ジェミーナ配合錠

製造販売承認申請書添付資料

第 2 部（モジュール 2）

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

ノーベルファーマ株式会社

目次

略語・略号一覧 2
2.7 臨床概要 3
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 3
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 3
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 3
2.7.1.4 付録 3

略語・略号一覧

略語・略号	内容
EE	エチニルエストラジオール（Ethinylestradiol）
LC/MS/MS	液体クロマトグラフータンデム質量分析計（Liquid chromatograph-tandem mass spectrometer）
LNG	レボノルゲストレル（Levonorgestrel）

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

＜添付資料：5.3.1.4-1＞

ジェミーナ配合錠（NPC-16：以下、「本剤」という）は、黄体ホルモンとしてレボノルゲストレル（以下、「LNG」という）を 0.09 mg、卵胞ホルモンとしてエチニルエストラジオール（以下、「EE」という）を 0.02 mg 含有する経口の超低用量エストロゲン／プロゲスチン配合剤である。本剤の薬物動態及び臨床薬理作用を検討する目的で、日本人健康成人女性を対象とした反復投与薬物動態及び臨床薬理試験（以下、「PK/PD 試験」という）を実施した。本試験では、低用量製剤 NPC-16A（LNG:0.09 mg＋EE:0.03 mg）及び申請製剤である超低用量製剤 NPC-16B（LNG:0.09 mg＋EE:0.02 mg）について検討を行った。

LNG 及び EE の血漿中濃度測定については、液体クロマトグラフータンデム質量分析計（LC/MS/MS）の測定法のバリデーションを行い、すべてのバリデーション項目が判定基準を満たしており、本測定方法が適用できることを確認した。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

上記の LNG 及び EE の血漿中濃度測定方法を用いた NPC-16A 及び NPC-16B の PK/PD 試験については、CTD2.7.2 の「個々の試験結果の要約」に記載した。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当しない。

2.7.1.4 付録

なし。

ジェミーナ配合錠

製造販売承認申請書添付資料

第 2 部（モジュール 2）

2.7　臨床概要

2.7.2　臨床薬理試験

ノーベルファーマ株式会社

目次

略語・略号一覧 2
2.7.2 臨床薬理試験 3
2.7.2.1 背景及び概観 3
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 4
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 27
2.7.2.4 特別な試験 28
2.7.2.5 付録 28

略語・略号一覧

略語・略号	内容
AUC_{0-24}	投与 24 時間後までの血中濃度-時間曲線下面積
C_{max}	最高血中濃度
E2	エストラジオール（Estradiol）
EE	エチニルエストラジオール（Ethinylestradiol）
EP 配合剤	エストロゲン（Estrogen）／プロゲスチン（Progestin）配合剤
ER	エストロゲン受容体（Estrogen receptor）
FSH	卵胞刺激ホルモン（Follicle stimulating hormone）
Gn	性腺刺激ホルモン（Gonadotropin）
LC/MS/MS	液体クロマトグラフータンデム質量分析計（Liquid chromatograph-tandem mass spectrometer）
LH	黄体形成ホルモン（Luteinizing hormone）
LNG	レボノルゲストレル（Levonorgestrel）
P	プロゲステロン（progesterone）
PG	プロスタグランジン（Prostaglandin）
PR	プロゲステロン受容体（Progesterone receptor）
t_{max}	最高血中濃度到達時間
$t_{1/2}$	消失半減期

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

ジェミーナ配合錠（NPC-16：以下、「本剤」という）は、黄体ホルモンとしてレボノルゲストレル（以下、「LNG」という）を 0.09 mg、卵胞ホルモンとしてエチニルエストラジオール（以下、「EE」という）を 0.02 mg 含有する超低用量エストロゲン／プロゲスチン配合剤（以下、「EP 配合剤」という）である。本剤の薬物動態及び臨床薬理作用を検討する目的で、日本人健康成人女性を対象とした反復投与薬物動態及び臨床薬理試験（以下、「PK/PD 試験」という）を実施した。また、月経困難症患者を対象として有効性及び安全性を検討した第Ⅲ相長期投与比較試験においても、本剤 NPC-16 の臨床薬理作用を確認した。本剤の臨床薬理の評価は、本剤の 2 試験及び文献情報により行った。

本項は、ヒト生体試料を用いた in vitro 試験及び臨床薬理試験の結果から構成され、それぞれの一覧を表 2.7.2.1-1 及び表 2.7.2.1-2 に示した。

表 2.7.2.1-1　ヒト生体試料試験一覧（in vitro）

項目	資料区分	添付資料
抗炎症作用		
子宮内膜症細胞での IL-6 産生に対する各種ホルモンの抑制効果	参考資料	5.3.2.3-2
子宮内膜症間質細胞での IL-8 産生に対する各種ホルモンの抑制作用	参考資料	5.3.2.3-3
EE の配合理由		
黄体ホルモンによる子宮内膜細胞における自己受容体発現の抑制と卵胞ホルモンによる発現維持	参考資料	5.3.2.3-4,5

表 2.7.2.1-2　臨床試験一覧

項目	資料区分	添付資料
代謝		
LNG 及び EE の代謝	参考資料	5.3.3.1-1,2
薬物動態		
本剤反復投与時の薬物動態	評価資料	5.3.4.1-1
排卵抑制作用		
本剤反復投与時の排卵抑制作用	評価資料	5.3.4.1-1
合成黄体ホルモンの卵巣に対する直接作用	参考資料	5.3.4.1-2
子宮内膜増殖抑制作用		
本剤投与による子宮内膜の菲薄化	評価資料	5.3.5.1-1
EP 配合剤による子宮内膜細胞増殖抑制、アポトーシス	参考資料	5.3.4.2-1
子宮収縮抑制作用		
健康女性及び月経困難症患者の子宮収縮	参考資料	5.3.4.2-2
月経困難症患者の子宮内圧及び疼痛に対する EP 配合剤の効果	参考資料	5.3.4.2-3
月経困難症患者の総月経血量及び $PGF_{2\alpha}$ 量に対する EP 配合剤の効果	参考資料	5.3.4.2-4
抗炎症作用		
子宮内膜症患者における炎症性サイトカイン濃度	参考資料	5.3.4.2-5

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 臨床薬物動態

2.7.2.2.1.1 LNG 及び EE の代謝

＜添付資料：5.3.3.1-1,2＞

(1) LNG

LNG は主に A 環の還元によって代謝され、主要代謝物は 3α,5β-テトラヒドロノルゲストレルであり、ほとんどがグルクロン酸抱合体として存在する。その他、16β-ヒドロキシ-3α,5β-テトラヒドロノルゲストレル、16β-ヒドロキシノルゲストレル、2α-ヒドロキシノルゲストレルなどがわずかに認められる。

(2) EE

EE は肝ミクロゾーム代謝酵素によって不活性代謝物へ変換され、その後硫酸抱合あるいはグルクロン酸抱合を受ける。主な代謝経路は、2 位の水酸化であり、主要代謝物は 2-ヒドロキシ-17α-エチニルエストラジオールとその 2 又は 3-メチルエーテル体である。また、EE は 3 位で直接硫酸及びグルクロン酸と抱合体を形成する。

2.7.2.2.1.2 薬物動態

＜添付資料：5.3.4.1-1＞

日本人健康成人女性 28 例を対象とし、低用量製剤 NPC-16A（LNG:0.09 mg＋EE:0.03 mg）及び申請製剤である超低用量製剤 NPC-16B（LNG:0.09 mg＋EE:0.02 mg）について、21 日間反復投与の薬物動態及び臨床薬理試験を実施した。薬物動態パラメータ解析対象例数は NPC-16A 群が 12 例、NPC-16B 群が 13 例であった。LC/MS/MS 法で測定した血漿中薬物濃度推移を図 2.7.2.2-1～4 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-1 に示した。

NPC-16A 及び NPC-16B の薬物動態パラメータ及びトラフ値より、含量が同一の LNG については NPC-16A 及び NPC-16B で近似した薬物動態を示し、投与 13 日目には定常状態になると考えられ、含量が異なる EE については NPC-16A 及び NPC-16B で含量にほぼ比例した薬物動態を示し、投与 6～8 日目には定常状態になると考えられた。いずれも薬剤の蓄積性は認められなかった。

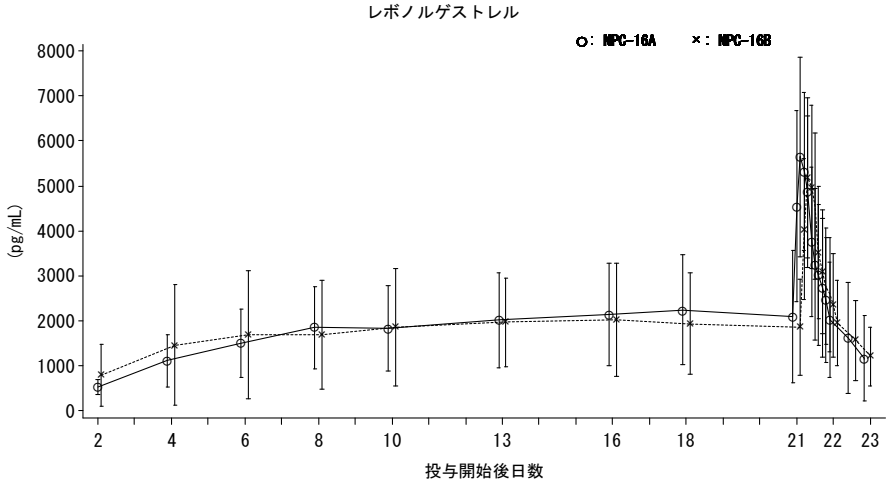


図 2.7.2.2-1 血漿中 LNG 濃度　平均値の推移（平均±標準偏差）

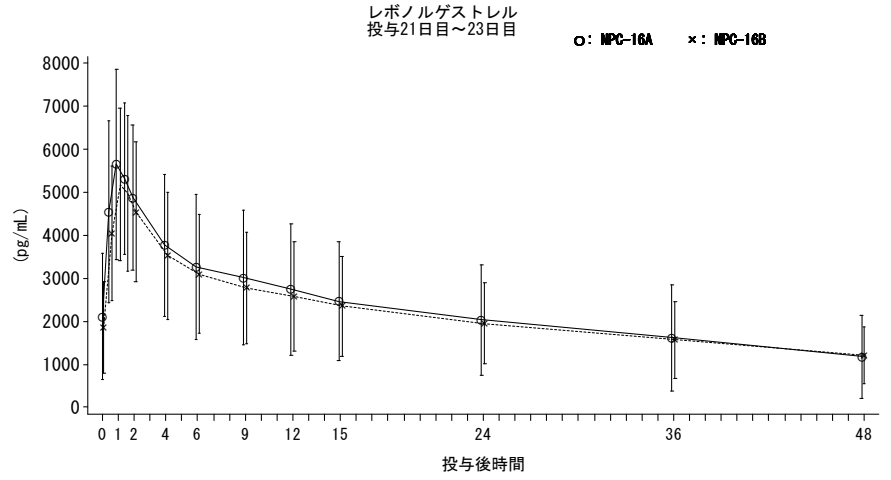


図 2.7.2.2-2 血漿中 LNG 濃度　21 日反復投与後の平均値の推移（平均±標準偏差）

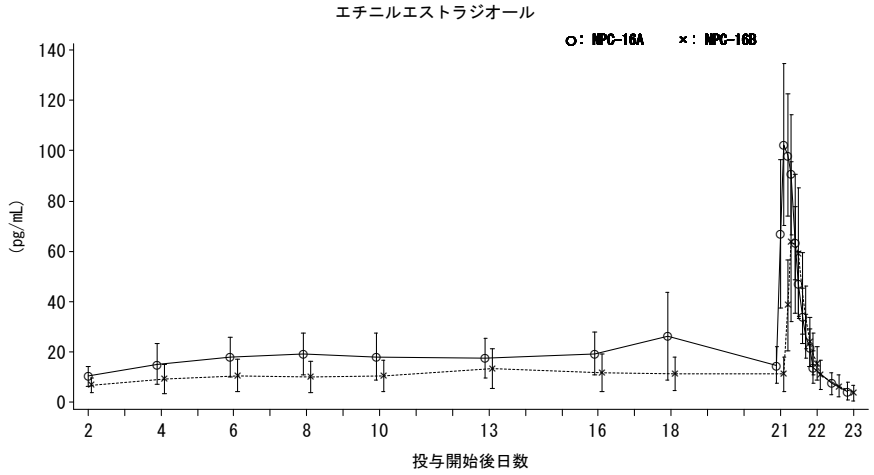


図 2.7.2.2-3 血漿中 EE 濃度　平均値の推移（平均±標準偏差）

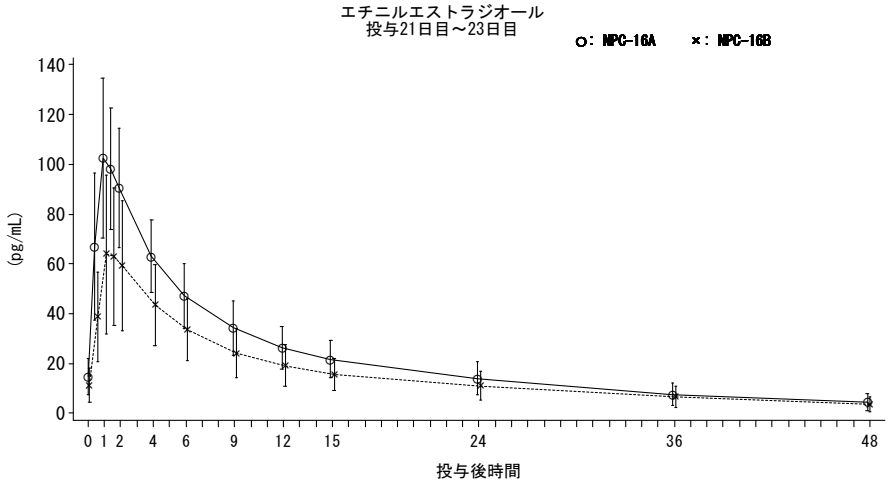


図 2.7.2.2-4 血漿中 EE 濃度　21 日反復投与後の平均値の推移（平均±標準偏差）

表 2.7.2.2-1　NPC-16A 及び NPC-16B の 21 日反復投与後の薬物動態パラメータ

			AUC_{0-24} (ng･hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
LNG	NPC-16A	N=12	71.3±35.9	5.81±2.14	1.29±0.33	25.8±7.12
	NPC-16B	N=13	67.0±29.6	5.26±1.82	1.27±0.39	28.4±6.98
EE	NPC-16A	N=12	0.870±0.254	0.104±0.030	1.13±0.23	11.9±2.34
	NPC-16B	N=13	0.603±0.241	0.067±0.032	1.62±0.82	14.3±3.42

2.7.2.2.2 臨床薬力学

2.7.2.2.2.1 排卵抑制作用

2.7.2.2.2.1.1 本剤反復投与時の排卵抑制作用

＜添付資料：5.3.4.1-1＞

日本人健康成人女性 28 例を対象とし、低用量製剤 NPC-16A（LNG:0.09 mg＋EE:0.03 mg）及び申請製剤である超低用量製剤 NPC-16B（LNG:0.09 mg＋EE:0.02 mg）について、21 日間反復投与の薬物動態及び臨床薬理試験を実施した。本試験では臨床薬理作用を確認するため、血清中エストラジオール、プロゲステロン、FSH 及び LH 濃度を、投与周期及び投与後周期の月経開始 3 日目（投与周期においては治験薬投与開始日に該当）から 24 日目まで測定した。臨床薬理解析対象例数は NPC-16A 群が 13 例、NPC-16B 群が 13 例であった。各ホルモン濃度の推移を図 2.7.2.2-5～12 に示し、投与周期及び投与後周期の AUC を月経開始 3 日目から 24 日目までの経時的な測定値を用いて台形法により求め、表 2.7.2.2-2～5 に示した。

NPC-16A 及び NPC-16B の 21 日間反復投与により、両群ともに血清中エストラジオール、プロゲステロン及び LH の投与周期 AUC が、投与後周期 AUC に比べ低値を示し統計的有意差が認められたことから、両剤のそれぞれのホルモン分泌抑制が確認された。また、血清中 FSH の AUC は、周期間で統計的有意差が認められなかったが、治験薬投与周期の値が投与後周期に比べ低値を示したことから、FSH の分泌抑制が示唆されたものと考えられた。

以上より、本剤は排卵を抑制することが示唆された。

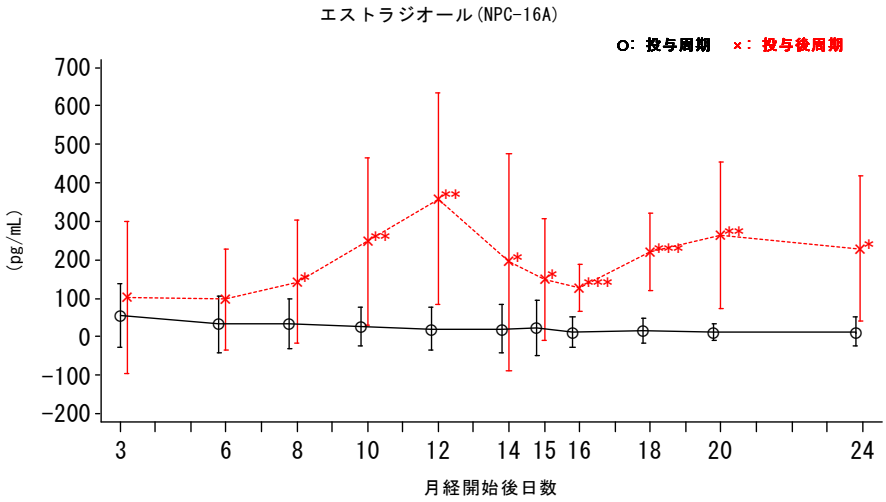


図 2.7.2.2-5　血清中エストラジオール濃度の推移（NPC-16A 群）（平均±標準偏差）

（*：p<0.05、**：p<0.001、***：p<0.0001　周期間の対応ある t 検定）

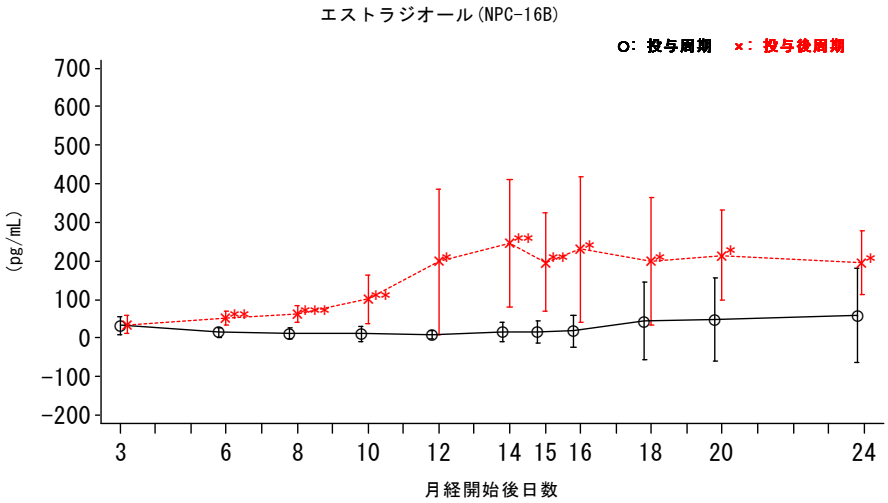


図 2.7.2.2-6　血清中エストラジオール濃度の推移（NPC-16B 群）（平均±標準偏差）

（*：p<0.05、**：p<0.001、***：p<0.0001　周期間の対応ある t 検定）

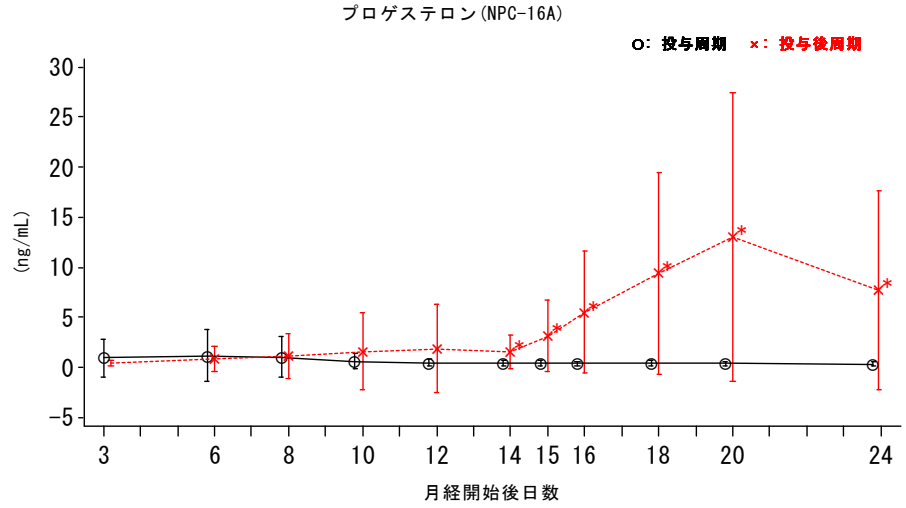


図 2.7.2.2-7　血清中プロゲステロン濃度の推移（NPC-16A 群）（平均±標準偏差）

(*：p<0.05　周期間の対応ある t 検定)

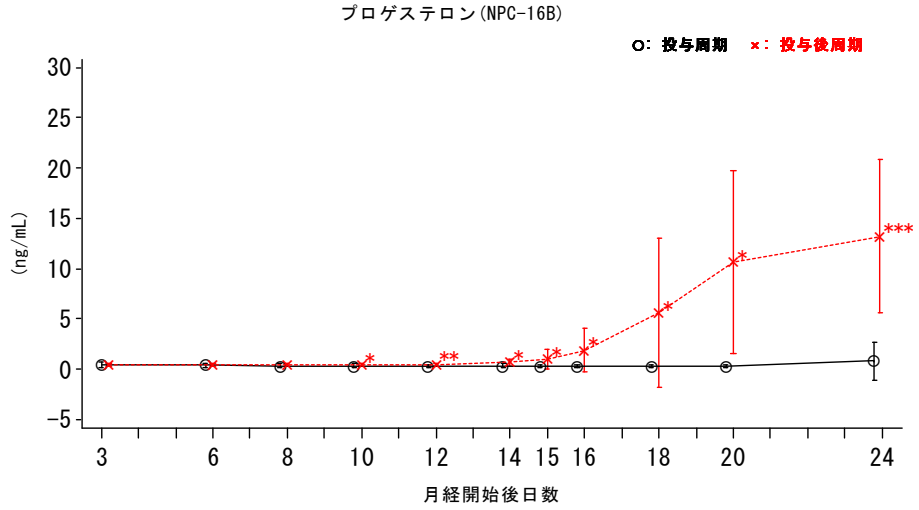


図 2.7.2.2-8　血清中プロゲステロン濃度の推移（NPC-16B 群）（平均±標準偏差）

(*：p<0.05、**：p<0.001、***：p<0.0001　周期間の対応ある t 検定)

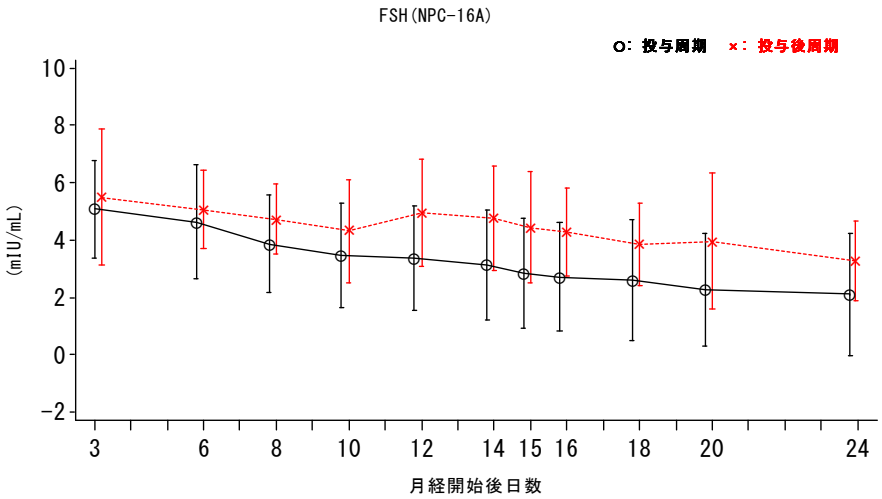


図 2.7.2.2-9　血清中 FSH 濃度の推移（NPC-16A 群）（平均±標準偏差）

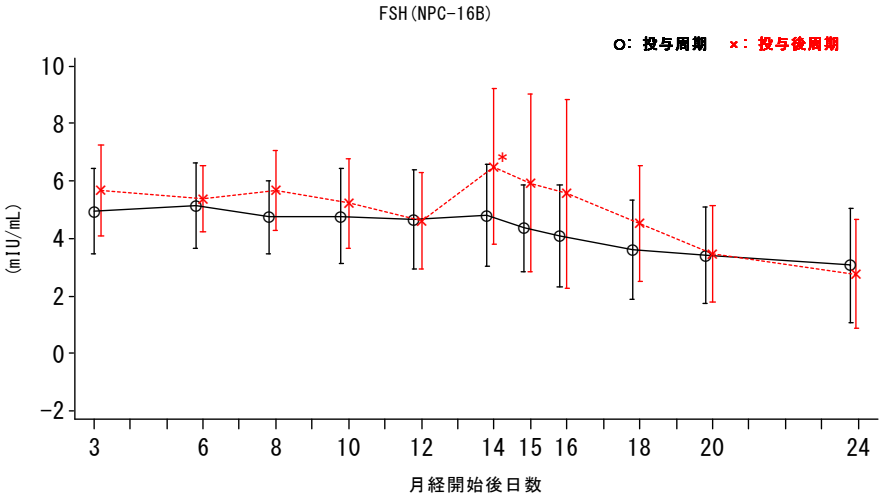


図 2.7.2.2-10　血清中 FSH 濃度の推移（NPC-16B 群）（平均±標準偏差）

(*：p<0.05　周期間の対応あるｔ検定)

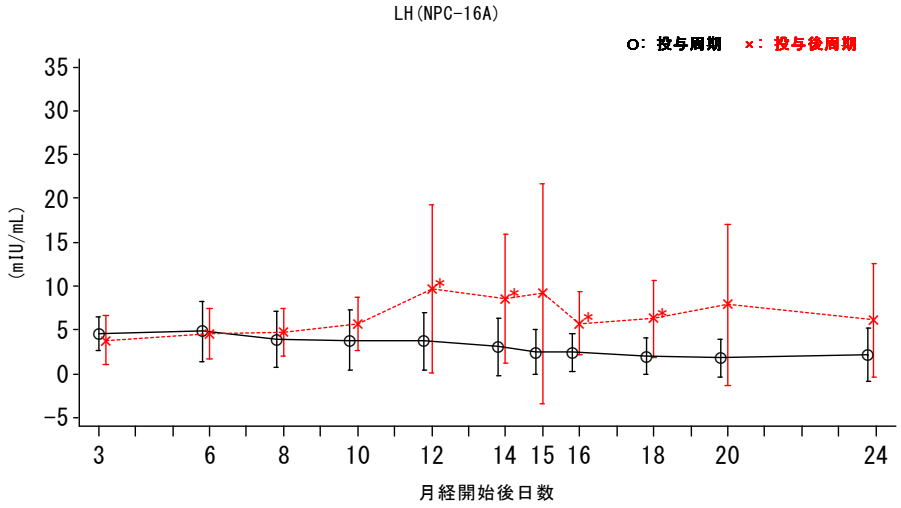


図 2.7.2.2-11　血清中 LH 濃度の推移（NPC-16A 群）（平均±標準偏差）

（＊：p<0.05　周期間の対応ある t 検定）

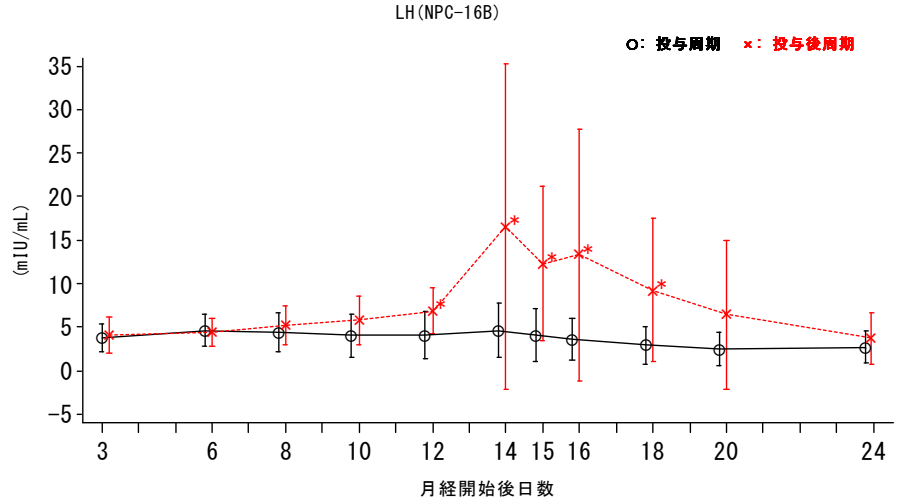


図 2.7.2.2-12　血清中 LH 濃度の推移（NPC-16B 群）（平均±標準偏差）

（＊：p<0.05　周期間の対応ある t 検定）

表 2.7.2.2-2　血清中エストラジオール濃度 AUC 及び変化量

	投与群	観察周期	N	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	95%信頼区間	検定*
エストラジオール (pg･day/mL)	NPC-16A	投与周期	13	488.42	777.69	0.0	98.00	2315.5	18.47 - 958.38	
		投与後周期	13	4200.04	2049.37	903.5	4072.50	8763.5	2961.62 - 5438.46	
		変化量	13	3711.62	1674.54	903.5	3590.50	6448.0	2699.70 - 4723.53	p<0.0001
	NPC-16B	投与周期	13	562.73	939.98	33.0	133.50	2658.5	-5.30 - 1130.76	
		投与後周期	13	3244.77	921.19	1666.5	3152.50	4543.0	2688.10 - 3801.44	
		変化量	13	2682.04	1381.85	-860.5	3047.00	4228.5	1846.99 - 3517.08	p<0.0001

＊：周期間の対応ある t 検定

表 2.7.2.2-3　血清中プロゲステロン濃度 AUC 及び変化量

	投与群	観察周期	N	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	95%信頼区間	検定*
プロゲステロン (ng･day/mL)	NPC-16A	投与周期	13	13.248	14.901	2.25	10.845	60.81	4.243 - 22.252	
		投与後周期	13	98.937	82.715	7.89	100.405	213.25	48.953 - 148.921	
		変化量	13	85.690	81.311	1.39	85.835	208.23	36.554 - 134.825	p=0.0025
	NPC-16B	投与周期	13	8.888	5.640	4.35	6.715	25.22	5.480 - 12.297	
		投与後周期	13	78.853	50.669	8.69	84.330	169.45	48.234 - 109.472	
		変化量	13	69.965	49.259	-0.06	78.560	164.33	40.198 - 99.732	p=0.0003

＊：周期間の対応ある t 検定

表 2.7.2.2-4　血清中 FSH 濃度 AUC 及び変化量

	投与群	観察周期	N	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	95%信頼区間	検定*
FSH (mIU･day/mL)	NPC-16A	投与周期	13	67.820	32.803	14.53	62.110	114.31	47.997 - 87.642	
		投与後周期	13	92.842	22.436	56.70	88.380	140.96	79.284 - 106.400	
		変化量	13	25.022	42.416	-31.85	18.160	92.37	-0.609 - 50.654	p=0.0548
	NPC-16B	投与周期	13	89.979	27.092	28.99	91.245	130.70	73.608 - 106.350	
		投与後周期	13	101.743	22.748	62.16	109.850	133.48	87.996 - 115.489	
		変化量	13	11.764	32.843	-43.97	11.765	80.86	-8.083 - 31.611	p=0.2209

＊：周期間の対応ある t 検定

表 2.7.2.2-5　血清中 LH 濃度 AUC 及び変化量

	投与群	観察周期	N	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	95%信頼区間	検定*
LH (mIU･day/mL)	NPC-16A	投与周期	13	66.152	49.374	4.82	62.060	157.09	36.316 - 95.988	
		投与後周期	13	136.287	64.158	34.79	129.200	281.43	97.516 - 175.057	
		変化量	13	70.135	66.734	-61.56	53.685	179.19	29.807 - 110.462	p=0.0026
	NPC-16B	投与周期	13	77.844	37.394	20.27	83.405	141.65	55.247 - 100.441	
		投与後周期	13	154.657	50.618	95.27	152.505	277.46	124.069 - 185.245	
		変化量	13	76.812	60.641	-21.58	90.625	160.11	40.167 - 113.457	p=0.0006

＊：周期間の対応ある t 検定

2.7.2.2.2.1.2 合成黄体ホルモンの卵巣に対する直接作用

＜添付資料：5.3.4.1-2＞

22名の健康女性に、デソゲストレル（DSG）:0.15 mg＋EE:0.03 mgを21日間連続投与した場合（combined:配合群)、EE:0.05 mgを7日間投与後、DSG:0.125 mg＋EE:0.05 mgを15日間連続投与した場合（sequential:継続群)、及びDSG:0.125 mgを21日間単独投与した場合（minipill群）の血清中LH、FSH、エストラジオール（以下、「E2」という)、プロゲステロン（以下、「P」という）を比較した。

配合群と継続群では、血清中LH、FSHレベルはコントロールより低値を示し、排卵抑制作用が認められた。一方、DSG単独群（minipill群）は、血清LH、FSHレベルをほとんど下げることなく排卵を抑制したことから、合成黄体ホルモンの卵巣に対する直接作用が考えられた。このようにDSG等の合成黄体ホルモンは、性腺刺激ホルモンの分泌抑制を生じない投与量によっても、直接作用により排卵を抑制すると考えられた（図 2.7.2.2-13,14)。

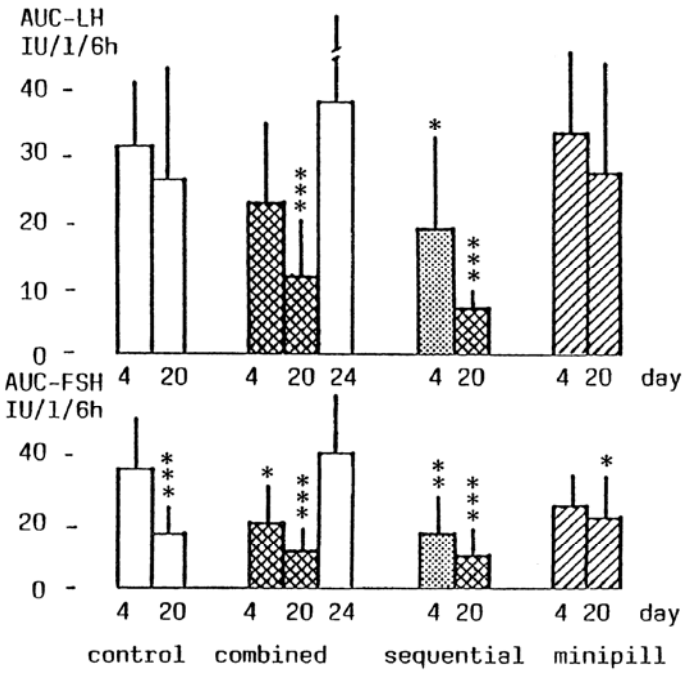


図 2.7.2.2-13　配合群(combined)、継続群(sequential)、minipill 群の血清中 LH、FSH 濃度推移
(4 日目と 20 日目の各 6 時間の AUC 量)(平均値±SD)
コントロールの 4 日目 AUC に対して、*：P<0.05、**：P<0.01、***：P<0.001
combined(n=8)、sequential(n=8)、minipill(n=6)

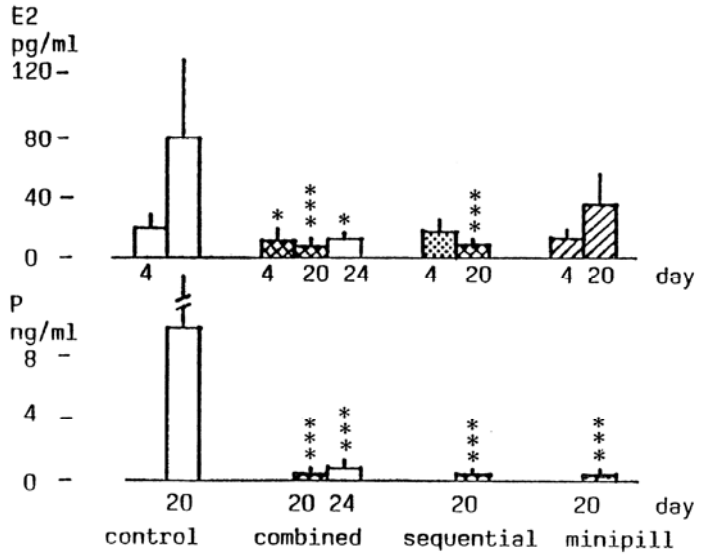


図 2.7.2.2-14　配合群(combined)、継続群(sequential)、minipill 群の血清中 E2、P 濃度推移

E2：コントロールの 4 日目 AUC に対して、*：P<0.05、***：P<0.001
P：コントロールの 20 日目 AUC に対して、***：P<0.001
combined(n=8)、sequential(n=8)、minipill(n=6)(平均値±SD)

2.7.2.2.2.2 子宮内膜増殖抑制作用

2.7.2.2.2.2.1 本剤投与による子宮内膜の菲薄化

＜添付資料：5.3.5.1-1＞

本剤の月経困難症を対象とした第Ⅲ相長期投与比較試験において、本剤の主たる薬理作用である子宮内膜増殖抑制作用を確認するため、子宮内膜の厚さについて検討を行った。子宮内膜の厚さは、図 2.7.2.2-15 に示すように、ベースラインである 0 周期月経直前及び 3 周期月経直前に経腟超音波検査にて測定した。子宮内膜の厚さの投与 3 周期（3 周期月経直前）の混合効果モデルによる推定値のベースライン（0 周期月経直前）からの変化量群間比較を表 2.7.2.2-6 に示し、推定値及び変化量を表 2.7.2.2-7 に示した。

NPC-16 周期群及び NPC-16 連続群はいずれも、プラセボ群と比べ子宮内膜の厚さの有意な菲薄化を示した（P<0.001）。

以上より、本剤投与による子宮内膜増殖抑制作用が確認された。

治験薬投与		投与1周期	投与2周期	投与3周期	投与4周期
月経周期	-1	0	1	2	3
子宮内膜の厚さ	◎			◎	

◎：子宮内膜の厚さの測定（月経開始 18～21 日目）

図 2.7.2.2-15　子宮内膜の厚さの測定時期

表 2.7.2.2-6　子宮内膜の厚さの投与 3 周期の混合効果モデルによる推定値のベースラインからの変化量群間比較

			投与3周期****		
	線形混合モデル*統計量		ベースライン***からの変化量	群間差	多重比較** P値
NPC-16周期群	例数		66		<0.001
	推定値		-5.3	-5.3	
	95%信頼区間	下限	-6.0	-6.3	
		上限	-4.6	-4.4	
	標準誤差		0.36	0.49	
NPC-16連続群	例数		51		<0.001
	推定値		-6.2	-6.2	
	95%信頼区間	下限	-7.0	-7.2	
		上限	-5.4	-5.2	
	標準誤差		0.40	0.52	
プラセボ群	例数		57		
	推定値		0.0		
	95%信頼区間	下限	-0.8		
		上限	0.7		
	標準誤差		0.38		

*：観察周期の評価値を応答変数、投与群、観察周期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした。
**：プラセボと比較する2つの検定をシミュレーション法で調整した。
***：0周期月経直前
****：3周期月経直前

表 2.7.2.2-7　子宮内膜の厚さの投与 3 周期の混合効果モデルによる推定値及び変化量

				観察周期	
	線形混合モデル*統計量			ベースライン**（-1周期）	投与3周期***
推定値	NPC-16周期群	例数		66	66
		推定値		10.4	5.2
		95%信頼区間	下限	9.7	4.5
			上限	11.1	5.9
		標準誤差		0.36	0.36
	NPC-16連続群	例数		51	51
		推定値		11.4	4.8
		95%信頼区間	下限	10.6	4.0
			上限	12.2	5.6
		標準誤差		0.42	0.42
	プラセボ群	例数		57	57
		推定値		10.3	10.5
		95%信頼区間	下限	9.6	9.8
			上限	11.1	11.3
		標準誤差		0.39	0.39
変化量	NPC-16周期群	例数			66
		推定値			-5.2
		95%信頼区間	下限		-6.0
			上限		-4.4
		標準誤差			0.40
		群内比較	P値		<0.001
	NPC-16連続群	例数			51
		推定値			-6.6
		95%信頼区間	下限		-7.5
			上限		-5.7
		標準誤差			0.45
		群内比較	P値		<0.001
	プラセボ群	例数			57
		推定値			0.2
		95%信頼区間	下限		-0.6
			上限		1.0
		標準誤差			0.43
		群内比較	P値		0.651
	群間比較	プラセボ群 vs 周期群	P値		<0.001
		プラセボ群 vs 連続群	P値		<0.001

*：観察周期の評価値を応答変数、投与群、観察周期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした。
群間比較は、変化量対比統計量のt検定。多重性調整は行っていない。
**：0周期月経直前
***：3周期月経直前

2.7.2.2.2.2.2　EP 配合剤による子宮内膜細胞増殖抑制、アポトーシス

＜添付資料：5.3.4.2-1＞

子宮内膜症患者では上皮及び間質細胞におけるアポトーシスが健康女性よりも低下しており、このアポトーシスの低下はEP配合剤（経口避妊薬「デソゲストレル:0.15 mg＋EE:0.03 mg」）を30日間服薬することで、健康女性と同程度まで回復することが報告されている(図 2.7.2.2-16)。

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

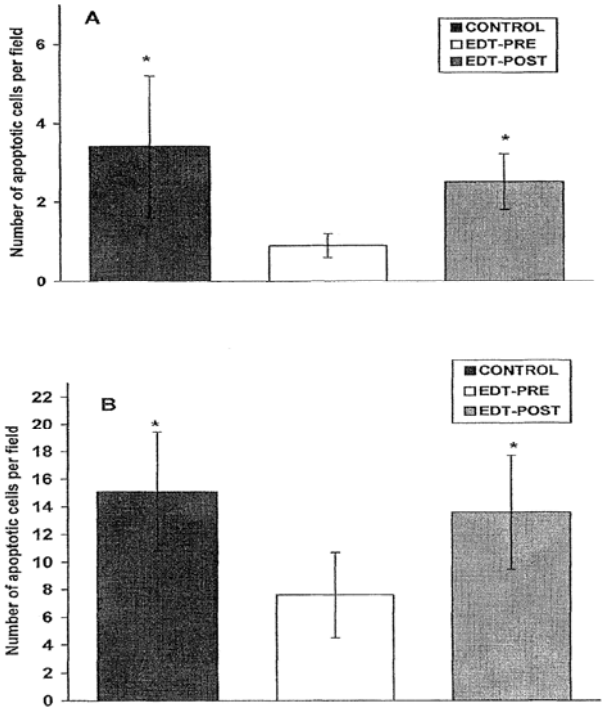


図 2.7.2.2-16 子宮内膜の上皮細胞(A)と間質細胞(B)における EP 配合剤によるアポトーシス誘導

(Kruskal-wallis 検定で有意な場合に、EDT－PRE との Dunn 法による多重比較を行った)
EDT：Endometriosis
EDT-PRE：EP 配合剤投与前の子宮内膜症患者からの正所性子宮内膜組織
EDT-POST：EP 配合剤投与後の子宮内膜症患者からの正所性子宮内膜組織
縦軸：Number of apoptotic cells per field. 、 ＊：P<0.001 vs EDT-PRE

2.7.2.2.2.3 子宮収縮抑制作用

2.7.2.2.2.3.1　健康女性及び月経困難症患者の子宮収縮

＜添付資料：5.3.4.2-2＞

非妊時におけるヒト子宮収縮の変化について、増殖期、分泌期前半、分泌期後半、月経期に分けて測定した結果が報告されている。子宮収縮の振幅は、月経期が最も大きく、増殖期と分泌期後半は差がなく、分泌期前半はさざ波様の収縮で回数は多いが振幅は最も小さい（表2.7.2.2-8)。月経困難症の患者では、月経期に健康女性群の約2倍の子宮収縮圧を示した（表2.7.2.2-9、図 2.7.2.2-17)。

また、月経困難症患者23例（機能性：9例、器質性：14例）について、月経期における収縮圧と疼痛の関係を調べたところ、振幅が140 mmHg以上の子宮収縮では、すべて疼痛として患者に自覚された（表2.7.2.2-10)。

表 2.7.2.2-8　非妊時の健康女性の子宮収縮（10 分間）

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

表 2.7.2.2-9　健康女性及び月経困難症患者の月経期の子宮収縮（10 分間）

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

表2.7.2.2-10　月経困難症患者23例の月経期における収縮圧と疼痛の関係（収縮回数/10分間）

mmHg	100未満	100～109	110～119	120～129	130～139	140以上
疼痛(－)回数	93	21	12	9	4	0
疼痛(＋)回数	0	0	0	4	2	35
疼痛(＋)の割合	0%	0%	0%	30.3%	33.3%	100%

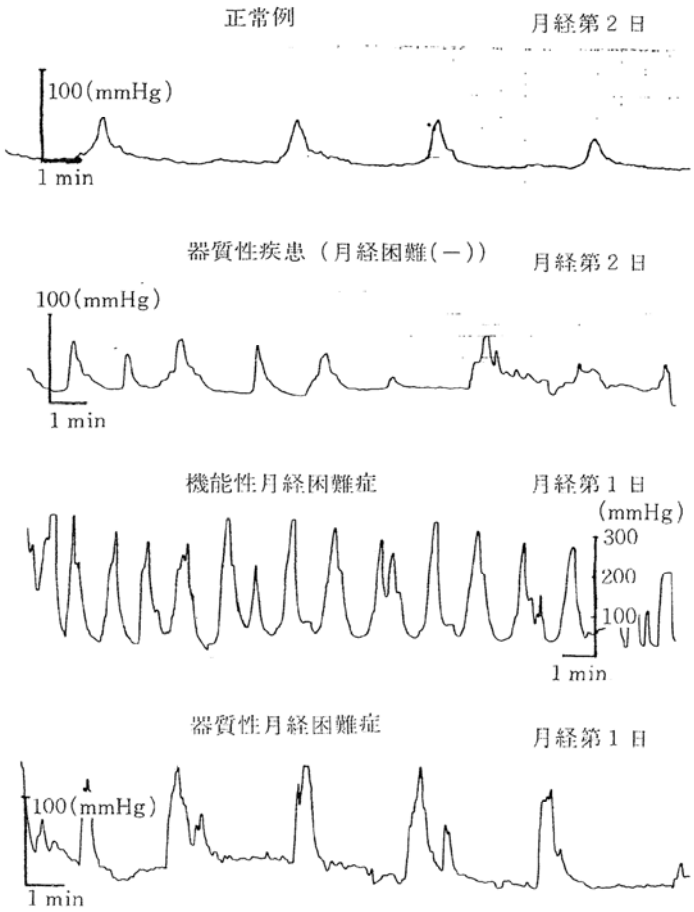


図 2.7.2.2-17　健康女性と月経困難症患者における月経期の子宮収縮圧の推移

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

＜添付資料：5.3.4.2-3＞

5例の機能性月経困難症患者を対象とした。5例中4例は月経初日に寝込むほど症状が重く、1例は日常生活に支障をきたしていた。EP配合剤として、経口避妊薬「lynestrenol:1 mg＋EE:0.05 mg」を用いた。1周期目はEP配合剤を投与せず、2周期目の月経初日に子宮内圧と疼痛を治療前値として測定した後、月経5日目から22日間、EP配合剤を連続投与した。3周期目における月経初日の子宮内圧と疼痛を測定し、2周期目初日との差異でその効果を比較検討した。5例全員に、3周期目月経初日の子宮内圧の低下と疼痛の改善が認められ、2例では疼痛が全く認められない状態にまで改善された（表 2.7.2.2-11)。

表 2.7.2.2-11　EP配合剤投与前後の子宮内圧及び疼痛

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

2.7.2.2.2.3.3　月経困難症患者の総月経血量及び $PGF_{2\alpha}$ 量に対する EP 配合剤の効果

＜添付資料：5.3.4.2-4＞

健康女性2例（合計4周期)、機能性月経困難症患者6例（合計8周期)、及び機能性月経困難症でEP配合剤（経口避妊薬、ホルモンの種類は不明）を服薬している患者2例（合計5周期）の月経血量及び月経血内の $PGF_{2\alpha}$ 量を測定した。月経困難症患者では、総月経血量及び $PGF_{2\alpha}$ 量は健康女性に比べ高値を示したが、EP配合剤を服薬している患者では、総月経血量及び $PGF_{2\alpha}$ 量は健康女性に比べ低値を示した。また、EP配合剤服薬中には月経困難症の症状はみられなかったが、EP配合剤服薬を中断して2ヵ月後には、総月経血量及び $PGF_{2\alpha}$ 量はEP配合剤を服薬していない月経困難症患者のレベルに戻り、軽度又は中等度の月経困難症の症状の再発が認められた（表 2.7.2.2-12)。

EP配合剤による総月経血量の減少、すなわち子宮内膜の増殖を抑制した結果、$PGF_{2\alpha}$ 生成が減少し、子宮の過収縮と子宮虚血を抑制し、疼痛が緩和されると考えられた。

表 2.7.2.2-12　健康女性及び月経困難症患者の総月経血量及び $PGF_{2\alpha}$ 量と EP 配合剤の効果

	N	総月経血量(g/周期)	$PGF_{2\alpha}$ 量(μg/周期)
健康女性	2	33.4±1.5	28.6±1.5
機能性月経困難症患者	6	53.3±5.2*	45.5±4.1*
機能性月経困難症患者(EP 配合剤服薬)	2	20.4±1.7**	12.3±2.4**
EP 配合剤服薬中断 2 ヵ月後	2	55.7±3.3*	60.3±4.1*

*；$p<0.05$、**；$p<0.01$(健康女性と比較)

2.7.2.2.2.4　抗炎症作用

2.7.2.2.2.4.1　子宮内膜症患者における炎症性サイトカイン濃度

＜添付資料：5.3.4.2-5＞

子宮内膜症患者の腹水中で、種々の炎症性サイトカイン濃度が、子宮内膜症のステージに伴って上昇することが報告されている（表 2.7.2.2-13、図 2.7.2.2-18,19)。

表 2.7.2.2-13　子宮内膜症患者の腹水中の Cytokine、Growth Factor 濃度

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

Endometriosis Stage：Modified American Fertility Society endometriosis stage.
PF：pelvic fluid.　VEGF：vascular endothelial growth factor.
RANTES：Regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted.
ρ (p)：Spearman の相関係数と検定結果

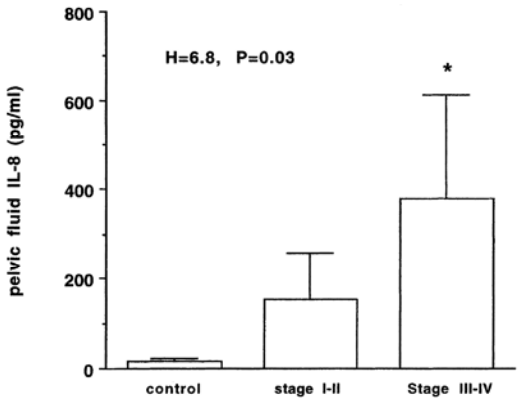


図 2.7.2.2-18　stage 別子宮内膜症患者の腹水中 IL-8 含量
＊：Bonferroni 法による control との多重比較、p<0.05

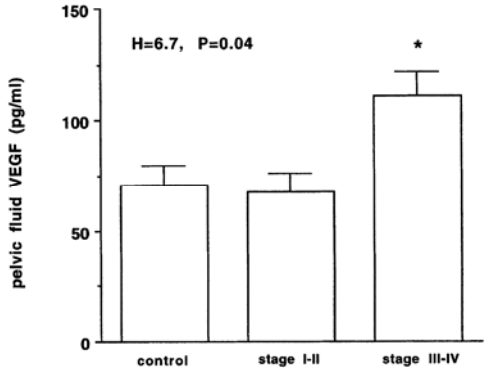


図 2.7.2.2-19　stage 別子宮内膜症患者の腹水中 VEGF 含量
＊：Bonferroni 法による control との多重比較、p<0.05

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

＜添付資料：5.3.2.3-2＞

子宮内膜症患者の腹水では、IL-6の濃度が上昇している。培養ヒト子宮内膜症細胞においてIL-6産生に対するE2、Progesterone及びDanazolの作用が報告されている。IL-6産生に対してE2では抑制は認められなかったが、Progesterone及びDanazolで抑制されることが報告されている（図 2.7.2.2-20）。

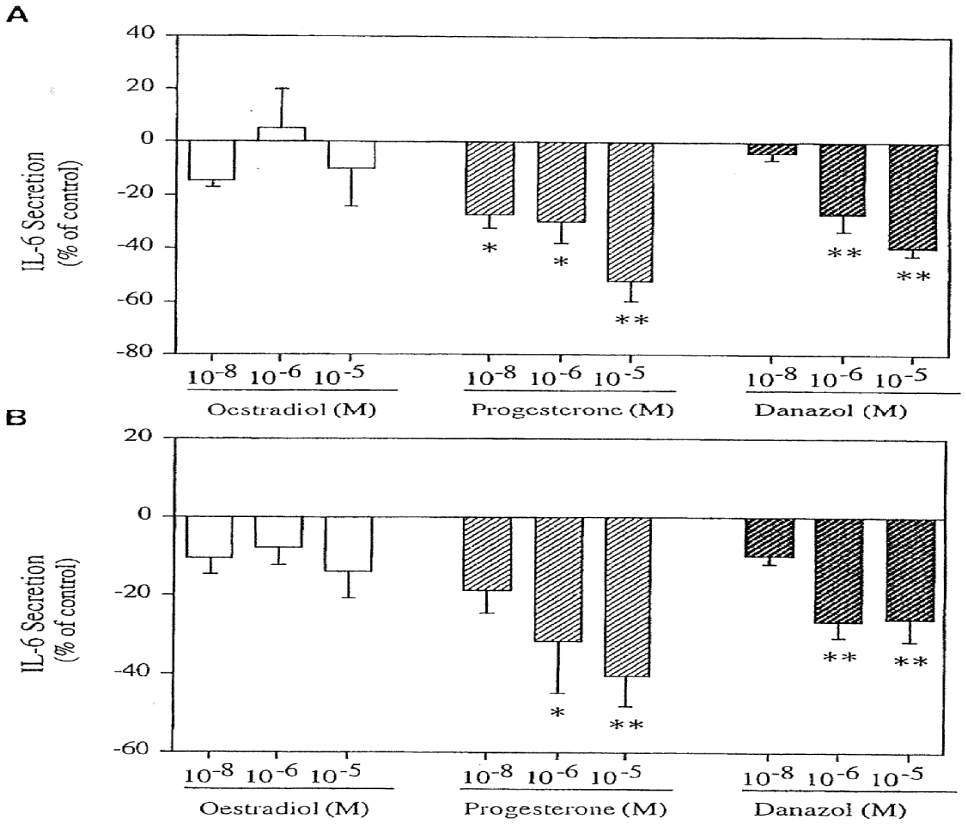


図 2.7.2.2-20　子宮内膜症細胞からの IL-6 分泌に対する各種ホルモンの効果

A：24 時間薬物を添加して培養したときの自然遊離に対する作用
B：24 時間薬物を添加して培養後、IL-1β（1ng/mL）を加えてさらに 24 時間培養
＊：P<0.05、＊＊：P<0.01（Tukey test、ホルモン無処置に対して）
平均値±SE（n=5）

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

＜添付資料：5.3.2.3-3＞

培養ヒト子宮内膜症間質細胞において、E2とTNFαにより誘導されるIL-8産生が、Progesterone (P) やdanazol、dienogestの24時間前添加により有意に抑制されることが報告されている（図 2.7.2.2-21)。

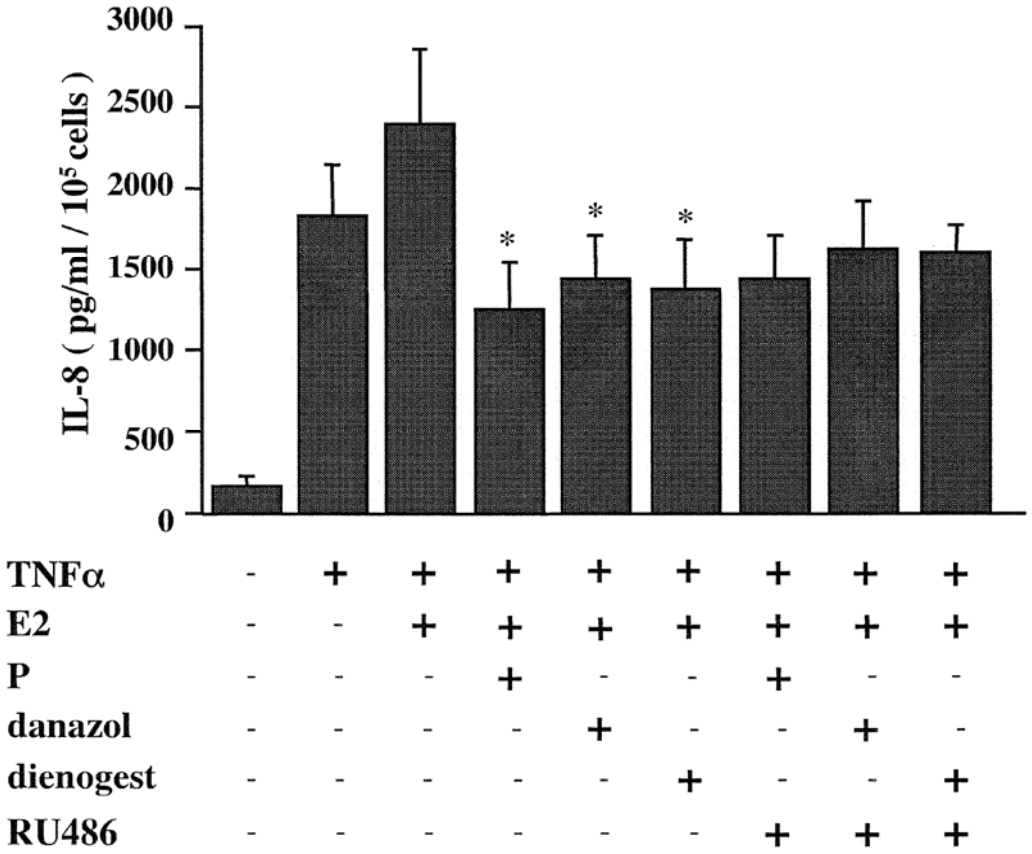


図 2.7.2.2-21　培養ヒト子宮内膜症間質細胞の IL-8 産生に対する P と関連化合物の抑制作用

E2：10^{-7} mol/L、P：10^{-6} mol/L、danazol：10^{-6} mol/L、dienogest：10^{-7} mol/L
RU486：10^{-6} mol/L、各薬物を添加 24 時間後に TNFα(0.1 ng/mL)を加え 24 時間後に測定
＊：P<0.05 vs adding TNFα+ E2（一元配置分散分析）(n=10)

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

2.7.2.2.2.5　EE の配合理由

2.7.2.2.2.5.1　黄体ホルモンによる子宮内膜細胞における自己受容体発現の抑制と卵胞ホルモンによる発現維持

＜添付資料：5.3.2.3-4,5＞

増殖期ヒト子宮内膜の器官培養系を用い、Progesterone（P）と合成黄体ホルモンであるmedroxyprogesterone acetate（MPA）、norethindrone acetate（NOR）及びnomegestrol acetate（TX）のE2受容体（以下、「ER」という）とP受容体（以下、「PR」という）の発現に対する作用が報告されている。 それによると、免疫染色を行い、イメージアナライザーを用いてERとPRの発現を測定すると、TXとMPAは10^{-7}Mで腺細胞又は間質細胞においてERとPRの発現を抑制した。NORは間質細胞のPR発現を抑制した。Pは10^{-7} Mで腺細胞、間質細胞のPRの発現を抑制した。

Pや合成黄体ホルモンが、PRの発現抑制を示したことから、P及び合成黄体ホルモンを単独使用した場合、作用の減弱が懸念された（図 2.7.2.2-22）。

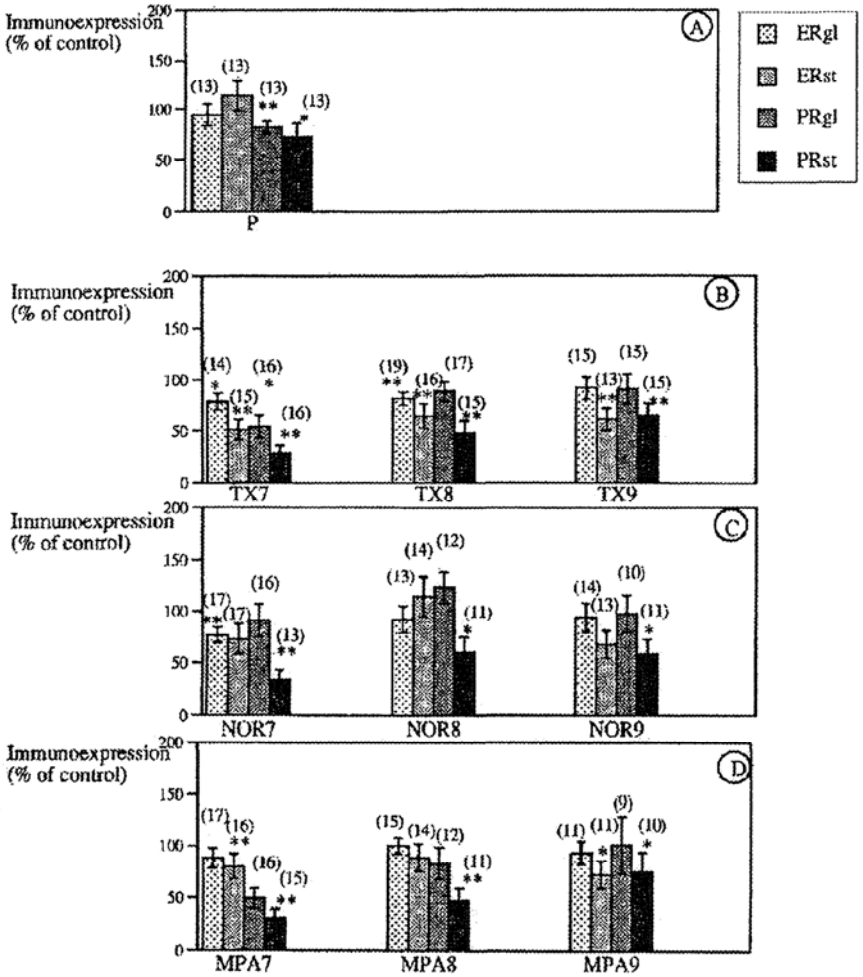


図 2.7.2.2-22　子宮内膜腺細胞と間質細胞におけるERとPRの発現に対するP及び合成黄体ホルモンの作用

ERgl：腺細胞E2受容体、ERst：間質細胞E受容体
PRgl：腺細胞P受容体、PRst：間質細胞P受容体
A：P;10^{-7} M、　B：TX7=TX;10^{-7} M、TX8=TX;10^{-8} M、TX9=TX;10^{-9} M
C：NOR7=NOR;10^{-7} M、NOR8=NOR;10^{-8} M、NOR9=NOR;10^{-9} M
D：MPA7=MPA;10^{-7} M、MPA8=MPA;10^{-8} M、MPA9=MPA:10^{-9} M
＊：P<0.05、＊＊：P<0.01

子宮上皮細胞Ki-67（細胞増殖マーカー）陽性細胞発現に対するE2及びE2＋MPAの作用について報告されている。

子宮上皮細胞及び間質細胞共存下において、E2単独ではPRの発現を促進し、MPAは発現を抑制すると考えられる。このことはMPAによるPRの減少は、E2の併用により抑制できる可能性を示唆するものと考えられる（図 2.7.2.2-23)。

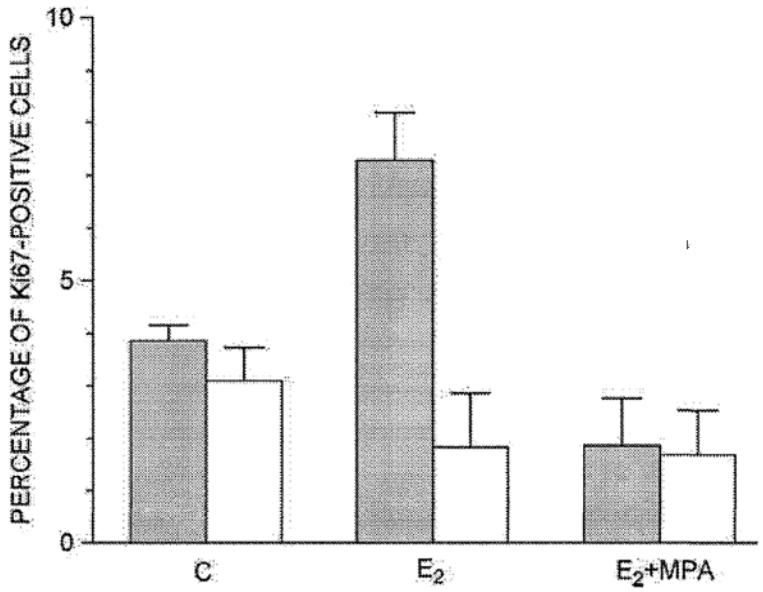


図 2.7.2.2-23　子宮上皮細胞 Ki-67 陽性細胞発現に対する E2、E2+MPA の作用

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

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

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 臨床薬物動態

申請製剤であるNPC-16Bの日本人での薬物動態について、海外で避妊の効能・効果で承認された同一成分・同一含量のLybrel（LNG:0.09 mg＋EE:0.02 mg）の外国人での薬物動態[1)]と比較した（表2.7.2.3-1）。なお、NPC-16Bは反復投与21日後、Lybrelは反復投与14日後及び28日後の薬物動態パラメータである。

NPC-16Bの薬物動態パラメータはLybrelと類似しており、超低用量製剤（LNG:0.09 mg＋EE:0.02 mg）の薬物動態は日本人と外国人で同様であることが確認された。

表2.7.2.3-1　NPC-16B及びLybrelの薬物動態パラメータ

		投与	N	AUC_{0-24} (ng･hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
LNG	NPC-16B	21日	13	67.0±29.6	5.26±1.82	1.27±0.39	28.4±6.98
	Lybrel	14日	18	68±36	5.4±2.1	1.7±1.4	－
		28日	18	74±41	5.7±2.1	1.3±0.8	36±19
EE	NPC-16B	21日	13	0.603±0.241	0.067±0.032	1.62±0.82	14.3±3.42
	Lybrel	14日	16	0.695±0.361	0.0727±0.0372	1.4±0.5	－
		28日	16	0.717±0.351	0.0744±0.0297	1.4±0.5	21±7

2.7.2.3.2 臨床薬力学

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

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

【関連する臨床薬理試験】

・PK/PD試験において、本剤投与によるLH、E2及びPの分泌抑制が認められたことから、本剤は排卵を抑制することが示唆された。

・合成黄体ホルモンの卵巣への直接作用による排卵抑制が報告されている。

・第Ⅲ相長期投与比較試験において、本剤投与により子宮内膜の菲薄化が認められたことから、本剤は子宮内膜の増殖を抑制することが確認された。

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

【関連する臨床薬理試験】

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

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

する。

【関連する臨床薬理試験】

・月経困難症患者は、健康女性に比べ、月経時に子宮が収縮していることが報告されている。

・月経困難症患者において、EP 配合剤の投与により、子宮内圧及び月経時疼痛の改善が認められたことが報告されている。

・月経困難症患者において、EP 配合剤の投与により、総月経血量とともに $PGF_{2\alpha}$ 量が抑制されることが報告されている。

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

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

2.7.2.3.3 まとめ

本剤の PK/PD 試験、第Ⅲ相長期投与比較試験及び文献情報から、本剤の臨床薬理に関する以下の知見が得られた。

(1) 本剤の薬物動態は日本人と外国人で同様であることが確認された。

(2) 本剤投与による排卵抑制作用が示唆された。

(3) 本剤の月経困難症に対する主たる薬理作用である子宮内膜増殖抑制作用が確認されたことから、その結果として PG 産生が低下し月経困難症が改善する作用機序が明確となった。

EP 配合剤の月経困難症と避妊に対する作用機序は、排卵抑制及び子宮内膜増殖抑制で同様であり、既承認の月経困難症治療薬ルナベル配合錠 LD、ルナベル配合錠 ULD、ヤーズ配合錠及びヤーズフレックス配合錠は、海外の避妊の効能・効果と同じ黄体ホルモンの用量で月経困難症の効能・効果を取得している。

上記(1)～(3)及び国内の月経困難症治療薬の承認状況から、本剤の用量を海外の経口避妊薬と同一とすることで問題ないことが確認され、本剤が月経困難症に有効であることが臨床薬理的に確認された。

2.7.2.4 特別な試験

実施していない。

2.7.2.5 付録

なし。

ジェミーナ配合錠

製造販売承認申請書添付資料

第 2 部（モジュール 2）

2.7.3　臨床的有効性

ノーベルファーマ株式会社

目次

略語・略号一覧 2
2.7.3 臨床的有効性 3
2.7.3.1 背景及び概観 3
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 8
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 36
2.7.3.3.1 試験対象集団 36
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 36
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 36
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 37
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 38
2.7.3.6 付録 39

略語・略号一覧

略語・略号	内容
EE	エチニルエストラジオール（Ethinylestradiol）
FAS	最大の解析対象集団（Full Analysis Set）
LNG	レボノルゲストレル（Levonorgestrel）
PPS	治験実施計画書に適合した解析対象集団（Per Protocol Set）
SE	標準誤差（Standard Error）
SD	標準偏差（Standard Deviation）
SP	安全性解析対象集団（Safety Population）
VAS	Visual Analogue Scale

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 有効性評価計画

ジェミーナ配合錠（NPC-16：以下、「本剤」という）は月経困難症に対し長期間の使用が想定される配合剤である。有効性評価計画としては、本剤の月経困難症に対する有効性を検証し、長期投与時の有効性を確認するため、プラセボ対照二重盲検比較試験である第Ⅲ相長期投与比較試験を実施した。

第Ⅲ相長期投与比較試験の主要エンドポイントの評価スケールは、表 2.7.3.1-1 に示す月経困難症スコア合計（月経困難症の程度スコアと鎮痛薬の使用スコアの合計）を使用した。評価スケールの適切性に関しては、CTD2.5.4.1.1 に示した。

臨床的有効性及び安全性試験の要約を表 2.7.3.1-2 に、有効性試験の結果を表 2.7.3.1-3 に、「月経周期、治験薬投与周期及び月経困難症評価の概略」を図 2.7.3.1-1 に示した。

表 2.7.3.1-1　月経困難症スコア合計（月経困難症の程度スコアと鎮痛薬の使用スコアの合計）

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

表 2.7.3.1-2　臨床的有効性及び安全性試験の要約（第Ⅲ相長期投与比較試験）

試験番号 添付資料番号	試験段階 施設数 場所	試験開始 試験終了 総投与症例数／目標症例数	試験の目的	デザイン 対照の種類	被験薬 対照薬 用法・用量	投与被験者数	試験期間	平均年齢 ±S.D. 最小-最大	診断 選択基準	主要エンドポイント
NPC-16-2 5.3.5.1-1	第Ⅲ相 18 施設 日本	2015/2/17 2017/1/28 248/240	有効性の検証と長期的な安全性と有効性の確認	無作為化 二重盲検並行群間比較 プラセボ対照	被験薬: NPC-16 周期群 LNG:0.09 mg EE:0.02 mg 1 錠/日経口	82	前観察: 2 周期 投与期間*: 13 周期 後観察: 1 周期 （1 周期: 28 日）	32.1±8.25 16-50	月経困難症患者 1)同意取得時に 16 歳以上の外来患者 2)月経周期が 28±3 日間 3)器質性月経困難症又は機能性月経困難症と診断された患者 【器質性月経困難症】 ・開腹又は腹腔鏡検査により子宮内膜症又は子宮腺筋症と確定診断された患者 ・経腟超音波検査（仮登録時及び本登録時）により、子宮内膜症（卵巣チョコレート嚢胞を認める）、子宮腺筋症又は子宮筋腫と診断された患者 【機能性月経困難症】 ・問診、内診及び経腟超音波検査（仮登録時及び本登録時）により、器質的疾患が否定された患者 4)月経困難症スコア合計が 3 点以上 5)治験期間中、妊娠を希望しない患者	以下の項目について、NPC-16 周期群とプラセボ群、NPC-16 連続群とプラセボ群の比較を行った。 ・月経困難症スコア合計（月経が発来しない場合は、スコア合計＝「0」とした）の投与開始前（-1 周期）から 3 周期（1～3 周期）までの変化量
					被験薬: NPC-16 連続 LNG:0.09 mg EE:0.02 mg 1 錠/日経口	86		31.6±8.80 17-48		
					対照薬: プラセボ 1 錠/日経口	80		33.1±7.70 18-47		

*：NPC-16 周期群は、実薬を 21 日間投与し、その後プラセボを 7 日間投与する。以上 28 日間を投与 1 周期とする周期投与を 13 回繰り返した。
NPC-16 連続群は、実薬を 77 日間投与し、その後プラセボを 7 日間投与する。以上 84 日間を投与 1 クールとする連続投与を 4 回繰り返した後、周期投与を 1 回行った。
プラセボ群は、プラセボを 4 周期分（28 日間×4 回）投与した後、周期投与を 9 回繰り返した。

表 2.7.3.1-3　有効性試験の結果（第Ⅲ相長期投与比較試験）

試験番号	試験段階 投与例数	治療群	有効性評価対象例数／投与被験者数		主要エンドポイント：月経困難症スコア合計の投与開始前（-1 周期）から 3 周期（1～3 周期）までの変化量の NPC-16 周期群とプラセボ群、NPC-16 連続群とプラセボ群の比較 上段：月経困難症スコア合計の実測値の平均 下段:ベースライン(-1 周期)からの推定値の変化量±標準誤差														
				周期	-1 周期	0 周期	1 周期	2 周期	3 周期	4 周期	5 周期	6 周期	7 周期	8 周期	9 周期	10 周期	11 周期	12 周期	13 周期	14 周期
NPC-16-2	第Ⅲ相 248	NPC-16 周期群	81/82	実測値	4.2	4.1	2.4	2.4	2.3	2.6	2.2	1.9	2.0	1.9	1.6	1.9	1.7	1.6	1.5	2.9
				推定値 変化量	－	－	-1.8±0.14			-2.0±0.14			-2.4±0.14			-2.4±0.14			－	－
		NPC-16 連続群	86/86	実測値	4.2	4.3	1.0	0.7	1.7	1.0	0.4	1.3	0.8	0.3	1.0	0.9	0.6	1.2	1.5	2.4
				推定値 変化量	－	－	-3.1±0.13			-3.3±0.14			-3.5±0.14			-3.3±0.14			－	－
							[副次的エンドポイント] 周期群 vs 連続群 P<0.001			[副次的エンドポイント] 周期群 vs 連続群 P<0.001			[副次的エンドポイント] 周期群 vs 連続群 P<0.001			[副次的エンドポイント] 周期群 vs 連続群 P<0.001				
		プラセボ群	78/80	実測値	4.2	－	3.7	3.3	3.0	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
				推定値 変化量	－	－	-0.9±0.13			[主要エンドポイント] 周期群 vs プラセボ　P<0.001 連続群 vs プラセボ　P<0.001									－	－

治験薬投与周期					投与 1周期		投与 2周期		投与 3周期		投与 4周期		投与 5周期		投与 6周期		投与 7周期		投与 8周期		投与 9周期		投与 10周期		投与 11周期		投与 12周期		投与 13周期		
月経周期	-2		-1		0		1		2		3		4		5		6		7		8		9		10		11		12		13		14
月経困難症評価			◎		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○

◎：ベースライン　　○：投与後の評価

図 2.7.3.1-1　月経周期、治験薬投与周期及び月経困難症評価の概略（第Ⅲ相長期投与比較試験）

2.7.3.1.2 試験デザイン

有効性を評価するために実施した第Ⅲ相長期投与比較試験について、試験デザインの要約を表 2.7.3.1-4 に示した。

本試験の主な有効性評価計画は、①最初の 3 周期で「周期群」、「連続群」それぞれについて「プラセボ群」との比較で有効性を検証し、②13 周期全体で「周期群」と「連続群」を比較することにより、それぞれの投与方法の特長を確認し、③「周期群」及び「連続群」それぞれの長期投与時（1 年間）の有効性を確認することである。

表 2.7.3.1-4　試験デザインの要約（第Ⅲ相長期投与比較試験）

	内容
添付資料	5.3.5.1-1
試験課題名	NPC-16 の月経困難症を対象とした第Ⅲ相長期投与比較試験
試験の目的	プラセボ対照の二重盲検比較試験により、NPC-16 の月経困難症に対する有効性を検証するとともに、長期投与時（1 年間）の安全性及び有効性を検討する。
試験形式	多施設共同二重盲検無作為化群間比較試験
被験薬	NPC-16（レボノルゲストレル（以下、「LNG」という）:0.09 mg＋エチニルエストラジオール（以下、「EE」という）:0.02 mg）
対照薬	プラセボ
選択基準	月経困難症患者 (1) 同意取得時に 16 歳以上の外来患者 (2) 月経周期が 28±3 日間の患者 (3) 器質性月経困難症又は機能性月経困難症と診断された患者 【器質性月経困難症】 ・開腹又は腹腔鏡検査により子宮内膜症又は子宮腺筋症と確定診断された患者 ・経腟超音波検査（仮登録時及び本登録時）により、子宮内膜症（卵巣チョコレート嚢胞を認める）、子宮腺筋症又は子宮筋腫と診断された患者 【機能性月経困難症】 ・問診、内診及び経腟超音波検査（仮登録時及び本登録時）により、器質的疾患が否定された患者 (4) 月経困難症スコア合計が 3 点以上の患者 (5) 治験期間中、妊娠を希望しない患者
除外基準	※有効性評価に関わる除外基準を記載した。 (21) ステロイドホルモン治療中に投与を中止せざるを得ないような副作用あるいは過敏症が認められたことのある患者 (22) 性ホルモンの分泌に影響を与えることが推測される薬剤及びその誘導体の投与を受けている患者 (23) セイヨウオトギリソウ(セント・ジョーンズ・ワート)を含んでいる食品を常用している患者 (24) 症例登録前 2 ヵ月以内に次の薬剤の投与を受けた患者 1) 黄体ホルモンあるいは卵胞ホルモンを主成分とするホルモン剤、低用量ピル、中用量ピル 2) GnRH アゴニスト、テストステロン誘導体 3) 卵胞ホルモン拮抗剤、アロマターゼ阻害剤 (25) 症例登録前 2 ヵ月以内に、経腟アルコール固定、開腹、腹腔鏡（ラパロスコピー）による外科治療を受けた患者

