目次

頁
付録一覧 2
略号及び用語の定義 3
2.7.1.1　背景及び概観 4
2.7.1.1.1　製剤開発の概要 4
2.7.1.1.2　生物薬剤学試験の概要 5
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 5
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 7
2.7.1.4　付録 8

付録一覧

頁

付録 2.7.1-1　食事の影響を評価した試験の要約：薬物動態パラメータ.....9
付録 2.7.1-2　食事の影響を評価した試験の要約：統計解析.....10
付録 2.7.1-3　生物薬剤学的試験法のライフサイクル情報（エトノゲストレル）.....11
付録 2.7.1-4　ヒト血漿中エトノゲストレル測定法の性能の要約.....15
付録 2.7.1-5　生物薬剤学的試験法のライフサイクル情報（エチニルエストラジオール）.....20
付録 2.7.1-6　ヒト血漿中エチニルエストラジオール測定法の性能の要約.....23

略号及び用語の定義

略語	定義
AUC	Area under the concentration time curve（血中濃度-時間曲線下面積）
$AUC_{0\infty}$	Area under the concentration-time curve from time zero to infinity（0 時間から投与後無限大時間までの AUC）
$AUC_{0\text{-last}}$	Area under the concentration-time curve from time zero to the last measurable concentration（0 時間から最終定量時点までの AUC）
CI	Confidence Interval（信頼区間）
CL/F	Apparent total body clearance（見かけのクリアランス）
C_{max}	Maximum observed plasma concentration（最高血漿中濃度）
DSG	Desogestrel（デソゲストレル）
DSG/EE	Desogestrel/Ethinylestradiol（デソゲストレル／エチニルエストラジオール）
EE	Ethinyl estradiol（エチニルエストラジオール）
ENG	Etonogestrel（エトノゲストレル）
IQR	Inter-quartile range（四分位範囲）
GMR	Geometric Mean Ratio（幾何平均比）
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectroscopy（液体クロマトグラフィータンデム質量分析）
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Event（試験治療下で発現した有害事象）
$t_{1/2}$	Terminal phase half-life（消失半減期）
T_{max}	Time to reach maximum plasma concentration（最高血漿中濃度到達時間）
Vd/F	Apparent volume of distribution（見かけの分布容積）

2.7.1.1　背景及び概観

月経困難症は、「産科婦人科用語集」において「月経期間中に月経に随伴して起こる病的症状」と定義されている(1)。月経困難症（又は月経痛）は、頻度の最も高い婦人科疾患の1つである(2)。

経口避妊薬などのホルモン避妊薬は1960年代に登場して以来、月経困難症の治療薬としての使用が推奨されてきた。経口避妊薬は、月経液中のプロスタグランジン含有量を減少させ(11)、子宮の収縮を低下させる(12)ことが示されている。排卵を抑制することにより、子宮内膜のプロスタグランジン産生は顕著に減少する。さらに、プロゲスチンはエストロゲンによる子宮内膜の増殖を制限するため、プロスタグランジン産生に寄与する組織量も減少する(4)。原発性月経困難症を対象とした無作為化臨床試験のメタ解析から、デソゲストレル／エチニルエストラジオール（DSG/EE）150 µg/20 µg（150/20）などの第3世代の経口避妊薬は、レボノルゲストレル含有製剤などの第2世代の経口避妊薬よりも月経困難症の改善効果があることが示唆された(14)。さらに、低用量の EE を含有する DSG/EE 150/20は、低エストロゲン値による症状の発現を予防する上で十分に高いエストロゲン値を維持しながら、エストロゲンに起因する副作用の発現を最小限に抑えることが期待される。

OG-8276A（DSG/EE 150/20、以下、本剤）は、当初 NV Organon により経口避妊薬として開発され、1986年に Mercilon®として販売されて以来、日本を除く50ヵ国を超える国々で使用されている。本剤の避妊効果、月経周期の調節及び安全性は、幅広い臨床試験及び市販後経験で確立されている。日本ではオルガノン株式会社が19[redacted]～19[redacted]年に本剤を経口避妊薬として開発した。本剤の安全性は日本人健康成人女性を対象とした1本の第 I 相試験（RM-9010）で検討され、その後、2本の非盲検第 III 相試験（RM-9152及び RM-9151）で長期安全性、避妊効果及び月経周期の調節などが検討された。しかし、日本における本剤の開発は、マーベロン21錠及び28錠［DSG 含有量は同じ（150 µg）であるが EE 含有量は多い（30 µg）配合剤］の開発が優先されたため中止された。DSG/EE 150 µg/30 µg は、1999年に日本で配合避妊薬として承認された。

治験依頼者の Organon Limited Liability Corporation（LLC）は、月経困難症を適応症として本剤を開発中である。本剤は低用量エストロゲン-プロゲスチン配合剤として柔軟な延長投与レジメンを追加したことにより、月経困難症患者の社会的ニーズに対応し、医療上の利益を提供する。この適応症は第 III 相 OG8276A-301試験で検討中である[資料5.3.5.1: P301V01OG8276A]。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に治験依頼者及びオルガノン株式会社と独立行政法人医薬品医療機器総合機構（機構）との間で行われた対面助言で機構から得た助言に従い、日本人女性を対象として食事の影響を評価する薬物動態試験（OG8276A-101）が実施された[資料5.3.1.1: P101V01OG8276A]。このモジュール2.7.1では、試験の結果とその臨床的意義を要約する。モジュール2.7.2 [2.7.2.2 項]では、19[redacted]年に日本人被験者を対象に実施した第 I 相薬物動態／薬力学試験（RM-9010）の要約を記載する[資料5.3.4.1: RM-9010]。

2.7.1.1.1　製剤開発の概要

製剤開発については[Sec. 3.2.P.2.2.2.2 項]を参照のこと。食事の影響を評価する薬物動態試験

（OG8276A-101）と第 III 相試験（OG8276A-301）では同じ臨床バッチを使用した。

製剤の組成の詳細は[Sec. 3.2.P.1.2 項]を参照のこと。製剤の組成、製造工程及び品質パラメータについて、臨床バッチと市販用製剤の間で変更はない。

グローバル市場ではすでに1986年以降本剤の市販用製剤が製造され流通しているため[Sec. 3.2.P.2.2.2.2 項]、19[redacted]年の RM-9010試験に使用した臨床バッチで変更が行われた可能性は低い。ただしその時点で RM-9010に使用したバッチの組成に関する決定的な情報は得られていない。

2.7.1.1.2　　生物薬剤学試験の概要

食事の影響を評価した薬物動態試験（OG8276A-101）：

OG8276A-101試験では、測定対象成分であるエトノゲストレル（ENG）及び内部標準物質であるレボノルゲストレル-d6を、ヒト血漿から液液抽出法及び誘導体化法により抽出した。ENG は、Turbo Ionspray®を搭載した Sciex API 5000を使用して、液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC-MS/MS）のポジティブイオンモードで検出及び定量した。検量線は、検量線用標準物質の回帰直線（重み付け$1/x^2$）で作成した。

測定対象成分である EE 及び内部標準物質であるエチニルエストラジオール-d4を、ヒト血漿から液液抽出法及び誘導体化法により抽出した。EE は加熱噴霧器を備えた Sciex API 5000を使用して、LC-MS/MS のポジティブイオンモードで検出及び定量した。検量線は、検量線用標準物質の回帰直線（重み付け$1/x^2$）で作成した。

分析は、医薬品開発企業に対する現行の規制である「生体試料中薬物濃度分析法バリデーション及び実試料分析に関するガイドライン」（ICH M10）に従った[redacted]の SOP に基づき実施した。

分析法の性能は、分析法のバリデーションプロセス及び試験試料の分析結果により担保された。ENG 及び EE の濃度は、試験に使用したすべての条件下で安定していた。これらの結果から、試験試料の測定値は信頼性があると判断した。

食事の影響を評価する OG8276A-101試験から得られた ENG 及び EE の血漿中濃度について、生体試料中薬物濃度を要約した表を本モジュールの付録に示す。

薬物動態及び薬力学を評価した RM-9010試験：

RM9010試験では、ENG 及び EE の血清中濃度は、上述の食事の影響を評価した直近の薬物動態試験（OG8276A-101）で使用した LC-MS/MS 法とは異なり、ラジオイムノアッセイを使用して測定した。分析法が異なっているものの、ENG 及び EE の薬物動態パラメータは両試験で同様であった[2.7.2.3 項]。

2.7.1.2　　個々の試験結果の要約

OG8276A-101試験は、閉経前の日本人女性被験者を対象に本剤を単回投与した際の ENG 及び EE の薬物濃度に対する高脂肪・高カロリー食の影響を検討するために実施した。

本試験は2つの逐次的投与期で構成された。投与期1では本剤1錠を空腹時に服用し、投与期2で

は本剤1錠を摂食後に服用した。各投与期の治験薬投与間には7日間の休薬期間を設けた。合計16例の被験者を組み入れ、16例全員が試験を完了した。各投与期の投与前から投与後144時間まで血液サンプルを採取し、ENG 及び EE の血漿中濃度を測定した。ENG 及び EE の薬物動態パラメータ（$AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\ \infty}$、C_{max}、T_{max}、$t_{1/2}$、CL/F 及び Vd/F）を算出し、食事の影響を評価するために、それぞれの $AUC_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\ \infty}$及び C_{max} について幾何平均比（GMR）（食後／空腹時）及び対応する90%信頼区間（CI）を算出した。

薬物動態の結果：

エトノゲストレル（ENG）：

閉経前の日本人健康女性被験者に対して、高脂肪・高カロリー食の摂取後に本剤1錠を単回投与したところ、ENG の曝露速度は低下し、全体的な曝露量はわずかに増加した。ENG の C_{max} の GMR（食後／空腹時）及び90% CI は0.6606（0.5486, 0.7956）［66.06%（54.86%, 79.56%）］と34%低下し、これは、摂食時に本剤1錠を単回投与した際に ENG の吸収速度が低下したことと一致していた。C_{max} 到達時間（t_{max}）の中央値［四分位範囲（IQR）］は、高脂肪・高カロリー食の摂取後では2.99時間（1.5、5.0）、空腹時では1.52時間（1.0、2.0）であった。高脂肪・高カロリー食の摂取後における ENG の $AUC_{0\text{-inf}}$及び $AUC_{0\text{-t}}$ の GMR（食後／空腹時）及び90% CI はそれぞれ1.2763（1.2129, 1.3429）［127.63%（121.29%, 134.29%）］及び1.2673（1.1887, 1.3511）［126.73%（118.87%, 135.11%）］であり、食後では ENG の全体的な吸収率が空腹時と比較して27～28%高いことが示された。

エチニルエストラジオール（EE）：

閉経前の日本人健康女性被験者に対して、高脂肪・高カロリー食の摂取後に本剤1錠を単回投与したところ、EE の曝露速度は低下したが全体的な曝露量は本質的に維持された。EE の C_{max} の GMR（食後／空腹時）及び90% CI は0.707（0.5985, 0.8351）［70.70%（59.85%, 83.51%）］と29%低下し、これは、摂食後に本剤1錠を単回投与した際に EE の吸収速度が低下したことと一致していた。t_{max} 中央値（IQR）は高脂肪・高カロリー食の摂取後では4.00時間（1.5, 6.0）、空腹時では1.50時間（1.0, 1.5）であった。高脂肪・高カロリー食の摂取後における EE の $AUC_{0\text{- inf}}$及び $AUC_{0\text{-t}}$ の GMR（食後／空腹時）及び90% CI はそれぞれ1.092（1.016, 1.1737）［109.20%（101.60%, 117.37%）］及び1.085（1.01, 1.166）［108.50%（100.97%, 116.60%）］であり、EE の全体的な吸収率は、食後と空腹時で本質的な変化はないことが示された。

要約すると、上記の試験の結果に基づき、閉経前の日本人健康成人女性が高脂肪・高カロリー食の摂取後に本剤1錠を単回投与すると、ENG 及び EE の吸収速度は低下した。食後投与は空腹時投与と比較して ENG の曝露量はわずかに増加したが、EE は本質的な変化はなかった。

安全性の結果：

本試験の被験者16例中5例で1件以上の有害事象が報告され、そのうち3例で報告された有害事象は治験担当医師により治験薬に関連があると判断された。試験治療下で発現した有害事象（TEAE）はいずれも軽度であった。TEAE のうち、最も高頻度で認められたのは不規則月経で、投与期1（空腹時）及び投与期2（食後）にそれぞれ1例（6.3%）、合計2例（12.5%）で報告された。バイタルサ

イン測定値、12誘導心電図のパラメータ、及び臨床検査の結果に治験薬に関連した傾向はみられなかった。死亡、重篤な有害事象、特に注目すべき有害事象又は試験中止に至った有害事象もなかった。

全体的な結論：

閉経前の日本人健康成人女性に対して、高脂肪・高カロリー食の摂取後に本剤1錠を単回投与すると、ENG 及び EE の吸収速度は低下した。ENG の曝露量は空腹時投与と比較してわずかに増加したが、EE の曝露量には本質的な変化はなかった。本剤は、本試験に参加した閉経前の日本人健康女性被験者において忍容性が良好であった。食後投与及び空腹時投与のいずれでも、軽度な TEAE の全体的な数は想定の範囲内であった。

本剤の食後投与時に確認された ENG 及び EE の吸収速度（C_{max}）の低下は、本剤の有効性に臨床的に意味のある影響を与える可能性は低い。これは、AUC で評価された吸収の程度は増加又は維持されたためである。長期投与される本剤の有効性を主に決定するのは C_{max} ではないことから、食後投与時における ENG 及び EE の吸収速度の低下は臨床的な重要性はないと考えられる。これは、本剤を食事と無関係に投与した OG8276A-301試験において、安全で高い忍容性が示され、有効性の評価項目が達成されたことによって示されている[2.5.7 項]。市販されている他の経口避妊薬の臨床試験においても、食事と無関係に投与したときの食事の影響について同様の結果が示されている（(15)、(16)、(17)）。要約すると、ENG 及び EE の薬物動態に対する食事の影響は、安全性又は有効性に臨床的に意味のある影響を与えることはないと考えている。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし

2.7.1.4　　付録

食事の影響を評価した試験で得られた薬物動態パラメータ及び統計学的評価を、それぞれ付録 2.7.1-1及び付録 2.7.1-2に要約する。

ENG に関する生物薬剤学的試験法のライフサイクル情報を付録 2.7.1-3、血清中 ENG 測定法の性能を付録 2.7.1-4に要約する。

EE に関する生物薬剤学的試験法のライフサイクル情報を付録 2.7.1-5、血清中 EE 測定法の性能を付録 2.7.1-6に要約する。

付録 2.7.1-1　食事の影響を評価した試験の要約：薬物動態パラメータ

Study Ref. No.	**Study Objective**	**Study Design**	**Treatments (Dose, Dosage Form, Route) [Product ID]**	**Subjects (No.(M/F) Type Age: Mean (range)**	**Mean Parameters (± SD)**						**Study Report Location**
					FA or FE/ Analyte	C_{max} (pg/mL)	*T_{max} (hr)	AUC_{0-t} (h*pg/mL)	AUC_{0-inf} (h*pg/mL)	$T_{1/2}$ (hr)	
OG8276A-101 (P101V01OG8276A)	A study to assess the effects of a high-fat, high-calorie meal on the pharmacokinetics of etonogestrel and ethinyl estradiol upon a single administration of desogestrel/ethinyl estradiol 150 µg/20 µg tablet in premenopausal Japanese female participants	open-label, single (fixed)-sequence (fasted in treatment period 1, fed in treatment period 2) two-period, crossover study	desogestrel/ethinyl estradiol 150 µg/20 µg tablet, oral [Lot No.: [redacted]]	16 premenopausal females 36.5 years (22-49 years)	FA/ENG	1470 ± 541	1.52 (1.0, 2.0)	11100 ± 4220	12600 ± 4080	28.2± 9.01	[Ref. 5.3.1.1: P101V01OG8276A]
					FE/ENG	976 ± 277	2.99 (1.5, 5.0)	14100 ± 5260	16900 ± 4910	30.0± 6.52	
					FA/EE	51.4± 14.6	1.50 (1.0, 1.5)	441± 91.6	477 ± 98.4	13.1± 2.82	
					FE/EE	37.0 ± 117.7	4.00 (1.5, 6.0)	488 ± 139	530 ± 145	13.9± 2.73	

*Median (Q1, Q3); FA= fasted; FE=Fed; ENG=etonogestrel; EE= ethinyl estradiol

付録 2.7.1-2　食事の影響を評価した試験の要約：統計解析

Parameter (Unit)	n	Treatment period 1 Fasted Geometric Mean	N	Treatment period 2 Fed Geometric Mean	Geometric Ratio % (Fed/Fasted) (90% Confidence Interval)
Etonogestrel					
C_{max} (pg/mL)	16	1400.41	16	925.17	66.06 (54.86, 79.56)
AUC_{0-t} (h*pg/mL)	16	10518.51	16	13329.72	126.73 (118.87, 135.11)
AUC_{0-inf} (h*pg/mL)	13	12563.10	13	16033.89	127.63 (121.29, 134.29)
Ethinyl Estradiol					
C_{max} (pg/mL)	16	49.81	16	35.21	70.70 (59.85, 83.51)
AUC_{0-t} (h*pg/mL)	16	432.05	16	468.79	108.50 (100.97, 116.60)
AUC_{0-inf} (h*pg/mL)	16	467.46	16	510.47	109.20 (101.60, 117.37)

付録 2.7.1-3　生物薬剤学的試験法のライフサイクル情報（エトノゲストレル）

	Method validation #1 [redacted] Validation Report: [redacted]	**Method validation #2** [redacted] Partial Validation Report: [redacted]	**Method validation #3** [redacted] Interference Evaluation Report: [redacted]	**Clinical study** [redacted] Study No. [redacted] Quantitation of Etonogestrel in Human Plasma by LC-MS/MS (Organon Protocol No.: OG8276A-101
Analyte	Etonogestrel			
Validation type	Full Validation	Partial Validation	Partial Validation	NA
eCTD reference number	[Ref. 5.3.1.1: P101V01OG8276A: Appendix 16.5]			
Method ID	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Duration of time method is in use	• V01 (original) effective: [redacted]-20[redacted] • V02 effective: [redacted]-20[redacted] • V03 effective: [redacted]-20[redacted] • V04 effective: [redacted]-20[redacted] • V05 (current) effective: [redacted]-20[redacted]	• V01 (original, current) effective: [redacted]-20[redacted]	• V01 (original) effective: [redacted]-20[redacted] • V02 effective: [redacted]-20[redacted] • V03 effective: [redacted]-20[redacted] • V04 effective: [redacted]-20[redacted] • V05 (current) effective: [redacted]-20[redacted]	(Original version = V02, current) Effective [redacted]-20[redacted] and used for study sample analysis between: [redacted]-20[redacted] to [redacted]-20[redacted]
Bioanalytical site	[redacted]			
Matrix	Human Plasma (K_2EDTA)			
Platform	LC/MS/MS (API 5000)			
Format	Liquid-Liquid Extraction with Derivatization			
Stock reference, lot number, expiration date	• Lot [redacted], Expiration date: [redacted]-20[redacted]	• Lot [redacted], Expiration Date: [redacted]-20[redacted]	• Lot [redacted], Expiration Date: [redacted]-20[redacted]	• Lot [redacted], Expiration Date: Current USP lot as per USP website[a]

	• Lot [redacted], Expiration Date: [redacted]-20[redacted] • Lot [redacted], Expiration Date: [redacted]-20[redacted] • Lot [redacted], Expiration Date: [redacted]-20[redacted] • Lot [redacted], Expiration Date: [redacted]-20[redacted] • Lot [redacted], Expiration Date: Current USP lot as per USP website[a]		• Lot [redacted], Expiration Date: [redacted]-20[redacted] • Lot [redacted], Expiration Date: Current USP lot as per USP website[a]	
Calibration range from LLOQ to ULOQ	25 – 5000 pg/mL	25 – 2500 pg/mL	25 – 5000 pg/mL	25 – 2500 pg/mL
Matrix study population	Normal	Normal	Normal	Normal (Female)
Link to reports and applicable amendments	[Ref. 5.3.1.1: P101V01OG8276A: 16.5: p. 709]	[Ref. 5.3.1.1: P101V01OG8276A: 16.5: p. 857]	[Ref. 5.3.1.1: P101V01OG8276A: 16.5: p. 892]	[Ref. 5.3.1.1: P101V01OG8276A: 16.5: p. 495]
Synopsis of amendment history	• Revision 1, revised to be compliant with current regulations. No additional tests were performed. ([redacted]-20[redacted]) • Revision 2, revised to remove the data of the short-term stability of analyte and IS in solution (low concentration) that were not performed as per ANVISA's requirement.	• Revision 1, revised to be compliant with current regulations. No additional tests were performed. ([redacted]-20[redacted]) • Revision 2, revised to be compliant with current regulations. ([redacted]-20[redacted])	• Revision 1, revised to add extended long-term stability of analyte in matrix fortified with ethinyl estradiol at -20°C ([redacted]-20[redacted]) • Revision 2, revised to be compliant with current regulations. ([redacted]-20[redacted]) • Revision 3, revised to extend long-term stability of analyte in matrix	NA

	Table 1.2A as well as tables numbering were revised accordingly. No additional data added. ([redacted]-20[redacted]) • Revision 3, revised to add validation data for a larger run size (160 samples). ([redacted]-20[redacted]) • Revision 4, revised to add the matrix selectivity and matrix effect performed with current regulations. Obsolete tests were removed. ([redacted]-20[redacted]) • Revision 5, revised to be compliant with current regulations. Matrix selectivity and stability of analyte in whole blood were updated. Obsolete tests were removed. Validation tests performed as per ANVISA's requirement were removed and presented in a standalone validation report. ([redacted]-20[redacted]) • Revision 6, revised to be compliant with current regulations. The matrix effect in spiked QCs was added and stabilities in		fortified with ethinyl estradiol at -20°C and -80°C. ([redacted]-20[redacted]) • Revision 4, revised to add short-term stability of analyte in matrix fortified with ethinyl estradiol at room temperature and 4°C. ([redacted]-20[redacted])	

	matrix (freeze and thaw stability and short-term stability) were redone using 3 aliquots. The short-term stability in matrix at 4°C and room temperature were also added to the report. (■- ■■-20■)			

[a]Refer to USP certificate. Sources: As indicated in the reports in the table.
eCTD=electronic Common Technical Document; LLOQ=lower limit of quantitation; NA=not applicable; SOP=standard operating procedure; ULOQ=upper limit of quantitation; USP=United States Pharmacopeia; LC- MS/MS= liquid chromatography-tandem mass spectroscopy.

