3.1	0.658		
	鼓腸	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000		
	食中毒	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000		
	胃炎	0	0	0.0	0	0	0.0	—	5	5	2.0	1.000		
	菌肉炎	0	0	0.0	0	0	0.0	—	4	4	1.6	1.000		
	痔核	2	1	2.1	0	0	0.0	1.000	4	4	1.6	0.573		
	過敏性腸症候群	0	0	0.0	0	0	0.0	—	2	2	0.8	1.000		
	悪心	12	10	21.3	4	2	7.7	0.192	87	67	26.3	0.586		
	菌周炎	0	0	0.0	0	0	0.0	—	2	2	0.8	1.000		
	口内炎	0	0	0.0	0	0	0.0	—	4	4	1.6	1.000		
	歯痛	1	1	2.1	0	0	0.0	1.000	8	7	2.7	1.000		
	嘔吐	3	3	6.4	0	0	0.0	0.548	12	12	4.7	0.712		
	排便痛	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000		
	消化管運動障害	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000		
一般・全身障害および投与部位の状態			3	6.4		1	3.8	—		43	16.9	—		
	無力症	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000		
	胸部不快感	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000		
	胸痛	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000		
	疲労	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000		
	異常感	0	0	0.0	0	0	0.0	—	4	3	1.2	1.000		
	熱感	0	0	0.0	0	0	0.0	—	2	2	0.8	1.000		
	易刺激性	0	0	0.0	1	1	3.8	0.356	5	5	2.0	1.000		
	倦怠感	3	2	4.3	0	0	0.0	0.535	9	9	3.5	0.683		
	腫瘍	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000		
	浮腫	0	0	0.0	0	0	0.0	—	6	4	1.6	1.000		
	末梢性浮腫	2	2	4.3	0	0	0.0	0.535	10	6	2.4	0.361		
	発熱	0	0	0.0	0	0	0.0	—	18	14	5.5	0.138		
	炎症性疼痛	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000		
肝胆道系障害			0	0.0		0	0.0	—		2	0.8	—		
	胆嚢炎	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000		
	胆石症	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000		
	肝機能異常	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000		
免疫系障害			1	2.1		0	0.0	—		4	1.6	—		
	薬物過敏症	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000		
	季節性アレルギー	0	0	0.0	0	0	0.0	—	2	2	0.8	1.000		
	家塵アレルギー	1	1	2.1	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.156		
	節足動物刺傷アレルギー	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000		

表 2.7.4L.2-2 有害事象発現率 (NPC-01 比較試験・器質性月経困難症) (2)

投与群	IKH-01群			プラセボ			Fisherの	IKH-01併合			Fisherの
対象例数	47例			26例			直接確率法	255例			直接確率法
器官分類(SOC)	件数	例数	%	件数	例数	%	※1 p値	件数	例数	%	※2 p値
有害事象名(PT)											
感染症および寄生虫症		17	36.2		14	53.8	—		151	59.2	—
急性副鼻腔炎	0	0	0.0	0	0	0.0	—	2	2	0.8	1.000
急性扁桃炎	0	0	0.0	0	0	0.0	—	2	2	0.8	1.000
バルトリン腺膿瘍	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
気管支炎	0	0	0.0	0	0	0.0	—	3	2	0.8	1.000
カンジダ症	0	0	0.0	0	0	0.0	—	2	2	0.8	1.000
膀胱炎	3	3	6.4	1	1	3.8	1.000	12	12	4.7	0.712
感染性下痢	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
毛包炎	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
胃腸炎	2	2	4.3	2	2	7.7	0.613	4	4	1.6	0.236
陰部ヘルペス	0	0	0.0	0	0	0.0	—	3	2	0.8	1.000
帯状疱疹	0	0	0.0	0	0	0.0	—	3	3	1.2	1.000
麦粒腫	0	0	0.0	0	0	0.0	—	7	7	2.7	0.601
膿疱疹	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
インフルエンザ	0	0	0.0	0	0	0.0	—	14	14	5.5	0.138
鼻膿瘍	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
鼻咽頭炎	16	12	25.5	20	11	42.3	0.189	237	122	47.8	0.006
耳下腺炎	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
扁桃周囲膿瘍	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
咽頭炎	0	0	0.0	0	0	0.0	—	4	3	1.2	1.000
鼻炎	0	0	0.0	1	1	3.8	0.356	2	2	0.8	1.000
唾液腺炎	1	1	2.1	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.156
副鼻腔炎	1	1	2.1	0	0	0.0	1.000	1	1	0.4	0.287
扁桃炎	1	1	2.1	0	0	0.0	1.000	1	1	0.4	0.287
尿道炎	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
膣感染	0	0	0.0	0	0	0.0	—	3	3	1.2	1.000
外陰部炎	1	1	2.1	0	0	0.0	1.000	4	4	1.6	0.573
外陰部腔カンジダ症	1	1	2.1	1	1	3.8	1.000	10	10	3.9	1.000
卵管卵巣炎	0	0	0.0	0	0	0.0	—	2	2	0.8	1.000
クラミジア感染	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
ウイルス性腸炎	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
化膿	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
細菌性膣炎	0	0	0.0	0	0	0.0	—	5	5	2.0	1.000
外陰腔真菌感染	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
口腔ヘルペス	0	0	0.0	0	0	0.0	—	5	3	1.2	1.000
傷害、中毒および処置合併症		0	0.0		0	0.0	—		22	8.6	—
動物咬傷	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
足関節部骨折	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
節足動物刺傷	0	0	0.0	0	0	0.0	—	3	3	1.2	1.000
足骨折	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
角膜損傷	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
関節脱臼	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
関節捻挫	0	0	0.0	0	0	0.0	—	3	3	1.2	1.000
筋損傷	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
肉離れ	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
挫傷	0	0	0.0	0	0	0.0	—	3	3	1.2	1.000
熱傷	0	0	0.0	0	0	0.0	—	2	2	0.8	1.000
皮膚裂傷	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
靱帯損傷	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
骨格損傷	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
皮膚損傷	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
靱帯断裂	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
臨床検査		4	8.5		6	23.1	—		87	34.1	—
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	0	0.0	0	0	0.0	—	2	2	0.8	1.000
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	1	2.1	0	0	0.0	1.000	6	6	2.4	1.000
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0.0	1	1	3.8	0.356	3	3	1.2	1.000
血中ビリルビン増加	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
血中コレステロール増加	1	1	2.1	0	0	0.0	1.000	6	6	2.4	1.000
血中クレアチニン増加	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
血中フィブリノゲン減少	0	0	0.0	0	0	0.0	—	3	3	1.2	1.000
血中フィブリノゲン増加	1	1	2.1	0	0	0.0	1.000	5	5	2.0	1.000
血中铁減少	0	0	0.0	2	2	7.7	0.124	5	5	2.0	1.000
血中铁増加	1	1	2.1	0	0	0.0	1.000	10	9	3.5	1.000
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0.0	0	0	0.0	—	2	2	0.8	1.000
血圧低下	0	0	0.0	0	0	0.0	—	2	1	0.4	1.000
血中トリグリセリド増加	1	1	2.1	0	0	0.0	1.000	27	25	9.8	0.095
C-反応性蛋白増加	0	0	0.0	0	0	0.0	—	5	5	2.0	1.000
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	2	4.3	1	1	3.8	1.000	11	11	4.3	1.000
尿中ブドウ糖陽性	0	0	0.0	1	1	3.8	0.356	1	1	0.4	1.000
ヘマトクリット減少	0	0	0.0	1	1	3.8	0.356	0	0	0.0	—
ヘモグロビン減少	0	0	0.0	1	1	3.8	0.356	0	0	0.0	—

表 2.7.4L.2-2 有害事象発現率 (NPC-01 比較試験・器質性月経困難症) (3)

投与群		IKH-01群			プラセボ			Fisherの	IKH-01併合			Fisherの
対象例数		47例			26例			直接確率法	255例			直接確率法
器官分類(SOC)		件数	例数	%	件数	例数	%	※1 p値	件数	例数	%	※2 p値
臨床検査	有害事象名(PT)											
	高比重リボ蛋白増加	0	0	0.0	0	0	0.0	—	4	4	1.6	1.000
	肝機能検査異常	0	0	0.0	0	0	0.0	—	3	3	1.2	1.000
	プラスミノーゲン減少	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
	プラスミノーゲン増加	0	0	0.0	0	0	0.0	—	10	9	3.5	0.364
	血小板数減少	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
	総蛋白減少	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
	プロトロンビン時間延長	0	0	0.0	0	0	0.0	—	4	3	1.2	1.000
	プロトロンビン時間比増加	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
	体重減少	0	0	0.0	0	0	0.0	—	4	4	1.6	1.000
	体重増加	0	0	0.0	0	0	0.0	—	4	4	1.6	1.000
	白血球数減少	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
	白血球数増加	0	0	0.0	0	0	0.0	—	4	4	1.6	1.000
	アンチトロンビンⅢ減少	0	0	0.0	0	0	0.0	—	2	2	0.8	1.000
	血中リン増加	0	0	0.0	0	0	0.0	—	2	2	0.8	1.000
	血小板数増加	0	0	0.0	0	0	0.0	—	4	4	1.6	1.000
	尿潜血陽性	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
	尿中蛋白陽性	0	0	0.0	0	0	0.0	—	8	8	3.1	0.615
	トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
インターロイキン濃度増加	0	0	0.0	0	0	0.0	—	3	3	1.2	1.000	
尿中ウロビリノーゲン増加	0	0	0.0	0	0	0.0	—	2	2	0.8	1.000	
代謝および栄養障害			0	0.0		0	0.0	—		4	1.6	—
	食欲減退	0	0	0.0	0	0	0.0	—	4	4	1.6	1.000
筋骨格系および結合組織障害			5	10.6		3	11.5	—		31	12.2	—
	関節痛	0	0	0.0	0	0	0.0	—	2	2	0.8	1.000
	関節炎	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
	背部痛	2	2	4.3	3	3	11.5	0.340	10	10	3.9	1.000
	筋骨格痛	0	0	0.0	0	0	0.0	—	5	4	1.6	1.000
	筋肉痛	0	0	0.0	0	0	0.0	—	2	2	0.8	1.000
	変形性関節症	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
	四肢痛	1	1	2.1	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.156
	筋肉疲労	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
	椎間板突出	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
	筋骨格硬直	3	3	6.4	0	0	0.0	0.548	11	11	4.3	0.464
	椎間板障害	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
	脊椎すべり症	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
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	2.1		0	0.0	—		4	1.6	—
	乳癌	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
	乳腺線維腺腫	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
	髄膜腫	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
	脂漏性角化症	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
	子宮平滑筋腫	2	1	2.1	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.156
神経系障害			10	21.3		2	7.7	—		93	36.5	—
	浮動性めまい	2	2	4.3	1	1	3.8	1.000	12	12	4.7	1.000
	体位性めまい	0	0	0.0	0	0	0.0	—	3	3	1.2	1.000
	頭痛	17	10	21.3	1	1	3.8	0.084	124	74	29.0	0.376
	感覚鈍麻	0	0	0.0	0	0	0.0	—	4	4	1.6	1.000
	片頭痛	0	0	0.0	0	0	0.0	—	4	3	1.2	1.000
	神経痛	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
	嗅覚錯誤	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
	坐骨神経痛	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
	傾眠	0	0	0.0	0	0	0.0	—	6	6	2.4	0.595
	三叉神経痛	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
精神障害			1	2.1		3	11.5	—		11	4.3	—
	不安	0	0	0.0	1	1	3.8	0.356	0	0	0.0	—
	うつ病	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
	不眠症	3	1	2.1	3	2	7.7	0.287	9	7	2.7	1.000
	気分動揺	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
	感情不安定	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
	早朝覚醒型不眠症	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
腎および尿路障害			0	0.0		0	0.0	—		2	0.8	—
	間質性膀胱炎	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
	頻尿	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000

表 2. 7. 4L. 2-2 有害事象発現率 (NPC-01 比較試験・器質性月経困難症) (4)

投与群	IKH-01群			プラセボ			Fisherの 直接確率法	IKH-01併合			Fisherの 直接確率法
対象例数	47例			26例			※1 p値	255例			※2 p値
器官分類(SOC)	件数	例数	%	件数	例数	%		件数	例数	%	
生殖系および乳房障害		41	87.2		10	38.5	—	203	79.6	—	—
無月経	0	0	0.0	0	0	0.0	—	2	2	0.8	1.000
乳房腫瘍	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
乳房痛	0	0	0.0	1	1	3.8	0.356	8	6	2.4	0.595
子宮頸管ポリープ	0	0	0.0	0	0	0.0	—	2	2	0.8	1.000
乳汁漏出症	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
過少月経	1	1	2.1	0	0	0.0	1.000	5	5	2.0	1.000
月経過多	5	5	10.6	0	0	0.0	0.153	21	18	7.1	0.375
不規則月経	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
不正子宮出血	71	37	78.7	16	9	34.6	<.001	323	162	63.5	0.046
乳頭痛	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
希発月経	9	7	14.9	4	4	15.4	1.000	58	43	16.9	0.834
卵巣嚢胞	0	0	0.0	0	0	0.0	—	5	5	2.0	1.000
卵巣嚢胞破裂	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
頻発月経	5	5	10.6	0	0	0.0	0.153	7	6	2.4	0.017
月経前症候群	1	1	2.1	0	0	0.0	1.000	1	1	0.4	0.287
子宮肥大	0	0	0.0	0	0	0.0	—	2	2	0.8	1.000
膣出血	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
乳房石灰化	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
乳房不快感	2	2	4.3	0	0	0.0	0.535	22	17	6.7	0.748
外陰腫そう痒症	1	1	2.1	0	0	0.0	1.000	8	8	3.1	1.000
性器分泌物	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
出血性卵巣嚢胞	1	1	2.1	0	0	0.0	1.000	12	12	4.7	0.700
乳房障害	0	0	0.0	0	0	0.0	—	2	2	0.8	1.000
膣びらん	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
外陰部びらん	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
性交出血	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
外陰腫痛	1	1	2.1	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.156
呼吸器、胸郭および縦隔障害		1	2.1		0	0.0	—	20	7.8	—	—
喘息	2	1	2.1	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.156
鼻出血	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
過換気	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
胸膜炎	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
呼吸異常	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
アレルギー性鼻炎	0	0	0.0	0	0	0.0	—	9	7	2.7	0.601
鼻漏	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
上気道の炎症	0	0	0.0	0	0	0.0	—	2	2	0.8	1.000
口腔咽頭痛	0	0	0.0	0	0	0.0	—	10	8	3.1	0.615
皮膚および皮下組織障害		2	4.3		2	7.7	—	47	18.4	—	—
ざ瘡	0	0	0.0	0	0	0.0	—	7	7	2.7	0.601
脱毛症	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
皮膚囊腫	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
皮膚炎	0	0	0.0	0	0	0.0	—	3	2	0.8	1.000
アレルギー性皮膚炎	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
アトピー性皮膚炎	0	0	0.0	0	0	0.0	—	3	2	0.8	1.000
接触性皮膚炎	0	0	0.0	1	1	3.8	0.356	2	2	0.8	1.000
薬疹	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
皮膚乾燥	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
湿疹	1	1	2.1	1	1	3.8	1.000	11	11	4.3	0.699
紅斑	0	0	0.0	0	0	0.0	—	2	2	0.8	1.000
多形紅斑	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
皮下出血	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
嵌入爪	0	0	0.0	0	0	0.0	—	2	2	0.8	1.000
皮膚疼痛	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
光線過敏性反応	0	0	0.0	0	0	0.0	—	2	1	0.4	1.000
ばら色粧糠疹	1	1	2.1	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.156
痒疹	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
そう痒症	0	0	0.0	0	0	0.0	—	5	5	2.0	1.000
乾癬	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
発疹	0	0	0.0	0	0	0.0	—	6	6	2.4	0.595
蕁麻疹	0	0	0.0	0	0	0.0	—	8	7	2.7	0.601
爪床出血	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
慢性蕁麻疹	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
顔面感覚鈍麻	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
外科および内科処置		0	0.0		0	0.0	—	7	2.7	—	—
智歯抜歯	0	0	0.0	0	0	0.0	—	6	6	2.4	0.595
抜歯	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
血管障害		0	0.0		2	7.7	—	4	1.6	—	—
末梢冷感	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
ほてり	0	0	0.0	2	2	7.7	0.124	3	3	1.2	1.000

※1: IKH-01vs プラセボの2群比較

※2: IKH-01vsIKH-01 併合の2群比較

表 2. 7. 4L. 2-3 副作用発現率 (NPC-01 比較試験・器質性月経困難症) (1)

投与群 対象例数	IKH-01群 47例			プラセボ 26例			Fisherの 直接確率法 ※1 p値	IKH-01併合 255例			Fisherの 直接確率法 ※2 p値
	件数	例数	%	件数	例数	%		件数	例数	%	
器官分類(SOC)	有害事象名(PT)										
総発現例数		43	91.5		16	61.5	0.004		220	86.3	0.477
血液およびリンパ系障害		0	0.0		0	0.0	—		3	1.2	—
貧血	0	0	0.0	0	0	0.0	—	3	3	1.2	1.000
心臓障害		0	0.0		1	3.8	—		3	1.2	—
動悸	0	0	0.0	1	1	3.8	0.356	3	3	1.2	1.000
眼障害		0	0.0		0	0.0	—		1	0.4	—
霧視	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
胃腸障害		15	31.9		5	19.2	—		95	37.3	—
腹部不快感	1	1	2.1	2	1	3.8	1.000	7	7	2.7	1.000
腹部膨満	1	1	2.1	0	0	0.0	1.000	3	3	1.2	0.494
腹痛	0	0	0.0	0	0	0.0	—	2	2	0.8	1.000
下腹部痛	2	1	2.1	3	1	3.8	1.000	13	8	3.1	1.000
上腹部痛	3	2	4.3	0	0	0.0	0.535	22	20	7.8	0.547
便秘	0	0	0.0	0	0	0.0	—	11	10	3.9	0.371
齲歯	0	0	0.0	0	0	0.0	—	2	2	0.8	1.000
下痢	1	1	2.1	1	1	3.8	1.000	6	6	2.4	1.000
消化不良	1	1	2.1	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.156
腸炎	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
鼓腸	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
胃炎	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
痔核	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
過敏性腸症候群	0	0	0.0	0	0	0.0	—	2	2	0.8	1.000
悪心	10	8	17.0	3	2	7.7	0.478	77	60	23.5	0.447
口内炎	0	0	0.0	0	0	0.0	—	4	4	1.6	1.000
歯痛	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
嘔吐	2	2	4.3	0	0	0.0	0.535	7	7	2.7	0.635
排便痛	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
消化管運動障害	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
一般・全身障害および投与部位の状態		3	6.4		1	3.8	—		23	9.0	—
胸部不快感	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
異常感	0	0	0.0	0	0	0.0	—	3	2	0.8	1.000
熱感	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
易刺激性	0	0	0.0	1	1	3.8	0.356	3	3	1.2	1.000
倦怠感	3	2	4.3	0	0	0.0	0.535	8	8	3.1	0.658
浮腫	0	0	0.0	0	0	0.0	—	3	2	0.8	1.000
末梢性浮腫	2	2	4.3	0	0	0.0	0.535	9	5	2.0	0.299
発熱	0	0	0.0	0	0	0.0	—	2	2	0.8	1.000
炎症性疼痛	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
肝胆道系障害		0	0.0		0	0.0	—		1	0.4	—
肝機能異常	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
感染症および寄生虫症		0	0.0		0	0.0	—		6	2.4	—
カンジダ症	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
帯状疱疹	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
鼻炎	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
副鼻腔炎	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
尿道炎	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
外陰部腫カンジダ症	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
臨床検査		3	6.4		1	3.8	—		53	20.8	—
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
アラニン・アミトランスフェラーゼ増加	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
アスパラギン酸アミトランスフェラーゼ増加	0	0	0.0	1	1	3.8	0.356	0	0	0.0	—
血中コレステロール増加	1	1	2.1	0	0	0.0	1.000	6	6	2.4	1.000
血中フィブリノゲン増加	1	1	2.1	0	0	0.0	1.000	4	4	1.6	0.573
血中鉄減少	0	0	0.0	0	0	0.0	—	2	2	0.8	1.000
血中鉄増加	1	1	2.1	0	0	0.0	1.000	4	4	1.6	0.573
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
血圧低下	0	0	0.0	0	0	0.0	—	2	1	0.4	1.000
血中トリグリセリド増加	1	1	2.1	0	0	0.0	1.000	10	10	3.9	1.000
C-反応性蛋白増加	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0.0	0	0	0.0	—	6	6	2.4	0.595
尿中ブドウ糖陽性	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
高比重リポ蛋白増加	0	0	0.0	0	0	0.0	—	2	2	0.8	1.000
肝機能検査異常	0	0	0.0	0	0	0.0	—	3	3	1.2	1.000
プラスミノーゲン増加	0	0	0.0	0	0	0.0	—	8	8	3.1	0.615
プロトロンビン時間延長	0	0	0.0	0	0	0.0	—	3	2	0.8	1.000
プロトロンビン時間比増加	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
体重減少	0	0	0.0	0	0	0.0	—	2	2	0.8	1.000
体重増加	0	0	0.0	0	0	0.0	—	3	3	1.2	1.000
白血球数増加	0	0	0.0	0	0	0.0	—	3	3	1.2	1.000
アンチトロンビンⅢ減少	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
血小板数増加	0	0	0.0	0	0	0.0	—	3	3	1.2	1.000
尿潜血陽性	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
尿中蛋白陽性	0	0	0.0	0	0	0.0	—	4	4	1.6	1.000
トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
インターロイキン濃度増加	0	0	0.0	0	0	0.0	—	3	3	1.2	1.000

表 2.7.4L.2-3 副作用発現率 (NPC-01 比較試験・器質性月経困難症) (2)

投与群	IKH-01群			プラセボ			Fisherの 直接確率法	IKH-01併合			Fisherの 直接確率法
対象例数	47例			26例			※1 p値	255例			※2 p値
器官分類(SOC)	件数	例数	%	件数	例数	%		件数	例数	%	
代謝および栄養障害		0	0.0		0	0.0	—		3	1.2	—
有害事象名(PT)											
食欲減退	0	0	0.0	0	0	0.0	—	3	3	1.2	1.000
筋骨格系および結合組織障害		0	0.0		0	0.0	—		3	1.2	—
背部痛	0	0	0.0	0	0	0.0	—	3	3	1.2	1.000
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	2.1		0	0.0	—		3	1.2	—
乳癌	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
乳腺線維腺腫	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
髄膜腫	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
子宮平滑筋腫	2	1	2.1	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.156
神経系障害		6	12.8		1	3.8	—		48	18.8	—
浮動性めまい	1	1	2.1	1	1	3.8	1.000	5	5	2.0	1.000
体位性めまい	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
頭痛	11	6	12.8	0	0	0.0	0.083	44	35	13.7	1.000
感覚鈍麻	0	0	0.0	0	0	0.0	—	4	4	1.6	1.000
片頭痛	0	0	0.0	0	0	0.0	—	2	2	0.8	1.000
嗅覚錯誤	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
傾眠	0	0	0.0	0	0	0.0	—	5	5	2.0	1.000
精神障害		0	0.0		0	0.0	—		3	1.2	—
不眠症	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
気分動揺	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
感情不安定	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
生殖系および乳房障害		41	87.2		10	38.5	—		186	72.9	—
無月経	0	0	0.0	0	0	0.0	—	2	2	0.8	1.000
乳房腫瘍	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
乳房痛	0	0	0.0	1	1	3.8	0.356	7	5	2.0	1.000
乳汁漏出症	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
過少月経	1	1	2.1	0	0	0.0	1.000	4	4	1.6	0.573
月経過多	5	5	10.6	0	0	0.0	0.153	19	16	6.3	0.343
不規則月経	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
不正子宮出血	70	37	78.7	15	9	34.6	<.001	286	154	60.4	0.021
希発月経	8	6	12.8	2	2	7.7	0.703	51	37	14.5	1.000
卵巣嚢胞	0	0	0.0	0	0	0.0	—	4	4	1.6	1.000
頻発月経	5	5	10.6	0	0	0.0	0.153	7	6	2.4	0.017
月経前症候群	1	1	2.1	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.156
子宮肥大	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
乳房不快感	2	2	4.3	0	0	0.0	0.535	22	17	6.7	0.748
外陰腫そう痒症	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
性器分泌物	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
出血性卵巣嚢胞	0	0	0.0	0	0	0.0	—	4	4	1.6	1.000
乳房障害	0	0	0.0	0	0	0.0	—	2	2	0.8	1.000
性交出血	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
呼吸器、胸郭および縦隔障害		0	0.0		0	0.0	—		1	0.4	—
アレルギー性鼻炎	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
皮膚および皮下組織障害		1	2.1		0	0.0	—		16	6.3	—
さ瘡	0	0	0.0	0	0	0.0	—	4	4	1.6	1.000
アトピー性皮膚炎	0	0	0.0	0	0	0.0	—	2	1	0.4	1.000
湿疹	1	1	2.1	0	0	0.0	1.000	4	4	1.6	0.573
紅斑	0	0	0.0	0	0	0.0	—	2	2	0.8	1.000
多形紅斑	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
そう痒症	0	0	0.0	0	0	0.0	—	2	2	0.8	1.000
発疹	0	0	0.0	0	0	0.0	—	2	2	0.8	1.000
蕁麻疹	0	0	0.0	0	0	0.0	—	2	2	0.8	1.000
顔面感覚鈍麻	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
血管障害		0	0.0		2	7.7	—		2	0.8	—
ほてり	0	0	0.0	2	2	7.7	0.124	2	2	0.8	1.000

※1：IKH-01vs プラセボの2群比較

※2：IKH-01vsIKH-01 併合の2群比較

## 2.7.4L.2.1.1.2 重症度別有害事象

NPC-01 比較試験における主な有害事象の重症度別発現率を表 2.7.4L.2-4 に、主な副作用の重症度別発現率を表 2.7.4L.2-5 に示した。

## (1) 有害事象

重症度別有害事象は、本剤群では、中等度 14.9% (7/47 例)、軽度 80.9% (38/47 例) であり、中等度と判定された主な有害事象は、悪心、嘔吐、鼻咽頭炎、頭痛、不正子宮出血であった。また、プラセボ群では、中等度 19.2% (5/26 例)、軽度 69.2% (18/26 例) であり、中等度と判定された主な有害事象は、膀胱炎、鼻咽頭炎であった。なお、いずれの群においても重度と判定された有害事象はなかった。

## (2) 副作用

重症度別副作用は、本剤群では、中等度 6.4% (3/47 例)、軽度 85.1% (40/47 例) であり、中等度と判定された主な副作用は、不正子宮出血のみであった。また、プラセボ群では、中等度 7.7% (2/26 例)、軽度 53.8% (14/26 例) であり、中等度と判定された主な副作用はなかった。なお、いずれの群においても重度と判定された副作用はなかった。

表 2.7.4L.2-4 主な有害事象の重症度別発現率 (NPC-01 比較試験・器質性月経困難症)

投与群	IKH-01群						プラセボ群					
対象例数	47例						26例					
器官分類(SOC)	軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
有害事象名(PT)	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
総発現例数	38	80.9	7	14.9	0	0.0	18	69.2	5	19.2	0	0.0
胃腸障害	11	23.4	2	4.3			2	7.7				
上腹部痛	3	6.4					1	3.8				
悪心	9	19.1	1	2.1			2	7.7				
嘔吐	2	4.3	1	2.1								
感染症および寄生虫症	11	23.4	3	6.4			9	34.6	3	11.5		
膀胱炎	3	6.4							1	3.8		
鼻咽頭炎	9	19.1	3	6.4			9	34.6	2	7.7		
筋骨格系および結合組織障害	3	6.4										
筋骨格硬直	3	6.4										
神経系障害	9	19.1	1	2.1			1	3.8				
頭痛	9	19.1	1	2.1			1	3.8				
生殖系および乳房障害	39	83.0	1	2.1			9	34.6				
月経過多	5	10.6										
不正子宮出血	36	76.6	1	2.1			9	34.6				
希発月経	7	14.9					4	15.4				
頻発月経	5	10.6										

表 2.7.4L.2-5 主な副作用の重症度別発現率 (NPC-01 比較試験・器質性月経困難症)

投与群	IKH-01群						プラセボ群					
対象例数	47例						26例					
器官分類(SOC)	軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
有害事象名(PT)	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
総発現例数	40	85.1	3	6.4	0	0.0	14	53.8	2	7.7	0	0.0
胃腸障害	8	17.0					2	7.7				
悪心	8	17.0					2	7.7				
神経系障害	6	12.8										
頭痛	6	12.8										
生殖系および乳房障害	39	83.0	1	2.1			9	34.6				
月経過多	5	10.6										
不正子宮出血	36	76.6	1	2.1			9	34.6				
希発月経	6	12.8					2	7.7				
頻発月経	5	10.6										



### 2.7.4L.2.1.1.3 有害事象発現率の推移

NPC-01 比較試験の本剤群におけるすべての有害事象発現率の経時的推移を表 2.7.4L.2-6 に、IKH-01 長期投与試験におけるすべての有害事象発現率の経時的推移を表 2.7.4L.2-7 に示した。また、NPC-01 比較試験の本剤群におけるすべての副作用発現率の経時的推移を表 2.7.4L.2-8 に、IKH-01 長期投与試験におけるすべての副作用発現率の経時的推移を表 2.7.4L.2-9 に示した。

#### (1) 有害事象

NPC-01 比較試験の本剤群における有害事象発現率の経時的推移は、投与後 4 週間までが 83.0% (39/47 例)、投与後 5～8 週間で 51.1% (24/47 例)、投与後 9～12 週間で 38.3% (18/47 例)、投与後 13～16 週間で 50.0% (22/44 例) 及び投与後 16 週間超が 38.6% (17/44 例) であった。投与開始後 4 週間までの発現率が最も高かった。

IKH-01 長期投与試験の有害事象発現率の経時的推移は、投与後 4 週間までが 89.8% (115/128 例)、投与後 5～8 週間で 42.5% (54/127 例)、投与後 9～12 週間で 39.5% (49/124 例)、投与後 13～16 週間で 48.4% (59/122 例)、投与後 17～20 週間で 34.5% (41/119 例)、投与後 21～24 週間で 36.8% (42/114 例)、投与後 25～28 週間で 44.7% (51/114 例)、投与後 29～32 週間で 40.2% (45/112 例)、投与後 33～36 週間で 47.7% (53/111 例)、投与後 37～40 週間で 51.8% (57/110 例)、投与後 41～44 週間で 38.5% (42/109 例)、投与後 45～48 週間で 31.5% (34/108 例)、投与後 49～52 週間で 38.3% (41/107 例)、投与後 53～56 週間で 42.1% (45/107 例) 及び投与後 56 週間超が 10.0% (10/100 例) であった。投与開始後 4 週間までの発現率が高かった。

NPC-01 比較試験において鼻咽頭炎の発現率が上昇傾向を示したが、IKH-01 長期投与試験においては発現率が経時的に上昇傾向を示すことはなかった。その他の有害事象も発現率が上昇傾向を示すことはなかった。

#### (2) 副作用

NPC-01 比較試験の本剤群における副作用発現率の経時的推移は、投与後 4 週間までが 78.7% (37/47 例)、投与後 5～8 週間で 44.7% (21/47 例)、投与後 9～12 週間で 23.4% (11/47 例)、投与後 13～16 週間で 34.1% (15/44 例) 及び投与後 16 週間超が 13.6% (6/44 例) であった。投与開始後 4 週間までの発現率が最も高かった。

IKH-01 長期投与試験の副作用発現率の経時的推移は、投与後 4 週間までが 63.3% (81/128 例)、投与後 5～8 週間で 28.3% (36/127 例)、投与後 9～12 週間で 19.4% (24/124 例)、投与後 13～16 週間で 24.6% (30/122 例)、投与後 17～20 週間で 14.3% (17/119 例)、投与後 21～24 週間で 16.7% (19/114 例)、投与後 25～28 週間で 18.4% (21/114 例)、投与後 29～32 週間で 20.5% (23/112 例)、投与後 33～36 週間で 17.1% (19/111 例)、投与後 37～40 週間で 28.2% (31/110 例)、投与後 41～44 週間で 16.5% (18/109 例)、投与後 45～48 週間で 10.2% (11/108 例)、投与後 49～52 週間で 12.1% (13/107 例)、投与後 53～56 週間で 12.1% (13/107 例) 及び投与後 56 週間超が 6.0% (6/100 例) であった。投与開始後 4 週間までの発現率が高かった。

いずれの試験においても、発現率が経時的に上昇傾向を示す副作用は認められなかった。

以上のように、本剤の長期投与において、投与期間が長くなるにつれて、発現率が経時的に上昇傾向を示す有害事象及び副作用は認められなかった。

表 2.7.4L.2-6 有害事象発現率の経時的推移 (NPC-01 比較試験・器質性月経困難症・本剤群)

服薬後		～4週間		～8週間		～12週間		～16週間		16週間超	
対象例数		47例		47例		47例		44例		44例	
器官分類(SOC)	有害事象名(PT)	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%
総発現例数		39	83.0	24	51.1	18	38.3	22	50.0	17	38.6
血液およびリンパ系障害	鉄欠乏性貧血					1	2.1				
胃腸障害	腹部不快感			1	2.1					1	2.3
	腹部膨満	1	2.1								
	腹痛	1	2.1								
	下腹部痛	1	2.1			1	2.1	1	2.3		
	上腹部痛			2	4.3			2	4.5		
	便秘			1	2.1						
	下痢	1	2.1	1	2.1						
	消化不良	1	2.1								
	腸炎	1	2.1							1	2.3
	痔核			1	2.1					1	2.3
	悪心	5	10.6	4	8.5	2	4.3				
	歯痛	1	2.1								
	嘔吐	2	4.3					1	2.3		
一般・全身障害および投与部位の状態	倦怠感	2	4.3	1	2.1						
	末梢性浮腫	2	4.3								
免疫系障害	家塵アレルギー							1	2.3		
感染症および寄生虫症	膀胱炎	1	2.1							2	4.5
	胃腸炎					1	2.1	1	2.3		
	鼻咽頭炎	1	2.1	2	4.3	3	6.4	4	9.1	6	13.6
	唾液腺炎	1	2.1								
	副鼻腔炎	1	2.1								
	扁桃炎					1	2.1				
	外陰部炎			1	2.1						
	外陰部腔カンジダ症							1	2.3		
	アラニン・アミトランスフェラーゼ増加									1	2.3
	血中コレステロール増加									1	2.3
臨床検査	血中フィブリノゲン増加					1	2.1				
	血中鉄増加									1	2.3
	血中トリグリセリド増加					1	2.1				
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加					1	2.1			1	2.3
	2					2	4.3				
筋骨格系および結合組織障害	背部痛										
	四肢痛	1	2.1								
	筋骨格硬直	1	2.1					1	2.3	1	2.3
良性・悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	子宮平滑筋腫							1	2.3		
神経系障害	浮動性めまい	1	2.1	1	2.1						
	頭痛	3	6.4	1	2.1	3	6.4	4	9.1	2	4.5
精神障害	不眠症	1	2.1	1	2.1	1	2.1				
生殖系および乳房障害	過少月経	1	2.1								
	月経過多	2	4.3	1	2.1			2	4.5		
	不正子宮出血	28	59.6	16	34.0	6	12.8	9	20.5	3	6.8
	希発月経	3	6.4			2	4.3	1	2.3	3	6.8
	頻発月経	1	2.1	2	4.3			1	2.3	1	2.3
	月経前症候群	1	2.1								
	乳房不快感	2	4.3								
	外陰腔そう痒症	1	2.1								
	出血性卵巣嚢胞							1	2.3		
	外陰腔痛					1	2.1				
呼吸器・胸郭および縦隔障害	喘息	1	2.1			1	2.1				
皮膚および皮下組織障害	湿疹	1	2.1								
	ばら色靴襞疹							1	2.3		

表 2.7.4L.2-7 有害事象発現率の経時的推移 (IKH-01 長期投与試験) (1)

[illegible]

表 2.7.4L.2-7 有害事象発現率の経時的推移 (IKH-01 長期投与試験) (2)

服薬後		～4週間		～8週間		～12週間		～16週間		～20週間		～24週間		～28週間		～32週間		～36週間		～40週間		～44週間		～48週間		～52週間		～56週間		56週間超	
対象例数		128例		127例		124例		122例		119例		114例		114例		112例		111例		110例		109例		108例		107例		107例		100例	
器官分類(SOC)	有害事象名(PT)	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%
傷害、中毒および処置合併症	動物咬傷																											1	0.9		
	足関節部骨折																											1	0.9		
	節足動物刺傷					1	0.8								1	0.9	1	0.9													
	足骨折	1	0.8																												
	角膜損傷									1	0.8																				
	関節脱臼	1	0.8																												
	関節捻挫					1	0.8	1	0.8	1	0.8																				
	筋損傷					1	0.8																								
	肉離れ											1	0.9																		
	挫傷	1	0.8			1	0.8													1	0.9										
	熱傷																														
	皮膚裂傷																														
	靱帯損傷	1	0.8																												
	靱帯断裂										1	0.8																			
臨床検査	活性化部分トロンボプラスチン時間延長																			1	0.9										
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加									1	0.8			1	0.9					1	0.9							1	0.9		
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加									1	0.8																				
	血中ビリルビン増加													1	0.9																
	血中コレステロール増加							1	0.8																						
	血中クレアチニン増加							1	0.8																						
	血中フィブリノゲン減少							1	0.8												1	0.9									
	血中フィブリノゲン増加							1	0.8																						
	血中铁減少																				1	0.9							1	1.0	
	血中铁増加							3	2.5					4	3.5					2	1.8										
	血中乳酸脱水素酵素増加													1	0.9																
	血中トリグリセリド増加					1	0.8	4	3.3					2	1.8					4	3.6							6	5.6		
	C-反応性蛋白増加													2	1.8												2	1.9	1	1.0	
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加							3	2.5	1	0.8			2	1.8					1	0.9										
	尿中ブドウ糖陽性											1	0.9																		
	高比重リボ蛋白増加													1	0.9					1	0.9										
	肝機能検査異常							1	0.8					1	0.9																
	プラスミノーゲン増加	1	0.8					6	4.9												1	0.9									
	血小板数減少																												1	0.9	
	プロトロンビン時間延長								1	0.8											1	0.9									
	体重減少								1	0.8																					
	体重増加													1	0.9						2	1.8							1	0.9	
	白血球数増加								1	0.8																					
	血中リン増加														1	0.9														1	0.9
	血小板数増加																												1	0.9	
	尿潜血陽性														1	0.9															
	尿中蛋白陽性								2	1.6											1	0.9							1	0.9	
	インターロイキン濃度増加																											1	0.9	2	1.9
	尿中ウロビリノーゲン増加																												2	1.9	
代謝および栄養障害	食欲減退	2	1.6												1	0.9															
筋骨格系および結合組織障害	関節痛															1	0.9										1	0.9			
	関節炎								1	0.8																					
	背部痛	1	0.8	1	0.8	1	0.8													1	0.9	1	0.9	1	0.9			1	0.9		
	筋骨格痛	1	0.8			1	0.8								1	0.9						1	0.9	1	0.9						
	筋肉痛			1	0.8																										
	変形性関節症												1	0.9																	
	筋肉疲労												1	0.9																	
	椎間板突出																									1	0.9				
	筋骨格硬直	1	0.8						2	1.6	2	1.7	1	0.9	1	0.9	1	0.9													
	脊椎すべり症			1	0.8																										
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)	乳癌											1	0.9																		
	乳腺線維腺腫																				1	0.9									
	髄膜腫																													1	1.0
	浮動性めまい	3	2.3					1	0.8	1	0.8											1	0.9								
	体位性めまい										1	0.8																1	0.9		
神経系障害	頭痛	22	17.2	8	6.3	3	2.4	6	4.9	2	1.7	4	3.5	7	6.1	7	6.3	4	3.6	1	0.9	5	4.6	4	3.7	4	3.7	4	3.7		
	感覚鈍麻	2	1.6	2	1.6																										
	片頭痛	1	0.8																1	0.9	1	0.9									
	神経痛							1	0.8																						
	坐骨神経痛																														
	生骨神経痛																1	0.9													
	傾眠	3	2.3	1	0.8																										
精神障害	うつ病												1	0.9																	
	不眠症	1	0.8	1	0.8	1	0.8			2	1.7									1	0.9						1	0.9		1	1.0
	感情不安定	1	0.8																												
早朝覚醒型不眠症	1	0.8																													
腎および尿路障害	間質性膀胱炎																												1	0.9	
	頻尿	1	0.8																												

表 2.7.4L.2-7 有害事象発現率の経時的推移 (IKH-01 長期投与試験) (3)

服薬後		～4週間		～8週間		～12週間		～16週間		～20週間		～24週間		～28週間		～32週間		～36週間		～40週間		～44週間		～48週間		～52週間		～56週間		56週間超		
対象例数		128例		127例		124例		122例		119例		114例		114例		112例		111例		110例		109例		108例		107例		107例		100例		
器官分類(SOC)	有害事象名(PT)	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%	
生殖系および乳房障害	無月経																											1	0.9			
	乳房腫瘤									1	0.8																					
	乳房痛	1	0.8			2	1.6					1	0.9	1	0.9	1	0.9	1	0.9			1	0.9									
	子宮頸管ポリープ																											1	0.9			
	過少月経																1	0.9														
	月経過多	8	6.3																									2	1.9	2	2.0	
	不正子宮出血	40	31.3	14	11.0	8	6.5	11	9.0	9	7.6	13	11.4	10	8.8	11	9.8	12	10.8	13	11.8	13	11.9	5	4.6	11	10.3	5	4.7	2	2.0	
	乳頭痛																		1	0.9												
	希発月経	5	3.9	1	0.8	1	0.8	1	0.8			2	1.8	1	0.9	3	2.7	3	2.7	3	2.7	4	3.7	1	0.9			2	1.9			
	卵巣嚢胞					1	0.8														1	0.9										
	子宮肥大							1	0.8												1	0.9										
	乳房石灰化																				1	0.9										
	乳房不快感	7	5.5	1	0.8	3	2.4					1	0.9																			
	外陰腫そう痒症	2	1.6																			1	0.9	1	0.9	1	0.9	2	1.9			
	出血性卵巣嚢胞							3	2.5							1	0.9			2	1.8							1	0.9			
	乳房障害							1	0.8																			1	0.9			
	外陰部びらん	1	0.8																													
	性交出血															1	0.9															
呼吸器、胸部および縦隔障害	鼻出血									1	0.8																					
	過換気	1	0.8																													
	胸膜炎																				1	0.9										
	呼吸異常							1	0.8																							
	アレルギー性鼻炎	2	1.6											1	0.9	1	0.9	1	0.9	1	0.9											
	鼻漏	1	0.8																													
	上気道の炎症	1	0.8																													
	口腔咽頭痛	2	1.6							2	1.7										2	1.8	2	1.8								
	嚥瘻	5	3.9																		1	0.9										
皮膚および皮下組織障害	脱毛症			1	0.8																											
	皮膚嚢腫																		1	0.9												
	皮膚炎	1	0.8																1	0.9												
	アレルギー性皮膚炎										1	0.9																				
	アトピー性皮膚炎			1	0.8																				1	0.9						
	接触性皮膚炎	1	0.8																													
	薬疹													1	0.9																	
	皮膚乾燥																	1	0.9													
	湿疹	3	2.3			2	1.6						1	0.9										1	0.9							
	紅斑																			1	0.9	1	0.9									
	多形紅斑	1	0.8																													
	皮下出血	1	0.8																													
	嵌入爪					1	0.8							1	0.9																	
	皮膚疼痛																								1	0.9						
	光線過敏性反応					1	0.8																					1	0.9			
	そう痒症	3	2.3																													
	乾癬	1	0.8																													
	発疹	1	0.8	1	0.8	2	1.6														1	0.9										
	蕁麻疹	2	1.6					1	0.8	2	1.7								1	0.9			1	0.9								
	爪床出血			1	0.8																											
	慢性蕁麻疹															1	0.9															
	顔面感覚鈍麻	1	0.8																													
外科および内科処置	智歯抜歯			1	0.8	1	0.8											1	0.9						2	1.9						
	抜歯																															
血管障害	末梢冷感	1	0.8																													
	ほてり	1	0.8									1	0.9			1	0.9															

表 2.7.4L.2-8 副作用発現率の経時的推移 (NPC-01 比較試験・器質性月経困難症・本剤群)

服薬後		～4週間		～8週間		～12週間		～16週間		16週間超	
対象例数		47例		47例		47例		44例		44例	
器官分類(SOC)	有害事象名(PT)	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%
総発現例数		37	78.7	21	44.7	11	23.4	15	34.1	6	13.6
胃腸障害	腹部不快感			1	2.1						
	腹部膨満	1	2.1								
	下腹部痛	1	2.1					1	2.3		
	上腹部痛			2	4.3			1	2.3		
	下痢	1	2.1								
	消化不良	1	2.1								
	悪心	4	8.5	3	6.4	2	4.3				
	嘔吐	2	4.3								
一般・全身障害および投与部位の状態		2	4.3	1	2.1						
臨床検査	末梢性浮腫	2	4.3								
	血中コレステロール増加									1	2.3
	血中フィブリノゲン増加					1	2.1				
	血中鉄増加									1	2.3
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	血中トリグリセリド増加					1	2.1				
	子宮平滑筋腫							1	2.3		
神経系障害	浮動性めまい			1	2.1						
	頭痛	2	4.3	1	2.1	2	4.3	2	4.5		
生殖系および乳房障害	過少月経	1	2.1								
	月経過多	2	4.3	1	2.1			2	4.5		
	不正子宮出血	28	59.6	16	34.0	6	12.8	9	20.5	2	4.5
	希発月経	3	6.4			2	4.3	1	2.3	2	4.5
	頻発月経	1	2.1	2	4.3			1	2.3	1	2.3
	月経前症候群	1	2.1								
	乳房不快感	2	4.3								
皮膚および皮下組織障害		1	2.1								
	湿疹	1	2.1								

表 2.7.4L.2-9 副作用発現率の経時的推移 (IKH-01 長期投与試験) (1)

服薬後		～4週間		～8週間		～12週間		～16週間		～20週間		～24週間		～28週間		～32週間		～36週間		～40週間		～44週間		～48週間		～52週間		～56週間		56週間超			
対象例数		128例		127例		124例		122例		119例		114例		114例		112例		111例		110例		109例		108例		107例		107例		100例			
器官分類(SOC)	有害事象名(PT)	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%		
総発現例数		81	63.3	36	28.3	24	19.4	30	24.6	17	14.3	19	16.7	21	18.4	23	20.5	19	17.1	31	28.2	18	16.5	11	10.2	13	12.1	13	12.1	6	6.0		
血液およびリンパ系障害 心臓障害 胃腸障害	貧血	1	0.8					1	0.8																			1	0.9				
	動悸	1	0.8																														
	腹部不快感	3	2.3																					1	0.9								
	腹部膨満	1	0.8																														
	腹痛	1	0.8																														
	下腹部痛					1	0.8	1	0.8																								
	上腹部痛	5	3.9	1	0.8	3	2.4	1	0.8	2	1.7	2	1.8			1	0.9	1	0.9						1	0.9							
	便秘	3	2.3	1	0.8	1	0.8			1	0.8	1	0.9					1	0.9	1	0.9												
	歯痛					1	0.8																			1	0.9						
	下痢	1	0.8													1	0.9			1	0.9	1	0.9	1	0.9								
	鼓腸	1	0.8																	1	0.9	1	0.9	1	0.9								
	胃炎					1	0.8																										
	痔核																												1	0.9			
	過敏性腸症候群	1	0.8						1	0.8																							
	悪心	31	24.2	6	4.7	3	2.4				2	1.7			1	0.9	2	1.8	1	0.9	1	0.9											
		口内炎			1	0.8			1	0.8																							
		歯痛									1	0.8																					
		嘔吐							1	0.8														1	0.9								
	一般・全身障害および投与部位の状態	排便痛			1	0.8																											
		異常感	1	0.8																													
		熱感			1	0.8																											
		易刺激性	2	1.6																													
		倦怠感	1	0.8	2	1.6											1	0.9															
		浮腫	2	1.6	1	0.8																											
		末梢性浮腫									1	0.8			2	1.8	1	0.9						1	0.9	1	0.9				1	1.0	
		発熱									1	0.8																					
炎症性疼痛				1	0.8																												
肝臓疾患障害		肝機能異常							1	0.8																							
感染症および寄生虫症	カンジダ症																			1	0.9												
	帯状疱疹			1	0.8																												
	鼻炎													1	0.9																		
	副鼻腔炎					1	0.8																										
	尿道炎					1	0.8																										
	臨床検査	活性化部分トロンボプラスチン時間延長																			1	0.9											
		アラニン・アミトランスフェラーゼ増加													1	0.9																	
		血中コレステロール増加							1	0.8																							
		血中鉄増加							1	0.8											1	0.9											
		血中乳酸脱水素酵素増加													1	0.9																	
血中トリグリセリド増加								1	0.8					2	1.8					1	0.9								1	0.9			
C-反応性蛋白増加														1	0.9																		
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加								1	0.8					2	1.8					1	0.9												
尿中ブドウ糖陽性												1	0.9																				
高比重リポ蛋白増加																				1	0.9												
肝機能検査異常								1	0.8																								
プラスミノーゲン増加		1	0.8					4	3.3												1	0.9											
プロトロンビン時間延長																																	
体重減少																																	
体重増加																																	
白血球数増加							1	0.8																									
尿潜血陽性														1	0.9																		
尿中蛋白陽性							2	1.6																									
	インターロイキン濃度増加																										1	0.9	2	1.9			
代謝および栄養障害	食欲減退	2	1.6																														
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	1	0.8	1	0.8	1	0.8																										
	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)	乳癌											1	0.9																			
		乳腺線維腺腫																			1	0.9											
		髄膜腫																													1	1.0	
神経系障害	体位性めまい									1	0.8																						
	頭痛	11	8.6	6	4.7			3	2.5	1	0.8					3	2.7	1	0.9							1	0.9						
	感覚鈍麻	2	1.6	2	1.6																												
	片頭痛																	1	0.9	1	0.9												
精神障害	傾眠	3	2.3																														
	不眠症	1	0.8																														
	感情不安定	1	0.8																														

表 2.7.4L.2-9 副作用発現率の経時的推移 (IKH-01 長期投与試験) (2)

服薬後		～4週間		～8週間		～12週間		～16週間		～20週間		～24週間		～28週間		～32週間		～36週間		～40週間		～44週間		～48週間		～52週間		～56週間		56週間超	
対象例数		128例		127例		124例		122例		119例		114例		114例		112例		111例		110例		109例		108例		107例		107例		100例	
器官分類(SOC)	有害事象名(PT)	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%
生殖系および乳房障害	無月経																												1	0.9	
	乳房腫痛									1	0.8																				
	乳房痛					2	1.6					1	0.9	1	0.9	1	0.9	1	0.9			1	0.9								
	過少月経																														
	月経過多	8	6.3																									2	1.9	2	2.0
	不正子宮出血	34	26.6	14	11.0	8	6.5	11	9.0	9	7.6	12	10.5	8	7.0	10	8.9	12	10.8	13	11.8	13	11.9	5	4.6	11	10.3			2	2.0
	希発月経	1	0.8	1	0.8	1	0.8	1	0.8			2	1.8	1	0.9	3	2.7	3	2.7	3	2.7	4	3.7	1	0.9			2	1.9		
	卵巣嚢胞					1	0.8													1	0.9										
	子宮肥大																			1	0.9										
	乳房不快感	7	5.5	1	0.8	3	2.4					1	0.9																		
	外陰腫そう痒症																						1	0.9							
	出血性卵巣嚢胞							1	0.8											2	1.8							1	0.9		
	乳房障害							1	0.8																			1	0.9		
	性交出血															1	0.9														
呼吸器、胸郭および縦隔障害	アレルギー性鼻炎																			1	0.9										
皮膚および皮下組織障害	さ瘡	4	3.1																												
	アトピー性皮膚炎			1	0.8																				1	0.9					
	湿疹	1	0.8			1	0.8																								
	紅斑																			1	0.9	1	0.9								
	多形紅斑	1	0.8																												
	そう痒症	1	0.8																												
	発疹																			1	0.9										
	蕁麻疹							1	0.8	1	0.8																				
血管障害	顔面感覚鈍麻	1	0.8																												
	ほてり	1	0.8												1	0.9															



## 2.7.4L.2.1.2 死亡

NPC-01 比較試験において死亡例は認められなかった。

## 2.7.4L.2.1.3 その他の重篤な有害事象

試験別のその他の重篤な有害事象の発現率を表 2.7.4L.2-10 に、NPC-01 比較試験の本剤群において発現したその他の重篤な有害事象の叙述を表 2.7.4L.2-11 に示した。

NPC-01 比較試験の本剤群において発現した重篤な有害事象は、「下腹部痛」であり治験責任医師により本剤との因果関係が否定され、症状の消失が確認された。

表 2.7.4L.2-10 その他の重篤な有害事象の発現率 (試験別)

試験	NPC-01 比較試験・器質性月経困難症		IKH-01 長期投与試験	IKH-01 併合
投与群	IKH-01 (NET:1mg/EE:0.035mg)	プラセボ	IKH-01 (NET:1mg/EE:0.035mg)	IKH-01 (NET:1mg/EE:0.035mg)
対象例数	47	26	128	255
SAE <sup>#1</sup> 例数 (%)	1 (2.1)	0	6 (4.7)	9 (3.5)

#1: 重篤な有害事象の略

表 2.7.4L.2-11 その他の重篤な有害事象の叙述 (NPC-01 比較試験・器質性月経困難症・本剤群)

被験者 識別 コード	有害事象名 <sup>#1</sup>	既知/ 未知	重 篤 性 <sup>#2</sup>	治験薬 の継続 状況	転帰	治験薬 との因 果関係	投与期間	経過 (AE: 有害事象の略) (SAE: 重篤な有害事象の略)
B13-04	下腹部痛 〔月経困難症 (下 腹部痛の悪化)〕	既知	3	投与 終了後	消失	なし	2010/7/29 ～ 2010/8/26	AE 発現日 : 2010/9/23 SAE 発現日 : 2010/9/23 (治験薬投与 57 日目) 消失日 : 2010/9/27 因果関係なしの理由 : 時間的関連性がないと考え られたため

#1: MedDRA (PT) [症例報告書の医師記載有害事象名]

#2: 重篤性の判断基準

1. 死亡
2. 死亡につながるおそれのある症例
3. 治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされる症例
4. 障害
5. 障害につながるおそれのある症例
6. 1 から 5 までに掲げる症例に準じて重篤である症例
7. 後世代における先天性の疾病又は異常

・下腹部痛〔月経困難症 (下腹部痛の悪化)〕 (B13-04) に関して

本症例は子宮内膜症に伴う月経困難症患者である。治験薬投与終了後 28 日目に下腹部痛が発現し、悪化のため入院したものであり、卵巣チョコレート嚢胞の増大は認められておらず子宮内膜症の悪化は認められていない。治験責任医師は、治験薬投与終了後 28 日目に発現した事象であり、時間的な経過から考えて治験薬との因果関係は関連なしと判定した。

## 2.7.4L.2.1.4 その他の重要な有害事象

CTD2.5.5L で記述したとおり、本剤の臨床試験における「その他の重要な有害事象」を治験薬投与中止に至った有害事象と定義した。試験別に有害事象による中止状況を表 2.7.4L.2-12 に示した。また、NPC-01 比較試験の本剤群において発現したその他の重要な有害事象の叙述を表 2.7.4L.2-13 に示した。

NPC-01 比較試験の本剤群で認められた重要な有害事象の発現率は 4.3% (2/47 例) であった。その内訳は、1 例で頭痛、悪心、唾液腺炎、他の 1 例で悪心であり、いずれも消失又は症状の軽快が確認された。また、因果関係が関連ありと判定された有害事象は、既知のものであった。

表 2.7.4L.2-12 有害事象による中止状況（その他の重要な有害事象の発現状況）（試験別）

試験	NPC-01 比較試験・器質性月経困難症		IKH-01 長期投与試験	IKH-01 併合
投与群	IKH-01 (NET:1mg/EE:0.035mg)	プラセボ	IKH-01 (NET:1 mg /EE:0.035 mg)	IKH-01 (NET:1 mg /EE:0.035 mg)
対象例数	47	26	128	255
中止例数 (%)	2 (4.3)	1 (3.8)	15 (11.7)	22 (8.6)

表 2.7.4L.2-13 その他の重要な有害事象の叙述（NPC-01 比較試験・器質性月経困難症・本剤群）

被験者 識別 コード	有害事象名 #1	重症度	治験薬 の継続 状況	投与期間	経過
B07-05	頭痛 〔頭痛〕	中等度	中止	2010/9/18 ～ 2010/10/22	発現日：2010/10/15（治験薬投与 28 日目） 軽快：2010/11/30 治験薬との因果関係：関連なし 理由：有害事象（舌下腺炎）の影響
	悪心 〔悪心〕	中等度	中止	2010/9/18 ～ 2010/10/22	発現日：2010/10/15（治験薬投与 28 日目） 消失日：2010/11/4 治験薬との因果関係：関連なし 理由：併用薬（イブプロフェン）の影響
	唾液腺炎 〔舌下腺炎〕	中等度	中止	2010/9/18 ～ 2010/10/22	発現日：2010/10/13（治験薬投与 26 日目） 軽快：2010/11/30 治験薬との因果関係：関連なし 理由：夏季の暑さで体力を消耗し、抵抗力が弱まっていたための感染
B13-04	悪心 〔嘔気〕	軽度	中止	2010/7/29 ～ 2010/8/26	発現日：2010/8/26（治験薬投与 29 日目） 消失日：2010/8/30 治験薬との因果関係：関連あり

#1：MedDRA（PT）〔症例報告書の医師記載有害事象名〕

## 2.7.4L.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

NPC-01 比較試験における器官別有害事象発現率を表 2.7.4L.2-14 に、副作用発現率を表 2.7.4L.2-15 に示した。

本剤群においてプラセボに比べ有意に多かった有害事象の器官分類は、生殖系および乳房障害 ( $p<0.001$ ) であり、IKH-01 併合に比べ有意に多かった有害事象の器官分類はなかった。

本剤群においてプラセボに比べ有意に多かった副作用の器官分類は、生殖系および乳房障害 ( $p<0.001$ ) であり、IKH-01 併合に比べ有意に多かった副作用の器官分類は、生殖系および乳房障害 ( $p=0.043$ ) であった。

表 2.7.4L.2-14 器官別有害事象発現率 (NPC-01 比較試験・器質性月経困難症)

投与群	IKH-01群		プラセボ		Fisherの	IKH-01併合		Fisherの
対象例数	47例		26例		直接確率法	255例		直接確率法
器官分類(SOC)	例数	%	例数	%	※1 p値	例数	%	※2 p値
総発現例数	45	95.7	23	88.5	0.340	248	97.3	0.635
血液およびリンパ系障害	1	2.1	0	0.0	1.000	10	3.9	1.000
心臓障害	0	0.0	1	3.8	0.356	4	1.6	1.000
耳および迷路障害	0	0.0	1	3.8	0.356	2	0.8	1.000
眼障害	0	0.0	0	0.0	—	9	3.5	0.364
胃腸障害	21	44.7	8	30.8	0.320	138	54.1	0.267
一般・全身障害および投与部位の状態	3	6.4	1	3.8	1.000	43	16.9	0.077
肝胆道系障害	0	0.0	0	0.0	—	2	0.8	1.000
免疫系障害	1	2.1	0	0.0	1.000	4	1.6	0.573
感染症および寄生虫症	17	36.2	14	53.8	0.216	151	59.2	0.004
傷害、中毒および処置合併症	0	0.0	0	0.0	—	22	8.6	0.032
臨床検査	4	8.5	6	23.1	0.152	87	34.1	<.001
代謝および栄養障害	0	0.0	0	0.0	—	4	1.6	1.000
筋骨格系および結合組織障害	5	10.6	3	11.5	1.000	31	12.2	1.000
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	2.1	0	0.0	1.000	4	1.6	0.573
神経系障害	10	21.3	2	7.7	0.192	93	36.5	0.046
精神障害	1	2.1	3	11.5	0.126	11	4.3	0.699
腎および尿路障害	0	0.0	0	0.0	—	2	0.8	1.000
生殖系および乳房障害	41	87.2	10	38.5	<.001	203	79.6	0.313
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	2.1	0	0.0	1.000	20	7.8	0.218
皮膚および皮下組織障害	2	4.3	2	7.7	0.613	47	18.4	0.016
外科および内科処置	0	0.0	0	0.0	—	7	2.7	0.601
血管障害	0	0.0	2	7.7	0.124	4	1.6	1.000

※1: IKH-01vs プラセボの2群比較

※2: IKH-01vsIKH-01 併合の2群比較

表 2.7.4L.2-15 器官別副作用発現率 (NPC-01 比較試験・器質性月経困難症)

投与群	IKH-01群		プラセボ		Fisherの	IKH-01併合		Fisherの
対象例数	47例		26例		直接確率法	255例		直接確率法
器官分類(SOC)	例数	%	例数	%	※1 p値	例数	%	※2 p値
総発現例数	43	91.5	16	61.5	0.004	220	86.3	0.477
血液およびリンパ系障害	0	0.0	0	0.0	—	3	1.2	1.000
心臓障害	0	0.0	1	3.8	0.356	3	1.2	1.000
眼障害	0	0.0	0	0.0	—	1	0.4	1.000
胃腸障害	15	31.9	5	19.2	0.285	95	37.3	0.514
一般・全身障害および投与部位の状態	3	6.4	1	3.8	1.000	23	9.0	0.778
肝胆道系障害	0	0.0	0	0.0	—	1	0.4	1.000
感染症および寄生虫症	0	0.0	0	0.0	—	6	2.4	0.595
臨床検査	3	6.4	1	3.8	1.000	53	20.8	0.023
代謝および栄養障害	0	0.0	0	0.0	—	3	1.2	1.000
筋骨格系および結合組織障害	0	0.0	0	0.0	—	3	1.2	1.000
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	2.1	0	0.0	1.000	3	1.2	0.494
神経系障害	6	12.8	1	3.8	0.409	48	18.8	0.409
精神障害	0	0.0	0	0.0	—	3	1.2	1.000
生殖系および乳房障害	41	87.2	10	38.5	<.001	186	72.9	0.043
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0.0	0	0.0	—	1	0.4	1.000
皮膚および皮下組織障害	1	2.1	0	0.0	1.000	16	6.3	0.488
血管障害	0	0.0	2	7.7	0.124	2	0.8	1.000

※1: IKH-01vs プラセボの2群比較

※2: IKH-01vsIKH-01 併合の2群比較

## 2.7.4L.2.2 個別有害事象の文章による説明

その他の重篤な有害事象の叙述は、「5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書」に添付した総括報告書(報告書番号 5.3.5.1-1)及び「5.3.7.5 その他の重篤な有害事象が観察された症例の一覧表」に試験別に示した。

## 2.7.4L.3 臨床検査値の評価

NPC-01 比較試験の本剤群において、重篤な、又は重要な有害事象と判定された臨床検査値異常は認められなかった。

NPC-01 比較試験の本剤群における臨床検査値の推移を表 2.7.4L.3-1 に示した。臨床検査値（カテゴリ）の推移は表 2.7.4L.3-2 に示した。

## (1) 一般臨床検査

本剤群において、3 周期及び 5 周期ともに有意な増加が認められた項目は、 $\gamma$ -GTP、トリグリセリド、Fe であり、有意な減少が認められた項目は Al-P であったが、いずれも基準値内の変動であった。

## (2) 凝固・線溶系検査

本剤群において、3 周期及び 5 周期ともに有意な増加が認められた項目は、プラスミノーゲンであり、有意な減少が認められた項目は APTT であったが、いずれも基準値内の変動であった。

## (3) 尿検査

本剤群において、有意な変動が認められた項目はなかった。

表 2.7.4L.3-1 臨床検査値の推移 (NPC-01 比較試験・器質性月経困難症・本剤群)

IKH-01 群(N=47)			ベースライン(-2 周期)			3 周期				5 周期			
基本統計量			例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差	1 標本 Wilcoxon 検定 P 値 <sup>1)</sup>	例数	平均値	標準偏差	1 標本 Wilcoxon 検定 P 値 <sup>1)</sup>
検査項目/基準値/単位													
白血球数	3300-9000	/ $\mu$ L	45	6262	2177	45	6360	1606	0.368	44	6355	1650	0.887
血小板数	14.0-34.0	$\times 10^4$ / $\mu$ L	45	25.17	6.934	45	25.94	6.554	0.085	44	26.31	6.746	0.050
赤血球数	380-500	$\times 10^4$ / $\mu$ L	45	417.2	34.86	45	416.8	34.43	0.929	44	428.8	28.92	0.004
ヘモグロビン値	11.5-15.0	g/dL	45	12.46	1.640	45	12.77	1.325	0.272	44	13.40	1.067	<.001
ヘマトクリット値	34.8-45.0	%	45	36.88	4.386	45	37.91	3.704	0.139	44	39.51	2.931	<.001
総蛋白	6.7-8.3	g/dL	45	7.16	0.390	45	7.21	0.469	0.359	44	7.23	0.417	0.226
アルブミン	3.8-5.3	g/dL	45	4.35	0.265	45	4.32	0.292	0.426	44	4.35	0.259	0.640
AST(GOT)	10-40	IU/L	45	18.3	3.81	45	18.7	3.16	0.583	44	19.9	5.38	0.039
ALT(GPT)	5-45	IU/L	45	13.4	4.78	45	14.0	7.04	0.926	44	15.5	9.70	0.180
$\gamma$ -GTP	30 以下	IU/L	45	14.1	5.42	45	16.5	11.63	0.023	44	16.6	7.79	0.003
Al-P	100-325	IU/L	45	170.5	47.02	45	145.6	44.39	<.001	44	157.4	43.63	0.002
LDH	120-240	IU/L	45	152.9	24.47	45	155.4	22.23	0.195	44	155.4	23.53	0.338
総ビリルビン	0.2-1.2	mg/dL	45	0.62	0.307	45	0.58	0.292	0.317	44	0.61	0.306	0.537
総コレステロール	120-219	mg/dL	45	174.6	26.00	45	178.1	27.43	0.338	44	193.2	30.05	<.001
HDL-コレステロール	40-95	mg/dL	45	71.2	19.34	45	69.4	16.38	0.224	44	73.6	17.43	0.177
トリグリセリド	30-149	mg/dL	45	74.8	42.94	45	94.9	48.85	0.004	44	96.3	52.99	0.003
BUN	8-23	mg/dL	45	12.1	3.60	45	11.4	2.65	0.239	44	11.0	2.82	0.049
クレアチニン	0.47-0.79	mg/dL	45	0.620	0.0996	45	0.641	0.1006	0.042	44	0.607	0.0936	0.302
Ca	8.4-10.4	mg/dL	45	9.16	0.286	45	9.14	0.333	0.730	44	9.24	0.325	0.181
Fe	40-180	$\mu$ g/dL	45	75.7	42.93	45	113.7	52.65	<.001	44	101.0	45.52	0.006
P	2.5-4.5	mg/dL	45	3.54	0.467	45	3.05	0.489	<.001	44	3.43	0.526	0.111
Na	137-147	mEq/L	45	139.5	1.49	45	138.9	1.44	0.045	44	139.4	1.81	0.817
K	3.5-5.0	mEq/L	45	4.16	0.385	45	4.05	0.370	0.118	44	4.05	0.323	0.095
Cl	98-108	mEq/L	45	103.7	1.82	45	103.5	1.91	0.636	44	102.7	1.93	0.002
フィブリノーゲン	155-415	mg/dL	45	248.3	44.30	45	269.3	61.56	0.005	44	248.1	56.41	0.516
プラスミノーゲン	71-128	%	45	93.1	11.72	45	113.4	13.12	<.001	44	106.5	14.31	<.001
PT	9.9-12.8	秒	45	11.40	0.777	45	11.29	0.644	0.290	44	11.12	0.634	0.001
APTT	25.0-36.0	秒	45	32.69	2.860	45	30.44	3.112	<.001	44	31.96	2.746	0.004
AT-III	81-123	%	45	108.1	9.92	45	107.4	8.76	0.479	44	110.5	9.81	0.137

1) ベースライン値(-2 周期)からの変化量の検定

表 2.7.4L.3-2 臨床検査値（カテゴリ）の推移（NPC-01 比較試験・器質性月経困難症・本剤群）

検査項目 /ベースライン(-2 周期)			投与後		3 周期						5 周期					
					－	±	＋	2+	欠測	1 標本 Wilcoxon 検定 P 値	－	±	＋	2+	欠測	1 標本 Wilcoxon 検定 P 値
IKH-01 群 (N=47)	尿蛋白 基準値：－	－	40	3				0.625	39	3			1	0.625		
		±	1						1							
		＋														
		2+				1					1					
	尿糖 基準値：－	－	45					－	44				1	－		
		±														
		＋														
		2+														
	尿ウロビリ ノーゲン 基準値：±	－						－						－		
		±		45						44			1			
		＋														
		2+														

## 2.7.4L.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

## 2.7.4L.4.1 子宮の大きさ

NPC-01 比較試験の本剤群における子宮の体積の推移を表 2.7.4L.4-1 に示した。

子宮の体積が 3 周期、5 周期ともに有意に縮小したことから、本剤投与による子宮の大きさの増大傾向はないと考えられた。

表 2.7.4L.4-1 子宮の体積 (cm<sup>3</sup>) の推移（NPC-01 比較試験・器質性月経困難症・本剤群）

	周期	IKH-01 群 (N=47)			
		例数	平均値	標準偏差	1 標本 Wilcoxon 検定 P 値 <sup>1)</sup>
子宮の体積 (cm <sup>3</sup> )	-1	45	76.21	46.437	
	3	45	68.60	42.954	0.007
	5	44	67.86	44.636	0.031

1) ベースライン (-1 周期) からの変化量についての検定

## 2.7.4L.4.2 体重・血圧

NPC-01 比較試験の本剤群における体重・血圧の推移を表 2.7.4L.4-2 に示した。

本剤群において、体重は、5 周期、6 周期で有意な増加が認められたが、変動幅は軽微であった。体重関連の有害事象は認められなかった。

また、収縮期血圧は 4 周期及び 5 周期に、拡張期血圧は 2 周期～5 周期に有意な上昇が認められたが、変動幅は軽微であった。血圧関連の有害事象は認められなかった。

表 2.7.4L.4-2 体重・血圧の推移 (NPC-01 比較試験・器質性月経困難症・本剤群)

	周期	IKH-01 群 (N=47)			
		例数	平均値	標準偏差	1 標本 t 検定 P 値 <sup>1)</sup>
体重 (kg)	-1	47	50.40	5.766	
	1	47	50.60	5.660	0.084
	2	47	50.56	5.682	0.263
	3	45	50.98	5.554	0.090
	4	44	51.15	5.773	0.059
	5	44	51.36	5.940	0.017
	6	44	51.41	5.907	0.003
収縮期血圧 (mmHg)	-1	47	105.3	10.84	
	1	47	104.8	11.58	0.679
	2	47	106.3	11.95	0.397
	3	45	108.2	10.74	0.101
	4	44	111.1	10.58	0.002
	5	44	109.8	11.24	0.026
	6	44	107.3	10.07	0.460
拡張期血圧 (mmHg)	-1	47	62.8	8.55	
	1	47	63.4	8.31	0.474
	2	47	65.6	8.78	0.011
	3	45	66.5	7.94	0.001
	4	44	66.8	9.01	0.001
	5	44	68.2	8.45	<.001
	6	44	65.8	8.34	0.051

1) ベースライン値(-1 周期)からの変化量の検定

以上のように、本剤投与後、体重及び収縮期血圧・拡張期血圧において有意な変動が認められた観察周期があったが、その変動幅は小さく、臨床的に意味のある変化とは考えられなかった。

## 2.7.4L.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

## 2.7.4L.5.1 内因性要因

NPC-01 比較試験における主な副作用の発現率について、年齢(30歳未満/30歳以上)、体重(50.0 kg 未満/50.0 kg 以上)、器質性疾患(子宮内膜症/子宮内膜症以外)、妊娠(なし/あり)、分娩(なし/あり)、合併症(なし/あり)、既往歴(なし/あり)の部分集団で層別した(表 2.7.4L.5-1)。今後注意を要するような背景因子は認められなかった。

表 2.7.4L.5-1 背景因子別の主な副作用の発現率(NPC-01 比較試験・器質性月経困難症・本剤群)

項目	区分	例数	総発現例数		悪心		頭痛		月経過多		不正子宮出血		希発月経		頻発月経	
			例	%	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%
年齢	30歳未満	13	12	92.3	3	23.1	1	7.7	2	15.4	10	76.9	2	15.4	2	15.4
	30歳以上	34	31	91.2	5	14.7	5	14.7	3	8.8	27	79.4	4	11.8	3	8.8
体重	50.0 kg未満	24	22	91.7	5	20.8	2	8.3	2	8.3	20	83.3	3	12.5	2	8.3
	50.0 kg以上	23	21	91.3	3	13.0	4	17.4	3	13.0	17	73.9	3	13.0	3	13.0
器質性疾患	子宮内膜症	35	33	94.3	7	20.0	6	17.1	3	8.6	29	82.9	4	11.4	2	5.7
	子宮内膜症以外	12	10	83.3	1	8.3	0	0.0	2	16.7	8	66.7	2	16.7	3	25.0
妊娠	なし	25	23	92.0	5	20.0	4	16.0	1	4.0	21	84.0	5	20.0	2	8.0
	あり	22	20	90.9	3	13.6	2	9.1	4	18.2	16	72.7	1	4.5	3	13.6
分娩	なし	30	28	93.3	6	20.0	6	20.0	1	3.3	26	86.7	5	16.7	2	6.7
	あり	17	15	88.2	2	11.8	0	0.0	4	23.5	11	64.7	1	5.9	3	17.6
合併症	なし	5	5	100.0	1	20.0	0	0.0	3	60.0	3	60.0	0	0.0	2	40.0
	あり	42	38	90.5	7	16.7	6	14.3	2	4.8	34	81.0	6	14.3	3	7.1
既往歴	なし	42	39	92.9	6	14.3	6	14.3	5	11.9	33	78.6	5	11.9	5	11.9
	あり	5	4	80.0	2	40.0	0	0.0	0	0.0	4	80.0	1	20.0	0	0.0
合計		47	43	91.5	8	17.0	6	12.8	5	10.6	37	78.7	6	12.8	5	10.6

## 2.7.4L.5.2 外因性要因

本剤のような EP 配合剤の添付文書には、禁忌として「35 歳以上で 1 日 15 本以上の喫煙者 [心筋梗塞等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある]」が記載されている。NPC-01 比較試験及び IKH-01 長期投与試験では、当該禁忌を登録時の除外基準としており、血栓症などに関わる重篤な有害事象は認められなかった。

## 2.7.4L.5.3 薬物相互作用

本剤の添付文書－使用上の注意－相互作用(併用に注意すること)の項に、表 2.7.4L.5-2 の記載がある。

表 2. 7. 4L. 5-2 本剤の添付文書に記載の相互作用

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
副腎皮質ホルモン(プレドニゾロン等)、三環系抗うつ剤(イミプラミン等)、セレギリン塩酸塩、シクロスポリン、テオフィリン、オメプラゾール	これらの薬剤の作用が増強するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝を抑制すると考えられる。
リファンピシン、バルビツール酸系製剤(フェノバルビタール等)、ヒダントイン系製剤(フェニトインナトリウム等)、カルバマゼピン、グリセオフルビン、ボセンタン、モダフィニル、トピラマート	本剤の効果の減弱化及び不正性器出血の発現率が増大するおそれがある。	これらの薬剤は肝の薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。
テトラサイクリン系抗生物質(テトラサイクリン等)、ペニシリン系抗生物質(アンピシリン等)	本剤の効果の減弱化及び不正性器出血の発現率が増大するおそれがある。	これらの薬剤は腸内細菌叢を変化させ、本剤の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられる。
テルビナフィン塩酸塩	黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤との併用で、月経異常があらわれたとの報告がある。	機序不明
Gn-RH 誘導体(ブセレリン酢酸塩等)	これらの薬剤の作用を減弱するおそれがある。	これらの薬剤は性ホルモンの分泌を低下することにより薬効を示すため、性ホルモンである本剤の投与によってこれらの薬剤の効果を減弱する可能性が考えられる。
血糖降下剤(インスリン製剤、スルフォニル尿素系製剤、スルフォニルアミド系製剤、ビッグアナイド系製剤等)	血糖降下剤の作用が減弱するおそれがある。血糖値その他患者の状態を十分観察し、血糖降下剤の用量を調節するなど注意する。	本剤は耐糖能を低下させ、血糖降下剤の作用を減弱させると考えられる。
ラモトリギン、モルヒネ、サリチル酸	これらの薬剤の血中濃度が低下するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤のグルクロン酸抱合を促進すると考えられる。
HIV 感染症治療薬、HIV プロテアーゼ阻害剤(ネルフィナビルメシル酸塩、リトナビル、ダルナビル)、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤(ネビラピン)	本剤の作用が減弱するおそれがある。	エチニルエストラジオールの AUC が減少する。
エトラビリン	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	エトラビリンは本剤の代謝酵素(CYP2C9)を阻害すると考えられる。
フルコナゾール	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	フルコナゾールは本剤の代謝酵素(CYP3A4)を阻害すると考えられる。
ボリコナゾール	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 ボリコナゾールの血中濃度が上昇するおそれがある。	ボリコナゾールは本剤の代謝酵素(CYP3A4)を阻害すると考えられる。 本剤がボリコナゾールの代謝酵素(CYP2C19)を阻害すると考えられる。
アセトアミノフェン	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 アセトアミノフェンの血中濃度が低下するおそれがある。	アセトアミノフェンはエチニルエストラジオールの硫酸抱合を阻害すると考えられる。 本剤が肝におけるアセトアミノフェンのグルクロン酸抱合を促進すると考えられる。
セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	本剤の効果の減弱化及び不正性器出血の発現率が増大するおそれがある。 本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	この食品は肝の薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。



#### 2.7.4L.5.4 妊娠及び授乳時の使用

本剤の臨床試験において、妊婦は対象から除外しており、「妊婦又は妊娠している可能性のある患者」及び「授乳婦」を禁忌とすべきである。

#### 2.7.4L.5.5 過量投与

本剤の臨床試験において、過量投与は報告されていない。

#### 2.7.4L.5.6 薬物乱用

本剤の臨床試験及びEP配合剤等の文献情報において、薬物乱用は報告されていない。

#### 2.7.4L.5.7 離脱症状及び反跳現象

本剤の臨床試験及びEP配合剤等の文献情報において、離脱症状及び反跳現象が発現するという報告はされていない。

#### 2.7.4L.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本剤の臨床試験及びEP配合剤等の文献情報において、自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害に関する検討はされていない。

#### 2.7.4L.6 市販後データ

該当しない。

## 2.7.4L.7 付録

IKH-01 長期投与試験及び IKH-01 併合の臨床試験における有害事象名は、MedDRA の 9.0 版及び 12.0 版を用いて表記した。今回実施した NPC-01 比較試験では 13.1 版を用いているため、IKH-01 長期投与試験及び IKH-01 併合の有害事象名の読み替えを行った。表 2.7.4L.7-1 に、その対比を示した。

表 2.7.4L.7-1 有害事象名読み替え表 (IKH-01 長期投与試験及び IKH-01 併合)

本剤の既承認効能・効果申請時 (MedDRA 9.0 版及び 12.0 版)	本 CTD における読み替え (MedDRA 13.1 版)
INR 増加	プロトロンビン時間比増加
胃不快感	腹部不快感
咽喉頭疼痛	口腔咽頭痛
陰部そう痒症	外陰腔そう痒症
外陰部腔炎	腔感染
眼乾燥	眼の異常感
肝機能検査値異常	肝機能検査異常
関節損傷	挫傷
気分変動	易刺激性
筋挫傷	筋損傷
筋挫傷	肉離れ
筋痛	筋肉痛
肩部痛	筋骨格痛
肩部痛	挫傷
骨関節炎	変形性関節症
出血性卵巣嚢胞	卵巣嚢胞
消退出血不規則	希発月経
食欲不振	食欲減退
女性陰部そう痒症	外陰腔そう痒症
性器出血	不正子宮出血
線維嚢胞性乳腺疾患	乳房障害
早朝覚醒	早朝覚醒型不眠症
損傷	挫傷
単純ヘルペス	陰部ヘルペス
単純ヘルペス	口腔ヘルペス
遅延月経	希発月経
腔カンジダ症	外陰部腔カンジダ症
軟便	下痢
乳房微細石灰化	乳房石灰化
尿中ウロビリノーゲン陽性	尿中ウロビリノーゲン増加
浮腫	末梢性浮腫
卵管炎	卵管卵巣炎
卵巣新生物	出血性卵巣嚢胞
卵巣新生物	卵巣嚢胞
卵巣嚢胞	出血性卵巣嚢胞
卵巣嚢胞破裂	出血性卵巣嚢胞

## ルナベル配合錠 ULD

### 2. 7. 4U 臨床的安全性の概要

ノーベルファーマ株式会社

## 2.7.4U 臨床的安全性の概要

### 2.7.4U.1 医薬品への曝露

#### 2.7.4U.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

ルナベル配合錠 ULD (NET:1mg/EE:0.02mg、以下、「本剤」又は「NPC-01」という)の月経困難症患者に対する安全性評価は、子宮内膜症に伴う月経困難症(以下、「EM 性月経困難症」という)患者を対象とした第Ⅲ相長期投与臨床試験(以下、「長期投与試験」という)及び月経困難症患者を対象とした第Ⅲ相比較臨床試験(以下、「比較試験」という)の安全性データに基づき行った。なお、健康成人女性を対象とした単回投与薬物動態試験(以下、「PK 試験」という)及び健康成人女性を対象とした反復投与臨床薬理試験(以下、「PD 試験」という)の安全性データも使用した。

CTD2.5.5U で述べたとおり、比較試験と長期投与試験の試験デザイン及び被験者背景において、安全性評価に影響を与えるような違いがないことから、個々の試験の評価結果を示すとともに 2 試験を併合した評価結果(以下、「本剤併合」という)を適宜記載した。

評価は、①比較試験におけるプラセボ群との比較、②本剤と同一有効成分を含有するルナベル配合錠LD (NET:1mg/EE:0.035mg、以下、「ルナベルLD」又は「IKH-01」という)の月経困難症 4 試験\*を併合した成績(以下、「IKH-01 併合」という)との比較、③本剤長期投与時の評価においてはルナベル配合錠LDの長期投与試験成績(以下、「IKH-01 長期投与試験」という)との比較、という手順で実施した。

\*：EM 性月経困難症患者を対象とした第Ⅲ相予備臨床試験

EM 性月経困難症患者を対象とした第Ⅲ相比較臨床試験

EM 性月経困難症患者を対象とした第Ⅲ相長期投与臨床試験

機能性月経困難症患者を対象とした第Ⅲ相比較臨床試験

なお、本剤の長期投与試験の試験方法・対象患者の妥当性については、CTD2.5.5U に記載した。安全性データの収集方法を以下に示す。

#### (1) 自覚症状、他覚所見及び理学的検査

治験薬投与後に発現したあらゆる好ましくないあるいは意図しない自覚症状及び他覚所見は、有害事象とし、症状・所見、発現期間、重篤度、重症度、処置、経過、転帰、コメント及び治験薬との因果関係を症例報告書に記録した。治験薬との因果関係が否定できない有害事象を副作用とした。

有害事象名は、症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA 13.1 版に従い、器官分類(System Organ Class : SOC) 及び基本語 (Preferred Terms : PT) を用いて表記した。

#### (2) 臨床検査

臨床検査値の基準値からの逸脱が認められた場合には基準外値とした。治験責任医師は、検査値の推移から異常変動の有無を確認し、異常変動と評価した場合は有害事象とした。なお、基準外値を異常変動と評価しない場合にはその理由を症例報告書のコメント欄に記録した。

#### (3) 性器出血状況

比較試験、長期投与試験及び PD 試験において、被験者はくすりの日記又はボランティア日誌に治験期間中の性器出血状況を以下の 0、1、2、3、4 の 5 段階で記載した。

0：なし

1：ごく少量（点状出血程度）

2：通常の月経量より少ない

3：通常の月経量

4：通常の月経量より多い

### 2.7.4U.1.2 全般的な曝露状況

各試験における投与期間及び投与方法を表 2.7.4U.1-1 に示した。PK 試験を除き、治験薬は、1 日 1 錠を毎日一定の時刻に 21 日間経口投与し、その後 7 日間休薬した。これを 1 周期として、各試験で定められた周期数の投与が行われた。

各試験における投与周期ごとの曝露例数を表 2.7.4U.1-2 (比較試験)、表 2.7.4U.1-3 (長期投与試験) 及び表 2.7.4U.1-4 (IKH-01 長期投与試験) に示した。

比較試験では、本剤を 4 周期服用した症例は 103 例であった。長期投与試験では、STEP1 (NET:0.6 mg+EE:0.02 mg 製剤投与) から STEP2 (NET:1 mg+EE:0.02 mg 製剤投与) へ移行したため、症例によって STEP1 製剤の投与期間が 3~10 周期と異なっていた。STEP2 移行後、STEP2 製剤を 13 周期服用した症例は 113 例であった。IKH-01 長期投与試験では、13 周期服用した症例は 107 例であった。

表 2.7.4U.1-1 各試験の投与期間及び投与方法

試験	PK 試験	PD 試験	比較試験	長期投与試験	IKH-01 長期投与試験
資料番号	5.3.3.1-2	5.3.4.1-1	5.3.5.1-1	5.3.5.2-1	5.3.5.2-2
デザイン	非無作為化 非盲検	無作為化 単盲検	無作為化 二重盲検	非無作為化 非盲検	非無作為化 非盲検
投与期間	1 回 (1 日)	1 周期 (21 日)	4 周期 (16 週間)	STEP1：最大 10 周期 STEP2：13 周期 (52 週間)	13 周期 (52 週間)
投与方法	1 日 1 回	被験薬又は対照薬 (参照薬) 1 日 1 錠を毎日一定の時刻に 21 日間経口投与し、その後 7 日間休薬し、以上 28 日間を 1 周期とする。			
被験薬	NPC-01	NPC-01	NPC-01	NPC-01 (STEP1 製剤、STEP2 製剤)	IKH-01
対照薬 (参照薬)	—	(IKH-01)	プラセボ (IKH-01)	—	—
安全性 評価例数	NPC-01：12	NPC-01：7 IKH-01：7	NPC-01：107 プラセボ：54 IKH-01：47	NPC-01：147	IKH-01：128

表 2.7.4U.1-2 投与周期ごとの曝露例数 (比較試験)

投与周期ごとの例数			
1 周期	2 周期	3 周期	4 周期
107	105	104	103

表 2.7.4U.1-3 投与周期ごとの曝露例数 (長期投与試験)

投与周期ごとの例数：STEP1 製剤 (NET 0.6 mg + EE 0.02 mg / 日)												
1 周期	2 周期	3 周期	4 周期	5 周期	6 周期	7 周期	8 周期	9 周期	10 周期			
147	145	144	141	130	115	71	33	20	5			
投与周期ごとの例数：STEP2 製剤 (NET 1 mg + EE 0.02 mg / 日)												
1 周期	2 周期	3 周期	4 周期	5 周期	6 周期	7 周期	8 周期	9 周期	10 周期	11 周期	12 周期	13 周期
133	131	128	126	124	124	120	120	119	116	114	114	113

表 2.7.4U.1-4 投与周期ごとの曝露例数 (IKH-01 長期投与試験)

投与周期ごとの例数												
1 周期	2 周期	3 周期	4 周期	5 周期	6 周期	7 周期	8 周期	9 周期	10 周期	11 周期	12 周期	13 周期
128	124	122	121	114	114	112	109	108	108	108	107	107

### 2.7.4U.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

安全性評価解析対象集団の人口統計学的特性及びその他の基準値の特性を表 2.7.4U.1-5 (比較試験及び長期投与試験) 及び表 2.7.4U.1-6 (本剤併合及び IKH-01 長期投与試験) に示した。

比較試験及び長期投与試験の被験者背景では、月経歴の「周期性」で「整順」が比較試験 100%、長期投与試験 88.4%であった。これは比較試験において、盲検性の維持のため月経周期が  $28 \pm 2$  日間である患者と設定したことによるものであり、平均周期日数はそれぞれ  $28.3 \pm 1.18$  日、 $28.8 \pm 2.92$  日で、ほぼ同じであったことから、安全性評価に影響を与えるものではないと考えられた。その他の項目で明らかな違いはなく、被験者背景に関し、両試験間に安全性評価に影響を与えるような違いはないものと判断した。

本剤併合及び IKH-01 長期投与試験の被験者背景では、年齢において本剤併合で「30 歳以上」の層の例数が多く、体重において本剤併合で「50.0 kg 以上」の層の例数が多かったが、いずれも平均年齢、平均体重に大きな差はなかった。既往歴の有無について本剤併合で「なし」の層の例数が多かったが、これは、本剤の治験において既往歴の定義を「登録 1 年前から投与前までに治癒した疾患」と時期を規定したのに対し、IKH-01 長期投与試験では特に時期を規定しなかったことによるものと考えられた。その他の因子で、明らかな違いは認められなかった。以上のように、両試験間に明らかな違いは認められなかったことから、本剤と同一有効成分を含有するルナベル配合錠 LD の長期投与試験の試験結果を安全性の評価に利用することは可能であると考えられた。

表 2. 7. 4U. 1-5 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性（比較試験／長期投与試験）

項目		分類	比較試験・NPC-01		長期投与試験・NPC-01	
			例数	%	例数	%
総例数			107	100.0	147	100.0
年齢 (歳)	平均値		32.4		33.2	
	標準偏差		7.25		7.12	
	最小値		17		20	
	中央値		32.0		34.0	
	最大値		50		47	
	30歳未満 30歳以上		40 67	37.4 62.6	51 96	34.7 65.3
体重 (kg)	平均値		52.97		53.61	
	標準偏差		6.930		8.528	
	最小値		38.9		40.8	
	中央値		52.00		52.00	
	最大値		71.0		89.6	
	50.0kg未満 50.0kg以上		40 67	37.4 62.6	57 90	38.8 61.2
月 経 歴	初経年齢 (歳)	平均値	12.3		12.3	
		標準偏差	1.22		1.34	
		最小値	10		8	
		中央値	12.0		12.0	
		最大値	15		16	
	周期性	整順	107	100.0	130	88.4
		不順	0	0.0	17	11.6
	周期日数 (日)	平均値	28.3		28.8	
		標準偏差	1.18		2.92	
		最小値	26		21	
		中央値	28.0		29.0	
		最大値	30		43	
月 経 歴	持続日数 (日)	平均値	5.9		6.0	
		標準偏差	1.07		1.16	
		最小値	4		3	
		中央値	6.0		6.0	
		最大値	9		10	
	経血量	多い	47	43.9	72	49.0
		普通	58	54.2	71	48.3
		少ない	2	1.9	4	2.7
	妊娠回数 (回)	なし	60	56.1	95	64.6
		1回以上	47	43.9	52	35.4
		平均値	0.8		0.7	
		標準偏差	1.14		1.01	
		最小値	0		0	
月 経 歴	分娩回数 (回)	なし	74	69.2	106	72.1
		1回以上	33	30.8	41	27.9
		平均値	0.5		0.5	
		標準偏差	0.93		0.82	
		最小値	0		0	
	合併症	中央値	0.0		0.0	
		最大値	4		3	
		なし	23	21.5	16	10.9
		あり	84	78.5	131	89.1
	既往歴	なし	98	91.6	119	81.0
		あり	9	8.4	28	19.0

表 2.7.4U.1-6 人口統計学的特性及びその他の基準値の特性 (本剤併合／IKH-01 長期投与試験)

項目		分類	本剤併合		IKH-01長期投与試験	
			例数	%	例数	%
総例数			254	100.0	128	100.0
年齢 (歳)	平均値		32.9		30.7	
	標準偏差		7.17		6.36	
	最小値		17		18	
	中央値		33.0		30.0	
	最大値		50		45	
	30歳未満		91	35.8	91	71.1
	30歳以上		163	64.2	37	28.9
体重 (kg)	平均値		53.34		52.96	
	標準偏差		7.886		7.389	
	最小値		38.9		38.2	
	中央値		52.00		52.60	
	最大値		89.6		78.2	
	50.0kg未満		97	38.2	81	63.3
	50.0kg以上		157	61.8	47	36.7
月 経 歴	初経年齢 (歳)	平均値	12.3		12.4	
		標準偏差	1.29		1.15	
		最小値	8		10	
		中央値	12.0		12.0	
		最大値	16		17	
	周期性	整順	237	93.3	124	96.9
		不順	17	6.7	4	3.1
	周期日数 (日)	平均値	28.6		29.7	
		標準偏差	2.35		3.03	
		最小値	21		23	
		中央値	28.0		30.0	
		最大値	43		47	
	持続日数 (日)	平均値	5.9		6.2	
		標準偏差	1.12		1.41	
		最小値	3		3	
		中央値	6.0		6.0	
		最大値	10		14	
	経血量	多い	119	46.9	48	37.5
		普通	129	50.8	75	58.6
		少ない	6	2.4	5	3.9
妊娠回数 (回)	なし		155	61.0	89	69.5
		1回以上	99	39.0	39	30.5
	平均値		0.7		0.5	
	標準偏差		1.07		0.89	
	最小値		0		0	
分娩回数 (回)	中央値		0.0		0.0	
	最大値		4		4	
	なし		180	70.9	103	80.5
	1回以上		74	29.1	25	19.5
	平均値		0.5		0.3	
	標準偏差		0.87		0.70	
	最小値		0		0	
	中央値		0.0		0.0	
	最大値		4		3	
合併症	なし		39	15.4	32	25.0
	あり		215	84.6	96	75.0
既往歴	なし		217	85.4	49	38.3
	あり		37	14.6	79	61.7



## 2.7.4U.2 有害事象

### 2.7.4U.2.1 有害事象の解析

有害事象及び副作用の発現率を試験別に表 2.7.4U.2-1 に示した。

本剤併合では、有害事象が 98.4% (250/254 例)、副作用が 94.9% (241/254 例) に認められた。一方、IKH-01 併合では、有害事象が 97.3% (248/255 例)、副作用が 86.3% (220/255 例) であった。本剤併合の副作用発現率は、IKH-01 併合に比べ高かったが、大きな差ではなかった。

比較試験における副作用は、本剤群 89.7% (96/107 例)、プラセボ群 57.4% (31/54 例) であり、プラセボ群に比べ本剤群の副作用発現率が高かった。

表 2.7.4U.2-1 有害事象及び副作用の発現率 (試験別)

試 験	PK 試験	PD 試験		比較試験			長期投与 試験	本剤併合	IKH-01 併合
投与群	NPC-01	NPC-01	IKH-01	NPC-01	プラセボ	IKH-01	NPC-01	NPC-01	IKH-01
対象例数	12	7	7	107	54	47	147	254	255
有害事象 例数(%)	3 (25.0)	6 (85.7)	6 (85.7)	103 (96.3)	44 (81.5)	45 (95.7)	147 (100)	250 (98.4)	248 (97.3)
副作用 例数(%)	3 (25.0)	6 (85.7)	4 (57.1)	96 (89.7)	31 (57.4)	43 (91.5)	145 (98.6)	241 (94.9)	220 (86.3)

