

## II. 臨床試験成績のまとめ

カベルゴリンの臨床試験で対象となった症例数は、高プロラクチン血症患者（正常プロラクチン乳汁漏出症患者を含む）は372例であり、このうち前期第II相臨床試験（単回投与）を除いた試験での有効性評価対象例は325例であり、安全性評価対象例は335例（前期第II相臨床試験の単回投与および漸増投与試験での重複症例16例を含む）であった。一方、産褥性乳汁分泌抑制を必要とする患者は症例数361例であり、このうち有効性評価対象例は339例、安全性評価対象例は347例であった。以下に、これらの症例の有効性および安全性の成績を集計した。

### 1. 有効性のまとめ

前期第II相臨床試験（単回投与試験を除く）、後期第II相臨床試験、第III相比較臨床試験、および長期投与臨床試験における有効性評価対象例について、高プロラクチン血症での試験別・背景因子別の全般改善度のまとめを表ト-195に、産褥性乳汁分泌抑制での試験別・背景因子別の総合臨床効果のまとめを表ト-196に示した。

#### (1) 患者背景

##### 〔高プロラクチン血症〕

主要な背景因子についてみると、疾患分類では高プロラクチン血性排卵障害が約半数を占め、次いで乳汁漏出症、高プロラクチン血性下垂体腺腫の順であった。最終投与量は約94%（307/325例）が0.25～1.0 mg/週であり、1.25 mg/週は約4%（12/325例）であった。

服薬期間は、14週間以上26週間未満が154例、14週間未満が95例、26週間以上が76例であった。

##### 〔産褥性乳汁分泌抑制〕

主な背景項目として、妊娠歴のない症例は約34%（116/339例）であり、分娩週数は22週未満の流産例が約11%（38/339例）、22週以上37週未満の早産例が約40%（134/339例）、37週以上の正期産例が約49%（166/339例）であった。また、乳汁分泌抑制の理由は、死産または新生児死亡による症例が約49%（165/339例）、次いで母体の疾患、母乳へ移行する薬剤の服用の順であった。

#### (2) 全般改善度、総合臨床効果

##### 〔高プロラクチン血症〕

「中等度改善」以上の改善率は、全体では78.2%（254/325例）であり、疾患分類別では乳汁漏出症で86.7%（72/83例）、高プロラクチン血性排卵障害で77.1%（128/166例）、高プロラクチン血性下垂体腺腫では76.6%（49/64例）であり、いずれも75%以上の改善率であった。妊娠歴の有無別では、妊娠経験のある症例で89.6%（120/134例）、未経験例で70.2%（134/191例）と約20%の差がみられた。その他の背景因子では年齢、体重、婚姻、挙児希望、合併症、既往歴、薬物療法治療歴、投与前の排卵の有無での層別において、いずれの項目とも各層の改善率に大きな違いはみられなかった。

最終投与量別では、0.25～1.0 mg/週で78.5%（241/307例）と高い改善率がみられ、1.25

mg/週まで投与した症例では 58.3% (7/12 例) とやや低い改善率であった。しかし、高プロラクチン血症患者の一部に存在するプロラクチンの十分な抑制が不可能な患者においても、ほぼ満足すべきものと考えられた。

服薬期間については、各層において約 75～80%の改善率が認められた。

#### 〔産褥性乳汁分泌抑制〕

著効率は全体で 86.1% (292/339 例) であり、申請用量 1.0 mg での著効率は 96.4% (186/193 例) であり、0.5 mg および 0.75 mg の 72.6% (106/146 例) に比し高率であった。分娩週数別では、妊娠 22 週未満例で 97.4% (37/38 例) と妊娠 22～36 週および妊娠 37 週以上に比し高い著効率であった。また、投与開始前の乳汁分泌あるいは乳房緊満感の症状を有する症例での著効率は、乳汁分泌が 78.9% (116/147 例)、乳房緊満感が 73.2% (52/71 例) であり、症状を認めなかった症例の著効率〔乳汁分泌が 91.6% (175/191 例)、乳房緊満感が 89.6% (240/268 例)〕に比し低かった。

## 2. 安全性のまとめ

### (1) 有害事象（自他覚症状）

試験別・有害事象の種類および発現頻度を表ト-197に、また背景因子別・有害事象の種類および発現頻度を高プロラクチン血症について表ト-198に、産褥性乳汁分泌抑制について表ト-199に示した。

高プロラクチン血症患者を対象とした試験での安全性の評価は、前期第Ⅱ相臨床試験 37 例（漸増投与試験および単回投与試験の重複症例 16 例は 1 例として集計）、後期第Ⅱ相臨床試験 112 例、第Ⅲ相比較臨床試験 90 例および長期投与臨床試験 96 例の合計 335 例において実施された。有害事象の発現頻度は全対象 335 例中 135 例 (40.3%) に認められた。主な有害事象は、嘔気・悪心 62 件、腹痛 18 件、嘔吐 17 件、便秘 16 件、むかつき 7 件、胃痛 6 件および下痢 6 件などの消化器系の有害事象が 142 件 (42.4%)、頭痛 65 件、めまい 15 件、ふらつき 8 件および眠気 6 件などの精神神経系の有害事象が 105 件 (31.3%)、その他、かぜ症候群 42 件、気管支喘息 6 件等であった。

産褥性乳汁分泌抑制を必要とする褥婦を対象とした試験での安全性の評価は、前期第Ⅱ相臨床試験 46 例、後期第Ⅱ相臨床試験 177 例および第Ⅲ相比較臨床試験 124 例の合計 347 例において実施された。有害事象は全対象 347 例中 32 例 (9.2%) に認められた。主な有害事象は、頭痛 5 件、貧血 5 件および嘔気・悪心 3 件であった。

### (2) 副作用（自他覚症状）

試験別・副作用の種類および発現頻度を表ト-200に、また背景因子別・副作用の種類および発現頻度を高プロラクチン血症について表ト-201に、産褥性乳汁分泌抑制について表ト-202に示した。

高プロラクチン血症患者を対象とした試験での副作用の発現頻度は、全対象 335 例中 82 例 (24.5%) に認められた。主な副作用は、嘔気・悪心 48 件、嘔吐 13 件、便秘 13 件、むかつき 6 件、腹痛 5 件および下痢 5 件などの消化器系の副作用が 98 件 (29.3%)、頭痛 37 件、めまい 12 件、ふらつき 8 件および眠気 5 件などの精神神経系の副作用が 69 件 (20.6%)、立ちくらみ 3 件および動悸 2 件などの循環器系の副作用が 7 件 (2.1%) であ

った。

産褥性乳汁分泌抑制を必要とする褥婦を対象とした試験での副作用は、全対象 347 例中 13 例 (3.7%) に認められ、主な副作用は、頭痛 4 件、嘔気・悪心 3 件であった。

### (3) 臨床検査値異常

試験別臨床検査値異常変動および発現頻度を表ト-203に示した。また、臨床検査値異常変動症例一覧表および臨床検査値変動図を資料概要別冊に示した。

高プロラクチン血症患者を対象とした試験での臨床検査値異常変動の内容は、トリグリセライド上昇 7 件、GPT 上昇 2 件、LDH 上昇 2 件、白血球数減少、血小板数減少、好中球（分葉核球）減少、Na 上昇および尿蛋白の異常が各 1 件であった。

一方、産褥性乳汁分泌抑制を必要とする褥婦を対象とした試験では、GPT 上昇 10 件、GOT 上昇 9 件、血小板数増加 5 件、総コレステロール上昇 5 件、トリグリセライド上昇 4 件、LDH 上昇 3 件、 $\gamma$ -GTP 上昇 3 件、尿蛋白の異常 2 件、白血球数減少、BUN 上昇、クレアチニン上昇、K 上昇および P 上昇が各 1 件であった。

### (4) 重篤な有害事象の報告

治験期間中に厚生省（現：厚生労働省）もしくは審査センターへ報告した重篤な有害事象に加えて、平成 11 年 12 月 6 日の「承認申請までの期間における重篤な有害事象の報告留保」の届出以降、国内外において発生した報告対象となる重篤な有害事象を器官分類別に表ト-204および表ト-205にまとめた。