付録 2.7.1-4　ヒト血漿中エトノゲストレル測定法の性能の要約

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	• VALIDATION OF A HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHIC METHOD USING TANDEM MASS SPECTROMETRY DETECTION FOR THE DETERMINATION OF ETONOGESTREL (25 to 5000 pg/mL)　IN HUMAN EDTA K3 PLASMA; [redacted], Revision 06 • VALIDATION OF A HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHIC METHOD USING TANDEM MASS SPECTROMETRY DETECTION FOR THE DETERMINATION OF ETONOGESTREL (25 to 2500 pg/mL) IN HUMAN EDTA K3 PLASMA; [redacted], Revision 02 • INTERFERENCE EVALUATION OF ETHINYL ESTRADIOL ON A HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHIC METHOD USING TANDEM MASS SPECTROMETRY DETECTION FOR THE DETERMINATION OF ETONOGESTREL (25 to 5000 pg/mL) IN HUMAN EDTA K3 PLASMA; [redacted], Revision 04
Method description	Liquid-Liquid Extraction and Derivatization Followed by a High-Performance Liquid Chromatographic Separation with Positive Mode MS/MS Detection Using a Turbo Ion Spray Source
Materials used for standard calibration curve and concentration	Analyte: Etonogestrel, Lot [redacted], Valid use dates per USP website; Source: U.S. Pharmacopeial Convention Stock solution: prepared at 50 µg/mL in methanol on [redacted] Intermediate solution concentrations prepared in methanol: 2500.00, 5000.00, 12500.00, 2,000.00, 50000.00, 100000.00, 200000.00 and 250000.00 pg/mL Calibration Standard Concentrations prepared in Human Plasma: 25.00, 50.00, 125.00, 250.00, 500.00, 1000.00, 2000.00 and 2500.00 pg/mL prepared on [redacted] Internal Standard: levonorgestrel-d6, Batch [redacted], Source: [redacted]
Validated assay range	25.00 pg/mL to - 2500 pg/mL
Material used for QCs and concentration	Analyte: Etonogestrel, Lot [redacted], Valid use dates per USP website; Source: U.S. Pharmacopeial Convention Stock solution: prepared at 50 µg/mL in methanol on [redacted] Intermediate solution concentrations prepared in methanol: 7500.00, 20000.00, 125000.00, and 175000.00 pg/mL QC Concentrations prepared in Human Plasma: 75.00, 200.00, 1250.00, and 1750.00 pg/mL prepared on [redacted]
Minimum required dilutions	NA
Source and lot of reagents	**Chemical (CAS. No.** / **Grade** 1-chlorobutane (109-69-3) / Omnisolv

	Acetic acid, glacial (64-19-7)	AnalaR		
	Acetone (67-64-1)	Omnisolv		
	Acetonitrile (75-05-8)	Omnisolv		
	Ammonium formate (540-69-2)	AnalaR		
	Dansyl chloride (605-65-2)	>99.0%		
	Dry ice	N/A		
	Formic acid (64-18-6)	AnalaR		
	Hexanes (110-54-3)	Omnisolv		
	Liquid nitrogen (7727-37-9)	High Purity		
	Methanol (67-56-1)	Omnisolv		
	Phosphoric acid 85% (7664-38-2)	AnalaR		
	Sodium carbonate (497-19-8)	AnalaR		
	Water	Milli-Q		
Regression model and weighting	Linear, $1/x^2$			
Validation parameters	**Method validation summary**			**Source location**
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs (24.94 - 4988.10 pg/mL)	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8		Validation report No. [redacted], Chapter 9, page 45, Table 3A [Ref. 5.3.1.1: P101V01OG8276A: 16.5: p. 753]
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	-6.74 to 3.28%		
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	3.04 to 7.41%		
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs (25.00 - 2500.00 pg/mL)	Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ	8		Partial Validation report No. [redacted], Appendix II, page 22 [Ref. 5.3.1.1: P101V01OG8276A: 16.5: p. 878]
	Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ	-1.49 to 0.86		
	Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ	0.86 to 3.48		
Performance of QCs during accuracy and precision runs (24.94 - 4988.10 pg/mL)	Cumulative accuracy (%bias) in 4 QC levels (24.94, 74.82, 1745.90, and 3741.20 pg/mL)	Intra-assay: -3.68 to 6.31% Inter-assay: -0.48 to 3.36%		Validation report No. [redacted], Chapter 9, page 46, Table 4A [Ref. 5.3.1.1: P101V01OG8276A: 16.5: p. 754]
	Cumulative precision (%CV)	Intra-assay: ≤10.55% Inter-assay: ≤8.11%		
Performance of QCs during	Cumulative accuracy (%bias) in 4 QC levels	Intra-assay: -4.73 to -0.42%		

accuracy and precision runs (25.00 - 2500.00 pg/mL)	(25.00, 75.00, 8750.00, and 1750.00 pg/mL)		Partial Validation report No. [redacted], Chapter 9, page 15, Table 2A [Ref. 5.3.1.1: P101V01OG8276A: 16.5: p. 871]
	Cumulative precision (%CV)	Intra-assay: ≤3.71%	
Selectivity and matrix effect	8 different lots of plasma (including 1 Hemolyzed 5% and 1 Hyperlipemic) tested. No response observed in blank matrix for analyte or IS.		Validation report No. [redacted], Chapter 9, page 52, Table 9A [Ref. 5.3.1.1: P101V01OG8276A: 16.5: p. 760]
	8 different lots of plasma (including 1 Hemolyzed 5% and 1 Hyperlipemic) tested for absolute matrix effect at 2 concentrations. Mean IS Normalized matrix factor: 0.915 and 0.924 CV%: 4.58% and 2.48%, for QC1 (24.94 ng/mL) and ULOQ (4988.10 ng/mL), respectively.		Validation report No. [redacted], Chapter 9, pages 55 and 56, Tables 11A and 12A [Ref. 5.3.1.1: P101V01OG8276A: 16.5: p. 763, 764]
Matrix effect	QCs prepared at 3.00 and 150 pg/mL prepared in 8 different lots of plasma (including 1 Hemolyzed 5% and 1 Hyperlipemic) and extracted n=3. • 75.00 pg/mL QC overall %bias ranged from –12.83 to –1.02 • 75.00 pg/mL QC overall %CV ranged from 0.32 to 9.83 • 3750 pg/mL QC overall %bias ranged from –6.05 to –0.87 • 3750 pg/mL QC overall %CV ranged from 0.62 to 2.90		Validation report No. [redacted], Chapter 9, pages 57 and 58, Tables 13A and 14A [Ref. 5.3.1.1: P101V01OG8276A: 16.5: p. 765, 766]
Interference and specificity	Low (QC1) quality control samples were fortified with the following drugs at their respective therapeutic concentrations: acetaminophen, acetylsalicylic acid, caffeine, cotinine, dextromethorphan, dimenhydrinate, diphenhydramine, ibuprofen, levonorgestrel, nicotine, pseudoephedrine and salicylic acid and analyzed. The %bias ranged from –10.4 to 14.15.		Validation report No. [redacted], Chapter 9, page 53, Table 10A [Ref. 5.3.1.1: P101V01OG8276A: 16.5: p. 761]
	One blank (BLKF) and one zero standard (ZSF) samples were fortified with ethinyl estradiol at its approximate expected maximal matrix concentrations. Fortified samples were processed and analyzed in triplicate to evaluate the potential interference with the etonogestrel assay. The results met the pre-established acceptance criteria.		Interference Validation report No. [redacted], Chapter 9, page 23, Table 2A [Ref. 5.3.1.1: P101V01OG8276A: 16.5: p. 914]
Hemolysis effect **Lipemic effect**	Included in Matrix effect evaluation. No effect from Hemolysis or Lipemic plasma observed.		NA
Dilution linearity and hook effect	Dilution QC samples were prepared at 50500.00 pg/mL and were analyzed as 20-fold dilution: Accuracy (%bias): 0.61% Precision (%CV): 1.76%		Validation report No. [redacted], Chapter 9, page 51, Table 8A [Ref. 5.3.1.1: P101V01OG8276A: 16.5: p. 759]

Bench-top/process stability	At least 24h39min at room temperature in matrix (Fortified with Ethinyl Estradiol) At least 24h00min at 4ºC in matrix (Fortified with Ethinyl Estradiol)	Interference Validation report No. [redacted], Chapter 10, pages 26 - 28, Tables 4.1A, 4.2A and 5A [Ref. 5.3.1.1: P101V01OG8276A: 16.5: p. 917, 918, 919]
	At least 119h15min at 4ºC (Post-Preparative/Extract Stability)	Validation report No. [redacted], Chapter 11, page 73, Table 25A [Ref. 5.3.1.1: P101V01OG8276A: 16.5: p. 781]
	At least 240 minutes in an ice/water bath (Whole Blood Stability)	Validation report No. [redacted], Chapter 11, page 72, Table 24A [Ref. 5.3.1.1: P101V01OG8276A: 16.5: p. 780]
Freeze-thaw stability	At least 4 cycles at -20°C (Fortified with Etonogestrel)	Interference Validation report No. [redacted], Chapter 10, page 25, Table 3A [Ref. 5.3.1.1: P101V01OG8276A: 16.5: p. 916]
Long-term storage	At least 417 days at -20°C (Fortified with Ethinyl Estradiol)	Interference Validation report No. [redacted], Chapter 10, page 31, Tables 6.3A [Ref. 5.3.1.1: P101V01OG8276A: 16.5: p. 922]
Parallelism	NA	NA
Carryover	No significant carryover observed.	Validation report No. [redacted], Chapter 9, pages 59 – 60, Tables 15A and 16A [Ref. 5.3.1.1: P101V01OG8276A: 16.5: p. 767, 768]
Method Performance in Study OG8276A-101 Bioanalytical Report: [redacted]		
Assay passing rate	9 out of 9 (100%) runs met acceptance criteria	Etonogestrel Bioanalytical report No. [redacted], Section 10, page 21, Table 1

		[Ref. 5.3.1.1: P101V01OG8276A: 16.5: p. 517]
Standard curve performance	Cumulative accuracy (%bias): -2.90% to 2.10% Cumulative precision (%CV): 1.71% to 6.10%	Etonogestrel Bioanalytical report No. [redacted], Section 10, page 39, Table 6 [Ref. 5.3.1.1: P101V01OG8276A: 16.5: p. 533]
QC performance	Cumulative accuracy (%bias): -1.43% to 3.41% Cumulative precision (%CV): 1.62% to 7.66%	Etonogestrel Bioanalytical report No. [redacted], Section 10, page 40, Table 7 [Ref. 5.3.1.1: P101V01OG8276A: 16.5: p. 534]
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed in 59 samples (11.5% of 512 total samples analyzed), and 59 (100%) of samples were within 20% of the difference between the 2 values divided by the average of both values.	Etonogestrel Bioanalytical report No. [redacted], Section 10, page 42, Table 8 [Ref. 5.3.1.1: P101V01OG8276A: 16.5: p. 536]
Study sample analysis stability	The interval from first sample draw date ([redacted]-20[redacted]) to last analysis date ([redacted]-20[redacted]) was 111 days. Adequate long-term stability (417 days fortified with ethinyl estradiol) has been established to cover the storage period at -20°C.	Etonogestrel Bioanalytical report No. [redacted], Section 4.1, page 14 [Ref. 5.3.1.1: P101V01OG8276A: 16.5: p. 508]
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	NA	

付録 2.7.1-5　生物薬剤学的試験法のライフサイクル情報（エチニルエストラジオール）

	Method validation #1 [redacted] Validation Report: [redacted]	**Method validation #2** [redacted] Partial Validation Report: [redacted]	**Method validation #3** [redacted] Interference Evaluation Report: [redacted]	**Clinical study** [redacted] Study No. [redacted] Quantitation of Ethinyl Estradiol in Human Plasma by LC-MS/MS (Organon Protocol No.: OG8276A-101
Analyte	Ethinyl Estradiol			
Validation type	Full Validation	Partial Validation	Partial Validation	NA
eCTD reference number	[Ref. 5.3.1.1: P101V01OG8276A:16.5.1]			
Method ID	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Duration of time method is in use	• V01 (original) effective: [redacted]-20[redacted] • V02 effective: [redacted]-20[redacted] • V03 effective: [redacted]-20[redacted] • V04 effective: [redacted]-20[redacted] • V05 (current) effective: [redacted]-20[redacted]	• V01 (original) effective: [redacted]-20[redacted] • V02 effective (current): [redacted]-20[redacted]	• V02 (original = [redacted], current) effective: [redacted]-20[redacted]	Effective [redacted]-20[redacted] and used for study sample analysis between: [redacted]-20[redacted] to [redacted] 20[redacted]
Bioanalytical site	[redacted]			
Matrix	Human Plasma (K_2EDTA)			
Platform	LC/MS/MS (API 5000)			
Format	Liquid-Liquid Extraction with Derivatization			
Stock reference, lot number, expiration date	• Lot [redacted], Expiration date: [redacted]-20[redacted] • Lot [redacted], Expiration Date: [redacted]-20[redacted]	• Lot [redacted], Expiration date: [redacted]-20[redacted]	• Lot [redacted], Expiration date: [redacted]-20[redacted] • Lot [redacted], Expiration Date:	• Lot [redacted], Expiration Date: Current USP lot as per USP website[a]

	• Lot [redacted], Expiration Date: Current USP lot as per USP website[a] •		Current USP lot as per USP website[a]	
Calibration range from LLOQ to ULOQ	1 – 400 pg/mL	1 – 100 pg/mL	1 – 100 pg/mL	1 – 100 pg/mL
Matrix study population	Normal	Normal	Normal	Normal (Female)
Link to reports and applicable amendments	[Ref. 5.3.1.1: P101V01OG8276A: 16.5: p. 213]	[Ref. 5.3.1.1: P101V01OG8276A: 16.5: p. 398]	[Ref. 5.3.1.1: P101V01OG8276A: 16.5: p. 429]	[Ref. 5.3.1.1: P101V01OG8276A: 16.5: p. 2]
Synopsis of amendment history	• Revision 1, The validation report was revised to add validation tests performed to validate the decreased internal standard concentration. Extended long-term stability of analyte in matrix at -20°C and -80°C was also added. ([redacted]-20[redacted]) • Revision 2, The validation report was revised to update validation tests to comply with the current regulations. Report format was also updated. ([redacted]-20[redacted]) • Revision 3, The validation report was revised to remove the terms “between-run” and “within-run” in runs 3APYQ to 6APYQ and add the term “accuracy and precision” in run	NA	• Revision 1, Long-term stability in matrix at –20°C extended to 394 days ([redacted]-20[redacted]) • Revision 2, revised to be compliant with current regulations and to add specificity evaluation (supersede potentially interfering concomitant medication effect) ([redacted]-20[redacted]) • Revision 3, Short-term stability of analyte in matrix at room temperature and 4°C (24h00min) added ([redacted]-20[redacted])	NA

	2APYQ in Table 1.1A. [redacted] • Revision 4, The validation report was revised to extend the long-term stability of analyte in matrix at -20°C and the post-preparative stability at 4°C. The company name was also updated to [redacted] ([redacted])			

[a]Refer to USP certificate. Sources: As indicated in the reports in the table.
eCTD=electronic Common Technical Document; LLOQ=lower limit of quantitation; NA=not applicable; SOP=standard operating procedure; ULOQ=upper limit of quantitation; USP=United States Pharmacopeia; LC- MS/MS= liquid chromatography-tandem mass spectroscopy.

付録 2.7.1-6　ヒト血漿中エチニルエストラジオール測定法の性能の要約

Bioanalytical method validation report name, amendments, and hyperlinks	• VALIDATION OF A HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHIC METHOD USING TANDEM MASS SPECTROMETRY DETECTION FOR THE DETERMINATION OF ETHINYL ESTRADIOL (1 to 400 pg/mL) IN HUMAN EDTA K2 PLASMA; [redacted], Revision 04 [Ref. 5.3.1.1: P101V01OG8276A: 16.5: p. 213] • VALIDATION OF A HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHIC METHOD USING TANDEM MASS SPECTROMETRY DETECTION FOR THE DETERMINATION OF ETHINYL ESTRADIOL (1 to 200 pg/mL) IN HUMAN EDTA K2 PLASMA, [redacted], Revision 03, [Ref. 5.3.1.1: P101V01OG8276A: 16.5: p. 346] • VALIDATION OF A HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHIC METHOD USING TANDEM MASS SPECTROMETRY DETECTION FOR THE DETERMINATION OF ETHINYL ESTRADIOL (1 to 100 pg/mL) IN HUMAN EDTA K2 PLASMA; [redacted], [Ref. 5.3.1.1: P101V01OG8276A: 16.5: p. 398] • INTERFERENCE EVALUATION OF ETONOGESTREL ON A HIGH-PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHIC METHOD USING TANDEM MASS SPECTROMETRY DETECTION FOR THE DETERMINATION OF ETHINYL ESTRADIOL (1 to 100 pg/mL) IN HUMAN EDTA K3 PLASMA; [redacted], Revision 03 [Ref. 5.3.1.1: P101V01OG8276A: 16.5: p. 429]
Method description	Liquid-Liquid Extraction and Derivatization Followed by a High-Performance Liquid Chromatographic Separation with Positive Mode MS/MS Detection Using a Heated Nebulizer Source
Materials used for standard calibration curve and concentration	Analyte: Etonogestrel, Lot [redacted] Valid use dates per USP website; Source: U.S. Pharmacopeial Convention Stock solution: prepared at 100 µg/mL in methanol on [redacted]-20[redacted] Intermediate solution concentrations prepared in methanol: 100.00, 200.00, 400.00, 1000.00, 2000.00, 4,000.00, 8000.00 and 10000.00 pg/mL first prepared on [redacted]-20[redacted] Calibration Standard Concentrations prepared in Human Plasma: 1.00, 2.00, 4.00, 10.00, 20.00, 40.00, 80.00 and 100.00 pg/mL prepared on [redacted]-20[redacted] Internal Standard: Ethinyl Estradiol-d_4, Batch [redacted], Source: [redacted]
Validated assay range	1.00 pg/mL to - 100 pg/mL
Material used for QCs and concentration	Analyte: Etonogestrel, Lot [redacted], Valid use dates per USP website; Source: U.S. Pharmacopeial Convention Stock solution: prepared at 100 µg/mL in methanol on [redacted]-20[redacted] Intermediate solution concentrations prepared in methanol: 300.00, 750.0, 5000.00, 7500.00 pg/mL first prepared on [redacted]-20[redacted] Calibration Standard Concentrations prepared in Human Plasma: 3.00, 7.50, 50.00, and 75.00 pg/mL prepared on [redacted]-20[redacted]

<table>
<tr><td>Minimum required dilutions</td><td colspan="3">NA</td></tr>
<tr><td>Source and lot of reagents</td><td colspan="3">
<table>
<tr><th>Chemical (CAS. No.</th><th>Grade</th></tr>
<tr><td>1-chlorobutane (109-69-3)</td><td>Omnisolv</td></tr>
<tr><td>Acetic acid, glacial (64-19-7)</td><td>AnalaR</td></tr>
<tr><td>Acetone (67-64-1)</td><td>Omnisolv</td></tr>
<tr><td>Acetonitrile (75-05-8)</td><td>Omnisolv</td></tr>
<tr><td>Dansyl chloride (605-65-2)</td><td>>99.0%</td></tr>
<tr><td>Dry ice</td><td>N/A</td></tr>
<tr><td>Hexanes (110-54-3)</td><td>Omnisolv</td></tr>
<tr><td>Liquid nitrogen (7727-37-9)</td><td>High Purity</td></tr>
<tr><td>Methanol (67-56-1)</td><td>Omnisolv</td></tr>
<tr><td>Phosphoric acid 85% (7664-38-2)</td><td>AnalaR</td></tr>
<tr><td>Sodium carbonate (497-19-8)</td><td>AnalaR</td></tr>
<tr><td>Water</td><td>Milli-Q</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>Regression model and weighting</td><td colspan="3">Linear, $1/x^2$</td></tr>
<tr><td>Validation parameters</td><td colspan="2">Method validation summary</td><td>Source location</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs (1.00 - 400 pg/mL)</td><td>Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ</td><td>8</td><td rowspan="3">Validation report No. [redacted], Chapter 10, page 44, Table 3A
[Ref. 5.3.1.1: P101V01OG8276A: 16.5: p. 256]</td></tr>
<tr><td>Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ</td><td>-3.35 to 2.15</td></tr>
<tr><td>Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ</td><td>2.88 to 7.33</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs (1.00 - 100 pg/mL)</td><td>Number of standard calibrators from LLOQ to ULOQ</td><td>8</td><td rowspan="3">Partial Validation report No. [redacted], Appendix II, page 22
[Ref. 5.3.1.1: P101V01OG8276A: 16.5: p. 419]</td></tr>
<tr><td>Cumulative accuracy (%bias) from LLOQ to ULOQ</td><td>-4.72 to 4.88</td></tr>
<tr><td>Cumulative precision (%CV) from LLOQ to ULOQ</td><td>0.22 to 7.14</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Performance of QCs during accuracy and precision runs (1.00 - 400 pg/mL)</td><td>Cumulative accuracy (%bias) in 4 QC levels (1.00, 3.00, 200, and 300 pg/mL)</td><td>Intra-assay: -0.21 to 17.83%
Inter-assay: 1.85 to 8.90%</td><td rowspan="2">Validation report No. [redacted], Chapter 10, page 45 Table 4A
[Ref. 5.3.1.1: P101V01OG8276A: 16.5: p.</td></tr>
<tr><td>Cumulative precision (%CV)</td><td>Intra-assay: ≤8.51%
Inter-assay: ≤9.84%</td></tr>
</table>

			257]
Performance of QCs during accuracy and precision runs (1.00 - 100 pg/mL)	Cumulative accuracy (%bias) in 4 QC levels (1.00, 3.00, 200, and 300 pg/mL)	Intra-assay: -6.50 to -1.56%	Partial Validation report No. [redacted], Chapter 9, page 15 Table 2A [Ref. 5.3.1.1: P101V01OG8276A: 16.5: p. 412]
	Cumulative precision (%CV)	Intra-assay: ≤4.82%	
Selectivity and matrix effect	8 different lots of plasma (including 1 Hemolyzed 5% and 1 Hyperlipemic) tested. No response observed in blank matrix for analyte or IS.		Validation report No. [redacted], Chapter 10, page 51 Table 9A [Ref. 5.3.1.1: P101V01OG8276A: 16.5: p. 263]
	8 different lots of plasma (including 1 Hemolyzed 5% and 1 Hyperlipemic) tested for absolute matrix effect at 2 concentrations. Mean IS Normalized matrix factor: 0.979 and 0.989 CV%: 0.78% and 0.14%, for QC1 (3.00 ng/mL) and ULOQ (400 ng/mL), respectively.		Validation report No. [redacted], Chapter 10, pages 54 and 55, Tables 11A and 12A [Ref. 5.3.1.1: P101V01OG8276A: 16.5: p. 266, 267]
Matrix effect	QCs prepared at 3.00 and 150 pg/mL prepared in 8 different lots of plasma (including 1 Hemolyzed 5% and 1 Hyperlipemic) and extracted n=3. • 3.00 pg/mL QC overall %bias ranged from –11.4 to 2.78 • 3.00 pg/mL QC overall %CV ranged from 0.42 to 4.56 • 150 pg/mL QC overall %bias ranged from –11.4 to 2.78 • 150 pg/mL QC overall %CV ranged from 0.42 to 4.56		Partial Validation report No. [redacted], Chapter 9, pages 22-23, Tables 3A to 4A [Ref. 5.3.1.1: P101V01OG8276A: 16.5: p. 367, 368]
Interference and specificity	Low (QC1) quality control samples were fortified with the following drugs at their respective therapeutic concentrations: acetaminophen, acetylsalicylic acid, caffeine, cotinine, dextromethorphan, dimenhydrinate, diphenhydramine, ibuprofen, levonorgestrel, nicotine, pseudoephedrine and salicylic acid and analyzed. The %bias ranged from –1.70 to 12.24.		Validation report No. [redacted], Chapter 10, pages 52 and 53, Table 10A [Ref. 5.3.1.1: P101V01OG8276A: 16.5: p. 264]
	One blank (BLKF) and one zero standard (ZSF) samples were fortified with etonogestrel at its approximate expected maximal matrix concentrations. Fortified samples were processed and analyzed in triplicate to evaluate the potential interference with the ethinyl estradiol assay. The results met the pre-established acceptance criteria.		Interference Validation report No. [redacted], Chapter 9, page 21, Table 2A [Ref. 5.3.1.1: P101V01OG8276A: 16.5: p. 449]
Hemolysis effect **Lipemic effect**	Included in Matrix effect evaluation. No effect from Hemolysis or Lipemic plasma observed.		NA
Dilution linearity and hook effect	Dilution QC samples were prepared at 2000 pg/mL and were analyzed as 20-fold dilution:		Validation report No. [redacted], Chapter 10,

	Accuracy (%bias): 1.41% Precision (%CV): 0.59%	page 50, Table 8A [Ref. 5.3.1.1: P101V01OG8276A: 16.5: p. 262]
Bench-top/process stability	At least 24h00min at room temperature in matrix (Fortified with Etonogestrel) At least 24h00min at 4ºC in matrix (Fortified with Etonogestrel)	Interference Validation report No. [redacted], Chapter 10, pages 24 - 25, Tables 4A and 5A [Ref. 5.3.1.1: P101V01OG8276A: 16.5: p. 452, 453]
	At least 167h23min at 4ºC (Post-Preparative/Extract Stability)	Partial Validation report No. [redacted], Chapter 10, page 26 Table 6A [Ref. 5.3.1.1: P101V01OG8276A: 16.5: p. 371]
	At least 240 minutes in an ice/water bath (Whole Blood Stability)	Validation report No. [redacted], Chapter 11, page 72, Table 21A
Freeze-thaw stability	At least 4 cycles at -20°C (Fortified with Etonogestrel)	Interference Validation report No. [redacted], Chapter 10, page 23, Table 3A [Ref. 5.3.1.1: P101V01OG8276A: 16.5: p. 284]
Long-term storage	At least 394 days at -20°C (Fortified with Etonogestrel)	Interference Validation report No. [redacted], Chapter 10, page 28, Tables 6.3A [Ref. 5.3.1.1: P101V01OG8276A: 16.5: p. 456]
Parallelism	NA	NA
Carryover	No significant carryover observed	Validation report No. [redacted], Chapter 10, pages 56 – 59, Tables 13A and 14A [Ref. 5.3.1.1: P101V01OG8276A: 16.5: p. 268, 269, 270]

