

ノルレボ錠 0.75mg
(レボノルゲストレル)

CTD 第2部

2.7 臨床概要

2.7.4 臨床的安全性の概要

株式会社そーせい



2.7.4 臨床的安全性の概要

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総合的な安全性評価計画及び安全性試験の記述

SOH-075 の安全性の臨床評価データパッケージとした臨床試験のリストを表 2.7.4.1-1 に示す。

なお、SOH-075 の臨床評価データパッケージの対象とした臨床試験については、医薬品医療機器総合機構との対面助言（1.13、平成 年 月 日 対面助言議事録）の結果、SOH-075 の安全性評価の主要な評価の対象資料として報告書 WHO2002 を採用し、報告書 WHO2002 を補完するために国内第 I 相臨床試験報告書 075-01 及び第 III 相臨床試験報告書 075-02 を評価資料、並びに報告書 WHO1998 及び報告書 UK/Norlevo/98/001 を参考資料と定義した。

表 2.7.4.1-1 安全性の臨床評価データパッケージとした臨床試験の一覧

報告書名	添付資料番号	試験内容	
報告書 WHO2002	5.3.5.1.2	国際大規模多施設共同臨床試験	<ul style="list-style-type: none"> WHO が実施した mifepristone 10 mg の 1 回経口投与、Gedeon Richter 社製のレボノルゲストレル 0.75 mg 錠・1 錠・12 時間間隔 2 回経口投与及びレボノルゲストレル 0.75mg 錠・2 錠・1 回経口投与の安全性及び有効性を比較するランダム化二重盲検比較試験
報告書 075-01	5.3.3.1.3	国内第 I 相臨床試験	<ul style="list-style-type: none"> 株式会社そーせい が HRA 社から導入した製剤 SOH-075（レボノルゲストレル 0.75mg 錠）・1 錠・1 回経口投与、1 錠・12 時間間隔 2 回経口投与及び 2 錠・1 回経口投与における安全性及び血漿中レボノルゲストレル濃度の薬物動態検討オープン試験 実施時期：20 年 月～20 年 月
報告書 075-02	5.3.5.2.2	国内第 III 相臨床試験	<ul style="list-style-type: none"> 株式会社そーせい が HRA 社から導入した製剤 SOH-075 2 錠・1 回経口投与時の安全性及び有効性を検討する非盲検試験 実施時期：20 年 月～20 年 月
報告書 WHO1998	5.3.5.1.1	国際大規模多施設共同臨床試験	<ul style="list-style-type: none"> WHO が実施した、Gedeon Richter 社製 レボノルゲストレル 0.75 mg 錠・1 錠・12 時間間隔 2 回経口投与と Yuzpe 法^{注)}の安全性及び有効性を検討するランダム化二重盲検比較試験
報告書 UK/Norlevo/98/001	5.3.5.2.1	海外第 III 相臨床試験	<ul style="list-style-type: none"> フランス HRA 社が英国において実施した、Norlevo[®] LNG 0.75mg（SOH-075）・1 錠・12 時間間隔 2 回経口投与時の安全性及び有効性を検討する非盲検試験 実施時期：19 年 月～19 年 月

注)：Yuzpe 法 エチニルエストラジオール 50µg 及びレボノルゲストレル 0.25mg の配合錠 2 錠を経口投与し、12 時間後にさらに 2 錠を経口投与する。



2.7.4.1.2 安全性の評価方法及び項目

2.7.4.1.2.1 安全性の評価方法及び項目

安全性の評価方法及び検査項目を、臨床試験ごとに表 2.7.4.1-2 に示す。

表 2.7.4.1-2 安全性評価の対象とした臨床試験ごとの安全性の評価方法及び検査項目

報告書番号	添付資料番号	試験の種類(対象)	安全性の評価方法及び検査項目
報告書 WHO 1998	5.3.5.1.1	国際大規模多施設共同臨床試験	被験者は副作用の日誌をつけ、出血のパターン及びフォローアップ来院時までの性交又は月経のいずれか先にあった方を記録した。 安全性の評価項目は副作用及び出血パターンの変化とした。
報告書 WHO 2002	5.3.5.1.2	国際大規模多施設共同臨床試験	薬剤投与後 1 週目までの副作用及び投与後最初の月経開始時期（月経開始予定日と実際の開始日との差）とした。
報告書 UK/Norlevo/98/001	5.3.5.2.1	海外第 III 相臨床試験	被験者は副作用の日誌をつけ、出血を記録した。 安全性の評価項目は副作用及び出血とした。
報告書 075-01	5.3.3.1.3	国内第 I 相臨床試験(薬物動態)(日本人健康女性)	<p>①有害事象及び副作用：</p> <ul style="list-style-type: none"> 有害事象（自覚症状、他覚所見、臨床検査値、理学的検査）の重症度は「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について（平成 4 年 6 月 29 日）」に従う。 薬剤との因果関係は「関連なし」、「多分関連あり」、「関連あり」、「不明」の 4 段階で判定する。 <p>②月経に関する調査、基礎体温</p> <p>③バイタルサイン：血圧、脈拍数及び体温</p> <p>④臨床検査：</p> <ul style="list-style-type: none"> 血液学的検査：赤血球数、白血球数、白血球分画（Neut、Lymph、Mono、Eosino、Baso）、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数 血液生化学的検査：総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、直接ビリルビン、A/G、AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP、LDH、γ-GTP、BUN（UN）、尿酸、CK（CPK）、総コレステロール、トリグリセライド、クレアチニン、Na、K、Cl、CRP 凝固・線溶系検査：フィブリノーゲン、プロトロンビン時間（PT）、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT） 内分泌学的検査：エストラジオール、プロゲステロン、LH、FSH、プロラクチン 尿検査：糖、蛋白、ウロビリノーゲン（定性） 免疫学的検査：梅毒血清反応（ガラス板法、TPHA）、HBs 抗原、HCV 抗原、HIV（human immunodeficiency virus）抗原・抗体
報告書 075-02	5.3.5.2.2	国内第 III 相臨床試験（日本人女性）	<p>①有害事象及び副作用：</p> <ul style="list-style-type: none"> 有害事象（自覚症状、他覚所見、臨床検査値、理学的検査）の重症度は「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について（平成 4 年 6 月 29 日）」に従う。 薬剤との因果関係は「関連なし」、「多分関連あり」、「関連あり」、「不明」の 4 段階で判定する。 <p>②月経に関する調査</p> <p>③バイタルサイン：血圧、脈拍数及び体温</p> <p>④臨床検査：</p> <ul style="list-style-type: none"> 血液学的検査：赤血球数、白血球数、白血球分画（Neut、Lymph、Mono、Eosino、Baso）、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数 血液生化学的検査：総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、直接ビリルビン、AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP、LDH、γ-GTP、BUN（UN）、尿酸、CK（CPK）、総コレステロール、トリグリセライド、クレアチニン、Na、K、Cl 内分泌学的検査：LH、FSH、E2、P4、hCG 尿検査：糖、蛋白、ウロビリノーゲン（定性）



国内臨床試験（報告書 075-01 及び報告書 075-02）での有害事象の評価では、自覚症状、他覚所見、発現日、重症度、重篤度、処置の有無、転帰、転帰日及び治験薬との因果関係に関する情報を収集した。また、報告書 075-01 では、月経周期を揃えてレボノルゲストレルの薬物動態を検討したため、薬剤投与は各被験者の月経開始 2～6 日目に行われた。また、薬剤投与前後 1 月経周期分の基礎体温を計測し、月経周期に対する影響について評価した。

2.7.4.1.2.2 有害事象と副作用

有害事象と薬剤との関連性評価は国内臨床試験（報告書 075-01 及び報告書 075-02）のみ実施し、海外臨床試験では実施しなかった。

したがって、後述する試験間での安全性の成績の比較では、主として副作用について言及した。

2.7.4.1.2.3 有害事象の重症度

有害事象の重症度の判断基準を表 2.7.4.1-3 に示す。

有害事象の重症度は国内臨床試験（報告書 075-01 及び報告書 075-02）においてのみ判定した。重症度の判定は「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について（平成 4 年 6 月 29 日 薬案第 80 号）」に従った。当該基準に記載がない疾患や症状は同表に準じて 3 段階評価した。

表 2.7.4.1-3 有害事象の重症度の判断基準

重症度	判断基準
グレード 1	軽微な有害事象と考えられるもの
グレード 2	重篤な有害事象でないが、軽微な有害事象でないもの
グレード 3	重篤な有害事象と考えられるもの 患者の体質や発現時の状態等によっては、死亡又は日常生活に支障をきたす程度の永続的な機能不全に陥るおそれのあるもの

2.7.4.1.2.4 併合解析計画

海外臨床試験では副作用に注目して安全性が評価されていることから、国内外のデータの比較可能性を考慮し、国内臨床試験の成績は副作用を中心に記述した。

なお、報告書 075-01 では SOH-075 の投与時期を月経開始 2～6 日目としており、報告書 075-02 の薬剤投与時期と異なる。そのため、国内で実施した 2 試験の結果は併合せず試験ごとに有害事象及び副作用を評価した。

2.7.4.1.2.5 部分集団解析計画

部分集団解析に必須となる、個々の被験者データの利用が可能な臨床試験は、国内臨床試験（報告書 075-01 及び報告書 075-02）のみであった。また、報告書 075-01 の被験者数は 1 群あたり 8 例（合計 24 例）と少数であり、部分集団解析は実質的に困難と考えた。

したがって、部分集団解析結果とその解釈は、報告書 075-02 の成績を中心に 2.7.4.5.1 及び 2.7.4.5.2 に記載した。



2.7.4.1.3 全般的な曝露状況

安全性評価の対象とした用法・用量は、レボノルゲストレル 0.75 mg 錠・1 錠・2 回経口投与とレボノルゲストレル 0.75 mg 錠・2 錠・1 回経口投与の 2 種類である。

各報告書の曝露状況をこの 2 種類の用法・用量別に表 2.7.4.1-4 に示す。

表 2.7.4.1-4 各臨床試験における薬剤の曝露被験者数

報告書番号	資料番号	試験の種類	用法・用量	曝露被験者数
報告書 WHO 1998	5.3.5.1.1	国際大規模多施設共同臨床試験	Gedeon Richter 社製 レボノルゲストレル 0.75mg 錠・1 錠・12 時間間隔 2 回経口投与	999
報告書 WHO 2002	5.3.5.1.2	国際大規模多施設共同臨床試験	Gedeon Richter 社製 レボノルゲストレル 0.75mg 錠・1 錠・12 時間間隔 2 回経口投与	1377
			Gedeon Richter 社製 レボノルゲストレル 0.75mg 錠・2 錠・1 回経口投与	1379
報告書 UK/Norlevo/98/001	5.3.5.2.1	海外第 III 相臨床試験	Norlevo® (レボノルゲストレル 0.75 mg 錠) ・1 錠・12 時間間隔 2 回経口投与	393
報告書 075-01	5.3.3.1.3	国内第 I 相臨床試験	SOH-075 (レボノルゲストレル 0.75 mg 錠) ・1 錠・12 時間間隔 2 回経口投与	8
			SOH-075 2 錠・1 回経口投与	8
報告書 075-02	5.3.5.2.2	国内第 III 相臨床試験	SOH-075 2 錠・1 回経口投与	65

安全性の評価対象とした 5 報告書の合計では、4229 例の被験者に薬剤を投与した。そのうち、レボノルゲストレル 0.75mg を 12 時間間隔 2 回経口投与した被験者は 2777 例、レボノルゲストレル 1.5mg を 1 回投与した被験者は 1452 例であった。また、被験者一人あたりの曝露量は、1 月経周期あたり 1 回の服薬で、月経周期日数の平均値は 29 日であることから、概ね 1.5mg / 月と考えられる。

2.7.4.1.4 安全性の解析対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

安全性評価の対象とした臨床試験の人口統計学的特性及びその他の特性を表 2.7.4.7-2 に示す。

報告書 WHO2002 及びその他の臨床試験における人口統計学的及びその他の基準値の特性の分析は 2.7.3.3.1.1 に詳述した。



2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 比較的良好にみられる有害事象(副作用)

海外臨床試験では、安全性評価は副作用を対象としていた。したがって、比較的良好にみられる事象として、海外臨床試験では副作用、国内臨床試験では有害事象及び副作用について集計した。

また、比較的良好にみられた有害事象及び副作用を発現割合 5.0%以上と便宜的に定義した。

なお、本申請資料作成にあたり、有害事象及び副作用の事象名はすべて MedDRA Version 12.0 に読み替え集計した。

臨床試験ごとに安全性の結果の概要を以下に示す。

(1) 報告書 WHO2002

投与群ごとの主な副作用の発現割合を表 2.7.4.2-1 に示す。

比較的良好にみられた副作用は、レボノルゲストレル各群では頭痛、浮動性めまい、悪心、下腹部痛、月経遅延、乳房圧痛、不正子宮出血及び疲労であった。

3 群間で発現割合に統計学的に有意な差を認めた副作用として、月経遅延は mifepristone 群がレボノルゲストレル各群よりも発現割合が高く (p<0.0001)、不正子宮出血はレボノルゲストレル各群が mifepristone 群よりも発現割合が高かった (p<0.0001)。

表 2.7.4.2-1 投与群ごとの主な副作用の発現割合の比較 (報告書 WHO2002)

副作用	発現割合 (発現例数)			p 値 ^{注1)}
	mifepristone 10 mg 1 回経口投与 (評価例数: 1364 例)	レボノルゲストレル 0.75 mg 2 回 経口投与 (評価例数: 1361 例)	レボノルゲストレル 1.5 mg 1 回経口投与 (評価例数: 1359 例)	
頭痛	10% (140)	10% (130)	10% (142)	p = 0.71
浮動性めまい	9% (123)	9% (126)	10% (132)	p = 0.82
悪心	14% (196)	15% (199)	14% (189)	p = 0.86
嘔吐	1% (12)	1% (19)	1% (19)	p = 0.37
下腹部痛	14% (191)	15% (198)	14% (183)	p = 0.72
下痢	5% (61)	3% (44)	4% (53)	p = 0.24
月経遅延	9% ^{注2)} (118)	5% ^{注3)} (63)	5% ^{注4)} (62)	p < 0.0001
乳房圧痛	8% (114)	8% (115)	8% (113)	p = 0.99
不正子宮出血	19% (258)	31% (426)	31% (426)	p < 0.0001
疲労	15% (208)	13% (182)	14% (184)	p = 0.30

注 1) Bonferroni adjustment for simultaneous inferences: significance at 1% level if p<0.0010.

注 2) 評価例数: 1327 例

注 3) 評価例数: 1332 例

注 4) 評価例数: 1334 例

(2) 報告書 075-01

報告書 075-01 における安全性の評価にあたり、SOH-075 投与各群のプラセボ投与被験者の安全性データを併合（プラセボ併合）した。

1) 比較的良好にみられた有害事象

投与群ごとの有害事象の内訳を表 2.7.4.2-2 に示す。

SOH-075 1錠・2回経口投与群及び2錠・1回経口投与群とも全例に有害事象が認められ、有害事象発現割合はそれぞれ 100% (8/8 例) であった。また、プラセボ併合群の有害事象発現割合は 66.7% (4/6 例) であった。

SOH-075 1錠・2回経口投与群で比較的良好にみられた有害事象は、硬便、下痢、月経過多が各 37.5% (3/8 例)、希発月経、不正子宮出血が各 25.0% (2 例) 並びに季節性アレルギー、傾眠、鼻閉、頸部痛、背部痛、月経困難症、C-反応性蛋白増加、活性化部分トロンボプラスチン時間短縮及び熱傷が各 12.5% (1 例) であった。

SOH-075 2錠・1回経口投与群で比較的良好にみられた有害事象は、不正子宮出血が 62.5% (5/8 例)、腹痛、希発月経が各 25.0% (2 例) 並びに体位性めまい、鼻出血、硬便、下痢、倦怠感、発熱、活性化部分トロンボプラスチン時間短縮及び尿中蛋白陽性が各 12.5% (1 例) であった。

プラセボ併合群で比較的良好にみられた有害事象は、鼻咽頭炎が 33.3% (2/6 例) 並びに頭痛、悪心、硬便、下痢、腹痛、筋肉痛、希発月経、不正子宮出血、熱感、C-反応性蛋白増加、活性化部分トロンボプラスチン時間短縮及び血中フィブリノゲン増加が各 16.7% (1 例) であった。

なお、SOH-075 1錠・1回経口投与群の有害事象発現割合は 75.0% (6/8 例) で、比較的良好にみられた有害事象は、不正子宮出血が 37.5% (3/8 例)、下痢が 25.0% (2/8 例) 並びに上腹部痛、鼻漏、体位性めまい、希発月経、倦怠感及び活性化部分トロンボプラスチン時間短縮が各 12.5% (1 例) であった。



表 2.7.4.2-2 投与群ごとの有害事象の発現割合の比較 (報告書 075-01)

