

(3) 第 相比較臨床試験 添付資料ト - 4
 本薬（CG）の漸増投与による有効性、安全性および有用性を評価し、臨床上の位置付けを確認する目的で、メシル酸プロモクリプチン（BR）を対照薬とした二重盲検群間比較試験を実施した。試験方法を表ト - 47に示した。

対照薬の選定理由

メシル酸プロモクリプチンは 1983 年に「乳汁漏出症、高プロラクチン血性排卵障害、高プロラクチン血性下垂体腺腫」の効能が承認され、世界的にその有用性が広く認められており、本邦で広く汎用されている。一方、テルグリドは化学構造上は麦角アルカロイド誘導体であり、プロラクチン分泌抑制作用の機序も同じであるが、中枢神経系のシナプス前 D₂ 受容体に結合し、内因性のドパミン合成を抑制することから、部分作動薬としての性格を有する点では本薬と異なる。また、テルグリドは 1 日 2 回の固定投与であるのに対して、メシル酸プロモクリプチンは 1 日 1 回 ~ 3 回と効果をみながら 1 日用量を上げる漸増投与であり、本薬の 1 週用量を漸増していく投与方法と類似していることから、薬理作用の類似性および汎用性のみならず、本薬の臨床上の位置付けを明らかにするためにも適切な薬剤であると判断し、メシル酸プロモクリプチンを対照薬として選択した。

用法・用量の設定根拠

後期第 相臨床試験の成績より、本薬の用法・用量は「0.25 mg 1 週 1 回投与を導入用量として、0.5 mg/週から 0.75 mg/週までの漸増投与」とした。また、BR の用法・用量は承認されている「2.5 mg/日、分 1 から 7.5 mg/日、分 3 までの漸増投与」とした。

表ト - 47 第 相比較臨床試験の方法

項目	内容
治験の目的	高プロラクチン血性排卵障害、高プロラクチン血性下垂体腺腫ならびに乳汁漏出症を有する患者に対する有効性、安全性および有用性をメシル酸プロモクリプチンを対照薬として二重盲検群間比較法により検討する。
試験の種類	ダブルダミー法による二重盲検比較試験
対象疾患	〔対象患者〕 年齢 20 歳以上の高プロラクチン血性疾患を有する女性 高プロラクチン血性*排卵障害、高プロラクチン血性*下垂体腺腫、乳汁漏出症 *SP ² プロラクチンキットの測定系において 15 ng/mL 以上 〔除外患者〕 下記に該当する患者は本試験から除外する。 ・下垂体腺腫のうち手術適応の患者および術後 3 か月以内の患者 ・試験開始前 4 週間以内に排卵誘発剤等の併用禁止薬剤の投与を受けた患者 ・試験開始時に妊娠している患者または妊娠している可能性を有する患者 ・麦角製剤に対して過敏症の患者 ・精神病、末梢血管病変（レイノー病）、消化性潰瘍を有する患者またはその既往歴を有する患者 ・重篤な心、肺、肝、腎および造血機能障害を有する患者またはその既往歴を有する患者 ・起立性低血圧症を有する患者 ・甲状腺機能障害を有する患者またはその既往歴を有する患者 ・薬剤性高プロラクチン血症を有する患者 ・CG-101 の投与を過去に受けた患者 ・その他、治験担当医師が対象として不適当と判断した患者 なお、メシル酸プロモクリプチンの投与を過去に受けたことのある患者は除外することが望ましい。

表ト - 47 第 相比較臨床試験の方法 (続き)

項目	内容																																																																																																																																															
症例数	<p>[目標症例数] 1 群 130 例、1 施設 1 組 4 例、計 260 例</p> <p>[実用例数] 184 例 (CG 群 91 例、BR 群 93 例)</p> <p>[症例数設定の根拠] 本薬の改善率を第 相臨床試験の成績から 84 ~ 88%、メシル酸プロモクリプチンの改善率を文献的に約 80% とした。有意水準 $\alpha=0.05$、検出力 $1 - \beta=0.8$、$\alpha=0.05$ とした場合、同等性を検証するために必要な解析対象例数は 1 群 98 ~ 226 例と概算され、不完全例による評価対象例数の減少ならびに実施可能性を考慮して、1 群 130 例と設定した。 なお、本試験において有意性の検定を行う場合の検出力は 14 ~ 45% となる。</p>																																																																																																																																															
使用薬剤	<p>カベルゴリン 0.25 mg 錠および同プラセボ錠 メシル酸プロモクリプチン 2.87 mg (プロモクリプチンとして 2.5 mg) 錠および同プラセボ錠</p>																																																																																																																																															
用法・用量 (図ト - 13 試験スケジュール参照)	<p>カベルゴリン投与群 (CG 群) : 初回用量 0.25 mg/週より開始し、2 週後に 0.5 mg/週、8 週後に 0.75 mg/週まで漸増し 14 週間投与を行う。なお、増量判定において維持量投与とした場合はその投与量を終了時まで継続投与する。投与方法は 1 週 1 回就寝前投与とする。</p> <p>メシル酸プロモクリプチン群 (BR 群) : 初回用量 2.5 mg/日 (夕食直後) より開始し、2 週後に 5 mg/日 (朝・夕食直後)、8 週後に 7.5 mg/日 (毎食直後) まで漸増し 14 週間投与を行う。 なお、増量判定において維持量投与とした場合はその投与量を終了時まで継続投与する。</p>																																																																																																																																															
投与期間	14 週間																																																																																																																																															
併用薬剤	<p>併用禁止薬剤 排卵誘発剤 : クエン酸クロミフェン、シクロフェニル、LH-RH、FSH、HMG、HCG 性ホルモン剤 : エストロゲン、プロゲステロン、経口避妊薬 血中プロラクチン値を上昇させる薬剤 : 精神神経用剤 : フェノチアジン系薬剤 (塩酸クロルプロマジンなど) 三環系抗うつ剤 (イミプラミンなど) ブチロフェノン系薬剤 (ハロペリドールなど) 自律神経用剤 : 塩酸メタンフェタミンなど 降圧剤 : メチルドパ、レセルピンなど 消化器用剤 : スルピリド、リンゴ酸クレボプリド、メトクロプラミドなど 血中プロラクチン値を下降させる薬剤 : メシル酸プロモクリプチン、テルグリド、マレイン酸リスリド、メシル酸ペルゴリド、L-DOPA 製剤など その他試験薬剤の効果判定に影響を及ぼすと考えられる薬剤</p>																																																																																																																																															
検査・観察項目	<p>血中プロラクチン値、内分泌検査、LH-RH 負荷試験、患者背景、服薬状況、基礎体温、乳汁分泌、出血 (月経)、排卵、妊娠状況、下垂体腺腫所見、トルコ鞍所見、有害事象、臨床検査 (血液一般、生化学検査、尿検査)、血液凝固線溶系検査、血圧・脈拍数、心電図、体重 < 血液凝固線溶系検査を実施した理由 > 米国において産褥性乳汁分泌抑制の適応に対しメシル酸プロモクリプチン使用例で血管攣縮によると思われる心筋梗塞等の重篤な事象が報告されたことから、同種同効薬である本薬での血管系に対する影響を検討するために、血液凝固線溶系の検査を第 相比較臨床試験および長期投与臨床試験において実施した。検査項目は、実施可能性を考慮し、凝固系として TAT (トロンビン・アンチトロンビン 複合体)、線溶系として D-dimer を測定することとした。</p>																																																																																																																																															
検査・観察時期	<table border="1" data-bbox="432 1686 1399 2051"> <thead> <tr> <th data-bbox="432 1686 564 1720">項目</th> <th data-bbox="564 1686 807 1720">時期 (週)</th> <th data-bbox="807 1686 863 1720">0</th> <th data-bbox="863 1686 919 1720">2</th> <th data-bbox="919 1686 975 1720">4</th> <th data-bbox="975 1686 1031 1720">6</th> <th data-bbox="1031 1686 1086 1720">8</th> <th data-bbox="1086 1686 1142 1720">10</th> <th data-bbox="1142 1686 1198 1720">12</th> <th data-bbox="1198 1686 1254 1720">14</th> <th data-bbox="1254 1686 1399 1720">中止</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="432 1720 564 1753">背景</td> <td></td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 1753 564 1787">服薬状況</td> <td></td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 1787 564 1821">プロラクチン</td> <td></td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 1821 564 1854">LH, FSH, イトラジオール, プロゲステロン</td> <td></td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 1854 564 1888">TSH, Free T₃, Free T₄, GH, コルチゾール</td> <td></td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 1888 564 1921">乳汁分泌、月経、排卵、妊娠</td> <td></td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 1921 564 1955">下垂体腺腫にみられる症状*</td> <td></td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 1955 564 1989">トルコ鞍所見*</td> <td></td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 1989 564 2022">臨床検査、心電図</td> <td></td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 2022 564 2056">血圧・脈拍数</td> <td></td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 2056 564 2089">血液凝固線溶系検査</td> <td></td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 2089 564 2123">有害事象</td> <td></td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> </tbody> </table> <p>* : 下垂体腺腫患者のみ ; 可能な限り実施</p>	項目	時期 (週)	0	2	4	6	8	10	12	14	中止	背景											服薬状況											プロラクチン											LH, FSH, イトラジオール, プロゲステロン											TSH, Free T ₃ , Free T ₄ , GH, コルチゾール											乳汁分泌、月経、排卵、妊娠											下垂体腺腫にみられる症状*											トルコ鞍所見*											臨床検査、心電図											血圧・脈拍数											血液凝固線溶系検査											有害事象										
項目	時期 (週)	0	2	4	6	8	10	12	14	中止																																																																																																																																						
背景																																																																																																																																																
服薬状況																																																																																																																																																
プロラクチン																																																																																																																																																
LH, FSH, イトラジオール, プロゲステロン																																																																																																																																																
TSH, Free T ₃ , Free T ₄ , GH, コルチゾール																																																																																																																																																
乳汁分泌、月経、排卵、妊娠																																																																																																																																																
下垂体腺腫にみられる症状*																																																																																																																																																
トルコ鞍所見*																																																																																																																																																
臨床検査、心電図																																																																																																																																																
血圧・脈拍数																																																																																																																																																
血液凝固線溶系検査																																																																																																																																																
有害事象																																																																																																																																																

表ト - 47 第 相比較臨床試験の方法（続き）

項 目	内 容																																						
<p>評価方法 および 評価基準</p>	<p>プロラクチン抑制効果： プロラクチンの推移から 14 週後に 5 段階で評価する。但し投与開始前のプロラクチン値が正常範囲内(15 ng/mL 未満)である乳汁漏出症の患者は評価しない。 1. 著明改善：投与開始前のプロラクチン値に関係なく正常範囲内（15 ng/mL 未満）に抑制された場合 2. 中等度改善：投与開始前のプロラクチン値の 50% 未満に抑制されたが、正常範囲内（15 ng/mL 未満）に至らなかった場合 3. 軽度改善：投与開始前のプロラクチン値の 50～80% 未満に抑制されたが、正常範囲内（15 ng/mL 未満）に至らなかった場合 4. 不変：投与開始前のプロラクチン値の 80～120% 未満であった場合 5. 悪化：投与開始前のプロラクチン値の 120% 以上であった場合</p> <p>臨床効果： 排卵障害・黄体機能不全：14 週後に 4 段階で評価する。 1. 著明改善：無排卵性例では、排卵が起こった場合、あるいは排卵性希発月経・黄体機能不全例では、その改善が認められた場合 2. 改善：無月経例で月経は発来したが、排卵が起こらなかった場合 3. 不変：無排卵性例では、排卵が認められなかった場合、あるいは排卵性希発月経・黄体機能不全例ではその改善が認められなかった場合 4. 悪化：無排卵性周期症および無排卵性希発月経例では、無月経となった場合、あるいは排卵性希発月経・黄体機能不全例では、無排卵性希発月経または無月経となった場合</p> <p>乳汁漏出症：14 週後に 5 段階で評価する。 1. 著明改善：投与開始前の乳汁分泌量にかかわらず、乳汁分泌が停止し、乳汁分泌の程度が(0)となった場合 2. 中等度改善：投与開始前の乳汁分泌量が乳汁分泌の程度*(3)から(1)に減少した場合 3. 軽度改善：投与開始前の乳汁分泌量が乳汁分泌の程度*(3)から(2)または(2)から(1)に減少した場合 4. 不変：投与開始前の乳汁分泌量が全く減少しなかった場合 5. 悪化：投与開始前の乳汁分泌量より増加した場合 *：乳汁分泌の程度；0:絞っても全く乳汁は認められない。1:きつく絞るとわずかに乳汁が出る。 2:軽く絞ると乳汁が出る。3:絞らなくても自然に乳汁が出る。</p> <p>下垂体腺腫（圧迫症状）：14 週後に 4 段階で評価する。 1. 消失：圧迫症状が消失した場合 2. 改善：圧迫症状が軽快した場合 3. 不変：圧迫症状が不変の場合 4. 悪化：圧迫症状が亢進した場合</p> <p>下垂体腺腫（トルコ鞍所見）：14 週後に 4 段階で評価する。 1. 著明改善：明らかに腫瘍が縮小した場合 2. 改善：腫瘍がやや縮小した場合 3. 不変：腫瘍の大きさが不変の場合 4. 悪化：腫瘍の大きさが増大した場合</p> <p>全般改善度：プロラクチン抑制効果および臨床効果を総合して 14 週後に、1. 著明改善、2. 中等度改善、3. 軽度改善、4. 不変、5. 悪化の 5 段階で評価する。</p>																																						
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2">全般改善度</th> <th colspan="5">臨床効果*</th> </tr> <tr> <th>1. 著明改善</th> <th>2. 改善</th> <th>3. 不変</th> <th>4. 悪化</th> <th>排卵障害 下垂体腺腫 乳汁漏出症</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="5">プロラクチン抑制効果</td> <td>1. 著明改善</td> <td>1</td> <td>1～2</td> <td>3</td> <td>3～5</td> <td rowspan="5">*臨床効果は患者の主とした症状の判定とし、それ以外の判定は参考とする。</td> </tr> <tr> <td>2. 中等度改善</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>3～5</td> </tr> <tr> <td>3. 軽度改善</td> <td>1～2</td> <td>2～3</td> <td>3～4</td> <td>4～5</td> </tr> <tr> <td>4. 不変</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>5. 悪化</td> <td>3</td> <td>3～5</td> <td>5</td> <td>5</td> </tr> </tbody> </table> <p>なお、血中プロラクチン値が正常で臨床症状が乳汁漏出だけの症例は、乳汁漏出症の臨床効果を全般改善度の評価とする。</p>	全般改善度		臨床効果*					1. 著明改善	2. 改善	3. 不変	4. 悪化	排卵障害 下垂体腺腫 乳汁漏出症	プロラクチン抑制効果	1. 著明改善	1	1～2	3	3～5	*臨床効果は患者の主とした症状の判定とし、それ以外の判定は参考とする。	2. 中等度改善	1	2	3	3～5	3. 軽度改善	1～2	2～3	3～4	4～5	4. 不変	2	3	4	5	5. 悪化	3	3～5	5
全般改善度				臨床効果*																																			
		1. 著明改善	2. 改善	3. 不変	4. 悪化	排卵障害 下垂体腺腫 乳汁漏出症																																	
プロラクチン抑制効果	1. 著明改善	1	1～2	3	3～5	*臨床効果は患者の主とした症状の判定とし、それ以外の判定は参考とする。																																	
	2. 中等度改善	1	2	3	3～5																																		
	3. 軽度改善	1～2	2～3	3～4	4～5																																		
	4. 不変	2	3	4	5																																		
	5. 悪化	3	3～5	5	5																																		

表ト - 47 第 相比較臨床試験の方法（続き）

項目	内容																																					
<p>評価方法 および 評価基準</p>	<p>概括安全度：副作用、臨床検査所見を考慮して14週後に4段階で評価する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.安全である：副作用あるいは臨床検査成績に問題なし 2.ほぼ安全である：軽度の副作用、あるいは臨床検査成績に軽度の異常がみられたが、特別な処置を必要とせず投与継続が可能 3.安全性にやや問題あり：副作用あるいは臨床検査成績に異常がみられたが、減量あるいは何らかの対策、処置により投与継続が可能 4.安全性に問題あり：副作用あるいは臨床検査成績異常のため、投与を中止あるいは中止すべきであった <p>有用度：全般改善度および概括安全度を総合して14週後に、1.極めて有用、2.有用、3.やや有用、4.有用ではない、5.好ましくないの5段階で評価する。</p> <table border="1" data-bbox="421 591 1402 792"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2">有用度</th> <th colspan="5">全般改善度</th> </tr> <tr> <th>1. 著明改善</th> <th>2. 中等度改善</th> <th>3. 軽度改善</th> <th>4. 不変</th> <th>5. 悪化</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">概括安全度</td> <td>1.安全である</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>2.ほぼ安全である</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>3.安全性にやや問題あり</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>4</td> <td>5</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>4.安全性に問題あり</td> <td>4</td> <td>4</td> <td>5</td> <td>5</td> <td>5</td> </tr> </tbody> </table>	有用度		全般改善度					1. 著明改善	2. 中等度改善	3. 軽度改善	4. 不変	5. 悪化	概括安全度	1.安全である	1	2	3	4	5	2.ほぼ安全である	2	2	3	4	5	3.安全性にやや問題あり	3	3	4	5	5	4.安全性に問題あり	4	4	5	5	5
有用度				全般改善度																																		
		1. 著明改善	2. 中等度改善	3. 軽度改善	4. 不変	5. 悪化																																
概括安全度	1.安全である	1	2	3	4	5																																
	2.ほぼ安全である	2	2	3	4	5																																
	3.安全性にやや問題あり	3	3	4	5	5																																
	4.安全性に問題あり	4	4	5	5	5																																
<p>集計・統計解析</p>	<p>集計・解析はコントローラーの指導のもとに、キッセイ薬品工業（株）および株式会社ベルシステム24にて実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> (1)主要評価項目について両群間で比較検討を行う際は、ITTの考え方に基づいてその解析を実施する。 (2)不完全症例の頻度および患者背景項目について群間比較を行い、両群間の比較可能性を検討する。患者背景項目で群間に偏りが認められた場合、統計的調整を試みその偏りが解析結果におよぼす影響について検討する。 (3)主要評価項目は全般改善度、概括安全度および有用度であり、これらを両群間で比較する。また、全般改善度については「中等度改善」以上の改善率、概括安全度については「安全である」の安全率、有用度については「有用」以上の有用率についても同様に比較を行う。<u>全般改善度において両群間に有意差が認められなかった場合、改善率についての差の90%信頼区間を示し、同等性の推論を行う。</u>なお、臨床的に許容できる差（いわゆる ）は5%とする。 (4)副次的評価項目として臨床効果、プロラクチン抑制効果および臨床症状、プロラクチン値およびその抑制率の推移について群間比較する。また、副作用発現と臨床検査値の異常変動について全体としての頻度と症状、検査項目別の頻度を集計し比較を行う。内分泌検査値、臨床検査値については群別に投与前後の変化について検討を行う。 (5)解析方法はデータの尺度、性質に応じてt検定、Wilcoxon 順位和検定、Fisherの直接確率計算法、²検定等を用いて行う。検定に際しての有意水準は両側5%とし、p値を算出する。なお、患者背景の偏りの指標としては両側15%とする。 <p><u>*解析計画の変更</u></p> <p>開票前の詳細な解析計画の作成に際して、(3)の全般改善度の下線部について、同等性の推論を先に実施し、同等性が検証された場合、優位性の検定を実施すると変更された。</p>																																					
<p>治験総括医師</p>																																						
<p>コントローラー</p>																																						
<p>実施施設</p>	<p>、他 計 95 施設</p>																																					
<p>治験期間</p>																																						

目標症例数未達で試験を終了した理由

本試験は比較対照薬の BR との同等性の検証を目的とすることから、それぞれの改善率を CG 群 84～88%および BR 群 80%と想定して、目標症例数を各群 130 例、計 260 例と設定した。しかし、以下の理由により、最終的な実施症例数は合計 184 例と、目標症例数を下回る結果で試験を終了することとした。その理由は、本邦における高プロラクチン血症の患者数は約 4,000 人（平成 8 年厚生省患者調査）と少なく、治験対象患者が少ない現状に加え、受診者の多くが BR 療法による治療歴を有しているため、当該薬剤を対照薬とする本治験への参加についての同意取得が困難なことによるものであった。

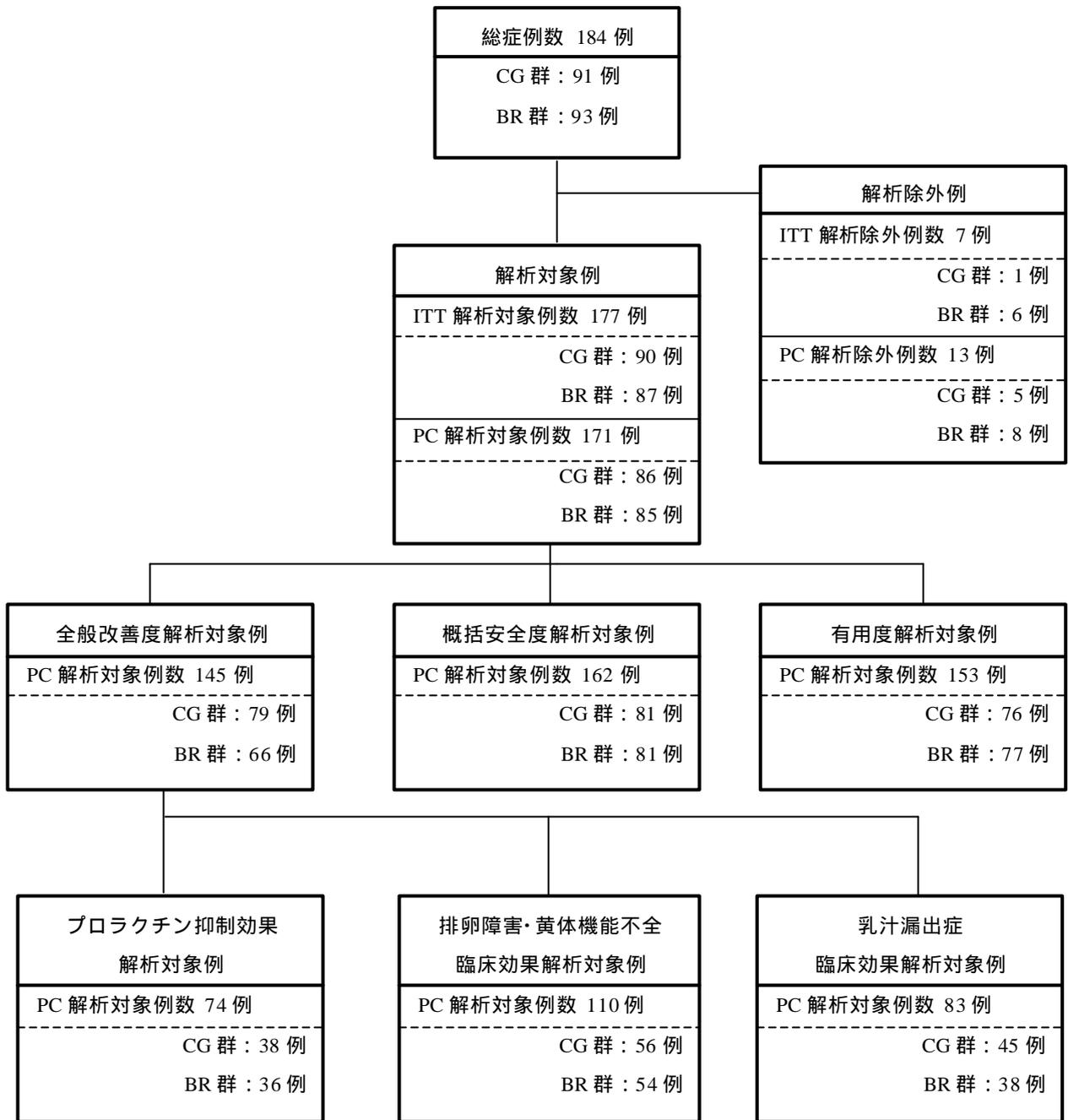
一方、統計解析上の点からは、治験計画時に見積もった最大の薬剤効果が得られれば約 61%の検出力があることが試験途中において見込まれていた。しかし、目標症例数到達には相当の期間を要すること、検出力は低下するものの同等性が検証できる可能性があることから、治験薬の使用期限までの試験期間に実施した症例を対象に同等性の検証を行うこととした。

症例の内訳

総症例数は 184 例（CG 群 91 例、BR 群 93 例）の解析症例の構成を図ト - 14に示した。年齢が 20 歳未満であった 2 例、過去に CG の投与を受けた 2 例および服薬開始前に同意を撤回した 3 例の計 7 例を ITT (Intent-to-treat) 解析除外例とし（表ト - 50）、177 例を ITT 解析対象例とした。また、逸脱症例の PC (Protocol compatible) 解析上の取り扱いを表ト - 51に、ITT 解析対象例のうち PC 解析不採用となった症例の評価を網掛けにして表ト - 52に示した。なお、中止・脱落例は表ト - 53に示すように、CG 群 23 例（25.3%）および BR 群 40 例（43.0%）であり、副作用による中止例は CG 群 2 例および BR 群 18 例であった。

治験開始以前の血中プロラクチン値が異常値を示し、高プロラクチン血症と診断されたものの、治験薬投与開始時のプロラクチン値が基準値であった症例が 46 例（CG 群 23 例、BR 群 23 例）に認められた。これらの症例の取り扱いは、プロラクチン抑制効果は評価不能であるものの、プロラクチン高値に基づく高プロラクチン血症の診断がなされており、投与開始時に月経異常あるいは乳汁漏出を有していることから、後期第 Ⅲ 相臨床試験と同様に、臨床効果および全般改善度は解析対象例として採用した。

なお、一部の症例で、プロラクチンが高値を呈した時点以降にドパミン受容体刺激薬による治療が行われていたが、これらの症例はいずれも投与開始時までに 4 週間以上の休薬期間をとり、投与開始時に月経異常を有していた。これらの治療を中止するとプロラクチンは通常再上昇し、月経異常や乳汁漏出が再発するといわれていることから、高プロラクチン血症に基づく臨床症状を有していたものと考えられた。