#### 2.7.4U.2.1.1 比較的良好に見られる有害事象

本剤併合において、5%以上の発現率で認められた有害事象及び副作用を、比較的良好に見られる有害事象 (以下、「主な有害事象」という) 及び比較的良好に見られる副作用 (以下、「主な副作用」という) として取り扱うこととした。

##### 2.7.4U.2.1.1.1 比較的良好に見られる有害事象

本剤併合、比較試験におけるプラセボ及び IKH-01 併合でのすべての有害事象発現率を表 2.7.4U.2-2 に、すべての副作用発現率を表 2.7.4U.2-3 に示した。

#### (1) 有害事象

有害事象の発現率は、本剤併合が 98.4% (250/254 例) に対して、プラセボが 81.5% (44/54 例) であり、有意差が認められた ( $p<0.001$ )。

本剤併合において、5%以上の発現率で認められた有害事象は、不正子宮出血 81.5% (207/254 例)、鼻咽頭炎 53.9% (137/254 例)、希発月経 38.2% (97/254 例)、頭痛 30.7% (78/254 例)、悪心 15.0% (38/254 例)、月経過多 11.8% (30/254 例)、過少月経 11.4% (29/254 例)、頻発月経 11.0% (28/254 例)、上腹部痛 8.7% (22/254 例)、胃腸炎 7.1% (18/254 例)、下腹部痛 6.7% (17/254 例)、下痢 6.7% (17/254 例)、乳房不快感 6.3% (16/254 例)、出血性卵巣嚢胞 5.9% (15/254 例)、齲歯 5.5% (14/254 例)、倦怠感 5.5% (14/254 例)、インフルエンザ 5.5% (14/254 例)、腹痛 5.1% (13/254 例)、血中トリグリセリド増加 5.1% (13/254 例) であった。

本剤併合において、プラセボと比べ有意に多かった有害事象は、不正子宮出血 ( $p<0.001$ )、頭痛 ( $p<0.001$ )、希発月経 ( $p=0.003$ )、過少月経 ( $p=0.004$ )、月経過多 ( $p=0.004$ )、頻発月経 ( $p=0.007$ )、鼻咽頭炎 ( $p=0.016$ ) であり、IKH-01 併合と比べ有意に多かった有害事象は、不正子宮出血 ( $p<0.001$ )、希発月経 ( $p<0.001$ )、過少月経 ( $p<0.001$ )、頻発月経 ( $p<0.001$ )、胃腸炎 ( $p=0.002$ )、無月経 ( $p=0.012$ ) であった。なお、IKH-01 併合と比べ有意に少なかった有

害事象は、悪心 (p=0.002)、貧血 (p=0.004)、腸炎 (p=0.007)、プラスミノーゲン増加 (p=0.020)、智歯抜歯 (p=0.030)、外陰膺そう痒症 (p=0.037) であった。

## (2) 副作用

副作用の発現率は、本剤併合が 94.9% (241/254 例) に対して、プラセボが 57.4% (31/54 例) であり、有意差が認められた (p<0.001)。

本剤併合において、5%以上の発現率で認められた副作用は、不正子宮出血 81.1% (206/254 例)、希発月経 35.8% (91/254 例)、頭痛 17.3% (44/254 例)、悪心 12.2% (31/254 例)、月経過多 11.8% (30/254 例)、過少月経 11.4% (29/254 例)、頻発月経 11.0% (28/254 例)、乳房不快感 6.3% (16/254 例)、下腹部痛 5.9% (15/254 例) であった。

本剤併合において、プラセボと比べ有意に多かった副作用は、不正子宮出血 (p<0.001)、希発月経 (p<0.001)、過少月経 (p=0.004)、月経過多 (p=0.004)、頻発月経 (p=0.007)、頭痛 (p=0.010) であり、IKH-01 併合と比べ有意に多かった副作用は、不正子宮出血 (p<0.001)、希発月経 (p<0.001)、過少月経 (p<0.001)、頻発月経 (p<0.001)、無月経 (p=0.012)、消化不良 (p=0.030)、月経過多 (p=0.031)、腹痛 (p=0.036) であった。なお、IKH-01 併合と比べ有意に少なかった副作用は、悪心 (p=0.001)、プラスミノーゲン増加 (p=0.037)、であった。

発現率が高くプラセボに比べ有意に多かった不正子宮出血については CTD2.5.5U に記載した。

表 2.7.4U.2-2 有害事象発現率 (1)

投与群		本剤併合			プラセボ			Fisherの	IKH-01併合			Fisherの
対象例数		254例			54例			直接確率法	255例			直接確率法
器官分類(SOC)		件数	例数	%	件数	例数	%	※1 p値	件数	例数	%	※2 p値
総発現例数			250	98.4		44	81.5	<.001		248	97.3	0.544
血液およびリンパ系障害			2	0.8		0	0.0	—		10	3.9	—
貧血		0	0	0.0	0	0	0.0	—	9	9	3.5	0.004
鉄欠乏性貧血		1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	1	1	0.4	1.000
リンパ節炎		1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499
リンパ節症		1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499
心臓障害			4	1.6		1	1.9	—		4	1.6	—
動悸		4	4	1.6	1	1	1.9	1.000	4	4	1.6	1.000
耳および迷路障害			4	1.6		1	1.9	—		2	0.8	—
乗物酔い		0	0	0.0	1	1	1.9	0.175	0	0	0.0	—
耳鳴		2	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499
鼓膜穿孔		1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499
回転性めまい		3	1	0.4	0	0	0.0	1.000	2	2	0.8	1.000
耳不快感		1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499
内分泌障害			1	0.4		0	0.0	—		0	0.0	—
高プロラクチン血症		1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499
眼障害			8	3.1		0	0.0	—		9	3.5	—
眼の異常感		1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	1	1	0.4	1.000
眼精疲労		1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499
霰粒腫		0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
結膜炎		2	2	0.8	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.249
アレルギー性結膜炎		1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	6	5	2.0	0.216
角膜炎		2	2	0.8	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.249
霧視		0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
眼の異物感		2	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499
眼そう痒症		0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
胃腸障害			122	48.0		17	31.5	—		138	54.1	—
腹部不快感		20	11	4.3	4	3	5.6	0.718	13	11	4.3	1.000
腹部膨満		5	5	2.0	0	0	0.0	0.591	6	6	2.4	1.000
腹痛		16	13	5.1	1	1	1.9	0.477	5	5	2.0	0.059
下腹部痛		25	17	6.7	3	1	1.9	0.216	24	19	7.5	0.863
上腹部痛		34	22	8.7	4	4	7.4	1.000	37	33	12.9	0.153
急性腹症		1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499
裂肛		2	2	0.8	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.249
口唇炎		1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499
大腸炎		0	0	0.0	0	0	0.0	—	3	1	0.4	1.000
便秘		13	12	4.7	2	2	3.7	1.000	21	19	7.5	0.266
齲歯		15	14	5.5	1	1	1.9	0.483	12	12	4.7	0.693
下痢		38	17	6.7	1	1	1.9	0.216	27	20	7.8	0.733
消化不良		8	5	2.0	0	0	0.0	0.591	1	1	0.4	0.122
腸炎		0	0	0.0	1	1	1.9	0.175	8	8	3.1	0.007
鼓腸		0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
食中毒		0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
胃ボリーブ		1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499
胃潰瘍		1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499
胃炎		10	10	3.9	0	0	0.0	0.219	5	5	2.0	0.203
歯肉炎		1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	4	4	1.6	0.373
痔核		2	2	0.8	1	1	1.9	0.440	4	4	1.6	0.686
過敏性腸症候群		0	0	0.0	0	0	0.0	—	2	2	0.8	0.499
悪心		59	38	15.0	5	3	5.6	0.077	87	67	26.3	0.002
歯周炎		4	4	1.6	0	0	0.0	1.000	2	2	0.8	0.450
逆流性食道炎		1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499
口内炎		12	8	3.1	0	0	0.0	0.359	4	4	1.6	0.261
歯痛		9	9	3.5	1	1	1.9	1.000	8	7	2.7	0.623
嘔吐		7	7	2.8	0	0	0.0	0.610	12	12	4.7	0.350
排便痛		2	1	0.4	0	0	0.0	1.000	1	1	0.4	1.000
消化管運動障害		0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
一般・全身障害および投与部位の状態			32	12.6		2	3.7	—		43	16.9	—
無力症		0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
胸部不快感		0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
胸痛		1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	1	1	0.4	1.000
顔面浮腫		2	2	0.8	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.249
疲労		0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
異常感		2	2	0.8	0	0	0.0	1.000	4	3	1.2	1.000
熱感		1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	2	2	0.8	1.000
易刺激性		1	1	0.4	1	1	1.9	0.320	5	5	2.0	0.216
倦怠感		18	14	5.5	0	0	0.0	0.141	9	9	3.5	0.296
腫瘤		0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
浮腫		10	8	3.1	1	1	1.9	1.000	6	4	1.6	0.261
末梢性浮腫		3	3	1.2	0	0	0.0	1.000	10	6	2.4	0.504
発熱		6	6	2.4	0	0	0.0	0.595	18	14	5.5	0.108
炎症性疼痛		0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
肝胆道系障害			0	0.0		0	0.0	—		2	0.8	—
胆嚢炎		0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
胆石症		0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
肝機能異常		0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000

表 2.7.4U.2-2 有害事象発現率 (2)

投与群 対象例数 器官分類(SOC)	有害事象名(PT)	本剤併合 254例			プラセボ 54例			Fisherの 直接確率法 ※1 p値	IKH-01併合 255例			Fisherの 直接確率法 ※2 p値
		件数	例数	%	件数	例数	%		件数	例数	%	
免疫系障害	薬物過敏症	0	2	0.8	0	0	0.0	—	—	4	1.6	—
	季節性アレルギー	2	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
	節足動物刺傷アレルギー	2	2	0.8	0	0	0.0	1.000	2	2	0.8	1.000
	節足動物刺傷アレルギー	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
感染症および寄生虫症	急性副鼻腔炎	3	155	61.0	26	48.1	—	—	151	59.2	—	—
	急性扁桃炎	0	2	0.8	0	0	0.0	1.000	2	2	0.8	1.000
	急性扁桃炎	0	0	0.0	0	0	0.0	—	2	2	0.8	0.499
	バルトリン腺腫瘍	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
	気管支炎	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	3	2	0.8	1.000
	カンジダ症	0	0	0.0	0	0	0.0	—	2	2	0.8	0.499
	眼窩蜂巣炎	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499
	膀胱炎	9	9	3.5	3	2	3.7	1.000	12	12	4.7	0.657
	感染性下痢	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
	毛包炎	3	2	0.8	0	0	0.0	1.000	1	1	0.4	0.624
	胃腸炎	19	18	7.1	3	3	5.6	1.000	4	4	1.6	0.002
	ウイルス性胃腸炎	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499
	陰部ヘルペス	0	0	0.0	0	0	0.0	—	3	2	0.8	0.499
	帯状疱疹	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	3	3	1.2	0.624
	麦粒腫	3	2	0.8	0	0	0.0	1.000	7	7	2.7	0.176
	膿疱疹	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
	インフルエンザ	14	14	5.5	0	0	0.0	0.141	14	14	5.5	1.000
	鼻膿瘍	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
	鼻咽頭炎	313	137	53.9	31	19	35.2	0.016	237	122	47.8	0.184
	外耳炎	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499
	中耳炎	2	2	0.8	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.249
	耳下腺炎	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	1	1	0.4	1.000
	扁桃周囲膿瘍	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
	咽頭炎	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	4	3	1.2	0.624
	マイコプラズマ性肺炎	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499
	腎盂腎炎	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499
	鼻炎	3	3	1.2	1	1	1.9	0.539	2	2	0.8	0.686
	副鼻腔炎	2	2	0.8	0	0	0.0	1.000	1	1	0.4	0.624
	扁桃炎	3	3	1.2	1	1	1.9	0.539	1	1	0.4	0.373
	尿道炎	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
	膣感染	3	3	1.2	0	0	0.0	1.000	3	3	1.2	1.000
	ウイルス感染	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499
	外陰部炎	2	1	0.4	0	0	0.0	1.000	4	4	1.6	0.373
	外陰部腔カンジダ症	11	4	1.6	3	3	5.6	0.106	10	10	3.9	0.174
	外陰部腔炎	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499
	トリコモナス性外陰部腔炎	3	3	1.2	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.124
	卵管卵巣炎	0	0	0.0	0	0	0.0	—	2	2	0.8	0.499
	β溶血性レンサ球菌感染	2	2	0.8	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.249
	白癬感染	2	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499
	クラミジア感染	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	1	1	0.4	1.000
	ウイルス性腸炎	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
	化膿	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
	細菌性膣炎	5	4	1.6	0	0	0.0	1.000	5	5	2.0	1.000
	外陰腔真菌感染	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
	口腔ヘルペス	2	1	0.4	1	1	1.9	0.320	5	3	1.2	0.624
	クロウシルス性胃腸炎	2	2	0.8	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.249
傷害、中毒および処置合併症	処置合併症	2	20	7.9	1	1	1.9	—	22	8.6	—	—
	動物咬傷	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	1	1	0.4	1.000
	足関節部骨折	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
	節足動物刺傷	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	3	3	1.2	0.624
	足骨折	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
	損傷	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499
	角膜損傷	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
	関節脱臼	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
	関節捻挫	4	2	0.8	0	0	0.0	1.000	3	3	1.2	1.000
	筋損傷	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
	頸椎部脊髄損傷	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499
	歯牙損傷	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499
	擦過傷	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499
	肉離れ	2	2	0.8	0	0	0.0	1.000	1	1	0.4	0.624
	咬舌	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499
	挫傷	2	2	0.8	0	0	0.0	1.000	3	3	1.2	1.000
	処置後出血	3	2	0.8	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.249
	創傷	3	2	0.8	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.249
	熱傷	4	3	1.2	0	0	0.0	1.000	2	2	0.8	0.686
	口唇損傷	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499
	皮膚裂傷	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
	靱帯損傷	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
	骨格損傷	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
	皮膚損傷	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
	歯牙破折	0	0	0.0	1	1	1.9	0.175	0	0	0.0	—
	処置による疼痛	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499
	靱帯断裂	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000

表 2.7.4U.2-2 有害事象発現率 (3)

投与群 対象例数 器官分類(SOC)	有害事象名(PT)	本剤併合 254例			プラセボ 54例			Fisherの 直接確率法 ※1 p値	IKH-01併合 255例			Fisherの 直接確率法 ※2 p値
		件数	例数	%	件数	例数	%		件数	例数	%	
臨床検査		73	28.7		7	13.0		—	87	34.1		—
	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	2	2	0.8	1.000
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	5	5	2.0	0	0	0.0	0.591	6	6	2.4	1.000
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5	5	2.0	1	1	1.9	1.000	3	3	1.2	0.504
	血中ビリルビン増加	4	4	1.6	0	0	0.0	1.000	1	1	0.4	0.216
	血中コレステロール増加	4	4	1.6	0	0	0.0	1.000	6	6	2.4	0.751
	血中クレアチニン増加	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
	血中フィブリノゲン減少	0	0	0.0	0	0	0.0	—	3	3	1.2	0.249
	血中フィブリノゲン増加	2	2	0.8	0	0	0.0	1.000	5	5	2.0	0.450
	血中鉄減少	5	5	2.0	2	2	3.7	0.355	5	5	2.0	1.000
	血中鉄増加	9	8	3.1	0	0	0.0	0.359	10	9	3.5	1.000
	血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0.0	0	0	0.0	—	2	2	0.8	0.499
	血圧低下	0	0	0.0	0	0	0.0	—	2	1	0.4	1.000
	血圧上昇	2	2	0.8	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.249
	血中トリグリセリド増加	15	13	5.1	0	0	0.0	0.135	27	25	9.8	0.062
	C-反応性蛋白増加	0	0	0.0	0	0	0.0	—	5	5	2.0	0.061
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	10	10	3.9	1	1	1.9	0.696	11	11	4.3	1.000
	尿中ブドウ糖陽性	2	2	0.8	1	1	1.9	0.440	1	1	0.4	0.624
	ヘマトクリット減少	1	1	0.4	1	1	1.9	0.320	0	0	0.0	0.499
	ヘモグロビン減少	1	1	0.4	1	1	1.9	0.320	0	0	0.0	0.499
	高比重リポ蛋白増加	0	0	0.0	0	0	0.0	—	4	4	1.6	0.124
	肝機能検査異常	0	0	0.0	0	0	0.0	—	3	3	1.2	0.249
	プラスミノーゲン減少	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
	プラスミノーゲン増加	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	10	9	3.5	0.020
	血小板数減少	3	3	1.2	0	0	0.0	1.000	1	1	0.4	0.373
	総蛋白減少	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
	プロトロンビン時間延長	0	0	0.0	0	0	0.0	—	4	3	1.2	0.249
	プロトロンビン時間比増加	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
	赤血球数減少	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499
	子宮頸部スミア異常	3	3	1.2	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.124
	体重減少	2	2	0.8	1	1	1.9	0.440	4	4	1.6	0.686
	体重増加	10	10	3.9	0	0	0.0	0.219	4	4	1.6	0.113
	白血球数減少	3	3	1.2	0	0	0.0	1.000	1	1	0.4	0.373
	白血球数増加	6	6	2.4	0	0	0.0	0.595	4	4	1.6	0.544
	アンチトロンビンⅢ減少	0	0	0.0	0	0	0.0	—	2	2	0.8	0.499
	血中リン増加	0	0	0.0	0	0	0.0	—	2	2	0.8	0.499
	糖鎖抗原125増加	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499
	血小板数増加	2	2	0.8	0	0	0.0	1.000	4	4	1.6	0.686
	尿潜血陽性	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
	尿中蛋白陽性	11	11	4.3	0	0	0.0	0.223	8	8	3.1	0.495
	トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
	便潜血陽性	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499
	インターロイキン濃度増加	0	0	0.0	0	0	0.0	—	3	3	1.2	0.249
	尿中ウロビリノーゲン増加	0	0	0.0	0	0	0.0	—	2	2	0.8	0.499
代謝および栄養障害		1	1	0.4	0	0	0.0	—	4	4	1.6	—
筋骨格系および結合組織障害	食欲減退	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	4	4	1.6	0.373
	関節痛	6	5	2.0	0	0	0.0	0.591	2	2	0.8	0.285
	関節炎	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
	背骨痛	14	12	4.7	3	3	5.6	0.733	10	10	3.9	0.670
	肩胛部痛	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499
	筋骨格痛	2	2	0.8	0	0	0.0	1.000	5	4	1.6	0.686
	筋肉痛	2	2	0.8	0	0	0.0	1.000	2	2	0.8	1.000
	ミオキミア	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499
	頸部痛	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499
	変形性関節症	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
	顎痛	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499
	顎関節症候群	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499
	腱鞘炎	4	2	0.8	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.249
	筋肉疲労	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
	椎間板突出	2	2	0.8	0	0	0.0	1.000	1	1	0.4	0.624
	筋骨格系胸痛	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499
	頸椎平坦化	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499
	筋骨格硬直	5	5	2.0	0	0	0.0	0.591	11	11	4.3	0.203
	足変形	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499
	椎間板障害	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
	脊椎すべり症	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
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)		4	1.6		0	0.0		—	4	1.6		—
	乳癌	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
	子宮頸線維腫の変性	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499
	乳腺線維腺腫	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
	髄膜腫	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
	脂漏性角化症	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
	子宮平滑筋腫	3	3	1.2	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.124

表 2.7.4U.2-2 有害事象発現率 (4)

投与群 対象例数 器官分類(SOC)	有害事象名(PT)	本剤併合 254例			プラセボ 54例			Fisherの 直接確率法 ※1 p値	IKH-01併合 255例			Fisherの 直接確率法 ※2 p値
		件数	例数	%	件数	例数	%		件数	例数	%	
神経系障害		97	38.2		6	11.1		—	93	36.5		—
	頰腕症候群	2	2	0.8	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.249
	意識レベルの低下	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499
	浮動性めまい	6	6	2.4	2	2	3.7	0.633	12	12	4.7	0.229
	体位性めまい	3	3	1.2	0	0	0.0	1.000	3	3	1.2	1.000
	頭痛	261	78	30.7	6	4	7.4	<.001	124	74	29.0	0.699
	知覚過敏	2	2	0.8	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.249
	感覚鈍麻	2	2	0.8	0	0	0.0	1.000	4	4	1.6	0.686
	片頭痛	5	2	0.8	0	0	0.0	1.000	4	3	1.2	1.000
	神経痛	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
	嗅覚錯乱	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
	坐骨神経痛	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
	傾眠	11	10	3.9	0	0	0.0	0.219	6	6	2.4	0.324
	三叉神経痛	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
	顔面痙攣	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499
精神障害		9	3.5		3	5.6		—	11	4.3		—
	不安	0	0	0.0	1	1	1.9	0.175	0	0	0.0	—
	うつ病	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
	気分変調性障害	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499
	不眠症	7	6	2.4	3	2	3.7	0.633	9	7	2.7	1.000
	気分動揺	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
	睡眠障害	2	2	0.8	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.249
	感情不安定	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
	早期覚醒型不眠症	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
腎および尿路障害		2	0.8		0	0.0		—	2	0.8		—
	間質性膀胱炎	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
	頻尿	2	2	0.8	0	0	0.0	1.000	1	1	0.4	0.624
生殖系および乳房障害		230	90.6		23	42.6		—	203	79.6		—
	無月経	12	11	4.3	0	0	0.0	0.223	2	2	0.8	0.012
	乳房嚢胞	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499
	乳房腫瘍	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	1	1	0.4	1.000
	乳房痛	6	5	2.0	1	1	1.9	1.000	8	6	2.4	1.000
	子宮頸部上皮異形成	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499
	子宮頸管ポリープ	3	3	1.2	0	0	0.0	1.000	2	2	0.8	0.686
	月経困難症	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499
	子宮内膜炎	2	2	0.8	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.249
	線維嚢胞性乳腺疾患	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499
	乳汁漏出症	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	1	1	0.4	1.000
	過少月経	34	29	11.4	0	0	0.0	0.004	5	5	2.0	<.001
	月経過多	49	30	11.8	0	0	0.0	0.004	21	18	7.1	0.070
	不規則月経	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
	不正子宮出血	1081	207	81.5	35	21	38.9	<.001	323	162	63.5	<.001
	乳頭痛	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
	希発月経	173	97	38.2	10	9	16.7	0.003	58	43	16.9	<.001
	卵巣嚢胞	5	5	2.0	0	0	0.0	0.591	5	5	2.0	1.000
	卵巣嚢胞破裂	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
	卵巣腫大	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499
	卵巣血腫	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499
	骨盤痛	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499
	頻発月経	41	28	11.0	0	0	0.0	0.007	7	6	2.4	<.001
	月経前症候群	7	5	2.0	1	1	1.9	1.000	1	1	0.4	0.122
	子宮肥大	0	0	0.0	0	0	0.0	—	2	2	0.8	0.499
	子宮出血	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499
	子宮ポリープ	2	2	0.8	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.249
	膣分泌物	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499
	膣出血	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
	外陰血腫	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499
	外陰腔乾燥	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499
	乳房石灰化	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
	乳房不快感	21	16	6.3	0	0	0.0	0.085	22	17	6.7	1.000
	外陰掻痒症	2	1	0.4	0	0	0.0	1.000	8	8	3.1	0.037
	性器分泌物	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	1	1	0.4	1.000
	出血性卵巣嚢胞	15	15	5.9	0	0	0.0	0.082	12	12	4.7	0.561
	乳房障害	0	0	0.0	0	0	0.0	—	2	2	0.8	0.499
	膣びらん	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
	外陰部びらん	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
	性交出血	2	1	0.4	0	0	0.0	1.000	1	1	0.4	1.000
	卵巣出血	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499

表 2.7.4U.2-2 有害事象発現率 (5)

投与群 対象例数 器官分類(SOC)	本剤併合 254例			プラセボ 54例			Fisherの 直接確率法 ※1 p値	IKH-01併合 255例			Fisherの 直接確率法 ※2 p値
	件数	例数	%	件数	例数	%		件数	例数	%	
有害事象名(PT)											
呼吸器、胸部および縦隔障害		14	5.5		1	1.9	—		20	7.8	—
喘息	3	3	1.2	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.124
咳嗽	2	2	0.8	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.249
鼻出血	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
過換気	0	0	0.0	1	1	1.9	0.175	1	1	0.4	1.000
胸膜炎	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
呼吸異常	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
アレルギー性鼻炎	3	3	1.2	0	0	0.0	1.000	9	7	2.7	0.339
鼻漏	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
上気道の炎症	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	2	2	0.8	1.000
アレルギー性気管支炎	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499
口腔咽頭痛	8	6	2.4	0	0	0.0	0.595	10	8	3.1	0.788
皮膚および皮下組織障害		34	13.4		5	9.3	—		47	18.4	—
さ瘡	11	10	3.9	1	1	1.9	0.696	7	7	2.7	0.473
脱毛症	1	1	0.4	1	1	1.9	0.320	1	1	0.4	1.000
肝斑	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499
皮膚嚢腫	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	1	1	0.4	1.000
皮膚炎	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	3	2	0.8	1.000
アレルギー性皮膚炎	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
アトピー性皮膚炎	4	3	1.2	0	0	0.0	1.000	3	2	0.8	0.686
接触性皮膚炎	2	2	0.8	1	1	1.9	0.440	2	2	0.8	1.000
薬疹	2	2	0.8	0	0	0.0	1.000	1	1	0.4	0.624
皮膚乾燥	8	5	2.0	0	0	0.0	0.591	1	1	0.4	0.122
湿疹	6	5	2.0	1	1	1.9	1.000	11	11	4.3	0.203
紅斑	0	0	0.0	0	0	0.0	—	2	2	0.8	0.499
多形紅斑	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
皮下出血	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
紅色汗疹	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499
嵌入爪	0	0	0.0	0	0	0.0	—	2	2	0.8	0.499
皮膚疼痛	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
光線過敏性反応	0	0	0.0	0	0	0.0	—	2	1	0.4	1.000
痒疹	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
そう痒症	2	2	0.8	0	0	0.0	1.000	5	5	2.0	0.450
乾癬	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
紫斑	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499
発疹	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	6	6	2.4	0.122
蕁麻疹	7	6	2.4	1	1	1.9	1.000	8	7	2.7	1.000
爪床出血	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
顔面感覚鈍麻	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
外科および内科処置		0	0.0		0	0.0	—		7	2.7	—
智歯抜歯	0	0	0.0	0	0	0.0	—	6	6	2.4	0.030
抜歯	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
血管障害		6	2.4		2	3.7	—		4	1.6	—
起立性低血圧	2	2	0.8	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.249
末梢冷感	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
静脈瘤	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499
ほてり	3	3	1.2	2	2	3.7	0.212	3	3	1.2	1.000

※1：本剤併合 vs プラセボの2群比較

※2：本剤併合 vs IKH-01併合の2群比較

表 2.7.4U.2-3 副作用発現率 (1)

投与群 対象例数 器官分類(SOC) 副作用名(PT)	本剤併合 254例			プラセボ 54例			Fisherの 直接確率法 ※1 p値	IKH-01併合 255例			Fisherの 直接確率法 ※2 p値
	件数	例数	%	件数	例数	%		件数	例数	%	
総発現例数	241	94.9		31	57.4		<.001	220	86.3		0.001
血液およびリンパ系障害											
貧血	0	0	0.0	0	0	0.0	—	3	3	1.2	0.249
心臓障害											
動悸	1	1	0.4	1	1	1.9	0.320	3	3	1.2	0.624
耳および迷路障害											
耳鳴	2	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499
内分泌障害											
高プロラクチン血症	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499
眼障害											
霧視	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
胃腸障害											
	76	29.9		8	14.8		—	95	37.3		—
腹部不快感	10	6	2.4	2	1	1.9	1.000	7	7	2.7	1.000
腹部膨満	2	2	0.8	0	0	0.0	1.000	3	3	1.2	1.000
腹痛	10	9	3.5	0	0	0.0	0.369	2	2	0.8	0.036
下腹部痛	20	15	5.9	3	1	1.9	0.322	13	8	3.1	0.142
上腹部痛	12	10	3.9	1	1	1.9	0.696	22	20	7.8	0.089
便秘	6	6	2.4	2	2	3.7	0.633	11	10	3.9	0.447
齲歯	0	0	0.0	0	0	0.0	—	2	2	0.8	0.499
下痢	9	5	2.0	1	1	1.9	1.000	6	6	2.4	1.000
消化不良	8	5	2.0	0	0	0.0	0.591	0	0	0.0	0.030
腸炎	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
鼓腸	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
胃炎	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	1	1	0.4	1.000
痔核	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
過敏性腸症候群	0	0	0.0	0	0	0.0	—	2	2	0.8	0.499
悪心	50	31	12.2	3	2	3.7	0.088	77	60	23.5	0.001
口内炎	3	1	0.4	0	0	0.0	1.000	4	4	1.6	0.373
歯痛	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
嘔吐	6	6	2.4	0	0	0.0	0.595	7	7	2.7	1.000
排便痛	2	1	0.4	0	0	0.0	1.000	1	1	0.4	1.000
消化管運動障害	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
一般・全身障害および投与部位の状態											
	22	8.7		2	3.7		—	23	9.0		—
胸部不快感	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
顔面浮腫	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499
異常感	2	2	0.8	0	0	0.0	1.000	3	2	0.8	1.000
熱感	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	1	1	0.4	1.000
易刺激性	1	1	0.4	1	1	1.9	0.320	3	3	1.2	0.624
倦怠感	10	10	3.9	0	0	0.0	0.219	8	8	3.1	0.641
浮腫	10	8	3.1	1	1	1.9	1.000	3	2	0.8	0.063
末梢性浮腫	3	3	1.2	0	0	0.0	1.000	9	5	2.0	0.724
発熱	0	0	0.0	0	0	0.0	—	2	2	0.8	0.499
炎症性疼痛	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
肝胆道系障害											
肝機能異常	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
感染症および寄生虫症											
	2	0.8		0	0.0		—	6	2.4		—
カンジダ症	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
胃腸炎	2	2	0.8	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.249
帯状疱疹	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
鼻炎	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
副鼻腔炎	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
尿道炎	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
外陰部陰カンジダ症	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
臨床検査											
	34	13.4		1	1.9		—	53	20.8		—
活性化部分トロンボラスチン時間延長	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3	3	1.2	0	0	0.0	1.000	1	1	0.4	0.373
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	3	1.2	1	1	1.9	0.539	0	0	0.0	0.124
血中ビリルビン増加	2	2	0.8	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.249
血中コレステロール増加	3	3	1.2	0	0	0.0	1.000	6	6	2.4	0.504
血中フィブリノゲン増加	2	2	0.8	0	0	0.0	1.000	4	4	1.6	0.686
血中鉄減少	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	2	2	0.8	1.000
血中鉄増加	5	4	1.6	0	0	0.0	1.000	4	4	1.6	1.000
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
血圧低下	0	0	0.0	0	0	0.0	—	2	1	0.4	1.000
血圧上昇	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499
血中トリグリセリド増加	4	4	1.6	0	0	0.0	1.000	10	10	3.9	0.174
C-反応性蛋白増加	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
γ-グロブリン・トランスフェラーゼ増加	7	7	2.8	0	0	0.0	0.610	6	6	2.4	0.788
尿中ブドウ糖陽性	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
高比重リボ蛋白増加	0	0	0.0	0	0	0.0	—	2	2	0.8	0.499
肝機能検査異常	0	0	0.0	0	0	0.0	—	3	3	1.2	0.249
プラスミノーゲン増加	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	8	8	3.1	0.037
プロトロンビン時間延長	0	0	0.0	0	0	0.0	—	3	2	0.8	0.499
プロトロンビン時間比増加	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
子宮頸部スミア異常	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499
体重減少	0	0	0.0	0	0	0.0	—	2	2	0.8	0.499
体重増加	7	7	2.8	0	0	0.0	0.610	3	3	1.2	0.221
白血球数増加	0	0	0.0	0	0	0.0	—	3	3	1.2	0.249
アンチトロンビンⅢ減少	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
血小板数増加	2	2	0.8	0	0	0.0	1.000	3	3	1.2	1.000
尿潜血陽性	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
尿中蛋白陽性	3	3	1.2	0	0	0.0	1.000	4	4	1.6	1.000
トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
インターロイキン濃度増加	0	0	0.0	0	0	0.0	—	3	3	1.2	0.249



表 2.7.4U.2-3 副作用発現率 (2)

投与群 対象例数 器官分類(SOC)	本剤併合 254例			プラセボ 54例			Fisherの 直接確率法 ※1 p値	IKH-01併合 255例			Fisherの 直接確率法 ※2 p値
	件数	例数	%	件数	例数	%		件数	例数	%	
代謝および栄養障害		0	0.0		0	0.0	—		3	1.2	0.249
食欲減退	0	0	0.0	0	0	0.0	—	3	3	1.2	—
筋骨格系および結合組織障害		2	0.8		0	0.0	—		3	1.2	—
背部痛	2	2	0.8	0	0	0.0	1.000	3	3	1.2	1.000
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)		3	1.2		0	0.0	—		3	1.2	—
乳癌	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
子宮頸線維腫の変性	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499
乳腺線維腺腫	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
髄膜腫	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
子宮平滑筋腫	2	2	0.8	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.249
神経系障害		56	22.0		3	5.6	—		48	18.8	—
浮動性めまい	3	3	1.2	1	1	1.9	0.539	5	5	2.0	0.724
体位性めまい	2	2	0.8	0	0	0.0	1.000	1	1	0.4	0.624
頭痛	162	44	17.3	4	2	3.7	0.010	44	35	13.7	0.273
知覚過敏	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499
感覚鈍麻	0	0	0.0	0	0	0.0	—	4	4	1.6	0.124
片頭痛	0	0	0.0	0	0	0.0	—	2	2	0.8	0.499
嗅覚錯誤	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
傾眠	9	8	3.1	0	0	0.0	0.359	5	5	2.0	0.417
精神障害		1	0.4		0	0.0	—		3	1.2	—
不眠症	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
気分動揺	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
睡眠障害	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499
感情不安定	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
生殖系および乳房障害		226	89.0		22	40.7	—		186	72.9	—
無月経	12	11	4.3	0	0	0.0	0.223	2	2	0.8	0.012
乳房腫瘍	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	1	1	0.4	1.000
乳房痛	5	4	1.6	1	1	1.9	1.000	7	5	2.0	1.000
子宮頸管ポリープ	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499
乳汁漏出症	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	1	1	0.4	1.000
過少月経	34	29	11.4	0	0	0.0	0.004	4	4	1.6	<.001
月経過多	48	30	11.8	0	0	0.0	0.004	19	16	6.3	0.031
不規則月経	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
不正子宮出血	1064	206	81.1	31	20	37.0	<.001	286	154	60.4	<.001
希発月経	165	91	35.8	8	7	13.0	<.001	51	37	14.5	<.001
卵巣嚢胞	3	3	1.2	0	0	0.0	1.000	4	4	1.6	1.000
卵巣血腫	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499
頻発月経	40	28	11.0	0	0	0.0	0.007	7	6	2.4	<.001
月経前症候群	6	4	1.6	1	1	1.9	1.000	0	0	0.0	0.061
子宮肥大	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
子宮出血	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499
膣分泌物	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499
外陰腔乾燥	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499
乳房不快感	21	16	6.3	0	0	0.0	0.085	22	17	6.7	1.000
外陰腔そう痒症	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
性器分泌物	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
出血性卵巣嚢胞	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	4	4	1.6	0.373
乳房障害	0	0	0.0	0	0	0.0	—	2	2	0.8	0.499
性交出血	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
卵巣出血	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499
呼吸器、胸郭および縦隔障害		0	0.0		0	0.0	—		1	0.4	—
アレルギー性鼻炎	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
皮膚および皮下組織障害		16	6.3		1	1.9	—		16	6.3	—
ざ瘡	8	7	2.8	0	0	0.0	0.610	4	4	1.6	0.382
脱毛症	0	0	0.0	1	1	1.9	0.175	0	0	0.0	—
アトピー性皮膚炎	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	2	1	0.4	1.000
薬疹	2	2	0.8	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.249
皮膚乾燥	5	2	0.8	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.249
湿疹	2	2	0.8	0	0	0.0	1.000	4	4	1.6	0.686
紅斑	0	0	0.0	0	0	0.0	—	2	2	0.8	0.499
多形紅斑	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
そう痒症	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	2	2	0.8	1.000
紫斑	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499
発疹	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	2	2	0.8	1.000
蕁麻疹	0	0	0.0	0	0	0.0	—	2	2	0.8	0.499
顔面感覚鈍麻	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
血管障害		4	1.6		2	3.7	—		2	0.8	—
起立性低血圧	2	2	0.8	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.249
ほてり	2	2	0.8	2	2	3.7	0.143	2	2	0.8	1.000

※1：本剤併合 vs プラセボの 2 群比較

※2：本剤併合 vs IKH-01併合の 2 群比較

## 2.7.4U.2.1.1.2 重症度別有害事象

主な有害事象について、比較試験における重症度別発現率を表 2.7.4U.2-4 に、長期投与試験における重症度別発現率を表 2.7.4U.2-5 に示した。また、主な副作用について、比較試験における重症度別発現率を表 2.7.4U.2-6 に、長期投与試験における重症度別発現率を表 2.7.4U.2-7 に示した。

## (1) 有害事象

比較試験における重症度別有害事象は、本剤群で、中等度 20.6% (22/107 例)、軽度 75.7% (81/107 例) であり、主な有害事象で中等度と判定された有害事象は、腹痛、齲歯、下痢、倦怠感、胃腸炎、インフルエンザ、鼻咽頭炎、不正子宮出血であった。また、プラセボ群では、中等度 16.7% (9/54 例)、軽度 64.8% (35/54 例) であり、ルナベル LD 群では中等度 14.9% (7/47 例)、軽度 80.9% (38/47 例) であった。なお、いずれの群においても重度と判定された有害事象はなかった。

長期投与試験における重症度別有害事象は、重度は 0.7% (1/147 例)、中等度 16.3% (24/147 例)、軽度 83.0% (122/147 例) であった。重度と判定された有害事象は、発現率が 5%未満の子宮内膜症〔子宮内膜症(下腹部痛)の悪化〕1 例 (1 件) のみであり、主な有害事象で中等度は、悪心、胃腸炎、インフルエンザ、鼻咽頭炎、頭痛、不正子宮出血、出血性卵巣嚢胞であった。

## (2) 副作用

比較試験における重症度別副作用は、本剤群で、中等度 3.7% (4/107 例)、軽度 86.0% (92/107 例) であり、主な副作用で中等度と判定された副作用は、不正子宮出血のみであった。また、プラセボ群では、中等度 5.6% (3/54 例)、軽度 51.9% (28/54 例) であり、ルナベル LD 群では中等度 6.4% (3/47 例)、軽度 85.1% (40/47 例) であった。なお、いずれの群においても重度と判定された副作用はなかった。

長期投与試験における重症度別副作用は、重度はなく、中等度 5.4% (8/147 例)、軽度 93.2% (137/147 例) であり、中等度と判定された主な副作用は悪心、頭痛、不正子宮出血であった。

表 2.7.4U.2-4 主な有害事象の重症度別発現率 (比較試験)

投与群		NPC-01群						プラセボ群						IKH-01群					
対象例数		107例						54例						47例					
器官分類(SOC)	有害事象名(PT)	軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
胃腸障害	腹痛	4	3.7	2	1.9			1	1.9					2	4.3	1	2.1		
	下腹部痛	12	11.2					1	1.9					2	4.3				
	上腹部痛	5	4.7					4	7.4					3	6.4				
	齲歯	1	0.9	1	0.9					1	1.9								
	下痢	2	1.9	1	0.9			1	1.9					2	4.3				
	悪心	13	12.1					3	5.6					9	19.1	1	2.1		
一般・全身障害および投与部位の状態	倦怠感			1	0.9									2	4.3				
感染症および寄生虫症	胃腸炎	3	2.8	2	1.9			1	1.9	2	3.7			2	4.3				
	インフルエンザ			2	1.9														
	鼻咽頭炎	35	32.7	7	6.5			17	31.5	2	3.7			9	19.1	3	6.4		
臨床検査	血中トリグリセリド増加	4	3.7											1	2.1				
神経系障害	頭痛	25	23.4					3	5.6	1	1.9			9	19.1	1	2.1		
生殖系および乳房障害	過少月経	7	6.5											1	2.1				
	月経過多	6	5.6											5	10.6				
	不正子宮出血	74	69.2	1	0.9			21	38.9					36	76.6	1	2.1		
	希発月経	30	28.0					9	16.7					7	14.9				
	頻発月経	9	8.4											5	10.6				
	乳房不快感	8	7.5											2	4.3				
	出血性卵巣嚢胞													1	2.1				

表 2.7.4U.2-5 主な有害事象の重症度別発現率（長期投与試験）

対象例数 器官分類(SOC)	有害事象名(PT)	147例					
		軽度		中等度		重度	
		N	%	N	%	N	%
胃腸障害	腹痛	7	4.8				
	下腹部痛	5	3.4				
	上腹部痛	17	11.6				
	齲歯	12	8.2				
	下痢	14	9.5				
	悪心	24	16.3	1	0.7		
一般・全身障害および投与部位の状態 感染症および寄生虫症	倦怠感	13	8.8				
	胃腸炎	10	6.8	3	2.0		
	インフルエンザ	10	6.8	2	1.4		
	鼻咽頭炎	93	63.3	2	1.4		
臨床検査	血中トリグリセリド増加	9	6.1				
神経系障害	頭痛	50	34.0	3	2.0		
生殖系および乳房障害	過少月経	22	15.0				
	月経過多	24	16.3				
	不正子宮出血	130	88.4	2	1.4		
	希発月経	67	45.6				
	頻発月経	19	12.9				
	乳房不快感	8	5.4				
	出血性卵巣嚢胞	11	7.5	3	2.0		

表 2.7.4U.2-6 主な副作用の重症度別発現率（比較試験）

投与群		NPC-01群						プラセボ群						IKH-01群					
対象例数		107例						54例						47例					
器官分類(SOC)	副作用名(PT)	軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度		軽度		中等度		重度	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
胃腸障害	下腹部痛	11	10.3					1	1.9					1	2.1				
	悪心	10	9.3					2	3.7					8	17.0				
神経系障害	頭痛	13	12.1					1	1.9	1	1.9			6	12.8				
生殖系および乳房障害	過少月経	7	6.5											1	2.1				
	月経過多	6	5.6											5	10.6				
	不正子宮出血	74	69.2	1	0.9			20	37.0					36	76.6	1	2.1		
	希発月経	24	22.4					7	13.0					6	12.8				
	頻発月経	9	8.4											5	10.6				
	乳房不快感	8	7.5											2	4.3				

表 2.7.4U.2-7 主な副作用の重症度別発現率（長期投与試験）

対象例数 器官分類(SOC)	副作用名(PT)	147例					
		軽度		中等度		重度	
		N	%	N	%	N	%
胃腸障害	下腹部痛	4	2.7	0	0.0	0	0.0
	悪心	20	13.6	1	0.7	0	0.0
神経系障害	頭痛	29	19.7	2	1.4	0	0.0
生殖系および乳房障害	過少月経	22	15.0	0	0.0	0	0.0
	月経過多	24	16.3	0	0.0	0	0.0
	不正子宮出血	129	87.8	2	1.4	0	0.0
	希発月経	67	45.6	0	0.0	0	0.0
	頻発月経	19	12.9	0	0.0	0	0.0
	乳房不快感	8	5.4	0	0.0	0	0.0

### 2.7.4U.2.1.1.3 有害事象発現率の推移

比較試験におけるすべての有害事象発現率の経時的推移を表 2.7.4U.2-8 に、長期投与試験におけるすべての有害事象発現率の経時的推移 (STEP1) を表 2.7.4U.2-9 に、経時的推移 (STEP2) を表 2.7.4U.2-10 に示した。また、比較試験におけるすべての副作用発現率の経時的推移を表 2.7.4U.2-11 に、長期投与試験におけるすべての副作用発現率の経時的推移 (STEP1) を表 2.7.4U.2-12 に、経時的推移 (STEP2) を表 2.7.4U.2-13 に示した。

長期投与試験は STEP1 (NET:0.6 mg+EE:0.02 mg 製剤投与) から STEP2 (NET:1 mg+EE:0.02 mg 製剤投与) へ移行し、症例によって STEP1 製剤の投与期間が 3~10 周期と異なっていた。

CTD2.5.5U で記述したように、申請製剤 (STEP2 製剤) の初期の安全性評価は、比較試験のデータを利用することとした。

#### (1) 有害事象

比較試験の本剤群における有害事象発現率の経時的推移は、投与後 4 週間までの発現率が 75.7% (81/107 例)、投与後 5~8 週間で 60.7% (65/107 例)、投与後 9~12 週間で 64.2% (68/106 例)、投与後 13~16 週間で 50.5% (53/105 例) 及び投与後 16 週間超が 41.2% (42/102 例) であった。投与開始後 4 週間までの発現率が最も高かった。

長期投与試験の STEP2 における有害事象発現率の経時的推移は、投与後 8 週間までの発現率が 75.2% (100/133 例)、投与後 9~16 週間で 67.9% (89/131 例)、投与後 17~24 週間で 64.1% (82/128 例)、投与後 25~32 週間で 61.3% (76/124 例)、投与後 33~40 週間で 62.8% (76/121 例)、投与後 41~48 週間で 64.7% (75/116 例)、投与後 49~56 週間で 63.7% (72/113 例) 及び投与後 56 週間超が 11.6% (11/95 例) であった。STEP2 では投与開始後の 8 週間までの発現率が高かった。

CTD2.7.4U.2.1.1.1 に示した主な有害事象のうち、鼻咽頭炎が長期投与試験 (STEP1) の投与後 9~16 週間に高い発現率を示したが一時的なものであり、発現率が経時的に上昇傾向を示す有害事象は認められなかった。その他の有害事象も発現率が上昇傾向を示すことはなかった。

#### (2) 副作用

比較試験の本剤群における副作用発現率の経時的推移は、投与後 4 週間までの発現率が 66.4% (71/107 例)、投与後 5~8 週間で 47.7% (51/107 例)、投与後 9~12 週間で 41.5% (44/106 例)、投与後 13~16 週間で 34.3% (36/105 例) 及び投与後 16 週間超が 9.8% (10/102 例) であった。投与開始後の 4 週間までの発現率が最も高かった。

長期投与試験の STEP2 における副作用発現率の経時的推移は、投与後 8 週間までの発現率が 58.6% (78/133 例)、投与後 9~16 週間で 49.6% (65/131 例)、投与後 17~24 週間で 52.3% (67/128 例)、投与後 25~32 週間で 48.4% (60/124 例)、投与後 33~40 週間で 48.8% (59/121 例)、投与後 41~48 週間で 42.2% (49/116 例)、投与後 49~56 週間で 43.4% (49/113 例) 及び投与後 56 週間超が 1.1% (1/95 例) であった。STEP2 では投与開始後 8 週間までの発現率が高かった。

CTD2.7.4U.2.1.1.1 に示した主な副作用のうち、頻発月経が比較試験の投与後 5~8 週間に高い発現率を示したが一時的なものであり、発現率が経時的に上昇傾向を示す副作用は認められなかった。その他の副作用も発現率が上昇傾向を示すことはなかった。

以上のように、本剤の長期投与において、投与期間が長くなるにつれて、発現率が経時的に上昇傾向を示す有害事象及び副作用は認められなかった。

表 2.7.4U.2-8 有害事象発現率の経時的推移（比較試験）(1)

投与後		～4週間		～8週間		～12週間		～16週間		16週間超	
対象例数		107 例		107 例		106 例		105 例		102 例	
器官分類(SOC)	有害事象名(PT)	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
総発現例数		81	75.7	65	60.7	68	64.2	53	50.5	42	41.2
血液およびリンパ系障害		1	0.9								
	鉄欠乏性貧血	1	0.9								
心臓障害		1	0.9								
	動悸	1	0.9								
眼障害		1	0.9							1	1.0
	角膜炎	1	0.9							1	1.0
胃腸障害		19	17.8	18	16.8	13	12.3	9	8.6	5	4.9
	腹痛	2	1.9	1	0.9	3	2.8	1	1.0	1	1.0
	下腹部痛	3	2.8	5	4.7	4	3.8	4	3.8	2	2.0
	上腹部痛	2	1.9	2	1.9	1	0.9				
	便秘			1	0.9			1	1.0	1	1.0
	齲歯	1	0.9					1	1.0		
	下痢	2	1.9	1	0.9						
	消化不良	1	0.9	1	0.9						
	胃炎							1	1.0		
	悪心	8	7.5	6	5.6	2	1.9	1	1.0		
	歯周炎			1	0.9						
	口内炎					1	0.9			1	1.0
	歯痛	1	0.9	1	0.9	1	0.9				
	嘔吐	2	1.9			1	0.9				
一般・全身障害および投与部位の状態		4	3.7					1	1.0		
	異常感	1	0.9								
	倦怠感	1	0.9								
	浮腫	3	2.8								
	発熱	1	0.9					1	1.0		
感染症および寄生虫症		13	12.1	11	10.3	20	18.9	18	17.1	18	17.6
	気管支炎							1	1.0		
	胃腸炎	2	1.9			1	0.9	2	1.9		
	麦粒腫	1	0.9								
	インフルエンザ									2	2.0
	鼻咽頭炎	9	8.4	10	9.3	17	16.0	13	12.4	15	14.7
	耳下腺炎			1	0.9						
	鼻炎							1	1.0		
	副鼻腔炎	1	0.9								
	扁桃炎							1	1.0		
	膣感染							1	1.0		
	トリコモナス性外陰部炎症					1	0.9			1	1.0
	細菌性膣炎					1	0.9				
傷害、中毒および処置合併症				1	0.9	4	3.8				
	動物咬傷					1	0.9				
	節足動物刺傷					1	0.9				
	肉離れ			1	0.9						
	挫傷					1	0.9				
	創傷					1	0.9				
臨床検査		1	0.9			11	10.4	1	1.0	5	4.9
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加							1	1.0		
	血中ビリルビン増加					1	0.9			1	1.0
	血中鉄増加					1	0.9				
	血中トリグリセリド増加					2	1.9			2	2.0
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加					2	1.9			1	1.0
	血小板数減少									1	1.0
	体重減少					1	0.9				
	白血球数減少	1	0.9							1	1.0
	白血球数増加					2	1.9			1	1.0
	尿中蛋白陽性					3	2.8				
筋骨格系および結合組織障害		1	0.9	2	1.9	1	0.9				
	関節痛	1	0.9	1	0.9	1	0.9				
	背部痛			1	0.9						
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)										1	1.0
	子宮平滑筋腫									1	1.0

表 2.7.4U.2-8 有害事象発現率の経時的推移 (比較試験) (2)

投与後		～4週間		～8週間		～12週間		～16週間		16週間超	
対象例数		107 例		107 例		106 例		105 例		102 例	
器官分類(SOC)	有害事象名(PT)	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
神経系障害		16	15.0	9	8.4	6	5.7	8	7.6	6	5.9
	体位性めまい	1	0.9								
	頭痛	12	11.2	8	7.5	6	5.7	7	6.7	6	5.9
	知覚過敏	1	0.9								
	感覚鈍麻							1	1.0		
	傾眠	2	1.9	1	0.9						
精神障害		1	0.9								
	不眠症	1	0.9								
生殖系および乳房障害		63	58.9	42	39.3	39	36.8	32	30.5	16	15.7
	無月経	1	0.9								
	乳房嚢胞			1	0.9						
	子宮内膜症									1	1.0
	乳汁漏出症	1	0.9								
	過少月経	5	4.7			1	0.9	1	1.0		
	月経過多	1	0.9	1	0.9	2	1.9	2	1.9		
	不正子宮出血	45	42.1	37	34.6	32	30.2	25	23.8	5	4.9
	希発月経	15	14.0	2	1.9	7	6.6	4	3.8	10	9.8
	頻発月経	1	0.9	6	5.6	1	0.9	3	2.9	1	1.0
	月経前症候群									1	1.0
	子宮ポリープ					1	0.9				
	外陰血腫					1	0.9				
	乳房不快感	6	5.6	4	3.7						
	外陰腫そう痒症					1	0.9			1	1.0
	出血性卵巣嚢胞					1	0.9				
	性交出血	1	0.9	1	0.9						
呼吸器、胸郭および縦隔障害		2	1.9	2	1.9	1	0.9				
	喘息					1	0.9				
	咳嗽	1	0.9								
	口腔咽頭痛	1	0.9	2	1.9						
皮膚および皮下組織障害		6	5.6	2	1.9						
	ざ瘡	2	1.9								
	肝斑			1	0.9						
	アトピー性皮膚炎	1	0.9								
	湿疹	1	0.9								
	紫斑	1	0.9								
	発疹	1	0.9								
	蕁麻疹			1	0.9						

表 2.7.4U.2-9 有害事象発現率の経時的推移（長期投与試験：STEP1）（1）

投与後		～8週間		～16週間		～24週間		～32週間		～40週間		～48週間		～56週間		56週間超	
対象例数		147 例		146 例		134 例		71 例		20 例		0 例		0 例		0 例	
器官分類(SOC)	有害事象名(PT)	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
総発現例数		121	82.3	124	84.9	102	76.1	47	66.2	12	60.0						
血液およびリンパ系障害		1	0.7														
	リンパ節炎	1	0.7														
心臓障害		2	1.4			1	0.7										
	動悸	2	1.4			1	0.7										
耳および迷路障害						1	0.7	1	1.4								
	回転性めまい					1	0.7										
	耳不快感							1	1.4								
眼障害		2	1.4	1	0.7												
	眼精疲労			1	0.7												
	アレルギー性結膜炎	1	0.7														
	眼の異物感	1	0.7														
胃腸障害		40	27.2	20	13.7	15	11.2	9	12.7	2	10.0						
	腹部不快感	4	2.7			3	2.2										
	腹部膨満	2	1.4	1	0.7												
	腹痛	3	2.0			3	2.2	1	1.4								
	下腹部痛					1	0.7	1	1.4								
	上腹部痛	9	6.1	3	2.1	1	0.7	2	2.8								
	裂肛							1	1.4								
	口唇炎	1	0.7														
	便秘	4	2.7	1	0.7	1	0.7										
	齲歯	1	0.7	1	0.7	1	0.7										
	下痢	2	1.4	4	2.7	2	1.5	2	2.8	1	5.0						
	消化不良	1	0.7	2	1.4												
	胃ボリーブ					1	0.7										
	胃炎			3	2.1	1	0.7	1	1.4								
	歯肉炎			1	0.7												
	痔核	1	0.7														
	悪心	18	12.2	2	1.4	2	1.5	1	1.4	1	5.0						
	菌周炎	1	0.7														
	口内炎	2	1.4	1	0.7	1	0.7										
	菌痛	1	0.7	1	0.7	1	0.7										
	嘔吐	2	1.4	1	0.7												
	排便痛	1	0.7	1	0.7												
一般・全身障害および投与部位の状態		13	8.8	3	2.1	2	1.5	1	1.4								
	顔面浮腫	1	0.7														
	異常感			1	0.7												
	熱感	1	0.7														
	易刺激性	1	0.7														
	倦怠感	6	4.1	1	0.7	2	1.5										
	浮腫	3	2.0														
	末梢性浮腫	1	0.7	1	0.7			1	1.4								
	発熱	1	0.7														
免疫系障害								1	1.4								
	季節性アレルギー							1	1.4								
感染症および寄生虫症		28	19.0	43	29.5	32	23.9	9	12.7	2	10.0						
	急性副鼻腔炎	1	0.7														
	膀胱炎	3	2.0	1	0.7	1	0.7										
	胃腸炎	1	0.7	3	2.1	3	2.2	1	1.4								
	ウイルス性胃腸炎	1	0.7														
	インフルエンザ	3	2.0	2	1.4	2	1.5										
	鼻咽頭炎	20	13.6	36	24.7	23	17.2	5	7.0	2	10.0						
	外耳炎							1	1.4								
	マイコプラズマ性肺炎			1	0.7												
	鼻炎					1	0.7										
	副鼻腔炎							1	1.4								
	扁桃炎					1	0.7										
	膣感染							1	1.4								
	ウイルス感染	1	0.7														
	外陰部膣カンジダ症	2	1.4			1	0.7	1	1.4								
	クラミジア感染					1	0.7										
	細菌性膣炎	2	1.4	1	0.7												
	ノロウイルス性胃腸炎					1	0.7	1	1.4								
傷害、中毒および処置合併症				2	1.4	1	0.7	1	1.4								
	損傷							1	1.4								
	歯牙損傷			1	0.7												
	創傷					1	0.7										
	熱傷			1	0.7												

表 2.7.4U.2-9 有害事象発現率の経時的推移（長期投与試験：STEP1）（2）

投与後		～8週間		～16週間		～24週間		～32週間		～40週間		～48週間		～56週間		56週間超	
対象例数		147 例		146 例		134 例		71 例		20 例		0 例		0 例		0 例	
器官分類(SOC)	有害事象名(PT)	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
臨床検査	血中コレステロール増加			1	0.7	6	4.5	1	1.4								
	血中鉄減少			2	1.4			1	1.4								
	血中鉄増加			1	0.7	1	0.7			1	5.0						
	血中トリグリセリド増加			5	3.4												
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加			1	0.7	1	0.7										
	尿中ブドウ糖陽性			2	1.4												
	プラスミノーゲン増加			1	0.7												
	体重減少			1	0.7												
	体重増加					1	0.7										
	白血球数増加					1	0.7	1	1.4								
	糖鎖抗原125増加					1	0.7										
	尿中蛋白陽性			3	2.1			1	1.4								
	便潜血陽性					1	0.7										
	代謝および栄養障害	1	0.7														
	食欲減退	1	0.7														
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	6	4.1	6	4.1	8	6.0										
	背部痛	3	2.0	1	0.7	2	1.5										
	ミオキミア					1	0.7										
	頸関節症候群					1	0.7										
	腱鞘炎	1	0.7			1	0.7										
	椎間板突出	1	0.7														
	筋骨格系胸痛			1	0.7												
	頸椎平坦化			1	0.7												
	筋骨格硬直	1	0.7	2	1.4	1	0.7										
	神経系障害	20	13.6	16	11.0	17	12.7	8	11.3	1	5.0						
精神障害	頸腕症候群	2	1.4														
	浮動性めまい	4	2.7														
	体位性めまい			1	0.7												
	頭痛	10	6.8	14	9.6	16	11.9	7	9.9	1	5.0						
	知覚過敏			1	0.7												
	片頭痛							1	1.4								
	傾眠	5	3.4	1	0.7	1	0.7										
	不眠症	2	1.4	1	0.7			1	1.4								
	睡眠障害	1	0.7														
	腎および尿路障害	1	0.7	1	0.7												
生殖系および乳房障害	頻尿	1	0.7	1	0.7												
	無月経	108	73.5	95	65.1	74	55.2	32	45.1	7	35.0						
	乳房痛	1	0.7			2	1.5										
	線維囊胞性乳腺疾患			1	0.7	1	0.7										
	過少月経	4	2.7	5	3.4	2	1.5										
	月経過多	4	2.7	3	2.1	3	2.2	1	1.4								
	不正子宮出血	95	64.6	81	55.5	63	47.0	24	33.8	6	30.0						
	希発月経	15	10.2	11	7.5	12	9.0	8	11.3	2	10.0						
	卵巣嚢胞			3	2.1	2	1.5										
	頻発月経	4	2.7	6	4.1	2	1.5	1	1.4								
呼吸器、胸郭および縦隔障害	月経前症候群	1	0.7	2	1.4	1	0.7										
	子宮ポリープ			1	0.7												
	膣分泌物					1	0.7										
	外陰陰乾燥	1	0.7														
	乳房不快感	7	4.8	1	0.7	1	0.7										
	性器分泌物					1	0.7										
	出血性卵巣嚢胞			3	2.1	1	0.7	1	1.4								
	卵巣出血			1	0.7												
	喘息	2	1.4			2	1.5	1	1.4								
	アレルギー性鼻炎	1	0.7														
皮膚および皮下組織障害	口腔咽頭痛	1	0.7					1	1.4								
	皮膚および皮下組織障害	8	5.4	2	1.4	3	2.2			1	5.0						
	ざ瘡	2	1.4	1	0.7	2	1.5										
	アトピー性皮膚炎	1	0.7			1	0.7										
	接触性皮膚炎			1	0.7					1	5.0						
	皮膚乾燥	3	2.0														
	湿疹	2	1.4														
	そう痒症	1	0.7														
	血管障害	1	0.7			2	1.5										
	起立性低血圧					2	1.5										
	ほてり	1	0.7														



表 2.7.4U.2-10 有害事象発現率の経時的推移（長期投与試験：STEP2）（1）

投与後		～8週間		～16週間		～24週間		～32週間		～40週間		～48週間		～56週間		56週間超	
対象例数		133 例		131 例		128 例		124 例		121 例		116 例		113 例		95 例	
器官分類(SOC)	有害事象名(PT)	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
総発現例数		100	75.2	89	67.9	82	64.1	76	61.3	76	62.8	75	64.7	72	63.7	11	11.6
血液およびリンパ系障害								1	0.8								
リンパ節症								1	0.8								
耳および迷路障害		2	1.5	1	0.8												
耳鳴		1	0.8														
鼓膜穿孔				1	0.8												
回転性めまい		1	0.8														
内分泌障害								1	0.8								
高プロラクチン血症								1	0.8								
眼障害		3	2.3														
眼の異常感		1	0.8														
結膜炎		2	1.5														
胃腸障害		17	12.8	16	12.2	7	5.5	8	6.5	8	6.6	8	6.9	4	3.5	1	1.1
腹部不快感		2	1.5	2	1.5	1	0.8			1	0.8	1	0.9			1	1.1
腹部膨満		2	1.5														
下腹部痛				2	1.5					1	0.8						
上腹部痛		1	0.8	1	0.8	1	0.8	1	0.8	1	0.8	2	1.7				
急性腹症				1	0.8												
裂肛												1	0.9				
便秘		2	1.5	1	0.8	1	0.8										
齦歯		1	0.8	4	3.1			2	1.6			2	1.7	1	0.9		
下痢		2	1.5	4	3.1	2	1.6			3	2.5	1	0.9	1	0.9		
胃潰瘍		1	0.8														
胃炎				1	0.8					1	0.8	1	0.9				
痔核		1	0.8														
悪心		3	2.3	1	0.8			1	0.8			1	0.9	2	1.8		
歯周炎				1	0.8			1	0.8								
逆流性食道炎								1	0.8								
口内炎						3	2.3	2	1.6	1	0.8						
歯痛		1	0.8			1	0.8	1	0.8								
嘔吐		1	0.8														
一般・全身障害および投与部位の状態		4	3.0	1	0.8			2	1.6	1	0.8			2	1.8	1	1.1
胸痛																1	1.1
倦怠感		4	3.0											1	0.9		
浮腫				1	0.8			1	0.8	1	0.8						
発熱								1	0.8					1	0.9		
免疫系障害		1	0.8														
季節性アレルギー		1	0.8														
感染症および寄生虫症		28	21.1	23	17.6	21	16.4	21	16.9	24	19.8	31	26.7	14	12.4	2	2.1
急性副鼻腔炎						1	0.8										
眼窩蜂巣炎		1	0.8														
膀胱炎				2	1.5							1	0.9	1	0.9		
毛包炎						1	0.8			1	0.8			1	0.9		
胃腸炎								1	0.8	1	0.8	3	2.6				
带状疱疹		1	0.8														
麦粒腫												1	0.9	1	0.9		
インフルエンザ										1	0.8	3	2.6	1	0.9		
鼻咽頭炎		26	19.5	17	13.0	16	12.5	17	13.7	19	15.7	20	17.2	8	7.1	2	2.1
中耳炎		1	0.8					1	0.8								
咽頭炎								1	0.8								
腎盂腎炎				1	0.8												
鼻炎														1	0.9		
扁桃炎				1	0.8												
腔感染								1	0.8								
外陰部炎										1	0.8	1	0.9				
外陰部腔カンジダ症				1	0.8							2	1.7	1	0.9		
外陰部腔炎														1	0.9		
トリコモナス性外陰部腔炎		1	0.8														
β溶血性レンサ球菌感染						1	0.8			1	0.8						
白癬感染		1	0.8	1	0.8												
細菌性腔炎						1	0.8										
口腔ヘルペス						1	0.8					1	0.9				
傷害、中毒および処置合併症				2	1.5	6	4.7			1	0.8	3	2.6	2	1.8	1	1.1
関節捻挫						2	1.6									1	1.1
頸椎部脊髄損傷						1	0.8										
擦過傷												1	0.9				
咬傷						1	0.8										
挫傷						1	0.8										
処置後出血												1	0.9	2	1.8		
創傷				1	0.8												
熱傷						1	0.8			1	0.8	1	0.9				
口唇損傷						1	0.8										
処置による疼痛				1	0.8												

表 2.7.4U.2-10 有害事象発現率の経時的推移（長期投与試験：STEP2）（2）

投与後		～8週間		～16週間		～24週間		～32週間		～40週間		～48週間		～56週間		56週間超	
対象例数		133 例		131 例		128 例		124 例		121 例		116 例		113 例		95 例	
器官分類(SOC)	有害事象名(PT)	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
臨床検査	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	4	3.0	12	9.2			1	0.8	8	6.6						
	アラニン・アミトランスフェラーゼ増加									1	0.8			3	2.7		
	アスパラギン酸アミトランスフェラーゼ増加													3	2.7		
	血中ビリルビン増加			1	0.8					1	0.8						
	血中コレステロール増加							1	0.8					1	0.9		
	血中鉄減少	1	0.8					1	0.8								
	血中鉄増加			3	2.3					2	1.7						
	血中トリグリセリド増加			2	1.5			1	0.8	2	1.7			1	0.9		
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加			1	0.8			1	0.8	1	0.8			1	0.9		
	ヘマトクリット減少	1	0.8														
	ヘモグロビン減少			1	0.8												
	血小板数減少													2	1.8		
	赤血球数減少			1	0.8												
	子宮頸部スミア異常							1	0.8					2	1.8		
	体重増加	3	2.3	1	0.8			2	1.6	1	0.8			1	0.9		
	白血球数減少									1	0.8						
	白血球数増加			1	0.8												
	血小板数増加							1	0.8					1	0.9		
	尿中蛋白陽性			2	1.5			1	0.8								
筋骨格系および結合組織障害	組織障害	4	3.0	1	0.8	3	2.3	3	2.4	2	1.7	3	2.6				
	背部痛			1	0.8	2	1.6	1	0.8	2	1.7	1	0.9				
	肩関節痛											1	0.9				
	筋骨格痛	1	0.8					1	0.8								
	筋肉痛									1	0.8	1	0.9				
	頸部痛					1	0.8										
	腱鞘炎	2	1.5														
	椎間板突出	1	0.8														
	筋骨格硬直	1	0.8														
	足変形							1	0.8								
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)				1	0.8					1	0.8						
	子宮頸線維腫の変性									1	0.8						
	子宮平滑筋腫			1	0.8												
神経系障害		24	18.0	15	11.5	18	14.1	13	10.5	10	8.3	9	7.8	12	10.6	2	2.1
	浮動性めまい	1	0.8									1	0.9				
	体位性めまい			1	0.8												
	頭痛	21	15.8	14	10.7	18	14.1	12	9.7	10	8.3	7	6.0	12	10.6	2	2.1
	感覚鈍麻	1	0.8														
精神障害	片頭痛	2	1.5					1	0.8			1	0.9				
		1	0.8	1	0.8			1	0.8	1	0.8						
	不眠症	1	0.8	1	0.8			1	0.8								
生殖系および乳房障害	睡眠障害									1	0.8						
		71	53.4	60	45.8	62	48.4	52	41.9	54	44.6	47	40.5	48	42.5	3	3.2
	無月経			3	2.3					3	2.5	1	0.9				
	乳房腫瘍							1	0.8								
	乳房痛	2	1.5			1	0.8							1	0.9		
	子宮頸部上皮異形成	1	0.8														
	子宮頸管ポリープ											1	0.9	2	1.8		
	月経困難症											1	0.9				
	子宮内膜症	1	0.8														
	過少月経	1	0.8	3	2.3	1	0.8	5	4.0	3	2.5	2	1.7				
	月経過多	4	3.0	4	3.1	2	1.6	3	2.4			1	0.9	2	1.8	1	1.1
	不正子宮出血	56	42.1	47	35.9	53	41.4	33	26.6	46	38.0	35	30.2	41	36.3	1	1.1
	希発月経	15	11.3	9	6.9	14	10.9	14	11.3	8	6.6	12	10.3	8	7.1	1	1.1
	卵巣腫大			1	0.8												
	卵巣血腫									1	0.8						
	骨盤痛			1	0.8												
	頻発月経	4	3.0	1	0.8	3	2.3			3	2.5	2	1.7	3	2.7		
	月経前症候群	1	0.8														
	子宮出血			1	0.8												
	乳房不快感	2	1.5														
	出血性卵巣嚢胞			1	0.8	1	0.8	3	2.4	1	0.8			1	0.9		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	縦隔障害	1	0.8	2	1.5	2	1.6			1	0.8	1	0.9				
	喘息			1	0.8												
	咳嗽			1	0.8												
	アレルギー性鼻炎											1	0.9				
	上気道の炎症					1	0.8										
	アレルギー性気管支炎									1	0.8						
	口腔咽頭痛	1	0.8			1	0.8										
皮膚および皮下組織障害	組織障害	5	3.8	3	2.3	5	3.9	3	2.4	3	2.5					1	1.1
	ざ瘡	1	0.8					1	0.8								
	脱毛症							1	0.8								
	皮膚嚢腫									1	0.8						
	皮膚炎	1	0.8														
	アトピー性皮膚炎					1	0.8										
	薬疹					1	0.8										
	皮膚乾燥	2	1.5	1	0.8			1	0.8								
	湿疹			1	0.8	2	1.6										
	紅色汗疹					1	0.8										
	そう痒症			1	0.8												
	蕁麻疹	1	0.8			2	1.6			2	1.7					1	1.1
						1	0.8	1	0.8					1	0.9		
血管障害																	
	静脈瘤					1	0.8	1	0.8								
	ほてり							1	0.8					1	0.9		

表 2.7.4U.2-11 副作用発現率の経時的推移 (比較試験)

投与後		～4週間		～8週間		～12週間		～16週間		16週間超	
対象例数		107 例		107 例		106 例		105 例		102 例	
器官分類(SOC)	副作用名(PT)	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
総発現例数		71	66.4	51	47.7	44	41.5	36	34.3	10	9.8
心臓障害		1	0.9								
	動悸	1	0.9								
胃腸障害		16	15.0	12	11.2	9	8.5	6	5.7	1	1.0
	腹痛	2	1.9	1	0.9	3	2.8	1	1.0		
	下腹部痛	3	2.8	4	3.7	3	2.8	4	3.8	1	1.0
	上腹部痛	2	1.9	2	1.9						
	下痢	1	0.9								
	消化不良	1	0.9	1	0.9						
	悪心	7	6.5	4	3.7	2	1.9	1	1.0		
	嘔吐	1	0.9			1	0.9				
	一般・全身障害および投与部位の状態	4	3.7								
一般・全身障害および投与部位の状態	異常感	1	0.9								
	倦怠感	1	0.9								
	浮腫	3	2.8								
	胃腸炎	1	0.9								
臨床検査						4	3.8	1	1.0	2	2.0
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加							1	1.0		
	血中ビリルビン増加					1	0.9			1	1.0
	血中トリグリセリド増加					1	0.9				
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加					1	0.9			1	1.0
	尿中蛋白陽性					1	0.9				
神経系障害		8	7.5	5	4.7	3	2.8	5	4.8		
	体位性めまい	1	0.9								
	頭痛	6	5.6	4	3.7	3	2.8	5	4.8		
	傾眠	1	0.9	1	0.9						
生殖系および乳房障害		63	58.9	42	39.3	36	34.0	32	30.5	8	7.8
	無月経	1	0.9								
	乳汁漏出症	1	0.9								
	過少月経	5	4.7			1	0.9	1	1.0		
	月経過多	1	0.9	1	0.9	2	1.9	2	1.9		
	不正子宮出血	45	42.1	37	34.6	32	30.2	25	23.8	3	2.9
	希発月経	15	14.0	2	1.9	6	5.7	4	3.8	5	4.9
	頻発月経	1	0.9	6	5.6	1	0.9	3	2.9		
	乳房不快感	6	5.6	4	3.7						
	皮膚および皮下組織障害	4	3.7								
皮膚および皮下組織障害	ざ瘡	1	0.9								
	アトピー性皮膚炎	1	0.9								
	紫斑	1	0.9								
	発疹	1	0.9								

表 2.7.4U.2-12 副作用発現率の経時的推移（長期投与試験：STEP1）

投与後		～8週間		～16週間		～24週間		～32週間		～40週間		～48週間		～56週間		56週間超	
対象例数		147 例		146 例		134 例		71 例		20 例		0 例		0 例		0 例	
器官分類(SOC)	副作用名(PT)	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
総発現例数		117	79.6	104	71.2	76	56.7	36	50.7	8	40.0						
胃腸障害		29	19.7	7	4.8	5	3.7	2	2.8	1	5.0						
	腹部不快感	3	2.0			1	0.7										
	腹部膨満	1	0.7														
	腹痛	2	1.4			1	0.7										
	下腹部痛					1	0.7										
	上腹部痛	4	2.7	2	1.4												
	便秘	4	2.7			1	0.7										
	下痢	1	0.7	1	0.7			1	1.4								
	消化不良	1	0.7	2	1.4												
	悪心	17	11.6	1	0.7	2	1.5	1	1.4	1	5.0						
	口内炎			1	0.7												
	嘔吐	2	1.4	1	0.7												
	排便痛	1	0.7	1	0.7												
一般・全身障害および投与部位の状態		10	6.8	2	1.4			1	1.4								
	異常感			1	0.7												
	熱感	1	0.7														
	易刺激性	1	0.7														
	倦怠感	5	3.4														
	浮腫	3	2.0														
	末梢性浮腫	1	0.7	1	0.7			1	1.4								
感染症および寄生虫症		1	0.7														
	胃腸炎	1	0.7														
臨床検査				5	3.4	2	1.5	2	2.8								
	血中コレステロール増加			1	0.7			1	1.4								
	血中鉄減少							1	1.4								
	血中鉄増加			1	0.7	1	0.7										
	血中トリグリセリド増加			1	0.7												
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加			1	0.7	1	0.7										
	プラスミノーゲン増加			1	0.7												
	尿中蛋白陽性			1	0.7												
筋骨格系および結合組織障害		1	0.7			1	0.7										
	背部痛	1	0.7			1	0.7										
神経系障害		14	9.5	11	7.5	11	8.2	6	8.5								
	浮動性めまい	2	1.4														
	頭痛	8	5.4	10	6.8	11	8.2	6	8.5								
	知覚過敏			1	0.7												
	傾眠	5	3.4	1	0.7												
精神障害		1	0.7														
	睡眠障害	1	0.7														
生殖系および乳房障害		108	73.5	95	65.1	72	53.7	31	43.7	7	35.0						
	無月経	1	0.7			2	1.5										
	乳房痛			1	0.7	1	0.7										
	過少月経	4	2.7	5	3.4	2	1.5										
	月経過多	4	2.7	3	2.1	3	2.2	1	1.4								
	不正子宮出血	95	64.6	81	55.5	62	46.3	24	33.8	6	30.0						
	希発月経	15	10.2	11	7.5	12	9.0	8	11.3	2	10.0						
	卵巣嚢胞			2	1.4	1	0.7										
	頻発月経	4	2.7	6	4.1	2	1.5	1	1.4								
	月経前症候群	1	0.7	2	1.4	1	0.7										
	膣分泌物					1	0.7										
	外陰陰乾燥	1	0.7														
	乳房不快感	7	4.8	1	0.7	1	0.7										
	出血性卵巣嚢胞			1	0.7												
	卵巣出血			1	0.7												
皮膚および皮下組織障害		4	2.7	1	0.7	2	1.5										
	ざ瘡	1	0.7	1	0.7	2	1.5										
	皮膚乾燥	1	0.7														
	湿疹	2	1.4														
血管障害		1	0.7			2	1.5										
	起立性低血圧					2	1.5										
	ほてり	1	0.7														

表 2.7.4U.2-13 副作用発現率の経時的推移（長期投与試験：STEP2）

投与後		～8週間		～16週間		～24週間		～32週間		～40週間		～48週間		～56週間		56週間超	
対象例数		133 例		131 例		128 例		124 例		121 例		116 例		113 例		95 例	
器官分類(SOC)	副作用名(PT)	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
総発現例数		78	58.6	65	49.6	67	52.3	60	48.4	59	48.8	49	42.2	49	43.4	1	1.1
耳および迷路障害		1	0.8														
耳鳴		1	0.8														
内分泌障害								1	0.8								
高プロラクチン血症								1	0.8								
胃腸障害		5	3.8	2	1.5	1	0.8	3	2.4	1	0.8	2	1.7	2	1.8		
腹部不快感		1	0.8									1	0.9				
腹部膨満		1	0.8														
下腹部痛				1	0.8					1	0.8						
上腹部痛								1	0.8								
便秘				1	0.8												
下痢						1	0.8										
悪心		2	1.5					1	0.8			1	0.9	2	1.8		
口内炎						1	0.8	1	0.8								
嘔吐		1	0.8														
一般・全身障害および投与部位の状態		2	1.5	1	0.8			1	0.8	1	0.8						
倦怠感		2	1.5														
浮腫				1	0.8			1	0.8	1	0.8						
臨床検査		3	2.3	3	2.3			6	4.8	4	3.3			4	3.5		
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加										1	0.8			1	0.9		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加														1	0.9		
血中コレステロール増加														1	0.9		
血中鉄増加				1	0.8					2	1.7						
血中トリグリセリド増加								1	0.8	1	0.8						
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加				1	0.8			1	0.8								
子宮頸部スミア異常								1	0.8								
体重増加		3	2.3	1	0.8			2	1.6					1	0.9		
血小板数増加								1	0.8					1	0.9		
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)				1	0.8					1	0.8						
子宮頸線維腫の変性										1	0.8						
子宮平滑筋腫				1	0.8												
神経系障害		15	11.3	8	6.1	10	7.8	8	6.5	7	5.8	5	4.3	6	5.3		
浮動性めまい		1	0.8														
体位性めまい				1	0.8												
頭痛		14	10.5	7	5.3	10	7.8	8	6.5	7	5.8	5	4.3	6	5.3		
生殖系および乳房障害		71	53.4	56	42.7	62	48.4	50	40.3	53	43.8	46	39.7	43	38.1	1	1.1
無月経				3	2.3			1	0.8	3	2.5	1	0.9				
乳房腫瘍								1	0.8								
乳房痛		2	1.5			1	0.8										
子宮頸管ポリープ														1	0.9		
過少月経		1	0.8	3	2.3	1	0.8	5	4.0	3	2.5	2	1.7				
月経過多		4	3.0	4	3.1	2	1.6	3	2.4			1	0.9	1	0.9	1	1.1
不正子宮出血		56	42.1	45	34.4	53	41.4	32	25.8	45	37.2	35	30.2	35	31.0		
希発月経		15	11.3	9	6.9	14	10.9	14	11.3	8	6.6	12	10.3	7	6.2		
卵巣血腫										1	0.8						
頻発月経		4	3.0	1	0.8	3	2.3			3	2.5	2	1.7	3	2.7		
月経前症候群		1	0.8														
子宮出血				1	0.8												
乳房不快感		2	1.5														
皮膚および皮下組織障害		1	0.8	2	1.5	1	0.8	2	1.6								
ざ瘡								1	0.8								
薬疹						1	0.8										
皮膚乾燥		1	0.8	1	0.8			1	0.8								
そう痒症				1	0.8												
血管障害														1	0.9		
ほてり														1	0.9		

## 2.7.4U.2.1.2 死亡

いずれの試験においても、死亡例は認められなかった。

## 2.7.4U.2.1.3 その他の重篤な有害事象

試験別のその他の重篤な有害事象の発現率を表 2.7.4U.2-14 に、本剤投与で発現したその他の重篤な有害事象の叙述を表 2.7.4U.2-15 に示した。

本剤投与で発現したその他の重篤な有害事象は、長期投与試験において 3.4% (5/147 例) に認められた。重篤性は、「治療のために入院が必要なもの」又は「治療のために入院が必要なものに準じて重篤」と判定された。いずれも治験薬との因果関係はないと判定され、症状の消失又は回復が確認された。

なお、PK 試験、PD 試験並びに比較試験の本剤群及びプラセボ群では、その他の重篤な有害事象は認められず、比較試験のルナベル LD 群で認められたその他の重篤な有害事象は下腹部痛であり、

治験薬との因果関係は関連なしと判定され、消失が確認されている。

表 2.7.4U.2-14 その他の重篤な有害事象の発現率（試験別）

対象	健康成人女性			月経困難症患者			
試験	PK 試験	PD 試験		比較試験			長期投与試験
投与群	NPC-01	NPC-01	IKH-01	NPC-01	プラセボ	IKH-01	NPC-01
安全性評価例数	12	7	7	107	54	47	147
SAE <sup>#1</sup> 例数(%)	0	0	0	0	0	1(2.1)	5(3.4)

#1：重篤な有害事象の略

表 2.7.4U.2-15 その他の重篤な有害事象の叙述（長期投与試験）

被験者 識別 コード	有害事象名 <sup>#1</sup>	既知/ 未知	重 篤 性 <sup>#2</sup>	治験薬 の継続 状況	転帰	治験薬 との因 果関係	投与期間	経過 (AE：有害事象の略) (SAE：重篤な有害事象の略)
A04-14	子宮内膜症 〔子宮内膜症（下 腹部痛）の悪化〕	既知	6	中止	消失 又は 回復	なし	2009/9/17 ～ 2010/10/26	AE 発現日：2010/4/30 SAE 発現日：2010/11/4 (治験薬投与 414 日目) 消失日：2010/11/24 因果関係なしの理由： 原疾患の影響
A11-02	意識レベルの低下 〔もうろう感〕	未知	3	投与 終了後	消失	なし	2009/9/7 ～ 2009/9/17	AE 発現日：2009/9/22 SAE 発現日：2009/9/22 (治験薬投与 16 日目) 消失日：2009/9/23 因果関係なしの理由： 併用薬ランドセン錠の影響
A14-08	眼窩蜂巣炎 〔眼窩蜂窩織炎〕	未知	3	中止	消失	なし	2009/11/2 ～ 2010/5/30	AE 発現日：2010/5/21 SAE 発現日：2010/5/31 (治験薬投与 211 日目) 消失日：2010/7/3 因果関係なしの理由： 偶発的な感染によるもの
A22-01	出血性卵巣嚢胞 〔左卵巣チョコレ ート嚢胞の切除〕	既知	6	投与 終了後	消失 又は 回復	なし	2009/10/12 ～ 2010/9/5	AE 発現日：2010/9/9 SAE 発現日：2010/9/9 (治験薬投与 333 日目) 消失日：2010/11/24 因果関係なしの理由： 原疾患の予防的治療
A23-06	出血性卵巣嚢胞 〔卵巣チョコレ ート嚢腫増大〕	既知	6	中止	消失 又は 回復	なし	2009/11/9 ～ 2010/3/30	AE 発現日：2010/2/3 SAE 発現日：2010/2/3 (治験薬投与 87 日目) 消失日：2010/7/4 因果関係なしの理由： 原疾患の影響

#1：MedDRA（PT）〔症例報告書の医師記載有害事象名〕

#2：重篤性の判断基準

1. 死亡
2. 死亡につながるおそれのある症例
3. 治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされる症例
4. 障害
5. 障害につながるおそれのある症例
6. 1 から 5 までに掲げる症例に準じて重篤である症例
7. 後世代における先天性の疾病又は異常

その他の重篤な有害事象の内訳は、子宮内膜症〔子宮内膜症（下腹部痛）の悪化〕、意識レベルの低下〔もうろう感〕、眼窩蜂巣炎〔眼窩蜂窩織炎〕、出血性卵巣嚢胞〔左卵巣チョコレート嚢胞の切除〕、出血性卵巣嚢胞〔卵巣チョコレート嚢腫増大〕であった。いずれも治験薬との因果関係はないと判定された。

(1) 子宮内膜症 (A04-14)

子宮内膜症（下腹部痛）の悪化に対する治療として、他院で開腹による卵巣チョコレート嚢胞切除が予定されたため、重篤な有害事象に準ずる事象として報告されたものである。卵巣チョコレート嚢胞については、治験薬投与開始後一時的に縮小したが、その後増大傾向を示すなど、治験期間中に大きさや個数に変動があったが、治験薬投与前と比べて増大していない。治験責任医師は、原疾患（子宮内膜症）の病態の推移に伴って発現した事象であり、治験薬との因果関係は関連なしと判定した。

(2) 意識レベルの低下 (A11-02)

合併症の不眠症治療のために処方されたランドセン錠を4錠服薬した約1時間後に発現したものであり、治験責任医師は、治験薬投与中止後5日目に生じたイベントであり、ランドセン錠を4錠服薬した直後に発現していることから、治験薬との因果関係は関連なしと判定した。

(3) 眼窩蜂巣炎 (A14-08)

眼窩蜂窩織炎により入院したものであり、治験責任医師は、偶発的な感染によるものと考えられることから、治験薬との因果関係は関連なしと判定した。

(4) 出血性卵巣嚢胞 (A22-01)

本事象は、被験者が急性腹症の再発を懸念して手術を希望したものであり、治験責任医師は、原疾患の予防的治療であることから、治験薬との因果関係は関連なしと判定した。

(5) 出血性卵巣嚢胞 (A23-06)

本事象は卵巣チョコレート嚢腫が増大したため、GnRH アゴニスト投与又は手術が必要と判断され中止されたものであり、治験責任医師は、原疾患によるものと考えられることから、治験薬との因果関係は関連なしと判定した。本件は卵巣チョコレート嚢胞が増大していることから、医学専門家に意見を聴取したところ、治験責任医師の判断は妥当であるという見解であった。

#### 2.7.4U.2.1.4 その他の重要な有害事象

CTD2.5.5U で記述したとおり、本剤の臨床試験における「その他の重要な有害事象」を治験薬投与中止に至った有害事象と定義した。試験別に有害事象による中止状況を表 2.7.4U.2-16 に示した。また、その他の重要な有害事象の叙述を表 2.7.4U.2-17（比較試験）、表 2.7.4U.2-18（長期投与試験）に示した。

本剤投与で発現した重要な有害事象の発現率は、比較試験の本剤群で 1.9%（2/107 例）、長期投与試験で 8.2%（12/147 例）であった。

なお、PK 試験及び PD 試験においては重要な有害事象は認められなかった。

比較試験の本剤群で認められた重要な有害事象の内訳は、1 例で下腹部痛・倦怠感・浮腫、他の 1 例で浮腫・発熱・発疹・白血球数減少であり、すべて消失又は回復が確認された。これらの事象は、本剤と同一有効成分であるルナベル配合錠 LD で既に報告されているものであった。

なお、プラセボ群での重要な有害事象はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 1 例であり、その発現率 1.9%（1/54 例）は本剤群と同程度であった。また、ルナベル LD 群での重要な有害事象は 1 例で頭痛、悪心、唾液腺炎、他の 1 例で悪心であり、発現率は 4.3%（2/47 例）であった。

長期投与試験で認められた重要な有害事象の内訳は、頭痛が 2.0%（3/147 例）、悪心、出血性卵巣嚢胞、薬疹が 1.4%（2/147 例）、倦怠感、浮腫、眼窩蜂巣炎、血圧上昇、子宮内膜症、月経

過多が 0.7% (1/147 例) であった。これらの有害事象のうち、出血性卵巣嚢胞 (A06-06) については未回復であったが、処置により縮小傾向が認められたため追跡調査終了となった。その他の有害事象についてはすべて消失又は回復が確認されている。また、因果関係がありと判定された有害事象については、いずれも本剤と同一有効成分であるルナベル配合錠 LD で既に報告されているものであった。

表 2.7.4U.2-16 有害事象による中止状況（その他の重要な有害事象の発現状況）（試験別）

対象	健康成人女性			月経困難症			
試験	PK 試験	PD 試験		比較試験			長期投与試験
投与群	NPC-01	NPC-01	IKH-01	NPC-01	プラセボ	IKH-01	NPC-01
安全性評価例数	12	7	7	107	54	47	147
中止例数 (%)	0	0	0	2 (1.9)	1 (1.9)	2 (4.3)	12 (8.2)

表 2.7.4U.2-17 その他の重要な有害事象の叙述（比較試験：NPC-01 群）

被験者 識別 コード	有害事象名 #1	重症度	治験薬 の継続 状況	投与期間	経過
B17-03	下腹部痛 〔下腹部痛〕	軽度	中止	2010/9/3 ～ 2010/9/12	発現日：2010/9/6（治験薬投与 4 日目） 消失日：2010/9/20 治験薬との因果関係：関連あり
	倦怠感 〔倦怠感〕	中等度	中止	2010/9/3 ～ 2010/9/12	発現日：2010/9/3（治験薬投与 1 日目） 消失日：2010/9/20 治験薬との因果関係：関連あり
	浮腫 〔むくみ〕	中等度	中止	2010/9/3 ～ 2010/9/12	発現日：2010/9/9（治験薬投与 7 日目） 消失日：2010/9/14 治験薬との因果関係：関連あり
B18-04	浮腫 〔浮腫〕	軽度	中止	2010/8/18 ～ 2010/8/31	発現日：2010/9/1（治験薬投与終了後 1 日目） 消失日：2010/9/2 治験薬との因果関係：関連あり
	発熱 〔発熱〕	軽度	中止	2010/8/18 ～ 2010/8/31	発現日：2010/8/21（治験薬投与 4 日目） 消失日：2010/9/11 治験薬との因果関係：関連なし 理由：ウイルス感染によるもの
	発疹 〔発疹〕	軽度	中止	2010/8/18 ～ 2010/8/31	発現日：2010/9/1（治験薬投与終了後 1 日目） 消失日：2010/9/9 治験薬との因果関係：関連あり
	白血球数減少 〔白血球数減少〕	中等度	中止	2010/8/18 ～ 2010/8/31	発現日：2010/8/23（治験薬投与 6 日目） 消失日：2010/9/2 治験薬との因果関係：関連なし 理由：ウイルス感染によるもの

#1：MedDRA（PT）〔症例報告書の医師記載有害事象名〕



表 2.7.4U.2-18 その他の重要な有害事象の叙述（長期投与試験）

被験者 識別 コード	有害事象名 #1	重症度	治験薬 の継続 状況	投与期間	経過
A04-12	血圧上昇 〔血圧上昇〕	中等度	中止	2009/9/12 ～ 2009/10/14	発現日：2009/10/15（治験薬投与 34 日目） 消失日：2009/12/8 治験薬との因果関係：関連なし 理由：加齢に伴う血圧の変動
A04-14	子宮内膜症 〔子宮内膜症（下腹部痛）の悪化〕	重度	中止	2009/9/17 ～ 2010/10/26	発現日：2010/4/30（治験薬投与 226 日目） 消失日：2010/11/24 治験薬との因果関係：関連なし 理由：原疾患の影響
A06-06	出血性卵巣嚢胞 〔卵巣チョコレート嚢胞の腫大〕	中等度	中止	2009/9/11 ～ 2010/3/2	発現日：2010/3/2（治験薬投与 173 日目） 転帰確認日：2010/5/12（未回復） 治験薬との因果関係：関連なし 理由：原疾患の影響
A07-04	浮腫 〔浮腫〕	軽度	中止	2009/10/14 ～ 2009/10/20	発現日：2009/10/17（治験薬投与 4 日目） 消失日：2009/10/25 治験薬との因果関係：関連あり
	悪心 〔吐気〕	軽度	中止	2009/10/14 ～ 2009/10/20	発現日：2009/10/17（治験薬投与 4 日目） 消失日：2009/10/25 治験薬との因果関係：関連あり
	倦怠感 〔全身倦怠感〕	軽度	中止	2009/10/14 ～ 2009/10/20	発現日：2009/10/17（治験薬投与 4 日目） 消失日：2009/10/25 治験薬との因果関係：関連あり
A08-01	薬疹 〔薬疹（中毒疹）〕	軽度	中止	2009/8/17 ～ 2010/2/1	発現日：2010/1/13（治験薬投与 160 日目） 消失日：2010/3/10 治験薬との因果関係：関連あり
A10-04	頭痛 〔頭痛〕	中等度	中止	2009/9/23 ～ 2010/4/8	発現日：2010/4/1（治験薬投与 191 日目） 消失日：2010/4/7 治験薬との因果関係：関連あり
A12-10	頭痛 〔頭痛〕	中等度	中止	2009/10/7 ～ 2010/11/23	発現日：2010/9/30（治験薬投与 349 日目） 消失日：2010/11/20 治験薬との因果関係：関連あり
	悪心 〔嘔気〕	中等度	中止	2009/10/7 ～ 2010/11/23	発現日：2010/9/30（治験薬投与 349 日目） 消失日：2010/11/20 治験薬との因果関係：関連あり
A13-03	薬疹 〔薬疹〕	中等度	中止	2009/10/22 ～ 2010/9/6	発現日：2010/9/1（治験薬投与 315 日目） 消失日：2010/9/15 治験薬との因果関係：関連あり
A14-08	眼窩蜂巣炎 〔眼窩蜂窩織炎〕	中等度	中止	2009/11/2 ～ 2010/5/30	発現日：2010/5/21（治験薬投与 201 日目） 消失日：2010/7/3 治験薬との因果関係：関連なし 理由：偶発的な感染によるもの
A18-05	月経過多 〔過長月経〕	軽度	中止	2009/10/22 ～ 2010/1/6	発現日：2009/12/25（治験薬投与 65 日目） 消失日：2010/1/23 治験薬との因果関係：関連あり
A21-04	頭痛 〔頭痛の悪化〕	中等度	中止	2009/10/14 ～ 2010/9/7	発現日：2010/9/12（治験薬投与 334 日目） 消失日：2010/9/15 治験薬との因果関係：関連なし 理由：多忙による疲労のため
A23-06	出血性卵巣嚢胞 〔卵巣チョコレート嚢胞の腫大〕	中等度	中止	2009/11/9 ～ 2010/3/30	発現日：2010/2/3（治験薬投与 87 日目） 消失日：2010/7/4 治験薬との因果関係：関連なし 理由：原疾患の影響

#1：MedDRA（PT）〔症例報告書の医師記載有害事象名〕

## 2.7.4U.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

本剤併合、比較試験におけるプラセボ及び IKH-01 併合の器官別有害事象発現率を表 2.7.4U.2-19 に、副作用発現率を表 2.7.4U.2-20 に示した。また、器官別・その他の重篤な有害事象発現率を表 2.7.4U.2-21 に、副作用発現率を表 2.7.4U.2-22 に、器官別・重要な有害事象発現率を表 2.7.4U.2-23 に、副作用発現率を表 2.7.4U.2-24 に示した。

本剤併合においてプラセボと比べ有意に多かった有害事象の器官分類は、生殖系および乳房障害 ( $p<0.001$ )、神経系障害 ( $p<0.001$ )、臨床検査 ( $p=0.017$ )、胃腸障害 ( $p=0.034$ ) であり、IKH-01 併合と比べ有意に多かった有害事象の器官分類は、生殖系および乳房障害 ( $p<0.001$ ) であった。

本剤併合においてプラセボと比べ有意に多かった副作用の器官分類は、生殖系および乳房障害 ( $p<0.001$ )、神経系障害 ( $p=0.004$ )、臨床検査 ( $p=0.016$ )、胃腸障害 ( $p=0.028$ ) であり、IKH-01 併合と比べ有意に多かった副作用の器官分類は、生殖系および乳房障害 ( $p<0.001$ ) であった。