有害事象	SOH-075 2回経口投与 (評価例数：8)	SOH-075 1回経口投与 (評価例数：8)	プラセボ投与 被験者併合 (評価例数：6)
発現割合 (発現例数)	100.0% (8)	100.0% (8)	66.7% (4)
感染症および寄生虫症	—	—	33.3% (2)
鼻咽頭炎	—	—	33.3% (2)
免疫系障害	12.5% (1)	—	—
季節性アレルギー	12.5% (1)	—	—
神経系障害	12.5% (1)	12.5% (1)	16.7% (1)
傾眠	12.5% (1)	—	—
体位性めまい	—	12.5% (1)	—
頭痛	—	—	16.7% (1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12.5% (1)	12.5% (1)	—
鼻出血	—	12.5% (1)	—
鼻閉	12.5% (1)	—	—
胃腸障害	75.0% (6)	37.5% (3)	50.0% (3)
悪心	—	—	16.7% (1)
硬便	37.5% (3)	12.5% (1)	16.7% (1)
下痢	37.5% (3)	12.5% (1)	16.7% (1)
腹痛	—	25.0% (2)	16.7% (1)
筋骨格系および結合組織障害	12.5% (1)	—	16.7% (1)
筋肉痛	—	—	16.7% (1)
頸部痛	12.5% (1)	—	—
背部痛	12.5% (1)	—	—
生殖系および乳房障害	87.5% (7)	62.5% (5)	33.3% (2)
月経過多	37.5% (3)	—	—
月経困難症	12.5% (1)	—	—
希発月経	25.0% (2)	25.0% (2)	16.7% (1)
不正子宮出血	25.0% (2)	62.5% (5)	16.7% (1)
全身障害および投与局所様態	—	12.5% (1)	16.7% (1)
倦怠感	—	12.5% (1)	—
熱感	—	—	16.7% (1)
発熱	—	12.5% (1)	—
臨床検査	25.0% (2)	25.0% (2)	33.3% (2)
C-反応性蛋白増加	12.5% (1)	—	16.7% (1)
活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	12.5% (1)	12.5% (1)	16.7% (1)
血中フィブリノゲン増加	—	—	16.7% (1)
尿中蛋白陽性	—	12.5% (1)	—
傷害、中毒および処置合併症	12.5% (1)	—	—
熱傷	12.5% (1)	—	—



2) 比較的よくみられた副作用

投与群ごとの副作用の内訳を表 2.7.4.2-3 に示す。

SOH-075 1錠・2回経口投与群及び2錠・1回経口投与群とも全例に副作用が認められ、副作用発現割合はそれぞれ 100% (8/8 例) であった。また、プラセボ併合群の副作用発現割合は 66.7% (4/6 例) であった。

SOH-075 1錠・2回経口投与群で比較的よくみられた副作用は、硬便、下痢、月経過多が各 37.5% (3/8 例)、希発月経、不正子宮出血が各 25.0% (2 例) 並びに傾眠、月経困難症、C-反応性蛋白増加及び活性化部分トロンボプラスチン時間短縮が各 12.5% (1 例) であった。

SOH-075 2錠・1回経口投与群で比較的よくみられた副作用は、不正子宮出血が 62.5% (5/8 例)、腹痛、希発月経が各 25.0% (2 例) 並びに体位性めまい、鼻出血、硬便、下痢、倦怠感、発熱、活性化部分トロンボプラスチン時間短縮及び尿中蛋白陽性が各 12.5% (1 例) であった。

プラセボ併合群で比較的よくみられた副作用は、悪心、硬便、下痢、腹痛、希発月経、不正子宮出血、熱感、C-反応性蛋白増加、活性化部分トロンボプラスチン時間短縮及び血中フィブリノゲン増加が各 16.7% (1/6 例) であった。

SOH-075 投与群 (1錠・2回経口投与及び2錠・1回経口投与) とプラセボ併合群の間では、器官別大分類 (SOC) が「生殖器系および乳房障害」及び「胃腸障害」にあたる副作用の発現が SOH-075 投与群で多かったものの、その他には発現割合が大きく異なる副作用はなかった。

なお、SOH-075 1錠・1回経口投与群の副作用発現割合は 62.5% (5/8 例) で、比較的よくみられた副作用は、不正子宮出血が 37.5% (3/8 例) 及び下痢、体位性めまい、希発月経、倦怠感及び活性化部分トロンボプラスチン時間短縮が各 12.5% (1 例) であった。

表 2.7.4.2-3 投与群ごとの副作用の発現割合の比較 (報告書 075-01)

副作用	SOH-075 2回経口投与 (評価例数：8)	SOH-075 1回経口投与 (評価例数：8)	プラセボ投与 被験者併合 (評価例数：6)
発現割合 (発現例数)	100% (8)	100% (8)	66.7% (4)
神経系障害	12.5% (1)	12.5% (1)	—
傾眠	12.5% (1)	—	—
体位性めまい	—	12.5% (1)	—
呼吸器、胸部および縦隔障害	—	12.5% (1)	—
鼻出血	—	12.5% (1)	—
胃腸障害	62.5% (5)	37.5% (3)	50.0% (3)
悪心	—	—	16.7% (1)
硬便	37.5% (3)	12.5% (1)	16.7% (1)
下痢	37.5% (3)	12.5% (1)	16.7% (1)
腹痛	—	25.0% (2)	16.7% (1)
生殖系および乳房障害	87.5% (7)	62.5% (5)	33.3% (2)
月経過多	37.5% (3)	—	—
月経困難症	12.5% (1)	—	—
希発月経	25.0% (2)	25.0% (2)	16.7% (1)
不正子宮出血	25.0% (2)	62.5% (5)	16.7% (1)
全身障害および投与局所様態	—	12.5% (1)	16.7% (1)
倦怠感	—	12.5% (1)	—
熱感	—	—	16.7% (1)
発熱	—	12.5% (1)	—
臨床検査	25.0% (2)	25.0% (2)	33.3% (2)
C-反応性蛋白増加	12.5% (1)	—	16.7% (1)
活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	12.5% (1)	12.5% (1)	16.7% (1)
血中フィブリノゲン増加	—	—	16.7% (1)
尿中蛋白陽性	—	12.5% (1)	—



(3) 報告書 075-02

国内第 III 相臨床試験（報告書 075-02）では SOH-075 2 錠 1 回経口投与時の安全性を評価した。安全性評価対象被験者数は SOH-075 が投与された 65 例であった。

1) 比較的良好にみられた有害事象の内訳

有害事象の器官別大分類（SOC）、基本語（PT）別、重症度別の内訳を表 2.7.4.2-4 に示す。

報告書 075-02 では 57 例 149 件の有害事象が認められ、有害事象発現割合は 87.7% であった。比較的良好にみられた有害事象は、消退出血 46.2%（30/65 例）、鼻咽頭炎 20.0%（13 例）、不正子宮出血 16.9%（11 例）、頭痛 16.9%（11 例）、悪心 13.8%（9 例）、倦怠感 9.2%（6 例）、傾眠 7.7%（5 例）及び下腹部痛 6.2%（4 例）であった。これら有害事象の重症度は、すべてグレード 1（軽微）であった。

臨床的に意味があると判断され有害事象として報告された臨床検査値の異常変動は 8 例 12 件で、血中 CPK 増加が 4.6%（3/65 例）、尿中蛋白陽性が 3.1%（2 例）、その他 ALT 増加、AST 増加、 γ -GTP 増加、血中トリグリセライド増加、単球数増加、白血球数減少及び白血球数増加が各 1.5%（1 例）であった。重症度はいずれもグレード 1（軽微）であった。

2) 年齢層別及び体重層別の有害事象の内訳

有害事象の年齢層（中央値 23 歳：23 歳以下、24 歳以上）、体重層（中央値 50.0kg：50.0kg 未満、50.0kg 以上）、既往歴の有無、併存疾患の有無で層別した内訳を表 2.7.4.2-5 及び表 2.7.4.2-6 に示す。

比較的良好にみられた有害事象に相当する、鼻咽頭炎 20.0%（13/65 例）、不正子宮出血 16.9%（11 例）及び倦怠感 9.2%（6 例）について、背景因子別の発現割合は以下のとおりであった。

鼻咽頭炎は、年齢 23 歳以下の発現割合 25.7%（9/35 例）が 24 歳以上の発現割合 13.3%（4/30 例）よりやや高かった。不正子宮出血は、年齢 24 歳以上の発現割合 26.7%（8/30 例）が 23 歳以下の発現割合 8.6%（3/35 例）よりやや高く、更に体重 50kg 未満の発現割合 26.7%（8/30 例）が 50kg 以上の発現割合 8.6%（3/35 例）よりやや高かった。倦怠感は、体重 50kg 未満の発現割合 13.3%（4/30 例）が 50kg 以上の発現割合 5.7%（2/35 例）よりやや高かった。

概して、有害事象を器官別大分類（SOC）ごとに集計した場合も含めて、特定の被験者層で有害事象の発現が高い割合となるような傾向は認めなかった。

3) 発現日別の有害事象の内訳

有害事象の発現日別（投与日、投与後 2～3 日、投与後 4～7 日、投与後 8 日以降）の内訳を表 2.7.4.2-7 に示す。

悪心、傾眠、頭痛及び倦怠感において投与後の比較的早い時期の発現割合が高く、悪心及び倦怠感の最も多い発現割合は投与日で、それぞれ 7.7%（5/65 例）及び 4.6%（3 例）、傾眠及び頭痛では投与後 2～3 日が最も多く、それぞれ 4.6%（3 例）及び 7.7%（5 例）であった。一方、消退出血は投与後 4～7 日が 36.9%（24 例）、不正子宮出血は投与後 8 日以降が 13.8%（9 例）と、悪心、傾眠、頭痛及び倦怠感の発現時期と異なっていた。



表 2.7.4.2-4 有害事象の器官別大分類(SOC)、基本語(PT)別、重症度別の内訳

有害事象	075-02 (評価例数：65)		
	87.7% (57)		
重症度	グレード1	グレード2	グレード3
感染症および寄生虫症	29.2% (19)	—	—
胃腸炎	4.6% (3)	—	—
陰部ヘルペス	1.5% (1)	—	—
鼻咽頭炎	20.0% (13)	—	—
膀胱炎	4.6% (3)	—	—
血液およびリンパ系障害	1.5% (1)	—	—
貧血	1.5% (1)	—	—
内分泌障害	3.1% (2)	—	—
甲状腺機能低下症	1.5% (1)	—	—
高プロラクチン血症	1.5% (1)	—	—
精神障害	1.5% (1)	—	—
不安	1.5% (1)	—	—
神経系障害	27.7% (18)	—	—
傾眠	7.7% (5)	—	—
体位性めまい	1.5% (1)	—	—
頭痛	16.9% (11)	—	—
浮動性めまい	3.1% (2)	—	—
呼吸器、胸部および縦隔障害	1.5% (1)	—	—
声帯の炎症	1.5% (1)	—	—
胃腸障害	26.2% (17)	—	—
悪心	13.8% (9)	—	—
胃炎	1.5% (1)	—	—
腹部不快感	1.5% (1)	—	—
下腹部痛	6.2% (4)	—	—
下痢	3.1% (2)	—	—
歯痛	1.5% (1)	—	—
腹痛	1.5% (1)	—	—
嘔吐	3.1% (2)	—	—
皮膚および皮下組織障害	3.1% (2)	—	—
アレルギー性皮膚炎	1.5% (1)	—	—
皮膚乾燥	1.5% (1)	—	—
筋骨格系および結合組織障害	1.5% (1)	—	—
筋骨格硬直	1.5% (1)	—	—
生殖系および乳房障害	53.8% (35)	—	—
月経過多	1.5% (1)	—	—
消退出血	46.2% (30)	—	—
不正子宮出血	16.9% (11)	—	—
全身障害および投与局所様態	16.9% (11)	—	—
異常感	1.5% (1)	—	—
倦怠感	9.2% (6)	—	—
口渇	3.1% (2)	—	—
熱感	1.5% (1)	—	—
疲労	3.1% (2)	—	—
末梢性浮腫	1.5% (1)	—	—
臨床検査	12.3% (8)	—	—
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1.5% (1)	—	—
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1.5% (1)	—	—
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1.5% (1)	—	—
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4.6% (3)	—	—
血中トリグリセリド増加	1.5% (1)	—	—
単球数増加	1.5% (1)	—	—
尿中蛋白陽性	3.1% (2)	—	—
白血球数減少	1.5% (1)	—	—
白血球数増加	1.5% (1)	—	—
傷害、中毒および処置合併症	—	1.5% (1)	—
肋骨骨折	—	1.5% (1)	—
外科および内科処置	4.6% (3)	—	—
デンタルケア	3.1% (2)	—	—
智歯抜歯	1.5% (1)	—	—



表 2.7.4.2-5 有害事象の器官別大分類(SOC)、基本語(PT)別、年齢層、体重別の内訳

有害事象	年齢層		体重	
	23歳以下 (評価例数: 35)	24歳以上 (評価例数: 30)	50kg未満 (評価例数: 30)	50kg以上 (評価例数: 35)
発現割合 (発現例数)	82.9% (29)	93.3% (28)	86.7% (26)	88.6% (31)
感染症および寄生虫症	37.1% (13)	20.0% (6)	16.7% (5)	40.0% (14)
胃腸炎	5.7% (2)	3.3% (1)	3.3% (1)	5.7% (2)
陰部ヘルペス	—	3.3% (1)	—	2.9% (1)
鼻咽頭炎	25.7% (9)	13.3% (4)	6.7% (2)	31.4% (11)
膀胱炎	5.7% (2)	3.3% (1)	6.7% (2)	2.9% (1)
血液およびリンパ系障害	—	3.3% (1)	3.3% (1)	—
貧血	—	3.3% (1)	3.3% (1)	—
内分泌障害	5.7% (2)	—	6.7% (2)	—
甲状腺機能低下症	2.9% (1)	—	3.3% (1)	—
高プロラクチン血症	2.9% (1)	—	3.3% (1)	—
精神障害	—	3.3% (1)	—	2.9% (1)
不安	—	3.3% (1)	—	2.9% (1)
神経系障害	28.6% (10)	26.7% (8)	23.3% (7)	31.4% (11)
傾眠	8.6% (3)	6.7% (2)	6.7% (2)	8.6% (3)
体位性めまい	2.9% (1)	—	—	2.9% (1)
頭痛	14.3% (5)	20.0% (6)	16.7% (5)	17.1% (6)
浮動性めまい	2.9% (1)	3.3% (1)	—	5.7% (2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	—	3.3% (1)	3.3% (1)	—
声帯の炎症	—	3.3% (1)	3.3% (1)	—
胃腸障害	20.0% (7)	33.3% (10)	30.0% (9)	22.9% (8)
悪心	17.1% (6)	10.0% (3)	16.7% (5)	11.4% (4)
胃炎	—	3.3% (1)	—	2.9% (1)
腹部不快感	—	3.3% (1)	3.3% (1)	—
下腹部痛	8.6% (3)	3.3% (1)	10.0% (3)	2.9% (1)
下痢	—	6.7% (2)	3.3% (1)	2.9% (1)
歯痛	—	3.3% (1)	3.3% (1)	—
腹痛	—	3.3% (1)	—	2.9% (1)
嘔吐	2.9% (1)	3.3% (1)	6.7% (2)	—
皮膚および皮下組織障害	2.9% (1)	3.3% (1)	6.7% (2)	—
アレルギー性皮膚炎	—	3.3% (1)	3.3% (1)	—
皮膚乾燥	2.9% (1)	—	3.3% (1)	—
筋骨格系および結合組織障害	—	3.3% (1)	—	2.9% (1)
筋骨格硬直	—	3.3% (1)	—	2.9% (1)
生殖系および乳房障害	42.9% (15)	66.7% (20)	53.3% (16)	54.3% (19)
月経過多	—	3.3% (1)	3.3% (1)	—
消退出血	40.0% (14)	53.3% (16)	40.0% (12)	51.4% (18)
不正子宮出血	8.6% (3)	26.7% (8)	26.7% (8)	8.6% (3)
全身障害および投与局所様態	14.3% (5)	20.0% (6)	20.0% (6)	14.3% (5)
異常感	—	3.3% (1)	—	2.9% (1)
倦怠感	8.6% (3)	10.0% (3)	13.3% (4)	5.7% (2)
口渇	—	6.7% (2)	3.3% (1)	2.9% (1)
熱感	—	3.3% (1)	—	2.9% (1)
疲労	2.9% (1)	3.3% (1)	3.3% (1)	2.9% (1)
末梢性浮腫	2.9% (1)	—	—	2.9% (1)
臨床検査	20.0% (7)	3.3% (1)	16.7% (5)	8.6% (3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2.9% (1)	—	3.3% (1)	—
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2.9% (1)	—	3.3% (1)	—
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2.9% (1)	—	3.3% (1)	—
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5.7% (2)	3.3% (1)	6.7% (2)	2.9% (1)
血中トリグリセリド増加	2.9% (1)	—	—	2.9% (1)
単球数増加	2.9% (1)	—	—	2.9% (1)
尿中蛋白陽性	5.7% (2)	—	3.3% (1)	2.9% (1)
白血球数減少	2.9% (1)	—	3.3% (1)	—
白血球数増加	2.9% (1)	—	3.3% (1)	—
傷害、中毒および処置合併症	—	3.3% (1)	3.3% (1)	—
肋骨骨折	—	3.3% (1)	3.3% (1)	—
外科および内科処置	—	10.0% (3)	—	8.6% (3)
デンタルケア	—	6.7% (2)	—	5.7% (2)
智歯抜歯	—	3.3% (1)	—	2.9% (1)