図ト - 14 症例構成

表ト - 50 ITT 解析除外例とその評価

内 容	例数		採 否			評 価		
	C G 群	B R 群	全 般 改 善 度	概 括 安 全 度	有 用 度	全 般 改 善 度	概 括 安 全 度	有 用 度
年齢 20 歳未満 (19 歳)	0	2	×	×	×	軽度改善 軽度改善	安全性に問題あり*1 ほぼ安全である*2	好ましくない やや有用
過去に CG-101 の投与を受けた症例	0	2	×	×	×	著明改善 判定不能	安全性にやや問題あり*3 安全である	やや有用 判定不能
試験登録後、服薬開始前に同意撤回した症例	1	2	×	×	×	-	-	-

×：不採用

*1：有害事象として、嘔気・嘔吐（中等度）、頭痛（中等度）および風邪（軽度）が認められた。

*2：有害事象として、頭痛（軽度）、嘔気（軽度）、眠気（軽度）および鼻づまり（軽度）が認められた。

*3：有害事象として、むかつき（中等度）、鼻づまり（中等度）、眠気（中等度）およびめまい（中等度）が認められた。

表ト - 51 逸脱症例およびその取り扱い (PC 解析)

逸脱事項	症例数		採 否					
	C G 群	B R 群	P R L	抑 制 効 果	臨 床 効 果	全 般 改 善 度	概 括 安 全 度	有 用 度
高プロラクチン血症と診断されたが、投与開始時のプロラクチン値が 15 ng/mL 未満の排卵障害または黄体機能不全および乳汁漏出の症例	23	23	/					
高プロラクチン血症ではあるが、臨床症状（月経異常・乳汁漏出）が認められない症例								
・投与開始時のプロラクチン値が 15 ng/mL 以上	1	0		/	×	×		×
・投与開始時のプロラクチン値が 15 ng/mL 未満	2	3	/	/	×	×		×
安全性に問題なし	2	1	/	/	×	×		
安全性の問題あり								
高プロラクチン血症の診断ではなかったが、月経異常の症状を有する症例								
・安全性に問題なし	1	0	/	×	×	×		×
・安全性に問題あり	0	1	/	×	×	×		
投与開始前 4 週間以内に併用禁止薬投与を受けた症例	2	1						
重篤な既往歴、合併症を有する症例								
・子宮頸癌	1	0						
・子宮頸癌術後、その他疾患	1	3						
甲状腺機能低下症であることが判明した症例（安全性に問題あり）	0	1	×	×	×			
服薬不充分例								
・服薬連続 4 週間未満（安全性に問題あり）	0	1	×	×	×			
・服薬連続 4 週間以上	3	1						
増量判定基準違反例								
・症状が改善傾向にあったため維持量とした症例	6	5						
・投与前プロラクチン値が軽度異常または正常であったため維持量とした症例	21	11						
・2 週後増量判定において臨床症状より増量すべきところ、プロラクチン値の抑制状況により増量判断しなかったため維持量とした症例（安全性に問題なし）	1	0	×	×	×			×
・減量または分割投与した症例								
服薬連続 4 週間未満（安全性に問題あり）	0	3	×	×	×			
服薬連続 4 週間以上	2	3						
・判定時期・基準違反例	7	4						
投与 15 週間を超過した症例	2	3						
投与順違反例	7	6						
11、12 週のみ別の組番の薬剤を使用した症例	0	1						

：採用、×：不採用、/：評価対象外

表ト - 51 逸脱症例およびその取り扱い (続き)

逸脱事項	症例数		採 否				
	C G 群	B R 群	P R L 抑 制 効 果	臨 床 効 果	全 般 改 善 度	概 括 安 全 度	有 用 度
併用禁止薬使用例 試験期間中を通して併用 ・テグレトール、ドグマチール ・当帰芍薬散	1 1	1 0	×	×	×		×
投与開始 4 週後までに併用 (hCG) ・安全性に問題なし ・安全性に問題あり	1 0	0 1		×	×		×
投与開始 4 週後以降に併用 (hCG、クロミフェン、スプレキュア、エスト ロゲン + プロゲステロン)	5	2					
投与開始 4 週後以降に併用 (ダーゼン、一時的)	2	1					
妊娠成立のため中止した症例	9	8					
服薬期間 4 週間以上で中止した症例	11	15					
服薬期間 4 週間未満で中止した症例 ・安全性に問題なし ・安全性に問題あり	2 0	2 11	×	×	×		×
臨床経過観察実施時期問題例 終了時(中止時)のデータが服薬終了後 7 日を超え、そのデータを基に判定 している症例	1	0					
開始時の PRL 値のデータが服薬開始前 28 日を超えている月経異常の症例	1	1	×				
トルコ鞍検査の実施時期が服薬開始前 3 カ月以内でないあるいは服薬開始 後、又は終了時検査が未実施あるいは検査前に他の治療が行われている症 例(排卵障害または乳汁漏出症は評価可能)	2	6		*			
圧迫症状(視野狭窄)の実施時期が服薬開始前及び終了後 3 カ月以内でない 症例(排卵障害または乳汁漏出症は評価可能)	0	1		**			
臨床検査値欠損例 開始時または終了時 (中止時) の臨床検査値が欠損の症例 ・安全性に問題なし ・安全性に問題あり	5 0	5 3				×	×
終了時 (中止時) のデータが服薬終了後 14 日を超える症例 ・安全性に問題なし ・安全性に問題あり	3 2	2 1				×	×
開始時のデータが服薬開始前 28 日を超える症例 ・安全性に問題なし ・安全性に問題あり	1 0	0 1				×	×
本人の文書同意がない症例 (法定代理人から文書同意あり)	0	1					
契約期間内に試験満了しないため途中中止した症例 ・投与 4 週間以上 ・投与 4 週間未満	0 0	1 1	×	×	×		×

○ : 採用、× : 不採用
* : トルコ鞍検査は不採用
** : 圧迫症状は不採用

表ト - 52 PC 解析で除外され ITT 解析で解析対象となった症例

群	薬剤番号	PC 取扱い	問題内容		評価		
					全般改善度	概括安全度	有用度
C G 群		改善度のみ採用	臨床検査欠損例	開始前の臨床検査が服薬開始前 28 日を超えて実施	軽度改善	安全である	やや有用
		改善度のみ採用	臨床検査欠損例	中止時の臨床検査が服薬終了後 14 日を超えて実施	著明改善	安全である	極めて有用
		改善度のみ採用	臨床検査欠損例	中止時の臨床検査が著しく欠損	著明改善	安全である	極めて有用
		安全度のみ採用	対象選択基準違反例	高プロラクチン血症ではあるが臨床症状が認められない症例	-	安全である	-
		安全度のみ採用	対象選択基準違反例	高プロラクチン血症ではあるが臨床症状が認められない症例	-	安全である	-
		不採用	併用薬違反、臨床検査欠損例	スルピリドを投与開始前より試験期間中を通して併用、14 週後の臨床検査が著しく欠損	中等度改善	安全である	有用
		安全度のみ採用	対象選択基準違反例	高プロラクチン血症の診断ではなく月経異常を有する症例	著明改善	安全である	極めて有用
		不採用	併用薬違反、臨床検査欠損例	4 週間までに hCG 併用、中止時の臨床検査が著しく欠損	軽度改善	安全である	やや有用
		安全度のみ採用	対象選択基準違反例	高プロラクチン血症ではあるが臨床症状が認められない症例	-	安全である	-
		安全度・有用度採用	対象選択基準違反例	高プロラクチン血症ではあるが臨床症状が認められない症例	-	ほぼ安全である	判定不能
		安全度のみ採用	投与方法問題例	増量判定違反（プロラクチン値のみで維持量とした）	著明改善	安全である	極めて有用
		改善度のみ採用	臨床検査欠損例	投与開始前の臨床検査が未実施	著明改善	安全である	極めて有用
		不採用	途中中止例、臨床検査欠損例	服薬 4 週間未満で中止（患者希望）、中止時の臨床検査が服薬終了後 14 日を超えて実施	不変	安全である	有用ではない
		改善度のみ採用	臨床検査欠損例	中止時の臨床検査が服薬終了後 14 日を超えて実施	軽度改善	安全である	やや有用
	B R 群		安全度・有用度採用	対象選択基準違反例	高プロラクチン血症ではあるが臨床症状が認められない症例	判定不能	ほぼ安全である
		不採用	途中中止例、臨床検査欠損例	服薬 4 週間未満で中止（多忙のため）、中止時の臨床検査が未実施	判定不能	判定不能	判定不能
		安全度・有用度採用	途中中止例	服薬 4 週間未満で中止（副作用のため）	不変	安全性に問題あり	好ましくない
		安全度・有用度採用	途中中止例	服薬 4 週間未満で中止（副作用のため）	不変	安全性に問題あり	好ましくない
		安全度・有用度採用	途中中止例	服薬 4 週間未満で中止（副作用のため）	判定不能	安全性に問題あり	好ましくない
		改善度のみ採用	臨床検査欠損例	中止時の臨床検査が服薬終了後 14 日を超えて実施	著明改善	安全である	極めて有用
		安全度・有用度採用	途中中止例	服薬 4 週間未満で中止（副作用のため）	軽度改善	安全性に問題あり	好ましくない
		安全度のみ採用	対象選択基準違反例	高プロラクチン血症ではあるが臨床症状が認められない症例	-	安全である	-
		改善度のみ採用	臨床検査欠損例	終了時の臨床検査が服薬終了後 14 日を超えて実施	著明改善	安全である	極めて有用
		安全度のみ採用	併用薬違反例	カルバマゼピンを投与開始前より試験期間中を通して併用	著明改善	安全である	極めて有用
		安全度・有用度採用	途中中止例	服薬 4 週間未満で中止（副作用のため）	不変	安全性に問題あり	好ましくない
		安全度のみ採用	対象選択基準違反例	高プロラクチン血症ではあるが臨床症状が認められない症例	-	安全である	判定不能
		安全度・有用度採用	途中中止例	服薬 4 週間未満で中止（副作用のため）	不変	安全性に問題あり	好ましくない
		安全度・有用度採用	途中中止例	服薬 4 週間未満で中止（副作用のため）	悪化	安全性に問題あり	好ましくない
		安全度・有用度採用	対象選択基準違反例	高プロラクチン血症の診断ではなく月経異常を有する症例	不変	ほぼ安全である	有用ではない
	安全度・有用度採用	併用薬違反例	hCG を試験期間中に 7 回投与	著明改善	ほぼ安全である	有用	

網掛けは ITT 解析対象例で PC 不採用項目を示す。 - : 評価なし

表ト - 52 PC 解析で除外され ITT 解析で解析対象となった症例（続き）

群	薬剤番号	PC 取扱い	問題内容		評価		
					全般改善度	概括安全度	有用度
BR 群		不採用	途中中止例、臨床検査欠損例	服薬 4 週間未満で中止（契約期間満了）中止時の臨床検査が未実施	判定不能	安全である	判定不能
		改善度のみ採用	臨床検査欠損例	中止時の臨床検査が未実施	著明改善	安全である	極めて有用
		安全度・有用度採用	途中中止例	服薬 4 週間未満で中止（副作用のため）	不変	安全性に問題あり	好ましくない
		改善度のみ採用	臨床検査欠損例	中止時の臨床検査が未実施	中等度改善	安全である	有用
		安全度・有用度採用	対象選択基準違反例	高プロラクチン血症ではあるが臨床症状が認められない症例	-	安全性に問題あり	有用ではない
		安全度のみ採用	対象選択基準違反例	高プロラクチン血症ではあるが臨床症状が認められない症例	-	安全である	-
		安全度・有用度採用	途中中止例	服薬 4 週間未満で中止（副作用のため）	不変	安全性に問題あり	好ましくない
		安全度・有用度採用	対象選択基準違反例	甲状腺機能低下症であった症例	中等度改善	ほぼ安全である	有用
		安全度・有用度採用	途中中止例	服薬 4 週間未満で中止（副作用のため）	判定不能	安全性に問題あり	有用ではない
		不採用	途中中止例、臨床検査欠損例	服薬 4 週間未満で中止（家族等の反対）中止時の臨床検査が未実施	判定不能	安全である	判定不能
		安全度・有用度採用	途中中止例	服薬 4 週間未満で中止（副作用のため）	判定不能	安全性に問題あり	好ましくない

網掛けは ITT 解析対象例で PC 不採用項目を示す。 - : 評価なし

表ト - 53 中止・脱落例

中止・脱落の理由	CG 群	BR 群
妊娠成立のため	9 例	8 例
患者の希望のため	8 例・効果不十分（3 例） ・多忙の為（1 例） ・症状改善（1 例） ・治験薬の催奇性を危惧（1 例） ・治験続行が嫌になった（1 例） ・同意再考し服用せず（1 例）	6 例・子供連れで診察待ちが長い（1 例） ・仕事上の都合（1 例） ・年末帰省で来院できない為（1 例） ・家族が反対したため中止（1 例） ・服用が煩雑と副作用が心配、同意撤回服用せず（1 例） ・夫の反対により同意撤回し服用せず（1 例）
副作用のため	2 例・嘔気（1 例） ・胃痛、下痢（1 例）	18 例・嘔気（3 例） ・嘔気(悪心)、嘔吐（5 例） ・嘔気、嘔吐、頭痛（1 例） ・頭痛、めまい（1 例） ・嘔気、めまい（1 例） ・嘔気、嘔吐、食欲不振（1 例） ・嘔気、立ちくらみ（1 例） ・嘔吐（2 例） ・便秘（1 例） ・めまい、悪心、嘔気、意識喪失（1 例） ・蕁麻疹様発疹（1 例）
他疾患併発のため	0 例	2 例・甲状腺機能低下症による肝機能検査値の悪化（1 例） ・卵巣腫瘍茎捻転疑い（1 例）
来院せず	1 例・仕事が忙しいため	1 例・症状改善のため来院の意志なし
その他の理由	3 例・来院のずれによる（2 例） ・治験契約期間満了（1 例）	5 例・副作用発現による服薬不良（1 例） ・過去に CG-101 治験被験者であり治験依頼者より中止依頼あり（1 例） ・12 週後の処方忘れ（1 例） ・契約期間終了のため（2 例）
計	23 例（25.3%）	40 例（43.0%）

患者背景

ITT 解析対象例 177 例の患者背景を表ト - 54に示した。主な患者背景において両群間での偏りは認められなかった。

表ト - 54 患者背景 (ITT 解析対象例)

背景因子		CG 群	BR 群	検 定	
解析対象例数		90	87		
年齢 (歳)	20 ~ < 30	39 (43.3)	41 (47.1)	z = - 0.136 p=0.892	
	30 ~ < 40	49 (54.4)	40 (46.0)		
	40 ~	2 (2.2)	6 (6.9)		
	平均±S.D. 〔例数〕	30.3±4.9 〔90〕	30.6±5.4 〔87〕	t = - 0.427 p=0.670	
身長 (cm)	平均±S.D. 〔例数〕	158.2±5.6 〔88〕	157.7±5.2 〔84〕	t = 0.638 p=0.525	
体重 (kg)	平均±S.D. 〔例数〕	52.9±7.7 〔85〕	54.1±9.9 〔81〕	t = - 0.862 p=0.390	
受診	入院 外来	0 90 (100)	0 87 (100)	-	
婚姻	既婚 未婚	69 (76.7) 21 (23.3)	69 (79.3) 18 (20.7)	$\chi^2=0.180$ p=0.671	
拳児希望	なし あり	27 (30.0) 63 (70.0)	31 (35.6) 56 (64.4)	$\chi^2=0.637$ p=0.425	
妊娠回数	平均±S.D. 〔例数〕	0.8±1.1 〔90〕	0.7±1.1 〔87〕	t = 0.191 p=0.849	
既往歴	なし あり	75 (83.3) 15 (16.7)	65 (74.7) 22 (25.3)	$\chi^2=1.988$ p=0.159	
合併症	なし あり	73 (81.1) 17 (18.9)	72 (82.8) 15 (17.2)	$\chi^2=0.081$ p=0.776	
月経歴	初経	なし あり	0 90 (100)	0 87 (100)	-
		月経状態	なし あり 不明	16 (17.8) 73 (81.1) 1 (1.1)	20 (23.0) 67 (77.0) 0
	整 不整 不明		40 (44.4) 34 (37.8) 16 (17.8)	29 (33.3) 38 (43.7) 20 (23.0)	$\chi^2=2.370$ p=0.306
	対象疾患治療歴 薬物療法		なし あり	52 (57.8) 38 (42.2)	44 (50.6) 43 (49.4)
主訴 (最も訴 えた症 状)	月経異常 乳汁漏出 不妊 その他*	23 (25.6) 27 (30.0) 39 (43.3) 1 (1.1)	26 (29.9) 18 (20.7) 41 (47.1) 2 (2.3)	$\chi^2=2.317$ p=0.509	
診断	高プロラクチン血 性排卵障害 高プロラクチン血 性下垂体腺腫 乳汁漏出症 PCO その他**	41 (45.6) 7 (7.8) 31 (34.4) 5 (5.6) 6 (6.7)	44 (50.6) 6 (6.9) 27 (31.0) 6 (6.9) 4 (4.6)	$\chi^2=0.899$ p=0.925	

検定； χ^2 : χ^2 検定、t: t 検定、z: Mann-Whitney の U 検定、(): %

*: 多毛(CG群 1 例)、月経困難(BR 群 1 例)、反復流産(BR 群 1 例)

** : 高プロラクチン血(症)性不妊症(CG群 5 例、BR 群 3 例)、高プロラクチン血症(BR 群 1 例)、正常プロラクチン血性排卵障害(CG群 1 例)

表ト - 54 患者背景 (ITT 解析対象例) (続き)

背景因子		CG 群	BR 群	検 定
解析対象例数		90	87	
月経状態	無月経	17 (18.9)	20 (23.0)	$\chi^2=7.852$ p=0.346
	原発性第 1 度	0	0	
	原発性第 2 度	0	0	
	続発性第 1 度	7 (7.8)	11 (12.6)	
	続発性第 2 度	10 (11.1)	9 (10.3)	
	希発月経(無排卵性)	8 (8.9)	13 (14.9)	
	無排卵性周期症	14 (15.6)	9 (10.3)	
	希発月経(排卵性)	15 (16.7)	14 (16.1)	
	黄体機能不全	8 (8.9)	11 (12.6)	
正常月経	28 (31.1)	18 (20.7)		
その他***	0	2 (2.3)		
投与開始時 プロラクチン 値 (ng/mL)	~ < 15	49 (54.4)	43 (49.4)	z =0.063 p=0.950
	15 ~ < 50	23 (25.6)	33 (37.9)	
	50 ~ < 100	12 (13.3)	8 (9.2)	
	100 ~	6 (6.7)	3 (3.4)	
	平均 ± S.D. 〔例数〕	32.8 ± 61.1 〔90〕	29.6 ± 41.4 〔87〕	t =0.410 p=0.682
投与開始前 乳汁分泌の 程度	なし	43 (47.8)	40 (46.0)	$\chi^2=0.058$ p=0.810
	あり	47 (52.2)	47 (54.0)	
	0	43 (47.8)	40 (46.0)	z =0.983 p=0.805
	1	10 (11.1)	14 (16.1)	
	2	32 (35.6)	29 (33.3)	
3	5 (5.6)	4 (4.6)		
最終使用薬剤	A 薬	45 (50.0)	49 (56.3)	$\chi^2=0.711$ p=0.701
	B 薬	39 (43.3)	33 (37.9)	
	C 薬	6 (6.7)	5 (5.7)	

検定； χ^2 ： χ^2 検定、t: t 検定、z: Mann-Whitney の U 検定、(): %

***；月経状態その他の内訳：子宮全摘出術後(BR 群 1 例)、頻発月経(BR 群 1 例)

乳汁分泌の程度；0:絞っても全く乳汁は認められない。1:きつく絞るとわずかに乳汁が出る。

2:軽く絞ると乳汁が出る。3:絞らなくても自然に乳汁が出る。

最終使用薬剤；A 薬：CG-101 0.25 mg/週またはプロモクリプチン 2.5 mg/日

B 薬：CG-101 0.5 mg/週またはプロモクリプチン 5.0 mg/日

C 薬：CG-101 0.75 mg/週またはプロモクリプチン 7.5 mg/日

有効性

(i) 全般改善度 (主要評価項目)

ITT 解析対象例 177 例における全般改善度での改善率 (「中等度改善」以上) は BR 群で 64.4% に対して、CG 群では 72.2% であり、改善率の差は 7.85%、差の 90% 信頼区間は - 3.65 ~ 19.36% であることから、CG 群は BR 群と同等であった。なお、両群間に有意な差は認められなかった (表ト - 55)。

表ト - 55 全般改善度 (ITT 解析対象例)

投与群	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	判定不能	計
CG 群	58 (64.4%)	7 (7.8%)	11 (12.2%)	8 (8.9%)	0	6 (6.7%)	90
BR 群	50 (57.5%)	6 (6.9%)	11 (12.6%)	9 (10.3%)	2 (2.3%)	9 (10.3%)	87
投与群	改善率 (「中等度改善」以上)			同等性の推論 (差の 90% 信頼区間)		Wilcoxon 検定 (判定不能を除く)	
	例数(%)	90% 信頼区間	Fisher 検定	改善率の差 (%)			
CG 群	65 (72.2)	63.4 ~ 79.9	p = 0.332	7.85		z =0.826 p=0.409	
BR 群	56 (64.4)	55.1 ~ 72.9		信頼区間 (%)			
				- 3.65 ~ 19.36			

なお、対象選択基準違反例として、高プロラクチン血症と診断されたが、投与開始時のプロラクチン値が 15 ng/mL 未満の排卵障害または黄体機能不全の症例が認められたことから、投与開始時のプロラクチン値を高プロラクチン血症の基準とした 15 ng/mL 以上と未満で層別した場合、両群ともに全体での改善率に比し、15 ng/mL 以上の症例では改善率が上昇し、15 ng/mL 未満の症例においては改善率は低下していた。特に、CG 群でその差が顕著であったが、両群間に有意な差は認められなかった（表ト - 56）。

表ト - 56 投与開始時プロラクチン値の層別結果（ITT 解析対象例）

投与開始時 血中プロラクチン値	投与群	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	判定不能	計	改善率 （「中等度改善」以上）	Fisher 検定
15 ng/mL 未満	CG 群	29 (59.2%)	2 (4.1%)	5 (10.2%)	8 (16.3%)	0	5 (10.2%)	49	31 (63.3%)	p=0.832
	BR 群	24 (55.8%)	2 (4.7%)	3 (7.0%)	6 (14.0%)	1 (2.3%)	7 (16.3%)	43	26 (60.5%)	
15 ng/mL 以上	CG 群	29 (70.7%)	5 (12.2%)	6 (14.6%)	0	0	1 (2.4%)	41	34 (82.9%)	p=0.137
	BR 群	26 (59.1%)	4 (9.1%)	8 (18.2%)	3 (6.8%)	1 (2.3%)	2 (4.5%)	44	30 (68.2%)	

一方、PC 解析の結果を表ト - 57に示した。改善率（「中等度改善」以上）は BR 群で 80.3% に対して CG 群では 78.5% であり、改善率の差の 90% 信頼区間は - 12.93 ~ 9.29% で、PC 解析では同等性は検証されなかった。

表ト - 57 全般改善度（PC 解析対象例）

投与群	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計
CG 群	56 (70.9%)	6 (7.6%)	10 (12.7%)	7 (8.9%)	0	79
BR 群	48 (72.7%)	5 (7.6%)	10 (15.2%)	2 (3.0%)	1 (1.5%)	66
投与群	改善率 （「中等度改善」以上）			同等性の推論 （差の 90% 信頼区間）		Wilcoxon 検定
	例数(%)	90% 信頼区間	Fisher 検定	改善率の差(%)		
CG 群	62 (78.5)	69.5 ~ 85.8	p = 0.839	- 1.82		z = - 0.338 p=0.735
BR 群	53 (80.3)	70.5 ~ 87.9		信頼区間(%)		
				- 12.93 ~ 9.29		

〔PC 解析で同等性が示せなかった理由〕

ITT 解析対象のうち、PC 解析で除外された症例での全般改善度を表ト - 58に示した。BR 群の除外例は CG 群の約 2 倍であり、著明改善等の改善例での除外例数は、両群間に違いはないものの、不変例の除外例が BR 群に多い結果であった。また、判定不能症例も若干 BR 群に多い結果であった。これらの症例が PC 解析より除外された理由は、表ト - 52 に示した通り、BR 群では副作用のため服薬 4 週未満で投与を中止した症例が 11 例あり、CG 群では該当症例はなかった。PC 解析からこれらの症例を除外しなかった場合の結果を表ト - 59に示したが、改善率の差の信頼区間は - 1.89 ~ 21.19% となり、非劣性（当時の同等性）が確認された。

以上のことから、BR 群において、治験薬の安全性に関係した理由で治験を中止した症例が多く、それらが PC 解析で除外され、BR 群の改善率が高くなったことから、PC 解析において、非劣性が確認できなかったものと判断した。

表ト - 58 PC 解析で除外された症例での全般改善度

投与群	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	判定不能	計
CG 群	2	1	1	1	0	6	11
BR 群	2	1	1	7	1	9	21

表ト - 59 全般改善度 (PC 解析対象例 + 副作用による中止例 11 例を含む)

投与群	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	判定不能	計
CG 群	56 (70.9%)	6 (7.6%)	10 (12.7%)	7 (8.9%)	0	0	79
BR 群	48 (62.3%)	5 (6.5%)	11 (14.3%)	8 (10.4%)	2 (2.6%)	3 (3.9%)	77
投与群	改善率 (「中等度改善」以上)			同等性の推論 (差の 90% 信頼区間)		Wilcoxon 検定	
	例数(%)	90% 信頼区間	Fisher 検定	改善率の差 (%)			
CG 群	62 (78.5)	69.5 ~ 85.8	p = 0.204	- 9.65		z = 0.948 p = 0.343	
BR 群	53 (68.8)	59.0 ~ 77.5		信頼区間 (%)			
				- 1.89 ~ 21.19			

(ii)対象疾患別 (全般改善度)

対象疾患別の全般改善度は表ト - 60のとおりであり、高プロラクチン血性排卵障害および高プロラクチン血性下垂体腺腫での改善率(「中等度改善」以上)は同様の結果を示した。

表ト - 60 対象疾患別の全般改善度 (ITT 解析対象例)