Method Performance in Study OG8276A-101 **Bioanalytical Report:** [redacted]		
Assay passing rate	7 out of 7 (100%) runs met acceptance criteria	Ethinyl Estradiol Bioanalytical report No. [redacted], Section 10, page 20, Table 1 [Ref. 5.3.1.1: P101V01OG8276A: 16.5: p. 21]
Standard curve performance	Cumulative accuracy (%bias): -1.25% to 1.49% Cumulative precision (%CV): 1.07% to 4.95%	Ethinyl Estradiol Bioanalytical report No. [redacted], Section 10, page 37, Table 6 [Ref. 5.3.1.1: P101V01OG8276A: 16.5: p. 38]
QC performance	Cumulative accuracy (%bias): -0.80% to 3.04% Cumulative precision (%CV): 1.62% to 2.99%	Ethinyl Estradiol Bioanalytical report No. [redacted], Section 10, page 38, Table 7 [Ref. 5.3.1.1: P101V01OG8276A: 16.5: p. 39]
Method reproducibility	Incurred sample reanalysis was performed in 60 samples (11.7% of 512 total samples analyzed), and 60 (100%) of samples were within 20% of the difference between the 2 values divided by the average of both values.	Ethinyl Estradiol Bioanalytical report No. [redacted], Section 10, page 39, Table 8 [Ref. 5.3.1.1: P101V01OG8276A: 16.5: p. 40]
Study sample analysis stability	The interval from first sample draw date [redacted]-20[redacted] to last analysis date ([redacted]-20[redacted] was 100 days. Adequate long-term stability (394 days fortified with etonogestrel) has been established to cover the storage period at -20°C.	Ethinyl Estradiol Bioanalytical report No. [redacted], Section 4.1, page 14 [Ref. 5.3.1.1: P101V01OG8276A: 16.5: p. 15]
Standard calibration curve performance during accuracy and precision runs	NA	

目次

頁

表一覧 2
図一覧 3
略号及び用語の定義 4
2.7.2.1　背景及び概観 5
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 5
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 12
2.7.2.4　付録 13

表一覧

頁
表 2.7.2-1　薬物動態パラメータの平均値±標準偏差（SD）.....6
表 2.7.2-2　薬物動態パラメータの平均値±標準偏差（SD）.....9

図一覧

頁

図 2.7.2-1　本剤を単回投与したときのエトノゲストレルの平均血清中濃度の経時的変化（n = 6）.....8
図 2.7.2-2　本剤を21日間連日反復投与したときのエトノゲストレルの平均血清中濃度の経時的変化（n = 7）.....8
図 2.7.2-3　本剤を単回投与したときのエチニルエストラジオールの平均血清中濃度の経時的変化（n = 6）.....9
図 2.7.2-4　本剤を21日間連日反復投与したときのエチニルエストラジオールの平均血清中濃度の経時的変化（n = 7）.....10
図 2.7.2-5　モニタリング周期、及び本剤を21日間投与した投与周期に個別の被験者でみられた LH、FSH、エストラジオール、及びプロゲステロンのプロファイル（n = 5）.....11

略号及び用語の定義

略語	定義
AUC	Area under the concentration-time curve（血中濃度-時間曲線下面積）
AUC_{0-24}	Area under the concentration-time curve from time zero to 24 hours（0 時間から投与後 24 時間までの AUC）
AUC_{0-48}	Area under the concentration-time curve from time zero to 48 hours（0 時間から投与後 48 時間までの AUC）
C_{max}	Maximum serum concentration（最高血清中濃度）
$C_{ss,min}$	Minimum steady-sate serum concentration（定常状態における最低血清中濃度）
DSG	Desogestrel（デソゲストレル）
DSG/EE	Desogestrel/Ethinylestradiol（デソゲストレル／エチニルエストラジオール）
EE	Ethinyl estradiol（エチニルエストラジオール）
ENG	Etonogestrel（エトノゲストレル）
FSH	Follicle-stimulating hormone（卵胞刺激ホルモン）
LH	Luteinizing hormone（黄体形成ホルモン）
SD	Standard deviation（標準偏差）
SHBG	Sex hormone binding globulin（性ホルモン結合グロブリン）
T_{max}	Time to reach maximum concentration（最高血清中濃度到達時間）

2.7.2.1　背景及び概観

月経困難症は、「産科婦人科用語集」において「月経期間中に月経に随伴して起こる病的症状」と定義されている(1)。月経困難症（又は月経痛）は、頻度の最も高い婦人科疾患の1つである(2)。

経口避妊薬などのホルモン避妊薬は1960年代に登場して以来、月経困難症の治療薬としての使用が推奨されてきた。経口避妊薬は、月経液中のプロスタグランジン含有量を減少させ(11)、子宮の収縮を低下させる(12)ことが示されている。排卵を抑制することにより、子宮内膜のプロスタグランジン産生は顕著に減少する。さらに、プロゲスチンはエストロゲンによる子宮内膜の増殖を制限するため、プロスタグランジン産生に寄与する組織量も減少する(4)。原発性月経困難症を対象とした無作為化臨床試験のメタ解析から、デソゲストレル／エチニルエストラジオール（DSG/EE）150 µg/20 µg（150/20）などの第3世代の経口避妊薬は、レボノルゲストレル含有製剤などの第2世代の経口避妊薬よりも月経困難症の改善効果があることが示唆された(14)。さらに、低用量の EE を含有する DSG/EE 150/20は、低エストロゲン値による症状の発現を予防する上で十分に高いエストロゲン値を維持しながら、エストロゲンに起因する副作用の発現を最小限に抑えることが期待される。

OG-8276A（DSG/EE 150/20、以下、本剤）は、当初 NV Organon により経口避妊薬として開発され、1986年に Mercilon®として販売されて以来、日本を除く50ヵ国を超える国々で使用されている。本剤の避妊効果、月経周期の調節及び安全性は、幅広い臨床試験及び市販後経験で確立されている。日本ではオルガノン株式会社が19[redacted]～19[redacted]年に本剤を経口避妊薬として開発した。本剤の安全性は日本人健康成人女性を対象とした1本の第 I 相試験（RM-9010）で検討され、その後、2本の非盲検第 III 相試験（RM-9152及び RM-9151）で長期安全性、避妊効果及び月経周期の調節などが検討された。しかし、日本における本剤の開発は、マーベロン21錠及び28錠［DSG 含有量は同じ（150 µg）であるが EE 含有量は多い（30 µg）配合剤］の開発が優先されたため中止された。DSG/EE 150 µg/30 µg は、1999年に日本で配合避妊薬として承認された。

治験依頼者の Organon Limited Liability Corporation（LLC）は、月経困難症を適応症として本剤を開発中である。本剤は低用量エストロゲン-プロゲスチン配合剤として柔軟な延長投与レジメンを追加したことにより、月経困難症患者の社会的ニーズに対応し、医療上の利益を提供する。この適応症は第 III 相 OG8276A-301試験で検討中である[資料5.3.5.1: P301V01OG8276A]。

モジュール2.7.2では、19[redacted]年に日本人集団を対象として実施された第 I 相試験（RM-9010）の結果を要約する[資料 5.3.4.1: RM-9010]。日本人女性集団を対象として最近実施した食事の影響を評価した薬物動態試験（OG8276A-101）[資料 5.3.1.1: P101V01OG8276A]はモジュール2.7.1に要約されている[2.7.1. 2 項]。補助的な臨床薬理データパッケージはすでに1999年に厚生省（現：厚生労働省）により承認されている DSG/EE 150 µg/30 µg（マーベロン®）において確立されているため、その他の臨床薬理試験は実施していない。

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

RM-9010試験は、日本人健康成人女性被験者に本剤を反復投与したときの安全性を評価し、薬

物動態（単回投与及び21日間の連続投与）及び薬力学を評価するために実施した。

本試験では、1）単回投与薬物動態試験コホート、2）反復投与薬物動態試験コホート、及び3）反復投与薬力学試験コホートの3つの別々のコホート（パート）を設定した。

単回投与薬物動態試験コホートでは、月経周期の黄体期に本剤1錠を空腹時に経口投与した。合計6例の被験者が登録され、6例全員が試験を完了した。血液サンプルを治験薬投与前から投与後48時間まで採取し、血清中エトノゲストレル（ENG）濃度及び EE 濃度を評価した。この2つの成分の薬物動態パラメータは測定された血清中濃度に基づいて算出した。

反復投与薬物動態試験コホートでは、月経開始が確認されてから本剤1錠を21日間にわたり連日経口投与し、最終投与は空腹時に行った。合計7例の被験者が登録され、7例全員が試験を完了した。血液サンプルを Day 1、2、3、6、10、15及び21の治験薬投与前と最終投与から48時間後まで採取し、血清中 ENG 濃度及び血清中 EE 濃度を評価した。この2つの成分について、Day 21の最終投与後に測定された血清中濃度に基づいて反復投与時の薬物動態パラメータ（AUC、C_{max}、T_{max}）を算出した。さらに、薬物動態パラメータを単回投与試験と反復投与試験の間で比較して蓄積性を評価した。

反復投与薬力学試験コホートでは、投与前の最初の期間（28日間）を、治験薬を投与しない観察期間とした。この観察期間では血液サンプルを Day 1、7、10、12、14、16、18、20、23及び27に採取し、黄体形成ホルモン（LH）、卵胞刺激ホルモン（FSH）、エストラジオール、及びプロゲステロンを測定した。2つ目の期間（投与期）の月経開始日から、本剤1錠を連日21日間、就寝前に経口投与した。7例の被験者が登録され、5例が試験を完了した。2例は観察期間中に試験から離脱した。投与期の Day 7、10、12、14、16、18、20及び21に血液サンプルを採取し、LH、FSH、エストラジオール、及びプロゲステロンを測定した。

薬物動態学的な結果：

エトノゲストレル（ENG）

表 2.7.2-1　薬物動態パラメータの平均値±標準偏差（SD）

Analyte	Parameter (units)	Single Dose (n=6)	Multiple Dose (n=7)
3-keto-desogestrel (etonogestrel)	T_{max} (hours)	1.2 ± 0.4	2.1 ± 1.1
	C_{max} (pg/mL)	1850 ± 740	2840 ± 982
	$C_{ss,min}$ (pg/mL)	-	581 ± 183
	AUC_{0-24} (pg*h/mL)	8787 ± 2105	31833 ± 8110
	AUC_{0-48} (pg*h/mL)	10834 ± 2804	-

DSG は経口投与後に肝臓で活性代謝物の ENG に迅速に代謝されるため、血清中濃度の測定対象は ENG とした。単回投与後の C_{max} 平均値及び AUC 平均値を反復投与後の C_{max} 平均値及び AUC 平均値と比較したところ、ENG は C_{max} で1.5倍、AUC_{0-24}で3.6倍蓄積することが示された。

大部分の AUC を投与後48時間まで測定したため、単回投与後の総曝露量を表す値として

AUC_{0-48}が適切であると判断した。同様に、定常状態での1投与間隔の総曝露量を表す値として、反復投与試験での Day 21の最終投与後の AUC_{0-24}を使用した。反復投与時の AUC_{0-24}は単回投与時の総曝露量（AUC_{0-48}）の約3倍であり、反復投与後の ENG の蓄積は予想より多いことが示唆された。このような蓄積について考えられる原因を次に説明する。本剤について海外で実施された複数の臨床試験結果によると、本剤を反復投与すると性ホルモン結合グロブリン（SHBG）が2～3倍に増加する(18)。RM-9010試験では、本剤の連続投与で SHBG が約2倍（Day 1に45.36 ± 20.61 nmol/L、Day 21に129.47 ± 43.32 nmol/L）に増加した。ENG は SHBG との親和性が高いため、DSG を21日間連続投与すると SHBG の増加により ENG と SHBG の結合が増加し、血清中 ENG 濃度が上昇したと考えられる。同量の DSG（150 µg）と EE 30 µg を含む経口避妊薬（販売名：マーベロン®21及びマーベロン®28）を連続経口投与したときにも、血清中 ENG 濃度の同様の増加が観察された(19)。全体として、反復投与後の ENG の蓄積（AUC_{0-24}）は、SHBG の増加により薬剤が蓄積し ENG 濃度が上昇した結果である可能性がある。

単回投与後と反復投与後の平均血清中 ENG 濃度の経時的変化を以下の図に示す。

図 2.7.2-1　　本剤を単回投与したときのエトノゲストレルの平均血清中濃度の経時的変化（n = 6）

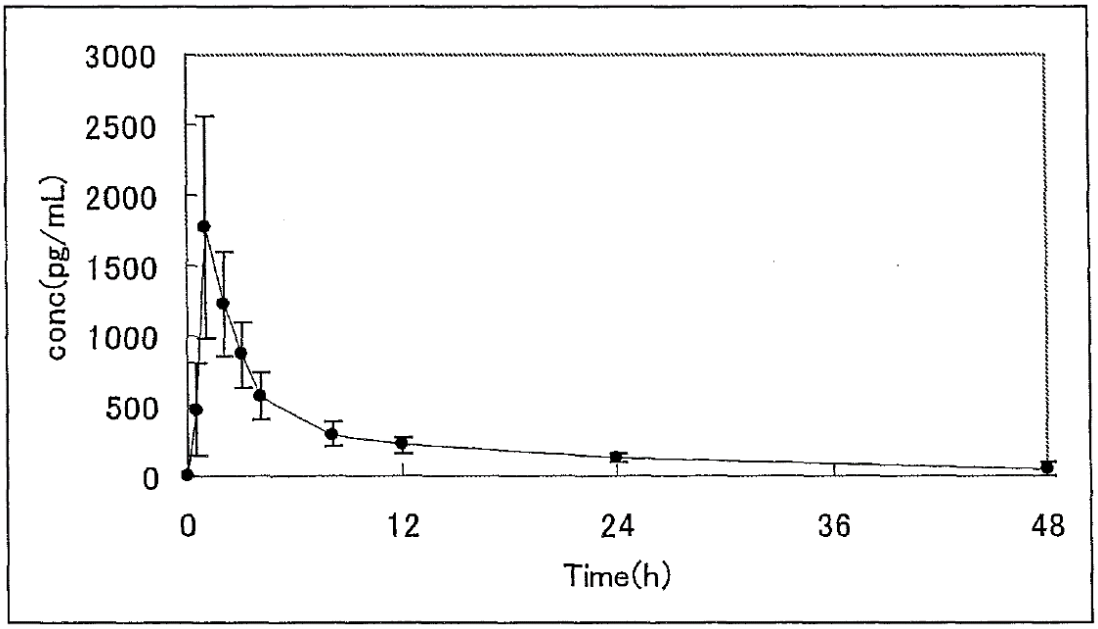
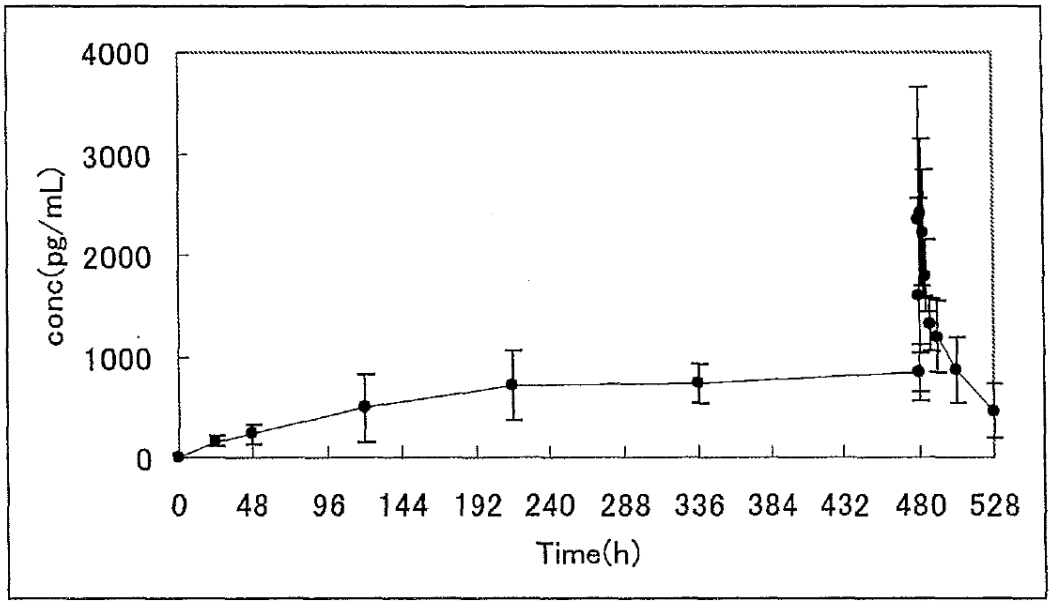


図 2.7.2-2　　本剤を 21 日間連日反復投与したときのエトノゲストレルの平均血清中濃度の経時的変化（n = 7）



反復投与したときの投与前濃度データ[図 2.7.2-2]に基づくと、ENG の濃度は約 336 時間時点（連日投与開始から 14 日目）で定常状態に達すると考えられる。

エチニルエストラジオール（EE）

表 2.7.2-2　　薬物動態パラメータの平均値±標準偏差（SD）

Analyte	Parameter (units)	Single Dose (n=6)	Multiple Dose (n=7)
ethinyl estradiol	T_{max} (hours)	1.7 ± 0.8	1.3 ± 0.5
	C_{max} (pg/mL)	57.3 ± 23.5	79.9 ± 17.6
	$C_{ss,min}$ (pg/mL)	-	12.3 ± 1.1
	AUC_{0-24} (pg*h/mL)	548 ± 215	632 ± 142
	AUC_{0-48} (pg*h/mL)	748 ± 317	-

単回投与後の C_{max} 平均値及び AUC 平均値を反復投与後の C_{max} 平均値及び AUC 平均値と比較した結果、EE の C_{max} 及び AUC_{0-24}はそれぞれ約1.4倍及び1.1倍蓄積することが示された。単回投与後と反復投与後の平均血清中 EE 濃度の経時的変化を以下の図に示す。

図 2.7.2-3　　本剤を単回投与したときのエチニルエストラジオールの平均血清中濃度の経時的変化（n = 6）

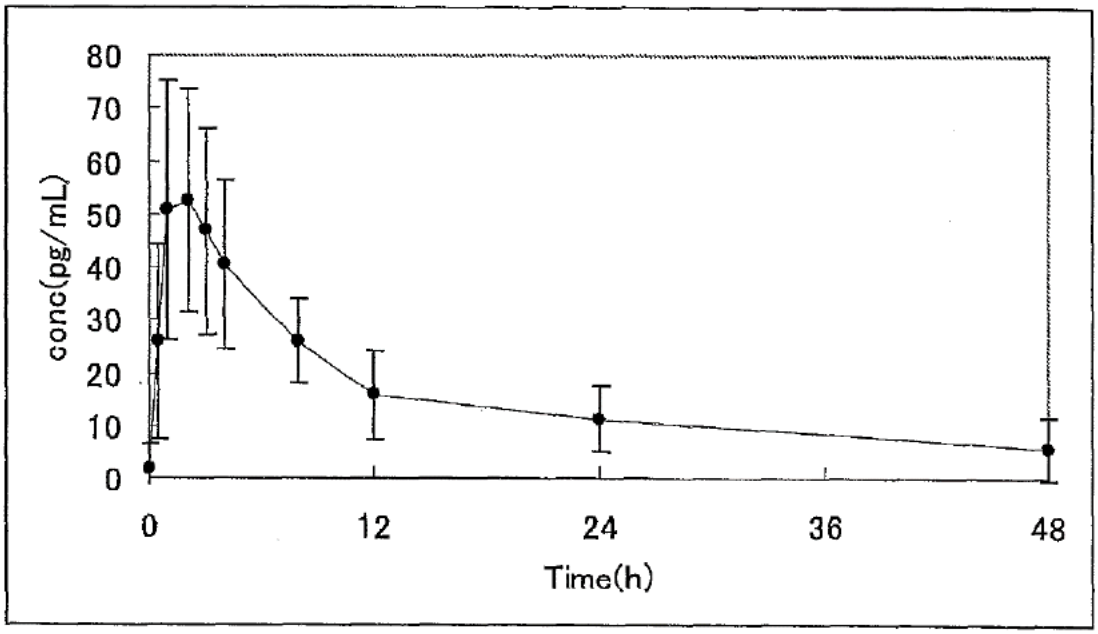
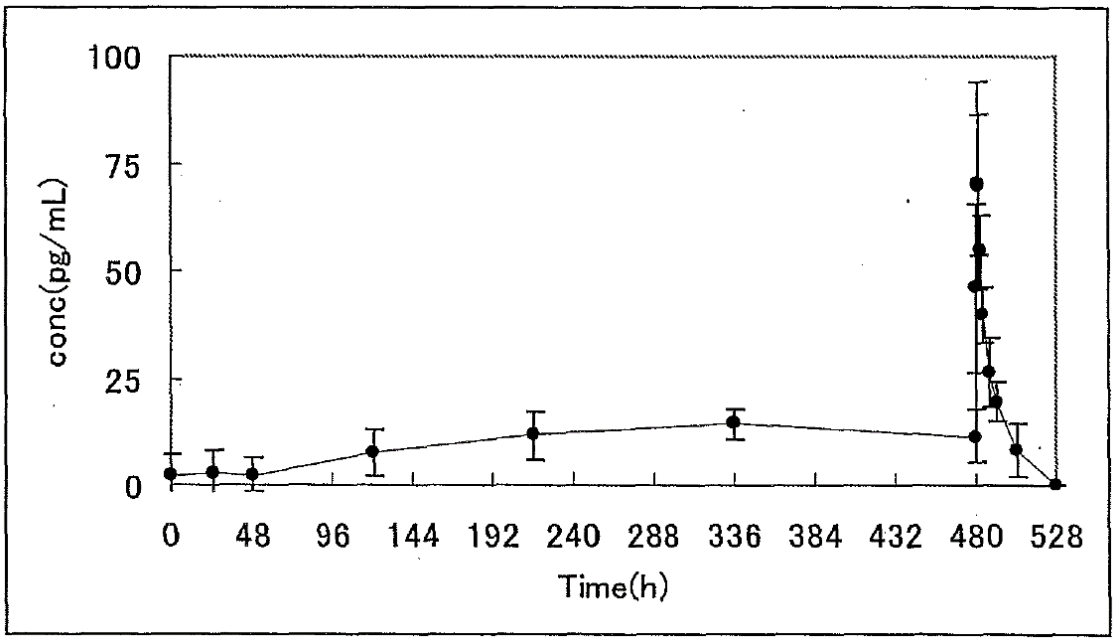


図 2.7.2-4　　本剤を 21 日間連日反復投与したときのエチニルエストラジオールの平均血清中濃度の経時的変化（n = 7）



反復投与したときの投与前濃度データ[図 2.7.2-4　]に基づくと、EE の濃度は約 216 時間時点（連日投与開始から 9 日目）で定常状態に達すると考えられる。

薬力学的な結果：

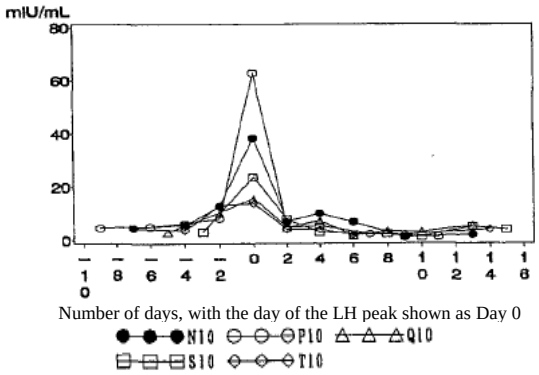
モニタリング周期（治験薬投与前の観察期間）における LH、FSH、エストラジオール、及びプロゲステロンの測定値は、いずれも経時的に典型的な変化を示した。FSH 値は、LH 値がピークに達した時に概してピークに達した。エストラジオール値は二峰性のプロファイルを示した。プロゲステロン値は LH ピークの後に上昇し始め、8～10日後にピークに達し、その後低下した。