表 2.7.4.2-6 有害事象の器官別大分類(SOC)、基本語(PT)別、既往歴、併存疾患別の内訳

有害事象	既往歴		併存疾患	
	なし (評価例数:45)	あり (評価例数:20)	なし (評価例数:21)	あり (評価例数:44)
発現割合 (発現例数)	84.4% (38)	95.0% (19)	95.2% (20)	84.1% (37)
感染症および寄生虫症	24.4% (11)	40.0% (8)	33.3% (7)	27.3% (12)
胃腸炎	2.2% (1)	10.0% (2)	4.8% (1)	4.5% (2)
陰部ヘルペス	—	5.0% (1)	—	2.3% (1)
鼻咽頭炎	17.8% (8)	25.0% (5)	19.0% (4)	20.5% (9)
膀胱炎	4.4% (2)	5.0% (1)	9.5% (2)	2.3% (1)
血液およびリンパ系障害	2.2% (1)	—	—	2.3% (1)
貧血	2.2% (1)	—	—	2.3% (1)
内分泌障害	2.2% (1)	5.0% (1)	4.8% (1)	2.3% (1)
甲状腺機能低下症	2.2% (1)	—	4.8% (1)	—
高プロラクチン血症	—	5.0% (1)	—	2.3% (1)
精神障害	2.2% (1)	—	—	2.3% (1)
不安	2.2% (1)	—	—	2.3% (1)
神経系障害	20.0% (9)	45.0% (9)	23.8% (5)	29.5% (13)
傾眠	6.7% (3)	10.0% (2)	4.8% (1)	9.1% (4)
体位性めまい	—	5.0% (1)	—	2.3% (1)
頭痛	11.1% (5)	30.0% (6)	19.0% (4)	15.9% (7)
浮動性めまい	2.2% (1)	5.0% (1)	4.8% (1)	2.3% (1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2.2% (1)	—	—	2.3% (1)
声帯の炎症	2.2% (1)	—	—	2.3% (1)
胃腸障害	24.4% (11)	30.0% (6)	23.8% (5)	27.3% (12)
悪心	13.3% (6)	15.0% (3)	14.3% (3)	13.6% (6)
胃炎	2.2% (1)	—	4.8% (1)	—
腹部不快感	2.2% (1)	—	—	2.3% (1)
下腹部痛	4.4% (2)	10.0% (2)	4.8% (1)	6.8% (3)
下痢	2.2% (1)	5.0% (1)	—	4.5% (2)
歯痛	2.2% (1)	—	—	2.3% (1)
腹痛	—	5.0% (1)	—	2.3% (1)
嘔吐	4.4% (2)	—	—	4.5% (2)
皮膚および皮下組織障害	2.2% (1)	5.0% (1)	—	4.5% (2)
アレルギー性皮膚炎	—	5.0% (1)	—	2.3% (1)
皮膚乾燥	2.2% (1)	—	—	2.3% (1)
筋骨格系および結合組織障害	2.2% (1)	—	—	2.3% (1)
筋骨格硬直	2.2% (1)	—	—	2.3% (1)
生殖系および乳房障害	51.1% (23)	60.0% (12)	57.1% (12)	52.3% (23)
月経過多	—	5.0% (1)	—	2.3% (1)
消退出血	42.2% (19)	55.0% (11)	52.4% (11)	43.2% (19)
不正子宮出血	13.3% (6)	25.0% (5)	14.3% (3)	18.2% (8)
全身障害および投与局所様態	17.8% (8)	15.0% (3)	28.6% (6)	11.4% (5)
異常感	2.2% (1)	—	4.8% (1)	—
倦怠感	11.1% (5)	5.0% (1)	9.5% (2)	9.1% (4)
口渇	2.2% (1)	5.0% (1)	9.5% (2)	—
熱感	2.2% (1)	—	4.8% (1)	—
疲労	2.2% (1)	5.0% (1)	4.8% (1)	2.3% (1)
末梢性浮腫	2.2% (1)	—	4.8% (1)	—
臨床検査	8.9% (4)	20.0% (4)	4.8% (1)	15.9% (7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2.2% (1)	—	4.8% (1)	—
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2.2% (1)	—	4.8% (1)	—
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2.2% (1)	—	4.8% (1)	—
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	—	15.0% (3)	—	6.8% (3)
血中トリグリセリド増加	—	5.0% (1)	—	2.3% (1)
単球数増加	2.2% (1)	—	—	2.3% (1)
尿中蛋白陽性	4.4% (2)	—	—	4.5% (2)
白血球数減少	2.2% (1)	—	—	2.3% (1)
白血球数増加	2.2% (1)	—	4.8% (1)	—
傷害、中毒および処置合併症	2.2% (1)	—	—	2.3% (1)
肋骨骨折	2.2% (1)	—	—	2.3% (1)
外科および内科処置	6.7% (3)	—	14.3% (3)	—
デンタルケア	4.4% (2)	—	9.5% (2)	—
智歯抜歯	2.2% (1)	—	4.8% (1)	—



表 2.7.4.2-7 発現日別の有害事象の発現割合

有害事象	投与日 (評価例数:65)	投与後2-3日 (評価例数:65)	投与後4-7日 (評価例数:65)	投与後8日以降 (評価例数:65)
発現割合 (発現例数)	18.5% (12)	24.6% (16)	52.3% (34)	60.0% (39)
感染症および寄生虫症	—	4.6% (3)	4.6% (3)	20.0% (13)
胃腸炎	—	—	1.5% (1)	3.1% (2)
陰部ヘルペス	—	—	—	1.5% (1)
鼻咽頭炎	—	3.1% (2)	3.1% (2)	13.8% (9)
膀胱炎	—	1.5% (1)	—	3.1% (2)
血液およびリンパ系障害	—	—	—	1.5% (1)
貧血	—	—	—	1.5% (1)
内分泌障害	—	—	—	3.1% (2)
甲状腺機能低下症	—	—	—	1.5% (1)
高プロラクチン血症	—	—	—	1.5% (1)
精神障害	1.5% (1)	—	—	—
不安	1.5% (1)	—	—	—
神経系障害	4.6% (3)	15.4% (10)	4.6% (3)	9.2% (6)
傾眠	1.5% (1)	4.6% (3)	—	1.5% (1)
体位性めまい	—	1.5% (1)	—	—
頭痛	3.1% (2)	7.7% (5)	4.6% (3)	7.7% (5)
浮動性めまい	1.5% (1)	1.5% (1)	—	—
呼吸器、胸郭および縦隔障害	—	—	—	1.5% (1)
声帯の炎症	—	—	—	1.5% (1)
胃腸障害	7.7% (5)	4.6% (3)	6.2% (4)	10.8% (7)
悪心	7.7% (5)	1.5% (1)	3.1% (2)	4.6% (3)
胃炎	—	—	—	1.5% (1)
腹部不快感	—	—	—	1.5% (1)
下腹部痛	1.5% (1)	—	1.5% (1)	3.1% (2)
下痢	—	1.5% (1)	1.5% (1)	—
歯痛	—	—	—	1.5% (1)
腹痛	—	1.5% (1)	—	—
嘔吐	—	—	1.5% (1)	1.5% (1)
皮膚および皮下組織障害	—	—	—	3.1% (2)
アレルギー性皮膚炎	—	—	—	1.5% (1)
皮膚乾燥	—	—	—	1.5% (1)
筋骨格系および結合組織障害	—	—	—	1.5% (1)
筋骨格硬直	—	—	—	1.5% (1)
生殖系および乳房障害	1.5% (1)	3.1% (2)	38.5% (25)	20.0% (13)
月経過多	1.5% (1)	—	—	—
消退出血	—	1.5% (1)	36.9% (24)	7.7% (5)
不正子宮出血	—	1.5% (1)	1.5% (1)	13.8% (9)
全身障害および投与局所様態	9.2% (6)	6.2% (4)	1.5% (1)	3.1% (2)
異常感	1.5% (1)	—	—	—
倦怠感	4.6% (3)	1.5% (1)	1.5% (1)	3.1% (2)
口渇	3.1% (2)	—	—	—
熱感	—	1.5% (1)	—	—
疲労	—	3.1% (2)	—	—
末梢性浮腫	—	1.5% (1)	—	—
臨床検査	—	—	4.6% (3)	7.7% (5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	—	—	—	1.5% (1)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	—	—	—	1.5% (1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	—	—	—	1.5% (1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	—	—	3.1% (2)	1.5% (1)
血中トリグリセリド増加	—	—	—	1.5% (1)
単球数増加	—	—	—	1.5% (1)
尿中蛋白陽性	—	—	1.5% (1)	1.5% (1)
白血球数減少	—	—	—	1.5% (1)
白血球数増加	—	—	—	1.5% (1)
傷害、中毒および処置合併症	—	—	1.5% (1)	—
肋骨骨折	—	—	1.5% (1)	—
外科および内科処置	—	—	3.1% (2)	1.5% (1)
デンタルケア	—	—	1.5% (1)	1.5% (1)
智歯抜歯	—	—	1.5% (1)	—



4) 比較的良好視された副作用の内訳

副作用の器官別大分類（SOC）、基本語（PT）別の内訳を表 2.7.4.2-8 に示す。

副作用は 72.3%（47/65 例）80 件認められた。比較的良好視された副作用は、消退出血 46.2%（30/65 例）、不正子宮出血 13.8%（9 例）、頭痛 12.3%（8 例）、悪心 9.2%（6 例）、倦怠感 7.7%（5 例）及び傾眠 6.2%（4 例）であった。これら副作用の重症度は、すべてグレード 1（軽微）であった。また、副作用と判断された臨床検査値異常変動はなかった。

表 2.7.4.2-8 副作用の器官別大分類（SOC）、基本語（PT）別の内訳

副作用	(評価例数 : 65)
発現割合 (発現例数)	72.3% (47)
血液およびリンパ系障害	1.5% (1)
貧血	1.5% (1)
精神障害	1.5% (1)
不安	1.5% (1)
神経系障害	21.5% (14)
傾眠	6.2% (4)
体位性めまい	1.5% (1)
頭痛	12.3% (8)
浮動性めまい	3.1% (2)
胃腸障害	13.8% (9)
悪心	9.2% (6)
下腹部痛	3.1% (2)
下痢	1.5% (1)
腹痛	1.5% (1)
生殖系および乳房障害	53.8% (35)
月経過多	1.5% (1)
消退出血	46.2% (30)
不正子宮出血	13.8% (9)
全身障害および投与局所様態	15.4% (10)
異常感	1.5% (1)
倦怠感	7.7% (5)
口渇	3.1% (2)
熱感	1.5% (1)
疲労	3.1% (2)
末梢性浮腫	1.5% (1)



5) 年齢層別及び体重層別の副作用の内訳

副作用について、年齢層（中央値 23 歳：23 歳以下、24 歳以上）、体重層（中央値 50.0kg：50.0kg 未満、50.0kg 以上）の内訳を表 2.7.4.2-9、既往歴の有無、併存疾患の有無の内訳を表 2.7.4.2-10 に示す。

比較的良好にみられた副作用のうち不正子宮出血 13.8% (9/65 例) については、年齢 24 歳以上の発現割合 20.0% (6/30 例) が 23 歳以下の発現割合 8.6% (3/35 例) よりやや高く、体重 50kg 未満の発現割合 23.3% (7/30 例) が 50kg 以上の発現割合 5.7% (2/35 例) よりやや高かった。その他、副作用を器官別大分類 (SOC) ごとに集計した場合も含めて、特定の被験者層で副作用の発現が高頻度 (20%以上の差) となるような傾向は認められなかった。

6) 発現日別の副作用の内訳

発現日別 (投与日、投与後 2~3 日、投与後 4~7 日、投与後 8 日以降) に集計した内訳を表 2.7.4.2-11 に示す。

発現日別では、悪心、傾眠、頭痛及び倦怠感において投与後の比較的早い時期の発現割合が高く、悪心及び倦怠感の最も多い発現割合は投与日で、それぞれ 7.7% (5/65 例) 及び 4.6% (3 例)、傾眠及び頭痛では投与後 2~3 日が最も多く、それぞれ 4.6% (3 例) 及び 6.2% (4 例) であった。一方、消退出血は投与後 4~7 日で 36.9% (24 例)、不正子宮出血は投与後 8 日以降で 10.8% (7 例) と、悪心、傾眠、頭痛及び倦怠感の発現時期と異なっていた。

表 2.7.4.2-9 副作用の器官別大分類(SOC)、基本語(PT)別、年齢層及び体重別の内訳

副作用	年齢		体重	
	23 歳以下 (評価例数：35)	24 歳以上 (評価例数：30)	50kg 未満 (評価例数：30)	50kg 以上 (評価例数：35)
発現割合 (発現例数)	65.7% (23)	80.0% (24)	66.7% (20)	77.1% (27)
血液およびリンパ系障害	—	3.3% (1)	3.3% (1)	—
貧血	—	3.3% (1)	3.3% (1)	—
精神障害	—	3.3% (1)	—	2.9% (1)
不安	—	3.3% (1)	—	2.9% (1)
神経系障害	22.9% (8)	20.0% (6)	13.3% (4)	28.6% (10)
傾眠	8.6% (3)	3.3% (1)	6.7% (2)	5.7% (2)
体位性めまい	2.9% (1)	—	—	2.9% (1)
頭痛	8.6% (3)	16.7% (5)	6.7% (2)	17.1% (6)
浮動性めまい	2.9% (1)	3.3% (1)	—	5.7% (2)
胃腸障害	11.4% (4)	16.7% (5)	6.7% (2)	20.0% (7)
悪心	11.4% (4)	6.7% (2)	6.7% (2)	11.4% (4)
下腹部痛	2.9% (1)	3.3% (1)	3.3% (1)	2.9% (1)
下痢	—	3.3% (1)	—	2.9% (1)
腹痛	—	3.3% (1)	—	2.9% (1)
生殖系および乳房障害	42.9% (15)	66.7% (20)	53.3% (16)	54.3% (19)
月経過多	—	3.3% (1)	3.3% (1)	—
消退出血	40.0% (14)	53.3% (16)	40.0% (12)	51.4% (18)
不正子宮出血	8.6% (3)	20.0% (6)	23.3% (7)	5.7% (2)
全身障害および投与局所様態	14.3% (5)	16.7% (5)	20.0% (6)	11.4% (4)
異常感	—	3.3% (1)	—	2.9% (1)
倦怠感	8.6% (3)	6.7% (2)	13.3% (4)	2.9% (1)
口渇	—	6.7% (2)	3.3% (1)	2.9% (1)
熱感	—	3.3% (1)	—	2.9% (1)
疲労	2.9% (1)	3.3% (1)	3.3% (1)	2.9% (1)
末梢性浮腫	2.9% (1)	—	—	2.9% (1)



表 2.7.4.2-10 副作用の器官別大分類(SOC)、基本語(PT)別、既往歴及び併存疾患別の内訳

副作用	既往歴		併存疾患	
	なし (評価例数: 45)	あり (評価例数: 20)	なし (評価例数: 21)	あり (評価例数: 44)
発現割合 (発現例数)	68.9% (31)	80.0% (16)	76.2% (16)	70.5% (31)
血液およびリンパ系障害	2.2% (1)	—	—	2.3% (1)
貧血	2.2% (1)	—	—	2.3% (1)
精神障害	2.2% (1)	—	—	2.3% (1)
不安	2.2% (1)	—	—	2.3% (1)
神経系障害	17.8% (8)	30.0% (6)	19.0% (4)	22.7% (10)
傾眠	6.7% (3)	5.0% (1)	4.8% (1)	6.8% (3)
体位性めまい	—	5.0% (1)	—	2.3% (1)
頭痛	8.9% (4)	20.0% (4)	14.3% (3)	11.4% (5)
浮動性めまい	2.2% (1)	5.0% (1)	4.8% (1)	2.3% (1)
胃腸障害	8.9% (4)	25.0% (5)	14.3% (3)	13.6% (6)
悪心	8.9% (4)	10.0% (2)	9.5% (2)	9.1% (4)
下腹部痛	—	10.0% (2)	4.8% (1)	2.3% (1)
下痢	—	5.0% (1)	—	2.3% (1)
腹痛	—	5.0% (1)	—	2.3% (1)
生殖系および乳房障害	51.1% (23)	60.0% (12)	57.1% (12)	52.3% (23)
月経過多	—	5.0% (1)	—	2.3% (1)
消退出血	42.2% (19)	55.0% (11)	52.4% (11)	43.2% (19)
不正子宮出血	11.1% (5)	20.0% (4)	14.3% (3)	13.6% (6)
全身障害および投与局所様態	17.8% (8)	10.0% (2)	28.6% (6)	9.1% (4)
異常感	2.2% (1)	—	4.8% (1)	—
倦怠感	11.1% (5)	—	9.5% (2)	6.8% (3)
口渇	2.2% (1)	5.0% (1)	9.5% (2)	—
熱感	2.2% (1)	—	4.8% (1)	—
疲労	2.2% (1)	5.0% (1)	4.8% (1)	2.3% (1)
末梢性浮腫	2.2% (1)	—	4.8% (1)	—