表 1-195 試験別・背景因子別全般改善度

背景因子	高プロラクチン血症性排卵障害、高プロラクチン血症性下垂体腺腫、乳汁漏出症														
	ト-1			ト-3			ト-4			ト-5					
	前期第II相試験(漸増投与)			後期第II相試験			第III相比較試験			長期投与試験					
	評価対象例数	中等改善以上例数	改善率(%)	評価対象例数	中等改善以上例数	改善率(%)	評価対象例数	中等改善以上例数	改善率(%)	評価対象例数	中等改善以上例数	改善率(%)	合計		
年齢	34	30	88.2	105	87	82.9	90	65	72.2	96	72	75.0	325	254	78.2
体重	16	15	93.8	49	41	83.7	39	28	71.8	45	29	64.4	149	113	75.8
婚姻状況	18	15	83.3	56	46	82.1	51	37	72.5	51	43	84.3	176	141	80.1
挙児希望	12	10	83.3	32	26	81.3	29	22	75.9	34	26	76.5	107	84	78.5
妊娠歴	21	19	90.5	68	56	82.4	56	38	67.9	59	43	72.9	204	156	76.5
主訴	12	10	83.3	37	30	81.1	21	15	71.4	26	16	61.5	96	71	74.0
	22	20	90.9	68	57	83.8	69	50	72.5	70	56	80.0	229	183	79.9
	16	14	87.5	41	31	75.6	63	44	69.8	54	42	77.8	174	131	75.3
	18	16	88.9	64	56	87.5	27	21	77.8	42	30	71.4	151	123	81.5
	13	11	84.6	42	38	90.5	38	32	84.2	41	39	95.1	134	120	89.6
	21	19	90.5	63	49	77.8	52	33	63.5	55	33	60.0	191	134	70.2
	29	26	89.7	75	60	80.0	51	38	74.5	63	47	74.6	218	171	78.4
	24	22	91.7	70	63	90.0	47	41	87.2	48	45	93.8	189	171	90.5
	16	14	87.5	29	22	75.9	58	41	70.7	47	35	74.5	150	112	74.7
診断名	19	17	89.5	48	44	91.7	46	31	67.4	53	36	67.9	166	128	77.1
	10	9	90.0	32	21	65.6	7	6	85.7	15	13	86.7	64	49	76.6
合併症	4	3	75.0	22	19	86.4	31	27	87.1	26	23	88.5	83	72	86.7
	1	1	100.0	3	3	100	6	1	16.7	2	0	0	12	5	41.7
	6	6	100.0	13	10	76.9	17	14	82.4	23	17	73.9	59	47	79.7
	28	24	85.7	92	77	83.7	73	51	69.9	73	55	75.3	266	207	77.8
	7	6	85.7	24	19	79.2	15	12	80.0	25	16	64.0	71	53	74.6
	27	24	88.9	81	68	84.0	75	53	70.7	71	56	78.9	254	201	79.1
	24	21	87.5	61	48	78.7	38	29	76.3	71	55	77.5	194	153	78.9
	10	9	90.0	44	39	88.6	52	36	69.2	25	17	68.0	131	101	77.1
	3	2	66.7	22	19	86.4	49	31	63.3	36	24	66.7	110	76	69.1
	10	9	90.0	36	30	83.3	23	19	82.6	35	29	82.9	104	87	83.7
	12	12	100.0	29	24	82.8	12	11	91.7	19	13	68.4	72	60	83.3
	9	7	77.8	18	14	77.8	6	4	66.7	6	6	100.0	39	31	79.5
	8	7	87.5	35	31	88.6	51	36	70.6	46	35	76.1	140	109	77.9
	26	23	88.5	70	56	80.0	39	29	74.4	50	37	74.0	185	145	78.4
	6	6	100.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	6	100.0
	28	24	85.7	98	84	85.7	90	65	72.2	91	68	74.7	307	241	78.5
	0	0	0	7	3	42.9	0	0	0	5	4	80.0	12	7	58.3
	5	5	100.0	7	5	71.4	68	52	76.5	15	9	60.0	95	71	74.7
	29	25	86.2	81	71	87.7	22	13	59.1	22	14	63.6	154	123	79.9
	0	0	0	17	11	64.7	0	0	0	59	49	83.1	76	60	78.9

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

表 1-196 試験別・背景因子別総合臨床効果

背景因子	産褥性乳汁分泌抑制													
	申請効能			ト-7			ト-8			ト-9				
	資料番号			前期第Ⅱ相試験			後期第Ⅱ相試験			第Ⅲ相比較試験				
	試験の区分			他、計15施設			他、計60施設			他、計96施設				
代表施設名および施設数			評価対象例数	著効例数	著効率 (%)	評価対象例数	著効例数	著効率 (%)	評価対象例数	著効例数	著効率 (%)	評価対象例数	著効例数	著効率 (%)
症例数														
全体			46	37	80.4	169	135	79.9	124	120	96.8	339	292	86.1
年齢	30歳未満		27	23	85.2	84	66	78.6	61	59	96.7	172	148	86.0
	30歳以上		19	14	73.7	85	69	81.2	63	61	96.8	167	144	86.2
体重	50kg未満		4	4	100.0	21	17	81.0	23	22	95.7	48	43	89.6
	50kg以上		34	28	82.4	130	103	79.2	82	80	97.6	246	211	85.8
妊娠歴	有り		33	29	87.9	108	80	74.1	82	79	96.3	223	188	84.3
	無し		13	8	61.5	61	55	90.2	42	41	97.6	116	104	89.7
分娩週数	22週未満		0	0	0	5	4	80.0	33	33	100.0	38	37	97.4
	22~36週		21	15	71.4	79	65	82.3	34	33	97.1	134	113	84.3
	37週以上		25	22	88.0	85	66	77.6	56	53	94.6	166	141	84.9
乳汁分泌抑制理由	死産・新生児死亡		20	13	65.0	89	72	80.9	56	55	98.2	165	140	84.8
	母体の疾患		19	18	94.7	58	46	79.3	36	34	94.4	113	98	86.7
	薬剤の服用		6	5	83.3	14	10	71.4	20	19	95.0	40	34	85.0
	その他		1	1	100.0	8	7	87.5	12	12	100.0	21	20	95.2
合併症	有り		27	25	92.6	94	74	78.7	69	66	95.7	190	165	86.8
	無し		19	12	63.2	75	61	81.3	55	54	98.2	149	127	85.2
既往歴	有り		11	9	81.8	39	30	76.9	31	30	96.8	81	69	85.2
	無し		35	28	80.0	130	105	80.8	93	90	96.8	258	223	86.4
薬物治療歴	有り		12	11	91.7	153	125	81.7	13	13	100.0	178	149	83.7
	無し		34	26	76.5	16	10	62.5	110	106	96.4	160	142	88.8
開始時PRL値 (ng/mL)	15未満		1	1	100.0	6	6	100.0	12	12	100.0	19	19	100.0
	15~50未満		11	7	63.6	55	44	80.0	51	49	96.1	117	100	85.5
	50~100未満		13	12	92.3	61	51	83.6	42	41	97.6	116	104	89.7
	100以上		19	15	78.9	44	32	72.7	18	17	94.4	81	64	79.0
開始時乳汁分泌	有り		16	10	62.5	72	49	68.1	59	57	96.6	147	116	78.9
	無し		30	27	90.0	96	85	88.5	65	63	96.9	191	175	91.6
開始時乳房緊満感	有り		6	3	50.0	38	25	65.8	27	24	88.9	71	52	73.2
	無し		40	34	85.0	131	110	84.0	97	96	99.0	268	240	89.6
投与量	申請用量未満		29	20	69.0	117	86	73.5	0	0	0	146	106	72.6
	0.5 mg、0.75 mg		17	17	100.0	52	49	94.2	124	120	96.8	193	186	96.4
	申請用量1.0 mg													