その他の重篤な有害事象、その他の重篤な副作用、重要な有害事象及び重要な副作用の器官別発現率については、いずれもプラセボと比較して有意差が認められた器官分類がなく、IKH-01 併合と比較して有意差が認められた器官分類もなかった。以上より、本剤の臨床試験においては、同一有効成分を含有するルナベル配合錠 LD における注意喚起に加えて、新たな注意喚起が必要とされるような本剤に特徴的な重篤又は重要な有害事象は認められなかった。

表 2.7.4U.2-19 器官別有害事象発現率

投与群 対象例数	本剤併合 254 例		プラセボ 54 例		Fisherの 直接確率法 ※1 p値	IKH-01併合 255 例		Fisherの 直接確率法 ※2 p値
	例数	%	例数	%		例数	%	
器官分類(SOC)								
総発現例数	250	98.4	44	81.5	<.001	248	97.3	0.544
血液およびリンパ系障害	2	0.8	0	0.0	1.000	10	3.9	0.036
心臓障害	4	1.6	1	1.9	1.000	4	1.6	1.000
耳および迷路障害	4	1.6	1	1.9	1.000	2	0.8	0.450
内分泌障害	1	0.4	0	0.0	1.000	0	0.0	0.499
眼障害	8	3.1	0	0.0	0.359	9	3.5	1.000
胃腸障害	122	48.0	17	31.5	0.034	138	54.1	0.184
一般・全身障害および投与部位の状態	32	12.6	2	3.7	0.059	43	16.9	0.211
肝胆道系障害	0	0.0	0	0.0	—	2	0.8	0.499
免疫系障害	2	0.8	0	0.0	1.000	4	1.6	0.686
感染症および寄生虫症	155	61.0	26	48.1	0.094	151	59.2	0.718
傷害、中毒および処置合併症	20	7.9	1	1.9	0.142	22	8.6	0.872
臨床検査	73	28.7	7	13.0	0.017	87	34.1	0.215
代謝および栄養障害	1	0.4	0	0.0	1.000	4	1.6	0.373
筋骨格系および結合組織障害	30	11.8	3	5.6	0.229	31	12.2	1.000
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)	4	1.6	0	0.0	1.000	4	1.6	1.000
神経系障害	97	38.2	6	11.1	<.001	93	36.5	0.714
精神障害	9	3.5	3	5.6	0.447	11	4.3	0.820
腎および尿路障害	2	0.8	0	0.0	1.000	2	0.8	1.000
生殖系および乳房障害	230	90.6	23	42.6	<.001	203	79.6	<.001
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14	5.5	1	1.9	0.483	20	7.8	0.375
皮膚および皮下組織障害	34	13.4	5	9.3	0.504	47	18.4	0.146
外科および内科処置	0	0.0	0	0.0	—	7	2.7	0.015
血管障害	6	2.4	2	3.7	0.633	4	1.6	0.544

※1：本剤併合 vs プラセボの 2 群比較

※2：本剤併合 vs IKH-01併合の 2 群比較

表 2.7.4U.2-20 器官別副作用発現率

投与群	本剤併合		プラセボ		Fisherの	IKH-01併合		Fisherの
対象例数	254 例		54 例		直接確率法	255 例		直接確率法
器官分類(SOC)	例数	%	例数	%	※1 p値	例数	%	※2 p値
総発現例数	241	94.9	31	57.4	<.001	220	86.3	0.001
血液およびリンパ系障害	0	0.0	0	0.0	—	3	1.2	0.249
心臓障害	1	0.4	1	1.9	0.320	3	1.2	0.624
耳および迷路障害	1	0.4	0	0.0	1.000	0	0.0	0.499
内分泌障害	1	0.4	0	0.0	1.000	0	0.0	0.499
眼障害	0	0.0	0	0.0	—	1	0.4	1.000
胃腸障害	76	29.9	8	14.8	0.028	95	37.3	0.091
一般・全身障害および投与部位の状態	22	8.7	2	3.7	0.275	23	9.0	1.000
肝胆道系障害	0	0.0	0	0.0	—	1	0.4	1.000
感染症および寄生虫症	2	0.8	0	0.0	1.000	6	2.4	0.285
臨床検査	34	13.4	1	1.9	0.016	53	20.8	0.034
代謝および栄養障害	0	0.0	0	0.0	—	3	1.2	0.249
筋骨格系および結合組織障害	2	0.8	0	0.0	1.000	3	1.2	1.000
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)	3	1.2	0	0.0	1.000	3	1.2	1.000
神経系障害	56	22.0	3	5.6	0.004	48	18.8	0.381
精神障害	1	0.4	0	0.0	1.000	3	1.2	0.624
生殖系および乳房障害	226	89.0	22	40.7	<.001	186	72.9	<.001
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0.0	0	0.0	—	1	0.4	1.000
皮膚および皮下組織障害	16	6.3	1	1.9	0.324	16	6.3	1.000
血管障害	4	1.6	2	3.7	0.284	2	0.8	0.450

※1：本剤併合 vs プラセボの 2 群比較

※2：本剤併合 vs IKH-01併合の 2 群比較

表 2.7.4U.2-21 器官別・その他の重篤な有害事象発現率

投与群	本剤併合			プラセボ			Fisherの	IKH-01併合			Fisherの
対象例数	254 例			54 例			直接確率法	255 例			直接確率法
器官分類(SOC)	件数	例数	%	件数	例数	%	※1 p値	件数	例数	%	※2 p値
有害事象名(PT)											
重篤な有害事象発現例数	5	2.0		0	0.0		0.591	9	3.5		0.417
胃腸障害	0	0.0	0	0	0.0		—	1	0.4		1.000
下腹部痛	0	0.0	0	0	0.0		—	2	0.8		1.000
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0.0	0	0	0.0		—	1	0.4		1.000
発熱	0	0.0	0	0	0.0		—	1	0.4		1.000
肝胆道系障害	0	0.0	0	0	0.0		—	1	0.4		1.000
胆嚢炎	0	0.0	0	0	0.0		—	1	0.4		1.000
胆石症	0	0.0	0	0	0.0		—	1	0.4		1.000
感染症および寄生虫症	1	0.4	0	0	0.0		1.000	0	0.0		0.499
眼窩蜂巣炎	1	0.4	0	0	0.0		1.000	0	0.0		0.499
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	0	0.0	0	0	0.0		—	2	0.8		0.499
乳癌	0	0.0	0	0	0.0		—	1	0.4		1.000
髄膜腫	0	0.0	0	0	0.0		—	1	0.4		1.000
神経系障害	1	0.4	0	0	0.0		1.000	0	0.0		0.499
意識レベルの低下	1	0.4	0	0	0.0		1.000	0	0.0		0.499
生殖系および乳房障害	3	1.2	0	0	0.0		1.000	3	1.2		1.000
子宮内膜症	1	0.4	0	0	0.0		1.000	0	0.0		0.499
卵巣嚢胞破裂	0	0.0	0	0	0.0		—	1	0.4		1.000
出血性卵巣嚢胞	2	0.8	0	0	0.0		1.000	2	0.8		1.000
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0.0	0	0	0.0		—	1	0.4		1.000
アレルギー性鼻炎	0	0.0	0	0	0.0		—	1	0.4		1.000

※1：本剤併合 vs プラセボの 2 群比較

※2：本剤併合 vs IKH-01併合の 2 群比較

表 2.7.4U.2-22 器官別・その他の重篤な副作用発現率

投与群	本剤併合			プラセボ			Fisherの	IKH-01併合			Fisherの
対象例数	254例			54例			直接確率法	255例			直接確率法
器官分類(SOC)	件数	例数	%	件数	例数	%	※1 p値	件数	例数	%	※2 p値
副作用名(PT)											
重篤な副作用発現例数	0	0.0	0	0	0.0		—	3	1.2		0.249
胃腸障害	0	0.0	0	0	0.0		—	1	0.4		1.000
下腹部痛	0	0.0	0	0	0.0		—	2	0.8		1.000
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	0	0.0	0	0	0.0		—	2	0.8		0.499
乳癌	0	0.0	0	0	0.0		—	1	0.4		1.000
髄膜腫	0	0.0	0	0	0.0		—	1	0.4		1.000

※1：本剤併合 vs プラセボの 2 群比較

※2：本剤併合 vs IKH-01併合の 2 群比較

表 2.7.4U.2-23 器官別・重要な有害事象発現率

投与群	本剤併合			プラセボ			Fisherの	IKH-01併合			Fisherの
対象例数	254例			54例			直接確率法	255例			直接確率法
器官分類(SOC)	件数	例数	%	件数	例数	%	※1 p値	件数	例数	%	※2 p値
有害事象名(PT)											
有害事象により投与中止に至った症例数		14	5.5		1	1.9	0.483		22	8.6	0.226
血液およびリンパ系障害		0	0.0		0	0.0	—		1	0.4	1.000
貧血	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
眼障害		0	0.0		0	0.0	—		1	0.4	1.000
霧視	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
胃腸障害		3	1.2		0	0.0	1.000		8	3.1	0.221
下腹部痛	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	1	1	0.4	1.000
上腹部痛	0	0	0.0	0	0	0.0	—	2	2	0.8	0.499
下痢	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
悪心	2	2	0.8	0	0	0.0	1.000	5	5	2.0	0.450
嘔吐	0	0	0.0	0	0	0.0	—	2	2	0.8	0.499
一般・全身障害および投与部位の状態		3	1.2		0	0.0	1.000		3	1.2	1.000
易刺激性	0	0	0.0	0	0	0.0	—	2	2	0.8	0.499
倦怠感	2	2	0.8	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.249
浮腫	3	3	1.2	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.124
末梢性浮腫	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
発熱	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499
肝胆道系障害		0	0.0		0	0.0	—		1	0.4	1.000
肝機能異常	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
感染症および寄生虫症		1	0.4		0	0.0	1.000		0	0.0	0.499
眼窩蜂巣炎	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499
臨床検査		2	0.8		1	1.9	0.440		4	1.6	0.686
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0.0	1	1	1.9	0.175	0	0	0.0	—
血中フィブリノゲン増加	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
血圧上昇	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499
肝機能検査異常	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
プラスミノーゲン増加	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
プロトロンビン時間延長	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
プロトロンビン時間比増加	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
白血球数減少	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499
代謝および栄養障害		0	0.0		0	0.0	—		1	0.4	1.000
食欲減退	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)		0	0.0		0	0.0	—		1	0.4	1.000
乳癌	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
神経系障害		3	1.2		0	0.0	1.000		4	1.6	1.000
頭痛	3	3	1.2	0	0	0.0	1.000	4	4	1.6	1.000
精神障害		0	0.0		0	0.0	—		2	0.8	0.499
うつ病	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
感情不安定	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
生殖系および乳房障害		4	1.6		0	0.0	1.000		5	2.0	1.000
子宮内膜症	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499
月経過多	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499
不正子宮出血	0	0	0.0	0	0	0.0	—	2	2	0.8	0.499
卵巣嚢胞	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
子宮肥大	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
出血性卵巣嚢胞	2	2	0.8	0	0	0.0	1.000	2	2	0.8	1.000
皮膚および皮下組織障害		3	1.2		0	0.0	1.000		2	0.8	0.686
薬疹	2	2	0.8	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.249
紅斑	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
発疹	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0	0.499
顔面感覚鈍麻	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000
血管障害		0	0.0		0	0.0	—		1	0.4	1.000
ほてり	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	0.4	1.000

※1：本剤併合 vs プラセボの2群比較

※2：本剤併合 vs IKH-01併合の2群比較

表 2.7.4U.2-24 器官別・重要な副作用発現率

投与群	本剤併合			プラセボ			Fisherの 直接確率法 ※1 p値	IKH-01併合			Fisherの 直接確率法 ※2 p値
対象例数	254例			54例				255例			
器官分類(SOC)	件数	例数	%	件数	例数	%		件数	例数	%	
副作用名(PT)											
副作用により投与中止に至った症例数	8	3.1		1	1.9		1.000	18	7.1		0.068
眼障害	0	0.0		0	0.0		—	1	0.4		1.000
霧視	0	0.0		0	0.0		—	1	0.4		1.000
胃腸障害	3	1.2		0	0.0		1.000	7	2.7		0.339
下腹部痛	1	0.4		0	0.0		1.000	1	0.4		1.000
上腹部痛	0	0.0		0	0.0		—	2	0.8		0.499
下痢	0	0.0		0	0.0		—	1	0.4		1.000
悪心	2	0.8		0	0.0		1.000	4	1.6		0.686
嘔吐	0	0.0		0	0.0		—	2	0.8		0.499
一般・全身障害および投与部位の状態	3	1.2		0	0.0		1.000	3	1.2		1.000
易刺激性	0	0.0		0	0.0		—	2	0.8		0.499
倦怠感	2	0.8		0	0.0		1.000	0	0.0		0.249
浮腫	3	1.2		0	0.0		1.000	0	0.0		0.124
末梢性浮腫	0	0.0		0	0.0		—	1	0.4		1.000
肝胆道系障害	0	0.0		0	0.0		—	1	0.4		1.000
肝機能異常	0	0.0		0	0.0		—	1	0.4		1.000
臨床検査	0	0.0		1	1.9		0.175	4	1.6		0.124
アスパラギン酸アミトランスフェラーゼ増加	0	0.0		1	1.9		0.175	0	0.0		—
血中フィブリノゲン増加	0	0.0		0	0.0		—	1	0.4		1.000
肝機能検査異常	0	0.0		0	0.0		—	1	0.4		1.000
プラスミノーゲン増加	0	0.0		0	0.0		—	1	0.4		1.000
プロトロンビン時間延長	0	0.0		0	0.0		—	1	0.4		1.000
プロトロンビン時間比増加	0	0.0		0	0.0		—	1	0.4		1.000
代謝および栄養障害	0	0.0		0	0.0		—	1	0.4		1.000
食欲減退	0	0.0		0	0.0		—	1	0.4		1.000
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	0	0.0		0	0.0		—	1	0.4		1.000
乳癌	0	0.0		0	0.0		—	1	0.4		1.000
神経系障害	2	0.8		0	0.0		1.000	4	1.6		0.686
頭痛	2	0.8		0	0.0		1.000	4	1.6		0.686
精神障害	0	0.0		0	0.0		—	1	0.4		1.000
感情不安定	0	0.0		0	0.0		—	1	0.4		1.000
生殖系および乳房障害	1	0.4		0	0.0		1.000	2	0.8		1.000
月経過多	1	0.4		0	0.0		1.000	0	0.0		0.499
不正子宮出血	0	0.0		0	0.0		—	1	0.4		1.000
卵巣嚢胞	0	0.0		0	0.0		—	1	0.4		1.000
皮膚および皮下組織障害	3	1.2		0	0.0		1.000	2	0.8		0.686
薬疹	2	0.8		0	0.0		1.000	0	0.0		0.249
紅斑	0	0.0		0	0.0		—	1	0.4		1.000
発疹	1	0.4		0	0.0		1.000	0	0.0		0.499
顔面感覚鈍麻	0	0.0		0	0.0		—	1	0.4		1.000
血管障害	0	0.0		0	0.0		—	1	0.4		1.000
ほてり	0	0.0		0	0.0		—	1	0.4		1.000

※1：本剤併合 vs プラセボの 2 群比較

※2：本剤併合 vs IKH-01併合の 2 群比較

## 2.7.4U.2.2 個別有害事象の文章による説明

その他の重篤な有害事象の叙述は、「5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書」に添付した総括報告書（報告書番号 5.3.5.1-1）、「5.3.5.2 非対照試験報告書」に添付した総括報告書（報告書番号 5.3.5.2-1）及び「5.3.7.5 その他の重篤な有害事象が観察された症例の一覧表」に試験別に示した。

### 2.7.4U.3 臨床検査値の評価

比較試験及び長期投与試験において、重篤な有害事象と判定された臨床検査値異常は認められなかった。

重要な臨床検査値異常は、比較試験の本剤群における白血球数減少のみであり、CTD2.7.4U.2.1.4 に記載した。なお、長期投与試験では、その他の重要な臨床検査値異常は認められなかった。

#### 2.7.4U.3.1 各試験の臨床検査値

##### 2.7.4U.3.1.1 比較試験

比較試験における臨床検査値の推移を表 2.7.4U.3-1 (本剤群)、表 2.7.4U.3-2 (プラセボ群) 及び表 2.7.4U.3-3 (ルナベル LD 群) に示した。臨床検査値 (カテゴリ) の推移は表 2.7.4U.3-4 に示した。

##### (1) 一般臨床検査

本剤群で3周期及び5周期ともに有意な増加が認められた項目は、ヘマトクリット値、 $\gamma$ -GTP、トリグリセリド、Fe であり、有意な減少が認められた項目は、Al-P であったが、いずれも基準値内の変動であった。プラセボ群で有意な増加が認められた項目は、AST (GOT)、Al-P であったが、いずれも基準値内の変動であり、有意な減少が認められた項目はなかった。ルナベル LD 群で有意な増加が認められた項目は、 $\gamma$ -GTP、トリグリセリド、Fe であり、有意な減少が認められた項目は Al-P であったが、いずれも基準値内の変動であった。

##### (2) 凝固・線溶系検査

本剤群で3周期及び5周期ともに有意な増加が認められた項目は、プラスミノーゲン、AT-III であり、有意な減少が認められた項目は PT であったが、いずれも基準値内の変動であった。プラセボ群で有意な増加が認められた項目は、AT-III であったが、基準値内の変動であり、有意な減少が認められた項目はなかった。ルナベル LD 群で有意な増加が認められた項目は、プラスミノーゲンであり、有意な減少が認められた項目は APTT であったが、いずれも基準値内の変動であった。

##### (3) 尿検査

有意な変動が認められた項目はなかった。

表 2. 7. 4U. 3-1 臨床検査値の推移 (比較試験: NPC-01 群)

NPC-01 群(N=107)			ベースライン(-2 周期)			3 周期				5 周期			
検査項目/基準値/単位			基本統計量			例数	平均値	標準偏差	1 標本 Wilcoxon 検定 P値 <sup>1)</sup>	例数	平均値	標準偏差	1 標本 Wilcoxon 検定 P値 <sup>1)</sup>
			例数	平均値	標準偏差								
白血球数	3300-9000	/μL	105	5833	1491	105	5646	1591	0.062	102	5700	1596	0.281
血小板数	14.0-34.0	×10 <sup>4</sup> /μL	105	25.57	6.274	105	24.94	5.948	0.089	102	25.29	5.902	0.769
赤血球数	380-500	×10 <sup>4</sup> /μL	105	420.7	38.35	105	418.7	35.17	0.527	102	428.9	33.89	0.002
ヘモグロビン値	11.5-15.0	g/dL	105	12.51	1.337	105	12.66	1.164	0.180	102	13.16	1.133	<.001
ヘマトクリット値	34.8-45.0	%	105	37.10	3.504	105	37.67	3.136	0.038	102	38.95	2.962	<.001
総蛋白	6.7-8.3	g/dL	105	7.18	0.455	105	7.17	0.420	0.730	102	7.21	0.406	0.174
アルブミン	3.8-5.3	g/dL	105	4.37	0.244	105	4.31	0.238	0.013	102	4.35	0.253	0.162
AST (GOT)	10-40	IU/L	105	18.6	4.33	105	17.8	4.62	0.012	102	19.5	7.03	0.278
ALT (GPT)	5-45	IU/L	105	14.1	6.48	105	12.8	5.51	<.001	102	14.6	6.52	0.782
γ-GTP	30 以下	IU/L	105	14.7	8.22	105	16.2	9.22	<.001	102	17.1	9.93	<.001
Al-P	100-325	IU/L	105	172.7	42.42	105	154.1	42.19	<.001	102	166.8	42.59	0.049
LDH	120-240	IU/L	105	155.3	22.41	105	157.5	25.41	0.966	102	155.9	23.68	0.720
総ビリルビン	0.2-1.2	mg/dL	105	0.60	0.231	105	0.62	0.322	0.943	102	0.61	0.351	0.960
総コレステロール	120-219	mg/dL	105	177.2	27.53	105	172.3	27.55	0.025	102	182.8	26.93	0.011
HDL-コレステロール	40-95	mg/dL	105	69.6	14.51	105	66.0	14.44	<.001	102	69.0	15.02	0.460
トリグリセリド	30-149	mg/dL	105	73.7	32.44	105	89.5	45.25	<.001	102	88.5	52.06	<.001
BUN	8-23	mg/dL	105	11.7	2.87	105	11.7	2.97	0.972	102	11.4	3.03	0.292
クレアチニン	0.47-0.79	mg/dL	105	0.594	0.0889	105	0.608	0.0854	0.005	102	0.582	0.0788	0.119
Ca	8.4-10.4	mg/dL	105	9.16	0.338	105	9.15	0.331	0.962	102	9.23	0.314	0.012
Fe	40-180	μg/dL	105	77.2	43.24	105	92.6	49.66	0.003	102	97.5	46.42	<.001
P	2.5-4.5	mg/dL	105	3.53	0.508	105	3.29	0.513	<.001	102	3.45	0.500	0.139
Na	137-147	mEq/L	105	139.9	1.30	105	139.6	1.36	0.048	102	139.6	1.32	0.110
K	3.5-5.0	mEq/L	105	4.13	0.293	105	4.07	0.295	0.107	102	4.06	0.254	0.008
Cl	98-108	mEq/L	105	103.6	1.85	105	104.2	1.70	0.008	102	103.0	1.75	0.007
フィブリノーゲン	155-415	mg/dL	105	247.2	44.06	105	251.8	41.14	0.243	102	239.4	42.40	0.049
プラスミノーゲン	71-128	%	105	93.9	16.87	105	108.8	17.33	<.001	102	102.4	16.54	<.001
PT	9.9-12.8	秒	105	11.32	0.743	105	11.23	0.697	0.032	102	11.13	0.797	<.001
APTT	25.0-36.0	秒	105	31.97	2.701	105	30.48	2.600	<.001	102	31.80	2.765	0.963
AT-III	81-123	%	105	108.7	10.36	105	110.7	11.16	0.018	102	112.5	9.88	<.001

1) ベースライン値(-2 周期)からの変化量の検定

表 2. 7. 4U. 3-2 臨床検査値の推移 (比較試験: プラセボ群)

プラセボ群 (N=54)			ベースライン (-2 周期)			3 周期				5 周期			
基本統計量  検査項目/基準値/単位			例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差	1 標本 Wilcoxon 検定 P値 <sup>1)</sup>	例数	平均値	標準偏差	1 標本 Wilcoxon 検定 P値 <sup>1)</sup>
白血球数	3300-9000	/μL	52	5946	1567	52	5733	1419	0.231	48	5929	1327	0.815
血小板数	14.0-34.0	×10 <sup>4</sup> /μL	52	24.05	6.507	52	24.05	5.358	0.257	48	24.98	5.189	0.198
赤血球数	380-500	×10 <sup>4</sup> /μL	52	415.7	28.60	52	413.9	30.13	0.363	48	410.9	27.17	0.096
ヘモグロビン値	11.5-15.0	g/dL	52	12.58	1.464	52	12.89	1.028	0.347	48	12.88	0.905	0.361
ヘマトクリット値	34.8-45.0	%	52	37.15	3.638	52	38.15	2.806	0.147	48	37.94	2.406	0.298
総蛋白	6.7-8.3	g/dL	52	7.21	0.341	52	7.27	0.387	0.507	48	7.24	0.373	0.450
アルブミン	3.8-5.3	g/dL	52	4.38	0.218	52	4.44	0.229	0.062	48	4.43	0.250	0.069
AST (GOT)	10-40	IU/L	52	17.8	2.94	52	19.9	8.32	0.006	48	18.7	3.86	0.025
ALT (GPT)	5-45	IU/L	52	13.0	4.07	52	14.4	5.08	0.039	48	14.0	6.00	0.280
γ-GTP	30 以下	IU/L	52	15.7	9.60	52	15.1	6.83	0.558	48	15.7	9.74	0.310
Al-P	100-325	IU/L	52	166.0	37.70	52	174.9	44.68	0.024	48	179.9	45.49	0.001
LDH	120-240	IU/L	52	150.6	21.19	52	156.6	25.78	0.025	48	150.2	22.69	0.904
総ビリルビン	0.2-1.2	mg/dL	52	0.62	0.270	52	0.67	0.286	0.038	48	0.58	0.204	0.652
総コレステロール	120-219	mg/dL	52	175.3	25.11	52	177.5	25.09	0.653	48	179.5	23.83	0.225
HDL-コレステロール	40-95	mg/dL	52	68.5	13.29	52	68.1	13.47	0.523	48	69.1	14.37	0.846
トリグリセリド	30-149	mg/dL	52	75.1	30.66	52	81.9	35.06	0.253	48	85.7	54.93	0.142
BUN	8-23	mg/dL	52	11.8	2.94	52	11.5	3.08	0.398	48	11.1	2.89	0.183
クレアチニン	0.47-0.79	mg/dL	52	0.591	0.0863	52	0.601	0.0725	0.083	48	0.586	0.0735	0.669
Ca	8.4-10.4	mg/dL	52	9.18	0.312	52	9.30	0.289	0.009	48	9.22	0.336	0.179
Fe	40-180	μg/dL	52	78.6	47.70	52	81.1	30.06	0.477	48	79.2	33.94	0.832
P	2.5-4.5	mg/dL	52	3.48	0.437	52	3.65	0.505	0.154	48	3.62	0.413	0.139
Na	137-147	mEq/L	52	139.9	1.55	52	140.1	1.26	0.442	48	139.7	1.72	0.707
K	3.5-5.0	mEq/L	52	4.10	0.329	52	4.02	0.235	0.179	48	4.04	0.317	0.755
Cl	98-108	mEq/L	52	103.6	1.63	52	103.7	1.60	0.362	48	102.8	2.02	0.039
フィブリノーゲン	155-415	mg/dL	52	248.2	48.12	52	247.1	38.68	0.743	48	237.4	38.92	0.050
プラスミノーゲン	71-128	%	52	95.6	11.54	52	92.7	12.94	0.176	48	94.0	10.97	0.087
PT	9.9-12.8	秒	52	11.24	0.670	52	11.43	0.628	0.023	48	11.19	0.655	0.594
APTT	25.0-36.0	秒	52	32.00	2.396	52	33.03	3.167	0.002	48	32.18	2.964	0.380
AT-Ⅲ	81-123	%	52	107.7	11.73	52	115.5	10.58	<.001	48	114.9	12.52	<.001

1) ベースライン値 (-2 周期) からの変化量の検定



表 2. 7. 4U. 3-3 臨床検査値の推移 (比較試験: ルナベル LD 群)

IKH-01 群 (N=47)			ベースライン (-2 周期)			3 周期				5 周期			
基本統計量  検査項目/基準値/単位			例数	平均値	標準偏差	例数	平均値	標準偏差	1 標本 Wilcoxon 検定 P値 <sup>1)</sup>	例数	平均値	標準偏差	1 標本 Wilcoxon 検定 P値 <sup>1)</sup>
白血球数	3300-9000	/μL	45	6262	2177	45	6360	1606	0.368	44	6355	1650	0.887
血小板数	14.0-34.0	×10 <sup>4</sup> /μL	45	25.17	6.934	45	25.94	6.554	0.085	44	26.31	6.746	0.050
赤血球数	380-500	×10 <sup>4</sup> /μL	45	417.2	34.86	45	416.8	34.43	0.929	44	428.8	28.92	0.004
ヘモグロビン値	11.5-15.0	g/dL	45	12.46	1.640	45	12.77	1.325	0.272	44	13.40	1.067	<.001
ヘマトクリット値	34.8-45.0	%	45	36.88	4.386	45	37.91	3.704	0.139	44	39.51	2.931	<.001
総蛋白	6.7-8.3	g/dL	45	7.16	0.390	45	7.21	0.469	0.359	44	7.23	0.417	0.226
アルブミン	3.8-5.3	g/dL	45	4.35	0.265	45	4.32	0.292	0.426	44	4.35	0.259	0.640
AST (GOT)	10-40	IU/L	45	18.3	3.81	45	18.7	3.16	0.583	44	19.9	5.38	0.039
ALT (GPT)	5-45	IU/L	45	13.4	4.78	45	14.0	7.04	0.926	44	15.5	9.70	0.180
γ-GTP	30 以下	IU/L	45	14.1	5.42	45	16.5	11.63	0.023	44	16.6	7.79	0.003
Al-P	100-325	IU/L	45	170.5	47.02	45	145.6	44.39	<.001	44	157.4	43.63	0.002
LDH	120-240	IU/L	45	152.9	24.47	45	155.4	22.23	0.195	44	155.4	23.53	0.338
総ビリルビン	0.2-1.2	mg/dL	45	0.62	0.307	45	0.58	0.292	0.317	44	0.61	0.306	0.537
総コレステロール	120-219	mg/dL	45	174.6	26.00	45	178.1	27.43	0.338	44	193.2	30.05	<.001
HDL-コレステロール	40-95	mg/dL	45	71.2	19.34	45	69.4	16.38	0.224	44	73.6	17.43	0.177
トリグリセリド	30-149	mg/dL	45	74.8	42.94	45	94.9	48.85	0.004	44	96.3	52.99	0.003
BUN	8-23	mg/dL	45	12.1	3.60	45	11.4	2.65	0.239	44	11.0	2.82	0.049
クレアチニン	0.47-0.79	mg/dL	45	0.620	0.0996	45	0.641	0.1006	0.042	44	0.607	0.0936	0.302
Ca	8.4-10.4	mg/dL	45	9.16	0.286	45	9.14	0.333	0.730	44	9.24	0.325	0.181
Fe	40-180	μg/dL	45	75.7	42.93	45	113.7	52.65	<.001	44	101.0	45.52	0.006
P	2.5-4.5	mg/dL	45	3.54	0.467	45	3.05	0.489	<.001	44	3.43	0.526	0.111
Na	137-147	mEq/L	45	139.5	1.49	45	138.9	1.44	0.045	44	139.4	1.81	0.817
K	3.5-5.0	mEq/L	45	4.16	0.385	45	4.05	0.370	0.118	44	4.05	0.323	0.095
Cl	98-108	mEq/L	45	103.7	1.82	45	103.5	1.91	0.636	44	102.7	1.93	0.002
フィブリノーゲン	155-415	mg/dL	45	248.3	44.30	45	269.3	61.56	0.005	44	248.1	56.41	0.516
プラスミノーゲン	71-128	%	45	93.1	11.72	45	113.4	13.12	<.001	44	106.5	14.31	<.001
PT	9.9-12.8	秒	45	11.40	0.777	45	11.29	0.644	0.290	44	11.12	0.634	0.001
APTT	25.0-36.0	秒	45	32.69	2.860	45	30.44	3.112	<.001	44	31.96	2.746	0.004
AT-Ⅲ	81-123	%	45	108.1	9.92	45	107.4	8.76	0.479	44	110.5	9.81	0.137

1) ベースライン値 (-2 周期) からの変化量の検定

表 2.7.4U.3-4 臨床検査値（カテゴリ）の推移（比較試験）

検査項目 /ベースライン(-2 周期)			投与後	3 周期					1 標本 Wilcoxon 検定 P 値	5 周期					1 標本 Wilcoxon 検定 P 値
				－	±	＋	2+	欠測		－	±	＋	2+	欠測	
NPC-01 群 (N=107)	尿蛋白 基準値：－	－	89	4	2	2		0.400	88	4	2		3	0.993	
		±	6						6						
		＋	1		1				1	1					
		2+													
	尿糖 基準値：－	－	104					1.000	101				3	1.000	
		±													
		＋	1						1						
		2+													
	尿ウロビリ ノーゲン 基準値：±	－						－						－	
		±		105						102			3		
		＋													
		2+													
プラセボ群 (N=54)	尿蛋白 基準値：－	－	44	3	1			1.000	41	3			4	0.438	
		±	1	1					2						
		＋	2						2						
		2+													
	尿糖 基準値：－	－	52					－	47			1	4	1.000	
		±													
		＋													
		2+													
	尿ウロビリ ノーゲン 基準値：±	－						－						－	
		±		52						48			4		
		＋													
		2+													
IKH-01 群 (N=47)	尿蛋白 基準値：－	－	40	3				0.625	39	3			1	0.625	
		±	1						1						
		＋													
		2+				1						1			
	尿糖 基準値：－	－	45					－	44				1	－	
		±													
		＋													
		2+													
	尿ウロビリ ノーゲン 基準値：±	－						－						－	
		±		45						44			1		
		＋													
		2+													

### 2.7.4U.3.1.2 長期投与試験

長期投与試験における臨床検査値の推移を表 2.7.4U.3-5 に、臨床検査値（カテゴリ）の集計を表 2.7.4U.3-6 に示した。

全観察周期を通して有意差が認められなかった項目は白血球数及び LDH のみであった。その他の項目は、いずれかの観察周期で有意な増加又は減少が認められた。症例数が少なかった STEP1:10 周期を除いたすべての観察周期において有意差が認められた項目は、血小板数減少、ヘモグロビン量増加、Fe 増加、フィブリノーゲン減少、プラスミノーゲン増加、PT 短縮、APTT 短縮、AT-III 減少であった。

#### (1) 一般臨床検査

血液学的検査項目においては、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値に有意な増加を認めた。これらは、Fe においても有意な増加を認めたことから、本剤投与による経血量の減少の影響が考えられた。また、血小板数に有意な減少を認めたが、その変動は軽微なものであった。なお、いずれも基準値内の変動であった。

肝機能検査項目においては、AST、ALT、 $\gamma$ -GTP に有意な増加を認めたが、Al-P、総ビリルビンは有意な減少を認めた。これらの変動は一定の傾向を示すものではなく、いずれも基準値内の変動であった。

#### (2) 凝固・線溶系検査

有意な増加が認められた項目はプラスミノーゲンであり、有意な減少が認められた項目はフィブリノーゲン、PT、APTT、AT-III であった。これらの結果から凝固亢進傾向の変動が認められたが、いずれも基準値内の変動であった。

#### (3) 尿検査

尿蛋白の STEP2:4 周期で有意な変動が認められた。

表 2.7.4U.3-5 臨床検査値の推移（長期投与試験）（1）

					例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	1標本 wilcoxon検定 P値 <sup>1)</sup>
検査項目/基準値/単位				周期							
白血球数	STEP1	3,300-9,000	/μL	-2周期	143	5783	1403	3000	5600	10400	
				4周期	142	5814	1593	2200	5750	9500	0.919
				7周期	70	5751	1636	2000	5600	10600	0.625
				10周期	5	5700	1681	4200	5100	8300	0.813
	STEP2	4周期	128	5622	1700	2100	5400	11300	0.123		
		7周期	124	5700	1438	2900	5600	9900	0.849		
		10周期	119	5824	1502	2700	5600	9500	0.621		
		14周期	113	5918	1569	3000	5900	10400	0.418		
血小板数	STEP1	14.0-34.0	X10*4/μL	-2周期	143	25.86	6.712	10.2	25.60	55.0	
				4周期	142	24.94	5.626	12.3	24.65	41.4	0.004
				7周期	70	25.41	6.047	14.6	25.05	40.3	<.001
				10周期	5	27.82	4.578	24.6	25.70	35.7	0.063
	STEP2	4周期	128	23.80	5.475	11.1	23.70	42.0	<.001		
		7周期	124	23.71	5.522	13.3	22.95	40.9	<.001		
		10周期	119	24.38	6.077	11.9	24.50	41.8	<.001		
		14周期	113	24.20	6.335	9.6	23.80	44.4	<.001		
赤血球数	STEP1	380-500	X10*4/μL	-2周期	143	417.7	34.44	341	415.0	518	
				4周期	142	417.9	31.20	330	415.5	486	0.884
				7周期	70	421.7	31.88	345	421.5	486	0.993
				10周期	5	433.8	24.56	402	432.0	464	0.375
	STEP2	4周期	128	415.4	31.23	304	413.0	483	0.558		
		7周期	124	414.4	30.86	326	415.0	507	0.295		
		10周期	119	415.5	27.57	348	416.0	488	0.311		
		14周期	113	427.2	32.60	337	429.0	516	<.001		
ヘモグロビン量	STEP1	11.5-15.0	g/dL	-2周期	143	12.53	1.176	8.0	12.60	15.2	
				4周期	142	12.82	1.084	9.1	12.90	14.9	<.001
				7周期	70	12.93	1.051	9.8	13.00	15.2	<.001
				10周期	5	13.46	1.050	12.3	13.50	15.0	0.625
	STEP2	4周期	128	12.89	1.009	8.4	12.90	15.4	<.001		
		7周期	124	13.10	0.944	10.4	13.15	15.2	<.001		
		10周期	119	13.25	0.912	10.1	13.30	15.4	<.001		
		14周期	113	13.33	0.939	10.4	13.40	15.6	<.001		
ヘマトクリット値	STEP1	34.8-45.0	%	-2周期	143	37.25	3.115	25.4	37.80	44.7	
				4周期	142	37.51	2.783	28.7	37.85	42.5	0.309
				7周期	70	37.84	2.782	31.2	37.80	44.0	0.128
				10周期	5	39.04	2.399	35.8	39.00	42.1	1.000
	STEP2	4周期	128	37.89	2.758	25.4	38.00	44.5	0.009		
		7周期	124	38.79	2.672	32.0	38.85	45.9	<.001		
		10周期	119	38.94	2.459	30.9	39.20	44.2	<.001		
		14周期	113	39.70	2.736	31.3	39.70	46.0	<.001		
総蛋白	STEP1	6.7-8.3	g/dL	-2周期	143	7.24	0.409	5.6	7.20	8.3	
				4周期	142	7.14	0.376	5.8	7.10	7.9	0.001
				7周期	70	7.13	0.356	6.3	7.10	8.1	0.055
				10周期	5	7.14	0.195	6.9	7.20	7.4	0.813
	STEP2	4周期	128	7.14	0.405	6.0	7.10	8.4	0.002		
		7周期	124	7.22	0.367	6.3	7.20	8.1	0.667		
		10周期	119	7.14	0.360	6.2	7.20	8.4	<.001		
		14周期	113	7.27	0.448	6.5	7.20	8.6	0.581		
アルブミン	STEP1	3.8-5.3	g/dL	-2周期	143	4.39	0.234	3.5	4.40	5.0	
				4周期	142	4.29	0.212	3.7	4.30	4.7	<.001
				7周期	70	4.28	0.220	3.8	4.30	4.8	0.004
				10周期	5	4.40	0.255	4.1	4.40	4.7	0.500
	STEP2	4周期	128	4.30	0.254	3.6	4.30	5.2	<.001		
		7周期	124	4.28	0.206	3.8	4.30	4.8	<.001		
		10周期	119	4.36	0.217	3.9	4.40	5.0	0.013		
		14周期	113	4.39	0.247	3.8	4.40	5.0	0.732		
AST (GOT)	STEP1	10-40	IU/L	-2周期	143	18.7	4.37	11	18.0	39	
				4周期	142	18.0	3.33	9	17.5	29	0.086
				7周期	70	18.7	4.68	11	18.0	44	0.188
				10周期	5	17.2	5.50	11	17.0	26	1.000
	STEP2	4周期	128	17.6	3.68	12	17.0	30	0.005		
		7周期	124	18.4	3.72	11	18.0	31	0.753		
		10周期	119	19.5	4.61	12	19.0	38	0.045		
		14周期	113	21.5	6.72	14	20.0	64	<.001		
ALT (GPT)	STEP1	5-45	IU/L	-2周期	143	15.1	8.30	6	13.0	57	
				4周期	142	13.4	5.82	6	12.0	49	0.003
				7周期	70	14.8	9.55	7	12.0	82	0.946
				10周期	5	13.4	8.96	7	11.0	29	1.000
	STEP2	4周期	128	13.8	6.26	6	12.0	44	0.045		
		7周期	124	15.0	5.76	6	14.0	39	0.273		
		10周期	119	16.4	8.40	6	14.0	60	0.016		
		14周期	113	18.8	13.49	9	15.0	113	<.001		

表 2.7.4U.3-5 臨床検査値の推移（長期投与試験）（2）

検査項目/基準値/単位				周期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	1標本 wilcoxon検定 P値 <sup>1)</sup>
γ-GTP	STEP1	30以下	IU/L	-2周期	143	16.2	9.94	5	13.0	71	
				4周期	142	16.2	7.99	5	14.0	52	0.092
				7周期	70	16.9	8.61	8	15.0	56	0.006
				10周期	5	22.4	16.74	11	16.0	52	0.313
	STEP2			4周期	128	17.8	8.62	7	15.0	60	<.001
				7周期	124	19.5	8.90	4	16.0	49	<.001
				10周期	119	20.4	11.33	7	17.0	61	<.001
				14周期	113	19.5	11.77	7	16.0	96	<.001
	STEP1	100-325	IU/L	-2周期	143	170.3	42.42	63	163.0	280	
				4周期	142	149.6	36.63	63	144.0	243	<.001
				7周期	70	151.0	39.04	60	142.5	254	<.001
				10周期	5	141.6	30.02	109	136.0	191	0.125
ALP	STEP1	100-325	IU/L	-2周期	143	170.3	42.42	63	163.0	280	
				4周期	142	149.6	36.63	63	144.0	243	<.001
				7周期	70	151.0	39.04	60	142.5	254	<.001
				10周期	5	141.6	30.02	109	136.0	191	0.125
	STEP2			4周期	128	148.9	40.47	57	140.5	300	<.001
				7周期	124	154.2	40.71	47	150.5	320	<.001
				10周期	119	153.1	42.04	50	142.0	324	<.001
				14周期	113	171.8	45.35	53	167.0	350	0.356
	STEP1	120-240	IU/L	-2周期	143	150.4	21.76	97	149.0	237	
				4周期	142	150.1	22.37	95	149.0	213	0.447
				7周期	70	149.3	21.59	102	150.0	206	0.145
				10周期	5	144.2	14.70	128	145.0	164	0.625
LDH	STEP1	120-240	IU/L	-2周期	143	150.4	21.76	97	149.0	237	
				4周期	142	150.1	22.37	95	149.0	213	0.447
				7周期	70	149.3	21.59	102	150.0	206	0.145
				10周期	5	144.2	14.70	128	145.0	164	0.625
	STEP2			4周期	128	149.2	19.29	94	148.5	207	0.140
				7周期	124	151.5	21.54	111	149.0	234	0.807
				10周期	119	153.8	20.97	98	152.0	233	0.120
				14周期	113	154.0	21.27	109	153.0	204	0.079
	STEP1	0.2-1.2	mg/dL	-2周期	143	0.65	0.247	0.2	0.60	1.5	
				4周期	142	0.55	0.203	0.2	0.50	1.2	<.001
				7周期	70	0.56	0.243	0.3	0.50	1.4	<.001
				10周期	5	0.62	0.084	0.5	0.60	0.7	0.875
総ビリルビン	STEP1	0.2-1.2	mg/dL	-2周期	143	0.65	0.247	0.2	0.60	1.5	
				4周期	142	0.55	0.203	0.2	0.50	1.2	<.001
				7周期	70	0.56	0.243	0.3	0.50	1.4	<.001
				10周期	5	0.62	0.084	0.5	0.60	0.7	0.875
	STEP2			4周期	128	0.65	0.277	0.3	0.60	1.8	0.712
				7周期	124	0.59	0.281	0.2	0.50	2.1	0.019
				10周期	119	0.56	0.244	0.2	0.50	1.7	<.001
				14周期	113	0.58	0.214	0.2	0.50	1.3	0.029
	STEP1	120-219	mg/dL	-2周期	143	182.3	28.76	117	180.0	270	
				4周期	142	185.0	30.23	123	182.5	328	0.168
				7周期	70	190.0	34.12	116	192.0	321	0.007
				10周期	5	200.6	33.29	148	207.0	233	0.188
総コレステロール	STEP1	120-219	mg/dL	-2周期	143	182.3	28.76	117	180.0	270	
				4周期	142	185.0	30.23	123	182.5	328	0.168
				7周期	70	190.0	34.12	116	192.0	321	0.007
				10周期	5	200.6	33.29	148	207.0	233	0.188
	STEP2			4周期	128	177.6	29.37	108	177.5	249	0.010
				7周期	124	178.1	27.79	113	175.0	270	0.014
				10周期	119	182.8	29.75	112	182.0	291	0.916
				14周期	113	195.3	32.08	116	192.0	314	<.001
	STEP1	40-95	mg/dL	-2周期	143	69.5	14.11	36	69.0	106	
				4周期	142	72.0	14.30	45	72.0	120	0.001
				7周期	70	72.3	14.23	30	73.0	104	0.007
				10周期	5	78.2	15.71	60	81.0	95	0.625
HDL-コレステロール	STEP1	40-95	mg/dL	-2周期	143	69.5	14.11	36	69.0	106	
				4周期	142	72.0	14.30	45	72.0	120	0.001
				7周期	70	72.3	14.23	30	73.0	104	0.007
				10周期	5	78.2	15.71	60	81.0	95	0.625
	STEP2			4周期	128	69.3	14.06	40	70.0	110	0.296
				7周期	124	68.9	13.36	39	69.0	110	0.085
				10周期	119	71.3	12.59	38	73.0	106	0.075
				14周期	113	75.0	14.25	43	76.0	114	<.001
	STEP1	30-149	mg/dL	-2周期	143	83.5	51.00	25	67.0	320	
				4周期	142	95.2	51.48	21	80.0	384	<.001
				7周期	70	104.0	57.12	35	90.0	324	0.090
				10周期	5	93.4	49.97	51	68.0	153	0.188
トリグリセリド	STEP1	30-149	mg/dL	-2周期	143	83.5	51.00	25	67.0	320	
				4周期	142	95.2	51.48	21	80.0	384	<.001
				7周期	70	104.0	57.12	35	90.0	324	0.090
				10周期	5	93.4	49.97	51	68.0	153	0.188
	STEP2			4周期	128	82.3	35.57	35	73.5	235	0.483
				7周期	124	97.4	55.50	32	85.0	437	<.001
				10周期	119	90.4	48.15	31	82.0	343	0.021
				14周期	113	92.4	50.95	27	80.0	330	0.010
	STEP1	8-23	mg/dL	-2周期	143	11.5	3.28	5	11.0	20	
				4周期	142	11.3	3.00	6	11.0	22	0.299
				7周期	70	11.3	2.90	5	11.0	21	0.969
				10周期	5	10.4	2.19	7	11.0	13	1.000
BUN	STEP1	8-23	mg/dL	-2周期	143	11.5	3.28	5	11.0	20	
				4周期	142	11.3	3.00	6	11.0	22	0.299
				7周期	70	11.3	2.90	5	11.0	21	0.969
				10周期	5	10.4	2.19	7	11.0	13	1.000
	STEP2			4周期	128	11.8	2.96	6	11.0	20	0.137
				7周期	124	11.7	3.20	6	11.0	22	0.452
				10周期	119	11.5	3.23	6	11.0	22	0.754
				14周期	113	12.0	2.92	5	11.0	24	0.021
	STEP1	0.47-0.79	mg/dL	-2周期	143	0.597	0.0878	0.42	0.590	0.94	
				4周期	142	0.613	0.0906	0.39	0.610	1.01	0.014
				7周期	70	0.613	0.0763	0.47	0.605	0.81	0.284
				10周期	5	0.602	0.0507	0.55	0.580	0.67	0.875
クレアチニン	STEP1	0.47-0.79	mg/dL	-2周期	143	0.597	0.0878	0.42	0.590	0.94	
				4周期	142	0.613	0.0906	0.39	0.610	1.01	0.014
				7周期	70	0.613	0.0763	0.47	0.605	0.81	0.284
				10周期	5	0.602	0.0507	0.55	0.580	0.67	0.875
	STEP2			4周期	128	0.640	0.0946	0.40	0.650	0.99	<.001
				7周期	124	0.617	0.0929	0.42	0.610	1.06	<.001
				10周期	119	0.604	0.0847	0.44	0.590	0.95	0.355
				14周期	113	0.605	0.0943	0.40	0.600	1.09	0.124

表 2. 7. 4U. 3-5 臨床検査値の推移（長期投与試験）（3）

検査項目/基準値/単位				周期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	1標本 wilcoxon検定 P値 <sup>1)</sup>
Ca	STEP1	8.4-10.4	mg/dL	-2周期	143	9.26	0.262	8.6	9.30	10.0	
				4周期	142	9.18	0.283	8.5	9.20	9.8	0.003
				7周期	70	9.18	0.340	8.4	9.10	10.1	0.015
				10周期	5	9.18	0.217	8.9	9.30	9.4	1.000
	STEP2			4周期	128	9.13	0.297	8.4	9.10	10.0	<.001
				7周期	124	9.14	0.295	8.4	9.15	10.0	<.001
				10周期	119	9.06	0.307	8.2	9.00	9.9	<.001
				14周期	113	9.32	0.350	8.4	9.30	10.2	0.198
Fe	STEP1	40-180	μ g/dL	-2周期	143	82.3	43.58	11	79.0	306	
				4周期	142	95.3	47.60	14	95.5	264	<.001
				7周期	70	102.8	48.13	14	102.5	209	0.021
				10周期	5	154.6	91.32	43	154.0	293	0.188
	STEP2			4周期	128	110.8	52.51	12	106.0	315	<.001
				7周期	124	106.2	45.14	21	103.5	213	<.001
				10周期	119	108.6	47.60	18	106.0	243	<.001
				14周期	113	110.3	40.23	32	108.0	229	<.001
P	STEP1	2.5-4.5	mg/dL	-2周期	143	3.55	0.441	2.6	3.60	4.6	
				4周期	142	3.21	0.437	2.4	3.20	4.3	<.001
				7周期	70	3.18	0.492	2.2	3.10	4.2	<.001
				10周期	5	3.36	0.647	2.7	3.50	4.3	0.750
	STEP2			4周期	128	3.22	0.432	2.3	3.20	4.3	<.001
				7周期	124	3.27	0.510	2.1	3.25	4.6	<.001
				10周期	119	3.26	0.473	2.0	3.30	4.5	<.001
				14周期	113	3.47	0.482	2.2	3.50	4.5	0.073
Na	STEP1	137-147	mEq/L	-2周期	143	139.5	1.44	135	140.0	143	
				4周期	142	139.5	1.49	136	139.0	144	0.937
				7周期	70	139.8	1.20	138	140.0	143	0.841
				10周期	5	139.8	1.30	138	140.0	141	1.000
	STEP2			4周期	128	139.7	1.35	136	140.0	143	0.237
				7周期	124	139.6	1.48	136	139.5	145	0.781
				10周期	119	139.2	1.34	136	139.0	143	0.047
				14周期	113	139.7	1.26	137	140.0	143	0.424
K	STEP1	3.5-5.0	mEq/L	-2周期	143	4.07	0.263	3.6	4.10	4.8	
				4周期	142	4.12	0.275	3.4	4.10	4.8	0.076
				7周期	70	4.15	0.261	3.4	4.20	4.6	0.949
				10周期	5	4.24	0.378	3.7	4.20	4.6	0.813
	STEP2			4周期	128	4.18	0.295	3.6	4.20	4.9	0.001
				7周期	124	4.04	0.303	3.5	4.00	5.0	0.182
				10周期	119	4.06	0.274	3.4	4.10	4.9	0.333
				14周期	113	4.15	0.293	3.4	4.20	5.0	0.033
Cl	STEP1	98-108	mEq/L	-2周期	143	103.5	1.71	99	103.0	108	
				4周期	142	103.4	1.64	100	103.0	108	0.867
				7周期	70	103.2	1.37	100	103.0	106	0.261
				10周期	5	103.2	1.92	100	104.0	105	0.250
	STEP2			4周期	128	103.7	1.79	98	104.0	108	0.030
				7周期	124	103.9	1.76	100	104.0	108	0.006
				10周期	119	103.2	1.42	100	103.0	108	0.180
				14周期	113	102.6	1.69	98	103.0	107	<.001
フィブリノーゲン	STEP1	155-415	mg/dL	-2周期	143	315.5	77.45	152	311.0	632	
				4周期	142	291.6	54.40	169	294.0	454	<.001
				7周期	70	286.0	86.44	184	268.5	866	<.001
				10周期	5	269.2	48.02	203	268.0	337	0.063
	STEP2			4周期	128	256.6	47.88	166	255.5	435	<.001
				7周期	124	254.0	47.97	152	255.5	389	<.001
				10周期	119	251.7	46.66	167	245.0	397	<.001
				14周期	113	241.3	45.40	152	238.0	400	<.001
プラスミノーゲン	STEP1	71-128	%	-2周期	143	94.8	13.64	44	96.0	133	
				4周期	142	114.2	16.58	51	115.0	147	<.001
				7周期	70	114.1	18.71	59	116.0	149	<.001
				10周期	5	122.8	14.45	110	114.0	140	0.063
	STEP2			4周期	128	110.7	16.60	49	113.0	151	<.001
				7周期	124	109.5	16.55	59	111.0	151	<.001
				10周期	119	110.4	16.53	62	112.0	144	<.001
				14周期	113	106.2	15.91	47	107.0	138	<.001
PT	STEP1	9.9-12.8	秒	-2周期	143	11.69	0.725	10.1	11.60	14.1	
				4周期	142	11.11	0.630	9.5	11.10	14.2	<.001
				7周期	70	11.18	0.647	10.1	11.10	13.3	<.001
				10周期	5	10.98	0.415	10.4	11.20	11.4	0.313
	STEP2			4周期	128	11.15	0.691	9.4	11.15	14.4	<.001
				7周期	124	11.02	0.670	9.0	11.10	13.6	<.001
				10周期	119	10.65	0.614	9.5	10.60	13.0	<.001
				14周期	113	10.68	0.654	9.3	10.60	13.9	<.001

表 2.7.4U.3-5 臨床検査値の推移（長期投与試験）（4）

検査項目/基準値/単位				周期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	1標本 wilcoxon検定 P値 <sup>1)</sup>
APTT	STEP1	25.0-36.0	秒	-2周期	143	33.04	3.352	25.2	33.20	42.1	
				4周期	142	29.30	2.816	22.0	28.90	38.1	<.001
				7周期	70	29.15	2.669	23.0	28.95	37.5	<.001
				10周期	5	28.66	2.159	26.7	28.00	32.1	0.063
	STEP2			4周期	128	29.68	2.711	21.9	29.30	36.1	<.001
				7周期	124	30.52	3.447	22.1	30.10	55.6	<.001
				10周期	119	29.87	2.396	21.8	29.60	37.1	<.001
				14周期	113	30.93	2.509	23.7	30.90	38.3	<.001
AT-III	STEP1	81-123	%	-2周期	143	111.0	9.52	88	111.0	141	
				4周期	142	104.8	9.93	72	104.0	128	<.001
				7周期	70	102.3	9.91	84	102.0	126	<.001
				10周期	5	101.8	8.14	94	98.0	114	0.063
	STEP2			4周期	128	102.7	9.00	78	103.0	123	<.001
				7周期	124	107.1	9.21	86	107.0	133	<.001
				10周期	119	105.5	10.13	77	104.0	138	<.001
				14周期	113	108.8	10.45	81	108.0	136	0.010

1) ベースライン（-2周期）からの変化量についての検定

表 2.7.4U.3-6 臨床検査値（カテゴリ）の推移（長期投与試験）

N=147			尿蛋白						尿糖						尿ウロビリノーゲン						
-2周期			—	±	+	2+	3+	1標本 wilcoxon検定 P値 <sup>1)</sup>	—	±	+	2+	3+	1標本 wilcoxon検定 P値 <sup>1)</sup>	—	±	+	2+	3+	1標本 wilcoxon検定 P値 <sup>1)</sup>	
STEP1	4周期	—	122	8	1			0.296	138		1			0.500		142				—	
		±	5																		
		+	5	1						1											
		2+								1		1									
		3+								1											
	7周期	欠測	1							1						1					
		—	60	5				1.000	68		2			0.500		70				—	
		±	3	1																	
		+	1																		
		2+																			
	10周期	3+																			
		欠測	69	3	1				73							73					
		—	2	1				1.000	5					—		5				—	
		±	1																		
		+		1																	
	STEP2	4周期	2+																		
			3+																		
			欠測	130	7	1				136		2					138				
			—	104	5				0.004	127					—		128				—
			±	13	1																
		7周期	+	2	1	1						1									
			2+		1																
			3+																		
			欠測	5						5							5				
—			106	7	1			0.419	123					—		124				—	
10周期		±	5	1																	
		+	2								1										
		2+	2																		
		3+																			
		欠測	9						9							9					
14周期		—	102	7				0.572	118		1			1.000		119				—	
		±	6	1																	
		+	1		1																
		2+	1																		
		3+																			
4周期		欠測	14						14							14					
		—	101	6	1			0.465	112		1			1.000		113				—	
		±	2	2																	
		+																			
	2+	1																			
7周期	3+																				
	欠測	20						20							20						

1) ベースライン（-2周期）からの差についての検定

## 2.7.4U.3.2 臨床検査値の異常変動

臨床検査値の異常変動の発現率を表 2.7.4U.3-7 に、治験薬との因果関係が関連ありと判定された臨床検査値の異常変動の発現率を表 2.7.4U.3-8 に示した。

本剤併合には IKH-01 併合に比べ、臨床検査値の異常変動発現率が顕著に高い項目は認められなかった。

異常変動ありと判定された検査項目は有害事象として取扱っており、CTD2.7.4U.2 において評価した。臨床検査異常値が発現したものの、異常変動と判定されなかった異常値については、軽微な変動等による理由で临床上意義がないとの判断であった。

表 2.7.4U.3-7 臨床検査値の異常変動発現率

投与群		本剤併合		プラセボ		IKH-01併合	
対象例数		254例		54例		255例	
増加／減少	有害事象名(PT)	例数	%	例数	%	例数	%
増加		64	25.2	3	5.6	77	30.2
	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1	0.4	0	0.0	2	0.8
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	5	2.0	0	0.0	6	2.4
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5	2.0	1	1.9	3	1.2
	血中ビリルビン増加	4	1.6	0	0.0	1	0.4
	血中コレステロール増加	4	1.6	0	0.0	6	2.4
	血中クレアチニン増加	0	0.0	0	0.0	1	0.4
	血中フィブリノゲン増加	2	0.8	0	0.0	5	2.0
	血中鉄増加	8	3.1	0	0.0	9	3.5
	血中乳酸脱水素酵素増加	0	0.0	0	0.0	2	0.8
	血圧上昇	2	0.8	0	0.0	0	0.0
	血中トリグリセリド増加	13	5.1	0	0.0	25	9.8
	C-反応性蛋白増加	0	0.0	0	0.0	5	2.0
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	10	3.9	1	1.9	11	4.3
	尿中ブドウ糖陽性	2	0.8	1	1.9	1	0.4
	高比重リポ蛋白増加	0	0.0	0	0.0	4	1.6
	肝機能検査異常	0	0.0	0	0.0	3	1.2
	プラスミノーゲン増加	1	0.4	0	0.0	9	3.5
	プロトロンビン時間延長	0	0.0	0	0.0	3	1.2
	プロトロンビン時間比増加	0	0.0	0	0.0	1	0.4
	子宮頸部スミア異常	3	1.2	0	0.0	0	0.0
	体重増加	10	3.9	0	0.0	4	1.6
	白血球数増加	6	2.4	0	0.0	4	1.6
	血中リン増加	0	0.0	0	0.0	2	0.8
	糖鎖抗原 1 2 5 増加	1	0.4	0	0.0	0	0.0
	血小板数増加	2	0.8	0	0.0	4	1.6
	尿潜血陽性	0	0.0	0	0.0	1	0.4
	尿中蛋白陽性	11	4.3	0	0.0	8	3.1
	トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加	0	0.0	0	0.0	1	0.4
	便潜血陽性	1	0.4	0	0.0	0	0.0
	インターロイキン濃度増加	0	0.0	0	0.0	3	1.2
	尿中ウロビリノーゲン増加	0	0.0	0	0.0	2	0.8
減少		9	3.5	4	7.4	10	3.9
	血中フィブリノゲン減少	0	0.0	0	0.0	3	1.2
	血中鉄減少	5	2.0	2	3.7	5	2.0
	血圧低下	0	0.0	0	0.0	1	0.4
	ヘマトクリット減少	1	0.4	1	1.9	0	0.0
	ヘモグロビン減少	1	0.4	1	1.9	0	0.0
	プラスミノーゲン減少	0	0.0	0	0.0	1	0.4
	血小板数減少	3	1.2	0	0.0	1	0.4
	総蛋白減少	0	0.0	0	0.0	1	0.4
	赤血球数減少	1	0.4	0	0.0	0	0.0
	体重減少	2	0.8	1	1.9	4	1.6
	白血球数減少	3	1.2	0	0.0	1	0.4
	アンチトロンビンⅢ減少	0	0.0	0	0.0	2	0.8



表 2.7.4U.3-8 試験薬との因果関係「関連あり」の臨床検査値の異常変動発現率

投与群		本剤併合		プラセボ		IKH-01併合	
対象例数		254例		54例		255例	
増加／減少	副作用名 (PT)	例数	%	例数	%	例数	%
増加		33	13.0	1	1.9	50	19.6
	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	0.0	0	0.0	1	0.4
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3	1.2	0	0.0	1	0.4
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	1.2	1	1.9	0	0.0
	血中ビリルビン増加	2	0.8	0	0.0	0	0.0
	血中コレステロール増加	3	1.2	0	0.0	6	2.4
	血中フィブリノゲン増加	2	0.8	0	0.0	4	1.6
	血中鉄増加	4	1.6	0	0.0	4	1.6
	血中乳酸脱水素酵素増加	0	0.0	0	0.0	1	0.4
	血圧上昇	1	0.4	0	0.0	0	0.0
	血中トリグリセリド増加	4	1.6	0	0.0	10	3.9
	C-反応性蛋白増加	0	0.0	0	0.0	1	0.4
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	7	2.8	0	0.0	6	2.4
	尿中ブドウ糖陽性	0	0.0	0	0.0	1	0.4
	高比重リポ蛋白増加	0	0.0	0	0.0	2	0.8
	肝機能検査異常	0	0.0	0	0.0	3	1.2
	プラスミノーゲン増加	1	0.4	0	0.0	8	3.1
	プロトロンビン時間延長	0	0.0	0	0.0	2	0.8
	プロトロンビン時間比増加	0	0.0	0	0.0	1	0.4
	子宮頸部スミア異常	1	0.4	0	0.0	0	0.0
	体重増加	7	2.8	0	0.0	3	1.2
	白血球数増加	0	0.0	0	0.0	3	1.2
	血小板数増加	2	0.8	0	0.0	3	1.2
	尿潜血陽性	0	0.0	0	0.0	1	0.4
	尿中蛋白陽性	3	1.2	0	0.0	4	1.6
	トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加	0	0.0	0	0.0	1	0.4
	インターロイキン濃度増加	0	0.0	0	0.0	3	1.2
減少		1	0.4	0	0.0	3	1.2
	血中鉄減少	1	0.4	0	0.0	2	0.8
	血圧低下	0	0.0	0	0.0	1	0.4
	体重減少	0	0.0	0	0.0	2	0.8
	アンチトロンビンⅢ減少	0	0.0	0	0.0	1	0.4

## 2.7.4U.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

## 2.7.4U.4.1 子宮の大きさ

## (1) 比較試験

投与群別に、子宮の体積の推移を表 2.7.4U.4-1 に示した。

本剤群では 5 周期に有意に縮小したが、プラセボ群では変化は認められなかった。ルナベル LD 群では 3 周期、5 周期ともに有意に縮小した。

表 2.7.4U.4-1 子宮の体積 (cm<sup>3</sup>) の推移 (比較試験)

	周期	NPC-01 群 (N=107)				プラセボ群 (N=54)				IKH-01 群 (N=47)			
		例数	平均値	標準偏差	1 標本 Wilcoxon 検定 P 値 <sup>1)</sup>	例数	平均値	標準偏差	1 標本 Wilcoxon 検定 P 値 <sup>1)</sup>	例数	平均値	標準偏差	1 標本 Wilcoxon 検定 P 値 <sup>1)</sup>
子宮の体積	-1	105	73.87	76.731		52	60.25	32.762		45	76.21	46.437	
	3	105	71.66	74.186	0.259	52	60.02	33.828	0.627	45	68.60	42.954	0.007
	5	102	71.06	77.941	0.015	48	61.41	29.749	0.664	44	67.86	44.636	0.031

1) ベースライン値 (-1 周期) からの変化量の検定

## (2) 長期投与試験

子宮の体積の推移及び変化量を表 2.7.4U.4-2 に示した。

症例数が少なかった STEP1:10 周期を除いたすべての観察周期において有意に縮小した。

表 2.7.4U.4-2 子宮の体積 (cm<sup>3</sup>) の推移及び変化量 (長期投与試験)

観察周期		例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	1 標本 wilcoxon 検定 <sup>1)</sup>
実測値	STEP1	-1 周期	143	74.91	49.756	60.70	9.4	357.4
		4 周期	142	69.18	45.102	55.45	14.3	329.8
		7 周期	69	72.47	42.009	59.10	15.7	221.2
		10 周期	5	66.00	9.562	64.70	57.9	81.5
	STEP2	4 周期	127	68.17	53.936	52.30	16.2	365.1
		7 周期	124	68.21	46.832	53.90	14.8	304.8
		10 周期	119	69.20	59.568	53.70	16.6	505.4
		14 周期	113	66.76	57.779	55.60	11.9	497.0
変化量	STEP1	4 周期	142	-5.91	18.213	-5.15	-64.8	55.5
		7 周期	69	-5.10	27.677	-3.50	-156.5	119.4
		10 周期	5	4.34	17.300	8.40	-18.2	20.2
	STEP2	4 周期	127	-6.42	21.066	-7.60	-65.2	102.6
		7 周期	124	-7.04	26.360	-7.60	-178.0	91.5
		10 周期	119	-6.05	26.633	-7.00	-80.4	148.0
		14 周期	113	-8.96	24.816	-7.40	-86.3	139.6
								<.001

1) ベースライン (-1 周期) からの変化量についての検定

以上より、本剤投与による子宮の大きさの増大傾向はないと考えられた。

## 2.7.4U.4.2 体重・血圧

## (1) 比較試験

投与群別に、体重・血圧の推移を表 2.7.4U.4-3 に示した。

体重は、本剤群で有意な変動は認められなかった。プラセボ群の 1 周期～3 周期で有意な減少、ルナベル LD 群の 5 周期、6 周期で有意な増加が認められたが、変動幅は軽微であった。体重減少の有害事象が本剤群で 1 例、プラセボ群で 1 例に認められた。いずれも治験薬との因果関係はないと判定された。

血圧は、本剤群の 3 周期～5 周期で収縮期に有意な上昇が認められたが、変動幅は軽微であった。プラセボ群で有意な変動は認められなかった。ルナベル LD 群の 4 周期及び 5 周期で収縮期に、2 周期～5 周期で拡張期に有意な上昇が認められたが、変動幅は軽微であった。血圧関連の有害事象は認められなかった。

表 2.7.4U.4-3 体重・血圧（収縮期・拡張期）の推移（比較試験）

	周期	NPC-01 群 (N=107)				プラセボ群 (N=54)				IKH-01 群 (N=47)			
		例数	平均値	標準偏差	1 標本 t 検定 P 値 <sup>1)</sup>	例数	平均値	標準偏差	1 標本 t 検定 P 値 <sup>1)</sup>	例数	平均値	標準偏差	1 標本 t 検定 P 値 <sup>1)</sup>
体重 (kg)	-1	107	52.97	6.930		54	54.92	10.918		47	50.40	5.766	
	1	107	52.86	6.838	0.248	54	54.52	10.972	0.011	47	50.60	5.660	0.084
	2	107	52.87	6.952	0.414	54	54.40	10.997	0.008	47	50.56	5.682	0.263
	3	103	52.84	6.789	0.293	52	52.94	7.827	0.010	45	50.98	5.554	0.090
	4	103	53.06	6.792	0.857	49	53.67	7.885	0.406	44	51.15	5.773	0.059
	5	102	53.14	6.886	0.629	48	53.22	7.133	0.554	44	51.36	5.940	0.017
	6	102	53.15	6.874	0.617	48	53.33	7.486	0.804	44	51.41	5.907	0.003
収縮期血圧 (mmHg)	-1	107	108.1	12.34		54	106.9	11.07		47	105.3	10.84	
	1	107	107.5	12.93	0.496	54	105.8	11.57	0.341	47	104.8	11.58	0.679
	2	107	109.2	11.34	0.299	54	107.2	10.51	0.820	47	106.3	11.95	0.397
	3	103	110.2	11.88	0.023	52	106.9	11.26	0.569	45	108.2	10.74	0.101
	4	103	111.2	12.89	0.011	49	105.2	11.61	0.223	44	111.1	10.58	0.002
	5	102	110.3	11.99	0.039	48	106.6	10.33	0.959	44	109.8	11.24	0.026
	6	102	109.6	11.46	0.144	48	108.5	11.75	0.144	44	107.3	10.07	0.460
拡張期血圧 (mmHg)	-1	107	66.6	10.04		54	65.3	7.83		47	62.8	8.55	
	1	107	65.2	10.15	0.069	54	65.4	8.67	0.918	47	63.4	8.31	0.474
	2	107	67.0	10.30	0.535	54	66.3	8.55	0.201	47	65.6	8.78	0.011
	3	103	67.4	10.08	0.366	52	65.6	7.96	0.316	45	66.5	7.94	0.001
	4	103	67.7	10.51	0.233	49	64.1	8.30	0.552	44	66.8	9.01	0.001
	5	102	67.8	10.93	0.136	48	65.4	8.21	0.593	44	68.2	8.45	<.001
	6	102	66.5	10.30	0.887	48	65.5	8.93	0.530	44	65.8	8.34	0.051

1) ベースライン値(-1 周期)からの変化量の検定

## (2) 長期投与試験

体重・血圧の推移を表 2.7.4U.4-4 に示した。

体重は、STEP1:10 周期、STEP2:4、7 周期を除いた観察周期で、有意な増加が認められた。減少が認められた観察周期はなかった。体重増加の有害事象が、147 例中 10 例に認められ、そのうち 7 例が治験薬との因果関係がありと判定された。また、体重減少の有害事象が 147 例中 1 例に認められ、因果関係はないと判定された。

収縮期血圧では、STEP1:2 周期、STEP2:4 周期を除いた観察周期で、有意な上昇が認められた。拡張期血圧では、STEP1:2 周期を除いた観察周期で、有意な上昇が認められた。収縮期・拡張

期ともに減少が認められた観察周期はなかった。血圧上昇の有害事象が、147 例中 2 例に認められ、そのうち 1 例が治験薬との因果関係があると判定された。血圧低下の有害事象は認められなかった。

以上のように、本剤投与後、比較試験では収縮期血圧に、長期投与試験では体重及び収縮期血圧・拡張期血圧において有意な変動が認められた観察周期があったが、いずれの試験においても、その変動幅は小さく、臨床的に意味のある変化とは考えられなかった。

表 2.7.4U.4-4 体重・血圧（収縮期・拡張期）の推移（長期投与試験）

検査項目/単位	周期	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	1標本t検定P値 <sup>1)</sup>
体重 kg	STEP1	-1周期	147	53.61	8.528	40.8	52.00	89.6
		1周期	147	53.87	8.597	41.7	52.00	91.5
		2周期	146	54.02	8.676	42.0	52.25	91.4
		3周期	144	54.00	8.597	41.2	52.00	90.8
		4周期	143	54.10	8.586	41.4	52.20	89.8
		5周期	139	54.35	8.719	42.0	52.70	89.1
		6周期	125	54.38	8.538	42.5	52.20	83.0
		7周期	113	54.28	8.394	42.5	52.70	82.5
		10周期	16	55.58	9.130	43.4	54.45	77.3
	STEP2	1周期	132	54.83	8.898	41.5	53.30	89.1
		2周期	131	54.43	8.807	41.1	53.00	90.3
		3周期	130	54.45	8.895	40.1	52.65	89.6
		4周期	128	53.98	8.506	42.1	52.20	88.8
		7周期	124	54.23	8.587	41.5	52.20	91.0
		10周期	119	54.91	9.076	40.7	52.90	94.7
		13周期	112	55.60	9.613	40.7	54.20	95.9
		14周期	112	55.58	9.572	40.9	54.00	96.1
		15周期	113	55.58	9.775	40.0	53.50	96.8
収縮期血圧 mmHg	STEP1	-1周期	147	107.8	12.09	80	107.0	146
		1周期	147	109.3	11.82	84	108.0	139
		2周期	146	109.4	11.88	82	108.0	150
		3周期	144	110.3	11.80	86	110.0	136
		4周期	143	111.3	11.44	78	112.0	139
		5周期	139	112.4	11.74	87	113.0	137
		6周期	125	111.4	11.84	85	110.0	136
		7周期	113	112.2	11.36	90	110.0	143
		10周期	16	114.1	13.82	90	111.0	147
	STEP2	1周期	132	112.0	11.89	85	111.0	147
		2周期	131	112.0	11.54	86	111.0	140
		3周期	130	111.4	11.84	83	110.0	143
		4周期	128	109.1	11.04	86	109.0	140
		7周期	124	112.1	11.63	87	111.0	141
		10周期	119	112.5	11.74	86	113.0	138
		13周期	112	113.8	11.70	90	114.0	148
		14周期	112	114.2	12.70	83	115.0	152
		15周期	113	110.6	13.55	83	110.0	156
拡張期血圧 mmHg	STEP1	-1周期	147	66.3	9.54	46	65.0	89
		1周期	147	67.6	9.32	50	66.0	90
		2周期	146	67.5	8.55	48	67.0	95
		3周期	144	68.6	9.42	48	68.0	90
		4周期	143	69.1	9.40	45	69.0	96
		5周期	139	69.3	9.29	42	70.0	99
		6周期	125	69.3	9.07	45	69.0	91
		7周期	113	70.0	8.47	54	69.0	94
		10周期	16	70.9	11.35	55	70.0	93
	STEP2	1周期	132	69.5	8.90	52	69.0	93
		2周期	131	69.2	9.28	50	68.0	93
		3周期	130	68.4	8.99	47	67.0	95
		4周期	128	68.7	9.10	46	68.0	94
		7周期	124	69.7	8.86	50	70.0	96
		10周期	119	70.2	9.21	51	70.0	94
		13周期	112	72.2	10.04	48	72.0	98
		14周期	112	72.4	9.90	52	72.0	96
		15周期	113	69.9	9.71	44	68.0	100

1) ベースライン（-1 周期）からの変化量についての検定

## 2.7.4U.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

### 2.7.4U.5.1 内因性要因

本剤併合における背景因子について、主な副作用の発現率と信頼区間及び層間オッズ比と信頼区間を表 2.7.4U.5-1 に示した。層間オッズ比が 0.5 以下又は 2 以上を基準として、以下に考察する。

#### (1) すべての副作用（総発現例数）

背景因子別の層間オッズ比の最小～最大は 0.42（分娩歴）～1.83（合併症）であり、各オッズ比の信頼区間は 1 を挟み、各因子の層間の副作用発現率に有意差は認められなかった。

#### (2) 主な副作用

##### 1) 下腹部痛

背景因子別の層間オッズ比が 0.5 以下であった因子は分娩歴 (0.16) 及び既往歴 (0.40) であり、2 以上であった項目は年齢 (3.90) であった。年齢のオッズ比の信頼区間は 1 以上 (1.29～11.80) であり、年齢が「30 歳未満」の層における副作用発現率が「30 歳以上」に比べ有意に高かった。その他の因子のオッズ比の信頼区間は 1 を挟み、各因子の層間の副作用発現率に差は認められなかった。

##### 2) 悪心

背景因子別の層間オッズ比が 0.5 以下又は 2 以上であった因子はなかった。各オッズ比の信頼区間は 1 を挟み、各因子の層間の副作用発現率に差は認められなかった。

##### 3) 頭痛

背景因子別の層間オッズ比が 0.5 以下であった因子はなく、2 以上であった因子は分娩歴 (2.70) であった。妊娠歴及び分娩歴のオッズ比の信頼区間は 1 以上（妊娠歴：1.00～3.72、分娩歴：1.39～5.28）であり、妊娠歴及び分娩歴「あり」の層における副作用発現率が「なし」の層に比べ有意に高かった。その他の因子のオッズ比の信頼区間は 1 を挟み、各因子の層間の副作用発現率に差は認められなかった。

##### 4) 過少月経

背景因子別の層間オッズ比が 0.5 以下であった因子は体重 (0.33) であり、2 以上であった項目は合併症 (5.69) であった。体重のオッズ比の信頼区間は 1 以下 (0.15～0.73) であり、体重が「50.0kg 未満」の層における副作用発現率が「50.0kg 以上」に比べ有意に高かった。その他の因子のオッズ比の信頼区間は 1 を挟み、各因子の層間の副作用発現率に差は認められなかった。

##### 5) 月経過多

背景因子別の層間オッズ比が 0.5 以下であった因子はなく、2 以上であった因子は妊娠歴 (2.26) であった。妊娠歴のオッズ比の信頼区間は 1 以上 (1.05～4.90) であり、妊娠歴「あり」の層における副作用発現率が「なし」に比べ有意に高かった。その他の因子のオッズ比の信頼区間は 1 を挟み、各因子の層間の副作用発現率に差は認められなかった。

##### 6) 不正子宮出血

背景因子別の層間オッズ比が 0.5 以下であった因子は分娩歴 (0.45) であり、2 以上であった因子は合併症 (2.57) であった。妊娠歴、分娩歴及び合併症のオッズ比の信頼区間は、それぞれ 0.27～0.97、0.23～0.85 及び 1.21～5.49 であり、妊娠歴及び分娩歴では「なし」の層における副作用発現率が「あり」の層に比べ有意に高く、合併症では「あり」の層の副作用発現率が「なし」に比べ有意に高かった。その他の因子のオッズ比の信頼区間は 1 を挟み、各因子の層間の副作用発現率に差は認められなかった。

##### 7) 希発月経

背景因子別の層間オッズ比が 0.5 以下又は 2 以上であった因子はなかった。各オッズ比の信頼区間は 1 を挟み、各因子の層間の副作用発現率に差は認められなかった。

8) 頻発月経

背景因子別の層間オッズ比が 0.5 以下であった因子はなく、2 以上であった因子は合併症 (5.46) であった。各オッズ比の信頼区間は 1 を挟み、各因子の層間の副作用発現率に差は認められなかった。

9) 乳房不快感

背景因子別の層間オッズ比が 0.5 以下であった因子は年齢 (0.24) であり、2 以上であった因子は合併症 (2.85) であった。各オッズ比の信頼区間は 1 を挟み、各因子の層間の副作用発現率に差は認められなかった。

以上のように、下腹部痛では年齢、頭痛では妊娠歴及び分娩歴、過少月経では体重、月経過多では妊娠歴、不正子宮出血では妊娠歴、分娩歴及び合併症で、背景因子の層間で副作用発現率が異なっていた。ただし、副作用によっては、副作用の発現例数が少なく、一概に副作用発現率と背景因子の関係を断定することが適切でない副作用もある。従って、これらの副作用と背景因子の関係は、今後、さらにデータの収集を行う上で参考にすべき事項と考えられた。

表 2.7.4U.5-1 背景因子別主な副作用の発現率 (1)

項目		例数	副作用名	総発現例数	下腹部痛	悪心	頭痛	過少月経
年齢	30歳未満	91	例数	84	10	9	13	14
			発現率(%)	92.3	11.0	9.9	14.3	15.4
			95%信頼区間(%)	84.8～96.9	5.4～19.3	4.6～17.9	7.8～23.2	8.7～24.5
	30歳以上	163	例数	149	5	22	31	15
			発現率(%)	91.4	3.1	13.5	19.0	9.2
			95%信頼区間(%)	86.0～95.2	1.0～7.0	8.7～19.7	13.3～25.9	5.2～14.7
	層間オッズ		オッズ比	1.13	3.90	0.70	0.71	1.79
95%信頼区間(%)			0.44～2.90	1.29～11.80	0.31～1.60	0.35～1.44	0.82～3.91	
体重	50.0kg未満	97	例数	89	8	15	17	18
			発現率(%)	91.8	8.2	15.5	17.5	18.6
			95%信頼区間(%)	84.4～96.4	3.6～15.6	8.9～24.2	10.6～26.6	11.4～27.7
	50.0kg以上	157	例数	144	7	16	27	11
			発現率(%)	91.7	4.5	10.2	17.2	7.0
			95%信頼区間(%)	86.3～95.5	1.8～9.0	5.9～16.0	11.6～24.0	3.5～12.2
	層間オッズ		オッズ比	1.00	0.52	0.62	0.98	0.33
95%信頼区間(%)			0.40～2.50	0.18～1.48	0.29～1.32	0.50～1.91	0.15～0.73	
妊娠	なし	155	例数	145	11	22	21	21
			発現率(%)	93.5	7.1	14.2	13.5	13.5
			95%信頼区間(%)	88.5～96.9	3.6～12.3	9.1～20.7	8.6～20.0	8.6～20.0
	あり	99	例数	88	4	9	23	8
			発現率(%)	88.9	4.0	9.1	23.2	8.1
			95%信頼区間(%)	81.0～94.3	1.1～10.0	4.2～16.6	15.3～32.8	3.6～15.3
	層間オッズ		オッズ比	0.55	0.55	0.60	1.93	0.56
95%信頼区間(%)			0.23～1.35	0.17～1.78	0.27～1.37	1.00～3.72	0.24～1.32	
分娩	なし	180	例数	169	14	25	23	22
			発現率(%)	93.9	7.8	13.9	12.8	12.2
			95%信頼区間(%)	89.3～96.9	4.3～12.7	9.2～19.8	8.3～18.6	7.8～17.9
	あり	74	例数	64	1	6	21	7
			発現率(%)	86.5	1.4	8.1	28.4	9.5
			95%信頼区間(%)	76.5～93.3	0.0～7.3	3.0～16.8	18.5～40.1	3.9～18.5
	層間オッズ		オッズ比	0.42	0.16	0.55	2.70	0.75
95%信頼区間(%)			0.17～1.03	0.02～1.26	0.21～1.39	1.39～5.28	0.31～1.84	
合併症	なし	39	例数	34	2	3	6	1
			発現率(%)	87.2	5.1	7.7	15.4	2.6
			95%信頼区間(%)	72.6～95.7	0.6～17.3	1.6～20.9	5.9～30.5	0.1～13.5
	あり	215	例数	199	13	28	38	28
			発現率(%)	92.6	6.0	13.0	17.7	13.0
			95%信頼区間(%)	88.2～95.7	3.3～10.1	8.8～18.3	12.8～23.4	8.8～18.3
	層間オッズ		オッズ比	1.83	1.19	1.80	1.18	5.69
95%信頼区間(%)			0.63～5.32	0.26～5.50	0.52～6.23	0.46～3.02	0.75～43.10	
既往歴	なし	217	例数	199	14	27	39	25
			発現率(%)	91.7	6.5	12.4	18.0	11.5
			95%信頼区間(%)	87.2～95.0	3.6～10.6	8.4～17.6	13.1～23.7	7.6～16.5
	あり	37	例数	34	1	4	5	4
			発現率(%)	91.9	2.7	10.8	13.5	10.8
			95%信頼区間(%)	78.1～98.3	0.1～14.2	3.0～25.4	4.5～28.8	3.0～25.4
	層間オッズ		オッズ比	1.03	0.40	0.85	0.71	0.93
95%信頼区間(%)			0.29～3.67	0.05～3.16	0.28～2.60	0.26～1.95	0.30～2.85	



表 2.7.4U.5-1 背景因子別主な副作用の発現率 (2)

項目		例数	副作用名	月経過多	不正子宮出血	希発月経	頻発月経	乳房不快感
年齢	30歳未満	91	例数	8	76	38	12	2
			発現率(%)	8.8	83.5	41.8	13.2	2.2
			95%信頼区間(%)	3.9～16.6	74.3～90.5	31.5～52.6	7.0～21.9	0.3～7.7
	30歳以上	163	例数	22	130	53	16	14
			発現率(%)	13.5	79.8	32.5	9.8	8.6
			95%信頼区間(%)	8.7～19.7	72.8～85.6	25.4～40.3	5.7～15.5	4.8～14.0
	層間オッズ		オッズ比	0.62	1.29	1.49	1.40	0.24
95%信頼区間(%)			0.26～1.45	0.66～2.52	0.88～2.53	0.63～3.10	0.05～1.08	
体重	50.0kg未満	97	例数	13	82	34	12	4
			発現率(%)	13.4	84.5	35.1	12.4	4.1
			95%信頼区間(%)	7.3～21.8	75.8～91.1	25.6～45.4	6.6～20.6	1.1～10.2
	50.0kg以上	157	例数	17	124	57	16	12
			発現率(%)	10.8	79.0	36.3	10.2	7.6
			95%信頼区間(%)	6.4～16.8	71.8～85.1	28.8～44.3	5.9～16.0	4.0～13.0
	層間オッズ		オッズ比	0.78	0.69	1.06	0.80	1.92
95%信頼区間(%)			0.36～1.70	0.35～1.34	0.62～1.79	0.36～1.78	0.60～6.14	
妊娠	なし	155	例数	13	132	60	14	8
			発現率(%)	8.4	85.2	38.7	9.0	5.2
			95%信頼区間(%)	4.5～13.9	78.6～90.4	31.0～46.9	5.0～14.7	2.3～9.9
	あり	99	例数	17	74	31	14	8
			発現率(%)	17.2	74.7	31.3	14.1	8.1
			95%信頼区間(%)	10.3～26.1	65.0～82.9	22.4～41.4	8.0～22.6	3.6～15.3
	層間オッズ		オッズ比	2.26	0.52	0.72	1.66	1.62
95%信頼区間(%)			1.05～4.90	0.27～0.97	0.42～1.23	0.75～3.65	0.59～4.45	
分娩	なし	180	例数	20	153	71	20	11
			発現率(%)	11.1	85.0	39.4	11.1	6.1
			95%信頼区間(%)	6.9～16.6	78.9～89.9	32.3～47.0	6.9～16.6	3.1～10.7
	あり	74	例数	10	53	20	8	5
			発現率(%)	13.5	71.6	27.0	10.8	6.8
			95%信頼区間(%)	6.7～23.5	59.9～81.5	17.4～38.6	4.8～20.2	2.2～15.1
	層間オッズ		オッズ比	1.25	0.45	0.57	0.97	1.11
95%信頼区間(%)			0.55～2.82	0.23～0.85	0.31～1.03	0.41～2.31	0.37～3.32	
合併症	なし	39	例数	3	26	18	1	1
			発現率(%)	7.7	66.7	46.2	2.6	2.6
			95%信頼区間(%)	1.6～20.9	49.8～80.9	30.1～62.8	0.1～13.5	0.1～13.5
	あり	215	例数	27	180	73	27	15
			発現率(%)	12.6	83.7	34.0	12.6	7.0
			95%信頼区間(%)	8.4～17.7	78.1～88.4	27.7～40.7	8.4～17.7	4.0～11.2
	層間オッズ		オッズ比	1.72	2.57	0.60	5.46	2.85
95%信頼区間(%)			0.50～5.98	1.21～5.49	0.30～1.20	0.72～41.39	0.37～22.22	
既往歴	なし	217	例数	23	175	78	24	14
			発現率(%)	10.6	80.6	35.9	11.1	6.5
			95%信頼区間(%)	6.8～15.5	74.8～85.7	29.6～42.7	7.2～16.0	3.6～10.6
	あり	37	例数	7	31	13	4	2
			発現率(%)	18.9	83.8	35.1	10.8	5.4
			95%信頼区間(%)	8.0～35.2	68.0～93.8	20.2～52.5	3.0～25.4	0.7～18.2
	層間オッズ		オッズ比	1.97	1.24	0.97	0.97	0.83
95%信頼区間(%)			0.78～4.98	0.49～3.16	0.47～2.00	0.32～2.99	0.18～3.81	

### 2.7.4U.5.2 外因性要因

同一有効成分を含有するルナベル配合錠 LD などの EP 配合剤の添付文書には、禁忌として「35 歳以上で 1 日 15 本以上の喫煙者[心筋梗塞等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある]」が記載されている。PK 試験、PD 試験、比較試験及び長期投与試験では、血栓症などに関わる重篤な有害事象は認められなかった。

### 2.7.4U.5.3 薬物相互作用

ルナベル配合錠 LD の添付文書－使用上の注意－相互作用(併用に注意すること)の項に、表 2.7.4U.5-2 の記載がある。本剤とルナベル配合錠 LD は同一有効成分であることから、本剤の相互作用として適用することとした。

表 2. 7. 4U. 5-2 ルナベル配合錠 LD の添付文書に記載の相互作用

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
副腎皮質ホルモン(プレドニゾロン等)、三環系抗うつ剤(イミプラミン等)、セレギリン塩酸塩、シクロスポリン、テオフィリン、オメプラゾール	これらの薬剤の作用が増強するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝を抑制すると考えられる。
リファンピシン、バルビツール酸系製剤(フェノバルビタール等)、ヒダントイン系製剤(フェニトインナトリウム等)、カルバマゼピン、グリセオフルビン、ボセンタン、モダフィニル、トピラマート	本剤の効果の減弱化及び不正性器出血の発現率が増大するおそれがある。	これらの薬剤は肝の薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。
テトラサイクリン系抗生物質(テトラサイクリン等)、ペニシリン系抗生物質(アンピシリン等)	本剤の効果の減弱化及び不正性器出血の発現率が増大するおそれがある。	これらの薬剤は腸内細菌叢を変化させ、本剤の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられる。
テルビナフィン塩酸塩	黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤との併用で、月経異常があらわれたとの報告がある。	機序不明
Gn-RH 誘導体(ブセレリン酢酸塩等)	これらの薬剤の作用を減弱するおそれがある。	これらの薬剤は性ホルモンの分泌を低下することにより薬効を示すため、性ホルモンである本剤の投与によってこれらの薬剤の効果を減弱する可能性が考えられる。
血糖降下剤(インスリン製剤、スルフォニル尿素系製剤、スルフォンアミド系製剤、ビッグアナイド系製剤等)	血糖降下剤の作用が減弱するおそれがある。血糖値その他患者の状態を十分観察し、血糖降下剤の用量を調節するなど注意する。	本剤は耐糖能を低下させ、血糖降下剤の作用を減弱させると考えられる。
ラモトリギン、モルヒネ、サリチル酸	これらの薬剤の血中濃度が低下するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤のグルクロン酸抱合を促進すると考えられる。
HIV 感染症治療薬、HIV プロテアーゼ阻害剤(ネルフィナビルメシル酸塩、リトナビル、ダルナビル)、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤(ネビラピン)	本剤の作用が減弱するおそれがある。	エチニルエストラジオールの AUC が減少する。
エトラビリン	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	エトラビリンは本剤の代謝酵素(CYP2C9)を阻害すると考えられる。
フルコナゾール	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	フルコナゾールは本剤の代謝酵素(CYP3A4)を阻害すると考えられる。
ボリコナゾール	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 ボリコナゾールの血中濃度が上昇するおそれがある。	ボリコナゾールは本剤の代謝酵素(CYP3A4)を阻害すると考えられる。 本剤がボリコナゾールの代謝酵素(CYP2C19)を阻害すると考えられる。
アセトアミノフェン	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 アセトアミノフェンの血中濃度が低下するおそれがある。	アセトアミノフェンはエチニルエストラジオールの硫酸抱合を阻害すると考えられる。 本剤が肝におけるアセトアミノフェンのグルクロン酸抱合を促進すると考えられる。
セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	本剤の効果の減弱化及び不正性器出血の発現率が増大するおそれがある。 本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	この食品は肝の薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。

#### 2.7.4U.5.4 妊娠及び授乳時の使用

本剤の臨床試験において、妊婦は対象から除外しており、同一有効成分を含有するルナベル配合錠 LD と同様に「妊婦又は妊娠している可能性のある患者」及び「授乳婦」を禁忌とすべきである。

#### 2.7.4U.5.5 過量投与

本剤の臨床試験において、過量投与は報告されていない。

#### 2.7.4U.5.6 薬物乱用

本剤の臨床試験及び EP 配合剤等の文献情報において、薬物乱用は報告されていない。

#### 2.7.4U.5.7 離脱症状及び反跳現象

本剤の臨床試験及び EP 配合剤等の文献情報において、離脱症状及び反跳現象が発現するという報告はされていない。

#### 2.7.4U.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本剤の臨床試験及び EP 配合剤等の文献情報において、自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害に関する検討はされていない。

#### 2.7.4U.6 市販後データ

該当しない。

## 2.7.4U.7 付録

ルナベル配合錠 LD の臨床試験における有害事象名は、MedDRA の 9.0 版及び 12.0 版を用いて表記した。本剤の臨床試験では 13.1 版を用いているため、IKH-01 併合の有害事象名の読み替えを行った。表 2.7.4U.7-1 に、その対比を示した。

表 2.7.4U.7-1 有害事象名読み替え表 (IKH-01 併合)

ルナベル配合錠既承認申請時	MedDRA 13.1 版
INR 増加	プロトロンビン時間比増加
胃不快感	腹部不快感
咽喉頭疼痛	口腔咽頭痛
陰部そう痒症	外陰腔そう痒症
外陰部腔炎	腔感染
眼乾燥	眼の異常感
肝機能検査値異常	肝機能検査異常
関節損傷	挫傷
気分変動	易刺激性
筋挫傷	筋損傷
筋挫傷	肉離れ
筋痛	筋肉痛
肩部痛	筋骨格痛
肩部痛	挫傷
骨関節炎	変形性関節症
出血性卵巣嚢胞	卵巣嚢胞
消退出血不規則	希発月経
食欲不振	食欲減退
女性陰部そう痒症	外陰腔そう痒症
性器出血	不正子宮出血
線維嚢胞性乳腺疾患	乳房障害
早朝覚醒	早朝覚醒型不眠症
損傷	挫傷
単純ヘルペス	陰部ヘルペス
単純ヘルペス	口腔ヘルペス
遅延月経	希発月経
腔カンジダ症	外陰部腔カンジダ症
軟便	下痢
乳房微細石灰化	乳房石灰化
尿中ウロビリノーゲン陽性	尿中ウロビリノーゲン増加
浮腫	末梢性浮腫
卵管炎	卵管卵巣炎
卵巣新生物	出血性卵巣嚢胞
卵巣新生物	卵巣嚢胞
卵巣嚢胞	出血性卵巣嚢胞
卵巣嚢胞破裂	出血性卵巣嚢胞

## ルナベル配合錠 LD

### 2. 7. 5L 参考文献

ノーベルファーマ株式会社

## 2.7.5L 参考文献

文献なし。

## ルナベル配合錠 ULD

### 2.7.5U 参考文献

ノーベルファーマ株式会社



**2.7.5U 参考文献**

引用 No.	書籍名
1.	ルナベル配合錠承認申請資料 (2008 年 4 月承認) CTD 2.7.2.2.1(1)
2.	ルナベル配合錠 添付文書 2010 年 12 月改訂 (第 4 版)