対象疾患	投与群	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	判定不能	計	改善率 (「中等度改善」以上)	Fisher 検定
高プロラクチン血性排卵障害	CG 群	27 (58.7%)	4 (8.7%)	6 (13.0%)	7 (15.2%)	0	2 (4.3%)	46	31 (67.4%)	p=0.679
	BR 群	31 (62.0%)	2 (4.0%)	7 (14.0%)	3 (6.0%)	1 (2.0%)	6 (12.0%)	50	33 (66.0%)	
高プロラクチン血性下垂体腺腫	CG 群	5 (71.4%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)	0	0	0	7	6 (85.7%)	p=1.000
	BR 群	4 (66.7%)	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	0	0	6	5 (83.3%)	
乳汁漏出症	CG 群	25 (80.6%)	2 (6.5%)	3 (9.7%)	1 (3.2%)	0	0	31	27 (87.1%)	p=0.063
	BR 群	14 (51.9%)	3 (11.1%)	4 (14.8%)	5 (18.5%)	1 (3.7%)	0	27	17 (63.0%)	
その他*	CG 群	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	0	0	4 (66.7%)	6	1 (16.7%)	p=1.000
	BR 群	1 (25.0%)	0	0	0	0	3 (75.0%)	4	1 (25.0%)	

: 診断の PCO は高プロラクチン血性排卵障害に含めた。

* : 高プロラクチン血(症)性不妊症、正常プロラクチン血性排卵障害、高プロラクチン血症

(iii)臨床効果

a)排卵障害・黄体機能不全

評価解析対象例 110 例において、排卵障害または黄体機能不全における改善率(「改善」以上)は BR 群で 85.2%に対して、CG 群では 75.0%であり、改善率の差は - 10.19%で、差の 90%信頼区間は - 22.73 ~ 2.36%と、両群間に有意な差は認められなかった(表ト - 61)。

表ト - 61 排卵障害・黄体機能不全に対する臨床効果 (PC 解析対象例)

投与群	著明改善	改善	不変	悪化	判定不能	計
CG 群	37 (66.1%)	5 (8.9%)	14 (25.0%)	0	0	56
BR 群	42 (77.8%)	4 (7.4%)	6 (11.1%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)	54
投与群	改善率 (「改善」以上)			改善率の差 (%) (90% 信頼区間)	Wilcoxon 検定 (判定不能を除く)	
	例数(%)	90% 信頼区間	Fisher 検定			
CG 群	42 (75.0)	63.7 ~ 84.2	p = 0.235	- 10.19 (- 22.73 ~ 2.36)	z = - 1.538 p=0.124	
BR 群	46 (85.2)	74.9 ~ 92.4				

< 評価基準 >

著明改善：無排卵性例では、排卵が起こった場合、あるいは排卵性希発月経・黄体機能不全例では、その改善が認められた場合
 改善：無月経例で月経は発生したが、排卵が起こらなかった場合
 不変：無排卵性例では、排卵が認められなかった場合、あるいは排卵性希発月経・黄体機能不全例では、その改善が認められなかった場合
 悪化：無排卵性周期症および無排卵性希発月経例では、無月経となった場合、あるいは排卵性希発月経・黄体機能不全例では、無排卵性希発月経または無月経となった場合

b) 乳汁漏出症

評価解析対象例 83 例において、乳汁分泌が消失または 2 段階の改善が認められた「中等度改善」以上の改善率は BR 群で 84.2% に対して、CG 群では 80.0% であり、改善率の差は - 4.21% で、差の 90% 信頼区間は - 18.16 ~ 9.73% と、両群間に有意な差は認められなかった (表ト - 62)。

表ト - 62 乳汁漏出症に対する臨床効果 (PC 解析対象例)

投与群	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計
CG 群	36 (80.0%)	0	7 (15.6%)	2 (4.4%)	0	45
BR 群	31 (81.6%)	1 (2.6%)	4 (10.5%)	2 (5.3%)	0	38
投与群	改善率 (「中等度改善」以上)			改善率の差 (%) (90% 信頼区間)	Wilcoxon 検定	
	例数(%)	90% 信頼区間	Fisher 検定			
CG 群	36 (80.0)	67.7 ~ 89.1	p = 0.776	- 4.21 (- 18.16 ~ 9.73)	z = - 0.193 p=0.847	
BR 群	32 (84.2)	71.2 ~ 92.9				

< 評価基準 >

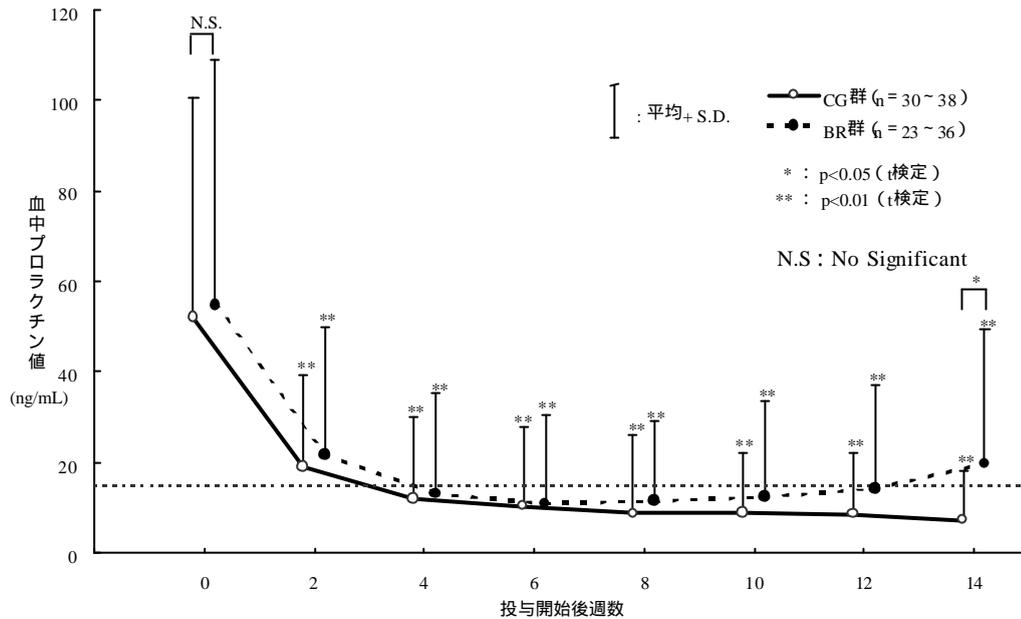
著明改善：投与開始前の乳汁分泌量にかかわらず、乳汁分泌が停止し、乳汁分泌の程度が(0)となった場合
 中等度改善：投与開始前の乳汁分泌量が乳汁分泌の程度(3)から(1)に減少した場合
 軽度改善：投与開始前の乳汁分泌量が乳汁分泌の程度(3)から(2)または(2)から(1)に減少した場合
 不変：投与開始前の乳汁分泌量が全く減少しなかった場合
 悪化：投与開始前の乳汁分泌量より増加した場合

c) 下垂体腺腫

高プロラクチン血性下垂体腺腫例 13 例 (CG 群 7 例、BR 群 6 例) のうち、圧迫症状に対する臨床効果を評価し得る症例は 1 例もなく、トルコ鞍所見については検査実施時期が不適切等の理由により評価が採用となった症例は CG 群の 1 例のみであり、評価は不変であった。

(iv) プロラクチン値の推移

プロラクチン抑制効果の解析対象例における血中プロラクチン値の推移を図ト - 15および表ト - 63に示した。CG 群および BR 群はいずれも投与 2 週後より著しい血中プロラクチン値の低下が認められ、両群ともに 14 週後まで投与前値に比し有意に抑制されていた。なお、14 週後において両群間に有意な差が認められた ($p=0.038$: t 検定)。



図ト - 15 プロラクチン値の推移

表ト - 63 プロラクチン値の推移

投与群 \ 時期	投与開始時	2 週後	4 週後	6 週後
CG 群	52.2 ± 48.5 (37)	18.9 ± 20.4 (38)	12.1 ± 18.1 (37)	10.4 ± 17.5 (36)
対応のある t 検定		t = - 5.078 p < 0.001	t = - 5.587 p < 0.001	t = - 6.386 p < 0.001
BR 群	54.9 ± 54.1 (36)	21.9 ± 28.2 (35)	13.1 ± 22.2 (33)	11.0 ± 19.5 (27)
対応のある t 検定		t = - 4.875 p < 0.001	t = - 4.559 p < 0.001	t = - 4.250 p < 0.001
群間 t 検定	t = - 0.222 p = 0.825	t = - 0.507 p = 0.614	t = - 0.212 p = 0.832	t = - 0.117 p = 0.907

投与群 \ 時期	8 週後	10 週後	12 週後	14 週後
CG 群	8.7 ± 17.3 (34)	8.8 ± 13.5 (33)	8.7 ± 13.6 (30)	7.4 ± 10.7 (30)
対応のある t 検定	t = - 6.611 p < 0.001	t = - 6.010 p < 0.001	t = - 5.177 p < 0.001	t = - 5.907 p < 0.001
BR 群	11.5 ± 17.6 (26)	12.4 ± 21.3 (25)	14.3 ± 22.9 (23)	19.7 ± 29.5 (23)
対応のある t 検定	t = - 4.404 p < 0.001	t = - 4.387 p < 0.001	t = - 3.684 p = 0.001	t = - 3.175 p = 0.004
群間 t 検定	t = - 0.614 p = 0.542	t = - 0.786 p = 0.435	t = - 1.099 p = 0.277	t = - 2.128 p = 0.038

平均 ± S.D.(ng/mL)、() : 例数

(v) プロラクチン抑制効果

解析対象例 74 例におけるプロラクチン抑制効果について、両群間に有意な差は認められなかった。改善率（「中等度改善」以上）は BR 群で 86.1% に対して、CG 群では 94.7% であり、改善率の差 8.63% に対する 90% 信頼区間は - 2.57 ~ 19.82% で、両群間に有意な差は認められなかった（表ト - 64）。

表ト - 64 プロラクチン抑制効果（PC 解析対象例）

投与群	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計
CG 群	31 (81.6%)	5 (13.2%)	1 (2.6%)	1 (2.6%)	0	38
BR 群	27 (75.0%)	4 (11.1%)	2 (5.6%)	1 (2.8%)	2 (5.6%)	36
投与群	改善率（「中等度改善」以上）			改善率の差（%） （90% 信頼区間）	Wilcoxon 検定	
	例数(%)	90% 信頼区間	Fisher 検定			
CG 群	36 (94.7)	84.3 ~ 99.1	p = 0.255	8.63 (- 2.57 ~ 19.82)	z = 0.820 p = 0.412	
BR 群	31 (86.1)	73.0 ~ 94.4				

< 評価基準 >

著明改善：投与開始前のプロラクチン値に関係なく正常範囲内（15 ng/mL 未満）に抑制された場合
 中等度改善：投与開始前のプロラクチン値の 50% 未満に抑制されたが、正常範囲内（15 ng/mL 未満）に至らなかった場合
 軽度改善：投与開始前のプロラクチン値の 50 ~ 80% 未満に抑制されたが、正常範囲内（15 ng/mL 未満）に至らなかった場合
 不変：投与開始前のプロラクチン値の 80 ~ 120% 未満であった場合
 悪化：投与開始前のプロラクチン値の 120% 以上であった場合

安全性

(i) 有害事象

ITT 解析対象例 177 例における有害事象の発現率は表ト - 66 に示すように、BR 群で 70.1%（61/87 例）に対して CG 群では 45.6%（41/90 例）、また治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）の発現率は、BR 群で 67.8%（59/87 例）に対して CG 群では 27.8%（25/90 例）であり、両群間で有意な差が認められた（いずれも $p < 0.001$: Fisher の直接確率計算法）。消化器系の副作用は、BR 群で 87 例中 54 例（62.1%）に対して、CG 群では 90 例中 18 例（20.0%）であった。程度別においては、CG 群では高度の嘔気 1 件を除いていずれも軽度 ~ 中等度の症状であったが、BR 群では高度の副作用（嘔気、嘔吐、食欲不振、めまい）が 11 件に認められた。

また、有害事象の発現時期別発現件数および症例数は、表ト - 65 に示すように、有害事象発現例のうち 4 週後までにおける発現率は、BR 群で 77.6% に対して、CG 群では 64.9% であり、両投与群とも投与初期に発現しており、その後、発現は漸減していた。有害事象による中止例数は BR 群で 20/87 例（23.0%）に対して、CG 群では 2/90 例（2.2%）であり、CG 群が少なかった。

表ト - 65 有害事象発現時期別件数・症例数

投与群		2 週後	4 週後	6 週後	8 週後	10 週後	12 週後	14 週後	計
CG 群	件数	36 (49.3)	13 (17.8)	13 (17.8)	6 (8.2)	2 (2.7)	3 (4.1)	0	73
	例数	24 (42.1)	13 (22.8)	11 (19.3)	5 (8.8)	2 (3.5)	2 (3.5)	0	57
BR 群	件数	99 (72.8)	17 (12.5)	5 (3.7)	4 (2.9)	4 (2.9)	4 (2.9)	3 (2.2)	136
	例数	54 (63.5)	12 (14.1)	5 (5.9)	3 (3.5)	4 (4.7)	4 (4.7)	3 (3.5)	85

発現例数については各時期内での重複は集計していない。(): %

表ト - 66 有害事象一覧

	症状	CG群						BR群									
		軽度		中等度		高度		発現例数 (%)	発現 件数	軽度		中等度		高度		発現例数 (%)	発現 件数
		1-3*	4,5*	1-3*	4,5*	1-3*	4,5*			1-3*	4,5*	1-3*	4,5*				
消化器系	嘔気	6	2	1		1		10 (11.1)	10	21	2	14		5		37(42.5)	42
	嘔吐	3	1					3 (3.3)	4	11		6		4		18(20.7)	21
	便秘	4		2				6 (6.7)	6	6		3				9(10.3)	9
	悪心	1						1 (1.1)	1	5		3				8(9.2)	8
	胃痛	1	2					3 (3.3)	3								
	下痢			1				1 (1.1)	1								
	吐き気									1						1(1.1)	1
	食欲不振													1		1(1.1)	1
	食欲減退									1						1(1.1)	1
	胃腸炎		1					1(1.1)	1								
	腹痛		1					1(1.1)	1		1					1(1.1)	1
例数 (%)	23 (25.6)						55 (63.2)										
中枢・末梢神経系	頭痛	5	6	1				10 (11.1)	12	12	2	2				15(17.2)	16
	めまい	3		3				5(5.6)	6	2		3		1		5(5.7)	6
	立ちくらみ									2		1				3(3.4)	3
	ふらつき(感)	1		1				2(2.2)	2	1						1(1.1)	1
	頭部圧迫感			1				1(1.1)	1								
	手足のしびれ(感)	1						1(1.1)	1								
	肩こり									1						1(1.1)	1
	神経痛									1						1(1.1)	1
	意識喪失(一過性)												1			1(1.1)	1
	例数 (%)	15 (16.7)						22 (25.3)									
精神系	傾眠	1						1(1.1)	1							1(1.1)	1
	眠気									1						1(1.1)	1
	不眠(症)									1						1(1.1)	1
例数 (%)	1 (1.1)						3 (3.4)										
皮膚・皮膚付 器系	多毛(症)	1						1(1.1)	1			1				1(1.1)	1
	じんま疹様発疹																
	湿疹				1			1(1.1)	1								
例数 (%)	3 (3.3)						1 (1.1)										
呼吸器系	呼吸困難											1				1(1.1)	1
	鼻閉		1					1(1.1)	1	1						1(1.1)	1
	かぜ症候群		7					7(7.8)	7		7					5(5.7)	7
	上気道炎		2					1(1.1)	2								
	アレルギー性鼻炎												1			1(1.1)	1
	気管支喘息												1			1(1.1)	1
例数 (%)	9 (10.0)						9 (10.3)										
その他	耳鳴	2						2(2.2)	2								
	耳閉感			1				1(1.1)	1								
	車酔い									1						1(1.1)	1
	発熱	1						1(1.1)	1								
	気分不快	1						1(1.1)	1								
	顔面腫脹											1				1(1.1)	1
	脱毛	1	1					2(2.2)	2								
	外陰炎		1					1(1.1)	1								
	子宮線維筋腫			1				1(1.1)	1								
	卵巣腫瘍捻転疑													1		1(1.1)	1
	肝機能検査異常												1			1(1.1)	1
	動悸	1						1(1.1)	1								
	寝汗									1						1(1.1)	1
	高血圧									1						1(1.1)	1
浮腫									1						1(1.1)	1	
発現件数	33	27	11	1	1	0		73	70	14	35	5	11	1		136	
有害事象発現例数 (%)	41 (45.6)						61 (70.1)										
副作用発現例数 (%)	25 (27.8)						59 (67.8)										
ITT解析対象例数	90						87										

*因果関係； 1.関連あり、 2.多分関連あり、 3.関連不明、 4.多分関連なし、 5.合併症あるいは他の薬剤によるもので関連なし

有害事象有無の検定結果：Fisherの直接確率計算法；p<0.001、副作用有無の検定結果：Fisherの直接確率計算法；p<0.001

(ii)臨床検査値異常

臨床検査値および心電図において異常変動が認められた検査項目の一覧を表ト - 67に示した。これらのうち、治験薬との関連性が否定できない臨床検査異常変動（因果関係が関連あり、多分関連あり、関連不明）は表ト - 68のとおりであり、異常変動として、ITT 解析対象例のうち、CG 群 1 例（1.2%）にトリグリセライドおよびGPTの上昇、BR 群 3 例（3.9%）にトリグリセライドの上昇、GOT・GPTの上昇、血小板数の減少および総ビリルビンの上昇が認められた。

表ト - 67 臨床検査値異常変動一覧

検査項目	CG 群				BR 群			
	前後実施例数	因果関係		計	前後実施例数	因果関係		計
		1~3	4、5			1~3	4、5	
白血球数増加	70	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)	65	0	0	0
ヘモグロビン減少	70	0	0	0	65	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)
ヘマトクリット減少	70	0	0	0	65	0	1 (1.5%)	1 (1.5%)
血小板数減少	70	0	0	0	65	1 (1.5%)	0	1 (1.5%)
GOT 上昇	81	0	0	0	74	1 (1.4%)	1 (1.4%)	2 (2.7%)
GPT 上昇	82	1 (1.2%)	1 (1.2%)	2 (2.4%)	76	1 (1.3%)	1 (1.3%)	2 (2.6%)
LDH 上昇	81	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)	73	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)
総ビリルビン上昇	78	0	0	0	73	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)
トリグリセライド上昇	80	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)	76	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
総コレステロール上昇	80	0	0	0	76	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
K 投与前高値	76	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)	69	0	2 (2.9%)	2 (2.9%)
K 上昇	76	0	0	0	69	0	1 (1.4%)	1 (1.4%)
心電図異常	25	0	1 (4.0%)	1 (4.0%)	20	0	0	0
異常変動発現件数		2	5	7		5	9	14
異常変動発現例数(%)		5 (6.0)				9 (11.8)		
ITT 解析対象例数*		83				76		

因果関係：1 関連あり、2 多分関連あり、3 関連不明、4 多分関連なし、5 関連なし

*：ITT 解析対象例のうち、1 項目以上の検査を投与前後に実施した症例数。

臨床検査値異常変動有無の検定結果：Fisher の直接確率計算法；p=0.265

表ト - 68 臨床検査値異常変動例一覧（因果関係が否定できない症例）

投与群	組番	検査項目 (基準値)	投与 開始前	14週後 (中止時)	追跡 調査時	因果関係
CG群		トリグリセライド (36 - 130 mg/dl)	109	170	-	関連不明
		GPT (5 - 40 IU/l)	17	59	-	多分関連あり
BR群		トリグリセライド (36 - 130 mg/dl)	65	167	-	関連不明
		GOT (10 - 40 IU/l)	18	62	16	多分関連あり
		GPT (5 - 40 IU/l)	10	73	8	多分関連あり
		血小板 ($13.0 - 36.9 \times 10^4 / \mu\text{l}$)	29.6	17.3	20.9	関連不明
		総ビリルビン (0.2 - 1.0 mg/dl)	0.6	1.6	4.8	関連不明

(iii)血液凝固線溶系検査

血液凝固線溶系検査の推移を表ト - 69に示した。投与開始時の凝固系マーカーの TAT（基準値；3.0 ng/mL 以下）の平均値は CG 群で 3.1 ng/mL に対して、BR 群では 6.5 ng/mL であり、両群間に有意差（ $p=0.033$ ； t 検定）が認められたが、いずれの群においても投与前後での有意な差はみられなかった。一方、線溶系マーカーの D-dimer（基準値；150 ng/mL 以下）については、BR 群において投与 2 週後および終了時に有意な低下が認められた（それぞれ $p=0.007$ 、 $p=0.015$ ； t 検定）。

表ト - 69 血液凝固線溶系検査値の推移

< TAT >

投与群	投与開始時	2 週後	8 週後	14 週後	終了時(中止時)
CG 群	3.1 ± 5.0 (80)	4.7 ± 10.5 (80)	3.7 ± 8.1 (75)	4.3 ± 10.4 (69)	3.9 ± 9.7 (81)
BR 群	6.5 ± 13.5(79)	4.6 ± 11.6 (77)	6.5 ± 14.6 (64)	4.4 ± 11.2 (57)	3.9 ± 9.7 (78)
群間 t 検定	$p=0.033$	$p=0.958$	$p=0.158$	$p=0.955$	$p=1.000$

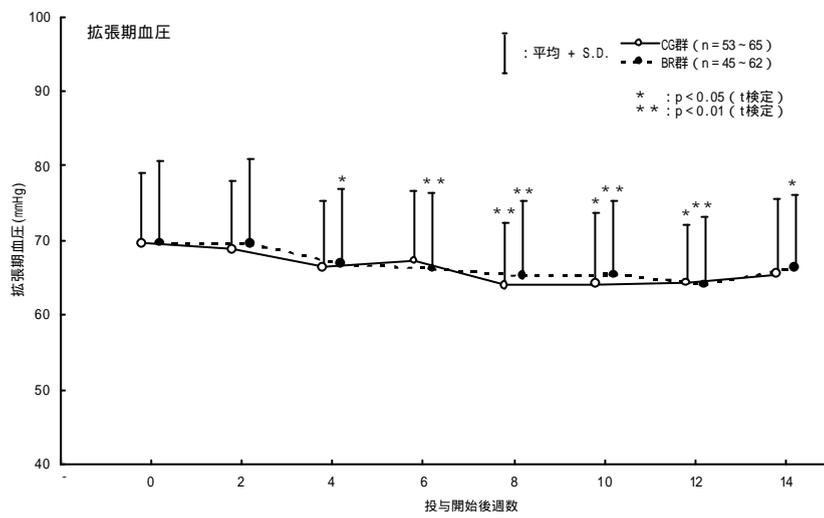
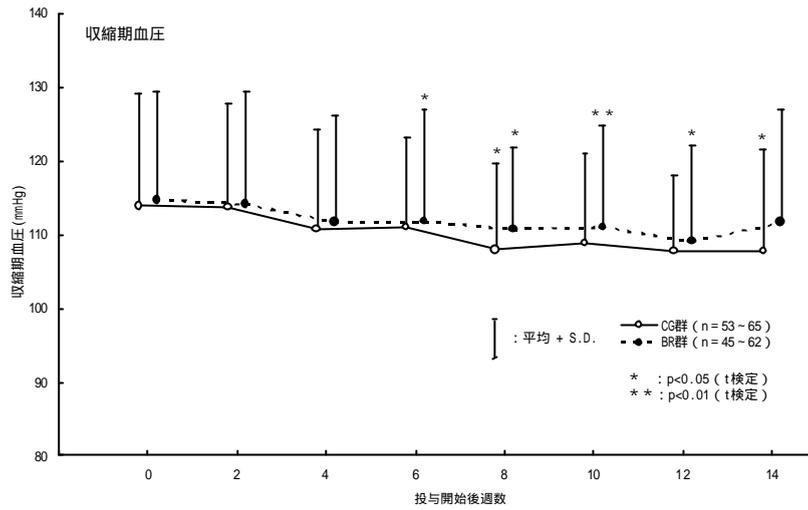
< D-dimer >

投与群	投与開始時	2 週後	8 週後	14 週後	終了時(中止時)
CG 群	59.9 ± 45.3(80)	53.7 ± 35.1(80)	54.5 ± 25.2(75)	51.1 ± 23.1(69)	53.8 ± 28.0(81)
BR 群	56.1 ± 34.8(79)	45.6 ± 22.5(77)	52.3 ± 28.0(64)	43.8 ± 20.9(57)	46.5 ± 25.0(78)
群間 t 検定	$p=0.558$	$p=0.091$	$p=0.624$	$p=0.066$	$p=0.084$

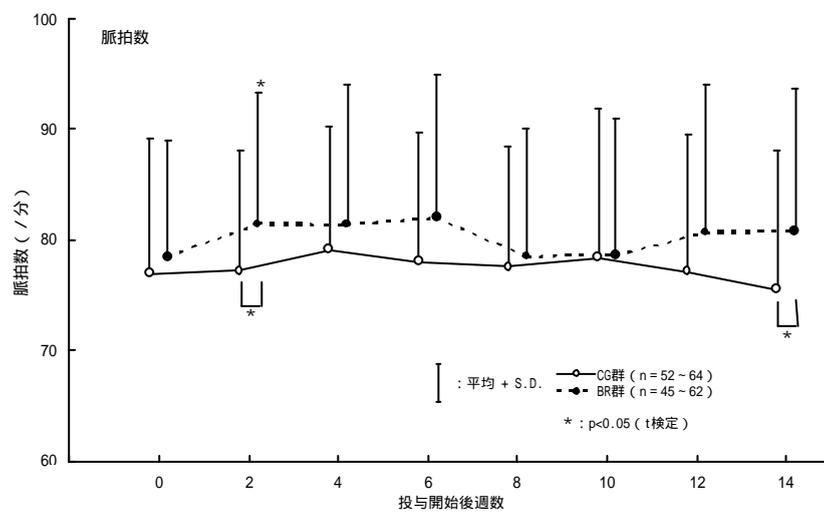
平均 ± S.D.(ng/mL)、(): 例数

(iv)血圧・脈拍数の推移

血圧は両群ともに投与後に低下傾向が認められたが、低血圧症状等の有害事象はなく、臨床上問題となる所見もみられなかった。脈拍数では特に変動を認めなかった（図ト - 16 および図ト - 17）。



図ト - 16 血圧の推移



図ト - 17 脈拍数の推移

(v)内分泌検査

内分泌検査として、TSH、Free-T₃、Free-T₄、GH およびコルチゾールの投与前後の推移を検討した結果、いずれの項目も両群でほぼ同様の推移を示し、CG 群では Free-T₄ の有意な上昇がみられたが (p=0.001 ; t 検定) 変動は軽微であった。BR 群で GH の有意な上昇が認められた (p=0.008 ; t 検定)。