表ト-197 試験別・有害事象の種類別発現頻度一覧表

申請効能 資料番号	高プロラクチン血症性排卵障害、高プロラクチン血症下垂体腺腫、乳汁漏出症						産褥性乳汁分泌抑制				合計								
	ト-1		ト-2		ト-3		ト-4		ト-5			ト-6		ト-7		ト-8		ト-9	
	前期第II相試験 (漸増投与)	前期第II相試験 (単回投与)	後期第II相試験 (計60施設)	他、 計13施設	第III相比較試験 (計95施設)	他、 計93施設	長期投与試験 (計93施設)	前期第II相試験 (計15施設)	他、 計60施設	後期第II相試験 (計60施設)		他、 計96施設	前期第II相試験 (計15施設)	他、 計60施設	後期第II相試験 (計60施設)	他、 計96施設	前期第II相試験 (計15施設)	他、 計60施設	後期第II相試験 (計60施設)
試験の区分	小計																		
代表施設名 および施設数	小計																		
安全性評価対象例数	33	20	112	90	41	58	96	335*	46	177	124	347	682						
有害事象発現例数(%)	7 (21.2)	4 (20.0)	25 (22.3)	41 (45.6)	58 (60.4)	96 (100.0)	135 (40.3)	1	17 (9.6)	14 (11.3)	32 (9.2)	167 (24.5)							
有害事象発現件数	19	5	69	73	213	378	378	3	22	18	43	421							
有害事象種類(%)	小計																		
嘔気・悪心	12.1 (4/33)	15.0 (3/20)	14.3 (16/112)	12.2 (11/90)	29.2 (28/96)	18.5 (62/335)	2.2 (1/46)	0.6 (1/177)	0.8 (1/124)	0.9 (3/347)	9.5 (65/682)								
嘔吐			3.6 (4/112)	4.4 (4/90)	9.4 (9/96)	5.1 (17/335)					2.5 (17/682)								
便秘				6.7 (6/90)	10.4 (10/96)	4.8 (16/335)			1.6 (2/124)	0.6 (2/347)	2.6 (18/682)								
腹痛			1.8 (2/112)	1.1 (1/90)	15.6 (15/96)	5.4 (18/335)					2.6 (18/682)								
むかつき			4.5 (5/112)		2.1 (2/96)	2.1 (7/335)					1.0 (7/682)								
胃痛			0.9 (1/112)	3.3 (3/90)	2.1 (2/96)	1.8 (6/335)			0.8 (1/124)	0.3 (1/347)	1.0 (7/682)								
下痢			3.6 (4/112)	1.1 (1/90)	1.0 (1/96)	1.8 (6/335)					0.9 (6/682)								
胃不快感			2.7 (3/112)		1.0 (1/96)	1.2 (4/335)					0.6 (4/682)								
胸やけ					1.0 (1/96)	0.3 (1/335)					0.1 (1/682)								
胃炎					1.0 (1/96)	0.3 (1/335)					0.1 (1/682)								
胃腸障害			0.9 (1/112)			0.3 (1/335)					0.1 (1/682)								
胃腸炎				1.1 (1/90)		0.3 (1/335)					0.1 (1/682)								
腹部膨満感					1.0 (1/96)	0.3 (1/335)					0.1 (1/682)								
痔疾					1.0 (1/96)	0.3 (1/335)					0.1 (1/682)								
心窩部痛 (心窩部の疼痛)									0.6 (1/177)		0.3 (1/347)	0.1 (1/682)							
食欲不振									0.6 (1/177)		0.3 (1/347)	0.1 (1/682)							
頭痛	33.3 (11/33)	5.0 (1/20)	6.3 (7/112)	13.3 (12/90)	36.5 (35/96)	19.4 (65/335)	2.2 (1/46)	1.1 (2/177)	1.6 (2/124)	1.4 (5/347)	10.3 (70/682)								
めまい	6.1 (2/33)		1.8 (2/112)	6.7 (6/90)	5.2 (5/96)	4.5 (15/335)					2.2 (15/682)								
ふらつき			5.4 (6/112)	2.2 (2/90)		2.4 (8/335)			0.8 (1/124)	0.3 (1/347)	1.3 (9/682)								
眠気					6.3 (6/96)	1.8 (6/335)					0.9 (6/682)								
不眠 (症)					3.1 (3/96)	0.9 (3/335)					0.4 (3/682)								
いらいら感					2.1 (2/96)	0.6 (2/335)					0.3 (2/682)								
頭がぼーとする感じ	6.1 (2/33)					0.6 (2/335)					0.3 (2/682)								
頭重感									1.1 (2/177)	0.6 (2/347)	0.3 (2/682)								
頭部圧迫感				1.1 (1/90)		0.3 (1/335)					0.1 (1/682)								
手足のしびれ				1.1 (1/90)		0.3 (1/335)					0.1 (1/682)								
傾眠				1.1 (1/90)		0.3 (1/335)					0.1 (1/682)								
左膝痙攣					1.0 (1/96)	0.3 (1/335)					0.1 (1/682)								
貧血									1.7 (3/177)	1.6 (2/124)	1.4 (5/347)	0.7 (5/682)							
立ちくらみ					3.1 (3/96)	0.9 (3/335)					0.3 (1/347)	0.6 (4/682)							
動悸			0.9 (1/112)	1.1 (1/90)	1.0 (1/96)	0.9 (3/335)					0.4 (3/682)								
血圧低下			0.9 (1/112)			0.3 (1/335)					0.1 (1/682)								
起立不能			0.9 (1/112)			0.3 (1/335)					0.1 (1/682)								
播種性血管内凝固症候群									0.6 (1/177)	0.3 (1/347)	0.1 (1/682)								
浮腫									0.6 (1/177)	0.3 (1/347)	0.1 (1/682)								
右腋窩眼局性皮下浮腫										0.8 (1/124)	0.3 (1/347)	0.1 (1/682)							
発疹			2.7 (3/112)	1.1 (1/90)	2.1 (2/96)	1.8 (6/335)					0.9 (6/682)								
湿疹				1.1 (1/90)	1.0 (1/96)	0.6 (2/335)					0.3 (2/682)								
ざ瘡					2.1 (2/96)	0.6 (2/335)					0.3 (2/682)								
痒疹			0.9 (1/112)			0.3 (1/335)					0.1 (1/682)								
蕁麻疹					1.0 (1/96)	0.3 (1/335)					0.1 (1/682)								
肌荒れ					1.0 (1/96)	0.3 (1/335)					0.1 (1/682)								
多毛				1.1 (1/90)		0.3 (1/335)					0.1 (1/682)								
指腫脹爪剥離					1.0 (1/96)	0.3 (1/335)					0.1 (1/682)								

表ト-197 試験別・有害事象の種類別発現頻度一覧表（続き）

資料番号 試験の区分	ト-1	ト-2	ト-3	ト-4	ト-5	小計	ト-7	ト-8	ト-9	小計	合計
	前期第II相試験(漸増投与)	前期第II相試験(単回投与)	後期第II相試験	第III相比較試験	長期投与試験		前期第II相試験	後期第II相試験	第III相比較試験		
呼吸器系	かぜ症候群		1.8 (2/112)	7.8 (7/90)	34.4 (33/96)	12.5 (42/335)			0.8 (1/124)	0.3 (1/347)	6.3 (43/682)
	気管支喘息				6.3 (6/96)	1.8 (6/335)					0.9 (6/682)
	上気道炎		1.8 (2/112)	2.2 (2/90)		1.2 (4/335)					0.6 (4/682)
	鼻炎				4.2 (4/96)	1.2 (4/335)					0.6 (4/682)
	鼻閉	5.0 (1/20)		1.1 (1/90)	1.0 (1/96)	0.9 (3/335)					0.4 (3/682)
	アレルギー性鼻炎				2.1 (2/96)	0.6 (2/335)					0.3 (2/682)
	喘息発作				1.0 (1/96)	0.3 (1/335)					0.1 (1/682)
	呼吸障害					0.3 (1/335)		0.6 (1/177)		0.3 (1/347)	0.1 (1/682)
	乳房緊満(感)				3.1 (3/96)	0.9 (3/335)					0.4 (3/682)
	乳房痛		0.9 (1/112)			0.3 (1/335)					0.1 (1/682)
女性生殖器系	子宮線維筋腫			1.1 (1/90)		0.3 (1/335)					0.1 (1/682)
	卵巣過剰刺激症候群				1.0 (1/96)	0.3 (1/335)					0.1 (1/682)
	外陰部掻痒感				1.0 (1/96)	0.3 (1/335)					0.1 (1/682)
	外陰炎			1.1 (1/90)		0.3 (1/335)					0.1 (1/682)
	毛嚢炎(外陰部炎症)				1.0 (1/96)	0.3 (1/335)					0.1 (1/682)
	カンジダ膣外陰炎				1.0 (1/96)	0.3 (1/335)					0.1 (1/682)
	膣炎				1.0 (1/96)	0.3 (1/335)					0.1 (1/682)
	不正出血					0.3 (1/335)					0.1 (1/682)
	子宮内感染症							0.6 (1/177)		0.3 (1/347)	0.1 (1/682)
	発熱				1.1 (1/90)	3.1 (3/96)	1.2 (4/335)			0.8 (1/124)	0.7 (5/682)
その他	腰痛				4.2 (4/96)	1.2 (4/335)			0.8 (1/124)	0.3 (1/347)	0.7 (5/682)
	耳鳴			0.9 (1/112)		0.9 (3/335)					0.4 (3/682)
	目のかすみ				2.1 (2/96)	0.6 (2/335)		0.6 (1/177)		0.3 (1/347)	0.4 (3/682)
	脱毛			2.2 (2/90)		0.6 (2/335)					0.3 (2/682)
	肝機能障害		0.9 (1/112)			0.3 (1/335)		0.6 (1/177)		0.3 (1/347)	0.3 (2/682)
	口唇ヘルペス					0.6 (2/335)					0.3 (2/682)
	倦怠感					1.0 (1/96)		0.6 (1/177)		0.3 (1/347)	0.3 (2/682)
	ほてり					1.0 (1/96)			2.2 (1/46)	0.3 (1/347)	0.3 (2/682)
	疲れ目					1.0 (1/96)					0.1 (1/682)
	網膜変性			0.9 (1/112)			0.3 (1/335)				0.1 (1/682)
その他	網膜剥離		0.9 (1/112)			0.3 (1/335)					0.1 (1/682)
	耳閉感			1.1 (1/90)		0.3 (1/335)					0.1 (1/682)
	だるい					0.3 (1/335)					0.1 (1/682)
	花粉症				1.0 (1/96)	0.3 (1/335)					0.1 (1/682)
	悪寒・戦慄			0.9 (1/112)		0.3 (1/335)					0.1 (1/682)
	気分不快				1.1 (1/90)	0.3 (1/335)					0.1 (1/682)
	手のむくみ					0.3 (1/335)					0.1 (1/682)
	のぼせ					0.3 (1/335)					0.1 (1/682)
	口腔内ヘルペス病変		0.9 (1/112)			0.3 (1/335)					0.1 (1/682)
	咽頭痛					0.3 (1/335)					0.1 (1/682)
打撲症					1.0 (1/96)					0.1 (1/682)	
右手の痛み					1.0 (1/96)					0.1 (1/682)	
脂肪肝								0.8 (1/124)	0.3 (1/347)	0.1 (1/682)	
肝機能異常							0.6 (1/177)		0.3 (1/347)	0.1 (1/682)	
急性腎不全							0.6 (1/177)		0.3 (1/347)	0.1 (1/682)	
腎盂腎炎								0.8 (1/124)	0.3 (1/347)	0.1 (1/682)	
後陣痛							0.6 (1/177)		0.3 (1/347)	0.1 (1/682)	
妊娠中毒症							0.6 (1/177)		0.3 (1/347)	0.1 (1/682)	
恥骨結合開離(症)							0.6 (1/177)		0.3 (1/347)	0.1 (1/682)	
Hb および Ht の低下								0.8 (1/124)	0.3 (1/347)	0.1 (1/682)	
BUN/クレアチニンの上昇								0.8 (1/124)	0.3 (1/347)	0.1 (1/682)	