表 2.7.4.2-11 発現日別の副作用の内訳

副作用	投与日 (評価例数: 65)	投与後 2-3 日 (評価例数: 65)	投与後 4-7 日 (評価例数: 65)	投与後 8 日以降 (評価例数: 65)
発現割合 (発現例数)	18.5% (12)	18.5% (12)	40.0% (26)	20.0% (13)
血液およびリンパ系障害	—	—	—	1.5% (1)
貧血	—	—	—	1.5% (1)
精神障害	1.5% (1)	—	—	—
不安	1.5% (1)	—	—	—
神経系障害	4.6% (3)	13.8% (9)	3.1% (2)	1.5% (1)
傾眠	1.5% (1)	4.6% (3)	—	—
体位性めまい	—	1.5% (1)	—	—
頭痛	3.1% (2)	6.2% (4)	3.1% (2)	1.5% (1)
浮動性めまい	1.5% (1)	1.5% (1)	—	—
胃腸障害	7.7% (5)	4.6% (3)	1.5% (1)	—
悪心	7.7% (5)	1.5% (1)	—	—
下腹部痛	1.5% (1)	—	1.5% (1)	—
下痢	—	1.5% (1)	—	—
腹痛	—	1.5% (1)	—	—
生殖系および乳房障害	1.5% (1)	3.1% (2)	38.5% (25)	16.9% (11)
月経過多	1.5% (1)	—	—	—
消退出血	—	1.5% (1)	36.9% (24)	7.7% (5)
不正子宮出血	—	1.5% (1)	1.5% (1)	10.8% (7)
全身障害および投与局所様態	9.2% (6)	6.2% (4)	1.5% (1)	—
異常感	1.5% (1)	—	—	—
倦怠感	4.6% (3)	1.5% (1)	1.5% (1)	—
口渇	3.1% (2)	—	—	—
熱感	—	1.5% (1)	—	—
疲労	—	3.1% (2)	—	—
末梢性浮腫	—	1.5% (1)	—	—



7) 月経に関する調査

観察期間中に認められた出血について、出血の状況と時期、月経周期日数、薬剤投与日などから、治験責任医師又は治験分担医師が消退出血、不正子宮出血及び月経に分類した。出血の分類ごとの被験者数を表 2.7.4.2-12 に示す。

妊娠例 1 例（薬剤投与後の性交によって妊娠した症例を除く）を除く 64 例において、薬剤投与後 5 週間でみられた出血（消退出血、不正子宮出血及び月経）は 99 件で、1 例あたりの回数の平均値±標準偏差は 1.5 ± 0.6 回であった。

64 例のうち 62 例では「月経」又は「消退出血」と判断された出血がみられた。

表 2.7.4.2-12 出血の分類ごとの被験者数

月経	分類		被験者数 (%)
	消退出血	不正子宮出血	
有	無	無	30 (46.9)
有	有	無	14 (21.9)
有	無	有	2 (3.1)
有	有	有	3 (4.7)
無	有	無	9 (14.1)
無	有	有	4 (6.3)
無	無	有	2 (3.1)

薬剤投与から最初の出血が生じるまでの日数の平均値±標準偏差は 9.2 ± 5.0 日、最小値は 1 日、最大値は 30 日であった。

また、99 件の出血における出血時の痛みで、いつもと比べて痛いとした件数が 10 件、出血量で、いつもと比べて多いとした件数が 16 件であったが、いずれも臨床上問題とならない程度であり、有害事象としても報告されなかった。

(4) 報告書 WHO1998

投与群ごとの主な副作用発現割合を表 2.7.4.2-13 に示す。

レボノルゲストレル 0.75 mg 2 回経口投与群において認められた副作用は発現割合の高い順に、悪心、下腹部痛、疲労、頭痛、浮動性めまい、乳房圧痛及び嘔吐の順であった。Yuzpe 法では同様に、悪心、疲労、下腹部痛、頭痛、嘔吐、浮動性めまい及び乳房圧痛の順であった。

いずれの副作用も、発現割合は Yuzpe 法の方がレボノルゲストレル 0.75 mg 錠・1 錠・2 回経口投与群よりも高かった。2 群間で発現割合に統計学的に有意な差を認めた副作用は、浮動性めまい、悪心、嘔吐及び疲労であり（各 $p < 0.01$ ）、いずれも Yuzpe 法がレボノルゲストレル 0.75 mg・2 回経口投与群よりも発現割合が高かった。

以上のとおり、レボノルゲストレル 0.75 mg・1 錠・2 回経口投与は Yuzpe 法より下記の副作用に関しては発現割合が低く安全性に優れているものと考えられた。

表 2.7.4.2-13 投与群ごとの主な副作用の発現割合の比較（報告書 WHO1998）

副作用	発現割合（発現例数） [95%信頼区間]		P 値
	Yuzpe (評価例数：979 例)	LNG 2 回経口投与 (評価例数：977 例)	
頭痛	20.2% (198) [17.8 – 22.9]	16.8% (164) [14.5 – 19.3]	$p = 0.06$
浮動性めまい	16.7% (163) [14.4 – 19.1]	11.2% (109) [9.3 – 13.3]	$p < 0.01$
悪心	50.5% (494) [47.3 – 53.6]	23.1% (226) [20.5 – 25.9]	$p < 0.01$
嘔吐	18.8% (184) [16.4 – 21.4]	5.6% (55) [4.3 – 7.3]	$p < 0.01$
下腹部痛	20.9% (205) [18.4 – 23.6]	17.6% (172) [15.3 – 20.1]	$p = 0.07$
乳房圧痛	12.1% (118) [10.1 – 14.3]	10.8% (106) [8.9 – 12.9]	$p = 0.40$
疲労	28.5% (279) [25.7 – 31.4]	16.9% (165) [14.6 – 19.4]	$p < 0.01$

注：発現例数は発現割合と評価例数から算出した。



(5) 報告書 UK/Norlevo/98/001

主な副作用の発現割合を表 2.7.4.2-14 に示す。

レボノルゲストレル 0.75 mg・2 回経口投与時に認められた副作用は発現割合の高い順に、悪心、疲労、頭痛、不正子宮出血（Bleeding）、不正子宮出血（Spotting）、浮動性めまい、乳房圧痛及び嘔吐の順であった。

表 2.7.4.2-14 主な副作用の発現割合（報告書 UK/Norlevo/98/001）

副作用	発現割合（発現例数） （評価例数: 286 例）
頭痛	21.7%（62）
浮動性めまい	12.6%（36）
悪心	29.0%（83）
嘔吐	1.0%（3）
乳房圧痛	11.5%（33）
不正子宮出血	19.9%（57）
不正子宮出血 ^{注1)}	14.3%（41）
疲労	27.6%（79）

注1) 副作用名：Spotting（LLT：不正子宮小出血）

薬剤投与日から投与後 7 日目までの主な副作用の発現割合の推移を表 2.7.4.2-15 に示す。

最も発現割合の高かった悪心の発現割合を投与日から日別で見ると、薬剤投与日の発現割合が 21.0%（60/286 例）で最も高く、その後経時的に低下し投与 7 日目には 1.4%（4 例）となった。同様に疲労、浮動性めまい及び頭痛も投与日の発現割合が最も高く、その後発現割合は低下した。

一方、不正子宮出血（Bleeding）は 2 日目から発現例がみられ、その後徐々に発現割合が高くなり、7 日目には 16.8%（48 例）となった。また、不正子宮出血（Spotting）は 6 日目の 7.0%（20 例）が最も高く、5 日目から 7 日目の発現割合も 5%以上であった。

表 2.7.4.2-15 主な副作用発現割合の推移（報告書 UK/Norlevo/98/001）

副作用	発現割合（発現例数） （評価被験者数：286 例）						
	投与日	2 日目	3 日目	4 日目	5 日目	6 日目	7 日目
頭痛	11.5%（33）	10.1%（29）	4.9%（14）	4.9%（14）	3.5%（10）	2.8%（8）	2.1%（6）
浮動性めまい	5.9%（17）	5.2%（15）	1.7%（5）	0.7%（2）	1.7%（5）	2.1%（6）	0.3%（1）
悪心	21.0%（60）	10.5%（30）	6.6%（19）	4.2%（12）	3.1%（9）	0.7%（2）	1.4%（4）
嘔吐	0.0%（-）	0.3%（1）	0.3%（1）	0.0%（-）	0.3%（1）	0.0%（-）	0.0%（-）
乳房圧痛	4.9%（14）	7.3%（21）	5.9%（17）	5.2%（15）	4.5%（13）	5.9%（17）	4.5%（13）
不正子宮出血	0.0%（-）	0.3%（1）	1.7%（5）	3.5%（10）	7.3%（21）	12.2%（35）	16.8%（48）
不正子宮出血 ^{注1)}	2.8%（8）	4.2%（12）	2.4%（7）	3.8%（11）	6.6%（19）	7.0%（20）	5.6%（16）
疲労	17.5%（50）	15.7%（45）	9.1%（26）	6.6%（19）	7.3%（21）	5.2%（15）	4.5%（13）

注1) 副作用名：Spotting（LLT：不正子宮小出血）



2.7.4.2.1.2 死亡

死亡例は、報告書 WHO1998 のレボノルゲストレル 0.75 mg 錠・1 錠・2 回経口投与時に 1 例認められた。死因は meningitis（髄膜炎）によるもので、薬剤との因果関係等の詳細に関する情報はなかった。安全性評価の対象としたその他の臨床試験において、死亡例の報告はなかった。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.2-16 に示す。

報告書 WHO2002 において重篤な有害事象の報告が 2 例認められた。内訳は、子宮外妊娠（卵管妊娠）及び黄体嚢胞破裂であり、いずれも薬剤との関連は否定された。

表 2.7.4.2-16 重篤な有害事象

報告書番号	用法・用量	有害事象名	重篤度の分類	因果関係
報告書 WHO2002	レボノルゲストレル 0.75mg・2 回経口投与	子宮外妊娠（卵管妊娠） ectopic pregnancy	手術が必要	関連なし
	レボノルゲストレル 1.5 mg・1 回経口投与	黄体嚢胞破裂 ruptured corpus luteum cyst	手術が必要	関連なし

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

(1) 投与中止を必要とした有害事象

安全性評価の対象とした臨床試験でのレボノルゲストレル 0.75mg 錠・1 錠・2 回投与においては、2 回目の投与の中止を必要とする有害事象は認めなかった。

(2) 重度の有害事象

国内臨床試験（075-01 試験及び 075-02 試験）で認められた有害事象の重症度は、すべてグレード 1（軽微に相当）又はグレード 2（中等度）であり、グレード 3（重度）の有害事象は認めなかった。

海外臨床試験では、有害事象の重症度判定を実施した報告書 UK/Norlevo/98/001 において、severe（重度）の副作用は認められなかった。

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別の副作用及び有害事象の解析

(1) 器官別又は症候群別の副作用の解析

MedDRA Version 12.0 の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）による副作用の分類結果を表 2.7.4.2-17 に示す。

データ解釈の際に配慮すべき点として、海外臨床試験（報告書 WHO2002、報告書 WHO1998 及び報告書 UK/Norlevo/98/001）では、「主な副作用」のみが集計されており、すべての副作用及び器官別大分類（SOC）の集計はされていなかった。また、国内臨床試験の安全性評価例数は他の海外臨床試験より少なく、平均値の単純比較には注意が必要と考えた。

その結果、国内臨床試験（075-02 試験）で比較的よくみられた MedDRA の器官別大分類（SOC）の「神経系障害」、「胃腸障害」、「生殖系および乳房障害」並びに「全身障害および投与局所状態」に属する副作用は、海外臨床試験においても共通して高い発現割合でみられた。



表 2.7.4.2-17 器官別大分類(SOC)及び基本語(PT)別の副作用の分類

副作用	WHO2002	075-02	WHO1998	UK/Norlevo/98/001
症状 (SOT/PT)	評価例数：1359 例	評価例数：65 例	評価例数：977 例	評価例数：286 例
	発現割合 (発現例数)	発現割合 (発現例数)	発現割合 (発現例数)	発現割合 (発現例数)
血液およびリンパ系障害	—	1.5% (1)	—	—
貧血	—	1.5% (1)	—	—
精神障害	—	1.5% (1)	—	—
不安	—	1.5% (1)	—	—
神経系障害	—	21.5%(14)	—	—
傾眠	—	6.2% (4)	—	—
体位性めまい	—	1.5% (1)	—	—
頭痛	10% (142)	12.3% (8)	16.8% (164)	21.7% (62)
浮動性めまい	10% (132)	3.1% (2)	11.2% (109)	12.6% (36)
胃腸障害	—	13.8% (9)	—	—
悪心	14% (189)	9.2% (6)	23.1% (226)	29% (83)
嘔吐	1% (19)	—	5.6% (55)	1% (3)
下腹部痛	14% (183)	3.1% (2)	17.6% (172)	—
下痢	4% (53)	1.5% (1)	—	—
腹痛	—	1.5% (1)	—	—
生殖系および乳房障害	—	53.8%(35)	—	—
月経過多	—	1.5% (1)	—	—
月経遅延	5% ^{注1)} (62)	—	—	—
消退出血	—	46.2% (30)	—	—
乳房圧痛	8% (113)	—	10.8% (106)	11.5% (33)
不正子宮出血	31% (426)	13.8% (9)	—	19.9% (57)
不正子宮出血 ^{注2)}	—	—	—	14.3% (41)
全身障害および投与局所様態	—	15.4%(10)	—	—
異常感	—	1.5% (1)	—	—
倦怠感	—	7.7% (5)	—	—
口渇	—	3.1% (2)	—	—
熱感	—	1.5% (1)	—	—
疲労	14% (184)	3.1% (2)	16.9% (165)	27.6% (79)
末梢性浮腫	—	1.5% (1)	—	—

注1) 評価例数：1334 例

注2) 副作用名：Spotting(LLT：不正子宮小出血)

(2) 器官別又は症候群別の有害事象の解析

有害事象の集計は国内試験のみ実施した。したがって、有害事象の器官別大分類（SOC）解析が可能な報告書 075-02 における結果を表 2.7.4.2-18 に示す。

表 2.7.4.2-18 器官別大分類(SOC)ごとの有害事象発現割合

器官別大分類 MedDRA (SOC)	075-02 SOH-075 1回投与	
	(評価例数：65)	
発現割合（発現例数）	87.7%	(57)
感染症および寄生虫症	29.2%	(19)
血液およびリンパ系障害	1.5%	(1)
内分泌障害	3.1%	(2)
精神障害	1.5%	(1)
神経系障害	27.7%	(18)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1.5%	(1)
胃腸障害	26.2%	(17)
皮膚および皮下組織障害	3.1%	(2)
筋骨格系および結合組織障害	1.5%	(1)
生殖系および乳房障害	53.8%	(35)
全身障害および投与局所様態	16.9%	(11)
臨床検査	12.3%	(8)
傷害、中毒および処置合併症	1.5%	(1)
外科および内科処置	4.6%	(3)

器官別大分類（SOC）ごとの有害事象で比較的良好にみられた有害事象（発現割合 5%以上）は、「生殖系および乳房障害」、「感染症および寄生虫症」、「神経系障害」、「胃腸障害」、「全身障害および投与局所様態」及び「臨床検査」であった。以下に、分類ごとの分析を示す。

1) 生殖系および乳房障害

「生殖系および乳房障害」に分類される有害事象の発現割合は 53.8% (35/65 例) で、副作用の発現割合も 53.8% (35/65 例) と同じであった。発現日別の有害事象発現割合は表 2.7.4.2-7 に示すように、投与日 1.5% (1/65 例)、投与後 2~3 日 3.1% (2 例)、投与後 4~7 日 38.5% (25 例) 及び投与後 8 日以降 20.0% (13 例) で投与後 4~7 日が最も高かった。主な有害事象は消退出血、不正子宮出血及び月経過多であった。

2) 感染症および寄生虫症

「感染症および寄生虫症」に分類される有害事象の発現割合は 29.2% (19/65 例) であるが、すべての有害事象において薬剤との因果関係が否定された。主な有害事象は、鼻咽頭炎、胃腸炎及び膀胱炎であった。



3) 神経系障害

「神経系障害」に分類される有害事象の発現割合は 27.7% (18/65 例) で、副作用の発現割合は 21.5% (14/65 例) であった。発現日別の有害事象発現割合は表 2.7.4.2-7 に示すように、投与日 4.6% (3/65 例)、投与後 2~3 日 15.4% (10 例)、投与後 4~7 日 4.6% (3 例) 及び投与後 8 日以降 9.2% (6 例) で投与後 2~3 日が最も高かった。主な有害事象は頭痛、傾眠及び浮動性めまいであった。

4) 胃腸障害

「胃腸障害」に分類される有害事象の発現割合は 26.2% (17/65 例) で、副作用の発現割合は 13.8% (9/65 例) であった。発現日別の有害事象発現割合は表 2.7.4.2-7 に示すように、投与日 7.7% (5/65 例)、投与後 2~3 日 4.6% (3 例)、投与後 4~7 日 6.2% (4 例) 及び投与後 8 日以降 10.8% (7 例) で投与後 8 日以降が最も高かった。主な有害事象は悪心及び下腹部痛であった。

5) 全身障害および投与局所様態

「全身障害および投与局所様態」に分類される有害事象の発現割合は 16.9% (11/65 例) で、副作用の発現割合は 15.4% (10/65 例) でほとんど同じであった。発現日別の有害事象発現割合は表 2.7.4.2-7 に示すように、投与日 9.2% (6/65 例)、投与後 2~3 日 6.2% (4 例)、投与後 4~7 日 1.5% (1 例) 及び投与後 8 日以降 3.1% (2 例) で投与日が最も高かった。主な有害事象は倦怠感、口渇及び疲労であった。

(3) 臨床検査

「臨床検査」に分類される有害事象の発現割合は 12.3% (8 例) であるが、すべての有害事象において薬剤との因果関係が否定された。主な有害事象は血中 CPK 増加及び尿中蛋白陽性であった。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

個別有害事象の記述が必要となる、死亡、投与中止又は重篤な有害事象は海外臨床試験においてのみ発現していた。海外臨床試験の報告書において個別有害事象の文章による説明はなかった。