(vi) 概括安全度

治験期間中の副作用および臨床検査所見に基づいて判定した概括安全度において、ITT 解析対象例 177 例で「安全である」と判定された症例の割合 (安全率) は BR 群で 31.0% に対して、CG 群では 70.0% であり、安全率の差は 38.97% で、差の 90% 信頼区間は 26.60 ~ 51.33% で、BR 群に比し CG 群が有意に優れていた (p<0.001 : Fisher の直接確率計算法、Wilcoxon 検定、表ト - 70)。「安全性に問題あり」と評価された症例は BR 群で 16 例 (18.4 %) に対して CG 群では 2 例 (2.2 %) であったが、いずれも嘔気、嘔吐などの副作用発現による中止例であった (表ト - 53)。

表ト - 70 概括安全度 (ITT 解析対象例)

投与群	安全である	ほぼ安全である	安全性にやや問題あり	安全性に問題あり	判定不能	計
CG 群	63 (70.0%)	20 (22.2%)	4 (4.4%)	2 (2.2%)	1 (1.1%)	90
BR 群	27 (31.0%)	36 (41.4%)	8 (9.2%)	16 (18.4%)	0	87
投与群	安全率 (「安全である」)			安全率の差 (%) (90 % 信頼区間)	Wilcoxon 検定 (判定不能を除く)	
	例数 (%)	90% 信頼区間	Fisher 検定			
CG 群	63 (70.0)	61.1 ~ 77.9	p<0.001	38.97 (26.60 ~ 51.33)	z =5.495 p<0.001	
BR 群	27 (31.0)	22.9 ~ 40.2				

有用度

ITT 解析対象例 177 例についての有用度は、両群間に有意な差が認められた (p<0.001 : Wilcoxon 検定)。なお、有用率 (「有用」以上) は BR 群で 57.5% に対して、CG 群では 65.6% であり、その差は 8.08% で、差の 90% 信頼区間は - 3.94 ~ 20.11% であり、両群間に有意な差は認められなかった (表ト - 71)。

表ト - 71 有用度 (ITT 解析対象例)

投与群	極めて有用	有用	やや有用	有用ではない	好ましくない	判定不能	計
CG 群	41 (45.6%)	18 (20.0%)	15 (16.7%)	10 (11.1%)	0	6 (6.7%)	90
BR 群	18 (20.7%)	32 (36.8%)	10 (11.5%)	8 (9.2%)	14 (16.1%)	5 (5.7%)	87
投与群	有用率 (「有用」以上)			有用率の差 (%) (90% 信頼区間)	Wilcoxon 検定 (判定不能を除く)		
	例数 (%)	90% 信頼区間	Fisher 検定				
CG 群	59 (65.6)	56.5 ~ 73.9	p=0.283	8.08 (- 3.94 ~ 20.11)	z =3.354 p<0.001		
BR 群	50 (57.5)	48.1 ~ 66.5					

結論

高プロラクチン血症患者ならびに乳汁漏出症患者を対象として、本薬の臨床上的有用性を検証するために、本薬（0.25～0.75 mg/週、1週1回投与）の有効性、安全性および有用性をメシル酸プロモクリプチン（1日1～3回、2.5～7.5 mg/日投与）を対照薬として二重盲検群間比較法により検討した。

その結果、全般改善度における中等度改善以上の改善率はCG群 72.2%およびBR群 64.4%であり、両群の有効性は同等であることが検証された。なお、PC解析対象例では同等性を示せなかったが、これは解析除外となった副作用による早期中止例がBR群により多く含まれており、これらの中止例が分母から除かれたため、BR群の改善率が上昇したためと考えられた。

一方、安全性については、有害事象発現率および副作用発現率はBR群でそれぞれ70.1%および67.8%に対して、CG群ではそれぞれ45.6%および27.8%であり、いずれもCG群の発現率が有意に低かった。

以上より、本薬は1週1回の投与により高い有効性が得られ、忍容性ならびに服薬コンプライアンスに優れていることから、臨床的に有用な高プロラクチン血症疾患の治療薬であると考えられた。

(4)長期投与臨床試験 添付資料ト - 5
 本薬の長期投与时での安全性、有効性および有用性を検討する目的で、本試験を実施した。その試験方法を表ト - 72に示した。

用法・用量および投与期間の設定根拠

後期第 相臨床試験の結果、本薬の臨床推奨用法・用量は 0.25 mg を導入用量として、0.5 mg あるいは 0.75 mg までの 1 週 1 回漸増投与と考えられた。しかし、開始時のプロラクチン値が高値の症例または高プロラクチン血性下垂体腺腫等の症例では、1.0 mg あるいは 1.25 mg まで増量することにより、より高いプロラクチン抑制効果と臨床効果が認められたことから、最高用量を 1.25 mg とする漸増投与法とした。

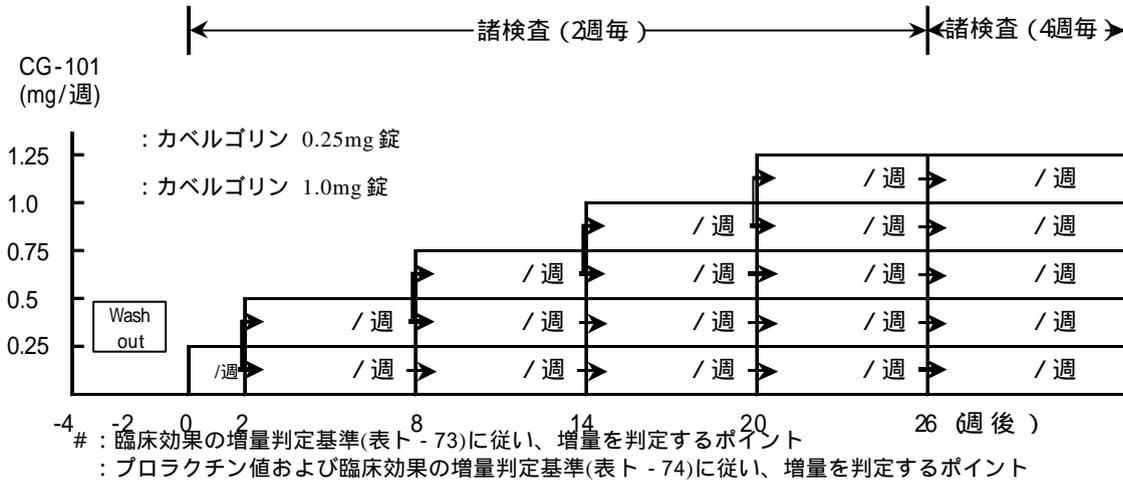
投与期間については、高プロラクチン血症は薬物療法で根治できるものではなく、疾患の種類・重症度、患者の主訴、年齢および家族計画等の違いによって治療目標および治療期間は必ずしも同一ではないことから、より長期間投与での安全性を確認するために、26 週間以上とした。

表ト - 72 長期投与臨床試験の方法

項目	内容
試験の目的	高プロラクチン血性排卵障害、高プロラクチン血性下垂体腺腫ならびに乳汁漏出症を有する患者に対する長期投与时の有効性、安全性および有用性を検討する。
試験の種類	多施設オープン試験
対象疾患	〔対象患者〕 年齢 20 歳以上の高プロラクチン血性疾患を有する女性 高プロラクチン血性*排卵障害、高プロラクチン血性*下垂体腺腫、乳汁漏出症 *SP ² ック S ² ロラクチン ² の測定系において 15 ng/mL 以上 〔除外患者〕 下記に該当する患者は本試験から除外する。 ・下垂体腺腫のうち手術適応の患者および術後 3 カ月以内の患者 ・試験開始前 4 週間以内に排卵誘発剤等の併用禁止薬剤の投与を受けた患者 ・試験開始時に妊娠している患者または妊娠している可能性を有する患者 ・麦角製剤に対して過敏症の患者 ・精神病、末梢血管病変（レイノー病）、消化性潰瘍を有する患者またはその既往歴を有する患者 ・重篤な心、肺、肝、腎および造血機能障害を有する患者またはその既往歴を有する患者 ・起立性低血圧症を有する患者 ・甲状腺機能障害を有する患者またはその既往歴を有する患者 ・薬剤性高プロラクチン血症を有する患者 ・CG-101 の投与を過去に受けた患者 ・その他、試験担当医師が対象として不適当と判断した患者
症例数	〔目標症例数〕 100 例 〔実施例数〕 102 例 〔症例数設定の根拠〕 長期投与臨床試験において必要とされている症例数および実施可能性を考慮して、目標症例数を 100 例と設定した。
使用薬剤	カベルゴリン 0.25 mg 錠および 1.0 mg 錠
用法・用量 (図ト - 18 参照)	初回用量 0.25 mg/週より開始し、臨床症状および血中プロラクチン値に基づく増量判定基準に従い 2 週後に 0.5 mg/週、8 週後に 0.75 mg/週、14 週後に 1.0 mg/週、20 週後に 1.25 mg/週まで漸増し 26 週間以上の投与を行う。なお、増量判定において維持量投与とした場合はその投与量を終了時まで継続投与する。投与方法は 1 週 1 回就寝前投与とする。
投与期間	26 週間以上

表ト - 72 長期投与臨床試験の方法（続き）

項目	内容
評価方法 および 評価基準	全般改善度：プロラクチン抑制効果および臨床効果を総合して5段階評価 概括安全度：副作用、臨床検査所見を考慮して4段階評価 有用度：全般改善度および概括安全度を総合して5段階評価
集計・統計解析	集計・解析は統計解析責任者の指導のもとに、キッセイ薬品工業（株）および株式会社ベルシステム24にて実施した。 主要評価項目は全般改善度、概括安全度、有用度とし、副次的な評価項目としてプロラクチン抑制効果、臨床効果について集計を行う。 プロラクチン値については、開始時からの推移および抑制率についてまとめ、副作用については、発現の有無、症状、発現時期および発現に至るまでの投与量について明確になるようにまとめる。また、臨床検査値については、異常変動の出現頻度と時期および開始時からの推移についてまとめる。 検定を用いる場合は、データの特長（尺度、分布）に応じて符号検定、Wilcoxon の1標本検定など適切な方法を選択して行い、有意水準は両側5%としてp値を算出する。
治験総括医師	
実施施設	、他 計 93 施設
治験期間	



図ト - 18 試験スケジュール

表ト - 73 投与2週後・増量判定基準

患者が最も訴えた症状	2週後臨床症状	投与量
乳汁漏出	乳汁分泌停止（程度：0）	維持
	乳汁分泌停止せず（程度：1以上）	増量
無排卵性月経異常 （無排卵性周期症を含む）	排卵あり	維持
	排卵なし	増量
排卵性希発月経 黄体機能不全	改善	維持
	不変および判定不能	増量

表ト - 74 投与8、14、20週後・増量判定基準

患者が最も訴えた症状	8週後臨床症状 14週後臨床症状 20週後臨床症状	6週後 [°] プロラクチン値 12週後 [°] プロラクチン値 18週後 [°] プロラクチン値	投与量
	乳汁漏出	乳汁分泌停止（程度：0）	
乳汁漏出	乳汁分泌停止せず（程度：1以上）	15 ng/mL 未満	維持
		15 ng/mL 以上	増量
無排卵性月経異常 （無排卵性周期症を含む）	排卵あり	-	維持
	排卵なし	15 ng/mL 未満 15 ng/mL 以上	増量
排卵性希発月経 黄体機能不全	改善	-	維持
	不変および判定不能	15 ng/mL 未満 15 ng/mL 以上	増量

血中プロラクチン値が正常の乳汁漏出症の患者は、乳汁分泌が停止した場合を除き増量し試験を継続する。

症例の内訳

総症例数 102 例の症例の取り扱いは、年齢が 20 歳未満であった 2 例、過去に CG-101 の投与を受けた 1 例および妊娠成立後、投与を中止せず継続した 2 例およびデータの信頼性欠如による GCP 違反例 1 例の合計 6 例を FAS (Full analysis set) 解析対象からの除外例とし(表ト - 75) 96 例を FAS 解析対象例とした。また、逸脱症例の PPS(Per protocol set) 解析上の取り扱いは表ト - 76のとおりであり、解析対象例の症例構成を図ト - 19 に示した。また、投与 26 週未満の中止・脱落例については表ト - 77に示した。

なお、検討症例の中に、治験前に基準値を逸脱して血中プロラクチン値が上昇し、その結果、月経異常あるいは乳汁漏出を有することから、高プロラクチン血症と診断された症例で、投与開始前の血中プロラクチン値が基準値の範囲内であった症例が 16 例みられたが、これらの症例の臨床効果は採用した。



図ト - 19 症例構成

表ト - 75 FAS 解析除外例とその評価

内容	症例数	採 否			評 価		
		全般改善度	概括安全度	有用度	全般改善度	概括安全度	有用度
年齢 20 歳未満 (19 歳)	2	×	×	×	著明改善 著明改善	安全である 安全である	極めて有用 極めて有用
過去に CG-101 の投与を受けた症例	1	×	×	×	中等度改善	ほぼ安全である*	有用
妊娠成立後、投与を中止せず継続した症例	2	×	×	×	著明改善 著明改善	安全である 安全である	極めて有用 極めて有用
GCP 違反例 (データの信頼性が欠如)	1	×	×	×	著明改善	ほぼ安全である**	有用

× : 不採用

* : 有害事象として、ムカムカ感 (軽度) 頭痛 (軽度) および気分不快 (軽度) が認められた。

** : 有害事象として、悪心 (中等度) 嘔吐 (中等度) が認められた。

表ト - 76 逸脱症例とその取り扱い (PPS 解析対象例)

逸脱事項	症例数	採 否					備 考
		P R L 抑制 効果	臨床 効果	全 般 改善 度	概 括 安全 度	有 用 度	
高プロラクチン血症と診断したが、投与開始時のプロラクチン値が 15 ng/mL 未満の排卵障害、黄体機能不全または乳汁漏出症の症例	16	/					
高プロラクチン血症ではあるが臨床症状 (月経異常、乳汁漏出) が認められない症例	1		/	×		×	
・投与開始時のプロラクチン値が 15 ng/mL 以上	2	/	/	×		×	
・投与開始時のプロラクチン値が 15 ng/mL 未満							
投与開始前 4 週間以内に併用禁止薬投与を受けた症例	2						
重篤な既往歴、合併症を有する症例							
・子宮頸癌術後	2						
・その他の疾患	5						
除外基準に抵触する可能性のある合併症、既往歴を有する症例	4						
手術適応が疑われる高プロラクチン血症性下垂体腺腫の症例	5						
下垂体機能不全により薬効評価上問題のある症例	2	×	×	×		×	
連続休薬例							
・ 14 週評価時期前に連続 2 回休薬	1						
・連続 3 回以上の休薬	2						
増量判定基準違反例							
・症状が改善傾向にあったため維持量とした症例	7						
・投与前プロラクチン値が軽度異常または正常であったため維持量とした症例	10						
・判定時期・基準違反例	26						
・副作用以外の理由で減量を行った症例	3						
・プロラクチン値の抑制状況により増量判断しなかったため維持量とした症例	1						
・その他の増量判定違反例	8						
併用禁止薬使用例							
試験期間中を通して併用禁止薬を併用した症例							
・桂枝茯苓丸	1		×	×		×	
試験期間中に併用禁止薬を併用した症例							
・ホルモン剤、クロミッド、hCG、HMG、Gn-RH 剤、FSH、ドグマチール	16						使用時期等から評価への影響を検討し症例毎に決定
終了時 (中止時) の判定が 14 日後以降のデータにより行われている症例	4						
14、26 週後の判定が規定日内のデータにより行われていない症例	3						
トルコ鞍検査の実施時期が不適切な症例	8						トルコ鞍の評価のみ不採用
開始前のトルコ鞍検査結果が不明の症例	3						トルコ鞍の評価のみ行われている 1 例は、PRL 抑制効果および概括安全度のみ採用トルコ鞍の評価のみ不採用
トルコ鞍検査を異なる撮影方法により実施している症例	1						トルコ鞍の評価のみ不採用
プロラクチノーマ以外の下垂体腺腫を評価した症例	1						トルコ鞍の評価のみ不採用
臨床症状観察問題例							
母親から臨床症状を聴取し、評価している症例	1						
基礎体温表による観察が不十分な症例	3						
開始時または 14 週後、26 週後、終了時 (中止時) のいずれかの臨床検査値が欠損している症例							
・安全性に問題なし	15*					×	×
・安全性に問題あり	10						

: 採用、× : 不採用、/ : 評価対象外

* : このうち、5 例は終了時のデータがあるか、あるいは終了時に代用できるデータがあることから安全度および有用度を採用した。

表ト - 76 逸脱症例とその取り扱い (PPS 解析対象例) (続き)

逸脱事項	症例数	採 否					備 考
		PRL抑制効果	臨床効果	全般改善度	概括安全度	有用度	
終了時 (中止時) の臨床検査が服薬終了後 (最終服薬日の 7 日後) 28 日を超えて実施された症例 ・ 終了時まで臨床検査値がない場合 ・ 終了時前 4 週以内に臨床検査値がある場合	1 1				×	×	
同意取得時期問題例 ・ wash out 前に文書同意なし ・ 投与後開始後に文書同意取得	11 1						
契約例数を超え登録した症例	1						
契約空白期間に同意取得、投与開始前検査を実施した症例	1						
投与終了後他剤に変更したが、再度投与開始した症例	1						

: 採用、× : 不採用

表ト - 77 中止・脱落例 (投与 26 週未満例)

中止・脱落の理由	内 容
妊娠成立のため	15 例
患者の希望のため	7 例 ・ 乳汁漏出改善 (1 例) ・ 臨床症状改善せず (1 例) ・ 通院負担と症状改善に時間を要した (1 例) ・ 多忙により定期的来院が不可能 (3 例) ・ 転居にて通院不能 (1 例)
副作用のため	3 例 ・ 不正出血 (1 例) ・ 頭痛・嘔吐 (1 例) ・ 手指発疹 (1 例)
他疾患併発のため	1 例 ・ 喘息 (1 例)
来院せず	4 例 ・ 症状改善 (1 例) ・ 連絡不可による理由不明 (3 例)
その他の理由	8 例 ・ PRL 低値となるも臨床症状改善せず (6 例) ・ 契約期間満了 (1 例) ・ PRL 低値にて対象として不適 (1 例)
計	38 例 (37.3%)

患者背景

FAS 解析対象 96 例および 26 週間以上投与 59 例の患者背景を表ト - 78 に示した。最も訴えの多かった主訴は月経異常、不妊および乳汁漏出の順であり、診断は高プロラクチン血性排卵障害が 53.1%、乳汁漏出症が 27.1% および高プロラクチン血性下垂体腺腫が 15.6% であった。

表ト - 78 患者背景 (FAS 解析対象例)

背景因子		26週以上投与例	全例	
解析対象例数		59	96	
年齢(歳)	20 ~ < 30	24 (40.7)	45 (46.9)	
	30 ~ < 40	30 (50.8)	46 (47.9)	
	40 ~	5 (8.5)	5 (5.2)	
	平均 ± S.D. [例数]	31.2 ± 5.7 [59]	30.0 ± 5.4 [96]	
身長(cm)	平均 ± S.D. [例数]	157.3 ± 5.6 [58]	157.3 ± 5.2 [94]	
体重(kg)	~ < 40	0	0	
	40 ~ < 50	19 (32.2)	34 (35.4)	
	50 ~ < 60	31 (52.5)	47 (49.0)	
	60 ~	8 (13.6)	12 (12.5)	
	不明	1 (1.7)	3 (3.1)	
	平均 ± S.D. [例数]	52.1 ± 6.1 [58]	52.2 ± 6.7 [93]	
受診	入院 外来	0 59 (100)	0 96 (100)	
婚姻	既婚 未婚	44 (74.6) 15 (25.4)	70 (72.9) 26 (27.1)	
拳児希望	なし あり	27 (45.8) 32 (54.2)	42 (43.8) 54 (56.3)	
妊娠回数	0回 1回以上	31 (52.5) 28 (47.5)	55 (57.3) 41 (42.7)	
	平均 ± S.D. [例数]	0.9 ± 1.2 [59]	0.7 ± 1.0 [96]	
	既往歴	なし あり	42 (71.2) 17 (28.8)	71 (74.0) 25 (26.0)
合併症	なし あり	45 (76.3) 14 (23.7)	73 (76.0) 23 (24.0)	
月経歴	初経	なし あり	1 (1.7) 58 (98.3)	1 (1.0) 95 (99.0)
		月経	なし あり	17 (28.8) 42 (71.2)
	整 不整		21 (35.6) 21 (35.6)	32 (33.3) 36 (37.5)
		主訴 (主たる)	月経異常 乳汁漏出 不妊 その他*	26 (44.1) 13 (22.0) 17 (28.8) 3 (5.1)
診断 (主たる)	高プロラクチン血性 排卵障害 高プロラクチン血性 下垂体腺腫 乳汁漏出症 その他**	28 (47.5) 11 (18.6) 17 (28.8) 3 (5.1)	51 (53.1) 15 (15.6) 26 (27.1) 4 (4.2)	
月経状態 (主たる)	無月経 原発性第 度 原発性第 度 続発性第 度 続発性第 度 希発月経(無排卵性) 無排卵性周期症 希発月経(排卵性) 黄体機能不全 正常月経 その他***	18 (30.5) 0 1 (1.7) 4 (6.8) 13 (22.0) 3 (5.1) 6 (10.2) 8 (13.6) 12 (20.3) 12 (20.3) 0	29 (30.2) 0 1 (1.0) 10 (10.4) 18 (18.8) 8 (8.3) 13 (13.5) 10 (10.4) 15 (15.6) 18 (18.8) 3 (3.1)	

* ; 主訴その他の内訳 : プロラクチノーマ、習慣流産、不正出血(排卵時) 各1例 (): %

** ; 診断その他の内訳 : 高プロラクチン血性不妊症(2例)、高プロラクチン血性黄体機能不全(2例)

*** ; 月経状態その他の内訳 : 希発月経・排卵状況不明(2例)、不正出血(1例)

表ト - 78 患者背景 (FAS 解析対象例) (続き)

背景因子		26週以上投与例	全例
薬物療法 治療歴	なし	13 (22.0)	25 (26.0)
	あり	46 (78.0)	71 (74.0)
	メシル酸プロラクチン	35 (59.3)	53 (55.2)
	その他	28 (47.5)	46 (47.9)
投与開始前 プロラクチン値 (ng/mL)	~ < 15	24 (40.7)	36 (37.5)
	15 ~ < 50	21 (35.6)	35 (36.5)
	50 ~ < 100	11 (18.6)	19 (19.8)
	100 ~	3 (5.1)	6 (6.3)
	平均 ± S.D. [例数]	37.4 ± 47.3 [59]	38.8 ± 48.1 [96]
投与開始前 乳汁分泌	なし	26 (44.1)	44 (45.8)
	あり	33 (55.9)	52 (54.2)
乳汁分泌の 程度	0	26 (44.1)	44 (45.8)
	1	10 (16.9)	16 (16.7)
	2	18 (30.5)	29 (30.2)
	3	5 (8.5)	7 (7.3)

(): %

乳汁分泌の程度; 0:絞っても全く乳汁は認められない. 1:きつく絞るとわずかに乳汁が出る.

2:軽く絞ると乳汁が出る. 3:絞らなくても自然に乳汁が出る.