\*:ト-1 および ト-2 の重複症例 16 例は 1 例として集計した。

[高プロラクチン血症]

表ト-198 背景因子別有害事象発現頻度一覧表

背景因子		要因	評価対象例数	有害事象発現			中止	
				例数	率 (%)	件数	例数	率 (%)
年齢	30歳未満		155	60	38.7	171	7	4.5
	30歳以上		180	74	41.1	207	4	2.2
体重	50kg未満		111	45	40.5	124	5	4.5
	50kg以上		211	86	40.8	245	6	2.8
婚姻状況	未婚		99	33	33.3	107	4	4.0
	既婚		236	101	42.8	271	7	3.0
拳児希望	有り		178	76	42.7	182	7	3.9
	無し		157	58	36.9	196	4	2.5
妊娠歴	有り		140	64	45.7	200	4	2.9
	無し		195	70	35.9	178	7	3.6
主訴	月経異常		224	80	35.7	192	7	3.1
	乳汁漏出		195	84	43.1	266	4	2.1
	不妊		152	62	40.8	139	6	3.9
診断名	高 PRL 血性排卵障害		173	63	36.4	150	8	4.6
	高 PRL 血性下垂体腺腫		64	22	34.4	52	0	0.0
	乳汁漏出症		84	46	54.8	170	3	3.6
	その他*		14	3	21.4	6	0	0.0
合併症	有り		59	27	45.8	96	2	3.4
	無し		276	107	38.8	282	9	3.3
既往歴	有り		70	36	51.4	149	2	2.9
	無し		265	98	37.0	229	9	3.4
薬物治療歴	有り		199	83	41.7	252	4	2.0
	無し		136	51	37.5	126	7	5.1
開始時 PRL 値 (ng/mL)	15 未満		111	58	52.3	184	5	4.5
	15~50 未満		107	36	33.6	112	4	3.7
	50~100 未満		75	32	42.7	67	2	2.6
	100 以上		42	8	19.1	15	0	0.0
開始前排卵	有り		142	68	47.9	241	6	4.2
	無し		193	66	34.2	137	5	2.7
最終投与量 (/週)	申請用量未満 (<0.25 mg)		5	1	20.0	1	0	0.0
	申請用量 0.25~1.0 mg		318	128	40.3	346	11	3.5
	申請用量超 1.25 mg		12	5	41.7	31	0	0.0
服薬期間	14 週未満		106	46	43.4	93	5	4.7
	14 週~26 週未満		153	44	28.8	101	5	3.3
	26 週以上		76	44	57.9	184	1	1.3

\* : 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

表ト-199 背景因子別有害事象発現頻度一覧表

背景因子	要因	評価対象例数	有害事象発現			中止	
			例数	率 (%)	件数	例数	率 (%)
年齢	30歳未満	180	12	6.7	14	0	0.0
	30歳以上	167	20	12.0	29	1	0.6
体重	50kg未満	49	4	8.2	5	1	2.0
	50kg以上	252	24	9.5	32	0	0.0
妊娠歴	有り	225	20	8.9	28	0	0.0
	無し	122	12	9.8	15	1	0.8
分娩週数	22週未満	38	3	7.9	4	0	0.0
	22～36週	135	14	10.4	23	1	0.7
	37週以上	173	15	8.7	16	0	0.0
乳汁分泌抑制理由	死産・新生児死亡	167	16	9.6	23	0	0.0
	母体の疾患	114	9	7.9	9	0	0.0
	母乳へ移行する薬剤の服用	45	6	13.3	9	1	2.2
	その他	21	1	4.8	2	0	0.0
合併症	有り	196	21	10.7	29	1	0.5
	無し	151	11	7.3	14	0	0.0
既往歴	有り	85	11	12.9	15	1	1.2
	無し	262	21	8.0	28	0	0.0
薬物治療歴	有り	186	18	9.7	25	0	0.0
	無し	160	14	8.8	18	1	0.6
開始時PRL値 (ng/mL)	15未満	20	1	5.0	1	0	0.0
	15～50未満	118	8	6.8	12	0	0.0
	50～100未満	119	13	10.9	16	1	0.8
	100以上	83	10	12.0	14	0	0.0
開始時乳汁分泌	有り	151	11	7.3	13	0	0.0
	無し	194	21	10.8	30	1	0.5
開始時乳房緊満感	有り	73	7	9.6	10	1	1.4
	無し	273	25	9.2	33	0	0.0
投与量	申請用量未満	150	12	8.0	16	0	0.0
	0.5mg、0.75mg						
	申請用量1.0mg	197	20	10.2	27	1	0.5