2.7.4.3 臨床検査値の評価

臨床検査値の詳細な評価・解析がされていたのは国内臨床試験の2報告書（報告書 075-01 及び報告書 075-02）であった。臨床検査項目の評価項目を表 2.7.4.3-1 に、評価結果を以下に叙述した。

表 2.7.4.3-1 国内臨床試験の臨床検査項目

分類	検査項目	報告書 075-01	報告書 075-02
血液学的検査	赤血球数、白血球数、白血球分画（Neut、Lymph、Mono、Eosino、Baso）、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数	実施	実施
血液生化学的検査	総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、直接ビリルビン、AST、ALT、ALP、LDH、 γ -GTP、BUN、尿酸、CK、総コレステロール、トリグリセライド、クレアチニン、Na、K、Cl	実施	実施
	A/G、CRP	実施	実施せず
凝固・線溶系検査	フィブリノーゲン、プロトロンビン時間（PT）、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）	実施	実施せず
内分泌学的検査 ^{注)}	エストラジオール、プロゲステロン、LH、FSH	実施	実施
	プロラクチン	実施	実施せず
	hCG	実施せず	実施
尿検査	糖、蛋白、ウロビリノーゲン	実施	実施
免疫学的検査	梅毒血清反応（ガラス板法、TPHA）、HBs 抗原、HCV 抗原、HIV（human immunodeficiency virus）抗原・抗体	実施	実施せず

注) 内分泌学的検査については月経周期によって基準域が異なるため、正異判定は実施していない。



これらの臨床試験間では、臨床検査の観察時期が異なるため、報告書ごとに評価結果を要約した。

(1) 国内第 I 相臨床試験(報告書 075-01)

報告書 075-01 では、SOH-075 1錠・12時間間隔 2回経口投与と 2錠・1回経口投与では用法が異なるため、臨床検査の検査時期も異なる。また、血液学、血液生化学及び凝固・線溶系と内分泌学的検査の検査時期についても異なる。

SOH-075 1錠・12時間間隔 2回経口投与群の血液学、血液生化学及び凝固・線溶系の検査は、投与前、投与後 3日目、5日目及び7日目、内分泌学的検査は投与前、2日目から7日目まで6日間とした。

また、SOH-075 2錠・1回経口投与群の血液学、血液生化学及び凝固・線溶系の検査は、投与前、2日目、4日目及び6日目とし、内分泌学的検査は投与前、1日目から6日目まで6日間とした。

SOH-075 1錠・12時間間隔 2回経口投与群及び 2錠・1回経口投与群の臨床検査値（血液学、血液生化学及び凝固・線溶系）の平均値の推移を表 2.7.4.7-3、内分泌学的検査結果を表 2.7.4.7-4 に示す。1錠・12時間間隔 2回経口投与群では、7日目の尿酸の平均値が基準値を下回った。2錠・1回経口投与群のクレアチニンの平均値は投与前を含めすべての観察時点で基準値を下回っていたが、これらの変動は臨床的に重要な変動とは考えられなかった。

検査時点ごとの臨床検査値異常値の頻度分布（内分泌学的検査を除く）を表 2.7.4.7-5 に示す。

投与後の各時点で基準域から逸脱して異常と判定された症例数が明らかに増えた臨床検査項目はなかった。

(2) 国内第 III 相臨床試験(報告書 075-02)

報告書 075-02 では、投与前、投与後 1週目、3週目及び 5週目を検査時期として臨床検査を行った。

臨床検査値の平均値の推移を表 2.7.4.7-6 に示す。各項目の平均値は、すべての検査時期で基準値内であり、臨床的に重要な変動は認めなかった。

観察時点ごとの臨床検査値異常値の頻度分布を表 2.7.4.7-7 に示す。基準範囲からの逸脱被験者数には、投与前から投与後の各検査時点で明らかに変動は認めなかった。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

国内臨床試験（報告書 075-01、報告書 075-02）におけるバイタルサインの結果を示す。

報告書 075-01 では、体温、脈拍数、血圧（収縮期血圧 / 拡張期血圧）及び心電図を測定し、評価した。075-02 試験では、体温、脈拍数及び血圧（収縮期血圧 / 拡張期血圧）を測定し、評価した。なお、測定時期が異なるため、報告書ごとに評価結果を要約した。

(1) 国内第 I 相臨床試験(報告書 075-01)

1) バイタルサイン

SOH-075 1錠・12時間間隔 2回経口投与群では、体温、脈拍数及び血圧（収縮期血圧 / 拡張期血圧）を、投与前、SOH-075 初回経口投与後 2、6、12、14、18、24、36、60、84 及び 136 時間目に測定・評価した。各測定項目の平均値の推移を表 2.7.4.7-8 に示す。

その結果、体温、脈拍数及び血圧（収縮期血圧 / 拡張期血圧）に関して、臨床的に問題となる変動は認めなかった。



2) 心電図

SOH-075 1錠・12時間間隔2回経口投与群では、標準12誘導心電図を、投与前、初回経口投与2、12、14、24、36、60、84及び136時間目に測定・評価した。

その結果、臨床的に問題となる所見は認めなかった。

(2) 国内第III相臨床試験(報告書075-02)

報告書075-02では、体温、脈拍及び血圧(収縮期血圧/拡張期血圧)を、投与前、投与後1、3週及び5週目に測定・評価した。各測定項目の平均値の推移を表2.7.4.7-9に示す。

体温、脈拍数及び血圧(収縮期血圧/拡張期血圧)において臨床的に問題となる変動は認めなかった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

内因性要因及び外因性要因に関する部分集団解析を実施した臨床試験報告書は、国内臨床試験の報告書 075-02 のみであった。他の海外臨床試験の報告書では解析を実施しておらず、更に試験結果のデータベースは入手困難なため、部分集団解析は実施不能であった。また、報告書 075-01 は健康成人女性を対象とした、少数被験者（評価対象の用法・用量：16 例）の検討のため、部分集団解析は困難であった。

したがって、以下の部分集団解析は報告書 075-02 で得た知見を記述した。部分集団解析の方針として、有害事象発現割合及び副作用発現割合に関して、年齢（23 歳以下、24 歳以上）、体重（50kg 未満、50kg 以上）、既往歴の有無（なし、あり）、併存疾患の有無（なし、あり）、緊急避妊薬使用経験の有無（なし、あり）、経口避妊薬使用経験の有無（なし、あり）及び併用療法の有無（なし、あり）別の部分集団解析を実施し、結果を表 2.7.4.7-10 に示した。

なお、総被験者数自体が 65 例と少ないうえに、部分集団化したためカテゴリーあたりの解析対象被験者数は更に少数となった。したがって、得られた所見をもって早計に結論化するのは避け、参考情報として以下に提示するのが適切と考えた。

2.7.4.5.1 内因性要因

(1) 要因別の集計

1) 年齢

年齢層別の有害事象発現割合は、「23 歳以下」が 82.9% (29/35 例)、「24 歳以上」が 93.3% (28/30 例) であり、副作用発現割合はそれぞれ 65.7% (23/35 例) 及び 80.0% (24/30 例) であった。

有害事象発現割合及び副作用発現割合とも年齢層が高い方がやや高かったが、被験者数が少ないため、結論を導くことは困難と考えられた。

2) 体重

体重別の有害事象発現割合は、「50kg 未満」が 86.7% (26/30 例)、「50kg 以上」が 88.6% (31/35 例) であり、副作用発現割合はそれぞれ 66.7% (20/30 例) 及び 77.1% (27/35 例) であり、副作用発現割合は「50kg 以上」の方がやや高かった。

3) 既往歴の有無

既往歴の有無別の有害事象発現割合は、「既往歴なし」が 84.4% (38/45 例)、「既往歴あり」が 95.0% (19/20 例) であり、副作用発現割合はそれぞれ 68.9% (31/45 例) 及び 80.0% (16/20 例) であり、有害事象及び副作用発現割合は「既往歴あり」の方がやや高かった。

4) 併存疾患の有無

併存疾患の有無別の有害事象発現割合は、「併存疾患なし」が 95.2% (20/21 例)、「併存疾患あり」が 84.1% (37/44 例) であり、副作用発現割合はそれぞれ 76.2% (16/21 例) 及び 70.5% (31/44 例) であり、有害事象発現割合は「併存疾患なし」の方がやや高かった。



5) 緊急避妊薬使用経験の有無

緊急避妊薬使用経験の有無別の有害事象発現割合は、「使用経験なし」が 85.2% (46/54 例)、「使用経験あり」が 100% (11/11 例) であり、副作用発現割合はそれぞれ 68.5% (37/54 例) 及び 90.9% (10/11 例) であった。

有害事象発現割合及び副作用発現割合は「使用経験あり」の方が高かったが、「使用経験あり」の被験者数が少ないため、結論を導くことは困難と考えられた。(表 2.7.4.7-10 参照)

6) 経口避妊薬使用経験の有無

経口避妊薬使用経験の有無別の有害事象発現割合は、「使用経験なし」では 89.1% (49/55 例)、「使用経験あり」では 80.0% (8/10 例) であり、副作用発現割合はそれぞれ 74.5% (41/55 例) 及び 60.0% (6/10 例) であった。副作用発現割合は「使用経験あり」の方が低かったが、「使用経験あり」の被験者数が少ないため、結論を導くことは困難と考えられた。(表 2.7.4.7-10 参照)

2.7.4.5.2 外因性要因

1) 併用療法の有無

075-02 試験の結果、併用療法の有無別の有害事象発現割合は、「併用療法なし」が 80.0% (16/20 例)、「併用療法あり」が 91.1% (41/45 例)、副作用発現割合はそれぞれ 75.0% (15/20 例) 及び 71.1% (32/45 例) であり、有害事象発現割合及び副作用発現割合とも同程度であった。(表 2.7.4.7-10 参照)

2.7.4.5.3 薬物相互作用

SOH-075 及び他の緊急避妊用のレボノルゲストレル製剤を用いた、薬物相互作用を検討目的とした臨床試験は実施されていない。

なお、レボノルゲストレルのたん白結合置換、CYP2C9/10 又は CYP3A4/5 阻害に関するヒト生体試料を利用した *in vitro* 試験、避妊薬としてのレボノルゲストレル含有製剤の添付文書における薬物相互作用等について 2.7.2.2 において分析・詳述した。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

(1) 妊娠時の薬物曝露

SOH-075 は緊急避妊を目的とした薬剤であるため、妊娠時の使用に関する臨床試験は実施していない。

有効性の臨床評価データパッケージ（報告書 WHO1998、報告書 WHO2002、報告書 UK/Norlevo/98/001 及び報告書 075-02）とした臨床試験では、薬剤投与時に妊娠が判明している女性は選択・除外基準では治験に組み入れなかった。したがって、薬剤投与後に判明した妊娠例は妊娠の成立後に薬剤に曝露されていた可能性がある。報告書 WHO2002 ではレボノルゲストレル 0.75 mg 2回経口投与群で 24 例及びレボノルゲストレル 1.5 mg 1回経口投与群で 20 例の妊娠例があったが、全例が中絶を受けた。また、報告書 WHO1998 ではレボノルゲストレル 0.75 mg・2回経口投与群で 11 例、報告書 UK/Norlevo/98/001 では 12 例の妊娠例があったが、詳細は不明であった。報告書 075-02 の妊娠例は 2 例あり、1 例は SOH-075 投与後の性交であり、1 例は被験者の希望により調査不能となった。

なお、海外では、器官別大分類（SOC）の「先天性、家族性および遺伝性障害」にあたる有害事象が 4 例報告されているが、本剤（レボノルゲストレル）の妊娠時の薬物曝露との関連性は不明で、本剤との因果関係については 2 例が「否定できず」、他の 2 例は報告されていない。

(2.7.4.6.2 (4) 項参照)

(2) 授乳時の使用

本剤投与時の母乳中レボノルゲストレル濃度について検討された報告はないが、Rebeca らが本剤 2錠 1回経口投与と生物学的同等性が検証されている Norlevo[®]1.5mg 錠 1回経口投与における血漿中レボノルゲストレル濃度と乳汁中レボノルゲストレル濃度について HRA 社が実施した試験報告³⁰⁾がある。

当該試験では、分娩後 6～12 週の被験者 12 例に対して Norlevo[®]1.5mg 錠を 1回経口投与し、投与前、1、2、4、6、8、24、48、72、96 及び 120 時間後の血漿中レボノルゲストレル濃度と母乳中レボノルゲストレル濃度を測定した（1 時間後は、血漿中レボノルゲストレル濃度測定のみ）。

平均血漿中レボノルゲストレル濃度推移及び乳汁中レボノルゲストレル濃度推移を図 2.7.4.5-1 に示す。

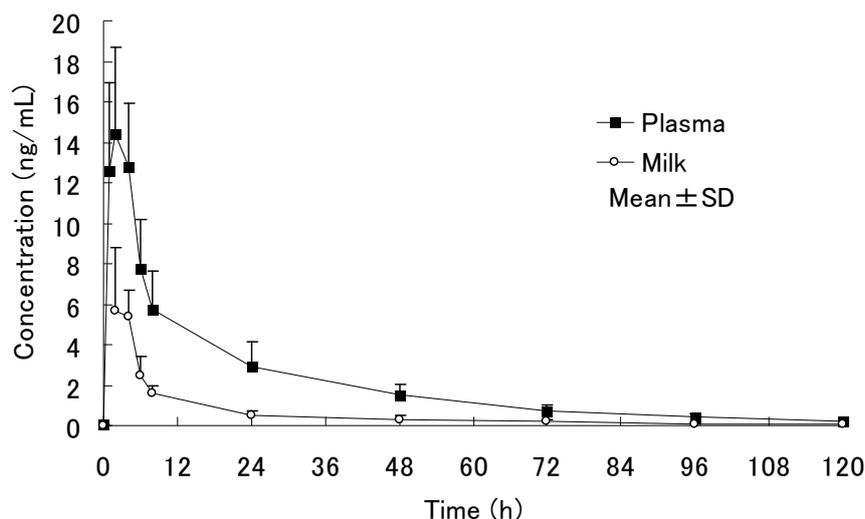


図 2.7.4.5-1 血漿中及び乳汁中レボノルゲストレルの推移(n=12)

レボノルゲストレルは、投与 2 時間後までに速やかに乳汁中に移行し、2 時間から 4 時間の間にピークに達する。その後、乳汁中レボノルゲストレル濃度は、投与 8 時間後でピークの 27%、投与 24 時間後でピークの 9%まで減少した。



乳汁中レボノルゲストレル濃度推移と血漿中レボノルゲストレル濃度推移はパラレルな経時的変化を示し、乳汁中レボノルゲストレル濃度の AUC_{0-t} と血漿中レボノルゲストレル濃度の AUC_{0-t} の比は 0.28 : 1 であった。

また、薬剤投与後から 72 時間後までの 24 時間ごとのレボノルゲストレル乳汁排出量 (Ae) 及び乳汁排泄率 (fe : 乳汁排出量 / 投与量) を表 2.7.4.5-1 に、1 日あたりの母乳量を 800mL とした場合の乳児に対するレボノルゲストレル曝露量を表 2.7.4.5-2 に示す。

表 2.7.4.5-1 レボノルゲストレルの乳汁排出量及び乳汁排出率

	Ae ₀₋₂₄ (ng)	Ae ₂₄₋₄₈ (ng)	Ae ₄₈₋₇₂ (ng)	fe ₀₋₂₄ (% dose)	fe ₂₄₋₄₈ (% dose)	fe ₄₈₋₇₂ (% dose)
平均値	1409	286	135	0.09	0.02	0.01
標準偏差	450	87	62	0.03	0.01	0.00
CV (%)	32	30	46	32	30	46

表 2.7.4.5-2 乳児に対するレボノルゲストレルの推定曝露量

	AUC ₀₋₂₄ (ng*h/ml)	AUC ₂₄₋₄₈ (ng*h/ml)	AUC ₄₈₋₇₂ (ng*h/ml)	Exposure over 0-24 (µg)	Exposure over 24-48 (µg)	Exposure over 48-72 (µg)
平均値	45.00	9.61	6.05	1.56	0.34	0.20
標準偏差	8.31	4.53	2.86	0.41	0.20	0.13
CV (%)	18	47	47	27	58	67

以上のように、薬剤投与後 24 時間経過後の乳児に対するレボノルゲストレル曝露量は、投与後 24 時間までの曝露量と比較して少なかった。

本試験の結果から、HRA 社は「緊急避妊薬服用後少なくとも 8 時間、可能であれば 24 時間以内は授乳を行うべきではない。その間の母乳は廃棄すべきである。」と海外添付文書¹⁷⁾に記載した。

2.7.4.5.5 過量投与

SOH-075 は緊急避妊に対し、レボノルゲストレルとして計 1.5 mg を経口投与する。Norlevo[®] (LNG 0.75 mg) を用いた海外臨床試験、SOH-075 を用いた国内臨床試験において、過量投与となる報告はなかった。

海外では、過量投与によって性器出血及び無力症の副作用発現の報告が各 1 例あるが、詳細な報告は得られていない。(2.7.4.6.2 (2) 項参照)



2.7.4.5.6 薬物乱用

SOH-075 は緊急避妊を目的とした単回経口投与製剤であるため、薬物乱用の検討を目的とした臨床試験は実施していない。また、SOH-075（又は緊急避妊を目的としたレボノルゲストレル製剤）の薬物乱用を示唆する安全性報告は認められていない。

なお、非臨床試験において薬物依存性に関する検討は行われていない。

以上を勘案すると、SOH-075 の使用に関して薬物乱用の臨床試験での報告はないものの、過度のホルモン負荷は月経周期に対して重大な障害を起こす可能性があるため、同一月経周期中にSOH-075 を繰り返し投与すべきでないと考えた。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