服薬期間および最終投与量

服薬期間が 26 週間以上であった症例は 96 例中 59 例 (61.5%) であり (表ト - 79) 6 カ月から 8 カ月が 23 例、8 カ月から 10 カ月が 6 例、10 カ月から 12 カ月の症例は 15 例であった。最終投与量は 0.25 mg が 37.5%、0.5 mg が 47.9% および 0.75 mg が 6.3% であり、0.75 mg 以下が全体の 91.7% であった (表ト - 80)。

表ト - 79 服薬期間

服薬期間	4 週未満 (0 ~ 27 日)	4 ~ 13 週 (28 ~ 97 日)	14 ~ 25 週 (98 ~ 181 日)	26 ~ 52 週 (182 ~ 370 日)	53 ~ 132 週 (371 ~ 924 日)	計
例数 (%)	0	15 (15.6)	22 (22.9)	44 (45.8)	15 (15.6)	96

表ト - 80 最終投与量

投与量	0.25 mg	0.5 mg	0.75 mg	1.0 mg	1.25 mg	計
例数 (%)	36 (37.5)	46 (47.9)	6 (6.3)	3 (3.1)	5 (5.2)	96

有効性

(i) 臨床効果

a) 排卵障害・黄体機能不全

PPS 解析対象例のうち、月経異常を有する 74 症例における排卵障害または黄体機能不全に対する終了時 (中止時) の改善率 (「改善」以上) は 75.7% であった (表ト - 81)。

表ト - 81 排卵障害・黄体機能不全に対する臨床効果

判定	著明改善	改善	不変	悪化	判定不能	計	改善率(「改善」以上)		
							例数(%)	95%信頼区間(%)	
14 週後	35 (56.5%)	11 (17.7%)	16 (25.8%)	0	0	62	46 (74.2)	61.5 ~ 84.5	
26 週後	30 (71.4%)	6 (14.3%)	6 (14.3%)	0	0	42	36 (85.7)	71.5 ~ 94.6	
終了時 (中止時)	全体	50 (67.6%)	6 (8.1%)	13 (17.6%)	0	5 (6.8%)	74	56 (75.7)	64.3 ~ 84.9
	27 週以上 投与例	28 (73.7%)	5 (13.2%)	5 (13.2%)	0	0	38	33 (86.8)	71.9 ~ 95.6

< 評価基準 >

著明改善：無排卵性例では、排卵が起こった場合、あるいは排卵性希発月経・黄体機能不全例では、その改善が認められた場合

改善：無月経例で月経は発来したが、排卵が起こらなかった場合

不変：無排卵性例では、排卵が認められなかった場合、あるいは排卵性希発月経・黄体機能不全例では、その改善が認められなかった場合

悪化：無排卵性周期症および無排卵性希発月経例では、無月経となった場合、あるいは排卵性希発月経・黄体機能不全例では、無排卵性希発月経または無月経となった場合

b) 乳汁漏出症

PPS 解析対象例のうち、乳汁漏出を呈していた 52 症例の乳汁漏出症において、投与終了時(中止時)における乳汁分泌が消失または 2 段階の改善が認められた「中等度改善」以上の改善率は 90.4%であった(表ト - 82)。

表ト - 82 乳汁漏出症に対する臨床効果

判定	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	判定不能	計	改善率(「中等度改善」以上)	
								例数(%)	95%信頼区間(%)
14 週後	35 (81.4%)	2 (4.7%)	5 (11.6%)	1 (2.3%)	0	0	43	37 (86.0)	72.1 ~ 94.7
26 週後	29 (87.9%)	1 (3.0%)	3 (9.1%)	0	0	0	33	30 (90.9)	75.7 ~ 98.1
終了時 (中止時)	全体	45 (86.5%)	2 (3.8%)	5 (9.6%)	0	0	52	47 (90.4)	79.0 ~ 96.8
	27 週以上 投与例	27 (90.0%)	0	3 (10.0%)	0	0	30	27 (90.0)	73.5 ~ 97.9

< 評価基準 >

著明改善：投与開始前の乳汁分泌量にかかわらず、乳汁分泌が停止し、乳汁分泌の程度が(0)となった場合

中等度改善：投与開始前の乳汁分泌量が乳汁分泌の程度(3)から(1)に減少した場合

軽度改善：投与開始前の乳汁分泌量が乳汁分泌の程度(3)から(2)または(2)から(1)に減少した場合

不変：投与開始前の乳汁分泌量が全く減少しなかった場合

悪化：投与開始前の乳汁分泌量より増加した場合

c) 下垂体腺腫

高プロラクチン血性下垂体腺腫例 15 例のうち、トルコ鞍所見の評価可能であったのは 4 例のみであり、終了時の評価は消失、改善(縮小)が各 1 例、不変が 2 例であった。また、投与開始前に圧迫症状として頭痛がみられ評価可能であった 2 例は、いずれも症状が消失した。

(ii) プロラクチン値の推移

プロラクチン抑制効果解析対象例の血中プロラクチン値の平均値の推移を表ト - 83、および最終投与量別の推移を図ト - 20にそれぞれ示した。投与 2 週後より血中プロラクチン値の著明な低下が認められ、投与 4 週後には平均値は正常に低下し、投与前値に比し投与終了時で有意に抑制された ($p < 0.001$: t 検定)。

表ト - 83 プロラクチン値の推移

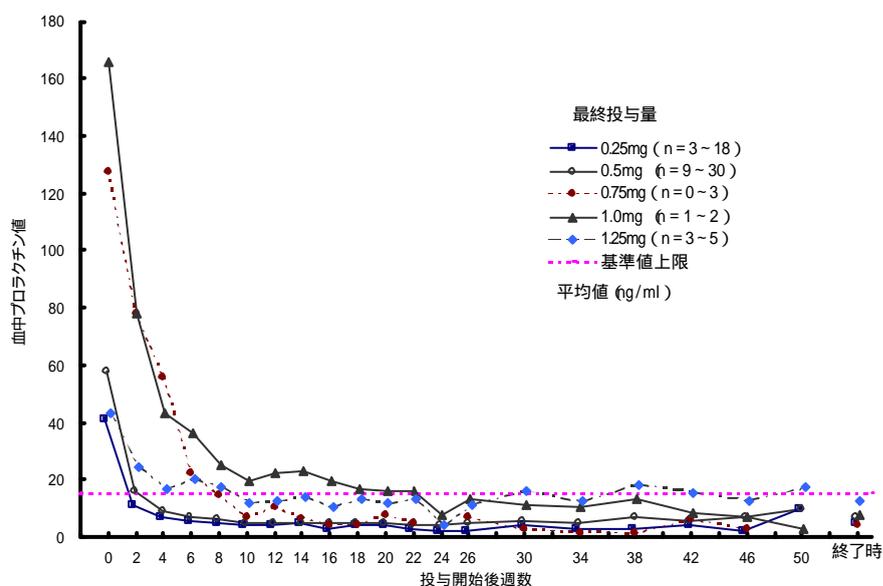
時期	投与開始時	2 週後	4 週後	6 週後	8 週後	10 週後
平均値	58.57	20.91	12.33	9.65	8.32	6.37
標準偏差	52.79	30.12	18.22	12.96	9.77	7.62
例数	58	57	54	51	49	45
対応のある t 検定		t = - 8.671 p < 0.001	t = - 8.119 p < 0.001	t = - 7.392 p < 0.001	t = - 7.109 p < 0.001	t = - 6.887 p < 0.001

時期	12 週後	14 週後	16 週後	18 週後	20 週後	22 週後
平均値	6.59	6.89	5.49	6.51	6.30	5.82
標準偏差	8.51	9.11	7.48	7.55	7.62	7.50
例数	44	43	42	39	38	35
対応のある t 検定	t = - 6.860 p < 0.001	t = - 6.437 p < 0.001	t = - 6.239 p < 0.001	t = - 5.687 p < 0.001	t = - 5.785 p < 0.001	t = - 5.729 p < 0.001

時期	24 週後	26 週後	30 週後	34 週後	38 週後	42 週後
平均値	4.13	5.84	7.26	6.04	8.50	7.07
標準偏差	4.34	6.92	7.89	6.33	9.15	7.07
例数	27	30	26	25	24	25
対応のある t 検定	t = - 5.384 p < 0.001	t = - 5.542 p < 0.001	t = - 5.183 p < 0.001	t = - 5.461 p < 0.001	t = - 4.836 p < 0.001	t = - 5.030 p < 0.001

時期	46 週後	50 週後	終了時 (中止時)
平均値	6.77	10.74	6.83
標準偏差	6.51	12.70	8.43
例数	21	16	55
対応のある t 検定	t = - 4.270 p < 0.001	t = - 3.841 p = 0.002	t = - 7.093 p < 0.001

単位: ng/mL



図ト - 20 最終投与量別プロラクチン値の推移

なお、1.25 mg/週増量例における血中プロラクチン値（平均値±標準偏差）は、1.0 mg/週投与終了時に 12.0±11.1 ng/mL であり、終了時点では 13.0±12.9 ng/mL と有意な差は認められなかった（p=0.473：t 検定）。

(iii) プロラクチン抑制効果

PPS 解析対象例のうち、プロラクチン抑制効果解析対象例 58 例において、終了時(中止時)の「中等度改善」以上の改善率は 93.1% であった（表ト - 84）。

表ト - 84 プロラクチン抑制効果

判定	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	判定不能	計	改善率（中等度改善以上）	
								例数(%)	95%信頼区間(%)
14 週後	43 (86.0%)	4 (8.0%)	1 (2.0%)	2 (4.0%)	0	0	50	47 (94.0)	83.5 ~ 98.7
26 週後	30 (88.2%)	2 (5.9%)	2 (5.9%)	0	0	0	34	32 (94.1)	80.3 ~ 99.3
終了時 (中止時)	全体	47 (81.0%)	7 (12.1%)	3 (5.2%)	0	1 (1.7%)	0	58 (93.1)	83.3 ~ 98.1
	27 週以上 投与例	21 (75.0%)	4 (14.3%)	2 (7.1%)	0	1 (3.6%)	0	28 (89.3)	71.8 ~ 97.7

< 評価基準 >

著明改善：投与開始前のプロラクチン値に関係なく正常範囲内（15 ng/mL 未満）に抑制された場合

中等度改善：投与開始前のプロラクチン値の 50% 未満に抑制されたが、正常範囲内（15 ng/mL 未満）に至らなかった場合

軽度改善：投与開始前のプロラクチン値の 50 ~ 80% 未満に抑制されたが、正常範囲内（15 ng/mL 未満）に至らなかった場合

不変：投与開始前のプロラクチン値の 80 ~ 120% 未満であった場合

悪化：投与開始前のプロラクチン値の 120% 以上であった場合

安全性

(i) 有害事象(副作用)

有害事象は、表ト - 85 に示すように、FAS 解析対象例 96 例中 58 例(60.4%) に発現した。これらのうち、治験薬との因果関係が否定できない副作用（因果関係が関連あり、多分関連あり、関連不明）は、FAS 解析対象例では 33 例(34.4%) であった。副作用の程度はいずれも軽度～中等度で高度のものはみられなかった。

表ト - 85 有害事象一覧 (FAS 解析対象例)

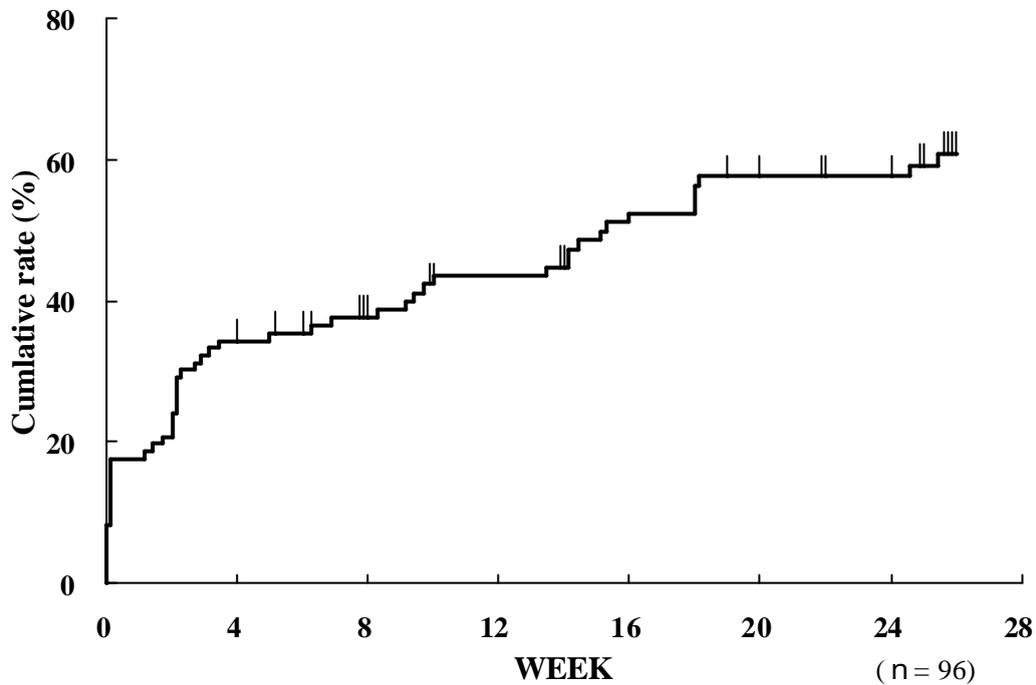
	症 状	発現例数(%)	発現件数	軽度		中等度		高度	
				関連あり	関連なし	関連あり	関連なし	関連あり	関連なし
消化器系	嘔気	15(15.6)	25	14	8	1	1		1
	便秘	8(8.3)	10	4	1	3	2		
	嘔吐	6(6.3)	9	6	2		1		
	下腹部痛	4(4.2)	13*	2	3				
	悪心	1(1.0)	1		1				
	吐き気	2(2.1)	2	2					
	腹痛	2(2.1)	2	1	1				
	胃痛	2(2.1)	2		2				
	むかつき	1(1.0)	2			2			
	下痢	1(1.0)	1				1		
	胃炎	1(1.0)	1	1					
	胸やけ	1(1.0)	1	1					
	胃不快感	1(1.0)	1	1					
	腹部膨満感	1(1.0)	1	1					
痔疾	1(1.0)	1		1					
精神神経・循環器系	頭痛	21(21.9)	35	16	15	4			
	めまい	5(5.2)	5	1	2	1	1		
	眠気	4(4.2)	6	4	1	1			
	立ちくらみ	2(2.1)	3	2		1			
	いらいら感	2(2.1)	2	2					
	不眠	1(1.0)	3		3				
	左膝痙攣	1(1.0)	1				1		
	動悸	1(1.0)	1		1				
皮膚・皮膚付属器	湿疹	1(1.0)	1				1		
	発疹(顔面)	1(1.0)	1				1		
	発疹(手指)	1(1.0)	1	1					
	ざ瘡	1(1.0)	1	1					
	尋常性ざ瘡	1(1.0)	1	1					
	蕁麻疹	1(1.0)	1		1				
	肌荒れ	1(1.0)	1		1				
	指腫脹爪剥離	1(1.0)	1		1				
女性生殖器系	乳房緊満	2(2.1)	3		3				
	不正出血	1(1.0)	1			1			
	膣炎	1(1.0)	1		1				
	毛のう炎(外陰部炎症)	1(1.0)	1		1				
	カンジダ膣外陰炎	1(1.0)	1		1				
	卵巣過剰刺激症候群	1(1.0)	1		1				
	外陰部搔痒感	1(1.0)	1		1				
その他	かぜ症候群	19(19.8)	33		31		2		1
	発熱	3(3.1)	3		1		1		
	気管支喘息	2(2.1)	6		6				
	鼻炎	2(2.1)	4		3		1		
	腰痛	2(2.1)	4		4				
	アレルギー性鼻炎	1(1.0)	2		2				
	目の前チカチカ感	1(1.0)	2	2					
	口唇ヘルペス	1(1.0)	2		2				
	右手首の痛み	1(1.0)	1				1		
	咽頭痛	1(1.0)	1		1				
	喘息発作	1(1.0)	1		1				
	疲れ目	1(1.0)	1		1				
	鼻閉	1(1.0)	1		1				
	倦怠感	1(1.0)	1	1					
	ほてり	1(1.0)	1	1					
	のぼせ	1(1.0)	1	1					
	花粉症	1(1.0)	1		1				
	だるい	1(1.0)	1		1				
	手のむくみ	1(1.0)	1	1					
	打撲傷	1(1.0)	1		1				
計			213	67	108	14	14	0	2
有害事象発現例数(%)		58例(60.4)							
副作用発現例数(%)		33例(34.4)							

因果関係は、「関連あり」: 関連あり、多分関連あり、関連不明、「関連なし」: 多分関連なし、関連なし

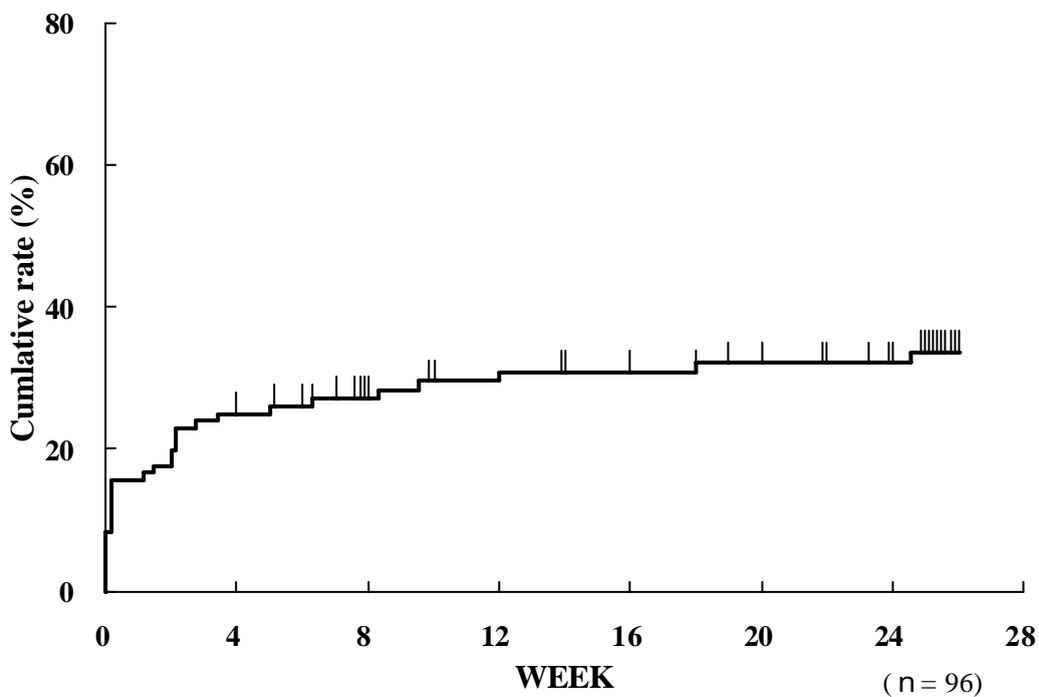
*: うち8件は程度不明いずれも関連なし

また、有害事象および副作用の累積発現率を図ト - 21に示した。有害事象が認められた症例の約 3/5 が投与開始 8 週後までに発現していた。また、副作用が認められた症例の約 3/4 が投与開始 6 週後までに発現しており、その後の累積発現率はほぼ一定であった。

< 有害事象の累積発現率 >



< 副作用の累積発現率 >



図ト - 21 累積発現率

投与量別の有害事象発現の有無を表ト - 86に示した。0.25 mg では 41.7%、0.5 mg では 42.2 %、0.75mg では 28.6%、1.0 mg では 37.5% および 1.25 mg では 60.0% に有害事象が認められ、発現率は用量依存的ではなかった。

有害事象発現により投与中止した症例の割合は 4.2% (4/96 例) であった。

表ト - 86 投与量別の有害事象発現

投与量	有害事象		計
	なし	あり	
0.25 mg	56 (58.3%)	40 (41.7%)	96
0.5 mg	37 (57.8%)	27 (42.2%)	64
0.75 mg	10 (71.4%)	4 (28.6%)	14
1.0 mg	5 (62.5%)	3 (37.5%)	8
1.25 mg	2 (40.0%)	3 (60.0%)	5
1.5 mg	1 (100%)	0	1

(ii)臨床検査値異常

臨床検査値、心電図において異常変動が認められた検査項目の一覧を表ト - 87に示した。このうち、本薬との関連性が否定できない臨床検査異常変動（因果関係が関連あり、多分関連あり、関連不明）は、FAS 解析対象例のうち 1 項目以上の検査を投与前後に実施した 90 例中 9 例（10.0%）に 13 件認められた。特に、トリグリセライドの上昇は 6 例（6.7%）に認められたが、いずれも本薬との因果関係は関連不明であった。症例毎の各検査値の経過を表ト - 88に示した。

表ト - 87 臨床検査値異常変動一覧

検査項目	前後実施例数	因果関係		
		1~3	4、5	計
白血球数減少	80	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
白血球数増加	80	0	2 (2.5%)	2 (2.5%)
血小板数減少	80	1 (1.3%)	0	1 (1.3%)
好中球 (分葉核球) 減少	70	1 (1.4%)	0	1 (1.4%)
好酸球増加	72	0	2 (2.8%)	2 (2.8%)
GOT 上昇	87	0	2 (2.3%)	2 (2.3%)
GPT 上昇	89	1 (1.1%)	4 (4.5%)	5 (5.6%)
LDH 上昇	87	1 (1.1%)	0	1 (1.1%)
LDH 低下	87	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)
-GTP 上昇	89	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)
トリグリセライド上昇	89	6 (6.7%)	4 (4.5%)	10 (11.2%)
トリグリセライド低下	89	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)
総コレステロール上昇	89	0	2 (2.2%)	2 (2.2%)
総コレステロール低下	89	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)
BUN 上昇	89	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)
Na 上昇	88	1 (1.1%)	1 (1.1%)	2 (2.3%)
Cl 上昇	89	0	1 (1.1%)	1 (1.1%)
K 上昇	83	0	2 (2.4%)	2 (2.4%)
K 投与前高値	83	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)
尿蛋白陽性化	83	1 (1.2%)	0	1 (1.2%)
尿糖陽性化	83	0	1 (1.2%)	1 (1.2%)
心電図異常	27	0	1 (3.7%)	1 (3.7%)
異常変動発現件数		13	28	41
異常変動発現例数 (%)	23 / 90*例 (25.6)			

因果関係：1 関連あり、2 多分関連あり、3 関連不明、4 多分関連なし、5 関連なし

*：FAS解析対象例数のうち、1項目以上の検査を投与前後に実施した症例数

表ト - 88 臨床検査値異常変動例一覧（因果関係が否定できない症例）

症例 番号	年 齢	検査項目 (基準値)	検査値推移							因果関係
			前値	14 週	26 週	38 週	50 週	終了時	追跡	
	4	トリアシロイド (50 ~ 149 mg/dL)	137	-	279	235	287	130	-	関連不明
	3	トリアシロイド (50 ~ 149 mg/dL)	116	-	-	-	-	194	-	関連不明
		Na (136 ~ 147 mEq/L)	140	-	-	-	-	151	-	関連不明
	2	トリアシロイド (50 ~ 149 mg/dL)	116	88	195	-	-	195	-	関連不明
		尿蛋白 (~ ±)	±	++++	++	未実施	未実施	++	++	関連不明
	2	白血球数 (3500 ~ 9100/μL)	5000	4300	4900	4200	3300	4800		関連不明
		血小板数 (13.0 ~ 36.9 × 10 ⁴ /μL)	28.1	23.7	24.7	23.6	10.9	20.9	-	関連不明
		好中球(分葉核球) (32 ~ 73%)	32	50	52	43	25	53	-	関連不明
	3	GPT (5 ~ 40 IU/L/37)	40	68	68	63	-	57	26	関連不明
	3	トリアシロイド (50 ~ 149 mg/dL)	125	79	381	208	150	162	-	関連不明
	3	トリアシロイド (50 ~ 149 mg/dL)	108	165	213	-	-	213	-	関連不明
	3	トリアシロイド (50 ~ 149 mg/dL)	65	120	157	334	192	278	-	関連不明
	2	LDH (230 ~ 460 IU/L/37)	196	522	-	-	-	522	-	関連不明

(iii) 血圧・脈拍数

血圧は投与後に低下する傾向がみられたが、低下はいずれも軽度なものであり、血圧低下などの有害事象の発現はなく、臨床的に問題となる異常所見はみられなかった。また、脈拍数において有意な変動はみられなかった。

(iv) 内分泌検査

内分泌ホルモンについては、投与後に Free-T₃、Free-T₄ および GH の有意な上昇、コルチゾールの有意な低下がみられた。これらのうち、GH は分泌促進させるドパミン作動薬の薬理作用によるものと考えられたが、その他はいずれも基準値内での軽微な変動であり、临床上での影響はないものと考えられた。

(v) 血液凝固線溶系検査

血液凝固線溶系検査のうち、凝固系マーカーの TAT は投与前後で有意な差はみられなかったが、線溶系マーカーの D-dimer では投与開始時の平均値が 82.0 ng/mL で、2 週後に 51.0 ng/mL と有意に変動したが (p=0.036 : t 検定)、それ以降有意な変動はみられなかった。

総合評価

(i) 全般改善度

FAS 解析対象例 96 例における投与終了時の全般改善度において、表ト - 89に示すように、改善率（「中等度改善」以上）は 75.0%であり、この改善率は第 相二重盲検比較試験の成績と同程度であった。また、投与 27 週以上の投与例に限った終了時の改善率は 85.7%であり、長期間投与によって改善効果が低下することはなかった。

表ト - 89 全般改善度（FAS 解析対象例）

判定	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	判定不能	計	改善率（「中等度改善」以上）	
								例数(%)	95%信頼区間(%)
14 週後	46 (56.8%)	14 (17.3%)	12 (14.8%)	7 (8.6%)	0	2 (2.5%)	81	60 (74.1)	63.1 ~ 83.2
26 週後	39 (66.1%)	8 (13.6%)	5 (8.5%)	4 (6.8%)	0	3 (5.1%)	59	47 (79.7)	67.2 ~ 89.0
終了時 (中止時)	全体	63 (65.6%)	9 (9.4%)	13 (13.5%)	6 (6.3%)	0 (5.2%)	96	72 (75.0)	65.1 ~ 83.3
	27 週以上 投与例	34 (69.4%)	8 (16.3%)	4 (8.2%)	3 (6.1%)	0	49	42 (85.7)	72.8 ~ 94.1

(ii) 概括安全度

FAS 解析対象例 96 例における投与終了時の概括安全度において、表ト - 90に示すように、安全率（「安全である」）は 66.7%であった。

表ト - 90 概括安全度（FAS 解析対象例）

判定	安全である	ほぼ安全である	安全性にやや問題あり	安全性に問題あり	判定不能	計	安全率 (安全である)		
							例数(%)	95%信頼区間(%)	
14 週後	52 (64.2%)	20 (24.7%)	7 (8.6%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	81	52 (64.2)	52.8 ~ 74.6	
26 週後	43 (72.9%)	11 (18.6%)	5 (8.5%)	0	0	59	43 (72.9)	59.7 ~ 83.6	
終了時 (中止時)	全体	64 (66.7%)	20 (20.8%)	8 (8.3%)	3 (3.1%)	1 (1.0%)	96	64 (66.7)	56.3 ~ 76.0
	27 週以上 投与例	33 (67.3%)	10 (20.4%)	6 (12.2%)	0	0	49	33 (67.3)	52.5 ~ 80.1

(iii) 有用度

FAS 解析対象例 96 例における投与終了時の有用度において、表ト - 91に示すように、有用率（「有用」以上）は 67.7%であり、この有用率は第 相二重盲検比較試験の成績と同程度であった。

表ト - 91 有用度 (FAS 解析対象例)

判定	極めて有用	有用	やや有用	有用ではない	好ましくない	判定不能	計	有用率 (有用以上)		
								例数 (%)	95%信頼区間 (%)	
14 週後	31 (38.3%)	22 (27.2%)	16 (19.8%)	8 (9.9%)	1 (1.2%)	3 (3.7%)	81	53 (65.4)	54.0 ~ 75.7	
26 週後	31 (52.5%)	14 (23.7%)	5 (8.5%)	6 (10.2%)	0	3 (5.1%)	59	45 (76.3)	63.4 ~ 86.4	
終了時 (中止時)	全体	43 (44.8%)	22 (22.9%)	15 (15.6%)	9 (9.4%)	2 (2.1%)	5 (5.2%)	96	65 (67.7)	57.4 ~ 76.9
	27 週以上 投与例	23 (46.9%)	14 (28.6%)	8 (16.3%)	4 (8.2%)	0	0	49	37 (75.5)	61.1 ~ 86.7

薬物動態

高プロラクチン血症患者における本薬の薬物動態に関する情報を得るため、血漿中薬物濃度を測定した。その結果、投与後のいずれの測定ポイント、投与量においても血漿中薬物濃度は定量限界 (24.94 ~ 26.25 pg/mL) 未満であった (概要 83 頁)。

結論

高プロラクチン血症患者および乳汁漏出症患者を対象として、26 週間以上の長期投与を行った結果、有害事象発現率は 60.4% であり、有害事象が認められた症例の約 3/5 が投与開始 8 週後までに発現していた。また、副作用発現率は 34.4% であり、その程度はいずれも軽度または中等度であった。副作用の発現時期については、副作用が認められた症例の約 3/4 が投与開始 6 週後までに発現しており、その後の累積発現率はほぼ一定であった。