表ト-200 試験別・副作用の種類別発現頻度一覧表

申請効能 資料番号	高プロラクチン血症性排卵障害、高プロラクチン血症下垂体腺腫、乳汁漏出症										産褥性乳汁分泌抑制			合計							
	ト-1		ト-2		ト-3		ト-4		ト-5		ト-6		ト-7		ト-8		ト-9		小計		
	前期第II相試験 試験(漸増投与)	計14施設 他、 計14施設	前期第II相試験 試験(単回投与)	計13施設 他、 計13施設	後期第II相試験	計60施設 他、 計60施設	第III相比較試験	計95施設 他、 計95施設	長期投与試験	計93施設 他、 計93施設	前期第II相試験	計15施設 他、 計15施設	後期第II相試験		計60施設 他、 計60施設	第III相比較試験	計96施設 他、 計96施設	ト-9	ト-9	ト-9	ト-9
代表施設名 および施設数	33	20	112	90	96	335*	46	177	124	347	682										
安全性評価対象例数	5 (15.2)	4 (20.0)	15 (13.4)	25 (27.8)	33 (34.4)	82 (24.5)	1 (2.2)	7 (4.0)	5 (4.0)	13 (3.7)	95 (13.9)										
副作用発現例数(%)	13	5	52	45	81	196	3	8	7	18	214										
副作用発現件数																					
副作用種類(%)																					
消化器系	嘔気・悪心	12.1 (4/33)	15.0 (3/20)	13.4 (15/112)	10.0 (9/90)	17.7 (17/96)	14.3 (48/335)	2.2 (1/46)	0.6 (1/177)	0.8 (1/124)	0.9 (3/347)	7.5 (51/682)									
	嘔吐			3.6 (4/112)	3.3 (3/90)	6.3 (6/96)	3.9 (13/335)					1.9 (13/682)									
	便秘				6.7 (6/90)	7.3 (7/96)	3.9 (13/335)					1.9 (13/682)									
	むかつき			3.6 (4/112)		2.1 (2/96)	1.8 (6/335)					0.9 (6/682)									
	腹痛			1.8 (2/112)		3.1 (3/96)	1.5 (5/335)					0.7 (5/682)									
	下痢			3.6 (4/112)	1.1 (1/90)		1.5 (5/335)					0.7 (5/682)									
	胃不快感			2.7 (3/112)		1.0 (1/96)	1.2 (4/335)					0.6 (4/682)									
	胃痛				1.1 (1/90)		0.3 (1/335)					0.3 (2/682)									
	胸やけ					1.0 (1/96)	0.3 (1/335)					0.1 (1/682)									
	胃炎					1.0 (1/96)	0.3 (1/335)					0.1 (1/682)									
	腹部膨満感					1.0 (1/96)	0.3 (1/335)					0.1 (1/682)									
	食欲不振											0.1 (1/682)									
	頭痛	15.2 (5/33)	5.0 (1/20)	4.5 (5/112)	6.7 (6/90)	20.8 (20/96)	11.0 (37/335)	2.2 (1/46)	0.6 (1/177)	0.3 (1/347)	0.1 (1/682)										
	めまい	6.1 (2/33)		1.8 (2/112)	6.7 (6/90)	2.1 (2/96)	3.6 (12/335)					6.0 (41/682)									
ふらつき			5.4 (6/112)	2.2 (2/90)		2.4 (8/335)					1.8 (12/682)										
眠気					5.2 (5/96)	1.5 (5/335)					1.3 (9/682)										
いらいら感					2.1 (2/96)	0.6 (2/335)					0.7 (5/682)										
頭がぼーとする感じ	6.1 (2/33)					0.6 (2/335)					0.3 (2/682)										
頭部圧迫感				1.1 (1/90)		0.3 (1/335)					0.1 (1/682)										
手足のしびれ				1.1 (1/90)		0.3 (1/335)					0.1 (1/682)										
傾眠				1.1 (1/90)		0.3 (1/335)					0.1 (1/682)										
頭重感											0.1 (1/682)										
立ちくらみ					3.1 (3/96)	0.9 (3/335)					0.1 (1/682)										
動悸				1.1 (1/90)		0.6 (2/335)					0.6 (4/682)										
血圧低下						0.3 (1/335)					0.3 (2/682)										
起立不能						0.3 (1/335)					0.1 (1/682)										
浮腫						0.3 (1/335)					0.1 (1/682)										
発疹			2.7 (3/112)		1.0 (1/96)	1.2 (4/335)					0.6 (4/682)										
目のチカチカ感					2.1 (2/96)	0.6 (2/335)					0.4 (3/682)										
耳鳴				2.2 (2/90)		0.6 (2/335)					0.3 (2/682)										
ざ瘡					2.1 (2/96)	0.6 (2/335)					0.3 (2/682)										
倦怠感					1.0 (1/96)	0.3 (1/335)					0.3 (2/682)										
ほてり					1.0 (1/96)	0.3 (1/335)					0.3 (2/682)										
鼻閉		5.0 (1/20)				0.3 (1/335)					0.1 (1/682)										
悪寒・戦慄					0.9 (1/112)	0.3 (1/335)					0.1 (1/682)										
耳閉感				1.1 (1/90)		0.3 (1/335)					0.1 (1/682)										
発熱				1.1 (1/90)		0.3 (1/335)					0.1 (1/682)										
気分不快				1.1 (1/90)		0.3 (1/335)					0.1 (1/682)										
多毛				1.1 (1/90)		0.3 (1/335)					0.1 (1/682)										
脱毛				1.1 (1/90)		0.3 (1/335)					0.1 (1/682)										
不正出血					1.0 (1/96)	0.3 (1/335)					0.1 (1/682)										
手のむくみ					1.0 (1/96)	0.3 (1/335)					0.1 (1/682)										
のぼせ					1.0 (1/96)	0.3 (1/335)					0.1 (1/682)										
脂肪肝											0.1 (1/682)										
BUN,クレアチニンの上昇											0.1 (1/682)										

\*:ト-1 およびト-2の重複症例16例は1例として集計した。

表ト-201 背景因子別副作用発現頻度一覧表

背景因子	要因	評価対象例数	副作用発現			中止	
			例数	率 (%)	件数	例数	率 (%)
年齢	30歳未満	155	37	23.9	72	7	4.5
	30歳以上	180	45	25.0	117	3	1.7
体重	50 kg 未満	111	26	23.4	70	5	4.5
	50 kg 以上	211	55	26.1	117	5	2.4
婚姻状況	未婚	99	17	17.2	22	4	4.0
	既婚	236	65	27.5	167	6	2.5
育児希望	有り	178	50	28.1	121	6	3.4
	無し	157	32	20.4	68	4	2.5
妊娠歴	有り	140	43	30.7	107	4	2.9
	無し	195	39	20.0	82	6	3.1
主訴	月経異常	224	47	21.0	95	7	3.1
	乳汁漏出	195	51	26.2	118	4	2.1
	不妊	152	39	25.7	85	5	3.3
診断名	高 PRL 血性排卵障害	173	39	22.5	85	7	4.0
	高 PRL 血性下垂体腺腫	64	10	15.6	22	0	0.0
	乳汁漏出症	84	31	36.9	78	3	3.6
	その他*	14	2	14.3	4	0	0.0
合併症	有り	59	17	28.8	51	1	1.7
	無し	276	65	23.6	138	9	3.3
既往歴	有り	70	21	30.0	64	2	2.9
	無し	265	61	23.0	125	8	3.0
薬物治療歴	有り	199	53	26.6	112	4	2.0
	無し	136	29	21.3	77	6	4.4
開始時 PRL 値 (ng/mL)	15 未満	111	40	36.0	111	5	4.5
	15~50 未満	107	24	22.4	50	4	3.7
	50~100 未満	75	15	20.0	25	1	1.3
	100 以上	42	3	7.1	3	0	0.0
開始前排卵	有り	142	43	30.3	119	5	3.5
	無し	193	39	20.2	70	5	2.6
最終投与量 (週)	申請用量未満 (<0.25 mg)	5	1	20.0	1	0	0.0
	申請用量 0.25~1.0 mg	318	77	24.2	179	10	3.1
	申請用量超 1.25 mg	12	4	33.3	9	0	0.0
服薬期間	14 週未満	106	30	28.3	62	4	3.8
	14 週~26 週未満	153	31	20.3	68	5	3.3
	26 週以上	76	21	27.6	59	1	1.3

\* : 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

## 〔産褥性乳汁分泌抑制〕

表ト-202 背景因子別副作用発現頻度一覧表

背景因子	要因	評価対象例数	副作用発現			中止	
			例数	率 (%)	件数	例数	率 (%)
年齢	30歳未満	180	2	1.1	3	0	0.0
	30歳以上	167	11	6.6	15	1	0.6
体重	50kg未満	49	1	2.0	1	1	2.0
	50kg以上	252	10	4.0	13	0	0.0
妊娠歴	有り	225	10	4.4	14	0	0.0
	無し	122	3	2.5	4	1	0.8
分娩週数	22週未満	38	1	2.6	1	0	0.0
	22～36週	135	5	3.7	9	1	0.7
	37週以上	173	7	4.0	8	0	0.0
乳汁分泌抑制理由	死産・新生児死亡	167	7	4.2	9	0	0.0
	母体の疾患	114	3	2.6	3	0	0.0
	母乳へ移行する薬剤の服用	45	2	4.4	4	1	2.2
	その他	21	1	4.8	2	0	0.0
合併症	有り	196	7	3.6	10	1	0.5
	無し	151	6	4.0	8	0	0.0
既往歴	有り	85	4	4.7	6	1	1.2
	無し	262	9	3.4	12	0	0.0
薬物治療歴	有り	186	8	4.3	11	0	0.0
	無し	160	5	3.1	7	1	0.6
開始時PRL値 (ng/mL)	15未満	20	0	0.0	0	0	0.0
	15～50未満	118	4	3.4	7	0	0.0
	50～100未満	119	5	4.2	6	1	0.8
	100以上	83	4	4.8	5	0	0.0
開始時乳汁分泌	有り	151	5	3.3	7	0	0.0
	無し	194	8	4.1	11	1	0.5
開始時乳房緊満感	有り	73	7	9.6	9	1	1.4
	無し	273	6	2.2	9	0	0.0
投与量	申請用量未満	150	4	2.7	5	0	0.0
	0.5 mg、0.75 mg						
	申請用量 1.0 mg	197	9	4.6	13	1	0.5