SOH-075 は緊急避妊を目的とした単回経口投与製剤であるため、離脱症状及び反跳現象の検討を目的とした臨床試験は実施していない。非臨床試験においても離脱症状及び反跳現象に関する検討は行われていない。

また、SOH-075（又は緊急避妊を目的としたレボノルゲストレル製剤）の使用において、離脱症状及び反跳現象を示唆する安全性報告は認められていない。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害に関連する可能性のある有害事象として、国内臨床試験（報告書 075-01 及び報告書 075-02 の合計）の結果では、「神経系障害」、「精神障害」及び「眼障害」に分類される有害事象として「頭痛」、「傾眠」、「浮動性めまい」及び「体位性めまい」が考えられた。しかしながら、これらの有害事象の症状程度はすべて軽度であり、直接的に自動車運転及び機械操作を妨げたり、精神機能の障害を疑わせたりする有害事象は報告されていない。



2.7.4.6 市販後データ

Norlevo[®] (LNG 0.75 mg : SOH-075) は、1999年4月16日にフランスで緊急避妊薬として販売承認を取得し、同年5月30日に発売され、翌日5月31日には一般用医薬品として発売された。当初の用法・用量は臨床試験結果から「十分な避妊措置を講じない性交後遅くとも72時間以内に最初の1錠を、その12-24時間後に2錠目を服用すること」とされた。2000年3月27日にはEUにおける相互承認を取得し、その後、1.5 mg 単回投与の臨床試験結果に基づき、コンプライアンスの向上を図るため用法・用量を「十分な避妊措置を講じない性交後遅くとも72時間以内に0.75 mg 製剤2錠を服用すること」とし、1.5 mg 処方EUにおける承認を2003年4月30日に取得した。

また、フランスにおいて2004年4月19日に1.5 mg 錠の販売承認を取得し、2005年11月15日に販売を開始した。

2.7.4.6.1 全世界における市販後の経験

本項は、フランスでの承認取得以降、2010年8月1日までに報告された定期的安全性最新報告(Periodic Safety Update Report ; PSUR) 及びCIOMS報告をもとに記載した。

(1) 使用患者数

Norlevo[®] (LNG 0.75 mg) は、PSURによると1999年5月30日の発売以降、0.75mg 錠及び1.5mg 錠を合わせ、2010年4月現在、海外54カ国で承認、46カ国で販売されており、延べ例分(使用例数とは異なる)が出荷されている。

2.7.4.6.2 重篤な有害事象一覧

フランスでの承認取得以降、2010年8月1日までに報告された293例532件の重篤な有害事象を表2.7.4.7-11に示した。

なお、集計には、MedDRA Version 13.0の器官別大分類(SOC)及び基本語(PT)を用いた。

重篤な有害事象が多かったものは、予定外妊娠(219件)、妊娠時の薬物曝露(63件)、人工流産(27件)、子宮外妊娠(26件)であった。

また、本剤はアジア圏では韓国、台湾及び香港でも販売されているが、有害事象に関して、人種差を示唆するような報告はない。

(1) 死亡症例

レボノルゲストレル服用による死亡例は報告されていない。

(2) 過量投与

過量投与の報告は4例報告された。1例で性器出血と無力症が併発しているが、これらの詳細な報告は、得られていない。なお、転帰も不明である。3例は、妊娠症例であり、他の有害事象は併発していない。

(3) 子宮外妊娠

子宮外妊娠は26例報告された。子宮外妊娠と併発した有害事象として、「性器出血、生殖器痛(HRA-NLV2007077)」、「出血性ショック、貧血、卵管留血症(HRA-NLV2007084)」及び「出血、卵管摘出(HRA-NLV20090205)」が報告された。

また、1例は、Ghosh³¹⁾らにより報告され併発有害事象として、「腹痛、下腹部痛、不正子宮出血、子宮外妊娠破裂、卵管摘除、頻脈」が発現したが、回復したと報告されている。



(4) 先天性、家族性および遺伝性障害

器官別大分類（SOC）で「先天性、家族性および遺伝性障害」に分類される有害事象は、4 例（2 例は、母-胎児）報告された。詳細を表 2.7.4.6-1 に示す。

表 2.7.4.6-1 先天性、家族性および遺伝性障害有害事象一覧

識別番号	器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	備考
BI-SPN-20040006	先天性、家族性および遺伝障害	先天性膀胱異常	
		細胞遺伝学的異常	
		尿路奇形	
	妊娠、産褥および周産期の状態	予定外妊娠	
BI-SPN-20040036	先天性、家族性および遺伝障害	二分脊椎	
	妊娠、産褥および周産期の状態	予定外妊娠	
HRA-NLV2007094	外科および内科処置	人工流産	本報告は、HRA-2007094 が母、HRA-2007095 が胎児での報告である。
	妊娠、産褥および周産期の状態	性交後避妊実施後の妊娠	
	先天性、家族性および遺伝障害	先天異常	
	障害、中毒および処置合併症	妊娠時の薬物曝露	
HRA-NLV2007095	筋骨格系および結合組織障害	筋萎縮症	
	先天性、家族性および遺伝障害	口蓋裂	
	障害、中毒および処置合併症	妊娠時の薬物曝露	

BI-SPN20040006 は、13 週時点で先天性障害が確認され 14 週で中絶が行われた。なお、レボノルゲストレルの他に妊娠中にアルプラゾラムとパロキセチンを服用していた等の情報もあり、因果関係などの情報は得られていない。

BI-SPN-20040036 は、詳細な情報も得られておらず転帰も不明である。

HRA-NLV2007094 と HRA-NLV2007095 の母-胎児報告は、14 週時点で先天性障害が確認され 14～15 週時に中絶が行われた。本薬剤との因果関係は、疑わしいと判断されているが、詳細は不明である。

(5) 出産

妊娠が確認された後、正常新生児の出産の報告は 6 例、早産児の出産の報告は 2 例であった。また、医学的判断がなされていないが正常新生児が出産されたとの報告が 8 例あった。

2.7.4.6.3 医学的な判断がなされていない重篤な有害事象

報告者により医学的な判断はなされていないが、重篤な症例と判断し厚生労働省に報告した有害事象2症例（HRA-NLV2007010、HRA-NLV20080055）の一覧を表2.7.4.6-2に示す。

表 2.7.4.6-2 医学的な判断がなされていない重篤な有害事象

識別番号	管理番号	器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	件数
HRA-NLV2007010	FR-SOSEI-216	全身障害および投与局所様態	無力症	1
		耳および迷路障害	回転性めまい	1
HRA-NLV20080055	DE-SOSEI-225	胃腸障害	悪心	1
		筋骨格系および結合組織障害	筋痙縮	1
		呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	1
		障害、中毒および処置合併症	妊娠時の薬物曝露	1
		生殖系および乳房障害	不正子宮出血	1
		全身障害および投与局所様態	発熱	1
		妊娠、産褥および周産期の状態	予定外妊娠	1



2.7.4.7 付録

表 2.7.4.7-1 安全性評価に用いた臨床試験の一覧

報告書番号	試験の種類	試験開始日 試験終了日 試験の状況 組み入れ被験者数	施設数・試験場所 (国名)	試験 デザイン	対象被験者	薬剤 用法・用量	解析対象例数/ 登録例数	資料 番号
報告書 WHO1998	国際大規模多 施設共同臨床 試験	— — 試験終了 1998 例	世界 14 カ国 21 施設 (ニュージーランド、中国、ナイ ジェリア、スロベニア、英国、イ ンド、オーストラリア、パナマ、 米国、カナダ、スウェーデン、ハ ンガリー、グルジア、モンゴル)	ランダム化 二重盲検 比較試験	性交後 72 時間 以内の女性	レボノルゲストレル 0.75mg・12 時間間隔 2 回経口投与	976 / 1001	5.3.5.1.1
						Yuzpe 法 (エチルエストラジオール 0.1mg＋ レボノルゲストレル 0.5mg) ・12 時間間隔 2 回経口投与	979 / 997	
報告書 WHO2002	国際大規模多 施設共同臨床 試験	— — 試験終了 4136 例	世界 10 カ国 15 施設 (フィンランド、グルジア、ハン ガリー、インド、モンゴル、中 国、スロベニア、スウェーデン、 スイス、英国)	ランダム化 二重盲検 比較試験	性交後 120 時間 以内の女性	レボノルゲストレル 0.75mg・12 時間間隔 2 回経口投与	1361 / 1377	5.3.5.1.2
						レボノルゲストレル 1.5mg・1 回経口投与	1359 / 1379	
						mifepristone 10mg×1 回経口投与	1364 / 1380	
報告書 UK/Norlevo /98/001	海外第 III 相 臨床試験	19 年 月 日 19 年 月 日 試験終了 400 例	1 施設 (英国)	オープン	性交後 72 時間 以内の女性	レボノルゲストレル 0.75mg・12 時間間隔 2 回経口投与	286 / 400	5.3.5.2.1
報告書 075-01	国内第 I 相 臨床試験 (薬物動態)	20 年 月 日 20 年 月 日 試験終了 34 例	1 施設 (日本)	ランダム化 二重盲検 プラセボ対 照試験	日本人女性 健康志願者	レボノルゲストレル 0.75mg・1 回経口投与	11 / 11 注 1)	5.3.3.1.3
						レボノルゲストレル 0.75mg・12 時間間隔 2 回経口投与	11 / 11 注 1)	
						レボノルゲストレル 0.75mg・2 錠 (1.5mg)×1 回経口投与	11 / 11 注 1)	
報告書 075-02	国内第 III 相 臨床試験	20 年 月 日 20 年 月 日 試験終了 65 例	3 施設 (日本)	オープン	性交後 72 時間 以内の女性	レボノルゲストレル 0.75mg・2 錠・1 回経口投与	65 / 65	5.3.5.2.2

注 1) プラセボ 3 例を含む

表 2.7.4.7-2 安全性評価に用いた各臨床試験における被験者集団の人口統計学的及び他の基準値の一覧

	報告書 WHO1998 注1)				報告書 WHO2002 注1)						報告書 UK/ Norlevo/98/001 注1)		報告書 075-01				報告書 075-02	
	Yuzpe 法		LNG 2 回投与		MFP		LNG 2 回投与		LNG 1 回投与		本剤 2 回投与		本剤 2 回投与		本剤 1 回投与		本剤 1 回投与	
	(n=979)		(n=976)		(n=1359)		(n=1356)		(n=1356)		(n=393)		(n=8)		(n=8)		(n=65)	
背景因子(計量値)	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
年齢 (歳)	27.2	6.8	27.3	7.0	27.2	7.0	27.4	7.1	27.1	7.2	27.3	7.1	30.6	5.8	28.8	6.5	25.2	5.6
体重 (kg)	—	—	—	—	56.5	8.6	56.4	8.7	56.0	8.7	62.2	10.7	51.3	6.4	52.5	6.9	51.5	8.4
身長 (cm)	—	—	—	—	163.4	5.8	163.0	6.0	163.1	6.2	161.9	6.2	157.9	3.4	157.7	5.9	159.1	5.4
体格指数 (kg/m ²)	22.1	3.3	22.0	3.6	—	—	—	—	—	—	23.7	3.8	20.6	2.5	21.1	2.5	20.4	3.5
月経周期日数 (日)	28.8	2.5	28.9	2.4	29.3	2.7	29.3	2.8	29.2	2.7	28.6	4.3	30.9	3.0	29.6	2.0	29.5	3.6
月経持続日数 (日)	—	—	—	—	5.0	1.3	5.0	1.2	5.0	1.3	—	—	5.5	1.2	6.3	0.5	5.7	1.1
性交日から排卵日 までの期間 (日)	—	—	—	—	0.6	5.3	0.6	5.3	0.8	5.2	—	—	—	—	—	—	—	9.1
最終月経開始日から性 交日までの期間 (日)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	15.7	7.2	—	—	—	—	16.3 注2)	9.4
背景因子 (計数値)	被験者数	%	被験者数	%	被験者数	%	被験者数	%	被験者数	%	被験者数	%	被験者数	%	被験者数	%	被験者数	%
性交から排卵までの日数																		
2 日以上前	444	45.4%	452	46.4%							120	32.5%					22	34.4%
±1 日以内	246	25.1%	244	25.0%							81	22.0%					17	26.6%
2 日以上後	289	29.5%	279	28.6%							168	45.5%					25	39.1%
人種																		
中国人	247	25.2%	246	25.2%	737	54%	732	54%	733	54%	9	2.3%	—	—	—	—	—	—
他のアジア人/黒人	732	74.8%	730	74.8%	157	12%	166	12%	163	12%	8	100%	8	100%	8	100%	65	100%
白人					465	34%	458	34%	460	34%	380	97.7%	—	—	—	—	—	—
妊娠・避妊に関する背景																		
妊娠経験：あり	619	63.2%	633	64.9%	832	61%	824	61%	804	59%			0	0%	2	25.0%	21	32.3%
人工妊娠中絶：あり	—	—	—	—	681	50%	658	49%	632	47%			—	—	—	—	18	27.7%
緊急避妊薬の使用経験：あり	227	23.2%	203	20.8%	340	25%	345	25%	390	29%			—	—	—	—	11	16.9%
その他の避妊法：あり	—	—	—	—	1255	92%	1248	92%	1235	91%			—	—	—	—	10	15.4%
性交から治療までの時間																		
0-24 時間	459	46.9%	450	46.1%	598	44%	572	42%	622	46%	110	28.1%					27	41.5%
25-48 時間	370	37.8%	339	34.7%	403	30%	361	27%	377	28%	175	44.6%					26	40.0%
49-72 時間	148	15.1%	185	19.0%	214	16%	250	18%	199	15%	107	27.3%					12	18.5%
73-96 時間	2	0.2%	2	0.2%	99	7%	101	7%	87	6%	—	—					—	—
97 時間以上	—	—	—	—	38	3%	63	5%	63	5%	—	—					—	—

注 1) 有効性解析対象集団

注 2) n=64



表 2.7.4.7-3 報告書 075-01 臨床検査値の推移（血液学、血液性生化学、凝固・線溶系）

検査項目 [基準値 単位]	本剤 2 回投与				本剤 1 回投与			
	投与前	投与後 3 日	投与後 5 日	投与後 7 日	投与前	投与後 2 日	投与後 4 日	投与後 6 日
	平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)
	n=8	n=8	n=8	n=8	n=8	n=8	n=8	n=8
赤血球数 [380~500×10 ⁴ /μL]	445.4 (22.6)	420.6 (15.5)	415.6 (17.8)	420.8 (19.2)	420.1 (21.9)	411.3 (23.7)	404.5 (15.8)	398.8 (24.4)
白血球数 [3200~9000 /μL]	6100.0 (1367.0)	5350.0 (801.8)	5012.5 (989.1)	5150.0 (1173.5)	5325.0 (825.9)	5012.5 (821.9)	4412.5 (872.5)	4162.5 (785.5)
白血球分画 (Neut) [36.0~75.0%]	66.33 (11.36)	58.00 (10.76)	52.61 (10.01)	56.20 (11.16)	52.50 (8.17)	47.90 (10.61)	44.13 (10.39)	46.28 (7.82)
白血球分画 (Lymph) [18.0~57.0%]	25.29 (9.71)	33.29 (9.42)	37.21 (9.97)	34.29 (9.99)	39.40 (8.23)	44.39 (9.27)	47.61 (9.64)	45.06 (7.83)
白血球分画 (Mono) [1.0~10.0%]	4.41 (1.19)	4.16 (0.57)	4.79 (0.70)	4.40 (0.87)	5.03 (0.97)	4.56 (2.11)	4.49 (0.61)	4.56 (0.81)
白血球分画 (Eosino) [0.0~9.0%]	3.53 (3.37)	4.09 (4.04)	4.66 (3.91)	4.54 (4.51)	2.49 (1.38)	2.53 (1.37)	3.13 (1.67)	3.21 (2.00)
白血球分画 (Baso) [0.0~2.0%]	0.45 (0.34)	0.46 (0.28)	0.73 (0.39)	0.58 (0.40)	0.59 (0.36)	0.63 (0.41)	0.65 (0.32)	0.89 (0.46)
ヘモグロビン量 [11.5~15.0 g/dL]	13.38 (0.76)	12.66 (0.53)	12.46 (0.56)	12.60 (0.59)	12.91 (0.62)	12.59 (0.46)	12.39 (0.41)	12.16 (0.69)
ヘマトクリット値 [34.8~45.0%]	40.41 (1.67)	38.15 (1.48)	37.70 (1.54)	38.39 (1.91)	38.73 (1.62)	37.86 (1.61)	37.25 (1.04)	36.70 (2.00)
血小板数 [13.0~35.0×10 ⁴ /μL]	26.16 (5.09)	25.86 (4.50)	25.00 (4.42)	26.25 (6.01)	22.55 (4.52)	22.25 (3.48)	21.10 (3.74)	21.28 (4.21)
総蛋白 [6.5~8.0 g/dL]	7.40 (0.34)	6.86 (0.07)	6.89 (0.38)	6.96 (0.27)	7.11 (0.26)	6.89 (0.39)	6.85 (0.37)	6.76 (0.26)
アルブミン [3.8~5.2 g/dL]	4.74 (0.14)	4.45 (0.09)	4.43 (0.15)	4.54 (0.15)	4.60 (0.20)	4.35 (0.23)	4.36 (0.32)	4.31 (0.28)
総ビリルビン [0.2~1.6 mg/dL]	0.65 (0.24)	0.54 (0.17)	0.54 (0.16)	0.58 (0.13)	0.41 (0.15)	0.61 (0.26)	0.63 (0.27)	0.63 (0.21)
直接ビリルビン [0.1~0.8 mg/dL]	0.21 (0.08)	0.20 (0.09)	0.18 (0.07)	0.21 (0.08)	0.14 (0.05)	0.20 (0.05)	0.21 (0.10)	0.20 (0.08)