一方、有効性については、全般改善度における 14 週後および 26 週後の中等度改善以上の改善率はそれぞれ 74.1% および 79.7% であり、効果の減弱は認められなかった。

以上より、長期投与した場合においても本薬の忍容性は良好であり、プロラクチン抑制効果および排卵障害・黄体機能不全ならびに乳汁分泌の改善効果の減弱はみられなかったことから、本薬は長期間使用し得る薬剤であると考えられた。

(5) 妊娠例追跡調査 添付資料ト - 6

試験中の排卵により妊娠した症例を対象として、妊娠成立後の妊娠経過、分娩時所見、新生児転帰および出生児の生後発育・発達状況について可能な範囲での調査を実施した。生後の発育および発達調査は、生後 1 歳 6 カ月時点でのアンケート調査を実施し、調査できた症例の結果を集計した。なお、データの信頼性欠如による GCP 違反例 1 例（後期第 相試験）については、集計より除外した。当該症例は、正期正常出産され、新生児所見は正常であり生後発達状況に問題は認められていない。

妊娠例の背景

妊娠成立例の患者背景を表ト - 92 に示した。CG-101 投与（CG 群）による妊娠例は 51 例であり、第 相比較試験での対照薬メシル酸プロモクリプチン投与（BR 群）による妊娠例は 14 例であった。

表ト - 92 妊娠例の背景

項目	分類	CG 群	BR 群
妊娠成立例数		48	14
妊娠成立件数		51	14
調査対象例数		51	14
前期第 相臨床試験（漸増投与）		7*	
前期第 相臨床試験（単回投与）		1*	
後期第 相臨床試験		6	
第 相二重盲検比較試験		10	14
長期投与臨床試験		24**	
投与期間（日）	90 日未満	23 (45.1)	8 (57.1)
	90 日以上	28 (54.9)	6 (42.9)
	平均 ± S.D. [例数]	123.1 ± 87.0 [51]	72.8 ± 29.8 [14]
妊娠成立時投与量（mg）	0.125	1 (2.0)	
	0.25	19 (37.3)	2.5 mg/日：8 (57.1)
	0.5	18 (35.3)	5.0 mg/日：5 (35.7)
	0.75	8 (15.7)	7.5 mg/日：1 (7.1)
	1.0	3 (5.9)	
	1.25	2 (3.9)	
投与前プロラクチン値（ng/mL）	～ < 15	11 (21.6)	9 (64.3)
	15 ～ < 50	20 (39.2)	4 (28.6)
	50 ～	18 (35.3)	1 (7.1)
	不明	2 (3.9)	0
	平均 ± S.D. [例数]	65.0 ± 100.4 [49]	20.6 ± 20.3 [14]
投与中のプロラクチン最低値（ng/mL）	～ < 1.0	14 (27.5)	7 (50.0)
	1.0 ～ < 15	29 (56.9)	6 (42.9)
	15 ～	7 (13.7)	1 (7.1)
	不明	1 (2.0)	0
	平均 ± S.D. [例数]	6.5 ± 7.5 [50]	2.5 ± 4.1 [14]

例数（%）

*：1 例重複

**：3 例は 2 回妊娠（1 回目流産）

分娩時所見

妊娠例の分娩時における所見を表ト - 93 に示した。本薬投与による妊娠例の分娩週数は正期産 33 例、早産 3 例および流産は 15 例（うち人工流産 1 例）であり、正期産・早産の児の転帰は、生産が 35 例、死産が 1 例（妊娠 25 週の早産による）であった。

表ト - 93 分娩時所見

項目	分類	CG群	BR群
調査対象例数		51	14
調査実施例数		51	14
分娩時妊娠週数	~21週6日	15 (29.4)	2 (14.3)
	22週~36週6日	3 (5.9)	0
	37週~41週6日	33 (64.7)	11 (78.6)
	不明	0	1 (7.1) *
	平均±S.D.(日)[例数]	210.7±100.7 [51]	243.2±81.8 [13]
妊娠転帰	正期産	33 (64.7)	11 (78.6)
	生産	33 (64.7)	11 (78.6)
	早産	3 (5.9)	0
	生産	2 (3.9)	0
	死産	1 (2.0)	0
	流産	15 (29.4)	3 (21.4)
	自然	14(27.5)	2(14.3)
	人工	1(2.0)	1(7.1)
分娩様式	経膈分娩	31 (60.8)	11 (78.6)
	帝王切開	3 (5.9)	0
	その他**	6 (11.8)	0
	不明(流産含む)	11 (21.6)	3 (21.4)
	産褥乳汁分泌	正常	34 (66.7)
	異常	1 (2.0)	0
	不明(流産含む)	16 (31.4)	4 (28.6)
栄養法	母乳のみ	14 (27.5)	5 (35.7)
	混合	18 (35.3)	5 (35.7)
	人工乳のみ	0	1 (7.1)
	不明(流産含む)	19 (37.3)	3 (21.4)

例数(%)

*: 人工流産例

** : 子宮内容除去術(2例)、鉗子分娩(1例)、経膈骨盤位分娩(1例)、人工妊娠中絶手術(1例)、流産の処置は、尿中HCGが20単位以下のため施行していない(1例)

新生児所見

生産例のうち、新生児所見の調査結果を表ト - 94に示した。転帰死亡の1例は過去2回反復流産の症例であり、妊娠29週に切迫早産後、経膈骨盤位分娩となり児はNICU管理するも未熟性、呼吸窮迫症候群および気胸により新生児死亡となった。また、新生児異常のうち、1例は尿道下裂の奇形であった。

表ト - 94 新生児所見

項目	分類	CG 群	BR 群
調査対象例数		35	11
調査実施例数		35	11
性別	男	18 (51.4)	2 (18.2)
	女	17 (48.6)	9 (81.8)
身長 (cm)	~ < 50	13 (37.1)	3 (27.3)
	50 ~	17 (48.6)	7 (63.6)
	不明	5 (14.3)	1 (9.1)
	平均 ± S.D.[例数]	49.2 ± 2.3 [30]	50.2 ± 1.5 [10]
体重 (kg)	~ < 2.5	3 (8.6)	0
	2.5 ~ < 3.5	27 (77.1)	11 (100)
	3.5 ~	5 (14.3)	0
	平均 ± S.D.[例数]	3.0385 ± 0.4749 [35]	3.0076 ± 0.2765 [11]
Apgar score (点)	6~7	2 (5.7)	0
	8~10	30 (85.7)	10 (90.9)
	不明	3 (8.6)	1 (9.1)
新生児異常所見	なし	33 (94.3)	11 (100)
	あり	2 (5.7)	0
新生児転帰	生存	34 (97.1)	11 (100)
	死亡	1 (2.9)	0

例数 (%)

1 歳児所見

幼児の 1 歳時での調査結果を表ト - 95 に示した。CG 群で調査ができた 33 例の幼児の全身状態は良好であり、発達状態は正常であった。また、BR 群で感覚機能が異常であった 1 例は、意味のある言葉を話さないことによるものであった。

表ト - 95 1 歳児所見

項目	分類	CG 群	BR 群
調査対象例数		34	11
調査実施例数		33	11
全身状態	良好	33 (100)	11 (100)
	不良	0	0
身長 (cm)	~ < 75.0	10(30.3)	3 (27.3)
	75.0 ~	17(51.5)	5 (45.5)
	不明	6(18.2)	3 (27.3)
	平均 ± S.D.[例数]	75.4 ± 2.7 [27]	75.8 ± 3.3 [8]
体重 (kg)	~ < 10.0	17(51.5)	5 (45.5)
	10.0 ~	10(30.3)	4 (36.4)
	不明	6(18.2)	2 (18.2)
	平均 ± S.D.[例数]	9.7 ± 1.0 [27]	9.5 ± 1.0 [9]
発達状態	運動機能	正常 異常	11 (100) 0
	感覚機能	正常 異常	10 (90.9) 1 (9.1)

例数 (%)

生後発達経過

生後発達状況についてアンケートにて調査した結果を過去に実施された BR の調査結果および標準月数とともに表ト - 96 に示した。CG 群 33 例での運動機能ならびに知的発達・感覚機能は、他の調査結果に比べ各項目でその平均月数が遅くなることはなかった。

表ト - 96 生後発達経過

項目	分類	CG群 (例数)	BR群 (例数)	ムル酸プロセグチ ンでの調査結果 (例数)	標準 月数*
調査対象例数		34	11	/	/
調査実施例数		33	11		
運動機能 (平均 ± S.D.)	首がすわる	3.1 ± 0.6 (33)	3.0 ± 1.0 (11)	3.0 ± 0.7 (371)	4
	寝返りをする	4.9 ± 1.1 (32)	4.3 ± 1.0 (11)	5.5 ± 1.5 (346)	5 ~ 6
	ひとりで座れる	6.9 ± 0.9 (33)	6.9 ± 1.5 (11)	7.1 ± 1.6 (347)	7 ~ 8
	這い始める	8.0 ± 1.3 (33)	7.1 ± 1.0 (11)	8.0 ± 1.7 (344)	7 ~ 8
	ひとり歩き	12.5 ± 2.2 (33)	12.3 ± 1.4 (11)	12.2 ± 1.8 (332)	13 ~ 15
知覚発達 ・感覚機能 (平均 ± S.D.)	あやすと笑う	3.2 ± 1.2 (33)	3.0 ± 1.6 (11)	2.9 ± 1.4 (344)	2
	命令を理解する	10.9 ± 2.3 (33)	10.9 ± 2.1 (10)	11.0 ± 3.2 (301)	11 ~ 12
	片言を言う	12.3 ± 2.2 (33)	12.9 ± 4.8 (11)	11.2 ± 2.7 (325)	11 ~ 12
総合判断	健康 要観察	32 (97.0%) 1 (3.0%)	9 (81.8%) 2 (18.2%)	/	/

* : 高津忠夫編 小児科学、1974 より抜粋

幼児追跡アンケート調査結果

生後1歳6ヵ月での幼児の発達・発育状況について、下記の質問項目をアンケート調査により実施し、問題のなかった症例を通過例として表ト - 97に示した。未通過例に対してはその後さらに調査を行い問題のないことが確認されている。

表ト - 97 1歳6ヵ月幼児アンケート調査結果

項目	CG群	BR群	過去調査通過率 (%)	
			昭和55年調査	平成2年調査
調査対象例数	34	11	/	/
調査実施例数	33	11		
回収率(%)	97.1	100		
調査月齢(平均 ± S.D.) [例数]	19.5 ± 2.8 [33]	18.8 ± 2.4 [11]		
アンケート質問項目	例数 (%)	例数 (%)		
01 言語 (1)	32(97.0)	9 (81.8)	93.1	91.3
02 言語 (2)	33(100)	9 (81.8)	95.8	
03 社会性 (1)	32(97.0)	11 (100)	95.2	96.5
04 社会性 (2)	32(97.0)	11 (100)	98.0	98.9
05 社会性 (3)	33(100)	10 (90.9)	97.4	
06 親子関係 (1)	33(100)	11 (100)	96.3	98.7
07 親子関係 (2)	32(97.0)	11 (100)	90.5	
08 親子関係 (3)	32(97.0)	10 (90.9)	97.6	
09 粗大運動 (1)	32(97.0)	11 (100)	98.4	
10 粗大運動 (2)	32(97.0)	11 (100)	98.3	98.8
11 微細運動 (1)	33(100)	11 (100)	98.3	
12 微細運動 (2)	32(97.0)	10 (90.9)	97.7	98.8
13 微細運動 (3)	27(81.8)	10 (90.9)	93.0	91.3

昭和55年(3448例)及び平成2年(1714例)幼児健康度調査報告(18ヵ月~23ヵ月児のまとめ)

アンケート質問項目

- 01 : 絵本をみて「ワンワンはどれ」などと、知っているものをきくとそれを指でさしますか。
- 02 : 意味のあることばを2つ以上いえますか。(ワンワン、プープーなど)
- 03 : おとなの仕事のまねをしますか。(そうじや食事のしたくなど)
- 04 : おもちゃの自動車を走らせたりお人形を抱いたりして遊びますか。
- 05 : ボールをころがしあったりして、おとなのやりとりの遊びをするようになりましたか。
- 06 : 何かこわいことがあると、お母さんなどなじみのある人にしがみつくことをしますか。
- 07 : お母さんなどなじみのある人が立ち去ろうとすると、泣いたり声を出したりしてあとを追いますか。

- 08：こぼしながらでもよいですが、スプーンをつかって自分で食べようとしていますか。
09：ひとりでじょうずに歩けますか。
10：立っている状態から床の上のものをしゃがんでひろえますか。
11：干しぶどうのような小さいものを指先でつまんでひろえますか。
12：鉛筆と紙を与えると自分からなぐり書きをしますか。
13：コップからコップへ水をうつすことができますか。

結論

高プロラクチン血症患者または乳汁漏出症患者を対象として実施した臨床試験において妊娠した 48 症例 51 妊娠 (同一症例で 2 回妊娠 4 例) について、妊娠成立後の妊娠経過、分娩所見、新生児転帰および出生児の生後発育・発達状況の調査を行った。

その結果、自然流産率が 27.5% と自然発生率に比較して高値であり、出産例においては新生児 1 例に尿道下裂の奇形が認められたが、その他、新生児所見、幼児発育・発達状態は標準であり順調な生育にあった。

(6) 妊娠例追跡調査に関する考察

妊娠成立例の調査について、妊娠転帰が自然流産であった症例は 27.5% であり、自然排卵による発生率 (10~15%) に比し高率であった。自然流産例の背景および妊娠経過は表ト - 98 のとおりであり、妊娠歴において初回妊娠例は 8 例、妊娠既往例においても前回自然流産例は 4 例であった。

表ト - 98 自然流産例の背景および妊娠経過

試験	症例番号	妊娠歴	月経状態	最終投与量 (mg/週)	投与前プロラクチン値 (ng/mL)	投与中プロラクチン最低値 (ng/mL)	投与期間 (日)	最終排卵日後の投与回数	投与終了後分娩までの期間	流産時妊娠週数	備考
前期第相試験 (単回投与)		0 回	無月経 (続発性 度)	0.75	54.8	20.6	6	0 回	11 週 2 日	10 週 4 日	
前期第相試験 (漸増投与)		0 回	無月経 (続発性 度)	1.0	36.9	8.6	127	3 回	4 週 5 日	10 週 1 日	
		1 回 自然流産 (1 回)	無月経 (続発性 度)	0.75	53.7	4.9	128	3 回	5 週 5 日	10 週 6 日	単回投与試験と同一症例
後期第相試験		0 回	無月経 (続発性 度)	1.25	180	22	166	3 回	3 週 2 日	8 週 0 日	
第 相 比較試験		0 回	希発月経 (排卵性)	0.25	13	5.2	34	2 回	3 週 1 日	7 週 3 日	
長期投与試験		2 回 生産 (1 回) 人工流産 (1 回)	無月経 (続発性 度)	0.5	100	5.8	97	2 回	6 週 1 日	10 週 4 日	
		2 回 自然流産 (2 回)	希発月経 (排卵性)	0.75	17	8.3	131	6 回	投与継続	9 週 2 日	
		3 回 自然流産 (3 回)	希発月経 (排卵性)	0.75	17	4.5	371	6 回	2 日	7 週 5 日	投与継続後、再度妊娠し流産
		1 回 人工流産 (1 回)	黄体機能不全	0.5	21	9.4	45	4 回	投与継続	5 週 5 日	投与継続後、再度妊娠し生産
		0 回	希発月経 (排卵性)	0.5	32	1.0	183	3 回	2 週 2 日	7 週 3 日	
		0 回	希発月経 (排卵性)	0.5	44	1.9	174	3 回	5 週 2 日	9 週頃	
		3 回 生産 (1 回) 自然流産 (2 回)	正常	0.5	6.1	1.0	210	1 回	3 週	6 週頃	前回自然流産
		0 回	黄体機能不全	0.25	86	1.6	363	0 回	7 週 2 日	8 週 2 日	
	0 回	正常	0.25	28	1.0	126	2 回	6 週	9 週 5 日		

流産率上昇に関しては、文献的に以下の ~ が報告がある。

高プロラクチン血症患者における妊娠例で流産率が高くなるとの調査結果¹⁾(表ト-99)があり、「プロラクチノーマ症例の既往妊娠の転帰は、流産率が22.1%と通常の妊娠時にみられる10~15%に比し高率である。しかし、機能性高プロラクチン血症例でも27~40%の流産率を示しており、流産率が高いのは高プロラクチン血症に特有の現象とも考えられる。」とされている。この調査結果を合計すると26.8%(78/291例)の流産率となる。

表ト-99 高プロラクチン血症婦人の病因別既往妊娠の転帰

転 帰	プロラクチノーマ	Argonz-del Castillo 症候群	Chiari-Frommel 症候群
満期出産	80 (76.9)	19 (54.3)	107 (70.4)
早 産	1 (1.0)	2 (5.7)	4 (2.6)
流 産	23 (22.1)	14 (40.0)	41 (27.0)
合計	104 (100)	35 (100)	152 (100)

例数(%)

臨床で用いられる妊娠診断試薬の測定感度が著しく向上し、高感度妊娠診断試薬が市販され家庭で手軽に利用できるなどにより、以前に比較して明らかにより早期に妊娠が診断される機会が増している。Wilcox²⁾は高感度hCG測定法を用いて極めて早期に妊娠診断を行った症例の予後を検討した結果、全妊娠の約31%に流産が発生し、しかも、このうち約20%はごく早期のため臨床的に妊娠が診断されていない(化学的流産)ことを明らかにしている。このことから、妊娠診断薬により早期の妊娠診断例を対象とする場合は、従来の報告よりも流産率が高くなる可能性がある³⁾。

前回の妊娠が生児獲得例であった場合と比較して、前回の妊娠が流産の場合は、明らかに次回妊娠で流産が高率に発生する³⁾。

排卵障害婦人における排卵誘発後の初回妊娠の流産率は高くなる⁴⁾。

以上より、今回の調査対象例は限られた例数であり、流産例の流産時妊娠週数は5週~10週と妊娠初期であり、試験中は「基礎体温において高温相が15日間以上持続した場合には患者を来院させ妊娠成立の有無を確認し、妊娠が成立した場合はその時点で試験は終了とする。」としていたことから、早期の流産である化学的流産も含まれている。また、基礎疾患に加えて、既往妊娠歴が今回の流産率を増加させた背景因子とも考えられ、本薬による影響は完全には否定できないものの、少ないものと考えられる。

なお、海外での調査結果(参考資料ト-7)では、176例中23例(13.1%)が自然流産例であり、自然発生率と同様の結果であった。

一方、新生児に認められた尿道下裂は、胎生3カ月頃の陰茎部尿道が形成する時期の障害であり、発生頻度は1/300と比較的高い事象であるが^{5,6)}、尿道形成時期での薬物曝露はなく、海外の報告では1例のみであることから、この奇形は自然発生によるものと考えられる。

その他に特記する異常は認められず、生後の発達・発育の状態は順調な生育にある。

以上より、本薬を服薬し妊娠した場合、妊婦および胎児に対して影響を及ぼさないと考えられるものの、子宮内曝露を少なくするために、投与中に妊娠が確認された場合は直ちに投与を中止すべきであると考えられた。

-
- 1) 倉智敬一 他：プロモクリプチン基礎と臨床、220、メディカルトリビューン、1983
 - 2) Wilcox A.J. et al. : N Engl J Med、319 : 189-194、1988
 - 3) 八神喜昭 他：産婦人科 Clinical Data、78-79 : 60 (増刊号) 産科と婦人科、1993
 - 4) Kurachi K. et al. : Results of HMG(Humegon)-HCG therapy in 6096 treatment cycles of 2166 Japanese women with anovulatory infertility、Eur. J. Obset. Gynecol. Reprod. Biol、19 : 43-51、1985
 - 5) 今村一男 他：エッセンシャル泌尿器科学第 版、239-240、医歯薬出版(株)、1994
 - 6) 熊澤浄一：新泌尿器科学、114-118、南山堂、1993

(7) 海外での臨床試験 参考資料ト - 4~7

第 相二重盲検比較および長期投与(Extension)試験 参考資料ト - 4

[Section 1 : 二重盲検比較]

高プロラクチン血症患者に CG 0.25 mg、1.0 mg、1.5 mg および 2.0 mg/週を 4 週間投与した時のプロラクチン抑制効果に対する用量反応性を検討した。試験方法の概要を表ト - 100 に示した。

表ト - 100 第 相二重盲検比較試験の方法

項目	内容
試験番号	
治験の目的	高プロラクチン血症患者を対象に、CG 0.25 mg、1.0 mg、1.5 mg および 2.0 mg/週投与時の用量反応性を、プロラクチン抑制効果を指標としてプラセボを対照に二重盲検群間比較法により検討する。
試験の種類	多施設無作為化二重盲検並行比較試験 (4 週以降はオープン試験)
対象	特発性の疾患あるいはマイクロプロラクチノーマによる高プロラクチン血症女性患者〔主な選択基準〕 <ul style="list-style-type: none"> ・ 16 歳 ~ 45 歳の女性 ・ プロラクチン値が 30 ng/mL 以上の患者 ・ 高プロラクチン血症治療剤服用中の患者は 6 週間の wash-out を行った患者 (CG や持続性プロモクリプチンの場合は 8 週間以上)
用法・用量	CG 0.125 mg、0.5 mg、0.75 mg、1.0 mg あるいはプラセボを週 2 回 (決まった曜日) 4 週間経口投与する。但し、耐受性を考慮し、最初の 1 週間は半量とする。
投与期間	4 週間
評価項目 および 評価方法	〔有効性評価項目〕 1) プロラクチン 血中プロラクチンは投与開始時、投与 1、2、3、4 週 (終了時) および終了 2 週後に測定する。 2) プロラクチン抑制効果を投与終了時に下記の 3 段階で評価する。 Complete success : プロラクチンが正常化 (20 μg/L 未満) した場合 Partial success : プロラクチンが投与開始時より 50% 以上低下した場合 Failure : 、 以外の場合 〔安全性評価項目〕 有害事象および臨床検査値異常
実施施設	14 施設 (ヨーロッパ)
治験期間	

() 症例の内訳

本試験には 188 例 (CG 群 : 各 42 例、プラセボ群 : 20 例) がエントリーされ、このうち、186 例 (99%) が試験を完了し、162 例は長期試験に移行した。中止した 2 例の内訳は「服薬不良」(0.25 mg 群) および「有害事象 (めまい) 発現」(1.5 mg 群) が各 1 例であった。

() 患者背景

登録された患者の背景は、年齢が 16 ~ 46 歳 (平均年齢 : 30.4 ~ 34.8 歳)、186 例 (99%) が白人であった。また、疾患別ではマイクロプロラクチノーマが 60%、特発性高プロラクチン血症が 36%、empty sella およびマクロプロラクチノーマが 4% であった。開始時プロラクチン値はプラセボ群が 25.0 ~ 126.1 ng/mL、CG 群が 20.5 ~ 593.5 ng/mL であり、群間の比較では 1.5 mg 群が他群に比し高かった。

さらに、月経状態別では、無月経が 44%、希発月経が 28%、正常月経が 25%、過多月経が 2% であり、群間に偏りはみられなかった。

() プロラクチン抑制効果

プロラクチン抑制効果を表ト - 101 に示す。「Complete success」あるいは「Partial success」の症例の割合では統計学的に有意な用量相関性が認められた (Armitage's test : $p < 0.001$)。

表ト - 101 プロラクチン抑制効果

	Complete Success	Partial Success	Failure
プラセボ	0%	5%	90%
0.25 mg	29%	31%	33%
1.0 mg	76%	17%	5%
1.5 mg	74%	21%	2%
2.0 mg	95%	2%	2%

症例の割合 (欠測を除く)

() 臨床効果

前治療が未実施でかつ、投与開始時無月経であった 40 例について、投与開始後の月経の有無について調査したところ、CG 群では 38 例中 31 例 (82%) で月経が再来したのに対し、プラセボ群の 2 例では月経がみられなかった。

月経再来までの期間は平均 29 日 (10 ~ 45 日) であり、CG の各群間でも差は認められなかった。

さらに、プロラクチン抑制効果と月経再来の関連については、月経が再来した 31 例のうち、プロラクチンが正常化していた症例は 21 例、50% 以上抑制された症例は 4 例であった。逆に、プロラクチン値が「Partial Success」以上であった CG 群 31 例のうち、6 例では月経の再来がみられなかった。

() 有害事象

有害事象の発現率はプラセボ群で 9 例 (45%)、0.25 mg 群で 18 例 (43%)、1 mg 群で 21 例 (50%)、1.5 mg 群で 21 例 (50%)、2 mg 群で 25 例 (60%) であった。主な症状としては、嘔気、頭痛、浮動性めまい、無力症等であったが、このうち嘔気は用量依存的に増加していた。また、中止例は 1 例 (浮動性めまい、1.5 mg 群) のみであった。

[Section 2 : 長期投与試験 (Extension)]

表ト - 102 長期投与 (Extension) 試験の方法

項目	内容
試験番号	
治験の目的	CG 長期投与時の安全性および有効性を検討する。
試験の種類	オープン試験
対象	二重盲検比較試験を完了した患者
用法・用量	二重盲検比較試験終了後、2~3 週間の wash-out を経て下記の如く経口投与する。 CG の初回用量は 0.5 mg を週 2 回経口投与とし、その後、プロラクチン値と忍容性を考慮して漸増することとした。用量の上限は 1 回 1.0 mg、1 週あたり 2 mg とした。
投与期間	12 カ月
評価項目 および 評価方法	二重盲検比較試験に同じ
実施施設	二重盲検比較試験に同じ
治験期間	

() 対象

本試験には 162 例がエントリーされ、年齢は 16 ~ 46 歳 (平均年齢 : 31.9 歳) であった。疾患別ではマイクロプロラクチノーマが 100 例 (62%)、特発性患者が 54 例 (33%) であった。また、月経状態については 65 例 (40%) が無月経であった。

() 症例の内訳

二重盲検試験終了から 6 週間以内の wash-out の後に、85% の症例が試験を開始していた。途中中止例の理由別内訳は妊娠成立による中止が 16 例、安全性による中止が 5 例、個人的理由による中止が 4 例、子宮出血、コンプライアンス不良およびその他が各 1 例であった。