表ト-203 試験別臨床検査値・理学検査異常変動一覧表

申請効能 資料番号	高プロラクチン血症性排卵障害、高プロラクチン血症下垂体腺腫、乳汁漏出症										産褥性乳汁分泌抑制			
	ト-1	ト-2	ト-3	ト-4	ト-5	小計		ト-7	ト-8	ト-9	小計		合計	
	前期第Ⅱ相試験 (漸増投与) 計14施設 他、 ト-1 計14施設	前期第Ⅱ相試験 (単回投与) 計13施設 他、 ト-2 計13施設	後期第Ⅱ相試験 計60施設 他、 ト-3 計60施設	第Ⅲ相比較試験 計95施設 他、 ト-4 計95施設	長期投与試験 計93施設 他、 ト-5 計93施設	335*		前期第Ⅱ相試験 計15施設 他、 ト-7 計15施設	後期第Ⅱ相試験 計60施設 他、 ト-8 計60施設	第Ⅲ相比較試験 計96施設 他、 ト-9 計96施設	347			682
安全性評価 対象例数	33	20	112	90	96	335*	46	177	124	347	682			
臨床検査値・理学検査 異常変動の種類	異常例数/異常変動評価例数	異常例数/異常変動評価例数	異常例数/異常変動評価例数	異常例数/異常変動評価例数	異常例数/異常変動評価例数	異常例数/異常変動評価例数*	異常例数/異常変動評価例数	異常例数/異常変動評価例数	異常例数/異常変動評価例数	異常例数/異常変動評価例数	異常例数/異常変動評価例数	異常例数/異常変動評価例数		
白血球数減少	0/25 (0)	0/17 (0)	0/59 (0)	0/70 (0)	1/80 (1.3)	1/238 (0.4)	0/40 (0)	0/131 (0)	1/102 (1.0)	1/273 (0.4)	2/511 (0.4)			
赤血球数	0/25 (0)	0/17 (0)	0/59 (0)	0/70 (0)	0/80 (0)	0/238	0/40 (0)	0/131 (0)	0/102 (0)	0/273	0/511			
ヘモグロビン	0/25 (0)	0/17 (0)	0/59 (0)	0/70 (0)	0/80 (0)	0/238	0/40 (0)	0/131 (0)	0/102 (0)	0/273	0/511			
ヘマトクリット	0/25 (0)	0/17 (0)	0/59 (0)	0/70 (0)	0/80 (0)	0/238	0/40 (0)	0/131 (0)	0/102 (0)	0/273	0/511			
血小板数減少	0/25 (0)	0/17 (0)	0/59 (0)	0/70 (0)	1/80 (1.3)	1/238 (0.4)	0/40 (0)	0/129 (0)	0/102 (0)	0/271	1/509 (0.2)			
血小板数増加	0/25 (0)	0/17 (0)	0/59 (0)	0/70 (0)	0/80 (0)	0/238	0/40 (0)	1/129 (0.8)	4/102 (3.9)	5/271 (1.8)	5/509 (1.0)			
Stab.	0/10 (0)	0/7 (0)	0/29 (0)	0/62 (0)	0/70 (0)	0/174	0/19 (0)	0/61 (0)	0/80 (0)	0/160	0/334			
Seg.減少	0/10 (0)	0/7 (0)	0/30 (0)	0/62 (0)	1/70 (1.4)	1/175 (0.6)	0/19 (0)	0/62 (0)	0/80 (0)	0/161	1/336 (0.3)			
Neutro.	0/10 (0)	0/5 (0)	0/14 (0)	0/62 (0)	0/0 (0)	0/24	0/4 (0)	0/10 (0)	0/1 (0)	0/15	0/39			
Eosino.	0/20 (0)	0/12 (0)	0/46 (0)	0/62 (0)	0/72 (0)	0/203	0/28 (0)	0/86 (0)	0/81 (0)	0/195	0/398			
Baso.	0/19 (0)	0/12 (0)	0/44 (0)	0/62 (0)	0/72 (0)	0/200	0/28 (0)	0/84 (0)	0/80 (0)	0/192	0/392			
Mono.	0/20 (0)	0/12 (0)	0/45 (0)	0/62 (0)	0/72 (0)	0/202	0/29 (0)	0/86 (0)	0/81 (0)	0/196	0/398			
Lympho.	0/20 (0)	0/12 (0)	0/46 (0)	0/62 (0)	0/72 (0)	0/203	0/29 (0)	0/87 (0)	0/81 (0)	0/197	0/400			
GOT 上昇	0/30 (0)	0/18 (0)	0/90 (0)	0/81 (0)	0/87 (0)	0/292	1/40 (2.5)	2/150 (1.3)	6/120 (5.0)	9/310 (2.9)	9/602 (1.5)			
GPT 上昇	0/30 (0)	0/18 (0)	0/90 (0)	1/82 (1.2)	1/89 (1.1)	2/295 (0.7)	1/40 (2.5)	3/150 (2.0)	6/120 (5.0)	10/310 (3.2)	12/605 (2.0)			
ALP	0/30 (0)	0/18 (0)	0/90 (0)	0/81 (0)	0/87 (0)	0/292	0/40 (0)	0/147 (0)	0/120 (0)	0/307	0/599			
γ-GTP 上昇	0/30 (0)	0/18 (0)	0/90 (0)	0/82 (0)	0/89 (0)	0/295	0/40 (0)	1/147 (0.7)	2/120 (1.7)	3/307 (1.0)	3/602 (0.5)			
LDH 上昇	0/30 (0)	0/18 (0)	1/90 (1.1)	0/81 (0)	1/87 (1.1)	2/292 (0.7)	0/40 (0)	1/148 (0.7)	2/119 (1.7)	3/307 (1.0)	5/599 (0.8)			
総ビリルビン	0/30 (0)	0/18 (0)	0/89 (0)	0/78 (0)	0/87 (0)	0/288	0/40 (0)	0/148 (0)	0/120 (0)	0/308	0/596			
BUN 上昇	0/30 (0)	0/18 (0)	0/89 (0)	0/80 (0)	0/89 (0)	0/292	0/40 (0)	0/148 (0)	1/119 (0.8)	1/307 (0.3)	1/599 (0.2)			
クレアチニン上昇	0/30 (0)	0/18 (0)	0/89 (0)	0/80 (0)	0/89 (0)	0/292	0/40 (0)	0/149 (0)	1/119 (0.8)	1/308 (0.3)	1/600 (0.2)			
総コレステロール上昇	0/30 (0)	0/18 (0)	0/89 (0)	0/80 (0)	0/89 (0)	0/292	1/37 (2.7)	2/148 (1.4)	2/120 (1.7)	5/305 (1.6)	5/597 (0.8)			
トリグリセリド*上昇	0/30 (0)	0/18 (0)	0/89 (0)	1/80 (1.3)	6/89 (6.7)	7/292 (2.4)	0/37 (0)	2/147 (1.4)	2/120 (1.7)	4/304 (1.3)	11/596 (1.8)			
Na 上昇	0/30 (0)	0/18 (0)	0/89 (0)	0/80 (0)	1/88 (1.1)	1/291 (0.3)	0/39 (0)	0/149 (0)	0/119 (0)	0/307	1/598 (0.2)			
K 上昇	0/30 (0)	0/18 (0)	0/89 (0)	0/76 (0)	0/83 (0)	0/282	0/39 (0)	1/149 (0.7)	0/117 (0)	1/305 (0.3)	1/587 (0.2)			
Cl	0/30 (0)	0/18 (0)	0/89 (0)	0/80 (0)	0/89 (0)	0/292	0/39 (0)	0/149 (0)	0/119 (0)	0/307	0/599			
Ca	0/30 (0)	0/18 (0)	0/89 (0)	0/79 (0)	0/87 (0)	0/289	0/38 (0)	0/147 (0)	0/119 (0)	0/304	0/593			
P 上昇	0/30 (0)	0/18 (0)	0/88 (0)	0/79 (0)	0/87 (0)	0/288	0/38 (0)	0/147 (0)	1/118 (0.8)	1/303 (0.3)	1/591 (0.2)			
尿蛋白陽性化	0/23 (0)	0/15 (0)	0/55 (0)	0/71 (0)	1/83 (1.2)	1/235 (0.4)	0/32 (0)	0/129 (0)	2/121 (1.7)	2/282 (0.7)	3/517 (0.6)			
血糖	0/23 (0)	0/15 (0)	0/55 (0)	0/71 (0)	0/83 (0)	0/235	0/32 (0)	0/128 (0)	0/121 (0)	0/281	0/516			
カドベリノゲン	0/23 (0)	0/15 (0)	0/55 (0)	0/71 (0)	0/83 (0)	0/235	0/31 (0)	0/120 (0)	0/121 (0)	0/272	0/507			
理学検査														
心電図	0/12 (0)	0/12 (0)	0/42 (0)	0/25 (0)	0/27 (0)	0/108	0/27 (0)	0/87 (0)	0/59 (0)	0/173	0/281			

\*: ト-1およびト-2の重複症例16例は1例として集計した。

投与前後の検査が実施された症例を評価対象とした。ただし、異常変動が「有」と判定されている場合は、前値が測定されていなくても評価対象とした。

例数(%)