検査項目 [基準値 単位]	本剤 2 回投与				本剤 1 回投与			
	投与前	投与後 3 日	投与後 5 日	投与後 7 日	投与前	投与後 2 日	投与後 4 日	投与後 6 日
	平均値 (標準偏差)							
	n=8							
A/G	1.79	1.86	1.81	1.86	1.85	1.75	1.76	1.79
[1.2~2.2]	(0.11)	(0.11)	(0.16)	(0.13)	(0.23)	(0.19)	(0.18)	(0.20)
AST (GOT)	18.4	14.0	15.9	15.6	16.9	14.4	14.4	14.5
[8~36 IU/L]	(3.5)	(2.1)	(1.5)	(2.2)	(3.9)	(3.7)	(4.1)	(4.7)
ALT (GPT)	15.8	11.9	13.5	15.3	14.4	13.5	13.9	14.4
[3~50 IU/L]	(6.3)	(3.5)	(2.7)	(4.9)	(6.3)	(5.9)	(7.6)	(11.6)
AL-P	175.4	159.9	155.0	159.8	186.8	155.4	149.4	153.4
[100~325 IU/L]	(29.1)	(30.0)	(24.2)	(29.2)	(44.1)	(28.8)	(30.8)	(35.9)
LDH	155.4	132.5	130.0	135.6	157.0	132.4	132.3	133.9
[120~240 IU/L]	(17.8)	(12.2)	(8.4)	(8.6)	(26.9)	(17.4)	(16.8)	(25.0)
γ-GTP	13.9	11.9	13.9	13.3	16.0	15.0	15.1	15.3
[30 IU/L 以下]	(3.2)	(2.6)	(3.5)	(3.5)	(7.7)	(6.5)	(7.3)	(6.3)
BUN	9.9	9.6	9.4	9.9	12.1	9.8	9.9	10.0
[8~21 mg/dL]	(2.5)	(2.3)	(1.7)	(2.1)	(4.3)	(1.8)	(1.9)	(2.1)
尿酸	3.88	4.01	3.65	3.59	4.18	3.76	3.69	3.64
[3.6~8.2 mg/dL]	(1.00)	(0.59)	(0.49)	(0.54)	(1.29)	(0.90)	(0.77)	(0.77)
CK	109.3	66.0	69.5	63.8	87.6	62.6	62.6	59.5
[40~150 IU/L]	(87.2)	(33.2)	(26.7)	(15.0)	(49.0)	(19.2)	(23.4)	(14.4)
総コレステロール	190.5	177.3	166.9	166.4	171.9	168.4	163.6	160.4
[120~250 mg/dL]	(32.2)	(30.6)	(30.5)	(30.1)	(23.7)	(20.7)	(19.1)	(16.0)
トリグリセライド	52.8	55.3	50.5	66.0	61.6	63.3	58.9	63.6
[36~220 mg/dL]	(17.1)	(10.0)	(10.6)	(10.7)	(18.9)	(20.1)	(19.3)	(16.4)
クレアチニン	0.613	0.618	0.620	0.608	0.589	0.559	0.599	0.564
[0.60~1.10 mg/dL]	(0.091)	(0.080)	(0.056)	(0.063)	(0.099)	(0.083)	(0.076)	(0.094)
Na	139.1	140.1	139.9	141.5	140.3	141.4	140.8	141.8
[136~146 mEq/L]	(1.0)	(1.1)	(1.8)	(1.9)	(0.9)	(1.2)	(1.3)	(1.0)
K	4.19	4.04	4.20	4.23	3.94	3.91	3.96	3.98
[3.5~5.0 mEq/L]	(0.25)	(0.19)	(0.13)	(0.25)	(0.15)	(0.27)	(0.14)	(0.18)
Cl	102.6	104.8	104.5	105.1	102.8	106.5	105.6	106.1
[98~108 mEq/L]	(0.9)	(1.3)	(1.8)	(1.6)	(1.6)	(2.4)	(1.8)	(0.8)



検査項目 [基準値 単位]	本剤 2 回投与				本剤 1 回投与			
	投与前	投与後 3 日	投与後 5 日	投与後 7 日	投与前	投与後 2 日	投与後 4 日	投与後 6 日
	平均値 (標準偏差)							
	n=8							
CRP	0.060	0.181	0.098	0.033	0.029	0.026	0.029	0.016
[0.30 mg/dL 以下]	(0.086)	(0.307)	(0.196)	(0.041)	(0.016)	(0.031)	(0.033)	(0.018)
フィブリノーゲン	264.4	253.9	262.0	262.8	291.4	256.5	260.8	256.4
[139~400 mg/dL]	(35.5)	(57.4)	(61.7)	(65.4)	(38.5)	(21.9)	(19.0)	(21.8)
プロトロンビン時間	10.61	11.01	11.11	11.15	10.86	11.23	11.58	11.43
[10.0~13.0 秒]	(0.46)	(0.24)	(0.54)	(0.24)	(0.41)	(0.34)	(0.46)	(0.20)
APTT	32.86	29.68	29.66	29.10	29.63	28.54	28.80	29.04
[27.0~49.0 秒]	(2.96)	(2.65)	(2.15)	(2.24)	(3.30)	(2.46)	(3.66)	(3.20)



表 2.7.4.7-4 報告書 075-01 臨床検査値の推移 (内分泌学的検査)

SOH-075 2回経口投与群

検査項目 (単位)	投与前	投与後 2 日	投与後 3 日	投与後 4 日	投与後 5 日	投与後 6 日	投与後 7 日
	平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)
	n=8	n=8	n=8	n=8	n=8	n=8	n=8
エストラジオール (pg/mL)	25.5 (9.4)	23.0 (19.0)	14.8 (7.3)	32.9 (29.6)	21.9 (10.1)	19.1 (10.2)	24.6 (12.6)
プロゲステロン (ng/mL)	0.66 (0.36)	0.53 (0.13)	0.50 (0.14)	0.56 (0.17)	0.49 (0.19)	0.51 (0.18)	0.50 (0.12)
LH (mIU/mL)	3.141 (1.346)	2.483 (0.827)	5.848 (3.328)	5.198 (2.286)	4.546 (1.908)	5.225 (2.777)	4.290 (1.719)
FSH (mIU/mL)	5.879 (1.530)	4.756 (1.252)	4.840 (1.121)	6.760 (1.767)	6.021 (2.081)	6.413 (1.289)	6.186 (1.393)
プロラクチン (ng/mL)	10.314 (3.979)	13.386 (9.983)	16.990 (11.334)	19.948 (11.805)	17.254 (9.791)	18.856 (13.040)	17.255 (11.227)

SOH-075 1回経口投与群

検査項目 (単位)	投与前	投与後 1 日	投与後 2 日	投与後 3 日	投与後 4 日	投与後 5 日	投与後 6 日
	平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)
	n=8	n=8	n=8	n=8	n=8	n=8	n=8
エストラジオール (pg/mL)	30.8 (9.3)	16.9 (3.0)	13.9 (3.5)	29.3 (14.1)	34.9 (12.5)	20.8 (7.4)	24.1 (4.1)
プロゲステロン (ng/mL)	0.54 (0.15)	0.35 (0.15)	0.59 (0.31)	0.66 (0.16)	0.55 (0.14)	0.64 (0.17)	0.64 (0.15)
LH (mIU/mL)	2.936 (1.464)	2.469 (1.606)	4.028 (2.379)	6.200 (3.124)	4.515 (2.103)	4.691 (2.353)	4.458 (2.522)
FSH (mIU/mL)	4.998 (0.750)	3.946 (0.973)	3.881 (0.848)	6.911 (1.464)	5.363 (1.178)	4.745 (0.693)	5.633 (1.408)
プロラクチン (ng/mL)	9.585 (3.748)	7.428 (3.553)	11.929 (4.734)	17.170 (7.376)	16.339 (7.579)	16.458 (6.962)	17.861 (7.482)



表 2.7.4.7-5 報告書 075-01 臨床検査値異常値の頻度分布 (1 / 2)

SOH-075 2 回経口投与群

検査項目	正異	投与前		投与後 3 日		投与後 5 日		投与後 7 日	
		例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
		n=8		n=8		n=8		n=8	
赤血球数	正	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)
	異	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
白血球数	正	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)
	異	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
白血球分画 (Neut.)	正	6	(75.0)	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)
	異	2	(25.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
白血球分画 (Lymph.)	正	5	(62.5)	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)
	異	3	(37.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
白血球分画 (Mono.)	正	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)
	異	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
白血球分画 (Eosino.)	正	7	(87.5)	7	(87.5)	7	(87.5)	7	(87.5)
	異	1	(12.5)	1	(12.5)	1	(12.5)	1	(12.5)
白血球分画 (Baso.)	正	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)
	異	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ヘモグロビン量	正	8	(100.0)	8	(100.0)	7	(87.5)	8	(100.0)
	異	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)
ヘマトクリット値	正	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)
	異	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血小板数	正	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)
	異	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
総蛋白	正	8	(100.0)	8	(100.0)	7	(87.5)	8	(100.0)
	異	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)
アルブミン	正	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)
	異	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
総ビリルビン	正	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)
	異	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
直接ビリルビン	正	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)
	異	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
A/G	正	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)
	異	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
AST (GOT)	正	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)
	異	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ALT (GPT)	正	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)
	異	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
AL-P	正	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)
	異	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
LDH	正	8	(100.0)	7	(87.5)	7	(87.5)	8	(100.0)
	異	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(12.5)	0	(0.0)
γ-GTP	正	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)
	異	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
BUN	正	6	(75.0)	7	(87.5)	8	(100.0)	8	(100.0)
	異	2	(25.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)



検査項目	正異	投与前		投与後 3 日		投与後 5 日		投与後 7 日	
		例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
		n=8		n=8		n=8		n=8	
尿酸	正	4	(50.0)	6	(75.0)	6	(75.0)	5	(62.5)
	異	4	(50.0)	2	(25.0)	2	(25.0)	3	(37.5)
CK	正	7	(87.5)	7	(87.5)	8	(100.0)	8	(100.0)
	異	1	(12.5)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
総コレステロール	正	7	(87.5)	8	(100.0)	7	(87.5)	7	(87.5)
	異	1	(12.5)	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(12.5)
トリグリセライド	正	7	(87.5)	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)
	異	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
クレアチニン	正	5	(62.5)	6	(75.0)	6	(75.0)	5	(62.5)
	異	3	(37.5)	2	(25.0)	2	(25.0)	3	(37.5)
Na	正	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)
	異	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
K	正	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)
	異	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cl	正	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)
	異	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
CRP	正	8	(100.0)	7	(87.5)	7	(87.5)	8	(100.0)
	異	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(12.5)	0	(0.0)
フィブリノーゲン	正	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)
	異	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
プロトロンビン時間	正	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)
	異	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
APTT	正	8	(100.0)	7	(87.5)	7	(87.5)	7	(87.5)
	異	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(12.5)	1	(12.5)
尿糖	正	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)
	異	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
尿蛋白	正	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)	7	(87.5)
	異	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)
尿ウロビリノーゲン	正	8	(100.0)	7	(87.5)	8	(100.0)	8	(100.0)
	異	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)



表 2.7.4.7-5 報告書 075-01 臨床検査値異常値の頻度分布 (2 / 2)

SOH-075 1 回経口投与群

検査項目	正異	投与前		投与後 2 日		投与後 4 日		投与後 6 日	
		例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
		n=8		n=8		n=8		n=8	
赤血球数	正	8	(100.0)	7	(87.5)	8	(100.0)	5	(62.5)
	異	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	3	(37.5)
白血球数	正	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)
	異	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
白血球分画 (Neut.)	正	8	(100.0)	6	(75.0)	6	(75.0)	8	(100.0)
	異	0	(0.0)	2	(25.0)	2	(25.0)	0	(0.0)
白血球分画 (Lymph.)	正	8	(100.0)	7	(87.5)	6	(75.0)	8	(100.0)
	異	0	(0.0)	1	(12.5)	2	(25.0)	0	(0.0)
白血球分画 (Mono.)	正	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)
	異	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
白血球分画 (Eosino.)	正	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)
	異	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
白血球分画 (Baso.)	正	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)
	異	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ヘモグロビン量	正	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)	7	(87.5)
	異	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)
ヘマトクリット値	正	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)
	異	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血小板数	正	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)
	異	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
総蛋白	正	8	(100.0)	6	(75.0)	7	(87.5)	8	(100.0)
	異	0	(0.0)	2	(25.0)	1	(12.5)	0	(0.0)
アルブミン	正	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)
	異	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
総ビリルビン	正	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)
	異	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
直接ビリルビン	正	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)
	異	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
A/G	正	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)
	異	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
AST (GOT)	正	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)
	異	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ALT (GPT)	正	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)
	異	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
AL-P	正	8	(100.0)	8	(100.0)	7	(87.5)	7	(87.5)
	異	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(12.5)
LDH	正	7	(87.5)	6	(75.0)	6	(75.0)	6	(75.0)
	異	1	(12.5)	2	(25.0)	2	(25.0)	2	(25.0)
γ-GTP	正	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)
	異	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
BUN	正	7	(87.5)	7	(87.5)	7	(87.5)	7	(87.5)
	異	1	(12.5)	1	(12.5)	1	(12.5)	1	(12.5)



検査項目	正異	投与前		投与後 2 日		投与後 4 日		投与後 6 日	
		例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
		n=8		n=8		n=8		n=8	
尿酸	正	6	(75.0)	6	(75.0)	6	(75.0)	6	(75.0)
	異	2	(25.0)	2	(25.0)	2	(25.0)	2	(25.0)
CK	正	7	(87.5)	7	(87.5)	8	(100.0)	7	(87.5)
	異	1	(12.5)	1	(12.5)	0	(0.0)	1	(12.5)
総コレステロール	正	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)
	異	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
トリグリセライド	正	8	(100.0)	8	(100.0)	7	(87.5)	8	(100.0)
	異	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)
クレアチニン	正	3	(37.5)	3	(37.5)	3	(37.5)	2	(25.0)
	異	5	(62.5)	5	(62.5)	5	(62.5)	6	(75.0)
Na	正	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)
	異	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
K	正	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)
	異	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
Cl	正	8	(100.0)	7	(87.5)	7	(87.5)	8	(100.0)
	異	0	(0.0)	1	(12.5)	1	(12.5)	0	(0.0)
CRP	正	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)
	異	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
フィブリノーゲン	正	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)
	異	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
プロトロンビン時間	正	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)
	異	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
APTT	正	7	(87.5)	6	(75.0)	5	(62.5)	5	(62.5)
	異	1	(12.5)	2	(25.0)	3	(37.5)	3	(37.5)
尿糖	正	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)
	異	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
尿蛋白	正	7	(87.5)	8	(100.0)	8	(100.0)	7	(87.5)
	異	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)
尿ウロビリノーゲン	正	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)	8	(100.0)
	異	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)



表 2.7.4.7-6 報告書 075-02 臨床検査値の推移 (1 / 2)

検査項目 [基準値 単位]	投与前	投与後 1 週	投与後 3 週	投与後 5 週
	平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)
	n=65	n=65	n=64	n=63
赤血球数 [376~500 ×10 ⁴ /μL]	445.0 (28.4)	439.5 (29.3)	433.7 (28.1)	437.1 (32.8)
白血球数 [3500~9100 /μ l]	6495.4 (1682.7)	5950.8 (1356.7)	5764.1 (1320.6)	5922.2 (1493.5)
白血球分画 (Neut.) [40.0~74.0%]	60.70 (9.13)	60.36 (8.27)	58.95 (8.38)	59.44 (9.73)
白血球分画 (Lymph.) [18.0~59.0 %]	30.98 (8.58)	30.73 (7.47)	32.60 (7.98)	31.83 (8.46)
白血球分画 (Mono.) [0.0~8.0 %]	5.30 (1.50)	5.36 (1.42)	5.30 (1.92)	5.31 (1.72)
白血球分画 (Eosino.) [0.0~6.0 %]	2.54 (1.83)	2.98 (2.05)	2.54 (1.82)	2.90 (2.12)
白血球分画 (Baso.) [0.0~2.0 %]	0.49 (0.32)	0.55 (0.39)	0.61 (0.47)	0.53 (0.33)
ヘモグロビン量 [11.3~15.2 g/dL]	13.09 (1.14)	12.94 (1.20)	12.78 (1.17)	12.87 (1.31)
ヘマトクリット値 [33.4~44.9 %]	40.77 (2.90)	40.47 (3.05)	40.16 (3.06)	40.34 (3.28)
血小板数 [13.0~36.9 ×10 ⁴ /μ l]	25.96 (5.13)	25.96 (5.18)	25.93 (5.31)	25.15 (4.67)
総蛋白 [6.7~8.3 g/dL]	7.58 (0.39)	7.44 (0.42)	7.43 (0.40)	7.46 (0.41)
アルブミン [4.0~5.0 g/dL]	4.62 (0.25)	4.53 (0.25)	4.54 (0.23)	4.54 (0.25)
総ビリルビン [0.2~1.0 mg/dL]	0.59 (0.25)	0.62 (0.29)	0.63 (0.27)	0.60 (0.27)
直接ビリルビン [0.0~0.3 mg/dL]	0.20 (0.11)	0.22 (0.12)	0.22 (0.13)	0.21 (0.12)
AST (GOT) [10~40 U/L]	17.9 (10.3)	16.5 (8.5)	17.3 (11.3)	18.0 (13.9)
ALT (GPT) [5~40 U/L]	15.2 (23.2)	13.6 (18.6)	14.4 (23.8)	15.8 (25.6)
AL-P [115~359 U/L]	175.6 (47.4)	167.0 (42.7)	171.5 (51.2)	172.9 (48.0)
LDH [115~245 U/L]	156.5 (24.2)	156.1 (28.3)	150.8 (26.4)	148.6 (25.4)
γ-GTP [30 U/L 以下]	16.1 (7.3)	16.3 (9.0)	15.5 (6.9)	15.7 (7.7)
BUN [6~20 mg/dL]	11.39 (2.88)	11.17 (2.62)	11.85 (2.64)	11.16 (2.49)
尿酸 [2.5~7.0 mg/dL]	4.06 (0.82)	4.14 (0.74)	4.10 (0.90)	4.16 (0.96)
CK [32~180 U/L]	105.5 (112.9)	100.0 (56.9)	93.7 (58.7)	88.5 (61.4)
総コレステロール [150~219 mg/dL]	176.4 (31.4)	162.8 (27.6)	172.9 (32.3)	170.3 (30.0)