## ルナベル配合錠 LD

### 2. 7. 6L 個々の試験のまとめ

ノーベルファーマ株式会社

## ルナベル配合錠 LD

### 2.7.6L 個々の試験のまとめ

#### 2.7.6L.1 NPC-01 の月経困難症を対象とした第Ⅲ相比較臨床試験

ノーベルファーマ株式会社

## 2.7.6L.1 NPC-01 の月経困難症を対象とした第Ⅲ相比較臨床試験 (治験実施計画書番号：NPC-01-2)

### 2.7.6L.1.1 試験目的、試験デザイン等の概要

試験目的、治験デザイン等の概要を表 2.7.6L.1-1 に示す。

表 2.7.6L.1-1 試験目的、治験デザイン等の概要

項目	内容																														
試験名	NPC-01 の月経困難症を対象とした第Ⅲ相比較臨床試験																														
添付資料番号	5.3.5.1-1																														
試験目的	プラセボ対照の二重盲検比較試験により、NPC-01 の月経困難症に対する有効性を検証するとともに安全性プロフィールを検討する。																														
開発のフェーズ	第Ⅲ相																														
治験デザイン	多施設共同二重盲検無作為化群間比較試験																														
治験方法	月経困難症患者に対して、治験薬を 4 周期経口投与した。有効性評価項目として、月経困難症スコア合計、月経時以外の骨盤痛スコア合計、Visual Analogue Scale (VAS)、他覚所見を調査した。安全性評価項目として、有害事象、副作用、臨床検査、子宮の大きさ、性器出血状況、体重、血圧を調査した。																														
対象	月経困難症患者（器質性月経困難症、機能性月経困難症）																														
選択基準	<p>文書同意が得られ、症例登録時に以下の(1)～(4)すべての条件を満たすことが確認された月経困難症患者</p> <p>(1) 16 歳以上の外来患者</p> <p>(2) 月経周期が 28±2 日間の患者</p> <p>(3) 器質性月経困難症又は機能性月経困難症と診断された患者</p> <p>【器質性月経困難症】</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・開腹又は腹腔鏡検査により子宮内膜症又は子宮腺筋症と確定診断された患者</li><li>・経腔超音波検査（仮登録時及び本登録時）により、子宮内膜症（卵巣チョコレート嚢胞を認める）、子宮腺筋症又は子宮筋腫と診断された患者</li></ul> <p>【機能性月経困難症】</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・問診、内診及び経腔超音波検査（仮登録時及び本登録時）により、器質的疾患が否定された患者</li></ul> <p>(4) 月経困難症スコア合計が 3 点以上の患者</p> <table><tr><th></th><th>程度</th><th>内 容</th><th>月経困難症スコア</th></tr><tr><td rowspan="4">の月経困難症</td><td>なし</td><td>なし</td><td>0</td></tr><tr><td>軽度</td><td>仕事(学業・家事)に若干の支障あり</td><td>1</td></tr><tr><td>中等度</td><td>横になって休憩したくなるほど仕事(学業・家事)への支障をきたす</td><td>2</td></tr><tr><td>重度</td><td>1日以上寝込み、仕事(学業・家事)ができない</td><td>3</td></tr><tr><td rowspan="4">使鎮痛薬の</td><td>なし</td><td>なし</td><td>0</td></tr><tr><td>軽度</td><td>直前(あるいは現在)の月経期間中に、鎮痛薬を1日使用した</td><td>1</td></tr><tr><td>中等度</td><td>直前(あるいは現在)の月経期間中に、鎮痛薬を2日使用した</td><td>2</td></tr><tr><td>重度</td><td>直前(あるいは現在)の月経期間中に、鎮痛薬を3日以上使用した</td><td>3</td></tr></table>		程度	内 容	月経困難症スコア	の月経困難症	なし	なし	0	軽度	仕事(学業・家事)に若干の支障あり	1	中等度	横になって休憩したくなるほど仕事(学業・家事)への支障をきたす	2	重度	1日以上寝込み、仕事(学業・家事)ができない	3	使鎮痛薬の	なし	なし	0	軽度	直前(あるいは現在)の月経期間中に、鎮痛薬を1日使用した	1	中等度	直前(あるいは現在)の月経期間中に、鎮痛薬を2日使用した	2	重度	直前(あるいは現在)の月経期間中に、鎮痛薬を3日以上使用した	3
	程度	内 容	月経困難症スコア																												
の月経困難症	なし	なし	0																												
	軽度	仕事(学業・家事)に若干の支障あり	1																												
	中等度	横になって休憩したくなるほど仕事(学業・家事)への支障をきたす	2																												
	重度	1日以上寝込み、仕事(学業・家事)ができない	3																												
使鎮痛薬の	なし	なし	0																												
	軽度	直前(あるいは現在)の月経期間中に、鎮痛薬を1日使用した	1																												
	中等度	直前(あるいは現在)の月経期間中に、鎮痛薬を2日使用した	2																												
	重度	直前(あるいは現在)の月経期間中に、鎮痛薬を3日以上使用した	3																												

表 2. 7. 6L. 1-1 試験目的、治験デザイン等の概要 (続き)

項目	内容
除外基準	<p>症例登録時に以下に該当する患者は除外した。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) エストロゲン依存性腫瘍 (例えば乳癌、子宮体癌)、子宮頸癌及びその疑いのある患者</li> <li>(2) 診断の確定していない異常性器出血のある患者</li> <li>(3) 血栓性静脈炎、肺塞栓症、脳血管障害、冠動脈疾患又はその既往歴のある患者</li> <li>(4) 35 歳以上で 1 日 15 本以上の喫煙者</li> <li>(5) 前兆 (閃輝暗点、星型閃光等) を伴う片頭痛の患者</li> <li>(6) 肺高血圧症又は心房細動を合併する心臓弁膜症の患者、亜急性細菌性心内膜炎の既往歴がある心臓弁膜症の患者</li> <li>(7) 血管病変を伴う糖尿病患者 (糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症等)</li> <li>(8) 血栓性素因のある患者</li> <li>(9) 抗リン脂質抗体症候群の患者</li> <li>(10) 手術前 4 週以内、術後 2 週以内、産後 4 週以内及び長期間安静状態の患者</li> <li>(11) 重篤な肝障害のある患者</li> <li>(12) 肝腫瘍のある患者</li> <li>(13) 脂質代謝異常のある患者</li> <li>(14) 高血圧のある患者 (軽度の高血圧の患者を除く)</li> <li>(15) 耳硬化症の患者</li> <li>(16) 妊娠中に黄疸、持続性そう痒症又は妊娠ヘルペスの既往歴のある患者</li> <li>(17) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者</li> <li>(18) 授乳婦</li> <li>(19) 子宮が手拳大以上に腫大している子宮筋腫、子宮腺筋症の患者</li> <li>(20) 長径 7cm 以上の卵巣チョコレート嚢胞を有する患者</li> <li>(21) ステロイドホルモン治療中に投与を中止せざるを得ないような副作用あるいは過敏症が認められたことのある患者</li> <li>(22) 性ホルモンの分泌に影響を与えることが推測される薬剤及びその誘導体の投与を受けている患者</li> <li>(23) セイヨウオトギリソウ (セント・ジョーンズ・ワート) を含んでいる食品を常用している患者</li> <li>(24) 症例登録前 2 ヶ月以内に次の薬剤の投与を受けた患者 <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 黄体ホルモンあるいは卵胞ホルモンを主成分とするホルモン剤、低用量ピル、中用量ピル</li> <li>2) GnRH アゴニスト、テストステロン誘導体</li> <li>3) 卵胞ホルモン拮抗剤、アロマターゼ阻害剤</li> </ol> </li> <li>(25) 症例登録前 2 ヶ月以内に、経腔アルコール固定、開腹、腹腔鏡 (ラパロスコピー) による外科治療を受けた患者</li> <li>(26) 卵胞ホルモン・黄体ホルモン混合製剤 (低用量ピル、中用量ピル等)、プロゲスチン製剤を連続して月経周期として 4 周期以上投与されたことがある患者</li> <li>(27) 過去に NPC-01 又は IKH-01 の治験に参加したことがある患者</li> <li>(28) 治験期間中に月経困難症の治療目的以外に鎮痛薬を常用する可能性のある患者 (頓用は可)</li> <li>(29) 症例登録前 3 ヶ月以内に他の治験に参加した患者</li> <li>(30) 治験期間中、妊娠を希望する患者</li> <li>(31) 治験責任 (分担) 医師が不適当と判断した患者</li> </ol>

表 2. 7. 6L. 1-1 試験目的、治験デザイン等の概要 (続き)

項目	内容															
被験者数	計画時：192 例															
	<table><tr><td></td><td>NPC-01群</td><td>プラセボ群</td><td>ルナベルLD群</td></tr><tr><td>器質性月経困難症</td><td>48例</td><td>24例</td><td>48例</td></tr><tr><td>機能性月経困難症</td><td>48例</td><td>24例</td><td>—</td></tr></table>		NPC-01群	プラセボ群	ルナベルLD群	器質性月経困難症	48例	24例	48例	機能性月経困難症	48例	24例	—			
		NPC-01群	プラセボ群	ルナベルLD群												
	器質性月経困難症	48例	24例	48例												
	機能性月経困難症	48例	24例	—												
	解析時：209 例															
	<table><tr><td></td><td>NPC-01群</td><td>プラセボ群</td><td>ルナベルLD群</td></tr><tr><td>器質性月経困難症</td><td>52例</td><td>26例</td><td>47例</td></tr><tr><td>機能性月経困難症</td><td>56例</td><td>28例</td><td>—</td></tr></table>		NPC-01群	プラセボ群	ルナベルLD群	器質性月経困難症	52例	26例	47例	機能性月経困難症	56例	28例	—			
		NPC-01群	プラセボ群	ルナベルLD群												
	器質性月経困難症	52例	26例	47例												
	機能性月経困難症	56例	28例	—												
	有効性解析対象例数（FAS）：206 例															
	<table><tr><td></td><td>NPC-01群</td><td>プラセボ群</td><td>ルナベルLD群</td></tr><tr><td>器質性月経困難症</td><td>50例</td><td>26例</td><td>47例</td></tr><tr><td>機能性月経困難症</td><td>55例</td><td>28例</td><td>—</td></tr></table>		NPC-01群	プラセボ群	ルナベルLD群	器質性月経困難症	50例	26例	47例	機能性月経困難症	55例	28例	—			
		NPC-01群	プラセボ群	ルナベルLD群												
	器質性月経困難症	50例	26例	47例												
	機能性月経困難症	55例	28例	—												
有効性解析対象例数（PPS）：205 例																
<table><tr><td></td><td>NPC-01群</td><td>プラセボ群</td><td>ルナベルLD群</td></tr><tr><td>器質性月経困難症</td><td>50例</td><td>26例</td><td>46例</td></tr><tr><td>機能性月経困難症</td><td>55例</td><td>28例</td><td>—</td></tr></table>		NPC-01群	プラセボ群	ルナベルLD群	器質性月経困難症	50例	26例	46例	機能性月経困難症	55例	28例	—				
	NPC-01群	プラセボ群	ルナベルLD群													
器質性月経困難症	50例	26例	46例													
機能性月経困難症	55例	28例	—													
安全性解析対象例数（SP）：208 例																
<table><tr><td></td><td>NPC-01群</td><td>プラセボ群</td><td>ルナベルLD群</td></tr><tr><td>器質性月経困難症</td><td>52例</td><td>26例</td><td>47例</td></tr><tr><td>機能性月経困難症</td><td>55例</td><td>28例</td><td>—</td></tr></table>		NPC-01群	プラセボ群	ルナベルLD群	器質性月経困難症	52例	26例	47例	機能性月経困難症	55例	28例	—				
	NPC-01群	プラセボ群	ルナベルLD群													
器質性月経困難症	52例	26例	47例													
機能性月経困難症	55例	28例	—													
目標被験者数の設定根拠：本試験に先立ち実施された IKH-01（ルナベル配合錠 LD）の子宮内膜症に伴う月経困難症及び機能性月経困難症を対象とした二つのプラセボ対照試験（第Ⅲ相比較臨床試験）の結果、有効性の主要評価項目である月経困難症スコア合計の投与前後の変化量は、以下のとおりであった。																
<table><tr><td>対象疾患</td><td>群</td><td>変化量±SD（n）</td><td>変化量の差(95%CI)</td></tr><tr><td rowspan="2">子宮内膜症に伴う月経困難症</td><td>IKH-01</td><td>-2.0±1.50（49）</td><td rowspan="2">-1.4 （-2.0～-0.8）</td></tr><tr><td>プラセボ</td><td>-0.6±1.42（47）</td></tr><tr><td rowspan="2">機能性月経困難症</td><td>IKH-01</td><td>-2.6±1.42（52）</td><td rowspan="2">-1.2 （-1.7～-0.6）</td></tr><tr><td>プラセボ</td><td>-1.4±1.51（55）</td></tr></table>	対象疾患	群	変化量±SD（n）	変化量の差(95%CI)	子宮内膜症に伴う月経困難症	IKH-01	-2.0±1.50（49）	-1.4 （-2.0～-0.8）	プラセボ	-0.6±1.42（47）	機能性月経困難症	IKH-01	-2.6±1.42（52）	-1.2 （-1.7～-0.6）	プラセボ	-1.4±1.51（55）
対象疾患	群	変化量±SD（n）	変化量の差(95%CI)													
子宮内膜症に伴う月経困難症	IKH-01	-2.0±1.50（49）	-1.4 （-2.0～-0.8）													
	プラセボ	-0.6±1.42（47）														
機能性月経困難症	IKH-01	-2.6±1.42（52）	-1.2 （-1.7～-0.6）													
	プラセボ	-1.4±1.51（55）														
本試験において、これらの成績が再現すると仮定した場合に必要な症例数は、有意水準 $\alpha=0.05$ （両側）、検出力 $1-\beta=0.9$ 、NPC-01 とプラセボの症例数比=2:1 と設定した時、器質性（子宮内膜症に伴う）月経困難症では NPC-01 群 37 例／プラセボ群 19 例、機能性月経困難症では NPC-01 群 50 例／プラセボ群 25 例と計算される（2 標本 t 検定）。																
本試験は、2 つの疾患をプールした全体としての「月経困難症」に対する NPC-01 の有効性を検証することを目的としているが、それぞれの疾患に層別した場合にも有効性が検証される必要があると考えられることから、投与開始後早期中止例の発生も考慮し、それぞれの疾患について NPC-01 群 48 例、プラセボ群 24 例が適切であると判断した。																
なお、参照薬であるルナベル LD 群については、被験薬である NPC-01 群と同様の精度で検討できるように、同一症例数である 48 例とした。																

表 2. 7. 6L. 1-1 試験目的、治験デザイン等の概要 (続き)

項目	内容
治験薬	<p>(1) NPC-01 錠 (被験薬) 1 錠中にノルエチステロン 1mg 及びエチニルエストラジオール 0.02mg を含有</p> <p>(2) プラセボ錠 (対照薬) NPC-01 錠と識別不能な有効成分を含まないプラセボ錠</p> <p>(3) ルナベル配合錠 LD (参照薬) 1 錠中にノルエチステロン 1mg 及びエチニルエストラジオール 0.035mg を含有</p>
投与量及び投与方法	<p>器質性月経困難症については 1 組を 10 例、機能性月経困難症については 1 組を 6 例として医療機関及び疾患をブロックとした置換ブロック法により無作為割付を行った。被験薬、対照薬及び参照薬ともに白箱に入れ、割付けられた薬剤番号に従って処方された。</p> <p>治験薬 (被験薬、対照薬及び参照薬) 治験薬 1 日 1 錠を毎日一定の時刻に 21 日間経口投与し、その後 7 日間休薬した。以上 28 日間を投与 1 周期とし、出血終了の有無にかかわらず、29 日目から次の周期の治験薬を投与し、以後同様にこの周期を 4 周期繰り返すこととした。なお、投与 1 周期目の投与開始時期は、月経 3 日目とするが、±2 日間の幅を認めた。</p>
投与期間	休薬期間を含め 4 周期 (16 週間)
評価基準	<p><u>有効性の評価</u></p> <p>(1) 主要エンドポイント： 以下の項目について、NPC-01 群とプラセボ群の比較を行い、有意差が認められた場合には、器質性月経困難症／機能性月経困難症の層別解析の結果を評価する。 月経困難症スコア合計の投与開始前から最終評価時点までの変化量</p> <p>(2) 副次的エンドポイント： 以下の項目について、NPC-01 群とプラセボ群の比較を行う。 [全症例及び器質性月経困難症／機能性月経困難症の層別解析]</p> <p>1) 月経困難症スコア合計の経時的変化 2) 月経困難症に対する Visual Analogue Scale (VAS) の投与開始前から最終評価時点までの変化量及び経時的変化 [器質性月経困難症のみ]</p> <p>3) 月経時以外の骨盤痛スコア合計の投与開始前から最終評価時点までの変化量及び経時的変化 4) 月経時以外の骨盤痛に対する VAS の投与開始前から最終評価時点までの変化量及び経時的変化 5) 他覚所見 (ダグラス窩の硬結、子宮可動性の制限、卵巣チョコレート嚢胞の大きさ、血清 CA125 濃度) の投与開始前から最終評価時点までの変化量及び経時的変化</p> <p>なお、参考として、器質性月経困難症についてはルナベル配合錠 LD と NPC-01 群／プラセボ群との変化量の差の比較検定を行う。</p>

表 2. 7. 6L. 1-1 試験目的、治験デザイン等の概要 (続き)

項目	内容
評価基準 (続き)	<p><u>安全性の評価</u></p> <p>(1) 有害事象及び副作用</p> <p>(2) 臨床検査</p> <p>(3) 子宮の大きさ、性器出血状況</p> <p>(4) 体重、血圧</p>
解析方法	<p><u>有効性の評価</u></p> <p>登録された症例から、不適格症例、治験薬未投与症例及び治験薬投与開始後の有効性に関する情報が得られなかった症例を除いた症例を最大の解析対象集団 (Full Analysis Set:FAS) とした。また、投与開始後における重大な治験実施計画書違反例を除いた症例から構成され、有効性評価が可能な症例を PPS 集団 (Per Protocol Set) とした。</p> <p>本試験では主要エンドポイント及び副次的エンドポイントともに FAS を対象とした解析を主たる解析とし、PPS を対象とした解析を参考として実施することとした。</p> <p>(1) 主要エンドポイントの解析</p> <p>月経困難症スコア合計の投与開始時から最終評価時点までの変化を主要エンドポイントとした。変化量に関して、NPC-01 とプラセボとの差を t 検定で比較するとともに、スコア合計と変化量の要約統計量及び平均値の 95%信頼区間を求めた。NPC-01 とプラセボとの差で有意差が認められたことより、閉手順として器質性月経困難症/機能性月経困難症での層別解析の結果を評価した。</p> <p>(2) 副次的エンドポイントの解析</p> <p>月経困難症スコア合計、月経困難症の程度及び鎮痛薬の使用について、各観察時点の評価値と変化量の要約統計量を求め、開始時からの変化について paired-t 検定及びグラフを用いて検討するとともに、器質性月経困難症/機能性月経困難症での層別解析を同様の手順で行った。また、参考として、変化量を応答変数、投与前値、時点、薬剤群、時点と薬剤群の交互作用を固定効果とし、時点を反復効果とした混合効果モデルなどを用いて検討を行った。</p> <p>月経困難症に対する VAS、月経時以外の骨盤痛スコア合計、月経時以外の骨盤痛に対する VAS 及び他覚所見に関しては、月経困難症スコア合計と同様の解析を実施した。</p> <p><u>安全性の評価</u></p> <p>治験薬が投与された症例のうちで安全性に関する何らかの情報が得られたすべての症例を安全性解析対象集団 (Safety Population: SP) とした。</p> <p>(1) 有害事象及び副作用</p> <p>薬剤群別に有害事象及び副作用の発現例数 (発現率)、件数を求め、比較検討した。</p>



表 2.7.6L.1-1 試験目的、治験デザイン等の概要 (続き)

項目	内容
解析方法 (続き)	(2) 臨床検査、子宮の大きさ、性器出血状況、体重、血圧 臨床検査、体重、血圧については、薬剤群ごとに、投与開始時並びに観察時点ごとに経時的な要約統計量を示した。また、投与開始時からの差について、同様に要約統計量及び差の平均値の両側 95%信頼区間を示した。尿検査については、投与開始時と各観察期のクロス集計を行った。子宮の大きさは、各観察時点における要約統計量(観測値並びに変化量)で記述的にその変化を要約し、投与開始時から各時点の変化に関して適切な検定を行った。性器出血状況は、各観察周期における状況 (5 段階評価) / 日数を適切に集計し、比較した。
治験実施医療機関・治験責任医師名	他 17 施設 (全 18 施設)
治験期間	最初の被験者の同意取得日 : 2010 年 5 月 6 日 最後の被験者の観察終了日 : 2011 年 4 月 6 日

## 2.7.6L.1.2 治験対象患者

### 2.7.6L.1.2.1 患者の内訳

本治験では 245 例の被験者が登録センターに仮登録され、うち 30 例が本登録前に中止された。本登録前中止症例の内訳は、選択基準である卵巣チョコレート嚢胞認めずの症例が 6 例、月経周期が規定外の症例が 5 例、月経困難症スコア合計基準 (3 点) 未満の症例が 1 例、除外基準である子宮頸部細胞診がクラスⅢであった症例が 8 例、脂質代謝異常のある症例が 5 例、高血圧の症例が 1 例、抗リン脂質抗体陽性が 1 例、ステロイドにて副作用が 1 例、医師判断が 1 例、被験者の申し出で中止された症例が 1 例であった。

被験者 215 例が本登録され、症例登録センターにより無作為に割付けられ、うち 6 例が割付後、治験薬投与前に中止された。割付後、治験薬投与前中止症例の内訳は、選択基準である月経周期が規定外が 5 例 (NPC-01 群 : 1 例、プラセボ群 : 1 例、ルナベル LD 群 : 3 例)、除外基準である血栓性素因疑いで中止された症例が 1 例 (NPC-01 群 : 1 例) であった。その結果、治験薬投与例は 209 例 (NPC-01 群 : 108 例、プラセボ群 : 54 例、ルナベル LD 群 : 47 例) であった。

最終的な完了例は 194 例 (NPC-01 群 : 102 例、プラセボ群 : 48 例、ルナベル LD 群 : 44 例) であり、中止例は 15 例 (NPC-01 群 : 6 例、プラセボ群 : 6 例、ルナベル LD 群 : 3 例) でプラセボ群の中止率が高かった。中止例の内訳は、被験者申し出が 5 例 (NPC-01 群 : 2 例、プラセボ群 : 3 例)、有害事象の発現により治験の継続が困難であると判断され中止した 5 例 (NPC-01 群 : 2 例、プラセボ群 : 1 例、ルナベル LD 群 : 2 例)、不来院により中止した 2 例 (NPC-01 群 : 2 例)、除外基準抵触により中止した 2 例 (プラセボ群 : 1 例、ルナベル LD 群 : 1 例)、妊娠により中止した 1 例 (プラセボ群 : 1 例) であった。

### 2.7.6L.1.2.2 解析したデータセット

安全性解析対象集団 (SP) は、治験薬投与例 209 例のうち、治験薬処方後一度も来院せず有効性及び安全性データを確認できなかった 1 例 (NPC-01 群) を除いた 208 例、有効性の最大の解析対象集団 (FAS) は SP から投与期間が 10 日の投与中止例 1 例 (NPC-01 群)、2 周期から 5 周期まで月経がなかった 1 例 (NPC-01 群) を除いた 206 例 (NPC-01 群 : 105 例、プラセボ群 : 54 例、ルナベル LD 群 : 47 例)、治験実施計画書に適合した解析対象集団 (PPS) は FAS から 2 周期目治験

薬未服薬の 1 例 (ルナベル LD 群) を除いた 205 例 (NPC-01 群 : 105 例、プラセボ群 : 54 例、ルナベル LD 群 : 46 例) であった。

#### 2.7.6L.1.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

有効性評価の主たる解析対象集団である FAS 解析対象 206 例 (NPC-01 群 : 105 例、プラセボ群 : 54 例、ルナベル LD 群 47 例) の被験者背景は、平均年齢が NPC-01 群  $32.4 \pm 7.29$  歳、プラセボ群  $30.4 \pm 7.41$  歳、月経平均周期日数が NPC-01 群  $28.3 \pm 1.18$  日、プラセボ群  $28.4 \pm 1.30$  日、月経平均持続日数が NPC-01 群  $5.8 \pm 1.06$  日、プラセボ群  $5.7 \pm 1.12$  日と両群間で偏りはなかった。主要エンドポイントである月経困難症スコア合計のベースライン値 (-1 周期) も両群間で偏りはなかった。両群間のいずれの背景にも偏りは認められなかった。

#### 2.7.6L.1.2.4 治療の遵守状況の測定

FAS 対象集団 206 例の治験薬の服薬状況は、各群ともに、連続して 2 日飲み忘れた症例が認められたが、多くは治験実施計画書に従って服薬しており、全体として服薬状況は良好であった。なお、服薬状況が不明であった症例はなかった。

## 2.7.6L.1.3 有効性の評価

## 2.7.6L.1.3.1 主要エンドポイント

## 2.7.6L.1.3.1.1 月経困難症スコア合計のベースライン（-1 周期）から最終評価周期（5 周期又は中止時）までの変化量

NPC-01 群とプラセボ群の月経困難症スコア合計のベースライン値（-1 周期）から最終評価周期までの変化量と検定を表 2.7.6L.1-2 に示した。

NPC-01 群ではベースライン（-1 周期） $4.1 \pm 1.00$ 、最終評価周期  $1.8 \pm 1.57$  となり、変化量は  $-2.3 \pm 1.59$  で、有意な減少 ( $p < 0.001$ ) が認められた。

プラセボ群ではベースライン（-1 周期） $4.2 \pm 0.95$ 、最終評価周期  $2.9 \pm 1.55$  となり、変化量は  $-1.3 \pm 1.56$  で、有意な減少 ( $p < 0.001$ ) が認められた。

NPC-01 群はプラセボ群と比較して、有意な減少 ( $p < 0.001$ 、95%信頼区間： $-1.47 \sim -0.43$ ) を示した。

以上より、NPC-01 は月経困難症に対し有効であることが検証された。

表 2.7.6L.1-2 月経困難症スコア合計のベースラインから最終観察周期までの変化量と検定 (FAS)

		ベースライン	最終観察周期			
		(-1 周期)	実測値	ベースライン からの変化量	2 標本 t 検定	
NPC-01 群	例数	105	105	105		
	平均値	4.1	1.8	-2.3		
	95%信頼区間	下限	3.86	1.49		-2.57
		上限	4.25	2.09		-1.96
	標準偏差	1.00	1.57	1.59		
	中央値	4.0	1.0	-2.0		
	最小値	3	0	-6		
	最大値	6	6	2		
1 標本 t 検定			t=-14.62	p < .001		
プラセボ群	例数	54	54	54		
	平均値	4.2	2.9	-1.3		
	95%信頼区間	下限	3.96	2.49		-1.74
		上限	4.48	3.33		-0.89
	標準偏差	0.95	1.55	1.56		
	中央値	4.0	3.0	-1.0		
	最小値	3	0	-5		
	最大値	6	5	2		
1 標本 t 検定			t=-6.18	p < .001		
群間差	平均値	-0.2	-1.1	-1.0	t=-3.60 p < .001	
	95%信頼区間	下限	-0.49	-1.63		-1.47
		上限	0.16	-0.60		-0.43
	標準偏差	0.98	1.56	1.58		

## 2.7.6L.1.3.2 副次的エンドポイント

## 2.7.6L.1.3.2.1 月経困難症スコア合計の経時的変化

NPC-01 群とプラセボ群の月経困難症スコア合計の推移を表 2.7.6L.1-3 及び図 2.7.6L.1-1 に、月経困難症スコア合計の変化量の推移を表 2.7.6L.1-4 に示した。

NPC-01 群はプラセボ群と比較して、治験薬投与期間中、有意な減少（2 周期  $p < 0.001$ 、3 周期

p<0.001、4 周期 p=0.017、5 周期 p<0.001) を示した。

以上より、NPC-01 は投与後早期の 2 周期より月経困難症に有効であることが確認された。

表 2.7.6L.1-3 月経困難症スコア合計の推移 (FAS)

		ベース ライン	観察周期						最終観察周期
		(-1 周期)	1 周期	2 周期	3 周期	4 周期	5 周期	6 周期	
NPC-01 群	例数	105	105	94	100	99	99	101	105
	平均値	4.1	3.5	2.0	1.9	1.9	1.9	2.9	1.8
	標準偏差	1.00	1.34	1.68	1.79	1.54	1.62	1.68	1.57
	中央値	4.0	4.0	2.0	1.0	2.0	1.0	3.0	1.0
	最小値	3	0	0	0	0	0	0	0
	最大値	6	6	6	6	6	6	6	6
プラセボ群	例数	54	54	54	49	48	48	48	54
	平均値	4.2	3.6	3.3	3.1	2.8	3.0	2.8	2.9
	標準偏差	0.95	1.25	1.55	1.46	1.76	1.57	1.79	1.55
	中央値	4.0	4.0	3.5	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
	最小値	3	1	0	1	0	0	0	0
	最大値	6	6	6	6	6	6	6	5

月経困難症スコア合計

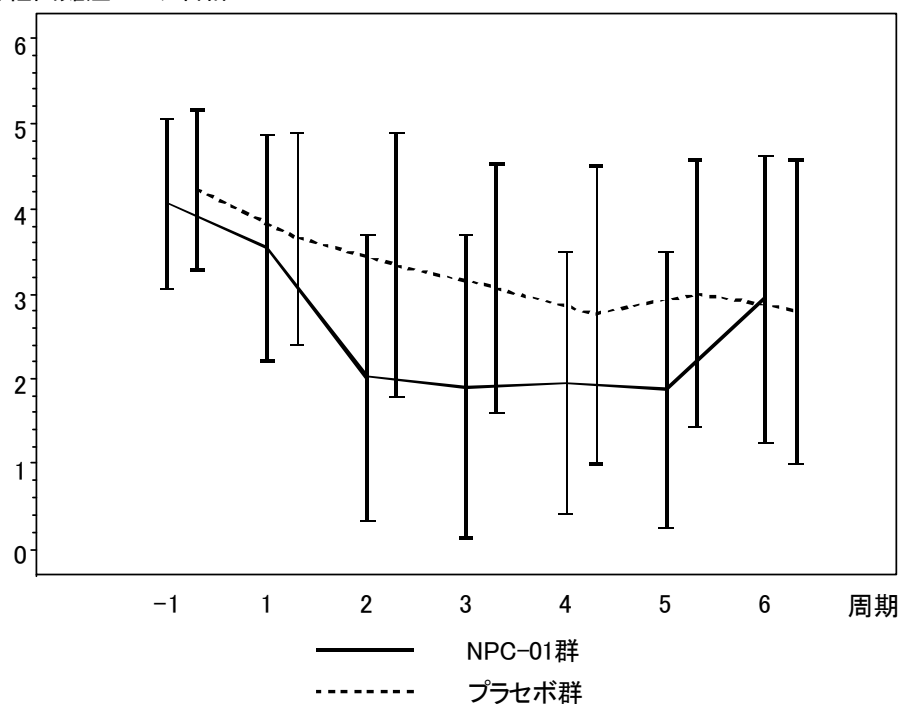


図 2.7.6L.1-1 月経困難症スコア合計の推移グラフ (FAS) (平均 ± SD)

表 2.7.6L.1-4 月経困難症スコア合計の変化量の推移 (FAS)

		観察周期						最終観察周期
		1 周期	2 周期	3 周期	4 周期	5 周期	6 周期	
NPC-01 群	例数	105	94	100	99	99	101	105
	平均値	-0.5	-2.1	-2.1	-2.1	-2.2	-1.1	-2.3
	標準偏差	1.10	1.70	1.71	1.50	1.61	1.58	1.59
	中央値	0.0	-2.0	-2.0	-2.0	-2.0	-1.0	-2.0
	最小値	-4	-6	-6	-6	-6	-5	-6
	最大値	2	2	1	1	2	2	2
	t 値	-4.78	-11.97	-12.46	-13.92	-13.42	-7.10	t=-14.62
プラセボ群	1 標本 t 検定	p < .001	p < .001	p < .001	p < .001	p < .001	p < .001	p < .001
	例数	54	54	49	48	48	48	54
	平均値	-0.6	-0.9	-1.1	-1.5	-1.2	-1.4	-1.3
	標準偏差	1.27	1.68	1.40	1.54	1.61	1.66	1.56
	中央値	0.0	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	-1.5	-1.0
	最小値	-4	-4	-5	-5	-5	-5	-5
	最大値	1	2	1	2	2	2	2
2 群比較	t 値	-3.33	-3.89	-5.72	-6.55	-5.20	-5.91	t=-6.18
	1 標本 t 検定	p=0.002	p < .001	p < .001	p < .001	p < .001	p < .001	p < .001
	群間差	0.1	-1.2	-1.0	-0.6	-1.0	0.3	-1.0
	標準偏差	1.16	1.69	1.61	1.52	1.61	1.61	1.58
2 群比較	t 値	0.31	-4.18	-3.51	-2.41	-3.40	1.06	t=-3.60
	2 標本 t 検定	p=0.759	p < .001	p < .001	p=0.017	p < .001	p=0.293	p < .001

## 2.7.6L.1.3.2.2 月経困難症に対する Visual Analogue Scale (VAS) の経時的変化

月経困難症に対する VAS の推移を表 2.7.6L.1-5 及び図 2.7.6L.1-2 に、VAS の変化量の推移を表 2.7.6L.1-6 に示した。

ベースライン (-1 周期) から最終評価周期までの変化量は、月経困難症スコア合計と同様に、NPC-01 群がプラセボ群との比較で有意な減少 ( $p < 0.001$ ) を示した。また、NPC-01 群はプラセボ群と比較して、治験薬投与期間中、有意な減少 (2 周期～5 周期  $p < 0.001$ ) を示し、異なる評価スケールにおいても、NPC-01 の月経困難症に対する有効性が確認された。

表 2.7.6L.1-5 月経困難症に対する VAS の推移 (FAS)

		ベース ライン	観察周期						最終観察周期
		(-1 周期)	1 周期	2 周期	3 周期	4 周期	5 周期	6 周期	
NPC-01 群	例数	105	105	94	100	99	99	101	105
	平均値	51.8	47.1	24.4	22.8	22.3	21.1	36.6	21.2
	標準偏差	20.57	22.56	21.89	21.48	20.05	20.36	24.43	20.18
	中央値	54.0	48.0	19.5	17.0	17.0	19.0	34.0	19.0
	最小値	10	0	0	0	0	0	0	0
	最大値	100	95	97	89	83	86	100	86
プラセボ群	例数	54	54	54	49	48	48	48	54
	平均値	48.6	49.2	42.5	37.7	35.6	36.3	36.8	35.6
	標準偏差	20.15	23.18	22.94	22.42	24.46	22.28	24.55	21.74
	中央値	51.0	47.0	43.0	37.0	32.0	32.5	35.5	32.5
	最小値	5	4	4	5	0	0	0	0
	最大値	86	89	85	100	91	83	100	79

月経困難症のVAS

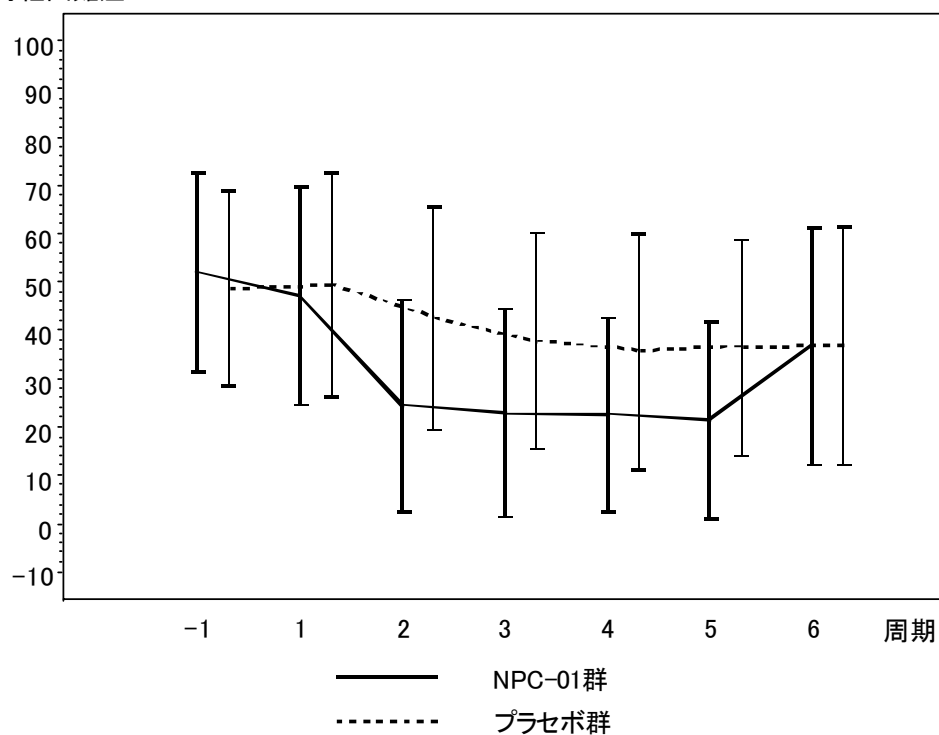


図 2.7.6L.1-2 月経困難症に対する VAS の推移グラフ (FAS) (平均±SD)

表 2.7.6L.1-6 月経困難症に対する VAS の変化量の推移 (FAS)

		観察周期						最終観察周期
		1 周期	2 周期	3 周期	4 周期	5 周期	6 周期	
NPC-01 群	例数	105	94	100	99	99	101	105
	平均値	-4.7	-28.0	-28.2	-29.2	-30.5	-15.3	-30.6
	標準偏差	22.63	25.30	25.06	23.93	26.03	24.94	25.34
	中央値	-6.0	-31.0	-24.0	-28.0	-30.0	-12.0	-29.0
	最小値	-65	-93	-93	-93	-93	-93	-93
	最大値	60	52	29	26	16	40	18
	t 値	-2.13	-10.74	-11.26	-12.16	-11.64	-6.15	t=-12.38
	1 標本 t 検定	p=0.036	p < .001	p < .001	p < .001	p < .001	p < .001	p < .001
プラセボ群	例数	54	54	49	48	48	48	54
	平均値	0.5	-6.2	-11.3	-13.2	-12.5	-12.0	-13.0
	標準偏差	21.16	22.11	22.48	25.11	25.06	25.36	23.46
	中央値	2.0	-9.5	-12.0	-13.0	-7.5	-15.5	-10.0
	最小値	-42	-45	-68	-64	-78	-63	-78
	最大値	50	66	49	49	33	53	33
	t 値	0.19	-2.05	-3.52	-3.65	-3.46	-3.28	t=-4.08
	1 標本 t 検定	p=0.853	p=0.045	p < .001	p < .001	p=0.001	p=0.002	p < .001
2 群比較	群間差	-5.2	-21.9	-16.9	-16.0	-18.0	-3.3	-17.6
	標準偏差	22.14	24.19	24.25	24.32	25.72	25.08	24.72
	t 値	-1.41	-5.29	-4.00	-3.74	-3.97	-0.74	t=-4.25
	2 標本 t 検定	p=0.160	p < .001	p < .001	p < .001	p < .001	p=0.459	p < .001

**2.7.6L.1.3.2.3 月経時以外の骨盤痛スコア合計の経時的変化【対象：器質性月経困難症】**

NPC-01 群はプラセボ群と比較して、治験薬投与期間中、有意差を示さなかった。

参考としてルナベル LD 群を加えた解析を同様に実施した。ルナベル LD 群はプラセボ群と比較して、有意差を示さなかった。また、NPC-01 群との比較でも有意差を示さなかった。

**2.7.6L.1.3.2.4 月経時以外の骨盤痛に対する VAS の経時的変化【対象：器質性月経困難症】**

NPC-01 群はプラセボ群と比較して、治験薬投与期間中、有意差を示さなかった。

参考としてルナベル LD 群を加えた解析を同様に実施した。ルナベル LD 群はプラセボ群と比較して、有意差を示さなかった。また、NPC-01 群との比較でも有意差を示さなかった。

**2.7.6L.1.3.2.5 ダグラス窩の硬結のベースライン (-2 周期) から最終評価周期 (5 周期又は中止時) までの変化量及び経時的変化【対象：器質性月経困難症】**

ベースライン (-2 周期) から最終評価周期までの変化量は、NPC-01 群とプラセボ群との比較で有意差が認められなかった。

参考としてルナベル LD 群を加えた解析を同様に実施した。ルナベル LD 群はプラセボ群と比較して、有意差を示さなかった。また、NPC-01 群との比較でも有意差を示さなかった。

**2.7.6L.1.3.2.6 子宮可動性の制限のベースライン (-2 周期) から最終評価周期 (5 周期又は中止時) までの変化量及び経時的変化【対象：器質性月経困難症】**

ベースライン (-2 周期) から最終評価周期までの変化量は、NPC-01 群とプラセボ群との比較で有意差が認められなかった。

参考としてルナベル LD 群を加えた解析を同様に実施した。ルナベル LD 群はプラセボ群と比較して、有意差を示さなかった。また、NPC-01 群との比較でも有意差を示さなかった。

**2.7.6L.1.3.2.7 卵巣チョコレート嚢胞の大きさのベースライン (-1 周期) から最終評価周期 (5 周期又は中止時) までの変化量及び経時的変化【対象：器質性月経困難症】**

ベースライン (-1 周期) から最終評価周期までの変化量は、NPC-01 群とプラセボ群との比較で有意差が認められなかった。

参考としてルナベル LD 群を加えた解析を同様に実施した。ルナベル LD 群はプラセボ群と比較して、有意差を示さなかった。また、NPC-01 群との比較でも有意差を示さなかった。

**2.7.6L.1.3.2.8 血清 CA125 濃度のベースライン (-2 周期) から最終観察周期 (5 周期又は中止時) までの変化量及び経時的変化【対象：器質性月経困難症】**

ベースライン (-2 周期) から最終観察周期までの変化量は、NPC-01 群はプラセボ群との比較で有意な低下 ( $p < 0.001$ ) を示した。

参考としてルナベル LD 群を加えた解析を同様に実施した。ルナベル LD 群はプラセボ群との比較で有意な低下 ( $p = 0.011$ ) を示した。また、NPC-01 群との比較で有意差 ( $p = 0.016$ ) を示し、NPC-01 群がルナベル LD 群より低下していた。

**2.7.6L.1.3.3 その他の補足的解析****2.7.6L.1.3.3.1 ルナベル配合錠 LD**

参照薬としてのルナベル配合錠 LD について解析を実施した。

**(1) 月経困難症スコア合計の経時的変化【対象：器質性月経困難症】**

月経困難症スコア合計の推移を表 2.7.6L.1-7 及び図 2.7.6L.1-3 に、月経困難症スコア合計の

変化量の推移を表 2.7.6L.1-8 に示した。

ルナベル LD 群はプラセボ群と比較して、投与後 2 周期、4 周期、5 周期に有意な減少（2 周期  $p=0.021$ 、4 周期  $p=0.007$ 、5 周期  $p=0.003$ ）を示した。また、NPC-01 群との比較では有意差は認められず、両者は同程度の推移を示した。

表 2.7.6L.1-7 月経困難症スコア合計の推移 (FAS)

—器質性月経困難症—

		ベース ライン	観察周期						最終観察周期
		(-1 周期)	1 周期	2 周期	3 周期	4 周期	5 周期	6 周期	
NPC-01 群	例数	50	50	46	47	47	47	47	50
	平均値	4.3	3.8	2.2	2.2	2.3	2.1	3.3	2.0
	標準偏差	1.05	1.38	1.69	1.95	1.61	1.72	1.86	1.70
	中央値	4.0	4.0	2.0	2.0	3.0	2.0	4.0	2.0
	最小値	3	0	0	0	0	0	0	0
	最大値	6	6	6	6	6	6	6	6
プラセボ群	例数	26	26	26	24	23	23	23	26
	平均値	4.1	3.8	3.8	3.2	3.3	3.6	3.3	3.4
	標準偏差	0.99	1.31	1.44	1.61	1.64	1.27	1.72	1.21
	中央値	4.0	4.0	4.0	3.5	3.0	4.0	4.0	4.0
	最小値	3	1	1	1	0	1	1	1
	最大値	6	6	6	6	6	6	6	5
ルナベル LD 群	例数	47	47	45	44	42	43	44	47
	平均値	4.0	3.9	2.6	2.4	1.9	2.1	2.5	2.1
	標準偏差	0.87	1.14	1.85	1.74	1.69	1.61	1.53	1.59
	中央値	4.0	4.0	3.0	2.0	1.5	2.0	3.0	2.0
	最小値	3	1	0	0	0	0	0	0
	最大値	5	6	6	6	6	5	5	5

月経困難症スコア合計

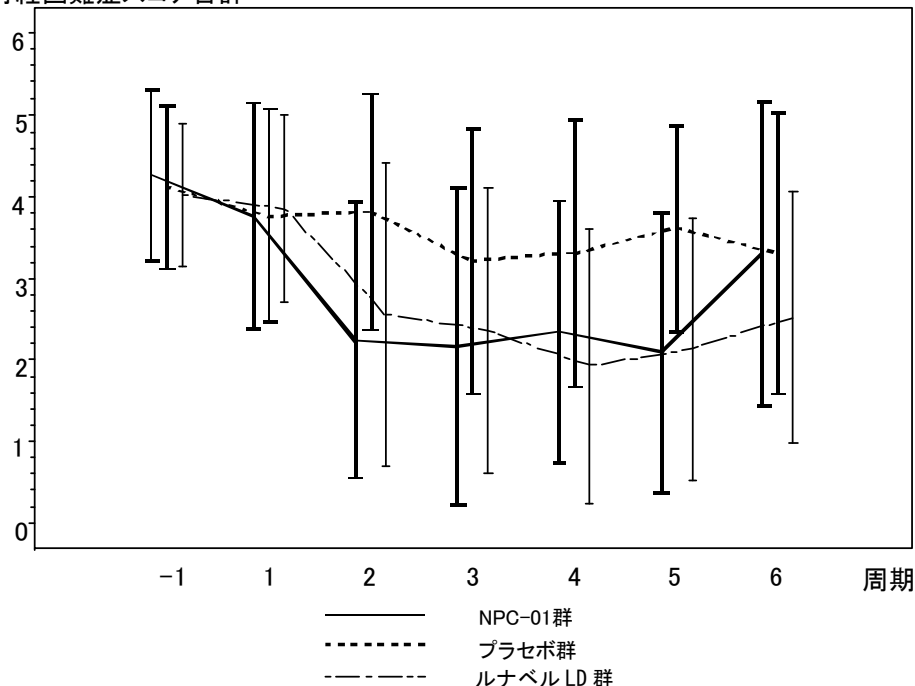


図 2.7.6L.1-3 月経困難症スコア合計の推移グラフ (FAS) (平均±SD)

—器質性月経困難症—



表 2.7.6L.1-8 月経困難症スコア合計の変化量の推移 (FAS)

## —器質性月経困難症—

		観察周期						最終観察周期
		1 周期	2 周期	3 周期	4 周期	5 周期	6 周期	
NPC-01 群	例数	50	46	47	47	47	47	50
	平均値	-0.5	-2.1	-2.0	-1.9	-2.2	-1.0	-2.3
	標準偏差	1.09	1.72	1.80	1.35	1.52	1.55	1.52
	中央値	0.0	-2.0	-2.0	-2.0	-2.0	-1.0	-2.0
	最小値	-3	-6	-6	-6	-6	-5	-6
	最大値	2	1	1	1	1	2	1
	t 値	-3.24	-8.21	-7.70	-9.73	-9.77	-4.25	t=-10.49
	1 標本 t 検定	p=0.002	p < .001	p < .001	p < .001	p < .001	p < .001	p < .001
プラセボ群	例数	26	26	24	23	23	23	26
	平均値	-0.3	-0.3	-0.9	-0.9	-0.6	-0.9	-0.7
	標準偏差	1.26	1.62	1.53	1.36	1.38	1.55	1.29
	中央値	0.0	0.0	-1.0	-1.0	0.0	-1.0	-1.0
	最小値	-3	-4	-5	-4	-4	-4	-4
	最大値	1	2	1	2	2	2	2
	t 値	-1.40	-0.97	-2.94	-3.07	-1.97	-2.70	t=-2.74
	1 標本 t 検定	p=0.175	p=0.342	p=0.007	p=0.006	p=0.062	p=0.013	p=0.011
2 群比較 NPC-01 群 vs プラセボ群	群間差	-0.2	-1.8	-1.1	-1.0	-1.6	-0.1	-1.6
	標準偏差	1.15	1.69	1.71	1.35	1.48	1.55	1.45
	t 値	-0.55	-4.30	-2.57	-3.04	-4.27	-0.22	t=-4.48
	2 標本 t 検定	p=0.583	p < .001	p=0.012	p=0.003	p < .001	p=0.824	p < .001
ルナベル LD 群	例数	47	45	44	42	43	44	47
	平均値	-0.2	-1.4	-1.6	-2.0	-1.8	-1.4	-1.9
	標準偏差	1.07	2.07	1.91	1.69	1.64	1.70	1.64
	中央値	0.0	-1.0	-1.5	-2.0	-2.0	-1.0	-2.0
	最小値	-3	-5	-5	-5	-5	-5	-5
	最大値	2	2	1	1	2	2	2
	t 値	-1.09	-4.60	-5.53	-7.76	-7.16	-5.58	t=-7.84
	1 標本 t 検定	p=0.281	p < .001	p < .001	p < .001	p < .001	p < .001	p < .001
2 群比較 ルナベル LD 群 vs NPC-01 群	群間差	0.3	0.7	0.4	-0.1	0.4	-0.5	0.4
	標準偏差	1.08	1.90	1.85	1.52	1.58	1.62	1.58
	t 値	1.50	1.67	1.11	-0.34	1.14	-1.39	t=1.21
	2 標本 t 検定	p=0.137	p=0.099	p=0.271	p=0.736	p=0.258	p=0.167	p=0.230
2 群比較 ルナベル LD 群 vs プラセボ群	群間差	0.2	-1.1	-0.7	-1.2	-1.2	-0.6	-1.2
	標準偏差	1.14	1.92	1.79	1.58	1.56	1.65	1.52
	t 値	0.63	-2.36	-1.49	-2.81	-3.05	-1.32	t=-3.17
	2 標本 t 検定	p=0.530	p=0.021	p=0.142	p=0.007	p=0.003	p=0.191	p=0.002

## (2) 月経困難症に対する VAS の経時的変化【対象：器質性月経困難症】

ルナベル LD 群はプラセボ群と比較して、治験薬投与期間中、有意に大きな減少 (2 周期 p=0.010、3 周期 p=0.031、4 周期 p=0.001、5 周期 p=0.003) を示した。また、NPC-01 群との比較では、投与後 2 周期に有意差 (2 周期 p=0.030) を示し NPC-01 群がルナベル LD 群より減少していたが、3 周期以降は有意差を示さず、両者は同程度の推移を示した。

## 2.7.6L.1.3.3.2 部分集団の検討

本治験における主要エンドポイントに関して、対象集団を FAS として、以下の因子による層別解析を実施した。その結果、有意差が認められなかった層はあるものの、NPC-01 群の効果はプラセボ群に比べて大きく、いずれの層においても NPC-01 群の効果は同程度であった。

## &lt;因子&gt;

- 1) 年齢 (30 歳未満/30 歳以上)
- 2) 体重 (50.0kg 未満/50.0kg 以上)
- 3) 診断名 (器質性月経困難症/機能性月経困難症)
- 4) 合併症の有無
- 5) 既往歴の有無
- 6) 月経困難症スコア合計

**2.7.6L.1.3.4 有効性の結論**

月経困難症患者を対象としたプラセボ対照の二重盲検比較試験により、NPC-01 は月経困難症の治療に有効であることが検証された。

**2.7.6L.1.4 安全性の評価**

治験薬投与例 209 例のうち治験薬処方後一度も来院せず有効性及び安全性データを確認できなかった 1 例を除く 208 例 (NPC-01 群: 107 例、プラセボ群: 54 例、ルナベル LD 群: 47 例) を安全性解析対象例 (SP) とし、評価した。

**2.7.6L.1.4.1 有害事象****2.7.6L.1.4.1.1 有害事象の要約**

本治験において発現した有害事象 (PT 別) 発現例数の集計を表 2.7.6L.1-9 に示した。

**2.7.6L.1.4.1.2 発現率及び発現例数**

本治験において発現した有害事象の発現率及び発現例数は、NPC-01 群 96.3% (103/107 例)、プラセボ群 81.5% (44/54 例) であり、両群間に有意差が認められた ( $p=0.005$ )。参考として集計したルナベル LD 群の有害事象発現率は、95.7% (45/47 例) であった。

**2.7.6L.1.4.1.3 発現頻度の高い有害事象**

10%以上の発現頻度を示した有害事象は、NPC-01 群では、不正子宮出血 70.1% (75/107 例)、鼻咽頭炎 39.3% (42/107 例)、希発月経 28.0% (30/107 例)、頭痛 23.4% (25/107 例)、悪心 12.1% (13/107 例)、下腹部痛 11.2% (12/107 例) であった。プラセボ群では、不正子宮出血 38.9% (21/54 例)、鼻咽頭炎 35.2% (19/54 例)、希発月経 16.7% (9/54 例) であった。

プラセボ群に比べ NPC-01 群で多く認められた事象は、不正子宮出血 ( $p<0.001$ )、頭痛 ( $p=0.016$ )、頻発月経 ( $p=0.030$ ) であった。これら有意差が認められた有害事象の NPC-01 群、ルナベル LD 群の発現率はそれぞれ、不正子宮出血が 70.1% (75/107 例)、78.7% (37/47 例)、頭痛が 23.4% (25/107 例)、21.3% (10/47 例)、頻発月経が 8.4% (9/107 例)、10.6% (5/47 例) であり、いずれも同程度であった。

**2.7.6L.1.4.1.4 重症度**

有害事象の重症度は、NPC-01 群で、中等度 20.6% (22/107 例)、軽度 75.7% (81/107 例) であり、プラセボ群で、中等度 16.7% (9/54 例)、軽度 64.8% (35/54 例) であった。

プラセボ群に比べ NPC-01 群で多く認められた事象である不正子宮出血の重症度は、NPC-01 群で発現した 75 例中 1 例が中等度であり、プラセボ群で発現した 21 例はすべて軽度であった。頭痛の重症度は、NPC-01 群で発現した 25 例はすべて軽度であり、プラセボ群では 4 例中 1 例が中等度であった。頻発月経の重症度は、NPC-01 群で発現した 9 例はすべて軽度であり、プラセボ群では発現しなかった。

表 2.7.6L.1-9 有害事象 (PT 別) 発現例数の集計 (SP) (1)

投与群 対象例数 器官分類 (SOC)	NPC-01群			プラセボ群			Fisherの 直接確率法	ルナベル群		
	107	例		54	例			47	例	
有害事象名 (PT)	件数	例数	%	件数	例数	%	p値	件数	例数	%
総発現例数	103	96.3		44	81.5		0.005	45	95.7	
血液およびリンパ系障害										
鉄欠乏性貧血	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	1	1	2.1
心臓障害										
動悸	1	1	0.9	1	1	1.9	1.000	0	0	0.0
耳および迷路障害										
聾物聴い	0	0	0.0	1	1	1.9	0.335	0	0	0.0
眼障害										
角膜炎	2	2	1.9	0	0	0.0	0.551	0	0	0.0
胃腸障害										
腹部不快感	0	0	0.0	4	3	5.6	0.036	2	1	2.1
腹部膨満	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	2.1
腹痛	9	6	5.6	1	1	1.9	0.425	1	1	2.1
下腹部痛	19	12	11.2	3	1	1.9	0.062	3	2	4.3
上腹部痛	5	5	4.7	4	4	7.4	0.485	4	3	6.4
便秘	3	2	1.9	2	2	3.7	0.603	1	1	2.1
歯痛	2	2	1.9	1	1	1.9	1.000	0	0	0.0
下痢	4	3	2.8	1	1	1.9	1.000	2	2	4.3
消化不良	2	2	1.9	0	0	0.0	0.551	1	1	2.1
腸炎	0	0	0.0	1	1	1.9	0.335	2	2	4.3
胃炎	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0
痔核	0	0	0.0	1	1	1.9	0.335	2	1	2.1
悪心	17	13	12.1	5	3	5.6	0.267	12	10	21.3
歯周炎	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0
口内炎	2	2	1.9	0	0	0.0	0.551	0	0	0.0
歯痛	3	3	2.8	1	1	1.9	1.000	1	1	2.1
嘔吐	3	3	2.8	0	0	0.0	0.551	3	3	6.4
一般・全身障害および投与部位の状態										
異常感	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0
易刺激性	0	0	0.0	1	1	1.9	0.335	0	0	0.0
倦怠感	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	3	2	4.3
浮腫	3	3	2.8	1	1	1.9	1.000	0	0	0.0
末梢性浮腫	0	0	0.0	0	0	0.0	—	2	2	4.3
発熱	2	2	1.9	0	0	0.0	0.551	0	0	0.0
免疫系障害										
家畜アレルギー	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	2.1
感染症および寄生虫										
気管支炎	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0
膀胱炎	0	0	0.0	3	2	3.7	0.111	3	3	6.4
胃腸炎	5	5	4.7	3	3	5.6	1.000	2	2	4.3
麦粒腫	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0
インフルエンザ	2	2	1.9	0	0	0.0	0.551	0	0	0.0
鼻咽頭炎	71	42	39.3	31	19	35.2	0.731	16	12	25.5
耳下腺炎	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0
鼻炎	1	1	0.9	1	1	1.9	1.000	0	0	0.0
唾液腺炎	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	2.1
副鼻腔炎	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	1	1	2.1
扁桃炎	1	1	0.9	1	1	1.9	1.000	1	1	2.1
腔感染	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0
外陰部炎	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	2.1
外陰部腫瘍カンジダ症	0	0	0.0	3	3	5.6	0.036	1	1	2.1
トリコモナス性外陰部炎症	2	2	1.9	0	0	0.0	0.551	0	0	0.0
細菌性陰炎	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0
口腔ヘルペス	0	0	0.0	1	1	1.9	0.335	0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症										
動物咬傷	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0
節足動物刺傷	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0
肉離れ	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0
挫傷	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0
創傷	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0
歯牙破折	0	0	0.0	1	1	1.9	0.335	0	0	0.0
臨床検査										
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	2.1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	1	0.9	1	1	1.9	1.000	0	0	0.0
血中ビリルビン増加	2	2	1.9	0	0	0.0	0.551	0	0	0.0
血中コレステロール増加	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	2.1
血中フィブリノゲン増加	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	2.1
血中鉄減少	0	0	0.0	2	2	3.7	0.111	0	0	0.0
血中鉄増加	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	1	1	2.1
血中トリグリセリド増加	4	4	3.7	0	0	0.0	0.302	1	1	2.1
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	3	2.8	1	1	1.9	1.000	2	2	4.3
尿中ブドウ糖陽性	0	0	0.0	1	1	1.9	0.335	0	0	0.0
ヘマトクリット減少	0	0	0.0	1	1	1.9	0.335	0	0	0.0
ヘモグロビン減少	0	0	0.0	1	1	1.9	0.335	0	0	0.0
血小板数減少	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0
体重減少	1	1	0.9	1	1	1.9	1.000	0	0	0.0
白血球数減少	2	2	1.9	0	0	0.0	0.551	0	0	0.0
白血球数増加	3	3	2.8	0	0	0.0	0.551	0	0	0.0
尿中蛋白陽性	3	3	2.8	0	0	0.0	0.551	0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害										
関節痛	3	2	1.9	0	0	0.0	0.551	0	0	0.0
背骨痛	1	1	0.9	3	3	5.6	0.110	2	2	4.3
四肢痛	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	2.1
筋骨格硬直	0	0	0.0	0	0	0.0	—	3	3	6.4
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)										
子宮平滑筋腫	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	2	1	2.1
卵巣新生物	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0
神経系障害										
浮動性めまい	0	0	0.0	2	2	3.7	0.111	2	2	4.3
体位性めまい	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0
頭痛	41	25	23.4	6	4	7.4	0.016	17	10	21.3
知覚過敏	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0
感覚鈍麻	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0
傾眠	3	3	2.8	0	0	0.0	0.551	0	0	0.0
精神障害										
不安	0	0	0.0	1	1	1.9	0.335	0	0	0.0
不眠症	1	1	0.9	3	2	3.7	0.261	3	1	2.1

表 2.7.6L.1-9 有害事象 (PT 別) 発現例数の集計 (SP) (2)

投与群 対象例数 器官分類 (SOC)	NPC-01 群 107 例			プラセボ群 54 例			Fisher の 直接確率法 p 値	ルナベル群 47 例		
	件数	例数	%	件数	例数	%		件数	例数	%
総発現例数		103	96.3		44	81.5	0.005		45	95.7
生殖系および乳房障害		89	83.2		23	42.6	—		41	87.2
無月経	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0
乳房嚢胞	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0
乳房痛	0	0	0.0	1	1	1.9	0.335	0	0	0.0
子宮内膜症	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0
乳汁漏出症	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0
過少月経	7	7	6.5	0	0	0.0	0.096	1	1	2.1
月経過多	7	6	5.6	0	0	0.0	0.180	5	5	10.6
不正子宮出血	165	75	70.1	35	21	38.9	< 0.001	71	37	78.7
希発月経	38	30	28.0	10	9	16.7	0.124	9	7	14.9
頻発月経	12	9	8.4	0	0	0.0	0.030	5	5	10.6
月経前症候群	1	1	0.9	1	1	1.9	1.000	1	1	2.1
子宮ポリープ	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0
外陰血腫	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0
乳房不快感	10	8	7.5	0	0	0.0	0.052	2	2	4.3
外陰腫そう痒症	2	1	0.9	0	0	0.0	1.000	1	1	2.1
出血性卵巣嚢胞	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	2.1
性交出血	2	1	0.9	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0
外陰陰痛	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	2.1
呼吸器、胸郭および縦隔障害		3	2.8		1	1.9	—		1	2.1
喘息	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	2	1	2.1
咳嗽	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0
過換気	0	0	0.0	1	1	1.9	0.335	0	0	0.0
口腔咽頭痛	3	2	1.9	0	0	0.0	0.551	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害		8	7.5		5	9.3	—		2	4.3
さ瘡	2	2	1.9	1	1	1.9	1.000	0	0	0.0
脱毛症	0	0	0.0	1	1	1.9	0.335	0	0	0.0
肝斑	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0
アトピー性皮膚炎	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0
接触性皮膚炎	0	0	0.0	1	1	1.9	0.335	0	0	0.0
湿疹	1	1	0.9	1	1	1.9	1.000	1	1	2.1
ばら色批癬疹	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	2.1
紫斑	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0
発疹	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0
蕁麻疹	1	1	0.9	1	1	1.9	1.000	0	0	0.0
血管障害		0	0.0		2	3.7	—		0	0.0
ほてり	0	0	0.0	2	2	3.7	0.111	0	0	0.0

NPC-01 : ルナベル配合錠 ULD、ルナベル : ルナベル配合錠 LD

## 2.7.6L.1.4.2 副作用

## 2.7.6L.1.4.2.1 副作用の要約

本治験において発現した副作用 (PT 別) 発現例数の集計を表 2.7.6L.1-10 に示した。

## 2.7.6L.1.4.2.2 発現率及び発現例数

本治験において発現した副作用の発現率及び発現例数は、NPC-01 群 89.7% (96/107 例)、プラセボ群 57.4% (31/54 例) であり、両群間に有意差が認められた ( $p < 0.001$ )。ルナベル LD 群の副作用発現率は、91.5% (43/47 例) であった。

## 2.7.6L.1.4.2.3 発現頻度の高い副作用

10%以上の発現頻度を示した副作用は、NPC-01 群では、不正子宮出血 70.1% (75/107 例)、希発月経 22.4% (24/107 例)、頭痛 12.1% (13/107 例)、下腹部痛 10.3% (11/107 例) であった。プラセボ群では、不正子宮出血 37.0% (20/54 例)、希発月経 13.0% (7/54 例) であった。

プラセボ群に比べ NPC-01 群で多く認められた副作用は、不正子宮出血 ( $p < 0.001$ )、頻発月経 ( $p = 0.030$ ) であった。これら有意差が認められた副作用の NPC-01 群、ルナベル LD 群の発現率はそれぞれ、不正子宮出血が 70.1% (75/107 例)、78.7% (37/47 例)、頻発月経が 8.4% (9/107 例)、10.6% (5/47 例) であり、いずれも同程度であった。

## 2.7.6L.1.4.2.4 重症度

副作用の重症度は、NPC-01 群で、中等度 3.7% (4/107 例)、軽度 86.0% (92/107 例) であり、プラセボ群で、中等度 5.6% (3/54 例)、軽度 51.9% (28/54 例) であった。

プラセボ群に比べ NPC-01 群で多く認められた副作用である不正子宮出血の重症度は、NPC-01 群で発現した 75 例中 1 例が中等度であり、プラセボ群で発現した 20 例はすべて軽度であった。頻発月経の重症度は、NPC-01 群で発現した 9 例はすべて軽度であり、プラセボ群では発現しなかつた。

った。

表 2.7.6L.1-10 副作用 (PT 別) 発現例数の集計 (SP)

投与群 対象例数 器官分類 (SOC)	NPC-01群			プラセボ群			Fisherの 直接確率法	ルナベル群		
	件数	例数	%	件数	例数	%		件数	例数	%
総発現例数		96	89.7		31	57.4	<.001		43	91.5
心臓障害		1	0.9		1	1.9	—		0	0.0
動悸	1	1	0.9	1	1	1.9	1.000	0	0	0.0
胃腸障害		31	29.0		8	14.8	—		15	31.9
腹部不快感	0	0	0.0	2	1	1.9	0.335	1	1	2.1
腹部膨満	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	2.1
腹痛	7	6	5.6	0	0	0.0	0.180	0	0	0.0
下腹部痛	16	11	10.3	3	1	1.9	0.062	2	1	2.1
上腹部痛	4	4	3.7	1	1	1.9	0.665	3	2	4.3
便秘	0	0	0.0	2	2	3.7	0.111	0	0	0.0
下痢	2	1	0.9	1	1	1.9	1.000	1	1	2.1
消化不良	2	2	1.9	0	0	0.0	0.551	1	1	2.1
悪心	14	10	9.3	3	2	3.7	0.340	10	8	17.0
嘔吐	2	2	1.9	0	0	0.0	0.551	2	2	4.3
一般・全身障害および投与部位の状態		4	3.7		2	3.7	—		3	6.4
異常感	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0
易刺激性	0	0	0.0	1	1	1.9	0.335	0	0	0.0
倦怠感	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	3	2	4.3
浮腫	3	3	2.8	1	1	1.9	1.000	0	0	0.0
本指性浮腫	0	0	0.0	0	0	0.0	—	2	2	4.3
感染症および寄生虫症		1	0.9		0	0.0	—		0	0.0
肩関節炎	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0
臨床検査		7	6.5		1	1.9	—		3	6.4
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	1	0.9	1	1	1.9	1.000	0	0	0.0
血中ビリルビン増加	2	2	1.9	0	0	0.0	0.551	0	0	0.0
血中コレステロール増加	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	2.1
血中フィブリノゲン増加	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	2.1
血中鉄増加	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	2.1
血中トリグリセリド増加	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	1	1	2.1
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	2	1.9	0	0	0.0	0.551	0	0	0.0
尿中蛋白陽性	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	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)		0	0.0		0	0.0	—		1	2.1
子宮平滑筋腫	0	0	0.0	0	0	0.0	—	2	2	4.3
神経系障害		16	15.0		3	5.6	—		6	12.8
浮動性めまい	0	0	0.0	1	1	1.9	0.335	1	1	2.1
体位性めまい	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0
頭痛	18	13	12.1	4	2	3.7	0.093	11	6	12.8
傾眠	2	2	1.9	0	0	0.0	0.551	0	0	0.0
生殖系および乳房障害		86	80.4		22	40.7	—		41	87.2
無月経	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0
乳房痛	0	0	0.0	1	1	1.9	0.335	0	0	0.0
乳汁漏出症	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0
過少月経	7	7	6.5	0	0	0.0	0.096	1	1	2.1
月経過多	7	6	5.6	0	0	0.0	0.180	5	5	10.6
不正子宮出血	163	75	70.1	31	20	37.0	<.001	70	37	78.7
希発月経	32	24	22.4	8	7	13.0	0.204	8	6	12.8
頻発月経	11	9	8.4	0	0	0.0	0.030	5	5	10.6
月経前症候群	0	0	0.0	1	1	1.9	0.335	1	1	2.1
乳房不快感	10	8	7.5	0	0	0.0	0.052	2	2	4.3
皮膚および皮下組織障害		4	3.7		1	1.9	—		1	2.1
さ瘡	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0
脱毛症	0	0	0.0	1	1	1.9	0.335	0	0	0.0
アトピー性皮膚炎	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0
湿疹	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	2.1
紫斑	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0
発疹	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0
血管障害		0	0.0		2	3.7	—		0	0.0
ほてり	0	0	0.0	2	2	3.7	0.111	0	0	0.0

NPC-01 : ルナベル配合錠 ULD、ルナベル : ルナベル配合錠 LD

### 2.7.6L.1.4.3 性器出血状況の分析

有害事象及び副作用で最も発現率の高かった不正子宮出血に関して、性器出血状況の詳細な分析を行った。投与群別に、服薬開始日からの出血有りの症例の割合の推移を、表 2.7.6L.1-11 (NPC-01 群)、図 2.7.6L.1-4 (NPC-01 群)、表 2.7.6L.1-12 (プラセボ群)、図 2.7.6L.1-5 (プラセボ群)、表 2.7.6L.1-13 (ルナベル LD 群)、図 2.7.6L.1-6 (ルナベル LD 群) に示した。月経時以外の性器出血の発現率は、ルナベル LD 群では、治験薬投与 1 周期目に高く推移し、2 周期目以降顕著な減少が認められた。一方、NPC-01 群では、治験薬投与 1 周期目の推移はルナベル LD 群と同様の傾向を示し、一定のパターンで推移したものの、2 周期目以降はルナベル LD 群のような減少を示さなかった。また、プラセボ群では、NPC-01 群及びルナベル LD 群のいずれとも異なるパターンで推移した。

表 2.7.6L.1-11 性器出血状況（周期ごとの服薬開始日からの出血有の症例の割合の推移）  
: NPC-01 群 (SP)

		服薬開始日からの日																											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
1周期 (106例)	0:なし	1	2	12	39	69	82	90	84	86	81	80	84	88	87	88	90	87	86	83	86	83	78	56	31	30	34	40	62
	1:ごく少量	4	20	50	52	30	21	15	16	15	20	22	18	14	16	15	11	14	14	17	11	14	17	24	19	15	32	43	34
	2:通常の月経量より少ない	28	60	37	13	5	2	1	6	4	4	4	4	4	3	3	5	5	5	5	9	8	8	20	38	44	31	20	6
	3:通常の月経量	55	21	6	2	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	3	6	15	15	7	3	4
	4:通常の月経量より多い	18	3	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2	2	0	0
	1~4の合計	105	104	94	67	37	24	16	22	20	25	26	22	18	19	18	16	19	20	23	20	23	28	50	75	76	72	66	44
	1~4の割合(%)	99.1	98.1	88.7	63.2	34.9	22.6	15.1	20.8	18.9	23.6	24.5	20.8	17.0	17.9	17.0	15.1	17.9	18.9	21.7	18.9	21.7	26.4	47.2	70.8	71.7	67.9	62.3	41.5
2周期 (105例)	0:なし	81	90	95	101	102	103	99	96	96	91	90	86	84	80	80	82	78	68	69	71	70	65	44	25	24	29	41	62
	1:ごく少量	19	12	8	2	3	1	5	5	3	6	6	8	8	15	17	12	14	24	18	22	18	19	18	18	18	30	34	30
	2:通常の月経量より少ない	2	2	1	2	0	1	0	1	4	7	7	8	9	7	5	9	10	10	15	8	14	16	34	35	38	29	22	12
	3:通常の月経量	3	1	1	0	0	0	1	3	2	1	2	3	3	2	2	1	2	3	3	4	3	5	8	22	19	16	8	1
	4:通常の月経量より多い	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	5	6	1	0	0
	1~4の合計	24	15	10	4	3	2	6	9	9	14	15	19	21	25	25	23	27	37	36	34	35	40	61	80	81	76	64	43
	1~4の割合(%)	22.9	14.3	9.5	3.8	2.9	1.9	5.7	8.6	8.6	13.3	14.3	18.1	20.0	23.8	23.8	21.9	25.7	35.2	34.3	32.4	33.3	38.1	58.1	76.2	77.1	72.4	61.0	41.0
3周期 (103例)	0:なし	76	90	99	100	99	98	97	100	99	95	89	89	90	92	89	85	85	87	86	79	69	62	49	18	17	23	32	62
	1:ごく少量	22	11	4	2	3	2	3	0	1	7	9	7	6	6	8	9	7	7	10	12	25	19	13	25	27	34	47	29
	2:通常の月経量より少ない	5	2	0	1	1	2	0	1	2	0	3	6	5	4	5	7	5	6	6	10	7	15	27	39	35	33	15	6
	3:通常の月経量	0	0	0	0	0	0	3	1	1	1	2	1	2	1	1	2	6	2	1	1	1	6	13	18	24	12	7	5
	4:通常の月経量より多い	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	3	0	1	2	1
	1~4の合計	27	13	4	3	4	5	6	3	4	8	14	14	13	11	14	18	18	16	17	24	34	41	54	85	86	80	71	41
	1~4の割合(%)	26.2	12.6	3.9	2.9	3.9	4.9	5.8	2.9	3.9	7.8	13.6	13.6	12.6	10.7	13.6	17.5	17.5	15.5	16.5	23.3	33.0	39.8	52.4	82.5	83.5	77.7	68.9	39.8
4周期 (102例)	0:なし	81	89	94	97	99	98	97	97	97	93	91	91	89	88	85	84	84	79	78	70	68	58	42	18	17	24	43	63
	1:ごく少量	15	9	6	3	1	2	5	3	3	7	5	5	7	6	7	9	11	12	12	20	19	23	19	29	27	39	39	31
	2:通常の月経量より少ない	4	4	1	1	0	1	0	2	2	2	5	4	4	6	8	9	7	10	7	7	11	17	30	35	36	26	14	5
	3:通常の月経量	2	0	0	0	2	1	0	0	0	0	1	2	2	2	2	0	0	1	4	5	3	4	10	18	18	12	5	2
	4:通常の月経量より多い	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	2	4	1	1	1
	1~4の合計	21	13	8	5	3	4	5	5	5	9	11	11	13	14	17	18	18	23	24	32	34	44	60	84	85	78	59	39
	1~4の割合(%)	20.6	12.7	7.8	4.9	2.9	3.9	4.9	4.9	4.9	8.8	10.8	10.8	12.7	13.7	16.7	17.6	17.6	22.5	23.5	31.4	33.3	43.1	58.8	82.4	83.3	76.5	57.8	38.2

性器出血発現率(%)

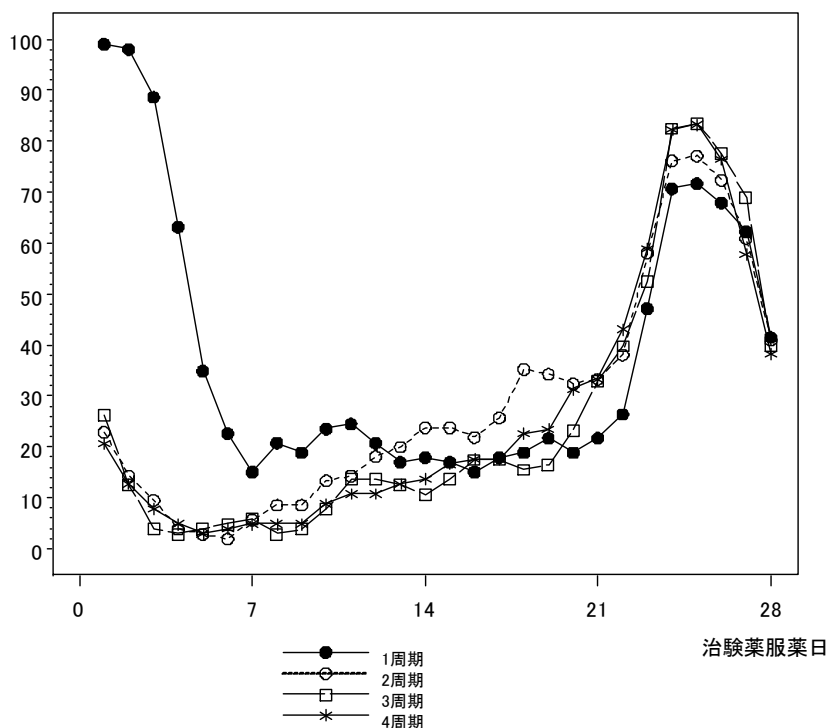


図 2.7.6L.1-4 性器出血状況（周期ごとの服薬開始日からの出血有の症例の割合の推移）グラフ  
: NPC-01 群 (SP)

表 2.7.6L.1-12 性器出血状況（周期ごとの服薬開始日からの出血有の症例の割合の推移）  
：プラセボ群（SP）

		服薬開始日からの日																													
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28		
1周期 (54例)	0:なし	0	0	1	10	31	46	51	53	53	54	54	54	53	53	54	54	54	54	54	54	53	48	47	44	35	30	27	28		
	1:ごく少量	4	9	22	29	17	7	3	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	3	2	3	2	3	6	7		
	2:通常の月経量より少ない	9	18	18	11	5	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0	2	6	10	4	4		
	3:通常の月経量	33	18	12	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4	8	7	14	14		
	4:通常の月経量より多い	8	9	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4	1	3	4	3	3		
	1~4の合計	54	54	53	44	23	8	3	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	6	7	10	19	24	27	27	
1~4の割合(%)		100.0	100.0	98.1	81.5	42.6	14.8	5.6	1.9	1.9	0.0	0.0	0.0	1.9	1.9	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.9	11.1	13.0	18.5	35.2	44.4	50.0	50.0		
2周期 (51例)	0:なし	22	17	23	22	28	31	38	36	42	44	46	46	47	47	49	49	50	49	48	49	48	46	43	40	37	34	32	28		
	1:ごく少量	10	12	7	11	11	10	6	7	3	2	2	4	3	3	1	1	0	1	1	0	1	0	3	4	6	1	3	10	10	
	2:通常の月経量より少ない	7	8	8	8	7	4	2	6	3	3	3	1	1	1	0	0	0	0	1	1	2	4	2	3	4	9	7	2	2	
	3:通常の月経量	9	9	8	10	4	4	5	2	3	2	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	2	3	3	5	9	9	
	4:通常の月経量より多い	3	5	5	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	1	3	2	1	4	4	2	2	
	1~4の合計	29	34	28	29	23	20	13	15	9	7	5	5	4	4	2	2	1	2	3	2	3	5	8	11	14	17	19	23	23	
1~4の割合(%)		56.9	66.7	54.9	56.9	45.1	39.2	25.5	29.4	17.6	13.7	9.8	9.8	7.8	7.8	3.9	3.9	2.0	3.9	5.9	3.9	5.9	9.8	15.7	21.6	27.5	33.3	37.3	45.1	45.1	
3周期 (48例)	0:なし	28	26	22	23	28	32	37	39	38	39	39	42	41	42	41	43	41	44	45	44	41	38	34	33	31	33	34	36	36	
	1:ごく少量	3	6	11	10	11	10	3	1	3	6	5	3	3	3	1	3	1	4	0	0	2	0	3	5	4	6	5	7	6	6
	2:通常の月経量より少ない	6	7	4	10	4	3	3	5	6	2	3	1	0	1	1	3	1	2	1	1	5	2	3	7	4	6	3	3	3	
	3:通常の月経量	8	3	9	4	4	2	4	2	1	1	1	0	1	4	3	1	2	2	1	0	1	4	5	2	5	3	4	3	3	
	4:通常の月経量より多い	3	6	2	1	1	1	1	1	0	0	0	2	3	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	2	2	1	0	0	0	
	1~4の合計	20	22	26	25	20	16	11	9	10	9	9	6	7	6	7	5	7	4	3	4	7	10	14	15	17	15	14	14	12	12
1~4の割合(%)		41.7	45.8	54.2	52.1	41.7	33.3	22.9	18.8	20.8	18.8	18.8	12.5	14.6	12.5	14.6	10.4	14.6	8.3	6.3	8.3	14.6	20.8	29.2	31.3	35.4	31.3	29.2	25.0	25.0	
4周期 (48例)	0:なし	33	30	35	34	34	33	33	34	38	37	38	38	41	40	39	41	41	41	38	41	37	32	31	32	32	33	36	34	34	
	1:ごく少量	7	8	5	4	6	5	5	7	4	6	4	7	3	3	3	1	2	2	4	2	4	6	6	3	8	6	6	7	7	
	2:通常の月経量より少ない	5	4	3	4	2	6	5	2	2	4	2	0	2	3	2	3	1	4	3	2	5	4	5	8	4	8	4	3	3	
	3:通常の月経量	3	5	2	3	5	4	2	3	4	1	1	1	2	2	3	1	4	1	3	2	1	5	4	4	4	0	2	4	4	
	4:通常の月経量より多い	0	1	3	3	1	0	3	2	0	0	0	3	2	0	0	1	2	0	0	0	1	1	1	2	1	0	1	0	0	
	1~4の合計	15	18	13	14	14	15	15	14	10	11	10	10	7	8	9	7	7	7	10	7	11	16	17	16	16	15	12	14	14	
1~4の割合(%)		31.3	37.5	27.1	29.2	29.2	31.3	31.3	29.2	20.8	22.9	20.8	20.8	14.6	16.7	18.8	14.6	14.6	14.6	20.8	14.6	22.9	33.3	35.4	33.3	33.3	31.3	25.0	29.2	29.2	

性器出血発現率(%)

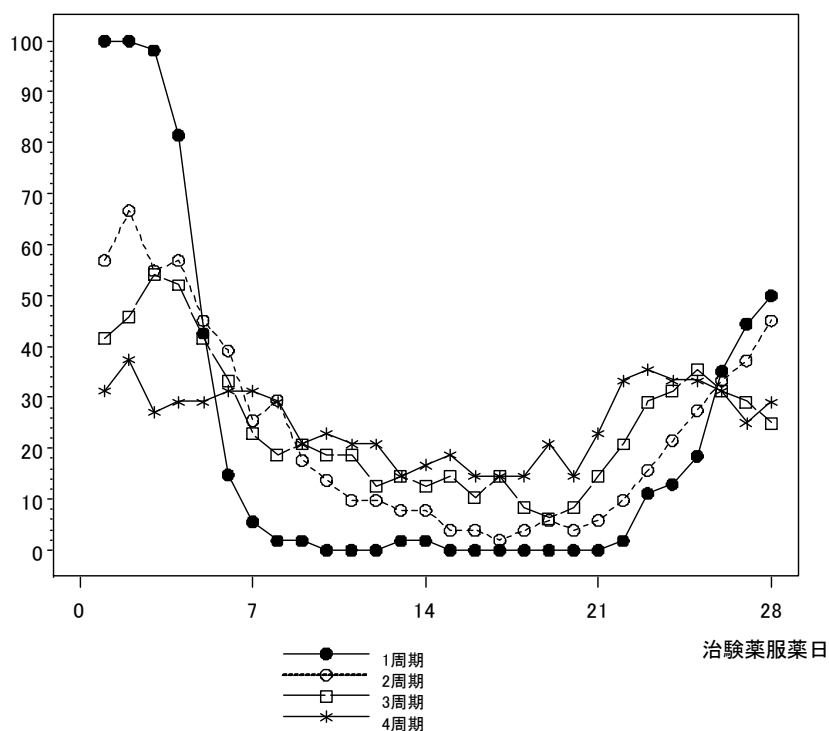


図 2.7.6L.1-5 性器出血状況（周期ごとの服薬開始日からの出血有の症例の割合の推移）グラフ  
：プラセボ群（SP）

表 2. 7. 6L. 1-13 性器出血状況（周期ごとの服薬開始日からの出血有の症例の割合の推移）  
：ルナベル LD 群（SP）

		服薬開始日からの日																											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
1周期 (47例)	0:なし	0	1	5	17	28	33	35	32	32	34	32	32	36	38	37	37	36	38	39	38	36	35	23	4	4	4	7	19
	1:ごく少量	1	10	21	19	13	9	10	14	13	12	13	14	9	8	8	8	9	6	5	6	9	10	9	7	6	12	21	20
	2:通常の月経量より少ない	8	24	13	10	4	4	2	1	2	0	1	0	2	1	2	2	1	3	2	2	2	2	12	16	17	22	14	8
	3:通常の月経量	26	10	7	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	3	17	14	8	5	0
	4:通常の月経量より多い	12	2	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	6	1	0	0
	1~4の合計	47	46	42	30	19	14	12	15	15	13	15	15	11	9	10	10	11	9	8	9	11	12	24	43	43	43	40	28
	1~4の割合(%)	100.0	97.9	89.4	63.8	40.4	29.8	25.5	31.9	31.9	27.7	31.9	31.9	23.4	19.1	21.3	21.3	23.4	19.1	17.0	19.1	23.4	25.5	51.1	91.5	91.5	91.5	85.1	59.6
2周期 (43例)	0:なし	27	37	39	41	39	40	39	40	41	39	41	42	41	40	41	38	39	39	34	35	35	35	27	2	2	1	4	12
	1:ごく少量	14	5	3	1	3	2	4	3	1	2	1	1	2	2	1	3	3	2	7	5	4	4	6	7	1	10	16	23
	2:通常の月経量より少ない	2	0	0	0	0	1	0	0	1	2	1	0	0	0	1	2	0	0	1	2	3	3	4	15	16	18	22	7
	3:通常の月経量	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	2	1	1	1	1	5	16	19	13	1	1
	4:通常の月経量より多い	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	5	1	0	0
	1~4の合計	16	6	4	2	4	3	4	3	2	4	2	1	2	3	2	5	4	4	9	8	8	8	16	41	41	42	39	31
	1~4の割合(%)	37.2	14.0	9.3	4.7	9.3	7.0	9.3	7.0	4.7	9.3	4.7	2.3	4.7	7.0	4.7	11.6	9.3	9.3	20.9	18.6	18.6	18.6	37.2	95.3	95.3	97.7	90.7	72.1
3周期 (44例)	0:なし	27	35	37	43	42	41	41	40	43	42	43	42	42	43	43	43	44	44	43	43	41	38	28	5	3	3	7	15
	1:ごく少量	12	7	6	1	1	2	2	4	1	2	1	1	2	1	1	1	0	0	1	1	3	6	9	4	2	11	17	21
	2:通常の月経量より少ない	4	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	13	13	22	17	8
	3:通常の月経量	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	20	24	7	1	0
	4:通常の月経量より多い	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	1	2	0	
	1~4の合計	17	9	7	1	2	3	3	4	1	2	1	2	2	1	1	1	0	0	1	1	3	6	16	39	41	41	37	29
	1~4の割合(%)	38.6	20.5	15.9	2.3	4.5	6.8	6.8	9.1	2.3	4.5	2.3	4.5	4.5	2.3	2.3	2.3	0.0	0.0	2.3	2.3	6.8	13.6	36.4	88.6	93.2	93.2	84.1	65.9
4周期 (44例)	0:なし	27	37	42	43	42	42	43	42	42	44	44	41	42	41	40	40	43	42	42	41	40	37	27	6	2	5	5	15
	1:ごく少量	14	6	2	1	2	2	1	2	2	0	0	3	2	3	2	3	0	1	1	2	1	5	5	4	5	8	18	23
	2:通常の月経量より少ない	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	1	1	1	2	0	7	16	14	17	20	5
	3:通常の月経量	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	4	16	17	12	1	1
	4:通常の月経量より多い	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	2	6	2	0	0
	1~4の合計	17	7	2	1	2	2	1	2	2	0	0	3	2	3	4	4	1	2	2	3	4	7	17	38	42	39	39	29
	1~4の割合(%)	38.6	15.9	4.5	2.3	4.5	4.5	2.3	4.5	4.5	0.0	0.0	6.8	4.5	6.8	9.1	9.1	2.3	4.5	4.5	6.8	9.1	15.9	38.6	86.4	95.5	88.6	88.6	65.9

性器出血発現率(%)

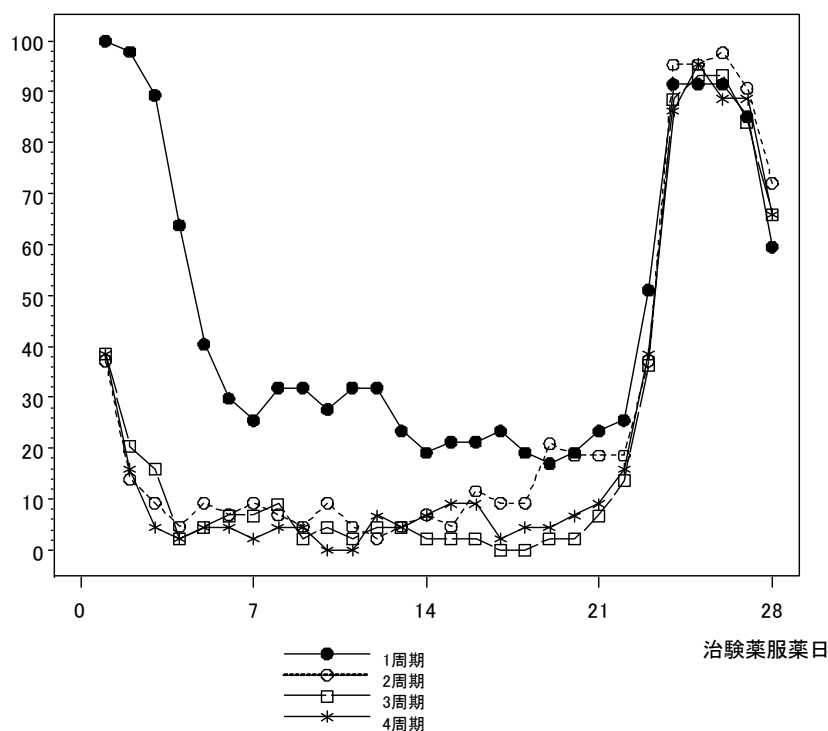


図 2. 7. 6L. 1-6 性器出血状況（周期ごとの服薬開始日からの出血有の症例の割合の推移）グラフ  
：ルナベル LD 群（SP）



#### 2.7.6L.1.4.4 死亡、その他の重篤な有害事象

本治験において、死亡例は認められなかった。

その他の重篤な有害事象として、ルナベル LD 群で下腹部痛が 1 例に認められた。重篤性は「治療のため入院が必要なもの」であり、症状の消失が確認され、治験薬との因果関係はないと判定された。

#### 2.7.6L.1.4.5 他の重要な有害事象

本治験では、治験薬投与の中止に至った有害事象を重要な有害事象として取り扱うこととした。

NPC-01 群の投与中止に至った有害事象は、1 例で下腹部痛・倦怠感・浮腫、他の 1 例で浮腫・発熱・発疹・白血球数減少であり、すべて消失又は回復が確認されている。これらの事象は、本剤 (NPC-01) と同一有効成分であるルナベル配合錠 LD で既に報告されているものである。

有害事象により投与中止に至った症例は、NPC-01 群 1.9% (2/107 例)、プラセボ群 1.9% (1/54 例) で、NPC-01 群はプラセボ群と同程度であった。なお、ルナベル LD 群は 4.3% (2/47 例) であった。ルナベル配合錠 LD の臨床試験 [IKH-01 の月経困難症 (子宮内膜症に伴うもの) を対象とした第Ⅲ相比較臨床試験] で、有害事象の発現により投与中止に至った症例は、ルナベル LD 群 8.0%、プラセボ群 6.1% と報告されている。また、ルナベル配合錠 LD の臨床試験 [IKH-01 の機能性月経困難症を対象とした第Ⅲ相比較臨床試験] で、有害事象の発現により投与中止に至った症例は、ルナベル LD 群 1.8%、プラセボ群 0.0% と報告されており、本治験での NPC-01 群の有害事象による投与中止の割合は過去のルナベル配合錠 LD の試験成績と比較して高いものではなかった。

本治験の NPC-01 群で認められた中止に至った有害事象は、ルナベル配合錠 LD で既に報告されているものであり、発現率はルナベル LD 群と比較して高いものではなかったことから、NPC-01 は月経困難症に対して、ルナベル配合錠 LD と同様に安全に使用可能であると考えられた。

#### 2.7.6L.1.4.6 臨床検査値、バイタルサイン及び子宮の大きさ

##### 2.7.6L.1.4.6.1 臨床検査値の評価

本治験では、治験薬投与後に、重度に該当する臨床検査値異常を示した症例は見られなかった。また、臨床検査値の異常変動において、NPC-01 群、プラセボ群の両群間の異常変動発現率はいずれの臨床検査項目でも有意な差は認められなかった。各検査項目別の推移の検討を行ったところ、NPC-01 群は、プラセボ群と比較して、有意な変動の認められた項目があったが、その平均値は基準値範囲内の変動で、臨床的に意味のある変化とは考えられなかった。

##### 2.7.6L.1.4.6.2 バイタルサインの評価

体重は、NPC-01 群で有意な変動は認められなかった。プラセボ群の 1 周期、2 周期、3 周期で有意な減少、ルナベル LD 群の 5 周期、6 周期で有意な増加が認められたが、変動幅は軽微でそれに伴う症状は認められなかった。

血圧は、NPC-01 群の 3 周期～5 周期で収縮期に有意な上昇が認められたが、変動幅は軽微でそれに伴う症状は認められなかった。プラセボ群で有意な変動は認められなかった。ルナベル LD 群の 4 周期及び 5 周期で収縮期に、2 周期～5 周期で拡張期に有意な上昇が認められたが、変動幅は軽微でそれに伴う症状は認められなかった。

##### 2.7.6L.1.4.6.3 子宮の大きさの評価

NPC-01 群では 5 周期に有意に縮小したが、プラセボ群では変化は認められなかった。ルナベル LD 群では 3 周期、5 周期ともに有意に縮小した。

#### 2.7.6L.1.4.7 安全性の結論

本治験で認められた副作用は、本剤 (NPC-01) と同一有効成分であるルナベル配合錠 LD の使用上の注意から予測される範囲のものであったことから、NPC-01 は月経困難症に対して、ルナベル配合錠 LD と同程度に安全に使用可能であると考えられた。

#### 2.7.6L.1.5 全般的結論

NPC-01 は月経困難症に有効であることが証明され、月経困難症に対して安全に使用可能であることが確認された臨床的に有用な薬剤であると結論される。

## ルナベル配合錠 LD

### 2.7.6L 個々の試験のまとめ

#### 2.7.6L.2 IKH-01 の月経困難症（子宮内膜症に伴うもの）を対象とした第Ⅲ相長期投与臨床試験

ノーベルファーマ株式会社

## 2.7.6L.2 IKH-01 の月経困難症（子宮内膜症に伴うもの）を対象とした第Ⅲ相長期投与臨床試験（治験実施計画書番号：IKH-01-5）

### 2.7.6L.2.1 試験目的、治験デザイン等の概要

試験目的、治験デザイン等の概要を表 2.7.6L.2-1 に示す。

表 2.7.6L.2-1 試験目的、治験デザイン等の概要

項目	内容
試験名	IKH-01 の月経困難症（子宮内膜症に伴うもの）を対象とした第Ⅲ相長期投与臨床試験
添付資料番号	5.3.5.2-2
試験目的	IKH-01 の月経困難症（子宮内膜症に伴うもの）に対する安全性及び有効性を検討する。
開発のフェーズ	第Ⅲ相臨床試験
治験デザイン	非ランダム化非盲検多施設共同臨床試験
治験方法	月経困難症（子宮内膜症に伴うもの）患者に対して、IKH-01 を 13 周期（52 週間）経口投与し、有効性評価項目として、月経困難症スコア、月経時以外の骨盤痛スコアなどを調査する。また、安全性評価項目として、有害事象の有無、臨床検査値などを測定調査する。
対象	月経困難症（子宮内膜症に伴うもの）患者
選択基準	症例登録時に以下 1)、2)、3) 及び 4) の全ての条件を満たす月経困難症患者で文書により同意が得られたものを対象とする。入院、外来の別は問わない。 1) 少なくとも 18 ヶ月間は妊娠を希望しない患者 2) 年齢 18 歳以上で月経周期を有する患者 3) 以下の (1)、(2) のいずれかにより、子宮内膜症と診断された患者 (1) 開腹又は腹腔鏡検査（ラパロスコピー）による確定診断 (2) 問診、内診、腫瘍マーカー、画像診断による臨床的診断 4) 月経困難症スコアの合計で 3 点以上の患者
除外基準	症例登録時に以下に該当する患者は除外する。 1) エストロゲン依存性腫瘍（例えば乳癌、子宮体癌）、子宮頸癌及びその疑いのある患者 2) 子宮が手拳大以上に腫大している子宮筋腫、子宮腺筋症の患者 3) 診断の確定していない異常性器出血のある患者 4) 血栓性静脈炎、肺塞栓症、脳血管障害、冠動脈疾患又はその既往歴のある患者 5) 35 歳以上で 1 日 15 本以上の喫煙者 6) 前兆（閃輝暗点、星型閃光など）を伴う片頭痛の患者