表ト-204 重篤な有害事象のまとめ

器官別分類	有害事象 項目 (60例)	重篤性		転帰				因果関係		情報不足						
		死亡	入院・入院期間延長	永続的・重大な機能不全	生命を脅かした	重篤	先天異常	胎児死亡	回復		軽快	未回復	胎児における死亡	不明	否定できない	肯定できる
皮膚・皮膚付属器障害	痂皮、消化管障害、肝機能異常、脱毛(症)、喘息、薬効過少、頭痛、ステープルス・ジョンソン症候群、呼吸困難、心拍数増加、蕁麻疹、過敏症	1										1		1		
筋・骨格系障害	下顎隆起		1									1		1		
中枢・末梢神経障害	痙攣、大発作(緊張性間代性痙攣)	1		1				1					1			
	大発作痙攣(てんかん発作)及びそれに伴う筋力低下	1		1				1					1			
	昏睡		1									1	1			
	頭蓋内圧亢進、乳頭浮腫、中心視力低下	1	1					1				1				
	頭蓋内出血、視覚異常				1							1	1			
	片麻痺				1			1						1		
	顔面麻痺、言語障害			1				1					1			
	視神経炎(球後)			1									1	1		
	自殺	1												1		
自律神経系障害	血圧低下、発疹、嘔気、嘔吐、ふらつき、立てない、悪寒・戦慄、下痢、頭痛	1						1				1				
	失神		1					1					1			
	動悸、上室性頻脈	1						1						1		
視覚障害	霧視(感)、盲			1								1	1			
	視力消失			1				1					1			
	視力消失、視覚異常			1				1					1			
精神障害	うつ病	1		1					1			1				
消化管障害	歯牙障害		1								1	1				
代謝・栄養障害	糖尿病			1					1				1			
内分泌障害	副腎不全	1		1			1						1			
心・血管障害(一般)	中毒性ショック症候群	1					1					1				
心拍数・心リズム障害	心房細動、心房内血栓、心不全	1							1			1				
血管(心臓外)障害	左尾状核出血、高血圧悪化、糖尿病、肝炎	1		1					1			1				
血小板・出血凝固障害	DIC、肝不全(劇症肝炎)	1											1			
	門脈血栓(症)				1							1	1			
女性生殖(器)障害	子宮外妊娠(破裂)	1										1	1			
	自然流産(流産)						12				12		12			
	子宮内曝露				2						2		2			
胎児障害	胎児障害(18トリソミー)					1						1	1			
	胎児における口唇裂、口蓋裂、右後頭部脳ヘルニア、反側性下肢痙攣					1				1		1				
	胎児における21トリソミー(選択的流産)					1				1		1				
	多発性奇形(臍帯ヘルニア、右腎發育不全、尿道閉塞、膀胱拡張、左水尿管症、水腎症、肛門閉鎖、潜在性二分脊椎(脊椎破裂))					1						1	1			
	髄膜瘤、流産					1					1	1				
	頭蓋骨奇形、腫瘍、心房中隔欠損、流産					1					1	1				
	あざらし肢(症)、子宮内曝露、多発奇形					1					1	1				
新生児・乳児障害	新生児における口蓋裂					1						1	1			
	新生児における口唇口蓋裂					1						1	1			
	發育遅延、言語障害(子宮内曝露2歳児)		1									1	1			
	脳症、子宮内曝露					1					1	1				
	新生児における外反踵足、色素性母斑					1						1	1			
	新生児における股関節クリック音					1						1	1			
	先天性奇形、子宮内曝露					1				1		1				
	高インスリン血症、子宮内曝露	1		1								1	1			
	新生児の尿道下裂					1				1		1				
	新生児緊張低下、發育遅延、子宮内曝露					1				1		1				
	先天性心疾患、子宮内曝露					1				1			1			
	声帯麻痺、父系子宮内曝露					1						1	1			
合計		2	16	9	7	5	14	14	12	0	8	18	20	35	3	22

表ト-205 重篤な有害事象のまとめ

器官別分類	有害事象 項目 (39例)	重篤性						転帰				因果関係				
		死亡	入院・入院期間延長	永続的・重大な機能不全	生命を脅かした	重篤	先天異常	胎児死亡	回復	軽快	未回復	胎児における死亡	不明	否定できない	否定できる	情報不足
中枢・末梢神経系障害	錯乱			1						1			1			
	無動、運動過多		1					1					1			
	低ナトリウム血症、錯乱		1					1					1			
	衝動行動、攻撃性、興奮性、幻聴			1				1					1			
精神障害	オンオフ現象		1									1	1			
	幻覚、妄想	1											1			
	幻覚、錯乱	1	1										1			
消化管障害	妄想、うつ病		1		1							1	1			
	イレウス		1					1					1			
肝・胆道系障害	ビリルビン値上昇、 $\gamma$ -GTP					1		1					1			
	インフルエンザ様症候群、斑状丘疹状皮疹、頭痛、発熱、肝腫、ビリルビン値上昇、肝機能検査異常		1							1			1			
代謝・栄養障害	石灰沈着症					1		1					1			
心・血管障害	急性心不全	1													1	
	肺水腫				1			1					1			
	血管炎の可能性、胸膜肺変化の可能性、下肢のしびれ	1											1			
	好酸球増多、四肢不全麻痺、錯乱、胸膜炎、血管炎、肺炎	1	1													1
	咽頭浮腫・喉頭水腫		1		1					1			1			
心筋・心内膜・心膜・弁膜障害	顔面浮腫、肺うっ血					1		1					1			
	冠動脈攣縮（狭心症）、心筋梗塞		1		1			1					1			
心拍数・心リズム障害	総コレステロール上昇、LDH上昇、CPK上昇、心肥大、浮腫		1							1			1			
	心室不全収縮、不整脈					1				1			1			
呼吸器系障害	肺炎	1											1			
	肺炎、細菌感染	1													1	
	肺炎、肺水腫		1		1					1			1			
	間質性肺炎	1											1			
	胸水		1					1					1			
	胸水、心膜浸出液、肺高血圧		1					1				1	1			
	過換気		1					1					1			
	肺浸潤（間質性肺炎）		1							1			1			
	呼吸困難、めまい、胸水、期外収縮		1					1					1			
	呼吸困難、期外収縮				1			1					1			
赤血球障害	肺線維変化	1											1			
女性生殖(器)障害	汎血球減少（症）、肝機能異常				1			1					1			
	月経過多、抑鬱症状の悪化			1				1					1			
一般的全身障害	死亡	2														2
	中毒症状、投薬過誤、嘔吐、悪心(患者の子供が誤って服用)		1									1	1			
	横紋筋融解	1											1			
合計		12	18	3	7	4	0	0	16	0	7	0	4	33	1	4

### 3. 市販後安全性情報

本薬は 1992 年 3 月にスウェーデンにおいて「産褥性乳汁分泌抑制」の効能を取得して以来、「高プロラクチン血症」、「乳汁分泌阻害」および「パーキンソン病」の治療薬として 2001 年 9 月現在、世界約 60 カ国で市販されている。

2001 年 3 月までの 9 年間の市販後有害事象一覧を表ト-206に示した。

10 件以上の高頻度で報告された症状としては、頭痛 23 件、めまい 11 件、うつ病 14 件、嘔気 13 件、子宮内曝露 93 件、流産 12 件、正常新生児 11 件、効果不良 69 件であった。また、「胎児障害」および「新生児・乳児障害」の発現件数は合計 39 件（正常分娩および正常新生児を除く）であった。

市販後に報告される有害事象は既往歴、合併症、妊娠歴等の情報が不足していることが多く、厳密な安全性評価を行うことは困難であるが、高プロラクチン血症患者の 1996 年 11 月～1998 年 2 月（1 年 4 ヶ月間）における使用患者数は 66,300 例と推計され、これまでに相当数の患者に投与されていることを考慮すると、妊婦および胎児・新生児に関する有害事象と本薬との関連性は低いものとする。

表ト-206 市販後有害事象一覧

器官別大分類	有害事象名	件数
皮膚・皮膚付属器障害		47
	脱毛（症）	5
	発疹	5
	そう痒（症）	4
	毛髪脱落	4
	ざ瘡	3
	蕁麻疹	2
	そう痒感	2
	皮疹	2
	血管浮腫	1
	紅斑性発疹	1
	紅斑	1
	紅斑性皮疹	1
	湿疹	1
	接触（性）皮膚炎	1
	多毛（症）	1
	丘疹性皮疹	1
	斑状皮疹	1
	色素脱失（色）斑	1
	皮膚疾患	1
	皮膚菲薄化	1
	皮膚変色	1
	皮膚色素沈着	1
	毛の質異常（色以外）	1
	皮膚乾燥	1
	毛髪異常成長	1
毛髪疾患	1	
スティーブンス・ジョンソン症候群	1	
痂皮形成	1	
筋・骨格系障害		18
	関節痛	7
	筋（肉）痛	4
	筋痙直	2
	関節硬直	1
	筋骨格痛	1
	骨痛	1
	筋攣縮	1
	筋脱力	1
膠原病		2
	リウマチ様関節炎	1
	多発性筋炎	1