検査項目 [基準値 単位]	投与前	投与後 1 週	投与後 3 週	投与後 5 週
	平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)
	n=65	n=65	n=64	n=63
トリグリセライド [50~149 mg/dL]	67.8 (30.9)	73.6 (37.4)	70.9 (45.3)	81.2 (53.3)
クレアチニン [0.47~0.79 mg/dL]	0.612 (0.077)	0.628 (0.081)	0.621 (0.079)	0.627 (0.080)
Na [136~147 mEq/L]	141.2 (1.6)	141.2 (1.6)	141.0 (1.5)	141.2 (1.7)
K [3.6~5.0 mEq/L]	4.08 (0.31)	4.20 (0.32)	4.19 (0.31)	4.16 (0.37)
Cl [98~109 mEq/L]	103.4 (1.7)	104.1 (1.8)	103.6 (1.8)	104.4 (1.7)



表 2.7.4.7-6 報告書 075-02 臨床検査値の推移 (2 / 2)

検査項目 [基準値 単位]	投与前	投与後 1 週	投与後 3 週	投与後 5 週
	平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)
	n=65	n=65	n=64	n=63
エストラジオール (pg/mL)	111.5 (80.8)	113.4 (138.1)	115.8 (88.7)	136.0 (125.7)
プロゲステロン (ng/mL)	3.419 (5.011)	4.251 (6.478)	3.153 (5.962)	7.096 (8.620)
LH (mIU/mL)	6.875 (7.274)	4.556 (3.253)	6.496 (5.916)	6.308 (8.369)
FSH (mIU/mL)	5.494 (5.357)	5.156 (4.625)	5.288 (2.938)	4.536 (3.996)
hCG (mIU/mL)	1.28 (1.46)	1.80 (4.23)	193.17 (1537.37)	1658.66 (12725.03)



表 2.7.4.7-7 報告書 075-02 臨床検査値異常値の頻度分布

検査項目	正異	投与前		投与後1週		投与後3週		投与後5週	
		例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
		n=65		n=65		n=64		n=63	
赤血球数	正	61	(93.8)	63	(96.9)	63	(98.4)	58	(92.1)
	異	4	(6.2)	2	(3.1)	1	(1.6)	5	(7.9)
白血球数	正	62	(95.4)	63	(96.9)	64	(100.0)	59	(93.7)
	異	3	(4.6)	2	(3.1)	0	(0.0)	4	(6.3)
白血球分画 (Neut.)	正	60	(92.3)	61	(93.8)	62	(96.9)	58	(92.1)
	異	5	(7.7)	4	(6.2)	2	(3.1)	5	(7.9)
白血球分画 (Lymph.)	正	61	(93.8)	62	(95.4)	62	(96.9)	60	(95.2)
	異	4	(6.2)	3	(4.6)	2	(3.1)	3	(4.8)
白血球分画 (Mono.)	正	63	(96.9)	64	(98.5)	60	(93.8)	58	(92.1)
	異	2	(3.1)	1	(1.5)	4	(6.3)	5	(7.9)
白血球分画 (Eosino.)	正	63	(96.9)	60	(92.3)	59	(92.2)	57	(90.5)
	異	2	(3.1)	5	(7.7)	5	(7.8)	6	(9.5)
白血球分画 (Baso.)	正	64	(98.5)	64	(98.5)	62	(96.9)	63	(100.0)
	異	1	(1.5)	1	(1.5)	2	(3.1)	0	(0.0)
ヘモグロビン量	正	62	(95.4)	61	(93.8)	59	(92.2)	57	(90.5)
	異	3	(4.6)	4	(6.2)	5	(7.8)	6	(9.5)
ヘマトクリット値	正	61	(93.8)	59	(90.8)	59	(92.2)	57	(90.5)
	異	4	(6.2)	6	(9.2)	5	(7.8)	6	(9.5)
血小板数	正	63	(96.9)	63	(96.9)	64	(100.0)	63	(100.0)
	異	2	(3.1)	2	(3.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
総蛋白	正	64	(98.5)	61	(93.8)	62	(96.9)	59	(93.7)
	異	1	(1.5)	4	(6.2)	2	(3.1)	4	(6.3)
アルブミン	正	63	(96.9)	64	(98.5)	63	(98.4)	61	(96.8)
	異	2	(3.1)	1	(1.5)	1	(1.6)	2	(3.2)
総ビリルビン	正	62	(95.4)	59	(90.8)	59	(92.2)	60	(95.2)
	異	3	(4.6)	6	(9.2)	5	(7.8)	3	(4.8)
直接ビリルビン	正	61	(93.8)	57	(87.7)	59	(92.2)	55	(87.3)
	異	4	(6.2)	8	(12.3)	5	(7.8)	8	(12.7)
AST (GOT)	正	64	(98.5)	63	(96.9)	63	(98.4)	60	(95.2)
	異	1	(1.5)	2	(3.1)	1	(1.6)	3	(4.8)
ALT (GPT)	正	64	(98.5)	64	(98.5)	63	(98.4)	60	(95.2)
	異	1	(1.5)	1	(1.5)	1	(1.6)	3	(4.8)
AL-P	正	60	(92.3)	58	(89.2)	58	(90.6)	58	(92.1)
	異	5	(7.7)	7	(10.8)	6	(9.4)	5	(7.9)
LDH	正	63	(96.9)	62	(95.4)	61	(95.3)	60	(95.2)
	異	2	(3.1)	3	(4.6)	3	(4.7)	3	(4.8)
γ-GTP	正	62	(95.4)	63	(96.9)	62	(96.9)	59	(93.7)
	異	3	(4.6)	2	(3.1)	2	(3.1)	4	(6.3)
BUN	正	65	(100.0)	64	(98.5)	64	(100.0)	63	(100.0)
	異	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
尿酸	正	63	(96.9)	65	(100.0)	62	(96.9)	63	(100.0)
	異	2	(3.1)	0	(0.0)	2	(3.1)	0	(0.0)
CK	正	60	(92.3)	60	(92.3)	59	(92.2)	61	(96.8)
	異	5	(7.7)	5	(7.7)	5	(7.8)	2	(3.2)
総コレステロール	正	49	(75.4)	45	(69.2)	39	(60.9)	41	(65.1)
	異	16	(24.6)	20	(30.8)	25	(39.1)	22	(34.9)
トリグリセライド	正	46	(70.8)	46	(70.8)	46	(71.9)	45	(71.4)
	異	19	(29.2)	19	(29.2)	18	(28.1)	18	(28.6)
クレアチニン	正	63	(96.9)	62	(95.4)	63	(98.4)	59	(93.7)
	異	2	(3.1)	3	(4.6)	1	(1.6)	4	(6.3)
Na	正	65	(100.0)	65	(100.0)	64	(100.0)	63	(100.0)
	異	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
K	正	64	(98.5)	63	(96.9)	64	(100.0)	61	(96.8)
	異	1	(1.5)	2	(3.1)	0	(0.0)	2	(3.2)
Cl	正	65	(100.0)	65	(100.0)	64	(100.0)	63	(100.0)
	異	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
尿糖	正	65	(100.0)	65	(100.0)	64	(100.0)	63	(100.0)
	異	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
尿蛋白	正	60	(92.3)	61	(93.8)	62	(96.9)	62	(98.4)
	異	5	(7.7)	4	(6.2)	2	(3.1)	1	(1.6)
尿ウロビリノーゲン	正	62	(95.4)	63	(96.9)	63	(98.4)	63	(100.0)
	異	3	(4.6)	2	(3.1)	1	(1.6)	0	(0.0)



表 2.7.4.7-8 報告書 075-01 バイタルサインの推移

SOH-075 2回経口投与群

検査項目 (単位)	投与前	投与後									
		2 h	6 h	12 h	14 h	18 h	24 h	36 h	60 h	86 h	134 h
		平均值 (標準偏差)									
	n=8										
体温 (°C)	36.54 (0.34)	36.44 (0.31)	36.51 (0.24)	36.11 (0.53)	36.48 (0.33)	36.69 (0.29)	36.75 (0.50)	36.56 (0.33)	36.40 (0.26)	36.38 (0.29)	36.34 (0.31)
脈拍数 (回/分)	74.6 (7.3)	66.4 (8.5)	68.4 (11.4)	70.6 (8.0)	66.0 (10.1)	76.8 (9.0)	75.1 (7.9)	66.8 (12.3)	67.1 (9.2)	64.4 (9.3)	64.8 (6.4)
収縮期血圧 (mmHg)	100.8 (10.9)	99.1 (7.4)	100.9 (9.4)	102.1 (7.3)	95.8 (4.9)	97.0 (9.7)	99.5 (6.5)	97.6 (10.9)	95.8 (10.5)	100.8 (4.4)	98.0 (9.1)
拡張期血圧 (mmHg)	51.5 (6.0)	50.4 (6.8)	56.0 (7.1)	56.5 (6.9)	53.0 (4.6)	52.4 (6.8)	52.8 (3.5)	52.5 (6.5)	50.4 (5.1)	56.1 (4.9)	53.3 (7.9)

SOH-075 1回経口投与群

検査項目 (単位)	投与前	投与後						
		2 h	6 h	12 h	24 h	48 h	72 h	96 h
		平均值 (標準偏差)						
	n=8							
体温 (°C)	36.31 (0.38)	36.39 (0.30)	36.81 (0.16)	36.75 (0.27)	36.59 (0.39)	36.60 (0.43)	36.53 (0.43)	36.43 (0.42)
脈拍数 (回/分)	66.5 (10.6)	62.6 (9.7)	74.5 (11.4)	66.5 (10.1)	66.4 (10.2)	65.9 (10.3)	67.8 (11.1)	67.0 (8.9)
収縮期血圧 (mmHg)	99.5 (3.9)	98.0 (7.0)	97.9 (8.2)	100.9 (6.0)	99.4 (8.3)	98.3 (7.9)	101.8 (7.9)	100.4 (5.7)
拡張期血圧 (mmHg)	51.6 (5.7)	51.5 (4.8)	47.8 (5.5)	53.3 (4.0)	52.9 (5.3)	53.8 (7.7)	54.9 (6.0)	51.5 (4.2)



表 2.7.4.7-9 報告書 075-02 バイタルサインの推移

検査項目 (単位)	投与前	投与後 1 週	投与後 3 週	投与後 5 週
	平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)
	n=65	n=65	n=64	n=63
体温 (°C)	36.50 (0.48)	36.50 (0.54)	36.38 (0.47)	36.38 (0.43)
脈拍数 (回/分)	74.0 (10.7)	78.4 (11.8)	76.9 (10.9)	79.3 (12.5)
収縮期血圧 (mmHg)	111.0 (11.7)	110.0 (10.5)	109.5 (10.7)	110.7 (10.4)
拡張期血圧 (mmHg)	69.0 (10.0)	64.9 (9.6)	65.5 (9.3)	65.2 (9.4)



表 2.7.4.7-10 報告書 075-02 背景因子別の有害事象発現割合及び副作用発現割合

背景因子		有害事象発現割合 (%)	副作用発現割合 (%)
年齢層	23歳以下	82.9 (29 / 35)	65.7 (23 / 35)
	24歳以上	93.3 (28 / 30)	80.0 (24 / 30)
体重	50kg未満	86.7 (26 / 30)	66.7 (20 / 30)
	50kg以上	88.6 (31 / 35)	77.1 (27 / 35)
既往歴の有無	なし	84.4 (38 / 45)	68.9 (31 / 45)
	あり	95.0 (19 / 20)	80.0 (16 / 20)
併存疾患の有無	なし	95.2 (20 / 21)	76.2 (16 / 21)
	あり	84.1 (37 / 44)	70.5 (31 / 44)
緊急避妊薬使用経験の有無	使用経験なし	85.2 (46 / 54)	68.5 (37 / 54)
	使用経験あり	100 (11 / 11)	90.9 (10 / 11)
経口避妊薬使用経験の有無	使用経験なし	89.1 (49 / 55)	74.5 (41 / 55)
	使用経験あり	80.0 (8 / 10)	60.0 (6 / 10)
併用療法の有無	なし	80.0 (16 / 20)	75.0 (15 / 20)
	あり	91.1 (41 / 45)	71.1 (32 / 45)



表 2.7.4.7-11 市販後データ 重篤な有害事象一覧表 (1/3)

器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	件数
胃腸障害	悪心	1
	下腹部痛	1
	下痢	3
	急性腹症	1
	虚血性大腸炎	1
	口腔浮腫	1
	直腸出血	1
	腹痛	3
	嘔吐	3
外科および内科処置	外科手術	1
	子宮頸管拡張および子宮内搔爬	1
	人工流産	27
	帝王切開	1
	腹腔鏡下手術	1
	卵管摘除	1
感染症および寄生虫症	外陰部膺カンジダ症	1
肝胆道系障害	黄疸	1
	肝炎	1
	肝細胞融解性肝炎	1
	肝脾腫大	1
	急性肝炎	1
	胆汁性肝硬変	1
	中毒性肝炎	1
眼障害	視力障害	1
	網膜静脈閉塞	1
筋骨格系および結合組織障害	筋萎縮症	1
	筋力低下	2
	四肢痛	1
血液およびリンパ系障害	貧血	1
血管障害	血管障害	1
	血栓性静脈炎	1
	骨盤静脈血栓症	1
	出血性ショック	1
	循環虚脱	1
	深部静脈血栓症	1
	静脈炎	1
	静脈血栓症	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咽頭浮腫	1
	咳嗽	1
	胸水	1
	呼吸困難	2
	肺塞栓症	2
耳および迷路障害	回転性めまい	1
傷害、中毒および処置合併症	過量投与	3
	企図的過量投与	1
	妊娠時の薬物曝露	63
心臓障害	頻脈	1
神経系障害	意識消失	2
	会話障害	1
	虚血性脳卒中	1
	協調運動異常	1
	坐骨神経痛	1
	失語症	1
失行症	1	



表 2.7.4.7-11 市販後データ 重篤な有害事象一覧表 (2/3)

器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	件数
神経系障害 (続き)	失神	1
	神経学的症状	1
	大脳血栓症	1
	頭痛	1
	脳血管発作	1
	半盲	1
	不全片麻痺	1
	浮動性めまい	2
	片頭痛	1
	痙攣	1
腎および尿路障害	着色尿	1
生殖系および乳房障害	機能性子宮出血	1
	月経遅延	3
	子宮付属器痛	1
	性器出血	6
	生殖器痛	1
	乳房圧痛	1
	乳房不快感	1
	不正子宮出血	1
	卵管障害	1
	卵管留血症	1
	卵巣嚢胞	1
	膣出血	2
精神障害	企図的薬剤誤用	1
	急性精神病	1
	不安	1
先天性、家族性および遺伝性障害	口蓋裂	1
	細胞遺伝学的異常	1
	先天異常	1
	先天性膀胱異常	1
	二分脊椎	1
	尿路奇形	1
全身障害および投与局所様態	顔面浮腫	1
	末梢性浮腫	1
	倦怠感	4
	治療効果減弱	3
	全身健康状態低下	1
	発熱	1
	疲労	2
	無力症	2
	薬効欠如	16
	薬物相互作用	1
代謝および栄養障害	低ナトリウム血症	1
妊娠、産褥および周産期の状態	稽留流産	1
	子宮外妊娠	26
	子宮外妊娠破裂	1
	子宮内胎児死亡	1
	子癇前症	1
	自然流産	8
	性交後避妊実施後の妊娠	16
	正常新生児	6
	早産	1
	早産児	2



表 2.7.4.7-11 市販後データ 重篤な有害事象一覧表 (2 / 3)

器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	件数
妊娠、産褥および周産期の状態 (続き)	胎児発育遅延	2
	胎盤障害	1
	妊娠	2
	妊娠週に比して小さい児	1
	妊娠前期	1
	避妊中の妊娠	1
	分娩	3
	望まない妊娠	1
	予定外妊娠	219
皮膚および皮下組織障害	そう痒症	4
	斑状丘疹状皮疹	1
	蕁麻疹	2
臨床検査	フィブリンDダイマー増加	1