表 2.7.6L.2-1 試験目的、治験デザイン等の概要 (続き)

項目	内容
除外基準 (続き)	7) 肺高血圧症又は心房細動を合併する心臓弁膜症の患者、亜急性細菌性心内膜炎の既往歴がある心臓弁膜症の患者
	8) 血管病変を伴う糖尿病患者 (糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症など)
	9) 血栓性素因のある患者
	10) 抗リン脂質抗体症候群の患者
	11) 手術前 4 週以内、術後 2 週以内、産後 4 週以内及び長期間安静状態の患者
	12) 重篤な肝障害のある患者
	13) 肝腫瘍のある患者
	14) 脂質代謝異常のある患者
	15) 高血圧のある患者 (軽度の高血圧の患者を除く)
	16) 耳硬化症の患者
	17) 妊娠中に黄疸、持続性瘙痒症又は妊娠ヘルペスの既往歴のある患者
	18) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者
	19) 授乳婦
	20) ステロイドホルモン治療中に投与を中止せざるを得ないような副作用あるいは過敏症が認められたことのある患者
	21) 性ホルモンの分泌に影響を与えることが推測される薬剤及びその誘導体の投与を受けている患者
	22) 本治験期間中に月経困難症の治療目的以外に鎮痛薬を常用する可能性のある患者 (頓用は可)
	23) セイヨウオトギリソウ (セント・ジョーンズ・ワート)を含んでいる食品を常用している患者
	24) 症例登録前 2 ヶ月以内に次の薬剤の投与を受けた患者 (1) 黄体ホルモンあるいは卵胞ホルモンを主成分とするホルモン剤、低用量ピル、中用量ピル (2) GnRH アナログ、テストステロン誘導体 (3) 卵胞ホルモン拮抗剤、アロマターゼ阻害剤
	25) 症例登録前 2 ヶ月以内に、経膈アルコール固定、開腹、腹腔鏡 (ラパロスコピー) による子宮内膜症に対する外科治療を受けた患者
	26) 症例登録前 3 ヶ月以内に他の治験に参加した患者
	27) 治験責任 (分担) 医師が不適当と判断した患者



表 2.7.6L.2-1 試験目的、治験デザイン等の概要（続き）

項目	内容
統計手法	<p><u>有効性の評価</u></p> <p>(1) 主要評価項目 月経困難症による日常生活障害及び鎮痛薬使用状況の重症度（4段階評価）の合計スコアの投与開始時からの変化量を応答変数とし、観察時点を反復効果とした混合効果モデルを用いて時点の効果を推測するとともに、その変化パターンを検討する。また、最終評価時点（14 周期・中止時）値の変化量を求め、最終時点の効果も検討する。検討は、各観察時点値や変化量の要約統計量、グラフなども参考に、推定値を基に、第Ⅲ相試験の成績などを参考にして行う。探索的な判断指標として、p 値を参考指標とした各パラメータの有意性の検討も行う。</p> <p>(2) 副次的評価項目 各評価項目につき、連続量に関しては、各観察時点の基本統計量を求め、グラフによりその推移を検討する。また、主要評価項目に準じた解析も可能な項目に関しては実施する。 評価項目を以下に示す。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 月経困難症スコア合計の経時的変化</li> <li>2) 月経時以外の骨盤痛スコア合計の変化</li> <li>3) 月経困難症及び月経時以外の骨盤痛の VAS</li> <li>4) 他覚所見（ダグラス窩硬結、子宮可動性の制限、卵巣チョコレート嚢胞の大きさ、子宮の大きさ）</li> <li>5) 血清 CA125 濃度、血漿 IL-6 濃度、血清 CRP 濃度</li> </ol>
	<p><u>安全性の評価</u></p> <p>(1) 有害事象及び副作用 症例報告書に記載された有害事象名は、治験責任医師へ確認の上、MedDRA を基にした慣用語に読み替えて、これを基に集計する。有害事象及び副作用の発現例数、件数、発現率を求める。</p> <p>(2) 一般臨床検査、体重、血圧 投与開始時並びに各観察期別に経時的な要約統計量を示す。また、投与開始からの差について、同様に要約統計量を示す。また、尿検査については、治療群別に投与開始時と各観察期のクロス集計を行う。</p>
治験実施医療機関・治験責任医師名	<div style="background-color: black; width: 100px; height: 1em; display: inline-block;"></div> <div style="background-color: black; width: 100px; height: 1em; display: inline-block;"></div> 他 22 施設
治験期間	最初の被験者の同意取得日：2005 年 2 月 5 日 最後の被験者の完了日（後観察終了日）：2006 年 9 月 15 日

## 2.7.6L.2.2 治験対象患者

### 2.7.6L.2.2.1 患者の内訳

本治験では、-2 周期に 141 例の患者が登録センターに登録され（-2 周期登録）、そのうち 130 例

が-1周期に再登録された(-1周期登録)。130例の被験者が-1周期登録され適格であることが確認された後、2症例が治験薬服薬前に中止された。その内の1例は、-1周期登録で、適格である事を確認されたものの、1周期来院予定日に来院しなかったため脱落となった。健在の確認がなされており、未投与例として扱った。もう1例は、-1周期登録後、月経期間終了後も断続的に出血が持続したため不正出血と診断され、明確な月経周期を有さないため、選択基準違反に該当すると治験責任(分担)医師が判断し中止として処方済み治験薬も回収した。

治験薬が投与された128例のうち、22例が投与後中止例であり、残りの106例が治験完了例であった。

## 2.7.6L.2.2.2 治験実施計画書からの逸脱

-1周期登録された130例において、治験実施計画書からの重要な逸脱が認められた症例の集計を表2.7.6L.2-2に示した。本集計における重要な逸脱とは、症例採否、主要評価項目の採否や取り扱いに影響を与えるものとした。逸脱の種類は下記のa～eの5種類に分類した。

### 【逸脱の内容分類】

- 組み入れ基準を満たしていないにもかかわらず、治験に組み入れられた患者
- 治験期間中に中止基準に該当するようになったが、中止されなかった患者
- 治療方法や用量が不適切であった患者
- 禁止されている併用療法を受けた患者
- 来院しないため最終評価データが欠測の患者

表 2.7.6L.2-2 治験実施計画書からの重要な逸脱が認められた症例数

重要な逸脱		逸脱内容				
なし	あり	a	b	c	d	e
119	11 <sup>1)</sup>	0	0	0	9	3

1) : d と e の重複例が1例含まれる。

## 2.7.6L.2.3 有効性の評価

### 2.7.6L.2.3.1 解析したデータセット

-1周期登録された130例について、解析対象の内訳を図2.7.6L.2-1に示した。

安全性解析対象集団(SP)は、治験薬が投与された128例、最大の解析対象集団(FAS)は126例、治験実施計画書に適合した解析対象集団(PPS)は123例であった。

また、解析対象集団から除外された症例の内訳を表2.7.6L.2-3に示した。症例の取扱い及びデータの取扱いについては、症例検討会で決定された取扱い方法に従い、医学専門家と協議し決定した。

本治験は検証的な試験であるため、FASを主たる解析対象集団とし、PPSは主要評価項目の感度分析の解析に採用した。





図 2.7.6L.2-1 解析対象集団の内訳

表 2.7.6L.2-3 解析対象集団から除外された症例の内訳

除外理由	SP	FAS	PPS
登録症例数	130	130	130
評価可能データなし	1	1	1
未服薬	1	1	1
服薬不足	0	2	5
合計除外例数	2	4	7
除外割合 (%)	1.5	3.1	5.4

### 2.7.6L.2.3.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

有効性評価の主たる解析対象集団であるFAS解析対象 126 例の被験者背景は、平均年齢は 30.6 ± 6.32 歳、体重は 52.88 ± 7.348kg、月経歴平均周期日数は 29.7 ± 3.06 日、月経歴平均持続日数は 6.3 ± 1.41 日だった。

### 2.7.6L.2.3.3 治療の遵守状況の測定

128 例の治験薬の服薬状況については、各周期とも、「2 日以上連続して服用を忘れたことが 1 回あった」症例が認められたが、各周期 1 例から 4 例であり、それが 2 回以上あった症例は 1 例のみであった。また、服用を忘れた場合も、多くは治験実施計画書に従って翌日に 2 錠を服用しており、全体として服薬状況は良好であった。

### 2.7.6L.2.3.4 有効性の解析

FAS 採用症例 126 例のうち、中止による服薬不足のため、3 例において月経困難症スコア合計に関する評価データがないため、123 例の結果を集計解析した。

#### 2.7.6L.2.3.4.1 主要評価項目

##### 2.7.6L.2.3.4.1.1 月経困難症スコア合計の推移

月経困難症スコア合計の推移を表 2.7.6L.2-4 に、月経困難症スコア合計の推移グラフを図 2.7.6L.2-2 に示した。また、月経困難症スコア合計の変化量の経時変化に対する効果の推定を表 2.7.6L.2-5 に示した。

主要評価項目である月経困難症スコア合計の推移は、3 周期までは経時的に減少し、その後は、

ほぼ一定で推移し、すべての観察周期で有意な減少（1 周期  $p=0.0265$ 、2～15 周期  $p<0.0001$ ）が認められた。混合効果モデルを用いた変化量の経時変化に対する効果の推定では、2～15 周期で有意な減少（2～15 周期  $p<0.0001$ ）が認められた。また、月経困難症スコア合計のベースラインと最終評価時点（14 周期・中止時）値との比較において、有意な減少（ $p<0.0001$ ）が認められた。これらのことより、IKH-01 は、月経困難症（子宮内膜症に伴うもの）に対する有効性が確認された。

表 2.7.6L.2-4 月経困難症スコア合計の推移 (FAS)

		例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	1 標本 t 検定 <sup>1)</sup>
実測値	-1 周期	123	4.3	0.99	4.0	3	6	—
	1 周期	123	4.0	1.39	4.0	1	6	
	2 周期	123	2.7	1.90	3.0	0	6	
	3 周期	123	2.4	1.80	2.0	0	6	
	4 周期	121	2.1	1.67	2.0	0	5	
	7 周期	115	1.8	1.61	1.0	0	5	
	10 周期	107	1.5	1.64	1.0	0	6	
	13 周期	106	1.4	1.55	1.0	0	6	
	14 周期	107	1.5	1.64	1.0	0	6	
	15 周期	105	2.6	1.60	3.0	0	6	
	14 周期・中止時	123	1.6	1.69	1.0	0	6	
変化量	1 周期	123	-0.3	1.32	0.0	-4	3	$t=-2.25$ $p=0.0265$
	2 周期	123	-1.6	1.86	-1.0	-6	2	$t=-9.43$ $p<0.0001$
	3 周期	123	-1.9	1.78	-2.0	-6	2	$t=-11.57$ $p<0.0001$
	4 周期	121	-2.1	1.54	-2.0	-6	2	$t=-15.33$ $p<0.0001$
	7 周期	115	-2.5	1.65	-2.0	-6	2	$t=-16.21$ $p<0.0001$
	10 周期	107	-2.7	1.63	-3.0	-6	2	$t=-17.27$ $p<0.0001$
	13 周期	106	-2.8	1.50	-3.0	-6	1	$t=-19.20$ $p<0.0001$
	14 周期	107	-2.7	1.67	-3.0	-6	2	$t=-16.69$ $p<0.0001$
	15 周期	105	-1.6	1.47	-2.0	-5	1	$t=-11.43$ $p<0.0001$
	14 周期・中止時	123	-2.6	1.68	-3.0	-6	2	$t=-17.43$ $p<0.0001$

1): ベースライン (-1 周期) からの変化量についての検定

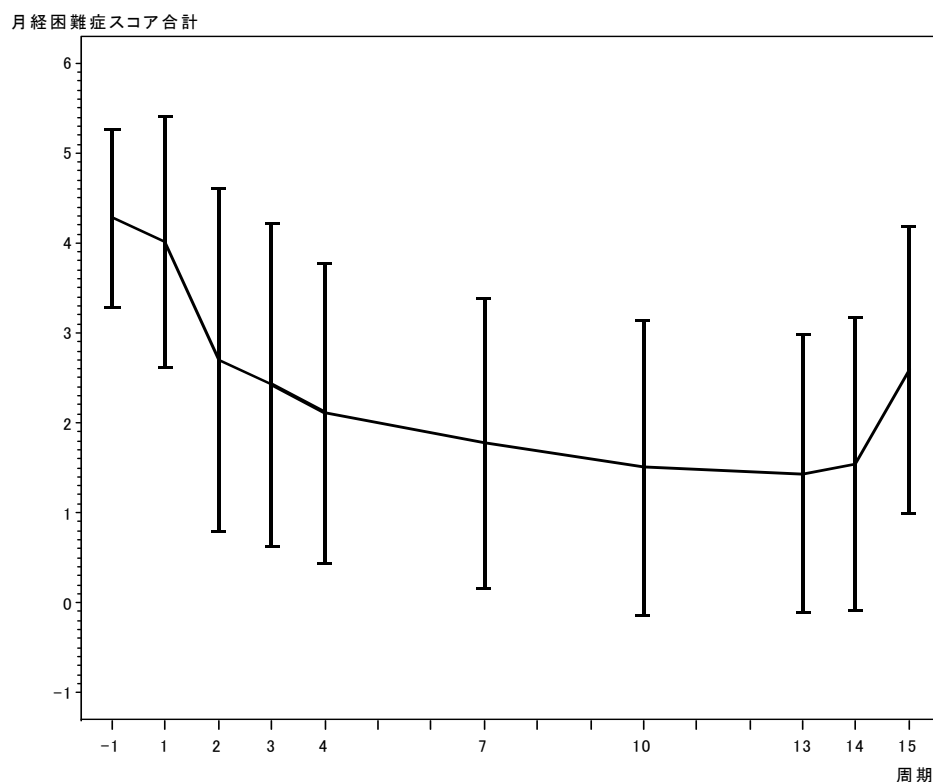


図 2.7.6L.2-2 月経困難症スコア合計の推移 (FAS) (平均±SD)

表 2.7.6L.2-5 月経困難症スコア合計の変化量の経時変化に対する効果の推定 (FAS)

①混合効果モデルによる固定効果の検定<sup>1)</sup>

要因	NDF	DDF	TYPE III F	p 値
ベースライン値	1	121	17.82	<0.0001
観察周期	8	899	56.23	<0.0001

1): ベースライン (-1 周期) からの各観察周期における変化量を応答変数、ベースライン及び観察周期を固定効果、観察周期を反復効果とした混合効果モデル

②最小二乗平均による経時変化の推定<sup>2)</sup>

観察周期	推定値	自由度	t 値	p 値
1 周期	-0.2588	899	-1.85	0.0652
2 周期	-1.5677	899	-11.19	<0.0001
3 周期	-1.8441	899	-13.16	<0.0001
4 周期	-2.1430	899	-15.21	<0.0001
7 周期	-2.4867	899	-17.35	<0.0001
10 周期	-2.7391	899	-18.66	<0.0001
13 周期	-2.7795	899	-18.87	<0.0001
14 周期	-2.6789	899	-18.25	<0.0001
15 周期	-1.6090	899	-10.89	<0.0001

2): ベースライン (-1 周期) からの各観察周期の変化量の最小二乗平均推定値についての検定

## 2.7.6L.2.3.4.1.2 月経困難症スコア合計を構成する各項目スコアの推移

月経困難症の程度スコアの推移を表 2.7.6L.2-6 に、月経困難症の鎮痛薬の使用スコアの推移を表 2.7.6L.2-7 に示した。

月経困難症スコア合計を構成する月経困難症の程度スコアの推移では、経時的に減少し、すべての観察周期で有意な減少（1 周期  $p=0.0047$ 、2～15 周期  $p<0.0001$ ）が認められた。月経困難症の程度は、ベースラインと最終評価時点（14 周期・中止時）値との比較で有意な減少（ $p<0.0001$ ）が認められた。また、鎮痛薬の使用スコアの推移では、経時的に減少し、2～15 周期で有意な減少（ $p<0.0001$ ）が認められた。鎮痛薬の使用のベースラインと最終評価時点（14 周期・中止時）値との比較で有意な減少（ $p<0.0001$ ）が認められた。

これらのことより、IKH-01 は、月経困難症スコア合計を構成する月経困難症の程度及び鎮痛薬の使用を同時に改善させていることが認められた。

表 2.7.6L.2-6 月経困難症の程度スコアの推移

		例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	符号付順位和検定 <sup>1)</sup>
実測値	-1 周期	123	2.1	0.53	2.0	1	3	—
	1 周期	123	1.9	0.70	2.0	0	3	
	2 周期	123	1.3	0.88	1.0	0	3	
	3 周期	123	1.2	0.80	1.0	0	3	
	4 周期	121	0.9	0.68	1.0	0	2	
	7 周期	115	0.8	0.67	1.0	0	2	
	10 周期	107	0.7	0.72	1.0	0	3	
	13 周期	106	0.6	0.67	1.0	0	3	
	14 周期	107	0.7	0.72	1.0	0	3	
	15 周期	105	1.3	0.78	1.0	0	3	
	14 周期・中止時	123	0.7	0.74	1.0	0	3	
変化量	1 周期	123	-0.2	0.73	0.0	-2	2	S=-334.0 $p=0.0047$
	2 周期	123	-0.8	1.00	-1.0	-3	1	S=-1667 $p<0.0001$
	3 周期	123	-0.9	0.94	-1.0	-3	1	S=-1899 $p<0.0001$
	4 周期	121	-1.2	0.85	-1.0	-3	1	S=-2253.5 $p<0.0001$
	7 周期	115	-1.3	0.86	-1.0	-3	1	S=-2325.5 $p<0.0001$
	10 周期	107	-1.4	0.93	-1.0	-3	1	S=-2282.5 $p<0.0001$
	13 周期	106	-1.5	0.84	-1.5	-3	1	S=-2258.5 $p<0.0001$
	14 周期	107	-1.4	0.83	-1.0	-3	1	S=-2371.5 $p<0.0001$
	15 周期	105	-0.8	0.84	-1.0	-3	1	S=-1082.5 $p<0.0001$
	14 周期・中止時	123	-1.4	0.87	-1.0	-3	1	S=-3151.5 $p<0.0001$

1): ベースライン（-1 周期）からの変化量についての Wilcoxon の符号付順位和検定

表 2.7.6L.2-7 月経困難症の鎮痛薬の使用スコアの推移

		例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	符号付順位和検定 <sup>1)</sup>
実測値	-1 周期	123	2.2	0.91	2.0	0	3	—
	1 周期	123	2.1	1.05	2.0	0	3	
	2 周期	123	1.4	1.19	1.0	0	3	
	3 周期	123	1.2	1.21	1.0	0	3	
	4 周期	121	1.2	1.16	1.0	0	3	
	7 周期	115	1.0	1.11	0.0	0	3	
	10 周期	107	0.8	1.14	0.0	0	3	
	13 周期	106	0.8	1.12	0.0	0	3	
	14 周期	107	0.8	1.13	0.0	0	3	
	15 周期	105	1.3	1.20	1.0	0	3	
	14 周期・中止時	123	0.9	1.15	0.0	0	3	
変化量	1 周期	123	-0.1	1.01	0.0	-3	3	S=-140.0 p=0.3384
	2 周期	123	-0.7	1.17	-1.0	-3	2	S=-1265.5 p<0.0001
	3 周期	123	-0.9	1.19	-1.0	-3	2	S=-1447.5 p<0.0001
	4 周期	121	-1.0	1.08	-1.0	-3	2	S=-1471.5 p<0.0001
	7 周期	115	-1.2	1.11	-1.0	-3	1	S=-1971 p<0.0001
	10 周期	107	-1.3	1.16	-1.0	-3	1	S=-1713.5 p<0.0001
	13 周期	106	-1.3	1.13	-1.0	-3	2	S=-1640.5 p<0.0001
	14 周期	107	-1.3	1.20	-1.0	-3	2	S=-1659.5 p<0.0001
	15 周期	105	-0.9	1.17	-1.0	-3	2	S=-1036 p<0.0001
	14 周期・中止時	123	-1.3	1.17	-1.0	-3	2	S=-2085 p<0.0001

1): ベースライン (-1 周期) からの変化量についての Wilcoxon の符号付順位和検定

## 2.7.6L.2.3.4.2 副次的評価項目

## 2.7.6L.2.3.4.2.1 月経時以外の骨盤痛スコア合計の推移

月経時以外の骨盤痛スコア合計の推移を表 2.7.6L.2-8 及び図 2.7.6L.2-3 に、月経時以外の骨盤痛スコア合計の変化量の経時変化に対する効果の推定を表 2.7.6L.2-9 に示した。

月経時以外の骨盤痛スコア合計の推移は、経時的に減少し、6～14 周期で有意な減少（6 周期  $p=0.0045$ 、9 周期  $p=0.0002$ 、12 周期及び 13 周期  $p<0.0001$ 、14 周期  $p=0.0001$ ）が認められた。混合効果モデルを用いた変化量の経時変化に対する効果の推定では、観察周期及び 6～14 周期で有意差（観察周期  $p<0.0001$ 、6 周期  $p=0.0003$ 、9～14 周期  $p<0.0001$ ）が認められた。また、月経時以外の骨盤痛スコア合計のベースラインと最終評価時点（13 周期・中止時）値との比較において、有意な減少（ $p=0.0001$ ）が認められた。

表 2.7.6L.2-8 月経時以外の骨盤痛スコア合計の推移

		例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	1 標本t検定 <sup>1)</sup>
実測値	-1 周期	125	1.1	1.33	0.0	0	5	—
	1 周期	125	1.0	1.27	1.0	0	5	
	2 周期	123	0.9	1.22	0.0	0	5	
	3 周期	121	0.9	1.26	0.0	0	6	
	6 周期	115	0.6	1.12	0.0	0	5	
	9 周期	110	0.5	1.02	0.0	0	6	
	12 周期	107	0.5	0.90	0.0	0	4	
	13 周期	107	0.4	0.81	0.0	0	4	
	14 周期	105	0.6	0.95	0.0	0	4	
	13 周期・中止時	125	0.6	1.04	0.0	0	6	
変化量	1 周期	125	-0.1	1.48	0.0	-3	5	t=-0.42 p=0.6724
	2 周期	123	-0.1	1.36	0.0	-4	5	t=-0.93 p=0.3559
	3 周期	121	-0.1	1.38	0.0	-4	4	t=-0.99 p=0.3236
	6 周期	115	-0.4	1.32	0.0	-3	5	t=-2.90 p=0.0045
	9 周期	110	-0.5	1.33	0.0	-3	4	t=-3.86 p=0.0002
	12 周期	107	-0.5	1.19	0.0	-3	2	t=-4.46 p<0.0001
	13 周期	107	-0.6	1.34	0.0	-4	4	t=-4.67 p<0.0001
	14 周期	105	-0.4	1.10	0.0	-4	2	t=-3.99 p=0.0001
	13 周期・中止時	125	-0.5	1.41	0.0	-4	4	t=-4.01 p=0.0001

1): ベースライン (-1 周期) からの変化量についての検定

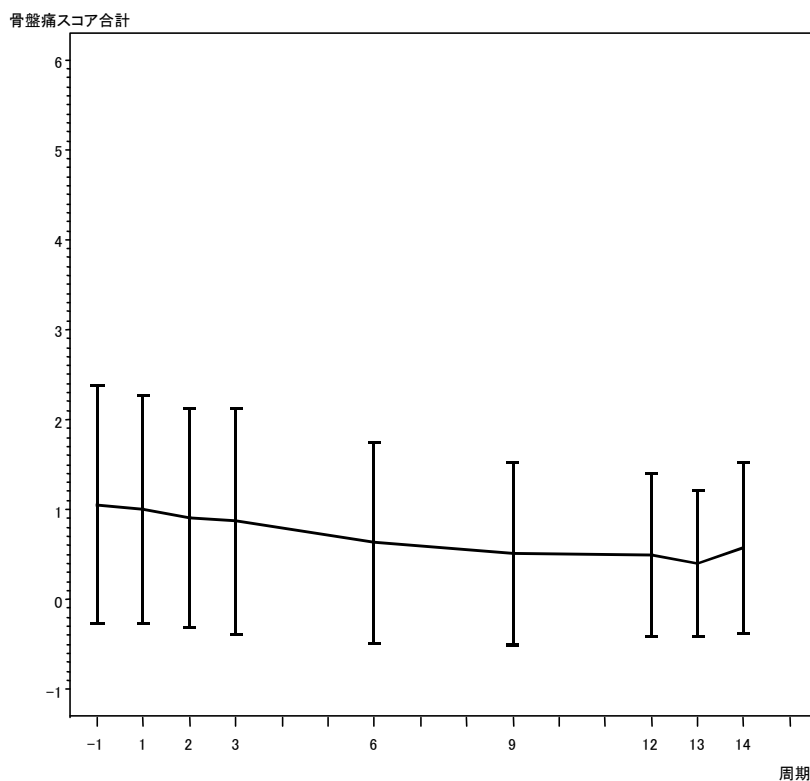


図 2.7.6L.2-3 月経時以外の骨盤痛スコア合計の推移グラフ (平均 ± SD)

表 2.7.6L.2-9 月経時以外の骨盤痛スコア合計の変化量の経時変化に対する効果の推定

①混合効果モデルによる固定効果の検定<sup>1)</sup>

要因	NDF	DDF	TYPE III F	p 値
ベースライン値	1	123	223.94	<0.0001
観察周期	7	781	5.97	<0.0001

1): ベースライン (-1 周期) からの各観察周期における変化量を応答変数、ベースライン及び観察周期を固定効果、観察周期を反復効果とした混合効果モデル

②最小二乗平均による経時変化の推定<sup>2)</sup>

観察周期	推定値	自由度	t 値	p 値
1 周期	-0.02497	781	-0.27	0.7847
2 周期	-0.1159	781	-1.26	0.2085
3 周期	-0.1440	781	-1.55	0.1209
6 周期	-0.3453	781	-3.65	0.0003
9 周期	-0.4608	781	-4.78	<0.0001
12 周期	-0.4755	781	-4.88	<0.0001
13 周期	-0.5690	781	-5.83	<0.0001
14 周期	-0.3937	781	-4.01	<0.0001

2): ベースライン (-1 周期) からの各観察周期の変化量の最小二乗平均推定値についての検定

#### 2.7.6L.2.3.4.2.2 月経時以外の骨盤痛スコア合計を構成する各項目スコアの推移

月経時以外の骨盤痛の程度スコアの推移を表 2.7.6L.2-10 に、月経時以外の骨盤痛の鎮痛薬の使用の推移を表 2.7.6L.2-11 に示した。

月経時以外の骨盤痛スコア合計を構成する月経時以外の骨盤痛の程度スコアの推移は、経時的に減少し、6～14 周期で有意差 (6 周期  $p=0.0025$ 、9～13 周期  $p<0.0001$ 、14 周期  $p=0.0001$ ) が認められた。月経時以外の骨盤痛の程度のベースラインと最終評価時点 (13 周期・中止時) 値との比較で有意な減少 ( $p<0.0001$ ) が認められた。月経時以外の骨盤痛での鎮痛薬の使用の推移は、9、13、14 周期で有意な減少 (9 周期  $p=0.0291$ 、13 周期  $p=0.0077$ 、14 周期  $p=0.0127$ ) が認められた。月経時以外の骨盤痛での鎮痛薬の使用のベースラインと最終評価時点 (13 周期・中止時) 値との比較で有意な減少 ( $p=0.0212$ ) が認められた。

表 2.7.6L.2-10 月経時以外の骨盤痛の程度スコアの推移

		例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	符号付順位和検定 <sup>1)</sup>
実測値	-1 周期	125	0.6	0.75	0.0	0	2	—
	1 周期	125	0.6	0.74	0.0	0	3	
	2 周期	123	0.6	0.65	0.0	0	3	
	3 周期	121	0.5	0.66	0.0	0	3	
	6 周期	115	0.4	0.63	0.0	0	3	
	9 周期	110	0.3	0.56	0.0	0	3	
	12 周期	107	0.3	0.48	0.0	0	2	
	13 周期	107	0.2	0.44	0.0	0	2	
	14 周期	105	0.4	0.57	0.0	0	2	
	13 周期・中止時	125	0.3	0.54	0.0	0	3	
変化量	1 周期	125	0.0	0.90	0.0	-2	3	S=-20.5 p=0.8504
	2 周期	123	0.0	0.76	0.0	-2	3	S=-72.0 p=0.4114
	3 周期	121	-0.1	0.81	0.0	-2	2	S=-127.5 p=0.1908
	6 周期	115	-0.2	0.83	0.0	-2	3	S=-275.5 p=0.0025
	9 周期	110	-0.3	0.77	0.0	-2	2	S=-310.5 p<0.0001
	12 周期	107	-0.4	0.72	0.0	-2	1	S=-384.5 p<0.0001
	13 周期	107	-0.4	0.78	0.0	-2	2	S=-431.0 p<0.0001
	14 周期	105	-0.3	0.73	0.0	-2	2	S=-239.0 p=0.0001
	13 周期・中止時	125	-0.3	0.80	0.0	-2	2	S=-499.0 p<0.0001

1): ベースライン (-1 周期) からの変化量についての Wilcoxon の符号付順位和検定

表 2.7.6L.2-11 月経時以外の骨盤痛の鎮痛薬の使用の推移

		例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	符号付順位和検定 <sup>1)</sup>
実測値	-1 周期	125	0.4	0.79	0.0	0	3	—
	1 周期	125	0.4	0.75	0.0	0	3	
	2 周期	123	0.3	0.72	0.0	0	3	
	3 周期	121	0.4	0.77	0.0	0	3	
	6 周期	115	0.3	0.62	0.0	0	3	
	9 周期	110	0.2	0.58	0.0	0	3	
	12 周期	107	0.2	0.62	0.0	0	3	
	13 周期	107	0.2	0.47	0.0	0	2	
	14 周期	105	0.2	0.54	0.0	0	2	
	13 周期・中止時	125	0.3	0.61	0.0	0	3	
変化量	1 周期	125	0.0	0.92	0.0	2	3	S=-37.0 p=0.6504
	2 周期	123	-0.1	0.87	0.0	2	2	S=-50.5 p=0.4573
	3 周期	121	0.0	0.90	0.0	-2	3	S=-16.5 p=0.8091
	6 周期	115	-0.1	0.77	0.0	-2	3	S=-75.0 p=0.0779
	9 周期	110	-0.2	0.83	0.0	-2	2	S=-91.0 p=0.0291
	12 周期	107	-0.1	0.84	0.0	-2	2	S=-82.5 p=0.0797
	13 周期	107	-0.2	0.82	0.0	-2	2	S=-109.0 p=0.0077
	14 周期	105	-0.2	0.63	0.0	-2	2	S=-75.5 p=0.0127
	13 周期・中止時	125	-0.2	0.84	0.0	-2	2	S=-134.0 p=0.0212

1): ベースライン (-1 周期) からの変化量についての Wilcoxon の符号付順位和検定



## 2.7.6L.2.3.4.2.3 月経困難症のVAS

月経困難症のVASの推移を表2.7.6L.2-12及び図2.7.6L.2-4に、月経困難症のVASの変化量の経時変化の推定を表2.7.6L.2-13に示した。

月経困難症のVASの推移は、経時的に減少し、すべての観察周期で有意な減少(1周期  $p=0.0440$ 、2～15周期  $p<0.0001$ )が認められた。混合効果モデルを用いた変化量の経時変化に対する効果の推定では、すべての観察周期で有意な減少(観察周期  $p<0.0001$ 、1周期  $p=0.0422$ 、2～15周期  $p<0.0001$ )が認められた。また、月経困難症のVASのベースラインと最終評価時点(14周期・中止時)値との比較で有意な減少( $p<0.0001$ )が認められた。このことより、IKH-01は、月経困難症(子宮内膜症に伴うもの)を投与後早期より改善が認められることが、異なる評価指標で確認された。

表 2.7.6L.2-12 月経困難症のVASの推移

		例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	1 標本t検定 <sup>1)</sup>
実測値	-1 周期	123	61.4	18.59	62.0	10	100	—
	1 周期	123	57.1	21.29	58.0	3	100	
	2 周期	123	37.8	27.40	33.0	0	100	
	3 周期	123	34.6	24.43	33.0	0	100	
	4 周期	121	27.7	20.21	26.0	0	84	
	7 周期	115	24.6	20.47	21.0	0	83	
	10 周期	107	19.9	19.48	15.0	0	100	
	13 周期	106	17.7	18.07	13.0	0	78	
	14 周期	107	18.8	19.49	13.0	0	91	
	15 周期	105	39.5	24.18	38.0	0	88	
	14 周期・中止時	123	21.7	22.29	17.0	0	92	
変化量	1 周期	123	-4.3	23.44	-3.0	-87	55	$t=-2.04$ $p=0.0440$
	2 周期	123	-23.6	29.11	-25.0	-79	66	$t=-8.99$ $p<0.0001$
	3 周期	123	-26.9	30.21	-26.0	-91	67	$t=-9.86$ $p<0.0001$
	4 周期	121	-33.7	23.59	-32.0	-96	47	$t=-15.72$ $p<0.0001$
	7 周期	115	-37.0	28.00	-39.0	-95	55	$t=-14.18$ $p<0.0001$
	10 周期	107	-41.2	26.14	-42.0	-91	66	$t=-16.31$ $p<0.0001$
	13 周期	106	-42.7	23.82	-42.0	-97	52	$t=-18.43$ $p<0.0001$
	14 周期	107	-41.5	26.84	-41.0	-94	65	$t=-16.01$ $p<0.0001$
	15 周期	105	-21.0	29.26	-24.0	-98	48	$t=-7.34$ $p<0.0001$
	14 周期・中止時	123	-39.8	28.65	-41.0	-95	65	$t=-15.40$ $p<0.0001$

1): ベースライン (-1 周期) からの変化量についての検定

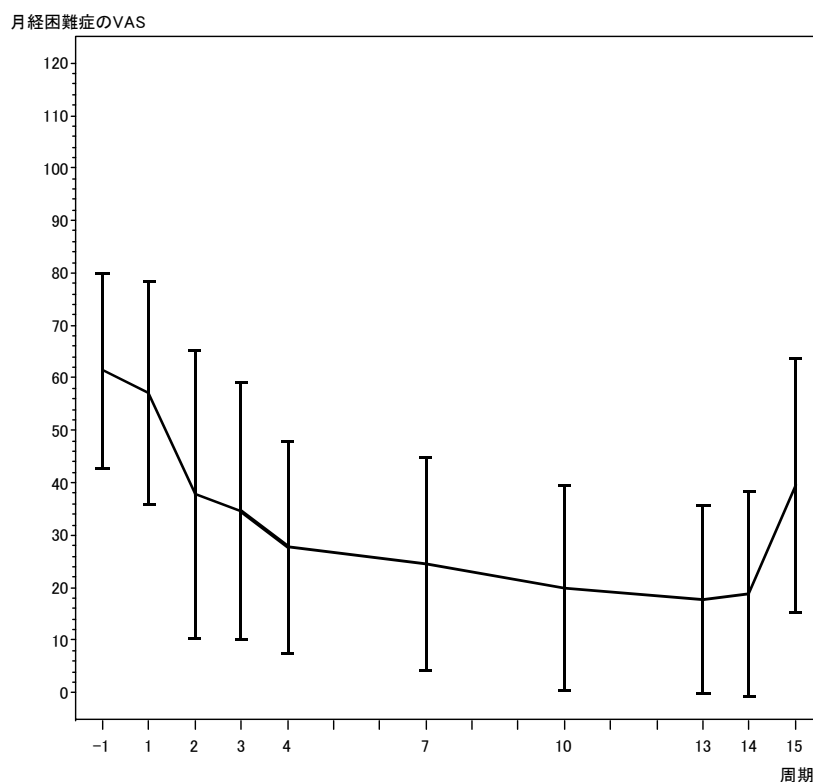


図 2.7.6L.2-4 月経困難症の VAS の推移グラフ (平均±SD)

表 2.7.6L.2-13 月経困難症の VAS の変化量の経時変化の推定

①混合効果モデルによる固定効果の検定<sup>1)</sup>

要因	NDF	DDF	TYPE III F	p 値
ベースライン値	1	121	164.41	<0.0001
観察周期	8	899	54.86	<0.0001

1): ベースライン (-1 周期) からの各観察周期における変化量を応答変数、ベースライン及び観察周期を固定効果、観察周期を反復効果とした混合効果モデル

②最小二乗平均による経時変化の推定<sup>2)</sup>

観察周期	推定値	自由度	t 値	p 値
1 周期	-4.0140	899	-2.03	0.0422
2 周期	-23.3107	899	-11.82	<0.0001
3 周期	-26.5749	899	-13.47	<0.0001
4 周期	-33.3294	899	-16.78	<0.0001
7 周期	-36.5371	899	-18.02	<0.0001
10 周期	-41.0349	899	-19.66	<0.0001
13 周期	-42.8947	899	-20.47	<0.0001
14 周期	-41.9031	899	-20.07	<0.0001
15 周期	-21.1534	899	-10.06	<0.0001

2): ベースライン (-1 周期) からの各観察周期の変化量の最小二乗平均推定値についての検定

## 2.7.6L.2.3.4.2.4 月経時以外の骨盤痛のVAS

月経時以外の骨盤痛のVASの推移を表2.7.6L.2-14及び図2.7.6L.2-5に、月経時以外の骨盤痛のVASの変化量の経時変化の推定を表2.7.6L.2-15に示した。

月経時以外の骨盤痛のVASの推移で、3～14周期で有意な減少（3周期  $p=0.0092$ 、6～14周期  $p<0.0001$ ）が認められた。混合効果モデルを用いた変化量の経時変化に対する効果の推定では、観察周期及び2～14周期で有意な減少（観察周期  $p<0.0001$ 、2周期  $p=0.0136$ 、3～14周期  $p<0.0001$ ）が認められた。また、月経時以外の骨盤痛のVASのベースラインと最終評価時点（13周期・中止時）値との比較では有意な減少（ $p<0.0001$ ）が認められた。

表 2.7.6L.2-14 月経時以外の骨盤痛のVASの推移

		例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	1 標本t検定 <sup>1)</sup>	
実測値	-1 周期	125	21.5	26.93	8.0	0	90	—	
	1 周期	125	19.9	25.13	9.0	0	87		
	2 周期	123	17.5	21.31	10.0	0	90		
	3 周期	121	14.8	20.86	3.0	0	100		
	6 周期	115	11.0	17.55	0.0	0	74		
	9 周期	110	7.2	15.00	0.0	0	96		
	12 周期	107	7.2	11.78	0.0	0	59		
	13 周期	107	6.7	13.29	0.0	0	67		
	14 周期	105	10.3	17.39	0.0	0	84		
	13 周期・中止時	125	9.3	16.99	0.0	0	90		
変化量	1 周期	125	-1.6	30.93	0.0	-72	82	$t=-0.58$	$p=0.5601$
	2 周期	123	-4.1	26.79	0.0	-90	90	$t=-1.70$	$p=0.0911$
	3 周期	121	-6.5	26.94	0.0	-90	99	$t=-2.65$	$p=0.0092$
	6 周期	115	-10.6	27.59	0.0	-81	72	$t=-4.11$	$p<0.0001$
	9 周期	110	-14.4	29.45	-1.0	-86	94	$t=-5.12$	$p<0.0001$
	12 周期	107	-14.0	26.70	0.0	-85	59	$t=-5.43$	$p<0.0001$
	13 周期	107	-14.5	27.58	-2.0	-85	67	$t=-5.44$	$p<0.0001$
	14 周期	105	-10.6	25.30	0.0	-90	59	$t=-4.30$	$p<0.0001$
	13 周期・中止時	125	-12.2	28.26	0.0	-85	67	$t=-4.83$	$p<0.0001$

1): ベースライン（-1 周期）からの変化量についての検定

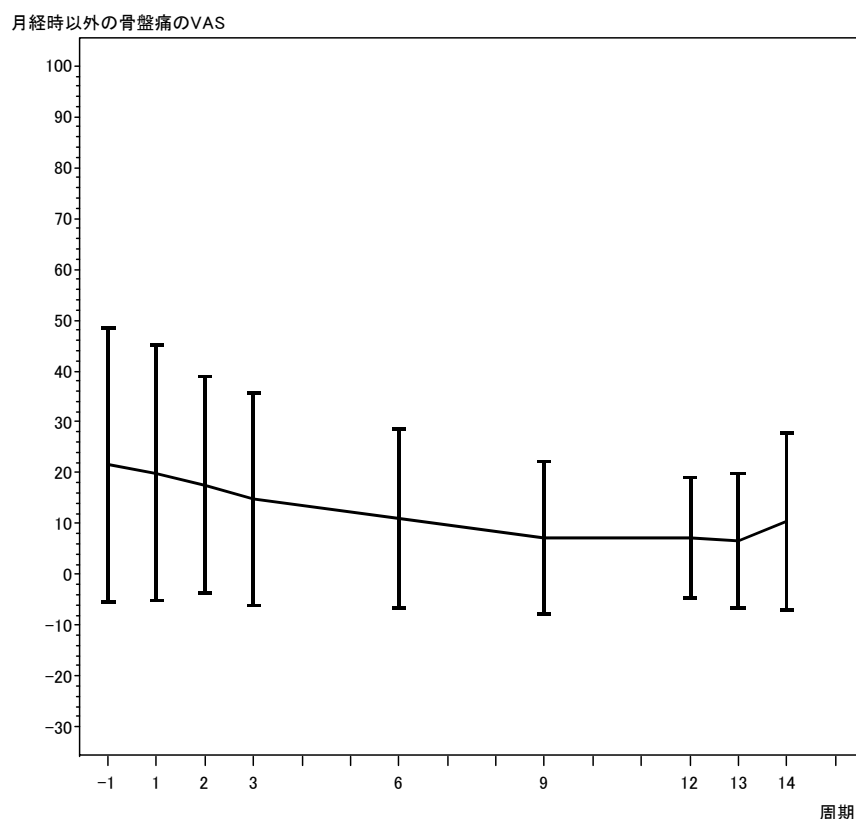


図 2.7.6L.2-5 月経時以外の骨盤痛の VAS の推移グラフ (平均±SD)

表 2.7.6L.2-15 月経時以外の骨盤痛の VAS の変化量の経時変化の推定

①混合効果モデルによる固定効果の検定<sup>1)</sup>

要因	NDF	DDF	TYPE III F	p 値
ベースライン値	1	123	413.41	<0.0001
観察周期	7	781	11.22	<0.0001

1): ベースライン (-1 周期) からの各観察周期における変化量を応答変数、ベースライン及び観察周期を固定効果、観察周期を反復効果とした混合効果モデル

②最小二乗平均による経時変化の推定<sup>2)</sup>

観察周期	推定値	自由度	t 値	p 値
1 周期	-1.5086	781	-0.94	0.3468
2 周期	-3.9917	781	-2.47	0.0136
3 周期	-6.4869	781	-3.99	<0.0001
6 周期	-9.9353	781	-5.99	<0.0001
9 周期	-13.3739	781	-7.92	<0.0001
12 周期	-13.3495	781	-7.82	<0.0001
13 周期	-13.8355	781	-8.10	<0.0001
14 周期	-10.1685	781	-5.91	<0.0001

2): ベースライン (-1 周期) からの各観察周期の変化量の最小二乗平均推定値についての検定

## 2.7.6L.2.3.4.2.5 他覚所見

(1) ダグラス窩硬結の推移を表 2.7.6L.2-16 に、子宮可動性の制限の推移を表 2.7.6L.2-17 に示した。

ダグラス窩の硬結のベースラインと最終評価時点 (14 周期・中止時) との比較では、有意な改善 ( $p<0.0001$ ) が認められた。ベースラインと 4、7、10 及び 14 周期との比較においても有意な改善 ( $p<0.0001$ ) が認められた。また、子宮可動性の制限のベースラインと最終評価時点 (14 周期・中止時) との比較は、有意な改善 ( $p<0.0001$ ) が認められた。ベースラインと 4、7、10 及び 14 周期との比較においても有意な改善 ( $p<0.0001$ ) が認められた。

表 2.7.6L.2-16 ダグラス窩硬結の推移

観察周期		ベースライン (-2 周期)					符号付順位和検定 <sup>1)</sup>
		なし	ごく軽度	軽度	中等度	高度	
4 周期	なし	12	17	5	2	0	S=-578 $p<0.0001$
	ごく軽度	2	37	10	2	0	
	軽度	0	0	13	9	0	
	中等度	0	1	0	12	3	
	高度	0	0	0	1	0	
	欠測	0	0	0	0	0	
7 周期	なし	10	24	6	1	0	S=-806.5 $p<0.0001$
	ごく軽度	1	28	11	4	0	
	軽度	0	0	9	8	0	
	中等度	1	0	0	10	3	
	高度	0	0	0	1	0	
	欠測	2	3	2	2	0	
10 周期	なし	10	23	9	1	0	S=-894 $p<0.0001$
	ごく軽度	1	26	8	7	1	
	軽度	0	0	6	9	1	
	中等度	1	0	0	6	1	
	高度	0	0	0	0	0	
	欠測	2	6	5	3	0	
14 周期	なし	11	26	16	2	0	S=-1181 $p<0.0001$
	ごく軽度	1	20	5	9	1	
	軽度	0	1	2	6	2	
	中等度	0	0	0	4	0	
	高度	0	0	0	1	0	
	欠測	2	8	5	4	0	
14 周期・中止時	なし	13	31	17	3	0	S=-1601.5 $p<0.0001$
	ごく軽度	1	22	7	9	1	
	軽度	0	1	4	9	2	
	中等度	0	1	0	4	0	
	高度	0	0	0	1	0	
	欠測	0	0	0	0	0	

1): ベースライン (-2 周期) からの変化量についての Wilcoxon の符号付順位和検定

表 2.7.6L.2-17 子宮可動性の制限の推移

観察周期		ベースライン (-2 周期)					符号付順位和検定 <sup>1)</sup>
		なし	ごく軽度	軽度	中等度	高度	
4 周期	なし	6	22	0	1	0	S=-566.5 p<0.0001
	ごく軽度	1	39	11	3	0	
	軽度	0	1	21	10	0	
	中等度	0	0	0	11	0	
	高度	0	0	0	0	0	
	欠測	0	0	0	0	0	
7 周期	なし	5	25	4	1	0	S=-864.5 p<0.0001
	ごく軽度	2	31	13	3	0	
	軽度	0	1	12	12	0	
	中等度	0	0	0	8	0	
	高度	0	0	0	0	0	
	欠測	0	5	3	1	0	
10 周期	なし	4	27	3	1	0	S=-1049 p<0.0001
	ごく軽度	3	28	15	4	0	
	軽度	0	0	7	14	0	
	中等度	0	0	0	4	0	
	高度	0	0	0	0	0	
	欠測	0	7	7	2	0	
14 周期	なし	4	26	8	2	0	S=-1160 p<0.0001
	ごく軽度	2	28	14	6	0	
	軽度	0	0	3	11	0	
	中等度	0	0	0	2	0	
	高度	0	0	0	1	0	
	欠測	1	8	7	3	0	
14 周期・中止時	なし	4	31	9	2	0	S=-1500.5 p<0.0001
	ごく軽度	3	30	15	7	0	
	軽度	0	1	8	12	0	
	中等度	0	0	0	3	0	
	高度	0	0	0	1	0	
	欠測	0	0	0	0	0	

1): ベースライン (-2 周期) からの変化量についての Wilcoxon の符号付順位和検定

(2) 卵巣チョコレート嚢胞の大きさ（体積）の推移を表 2.7.6L.2-18 に示した。

卵巣チョコレート嚢胞の大きさのベースラインと最終評価時点（14 周期・中止時）との比較では、有意な縮小（ $p<0.0001$ ）が認められた。また、卵巣チョコレート嚢胞の大きさの推移についても経時的に縮小することが認められた。

表 2.7.6L.2-18 卵巣チョコレート嚢胞の大きさ（体積）の推移（幾何平均）

		例数	平均値	標準偏差 <sup>1)</sup>	中央値	最小値	最大値	符号付順位和検定 <sup>2)</sup>
実測値	-2 周期	62	8162.84	0.543	9336.82	576.0	146555.7	—
	4 周期	60	1252.70	1.534	5059.18	0.0	142332.5	
	7 周期	61	665.32	1.649	3041.55	0.0	92494.4	
	10 周期	57	455.69	1.802	2899.81	0.0	73115.3	
	14 周期	56	256.45	1.814	1406.06	0.0	97828.9	
	14 周期・中止時	62	294.28	1.786	1759.38	0.0	97828.9	
変化率	4 周期	60	0.155	1.3552	0.655	0.00	2.05	S=-703.0 $p<0.0001$
	7 周期	61	0.081	1.4170	0.442	0.00	1.92	S=-870.5 $p<0.0001$
	10 周期	57	0.055	1.5446	0.432	0.00	32.52	S=-745.5 $p<0.0001$
	14 周期	56	0.031	1.5964	0.203	0.00	2.34	S=-755.0 $p<0.0001$
	14 周期・中止時	62	0.036	1.5935	0.280	0.00	2.34	S=-909.5 $p<0.0001$

1): 標準偏差は対数変換値 ( $\log_{10}$ ) の標準偏差である、

( $\text{mm}^3$ )

2): ベースライン（-2 周期）からの変化量についての Wilcoxon の符号付順位和検定

(3) 子宮の大きさ（体積）の推移を表 2.7.6L.2-19 に示した。

子宮の大きさのベースラインと最終評価時点（14 周期・中止時）との比較で有意な縮小（ $p=0.0010$ ）が認められ、子宮の大きさの推移についても経時的に縮小することが認められた。

表 2.7.6L.2-19 子宮の大きさ（体積）の推移

		例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	1 標本t検定 <sup>1)</sup>
実測値	-2 周期	126	67979.44	37237.390	59579.43	13119.6	213058.5	—
	4 周期	124	59161.34	40648.432	49241.47	13091.6	325579.8	
	7 周期	117	58867.16	38414.547	45084.00	13989.4	282770.8	
	10 周期	110	54652.80	36420.624	43610.23	12103.5	235274.8	
	14 周期	107	55631.28	42126.602	41988.81	14676.5	292551.4	
	14 周期・中止時	126	57765.76	44361.969	43747.65	14676.5	292551.4	
変化量	4 周期	124	-8241.65	29466.575	-10431.50	-99665.2	173479.8	t=-3.11 $p=0.0023$
	7 周期	117	-10429.57	28328.934	-11748.94	-86963.3	130670.8	t=-3.98 $p=0.0001$
	10 周期	110	-13948.00	30005.143	-14295.58	-92278.5	127567.8	t=-4.88 $p<0.0001$
	14 周期	107	-12072.79	34262.366	-16205.84	-94961.1	159170.0	t=-3.64 $p=0.0004$
	14 周期・中止時	126	-10213.68	34056.914	-14995.47	-94961.1	159170.0	t=-3.37 $p=0.0010$

1): ベースライン（-2 周期）からの変化量についての検定

( $\text{mm}^3$ )

## 2.7.6L.2.3.4.2.6 血清CA125 濃度、血漿IL-6 濃度及び血清CRP濃度

(1) 血清 CA-125 濃度の推移を表 2.7.6L.2-20 に示した。

血清 CA125 濃度は、ベースラインと最終評価時点 (14 周期・中止時) との比較で、有意な低下 ( $p<0.0001$ ) が認められた。

表 2.7.6L.2-20 血清 CA-125 濃度の推移

		例数	平均値	標準偏差 <sup>1)</sup>	中央値	最小値	最大値	符号付順位和検定 <sup>2)</sup>
実測値	-2 周期	126	21.57	0.307	18.60	4.8	196	—
	7 周期	126	13.67	0.320	12.25	2.6	376	
	14 周期	111	13.62	0.302	11.90	3.4	178	
	14 周期・中止時	125	13.38	0.300	11.80	3.4	178	
変化率	7 周期	126	0.634	0.1947	0.641	0.12	1.98	S=-3481.5 $p<0.0001$
	14 周期	111	0.601	0.2208	0.621	0.09	1.76	S=-2744 $p<0.0001$
	14 周期・中止時	125	0.619	0.2146	0.675	0.09	1.76	S=-3440.5 $p<0.0001$

1): 標準偏差は対数変換値 ( $\log_{10}$ ) の標準偏差である、

(U/mL)

2): ベースライン (-2 周期) からの変化量についての Wilcoxon の符号付順位和検定

(2) 血漿 IL-6 濃度の推移を表 2.7.6L.2-21 に、血清 CRP 濃度の推移を表 2.7.6L.2-22 に示した。

血漿 IL-6 濃度は、ベースラインと最終評価時点 (14 周期・中止時) との比較で、有意差は認められなかった。また、血清 CRP 濃度は、ベースラインと最終評価時点 (14 周期・中止時) との比較で、有意差は認められなかった。

表 2.7.6L.2-21 血漿 IL-6 濃度の推移

		例数	平均値	標準偏差 <sup>1)</sup>	中央値	最小値	最大値	符号付順位和検定 <sup>2)</sup>
実測値	-2 周期	126	0.4513	0.25544	0.3795	0.3	5.09	—
	7 周期	125	0.3737	0.17590	0.3000	0.3	1.89	
	14 周期	111	0.4665	0.28777	0.3000	0.3	5.26	
	14 周期・中止時	125	0.4627	0.27883	0.3000	0.3	5.26	
変化率	7 周期	125	0.825	0.2596	0.933	0.08	6.30	S=-1001 $p<0.0001$
	14 周期	111	1.057	0.3207	1.000	0.08	17.53	S=136 $p=0.5328$
	14 周期・中止時	125	1.023	0.3168	1.000	0.08	17.53	S=28.5 $p=0.9164$

1): 標準偏差は対数変換値 ( $\log_{10}$ ) の標準偏差である、

(pg/mL)

2): ベースライン (-2 周期) からの変化量についての Wilcoxon の符号付順位和検定

表 2.7.6L.2-22 血清 CRP 濃度の推移

		例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	符号付順位和検定 <sup>1)</sup>
実測値	-2 周期	126	0.12	0.361	0.10	0	3.3	—
	7 周期	126	0.15	0.230	0.10	0	1.5	
	14 周期	111	0.10	0.191	0.00	0	1.1	
	14 周期・中止時	125	0.11	0.218	0.00	0	1.4	
変化量	7 周期	126	0.03	0.407	0.00	-3.2	1.4	S=748 $p<0.0001$
	14 周期	111	0.00	0.284	0.00	-2.1	0.7	S=89.5 $p=0.3332$
	14 周期・中止時	125	-0.01	0.411	0.00	-3.2	1.3	S=153 $p=0.2008$

1): ベースライン (-2 周期) からの変化量についての Wilcoxon の符号付順位和検定



## 2.7.6L.2.3.4.2.7 その他の補足的解析

- (1) 月経困難症スコア合計の最終観察周期の変化量に与える共変量の効果の大きさを推定した結果、子宮可動性の制限、合併症の有無及び子宮内膜症の治療歴・ホルモン治療（症例登録前1年以内のもの）の有無で、それぞれ有意差（子宮可動性の制限  $p=0.0060$ 、合併症の有無  $p=0.0179$ 、子宮内膜症の治療歴・ホルモン治療（症例登録前1年以内のもの）  $p=0.0464$ ）が認められた。

子宮可動性の制限の効果の大きさの推定を表 2.7.6L.2-23 に、合併症の有無の効果の大きさの推定を表 2.7.6L.2-24 に、子宮内膜症の治療歴・ホルモン治療の有無の効果の大きさの推定を表 2.7.6L.2-25 に示した。

表 2.7.6L.2-23 月経困難症スコア合計の変化量に及ぼす変量 子宮可動性の制限

①混合効果モデルによる固定効果の検定<sup>1)</sup>

要因	NDF	DDF	TYPE III F	p 値
ベースライン値	1	120	16.95	<0.0001
観察周期	8	899	56.18	<0.0001
子宮可動性の制限	1	120	7.81	0.0060

1): ベースライン（-1 周期）からの各観察周期における変化量を応答変数、ベースライン及び観察周期を説明変数、観察周期を反復効果、子宮可動性の制限を共変量とした混合効果モデル

②固定効果のパラメータ推定値<sup>2)</sup>

要因	水準	パラメータ	標準誤差	自由度	t 値	p 値
Intercept		0.2072	0.4493	120	0.46	0.6455
ベースライン値		-0.4112	0.09988	120	-4.12	<0.0001
観察周期	1 周期	1.3500	0.1551	899	8.70	<0.0001
	2 周期	0.04106	0.1551	899	0.26	0.7913
	3 周期	-0.2354	0.1551	899	-1.52	0.1296
	4 周期	-0.5338	0.1556	899	-3.43	0.0006
	7 周期	-0.8767	0.1571	899	-5.58	<0.0001
	10 周期	-1.1279	0.1597	899	-7.06	<0.0001
	13 周期	-1.1704	0.1599	899	-7.32	<0.0001
	14 周期	-1.0699	0.1594	899	-6.71	<0.0001
子宮可動性の制限	なし/ごく軽度～	-1.1767	0.4209	120	-2.80	0.0060

2): ベースライン（-1 周期）からの各観察周期の変化量の最小二乗平均推定値についての検定

表 2.7.6L.2-24 月経困難症スコア合計の変化量に及ぼす変数 合併症の有無

①混合効果モデルによる固定効果の検定<sup>1)</sup>

要因	NDF	DDF	TYPE III F	p 値
ベースライン値	1	120	19.16	<0.0001
観察周期	8	899	56.22	<0.0001
合併症の有無	1	120	5.76	0.0179

1): ベースライン (-1 周期) からの各観察周期における変化量を応答変数、ベースライン  
及び観察周期を説明変数、観察周期を反復効果、合併症の有無を共変量とした混合効果モデル

②固定効果のパラメータ推定値<sup>2)</sup>

要因	水準	パラメータ	標準誤差	自由度	t 値	p 値
Intercept		0.4003	0.4583	120	0.87	0.3842
ベースライン値		-0.4398	0.1005	120	-4.38	<0.0001
観察周期	1 周期	1.3494	0.1551	899	8.70	<0.0001
	2 周期	0.04046	0.1551	899	0.26	0.7943
	3 周期	-0.2360	0.1551	899	-1.52	0.1286
	4 周期	-0.5356	0.1556	899	-3.44	0.0006
	7 周期	-0.8787	0.1571	899	-5.59	<0.0001
	10 周期	-1.1303	0.1597	899	-7.08	<0.0001
	13 周期	-1.1705	0.1599	899	-7.32	<0.0001
	14 周期	-1.0702	0.1594	899	-6.71	<0.0001
合併症の有無	なし/あり	-0.5441	0.2266	120	-2.40	0.0179

2): ベースライン (-1 周期) からの各観察周期の変化量の最小二乗平均推定値についての検定

表 2.7.6L.2-25 月経困難症スコア合計の変化量に及ぼす変数 子宮内膜症の治療歴・ホルモン治療の有無

①混合効果モデルによる固定効果の検定<sup>1)</sup>

要因	NDF	DDF	TYPE III F	p 値
ベースライン値	1	120	16.11	0.0001
観察周期	8	899	56.27	<0.0001
子宮内膜症の治療歴・ ホルモン治療の有無	1	120	4.05	0.0464

1): ベースライン (-1 周期) からの各観察周期における変化量を応答変数、ベースライン  
及び観察周期を説明変数、観察周期を反復効果、子宮内膜症の治療歴・ホルモン治療  
の有無を共変量とした混合効果モデル

②固定効果のパラメータ推定値<sup>2)</sup>

要因	水準	パラメータ	標準誤差	自由度	t 値	p 値
Intercept		0.4084	0.4639	120	0.88	0.3805
ベースライン値		-0.4083	0.1017	120	-4.01	0.0001
観察周期	1 周期	1.3526	0.1552	899	8.72	<0.0001
	2 周期	0.04362	0.1552	899	0.28	0.7787
	3 周期	-0.2328	0.1552	899	-1.50	0.1339
	4 周期	-0.5312	0.1556	899	-3.41	0.0007
	7 周期	-0.8759	0.1571	899	-5.57	<0.0001
	10 周期	-1.1289	0.1597	899	-7.07	<0.0001
	13 周期	-1.1696	0.1599	899	-7.32	<0.0001
	14 周期	-1.0694	0.1595	899	-6.71	<0.0001
子宮内膜症の治療歴・ ホルモン治療の有無	なし/あり	-0.4249	0.2112	120	-2.01	0.0464

2): ベースライン (-1 周期) からの各観察周期の変化量の最小二乗平均推定値についての検定

(2) 有効性評価項目の対象集団を PPS として検討した結果は、解析対象集団を FAS とした結果と異なるものではなかった。

### 2.7.6L.2.3.5 有効性の結論

本試験で、IKH-01 投与後早期から明らかな月経困難症スコア合計の改善が認められ、IKH-01 は月経困難症の治療に有効であることが確認された。

また、IKH-01 投与により、卵巣チョコレート嚢胞及び血清 CA125 濃度に有意な改善が認められたことから、月経困難症だけではなく、子宮内膜症病変の卵巣チョコレート嚢胞を縮小させ、子宮内膜症疾患も改善する可能性も示唆された。

### 2.7.6L.2.4 安全性の評価

安全性解析対象例 (SP) 128 例について、IKH-01 の安全性の検討を行った。

#### 2.7.6L.2.4.1 有害事象

##### 2.7.6L.2.4.1.1 有害事象の要約

本試験において発現した有害事象 (PT 別) 発現例数の集計を表 2.7.6L.2-26 に、有害事象重症度別一覧を表 2.7.6L.2-27 に、有害事象因果関係別一覧を表 2.7.6L.2-28 に示した。

##### 2.7.6L.2.4.1.1.1 発現率及び発現例数

本試験における有害事象の発現率及び発現例数は、99.2% (127/128 例) であった。

また、期間別有害事象発現率は、投与後 8 週間までの発現率が 84.4% (108/128 例)、投与後 9～16 週間で 66.1% (82/124 例)、投与後 17～24 週間で 54.6% (65/119 例)、投与後 25～32 週間で 66.7% (76/114 例)、投与後 33～40 週間で 71.2% (79/111 例)、投与後 41～48 週間で 55.0% (60/109 例)、投与後 49～56 週間で 65.4% (70/107 例) 及び投与後 56 週間超が 10.0% (10/100 例) であり、投与開始直後の 8 週間までの発現率が最も高かった。

##### 2.7.6L.2.4.1.1.2 発現頻度

発現頻度が高い (10%以上の頻度) 有害事象は、鼻咽頭炎 66.4% (85/128 例)、不正子宮出血 61.7% (79/128 例)、頭痛 37.5% (48/128 例)、悪心 28.9% (37/128 例)、上腹部痛 18.0% (23/128 例)、希発月経 15.6% (20/128 例)、血中トリグリセリド増加 12.5% (16/128 例) 及び下痢 10.2% (13/128 例) であった。

##### 2.7.6L.2.4.1.1.3 重症度

重症度別では、重度が 2.3% (3/128 例)、中等度が 18.8% (24/128 例)、軽度が 98.4% (126/128 例) に認められた。重度と判定された有害事象は、乳癌、発熱及び髄膜腫の各 1 例計 3 例であった。

表 2.7.6L.2-26 有害事象 (PT 別) 発現例数の集計 (SP)

対象例数		128 例		
器官分類 (SOC)	有害事象名 (PT)	件数	例数	%
総発現例数			127	99.2
血液およびリンパ系障害	貧血	3	3	2.3
	鉄欠乏性貧血	1	1	0.8
心臓障害	動悸	1	1	0.8
先天性、家族性および遺伝性障害	脊椎すべり症	1	1	0.8
耳および迷路障害	回転性めまい	2	2	1.6
眼障害	霰粒腫	1	1	0.8
	アレルギー性結膜炎	5	4	3.1
胃腸障害	腹部膨満	3	3	2.3
	腹痛	4	4	3.1
	下腹部痛	11	9	7.0
	上腹部痛	26	23	18.0
	大腸炎	3	1	0.8
	便秘	12	10	7.8
	下痢	18	13	10.2
	腸炎	6	6	4.7
	鼓腸	1	1	0.8
	食中毒	1	1	0.8
	胃炎	5	5	3.9
	歯肉炎	3	3	2.3
	痔核	3	3	2.3
	過敏性腸症候群	2	2	1.6
	悪心	54	37	28.9
	歯周炎	2	2	1.6
	胃不快感	7	5	3.9
	口内炎	2	2	1.6
	歯痛	6	5	3.9
	嘔吐	6	6	4.7
	排便痛	1	1	0.8
全身障害および投与局所様態	胸痛	1	1	0.8
	異常感	3	2	1.6
	熱感	2	2	1.6
	倦怠感	5	5	3.9
	腫瘤	1	1	0.8
	浮腫	5	3	2.3
	末梢性浮腫	8	4	3.1
	末梢冷感	1	1	0.8
	発熱	16	12	9.4
肝胆道系障害	炎症性疼痛	1	1	0.8
	胆嚢炎	1	1	0.8
	胆石症	1	1	0.8
	肝機能異常	1	1	0.8
免疫系障害	季節性アレルギー	2	2	1.6
感染症および寄生虫症	急性副鼻腔炎	2	2	1.6
	急性扁桃炎	1	1	0.8
	バ르트リン腺膿瘍	1	1	0.8
	気管支炎	3	2	1.6
	カンジダ症	2	2	1.6
	膀胱炎	9	9	7.0
	齦歯	10	10	7.8
	毛包炎	1	1	0.8
	胃腸炎	2	2	1.6
	単純ヘルペス	4	3	2.3
	帯状疱疹	2	2	1.6
	麦粒腫	4	4	3.1
	膿痂疹	1	1	0.8
	インフルエンザ	10	10	7.8
	鼻膿瘍	1	1	0.8
	鼻咽頭炎	179	85	66.4
	耳下腺炎	1	1	0.8
	扁桃周囲膿瘍	1	1	0.8
	咽頭炎	4	3	2.3
	鼻炎	2	2	1.6
	卵管炎	1	1	0.8
	副鼻腔炎	1	1	0.8
	扁桃炎	1	1	0.8
	尿道炎	1	1	0.8
	腔カンジダ症	9	9	7.0
	腔感染	2	2	1.6
	外陰部炎	2	2	1.6
	外陰部腔炎	1	1	0.8
	クラミジア感染	1	1	0.8
	ウイルス性腸炎	1	1	0.8
	化膿	1	1	0.8
	細菌性腔炎	4	4	3.1
	外陰腔真菌感染	1	1	0.8

表 2.7.6L.2-26 有害事象 (PT 別) 発現例数の集計 (SP) (続き)

対象例数 器官分類 (SOC)	有害事象名 (PT)	128 例		
		件数	例数	%
傷害、中毒および処置合併症	動物咬傷	1	1	0.8
	足関節部骨折	1	1	0.8
	節足動物刺傷	3	3	2.3
	足骨折	1	1	0.8
	角膜損傷	1	1	0.8
	関節脱臼	1	1	0.8
	関節捻挫	3	3	2.3
	筋挫傷	2	2	1.6
	挫傷	3	3	2.3
	熱傷	1	1	0.8
	皮膚裂傷	1	1	0.8
	靱帯損傷	1	1	0.8
	靱帯断裂	1	1	0.8
臨床検査	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1	1	0.8
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4	4	3.1
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	1	0.8
	血中ビリルビン増加	1	1	0.8
	血中コレステロール増加	1	1	0.8
	血中クレアチニン増加	1	1	0.8
	血中フィブリノゲン減少	2	2	1.6
	血中フィブリノゲン増加	1	1	0.8
	血中鉄減少	2	2	1.6
	血中鉄増加	9	8	6.3
	血中乳酸脱水素酵素増加	1	1	0.8
	血中トリグリセリド増加	17	16	12.5
	C-反応性蛋白増加	5	5	3.9
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	7	7	5.5
	尿中ブドウ糖陽性	1	1	0.8
	尿中血陽性	1	1	0.8
	高比重リポ蛋白増加	2	2	1.6
	肝機能検査値異常	2	2	1.6
	プラスミノーゲン増加	8	7	5.5
	血小板数減少	1	1	0.8
	プロトロンビン時間延長	3	2	1.6
	体重減少	3	3	2.3
	体重増加	3	3	2.3
	白血球数増加	1	1	0.8
	血中リン増加	2	2	1.6
	血小板数増加	1	1	0.8
	尿中蛋白陽性	4	4	3.1
	尿中ウロビリリン陽性	2	2	1.6
	インターロイキン濃度増加	3	3	2.3
代謝および栄養障害	食欲不振	2	2	1.6
	食欲減退	1	1	0.8
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	2	2	1.6
	関節炎	1	1	0.8
	背部痛	7	7	5.5
	筋痛	1	1	0.8
	骨関節炎	1	1	0.8
	肩部痛	5	4	3.1
	筋肉疲労	1	1	0.8
	椎間板突出	1	1	0.8
	筋骨格硬直	8	8	6.3
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	乳癌	1	1	0.8
	乳腺線維腺腫	1	1	0.8
	髄膜腫	1	1	0.8
	卵巣新生物	1	1	0.8
神経系障害	浮動性めまい	6	6	4.7
	体位性めまい	2	2	1.6
	頭痛	84	48	37.5
	感覚鈍麻	4	4	3.1
	片頭痛	3	2	1.6
	神経痛	1	1	0.8
	坐骨神経痛	1	1	0.8
	傾眠	4	4	3.1
精神障害	うつ病	1	1	0.8
	早朝覚醒	1	1	0.8
	不眠症	8	6	4.7
	気分変動	3	3	2.3
腎および尿路障害	感情不安定	1	1	0.8
	間質性膀胱炎	1	1	0.8
	頻尿	1	1	0.8

表 2.7.6L.2-26 有害事象 (PT 別) 発現例数の集計 (SP) (続き)

対象例数		128 例		
器官分類 (SOC)	有害事象名 (PT)	件数	例数	%
生殖系および乳房障害	無月経	1	1	0.8
	乳房腫瘍	1	1	0.8
	乳房痛	8	6	4.7
	子宮頸管ポリープ	1	1	0.8
	線維嚢胞性乳腺疾患	2	2	1.6
	女性陰部そう痒症	6	6	4.7
	過少月経	1	1	0.8
	月経過多	13	12	9.4
	不正子宮出血	181	79	61.7
	乳頭痛	1	1	0.8
	希発月経	26	20	15.6
	卵巣嚢胞	1	1	0.8
	陰部そう痒症	1	1	0.8
	子宮肥大	2	2	1.6
	乳房微細石灰化	1	1	0.8
	乳房不快感	12	10	7.8
	出血性卵巣嚢胞	7	7	5.5
	性器出血	2	2	1.6
	消退出血不規則	1	1	0.8
	外陰部びらん	1	1	0.8
	性交出血	1	1	0.8
呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻出血	1	1	0.8
	過換気	1	1	0.8
	咽喉頭疼痛	8	6	4.7
	胸膜炎	1	1	0.8
	呼吸異常	1	1	0.8
	アレルギー性鼻炎	6	5	3.9
	鼻漏	1	1	0.8
	上気道の炎症	1	1	0.8
	さ瘡	6	6	4.7
	脱毛症	1	1	0.8
皮膚および皮下組織障害	皮膚嚢腫	1	1	0.8
	皮膚炎	2	1	0.8
	アレルギー性皮膚炎	1	1	0.8
	アトピー性皮膚炎	2	1	0.8
	接触性皮膚炎	1	1	0.8
	薬疹	1	1	0.8
	皮膚乾燥	1	1	0.8
	湿疹	7	7	5.5
	紅斑	2	2	1.6
	多形紅斑	1	1	0.8
	皮下出血	1	1	0.8
	嵌入爪	2	2	1.6
	皮膚疼痛	1	1	0.8
	光線過敏性反応	2	1	0.8
	そう痒症	3	3	2.3
	乾癬	1	1	0.8
	発疹	5	5	3.9
	蕁麻疹	7	6	4.7
	爪床出血	1	1	0.8
	慢性蕁麻疹	1	1	0.8
	顔面感覚鈍麻	1	1	0.8
外科および内科処置	智歯抜歯	5	5	3.9
	抜歯	1	1	0.8
血管障害	ほてり	3	3	2.3

表 2.7.6L.2-27 第Ⅲ相長期投与臨床試験 有害事象重症度別一覧

器官分類(SOC)	有害事象 (PT)	すべての有害事象 (発現数127例1119件)					関連の否定できない有害事象 (発現数114例469件)				
		軽度	中等度	重度	不明	計	軽度	中等度	重度	不明	計
	症例数					128					128
	有害事象発現例数	98.4%(126例1082件)	18.8%(24例34件)	2.3%(3例3件)	0	99.2%(127例1119件)	87.5%(112例453件)	7.0%(9例14件)	1.6%(2例2件)	0	89.1%(114例469件)
	有害事象発現件数	1082	34	3	0	1119	453	14	2	0	469
血液およびリンパ系障害	貧血	2.3%(3例3件)	0	0	0	2.3%(3例3件)	2.3%(3例3件)	0	0	0	2.3%(3例3件)
	鉄欠乏性貧血	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)	0	0	0	0	0
心臓障害	動悸	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)
先天性、家族性および遺伝性障害	脊椎すべり症	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	回転性めまい	1.6%(2例2件)	0	0	0	1.6%(2例2件)	0	0	0	0	0
眼障害	霰粒腫	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)	0	0	0	0	0
	アレルギー性結膜炎	3.1%(4例5件)	0	0	0	3.1%(4例5件)	0	0	0	0	0
胃腸障害	腹部膨満	2.3%(3例3件)	0	0	0	2.3%(3例3件)	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)
	腹痛	2.3%(3例3件)	0.8%(1例1件)	0	0	3.1%(4例4件)	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)
	下腹部痛	6.3%(8例10件)	0.8%(1例1件)	0	0	7.0%(9例11件)	0.8%(1例3件)	0	0	0	0.8%(1例3件)
	上腹部痛	18.0%(23例26件)	0	0	0	18.0%(23例26件)	11.7%(15例17件)	0	0	0	11.7%(15例17件)
	大腸炎	0.8%(1例3件)	0	0	0	0.8%(1例3件)	0	0	0	0	0
	便秘	7.8%(10例12件)	0	0	0	7.8%(10例12件)	6.3%(8例9件)	0	0	0	6.3%(8例9件)
	下痢	10.2%(13例18件)	0	0	0	10.2%(13例18件)	3.9%(5例5件)	0	0	0	3.9%(5例5件)
	腸炎	4.7%(6例6件)	0	0	0	4.7%(6例6件)	0	0	0	0	0
	鼓腸	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)
	食中毒	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)	0	0	0	0	0
	胃炎	3.9%(5例5件)	0	0	0	3.9%(5例5件)	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)
	歯肉炎	2.3%(3例3件)	0	0	0	2.3%(3例3件)	0	0	0	0	0
	痔核	2.3%(3例3件)	0	0	0	2.3%(3例3件)	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)
	過敏性腸症候群	1.6%(2例2件)	0	0	0	1.6%(2例2件)	1.6%(2例2件)	0	0	0	1.6%(2例2件)
	悪心	28.1%(36例53件)	0.8%(1例1件)	0	0	28.9%(37例54件)	25.0%(32例47件)	0.8%(1例1件)	0	0	25.8%(33例48件)
	歯周炎	1.6%(2例2件)	0	0	0	1.6%(2例2件)	0	0	0	0	0
	胃不快感	3.9%(5例7件)	0	0	0	3.9%(5例7件)	3.1%(4例4件)	0	0	0	3.1%(4例4件)
	口内炎	1.6%(2例2件)	0	0	0	1.6%(2例2件)	1.6%(2例2件)	0	0	0	1.6%(2例2件)
	歯痛	3.9%(5例6件)	0	0	0	3.9%(5例6件)	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)
	嘔吐	4.7%(6例6件)	0	0	0	4.7%(6例6件)	1.6%(2例2件)	0	0	0	1.6%(2例2件)
	排便痛	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)
全身障害および投与局所様態	胸痛	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)	0	0	0	0	0
	異常感	1.6%(2例3件)	0	0	0	1.6%(2例3件)	0.8%(1例2件)	0	0	0	0.8%(1例2件)
	熱感	1.6%(2例2件)	0	0	0	1.6%(2例2件)	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)
	倦怠感	3.9%(5例5件)	0	0	0	3.9%(5例5件)	3.1%(4例4件)	0	0	0	3.1%(4例4件)
	腫痛	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)	0	0	0	0	0
	浮腫	2.3%(3例5件)	0	0	0	2.3%(3例5件)	1.6%(2例3件)	0	0	0	1.6%(2例3件)
	末梢性浮腫	3.1%(4例8件)	0	0	0	3.1%(4例8件)	2.3%(3例7件)	0	0	0	2.3%(3例7件)
	末梢冷感	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)	0	0	0	0	0
	発熱	8.6%(11例15件)	0	0.8%(1例1件)	0	9.4%(12例16件)	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)
	炎症性疼痛	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)
肝胆道系障害	胆嚢炎	0	0.8%(1例1件)	0	0	0.8%(1例1件)	0	0	0	0	0
	胆石症	0	0.8%(1例1件)	0	0	0.8%(1例1件)	0	0	0	0	0
	肝機能異常	0	0.8%(1例1件)	0	0	0.8%(1例1件)	0	0.8%(1例1件)	0	0	0.8%(1例1件)
免疫系障害	季節性アレルギー	1.6%(2例2件)	0	0	0	1.6%(2例2件)	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	急性副鼻腔炎	1.6%(2例2件)	0	0	0	1.6%(2例2件)	0	0	0	0	0
	急性扁桃炎	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)	0	0	0	0	0
	パルトリン腺膿瘍	0	0.8%(1例1件)	0	0	0.8%(1例1件)	0	0	0	0	0
	気管支炎	1.6%(2例3件)	0	0	0	1.6%(2例3件)	0	0	0	0	0
	カンジダ症	1.6%(2例2件)	0	0	0	1.6%(2例2件)	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)
	膀胱炎	6.3%(8例8件)	0.8%(1例1件)	0	0	7.0%(9例9件)	0	0	0	0	0
	齲歯	7.8%(10例10件)	0	0	0	7.8%(10例10件)	1.6%(2例2件)	0	0	0	1.6%(2例2件)
	毛包炎	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)	0	0	0	0	0

表 2.7.6L.2-27 第Ⅲ相長期投与臨床試験 有害事象重症度別一覧（続き）

器官分類 (SOC)	有害事象 (PT)	すべての有害事象 (発現数127例1119件)					関連の否定できない有害事象 (発現数114例469件)				
		軽度	中等度	重度	不明	計	軽度	中等度	重度	不明	計
感染症および寄生虫症	胃腸炎	0.8% (1例1件)	0.8% (1例1件)	0	0	1.6% (2例2件)	0	0	0	0	0
	単純ヘルペス	2.3% (3例4件)	0	0	0	2.3% (3例4件)	0	0	0	0	0
	帯状疱疹	1.6% (2例2件)	0	0	0	1.6% (2例2件)	0.8% (1例1件)	0	0	0	0.8% (1例1件)
	麦粒腫	3.1% (4例4件)	0	0	0	3.1% (4例4件)	0	0	0	0	0
	膿疱疹	0.8% (1例1件)	0	0	0	0.8% (1例1件)	0	0	0	0	0
	インフルエンザ	7.8% (10例10件)	0	0	0	7.8% (10例10件)	0	0	0	0	0
	鼻膿瘍	0.8% (1例1件)	0	0	0	0.8% (1例1件)	0	0	0	0	0
	鼻咽頭炎	66.4% (85例177件)	1.6% (2例2件)	0	0	66.4% (85例179件)	0	0	0	0	0
	耳下腺炎	0.8% (1例1件)	0	0	0	0.8% (1例1件)	0	0	0	0	0
	扁桃周囲膿瘍	0	0.8% (1例1件)	0	0	0.8% (1例1件)	0	0	0	0	0
	咽頭炎	2.3% (3例4件)	0	0	0	2.3% (3例4件)	0	0	0	0	0
	鼻炎	1.6% (2例2件)	0	0	0	1.6% (2例2件)	0.8% (1例1件)	0	0	0	0.8% (1例1件)
	卵管炎	0.8% (1例1件)	0	0	0	0.8% (1例1件)	0	0	0	0	0
	副鼻腔炎	0.8% (1例1件)	0	0	0	0.8% (1例1件)	0.8% (1例1件)	0	0	0	0.8% (1例1件)
	扁桃炎	0.8% (1例1件)	0	0	0	0.8% (1例1件)	0	0	0	0	0
	尿道炎	0.8% (1例1件)	0	0	0	0.8% (1例1件)	0.8% (1例1件)	0	0	0	0.8% (1例1件)
	腔カンジダ症	7.0% (9例9件)	0	0	0	7.0% (9例9件)	0	0	0	0	0
	腔感染	1.6% (2例2件)	0	0	0	1.6% (2例2件)	0	0	0	0	0
	外陰部炎	1.6% (2例2件)	0	0	0	1.6% (2例2件)	0	0	0	0	0
	外陰部腔炎	0.8% (1例1件)	0	0	0	0.8% (1例1件)	0	0	0	0	0
	クラミジア感染	0.8% (1例1件)	0	0	0	0.8% (1例1件)	0	0	0	0	0
	ウイルス性腸炎	0.8% (1例1件)	0	0	0	0.8% (1例1件)	0	0	0	0	0
	化膿	0.8% (1例1件)	0	0	0	0.8% (1例1件)	0	0	0	0	0
	細菌性腔炎	3.1% (4例4件)	0	0	0	3.1% (4例4件)	0	0	0	0	0
	外陰腔真菌感染	0.8% (1例1件)	0	0	0	0.8% (1例1件)	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	動物咬傷	0.8% (1例1件)	0	0	0	0.8% (1例1件)	0	0	0	0	0
	足関節部骨折	0.8% (1例1件)	0	0	0	0.8% (1例1件)	0	0	0	0	0
	節足動物刺傷	1.6% (2例2件)	0.8% (1例1件)	0	0	2.3% (3例3件)	0	0	0	0	0
	足骨折	0	0.8% (1例1件)	0	0	0.8% (1例1件)	0	0	0	0	0
	角膜損傷	0.8% (1例1件)	0	0	0	0.8% (1例1件)	0	0	0	0	0
	関節脱臼	0	0.8% (1例1件)	0	0	0.8% (1例1件)	0	0	0	0	0
	関節捻挫	2.3% (3例3件)	0	0	0	2.3% (3例3件)	0	0	0	0	0
	筋挫傷	1.6% (2例2件)	0	0	0	1.6% (2例2件)	0	0	0	0	0
	挫傷	1.6% (2例2件)	0.8% (1例1件)	0	0	2.3% (3例3件)	0	0	0	0	0
	熱傷	0.8% (1例1件)	0	0	0	0.8% (1例1件)	0	0	0	0	0
	皮膚裂傷	0.8% (1例1件)	0	0	0	0.8% (1例1件)	0	0	0	0	0
	靱帯損傷	0.8% (1例1件)	0	0	0	0.8% (1例1件)	0	0	0	0	0
	靱帯断裂	0.8% (1例1件)	0	0	0	0.8% (1例1件)	0	0	0	0	0
臨床検査	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0.8% (1例1件)	0	0	0	0.8% (1例1件)	0.8% (1例1件)	0	0	0	0.8% (1例1件)
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3.1% (4例4件)	0	0	0	3.1% (4例4件)	0.8% (1例1件)	0	0	0	0.8% (1例1件)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0.8% (1例1件)	0	0	0	0.8% (1例1件)	0	0	0	0	0
	血中ビリルビン増加	0.8% (1例1件)	0	0	0	0.8% (1例1件)	0	0	0	0	0
	血中コレステロール増加	0.8% (1例1件)	0	0	0	0.8% (1例1件)	0.8% (1例1件)	0	0	0	0.8% (1例1件)
	血中クレアチニン増加	0.8% (1例1件)	0	0	0	0.8% (1例1件)	0	0	0	0	0
	血中フィブリノゲン減少	1.6% (2例2件)	0	0	0	1.6% (2例2件)	0	0	0	0	0
	血中フィブリノゲン増加	0.8% (1例1件)	0	0	0	0.8% (1例1件)	0	0	0	0	0



表 2.7.6L.2-27 第Ⅲ相長期投与臨床試験 有害事象重症度別一覧（続き）

器官分類(SOC)	有害事象 (PT)	すべての有害事象 (発現数127例1119件)					関連の否定できない有害事象 (発現数114例469件)				
		軽度	中等度	重度	不明	計	軽度	中等度	重度	不明	計
臨床検査	血中鉄減少	1.6%(2例2件)	0	0	0	1.6%(2例2件)	0	0	0	0	0
	血中鉄増加	6.3%(8例9件)	0	0	0	6.3%(8例9件)	2.3%(3例3件)	0	0	0	2.3%(3例3件)
	血中乳酸脱水素酵素増加	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)
	血中トリグリセリド増加	12.5%(16例17件)	0	0	0	12.5%(16例17件)	3.9%(5例5件)	0	0	0	3.9%(5例5件)
	Cー反応性蛋白増加	3.9%(5例5件)	0	0	0	3.9%(5例5件)	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5.5%(7例7件)	0	0	0	5.5%(7例7件)	3.1%(4例4件)	0	0	0	3.1%(4例4件)
	尿中ブドウ糖陽性	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)
	尿中血陽性	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)
	高比重リボ蛋白増加	1.6%(2例2件)	0	0	0	1.6%(2例2件)	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)
	肝機能検査値異常	0.8%(1例1件)	0.8%(1例1件)	0	0	1.6%(2例2件)	0.8%(1例1件)	0.8%(1例1件)	0	0	1.6%(2例2件)
	プラスミノーゲン増加	4.7%(6例7件)	0.8%(1例1件)	0	0	5.5%(7例8件)	3.9%(5例5件)	0.8%(1例1件)	0	0	4.7%(6例6件)
	血小板数減少	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)	0	0	0	0	0
	プロトロンビン時間延長	1.6%(2例3件)	0	0	0	1.6%(2例3件)	0.8%(1例2件)	0	0	0	0.8%(1例2件)
	体重減少	2.3%(3例3件)	0	0	0	2.3%(3例3件)	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)
	体重増加	2.3%(3例3件)	0	0	0	2.3%(3例3件)	2.3%(3例3件)	0	0	0	2.3%(3例3件)
	白血球数増加	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)
	血中リン増加	1.6%(2例2件)	0	0	0	1.6%(2例2件)	0	0	0	0	0
	血小板数増加	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)	0	0	0	0	0
	尿中蛋白陽性	3.1%(4例4件)	0	0	0	3.1%(4例4件)	1.6%(2例2件)	0	0	0	1.6%(2例2件)
	尿中ウロビリリン陽性	1.6%(2例2件)	0	0	0	1.6%(2例2件)	0	0	0	0	0
	インターロイキン濃度増加	2.3%(3例3件)	0	0	0	2.3%(3例3件)	2.3%(3例3件)	0	0	0	2.3%(3例3件)
代謝および栄養障害	食欲不振	1.6%(2例2件)	0	0	0	1.6%(2例2件)	1.6%(2例2件)	0	0	0	1.6%(2例2件)
	食欲減退	0	0.8%(1例1件)	0	0	0.8%(1例1件)	0	0.8%(1例1件)	0	0	0.8%(1例1件)
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	1.6%(2例2件)	0	0	0	1.6%(2例2件)	0	0	0	0	0
	関節炎	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)	0	0	0	0	0
	背部痛	5.5%(7例7件)	0	0	0	5.5%(7例7件)	2.3%(3例3件)	0	0	0	2.3%(3例3件)
	筋痛	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)	0	0	0	0	0
	骨関節炎	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)	0	0	0	0	0
	肩部痛	2.3%(3例4件)	0.8%(1例1件)	0	0	3.1%(4例5件)	0	0	0	0	0
	筋肉疲労	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)	0	0	0	0	0
	椎間板突出	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)	0	0	0	0	0
	筋骨格硬直	6.3%(8例8件)	0	0	0	6.3%(8例8件)	0	0	0	0	0
	乳癌	0	0	0.8%(1例1件)	0	0.8%(1例1件)	0	0	0.8%(1例1件)	0	0.8%(1例1件)
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）	乳腺線維腺腫	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)
	髄膜腫	0	0	0.8%(1例1件)	0	0.8%(1例1件)	0	0	0.8%(1例1件)	0	0.8%(1例1件)
	卵巣新生物	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)
	浮動性めまい	4.7%(6例6件)	0	0	0	4.7%(6例6件)	0	0	0	0	0
神経系障害	体位性めまい	1.6%(2例2件)	0	0	0	1.6%(2例2件)	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)
	頭痛	36.7%(47例82件)	1.6%(2例2件)	0	0	37.5%(48例84件)	14.8%(19例25件)	0.8%(1例1件)	0	0	15.6%(20例26件)
	感覚鈍麻	3.1%(4例4件)	0	0	0	3.1%(4例4件)	3.1%(4例4件)	0	0	0	3.1%(4例4件)
	片頭痛	1.6%(2例3件)	0	0	0	1.6%(2例3件)	1.6%(2例2件)	0	0	0	1.6%(2例2件)
	神経痛	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)	0	0	0	0	0
	坐骨神経痛	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)	0	0	0	0	0
	傾眠	3.1%(4例4件)	0	0	0	3.1%(4例4件)	2.3%(3例3件)	0	0	0	2.3%(3例3件)
	うつ病	0	0.8%(1例1件)	0	0	0.8%(1例1件)	0	0	0	0	0
精神障害	早朝覚醒	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)	0	0	0	0	0
	不眠症	4.7%(6例8件)	0	0	0	4.7%(6例8件)	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)

表 2.7.6L.2-27 第Ⅲ相長期投与臨床試験 有害事象重症度別一覧（続き）

器官分類 (SOC)	有害事象 (PT)	すべての有害事象 (発現数127例1119件)					関連の否定できない有害事象 (発現数114例469件)				
		軽度	中等度	重度	不明	計	軽度	中等度	重度	不明	計
精神障害	気分変動	1.6%(2例2件)	0.8%(1例1件)	0	0	2.3%(3例3件)	0.8%(1例1件)	0.8%(1例1件)	0	0	1.6%(2例2件)
	感情不安定	0	0.8%(1例1件)	0	0	0.8%(1例1件)	0	0.8%(1例1件)	0	0	0.8%(1例1件)
腎および尿路障害	間質性膀胱炎	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)	0	0	0	0	0
	頻尿	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	無月経	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)
	乳房腫痛	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)
	乳房痛	4.7%(6例8件)	0	0	0	4.7%(6例8件)	3.9%(5例7件)	0	0	0	3.9%(5例7件)
	子宮頸管ポリープ	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)	0	0	0	0	0
	纖維囊胞性乳腺疾患	0.8%(1例1件)	0.8%(1例1件)	0	0	1.6%(2例2件)	0.8%(1例1件)	0.8%(1例1件)	0	0	1.6%(2例2件)
	女性陰部そう痒症	4.7%(6例6件)	0	0	0	4.7%(6例6件)	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)
	過少月経	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)
	月経過多	9.4%(12例13件)	0	0	0	9.4%(12例13件)	9.4%(12例13件)	0	0	0	9.4%(12例13件)
	不正子宮出血	61.7%(79例180件)	0.8%(1例1件)	0	0	61.7%(79例181件)	59.4%(76例161件)	0.8%(1例1件)	0	0	59.4%(76例162件)
	乳頭痛	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)	0	0	0	0	0
	希発月経	15.6%(20例26件)	0	0	0	15.6%(20例26件)	12.5%(16例22件)	0	0	0	12.5%(16例22件)
	卵巣囊胞	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)
	陰部そう痒症	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)	0	0	0	0	0
	子宮肥大	0.8%(1例1件)	0.8%(1例1件)	0	0	1.6%(2例2件)	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)
	乳房微細石灰化	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)	0	0	0	0	0
	乳房不快感	7.8%(10例12件)	0	0	0	7.8%(10例12件)	7.8%(10例12件)	0	0	0	7.8%(10例12件)
	出血性卵巣囊胞	4.7%(6例6件)	0.8%(1例1件)	0	0	5.5%(7例7件)	3.1%(4例4件)	0	0	0	3.1%(4例4件)
	性器出血	1.6%(2例2件)	0	0	0	1.6%(2例2件)	0	0	0	0	0
	消退出血不規則	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)
	外陰部びらん	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)	0	0	0	0	0
	性交出血	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)
呼吸器、胸部および縦隔障害	鼻出血	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)	0	0	0	0	0
	過換気	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)	0	0	0	0	0
	咽喉頭疼痛	4.7%(6例8件)	0	0	0	4.7%(6例8件)	0	0	0	0	0
	胸膜炎	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)	0	0	0	0	0
	呼吸異常	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)	0	0	0	0	0
	アレルギー性鼻炎	3.1%(4例5件)	0.8%(1例1件)	0	0	3.9%(5例6件)	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)
	鼻漏	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)	0	0	0	0	0
	上気道の炎症	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)	0	0	0	0	0
	ざ瘡	4.7%(6例6件)	0	0	0	4.7%(6例6件)	3.1%(4例4件)	0	0	0	3.1%(4例4件)
	脱毛症	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	皮膚囊腫	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)	0	0	0	0	0
	皮膚炎	0.8%(1例2件)	0	0	0	0.8%(1例2件)	0	0	0	0	0
	アレルギー性皮膚炎	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)	0	0	0	0	0
	アトピー性皮膚炎	0.8%(1例2件)	0	0	0	0.8%(1例2件)	0.8%(1例2件)	0	0	0	0.8%(1例2件)
	接触性皮膚炎	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)	0	0	0	0	0
	蕁疹	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)	0	0	0	0	0
	皮膚乾燥	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)	0	0	0	0	0
	湿疹	5.5%(7例7件)	0	0	0	5.5%(7例7件)	1.6%(2例2件)	0	0	0	1.6%(2例2件)
	紅斑	1.6%(2例2件)	0	0	0	1.6%(2例2件)	1.6%(2例2件)	0	0	0	1.6%(2例2件)
	多形紅斑	0	0.8%(1例1件)	0	0	0.8%(1例1件)	0	0.8%(1例1件)	0	0	0.8%(1例1件)
	皮下出血	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)	0	0	0	0	0
	嵌入爪	1.6%(2例2件)	0	0	0	1.6%(2例2件)	0	0	0	0	0
	皮膚疼痛	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)	0	0	0	0	0
	光線過敏性反応	0.8%(1例2件)	0	0	0	0.8%(1例2件)	0	0	0	0	0
	そう痒症	2.3%(3例3件)	0	0	0	2.3%(3例3件)	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)
	乾癬	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)	0	0	0	0	0