図2.7.2-5に、LH、FSH、エストラジオール、及びプロゲステロンの経時的プロファイルを示す。モニタリング周期の図では LH がピークの日を Day 0として表示している。投与周期の図では、投与日（投与1日目）を Day 1とし、その7日後に最初の薬力学データの測定を行ったことを示している。

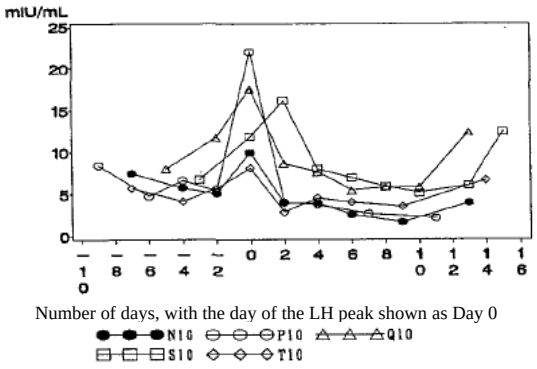
投与期間中の LH、FSH、エストラジオール、及びプロゲステロン値は、モニタリング周期と比較すると、いずれも抑制されており、排卵の抑制を反映するものであった。

図 2.7.2-5　　モニタリング周期、及び本剤を 21 日間投与した投与周期に個別の被験者でみられた LH、FSH、エストラジオール、及びプロゲステロンのプロファイル（n = 5）

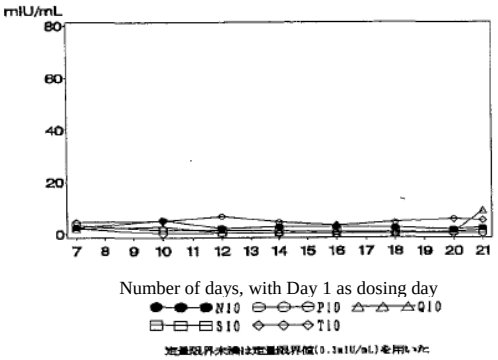
LH Monitoring Cycle



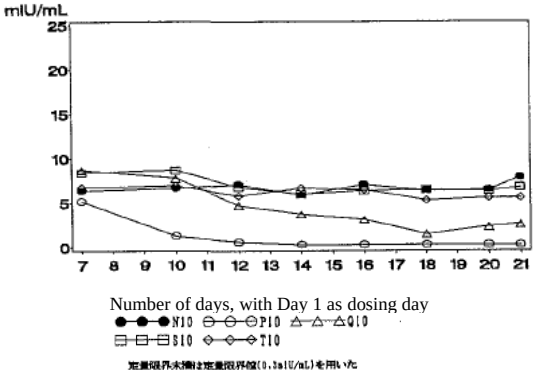
FSH Monitoring Cycle



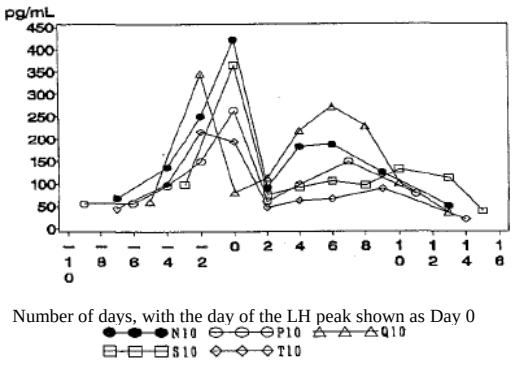
LH Treatment Cycle



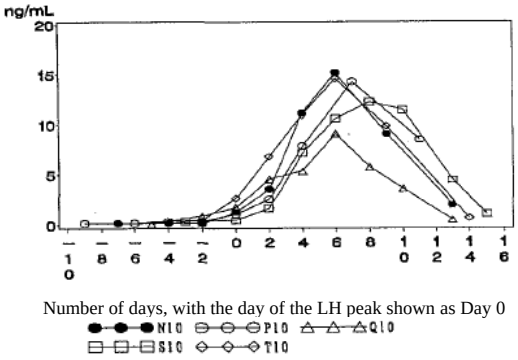
FSH Treatment Cycle



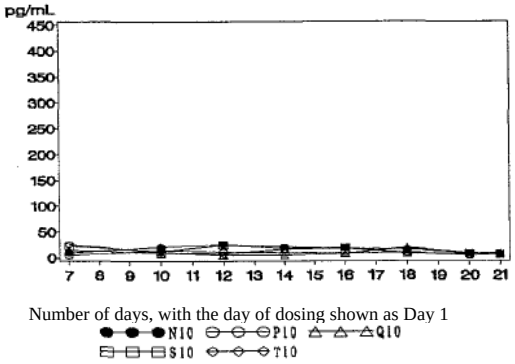
Estradiol Monitoring Cycle



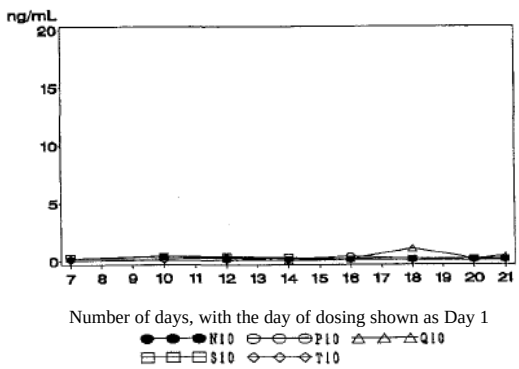
Progesterone Monitoring Cycle



Estradiol Treatment Cycle



Progesterone Treatment Cycle



安全性の結果：

有害事象として乳房痛と悪心が認められた。両事象により投与中止に至った被験者はいなかった。さらに、単回投与薬物動態試験コホートで1例、反復投与薬物動態試験コホートで1例、及び薬力学試験コホートで4例に不正出血が発現した。本剤の投与は、他の検査パラメータにも若干の変化をもたらしたが、これらはいずれも臨床的に有意ではなかった。

全体的な結論：

上述した単回投与及び反復投与したときの薬物動態評価に基づくと、日本人健康成人女性被験者に本剤を反復投与したところ、ENG は中程度に蓄積するが EE はほとんど蓄積しないことが確認された。さらに重要なこととして、ENG と EE が定常状態に達したのは、それぞれ連日投与の約14日目と約9日目であった。

薬力学的評価では、投与期に本剤を反復投与すると、LH、FSH、エストラジオール、及びプロゲステロン値はいずれも抑制され、排卵の抑制を反映するものであった。

全体として、日本人健康成人女性被験者における本剤の単回投与及び反復投与の安全性が確認された。

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

RM-9010試験の単回投与薬物動態試験コホートで報告された ENG と EE の薬物動態パラメータ[表 2.7.2-1]、[表 2.7.2-2]を、最近実施した日本人女性被験者を対象として食事の影響を評価した試験の投与期1（空腹時投与）のパラメータ[2.7.1 項: 付録 2.7.1-1]と比較すると、AUC、C_{max} 及び T_{max} の値は2つの試験間で同程度（±1 SD 以内）であることが示された。

2.7.2.4　　付録

該当せず

目次

頁
表一覧 2
図一覧 4
略号及び用語の定義 5
2.7.3.1 背景及び概観 7
2.7.3.1.1 開発プログラムに含まれる臨床的有効性を評価する試験の全般的なデザインと根拠 7
2.7.3.1.2 有効性解析及び統計解析方法 8
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 10
2.7.3.2.1 OG8276A-301試験 10
2.7.3.2.1.1 試験のデザイン 10
2.7.3.2.1.2 試験対象集団 11
2.7.3.2.1.3 薬物曝露期間 15
2.7.3.2.2 OG8276A-301試験の有効性の結果 16
2.7.3.2.2.1 有効性の主要評価項目 16
2.7.3.2.2.2 有効性の主な副次評価項目 23
2.7.3.2.2.3 有効性のその他の副次評価項目 31
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 62
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 62
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 63
2.7.3.6 付録 63

表一覧

頁

表 2.7.3-1　本剤の臨床有効性試験の概要 9
表 2.7.3-2　人口統計学的特性及びベースライン特性の要約（FAS） 14
表 2.7.3-3　TDS のベースラインからの変化量（MMRM 解析）（FAS） 16
表 2.7.3-4　部分集団ごと（原発性月経困難症／続発性月経困難症）（FAS）の TDS のベースラインからの変化量の解析の要約（MMRM 解析） 18
表 2.7.3-5　部分集団ごと（連続投与期間80日未満＋TFI 4日間の被験者／連続投与期間80日以上＋TFI 4日間の被験者）（FAS）の月経周期中のベースラインからDay 84までの TDS の変化量の解析の要約（MMRM 解析） 20
表 2.7.3-6　部分集団ごと（Day 84までの TFI が1回以下／2回／3回）（FAS）の TDS のベースラインからの変化量の解析の要約（MMRM 解析） 22
表 2.7.3-7　Day 84までに月経痛が生じた日数（Imputed in Completers*） 24
表 2.7.3-8　部分集団ごと（原発性月経困難症／続発性月経困難症）（FAS）の Day 84までに月経痛が生じた日数（Imputed in Completers*） 26
表 2.7.3-9　部分集団ごと（連続投与期間80日未満＋TFI 4日間の被験者／連続投与期間80日以上＋TFI 4日間の被験者）（FAS）の Day 84までに月経痛が生じた日数（Imputed in Completers*） 28
表 2.7.3-10　部分集団ごと（Day 84までの TFI が1回以下／2回／3回）（FAS）の Day 84までに月経痛が生じた日数（Imputed in Completers*） 30
表 2.7.3-11　実薬投与期の投与終了時までに軽度以上の月経痛が生じた日数（Imputed in Completers*） 33
表 2.7.3-12　実薬投与期の投与終了時までに中等度以上又は重度の月経痛が生じた日数（Imputed in Completers*） 35
表 2.7.3-13　Day 84までに生じた膣出血（Imputed in Completers*） 36
表 2.7.3-14　実薬投与期の投与終了時までに生じた膣出血（Imputed in Completers*） 38
表 2.7.3-15　出血タイプ別の発現割合の経時的推移（実薬投与解析対象集団） 48
表 2.7.3-16　Day 84までに鎮痛薬を使用した日数（Imputed in Completers*） 49
表 2.7.3-17　部分集団ごと（原発性月経困難症／続発性月経困難症）（FAS）の Day 84までに鎮痛薬を使用した日数（Imputed in Completers*） 51
表 2.7.3-18　部分集団ごと（連続投与期間80日未満＋TFI 4日間の被験者／連続投与期間80日以上＋TFI 4日間の被験者）（FAS）の Day 84までの鎮痛薬の使用（Imputed in Completers*） 53
表 2.7.3-19　部分集団ごと（Day 84までの TFI が1回以下／2回／3回）（FAS）の Day 84までの鎮痛薬の使用（Imputed in Completers*） 55
表 2.7.3-20　実薬投与期の投与終了時までに鎮痛薬を使用した日数（Imputed in

Completers*）.....57
表 2.7.3-21　Day 85時点の患者の全般的印象のスコア（FAS）.....58
表 2.7.3-22　Day 85時点の TSQM-9満足度スコア（FAS）.....59
表 2.7.3-23　実薬投与期の投与終了時の TSQM-9満足度スコア.....59
表 2.7.3-24　SF-36スコアのベースラインからの変化.....61

図一覧

頁

図 2.7.3-1　被験者の内訳－全般（登録集団）.....13
図 2.7.3-2　実薬投与期中の月経痛の程度を事後解析したヒートマップ（実薬投与解析対象集団）.....41
図 2.7.3-3　出血パターンを月経痛の有無で視覚化したヒートマップ（実薬投与解析対象集団）.....43
図 2.7.3-4　破綻出血のパターンを月経痛の有無で視覚化したヒートマップ（実薬投与解析対象集団）.....45
図 2.7.3-5　消退出血のパターンを月経痛の有無で視覚化したヒートマップ（実薬投与解析対象集団）.....47

略号及び用語の定義

登録集団

同意書（ICF）に署名したすべての被験者

最大の解析対象集団（FAS）

治験薬を1回以上投与された無作為化セット（RND）のすべての被験者。この情報は電子臨床評価書／電子症例報告書のデータから取得した。FAS 解析は、無作為化リストに基づき、無作為化され、治験薬を投与された被験者に対して実施した。

治験実施計画書に適合した対象集団（PP）

FAS のうち、投与周期を1周期以上完了し、主要有効性評価項目の解釈に影響を与えるような重大な治験実施計画書からの逸脱がないすべての被験者。PP 解析は、実際に治験薬を投与された被験者に対して実施した。

無作為化セット（RND）

RND には、無作為化されたすべての被験者が含まれる。

安全性解析対象集団（SAF）

RND のうち、治験薬が1回以上投与されたすべての被験者。

略語	定義
BMI	Body mass index（ボディ・マス・インデックス）
CI	Confidence interval（信頼区間）
DBTP	Double-Blind Treatment Period（二重盲検投与期）
DSG/EE	Desogestrel/Ethinylestradiol（デソゲストレル／エチニルエストラジオール）
EOT	End of treatment（投与終了）
FAS	Full analysis set（最大の解析対象集団）
ICF	Informed consent form（同意書）
LS	Least squares（最小二乗）
MMRM	Mixed model for repeated measures
NDA	New Drug Application（製造販売承認申請）
OLTP	Open-label Treatment Period（非盲検投与期）
PD	Protocol deviation（治験実施計画書からの逸脱）
PGI-C	Patient global impression of change（患者の全般的印象の変化）
PP	Per protocol set（治験実施計画書に適合した対象集団）
RND	Randomization Set（無作為化セット）

略語	定義
RP	Reference period（参照期間）
SAF	Safety analysis set（安全性解析対象集団）
SD	Standard deviation（標準偏差）
SE	Standard error（標準誤差）
SF-36	36-items short form health survey（36 項目からなる健康状態調査票）
TDS	Total dysmenorrhea score（月経困難症スコア合計）
TFI	Tablet-free interval（休薬期間）
TSQM	Treatment satisfaction questionnaire for medication（医薬品の治療満足度質問票）

2.7.3.1　背景及び概観

月経困難症は、「産科婦人科用語集(1)」において「月経期間中に月経に随伴して起こる病的症状」と定義されている。月経困難症（又は月経痛）は、頻度の最も高い婦人科疾患の1つである(2)。

今回の製造販売承認申請（NDA）は、月経困難症に対するデソゲストレル／エチニルエストラジオール（DSG/EE）150/20 µg（以下、本剤）の使用を適応としている。

OG-8276A（旧 MK-8276A）は、DSG と EE のすべての用量の配合剤に使用されるコード名である。

DSG/EE 150/20 µg 錠（Mercilon®）は当初 NV Organon により経口避妊薬として開発され、1986年に英国で初めて販売された。1975年以来、本剤による数多くの臨床試験が実施されてきた。本剤は日本を除く50ヵ国を超える国々で販売され、使用されている。本剤の避妊効果、月経周期の調節及び安全性は、幅広い臨床試験及び市販後経験で確立されている。日本では当時の日本オルガノン株式会社が19[redacted]～19[redacted]年に本剤を経口避妊薬として開発した。その後、オルガノン株式会社（以下、申請者）が開発を継続した。

この適応を支持するために、月経困難症の日本人患者を対象として本剤の有効性及び安全性を評価する第 III 相臨床試験を実施した。この本剤の臨床的有効性の概要では、第 III 相試験（OG8276A-301）の二重盲検投与期及び非盲検投与期に月経困難症の日本人患者から得たデータ、及び、OG8276A-301試験の副次評価項目の一部として本剤を最長1年間投与したときの有効性についても記載している。

本文書には、SDGRR 2667試験の解析に基づいて OG8276A-301試験のために選択した DSG/EE 配合剤の用量設定根拠も記載する[2.7.3.4 項]。本文書では特に指定がない場合について、図表中の本剤の表記は DSG/EE と記す。

2.7.3.1.1　開発プログラムに含まれる臨床的有効性を評価する試験の全般的なデザインと根拠

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の独立行政法人医薬品医療機器総合機構（機構）との相談後、申請者は月経困難症に対する本剤の使用を支持するために OG8276A-301試験を開始し、当該試験を完了した。

OG8276A-301試験は、原発性及び続発性月経困難症患者に本剤の柔軟な延長投与レジメンを用いた場合の有効性及び長期安全性を評価する第 III 相、プラセボ対照、二重盲検、無作為化、並行群間試験である。OG8276A-301試験には、3ヵ月間の二重盲検投与期（DBTP）とその後の9ヵ月間の非盲検投与期（OLTP）が含まれる。試験データは2つの治験総括報告書（CSR）にて報告しており、Primary CSR には3ヵ月間の DBTP のデータ[資料5.3.5.1: P301V01OG8276A]、Supplemental CSR には DBTP と OLTP 全体を含む実薬投与期のデータ[資料5.3.5.1: P301OG8276A]を記載した。DBTP における有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目の解析は前に提出した臨床的有効性の概要に記載されており、この臨床的有効性の概要の更新版では、実薬投与期における「有効性のその他の副次評価項目」の解析を追加した。

OG8276A-301**試験（二重盲検投与期）**：

本試験には211例［本剤群159例（100%）、プラセボ群52例（100%）］が登録された。全被験者に治験薬が1回以上投与され、このうち205例（97.2%）が3ヵ月間の DBTP を完了した。有効性の評価項目、予定された解析及び統計解析方法は統計解析計画書の最終版に記載する[資料5.3.5.1: P301V01OG8276A: 16.1.9 項]。

OG8276A-301**試験（実薬投与期）**：

実薬投与期は、DBTP 又は OLTP で本剤を投与した期間と定義する。DBTP 又は OLTP で本剤が1回以上投与されたすべての被験者を実薬投与期に含めた。実薬投与期は、本剤群で12ヵ月間（DBTP で3ヵ月間、OLTP で9ヵ月間）、プラセボ群で9ヵ月間（DBTP で90日間のプラセボ投与が完了した場合のみに OLTP で9ヵ月間）である。本剤群では、試験開始時（Day 1）に実薬投与を開始し、投与期間は1年間であった。プラセボ-本剤群では、プラセボ投与の3ヵ月後（切り換え日）に実薬投与を開始し、投与期間は9ヵ月間であった。

DBTP を完了した被験者は OLTP に移行した。OLTP ではすべての被験者に実薬（本剤）を投与した。DBTP でプラセボ群に割り付けられ OLTP で本剤の投与に切り換えた被験者は、実薬投与期の解析ではプラセボ-本剤群と呼ぶ。

合計で205例［本剤群155例（97.5%）、プラセボ群50例（96.2%）］が OLTP に移行した。このうち、本剤群の132例（83.0%）とプラセボ-本剤群の46例（92.0%）が試験を完了した。

有効性の評価項目、予定された解析及び統計解析方法は統計解析計画書の最終版 v2.0に記載する[資料5.3.5.1: P301OG8276A: 16.1.9 項]。

2.7.3.1.2　　有効性解析及び統計解析方法

第 III 相試験（OG8276A-301）から得たデータに基づいて有効性解析を行い、月経困難症スコア合計（TDS）を指標とするベースラインから Day 84までの月経困難症の変化を評価した（有効性の主要評価項目）。

副次評価項目は以下のとおりであった。

- Day 84まで及び投与終了（EOT）時までに軽度以上の月経痛が生じた日数
- Day 84まで及び EOT 時までに鎮痛薬を使用した日数と膣出血の発現日数
- Day 85及び EOT 時点の患者の全般的印象の変化（PGI-C）スコア
- Day 85時点の医薬品の治療満足度質問票（TSQM）を指標とした治療満足度
- 自覚的身体的健康状態、精神的健康状態、及び36項目からなる健康状態調査票（SF-36）の各項目を指標としたベースラインから Day 85までの変化量[資料5.3.5.1: P301V01OG8276A: 表1]

あらかじめ規定した有効性の主要評価項目[表 2.7.3-1]が評価基準となっている。

DBTP に関する有効性解析は FAS について行い、有効性の主要評価項目及び有効性の主な副次評価項目の解析は、PP について行った。

PP から得たデータは FAS で観察されたデータと一致していたため[資料5.3.5.1:

P301V01OG8276A: 10.3 項]、本報告書では両集団を別々にした考察は行わない。

OLTP に関する有効性解析は、実薬投与解析対象集団について行った。

機構は、月経困難症の診断、連続投与期間［連続投与期間80日以上＋休薬期間（TFI）4日間、連続投与期間80日未満＋TFI 4日間］、及び TFI の回数（1回、2回、3回）に基づいて部分集団解析を行うように求めたため、この提案に基づき、被験者を部分集団に分類して有効性解析を行った（有効性の主要評価項目：TDS を指標とするベースラインから Day 84までの月経困難症の変化。有効性の主な副次評価項目：月経痛スコアを指標として Day 84までに軽度以上の月経痛が生じた日数。有効性のその他の副次評価項目：毎日の日誌を指標とする Day 84までの鎮痛薬の使用）。部分集団解析の結果は機構に提出し[資料1.13: 相談資料（令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施 [redacted]相談 [redacted]）]、[2.7.3.2.2 項]でも考察する。

有効性の解析（有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目）は DBTP の間にほぼ完了しており、本臨床的有効性の概要に含まれている。EOT 時までの有効性の副次評価項目の一部は、実薬投与期について解析し（軽度以上の月経痛が生じた日数、鎮痛薬の使用、膣出血のパターン及び TSQM-9満足度スコア）、併せてこの臨床的有効性の概要に含めた。

表 2.7.3-1　本剤の臨床有効性試験の概要

Study Number (Status) [CTD Location] **Number of Study Sites (Regions)**	**Design (Indication)**	**Number of Participants by Intervention Group**	**Study Population (N)**	**Primary Efficacy Endpoint(s)/Results**
Phase 3 Study				
OG8276A-301 (double-blind treatment period and open-label phase completed) [Ref. 5.3.5.1: P301V01OG8276A] [Ref. 5.3.5.1: P301OG8276A] 21 sites in Japan	Phase 3, placebo-controlled, double-blind, randomized, parallel study **Duration**: 1 year (Efficacy phase: Three 28-day treatment cycles and Treatment extension phase: up to the equivalent of 10 conventional cycles) and 4 weeks of treatment follow-up **Indication**: Dysmenorrhea	Randomized in DBTP: 211 participants (159 participants in the DSG/EE 150/20 µg (tablet) group and 52 participants in the placebo group) Continued to OLTP: 205 participants [155 participants from the DSG/EE group and 50 participants from the placebo group (placebo-DSG/EE group)]	**Gender**: Female only, 16 years or older **Mean age**: 32.4 years in the DSG/EE group and 31.9 years in the placebo group.	**Change from baseline through Day 84 in dysmenorrhea, as measured by the Total Dysmenorrhea Score (TDS):** A statistically significant reduction in the overall TDS was observed in the DSG/EE group (LS mean [SE]: -2.50 [0.113]) compared to the placebo group (LS mean [SE]: -0.84 [0.187]) with treatment difference [95% CI] of -1.67 [-2.08, -1.26] and p-value <0.001. **(**Section 2.7.3.2.2.1**)** **Subgroup Analyses** *Primary and Secondary Dysmenorrhea Subgroup*:

Study Number (Status) [CTD Location] Number of Study Sites (Regions)	Design (Indication)	Number of Participants by Intervention Group	Study Population (N)	Primary Efficacy Endpoint(s)/Results
				A significant reduction in the overall TDS was observed with treatment differences (LS mean, [95% CI]) of -1.54 [-2.03, -1.05] and p-value <0.001 for primary dysmenorrhea subgroup, and -1.99 [-2.77, -1.21] and p-value <0.001 for secondary dysmenorrhea subgroup. (Section 2.7.3.2.2.1.1.1) Significant reductions in TDS were also observed for all subgroups on Study Days 29, 57 and 85. **(**Section 2.7.3.2.2.1**)**
CI = confidence interval; CTD = common technical dossier; DSG/EE = desogestrel/ethinylestradiol; LS = least squares; TDS = total dysmenorrhea score; TFI = tablet-Free Interval; SE = standard error.				