表 2.7.3.1-4　試験デザインの要約（第Ⅲ相長期投与比較試験）（続き）

除外基準	(26) 卵胞ホルモン・黄体ホルモン混合製剤（低用量ピル、中用量ピル等）、プロゲスチン製剤を連続して月経周期として 4 周期以上投与されたことがある患者 (27) 治験期間中に月経困難症の治療目的以外に鎮痛薬を常用する可能性のある患者（頓用は可） (28) 症例登録前 3 ヵ月以内に他の治験に参加した患者
投与方法	治験薬 1 日 1 錠を毎日一定の時刻に 28 日間連続経口投与する。以上 28 日間を投与 1 周期とし、出血終了の有無にかかわらず、29 日目から次の周期の治験薬を投与する。なお、投与 1 周期目の投与開始時期は、月経 3 日目とするが、±2 日間の幅を認める。 周期群：［実薬 21 日＋プラセボ 7 日］×13 回投与 連続群：［実薬 28 日＋実薬 28 日＋実薬 21 日＋プラセボ 7 日］×4 回＋［実薬 21 日＋プラセボ 7 日］×1 回投与 プラセボ群：［プラセボ 28 日］×4 回＋［実薬 21 日＋プラセボ 7 日］×9 回投与
投与期間	13 周期（1 年間）
治験期間	同意取得時から治験薬投与終了後 1 周期（14 周期）まで
主要 エンドポイント	以下の項目について、NPC-16 周期群とプラセボ群、NPC-16 連続群とプラセボ群の比較を行う。 ・月経困難症スコア合計（月経が発来しない場合は、スコア合計＝「0」とする）の投与開始前（-1 周期）から 3 周期（1～3 周期）までの変化量
副次的 エンドポイント	※有効性評価に関わる副次的エンドポイントを記載した。 以下の項目について、NPC-16 周期群とプラセボ群、NPC-16 連続群とプラセボ群の比較を行う。 (1) 月経困難症に対する Visual Analogue Scale（VAS）（月経が発来しない場合は、VAS 値＝「0」とする）の投与開始前から 3 周期（1～3 周期）までの変化量 (2) 子宮内膜の厚さの投与開始前から 3 周期までの変化量 ［器質性月経困難症のみ］ (3) 月経時以外の骨盤痛スコア合計の投与開始前から 3 周期（0～2 周期）までの変化量 (4) 月経時以外の骨盤痛に対する VAS の投与開始前から 3 周期（0～2 周期）までの変化量 (5) 他覚所見（ダグラス窩の硬結、子宮可動性の制限、卵巣チョコレート嚢胞の大きさ、血清 CA125 濃度）の投与開始前から 3 周期までの変化量 以下の項目について、NPC-16 周期群と NPC-16 連続群の比較を行う。 (6) 月経困難症スコア合計（月経が発来しない場合は、スコア合計＝「0」とする）の投与開始前から 3 周期ごと（1～3、4～6、7～9、10～12 周期）の変化量 (7) 月経困難症に対する VAS（月経が発来しない場合は、VAS 値＝「0」とする）の投与開始前から 3 周期ごと（1～3、4～6、7～9、10～12 周期）の変化量 ［器質性月経困難症のみ］ (11) 月経時以外の骨盤痛スコア合計の投与開始前から 3 周期ごと（0～2、3～5、6～8、9～11 周期）の変化量 (12) 月経時以外の骨盤痛に対する VAS の投与開始前から 3 周期ごと（0～2、3～5、6～8、9～11 周期）の変化量 (13) 他覚所見（ダグラス窩の硬結、子宮可動性の制限、卵巣チョコレート嚢胞の大きさ、血清 CA125 濃度）の経時的変化
解析対象集団	主要エンドポイント及び副次的エンドポイントともに最大の解析対象集団（Full Analysis Set: FAS）を対象とした解析を主たる解析とし、主要エンドポイントについては治験実施計画書に適合した解析対象集団（Per Protocol Set: PPS）を対象とした解析を参考として実施する。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

本剤の月経困難症に対する有効性を評価した第Ⅲ相長期投与比較試験の結果について要約した。

248 例（NPC-16 周期群：82 例、NPC-16 連続群：86 例、プラセボ群：80 例）に治験薬が投与され、FAS は 245 例（NPC-16 周期群：81 例、NPC-16 連続群：86 例、プラセボ群：78 例）、PPS は 244 例（NPC-16 周期群：81 例、NPC-16 連続群：85 例、プラセボ群：78 例）であった。

有効性評価項目及び評価時期を表 2.7.3.2-1 に示した。ベースライン値は、投与開始前の投与開始日に最も近い測定値及び評価値とした。ベースラインの評価を◎、投与後の評価を○で記載した。

表 2.7.3.2-1　有効性評価項目及び評価時期

治験薬投与周期					投与1周期		投与2周期		投与3周期		投与4周期		投与5周期		投与6周期		投与7周期		投与8周期		投与9周期		投与10周期		投与11周期		投与12周期		投与13周期			
月経周期	-2		-1		0		1		2		3		4		5		6		7		8		9		10		11		12		13		14
月経困難症スコア			◎		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○
月経困難症のVAS			◎		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○
骨盤痛スコア				←◎→		←○→		←○→		←○→		←○→		←○→		←○→		←○→		←○→		←○→		←○→		←○→		←○→		←○→		←○→	
骨盤痛のVAS				←◎→		←○→		←○→		←○→		←○→		←○→		←○→		←○→		←○→		←○→		←○→		←○→		←○→		←○→		←○→	
子宮内膜の厚さ				◎						○																							
ダグラス窩の硬結	◎										○						○						○								○		
子宮可動性の制限	◎										○						○						○								○		
卵巣チョコレート嚢胞			◎								○						○						○								○		
CA125	◎										○						○						○								○		

また、統計量の記載にあたり、推定値においては標準誤差を、実測値においては標準偏差を示した。

2.7.3.2.1 主要エンドポイント

[NPC-16 周期群とプラセボ群、NPC-16 連続群とプラセボ群の比較]

月経困難症スコア合計のベースライン（-1 周期）から 3 周期（1～3 周期）までの変化量

FAS を対象とした月経困難症スコア合計の 3 周期（1～3 周期の平均値）までの混合効果モデルによる推定値のベースラインからの変化量群間比較を表 2.7.3.2-2 に示し、周期ごとの推定値及び変化量を表 2.7.3.2-3 に、推定値と 95%信頼区間の推移を図 2.7.3.2-1 に示した。

NPC-16 周期群、NPC-16 連続群及びプラセボ群のベースラインからの変化量推定値とその 95%信頼区間はそれぞれ-1.8（-2.1～-1.6）、-3.1（-3.3～-2.8）、-0.9（-1.1～-0.6）であり、NPC-16 周期群はプラセボ群と比べ、月経困難症スコア合計の有意な減少を示した（P<0.001、群間差：-0.9、95%信頼区間:-1.2～-0.6）。同様に、NPC-16 連続群はプラセボ群と比べ、月経困難症スコア合計の有意な減少を示した（P<0.001、群間差：-2.2、95%信頼区間:-2.5～-1.9）。

以上より、NPC-16 周期群及び NPC-16 連続群は月経困難症に対し有効であることが検証された。

表 2.7.3.2-2　月経困難症スコア合計の 3 周期（1～3 周期の平均値）までの混合効果モデルによる推定値のベースラインからの変化量群間比較

			1～3周期		
	線形混合モデル*統計量		ベースラインからの変化量	群間差	多重比較** P値
NPC-16周期群	例数		81		<0.001
	観察数		241		
	推定値		-1.8	-0.9	
	95%信頼区間	下限	-2.1	-1.2	
		上限	-1.6	-0.6	
	標準誤差		0.12	0.16	
NPC-16連続群	例数		86		<0.001
	観察数		250		
	推定値		-3.1	-2.2	
	95%信頼区間	下限	-3.3	-2.5	
		上限	-2.8	-1.9	
	標準誤差		0.12	0.16	
プラセボ群	例数		78		
	観察数		227		
	推定値		-0.9		
	95%信頼区間	下限	-1.1		
		上限	-0.6		
	標準誤差		0.13		

*：観察周期の評価値を応答変数、投与群、観察周期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした。
**：プラセボと比較する2つの検定をシミュレーション法で調整した。

NPC-16 周期群はプラセボ群と比べ、1～3 周期のいずれにおいても月経困難症スコア合計の有意な減少を示した（1 周期 P<0.001、2 周期 P=0.002、3 周期 P=0.014）。同様に、NPC-16 連続群はプラセボ群と比べ、1～3 周期のいずれにおいても月経困難症スコア合計の有意な減少を示した（1,2,3 周期 P<0.001）。

以上より、NPC-16 周期群及び NPC-16 連続群は投与後早期の 1 周期より月経困難症に対して有効であることが確認された。

表 2.7.3.2-3　月経困難症スコア合計の 3 周期（1～3 周期）までの周期ごとの混合効果モデルによる推定値及び変化量

				観察周期			
	線形混合モデル*統計量			ベースライン（-1周期）	1周期	2週期	3周期
推定値	NPC-16周期群	例数		81	81	81	79
		推定値		4.2	2.4	2.4	2.3
		95%信頼区間	下限	3.9	2.1	2.1	2.0
			上限	4.5	2.7	2.7	2.6
		標準誤差		0.16	0.16	0.16	0.16
	NPC-16連続群	例数		86	86	84	80
		推定値		4.2	1.0	0.7	1.7
		95%信頼区間	下限	3.9	0.7	0.4	1.4
			上限	4.5	1.3	1.0	2.0
		標準誤差		0.16	0.16	0.16	0.16
	プラセボ群	例数		78	78	75	74
		推定値		4.2	3.7	3.3	3.0
		95%信頼区間	下限	3.9	3.4	2.9	2.6
			上限	4.5	4.0	3.6	3.3
		標準誤差		0.17	0.17	0.17	0.17
変化量	NPC-16周期群	例数			81	81	79
		推定値			-1.8	-1.8	-1.9
		95%信頼区間	下限		-2.1	-2.1	-2.2
			上限		-1.4	-1.4	-1.5
		標準誤差			0.18	0.18	0.18
		群内比較	P値		<0.001	<0.001	<0.001
	NPC-16連続群	例数			86	84	80
		推定値			-3.2	-3.5	-2.5
		95%信頼区間	下限		-3.5	-3.9	-2.9
			上限		-2.8	-3.2	-2.2
		標準誤差			0.17	0.18	0.18
		群内比較	P値		<0.001	<0.001	<0.001
	プラセボ群	例数			78	75	74
		推定値			-0.5	-0.9	-1.3
		95%信頼区間	下限		-0.9	-1.3	-1.6
			上限		-0.2	-0.6	-0.9
		標準誤差			0.18	0.19	0.19
		群内比較	P値		0.005	<0.001	<0.001
	群間比較	プラセボ群 vs 周期群	P値		<0.001	0.002	0.014
		プラセボ群 vs 連続群	P値		<0.001	<0.001	<0.001

*：観察周期の評価値を応答変数、投与群、観察周期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした。
群間比較は、変化量対比統計量のt検定。多重性調整は行っていない。

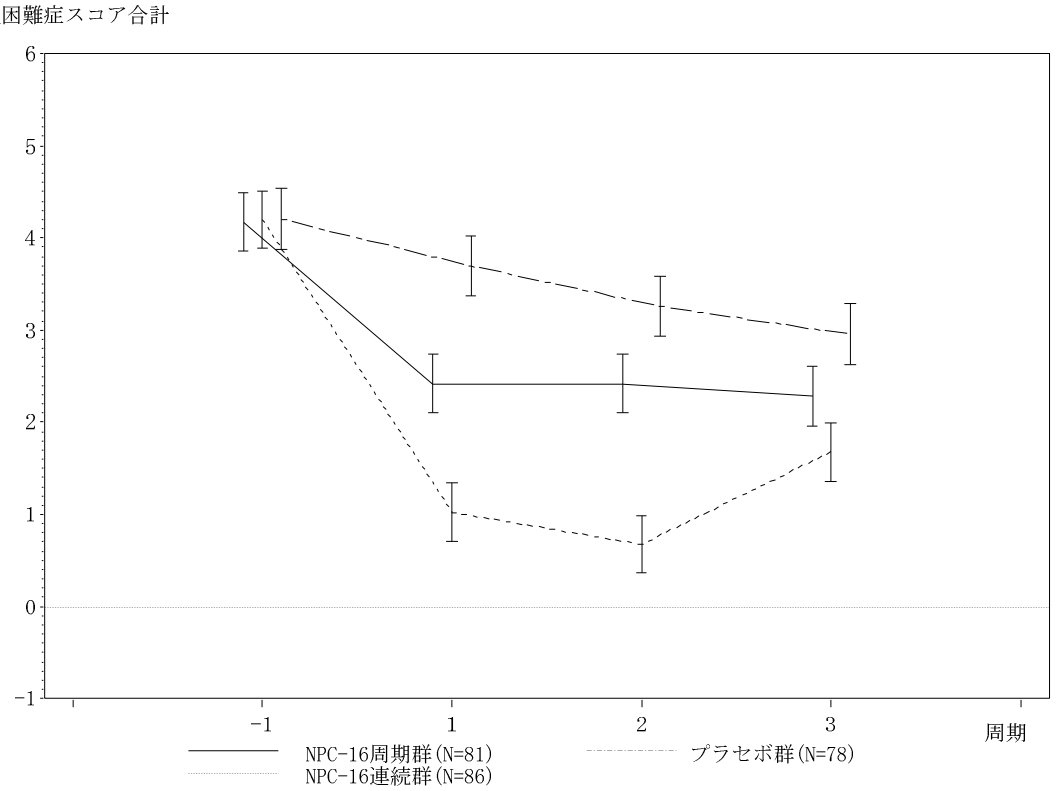


図 2.7.3.2-1　月経困難症スコア合計の 3 周期（1～3 周期）までの周期ごとの推定値と 95%信頼区間の推移（FAS）

2.7.3.2.2 副次的エンドポイント

副次的エンドポイントはすべてFASを対象とした。

(1) 月経困難症患者

[NPC-16周期群とプラセボ群、NPC-16連続群とプラセボ群の比較]

1) 月経困難症に対するVisual Analogue Scale（VAS）のベースライン（-1周期）から3周期（1～3周期）までの変化量

月経困難症に対するVASの3周期（1～3周期の平均値）までの混合効果モデルによる推定値のベースラインからの変化量群間比較を表2.7.3.2-4に示し、周期ごとの推定値及び変化量を表2.7.3.2-5に、推定値と95%信頼区間の推移を図2.7.3.2-2に示した。

NPC-16周期群はプラセボ群と比べ､月経困難症に対するVASの有意な減少を示した(P<0.001)。同様に、NPC-16連続群はプラセボ群と比べ、月経困難症に対するVASの有意な減少を示した(P<0.001)。

以上より、NPC-16周期群及びNPC-16連続群は、月経困難症スコア合計とは異なるスケールにおいても、月経困難症に対し有効であることが確認された。

表2.7.3.2-4　月経困難症に対するVASの3周期（1～3周期の平均値）までの混合効果モデルによる推定値のベースラインからの変化量群間比較

			1～3周期		
	線形混合モデル*統計量		ベースラインからの変化量	群間差	多重比較** P値
NPC-16周期群	例数		81		<0.001
	観察数		241		
	推定値		-22.6	-13.1	
	95%信頼区間	下限	-26.4	-18.0	
		上限	-18.9	-8.3	
	標準誤差		1.93	2.46	
NPC-16連続群	例数		86		<0.001
	観察数		250		
	推定値		-39.7	-30.2	
	95%信頼区間	下限	-43.4	-35.0	
		上限	-36.0	-25.4	
	標準誤差		1.89	2.43	
プラセボ群	例数		78		
	観察数		227		
	推定値		-9.5		
	95%信頼区間	下限	-13.4		
		上限	-5.6		
	標準誤差		1.97		

*：観察周期の評価値を応答変数、投与群、観察周期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした。

**：プラセボと比較する2つの検定をシミュレーション法で調整した。

NPC-16 周期群はプラセボ群と比べ、いずれの周期においても月経困難症に対する VAS の有意な減少を示した（1,2 周期 P<0.001、3 周期 P=0.002)。同様に、NPC-16 連続群はプラセボ群と比べ、1～3 周期のいずれにおいても月経困難症に対する VAS の有意な減少を示した（1,2,3 周期 P<0.001)。

以上より、NPC-16 周期群及び NPC-16 連続群は、月経困難症スコア合計とは異なるスケールにおいても、投与後早期の 1 周期より有効であることが確認された。

表 2.7.3.2-5　月経困難症に対する VAS の 3 周期（1～3 周期）までの周期ごとの混合効果モデルによる推定値及び変化量

			観察周期			
	線形混合モデル*統計量		ベースライン（-1周期）	1周期	2週期	3周期
推定値	NPC-16周期群	例数	81	81	81	79
		推定値	55.3	30.7	32.6	30.2
		95%信頼区間　下限	50.3	25.7	27.5	25.2
		上限	60.4	35.8	37.6	35.3
		標準誤差	2.56	2.56	2.56	2.58
	NPC-16連続群	例数	86	86	84	80
		推定値	53.0	10.4	7.8	21.8
		95%信頼区間　下限	48.1	5.5	2.8	16.9
		上限	57.8	15.3	12.7	26.8
		標準誤差	2.48	2.48	2.50	2.55
	プラセボ群	例数	78	78	75	74
		推定値	50.0	46.2	42.6	37.4
		95%信頼区間　下限	44.9	41.0	37.5	32.2
		上限	55.1	51.3	47.8	42.6
		標準誤差	2.61	2.61	2.64	2.65
変化量	NPC-16周期群	例数		81	81	79
		推定値		-24.6	-22.8	-25.1
		95%信頼区間　下限		-30.0	-28.2	-30.6
		上限		-19.2	-17.4	-19.6
		標準誤差		2.77	2.77	2.79
		群内比較　P値		<0.001	<0.001	<0.001
	NPC-16連続群	例数		86	84	80
		推定値		-42.6	-45.2	-31.1
		95%信頼区間　下限		-47.8	-50.5	-36.5
		上限		-37.3	-39.9	-25.7
		標準誤差		2.68	2.70	2.74
		群内比較　P値		<0.001	<0.001	<0.001
	プラセボ群	例数		78	75	74
		推定値		-3.8	-7.3	-12.6
		95%信頼区間　下限		-9.4	-12.9	-18.2
		上限		1.7	-1.8	-7.0
		標準誤差		2.82	2.85	2.86
		群内比較　P値		0.174	0.010	<0.001
	群間比較	プラセボ群 vs 周期群　P値		<0.001	<0.001	0.002
		プラセボ群 vs 連続群　P値		<0.001	<0.001	<0.001

*：観察周期の評価値を応答変数、投与群、観察周期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした。
群間比較は、変化量対比統計量のt検定。多重性調整は行っていない。

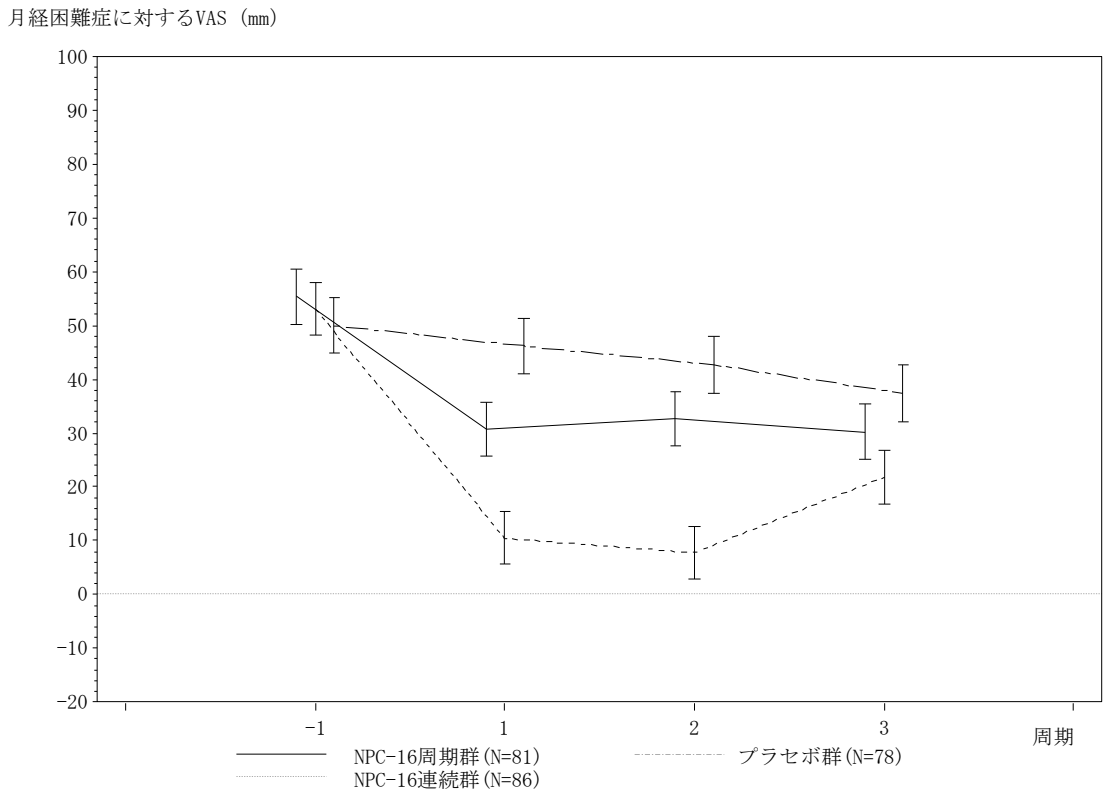


図 2.7.3.2-2　月経困難症に対する VAS の 3 周期（1～3 周期）までの周期ごとの推定値と 95%信頼区間の推移

2）子宮内膜の厚さのベースライン（0 周期）から 3 周期の変化量

NPC-16 の主たる薬理作用である子宮内膜増殖抑制作用を確認するため子宮内膜の厚さについて検討を行った。

子宮内膜の厚さの投与 3 周期（3 周期月経直前）の混合効果モデルによる推定値のベースライン（0 周期月経直前）からの変化量群間比較を表 2.7.3.2-6 に示し、推定値及び変化量を表 2.7.3.2-7 に示した。

NPC-16 周期群はプラセボ群と比べ、子宮内膜の厚さの有意な菲薄化を示した（P<0.001）。同様に、NPC-16 連続群はプラセボ群と比べ、子宮内膜の厚さの有意な菲薄化を示した（P<0.001）。

以上より、NPC-16 の子宮内膜増殖抑制作用が確認された。

表 2.7.3.2-6　子宮内膜の厚さの投与 3 周期の混合効果モデルによる推定値のベースラインからの変化量群間比較

			投与3周期****		
	線形混合モデル*統計量		ベースライン***からの変化量	群間差	多重比較** P値
NPC-16周期群	例数		66		<0.001
	推定値		-5.3	-5.3	
	95%信頼区間	下限	-6.0	-6.3	
		上限	-4.6	-4.4	
	標準誤差		0.36	0.49	
NPC-16連続群	例数		51		<0.001
	推定値		-6.2	-6.2	
	95%信頼区間	下限	-7.0	-7.2	
		上限	-5.4	-5.2	
	標準誤差		0.40	0.52	
プラセボ群	例数		57		
	推定値		0.0		
	95%信頼区間	下限	-0.8		
		上限	0.7		
	標準誤差		0.38		

*：観察周期の評価値を応答変数、投与群、観察周期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした。
**：プラセボと比較する2つの検定をシミュレーション法で調整した。
***：0周期月経直前
****：3周期月経直前

表 2.7.3.2-7　子宮内膜の厚さの投与 3 周期の混合効果モデルによる推定値及び変化量

				観察周期	
	線形混合モデル*統計量			ベースライン** (-1周期)	投与3周期***
推定値	NPC-16周期群	例数		66	66
		推定値		10.4	5.2
		95%信頼区間	下限	9.7	4.5
			上限	11.1	5.9
		標準誤差		0.36	0.36
	NPC-16連続群	例数		51	51
		推定値		11.4	4.8
		95%信頼区間	下限	10.6	4.0
			上限	12.2	5.6
		標準誤差		0.42	0.42
	プラセボ群	例数		57	57
		推定値		10.3	10.5
		95%信頼区間	下限	9.6	9.8
			上限	11.1	11.3
		標準誤差		0.39	0.39
変化量	NPC-16周期群	例数			66
		推定値			-5.2
		95%信頼区間	下限		-6.0
			上限		-4.4
		標準誤差			0.40
		群内比較	P値		<0.001
	NPC-16連続群	例数			51
		推定値			-6.6
		95%信頼区間	下限		-7.5
			上限		-5.7
		標準誤差			0.45
		群内比較	P値		<0.001
	プラセボ群	例数			57
		推定値			0.2
		95%信頼区間	下限		-0.6
			上限		1.0
		標準誤差			0.43
		群内比較	P値		0.651
	群間比較	プラセボ群 vs 周期群	P値		<0.001
		プラセボ群 vs 連続群	P値		<0.001

*：観察周期の評価値を応答変数、投与群、観察周期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした。
群間比較は、変化量対比統計量のt検定。多重性調整は行っていない。
**：0周期月経直前
***：3周期月経直前

[NPC-16 周期群と NPC-16 連続群の比較]

3) 月経困難症スコア合計のベースライン（-1 周期）から 3 周期ごと（1～3、4～6、7～9、10～12 周期）の変化量

月経困難症スコア合計の 3 周期ごと（1～3、4～6、7～9、10～12 周期の平均値）の混合効果モデルによる推定値のベースラインからの変化量群間比較を表 2.7.3.2-8 に示し、周期ごとの実測値及び変化量を表 2.7.3.2-9 に、実測値の推移を図 2.7.3.2-3 に示した。

NPC-16 周期群及び NPC-16 連続群は、3 周期ごとのいずれにおいても、ベースライン（-1 周期）と比べ月経困難症スコア合計の有意な減少を示した（NPC-16 周期群：1～3、4～6、7～9、10～12 周期 P<0.001、NPC-16 連続群：1～3、4～6、7～9、10～12 周期 P<0.001）。

また、NPC-16 周期群と NPC-16 連続群の比較において、NPC-16 連続群は、3 周期ごとのいずれにおいても、NPC-16 周期群より有意な減少を示した（1～3、4～6、7～9、10～12 周期 P<0.001）。

以上より、NPC-16 周期群及び NPC-16 連続群の月経困難症に対する効果は、約 1 年にわたり持続し、耐薬性は発現しないことが確認された。また、NPC-16 連続群は NPC-16 周期群と比べ、高い効果が確認された。

表 2.7.3.2-8　月経困難症スコア合計の 3 周期ごと（1～3、4～6、7～9、10～12 周期の平均値）の混合効果モデルによる推定値のベースラインからの変化量群間比較

			観察周期（ベースラインからの変化量）			
線形混合モデル*統計量			1～3周期	4～6周期	7～9周期	10～12周期
NPC-16周期群	例数		81	78	74	72
	観察数		241	229	220	214
	推定値		-1.8	-2.0	-2.4	-2.4
	95%信頼区間	下限	-2.1	-2.2	-2.6	-2.7
		上限	-1.5	-1.7	-2.1	-2.2
	標準誤差		0.14	0.14	0.14	0.14
	群内比較	P値	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
NPC-16連続群	例数		86	80	77	71
	観察数		250	238	226	212
	推定値		-3.1	-3.3	-3.5	-3.3
	95%信頼区間	下限	-3.3	-3.6	-3.8	-3.6
		上限	-2.8	-3.0	-3.3	-3.1
	標準誤差		0.13	0.14	0.14	0.14
	群内比較	P値	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
群間差	推定値		1.3	1.3	1.2	0.9
	95%信頼区間	下限	1.0	1.0	0.8	0.6
		上限	1.6	1.7	1.5	1.2
	標準誤差		0.16	0.16	0.17	0.17
	P値		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

*：観察周期の評価値を応答変数、投与群、観察周期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした。
群間比較は変化量対比統計量のt検定。多重性調整は行っていない。

NPC-16 周期群及び NPC-16 連続群は、治験薬投与期間中のいずれの周期（1～13 周期）においても、ベースライン（-1 周期）と比べ月経困難症スコア合計の有意な減少を示した（NPC-16 周期群：1～13 周期 P<0.001、NPC-16 連続群：1～13 周期 P<0.001）。なお、14 周期（投与終了後 1 周期）に効果の減弱が両群に認められたが、ベースラインに比べ有意な減少を示した（NPC-16 周期群 P<0.001、NPC-16 連続群 P<0.001）。

NPC-16 連続群は NPC-16 周期群と比べ、1～11 周期のいずれにおいても、月経困難症スコア合計の有意な減少を示した（1,2 周期 P<0.001、3 周期 P=0.009、4,5 周期 P<0.001、6 周期 P=0.011、7,8 周期 P<0.001、9 周期 P=0.004、10,11 周期 P<0.001）。

表 2.7.3.2-9　月経困難症スコア合計の 14 周期までの周期ごとの実測値及び変化量の要約統計量

	時点	NPC-16周期群							NPC-16連続群							群間比較
		例数	算術平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	1標本t検定	例数	算術平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	1標本t検定	t検定
実測値	-1周期	81	4.2	0.96	3	4.0	6		86	4.2	0.91	3	4.0	6		
	0周期	81	4.1	1.26	1	4.0	6		86	4.3	1.16	1	4.0	6		
	1周期	81	2.4	1.83	0	2.0	6		86	1.0	1.69	0	0.0	6		
	2周期	81	2.4	1.78	0	2.0	6		84	0.7	1.37	0	0.0	6		
	3周期	79	2.3	1.69	0	2.0	6		80	1.7	1.87	0	1.0	5		
	4周期	78	2.6	1.92	0	2.0	6		80	1.0	1.65	0	0.0	5		
	5周期	76	2.2	1.81	0	2.0	6		79	0.4	1.09	0	0.0	5		
	6周期	75	1.9	1.78	0	1.0	6		79	1.3	1.63	0	1.0	5		
	7周期	74	2.0	1.79	0	1.0	6		77	0.8	1.49	0	0.0	5		
	8周期	73	1.9	1.65	0	2.0	6		76	0.3	0.85	0	0.0	4		
	9周期	73	1.6	1.69	0	1.0	6		73	1.0	1.21	0	1.0	5		
	10周期	72	1.9	1.69	0	2.0	5		71	0.9	1.57	0	0.0	6		
	11周期	72	1.7	1.62	0	1.0	6		70	0.6	1.27	0	0.0	5		
	12周期	70	1.6	1.56	0	1.0	6		71	1.2	1.69	0	0.0	6		
	13周期	69	1.5	1.62	0	1.0	5		71	1.5	1.72	0	1.0	6		
	14周期	69	2.9	1.88	0	4.0	6		70	2.4	1.94	0	2.0	6		
変化量	0周期	81	-0.1	0.99	-2	0.0	3	0.434	86	0.1	1.14	-3	0.0	3	0.453	0.281
	1周期	81	-1.8	1.72	-5	-2.0	2	<0.001	86	-3.2	1.76	-6	-4.0	2	<0.001	<0.001
	2周期	81	-1.8	1.63	-5	-2.0	2	<0.001	84	-3.5	1.60	-6	-4.0	2	<0.001	<0.001
	3周期	79	-1.9	1.29	-5	-2.0	1	<0.001	80	-2.6	1.89	-6	-3.0	2	<0.001	0.009
	4周期	78	-1.6	1.62	-5	-2.0	2	<0.001	80	-3.2	1.78	-6	-4.0	2	<0.001	<0.001
	5周期	76	-2.0	1.55	-5	-2.0	2	<0.001	79	-3.9	1.39	-6	-4.0	1	<0.001	<0.001
	6周期	75	-2.3	1.44	-5	-2.0	1	<0.001	79	-2.9	1.66	-6	-3.0	1	<0.001	0.011
	7周期	74	-2.2	1.51	-5	-2.0	2	<0.001	77	-3.5	1.55	-6	-4.0	2	<0.001	<0.001
	8周期	73	-2.3	1.43	-5	-3.0	1	<0.001	76	-4.0	1.05	-6	-4.0	-1	<0.001	<0.001
	9周期	73	-2.6	1.50	-5	-3.0	1	<0.001	73	-3.3	1.43	-6	-3.0	0	<0.001	0.004
	10周期	72	-2.3	1.49	-5	-2.0	1	<0.001	71	-3.4	1.74	-6	-4.0	1	<0.001	<0.001
	11周期	72	-2.5	1.27	-5	-2.5	1	<0.001	70	-3.7	1.39	-6	-4.0	0	<0.001	<0.001
	12周期	70	-2.6	1.45	-5	-3.0	1	<0.001	71	-3.1	1.68	-6	-3.0	1	<0.001	0.077
	13周期	69	-2.7	1.50	-5	-3.0	1	<0.001	71	-2.8	1.84	-6	-3.0	1	<0.001	0.780
	14周期	69	-1.3	1.68	-5	-1.0	2	<0.001	70	-1.8	1.92	-6	-1.5	1	<0.001	0.073

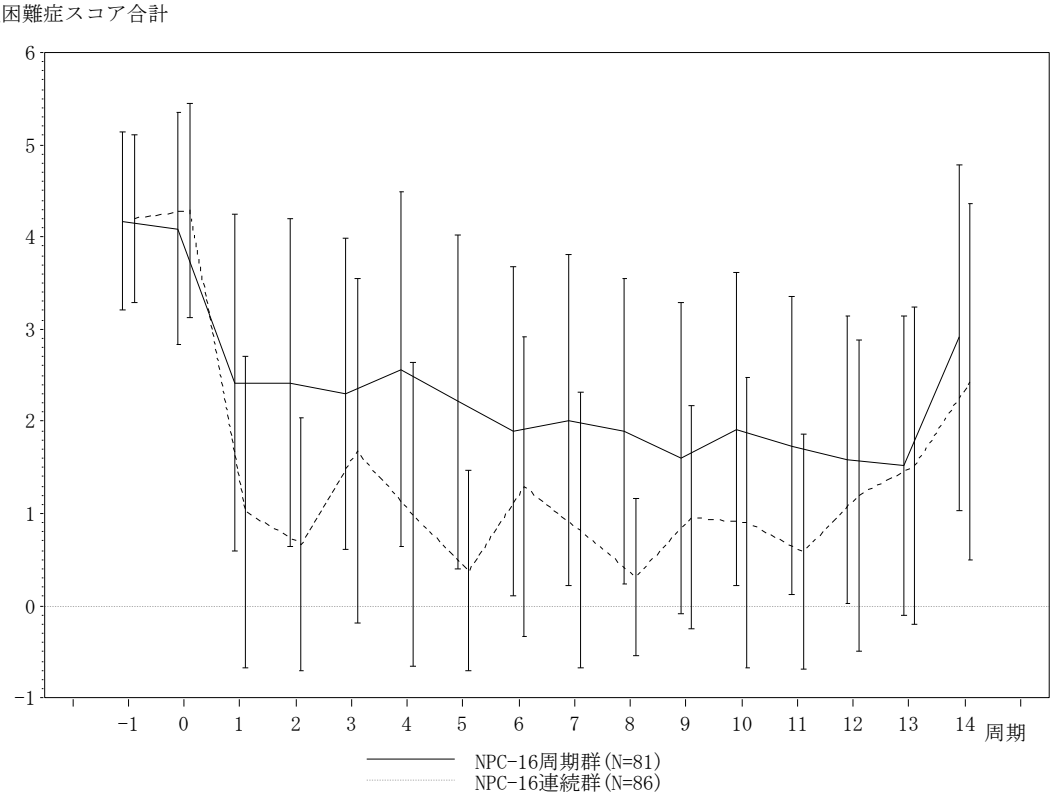


図 2.7.3.2-3 月経困難症スコア合計の 14 周期までの周期ごとの実測値の推移（平均値±SD）

4）月経困難症に対するVASのベースライン（-1周期）から3周期ごと（1～3、4～6、7～9、10～12周期）の変化量

月経困難症に対するVASの3周期ごと（1～3、4～6、7～9、10～12周期の平均値）の混合効果モデルによる推定値のベースラインからの変化量群間比較を表2.7.3.2-10に示し、周期ごとの実測値及び変化量を表12.7.3.2-11に、実測値の推移を図2.7.3.2-4に示した。

NPC-16周期群及びNPC-16連続群は、3周期ごとのいずれにおいても、ベースライン（-1周期）と比べ月経困難症に対するVASの有意な減少を示した（NPC-16周期群：1～3、4～6、7～9、10～12周期 P<0.001、NPC-16連続群：1～3、4～6、7～9、10～12周期 P<0.001）。

また、NPC-16周期群とNPC-16連続群の比較において、NPC-16連続群は、3周期ごとのいずれにおいても、NPC-16周期群より有意な減少を示した（1～3、4～6、7～9、10～12周期 P<0.001）。

以上より、NPC-16周期群及びNPC-16連続群は、月経困難症スコア合計とは異なるスケールにおいても、月経困難症に対する効果が約1年にわたり持続し、耐薬性が発現しないことが確認された。また、NPC-16連続群はNPC-16周期群と比べ、高い効果が確認された。

表2.7.3.2-10　月経困難症に対するVASの3周期ごと（1～3、4～6、7～9、10～12周期の平均値）の混合効果モデルによる推定値のベースラインからの変化量群間比較

			観察周期（ベースラインからの変化量）			
線形混合モデル*統計量			1～3周期	4～6周期	7～9周期	10～12周期
NPC-16周期群	例数		81	78	74	72
	観察数		241	229	220	214
	推定値		-23.4	-28.7	-35.1	-36.4
	95%信頼区間	下限	-27.1	-32.4	-38.9	-40.2
		上限	-19.7	-24.9	-31.4	-32.6
	標準誤差		1.89	1.91	1.93	1.94
	群内比較	P値	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
NPC-16連続群	例数		86	80	77	71
	観察数		250	238	226	212
	推定値		-40.6	-42.8	-46.3	-44.3
	95%信頼区間	下限	-44.2	-46.5	-50.0	-48.1
		上限	-36.9	-39.1	-42.6	-40.6
	標準誤差		1.86	1.88	1.90	1.93
	群内比較	P値	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
群間差	推定値		17.2	14.1	11.1	8.0
	95%信頼区間	下限	12.9	9.8	6.7	3.5
		上限	21.5	18.5	15.6	12.5
	標準誤差		2.19	2.23	2.26	2.30
	P値		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

*：観察周期の評価値を応答変数、投与群、観察周期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした。
群間比較は変化量対比統計量のt検定。多重性調整は行っていない。

NPC-16 周期群及び NPC-16 連続群は、治験薬投与期間中のいずれの周期（1～13 周期）においても、ベースライン(-1 周期)と比べ月経困難症に対する VAS の有意な減少を示した(NPC-16 周期群：1～13 周期 P<0.001、NPC-16 連続群：1～13 周期 P<0.001)。なお、14 周期（投与終了後 1 周期）に効果の減弱が両群に認められたが、ベースラインに比べ有意な減少を示した（NPC-16 周期群 P<0.001、NPC-16 連続群 P<0.001)。

NPC-16 連続群は NPC-16 周期群と比べ、1、2、4、5、7、8、10 周期において、月経困難症に対する VAS の有意な減少を示した(1,2,4,5 周期 P<0.001、7 周期 P=0.029、8 周期 P<0.001、10 周期 P=0.026)。

表 2.7.3.2-11　月経困難症に対する VAS の 14 周期までの周期ごとの実測値及び変化量の要約統計量

	時点	NPC-16周期群							NPC-16連続群							群間比較
		例数	算術平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	1標本t検定	例数	算術平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	1標本t検定	t検定
実測値	-1周期	81	55.3	23.11	9	60.0	97		86	53.0	20.73	10	52.0	100		
	0周期	81	54.8	21.55	5	56.0	95		86	51.1	23.38	3	53.0	100		
	1周期	81	30.7	26.02	0	27.0	100		86	10.4	17.59	0	0.0	68		
	2周期	81	32.6	26.34	0	29.0	98		84	7.4	15.93	0	0.0	72		
	3周期	79	30.4	24.73	0	25.0	91		80	21.5	26.74	0	10.0	94		
	4周期	78	31.0	24.98	0	28.0	94		80	10.9	19.55	0	0.0	85		
	5周期	76	25.2	23.26	0	23.0	86		79	4.7	13.00	0	0.0	67		
	6周期	75	20.9	22.05	0	13.0	83		79	16.6	22.31	0	6.0	85		
	7周期	74	21.2	21.36	0	15.5	88		77	8.9	18.07	0	0.0	84		
	8周期	73	19.3	20.37	0	12.0	84		76	2.1	6.20	0	0.0	30		
	9周期	73	17.0	19.82	0	10.0	78		73	11.8	17.09	0	3.0	75		
	10周期	72	21.0	23.63	0	13.5	93		71	8.9	17.74	0	0.0	74		
	11周期	72	17.2	19.33	0	12.0	81		70	7.4	16.49	0	0.0	67		
	12周期	70	14.2	16.24	0	8.5	93		71	12.8	20.41	0	0.0	88		
	13周期	69	14.6	17.65	0	9.0	79		71	18.4	22.21	0	8.0	78		
	14周期	69	32.5	24.40	0	28.0	96		70	27.3	25.84	0	23.0	90		
変化量	0周期	81	-0.5	15.99	-43	-3.0	44	0.766	86	-1.9	22.32	-69	0.0	50	0.439	0.658
	1周期	81	-24.6	27.99	-80	-23.0	56	<0.001	86	-42.6	26.31	-93	-42.0	19	<0.001	<0.001
	2周期	81	-22.8	24.80	-96	-22.0	49	<0.001	84	-45.0	24.50	-100	-42.5	10	<0.001	<0.001
	3周期	79	-25.2	25.00	-96	-23.0	31	<0.001	80	-31.2	29.89	-90	-33.0	48	<0.001	0.172
	4周期	78	-24.3	27.31	-96	-23.0	36	<0.001	80	-41.8	27.89	-100	-42.5	48	<0.001	<0.001
	5周期	76	-30.0	26.24	-96	-28.5	16	<0.001	79	-48.0	24.58	-100	-47.0	10	<0.001	<0.001
	6周期	75	-34.3	25.86	-96	-31.0	9	<0.001	79	-36.2	27.43	-92	-35.0	25	<0.001	0.675
	7周期	74	-34.5	27.56	-96	-32.5	28	<0.001	77	-44.2	26.53	-100	-46.0	21	<0.001	0.029
	8周期	73	-36.4	28.77	-96	-32.0	34	<0.001	76	-51.4	21.46	-100	-52.0	-4	<0.001	<0.001
	9周期	73	-38.7	27.04	-96	-35.0	26	<0.001	73	-41.9	25.93	-100	-41.0	29	<0.001	0.468
	10周期	72	-34.5	28.35	-96	-33.0	28	<0.001	71	-44.8	26.81	-100	-45.0	20	<0.001	0.026
	11周期	72	-38.3	25.04	-96	-33.5	8	<0.001	70	-46.1	25.79	-100	-42.5	35	<0.001	0.068
	12周期	70	-41.1	25.63	-96	-43.0	17	<0.001	71	-40.9	27.59	-100	-38.0	25	<0.001	0.962
	13周期	69	-41.0	26.85	-96	-42.0	18	<0.001	71	-35.3	28.68	-100	-34.0	27	<0.001	0.227
	14周期	69	-23.1	29.27	-96	-21.0	50	<0.001	70	-26.3	28.29	-72	-26.0	39	<0.001	0.521

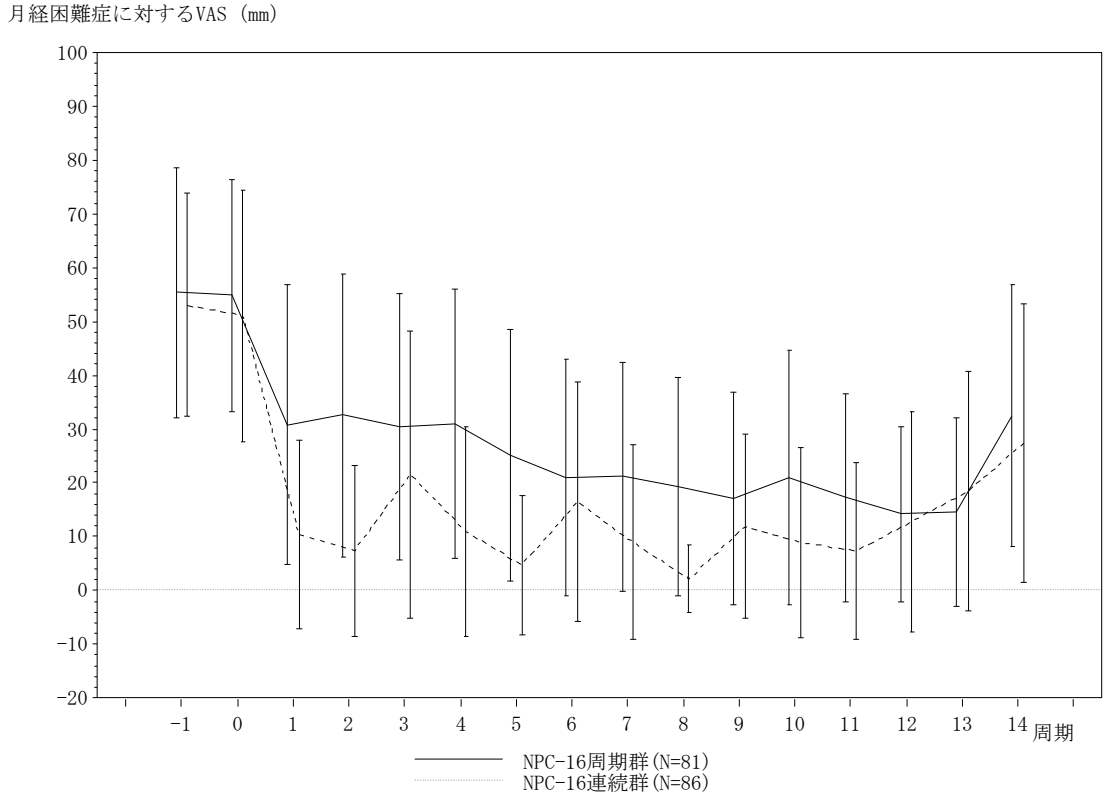


図 2.7.3.2-4　月経困難症に対する VAS の 14 周期までの周期ごとの実測値の推移(平均値±SD)

(2) 器質性月経困難症患者

[NPC-16 周期群とプラセボ群、NPC-16 連続群とプラセボ群の比較]

1) 月経時以外の骨盤痛スコア合計のベースライン（-1 周期）から 3 周期（0～2 周期）までの変化量

月経時以外の骨盤痛スコア合計の 3 周期（0～2 周期の平均値）までの混合効果モデルによる推定値のベースラインからの変化量群間比較を表 2.7.3.2-12 に示した。

NPC-16 周期群はプラセボ群と比べ、月経時以外の骨盤痛スコア合計の有意な変化を示さなかった。同様に、NPC-16 連続群はプラセボ群と比べ、月経時以外の骨盤痛スコア合計の有意な変化を示さなかった。

表 2.7.3.2-12　月経時以外の骨盤痛スコア合計の 3 周期（0～2 周期の平均値）までの混合効果モデルによる推定値のベースラインからの変化量群間比較

			0～2周期		
	線形混合モデル*統計量		ベースラインからの変化量	群間差	多重比較** P値
NPC-16周期群	例数		40		0.210
	観察数		120		
	推定値		-0.3	-0.3	
	95%信頼区間	下限	-0.7	-0.7	
		上限	0.0	0.1	
	標準誤差		0.17	0.21	
NPC-16連続群	例数		41		0.287
	観察数		123		
	推定値		-0.3	-0.3	
	95%信頼区間	下限	-0.6	-0.7	
		上限	0.0	0.1	
	標準誤差		0.16	0.21	
プラセボ群	例数		40		
	観察数		115		
	推定値		0.0		
	95%信頼区間	下限	-0.4		
		上限	0.3		
	標準誤差		0.17		

*：観察周期の評価値を応答変数、投与群、観察周期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした。
**：プラセボと比較する2つの検定をシミュレーション法で調整した。

2）月経時以外の骨盤痛に対するVASのベースライン（-1周期）から3周期（0～2周期）までの変化量

月経時以外の骨盤痛に対するVASの3周期（0～2周期の平均値）までの混合効果モデルによる推定値のベースラインからの変化量群間比較を表2.7.3.2-13に示した。

NPC-16周期群はプラセボ群と比べ、月経時以外の骨盤痛に対するVASの有意な減少（P=0.033）を示した。同様に、NPC-16連続群はプラセボ群と比べ、月経時以外の骨盤痛に対するVASの有意な減少（P=0.039）を示した。

表2.7.3.2-13　月経時以外の骨盤痛に対するVASの3周期（0～2周期の平均値）までの混合効果モデルによる推定値のベースラインからの変化量群間比較

			0～2周期		
	線形混合モデル*統計量		ベースラインからの変化量	群間差	多重比較** P値
NPC-16周期群	例数		40		0.033
	観察数		120		
	推定値		-6.3	-7.6	
	95%信頼区間	下限	-11.2	-13.9	
		上限	-1.3	-1.3	
	標準誤差		2.50	3.18	
NPC-16連続群	例数		41		0.039
	観察数		123		
	推定値		-6.0	-7.3	
	95%信頼区間	下限	-10.8	-13.5	
		上限	-1.1	-1.1	
	標準誤差		2.48	3.16	
プラセボ群	例数		40		
	観察数		115		
	推定値		1.3		
	95%信頼区間	下限	-3.6		
		上限	6.3		
	標準誤差		2.53		

*：観察周期の評価値を応答変数、投与群、観察周期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした。
**：プラセボと比較する2つの検定をシミュレーション法で調整した。

3）ダグラス窩の硬結のベースライン（-2 周期）から 3 周期までの変化量

ダグラス窩の硬結の 3 周期の混合効果モデルによる推定値のベースラインからの変化量群間比較を表 2.7.3.2-14 に示した。

NPC-16 周期群はプラセボ群と比べ、ダグラス窩の硬結の有意な変化を示さなかった。同様に、NPC-16 連続群はプラセボ群と比べ、ダグラス窩の硬結の有意な変化を示さなかった。

表 2.7.3.2-14　ダグラス窩の硬結の 3 周期の混合効果モデルによる推定値のベースラインからの変化量群間比較

			3周期		
	線形混合モデル*統計量		ベースラインからの変化量	群間差	多重比較** P値
NPC-16周期群	例数		40		0.662
	推定値		-0.2	-0.1	
	95%信頼区間	下限	-0.4	-0.4	
		上限	-0.1	0.2	
	標準誤差		0.09	0.13	
NPC-16連続群	例数		41		0.989
	推定値		-0.1	0.0	
	95%信頼区間	下限	-0.3	-0.2	
		上限	0.0	0.3	
	標準誤差		0.09	0.13	
プラセボ群	例数		37		
	推定値		-0.2		
	95%信頼区間	下限	-0.3		
		上限	0.0		
	標準誤差		0.09		

*：観察周期の評価値を応答変数、投与群、観察周期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした。

**：プラセボと比較する2つの検定をシミュレーション法で調整した。

4）子宮可動性の制限のベースライン（-2 周期）から 3 周期までの変化量

子宮可動性の制限の 3 周期の混合効果モデルによる推定値のベースラインからの変化量群間比較を表 2.7.3.2-15 に示した。

NPC-16 周期群はプラセボ群と比べ、子宮可動性の制限の有意な変化を示さなかった。同様に、NPC-16 連続群はプラセボ群と比べ、子宮可動性の制限の有意な変化を示さなかった。

表 2.7.3.2-15　子宮可動性の制限の 3 周期の混合効果モデルによる推定値のベースラインからの変化量群間比較

			3周期		
	線形混合モデル*統計量		ベースラインからの変化量	群間差	多重比較** P値
NPC-16周期群	例数		40		0.594
	推定値		-0.2	-0.1	
	95%信頼区間	下限	-0.4	-0.4	
		上限	-0.1	0.1	
	標準誤差		0.09	0.13	
NPC-16連続群	例数		41		0.613
	推定値		-0.2	-0.1	
	95%信頼区間	下限	-0.4	-0.3	
		上限	-0.1	0.1	
	標準誤差		0.09	0.12	
プラセボ群	例数		37		
	推定値		-0.1		
	95%信頼区間	下限	-0.3		
		上限	0.1		
	標準誤差		0.09		

*：観察周期の評価値を応答変数、投与群、観察周期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした。

**：プラセボと比較する2つの検定をシミュレーション法で調整した。

5）卵巣チョコレート嚢胞の大きさのベースライン（-1 周期）から 3 周期までの変化比

卵巣チョコレート嚢胞の大きさの 3 周期の混合効果モデルによる幾何平均推定値のベースラインからの変化比群間比較を表 2.7.3.2-16 に示した。

NPC-16 周期群はプラセボ群と比べ、卵巣チョコレート嚢胞の大きさの有意な変化を示さなかった。同様に、NPC-16 連続群はプラセボ群と比べ、卵巣チョコレート嚢胞の大きさの有意な変化を示さなかった。

表 2.7.3.2-16　卵巣チョコレート嚢胞の大きさの 3 周期の混合効果モデルによる幾何平均推定値のベースラインからの変化比群間比較

			3周期		
	線形混合モデル*統計量		ベースラインからの変化比	群間比	多重比較** P値
NPC-16周期群	例数		25		0.138
	幾何平均推定値		0.634	0.675	
	95%信頼区間	下限	0.474	0.432	
		上限	0.848	1.054	
	対数標準誤差***		0.064	0.097	
NPC-16連続群	例数		30		0.104
	幾何平均推定値		0.624	0.664	
	95%信頼区間	下限	0.478	0.432	
		上限	0.815	1.021	
	対数標準誤差***		0.058	0.094	
プラセボ群	例数		18		
	幾何平均推定値		0.939		
	95%信頼区間	下限	0.667		
		上限	1.323		
	対数標準誤差***		0.075		

*：観察周期の評価値を応答変数、投与群、観察周期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした。
**：プラセボと比較する2つの検定をシミュレーション法で調整した。
***：対数変換値($\log_{10}$)の標準誤差

6）血清 CA125 濃度のベースライン（-2 周期）から 3 周期までの変化比

血清 CA125 濃度の 3 周期の混合効果モデルによる幾何平均推定値のベースラインからの変化比群間比較を表 12.7.3.2-17 に示した。

NPC-16 周期群はプラセボ群と比べ、血清 CA125 濃度の有意な低下を示した（P<0.001）。同様に、NPC-16 連続群はプラセボ群と比べ、血清 CA125 濃度の有意な低下を示した（P<0.001）。

表 2.7.3.2-17　血清 CA125 濃度の 3 周期の混合効果モデルによる幾何平均推定値のベースラインからの変化比群間比較

			3周期		
	線形混合モデル*統計量		ベースラインからの変化比	群間比	多重比較** P値
NPC-16周期群	例数		40		<0.001
	幾何平均推定値		0.775	0.687	
	95%信頼区間	下限	0.682	0.572	
		上限	0.882	0.826	
	対数標準誤差***		0.028	0.040	
NPC-16連続群	例数		41		<0.001
	幾何平均推定値		0.647	0.573	
	95%信頼区間	下限	0.569	0.477	
		上限	0.734	0.688	
	対数標準誤差***		0.028	0.040	
プラセボ群	例数		37		
	幾何平均推定値		1.128		
	95%信頼区間	下限	0.987		
		上限	1.290		
	対数標準誤差***		0.029		

*：観察周期の評価値を応答変数、投与群、観察周期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした。
**：プラセボと比較する2つの検定をシミュレーション法で調整した。
***：対数変換値($\log_{10}$)の標準誤差

[NPC-16 周期群と NPC-16 連続群の比較]

7) 月経時以外の骨盤痛スコア合計のベースライン（-1 周期）から 3 周期ごと（0～2、3～5、6～8、9～11 周期）の変化量

月経時以外の骨盤痛スコア合計の 3 周期ごと（0～2、3～5、6～8、9～11 周期の平均値）の混合効果モデルによる推定値のベースラインからの変化量群間比較を表 2.7.3.2-18 に示した。

NPC-16 周期群は、6～8 周期及び 9～11 周期において、ベースライン（-1 周期）と比べ月経時以外の骨盤痛スコア合計の有意な減少を示した（6～8 周期 P=0.003、9～11 周期 P<0.001）。NPC-16 連続群は、3～5 周期、6～8 周期及び 9～11 周期において、ベースラインと比べ月経時以外の骨盤痛スコア合計の有意な減少を示した（3～5 周期 P=0.017、6～8 周期 P<0.001、9～11 周期 P=0.034）。

月経時以外の骨盤痛スコア合計は、3 周期ごとのいずれにおいても、NPC-16 連続群と NPC-16 周期群の両群間で有意差を認めなかった。

表 2.7.3.2-18　月経時以外の骨盤痛スコア合計の 3 周期ごと（0～2、3～5、6～8、9～11 周期の平均値）の混合効果モデルによる推定値のベースラインからの変化量群間比較

			観察周期（ベースラインからの変化量）			
線形混合モデル*統計量			0～2周期	3～5周期	6～8周期	9～11周期
NPC-16周期群	例数		40	40	39	39
	観察数		120	119	117	116
	推定値		-0.3	-0.3	-0.4	-0.5
	95%信頼区間	下限	-0.6	-0.6	-0.7	-0.8
		上限	0.0	0.0	-0.2	-0.2
	標準誤差		0.15	0.15	0.15	0.15
	群内比較	P値	0.053	0.053	0.003	<0.001
NPC-16連続群	例数		41	41	40	37
	観察数		123	123	116	110
	推定値		-0.2	-0.3	-0.6	-0.3
	95%信頼区間	下限	-0.5	-0.6	-0.8	-0.6
		上限	0.1	-0.1	-0.3	0.0
	標準誤差		0.15	0.15	0.15	0.15
	群内比較	P値	0.108	0.017	<0.001	0.034
群間差	推定値		-0.1	0.1	0.1	-0.2
	95%信頼区間	下限	-0.4	-0.3	-0.2	-0.5
		上限	0.3	0.4	0.5	0.2
	標準誤差		0.18	0.18	0.18	0.18
	P値		0.775	0.720	0.524	0.311

*：観察周期の評価値を応答変数、投与群、観察周期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした。
群間比較は変化量対比統計量のt検定。多重性調整は行っていない。

8）月経時以外の骨盤痛に対するVASのベースライン（-1周期）から3周期ごと（0～2、3～5、6～8、9～11周期）の変化量

月経時以外の骨盤痛に対するVASの3周期ごと（0～2、3～5、6～8、9～11周期の平均値）の混合効果モデルによる推定値のベースラインからの変化量群間比較を表2.7.3.2-19に示した。

NPC-16周期群は、3周期ごとのいずれにおいても、ベースライン（-1周期）と比べ月経時以外の骨盤痛に対するVASの有意な減少を示した（0～2周期 P=0.007、3～5周期 P<0.001、6～8周期 P<0.001、9～11周期 P<0.001）。同様に、NPC-16連続群は、3周期ごとのいずれにおいても、ベースラインと比べ月経時以外の骨盤痛に対するVASの有意な減少を示した（0～2周期 P=0.009、3～5周期 P<0.001、6～8 周期 P<0.001、9～11周期 P=0.002）。

月経時以外の骨盤痛に対するVASは、3周期ごとのいずれにおいても、NPC-16連続群とNPC-16周期群の両群間で有意差を認めなかった。

表2.7.3.2-19　月経時以外の骨盤痛に対するVASの3周期ごと（0～2、3～5、6～8、9～11周期の平均値）の混合効果モデルによる推定値のベースラインからの変化量群間比較

			観察周期（ベースラインからの変化量）			
線形混合モデル*統計量			0～2周期	3～5周期	6～8周期	9～11周期
NPC-16周期群	例数		40	40	39	39
	観察数		120	119	117	116
	推定値		-5.6	-7.1	-10.8	-10.7
	95%信頼区間	下限	-9.6	-11.1	-14.9	-14.8
		上限	-1.6	-3.1	-6.8	-6.7
	標準誤差		2.05	2.05	2.06	2.07
	群内比較	P値	0.007	<0.001	<0.001	<0.001
NPC-16連続群	例数		41	41	40	37
	観察数		123	123	116	110
	推定値		-5.3	-7.2	-10.3	-6.5
	95%信頼区間	下限	-9.3	-11.2	-14.4	-10.6
		上限	-1.3	-3.2	-6.3	-2.4
	標準誤差		2.03	2.03	2.06	2.08
	群内比較	P値	0.009	<0.001	<0.001	0.002
群間差	推定値		-0.3	0.1	-0.5	-4.2
	95%信頼区間	下限	-5.1	-4.7	-5.4	-9.2
		上限	4.5	4.9	4.4	0.7
	標準誤差		2.45	2.46	2.48	2.51
	P値		0.912	0.971	0.840	0.092

*：観察周期の評価値を応答変数、投与群、観察周期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした。
群間比較は変化量対比統計量のt検定。多重性調整は行っていない。

9）ダグラス窩の硬結の経時的変化

ダグラス窩の硬結の観察周期（3、6、9、13 周期）の混合効果モデルによる推定値のベースラインからの変化量群間比較を表 2.7.3.2-20 に示した。

NPC-16 周期群は、いずれの周期においても、ベースライン（-2 周期）と比べダグラス窩の硬結の有意な改善を示した（3 周期 P=0.004、6,9,13 周期 P<0.001）。NPC-16 連続群は、9 周期及び 13 周期において、ベースラインと比べダグラス窩の硬結の有意な改善を示した（9 周期 P=0.002、13 周期 P=0.006）。

ダグラス窩の硬結はいずれの周期においても、NPC-16 連続群と NPC-16 周期群の両群間で有意差を認めなかった。

表 2.7.3.2-20　ダグラス窩の硬結の観察周期（3、6、9、13 周期）の混合効果モデルによる推定値のベースラインからの変化量群間比較

			観察周期（ベースラインからの変化量）			
線形混合モデル*統計量			3周期	6周期	9周期	13周期
NPC-16周期群	例数		40	39	39	37
	推定値		-0.2	-0.3	-0.3	-0.4
	95%信頼区間	下限	-0.4	-0.5	-0.5	-0.5
		上限	-0.1	-0.1	-0.2	-0.2
	標準誤差		0.08	0.08	0.08	0.08
	群内比較	P値	0.004	<0.001	<0.001	<0.001
NPC-16連続群	例数		41	41	37	37
	推定値		-0.1	-0.1	-0.3	-0.2
	95%信頼区間	下限	-0.3	-0.3	-0.4	-0.4
		上限	0.0	0.0	-0.1	-0.1
	標準誤差		0.08	0.08	0.08	0.08
	群内比較	P値	0.113	0.113	0.002	0.006
群間差	推定値		-0.1	-0.2	-0.1	-0.1
	95%信頼区間	下限	-0.3	-0.4	-0.3	-0.3
		上限	0.1	0.1	0.2	0.1
	標準誤差		0.11	0.11	0.12	0.12
	P値		0.321	0.148	0.615	0.322

*：観察周期の評価値を応答変数、投与群、観察周期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした。
群間比較は変化量対比統計量のt検定。多重性調整は行っていない。

10）子宮可動性の制限の経時的変化

子宮可動性の制限の観察周期（3、6、9、13 周期）の混合効果モデルによる推定値のベースラインからの変化量群間比較を表 2.7.3.2-21 に示した。

NPC-16 周期群は、いずれの周期においても、ベースライン（-2 周期）と比べ子宮可動性の制限の有意な改善を示した（3 周期 P=0.016、6,9,13 周期 P<0.001）。同様に、NPC-16 連続群は、いずれの周期においても、ベースラインと比べ子宮可動性の制限の有意な改善を示した（3 周期 P=0.023、6 周期 P=0.003、9,13 周期 P<0.001）。

子宮可動性の制限は、いずれの周期においても、NPC-16 連続群と NPC-16 周期群の両群間で有意差を認めなかった。

表 2.7.3.2-21　子宮可動性の制限の観察周期（3、6、9、13 周期）の混合効果モデルによる推定値のベースラインからの変化量群間比較

			観察周期（ベースラインからの変化量）			
線形混合モデル*統計量			3周期	6周期	9周期	13周期
NPC-16周期群	例数		40	39	39	37
	推定値		-0.2	-0.5	-0.5	-0.5
	95%信頼区間	下限	-0.4	-0.7	-0.7	-0.7
		上限	0.0	-0.3	-0.3	-0.3
	標準誤差		0.10	0.10	0.10	0.10
	群内比較	P値	0.016	<0.001	<0.001	<0.001
NPC-16連続群	例数		41	41	37	37
	推定値		-0.2	-0.3	-0.5	-0.6
	95%信頼区間	下限	-0.4	-0.5	-0.7	-0.8
		上限	0.0	-0.1	-0.3	-0.4
	標準誤差		0.10	0.10	0.10	0.10
	群内比較	P値	0.023	0.003	<0.001	<0.001
群間差	推定値		0.0	-0.2	0.1	0.0
	95%信頼区間	下限	-0.3	-0.5	-0.2	-0.2
		上限	0.3	0.1	0.3	0.3
	標準誤差		0.14	0.14	0.14	0.14
	P値		0.905	0.170	0.622	0.741

＊：観察周期の評価値を応答変数、投与群、観察周期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした。
群間比較は変化量対比統計量のt検定。多重性調整は行っていない。

11）卵巣チョコレート嚢胞の大きさの経時的変化

卵巣チョコレート嚢胞の大きさの観察周期（3、6、9、13 周期）の混合効果モデルによる幾何平均推定値のベースラインからの変化比群間比較を表 2.7.3.2-22 に示した。

NPC-16 周期群は、いずれの周期においても、ベースライン（-1 周期）と比べ卵巣チョコレート嚢胞の大きさの有意な縮小を示した（3 周期 P=0.040、6 周期 P=0.007、9,13 周期 P<0.001）。同様に、NPC-16 連続群は、いずれの周期においても、ベースラインと比べ卵巣チョコレート嚢胞の大きさの有意な縮小を示した（3 周期 P=0.018、6,9 周期 P=0.005、13 周期 P<0.001）。

卵巣チョコレート嚢胞の大きさは、いずれの周期においても、NPC-16 連続群と NPC-16 周期群の両群間で有意差を認めなかった。

表 2.7.3.2-22　卵巣チョコレート嚢胞の大きさの観察周期（3、6、9、13 周期）の混合効果モデルによる幾何平均推定値のベースラインからの変化比群間比較

			観察周期（ベースラインからの変化比）			
線形混合モデル*統計量			3周期	6周期	9周期	13周期
NPC-16周期群	例数		25	25	25	24
	幾何平均推定値		0.635	0.551	0.467	0.344
	95%信頼区間	下限	0.412	0.357	0.303	0.222
		上限	0.979	0.849	0.720	0.533
	対数標準誤差**		0.095	0.095	0.095	0.097
	群内比較	P値	0.040	0.007	<0.001	<0.001
NPC-16連続群	例数		30	30	26	26
	幾何平均推定値		0.619	0.568	0.547	0.288
	95%信頼区間	下限	0.416	0.382	0.360	0.190
		上限	0.922	0.845	0.830	0.438
	対数標準誤差**		0.088	0.088	0.092	0.092
	群内比較	P値	0.018	0.005	0.005	<0.001
群間比	幾何平均推定値		1.026	0.969	0.854	1.191
	95%信頼区間	下限	0.581	0.549	0.477	0.661
		上限	1.812	1.713	1.531	2.144
	対数標準誤差**		0.125	0.125	0.129	0.130
	P値		0.930	0.914	0.596	0.559

*：観察周期の評価値を応答変数、投与群、観察周期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした。
群間比較は変化量対比統計量のt検定。多重性調整は行っていない。
**：対数変換値($\log_{10}$)の標準誤差

12) 血清 CA125 濃度の経時的変化

血清 CA125 濃度の観察周期（3、6、9、13 周期）の混合効果モデルによる幾何平均推定値のベースラインからの変化比群間比較を表 2.7.3.2-23 に示した。

NPC-16 周期群は、いずれの周期においても、ベースライン（-2 周期）と比べ血清 CA125 濃度の有意な低下を示した（3,6,9 周期 P<0.001、13 周期 P=0.003）。同様に、NPC-16 連続群は、いずれの周期においても、ベースラインと比べ血清 CA125 濃度の有意な低下を示した（3,6,9,13 周期 P<0.001）。

血清 CA125 濃度は、3 周期において、NPC-16 連続群が NPC-16 周期群と比べ有意な低下を示した。

表 2.7.3.2-23　血清 CA125 濃度の観察周期（3、6、9、13 周期）の混合効果モデルによる幾何平均推定値のベースラインからの変化比群間比較

			観察周期（ベースラインからの変化比）			
線形混合モデル*統計量			3周期	6周期	9周期	13周期
NPC-16周期群	例数		40	39	39	37
	幾何平均推定値		0.776	0.760	0.763	0.833
	95%信頼区間	下限	0.690	0.675	0.677	0.738
		上限	0.872	0.855	0.859	0.939
	対数標準誤差**		0.026	0.026	0.026	0.027
	群内比較	P値	<0.001	<0.001	<0.001	0.003
NPC-16連続群	例数		41	41	37	37
	幾何平均推定値		0.646	0.684	0.682	0.746
	95%信頼区間	下限	0.576	0.609	0.604	0.661
		上限	0.726	0.768	0.769	0.841
	対数標準誤差**		0.026	0.026	0.027	0.027
	群内比較	P値	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
群間比	幾何平均推定値		1.200	1.110	1.119	1.116
	95%信頼区間	下限	1.019	0.943	0.947	0.943
		上限	1.412	1.308	1.322	1.320
	対数標準誤差**		0.036	0.036	0.037	0.037
	P値		0.029	0.209	0.185	0.201

*：観察周期の評価値を応答変数、投与群、観察周期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした。
群間比較は変化量対比統計量のt検定。多重性調整は行っていない。
**：対数変換値($\log_{10}$)の標準誤差

2.7.3.2.3 感度分析

主要エンドポイントである月経困難症スコア合計の変化量に関して、対象集団を PPS として検討した結果を、表 2.7.3.2-24 に示した。

NPC-16 周期群、NPC-16 連続群、プラセボ群はいずれも、FAS の結果と異なるものでなかった。また、NPC-16 周期群とプラセボ群及び NPC-16 連続群とプラセボ群の比較においても、FAS の結果と異なるものではなかった。

表 2.7.3.2-24　月経困難症スコア合計の 3 周期（1～3 周期の平均値）までの混合効果モデルによる推定値のベースラインからの変化量群間比較（PPS）

			1～3周期		
	線形混合モデル*統計量		ベースラインからの変化量	群間差	多重比較** P値
NPC-16周期群	例数		81		<0.001
	観察数		241		
	推定値		-1.8	-0.9	
	95%信頼区間	下限	-2.1	-1.2	
		上限	-1.6	-0.6	
	標準誤差		0.12	0.16	
NPC-16連続群	例数		85		<0.001
	観察数		247		
	推定値		-3.1	-2.2	
	95%信頼区間	下限	-3.3	-2.5	
		上限	-2.8	-1.9	
	標準誤差		0.12	0.16	
プラセボ群	例数		78		
	観察数		227		
	推定値		-0.9		
	95%信頼区間	下限	-1.1		
		上限	-0.6		
	標準誤差		0.13		

*：観察周期の評価値を応答変数、投与群、観察周期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした。
**：プラセボと比較する2つの検定をシミュレーション法で調整した。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本剤の月経困難症に対する有効性を評価した試験は第Ⅲ相長期投与比較試験のみであるため、該当しない。

2.7.3.3.1 試験対象集団

該当しない。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

該当しない。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

第Ⅲ相長期投与比較試験の主要エンドポイントである月経困難症スコア合計のベースラインから3周期（1～3周期）までの変化量に関して、部分集団による解析結果を表2.7.3.3-1に示した。いずれの層においてもNPC-16周期群及びNPC-16連続群はプラセボ群に対して、月経困難症スコア合計の有意な減少を示した。

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

表 2.7.3.3-1　有効性の部分集団による解析　月経困難症スコア合計の変化量

層別項目	区分	投与群	1～3 周期変化量				P 値**
			例数	観察数	推定値*	標準誤差	
年齢	30 歳未満	NPC-16 周期群	39	115	-2.0	0.19	<0.001
		NPC-16 連続群	41	119	-3.0	0.18	<0.001
		プラセボ群	28	82	-0.9	0.21	－
	30 歳以上	NPC-16 周期群	42	126	-1.6	0.17	<0.001
		NPC-16 連続群	45	131	-3.1	0.16	<0.001
		プラセボ群	50	145	-0.8	0.16	－
体重	50.0kg 未満	NPC-16 周期群	22	65	-1.5	0.23	0.006
		NPC-16 連続群	28	79	-3.0	0.21	<0.001
		プラセボ群	24	72	-0.7	0.22	－
	50.0kg 以上	NPC-16 周期群	59	176	-1.9	0.15	<0.001
		NPC-16 連続群	58	171	-3.1	0.15	<0.001
		プラセボ群	54	155	-0.9	0.16	－
月経困難症の診断	器質性	NPC-16 周期群	40	120	-1.7	0.18	<0.001
		NPC-16 連続群	42	125	-3.3	0.17	<0.001
		プラセボ群	40	115	-0.9	0.18	－
	機能性	NPC-16 周期群	41	121	-1.9	0.18	<0.001
		NPC-16 連続群	44	125	-2.8	0.17	<0.001
		プラセボ群	38	112	-0.8	0.18	－
月経困難症スコア合計	3 点・4 点	NPC-16 周期群	48	143	-1.8	0.15	<0.001
		NPC-16 連続群	51	147	-2.6	0.14	<0.001
		プラセボ群	48	139	-0.6	0.15	－
	5 点・6 点	NPC-16 周期群	33	98	-1.9	0.20	0.006
		NPC-16 連続群	35	103	-3.8	0.19	<0.001
		プラセボ群	30	88	-1.2	0.20	－

*：観察周期の評価値を応答変数、投与群、観察周期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合モデルにより算出した。（主解析と同様）

**：プラセボと比較する 2 つの検定をシミュレーション法で多重調整した。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

CTD 2.5.1.5.1 に記載したとおり、本剤の用量を LNG:0.09 mg＋EE:0.02 mg とし、有効性評価試験である第Ⅲ相長期投与比較試験を実施した。本試験では、周期投与（「21 日服薬＋7 日休薬」を投与 1 周期として繰り返す）及び連続投与（「77 日服薬＋7 日休薬」を投与 1 クールとして繰り返す）の両投与方法について検討した。

本試験の主要エンドポイントである月経困難症スコア合計のベースラインから 3 周期（1～3 周期）までの変化量において、NPC-16 周期群及び NPC-16 連続群はプラセボ群と比較して、いずれも有意な減少（$p<0.001$）を示した（表 2.7.3.2-2）。さらに、副次的エンドポイントである月経困難症に対する VAS のベースラインから 3 周期（1～3 周期）までの変化量においても、NPC-16 周期群及び NPC-16 連続群はプラセボ群と比較して、いずれも有意な減少（$p<0.001$）を示した（表 2.7.3.2-4）。月経困難症に対する VAS は、月経困難症スコア合計とは異なる視点か

ら有効性について評価したものであり、同様の結果が得られたことは、本剤の月経困難症に対する有効性が支持されたことを示している。本剤の周期投与の効果については、CTD2.5.4.3.1で述べたとおり、ルナベル配合錠 ULD と同程度の効果があることが示唆された。

また、NPC-16 周期群及び NPC-16 連続群の月経困難症に対する効果は、月経困難症スコア合計及び月経困難症に対する VAS のいずれにおいても 13 周期にわたり効果が持続し、13 周期時点では耐薬性が発現しないことが確認された(表 2.7.3.2-9、図 2.7.3.2-3 及び表 2.7.3.2-11、図 2.7.3.2-4)。

以上より、本剤の効能・効果及び用法・用量を以下のとおりとした。

効能・効果	月経困難症
用法・用量	下記の用法・用量のいずれかを選択する。 【周期投与】 1 日 1 錠を毎日一定の時刻に 21 日間経口投与し、その後 7 日間休薬する。以上 28 日間を投与 1 周期とし、出血が終わっているか続いているかにかかわらず、29 日目から次の周期の錠剤を投与し、以後同様に繰り返す。 【連続投与】 1 日 1 錠を毎日一定の時刻に 77 日間経口投与し、その後 7 日間休薬する。以上 84 日間を投与 1 クールとし、出血が終わっているか続いているかにかかわらず、85 日目から次のクールの錠剤を投与し、以後同様に繰り返す。

[周期投与と連続投与の比較]

周期投与及び連続投与の月経困難症スコア合計のベースラインから 3 周期（1～3 周期）までの変化量のプラセボ群との差は、それぞれ「-0.9±0.16」及び「-2.2±0.16」であり、VAS の変化量の差はそれぞれ「-13.1±2.46」及び「-30.2±2.43」であり、いずれの評価においても連続投与は 2 倍以上の変化を示した。

また、月経困難症スコア合計のベースラインから 3 周期ごと（1～3、4～6、7～9、10～12 周期)の変化量において、NPC-16 連続群は NPC-16 周期群と比べ、3 周期ごとのいずれにおいても、月経困難症スコア合計の有意な減少を示した(表 2.7.3.2-8)。さらに、月経困難症に対する VAS のベースラインから 3 周期ごと（1～3、4～6、7～9、10～12 周期）の変化量において、NPC-16 連続群は NPC-16 周期群と比べ、3 周期ごとのいずれにおいても、月経困難症に対する VAS の有意な減少を示した（表 2.7.3.2-10)。

以上より、連続投与は従来の周期投与に比べ、高い効果を示す投与方法であることが確認された。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

月経困難症に対する本剤の長期投与時の有効性を確認するため、第Ⅲ相長期投与比較試験を実施した。

(1) 月経困難症スコア合計の推移

月経困難症スコア合計の推移を表 2.7.3.2-9 及び図 2.7.3.2-3 に示した。NPC-16 周期群及び NPC-16 連続群は、ベースラインと比較して、投与期間中に、いずれも有意な減少を示し、13 周期時点までの効果の持続が確認された。また、14 周期（投与終了後 1 周期後）に効果の減弱が認められたが、ベースラインと比較して、有意な減少を示した。

(2) 月経困難症に対する VAS の推移

月経困難症に対する VAS の推移を表 2.7.3.2-11 及び図 2.7.3.2-4 に示した。NPC-16 周期群及び NPC-16 連続群は、ベースラインと比較して、投与期間中に、いずれも有意な減少を示し、13 周期時点までの効果の持続が確認された。また、14 周期（投与終了後 1 周期後）に効果の減弱が認められたが、ベースラインと比較して、有意な減少を示した。

このように、月経困難症に対する効果について異なる指標で評価した場合でも同様の結果が得られたことから、上記(1)の妥当性が支持された。

以上より、本剤は周期投与及び連続投与いずれにおいても、月経困難症に対する効果が 13 周期にわたり持続し、13 周期時点では本剤の耐薬性が発現しないことが確認された。

2.7.3.6 付録

該当しない。

ジェミーナ配合錠

製造販売承認申請書添付資料

第 2 部（モジュール 2）

2.7.4　臨床的安全性

ノーベルファーマ株式会社

目次

略語・略号一覧 2
2.7.4 臨床的安全性 3
2.7.4.1 医薬品への曝露 3
2.7.4.2 有害事象 6
2.7.4.3 臨床検査値の評価 45
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 55
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 59
2.7.4.6 市販後データ 65
2.7.4.7 付録 65

略語・略号一覧

略語・略号	内容
EE	エチニルエストラジオール（Ethinylestradiol）
LNG	レボノルゲストレル（Levonorgestrel）
MedDRA	ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities）
PT	基本語（Preferred Terms）
SOC	器官分類（System Organ Class）
SP	安全性解析対象集団（Safety Population）

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

ジェミーナ配合錠（NPC-16：以下、「本剤」という）の月経困難症に対する安全性評価は、月経困難症患者を対象とした第Ⅲ相長期投与比較試験の安全性データに基づき行った。なお、健康成人女性を対象とした反復投与薬物動態及び臨床薬理試験（以下、「PK/PD 試験」という）の安全性データも使用した。PK/PD 試験における低用量製剤(LNG:0.09 mg＋EE:0.03 mg)を NPC-16A、申請用量である超低用量製剤（LNG:0.09 mg＋EE:0.02 mg）を NPC-16B と表記した。

第Ⅲ相長期投与比較試験では、プラセボ群においてプラセボを 4 周期投与した後、NPC-16 周期投与としている。そこで、NPC-16 投与時に発現した有害事象を集計するため、NPC-16 周期群の有害事象及び NPC-16 連続群の有害事象に加え、プラセボ群の NPC-16 周期投与移行後の有害事象を合わせて NPC-16 投与群とした。

評価は、月経困難症患者を対象とした試験である第Ⅲ相長期投与比較試験について、①NPC-16 周期群及び NPC-16 連続群それぞれのプラセボ投与群との比較、②全期間での NPC-16 周期群と NPC-16 連続群の有害事象及び副作用発現率の比較、③全期間での NPC-16 周期群と NPC-16 連続群の重症度別有害事象及び副作用の比較、④長期投与時の NPC-16 周期群と NPC-16 連続群の推移の比較、という手順で実施した。

第Ⅲ相長期投与比較試験及び PK/PD 試験における安全性データの収集方法を以下に示す。

(1) 自覚症状、他覚所見及び理学的検査

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

有害事象名は、症例報告書に記載された有害事象名を MedDRA 20.0 版に従い、器官分類（System Organ Class：SOC）及び基本語（Preferred Terms：PT）を用いて表記した。

(2) 臨床検査

臨床検査値の基準値から逸脱が認められた場合を基準外値とした。治験責任（分担）医師は、検査値の推移から異常変動の有無を確認し、異常変動と評価した場合は有害事象とした。

(3) 性器出血状況

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

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

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

PK/PD 試験、第Ⅲ相長期投与比較試験の投与期間及び投与方法を表 2.7.4.1-1 に示した。PK/PD 試験は、治験薬を 1 日 1 錠毎日一定の時刻に 21 日間経口投与した。第Ⅲ相長期投与比較試験は、治験薬を 1 日 1 錠毎日一定の時刻に 28 日間連続経口投与し、これを投与 1 周期とし 13 周期繰り返した。第Ⅲ相長期投与比較試験における投与周期ごとの曝露例数を表 2.7.4.1-2 に示した。本剤を 13 周期服薬した症例は 141 例であった。