表 2.7.6L.2-27 第Ⅲ相長期投与臨床試験 有害事象重症度別一覧（続き）

器官分類 (SOC)	有害事象 (PT)	すべての有害事象 (発現数127例1119件)					関連の否定できない有害事象 (発現数114例469件)				
		軽度	中等度	重度	不明	計	軽度	中等度	重度	不明	計
皮膚および皮下組織障害	発疹	3.9%(5例5件)	0	0	0	3.9%(5例5件)	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)
	蕁麻疹	4.7%(6例6件)	0.8%(1例1件)	0	0	4.7%(6例7件)	0.8%(1例1件)	0.8%(1例1件)	0	0	1.6%(2例2件)
	爪床出血	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)	0	0	0	0	0
	慢性蕁麻疹	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)	0	0	0	0	0
	顔面感覚鈍麻	0	0.8%(1例1件)	0	0	0.8%(1例1件)	0	0.8%(1例1件)	0	0	0.8%(1例1件)
外科および内科処置	智歯抜歯	3.9%(5例5件)	0	0	0	3.9%(5例5件)	0	0	0	0	0
	抜歯	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)	0	0	0	0	0
血管障害	ほてり	1.6%(2例2件)	0.8%(1例1件)	0	0	2.3%(3例3件)	0.8%(1例1件)	0.8%(1例1件)	0	0	1.6%(2例2件)

表 2.7.6L.2-28 第Ⅲ相長期投与臨床試験 有害事象因果関係別一覧

器官分類(SOC)	有害事象 (PT)	すべての有害事象 (発現数127例1119件)			
		関連あり	関連なし	不明	計
	症例数				128
	有害事象発現例数	89.1%(114例469件)	92.2%(118例650件)	0	99.2%(127例1119件)
	有害事象発現件数	469	650	0	1119
血液およびリンパ系障害	貧血	2.3%(3例3件)	0	0	2.3%(3例3件)
	鉄欠乏性貧血	0	0.8%(1例1件)	0	0.8%(1例1件)
心臓障害	動悸	0.8%(1例1件)	0	0	0.8%(1例1件)
先天性、家族性および遺伝性障害	脊椎すべり症	0	0.8%(1例1件)	0	0.8%(1例1件)
耳および迷路障害	回転性めまい	0	1.6%(2例2件)	0	1.6%(2例2件)
眼障害	霰粒腫	0	0.8%(1例1件)	0	0.8%(1例1件)
	アレルギー性結膜炎	0	3.1%(4例5件)	0	3.1%(4例5件)
	腹部膨満	0.8%(1例1件)	1.6%(2例2件)	0	2.3%(3例3件)
胃腸障害	腹痛	0.8%(1例1件)	2.3%(3例3件)	0	3.1%(4例4件)
	下腹部痛	0.8%(1例3件)	6.3%(8例8件)	0	7.0%(9例11件)
	上腹部痛	11.7%(15例17件)	6.3%(8例9件)	0	18.0%(23例26件)
	大腸炎	0	0.8%(1例3件)	0	0.8%(1例3件)
	便秘	6.3%(8例9件)	2.3%(3例3件)	0	7.8%(10例12件)
	下痢	3.9%(5例5件)	6.3%(8例13件)	0	10.2%(13例18件)
	腸炎	0	4.7%(6例6件)	0	4.7%(6例6件)
	鼓腸	0.8%(1例1件)	0	0	0.8%(1例1件)
	食中毒	0	0.8%(1例1件)	0	0.8%(1例1件)
	胃炎	0.8%(1例1件)	3.1%(4例4件)	0	3.9%(5例5件)
	歯肉炎	0	2.3%(3例3件)	0	2.3%(3例3件)
	痔核	0.8%(1例1件)	1.6%(2例2件)	0	2.3%(3例3件)
	過敏性腸症候群	1.6%(2例2件)	0	0	1.6%(2例2件)
	悪心	25.8%(33例48件)	4.7%(6例6件)	0	28.9%(37例54件)
	歯周炎	0	1.6%(2例2件)	0	1.6%(2例2件)
	胃不快感	3.1%(4例4件)	1.6%(2例3件)	0	3.9%(5例7件)
	口内炎	1.6%(2例2件)	0	0	1.6%(2例2件)
	歯痛	0.8%(1例1件)	3.1%(4例5件)	0	3.9%(5例6件)
	嘔吐	1.6%(2例2件)	3.1%(4例4件)	0	4.7%(6例6件)
	排便痛	0.8%(1例1件)	0	0	0.8%(1例1件)
全身障害および投与局所状態	胸痛	0	0.8%(1例1件)	0	0.8%(1例1件)
	異常感	0.8%(1例2件)	0.8%(1例1件)	0	1.6%(2例3件)
	熱感	0.8%(1例1件)	0.8%(1例1件)	0	1.6%(2例2件)
	倦怠感	3.1%(4例4件)	0.8%(1例1件)	0	3.9%(5例5件)
	腫痛	0	0.8%(1例1件)	0	0.8%(1例1件)
	浮腫	1.6%(2例3件)	0.8%(1例2件)	0	2.3%(3例5件)
	末梢性浮腫	2.3%(3例7件)	0.8%(1例1件)	0	3.1%(4例8件)
	末梢冷感	0	0.8%(1例1件)	0	0.8%(1例1件)
	発熱	0.8%(1例1件)	8.6%(11例15件)	0	9.4%(12例16件)
	炎症性疼痛	0.8%(1例1件)	0	0	0.8%(1例1件)
肝胆道系障害	胆嚢炎	0	0.8%(1例1件)	0	0.8%(1例1件)
	胆石症	0	0.8%(1例1件)	0	0.8%(1例1件)
	肝機能異常	0.8%(1例1件)	0	0	0.8%(1例1件)
免疫系障害	季節性アレルギー	0	1.6%(2例2件)	0	1.6%(2例2件)
感染症および寄生虫症	急性副鼻腔炎	0	1.6%(2例2件)	0	1.6%(2例2件)
	急性扁桃炎	0	0.8%(1例1件)	0	0.8%(1例1件)
	バルトリン腺腫瘍	0	0.8%(1例1件)	0	0.8%(1例1件)
	気管支炎	0	1.6%(2例3件)	0	1.6%(2例3件)
	カンジダ症	0.8%(1例1件)	0.8%(1例1件)	0	1.6%(2例2件)
	膀胱炎	0	7.0%(9例9件)	0	7.0%(9例9件)
	歯菌	1.6%(2例2件)	6.3%(8例8件)	0	7.8%(10例10件)
	毛包炎	0	0.8%(1例1件)	0	0.8%(1例1件)
	胃腸炎	0	1.6%(2例2件)	0	1.6%(2例2件)
	単純ヘルペス	0	2.3%(3例4件)	0	2.3%(3例4件)
	带状疱疹	0.8%(1例1件)	0.8%(1例1件)	0	1.6%(2例2件)
	麦粒腫	0	3.1%(4例4件)	0	3.1%(4例4件)
	膿疱疹	0	0.8%(1例1件)	0	0.8%(1例1件)
	インフルエンザ	0	7.8%(10例10件)	0	7.8%(10例10件)
	鼻腫瘍	0	0.8%(1例1件)	0	0.8%(1例1件)
	鼻咽頭炎	0	66.4%(85例179件)	0	66.4%(85例179件)
	耳下腺炎	0	0.8%(1例1件)	0	0.8%(1例1件)
	扁桃周囲膿瘍	0	0.8%(1例1件)	0	0.8%(1例1件)
	咽頭炎	0	2.3%(3例4件)	0	2.3%(3例4件)
	鼻炎	0.8%(1例1件)	0.8%(1例1件)	0	1.6%(2例2件)
	卵管炎	0	0.8%(1例1件)	0	0.8%(1例1件)
	副鼻腔炎	0.8%(1例1件)	0	0	0.8%(1例1件)
	扁桃炎	0	0.8%(1例1件)	0	0.8%(1例1件)
	尿道炎	0.8%(1例1件)	0	0	0.8%(1例1件)
	腔カンジダ症	0	7.0%(9例9件)	0	7.0%(9例9件)
	腔感染	0	1.6%(2例2件)	0	1.6%(2例2件)
	外陰部炎	0	1.6%(2例2件)	0	1.6%(2例2件)
	外陰部腔炎	0	0.8%(1例1件)	0	0.8%(1例1件)
	クラミジア感染	0	0.8%(1例1件)	0	0.8%(1例1件)
	ウイルス性腸炎	0	0.8%(1例1件)	0	0.8%(1例1件)

表 2.7.6L.2-28 第Ⅲ相長期投与臨床試験 有害事象因果関係別一覧（続き）

器官分類 (SOC)	有害事象 (PT)	すべての有害事象 (発現数127例/1119件)			
		関連あり	関連なし	不明	計
感染症および寄生虫症	化膿	0	0.8%(1例1件)	0	0.8%(1例1件)
	細菌性肺炎	0	3.1%(4例4件)	0	3.1%(4例4件)
	外陰腔真菌感染	0	0.8%(1例1件)	0	0.8%(1例1件)
	動物咬傷	0	0.8%(1例1件)	0	0.8%(1例1件)
傷害、中毒および処置合併症	足関節部骨折	0	0.8%(1例1件)	0	0.8%(1例1件)
	節足動物刺傷	0	2.3%(3例3件)	0	2.3%(3例3件)
	足骨折	0	0.8%(1例1件)	0	0.8%(1例1件)
	角膜損傷	0	0.8%(1例1件)	0	0.8%(1例1件)
	関節脱臼	0	0.8%(1例1件)	0	0.8%(1例1件)
	関節捻挫	0	2.3%(3例3件)	0	2.3%(3例3件)
	筋挫傷	0	1.6%(2例2件)	0	1.6%(2例2件)
	挫傷	0	2.3%(3例3件)	0	2.3%(3例3件)
	熱傷	0	0.8%(1例1件)	0	0.8%(1例1件)
	皮膚裂傷	0	0.8%(1例1件)	0	0.8%(1例1件)
	靱帯損傷	0	0.8%(1例1件)	0	0.8%(1例1件)
	靱帯断裂	0	0.8%(1例1件)	0	0.8%(1例1件)
臨床検査	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0.8%(1例1件)	0	0	0.8%(1例1件)
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0.8%(1例1件)	2.3%(3例3件)	0	3.1%(4例4件)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0.8%(1例1件)	0	0.8%(1例1件)
	血中ビリルビン増加	0	0.8%(1例1件)	0	0.8%(1例1件)
	血中コレステロール増加	0.8%(1例1件)	0	0	0.8%(1例1件)
	血中クレアチニン増加	0	0.8%(1例1件)	0	0.8%(1例1件)
	血中フィブリノゲン減少	0	1.6%(2例2件)	0	1.6%(2例2件)
	血中フィブリノゲン増加	0	0.8%(1例1件)	0	0.8%(1例1件)
	血中铁減少	0	1.6%(2例2件)	0	1.6%(2例2件)
	血中铁増加	2.3%(3例3件)	3.9%(5例6件)	0	6.3%(8例9件)
	血中乳酸脱水素酵素増加	0.8%(1例1件)	0	0	0.8%(1例1件)
	血中トリグリセリド増加	3.9%(5例5件)	8.6%(11例12件)	0	12.5%(16例17件)
	C-反応性蛋白増加	0.8%(1例1件)	3.1%(4例4件)	0	3.9%(5例5件)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3.1%(4例4件)	2.3%(3例3件)	0	5.5%(7例7件)
	尿中ブドウ糖陽性	0.8%(1例1件)	0	0	0.8%(1例1件)
	尿中血陽性	0.8%(1例1件)	0	0	0.8%(1例1件)
	高比重リボ蛋白増加	0.8%(1例1件)	0.8%(1例1件)	0	1.6%(2例2件)
	肝機能検査値異常	1.6%(2例2件)	0	0	1.6%(2例2件)
	プラスミノーゲン増加	4.7%(6例6件)	1.6%(2例2件)	0	5.5%(7例8件)
	血小板数減少	0	0.8%(1例1件)	0	0.8%(1例1件)
	プロトロンビン時間延長	0.8%(1例2件)	0.8%(1例1件)	0	1.6%(2例3件)
	体重減少	0.8%(1例1件)	1.6%(2例2件)	0	2.3%(3例3件)
	体重増加	2.3%(3例3件)	0	0	2.3%(3例3件)
	白血球数増加	0.8%(1例1件)	0	0	0.8%(1例1件)
	血中リン増加	0	1.6%(2例2件)	0	1.6%(2例2件)
	血小板数増加	0	0.8%(1例1件)	0	0.8%(1例1件)
	尿中蛋白陽性	1.6%(2例2件)	1.6%(2例2件)	0	3.1%(4例4件)
	尿中ウロビリルン陽性	0	1.6%(2例2件)	0	1.6%(2例2件)
	インターロイキン濃度増加	2.3%(3例3件)	0	0	2.3%(3例3件)
代謝および栄養障害	食欲不振	1.6%(2例2件)	0	0	1.6%(2例2件)
	食欲減退	0.8%(1例1件)	0	0	0.8%(1例1件)
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	0	1.6%(2例2件)	0	1.6%(2例2件)
	関節炎	0	0.8%(1例1件)	0	0.8%(1例1件)
	背部痛	2.3%(3例3件)	3.1%(4例4件)	0	5.5%(7例7件)
	筋痛	0	0.8%(1例1件)	0	0.8%(1例1件)
	骨関節炎	0	0.8%(1例1件)	0	0.8%(1例1件)
	肩部痛	0	3.1%(4例5件)	0	3.1%(4例5件)
	筋肉疲労	0	0.8%(1例1件)	0	0.8%(1例1件)
	椎間板突出	0	0.8%(1例1件)	0	0.8%(1例1件)
	筋骨格硬直	0	6.3%(8例8件)	0	6.3%(8例8件)
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）	乳癌	0.8%(1例1件)	0	0	0.8%(1例1件)
	乳腺線維腺腫	0.8%(1例1件)	0	0	0.8%(1例1件)
	髄膜腫	0.8%(1例1件)	0	0	0.8%(1例1件)
	卵巣新生物	0.8%(1例1件)	0	0	0.8%(1例1件)
神経系障害	浮動性めまい	0	4.7%(6例6件)	0	4.7%(6例6件)
	体位性めまい	0.8%(1例1件)	0.8%(1例1件)	0	1.6%(2例2件)
	頭痛	15.6%(20例26件)	25.0%(32例58件)	0	37.5%(48例84件)
	感覚鈍麻	3.1%(4例4件)	0	0	3.1%(4例4件)
	片頭痛	1.6%(2例2件)	0.8%(1例1件)	0	1.6%(2例3件)
	神経痛	0	0.8%(1例1件)	0	0.8%(1例1件)
	坐骨神経痛	0	0.8%(1例1件)	0	0.8%(1例1件)
	傾眠	2.3%(3例3件)	0.8%(1例1件)	0	3.1%(4例4件)

表 2.7.6L.2-28 第Ⅲ相長期投与臨床試験 有害事象因果関係別一覧 (続き)

器官分類 (SOC)	有害事象 (PT)	すべての有害事象 (発現数127例/1119件)			
		関連あり	関連なし	不明	計
精神障害	うつ病	0	0.8% (1例1件)	0	0.8% (1例1件)
	早朝覚醒	0	0.8% (1例1件)	0	0.8% (1例1件)
	不眠症	0.8% (1例1件)	3.9% (5例7件)	0	4.7% (6例8件)
	気分変動	1.6% (2例2件)	0.8% (1例1件)	0	2.3% (3例3件)
	感情不安定	0.8% (1例1件)	0	0	0.8% (1例1件)
腎および尿路障害	間質性膀胱炎	0	0.8% (1例1件)	0	0.8% (1例1件)
	頻尿	0	0.8% (1例1件)	0	0.8% (1例1件)
生殖系および乳房障害	無月経	0.8% (1例1件)	0	0	0.8% (1例1件)
	乳房腫瘍	0.8% (1例1件)	0	0	0.8% (1例1件)
	乳房痛	3.9% (5例7件)	0.8% (1例1件)	0	4.7% (6例8件)
	子宮頸管ポリープ	0	0.8% (1例1件)	0	0.8% (1例1件)
	線維嚢胞性乳腺疾患	1.6% (2例2件)	0	0	1.6% (2例2件)
	女性陰部そう痒症	0.8% (1例1件)	3.9% (5例5件)	0	4.7% (6例6件)
	過少月経	0.8% (1例1件)	0	0	0.8% (1例1件)
	月経過多	9.4% (12例13件)	0	0	9.4% (12例13件)
	不正子宮出血	59.4% (76例162件)	10.2% (13例19件)	0	61.7% (79例181件)
	乳頭痛	0	0.8% (1例1件)	0	0.8% (1例1件)
	希発月経	12.5% (16例22件)	3.1% (4例4件)	0	15.6% (20例26件)
	卵巣嚢胞	0.8% (1例1件)	0	0	0.8% (1例1件)
	陰部そう痒症	0	0.8% (1例1件)	0	0.8% (1例1件)
	子宮肥大	0.8% (1例1件)	0.8% (1例1件)	0	1.6% (2例2件)
	乳房微細石灰化	0	0.8% (1例1件)	0	0.8% (1例1件)
	乳房不快感	7.8% (10例12件)	0	0	7.8% (10例12件)
	出血性卵巣嚢胞	3.1% (4例4件)	2.3% (3例3件)	0	5.5% (7例7件)
	性器出血	0	1.6% (2例2件)	0	1.6% (2例2件)
	消退出血不規則	0.8% (1例1件)	0	0	0.8% (1例1件)
	外陰部びらん	0	0.8% (1例1件)	0	0.8% (1例1件)
	性交出血	0.8% (1例1件)	0	0	0.8% (1例1件)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻出血	0	0.8% (1例1件)	0	0.8% (1例1件)
	過換気	0	0.8% (1例1件)	0	0.8% (1例1件)
	咽喉頭疼痛	0	4.7% (6例8件)	0	4.7% (6例8件)
	胸膜炎	0	0.8% (1例1件)	0	0.8% (1例1件)
	呼吸異常	0	0.8% (1例1件)	0	0.8% (1例1件)
	アレルギー性鼻炎	0.8% (1例1件)	3.1% (4例5件)	0	3.9% (5例6件)
	鼻漏	0	0.8% (1例1件)	0	0.8% (1例1件)
	上気道の炎症	0	0.8% (1例1件)	0	0.8% (1例1件)
	さ瘡	3.1% (4例4件)	1.6% (2例2件)	0	4.7% (6例6件)
	脱毛症	0	0.8% (1例1件)	0	0.8% (1例1件)
皮膚および皮下組織障害	皮膚嚢腫	0	0.8% (1例1件)	0	0.8% (1例1件)
	皮膚炎	0	0.8% (1例2件)	0	0.8% (1例2件)
	アレルギー性皮膚炎	0	0.8% (1例1件)	0	0.8% (1例1件)
	アトピー性皮膚炎	0.8% (1例2件)	0	0	0.8% (1例2件)
	接触性皮膚炎	0	0.8% (1例1件)	0	0.8% (1例1件)
	薬疹	0	0.8% (1例1件)	0	0.8% (1例1件)
	皮膚乾燥	0	0.8% (1例1件)	0	0.8% (1例1件)
	湿疹	1.6% (2例2件)	3.9% (5例5件)	0	5.5% (7例7件)
	紅斑	1.6% (2例2件)	0	0	1.6% (2例2件)
	多形紅斑	0.8% (1例1件)	0	0	0.8% (1例1件)
	皮下出血	0	0.8% (1例1件)	0	0.8% (1例1件)
	嵌入爪	0	1.6% (2例2件)	0	1.6% (2例2件)
	皮膚疼痛	0	0.8% (1例1件)	0	0.8% (1例1件)
	光線過敏性反応	0	0.8% (1例2件)	0	0.8% (1例2件)
	そう痒症	0.8% (1例1件)	1.6% (2例2件)	0	2.3% (3例3件)
	乾癬	0	0.8% (1例1件)	0	0.8% (1例1件)
	発疹	0.8% (1例1件)	3.1% (4例4件)	0	3.9% (5例5件)
	蕁麻疹	1.6% (2例2件)	3.9% (5例5件)	0	4.7% (6例7件)
	爪床出血	0	0.8% (1例1件)	0	0.8% (1例1件)
	慢性蕁麻疹	0	0.8% (1例1件)	0	0.8% (1例1件)
	顔面感覚鈍麻	0.8% (1例1件)	0	0	0.8% (1例1件)
外科および内科処置	智歯抜歯	0	3.9% (5例5件)	0	3.9% (5例5件)
	抜歯	0	0.8% (1例1件)	0	0.8% (1例1件)
血管障害	ほてり	1.6% (2例2件)	0.8% (1例1件)	0	2.3% (3例3件)

#### 2.7.6L.2.4.1.2 副作用の要約

本治験において発現した副作用（PT 別）発現例数の集計を表 2.7.6L.2-29 に示した。

##### 2.7.6L.2.4.1.2.1 発現率及び発現例数

本治験における副作用の発現率及び発現例数は 89.1% (114/128 例) であった。

また、期間別副作用発現率は、投与後 8 週間までの発現率が 71.9% (92/128 例) と最も高く、投与後 9～16 週間で 37.1% (46/124 例)、投与後 17～24 週間で 26.1% (31/119 例)、投与後 25～32 週間で 36.0% (41/114 例)、投与後 33～40 週間で 39.6% (44/111 例)、投与後 41～48 週間で 25.7% (28/109 例)、投与後 49～56 週間で 24.3% (26/107 例) 及び 56 週間超が 6.0% (6/100 例) とほぼ経時的に低下した。

##### 2.7.6L.2.4.1.2.2 発現頻度

発現頻度が高い副作用（10%以上の頻度）は、不正子宮出血 59.4% (76/128 例)、悪心 25.8% (33/128 例)、頭痛 15.6% (20/128 例)、希発月経 12.5% (16/128 例) 及び上腹部痛 11.7% (15/128 例) であった。

##### 2.7.6L.2.4.1.2.3 重症度

重症度別では、重度が 1.6% (2/128 例)、中等度が 7.0% (9/128 例)、軽度は 87.5% (112/128 例) であった。重度と判定された副作用は、乳癌及び髄膜腫の各 1 例計 2 例であった。

表 2.7.6L.2-29 副作用 (PT 別) 発現例数の集計 (SP)

対象例数 器官分類 (SOC)	有害事象名 (PT)	128 例		
		件数	例数	%
総発現例数			114	89.1
血液およびリンパ系障害	貧血	3	3	2.3
心臓障害	動悸	1	1	0.8
胃腸障害	腹部膨満	1	1	0.8
	腹痛	1	1	0.8
	下腹部痛	3	1	0.8
	上腹部痛	17	15	11.7
	便秘	9	8	6.3
	下痢	5	5	3.9
	鼓腸	1	1	0.8
	胃炎	1	1	0.8
	痔核	1	1	0.8
	過敏性腸症候群	2	2	1.6
	悪心	48	33	25.8
	胃不快感	4	4	3.1
	口内炎	2	2	1.6
	歯痛	1	1	0.8
	嘔吐	2	2	1.6
	排便痛	1	1	0.8
全身障害および投与局所様態	異常感	2	1	0.8
	熱感	1	1	0.8
	倦怠感	4	4	3.1
	浮腫	3	2	1.6
	末梢性浮腫	7	3	2.3
	発熱	1	1	0.8
肝胆道系障害	炎症性疼痛	1	1	0.8
感染症および寄生虫症	肝機能異常	1	1	0.8
	カンジダ症	1	1	0.8
	齲歯	2	2	1.6
	带状疱疹	1	1	0.8
	鼻炎	1	1	0.8
	副鼻腔炎	1	1	0.8
	尿道炎	1	1	0.8
臨床検査	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1	1	0.8
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	1	0.8
	血中コレステロール増加	1	1	0.8
	血中鉄増加	3	3	2.3
	血中乳酸脱水素酵素増加	1	1	0.8
	血中トリグリセリド増加	5	5	3.9
	C-反応性蛋白増加	1	1	0.8
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4	4	3.1
	尿中ブドウ糖陽性	1	1	0.8
	尿中血陽性	1	1	0.8
	高比重リポ蛋白増加	1	1	0.8
	肝機能検査値異常	2	2	1.6
	プラスミノーゲン増加	6	6	4.7
	プロトロンビン時間延長	2	1	0.8
	体重減少	1	1	0.8
	体重増加	3	3	2.3
	白血球数増加	1	1	0.8
	尿中蛋白陽性	2	2	1.6
	インターロイキン濃度増加	3	3	2.3
代謝および栄養障害	食欲不振	2	2	1.6
	食欲減退	1	1	0.8
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	3	3	2.3
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	乳癌	1	1	0.8
	乳腺線維腺腫	1	1	0.8
	髄膜腫	1	1	0.8
神経系障害	卵巣新生物	1	1	0.8
	体位性めまい	1	1	0.8
	頭痛	26	20	15.6
	感覚鈍麻	4	4	3.1
	片頭痛	2	2	1.6
	傾眠	3	3	2.3
精神障害	不眠症	1	1	0.8
	気分変動	2	2	1.6
	感情不安定	1	1	0.8
生殖系および乳房障害	無月経	1	1	0.8
	乳房腫瘍	1	1	0.8
	乳房痛	7	5	3.9
	線維囊胞性乳腺疾患	2	2	1.6
	女性陰部そう痒症	1	1	0.8
	過少月経	1	1	0.8
	月経過多	13	12	9.4
	不正子宮出血	162	76	59.4
	希発月経	22	16	12.5
	卵巣嚢胞	1	1	0.8
	子宮肥大	1	1	0.8
	乳房不快感	12	10	7.8
	出血性卵巣嚢胞	4	4	3.1
	消退出血不規則	1	1	0.8
	性交出血	1	1	0.8



表 2.7.6L.2-29 副作用 (PT 別) 発現例数の集計 (SP) (続き)

対象例数 器官分類 (SOC)	有害事象名 (PT)	128 例		
		件数	例数	%
呼吸器、胸郭および縦隔障害 皮膚および皮下組織障害	アレルギー性鼻炎	1	1	0.8
	ざ瘡	4	4	3.1
	アトピー性皮膚炎	2	1	0.8
	湿疹	2	2	1.6
	紅斑	2	2	1.6
	多形紅斑	1	1	0.8
	そう痒症	1	1	0.8
	発疹	1	1	0.8
	蕁麻疹	2	2	1.6
	顔面感覚鈍麻	1	1	0.8
血管障害	ほてり	2	2	1.6

## 2.7.6L.2.4.2 死亡、その他の重篤な有害事象

本治験において、死亡例は認められなかった。

本治験において発現した重篤な有害事象は 6 例 7 件に認められた。その重篤な有害事象発現症例の詳細を表 2.7.6L.2-30 に示した。その事象は、アレルギー性鼻炎、胆石症・胆嚢炎、乳癌、発熱及び髄膜腫の各 1 例 1 件並びに下腹部痛の 1 例 2 件であった。いずれも、治療のため入院又は入院期間の延長が必要なものであった。治験薬との因果関係については、アレルギー性鼻炎、胆石症・胆嚢炎及び発熱は関連ないと判定され、乳癌及び下腹部痛は関連不明と判定され、髄膜腫は関連ないともいえないと判定された。いずれも症状の消失、回復又は軽快が確認された。

表 2.7.6L.2-30 重篤な有害事象発現症例の詳細

症例 番号 (年齢)	薬剤	既往歴	合併症	有害事象 (PT 事象名)	有害事象発現 までの期間 <sup>1)</sup>	転帰	重症度	因果関係
B04-01 (37 歳)	IKH-01	自律神経失調症、 カンジダ性膣炎、 うつ病、肝機能障 害、腰痛	子宮筋腫、乳腺 症、アレルギー 性鼻炎、扁桃腺 炎	アレルギー性鼻 炎の悪化 (アレ ルギー性鼻炎)	306 日	前の状態に 回復	中等度	関連なし
				コメント 治験薬投与後 190 日にアレルギー性鼻炎の悪化がみられた。本被験者は治験参加以前よりネコアレルギーによるアレ ルギー性鼻炎を合併していた。他院 (耳鼻咽喉科) 受診時に鼻の手術を勧められ、治験薬投与後 306 日に手術を行う ことが決まったため、重篤と判断した。手術の翌日には退院し、その後、回復が確認された。術中の併用禁止薬の使 用なかった。 術式「鼻中隔矯正術、粘膜下下甲介骨切除術、後鼻神経凍結術、鼻粘膜焼灼術」 治験薬との因果関係は鼻中隔湾曲症、血管運動性鼻炎、温度変化、ネコアレルギーによるものであり、治験薬との関 連はないと判定された。				
B09-07 (43 歳)	IKH-01	胆石症	なし	胆石症 (胆石症)	82 日	前の状態に 回復	中等度	関連なし
				胆のう炎の疑 (胆嚢炎)	82 日	前の状態に 回復	中等度	関連なし
				コメント 治験薬投与開始後 82 日に右季肋部痛のため他院受診した。CT にて胆石症と診断され、入院。微熱があり、胆嚢炎の 疑いが残って、点滴と抗生剤投与により軽快し、退院した。その後の来院時に回復が確認された。他院 (入院先) の 主治医も治験薬との因果関係はないと判断しており、本患者に胆石症の既往があり、今回その再発と考えられ、治験 薬との関連はないと判定された。				

1) : 服薬開始から有害事象発現までの投与日数

表 2.7.6L.2-30 重篤な有害事象発現症例の詳細(続き)

症例番号 (年齢)	薬剤	既往歴	合併症	有害事象 (PT 事象名)	有害事象発現 までの期間 <sup>1)</sup>	転帰	重症度	因果関係
B13-01 (45 歳)	IKH-01	乳腺症	子宮腺筋症、子宮筋腫	右非浸潤性乳癌 (乳癌)	148 日	消失	重度	関連あり
コメント 治験登録時、乳房触診では異常は認められなかった。治験薬投与開始から 148 日目に被験者から、定期健診(組織診)で右非浸潤性乳癌と診断された旨、電話にて連絡があった。1 週間前に初めて、治験開始 1 年前に右乳房にしこりが認められ、1 年に 1 回、定期健診を受けていたとの情報提供がなされた。 他院にて、センチネルリンパ節生検の病理所見は、非浸潤性小葉癌であった。「# 1 右乳癌 (Tis n0 M0 stage 0)」と診断され、本人の希望により右乳房全摘術が施行された。術後 3 週後に全身状態良好にて退院し、乳癌の消失が確認された。オーソ M-21 の添付文書より治験薬との因果関係が考えられたが、治験責任医師は、投与開始 5 ヶ月後に発現したことから治験薬との因果関係は「不明」と判定した。								
B13-06 (33 歳)	IKH-01	腎盂腎炎	なし	咽頭痛・発熱(発熱)	362 日	消失	重度	関連なし
コメント 治験薬投与後 362 日に咽頭痛・発熱を主訴に来院した。体温 39.5 度、尿検査(尿蛋白(－)、尿糖(－)、尿潜血(+)(月経中のため)、pH7)及び血液検査(CRP4.79、WBC13700)を実施し、5%ブドウ糖、ビタミン C、プロフィットを静注した。クラリス、ケジフェン、イソジンガーグルを処方し帰宅した。同日、帰宅後クラリス、ケジフェンロキフェン内服するも解熱が見られず、採血結果を考慮し入院となる。入院時体温 36.8 度。入院後点滴及び内服治療開始した。入院 3 日目で降熱は認められず。入院 6 日目で点滴終了し、入院 9 日目に退院となった。 治験薬との因果関係は治験薬投与終了後の発症であり、偶発症と考えられ、治験薬との関連はないと判定された。								
B18-07 (44 歳)	IKH-01	なし	子宮腺筋症	前頭蓋底部髄膜腫(髄膜腫)	419 日(治験薬投与 218 日後に中止)	軽快	重度	関連あり
コメント 投与開始 218 日後に、肝機能障害の発現により試験を中止した。服薬中止 6 ヶ月後(投与開始 419 日後)、他院にて髄膜腫と診断され、摘出術が施行された。治験責任医師は、当初偶発症と考え治験薬との因果関係を否定した。その後手術を行った担当医から、「髄膜腫は治験薬服用の数年前より出現し、徐々に肥大化するに従い、頭痛が出現した可能性が大であること、また、治験薬と髄膜腫発症との因果関係は全くないが、髄膜腫と性ホルモンとの関連性を指摘する報告もあり、治験薬投与により髄膜腫の増大を早めた可能性が否定できない」との情報を入手し、治験責任医師は、因果関係を「関連ないともいえない」と再判定した。								
B21-04 (23 歳)	IKH-01	膀胱炎、卵巣出血	花粉症、不安症	下腹部痛の悪化(下腹部痛)	72 日	消失	軽度	関連あり
				下腹部痛の悪化(下腹部痛)	95 日	消失	軽度	関連あり
コメント 下腹部痛は 2 回発現した。1 回目は、下腹部痛の発現後入院し、その翌日に症状は消失し、退院した。3 日後、下腹部痛を訴え来院、ボルタレンサポ 25mg にて軽減し、ボルタレン内服で 6 日後症状は消失した。治験責任医師は、右卵巣の腫大がみられたが、左下腹部痛であったため、治験薬との因果関係を「不明」と判定した。2 週後、下腹部痛が再発し、再入院した。入院 3 日後に下腹部痛は消失し、退院した。右卵巣嚢腫捻転もしくはダグラス窩への嵌頓が原因と考えられた。治験責任医師は、本症例は以前より下腹部痛を繰り返していることから、治験薬との因果関係は「不明」と判定した。								

1)：服薬開始から有害事象発現までの投与日数

## 2.7.6L.2.4.3 他の重要な有害事象

本試験では、有害事象の発現により治験を中止した症例を重要な有害事象として取り扱うこととした。有害事象の発現により治験を中止した症例の一覧を表 2.7.6L.2-31 に示した。

有害事象の発現により、IKH-01 投与で治験中止に至った症例は、11.7% (15/128 例) であった。中止に至った有害事象は、悪心(2 例)、悪心・ほてり・食欲減退、嘔吐、頭痛・プラスミノゲン増加・顔面感覚鈍麻、紅斑、気分変動、感情不安定、うつ病、不正子宮出血、不正子宮出血・子宮肥大、下腹部痛・卵巣新生物、乳癌、肝機能検査値異常及び肝機能異常であった。なお、悪心の 1 例、うつ病及び不正子宮出血・子宮肥大については治験薬との因果関係はなかった。これらの有害事象は、本治験薬と同一成分・分量であるオーソ<sup>®</sup>M-21 で報告されている使用上の注意から予測される範囲のものであった。また、治験薬投与を中止した有害事象は、子宮肥大（追跡調査中に被験者が来院しなくなった）を除き、すべて消失、回復、軽快又は軽減が確認された。

表 2.7.6L.2-31 有害事象の発現により治験を中止した症例の一覧

症例 番号 (年齢)	薬剤	既往歴	合併症	有害事象 (PT 事象名)	有害事象 発現まで の期間 <sup>1)</sup>	転帰	重症度・ 重篤度	因果関係
B03-01 (28 歳)	IKH-01	なし	頭痛	両側上肢の紅斑 (紅斑)	259 日	消失	軽度・ 重篤でない	関連あり
B03-06 (36 歳)	IKH-01	子宮筋腫	不眠、子宮腺筋症	不正出血 (不正子宮出血)	14 日	消失	軽度・ 重篤でない	関連あり
B03-07 (42 歳)	IKH-01	卵巣嚢腫	頭痛、子宮筋腫	頭痛の悪化 (頭痛)	10 日	前の状態 に回復	中等度・ 重篤でない	関連あり
				プラスミノーゲン値 の上昇 (プラスミノー ゲン増加)	13 日	消失	中等度・ 重篤でない	関連あり
				顔面しびれ感 (左側限 局) (顔面感覚鈍麻)	13 日	消失	中等度・ 重篤でない	関連あり
B06-03 (34 歳)	IKH-01	なし	子宮腺筋症、花 粉症、子宮筋腫	子宮腫大 (子宮肥大)	89 日	消失せず	中等度・ 重篤でない	関連なし
				不正性器出血 (不正子 宮出血)	180 日	消失	軽度・ 重篤でない	関連なし
B10-01 (21 歳)	IKH-01	なし	日光過敏、寒冷 じんま疹、子宮 頸管炎	イライラ (不眠を伴 う) (気分変動)	5 日	消失	軽度・ 重篤でない	関連あり
B11-01 (27 歳)	IKH-01	卵巣出血、半月板 損傷、靱帯損傷、 人工妊娠中絶、過 呼吸症候群	花粉症、あれ、 手部炎症、便秘、 う歯、肌荒れ、 肩こり、頭痛	うつ病 (うつ病)	151 日	消失せず (軽減)	中等度・ 重篤でない	関連なし
B13-01 (45 歳)	IKH-01	乳腺症	子宮腺筋症、子 宮筋腫	右非浸潤性乳癌 (乳 癌)	148 日	消失	重度・重篤	関連あり
B16-04 (28 歳)	IKH-01	外陰ヘルペス、急 性胃炎、カンジダ 性膣炎、尿管結石	アレルギー性じん まく蕁麻疹、痒	嘔気 (悪心)	1 日	消失	中等度・ 重篤でない	関連あり
				のぼせ (ほてり)	1 日	消失	中等度・ 重篤でない	関連あり
				食欲低下 (食欲減退)	1 日	消失	中等度・ 重篤でない	関連あり
B16-08 (42 歳)	IKH-01	カンジダ性膣外 陰炎、卵巣腫瘍	アレルギー性鼻 炎、アレルギー 性結膜炎、乳腺 症	情緒不安定 (感情不安 定)	5 日	消失	中等度・ 重篤でない	関連あり
B17-01 (36 歳)	IKH-01	なし	子宮腺筋症、花 粉症	(悪心) 嘔吐 (嘔吐)	86 日	消失	軽度・ 重篤でない	関連あり
B17-05 (39 歳)	IKH-01	なし	子宮腺筋症、鉄 欠乏性貧血、胃 炎、花粉症、う 歯、片頭痛	肝機能検査値異常 (AST、ALT、γ-GTP の上昇) (肝機能検査 値異常)	172 日	消失	中等度・ 重篤でない	関連あり
B18-07 (44 歳)	IKH-01	なし	子宮腺筋症	肝機能障害 (ALT、AST、 γ-GTP、Al-P、プラス ミノーゲン) (肝機能 異常)	88 日	消失せず (軽快)	中等度・ 重篤でない	関連あり
B20-08 (23 歳)	IKH-01	なし	なし	悪心 (悪心)	89 日	消失	軽度・ 重篤でない	関連なし
B21-04 (23 歳)	IKH-01	膀胱炎、卵巣出血	花粉症、不安症	右卵巣嚢腫 (卵巣新生 物)	71 日	消失	軽度・ 重篤でない	関連あり
				下腹部痛の悪化 (下腹 部痛)	95 日	消失	軽度・重篤	関連あり
B21-06 (32 歳)	IKH-01	虫垂炎	突発性難聴、花 粉症	嘔気 (悪心)	78 日	消失	軽度・ 重篤でない	関連あり

1) : 服薬開始から有害事象発現までの投与日数

#### 2.7.6L.2.4.4 臨床検査値及びバイタルサイン

##### 2.7.6L.2.4.4.1 臨床検査値の評価

本治験において発現した臨床検査値異常変動重症度別一覧を表 2.7.6L.2-32 に、臨床検査値異常変動因果関係別一覧を表 2.7.6L.2-33 に示した。

本治験では、治験薬投与後に、医薬品等の副作用の重篤度分類基準におけるグレード 3 に該当する臨床検査値異常を示した症例は見られなかった。また、臨床検査値の異常変動ありと判定され発現頻度が高かった臨床検査項目は、トリグリセリド 12.6% (16/127 例)、Fe 9.4% (12/127 例)、 $\gamma$ -GTP 7.9% (10/127 例)、プラスミノーゲン 6.3% (8/127 例) 及び ALT 5.5% (7/127 例) であった。各検査項目別の推移において、有意な変動の認められた項目で、Fe、トリグリセリド及びプラスミノーゲンの増加の変動幅はやや大きかったが、その他の項目では変動幅も小さく、臨床的にも意味のある変化とは考えられなかった。なお、Fe の増加については、経血量の減少によるものと考えられた。トリグリセリドの増加については、IKH-01 と同一成分・分量のオーソ<sup>®</sup>M-21 で既に報告されており、プラスミノーゲンの増加については、経口避妊薬で既に知られている。また、トリグリセリドの増加については、食事の影響が一因として考えられた。

##### 2.7.6L.2.4.4.2 バイタルサインの評価

体重の異常変動ありと判定された症例が 6 例あったが、血圧は、異常変動ありと判定された症例はなかった。副作用として、体重の増加が 3 例及び体重の減少が 1 例に認められた。体重において、1 周期 ( $p=0.0022$ ) 及び 13 周期 ( $p=0.0353$ ) で有意な増加が認められ、3 周期 ( $p=0.0476$ )、4 周期 ( $p=0.0009$ ) 及び 7 周期 ( $p=0.0072$ ) で有意な減少が認められた。収縮期血圧において、7 周期 ( $p=0.0456$ ) 及び 10 周期 ( $p=0.0006$ ) に有意な上昇が認められ、拡張期血圧において、1 周期に有意な低下 ( $p=0.0034$ ) が、7 周期 ( $p=0.0302$ ) 及び 10 周期 ( $p=0.0168$ ) に有意な上昇が認められた。IKH-01 投与による体重並びに、収縮期血圧及び拡張期血圧で有意差が認められたが、その変動幅は小さく、臨床的にも意味のある変化とは考えられなかった。

表 2.7.6L.2-32 第Ⅲ相長期投与臨床試験 臨床検査値異常変動重症度別一覧

検査項目		すべての臨床検査異常変動					関連の否定できない臨床検査値異常変動				
		軽度	中等度	重度	不明	計	軽度	中等度	重度	不明	計
対象症例数						127例					127例
発現例数		35.4%(45例79件)	2.4%(3例9件)	0	0	37.0%(47例88件)	18.1%(23例35件)	2.4%(3例9件)	0	0	19.7%(25例44件)
白血球数	増加	1.6%(2例2件)	0	0	0	1.6%(2例2件)	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)
	減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
赤血球数	増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ヘモグロビン値	増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	減少	2.4%(3例3件)	0	0	0	2.4%(3例3件)	1.6%(2例2件)	0	0	0	1.6%(2例2件)
ヘマトクリット値	増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	減少	1.6%(2例2件)	0	0	0	1.6%(2例2件)	1.6%(2例2件)	0	0	0	1.6%(2例2件)
血小板数	増加	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)	0	0	0	0	0
	減少	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)	0	0	0	0	0
フィブリノーゲン	増加	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)	0	0	0	0	0
	減少	1.6%(2例2件)	0	0	0	1.6%(2例2件)	0	0	0	0	0
プラスミノーゲン	増加	4.7%(6例6件)	1.6%(2例2件)	0	0	6.3%(8例8件)	3.9%(5例5件)	1.6%(2例2件)	0	0	5.5%(7例7件)
	減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PT	延長	1.6%(2例2件)	0	0	0	1.6%(2例2件)	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)
	短縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
APTT	延長	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)
	短縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AT-Ⅲ	増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
総蛋白	増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アルブミン	増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
AST (GOT)	増加	1.6%(2例2件)	1.6%(2例2件)	0	0	3.1%(4例4件)	0.8%(1例1件)	1.6%(2例2件)	0	0	2.4%(3例3件)
	減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ALT (GPT)	増加	3.9%(5例5件)	1.6%(2例2件)	0	0	5.5%(7例7件)	1.6%(2例2件)	1.6%(2例2件)	0	0	3.1%(4例4件)
	減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
γ-GTP	増加	6.3%(8例8件)	1.6%(2例2件)	0	0	7.9%(10例10件)	3.9%(5例5件)	1.6%(2例2件)	0	0	5.5%(7例7件)
	減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
A1-P	増加	0	0.8%(1例1件)	0	0	0.8%(1例1件)	0	0.8%(1例1件)	0	0	0.8%(1例1件)
	減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.6L.2-32 第Ⅲ相長期投与臨床試験 臨床検査値異常変動重症度別一覧（続き）

検査項目		すべての臨床検査異常変動					関連の否定できない臨床検査値異常変動				
		軽度	中等度	重度	不明	計	軽度	中等度	重度	不明	計
対象症例数						127例					127例
LDH	増加	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)
	減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
総ビリルビン	増加	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)	0	0	0	0	0
	減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
総コレステロール	増加	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)
	減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
HDL-コレステロール	増加	1.6%(2例2件)	0	0	0	1.6%(2例2件)	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)
	減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
トリグリセリド	増加	12.6%(16例16件)	0	0	0	12.6%(16例16件)	3.9%(5例5件)	0	0	0	3.9%(5例5件)
	減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
BUN	増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
クレアチニン	増加	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)	0	0	0	0	0
	減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ca	増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Fe	増加	6.3%(8例8件)	0	0	0	6.3%(8例8件)	2.4%(3例3件)	0	0	0	2.4%(3例3件)
	減少	3.1%(4例4件)	0	0	0	3.1%(4例4件)	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)
P	増加	1.6%(2例2件)	0	0	0	1.6%(2例2件)	0	0	0	0	0
	減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Na	増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
K	増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cl	増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	減少	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿中蛋白	陽性	3.1%(4例4件)	0	0	0	3.1%(4例4件)	1.6%(2例2件)	0	0	0	1.6%(2例2件)
尿中糖	陽性	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)	0.8%(1例1件)	0	0	0	0.8%(1例1件)
尿中ウロビリノーゲン	陽性	1.6%(2例2件)	0	0	0	1.6%(2例2件)	0	0	0	0	0

表 2.7.6L.2-33 第Ⅲ相長期投与臨床試験 臨床検査値異常変動因果関係別一覧

検査項目		関連あり	関連なし	不明	計
対象症例数					127例
発現例数		19.7%(25例44件)	22.0%(28例44件)	0	37.0%(47例88件)
白血球数	増加	0.8%(1例1件)	0.8%(1例1件)	0	1.6%(2例2件)
	減少	0	0	0	0
赤血球数	増加	0	0	0	0
	減少	0	0	0	0
ヘモグロビン値	増加	0	0	0	0
	減少	1.6%(2例2件)	0.8%(1例1件)	0	2.4%(3例3件)
ヘマトクリット値	増加	0	0	0	0
	減少	1.6%(2例2件)	0	0	1.6%(2例2件)
血小板数	増加	0	0.8%(1例1件)	0	0.8%(1例1件)
	減少	0	0.8%(1例1件)	0	0.8%(1例1件)
フィブリノーゲン	増加	0	0.8%(1例1件)	0	0.8%(1例1件)
	減少	0	1.6%(2例2件)	0	1.6%(2例2件)
プラスミノーゲン	増加	5.5%(7例7件)	0.8%(1例1件)	0	6.3%(8例8件)
	減少	0	0	0	0
PT	延長	0.8%(1例1件)	0.8%(1例1件)	0	1.6%(2例2件)
	短縮	0	0	0	0
APTT	延長	0.8%(1例1件)	0	0	0.8%(1例1件)
	短縮	0	0	0	0
AT-Ⅲ	増加	0	0	0	0
	減少	0	0	0	0
総蛋白	増加	0	0	0	0
	減少	0	0	0	0
アルブミン	増加	0	0	0	0
	減少	0	0	0	0
AST (GOT)	増加	2.4%(3例3件)	0.8%(1例1件)	0	3.1%(4例4件)
	減少	0	0	0	0
ALT (GPT)	増加	3.1%(4例4件)	2.4%(3例3件)	0	5.5%(7例7件)
	減少	0	0	0	0
γ-GTP	増加	5.5%(7例7件)	2.4%(3例3件)	0	7.9%(10例10件)
	減少	0	0	0	0
Al-P	増加	0.8%(1例1件)	0	0	0.8%(1例1件)
	減少	0	0	0	0
LDH	増加	0.8%(1例1件)	0	0	0.8%(1例1件)
	減少	0	0	0	0
総ビリルビン	増加	0	0.8%(1例1件)	0	0.8%(1例1件)
	減少	0	0	0	0
総コレステロール	増加	0.8%(1例1件)	0	0	0.8%(1例1件)
	減少	0	0	0	0
HDL-コレステロール	増加	0.8%(1例1件)	0.8%(1例1件)	0	1.6%(2例2件)
	減少	0	0	0	0
トリグリセリド	増加	3.9%(5例5件)	8.7%(11例11件)	0	12.6%(16例16件)
	減少	0	0	0	0
BUN	増加	0	0	0	0
	減少	0	0	0	0
クレアチニン	増加	0	0.8%(1例1件)	0	0.8%(1例1件)
	減少	0	0	0	0
Ca	増加	0	0	0	0
	減少	0	0	0	0
Fe	増加	2.4%(3例3件)	3.9%(5例5件)	0	6.3%(8例8件)
	減少	0.8%(1例1件)	2.4%(3例3件)	0	3.1%(4例4件)
P	増加	0	1.6%(2例2件)	0	1.6%(2例2件)
	減少	0	0	0	0
Na	増加	0	0	0	0
	減少	0	0	0	0
K	増加	0	0	0	0
	減少	0	0	0	0
Cl	増加	0	0	0	0
	減少	0	0	0	0
尿中蛋白	陽性	1.6%(2例2件)	1.6%(2例2件)	0	3.1%(4例4件)
尿中糖	陽性	0.8%(1例1件)	0	0	0.8%(1例1件)
尿中ウロビリノーゲン	陽性	0	1.6%(2例2件)	0	1.6%(2例2件)



#### 2.7.6L.2.4.5 安全性の結論

今回認められた副作用は、IKH-01 と同一成分・分量であるオーソ®M-21 の使用上の注意から予測される範囲のものであり、また、オーソ®M-21 は、すでに臨床現場で広く使用されているものであることから、IKH-01 は子宮内膜症に伴う月経困難症に対して、オーソ®M-21 と同程度に長期に投与した場合でも安全に使用可能であると考えられた。

#### 2.7.6L.2.5 全般的結論

本試験では、低用量ピルが月経困難症に対して海外でのガイドラインに示され、本邦においても汎用されているが、月経困難症(子宮内膜症に伴うもの)患者に対する長期投与での有効性及び安全性の確認を目的とした。

本試験結果から、IKH-01 は、投与後早期から明らかな月経困難症スコア合計の改善が確認され、長期投与での効果に対する耐性の発現も認められないことから、月経困難症(子宮内膜症に伴うもの)に対し有効な薬剤であることが確認された。また、有害事象及び副作用の発現頻度及び程度は、IKH-01 と同一組成・分量であり経口避妊薬として製造承認を既に取得しているオーソ®M-21 の使用上の注意から予測される範囲のものであることから、IKH-01 は、月経困難症(子宮内膜症に伴うもの)に対して、オーソ®M-21 と同程度に長期に投与した場合でも安全に使用可能であると考えられた。

以上より、IKH-01 は月経困難症(子宮内膜症に伴うもの)に対して、有用な薬剤であると結論される。

## ルナベル配合錠 ULD

### 2.7.6U 個々の試験のまとめ

ノーベルファーマ株式会社

## ルナベル配合錠 ULD

### 2.7.6U 個々の試験のまとめ

#### 2.7.6U.1 NPC-01 の健康成人女性を対象とした単回薬物動態試験

ノーベルファーマ株式会社

## 2.7.6U.1 NPC-01 の健康成人女性を対象とした単回薬物動態試験 (治験実施計画書番号：NPC-01-3)

### 2.7.6U.1.1 試験目的、試験デザイン等の概要

試験目的、治験デザイン等の概要を表 2.7.6U.1-1 に示す。

表 2.7.6U.1-1 試験目的、治験デザイン等の概要

項目	内容
試験名	NPC-01 の健康成人女性を対象とした単回薬物動態試験
添付資料番号	5.3.3.1-2
試験目的	NPC-01 の健康成人女性に対する単回投与により、ノルエチステロン (NET) 及びエチニルエストラジオール (EE) の薬物動態を検討する。
開発のフェーズ	第Ⅲ相試験 (臨床薬理試験)
治験デザイン	非盲検単回投与試験
治験方法	日本人健康成人女性 12 名を対象とした非盲検単回投与により実施した。 文書にて同意が得られ、本治験の組入れ基準を満たした被験者に対し、NPC-01 1 錠を経口投与した。
対象	年齢 20～35 歳の日本人健康成人女性
選択基準	文書同意が得られ、症例登録時に以下の基準を満たすことが確認された健康成人女子志願者 (1) 年齢 20～35 歳の日本人健康成人女子 (2) BMI が 18.0～26.0 : BMI=体重(kg)/(身長(m)) <sup>2</sup> (少数点以下第 2 位を四捨五入) (3) 月経周期が 25～38 日で、変動が 6 日以内
除外基準	(1) エストロゲン依存性腫瘍 (例えば乳癌、子宮体癌)、子宮頸癌及びその疑いを指摘されたことがある女性 (2) 診断の確定していない異常性器出血のある女性 (3) 血栓性静脈炎、肺塞栓症、脳血管障害、冠動脈疾患又はその既往歴のある女性 (4) 喫煙者 (5) 前兆 (閃輝暗点、星型閃光等) を伴う片頭痛の女性 (6) 肺高血圧症又は心房細動を合併する心臓弁膜症の女性、亜急性細菌性心内膜炎の既往歴のある心臓弁膜症の女性 (7) 血管病変を伴う糖尿病女性 (糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症等) (8) 血栓性素因のある女性 (9) 抗リン脂質抗体症候群の疑いを指摘されたことがある女性 (10) 手術前 4 週以内、術後 2 週以内、産後 4 週以内及び長期間安静状態の女性 (11) 重篤な肝障害のある女性 (12) 肝腫瘍のある女性 (13) 脂質代謝異常のある女性 (14) 高血圧のある女性 (軽度の高血圧の女性を除く) (15) 耳硬化症の女性 (16) 妊娠中に黄疸、持続性そう痒症又は妊娠ヘルペスの既往歴のある女性 (17) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性

表 2.7.6U.1-1 試験目的、試験デザイン等の概要 (続き)

項目	内容
除外基準(続き)	(18) 授乳婦 (19) ステロイドホルモン治療中に投与を中止せざるを得ないような副作用あるいは過敏症が認められたことのある女性 (20) 性ホルモンの分泌に影響を与えることが推測される薬剤及びその誘導体の投与を受けている女性 (21) セイヨウオトギリソウ (セント・ジョーンズ・ワート) を含んでいる食品を常用している女性 (22) 症例登録前 2 ヶ月以内に次の薬剤の投与を受けた女性 ・黄体ホルモン、卵胞ホルモンを主成分とするホルモン剤 ・Gn-RH アゴニスト、テストステロン誘導体 ・卵胞ホルモン拮抗剤、アロマターゼ阻害剤 (23) スクリーニング 4 ヶ月以内に 400 mL を超える採血を行った女性 (24) スクリーニング 3 ヶ月以内に他の試験に参加した女性 (25) 試験責任 (分担) 医師が不適当と判断した女性
被験者数	計画時: 12 例 解析時: 12 例 安全性解析対象例数: 12 例 薬物動態解析対象例数: 12 例 目標被験者数の設定根拠: 薬物動態パラメータ算出可能な被験者数を設定した。
試験薬	NPC-01 (NET 1 mg 及び EE 0.02 mg 含有)
投与量及び投与方法	試験薬 1 錠を午前 9 時 (空腹時) に水 150 mL とともに経口にて単回投与した。
投与期間	単回投与
評価項目	<u>薬物動態の評価</u> 試験薬投与後の血清中ノルエチステロン及びエチニルエストラジオール濃度より、薬物動態パラメータ ( $C_{\max}$ 、 $AUC_{0-T}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $t_{\max}$ 、 $t_{1/2}$ 、 $kel$ 、 $MRT_{0-T}$ 、 $MRT_{0-\infty}$ ) を算出し、評価した。 <u>安全性の評価</u> 有害事象及び副作用 臨床検査 理学的検査
解析方法	(1) 薬物動態の評価 各被験者の血清中ノルエチステロン及びエチニルエストラジオール濃度より、薬物動態パラメータ ( $C_{\max}$ 、 $AUC_{0-T}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $t_{\max}$ 、 $t_{1/2}$ 、 $kel$ 、 $MRT_{0-T}$ 、 $MRT_{0-\infty}$ ) を求めた。 (2) 安全性の評価 有害事象及び副作用について、重症度別、因果関係別に集計した。 臨床検査及び理学的検査について、経時的な集計を行った。
試験実施医療機関・試験責任医師名	<div style="background-color: black; width: 100px; height: 1.2em; display: inline-block;"></div> <div style="background-color: black; width: 30px; height: 1.2em; display: inline-block;"></div> <div style="background-color: black; width: 30px; height: 1.2em; display: inline-block;"></div> <div style="background-color: black; width: 30px; height: 1.2em; display: inline-block;"></div>
試験期間	最初の被験者の同意取得日: 2010 年 11 月 24 日 最後の被験者の観察終了日: 2010 年 12 月 27 日

## 2.7.6U.1.2 解析したデータセット

12 名に治験薬の投薬、検査、観察が行われた。完了症例は 12 例であり、中止・脱落症例はなかった。薬物動態及び安全性は 12 例で評価した。

## 2.7.6U.1.3 薬物動態

## 2.7.6U.1.3.1 血清中薬物濃度

治験薬を投与した時の血清中薬物濃度 (NET、EE) を集計し、各測定時点における要約統計量 (例数、平均値、標準偏差、最大値、中央値、最小値) を算出し、表 2.7.6U.1-2 に示した。

表 2.7.6U.1-2 血清中薬物濃度の要約統計量

		薬物濃度									
		投薬前	0.5時間	1時間	1.5時間	2時間	4時間	6時間	9時間	12時間	24時間
ノルエチステロン濃度 (NET) (ng/mL)	例数	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	平均値	0.0000	3.5008	9.7858	11.1892	10.6183	5.5583	3.5092	2.3888	1.7940	0.5269
	標準偏差	0.0000	2.7810	5.8289	6.0957	5.5752	2.8867	2.0449	1.4313	1.0381	0.3133
	最大値	0.000	10.400	19.200	21.000	23.000	11.900	8.600	5.760	3.920	1.310
	中央値	0.0000	2.4900	7.4000	10.3200	9.1750	4.9050	3.3300	2.0050	1.4000	0.4705
	最小値	0.000	1.100	3.180	3.500	3.540	2.740	1.530	0.925	0.659	0.196
エチニルエストラジオール濃度 (EE) (pg/mL)	例数	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	平均値	0.00	26.86	49.57	52.57	51.34	33.79	23.32	14.60	8.48	1.03
	標準偏差	0.00	11.32	17.33	15.30	14.95	10.93	7.71	8.58	8.40	3.55
	最大値	0.0	46.3	85.4	74.4	69.6	53.9	40.4	31.4	24.7	12.3
	中央値	0.00	24.95	51.55	54.60	52.85	33.30	23.10	14.60	10.50	0.00
	最小値	0.0	10.8	16.7	26.1	26.2	17.0	11.4	0.0	0.0	0.0

測定値が定量限界未満の場合には 0 とみなして取り扱う

## 2.7.6U.1.3.2 薬物動態パラメータ

治験薬を投与した時の NET、EE の薬物動態パラメータ ( $C_{\max}$ 、 $AUC_{0-T}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $t_{\max}$ 、 $t_{1/2}$ 、 $kel$ 、 $MRT_{0-T}$ 、 $MRT_{0-\infty}$ ) の要約統計量を表 2.7.6U.1-3 に示した。

NET の  $C_{\max}$  は  $12.481 \pm 6.205$  ng/mL、 $AUC_{0-T}$  は  $69.183 \pm 36.316$  ng・hr/mL、 $AUC_{0-\infty}$  は  $75.096 \pm 38.303$  ng・hr/mL、 $t_{\max}$  は  $1.81 \pm 0.79$  hr、 $t_{1/2}$  は  $7.357 \pm 1.863$  hr、 $kel$  は  $0.101 \pm 0.029$  hr<sup>-1</sup>、 $MRT_{0-T}$  は  $6.340 \pm 0.459$  hr、 $MRT_{0-\infty}$  は  $8.723 \pm 1.688$  hr であった。また、EE の  $C_{\max}$  は  $55.783 \pm 17.201$  pg/mL、 $AUC_{0-T}$  は  $368.123 \pm 170.882$  pg・hr/mL、 $AUC_{0-\infty}$  は  $424.446 \pm 203.646$  pg・hr/mL、 $t_{\max}$  は  $1.50 \pm 0.43$  hr、 $t_{1/2}$  は  $5.499 \pm 2.207$  hr、 $kel$  は  $0.141 \pm 0.043$  hr<sup>-1</sup>、 $MRT_{0-T}$  は  $5.161 \pm 1.504$  hr、 $MRT_{0-\infty}$  は  $7.950 \pm 2.738$  hr であった。

表 2.7.6U.1-3 NET 及び EE の薬物動態パラメータの要約統計量

		$C_{\max}$	$AUC_{0-T}$	$AUC_{0-\infty}$	$t_{\max}$	$t_{1/2}$	$kel$	$MRT_{0-T}$	$MRT_{0-\infty}$
	単位	(ng/mL)	(ng・hr/mL)	(ng・hr/mL)	(hr)	(hr)	(hr <sup>-1</sup> )	(hr)	(hr)
ノルエチステロン (NET)	例数	12	12	12	12	12	12	12	12
	平均値	12.481	69.183	75.096	1.81	7.357	0.101	6.340	8.723
	標準偏差	6.205	36.316	38.303	0.79	1.863	0.029	0.459	1.688
	幾何平均値	10.927	61.473	66.966	1.69	7.125	0.097	6.325	8.581
	最大値	23.00	147.78	151.55	4.0	10.14	0.15	7.20	12.26
	中央値	10.750	56.845	60.918	1.75	7.237	0.096	6.343	8.349
	最小値	3.54	27.16	29.07	1.0	4.49	0.07	5.75	6.70
エチニルエストラジオール (EE)	単位	(pg/mL)	(pg・hr/mL)	(pg・hr/mL)	(hr)	(hr)	(hr <sup>-1</sup> )	(hr)	(hr)
	例数	12	12	12	12	12	12	12	12
	平均値	55.783	368.123	424.446	1.50	5.499	0.141	5.161	7.950
	標準偏差	17.201	170.882	203.646	0.43	2.207	0.043	1.504	2.738
	幾何平均値	53.050	328.381	383.021	1.44	5.179	0.134	4.969	7.619
	最大値	85.40	716.43	917.31	2.0	11.32	0.21	8.55	15.51
	中央値	57.250	380.713	394.041	1.50	4.754	0.146	5.374	6.857
	最小値	26.20	125.65	163.35	1.0	3.33	0.06	3.23	5.54

## 2.7.6U.1.4 安全性の評価

## 2.7.6U.1.4.1 有害事象及び副作用

## 2.7.6U.1.4.1.1 有害事象及び副作用の簡潔な要約

治験薬投与により有害事象が 12 例中 3 例 (25.0%) 5 件認められた。

同一症例に複数回の有害事象が発現している場合、最も程度の高い重症度に分類した重症度別では、中等度の有害事象が 2 例 (16.7%)、軽度の有害事象が 1 例 (8.3%) 認められた。

副作用は、3 例 (25.0%) 3 件であった。

重症度別では、中等度 1 例 (8.3%)、軽度 2 例 (16.7%) であった。

## 2.7.6U.1.4.1.2 有害事象及び副作用の表示

有害事象の集計を表 2.7.6U.1-4 に、副作用の集計を表 2.7.6U.1-5 に示した。

表 2.7.6U.1-4 有害事象の発現例数及び件数

SOC PT	例数	(%)	件数
安全性解析対象例数	12		
総有害事象発現例数	3	(25.0)	5
神経系障害	1	(8.3)	1
頭痛	1	(8.3)	1
生殖系および乳房障害	2	(16.7)	2
不正子宮出血	2	(16.7)	2
臨床検査	2	(16.7)	2
血中鉄減少	1	(8.3)	1
白血球数減少	1	(8.3)	1

表 2.7.6U.1-5 副作用の発現例数及び件数

SOC PT	例数	(%)	件数
安全性解析対象例数	12		
総副作用発現例数	3	(25.0)	3
生殖系および乳房障害	2	(16.7)	2
不正子宮出血	2	(16.7)	2
臨床検査	1	(8.3)	1
白血球数減少	1	(8.3)	1

## 2.7.6U.1.4.1.3 有害事象及び副作用の分析

重症度別有害事象及び副作用をそれぞれ表 2.7.6U.1-6 及び表 2.7.6U.1-7 に示した。

本治験において有害事象は 12 例中 3 例 5 件認められた。

個別事象では、中等度の有害事象が 2 例 2 件（頭痛、白血球数減少）、軽度の有害事象が 2 例 3 件（不正子宮出血、血中鉄減少）であった。中等度の頭痛は、治験薬投与後 15 日に発現した。投与後に発現しているが、発現までの時間的経過から、治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。なお、本症例については、回復が確認された。また、その他の有害事象についても、回復が確認された。

副作用は、中等度 1 例 1 件（白血球数減少）、軽度 2 例 2 件（不正子宮出血）であった。

表 2.7.6U.1-6 重症度別有害事象発現例数

SOC PT	重症度		
	軽度	中等度	重度
安全性解析対象例数	12		
総発現例数	1 (8.3)	2 (16.7)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
頭痛	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	2 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
不正子宮出血	2 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	1 (8.3)	1 (8.3)	0 (0.0)
血中鉄減少	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数減少	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)

表 2.7.6U.1-7 重症度別副作用発現例数

SOC PT	重症度		
	軽度	中等度	重度
安全性解析対象例数	12		
総発現例数	2 (16.7)	1 (8.3)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	2 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
不正子宮出血	2 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)
白血球数減少	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)

#### 2.7.6U.1.4.2 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本治験において、死亡例、重篤な有害事象及び有害事象により治験を中止した他の重要な有害事象は認められなかった。

#### 2.7.6U.1.4.3 臨床検査値、バイタルサイン

##### 2.7.6U.1.4.3.1 臨床検査値の評価

臨床検査項目ごとの推移において、特記すべき変化は認められなかった。

臨床検査異常値が発現し、異常変動と判定されたのは、白血球数減少 1 例、血中鉄減少 1 例の計 2 例であった。

##### 2.7.6U.1.4.3.2 バイタルサインの評価

血圧、脈拍数、体温及び体重において特記すべき変動はいずれの項目においても認められなかった。

#### 2.7.6U.1.4.4 安全性の結論

治験薬投与により有害事象は 12 例中 3 例に 5 件認められた。重篤な有害事象は認められなかった。重症度別（個別事象別）では、中等度の有害事象が 2 例 2 件（頭痛、白血球数減少）であり、軽度の有害事象が 2 例 3 件（不正子宮出血、血中鉄減少）であった。有害事象は、いずれも回復した。

副作用は、中等度 1 例 1 件（白血球数減少）、軽度 2 例 2 件（不正子宮出血）であった。また、臨床検査、理学的検査の推移においても、特記すべき変動は認められなかった。

以上より、本治験において安全性では特に問題は認められなかった。



#### 2.7.6U.1.5 全般的結論

本剤の健康成人女性に対する単回投与により、NET 及び EE の薬物動態が明らかになった。また、安全性では特に問題は認められなかった。

## ルナベル配合錠 ULD

### 2.7.6U 個々の試験のまとめ

#### 2.7.6U.2 NPC-01 の健康成人女性を対象とした反復投与臨床薬理試験

ノーベルファーマ株式会社

## 2.7.6U.2 NPC-01 の健康成人女性を対象とした反復投与臨床薬理試験 (治験実施計画書番号：NPC-01-4)

### 2.7.6U.2.1 試験目的、試験デザイン等の概要

試験目的、治験デザイン等の概要を表 2.7.6U.2-1 に示す。

表 2.7.6U.2-1 試験目的、治験デザイン等の概要

項目	内容
試験名	NPC-01 の健康成人女性を対象とした反復投与臨床薬理試験
添付資料番号	5.3.4.1-1
試験目的	NPC-01 の健康成人女性に対する反復投与により、NPC-01 の臨床薬理作用（エストラジオール、プロゲステロン、FSH 及び LH への影響）を検討する。
開発のフェーズ	第Ⅲ相試験（臨床薬理試験）
治験デザイン	単盲検反復投与試験
治験方法	<p>本治験は、日本人健康成人女性を対象とした単盲検反復投与試験であり、目標症例数を 16 例（NPC-01 群：8 例、ルナベル LD 群：8 例）として実施した。</p> <p>文書にて同意が得られ組入れ基準を満たした被験者に、置換ブロック法により作成した割付表に従い治験薬を割付け、月経 3 日目から NPC-01 あるいはルナベル配合錠 LD1 日 1 錠を 21 日間経口投与した。</p> <p>臨床薬理作用の評価のために、月経開始 3、6、9、12、15、18、21、24 日目に採血し、治験薬投与周期、投与前周期と投与後周期における、エストラジオール、プロゲステロン、FSH 及び LH の血清中濃度を測定した。</p> <p>安全性評価は、治験薬投与開始から再来月経確認時までの、有害事象及び副作用、臨床検査、理学的検査にて評価した。</p>
対象	年齢 20～35 歳の日本人健康成人女性
選択基準	<p>文書同意が得られ、症例登録時に以下の基準を満たすことが確認された健康成人女子志願者</p> <p>(1) 年齢 20～35 歳の日本人健康成人女子</p> <p>(2) BMI が 18.0～26.0 : BMI=体重(kg)/(身長(m))<sup>2</sup> (小数点以下第 2 位を四捨五入)</p> <p>(3) 月経周期が 25～38 日で、変動が 6 日以内</p>

表 2.7.6U.2-1 試験目的、治験デザイン等の概要 (続き)

項目	内容
除外基準	(1) エストロゲン依存性腫瘍(例えば乳癌、子宮体癌)、子宮頸癌及びその疑いのある女性 (2) 診断の確定していない異常性器出血のある女性 (3) 血栓性静脈炎、肺塞栓症、脳血管障害、冠動脈疾患又はその既往歴のある女性 (4) 喫煙者 (5) 前兆(閃輝暗点、星型閃光等)を伴う片頭痛の女性 (6) 肺高血圧症又は心房細動を合併する心臓弁膜症の女性、亜急性細菌性心内膜炎の既往歴のある心臓弁膜症の女性 (7) 血管病変を伴う糖尿病女性(糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症等) (8) 血栓性素因のある女性 (9) 抗リン脂質抗体症候群の女性 (10) 術前 4 週以内、術後 2 週以内、産後 4 週以内及び長期間安静状態の女性 (11) 重篤な肝障害のある女性 (12) 肝腫瘍のある女性 (13) 脂質代謝異常のある女性 (14) 高血圧のある女性(軽度の高血圧の女性を除く) (15) 耳硬化症の女性 (16) 妊娠中に黄疸、持続性そう痒症又は妊娠ヘルペスの既往歴のある女性 (17) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 (18) 授乳婦 (19) ステロイドホルモン治療中に投与を中止せざるを得ないような副作用あるいは過敏症が認められたことのある女性 (20) 性ホルモンの分泌に影響を与えることが推測される薬剤及びその誘導体の投与を受けている女性 (21) セイヨウオトギリソウ(セント・ジョーンズ・ワート)を含んでいる食品を常用している女性 (22) 症例登録前 2 ヶ月以内に次の薬剤の投与を受けた女性 ・黄体ホルモンあるいは卵胞ホルモンを主成分とするホルモン剤 ・Gn-RH アゴニスト、テストステロン誘導体 ・卵胞ホルモン拮抗剤、アロマターゼ阻害剤 (23) スクリーニング 4 ヶ月以内に 400mL を超える採血を行った女性 (24) スクリーニング 3 ヶ月以内に他の治験に参加した女性 (25) 治験責任(分担)医師が不適当と判断した女性

表 2.7.6U.2-1 試験目的、治験デザイン等の概要 (続き)

項目	内容
被験者数	計画時 16 例 (NPC-01 群 : 8 例、ルナベル LD 群 : 8 例) 投与時 14 例 (NPC-01 群 : 7 例、ルナベル LD 群 : 7 例) 臨床薬理作用解析対象例数 14 例 (NPC-01 群 : 7 例、ルナベル LD 群 : 7 例) 安全性解析対象例数 14 例 (NPC-01 群 : 7 例、ルナベル LD 群 : 7 例) 目標被験者数の設定根拠: 治験薬投与周期と投与前及び投与後周期での臨床薬理作用が比較可能な被験者数を設定した。
治験薬	被験薬: NPC-01 (NET 1 mg 及び EE 0.02 mg) 参照薬: ルナベル配合錠 LD (NET 1mg、EE 0.035mg)
投与量及び投与方法	治験薬 1 日 1 錠を毎日午前 9 時～9 時 30 分に 21 日間経口投与した。 なお、投与開始時期は月経 3 日目とした。
投与期間	21 日間
評価基準	<u>臨床薬理作用</u> (1) 主要エンドポイント: エストラジオール及びプロゲステロンの治験薬投与周期と投与前周期、投与後周期の AUC の変化量の比較 (2) 副次的エンドポイント: 以下の項目について、治験薬投与周期と投与前周期、投与後周期の比較 a) FSH 及び LH の治験薬投与周期と投与前周期、投与後周期の AUC の変化量 b) エストラジオール、プロゲステロン、FSH 及び LH の治験薬投与周期と投与前周期、投与後周期の各測定時点での変化量 <u>安全性の評価</u> 有害事象及び副作用 臨床検査 理学的検査
解析方法	(1) 臨床薬理作用の評価 1) 主要エンドポイント エストラジオール及びプロゲステロンの治験薬投与周期と投与前周期、投与後周期の AUC の変化量を主要エンドポイントとした。 2) 副次的エンドポイント 以下の項目を副次的エンドポイントとした。 a) FSH 及び LH の治験薬投与周期と投与前周期、投与後周期の AUC の変化量 b) エストラジオール、プロゲステロン、FSH 及び LH の治験薬投与周期と投与前周期、投与後周期の各測定時点での変化量 (2) 安全性の評価 有害事象及び副作用について、重症度別、因果関係別に集計した。 臨床検査及び理学的検査について、経時的な集計を行った。
治験実施医療機関・治験責任医師名	■■■■ ■■■ ■■■ ■■■
治験期間	最初の被験者の同意取得日: 2011 年 1 月 12 日 最後の被験者の観察終了日: 2011 年 7 月 11 日

### 2.7.6U.2.2 解析したデータセット

臨床薬理及び安全性の解析対象として、NPC-01 群 7 例、ルナベル LD 群 7 例、合計 14 例のデータを採用した。

### 2.7.6U.2.3 臨床薬理作用

#### 2.7.6U.2.3.1 血清中ホルモン濃度の解析

NPC-01、ルナベル配合錠 LD 投与による投与前、投与、投与後周期の血清中ホルモン濃度の要約統計量を表 2.7.6U.2-2 に示した。

投与前周期の血清中エストラジオール濃度では、NPC-01 群で 15 日目に  $243.9 \pm 205.8$  pg/mL、ルナベル LD 群で 12 日目に  $249.4 \pm 201.3$  pg/mL のピークが認められ、その後減少し始めた。投与後周期の血清中エストラジオール濃度では、両群とも顕著なピークは認められなかった。投与後周期の血清中エストラジオール濃度では、NPC-01 群及びルナベル LD 群でそれぞれ 12 日目と 15 日目に、 $285.0 \pm 117.5$  pg/mL、 $304.0 \pm 162.9$  pg/mL のピークが認められた。

投与前周期の血清中プロゲステロン濃度は、両群とも 15 日目から上昇し、NPC-01 群及びルナベル LD 群でそれぞれ 24 日目と 21 日目に  $11.51 \pm 7.56$  ng/mL、 $16.57 \pm 8.21$  ng/mL のピークを認めた。投与後周期の血清中プロゲステロン濃度は、両群とも 3 日目から 24 日目まで低値を維持した ( $0.45 \sim 1.64$  ng/mL、 $0.27 \sim 0.39$  ng/mL)。投与後周期の血清中プロゲステロン濃度は、両群とも 15 日目から上昇し、24 日目に NPC-01 群及びルナベル LD 群でそれぞれ  $15.78 \pm 15.13$  ng/mL、 $13.03 \pm 9.94$  ng/mL の最高値となった。

投与前周期の血清中 FSH 濃度は、NPC-01 群で 3 日目の  $5.687 \pm 1.080$  mIU/mL から減少した後、12 日目に  $5.657 \pm 3.869$  mIU/mL のわずかなピークが認められた。一方、ルナベル LD 群の血清中 FSH 濃度は 6 日目の  $5.480 \pm 1.610$  mIU/mL から減少した後、15 日目に  $5.883 \pm 2.605$  mIU/mL のわずかなピークが認められた。投与後周期の血清中 FSH 濃度は、投与前周期にみられたようなピークは認められなかったが、投与後周期の血清中 FSH 濃度は、両群とも 3 日目のそれぞれ  $7.251 \pm 3.256$  mIU/mL、 $5.809 \pm 1.328$  mIU/mL から減少した後、15 日目にそれぞれ  $7.931 \pm 7.671$  mIU/mL、 $5.979 \pm 2.679$  mIU/mL のピークが認められた。

投与前周期の血清中 LH 濃度では、15 日目に NPC-01 群及びルナベル LD 群でそれぞれ  $14.269 \pm 9.748$  mIU/mL、 $13.291 \pm 12.068$  mIU/mL のピークが認められた。投与後周期の血清中 LH 濃度では、両群ともにピークは消失した。投与後周期の血清中 LH 濃度では、15 日目に NPC-01 群及びルナベル LD 群でそれぞれ  $23.570 \pm 24.880$  mIU/mL、 $12.089 \pm 7.238$  mIU/mL のピークが認められた。

図 2.7.6U.2-1 にみられるように、NPC-01、ルナベル配合錠 LD 投与下でのエストラジオール濃度及びプロゲステロン濃度の投与後周期のホルモンパターンは、NPC-01、ルナベル配合錠 LD を投与していない投与前周期と異なったパターンを示し、投与後周期の各ホルモン濃度は、投与前周期に比べて低値を維持した。投与後周期の各ホルモン濃度は、投与前周期のパターンに回復し、投与前周期と同様なパターンを示した。

表 2.7.6U.2-2 血清中エストラジオール、プロゲステロン、FSH 及び LH 濃度の要約統計量

	投与群	項目	投与前周期							
			3日目	6日目	9日目	12日目	15日目	18日目	21日目	24日目
エストラジオール濃度 (pg/mL)	NPC-01群	例数	7	7	7	7	7	7	7	7
		平均値	44.0	49.7	72.3	153.0	243.9	194.6	230.1	224.7
		標準偏差	15.0	13.3	37.2	90.2	205.8	155.0	103.0	88.7
		95%信頼区間	30.1~57.9	37.5~62.0	37.9~106.7	69.6~236.4	53.5~434.2	51.2~338.0	134.9~325.4	142.7~306.8
		最大値	63	72	146	279	534	511	319	381
		中央値	44.0	50.0	63.0	124.0	106.0	187.0	257.0	237.0
		最小値	22	34	32	50	70	62	81	109
	ルナベル群	例数	7	7	7	7	7	7	7	7
		平均値	40.1	52.4	83.0	249.4	183.6	113.6	178.0	198.1
		標準偏差	10.5	13.3	37.5	201.3	135.1	49.8	58.6	116.1
		95%信頼区間	30.5~49.8	40.1~64.8	48.4~117.6	63.3~435.6	58.6~308.5	67.5~159.6	123.8~232.2	90.8~305.5
		最大値	63	76	140	597	381	178	239	391
		中央値	38.0	51.0	69.0	129.0	113.0	132.0	193.0	176.0
		最小値	32	34	46	47	57	48	69	66
	投与群	項目	投与後周期							
	NPC-01群	例数	7	7	7	7	7	7	7	7
		平均値	40.7	30.4	56.7	75.4	122.9	67.4	84.6	137.1
		標準偏差	15.9	10.0	46.1	93.1	225.0	60.5	83.6	220.8
		95%信頼区間	26.0~55.4	21.2~39.7	14.1~99.3	0.0~161.5	0.0~330.9	11.5~123.4	7.2~161.9	0.0~341.3
		最大値	70	47	152	275	630	191	219	615
		中央値	42.0	26.0	46.0	44.0	43.0	58.0	51.0	42.0
		最小値	22	20	16	0	0	12	0	0
	ルナベル群	例数	7	7	7	6	7	7	7	7
		平均値	36.6	22.4	21.9	23.5	21.9	18.6	20.0	16.1
		標準偏差	4.5	6.6	7.4	12.6	7.6	9.2	9.6	10.1
		95%信頼区間	32.4~40.8	16.3~28.6	15.0~28.7	10.2~36.8	14.8~28.9	10.0~27.1	11.2~28.8	6.8~25.5
		最大値	43	33	32	47	35	29	40	33
		中央値	38.0	23.0	24.0	18.5	22.0	19.0	16.0	17.0
		最小値	30	14	11	12	14	0	11	0
	投与群	項目	投与後周期							
	NPC-01群	例数	7	7	7	7	7	7	7	7
		平均値	40.6	64.3	121.3	285.0	176.9	151.6	224.6	213.4
		標準偏差	26.4	30.1	113.3	117.5	106.6	55.2	55.5	119.1
		95%信頼区間	16.1~65.0	36.4~92.1	16.5~226.1	176.4~393.6	78.3~275.5	100.5~202.6	173.3~275.9	103.3~323.6
		最大値	93	112	367	518	305	257	324	381
		中央値	37.0	59.0	75.0	247.0	132.0	142.0	222.0	189.0
		最小値	11	26	37	163	61	90	145	69
	ルナベル群	例数	7	7	7	7	7	7	7	7
		平均値	43.6	51.3	71.7	103.9	304.0	182.9	143.4	171.7
		標準偏差	13.4	15.9	28.1	66.9	162.9	136.3	64.7	93.6
		95%信頼区間	31.2~55.9	36.6~66.0	45.7~97.7	42.0~165.8	153.3~454.7	56.8~308.9	83.6~203.2	85.1~258.3
		最大値	66	75	131	236	456	413	220	319
		中央値	43.0	42.0	61.0	90.0	377.0	190.0	157.0	185.0
		最小値	24	35	45	42	44	46	52	57

\*:測定値が定量限界未満の場合には0とみなして取り扱う

	投与群	項目	投与前周期							
			3日目	6日目	9日目	12日目	15日目	18日目	21日目	24日目
プロゲステロン濃度 (ng/mL)	NPC-01群	例数	7	7	7	7	7	7	7	7
		平均値	0.53	0.53	0.54	0.61	1.18	4.75	9.53	11.51
		標準偏差	0.15	0.26	0.20	0.24	1.13	4.68	6.20	7.56
		95%信頼区間	0.40~0.67	0.29~0.76	0.36~0.73	0.39~0.84	0.14~2.23	0.42~9.07	3.79~15.27	4.52~18.51
		最大値	0.8	1.0	0.9	1.1	3.6	12.7	17.6	25.3
		中央値	0.49	0.45	0.49	0.57	0.66	3.02	8.31	8.17
		最小値	0.3	0.3	0.3	0.4	0.5	0.5	0.8	3.5
	ルナベル群	例数	7	7	7	7	7	7	7	7
		平均値	0.41	0.36	0.36	0.38	1.31	7.59	16.57	12.79
		標準偏差	0.08	0.09	0.09	0.06	1.05	4.81	8.21	6.67
		95%信頼区間	0.33~0.48	0.27~0.44	0.28~0.45	0.32~0.44	0.33~2.28	3.14~12.04	8.98~24.17	6.63~18.96
		最大値	0.5	0.5	0.5	0.5	3.0	13.3	23.9	22.9
		中央値	0.42	0.34	0.34	0.40	0.75	9.48	17.80	12.70
		最小値	0.3	0.2	0.3	0.3	0.5	0.4	0.4	1.1
	投与群	項目	投与後周期							
	NPC-01群	例数	7	7	7	7	7	7	7	7
		平均値	0.50	0.46	0.47	0.45	0.46	0.75	1.45	1.64
		標準偏差	0.16	0.25	0.21	0.23	0.25	0.94	2.73	3.04
		95%信頼区間	0.36~0.64	0.23~0.68	0.28~0.66	0.24~0.66	0.23~0.69	0.00~1.62	0.00~3.98	0.00~4.45
		最大値	0.8	1.0	0.8	0.9	0.9	2.9	7.6	8.5
		中央値	0.44	0.39	0.42	0.37	0.36	0.43	0.39	0.41
		最小値	0.4	0.2	0.3	0.2	0.2	0.2	0.2	0.3
	ルナベル群	例数	7	7	7	6	7	7	7	7
		平均値	0.39	0.33	0.30	0.30	0.27	0.30	0.30	0.28
		標準偏差	0.07	0.08	0.07	0.08	0.07	0.05	0.05	0.07
		95%信頼区間	0.33~0.46	0.25~0.40	0.24~0.36	0.21~0.38	0.20~0.33	0.25~0.34	0.26~0.35	0.22~0.34
		最大値	0.5	0.5	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
		中央値	0.40	0.29	0.27	0.27	0.27	0.28	0.30	0.26
		最小値	0.3	0.3	0.2	0.2	0.2	0.3	0.3	0.2
	投与群	項目	投与後周期							
	NPC-01群	例数	7	7	7	7	7	7	7	7
		平均値	0.48	0.48	0.52	0.58	2.91	8.77	13.61	15.78
		標準偏差	0.21	0.22	0.24	0.22	3.73	4.65	3.79	15.13
		95%信頼区間	0.28~0.67	0.28~0.69	0.30~0.74	0.38~0.79	0.00~6.36	4.47~13.07	10.11~17.12	1.79~29.77
		最大値	0.9	0.9	1.0	0.9	11.0	17.0	21.5	45.2
		中央値	0.44	0.37	0.41	0.57	1.29	7.58	12.10	15.00
		最小値	0.3	0.3	0.3	0.3	0.6	4.7	10.4	1.7
	ルナベル群	例数	7	7	7	7	7	7	7	7
		平均値	0.35	0.32	0.30	0.29	0.47	2.99	10.83	13.03
		標準偏差	0.13	0.09	0.07	0.04	0.27	3.80	8.28	9.94
		95%信頼区間	0.23~0.47	0.24~0.40	0.24~0.37	0.25~0.33	0.22~0.72	0.00~6.51	3.17~18.49	3.83~22.22
		最大値	0.6	0.5	0.4	0.3	1.1	11.4	24.1	28.8
		中央値	0.32	0.29	0.29	0.31	0.41	2.12	10.30	9.27
		最小値	0.2	0.2	0.2	0.2	0.3	0.4	0.3	0.4

\*:測定値が定量限界未満の場合には0とみなして取り扱う

NPC-01：ルナベル配合錠 ULD、ルナベル：ルナベル配合錠 LD

表 2.7.6U.2-2 血清中エストラジオール、プロゲステロン、FSH 及び LH 濃度の要約統計量 (続き)

	投与群	項目	投与前周期							
			3日目	6日目	9日目	12日目	15日目	18日目	21日目	24日目
FSH (mIU/mL)	NPC-01群	例数	7	7	7	7	7	7	7	7
		平均値	5.687	5.340	4.846	5.657	4.519	3.250	2.880	2.109
		標準偏差	1.080	1.069	0.599	3.869	0.667	0.688	1.902	0.672
		95%信頼区間	4.689~6.686	4.351~6.329	4.292~5.400	2.079~9.236	3.901~5.136	2.614~3.886	1.121~4.639	1.487~2.730
		最大値	6.75	6.94	5.86	14.25	5.51	4.38	6.93	3.18
		中央値	6.130	4.980	4.870	4.420	4.310	3.220	1.920	1.890
		最小値	3.60	4.30	3.88	2.91	3.70	2.31	1.70	1.38
	ルナベル群	例数	7	7	7	7	7	7	7	7
		平均値	5.450	5.480	5.026	4.704	5.883	3.420	3.329	2.859
		標準偏差	1.147	1.610	1.453	1.471	2.605	1.279	1.844	2.079
		95%信頼区間	4.389~6.511	3.991~6.969	3.682~6.370	3.344~6.064	3.473~8.292	2.237~4.603	1.623~5.034	0.936~4.781
		最大値	6.55	6.84	6.94	6.86	9.24	5.04	5.75	6.87
		中央値	6.020	5.850	4.740	5.200	6.240	3.720	2.860	2.490
		最小値	3.45	2.32	2.64	2.81	2.03	1.02	0.85	0.78
	NPC-01群	例数	7	7	7	7	7	7	7	7
		平均値	5.460	5.020	5.273	5.289	5.001	4.234	4.184	3.721
		標準偏差	1.451	0.757	1.194	1.567	1.693	1.711	1.878	1.571
		95%信頼区間	4.118~6.802	4.320~5.720	4.169~6.377	3.840~6.737	3.436~6.567	2.652~5.816	2.447~5.921	2.269~5.174
		最大値	8.42	5.87	6.45	7.06	7.96	7.32	6.79	5.88
		中央値	5.260	5.230	5.490	5.420	5.030	4.350	4.570	4.030
		最小値	4.09	4.01	3.50	2.42	2.19	1.82	1.35	1.29
	ルナベル群	例数	7	7	7	6	7	7	7	7
		平均値	5.066	5.550	5.371	5.567	4.920	4.344	3.909	3.583
		標準偏差	0.982	1.973	1.915	1.255	1.785	1.965	1.979	1.992
		95%信頼区間	4.157~5.974	3.726~7.374	3.601~7.142	4.250~6.884	3.269~6.571	2.527~6.162	2.079~5.738	1.740~5.426
		最大値	6.20	8.22	7.66	6.89	6.97	7.02	5.83	6.16
		中央値	5.350	5.630	5.550	5.940	5.770	5.270	4.620	4.240
		最小値	3.08	2.49	1.79	3.86	1.93	1.47	1.55	0.78
	NPC-01群	例数	7	7	7	7	7	7	7	7
		平均値	7.251	5.930	4.464	3.960	7.931	3.170	2.137	1.811
		標準偏差	3.256	2.453	0.951	1.248	7.671	1.803	0.851	0.495
		95%信頼区間	4.241~10.262	3.662~8.198	3.584~5.344	2.806~5.114	0.837~15.026	1.503~4.837	1.350~2.924	1.354~2.269
		最大値	12.69	11.45	5.84	5.92	23.93	6.53	3.35	2.25
		中央値	5.880	5.100	4.050	3.750	4.150	2.950	2.390	1.990
		最小値	3.94	4.59	3.67	2.54	2.34	1.09	1.06	0.81
	ルナベル群	例数	7	7	7	7	7	7	7	7
		平均値	5.809	5.057	5.211	4.389	5.979	5.323	3.191	3.161
		標準偏差	1.328	1.413	1.437	1.297	2.679	2.746	1.666	2.498
		95%信頼区間	4.580~7.037	3.750~6.364	3.882~6.541	3.189~5.588	3.501~8.457	2.783~7.863	1.650~4.732	0.851~5.472
		最大値	7.12	7.44	7.43	6.31	11.26	9.50	6.38	7.48
		中央値	6.180	4.740	5.330	4.230	5.020	4.470	2.630	2.230
		最小値	3.52	2.82	3.29	2.47	3.16	2.16	1.52	0.86

\*:測定値が定量限界未満の場合には0とみなして取り扱う

	投与群	項目	投与前周期							
			3日目	6日目	9日目	12日目	15日目	18日目	21日目	24日目
LH (mIU/mL)	NPC-01群	例数	7	7	7	7	7	7	7	7
		平均値	3.491	3.907	5.123	10.133	14.269	6.554	6.509	3.286
		標準偏差	1.866	1.542	1.945	8.206	9.748	4.906	10.106	1.250
		95%信頼区間	1.765~5.218	2.481~5.333	3.324~6.922	2.543~17.722	5.253~23.284	2.017~11.092	0.000~15.855	2.129~4.442
		最大値	5.76	6.80	7.35	26.81	30.01	17.02	29.35	5.31
		中央値	2.450	3.040	4.620	8.850	10.670	4.040	2.510	2.980
		最小値	1.08	2.50	2.71	3.39	4.33	3.41	1.63	1.49
	ルナベル群	例数	7	7	7	7	7	7	7	7
		平均値	3.204	3.419	3.696	7.109	13.291	4.681	3.980	3.179
		標準偏差	2.282	2.285	1.490	2.984	12.068	2.865	2.855	3.920
		95%信頼区間	1.094~5.315	1.306~5.532	2.317~5.074	4.349~9.868	2.130~24.452	2.032~7.331	1.339~6.621	0.000~6.804
		最大値	8.12	8.50	6.70	12.45	34.24	9.50	9.82	11.88
		中央値	2.630	2.750	3.150	5.530	6.960	5.170	3.600	1.820
		最小値	1.59	1.71	2.47	3.81	2.59	1.06	0.95	0.46
	NPC-01群	例数	7	7	7	7	7	7	7	7
		平均値	3.251	4.633	3.841	4.681	4.980	4.360	3.933	3.074
		標準偏差	1.852	2.483	0.829	1.130	2.311	2.811	1.751	2.153
		95%信頼区間	1.539~4.964	2.337~6.929	3.075~4.608	3.636~5.727	2.842~7.118	1.761~6.959	2.313~5.553	1.083~5.065
		最大値	6.96	8.86	4.74	6.00	9.64	10.53	6.59	7.64
		中央値	2.510	3.570	4.000	4.940	4.470	3.670	3.200	2.930
		最小値	1.63	1.57	2.49	2.72	2.79	1.85	2.16	1.37
	ルナベル群	例数	7	7	7	6	7	7	7	7
		平均値	2.364	3.471	3.560	3.983	3.127	2.577	1.821	1.953
		標準偏差	0.807	1.444	1.789	1.414	1.424	2.035	1.354	2.021
		95%信頼区間	1.618~3.110	2.136~4.807	1.906~5.214	2.500~5.467	1.811~4.444	0.695~4.460	0.569~3.074	0.083~3.822
		最大値	3.21	5.51	6.21	5.68	4.63	6.18	3.72	5.70
		中央値	2.430	3.590	3.610	3.940	3.480	3.000	1.600	1.860
		最小値	0.93	1.13	0.67	1.64	1.45	0.30	0.41	0.00
	NPC-01群	例数	7	7	7	7	7	7	7	7
		平均値	3.754	3.601	4.623	7.924	23.570	4.309	3.227	1.967
		標準偏差	1.227	0.968	1.471	3.957	24.880	1.970	2.064	0.824
		95%信頼区間	2.619~4.889	2.706~4.497	3.263~5.983	4.264~11.584	0.560~46.580	2.486~6.131	1.318~5.136	1.206~2.729
		最大値	5.30	5.27	6.35	15.41	59.86	6.46	6.73	3.24
		中央値	4.060	3.480	4.840	7.700	8.700	4.410	2.480	1.740
		最小値	1.61	2.05	2.89	3.63	3.25	1.47	0.80	0.91
	ルナベル群	例数	7	7	7	7	7	7	7	7
		平均値	2.443	2.831	4.563	5.324	12.089	8.857	3.811	3.149
		標準偏差	1.427	1.547	2.250	2.050	7.238	9.253	2.618	3.340
		95%信頼区間	1.123~3.763	1.401~4.262	2.482~6.643	3.428~7.220	5.394~18.783	0.300~17.414	1.390~5.233	0.059~6.238
		最大値	4.54	5.04	7.40	8.16	22.81	28.20	9.13	9.90
		中央値	2.630	2.490	3.720	4.470	10.370	5.400	3.470	1.870
		最小値	0.72	0.95	2.07	3.21	5.31	1.06	0.91	0.38