() 有効性

a) プロラクチン値の推移

試験期間中のプロラクチン値の推移を表ト - 103 に示した。試験終了時までプロラクチン値は著明に減少した。

表ト - 103 プロラクチン値の推移

投与開始時	1 カ月	2 カ月	4 カ月	6 カ月	8 カ月	10 カ月	12 カ月
46.3 ± 56.2	15.8 ± 20.7	12.9 ± 18.2	13.1 ± 18.0	13.7 ± 18.3	11.8 ± 13.8	14.5 ± 18.2	13.6 ± 18.3

平均 ± S.D.、単位 : ng/mL

b) プロラクチン値の正常化率

プロラクチン値の正常化した症例数の推移を表ト - 104に示した。プロラクチンの正常化は 75 ~ 84% の症例で認められ、試験期間中持続していた。

表ト - 104 プロラクチン値の正常化

投与開始時 (n=162)	1 カ月 (n=158)	2 カ月 (n=155)	4 カ月 (n=149)	6 カ月 (n=141)	8 カ月 (n=132)	10 カ月 (n=129)	12 カ月 (n=125)
71(44)	119(75)	124(80)	119(80)	115(82)	111(84)	100(78)	104(83)

例数 (%)

c) 月経の再来

162 例のうち、3 回以上の月経再来が認められた症例は 144 例(89%)であり、26 例(16%)が妊娠に至った。

() 有害事象

162 例のうち、71 例(44%)で有害事象が認められた。主な有害事象は頭痛(25 件)、浮動性めまい(21 件)、嘔気(18 件)であった。また、高度な有害事象としては、浮動性めまい 3 件、便秘 2 件、消化不良 2 件、無力感、疲労、低血圧、頭痛、知覚異常、回転性めまい、嘔気、掻痒および脱毛が各 1 件であった。

高プロラクチン血症患者における CG の有効性および安全性をメシル酸プロモクリプチンを対照として二重盲検群間比較試験により検討した。試験方法の概要を表ト - 105 に示した。

表ト - 105 第 相二重盲検比較試験の方法

項目	内容
試験番号	
試験の目的	高プロラクチン血症患者における CG 1~2 mg/週、24 週間投与時の有効性および安全性をプロモクリプチン（5~10 mg/日）を対照に比較する。
試験の種類	多施設無作為化二重盲検並行群間比較試験
対象	<p>特発性の疾患あるいはマイクロプロラクチノーマによる高プロラクチン血症女性患者〔主な選択基準〕</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ マイクロプロラクチノーマ（下垂体径が 10mm 以下）、特発性高プロラクチン血症あるいは原発性 empty sella による高プロラクチン血症患者 ・ 外科手術後 1 カ月以上経過したマクロプロラクチノーマ ・ 続発性無月経症（3 カ月以上無月経の患者） ・ 高プロラクチン血症治療剤服用中の患者は 3 カ月以上無月経であり、治療を 1 カ月以上前に終了した患者
用法・用量	<p>実施国および前治療薬（CG か BR）の有無が均等となる様、CG 群あるいは BR 群の何れかに無作為に割付けられた。投与は 24 週間とするが、最初の 8 週間は二重盲検下、その後 16 週間は Open 法で実施した。</p> <p>〔二重盲検（0~8 週）〕 最初の 1 週間については、CG 群は 0.25 mg を 1 日目と 5 日目の夕食時、BR 群は最初の 3 日間は 1.25 mg を夕食時、その後の 4 日間は 2.5 mg を夕食時に投与した。 2~8 週は CG 群は 0.5 mg を週 2 回（最初の 1 週間と同一曜日）、BR 群は 2.5 mg を 1 日 2 回、朝食および夕食時に投与した。</p> <p>〔オープン試験（9~24 週）〕 8 週時および 16 週時に前回来院時のプロラクチン値が正常範囲であれば維持、異常であれば下記に従い、増量した。 BR 群：8 週時には 2.5 mg、1 日 3 回（朝、昼、夕食時）、16 週時には 5.0 mg を 1 日 2 回（朝および夕食時）に増量。 CG 群：8 週時には 0.5 mg を週 3 回、16 週時には 1 mg を週 2 回に増量。</p> <p>また、プロラクチンが正常であるが、月経がみられない場合は用量の変更はしない。さらに、増量後にプロラクチン値が正常範囲であることが確認できた場合には元の用量に減量することとする。</p>
投与期間	24 週間（二重盲検：8 週、Open：16 週）
評価項目および評価方法	<p>1. 有効性評価項目</p> <p>1) プロラクチン値 血中プロラクチンは投与開始時、2、4、6、8、12、14、16、20 および 24 週に測定し、下記 4 段階で判定した。なお、採血は朝食時の薬剤投与後に実施した。</p> <p>〔完了例の場合〕 Complete Success：平均プロラクチン値*が基準値内の場合 Partial Success：平均プロラクチン値*が投与開始時から 50% 以上低下した場合 Failure：平均プロラクチン値*の投与開始時からの低下が 50% 未満であった場合 Not applicable：最大耐容量服薬中に 2 回以上の測定が実施されていない場合</p> <p>*：1)用量を調節していない場合は 6 週以降の平均 2)8 週で用量を調節した場合は 12 週以降の平均 3)16 週で用量を調節した場合は 20 週以降の平均</p>

表ト - 105 第 相二重盲検比較試験の方法(つづき)

項 目	内 容
	<p>〔途中中止例の場合〕</p> <p>Complete Success：初めて基準内となった時点以降の全ての値（少なくとも2つ以上）の平均が基準値内の場合</p> <p>Not Applicable：基準値内の値が全くない場合あるいは上記で計算される平均値が基準値内でない場合</p> <p>2) 血中プロゲステロン値 血中プロゲステロン測定用の採血は治験期間中の適切なタイミング（黄体期など）で実施された。</p> <p>3) 月経の再来 治験期間中の性器出血について、その期間も含めてCRFに記録し、下記4段階で評価した。なお、出血が2日以上持続した場合は月経とした。</p> <p>〔完了例の場合〕</p> <p>Complete Success：プロゲステロン値が黄体期基準値内の時に、2回以上連続して排卵が推定される月経があった場合あるいは妊娠した場合</p> <p>Partial Success：排卵が確認されない2回以上の月経が再来した場合あるいは排卵周期が1回はみられた場合</p> <p>Failure：月経が再来しない場合あるいは排卵が確認されない月経が1回はみられた場合</p> <p>Not Applicable：プロゲステロンが測定されていないかあるいは不適切な時期に測定されており、排卵はないが月経が再来した場合</p> <p>〔途中中止例の場合〕</p> <p>Complete Success：完了例と同様の場合</p> <p>Not Applicable：上記の Complete Success に分類されない場合</p> <p>4) 有効性総合評価 プロラクチン値および臨床効果（月経と排卵の再来）を総合して下記の4段階で判定する。</p> <p>Complete Success：プロラクチンがCompleteかPartial Successで、かつ臨床効果がComplete Successの場合。妊娠例でプロラクチン値がNot Applicableの場合もComplete Successとする。</p> <p>Partial Success：妊娠していない患者において、プロラクチン値がFailureあるいはNot applicableで臨床効果がComplete Successの場合、あるいはプロラクチン値がCompleteあるいはPartial Successで臨床効果がPartial Successの場合、あるいはプロラクチン値がComplete Successで臨床効果がFailureかNot Applicableの場合</p> <p>Failure：プロラクチン値がFailureで臨床効果がPartial Successの場合、あるいはプロラクチン値がPartial Success、Failure、又はNot Applicableで臨床効果がFailureの場合、あるいはプロラクチン値がFailureで臨床効果がNot Applicableの場合</p> <p>Not Applicable：プロラクチン値および臨床効果がNot Applicableの場合、あるいはプロラクチン値がNot Applicableで臨床効果がPartial Successの場合、あるいはプロラクチン値がPartial Successで臨床効果がNot Applicableの場合</p> <p>2. 安全性評価項目 有害事象および臨床検査値異常</p>
実施施設	67 施設（ヨーロッパ他）
治験期間	

(i) 症例の内訳

症例の内訳を表ト - 106に示す。本試験には 459 例 (CG 群 223 例、BR 群 236 例) が登録され、309 例(67%)が CG あるいは BR による前治療が有り、150 例 (33 %) が前治療なしとして割付けられた。

完了例は CG 群 186 例 (83%)、BR 群 169 例 (72%) であり、途中中止の理由としては妊娠成立のため中止した症例は CG 群 18 例、BR 群 12 例、また、忍容性不良のため中止した症例は CG 群 7 例、BR 群 27 例であった。

表ト - 106 症例の内訳

		BR 群	CG 群
試験完了例		169	186
中止の理由	妊娠成立のため	12	18
	忍容性不良のため	27	7
	追跡不能	4	4
	規定通りの来院が出来なかったため	6	0
	その他	18	8

例数

(ii) 患者背景

患者背景を表ト - 107に示す。年齢は 16~46 歳であり、平均年齢は CG 群 31.1 歳、BR 群 30.9 歳であった。平均身長は CG 群が 162.5 cm、BR 群が 163.3 cm、平均体重は CG 群が 62.8 kg、BR 群が 63.1 kg であり、両群ともに同様であった。

疾患別ではマイクロプロラクチノーマが 279 例と最も多く、次いで特発性疾患 167 例、原発性 empty sella が 8 例であった。

表ト - 107 患者背景

項目		BR 群	CG 群
年齢	16~20 歳	22	10
	21~30 歳	88	102
	31~40 歳	102	88
	41~46 歳	24	23
	平均値 ± S.D.	30.9 ± 7.1	31.1 ± 6.7
身長(cm)	平均値 ± S.D.	163.3 ± 6.7	162.5 ± 6.8
体重(kg)	平均値 ± S.D.	63.1 ± 13.5	62.8 ± 12.0
疾患名	マイクロプロラクチノーマ	139	140
	特発性疾患	88	79
	原発性 empty sella	7	1
	マクロプロラクチノーマ	2	0
	マクロプロラクチノーマ術後	0	1
	続発性 empty sella	0	1
	頭蓋咽頭腫	0	1

例数

(iii) プロラクチンの推移

プロラクチン値の推移を表ト - 108に示す。両群ともに2週時より著明なプロラクチンの低下が認められた。また、CG群では4週より試験終了時まで正常範囲内(20 ng/mL未滿)で推移したのに対し、BR群では試験期間中を通じて正常範囲内への低下は認められなかった。

表ト - 108 プロラクチン値の推移

	投与開始時	2週時	4週時	6週時	8週時
CG群	109.4 ± 6.0 (223)	23.6 ± 2.0 (212)	15.2 ± 1.2 (215)	13.1 ± 1.2 (214)	12.2 ± 1.1 (211)
BR群	112.7 ± 8.1 (236)	33.5 ± 5.5 (222)	33.1 ± 5.9 (217)	24.9 ± 2.2 (218)	25.7 ± 2.3 (213)

	12週時	14週時	16週時	20週時	24週時
CG群	11.4 ± 1.1 (205)	10.6 ± 1.2 (179)	9.8 ± 1.0 (196)	9.9 ± 1.0 (197)	10.5 ± 1.2 (192)
BR群	22.9 ± 2.0 (198)	20.4 ± 2.0 (172)	22.5 ± 2.4 (181)	25.7 ± 3.9 (179)	23.9 ± 2.7 (172)

平均値 ± S.D.、() : 例数

(iv) プロラクチン抑制効果

最終観察時のプロラクチン抑制効果を表ト - 109に示した。Complete Successの割合はBR群で138例(58.5%)に対して、CG群では186例(83.4%)であり、両群で有意差が認められた(p<0.0001)。

表ト - 109 プロラクチン抑制効果

	CG群 (n=223)	BR群 (n=236)
Complete Success	186(83.4)	138(58.5)
Partial Success	17(7.6)	29(12.3)
Failure	4(1.8)	18(7.6)
Not Applicable	16(7.2)	51(21.6)

例数(%)

(v) 臨床効果

乳汁漏出の消失、月経再来の有無および排卵の有無における評価をそれぞれ、表ト - 110、表ト - 111および表ト - 112に示した。

乳汁漏出の消失は、BR群で45例中35例(81.4%)に対して、CG群では48例中43例(89.6%)であり、両群ほぼ同様であった。

また、試験期間中1回以上の性器出血を認めた症例はBR群で191例(80.9%)に対して、CG群では201例(90.1%)であった。

さらに、試験期間中1回以上の排卵が推定された症例はBR群で130例(55.1%)に対して、CG群では158例(70.9%)であった。

表ト - 110 乳汁漏出症の時期別消失例数

消失時期	CG 群 (n=48)	BR 群 (n=45)
0~8 週	35 例	25 例
0~24 週	43 例	35 例

表ト - 111 月経再来の有無

		CG 群 (n=223)	BR 群 (n=236)
月経	有	201 (90.1)	191 (80.9)
	無	22 (9.9)	45 (19.1)

例数(%)

表ト - 112 排卵の有無

		CG 群 (n=223)	BR 群 (n=236)
排卵	有	158 (70.9)	130 (55.1)
	無	33 (14.8)	57 (24.2)
	評価せず	32 (14.4)	49 (20.8)

例数(%)

(vi) 総合評価

プロラクチン抑制効果と臨床効果を総合した「総合評価」を表ト - 113 に示した。Complete Success の割合は BR 群 111 例 (47.0%) に対して、CG 群 157 例 (70.4%) であった。

表ト - 113 総合評価

	CG 群	BR 群
Complete Success	157 (70.4)	111 (47.0)
Partial Success	51 (22.9)	63 (26.7)
Failure	6 (2.7)	21 (8.9)
Not Applicable	9 (4.0)	41 (17.4)

例数(%)

(vii) 有害事象

試験期間中認められた有害事象の一覧を表ト - 114 に示した。

有害事象は、BR 群の 179 例 (77.5%)、CG 群の 151 例 (68.3%) に認められており、発現率は CG 群が有意に低かった ($P=0.028$)。CG 群に認められた主な症状は、嘔気 (30.8%)、頭痛 (29.9%)、浮動性めまい (19.5%)、腹痛 (13.6%)、無力症および疲労感 (13.1%)、便秘 (6.8%) および回転性眩暈 (6.3%) 等であり、その程度はほとんどが軽度~中等度であった。BR 群で認められた主な症状もほぼ同様であったが、嘔気 (発現率: 49.8%) は BR 群が有意に多く発現していた。

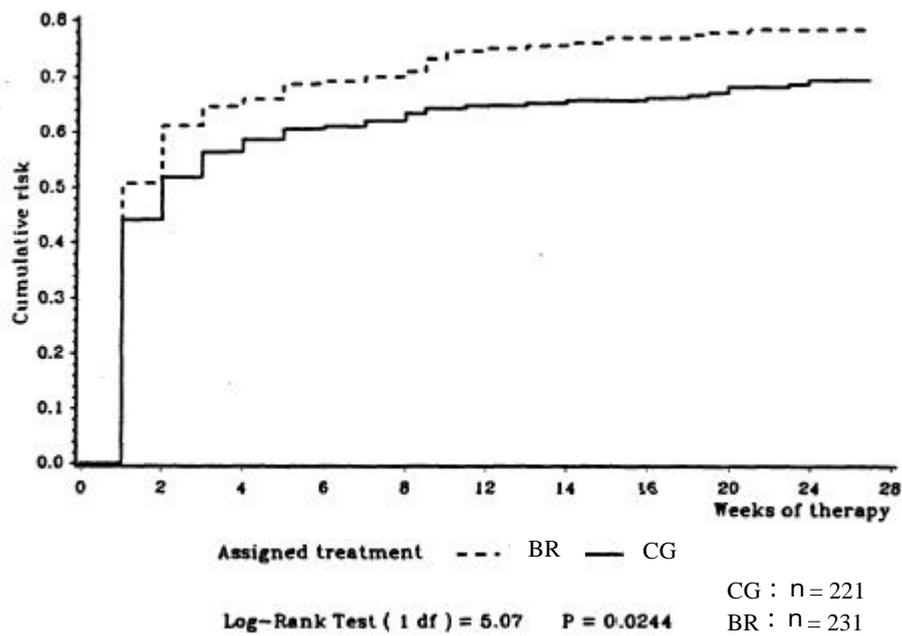
また、有害事象による中止例は BR 群で 27 例 (11.7%) に対して、CG 群では 7 例 (3.2%) であり、CG 群が有意に低かった ($P<0.0001$)。

表ト - 114 有害事象一覧

症状	BR群	CG群	症状	BR群	CG群	症状	BR群	CG群
嘔気	115(49.8)	68(30.8)	歯痛	2(0.9)	2(0.9)	関節炎	1(0.4)	0
頭痛	67(29.0)	66(29.9)	背部痛	2(0.9)	2(0.9)	筋萎縮	1(0.4)	0
浮動性めまい	54(23.4)	43(19.5)	胸痛	2(0.9)	2(0.9)	筋緊張低下	0	1(0.5)
腹痛	40(17.3)	30(13.6)	倦怠感	1(0.4)	3(1.4)	神経症	1(0.4)	0
疲労	23(10.0)	17(7.7)	イノリイガ 様症候群	0	4(1.8)	精神病	1(0.4)	0
便秘	21(9.1)	15(6.8)	湿疹	1(0.4)	2(0.9)	自殺企図	0	1(0.5)
嘔吐	22(9.5)	10(4.5)	多毛症	2(0.9)	1(0.5)	抑うつ症の増悪	0	1(0.5)
無力症	18(7.8)	12(5.4)	発疹	3(1.3)	0	異常な夢	1(0.4)	0
回転性眩暈	10(4.3)	14(6.3)	紅斑性皮疹	1(0.4)	2(0.9)	たばこに対する嫌悪	0	1(0.5)
乳房痛	12(5.2)	10(4.5)	筋痛	1(0.4)	2(0.9)	暗点	0	1(0.5)
下痢	7(3.0)	5(2.3)	片頭痛	2(0.9)	1(0.5)	結膜炎	0	1(0.5)
ほてり	5(2.2)	7(3.2)	振戦	3(1.3)	0	眼痛	0	1(0.5)
食欲不振	6(2.6)	5(2.3)	失神	2(0.9)	1(0.5)	耳鳴	1(0.4)	0
うつ病	4(1.7)	6(2.7)	下肢痙攣	2(0.9)	1(0.5)	味覚倒錯	0	1(0.5)
傾眠	7(3.0)	3(1.4)	乳房うっ滞	1(0.4)	2(0.9)	食欲亢進	1(0.4)	0
鼻閉	8(3.5)	2(0.9)	浮腫	2(0.9)	1(0.5)	唾液過剰分泌	1(0.4)	0
動悸	6(2.6)	3(1.4)	体重増加	0	3(1.4)	胃腸炎	0	1(0.5)
月経困難症	4(1.7)	5(2.3)	関節症	2(0.9)	0	黄疸	1(0.4)	0
消化不良	5(2.2)	3(1.4)	発汗	1(0.4)	1(0.5)	口渇	1(0.4)	0
ざ瘡	1(0.4)	6(2.7)	集中力の障害	1(0.4)	1(0.5)	右半身痛	0	1(0.5)
錯感覚	5(2.2)	2(0.9)	胃炎	1(0.4)	1(0.5)	潮紅	0	1(0.5)
神経過敏	5(2.2)	2(0.9)	頻脈	2(0.9)	0	咳嗽	0	1(0.5)
口内乾燥	2(0.9)	5(2.3)	末梢性虚血	0	2(0.9)	呼吸困難	0	1(0.5)
鼓腸	3(1.3)	4(1.8)	静脈障害	0	2(0.9)	副鼻腔炎	1(0.4)	0
低血圧	4(1.7)	3(1.4)	咽頭炎	0	2(0.9)	膀胱炎	0	1(0.5)
体重減少	3(1.3)	4(1.8)	末梢性浮腫	1(0.4)	1(0.5)	排尿頻回	1(0.4)	0
顔面浮腫	3(1.3)	4(1.8)	発熱	2(0.9)	0	白帯下	0	1(0.5)
不安	2(0.9)	4(1.8)	下肢浮腫	1(0.4)	1(0.5)	膣出血	1(0.4)	0
不眠症	1(0.4)	4(1.8)	脱毛症	0	1(0.5)	寒気	0	1(0.5)
視覚異常	3(1.3)	2(0.9)	爪の障害	1(0.4)	0	外耳炎	0	1(0.5)
鼻出血	3(1.3)	2(0.9)	皮膚障害	0	1(0.5)	全身性浮腫	1(0.4)	0
そう痒症	2(0.9)	2(0.9)	関節痛	0	1(0.5)	アフタ性口内炎	0	1(0.5)

例数(%)

また、有害事象の累積発現率を図ト - 22に示す。発現時期については、有害事象が認められた症例の約 2/3 で投与開始 2 週後までに最初の有害事象が発現しており、6 週以降の累積発現率はほぼ一定であった。



図ト - 22 有害事象の累積発現率

先の8週間に亘るCGの2つの臨床試験（A試験*およびB試験*）を完了した高プロラクチン血症患者について、CG長期投与時の有効性および安全性を検討した。試験方法の概要を表ト-115に示した。

表ト-115 長期投与臨床試験の方法

項目	内容
試験番号	
治験の目的	先の8週間に亘る2臨床試験（A試験*およびB試験*）を完了した高プロラクチン血症患者におけるCG長期投与時の有効性および安全性を検討する。
試験の種類	Open試験
対象	高プロラクチン血症患者 〔主な選択基準〕 下記の選択基準を満たす閉経前女性患者 <ul style="list-style-type: none"> ・ 先の8週間に亘る2臨床試験（A試験*およびB試験*）を完了した高プロラクチン血症患者 ・ 先の臨床試験でプロラクチンが正常化した患者あるいは開始時より30%以上低下した患者、もしくは無月経あるいは希発月経の場合は月経の再来あるいは正常周期（21～35日）に戻った患者 ・ 治験薬に対し忍容性が良好な患者
実施症例数	目標症例数：140例 実施症例数：165例
使用薬剤	CG-101として0.25mgあるいは0.5mgを含有する錠剤
用法・用量	先の臨床試験終了後2週間のwash-outを経て下記用法・用量にて投与した。 〔先の臨床試験でプロラクチンが正常化した患者〕 初回用量は0.5mg/週（週1回）、その後至適用量に達するまで0.25mg/週ずつ増量する。 〔先の臨床試験でプロラクチンが投与開始時の30%以下の値に低下した患者〕 初回用量は1.0mg/週（週2回に分割）、その後至適用量に達するまで0.5mg/週ずつ増量する。 いずれも1回あたりの用量は1mg、週あたりの用量は3mgを超えないこととする。
投与期間	12カ月（+2カ月 Follow up）
併用療法	治験薬以外の薬剤については併用しないこととした。
評価項目 および 評価方法	1. 有効性評価項目 1) プロラクチン値 2) プロゲステロン値 3) 月経の再来 4) 妊娠 2. 安全性評価項目 有害事象および臨床検査値異常
実施施設	14施設（イタリア）
治験期間	

*：新薬情報提供時に加筆

(i) 症例の内訳

試験期間中の症例数推移を表ト - 116に示した。本試験に登録された 165 例の前に参加していた臨床試験の内訳については、A 試験^{*1,2}に参加していた症例が 139 例、B 試験^{*1,2}に参加していた症例が 21 例であり、いずれの試験にも参加していなかった症例が 5 例であった。147 例（89%）が 48 週間の試験を完了した。途中中止の主な理由としては、妊娠が 6 例、安全性が 4 例、脱落 5 例、同意撤回 2 例であった。

* 1：いずれも 0.8～1.2 mg/週を分 1～4 の異なる用法により 8 週間投与した試験

* 2：新薬情報提供時に加筆

表ト - 116 試験期間中の症例数推移

試験開始時	1～4 週	5～8 週	9～12 週	13～16 週	17～20 週	21～24 週	25～28 週	29～32 週
165	164	163	162	159	158	156	155	154
33～36 週	37～40 週	41～44 週	45～48 週	49～52 週	53～56 週	57～60 週	61～64 週	
153	152	150	149	147	140	127	99	
65～68 週	69～72 週	73～76 週	77～80 週	81～84 週	85～88 週	89～92 週	93～96 週	97～98 週
49	29	13	8	6	5	2	2	1

当該期間に投与中の例数

(ii) 患者背景

165 例（うち 1 例が男性）の患者背景を表ト - 117に示した。年齢では 21～30 歳が最も多く、平均年齢は 30.5±8.3 歳（16～60 歳）であった。診断別では、マクロプロラクチノーマが 58.8%、特発性疾患が 31.5%、empty sella が 4.2%、多嚢胞性卵巣が 1.8%、マクロプロラクチノーマが 3.6%であった。さらに、月経状態別では続発性無月経が 91 例と最も多かった。

表ト - 117 患者背景

項 目		例数
年 齢	16～20 歳	17 例
	21～30 歳	76 例
	31～40 歳	50 例
	41～50 歳	19 例
	51～60 歳	3 例
	平均±S.D.	30.5±8.3 歳
診 断 名	特発性疾患	52 例
	マクロプロラクチノーマ	6 例
	マイクロプロラクチノーマ	97 例
	多嚢胞性卵巣	3 例
	Empty Sella	7 例
月 経 状 態	原発性無月経	4 例
	続発性無月経	91 例
	希発月経	43 例
	正常月経	24 例
	過多月経	2 例

(iii) 先の臨床試験成績

先の臨床試験における成績を表ト - 118に示した。先の臨床試験においてプロラクチンが正常化していた症例は 117 例 (75.5%) であり、月経の再来が認められた症例は 83 例 (87.4%) であった。

表ト - 118 先の臨床試験成績

項目		例数(%)
プロラクチン	正常化	117 (75.5)
	70%以上の低下	16 (10.3)
	50~69%の低下	16 (10.3)
	50%未満の低下 あるいは不変	6 (3.9)
月経の再来	有	83 (87.4)
	無	12 (12.6)
Wash-out 期間	0 週	2 (1.2)
	1~2 週	51 (30.9)
	3~4 週	13 (7.9)
	5~6 週	13 (7.9)
	7~8 週	7 (4.2)
	9~10 週	6 (3.6)
	11~12 週	8 (4.9)
	13~24 週	23 (13.9)
	25~61 週	32 (19.4)
	その他	10 (6.1)

(iv) プロラクチン抑制効果

試験開始時プロラクチン値別のプロラクチン抑制効果を表ト - 119に示した。165 例のうち、135 例 (81.8%) ではプロラクチンが正常域内で安定していた。