表 2.7.4.1-1　各試験の投与期間及び投与方法

試験	PK/PD 試験	第Ⅲ相長期投与比較試験	
資料番号	5.3.4.1-1	5.3.5.1-1	
対象	健康成人女性	月経困難症患者	
デザイン	無作為化非盲検試験	多施設共同二重盲検無作為化群間比較試験	
投与期間	1 周期(21 日間)	13 周期(52 週間)	
投与群	NPC-16A 群 NPC-16B 群	NPC-16 周期群 NPC-16 連続群 プラセボ群	
投与方法	治験薬を 1 日 1 錠毎日一定の時刻に 21 日間経口投与する。	治験薬を 1 日 1 錠毎日一定の時刻に 28 日間連続経口投与し、これを投与 1 周期とする。	
		周期群	[実薬 21 日＋プラセボ 7 日]×13 回投与
		連続群	[実薬 28 日＋実薬 28 日＋実薬 21 日＋プラセボ 7 日]×4 回＋[実薬 21 日＋プラセボ 7 日]×1 回投与
		プラセボ群	[プラセボ 28 日]×4 回＋[実薬 21 日＋プラセボ 7 日]×9 回投与
安全性評価例数	NPC-16A 群：14 NPC-16B 群：14	NPC-16 周期群：82 NPC-16 連続群：86 プラセボ群：80	

NPC-16A：LNG 0.09 mg＋EE 0.03 mg
NPC-16B：LNG 0.09 mg＋EE 0.02 mg
NPC-16：LNG 0.09 mg＋EE 0.02 mg

表 2.7.4.1-2　投与周期ごとの曝露例数（第Ⅲ相長期投与比較試験）

	周期ごとの曝露例数												
投与群	1 周期	2 周期	3 周期	4 周期	5 周期	6 周期	7 周期	8 周期	9 周期	10 周期	11 周期	12 周期	13 周期
NPC-16 周期群	82	81	80	79	77	77	74	74	73	73	72	71	70
NPC-16 連続群	86	86	81	80	79	79	78	77	75	73	71	71	71
プラセボ群*	－	－	－	－	73	71	69	69	68	66	63	62	61

＊：プラセボ群の 1～4 周期はプラセボ投与、5～13 周期は NPC-16 周期投与とした。

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

第Ⅲ相長期投与比較試験の被験者背景を表 2.7.4.1-3 に示した。いずれの被験者背景においても群間に偏りは認められなかった。

表 2.7.4.1-3　被験者背景（第Ⅲ相長期投与比較試験）

項目		分類	NPC-16周期群		NPC-16連続群		プラセボ群(周期)*				NPC-16投与群	
			例数	%	例数	%	例数	%	検定**	p値	例数	%
総例数			82		86		73				241	
年齢（歳）		平均値±SD	32.1±8.20		31.6±8.80		33.1±7.86		ANOVA	0.545	32.2±8.31	
		30歳未満	39	47.6	41	47.7	27	37.0	χ^2	0.312	107	44.4
		30歳以上	43	52.4	45	52.3	46	63.0			134	55.6
体重（kg）		平均値±SD	54.76±7.535		54.20±8.112		52.78±5.923		ANOVA	0.229	53.96±7.325	
		50.0kg未満	22	26.8	28	32.6	23	31.5	χ^2	0.696	73	30.3
		50.0kg以上	60	73.2	58	67.4	50	68.5			168	69.7
月経歴	初経年齢（歳）	平均値±SD	12.0±1.31		12.1±1.23		12.1±1.23		ANOVA	0.806	12.0±1.25	
	周期性	整順	82	100.0	86	100.0	73	100.0	χ^2	-	241	100.0
		不順	0	0.0	0	0.0	0	0.0			0	0.0
	周期日数（日）	平均値±SD	28.5±1.77		28.7±1.67		28.7±1.60		ANOVA	0.641	28.6±1.68	
	持続日数（日）	平均値±SD	6.0±1.08		6.1±1.10		5.9±1.03		ANOVA	0.477	6.0±1.07	
	経血量	多い	36	43.9	33	38.4	28	38.4	CMH2	0.669	97	40.2
		普通	45	54.9	52	60.5	43	58.9			140	58.1
		少ない	1	1.2	1	1.2	2	2.7			4	1.7
妊娠回数（回）		なし	48	58.5	53	61.6	36	49.3	χ^2	0.275	137	56.8
		1回以上	34	41.5	33	38.4	37	50.7			104	43.2
		平均値±SD	0.8±1.12		0.7±1.10		1.1±1.26		ANOVA	0.203	0.9±1.16	
分娩回数（回）		なし	53	64.6	54	62.8	41	56.2	χ^2	0.528	148	61.4
		1回以上	29	35.4	32	37.2	32	43.8			93	38.6
		平均値±SD	0.7±0.99		0.6±0.92		0.8±1.07		ANOVA	0.392	0.7±0.99	
月経困難症の診断	診断	器質性	40	48.8	42	48.8	37	50.7	χ^2	0.965	119	49.4
		機能性	42	51.2	44	51.2	36	49.3			122	50.6
	器質性月経困難症の内訳	子宮内膜症	29	35.4	32	37.2	20	27.4			81	33.6
		子宮腺筋症	22	26.8	19	22.1	21	28.8			62	25.7
		子宮筋腫	8	9.8	11	12.8	10	13.7			29	12.0
合併症		なし	6	7.3	11	12.8	7	9.6	χ^2	0.492	24	10.0
		あり	76	92.7	75	87.2	66	90.4			217	90.0
既往歴		なし	76	92.7	79	91.9	69	94.5	χ^2	0.803	224	92.9
		あり	6	7.3	7	8.1	4	5.5			17	7.1
ベースライン(-1周期)の月経困難症スコア合計		3	25	30.5	23	26.7	25	34.2	CMH2	0.953	73	30.3
		4	24	29.3	28	32.6	19	26.0			71	29.5
		5	27	32.9	30	34.9	17	23.3			74	30.7
		6	6	7.3	5	5.8	12	16.4			23	9.5
		3点・4点	49	59.8	51	59.3	44	60.3	χ^2	0.992	144	59.8
		5点・6点	33	40.2	35	40.7	29	39.7			97	40.2

*：プラセボ群でNPC-16周期投与に移行した症例
**：CMH2:Cochran-Mantel-HaenszelのANOVA統計量

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

各試験の有害事象及び副作用発現率を表 2.7.4.2-1 に示した。

表 2.7.4.2-1　有害事象及び副作用発現率の要約（試験別）

試験	PK/PD 試験		第Ⅲ相長期投与比較試験
対象	健康成人女性		月経困難症患者
投与群	NPC-16A 群	NPC-16B 群	NPC-16 投与群
対象例数	14	14	241
有害事象例数(%)	10(71.4%)	10(71.4%)	232(96.3%)
副作用例数(%)	8(57.1%)	8(57.1%)	214(88.8%)

NPC-16A：LNG 0.09 mg＋EE 0.03 mg
NPC-16B：LNG 0.09 mg＋EE 0.02 mg
NPC-16：LNG 0.09 mg＋EE 0.02 mg

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

NPC-16 投与群における発現率が 5%以上の有害事象及び副作用を、それぞれ比較的よく見られる有害事象（以下、「主な有害事象」という）及び比較的よく見られる副作用（以下、「主な副作用」という）とした。

NPC-16 投与群における有害事象発現率を表 2.7.4.2-2 に、副作用発現率を表 2.7.4.2-3 に示した。

(1) 有害事象

全期間における NPC-16 投与群の有害事象の発現率は、96.3%（232/241 例）であった。

主な有害事象は、「不正子宮出血」78.0%（188/241 例）、「希発月経」48.5%（117/241 例）、「ウイルス性上気道感染」42.7%（103/241 例）、「月経過多」23.7%（57/241 例）、「下腹部痛」20.7%（50/241 例）、「頭痛」18.7%（45/241 例）、「悪心」11.6%（28/241 例）、「無月経」11.6%（28/241 例）、「尿中蛋白陽性」7.5%（18/241 例）、「背部痛」7.1%（17/241 例）、「子宮内膜症」5.4%（13/241 例）、「歯痛」5.0%（12/241 例）であった。

(2) 副作用

全期間における NPC-16 投与群の副作用の発現率は、88.8%（214/241 例）であった。

主な副作用は、「不正子宮出血」77.6%（187/241 例）、「希発月経」48.1%（116/241 例）、「月経過多」23.7%（57/241 例）、「下腹部痛」20.3%（49/241 例）、「無月経」11.6%（28/241 例）、「悪心」10.0%（24/241 例）、「頭痛」8.3%（20/241 例）であった。

表 2.7.4.2-2　NPC-16 投与群の有害事象発現率［全期間］（第Ⅲ相長期投与比較試験）

投与群		NPC-16投与群		
対象例数		241例		
器官分類(SOC)	基本語(PT)	件数	例数	%
総発現例数			232	96.3
血液およびリンパ系障害			9	3.7
	貧血	3	3	1.2
	鉄欠乏性貧血	5	5	2.1
	リンパ節炎	2	2	0.8
心臓障害			4	1.7
	動悸	6	4	1.7
耳および迷路障害			8	3.3
	難聴	1	1	0.4
	感音性難聴	1	1	0.4
	耳痛	1	1	0.4
	鼓膜穿孔	1	1	0.4
	回転性めまい	3	2	0.8
	突発性難聴	3	3	1.2
内分泌障害			1	0.4
	バセドウ病	1	1	0.4
眼障害			6	2.5
	アレルギー性結膜炎	3	3	1.2
	閃輝暗点	1	1	0.4
	結膜充血	2	2	0.8
胃腸障害			109	45.2
	腹部不快感	5	4	1.7
	腹部膨満	1	1	0.4
	腹痛	4	4	1.7
	下腹部痛	110	50	20.7
	上腹部痛	13	11	4.6
	潰瘍性大腸炎	1	1	0.4
	便秘	5	5	2.1
	齲歯	7	7	2.9
	下痢	4	4	1.7
	腸炎	2	2	0.8
	胃炎	5	5	2.1
	歯肉痛	1	1	0.4
	痔核	1	1	0.4
	口腔内潰瘍形成	1	1	0.4
	悪心	31	28	11.6
	口内炎	5	5	2.1
	埋伏歯	1	1	0.4
	歯痛	12	12	5.0
	嘔吐	6	5	2.1
一般・全身障害および投与部位の状態			13	5.4
	宿酔	1	1	0.4
	局所腫脹	1	1	0.4
	倦怠感	4	4	1.7
	浮腫	2	2	0.8
	発熱	7	6	2.5
	口渇	1	1	0.4
	腋窩痛	1	1	0.4
肝胆道系障害			2	0.8
	肝機能異常	1	1	0.4
	脂肪肝	1	1	0.4
免疫系障害			1	0.4
	過敏症	1	1	0.4

表 2.7.4.2-2　NPC-16 投与群の有害事象発現率［全期間］（第Ⅲ相長期投与比較試験）（続き）

投与群		NPC-16投与群		
対象例数		241例		
器官分類(SOC)	基本語(PT)	件数	例数	%
感染症および寄生虫症			130	53.9
	急性副鼻腔炎	2	2	0.8
	虫垂炎	1	1	0.4
	気管支炎	4	4	1.7
	慢性副鼻腔炎	1	1	0.4
	結膜炎	2	1	0.4
	膀胱炎	7	6	2.5
	サイトメガロウイルス感染	1	1	0.4
	蓄膿	1	1	0.4
	毛包炎	4	3	1.2
	せつ	1	1	0.4
	胃腸炎	12	11	4.6
	ウイルス性胃腸炎	3	3	1.2
	歯肉炎	1	1	0.4
	インフルエンザ	11	11	4.6
	ムンプス	1	1	0.4
	外耳炎	1	1	0.4
	中耳炎	3	3	1.2
	爪囲炎	1	1	0.4
	歯冠周囲炎	1	1	0.4
	歯周炎	1	1	0.4
	咽頭炎	6	5	2.1
	鼻炎	5	5	2.1
	副鼻腔炎	3	3	1.2
	扁桃炎	2	2	0.8
	上気道感染	2	2	0.8
	腟感染	2	2	0.8
	ウイルス性上気道感染	172	103	42.7
	外陰部炎	6	6	2.5
	外陰部腟カンジダ症	8	6	2.5
	感染性腸炎	2	2	0.8
	レンサ球菌感染	1	1	0.4
	細菌性扁桃炎	1	1	0.4
	口腔ヘルペス	3	3	1.2
	細菌性外陰腟炎	5	5	2.1
傷害、中毒および処置合併症			13	5.4
	足骨折	2	2	0.8
	靭帯捻挫	2	2	0.8
	肉離れ	1	1	0.4
	歯牙破折	1	1	0.4
	処置による疼痛	11	6	2.5
	剥離骨折	1	1	0.4

表 2.7.4.2-2　NPC-16 投与群の有害事象発現率［全期間］（第Ⅲ相長期投与比較試験）（続き）

投与群		NPC-16投与群		
対象例数		241例		
器官分類(SOC)	基本語(PT)	件数	例数	%
臨床検査			61	25.3
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	5	2.1
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5	5	2.1
	血中ビリルビン増加	1	1	0.4
	血中クレアチニン増加	1	1	0.4
	血中フィブリノゲン増加	2	2	0.8
	血中鉄減少	9	9	3.7
	血中鉄増加	2	2	0.8
	血中乳酸脱水素酵素増加	1	1	0.4
	血圧上昇	1	1	0.4
	血中トリグリセリド増加	2	2	0.8
	血中尿素減少	1	1	0.4
	フィブリンＤダイマー増加	1	1	0.4
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	7	7	2.9
	尿中ブドウ糖陽性	5	5	2.1
	ヘマトクリット減少	7	6	2.5
	ヘモグロビン減少	9	8	3.3
	プラスミノーゲン減少	1	1	0.4
	プラスミノーゲン増加	1	1	0.4
	プロテインＣ減少	1	1	0.4
	プロトロンビン時間延長	1	1	0.4
	赤血球数減少	1	1	0.4
	子宮頚部スミア異常	3	3	1.2
	体重増加	6	6	2.5
	白血球数減少	1	1	0.4
	白血球数増加	4	4	1.7
	血中リン減少	1	1	0.4
	アンチトロンビンＩＩＩ減少	1	1	0.4
	プロテインＳ減少	2	2	0.8
	血小板数増加	1	1	0.4
	尿中蛋白陽性	21	18	7.5
	血中アルカリホスファターゼ増加	2	2	0.8
代謝および栄養障害			1	0.4
	食欲亢進	1	1	0.4
筋骨格系および結合組織障害			31	12.9
	関節痛	2	2	0.8
	背部痛	19	17	7.1
	顎骨嚢胞	1	1	0.4
	筋肉痛	1	1	0.4
	頚部痛	6	6	2.5
	四肢痛	1	1	0.4
	変形性脊椎症	1	1	0.4
	腱鞘炎	1	1	0.4
	椎間板突出	2	2	0.8
	筋骨格硬直	3	2	0.8
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）			3	1.2
	脂肪腫	1	1	0.4
	子宮平滑筋腫	3	2	0.8

表 2.7.4.2-2　NPC-16 投与群の有害事象発現率［全期間］（第Ⅲ相長期投与比較試験）（続き）

投与群		NPC-16投与群		
対象例数		241例		
器官分類(SOC)	基本語(PT)	件数	例数	%
神経系障害			56	23.2
	浮動性めまい	3	3	1.2
	体位性めまい	2	2	0.8
	味覚異常	2	2	0.8
	頭痛	105	45	18.7
	感覚鈍麻	1	1	0.4
	意識消失	1	1	0.4
	片頭痛	2	1	0.4
	傾眠	1	1	0.4
	胸郭出口症候群	2	2	0.8
	視神経脊髄炎スペクトラム障害	1	1	0.4
精神障害			5	2.1
	うつ病	1	1	0.4
	不快気分	2	2	0.8
	易刺激性	1	1	0.4
	身体症状症	2	1	0.4
生殖系および乳房障害			205	85.1
	無月経	31	28	11.6
	乳房硬結	1	1	0.4
	乳房腫瘤	1	1	0.4
	乳房痛	1	1	0.4
	月経困難症	1	1	0.4
	子宮内膜症	16	13	5.4
	乳汁漏出症	1	1	0.4
	過少月経	11	10	4.1
	閉経期症状	1	1	0.4
	月経過多	102	57	23.7
	不正子宮出血	831	188	78.0
	希発月経	264	117	48.5
	卵巣嚢胞	6	6	2.5
	排卵痛	1	1	0.4
	頻発月経	3	2	0.8
	月経前症候群	1	1	0.4
	陰部そう痒症	2	2	0.8
	子宮ポリープ	1	1	0.4
	腟分泌物	2	2	0.8
	乳房不快感	5	5	2.1
	卵管留血症	2	1	0.4
	外陰腟そう痒症	8	7	2.9
呼吸器、胸郭および縦隔障害			16	6.6
	喘息	2	2	0.8
	咳嗽	2	2	0.8
	呼吸困難	1	1	0.4
	アレルギー性鼻炎	3	3	1.2
	口腔咽頭痛	10	9	3.7
皮膚および皮下組織障害			9	3.7
	ざ瘡	3	3	1.2
	アレルギー性皮膚炎	1	1	0.4
	湿疹	4	3	1.2
	蕁麻疹	2	2	0.8
血管障害			2	0.8
	ほてり	2	2	0.8

表 2.7.4.2-3　NPC-16 投与群の副作用発現率［全期間］（第Ⅲ相長期投与比較試験）

投与群		NPC-16投与群		
対象例数		241例		
器官分類(SOC)	基本語(PT)	件数	例数	%
総発現例数			214	88.8
血液およびリンパ系障害			8	3.3
	貧血	3	3	1.2
	鉄欠乏性貧血	5	5	2.1
心臓障害			3	1.2
	動悸	5	3	1.2
耳および迷路障害			3	1.2
	回転性めまい	2	2	0.8
	突発性難聴	1	1	0.4
眼障害			1	0.4
	閃輝暗点	1	1	0.4
胃腸障害			80	33.2
	腹部不快感	2	2	0.8
	腹痛	3	3	1.2
	下腹部痛	102	49	20.3
	上腹部痛	4	4	1.7
	便秘	4	4	1.7
	胃炎	1	1	0.4
	悪心	27	24	10.0
	嘔吐	5	4	1.7
一般・全身障害および投与部位の状態			5	2.1
	倦怠感	4	4	1.7
	浮腫	2	2	0.8
	口渇	1	1	0.4
臨床検査			26	10.8
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	2	0.8
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	2	0.8
	血中クレアチニン増加	1	1	0.4
	血中フィブリノゲン増加	2	2	0.8
	血中鉄減少	7	7	2.9
	血中乳酸脱水素酵素増加	1	1	0.4
	血圧上昇	1	1	0.4
	血中トリグリセリド増加	1	1	0.4
	フィブリンＤダイマー増加	1	1	0.4
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	3	1.2
	ヘマトクリット減少	7	6	2.5
	ヘモグロビン減少	9	8	3.3
	プラスミノーゲン減少	1	1	0.4
	プラスミノーゲン増加	1	1	0.4
	プロテインＣ減少	1	1	0.4
	プロトロンビン時間延長	1	1	0.4
	赤血球数減少	1	1	0.4
	体重増加	5	5	2.1
	アンチトロンビンＩＩＩ減少	1	1	0.4
	プロテインＳ減少	2	2	0.8
	血小板数増加	1	1	0.4
代謝および栄養障害			1	0.4
	食欲亢進	1	1	0.4
筋骨格系および結合組織障害			4	1.7
	背部痛	4	4	1.7
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）			2	0.8
	子宮平滑筋腫	2	2	0.8

表 2.7.4.2-3　NPC-16 投与群の副作用発現率［全期間］（第Ⅲ相長期投与比較試験）（続き）

投与群		NPC-16投与群		
対象例数		241例		
器官分類(SOC)	基本語(PT)	件数	例数	%
神経系障害			24	10.0
	浮動性めまい	2	2	0.8
	頭痛	46	20	8.3
	感覚鈍麻	1	1	0.4
	傾眠	1	1	0.4
精神障害			2	0.8
	不快気分	2	2	0.8
生殖系および乳房障害			202	83.8
	無月経	31	28	11.6
	乳房硬結	1	1	0.4
	乳房痛	1	1	0.4
	月経困難症	1	1	0.4
	乳汁漏出症	1	1	0.4
	過少月経	10	9	3.7
	月経過多	102	57	23.7
	不正子宮出血	825	187	77.6
	希発月経	261	116	48.1
	卵巣嚢胞	3	3	1.2
	頻発月経	3	2	0.8
	月経前症候群	1	1	0.4
	腟分泌物	1	1	0.4
	乳房不快感	5	5	2.1
呼吸器、胸郭および縦隔障害			1	0.4
	呼吸困難	1	1	0.4
皮膚および皮下組織障害			1	0.4
	ざ瘡	1	1	0.4
血管障害			2	0.8
	ほてり	2	2	0.8

2.7.4.2.1.1.1 NPC-16 周期群及び NPC-16 連続群のプラセボ群との比較

NPC-16 周期群及び NPC-16 連続群それぞれのプラセボ投与群との比較は、プラセボ投与期間及び NPC-16 連続群が 3 周期連続投与であることを考慮した投与 1～3 周期の期間で行った。投与 1～3 周期における NPC-16 周期群、NPC-16 連続群及びプラセボ群の有害事象発現率を表 2.7.4.2-4 に、副作用発現率を表 2.7.4.2-5 に示した。

(1) 有害事象

投与 1～3 周期において、プラセボ群に比べ NPC-16 周期群で有意に発現率が高い有害事象は、「不正子宮出血」であった。プラセボ群に比べ NPC-16 連続群で有意に発現率が高い有害事象は、「不正子宮出血」、「希発月経」、「下腹部痛」、「月経過多」、「無月経」であった。

(2) 副作用

投与 1～3 周期において、プラセボ群に比べ NPC-16 周期群で有意に発現率が高い副作用は、「不正子宮出血」であった。プラセボ群に比べ NPC-16 連続群で有意に発現率が高い副作用は、「不正子宮出血」、「希発月経」、「下腹部痛」、「月経過多」、「無月経」であった。

表 2.7.4.2-4　有害事象発現率［投与 1～3 周期］（第Ⅲ相長期投与比較試験）

投与群	NPC-16周期群①			NPC-16連続群②			プラセボ群③			Fisherの直接確率法	
対象例数		82	例		86	例		80	例	①vs③	②vs③
器官分類(SOC) 基本語(PT)	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	p値	p値
総発現例数		64	78.0		85	98.8		51	63.8	0.057	<0.001
血液およびリンパ系障害		3	3.7		0	0.0		0	0.0	－	－
貧血	2	2	2.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0.497	－
リンパ節炎	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0	1.000	－
心臓障害		1	1.2		0	0.0		2	2.5	－	－
動悸	2	1	1.2	0	0	0.0	2	2	2.5	0.618	0.231
耳および迷路障害		1	1.2		2	2.3		0	0.0	－	－
回転性めまい	0	0	0.0	2	2	2.3	0	0	0.0	－	0.498
突発性難聴	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0	1.000	－
眼障害		0	0.0		0	0.0		1	1.3	－	－
眼瞼浮腫	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0.494	0.482
胃腸障害		19	23.2		31	36.0		20	25.0	－	－
腹部不快感	1	1	1.2	1	1	1.2	2	2	2.5	0.618	0.609
腹痛	0	0	0.0	1	1	1.2	1	1	1.3	0.494	1.000
下腹部痛	7	7	8.5	22	19	22.1	10	7	8.8	1.000	0.020
上腹部痛	1	1	1.2	1	1	1.2	1	1	1.3	1.000	1.000
齲歯	1	1	1.2	0	0	0.0	1	1	1.3	1.000	0.482
下痢	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0	1.000	－
胃炎	0	0	0.0	1	1	1.2	1	1	1.3	0.494	1.000
悪心	8	8	9.8	9	9	10.5	6	6	7.5	0.781	0.594
口内炎	0	0	0.0	1	1	1.2	2	2	2.5	0.242	0.609
歯痛	0	0	0.0	1	1	1.2	1	1	1.3	0.494	1.000
嘔吐	3	3	3.7	0	0	0.0	1	1	1.3	0.620	0.482
一般・全身障害および投与部位の状態		1	1.2		5	5.8		1	1.3	－	－
倦怠感	1	1	1.2	3	3	3.5	0	0	0.0	1.000	0.246
浮腫	1	1	1.2	1	1	1.2	0	0	0.0	1.000	1.000
末梢性浮腫	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0.494	0.482
発熱	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0	－	1.000
口渇	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0	－	1.000
感染症および寄生虫症		16	19.5		22	25.6		18	22.5	－	－
胃腸炎	2	2	2.4	1	1	1.2	0	0	0.0	0.497	1.000
ウイルス性胃腸炎	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0	－	1.000
膿痂疹	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0.494	0.482
爪囲炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0.494	0.482
咽頭炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0.494	0.482
鼻炎	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0	1.000	－
ウイルス性上気道感染	15	13	15.9	21	20	23.3	14	13	16.3	1.000	0.331
外陰部炎	2	2	2.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0.497	－
外陰部腟カンジダ症	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0.494	0.482
口腔ヘルペス	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0.494	0.482
傷害、中毒および処置合併症		0	0.0		0	0.0		4	5.0	－	－
節足動物刺傷	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0.494	0.482
足骨折	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0.494	0.482
裂傷	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0.494	0.482
外耳道損傷	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0.494	0.482
臨床検査		1	1.2		2	2.3		0	0.0	－	－
血圧上昇	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0	1.000	－
体重増加	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0	－	1.000
白血球数増加	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0	－	1.000
筋骨格系および結合組織障害		4	4.9		6	7.0		2	2.5	－	－
関節痛	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0.494	0.482
背部痛	3	3	3.7	4	4	4.7	1	1	1.3	0.620	0.369
頚部痛	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0	－	1.000
四肢痛	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0.494	0.482
変形性脊椎症	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0	1.000	－
腱鞘炎	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0	1.000	－
筋骨格硬直	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0	－	1.000
神経系障害		13	15.9		17	19.8		12	15.0	－	－
浮動性めまい	0	0	0.0	1	1	1.2	1	1	1.3	0.494	1.000
体位性めまい	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0.494	0.482
味覚異常	1	1	1.2	1	1	1.2	0	0	0.0	1.000	1.000
頭痛	14	11	13.4	20	15	17.4	12	9	11.3	0.812	0.278
感覚鈍麻	1	1	1.2	0	0	0.0	1	1	1.3	1.000	0.482
片頭痛	0	0	0.0	1	1	1.2	2	1	1.3	0.494	1.000
傾眠	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	2.5	0.242	0.231

表 2.7.4.2-4　有害事象発現率［投与 1～3 周期］（第Ⅲ相長期投与比較試験）（続き）

投与群		NPC-16周期群①			NPC-16連続群②			プラセボ群③			Fisherの直接確率法	
対象例数			82	例		86	例		80	例	①vs③	②vs③
器官分類(SOC)	基本語(PT)	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	p値	p値
精神障害			2	2.4		1	1.2		2	2.5	－	－
	抑うつ気分	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0.494	0.482
	不快気分	1	1	1.2	1	1	1.2	0	0	0.0	1.000	1.000
	精神障害	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0.494	0.482
	身体症状症	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0	1.000	－
生殖系および乳房障害			46	56.1		82	95.3		23	28.8	－	－
	無月経	0	0	0.0	7	7	8.1	0	0	0.0	－	0.014
	乳房痛	0	0	0.0	1	1	1.2	1	1	1.3	0.494	1.000
	過少月経	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0	－	1.000
	月経過多	6	6	7.3	17	15	17.4	1	1	1.3	0.117	<0.001
	不正子宮出血	87	41	50.0	131	78	90.7	38	20	25.0	0.001	<0.001
	希発月経	8	8	9.8	51	51	59.3	5	4	5.0	0.370	<0.001
	卵巣嚢胞	1	1	1.2	0	0	0.0	1	1	1.3	1.000	0.482
	頻発月経	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0.494	0.482
	腟分泌物	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0	1.000	－
	乳房不快感	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0	1.000	－
	外陰腟そう痒症	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0	－	1.000
呼吸器、胸郭および縦隔障害			0	0.0		2	2.3		2	2.5	－	－
	アレルギー性鼻炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0.494	0.482
	口腔咽頭痛	0	0	0.0	2	2	2.3	1	1	1.3	0.494	1.000
皮膚および皮下組織障害			1	1.2		2	2.3		3	3.8	－	－
	ざ瘡	0	0	0.0	1	1	1.2	1	1	1.3	0.494	1.000
	接触皮膚炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0.494	0.482
	湿疹	1	1	1.2	1	1	1.2	0	0	0.0	1.000	1.000
	日光蕁麻疹	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0.494	0.482
血管障害			0	0.0		1	1.2		0	0.0	－	－
	ほてり	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0	－	1.000

表 2.7.4.2-5　副作用発現率［投与 1～3 周期］（第Ⅲ相長期投与比較試験）

投与群	NPC-16周期群①			NPC-16連続群②			プラセボ群③			Fisherの直接確率法	
対象例数		82	例		86	例		80	例	①vs③	②vs③
器官分類(SOC) 基本語(PT)	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	p値	p値
総発現例数		55	67.1		84	97.7		40	50.0	0.038	<0.001
血液およびリンパ系障害		2	2.4		0	0.0		0	0.0	-	-
貧血	2	2	2.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0.497	-
心臓障害		1	1.2		0	0.0		2	2.5	-	-
動悸	2	1	1.2	0	0	0.0	2	2	2.5	0.618	0.231
耳および迷路障害		1	1.2		2	2.3		0	0.0	-	-
回転性めまい	0	0	0.0	2	2	2.3	0	0	0.0	-	0.498
突発性難聴	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0	1.000	-
眼障害		0	0.0		0	0.0		1	1.3	-	-
眼瞼浮腫	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0.494	0.482
胃腸障害		18	22.0		29	33.7		15	18.8	-	-
腹部不快感	1	1	1.2	1	1	1.2	1	1	1.3	1.000	1.000
腹痛	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0	-	1.000
下腹部痛	6	6	7.3	22	19	22.1	10	7	8.8	0.780	0.020
上腹部痛	1	1	1.2	1	1	1.2	0	0	0.0	1.000	1.000
胃炎	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0	-	1.000
悪心	8	8	9.8	9	9	10.5	6	6	7.5	0.781	0.594
嘔吐	3	3	3.7	0	0	0.0	1	1	1.3	0.620	0.482
一般・全身障害および投与部位の状態		1	1.2		4	4.7		1	1.3	-	-
倦怠感	1	1	1.2	3	3	3.5	0	0	0.0	1.000	0.246
浮腫	1	1	1.2	1	1	1.2	0	0	0.0	1.000	1.000
末梢性浮腫	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0.494	0.482
口渇	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0	-	1.000
臨床検査		1	1.2		1	1.2		0	0.0	-	-
血圧上昇	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0	1.000	-
体重増加	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0	-	1.000
筋骨格系および結合組織障害		1	1.2		2	2.3		0	0.0	-	-
背部痛	1	1	1.2	2	2	2.3	0	0	0.0	1.000	0.498
神経系障害		9	11.0		10	11.6		8	10.0	-	-
浮動性めまい	0	0	0.0	1	1	1.2	1	1	1.3	0.494	1.000
体位性めまい	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0.494	0.482
頭痛	11	8	9.8	12	9	10.5	6	4	5.0	0.370	0.252
感覚鈍麻	1	1	1.2	0	0	0.0	1	1	1.3	1.000	0.482
片頭痛	0	0	0.0	0	0	0.0	2	1	1.3	0.494	0.482
傾眠	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0.494	0.482
精神障害		1	1.2		1	1.2		2	2.5	-	-
抑うつ気分	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0.494	0.482
不快気分	1	1	1.2	1	1	1.2	0	0	0.0	1.000	1.000
精神障害	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0.494	0.482
生殖系および乳房障害		45	54.9		82	95.3		22	27.5	-	-
無月経	0	0	0.0	7	7	8.1	0	0	0.0	-	0.014
乳房痛	0	0	0.0	1	1	1.2	1	1	1.3	0.494	1.000
過少月経	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0	-	1.000
月経過多	6	6	7.3	17	15	17.4	1	1	1.3	0.117	<0.001
不正子宮出血	87	41	50.0	131	78	90.7	38	20	25.0	0.001	<0.001
希発月経	8	8	9.8	51	51	59.3	4	3	3.8	0.211	<0.001
卵巣嚢胞	1	1	1.2	0	0	0.0	1	1	1.3	1.000	0.482
頻発月経	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0.494	0.482
乳房不快感	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0	1.000	-
皮膚および皮下組織障害		0	0.0		1	1.2		0	0.0	-	-
ざ瘡	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0	-	1.000
血管障害		0	0.0		1	1.2		0	0.0	-	-
ほてり	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0	-	1.000

2.7.4.2.1.1.2 NPC-16 周期群と NPC-16 連続群の有害事象発現率の比較

全期間における NPC-16 周期群及び NPC-16 連続群の有害事象発現率を表 2.7.4.2-6 に、副作用発現率を表 2.7.4.2-7 に示した。

(1) 有害事象

全期間における有害事象の発現率は、NPC-16 周期群で 95.1%（78/82 例）、NPC-16 連続群で 98.8%（85/86 例）であり、NPC-16 周期群と NPC-16 連続群に有意差は認められなかった。

NPC-16 周期群に比べ NPC-16 連続群で有意に発現率が高い有害事象は、「不正子宮出血」、「希発月経」、「無月経」、「下腹部痛」であった。

(2) 副作用

全期間における副作用の発現率は、NPC-16 周期群で 84.1%（69/82 例）、NPC-16 連続群で 98.8%（85/86 例）であり、NPC-16 周期群と NPC-16 連続群に有意差が認められた。

NPC-16 周期群に比べ NPC-16 連続群で有意に発現率が高い副作用は、「不正子宮出血」、「希発月経」、「無月経」、「下腹部痛」であった。

EP 配合剤は、連続投与により破綻出血の発現率が高くなることがよく知られていることから、NPC-16 周期群と NPC-16 連続群における性器出血状況の比較を行った。結果は、CTD2.5.5.4.3 に記載した。

表 2.7.4.2-6　NPC-16 周期群及び NPC-16 連続群の有害事象発現率［全期間］
（第Ⅲ相長期投与比較試験）

投与群		NPC-16周期群			NPC-16連続群			Fisherの
対象例数		82例			86例			直接確率法
器官分類(SOC)	基本語(PT)	件数	例数	%	件数	例数	%	p値
総発現例数			78	95.1		85	98.8	0.202
血液およびリンパ系障害			4	4.9		2	2.3	-
	貧血	2	2	2.4	0	0	0.0	0.237
	鉄欠乏性貧血	1	1	1.2	2	2	2.3	1.000
	リンパ節炎	2	2	2.4	0	0	0.0	0.237
心臓障害			1	1.2		2	2.3	-
	動悸	3	1	1.2	2	2	2.3	1.000
耳および迷路障害			3	3.7		3	3.5	-
	難聴	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
	鼓膜穿孔	1	1	1.2	0	0	0.0	0.488
	回転性めまい	0	0	0.0	3	2	2.3	0.497
	突発性難聴	2	2	2.4	1	1	1.2	0.614
内分泌障害			0	0.0		1	1.2	-
	バセドウ病	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
眼障害			2	2.4		1	1.2	-
	アレルギー性結膜炎	2	2	2.4	0	0	0.0	0.237
	結膜充血	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
胃腸障害			35	42.7		46	53.5	-
	腹部不快感	2	2	2.4	1	1	1.2	0.614
	腹部膨満	1	1	1.2	0	0	0.0	0.488
	腹痛	0	0	0.0	2	2	2.3	0.497
	下腹部痛	23	11	13.4	64	27	31.4	0.006
	上腹部痛	4	4	4.9	3	3	3.5	0.715
	潰瘍性大腸炎	1	1	1.2	0	0	0.0	0.488
	便秘	1	1	1.2	4	4	4.7	0.368
	齲歯	5	5	6.1	2	2	2.3	0.269
	下痢	2	2	2.4	1	1	1.2	0.614
	腸炎	2	2	2.4	0	0	0.0	0.237
	胃炎	2	2	2.4	2	2	2.3	1.000
	歯肉痛	1	1	1.2	0	0	0.0	0.488
	口腔内潰瘍形成	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
	悪心	15	13	15.9	12	11	12.8	0.661
	口内炎	2	2	2.4	3	3	3.5	1.000
	埋伏歯	1	1	1.2	0	0	0.0	0.488
	歯痛	3	3	3.7	4	4	4.7	1.000
	嘔吐	4	3	3.7	1	1	1.2	0.359
一般・全身障害および投与部位の状態			3	3.7		7	8.1	-
	宿酔	1	1	1.2	0	0	0.0	0.488
	局所腫脹	1	1	1.2	0	0	0.0	0.488
	倦怠感	1	1	1.2	3	3	3.5	0.621
	浮腫	1	1	1.2	1	1	1.2	1.000
	発熱	0	0	0.0	4	3	3.5	0.246
	口渇	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
	腋窩痛	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
肝胆道系障害			0	0.0		2	2.3	-
	肝機能異常	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
	脂肪肝	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
感染症および寄生虫症			49	59.8		44	51.2	-
	気管支炎	0	0	0.0	2	2	2.3	0.497
	結膜炎	2	1	1.2	0	0	0.0	0.488
	膀胱炎	3	3	3.7	1	1	1.2	0.359
	毛包炎	2	1	1.2	1	1	1.2	1.000
	せつ	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
	胃腸炎	6	5	6.1	5	5	5.8	1.000
	ウイルス性胃腸炎	1	1	1.2	1	1	1.2	1.000
	歯肉炎	1	1	1.2	0	0	0.0	0.488
	インフルエンザ	3	3	3.7	1	1	1.2	0.359
	ムンプス	1	1	1.2	0	0	0.0	0.488
	外耳炎	1	1	1.2	0	0	0.0	0.488
	中耳炎	1	1	1.2	0	0	0.0	0.488
	爪囲炎	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
	歯周炎	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
	咽頭炎	5	4	4.9	0	0	0.0	0.055
	鼻炎	2	2	2.4	3	3	3.5	1.000
	副鼻腔炎	3	3	3.7	0	0	0.0	0.114
	扁桃炎	0	0	0.0	2	2	2.3	0.497
	上気道感染	0	0	0.0	2	2	2.3	0.497
	ウイルス性上気道感染	64	39	47.6	63	37	43.0	0.642
	外陰部炎	3	3	3.7	2	2	2.3	0.676
	外陰部腟カンジダ症	4	3	3.7	4	3	3.5	1.000
	感染性腸炎	1	1	1.2	1	1	1.2	1.000
	レンサ球菌感染	1	1	1.2	0	0	0.0	0.488
	細菌性扁桃炎	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
	口腔ヘルペス	1	1	1.2	2	2	2.3	1.000
	細菌性外陰腟炎	3	3	3.7	1	1	1.2	0.359

表 2.7.4.2-6　NPC-16 周期群及び NPC-16 連続群の有害事象発現率［全期間］（第Ⅲ相長期投与比較試験）（続き）

投与群		NPC-16周期群			NPC-16連続群			Fisherの
対象例数		82例			86例			直接確率法
器官分類(SOC)	基本語(PT)	件数	例数	%	件数	例数	%	p値
傷害、中毒および処置合併症			5	6.1		4	4.7	-
	足骨折	0	0	0.0	2	2	2.3	0.497
	靱帯捻挫	1	1	1.2	1	1	1.2	1.000
	歯牙破折	1	1	1.2	0	0	0.0	0.488
	処置による疼痛	6	3	3.7	0	0	0.0	0.114
	剥離骨折	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
臨床検査			17	20.7		27	31.4	-
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	1	1.2	2	2	2.3	1.000
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	1	1.2	2	2	2.3	1.000
	血中ビリルビン増加	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
	血中クレアチニン増加	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
	血中フィブリノゲン増加	1	1	1.2	1	1	1.2	1.000
	血中鉄減少	3	3	3.7	3	3	3.5	1.000
	血中鉄増加	1	1	1.2	0	0	0.0	0.488
	血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
	血圧上昇	1	1	1.2	0	0	0.0	0.488
	血中トリグリセリド増加	1	1	1.2	1	1	1.2	1.000
	血中尿素減少	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
	フィブリンＤダイマー増加	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	1	1.2	3	3	3.5	0.621
	尿中ブドウ糖陽性	1	1	1.2	2	2	2.3	1.000
	ヘマトクリット減少	1	1	1.2	5	4	4.7	0.368
	ヘモグロビン減少	2	2	2.4	5	4	4.7	0.682
	プラスミノーゲン減少	1	1	1.2	0	0	0.0	0.488
	プラスミノーゲン増加	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
	プロテインＣ減少	1	1	1.2	0	0	0.0	0.488
	プロトロンビン時間延長	1	1	1.2	0	0	0.0	0.488
	赤血球数減少	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
	子宮頚部スミア異常	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
	体重増加	1	1	1.2	3	3	3.5	0.621
	白血球数減少	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
	白血球数増加	1	1	1.2	3	3	3.5	0.621
	血中リン減少	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
	アンチトロンビンＩＩＩ減少	1	1	1.2	0	0	0.0	0.488
	プロテインＳ減少	1	1	1.2	0	0	0.0	0.488
	血小板数増加	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
	尿中蛋白陽性	6	6	7.3	10	8	9.3	0.782
	血中アルカリホスファターゼ増加	1	1	1.2	0	0	0.0	0.488
筋骨格系および結合組織障害			8	9.8		15	17.4	-
	関節痛	0	0	0.0	2	2	2.3	0.497
	背部痛	4	4	4.9	10	9	10.5	0.249
	顎骨嚢胞	1	1	1.2	0	0	0.0	0.488
	筋肉痛	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
	頚部痛	1	1	1.2	3	3	3.5	0.621
	変形性脊椎症	1	1	1.2	0	0	0.0	0.488
	腱鞘炎	1	1	1.2	0	0	0.0	0.488
	椎間板突出	1	1	1.2	0	0	0.0	0.488
	筋骨格硬直	0	0	0.0	3	2	2.3	0.497
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）			0	0.0		3	3.5	-
	脂肪腫	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
	子宮平滑筋腫	0	0	0.0	3	2	2.3	0.497
神経系障害			19	23.2		24	27.9	-
	浮動性めまい	0	0	0.0	3	3	3.5	0.246
	体位性めまい	1	1	1.2	0	0	0.0	0.488
	味覚異常	1	1	1.2	1	1	1.2	1.000
	頭痛	39	16	19.5	48	20	23.3	0.578
	感覚鈍麻	1	1	1.2	0	0	0.0	0.488
	片頭痛	0	0	0.0	2	1	1.2	1.000
	視神経脊髄炎スペクトラム障害	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
精神障害			2	2.4		1	1.2	-
	不快気分	1	1	1.2	1	1	1.2	1.000
	身体症状症	2	1	1.2	0	0	0.0	0.488

表 2.7.4.2-6　NPC-16 周期群及び NPC-16 連続群の有害事象発現率［全期間］（第Ⅲ相長期投与比較試験）（続き）

投与群		NPC-16周期群			NPC-16連続群			Fisherの
対象例数		82例			86例			直接確率法
器官分類(SOC)	基本語(PT)	件数	例数	%	件数	例数	%	p値
生殖系および乳房障害			64	78.0		83	96.5	-
	無月経	2	1	1.2	29	27	31.4	<0.001
	乳房腫瘤	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
	乳房痛	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
	月経困難症	1	1	1.2	0	0	0.0	0.488
	子宮内膜症	7	6	7.3	8	6	7.0	1.000
	過少月経	2	2	2.4	7	6	7.0	0.278
	閉経期症状	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
	月経過多	30	16	19.5	48	28	32.6	0.079
	不正子宮出血	247	59	72.0	452	82	95.3	<0.001
	希発月経	29	20	24.4	205	74	86.0	<0.001
	卵巣嚢胞	2	2	2.4	1	1	1.2	0.614
	頻発月経	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
	月経前症候群	1	1	1.2	0	0	0.0	0.488
	陰部そう痒症	0	0	0.0	2	2	2.3	0.497
	子宮ポリープ	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
	腟分泌物	2	2	2.4	0	0	0.0	0.237
	乳房不快感	3	3	3.7	2	2	2.3	0.676
	卵管留血症	2	1	1.2	0	0	0.0	0.488
	外陰腟そう痒症	1	1	1.2	6	5	5.8	0.211
呼吸器、胸郭および縦隔障害			4	4.9		9	10.5	-
	喘息	1	1	1.2	1	1	1.2	1.000
	呼吸困難	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
	アレルギー性鼻炎	0	0	0.0	3	3	3.5	0.246
	口腔咽頭痛	3	3	3.7	6	5	5.8	0.720
皮膚および皮下組織障害			1	1.2		7	8.1	-
	ざ瘡	0	0	0.0	3	3	3.5	0.246
	湿疹	2	1	1.2	2	2	2.3	1.000
	蕁麻疹	0	0	0.0	2	2	2.3	0.497
血管障害			0	0.0		2	2.3	-
	ほてり	0	0	0.0	2	2	2.3	0.497

表 2.7.4.2-7　NPC-16 周期群及び NPC-16 連続群の副作用発現率［全期間］
（第Ⅲ相長期投与比較試験）

投与群		NPC-16周期群			NPC-16連続群			Fisherの
対象例数		82例			86例			直接確率法
器官分類(SOC)	基本語(PT)	件数	例数	%	件数	例数	%	p値
総発現例数			69	84.1		85	98.8	<0.001
血液およびリンパ系障害			3	3.7		2	2.3	-
	貧血	2	2	2.4	0	0	0.0	0.237
	鉄欠乏性貧血	1	1	1.2	2	2	2.3	1.000
心臓障害			1	1.2		1	1.2	-
	動悸	3	1	1.2	1	1	1.2	1.000
耳および迷路障害			1	1.2		2	2.3	-
	回転性めまい	0	0	0.0	2	2	2.3	0.497
	突発性難聴	1	1	1.2	0	0	0.0	0.488
胃腸障害			22	26.8		40	46.5	-
	腹部不快感	1	1	1.2	1	1	1.2	1.000
	腹痛	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
	下腹部痛	22	10	12.2	60	27	31.4	0.003
	上腹部痛	2	2	2.4	2	2	2.3	1.000
	便秘	1	1	1.2	3	3	3.5	0.621
	胃炎	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
	悪心	12	10	12.2	11	10	11.6	1.000
	嘔吐	4	3	3.7	1	1	1.2	0.359
一般・全身障害および投与部位の状態			1	1.2		4	4.7	-
	倦怠感	1	1	1.2	3	3	3.5	0.621
	浮腫	1	1	1.2	1	1	1.2	1.000
	口渇	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
臨床検査			6	7.3		13	15.1	-
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
	血中クレアチニン増加	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
	血中フィブリノゲン増加	1	1	1.2	1	1	1.2	1.000
	血中鉄減少	1	1	1.2	3	3	3.5	0.621
	血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
	血圧上昇	1	1	1.2	0	0	0.0	0.488
	血中トリグリセリド増加	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
	フィブリンＤダイマー増加	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
	ヘマトクリット減少	1	1	1.2	5	4	4.7	0.368
	ヘモグロビン減少	2	2	2.4	5	4	4.7	0.682
	プラスミノーゲン減少	1	1	1.2	0	0	0.0	0.488
	プラスミノーゲン増加	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
	プロテインＣ減少	1	1	1.2	0	0	0.0	0.488
	プロトロンビン時間延長	1	1	1.2	0	0	0.0	0.488
	赤血球数減少	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
	体重増加	1	1	1.2	3	3	3.5	0.621
	アンチトロンビンＩＩＩ減少	1	1	1.2	0	0	0.0	0.488
	プロテインＳ減少	1	1	1.2	0	0	0.0	0.488
	血小板数増加	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
筋骨格系および結合組織障害			1	1.2		2	2.3	-
	背部痛	1	1	1.2	2	2	2.3	1.000
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）			0	0.0		2	2.3	-
	子宮平滑筋腫	0	0	0.0	2	2	2.3	0.497
神経系障害			9	11.0		13	15.1	-
	浮動性めまい	0	0	0.0	2	2	2.3	0.497
	頭痛	19	8	9.8	25	11	12.8	0.629
	感覚鈍麻	1	1	1.2	0	0	0.0	0.488
精神障害			1	1.2		1	1.2	-
	不快気分	1	1	1.2	1	1	1.2	1.000
生殖系および乳房障害			63	76.8		83	96.5	-
	無月経	2	1	1.2	29	27	31.4	<0.001
	乳房痛	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
	月経困難症	1	1	1.2	0	0	0.0	0.488
	過少月経	2	2	2.4	6	5	5.8	0.444
	月経過多	30	16	19.5	48	28	32.6	0.079
	不正子宮出血	247	59	72.0	450	82	95.3	<0.001
	希発月経	29	20	24.4	204	74	86.0	<0.001
	卵巣嚢胞	2	2	2.4	0	0	0.0	0.237
	頻発月経	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
	月経前症候群	1	1	1.2	0	0	0.0	0.488
	腟分泌物	1	1	1.2	0	0	0.0	0.488
	乳房不快感	3	3	3.7	2	2	2.3	0.676
呼吸器、胸郭および縦隔障害			0	0.0		1	1.2	-
	呼吸困難	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
皮膚および皮下組織障害			0	0.0		1	1.2	-
	ざ瘡	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
血管障害			0	0.0		2	2.3	-
	ほてり	0	0	0.0	2	2	2.3	0.497

2.7.4.2.1.1.3 NPC-16 周期群と NPC-16 連続群の重症度別有害事象の比較

全期間における NPC-16 周期群及び NPC-16 連続群の有害事象の重症度別発現率を表 2.7.4.2-8 に、副作用の重症度別発現率を表 2.7.4.2-9 に示した。同一症例に複数回の有害事象が発現している場合は、最も程度の重い重症度に分類した。

(1) 有害事象

全期間における重症度別有害事象は、NPC-16 周期群では、重度が 1.2%（1/82 例）、中等度が 9.8%（8/82 例）、軽度が 84.1%（69/82 例）であった。重度と判定された有害事象は感染性腸炎 1 例（1 件）であった。中等度と判定された有害事象で、発現率が 5%以上のものはなかった。NPC-16 連続群では、重度がなし、中等度が 16.3%（14/86 例）、軽度が 82.6%（71/86 例）であった。中等度と判定された有害事象で、発現率が 5%以上のものはなかった。

(2) 副作用

全期間における重症度別副作用は、NPC-16 周期群では、重度がなし、中等度が 2.4%（2/82 例）、軽度が 81.7%（67/82 例）であった。中等度と判定された副作用で、発現率が 5%以上のものはなかった。NPC-16 連続群では、重度がなし、中等度が 7.0%（6/86 例）、軽度が 91.9%（79/86 例）であった。中等度と判定された副作用で、発現率が 5%以上のものはなかった。

表 2.7.4.2-8　NPC-16 周期群及び NPC-16 連続群の有害事象の重症度別発現率［全期間］（第Ⅲ相長期投与比較試験）

投与群		NPC-16周期群			NPC-16連続群		
対象例数		82例			86例		
		軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
器官分類(SOC)	基本語(PT)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
総発現例数		69(84.1)	8(9.8)	1(1.2)	71(82.6)	14(16.3)	0(0.0)
血液およびリンパ系障害		4(4.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	0(0.0)
	貧血	2(2.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	鉄欠乏性貧血	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	0(0.0)
	リンパ節炎	2(2.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
心臓障害		1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	0(0.0)	0(0.0)
	動悸	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	0(0.0)	0(0.0)
耳および迷路障害		2(2.4)	1(1.2)	0(0.0)	3(3.5)	0(0.0)	0(0.0)
	難聴	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	鼓膜穿孔	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	回転性めまい	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	0(0.0)	0(0.0)
	突発性難聴	1(1.2)	1(1.2)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
内分泌障害		0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)
	バセドウ病	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)
眼障害		2(2.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	アレルギー性結膜炎	2(2.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	結膜充血	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
胃腸障害		31(37.8)	4(4.9)	0(0.0)	45(52.3)	1(1.2)	0(0.0)
	腹部不快感	2(2.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	腹部膨満	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	腹痛	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	0(0.0)	0(0.0)
	下腹部痛	11(13.4)	0(0.0)	0(0.0)	27(31.4)	0(0.0)	0(0.0)
	上腹部痛	4(4.9)	0(0.0)	0(0.0)	3(3.5)	0(0.0)	0(0.0)
	潰瘍性大腸炎	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	便秘	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	4(4.7)	0(0.0)	0(0.0)
	齲歯	3(3.7)	2(2.4)	0(0.0)	2(2.3)	0(0.0)	0(0.0)
	下痢	2(2.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	腸炎	2(2.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	胃炎	2(2.4)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	0(0.0)	0(0.0)
	歯肉痛	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	口腔内潰瘍形成	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	悪心	13(15.9)	0(0.0)	0(0.0)	10(11.6)	1(1.2)	0(0.0)
	口内炎	2(2.4)	0(0.0)	0(0.0)	3(3.5)	0(0.0)	0(0.0)
	埋伏歯	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	歯痛	3(3.7)	0(0.0)	0(0.0)	4(4.7)	0(0.0)	0(0.0)
	嘔吐	3(3.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		3(3.7)	0(0.0)	0(0.0)	6(7.0)	1(1.2)	0(0.0)
	宿酔	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	局所腫脹	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	倦怠感	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	3(3.5)	0(0.0)	0(0.0)
	浮腫	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	発熱	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	1(1.2)	0(0.0)
	口渇	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	腋窩痛	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
肝胆道系障害		0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	0(0.0)
	肝機能異常	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)
	脂肪肝	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)
感染症および寄生虫症		47(57.3)	1(1.2)	1(1.2)	42(48.8)	2(2.3)	0(0.0)
	気管支炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	0(0.0)	0(0.0)
	結膜炎	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	膀胱炎	3(3.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	毛包炎	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	せつ	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	胃腸炎	5(6.1)	0(0.0)	0(0.0)	4(4.7)	1(1.2)	0(0.0)
	ウイルス性胃腸炎	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	歯肉炎	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	インフルエンザ	3(3.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	ムンプス	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	外耳炎	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	中耳炎	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	爪囲炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	歯周炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	咽頭炎	4(4.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	鼻炎	2(2.4)	0(0.0)	0(0.0)	3(3.5)	0(0.0)	0(0.0)
	副鼻腔炎	3(3.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	扁桃炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	0(0.0)	0(0.0)
	上気道感染	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	0(0.0)	0(0.0)
	ウイルス性上気道感染	39(47.6)	0(0.0)	0(0.0)	37(43.0)	0(0.0)	0(0.0)
	外陰部炎	3(3.7)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	0(0.0)	0(0.0)
	外陰部腟カンジダ症	3(3.7)	0(0.0)	0(0.0)	3(3.5)	0(0.0)	0(0.0)
	感染性腸炎	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	レンサ球菌感染	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	細菌性扁桃炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)
	口腔ヘルペス	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	0(0.0)	0(0.0)
	細菌性外陰腟炎	2(2.4)	1(1.2)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)

表 2.7.4.2-8　NPC-16 周期群及び NPC-16 連続群の有害事象の重症度別発現率［全期間］（第Ⅲ相長期投与比較試験）（続き）

投与群		NPC-16周期群			NPC-16連続群		
対象例数		82例			86例		
		軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
器官分類(SOC)	基本語(PT)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
傷害、中毒および処置合併症		4(4.9)	1(1.2)	0(0.0)	2(2.3)	2(2.3)	0(0.0)
	足骨折	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	1(1.2)	0(0.0)
	靭帯捻挫	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)
	歯牙破折	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	処置による疼痛	2(2.4)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	剥離骨折	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
臨床検査		17(20.7)	0(0.0)	0(0.0)	24(27.9)	3(3.5)	0(0.0)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	1(1.2)	0(0.0)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	1(1.2)	0(0.0)
	血中ビリルビン増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	血中クレアチニン増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	血中フィブリノゲン増加	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	血中鉄減少	3(3.7)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	1(1.2)	0(0.0)
	血中鉄増加	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	血中乳酸脱水素酵素増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)
	血圧上昇	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	血中トリグリセリド増加	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	血中尿素減少	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	フィブリンＤダイマー増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	1(1.2)	0(0.0)
	尿中ブドウ糖陽性	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	0(0.0)	0(0.0)
	ヘマトクリット減少	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	3(3.5)	1(1.2)	0(0.0)
	ヘモグロビン減少	2(2.4)	0(0.0)	0(0.0)	3(3.5)	1(1.2)	0(0.0)
	プラスミノーゲン減少	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	プラスミノーゲン増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	プロテインＣ減少	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	プロトロンビン時間延長	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	赤血球数減少	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)
	子宮頚部スミア異常	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	体重増加	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	3(3.5)	0(0.0)	0(0.0)
	白血球数減少	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)
	白血球数増加	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	3(3.5)	0(0.0)	0(0.0)
	血中リン減少	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	アンチトロンビンＩＩＩ減少	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	プロテインＳ減少	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	血小板数増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	尿中蛋白陽性	6(7.3)	0(0.0)	0(0.0)	8(9.3)	0(0.0)	0(0.0)
	血中アルカリホスファターゼ増加	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
筋骨格系および結合組織障害		7(8.5)	1(1.2)	0(0.0)	15(17.4)	0(0.0)	0(0.0)
	関節痛	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	0(0.0)	0(0.0)
	背部痛	4(4.9)	0(0.0)	0(0.0)	9(10.5)	0(0.0)	0(0.0)
	顎骨嚢胞	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	筋肉痛	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	頚部痛	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	3(3.5)	0(0.0)	0(0.0)
	変形性脊椎症	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	腱鞘炎	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	椎間板突出	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	筋骨格硬直	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	0(0.0)	0(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(3.5)	0(0.0)	0(0.0)
	脂肪腫	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	子宮平滑筋腫	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	0(0.0)	0(0.0)
神経系障害		18(22.0)	1(1.2)	0(0.0)	23(26.7)	1(1.2)	0(0.0)
	浮動性めまい	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(3.5)	0(0.0)	0(0.0)
	体位性めまい	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	味覚異常	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	頭痛	15(18.3)	1(1.2)	0(0.0)	20(23.3)	0(0.0)	0(0.0)
	感覚鈍麻	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	片頭痛	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	視神経脊髄炎スペクトラム障害	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)
精神障害		2(2.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	不快気分	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	身体症状症	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 2.7.4.2-8　NPC-16 周期群及び NPC-16 連続群の有害事象の重症度別発現率［全期間］（第Ⅲ相長期投与比較試験）（続き）

投与群		NPC-16周期群			NPC-16連続群		
対象例数		82例			86例		
		軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
器官分類(SOC)	基本語(PT)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
生殖系および乳房障害		63(76.8)	1(1.2)	0(0.0)	80(93.0)	3(3.5)	0(0.0)
	無月経	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	27(31.4)	0(0.0)	0(0.0)
	乳房腫瘤	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	乳房痛	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	月経困難症	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	子宮内膜症	6(7.3)	0(0.0)	0(0.0)	5(5.8)	1(1.2)	0(0.0)
	過少月経	2(2.4)	0(0.0)	0(0.0)	6(7.0)	0(0.0)	0(0.0)
	閉経期症状	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	月経過多	16(19.5)	0(0.0)	0(0.0)	28(32.6)	0(0.0)	0(0.0)
	不正子宮出血	59(72.0)	0(0.0)	0(0.0)	79(91.9)	3(3.5)	0(0.0)
	希発月経	20(24.4)	0(0.0)	0(0.0)	74(86.0)	0(0.0)	0(0.0)
	卵巣嚢胞	2(2.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	頻発月経	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	月経前症候群	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	陰部そう痒症	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	0(0.0)	0(0.0)
	子宮ポリープ	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	膣分泌物	2(2.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	乳房不快感	3(3.7)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	0(0.0)	0(0.0)
	卵管留血症	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	外陰膣そう痒症	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	5(5.8)	0(0.0)	0(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		4(4.9)	0(0.0)	0(0.0)	9(10.5)	0(0.0)	0(0.0)
	喘息	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	呼吸困難	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	アレルギー性鼻炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(3.5)	0(0.0)	0(0.0)
	口腔咽頭痛	3(3.7)	0(0.0)	0(0.0)	5(5.8)	0(0.0)	0(0.0)
皮膚および皮下組織障害		1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	7(8.1)	0(0.0)	0(0.0)
	ざ瘡	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(3.5)	0(0.0)	0(0.0)
	湿疹	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	0(0.0)	0(0.0)
	蕁麻疹	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	0(0.0)	0(0.0)
血管障害		0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	0(0.0)	0(0.0)
	ほてり	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	0(0.0)	0(0.0)

表 2.7.4.2-9　NPC-16 周期群及び NPC-16 連続群の副作用の重症度別発現率[全期間]（第Ⅲ相長期投与比較試験）

投与群		NPC-16周期群			NPC-16連続群		
対象例数		82	例		86	例	
		軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
器官分類(SOC)	基本語(PT)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
総発現例数		67(81.7)	2(2.4)	0(0.0)	79(91.9)	6(7.0)	0(0.0)
血液およびリンパ系障害		3(3.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	0(0.0)
	貧血	2(2.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	鉄欠乏性貧血	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	0(0.0)
心臓障害		1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	動悸	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
耳および迷路障害		1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	0(0.0)	0(0.0)
	回転性めまい	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	0(0.0)	0(0.0)
	突発性難聴	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
胃腸障害		22(26.8)	0(0.0)	0(0.0)	39(45.3)	1(1.2)	0(0.0)
	腹部不快感	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	腹痛	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	下腹部痛	10(12.2)	0(0.0)	0(0.0)	27(31.4)	0(0.0)	0(0.0)
	上腹部痛	2(2.4)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	0(0.0)	0(0.0)
	便秘	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	3(3.5)	0(0.0)	0(0.0)
	胃炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	悪心	10(12.2)	0(0.0)	0(0.0)	9(10.5)	1(1.2)	0(0.0)
	嘔吐	3(3.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	4(4.7)	0(0.0)	0(0.0)
	倦怠感	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	3(3.5)	0(0.0)	0(0.0)
	浮腫	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	口渇	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
臨床検査		6(7.3)	0(0.0)	0(0.0)	11(12.8)	2(2.3)	0(0.0)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)
	血中クレアチニン増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	血中フィブリノゲン増加	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	血中鉄減少	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	1(1.2)	0(0.0)
	血中乳酸脱水素酵素増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)
	血圧上昇	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	血中トリグリセリド増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	フィブリンDダイマー増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)
	ヘマトクリット減少	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	3(3.5)	1(1.2)	0(0.0)
	ヘモグロビン減少	2(2.4)	0(0.0)	0(0.0)	3(3.5)	1(1.2)	0(0.0)
	プラスミノーゲン減少	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	プラスミノーゲン増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	プロテインC減少	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	プロトロンビン時間延長	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	赤血球数減少	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)
	体重増加	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	3(3.5)	0(0.0)	0(0.0)
	アンチトロンビンＩＩＩ減少	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	プロテインS減少	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	血小板数増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
筋骨格系および結合組織障害		1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	0(0.0)	0(0.0)
	背部痛	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	0(0.0)	0(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	0(0.0)	0(0.0)
	子宮平滑筋腫	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	0(0.0)	0(0.0)
神経系障害		8(9.8)	1(1.2)	0(0.0)	13(15.1)	0(0.0)	0(0.0)
	浮動性めまい	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	0(0.0)	0(0.0)
	頭痛	7(8.5)	1(1.2)	0(0.0)	11(12.8)	0(0.0)	0(0.0)
	感覚鈍麻	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
精神障害		1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	不快気分	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
生殖系および乳房障害		62(75.6)	1(1.2)	0(0.0)	80(93.0)	3(3.5)	0(0.0)
	無月経	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	27(31.4)	0(0.0)	0(0.0)
	乳房痛	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	月経困難症	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	過少月経	2(2.4)	0(0.0)	0(0.0)	5(5.8)	0(0.0)	0(0.0)
	月経過多	16(19.5)	0(0.0)	0(0.0)	28(32.6)	0(0.0)	0(0.0)
	不正子宮出血	59(72.0)	0(0.0)	0(0.0)	79(91.9)	3(3.5)	0(0.0)
	希発月経	20(24.4)	0(0.0)	0(0.0)	74(86.0)	0(0.0)	0(0.0)
	卵巣嚢胞	2(2.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	頻発月経	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	月経前症候群	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	腟分泌物	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	乳房不快感	3(3.7)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	0(0.0)	0(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	呼吸困難	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
皮膚および皮下組織障害		0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	ざ瘡	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
血管障害		0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	0(0.0)	0(0.0)
	ほてり	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	0(0.0)	0(0.0)

2.7.4.2.1.1.4 NPC-16 周期群と NPC-16 連続群の有害事象発現率推移の比較

NPC-16 周期群及び NPC-16 連続群における有害事象発現率の推移を表 2.7.4.2-10 及び表 2.7.4.2-11 に、副作用発現率の推移を表 2.7.4.2-12 及び表 2.7.4.2-13 に示した。

(1) 有害事象

有害事象発現率の推移は、NPC-16 周期群では、投与 4 週間までが 61.0%（50/82 例）、投与 8 週間までが 37.0%（30/81 例）、投与 12 週間までが 42.5%（34/80 例）、投与 16 週間までが 48.1%（38/79 例）、投与 20 週間までが 39.7%（31/78 例）、投与 24 週間までが 35.1%（27/77 例）、投与 28 週間までが 51.4%（38/74 例）、投与 32 週間までが 42.5%（31/73 例）、投与 36 週間までが 37.0%（27/73 例）、投与 40 週間までが 37.0%（27/73 例）、投与 44 週間までが 33.3%（24/72 例）、投与 48 週間までが 42.3%（30/71 例）、投与 52 週間までが 37.1%（26/70 例）、投与 52 週間超が 100.0%（18/18 例）であった。投与 52 週間超については、治験薬投与終了後であるため、有害事象発現例数を対象例数として計算していることから、発現率は 100.0%となっている。投与 52 週超の発現率を除くと、投与開始後 4 週までが 61.0%で最も高く、その後、発現率は減少した。

NPC-16 連続群では、投与 4 週間までが 75.6%（65/86 例）、投与 8 週間までが 81.2%（69/85 例）、投与 12 週間までが 61.4%（51/83 例）、投与 16 週間までが 76.5%（62/81 例）、投与 20 週間までが 68.4%（54/79 例）、投与 24 週間までが 65.8%（52/79 例）、投与 28 週間までが 75.6%（59/78 例）、投与 32 週間までが 76.6%（59/77 例）、投与 36 週間までが 65.8%（50/76 例）、投与 40 週間までが 77.0%（57/74 例）、投与 44 週間までが 66.2%（47/71 例）、投与 48 週間までが 53.5%（38/71 例）、投与 52 週間までが 33.8%（24/71 例）、投与 52 週間超が 100.0%（29/29 例）であった。投与 52 週間超については、NPC-16 周期群と同様の理由で発現率は 100.0%となっている。投与 52 週超の発現率を除くと、投与開始後 8 週までが 81.2%で最も高く、その後、発現率は減少傾向を示した。

本剤で最も高頻度に発現した有害事象である不正子宮出血の発現率は、NPC-16 周期群では投与 1 周期に最も高く（41.5%）、それ以降は 20%前後で推移した。NPC-16 連続群では、投与 2、5、8、11 周期と 3 周期ごとに発現率が高くなっていた。これは 3 周期連続投与の投与 2 周期目に破綻出血が多く発現することが原因と考えられた。なお、投与 5、8、11 周期は投与 2 周期の発現率を上回ることはなかった。

周期投与において、その他の主な有害事象は、投与周期を重ねるにつれて上昇傾向を示すことはなかった。

連続投与において、希発月経の発現率は、投与 3、6、9、12 周期と 3 周期ごとに発現率が低くなっていた。無月経は、全体的に発現率が低く、希発月経のように明確ではないが、同様の傾向を示した。これらは休薬によって月経が発来したためである。その他の主な有害事象は、投与周期を重ねるにつれて上昇傾向を示すことはなかった。

また、発現率が 5%未満の有害事象で、投与周期を重ねるにつれて上昇傾向を示すものは、いずれの群においてもなかった。

以上より、本剤の長期投与により上昇傾向を示す有害事象はないことが確認された。

(2) 副作用

副作用発現率の推移は、NPC-16 周期群では、投与 4 週間までが 52.4%（43/82 例）、投与 8 週間までが 30.9%（25/81 例）、投与 12 週間までが 35.0%（28/80 例）、投与 16 週間までが 29.1%（23/79 例）、投与 20 週間までが 28.2%（22/78 例）、投与 24 週間までが 20.8%（16/77 例）、投与 28 週間までが 31.1%（23/74 例）、投与 32 週間までが 28.8%（21/73 例）、投与 36 週間までが 26.0%（19/73 例）、投与 40 週間までが 21.9%（16/73 例）、投与 44 週間までが 19.4%（14/72 例）、投与 48 週間までが 32.4%（23/71 例）、投与 52 週間までが 24.3%（17/70 例）、投与 52 週間超が 44.4%（8/18 例）であった。投与 52 週間超については、治験薬投与終了後であるため、有害事象発現例数を対象例数として計算していることから、発現率は 44.4%となっている。投与 52 週超の発現率を除くと、投与開始後 4 週までが 52.4%で最も高く、その後、発現率は減少した。

NPC-16 連続群では、投与 4 週間までが 74.4%（64/86 例）、投与 8 週間までが 75.3%（64/85 例）、投与 12 週間までが 51.8%（43/83 例）、投与 16 週間までが 65.4%（53/81 例）、投与 20 週間までが 64.6%（51/79 例）、投与 24 週間までが 55.7%（44/79 例）、投与 28 週間までが 69.2%（54/78 例）、投与 32 週間までが 70.1%（54/77 例）、投与 36 週間までが 44.7%（34/76 例）、投与 40 週間までが 64.9%（48/74 例）、投与 44 週間までが 66.2%（47/71 例）、投与 48 週間までが 45.1%（32/71 例）、投与 52 週間までが 23.9%（17/71 例）、投与 52 週間超が 37.9%（11/29 例）であった。投与 52 週間超については、NPC-16 周期群と同様の理由で発現率は 37.9%となっている。投与 52 週超の発現率を除くと、投与開始後 8 週までが 75.3%で最も高く、その後、発現率は減少傾向を示した。

本剤で最も高頻度に発現した副作用である不正子宮出血の発現率は、NPC-16 周期群では投与 1 周期に最も高く（41.5%）、それ以降は 20%前後で推移した。NPC-16 連続群では、投与 2、5、8、11 周期と 3 周期ごとに発現率が高くなっていた。これは 3 周期連続投与の投与 2 周期目に破綻出血が多く発現することが原因と考えられた。なお、投与 5、8、11 周期は投与 2 周期の発現率を上回ることはなかった。

周期投与において、その他の主な副作用は、投与周期を重ねるにつれて上昇傾向を示すことはなかった。

連続投与において、希発月経の発現率は、投与 3、6、9、12 周期と 3 周期ごとに発現率が低くなっていた。無月経は、全体的に発現率が低く、希発月経のように明確ではないが、同様の傾向を示した。これらは休薬によって月経が発来したためである。その他の主な副作用は、投与周期を重ねるにつれて上昇傾向を示すことはなかった。

また、発現率が 5%未満の副作用で、投与周期を重ねるにつれて上昇傾向を示すものは、いずれの群においてもなかった。

以上より、本剤の長期投与により上昇傾向を示す副作用はないことが確認された。

表 2.7.4.2-10　NPC-16 周期群における有害事象発現率の経時的推移（第Ⅲ相長期投与比較試験）

周期	1周期		2周期		3周期		4周期		5周期		6周期		7周期		8周期		9周期		10周期		11周期		12周期		13周期		13周期超	
投与期間	～4週間		～8週間		～12週間		～16週間		～20週間		～24週間		～28週間		～32週間		～36週間		～40週間		～44週間		～48週間		～52週間		52週間超	
対象例数	82例		81例		80例		79例		78例		77例		74例		73例		73例		73例		72例		71例		70例		18例	
器官分類(SOC)　基本語(PT)	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
総発現例数	50	61.0	30	37.0	34	42.5	38	48.1	31	39.7	27	35.1	38	51.4	31	42.5	27	37.0	27	37.0	24	33.3	30	42.3	26	37.1	18	100.0
血液およびリンパ系障害	2	2.4	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
貧血	1	1.2	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
鉄欠乏性貧血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
リンパ節炎	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
心臓障害	1	1.2	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0
動悸	1	1.2	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0
耳および迷路障害	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
鼓膜穿孔	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
突発性難聴	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
眼障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
アレルギー性結膜炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
胃腸障害	15	18.3	3	3.7	4	5.0	6	7.6	5	6.4	5	6.5	4	5.4	1	1.4	4	5.5	5	6.8	2	2.8	7	9.9	3	4.3	1	5.6
腹部不快感	1	1.2	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
腹部膨満	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.6
下腹部痛	2	2.4	3	3.7	2	2.5	0	0.0	1	1.3	3	3.9	2	2.7	1	1.4	2	2.7	2	2.7	2	2.8	2	2.8	1	1.4	0	0.0
上腹部痛	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.4	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
潰瘍性大腸炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0
便秘	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
齲歯	1	1.2	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.8	0	0.0	0	0.0
下痢	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
腸炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.8	0	0.0	0	0.0
胃炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0
歯肉痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
悪心	7	8.5	0	0.0	1	1.3	2	2.5	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	1	1.4	2	2.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
口内炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
埋伏歯	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
歯痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.9	0	0.0
嘔吐	3	3.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
宿酔	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
局所腫脹	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
倦怠感	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
浮腫	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
感染症および寄生虫症	8	9.8	5	6.2	7	8.8	8	10.1	8	10.3	8	10.4	13	17.6	11	15.1	8	11.0	6	8.2	5	6.9	7	9.9	6	8.6	1	5.6
結膜炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
膀胱炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
毛包炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0
胃腸炎	2	2.4	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.4	1	1.4	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ウイルス性胃腸炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
歯肉炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
インフルエンザ	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ムンプス	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0
外耳炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
中耳炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
咽頭炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.7	2	2.7	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
鼻炎	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0
副鼻腔炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0
ウイルス性上気道感染	4	4.9	5	6.2	6	7.5	6	7.6	5	6.4	5	6.5	7	9.5	5	6.8	6	8.2	3	4.1	4	5.6	3	4.2	3	4.3	1	5.6
外陰部炎	2	2.4	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
外陰部腟カンジダ症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.9	0	0.0
感染性腸炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0
レンサ球菌感染	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0
口腔ヘルペス	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
細菌性外陰腟炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

表 2.7.4.2-10　NPC-16 周期群における有害事象発現率の経時的推移（第Ⅲ相長期投与比較試験）（続き）

周期	1周期		2周期		3周期		4周期		5周期		6周期		7周期		8周期		9周期		10周期		11周期		12周期		13周期		13周期超	
投与期間	～4週間		～8週間		～12週間		～16週間		～20週間		～24週間		～28週間		～32週間		～36週間		～40週間		～44週間		～48週間		～52週間		52週間超	
対象例数	82例		81例		80例		79例		78例		77例		74例		73例		73例		73例		72例		71例		70例		18例	
器官分類(SOC)　基本語(PT)	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
総発現例数	50	61.0	30	37.0	34	42.5	38	48.1	31	39.7	27	35.1	38	51.4	31	42.5	27	37.0	27	37.0	24	33.3	30	42.3	26	37.1	18	100.0
傷害、中毒および処置合併症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	3	3.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	1	1.4	0	0.0	0	0.0	1	5.6
靱帯捻挫	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
歯牙破折	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
処置による疼痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	1	1.4	0	0.0	0	0.0	1	5.6
臨床検査	0	0.0	1	1.2	0	0.0	8	10.1	0	0.0	2	2.6	1	1.4	0	0.0	0	0.0	2	2.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	4	22.2
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.6
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.6
血中フィブリノゲン増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.6
血中鉄減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血中鉄増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血圧上昇	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血中トリグリセリド増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.6
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.6
尿中ブドウ糖陽性	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ヘマトクリット減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ヘモグロビン減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
プラスミノーゲン減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
プロテインＣ減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
プロトロンビン時間延長	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
体重増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
白血球数増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
アンチトロンビンＩＩＩ減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
プロテインＳ減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
尿中蛋白陽性	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	1	1.3	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	11.1
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.6
筋骨格系および結合組織障害	4	4.9	1	1.2	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	2	2.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
背部痛	2	2.4	1	1.2	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
頸骨嚢胞	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
頚部痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
変形性脊椎症	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
腱鞘炎	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
椎間板突出	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
神経系障害	5	6.1	6	7.4	5	6.3	0	0.0	2	2.6	3	3.9	2	2.7	1	1.4	3	4.1	2	2.7	3	4.2	1	1.4	2	2.9	2	11.1
体位性めまい	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.6
味覚異常	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
頭痛	4	4.9	6	7.4	4	5.0	0	0.0	2	2.6	3	3.9	2	2.7	1	1.4	3	4.1	2	2.7	3	4.2	1	1.4	2	2.9	1	5.6
感覚鈍麻	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
精神障害	2	2.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0
不快気分	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
身体症状症	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0
生殖系および乳房障害	36	43.9	22	27.2	22	27.5	22	27.8	21	26.9	14	18.2	21	28.4	20	27.4	16	21.9	14	19.2	14	19.4	21	29.6	16	22.9	9	50.0
無月経	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
月経困難症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
子宮内膜症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	4	5.1	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.6
過少月経	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
月経過多	2	2.4	2	2.5	2	2.5	3	3.8	3	3.8	2	2.6	0	0.0	2	2.7	4	5.5	2	2.7	2	2.8	2	2.8	3	4.3	1	5.6
不正子宮出血	34	41.5	18	22.2	19	23.8	18	22.8	14	17.9	10	13.0	17	23.0	18	24.7	11	15.1	11	15.1	13	18.1	18	25.4	13	18.6	5	27.8
希発月経	4	4.9	4	4.9	0	0.0	0	0.0	4	5.1	3	3.9	1	1.4	2	2.7	2	2.7	1	1.4	2	2.8	4	5.6	0	0.0	2	11.1
卵巣嚢胞	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
月経前症候群	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
腟分泌物	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0
乳房不快感	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
卵管留血症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.6
外陰腟そう痒症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	2	2.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
喘息	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
口腔咽頭痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0
湿疹	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0

表 2.7.4.2-11　NPC-16 連続群における有害事象発現率の経時的推移（第Ⅲ相長期投与比較試験）

周期		1周期		2周期		3周期		4周期		5周期		6周期		7周期		8周期		9周期		10周期		11周期		12周期		13周期		13周期超	
投与期間		～4週間		～8週間		～12週間		～16週間		～20週間		～24週間		～28週間		～32週間		～36週間		～40週間		～44週間		～48週間		～52週間		52週間超	
対象例数		86例		85例		83例		81例		79例		79例		78例		77例		76例		74例		71例		71例		71例		29例	
器官分類(SOC)	基本語(PT)	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
総発現例数		65	75.6	69	81.2	51	61.4	62	76.5	54	68.4	52	65.8	59	75.6	59	76.6	50	65.8	57	77.0	47	66.2	38	53.5	24	33.8	29	100.0
血液およびリンパ系障害		0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	鉄欠乏性貧血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
心臓障害		0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	動悸	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
耳および迷路障害		1	1.2	0	0.0	1	1.2	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	難聴	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	回転性めまい	1	1.2	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	突発性難聴	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
内分泌障害		0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	バセドウ病	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
眼障害		0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	結膜充血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
胃腸障害		15	17.4	9	10.6	12	14.5	3	3.7	11	13.9	4	5.1	3	3.8	8	10.4	8	10.5	5	6.8	5	7.0	5	7.0	3	4.2	3	10.3
	腹部不快感	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	腹痛	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.4
	下腹部痛	7	8.1	5	5.9	10	12.0	1	1.2	8	10.1	1	1.3	1	1.3	7	9.1	5	6.6	3	4.1	5	7.0	5	7.0	2	2.8	2	6.9
	上腹部痛	0	0.0	0	0.0	1	1.2	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	便秘	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	齲歯	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	下痢	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.4
	胃炎	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	口腔内潰瘍形成	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	悪心	6	7.0	3	3.5	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	口内炎	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0
	歯痛	0	0.0	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.4	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0
	嘔吐	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態		1	1.2	2	2.4	2	2.4	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	1	1.3	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	倦怠感	0	0.0	2	2.4	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	浮腫	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	発熱	0	0.0	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	口渇	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	腋窩痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
肝胆道系障害		0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.4
	肝機能異常	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	脂肪肝	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.4
感染症および寄生虫症		8	9.3	8	9.4	7	8.4	4	4.9	4	5.1	8	10.1	9	11.5	5	6.5	12	15.8	5	6.8	3	4.2	5	7.0	4	5.6	8	27.6
	気管支炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	1	1.4	0	0.0
	膀胱炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	毛包炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	せつ	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0
	胃腸炎	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	2	2.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.4
	ウイルス性胃腸炎	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	インフルエンザ	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	爪囲炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	歯周炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	鼻炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.2	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	扁桃炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.2	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	上気道感染	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.4
	ウイルス性上気道感染	7	8.1	7	8.2	7	8.4	0	0.0	3	3.8	4	5.1	6	7.7	4	5.2	9	11.8	2	2.7	3	4.2	3	4.2	2	2.8	5	17.2
	外陰部炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	外陰部腟カンジダ症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.4
	感染性腸炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	細菌性扁桃炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0
	口腔ヘルペス	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	細菌性外陰腟炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