\*:測定値が定量限界未満の場合には0とみなして取り扱う

NPC-01 : ルナベル配合錠 ULD、ルナベル : ルナベル配合錠 LD



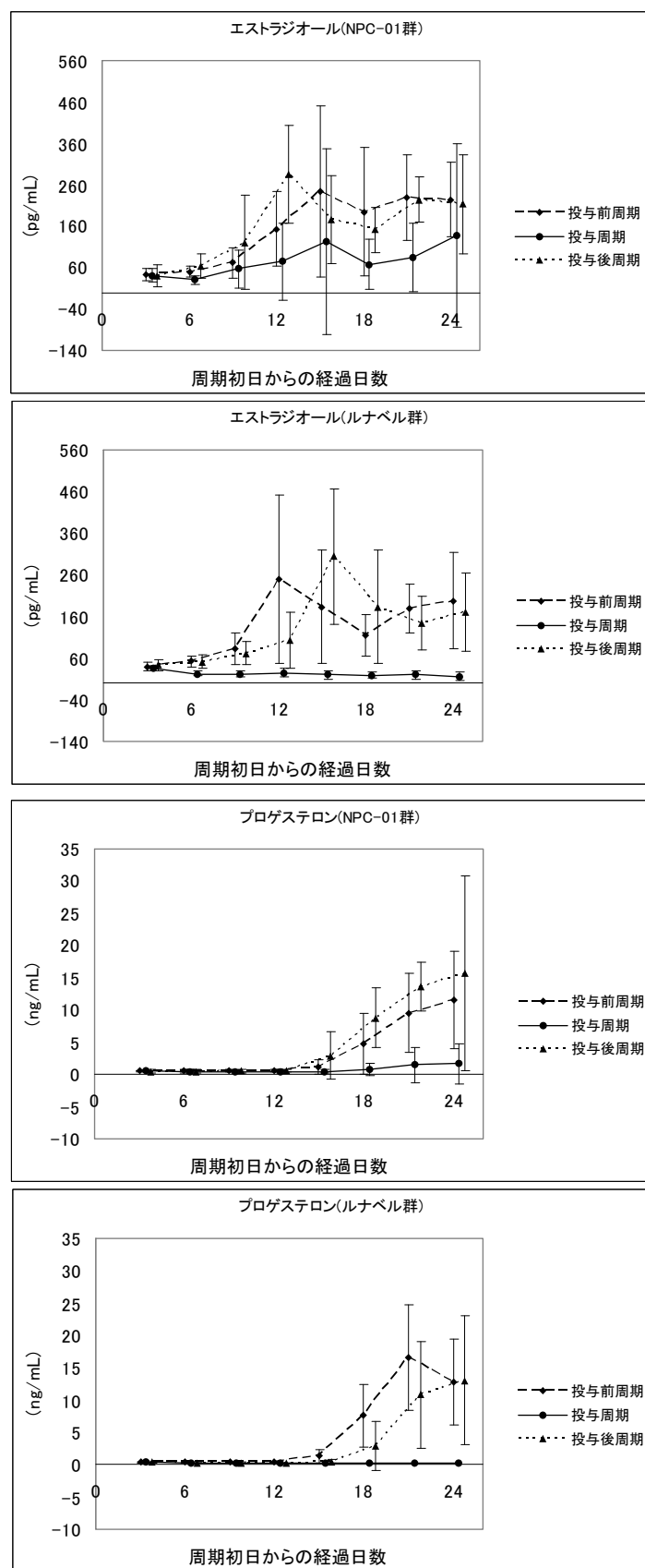


図 2.7.6U.2-1 血清中エストラジオール及びプロゲステロン濃度の推移 (群毎: 平均±SD)

NPC-01: ルナベル配合錠 ULD、ルナベル: ルナベル配合錠 LD

## 2.7.6U.2.3.2 主要エンドポイント

治験薬投与前周期、投与周期、投与後周期における血清中エストラジオール濃度、血清中プロゲステロン濃度のAUCを月経開始3日目から24日目までの経時的な測定値を用いて台形法により求め、その要約統計量並びに治験薬投与周期と投与前周期、投与後周期のAUCの変化量を表2.7.6U.2-3に示した。

血清中エストラジオール濃度のAUC変化量(投与前周期-投与周期及び投与後周期-投与周期)は、NPC-01群ではそれぞれ1654.7±1652.6 pg・day/mL、1872.6±1819.2 pg・day/mL、ルナベルLD群ではそれぞれ2478.0±793.0 pg・day/mL、2434.9±1151.5 pg・day/mLであり、両群ともに投与周期のAUCは投与前周期、投与後周期より有意に低値を示した(paired t test、P=0.038、P=0.034、P<0.001、P=0.001)。

血清中プロゲステロン濃度のAUC変化量(投与前周期-投与周期及び投与後周期-投与周期)は、NPC-01群ではそれぞれ54.171±25.769 ng・day/mL、89.711±47.882 ng・day/mL、ルナベルLD群ではそれぞれ93.148±45.867 ng・day/mL、59.344±49.160 ng・day/mLであり、両群ともに投与周期のAUCは投与前周期、投与後周期より有意に低値を示した(paired t test、P=0.001、P=0.003、P=0.002、P=0.019)。

表 2.7.6U.2-3 エストラジオール及びプロゲステロンのAUC変化量

	投与群		投与前周期-投与周期			検定****	投与後周期-投与周期			検定****
			投与前周期	投与周期	変化量**		投与後周期	投与後周期	変化量**	
エストラジオール濃度AUC (pg・day/mL)	NPC-01群	例数	7	7	7	P=0.038	7	7	7	P=0.034
		平均値	3233.8	1579.1	1654.7		1579.1	3451.7	1872.6	
		標準偏差	778.4	1578.6	1652.6		1578.6	902.8	1819.2	
		95%信頼区間	2513.9~3953.7	119.1~3039.0	126.3~3183.1		119.1~3039.0	2616.8~4286.6	190.2~3555.1	
		最大値	4430	4793	3413		4793	5082	4251	
	ルナベル群	中央値	3111.0	1066.5	1986.0	P<0.001	1066.5	3355.5	2206.5	P=0.001
		最小値	2151	183	-996		183	2465	-1118	
		例数	7	7	7		7	7	7	
		平均値	2937.4	459.4	2478.0		459.4	2894.4	2434.9	
		標準偏差	712.9	156.9	793.0		156.9	1149.1	1151.5	
プロゲステロン濃度AUC (ng・day/mL)	NPC-01群	95%信頼区間	2278.1~3596.7	314.3~604.6	1744.6~3211.4	P=0.001	314.3~604.6	1831.6~3957.1	1370.0~3499.9	P=0.003
		最大値	3839	728	3489		728	4389	3933	
		中央値	3081.0	456.0	2625.0		456.0	3339.0	2625.0	
		最小値	2000	234	1404		234	995	534	
	ルナベル群	例数	7	7	7		7	7	7	
		平均値	69.497	15.326	54.171		15.326	105.036	89.711	
		標準偏差	27.609	17.153	25.769		17.153	44.927	47.882	
		95%信頼区間	43.963~95.031	0.000~31.189	30.339~78.004		0.000~31.189	63.486~146.587	45.427~133.994	
		最大値	92.87	53.40	83.06		53.40	199.47	189.66	
	NPC-01群	中央値	82.260	8.775	48.630	P=0.002	8.775	91.050	73.590	P=0.019
		最小値	20.43	5.13	13.41		5.13	70.28	54.17	
		例数	7	7	7		7	7	7	
		平均値	99.508	6.360	93.148		6.360	65.704	59.344	
		標準偏差	46.031	1.043	45.867		1.043	49.159	49.160	
	ルナベル群	95%信頼区間	56.936~142.080	5.395~7.325	50.728~135.567		5.395~7.325	20.240~111.169	13.878~104.810	
		最大値	142.31	8.18	135.99		8.18	156.11	150.05	
		中央値	112.755	6.300	105.795		6.300	60.795	54.825	
		最小値	8.58	4.74	2.28		4.74	6.18	1.44	

\*:測定値が定量限界未満の場合には0とみなして取り扱う

\*\*:変化量 = 投与前周期 - 投与周期

\*\*\*:変化量 = 投与後周期 - 投与周期

\*\*\*\*:対応のあるT検定

NPC-01:ルナベル配合錠ULD、ルナベル:ルナベル配合錠LD

## 2.7.6U.2.3.3 副次的エンドポイント

## (1) FSH及びLHの治験薬投与周期と投与前周期、投与後周期のAUCの変化量

治験薬投与前周期、投与周期、投与後周期における血清中FSH濃度、血清中LH濃度のAUCの要約統計量並びに治験薬投与周期と投与前周期、投与後周期のAUCの変化量を表2.7.6U.2-4に示した。

血清中FSH濃度のAUC変化量(投与前周期-投与周期及び投与後周期-投与周期)は、NPC-01群ではそれぞれ-9.609±20.879 mIU・day/mL、-4.404±41.309 mIU・day/mL、ルナベルLD群ではそれぞれ-4.380±18.034 mIU・day/mL、0.538±30.497 mIU・day/mLであり、両群ともに投与周期のAUCは投与前周期、投与後周期とは有意な変化を示さなかった(paired t test、P=0.269、P=0.787、P=0.544、P=0.964)。

血清中 LH 濃度の AUC 変化量 (投与前周期-投与周期 及び 投与後周期-投与周期) は、NPC-01 群ではそれぞれ  $60.874 \pm 41.200$  mIU・day/mL、 $61.571 \pm 89.546$  mIU・day/mL、ルナベル LD 群ではそれぞれ  $57.124 \pm 50.821$  mIU・day/mL、 $59.837 \pm 25.549$  mIU・day/mL であり、NPC-01 群で投与周期の AUC は投与前周期より有意に低値を示したが (paired t test、 $P=0.008$ )、投与後周期とは有意な変化を示さなかった (paired t test、 $P=0.119$ )。一方、ルナベル LD 群では投与周期は投与前周期、投与後周期より有意に低値を示した (paired t test、 $P=0.025$ 、 $P<0.001$ )。

表 2. 7. 6U. 2-4 FSH 及び LH の AUC 変化量

	投与群	項目	投与前周期 - 投与周期			検定****	投与後周期 - 投与周期			検定****
			投与前周期	投与周期	変化量**		投与後周期	投与後周期	変化量***	
FSH濃度AUC (mIU・day/mL)	NPC-01群	例数	7	7	7	P=0.269	7	7	7	P=0.787
		平均値	91.168	100.776	-9.609		100.776	96.373	-4.404	
		標準偏差	15.343	21.170	20.879		21.170	42.407	41.309	
		95%信頼区間	76.978~105.358	81.197~120.355	-28.918~9.701		81.197~120.355	57.153~135.593	-42.608~33.801	
		最大値	117.11	125.22	16.14		125.22	185.91	69.81	
		中央値	88.020	102.315	-0.960		102.315	82.740	-20.775	
		最小値	76.22	60.08	-46.13		60.08	61.83	-42.48	
	ルナベル群	例数	7	7	7	P=0.544	7	7	7	P=0.964
		平均値	95.987	100.367	-4.380		100.367	100.905	0.538	
		標準偏差	30.330	36.990	18.034		36.990	26.338	30.497	
		95%信頼区間	67.936~124.038	66.157~134.577	-21.059~12.299		66.157~134.577	76.546~125.264	-27.667~28.742	
		最大値	125.84	140.09	13.67		140.09	138.86	35.12	
		中央値	98.415	113.070	-0.345		113.070	97.665	14.580	
		最小値	41.36	39.06	-41.67		39.06	53.64	-47.58	
LH濃度AUC (mIU・day/mL)	NPC-01群	例数	7	7	7	P=0.008	7	7	7	P=0.119
		平均値	149.649	88.774	60.874		88.774	150.345	61.571	
		標準偏差	32.948	31.752	41.200		31.752	81.385	89.546	
		95%信頼区間	119.177~180.120	59.409~118.140	22.771~98.978		59.409~118.140	75.077~225.613	-21.246~144.387	
		最大値	199.41	155.70	130.49		155.70	281.81	180.14	
		中央値	139.005	72.750	58.245		72.750	115.635	44.835	
		最小値	103.91	68.93	-1.59		68.93	57.48	-66.35	
	ルナベル群	例数	7	7	7	P=0.025	7	7	7	P<0.001
		平均値	118.101	60.977	57.124		60.977	120.814	59.837	
		標準偏差	58.310	27.951	50.821		27.951	39.552	25.549	
		95%信頼区間	64.174~172.029	35.127~86.828	10.123~104.126		35.127~86.828	84.235~157.393	36.209~83.466	
		最大値	230.16	89.13	157.04		89.13	166.28	93.15	
		中央値	124.590	73.125	47.010		73.125	103.950	62.685	
		最小値	57.89	20.60	-0.96		20.60	70.98	14.82	

\*:測定値が定量限界未満の場合には0とみなして取り扱う

\*\*:変化量 = 投与前周期 - 投与周期

\*\*\*:変化量 = 投与後周期 - 投与周期

\*\*\*\*:対応のあるt検定

NPC-01 : ルナベル配合錠 ULD、ルナベル : ルナベル配合錠 LD

(2) エストラジオール、プロゲステロン、FSH 及び LH の治験薬投与周期と投与前周期、投与後周期の各測定時点での血清中濃度の変化量

血清中ホルモン濃度の治験薬投与周期と投与前周期、投与後周期各測定時点での変化量の要約統計量を表 2. 7. 6U. 2-5 に示した。

### 1) エストラジオール濃度

NPC-01 群におけるエストラジオール濃度の各測定時点での変化量 (投与前周期-投与周期 及び 投与後周期-投与周期) は、それぞれ  $3.3 \pm 21.2 \sim 145.6 \pm 148.8$  pg/mL、 $-0.1 \pm 23.2 \sim 209.6 \pm 138.5$  pg/mL であり、投与周期の濃度はそれぞれ、21 日目、12 日目に最大の低下を示した。

ルナベル LD 群におけるエストラジオール濃度の各測定時点での変化量 (投与前周期-投与周期 及び 投与後周期-投与周期) は、それぞれ  $3.6 \pm 9.6 \sim 182.0 \pm 112.4$  pg/mL、 $7.0 \pm 13.9 \sim 282.1 \pm 160.6$  pg/mL であり、投与周期の濃度はそれぞれ 24 日目、15 日目に最大の低下を示した。

### 2) プロゲステロン濃度

NPC-01 群におけるプロゲステロン濃度の各測定時点での変化量 (投与前周期-投与周期 及び 投与後周期-投与周期) は、それぞれ  $0.03 \pm 0.07 \sim 9.87 \pm 7.99$  ng/mL、 $-0.02 \pm 0.10 \sim 14.14 \pm 14.87$  ng/mL であり、投与周期の濃度はいずれも 24 日目に最大の低下を示した。

ルナベル LD 群におけるプロゲステロン濃度の変化量 (投与前周期-投与周期 及び 投与後周期-投与周期) は、それぞれ  $0.01 \pm 0.10 \sim 16.27 \pm 8.20$  ng/mL、 $-0.04 \pm 0.14 \sim 12.75 \pm 9.96$  ng/mL であり、投与周期の濃度は、それぞれ 21 日目、24 日目に最大の低下を示した。

### 3) FSH 濃度

NPC-01 群における FSH 濃度の各測定時点での変化量 (投与前周期-投与周期 及び 投与後周期-投与周期) は、それぞれ  $-1.613 \pm 1.517 \sim 0.369 \pm 3.636$  mIU/mL、 $-2.047 \pm 2.221 \sim 2.930 \pm 8.142$

mIU/mL であった。

ルナベル LD 群における FSH 濃度の各測定時点での変化量（投与前周期-投与周期 及び 投与後周期-投与周期）は、それぞれ $-0.924 \pm 1.454 \sim -0.963 \pm 1.882$  mIU/mL、 $-0.858 \pm 1.559 \sim -1.059 \pm 3.254$  mIU/mL であった。

投与周期の FSH 濃度は両群ともに投与前周期、投与後周期に比べ大きく変化しなかった。

#### 4) LH 濃度

NPC-01 群における LH 濃度の各測定時点での変化量（投与前周期-投与周期 及び 投与後周期-投与周期）は、それぞれ $-0.726 \pm 2.404 \sim 9.289 \pm 8.111$  mIU/mL、 $-1.107 \pm 2.674 \sim 18.590 \pm 25.448$  mIU/mL であり、投与周期の濃度はいずれも 15 日目に最大の低下を示した。

ルナベル LD 群における LH 濃度の各測定時点での変化量（投与前周期-投与周期 及び 投与後周期-投与周期）は、それぞれ $-0.053 \pm 2.290 \sim 10.164 \pm 11.788$  mIU/mL、 $-0.640 \pm 1.525 \sim 8.961 \pm 7.446$  mIU/mL であり、投与周期の濃度はいずれも 15 日目に最大の低下を示した。

表 2. 7. 6U. 2-5 血清中エストラジオール、プロゲステロン、FSH 及び LH の変化量一覧 (1)

	投与群	項目	投与前周期 - 投与周期							
			3日目	6日目	9日目	12日目	15日目	18日目	21日目	24日目
エストラジオール濃度 (pg/mL)	NPC-01群	例数	7	7	7	7	7	7	7	7
		平均値	3.3	19.3	15.6	77.6	121.0	127.1	145.6	87.6
		標準偏差	21.2	17.5	66.2	147.0	188.1	184.0	148.8	276.9
		95%信頼区間	-16.3~22.9	3.1~35.5	-45.7~76.8	-58.4~213.5	-53.0~295.0	-43.0~297.3	7.9~283.2	-168.5~343.6
		最大値	27	46	130	279	457	440	262	337
		中央値	11.0	22.0	15.0	55.0	53.0	145.0	237.0	151.0
		最小値	-32	-3	-89	-151	-125	-129	-132	-506
	ルナベル群	例数	7	7	7	6	7	7	7	7
		平均値	3.6	30.0	61.1	168.0	161.7	95.0	158.0	182.0
		標準偏差	9.6	11.5	40.5	145.4	139.8	51.6	54.7	112.4
		95%信頼区間	-5.3~12.4	19.3~40.7	23.7~98.6	15.4~320.6	32.4~291.0	47.3~142.7	107.4~208.6	78.0~286.0
		最大値	23	43	127	376	367	156	216	358
		中央値	0.0	31.0	54.0	107.5	91.0	122.0	177.0	155.0
		最小値	-5	7	22	0	22	31	54	55
	NPC-01群	例数	7	7	7	7	7	7	7	7
		平均値	-0.1	33.9	64.6	209.6	54.0	84.1	140.0	76.3
		標準偏差	23.2	28.5	126.8	138.5	198.8	102.6	121.2	287.0
		95%信頼区間	-21.6~21.3	7.5~60.2	-52.7~181.8	81.5~337.6	-129.9~237.9	-10.8~179.1	27.9~252.1	-189.2~341.8
		最大値	48	76	332	418	267	215	284	306
		中央値	-6.0	26.0	29.0	206.0	53.0	110.0	165.0	145.0
		最小値	-20	5	-74	-28	-325	-101	-74	-546
	ルナベル群	例数	7	7	7	6	7	7	7	7
		平均値	7.0	28.9	49.9	77.3	282.1	164.3	123.4	155.6
		標準偏差	13.9	18.5	31.0	73.0	160.6	142.5	63.1	92.2
		95%信頼区間	-5.9~19.9	11.7~46.0	21.2~78.5	0.7~154.0	133.6~430.6	32.5~296.1	65.1~181.8	70.3~240.8
		最大値	34	53	109	217	428	204	204	302
		中央値	3.0	25.0	35.0	48.5	363.0	161.0	136.0	184.0
		最小値	-6	2	20	24	26	27	33	46

\*:測定値が定量限界未満の場合には0とみなして取り扱う

	投与群	項目	投与前周期 - 投与周期							
			3日目	6日目	9日目	12日目	15日目	18日目	21日目	24日目
プロゲステロン濃度 (ng/mL)	NPC-01群	例数	7	7	7	7	7	7	7	7
		平均値	0.03	0.07	0.07	0.16	0.73	3.99	8.08	9.87
		標準偏差	0.07	0.09	0.09	0.14	1.20	4.92	5.05	7.99
		95%信頼区間	-0.04~0.10	-0.01~0.16	-0.01~0.16	0.03~0.29	-0.39~1.84	-0.56~8.54	3.41~12.75	2.48~17.27
		最大値	0.2	0.2	0.2	0.5	3.4	12.5	15.3	24.9
		中央値	0.00	0.04	0.10	0.11	0.20	2.29	7.99	6.57
		最小値	0.0	0.0	-0.1	0.0	0.0	0.1	0.5	3.3
	ルナベル群	例数	7	7	7	6	7	7	7	7
		平均値	0.01	0.03	0.07	0.08	1.04	7.29	16.27	12.51
		標準偏差	0.10	0.13	0.10	0.10	1.04	4.80	8.20	6.66
		95%信頼区間	-0.08~0.10	-0.09~0.15	-0.03~0.16	-0.03~0.19	0.08~2.00	2.85~11.73	8.68~23.85	6.35~18.67
		最大値	0.2	0.2	0.3	0.2	2.8	13.0	23.6	22.6
		中央値	0.01	0.07	0.04	0.11	0.48	9.20	17.51	12.47
		最小値	-0.1	-0.1	0.0	-0.1	0.2	0.1	0.1	0.8
	NPC-01群	例数	7	7	7	7	7	7	7	7
		平均値	-0.02	0.03	0.05	0.13	2.45	8.02	12.16	14.14
		標準偏差	0.10	0.11	0.12	0.16	3.80	4.82	4.31	14.87
		95%信頼区間	-0.11~0.07	-0.07~0.13	-0.06~0.16	-0.02~0.28	-1.06~5.97	3.56~12.48	8.18~16.15	0.39~27.89
		最大値	0.2	0.2	0.2	0.5	10.7	16.5	20.9	44.4
		中央値	-0.05	0.03	0.06	0.10	0.67	5.13	11.48	12.49
		最小値	-0.2	-0.1	-0.1	0.0	0.2	4.2	7.2	1.3
	ルナベル群	例数	7	7	7	6	7	7	7	7
		平均値	-0.04	-0.01	0.01	-0.01	0.20	2.70	10.53	12.75
		標準偏差	0.14	0.12	0.06	0.08	0.26	3.80	8.28	9.96
		95%信頼区間	-0.18~0.09	-0.12~0.10	-0.05~0.06	-0.10~0.08	-0.04~0.45	-0.82~6.21	2.87~18.19	3.54~21.96
		最大値	0.2	0.2	0.1	0.1	0.8	11.1	23.8	28.6
		中央値	-0.09	-0.02	0.01	0.02	0.14	1.80	9.99	9.03
		最小値	-0.2	-0.1	-0.1	-0.1	0.0	0.1	0.1	0.2

\*:測定値が定量限界未満の場合には0とみなして取り扱う

NPC-01 : ルナベル配合錠 ULD、ルナベル : ルナベル配合錠 LD

表 2. 7. 6U. 2-5 血清中エストラジオール、プロゲステロン、FSH 及び LH の変化量一覧 (2)

	投与群	項目	投与前周期 - 投与周期							
			3日目	6日目	9日目	12日目	15日目	18日目	21日目	24日目
FSH (mIU/mL)	NPC-01群	例数	7	7	7	7	7	7	7	7
		平均値	0.227	0.320	-0.427	0.369	-0.483	-0.984	-1.304	-1.613
		標準偏差	1.171	0.777	1.357	3.636	1.526	1.734	2.126	1.517
		95%信頼区間	-0.856~1.310	-0.398~1.038	-1.682~0.828	-2.995~3.732	-1.894~0.928	-2.588~0.619	-3.271~0.662	-3.016~-0.210
		最大値	1.34	1.07	2.14	7.60	2.12	0.80	1.25	0.80
		中央値	0.250	0.650	-0.610	0.300	-0.840	-0.520	-2.020	-2.650
		最小値	-1.57	-0.92	-1.96	-3.24	-2.60	-4.10	-3.92	-2.70
	ルナベル群	例数	7	7	7	6	7	7	7	7
		平均値	0.384	-0.070	-0.346	-0.547	0.963	-0.924	-0.580	-0.724
		標準偏差	0.709	1.014	1.380	1.031	1.882	1.454	1.200	1.189
		95%信頼区間	-0.272~1.040	-1.008~0.868	-1.622~0.931	-1.628~0.535	-0.778~2.704	-2.269~0.421	-1.690~0.530	-1.824~0.376
		最大値	1.34	1.17	1.36	1.38	3.19	1.28	0.66	0.71
		中央値	0.370	-0.170	-0.380	-0.745	0.470	-0.450	-0.040	-0.160
		最小値	-0.57	-1.68	-2.92	-1.69	-2.27	-2.86	-2.97	-2.47
	NPC-01群	例数	7	7	7	7	7	7	7	7
		平均値	1.791	0.910	-0.809	-1.329	2.930	-1.064	-2.047	-1.910
		標準偏差	2.611	2.135	1.074	1.753	8.142	2.367	2.221	1.528
		95%信頼区間	-0.623~4.206	-1.065~2.885	-1.801~0.184	-2.950~0.293	-4.600~10.460	-3.253~1.124	-4.102~0.007	-3.323~-0.497
		最大値	7.28	5.58	0.33	1.01	18.90	1.87	1.20	0.45
		中央値	1.180	0.420	-0.610	-1.020	-0.680	-0.720	-2.180	-2.310
		最小値	-0.30	-0.45	-2.37	-4.43	-3.81	-4.65	-5.73	-3.89
	ルナベル群	例数	7	7	7	6	7	7	7	7
		平均値	0.743	-0.493	-0.160	-0.858	1.059	0.979	-0.717	-0.421
		標準偏差	0.811	2.015	1.779	1.559	3.254	2.729	1.782	2.426
		95%信頼区間	-0.008~1.493	-2.357~1.371	-1.805~1.485	-2.494~0.778	-1.951~4.068	-1.546~3.503	-2.365~0.931	-2.665~1.823
		最大値	1.71	1.70	2.31	1.06	7.53	5.02	1.76	2.79
		中央値	0.440	0.330	0.290	-1.055	1.120	0.690	-0.460	0.080
		最小値	-0.50	-3.48	-2.33	-2.67	-2.23	-2.55	-3.34	-4.46

\*:測定値が定量限界未満の場合には0とみなして取り扱う

	投与群	項目	投与前周期 - 投与周期							
			3日目	6日目	9日目	12日目	15日目	18日目	21日目	24日目
LH (mIU/mL)	NPC-01群	例数	7	7	7	7	7	7	7	7
		平均値	0.240	-0.726	1.281	5.451	9.289	2.194	2.576	0.211
		標準偏差	1.038	2.404	1.790	8.120	8.111	6.169	9.346	2.403
		95%信頼区間	-0.720~1.200	-2.949~1.498	-0.374~2.937	-2.058~12.961	1.787~16.790	-3.511~7.900	-6.068~11.219	-2.011~2.434
		最大値	2.04	0.93	3.35	21.71	20.37	13.12	23.36	2.81
		中央値	0.190	-0.260	2.130	4.000	6.200	0.630	-0.460	0.360
		最小値	-1.20	-6.02	-0.74	-1.80	-0.67	-6.60	-4.43	-4.66
	ルナベル群	例数	7	7	7	6	7	7	7	7
		平均値	0.840	-0.053	0.136	2.865	10.164	2.104	2.159	1.226
		標準偏差	2.396	2.290	1.961	3.108	11.788	1.677	2.450	2.355
		95%信頼区間	-1.376~3.056	-2.170~2.065	-1.678~1.949	-0.397~6.127	-0.738~21.066	0.554~3.655	-0.108~4.425	-0.953~3.404
		最大値	5.69	4.36	2.24	8.46	29.84	5.15	6.10	6.18
		中央値	0.470	-0.120	0.360	2.370	2.590	2.050	3.090	0.860
		最小値	-1.49	-2.78	-3.56	-0.08	-0.23	0.58	-0.41	-1.32
	NPC-01群	例数	7	7	7	7	7	7	7	7
		平均値	0.503	-1.031	0.781	3.243	18.590	-0.051	-0.706	-1.107
		標準偏差	1.086	2.815	1.861	4.703	25.448	3.165	2.744	2.674
		95%信頼区間	-0.502~1.508	-3.634~1.572	-0.939~2.502	-1.107~7.592	-4.945~42.125	-2.978~2.876	-3.244~1.832	-3.580~1.366
		最大値	1.55	2.02	3.36	12.69	53.94	3.19	3.53	1.24
		中央値	0.830	-0.280	1.440	2.760	3.700	0.440	-0.350	0.030
		最小値	-1.66	-6.81	-1.50	-1.47	-4.83	-6.12	-4.22	-6.73
	ルナベル群	例数	7	7	7	6	7	7	7	7
		平均値	0.079	-0.640	1.003	1.693	8.961	6.280	1.990	1.196
		標準偏差	0.872	1.525	2.061	1.820	7.446	9.190	2.830	3.347
		95%信頼区間	-0.727~0.885	-2.050~0.770	-0.903~2.909	-0.216~3.603	2.075~15.848	-2.219~14.779	-0.627~4.607	-1.900~4.292
		最大値	1.33	1.84	4.91	4.05	20.23	25.17	7.53	6.76
		中央値	0.200	-0.350	0.480	1.785	6.550	2.440	2.170	0.790
		最小値	-1.57	-3.27	-0.97	-1.21	1.83	-0.78	-1.36	-4.42

\*:測定値が定量限界未満の場合には0とみなして取り扱う

NPC-01 : ルナベル配合錠 ULD、ルナベル : ルナベル配合錠 LD

## 2.7.6U.2.4 安全性の評価

### 2.7.6U.2.4.1 有害事象及び副作用

#### 2.7.6U.2.4.1.1 有害事象及び副作用の簡潔な要約

治験薬投与により有害事象が、NPC-01 群、ルナベル LD 群ともに 7 例中 6 例 (85.7%) 21 件認められた。

有害事象を重症度別にみると、中等度の有害事象が、NPC-01 群で 7 例中 3 例 (42.9%)、ルナベル LD 群で 7 例中 1 例 (14.3%)、軽度の有害事象が、NPC-01 群で 7 例中 3 例 (42.9%)、ルナベル LD 群で 7 例中 5 例 (71.4%) にそれぞれ認められた。

副作用は、NPC-01 群 7 例中 6 例 (85.7%)、ルナベル LD 群 7 例中 4 例 (57.1%) であった。

副作用の重症度は、いずれも軽度であった。

## 2.7.6U.2.4.1.2 有害事象及び副作用の表示

有害事象の集計を表 2.7.6U.2-6 に、副作用の集計を表 2.7.6U.2-7 に示した。

表 2.7.6U.2-6 有害事象の発現例数及び件数

有害事象の発現例数及び件数

SOC PT	NPC-01群		ルナベル群	
	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
安全性解析対象例数	7		7	
総有害事象発現例数	6 (85.7)	21	6 (85.7)	21
感染症および寄生虫症	3 (42.9)	3	2 (28.6)	2
鼻咽頭炎	2 (28.6)	2	1 (14.3)	1
咽頭炎	1 (14.3)	1		
扁桃炎			1 (14.3)	1
神経系障害	1 (14.3)	1	1 (14.3)	2
頭痛			1 (14.3)	2
緊張性頭痛	1 (14.3)	1		
胃腸障害	4 (57.1)	4	1 (14.3)	3
腹部不快感			1 (14.3)	1
腹痛	1 (14.3)	1	1 (14.3)	1
上腹部痛	1 (14.3)	1		
アフタ性口内炎	1 (14.3)	1		
口内炎			1 (14.3)	1
歯痛	1 (14.3)	1		
筋骨格系および結合組織障害	1 (14.3)	1		
筋骨格硬直	1 (14.3)	1		
生殖系および乳房障害	6 (85.7)	9	4 (57.1)	14
月経過多			2 (28.6)	2
不正子宮出血	5 (71.4)	6	3 (42.9)	8
希発月経	2 (28.6)	3	4 (57.1)	4
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (14.3)	1		
熱感	1 (14.3)	1		
臨床検査	2 (28.6)	2		
心電図QT延長	1 (14.3)	1		
プラスミノゲン増加	1 (14.3)	1		

NPC-01：ルナベル配合錠 ULD、ルナベル：ルナベル配合錠 LD

表 2.7.6U.2-7 副作用の発現例数及び件数

副作用の発現例数及び件数

SOC PT	NPC-01群		ルナベル群	
	例数 (%)	件数	例数 (%)	件数
安全性解析対象例数	7		7	
総副作用発現例数	6 (85.7)	10	4 (57.1)	13
胃腸障害			1 (14.3)	1
口内炎			1 (14.3)	1
生殖系および乳房障害	6 (85.7)	9	4 (57.1)	12
月経過多			2 (28.6)	2
不正子宮出血	5 (71.4)	6	3 (42.9)	6
希発月経	2 (28.6)	3	4 (57.1)	4
臨床検査	1 (14.3)	1		
プラスミノゲン増加	1 (14.3)	1		

NPC-01：ルナベル配合錠 ULD、ルナベル：ルナベル配合錠 LD

## 2.7.6U.2.4.1.3 有害事象及び副作用の分析

本試験において有害事象は、NPC-01 群、ルナベル LD 群ともに 7 例中 6 例(85.7%)に認められた。

重症度別有害事象及び副作用をそれぞれ表 2.7.6U.2-8 及び表 2.7.6U.2-9 に示した。

重症度別にみると、中等度の有害事象発現例数が、NPC-01 群で鼻咽頭炎、アフタ性口内炎、歯痛、筋骨格硬直、心電図 QT 延長各 1 例、ルナベル LD 群で扁桃炎 1 例であり、軽度の有害事象発現例数が、NPC-01 群で不正子宮出血 5 例、希発月経 2 例、鼻咽頭炎、咽頭炎、緊張性頭痛、腹痛、上腹部痛、熱感、プラスミノゲン増加各 1 例、ルナベル LD 群で希発月経 4 例、不正子宮出血 3 例、月経過多 2 例、鼻咽頭炎、頭痛、腹部不快感、腹痛、口内炎各 1 例であった。

中等度の有害事象の試験薬との因果関係は、いずれも「関連なし」と判定された。なお、いずれの有害事象についても、回復が確認された。

副作用は、NPC-01 群で 7 例中 6 例 (85.7%)、ルナベル LD 群で 7 例中 4 例 (57.1%) に認められた。副作用発現例数は NPC-01 群で不正子宮出血 5 例、希発月経 2 例、プラスミノゲン増加 1 例、ルナベル LD 群で希発月経 4 例、不正子宮出血 3 例、月経過多 2 例、口内炎 1 例であり、いずれも軽度であった。

表 2.7.6U.2-8 重症度別有害事象発現例数

SOC PT	重症度					
	NPC-01群			ルナベル群		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
安全性解析対象例数	7			7		
総発現例数	3 (42.9)	3 (42.9)	0 (0.0)	5 (71.4)	1 (14.3)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	2 (28.6)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)			
扁桃炎				0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)
神経系障害	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛				1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
緊張性頭痛	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)			
胃腸障害	2 (28.6)	2 (28.6)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部不快感				1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹痛	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
上腹部痛	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)			
アフタ性口内炎	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)			
口内炎				1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯痛	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)			
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)			
筋骨格硬直	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)			
生殖系および乳房障害	6 (85.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (57.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
月経過多				2 (28.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
不正子宮出血	5 (71.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (42.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
希発月経	2 (28.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (57.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)			
熱感	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)			
臨床検査	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)			
心電図QT延長	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)			
プラスミノゲン増加	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)			

総発現例数については症例毎に発現した事象の最大重症度をカウント

NPC-01：ルナベル配合錠 ULD、ルナベル：ルナベル配合錠 LD



表 2. 7. 6U. 2-9 重症度別副作用発現例数

重症度別副作用発現例数

SOC PT	重症度					
	NPC-01群			ルナベル群		
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
安全性解析対象例数	7			7		
総発現例数	6 (85.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (57.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害				1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内炎				1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	6 (85.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (57.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
月経過多				2 (28.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
不正子宮出血	5 (71.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (42.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
希発月経	2 (28.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (57.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)			
プラスミノーゲン増加	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)			

総発現例数については症例毎に発現した事象の最大重症度をカウント

NPC-01：ルナベル配合錠 ULD、ルナベル：ルナベル配合錠 LD

## 2.7.6U.2.4.2 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

本試験において、死亡例、重篤な有害事象及び有害事象により試験を中止した他の重要な有害事象は認められなかった。

## 2.7.6U.2.4.3 臨床検査値、バイタルサイン

## 2.7.6U.2.4.3.1 臨床検査値の評価

臨床検査項目ごとの推移において、特記すべき変化は認められなかった。

臨床的に重要な異常変動は認められなかった。

## 2.7.6U.2.4.3.2 バイタルサインの評価

血圧、脈拍数、体温及び体重において特記すべき変動は認められなかった。

## 2.7.6U.2.4.4 安全性の結論

試験薬投与により有害事象は、NPC-01 群で 7 例中 6 例、ルナベル LD 群で 7 例中 6 例に認められた。重篤・重要な有害事象は認められなかった。重症度別では、中等度の有害事象が、NPC-01 群で鼻咽頭炎、アフタ性口内炎、歯痛、筋骨格硬直、心電図 QT 延長各 1 例、ルナベル LD 群で扁桃炎 1 例であり、軽度の有害事象が、NPC-01 群で不正子宮出血 5 例、希発月経 2 例、鼻咽頭炎、咽頭炎、緊張性頭痛、腹痛、上腹部痛、熱感、プラスミノーゲン増加各 1 例、ルナベル LD 群で希発月経 4 例、不正子宮出血 3 例、月経過多 2 例、鼻咽頭炎、頭痛、腹部不快感、腹痛、口内炎各 1 例であった。有害事象は、いずれも回復した。

副作用は、NPC-01 群、ルナベル LD 群ともに軽度の副作用のみが認められ、発現例数は NPC-01 群で不正子宮出血 5 例、希発月経 2 例、プラスミノーゲン増加 1 例、ルナベル LD 群で希発月経 4 例、不正子宮出血 3 例、月経過多 2 例、口内炎 1 例であった。

以上のように、NPC-01 及びルナベル配合錠 LD の健康成人女性への 21 日間反復投与において、安全性で特に問題は認められなかった。

### 2.7.6U.2.5 全般的結論

主要エンドポイントである NPC-01 投与によるエストラジオール濃度、プロゲステロン濃度の有意な低下が確認されたことから、NPC-01 投与により排卵が抑制されることが示唆された。副次的エンドポイントである NPC-01 投与による LH の濃度低下は確認されたが、FSH の濃度低下は確認できなかった。また、投与後周期のエストラジオール濃度、プロゲステロン濃度が、投与前周期と同様のパターンを示したことから、NPC-01 の休薬により排卵が速やかに回復することが示唆された。

ルナベル配合錠 LD の投与によっても同様な結果が確認された。

以上より、NPC-01 はルナベル配合錠 LD と同様の薬理作用を有していることが確認された。

また安全性に関して、今回認められた副作用は、ルナベル配合錠 LD の使用上の注意から予想される範囲のものであり、NPC-01 群、ルナベル LD 群ともに安全性に特に問題は認められなかった。

## ルナベル配合錠 ULD

### 2.7.6U 個々の試験のまとめ

#### 2.7.6U.3 NPC-01 の月経困難症を対象とした第Ⅲ相比較臨床試験

ノーベルファーマ株式会社

## 2.7.6U.3 NPC-01 の月経困難症を対象とした第Ⅲ相比較臨床試験 (治験実施計画書番号：NPC-01-2)

### 2.7.6U.3.1 試験目的、試験デザイン等の概要

試験目的、治験デザイン等の概要を表 2.7.6U.3-1 に示す。

表 2.7.6U.3-1 試験目的、治験デザイン等の概要

項目	内容																														
試験名	NPC-01 の月経困難症を対象とした第Ⅲ相比較臨床試験																														
添付資料番号	5.3.5.1-1																														
試験目的	プラセボ対照の二重盲検比較試験により、NPC-01 の月経困難症に対する有効性を検証するとともに安全性プロフィールを検討する。																														
開発のフェーズ	第Ⅲ相																														
治験デザイン	多施設共同二重盲検無作為化群間比較試験																														
治験方法	月経困難症患者に対して、治験薬を 4 周期経口投与した。有効性評価項目として、月経困難症スコア合計、月経時以外の骨盤痛スコア合計、Visual Analogue Scale (VAS)、他覚所見を調査した。安全性評価項目として、有害事象、副作用、臨床検査、子宮の大きさ、性器出血状況、体重、血圧を調査した。																														
対象	月経困難症患者（器質性月経困難症、機能性月経困難症）																														
選択基準	<p>文書同意が得られ、症例登録時に以下の(1)～(4)すべての条件を満たすことが確認された月経困難症患者</p> <p>(1) 16 歳以上の外来患者</p> <p>(2) 月経周期が 28±2 日間の患者</p> <p>(3) 器質性月経困難症又は機能性月経困難症と診断された患者</p> <p>【器質性月経困難症】</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・開腹又は腹腔鏡検査により子宮内膜症又は子宮腺筋症と確定診断された患者</li><li>・経腔超音波検査（仮登録時及び本登録時）により、子宮内膜症（卵巣チョコレート嚢胞を認める）、子宮腺筋症又は子宮筋腫と診断された患者</li></ul> <p>【機能性月経困難症】</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・問診、内診及び経腔超音波検査（仮登録時及び本登録時）により、器質的疾患が否定された患者</li></ul> <p>(4) 月経困難症スコア合計が 3 点以上の患者</p> <table><tr><th></th><th>程度</th><th>内 容</th><th>月経困難症スコア</th></tr><tr><td rowspan="4">の月経困難症</td><td>なし</td><td>なし</td><td>0</td></tr><tr><td>軽度</td><td>仕事(学業・家事)に若干の支障あり</td><td>1</td></tr><tr><td>中等度</td><td>横になって休憩したくなるほど仕事(学業・家事)への支障をきたす</td><td>2</td></tr><tr><td>重度</td><td>1日以上寝込み、仕事(学業・家事)ができない</td><td>3</td></tr><tr><td rowspan="4">使鎮痛薬の</td><td>なし</td><td>なし</td><td>0</td></tr><tr><td>軽度</td><td>直前(あるいは現在)の月経期間中に、鎮痛薬を1日使用した</td><td>1</td></tr><tr><td>中等度</td><td>直前(あるいは現在)の月経期間中に、鎮痛薬を2日使用した</td><td>2</td></tr><tr><td>重度</td><td>直前(あるいは現在)の月経期間中に、鎮痛薬を3日以上使用した</td><td>3</td></tr></table>		程度	内 容	月経困難症スコア	の月経困難症	なし	なし	0	軽度	仕事(学業・家事)に若干の支障あり	1	中等度	横になって休憩したくなるほど仕事(学業・家事)への支障をきたす	2	重度	1日以上寝込み、仕事(学業・家事)ができない	3	使鎮痛薬の	なし	なし	0	軽度	直前(あるいは現在)の月経期間中に、鎮痛薬を1日使用した	1	中等度	直前(あるいは現在)の月経期間中に、鎮痛薬を2日使用した	2	重度	直前(あるいは現在)の月経期間中に、鎮痛薬を3日以上使用した	3
	程度	内 容	月経困難症スコア																												
の月経困難症	なし	なし	0																												
	軽度	仕事(学業・家事)に若干の支障あり	1																												
	中等度	横になって休憩したくなるほど仕事(学業・家事)への支障をきたす	2																												
	重度	1日以上寝込み、仕事(学業・家事)ができない	3																												
使鎮痛薬の	なし	なし	0																												
	軽度	直前(あるいは現在)の月経期間中に、鎮痛薬を1日使用した	1																												
	中等度	直前(あるいは現在)の月経期間中に、鎮痛薬を2日使用した	2																												
	重度	直前(あるいは現在)の月経期間中に、鎮痛薬を3日以上使用した	3																												

表 2.7.6U.3-1 試験目的、治験デザイン等の概要 (続き)

項目	内容
除外基準	<p>症例登録時に以下に該当する患者は除外した。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) エストロゲン依存性腫瘍 (例えば乳癌、子宮体癌)、子宮頸癌及びその疑いのある患者</li> <li>(2) 診断の確定していない異常性器出血のある患者</li> <li>(3) 血栓性静脈炎、肺塞栓症、脳血管障害、冠動脈疾患又はその既往歴のある患者</li> <li>(4) 35 歳以上で 1 日 15 本以上の喫煙者</li> <li>(5) 前兆 (閃輝暗点、星型閃光等) を伴う片頭痛の患者</li> <li>(6) 肺高血圧症又は心房細動を合併する心臓弁膜症の患者、亜急性細菌性心内膜炎の既往歴がある心臓弁膜症の患者</li> <li>(7) 血管病変を伴う糖尿病患者 (糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症等)</li> <li>(8) 血栓性素因のある患者</li> <li>(9) 抗リン脂質抗体症候群の患者</li> <li>(10) 手術前 4 週以内、術後 2 週以内、産後 4 週以内及び長期間安静状態の患者</li> <li>(11) 重篤な肝障害のある患者</li> <li>(12) 肝腫瘍のある患者</li> <li>(13) 脂質代謝異常のある患者</li> <li>(14) 高血圧のある患者 (軽度の高血圧の患者を除く)</li> <li>(15) 耳硬化症の患者</li> <li>(16) 妊娠中に黄疸、持続性そう痒症又は妊娠ヘルペスの既往歴のある患者</li> <li>(17) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者</li> <li>(18) 授乳婦</li> <li>(19) 子宮が手拳大以上に腫大している子宮筋腫、子宮腺筋症の患者</li> <li>(20) 長径 7cm 以上の卵巣チョコレート嚢胞を有する患者</li> <li>(21) ステロイドホルモン治療中に投与を中止せざるを得ないような副作用あるいは過敏症が認められたことのある患者</li> <li>(22) 性ホルモンの分泌に影響を与えることが推測される薬剤及びその誘導体の投与を受けている患者</li> <li>(23) セイヨウオトギリソウ (セント・ジョーンズ・ワート) を含んでいる食品を常用している患者</li> <li>(24) 症例登録前 2 ヶ月以内に次の薬剤の投与を受けた患者 <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 黄体ホルモンあるいは卵胞ホルモンを主成分とするホルモン剤、低用量ピル、中用量ピル</li> <li>2) GnRH アゴニスト、テストステロン誘導体</li> <li>3) 卵胞ホルモン拮抗剤、アロマトーゼ阻害剤</li> </ol> </li> <li>(25) 症例登録前 2 ヶ月以内に、経腔アルコール固定、開腹、腹腔鏡 (ラパロスコピー) による外科治療を受けた患者</li> <li>(26) 卵胞ホルモン・黄体ホルモン混合製剤 (低用量ピル、中用量ピル等)、プロゲスチン製剤を連続して月経周期として 4 周期以上投与されたことがある患者</li> <li>(27) 過去に NPC-01 又は IKH-01 の治験に参加したことがある患者</li> <li>(28) 治験期間中に月経困難症の治療目的以外に鎮痛薬を常用する可能性のある患者 (頓用は可)</li> <li>(29) 症例登録前 3 ヶ月以内に他の治験に参加した患者</li> <li>(30) 治験期間中、妊娠を希望する患者</li> <li>(31) 治験責任 (分担) 医師が不適当と判断した患者</li> </ol>

表 2.7.6U.3-1 試験目的、治験デザイン等の概要 (続き)

項目	内容																		
被験者数	計画時：192 例																		
	<table><tr><td></td><td>NPC-01群</td><td>プラセボ群</td><td>ルナベルLD群</td></tr><tr><td>器質性月経困難症</td><td>48例</td><td>24例</td><td>48例</td></tr><tr><td>機能性月経困難症</td><td>48例</td><td>24例</td><td>—</td></tr></table>		NPC-01群	プラセボ群	ルナベルLD群	器質性月経困難症	48例	24例	48例	機能性月経困難症	48例	24例	—						
		NPC-01群	プラセボ群	ルナベルLD群															
	器質性月経困難症	48例	24例	48例															
	機能性月経困難症	48例	24例	—															
	解析時：209 例																		
	<table><tr><td></td><td>NPC-01群</td><td>プラセボ群</td><td>ルナベルLD群</td></tr><tr><td>器質性月経困難症</td><td>52例</td><td>26例</td><td>47例</td></tr><tr><td>機能性月経困難症</td><td>56例</td><td>28例</td><td>—</td></tr></table>		NPC-01群	プラセボ群	ルナベルLD群	器質性月経困難症	52例	26例	47例	機能性月経困難症	56例	28例	—						
		NPC-01群	プラセボ群	ルナベルLD群															
	器質性月経困難症	52例	26例	47例															
	機能性月経困難症	56例	28例	—															
	有効性解析対象例数（FAS）：206 例																		
	<table><tr><td></td><td>NPC-01群</td><td>プラセボ群</td><td>ルナベルLD群</td></tr><tr><td>器質性月経困難症</td><td>50例</td><td>26例</td><td>47例</td></tr><tr><td>機能性月経困難症</td><td>55例</td><td>28例</td><td>—</td></tr></table>		NPC-01群	プラセボ群	ルナベルLD群	器質性月経困難症	50例	26例	47例	機能性月経困難症	55例	28例	—						
		NPC-01群	プラセボ群	ルナベルLD群															
	器質性月経困難症	50例	26例	47例															
	機能性月経困難症	55例	28例	—															
有効性解析対象例数（PPS）：205 例																			
<table><tr><td></td><td>NPC-01群</td><td>プラセボ群</td><td>ルナベルLD群</td></tr><tr><td>器質性月経困難症</td><td>50例</td><td>26例</td><td>46例</td></tr><tr><td>機能性月経困難症</td><td>55例</td><td>28例</td><td>—</td></tr></table>		NPC-01群	プラセボ群	ルナベルLD群	器質性月経困難症	50例	26例	46例	機能性月経困難症	55例	28例	—							
	NPC-01群	プラセボ群	ルナベルLD群																
器質性月経困難症	50例	26例	46例																
機能性月経困難症	55例	28例	—																
安全性解析対象例数（SP）：208 例																			
<table><tr><td></td><td>NPC-01群</td><td>プラセボ群</td><td>ルナベルLD群</td></tr><tr><td>器質性月経困難症</td><td>52例</td><td>26例</td><td>47例</td></tr><tr><td>機能性月経困難症</td><td>55例</td><td>28例</td><td>—</td></tr></table>		NPC-01群	プラセボ群	ルナベルLD群	器質性月経困難症	52例	26例	47例	機能性月経困難症	55例	28例	—							
	NPC-01群	プラセボ群	ルナベルLD群																
器質性月経困難症	52例	26例	47例																
機能性月経困難症	55例	28例	—																
目標被験者数の設定根拠：本試験に先立ち実施された IKH-01（ルナベル配合錠 LD）の子宮内膜症に伴う月経困難症及び機能性月経困難症を対象とした二つのプラセボ対照試験（第Ⅲ相比較臨床試験）の結果、有効性の主要評価項目である月経困難症スコア合計の投与前後の変化量は、以下のとおりであった。																			
<table><tr><td>対象疾患</td><td>群</td><td>変化量±SD（n）</td><td>変化量の差(95%CI)</td></tr><tr><td rowspan="2">子宮内膜症に伴う月経困難症</td><td>IKH-01</td><td>-2.0±1.50（49）</td><td rowspan="2">-1.4 （-2.0～-0.8）</td></tr><tr><td>プラセボ</td><td>-0.6±1.42（47）</td></tr><tr><td rowspan="2">機能性月経困難症</td><td>IKH-01</td><td>-2.6±1.42（52）</td><td rowspan="2">-1.2 （-1.7～-0.6）</td></tr><tr><td>プラセボ</td><td>-1.4±1.51（55）</td></tr></table>				対象疾患	群	変化量±SD（n）	変化量の差(95%CI)	子宮内膜症に伴う月経困難症	IKH-01	-2.0±1.50（49）	-1.4 （-2.0～-0.8）	プラセボ	-0.6±1.42（47）	機能性月経困難症	IKH-01	-2.6±1.42（52）	-1.2 （-1.7～-0.6）	プラセボ	-1.4±1.51（55）
対象疾患	群	変化量±SD（n）	変化量の差(95%CI)																
子宮内膜症に伴う月経困難症	IKH-01	-2.0±1.50（49）	-1.4 （-2.0～-0.8）																
	プラセボ	-0.6±1.42（47）																	
機能性月経困難症	IKH-01	-2.6±1.42（52）	-1.2 （-1.7～-0.6）																
	プラセボ	-1.4±1.51（55）																	
本試験において、これらの成績が再現すると仮定した場合に必要な症例数は、有意水準 $\alpha=0.05$ （両側）、検出力 $1-\beta=0.9$ 、NPC-01 とプラセボの症例数比=2:1 と設定した時、器質性（子宮内膜症に伴う）月経困難症では NPC-01 群 37 例／プラセボ群 19 例、機能性月経困難症では NPC-01 群 50 例／プラセボ群 25 例と計算される（2 標本 t 検定）。																			
本試験は、2 つの疾患をプールした全体としての「月経困難症」に対する NPC-01 の有効性を検証することを目的としているが、それぞれの疾患に層別した場合にも有効性が検証される必要があると考えられることから、投与開始後早期中止例の発生も考慮し、それぞれの疾患について NPC-01 群 48 例、プラセボ群 24 例が適切であると判断した。																			
なお、参照薬であるルナベル LD 群については、被験薬である NPC-01 群と同様の精度で検討できるように、同一症例数である 48 例とした。																			

表 2.7.6U.3-1 試験目的、治験デザイン等の概要 (続き)

項目	内容
治験薬	<p>(1) NPC-01 錠 (被験薬) 1 錠中にノルエチステロン 1mg 及びエチニルエストラジオール 0.02mg を含有</p> <p>(2) プラセボ錠 (対照薬) NPC-01 錠と識別不能な有効成分を含まないプラセボ錠</p> <p>(3) ルナベル配合錠 LD (参照薬) 1 錠中にノルエチステロン 1mg 及びエチニルエストラジオール 0.035mg を含有</p>
投与量及び投与方法	<p>器質性月経困難症については 1 組を 10 例、機能性月経困難症については 1 組を 6 例として医療機関及び疾患をブロックとした置換ブロック法により無作為割付を行った。被験薬、対照薬及び参照薬ともに白箱に入れ、割付けられた薬剤番号に従って処方された。</p> <p>治験薬 (被験薬、対照薬及び参照薬) 治験薬 1 日 1 錠を毎日一定の時刻に 21 日間経口投与し、その後 7 日間休薬した。以上 28 日間を投与 1 周期とし、出血終了の有無にかかわらず、29 日目から次の周期の治験薬を投与し、以後同様にこの周期を 4 周期繰り返すこととした。なお、投与 1 周期目の投与開始時期は、月経 3 日目とするが、±2 日間の幅を認めた。</p>
投与期間	休薬期間を含め 4 周期 (16 週間)
評価基準	<p><u>有効性の評価</u></p> <p>(1) 主要エンドポイント： 以下の項目について、NPC-01 群とプラセボ群の比較を行い、有意差が認められた場合には、器質性月経困難症／機能性月経困難症の層別解析の結果を評価する。 月経困難症スコア合計の投与開始前から最終評価時点までの変化量</p> <p>(2) 副次的エンドポイント： 以下の項目について、NPC-01 群とプラセボ群の比較を行う。 [全症例及び器質性月経困難症／機能性月経困難症の層別解析]</p> <p>1) 月経困難症スコア合計の経時的変化 2) 月経困難症に対する Visual Analogue Scale (VAS) の投与開始前から最終評価時点までの変化量及び経時的変化 [器質性月経困難症のみ]</p> <p>3) 月経時以外の骨盤痛スコア合計の投与開始前から最終評価時点までの変化量及び経時的変化 4) 月経時以外の骨盤痛に対する VAS の投与開始前から最終評価時点までの変化量及び経時的変化 5) 他覚所見 (ダグラス窩の硬結、子宮可動性の制限、卵巣チョコレート嚢胞の大きさ、血清 CA125 濃度) の投与開始前から最終評価時点までの変化量及び経時的変化</p> <p>なお、参考として、器質性月経困難症についてはルナベル配合錠 LD と NPC-01 群／プラセボ群との変化量の差の比較検定を行う。</p>

表 2.7.6U.3-1 試験目的、治験デザイン等の概要 (続き)

項目	内容
評価基準(続き)	<p><u>安全性の評価</u></p> <p>(1) 有害事象及び副作用</p> <p>(2) 臨床検査</p> <p>(3) 子宮の大きさ、性器出血状況</p> <p>(4) 体重、血圧</p>
解析方法	<p><u>有効性の評価</u></p> <p>登録された症例から、不適格症例、治験薬未投与症例及び治験薬投与開始後の有効性に関する情報が得られなかった症例を除いた症例を最大の解析対象集団 (Full Analysis Set:FAS) とした。また、投与開始後における重大な治験実施計画書違反例を除いた症例から構成され、有効性評価が可能な症例を PPS 集団 (Per Protocol Set) とした。</p> <p>本試験では主要エンドポイント及び副次的エンドポイントともに FAS を対象とした解析を主たる解析とし、PPS を対象とした解析を参考として実施することとした。</p> <p>(1) 主要エンドポイントの解析</p> <p>月経困難症スコア合計の投与開始時から最終評価時点までの変化を主要エンドポイントとした。変化量に関して、NPC-01 とプラセボとの差を t 検定で比較するとともに、スコア合計と変化量の要約統計量及び平均値の 95%信頼区間を求めた。NPC-01 とプラセボとの差で有意差が認められたことより、閉手順として器質性月経困難症／機能性月経困難症での層別解析の結果を評価した。</p> <p>(2) 副次的エンドポイントの解析</p> <p>月経困難症スコア合計、月経困難症の程度及び鎮痛薬の使用について、各観察時点の評価値と変化量の要約統計量を求め、開始時からの変化について paired-t 検定及びグラフを用いて検討するとともに、器質性月経困難症／機能性月経困難症での層別解析を同様の手順で行った。また、参考として、変化量を応答変数、投与前値、時点、薬剤群、時点と薬剤群の交互作用を固定効果とし、時点を反復効果とした混合効果モデルなどを用いて検討を行った。</p> <p>月経困難症に対する VAS、月経時以外の骨盤痛スコア合計、月経時以外の骨盤痛に対する VAS 及び他覚所見に関しては、月経困難症スコア合計と同様の解析を実施した。</p> <p><u>安全性の評価</u></p> <p>治験薬が投与された症例のうちで安全性に関する何らかの情報が得られたすべての症例を安全性解析対象集団 (Safety Population: SP) とした。</p> <p>(1) 有害事象及び副作用</p> <p>薬剤群別に有害事象及び副作用の発現例数 (発現率)、件数を求め、比較検討した。</p>



表 2.7.6U.3-1 試験目的、治験デザイン等の概要 (続き)

項目	内容
解析方法(続き)	(2) 臨床検査、子宮の大きさ、性器出血状況、体重、血圧 臨床検査、体重、血圧については、薬剤群ごとに、投与開始時並びに観察時点ごとに経時的な要約統計量を示した。また、投与開始時からの差について、同様に要約統計量及び差の平均値の両側 95%信頼区間を示した。尿検査については、投与開始時と各観察期のクロス集計を行った。子宮の大きさは、各観察時点における要約統計量(観測値並びに変化量)で記述的にその変化を要約し、投与開始時から各時点の変化に関して適切な検定を行った。性器出血状況は、各観察周期における状況 (5 段階評価) / 日数を適切に集計し、比較した。
治験実施医療機関・治験責任医師名	他 17 施設 (全 18 施設)
治験期間	最初の被験者の同意取得日: 2010 年 5 月 6 日 最後の被験者の観察終了日: 2011 年 4 月 6 日

## 2.7.6U.3.2 治験対象患者

### 2.7.6U.3.2.1 患者の内訳

本治験では 245 例の被験者が登録センターに仮登録され、うち 30 例が本登録前に中止された。本登録前中止症例の内訳は、選択基準である卵巣チョコレート嚢胞認めずの症例が 6 例、月経周期が規定外の症例が 5 例、月経困難症スコア合計基準 (3 点) 未満の症例が 1 例、除外基準である子宮頸部細胞診がクラスⅢであった症例が 8 例、脂質代謝異常のある症例が 5 例、高血圧の症例が 1 例、抗リン脂質抗体陽性が 1 例、ステロイドにて副作用が 1 例、医師判断が 1 例、被験者の申し出で中止された症例が 1 例であった。

被験者 215 例が本登録され、症例登録センターにより無作為に割付けられ、うち 6 例が割付後、治験薬投与前に中止された。割付後、治験薬投与前中止症例の内訳は、選択基準である月経周期が規定外が 5 例 (NPC-01 群: 1 例、プラセボ群: 1 例、ルナベル LD 群: 3 例)、除外基準である血栓性素因疑いで中止された症例が 1 例 (NPC-01 群: 1 例) であった。その結果、治験薬投与例は 209 例 (NPC-01 群: 108 例、プラセボ群: 54 例、ルナベル LD 群: 47 例) であった。

最終的な完了例は 194 例 (NPC-01 群: 102 例、プラセボ群: 48 例、ルナベル LD 群: 44 例) であり、中止例は 15 例 (NPC-01 群: 6 例、プラセボ群: 6 例、ルナベル LD 群: 3 例) でプラセボ群の中止率が高かった。中止例の内訳は、被験者申し出が 5 例 (NPC-01 群: 2 例、プラセボ群: 3 例)、有害事象の発現により治験の継続が困難であると判断され中止した 5 例 (NPC-01 群: 2 例、プラセボ群: 1 例、ルナベル LD 群: 2 例)、不来院により中止した 2 例 (NPC-01 群: 2 例)、除外基準抵触により中止した 2 例 (プラセボ群: 1 例、ルナベル LD 群: 1 例)、妊娠により中止した 1 例 (プラセボ群: 1 例) であった。

### 2.7.6U.3.2.2 解析したデータセット

安全性解析対象集団 (SP) は、治験薬投与例 209 例のうち、治験薬処方後一度も来院せず有効性及び安全性データを確認できなかった 1 例 (NPC-01 群) を除いた 208 例、有効性の最大の解析対象集団 (FAS) は SP から投与期間が 10 日の投与中止例 1 例 (NPC-01 群)、2 周期から 5 周期まで月経がなかった 1 例 (NPC-01 群) を除いた 206 例 (NPC-01 群: 105 例、プラセボ群: 54 例、ルナベル LD 群: 47 例)、治験実施計画書に適合した解析対象集団 (PPS) は FAS から 2 周期目治験

薬未服薬の1例（ルナベルLD群）を除いた205例（NPC-01群：105例、プラセボ群：54例、ルナベルLD群：46例）であった。

#### 2.7.6U.3.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

有効性評価の主たる解析対象集団であるFAS解析対象206例（NPC-01群：105例、プラセボ群：54例、ルナベルLD群47例）の被験者背景は、平均年齢がNPC-01群  $32.4 \pm 7.29$  歳、プラセボ群  $30.4 \pm 7.41$  歳、月経平均周期日数がNPC-01群  $28.3 \pm 1.18$  日、プラセボ群  $28.4 \pm 1.30$  日、月経平均持続日数がNPC-01群  $5.8 \pm 1.06$  日、プラセボ群  $5.7 \pm 1.12$  日と両群間で偏りはなかった。主要エンドポイントである月経困難症スコア合計のベースライン値（-1周期）も両群間で偏りはなかった。両群間のいずれの背景にも偏りは認められなかった。

#### 2.7.6U.3.2.4 治療の遵守状況の測定

FAS対象集団206例の治験薬の服薬状況は、各群ともに、連続して2日飲み忘れた症例が認められたが、多くは治験実施計画書に従って服薬しており、全体として服薬状況は良好であった。なお、服薬状況が不明であった症例はなかった。

## 2.7.6U.3.3 有効性の評価

## 2.7.6U.3.3.1 主要エンドポイント

## 2.7.6U.3.3.1.1 月経困難症スコア合計のベースライン (-1 周期) から最終評価周期 (5 周期又は中止時) までの変化量

NPC-01 群とプラセボ群の月経困難症スコア合計のベースライン値 (-1 周期) から最終評価周期までの変化量と検定を表 2.7.6U.3-2 に示した。

NPC-01 群ではベースライン (-1 周期)  $4.1 \pm 1.00$ 、最終評価周期  $1.8 \pm 1.57$  となり、変化量は  $-2.3 \pm 1.59$  で、有意な減少 ( $p < 0.001$ ) が認められた。

プラセボ群ではベースライン (-1 周期)  $4.2 \pm 0.95$ 、最終評価周期  $2.9 \pm 1.55$  となり、変化量は  $-1.3 \pm 1.56$  で、有意な減少 ( $p < 0.001$ ) が認められた。

NPC-01 群はプラセボ群と比較して、有意な減少 ( $p < 0.001$ 、95%信頼区間:  $-1.47 \sim -0.43$ ) を示した。

以上より、NPC-01 は月経困難症に対し有効であることが検証された。

表 2.7.6U.3-2 月経困難症スコア合計のベースラインから最終観察周期までの変化量と検定 (FAS)

		ベースライン	最終観察周期			
		(-1 周期)	実測値	ベースライン からの変化量	2 標本 t 検定	
NPC-01 群	例数	105	105	105		
	平均値	4.1	1.8	-2.3		
	95%信頼区間	下限	3.86	1.49		-2.57
		上限	4.25	2.09		-1.96
	標準偏差	1.00	1.57	1.59		
	中央値	4.0	1.0	-2.0		
	最小値	3	0	-6		
	最大値	6	6	2		
1 標本 t 検定			t=-14.62	p <.001		
プラセボ群	例数	54	54	54		
	平均値	4.2	2.9	-1.3		
	95%信頼区間	下限	3.96	2.49		-1.74
		上限	4.48	3.33		-0.89
	標準偏差	0.95	1.55	1.56		
	中央値	4.0	3.0	-1.0		
	最小値	3	0	-5		
	最大値	6	5	2		
1 標本 t 検定			t=-6.18	p <.001		
群間差	平均値	-0.2	-1.1	-1.0	t=-3.60 p <.001	
	95%信頼区間	下限	-0.49	-1.63		-1.47
		上限	0.16	-0.60		-0.43
	標準偏差	0.98	1.56	1.58		

## 2.7.6U.3.3.2 副次的エンドポイント

## 2.7.6U.3.3.2.1 月経困難症スコア合計の経時的変化

NPC-01 群とプラセボ群の月経困難症スコア合計の推移を表 2.7.6U.3-3 及び図 2.7.6U.3-1 に、月経困難症スコア合計の変化量の推移を表 2.7.6U.3-4 に示した。

NPC-01 群はプラセボ群と比較して、治験薬投与期間中、有意な減少 (2 周期  $p < 0.001$ 、3 周期

p<0.001、4 周期 p=0.017、5 周期 p<0.001) を示した。

以上より、NPC-01 は投与後早期の 2 周期より月経困難症に有効であることが確認された。

表 2.7.6U.3-3 月経困難症スコア合計の推移 (FAS)

		ベース ライン	観察周期						最終観察周期
		(-1 周期)	1 周期	2 周期	3 周期	4 周期	5 周期	6 周期	
NPC-01 群	例数	105	105	94	100	99	99	101	105
	平均値	4.1	3.5	2.0	1.9	1.9	1.9	2.9	1.8
	標準偏差	1.00	1.34	1.68	1.79	1.54	1.62	1.68	1.57
	中央値	4.0	4.0	2.0	1.0	2.0	1.0	3.0	1.0
	最小値	3	0	0	0	0	0	0	0
	最大値	6	6	6	6	6	6	6	6
プラセボ群	例数	54	54	54	49	48	48	48	54
	平均値	4.2	3.6	3.3	3.1	2.8	3.0	2.8	2.9
	標準偏差	0.95	1.25	1.55	1.46	1.76	1.57	1.79	1.55
	中央値	4.0	4.0	3.5	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
	最小値	3	1	0	1	0	0	0	0
	最大値	6	6	6	6	6	6	6	5

月経困難症スコア合計

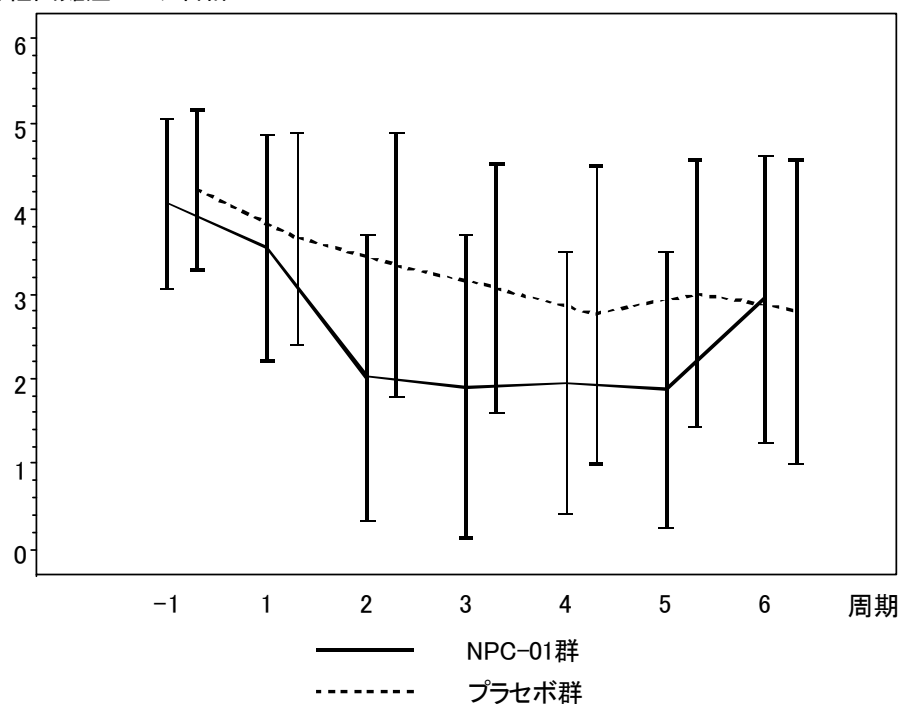


図 2.7.6U.3-1 月経困難症スコア合計の推移グラフ (FAS) (平均±SD)

表 2.7.6U.3-4 月経困難症スコア合計の変化量の推移 (FAS)

		観察周期						最終観察周期
		1 周期	2 周期	3 周期	4 周期	5 周期	6 周期	
NPC-01 群	例数	105	94	100	99	99	101	105
	平均値	-0.5	-2.1	-2.1	-2.1	-2.2	-1.1	-2.3
	標準偏差	1.10	1.70	1.71	1.50	1.61	1.58	1.59
	中央値	0.0	-2.0	-2.0	-2.0	-2.0	-1.0	-2.0
	最小値	-4	-6	-6	-6	-6	-5	-6
	最大値	2	2	1	1	2	2	2
	t 値	-4.78	-11.97	-12.46	-13.92	-13.42	-7.10	t=-14.62
プラセボ群	1 標本 t 検定	p < .001	p < .001	p < .001	p < .001	p < .001	p < .001	p < .001
	例数	54	54	49	48	48	48	54
	平均値	-0.6	-0.9	-1.1	-1.5	-1.2	-1.4	-1.3
	標準偏差	1.27	1.68	1.40	1.54	1.61	1.66	1.56
	中央値	0.0	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	-1.5	-1.0
	最小値	-4	-4	-5	-5	-5	-5	-5
	最大値	1	2	1	2	2	2	2
2 群比較	t 値	-3.33	-3.89	-5.72	-6.55	-5.20	-5.91	t=-6.18
	1 標本 t 検定	p=0.002	p < .001	p < .001	p < .001	p < .001	p < .001	p < .001
	群間差	0.1	-1.2	-1.0	-0.6	-1.0	0.3	-1.0
	標準偏差	1.16	1.69	1.61	1.52	1.61	1.61	1.58
2 群比較	t 値	0.31	-4.18	-3.51	-2.41	-3.40	1.06	t=-3.60
	2 標本 t 検定	p=0.759	p < .001	p < .001	p=0.017	p < .001	p=0.293	p < .001

## 2.7.6U.3.3.2.2 月経困難症に対する Visual Analogue Scale (VAS) の経時的変化

月経困難症に対する VAS の推移を表 2.7.6U.3-5 及び図 2.7.6U.3-2 に、VAS の変化量の推移を表 2.7.6U.3-6 に示した。

ベースライン (-1 周期) から最終評価周期までの変化量は、月経困難症スコア合計と同様に、NPC-01 群がプラセボ群との比較で有意な減少 ( $p < 0.001$ ) を示した。また、NPC-01 群はプラセボ群と比較して、治験薬投与期間中、有意な減少 (2 周期～5 周期  $p < 0.001$ ) を示し、異なる評価スケールにおいても、NPC-01 の月経困難症に対する有効性が確認された。

表 2.7.6U.3-5 月経困難症に対する VAS の推移 (FAS)

		ベース ライン	観察周期						最終観察周期
		(-1 周期)	1 周期	2 周期	3 周期	4 周期	5 周期	6 周期	
NPC-01 群	例数	105	105	94	100	99	99	101	105
	平均値	51.8	47.1	24.4	22.8	22.3	21.1	36.6	21.2
	標準偏差	20.57	22.56	21.89	21.48	20.05	20.36	24.43	20.18
	中央値	54.0	48.0	19.5	17.0	17.0	19.0	34.0	19.0
	最小値	10	0	0	0	0	0	0	0
	最大値	100	95	97	89	83	86	100	86
プラセボ群	例数	54	54	54	49	48	48	48	54
	平均値	48.6	49.2	42.5	37.7	35.6	36.3	36.8	35.6
	標準偏差	20.15	23.18	22.94	22.42	24.46	22.28	24.55	21.74
	中央値	51.0	47.0	43.0	37.0	32.0	32.5	35.5	32.5
	最小値	5	4	4	5	0	0	0	0
	最大値	86	89	85	100	91	83	100	79

月経困難症のVAS

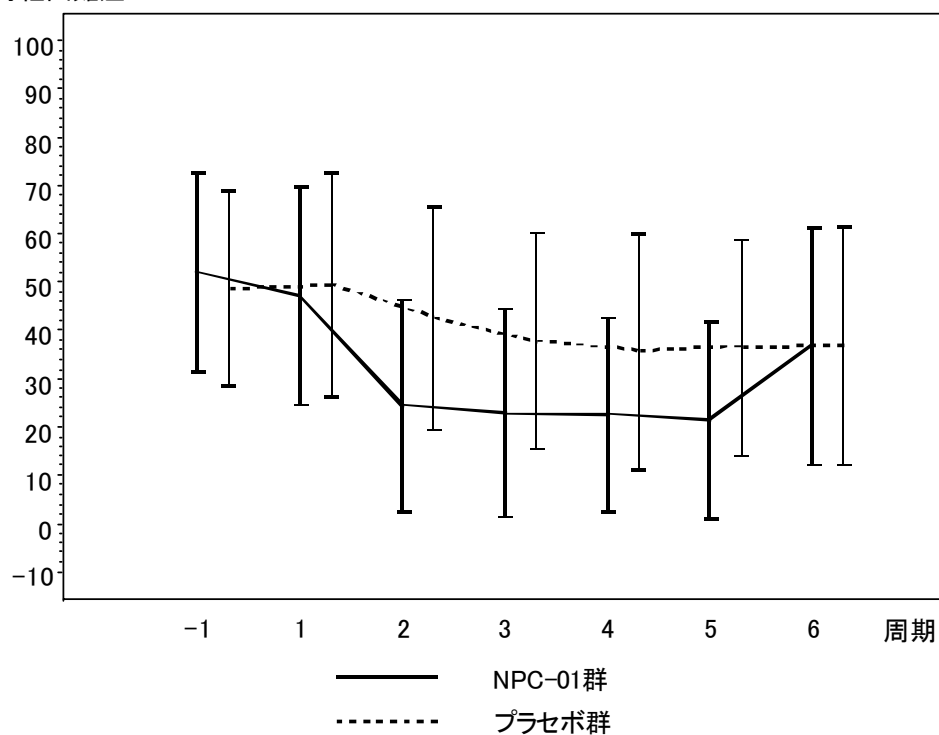


図 2.7.6U.3-2 月経困難症に対する VAS の推移グラフ (FAS) (平均±SD)

表 2.7.6U.3-6 月経困難症に対する VAS の変化量の推移 (FAS)

		観察周期						最終観察周期
		1 周期	2 周期	3 周期	4 周期	5 周期	6 周期	
NPC-01 群	例数	105	94	100	99	99	101	105
	平均値	-4.7	-28.0	-28.2	-29.2	-30.5	-15.3	-30.6
	標準偏差	22.63	25.30	25.06	23.93	26.03	24.94	25.34
	中央値	-6.0	-31.0	-24.0	-28.0	-30.0	-12.0	-29.0
	最小値	-65	-93	-93	-93	-93	-93	-93
	最大値	60	52	29	26	16	40	18
	t 値	-2.13	-10.74	-11.26	-12.16	-11.64	-6.15	t=-12.38
	1 標本 t 検定	p=0.036	p < .001	p < .001	p < .001	p < .001	p < .001	p < .001
プラセボ群	例数	54	54	49	48	48	48	54
	平均値	0.5	-6.2	-11.3	-13.2	-12.5	-12.0	-13.0
	標準偏差	21.16	22.11	22.48	25.11	25.06	25.36	23.46
	中央値	2.0	-9.5	-12.0	-13.0	-7.5	-15.5	-10.0
	最小値	-42	-45	-68	-64	-78	-63	-78
	最大値	50	66	49	49	33	53	33
	t 値	0.19	-2.05	-3.52	-3.65	-3.46	-3.28	t=-4.08
	1 標本 t 検定	p=0.853	p=0.045	p < .001	p < .001	p=0.001	p=0.002	p < .001
2 群比較	群間差	-5.2	-21.9	-16.9	-16.0	-18.0	-3.3	-17.6
	標準偏差	22.14	24.19	24.25	24.32	25.72	25.08	24.72
	t 値	-1.41	-5.29	-4.00	-3.74	-3.97	-0.74	t=-4.25
	2 標本 t 検定	p=0.160	p < .001	p < .001	p < .001	p < .001	p=0.459	p < .001

**2.7.6U.3.3.2.3 月経時以外の骨盤痛スコア合計の経時的変化【対象：器質性月経困難症】**

NPC-01 群はプラセボ群と比較して、治験薬投与期間中、有意差を示さなかった。

参考としてルナベル LD 群を加えた解析を同様に実施した。ルナベル LD 群はプラセボ群と比較して、有意差を示さなかった。また、NPC-01 群との比較でも有意差を示さなかった。

**2.7.6U.3.3.2.4 月経時以外の骨盤痛に対する VAS の経時的変化【対象：器質性月経困難症】**

NPC-01 群はプラセボ群と比較して、治験薬投与期間中、有意差を示さなかった。

参考としてルナベル LD 群を加えた解析を同様に実施した。ルナベル LD 群はプラセボ群と比較して、有意差を示さなかった。また、NPC-01 群との比較でも有意差を示さなかった。

**2.7.6U.3.3.2.5 ダグラス窩の硬結のベースライン (-2 周期) から最終評価周期 (5 周期又は中止時) までの変化量及び経時的変化【対象：器質性月経困難症】**

ベースライン (-2 周期) から最終評価周期までの変化量は、NPC-01 群とプラセボ群との比較で有意差が認められなかった。

参考としてルナベル LD 群を加えた解析を同様に実施した。ルナベル LD 群はプラセボ群と比較して、有意差を示さなかった。また、NPC-01 群との比較でも有意差を示さなかった。

**2.7.6U.3.3.2.6 子宮可動性の制限のベースライン (-2 周期) から最終評価周期 (5 周期又は中止時) までの変化量及び経時的変化【対象：器質性月経困難症】**

ベースライン (-2 周期) から最終評価周期までの変化量は、NPC-01 群とプラセボ群との比較で有意差が認められなかった。

参考としてルナベル LD 群を加えた解析を同様に実施した。ルナベル LD 群はプラセボ群と比較して、有意差を示さなかった。また、NPC-01 群との比較でも有意差を示さなかった。

**2.7.6U.3.3.2.7 卵巣チョコレート嚢胞の大きさのベースライン (-1 周期) から最終評価周期 (5 周期又は中止時) までの変化量及び経時的変化【対象：器質性月経困難症】**

ベースライン (-1 周期) から最終評価周期までの変化量は、NPC-01 群とプラセボ群との比較で有意差が認められなかった。

参考としてルナベル LD 群を加えた解析を同様に実施した。ルナベル LD 群はプラセボ群と比較して、有意差を示さなかった。また、NPC-01 群との比較でも有意差を示さなかった。

**2.7.6U.3.3.2.8 血清 CA125 濃度のベースライン (-2 周期) から最終観察周期 (5 周期又は中止時) までの変化量及び経時的変化【対象：器質性月経困難症】**

ベースライン (-2 周期) から最終観察周期までの変化量は、NPC-01 群はプラセボ群との比較で有意な低下 ( $p<0.001$ ) を示した。

参考としてルナベル LD 群を加えた解析を同様に実施した。ルナベル LD 群はプラセボ群との比較で有意な低下 ( $p=0.011$ ) を示した。また、NPC-01 群との比較で有意差 ( $p=0.016$ ) を示し、NPC-01 群がルナベル LD 群より低下していた。

**2.7.6U.3.3.3 その他の補足的解析****2.7.6U.3.3.3.1 ルナベル配合錠 LD**

参照薬としてのルナベル配合錠 LD について解析を実施した。

**(1) 月経困難症スコア合計の経時的変化【対象：器質性月経困難症】**

月経困難症スコア合計の推移を表 2.7.6U.3-7 及び図 2.7.6U.3-3 に、月経困難症スコア合計の

変化量の推移を表 2.7.6U.3-8 に示した。

ルナベル LD 群はプラセボ群と比較して、投与後 2 周期、4 周期、5 周期に有意な減少（2 周期  $p=0.021$ 、4 周期  $p=0.007$ 、5 周期  $p=0.003$ ）を示した。また、NPC-01 群との比較では有意差は認められず、両者は同程度の推移を示した。

表 2.7.6U.3-7 月経困難症スコア合計の推移 (FAS)

—器質性月経困難症—

		ベース ライン	観察周期						最終観察周期
		(-1 周期)	1 周期	2 周期	3 周期	4 周期	5 周期	6 周期	
NPC-01 群	例数	50	50	46	47	47	47	47	50
	平均値	4.3	3.8	2.2	2.2	2.3	2.1	3.3	2.0
	標準偏差	1.05	1.38	1.69	1.95	1.61	1.72	1.86	1.70
	中央値	4.0	4.0	2.0	2.0	3.0	2.0	4.0	2.0
	最小値	3	0	0	0	0	0	0	0
	最大値	6	6	6	6	6	6	6	6
プラセボ群	例数	26	26	26	24	23	23	23	26
	平均値	4.1	3.8	3.8	3.2	3.3	3.6	3.3	3.4
	標準偏差	0.99	1.31	1.44	1.61	1.64	1.27	1.72	1.21
	中央値	4.0	4.0	4.0	3.5	3.0	4.0	4.0	4.0
	最小値	3	1	1	1	0	1	1	1
	最大値	6	6	6	6	6	6	6	5
ルナベル LD 群	例数	47	47	45	44	42	43	44	47
	平均値	4.0	3.9	2.6	2.4	1.9	2.1	2.5	2.1
	標準偏差	0.87	1.14	1.85	1.74	1.69	1.61	1.53	1.59
	中央値	4.0	4.0	3.0	2.0	1.5	2.0	3.0	2.0
	最小値	3	1	0	0	0	0	0	0
	最大値	5	6	6	6	6	5	5	5

月経困難症スコア合計

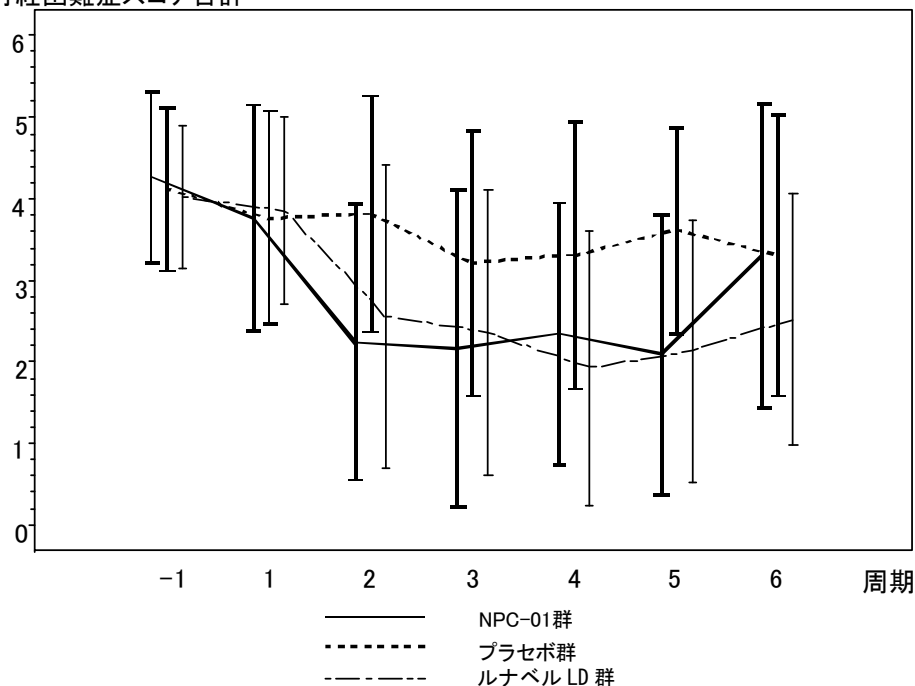


図 2.7.6U.3-3 月経困難症スコア合計の推移グラフ (FAS) (平均±SD)

—器質性月経困難症—



表 2.7.6U.3-8 月経困難症スコア合計の変化量の推移 (FAS)

## —器質性月経困難症—

		観察周期						最終観察周期
		1 周期	2 周期	3 周期	4 周期	5 周期	6 周期	
NPC-01 群	例数	50	46	47	47	47	47	50
	平均値	-0.5	-2.1	-2.0	-1.9	-2.2	-1.0	-2.3
	標準偏差	1.09	1.72	1.80	1.35	1.52	1.55	1.52
	中央値	0.0	-2.0	-2.0	-2.0	-2.0	-1.0	-2.0
	最小値	-3	-6	-6	-6	-6	-5	-6
	最大値	2	1	1	1	1	2	1
	t 値	-3.24	-8.21	-7.70	-9.73	-9.77	-4.25	t=-10.49
	1 標本 t 検定	p=0.002	p < .001	p < .001	p < .001	p < .001	p < .001	p < .001
プラセボ群	例数	26	26	24	23	23	23	26
	平均値	-0.3	-0.3	-0.9	-0.9	-0.6	-0.9	-0.7
	標準偏差	1.26	1.62	1.53	1.36	1.38	1.55	1.29
	中央値	0.0	0.0	-1.0	-1.0	0.0	-1.0	-1.0
	最小値	-3	-4	-5	-4	-4	-4	-4
	最大値	1	2	1	2	2	2	2
	t 値	-1.40	-0.97	-2.94	-3.07	-1.97	-2.70	t=-2.74
	1 標本 t 検定	p=0.175	p=0.342	p=0.007	p=0.006	p=0.062	p=0.013	p=0.011
2 群比較 NPC-01 群 vs プラセボ群	群間差	-0.2	-1.8	-1.1	-1.0	-1.6	-0.1	-1.6
	標準偏差	1.15	1.69	1.71	1.35	1.48	1.55	1.45
	t 値	-0.55	-4.30	-2.57	-3.04	-4.27	-0.22	t=-4.48
	2 標本 t 検定	p=0.583	p < .001	p=0.012	p=0.003	p < .001	p=0.824	p < .001
ルナベル LD 群	例数	47	45	44	42	43	44	47
	平均値	-0.2	-1.4	-1.6	-2.0	-1.8	-1.4	-1.9
	標準偏差	1.07	2.07	1.91	1.69	1.64	1.70	1.64
	中央値	0.0	-1.0	-1.5	-2.0	-2.0	-1.0	-2.0
	最小値	-3	-5	-5	-5	-5	-5	-5
	最大値	2	2	1	1	2	2	2
	t 値	-1.09	-4.60	-5.53	-7.76	-7.16	-5.58	t=-7.84
	1 標本 t 検定	p=0.281	p < .001	p < .001	p < .001	p < .001	p < .001	p < .001
2 群比較 ルナベル LD 群 vs NPC-01 群	群間差	0.3	0.7	0.4	-0.1	0.4	-0.5	0.4
	標準偏差	1.08	1.90	1.85	1.52	1.58	1.62	1.58
	t 値	1.50	1.67	1.11	-0.34	1.14	-1.39	t=1.21
	2 標本 t 検定	p=0.137	p=0.099	p=0.271	p=0.736	p=0.258	p=0.167	p=0.230
2 群比較 ルナベル LD 群 vs プラセボ群	群間差	0.2	-1.1	-0.7	-1.2	-1.2	-0.6	-1.2
	標準偏差	1.14	1.92	1.79	1.58	1.56	1.65	1.52
	t 値	0.63	-2.36	-1.49	-2.81	-3.05	-1.32	t=-3.17
	2 標本 t 検定	p=0.530	p=0.021	p=0.142	p=0.007	p=0.003	p=0.191	p=0.002

## (2) 月経困難症に対する VAS の経時的変化【対象：器質性月経困難症】

ルナベル LD 群はプラセボ群と比較して、治験薬投与期間中、有意に大きな減少(2 周期 p=0.010、3 周期 p=0.031、4 周期 p=0.001、5 周期 p=0.003)を示した。また、NPC-01 群との比較では、投与後 2 周期に有意差(2 周期 p=0.030)を示し NPC-01 群がルナベル LD 群より減少していたが、3 周期以降は有意差を示さず、両者は同程度の推移を示した。

## 2.7.6U.3.3.2 部分集団の検討

本治験における主要エンドポイントに関して、対象集団を FAS として、以下の因子による層別解析を実施した。その結果、有意差が認められなかった層はあるものの、NPC-01 群の効果はプラセボ群に比べて大きく、いずれの層においても NPC-01 群の効果は同程度であった。

< 因子 >

- 1) 年齢 (30 歳未満／30 歳以上)
- 2) 体重 (50.0kg 未満／50.0kg 以上)
- 3) 診断名 (器質性月経困難症／機能性月経困難症)
- 4) 合併症の有無
- 5) 既往歴の有無
- 6) 月経困難症スコア合計

#### 2.7.6U.3.3.4 有効性の結論

月経困難症患者を対象としたプラセボ対照の二重盲検比較試験により、NPC-01 は月経困難症の治療に有効であることが検証された。

#### 2.7.6U.3.4 安全性の評価

治験薬投与例 209 例のうち治験薬処方後一度も来院せず有効性及び安全性データを確認できなかった 1 例を除く 208 例 (NPC-01 群：107 例、プラセボ群：54 例、ルナベル LD 群：47 例) を安全性解析対象例 (SP) とし、評価した。

##### 2.7.6U.3.4.1 有害事象

###### 2.7.6U.3.4.1.1 有害事象の要約

本治験において発現した有害事象 (PT 別) 発現例数の集計を表 2.7.6U.3-9 に示した。

###### 2.7.6U.3.4.1.2 発現率及び発現例数

本治験において発現した有害事象の発現率及び発現例数は、NPC-01 群 96.3% (103/107 例)、プラセボ群 81.5% (44/54 例) であり、両群間に有意差が認められた ( $p=0.005$ )。参考として集計したルナベル LD 群の有害事象発現率は、95.7% (45/47 例) であった。

###### 2.7.6U.3.4.1.3 発現頻度の高い有害事象

10%以上の発現頻度を示した有害事象は、NPC-01 群では、不正子宮出血 70.1% (75/107 例)、鼻咽頭炎 39.3% (42/107 例)、希発月経 28.0% (30/107 例)、頭痛 23.4% (25/107 例)、悪心 12.1% (13/107 例)、下腹部痛 11.2% (12/107 例) であった。プラセボ群では、不正子宮出血 38.9% (21/54 例)、鼻咽頭炎 35.2% (19/54 例)、希発月経 16.7% (9/54 例) であった。

プラセボ群に比べ NPC-01 群で多く認められた事象は、不正子宮出血 ( $p<0.001$ )、頭痛 ( $p=0.016$ )、頻発月経 ( $p=0.030$ ) であった。これら有意差が認められた有害事象の NPC-01 群、ルナベル LD 群の発現率はそれぞれ、不正子宮出血が 70.1% (75/107 例)、78.7% (37/47 例)、頭痛が 23.4% (25/107 例)、21.3% (10/47 例)、頻発月経が 8.4% (9/107 例)、10.6% (5/47 例) であり、いずれも同程度であった。

###### 2.7.6U.3.4.1.4 重症度

有害事象の重症度は、NPC-01 群で、中等度 20.6% (22/107 例)、軽度 75.7% (81/107 例) であり、プラセボ群で、中等度 16.7% (9/54 例)、軽度 64.8% (35/54 例) であった。

プラセボ群に比べ NPC-01 群で多く認められた事象である不正子宮出血の重症度は、NPC-01 群で発現した 75 例中 1 例が中等度であり、プラセボ群で発現した 21 例はすべて軽度であった。頭痛の重症度は、NPC-01 群で発現した 25 例はすべて軽度であり、プラセボ群では 4 例中 1 例が中等度であった。頻発月経の重症度は、NPC-01 群で発現した 9 例はすべて軽度であり、プラセボ群では発現しなかった。

表 2.7.6U.3-9 有害事象 (PT 別) 発現例数の集計 (SP) (1)