表ト-206 市販後有害事象一覧（続き）

器官別大分類	有害事象名	件数
中枢・末梢神経系障害		98
	頭痛	23
	めまい	11
	異常感覚	5
	皮膚刺痛（感）	4
	錯乱	3
	下垂体良性腫瘍	3
	平衡障害	2
	片側不全麻痺	2
	皮膚感覚過敏	2
	浮腫性めまい	2
	失神（様）発作	2
	偏頭痛悪化	2
	末梢神経障害	2
	ジスキネジア	1
	てんかん	1
	てんかん増悪	1
	大発作痙攣	1
	強直性間代性痙攣	1
	痙攣	1
	激越	1
	眩暈	1
	回転性眩暈	1
	言語障害	1
	低血糖性昏睡	1
	意識混濁	1
	うずき	1
	遠位感覚異常	1
	冷感	1
	失語症	1
	多発性神経根炎	1
	錐体外路障害	1
	両下腿痙直	1
	下肢痙直	1
	下肢しびれ（感）	1
	四肢しびれ（感）	1
	脳症	1
	半盲	1
	偏頭痛	1
	片麻痺	1
	めまい感	1
	運動障害	1
	多発性硬化症悪化	1
	末梢神経損傷	1
	知覚不全	1
	錯感覚	1
	鎮静	1
頭頸部の筋緊張の改善	1	
行動の改善	1	

表ト-206 市販後有害事象一覧（続き）

器官別大分類	有害事象名	件数
自律神経系障害		10
	潮紅（フラッシング）	5
	失神	4
	意識喪失	1
視覚障害		21
	視力障害	4
	視力低下	4
	うっ血乳頭	1
	眼痛	1
	眼刺激（症状）	1
	色弱	1
	視野欠損	1
	周辺視力低下	1
	視覚異常	1
	盲	1
	眼の乾燥	1
	黄斑部浮腫	1
	眼球疱疹	1
	球後視神経炎	1
霧視感	1	
聴覚・前庭障害		8
	難聴	5
	耳鳴	3
精神障害		59
	うつ病	14
	神経過敏（症）	4
	不眠（症）	4
	幻覚	3
	不安	3
	気分動揺	2
	健忘（症）	2
	狂暴	2
	過敏症	2
	刺激性	2
	集中力低下	2
	メランコリー	1
	気分変動	1
	傾眠	1
	眠気	1
	覚醒遅延	1
	記憶障害	1
	記憶喪失	1
	自殺企図	1
	譫妄	1
	躁病反応	1
	緊張感	1
	恐怖	1
	悪夢	1
	抑うつ状態	1
	精神障害	1
軽躁	1	
性欲喪失	1	
人格障害	1	
自信喪失	1	

表ト-206 市販後有害事象一覧（続き）

器官別大分類	有害事象名	件数
消化管障害		61
	嘔気	13
	嘔吐	7
	便秘	5
	腹痛	4
	食欲不振	3
	悪心	2
	下痢	2
	消化不良	2
	胃炎	1
	胃粘膜糜爛	1
	胃腸出血	1
	胃腸過敏	1
	潰瘍性大腸炎悪化	1
	咽頭刺激（感）	1
	口内出血	1
	歯牙障害	1
	歯の異常	1
	脂肪便	1
	食欲亢進	1
	膵炎	1
	上腹部痛	1
	鼓腸	1
	胃灼熱感	1
	胃疼痛	1
	腹部痙直	1
	心窩部痛（心窩部の疼痛）	1
	メレナ	1
	黒色便	1
	歯痛	1
憩室炎	1	
歯肉（齦）炎	1	
肝臓・胆管系障害		6
	肝機能検査異常	3
	肝炎	1
	高インスリン血症	1
	肝酵素上昇	1
代謝・栄養障害		12
	口渇	2
	脂肪ジストロフィー	1
	糖尿病	1
	インスリン依存性糖尿病	1
	コリンエステラーゼ低下	1
	トリグリセライド上昇	1
	ビタミンB <sub>12</sub> 欠乏（症）	1
	高血糖	1
	低血糖	1
	血中尿酸増加	1
	血糖異常	1

表ト-206 市販後有害事象一覧（続き）

器官別大分類	有害事象名	件数
内分泌障害		9
	甲状腺機能亢進症	1
	甲状腺腫大	1
	甲状腺機能異常	1
	副腎クリーゼ	1
	プロラクチン（値）上昇	1
	テストステロン減少	1
	TSH上昇	1
	トルコ鞍空虚	1
	プロラクチンレベル整復不十分	1
心・血管障害（一般）		16
	起立性低血圧	5
	高血圧	2
	血圧上昇	2
	黒くらみ（非記憶喪失性）	2
	虚脱	1
	心疾患	1
	低血圧	1
	血圧低下	1
	高血圧悪化	1
	心筋・心内膜・心膜・弁膜障害	
冠動脈疾患		1
狭心症悪化		1
心拍数・心リズム障害		12
	動悸	8
	徐脈	2
	上室性頻脈	1
	心拍数増加	1
血管（心臓外）障害		8
	レイノー現象	2
	血管炎	1
	血管痙攣	1
	脳出血	1
	頭蓋内出血	1
	一過性（脳）虚血発作	1
	大脳動脈攣縮	1
呼吸器系障害		12
	呼吸困難	2
	咽頭炎	1
	胸水	1
	胸膜線維症	1
	咳	1
	喘息	1
	鼻閉	1
	鼻炎	1
	鼻漏	1
	洞うつ血	1
	無呼吸	1

表ト-206 市販後有害事象一覧（続き）

器官別大分類	有害事象名	件数
赤血球障害		2
	貧血	1
	大赤血球症	1
白血球・網内系障害		3
	好中球減少	1
	白血球減少（症）	1
	リンパ球増多（症）	1
血小板・出血凝血障害		6
	鼻出血	3
	血小板減少（症）	1
	血栓（症）	1
	肺塞栓症	1
泌尿器系障害		4
	急性腎不全	1
	腎炎	1
	尿閉	1
	前立腺特異性抗原増加	1
女性生殖(器)障害		120
	子宮内曝露	93
	女性乳房痛	5
	月経異常	2
	乳房充血	2
	乳房圧痛	2
	無月経	2
	予定外妊娠	1
	月経過多	1
	月経困難症	1
	子宮内膜症	1
	子宮頸線維腫	1
	胎盤早期剥離	1
	外陰腔炎	1
	乳房縮小	1
	卵管炎	1
	子癇	1
	子癇前症	1
	乳腺炎	1
	卵巣機能不全	1
妊娠テスト陽性非検出	1	

表ト-206 市販後有害事象一覧（続き）

器官別大分類	有害事象名	件数
胎児障害		41
	流産	12
	正常分娩	7
	胎児仮死	2
	尿道下裂	2
	頭蓋骨奇形	2
	胎児障害	2
	稽留流産	1
	口蓋裂	1
	骨格奇形	1
	歯奇形	1
	死産	1
	心奇形	1
	髄膜瘤	1
	先天性奇形	1
	先天性心疾患	1
	肢欠損	1
	多発性先天異常	1
	発達遅延	1
	人工妊娠中絶	1
先天異常	1	
新生児・乳児障害		16
	正常新生児	11
	早産	2
	新生児黄疸	1
	新生児筋緊張低下	1
	母乳養育	1
一般的全身障害		135
	効果不良	69
	疲労	7
	体重増加	6
	体重減少	4
	疼痛	4
	多汗	3
	ほてり	3
	アレルギー反応	2
	顔面浮腫	2
	四肢疼痛	2
	発熱	2
	倦怠（感）	2
	消耗	2
	薬効過少	2
	腫脹	2
	眼窩周囲浮腫	2
	アレルギー	1
	薬物アレルギー	1
	さむけ	1
	眼瞼浮腫	1
	胸痛	1
	胸部圧痛	1
	薬物禁断症候群	1
	体液貯留	1
	下肢痛	1
	寝汗	1
	四肢が重い	1
	気分不良	1
	浮腫	1
	末梢性浮腫	1
	下肢浮腫	1
	手掌浮腫	1
全身脱力（感）	1	
中毒症状	1	
腫瘤	1	
インフルエンザ様症候群	1	
下肢痛	1	

表ト-206 市販後有害事象一覧（続き）

器官別大分類	有害事象名	件数
抵抗機構障害		4
	敗血症	2
	膣カンジダ症	1
	カンジダ症	1
二次用語		2
	転倒	2
その他		20
	相互作用	7
	過量投与	3
	その他	3
	飲酒	2
	記載なし	2
	臨床検査異常	1
	副作用なし	1
	情報不足	1