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1　OG8276A-301試験

2.7.3.2.1.1　試験のデザイン

OG8276A-301試験は、原発性及び続発性月経困難症の日本人患者を対象に本剤の柔軟な延長投与レジメンを用いた場合の有効性及び長期安全性を評価する第 III 相、プラセボ対照、二重盲検、無作為化、並行群間試験であった。

試験の各期間：

1. 投与前期間：
   - スクリーニング（ベースラインの月経周期）
2. 投与期間：
   - 無作為化後の有効性評価期間（従来の28日間を周期1回として周期約3回分に相当）
   - 延長投与期間（従来の28日間を周期10回分相当まで）
3. 投与終了後の追跡調査期間：
   - 4週間

本試験では、ICF に署名し、16歳以上で、月経周期は規則的であるが月経困難症を有し、本試験の期間中に妊娠を希望せず、プロゲスチン／エチニルエストラジオール配合剤の使用が禁忌でな

い女性被験者を適格とした。

Visit 1｛最初の月経［M（-1）］｝から次の月経［M（0）］の4～7日目までの完全な1回の月経周期について被験者をモニタリングした。

被験者に以下の項目を電子日誌に記録するように指示した。

- M（-1）と M（0）（ベースライン）の月経開始後4日目、Day 29、Day 57及び Day 85の TDS
- Day 1から Day 84まで及び EOT 時までの月経痛スコア
- Day 1から EOT 時までの鎮痛薬の使用及び膣出血（毎日記録）
- Day 85の PGI-C スコア
- Day 85及び EOT 時の TSQM-9を指標とした治療満足度
- M（0）から4日目及び Day 85の SF-36 v2.0 [資料5.3.5.1: P301V01OG8276A: 9.1 項]

治験薬の投与

適格な被験者を疾患カテゴリ（原発性月経困難症又は続発性月経困難症）で層別化し、本剤群又はプラセボ群に3:1の割合で無作為化した。

プラセボ群に割り付けられた被験者は、二重盲検投与期終了後［無作為化来院時に配布した最初の3枚のブリスターシート（1枚28錠）の服用を終了後］、実薬投与に切り換えることになっていた。これは各被験者のレジメンによって Day 89から Day 97の間に行われた。[資料5.3.5.1: P301V01OG8276A: 9.4.1 項]

2.7.3.2.1.2　試験対象集団

2.7.3.2.1.2.1　被験者の内訳

二重盲検投与期：

本試験では、計285例の被験者がスクリーニングを受けた[図 2.7.3-1]。このうち74例（26.0%）がスクリーニング不適格であった。スクリーニング不適格の理由は、適格性基準との不一致が69例（24.2%）で、5例（1.8%）は無作為化前に被験者の意思で治験を中止した。残り211例（74.0%）が FAS となった。被験者は日本各地の治験実施医療機関21施設で無作為化され、159例が本剤群に、52例がプラセボ群に割り付けられた。205例（本剤群155例、プラセボ群50例）が DBTP を完了し、6例［それぞれ4例（2.5%）、2例（3.8%）］が中止した。

実薬投与期：

DBTP を完了した205例［本剤群155例（97.5%）、プラセボ群50例（96.2%）］が本試験の OLTP に移行した。プラセボ群の被験者は OLTP でプラセボから本剤の投与に切り換えたため、これらの被験者をプラセボ-本剤群と呼ぶ。

OLTP では、本剤群の23例（14.5%）及びプラセボ-本剤群の4例（7.7%）が試験を中止し、それぞれ計132例（83.0%）と計46例（88.5%）が試験を完了した。

実薬投与期中、本剤群の27例（17.0%）とプラセボ-本剤群の4例（8.0%）が試験を完了しなかった。試験を完了しなかった主な理由は、有害事象（AE）［本剤群9例（5.7%）、プラセボ-本剤群4例

（8.0%）］、及び被験者による同意の撤回［それぞれ9例（5.7%）と0例］であった。[資料5.3.5.1: P301OG8276A: 10.1 項]

月経困難症の診断別の被験者の内訳：

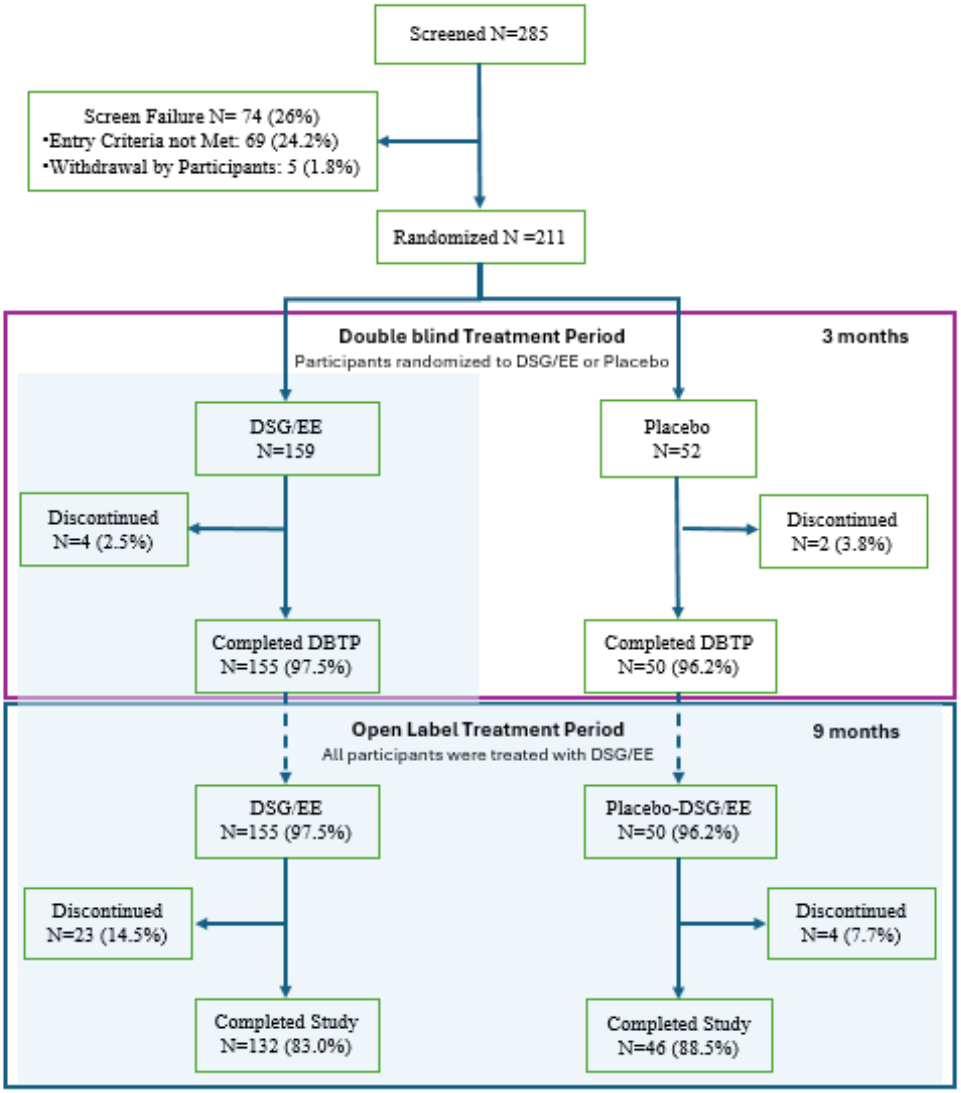
試験開始時に原発性月経困難症であった被験者は本剤群で114例、プラセボ群で38例であり、続発性月経困難症であった被験者はそれぞれ45例と14例であった[資料5.3.5.1: P301V01OG8276A: 10.4.3.1 項]。この月経困難症の診断別の内訳は、OLTP でも同様のままであった[資料5.3.5.1: P301OG8276A: 10.4.3.1 項]。

解析したデータセット：

二重盲検投与期：全211例の無作為化割り付けされた被験者が、FAS 及び SAF であり、このうち本剤群は159例（100%）、プラセボ群は52例（100%）であった。PP は計205例で、本剤群は156例（98.1%）、プラセボ群は49例（94.2%）であった。計6例（各群3例）が PP から除外された。除外理由は本剤群では投与周期未完了が2例（1.3%）、重大な治験実施計画書からの逸脱（PD）が1例（0.6%）、プラセボ群では重大な PD が3例（5.8%）と報告された[資料5.3.5.1: P301V01OG8276A: 10.3 項]。二重盲検投与期を完了した被験者は計205例［本剤群155例（97.5%）、プラセボ群50例（96.2%）］であった。[資料5.3.5.1: P301V01OG8276A: 10.1.3 項]

実薬投与期：合計209例が実薬投与解析対象集団であった。このうち本剤群は159例（100.0%）、プラセボ-本剤群は50例（96.2%）であった。

図 2.7.3-1　　被験者の内訳－全般（登録集団）



DBTP= double-blind treatment period; DSG/EE = desogestrel/ethinylestradiol
N= number of participants
Active treatment period (highlighted in blue color) is defined as the period of treatment with DSG/EE. For the DSG/EE group, participants received active treatment for 12 months (3 months in the DBTP and 9 months in the open label treatment period; and for the placebo group participants received active treatment for 9 months (9 months in the OLTP only).
Source: [Ref. 5.3.5.1: P301OG8276A: Figure 2]

2.7.3.2.1.2.2　　人口統計学的特性及びその他のベースライン特性

本試験に参加した被験者全員が月経困難症の日本人女性患者であった。選択基準は、16歳以上で ICF に署名し、月経周期は規則的であるが月経困難症を有し、本試験の期間中に妊娠を希望せず、プロゲスチン／エチニルエストラジオール配合剤の使用が禁忌でないことなどであった。

二重盲検投与期：FAS の人口統計学的特性及びベースライン特性を[表 2.7.3-2]に要約する。

被験者の平均［標準偏差（SD）］年齢は、本剤群で32.4（7.63）歳、プラセボ群で31.9（7.41）歳

であった。全被験者がアジア人女性であり、ヒスパニック又はラテン系はいなかった。平均（SD）ボディ・マス・インデックス（BMI）は本剤群で21.85（3.183）kg/m^2、プラセボ群で22.22（3.201）kg/m^{2}であった。年齢、人種、体重、身長及びBMIは両群の間でバランスがとれ、同様であった。また、喫煙、飲酒の状況も投与群間で同様であり、違法薬物の使用は全く報告されなかった。[資料5.3.5.1: P301V01OG8276A: 10.4.1 項]

原発性月経困難症の部分集団では、平均（SD）年齢は本剤群が30.5（6.84）歳、プラセボ群が30.4（6.94）歳であった。続発性月経困難症の部分集団は年齢がやや高く、平均（SD）年齢は本剤群が37.0（7.63）歳、プラセボ群が36.1（7.29）歳であった。平均BMI分布は原発性月経困難症の部分集団と続発性月経困難症の部分集団で同様であった。[資料5.3.5.1: P301V01OG8276A: 10.4.3.1 項]

表 2.7.3-2　人口統計学的特性及びベースライン特性の要約（FAS）

	Treatment Group		
Characteristics	**DSG/EE (N=159)**	**Placebo (N=52)**	**Total (N=211)**
Age (years)*	32.4 (7.63)	31.9 (7.41)	32.3 (7.56)
Median (Min-Max)	33.0 (17-50)	31.5 (19-46)	33.0 (17-50)
Weight (kg)*	55.17 (8.720)	56.85 (8.938)	55.58 (8.783)
Median (Min-Max)	54.60 (37.7-87.4)	55.30 (39.4-77.3)	54.90 (37.7-87.4)
Height (cm)*	158.84 (5.187)	159.84 (4.625)	159.09 (5.062)
Body Mass Index* (kg/m^2)	21.85 (3.183)	22.22 (3.201)	21.94 (3.184)
Median (Min-Max)	21.30 (14.5-32.0)	22.00 (17.2-31.7)	21.50 (14.5-32.0)
Alcohol Usage n (%)			
Never	19 (11.9)	7 (13.5)	26 (12.3)
Current	134 (84.3)	40 (76.9)	174 (82.5)
Former	6 (3.8)	5 (9.6)	11 (5.2)
Tobacco Usage n (%)			
Never	132 (83.0)	43 (82.7)	175 (82.9)
Current	6 (3.8)	3 (5.8)	9 (4.3)
Former	21 (13.2)	6 (11.5)	27 (12.8)
Illicit Drug Use n (%)			
No	159 (100.0)	52 (100.0)	211 (100.0)

DSG/EE = desogestrel/ethinylestradiol; SD = standard deviation.
*Values represents Mean (SD), N= number of participants
Percentages are based on the number of participants in full analysis set.
Source: [Ref. 5.3.5.1: P301V01OG8276A: Table 14.1.3.1.1]

実薬投与期：本剤群の人口統計学的特性及びベースライン特性は、DBTP で報告されたものと同様であった。

プラセボ-本剤群の平均（SD）年齢は31.9（7.05）歳で、BMI は22.03 kg/m^{2}であった。年齢、人種、体重、身長及び BMI は投与群間でバランスがとれ、同様であった。喫煙、飲酒の状況も投与群間で同様であり、違法薬物の使用は全く報告されなかった。[資料5.3.5.1: P301OG8276A: 10.4.1 項]

既往歴

大多数の被験者（84.8%）に1つ以上の既往歴があり、既往歴がある被験者の割合は本剤群で83.6%、プラセボ群で88.5%であった。高頻度であった既往歴（全被験者の10%超）は季節性アレルギー［DBTP：69例（32.7%）、実薬投与期：70例（33.5%）］、頭痛［DBTP：55例（26.1%）、実薬投与期：54例（25.8%）］、及びアレルギー性鼻炎［DBTP：25例（11.8%）、実薬投与期：24例（11.5%）］であった。（[資料5.3.5.1: P301V01OG8276A: 10.4.2 項]及び[資料5.3.5.1: P301OG8276A:10.4.2.1 項]）

産科婦人科歴

DBTP では、産科婦人科歴は本剤群とプラセボ群で一致しており、実薬投与期でも同様に本剤群とプラセボ-本剤群で一致していた。

産科婦人科歴に関する評価は、初経の平均（SD）年齢は本剤群で12.2（1.49）歳、プラセボ群で12.5（1.57）歳、月経周期の平均（SD）日数は本剤群で28.6（2.63）日間、プラセボ群で28.7（2.49）日間、月経期間は本剤群で5.9（1.22）日間、プラセボ群で6.0（1.00）日間、経血量は本剤群で「少ない」5例（3.1%）、「中等度」66例（41.5%）、「多い」88例（55.3%）、プラセボ群で「中等度」16例（30.8%）、「多い」36例（69.2%）であった。ベースライン来院時に以前の子宮頸癌細胞診（PAP スメア）検査の結果が得られており正常であった被験者は本剤群で68例（42.8%）、プラセボ群で22例（42.3%）であり、これらの被験者には PAP スメア検査は行わなかった。その他の被験者にはベースライン来院時に PAP スメア検査を行い、結果は正常であった。PAP スメア検査はすべての被験者で正常であったため、ヒトパピローマウイルス検査は行っていない[資料5.3.5.1: P301V01OG8276A: 10.4.2.2 項]。多くの被験者が使用していた薬剤は、抗炎症薬及び抗リウマチ薬の中ではロキソプロフェン、鎮痛薬の中では paracetamol であった。（[資料5.3.5.1: P301V01OG8276A: 10.4.4.1 項]及び[資料5.3.5.1: P301OG8276A: 10.4.4.1 項]）

2.7.3.2.1.3　　薬物曝露期間

DBTP では、SAF における平均（SD）合計投与期間は、本剤群で90.2（8.12）日、プラセボ群で90.0（10.19）日であった。投与期間の中央値は本剤群で92日、プラセボ群で88日であり、範囲は両群で15～96日であった。[資料5.3.5.1: P301V01OG8276A: 10.6.1 項]

実薬投与期では、平均（SD）合計投与期間は本剤群で325.8（80.30）日、プラセボ-本剤群で253.5（45.16）日であった。投与期間の中央値は本剤群で360.0日、プラセボ-本剤群で264.0日であり、範囲はそれぞれ15～378日と8～277日であった。[資料5.3.5.1: P301OG8276A: 10.6.1 項]

詳細は[2.7.4.1.2.2 項]を参照のこと。

2.7.3.2.2　OG8276A-301試験の有効性の結果

2.7.3.2.2.1　有効性の主要評価項目

FAS を対象とした有効性の主要解析は DBTP 中に完了しており、Primary CSR に記載されている[資料5.3.5.1: P301V01OG8276A: 11.1.1 項]。

DBTP 中のベースラインから Day 84までの TDS の変化量を解析した結果、Day 84までの全体的な平均変化量に基づき、本剤群ではプラセボ群と比較して TDS が臨床的に有意かつ統計学的に有意に低下したことが示された。

2.7.3.2.2.1.1　ベースラインから Day 84までの TDS の変化量（FAS）

TDS は、pain score（月経痛の強さ）と drug score（鎮痛薬の使用）の2項目で構成される。被験者は、月経痛の強さを4段階（0＝ なし～3＝ 非常に痛い）、鎮痛薬の使用を4段階（0＝ なし～3＝ 鎮痛薬を3日以上使用した）で評価した。TDS スコアは、pain score（月経痛の強さ）及び drug score（鎮痛薬の使用）の合計、0～6の範囲で計算し、点数が高いほど月経困難症が重症であることを示す。

FAS について、ベースラインから Day 84までの TDS の変化量を mixed model for repeated measures（MMRM）で解析し、要約を[表 2.7.3-3]に詳述する。

本剤群はプラセボ群と比較し、ベースラインから Day 84までに全体的な TDS 平均値が統計学的に有意に低下した。FAS における TDS の変化の全体的な最小二乗（LS）平均［標準誤差（SE）］は、本剤群で-2.50（0.113）、プラセボ群で-0.84（0.187）であった。投与効果の差の全体的な LS 平均値［95%信頼区間（CI）］は-1.67（-2.08、-1.26）、P 値は<0.001であった。試験の主要目的は達成された。

各評価時点（Day 29、Day 57及び Day 85）の MMRM 解析を[表 2.7.3-3]に示す。

表 2.7.3-3　TDS のベースラインからの変化量（MMRM 解析）（FAS）

				Treatment Difference		
Score Visits Treatment Group	n	Least Squares Mean (Standard Error)	95% Confidence Interval	Least Squares Mean (Standard Error)	95% Confidence Interval	p-value
Overall Mean						
Placebo	52	-0.84 (0.187)	[-1.21, -0.47]			
DSG/EE	158	-2.50 (0.113)	[-2.73, -2.28]	-1.67 (0.208)	[-2.08, -1.26]	<0.001
Study Day 29						
Placebo	52	-0.82 (0.257)	[-1.33, -0.31]			
DSG/EE	158	-2.89 (0.152)	[-3.19, -2.59]	-2.07 (0.292)	[-2.65, -1.50]	<0.001
Study Day 57						
Placebo	51	-0.95 (0.259)	[-1.46, -0.44]			
DSG/EE	157	-2.34 (0.152)	[-2.64, -2.04]	-1.39 (0.293)	[-1.97, -0.81]	<0.001
Study Day 85						
Placebo	50	-0.74 (0.256)	[-1.25, -0.24]			
DSG/EE	155	-2.28 (0.150)	[-2.58, -1.98]	-1.54 (0.290)	[-2.11, -0.97]	<0.001

				Treatment Difference		
Score Visits Treatment Group	**n**	**Least Squares Mean (Standard Error)**	**95% Confidence Interval**	**Least Squares Mean (Standard Error)**	**95% Confidence Interval**	**p-value**
DSG/EE = desogestrel/ethinylestradiol. n = number of participants. One participant in the DSG/EE group discontinued before Study Day 29. Visits are the days when score was collected according to protocol + 7 days (Day 29 for scores collected from Day 29 to Day 36; Day 57 for scores collected from Day 57 to Day 64; Day 85 for scores collected from Day 85 to Day 92). The MMRM includes change from baseline as dependent variable, and treatment group, type of dysmenorrhea (primary/secondary), score visits, and treatment group-by-score visits interaction as independent variables, baseline as covariate. The unstructured covariance structure was used for the repeated statement. Source: [Ref. 5.3.5.1: P301V01OG8276A: Table 14.2.1.1.1.1]						

2.7.3.2.2.1.1.1　　部分集団解析（原発性月経困難症及び続発性月経困難症）

FAS の被験者を診断別（原発性月経困難症と続発性月経困難症）に分類し、TDS のベースラインから Day 84までの変化量を MMRM で解析した要約を[表 2.7.3-4]に詳述する。

いずれの部分集団でも本剤群はプラセボ群と比較して、ベースラインから Day 84まで TDS が統計学的に有意に低下した。原発性月経困難症の部分集団では、全体的な TDS の変化の LS 平均値（SE）は本剤群で-2.72（0.123）、プラセボ群で-1.18（0.214）、投与効果の差［LS 平均値（95% CI）］は-1.54（-2.03、-1.05）、P 値は<0.001であり、続発性月経困難症の部分集団では、全体的な TDS の変化の LS 平均値（SE）は本剤群で-2.38（0.189）、プラセボ群で-0.39（0.338）、投与効果の差［LS 平均値（95% CI）］は-1.99（-2.77、-1.21）、P 値は<0.001であった。ベースラインからの TDS の低下は、両部分集団の各評価時点で観察された。

各評価時点（Day 29、Day 57及び Day 85）の MMRM 解析を[表 2.7.3-4]に示す。

[Organon] Confidential

表 2.7.3-4　　部分集団ごと（原発性月経困難症／続発性月経困難症）（FAS）の TDS のベースラインからの変化量の解析の要約（MMRM 解析）

	Primary Dysmenorrhea						Secondary Dysmenorrhea					
				Treatment Difference						Treatment Difference		
Visit Treatment Group	n	Least Squares Mean (Standard Error)	95% Confidence Interval	Least Squares Mean (Standard Error)	95% Confidence Interval	p-value	n	Least Squares Mean (Standard Error)	95% Confidence Interval	Least Squares Mean (Standard Error)	95% Confidence Interval	p-value
Overall Mean												
Placebo	38	-1.18 (0.214)	[-1.60, -0.76]				14	-0.39 (0.338)	[-1.07, 0.29]			
DSG/EE	114	-2.72 (0.123)	[-2.96, -2.47]	-1.54 (0.247)	[-2.03, -1.05]	<0.001	44	-2.38 (0.189)	[-2.76, -2.00]	-1.99 (0.387)	[-2.77, -1.21]	<0.001
Study Day 29												
Placebo	38	-1.21 (0.287)	[-1.78, -0.65]				14	-0.23 (0.521)	[-1.27, 0.82]			
DSG/EE	114	-2.93 (0.166)	[-3.26, -2.61]	-1.72 (0.331)	[-2.38, -1.07]	<0.001	44	-3.22 (0.294)	[-3.81, -2.63]	-2.99 (0.599)	[-4.19, -1.79]	<0.001
Study Day 57												
Placebo	38	-1.19 (0.292)	[-1.76, -0.61]				13	-0.78 (0.516)	[-1.82, 0.25]			
DSG/EE	114	-2.70 (0.168)	[-3.03, -2.37]	-1.51 (0.337)	[-2.18, -0.84]	<0.001	43	-1.84 (0.284)	[-2.41, -1.27]	-1.06 (0.588)	[-2.24, 0.13]	0.079
Study Day 85												
Placebo	37	-1.14 (0.294)	[-1.72, -0.56]				13	-0.17 (0.489)	[-1.15, 0.81]			
DSG/EE	113	-2.52 (0.169)	[-2.85, -2.19]	-1.38 (0.340)	[-2.05, -0.71]	<0.001	42	-2.09 (0.272)	[-2.64, -1.55]	-1.93 (0.559)	[-3.05, -0.80]	0.001

DSG/EE = desogestrel/ethinylestradiol
n= number of participants
Visits are the days when score was collected according to protocol + 7 days (Day 29 for scores collected from Day 29 to Day 36; Day 57 for scores collected from Day 57 to Day 64; Day 85 for scores collected from Day 85 to Day 92).
The MMRM model includes change from baseline as dependent variable, and treatment group, score visits, and treatment group-by-score visits interaction as independent variables, baseline as covariate. The unstructured covariance structure was used for the repeated statement.
Source: [Ref. 5.3.5.1: P301V01OG8276A: Table 14.2.1.1.2.1]

2.7.3.2.2.1.1.2　部分集団解析（連続投与期間80日未満＋TFI 4日間の被験者と連続投与期間80日以上＋TFI 4日間の被験者）

FAS の被験者を連続投与期間80日未満＋TFI 4日間の被験者と連続投与期間80日以上＋TFI 4日間の被験者に分類し、ベースラインから Day 84までの TDS の変化量を MMRM で解析した要約を[表 2.7.3-5]に詳述する。