また、試験開始時に正常値であった症例は、1 例を除いて試験期間を通じて基準値内を維持していた。一方、プロラクチンが異常であった 119 例のうち、90 例 (75.6%) で血中プロラクチン値が基準値へ抑制されたが、23 例 (19.3%) では基準値への抑制はみられなかった。

表ト - 119 プロラクチン抑制効果

		試験開始時プロラクチン		合計
		正常値	異常値	
投与後 プロラクチン*	正常値	45 (97.8)	90 (75.6)	135 (81.8)
	異常値	1 (2.2)	23 (19.3)	24 (14.6)
	評価不能	0	6 (5.0)	6 (3.6)
	合計	46	119	165

例数(%)

* : 投与開始後の全プロラクチン値の平均値

(v)有害事象

治験期間中に認められた有害事象一覧を表ト - 120に示した。有害事象は 165 例中 39 例 (23.6%) で認められ、このうち 20 例は最初の 3 週までに発現していた。その程度はほとんどが軽度または中等度であり、高度はわずか 1.2%であった。その他の 19 例のうち、増量時にみられた症例は 6 例であった。

表ト - 120 有害事象一覧

症状	例数(%)	症状	例数(%)
嘔気	17(10.3)	胆道痛	1(0.6)
無力症	15(9.1)	女性乳房の新生物	1(0.6)
頭痛	9(5.5)	女性乳房痛	1(0.6)
腹痛	8(4.9)	うつ病	1(0.6)
傾眠	7(4.2)	嚥下障害	1(0.6)
浮動性めまい	6(3.6)	指の血管痙攣	1(0.6)
回転性眩暈	6(3.6)	胃炎	1(0.6)
便秘	4(2.4)	口臭	1(0.6)
消化不良	4(2.4)	多毛症	1(0.6)
低血圧	4(2.4)	不眠症	1(0.6)
脱毛症	2(1.2)	リピドー亢進	1(0.6)
下痢	2(1.2)	月経過多	1(0.6)
口内乾燥	2(1.2)	鼻閉	1(0.6)
神経過敏	2(1.2)	紅斑性皮疹	1(0.6)
動悸	2(1.2)	腎臓痛	1(0.6)
耳鳴	2(1.2)	唾液増加	1(0.6)
嘔吐	2(1.2)	皮疹	1(0.6)
激越	1(0.6)	失神	1(0.6)
不安	1(0.6)		

例数(%)

外国において本薬投与後に妊娠した 205 例（226 妊娠）の調査結果を以下に示す。

(i) 投与量

妊娠判明時の本薬の投与量は 0.125 ~ 4 mg/週であった。

(ii) 曝露期間

子宮内における胎児の本薬曝露期間を表ト - 121 に示した。

表ト - 121 曝露期間

カベルゴリン曝露期間 (日)	妊娠例数
0 ^{*1}	7
1 - 15	36
16 - 30	111
31 - 45	31
46 - 60	12
61 - 85	4
86 - 98	4
99 - 144	3
評価不能 ^{*2}	10
不明	8
計	226

*1 カベルゴリン服用中止後、最初の月経周期期間中に妊娠した。

*2 無月経女性（月経が再来する前）に妊娠した。

(iii) 妊娠例の妊娠の転帰

226 妊娠例の妊娠の転帰を表ト - 122 に示す。

表ト - 122 妊娠の転帰

妊娠の転帰		例数	発現率 ^{*1} (%)	自然発現率 (%)	ブロクリプチン 発現率(%)	ゴナドトロピンまたは クロミフェンの発現率 (%)
妊娠初期における 流産その他	選択的流産	28	-	-	-	-
	自然流産 ^{*2}	23	13.1	10 ~ 15 ¹⁾ 14 ~ 19 ^{5,6)}	11 ~ 15 ^{7, 14)}	11 ~ 25 ^{13, 16, 17, 18)}
	子宮内胎児死亡 ^{*3}	1	0.6	-	-	-
	卵管妊娠 ^{*4}	1	0.6	0.5 ~ 1 ^{8, 9)}	-	-
	重度の奇形による人工流産	3	1.7	-	-	-
	小計	56	-	-	-	-
出産	正常児（単一新生児）	141	80.1	-	-	-
	軽度の奇形	5	2.8	-	-	-
	重度の奇形	2	1.1	3 ~ 4 ^{1, 3)} 4.1 ⁴⁾	1.7 ⁷⁾	5.4 ¹³⁾
	小計	148	-	-	-	-
追跡調査不能	6	-	-	-	-	
妊娠中	16	-	-	-	-	
計	226	-	-	-	-	

*1 評価不能例（選択的流産 28 例、追跡調査不能 6 例、妊娠中 16 例の計 50 例）を除く評価可能例 176 例を分母として計算した。

*2 23 例中 19 例が 5 ~ 12 週にかけて発現した。3 例は流産の既往あり。

*3 25 週時、臍帯のもつれにより死亡した。

*4 7 週時に人工流産を実施した。本薬の作用機序から、受精卵の卵管通過に影響を与えず、因果関係はないと考えられる。

(iv) 奇形の内訳

本薬によって妊娠、出産した 151 例^{*1}中に発現した奇形の内訳を表ト - 123に示した。本薬の投与量と投与時期および胎児の奇形発現との間に関連はみられなかった。

表ト - 123 本薬により妊娠、出産した 151 例^{*1}中に発現した奇形の内訳

奇形の程度	奇形の種類	例数	発現率 (%)	自然発生率 (%)
軽度	臍帯と鼠径部のヘルニア	1	0.7	-
	軽度の心房中隔欠損	1	0.7	1/1000 ¹⁵⁾
	口唇と口蓋における軽度の一側性癒痕様線	1	0.7	0.4/1000 ~ 1/750 ¹⁵⁾
	軽度の性病変、臀部のミルクコーヒー斑	1	0.7	-
	股関節脱臼、一側性の足の位置異常	1	0.7	2/1000 ^{15)*2}
	小計	5	3.3	-
重度	ダウン症候群	1	0.7	1/700 ¹⁾ 1/1000 ~ 1/800 ²⁾
	四肢・腹壁の異常(短臍帯、腹壁の異常、左足の背側屈曲、左下肢の近位短肢症)	1	0.7	-
	脳萎縮を伴う水頭症	1	0.7	-
	一側性巨大尿管	1	0.7	-
	頭蓋骨癒合症：舟状頭	1	0.7	-
	小計	5	3.3	3 ~ 4 ^{1, 3)} 4.1 ¹⁴⁾
計		10	6.6	2.7 ~ 7.5 ^{1, 10, 11, 12)}

参考) 他剤における重度の奇形の発現率：プロモクリプチン 1.7%⁷⁾、クロミフェン 5.4%¹⁵⁾

*1 重度の奇形のため人工流産した 3 例を出産例 148 例に含めた。

*2 股関節脱臼のみ

(v) 出産後の新生児の発育状況

新生児 107 例において 1 ~ 72 カ月間(12 カ月以上は 61 例)の追跡調査が実施された。

新生児は 107 例全例、身体ならびに精神的に正常に発育した。なお、5 症例に以下の所見を認めた。

喘息性気管支炎 (3 歳時)

湿疹 (6 カ月時)

口周囲部チアノーゼ (2 カ月時) ならびにアトピー性皮膚炎 (2 歳時)

停留睪丸と両下肢の紅斑(1 歳時)

出生時 B 型肝炎ワクチンを接種、急性中耳炎、トランスアミナーゼ上昇、急性小腸炎 (3 カ月時:入院後、回復)

本調査の自然流産、卵管妊娠、胎児奇形等の発生率は、いずれも自然発生率およびメシル酸プロモクリプチン、ゴナドトロピンまたはクエン酸クロミフェンの発生率を上回っていないことから、本薬は妊婦および胎児のいずれにも影響を及ぼさないと考えられた。

-
- 1) メルクマニュアル 16版(日本語版 第1版)1994; メディカルブックサービス
 - 2) 標準産婦人科学 初版, 医学書院, 1994
 - 3) Kallen B. Epidemiology of human reproduction. Boca Raton, FL: CRC; 1988
 - 4) Drew JH. Incidences and types of malformations in newborn infants. Med J Aust. 1977; 1: 945-949
 - 5) Hammerslough CR. Estimating the probability of spontaneous abortion in the presence of induced abortion and vice versa. Public Health Rep. 1992; 107: 269-277
 - 6) Laferla JJ. Spontaneous abortion. Clin Obstet Gynecol. 1986; 13: 105-114
 - 7) Krupp P. and Monka C. Bromocriptine in pregnancy : safety aspects. Klin Wochenschr. 1987; 65: 823-827
 - 8) Franklin EW. Tubal ectopic pregnancy : Etiology and obstetric and gynecologic sequelae. Am J Obstet Gynecol. 1973; 117(2): 220-225
 - 9) Westörm L. Incidence, trends, and risks of ectopic pregnancy in a population of women. Br Med J 1981; 282:15-18
 - 10) Smithells RW. Environmental teratogens of man. Br Med Bull. 1976; 32(1): 27-33
 - 11) Wilson JG. Environment and Birth Defects. New York Academic Press Inc. 1973; p103
 - 12) Heinonen OP. Birth Defects and drugs in pregnancy. Publishing Sciences Group, Littleton., 1977; I 11
 - 13) Ahlgren M. Outcome of pregnancy after clomiphene therapy. Acta Obstet Gynecol Scand. 1976; 55: 371-375
 - 14) Turkalj I. Surveillance of Bromocriptine in Pregnancy. JAMA 1982; 247(11):1589-1591
 - 15) Danforth's Obstetrics and Gynecology 7th Edition, J.B. Lippincott Company, Philadelphia. 1994; p204
 - 16) Thompson CR. Pergonal (menotropins) : a summary of clinical experience in the induction of ovulation and pregnancy. Fertil Steril. 1970; 21(12): 844-853
 - 17) Kase N: Induction of ovulation with clomiphene-citrate. Clin Obstetr Gynecol. 1973; 16: 192-200
 - 18) Spadoni LR. Use of human menopausal gonadotropin for the induction of ovulation. Am J Obstet Gynecol. 1974; 120(7): 988-993

外国における妊娠例追跡調査結果（最新）

前項は から 年の期間で妊娠追跡調査であり、226 妊娠について報告されたものであるが、本項では、さらに 年までの調査結果として 154 妊娠が加わった成績についてその要約と考察を示す。

なお、380 妊娠中 16 妊娠は CG 最終投与から 6 週間以上を経ての妊娠であり、また 1 妊娠については、分娩当日の投与であったことより解析から除外した。従って、363 妊娠について解析が行われた。

(i) 妊娠転帰

妊娠の転帰を表ト - 124に示した。

転帰が明らかになっている 329 妊娠中、分娩が 258 件（78%）、流産が 71 件（22%）であった。258 分娩中、正常新生児の生産が 227 件（88%）、新生児異常の生産が 23 件（9%）であり、死産は 4 件（2%）であった。

71 件の流産のうち、9 件は治療的流産であった。その内訳はダウン症候群が 3 件、変形下肢、胎児死亡、胎児水頭症、プルンベリー症候群、卵管妊娠、臍帯巻絡が各 1 件であった。自然流産は 30 件（9%）であった。

表ト - 124 妊娠転帰

	計	男児	女児	欠測
分娩	258	148	106	12
死産	4	0	2	2
生産	250*	147	103	8
正常	227**	130	96	7
異常	23***	17	7	1
欠測	4	1	1	2
流産	71			
選択的	31			
自然	30			
治療的	9			
欠測	1			
妊娠中	10			
追跡調査不可能	23			
不完全データ	1			
計	363			

*：双生児の 8 分娩を含む

**：双生児の 6 分娩を含む

***：双生児の 2 分娩を含む

(ii) 妊娠週数

生産における妊娠週数を表ト - 125に示した。妊娠週数が 37 週未満を早産、37 週以上を正常産とした。妊娠週数が報告された 238 分娩中、193 件（81%）は正常産であった。

表ト - 125 妊娠週数

妊娠週数	生産分娩数	男児	女児	性別不明	%
早産	45	23	25	0	18.0
正期産	193	118	73	6	77.2
不明	12	6	5	2	4.8
計	250*	147	103	8	100.0

*：双生児の8分娩を含む

(iii) 新生児体重

生産児 258 例の体重分布を表ト - 126に示した。3000 g 以上 3500 g 未満を中心に通常の体重分布がみられた。

表ト - 126 新生児の体重分布

体重	例数	%
2000 g 未満	7	2.7
2000 g 以上 2500 g 未満	10	3.9
2500 g 以上 3000 g 未満	41	15.9
3000 g 以上 3500 g 未満	97	37.6
3500 g 以上 4000 g 未満	63	24.4
4000 g 以上	22	8.5
不明	18	7.0
計	258	100.0

(iv) 胎児 CG 曝露時間

CG 投与開始時および終了時の日付と、分娩または流産の日付が記録され、妊娠成立日も推測された妊娠について胎児 CG 曝露時間が計算された。

なお、前項 では、CG 投与開始時の日付が判らないものも、妊娠成立前から投与していたとして処理したため、今回の報告よりも曝露例が多くなっていた。

今回、多くの例で曝露データが十分に得られなかったが、363 妊娠中 92 件で計算された胎児 CG 曝露時間を表ト - 127に示した。

表ト - 127 胎児 CG 曝露時間

胎児曝露	例数	%
なし	5	1.4
1～15 日間	7	1.9
16～30 日間	24	6.6
31～45 日間	32	8.8
46～60 日間	11	3.0
61～90 日間	2	0.6
91～150 日間	2	0.6
150 日間以上	9	2.5
不明	271	74.7
計	363	100.0

(v)CG 終了時投与量

終了時の週間投与量を表ト - 128に示した。

表ト - 128 CG 終了時投与量

投与量 (mg/週)	例数	%	累積例数	%
欠測	48	13.2	48	13.2
0.05	1	0.3	49	13.5
0.12	4	1.1	53	14.6
0.17	1	0.3	54	14.9
0.25	42	11.6	96	26.4
0.3	1	0.3	97	26.7
0.5	83	22.9	180	49.6
0.7	1	0.3	181	49.9
0.75	5	1.4	186	51.2
0.8	6	1.7	192	52.9
1.0	118	32.5	310	85.4
1.25	2	0.6	312	86.0
1.5	17	4.7	329	90.6
2.0	12	3.3	341	93.9
2.5	4	1.1	345	95.0
3.0	8	2.2	353	97.2
3.5	1	0.3	354	97.5
4.0	5	1.4	359	98.9
5.0	4	1.1	363	100.0

(vi) 先天性奇形・欠損

新生児異常を表ト - 129に示した。250 児中 23 例に 27 件の異常が認められた。16 例が男児、6 例が女児、1 例は性別不明であった。

表ト - 129 先天性奇形・欠損

先天性奇形・欠損	男児	女児
筋骨格系		
口蓋裂	1	
軽度口蓋裂		1
股関節脱臼 ¹⁾		1
唇顎裂	1	
股関節クリック	1	
長頭	1	
唇顎口蓋裂		1
中等度肩甲難産		1
鎌状下肢 ¹⁾		1
臍と鼠径部のヘルニア	1	
心・肺・腎		
心臓、血管、食道、胃の奇形		1
収縮前雑音	1	
自然発生閉鎖を伴う房間連絡	1	
持続性卵円孔 ²⁾	1	
呼吸不全 ³⁾	1	
皮膚系		
Orbitae と前頭部の母斑		1
背部母斑	1	
臀部蒙古斑 ⁴⁾	1	
鎌状皮膚皺壁 ²⁾	1	
肝臓系		
胃出血 ³⁾	1	
高ビリルビン血症	1	
黄疸	1	
泌尿器系		
一側性巨大尿管	1	
軽度尿道下裂	1	
軽度ペニス性病索 ⁴⁾	1	
直腸、骨盤拡張	1	
計	19	7

左頰の母斑が 1 児に見られたが、性別は不明

1) ~ 4): 一児に 2 事象が認められた

転帰の判明している 329 妊娠のうち、自然流産は 30 件 (9%) であり、これは大母数の標本における自然流産の発生率 11 ~ 30%^{1,2)} と同程度であり、CG 投与による妊娠において自然流産発生率の増加はないと考えられる。

また、CG は、FDA の妊娠使用格付でカテゴリ B (動物生殖試験では胎仔への危険性は否定されているが、ヒト妊婦での対照試験は実施されていないもの) とされているが、本データからも、妊娠初期における CG 曝露は母体、胎児ともに安全であることが示された。

1) Behrman R. et al.: Nelson Textbook of Pediatrics, 16th Edition, 2000.

2) Physicians Desk Reference, 53rd Edition, 1999, Page 2073

(8)本邦および海外の長期投与臨床試験における副作用の比較

高プロラクチン血症患者 102 例を対象として、本薬 0.25 ~ 1.25 mg /週を 26 週間以上投与した本邦での長期投与試験において安全性を検討した結果、FAS 解析対象例 96 例中 58 例 (60.4%) に有害事象が認められ、このうち本薬との因果関係が否定できない有害事象 (以下、副作用) の発現例数は 33 例 (34.4%) であった。

副作用一覧を表ト - 130に示した。主な副作用は、頭痛14例(14.6%)、嘔気13例(13.5%)、嘔吐5例(5.2%)および便秘6例(6.3%)であった。

表ト - 130 本邦長期投与試験の副作用一覧

症状	例数(%)
頭痛	14(14.6)
嘔気	13(13.5)
嘔吐	5(5.2)
便秘	6(6.3)
眠気	3(3.1)
吐き気	2(2.1)
いらいら感	2(2.1)
めまい	2(2.1)
立ちくらみ	2(2.1)
胃炎	1(1.0)
むかつき	1(1.0)
不正(子宮)出血	1(1.0)
ざ瘡	1(1.0)
尋常性ざ瘡	1(1.0)
胸やけ	1(1.0)
倦怠(感)	1(1.0)
腹痛	1(1.0)
胃不快感	1(1.0)
下腹部痛	1(1.0)
腹部膨満感	1(1.0)
ほてり	1(1.0)
のぼせ(感)	1(1.0)
手指発疹	1(1.0)
手のむくみ	1(1.0)
目の前のチカチカ感	1(1.0)

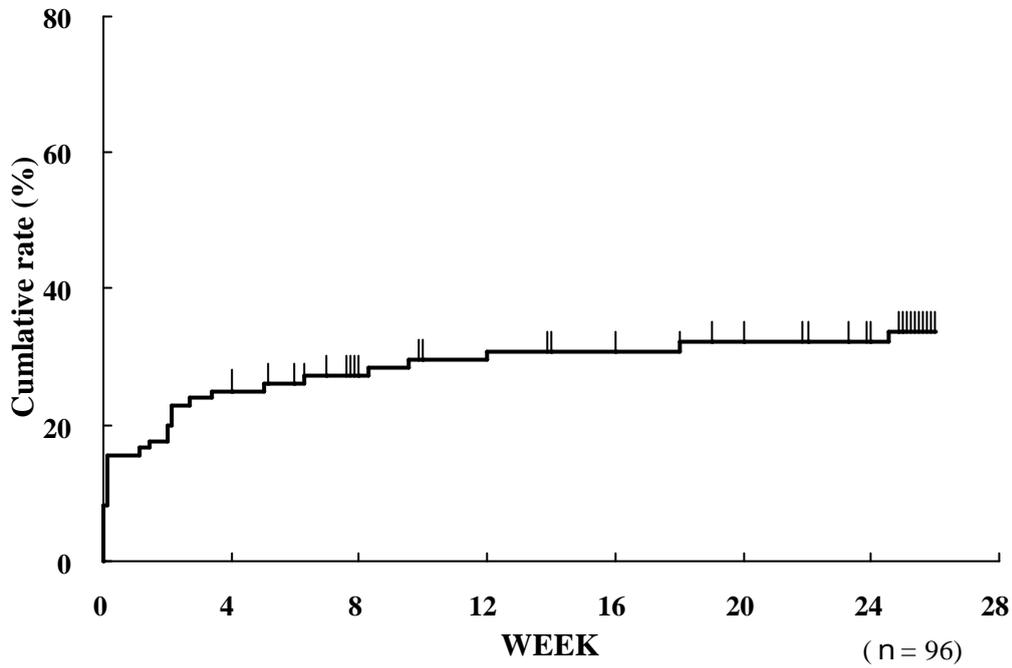
一方、高プロラクチン血症患者を対象として、本薬 0.5 ~ 2.0 mg/週を週 1 ~ 2 回に分けて 24 週間投与し、プロモクリプチンを対照に比較して、本薬の有効性および安全性を検討した海外の第 Ⅱ 相二重盲検比較試験において、221 例中 151 例 (68.3%) に有害事象は認められ、副作用発現率も同様であった。

副作用一覧を表ト - 131に示した。主な副作用は、嘔気67例(30.3%)、頭痛62例(28.1%)、浮動性めまい43例(19.5%)、腹痛23例(10.4%)であった。

表ト - 131 海外臨床試験の副作用一覧

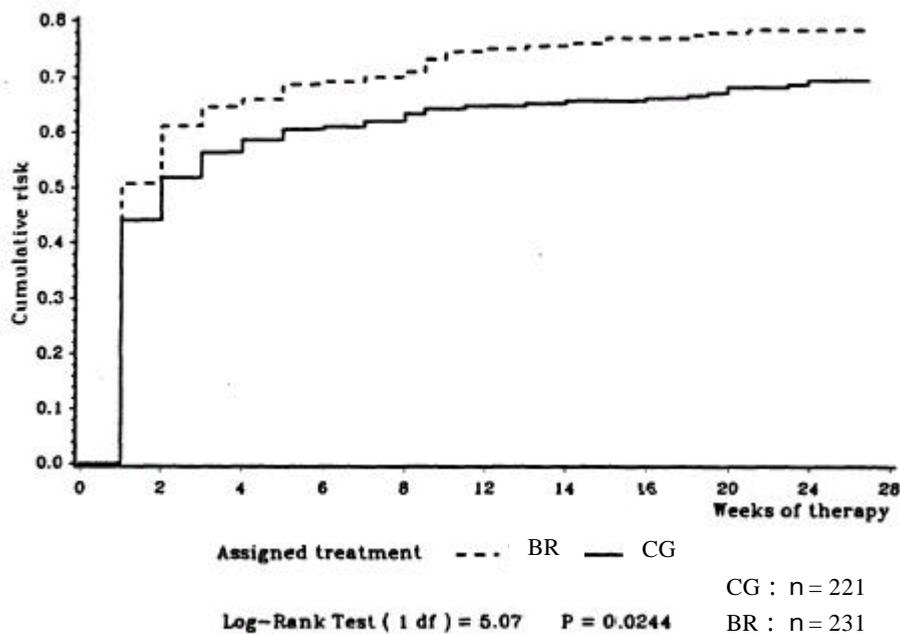
症状	例数(%)	症状	例数(%)
嘔気	67(30.3)	乳房うっ滞	2(0.9)
頭痛	62(28.1)	鼻出血	2(0.9)
浮動性めまい	43(19.5)	鼻閉	2(0.9)
腹痛	23(10.4)	末梢性虚血	2(0.9)
疲労	16(7.2)	たばこに対する嫌悪	1(0.5)
便秘	15(6.8)	アフタ性口内炎	1(0.5)
回転性眩暈	14(6.3)	インフルエンザ様症候群	1(0.5)
無力症	12(5.4)	そう痒症	1(0.5)
嘔吐	10(4.5)	暗点	1(0.5)
乳房痛	8(3.6)	胃炎	1(0.5)
ほてり	7(3.2)	右半身痛	1(0.5)
うつ病	6(2.7)	下肢浮腫	1(0.5)
ざ瘡	6(2.7)	下肢痙攣	1(0.5)
口内乾燥	5(2.3)	寒気	1(0.5)
食欲不振	5(2.3)	眼痛	1(0.5)
下痢	4(1.8)	筋緊張低下	1(0.5)
顔面浮腫	4(1.8)	結膜炎	1(0.5)
鼓腸	4(1.8)	月経困難症	1(0.5)
体重減少	4(1.8)	呼吸困難	1(0.5)
不安	4(1.8)	自殺企図	1(0.5)
不眠症	4(1.8)	集中力の障害	1(0.5)
傾眠	3(1.4)	多毛症	1(0.5)
倦怠感	3(1.4)	脱毛症	1(0.5)
消化不良	3(1.4)	潮紅	1(0.5)
低血圧	3(1.4)	背部痛	1(0.5)
動悸	3(1.4)	白帯下	1(0.5)
胸痛	2(0.9)	発汗	1(0.5)
筋痛	2(0.9)	発疹	1(0.5)
紅斑性皮疹	2(0.9)	皮膚障害	1(0.5)
錯感覚	2(0.9)	浮腫	1(0.5)
視覚異常	2(0.9)	片頭痛	1(0.5)
失神	2(0.9)	末梢性浮腫	1(0.5)
湿疹	2(0.9)	味覚倒錯	1(0.5)
神経過敏	2(0.9)	膀胱炎	1(0.5)
体重増加	2(0.9)		

また、国内長期投与試験における副作用の累積発現率を図ト - 23に示した。副作用が認められた症例の約 3/4 が投与開始 6 週後までに発現しており、その後の累積発現率はほぼ一定であった。



図ト - 23 国内長期投与試験における副作用の累積発現率

海外臨床試験における有害事象の累積発現率を図ト - 24に示した。有害事象が認められた症例の約 2/3 が投与開始 2 週後までに発現しており、6 週以降の累積発現率はほぼ一定であった。



図ト - 24 海外臨床試験における有害事象の累積発現率

本薬を 24 週間以上の長期に亘り投与した、本邦および海外の臨床試験において認められた副作用発現率は本邦で 34.4% に対して、海外では 68.3% であり、海外の方が高かった。また、個々の症状においても、「めまい」の発現率は本邦で 2.1% であったのに対して、海外では 19.5%（浮動性めまい）であり、「疲労」は本邦では認められていない（類似する症状として「倦怠（感）」1 例）のに対して、海外では 7.2% に認められており、発現頻度に違いがみられた。

海外の長期投与試験における「めまい」および「疲労」の発現頻度が本邦でより高かった理由は不明であるが、本邦の臨床試験では就寝前服用薬であるのに対し、海外では食後服薬であり、服薬時期の違いが影響している可能性が考えられた。

以上のように、本邦および海外の副作用発現頻度には若干の違いがあるものの、主な症状はドパミン受容体刺激薬に特有な嘔気・嘔吐、頭痛等の症状であり、副作用（有害事象）の発現時期は両者とも投与 6 週後以降でほぼプラトーに達すること等から、本邦および海外における副作用の発現傾向は類似しているものと考えられた。