表 2.7.4.2-11　NPC-16 連続群における有害事象発現率の経時的推移（第Ⅲ相長期投与比較試験）（続き）

周期		1周期		2周期		3周期		4周期		5周期		6周期		7周期		8周期		9周期		10周期		11周期		12周期		13周期		13周期超	
投与期間		～4週間		～8週間		～12週間		～16週間		～20週間		～24週間		～28週間		～32週間		～36週間		～40週間		～44週間		～48週間		～52週間		52週間超	
対象例数		86例		85例		83例		81例		79例		79例		78例		77例		76例		74例		71例		71例		71例		29例	
器官分類(SOC)　基本語(PT)		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
総発現例数		65	75.6	69	81.2	51	61.4	62	76.5	54	68.4	52	65.8	59	75.6	59	76.6	50	65.8	57	77.0	47	66.2	38	53.5	24	33.8	29	100.0
傷害、中毒および処置合併症		0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.2	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.4
	足骨折	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.4
	靱帯捻挫	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	剥離骨折	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
臨床検査		0	0.0	2	2.4	0	0.0	10	12.3	0	0.0	2	2.5	5	6.4	2	2.6	2	2.6	3	4.1	0	0.0	1	1.4	0	0.0	8	27.6
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.4
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.4
	血中ビリルビン増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.4
	血中クレアチニン増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	血中フィブリノゲン増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	血中鉄減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	血中乳酸脱水素酵素増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.4
	血中トリグリセリド増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	血中尿素減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	フィブリンＤダイマー増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.4
	尿中ブドウ糖陽性	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.4
	ヘマトクリット減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	4	4.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	ヘモグロビン減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	4	4.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	プラスミノーゲン増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	赤血球数減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	子宮頚部スミア異常	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	体重増加	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0
	白血球数減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	白血球数増加	0	0.0	1	1.2	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	血中リン減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	血小板数増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.4
	尿中蛋白陽性	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	3.7	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	4	13.8
筋骨格系および結合組織障害		3	3.5	2	2.4	1	1.2	1	1.2	1	1.3	2	2.5	1	1.3	1	1.3	1	1.3	1	1.4	2	2.8	0	0.0	1	1.4	2	6.9
	関節痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.2	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	背部痛	2	2.3	1	1.2	1	1.2	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	1	1.3	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	6.9
	筋肉痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	頚部痛	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	筋骨格硬直	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.4
	脂肪腫	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	子宮平滑筋腫	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.4
神経系障害		7	8.1	7	8.2	7	8.4	4	4.9	2	2.5	8	10.1	1	1.3	3	3.9	1	1.3	1	1.4	2	2.8	2	2.8	1	1.4	2	6.9
	浮動性めまい	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.4
	味覚異常	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	頭痛	6	7.0	7	8.2	6	7.2	4	4.9	2	2.5	5	6.3	1	1.3	3	3.9	1	1.3	1	1.4	2	2.8	2	2.8	1	1.4	1	3.4
	片頭痛	0	0.0	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	視神経脊髄炎スペクトラム障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
精神障害		1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	不快気分	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

表 2.7.4.2-11　NPC-16 連続群における有害事象発現率の経時的推移（第Ⅲ相長期投与比較試験）（続き）

周期		1周期		2周期		3周期		4周期		5周期		6周期		7周期		8周期		9周期		10周期		11周期		12周期		13周期		13周期超	
投与期間		～4週間		～8週間		～12週間		～16週間		～20週間		～24週間		～28週間		～32週間		～36週間		～40週間		～44週間		～48週間		～52週間		52週間超	
対象例数		86例		85例		83例		81例		79例		79例		78例		77例		76例		74例		71例		71例		71例		29例	
器官分類(SOC)	基本語(PT)	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
総発現例数		65	75.6	69	81.2	51	61.4	62	76.5	54	68.4	52	65.8	59	75.6	59	76.6	50	65.8	57	77.0	47	66.2	38	53.5	24	33.8	29	100.0
生殖系および乳房障害		59	68.6	61	71.8	33	39.8	52	64.2	51	64.6	42	53.2	53	67.9	52	67.5	37	48.7	47	63.5	44	62.0	30	42.3	17	23.9	11	37.9
	無月経	5	5.8	2	2.4	0	0.0	3	3.7	3	3.8	2	2.5	6	7.7	2	2.6	1	1.3	5	6.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	乳房腫瘤	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0
	乳房痛	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	子宮内膜症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	2	2.6	1	1.3	0	0.0	2	2.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	過少月経	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	4	5.3	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0
	閉経期症状	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.4
	月経過多	7	8.1	6	7.1	4	4.8	7	8.6	3	3.8	4	5.1	5	6.4	3	3.9	2	2.6	3	4.1	1	1.4	0	0.0	2	2.8	1	3.4
	不正子宮出血	41	47.7	53	62.4	28	33.7	23	28.4	37	46.8	35	44.3	22	28.2	41	53.2	27	35.5	16	21.6	39	54.9	26	36.6	12	16.9	5	17.2
	希発月経	22	25.6	24	28.2	5	6.0	30	37.0	16	20.3	6	7.6	33	42.3	11	14.3	4	5.3	28	37.8	14	19.7	4	5.6	2	2.8	6	20.7
	卵巣嚢胞	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	頻発月経	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	陰部そう痒症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	子宮ポリープ	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	乳房不快感	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	外陰腟そう痒症	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	2	2.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		0	0.0	2	2.4	0	0.0	3	3.7	0	0.0	1	1.3	0	0.0	2	2.6	0	0.0	1	1.4	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0
	喘息	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0
	呼吸困難	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	アレルギー性鼻炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.4	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0
	口腔咽頭痛	0	0.0	2	2.4	0	0.0	3	3.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害		1	1.2	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	6.9
	ざ瘡	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	6.9
	湿疹	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	蕁麻疹	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血管障害		1	1.2	0	0.0	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	ほてり	1	1.2	0	0.0	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

表 2.7.4.2-12　NPC-16 周期群における副作用発現率の経時的推移（第Ⅲ相長期投与比較試験）

周期	1周期		2周期		3周期		4周期		5周期		6周期		7周期		8周期		9周期		10周期		11周期		12周期		13周期		13周期超	
投与期間	～4週間		～8週間		～12週間		～16週間		～20週間		～24週間		～28週間		～32週間		～36週間		～40週間		～44週間		～48週間		～52週間		52週間超	
対象例数	82例		81例		80例		79例		78例		77例		74例		73例		73例		73例		72例		71例		70例		18例	
器官分類(SOC) 基本語(PT)	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
総発現例数	43	52.4	25	30.9	28	35.0	23	29.1	22	28.2	16	20.8	23	31.1	21	28.8	19	26.0	16	21.9	14	19.4	23	32.4	17	24.3	8	44.4
血液およびリンパ系障害	1	1.2	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
貧血	1	1.2	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
鉄欠乏性貧血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
心臓障害	1	1.2	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0
動悸	1	1.2	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0
耳および迷路障害	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
突発性難聴	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
胃腸障害	13	15.9	2	2.5	4	5.0	1	1.3	2	2.6	3	3.9	3	4.1	1	1.4	3	4.1	2	2.7	2	2.8	2	2.8	1	1.4	0	0.0
腹部不快感	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
下腹部痛	2	2.4	2	2.5	2	2.5	0	0.0	1	1.3	3	3.9	2	2.7	1	1.4	2	2.7	2	2.7	2	2.8	2	2.8	1	1.4	0	0.0
上腹部痛	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
便秘	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
悪心	7	8.5	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
嘔吐	3	3.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
倦怠感	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
浮腫	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
臨床検査	0	0.0	1	1.2	0	0.0	2	2.5	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.6
血中フィブリノゲン増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.6
血中鉄減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血圧上昇	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ヘマトクリット減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ヘモグロビン減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
プラスミノーゲン減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
プロテインＣ減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
プロトロンビン時間延長	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
体重増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
アンチトロンビンＩＩＩ減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
プロテインＳ減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
背部痛	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
神経系障害	3	3.7	5	6.2	4	5.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.4	1	1.4	1	1.4	1	1.4	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0
頭痛	3	3.7	5	6.2	3	3.8	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.4	1	1.4	1	1.4	1	1.4	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0
感覚鈍麻	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
精神障害	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
不快気分	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
生殖系および乳房障害	36	43.9	22	27.2	21	26.3	20	25.3	21	26.9	14	18.2	20	27.0	20	27.4	16	21.9	13	17.8	14	19.4	21	29.6	16	22.9	7	38.9
無月経	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
月経困難症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
過少月経	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
月経過多	2	2.4	2	2.5	2	2.5	3	3.8	3	3.8	2	2.6	0	0.0	2	2.7	4	5.5	2	2.7	2	2.8	2	2.8	3	4.3	1	5.6
不正子宮出血	34	41.5	18	22.2	19	23.8	18	22.8	14	17.9	10	13.0	17	23.0	18	24.7	11	15.1	11	15.1	13	18.1	18	25.4	13	18.6	5	27.8
希発月経	4	4.9	4	4.9	0	0.0	0	0.0	4	5.1	3	3.9	1	1.4	2	2.7	2	2.7	1	1.4	2	2.8	4	5.6	0	0.0	2	11.1
卵巣嚢胞	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
月経前症候群	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
腟分泌物	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0
乳房不快感	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

表 2.7.4.2-13　NPC-16 連続群における副作用発現率の経時的推移（第Ⅲ相長期投与比較試験）

周期		1周期		2周期		3周期		4周期		5周期		6周期		7周期		8周期		9周期		10周期		11周期		12周期		13周期		13周期超	
投与期間		～4週間		～8週間		～12週間		～16週間		～20週間		～24週間		～28週間		～32週間		～36週間		～40週間		～44週間		～48週間		～52週間		52週間超	
対象例数		86例		85例		83例		81例		79例		79例		78例		77例		76例		74例		71例		71例		71例		29例	
器官分類(SOC) 基本語(PT)		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
総発現例数		64	74.4	64	75.3	43	51.8	53	65.4	51	64.6	44	55.7	54	69.2	54	70.1	34	44.7	48	64.9	47	66.2	32	45.1	17	23.9	11	37.9
血液およびリンパ系障害		0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	鉄欠乏性貧血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
心臓障害		0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	動悸	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
耳および迷路障害		1	1.2	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	回転性めまい	1	1.2	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
胃腸障害		14	16.3	9	10.6	11	13.3	3	3.7	11	13.9	2	2.5	2	2.6	7	9.1	5	6.6	3	4.1	5	7.0	5	7.0	1	1.4	0	0.0
	腹部不快感	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	腹痛	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	下腹部痛	7	8.1	5	5.9	10	12.0	1	1.2	8	10.1	1	1.3	1	1.3	7	9.1	5	6.6	3	4.1	5	7.0	5	7.0	1	1.4	0	0.0
	上腹部痛	0	0.0	0	0.0	1	1.2	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	便秘	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	胃炎	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	悪心	6	7.0	3	3.5	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	嘔吐	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態		1	1.2	2	2.4	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	倦怠感	0	0.0	2	2.4	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	浮腫	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	口渇	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
臨床検査		0	0.0	1	1.2	0	0.0	6	7.4	0	0.0	1	1.3	1	1.3	2	2.6	0	0.0	1	1.4	0	0.0	1	1.4	0	0.0	2	6.9
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.4
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.4
	血中クレアチニン増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	血中フィブリノゲン増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	血中鉄減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	血中乳酸脱水素酵素増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.4
	血中トリグリセリド増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	フィブリンDダイマー増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.4
	ヘマトクリット減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	4	4.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	ヘモグロビン減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	4	4.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	プラスミノーゲン増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	赤血球数減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	体重増加	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0
	血小板数増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.4
筋骨格系および結合組織障害		1	1.2	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	背部痛	1	1.2	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	子宮平滑筋腫	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
神経系障害		6	7.0	2	2.4	4	4.8	3	3.7	1	1.3	3	3.8	1	1.3	3	3.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0
	浮動性めまい	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	頭痛	5	5.8	2	2.4	4	4.8	3	3.7	1	1.3	2	2.5	1	1.3	3	3.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0
精神障害		1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	不快気分	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
生殖系および乳房障害		59	68.6	61	71.8	33	39.8	52	64.2	50	63.3	42	53.2	52	66.7	50	64.9	34	44.7	45	60.8	44	62.0	30	42.3	16	22.5	9	31.0
	無月経	5	5.8	2	2.4	0	0.0	3	3.7	3	3.8	2	2.5	6	7.7	2	2.6	1	1.3	5	6.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	乳房痛	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	過少月経	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	3.9	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0
	月経過多	7	8.1	6	7.1	4	4.8	7	8.6	3	3.8	4	5.1	5	6.4	3	3.9	2	2.6	3	4.1	1	1.4	0	0.0	2	2.8	1	3.4
	不正子宮出血	41	47.7	53	62.4	28	33.7	23	28.4	37	46.8	35	44.3	22	28.2	41	53.2	26	34.2	16	21.6	39	54.9	26	36.6	12	16.9	4	13.8
	希発月経	22	25.6	24	28.2	5	6.0	30	37.0	16	20.3	6	7.6	33	42.3	11	14.3	4	5.3	28	37.8	14	19.7	4	5.6	2	2.8	5	17.2
	頻発月経	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	乳房不快感	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	呼吸困難	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害		1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	ざ瘡	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血管障害		1	1.2	0	0.0	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	ほてり	1	1.2	0	0.0	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

2.7.4.2.1.2 死亡

いずれの試験においても、死亡例は認められなかった。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

(1) PK/PD 試験（健康成人女性）

重篤な有害事象は認められなかった。

(2) 第Ⅲ相長期投与比較試験（月経困難症患者）

その他の重篤な有害事象及び副作用の発現率を表 2.7.4.2-14 に、本剤で発現したその他の重篤な有害事象の叙述を表 2.7.4.2-15 に示した。

NPC-16投与群241例において認められた、その他の重篤な有害事象の発現率は3.3%(8/241例）であった。重篤な有害事象の内訳は、「埋伏歯」、「顎骨嚢胞」、「感染性腸炎」、「子宮内膜症」、「発熱」、「肝機能異常」、「細菌性扁桃炎」、「視神経脊髄炎スペクトラム障害」、「虫垂炎」、「サイトメガロウイルス感染」各 1 件の計 10 件（8 例）であり、いずれも重篤性は「治療のために入院が必要なもの」であり、いずれも治験責任医師により本剤との因果関係は否定された。

表 2.7.4.2-14　その他の重篤な有害事象及び副作用の発現率

投与群	NPC-16周期群		NPC-16連続群		プラセボ群(周期)*		NPC-16投与群		プラセボ群(プラセボ)**	
対象例数	82	例	86	例	73	例	241	例	80	例
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
有害事象	2	2.4	4	4.7	2	2.7	8	3.3	0	0.0
副作用	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

*：プラセボ群でNPC-16周期投与開始以降に発現した事象
**：プラセボ群でプラセボを投与した期間（投与1～4周期）に発現した事象

表 2.7.4.2-15　その他の重篤な有害事象の叙述（第Ⅲ相長期投与比較試験）

発現時投与群	被験者識別コード	有害事象名 #1	既知／未知	重篤性 #2	重症度	治験薬の継続状況	投与期間	経過
NPC-16 周期群	A16-08	埋伏歯[左側下顎水平埋状智歯]	未知	3	中等度	継続	308日間	[redacted]（治験薬投与開始 265 日目） 左頬が腫れていたため、他院受診。 投与289日目 左側下顎水平埋伏智歯、左上顎骨嚢胞と診断。 投与299日目 全身麻酔下で下顎智歯抜歯術、嚢胞摘出術が予定されたため、治験中止とし、現在服用している治験薬シートをもって服用を終了するよう指示。 投与363日目 入院。 投与364日目 下顎智歯抜歯術、左上顎骨嚢胞摘出術を実施。 投与367日目 退院。 治験薬との因果関係：治験薬の薬理作用から本事象が発現するとは考えにくいため、治験薬との因果関係は関連なしと判断された。
	A16-08	顎骨嚢胞[左上顎骨嚢胞]	未知	3	中等度	継続	308日間	投与265日目 左頬が腫れていたため、他院受診。 [redacted]（治験薬投与開始 289 日目） 左上顎骨嚢胞、左側下顎水平埋伏智歯と診断。 投与299日目 全身麻酔下で嚢胞摘出術、下顎智歯抜歯術が予定されたため、治験中止とし、現在服用している治験薬シートをもって服用を終了するよう指示。 投与363日目 入院。 投与364日目 左上顎骨嚢胞摘出術、下顎智歯抜歯術を実施。 投与367日目 退院。 治験薬との因果関係：治験薬の薬理作用から本事象が発現するとは考えにくいため、治験薬との因果関係は関連なしと判断された。
	B17-51	感染性腸炎[急性感染性腸炎]	未知	3	重度	継続	364日間	[redacted]（治験薬投与開始 316 日目） 腹痛、発熱の症状にて他院入院。急性感染性腸炎と診断。抗生剤による薬物治療を開始。 投与321日目 症状消失し、退院。 治験薬との因果関係：急性感染症のため、治験薬との因果関係は関連なしと判断された。

※ 情報提供時に、投与期間は「投与日数」に、経過欄の日数は「投与開始からの日数」に置き換えを行った。

表 2.7.4.2-15　その他の重篤な有害事象の叙述（第Ⅲ相長期投与比較試験）（続き）

発現時投与群	被験者識別コード	有害事象名 #1	既知／未知	重篤性 #2	重症度	治験薬の継続状況	投与期間	経過
NPC-16 連続群	A03-04	子宮内膜症[卵巣チョコレートのう腫の増大]	未知	3	中等度	継続	364日間	[redacted]（治験薬投与開始 104 日目） 左卵巣チョコレート嚢胞の大きさが、64mm×56mm×50mm に増大していることを確認。 投与398日目 その後、顕著な増大は認められなかったが、縮小傾向が認められないため、他院での手術を選択。 投与478日目 入院。 投与479日目 腹腔鏡手術実施。 投与481日目 退院。 治験薬との因果関係：原疾患の影響によるものであり、治験薬との因果関係は関連なしと判断された。
	B02-51	発熱[発熱]	未知	3	中等度	中止	175日間	[redacted]（治験薬投与開始 170 日目） 発熱、頭痛発現。 投与174日目 発熱が持続し、頭痛、倦怠感、嘔気があるため他院受診。採血実施 投与176日目 投与174日目の採血結果にて、肝機能障害を認めたため入院。薬物治療を開始。投与176日目の採血結果は、AST 96、ALT 154、ALP 544、γ-GTP 376 であった。 投与184日目 症状改善し、退院 投与190日目 発熱等の症状消失。 投与225日目 肝機能障害消失 治験薬との因果関係：ウイルス感染によるものであり、治験薬との因果関係は関連なしと判断された。

※ 情報提供時に、投与期間は「投与日数」に、経過欄の日数は「投与開始からの日数」に置き換えを行った。

表 2.7.4.2-15　その他の重篤な有害事象の叙述（第Ⅲ相長期投与比較試験）（続き）

発現時投与群	被験者識別コード	有害事象名 #1	既知／未知	重篤性 #2	重症度	治験薬の継続状況	投与期間	経過
NPC-16 連続群	B02-51	肝機能異常[肝機能障害]	既知	3	中等度	中止	175日間	投与170日目 発熱、頭痛発現。 [redacted]（治験薬投与開始 174 日目） 発熱が持続し、頭痛、倦怠感、嘔気があるため他院受診。採血実施 投与176日目 投与174日目の採血結果にて、肝機能障害を認めたため入院。薬物治療を開始。投与176日目の採血結果は、AST 96、ALT 154、ALP 544、γ-GTP 376 であった。 投与184日目 症状改善し、退院 投与190日目 発熱等の症状消失。 投与225日目 肝機能障害消失 治験薬との因果関係：ウイルス感染によるものであり、治験薬との因果関係は関連なしと判断された。
	B02-71	細菌性扁桃炎[急性化膿性扁桃炎]	未知	3	中等度	継続	364日間	[redacted]（治験薬投与開始 326 日目） 急性扁桃炎と診断され、入院。 投与329日目 症状改善し、退院。 投与335日目 症状消失 治験薬との因果関係：幼少期から繰り返していること、細菌感染に起因のため、治験薬との因果関係は関連なしと判断された。
	B14-56	視神経脊髄炎スペクトラム障害[視神経脊髄炎]	未知	3	中等度	中止	217日間	[redacted]（治験薬投与開始 146 日目） 右手しびれが発現 投与224日目 他院にて視神経脊髄炎と診断され、入院し、ステロイドパルス療法、リハビリ療法を開始。 投与241日目 退院。 投与309日目 症状軽快、回復期リハビリテーションを継続。 治験薬との因果関係：本事象の発現には自己抗体が関与していると考えられるため、治験薬との因果関係は関連なしと判断された。

※ 情報提供時に、投与期間は「投与日数」に、経過欄の日数は「投与開始からの日数」に置き換えを行った。

表 2.7.4.2-15　その他の重篤な有害事象の叙述（第Ⅲ相長期投与比較試験）（続き）

発現時投与群	被験者識別コード	有害事象名 ＃1	既知／未知	重篤性 ＃2	重症度	治験薬の継続状況	投与期間	経過
プラセボ群(周期)*	A16-09	虫垂炎[急性虫垂炎]	未知	3	重度	中止	143日間	[redacted]（治験薬投与開始 143 日目） 吐気、嘔吐、胃痛、下腹部痛、発熱症状あり。 投与144日目 他院にて急性虫垂炎と診断され、入院。抗生剤による薬物治療を開始。 投与153日目 症状消失し、退院。 治験薬との因果関係：治験薬の作用機序からありとする合理的な理由がないため、治験薬との因果関係は関連なしと判断された。
	B07-52	サイトメガロウイルス感染[サイトメガロウイルス感染症]	未知	3	重度	継続	364日間	[redacted]（治験薬投与開始 325 日目） 頭痛発現。 投与330日目 頭痛、発熱のため他院に入院。ウイルス感染症と診断。 ロキソニン錠にて対処。 投与332日目 退院。 投与341日目 症状消失。 治験薬との因果関係：感染によるものであり、治験薬との因果関係は関連なしと判断された。

＃1：MedDRA（PT）[症例報告書の医師記載有害事象名]
＃2：重篤性の判断基準
1. 死亡
2. 死亡につながるおそれのある症例
3. 治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされる症例
4. 障害
5. 障害につながるおそれのある症例
6. 1 から 5 までに掲げる症例に準じて重篤である症例
7. 後世代における先天性の疾病又は異常

＊：プラセボ群で NPC-16 周期投与開始以降に発現した有害事象

※ 情報提供時に、投与期間は「投与日数」に、経過欄の日数は「投与開始からの日数」に置き換えを行った。

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

CTD2.5.5 で記述したとおり、本剤の臨床試験における「その他の重要な有害事象」を治験薬投与中止に至った有害事象とした。

(1) PK/PD 試験（健康成人女性）

重要な有害事象は認められなかった。

(2) 第Ⅲ相長期投与比較試験（月経困難症患者）

有害事象による中止状況を表 2.7.4.2-16 に示した。また、その他の重要な有害事象の叙述を表 2.7.4.2-17 に示した。

NPC-16 投与群の重要な有害事象の発現率は、4.1%（10/241 例）であり、内訳は、NPC-16 周期群で 2 例（2 件）、NPC-16 連続群で 6 例（6 件）、プラセボ群の NPC-16 周期投与開始以降の期間で 2 例（2 件）に認められた。プラセボ群のプラセボ投与期間における発現率は 3.8%（3/80 例）であり、NPC-16 投与群はプラセボ群と同程度の発現率であった。その他の重要な副作用の発現率は、NPC-16 投与群で 2.1%（5/241 例）であり、内訳は NPC-16 周期群で 1 例（1 件）、NPC-16 連続群で 3 例（3 件）、プラセボ群の NPC-16 周期投与開始以降の期間で 1 例（1 件）に認められた。プラセボ群のプラセボ投与期間における発現率は 3.8%（3/80 例）であり、NPC-16 投与群はプラセボ群と同程度の発現率であった。重要な副作用は、原疾患の悪化である月経困難症以外はすべて本剤と同一有効成分のトリキュラー錠 21 及びトリキュラー錠 28（以下、「トリキュラー錠」という）を含む低用量 EP 配合剤の使用上の注意から予測される範囲のものであった。

表 2.7.4.2-16　有害事象及び副作用による中止状況

投与群	NPC-16周期群		NPC-16連続群		プラセボ群(周期)*		NPC-16投与群		プラセボ群(プラセボ)**	
対象例数	82	例	86	例	73	例	241	例	80	例
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
有害事象	2	2.4	6	7.0	2	2.7	10	4.1	3	3.8
副作用	1	1.2	3	3.5	1	1.4	5	2.1	3	3.8

*：プラセボ群でNPC-16周期投与開始以降に発現した事象
**：プラセボ群でプラセボを投与した期間（投与1～4周期）に発現した事象

表 2.7.4.2-17　その他の重要な有害事象の叙述（第Ⅲ相長期投与比較試験）

発現時投与群	被験者識別コード	有害事象名 ＃1	重症度	治験薬の継続状況	投与期間	経過
NPC-16 周期群	A01-03	月経困難症 ［月経困難症の悪化］	中等度	中止	142日間	発現日：投与137日目 消失日：投与169日目 治験薬との因果関係：関連あり
	B11-51	変形性脊椎症 ［頚椎症(嘔気、両手足のしびれ)］	軽度	中止	4日間	発現日： 投与3日目 軽快： 投与91日目 治験薬との因果関係：関連なし 理由：第 4 頚椎骨棘のため
NPC-16 連続群	B02-51	悪心 ［嘔気］	軽度	中止	175日間	発現日：投与174日目 消失日：投与190日目 治験薬との因果関係：関連なし 理由：ウイルス感染によるもの
	B02-62	バセドウ病 ［バセドウ氏病］	中等度	中止	257日間	発現日：投与233日目 軽快：投与296日目 治験薬との因果関係：関連なし 理由：家族的・環境的な素因　ストレスによるものと考える
	B06-51	悪心 ［嘔気］	中等度	中止	30日間	発現日： 投与2日目 消失日： 投与34日目 治験薬との因果関係：関連あり
	B06-54	倦怠感 ［倦怠感］	軽度	中止	52日間	発現日： 投与51日目 消失日： 投与59日目 治験薬との因果関係：関連あり
	B13-56	子宮頚部スミア異常 ［子宮頸部細胞診疑陽性］	軽度	中止	106日間	発現日： 投与88日目 消失日：投与151日目 治験薬との因果関係：関連なし 理由：発生機序が異なる
	B13-62	不正子宮出血 ［不正出血］	軽度	中止	49日間	発現日： 投与35日目 消失日： 投与51日目 治験薬との因果関係：関連あり
プラセボ群 (プラセボ)*	A05-06	傾眠 ［ねむけ］	軽度	中止	35日間	発現日： 投与2日目 消失日： 投与42日目 治験薬との因果関係：関連あり
		末梢性浮腫 ［下腿浮腫］	軽度	中止	35日間	発現日： 投与2日目 消失日： 投与63日目 治験薬との因果関係：関連あり
	A06-01	精神障害 ［精神不安定］	軽度	中止	56日間	発現日： 投与40日目 消失日： 投与64日目 治験薬との因果関係：関連あり
	B13-51	悪心 ［嘔気］	軽度	中止	28日間	発現日： 投与1日目 消失日： 投与42日目 治験薬との因果関係：関連あり
プラセボ群 (周期)**	A03-08	悪心 ［嘔気］	中等度	中止	142日間	発現日：投与126日目 消失日：投与152日目 治験薬との因果関係：関連あり
	A06-02	子宮内膜症 ［左卵巣チョコレートのう腫増大］	軽度	中止	255日間	発現日：投与199日目 未回復：投与305日目 治験薬との因果関係：関連なし 理由：原疾患の影響

＃1：MedDRA（PT）［症例報告書の医師記載有害事象名］
*：プラセボ群でプラセボを投与した期間（投与 1～4 周期）に発現した事象
**：プラセボ群で NPC-16 周期投与開始以降に発現した事象

※ 情報提供時に、投与期間は「投与日数」に、経過欄の発現日及び転帰日は「投与開始からの日数」に置き換えを行った。

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

第Ⅲ相長期投与比較試験における NPC-16 投与群及びプラセボ群の器官別・その他の重篤な有害事象発現率を表 2.7.4.2-18 に、器官別・その他の重要な有害事象発現率を表 2.7.4.2-19 に、器官別・その他の重要な副作用発現率を表 2.7.4.2-20 に示した。なお、その他の重篤な副作用は認められていない。

その他の重篤な有害事象、重要な有害事象及び重要な副作用の器官別発現率について、NPC-16 投与群とプラセボ群を比較した結果、いずれも有意差が認められた器官分類はなかった。

以上より、同一有効成分のトリキュラー錠における注意喚起に加えて、新たな注意喚起が必要とされるような重篤又は重要な有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.2-18　器官別・その他の重篤な有害事象発現率（第Ⅲ相長期投与比較試験）

投与群		NPC-16投与群			プラセボ群*			Fisherの
対象例数		241例			80例			直接確率法
器官分類(SOC)	基本語(PT)	件数	例数	%	件数	例数	%	p値
総発現例数			8	3.3		0	0.0	0.208
胃腸障害			1	0.4		0	0.0	1.000
	埋伏歯	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000
一般・全身障害および投与部位の状態			1	0.4		0	0.0	1.000
	発熱	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000
肝胆道系障害			1	0.4		0	0.0	1.000
	肝機能異常	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000
感染症および寄生虫症			4	1.7		0	0.0	0.575
	虫垂炎	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000
	サイトメガロウイルス感染	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000
	感染性腸炎	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000
	細菌性扁桃炎	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000
筋骨格系および結合組織障害			1	0.4		0	0.0	1.000
	顎骨嚢胞	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000
神経系障害			1	0.4		0	0.0	1.000
	視神経脊髄炎スペクトラム障害	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000
生殖系および乳房障害			1	0.4		0	0.0	1.000
	子宮内膜症	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000

＊：プラセボ群でプラセボを投与した期間（投与1～4周期）に発現した事象

表 2.7.4.2-19　器官別・その他の重要な有害事象発現率（第Ⅲ相長期投与比較試験）

投与群		NPC-16投与群			プラセボ群*			Fisherの
対象例数		241例			80例			直接確率法
器官分類(SOC)	基本語(PT)	件数	例数	%	件数	例数	%	p値
総発現例数			10	4.1		3	3.8	1.000
内分泌障害			1	0.4		0	0.0	1.000
	バセドウ病	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000
胃腸障害			3	1.2		1	1.3	1.000
	悪心	3	3	1.2	1	1	1.3	1.000
一般・全身障害および投与部位の状態			1	0.4		1	1.3	0.437
	倦怠感	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000
	末梢性浮腫	0	0	0.0	1	1	1.3	0.249
臨床検査			1	0.4		0	0.0	1.000
	子宮頚部スミア異常	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000
筋骨格系および結合組織障害			1	0.4		0	0.0	1.000
	変形性脊椎症	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000
神経系障害			0	0.0		1	1.3	0.249
	傾眠	0	0	0.0	1	1	1.3	0.249
精神障害			0	0.0		1	1.3	0.249
	精神障害	0	0	0.0	1	1	1.3	0.249
生殖系および乳房障害			3	1.2		0	0.0	0.576
	月経困難症	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000
	子宮内膜症	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000
	不正子宮出血	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000

*：プラセボ群でプラセボを投与した期間（投与1～4周期）に発現した事象

表 2.7.4.2-20　器官別・その他の重要な副作用発現率（第Ⅲ相長期投与比較試験）

投与群		NPC-16投与群			プラセボ群*			Fisherの
対象例数		241例			80例			直接確率法
器官分類(SOC)	基本語(PT)	件数	例数	%	件数	例数	%	p値
総発現例数			5	2.1		3	3.8	0.417
胃腸障害			2	0.8		1	1.3	1.000
	悪心	2	2	0.8	1	1	1.3	1.000
一般・全身障害および投与部位の状態			1	0.4		1	1.3	0.437
	倦怠感	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000
	末梢性浮腫	0	0	0.0	1	1	1.3	0.249
神経系障害			0	0.0		1	1.3	0.249
	傾眠	0	0	0.0	1	1	1.3	0.249
精神障害			0	0.0		1	1.3	0.249
	精神障害	0	0	0.0	1	1	1.3	0.249
生殖系および乳房障害			2	0.8		0	0.0	1.000
	月経困難症	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000
	不正子宮出血	1	1	0.4	0	0	0.0	1.000

*：プラセボ群でプラセボを投与した期間（投与1～4周期）に発現した事象

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

その他の重篤な有害事象の叙述は、「5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書」に添付した総括報告書（報告書番号 5.3.5.1-1）及び「5.3.7.3　重篤な有害事象一覧表」に試験別に示した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

重篤な有害事象とみなされた臨床検査値異常は、1例に認められた。発現した事象は「肝機能異常」で、重篤性は「治療のための入院が必要なもの」であり、治験薬との因果関係は否定された。本事象については、CTD2.7.4.2.1.3に示した。重要な臨床検査値異常はなかった。

2.7.4.3.1 臨床検査値の推移

第Ⅲ相長期投与比較試験における臨床検査値（血液学的検査）の推移を表2.7.4.3-1に、臨床検査値（血液生化学的検査）の推移を表2.7.4.3-2に、臨床検査値（凝固機能検査）の推移を表2.7.4.3-3に、臨床検査値（尿検査）の推移を表2.7.4.3-4に示した。

(1) 一般臨床検査

［血液学的検査項目］

NPC-16周期群で有意な増加を認めた項目は、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値であった。NPC-16連続群で有意な増加を認めた項目は、赤血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値であり、有意な減少を認めた項目は、血小板数であった。いずれの変動も基準値内の変動であった。

［血液生化学的検査項目］

NPC-16周期群で有意な増加を認めた項目は、AST、ALT、γ-GTP、総コレステロール、トリグリセリド、クレアチニン、Feであり、有意な減少を認めた項目は総蛋白、アルブミン、AST、ALT、γ-GTP、Al-P、総コレステロール、HDL-コレステロール、Ca、P、Na、Clであった。NPC-16連続群で有意な増加を認めた項目は、AST、ALT、γ-GTP、LDH、トリグリセリド、クレアチニン、Fe、Kであり、有意な減少を認めた項目は、総蛋白、アルブミン、AST、Al-P、総ビリルビン、総コレステロール、HDL-コレステロール、Ca、P、Na、Clであった。いずれの変動も基準値内の変動であった。

(2) 凝固・線溶系検査

NPC-16周期群で有意な増加を認めた項目は、フィブリノーゲン、プラスミノーゲン、プロテインSであり、有意な減少を認めた項目はPT、APTT、AT-Ⅲであった。NPC-16連続群で有意な増加を認めた項目は、フィブリノーゲン、プラスミノーゲン、プロテインSであり、有意な減少を認めた項目はPT、APTT、AT-Ⅲであった。いずれの変動も基準値内の変動であった。

(3) 尿検査

NPC-16周期群及びNPC-16連続群において、有意な変動は認められなかった。

表 2.7.4.3-1　臨床検査値（血液学的検査）の推移（第Ⅲ相長期投与比較試験）

検査項目/単位/基準値/投与群/周期					実測値 例数	実測値 平均値	実測値 標準偏差	変化量 例数	変化量 平均値	変化量 標準偏差	変化量 1標本Wilcoxon検定*
白血球数	/mcL	3300-9000	NPC-16 周期群	ベースライン(-2周期)	79	5940.5	1400.78				
				3周期	79	6154.4	1737.65	79	213.9	1626.21	0.544
				6周期	75	6222.7	1675.87	75	241.3	1425.17	0.201
				9周期	73	6119.2	1695.31	73	141.1	1718.76	0.689
				13周期	69	5966.7	1551.82	69	-98.6	1474.64	0.829
			NPC-16 連続群	ベースライン(-2周期)	80	6151.3	1664.14				
				3周期	80	6325.0	1726.82	80	173.8	1579.12	0.470
				6周期	79	6087.3	1890.89	79	-84.8	1356.57	0.710
				9周期	73	5979.5	1797.22	73	-221.9	1814.93	0.195
				13周期	71	6016.9	1567.98	71	-177.5	1349.73	0.399
			プラセボ群	ベースライン(-2周期)	74	6086.5	1186.61				
				3周期	74	5825.7	1478.90	74	-260.8	1614.05	0.066
				6周期	70	5901.4	1295.64	70	-175.7	1258.30	0.353
				9周期	65	5904.6	1177.18	65	-153.8	1245.88	0.426
				13周期	60	5740.0	1324.76	60	-291.7	1407.04	0.162
血小板数	X10*4/mcL	14.0-34.0	NPC-16 周期群	ベースライン(-2周期)	79	25.96	6.015				
				3周期	79	25.82	5.484	79	-0.14	3.130	0.643
				6周期	75	25.78	6.045	75	-0.11	3.171	0.933
				9周期	73	25.61	5.679	73	-0.20	3.084	0.933
				13周期	69	25.83	5.135	69	-0.34	3.691	0.590
			NPC-16 連続群	ベースライン(-2周期)	80	25.66	5.400				
				3周期	80	26.18	6.112	80	0.52	4.054	0.518
				6周期	79	25.47	5.357	79	-0.25	3.679	0.730
				9周期	73	24.56	5.158	73	-0.85	3.601	0.040
				13周期	71	25.03	5.849	71	-0.24	4.067	0.207
			プラセボ群	ベースライン(-2周期)	74	25.37	5.157				
				3周期	74	25.29	4.689	74	-0.08	2.984	0.701
				6周期	70	25.24	5.184	70	-0.14	3.287	0.538
				9周期	65	24.42	4.455	65	-1.01	3.556	0.040
				13周期	60	24.66	5.025	60	-0.68	3.292	0.201
赤血球数	X10*4/mcL	380-500	NPC-16 周期群	ベースライン(-2周期)	79	431.56	33.993				
				3周期	79	427.29	30.041	79	-4.27	24.425	0.073
				6周期	75	431.31	33.599	75	-1.52	24.522	0.717
				9周期	73	432.84	34.234	73	0.38	22.997	0.864
				13周期	69	438.83	35.076	69	5.42	23.231	0.073
			NPC-16 連続群	ベースライン(-2周期)	80	434.96	33.555				
				3周期	80	430.65	39.960	80	-4.31	29.245	0.267
				6周期	79	440.82	37.853	79	6.10	26.325	0.028
				9周期	73	433.60	35.481	73	-0.90	23.167	0.685
				13周期	71	441.49	37.733	71	8.56	24.082	0.005
			プラセボ群	ベースライン(-2周期)	74	434.84	31.106				
				3周期	74	428.97	29.706	74	-5.86	22.591	0.023
				6周期	70	432.73	28.600	70	-2.46	22.048	0.240
				9周期	65	435.75	34.441	65	2.22	28.178	0.560
				13周期	60	439.98	29.133	60	5.77	20.887	0.033
ヘモグロビン値	g/dL	11.5-15.0	NPC-16 周期群	ベースライン(-2周期)	79	12.62	1.237				
				3周期	79	12.58	1.056	79	-0.03	0.919	0.350
				6周期	75	12.85	0.899	75	0.16	0.855	0.073
				9周期	73	12.93	0.869	73	0.26	0.835	0.011
				13周期	69	13.07	0.829	69	0.39	0.863	<0.001
			NPC-16 連続群	ベースライン(-2周期)	80	12.75	1.139				
				3周期	80	12.64	1.315	80	-0.11	1.123	0.439
				6周期	79	13.12	1.025	79	0.38	0.968	<0.001
				9周期	73	12.98	0.834	73	0.21	0.977	0.149
				13周期	71	13.28	0.913	71	0.55	1.089	<0.001
			プラセボ群	ベースライン(-2周期)	74	12.62	1.264				
				3周期	74	12.61	1.141	74	-0.02	0.849	0.318
				6周期	70	12.67	1.179	70	0.07	0.862	0.645
				9周期	65	12.89	0.934	65	0.35	1.016	0.009
				13周期	60	13.15	0.829	60	0.58	1.018	<0.001
ヘマトクリット値	%	34.8-45.0	NPC-16 周期群	ベースライン(-2周期)	79	38.18	3.243				
				3周期	79	38.30	2.818	79	0.12	2.534	0.988
				6周期	75	39.04	2.532	75	0.64	2.447	0.019
				9周期	73	38.95	2.451	73	0.62	2.372	0.031
				13周期	69	39.04	2.386	69	0.67	2.532	0.047
			NPC-16 連続群	ベースライン(-2周期)	80	38.41	3.117				
				3周期	80	38.35	3.818	80	-0.07	3.295	0.727
				6周期	79	39.73	2.937	79	1.35	2.837	<0.001
				9周期	73	39.01	2.466	73	0.55	2.706	0.209
				13周期	71	39.57	2.672	71	1.20	2.920	0.001
			プラセボ群	ベースライン(-2周期)	74	38.25	3.350				
				3周期	74	38.33	3.233	74	0.08	2.449	0.907
				6周期	70	38.55	3.166	70	0.37	2.498	0.214
				9周期	65	38.98	2.616	65	0.99	2.847	0.003
				13周期	60	39.28	2.346	60	1.18	2.641	0.002

*：ベースライン値(-2 周期)からの変化量の検定

表 2.7.4.3-2　臨床検査値（血液生化学的検査）の推移（第Ⅲ相長期投与比較試験）

検査項目/単位/基準値/投与群/周期				要約統計量	実測値 例数	実測値 平均値	実測値 標準偏差	変化量 例数	変化量 平均値	変化量 標準偏差	変化量 1標本Wilcoxon検定*
総蛋白	g/dL	6.7-8.3	NPC-16 周期群	ベースライン(-2周期)	79	7.17	0.384				
				3周期	79	7.07	0.380	79	-0.10	0.338	0.004
				6周期	75	7.11	0.358	75	-0.08	0.352	0.031
				9周期	73	7.09	0.359	73	-0.10	0.355	0.011
				13周期	69	7.06	0.319	69	-0.14	0.323	<0.001
			NPC-16 連続群	ベースライン(-2周期)	80	7.21	0.417				
				3周期	80	7.07	0.352	80	-0.14	0.381	0.001
				6周期	79	7.11	0.404	79	-0.09	0.429	0.056
				9周期	73	6.93	0.381	73	-0.26	0.380	<0.001
				13周期	71	7.07	0.399	71	-0.13	0.400	0.015
			プラセボ群	ベースライン(-2周期)	74	7.14	0.397				
				3周期	74	7.05	0.354	74	-0.09	0.384	0.027
				6周期	70	7.00	0.339	70	-0.15	0.361	0.001
				9周期	65	7.02	0.331	65	-0.16	0.424	0.005
				13周期	60	7.04	0.385	60	-0.13	0.372	0.010
アルブミン	g/dL	3.8-5.3	NPC-16 周期群	ベースライン(-2周期)	79	4.47	0.242				
				3周期	79	4.32	0.224	79	-0.15	0.205	<0.001
				6周期	75	4.36	0.218	75	-0.12	0.220	<0.001
				9周期	73	4.36	0.253	73	-0.11	0.219	<0.001
				13周期	69	4.36	0.216	69	-0.12	0.212	<0.001
			NPC-16 連続群	ベースライン(-2周期)	80	4.55	0.241				
				3周期	80	4.35	0.229	80	-0.19	0.225	<0.001
				6周期	79	4.40	0.261	79	-0.14	0.261	<0.001
				9周期	73	4.34	0.209	73	-0.20	0.254	<0.001
				13周期	71	4.43	0.232	71	-0.11	0.243	<0.001
			プラセボ群	ベースライン(-2周期)	74	4.50	0.256				
				3周期	74	4.42	0.213	74	-0.08	0.234	0.003
				6周期	70	4.33	0.231	70	-0.17	0.237	<0.001
				9周期	65	4.36	0.193	65	-0.15	0.258	<0.001
				13周期	60	4.39	0.258	60	-0.13	0.253	<0.001
AST(GOT)	U/L	10-40	NPC-16 周期群	ベースライン(-2周期)	79	19.3	9.72				
				3周期	79	17.5	3.22	79	-1.8	8.69	0.012
				6周期	75	18.3	3.24	75	-0.9	8.73	0.579
				9周期	73	19.0	4.47	73	-0.3	8.32	0.013
				13周期	69	20.4	7.39	69	1.0	9.86	<0.001
			NPC-16 連続群	ベースライン(-2周期)	80	18.5	3.59				
				3周期	80	17.8	3.76	80	-0.7	3.31	0.004
				6周期	79	19.2	4.52	79	0.7	3.89	0.243
				9周期	73	19.5	7.56	73	1.1	7.07	0.267
				13周期	71	21.0	11.00	71	2.6	9.20	0.004
			プラセボ群	ベースライン(-2周期)	74	19.1	4.97				
				3周期	74	19.2	4.29	74	0.1	4.10	0.277
				6周期	70	18.0	3.21	70	-1.1	3.63	0.002
				9周期	65	18.7	3.44	65	-0.6	3.93	0.314
				13周期	60	20.8	6.14	60	1.3	4.42	0.047
ALT(GPT)	U/L	5-45	NPC-16 周期群	ベースライン(-2周期)	79	13.7	6.42				
				3周期	79	12.4	4.75	79	-1.3	4.82	0.009
				6周期	75	13.7	4.92	75	0.1	5.14	0.409
				9周期	73	14.5	7.17	73	0.9	5.23	0.045
				13周期	69	16.6	10.68	69	2.9	8.41	0.001
			NPC-16 連続群	ベースライン(-2周期)	80	13.4	5.74				
				3周期	80	12.9	5.60	80	-0.5	5.93	0.050
				6周期	79	14.3	6.34	79	0.9	5.63	0.099
				9周期	73	14.9	10.77	73	1.6	10.55	0.127
				13周期	71	17.2	15.00	71	3.8	12.72	<0.001
			プラセボ群	ベースライン(-2周期)	74	13.9	6.99				
				3周期	74	15.0	7.08	74	1.1	6.05	0.019
				6周期	70	12.4	4.80	70	-1.5	5.18	<0.001
				9周期	65	13.5	5.68	65	-0.5	5.56	0.559
				13周期	60	17.5	11.49	60	3.3	8.09	0.001
γ-GTP	U/L	30以下	NPC-16 周期群	ベースライン(-2周期)	79	18.6	32.89				
				3周期	79	18.3	22.62	79	-0.3	13.07	0.032
				6周期	75	21.6	30.58	75	2.6	8.16	<0.001
				9周期	73	22.6	38.31	73	3.6	8.47	<0.001
				13周期	69	23.8	48.16	69	4.2	15.31	<0.001
			NPC-16 連続群	ベースライン(-2周期)	80	15.4	9.06				
				3周期	80	17.4	9.14	80	1.9	7.02	<0.001
				6周期	79	19.1	10.87	79	3.7	7.33	<0.001
				9周期	73	18.8	9.79	73	3.8	7.79	<0.001
				13周期	71	19.3	11.99	71	4.1	8.42	<0.001
			プラセボ群	ベースライン(-2周期)	74	17.9	14.58				
				3周期	74	18.2	16.84	74	0.3	6.10	0.803
				6周期	70	18.5	16.08	70	0.6	5.10	0.303
				9周期	65	20.6	16.83	65	2.4	6.72	<0.001
				13周期	60	23.4	29.92	60	4.9	17.36	<0.001

表 2.7.4.3-2　臨床検査値（血液生化学的検査）の推移（第Ⅲ相長期投与比較試験）（続き）

検査項目/単位/基準値/投与群/周期				要約統計量	実測値 例数	実測値 平均値	実測値 標準偏差	変化量 例数	変化量 平均値	変化量 標準偏差	変化量 1標本Wilcoxon検定*
Al-P	U/L	100-325	NPC-16 周期群	ベースライン(-2周期)	79	176.8	66.16				
				3周期	79	153.3	49.51	79	-23.5	30.48	<0.001
				6周期	75	158.7	57.56	75	-17.7	33.62	<0.001
				9周期	73	159.4	61.59	73	-17.7	26.56	<0.001
				13周期	69	179.0	80.22	69	-1.2	28.79	0.588
			NPC-16 連続群	ベースライン(-2周期)	80	172.1	46.59				
				3周期	80	149.0	40.09	80	-23.1	31.34	<0.001
				6周期	79	150.2	42.03	79	-22.1	23.05	<0.001
				9周期	73	151.0	41.26	73	-19.2	30.37	<0.001
				13周期	71	167.3	39.40	71	-1.4	25.82	0.501
			プラセボ群	ベースライン(-2周期)	74	178.5	44.63				
				3周期	74	175.0	37.93	74	-3.5	22.28	0.193
				6周期	70	152.6	35.94	70	-25.4	25.06	<0.001
				9周期	65	155.4	38.23	65	-23.9	24.42	<0.001
				13周期	60	174.9	51.54	60	-4.1	37.15	0.116
LDH	U/L	120-240	NPC-16 周期群	ベースライン(-2周期)	79	149.4	22.44				
				3周期	79	150.5	22.37	79	1.1	17.40	0.508
				6周期	75	151.6	20.14	75	1.5	17.87	0.189
				9周期	73	153.0	20.62	73	2.7	17.78	0.099
				13周期	69	153.9	24.34	69	3.2	20.48	0.176
			NPC-16 連続群	ベースライン(-2周期)	80	153.1	25.24				
				3周期	80	155.2	22.21	80	2.2	15.11	0.045
				6周期	79	155.0	25.69	79	2.0	19.23	0.300
				9周期	73	153.4	24.69	73	1.8	16.53	0.246
				13周期	71	150.6	28.46	71	-0.4	19.28	0.436
			プラセボ群	ベースライン(-2周期)	74	152.3	20.09				
				3周期	74	153.7	20.95	74	1.4	12.55	0.377
				6周期	70	153.2	20.27	70	0.3	14.97	0.850
				9周期	65	154.4	20.29	65	1.0	13.12	0.481
				13周期	60	154.3	17.82	60	0.8	14.26	0.981
総ビリルビン	mg/dL	0.2-1.2	NPC-16 周期群	ベースライン(-2周期)	79	0.63	0.264				
				3周期	79	0.62	0.297	79	-0.02	0.218	0.264
				6周期	75	0.61	0.298	75	-0.02	0.232	0.207
				9周期	73	0.62	0.242	73	-0.02	0.199	0.499
				13周期	69	0.67	0.258	69	0.04	0.203	0.157
			NPC-16 連続群	ベースライン(-2周期)	80	0.60	0.225				
				3周期	80	0.53	0.156	80	-0.07	0.212	0.006
				6周期	79	0.55	0.211	79	-0.05	0.206	0.015
				9周期	73	0.56	0.196	73	-0.05	0.216	0.057
				13周期	71	0.66	0.295	71	0.04	0.217	0.108
			プラセボ群	ベースライン(-2周期)	74	0.61	0.225				
				3周期	74	0.64	0.213	74	0.02	0.232	0.405
				6周期	70	0.59	0.211	70	-0.03	0.217	0.552
				9周期	65	0.61	0.219	65	0.00	0.252	0.784
				13周期	60	0.63	0.199	60	0.01	0.262	0.547
総コレステロール	mg/dL	120-219	NPC-16 周期群	ベースライン(-2周期)	79	180.5	26.20				
				3周期	79	172.7	24.92	79	-7.8	21.81	<0.001
				6周期	75	175.5	27.14	75	-4.2	21.45	0.083
				9周期	73	179.7	28.50	73	-0.4	21.75	0.788
				13周期	69	186.1	24.43	69	5.2	21.13	0.036
			NPC-16 連続群	ベースライン(-2周期)	80	182.4	34.41				
				3周期	80	171.8	25.56	80	-10.6	22.24	<0.001
				6周期	79	179.5	26.59	79	-1.9	23.44	0.737
				9周期	73	171.3	26.34	73	-9.1	22.39	0.002
				13周期	71	181.0	27.97	71	2.1	19.95	0.376
			プラセボ群	ベースライン(-2周期)	74	187.2	28.28				
				3周期	74	185.7	27.25	74	-1.5	16.23	0.494
				6周期	70	176.3	27.29	70	-12.8	17.05	<0.001
				9周期	65	181.0	29.00	65	-8.6	21.01	0.004
				13周期	60	190.2	31.88	60	0.3	21.73	0.864
HDL－コレステロール	mg/dL	40-95	NPC-16 周期群	ベースライン(-2周期)	79	70.3	14.02				
				3周期	79	63.6	13.22	79	-6.7	9.28	<0.001
				6周期	75	65.1	13.59	75	-5.1	8.86	<0.001
				9周期	73	67.4	13.01	73	-3.1	8.92	0.011
				13周期	69	65.6	12.80	69	-4.5	8.18	<0.001
			NPC-16 連続群	ベースライン(-2周期)	80	72.1	15.95				
				3周期	80	63.8	12.79	80	-8.2	9.49	<0.001
				6周期	79	66.9	13.11	79	-5.1	9.70	<0.001
				9周期	73	65.1	13.46	73	-6.6	8.99	<0.001
				13周期	71	65.8	13.70	71	-5.3	9.87	<0.001
			プラセボ群	ベースライン(-2周期)	74	73.1	13.41				
				3周期	74	71.3	13.48	74	-1.8	8.55	0.073
				6周期	70	65.6	12.94	70	-6.9	8.84	<0.001
				9周期	65	67.5	13.79	65	-5.7	8.92	<0.001
				13周期	60	68.0	14.25	60	-4.4	9.56	<0.001

表 2.7.4.3-2　臨床検査値（血液生化学的検査）の推移（第Ⅲ相長期投与比較試験）（続き）

検査項目/単位/基準値/投与群/周期				要約統計量	実測値 例数	実測値 平均値	実測値 標準偏差	変化量 例数	変化量 平均値	変化量 標準偏差	変化量 1標本Wilcoxon検定*
トリグリセリド	mg/dL	30-149	NPC-16 周期群	ベースライン(-2周期)	79	77.7	34.82				
				3周期	79	90.0	47.63	79	12.3	46.50	0.030
				6周期	75	87.8	49.81	75	10.5	45.44	0.058
				9周期	73	85.0	35.73	73	7.3	35.85	0.071
				13周期	69	97.3	48.47	69	18.4	53.60	0.003
			NPC-16 連続群	ベースライン(-2周期)	80	82.0	66.14				
				3周期	80	88.6	47.45	80	6.6	59.29	0.019
				6周期	79	89.5	47.14	79	9.4	44.68	0.003
				9周期	73	86.0	48.49	73	8.2	48.12	0.018
				13周期	71	91.2	72.31	71	12.9	56.29	0.041
			プラセボ群	ベースライン(-2周期)	74	79.5	35.96				
				3周期	74	74.1	34.06	74	-5.4	39.68	0.287
				6周期	70	88.5	48.83	70	8.4	56.74	0.172
				9周期	65	86.7	46.74	65	8.0	50.20	0.163
				13周期	60	87.2	38.77	60	8.2	45.10	0.147
BUN	mg/dL	8-23	NPC-16 周期群	ベースライン(-2周期)	79	11.5	2.76				
				3周期	79	11.3	2.75	79	-0.2	2.86	0.542
				6周期	75	11.3	2.59	75	-0.3	2.71	0.690
				9周期	73	11.4	2.33	73	-0.2	2.74	0.627
				13周期	69	11.3	2.73	69	-0.2	2.94	0.676
			NPC-16 連続群	ベースライン(-2周期)	80	11.7	2.68				
				3周期	80	11.6	2.98	80	-0.1	3.33	0.986
				6周期	79	11.3	2.49	79	-0.4	2.93	0.259
				9周期	73	11.1	2.36	73	-0.7	3.35	0.084
				13周期	71	11.7	2.60	71	-0.1	3.17	0.655
			プラセボ群	ベースライン(-2周期)	74	11.1	3.34				
				3周期	74	11.0	2.98	74	-0.1	3.32	0.725
				6周期	70	11.1	2.92	70	-0.1	3.03	0.870
				9周期	65	11.6	3.01	65	0.3	3.01	0.268
				13周期	60	11.2	2.74	60	-0.1	2.98	0.960
クレアチニン	mg/dL	0.47-0.79	NPC-16 周期群	ベースライン(-2周期)	79	0.592	0.0647				
				3周期	79	0.627	0.0731	79	0.035	0.0472	<0.001
				6周期	75	0.612	0.0712	75	0.019	0.0507	0.002
				9周期	73	0.603	0.0734	73	0.010	0.0481	0.039
				13周期	69	0.609	0.0853	69	0.015	0.0556	0.049
			NPC-16 連続群	ベースライン(-2周期)	80	0.597	0.0734				
				3周期	80	0.630	0.0915	80	0.033	0.0786	<0.001
				6周期	79	0.608	0.0802	79	0.011	0.0559	0.161
				9周期	73	0.603	0.0757	73	0.004	0.0618	0.692
				13周期	71	0.611	0.0848	71	0.012	0.0587	0.057
			プラセボ群	ベースライン(-2周期)	74	0.601	0.0707				
				3周期	74	0.614	0.0814	74	0.012	0.0617	0.061
				6周期	70	0.626	0.0731	70	0.022	0.0683	0.002
				9周期	65	0.618	0.0743	65	0.016	0.0570	0.004
				13周期	60	0.621	0.0780	60	0.015	0.0620	0.034
Ca	mg/dL	8.4-10.4	NPC-16 周期群	ベースライン(-2周期)	79	9.19	0.334				
				3周期	79	9.07	0.336	79	-0.11	0.349	0.003
				6周期	75	9.03	0.291	75	-0.16	0.330	<0.001
				9周期	73	9.01	0.336	73	-0.17	0.355	<0.001
				13周期	69	9.01	0.238	69	-0.18	0.301	<0.001
			NPC-16 連続群	ベースライン(-2周期)	80	9.27	0.324				
				3周期	80	9.10	0.322	80	-0.18	0.334	<0.001
				6周期	79	9.13	0.347	79	-0.14	0.341	0.002
				9周期	73	8.99	0.298	73	-0.29	0.317	<0.001
				13周期	71	9.09	0.318	71	-0.19	0.346	<0.001
			プラセボ群	ベースライン(-2周期)	74	9.23	0.294				
				3周期	74	9.10	0.289	74	-0.13	0.314	<0.001
				6周期	70	9.03	0.262	70	-0.20	0.349	<0.001
				9周期	65	8.97	0.294	65	-0.28	0.411	<0.001
				13周期	60	9.03	0.313	60	-0.21	0.352	<0.001
Fe	mcg/dL	40-180	NPC-16 周期群	ベースライン(-2周期)	79	82.5	42.46				
				3周期	79	101.1	53.62	79	18.6	53.28	0.002
				6周期	75	101.1	47.71	75	17.7	54.61	<0.001
				9周期	73	104.3	46.20	73	22.3	50.87	<0.001
				13周期	69	97.2	37.70	69	15.3	47.23	<0.001
			NPC-16 連続群	ベースライン(-2周期)	80	79.0	40.36				
				3周期	80	93.0	38.83	80	13.9	43.36	0.006
				6周期	79	104.2	47.48	79	25.1	48.02	<0.001
				9周期	73	101.2	41.86	73	20.6	46.70	<0.001
				13周期	71	105.5	39.30	71	25.1	50.74	<0.001
			プラセボ群	ベースライン(-2周期)	74	83.9	63.83				
				3周期	74	77.6	36.03	74	-6.3	70.50	0.989
				6周期	70	98.3	48.18	70	14.6	78.85	0.002
				9周期	65	113.4	50.63	65	29.4	85.67	<0.001
				13周期	60	94.1	42.00	60	8.1	81.47	0.056

表 2.7.4.3-2　臨床検査値（血液生化学的検査）の推移（第Ⅲ相長期投与比較試験）（続き）

検査項目/単位/基準値/投与群/周期				要約統計量	実測値 例数	実測値 平均値	実測値 標準偏差	変化量 例数	変化量 平均値	変化量 標準偏差	変化量 1標本Wilcoxon検定*
P	mg/dL	2.5-4.5	NPC-16 周期群	ベースライン(-2周期)	79	3.48	0.378				
				3周期	79	3.17	0.445	79	-0.32	0.465	<0.001
				6周期	75	3.10	0.401	75	-0.36	0.458	<0.001
				9周期	73	3.26	0.451	73	-0.19	0.448	<0.001
				13周期	69	3.30	0.417	69	-0.14	0.430	0.003
			NPC-16 連続群	ベースライン(-2周期)	80	3.59	0.408				
				3周期	80	3.15	0.491	80	-0.44	0.523	<0.001
				6周期	79	3.25	0.522	79	-0.34	0.527	<0.001
				9周期	73	3.24	0.556	73	-0.35	0.539	<0.001
				13周期	71	3.48	0.582	71	-0.11	0.553	0.044
			プラセボ群	ベースライン(-2周期)	74	3.51	0.478				
				3周期	74	3.46	0.463	74	-0.05	0.499	0.356
				6周期	70	3.09	0.440	70	-0.45	0.562	<0.001
				9周期	65	3.09	0.422	65	-0.44	0.561	<0.001
				13周期	60	3.37	0.542	60	-0.15	0.607	0.069
Na	mEq/L	137-147	NPC-16 周期群	ベースライン(-2周期)	79	140.5	1.60				
				3周期	79	139.9	1.32	79	-0.6	1.66	<0.001
				6周期	75	139.7	1.39	75	-0.8	1.74	<0.001
				9周期	73	139.8	1.52	73	-0.7	1.83	0.003
				13周期	69	140.2	1.60	69	-0.3	2.16	0.437
			NPC-16 連続群	ベースライン(-2周期)	80	140.2	1.65				
				3周期	80	139.5	1.91	80	-0.7	1.72	<0.001
				6周期	79	139.8	1.62	79	-0.5	1.61	0.013
				9周期	73	139.8	1.57	73	-0.4	1.66	0.049
				13周期	71	140.4	1.51	71	0.2	1.62	0.238
			プラセボ群	ベースライン(-2周期)	74	140.4	1.38				
				3周期	74	140.0	1.24	74	-0.3	1.69	0.145
				6周期	70	139.7	1.28	70	-0.7	1.47	<0.001
				9周期	65	140.0	1.30	65	-0.3	1.82	0.099
				13周期	60	139.9	1.57	60	-0.4	1.97	0.142
K	mEq/L	3.5-5.0	NPC-16 周期群	ベースライン(-2周期)	79	4.05	0.273				
				3周期	79	4.02	0.247	79	-0.02	0.324	0.350
				6周期	75	4.04	0.238	75	-0.01	0.312	0.881
				9周期	73	4.10	0.292	73	0.06	0.328	0.182
				13周期	69	4.10	0.256	69	0.04	0.293	0.187
			NPC-16 連続群	ベースライン(-2周期)	80	4.03	0.303				
				3周期	80	3.97	0.242	80	-0.06	0.360	0.069
				6周期	79	4.03	0.272	79	-0.01	0.363	0.603
				9周期	73	4.04	0.241	73	0.01	0.335	0.962
				13周期	71	4.12	0.274	71	0.10	0.344	0.008
			プラセボ群	ベースライン(-2周期)	74	4.02	0.254				
				3周期	74	4.06	0.309	74	0.05	0.345	0.334
				6周期	70	4.10	0.310	70	0.07	0.327	0.097
				9周期	65	4.10	0.239	65	0.07	0.326	0.106
				13周期	60	4.12	0.321	60	0.08	0.310	0.076
Cl	mEq/L	98-108	NPC-16 周期群	ベースライン(-2周期)	79	103.6	1.95				
				3周期	79	103.2	1.76	79	-0.3	1.89	0.114
				6周期	75	102.7	1.81	75	-0.9	2.08	<0.001
				9周期	73	102.8	1.73	73	-0.8	2.03	0.001
				13周期	69	103.2	1.66	69	-0.4	2.23	0.193
			NPC-16 連続群	ベースライン(-2周期)	80	103.3	1.96				
				3周期	80	102.8	1.96	80	-0.5	1.78	0.002
				6周期	79	102.6	1.80	79	-0.8	1.63	<0.001
				9周期	73	103.0	1.71	73	-0.4	1.78	0.100
				13周期	71	102.9	1.75	71	-0.5	2.01	0.043
			プラセボ群	ベースライン(-2周期)	74	103.2	1.75				
				3周期	74	102.9	1.80	74	-0.3	2.00	0.219
				6周期	70	103.0	1.41	70	-0.2	1.78	0.449
				9周期	65	103.3	1.64	65	0.0	2.14	0.787
				13周期	60	102.8	1.92	60	-0.4	2.20	0.246

*：ベースライン値(-2 周期)からの変化量の検定

表 2.7.4.3-3　臨床検査値（凝固機能検査）の推移（第Ⅲ相長期投与比較試験）

検査項目/単位/基準値/投与群/周期				要約統計量	実測値 例数	実測値 平均値	実測値 標準偏差	変化量 例数	変化量 平均値	変化量 標準偏差	変化量 1標本Wilcoxon検定*
フィブリノーゲン	mg/dL	155-415	NPC-16 周期群	ベースライン(-2周期)	79	249.2	47.12				
				3周期	79	275.1	55.49	79	25.9	58.60	<0.001
				6周期	75	271.1	49.61	75	20.0	51.49	0.001
				9周期	73	261.9	43.91	73	9.5	45.19	0.070
				13周期	69	260.9	58.66	69	7.6	56.15	0.353
			NPC-16 連続群	ベースライン(-2周期)	80	264.1	59.18				
				3周期	80	285.7	56.00	80	21.6	58.69	0.001
				6周期	79	272.8	47.93	79	9.0	55.74	0.043
				9周期	73	267.3	51.27	73	6.6	60.95	0.136
				13周期	71	257.3	44.43	71	-1.4	44.31	0.896
			プラセボ群	ベースライン(-2周期)	74	245.1	39.99				
				3周期	74	244.7	40.80	74	-0.4	35.40	0.964
				6周期	70	266.2	40.95	70	18.7	42.95	<0.001
				9周期	65	255.5	36.92	65	10.3	37.77	0.021
				13周期	60	257.2	39.20	60	10.6	39.45	0.060
プラスミノーゲン	%	71-128	NPC-16 周期群	ベースライン(-2周期)	79	98.0	11.68				
				3周期	79	115.1	15.64	79	17.2	11.76	<0.001
				6周期	75	116.4	14.01	75	18.3	11.99	<0.001
				9周期	73	115.1	14.11	73	16.8	10.81	<0.001
				13周期	69	106.4	13.39	69	7.5	9.99	<0.001
			NPC-16 連続群	ベースライン(-2周期)	80	97.4	16.37				
				3周期	80	116.1	18.75	80	18.7	10.52	<0.001
				6周期	79	116.8	19.76	79	19.7	13.82	<0.001
				9周期	73	113.1	19.54	73	16.6	13.64	<0.001
				13周期	71	101.0	16.81	71	4.7	10.58	<0.001
			プラセボ群	ベースライン(-2周期)	74	97.4	13.46				
				3周期	74	96.6	12.87	74	-0.8	9.04	0.391
				6周期	70	113.7	15.22	70	16.4	11.26	<0.001
				9周期	65	113.5	16.37	65	16.3	10.54	<0.001
				13周期	60	104.9	14.93	60	7.5	9.35	<0.001
PT	SEC	9.4-12.5	NPC-16 周期群	ベースライン(-2周期)	79	11.15	0.631				
				3周期	79	11.03	0.719	79	-0.12	0.579	0.057
				6周期	75	10.90	0.763	75	-0.24	0.645	<0.001
				9周期	73	10.81	0.652	73	-0.31	0.582	<0.001
				13周期	69	10.88	0.670	69	-0.25	0.462	<0.001
			NPC-16 連続群	ベースライン(-2周期)	80	11.10	0.641				
				3周期	80	11.00	0.622	80	-0.10	0.513	0.070
				6周期	79	10.93	0.638	79	-0.16	0.656	0.033
				9周期	73	10.89	0.616	73	-0.22	0.632	0.004
				13周期	71	10.99	0.671	71	-0.14	0.526	0.016
			プラセボ群	ベースライン(-2周期)	74	11.07	0.675				
				3周期	74	11.14	0.757	74	0.08	0.635	0.307
				6周期	70	10.97	0.731	70	-0.09	0.709	0.220
				9周期	65	10.90	0.815	65	-0.18	0.602	0.029
				13周期	60	10.90	0.776	60	-0.19	0.634	0.032
APTT	SEC	25.0-36.0	NPC-16 周期群	ベースライン(-2周期)	79	34.34	3.346				
				3周期	79	32.09	3.030	79	-2.25	2.336	<0.001
				6周期	75	32.27	3.004	75	-1.94	2.341	<0.001
				9周期	73	32.40	3.053	73	-1.80	2.423	<0.001
				13周期	69	33.86	3.034	69	-0.21	2.329	0.588
			NPC-16 連続群	ベースライン(-2周期)	80	33.69	3.295				
				3周期	80	31.84	2.754	80	-1.85	2.683	<0.001
				6周期	79	32.22	2.747	79	-1.52	2.545	<0.001
				9周期	73	31.82	2.772	73	-1.99	2.223	<0.001
				13周期	71	34.07	3.257	71	0.26	2.468	0.341
			プラセボ群	ベースライン(-2周期)	74	33.60	3.967				
				3周期	74	33.75	3.410	74	0.15	2.795	0.415
				6周期	70	31.54	2.925	70	-1.97	3.012	<0.001
				9周期	65	32.02	2.946	65	-1.59	3.062	<0.001
				13周期	60	33.25	3.340	60	-0.42	2.948	0.348
AT-Ⅲ	%	81-123	NPC-16 周期群	ベースライン(-2周期)	79	116.1	9.68				
				3周期	79	111.1	9.60	79	-5.0	9.53	<0.001
				6周期	75	111.6	10.75	75	-4.7	9.56	<0.001
				9周期	73	111.2	9.97	73	-5.3	9.97	<0.001
				13周期	69	114.8	9.07	69	-2.2	9.02	0.020
			NPC-16 連続群	ベースライン(-2周期)	80	117.0	10.47				
				3周期	80	110.7	9.76	80	-6.3	9.31	<0.001
				6周期	79	111.5	12.63	79	-5.4	9.31	<0.001
				9周期	73	108.9	11.73	73	-7.5	9.02	<0.001
				13周期	71	113.4	10.49	71	-3.0	8.95	0.008
			プラセボ群	ベースライン(-2周期)	74	115.6	9.21				
				3周期	74	116.6	10.87	74	1.1	9.62	0.534
				6周期	70	110.5	12.02	70	-5.3	9.26	<0.001
				9周期	65	110.0	11.86	65	-5.5	10.63	<0.001
				13周期	60	114.7	12.20	60	-1.0	11.55	0.622

表 2.7.4.3-3　臨床検査値（凝固機能検査）の推移（第Ⅲ相長期投与比較試験）（続き）

検査項目/単位/基準値/投与群/周期				要約統計量	実測値 例数	実測値 平均値	実測値 標準偏差	変化量 例数	変化量 平均値	変化量 標準偏差	変化量 1標本Wilcoxon検定*
プロテインC	%	64-135	NPC-16 周期群	ベースライン(-2周期)	79	108.09	17.675				
				3周期	79	109.72	15.988	79	1.63	13.999	0.328
				6周期	75	109.01	14.757	75	0.79	12.112	0.484
				9周期	73	108.36	15.716	73	0.23	13.874	0.811
				13周期	69	108.70	16.609	69	-0.22	12.464	0.850
			NPC-16 連続群	ベースライン(-2周期)	80	106.30	18.214				
				3周期	80	106.76	15.828	80	0.46	10.787	0.657
				6周期	79	108.16	18.211	79	2.19	12.986	0.095
				9周期	73	101.86	16.521	73	-3.05	11.626	0.061
				13周期	71	105.42	15.817	71	0.66	13.348	0.420
			プラセボ群	ベースライン(-2周期)	74	108.18	15.425				
				3周期	74	108.30	15.583	74	0.12	11.127	0.815
				6周期	70	106.86	13.643	70	-1.59	11.022	0.092
				9周期	65	105.34	15.352	65	-2.60	12.358	0.148
				13周期	60	108.87	16.523	60	1.05	11.934	0.679
プロテインS	%	60-127	NPC-16 周期群	ベースライン(-2周期)	79	88.52	12.508				
				3周期	79	97.57	14.457	79	9.05	11.985	<0.001
				6周期	75	100.32	14.883	75	11.95	13.174	<0.001
				9周期	73	102.75	15.576	73	14.82	10.754	<0.001
				13周期	69	98.41	13.780	69	10.20	10.301	<0.001
			NPC-16 連続群	ベースライン(-2周期)	80	87.61	14.588				
				3周期	80	96.56	16.152	80	8.95	11.946	<0.001
				6周期	79	100.66	17.297	79	13.16	14.314	<0.001
				9周期	73	101.55	16.862	73	13.99	13.433	<0.001
				13周期	71	98.82	18.052	71	11.20	12.163	<0.001
			プラセボ群	ベースライン(-2周期)	74	91.64	14.534				
				3周期	74	95.59	16.435	74	3.96	10.959	0.003
				6周期	70	102.01	18.041	70	10.91	11.889	<0.001
				9周期	65	103.60	17.677	65	13.14	13.185	<0.001
				13周期	60	101.95	19.200	60	11.93	12.512	<0.001

*：ベースライン値(-2 周期)からの変化量の検定

表 2.7.4.3-4　臨床検査値（尿検査）の推移（第Ⅲ相長期投与比較試験）

検査項目/ベースライン(-2周期)	投与後		3周期 −	3周期 ±	3周期 +	3周期 2+	3周期 欠測	6周期 −	6周期 ±	6周期 +	6周期 2+	6周期 欠測	9周期 −	9周期 ±	9周期 +	9周期 2+	9周期 欠測	13周期 −	13周期 ±	13周期 +	13周期 2+	13周期 欠測	ベースライン値(-2周期)との1標本Wilcoxon検定	
尿蛋白	NPC-16周期群(N=82)	−	70	4	2			69	3				69	1				63	2		2		3周期	0.172
		±	2	1				2			1		3					2					6周期	0.531
		+																					9周期	0.625
		2+																					13周期	0.344
	NPC-16連続群(N=86)	−	71	2	2			69	3	2			61	5	1	1		58	3	4	1		3周期	0.555
		±	3			1		2	2				3	1				1	3				6周期	0.172
		+	1								1		1					1					9周期	0.435
		2+																					13周期	0.078
	プラセボ群(N=80)	−	67	3		1		63	3	1			60	1	2			55	1	2			3周期	0.828
		±	1					1							1			1					6周期	1.000
		+	1						1				1					1					9周期	0.438
		2+			1			1															13周期	0.813
尿糖	NPC-16周期群(N=82)	−	79					75					72		1			69					3周期	−
		±																					6周期	−
		+																					9周期	1.000
		2+																					13周期	−
	NPC-16連続群(N=86)	−	80					78			1		73					70		1			3周期	−
		±																					6周期	1.000
		+																					9周期	−
		2+																					13周期	1.000
	プラセボ群(N=80)	−	74					70					64			1		59			1		3周期	−
		±																					6周期	−
		+																					9周期	1.000
		2+																					13周期	1.000
尿ウロビリノーゲン	NPC-16周期群(N=82)	−																					3周期	−
		±		79					75					73					69				6周期	−
		+																					9周期	−
		2+																					13周期	−
	NPC-16連続群(N=86)	−																					3周期	−
		±		80					79					73					71				6周期	−
		+																					9周期	−
		2+																					13周期	−
	プラセボ群(N=80)	−																					3周期	−
		±		74					70					65					60				6周期	−
		+																					9周期	−
		2+																					13周期	−

2+以上のものは、2+に含めて集計及び検定を行った。

2.7.4.3.2 臨床検査値の異常変動

第Ⅲ相長期投与比較試験における臨床検査値の異常変動の発現率を表 2.7.4.3-5 に、治験薬との因果関係がありと判定された臨床検査値の異常変動の発現率を表 2.7.4.3-6 に示した。

5%以上の発現率で認められた臨床検査値の異常変動は尿中蛋白陽性 7.5%（18/241 例）であり、5%以上の発現率で認められた治験薬との因果関係がありと判定された臨床検査値の異常変動はなかった。尿蛋白陽性は、NPC-16 周期群及び NPC-16 連続群のいずれにおいても有意な変動は認められなかった（表 2.7.4.3-4）。

表 2.7.4.3-5　臨床検査値の異常変動発現率（第Ⅲ相長期投与比較試験）

投与群		NPC-16投与群	
対象例数		241	例
増加／減少	有害事象(PT)	例数	%
増加		61	25.3
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	2.1
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5	2.1
	血中ビリルビン増加	1	0.4
	血中クレアチニン増加	1	0.4
	血中フィブリノゲン増加	2	0.8
	血中鉄増加	2	0.8
	血中乳酸脱水素酵素増加	1	0.4
	血圧上昇	1	0.4
	血中トリグリセリド増加	2	0.8
	フィブリンＤダイマー増加	1	0.4
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	7	2.9
	尿中ブドウ糖陽性	5	2.1
	プラスミノーゲン増加	1	0.4
	プロトロンビン時間延長	1	0.4
	子宮頚部スミア異常	3	1.2
	体重増加	6	2.5
	白血球数増加	4	1.7
	血小板数増加	1	0.4
	尿中蛋白陽性	18	7.5
	血中アルカリホスファターゼ増加	2	0.8
減少	血中鉄減少	9	3.7
	血中尿素減少	1	0.4
	ヘマトクリット減少	6	2.5
	ヘモグロビン減少	8	3.3
	プラスミノーゲン減少	1	0.4
	プロテインＣ減少	1	0.4
	赤血球数減少	1	0.4
	白血球数減少	1	0.4
	血中リン減少	1	0.4
	アンチトロンビンＩＩＩ減少	1	0.4
	プロテインＳ減少	2	0.8

表 2.7.4.3-6　治験薬と因果関係「関連あり」の臨床検査値の異常変動発現率
（第Ⅲ相長期投与比較試験）

投与群		NPC-16投与群	
対象例数		241	例
増加／減少	副作用(PT)	例数	%
増加		26	10.8
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	0.8
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	0.8
	血中クレアチニン増加	1	0.4
	血中フィブリノゲン増加	2	0.8
	血中乳酸脱水素酵素増加	1	0.4
	血圧上昇	1	0.4
	血中トリグリセリド増加	1	0.4
	フィブリンＤダイマー増加	1	0.4
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	1.2
	プラスミノーゲン増加	1	0.4
	プロトロンビン時間延長	1	0.4
	体重増加	5	2.1
	血小板数増加	1	0.4
減少	血中鉄減少	7	2.9
	ヘマトクリット減少	6	2.5
	ヘモグロビン減少	8	3.3
	プラスミノーゲン減少	1	0.4
	プロテインＣ減少	1	0.4
	赤血球数減少	1	0.4
	アンチトロンビンＩＩＩ減少	1	0.4
	プロテインＳ減少	2	0.8

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

2.7.4.4.1 体重・血圧

第Ⅲ相長期投与比較試験における体重の推移を表 2.7.4.4-1 に、血圧の推移を表 2.7.4.4-2 に示した。

体重については、NPC-16 周期群では有意な変動は認められなかった。NPC-16 連続群では 1、2、4～12 周期に有意な増加が認められた。体重増加の有害事象は、NPC-16 周期群の 82 例中 1 例に、NPC-16 連続群の 86 例中 3 例に認められ、いずれも治験薬との因果関係がありと判定された。体重減少の有害事象を認めた症例はなかった。

収縮期血圧については、NPC-16 周期群では 7、13 周期に有意な上昇が、NPC-16 連続群の 2、5～12 周期に有意な上昇が認められた。拡張期血圧については、NPC-16 周期群では 7 周期に有意な上昇が、NPC-16 連続群の 5、6、8～12 周期に有意な上昇が認められた。血圧上昇の有害事象は、NPC-16 周期群の 82 例中 1 例に認められ、治験薬との因果関係がありと判定された。NPC-16 連続群では認められなかった。また、血圧低下の有害事象を認めた症例はなかった。

以上のように、NPC-16 周期群、NPC-16 連続群において、体重及び収縮期血圧・拡張期血圧で有意な変動が認められたが、その変動幅は小さく、臨床的に意味のある変化とは考えられなかった。