いずれの部分集団でも本剤の投与は有意な効果を示した。連続投与期間80日未満の被験者では、全体的な TDS 変化量の LS 平均値（SE）は本剤群で-2.5（0.12）、プラセボ群で-0.8（0.20）、投与効果の差［LS 平均値（95% CI）］は-1.6（-2.1、-1.2）、P 値は<0.0001であり、連続投与期間80日以上の被験者では、全体的な TDS 変化量の LS 平均値（SE）は本剤群で-2.8（0.35）、プラセボ群で-0.8（0.53）、投与効果の差［LS 平均値（95% CI）］は-2.0（-3.2、-0.8）、P 値は0.0020であった。いずれの部分集団でも各評価時点で TDS の低下はプラセボとは異なっていた。

各評価時点（Day 29、Day 57及び Day 85）の MMRM 解析を[表 2.7.3-5]に示す。

表 2.7.3-5　　部分集団ごと（連続投与期間 80 日未満＋TFI 4 日間の被験者／連続投与期間 80 日以上＋TFI 4 日間の被験者）（FAS）の月経周期中のベースラインから Day 84 までの TDS の変化量の解析の要約（MMRM 解析）

Participants Had Continued Treatment Administration of <80 Days with 4-Day TFI(s)							Participants Had Continued Treatment Administration of≥80 Days with 4-Day TFI					
				Treatment Difference						Treatment Difference		
Visit Treatment Group	**n**	**Least Squares Mean (Standard Error)**	**95% Confidence Interval**	**Least Squares Mean (Standard Error)**	**95% Confidence Interval**	**p-value**	**n**	**Least Squares Mean (Standard Error)**	**95% Confidence Interval**	**Least Squares Mean (Standard Error)**	**95% Confidence Interval**	**p-value**
Overall Mean												
Placebo	43	-0.8 (0.20)	[-1.2, -0.4]				9	-0.8 (0.53)	[-1.9, 0.3]			
DSG/EE	136	-2.5 (0.12)	[-2.7, -2.2]	-1.6 (0.22)	[-2.1, -1.2]	<0.0001	22	-2.8 (0.35)	[-3.5, -2.1]	-2.0 (0.58)	[-3.2, -0.8]	0.0020
Study Day 29												
Placebo	43	-0.9 (0.28)	[-1.4, -0.3]				9	-0.5 (0.61)	[-1.7, 0.7]			
DSG/EE	136	-2.8 (0.16)	[-3.1, -2.5]	-1.9 (0.32)	[-2.6, -1.3]	<0.0001	22	-3.5 (0.40)	[-4.3, -2.7]	-3.0 (0.68)	[-4.4, -1.6]	0.0001
Study Day 57												
Placebo	42	-0.9 (0.28)	[-1.5, -0.4]				9	-1.1 (0.71)	[-2.5, 0.4]			
DSG/EE	135	-2.3 (0.16)	[-2.6, -2.0]	-1.4 (0.32)	[-2.0, -0.7]	<0.0001	22	-2.8 (0.46)	[-3.8, -1.9]	-1.8 (0.80)	[-3.4, -0.1]	0.0341
Study Day 85												
Placebo	41	-0.7 (0.28)	[-1.2, -0.2]				9	-0.9 (0.71)	[-2.4, 0.5]			
DSG/EE	133	-2.3 (0.16)	[-2.6, -2.0]	-1.6 (0.31)	[-2.2, -1.0]	<0.0001	22	-2.1 (0.46)	[-3.0, -1.2]	-1.2 (0.80)	[-2.8, 0.5]	0.1572

DSG/EE = desogestrel/ethinylestradiol
n= number of participants
Visits are the days when score was collected according to protocol + 7 days (Day 29 for scores collected from Day 29 to Day 36; Day 57 for scores collected from Day 57 to Day 64; Day 85 for scores collected from Day 85 to Day 92).
The MMRM Model includes change from baseline as dependent variable, and treatment group, score visits, and treatment group-by-score visits interaction as independent variables, baseline as covariate. The unstructured covariance structure was used for the repeated statement.
Source: [Ref. 5.3.5.1: EFFICACY-SUBGROUP: Table 1.1]

2.7.3.2.2.1.1.3　　部分集団解析（予定されたTFIが1回以下、2回及び3回の被験者）

本試験で使用したレジメンは、投与周期が28～84日のどの長さでも許容される柔軟なレジメンであったため、Day 84までのTFIの回数は1回、2回又は3回のいずれでも可能であった。ベースラインからのTDSの変化をTFIが1回以下、2回、3回の部分集団別に要約し、[表 2.7.3-6]に詳述する。

いずれの部分集団でも本剤群ではプラセボ群と比較して、ベースラインからDay 84までに全体的なTDSが有意に低下した。全体的なTDSの変化のLS平均値（SE）は、TFIが1回以下の部分集団では本剤群で-2.7（0.17）、プラセボ群で-0.8（0.26）、投与効果の差［LS平均値（95% CI）］は-1.9（-2.4、-1.3）、P値は<0.0001であり、TFIが3回の部分集団では本剤群で-2.2（0.26）、プラセボ群で-0.8（0.31）、投与効果の差［LS平均値（95% CI）］は-1.4（-2.8、-0.0）、P値は0.0009であった。TFIが2回の部分集団でも結果は同様で、LS平均値（SE）は本剤群で-2.4（0.19）、プラセボ群で-1.0（0.68）、投与効果の差［LS平均値（95% CI）］は-1.4（-2.8、-0.0）、P値は0.0451であった。

いずれの部分集団でも各評価時点でTDSの低下はプラセボと異なっていた。

各評価時点（Day 29、Day 57及びDay 85）のMMRM解析を[表 2.7.3-6]に示す。

表 2.7.3-6　　部分集団ごと（Day 84 までの TFI が 1 回以下／2 回／3 回）（FAS）の TDS のベースラインからの変化量の解析の要約（MMRM 解析）

	Participants with ≤1 TFI through Day 84					Participants with 2 TFIs through Day 84					Participants with 3 TFIs through Day 84				
		TDS CFB	Treatment difference				TDS CFB	Treatment difference				TDS CFB	Treatment difference		
Visit **Treatment Group**	**n**	**LS Mean (Standard Error)**	**LS Mean (Standard Error)**	**95% Confidence Interval**	**p-value**	**n**	**LS Mean (Standard Error)**	**LS Mean (Standard Error)**	**95% Confidence Interval**	**p-value**	**n**	**LS Mean (Standard Error)**	**LS Mean (Standard Error)**	**95% Confidence Interval**	**p-value**
Overall Mean															
Placebo	27	-0.8 (0.26)				4	-1.0 (0.68)				21	-0.8 (0.31)			
DSG/EE	67	-2.7 (0.17)	-1.9 (0.28)	[-2.4, -1.3]	<0.0001	57	-2.4 (0.19)	-1.4 (0.70)	[-2.8, -0.0]	0.0451	34	-2.2 (0.26)	-1.4 (0.39)	[-2.2, -0.6]	0.0009
Study Day 29															
Placebo	27	-0.7 (0.36)				4	-0.5 (0.95)				21	-1.0 (0.41)			
DSG/EE	67	-3.2 (0.23)	-2.4 (0.41)	[-3.3, -1.6]	<0.0001	57	-2.8 (0.26)	-2.3 (0.98)	[-4.3, -0.4]	0.0198	34	-2.4 (0.33)	-1.4 (0.52)	[-2.4, -0.3]	0.0100
Study Day 57															
Placebo	26	-1.0 (0.37)				4	-1.5 (0.95)				21	-0.7 (0.38)			
DSG/EE	66	-2.5 (0.24)	-1.5 (0.42)	[-2.4, -0.7]	0.0005	57	-2.2 (0.26)	-0.7 (0.98)	[-2.6, 1.3]	0.4908	34	-2.2 (0.31)	-1.4 (0.48)	[-2.4, -0.4]	0.0052
Study Day 85															
Placebo	25	-0.8 (0.39)				4	-1.0 (0.92)				21	-0.7 (0.37)			
DSG/EE	64	-2.4 (0.25)	-1.7 (0.44)	[-2.5, -0.8]	0.0003	57	-2.2 (0.25)	-1.3 (0.95)	[-3.1, 0.6]	0.1922	34	-2.0 (0.31)	-1.4 (0.47)	[-2.3, -0.4]	0.0061

TDS = Total dysmenorrhea score; CFB = change from baseline; CI = confidence interval; LS= least squares; SE = standard error.

Visits are the days when score was collected according to protocol + 7 days (Day 29 for scores collected from Day 29 to Day 36; Day 57 for scores collected from Day 57 to Day 64; Day 85 for scores collected from Day 85 to Day 92).

The MMRM includes change from baseline as dependent variable, and treatment group, score visits, and treatment group-by-score visits interaction as independent variables, baseline as covariate. The unstructured covariance structure was used for the repeated statement.

Source: [Ref. 5.3.5.1: EFFICACY-SUBGROUP: Table 3.1]

2.7.3.2.2.2　有効性の主な副次評価項目

2.7.3.2.2.2.1　Day 84までに月経痛が生じた日数

被験者は、毎日の日誌の一部として月経痛スコアを電子日誌に記録した。直近24時間の月経痛を4段階（0＝ 疼痛なし～3＝ 非常に痛い）で評価し、このスコアに基づいて軽度、中等度、及び重度の月経痛があった日数を算出した。

FAS について Day 84までに月経痛が生じた日数の要約を[表 2.7.3-7]に詳述する。

軽度以上の月経痛が生じた被験者数（%）は、本剤群で144例（96.0%）、プラセボ群で49例（100%）であった。中等度以上はそれぞれ126例（84.0%）と48例（98.0%）、重度の月経痛はそれぞれ35例（23.3%）と20例（40.8%）であった。

84日間の投与期間中、軽度以上の月経痛が生じた日数の LS 平均値（SE）について、本剤群［12.9（0.99）日］とプラセボ群［12.1（1.65）日］の間で有意差はなかった。投与効果の差［LS 平均値（95% CI）］は0.8（-2.8、4.4）であった。

中等度以上の月経痛が生じた日数及び重度の月経痛が生じた日数の LS 平均値（SE）は、本剤群のほうがプラセボ群よりも低く、中等度以上の月経痛の日数はそれぞれ4.8（0.43）日と6.5（0.72）日、重度の月経痛は0.8（0.17）日と1.1（0.29）日であった。投与効果の差［LS 平均値（95% CI）］は、中等度以上の月経痛は-1.7（-3.3、-0.1）、重度の月経痛は-0.3（-0.9、0.3）であった。[資料5.3.5.1: P301V01OG8276A: 11.1.2.1 項]

表 2.7.3-7　　Day 84 までに月経痛が生じた日数（Imputed in Completers*）

Characteristics	Treatment Group	
	DSG/EE (n=150)	Placebo (n=49)
Number of Participants Through Day 84 with Menstrual Pain Score at Least Mild n (%)	144 (96.0)	49 (100.0)
Number of Days Through Day 84 with Menstrual Pain Score at Least Mild		
LS Mean (SE)	12.9 (0.99)	12.1 (1.65)
Difference (DSG/EE vs Placebo)-LS Mean [95% CI]	0.8 [-2.8, 4.4]	
Number of Participants Through Day 84 with Menstrual Pain Score at Least Moderate n (%)	126 (84.0)	48 (98.0)
Number of Days Through Day 84 with Menstrual Pain Score at Least Moderate		
LS Mean (SE)	4.8 (0.43)	6.5 (0.72)
Difference (DSG/EE vs Placebo)- LS Mean [95% CI]	-1.7 [-3.3, -0.1]	
Number of Participants Through Day 84 with Menstrual Pain Score Severe n (%)	35 (23.3)	20 (40.8)
Number of Days Through Day 84 with Menstrual Pain Score Severe		
LS Mean (SE)	0.8 (0.17)	1.1 (0.29)
Difference (DSG/EE vs Placebo)- LS Mean [95% CI]	-0.3 [-0.9, 0.3]	

CI = confidence interval; DSG/EE = desogestrel/ethinylestradiol; LS = least squares; SE = standard error

n= number of participants

* Imputed in Completers: In case of 2 consecutive missing daily diaries, the questions have been imputed with the last non-missing answer / In case of 3 or more consecutive missing daily diaries or if a participant discontinued before D82, the participant has been excluded from these analyses.
Source: [Ref. 5.3.5.1: P301V01OG8276A: Table 14.2.2.2.1.1]

2.7.3.2.2.2.1.1　　部分集団解析（原発性月経困難症及び続発性月経困難症）

FAS の被験者を原発性月経困難症と続発性月経困難症の診断別に分類し、Day 84までに月経痛が生じた日数の要約を[表 2.7.3-8]に詳述する。

原発性月経困難症の部分集団と続発性月経困難症の部分集団において、月経痛スコアを指標として軽度以上、中等度又は重度の月経痛が生じた平均日数[表 2.7.3-8]は以下のとおりであった：

軽度以上の月経痛

- いずれの部分集団でも、ほぼすべての被験者が84日間に軽度以上の月経痛が生じたと報告した。軽度以上の月経痛が生じた被験者数（%）は、原発性月経困難症の部分集団では本剤群で104例（96.3%）、プラセボ群で36例（100%）、続発性月経困難症の部分集団ではそれぞれ40例（95.2%）と13例（100%）であった。
- 軽度以上の月経痛が報告された日数の LS 平均値（SE）は、原発性月経困難症の部分集団では本剤群で9.3（0.73）日、プラセボ群で9.9（1.26）日、投与効果の差［LS 平均値（95% CI）］は-0.6（-3.5、2.3）であり、続発性月経困難症の部分集団では本剤群で17.0（2.71）日、プラセボ群で12.4（4.87）日、投与効果の差［LS 平均値（95% CI）］は4.7（-6.5、15.8）であった。

中等度以上の月経痛

- 中等度以上の月経痛が生じた被験者数（%）は、原発性月経困難症の部分集団では本剤群で90例（83.3%）、プラセボ群で35例（97.2%）であり、続発性月経困難症の部分集団ではそれぞれ36例（85.7%）と13例（100%）であった。
- 中等度以上の月経痛が報告された日数の LS 平均値（SE）は、原発性月経困難症の部分集団では本剤群で3.4（0.33）日、プラセボ群で5.4（0.58）日、投与効果の差［LS 平均値（95% CI）］は-2.0（-3.3、-0.7）であり、続発性月経困難症の部分集団では本剤群で6.4（1.14）日、プラセボ群で7.2（2.05）日、投与効果の差［LS 平均値（95% CI）］は-0.8（-5.5、3.9）であった。

重度の月経痛

- 重度の月経痛が生じた被験者数（%）は、原発性月経困難症の部分集団では本剤群で23例（21.3%）、プラセボ群で15例（41.7%）であり、続発性月経困難症の部分集団ではそれぞれ12例（28.6%）と5例（38.5%）であった。
- 重度の月経痛が報告された日数の LS 平均値（SE）は、原発性月経困難症の部分集団では本剤群で0.4（0.10）日、プラセボ群で0.9（0.17）日であり、投与効果の差［LS 平均値（95% CI）］は-0.5（-0.9、-0.1）であった。続発性月経困難症の部分集団では本剤群で1.3（0.51）日、プラセボ群で1.0（0.92）日であり、投与効果の差［LS 平均値（95% CI）］は0.3（-1.8、2.4）であった。

表 2.7.3-8　　部分集団ごと（原発性月経困難症／続発性月経困難症）（FAS）の Day 84 までに月経痛が生じた日数（Imputed in Completers*）

Characteristics	Primary Dysmenorrhea		Secondary Dysmenorrhea	
	Treatment Group		Treatment Group	
	DSG/EE (n=108)	Placebo (n=36)	DSG/EE (n=42)	Placebo (n=13)
Number of Participants Through Day 84 with Menstrual Pain Score at Least Mild n (%)	104 (96.3)	36 (100.0)	40 (95.2)	13 (100.0)
Number of Days Through Day 84 with Menstrual Pain Score at Least Mild				
LS Mean (SE)	9.3 (0.73)	9.9 (1.26)	17.0 (2.71)	12.4 (4.87)
Difference (DSG/EE vs Placebo)-LS Mean [95% CI]	-0.6 [-3.5, 2.3]		4.7 [-6.5, 15.8]	
Number of Participants Through Day 84 with Menstrual Pain Score at Least Moderate n (%)	90 (83.3)	35 (97.2)	36 (85.7)	13 (100.0)
Number of Days Through Day 84 with Menstrual Pain Score at Least moderate				
LS Mean (SE)	3.4 (0.33)	5.4 (0.58)	6.4 (1.14)	7.2 (2.05)
Difference (DSG/EE vs Placebo)-LS Mean [95% CI]	-2.0 [-3.3, -0.7]		-0.8 [-5.5, 3.9]	
Number of Participants Through Day 84 with Menstrual Pain Score Severe n (%)	23 (21.3)	15 (41.7)	12 (28.6)	5 (38.5)
Number of Days Through Day 84 with Menstrual Pain Score Severe				
LS Mean (SE)	0.4 (0.10)	0.9 (0.17)	1.3 (0.51)	1.0 (0.92)
Difference (DSG/EE vs Placebo)-LS Mean [95% CI]	-0.5 [-0.9, -0.1]		0.3 [-1.8, 2.4]	

ANOVA= analysis of variance; CI = confidence interval; DSE/EE = desogestrel/ethinylestradiol; LS = least squares; SE = standard error.

n= number of participants

* Imputed in Completers: In case of 2 consecutive missing daily diaries, the questions have been imputed with the last non-missing answer / In case of 3 or more consecutive missing daily diaries or if a participant discontinued before Day 82, the participant has been excluded from these analyses. ANOVA with actual value (including imputed data in completers) as dependent variable, and treatment group as independent variables.

Source: [Ref. 5.3.5.1: P301V01OG8276A: Table 14.2.2.2.1.2]

2.7.3.2.2.2.1.2　部分集団解析（連続投与期間80日未満＋TFI 4日間の被験者と連続投与期間80日以上＋TFI 4日間の被験者）

FAS を連続投与期間80日未満＋TFI 4日間の被験者と連続投与期間80日以上＋TFI 4日間の被験者に分類し、Day 84までに月経痛が生じた日数を要約して[表 2.7.3-9]に詳述する。

軽度以上の月経痛

- 軽度以上の月経痛が生じた被験者数（%）は、連続投与期間80日未満の部分集団では本剤群で126例（96.2%）、プラセボ群で41例（100.0%）、連続投与期間80日以上の部分集団ではそれぞれ18例（94.7%）と8例（100.0%）であった。
- 軽度以上の月経痛が生じた日数の LS 平均値（SE）は、連続投与期間80日未満の部分集団では本剤群で12.9（1.07）日、プラセボ群で12.2（1.79）日、投与効果の差［LS 平均値（95% CI）］は0.6（-3.3、4.6）であり、連続投与期間80日以上の部分集団では本剤群で13.3（2.93）日、プラセボ群で10.8（4.71）日、投与効果の差［LS 平均値（95% CI）］は2.5（-8.2、13.2）であった。

中等度以上の月経痛

- 中等度以上の月経痛が生じた被験者数（%）は、連続投与期間80日未満の部分集団では本剤群で113例（86.3%）、プラセボ群で41例（100.0%）、連続投与期間80日以上の部分集団ではそれぞれ13例（68.4%）と7例（87.5%）であった。
- 中等度以上の月経痛が生じた日数の LS 平均値（SE）は、連続投与期間80日未満の部分集団では本剤群で4.7（0.45）日、プラセボ群で6.6（0.76）日、投与効果の差［LS 平均値（95% CI）］は-1.9（-3.6、-0.2）であり、連続投与期間80日以上の部分集団では本剤群で5.6（1.39）日、プラセボ群で5.8（2.23）日、投与効果の差［LS 平均値（95% CI）］は-0.2（-5.2、4.9）であった。

重度の月経痛

- 重度の月経痛が生じた被験者数（%）は、連続投与期間80日未満の部分集団では本剤群で30例（22.9%）、プラセボ群で17例（41.5%）であり、連続投与期間80日以上の部分集団ではそれぞれ5例（26.3%）と3例（37.5%）であった。
- 重度の月経痛が生じた日数の LS 平均値（SE）は、連続投与期間80日未満の部分集団では本剤群で0.8（0.19）日、プラセボ群で0.9（0.31）日、投与効果の差［LS 平均値（95% CI）］は-0.1（-0.8、0.6）であり、連続投与期間80日以上の部分集団では本剤群で1.0（0.43）日、プラセボ群で2.2（0.69）日、投与効果の差［LS 平均値（95% CI）］は-1.2（-2.8、0.3）であった。

表 2.7.3-9　部分集団ごと（連続投与期間 80 日未満＋TFI 4 日間の被験者／連続投与期間 80 日以上＋TFI 4 日間の被験者）（FAS）の Day 84 までに月経痛が生じた日数（Imputed in Completers*）

Characteristics	Participants had continued treatment administration of <80 days with 4-day TFI(s)		Participants had continued treatment administration of ≥80 days with 4-day TFI	
	Treatment Group		Treatment Group	
	DSG/EE (n=131)	Placebo (n=41)	DSG/EE (n=19)	Placebo (n=8)
Number of Participants with Menstrual Pain Score at Least Mild n (%)	126 (96.2)	41 (100.0)	18 (94.7)	8 (100.0)
Number of Days Through Day 84 with Menstrual Pain Score at Least Mild				
LS Mean (SE)	12.9 (1.07)	12.2 (1.79)	13.3 (2.93)	10.8 (4.71)
Difference (DSG/EE vs Placebo)-LS Mean [95% CI]	0.6 [-3.3, 4.6]		2.5 [-8.2, 13.2]	
Number of Participants with Menstrual Pain Score at Least Moderate n (%)	113 (86.3)	41 (100.0)	13 (68.4)	7 (87.5)
Number of Days Through Day 84 with Menstrual Pain Score at Least moderate				
LS Mean (SE)	4.7 (0.45)	6.6 (0.76)	5.6 (1.39)	5.8 (2.23)
Difference (DSG/EE vs Placebo)-LS Mean [95% CI]	-1.9 [-3.6, -0.2]		-0.2 [-5.2, 4.9]	
Number of Participants with Menstrual Pain Score Severe n (%)	30 (22.9)	17 (41.5)	5 (26.3)	3 (37.5)
Number of Days Through Day 84 with Menstrual Pain Score Severe				
LS Mean (SE)	0.8 (0.19)	0.9 (0.31)	1.0 (0.43)	2.2 (0.69)
Difference (DSG/EE vs Placebo)-LS Mean [95% CI]	-0.1 [-0.8, 0.6]		-1.2 [-2.8, 0.3]	

ANOVA= analysis of variance; CI = confidence interval; DSE/EE = desogestrel/ethinylestradiol; LS = least squares; SE = standard error.
n= number of participants
* Imputed in Completers: In case of 2 consecutive missing daily diaries, the questions have been imputed with the last non-missing answer / In case of 3 or more consecutive missing daily diaries or if a participant discontinued before Day 82, the participant has been excluded from these analyses. ANOVA with actual value (including imputed data in completers) as dependent variable, and treatment group and type of dysmenorrhea (primary/secondary) as independent variables.
Source: [Ref. 5.3.5.1: EFFICACY-SUBGROUP: Table 1.2]

2.7.3.2.2.2.1.3　　部分集団解析（予定された TFI が1回以下、2回及び3回の被験者）

被験者を TFI の回数別に分類し、Day 84までに月経痛が生じた日数を要約して[表 2.7.3-10]に示す。被験者を TFI の回数（1回以下、2回及び3回）別に分けて解析を行った。

軽度以上の月経痛

- 軽度以上の月経痛が生じた被験者数(%)は、TFI が1回以下の被験者では本剤群で59例(96.7%)、プラセボ群で24例（100.0%)、2回の被験者ではそれぞれ54例（94.7%）と4例（100.0%)、3回の被験者では31例（96.9%）と21例（100.0%）であった。
- 軽度以上の月経痛が生じた日数の LS 平均値（SE）は、TFI が1回以下の被験者では本剤群で14.2（1.70）日、プラセボ群で14.2（2.65）日、投与効果の差［LS 平均値（95% CI)］は0.1（-5.7、5.8）であり、2回の被験者では本剤群で12.9（1.64）日、プラセボ群で10.3（5.74）日、投与効果の差［LS 平均値（95% CI)］は2.6（-9.1、14.4）であり、3回の被験者では本剤群で10.8（1.85）日、プラセボ群で11.2（2.17）日、投与効果の差［LS 平均値（95% CI)］は-0.4（- 6.0、5.2）であった。