投与群 対象例数 器官分類 (SOC)	NPC-01群			プラセボ群			Fisherの 直接確率法	ルナベル群		
	107	例		54	例			47	例	
有害事象名 (PT)	件数	例数	%	件数	例数	%	p値	件数	例数	%
総発現例数	103	96.3		44	81.5		0.005	45	95.7	
血液およびリンパ系障害										
鉄欠乏性貧血	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	1	1	2.1
心臓障害										
動悸	1	1	0.9	1	1	1.9	1.000	0	0	0.0
耳および迷路障害										
聾物聴い	0	0	0.0	1	1	1.9	0.335	0	0	0.0
眼障害										
角膜炎	2	2	1.9	0	0	0.0	0.551	0	0	0.0
胃腸障害										
腹部不快感	0	0	0.0	4	3	5.6	0.036	2	1	2.1
腹部膨満	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	2.1
腹痛	9	6	5.6	1	1	1.9	0.425	1	1	2.1
下腹部痛	19	12	11.2	3	1	1.9	0.062	3	2	4.3
上腹部痛	5	5	4.7	4	4	7.4	0.485	4	3	6.4
便秘	3	2	1.9	2	2	3.7	0.603	1	1	2.1
歯痛	2	2	1.9	1	1	1.9	1.000	0	0	0.0
下痢	4	3	2.8	1	1	1.9	1.000	2	2	4.3
消化不良	2	2	1.9	0	0	0.0	0.551	1	1	2.1
腸炎	0	0	0.0	1	1	1.9	0.335	2	2	4.3
胃炎	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0
痔核	0	0	0.0	1	1	1.9	0.335	2	1	2.1
悪心	17	13	12.1	5	3	5.6	0.267	12	10	21.3
歯周炎	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0
口内炎	2	2	1.9	0	0	0.0	0.551	0	0	0.0
歯痛	3	3	2.8	1	1	1.9	1.000	1	1	2.1
嘔吐	3	3	2.8	0	0	0.0	0.551	3	3	6.4
一般・全身障害および投与部位の状態										
異常感	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0
易刺激性	0	0	0.0	1	1	1.9	0.335	0	0	0.0
倦怠感	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	3	2	4.3
浮腫	3	3	2.8	1	1	1.9	1.000	0	0	0.0
末梢性浮腫	0	0	0.0	0	0	0.0	—	2	2	4.3
発熱	2	2	1.9	0	0	0.0	0.551	0	0	0.0
免疫系障害										
家畜アレルギー	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	2.1
感染症および寄生虫										
気管支炎	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0
膀胱炎	0	0	0.0	3	2	3.7	0.111	3	3	6.4
胃腸炎	5	5	4.7	3	3	5.6	1.000	2	2	4.3
麦粒腫	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0
インフルエンザ	2	2	1.9	0	0	0.0	0.551	0	0	0.0
鼻咽頭炎	71	42	39.3	31	19	35.2	0.731	16	12	25.5
耳下腺炎	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0
鼻炎	1	1	0.9	1	1	1.9	1.000	0	0	0.0
唾液腺炎	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	2.1
副鼻腔炎	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	1	1	2.1
扁桃炎	1	1	0.9	1	1	1.9	1.000	1	1	2.1
腔感染	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0
外陰部炎	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	2.1
外陰部腫瘍カンジダ症	0	0	0.0	3	3	5.6	0.036	1	1	2.1
トリコモナス性外陰部炎症	2	2	1.9	0	0	0.0	0.551	0	0	0.0
細菌性陰炎	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0
口腔ヘルペス	0	0	0.0	1	1	1.9	0.335	0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症										
動物咬傷	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0
節足動物刺傷	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0
肉離れ	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0
挫傷	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0
創傷	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0
歯牙破折	0	0	0.0	1	1	1.9	0.335	0	0	0.0
臨床検査										
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	2.1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	1	0.9	1	1	1.9	1.000	0	0	0.0
血中ビリルビン増加	2	2	1.9	0	0	0.0	0.551	0	0	0.0
血中コレステロール増加	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	2.1
血中フィブリノゲン増加	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	2.1
血中鉄減少	0	0	0.0	2	2	3.7	0.111	0	0	0.0
血中鉄増加	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	1	1	2.1
血中トリグリセリド増加	4	4	3.7	0	0	0.0	0.302	1	1	2.1
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	3	2.8	1	1	1.9	1.000	2	2	4.3
尿中ブドウ糖陽性	0	0	0.0	1	1	1.9	0.335	0	0	0.0
ヘマトクリット減少	0	0	0.0	1	1	1.9	0.335	0	0	0.0
ヘモグロビン減少	0	0	0.0	1	1	1.9	0.335	0	0	0.0
血小板数減少	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0
体重減少	1	1	0.9	1	1	1.9	1.000	0	0	0.0
白血球数減少	2	2	1.9	0	0	0.0	0.551	0	0	0.0
白血球数増加	3	3	2.8	0	0	0.0	0.551	0	0	0.0
尿中蛋白陽性	3	3	2.8	0	0	0.0	0.551	0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害										
関節痛	3	2	1.9	0	0	0.0	0.551	0	0	0.0
背節痛	1	1	0.9	3	3	5.6	0.110	2	2	4.3
四肢痛	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	2.1
筋骨格硬直	0	0	0.0	0	0	0.0	—	3	3	6.4
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)										
子宮平滑筋腫	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	2	1	2.1
卵巣新生物	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0
神経系障害										
浮動性めまい	0	0	0.0	2	2	3.7	0.111	2	2	4.3
体位性めまい	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0
頭痛	41	25	23.4	6	4	7.4	0.016	17	10	21.3
知覚過敏	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0
感覚鈍麻	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0
傾眠	3	3	2.8	0	0	0.0	0.551	0	0	0.0
精神障害										
不安	0	0	0.0	1	1	1.9	0.335	0	0	0.0
不眠症	1	1	0.9	3	2	3.7	0.261	3	1	2.1

表 2.7.6U.3-9 有害事象 (PT 別) 発現例数の集計 (SP) (2)

投与群 対象例数 器官分類 (SOC)	NPC-01 群			プラセボ群			Fisher の 直接確率法	ルナベル群		
	107	例		54	例			47	例	
有害事象名 (PT)	件数	例数	%	件数	例数	%	p 値	件数	例数	%
総発現例数		103	96.3		44	81.5	0.005		45	95.7
生殖系および乳房障害		89	83.2		23	42.6	—		41	87.2
無月経	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0
乳房萎縮	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0
乳房痛	0	0	0.0	1	1	1.9	0.335	0	0	0.0
子宮内膜症	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0
乳汁漏出症	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0
過少月経	7	7	6.5	0	0	0.0	0.096	1	1	2.1
月経過多	7	6	5.6	0	0	0.0	0.180	5	5	10.6
不正子宮出血	165	75	70.1	35	21	38.9	< 0.001	71	37	78.7
希発月経	38	30	28.0	10	9	16.7	0.124	9	7	14.9
頻発月経	12	9	8.4	0	0	0.0	0.030	5	5	10.6
月経前症候群	1	1	0.9	1	1	1.9	1.000	1	1	2.1
子宮ポリープ	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0
外陰血腫	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0
乳房不快感	10	8	7.5	0	0	0.0	0.052	2	2	4.3
外陰腫そう痒症	2	1	0.9	0	0	0.0	1.000	1	1	2.1
出血性卵巣嚢胞	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	2.1
性交出血	2	1	0.9	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0
外陰痒痛	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	2.1
呼吸器、胸郭および縦隔障害		3	2.8		1	1.9	—		1	2.1
喘息	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	2	1	2.1
咳嗽	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0
過換気	0	0	0.0	1	1	1.9	0.335	0	0	0.0
口腔咽頭痛	3	2	1.9	0	0	0.0	0.551	0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害		8	7.5		5	9.3	—		2	4.3
さ瘡	2	2	1.9	1	1	1.9	1.000	0	0	0.0
脱毛症	0	0	0.0	1	1	1.9	0.335	0	0	0.0
肝斑	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0
アトピー性皮膚炎	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0
接触性皮膚炎	0	0	0.0	1	1	1.9	0.335	0	0	0.0
湿疹	1	1	0.9	1	1	1.9	1.000	1	1	2.1
ばら色批癬疹	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	2.1
紫斑	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0
発疹	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0
蕁麻疹	1	1	0.9	1	1	1.9	1.000	0	0	0.0
血管障害		0	0.0		2	3.7	—		0	0.0
ほてり	0	0	0.0	2	2	3.7	0.111	0	0	0.0

NPC-01 : ルナベル配合錠 ULD、ルナベル : ルナベル配合錠 LD

## 2.7.6U.3.4.2 副作用

## 2.7.6U.3.4.2.1 副作用の要約

本治験において発現した副作用 (PT 別) 発現例数の集計を表 2.7.6U.3-10 に示した。

## 2.7.6U.3.4.2.2 発現率及び発現例数

本治験において発現した副作用の発現率及び発現例数は、NPC-01 群 89.7% (96/107 例)、プラセボ群 57.4% (31/54 例) であり、両群間に有意差が認められた ( $p < 0.001$ )。ルナベル LD 群の副作用発現率は、91.5% (43/47 例) であった。

## 2.7.6U.3.4.2.3 発現頻度の高い副作用

10%以上の発現頻度を示した副作用は、NPC-01 群では、不正子宮出血 70.1% (75/107 例)、希発月経 22.4% (24/107 例)、頭痛 12.1% (13/107 例)、下腹部痛 10.3% (11/107 例) であった。プラセボ群では、不正子宮出血 37.0% (20/54 例)、希発月経 13.0% (7/54 例) であった。

プラセボ群に比べ NPC-01 群で多く認められた副作用は、不正子宮出血 ( $p < 0.001$ )、頻発月経 ( $p = 0.030$ ) であった。これら有意差が認められた副作用の NPC-01 群、ルナベル LD 群の発現率はそれぞれ、不正子宮出血が 70.1% (75/107 例)、78.7% (37/47 例)、頻発月経が 8.4% (9/107 例)、10.6% (5/47 例) であり、いずれも同程度であった。

## 2.7.6U.3.4.2.4 重症度

副作用の重症度は、NPC-01 群で、中等度 3.7% (4/107 例)、軽度 86.0% (92/107 例) であり、プラセボ群で、中等度 5.6% (3/54 例)、軽度 51.9% (28/54 例) であった。

プラセボ群に比べ NPC-01 群で多く認められた副作用である不正子宮出血の重症度は、NPC-01 群で発現した 75 例中 1 例が中等度であり、プラセボ群で発現した 20 例はすべて軽度であった。頻発月経の重症度は、NPC-01 群で発現した 9 例はすべて軽度であり、プラセボ群では発現しなかつた。

った。

表 2.7.6U.3-10 副作用 (PT 別) 発現例数の集計 (SP)

投与群 対象例数 器官分類 (SOC)	NPC-01 群			プラセボ群			Fisher の 直接確率法 p 値	ルナベル群		
	件数	例数	%	件数	例数	%		件数	例数	%
総発現例数		96	89.7		31	57.4	<.001		43	91.5
心臓障害		1	0.9		1	1.9	—		0	0.0
動悸	1	1	0.9	1	1	1.9	1.000	0	0	0.0
胃腸障害		31	29.0		8	14.8	—		15	31.9
腹部不快感	0	0	0.0	2	1	1.9	0.335	1	1	2.1
腹部膨満	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	2.1
腹痛	7	6	5.6	0	0	0.0	0.180	0	0	0.0
下腹部痛	16	11	10.3	3	1	1.9	0.062	2	1	2.1
上腹部痛	4	4	3.7	1	1	1.9	0.665	3	2	4.3
便秘	0	0	0.0	2	2	3.7	0.111	0	0	0.0
下痢	2	1	0.9	1	1	1.9	1.000	1	1	2.1
消化不良	2	2	1.9	0	0	0.0	0.551	1	1	2.1
悪心	14	10	9.3	3	2	3.7	0.340	10	8	17.0
嘔吐	2	2	1.9	0	0	0.0	0.551	2	2	4.3
一般・全身障害および投与部位の状態		4	3.7		2	3.7	—		3	6.4
異常感	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0
易刺激性	0	0	0.0	1	1	1.9	0.335	0	0	0.0
倦怠感	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	3	2	4.3
浮腫	3	3	2.8	1	1	1.9	1.000	0	0	0.0
本指性浮腫	0	0	0.0	0	0	0.0	—	2	2	4.3
感染症および寄生虫症		1	0.9		0	0.0	—		0	0.0
肩関節炎	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0
臨床検査		7	6.5		1	1.9	—		3	6.4
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	1	0.9	1	1	1.9	1.000	0	0	0.0
血中ビリルビン増加	2	2	1.9	0	0	0.0	0.551	0	0	0.0
血中コレステロール増加	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	2.1
血中フィブリノゲン増加	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	2.1
血中鉄増加	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	2.1
血中トリグリセリド増加	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	1	1	2.1
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	2	1.9	0	0	0.0	0.551	0	0	0.0
尿中蛋白陽性	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	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)		0	0.0		0	0.0	—		1	2.1
子宮平滑筋腫	0	0	0.0	0	0	0.0	—	2	2	4.3
神経系障害		16	15.0		3	5.6	—		6	12.8
浮動性めまい	0	0	0.0	1	1	1.9	0.335	1	1	2.1
体位性めまい	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0
頭痛	18	13	12.1	4	2	3.7	0.093	11	6	12.8
傾眠	2	2	1.9	0	0	0.0	0.551	0	0	0.0
生殖系および乳房障害		86	80.4		22	40.7	—		41	87.2
無月経	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0
乳房痛	0	0	0.0	1	1	1.9	0.335	0	0	0.0
乳汁漏出症	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0
過少月経	7	7	6.5	0	0	0.0	0.096	1	1	2.1
月経過多	7	6	5.6	0	0	0.0	0.180	5	5	10.6
不正子宮出血	163	75	70.1	31	20	37.0	<.001	70	37	78.7
希発月経	32	24	22.4	8	7	13.0	0.204	8	6	12.8
頻発月経	11	9	8.4	0	0	0.0	0.030	5	5	10.6
月経前症候群	0	0	0.0	1	1	1.9	0.335	1	1	2.1
乳房不快感	10	8	7.5	0	0	0.0	0.052	2	2	4.3
皮膚および皮下組織障害		4	3.7		1	1.9	—		1	2.1
さ瘡	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0
脱毛症	0	0	0.0	1	1	1.9	0.335	0	0	0.0
アトピー性皮膚炎	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0
湿疹	0	0	0.0	0	0	0.0	—	1	1	2.1
紫斑	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0
発疹	1	1	0.9	0	0	0.0	1.000	0	0	0.0
血管障害		0	0.0		2	3.7	—		0	0.0
ほてり	0	0	0.0	2	2	3.7	0.111	0	0	0.0

NPC-01 : ルナベル配合錠 ULD、ルナベル : ルナベル配合錠 LD

### 2.7.6U.3.4.3 性器出血状況の分析

有害事象及び副作用で最も発現率の高かった不正子宮出血に関して、性器出血状況の詳細な分析を行った。投与群別に、服薬開始日からの出血有りの症例の割合の推移を、表 2.7.6U.3-11 (NPC-01 群)、図 2.7.6U.3-4 (NPC-01 群)、表 2.7.6U.3-12 (プラセボ群)、図 2.7.6U.3-5 (プラセボ群)、表 2.7.6U.3-13 (ルナベル LD 群)、図 2.7.6U.3-6 (ルナベル LD 群) に示した。月経時以外の性器出血の発現率は、ルナベル LD 群では、治験薬投与 1 周期目に高く推移し、2 周期目以降顕著な減少が認められた。一方、NPC-01 群では、治験薬投与 1 周期目の推移はルナベル LD 群と同様の傾向を示し、一定のパターンで推移したものの、2 周期目以降はルナベル LD 群のような減少を示さなかった。また、プラセボ群では、NPC-01 群及びルナベル LD 群のいずれとも異なるパターンで推移した。

表 2.7.6U.3-11 性器出血状況（周期ごとの服薬開始日からの出血有の症例の割合の推移）  
: NPC-01 群 (SP)

		服薬開始日からの日																											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
1周期 (106例)	0:なし	1	2	12	39	69	82	90	84	86	81	80	84	88	87	88	90	87	86	83	86	83	78	56	31	30	34	40	62
	1:ごく少量	4	20	50	52	30	21	15	16	15	20	22	18	14	16	15	11	14	14	17	11	14	17	24	19	15	32	43	34
	2:通常の月経量より少ない	28	60	37	13	5	2	1	6	4	4	4	4	4	3	3	5	5	5	5	9	8	8	20	38	44	31	20	6
	3:通常の月経量	55	21	6	2	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	3	6	15	15	7	3	4
	4:通常の月経量より多い	18	3	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2	2	0	0
	1~4の合計	105	104	94	67	37	24	16	22	20	25	26	22	18	19	18	16	19	20	23	20	23	28	50	75	76	72	66	44
	1~4の割合(%)	99.1	98.1	88.7	63.2	34.9	22.6	15.1	20.8	18.9	23.6	24.5	20.8	17.0	17.9	17.0	15.1	17.9	18.9	21.7	18.9	21.7	26.4	47.2	70.8	71.7	67.9	62.3	41.5
2周期 (105例)	0:なし	81	90	95	101	102	103	99	96	96	91	90	86	84	80	80	82	78	68	69	71	70	65	44	25	24	29	41	62
	1:ごく少量	19	12	8	2	3	1	5	5	3	6	9	8	8	15	17	12	14	24	18	22	18	19	18	18	18	30	34	30
	2:通常の月経量より少ない	2	2	1	2	0	1	0	1	4	7	7	8	9	7	5	9	10	10	15	8	14	16	34	35	38	29	22	12
	3:通常の月経量	3	1	1	0	0	0	1	3	2	1	2	3	3	2	2	1	2	3	3	4	3	5	8	22	19	16	8	1
	4:通常の月経量より多い	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	5	6	1	0	0
	1~4の合計	24	15	10	4	3	2	6	9	9	14	15	19	21	25	25	23	27	37	36	34	35	40	61	80	81	76	64	43
	1~4の割合(%)	22.9	14.3	9.5	3.8	2.9	1.9	5.7	8.6	8.6	13.3	14.3	18.1	20.0	23.8	23.8	21.9	25.7	35.2	34.3	32.4	33.3	38.1	58.1	76.2	77.1	72.4	61.0	41.0
3周期 (103例)	0:なし	76	90	99	100	99	98	97	100	99	95	89	89	90	92	89	85	85	87	86	79	69	62	49	18	17	23	32	62
	1:ごく少量	22	11	4	2	3	2	3	0	1	7	9	7	6	6	8	9	7	7	10	12	25	19	13	25	27	34	47	29
	2:通常の月経量より少ない	5	2	0	1	1	2	0	1	2	0	3	6	5	4	5	7	5	6	6	10	7	15	27	39	35	33	15	6
	3:通常の月経量	0	0	0	0	0	0	3	1	1	1	2	1	2	1	1	2	6	2	1	1	1	6	13	18	24	12	7	5
	4:通常の月経量より多い	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	3	0	1	2	1
	1~4の合計	27	13	4	3	4	5	6	3	4	8	14	14	13	11	14	18	18	16	17	24	34	41	54	85	86	80	71	41
	1~4の割合(%)	26.2	12.6	3.9	2.9	3.9	4.9	5.8	2.9	3.9	7.8	13.6	13.6	12.6	10.7	13.6	17.5	17.5	15.5	16.5	23.3	33.0	39.8	52.4	82.5	83.5	77.7	68.9	39.8
4周期 (102例)	0:なし	81	89	94	97	99	98	97	97	97	93	91	91	89	88	85	84	84	79	78	70	68	58	42	18	17	24	43	63
	1:ごく少量	15	9	6	3	1	2	5	3	3	7	5	5	7	6	7	9	11	12	12	20	19	23	19	29	27	39	39	31
	2:通常の月経量より少ない	4	4	1	1	0	1	0	2	2	2	5	4	4	6	8	9	7	10	7	7	11	17	30	35	36	26	14	5
	3:通常の月経量	2	0	0	0	2	1	0	0	0	0	1	2	2	2	2	0	0	1	4	5	3	4	10	18	18	12	5	2
	4:通常の月経量より多い	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	2	4	1	1	1
	1~4の合計	21	13	8	5	3	4	5	5	5	9	11	11	13	14	17	18	18	23	24	32	34	44	60	84	85	78	59	39
	1~4の割合(%)	20.6	12.7	7.8	4.9	2.9	3.9	4.9	4.9	4.9	8.8	10.8	10.8	12.7	13.7	16.7	17.6	17.6	22.5	23.5	31.4	33.3	43.1	58.8	82.4	83.3	76.5	57.8	38.2

性器出血発現率(%)

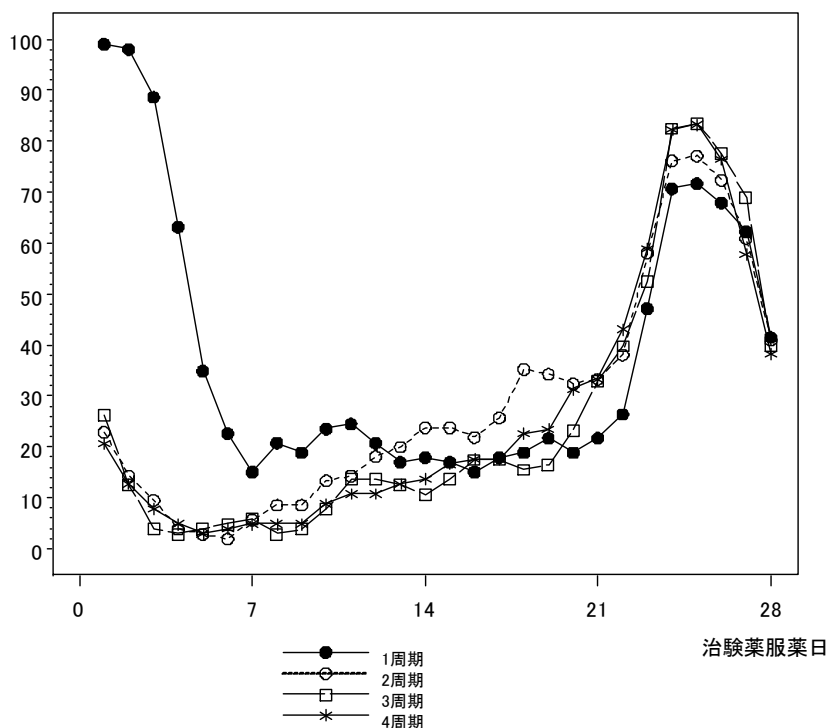


図 2.7.6U.3-4 性器出血状況（周期ごとの服薬開始日からの出血有の症例の割合の推移）グラフ  
: NPC-01 群 (SP)

表 2.7.6U.3-12 性器出血状況（周期ごとの服薬開始日からの出血有の症例の割合の推移）  
：プラセボ群（SP）

		服薬開始日からの日																											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
1周期	0:なし	0	0	1	10	31	46	51	53	53	54	54	54	53	53	54	54	54	54	54	54	54	53	48	47	44	35	30	27
	1:ごく少量	4	9	22	29	17	7	3	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	3	2	3	2	3	6	
	2:通常の月経量より少ない	9	18	18	11	5	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0	2	6	10	4	
	3:通常の月経量	33	18	12	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4	8	7	14	
	4:通常の月経量より多い	8	9	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4	1	3	4	3	
(54例)	1~4の合計	54	54	53	44	23	8	3	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	6	7	10	19	24	27
	1~4の割合(%)	100.0	100.0	98.1	81.5	42.6	14.8	5.6	1.9	1.9	0.0	0.0	0.0	1.9	1.9	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.9	11.1	13.0	18.5	35.2	44.4	50.0	
2周期	0:なし	22	17	23	22	28	31	38	36	42	44	46	46	47	47	49	49	50	49	48	49	48	46	43	40	37	34	32	28
	1:ごく少量	10	12	7	11	11	10	6	7	3	2	2	4	3	3	1	1	0	1	1	0	1	0	3	4	6	1	3	10
	2:通常の月経量より少ない	7	8	8	8	7	4	2	6	3	3	3	1	1	1	0	0	0	0	1	1	2	4	2	3	4	9	7	2
	3:通常の月経量	9	9	8	10	4	4	5	2	3	2	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	2	3	3	5	9
	4:通常の月経量より多い	3	5	5	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	1	3	2	1	4	2
(51例)	1~4の合計	29	34	28	29	23	20	13	15	9	7	5	5	4	4	2	2	1	2	3	2	3	5	8	11	14	17	19	23
	1~4の割合(%)	56.9	66.7	54.9	56.9	45.1	39.2	25.5	29.4	17.6	13.7	9.8	9.8	7.8	7.8	3.9	3.9	2.0	3.9	5.9	3.9	5.9	9.8	15.7	21.6	27.5	33.3	37.3	45.1
3周期	0:なし	28	26	22	23	28	32	37	39	38	39	39	42	41	42	41	43	41	44	45	44	41	38	34	33	31	33	34	36
	1:ごく少量	3	6	11	10	11	10	3	1	3	6	5	3	3	1	3	1	4	0	0	2	0	3	5	4	6	5	7	6
	2:通常の月経量より少ない	6	7	4	10	4	3	3	5	6	2	3	1	0	1	1	3	1	2	1	1	5	2	3	7	4	6	3	3
	3:通常の月経量	8	3	9	4	4	2	4	2	1	1	1	0	1	4	3	1	2	2	1	0	1	4	5	2	5	3	4	3
	4:通常の月経量より多い	3	6	2	1	1	1	1	1	0	0	0	2	3	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	2	2	1	0	0
(48例)	1~4の合計	20	22	26	25	20	16	11	9	10	9	9	6	7	6	7	5	7	4	3	4	7	10	14	15	17	15	14	12
	1~4の割合(%)	41.7	45.8	54.2	52.1	41.7	33.3	22.9	18.8	20.8	18.8	18.8	12.5	14.6	12.5	14.6	10.4	14.6	8.3	6.3	8.3	14.6	20.8	29.2	31.3	35.4	31.3	29.2	25.0
4周期	0:なし	33	30	35	34	34	33	33	34	38	37	38	38	41	40	39	41	41	41	38	41	37	32	31	32	32	33	36	34
	1:ごく少量	7	8	5	4	6	5	5	7	4	6	4	7	3	3	3	1	2	2	4	2	4	6	6	3	8	6	6	7
	2:通常の月経量より少ない	5	4	3	4	2	6	5	2	2	4	2	0	2	3	2	3	1	4	3	2	5	4	5	8	4	8	4	3
	3:通常の月経量	3	5	2	3	5	4	2	3	4	1	1	1	2	2	3	1	4	1	3	2	1	5	4	4	4	0	2	4
	4:通常の月経量より多い	0	1	3	3	1	0	3	2	0	0	3	2	0	0	1	2	0	0	0	1	1	1	2	1	0	1	0	0
(48例)	1~4の合計	15	18	13	14	14	15	15	14	10	11	10	10	7	8	9	7	7	7	10	7	11	16	17	16	16	15	12	14
	1~4の割合(%)	31.3	37.5	27.1	29.2	29.2	31.3	31.3	29.2	20.8	22.9	20.8	20.8	14.6	16.7	18.8	14.6	14.6	14.6	20.8	14.6	22.9	33.3	35.4	33.3	33.3	31.3	25.0	29.2

性器出血発現率(%)

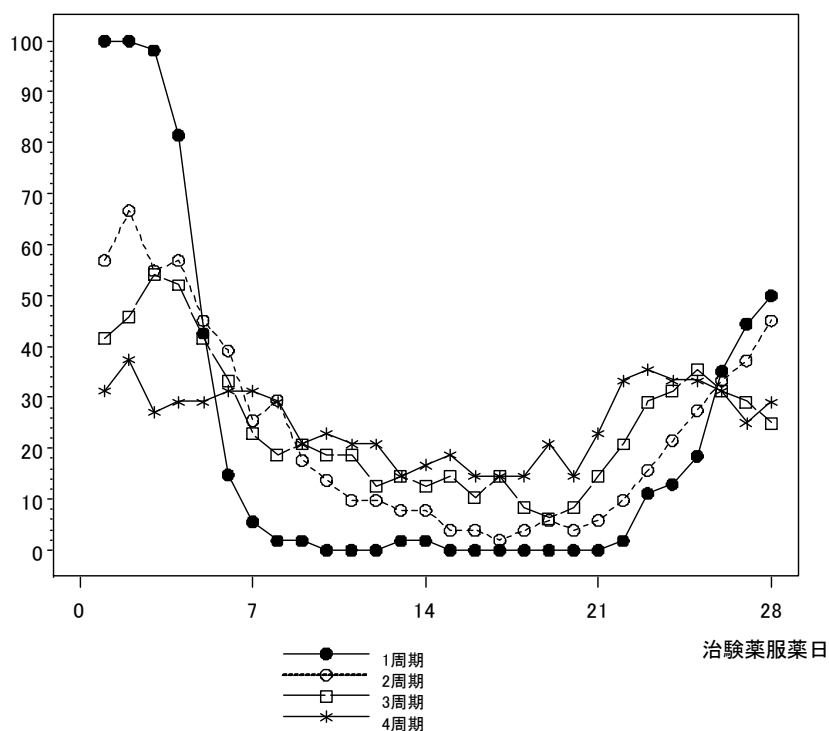


図 2.7.6U.3-5 性器出血状況（周期ごとの服薬開始日からの出血有の症例の割合の推移）グラフ  
：プラセボ群（SP）

表 2.7.6U.3-13 性器出血状況（周期ごとの服薬開始日からの出血有の症例の割合の推移）  
：ルナベル LD 群（SP）

		服薬開始日からの日																												
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	
1周期 (47例)	0:なし	0	1	5	17	28	33	35	32	32	34	32	32	36	38	37	37	36	38	39	38	36	35	23	4	4	4	7	19	
	1:ごく少量	1	10	21	19	13	9	10	14	13	12	13	14	9	8	8	8	9	6	5	6	9	10	9	7	6	12	21	20	
	2:通常の月経量より少ない	8	24	13	10	4	4	2	1	2	0	1	0	2	1	2	2	1	3	2	2	2	2	12	16	17	22	14	8	
	3:通常の月経量	26	10	7	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	3	17	14	8	5	0
	4:通常の月経量より多い	12	2	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	6	1	0	0
	1~4の合計	47	46	42	30	19	14	12	15	15	13	15	15	11	9	10	10	11	9	8	9	11	12	24	43	43	43	40	28	
1~4の割合(%)		100.0	97.9	89.4	63.8	40.4	29.8	25.5	31.9	31.9	27.7	31.9	31.9	23.4	19.1	21.3	21.3	23.4	19.1	17.0	19.1	23.4	25.5	51.1	91.5	91.5	91.5	85.1	59.6	
2周期 (43例)	0:なし	27	37	39	41	39	40	39	40	41	39	41	42	41	40	41	38	39	39	34	35	35	35	27	2	2	1	4	12	
	1:ごく少量	14	5	3	1	3	2	4	3	1	2	1	1	2	2	1	3	3	2	7	5	4	4	6	7	1	10	16	23	
	2:通常の月経量より少ない	2	0	0	0	0	1	0	0	1	2	1	0	0	0	1	2	0	0	1	2	3	3	4	15	16	18	22	7	
	3:通常の月経量	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	2	1	1	1	1	5	16	19	13	1	1	
	4:通常の月経量より多い	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	5	1	0	0	
	1~4の合計	16	6	4	2	4	3	4	3	2	4	2	1	2	3	2	5	4	4	9	8	8	8	16	41	41	42	39	31	
1~4の割合(%)		37.2	14.0	9.3	4.7	9.3	7.0	9.3	7.0	4.7	9.3	4.7	2.3	4.7	7.0	4.7	11.6	9.3	9.3	20.9	18.6	18.6	18.6	37.2	95.3	95.3	97.7	90.7	72.1	
3周期 (44例)	0:なし	27	35	37	43	42	41	41	40	43	42	43	42	42	43	43	43	44	44	43	43	41	38	28	5	3	3	7	15	
	1:ごく少量	12	7	6	1	1	2	2	4	1	2	1	1	2	1	1	1	0	0	1	1	3	6	9	4	2	11	17	21	
	2:通常の月経量より少ない	4	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	13	13	22	17	8		
	3:通常の月経量	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	20	24	7	1	0		
	4:通常の月経量より多い	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	1	2	0	0	
	1~4の合計	17	9	7	1	2	3	3	4	1	2	1	2	2	1	1	1	0	0	1	1	3	6	16	39	41	41	37	29	
1~4の割合(%)		38.6	20.5	15.9	2.3	4.5	6.8	6.8	9.1	2.3	4.5	2.3	4.5	4.5	2.3	2.3	2.3	0.0	0.0	2.3	2.3	6.8	13.6	36.4	88.6	93.2	93.2	84.1	65.9	
4周期 (44例)	0:なし	27	37	42	43	42	42	43	42	42	44	44	41	42	41	40	40	43	42	42	41	40	37	27	6	2	5	5	15	
	1:ごく少量	14	6	2	1	2	2	1	2	2	0	0	3	2	3	2	3	0	1	1	2	1	5	5	4	5	8	18	23	
	2:通常の月経量より少ない	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	1	1	1	2	0	7	16	14	17	20	5	
	3:通常の月経量	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	4	16	17	12	1	1	
	4:通常の月経量より多い	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	2	6	2	0	0	
	1~4の合計	17	7	2	1	2	2	1	2	2	0	0	3	2	3	4	4	1	2	2	3	4	7	17	38	42	39	39	29	
1~4の割合(%)		38.6	15.9	4.5	2.3	4.5	4.5	2.3	4.5	4.5	0.0	0.0	6.8	4.5	6.8	9.1	9.1	2.3	4.5	4.5	6.8	9.1	15.9	38.6	86.4	95.5	88.6	88.6	65.9	

性器出血発現率(%)

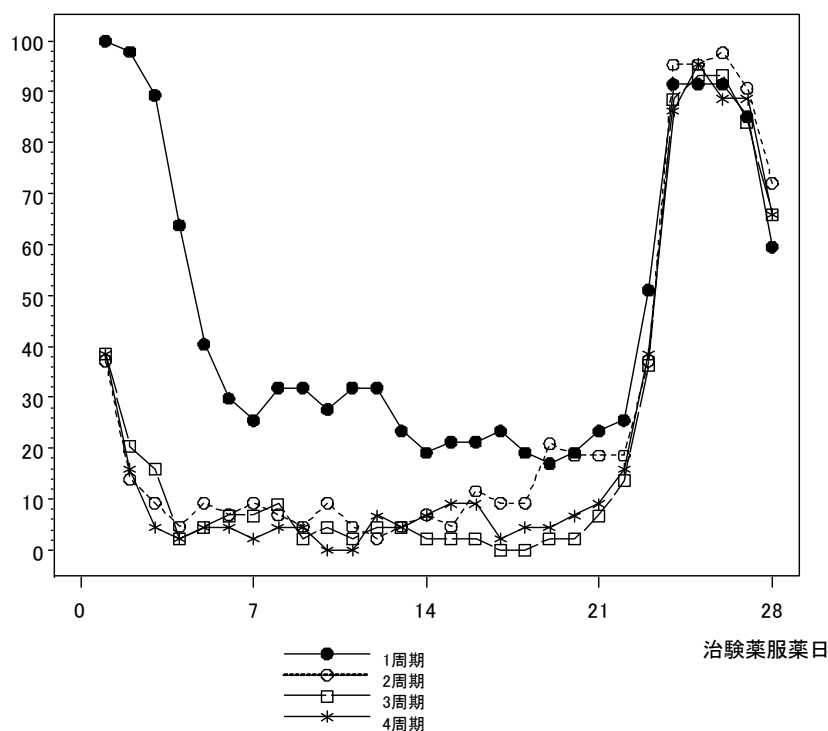


図 2.7.6U.3-6 性器出血状況（周期ごとの服薬開始日からの出血有の症例の割合の推移）グラフ  
：ルナベル LD 群（SP）



#### 2.7.6U.3.4.4 死亡、その他の重篤な有害事象

本治験において、死亡例は認められなかった。

その他の重篤な有害事象として、ルナベル LD 群で下腹部痛が 1 例に認められた。重篤性は「治療のため入院が必要なもの」であり、症状の消失が確認され、治験薬との因果関係はないと判定された。

#### 2.7.6U.3.4.5 他の重要な有害事象

本治験では、治験薬投与の中止に至った有害事象を重要な有害事象として取り扱うこととした。

NPC-01 群の投与中止に至った有害事象は、1 例で下腹部痛・倦怠感・浮腫、他の 1 例で浮腫・発熱・発疹・白血球数減少であり、すべて消失又は回復が確認されている。これらの事象は、本剤と同一有効成分であるルナベル配合錠 LD で既に報告されているものである。

有害事象により投与中止に至った症例は、NPC-01 群 1.9% (2/107 例)、プラセボ群 1.9% (1/54 例) で、NPC-01 群はプラセボ群と同程度であった。なお、ルナベル LD 群は 4.3% (2/47 例) であった。ルナベル配合錠 LD の臨床試験 [IKH-01 の月経困難症 (子宮内膜症に伴うもの) を対象とした第Ⅲ相比較臨床試験] で、有害事象の発現により投与中止に至った症例は、ルナベル LD 群 8.0%、プラセボ群 6.1% と報告されている。また、ルナベル配合錠 LD の臨床試験 [IKH-01 の機能性月経困難症を対象とした第Ⅲ相比較臨床試験] で、有害事象の発現により投与中止に至った症例は、ルナベル LD 群 1.8%、プラセボ群 0.0% と報告されており、本治験での NPC-01 群の有害事象による投与中止の割合は過去のルナベル配合錠 LD の試験成績と比較して高いものではなかった。

本治験の NPC-01 群で認められた中止に至った有害事象は、ルナベル配合錠 LD で既に報告されているものであり、発現率はルナベル LD 群と比較して高いものではなかったことから、NPC-01 は月経困難症に対して、ルナベル配合錠 LD と同様に安全に使用可能であると考えられた。

#### 2.7.6U.3.4.6 臨床検査値、バイタルサイン及び子宮の大きさ

##### 2.7.6U.3.4.6.1 臨床検査値の評価

本治験では、治験薬投与後に、重度に該当する臨床検査値異常を示した症例は見られなかった。また、臨床検査値の異常変動において、NPC-01 群、プラセボ群の両群間の異常変動発現率はいずれの臨床検査項目でも有意な差は認められなかった。各検査項目別の推移の検討を行ったところ、NPC-01 群は、プラセボ群と比較して、有意な変動の認められた項目があったが、その平均値は基準値範囲内の変動で、臨床的に意味のある変化とは考えられなかった。

##### 2.7.6U.3.4.6.2 バイタルサインの評価

体重は、NPC-01 群で有意な変動は認められなかった。プラセボ群の 1 周期、2 周期、3 周期で有意な減少、ルナベル LD 群の 5 周期、6 周期で有意な増加が認められたが、変動幅は軽微でそれに伴う症状は認められなかった。

血圧は、NPC-01 群の 3 周期～5 周期で収縮期に有意な上昇が認められたが、変動幅は軽微でそれに伴う症状は認められなかった。プラセボ群で有意な変動は認められなかった。ルナベル LD 群の 4 周期及び 5 周期で収縮期に、2 周期～5 周期で拡張期に有意な上昇が認められたが、変動幅は軽微でそれに伴う症状は認められなかった。

##### 2.7.6U.3.4.6.3 子宮の大きさの評価

NPC-01 群では 5 周期に有意に縮小したが、プラセボ群では変化は認められなかった。ルナベル LD 群では 3 周期、5 周期ともに有意に縮小した。

#### 2.7.6U.3.4.7 安全性の結論

本治験で認められた副作用は、本剤と同一有効成分であるルナベル配合錠 LD の使用上の注意から予測される範囲のものであったことから、NPC-01 は月経困難症に対して、ルナベル配合錠 LD と同程度に安全に使用可能であると考えられた。

#### 2.7.6U.3.5 全般的結論

NPC-01 は月経困難症に有効であることが証明され、月経困難症に対して安全に使用可能であることが確認された臨床的に有用な薬剤であると結論される。

## ルナベル配合錠 ULD

### 2.7.6U 個々の試験のまとめ

#### 2.7.6U.4 NPC-01 の子宮内膜症に伴う月経困難症を対象とした第Ⅲ相長期投与臨床試験

ノーベルファーマ株式会社

## 2.7.6U.4 NPC-01 の子宮内膜症に伴う月経困難症を対象とした第Ⅲ相長期投与臨床試験 (治験実施計画書番号：NPC-01-1)

### 2.7.6U.4.1 試験目的、試験デザイン等の概要

試験目的、治験デザイン等の概要を表 2.7.6U.4-1 に示す。

表 2.7.6U.4-1 試験目的、治験デザイン等の概要

項目	内容			
試験名	NPC-01 の子宮内膜症に伴う月経困難症を対象とした第Ⅲ相長期投与臨床試験			
添付資料番号	5. 3. 5. 2-1			
試験目的	NPC-01 の子宮内膜症に伴う月経困難症に対する長期投与時の安全性及び有効性を検討する。			
開発のフェーズ	第Ⅲ相			
治験デザイン	非ランダム化非盲検試験 STEP1 (NET:0.6 mg+EE:0.02 mg 製剤) の 4 周期(治験薬 3 周期投与後)評価について中間検討を実施し、効果不足と判断された場合はすべての被験者が STEP2 (NET:1 mg+EE:0.02 mg 製剤) に移行する。			
治験方法	子宮内膜症に伴う月経困難症患者に対して、STEP1 (NET:0.6 mg+EE:0.02 mg 製剤) の 4 周期(治験薬 3 周期投与後)評価について中間検討を実施し、STEP1 製剤の効果が十分であれば、STEP1 製剤を 13 周期投与することとし、効果不足と判断された場合はすべての被験者が STEP2 (NET:1 mg+EE:0.02 mg 製剤) に移行し、STEP2 治験薬を 13 周期投与することとした。有効性評価項目として、月経困難症スコア合計、月経時以外の骨盤痛スコア合計、Visual Analogue Scale (VAS)、他覚所見を調査した。安全性評価項目として、有害事象、副作用、臨床検査、子宮の大きさ、体重、血圧を調査した。			
対象	子宮内膜症に伴う月経困難症患者			
選択基準	文書同意が得られ、症例登録時に以下の(1)～(4)すべての条件を満たすことが確認された月経困難症患者			
	(1) 18 歳以上の外来患者			
	(2) 少なくとも 24 ヶ月間は妊娠を希望しない患者			
	(3) 以下の 1)、2)のいずれかにより、子宮内膜症と診断された患者			
	1) 開腹又は腹腔鏡検査 (ラパロスコピー) による確定診断			
	2) 仮登録時及び本登録時の 2 回の経膈超音波検査において、長径 7cm 未満の卵巣チョコレート嚢胞を認める			
	(4) 月経困難症スコア合計が 3 点以上の患者			
		程度	内 容	月経困難症スコア
	の月経困難症程度	なし	なし	0
		軽度	仕事(学業・家事)に若干の支障あり	1
中等度		横になって休憩したくなるほど仕事(学業・家事)への支障をきたす	2	
重度		1日以上寝込み、仕事(学業・家事)ができない	3	
使用鎮痛薬の程度	なし	なし	0	
	軽度	直前(あるいは現在)の月経期間中に、鎮痛薬を1日使用した	1	
	中等度	直前(あるいは現在)の月経期間中に、鎮痛薬を2日使用した	2	
	重度	直前(あるいは現在)の月経期間中に、鎮痛薬を3日以上使用した	3	

表 2.7.6U.4-1 試験目的、治験デザイン等の概要 (続き)

項目	内容
除外基準	<p>症例登録時に以下に該当する患者は除外した。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(1) エストロゲン依存性腫瘍（例えば乳癌、子宮体癌）、子宮頸癌及びその疑いのある患者</li> <li>(2) 診断の確定していない異常性器出血のある患者</li> <li>(3) 血栓性静脈炎、肺塞栓症、脳血管障害、冠動脈疾患又はその既往歴のある患者</li> <li>(4) 35 歳以上で 1 日 15 本以上の喫煙者</li> <li>(5) 前兆（閃輝暗点、星型閃光等）を伴う片頭痛の患者</li> <li>(6) 肺高血圧症又は心房細動を合併する心臓弁膜症の患者、重急性細菌性心内膜炎の既往歴がある心臓弁膜症の患者</li> <li>(7) 血管病変を伴う糖尿病患者（糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症等）</li> <li>(8) 血栓性素因のある患者</li> <li>(9) 抗リン脂質抗体症候群の患者</li> <li>(10) 手術前 4 週以内、術後 2 週以内、産後 4 週以内及び長期間安静状態の患者</li> <li>(11) 重篤な肝障害のある患者</li> <li>(12) 肝腫瘍のある患者</li> <li>(13) 脂質代謝異常のある患者</li> <li>(14) 高血圧のある患者（軽度の高血圧の患者を除く）</li> <li>(15) 耳硬化症の患者</li> <li>(16) 妊娠中に黄疸、持続性そう痒症又は妊娠ヘルペスの既往歴のある患者</li> <li>(17) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者</li> <li>(18) 授乳婦</li> <li>(19) 子宮が手拳大以上に腫大している子宮筋腫、子宮腺筋症の患者</li> <li>(20) ステロイドホルモン治療中に投与を中止せざるを得ないような副作用あるいは過敏症が認められたことのある患者</li> <li>(21) 性ホルモンの分泌に影響を与えることが推測される薬剤及びその誘導体の投与を受けている患者</li> <li>(22) 本治験期間中に月経困難症の治療目的以外に鎮痛薬を常用する可能性のある患者（頓用は可）</li> <li>(23) セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）を含んでいる食品を常用している患者</li> <li>(24) 症例登録前 2 ヶ月以内に次の薬剤の投与を受けた患者 <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 黄体ホルモンあるいは卵胞ホルモンを主成分とするホルモン剤、低用量ピル、中用量ピル</li> <li>2) GnRH アゴニスト、テストステロン誘導体</li> <li>3) 卵胞ホルモン拮抗剤、アロマターゼ阻害剤</li> </ol> </li> <li>(25) 症例登録前 2 ヶ月以内に、経腔アルコール固定、開腹、腹腔鏡（ラパロスコピー）による子宮内膜症に対する外科治療を受けた患者</li> <li>(26) 症例登録前 3 ヶ月以内に他の治験に参加した患者</li> <li>(27) 治験責任（分担）医師が不適当と判断した患者</li> </ol>

表 2.7.6U.4-1 試験目的、治験デザイン等の概要 (続き)

項目	内容
被験者数	<p>計画時：140 例            解析時：148 例            有効性解析対象例数 (FAS)：STEP1；146 例、STEP2；133 例            有効性解析対象例数 (PPS)：STEP1；145 例、STEP2；133 例            安全性解析対象例数 (SP)：147 例            目標被験者数の設定根拠：薬審第 592 号「長期間の投与が想定される新医薬品の必要例数と投与期間 (概略)」を参考に、13 周期 (1 年間) 投与における重篤な有害事象は認められないものと仮定し、ガイドラインに示す「そのような有害事象の 1 年間の累積発現率は 3%未満と考えてよい。」ことを示す目的で評価対象症例数 (投与完了例) を 100 例に設定した。STEP2 に移行する可能性や脱落・逸脱例を考慮し、100 例以上の 13 周期投与完了例の確保を目標に投与開始症例数を 140 例に設定した。</p>
治験薬	<p>STEP1 製剤：ノルエチステロン:0.6 mg、エチニルエストラジオール:0.02 mg            STEP2 製剤：ノルエチステロン:1 mg、エチニルエストラジオール:0.02 mg</p>
投与量及び投与方法	<p>治験薬 1 日 1 錠を毎日一定の時刻に 21 日間経口投与し、その後 7 日間休薬した。以上 28 日間を投与 1 周期とし、出血終了の有無にかかわらず、29 日目から次の周期の治験薬を投与し、以後同様にこの周期を 13 周期繰り返すこととした。            なお、投与 1 周期目の投与開始時期は、月経 3 日目とするが、±2 日間の幅を認めた。            STEP2 に移行した場合は、STEP1 製剤 21 日間服薬後 7 日間休薬し、翌日から STEP2 製剤の服薬を開始することとした。治験薬 1 日 1 錠を毎日一定の時刻に 21 日間経口投与し、その後 7 日間休薬した。以上 28 日間を投与 1 周期とし、出血終了の有無にかかわらず、29 日目から次の周期の治験薬を投与し、以後同様にこの周期を 13 周期繰り返すこととした。</p>
投与期間	<p>STEP1：3 周期投与時の中間検討で継続可能となった場合⇒STEP1 製剤 13 周期投与            STEP2：STEP1 の 3 周期投与で効果不足の場合⇒STEP2 製剤 13 周期投与</p>
評価基準	<p><u>有効性の評価</u>            (1) 主要エンドポイント：                月経困難症スコア合計の経時的変化            (2) 副次的エンドポイント：                1) 月経困難症に対する VAS の経時的変化                2) 月経時以外の骨盤痛スコア合計の経時的変化                3) 月経時以外の骨盤痛に対する VAS の経時的変化                4) 他覚所見 (ダグラス窩の硬結、子宮可動性の制限、卵巣チョコレート嚢胞の大きさ) の経時的変化                5) 血清 CA125 濃度、血漿 IL-6 濃度及び血漿 IL-8 濃度の経時的変化  <u>安全性の評価</u>            (1) 有害事象及び副作用            (2) 臨床検査            (3) 子宮の大きさ            (4) 体重、血圧</p>

表 2.7.6U.4-1 試験目的、治験デザイン等の概要 (続き)

項目	内容
解析方法	<p><u>有効性の評価</u></p> <p>登録された症例から、不適格症例、治験薬未投与症例及び治験薬投与開始後の有効性に関する情報が得られなかった症例を除いた症例を最大の解析対象集団 (Full Analysis Set:FAS) とした。また、投与開始後における重大な治験実施計画書違反例を除いた症例から構成され、有効性評価が可能な症例を PPS 集団 (Per Protocol Set) とした。</p> <p>本試験では主要エンドポイント及び副次的エンドポイントともに FAS を対象とした解析を主たる解析とし、PPS を対象とした解析を参考として実施することとした。</p> <p>(1) 主要エンドポイントの解析</p> <p>月経困難症スコア合計の投与開始時から最終評価時点までの変化を経時的に評価した。その際、スコア合計と変化量の要約統計量を求め、開始時からの変化について paired-t 検定を用いて検討した。</p> <p>(2) 副次的エンドポイントの解析</p> <p>各評価項目について、各観察時点の評価値と変化量の要約統計量を求め、開始時からの変化について paired-t 検定を用いて検討した。</p> <p><u>安全性の評価</u></p> <p>治験薬が投与された症例のうちで安全性に関する何らかの情報が得られたすべての症例を安全性解析対象集団 (Safety Population : SP) とした。</p> <p>(1) 有害事象及び副作用</p> <p>有害事象及び副作用の発現例数 (発現率)、件数を求めた。</p> <p>(2) 子宮の大きさ、臨床検査、体重、血圧</p> <p>子宮の大きさは、各観察時点における要約統計量 (観測値並びに変化量) でその変化を要約し、適切な検定を行った。</p> <p>臨床検査については、投与開始時並びに観察時点毎に経時的な要約統計量を示した。また、投与開始時からの差について、同様に要約統計量及び差の平均値の両側 95%信頼区間を示した。尿検査については、投与開始時と各観察期のクロス集計を行った。</p>
治験実施医療機関・治験責任医師名	<p>他 22 施設 (全 23 施設)</p>
治験期間	<p>最初の被験者の同意取得日 : 2009 年 5 月 19 日</p> <p>最後の被験者の観察終了日 : 2011 年 6 月 21 日</p>

## 2.7.6U.4.2 治験対象患者

### 2.7.6U.4.2.1 患者の内訳

本治験では 168 例の被験者が登録センターに仮登録され、うち 19 例が本登録前に中止された。本登録前中止症例の内訳は、選択基準である卵巣チョコレート嚢胞が認められなかった症例が 11 例、卵巣チョコレート嚢胞が 7 cm 以上であった症例が 2 例、除外基準である子宮頸部細胞診が ClassⅢa であった症例が 3 例、被験者の申し出で中止された症例が 1 例、医師判断（-1 周期に月経が認められず）で中止された症例が 2 例であった。

被験者 149 例が本登録され、うち 1 例が除外基準であるホルモン剤使用のため治験薬投与前に中止された。その結果、治験薬投与例は 148 例であった。

148 例全例に STEP1 治験薬が投与され、STEP1 で 15 例が中止され、133 例が STEP2 に移行した。STEP2 で 20 例が中止され、最終的な完了例は 113 例であった。STEP1 中止例の主たる中止理由の内訳は、被験者申し出が 7 例、除外基準抵触が 2 例（高血圧 1 例、子宮の大きさ・手拳大が 1 例）、併用療法違反が 2 例、有害事象の発現により治験の継続が困難であると判断され中止した 2 例、不来院により中止した 1 例、医師判断（他院での合併症の治療を優先）が 1 例であった。STEP2 中止例の主たる中止理由の内訳は、被験者申し出が 9 例、併用療法違反が 2 例、有害事象の発現により治験の継続が困難であると判断され中止した 6 例、不来院により中止した 2 例、医師判断（来院日設定が困難）が 1 例であった。

### 2.7.6U.4.2.2 解析したデータセット

安全性解析対象集団（SP）は、治験薬投与例 148 例のうち、治験薬処方後一度も来院せず有効性及び安全性データを確認できなかった 1 例を除いた 147 例、有効性の最大の解析対象集団（FAS）は SP から STEP1 治験薬の服薬が 13 日以下であった 1 例を除いた 146 例、治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）は FAS から重大な治験薬服薬不遵守の 1 例を除いた 145 例であった。STEP2 に移行した 133 例に FAS 及び PPS 除外症例はなかった。

### 2.7.6U.4.2.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

治験薬投与例 148 例のうち、治験薬処方後一度も来院せず有効性及び安全性データを確認できなかった 1 例を除いた 147 例の被験者背景は、平均年齢 33.2±7.12 歳、月経平均周期日数は 28.8±2.92 日、月経平均持続日数は 6.0±1.16 日であった。

### 2.7.6U.4.2.4 治療の遵守状況の測定

治験薬を投与した 147 例の治験薬の服薬状況は、STEP1 から STEP2 へ移行する際に STEP1 治験薬の服薬不遵守があった 2 例及び 2 日以上連続して飲み忘れた症例は認められたが、多くは治験実施計画書に従って服薬しており、全体として服薬状況は良好であった。

なお、服薬状況が不明であった症例はなかった。



## 2.7.6U.4.3 有効性の評価

## 2.7.6U.4.3.1 主要エンドポイント

## 2.7.6U.4.3.1.1 月経困難症スコア合計の経時的変化

月経困難症スコア合計及び変化量の推移を表 2.7.6U.4-2、月経困難症スコア合計の推移図を図 2.7.6U.4-1 に示した。

本剤投与後、月経困難症スコア合計のベースライン (-1 周期)  $4.1 \pm 0.99$  が、1 周期  $3.4 \pm 1.52$  と減少し、さらに 2 周期  $1.7 \pm 1.63$ 、3 周期  $2.0 \pm 1.75$  と大きく減少した後、漸減し、STEP2 移行まで維持された。STEP2 移行後はほぼ一定の推移を示し、STEP2:13 周期投与終了直後の STEP2:14 周期に  $1.4 \pm 1.71$  となった。その推移は、治験薬投与期間中のいずれの周期においても、ベースライン (-1 周期) に比べ有意な減少 (STEP:1 周期～STEP2:14 周期  $p < 0.001$ ) を示した。

なお、本剤投与終了後の STEP2:15 周期の月経困難症スコア合計は  $2.4 \pm 1.80$  となり、効果の減弱が認められたが、ベースライン (-1 周期) に比べ有意な減少 (STEP2:15 周期  $p < 0.001$ ) を示した。

表 2.7.6U.4-2 月経困難症スコア合計及び変化量の推移

観察周期			例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	1標本t検定 <sup>1)</sup>	
実測値	STEP1	-1周期	146	4.1	0.99	4.0	3	6	—	
		1周期	146	3.4	1.52	4.0	0	6		
		2周期	134	1.7	1.63	1.0	0	6		
		3周期	139	2.0	1.75	2.0	0	6		
		4周期	139	1.7	1.63	1.0	0	6		
		5周期	135	1.6	1.63	1.0	0	6		
		6周期	120	1.7	1.72	1.0	0	6		
		7周期	107	1.7	1.58	1.0	0	5		
	10周期	15	1.5	1.46	1.0	0	5			
	STEP2	1周期	119	1.7	1.63	1.0	0	6		
		2周期	127	1.6	1.69	1.0	0	6		
		3周期	116	1.5	1.62	1.0	0	6		
		4周期	119	1.5	1.57	1.0	0	5		
		7周期	114	1.5	1.47	1.0	0	6		
		10周期	112	1.5	1.68	1.0	0	6		
		13周期	101	1.5	1.62	1.0	0	6		
		14周期	104	1.4	1.71	1.0	0	6		
		15周期	112	2.4	1.80	2.0	0	6		
変化量	STEP1	1周期	146	-0.6	1.39	0.0	-6	3	t=-5.46	p < .001
		2周期	134	-2.3	1.60	-3.0	-6	2	t=-16.59	p < .001
		3周期	139	-2.1	1.78	-2.0	-6	3	t=-13.79	p < .001
		4周期	139	-2.3	1.66	-2.0	-6	2	t=-16.68	p < .001
		5周期	135	-2.5	1.56	-3.0	-6	2	t=-18.28	p < .001
		6周期	120	-2.4	1.60	-3.0	-6	2	t=-16.22	p < .001
		7周期	107	-2.3	1.60	-2.0	-6	2	t=-15.14	p < .001
		10周期	15	-2.7	1.63	-3.0	-6	0	t=-6.32	p < .001
	STEP2	1周期	119	-2.4	1.66	-3.0	-6	2	t=-16.01	p < .001
		2周期	127	-2.5	1.71	-3.0	-6	2	t=-16.36	p < .001
		3周期	116	-2.5	1.60	-3.0	-6	2	t=-17.17	p < .001
		4周期	119	-2.6	1.59	-3.0	-6	1	t=-17.68	p < .001
		7周期	114	-2.6	1.58	-3.0	-6	2	t=-17.57	p < .001
		10周期	112	-2.7	1.68	-3.0	-6	2	t=-16.98	p < .001
		13周期	101	-2.6	1.65	-3.0	-6	2	t=-16.13	p < .001
		14周期	104	-2.7	1.70	-3.0	-6	3	t=-16.41	p < .001
		15周期	112	-1.7	1.80	-2.0	-6	2	t=-10.18	p < .001

1) ベースライン (-1 周期) からの変化量についての検定

## 月経困難症スコア合計

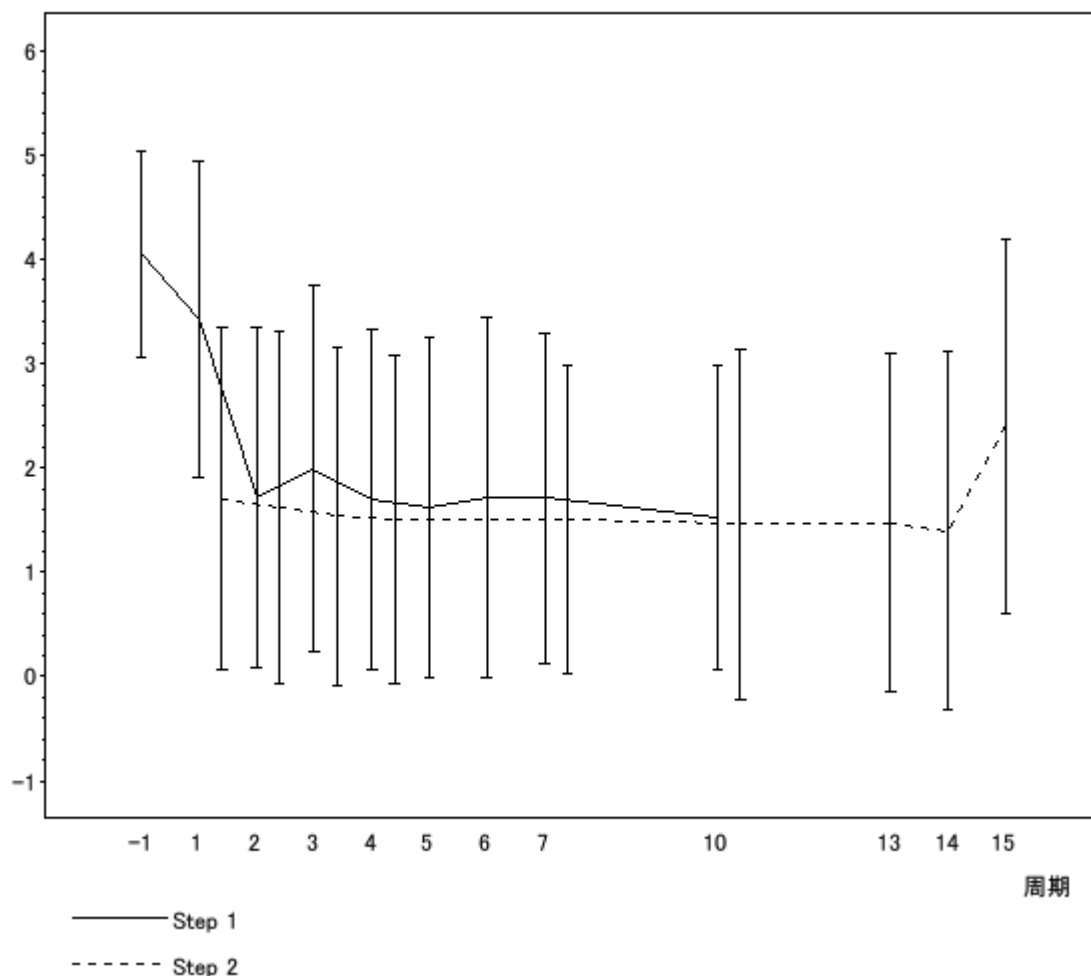


図 2.7.6U.4-1 月経困難症スコア合計の推移図 (平均値±SD)

## 2.7.6U.4.3.2 副次的エンドポイント

## 2.7.6U.4.3.2.1 月経困難症に対する VAS の経時的変化

月経困難症に対する VAS 及び変化量の推移を表 2.7.6U.4-3 に、月経困難症に対する VAS の推移図を図 2.7.6U.4-2 に示した。

本剤投与後、月経困難症に対する VAS のベースライン (-1 周期)  $53.1 \pm 21.49$  が、1 周期  $45.4 \pm 23.60$  と減少し、2 周期  $22.9 \pm 22.77$ 、3 周期  $24.4 \pm 22.93$  と大きく減少した後、漸減し、STEP2 移行まで維持された。STEP2 移行後も継続して漸減し、STEP2:13 周期投与終了直後の STEP2:14 周期に  $13.0 \pm 17.62$  となった。その推移は、治験薬投与期間中のいずれの周期においても、ベースライン (-1 周期) に比べ有意な減少を示した。

なお、本剤投与終了後の STEP2:15 周期の月経困難症に対する VAS は  $28.4 \pm 25.13$  となり、効果の減弱が認められたが、ベースライン (-1 周期) に比べ有意な減少を示した。

表 2.7.6U.4-3 月経困難症に対する VAS 及び変化量の推移

観察周期			例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	1 標本t検定 <sup>1)</sup>	
実測値	STEP1	-1 周期	146	53.1	21.49	56.0	5	100	—	
		1 周期	146	45.4	23.60	48.5	0	98		
		2 周期	134	22.9	22.77	17.0	0	88		
		3 周期	139	24.4	22.93	19.0	0	85		
		4 周期	139	21.7	20.86	16.0	0	79		
		5 周期	135	20.7	21.16	13.0	0	79		
		6 周期	120	20.1	20.24	15.0	0	87		
		7 周期	107	20.3	19.07	14.0	0	75		
		10 周期	15	16.7	17.41	9.0	0	53		
	STEP2	1 周期	119	19.7	20.37	13.0	0	87		
		2 周期	127	18.6	21.14	10.0	0	80		
		3 周期	116	16.6	18.85	9.5	0	83		
		4 周期	119	16.2	18.74	9.0	0	82		
		7 周期	114	14.3	15.42	10.0	0	70		
		10 周期	112	14.3	18.41	5.5	0	70		
		13 周期	101	13.6	17.28	7.0	0	72		
		14 周期	104	13.0	17.62	5.0	0	76		
		15 周期	112	28.4	25.13	23.0	0	97		
変化量	STEP1	1 周期	146	-7.7	24.23	-4.0	-83	56	t=-3.82	p < .001
		2 周期	134	-29.9	25.37	-27.0	-100	34	t=-13.66	p < .001
		3 周期	139	-28.9	27.06	-26.0	-96	37	t=-12.57	p < .001
		4 周期	139	-30.6	25.29	-30.0	-100	42	t=-14.25	p < .001
		5 周期	135	-32.1	25.77	-31.0	-98	49	t=-14.47	p < .001
		6 周期	120	-32.8	24.71	-31.5	-100	33	t=-14.55	p < .001
		7 周期	107	-33.1	24.99	-33.0	-99	33	t=-13.70	p < .001
		10 周期	15	-34.1	15.91	-34.0	-66	-3	t=-8.31	p < .001
		STEP2	1 周期	119	-34.7	26.24	-34.0	-99	45	t=-14.44
	2 周期		127	-35.3	24.89	-33.0	-99	40	t=-15.97	p < .001
	3 周期		116	-36.7	23.63	-37.0	-80	41	t=-16.72	p < .001
	4 周期		119	-36.7	23.81	-37.0	-83	35	t=-16.80	p < .001
	7 周期		114	-38.4	22.60	-36.0	-80	48	t=-18.13	p < .001
	10 周期		112	-38.7	24.30	-37.0	-100	51	t=-16.84	p < .001
	13 周期		101	-40.2	25.43	-40.0	-100	46	t=-15.87	p < .001
	14 周期		104	-40.9	25.03	-41.0	-99	40	t=-16.67	p < .001
	15 周期		112	-25.1	28.30	-23.0	-98	46	t=-9.40	p < .001

1) ベースライン (-1 周期) からの変化量についての検定

## 月経困難症に対するVAS

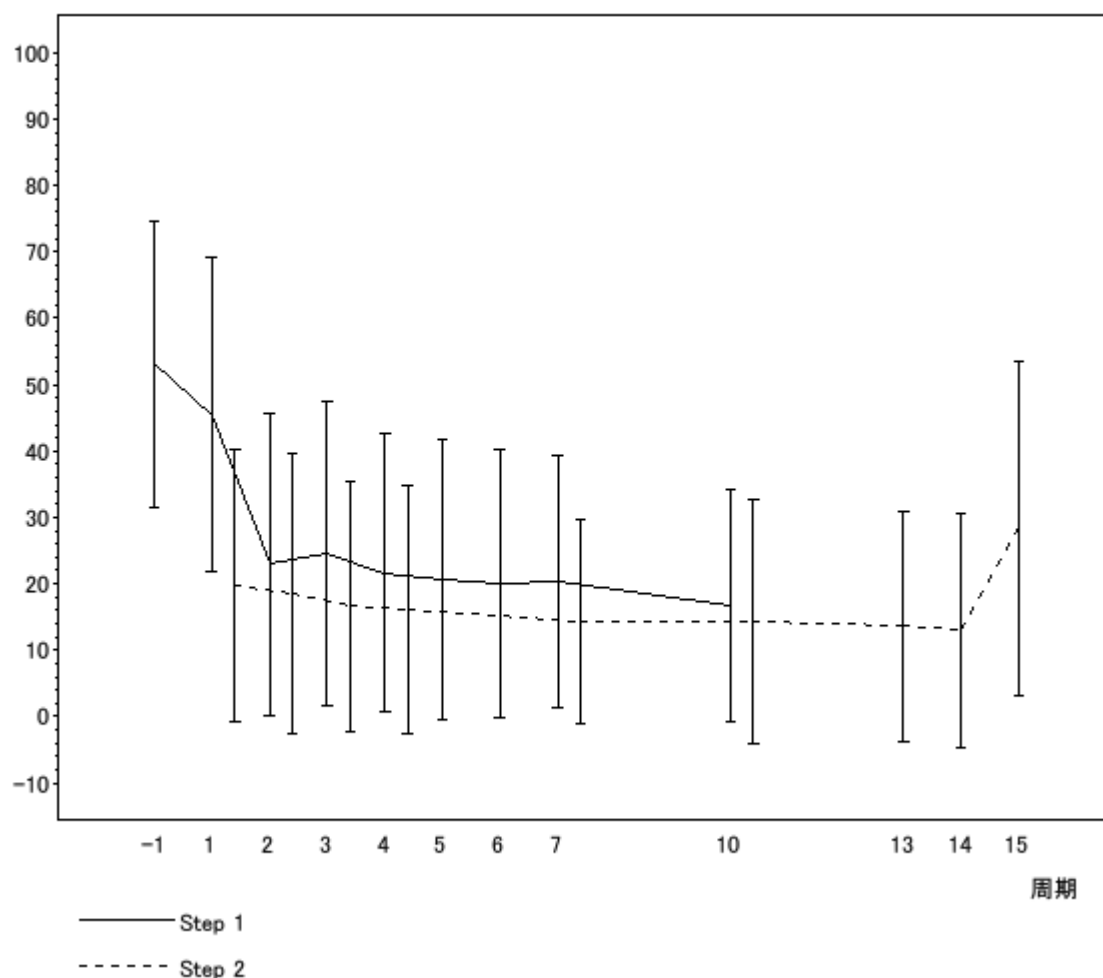


図 2.7.6U.4-2 月経困難症に対する VAS の推移図 (平均値±SD)

## 2.7.6U.4.3.2.2 月経時以外の骨盤痛スコア合計の経時的変化

本剤投与後、骨盤痛スコア合計のベースライン (-1 周期) 値  $0.8 \pm 1.12$  が、STEP1:1 周期に  $0.6 \pm 0.98$  と減少した後、ほぼ一定の推移を示し、STEP2:13 周期に  $0.3 \pm 0.88$  となった。その推移は、STEP1:6 周期、STEP1:9 周期、STEP2:1~3 周期、STEP2:9~13 周期で有意な減少を示した。

## 2.7.6U.4.3.2.3 月経時以外の骨盤痛に対する VAS の経時的変化

本剤投与後、骨盤痛に対する VAS のベースライン (-1 周期) 値  $17.2 \pm 23.46$  が、STEP1:1 周期に  $10.8 \pm 17.66$ 、2 周期  $12.4 \pm 18.68$ 、3 周期  $11.1 \pm 18.78$  と大きく減少した後、漸減し、STEP2 移行まで漸減が維持された。STEP2 移行後も継続して漸減し、STEP2:13 周期周期に  $5.0 \pm 12.17$  となった。その推移は、いずれの周期においても、ベースライン (-1 周期) に比べ有意な減少を示した。

## 2.7.6U.4.3.2.4 ダグラス窩の硬結の経時的変化

本剤投与後、ダグラス窩の硬結の程度の推移において、STEP1:4~7 周期、STEP2:4~14 周期で有意な改善が認められた。

#### 2.7.6U.4.3.2.5 子宮可動性の制限の経時的変化

本剤投与後、子宮可動性の制限の程度の推移において、STEP1:4～7 周期、STEP2:4～14 周期で有意な改善が認められた。

#### 2.7.6U.4.3.2.6 卵巣チョコレート嚢胞の大きさの経時的変化

本剤投与後、卵巣チョコレート嚢胞の大きさのベースライン (-1 周期)  $5.81 \pm 0.673 \text{ cm}^3$  が、STEP1:4 周期  $3.07 \pm 0.798 \text{ cm}^3$  と縮小し、さらにSTEP1:7 周期  $2.51 \pm 0.885 \text{ cm}^3$  と大きく縮小した後、STEP2:13 周期投与終了直後のSTEP2:14 周期に  $1.14 \pm 0.822 \text{ cm}^3$  となった。その推移は、STEP1:4～7 周期、STEP2:4～14 周期で有意な縮小を示した。

#### 2.7.6U.4.3.2.7 血清 CA125 濃度の経時的変化

本剤投与後、血清 CA125 濃度のベースライン (-2 周期)  $18.06 \pm 0.333 \text{ U/mL}$  が、STEP1:7 周期  $12.78 \pm 0.344 \text{ U/mL}$  と大きく低下し、STEP2:13 周期投与終了直後のSTEP2:14 周期に  $11.32 \pm 0.279 \text{ U/mL}$  となった。その推移は、いずれの周期においても、ベースライン (-2 周期) に比べ有意な低下を示した。

#### 2.7.6U.4.3.2.8 血漿 IL-6 濃度の経時的変化

本剤投与後、血漿 IL-6 濃度のベースライン (-2 周期)  $0.581 \pm 0.4425 \text{ pg/mL}$  が、STEP1:7 周期  $0.507 \pm 0.4005 \text{ pg/mL}$ 、STEP2:7 周期  $0.417 \pm 0.3046 \text{ pg/mL}$  と低下したが、STEP2:14 周期に  $0.601 \pm 0.3620 \text{ pg/mL}$  となり、ベースライン (-2 周期) よりわずかに上昇した。その推移は、STEP2:7 周期で有意な低下を示したが、STEP1:7 周期及びSTEP2:14 周期では有意な変化は認められなかった。

#### 2.7.6U.4.3.2.9 血漿 IL-8 濃度の経時的変化

本剤投与後、血漿 IL-8 濃度のベースライン (-2 周期)  $8.98 \pm 0.158 \text{ pg/mL}$  が、STEP1:7 周期  $8.57 \pm 0.134 \text{ pg/mL}$  とわずかに低下したが、STEP2:14 周期に  $9.61 \pm 0.157 \text{ pg/mL}$  となり、ベースライン (-2 周期) よりわずかに上昇した。その推移は、いずれの周期においても有意な変化は認められなかった。

#### 2.7.6U.4.3.3 部分集団の検討

主要エンドポイントである月経困難症スコア合計の推移 (STEP2 のみ) について、以下の背景因子による層別解析を実施した。

<背景因子>

##### (1) 年齢 (30 歳未満 / 30 歳以上)

月経困難症スコア合計の推移について、年齢が 30 歳未満の層及び 30 歳以上の層のいずれにおいても、STEP2 のすべての観察周期でベースライン (-1 周期) に比べ大きく減少しており、有意な改善が認められた。

##### (2) 体重 (50.0kg 未満 / 50.0kg 以上)

月経困難症スコア合計の推移について、体重が 50.0kg 未満の層及び 50.0kg 以上の層のいずれにおいても、STEP2 のすべての観察周期でベースライン (-1 周期) に比べ大きく減少しており、有意な改善が認められた。

##### (3) 開始時月経困難症スコア合計 (3 点・4 点 / 5 点・6 点)

月経困難症スコア合計の推移について、開始時月経困難症スコア合計が 3 点・4 点の層及び 5 点・6 点の層のいずれにおいても、STEP2 のすべての観察周期でベースライン (-1 周期) に比べ大きく減少しており、有意な改善が認められた。

#### 2.7.6U.4.3.4 有効性の結論

本剤投与後早期から月経困難症スコア合計が有意に減少し、長期投与での効果に対する耐薬性の発現が認められないことから、本剤の子宮内膜症に伴う月経困難症に対する長期投与時の有効性が確認された。

また、本剤の長期投与により、月経時以外の骨盤痛の改善、ダグラス窩の硬結及び子宮可動性の制限の改善、卵巣チョコレート嚢胞の縮小、血清 CA125 濃度の低下が認められたことから、月経困難症だけではなく、子宮内膜症も改善する可能性が示唆された。

#### 2.7.6U.4.4 安全性の評価

治験薬投与例 148 例のうち治験薬処方後一度も来院せず有効性及び安全性データを確認できなかった 1 例を除く 147 例を安全性解析対象例 (SP) とした。

##### 2.7.6U.4.4.1 有害事象

###### 2.7.6U.4.4.1.1 有害事象の要約

本治験において発現した有害事象 (PT 別) 発現例数の集計を表 2.7.6U.4-4 に示した。

###### 2.7.6U.4.4.1.2 発現率及び発現例数

有害事象の発現率は、100% (147/147 例) であった。

###### 2.7.6U.4.4.1.3 発現頻度の高い有害事象

10%以上の高頻度で認められた有害事象は、生殖系および乳房障害の不正子宮出血 89.8% (132/147 例)、希発月経 45.6% (67/147 例)、月経過多 16.3% (24/147 例)、過少月経 15.0% (22/147 例)、頻発月経 12.9% (19/147 例)、神経系障害の頭痛 36.1% (53/147 例)、胃腸障害の悪心 17.0% (25/147 例)、上腹部痛 11.6% (17/147 例)、感染症および寄生虫症の鼻咽頭炎 64.6% (95/147 例) であった。

###### 2.7.6U.4.4.1.4 重症度

重症度別では、重度は 0.7% (1/147 例)、中等度は 16.3% (24/147 例)、軽度は 83.0% (122/147 例) であった。重度と判定された有害事象は子宮内膜症〔子宮内膜症 (の悪化)〕1 例 (1 件) であった。

###### 2.7.6U.4.4.1.5 有害事象の経時的推移

STEP1 における期間別有害事象発現率は、投与後 8 週間までの発現率が 82.3% (121/147 例)、投与後 9～16 週間で 84.9% (124/146 例)、投与後 17～24 週間で 76.1% (102/134 例)、投与後 25～32 週間で 66.2% (47/71 例)、投与後 33～40 週間で 60.0% (12/20 例) であり、STEP2 移行に伴い 40 週間を超える症例はいなかった。STEP1 では投与開始後の 16 週間までの発現率が高かった。

STEP2 における期間別有害事象発現率は、投与後 8 週間までの発現率が 75.2% (100/133 例)、投与後 9～16 週間で 67.9% (89/131 例)、投与後 17～24 週間で 64.1% (82/128 例)、投与後 25～32 週間で 61.3% (76/124 例)、投与後 33～40 週間で 62.8% (76/121 例)、投与後 41～48 週間で 64.7% (75/116 例)、投与後 49～56 週間で 63.7% (72/113 例) 及び投与後 56 週間超が 11.6% (11/95 例) であった。STEP2 では投与開始後の 8 週間までの発現率が高かった。

なお、不正子宮出血の発現率は、STEP1 投与開始後の 8 週間までが 64.6%で最も高く、治験薬継続とともに、発現率は減少した。STEP2 製剤に切替わった後、若干発現率が上がったものの、

治験薬継続とともに減少傾向が認められた。

本剤の長期投与において、投与期間が長くなるにつれて、発現率が目立って高くなる有害事象は認められなかった。

表 2.7.6U.4-4 有害事象 (PT 別) 発現例数の集計 (1)

対象例数		合計 147		例
器官分類 (SOC)	有害事象名 (PT)	件数	例数	%
総発現例数			147	100.0
血液およびリンパ系障害			1	0.7
	リンパ節炎	1	1	0.7
	リンパ節症	1	1	0.7
心臓障害			3	2.0
	動悸	3	3	2.0
耳および迷路障害			4	2.7
	耳鳴	2	1	0.7
	鼓膜穿孔	1	1	0.7
	回転性めまい	3	1	0.7
	耳不快感	1	1	0.7
内分泌障害			1	0.7
	高プロラクチン血症	1	1	0.7
眼障害			6	4.1
	眼の異常感	1	1	0.7
	眼精疲労	1	1	0.7
	結膜炎	2	2	1.4
	アレルギー性結膜炎	1	1	0.7
	眼の異物感	2	1	0.7
胃腸障害			78	53.1
	腹部不快感	20	11	7.5
	腹部膨満	5	5	3.4
	腹痛	7	7	4.8
	下腹部痛	6	5	3.4
	上腹部痛	29	17	11.6
	急性腹症	1	1	0.7
	裂肛	2	2	1.4
	口唇炎	1	1	0.7
	便秘	10	10	6.8
	齲歯	13	12	8.2
	下痢	34	14	9.5
	消化不良	6	3	2.0
	胃ポリープ	1	1	0.7
	胃潰瘍	1	1	0.7
	胃炎	9	9	6.1
	歯肉炎	1	1	0.7
	痔核	2	2	1.4
	悪心	42	25	17.0
	歯周炎	3	3	2.0
	逆流性食道炎	1	1	0.7
	口内炎	10	6	4.1
	歯痛	6	6	4.1
	嘔吐	4	4	2.7
	排便痛	2	1	0.7
一般・全身障害および投与部位の状態			27	18.4
	胸痛	1	1	0.7
	顔面浮腫	2	2	1.4
	異常感	1	1	0.7
	熱感	1	1	0.7
	易刺激性	1	1	0.7
	倦怠感	17	13	8.8
	浮腫	7	5	3.4
	末梢性浮腫	3	3	2.0
	発熱	4	4	2.7

表 2.7.6U.4-4 有害事象 (PT 別) 発現例数の集計 (2)

対象例数		合計 147		例
器官分類 (SOC)	有害事象名 (PT)	件数	例数	%
免疫系障害			2	1.4
	季節性アレルギー	2	2	1.4
感染症および寄生虫症			104	70.7
	急性副鼻腔炎	3	2	1.4
	眼窩蜂巣炎	1	1	0.7
	膀胱炎	9	9	6.1
	毛包炎	3	2	1.4
	胃腸炎	14	13	8.8
	ウイルス性胃腸炎	1	1	0.7
	带状疱疹	1	1	0.7
	麦粒腫	2	1	0.7
	インフルエンザ	12	12	8.2
	鼻咽頭炎	242	95	64.6
	外耳炎	1	1	0.7
	中耳炎	2	2	1.4
	咽頭炎	1	1	0.7
	マイコプラズマ性肺炎	1	1	0.7
	腎盂腎炎	1	1	0.7
	鼻炎	2	2	1.4
	副鼻腔炎	1	1	0.7
	扁桃炎	2	2	1.4
	膣感染	2	2	1.4
	ウイルス感染	1	1	0.7
	外陰部炎	2	1	0.7
	外陰部膣カンジダ症	11	4	2.7
	外陰部膣炎	1	1	0.7
	トリコモナス性外陰部膣炎	1	1	0.7
	β 溶血性レンサ球菌感染	2	2	1.4
	白癬感染	2	1	0.7
	クラミジア感染	1	1	0.7
	細菌性膣炎	4	3	2.0
	口腔ヘルペス	2	1	0.7
	ノロウイルス性胃腸炎	2	2	1.4
傷害、中毒および処置合併症			15	10.2
	損傷	1	1	0.7
	関節捻挫	4	2	1.4
	頸椎部脊髄損傷	1	1	0.7
	歯牙損傷	1	1	0.7
	擦過傷	1	1	0.7
	肉離れ	1	1	0.7
	咬舌	1	1	0.7
	挫傷	1	1	0.7
	処置後出血	3	2	1.4
	創傷	2	1	0.7
	熱傷	4	3	2.0
	口唇損傷	1	1	0.7
	処置による疼痛	1	1	0.7



表 2.7.6U.4-4 有害事象 (PT 別) 発現例数の集計 (3)

対象例数		合計 147		例
器官分類 (SOC)		件数	例数	%
有害事象名 (PT)				
臨床検査			55	37.4
	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1	1	0.7
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	5	5	3.4
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	4	2.7
	血中ビリルビン増加	2	2	1.4
	血中コレステロール増加	4	4	2.7
	血中フィブリノゲン増加	2	2	1.4
	血中鉄減少	5	5	3.4
	血中鉄増加	8	7	4.8
	血圧上昇	2	2	1.4
	血中トリグリセリド増加	11	9	6.1
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	7	7	4.8
	尿中ブドウ糖陽性	2	2	1.4
	ヘマトクリット減少	1	1	0.7
	ヘモグロビン減少	1	1	0.7
	プラスミノーゲン増加	1	1	0.7
	血小板数減少	2	2	1.4
	赤血球数減少	1	1	0.7
	子宮頸部スミア異常	3	3	2.0
	体重減少	1	1	0.7
	体重増加	10	10	6.8
	白血球数減少	1	1	0.7
	白血球数増加	3	3	2.0
	糖鎖抗原 1 2 5 増加	1	1	0.7
	血小板数増加	2	2	1.4
	尿中蛋白陽性	8	8	5.4
	便潜血陽性	1	1	0.7
代謝および栄養障害			1	0.7
	食欲減退	1	1	0.7
筋骨格系および結合組織障害			27	18.4
	関節痛	3	3	2.0
	背部痛	13	11	7.5
	肩胛部痛	1	1	0.7
	筋骨格痛	2	2	1.4
	筋肉痛	2	2	1.4
	ミオキミア	1	1	0.7
	頸部痛	1	1	0.7
	顎痛	1	1	0.7
	顎関節症候群	1	1	0.7
	腱鞘炎	4	2	1.4
	椎間板突出	2	2	1.4
	筋骨格系胸痛	1	1	0.7
	頸椎平坦化	1	1	0.7
	筋骨格硬直	5	5	3.4
	足変形	1	1	0.7
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)			3	2.0
	子宮頸線維腫の変性	1	1	0.7
	子宮平滑筋腫	2	2	1.4
神経系障害			68	46.3
	頸腕症候群	2	2	1.4
	意識レベルの低下	1	1	0.7
	浮動性めまい	6	6	4.1
	体位性めまい	2	2	1.4
	頭痛	220	53	36.1
	知覚過敏	1	1	0.7
	感覚鈍麻	1	1	0.7
	片頭痛	5	2	1.4
	傾眠	8	7	4.8
	顔面痙攣	1	1	0.7

表 2.7.6U.4-4 有害事象 (PT 別) 発現例数の集計 (4)

対象例数		合計		例
器官分類 (SOC)		147		
有害事象名 (PT)		件数	例数	%
精神障害			8	5.4
	気分変調性障害	1	1	0.7
	不眠症	6	5	3.4
	睡眠障害	2	2	1.4
腎および尿路障害			2	1.4
	頻尿	2	2	1.4
生殖系および乳房障害			141	95.9
	無月経	11	10	6.8
	乳房腫瘍	1	1	0.7
	乳房痛	6	5	3.4
	子宮頸部上皮異形成	1	1	0.7
	子宮頸管ポリープ	3	3	2.0
	月経困難症	1	1	0.7
	子宮内膜症	1	1	0.7
	線維嚢胞性乳腺疾患	1	1	0.7
	過少月経	27	22	15.0
	月経過多	42	24	16.3
	不正子宮出血	916	132	89.8
	希発月経	135	67	45.6
	卵巣嚢胞	5	5	3.4
	卵巣腫大	1	1	0.7
	卵巣血腫	1	1	0.7
	骨盤痛	1	1	0.7
	頻発月経	29	19	12.9
	月経前症候群	6	4	2.7
	子宮出血	1	1	0.7
	子宮ポリープ	1	1	0.7
	膣分泌物	1	1	0.7
	外陰膣乾燥	1	1	0.7
	乳房不快感	11	8	5.4
	性器分泌物	1	1	0.7
	出血性卵巣嚢胞	14	14	9.5
	卵巣出血	1	1	0.7
呼吸器、胸郭および縦隔障害			11	7.5
	喘息	2	2	1.4
	咳嗽	1	1	0.7
	アレルギー性鼻炎	3	3	2.0
	上気道の炎症	1	1	0.7
	アレルギー性気管支炎	1	1	0.7
	口腔咽頭痛	5	4	2.7
皮膚および皮下組織障害			26	17.7
	ざ瘡	9	8	5.4
	脱毛症	1	1	0.7
	皮膚嚢腫	1	1	0.7
	皮膚炎	1	1	0.7
	アトピー性皮膚炎	3	2	1.4
	接触性皮膚炎	2	2	1.4
	薬疹	2	2	1.4
	皮膚乾燥	8	5	3.4
	湿疹	5	4	2.7
	紅色汗疹	1	1	0.7
	そう痒症	2	2	1.4
	蕁麻疹	6	5	3.4
血管障害			6	4.1
	起立性低血圧	2	2	1.4
	静脈瘤	1	1	0.7
	ほてり	3	3	2.0

## 2.7.6U.4.4.2 副作用

### 2.7.6U.4.4.2.1 副作用の要約

本治験において発現した副作用 (PT 別) 発現例数の集計を表 2.7.6U.4-5 に示した。

### 2.7.6U.4.4.2.2 発現率及び発現例数

副作用の発現率は、98.6% (145/147 例) であった。

### 2.7.6U.4.4.2.3 発現頻度の高い副作用

10%以上の高頻度で認められた副作用は、生殖系および乳房障害の不正子宮出血 89.1% (131/147 例)、希発月経 45.6% (67/147 例)、月経過多 16.3% (24/147 例)、過少月経 15.0% (22/147 例)、頻発月経 12.9% (19/147 例)、神経系障害の頭痛 21.1% (31/147 例)、胃腸障害の悪心 14.3% (21/147 例) であった。

### 2.7.6U.4.4.2.4 重症度

重症度別では、重度はなく、中等度は 5.4% (8/147 例)、軽度は 93.2% (137/147 例) であった。

### 2.7.6U.4.4.2.5 副作用の経時的推移

STEP1 における期間別副作用発現率は、投与後 8 週間までの発現率が 79.6% (117/147 例)、投与後 9～16 週間で 71.2% (104/146 例)、投与後 17～24 週間で 56.7% (76/134 例)、投与後 25～32 週間で 50.7% (36/71 例)、投与後 33～40 週間で 40.0% (8/20 例) であった。STEP1 では投与開始後の 8 週間までの発現率が高かった。

STEP2 における期間別副作用発現率は、投与後 8 週間までの発現率が 58.6% (78/133 例)、投与後 9～16 週間で 49.6% (65/131 例)、投与後 17～24 週間で 52.3% (67/128 例)、投与後 25～32 週間で 48.4% (60/124 例)、投与後 33～40 週間で 48.8% (59/121 例)、投与後 41～48 週間で 42.2% (49/116 例)、投与後 49～56 週間で 43.4% (49/113 例) 及び投与後 56 週間超が 1.1% (1/95 例) であった。STEP2 では投与開始後の 8 週間までの発現率が高かった。

なお、不正子宮出血の発現率は、有害事象と同様の推移を示した。

本剤の長期投与において、投与期間が長くなるにつれて、発現率が目立って高くなる副作用は認められなかった。

表 2.7.6U.4-5 副作用 (PT 別) 発現例数の集計 (1)

対象例数	合計	147	例
器官分類 (SOC)	件数	例数	%
総発現例数		145	98.6
耳および迷路障害		1	0.7
耳鳴	2	1	0.7
内分泌障害		1	0.7
高プロラクチン血症	1	1	0.7
胃腸障害		45	30.6
腹部不快感	10	6	4.1
腹部膨満	2	2	1.4
腹痛	3	3	2.0
下腹部痛	4	4	2.7
上腹部痛	8	6	4.1
便秘	6	6	4.1
下痢	7	4	2.7
消化不良	6	3	2.0
胃炎	1	1	0.7
悪心	36	21	14.3
口内炎	3	1	0.7
嘔吐	4	4	2.7
排便痛	2	1	0.7
一般・全身障害および投与部位の状態		18	12.2
顔面浮腫	1	1	0.7
異常感	1	1	0.7
熱感	1	1	0.7
易刺激性	1	1	0.7
倦怠感	9	9	6.1
浮腫	7	5	3.4
末梢性浮腫	3	3	2.0
感染症および寄生虫症		1	0.7
胃腸炎	1	1	0.7
臨床検査		27	18.4
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3	3	2.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	2	1.4
血中コレステロール増加	3	3	2.0
血中フィブリノゲン増加	2	2	1.4
血中鉄減少	1	1	0.7
血中鉄増加	5	4	2.7
血圧上昇	1	1	0.7
血中トリグリセリド増加	3	3	2.0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5	5	3.4
プラスミノーゲン増加	1	1	0.7
子宮頸部スミア異常	1	1	0.7
体重増加	7	7	4.8
血小板数増加	2	2	1.4
尿中蛋白陽性	2	2	1.4
筋骨格系および結合組織障害		2	1.4
背部痛	2	2	1.4
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)		3	2.0
子宮頸線維腫の変性	1	1	0.7
子宮平滑筋腫	2	2	1.4
神経系障害		40	27.2
浮動性めまい	3	3	2.0
体位性めまい	1	1	0.7
頭痛	144	31	21.1
知覚過敏	1	1	0.7
傾眠	7	6	4.1
精神障害		1	0.7
睡眠障害	1	1	0.7

表 2.7.6U.4-5 副作用 (PT 別) 発現例数の集計 (2)

対象例数	合計 147 例		
器官分類 (SOC)			
副作用名 (PT)	件数	例数	%
生殖系および乳房障害		140	95.2
無月経	11	10	6.8
乳房腫瘍	1	1	0.7
乳房痛	5	4	2.7
子宮頸管ポリープ	1	1	0.7
過少月経	27	22	15.0
月経過多	41	24	16.3
不正子宮出血	901	131	89.1
希発月経	133	67	45.6
卵巣嚢胞	3	3	2.0
卵巣血腫	1	1	0.7
頻発月経	29	19	12.9
月経前症候群	6	4	2.7
子宮出血	1	1	0.7
膣分泌物	1	1	0.7
外陰腔乾燥	1	1	0.7
乳房不快感	11	8	5.4
出血性卵巣嚢胞	1	1	0.7
卵巣出血	1	1	0.7
皮膚および皮下組織障害		12	8.2
ざ瘡	7	6	4.1
薬疹	2	2	1.4
皮膚乾燥	5	2	1.4
湿疹	2	2	1.4
そう痒症	1	1	0.7
血管障害		4	2.7
起立性低血圧	2	2	1.4
ほてり	2	2	1.4

#### 2.7.6U.4.4.3 死亡、その他の重篤な有害事象

本治験において、死亡例は認められなかった。

その他の重篤な有害事象は 5 例に認められた。発現した事象は意識レベルの低下[もうろう感]、出血性卵巣嚢胞[卵巣チョコレート嚢腫増大]、眼窩蜂巣炎[眼窩蜂窩織炎]、出血性卵巣嚢胞[左卵巣チョコレート嚢胞の切除]、子宮内膜症[子宮内膜症(下腹部痛)の悪化]であり、重篤性は「治療のために入院が必要なもの」又は「治療のために入院が必要なものに準じて重篤」と判定された。いずれも治験薬との因果関係はないと判定され、症状の消失又は回復が確認された。

#### 2.7.6U.4.4.4 他の重要な有害事象

本治験では、治験薬投与の中止に至った有害事象を重要な有害事象として取り扱うこととした。治験薬投与中止に至った重要な有害事象の発現率は、8.2% (12/147 例) であった。

重要な有害事象の内訳は、頭痛が 2.0% (3/147 例)、悪心、出血性卵巣嚢胞、薬疹が 1.4% (2/147 例)、倦怠感、浮腫、眼窩蜂巣炎、血圧上昇、子宮内膜症、月経過多が 0.7% (1/147 例) であった。これらの有害事象のうち、出血性卵巣嚢胞の 1 例については未回復であったが、処置により縮小傾向が認められたため追跡調査終了となった。その他の有害事象についてはすべて消失又は回復が確認されている。

本治験で認められた重要な有害事象のうち、治験薬との因果関係がありと判定された有害事象は、ルナベル配合錠 LD で既に報告されている事象であり、発現率が高いものではなかったことから、本剤はルナベル配合錠 LD と同様に子宮内膜症に伴う月経困難症に対して安全に使用可能であると考えられた。

#### 2.7.6U.4.4.5 臨床検査値、バイタルサイン及び子宮の大きさ

##### 2.7.6U.4.4.5.1 臨床検査値の評価

本治験では、治験薬投与後に、重度に該当する臨床検査値異常を示した症例は見られなかった。

異常変動の発現頻度が高かった臨床検査項目は、Fe 6.8% (10/147 例)、トリグリセリド 6.1% (9/147 例)、尿蛋白 5.4% (8/147 例) であった。異常変動ありと判定された検査項目は、有害事象として取扱った。臨床検査異常値が発現したものの、異常変動と判定されなかった異常値については、軽微な変動等による理由で臨床上意義がないとの判断であった。

##### 2.7.6U.4.4.5.2 バイタルサインの評価

体重は、STEP1:10 周期、STEP2:4、7 周期を除いた観察周期で、有意な増加が認められた。減少が認められた観察周期はなかった。体重増加の有害事象は、147 例中 10 例に認められ、そのうち 7 例が治験薬との因果関係がありと判定された。また、体重減少の有害事象が 147 例中 1 例に認められ、因果関係はないと判定された。

収縮期血圧では、STEP1:2 周期、STEP2:4 周期を除いた観察周期で、有意な上昇が認められた。拡張期血圧では、STEP1:2 周期を除いた観察周期で、有意な上昇が認められた。収縮期・拡張期ともに減少が認められた観察周期はなかった。血圧上昇の有害事象は、147 例中 2 例に認められ、そのうち 1 例が治験薬との因果関係がありと判定された。また、血圧低下の有害事象を認めた症例はなかった。

以上のように、本剤投与後、体重及び収縮期血圧・拡張期血圧で有意な変動が認められたが、その変動幅は小さく、臨床的に意味のある変化とは考えられなかった。

##### 2.7.6U.4.4.5.3 子宮の大きさの評価

STEP1:4～7 周期、STEP2:4～14 周期に有意に縮小した。

#### 2.7.6U.4.4.6 安全性の結論

本剤投与開始後の 16 週間までの有害事象及び副作用の発現率が最も高かったが、長期投与においてそれらの発現率は、ほぼ経時的に低下した。また、投与期間が長くなるにつれて、発現率が目立って高くなる副作用はなかった。今回認められた副作用は、本剤と同一有効成分であるルナベル配合錠 LD の使用上の注意から予測される範囲のものであった。以上より、本剤は子宮内膜症に伴う月経困難症患者に対して、ルナベル配合錠 LD と同程度に安全に長期間使用可能であると考えられた。

#### 2.7.6U.4.5 全般的結論

本剤は子宮内膜症に伴う月経困難症に対して、長期投与が可能な臨床的に有用な薬剤であると結論される。