表 2.7.4.4-1　体重の推移（第Ⅲ相長期投与比較試験）

群/周期/単位	要約統計量		実測値 例数	実測値 平均値	実測値 標準偏差	変化量 例数	変化量 平均値	変化量 標準偏差	変化量 1標本Wilcoxon検定*
NPC-16周期群(N=82)	ベースライン(-1周期)	kg	82	54.76	7.535				
	0周期		82	54.87	7.454	82	0.11	0.712	0.173
	1周期		82	54.71	7.448	82	-0.05	1.084	0.685
	2周期		81	54.39	7.426	81	-0.24	1.199	0.103
	3周期		79	54.46	7.483	79	-0.18	1.408	0.391
	4周期		79	54.50	7.490	79	-0.15	1.525	0.530
	5周期		77	54.62	7.625	77	-0.05	1.734	0.985
	6周期		75	54.85	7.575	75	0.05	1.784	0.780
	7周期		73	54.71	7.359	73	0.16	1.812	0.310
	8周期		73	54.76	7.592	73	0.08	1.791	0.503
	9周期		71	54.89	7.728	71	0.03	1.751	0.565
	10周期		72	54.89	7.827	72	0.10	1.929	0.717
	11周期		72	54.89	7.733	72	0.10	2.004	0.726
	12周期		70	55.15	7.801	70	0.17	2.059	0.469
	13周期		69	55.10	7.946	69	0.03	2.320	0.594
	14周期		69	55.13	7.998	69	0.06	2.579	0.599
NPC-16連続群(N=86)	ベースライン(-1周期)	kg	86	54.20	8.112				
	0周期		86	54.20	8.132	86	0.00	0.777	0.902
	1周期		85	54.41	7.910	85	0.24	1.160	0.030
	2周期		84	54.67	8.030	84	0.34	1.485	0.012
	3周期		80	54.66	7.868	80	0.26	1.442	0.090
	4周期		80	54.80	7.769	80	0.40	1.599	0.007
	5周期		79	55.08	7.736	79	0.72	1.739	<0.001
	6周期		79	54.92	7.804	79	0.55	1.955	0.003
	7周期		76	55.09	7.782	76	0.85	2.113	<0.001
	8周期		75	55.08	7.893	75	0.77	2.123	<0.001
	9周期		73	54.94	8.008	73	0.91	2.324	<0.001
	10周期		71	54.78	7.907	71	0.77	2.460	0.002
	11周期		70	55.08	8.019	70	0.98	2.526	<0.001
	12周期		70	55.00	8.139	70	0.79	2.549	0.002
	13周期		71	54.60	8.266	71	0.54	2.491	0.090
	14周期		71	54.53	8.305	71	0.47	2.549	0.213
プラセボ群(N=80)	ベースライン(-1周期)	kg	80	53.34	7.018				
	0周期		80	53.34	6.948	80	0.00	0.912	0.559
	1周期		80	53.24	7.196	80	-0.10	1.183	0.488
	2周期		75	52.83	5.990	75	0.04	1.486	0.694
	3周期		74	52.73	6.142	74	0.05	1.531	0.623
	4周期		72	52.86	6.029	72	0.19	1.839	0.492
	5周期		72	53.17	6.179	72	0.49	2.015	0.042
	6周期		70	53.40	6.411	70	0.48	2.222	0.129
	7周期		69	53.45	6.479	69	0.61	2.341	0.025
	8周期		68	53.28	6.491	68	0.51	2.387	0.047
	9周期		65	53.54	6.399	65	0.63	2.456	0.006
	10周期		64	53.45	6.545	64	0.64	2.497	0.010
	11周期		63	53.67	6.437	63	0.72	2.640	0.008
	12周期		61	53.74	6.684	61	0.76	2.820	0.011
	13周期		60	53.65	6.754	60	0.63	2.837	0.100
	14周期		60	53.78	6.999	60	0.76	3.055	0.041

*：ベースライン値(-1 周期)からの変化量の検定

プラセボ群の投与 1～4 周期はプラセボ投与、投与 5～13 周期は NPC-16 周期投与とした。

表 2.7.4.4-2　血圧（収縮期・拡張期）の推移（第Ⅲ相長期投与比較試験）

検査項目/単位/群/周期			要約統計量	実測値 例数	実測値 平均値	実測値 標準偏差	変化量 例数	変化量 平均値	変化量 標準偏差	1標本Wilcoxon検定*
収縮期血圧	mmHg	NPC-16周期群(N=82)	ベースライン(-1周期)	82	109.2	12.82				
			0周期	82	108.6	11.99	82	-0.6	9.43	0.391
			1周期	82	110.4	13.15	82	1.2	10.20	0.279
			2周期	81	109.0	11.34	81	-0.3	10.44	0.581
			3周期	79	110.7	12.25	79	1.3	10.26	0.338
			4周期	79	111.1	11.62	79	1.6	9.94	0.121
			5周期	77	111.6	12.29	77	1.9	10.23	0.114
			6周期	75	111.8	12.36	75	2.0	10.77	0.147
			7周期	73	113.2	11.68	73	3.8	10.74	0.003
			8周期	73	112.0	12.37	73	2.2	11.29	0.052
			9周期	71	112.3	12.27	71	2.0	10.17	0.111
			10周期	72	112.5	11.70	72	2.5	10.54	0.057
			11周期	72	112.0	12.72	72	2.1	11.04	0.176
			12周期	70	111.1	11.10	70	1.2	10.66	0.361
			13周期	69	113.9	11.74	69	4.0	10.96	0.022
			14周期	69	109.0	11.72	69	-0.9	8.56	0.507
		NPC-16連続群(N=86)	ベースライン(-1周期)	86	107.1	11.84				
			0周期	86	107.3	10.88	86	0.2	9.44	0.814
			1周期	85	109.1	11.01	85	1.9	10.28	0.144
			2周期	84	110.3	11.28	84	3.4	11.26	0.005
			3周期	80	109.1	11.06	80	2.0	10.62	0.132
			4周期	80	109.4	10.60	80	2.3	10.57	0.100
			5周期	79	111.6	12.11	79	4.4	11.99	0.003
			6周期	79	111.4	10.91	79	4.2	10.59	<0.001
			7周期	76	110.5	12.23	76	3.9	12.63	0.015
			8周期	75	111.3	11.92	75	4.8	12.22	0.001
			9周期	73	110.0	11.07	73	3.6	10.54	<0.001
			10周期	71	109.5	12.36	71	2.9	10.32	0.019
			11周期	70	110.9	12.89	70	4.3	10.61	0.001
			12周期	70	109.6	12.55	70	3.2	11.28	0.011
			13周期	71	107.8	11.49	71	1.4	10.16	0.269
			14周期	71	106.8	10.84	71	0.4	11.31	0.620
		プラセボ群(N=80)	ベースライン(-1周期)	80	108.9	12.98				
			0周期	80	109.0	13.73	80	0.1	9.94	0.971
			1周期	80	109.2	13.88	80	0.3	10.05	0.984
			2周期	75	110.2	13.48	75	1.1	10.81	0.384
			3周期	74	108.4	12.91	74	-0.8	9.68	0.320
			4周期	72	110.3	13.18	72	1.3	9.77	0.434
			5周期	72	112.2	12.04	72	3.0	10.20	0.017
			6周期	70	112.2	13.68	70	2.8	10.57	0.028
			7周期	69	113.3	11.64	69	4.1	10.58	0.002
			8周期	68	111.6	13.23	68	2.4	10.47	0.073
			9周期	65	112.2	11.24	65	2.7	9.82	0.037
			10周期	64	112.3	13.15	64	2.8	10.41	0.056
			11周期	63	110.7	13.97	63	1.0	10.76	0.433
			12周期	61	111.7	13.28	61	2.4	9.64	0.047
			13周期	60	109.4	12.71	60	0.1	10.82	0.864
			14周期	60	108.8	14.94	60	-0.6	12.33	0.814

表 2.7.4.4-2　血圧（収縮期・拡張期）の推移（第Ⅲ相長期投与比較試験）（続き）

検査項目/単位/群/周期				実測値 例数	実測値 平均値	実測値 標準偏差	変化量 例数	変化量 平均値	変化量 標準偏差	変化量 1標本Wilcoxon検定*
拡張期血圧	mmHg	NPC-16周期群(N=82)	ベースライン(-1周期)	82	65.8	10.42				
			0周期	82	64.7	9.91	82	-1.2	8.12	0.080
			1周期	82	65.9	9.96	82	0.1	6.58	0.950
			2周期	81	67.1	10.81	81	1.1	6.95	0.136
			3周期	79	65.9	10.09	79	-0.4	6.64	0.613
			4周期	79	67.1	10.38	79	0.8	6.88	0.393
			5周期	77	67.0	9.80	77	0.5	7.03	0.591
			6周期	75	67.1	9.70	75	0.6	7.88	0.304
			7周期	73	68.1	9.31	73	1.7	7.20	0.018
			8周期	73	67.8	9.33	73	1.1	7.66	0.241
			9周期	71	67.6	10.35	71	0.6	7.11	0.412
			10周期	72	67.0	9.01	72	0.1	7.96	0.830
			11周期	72	67.9	9.16	72	1.0	6.82	0.186
			12周期	70	67.3	9.98	70	0.6	6.29	0.459
			13周期	69	67.9	9.83	69	1.2	7.28	0.253
			14周期	69	66.4	9.93	69	-0.3	7.07	0.681
		NPC-16連続群(N=86)	ベースライン(-1周期)	86	64.3	9.68				
			0周期	86	63.6	9.30	86	-0.7	6.44	0.254
			1周期	85	65.0	9.52	85	0.5	7.93	0.519
			2周期	84	65.6	10.36	84	1.7	9.36	0.154
			3周期	80	65.6	9.32	80	1.6	9.35	0.164
			4周期	80	64.9	9.87	80	0.9	8.65	0.233
			5周期	79	66.7	8.59	79	2.6	8.05	0.005
			6周期	79	67.0	8.69	79	2.9	7.84	0.004
			7周期	76	65.1	10.47	76	1.4	8.75	0.166
			8周期	75	66.8	9.29	75	3.3	7.87	<0.001
			9周期	73	66.2	9.80	73	2.4	7.21	0.008
			10周期	71	66.8	10.02	71	3.0	8.95	0.004
			11周期	70	66.3	10.20	70	2.4	7.52	0.012
			12周期	70	66.4	10.00	70	2.5	8.09	0.015
			13周期	71	65.4	9.73	71	1.6	7.86	0.129
			14周期	71	64.7	8.73	71	1.0	8.25	0.156
		プラセボ群(N=80)	ベースライン(-1周期)	80	68.0	10.45				
			0周期	80	67.1	11.23	80	-0.9	7.03	0.419
			1周期	80	67.3	11.23	80	-0.7	8.04	0.581
			2周期	75	66.9	11.46	75	-1.0	8.21	0.622
			3周期	74	66.8	10.23	74	-1.2	7.89	0.228
			4周期	72	66.4	10.77	72	-1.2	8.25	0.292
			5周期	72	68.7	10.82	72	1.3	9.13	0.311
			6周期	70	68.5	11.16	70	0.4	7.64	0.513
			7周期	69	69.6	9.76	69	1.7	7.16	0.044
			8周期	68	68.8	9.18	68	1.1	7.79	0.248
			9周期	65	68.2	10.67	65	0.4	9.08	0.476
			10周期	64	69.1	9.52	64	1.2	8.20	0.082
			11周期	63	67.4	11.91	63	-0.4	8.57	0.840
			12周期	61	68.6	10.75	61	1.0	8.29	0.405
			13周期	60	67.2	11.60	60	-0.5	9.43	0.927
			14周期	60	66.9	11.40	60	-0.8	8.65	0.835

*：ベースライン値(-1 周期)からの変化量の検定
プラセボ群の投与 1～4 周期はプラセボ投与、投与 5～13 周期は NPC-16 周期投与とした。

2.7.4.4.2 子宮の大きさ

子宮の体積の推移を表 2.7.4.4-3 に示した。

NPC-16 周期群の 3～9 周期に、NPC-16 連続群の 3～13 周期に有意な縮小が認められた。

以上より、本剤投与による子宮の大きさの増大傾向はないと考えられた。

表 2.7.4.4-3　子宮の体積の推移（第Ⅲ相長期投与比較試験）

群/周期/単位			実測値 例数	実測値 平均値	実測値 標準偏差	変化量 例数	変化量 平均値	変化量 標準偏差	変化量 1標本Wilcoxon検定*
NPC-16周期群(N=82)	ベースライン(-1周期)	(cm^3)	79	75.70	48.784				
	3周期		79	70.23	49.651	79	-5.47	24.136	0.021
	6周期		75	64.85	46.301	75	-10.61	20.006	<0.001
	9周期		73	69.59	52.006	73	-6.32	19.593	0.001
	13周期		69	73.47	57.285	69	-3.05	24.945	0.177
NPC-16連続群(N=86)	ベースライン(-1周期)	(cm^3)	80	77.66	53.363				
	3周期		80	71.01	52.269	80	-6.65	24.964	<0.001
	6周期		79	73.17	59.148	79	-4.17	27.528	0.008
	9周期		73	74.24	66.485	73	-3.42	32.925	0.005
	13周期		71	75.06	69.270	71	-2.93	28.459	0.002
プラセボ群(N=80)	ベースライン(-1周期)	(cm^3)	74	71.37	32.261				
	3周期		74	71.83	31.308	74	0.45	14.480	0.679
	6周期		70	66.26	33.669	70	-5.47	20.099	<0.001
	9周期		65	67.35	32.670	65	-4.25	16.811	0.006
	13周期		60	67.70	32.360	60	-4.63	15.347	0.031

*：ベースライン値(-1 周期)からの変化量の検定

プラセボ群の投与 1～4 周期はプラセボ投与、投与 5～13 周期は NPC-16 周期投与とした。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

第Ⅲ相長期投与比較試験おける背景因子について、主な副作用の発現率と信頼区間及び層間オッズ比と信頼区間を表 2.7.4.5-1 に示した。層間オッズ比が 0.5 以下又は 2 以上を基準として、以下に考察する。

(1) すべての副作用（総発現例数）

背景因子別の層間オッズ比の最小～最大は 0.57（妊娠回数）～2.10（既往歴）であり、各オッズ比の信頼区間は 1 を挟み､各因子の層間の副作用発現率に有意差は認められなかった。

(2) 主な副作用

1) 下腹部痛

背景因子別の層間オッズ比が 0.5 以下であった因子は年齢（0.38)、体重（0.50)、妊娠回数（0.40)、分娩回数（0.39）であり、2 以上であった因子は合併症（3.04)、月経困難症の診断（5.96）であった。年齢、体重、妊娠回数、分娩回数、月経困難症の診断のオッズ比の信頼区間は、それぞれ 0.20～0.73、0.26～0.95、0.20～0.80、0.19～0.81、2.74～12.97 であり、年齢では「30 歳未満」の層における副作用発現率が「30 歳以上」の層に比べ有意に高く、体重では「50.0 kg 未満」の層における副作用の発現率が「50.0 kg 以上」の層に比べ有意に高く、妊娠回数及び分娩回数では「なし」の層における副作用発現率が「1 回以上」の

層に比べ有意に高く、月経困難症の診断では「機能性月経困難症」の層における副作用発現率が「器質性月経困難症」に比べ有意に高かった。

2）悪心

背景因子別の層間オッズ比が 0.5 以下であった因子はなく、2 以上であった因子は既往歴（3.14）であった。各オッズ比の信頼区間は 1 を挟み、各因子の層間の副作用発現率に差は認められなかった。

3）頭痛

背景因子別の層間オッズ比が 0.5 以下であった因子は合併症（0.40）であり、2 以上であった因子は年齢（3.49)、分娩回数（2.07）であった。年齢のオッズ比の信頼区間は、1.13～10.78 であり、年齢では「30 歳以上」の層における副作用発現率が「30 歳未満」の層に比べ有意に高かった。

4）無月経

背景因子別の層間オッズ比が 0.5 以下であった因子は月経困難症の診断（0.50）であり、2 以上であった因子は年齢（2.17)、既往歴（2.56）であった。各オッズ比の信頼区間は 1 を挟み、各因子の層間の副作用発現率に差は認められなかった。

5）月経過多

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

6）不正子宮出血

背景因子別の層間オッズ比が 0.5 以下であった因子は、妊娠回数(0.48)、分娩回数(0.49)、合併症（0.46）であり、2 以上であった因子はなかった。妊娠回数、分娩回数のオッズ比の信頼区間は、それぞれ 0.26～0.88、0.27～0.91 であり、妊娠回数及び分娩回数では「なし」の層における副作用発現率が「1 回以上」の層に比べ有意に高かった。

7）希発月経

背景因子別の層間オッズ比が 0.5 以下又は 2 以上であった因子はなかった。妊娠回数のオッズ比の信頼区間は 0.34～0.97 であり、妊娠回数では「なし」の層における副作用発現率が「1 回以上」の層に比べ有意に高かった。

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

表 2.7.4.5-1　背景因子別主な副作用の発現率（第Ⅲ相長期投与比較試験）

項目		例数	副作用名	総発現例数	下腹部痛	悪心	頭痛
年齢	30歳未満	107	例数	98	31	11	4
			発現率(%)	91.6	29.0	10.3	3.7
			95%信頼区間	86.3～96.8	20.4～37.6	4.5～16.0	0.1～7.3
	30歳以上	134	例数	116	18	13	16
			発現率(%)	86.6	13.4	9.7	11.9
			95%信頼区間	80.8～92.3	7.7～19.2	4.7～14.7	6.5～17.4
	層間オッズ		オッズ比	0.59	0.38	0.94	3.49
			95%信頼区間	0.25～1.38	0.20～0.73	0.40～2.19	1.13～10.78
体重	50.0kg未満	73	例数	62	21	10	6
			発現率(%)	84.9	28.8	13.7	8.2
			95%信頼区間	76.7～93.1	18.4～39.2	5.8～21.6	1.9～14.5
	50.0kg以上	168	例数	152	28	14	14
			発現率(%)	90.5	16.7	8.3	8.3
			95%信頼区間	86.0～94.9	11.0～22.3	4.2～12.5	4.2～12.5
	層間オッズ		オッズ比	1.69	0.50	0.57	1.02
			95%信頼区間	0.74～3.84	0.26～0.95	0.24～1.36	0.37～2.76
妊娠回数	なし	137	例数	125	36	12	9
			発現率(%)	91.2	26.3	8.8	6.6
			95%信頼区間	86.5～96.0	18.9～33.6	4.0～13.5	2.4～10.7
	1回以上	104	例数	89	13	12	11
			発現率(%)	85.6	12.5	11.5	10.6
			95%信頼区間	78.8～92.3	6.1～18.9	5.4～17.7	4.7～16.5
	層間オッズ		オッズ比	0.57	0.40	1.36	1.68
			95%信頼区間	0.25～1.28	0.20～0.80	0.58～3.16	0.67～4.22
分娩回数	なし	148	例数	133	38	14	9
			発現率(%)	89.9	25.7	9.5	6.1
			95%信頼区間	85.0～94.7	18.6～32.7	4.7～14.2	2.2～9.9
	1回以上	93	例数	81	11	10	11
			発現率(%)	87.1	11.8	10.8	11.8
			95%信頼区間	80.3～93.9	5.3～18.4	4.5～17.0	5.3～18.4
	層間オッズ		オッズ比	0.76	0.39	1.15	2.07
			95%信頼区間	0.34～1.71	0.19～0.81	0.49～2.72	0.82～5.21
合併症	なし	24	例数	22	2	3	4
			発現率(%)	91.7	8.3	12.5	16.7
			95%信頼区間	80.6～100.0	0.0～19.4	0.0～25.7	1.8～31.6
	あり	217	例数	192	47	21	16
			発現率(%)	88.5	21.7	9.7	7.4
			95%信頼区間	84.2～92.7	16.2～27.1	5.7～13.6	3.9～10.9
	層間オッズ		オッズ比	0.70	3.04	0.75	0.40
			95%信頼区間	0.15～3.15	0.69～13.40	0.21～2.73	0.12～1.31
既往歴	なし	224	例数	198	44	20	20
			発現率(%)	88.4	19.6	8.9	8.9
			95%信頼区間	84.2～92.6	14.4～24.8	5.2～12.7	5.2～12.7
	あり	17	例数	16	5	4	－
			発現率(%)	94.1	29.4	23.5	－
			95%信頼区間	82.9～100.0	7.8～51.1	3.4～43.7	－
	層間オッズ		オッズ比	2.10	1.70	3.14	－
			95%信頼区間	0.27～16.50	0.57～5.09	0.93～10.54	－
月経困難症の診断	器質性	119	例数	107	9	14	12
			発現率(%)	89.9	7.6	11.8	10.1
			95%信頼区間	84.5～95.3	2.8～12.3	6.0～17.6	4.7～15.5
	機能性	122	例数	107	40	10	8
			発現率(%)	87.7	32.8	8.2	6.6
			95%信頼区間	81.9～93.5	24.5～41.1	3.3～13.1	2.2～10.9
	層間オッズ		オッズ比	0.80	5.96	0.67	0.63
			95%信頼区間	0.36～1.79	2.74～12.97	0.29～1.57	0.25～1.59
月経困難症スコア合計（ベースライン）	3・4点	144	例数	128	25	15	12
			発現率(%)	88.9	17.4	10.4	8.3
			95%信頼区間	83.8～94.0	11.2～23.5	5.4～15.4	3.8～12.8
	5・6点	97	例数	86	24	9	8
			発現率(%)	88.7	24.7	9.3	8.2
			95%信頼区間	82.3～95.0	16.2～33.3	3.5～15.1	2.8～13.7
	層間オッズ		オッズ比	0.98	1.56	0.88	0.99
			95%信頼区間	0.43～2.21	0.83～2.94	0.37～2.10	0.39～2.52

表 2.7.4.5-1　背景因子別主な副作用の発現率（第Ⅲ相長期投与比較試験）（続き）

項目		例数	副作用名	無月経	月経過多	不正子宮出血	希発月経
年齢	30歳未満	107	例数	8	23	87	58
			発現率(%)	7.5	21.5	81.3	54.2
			95%信頼区間	2.5～12.5	13.7～29.3	73.9～88.7	44.8～63.6
	30歳以上	134	例数	20	34	100	58
			発現率(%)	14.9	25.4	74.6	43.3
			95%信頼区間	8.9～21.0	18.0～32.7	67.3～82.0	34.9～51.7
	層間オッズ		オッズ比	2.17	1.24	0.68	0.64
			95%信頼区間	0.92～5.15	0.68～2.27	0.36～1.26	0.39～1.08
体重	50.0kg未満	73	例数	11	14	56	32
			発現率(%)	15.1	19.2	76.7	43.8
			95%信頼区間	6.9～23.3	10.1～28.2	67.0～86.4	32.5～55.2
	50.0kg以上	168	例数	17	43	131	84
			発現率(%)	10.1	25.6	78.0	50.0
			95%信頼区間	5.6～14.7	19.0～32.2	71.7～84.2	42.4～57.6
	層間オッズ		オッズ比	0.63	1.45	1.07	1.28
			95%信頼区間	0.28～1.43	0.74～2.86	0.56～2.07	0.74～2.23
妊娠回数	なし	137	例数	14	34	114	74
			発現率(%)	10.2	24.8	83.2	54.0
			95%信頼区間	5.1～15.3	17.6～32.1	77.0～89.5	45.7～62.4
	1回以上	104	例数	14	23	73	42
			発現率(%)	13.5	22.1	70.2	40.4
			95%信頼区間	6.9～20.0	14.1～30.1	61.4～79.0	31.0～49.8
	層間オッズ		オッズ比	1.37	0.86	0.48	0.58
			95%信頼区間	0.62～3.01	0.47～1.57	0.26～0.88	0.34～0.97
分娩回数	なし	148	例数	14	36	122	78
			発現率(%)	9.5	24.3	82.4	52.7
			95%信頼区間	4.7～14.2	17.4～31.2	76.3～88.6	44.7～60.7
	1回以上	93	例数	14	21	65	38
			発現率(%)	15.1	22.6	69.9	40.9
			95%信頼区間	7.8～22.3	14.1～31.1	60.6～79.2	30.9～50.9
	層間オッズ		オッズ比	1.70	0.91	0.49	0.62
			95%信頼区間	0.77～3.74	0.49～1.68	0.27～0.91	0.37～1.05
合併症	なし	24	例数	2	4	21	14
			発現率(%)	8.3	16.7	87.5	58.3
			95%信頼区間	0.0～19.4	1.8～31.6	74.3～100.0	38.6～78.1
	あり	217	例数	26	53	166	102
			発現率(%)	12.0	24.4	76.5	47.0
			95%信頼区間	7.7～16.3	18.7～30.1	70.9～82.1	40.4～53.6
	層間オッズ		オッズ比	1.50	1.62	0.46	0.63
			95%信頼区間	0.33～6.74	0.53～4.94	0.13～1.62	0.27～1.49
既往歴	なし	224	例数	24	51	173	107
			発現率(%)	10.7	22.8	77.2	47.8
			95%信頼区間	6.7～14.8	17.3～28.3	71.7～82.7	41.2～54.3
	あり	17	例数	4	6	14	9
			発現率(%)	23.5	35.3	82.4	52.9
			95%信頼区間	3.4～43.7	12.6～58.0	64.2～100.0	29.2～76.7
	層間オッズ		オッズ比	2.56	1.85	1.38	1.23
			95%信頼区間	0.77～8.50	0.65～5.25	0.38～4.98	0.46～3.30
月経困難症の診断	器質性	119	例数	18	27	95	56
			発現率(%)	15.1	22.7	79.8	47.1
			95%信頼区間	8.7～21.6	15.2～30.2	72.6～87.0	38.1～56.0
	機能性	122	例数	10	30	92	60
			発現率(%)	8.2	24.6	75.4	49.2
			95%信頼区間	3.3～13.1	16.9～32.2	67.8～83.1	40.3～58.1
	層間オッズ		オッズ比	0.50	1.11	0.77	1.09
			95%信頼区間	0.22～1.14	0.61～2.01	0.42～1.42	0.66～1.80
月経困難症スコア合計（ベースライン）	3・4点	144	例数	15	34	112	69
			発現率(%)	10.4	23.6	77.8	47.9
			95%信頼区間	5.4～15.4	16.7～30.5	71.0～84.6	39.8～56.1
	5・6点	97	例数	13	23	75	47
			発現率(%)	13.4	23.7	77.3	48.5
			95%信頼区間	6.6～20.2	15.2～32.2	69.0～85.7	38.5～58.4
	層間オッズ		オッズ比	1.33	1.01	0.97	1.02
			95%信頼区間	0.60～2.94	0.55～1.84	0.53～1.80	0.61～1.71

2.7.4.5.2 外因性要因

同一有効成分のトリキュラー錠を含む低用量EP配合剤の添付文書には、禁忌として「35歳以上で1日15本以上の喫煙者[心筋梗塞等の心血管系の障害が発生しやすくなるとの報告がある]」が記載されている。PK/PD試験、第Ⅲ相長期投与比較試験では、血栓症などに関わる重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

同一有効成分のトリキュラー錠を含む低用量EP配合剤の添付文書－使用上の注意－相互作用（併用禁忌、併用注意）の項を本剤の相互作用として適用することとした（表2.7.4.5-2、表2.7.4.5-3)。

表2.7.4.5-2　トリキュラー錠を含む低用量EP配合剤の添付文書に記載の相互作用(併用禁忌)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤 （ヴィキラックス）	エチニルエストラジオール含有経口避妊薬を併用した患者においてALT（GPT）上昇が高頻度に認められている。なお、オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル配合剤治療終了の約2週間後から本剤の投与を再開できる。	機序不明

表2.7.4.5-3　トリキュラー錠を含む低用量EP配合剤の添付文書に記載の相互作用(併用注意)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
副腎皮質ホルモン 　プレドニゾロン等 三環系抗うつ剤 　イミプラミン等 セレギリン塩酸塩 シクロスポリン テオフィリン オメプラゾール	これらの薬剤の作用が増強するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤の代謝を抑制すると考えられる。
チザニジン		本剤は肝の薬物代謝酵素(CYP1A2)を阻害し、この薬剤の代謝を抑制すると考えられる
リファンピシン リファブチン	本剤の効果の減弱化及び不正性器出血の発現率が増大するおそれがある。	これらの薬剤は肝の薬物代謝酵素(CYP3A4等)を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。
バルビツール酸系製剤 　フェノバルビタール等 ヒダントイン系製剤 　フェニトインナトリウム等 カルバマゼピン ボセンタン モダフィニル トピラマート		これらの薬剤は肝の薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。
テトラサイクリン系抗生物質 　テトラサイクリン等 ペニシリン系抗生物質 　アンピシリン等		これらの薬剤は腸内細菌叢を変化させ、本剤の腸肝循環による再吸収を抑制すると考えられる。

表2.7.4.5-3　トリキュラー錠を含む低用量EP配合剤の添付文書に記載の相互作用(併用注意)（続き）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テルビナフィン塩酸塩	黄体ホルモン・卵胞ホルモン配合剤との併用で、月経異常があらわれたとの報告がある。	機序不明
Gn-RH誘導体 ブセレリン酢酸塩等	これらの薬剤の作用を減弱するおそれがある。	これらの薬剤は性ホルモンの分泌を低下することにより薬効を示すため、性ホルモンである本剤の投与によってこれらの薬剤の効果を減弱する可能性が考えられる。
血糖降下剤 インスリン製剤 スルフォニル尿素系製剤 スルフォンアミド系製剤 ビグアナイド系製剤等	血糖降下剤の作用が減弱するおそれがある。血糖値その他患者の状態を十分観察し、血糖降下剤の用量を調節するなど注意する。	本剤は耐糖能を低下させ、血糖降下剤の作用を減弱させると考えられる。
ラモトリギン モルヒネ サリチル酸	これらの薬剤の血中濃度が低下するおそれがある。	本剤はこれらの薬剤のグルクロン酸抱合を促進すると考えられる。
テラプレビル	エチニルエストラジオールのAUCが低下するおそれがある。	機序不明
HIVプロテアーゼ阻害剤 ネルフィナビルメシル酸塩 ホスアンプレナビル(リトナビル併用時)	エチニルエストラジオールの血中濃度が低下するおそれがある。	機序不明
リトナビル ダルナビル(リトナビル併用時)		リトナビルは薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。
ロピナビル・リトナビル配合剤		この薬剤は薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。
非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 ネビラピン		機序不明
HIVプロテアーゼ阻害剤 アタザナビル インジナビル	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	これらの薬剤は本剤の代謝酵素(CYP3A4)を阻害すると考えられる。
非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 エトラビリン		この薬剤は本剤の代謝酵素(CYP2C9)を阻害すると考えられる。
アプレピタント ホスアプレピタント	本剤の効果が減弱されるおそれがある。	機序は解明されていないが、これらの薬剤との併用により本剤の代謝が亢進すると考えられる。
フルコナゾール	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	フルコナゾールは本剤の代謝酵素(CYP3A4)を阻害すると考えられる。
ボリコナゾール	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 ボリコナゾールの血中濃度が上昇するおそれがある。	ボリコナゾールは本剤の代謝酵素(CYP3A4)を阻害すると考えられる。本剤がボリコナゾールの代謝酵素(CYP2C19)を阻害すると考えられる。
アセトアミノフェン	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。アセトアミノフェンの血中濃度が低下するおそれがある。	アセトアミノフェンはエチニルエストラジオールの硫酸抱合を阻害すると考えられる。 本剤が肝におけるアセトアミノフェンのグルクロン酸抱合を促進すると考えられる。

表 2.7.4.5-3　トリキュラー錠を含む低用量 EP 配合剤の添付文書に記載の相互作用(併用注意)（続き）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アセトアミノフェン	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。 アセトアミノフェンの血中濃度が低下するおそれがある。	アセトアミノフェンはエチニルエストラジオールの硫酸抱合を阻害すると考えられる。 本剤が肝におけるアセトアミノフェンのグルクロン酸抱合を促進すると考えられる。
ルフィナミド	本剤の効果が減弱化するおそれがある。	機序不明
セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	本剤の効果の減弱化及び不正性器出血の発現率が増大するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	この食品は肝の薬物代謝酵素を誘導し、本剤の代謝を促進すると考えられる。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

本剤の臨床試験において、妊娠は対象から除外しており、同一有効成分のトリキュラー錠を含む低用量 EP 配合剤と同様に「妊婦又は妊娠している可能性のある患者」及び「授乳婦」を禁忌とすべきである。

2.7.4.5.5 過量投与

本剤の臨床試験において、過量投与は報告されていない。

2.7.4.5.6 薬物乱用

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

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

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

2.7.4.5.8 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

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

2.7.4.6 市販後データ

該当しない。

2.7.4.7 付録

PK/PD 試験における有害事象名は MedDRA 17.0 版を、第Ⅲ相長期投与比較試験における有害事象名は MedDRA 20.0 版を用いて集計した。本 CTD では MedDRA 20.0 版を用いて集計したため、PK/PD 試験の有害事象名の読み替えを行った。表 2.7.4.7-1 に読み替えを行った有害事象を示した。

表 2.7.4.7-1　有害事象名読み替え表（PK/PD 試験）

MedDRA 17.0 版	MedDRA 20.0 版
鼻咽頭炎	ウイルス性上気道感染

ジェミーナ配合錠

製造販売承認申請書添付資料

第 2 部（モジュール 2）

2.7.5　参考文献

ノーベルファーマ株式会社

2.7.5 参考文献

引用 No.	書籍名
1	Lybrel 添付文書 2016 年 6 月 16 日改訂版

ジェミーナ配合錠

製造販売承認申請書添付資料

第 2 部（モジュール 2）

2.7.6.1　NPC-16 の健康成人女性を対象とした反復投与薬物動態及び臨床薬理試験

ノーベルファーマ株式会社

略語・略号一覧

略語・略号	内容
AUC_{0-t}	最終定量可能時点ｔまでの血中濃度-時間曲線下面積（台形法により算出）(Area under the blood concentration - time curve to last quantifiable)
$AUC_{0-\infty}$	無限大時間までの血中濃度-時間曲線下面積 (Area under the blood concentration - time curve to infinity)
BMI	計算式 BMI=体重(kg)/身長(m)の二乗 (Body Mass Index)
C_{max}	最高血中濃度 (Maximum blood concentration)
EE	エチニルエストラジオール (Ethinylestradiol)
FSH	卵胞刺激ホルモン (Follicle stimulating hormone)
k_{el}	薬物消失速度定数 (Elimination rate constant)
LH	黄体形成ホルモン (Luteinizing hormone)
LNG	レボノルゲストレル (Levonorgestrel)
MedDRA	ICH国際医薬用語集 (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
MRT_{0-t}	最終定量可能時点までの平均滞留時間 (Mean residence time to last quantifiable)
PT	基本語 (Preferred Terms)
$t_{1/2}$	半減期 (Half life)
t_{max}	最高血中薬物濃度到達時間 (Time to maximum blood concentration)

2.7.6.1　NPC-16 の健康成人女性を対象とした反復投与薬物動態及び臨床薬理試験（治験実施計画書番号：NPC-16-1）

2.7.6.1.1　試験目的、試験デザイン等の概要

試験目的、治験デザイン等の概要を表 2.7.6.1-1 に示す。

表 2.7.6.1-1　試験目的、治験デザイン等の概要

項目	内容
試験名	NPC-16 の健康成人女性を対象とした反復投与薬物動態及び臨床薬理試験
添付資料番号	5.3.4.1-1
試験目的	NPC-16 の健康成人女性に対する反復投与時のレボノルゲストレル（LNG）及びエチニルエストラジオール（EE）の薬物動態を検討するとともに、NPC-16 の臨床薬理作用（エストラジオール、プロゲステロン、FSH 及び LH への影響）を検討する。
開発フェーズ	第Ⅲ相
治験デザイン	無作為化非盲検試験
治験方法	日本人健康成人女性を対象とした無作為化非盲検反復投与試験であり、目標症例数を 28 例（NPC-16A 群：14 例、NPC-16B 群：14 例）として実施した。 文書にて同意が得られ組入れ基準を満たした被験者に、置換ブロック法により作成した割付表に従い治験薬を割付け、月経 3 日目から NPC-16A あるいは NPC-16B を 1 日 1 錠 21 日間経口投与した。 薬物動態評価のために、治験薬投与後以下の方法で採血を行い、血漿中の治験薬有効成分であるレボノルゲストレル及びエチニルエストラジオール濃度を測定し、薬物動態パラメータ(AUC_{0-t}、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、$AUC_{0-\infty}$、MRT_{0-t}、k_{el})及びトラフ値を求めた。 採血時期： ・投与 2、4、6、8、10、13、16、18 日目：投与直前 ・投与 21 日目：投与直前、投与 0.5、1、1.5、2、4、6、9、12、15、24、36、48 時間後 臨床薬理作用の評価のために、月経開始 3、6、8、10、12、14、15、16、18、20、24 日目の 8 時～11 時 30 分に採血し、治験薬投与周期、投与後周期における、エストラジオール、プロゲステロン、FSH 及び LH の血清中濃度を測定した。 安全性評価は、治験薬投与開始から再来月経確認時までの、有害事象及び副作用、臨床検査、バイタルサイン及び体重にて評価した。
対象	日本人健康成人女性
選択基準	文書同意が得られ、症例登録時に以下の基準を満たすことが確認された日本人健康成人女性 (1) 20～35 歳の日本人健康成人女性 (2) BMI が 18.0～26.0 の女性（スクリーニング時） BMI=体重(kg)/(身長(m))^2 （小数点以下第 2 位を四捨五入） (3) 月経周期が 25～38 日で、変動が 6 日以内 (4) 治験期間中、妊娠を希望しない女性

表 2.7.6.1-1　試験目的、治験デザイン等の概要（続き）

項目	内容
除外基準	(1)　エストロゲン依存性悪性腫瘍(例えば乳癌、子宮内膜癌)、子宮頸癌及びその疑いのある女性 (2)　診断の確定していない異常性器出血のある女性 (3)　血栓性静脈炎、肺塞栓症、脳血管障害、冠動脈疾患又はその既往歴のある女性 (4)　喫煙者 (5)　前兆(閃輝暗点、星型閃光等)を伴う片頭痛の女性 (6)　肺高血圧症又は心房細動を合併する心臓弁膜症の女性、亜急性細菌性心内膜炎の既往歴のある心臓弁膜症の女性 (7)　血管病変を伴う糖尿病女性(糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症等) (8)　血栓性素因のある女性 (9)　抗リン脂質抗体症候群の女性 (10)　手術前 4 週以内、術後 2 週以内、産後 4 週以内及び長期間安静状態の女性 (11)　重篤な肝障害のある女性 (12)　肝腫瘍のある女性 (13)　脂質代謝異常のある女性 (14)　高血圧のある女性(軽度の高血圧の女性を除く) (15)　耳硬化症の女性 (16)　妊娠中に黄疸、持続性そう痒症又は妊娠ヘルペスの既往歴のある女性 (17)　妊婦又は妊娠している可能性のある女性 (18)　授乳婦 (19)　ステロイドホルモン治療中に投与を中止せざるを得ないような副作用あるいは過敏症が認められたことのある女性 (20)　性ホルモンの分泌に影響を与えることが推測される薬剤及びその誘導体の投与を受けている女性 例：レセルピン、メチルドパ水和物、ベラパミル塩酸塩、オピオイド、クロルプロマジン、ハロペリドール、アミトリプチリン塩酸塩、スルピリド、シメチジンなど (21)　セイヨウオトギリソウ(セント・ジョーンズ・ワート)を含んでいる食品を常用している女性 (22)　症例登録前 2 ヵ月以内に次の薬剤の投与を受けた女性 ・黄体ホルモンあるいは卵胞ホルモンを主成分とするホルモン剤 ・GnRH アゴニスト、テストステロン誘導体 ・卵胞ホルモン拮抗剤、アロマターゼ阻害剤 (23)　スクリーニング 4 ヵ月以内に 400mL を超える採血を行った女性 (24)　スクリーニング 3 ヵ月以内に他の治験に参加した女性 (25)　治験責任(分担)医師が不適当と判断した女性
被験者数	計画時　；28 例（NPC-16A 群：14 例、NPC-16B 群：14 例） 投与時　；28 例（NPC-16A 群：14 例、NPC-16B 群：14 例） 薬物動態解析対象例数　；27 例（NPC-16A 群：13 例、NPC-16B 群：14 例） 臨床薬理作用解析対象例数；26 例（NPC-16A 群：13 例、NPC-16B 群：13 例） 安全性解析対象例数　；28 例（NPC-16A 群：14 例、NPC-16B 群：14 例）

表 2.7.6.1-1　試験目的、治験デザイン等の概要（続き）

項目	内容
症例数の設定根拠	NPC-16A 及び NPC-16B を 21 日間反復投与した時の臨床薬理作用を評価できる被験者数として設定し、同時に反復投与時の薬物動態パラメータ(AUC_{0-t} 、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、MRT_{0-t}、k_{el}、$AUC_{0-\infty}$)及びトラフ値を評価できる被験者数として設定した。
治験薬	NPC-16A：レボノルゲストレル(LNG)0.09 mg＋エチニルエストラジオール(EE)0.03 mg NPC-16B：レボノルゲストレル(LNG)0.09 mg＋エチニルエストラジオール(EE)0.02 mg
投与量及び投与方法	治験薬 1 日 1 回 1 錠を朝食後 30 分の 9:00 に 21 日間経口投与した。投与開始時期は月経 3 日目とした。
投与期間	21 日間
評価基準	[薬物動態] 血漿中薬物濃度（レボノルゲストレル、エチニルエストラジオール）の以下の値 (1) 主要エンドポイント 反復投与 21～23 日目の薬物動態パラメータ(AUC_{0-t} 、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、MRT_{0-t}、k_{el}、$AUC_{0-\infty}$) (2) 副次的エンドポイント 反復投与 2、4、6、8、10、13、16、18、21、22、23 日目のトラフ値 [臨床薬理作用] (1) 主要エンドポイント 血清中エストラジオール及びプロゲステロンの AUC の治験薬投与周期と投与後周期の変化 (2) 副次的エンドポイント 1) FSH 及び LH の AUC の治験薬投与周期と投与後周期の変化 2) エストラジオール、プロゲステロン、FSH 及び LH の治験薬投与周期と投与後周期の各測定時点での変化 [安全性] (1) 有害事象及び副作用 (2) 臨床検査 (3) バイタルサイン及び体重

表 2.7.6.1-1　試験目的、治験デザイン等の概要（続き）

項目	内容
解析方法	(1) 反復投与薬物動態の評価 反復投与時の各被験者の血漿中レボノルゲストレル及びエチニルエストラジオール濃度より、薬物動態パラメータ(AUC_{0-t}、C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、MRT_{0-t}、k_{el}、$AUC_{0-\infty}$)及びトラフ値を求めた。 1) 主要エンドポイント 反復投与 21～23 日目の薬物動態パラメータ 2) 副次的エンドポイント 反復投与 2、4、6、8、10、13、16、18、21、22、23 日目のトラフ値 (2) 臨床薬理作用の評価 1) 主要エンドポイント エストラジオール及びプロゲステロンの AUC の治験薬投与周期と投与後周期の変化 2) 副次的エンドポイント a) FSH 及び LH の AUC の治験薬投与周期と投与後周期の変化 b) エストラジオール、プロゲステロン、FSH 及び LH の治験薬投与周期と投与後周期の各測定時点での変化 (3) 安全性の評価 1) 有害事象及び副作用 発現したすべての有害事象名は、MedDRA の PT を集計単位とし、重症度別、因果関係別に集計した。 2) 臨床検査、バイタルサイン（血圧、脈拍、体温)、性器出血状況 経時的な集計を行った。
治験実施医療機関･治験責任医師名	[redacted]
治験期間	最初の被験者の同意取得日：2014 年 3 月 17 日 最後の被験者の完了日：2014 年 7 月 16 日

2.7.6.1.2　治験対象被験者

2.7.6.1.2.1　被験者の内訳

NPC-16A を投与した被験者は 14 例、NPC-16B を投与した被験者は 14 例であった。NPC-16A 群の中止例は 2 例、完了例は 12 例であり、NPC-16B 群の中止例は 1 例、完了例は 13 例であった。

2.7.6.1.2.2　解析したデータセット

治験薬投与症例 28 例について、解析対象の構成を図 2.7.6.1-1 に示した。治験薬投与症例のすべてを安全性解析対象集団とした。薬物動態解析対象については、治験薬投与が 3 日間のため評価可能なデータが得られなかった症例を除外した。臨床薬理解析対象については、前述の症例及び投与後周期のデータが得られなかった症例を除外した。

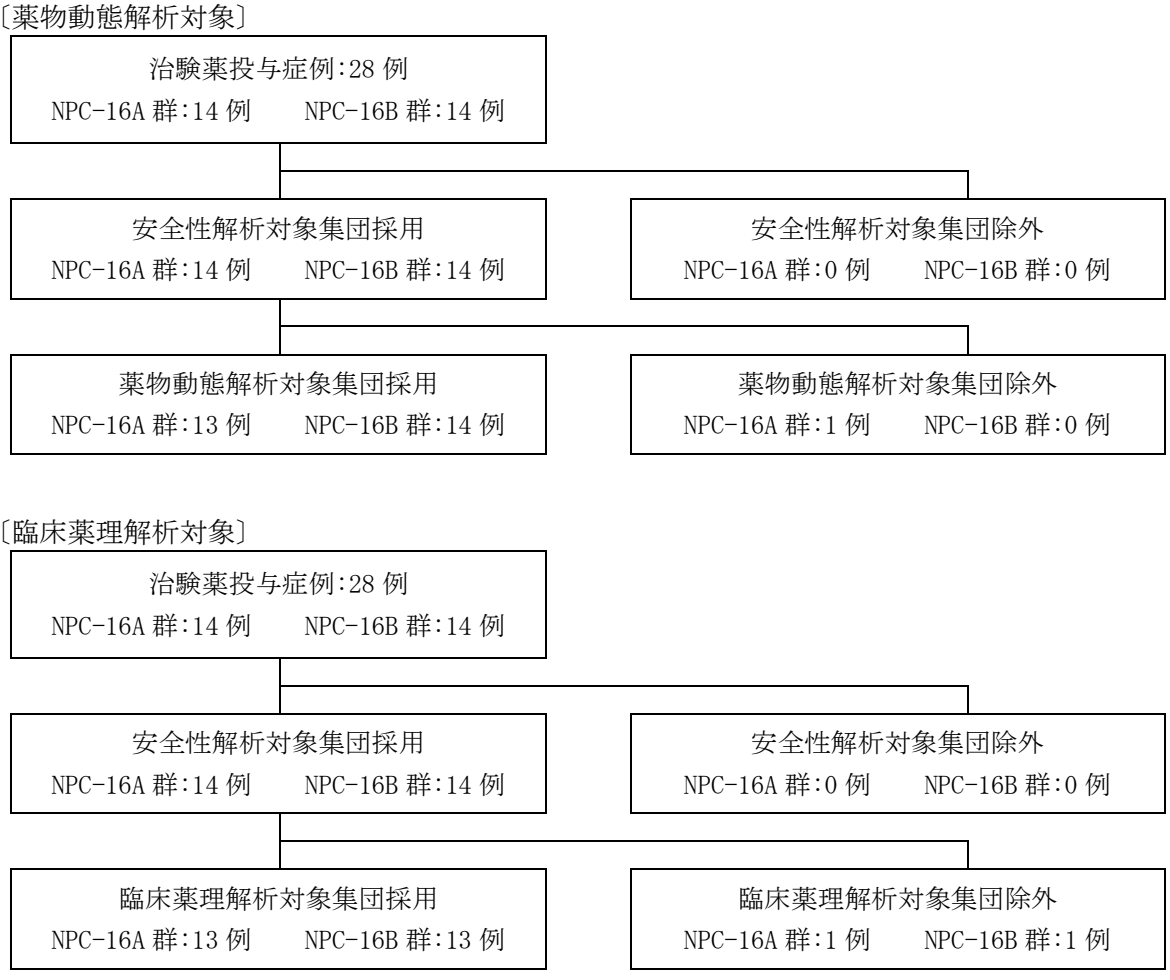


図 2.7.6.1-1　解析データセット

2.7.6.1.3　薬物動態の評価

2.7.6.1.3.1　血漿中薬物濃度の要約

治験薬 NPC-16A 及び NPC-16B の反復投与時の血漿中薬物濃度について、投与 2、4、6、8、10、13、16、18、21、22、23 日目の時点ごとに要約統計量（例数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値）を算出し、血漿中 LNG 濃度の推移を表 2.7.6.1-2、図 2.7.6.1-2 及び図 2.7.6.1-3 に示し、血漿中 EE 濃度の推移を表 2.7.6.1-3、図 2.7.6.1-4 及び図 2.7.6.1-5 に示した。

表 2.7.6.1-2 血漿中 LNG 濃度の要約

投与群	Day	時点	N	Mean	SD	Min	Median	Max
NPC-16A	Day 2	0h	13	536.1	166.5	255	568.0	753
	Day 4	0h	13	1119.7	580.9	417	1170.0	2420
	Day 6	0h	13	1507.8	756.7	659	1520.0	3130
	Day 8	0h	12	1854.4	912.0	493	1920.0	3440
	Day 10	0h	13	1838.3	942.9	637	1890.0	3320
	Day 13	0h	13	2014.8	1047.7	709	2060.0	4070
	Day 16	0h	13	2140.8	1140.1	881	2430.0	4620
	Day 18	0h	13	2245.7	1216.0	611	2350.0	5080
	Day 21	0h	12	2103.8	1465.9	426	1850.0	5880
		0.5h	12	4547.5	2120.5	1930	4175.0	9350
		1h	12	5650.0	2220.7	2720	5505.0	10300
		1.5h	12	5320.0	1763.8	2870	5585.0	8990
		2h	12	4876.7	1684.1	2700	4745.0	7640
		4h	12	3767.5	1660.2	1940	3775.0	7210
		6h	12	3261.7	1684.9	1530	3215.0	7340
		9h	12	3029.2	1565.7	1400	3020.0	6840
		12h	12	2740.0	1536.2	1190	2545.0	6610
		15h	12	2468.3	1387.7	1150	2210.0	5900
	Day 22	24h	12	2031.4	1276.3	905	1755.0	5340
		36h	12	1613.1	1234.8	582	1323.5	4930
	Day 23	48h	12	1173.8	957.6	444	793.5	3710
NPC-16B	Day 2	0h	14	782.7	688.5	203	501.5	2360
	Day 4	0h	14	1466.0	1332.7	313	1015.0	4770
	Day 6	0h	14	1702.9	1425.3	288	1330.0	4790
	Day 8	0h	14	1695.7	1204.6	155	1420.0	4260
	Day 10	0h	14	1860.9	1298.1	469	1670.0	4530
	Day 13	0h	13	1973.3	989.3	483	2160.0	3450
	Day 16	0h	13	2027.0	1249.8	172	2040.0	3760
	Day 18	0h	13	1934.9	1127.3	158	2040.0	3480
	Day 21	0h	13	1856.7	1065.7	152	2100.0	3380
		0.5h	13	4043.8	1560.3	1950	4240.0	7640
		1h	13	5181.5	1772.9	2430	5300.0	8170
		1.5h	13	4977.7	1812.6	1990	5270.0	7650
		2h	13	4546.9	1626.9	1680	4750.0	6710
		4h	13	3520.8	1477.0	1120	3490.0	5630
		6h	13	3097.7	1382.5	1010	3250.0	5920
		9h	13	2769.6	1293.5	795	2920.0	5000
		12h	13	2589.7	1271.5	699	2620.0	4930
		15h	13	2347.9	1155.7	647	2400.0	4350
	Day 22	24h	13	1947.5	946.0	447	2060.0	3550
		36h	12	1570.1	891.3	335	1530.0	3290
	Day 23	48h	13	1208.8	658.6	227	1300.0	2620

単位：pg/mL

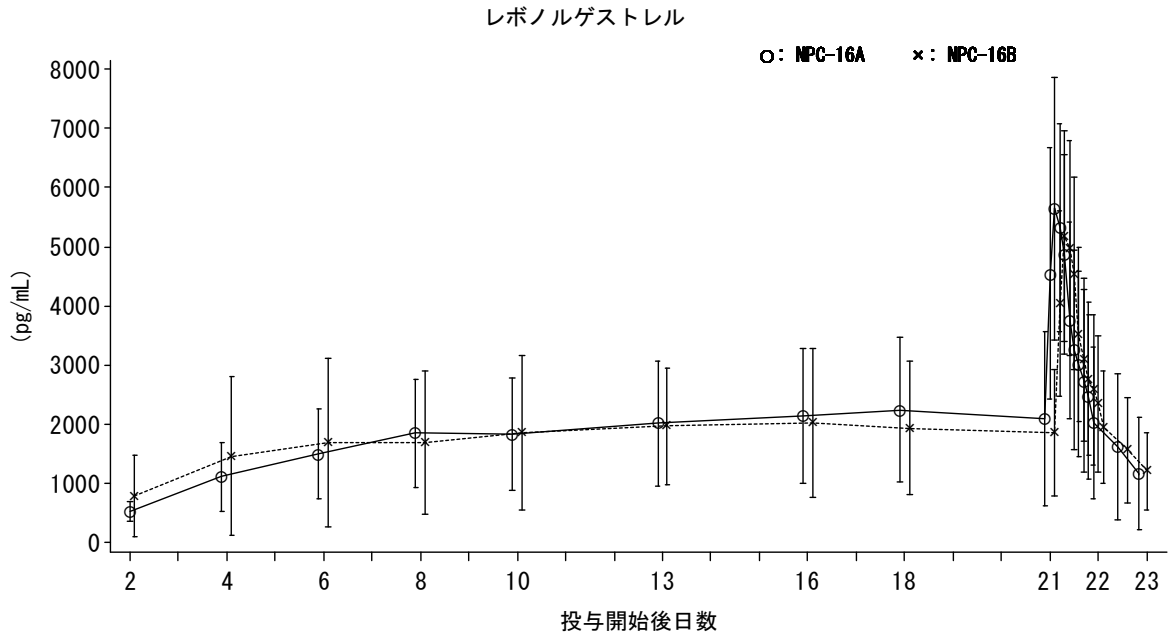


図 2.7.6.1-2 血漿中 LNG 濃度　平均値の推移（平均±標準偏差）

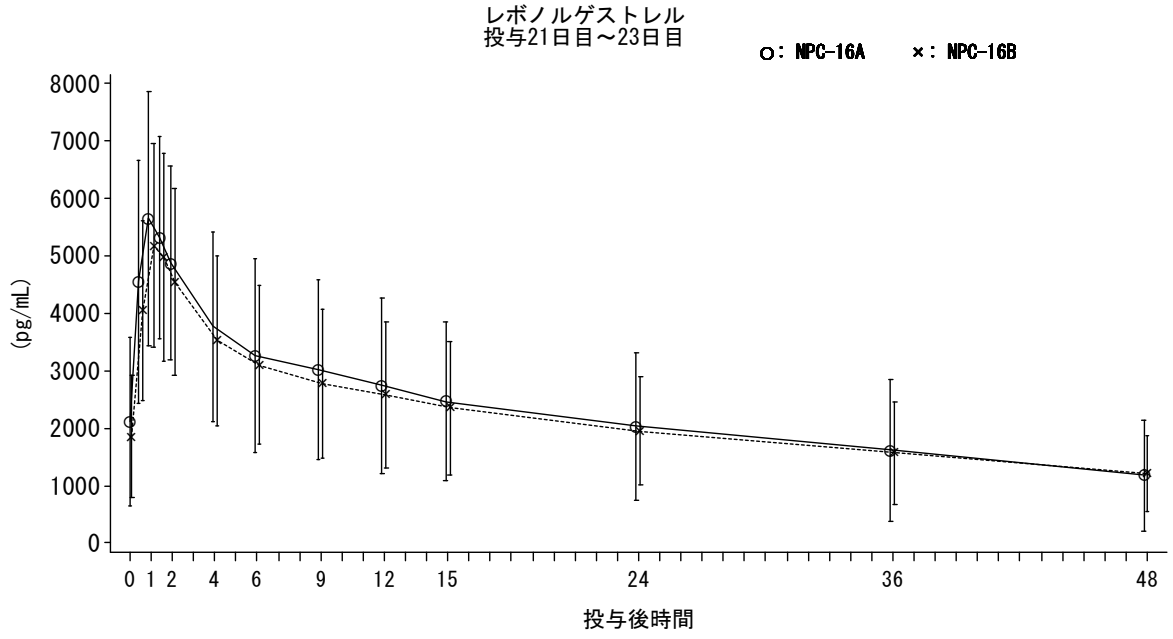


図 2.7.6.1-3 血漿中 LNG 濃度　反復 21 日投与後の平均値の推移（平均±標準偏差）

表 2.7.6.1-3 血漿中 EE 濃度の要約

投与群	Day	時点	N	Mean	SD	Min	Median	Max
NPC-16A	Day 2	0h	13	10.445	4.021	4.49	11.100	17.70
	Day 4	0h	13	15.255	8.046	4.46	14.600	31.50
	Day 6	0h	13	17.968	7.831	6.98	19.600	30.70
	Day 8	0h	12	19.345	8.188	8.44	17.300	34.30
	Day 10	0h	13	18.118	9.314	6.62	15.800	37.70
	Day 13	0h	13	17.696	7.898	8.00	16.600	36.40
	Day 16	0h	13	19.470	8.356	7.51	15.400	38.60
	Day 18	0h	13	26.491	17.443	7.18	21.600	66.40
	Day 21	0h	12	14.736	7.244	6.44	14.000	28.50
		0.5h	12	66.975	29.509	35.30	63.700	139.00
		1h	12	102.408	32.197	51.50	104.000	153.00
		1.5h	12	98.200	24.275	50.80	100.550	132.00
		2h	12	90.592	23.869	51.20	89.100	126.00
		4h	12	63.150	14.593	42.40	64.200	85.60
		6h	12	47.125	13.004	30.30	44.750	69.10
		9h	12	34.242	11.000	20.30	30.800	54.50
		12h	12	26.342	8.697	14.50	24.700	41.10
		15h	12	21.758	7.645	11.80	19.800	34.20
	Day 22	24h	12	14.037	6.489	7.07	12.850	28.20
		36h	12	7.471	4.508	3.20	6.025	19.10
	Day 23	48h	12	4.441	3.589	0.00	3.775	14.10
NPC-16B	Day 2	0h	14	6.781	2.892	2.22	7.060	10.50
	Day 4	0h	14	9.405	5.874	0.00	7.885	20.50
	Day 6	0h	14	10.739	6.285	0.00	10.600	20.30
	Day 8	0h	14	10.035	6.300	0.00	8.780	22.00
	Day 10	0h	14	10.586	6.335	2.70	10.400	22.80
	Day 13	0h	13	13.421	7.932	3.85	12.600	25.60
	Day 16	0h	13	11.795	7.619	0.00	11.600	24.40
	Day 18	0h	13	11.504	6.638	0.00	11.500	21.90
	Day 21	0h	13	11.211	6.745	0.00	11.800	20.60
		0.5h	13	38.708	18.047	7.31	37.000	71.30
		1h	13	63.862	31.926	9.60	65.800	122.00
		1.5h	13	62.981	27.508	8.95	65.200	98.80
		2h	13	59.239	25.924	8.41	60.600	92.00
		4h	13	43.505	16.151	9.96	49.300	63.10
		6h	13	33.635	12.463	7.96	37.500	51.50
		9h	13	24.170	9.818	5.01	27.700	38.20
		12h	13	19.188	8.213	4.09	21.300	29.80
		15h	13	15.565	6.601	3.43	18.300	24.90
	Day 22	24h	13	11.065	5.845	0.00	13.600	19.10
		36h	12	6.595	4.242	0.00	7.020	13.40
	Day 23	48h	13	3.762	3.039	0.00	4.610	8.45

単位：pg/mL

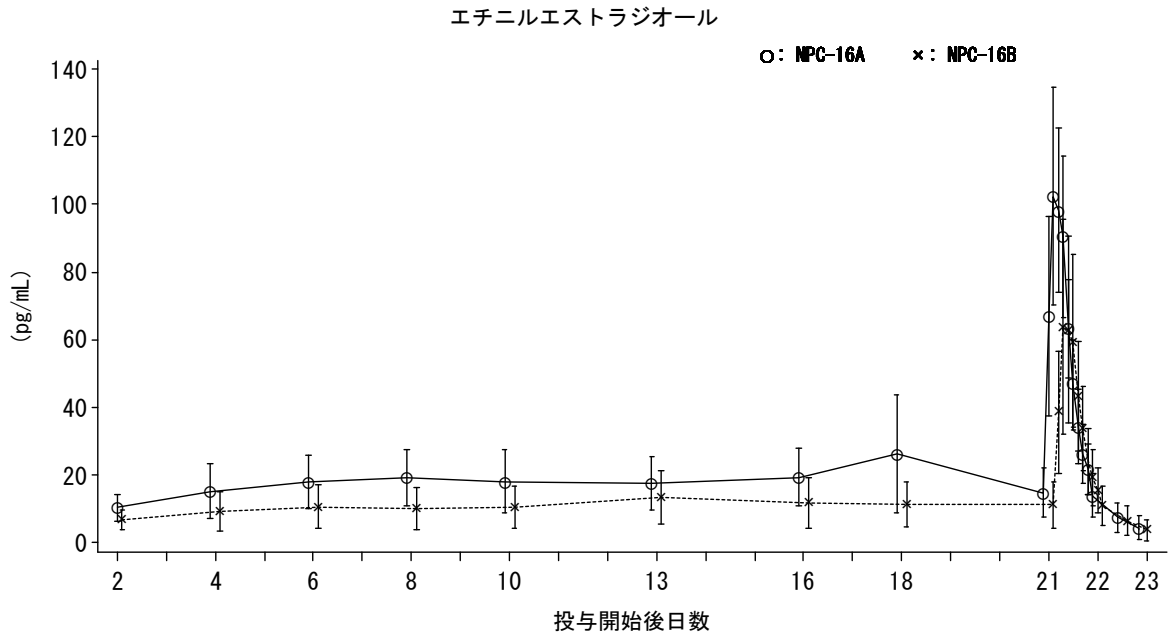


図 2.7.6.1-4 血漿中 EE 濃度　平均値の推移（平均±標準偏差）

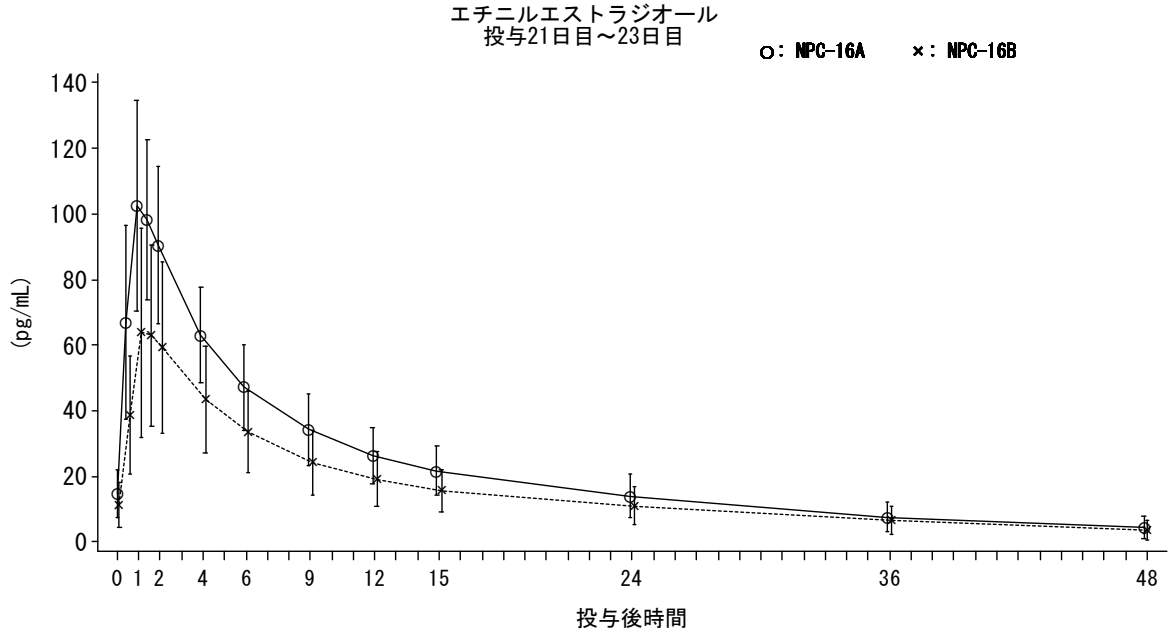


図 2.7.6.1-5 血漿中 EE 濃度　反復 21 日投与後の平均値の推移（平均±標準偏差）

2.7.6.1.3.2　反復投与時の血漿中 LNG 及び EE 薬物動態パラメータ：主要エンドポイント

治験薬 NPC-16A 及び NPC-16B を 21 日間反復投与後の LNG 及び EE の薬物動態パラメータを、それぞれ表 2.7.6.1-4（LNG、t＝48hr）、表 2.7.6.1-5（LNG、t＝24hr）、表 2.7.6.1-6（EE、t＝48hr）及び表 2.7.6.1-7（EE、t＝24hr）に示した。

(1) LNG の薬物動態パラメータ

1) NPC-16A 群

［t＝48hr］AUC_{0-t}は 109917.08±63612.56 pg･hr/mL、C_{max}は 5805.83±2137.53 pg/mL、t_{max}は 1.29±0.33 hr、$t_{1/2}$は 28.28±9.25 hr、MRT_{0-t}は 17.95±1.60 hr、k_{el}は 0.0268±0.0080 /hr、$AUC_{0-\infty}$は 168852.47±132971.03 pg･hr/mL であった。

［t＝24hr］AUC_{0-t}は 71328.58±35889.49 pg･hr/mL、C_{max}は 5805.83±2137.53 pg/mL、t_{max}は 1.29±0.33 hr、$t_{1/2}$は 25.84±7.12 hr、MRT_{0-t}は 9.92±0.49 hr、k_{el}は 0.0288±0.0082 /hr、$AUC_{0-\infty}$は 152495.29±113066.13 pg･hr/mL であった。

2) NPC-16B 群

［t＝48hr］AUC_{0-t}は 105191.44±49115.15 pg･hr/mL、C_{max}は 5260.00±1820.21 pg/mL、t_{max}は 1.27±0.39 hr、$t_{1/2}$は 33.37±7.33 hr、MRT_{0-t}は 18.63±1.46 hr、k_{el}は 0.0219±0.0056 /hr、$AUC_{0-\infty}$は 167665.13±88811.81 pg･hr/mL であった。

［t＝24hr］AUC_{0-t}は 66964.52±29552.15 pg･hr/mL、C_{max}は 5260.00±1820.21 pg/mL、t_{max}は 1.27±0.39 hr、$t_{1/2}$は 28.35±6.98 hr、MRT_{0-t}は 10.02±0.64 hr、k_{el}は 0.0259±0.0065 /hr、$AUC_{0-\infty}$は 147666.33±72186.90 pg･hr/mL であった。

(2) EE の薬物動態パラメータ

1) NPC-16A 群

［t＝48hr］AUC_{0-t}は 1069.208±362.716 pg･hr/mL、C_{max}は 104.475±30.306 pg/mL、t_{max}は 1.13±0.23 hr、$t_{1/2}$は 14.24±3.80 hr、MRT_{0-t}は 12.13±1.63 hr、k_{el}は 0.0510±0.0099 /hr、$AUC_{0-\infty}$は 1178.565±471.485 pg･hr/mL であった。

［t＝24hr］AUC_{0-t}は 870.293±253.755 pg･hr/mL、C_{max}は 104.475±30.306 pg/mL、t_{max}は 1.13±0.23 hr、$t_{1/2}$は 11.87±2.34 hr、MRT_{0-t}は 7.88±0.57 hr、k_{el}は 0.0608±0.0135 /hr、$AUC_{0-\infty}$は 1115.901±384.550 pg･hr/mL であった。

2) NPC-16B 群

［t＝48hr］AUC_{0-t}は 758.663±345.374 pg･hr/mL、C_{max}は 66.620±31.760 pg/mL、t_{max}は 1.62±0.82 hr、$t_{1/2}$は 15.50±3.63 hr、MRT_{0-t}は 12.15±3.34 hr、k_{el}は 0.0471±0.0113 /hr、$AUC_{0-\infty}$は 876.671±395.674 pg･hr/mL であった。

［t＝24hr］AUC_{0-t}は 602.797±241.304 pg･hr/mL、C_{max}は 66.620±31.760 pg/mL、t_{max}は 1.62±0.82 hr、$t_{1/2}$は 14.26±3.42 hr、MRT_{0-t}は 8.11±0.91 hr、k_{el}は 0.0509±0.0103 /hr、$AUC_{0-\infty}$は 838.482±360.393 pg･hr/mL であった。

表 2.7.6.1-4　血漿中 LNG の薬物動態パラメータ要約（t＝48hr）

投与群		単位	N	平均	標準偏差	最小値	中央値	最大値	95%信頼区間 lower-upper
NPC-16A	AUC_t	[pg·hr/mL]	12	109917.08	63612.56	50176.0	101670.25	271350.0	69499.59 - 150334.58
	C_{max}	[pg/mL]	12	5805.83	2137.53	2870.0	5995.00	10300.0	4447.71 - 7163.95
	t_{max}	[hr]	12	1.29	0.33	1.0	1.25	2.0	1.08 - 1.50
	$t_{1/2}$	[hr]	12	28.28	9.25	17.5	26.65	47.0	22.40 - 34.16
	MRT_t	[hr]	12	17.95	1.60	15.8	18.09	21.0	16.94 - 18.97
	k_{el}	[1/hr]	12	0.0268	0.0080	0.015	0.0260	0.040	0.0217 - 0.0319
	AUC_∞	[pg·hr/mL]	12	168852.47	132971.03	68112.7	127545.61	531157.6	84366.71 - 253338.24
NPC-16B	AUC_t	[pg·hr/mL]	13	105191.44	49115.15	28735.8	110715.00	193302.5	75511.46 - 134871.43
	C_{max}	[pg/mL]	13	5260.00	1820.21	2430.0	5450.00	8170.0	4160.06 - 6359.94
	t_{max}	[hr]	13	1.27	0.39	1.0	1.00	2.0	1.03 - 1.50
	$t_{1/2}$	[hr]	13	33.37	7.33	21.9	36.14	42.4	28.94 - 37.80
	MRT_t	[hr]	13	18.63	1.46	15.7	19.03	20.4	17.74 - 19.51
	k_{el}	[1/hr]	13	0.0219	0.0056	0.016	0.0192	0.032	0.0185 - 0.0252
	AUC_∞	[pg·hr/mL]	13	167665.13	88811.81	35822.5	178677.16	352771.0	113996.69 - 221333.57

表 2.7.6.1-5 血漿中 LNG の薬物動態パラメータ要約（t＝24hr）

投与群		単位	N	平均	標準偏差	最小値	中央値	最大値	95%信頼区間 lower-upper
NPC-16A	AUC_t	[pg·hr/mL]	12	71328.58	35889.49	34450.0	69755.00	157890.0	48525.49 - 94131.68
	C_{max}	[pg/mL]	12	5805.83	2137.53	2870.0	5995.00	10300.0	4447.71 - 7163.95
	t_{max}	[hr]	12	1.29	0.33	1.0	1.25	2.0	1.08 - 1.50
	$t_{1/2}$	[hr]	12	25.84	7.12	14.7	25.97	41.5	21.31 - 30.37
	MRT_t	[hr]	12	9.92	0.49	9.3	9.81	11.0	9.61 - 10.23
	k_{el}	[1/hr]	12	0.0288	0.0082	0.017	0.0268	0.047	0.0236 - 0.0340
	AUC_∞	[pg·hr/mL]	12	152495.29	113066.13	68089.4	114914.88	474728.1	80656.49 - 224334.08
NPC-16B	AUC_t	[pg·hr/mL]	13	66964.52	29552.15	20671.8	69622.50	116802.5	49106.34 - 84822.70
	C_{max}	[pg/mL]	13	5260.00	1820.21	2430.0	5450.00	8170.0	4160.06 - 6359.94
	t_{max}	[hr]	13	1.27	0.39	1.0	1.00	2.0	1.03 - 1.50
	$t_{1/2}$	[hr]	13	28.35	6.98	18.2	27.40	40.7	24.13 - 32.57
	MRT_t	[hr]	13	10.02	0.64	8.7	10.27	10.7	9.63 - 10.41
	k_{el}	[1/hr]	13	0.0259	0.0065	0.017	0.0253	0.038	0.0220 - 0.0298
	AUC_∞	[pg·hr/mL]	13	147666.33	72186.90	32481.2	153415.48	264137.7	104044.23 - 191288.44

表 2.7.6.1-6 血漿中 EE の薬物動態パラメータ要約（t＝48hr）

投与群		単位	N	平均	標準偏差	最小値	中央値	最大値	95%信頼区間 lower-upper
NPC-16A	AUC_t	[pg·hr/mL]	12	1069.208	362.716	633.92	1014.688	1790.38	838.749 - 1299.667
	C_{max}	[pg/mL]	12	104.475	30.306	51.50	105.500	153.00	85.219 - 123.731
	t_{max}	[hr]	12	1.13	0.23	1.0	1.00	1.5	0.98 - 1.27
	$t_{1/2}$	[hr]	12	14.24	3.80	10.5	13.36	25.2	11.82 - 16.65
	MRT_t	[hr]	12	12.13	1.63	8.9	12.11	15.4	11.09 - 13.17
	k_{el}	[1/hr]	12	0.0510	0.0099	0.028	0.0519	0.066	0.0447 - 0.0573
	AUC_∞	[pg·hr/mL]	12	1178.565	471.485	689.99	1084.014	2300.11	878.998 - 1478.132
NPC-16B	AUC_t	[pg·hr/mL]	13	758.663	345.374	95.71	955.460	1172.64	549.956 - 967.371
	C_{max}	[pg/mL]	13	66.620	31.760	9.96	66.500	122.00	47.427 - 85.813
	t_{max}	[r]	13	1.62	0.82	1.0	1.50	4.0	1.12 - 2.11
	$t_{1/2}$	[hr]	13	15.50	3.63	11.0	16.41	21.6	13.31 - 17.70
	MRT_t	[hr]	13	12.15	3.34	6.2	13.21	16.6	10.13 - 14.17
	k_{el}	[1/hr]	13	0.0471	0.0113	0.032	0.0422	0.063	0.0403 - 0.0539
	AUC_∞	[pg·hr/mL]	13	876.671	395.674	149.78	1072.003	1375.96	637.567 - 1115.774

表 2.7.6.1-7 血漿中 EE の薬物動態パラメータ要約（t＝24hr）

投与群		単位	N	平均	標準偏差	最小値	中央値	最大値	95%信頼区間 lower-upper
NPC-16A	AUC_t	[pg·hr/mL]	12	870.293	253.755	526.82	842.638	1307.38	709.064 - 1031.521
	C_{max}	[pg/mL]	12	104.475	30.306	51.50	105.500	153.00	85.219 - 123.731
	t_{max}	[hr]	12	1.13	0.23	1.0	1.00	1.5	0.98 - 1.27
	$t_{1/2}$	[hr]	12	11.87	2.34	7.6	12.14	15.1	10.38 - 13.36
	MRT_t	[hr]	12	7.88	0.57	6.9	7.87	8.8	7.52 - 8.24
	k_{el}	[1/hr]	12	0.0608	0.0135	0.046	0.0572	0.091	0.0522 - 0.0694
	AUC_∞	[pg·hr/mL]	12	1115.901	384.550	595.96	1079.768	1764.94	871.569 - 1360.232
NPC-16B	AUC_t	[pg·hr/mL]	13	602.797	241.304	95.71	732.618	875.10	456.978 - 748.616
	C_{max}	[pg/mL]	13	66.620	31.760	9.96	66.500	122.00	47.427 - 85.813
	t_{max}	[hr]	13	1.62	0.82	1.0	1.50	4.0	1.12 - 2.11
	$t_{1/2}$	[hr]	13	14.26	3.42	11.0	13.06	21.8	12.19 - 16.32
	MRT_t	[hr]	13	8.11	0.91	6.2	8.17	9.6	7.56 - 8.66
	k_{el}	[1/hr]	13	0.0509	0.0103	0.032	0.0531	0.063	0.0446 - 0.0571
	AUC_∞	[pg·hr/mL]	13	838.482	360.393	149.78	985.223	1194.42	620.699 - 1056.265

2.7.6.1.3.3　反復投与時の血漿中 LNG 及び EE 薬物濃度トラフ値：副次的エンドポイント

治験薬 NPC-16A 及び NPC-16B の反復投与 2、4、6、8、10、13、16、18、21、22、23 日目の血漿中薬物動態トラフ値は以下のとおりであった（表 2.7.6.1-2,3)。

(1) 血漿中 LNG 濃度トラフ値

1) NPC-16A 群

NPC-16A 群の LNG 濃度の平均値とその標準偏差は、2 日目 536.1±166.5 pg/mL、4 日目 1119.7±580.9 pg/mL、6 日目 1507.8±756.7 pg/mL、8 日目 1854.4±912.0 pg/mL、10 日目 1838.3±942.9 pg/mL、13 日目 2014.8±1047.7 pg/mL、16 日目 2140.8±1140.1 pg/mL、18 日目 2245.7±1216.0 pg/mL、21 日目 2103.8±1465.9 pg/mL、22 日目 2031.4±1276.3 pg/mL、23 日目 1173.8±957.6 pg/mL であった。

2) NPC-16B 群

NPC-16B 群の LNG 濃度の平均値とその標準偏差は、2 日目 782.7±688.5 pg/mL、4 日目 1466.0±1332.7 pg/mL、6 日目 1702.9±1425.3 pg/mL、8 日目 1695.7±1204.6 pg/mL、10 日目 1860.9±1298.1 pg/mL、13 日目 1973.3±989.3 pg/mL、16 日目 2027.0±1249.8 pg/mL、18 日目 1934.9±1127.3 pg/mL、21 日目 1856.7±1065.7 pg/mL、22 日目 1947.5±946.0 pg/mL、23 日目 1208.8±658.6 pg/mL であった。

(2) 血漿中 EE 濃度トラフ値

1) NPC-16A 群

NPC-16A 群の EE 濃度の平均値とその標準偏差は、2 日目 10.445±4.021 pg/mL、4 日目 15.255±8.046 pg/mL、6 日目 17.968±7.831 pg/mL、8 日目 19.345±8.188 pg/mL、10 日目 18.118±9.314 pg/mL、13 日目 17.696±7.898 pg/mL、16 日目 19.470±8.356 pg/mL、18 日目 26.491±17.443 pg/mL、21 日目 14.736±7.244 pg/mL、22 日目 14.037±6.489 pg/mL、23 日目 4.441±3.589 pg/mL であった。

2) NPC-16B 群

NPC-16B 群の EE 濃度の平均値とその標準偏差は、2 日目 6.781±2.892 pg/mL、4 日目 9.405±5.874 pg/mL、6 日目 10.739±6.285 pg/mL、8 日目 10.035±6.300 pg/mL、10 日目 10.586±6.335 pg/mL、13 日目 13.421±7.932 pg/mL、16 日目 11.795±7.619 pg/mL、18 日目 11.504±6.638 pg/mL、21 日目 11.211±6.745 pg/mL、22 日目 11.065±5.845 pg/mL、23 日目 3.762±3.039 pg/mL であった。

2.7.6.1.3.4　薬物動態の結論

NPC-16A 及び NPC-16B の薬物動態パラメータ及びトラフ値より、含量が同一の LNG については NPC-16A 及び NPC-16B で近似した薬物動態を示し、投与 13 日目には定常状態になると考えられ、含量が異なる EE については NPC-16A 及び NPC-16B で含量にほぼ比例した薬物動態を示し、投与 6～8 日目には定常状態になると考えられた。いずれも薬剤の蓄積性は認められなかった。

2.7.6.1.4　臨床薬理作用の評価

2.7.6.1.4.1　血清中ホルモン濃度の要約

治験薬 NPC-16A 及び NPC-16B の投与周期及び投与後周期における血清中ホルモン濃度の要約を表2.7.6.1-8～15に示し、各周期の血清中ホルモン濃度の推移を図2.7.6.1-6～13に示した。

表 2.7.6.1-8　血清中エストラジオール濃度の要約（NPC-16A 群）

投与群	検査項目	観察周期	Day	N	Mean	SD	Min	Median	Max
NPC-16A	エストラジオール (pg/mL)	投与周期	月経開始3日目	13	55.2	82.5	0	36.0	325
			月経開始6日目	13	32.7	72.9	0	12.0	271
			月経開始8日目	13	32.8	64.9	0	0.0	237
			月経開始10日目	13	25.3	50.0	0	0.0	156
			月経開始12日目	13	20.9	55.6	0	0.0	199
			月経開始14日目	13	20.4	61.8	0	0.0	225
			月経開始15日目	13	22.5	73.3	0	0.0	266
			月経開始16日目	13	12.7	38.5	0	0.0	140
			月経開始18日目	13	15.5	33.4	0	0.0	122
			月経開始20日目	13	12.7	21.4	0	0.0	68
			月経開始24日目	12	13.4	38.1	0	0.0	133
		投与後周期	月経開始3日目	13	100.8	198.3	0	36.0	748
			月経開始6日目	13	97.2	131.1	17	51.0	514
			月経開始8日目	13	142.6	158.8	24	118.0	635
			月経開始10日目	13	247.5	218.7	30	226.0	739
			月経開始12日目	13	357.9	275.5	48	343.0	829
			月経開始14日目	13	193.7	282.0	29	91.0	897
			月経開始15日目	12	148.3	157.8	56	89.0	608
			月経開始16日目	13	127.5	60.9	57	128.0	260
			月経開始18日目	13	219.5	100.8	23	243.0	342
			月経開始20日目	13	263.0	191.7	36	301.0	699
			月経開始24日目	13	228.6	187.9	35	177.0	707