中等度以上の月経痛

- 中等度以上の月経痛が生じた被験者数（%）は、TFI が1回以下の被験者では本剤群で48例（78.7%)、プラセボ群で23例(95.8%)、2回の被験者ではそれぞれ49例(86.0%)と4例(100.0%)、3回の被験者では29例（90.6%）と21例（100.0%）であった。
- 中等度以上の月経痛が生じた日数の LS 平均値（SE）は、TFI が1回以下の被験者では本剤群で5.2 (0.77) 日、プラセボ群で7.3 (1.21) 日、投与効果の差［LS 平均値 (95% CI)］は-2.2 (- 4.8、0.5）であり、2回の被験者では本剤群で5.2（0.79）日、プラセボ群で4.8（2.76）日、投与効果の差［LS 平均値（95% CI)］は0.4（-5.2、6.1）であり、3回の被験者では本剤群で3.9（0.50）日、プラセボ群で6.2（0.59）日、投与効果の差［LS 平均値（95% CI)］は-2.3（-3.8、-0.8）であった。

重度の月経痛

- 重度の月経痛が生じた被験者数（%）は、TFI が1回以下の被験者では本剤群で14例（23.0%)、プラセボ群で12例（50.0%)、2回の被験者ではそれぞれ16例（28.1%）と0例、3回の被験者では5例（15.6%）と8例（38.1%）であった。
- 重度の月経痛が生じた日数の LS 平均値（SE）は、TFI が1回以下の被験者では本剤群で1.1（0.30）日、プラセボ群で1.6（0.47）日、投与効果の差［LS 平均値（95% CI)］は-0.5（-1.6、0.5）であり、2回の被験者では本剤群で1.0（0.33）日、プラセボ群で0.3（1.15）日、投与効果の差［LS 平均値（95% CI)］は0.7（-1.7、3.1）であり、3回の被験者では本剤群で0.2（0.17）日、プラセボ群で0.8（0.20）日、投与効果の差［LS 平均値（95% CI)］は-0.6（-1.1、-0.1)、であった。

表 2.7.3-10　部分集団ごと（Day 84 までの TFI が 1 回以下／2 回／3 回）（FAS）の Day 84 までに月経痛が生じた日数（Imputed in Completers*）

	≤1 scheduled TFI		2 scheduled TFI		3 scheduled TFI	
Characteristics	**DSG/EE (n=61)**	**Placebo (n=24)**	**DSG/EE (n=57)**	**Placebo (n=4)**	**DSG/EE (n=32)**	**Placebo (n=21)**
Number of Participants with Menstrual Pain Score at Least Mild Through Day 84 n (%)	59 (96.7)	24 (100.0)	54 (94.7)	4 (100.0)	31 (96.9)	21 (100.0)
Number of Days Through Day 84 with Menstrual Pain Score at Least Mild						
LS Mean (SE)	14.2 (1.70)	14.2 (2.65)	12.9 (1.64)	10.3 (5.74)	10.8 (1.85)	11.2 (2.17)
Difference (DSG/EE vs Placebo)-LS Mean [95% CI]	0.1 [-5.7, 5.8]		2.6 [-9.1, 14.4]		-0.4 [-6.0, 5.2]	
Number of Participants with Menstrual Pain Score at Least Moderate Through Day 84 n (%)	48 (78.7)	23 (95.8)	49 (86.0)	4 (100.0)	29 (90.6)	21 (100.0)
Number of Days Through Day 84 with Menstrual Pain Score at Least Moderate						
LS Mean (SE)	5.2 (0.77)	7.3 (1.21)	5.2 (0.79)	4.8 (2.76)	3.9 (0.50)	6.2 (0.59)
Difference (DSG/EE vs Placebo)-LS Mean [95% CI]	-2.2 [-4.8, 0.5]		0.4 [-5.2, 6.1]		-2.3 [-3.8, -0.8]	
Number of Participants with Menstrual Pain Score Severe Through Day 84 n (%)	14 (23.0)	12 (50.0)	16 (28.1)	0	5 (15.6)	8 (38.1)
Number of Days Through Day 84 with Menstrual Pain Score Severe						
LS Mean (SE)	1.1 (0.30)	1.6 (0.47)	1.0 (0.33)	0.3 (1.15)	0.2 (0.17)	0.8 (0.20)
Difference (DSG/EE vs Placebo)-LS Mean [95% CI]	-0.5 [-1.6, 0.5]		0.7 [-1.7, 3.1]		-0.6 [-1.1, -0.1]	

ANOVA= analysis of variance; CI = confidence interval; DSG/EE = desogestrel/ethinylestradiol; LS = least squares; SE = standard error; n= number of participants

Percentages are based on the number of participants in the 'Imputed in Completers' groups.

* Imputed in Completers: In case of 2 consecutive missing daily diaries, the questions have been imputed with the last non-missing answer / In case of 3 or more consecutive missing daily diaries or if a participant discontinued before D82, the participant has been excluded from these analyses. ANOVA with actual value (including imputed data in completers) as dependent variable, and treatment group as independent variables.

Source: [Ref. 5.3.5.1: EFFICACY-SUBGROUP: Table 3.2]

2.7.3.2.2.3　　有効性のその他の副次評価項目

実薬投与期：実薬投与解析対象集団（209例）から、本剤群の42例（26.4%）とプラセボ-本剤群の14例（28.0%）を EOT の有効性の副次解析から除外した。除外理由は、試験の早期中止が本剤群で27例（17.0%）とプラセボ-本剤群で4例（8.0%）、及び3日間以上連続した日誌の記録漏れがそれぞれ15例（9.4%）と10例（20.0%）であった。その結果、completers におけるデータの代入処理（imputed in completers）を実施した後に有効性の副次解析に含まれた被験者は、本剤群が117例（73.6%）、プラセボ-本剤群が36例（72.0%）となった[資料5.3.5.1: P301OG8276A: 11.1.2 項]。

参照期間ごとの有効性副次評価項目の解析：

実薬投与期では、以下のように投与を行った：

- 本剤群では試験開始時（Day 1）に本剤の投与を開始し、1年間投与した。
- プラセボ-本剤群では、実薬の投与は3ヵ月間のプラセボ投与後（切り換え日）に開始し、9ヵ月間投与した。
- そのため、Day 253～336の参照期間（RP）には、プラセボ-本剤群の被験者は含まれていない。

上述したように、RP は実薬のみを投与した期間を指す。これらの期間は同時期ではなく、例えばプラセボ-本剤群の実薬投与1日目～84日目は、本剤群の実薬投与1日目～84日目と同時並行ではない。

本試験における有効性の評価項目（月経痛スコア、鎮痛薬の使用、膣出血）は、下記のとおり RP 別に評価した。

- 参照期間1：Day 84まで（RP1）
- 参照期間2：Day 85～168（RP2）
- 参照期間3：Day 169～252（RP3）
- 参照期間4：Day 253～336（RP4）―プラセボ-本剤群では実薬投与期が9ヵ月間であるため、この期間は該当しない。

最終解析では、RP 別（RP1～5）に副次評価項目を評価した。RP1、RP 2、RP 3及び RP 4の有効性データは、被験者が RP 全体を完了した場合のみ記載する。治験薬の投与を中止した被験者では最後の RP を完了していない可能性があるため、これらの被験者については RP5を追加して追加の解析を行った。

- 参照期間5：RP2、RP 3又は RP 4を完了しなかった被験者の最後の84日間の投与期間。RP5は、その前の RP で報告されたデータと重複する。

RP についてのデータ報告方法を明確にするために、Supplemental CSR[資料 5.3.5.1: P301OG8276A: 9.7.5 項]に例を示している。

2.7.3.2.2.3.1　　実薬投与期中に軽度以上の月経痛が生じた日数

EOT 時までに、月経痛スコアを指標として軽度以上の月経痛が生じた頻度及び平均日数［completers において代入処理したデータ（imputed in completers）に基づく］[表 2.7.3-11]は以下

のとおりであった。

- 両群で軽度以上の月経痛が生じた被験者の割合は低下し、低下の程度が最も大きかった RP は、本剤群で RP4［111例（88.8%）］［RP1では144例（96.0%）］、プラセボ-本剤群で RP3［35例（83.3%）］［RP1では40例（87.0%）］であった。軽度以上の月経痛が生じた平均（SD）日数の範囲は、本剤群で RP1の11.5（12.95）日～RP2の9.0（10.25）日、プラセボ-本剤群で RP1の7.5（7.47）日～RP3の6.2（8.56）日であった。
- 軽度以上の月経痛が生じた被験者の割合は両群で RP1［本剤群で144例（96.0%）、プラセボ-本剤群で40例（87.0%）］と比較して RP5［本剤群で125例（88.0%）、プラセボ-本剤群で38例（84.4%）］のほうが低かった。平均（SD）日数は、本剤群で RP1に11.5（12.95）日、RP5に9.8（14.77）で、プラセボ-本剤群でそれぞれ7.5（7.47）日、6.3（8.50）日であった。

表 2.7.3-11　実薬投与期の投与終了時までに軽度以上の月経痛が生じた日数（Imputed in Completers*）

	Through Day 84 (RP1)[a]		Day 85-Day 168 (RP2)		Day 169-Day 252 (RP3)		Day 253-Day 336 (RP4)		Last 84 Days up to the End of Treatment (RP5)[c]	
Characteristics	**DSG/EE (n=150)**	**Placebo-DSG/EE (n=46)**	**DSG/EE (n=142)**	**Placebo-DSG/EE (n=43)**	**DSG/EE (n=136)**	**Placebo-DSG/EE (n=42)**	**DSG/EE (n=125)**	**Placebo-DSG/EE[b]**	**DSG/EE (n=142)**	**Placebo-DSG/EE (n=45)**
Number of Participants With Menstrual Pain Score at Least Mild n (%)	144 (96.0)	40 (87.0)	130 (91.5)	38 (88.4)	121 (89.0)	35 (83.3)	111 (88.8)	-	125 (88.0)	38 (84.4)
Number of Days With Menstrual Pain Score at Least Mild[d]	11.5 (12.95)	7.5 (7.47)	9.0 (10.25)	7.2 (7.99)	9.1 (11.45)	6.2 (8.56)	9.4 (13.44)	-	9.8 (14.77)	6.3 (8.50)

DSG/EE = desogestrel/ethinylestradiol; RP = reference period; SD = standard deviation
n= number of participants
Active Treatment Period is defined as Day 1 to last treatment intake day for participants in the DSG/EE group; and Switch Day to last treatment intake day for participants in the Placebo-DSG/EE group.
[a] In the Placebo-DSG/EE group, the day that the participant switched from Placebo to DSG/EE (Switch Day) is considered Day 1 for Active Treatment Period.
[b] For the Placebo-DSG/EE group, the active treatment data is captured approximately up to 9 months, no data is reported for Day 253-Day 336 in this group.
[c] For participants who received active treatment for at least 84 days, the last 84 days of data before the end of treatment is reported.
[d] Data represents Mean (SD).
* Imputed in Completers: In case of 2 consecutive missing daily diaries, the questions have been imputed with the last non-missing answer / In case of 3 or more consecutive missing daily diaries or if a participant discontinued before Day X-2 or if a participant in the Placebo-DSG/EE group missed daily diary on switch day, the participant has been excluded from these analyses.
Source: [Ref. 5.3.5.1: P301OG8276A: Table 14.2.2.3.1]

2.7.3.2.2.3.2　実薬投与期中に中等度以上又は重度の月経痛が生じた日数

EOT 時までに、月経痛スコアを指標として中等度以上又は重度の月経痛が生じた頻度及び平均日数［completers において代入処理したデータ（imputed in completers）に基づく］[表 2.7.3-12]は以下のとおりであった。

中等度以上の月経痛

- 中等度以上の月経痛が生じた被験者の割合及び平均（SD）日数は、本剤群では RP1［126例（84.0%）、平均4.2（5.46）日］から RP4［89例（71.2%）、平均3.4（4.22）日］、プラセボ-本剤群では RP1［34例（73.9%）、平均3.0（3.11）日］から RP3［23例（54.8%）、平均2.1（2.94）日］にかけて徐々に低下した。
- 全体として、中等度以上の月経痛が生じた被験者の割合は両群とも RP1［本剤群で126例（84.0%）、プラセボ-本剤群で RP1に34例（73.9%）］と比較して RP5［本剤群で100例（70.4%）、プラセボ-本剤群で26例（57.8%）］で低下した。平均（SD）日数は、本剤群で RP1に4.2（5.46）日、RP5に3.3（4.77）日であり、プラセボ-本剤群でそれぞれ3.0（3.11）日と2.5（3.24）日であった。

重度の月経痛

- 重度の月経痛を報告した被験者の割合は、最初は両群で低下し、本剤群では RP1で35例（23.3%）、RP3で22例（16.2%）であり、プラセボ-本剤群では RP1で8例（17.4%）、RP2で6例（14.0%）であったが、その後の RP ではわずかに増加した。両群で、各 RP にて重度の月経痛が生じた平均（SD）日数の変化はわずかであった［本剤群で RP1に0.6（2.09）日、RP2に0.5（1.94）日、プラセボ-本剤群でそれぞれ0.4（1.29）日と0.5（1.70）日］。
- RP5と RP1を比較すると、重度の月経痛が生じた被験者の割合は本剤群で RP1から RP5に減少したが［RP1に35例（23.3%）、RP5に24例（16.9%）］、プラセボ-本剤群では変化がなかった［それぞれ8例（17.4%）と8例（17.8%）］。重度の月経痛が生じた平均（SD）日数は、本剤群で RP1に0.6日（2.09）、RP5に0.6（2.86）日であり、プラセボ-本剤群でそれぞれ0.4（1.29）日と0.6（1.60）日であった。

表 2.7.3-12　実薬投与期の投与終了時までに中等度以上又は重度の月経痛が生じた日数（Imputed in Completers*）

	Through Day 84 (RP1)[a]		Day 85-Day 168 (RP2)		Day 169-Day 252 (RP3)		Day 253-Day 336 (RP4)		Last 84 Days up to the End of Treatment (RP5)[c]	
Characteristics	**DSG/EE (n=150)**	**Placebo-DSG/EE (n=46)**	**DSG/EE (n=142)**	**Placebo-DSG/EE (n=43)**	**DSG/EE (n=136)**	**Placebo-DSG/EE (n=42)**	**DSG/EE (n=125)**	**Placebo-DSG/EE[b]**	**DSG/EE (n=142)**	**Placebo-DSG/EE (n=45)**
Number of Participants With Menstrual Pain Score at Least Moderate n (%)	126 (84.0)	34 (73.9)	105 (73.9)	27 (62.8)	100 (73.5)	23 (54.8)	89 (71.2)	-	100 (70.4)	26 (57.8)
Number of Days With Menstrual Pain Score at Least Moderate[d]	4.2 (5.46)	3.0 (3.11)	3.5 (3.94)	2.7 (3.81)	3.5 (4.55)	2.1 (2.94)	3.4 (4.22)	-	3.3 (4.77)	2.5 (3.24)
Number of Participants with Menstrual Pain Score Severe n (%)	35 (23.3)	8 (17.4)	27 (19.0)	6 (14.0)	22 (16.2)	6 (14.3)	23 (18.4)	-	24 (16.9)	8 (17.8)
Number of Days With Menstrual Pain Score Severe[d]	0.6 (2.09)	0.4 (1.29)	0.5 (1.94)	0.5 (1.70)	0.6 (2.51)	0.4 (1.11)	0.6 (2.67)	-	0.6 (2.86)	0.6 (1.60)

DSG/EE = desogestrel/ethinylestradiol; RP = reference period; SD = standard deviation
n= number of participants
Active Treatment Period is defined as Day 1 to last treatment intake day for participants in the DSG/EE group; and Switch Day to last treatment intake day for participants in the Placebo-DSG/EE group.
[a] In the Placebo-DSG/EE group, the day that the participant switched from Placebo to DSG/EE (Switch Day) is considered Day 1 for Active Treatment Period.
[b] For the Placebo-DSG/EE group, the active treatment data is captured approximately up to 9 months, no data is reported for Day 253-Day 336 in this group.
[c] For participants who received active treatment for at least 84 days, the last 84 days of data before the end of treatment is reported.
[d] Data represents Mean (SD)
* Imputed in Completers: In case of 2 consecutive missing daily diaries, the questions have been imputed with the last non-missing answer / In case of 3 or more consecutive missing daily diaries or if a participant discontinued before Day X-2 or if a participant in the Placebo-DSG/EE group missed daily diary on switch day, the participant has been excluded from these analyses.
Source: [Ref. 5.3.5.1: P301OG8276A: Table 14.2.2.3.1]

2.7.3.2.2.3.3　膣出血の発現

2.7.3.2.2.3.3.1　Day 84までの膣出血の発現（二重盲検投与期）

FAS について、Day 84までに生じた膣出血を[表 2.7.3-13]に要約する。

両群の全被験者で、出血（ナプキン、タンポン又はパンティライナーが必要となった膣出血事象）及び／又は点状出血（サニタリー製品は必要でない膣出血事象）が生じた。

出血及び／又は点状出血が生じた日数並びに出血及び／又は点状出血エピソードの期間の LS 平均値（SE）は、本剤群でそれぞれ24.3（1.13）日と6.19（0.300）日、プラセボ群で17.5（1.87）日と4.82（0.498）日であった。投与効果の差［LS 平均値（95% CI）］は、出血及び／又は点状出血の日数については6.9（2.7、11.0）、出血及び／又は点状出血エピソードの期間については1.37（0.27、2.46）であった。

表 2.7.3-13　Day 84 までに生じた膣出血（Imputed in Completers*）

	Treatment Group	
Characteristics	**DSG/EE (n=150)**	**Placebo (n=49)**
Number of Participants with Bleeding and/or Spotting Through Day 84 n (%)	150 (100.0)	49 (100.0)
Number of Bleeding and/or Spotting Days Through Day 84		
LS Mean (SE)	24.3 (1.13)	17.5 (1.87)
Difference (DSG/EE vs Placebo)-LS Mean [95% CI]	6.9 [2.7, 11.0]	
Number of Participants with Bleeding Through Day 84 n (%)	150 (100.0)	49 (100.0)
Number of Bleeding Days Through Day 84		
LS Mean (SE)	22.3 (1.07)	17.0 (1.79)
Difference (DSG/EE vs Placebo)-LS Mean [95% CI]	5.2 [1.3, 9.1]	
Number of Participants with Spotting Through Day 84 n (%)	64 (42.7)	14 (28.6)
Number of Spotting Days Through Day 84		
LS Mean (SE)	2.1 (0.41)	0.4 (0.69)
Difference (DSG/EE vs Placebo)-LS Mean [95% CI]	1.6 [0.1, 3.1]	
Number of Participants with Bleeding and/or Spotting Episodes Through Day 84 n (%)	150 (100.0)	49 (100.0)
Average Length of Bleeding and/or Spotting Episodes Through Day 84 (days)		
LS Mean (SE)	6.19 (0.300)	4.82 (0.498)
Difference (DSG/EE vs Placebo)-LS Mean [95% CI]	1.37 [0.27, 2.46]	
Number of Participants with Bleeding and/or Spotting-Free Episodes Through Day 84 n (%)	150 (100.0)	49 (100.0)
Average Length of Bleeding and/or Spotting-Free Episodes Through Day 84 (days)		
LS Mean (SE)	21.51 (0.885)	20.69 (1.472)
Difference (DSG/EE vs Placebo)-LS Mean [95% CI]	0.82 [-2.42, 4.05]	
CI = confidence interval; DSG/EE = desogestrel/ethinylestradiol; LS = least squares; SE = standard error. n= number of participants		

Characteristics	Treatment Group	
	DSG/EE (n=150)	Placebo (n=49)
* Imputed in Completers: In case of 2 consecutive missing daily diaries, responses are imputed with the last non-missing answer; in case of 3 or more consecutive missing daily diaries, or if a participant discontinued before D82, no imputation was performed, and the participant was excluded from these analyses. Source: [Ref. 5.3.5.1: P301V01OG8276A: Table 14.2.2.4.1]		

2.7.3.2.2.3.3.2　　投与終了時までの膣出血の発現（実薬投与期）

実薬投与解析対象集団について、EOT 時までに生じた膣出血［completers において代入処理したデータ（imputed in completers）に基づく］を[表 2.7.3-14]に要約する。出血データには、破綻出血及び消退出血が含まれる。

実薬投与解析対象集団から、completers におけるデータの代入処理（imputed in completers）を実施した後に膣出血の発現の解析に含めた被験者の数は、本剤群では RP1で150例、RP4で125例、プラセボ-本剤群では RP1で46例、RP3で42例であった。

両群のほとんどすべての被験者で、出血（ナプキン、タンポン、又はパンティライナーが必要となった膣出血事象）及び／又は点状出血（サニタリー製品は必要でない膣出血事象）が生じた。出血及び／又は点状出血が生じた平均（SD）日数の範囲は、本剤群で RP1の23.8（14.25）日～RP4の16.6（12.69）日、プラセボ-本剤群で RP1の22.2（13.63）日～RP3の15.6（11.41）日であり、両群とも平均日数が減少したことが示された。

両群とも出血の平均（SD）日数は減少し、RP1と比較して最も日数が少なかった期間は、本剤群で RP4［15.1（11.96）日］、プラセボ-本剤群で RP3［14.5（11.76）日］であった［RP1ではそれぞれ21.6（13.57）日と20.1（12.54）日］。

点状出血についても同様の傾向が観察された。本剤群では点状出血の平均（SD）日数は徐々に減少して RP1の2.1（5.30）日から RP4の1.5（3.72）日となったが、プラセボ-本剤群で最も大きく減少した期間は RP2であった［RP1で2.1（4.62）日、RP2で1.0（2.62）日］。

膣出血及び／又は点状出血エピソードの平均（SD）期間の範囲は、本剤群で RP2の6.40（6.087）日～RP4の5.15（3.987）日、プラセボ-本剤群で RP1の7.65（9.048）日～RP3の5.78（3.727）日であった。

出血及び／又は点状出血がなかった日の平均（SD）期間の範囲は、本剤群で RP1の21.50（11.209）日～RP3の18.60（15.616）日、プラセボ-本剤群で RP3の18.99（13.981）日～RP2の17.49（13.050）日であった。

両群とも、膣出血及び点状出血の平均日数、並びに膣出血及び／又は点状出血エピソードの平均期間は、RP1と比較して RP5では減少した[資料5.3.5.1: P301OG8276A: 表14.2.2.4.2]。

表 2.7.3-14　実薬投与期の投与終了時までに生じた膣出血（Imputed in Completers*）

	Through Day 84 (RP1)[a]		Day 85-Day 168 (RP2)		Day 169-Day 252 (RP3)		Day 253-Day 336 (RP4)		Last 84 Days up to the End of Treatment (RP5)[c]	
Characteristics	**DSG/EE (n=150)**	**Placebo-DSG/EE (n=46)**	**DSG/EE (n=142)**	**Placebo-DSG/EE (n=43)**	**DSG/EE (n=136)**	**Placebo-DSG/EE (n=42)**	**DSG/EE (n=125)**	**Placebo-DSG/EE[b]**	**DSG/EE (n=142)**	**Placebo-DSG/EE (n=45)**
Number of Participants With Bleeding and/or Spotting n (%)	150 (100.0)	46 (100.0)	139 (97.9)	43 (100.0)	133 (97.8)	41 (97.6)	119 (95.2)	-	136 (95.8)	44 (97.8)
Number of Bleeding and/or Spotting Days[d]	23.8 (14.25)	22.2 (13.63)	21.8 (15.02)	20.0 (15.16)	18.8 (13.12)	15.6 (11.41)	16.6 (12.69)	-	16.6 (14.08)	14.5 (10.52)
Number of Participants With Bleeding n (%)	150 (100.0)	46 (100.0)	139 (97.9)	42 (97.7)	133 (97.8)	41 (97.6)	119 (95.2)	-	136 (95.8)	44 (97.8)
Number of Bleeding Days[d]	21.6 (13.57)	20.1 (12.54)	19.8 (14.87)	19.0 (15.39)	17.1 (12.52)	14.5 (11.76)	15.1 (11.96)	-	15.0 (13.47)	13.5 (10.77)
Number of Participants With Spotting n (%)	64 (42.7)	22 (47.8)	49 (34.5)	16 (37.2)	43 (31.6)	11 (26.2)	35 (28.0)	-	41 (28.9)	11 (24.4)
Number of Spotting Days[d]	2.1 (5.30)	2.1 (4.62)	2.0 (4.93)	1.0 (2.62)	1.8 (3.71)	1.1 (2.96)	1.5 (3.72)	-	1.6 (4.29)	1.0 (2.54)
Number of Participants With Bleeding and/or Spotting Episodes n (%)	150 (100.0)	46 (100.0)	136 (95.8)	43 (100.0)	129 (94.9)	41 (97.6)	116 (92.8)	-	134 (94.4)	44 (97.8)
Average Length of Bleeding and/or Spotting Episodes (days)[d]	6.25 (3.807)	7.65 (9.048)	6.40 (6.087)	5.94 (3.420)	6.16 (5.025)	5.78 (3.727)	5.15 (3.987)	-	5.15 (3.653)	4.81 (2.271)
Number of Participants With Bleeding and/or Spotting-Free Episodes n (%)	150 (100.0)	46 (100.0)	130 (91.5)	37 (86.0)	119 (87.5)	36 (85.7)	107 (85.6)	-	114 (80.3)	37 (82.2)
Average Length of Bleeding and/or Spotting-Free Episodes (days)[d]	21.50 (11.209)	18.68 (12.241)	20.03 (14.060)	17.49 (13.050)	18.60 (15.616)	18.99 (13.981)	20.21 (17.686)	-	15.14 (13.791)	17.14 (12.742)