単位：pg/mL

表 2.7.6.1-9　血清中エストラジオール濃度の要約（NPC-16B 群）

投与群	検査項目	観察周期	Day	N	Mean	SD	Min	Median	Max
NPC-16B	エストラジオール	投与周期	月経開始3日目	13	33.2	23.3	0	28.0	79
			月経開始6日目	13	13.9	14.1	0	15.0	46
			月経開始8日目	13	11.8	13.4	0	12.0	36
			月経開始10日目	13	10.4	18.5	0	0.0	58
			月経開始12日目	13	8.5	11.1	0	0.0	33
			月経開始14日目	13	15.5	25.4	0	0.0	86
			月経開始15日目	13	15.2	30.0	0	0.0	93
			月経開始16日目	13	18.3	41.5	0	0.0	141
			月経開始18日目	13	44.8	99.5	0	0.0	327
			月経開始20日目	13	48.5	107.6	0	0.0	361
			月経開始24日目	13	58.0	123.0	0	0.0	355
		投与後周期	月経開始3日目	13	34.2	22.9	0	30.0	99
			月経開始6日目	13	50.5	18.1	25	48.0	89
			月経開始8日目	13	61.6	21.4	32	56.0	107
			月経開始10日目	11	101.1	63.5	34	72.0	258
			月経開始12日目	13	197.2	187.9	43	95.0	547
			月経開始14日目	12	245.6	166.9	72	218.0	542
			月経開始15日目	13	195.8	127.7	55	141.0	435
			月経開始16日目	13	229.8	188.7	42	106.0	537
			月経開始18日目	13	198.3	166.5	51	136.0	567
			月経開始20日目	13	214.5	117.2	76	159.0	423
			月経開始24日目	13	194.9	82.1	61	197.0	353

単位：pg/mL

表 2.7.6.1-10　血清中プロゲステロン濃度の要約（NPC-16A 群）

投与群	検査項目	観察周期	Day	N	Mean	SD	Min	Median	Max
NPC-16A	プロゲステロン (ng/mL)	投与周期	月経開始3日目	13	0.998	1.886	0.22	0.530	7.25
			月経開始6日目	13	1.181	2.591	0.18	0.500	9.78
			月経開始8日目	13	1.016	2.024	0.11	0.530	7.71
			月経開始10日目	13	0.615	0.753	0.11	0.480	3.05
			月経開始12日目	13	0.502	0.344	0.06	0.550	1.32
			月経開始14日目	13	0.449	0.235	0.14	0.360	0.86
			月経開始15日目	13	0.432	0.254	0.11	0.390	0.95
			月経開始16日目	13	0.416	0.237	0.11	0.400	0.79
			月経開始18日目	13	0.442	0.267	0.06	0.440	1.01
			月経開始20日目	13	0.420	0.225	0.09	0.380	0.80
			月経開始24日目	12	0.367	0.169	0.16	0.355	0.60
		投与後周期	月経開始3日目	13	0.455	0.243	0.13	0.440	0.95
			月経開始6日目	13	0.838	1.222	0.19	0.440	4.80
			月経開始8日目	13	1.147	2.259	0.15	0.510	8.60
			月経開始10日目	13	1.625	3.788	0.22	0.500	14.20
			月経開始12日目	13	1.909	4.455	0.19	0.700	16.70
			月経開始14日目	13	1.560	1.652	0.21	1.140	5.99
			月経開始15日目	12	3.168	3.568	0.24	1.035	10.40
			月経開始16日目	13	5.505	6.060	0.24	0.960	15.40
			月経開始18日目	13	9.359	10.093	0.20	0.880	23.60
			月経開始20日目	13	13.053	14.398	0.37	0.830	31.80
			月経開始24日目	13	7.686	9.901	0.48	4.310	35.70

単位：ng/mL

表 2.7.6.1-11　血清中プロゲステロン濃度の要約（NPC-16B 群）

投与群	検査項目	観察周期	Day	N	Mean	SD	Min	Median	Max
NPC-16B	プロゲステロン	投与周期	月経開始3日目	13	0.477	0.257	0.06	0.430	1.02
			月経開始6日目	13	0.404	0.171	0.21	0.370	0.82
			月経開始8日目	13	0.375	0.176	0.22	0.330	0.80
			月経開始10日目	13	0.372	0.171	0.19	0.350	0.76
			月経開始12日目	13	0.358	0.132	0.16	0.330	0.62
			月経開始14日目	13	0.375	0.166	0.18	0.310	0.67
			月経開始15日目	13	0.351	0.160	0.15	0.380	0.58
			月経開始16日目	13	0.359	0.153	0.14	0.280	0.61
			月経開始18日目	13	0.363	0.145	0.15	0.310	0.59
			月経開始20日目	13	0.362	0.147	0.17	0.320	0.60
			月経開始24日目	13	0.845	1.910	0.14	0.300	7.18
		投与後周期	月経開始3日目	13	0.415	0.164	0.17	0.370	0.71
			月経開始6日目	13	0.418	0.140	0.25	0.400	0.77
			月経開始8日目	13	0.436	0.130	0.21	0.400	0.65
			月経開始10日目	11	0.476	0.162	0.34	0.420	0.90
			月経開始12日目	13	0.495	0.161	0.32	0.440	0.79
			月経開始14日目	12	0.680	0.357	0.32	0.555	1.53
			月経開始15日目	13	1.025	0.982	0.33	0.690	3.97
			月経開始16日目	13	1.904	2.150	0.33	0.610	6.79
			月経開始18日目	13	5.579	7.435	0.41	1.560	24.50
			月経開始20日目	13	10.637	9.075	0.27	12.200	28.30
			月経開始24日目	13	13.226	7.669	0.38	14.200	25.80

単位：ng/mL

表 2.7.6.1-12　血清中 FSH 濃度の要約（NPC-16A 群）

投与群	検査項目	観察周期	Day	N	Mean	SD	Min	Median	Max
NPC-16A	FSH (mIU/mL)	投与周期	月経開始3日目	13	5.073	1.685	1.70	5.560	7.75
			月経開始6日目	13	4.632	1.999	1.32	4.920	6.97
			月経開始8日目	13	3.868	1.715	0.97	4.240	6.03
			月経開始10日目	13	3.470	1.815	0.51	3.190	6.15
			月経開始12日目	13	3.349	1.826	0.30	3.750	5.82
			月経開始14日目	13	3.131	1.920	0.20	2.360	5.88
			月経開始15日目	13	2.846	1.914	0.20	2.610	5.91
			月経開始16日目	13	2.705	1.901	0.13	2.040	5.44
			月経開始18日目	13	2.586	2.113	0.10	1.760	5.39
			月経開始20日目	13	2.266	1.970	0.00	1.380	6.37
			月経開始24日目	12	2.111	2.133	0.00	1.245	6.16
		投与後周期	月経開始3日目	13	5.494	2.380	0.25	5.670	9.33
			月経開始6日目	13	5.061	1.356	2.32	5.310	6.92
			月経開始8日目	13	4.730	1.228	2.75	4.710	6.92
			月経開始10日目	13	4.302	1.792	1.85	3.870	8.71
			月経開始12日目	13	4.935	1.875	1.66	5.010	8.15
			月経開始14日目	13	4.755	1.813	1.96	4.820	7.40
			月経開始15日目	12	4.423	1.939	1.63	4.415	9.03
			月経開始16日目	13	4.269	1.527	1.62	4.540	7.58
			月経開始18日目	13	3.845	1.428	1.40	3.910	6.04
			月経開始20日目	13	3.953	2.380	1.16	3.540	10.34
			月経開始24日目	13	3.270	1.410	1.06	3.560	5.42

単位：mIU/mL

表 2.7.6.1-13　血清中 FSH 濃度の要約（NPC-16B 群）

投与群	検査項目	観察周期	Day	N	Mean	SD	Min	Median	Max
NPC-16B	FSH	投与周期	月経開始3日目	13	4.962	1.480	1.63	5.330	7.06
			月経開始6日目	13	5.143	1.496	2.24	5.570	7.03
			月経開始8日目	13	4.745	1.271	1.90	4.740	6.48
			月経開始10日目	13	4.778	1.653	1.19	4.620	8.49
			月経開始12日目	13	4.669	1.734	1.39	4.530	8.71
			月経開始14日目	13	4.809	1.786	1.26	4.830	8.72
			月経開始15日目	13	4.352	1.501	1.12	4.030	7.15
			月経開始16日目	13	4.091	1.758	0.68	4.060	6.65
			月経開始18日目	13	3.609	1.720	0.76	3.600	7.08
			月経開始20日目	13	3.420	1.670	0.93	3.480	7.06
			月経開始24日目	13	3.055	1.974	0.51	2.890	7.02
		投与後周期	月経開始3日目	13	5.658	1.585	3.00	5.580	9.03
			月経開始6日目	13	5.365	1.152	3.76	5.290	7.88
			月経開始8日目	13	5.686	1.387	3.53	5.350	8.55
			月経開始10日目	11	5.215	1.545	2.30	5.210	7.51
			月経開始12日目	13	4.617	1.676	2.11	4.930	7.00
			月経開始14日目	12	6.494	2.698	3.13	6.250	12.99
			月経開始15日目	13	5.922	3.101	2.62	4.630	13.70
			月経開始16日目	13	5.566	3.279	2.24	4.610	13.37
			月経開始18日目	13	4.526	2.005	1.82	3.700	8.16
			月経開始20日目	13	3.452	1.671	1.44	3.160	7.10
			月経開始24日目	13	2.760	1.877	1.01	1.860	5.98

単位：mIU/mL

表 2.7.6.1-14　血清中 LH 濃度の要約（NPC-16A 群）

投与群	検査項目	観察周期	Day	N	Mean	SD	Min	Median	Max
NPC-16A	LH (mIU/mL)	投与周期	月経開始3日目	13	4.544	1.951	2.06	4.000	8.36
			月経開始6日目	13	4.851	3.426	0.44	4.180	12.19
			月経開始8日目	13	3.915	3.208	0.14	3.600	10.82
			月経開始10日目	13	3.858	3.475	0.00	2.370	11.46
			月経開始12日目	13	3.718	3.304	0.00	2.820	10.97
			月経開始14日目	13	3.089	3.312	0.00	1.370	9.49
			月経開始15日目	13	2.518	2.510	0.00	1.710	8.23
			月経開始16日目	13	2.457	2.197	0.00	1.540	5.73
			月経開始18日目	13	1.982	2.074	0.00	1.630	6.10
			月経開始20日目	13	1.788	2.165	0.00	0.640	7.08
			月経開始24日目	12	2.238	3.010	0.00	0.705	7.95
		投与後周期	月経開始3日目	13	3.858	2.728	0.00	4.150	7.58
			月経開始6日目	13	4.609	2.919	1.26	4.000	12.29
			月経開始8日目	13	4.742	2.710	1.67	4.180	12.54
			月経開始10日目	13	5.688	3.077	2.11	5.750	11.57
			月経開始12日目	13	9.654	9.617	1.85	7.060	37.65
			月経開始14日目	13	8.587	7.284	0.98	8.720	28.15
			月経開始15日目	12	9.146	12.479	0.92	5.605	47.78
			月経開始16日目	13	5.761	3.551	0.64	6.240	13.66
			月経開始18日目	13	6.287	4.409	0.60	4.830	13.81
			月経開始20日目	13	7.881	9.203	0.79	3.790	34.33
			月経開始24日目	13	6.115	6.501	0.81	3.520	23.49

単位：mIU/mL

表 2.7.6.1-15　血清中 LH 濃度の要約（NPC-16B 群）

投与群	検査項目	観察周期	Day	N	Mean	SD	Min	Median	Max
NPC-16B	LH	投与周期	月経開始3日目	13	3.794	1.534	1.66	3.560	6.38
			月経開始6日目	13	4.615	1.851	1.80	4.290	8.01
			月経開始8日目	13	4.438	2.196	1.69	4.100	8.22
			月経開始10日目	13	4.081	2.493	1.02	3.140	8.59
			月経開始12日目	13	4.172	2.723	0.79	2.950	9.59
			月経開始14日目	13	4.602	3.125	0.99	4.440	9.80
			月経開始15日目	13	4.102	2.958	0.73	2.960	9.21
			月経開始16日目	13	3.655	2.403	0.18	3.740	7.42
			月経開始18日目	13	2.928	2.157	0.28	2.190	6.78
			月経開始20日目	13	2.500	1.864	0.50	2.100	5.69
			月経開始24日目	13	2.695	1.807	0.15	3.270	5.43
		投与後周期	月経開始3日目	13	4.120	2.078	1.02	3.610	8.21
			月経開始6日目	13	4.415	1.614	2.05	4.190	7.91
			月経開始8日目	13	5.247	2.216	2.32	4.830	10.79
			月経開始10日目	11	5.795	2.827	3.59	4.870	13.81
			月経開始12日目	13	6.867	2.628	3.40	5.880	11.05
			月経開始14日目	12	16.601	18.680	4.55	10.270	71.64
			月経開始15日目	13	12.326	8.829	3.04	8.950	32.12
			月経開始16日目	13	13.330	14.449	3.33	8.120	55.60
			月経開始18日目	13	9.278	8.223	2.93	5.750	33.67
			月経開始20日目	13	6.458	8.526	1.29	3.340	32.92
			月経開始24日目	13	3.706	2.948	0.77	2.810	11.21

単位：mIU/mL

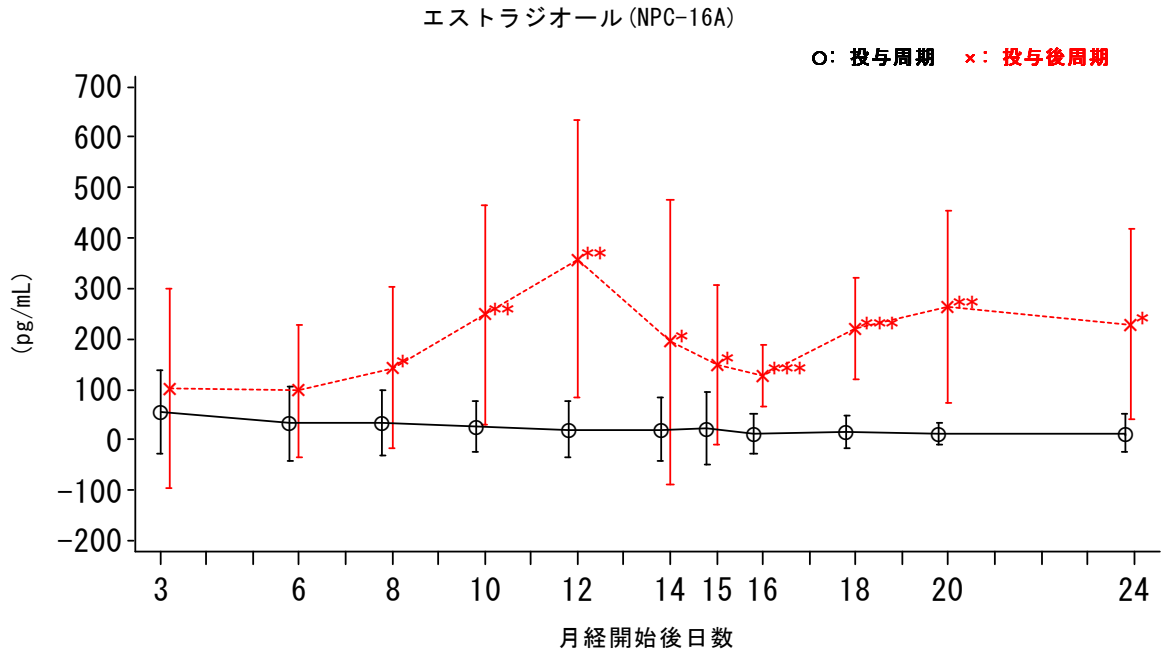


図 2.7.6.1-6　血清中エストラジオール濃度の推移（NPC-16A 群）（平均±標準偏差）

（*：p<0.05、**：p<0.001、***：p<0.0001　周期間の対応ある t 検定）

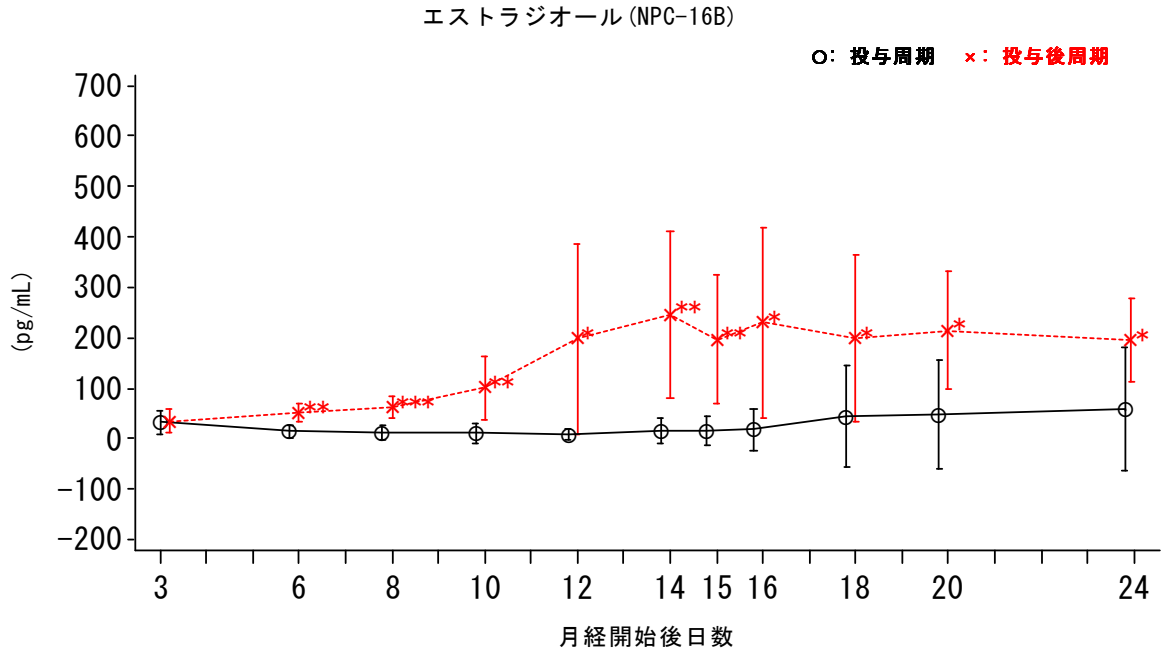


図 2.7.6.1-7　血清中エストラジオール濃度の推移（NPC-16B 群）（平均±標準偏差）

（*：p<0.05、**：p<0.001、***：p<0.0001　周期間の対応ある t 検定）

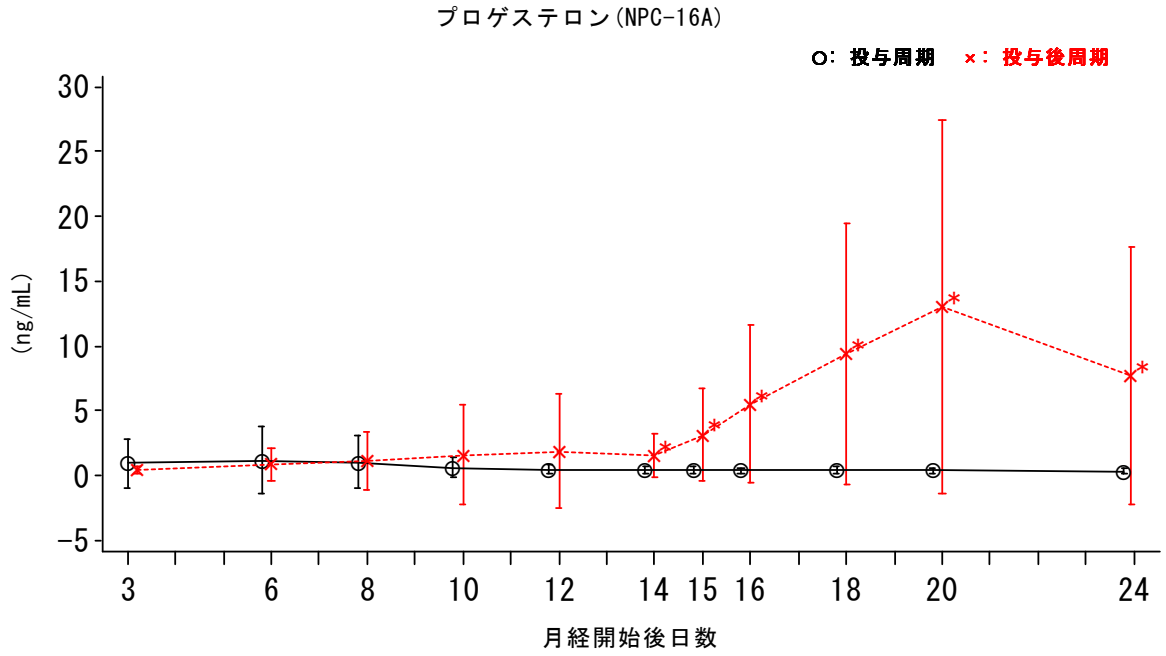


図 2.7.6.1-8　血清中プロゲステロン濃度の推移（NPC-16A 群）（平均±標準偏差）

(*：p<0.05　周期間の対応ある t 検定)

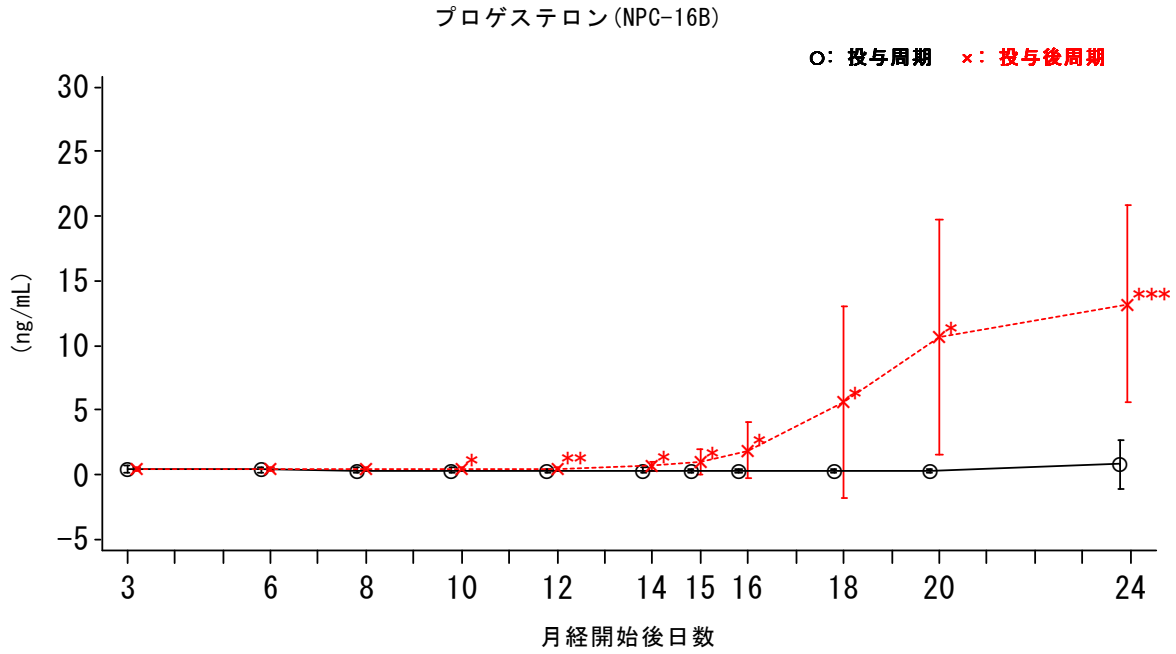


図 2.7.6.1-9　血清中プロゲステロン濃度の推移（NPC-16B 群）（平均±標準偏差）

(*：p<0.05、**：p<0.001、***：p<0.0001　周期間の対応ある t 検定)

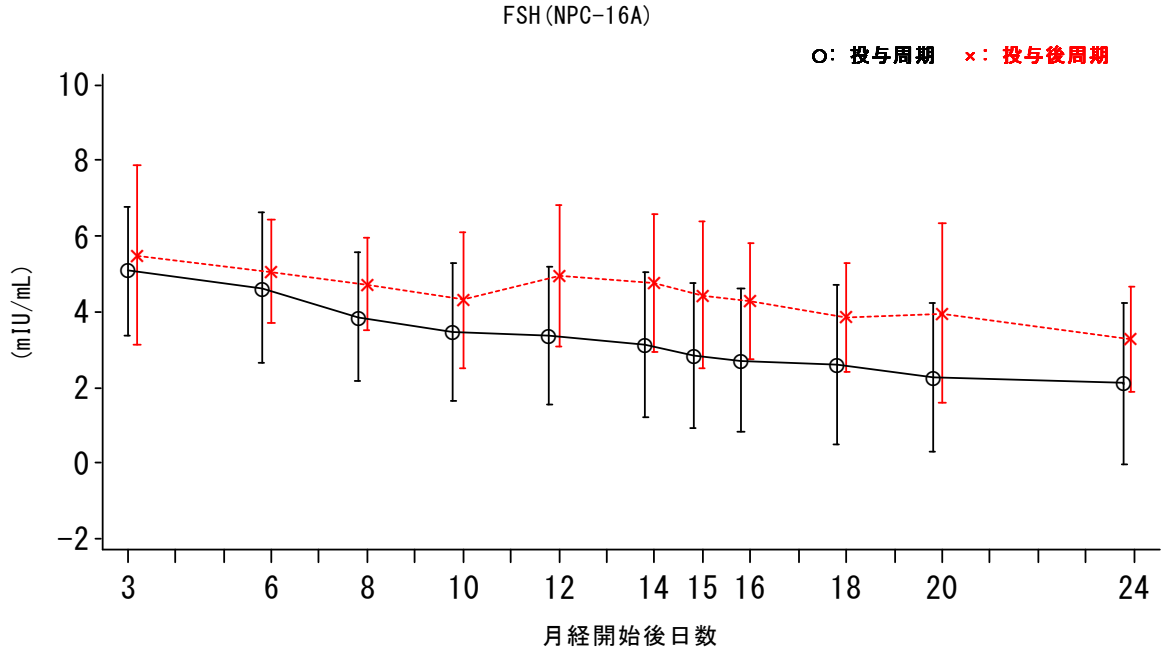


図 2.7.6.1-10　血清中 FSH 濃度の推移（NPC-16A 群）（平均±標準偏差）

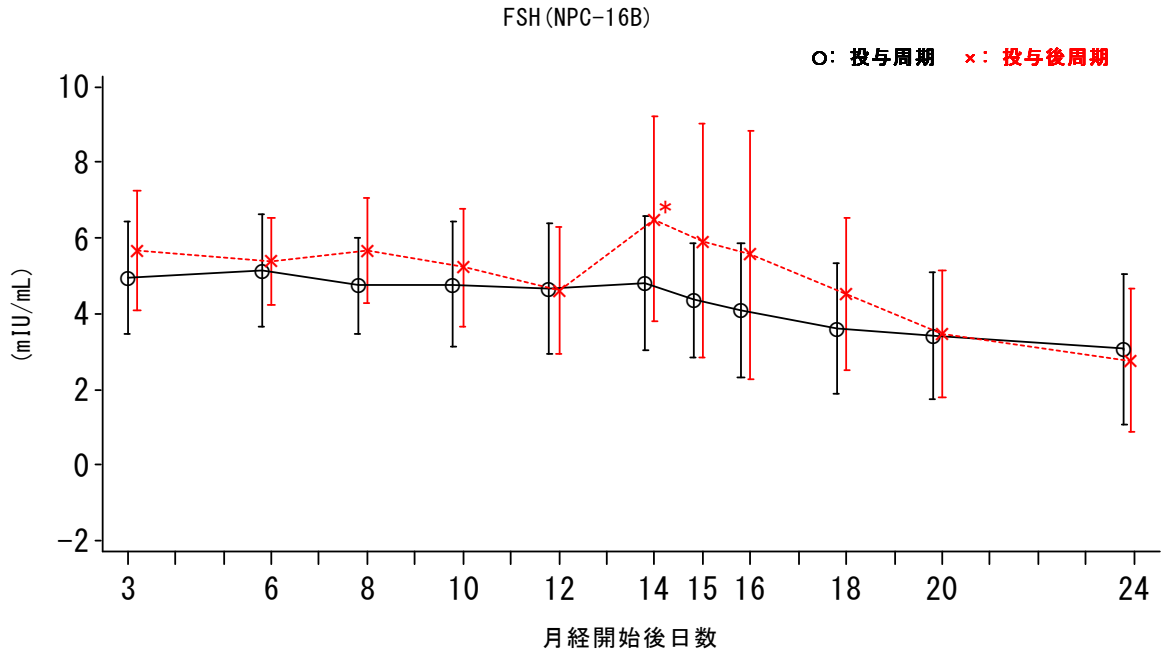


図 2.7.6.1-11　血清中 FSH 濃度の推移（NPC-16B 群）（平均±標準偏差）

（*：$p<0.05$　周期間の対応ある t 検定）

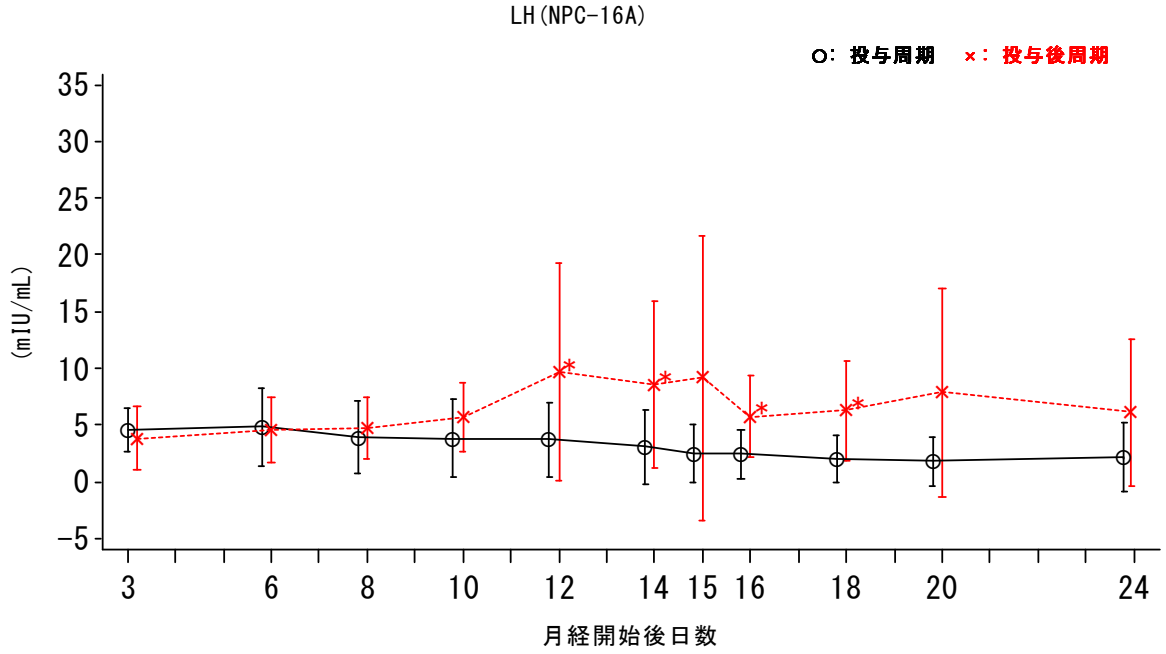


図 2.7.6.1-12　血清中 LH 濃度の推移（NPC-16A 群）（平均±標準偏差）

(*：p<0.05　周期間の対応ある t 検定)

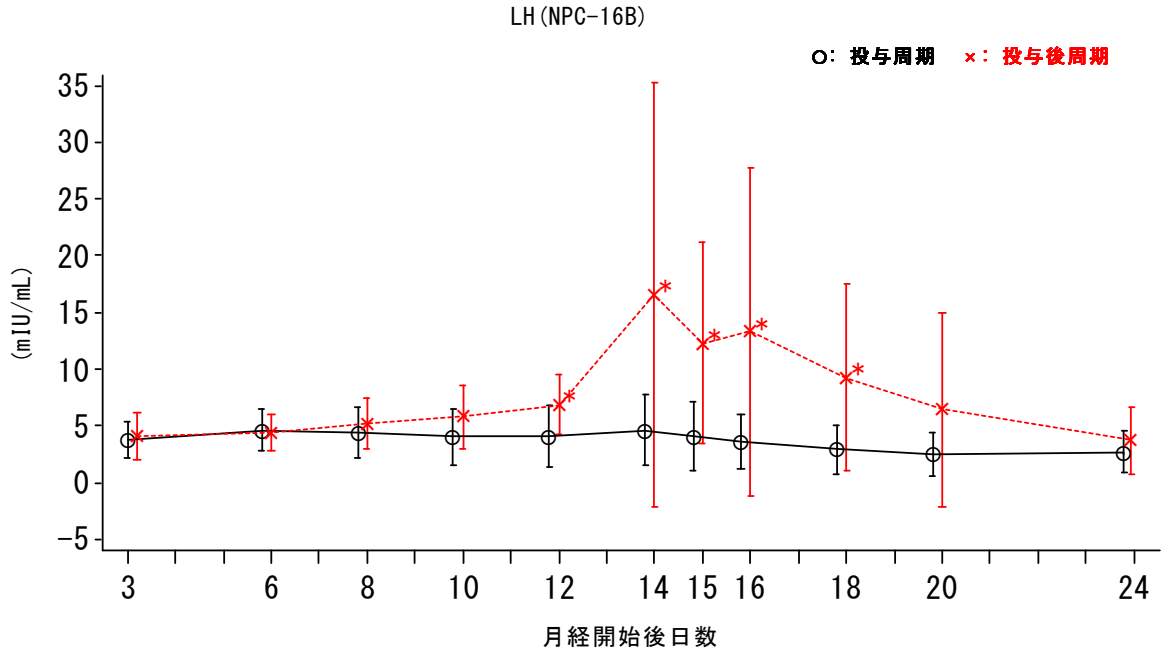


図 2.7.6.1-13　血清中 LH 濃度の推移（NPC-16B 群）（平均±標準偏差）

(*：p<0.05　周期間の対応ある t 検定)

2.7.6.1.4.2　血清中エストラジオール及びプロゲステロンの AUC の治験薬投与周期と投与後周期の変化量：主要エンドポイント

治験薬投与周期及び投与後周期における血清中エストラジオール及びプロゲステロン濃度の月経開始 3～24 日目の AUC について、要約統計量及び治験薬投与周期と投与後周期の AUC の変化量を表 2.7.6.1-16,17 に示した。

(1) エストラジオール

NPC-16A 群のエストラジオールの投与周期 AUC は 488.42 pg･day/mL、投与後周期 AUC は 4200.04 pg･day/mL であり、NPC-16B 群のエストラジオールの投与周期 AUC は 562.73 pg･day/mL、投与後周期 AUC は 3244.77 pg･day/mL であり、両群ともに投与周期 AUC は投与後周期 AUC より低値を示し、周期間で統計的有意差が認められた（NPC-16A 群：p<0.0001、NPC-16B 群：p<0.0001）。

(2) プロゲステロン

NPC-16A 群のプロゲステロンの投与周期 AUC は 13.248 ng･day/mL、投与後周期 AUC は 98.937 ng･day/mL であり、NPC-16B 群のプロゲステロンの投与周期 AUC は 8.888 ng･day/mL、投与後周期 AUC は 78.853 ng･day/mL であり、両群ともに投与周期 AUC は投与後周期 AUC より低値を示し、周期間で統計的有意差が認められた（NPC-16A 群：p=0.0025、NPC-16B 群：p=0.0003）。

表 2.7.6.1-16　血清中エストラジオール濃度 AUC 及び変化量

	投与群	観察周期	N	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	95%信頼区間	検定*
エストラジオール(pg･day/mL)	NPC-16A	投与周期	13	488.42	777.69	0.0	98.00	2315.5	18.47 - 958.38	
		投与後周期	13	4200.04	2049.37	903.5	4072.50	8763.5	2961.62 - 5438.46	
		変化量	13	3711.62	1674.54	903.5	3590.50	6448.0	2699.70 - 4723.53	p<0.0001
	NPC-16B	投与周期	13	562.73	939.98	33.0	133.50	2658.5	-5.30 - 1130.76	
		投与後周期	13	3244.77	921.19	1666.5	3152.50	4543.0	2688.10 - 3801.44	
		変化量	13	2682.04	1381.85	-860.5	3047.00	4228.5	1846.99 - 3517.08	p<0.0001

＊：対応ある t 検定

表 2.7.6.1-17　血清中プロゲステロン濃度 AUC 及び変化量

	投与群	観察周期	N	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	95%信頼区間	検定*
プロゲステロン(ng･day/mL)	NPC-16A	投与周期	13	13.248	14.901	2.25	10.845	60.81	4.243 - 22.252	
		投与後周期	13	98.937	82.715	7.89	100.405	213.25	48.953 - 148.921	
		変化量	13	85.690	81.311	1.39	85.835	208.23	36.554 - 134.825	p=0.0025
	NPC-16B	投与周期	13	8.888	5.640	4.35	6.715	25.22	5.480 - 12.297	
		投与後周期	13	78.853	50.669	8.69	84.330	169.45	48.234 - 109.472	
		変化量	13	69.965	49.259	-0.06	78.560	164.33	40.198 - 99.732	p=0.0003

＊：対応ある t 検定

2.7.6.1.4.3　血清中 FSH 及び LH の AUC の治験薬投与周期と投与後周期の変化量：副次的エンドポイント

治験薬投与周期及び投与後周期における血清中 FSH 及び LH 濃度の月経開始 3～24 日目の AUC について、要約統計量及び治験薬投与周期と投与後周期の AUC の変化量を表 2.7.6.1-18,19 に示した。

(1) FSH

NPC-16A 群の FSH の投与周期 AUC は 67.820 mIU･day/mL、投与後周期 AUC は 92.842 mIU･day/mL であり、NPC-16B 群の FSH の投与周期 AUC は 89.979 mIU･day/mL、投与後周期 AUC は 101.743 mIU･day/mL であり、両群ともに投与周期の値は投与後周期に比べ低いものの周期間で統計的有意差が認められなかった（NPC-16A 群：p=0.0548、NPC-16B 群：p=0.2209)。

(2) LH

NPC-16A 群の LH の投与周期 AUC は 66.152 mIU･day/mL、投与後周期 AUC は 136.287 mIU･day/mL であり、NPC-16B 群の LH の投与周期 AUC は 77.844 mIU･day/mL、投与後周期 AUC は 154.657 mIU･day/mL であり、両群ともに投与周期 AUC は投与後周期 AUC より低値を示し、周期間で統計的有意差が認められた（NPC-16A 群：p=0.0026、NPC-16B 群：p=0.0006)。

表 2.7.6.1-18　血清中 FSH 濃度 AUC 及び変化量

	投与群	観察周期	N	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	95%信頼区間	検定*
FSH (mIU･day/mL)	NPC-16A	投与周期	13	67.820	32.803	14.53	62.110	114.31	47.997 - 87.642	
		投与後周期	13	92.842	22.436	56.70	88.380	140.96	79.284 - 106.400	
		変化量	13	25.022	42.416	-31.85	18.160	92.37	-0.609 - 50.654	p=0.0548
	NPC-16B	投与周期	13	89.979	27.092	28.99	91.245	130.70	73.608 - 106.350	
		投与後周期	13	101.743	22.748	62.16	109.850	133.48	87.996 - 115.489	
		変化量	13	11.764	32.843	-43.97	11.765	80.86	-8.083 - 31.611	p=0.2209

＊：対応ある t 検定

表 2.7.6.1-19　血清中 LH 濃度 AUC 及び変化量

	投与群	観察周期	N	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	95%信頼区間	検定*
LH (mIU･day/mL)	NPC-16A	投与周期	13	66.152	49.374	4.82	62.060	157.09	36.316 - 95.988	
		投与後周期	13	136.287	64.158	34.79	129.200	281.43	97.516 - 175.057	
		変化量	13	70.135	66.734	-61.56	53.685	179.19	29.807 - 110.462	p=0.0026
	NPC-16B	投与周期	13	77.844	37.394	20.27	83.405	141.65	55.247 - 100.441	
		投与後周期	13	154.657	50.618	95.27	152.505	277.46	124.069 - 185.245	
		変化量	13	76.812	60.641	-21.58	90.625	160.11	40.167 - 113.457	p=0.0006

＊：対応ある t 検定

2.7.6.1.4.4　血清中エストラジオール、プロゲステロン、FSH 及び LH の治験薬投与周期と投与後周期の各時点での変化量：副次的エンドポイント

血清中エストラジオール、プロゲステロン、FSH 及び LH 濃度の治験薬投与周期と投与後周期の各時点での変化量を表 2.7.6.1-20,21 に示した。

(1) エストラジオール

NPC-16A 群のエストラジオールでは、月経開始 8 日目から 24 日目までの各時点で周期間の変化量に統計的有意差が認められた。NPC-16B 群では、月経開始 6 日目から 24 日目までの各時点で統計的有意差が認められた。

(2) プロゲステロン

NPC-16A 群のプロゲステロンでは、月経開始 14 日目から 24 日目までの各時点で周期間の変化量に統計的有意差が認められた。NPC-16B 群では、月経開始 10 日目から 24 日目までの各時点で統計的有意差が認められた。

(3) FSH

FSH については、ほとんどの時点で投与周期の値は投与後周期に比べ低いものの、各時点での周期間の変化量で統計的有意差が認められたのは、NPC-16B 群の月経開始 14 日目のみであった。

(4) LH

NPC-16A 群の LH では、月経開始 12、14、16、18 日目の各時点で周期間の変化量に統計的有意差が認められた。NPC-16B 群では、月経開始 12 日目から 18 日目までの各時点で統計的有意差が認められた。

表 2.7.6.1-20　血清中エストラジオール、プロゲステロン、FSH 及び LH 濃度の投与周期と投与後周期の各時点での変化量（NPC-16A 群）

			投与後周期 － 投与周期						
投与群	検査項目	Day	N	Mean	SD	Min	Median	Max	p
NPC-16A	エストラジオール	月経開始3日目	13	45.5	216.6	-242	1.0	721	p=0.4630
	(pg/mL)	月経開始6日目	13	64.5	133.1	-115	39.0	474	p=0.1062
		月経開始8日目	13	109.8	152.9	-76	83.0	570	p=0.0237
		月経開始10日目	13	222.2	179.9	30	217.0	583	p=0.0008
		月経開始12日目	13	337.0	252.4	48	343.0	672	p=0.0004
		月経開始14日目	13	173.3	251.8	29	77.0	897	p=0.0289
		月経開始15日目	12	124.0	160.4	-9	79.0	608	p=0.0215
		月経開始16日目	13	114.8	63.1	46	109.0	260	p<0.0001
		月経開始18日目	13	204.1	111.0	-4	227.0	342	p<0.0001
		月経開始20日目	13	250.3	201.1	0	301.0	699	p=0.0007
		月経開始24日目	12	218.9	208.3	-50	169.0	707	p=0.0039
	プロゲステロン	月経開始3日目	13	-0.544	1.981	-7.12	-0.040	0.39	p=0.3419
	(ng/mL)	月経開始6日目	13	-0.342	2.992	-9.59	0.050	4.07	p=0.6872
		月経開始8日目	13	0.131	3.122	-7.55	0.110	7.73	p=0.8825
		月経開始10日目	13	1.010	3.874	-2.77	0.200	13.60	p=0.3657
		月経開始12日目	13	1.407	4.386	-0.47	0.230	15.98	p=0.2699
		月経開始14日目	13	1.111	1.692	-0.22	0.500	5.78	p=0.0356
		月経開始15日目	12	2.716	3.642	-0.07	0.550	9.91	p=0.0254
		月経開始16日目	13	5.088	6.129	-0.10	0.170	14.95	p=0.0112
		月経開始18日目	13	8.917	10.206	-0.17	0.200	23.54	p=0.0084
		月経開始20日目	13	12.633	14.462	-0.13	0.470	31.45	p=0.0084
		月経開始24日目	12	6.985	10.347	0.04	2.140	35.52	p=0.0393
NPC-16A	FSH	月経開始3日目	13	0.421	2.339	-3.70	0.880	3.97	p=0.5288
	(mIU/mL)	月経開始6日目	13	0.429	1.988	-3.13	0.170	4.24	p=0.4514
		月経開始8日目	13	0.862	1.714	-3.07	0.650	3.20	p=0.0950
		月経開始10日目	13	0.832	2.686	-4.07	0.340	5.81	p=0.2861
		月経開始12日目	13	1.586	3.160	-3.73	0.250	6.23	p=0.0954
		月経開始14日目	13	1.625	2.862	-2.87	3.230	4.64	p=0.0632
		月経開始15日目	12	1.357	2.576	-2.94	2.205	4.72	p=0.0953
		月経開始16日目	13	1.564	2.696	-2.64	1.880	5.68	p=0.0585
		月経開始18日目	13	1.259	2.718	-3.39	1.430	5.55	p=0.1207
		月経開始20日目	13	1.687	3.546	-4.48	1.480	8.96	p=0.1120
		月経開始24日目	12	1.187	2.899	-3.49	1.175	5.26	p=0.1839
	LH	月経開始3日目	13	-0.686	1.829	-3.67	-1.100	2.62	p=0.2011
	(mIU/mL)	月経開始6日目	13	-0.242	2.166	-5.55	0.100	3.60	p=0.6947
		月経開始8日目	13	0.827	3.391	-5.85	1.390	6.54	p=0.3965
		月経開始10日目	13	1.831	3.621	-5.93	2.100	9.37	p=0.0933
		月経開始12日目	13	5.936	8.521	-4.99	4.390	30.19	p=0.0273
		月経開始14日目	13	5.498	6.761	-6.07	5.600	19.02	p=0.0126
		月経開始15日目	12	6.418	12.258	-3.57	4.805	43.14	p=0.0971
		月経開始16日目	13	3.304	4.175	-3.27	4.800	8.93	p=0.0145
		月経開始18日目	13	4.305	5.064	-2.94	2.850	12.90	p=0.0098
		月経開始20日目	13	6.092	10.224	-5.51	1.640	33.87	p=0.0528
		月経開始24日目	12	3.812	8.380	-6.72	1.175	23.49	p=0.1434

p 値：対応ある t 検定

表 2.7.6.1-21　血清中エストラジオール、プロゲステロン、FSH 及び LH 濃度の投与周期と投与後周期の各時点での変化量（NPC-16B 群）

投与群	検査項目	Day	投与後周期 － 投与周期 N	Mean	SD	Min	Median	Max	p
NPC-16B	エストラジオール	月経開始3日目	13	1.0	35.7	-42	-2.0	84	p=0.9212
	(pg/mL)	月経開始6日目	13	36.5	24.1	2	40.0	77	p=0.0001
		月経開始8日目	13	49.8	23.4	17	42.0	107	p<0.0001
		月経開始10日目	11	88.8	49.7	33	72.0	200	p=0.0001
		月経開始12日目	13	188.7	184.4	43	80.0	535	p=0.0031
		月経開始14日目	12	232.8	153.0	72	217.5	529	p=0.0003
		月経開始15日目	13	180.6	135.8	27	110.0	435	p=0.0004
		月経開始16日目	13	211.5	209.7	-99	97.0	537	p=0.0034
		月経開始18日目	13	153.5	211.3	-218	119.0	567	p=0.0224
		月経開始20日目	13	166.0	185.0	-285	152.0	412	p=0.0071
		月経開始24日目	13	136.9	165.4	-287	194.0	337	p=0.0114
	プロゲステロン	月経開始3日目	13	-0.062	0.243	-0.68	-0.050	0.28	p=0.3744
	(ng/mL)	月経開始6日目	13	0.014	0.077	-0.10	-0.010	0.19	p=0.5311
		月経開始8日目	13	0.061	0.128	-0.20	0.080	0.31	p=0.1127
		月経開始10日目	11	0.078	0.103	-0.12	0.140	0.17	p=0.0311
		月経開始12日目	13	0.137	0.099	-0.02	0.110	0.33	p=0.0003
		月経開始14日目	12	0.320	0.343	0.02	0.190	1.07	p=0.0080
		月経開始15日目	13	0.675	1.004	0.09	0.240	3.80	p=0.0321
		月経開始16日目	13	1.545	2.164	0.05	0.370	6.65	p=0.0244
		月経開始18日目	13	5.216	7.446	0.09	1.140	24.35	p=0.0266
		月経開始20日目	13	10.275	9.087	-0.23	11.810	28.10	p=0.0015
		月経開始24日目	13	12.381	7.685	-0.27	13.590	25.48	p<0.0001
NPC-16B	FSH	月経開始3日目	13	0.696	1.720	-2.06	1.100	3.66	p=0.1702
	(mIU/mL)	月経開始6日目	13	0.222	1.126	-1.04	0.260	2.56	p=0.4915
		月経開始8日目	13	0.941	1.728	-1.17	0.720	5.16	p=0.0733
		月経開始10日目	11	0.434	1.795	-1.84	0.750	4.02	p=0.4417
		月経開始12日目	13	-0.052	2.175	-3.04	0.050	4.86	p=0.9323
		月経開始14日目	12	2.011	2.894	-1.91	1.500	8.94	p=0.0348
		月経開始15日目	13	1.570	2.689	-1.78	0.530	6.55	p=0.0570
		月経開始16日目	13	1.475	3.830	-3.50	0.680	10.81	p=0.1901
		月経開始18日目	13	0.917	2.925	-4.57	-0.070	5.36	p=0.2804
		月経開始20日目	13	0.032	2.738	-5.16	-0.010	3.53	p=0.9675
		月経開始24日目	13	-0.295	3.378	-5.17	-0.790	5.26	p=0.7580
	LH	月経開始3日目	13	0.326	2.310	-3.19	0.050	5.56	p=0.6199
	(mIU/mL)	月経開始6日目	13	-0.200	2.201	-4.07	-0.420	3.62	p=0.7488
		月経開始8日目	13	0.808	2.218	-2.32	1.300	5.00	p=0.2134
		月経開始10日目	11	1.575	3.875	-4.43	1.730	8.14	p=0.2075
		月経開始12日目	13	2.695	4.053	-6.19	2.660	8.60	p=0.0337
		月経開始14日目	12	12.423	18.158	1.05	5.365	66.45	p=0.0371
		月経開始15日目	13	8.224	9.952	-1.51	4.400	29.86	p=0.0115
		月経開始16日目	13	9.675	15.527	-1.86	6.690	54.58	p=0.0443
		月経開始18日目	13	6.350	9.039	-2.44	3.850	32.24	p=0.0263
		月経開始20日目	13	3.958	8.633	-3.97	1.480	29.26	p=0.1242
		月経開始24日目	13	1.011	4.242	-3.66	1.220	11.02	p=0.4071

p 値：対応ある t 検定

2.7.6.1.4.5　臨床薬理作用の結論

NPC-16A 及び NPC-16B いずれも、血清中エストラジオール、プロゲステロン及び LH の治験薬投与周期 AUC が投与後周期 AUC に比べ低値を示し、統計的有意差が認められたことから、両剤のそれぞれのホルモン分泌抑制が確認された。血清中 FSH の AUC に関しては、周期間で統計的有意差が認められなかったが、投与周期の値が投与後周期に比べ低値を示したことから、FSH の分泌抑制が示唆されたものと考えられた。

2.7.6.1.5 安全性の評価

2.7.6.1.5.1 有害事象及び副作用

2.7.6.1.5.1.1 有害事象及び副作用の簡潔な要約

治験薬投与により有害事象が発現した例数は、NPC-16A 群で 14 例中 10 例（71.4%）、NPC-16B 群で 14 例中 10 例（71.4%）であった。有害事象の重症度は、NPC-16A 群で軽度 9 例（64.3%）、中等度 1 例（7.1%）であり、NPC-16B 群で 10 例（71.4%）全例が軽度であった。重篤な有害事象及び死亡例はなかった。有害事象による中止例はなく、重要な有害事象はなかった。副作用は NPC-16A 群及び NPC-16B 群ともに 14 例中 8 名（57.1%）であった。

2.7.6.1.5.1.2 有害事象の表示

本治験にて発現した有害事象の要約を表 2.7.6.1-22 に示した。

表 2.7.6.1-22 有害事象要約

System Organ Class	NPC-16A 群 (N=14)		NPC-16B 群 (N=14)	
Preferred Term	件数	例数(%)	件数	例数(%)
総発現件数・例数	48	10 (71.4%)	38	10 (71.4%)
血液およびリンパ系障害	1	1 (7.1%)	0	0 (0.0%)
リンパ節症	1	1 (7.1%)	0	0 (0.0%)
胃腸障害	13	4 (28.6%)	10	5 (35.7%)
腹部膨満	1	1 (7.1%)	0	0 (0.0%)
腹痛	1	1 (7.1%)	0	0 (0.0%)
下腹部痛	4	2 (14.3%)	4	3 (21.4%)
上腹部痛	0	0 (0.0%)	1	1 (7.1%)
便秘	2	1 (7.1%)	0	0 (0.0%)
下痢	0	0 (0.0%)	1	1 (7.1%)
痔核	1	1 (7.1%)	0	0 (0.0%)
悪心	2	2 (14.3%)	3	2 (14.3%)
嘔吐	2	2 (14.3%)	1	1 (7.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	3	2 (14.3%)	4	3 (21.4%)
倦怠感	0	0 (0.0%)	1	1 (7.1%)
末梢性浮腫	1	1 (7.1%)	2	1 (7.1%)
発熱	0	0 (0.0%)	1	1 (7.1%)
腋窩痛	2	1 (7.1%)	0	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	2	1 (7.1%)	3	3 (21.4%)
鼻咽頭炎	1	1 (7.1%)	1	1 (7.1%)
咽頭炎	0	0 (0.0%)	1	1 (7.1%)
腟感染	1	1 (7.1%)	0	0 (0.0%)
口腔ヘルペス	0	0 (0.0%)	1	1 (7.1%)
障害、中毒および処置合併症	1	1 (7.1%)	0	0 (0.0%)
挫傷	1	1 (7.1%)	0	0 (0.0%)
代謝および栄養障害	1	1 (7.1%)	0	0 (0.0%)
食欲減退	1	1 (7.1%)	0	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	1	1 (7.1%)	2	2 (14.3%)
関節痛	1	1 (7.1%)	0	0 (0.0%)
背部痛	0	0 (0.0%)	1	1 (7.1%)
四肢痛	0	0 (0.0%)	1	1 (7.1%)
神経系障害	11	6 (42.9%)	10	6 (42.9%)
体位性めまい	0	0 (0.0%)	1	1 (7.1%)
頭痛	10	6 (42.9%)	8	5 (35.7%)
感覚鈍麻	0	0 (0.0%)	1	1 (7.1%)
傾眠	1	1 (7.1%)	0	0 (0.0%)
生殖系および乳房障害	12	6 (42.9%)	9	6 (42.9%)
月経過多	1	1 (7.1%)	0	0 (0.0%)
不正子宮出血	7	5 (35.7%)	5	4 (28.6%)
希発月経	2	2 (14.3%)	2	2 (14.3%)
頻発月経	1	1 (7.1%)	1	1 (7.1%)
乳房不快感	1	1 (7.1%)	1	1 (7.1%)
血管障害	3	2 (14.3%)	0	0 (0.0%)
静脈瘤	1	1 (7.1%)	0	0 (0.0%)
ほてり	2	1 (7.1%)	0	0 (0.0%)

2.7.6.1.5.1.3　有害事象及び副作用の分析

本治験で発現した有害事象の重症度別要約を表 2.7.6.1-23 に示した。

有害事象は NPC-16A 群、NPC-16B 群ともに 10 例に認められた。重度の有害事象はなく、中等度は、NPC-16A 群の血液障害(静脈瘤)1 例(7.1%)のみであった。軽度は NPC-16A 群 9 例(64.3%) NPC-16B 群では 10 例 (71.4%) であった。

因果関係別有害事象の要約を表 2.7.6.1-24 に示した。

NPC-16A 群の副作用は 8 例(57.1%)に認められその器官別大分類は、胃腸障害 3 例(21.4%)、一般・全身障害および投与部位の状態 2 例(14.3%)、代謝および栄養障害 1 例(7.1%)、神経系障害 5 例(35.7%)、生殖系および乳房障害 6 例(42.9%)、血管障害 2 例(14.3%)であった。基本語別では、頭痛 5 例、不正子宮出血 5 例、下腹部痛 2 例、悪心 2 例、希発月経 2 例、腹部膨満 1 例、便秘 1 例、痔核 1 例、嘔吐 1 例、末梢性浮腫 1 例、腋窩痛 1 例、食欲減退 1 例、傾眠 1 例、月経過多 1 例、頻発月経 1 例、乳房不快感 1 例、静脈瘤 1 例、ほてり 1 例であった。転帰は軽快であった静脈瘤の 1 例を除き、いずれも投与終了後に消失又は回復した。治験薬投与との因果関係なしと評価されたものは、血液およびリンパ系障害 1 例(7.1%)、胃腸障害 1 例(7.1%)、感染症および寄生虫症 1 例(7.1%)、障害、中毒および処置合併症 1 例(7.1%)、筋骨格系および結合組織障害 1 例(7.1%)、神経系障害 1 例(7.1%)であった。

NPC-16B 群の副作用は 8 例 (57.1%) に認められその器官別大分類は、胃腸障害 5 例 (35.7%) 一般・全身障害および投与部位の状態 2 例(14.3%)、筋骨格系および結合組織障害 2 例(14.3%)、神経系障害 6 例(42.9%)、生殖系および乳房障害 6 例(42.9%)であった。基本語別では、頭痛 5 例、不正子宮出血 4 例、下腹部痛 3 例、悪心 2 例、希発月経 2 例、上腹部痛 1 例、下痢 1 例、嘔吐 1 例、倦怠感 1 例、末梢性浮腫 1 例、背部痛 1 例、四肢痛 1 例、体位性めまい 1 例、感覚鈍麻 1 例、頻発月経 1 例、乳房不快感 1 例であった。転帰は頻発月経 (消失せず) の 1 例を除き、いずれも投与終了後に消失又は回復した。治験薬投与との因果関係なしと評価されたものは、一般・全身障害および投与部位の状態 1 例(7.1%)、感染症および寄生虫症 3 例(21.4%)であった。

表 2.7.6.1-23 重症度別有害事象要約

System Organ Class	NPC-16A 群 (N=14)			NPC-16B 群 (N=14)		
Preferred Term	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
総発現例数	9 (64.3%)	1 (7.1%)	0 (0.0%)	10 (71.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血液およびリンパ系障害	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
リンパ節症	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃腸障害	4 (28.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (35.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
腹部膨満	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
腹痛	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
下腹部痛	2 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (21.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
上腹部痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
便秘	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
下痢	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
痔核	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
悪心	2 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
嘔吐	2 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (21.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
倦怠感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
末梢性浮腫	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
発熱	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
腋窩痛	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (21.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
鼻咽頭炎	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
咽頭炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
膣感染	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
口腔ヘルペス	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
障害、中毒および処置合併症	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
挫傷	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
代謝および栄養障害	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
食欲減退	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
関節痛	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
背部痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
四肢痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
神経系障害	6 (42.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	6 (42.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
体位性めまい	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
頭痛	6 (42.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	5 (35.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感覚鈍麻	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
傾眠	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
生殖系および乳房障害	6 (42.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	6 (42.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
月経過多	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
不正子宮出血	5 (35.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (28.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
希発月経	2 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
頻発月経	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
乳房不快感	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
血管障害	1 (7.1%)	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
静脈瘤	0 (0.0%)	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
ほてり	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

表 2.7.6.1-24 因果関係別有害事象要約

System Organ Class	NPC-16A 群 (N=14)		NPC-16B 群 (N=14)	
Preferred Term	関連なし	関連あり	関連なし	関連あり
総発現例数	4 (28.6%)	8 (57.1%)	4 (28.6%)	8 (57.1%)
血液およびリンパ系障害	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
リンパ節症	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
胃腸障害	1 (7.1%)	3 (21.4%)	0 (0.0%)	5 (35.7%)
腹部膨満	0 (0.0%)	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
腹痛	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
下腹部痛	0 (0.0%)	2 (14.3%)	0 (0.0%)	3 (21.4%)
上腹部痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
便秘	0 (0.0%)	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
下痢	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
痔核	0 (0.0%)	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
悪心	0 (0.0%)	2 (14.3%)	0 (0.0%)	2 (14.3%)
嘔吐	1 (7.1%)	1 (7.1%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0%)	2 (14.3%)	1 (7.1%)	2 (14.3%)
倦怠感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
末梢性浮腫	0 (0.0%)	1 (7.1%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
発熱	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)	0 (0.0%)
腋窩痛	0 (0.0%)	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
感染症および寄生虫症	1 (7.1%)	0 (0.0%)	3 (21.4%)	0 (0.0%)
鼻咽頭炎	1 (7.1%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)	0 (0.0%)
咽頭炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)	0 (0.0%)
膣感染	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
口腔ヘルペス	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)	0 (0.0%)
障害、中毒および処置合併症	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
挫傷	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
代謝および栄養障害	0 (0.0%)	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
食欲減退	0 (0.0%)	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (14.3%)
関節痛	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
背部痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
四肢痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
神経系障害	1 (7.1%)	5 (35.7%)	0 (0.0%)	6 (42.9%)
体位性めまい	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
頭痛	1 (7.1%)	5 (35.7%)	0 (0.0%)	5 (35.7%)
感覚鈍麻	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
傾眠	0 (0.0%)	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
生殖系および乳房障害	0 (0.0%)	6 (42.9%)	0 (0.0%)	6 (42.9%)
月経過多	0 (0.0%)	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
不正子宮出血	0 (0.0%)	5 (35.7%)	0 (0.0%)	4 (28.6%)
希発月経	0 (0.0%)	2 (14.3%)	0 (0.0%)	2 (14.3%)
頻発月経	0 (0.0%)	1 (7.1%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
乳房不快感	0 (0.0%)	1 (7.1%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
血管障害	0 (0.0%)	2 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
静脈瘤	0 (0.0%)	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
ほてり	0 (0.0%)	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

2.7.6.1.5.2　死亡、その他の重篤な有害事象

本治験において死亡､その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は認められなかった。

2.7.6.1.5.3　臨床検査項目、バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.6.1.5.3.1　臨床検査項目

臨床検査項目ごとの推移において、特記すべき変化は認められなかった。

2.7.6.1.5.3.2　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

バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）において特記すべき変動は認められなかった。性器出血状況は両群とも類似した推移を示した。

2.7.6.1.5.4　安全性の結論

治験薬 NPC-16A 及び NPC-16B の投与により、有害事象は両群とも 14 例中 10 例に認められ、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。重症度別では、重度の有害事象は両群ともに認められなかった。中等度の有害事象は NPC-16A 群で静脈瘤 1 例が認められ、軽快した。軽度の有害事象は NPC-16B 群の頻発月経（消失せず）の 1 例を除き、いずれも消失又は回復した。副作用は両群ともに 8 例ずつに認められた。両群で 2 例以上に認められた副作用は、本剤と同一有効成分の既承認のトリキュラー錠 21 及びトリキュラー錠 28 並びに月経困難症治療剤（低用量 EP 配合剤）の使用上の注意から予想される範囲のものであった。臨床検査、バイタルサイン及び性器出血状況において、特記すべき変動は認められなかった。以上のように、本治験において安全性で特に問題は認められなかった。

2.7.6.1.6　全般的結論

NPC-16A（LNG:0.09 mg＋EE:0.03 mg）及び NPC-16B（LNG:0.09 mg＋EE:0.02 mg）は、成分含量に比例した薬物動態を示し、反復投与による蓄積性はなく、類似したホルモン分泌抑制作用を有していることが確認された。また、安全性で特に留意すべき問題は認められなかった。

ジェミーナ配合錠

製造販売承認申請書添付資料

第 2 部（モジュール 2）

2.7.6.2　NPC-16 の月経困難症を対象とした第Ⅲ相長期投与比較試験

ノーベルファーマ株式会社

略語・略号一覧

略語・略号	内容
EE	エチニルエストラジオール（Ethinylestradiol）
FAS	最大の解析対象集団（Full Analysis Set）
LNG	レボノルゲストレル（Levonorgestrel）
MedDRA	ICH国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities）
PPS	治験実施計画書に適合した対象集団（Per Protocol Set）
PT	基本語（Preferred Terms）
SE	標準誤差（Standard Error）
SD	標準偏差（Standard Deviation）
SOC	器官分類（System Organ Class）
SP	安全性解析対象集団（Safety Population）
VAS	Visual Analogue Scale

2.7.6.2　NPC-16 の月経困難症を対象とした第Ⅲ相長期投与比較試験（治験実施計画書番号：NPC-16-2）

2.7.6.2.1　試験目的、試験デザイン等の概要

試験目的、治験デザイン等の概要を表 2.7.6.2-1 に示す。

表 2.7.6.2-1　試験目的、治験デザイン等の概要

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>試験名</td><td>NPC-16 の月経困難症を対象とした第Ⅲ相長期投与比較試験</td></tr>
<tr><td>添付資料番号</td><td>5.3.5.1-1</td></tr>
<tr><td>試験目的</td><td>プラセボ対照の二重盲検比較試験により、NPC-16 の月経困難症に対する有効性を検証するとともに、長期投与時（1 年間）の安全性及び有効性を検討する。</td></tr>
<tr><td>開発フェーズ</td><td>第Ⅲ相</td></tr>
<tr><td>治験デザイン</td><td>多施設共同二重盲検無作為化群間比較試験</td></tr>
<tr><td>治験方法</td><td>月経困難症患者に対して、治験薬を 13 周期（1 周期：28 日）経口投与した。有効性評価項目として、月経困難症スコア合計、月経時以外の骨盤痛スコア合計、Visual Analogue Scale（VAS）、子宮内膜の厚さ、他覚所見（ダグラス窩の硬結、子宮可動性の制限、卵巣チョコレート嚢胞の大きさ、血清 CA125 濃度）を調査した。安全性評価項目として、有害事象、副作用、臨床検査、子宮の大きさ、性器出血状況、体重、血圧を調査した。</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>月経困難症患者</td></tr>
<tr><td>選択基準</td><td>文書同意が得られ、症例登録時に以下の(1)～(5)すべての条件を満たした月経困難症患者
(1) 同意取得時に 16 歳以上の外来患者
(2) 月経周期が 28±3 日間の患者
(3) 器質性月経困難症又は機能性月経困難症と診断された患者
【器質性月経困難症】
・開腹又は腹腔鏡検査により子宮内膜症又は子宮腺筋症と確定診断された患者
・経腟超音波検査（仮登録時及び本登録時）により、子宮内膜症（卵巣チョコレート嚢胞を認める）、子宮腺筋症又は子宮筋腫と診断された患者
【機能性月経困難症】
・問診、内診及び経腟超音波検査（仮登録時及び本登録時）により、器質的疾患が否定された患者
(4) 月経困難症スコア合計が 3 点以上の患者
<table>
<tr><th></th><th>程度</th><th>内　容</th><th>月経困難症スコア</th></tr>
<tr><td rowspan="4">月経困難症の程度</td><td>なし</td><td>なし</td><td>0</td></tr>
<tr><td>軽度</td><td>仕事(学業･家事)に若干の支障あり</td><td>1</td></tr>
<tr><td>中等度</td><td>横になって休憩したくなるほど仕事(学業･家事)への支障をきたす</td><td>2</td></tr>
<tr><td>重度</td><td>1日以上寝込み、仕事(学業･家事)ができない</td><td>3</td></tr>
<tr><td rowspan="4">鎮痛薬の使用</td><td>なし</td><td>なし</td><td>0</td></tr>
<tr><td>軽度</td><td>直前(あるいは現在)の月経期間中に、鎮痛薬を1日使用した</td><td>1</td></tr>
<tr><td>中等度</td><td>直前(あるいは現在)の月経期間中に、鎮痛薬を2日使用した</td><td>2</td></tr>
<tr><td>重度</td><td>直前(あるいは現在)の月経期間中に、鎮痛薬を3日以上使用した</td><td>3</td></tr>
</table>
(5) 治験期間中、妊娠を希望しない患者</td></tr>
</table>

表 2.7.6.2-1　試験目的、治験デザイン等の概要（続き）

項目	内容
除外基準	症例登録時に以下に該当する患者は除外した。 (1)　エストロゲン依存性悪性腫瘍（例えば乳癌､子宮内膜癌)、子宮頸癌及びその疑いのある患者 (2)　診断の確定していない異常性器出血のある患者 (3)　血栓性静脈炎、肺塞栓症、脳血管障害、冠動脈疾患又はその既往歴のある患者 (4)　35 歳以上で 1 日 15 本以上の喫煙者 (5)　前兆（閃輝暗点、星型閃光等）を伴う片頭痛の患者 (6)　肺高血圧症又は心房細動を合併する心臓弁膜症の患者、亜急性細菌性心内膜炎の既往歴のある心臓弁膜症の患者 (7)　血管病変を伴う糖尿病患者（糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症等） (8)　血栓性素因のある患者（APC レジスタンス、アンチトロンビンⅢ欠乏症、プロテインＣ欠乏症、プロテインＳ欠乏症等） (9)　抗リン脂質抗体症候群の患者 (10) 手術前 4 週以内、術後 2 週以内、産後 4 週以内及び長期間安静状態の患者 (11) 重篤な肝障害のある患者 (12) 肝腫瘍のある患者 (13) 脂質代謝異常のある患者 (14) 高血圧のある患者（軽度の高血圧の患者を除く） (15) 耳硬化症の患者 (16) 妊娠中に黄疸、持続性そう痒症又は妊娠ヘルペスの既往歴のある患者 (17) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者 (18) 授乳婦 (19) 子宮が手拳大以上に腫大している子宮筋腫、子宮腺筋症の患者 (20) 長径 7cm 以上の卵巣チョコレート嚢胞を有する患者 (21) ステロイドホルモン治療中に投与を中止せざるを得ないような副作用あるいは過敏症が認められたことのある患者 (22) 性ホルモンの分泌に影響を与えることが推測される薬剤及びその誘導体の投与を受けている患者 (23) セイヨウオトギリソウ(セント・ジョーンズ･ワート)を含んでいる食品を常用している患者 (24) 症例登録前 2 ヵ月以内に次の薬剤の投与を受けた患者 1) 黄体ホルモンあるいは卵胞ホルモンを主成分とするホルモン剤、低用量ピル、中用量ピル 2) GnRH アゴニスト､テストステロン誘導体 3) 卵胞ホルモン拮抗剤､アロマターゼ阻害剤 (25) 症例登録前 2 ヵ月以内に､経腟アルコール固定､開腹､腹腔鏡（ラパロスコピー）による外科治療を受けた患者 (26) 卵胞ホルモン・黄体ホルモン混合製剤（低用量ピル、中用量ピル等)、プロゲスチン製剤を連続して月経周期として 4 周期以上投与されたことがある患者

表 2.7.6.2-1　試験目的、治験デザイン等の概要（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>除外基準
（続き）</td><td>(27) 治験期間中に月経困難症の治療目的以外に鎮痛薬を常用する可能性のある患者
（頓用は可）
(28) 症例登録前 3 ヵ月以内に他の治験に参加した患者
(29) 治験責任（分担）医師が不適当と判断した患者</td></tr>
<tr><td>被験者数</td><td>計画時：240 例
（NPC-16 周期群：80 例、NPC-16 連続群：80 例、プラセボ群：80 例）
解析時：248 例
（NPC-16 周期群：82 例、NPC-16 連続群：86 例、プラセボ群：80 例）
有効性解析対象例数（FAS）：245 例
（NPC-16 周期群：81 例、NPC-16 連続群：86 例、プラセボ群：78 例）
有効性解析対象例数（PPS）：244 例
（NPC-16 周期群：81 例、NPC-16 連続群：85 例、プラセボ群：78 例）
安全性解析対象例数（SP）：248 例
（NPC-16 周期群：82 例、NPC-16 連続群：86 例、プラセボ群：80 例）</td></tr>
<tr><td>症例数の
設定根拠</td><td>既承認のルナベル配合錠 ULD の周期投与による月経困難症を対象としたプラセボ対照比較試験の結果、有効性の主要エンドポイントである月経困難症スコア合計の投与前後の変化量は、下表のとおりであった。また、周期投与に比べて連続投与は効果が高いことが知られていることから、月経困難症スコア合計の投与前後の変化量は、周期投与に比べ連続投与の方が大きいと推測される。
以上より、NPC-16 周期投与群とプラセボ群との比較で有意差を得ることを前提に、NPC-16 連続投与群とプラセボ群との比較を同時に行うことから多重性を考慮して、目標症例数を設定することとした。すなわち、投与前後差を NPC-16 周期群では-2.1、プラセボ群では-1.2、共通する標準偏差を 1.7、有意水準 α=0.025、検出力 1-β=0.8 とするとき、NPC-16 周期群とプラセボ群との比較には 70 例／群が必要と計算された。これらを踏まえ、早期の中止例を考慮し、1 群 80 例と設定した。

ルナベル ULD（NPC-01）比較試験　月経困難症スコア合計の推移（FAS）
<table>
<tr><th colspan="3" rowspan="2"></th><th>ベースライン</th><th colspan="5">観察周期</th><th rowspan="2">最終観察周期</th></tr>
<tr><th>-1 周期</th><th>0 周期</th><th>1 周期</th><th>2 周期</th><th>3 周期</th><th>4 周期</th><th>5 周期</th></tr>
<tr><td rowspan="6">NPC-01 群</td><td colspan="2">例数</td><td>105</td><td>105</td><td>94</td><td>100</td><td>99</td><td>99</td><td>101</td><td>105</td></tr>
<tr><td rowspan="2">実測値</td><td>平均値</td><td>4.06</td><td>3.54</td><td>2.01</td><td>1.91</td><td>1.95</td><td rowspan="2">1.87</td><td rowspan="2">2.94</td><td rowspan="2">1.79</td></tr>
<tr><td colspan="3">1.96</td></tr>
<tr><td>標準偏差</td><td>1.00</td><td>1.34</td><td>1.68</td><td>1.79</td><td>1.54</td><td>1.62</td><td>1.68</td><td>1.57</td></tr>
<tr><td rowspan="2">前後差</td><td>平均値</td><td>－</td><td>-0.51</td><td>-2.10</td><td>-2.13</td><td>-2.10</td><td>-2.17</td><td>-1.12</td><td>-2.27</td></tr>
<tr><td colspan="3">-2.11</td></tr>
<tr><td>標準偏差</td><td>－</td><td>1.10</td><td>1.70</td><td>1.71</td><td>1.50</td><td>1.61</td><td>1.58</td><td>1.59</td></tr>
<tr><td rowspan="6">プラセボ群</td><td colspan="2">例数</td><td>54</td><td>54</td><td>54</td><td>49</td><td>48</td><td>48</td><td>48</td><td>54</td></tr>
<tr><td rowspan="2">実測値</td><td>平均値</td><td>4.22</td><td>3.65</td><td>3.33</td><td>3.06</td><td>2.75</td><td rowspan="2">3.00</td><td rowspan="2">2.79</td><td rowspan="2">2.91</td></tr>
<tr><td colspan="3">3.05</td></tr>
<tr><td>標準偏差</td><td>0.95</td><td>1.25</td><td>1.55</td><td>1.46</td><td>1.76</td><td>1.57</td><td>1.79</td><td>1.55</td></tr>
<tr><td rowspan="2">前後差</td><td>平均値</td><td>－</td><td>-0.57</td><td>-0.89</td><td>-1.14</td><td>-1.46</td><td>-1.21</td><td>-1.42</td><td>-1.31</td></tr>
<tr><td colspan="3">-1.16</td></tr>
<tr><td>標準偏差</td><td>－</td><td>1.27</td><td>1.68</td><td>1.40</td><td>1.54</td><td>1.61</td><td>1.66</td><td>1.56</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

表 2.7.6.2-1　試験目的、治験デザイン等の概要（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>治験薬</td><td>(1) NPC-16 錠（被験薬）
1 錠中にレボノルゲストレル 0.09mg 及びエチニルエストラジオール 0.02mg を含有
(2) プラセボ錠（対照薬）
NPC-16 錠と識別不能な有効成分を含まないプラセボ錠</td></tr>
<tr><td>投与量及び投与方法</td><td>器質性月経困難症及び機能性月経困難症をそれぞれ 1 組 6 例として医療機関及び疾患をブロックとした置換ブロック法により NPC-16 周期群、NPC-16 連続群、プラセボ群の 3 群に無作為割付を行った。
以下の群に割り付けられた治験薬を 1 日 1 錠毎日一定の時刻に 28 日間連続経口投与した。以上 28 日間を投与 1 周期とし、出血終了の有無にかかわらず、29 日目から次の周期の治験薬を投与し、以後同様にこの周期を 13 周期繰り返した。なお、投与 1 周期目の投与開始時期は､月経 3 日目とするが、±2 日間の幅を認めた。
<table>
<tr><td>NPC-16 周期群</td><td>[実薬 21 日＋プラセボ 7 日]×13 回投与</td></tr>
<tr><td>NPC-16 連続群</td><td>[実薬 28 日＋実薬 28 日＋実薬 21 日＋プラセボ 7 日]×4 回
＋[実薬 21 日＋プラセボ 7 日]×1 回投与</td></tr>
<tr><td>プラセボ群</td><td>[プラセボ 28 日]×4 回＋[実薬 21 日＋プラセボ 7 日]×
9 回投与</td></tr>
</table>
NPC-16 周期群は、実薬を 21 日間投与し、その後プラセボを 7 日間投与する。以上 28 日間を投与 1 周期とする周期投与を 13 回繰り返すこととした。NPC-16 連続群は、実薬を 77 日間投与し、その後プラセボを 7 日間投与する。以上 84 日間を投与 1 クールとする連続投与を 4 回繰り返した後、周期投与を 1 回行うこととした。プラセボ群は、プラセボを 4 周期分（28 日間×4 回）投与した後、周期投与を 9 回繰り返すこととした。
<table>
<tr><th colspan="2">治験薬投与周期</th><th>1周期</th><th>2周期</th><th>3周期</th><th>4周期</th><th>5周期</th><th>6周期</th><th>7周期</th><th>8周期</th><th>9周期</th><th>10周期</th><th>11周期</th><th>12周期</th><th>13周期</th></tr>
<tr><td rowspan="2">NPC-16</td><td>周期群</td><td>N 21 P 7</td><td>N 21 P 7</td><td>N 21 P 7</td><td>N 21 P 7</td><td>N 21 P 7</td><td>N 21 P 7</td><td>N 21 P 7</td><td>N 21 P 7</td><td>N 21 P 7</td><td>N 21 P 7</td><td>N 21 P 7</td><td>N 21 P 7</td><td>N 21 P 7</td></tr>
<tr><td>連続群</td><td>N 28</td><td>N 28</td><td>N 21 P 7</td><td>N 28</td><td>N 28</td><td>N 21 P 7</td><td>N 28</td><td>N 28</td><td>N 21 P 7</td><td>N 28</td><td>N 28</td><td>N 21 P 7</td><td>N 21 P 7</td></tr>
<tr><td colspan="2">プラセボ群</td><td>P 28</td><td>P 28</td><td>P 28</td><td>P 28</td><td>N 21 P 7</td><td>N 21 P 7</td><td>N 21 P 7</td><td>N 21 P 7</td><td>N 21 P 7</td><td>N 21 P 7</td><td>N 21 P 7</td><td>N 21 P 7</td><td>N 21 P 7</td></tr>
</table>
N:実薬
P:プラセボ</td></tr>
<tr><td>投与期間</td><td>13 周期(1 年間)</td></tr>
</table>

表 2.7.6.2-1　試験目的、治験デザイン等の概要（続き）

項目	内容
評価基準	(1) 主要エンドポイント： 以下の項目について、NPC-16 周期群とプラセボ群、NPC-16 連続群とプラセボ群の比較を行う。 ・月経困難症スコア合計（月経が発来しない場合は、スコア合計＝「0」とする）の投与開始前（-1 周期）から 3 周期（1～3 周期）までの変化量 (2) 副次的エンドポイント： 以下の項目について、NPC-16 周期群とプラセボ群、NPC-16 連続群とプラセボ群の比較を行う。 1) 月経困難症に対する Visual Analogue Scale（VAS）（月経が発来しない場合は、VAS 値＝「0」とする）の投与開始前から 3 周期（1～3 周期）までの変化量 2) 子宮内膜の厚さの投与開始前から投与 3 周期までの変化量 [器質性月経困難症のみ] 3) 月経時以外の骨盤痛スコア合計の投与開始前から 3 周期（0～2 周期）までの変化量 4) 月経時以外の骨盤痛に対する VAS の投与開始前から 3 周期（0～2 周期）までの変化量 5) 他覚所見（ダグラス窩の硬結、子宮可動性の制限、卵巣チョコレート嚢胞の大きさ、血清 CA125 濃度）の投与開始前から 3 周期までの変化量 以下の項目について、NPC-16 周期群と NPC-16 連続群の比較を行う。 6) 月経困難症スコア合計（月経が発来しない場合は、スコア合計＝「0」とする）の投与開始前から 3 周期ごと（1～3、4～6、7～9、10～12 周期）の変化量 7) 月経困難症に対する VAS（月経が発来しない場合は、VAS 値＝「0」とする）の投与開始前から 3 周期ごと（1～3、4～6、7～9、10～12 周期）の変化量 8) 治験薬投与 3 周期ごと（1～12、13～24、25～36、37～48 週間）の生理用品が必要な出血（点状出血を除いた出血）のあった日数 9) 治験薬投与 3 周期ごと（1～12、13～24、25～36、37～48 週間）の月経期における生理用品が必要な出血（点状出血を除いた出血）のあった日数 10) 治験薬投与 3 周期ごと（1～12、13～24、25～36、37～48 週間）の非月経期における生理用品が必要な出血（点状出血を除いた出血）のあった日数 [器質性月経困難症のみ] 11) 月経時以外の骨盤痛スコア合計の投与開始前から 3 周期ごと（0～2、3～5、6～8、9～11 周期）の変化量 12) 月経時以外の骨盤痛に対する VAS の投与開始前から 3 周期ごと（0～2、3～5、6～8、9～11 周期）の変化量 13) 他覚所見（ダグラス窩の硬結、子宮可動性の制限、卵巣チョコレート嚢胞の大きさ、血清 CA125 濃度）の経時的変化 <u>安全性の評価</u> (1) 有害事象及び副作用 (2) 臨床検査 (3) 体重、血圧 (4) 子宮の大きさ、性器出血状況

表 2.7.6.2-1　試験目的、治験デザイン等の概要（続き）

項目	内容
解析方法	登録された症例から、不適格症例、治験薬未投与症例及び治験薬投与開始後の有効性に関する情報が得られなかった症例を除いた症例を最大の解析対象集団（Full Analysis Set:FAS）とした。また、投与開始後における重大な治験実施計画書違反例を除いた症例から構成され、有効性評価が可能な症例を PPS 集団（Per Protocol Set）とした。 本試験では主要エンドポイント及び副次的エンドポイントともに FAS を対象とした解析を主たる解析とし、主要エンドポイントについては PPS を対象とした解析を参考として実施した。 (1) 主要エンドポイントの解析 月経困難症スコア合計の投与開始前から 3 周期（1～3 周期の平均値）までの変化量に関して、NPC-16 周期群及び NPC-16 連続群とプラセボ群との差を混合効果モデルにより比較するとともにスコア合計と変化量の要約統計量を求めた。また、周期ごとの評価値及び変化量の混合効果モデル推定値及び要約統計量を算出するとともに、ベースラインからの変化についてモデル推定値等を用いてグラフ表示により検討した。また、参考までに時点ごとの群内比較及びプラセボとの群間比較検定を行った。 (2) 副次的エンドポイントの解析 1) 全症例における NPC-16 周期群及び NPC-16 連続群とプラセボ群との比較 月経困難症に対する VAS の投与開始前から 3 周期（1～3 周期の平均値）までの変化量及び子宮内膜の厚さの投与開始前から投与 3 周期までの変化量に関して、主要エンドポイントと同様の解析を行った。また、周期ごとの評価値及び変化量の要約統計量を算出するとともに、ベースラインからの変化についてモデル推定値等を用いてグラフ表示により検討した。また、参考までに時点ごとの群内比較及びプラセボとの群間比較検定を行った。 2) 器質性月経困難症における NPC-16 周期群及び NPC-16 連続群とプラセボ群との比較 月経時以外の骨盤痛スコア合計の投与開始前から 3 周期（0～2 周期の平均値）までの変化量、月経時以外の骨盤痛に対する VAS の投与開始前から 3 周期（0～2 周期の平均値）までの変化量及び他覚所見（ダグラス窩の硬結、子宮可動性の制限、卵巣チョコレート嚢胞の大きさ、血清 CA125 濃度）の投与開始前から 3 周期までの変化量に関して、主要エンドポイントと同様の解析を行った。また、周期ごとの評価値及び変化量の要約統計量を算出するとともに、ベースラインからの変化についてモデル推定値等を用いてグラフ表示により検討した。卵巣チョコレート嚢胞の大きさ及び血清 CA125 濃度については幾何平均を用いた。また、参考までに時点ごとの群内比較及びプラセボとの群間比較検定を行った。 3) 全症例における NPC-16 周期群と NPC-16 連続群との比較 月経困難症スコア合計の投与開始前から 3 周期ごと（1～3、4～6、7～9、10～12 周期の平均値）の変化量、月経困難症に対する VAS の投与開始前から 3 周期ごと（1～3、4～6、7～9、10～12 周期の平均値）の変化量、治験薬投与 3 周期ごと（1～12、13～24、25～36、37～48 週間）の生理用品が必要な出血（点状出血を除いた出血）のあった日数、治験薬投与 3 周期ごと（1～12、13～24、25～36、37～48 週間）の月経期における生理用品が必要な出血（点状出血を除いた出血）のあった日数及び治験薬投与 3 周期ごと（1～12、13～24、25～36、37～48 週間）の非月経期におけ

表 2.7.6.2-1　試験目的、治験デザイン等の概要（続き）

項目	内容
解析方法（続き）	る生理用品が必要な出血（点状出血を除いた出血）のあった日数に関して、混合効果モデルにより比較するとともに、スコア合計及び変化量の要約統計量を算出した。また、周期ごとの評価値及び変化量の要約統計量を算出するとともに、ベースラインからの変化についてモデル推定値等を用いてグラフにより検討した。また、参考までに時点ごとのベースラインからの群内比較及び群間比較検定を行った。なお、出血日数については、1～12 週間を基準として 3 周期ごとの群内比較検定を行った。 4）器質性月経困難症における NPC-16 周期群と NPC-16 連続群との比較 月経時以外の骨盤痛スコア合計の投与開始前から 3 周期ごと（0～2、3～5、6～8、9～11 周期の平均値）の変化量、月経時以外の骨盤痛に対する VAS の投与開始前から 3 周期ごと（0～2、3～5、6～8、9～11 周期の平均値）の変化量及び他覚所見（ダグラス窩の硬結、子宮可動性の制限、卵巣チョコレート嚢胞の大きさ、血清 CA125 濃度）の経時的変化に関して、混合効果モデルにより比較するとともに、スコア合計及び変化量の要約統計量を算出した。また、周期ごとの評価値及び変化量の要約統計量を算出するとともに、ベースラインからの変化についてモデル推定値等を用いてグラフにより検討した。卵巣チョコレート嚢胞の大きさ及び血清 CA125 濃度については幾何平均を用いた。また、参考までに時点ごとのベースラインからの群内比較及び群間比較検定を行った。 治験薬が投与された症例のうちで安全性に関する何らかの情報が得られたすべての症例を安全性解析対象集団（Safety Population：SP）とした。 (1) 有害事象及び副作用 有害事象名は、MedDRA の SOC、PT を集計単位とした。SP を対象として薬剤群別に有害事象及び副作用の発現例数（発現率）、件数を求め、比較検討した。 (2) 臨床検査値、体重、血圧 投与群別にベースライン並びに観察時点ごとに経時的な要約統計量を示した。また、尿検査については、ベースラインと各観察期のクロス集計を行った。これらの安全性評価項目については、投与開始後の各時点におけるベースラインからの変化について 1 標本 Wilcoxon 検定を行った。また、臨床検査値は、NPC-16 周期群及び NPC16 連続群について、ベースラインと 13 周期（又は中止時）の散布図を図示した。 (3) 臨床検査値 異常変動有害事象において評価した。 (4) 子宮の大きさ 子宮の大きさは、投与群別に各観察時点における要約統計量（観測値並びに変化量）でその変化を要約し、変化量の 1 標本 Wilcoxon 検定を行った。 (5) 性器出血状況 性器出血状況は、投与群別に各投与周期における状況（5 段階評価の 2 以上の割合）を集計した。また、投与群別に投与 3 周期までの 2 以上の症例の割合の推移を図示し、NPC-16 周期群及び NPC-16 連続群については、投与 1～13 周期の各周期の 2 以上の症例の割合の推移を図示した。

表 2.7.6.2-1　試験目的、治験デザイン等の概要（続き）

項目	内容
治験実施医療機関・治験責任医師名	[redacted] 他 17 施設（全 18 施設）
治験期間	最初の被験者の同意取得日：2015 年 2 月 17 日 最後の被験者の観察終了日：2017 年 1 月 28 日

2.7.6.2.2　治験対象患者

2.7.6.2.2.1　患者の内訳

本治験では313例の被験者が仮登録され、うち62例が本登録前に中止された。本登録前中止症例の内訳は、被験者の申し入れが4例、選択基準から逸脱、除外基準に抵触した症例が56例、その他が2例であった。

被験者251例が本登録及び無作為割付され、うち3例が割付後、治験薬投与前に中止された。割付後、治験薬投与前中止症例の内訳は、被験者の申し入れが2例（NPC-16周期群：1例、プラセボ群：1例）、不来院の症例が1例（NPC-16連続群：1例）であった。その結果、治験薬投与例は248例（NPC-16周期群：82例、NPC-16連続群：86例、プラセボ群：80例）であった。

最終的な完了例は200例（NPC-16周期群：69例、NPC-16連続群：71例、プラセボ群：60例）であり、中止例は48例（NPC-16周期群：13例、NPC-16連続群：15例、プラセボ群：20例）であった。中止理由の重複回答をそれぞれ例数に含めて集計した中止例の内訳は、被験者の申し入れが22例（NPC-16周期群：6例、NPC-16連続群：6例、プラセボ群：10例）、除外基準に抵触したため中止した3例（NPC-16周期群：1例、NPC-16連続群：1例、プラセボ群：1例）、妊娠により中止した2例（NPC-16周期群：1例、プラセボ群：1例）、妊娠の疑いにより中止した1例（NPC-16周期群：1例）、禁止されている治療法が実施され中止した1例（プラセボ群：1例）、月経困難症の悪化により治験の継続が適当でないと判断され中止した1例（NPC-16周期群：1例）、有害事象の発現により治験の継続が困難であると判断され中止した15例（NPC-16周期群：2例、NPC-16連続群：7例、プラセボ群：6例）、不来院により中止した4例（NPC-16周期群：1例、NPC-16連続群：2例、プラセボ群：1例）、その他、治験の継続が適当でないと判断され中止した3例（NPC-16周期群：2例、プラセボ群：1例）であった。被験者が妊娠し、妊娠の継続を判断するため、開封手順書に従いエマージェンシー・キーの開封を行った症例が1例（プラセボ群：1例）あった。

2.7.6.2.2.2　解析したデータセット

安全性解析対象集団（SP）は、治験薬投与例全例の248例であった。有効性の最大の解析対象集団（FAS）は投与期間が4日の投与中止例1例（NPC-16周期群：1例）、投与期間が12日の投与中止例1例（プラセボ群：1例）、妊娠のため1周期以降の有効性データを不採用とした1例（プラセボ群：1例）をSPから除いた245例（NPC-16周期群：81例、NPC-16連続群：86例、プラセボ群：78例）、治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）は治験薬投与前から治験終了時まで併用禁止薬を使用していた1例(NPC-16連続群:1例)をFASから除いた244例(NPC-16周期群：81例、NPC-16連続群：85例、プラセボ群：78例）であった。

2.7.6.2.2.3　人口統計学的及び基準値の特性

有効性評価の主たる解析対象集団であるFAS解析対象245例（NPC-16周期群：81例、NPC-16連続群：86例、プラセボ群：78例）の被験者背景（平均値±標準偏差）は、年齢がNPC-16周期群32.1±8.25歳、NPC-16連続群31.6±8.80歳、プラセボ群33.1±7.70歳、月経周期日数がNPC-16周期群28.5±1.78日、NPC-16連続群28.7±1.67日、プラセボ群28.7±1.58日、月

経持続日数が NPC-16 周期群 6.0±1.09 日、NPC-16 連続群 6.1±1.10 日、プラセボ群 5.9±1.02 日と群間で偏りはなかった。主要エンドポイントである月経困難症スコア合計のベースライン（-1 周期）も群間で偏りはなかった。いずれの背景にも群間に偏りは認められなかった。

2.7.6.2.2.4　治療の遵守状況の測定

SP 対象集団 248 例の治験薬の服薬状況は、3 群ともに、連続して 2 日飲み忘れた症例は認められたが、多くは治験実施計画書に従って服薬しており、全体として服薬状況は良好であった。なお、被験者都合により不来院となったため服薬状況が不明であった症例が 2 例あった(NPC-16 周期群：1 例、NPC-16 連続群：1 例)。

2.7.6.2.3　有効性の評価

ベースライン値は、投与開始前の投与開始日に最も近い測定値及び評価値をベースライン値とした。有効性評価項目及び評価時期を表 2.7.6.2-2 に示した。ベースラインを◎、投与後の評価を○で記載した。

表 2.7.6.2-2　有効性評価項目及び評価時期

治験薬投与周期					投与1周期		投与2周期		投与3周期		投与4周期		投与5周期		投与6周期		投与7周期		投与8周期		投与9周期		投与10周期		投与11周期		投与12周期		投与13周期			
月経周期	-2		-1		0		1		2		3		4		5		6		7		8		9		10		11		12		13		14
月経困難症スコア			◎		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○
月経困難症のVAS			◎		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○		○
骨盤痛スコア				←◎→		←○→		←○→		←○→		←○→		←○→		←○→		←○→		←○→		←○→		←○→		←○→		←○→		←○→		←○→	
骨盤痛のVAS				←◎→		←○→		←○→		←○→		←○→		←○→		←○→		←○→		←○→		←○→		←○→		←○→		←○→		←○→		←○→	
子宮内膜の厚さ				◎						○																						
ダグラス窩の硬結	◎										○						○						○								○		
子宮可動性の制限	◎										○						○						○								○		
卵巣チョコレート嚢胞			◎								○						○						○								○		
CA125	◎										○						○						○								○		

また、統計量の記載にあたっては、推定値においては標準誤差を、実測値においては標準偏差を示した。

2.7.6.2.3.1 主要エンドポイント

[NPC-16 周期群とプラセボ群、NPC-16 連続群とプラセボ群の比較]

月経困難症スコア合計のベースライン（-1 周期）から 3 周期（1～3 周期）までの変化量

FAS を対象とした月経困難症スコア合計の 3 周期（1～3 周期の平均値）までの混合効果モデルによる推定値のベースラインからの変化量群間比較を表 2.7.6.2-3 に示し、周期ごとの推定値及び変化量を表 2.7.6.2-4 に、推定値と 95%信頼区間の推移を図 2.7.6.2-1 に示した。

NPC-16 周期群、NPC-16 連続群及びプラセボ群のベースラインからの変化量推定値とその 95%信頼区間はそれぞれ-1.8（-2.1～-1.6）、-3.1（-3.3～-2.8）、-0.9（-1.1～-0.6）であり、NPC-16 周期群はプラセボ群と比べ、月経困難症スコア合計の有意な減少を示した（P<0.001、群間差：-0.9、95%信頼区間:-1.2～-0.6）。同様に、NPC-16 連続群はプラセボ群と比べ、月経困難症スコア合計の有意な減少を示した（P<0.001、群間差：-2.2、95%信頼区間:-2.5～-1.9）。

以上より、NPC-16 周期群及び NPC-16 連続群は月経困難症に対し有効であることが検証された。

表 2.7.6.2-3　月経困難症スコア合計の 3 周期（1～3 周期の平均値）までの混合効果モデルによる推定値のベースラインからの変化量群間比較

			1～3周期		
	線形混合モデル*統計量		ベースラインからの変化量	群間差	多重比較** P値
NPC-16周期群	例数		81		<0.001
	観察数		241		
	推定値		-1.8	-0.9	
	95%信頼区間	下限	-2.1	-1.2	
		上限	-1.6	-0.6	
	標準誤差		0.12	0.16	
NPC-16連続群	例数		86		<0.001
	観察数		250		
	推定値		-3.1	-2.2	
	95%信頼区間	下限	-3.3	-2.5	
		上限	-2.8	-1.9	
	標準誤差		0.12	0.16	
プラセボ群	例数		78		
	観察数		227		
	推定値		-0.9		
	95%信頼区間	下限	-1.1		
		上限	-0.6		
	標準誤差		0.13		

*：観察周期の評価値を応答変数、投与群、観察周期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした。
**：プラセボと比較する2つの検定をシミュレーション法で調整した。

NPC-16 周期群はプラセボ群と比べ、1～3 周期のいずれにおいても月経困難症スコア合計の有意な減少を示した（1 周期 P<0.001、2 周期 P=0.002、3 周期 P=0.014）。同様に、NPC-16 連続群はプラセボ群と比べ、1～3 周期のいずれにおいても月経困難症スコア合計の有意な減少を示した（1,2,3 周期 P<0.001）。

以上より、NPC-16 周期群及び NPC-16 連続群は投与後早期の 1 周期より月経困難症に対して有効であることが確認された。

表 2.7.6.2-4　月経困難症スコア合計の 3 周期（1～3 周期）までの周期ごとの混合効果モデルによる推定値及び変化量

				観察周期			
	線形混合モデル*統計量			ベースライン（-1周期）	1周期	2週期	3周期
推定値	NPC-16周期群	例数		81	81	81	79
		推定値		4.2	2.4	2.4	2.3
		95%信頼区間	下限	3.9	2.1	2.1	2.0
			上限	4.5	2.7	2.7	2.6
		標準誤差		0.16	0.16	0.16	0.16
	NPC-16連続群	例数		86	86	84	80
		推定値		4.2	1.0	0.7	1.7
		95%信頼区間	下限	3.9	0.7	0.4	1.4
			上限	4.5	1.3	1.0	2.0
		標準誤差		0.16	0.16	0.16	0.16
	プラセボ群	例数		78	78	75	74
		推定値		4.2	3.7	3.3	3.0
		95%信頼区間	下限	3.9	3.4	2.9	2.6
			上限	4.5	4.0	3.6	3.3
		標準誤差		0.17	0.17	0.17	0.17
変化量	NPC-16周期群	例数			81	81	79
		推定値			-1.8	-1.8	-1.9
		95%信頼区間	下限		-2.1	-2.1	-2.2
			上限		-1.4	-1.4	-1.5
		標準誤差			0.18	0.18	0.18
		群内比較	P値		<0.001	<0.001	<0.001
	NPC-16連続群	例数			86	84	80
		推定値			-3.2	-3.5	-2.5
		95%信頼区間	下限		-3.5	-3.9	-2.9
			上限		-2.8	-3.2	-2.2
		標準誤差			0.17	0.18	0.18
		群内比較	P値		<0.001	<0.001	<0.001
	プラセボ群	例数			78	75	74
		推定値			-0.5	-0.9	-1.3
		95%信頼区間	下限		-0.9	-1.3	-1.6
			上限		-0.2	-0.6	-0.9
		標準誤差			0.18	0.19	0.19
		群内比較	P値		0.005	<0.001	<0.001
	群間比較	プラセボ群 vs 周期群	P値		<0.001	0.002	0.014
		プラセボ群 vs 連続群	P値		<0.001	<0.001	<0.001

*：観察周期の評価値を応答変数、投与群、観察周期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした。
群間比較は、変化量対比統計量のt検定。多重性調整は行っていない。

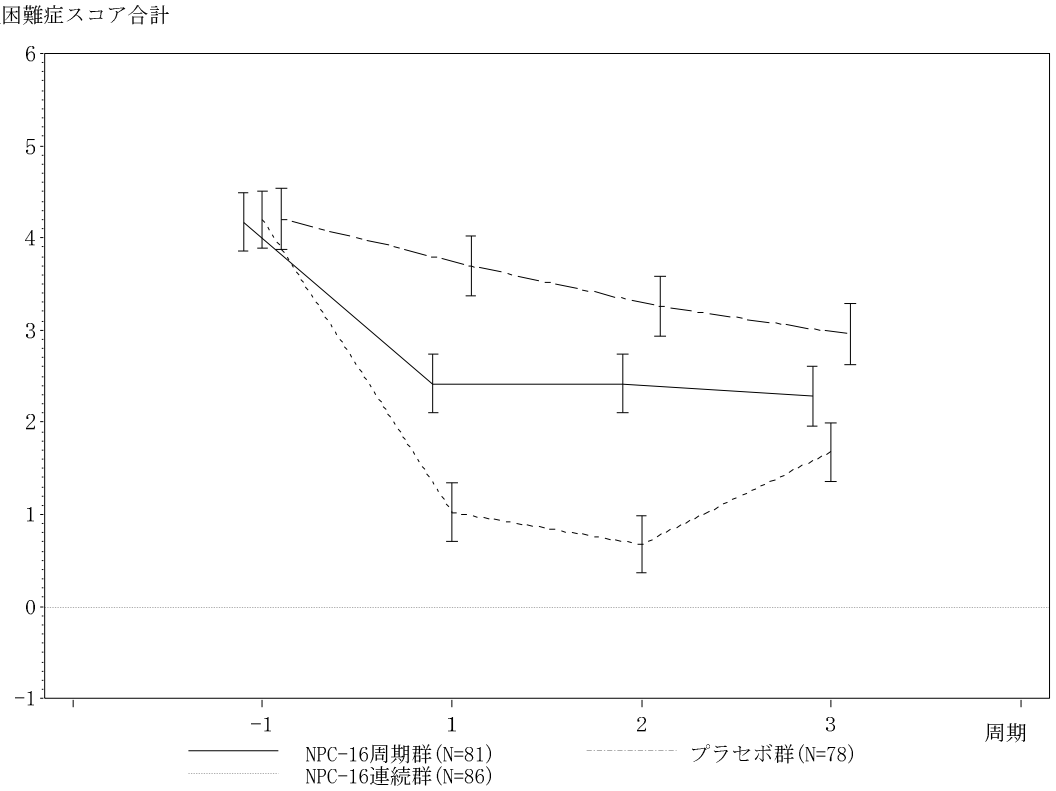


図 2.7.6.2-1　月経困難症スコア合計の 3 周期（1～3 周期）までの周期ごとの推定値と 95%信頼区間の推移

2.7.6.2.3.2　副次的エンドポイント

副次的エンドポイントはすべてFASを対象とした。

2.7.6.2.3.2.1　月経困難症患者

[NPC-16周期群とプラセボ群、NPC-16連続群とプラセボ群の比較]

2.7.6.2.3.2.1.1　月経困難症に対するVisual Analogue Scale（VAS）のベースライン（-1周期）から3周期（1～3周期）までの変化量

月経困難症に対するVASの3周期（1～3周期の平均値）までの混合効果モデルによる推定値のベースラインからの変化量群間比較を表2.7.6.2-5に示し、周期ごとの推定値及び変化量を表2.7.6.2-6に、推定値と95%信頼区間の推移を図2.7.6.2-2に示した。

NPC-16周期群はプラセボ群と比べ、月経困難症に対するVASの有意な減少を示した(P<0.001)。同様に、NPC-16連続群はプラセボ群と比べ、月経困難症に対するVASの有意な減少を示した(P<0.001)。

以上より、月経困難症スコア合計とは異なるスケールにおいても、NPC-16周期群及びNPC-16連続群は月経困難症に対し有効であることが確認された。

表2.7.6.2-5　月経困難症に対するVASの3周期（1～3周期の平均値）までの混合効果モデルによる推定値のベースラインからの変化量群間比較

			1～3周期		
	線形混合モデル*統計量		ベースラインからの変化量	群間差	多重比較** P値
NPC-16周期群	例数		81		<0.001
	観察数		241		
	推定値		-22.6	-13.1	
	95%信頼区間	下限	-26.4	-18.0	
		上限	-18.9	-8.3	
	標準誤差		1.93	2.46	
NPC-16連続群	例数		86		<0.001
	観察数		250		
	推定値		-39.7	-30.2	
	95%信頼区間	下限	-43.4	-35.0	
		上限	-36.0	-25.4	
	標準誤差		1.89	2.43	
プラセボ群	例数		78		
	観察数		227		
	推定値		-9.5		
	95%信頼区間	下限	-13.4		
		上限	-5.6		
	標準誤差		1.97		

*：観察周期の評価値を応答変数、投与群、観察周期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした。
**：プラセボと比較する2つの検定をシミュレーション法で調整した。

NPC-16 周期群はプラセボ群と比べ、いずれの周期においても月経困難症に対する VAS の有意な減少を示した（1,2 周期 P<0.001、3 周期 P=0.002)。同様に、NPC-16 連続群はプラセボ群と比べ、1～3 周期のいずれにおいても月経困難症に対する VAS の有意な減少を示した（1,2,3 周期 P<0.001)。

以上より、NPC-16 周期群及び NPC-16 連続群は、月経困難症スコア合計とは異なるスケールにおいても、投与後早期の 1 周期より月経困難症に対して有効であることが確認された。

表 2.7.6.2-6　月経困難症に対する VAS の 3 周期（1～3 周期）までの周期ごとの混合効果モデルによる推定値及び変化量

			観察周期			
	線形混合モデル*統計量		ベースライン（-1周期）	1周期	2週期	3周期
推定値	NPC-16周期群	例数	81	81	81	79
		推定値	55.3	30.7	32.6	30.2
		95%信頼区間　下限	50.3	25.7	27.5	25.2
		上限	60.4	35.8	37.6	35.3
		標準誤差	2.56	2.56	2.56	2.58
	NPC-16連続群	例数	86	86	84	80
		推定値	53.0	10.4	7.8	21.8
		95%信頼区間　下限	48.1	5.5	2.8	16.9
		上限	57.8	15.3	12.7	26.8
		標準誤差	2.48	2.48	2.50	2.55
	プラセボ群	例数	78	78	75	74
		推定値	50.0	46.2	42.6	37.4
		95%信頼区間　下限	44.9	41.0	37.5	32.2
		上限	55.1	51.3	47.8	42.6
		標準誤差	2.61	2.61	2.64	2.65
変化量	NPC-16周期群	例数		81	81	79
		推定値		-24.6	-22.8	-25.1
		95%信頼区間　下限		-30.0	-28.2	-30.6
		上限		-19.2	-17.4	-19.6
		標準誤差		2.77	2.77	2.79
		群内比較　P値		<0.001	<0.001	<0.001
	NPC-16連続群	例数		86	84	80
		推定値		-42.6	-45.2	-31.1
		95%信頼区間　下限		-47.8	-50.5	-36.5
		上限		-37.3	-39.9	-25.7
		標準誤差		2.68	2.70	2.74
		群内比較　P値		<0.001	<0.001	<0.001
	プラセボ群	例数		78	75	74
		推定値		-3.8	-7.3	-12.6
		95%信頼区間　下限		-9.4	-12.9	-18.2
		上限		1.7	-1.8	-7.0
		標準誤差		2.82	2.85	2.86
		群内比較　P値		0.174	0.010	<0.001
	群間比較	プラセボ群 vs 周期群　P値		<0.001	<0.001	0.002
		プラセボ群 vs 連続群　P値		<0.001	<0.001	<0.001

*：観察周期の評価値を応答変数、投与群、観察周期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした。
群間比較は、変化量対比統計量のt検定。多重性調整は行っていない。

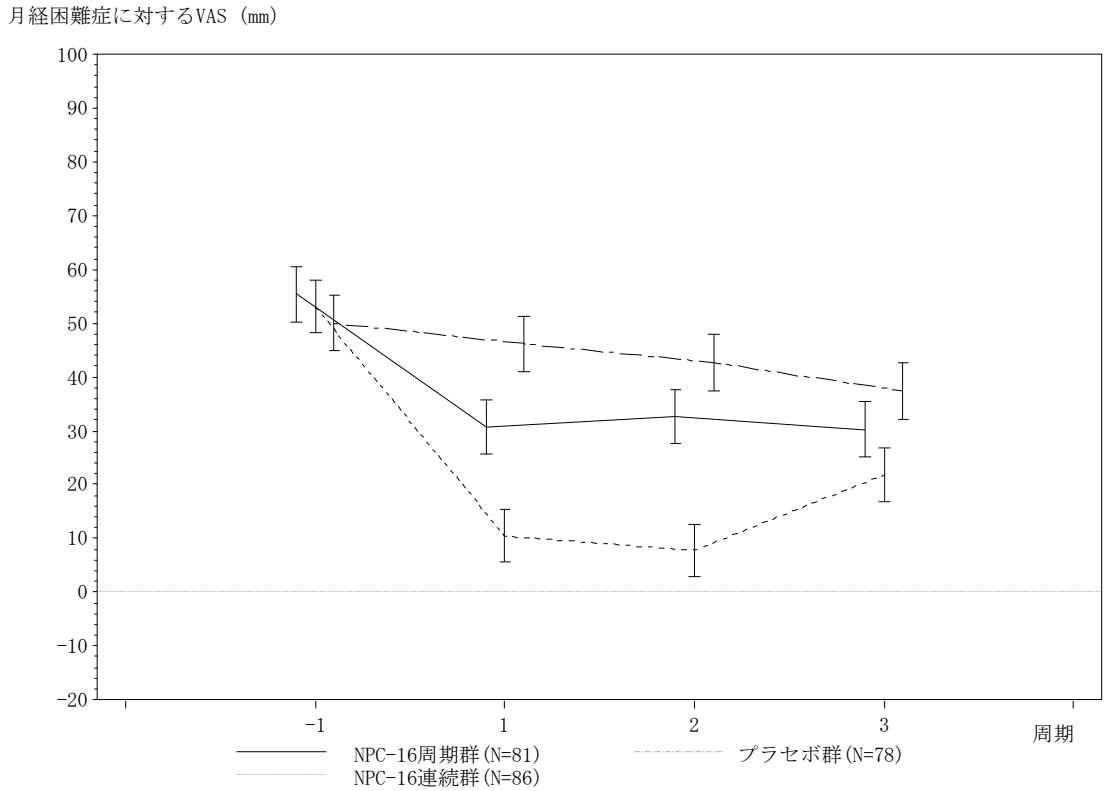


図 2.7.6.2-2　月経困難症に対する VAS の 3 周期（1～3 周期）までの周期ごとの推定値と 95%信頼区間の推移

2.7.6.2.3.2.1.2　子宮内膜症の厚さのベースライン（0 周期）から 3 周期の変化量

NPC-16 の主たる薬理作用である子宮内膜増殖抑制作用を確認するため子宮内膜の厚さについて検討を行った。

子宮内膜の厚さの投与 3 周期（3 周期月経直前）の混合効果モデルによる推定値のベースライン（0 周期月経直前）からの変化量群間比較を表 2.7.6.2-7 に示し、3 周期の推定値及び変化量を表 2.7.6.2-8 に示した。

NPC-16 周期群はプラセボ群と比べ、子宮内膜の厚さの有意な菲薄化を示した（P<0.001）。同様に、NPC-16 連続群はプラセボ群と比べ、子宮内膜の厚さの有意な菲薄化を示した（P<0.001）。

以上より、NPC-16 の子宮内膜増殖抑制作用が確認された。

表 2.7.6.2-7　子宮内膜の厚さの投与 3 周期の混合効果モデルによる推定値のベースラインからの変化量群間比較

			投与3周期****		
	線形混合モデル*統計量		ベースライン***からの変化量	群間差	多重比較** P値
NPC-16周期群	例数		66		<0.001
	推定値		-5.3	-5.3	
	95%信頼区間	下限	-6.0	-6.3	
		上限	-4.6	-4.4	
	標準誤差		0.36	0.49	
NPC-16連続群	例数		51		<0.001
	推定値		-6.2	-6.2	
	95%信頼区間	下限	-7.0	-7.2	
		上限	-5.4	-5.2	
	標準誤差		0.40	0.52	
プラセボ群	例数		57		
	推定値		0.0		
	95%信頼区間	下限	-0.8		
		上限	0.7		
	標準誤差		0.38		

*：観察周期の評価値を応答変数、投与群、観察周期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした。
**：プラセボと比較する2つの検定をシミュレーション法で調整した。
***：0周期月経直前
****：3周期月経直前

表 2.7.6.2-8　子宮内膜の厚さの投与 3 周期の混合効果モデルによる推定値及び変化量

				観察周期	
	線形混合モデル*統計量			ベースライン**（-1周期）	投与3周期***
推定値	NPC-16周期群	例数		66	66
		推定値		10.4	5.2
		95%信頼区間	下限	9.7	4.5
			上限	11.1	5.9
		標準誤差		0.36	0.36
	NPC-16連続群	例数		51	51
		推定値		11.4	4.8
		95%信頼区間	下限	10.6	4.0
			上限	12.2	5.6
		標準誤差		0.42	0.42
	プラセボ群	例数		57	57
		推定値		10.3	10.5
		95%信頼区間	下限	9.6	9.8
			上限	11.1	11.3
		標準誤差		0.39	0.39
変化量	NPC-16周期群	例数			66
		推定値			-5.2
		95%信頼区間	下限		-6.0
			上限		-4.4
		標準誤差			0.40
		群内比較	P値		<0.001
	NPC-16連続群	例数			51
		推定値			-6.6
		95%信頼区間	下限		-7.5
			上限		-5.7
		標準誤差			0.45
		群内比較	P値		<0.001
	プラセボ群	例数			57
		推定値			0.2
		95%信頼区間	下限		-0.6
			上限		1.0
		標準誤差			0.43
		群内比較	P値		0.651
	群間比較	プラセボ群 vs 周期群	P値		<0.001
		プラセボ群 vs 連続群	P値		<0.001

*：観察周期の評価値を応答変数、投与群、観察周期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした。
群間比較は、変化量対比統計量のt検定。多重性調整は行っていない。
**：0周期月経直前
***：3周期月経直前

[NPC-16 周期群と NPC-16 連続群の比較]

2.7.6.2.3.2.1.3　月経困難症スコア合計のベースライン（-1 周期）から 3 周期ごと（1～3、4～6、7～9、10～12 周期）の変化量

月経困難症スコア合計の 3 周期ごと（1～3、4～6、7～9、10～12 周期の平均値）の混合効果モデルによる推定値のベースラインからの変化量群間比較を表 2.7.6.2-9 に示し、14 周期までの周期ごとの実測値及び変化量を表 2.7.6.2-10 に、実測値の推移を図 2.7.6.2-3 に示した。

NPC-16 周期群及び NPC-16 連続群は、3 周期ごとのいずれにおいても、ベースライン（-1 周期）と比べ月経困難症スコア合計の有意な減少を示した（NPC-16 周期群：1～3、4～6、7～9、10～12 周期 P<0.001、NPC-16 連続群：1～3、4～6、7～9、10～12 周期 P<0.001）。

また、NPC-16 周期群と NPC-16 連続群との比較において、NPC-16 連続群は、3 周期ごとのいずれにおいても、NPC-16 周期群より有意な減少を示した（1～3、4～6、7～9、10～12 周期 P<0.001）。

以上より、NPC-16 周期群及び NPC-16 連続群の月経困難症に対する効果は、約 1 年にわたり持続し、耐薬性は発現しないことが確認された。また、NPC-16 連続群は NPC-16 周期群と比べ、高い有効性が確認された。

表 2.7.6.2-9　月経困難症スコア合計の 3 周期ごと（1～3、4～6、7～9、10～12 周期の平均値）の混合効果モデルによる推定値のベースラインからの変化量群間比較

			観察周期（ベースラインからの変化量）			
線形混合モデル*統計量			1～3周期	4～6周期	7～9周期	10～12周期
NPC-16周期群	例数		81	78	74	72
	観察数		241	229	220	214
	推定値		-1.8	-2.0	-2.4	-2.4
	95%信頼区間	下限	-2.1	-2.2	-2.6	-2.7
		上限	-1.5	-1.7	-2.1	-2.2
	標準誤差		0.14	0.14	0.14	0.14
	群内比較	P値	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
NPC-16連続群	例数		86	80	77	71
	観察数		250	238	226	212
	推定値		-3.1	-3.3	-3.5	-3.3
	95%信頼区間	下限	-3.3	-3.6	-3.8	-3.6
		上限	-2.8	-3.0	-3.3	-3.1
	標準誤差		0.13	0.14	0.14	0.14
	群内比較	P値	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
群間差	推定値		1.3	1.3	1.2	0.9
	95%信頼区間	下限	1.0	1.0	0.8	0.6
		上限	1.6	1.7	1.5	1.2
	標準誤差		0.16	0.16	0.17	0.17
	P値		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

＊：観察周期の評価値を応答変数、投与群、観察周期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした。
群間比較は変化量対比統計量のt検定。多重性調整は行っていない。

NPC-16 周期群及び NPC-16 連続群は、治験薬投与期間中のいずれの周期（1～13 周期）においても、ベースライン（-1 周期）と比べ月経困難症スコア合計の有意な減少を示した（NPC-16 周期群：1～13 周期 P<0.001、NPC-16 連続群：1～13 周期 P<0.001）。なお、14 周期（投与終了後 1 周期）に効果の減弱が両群に認められたが、ベースラインに比べ有意な減少を示した（NPC-16 周期群 P<0.001、NPC-16 連続群 P<0.001）。

NPC-16 連続群は NPC-16 周期群と比べ、1～11 周期のいずれにおいても、月経困難症スコア合計の有意な減少を示した(1,2 周期 P<0.001、3 周期 P=0.009、4,5 周期 P<0.001、6 周期 P=0.011、7,8 周期 P<0.001、9 周期 P=0.004、10,11 周期 P<0.001)。

表 2.7.6.2-10　月経困難症スコア合計の 14 周期までの周期ごとの実測値及び変化量の要約統計量

	時点	NPC-16周期群							NPC-16連続群							群間比較
		例数	算術平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	1標本t検定	例数	算術平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	1標本t検定	t検定
実測値	-1周期	81	4.2	0.96	3	4.0	6		86	4.2	0.91	3	4.0	6		
	0周期	81	4.1	1.26	1	4.0	6		86	4.3	1.16	1	4.0	6		
	1周期	81	2.4	1.83	0	2.0	6		86	1.0	1.69	0	0.0	6		
	2周期	81	2.4	1.78	0	2.0	6		84	0.7	1.37	0	0.0	6		
	3周期	79	2.3	1.69	0	2.0	6		80	1.7	1.87	0	1.0	5		
	4周期	78	2.6	1.92	0	2.0	6		80	1.0	1.65	0	0.0	5		
	5周期	76	2.2	1.81	0	2.0	6		79	0.4	1.09	0	0.0	5		
	6周期	75	1.9	1.78	0	1.0	6		79	1.3	1.63	0	1.0	5		
	7周期	74	2.0	1.79	0	1.0	6		77	0.8	1.49	0	0.0	5		
	8周期	73	1.9	1.65	0	2.0	6		76	0.3	0.85	0	0.0	4		
	9周期	73	1.6	1.69	0	1.0	6		73	1.0	1.21	0	1.0	5		
	10周期	72	1.9	1.69	0	2.0	5		71	0.9	1.57	0	0.0	6		
	11周期	72	1.7	1.62	0	1.0	6		70	0.6	1.27	0	0.0	5		
	12周期	70	1.6	1.56	0	1.0	6		71	1.2	1.69	0	0.0	6		
	13周期	69	1.5	1.62	0	1.0	5		71	1.5	1.72	0	1.0	6		
	14周期	69	2.9	1.88	0	4.0	6		70	2.4	1.94	0	2.0	6		
変化量	0周期	81	-0.1	0.99	-2	0.0	3	0.434	86	0.1	1.14	-3	0.0	3	0.453	0.281
	1周期	81	-1.8	1.72	-5	-2.0	2	<0.001	86	-3.2	1.76	-6	-4.0	2	<0.001	<0.001
	2周期	81	-1.8	1.63	-5	-2.0	2	<0.001	84	-3.5	1.60	-6	-4.0	2	<0.001	<0.001
	3周期	79	-1.9	1.29	-5	-2.0	1	<0.001	80	-2.6	1.89	-6	-3.0	2	<0.001	0.009
	4周期	78	-1.6	1.62	-5	-2.0	2	<0.001	80	-3.2	1.78	-6	-4.0	2	<0.001	<0.001
	5周期	76	-2.0	1.55	-5	-2.0	2	<0.001	79	-3.9	1.39	-6	-4.0	1	<0.001	<0.001
	6周期	75	-2.3	1.44	-5	-2.0	1	<0.001	79	-2.9	1.66	-6	-3.0	1	<0.001	0.011
	7周期	74	-2.2	1.51	-5	-2.0	2	<0.001	77	-3.5	1.55	-6	-4.0	2	<0.001	<0.001
	8周期	73	-2.3	1.43	-5	-3.0	1	<0.001	76	-4.0	1.05	-6	-4.0	-1	<0.001	<0.001
	9周期	73	-2.6	1.50	-5	-3.0	1	<0.001	73	-3.3	1.43	-6	-3.0	0	<0.001	0.004
	10周期	72	-2.3	1.49	-5	-2.0	1	<0.001	71	-3.4	1.74	-6	-4.0	1	<0.001	<0.001
	11周期	72	-2.5	1.27	-5	-2.5	1	<0.001	70	-3.7	1.39	-6	-4.0	0	<0.001	<0.001
	12周期	70	-2.6	1.45	-5	-3.0	1	<0.001	71	-3.1	1.68	-6	-3.0	1	<0.001	0.077
	13周期	69	-2.7	1.50	-5	-3.0	1	<0.001	71	-2.8	1.84	-6	-3.0	1	<0.001	0.780
	14周期	69	-1.3	1.68	-5	-1.0	2	<0.001	70	-1.8	1.92	-6	-1.5	1	<0.001	0.073

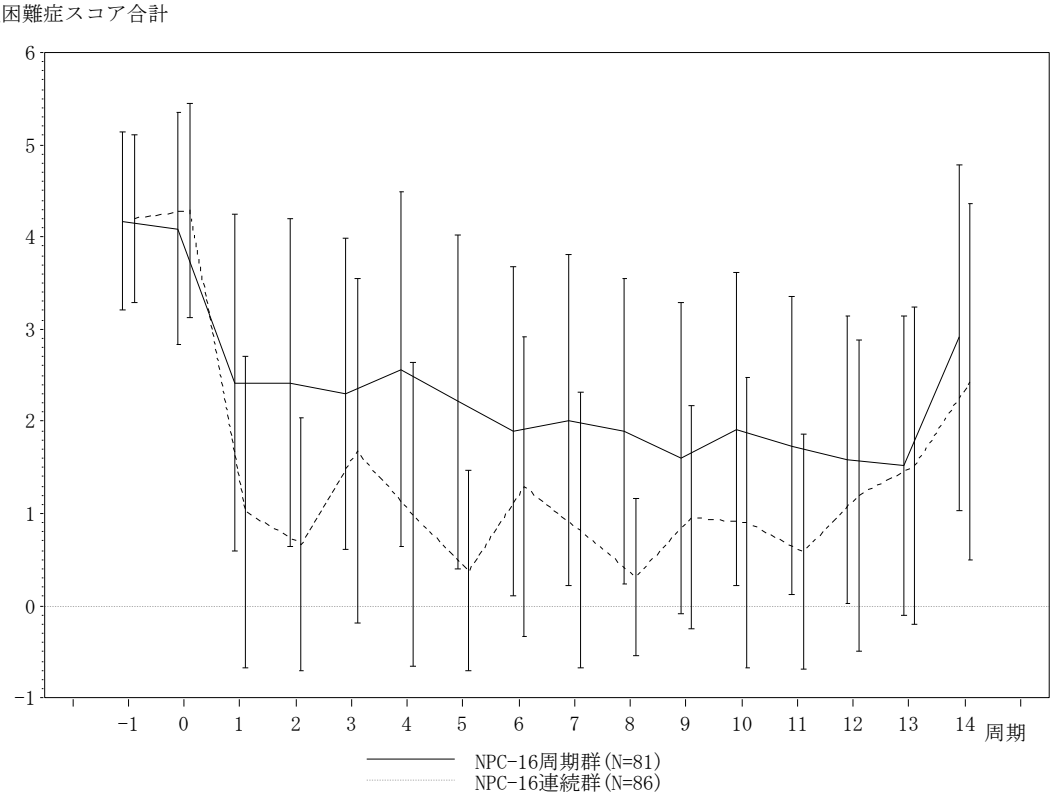


図 2.7.6.2-3　月経困難症スコア合計の 14 周期までの周期ごとの実測値の推移（平均±標準偏差）

2.7.6.2.3.2.1.4　月経困難症に対するVASのベースライン(-1周期)から3周期ごと(1～3、4～6、7～9、10～12周期）の変化量

月経困難症に対するVASの3周期ごと（1～3、4～6、7～9、10～12周期の平均値）の混合効果モデルによる推定値のベースラインからの変化量群間比較を表2.7.6.2-11に示し､周期ごとの実測値及び変化量を表2.7.6.2-12に、実測値の推移を図2.7.6.2-4に示した。

NPC-16周期群及びNPC-16連続群は、3周期ごとのいずれにおいても、ベースライン（-1周期）と比べ月経困難症に対するVASの有意な減少を示した（NPC-16周期群：1～3、4～6、7～9、10～12周期 P<0.001、NPC-16連続群：1～3、4～6、7～9、10～12周期 P<0.001)。

また、NPC-16周期群とNPC-16連続群との比較において、NPC-16連続群は、3周期ごとのいずれにおいても、NPC-16周期群より有意な減少を示した（1～3、4～6、7～9、10～12周期 P<0.001)。

以上より､月経困難症スコア合計とは異なるスケールにおいても､NPC-16周期群及びNPC-16連続群の月経困難症に対する効果は、約1年にわたり持続し、耐薬性は発現しないことが確認された。また、NPC-16連続群はNPC-16周期群と比べ、高い有効性が確認された。

表2.7.6.2-11　月経困難症に対するVASの3周期ごと（1～3、4～6、7～9、10～12周期の平均値）の混合効果モデルによる推定値のベースラインからの変化量群間比較

			観察周期（ベースラインからの変化量）			
線形混合モデル*統計量			1～3周期	4～6周期	7～9周期	10～12周期
NPC-16周期群	例数		81	78	74	72
	観察数		241	229	220	214
	推定値		-23.4	-28.7	-35.1	-36.4
	95%信頼区間	下限	-27.1	-32.4	-38.9	-40.2
		上限	-19.7	-24.9	-31.4	-32.6
	標準誤差		1.89	1.91	1.93	1.94
	群内比較	P値	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
NPC-16連続群	例数		86	80	77	71
	観察数		250	238	226	212
	推定値		-40.6	-42.8	-46.3	-44.3
	95%信頼区間	下限	-44.2	-46.5	-50.0	-48.1
		上限	-36.9	-39.1	-42.6	-40.6
	標準誤差		1.86	1.88	1.90	1.93
	群内比較	P値	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
群間差	推定値		17.2	14.1	11.1	8.0
	95%信頼区間	下限	12.9	9.8	6.7	3.5
		上限	21.5	18.5	15.6	12.5
	標準誤差		2.19	2.23	2.26	2.30
	P値		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

*：観察周期の評価値を応答変数、投与群、観察周期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした。
群間比較は変化量対比統計量のt検定。多重性調整は行っていない。

NPC-16 周期群及び NPC-16 連続群は、治験薬投与期間中のいずれの周期（1～13 周期）においても、ベースライン（-1 周期）と比べ月経困難症に対する VAS の有意な減少を示した（NPC-16 周期群：1～13 周期 P<0.001、NPC-16 連続群：1～13 周期 P<0.001）。なお、14 周期（投与終了後 1 周期）に効果の減弱が両群に認められたが、ベースラインに比べ有意な減少を示した（NPC-16 周期群 P<0.001、NPC-16 連続群 P<0.001）。

NPC-16 連続群は NPC-16 周期群と比べ、1、2、4、5、7、8、10 周期において、月経困難症に対する VAS の有意な減少を示した（1,2,4,5 周期 P<0.001、7 周期 P=0.029、8 周期 P<0.001、10 周期 P=0.026）。

表 2.7.6.2-12　月経困難症に対する VAS の 14 周期までの周期ごとの実測値及び変化量の要約統計量

	時点	NPC-16周期群							NPC-16連続群							群間比較
		例数	算術平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	1標本t検定	例数	算術平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	1標本t検定	t検定
実測値	-1周期	81	55.3	23.11	9	60.0	97		86	53.0	20.73	10	52.0	100		
	0周期	81	54.8	21.55	5	56.0	95		86	51.1	23.38	3	53.0	100		
	1周期	81	30.7	26.02	0	27.0	100		86	10.4	17.59	0	0.0	68		
	2周期	81	32.6	26.34	0	29.0	98		84	7.4	15.93	0	0.0	72		
	3周期	79	30.4	24.73	0	25.0	91		80	21.5	26.74	0	10.0	94		
	4周期	78	31.0	24.98	0	28.0	94		80	10.9	19.55	0	0.0	85		
	5周期	76	25.2	23.26	0	23.0	86		79	4.7	13.00	0	0.0	67		
	6周期	75	20.9	22.05	0	13.0	83		79	16.6	22.31	0	6.0	85		
	7周期	74	21.2	21.36	0	15.5	88		77	8.9	18.07	0	0.0	84		
	8周期	73	19.3	20.37	0	12.0	84		76	2.1	6.20	0	0.0	30		
	9周期	73	17.0	19.82	0	10.0	78		73	11.8	17.09	0	3.0	75		
	10周期	72	21.0	23.63	0	13.5	93		71	8.9	17.74	0	0.0	74		
	11周期	72	17.2	19.33	0	12.0	81		70	7.4	16.49	0	0.0	67		
	12周期	70	14.2	16.24	0	8.5	93		71	12.8	20.41	0	0.0	88		
	13周期	69	14.6	17.65	0	9.0	79		71	18.4	22.21	0	8.0	78		
	14周期	69	32.5	24.40	0	28.0	96		70	27.3	25.84	0	23.0	90		
変化量	0周期	81	-0.5	15.99	-43	-3.0	44	0.766	86	-1.9	22.32	-69	0.0	50	0.439	0.658
	1周期	81	-24.6	27.99	-80	-23.0	56	<0.001	86	-42.6	26.31	-93	-42.0	19	<0.001	<0.001
	2周期	81	-22.8	24.80	-96	-22.0	49	<0.001	84	-45.0	24.50	-100	-42.5	10	<0.001	<0.001
	3周期	79	-25.2	25.00	-96	-23.0	31	<0.001	80	-31.2	29.89	-90	-33.0	48	<0.001	0.172
	4周期	78	-24.3	27.31	-96	-23.0	36	<0.001	80	-41.8	27.89	-100	-42.5	48	<0.001	<0.001
	5周期	76	-30.0	26.24	-96	-28.5	16	<0.001	79	-48.0	24.58	-100	-47.0	10	<0.001	<0.001
	6周期	75	-34.3	25.86	-96	-31.0	9	<0.001	79	-36.2	27.43	-92	-35.0	25	<0.001	0.675
	7周期	74	-34.5	27.56	-96	-32.5	28	<0.001	77	-44.2	26.53	-100	-46.0	21	<0.001	0.029
	8周期	73	-36.4	28.77	-96	-32.0	34	<0.001	76	-51.4	21.46	-100	-52.0	-4	<0.001	<0.001
	9周期	73	-38.7	27.04	-96	-35.0	26	<0.001	73	-41.9	25.93	-100	-41.0	29	<0.001	0.468
	10周期	72	-34.5	28.35	-96	-33.0	28	<0.001	71	-44.8	26.81	-100	-45.0	20	<0.001	0.026
	11周期	72	-38.3	25.04	-96	-33.5	8	<0.001	70	-46.1	25.79	-100	-42.5	35	<0.001	0.068
	12周期	70	-41.1	25.63	-96	-43.0	17	<0.001	71	-40.9	27.59	-100	-38.0	25	<0.001	0.962
	13周期	69	-41.0	26.85	-96	-42.0	18	<0.001	71	-35.3	28.68	-100	-34.0	27	<0.001	0.227
	14周期	69	-23.1	29.27	-96	-21.0	50	<0.001	70	-26.3	28.29	-72	-26.0	39	<0.001	0.521

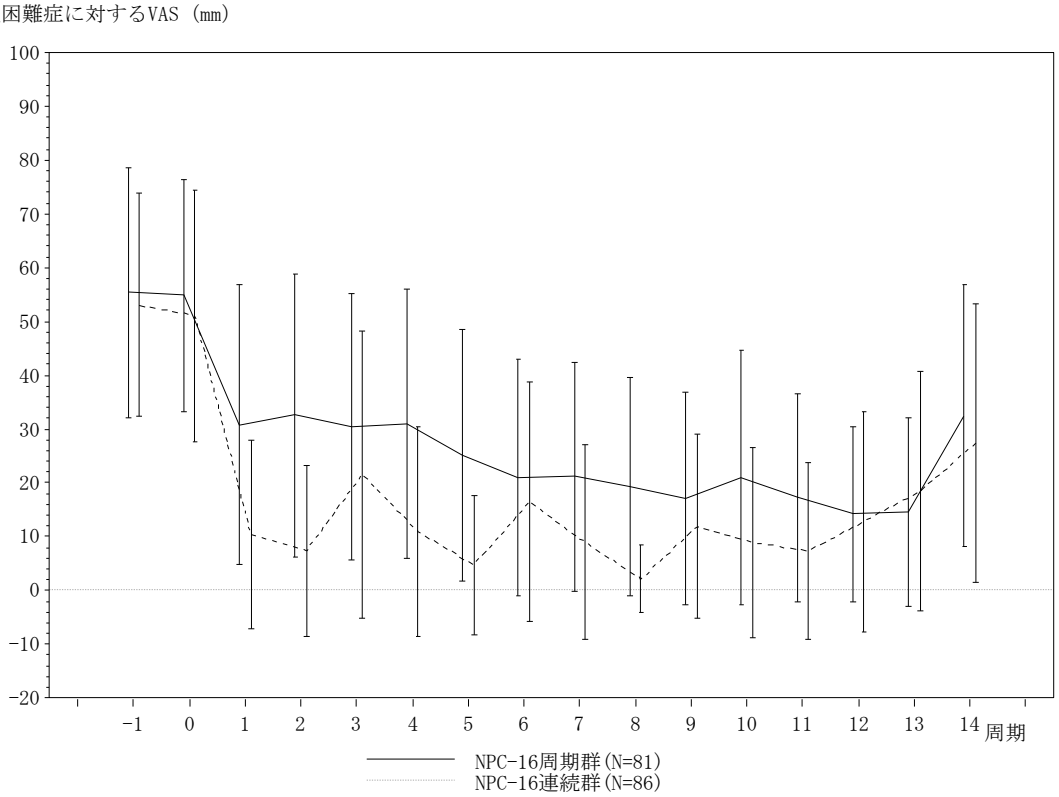


図 2.7.6.2-4　月経困難症に対する VAS の 14 周期までの周期ごとの実測値の推移（平均±標準偏差）

2.7.6.2.3.2.2　器質性月経困難症患者

[NPC-16 周期群とプラセボ群、NPC-16 連続群とプラセボ群の比較]

2.7.6.2.3.2.2.1　月経時以外の骨盤痛スコア合計のベースライン（-1 周期）から 3 周期（0～2 周期）までの変化量

NPC-16 周期群はプラセボ群と比べ、月経時以外の骨盤痛スコア合計の有意な変化を示さなかった。同様に、NPC-16 連続群はプラセボ群と比べ、月経時以外の骨盤痛スコア合計の有意な変化を示さなかった。

2.7.6.2.3.2.2.2　月経時以外の骨盤痛に対する VAS のベースライン（-1 周期）から 3 周期（0～2 周期）までの変化量

NPC-16 周期群はプラセボ群と比べ、月経時以外の骨盤痛に対する VAS の有意な減少(P=0.033)を示した。同様に、NPC-16 連続群はプラセボ群と比べ、月経時以外の骨盤痛に対する VAS の有意な減少（P=0.039）を示した。

2.7.6.2.3.2.2.3　ダグラス窩の硬結のベースライン（-2 周期）から 3 周期までの変化量

NPC-16 周期群はプラセボ群と比べ、ダグラス窩の硬結の有意な変化を示さなかった。同様に、NPC-16 連続群はプラセボ群と比べ、ダグラス窩の硬結の有意な変化を示さなかった。

2.7.6.2.3.2.2.4　子宮可動性の制限のベースライン（-2 周期）から 3 周期までの変化量

NPC-16 周期群はプラセボ群と比べ、子宮可動性の制限の有意な変化を示さなかった。同様に、NPC-16 連続群はプラセボ群と比べ、子宮可動性の制限の有意な変化を示さなかった。

2.7.6.2.3.2.2.5　卵巣チョコレート嚢胞の大きさのベースライン（-1 周期）から 3 周期までの変化比

NPC-16 周期群はプラセボ群と比べ、卵巣チョコレート嚢胞の大きさの有意な変化を示さなかった。同様に、NPC-16 連続群はプラセボ群と比べ、卵巣チョコレート嚢胞の大きさの有意な変化を示さなかった。

2.7.6.2.3.2.2.6　血清 CA125 濃度のベースライン（-2 周期）から 3 周期までの変化比

NPC-16 周期群はプラセボ群と比べ、血清 CA125 濃度の有意な低下を示した（P<0.001）。同様に、NPC-16 連続群はプラセボ群と比べ、血清 CA125 濃度の有意な低下を示した（P<0.001）。

[NPC-16 周期群と NPC-16 連続群の比較]

2.7.6.2.3.2.2.7　月経時以外の骨盤痛スコア合計のベースライン（-1 周期）から 3 周期ごと（0～2、3～5、6～8、9～11 周期）の変化量

NPC-16 周期群は、6～8 周期及び 9～11 周期において、ベースライン（-1 周期）と比べ月経時以外の骨盤痛スコア合計の有意な減少を示した（6～8 周期 P=0.003、9～11 周期 P<0.001）。NPC-16 連続群は、3～5 周期、6～8 周期及び 9～11 周期において、ベースラインと比べ月経時以外の骨盤痛スコア合計の有意な減少を示した（3～5 周期 P=0.017、6～8 周期 P<0.001、9～11 周期 P=0.034）。

月経時以外の骨盤痛スコア合計は、3 周期ごとのいずれにおいても、NPC-16 連続群と NPC-16 周期群の両群間で有意差を認めなかった。

2.7.6.2.3.2.2.8　月経時以外の骨盤痛に対する VAS のベースライン（-1 周期）から 3 周期ごと（0～2、3～5、6～8、9～11 周期）の変化量

NPC-16 周期群は、3 周期ごとのいずれにおいても、ベースライン（-1 周期）と比べ月経時以外の骨盤痛に対する VAS の有意な減少を示した（0～2 周期 P=0.007、3～5 周期 P<0.001、6～8 周期 P<0.001、9～11 周期 P<0.001）。同様に、NPC-16 連続群は、3 周期ごとのいずれにおいても、ベースラインと比べ月経時以外の骨盤痛に対する VAS の有意な減少を示した（0～2 周期 P=0.009、3～5 周期 P<0.001、6～8 周期 P<0.001、9～11 周期 P=0.002）。

月経時以外の骨盤痛に対する VAS は､3 周期ごとのいずれにおいても､NPC-16 連続群と NPC-16 周期群の両群間で有意差を認めなかった。

2.7.6.2.3.2.2.9　ダグラス窩の硬結の経時的変化

NPC-16 周期群は、いずれの周期においても、ベースライン（-2 周期）と比べダグラス窩の硬結の有意な改善を示した（3 周期 P=0.004、6,9,13 周期 P<0.001）。NPC-16 連続群は、9 周期及び 13 周期において、ベースラインと比べダグラス窩の硬結の有意な改善を示した（9 周期 P=0.002、13 周期 P=0.006）。

ダグラス窩の硬結はいずれの周期においても、NPC-16 連続群と NPC-16 周期群の両群間で有意差を認めなかった。

2.7.6.2.3.2.2.10　子宮可動性の制限の経時的変化

NPC-16 周期群は、いずれの周期においても、ベースライン（-2 周期）と比べ子宮可動性の制限の有意な改善を示した（3 周期 P=0.016、6,9,13 周期 P<0.001）。同様に、NPC-16 連続群は、いずれの周期においても、ベースラインと比べ子宮可動性の制限の有意な改善を示した（3 周期 P=0.023、6 周期 P=0.003、9,13 周期 P<0.001）。

子宮可動性の制限は、いずれの周期においても、NPC-16 連続群と NPC-16 周期群の両群間で有意差を認めなかった。

2.7.6.2.3.2.2.11　卵巣チョコレート嚢胞の大きさの経時的変化

NPC-16 周期群は、いずれの周期においても、ベースライン（-1 周期）と比べ卵巣チョコレート嚢胞の大きさの有意な縮小を示した(3 周期 P=0.040、6 周期 P=0.007、9,13 周期 P<0.001)。同様に、NPC-16 連続群は、いずれの周期においても、ベースラインと比べ卵巣チョコレート嚢胞の大きさの有意な縮小を示した（3 周期 P=0.018、6,9 周期 P=0.005、13 周期 P<0.001)。

卵巣チョコレート嚢胞の大きさは、いずれの周期においても、NPC-16 連続群と NPC-16 周期群の両群間で有意差を認めなかった。

2.7.6.2.3.2.2.12　血清 CA125 濃度の経時的変化

NPC-16 周期群は、いずれの周期においても、ベースライン（-2 周期）と比べ血清 CA125 濃度の有意な低下を示した（3,6,9 周期 P<0.001、13 周期 P=0.003)。同様に、NPC-16 連続群は、いずれの周期においても、ベースラインと比べ血清 CA125 濃度の有意な低下を示した(3,6,9,13 周期 P<0.001)。

血清 CA125 濃度は、3 周期において、NPC-16 連続群が NPC-16 周期群と比べ有意な低下を示した。

2.7.6.2.3.3　その他の解析

2.7.6.2.3.3.1　部分集団の検討

主要エンドポイントである月経困難症スコア合計のベースラインから 3 周期（1～3 周期）までの変化量に関して、部分集団による解析結果を表 2.7.6.2-13 に示した。いずれの層においても NPC-16 周期群及び NPC-16 連続群はプラセボ群に対して、月経困難症スコア合計の有意な減少を示した。

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

表 2.7.6.2-13　有効性の部分集団による解析　月経困難症スコア合計の変化量

層別項目	区分	投与群	1～3 周期変化量				P 値**
			例数	観察数	推定値*	標準誤差	
年齢	30 歳未満	NPC-16 周期群	39	115	-2.0	0.19	<0.001
		NPC-16 連続群	41	119	-3.0	0.18	<0.001
		プラセボ群	28	82	-0.9	0.21	－
	30 歳以上	NPC-16 周期群	42	126	-1.6	0.17	<0.001
		NPC-16 連続群	45	131	-3.1	0.16	<0.001
		プラセボ群	50	145	-0.8	0.16	－
体重	50.0kg 未満	NPC-16 周期群	22	65	-1.5	0.23	0.006
		NPC-16 連続群	28	79	-3.0	0.21	<0.001
		プラセボ群	24	72	-0.7	0.22	－
	50.0kg 以上	NPC-16 周期群	59	176	-1.9	0.15	<0.001
		NPC-16 連続群	58	171	-3.1	0.15	<0.001
		プラセボ群	54	155	-0.9	0.16	－
月経困難症の診断	器質性	NPC-16 周期群	40	120	-1.7	0.18	<0.001
		NPC-16 連続群	42	125	-3.3	0.17	<0.001
		プラセボ群	40	115	-0.9	0.18	－
	機能性	NPC-16 周期群	41	121	-1.9	0.18	<0.001
		NPC-16 連続群	44	125	-2.8	0.17	<0.001
		プラセボ群	38	112	-0.8	0.18	－
月経困難症スコア合計	3 点・4 点	NPC-16 周期群	48	143	-1.8	0.15	<0.001
		NPC-16 連続群	51	147	-2.6	0.14	<0.001
		プラセボ群	48	139	-0.6	0.15	－
	5 点・6 点	NPC-16 周期群	33	98	-1.9	0.20	0.006
		NPC-16 連続群	35	103	-3.8	0.19	<0.001
		プラセボ群	30	88	-1.2	0.20	－

*：観察周期の評価値を応答変数、投与群、観察周期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合モデルにより算出した。（主解析と同様）

**：プラセボと比較する 2 つの検定をシミュレーション法で多重調整した。

2.7.6.2.3.4　有効性の結論

(1) NPC-16 周期群及び NPC-16 連続群の月経困難症に対する有効性が、プラセボ対照二重盲検比較試験で検証された。

(2) NPC-16 周期群及び NPC-16 連続群の月経困難症改善効果は 13 周期にわたり持続し、13 周期時点での耐薬性は発現しないことが確認された。

(3) NPC-16 連続群は NPC-16 周期群に比べ、有意に高い効果を示すことが確認された。

2.7.6.2.4　安全性の評価

治験薬投与例 248 例（NPC-16 周期群：82 例、NPC-16 連続群：86 例、プラセボ群：80 例）を安全性解析対象例（SP）とし、評価した。

本治験では、プラセボ群においてはプラセボを 4 周期投与した後、NPC-16 の周期投与に移行している。そこで、NPC-16 投与時に発現した有害事象を集計するため、NPC-16 周期群の有害事象及び NPC-16 連続群の有害事象に加え、プラセボ群の NPC-16 周期投与移行後の有害事象を合わせて NPC-16 投与群とした。

2.7.6.2.4.1　有害事象

2.7.6.2.4.1.1　発現頻度の高い有害事象

(1) 有害事象

NPC-16 投与群において発現した有害事象(PT 別)発現例数の集計を表 2.7.6.2-14 に示した。

NPC-16 投与群における有害事象の発現率は、96.3%（232/241 例）であった。10%以上の高頻度で認められた有害事象は、不正子宮出血 78.0%（188/241 例)、希発月経 48.5%（117/241 例)、ウイルス性上気道感染 42.7%(103/241 例)、月経過多 23.7%(57/241 例)、下腹部痛 20.7%（50/241 例)、頭痛 18.7%（45/241 例)、無月経 11.6%（28/241 例)、悪心 11.6%（28/241 例）であった。

(2) 副作用

NPC-16 投与群において発現した副作用（PT 別）発現例数の集計を表 2.7.6.2-15 に示した。

NPC-16 投与群における副作用の発現率は、88.8%（214/241 例）であった。

10%以上の高頻度で認められた副作用は、不正子宮出血 77.6%(187/241 例)、希発月経 48.1%（116/241 例)、月経過多 23.7%(57/241 例)、下腹部痛 20.3%(49/241 例)、無月経 11.6%(28/241 例)、悪心 10.0%（24/241 例）であった。

表 2.7.6.2-14　NPC-16 投与群の有害事象発現率［全期間］

投与群		NPC-16投与群		
対象例数		241例		
器官分類(SOC)	基本語(PT)	件数	例数	%
総発現例数			232	96.3
血液およびリンパ系障害			9	3.7
	貧血	3	3	1.2
	鉄欠乏性貧血	5	5	2.1
	リンパ節炎	2	2	0.8
心臓障害			4	1.7
	動悸	6	4	1.7
耳および迷路障害			8	3.3
	難聴	1	1	0.4
	感音性難聴	1	1	0.4
	耳痛	1	1	0.4
	鼓膜穿孔	1	1	0.4
	回転性めまい	3	2	0.8
	突発性難聴	3	3	1.2
内分泌障害			1	0.4
	バセドウ病	1	1	0.4
眼障害			6	2.5
	アレルギー性結膜炎	3	3	1.2
	閃輝暗点	1	1	0.4
	結膜充血	2	2	0.8
胃腸障害			109	45.2
	腹部不快感	5	4	1.7
	腹部膨満	1	1	0.4
	腹痛	4	4	1.7
	下腹部痛	110	50	20.7
	上腹部痛	13	11	4.6
	潰瘍性大腸炎	1	1	0.4
	便秘	5	5	2.1
	齲歯	7	7	2.9
	下痢	4	4	1.7
	腸炎	2	2	0.8
	胃炎	5	5	2.1
	歯肉痛	1	1	0.4
	痔核	1	1	0.4
	口腔内潰瘍形成	1	1	0.4
	悪心	31	28	11.6
	口内炎	5	5	2.1
	埋伏歯	1	1	0.4
	歯痛	12	12	5.0
	嘔吐	6	5	2.1
一般・全身障害および投与部位の状態			13	5.4
	宿酔	1	1	0.4
	局所腫脹	1	1	0.4
	倦怠感	4	4	1.7
	浮腫	2	2	0.8
	発熱	7	6	2.5
	口渇	1	1	0.4
	腋窩痛	1	1	0.4
肝胆道系障害			2	0.8
	肝機能異常	1	1	0.4
	脂肪肝	1	1	0.4
免疫系障害			1	0.4
	過敏症	1	1	0.4

表 2.7.6.2-14　NPC-16 投与群の有害事象発現率［全期間］（続き）

投与群		NPC-16投与群		
対象例数		241例		
器官分類(SOC)	基本語(PT)	件数	例数	%
感染症および寄生虫症			130	53.9
	急性副鼻腔炎	2	2	0.8
	虫垂炎	1	1	0.4
	気管支炎	4	4	1.7
	慢性副鼻腔炎	1	1	0.4
	結膜炎	2	1	0.4
	膀胱炎	7	6	2.5
	サイトメガロウイルス感染	1	1	0.4
	蓄膿	1	1	0.4
	毛包炎	4	3	1.2
	せつ	1	1	0.4
	胃腸炎	12	11	4.6
	ウイルス性胃腸炎	3	3	1.2
	歯肉炎	1	1	0.4
	インフルエンザ	11	11	4.6
	ムンプス	1	1	0.4
	外耳炎	1	1	0.4
	中耳炎	3	3	1.2
	爪囲炎	1	1	0.4
	歯冠周囲炎	1	1	0.4
	歯周炎	1	1	0.4
	咽頭炎	6	5	2.1
	鼻炎	5	5	2.1
	副鼻腔炎	3	3	1.2
	扁桃炎	2	2	0.8
	上気道感染	2	2	0.8
	腟感染	2	2	0.8
	ウイルス性上気道感染	172	103	42.7
	外陰部炎	6	6	2.5
	外陰部腟カンジダ症	8	6	2.5
	感染性腸炎	2	2	0.8
	レンサ球菌感染	1	1	0.4
	細菌性扁桃炎	1	1	0.4
	口腔ヘルペス	3	3	1.2
	細菌性外陰腟炎	5	5	2.1
傷害、中毒および処置合併症			13	5.4
	足骨折	2	2	0.8
	靭帯捻挫	2	2	0.8
	肉離れ	1	1	0.4
	歯牙破折	1	1	0.4
	処置による疼痛	11	6	2.5
	剥離骨折	1	1	0.4

表 2.7.6.2-14　NPC-16 投与群の有害事象発現率［全期間］（続き）

投与群		NPC-16投与群		
対象例数		241例		
器官分類(SOC)	基本語(PT)	件数	例数	%
臨床検査			61	25.3
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	5	2.1
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5	5	2.1
	血中ビリルビン増加	1	1	0.4
	血中クレアチニン増加	1	1	0.4
	血中フィブリノゲン増加	2	2	0.8
	血中鉄減少	9	9	3.7
	血中鉄増加	2	2	0.8
	血中乳酸脱水素酵素増加	1	1	0.4
	血圧上昇	1	1	0.4
	血中トリグリセリド増加	2	2	0.8
	血中尿素減少	1	1	0.4
	フィブリンＤダイマー増加	1	1	0.4
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	7	7	2.9
	尿中ブドウ糖陽性	5	5	2.1
	ヘマトクリット減少	7	6	2.5
	ヘモグロビン減少	9	8	3.3
	プラスミノーゲン減少	1	1	0.4
	プラスミノーゲン増加	1	1	0.4
	プロテインＣ減少	1	1	0.4
	プロトロンビン時間延長	1	1	0.4
	赤血球数減少	1	1	0.4
	子宮頚部スミア異常	3	3	1.2
	体重増加	6	6	2.5
	白血球数減少	1	1	0.4
	白血球数増加	4	4	1.7
	血中リン減少	1	1	0.4
	アンチトロンビンＩＩＩ減少	1	1	0.4
	プロテインＳ減少	2	2	0.8
	血小板数増加	1	1	0.4
	尿中蛋白陽性	21	18	7.5
	血中アルカリホスファターゼ増加	2	2	0.8
代謝および栄養障害			1	0.4
	食欲亢進	1	1	0.4
筋骨格系および結合組織障害			31	12.9
	関節痛	2	2	0.8
	背部痛	19	17	7.1
	顎骨嚢胞	1	1	0.4
	筋肉痛	1	1	0.4
	頚部痛	6	6	2.5
	四肢痛	1	1	0.4
	変形性脊椎症	1	1	0.4
	腱鞘炎	1	1	0.4
	椎間板突出	2	2	0.8
	筋骨格硬直	3	2	0.8
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）			3	1.2
	脂肪腫	1	1	0.4
	子宮平滑筋腫	3	2	0.8

表 2.7.6.2-14　NPC-16 投与群の有害事象発現率［全期間］（続き）

投与群		NPC-16投与群		
対象例数		241例		
器官分類(SOC)	基本語(PT)	件数	例数	%
神経系障害			56	23.2
	浮動性めまい	3	3	1.2
	体位性めまい	2	2	0.8
	味覚異常	2	2	0.8
	頭痛	105	45	18.7
	感覚鈍麻	1	1	0.4
	意識消失	1	1	0.4
	片頭痛	2	1	0.4
	傾眠	1	1	0.4
	胸郭出口症候群	2	2	0.8
	視神経脊髄炎スペクトラム障害	1	1	0.4
精神障害			5	2.1
	うつ病	1	1	0.4
	不快気分	2	2	0.8
	易刺激性	1	1	0.4
	身体症状症	2	1	0.4
生殖系および乳房障害			205	85.1
	無月経	31	28	11.6
	乳房硬結	1	1	0.4
	乳房腫瘤	1	1	0.4
	乳房痛	1	1	0.4
	月経困難症	1	1	0.4
	子宮内膜症	16	13	5.4
	乳汁漏出症	1	1	0.4
	過少月経	11	10	4.1
	閉経期症状	1	1	0.4
	月経過多	102	57	23.7
	不正子宮出血	831	188	78.0
	希発月経	264	117	48.5
	卵巣嚢胞	6	6	2.5
	排卵痛	1	1	0.4
	頻発月経	3	2	0.8
	月経前症候群	1	1	0.4
	陰部そう痒症	2	2	0.8
	子宮ポリープ	1	1	0.4
	腟分泌物	2	2	0.8
	乳房不快感	5	5	2.1
	卵管留血症	2	1	0.4
	外陰腟そう痒症	8	7	2.9
呼吸器、胸郭および縦隔障害			16	6.6
	喘息	2	2	0.8
	咳嗽	2	2	0.8
	呼吸困難	1	1	0.4
	アレルギー性鼻炎	3	3	1.2
	口腔咽頭痛	10	9	3.7
皮膚および皮下組織障害			9	3.7
	ざ瘡	3	3	1.2
	アレルギー性皮膚炎	1	1	0.4
	湿疹	4	3	1.2
	蕁麻疹	2	2	0.8
血管障害			2	0.8
	ほてり	2	2	0.8

表 2.7.6.2-15　NPC-16 投与群の副作用発現率［全期間］

投与群		NPC-16投与群		
対象例数		241例		
器官分類(SOC)	基本語(PT)	件数	例数	%
総発現例数			214	88.8
血液およびリンパ系障害			8	3.3
	貧血	3	3	1.2
	鉄欠乏性貧血	5	5	2.1
心臓障害			3	1.2
	動悸	5	3	1.2
耳および迷路障害			3	1.2
	回転性めまい	2	2	0.8
	突発性難聴	1	1	0.4
眼障害			1	0.4
	閃輝暗点	1	1	0.4
胃腸障害			80	33.2
	腹部不快感	2	2	0.8
	腹痛	3	3	1.2
	下腹部痛	102	49	20.3
	上腹部痛	4	4	1.7
	便秘	4	4	1.7
	胃炎	1	1	0.4
	悪心	27	24	10.0
	嘔吐	5	4	1.7
一般・全身障害および投与部位の状態			5	2.1
	倦怠感	4	4	1.7
	浮腫	2	2	0.8
	口渇	1	1	0.4
臨床検査			26	10.8
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	2	0.8
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	2	0.8
	血中クレアチニン増加	1	1	0.4
	血中フィブリノゲン増加	2	2	0.8
	血中鉄減少	7	7	2.9
	血中乳酸脱水素酵素増加	1	1	0.4
	血圧上昇	1	1	0.4
	血中トリグリセリド増加	1	1	0.4
	フィブリンＤダイマー増加	1	1	0.4
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	3	1.2
	ヘマトクリット減少	7	6	2.5
	ヘモグロビン減少	9	8	3.3
	プラスミノーゲン減少	1	1	0.4
	プラスミノーゲン増加	1	1	0.4
	プロテインＣ減少	1	1	0.4
	プロトロンビン時間延長	1	1	0.4
	赤血球数減少	1	1	0.4
	体重増加	5	5	2.1
	アンチトロンビンＩＩＩ減少	1	1	0.4
	プロテインＳ減少	2	2	0.8
	血小板数増加	1	1	0.4
代謝および栄養障害			1	0.4
	食欲亢進	1	1	0.4
筋骨格系および結合組織障害			4	1.7
	背部痛	4	4	1.7
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）			2	0.8
	子宮平滑筋腫	2	2	0.8

表 2.7.6.2-15　NPC-16 投与群の副作用発現率［全期間］（続き）

投与群		NPC-16投与群		
対象例数		241例		
器官分類(SOC)	基本語(PT)	件数	例数	%
神経系障害			24	10.0
	浮動性めまい	2	2	0.8
	頭痛	46	20	8.3
	感覚鈍麻	1	1	0.4
	傾眠	1	1	0.4
精神障害			2	0.8
	不快気分	2	2	0.8
生殖系および乳房障害			202	83.8
	無月経	31	28	11.6
	乳房硬結	1	1	0.4
	乳房痛	1	1	0.4
	月経困難症	1	1	0.4
	乳汁漏出症	1	1	0.4
	過少月経	10	9	3.7
	月経過多	102	57	23.7
	不正子宮出血	825	187	77.6
	希発月経	261	116	48.1
	卵巣嚢胞	3	3	1.2
	頻発月経	3	2	0.8
	月経前症候群	1	1	0.4
	腟分泌物	1	1	0.4
	乳房不快感	5	5	2.1
呼吸器、胸郭および縦隔障害			1	0.4
	呼吸困難	1	1	0.4
皮膚および皮下組織障害			1	0.4
	ざ瘡	1	1	0.4
血管障害			2	0.8
	ほてり	2	2	0.8

2.7.6.2.4.1.2　NPC-16 周期群及び NPC-16 連続群とプラセボ群の有害事象の比較

(1) 有害事象

NPC-16 周期群及び NPC-16 連続群それぞれのプラセボ投与群との比較は、プラセボ投与期間及び NPC-16 連続群が 3 周期連続投与であることを考慮した投与 1～3 周期の期間で行った。投与 1～3 周期における NPC-16 周期群、NPC-16 連続群及びプラセボ群の有害事象発現率を表 2.7.5.2-16 に示した。

投与 1～3 周期において､プラセボ群に比べ NPC-16 周期群で有意に発現率が高い有害事象は、「不正子宮出血」であった｡プラセボ群に比べ NPC-16 連続群で有意に発現率が高い有害事象は、「不正子宮出血」、「希発月経」、「下腹部痛」、「月経過多」、「無月経」であった。

(2) 副作用

NPC-16 周期群及び NPC-16 連続群それぞれのプラセボ投与群との比較は、プラセボ投与期間及び NPC-16 連続群が 3 周期連続投与であることを考慮した投与 1～3 周期の期間で行った。投与 1～3 周期における NPC-16 周期群、NPC-16 連続群及びプラセボ群の副作用発現率を表 2.7.6.2-17 に示した。

投与 1～3 周期において、プラセボ群に比べ NPC-16 周期群で有意に発現率が高い副作用は、「不正子宮出血」であった。プラセボ群に比べ NPC-16 連続群で有意に発現率が高い副作用は、「不正子宮出血」、「希発月経」、「下腹部痛」、「月経過多」、「無月経」であった。

表 2.7.6.2-16　NPC-16 周期群、NPC-16 連続群及びプラセボ群の有害事象発現率

[投与 1～3 周期]

投与群	NPC-16周期群①			NPC-16連続群②			プラセボ群③			Fisherの直接確率法	
対象例数		82	例		86	例		80	例	①vs③	②vs③
器官分類(SOC) 基本語(PT)	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	p値	p値
総発現例数		64	78.0		85	98.8		51	63.8	0.057	<0.001
血液およびリンパ系障害		3	3.7		0	0.0		0	0.0	-	-
貧血	2	2	2.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0.497	-
リンパ節炎	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0	1.000	-
心臓障害		1	1.2		0	0.0		2	2.5	-	-
動悸	2	1	1.2	0	0	0.0	2	2	2.5	0.618	0.231
耳および迷路障害		1	1.2		2	2.3		0	0.0	-	-
回転性めまい	0	0	0.0	2	2	2.3	0	0	0.0	-	0.498
突発性難聴	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0	1.000	-
眼障害		0	0.0		0	0.0		1	1.3	-	-
眼瞼浮腫	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0.494	0.482
胃腸障害		19	23.2		31	36.0		20	25.0	-	-
腹部不快感	1	1	1.2	1	1	1.2	2	2	2.5	0.618	0.609
腹痛	0	0	0.0	1	1	1.2	1	1	1.3	0.494	1.000
下腹部痛	7	7	8.5	22	19	22.1	10	7	8.8	1.000	0.020
上腹部痛	1	1	1.2	1	1	1.2	1	1	1.3	1.000	1.000
齲歯	1	1	1.2	0	0	0.0	1	1	1.3	1.000	0.482
下痢	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0	1.000	-
胃炎	0	0	0.0	1	1	1.2	1	1	1.3	0.494	1.000
悪心	8	8	9.8	9	9	10.5	6	6	7.5	0.781	0.594
口内炎	0	0	0.0	1	1	1.2	2	2	2.5	0.242	0.609
歯痛	0	0	0.0	1	1	1.2	1	1	1.3	0.494	1.000
嘔吐	3	3	3.7	0	0	0.0	1	1	1.3	0.620	0.482
一般・全身障害および投与部位の状態		1	1.2		5	5.8		1	1.3	-	-
倦怠感	1	1	1.2	3	3	3.5	0	0	0.0	1.000	0.246
浮腫	1	1	1.2	1	1	1.2	0	0	0.0	1.000	1.000
末梢性浮腫	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0.494	0.482
発熱	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0	-	1.000
口渇	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0	-	1.000
感染症および寄生虫症		16	19.5		22	25.6		18	22.5	-	-
胃腸炎	2	2	2.4	1	1	1.2	0	0	0.0	0.497	1.000
ウイルス性胃腸炎	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0	-	1.000
膿痂疹	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0.494	0.482
爪囲炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0.494	0.482
咽頭炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0.494	0.482
鼻炎	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0	1.000	-
ウイルス性上気道感染	15	13	15.9	21	20	23.3	14	13	16.3	1.000	0.331
外陰部炎	2	2	2.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0.497	-
外陰部腟カンジダ症	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0.494	0.482
口腔ヘルペス	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0.494	0.482
傷害、中毒および処置合併症		0	0.0		0	0.0		4	5.0	-	-
節足動物刺傷	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0.494	0.482
足骨折	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0.494	0.482
裂傷	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0.494	0.482
外耳道損傷	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0.494	0.482
臨床検査		1	1.2		2	2.3		0	0.0	-	-
血圧上昇	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0	1.000	-
体重増加	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0	-	1.000
白血球数増加	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0	-	1.000
筋骨格系および結合組織障害		4	4.9		6	7.0		2	2.5	-	-
関節痛	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0.494	0.482
背部痛	3	3	3.7	4	4	4.7	1	1	1.3	0.620	0.369
頚部痛	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0	-	1.000
四肢痛	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0.494	0.482
変形性脊椎症	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0	1.000	-
腱鞘炎	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0	1.000	-
筋骨格硬直	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0	-	1.000
神経系障害		13	15.9		17	19.8		12	15.0	-	-
浮動性めまい	0	0	0.0	1	1	1.2	1	1	1.3	0.494	1.000
体位性めまい	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0.494	0.482
味覚異常	1	1	1.2	1	1	1.2	0	0	0.0	1.000	1.000
頭痛	14	11	13.4	20	15	17.4	12	9	11.3	0.812	0.278
感覚鈍麻	1	1	1.2	0	0	0.0	1	1	1.3	1.000	0.482
片頭痛	0	0	0.0	1	1	1.2	2	1	1.3	0.494	1.000
傾眠	0	0	0.0	0	0	0.0	2	2	2.5	0.242	0.231

表 2.7.6.2-16　NPC-16 周期群、NPC-16 連続群及びプラセボ群の有害事象発現率 [投与 1～3 周期]（続き）

投与群		NPC-16周期群①			NPC-16連続群②			プラセボ群③			Fisherの直接確率法	
対象例数		82		例	86		例	80		例	①vs③	②vs③
器官分類(SOC)	基本語(PT)	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	p値	p値
精神障害			2	2.4		1	1.2		2	2.5	-	-
	抑うつ気分	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0.494	0.482
	不快気分	1	1	1.2	1	1	1.2	0	0	0.0	1.000	1.000
	精神障害	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0.494	0.482
	身体症状症	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0	1.000	-
生殖系および乳房障害			46	56.1		82	95.3		23	28.8	-	-
	無月経	0	0	0.0	7	7	8.1	0	0	0.0	-	0.014
	乳房痛	0	0	0.0	1	1	1.2	1	1	1.3	0.494	1.000
	過少月経	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0	-	1.000
	月経過多	6	6	7.3	17	15	17.4	1	1	1.3	0.117	<0.001
	不正子宮出血	87	41	50.0	131	78	90.7	38	20	25.0	0.001	<0.001
	希発月経	8	8	9.8	51	51	59.3	5	4	5.0	0.370	<0.001
	卵巣嚢胞	1	1	1.2	0	0	0.0	1	1	1.3	1.000	0.482
	頻発月経	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0.494	0.482
	腟分泌物	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0	1.000	-
	乳房不快感	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0	1.000	-
	外陰腟そう痒症	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0	-	1.000
呼吸器、胸郭および縦隔障害			0	0.0		2	2.3		2	2.5	-	-
	アレルギー性鼻炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0.494	0.482
	口腔咽頭痛	0	0	0.0	2	2	2.3	1	1	1.3	0.494	1.000
皮膚および皮下組織障害			1	1.2		2	2.3		3	3.8	-	-
	ざ瘡	0	0	0.0	1	1	1.2	1	1	1.3	0.494	1.000
	接触皮膚炎	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0.494	0.482
	湿疹	1	1	1.2	1	1	1.2	0	0	0.0	1.000	1.000
	日光蕁麻疹	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0.494	0.482
血管障害			0	0.0		1	1.2		0	0.0	-	-
	ほてり	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0	-	1.000

表 2.7.6.2-17　NPC-16 周期群、NPC-16 連続群及びプラセボ群の副作用発現率

[投与 1～3 周期]

投与群		NPC-16周期群①			NPC-16連続群②			プラセボ群③			Fisherの直接確率法	
対象例数			82	例		86	例		80	例	①vs③	②vs③
器官分類(SOC)	基本語(PT)	件数	例数	%	件数	例数	%	件数	例数	%	p値	p値
総発現例数			55	67.1		84	97.7		40	50.0	0.038	<0.001
血液およびリンパ系障害			2	2.4		0	0.0		0	0.0	-	-
	貧血	2	2	2.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0.497	-
心臓障害			1	1.2		0	0.0		2	2.5	-	-
	動悸	2	1	1.2	0	0	0.0	2	2	2.5	0.618	0.231
耳および迷路障害			1	1.2		2	2.3		0	0.0	-	-
	回転性めまい	0	0	0.0	2	2	2.3	0	0	0.0	-	0.498
	突発性難聴	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0	1.000	-
眼障害			0	0.0		0	0.0		1	1.3	-	-
	眼瞼浮腫	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0.494	0.482
胃腸障害			18	22.0		29	33.7		15	18.8	-	-
	腹部不快感	1	1	1.2	1	1	1.2	1	1	1.3	1.000	1.000
	腹痛	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0	-	1.000
	下腹部痛	6	6	7.3	22	19	22.1	10	7	8.8	0.780	0.020
	上腹部痛	1	1	1.2	1	1	1.2	0	0	0.0	1.000	1.000
	胃炎	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0	-	1.000
	悪心	8	8	9.8	9	9	10.5	6	6	7.5	0.781	0.594
	嘔吐	3	3	3.7	0	0	0.0	1	1	1.3	0.620	0.482
一般・全身障害および投与部位の状態			1	1.2		4	4.7		1	1.3	-	-
	倦怠感	1	1	1.2	3	3	3.5	0	0	0.0	1.000	0.246
	浮腫	1	1	1.2	1	1	1.2	0	0	0.0	1.000	1.000
	末梢性浮腫	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0.494	0.482
	口渇	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0	-	1.000
臨床検査			1	1.2		1	1.2		0	0.0	-	-
	血圧上昇	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0	1.000	-
	体重増加	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0	-	1.000
筋骨格系および結合組織障害			1	1.2		2	2.3		0	0.0	-	-
	背部痛	1	1	1.2	2	2	2.3	0	0	0.0	1.000	0.498
神経系障害			9	11.0		10	11.6		8	10.0	-	-
	浮動性めまい	0	0	0.0	1	1	1.2	1	1	1.3	0.494	1.000
	体位性めまい	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0.494	0.482
	頭痛	11	8	9.8	12	9	10.5	6	4	5.0	0.370	0.252
	感覚鈍麻	1	1	1.2	0	0	0.0	1	1	1.3	1.000	0.482
	片頭痛	0	0	0.0	0	0	0.0	2	1	1.3	0.494	0.482
	傾眠	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0.494	0.482
精神障害			1	1.2		1	1.2		2	2.5	-	-
	抑うつ気分	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0.494	0.482
	不快気分	1	1	1.2	1	1	1.2	0	0	0.0	1.000	1.000
	精神障害	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0.494	0.482
生殖系および乳房障害			45	54.9		82	95.3		22	27.5	-	-
	無月経	0	0	0.0	7	7	8.1	0	0	0.0	-	0.014
	乳房痛	0	0	0.0	1	1	1.2	1	1	1.3	0.494	1.000
	過少月経	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0	-	1.000
	月経過多	6	6	7.3	17	15	17.4	1	1	1.3	0.117	<0.001
	不正子宮出血	87	41	50.0	131	78	90.7	38	20	25.0	0.001	<0.001
	希発月経	8	8	9.8	51	51	59.3	4	3	3.8	0.211	<0.001
	卵巣嚢胞	1	1	1.2	0	0	0.0	1	1	1.3	1.000	0.482
	頻発月経	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	1.3	0.494	0.482
	乳房不快感	1	1	1.2	0	0	0.0	0	0	0.0	1.000	-
皮膚および皮下組織障害			0	0.0		1	1.2		0	0.0	-	-
	ざ瘡	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0	-	1.000
血管障害			0	0.0		1	1.2		0	0.0	-	-
	ほてり	0	0	0.0	1	1	1.2	0	0	0.0	-	1.000

2.7.6.2.4.1.3　NPC-16 周期群と NPC-16 連続群の有害事象の比較

(1) 有害事象

全期間における NPC-16 周期群及び NPC-16 連続群の有害事象発現率を表 2.7.6.2-18 に示した。

全期間における有害事象の発現率は、NPC-16 周期群で 95.1%（78/82 例）、NPC-16 連続群で 98.8%（85/86 例）であり、NPC-16 周期群と NPC-16 連続群に有意差は認められなかった。

NPC-16 周期群に比べ NPC-16 連続群で有意に発現率が高い有害事象は、「不正子宮出血」、「希発月経」、「無月経」、「下腹部痛」であった。

(2) 副作用

全期間における NPC-16 周期群及び NPC-16 連続群の副作用発現率を表 2.7.6.2-19 に示した。

全期間における副作用の発現率は、NPC-16 周期群で 84.1%（69/82 例）、NPC-16 連続群で 98.8%（85/86 例）であり、NPC-16 周期群と NPC-16 連続群に有意差が認められた。

NPC-16 周期群に比べ NPC-16 連続群で有意に発現率が高い副作用は、「不正子宮出血」、「希発月経」、「無月経」、「下腹部痛」であった。

表 2.7.6.2-18　NPC-16 周期群及び NPC-16 連続群の有害事象発現率［全期間］

投与群		NPC-16周期群			NPC-16連続群			Fisherの
対象例数		82例			86例			直接確率法
器官分類(SOC)	基本語(PT)	件数	例数	%	件数	例数	%	p値
総発現例数			78	95.1		85	98.8	0.202
血液およびリンパ系障害			4	4.9		2	2.3	-
	貧血	2	2	2.4	0	0	0.0	0.237
	鉄欠乏性貧血	1	1	1.2	2	2	2.3	1.000
	リンパ節炎	2	2	2.4	0	0	0.0	0.237
心臓障害			1	1.2		2	2.3	-
	動悸	3	1	1.2	2	2	2.3	1.000
耳および迷路障害			3	3.7		3	3.5	-
	難聴	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
	鼓膜穿孔	1	1	1.2	0	0	0.0	0.488
	回転性めまい	0	0	0.0	3	2	2.3	0.497
	突発性難聴	2	2	2.4	1	1	1.2	0.614
内分泌障害			0	0.0		1	1.2	-
	バセドウ病	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
眼障害			2	2.4		1	1.2	-
	アレルギー性結膜炎	2	2	2.4	0	0	0.0	0.237
	結膜充血	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
胃腸障害			35	42.7		46	53.5	-
	腹部不快感	2	2	2.4	1	1	1.2	0.614
	腹部膨満	1	1	1.2	0	0	0.0	0.488
	腹痛	0	0	0.0	2	2	2.3	0.497
	下腹部痛	23	11	13.4	64	27	31.4	0.006
	上腹部痛	4	4	4.9	3	3	3.5	0.715
	潰瘍性大腸炎	1	1	1.2	0	0	0.0	0.488
	便秘	1	1	1.2	4	4	4.7	0.368
	齲歯	5	5	6.1	2	2	2.3	0.269
	下痢	2	2	2.4	1	1	1.2	0.614
	腸炎	2	2	2.4	0	0	0.0	0.237
	胃炎	2	2	2.4	2	2	2.3	1.000
	歯肉痛	1	1	1.2	0	0	0.0	0.488
	口腔内潰瘍形成	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
	悪心	15	13	15.9	12	11	12.8	0.661
	口内炎	2	2	2.4	3	3	3.5	1.000
	埋伏歯	1	1	1.2	0	0	0.0	0.488
	歯痛	3	3	3.7	4	4	4.7	1.000
	嘔吐	4	3	3.7	1	1	1.2	0.359
一般・全身障害および投与部位の状態			3	3.7		7	8.1	-
	宿酔	1	1	1.2	0	0	0.0	0.488
	局所腫脹	1	1	1.2	0	0	0.0	0.488
	倦怠感	1	1	1.2	3	3	3.5	0.621
	浮腫	1	1	1.2	1	1	1.2	1.000
	発熱	0	0	0.0	4	3	3.5	0.246
	口渇	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
	腋窩痛	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
肝胆道系障害			0	0.0		2	2.3	-
	肝機能異常	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
	脂肪肝	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
感染症および寄生虫症			49	59.8		44	51.2	-
	気管支炎	0	0	0.0	2	2	2.3	0.497
	結膜炎	2	1	1.2	0	0	0.0	0.488
	膀胱炎	3	3	3.7	1	1	1.2	0.359
	毛包炎	2	1	1.2	1	1	1.2	1.000
	せつ	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
	胃腸炎	6	5	6.1	5	5	5.8	1.000
	ウイルス性胃腸炎	1	1	1.2	1	1	1.2	1.000
	歯肉炎	1	1	1.2	0	0	0.0	0.488
	インフルエンザ	3	3	3.7	1	1	1.2	0.359
	ムンプス	1	1	1.2	0	0	0.0	0.488
	外耳炎	1	1	1.2	0	0	0.0	0.488
	中耳炎	1	1	1.2	0	0	0.0	0.488
	爪囲炎	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
	歯周炎	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
	咽頭炎	5	4	4.9	0	0	0.0	0.055
	鼻炎	2	2	2.4	3	3	3.5	1.000
	副鼻腔炎	3	3	3.7	0	0	0.0	0.114
	扁桃炎	0	0	0.0	2	2	2.3	0.497
	上気道感染	0	0	0.0	2	2	2.3	0.497
	ウイルス性上気道感染	64	39	47.6	63	37	43.0	0.642
	外陰部炎	3	3	3.7	2	2	2.3	0.676
	外陰部腟カンジダ症	4	3	3.7	4	3	3.5	1.000
	感染性腸炎	1	1	1.2	1	1	1.2	1.000
	レンサ球菌感染	1	1	1.2	0	0	0.0	0.488
	細菌性扁桃炎	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
	口腔ヘルペス	1	1	1.2	2	2	2.3	1.000
	細菌性外陰腟炎	3	3	3.7	1	1	1.2	0.359

表 2.7.6.2-18　NPC-16 周期群及び NPC-16 連続群の有害事象発現率［全期間］（続き）

投与群		NPC-16周期群			NPC-16連続群			Fisherの
対象例数		82例			86例			直接確率法
器官分類(SOC)	基本語(PT)	件数	例数	%	件数	例数	%	p値
傷害、中毒および処置合併症			5	6.1		4	4.7	-
	足骨折	0	0	0.0	2	2	2.3	0.497
	靱帯捻挫	1	1	1.2	1	1	1.2	1.000
	歯牙破折	1	1	1.2	0	0	0.0	0.488
	処置による疼痛	6	3	3.7	0	0	0.0	0.114
	剥離骨折	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
臨床検査			17	20.7		27	31.4	-
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	1	1.2	2	2	2.3	1.000
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	1	1.2	2	2	2.3	1.000
	血中ビリルビン増加	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
	血中クレアチニン増加	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
	血中フィブリノゲン増加	1	1	1.2	1	1	1.2	1.000
	血中鉄減少	3	3	3.7	3	3	3.5	1.000
	血中鉄増加	1	1	1.2	0	0	0.0	0.488
	血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
	血圧上昇	1	1	1.2	0	0	0.0	0.488
	血中トリグリセリド増加	1	1	1.2	1	1	1.2	1.000
	血中尿素減少	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
	フィブリンＤダイマー増加	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	1	1.2	3	3	3.5	0.621
	尿中ブドウ糖陽性	1	1	1.2	2	2	2.3	1.000
	ヘマトクリット減少	1	1	1.2	5	4	4.7	0.368
	ヘモグロビン減少	2	2	2.4	5	4	4.7	0.682
	プラスミノーゲン減少	1	1	1.2	0	0	0.0	0.488
	プラスミノーゲン増加	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
	プロテインＣ減少	1	1	1.2	0	0	0.0	0.488
	プロトロンビン時間延長	1	1	1.2	0	0	0.0	0.488
	赤血球数減少	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
	子宮頚部スミア異常	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
	体重増加	1	1	1.2	3	3	3.5	0.621
	白血球数減少	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
	白血球数増加	1	1	1.2	3	3	3.5	0.621
	血中リン減少	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
	アンチトロンビンＩＩＩ減少	1	1	1.2	0	0	0.0	0.488
	プロテインＳ減少	1	1	1.2	0	0	0.0	0.488
	血小板数増加	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
	尿中蛋白陽性	6	6	7.3	10	8	9.3	0.782
	血中アルカリホスファターゼ増加	1	1	1.2	0	0	0.0	0.488
筋骨格系および結合組織障害			8	9.8		15	17.4	-
	関節痛	0	0	0.0	2	2	2.3	0.497
	背部痛	4	4	4.9	10	9	10.5	0.249
	顎骨嚢胞	1	1	1.2	0	0	0.0	0.488
	筋肉痛	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
	頚部痛	1	1	1.2	3	3	3.5	0.621
	変形性脊椎症	1	1	1.2	0	0	0.0	0.488
	腱鞘炎	1	1	1.2	0	0	0.0	0.488
	椎間板突出	1	1	1.2	0	0	0.0	0.488
	筋骨格硬直	0	0	0.0	3	2	2.3	0.497
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）			0	0.0		3	3.5	-
	脂肪腫	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
	子宮平滑筋腫	0	0	0.0	3	2	2.3	0.497
神経系障害			19	23.2		24	27.9	-
	浮動性めまい	0	0	0.0	3	3	3.5	0.246
	体位性めまい	1	1	1.2	0	0	0.0	0.488
	味覚異常	1	1	1.2	1	1	1.2	1.000
	頭痛	39	16	19.5	48	20	23.3	0.578
	感覚鈍麻	1	1	1.2	0	0	0.0	0.488
	片頭痛	0	0	0.0	2	1	1.2	1.000
	視神経脊髄炎スペクトラム障害	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
精神障害			2	2.4		1	1.2	-
	不快気分	1	1	1.2	1	1	1.2	1.000
	身体症状症	2	1	1.2	0	0	0.0	0.488

表 2.7.6.2-18　NPC-16 周期群及び NPC-16 連続群の有害事象発現率［全期間］（続き）

投与群		NPC-16周期群			NPC-16連続群			Fisherの
対象例数		82例			86例			直接確率法
器官分類(SOC)	基本語(PT)	件数	例数	%	件数	例数	%	p値
生殖系および乳房障害			64	78.0		83	96.5	-
	無月経	2	1	1.2	29	27	31.4	<0.001
	乳房腫瘤	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
	乳房痛	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
	月経困難症	1	1	1.2	0	0	0.0	0.488
	子宮内膜症	7	6	7.3	8	6	7.0	1.000
	過少月経	2	2	2.4	7	6	7.0	0.278
	閉経期症状	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
	月経過多	30	16	19.5	48	28	32.6	0.079
	不正子宮出血	247	59	72.0	452	82	95.3	<0.001
	希発月経	29	20	24.4	205	74	86.0	<0.001
	卵巣嚢胞	2	2	2.4	1	1	1.2	0.614
	頻発月経	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
	月経前症候群	1	1	1.2	0	0	0.0	0.488
	陰部そう痒症	0	0	0.0	2	2	2.3	0.497
	子宮ポリープ	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
	腟分泌物	2	2	2.4	0	0	0.0	0.237
	乳房不快感	3	3	3.7	2	2	2.3	0.676
	卵管留血症	2	1	1.2	0	0	0.0	0.488
	外陰腟そう痒症	1	1	1.2	6	5	5.8	0.211
呼吸器、胸郭および縦隔障害			4	4.9		9	10.5	-
	喘息	1	1	1.2	1	1	1.2	1.000
	呼吸困難	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
	アレルギー性鼻炎	0	0	0.0	3	3	3.5	0.246
	口腔咽頭痛	3	3	3.7	6	5	5.8	0.720
皮膚および皮下組織障害			1	1.2		7	8.1	-
	ざ瘡	0	0	0.0	3	3	3.5	0.246
	湿疹	2	1	1.2	2	2	2.3	1.000
	蕁麻疹	0	0	0.0	2	2	2.3	0.497
血管障害			0	0.0		2	2.3	-
	ほてり	0	0	0.0	2	2	2.3	0.497

表 2.7.6.2-19　NPC-16 周期群及び NPC-16 連続群の副作用発現率［全期間］

投与群		NPC-16周期群			NPC-16連続群			Fisherの
対象例数		82例			86例			直接確率法
器官分類(SOC)	基本語(PT)	件数	例数	%	件数	例数	%	p値
総発現例数			69	84.1		85	98.8	<0.001
血液およびリンパ系障害			3	3.7		2	2.3	-
	貧血	2	2	2.4	0	0	0.0	0.237
	鉄欠乏性貧血	1	1	1.2	2	2	2.3	1.000
心臓障害			1	1.2		1	1.2	-
	動悸	3	1	1.2	1	1	1.2	1.000
耳および迷路障害			1	1.2		2	2.3	-
	回転性めまい	0	0	0.0	2	2	2.3	0.497
	突発性難聴	1	1	1.2	0	0	0.0	0.488
胃腸障害			22	26.8		40	46.5	-
	腹部不快感	1	1	1.2	1	1	1.2	1.000
	腹痛	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
	下腹部痛	22	10	12.2	60	27	31.4	0.003
	上腹部痛	2	2	2.4	2	2	2.3	1.000
	便秘	1	1	1.2	3	3	3.5	0.621
	胃炎	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
	悪心	12	10	12.2	11	10	11.6	1.000
	嘔吐	4	3	3.7	1	1	1.2	0.359
一般・全身障害および投与部位の状態			1	1.2		4	4.7	-
	倦怠感	1	1	1.2	3	3	3.5	0.621
	浮腫	1	1	1.2	1	1	1.2	1.000
	口渇	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
臨床検査			6	7.3		13	15.1	-
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
	血中クレアチニン増加	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
	血中フィブリノゲン増加	1	1	1.2	1	1	1.2	1.000
	血中鉄減少	1	1	1.2	3	3	3.5	0.621
	血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
	血圧上昇	1	1	1.2	0	0	0.0	0.488
	血中トリグリセリド増加	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
	フィブリンＤダイマー増加	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
	ヘマトクリット減少	1	1	1.2	5	4	4.7	0.368
	ヘモグロビン減少	2	2	2.4	5	4	4.7	0.682
	プラスミノーゲン減少	1	1	1.2	0	0	0.0	0.488
	プラスミノーゲン増加	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
	プロテインＣ減少	1	1	1.2	0	0	0.0	0.488
	プロトロンビン時間延長	1	1	1.2	0	0	0.0	0.488
	赤血球数減少	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
	体重増加	1	1	1.2	3	3	3.5	0.621
	アンチトロンビンＩＩＩ減少	1	1	1.2	0	0	0.0	0.488
	プロテインＳ減少	1	1	1.2	0	0	0.0	0.488
	血小板数増加	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
筋骨格系および結合組織障害			1	1.2		2	2.3	-
	背部痛	1	1	1.2	2	2	2.3	1.000
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）			0	0.0		2	2.3	-
	子宮平滑筋腫	0	0	0.0	2	2	2.3	0.497
神経系障害			9	11.0		13	15.1	-
	浮動性めまい	0	0	0.0	2	2	2.3	0.497
	頭痛	19	8	9.8	25	11	12.8	0.629
	感覚鈍麻	1	1	1.2	0	0	0.0	0.488
精神障害			1	1.2		1	1.2	-
	不快気分	1	1	1.2	1	1	1.2	1.000
生殖系および乳房障害			63	76.8		83	96.5	-
	無月経	2	1	1.2	29	27	31.4	<0.001
	乳房痛	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
	月経困難症	1	1	1.2	0	0	0.0	0.488
	過少月経	2	2	2.4	6	5	5.8	0.444
	月経過多	30	16	19.5	48	28	32.6	0.079
	不正子宮出血	247	59	72.0	450	82	95.3	<0.001
	希発月経	29	20	24.4	204	74	86.0	<0.001
	卵巣嚢胞	2	2	2.4	0	0	0.0	0.237
	頻発月経	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
	月経前症候群	1	1	1.2	0	0	0.0	0.488
	腟分泌物	1	1	1.2	0	0	0.0	0.488
	乳房不快感	3	3	3.7	2	2	2.3	0.676
呼吸器、胸郭および縦隔障害			0	0.0		1	1.2	-
	呼吸困難	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
皮膚および皮下組織障害			0	0.0		1	1.2	-
	ざ瘡	0	0	0.0	1	1	1.2	1.000
血管障害			0	0.0		2	2.3	-
	ほてり	0	0	0.0	2	2	2.3	0.497

2.7.6.2.4.1.4　NPC-16 周期群と NPC-16 連続群の重症度別有害事象の比較

(1) 有害事象

全期間における NPC-16 周期群及び NPC-16 連続群の有害事象の重症度別発現率を表 2.7.6.2-20 に示した。同一症例に複数回の有害事象が発現している場合は、最も程度の重い重症度に分類した。

全期間における重症度別有害事象は、NPC-16 周期群では、重度が 1.2%（1/82 例）、中等度が 9.8%（8/82 例）、軽度が 84.1%（69/82 例）であった。重度と判定された有害事象は感染性腸炎 1 例（1 件）であった。中等度と判定された有害事象で、発現率が 5%以上のものはなかった。NPC-16 連続群では、重度がなし、中等度が 16.3%（14/86 例）、軽度が 82.6%（71/86 例）であった。中等度と判定された有害事象で、発現率が 5%以上のものはなかった。

(2) 副作用

全期間における NPC-16 周期群及び NPC-16 連続群の副作用の重症度別発現率を表 2.7.6.2-21 に示した。同一症例に複数回の有害事象が発現している場合は、最も程度の重い重症度に分類した。

全期間における重症度別副作用は、NPC-16 周期群では、重度がなし、中等度が 2.4%（2/82 例）、軽度が 81.7%（67/82 例）であった。中等度と判定された副作用で、発現率が 5%以上のものはなかった。NPC-16 連続群では、重度がなし、中等度が 7.0%（6/86 例）、軽度が 91.9%（79/86 例）であった。中等度と判定された副作用で、発現率が 5%以上のものはなかった。

表 2.7.6.2-20　NPC-16 周期群及び NPC-16 連続群の有害事象の重症度別発現率［全期間］

投与群		NPC-16周期群			NPC-16連続群		
対象例数		82例			86例		
		軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
器官分類(SOC)	基本語(PT)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
総発現例数		69(84.1)	8(9.8)	1(1.2)	71(82.6)	14(16.3)	0(0.0)
血液およびリンパ系障害		4(4.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	0(0.0)
	貧血	2(2.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	鉄欠乏性貧血	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	0(0.0)
	リンパ節炎	2(2.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
心臓障害		1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	0(0.0)	0(0.0)
	動悸	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	0(0.0)	0(0.0)
耳および迷路障害		2(2.4)	1(1.2)	0(0.0)	3(3.5)	0(0.0)	0(0.0)
	難聴	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	鼓膜穿孔	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	回転性めまい	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	0(0.0)	0(0.0)
	突発性難聴	1(1.2)	1(1.2)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
内分泌障害		0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)
	バセドウ病	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)
眼障害		2(2.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	アレルギー性結膜炎	2(2.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	結膜充血	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
胃腸障害		31(37.8)	4(4.9)	0(0.0)	45(52.3)	1(1.2)	0(0.0)
	腹部不快感	2(2.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	腹部膨満	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	腹痛	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	0(0.0)	0(0.0)
	下腹部痛	11(13.4)	0(0.0)	0(0.0)	27(31.4)	0(0.0)	0(0.0)
	上腹部痛	4(4.9)	0(0.0)	0(0.0)	3(3.5)	0(0.0)	0(0.0)
	潰瘍性大腸炎	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	便秘	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	4(4.7)	0(0.0)	0(0.0)
	齲歯	3(3.7)	2(2.4)	0(0.0)	2(2.3)	0(0.0)	0(0.0)
	下痢	2(2.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	腸炎	2(2.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	胃炎	2(2.4)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	0(0.0)	0(0.0)
	歯肉痛	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	口腔内潰瘍形成	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	悪心	13(15.9)	0(0.0)	0(0.0)	10(11.6)	1(1.2)	0(0.0)
	口内炎	2(2.4)	0(0.0)	0(0.0)	3(3.5)	0(0.0)	0(0.0)
	埋伏歯	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	歯痛	3(3.7)	0(0.0)	0(0.0)	4(4.7)	0(0.0)	0(0.0)
	嘔吐	3(3.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		3(3.7)	0(0.0)	0(0.0)	6(7.0)	1(1.2)	0(0.0)
	宿酔	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	局所腫脹	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	倦怠感	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	3(3.5)	0(0.0)	0(0.0)
	浮腫	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	発熱	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	1(1.2)	0(0.0)
	口渇	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	腋窩痛	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
肝胆道系障害		0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	0(0.0)
	肝機能異常	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)
	脂肪肝	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)
感染症および寄生虫症		47(57.3)	1(1.2)	1(1.2)	42(48.8)	2(2.3)	0(0.0)
	気管支炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	0(0.0)	0(0.0)
	結膜炎	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	膀胱炎	3(3.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	毛包炎	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	せつ	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	胃腸炎	5(6.1)	0(0.0)	0(0.0)	4(4.7)	1(1.2)	0(0.0)
	ウイルス性胃腸炎	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	歯肉炎	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	インフルエンザ	3(3.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	ムンプス	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	外耳炎	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	中耳炎	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	爪囲炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	歯周炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	咽頭炎	4(4.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	鼻炎	2(2.4)	0(0.0)	0(0.0)	3(3.5)	0(0.0)	0(0.0)
	副鼻腔炎	3(3.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	扁桃炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	0(0.0)	0(0.0)
	上気道感染	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	0(0.0)	0(0.0)
	ウイルス性上気道感染	39(47.6)	0(0.0)	0(0.0)	37(43.0)	0(0.0)	0(0.0)
	外陰部炎	3(3.7)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	0(0.0)	0(0.0)
	外陰部腟カンジダ症	3(3.7)	0(0.0)	0(0.0)	3(3.5)	0(0.0)	0(0.0)
	感染性腸炎	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	レンサ球菌感染	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	細菌性扁桃炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)
	口腔ヘルペス	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	0(0.0)	0(0.0)
	細菌性外陰腟炎	2(2.4)	1(1.2)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)

表 2.7.6.2-20　NPC-16 周期群及び NPC-16 連続群の有害事象の重症度別発現率［全期間］（続き）

投与群		NPC-16周期群			NPC-16連続群		
対象例数		82例			86例		
		軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
器官分類(SOC)	基本語(PT)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
傷害、中毒および処置合併症		4(4.9)	1(1.2)	0(0.0)	2(2.3)	2(2.3)	0(0.0)
	足骨折	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	1(1.2)	0(0.0)
	靱帯捻挫	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)
	歯牙破折	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	処置による疼痛	2(2.4)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	剥離骨折	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
臨床検査		17(20.7)	0(0.0)	0(0.0)	24(27.9)	3(3.5)	0(0.0)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	1(1.2)	0(0.0)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	1(1.2)	0(0.0)
	血中ビリルビン増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	血中クレアチニン増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	血中フィブリノゲン増加	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	血中鉄減少	3(3.7)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	1(1.2)	0(0.0)
	血中鉄増加	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	血中乳酸脱水素酵素増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)
	血圧上昇	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	血中トリグリセリド増加	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	血中尿素減少	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	フィブリンＤダイマー増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	1(1.2)	0(0.0)
	尿中ブドウ糖陽性	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	0(0.0)	0(0.0)
	ヘマトクリット減少	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	3(3.5)	1(1.2)	0(0.0)
	ヘモグロビン減少	2(2.4)	0(0.0)	0(0.0)	3(3.5)	1(1.2)	0(0.0)
	プラスミノーゲン減少	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	プラスミノーゲン増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	プロテインＣ減少	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	プロトロンビン時間延長	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	赤血球数減少	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)
	子宮頚部スミア異常	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	体重増加	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	3(3.5)	0(0.0)	0(0.0)
	白血球数減少	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)
	白血球数増加	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	3(3.5)	0(0.0)	0(0.0)
	血中リン減少	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	アンチトロンビンＩＩＩ減少	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	プロテインＳ減少	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	血小板数増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	尿中蛋白陽性	6(7.3)	0(0.0)	0(0.0)	8(9.3)	0(0.0)	0(0.0)
	血中アルカリホスファターゼ増加	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
筋骨格系および結合組織障害		7(8.5)	1(1.2)	0(0.0)	15(17.4)	0(0.0)	0(0.0)
	関節痛	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	0(0.0)	0(0.0)
	背部痛	4(4.9)	0(0.0)	0(0.0)	9(10.5)	0(0.0)	0(0.0)
	顎骨嚢胞	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	筋肉痛	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	頚部痛	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	3(3.5)	0(0.0)	0(0.0)
	変形性脊椎症	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	腱鞘炎	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	椎間板突出	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	筋骨格硬直	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	0(0.0)	0(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(3.5)	0(0.0)	0(0.0)
	脂肪腫	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	子宮平滑筋腫	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	0(0.0)	0(0.0)
神経系障害		18(22.0)	1(1.2)	0(0.0)	23(26.7)	1(1.2)	0(0.0)
	浮動性めまい	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(3.5)	0(0.0)	0(0.0)
	体位性めまい	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	味覚異常	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	頭痛	15(18.3)	1(1.2)	0(0.0)	20(23.3)	0(0.0)	0(0.0)
	感覚鈍麻	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	片頭痛	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	視神経脊髄炎スペクトラム障害	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)
精神障害		2(2.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	不快気分	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	身体症状症	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 2.7.6.2-20　NPC-16 周期群及び NPC-16 連続群の有害事象の重症度別発現率［全期間］（続き）

投与群		NPC-16周期群			NPC-16連続群		
対象例数		82例			86例		
		軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
器官分類(SOC)	基本語(PT)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
生殖系および乳房障害		63(76.8)	1(1.2)	0(0.0)	80(93.0)	3(3.5)	0(0.0)
	無月経	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	27(31.4)	0(0.0)	0(0.0)
	乳房腫瘤	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	乳房痛	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	月経困難症	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	子宮内膜症	6(7.3)	0(0.0)	0(0.0)	5(5.8)	1(1.2)	0(0.0)
	過少月経	2(2.4)	0(0.0)	0(0.0)	6(7.0)	0(0.0)	0(0.0)
	閉経期症状	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	月経過多	16(19.5)	0(0.0)	0(0.0)	28(32.6)	0(0.0)	0(0.0)
	不正子宮出血	59(72.0)	0(0.0)	0(0.0)	79(91.9)	3(3.5)	0(0.0)
	希発月経	20(24.4)	0(0.0)	0(0.0)	74(86.0)	0(0.0)	0(0.0)
	卵巣嚢胞	2(2.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	頻発月経	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	月経前症候群	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	陰部そう痒症	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	0(0.0)	0(0.0)
	子宮ポリープ	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	膣分泌物	2(2.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	乳房不快感	3(3.7)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	0(0.0)	0(0.0)
	卵管留血症	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	外陰膣そう痒症	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	5(5.8)	0(0.0)	0(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		4(4.9)	0(0.0)	0(0.0)	9(10.5)	0(0.0)	0(0.0)
	喘息	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	呼吸困難	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	アレルギー性鼻炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(3.5)	0(0.0)	0(0.0)
	口腔咽頭痛	3(3.7)	0(0.0)	0(0.0)	5(5.8)	0(0.0)	0(0.0)
皮膚および皮下組織障害		1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	7(8.1)	0(0.0)	0(0.0)
	ざ瘡	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(3.5)	0(0.0)	0(0.0)
	湿疹	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	0(0.0)	0(0.0)
	蕁麻疹	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	0(0.0)	0(0.0)
血管障害		0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	0(0.0)	0(0.0)
	ほてり	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	0(0.0)	0(0.0)

表 2.7.6.2-21　NPC-16 周期群及び NPC-16 連続群の副作用の重症度別発現率[全期間]

投与群		NPC-16周期群			NPC-16連続群		
対象例数		82	例		86	例	
		軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度
器官分類(SOC)	基本語(PT)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
総発現例数		67(81.7)	2(2.4)	0(0.0)	79(91.9)	6(7.0)	0(0.0)
血液およびリンパ系障害		3(3.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	0(0.0)
	貧血	2(2.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	鉄欠乏性貧血	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	0(0.0)
心臓障害		1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	動悸	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
耳および迷路障害		1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	0(0.0)	0(0.0)
	回転性めまい	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	0(0.0)	0(0.0)
	突発性難聴	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
胃腸障害		22(26.8)	0(0.0)	0(0.0)	39(45.3)	1(1.2)	0(0.0)
	腹部不快感	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	腹痛	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	下腹部痛	10(12.2)	0(0.0)	0(0.0)	27(31.4)	0(0.0)	0(0.0)
	上腹部痛	2(2.4)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	0(0.0)	0(0.0)
	便秘	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	3(3.5)	0(0.0)	0(0.0)
	胃炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	悪心	10(12.2)	0(0.0)	0(0.0)	9(10.5)	1(1.2)	0(0.0)
	嘔吐	3(3.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	4(4.7)	0(0.0)	0(0.0)
	倦怠感	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	3(3.5)	0(0.0)	0(0.0)
	浮腫	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	口渇	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
臨床検査		6(7.3)	0(0.0)	0(0.0)	11(12.8)	2(2.3)	0(0.0)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)
	血中クレアチニン増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	血中フィブリノゲン増加	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	血中鉄減少	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	1(1.2)	0(0.0)
	血中乳酸脱水素酵素増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)
	血圧上昇	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	血中トリグリセリド増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	フィブリンＤダイマー増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)
	ヘマトクリット減少	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	3(3.5)	1(1.2)	0(0.0)
	ヘモグロビン減少	2(2.4)	0(0.0)	0(0.0)	3(3.5)	1(1.2)	0(0.0)
	プラスミノーゲン減少	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	プラスミノーゲン増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	プロテインＣ減少	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	プロトロンビン時間延長	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	赤血球数減少	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)
	体重増加	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	3(3.5)	0(0.0)	0(0.0)
	アンチトロンビンＩＩＩ減少	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	プロテインＳ減少	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	血小板数増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
筋骨格系および結合組織障害		1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	0(0.0)	0(0.0)
	背部痛	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	0(0.0)	0(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	0(0.0)	0(0.0)
	子宮平滑筋腫	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	0(0.0)	0(0.0)
神経系障害		8(9.8)	1(1.2)	0(0.0)	13(15.1)	0(0.0)	0(0.0)
	浮動性めまい	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	0(0.0)	0(0.0)
	頭痛	7(8.5)	1(1.2)	0(0.0)	11(12.8)	0(0.0)	0(0.0)
	感覚鈍麻	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
精神障害		1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	不快気分	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
生殖系および乳房障害		62(75.6)	1(1.2)	0(0.0)	80(93.0)	3(3.5)	0(0.0)
	無月経	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	27(31.4)	0(0.0)	0(0.0)
	乳房痛	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	月経困難症	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	過少月経	2(2.4)	0(0.0)	0(0.0)	5(5.8)	0(0.0)	0(0.0)
	月経過多	16(19.5)	0(0.0)	0(0.0)	28(32.6)	0(0.0)	0(0.0)
	不正子宮出血	59(72.0)	0(0.0)	0(0.0)	79(91.9)	3(3.5)	0(0.0)
	希発月経	20(24.4)	0(0.0)	0(0.0)	74(86.0)	0(0.0)	0(0.0)
	卵巣嚢胞	2(2.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	頻発月経	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	月経前症候群	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	腟分泌物	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	乳房不快感	3(3.7)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	0(0.0)	0(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	呼吸困難	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
皮膚および皮下組織障害		0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
	ざ瘡	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)
血管障害		0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	0(0.0)	0(0.0)
	ほてり	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.3)	0(0.0)	0(0.0)

2.7.6.2.4.1.5　NPC-16 周期群と NPC-16 連続群の有害事象発現率推移の比較

(1) 有害事象

NPC-16 周期群及び NPC-16 連続群における有害事象発現率の推移を表 2.7.6.2-22 及び表 2.7.6.2-23 に示した。

有害事象発現率の推移は、NPC-16 周期群では、投与 4 週間までが 61.0% (50/82 例)、投与 8 週間までが 37.0%(30/81 例)、投与 12 週間までが 42.5%(34/80 例)、投与 16 週間までが 48.1% (38/79 例)、投与 20 週間までが 39.7% (31/78 例)、投与 24 週間までが 35.1% (27/77 例)、投与 28 週間までが 51.4% (38/74 例)、投与 32 週間までが 42.5% (31/73 例)、投与 36 週間までが 37.0%(27/73 例)、投与 40 週間までが 37.0%(27/73 例)、投与 44 週間までが 33.3%(24/72 例)、投与 48 週間までが 42.3% (30/71 例)、投与 52 週間までが 37.1% (26/70 例)、投与 52 週間超が 100.0% (18/18 例) であった。投与 52 週間超については、治験薬投与終了後であるため、有害事象発現例数を対象例数として計算していることから、発現率は 100.0%となっている。投与 52 週超の発現率を除くと、投与開始後 4 週までが 61.0%で最も高く、その後、発現率は減少した。

NPC-16 連続群では、投与 4 週間までが 75.6% (65/86 例)、投与 8 週間までが 81.2% (69/85 例)、投与 12 週間までが 61.4% (51/83 例)、投与 16 週間までが 76.5% (62/81 例)、投与 20 週間までが 68.4%(54/79 例)、投与 24 週間までが 65.8%(52/79 例)、投与 28 週間までが 75.6% (59/78 例)、投与 32 週間までが 76.6% (59/77 例)、投与 36 週間までが 65.8% (50/76 例)、投与 40 週間までが 77.0% (57/74 例)、投与 44 週間までが 66.2% (47/71 例)、投与 48 週間までが 53.5%(38/71 例)、投与 52 週間までが 33.8%(24/71 例)、投与 52 週間超が 100.0%(29/29 例) であった。投与 52 週間超については、NPC-16 周期群と同様の理由で発現率は 100.0%となっている。投与 52 週超の発現率を除くと、投与開始後 8 週までが 81.2%で最も高く、その後、発現率は減少傾向を示した。

本剤で最も高頻度に発現した有害事象である不正子宮出血の発現率は、NPC-16 周期群では投与 1 周期に最も高く (41.5%)、それ以降は 20%前後で推移した。NPC-16 連続群では、投与 2、5、8、11 周期と 3 周期ごとに発現率が高くなっていた。これは 3 周期連続投与の投与 2 周期目に破綻出血が多く発現することが原因と考えられた。なお、投与 5、8、11 周期は投与 2 周期の発現率を上回ることはなかった。

周期投与において、その他の主な有害事象は、投与周期を重ねるにつれて上昇傾向を示すことはなかった。

連続投与において、希発月経の発現率は、投与 3、6、9、12 周期と 3 周期ごとに発現率が低くなっていた。無月経は、全体的に発現率が低く、希発月経のように明確ではないが、同様の傾向を示した。これらは休薬によって月経が発来したためである。その他の主な有害事象は、投与周期を重ねるにつれて上昇傾向を示すことはなかった。

また、発現率が 5%未満の有害事象で、投与周期を重ねるにつれて上昇傾向を示すものは、いずれの群においてもなかった。

以上より、本剤の長期投与により上昇傾向を示す有害事象はないことが確認された。

(2) 副作用

NPC-16 周期群及び NPC-16 連続群における副作用発現率の推移を表 2.7.6.2-24 及び表 2.7.6.2-25 に示した。

副作用発現率の推移は、NPC-16 周期群では、投与 4 週間までが 52.4% (43/82 例)、投与 8 週間までが 30.9%(25/81 例)、投与 12 週間までが 35.0%(28/80 例)、投与 16 週間までが 29.1% (23/79 例)、投与 20 週間までが 28.2% (22/78 例)、投与 24 週間までが 20.8% (16/77 例)、投与 28 週間までが 31.1% (23/74 例)、投与 32 週間までが 28.8% (21/73 例)、投与 36 週間までが 26.0%(19/73 例)、投与 40 週間までが 21.9%(16/73 例)、投与 44 週間までが 19.4%(14/72 例)、投与 48 週間までが 32.4% (23/71 例)、投与 52 週間までが 24.3% (17/70 例)、投与 52 週間超が 44.4% (8/18 例) であった。投与 52 週間超については、治験薬投与終了後であるため、有害事象発現例数を対象例数として計算していることから、発現率は 44.4%となっている。投与 52 週超の発現率を除くと、投与開始後 4 週までが 52.4%で最も高く、その後、発現率は減少した。

NPC-16 連続群では、投与 4 週間までが 74.4% (64/86 例)、投与 8 週間までが 75.3% (64/85 例)、投与 12 週間までが 51.8% (43/83 例)、投与 16 週間までが 65.4% (53/81 例)、投与 20 週間までが 64.6%(51/79 例)、投与 24 週間までが 55.7%(44/79 例)、投与 28 週間までが 69.2% (54/78 例)、投与 32 週間までが 70.1% (54/77 例)、投与 36 週間までが 44.7% (34/76 例)、投与 40 週間までが 64.9% (48/74 例)、投与 44 週間までが 66.2% (47/71 例)、投与 48 週間までが 45.1% (32/71 例)、投与 52 週間までが 23.9% (17/71 例)、投与 52 週間超が 37.9% (11/29 例) であった。投与 52 週間超については、NPC-16 周期群と同様の理由で発現率は 37.9%となっている。投与 52 週超の発現率を除くと、投与開始後 8 週までが 75.3%で最も高く、その後、発現率は減少傾向を示した。

本剤で最も高頻度に発現した副作用である不正子宮出血の発現率は、NPC-16 周期群では投与 1 周期に最も高く (41.5%)、それ以降は 20%前後で推移した。NPC-16 連続群では、投与 2、5、8、11 周期と 3 周期ごとに発現率が高くなっていた。これは 3 周期連続投与の投与 2 周期目に破綻出血が多く発現することが原因と考えられた。なお、投与 5、8、11 周期は投与 2 周期の発現率を上回ることはなかった。

周期投与において、その他の主な副作用は、投与周期を重ねるにつれて上昇傾向を示すことはなかった。

連続投与において、希発月経の発現率は、投与 3、6、9、12 周期と 3 周期ごとに発現率が低くなっていた。無月経は、全体的に発現率が低く、希発月経のように明確ではないが、同様の傾向を示した。これらは休薬によって月経が発来したためである。その他の主な副作用は、投与周期を重ねるにつれて上昇傾向を示すことはなかった。

また、発現率が 5%未満の副作用で、投与周期を重ねるにつれて上昇傾向を示すものは、いずれの群においてもなかった。

以上より、本剤の長期投与により上昇傾向を示す副作用はないことが確認された。

表 2.7.6.2-22　NPC-16 周期群における有害事象発現率の経時的推移

周期		1周期		2周期		3周期		4周期		5周期		6周期		7周期		8周期		9周期		10周期		11周期		12周期		13周期		13周期超	
投与期間		～4週間		～8週間		～12週間		～16週間		～20週間		～24週間		～28週間		～32週間		～36週間		～40週間		～44週間		～48週間		～52週間		52週間超	
対象例数		82例		81例		80例		79例		78例		77例		74例		73例		73例		73例		72例		71例		70例		18例	
器官分類(SOC)	基本語(PT)	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
総発現例数		50	61.0	30	37.0	34	42.5	38	48.1	31	39.7	27	35.1	38	51.4	31	42.5	27	37.0	27	37.0	24	33.3	30	42.3	26	37.1	18	100.0
血液およびリンパ系障害		2	2.4	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	貧血	1	1.2	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	鉄欠乏性貧血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	リンパ節炎	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
心臓障害		1	1.2	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0
	動悸	1	1.2	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0
耳および迷路障害		1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	鼓膜穿孔	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	突発性難聴	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
眼障害		0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	アレルギー性結膜炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
胃腸障害		15	18.3	3	3.7	4	5.0	6	7.6	5	6.4	5	6.5	4	5.4	1	1.4	4	5.5	5	6.8	2	2.8	7	9.9	3	4.3	1	5.6
	腹部不快感	1	1.2	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	腹部膨満	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.6
	下腹部痛	2	2.4	3	3.7	2	2.5	0	0.0	1	1.3	3	3.9	2	2.7	1	1.4	2	2.7	2	2.7	2	2.8	2	2.8	1	1.4	0	0.0
	上腹部痛	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.4	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	潰瘍性大腸炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0
	便秘	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	齲歯	1	1.2	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.8	0	0.0	0	0.0
	下痢	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	腸炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.8	0	0.0	0	0.0
	胃炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0
	歯肉痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	悪心	7	8.5	0	0.0	1	1.3	2	2.5	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	1	1.4	2	2.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	口内炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	埋伏歯	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	歯痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.9	0	0.0
	嘔吐	3	3.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態		1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	宿酔	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	局所腫脹	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	倦怠感	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	浮腫	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
感染症および寄生虫症		8	9.8	5	6.2	7	8.8	8	10.1	8	10.3	8	10.4	13	17.6	11	15.1	8	11.0	6	8.2	5	6.9	7	9.9	6	8.6	1	5.6
	結膜炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	膀胱炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	毛包炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0
	胃腸炎	2	2.4	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.4	1	1.4	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	ウイルス性胃腸炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	歯肉炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	インフルエンザ	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	ムンプス	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0
	外耳炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	中耳炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	咽頭炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.7	2	2.7	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	鼻炎	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0
	副鼻腔炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0
	ウイルス性上気道感染	4	4.9	5	6.2	6	7.5	6	7.6	5	6.4	5	6.5	7	9.5	5	6.8	6	8.2	3	4.1	4	5.6	3	4.2	3	4.3	1	5.6
	外陰部炎	2	2.4	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	外陰部膣カンジダ症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.9	0	0.0
	感染性腸炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0
	レンサ球菌感染	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0
	口腔ヘルペス	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	細菌性外陰膣炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

表 2.7.6.2-22　NPC-16 周期群における有害事象発現率の経時的推移（続き）

周期		1周期		2周期		3周期		4周期		5周期		6周期		7周期		8周期		9周期		10周期		11周期		12周期		13周期		13周期超	
投与期間		～4週間		～8週間		～12週間		～16週間		～20週間		～24週間		～28週間		～32週間		～36週間		～40週間		～44週間		～48週間		～52週間		52週間超	
対象例数		82例		81例		80例		79例		78例		77例		74例		73例		73例		73例		72例		71例		70例		18例	
器官分類(SOC)	基本語(PT)	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
総発現例数		50	61.0	30	37.0	34	42.5	38	48.1	31	39.7	27	35.1	38	51.4	31	42.5	27	37.0	27	37.0	24	33.3	30	42.3	26	37.1	18	100.0
傷害、中毒および処置合併症		0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	3	3.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	1	1.4	0	0.0	0	0.0	1	5.6
	靭帯捻挫	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	歯牙破折	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	処置による疼痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	1	1.4	0	0.0	0	0.0	1	5.6
臨床検査		0	0.0	1	1.2	0	0.0	8	10.1	0	0.0	2	2.6	1	1.4	0	0.0	0	0.0	2	2.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	4	22.2
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.6
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.6
	血中フィブリノゲン増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.6
	血中鉄減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	3.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	血中鉄増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	血圧上昇	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	血中トリグリセリド増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.6
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.6
	尿中ブドウ糖陽性	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	ヘマトクリット減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	ヘモグロビン減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	プラスミノーゲン減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	プロテインＣ減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	プロトロンビン時間延長	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	体重増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	白血球数増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	アンチトロンビンＩＩＩ減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	プロテインＳ減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	尿中蛋白陽性	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	1	1.3	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	11.1
	血中アルカリホスファターゼ増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.6
筋骨格系および結合組織障害		4	4.9	1	1.2	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	2	2.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	背部痛	2	2.4	1	1.2	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	頸骨嚢胞	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	頚部痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	変形性脊椎症	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	腱鞘炎	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	椎間板突出	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
神経系障害		5	6.1	6	7.4	5	6.3	0	0.0	2	2.6	3	3.9	2	2.7	1	1.4	3	4.1	2	2.7	3	4.2	1	1.4	2	2.9	2	11.1
	体位性めまい	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.6
	味覚異常	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	頭痛	4	4.9	6	7.4	4	5.0	0	0.0	2	2.6	3	3.9	2	2.7	1	1.4	3	4.1	2	2.7	3	4.2	1	1.4	2	2.9	1	5.6
	感覚鈍麻	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
精神障害		2	2.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0
	不快気分	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	身体症状症	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0
生殖系および乳房障害		36	43.9	22	27.2	22	27.5	22	27.8	21	26.9	14	18.2	21	28.4	20	27.4	16	21.9	14	19.2	14	19.4	21	29.6	16	22.9	9	50.0
	無月経	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	月経困難症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	子宮内膜症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	4	5.1	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.6
	過少月経	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	月経過多	2	2.4	2	2.5	2	2.5	3	3.8	3	3.8	2	2.6	0	0.0	2	2.7	4	5.5	2	2.7	2	2.8	2	2.8	3	4.3	1	5.6
	不正子宮出血	34	41.5	18	22.2	19	23.8	18	22.8	14	17.9	10	13.0	17	23.0	18	24.7	11	15.1	11	15.1	13	18.1	18	25.4	13	18.6	5	27.8
	希発月経	4	4.9	4	4.9	0	0.0	0	0.0	4	5.1	3	3.9	1	1.4	2	2.7	2	2.7	1	1.4	2	2.8	4	5.6	0	0.0	2	11.1
	卵巣嚢胞	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	月経前症候群	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	腟分泌物	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0
	乳房不快感	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	卵管留血症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.6
	外陰腟そう痒症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	2	2.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	喘息	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	口腔咽頭痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害		0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0
	湿疹	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0

表 2.7.6.2-23　NPC-16 連続群における有害事象発現率の経時的推移

周期		1周期		2周期		3周期		4周期		5周期		6周期		7周期		8周期		9周期		10周期		11周期		12周期		13周期		13周期超	
投与期間		～4週間		～8週間		～12週間		～16週間		～20週間		～24週間		～28週間		～32週間		～36週間		～40週間		～44週間		～48週間		～52週間		52週間超	
対象例数		86例		85例		83例		81例		79例		79例		78例		77例		76例		74例		71例		71例		71例		29例	
器官分類(SOC)　基本語(PT)		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
総発現例数		65	75.6	69	81.2	51	61.4	62	76.5	54	68.4	52	65.8	59	75.6	59	76.6	50	65.8	57	77.0	47	66.2	38	53.5	24	33.8	29	100.0
血液およびリンパ系障害		0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	鉄欠乏性貧血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
心臓障害		0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	動悸	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
耳および迷路障害		1	1.2	0	0.0	1	1.2	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	難聴	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	回転性めまい	1	1.2	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	突発性難聴	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
内分泌障害		0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	バセドウ病	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
眼障害		0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	結膜充血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
胃腸障害		15	17.4	9	10.6	12	14.5	3	3.7	11	13.9	4	5.1	3	3.8	8	10.4	8	10.5	5	6.8	5	7.0	5	7.0	3	4.2	3	10.3
	腹部不快感	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	腹痛	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.4
	下腹部痛	7	8.1	5	5.9	10	12.0	1	1.2	8	10.1	1	1.3	1	1.3	7	9.1	5	6.6	3	4.1	5	7.0	5	7.0	2	2.8	2	6.9
	上腹部痛	0	0.0	0	0.0	1	1.2	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	便秘	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	齲歯	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	下痢	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.4
	胃炎	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	口腔内潰瘍形成	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	悪心	6	7.0	3	3.5	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	口内炎	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0
	歯痛	0	0.0	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.4	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0
	嘔吐	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態		1	1.2	2	2.4	2	2.4	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	1	1.3	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	倦怠感	0	0.0	2	2.4	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	浮腫	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	発熱	0	0.0	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	口渇	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	腫瘤痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
肝胆道系障害		0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.4
	肝機能異常	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	脂肪肝	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.4
感染症および寄生虫症		8	9.3	8	9.4	7	8.4	4	4.9	4	5.1	8	10.1	9	11.5	5	6.5	12	15.8	5	6.8	3	4.2	5	7.0	4	5.6	8	27.6
	気管支炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	1	1.4	0	0.0
	膀胱炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	毛包炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	せつ	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0
	胃腸炎	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	2	2.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.4
	ウイルス性胃腸炎	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	インフルエンザ	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	爪囲炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	歯周炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	鼻炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.2	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	扁桃炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.2	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	上気道感染	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.4
	ウイルス性上気道感染	7	8.1	7	8.2	7	8.4	0	0.0	3	3.8	4	5.1	6	7.7	4	5.2	9	11.8	2	2.7	3	4.2	3	4.2	2	2.8	5	17.2
	外陰部炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	外陰部腟カンジダ症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.4
	感染性腸炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	細菌性扁桃炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0
	口腔ヘルペス	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	細菌性外陰腟炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

表 2.7.6.2-23　NPC-16 連続群における有害事象発現率の経時的推移（続き）

周期		1周期		2周期		3周期		4周期		5周期		6周期		7周期		8周期		9周期		10周期		11周期		12周期		13周期		13周期超	
投与期間		～4週間		～8週間		～12週間		～16週間		～20週間		～24週間		～28週間		～32週間		～36週間		～40週間		～44週間		～48週間		～52週間		52週間超	
対象例数		86例		85例		83例		81例		79例		79例		78例		77例		76例		74例		71例		71例		71例		29例	
器官分類(SOC)　基本語(PT)		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
総発現例数		65	75.6	69	81.2	51	61.4	62	76.5	54	68.4	52	65.8	59	75.6	59	76.6	50	65.8	57	77.0	47	66.2	38	53.5	24	33.8	29	100.0
傷害、中毒および処置合併症		0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.2	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.4
	足骨折	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.4
	靭帯捻挫	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	剥離骨折	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
臨床検査		0	0.0	2	2.4	0	0.0	10	12.3	0	0.0	2	2.5	5	6.4	2	2.6	2	2.6	3	4.1	0	0.0	1	1.4	0	0.0	8	27.6
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.4
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.4
	血中ビリルビン増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.4
	血中クレアチニン増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	血中フィブリノゲン増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	血中鉄減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	血中乳酸脱水素酵素増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.4
	血中トリグリセリド増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	血中尿素減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	フィブリンＤダイマー増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.4
	尿中ブドウ糖陽性	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.4
	ヘマトクリット減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	4	4.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	ヘモグロビン減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	4	4.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	プラスミノーゲン増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	赤血球数減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	子宮頚部スミア異常	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	体重増加	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0
	白血球数減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	白血球数増加	0	0.0	1	1.2	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	血中リン減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	血小板数増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.4
	尿中蛋白陽性	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	3.7	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	4	13.8
筋骨格系および結合組織障害		3	3.5	2	2.4	1	1.2	1	1.2	1	1.3	2	2.5	1	1.3	1	1.3	1	1.3	1	1.4	2	2.8	0	0.0	1	1.4	2	6.9
	関節痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.2	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	背部痛	2	2.3	1	1.2	1	1.2	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	1	1.3	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	6.9
	筋肉痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	頚部痛	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	筋骨格硬直	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.4
	脂肪腫	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	子宮平滑筋腫	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.4
神経系障害		7	8.1	7	8.2	7	8.4	4	4.9	2	2.5	8	10.1	1	1.3	3	3.9	1	1.3	1	1.4	2	2.8	2	2.8	1	1.4	2	6.9
	浮動性めまい	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.4
	味覚異常	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	頭痛	6	7.0	7	8.2	6	7.2	4	4.9	2	2.5	5	6.3	1	1.3	3	3.9	1	1.3	1	1.4	2	2.8	2	2.8	1	1.4	1	3.4
	片頭痛	0	0.0	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	視神経脊髄炎スペクトラム障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
精神障害		1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	不快気分	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

表 2.7.6.2-23　NPC-16 連続群における有害事象発現率の経時的推移（続き）

周期	1周期		2周期		3周期		4周期		5周期		6周期		7周期		8周期		9周期		10周期		11周期		12周期		13周期		13周期超	
投与期間	～4週間		～8週間		～12週間		～16週間		～20週間		～24週間		～28週間		～32週間		～36週間		～40週間		～44週間		～48週間		～52週間		52週間超	
対象例数	86例		85例		83例		81例		79例		79例		78例		77例		76例		74例		71例		71例		71例		29例	
器官分類(SOC)　基本語(PT)	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
総発現例数	65	75.6	69	81.2	51	61.4	62	76.5	54	68.4	52	65.8	59	75.6	59	76.6	50	65.8	57	77.0	47	66.2	38	53.5	24	33.8	29	100.0
生殖系および乳房障害	59	68.6	61	71.8	33	39.8	52	64.2	51	64.6	42	53.2	53	67.9	52	67.5	37	48.7	47	63.5	44	62.0	30	42.3	17	23.9	11	37.9
無月経	5	5.8	2	2.4	0	0.0	3	3.7	3	3.8	2	2.5	6	7.7	2	2.6	1	1.3	5	6.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
乳房腫瘤	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0
乳房痛	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
子宮内膜症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	2	2.6	1	1.3	0	0.0	2	2.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
過少月経	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	4	5.3	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0
閉経期症状	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.4
月経過多	7	8.1	6	7.1	4	4.8	7	8.6	3	3.8	4	5.1	5	6.4	3	3.9	2	2.6	3	4.1	1	1.4	0	0.0	2	2.8	1	3.4
不正子宮出血	41	47.7	53	62.4	28	33.7	23	28.4	37	46.8	35	44.3	22	28.2	41	53.2	27	35.5	16	21.6	39	54.9	26	36.6	12	16.9	5	17.2
希発月経	22	25.6	24	28.2	5	6.0	30	37.0	16	20.3	6	7.6	33	42.3	11	14.3	4	5.3	28	37.8	14	19.7	4	5.6	2	2.8	6	20.7
卵巣嚢胞	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
頻発月経	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
陰部そう痒症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
子宮ポリープ	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
乳房不快感	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
外陰腟そう痒症	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	2	2.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0.0	2	2.4	0	0.0	3	3.7	0	0.0	1	1.3	0	0.0	2	2.6	0	0.0	1	1.4	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0
喘息	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0
呼吸困難	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
アレルギー性鼻炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.4	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0
口腔咽頭痛	0	0.0	2	2.4	0	0.0	3	3.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	1	1.2	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	6.9
ざ瘡	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	6.9
湿疹	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
蕁麻疹	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血管障害	1	1.2	0	0.0	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ほてり	1	1.2	0	0.0	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

表 2.7.6.2-24　NPC-16 周期群における副作用発現率の経時的推移

周期	1周期		2周期		3周期		4周期		5周期		6周期		7周期		8周期		9周期		10周期		11周期		12周期		13周期		13周期超	
投与期間	～4週間		～8週間		～12週間		～16週間		～20週間		～24週間		～28週間		～32週間		～36週間		～40週間		～44週間		～48週間		～52週間		52週間超	
対象例数	82例		81例		80例		79例		78例		77例		74例		73例		73例		73例		72例		71例		70例		18例	
器官分類(SOC) 基本語(PT)	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
総発現例数	43	52.4	25	30.9	28	35.0	23	29.1	22	28.2	16	20.8	23	31.1	21	28.8	19	26.0	16	21.9	14	19.4	23	32.4	17	24.3	8	44.4
血液およびリンパ系障害	1	1.2	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
貧血	1	1.2	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
鉄欠乏性貧血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
心臓障害	1	1.2	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0
動悸	1	1.2	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0
耳および迷路障害	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
突発性難聴	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
胃腸障害	13	15.9	2	2.5	4	5.0	1	1.3	2	2.6	3	3.9	3	4.1	1	1.4	3	4.1	2	2.7	2	2.8	2	2.8	1	1.4	0	0.0
腹部不快感	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
下腹部痛	2	2.4	2	2.5	2	2.5	0	0.0	1	1.3	3	3.9	2	2.7	1	1.4	2	2.7	2	2.7	2	2.8	2	2.8	1	1.4	0	0.0
上腹部痛	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
便秘	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
悪心	7	8.5	0	0.0	1	1.3	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
嘔吐	3	3.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
倦怠感	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
浮腫	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
臨床検査	0	0.0	1	1.2	0	0.0	2	2.5	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.6
血中フィブリノゲン増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.6
血中鉄減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血圧上昇	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ヘマトクリット減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ヘモグロビン減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
プラスミノーゲン減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
プロテインC減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
プロトロンビン時間延長	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
体重増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
アンチトロンビンＩＩＩ減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
プロテインS減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
背部痛	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
神経系障害	3	3.7	5	6.2	4	5.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.4	1	1.4	1	1.4	1	1.4	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0
頭痛	3	3.7	5	6.2	3	3.8	0	0.0	0	0.0	1	1.3	1	1.4	1	1.4	1	1.4	1	1.4	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0
感覚鈍麻	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
精神障害	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
不快気分	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
生殖系および乳房障害	36	43.9	22	27.2	21	26.3	20	25.3	21	26.9	14	18.2	20	27.0	20	27.4	16	21.9	13	17.8	14	19.4	21	29.6	16	22.9	7	38.9
無月経	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
月経困難症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
過少月経	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
月経過多	2	2.4	2	2.5	2	2.5	3	3.8	3	3.8	2	2.6	0	0.0	2	2.7	4	5.5	2	2.7	2	2.8	2	2.8	3	4.3	1	5.6
不正子宮出血	34	41.5	18	22.2	19	23.8	18	22.8	14	17.9	10	13.0	17	23.0	18	24.7	11	15.1	11	15.1	13	18.1	18	25.4	13	18.6	5	27.8
希発月経	4	4.9	4	4.9	0	0.0	0	0.0	4	5.1	3	3.9	1	1.4	2	2.7	2	2.7	1	1.4	2	2.8	4	5.6	0	0.0	2	11.1
卵巣嚢胞	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
月経前症候群	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
腟分泌物	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0
乳房不快感	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

表 2.7.6.2-25　NPC-16 連続群における副作用発現率の経時的推移

周期	1周期		2周期		3周期		4周期		5周期		6周期		7周期		8周期		9周期		10周期		11周期		12周期		13周期		13周期超	
投与期間	～4週間		～8週間		～12週間		～16週間		～20週間		～24週間		～28週間		～32週間		～36週間		～40週間		～44週間		～48週間		～52週間		52週間超	
対象例数	86例		85例		83例		81例		79例		79例		78例		77例		76例		74例		71例		71例		71例		29例	
器官分類(SOC) 基本語(PT)	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
総発現例数	64	74.4	64	75.3	43	51.8	53	65.4	51	64.6	44	55.7	54	69.2	54	70.1	34	44.7	48	64.9	47	66.2	32	45.1	17	23.9	11	37.9
血液およびリンパ系障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
鉄欠乏性貧血	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
心臓障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
動悸	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
耳および迷路障害	1	1.2	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
回転性めまい	1	1.2	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
胃腸障害	14	16.3	9	10.6	11	13.3	3	3.7	11	13.9	2	2.5	2	2.6	7	9.1	5	6.6	3	4.1	5	7.0	5	7.0	1	1.4	0	0.0
腹部不快感	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
腹痛	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
下腹部痛	7	8.1	5	5.9	10	12.0	1	1.2	8	10.1	1	1.3	1	1.3	7	9.1	5	6.6	3	4.1	5	7.0	5	7.0	1	1.4	0	0.0
上腹部痛	0	0.0	0	0.0	1	1.2	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
便秘	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
胃炎	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
悪心	6	7.0	3	3.5	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
嘔吐	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1.2	2	2.4	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
倦怠感	0	0.0	2	2.4	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
浮腫	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
口渇	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
臨床検査	0	0.0	1	1.2	0	0.0	6	7.4	0	0.0	1	1.3	1	1.3	2	2.6	0	0.0	1	1.4	0	0.0	1	1.4	0	0.0	2	6.9
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.4
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.4
血中クレアチニン増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血中フィブリノゲン増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血中鉄減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.4
血中トリグリセリド増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
フィブリンＤダイマー増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.4
ヘマトクリット減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	4	4.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ヘモグロビン減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	4	4.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
プラスミノーゲン増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
赤血球数減少	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
体重増加	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0
血小板数増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.4
筋骨格系および結合組織障害	1	1.2	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
背部痛	1	1.2	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
子宮平滑筋腫	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
神経系障害	6	7.0	2	2.4	4	4.8	3	3.7	1	1.3	3	3.8	1	1.3	3	3.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0
浮動性めまい	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
頭痛	5	5.8	2	2.4	4	4.8	3	3.7	1	1.3	2	2.5	1	1.3	3	3.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0
精神障害	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
不快気分	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
生殖系および乳房障害	59	68.6	61	71.8	33	39.8	52	64.2	50	63.3	42	53.2	52	66.7	50	64.9	34	44.7	45	60.8	44	62.0	30	42.3	16	22.5	9	31.0
無月経	5	5.8	2	2.4	0	0.0	3	3.7	3	3.8	2	2.5	6	7.7	2	2.6	1	1.3	5	6.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
乳房痛	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
過少月経	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	3.9	0	0.0	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0
月経過多	7	8.1	6	7.1	4	4.8	7	8.6	3	3.8	4	5.1	5	6.4	3	3.9	2	2.6	3	4.1	1	1.4	0	0.0	2	2.8	1	3.4
不正子宮出血	41	47.7	53	62.4	28	33.7	23	28.4	37	46.8	35	44.3	22	28.2	41	53.2	26	34.2	16	21.6	39	54.9	26	36.6	12	16.9	4	13.8
希発月経	22	25.6	24	28.2	5	6.0	30	37.0	16	20.3	6	7.6	33	42.3	11	14.3	4	5.3	28	37.8	14	19.7	4	5.6	2	2.8	5	17.2
頻発月経	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
乳房不快感	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
呼吸困難	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ざ瘡	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血管障害	1	1.2	0	0.0	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ほてり	1	1.2	0	0.0	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

2.7.6.2.4.2　性器出血状況の分析

EP 配合剤は、連続投与により破綻出血の発現率が高くなることがよく知られていることから、連続投与の投与方法を考慮した投与3周期ごとの出血状況について投与12周期までの検討を行った。非月経期における投与 3 周期ごとの出血状況の推移を表 2.7.6.2-26 に、月経期における投与 3 周期ごとの出血状況の推移を表 2.7.6.2-27 に、投与 3 周期ごとの出血状況の推移を表 2.7.6.2-28 に示した。

非月経期における生理用品の必要な出血日数は、NPC-16 連続群が NPC-16 周期群に比べ、いずれの期間においても有意に多かった。これは、周期投与に比べ連続投与で不正子宮出血（破綻出血）の発現率が高かったことと一致するものであった（CTD 2.7.6.2.4.1.3 参照）。一方、月経期における生理用品の必要な出血日数は、NPC-16 連続群が NPC-16 周期群に比べ、いずれの期間においても有意に少なかった。これは、周期投与に比べ連続投与で希発月経及び無月経の発現率が高く、月経の発来が少なかったことと一致するものであった。なお、月経困難症の治療において月経の頻度を低減することは疼痛の軽減につながり、NPC-16 連続群の高い効果とも一致する結果であった。月経期及び非月経期を合わせた出血日数については、連続投与は投与初期の投与 1～12 週間において周期投与に比べ多かった。しかし、投与 13～24 周期には出血日数は同程度となり、それ以降も同様の推移を示したことから、連続投与の安全性に大きな問題はないと考えられた。

表 2.7.6.2-26　非月経期における生理用品が必要な出血（点状出血を除いた出血）のあった日数の投与 3 周期ごと（1～12、13～24、25～36、37～48 週間）の平均値の混合効果モデルによる推定値の群間比較

			投与期間			
線形混合モデル*統計量			1～12週間	13～24週間	25～36週間	37～48週間
NPC-16周期群	例数		81	78	74	72
	観察数		240	229	220	214
	推定値		0.8	0.3	0.4	0.5
	95%信頼区間	下限	0.2	-0.3	-0.2	-0.1
		上限	1.3	0.8	1.0	1.0
	標準誤差		0.28	0.28	0.29	0.29
	群内比較**	P値	-	0.100	0.241	0.345
NPC-16連続群	例数		86	79	77	71
	観察数		247	237	225	213
	推定値		3.5	2.2	2.0	1.6
	95%信頼区間	下限	3.0	1.6	1.4	1.1
		上限	4.1	2.7	2.5	2.2
	標準誤差		0.27	0.28	0.28	0.29
	群内比較**	P値	-	<0.001	<0.001	<0.001
群間差	推定値		-2.8	-1.9	-1.6	-1.2
	95%信頼区間	下限	-3.5	-2.7	-2.3	-2.0
		上限	-2.0	-1.2	-0.8	-0.4
	標準誤差		0.39	0.40	0.40	0.41
	P値		<0.001	<0.001	<0.001	0.005

*：観察周期の評価値を応答変数、投与群、観察周期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした。
群間比較は変化量対比統計量のt検定。多重性調整は行っていない。
**：1～12週間を基準とした群内比較

表 2.7.6.2-27　月経期における生理用品が必要な出血（点状出血を除いた出血）のあった日数の投与 3 周期ごと（1～12、13～24、25～36、37～48 週間）の平均値の混合効果モデルによる推定値の群間比較

			投与期間			
線形混合モデル*統計量			1～12週間	13～24週間	25～36週間	37～48週間
NPC-16周期群	例数		81	78	74	72
	観察数		240	229	220	214
	推定値		4.7	3.9	3.8	3.5
	95%信頼区間	下限	4.3	3.6	3.4	3.1
		上限	5.0	4.3	4.1	3.9
	標準誤差		0.18	0.18	0.19	0.19
	群内比較**	P値	-	<0.001	<0.001	<0.001
NPC-16連続群	例数		86	79	77	71
	観察数		247	237	225	213
	推定値		3.5	2.5	2.0	2.0
	95%信頼区間	下限	3.1	2.1	1.6	1.7
		上限	3.8	2.8	2.4	2.4
	標準誤差		0.18	0.18	0.18	0.19
	群内比較**	P値	-	<0.001	<0.001	<0.001
群間差	推定値		1.2	1.4	1.8	1.4
	95%信頼区間	下限	0.7	0.9	1.3	0.9
		上限	1.7	1.9	2.3	2.0
	標準誤差		0.25	0.26	0.26	0.27
	P値		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

*：観察周期の評価値を応答変数、投与群、観察周期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした。
群間比較は変化量対比統計量のt検定。多重性調整は行っていない。
**：1～12週間を基準とした群内比較

表 2.7.6.2-28　生理用品が必要な出血（点状出血を除いた出血）のあった日数の投与 3 周期ごと（1～12、13～24、25～36、37～48 週間）の平均値の混合効果モデルによる推定値の群間比較

			投与期間			
線形混合モデル*統計量			1～12週間	13～24週間	25～36週間	37～48週間
NPC-16周期群	例数		81	78	74	72
	観察数		240	229	220	214
	推定値		5.4	4.2	4.2	4.0
	95%信頼区間	下限	4.8	3.5	3.5	3.3
		上限	6.1	4.8	4.8	4.6
	標準誤差		0.33	0.33	0.34	0.34
	群内比較**	P値	-	<0.001	<0.001	<0.001
NPC-16連続群	例数		86	79	77	71
	観察数		247	237	225	213
	推定値		7.0	4.7	3.9	3.6
	95%信頼区間	下限	6.3	4.0	3.3	3.0
		上限	7.6	5.3	4.6	4.3
	標準誤差		0.32	0.33	0.33	0.34
	群内比較**	P値	-	<0.001	<0.001	<0.001
群間差	推定値		-1.5	-0.5	0.3	0.3
	95%信頼区間	下限	-2.4	-1.4	-0.7	-0.6
		上限	-0.6	0.4	1.2	1.3
	標準誤差		0.46	0.47	0.48	0.48
	P値		<0.001	0.299	0.596	0.520

*：観察周期の評価値を応答変数、投与群、観察周期の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした。
群間比較は変化量対比統計量のt検定。多重性調整は行っていない。
**：1～12週間を基準とした群内比較

2.7.6.2.4.3　死亡、その他の重篤な有害事象

本治験において、死亡例は認められなかった。

その他の重篤な有害事象の発現率は 3.3%（8/241 例）であった。重篤な有害事象の内訳は、「埋伏歯」、「顎骨嚢胞」、「感染性腸炎」、「子宮内膜症」、「発熱」、「肝機能異常」、「細菌性扁桃炎」、「視神経脊髄炎スペクトラム障害」、「虫垂炎」、「サイトメガロウイルス感染」各 1 件の計 10 件（8 例）であり、いずれも重篤性は「治療のために入院が必要なもの」であり、いずれも治験責任医師により本剤との因果関係は否定された。

2.7.6.2.4.4　他の重要な有害事象

本治験においては、①著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常を認めたもの、②治験薬の投与を中止すべきであったもの、③重要な併用療法の追加を含む処置をせざるを得なかったもののいずれかに該当するものを重要な有害事象として定義しており、①及び③に該当する有害事象が発現した場合は結果的に治験薬の投与が中止されることから、②の定義に該当する有害事象を重要な有害事象とした。

重要な有害事象の発現率は、4.1%（10/241 例）であり、内訳は、NPC-16 周期群で 2 例（2 件）、NPC-16 連続群で 6 例 (6 件)、プラセボ群の NPC-16 周期投与開始以降の期間で 2 例 (2 件) に認められた。プラセボ群のプラセボ投与期間における発現率は 3.8%(3/80 例)であり、NPC-16 投与群はプラセボ群と同程度の発現率であった。重要な副作用の発現率は、NPC-16 投与群で 2.1%（5/241 例）であり、内訳は NPC-16 周期群で「月経困難症」1 例、NPC-16 連続群で「悪心」、「倦怠感」、「不正子宮出血」が各 1 例、プラセボ群の NPC-16 周期投与開始以降の期間で「悪心」1 例であった。プラセボ群のプラセボ投与期間における発現率は 3.8%（3/80 例）であり、NPC-16 投与群はプラセボ群と同程度の発現率であった。重要な副作用は、原疾患の悪化である月経困難症以外はすべて本剤と同一有効成分のトリキュラー錠 21 及びトリキュラー錠 28（以下、「トリキュラー錠」という）を含む低用量 EP 配合剤の使用上の注意から予測される範囲のものであった。

2.7.6.2.4.5　臨床検査値、バイタルサイン及び子宮の大きさ

2.7.6.2.4.5.1　臨床検査値の評価

臨床検査については、NPC-16 周期群、NPC-16 連続群において有意な変動を認めた項目があったが、いずれの変動も基準値内の変動であった。尿検査については、NPC-16 周期群及び NPC-16 連続群で有意な変動は認められなかった。

2.7.6.2.4.5.2　バイタルサインの評価

体重及び収縮期血圧・拡張期血圧については、NPC-16 周期群、NPC-16 連続群において、有意な変動が認められたが、その変動幅は小さく、臨床的に意味のある変化とは考えられなかった。

2.7.6.2.4.5.3　子宮の大きさの評価

子宮の大きさについては、NPC-16 周期群、NPC-16 連続群で有意に縮小しており、長期投与時に増大することがないことが確認された。

2.7.6.2.4.6　安全性の結論

(1) 本剤投与で認められた発現率5%以上の主な副作用は、いずれもトリキュラー錠を含む低用量EP配合剤で認められる副作用であった。
(2) 本剤を長期間投与することにより、発現率が上昇傾向を示す副作用は認められなかった。
(3) 投与方法に関しては、周期投与に比べ連続投与で不正子宮出血（破綻出血）が多く認められた。また、出血日数についても、連続投与は投与初期の投与1～12週間において周期投与に比べ多かった。しかし、出血日数は投与13～24週間には同程度となり、それ以降も同様の推移を示したことから、連続投与の安全性に大きな問題はないと考えられた。
(4)「重篤な有害事象」の重篤性はいずれも「治療のために入院が必要なもの」であり、治験責任医師により本剤との因果関係は否定された。重要な有害事象（治験薬投与中止に至った有害事象）の発現率は4.1%（10/241例）であり、プラセボ群のプラセボ投与期間における発現率3.8%（3/80例）と同程度であった。重要な副作用の発現率は2.1%（5/241例）であり、原疾患の悪化である月経困難症以外はすべて本剤と同一有効成分のトリキュラー錠を含む低用量EP配合剤の使用上の注意から予測される範囲のものであった。

2.7.6.2.5　全般的結論

本剤は月経困難症に有効であることが検証され、安全に長期使用可能であることが確認された有用な薬剤であり、周期投与・連続投与それぞれの長所・短所を踏まえた処方が可能な薬剤である。