	Through Day 84 (RP1)[a]		Day 85-Day 168 (RP2)		Day 169-Day 252 (RP3)		Day 253-Day 336 (RP4)		Last 84 Days up to the End of Treatment (RP5)[c]	
Characteristics	**DSG/EE (n=150)**	**Placebo-DSG/EE (n=46)**	**DSG/EE (n=142)**	**Placebo-DSG/EE (n=43)**	**DSG/EE (n=136)**	**Placebo-DSG/EE (n=42)**	**DSG/EE (n=125)**	**Placebo-DSG/EE[b]**	**DSG/EE (n=142)**	**Placebo-DSG/EE (n=45)**

DSG/EE = desogestrel/ethinylestradiol; RP = reference period; SD = standard deviation
n= number of participants
Active Treatment Period is defined as Day 1 to last treatment intake day for participants in the DSG/EE group; and Switch Day to last treatment intake day for participants in the Placebo-DSG/EE group.
[a] In the Placebo-DSG/EE group, the day that the participant switched from Placebo to DSG/EE (Switch Day) is considered Day 1 for Active Treatment Period.
[b] For the Placebo-DSG/EE group, the active treatment data is captured approximately up to 9 months, no data is reported for Day 253-Day 336 in this group.
[c] For participants who received active treatment for at least 84 days, the last 84 days of data before the end of treatment is reported.
[d] Data represents Mean (SD)
* Imputed in Completers: In case of 2 consecutive missing daily diaries, the questions have been imputed with the last non-missing answer / In case of 3 or more consecutive missing daily diaries or if a participant discontinued before Day X-2 or if a participant in the Placebo-DSG/EE group missed daily diary on switch day, the participant has been excluded from these analyses.
Source: [Ref. 5.3.5.1: P301OG8276A: Table 14.2.2.4.2]

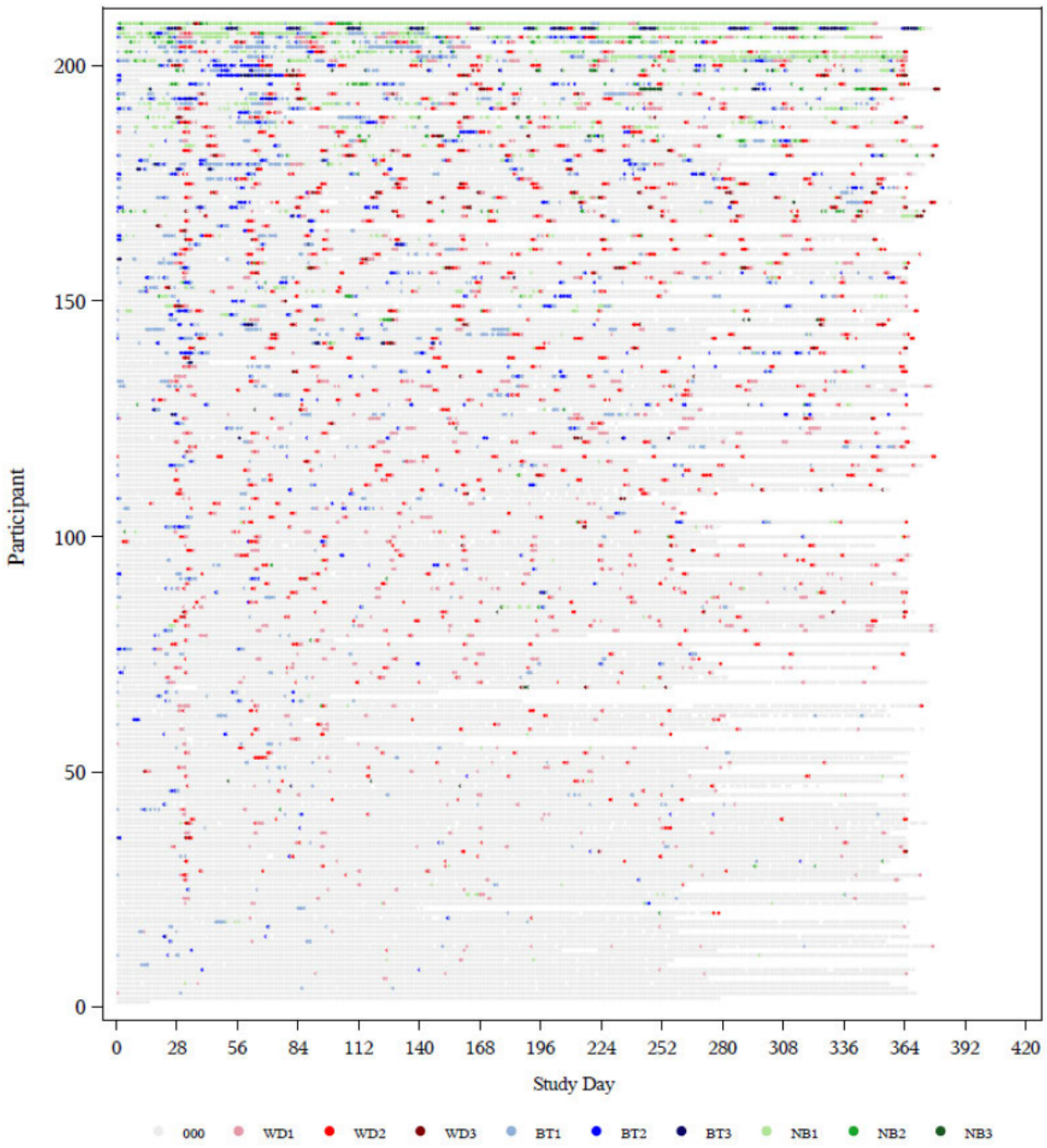
実薬投与期中の月経痛の程度を事後解析し、ヒートマップで示す[図 2.7.3-2]。このヒートマップは月経痛の程度の経時的経過を示すために作成した。このグラフには、実薬投与期中に本剤を投与したときに得たデータ（本剤群及びプラセボ-本剤群）のみを合わせたものを使用した（すなわち、プラセボ-本剤群のプラセボ期間は含めていない）。ヒートマップでは、月経痛を破綻出血、消退出血及び出血なしに分類した。色の濃さは月経痛の程度に該当する（軽度＝薄い色、中等度＝中間の濃さの色、重度＝濃い色）。赤は消退出血のある疼痛、青は破綻出血のある疼痛、緑は出血のない疼痛を示す。灰色は疼痛がなかったことを示し、これには月経痛がなかった出血エピソードも含まれる。

この図では、消退出血は TFI の間に始まった出血エピソードと定義し、出血が次の投与周期まで延びた場合も含めた。破綻出血は投与期間中に始まった出血エピソードと定義した。出血エピソードが投与日に開始し、TFI まで持続した場合には、出血が始まった日から最初の TFI の1日前までを破綻出血とし、その後 TFI 中に出血があった日を消退出血とした。

この図では、縦軸が個別の被験者、横軸が観察期間を表す。記録されたすべての月経痛スコアを入力があった日数で除算して平均月経痛スコアを算出し、この平均月経痛スコアに従って被験者を降順に示した。プラセボ-本剤群のタイムラインは、二重盲検期から非盲検期への移行を含めた実薬投与の初日に合わせた。

投与開始時には、多くの被験者で強い月経痛があったと考えられる。しかし月経痛の程度を色の濃さで表すと、投与が進むにつれて月経痛が次第に治まることが示され、全般に月経痛が緩和される傾向が示唆された。

図 2.7.3-2　　実薬投与期中の月経痛の程度を事後解析したヒートマップ（実薬投与解析対象集団）



Note: BT: Breakthrough bleeding; WD: Withdraw bleeding; NB: No bleeding; 000=Pain score None; 1=Pain score Mild; 2=Pain score Moderate; 3=Pain score Severe

Source: [Ref. 5.3.5.1: P301OG8276A: f_14_2_3_1]

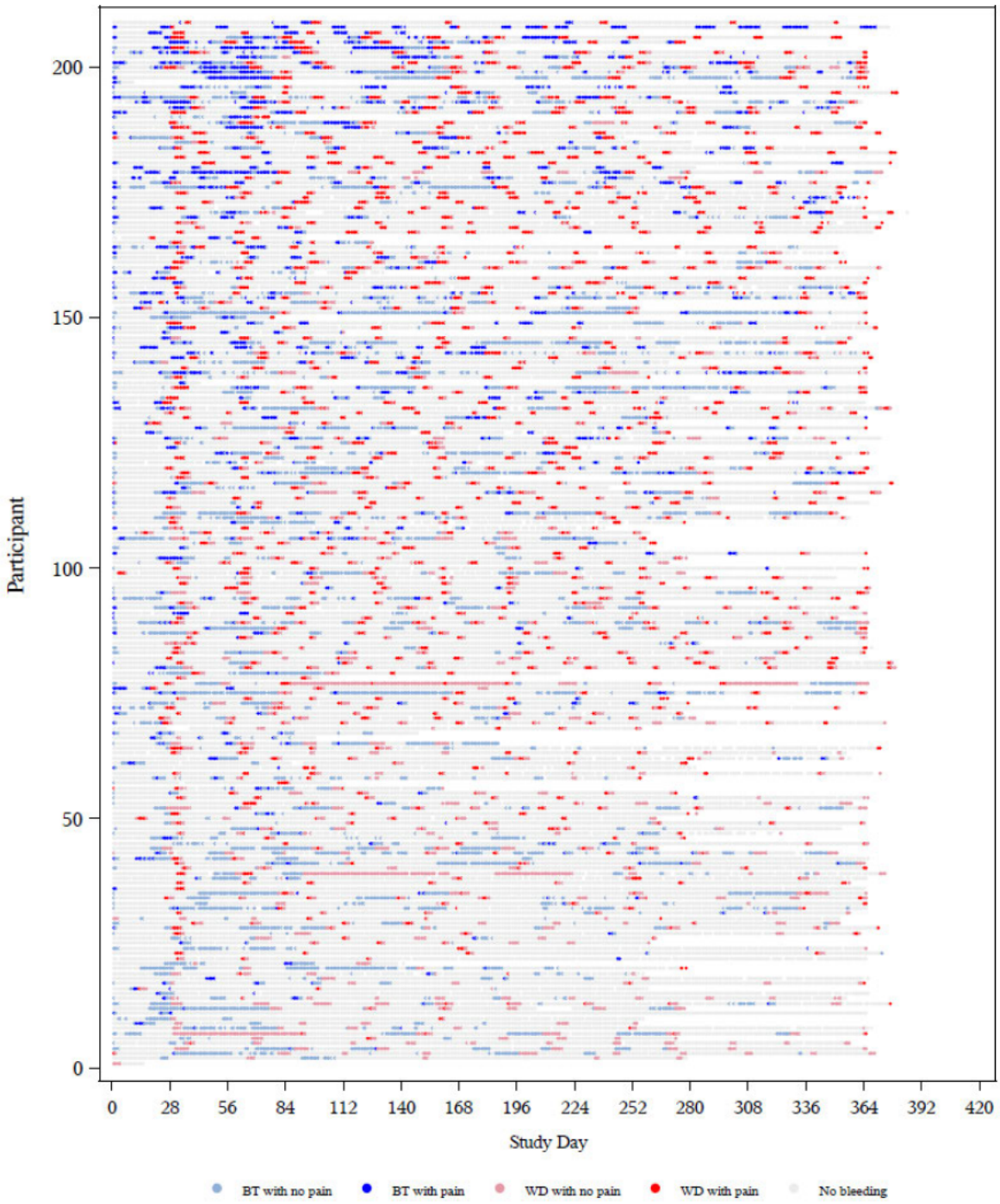
出血と月経痛の有無の関係及び時間的パターンを視覚化するために、さらに3種類のヒートマップを作成した。消退出血と破綻出血、及び月経痛の有無を、包括的なヒートマップ（事後解析）[図 2.7.3-3]に示す。この図をさらに明確にするために、破綻出血のみのヒートマップ（事後解析）[図 2.7.3-4]と消退出血のみのヒートマップ（事後解析）[図 2.7.3-5]に分けた。

これらのヒートマップにおける被験者の順序は、実薬投与期中の月経痛の程度を事後解析したヒートマップ[図 2.7.3-2]と同じである。また、出血の種類は色（青は破綻出血、赤は消退出血、灰色は出血がなかった期間）で表す。色の濃さは月経痛の有無を表し、濃い色は月経痛があること、薄い色は月経痛がないことを示す。色の濃さは月経痛の有無のみを反映しており、月経痛の程度は表していないことに注意されたい。

この図は、月経痛の有無と出血エピソードの有無を重ねることにより、出血があっても月経痛がなかった期間があることを示している。また、月経痛の発現割合と出血エピソードの頻度が同時かつ経時的に低下していることも示している。

各タイプの出血（消退出血、破綻出血及び総出血）の発現の経時的な推移を[表 2.7.3-15]に示す。破綻出血の発現割合は経時的に減少している一方で、消退出血及び総出血（総出血には破綻出血と消退出血の両方が含まれる）については、一貫した経時的なパターンは認められなかった。これは、消退出血が被験者の希望に応じて設定された TFI 中、あるいは連続投与が80日に達した以降に開始した出血であったためである。

図 2.7.3-3　　出血パターンを月経痛の有無で視覚化したヒートマップ（実薬投与解析対象集団）

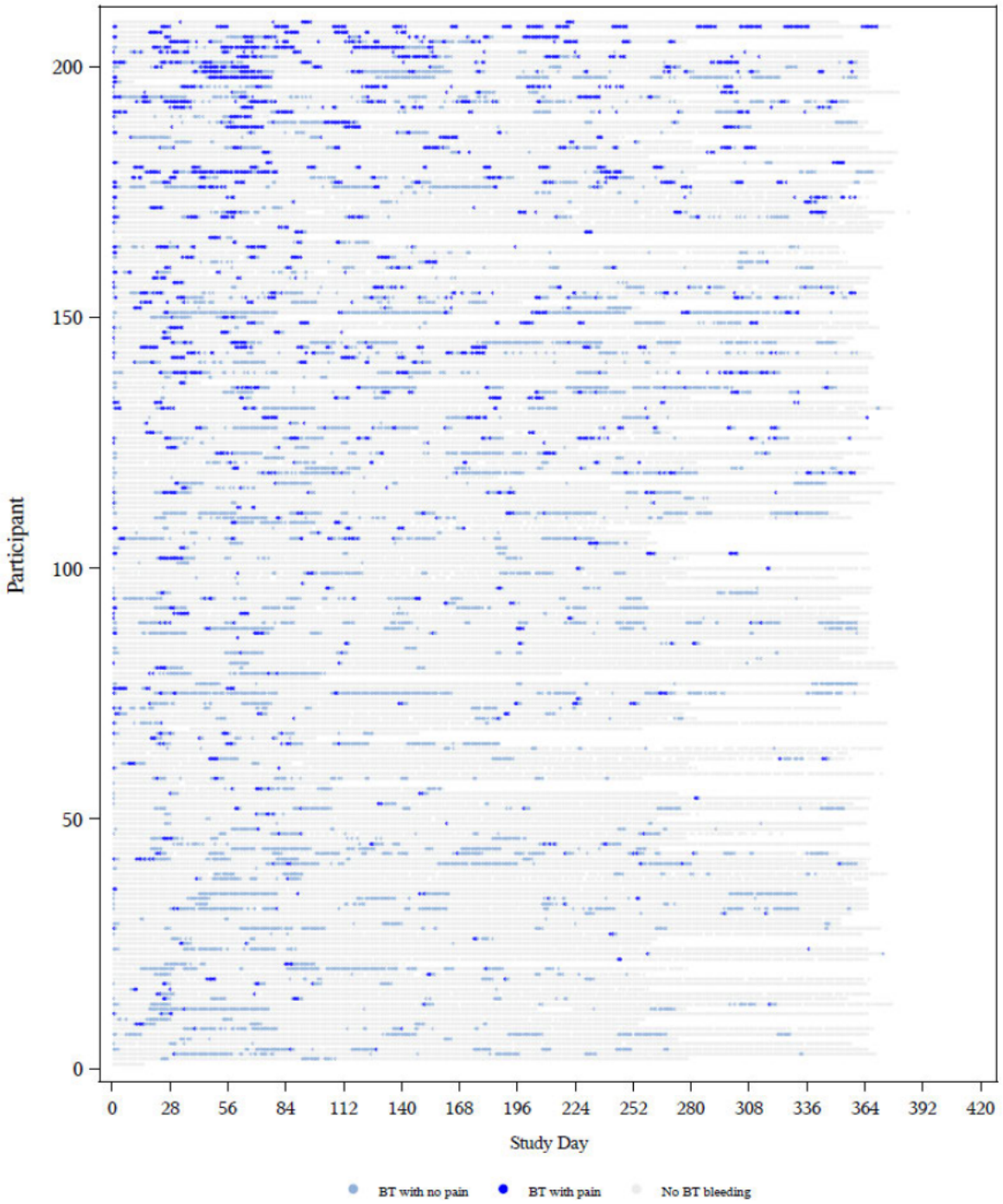


BT: breakthrough bleeding, WD: withdrawal bleeding
Source: [Ref. 5.3.5.1: P301OG8276A: f_14_2_3_2]

破綻出血のヒートマップ（事後解析）[図 2.7.3-4]は、破綻出血エピソードのみを表した図である。この図には、各エピソードの頻度及び長さ、並びに各出血事象と共に月経痛が報告されたかどうかの詳細な情報が示されている。この図によって、投与期間中の破綻出血のパターンと破綻出血に伴う月経痛の包括的な評価が可能となっている。

この図は、月経痛を伴わない破綻出血のエピソードの頻度が投与期間中に増加したという傾向を示している。

図 2.7.3-4　　破綻出血のパターンを月経痛の有無で視覚化したヒートマップ（実薬投与解析対象集団）

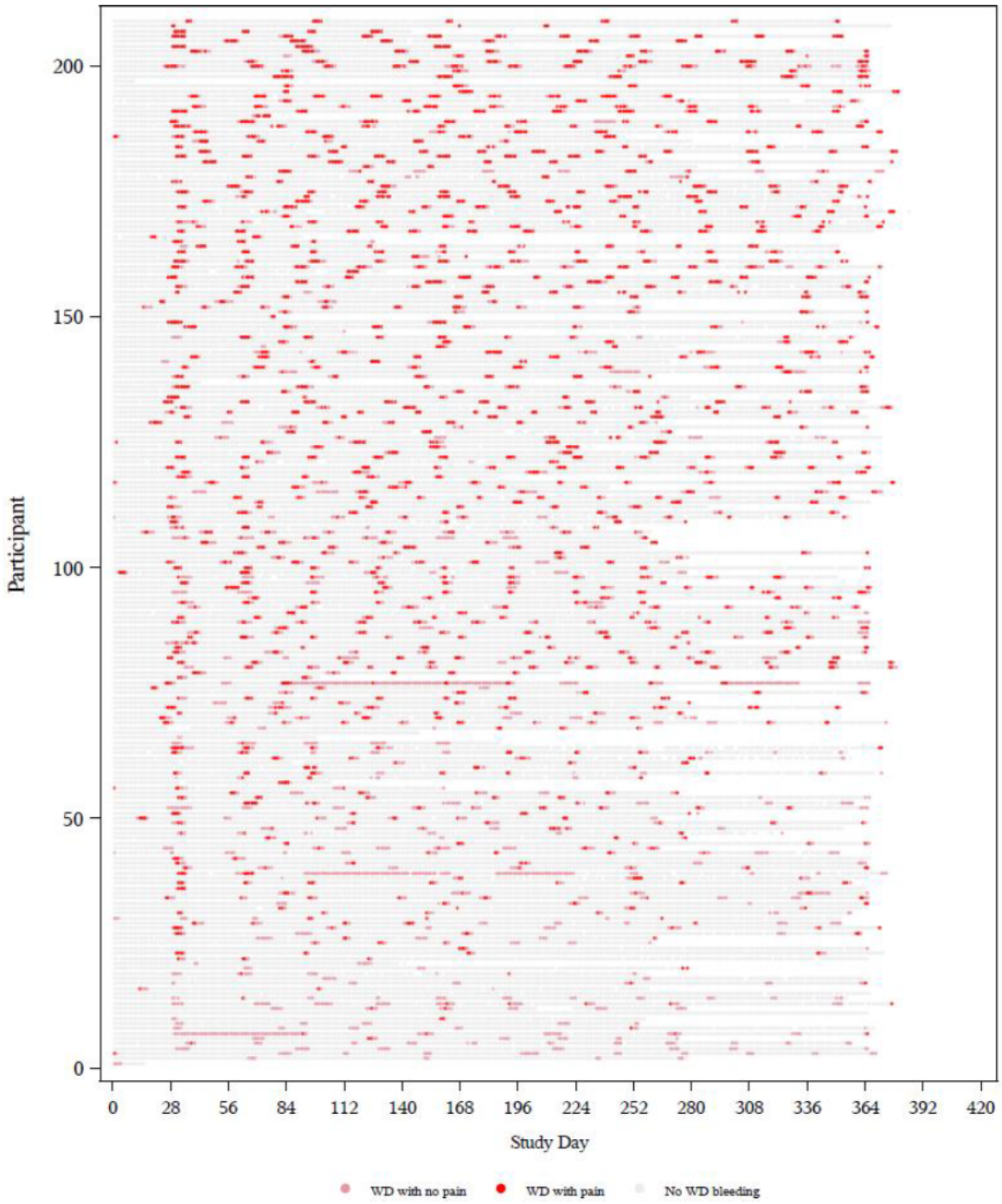


BT: breakthrough bleeding
Source: [Ref. 5.3.5.1: P301OG8276A: f_14_2_3_3]

消退出血のヒートマップ（事後解析）[図 2.7.3-5]は、消退出血のみを表した図である。この図は、消退出血を誘発するために治験薬の投与を中止した間隔を明確に視覚化している。また、これらの出血エピソード中の月経痛の有無も表しており、投与期間中の被験者の月経管理行動についても情報を提供している。

投与パターンは時間の経過とともに延長投与レジメンに向かってシフトしていることを示していると考えられた。投与期間の後期段階でも、消退出血を誘発したときに月経痛が伴う傾向がみられた。

図 2.7.3-5　　消退出血のパターンを月経痛の有無で視覚化したヒートマップ（実薬投与解析対象集団）



WD: withdrawal bleeding Source: [Ref. 5.3.5.1: f_14_2_3_4]

表 2.7.3-15　出血タイプ別の発現割合の経時的推移（実薬投与解析対象集団）

	Breakthrough bleeding		Withdrawal bleeding		Total Bleeding	
Administration period	Incidence rate	Mean Days (SD)	Incidence rate	Mean Days (SD)	Incidence rate	Mean Days (SD)
Day 1 to Day 28	75.6 (158 / 209)	4.35 (5.189)	20.1 (42 / 209)	0.63 (1.446)	82.3 (172 / 209)	4.98 (5.330)
Day 29 to Day 56	57.5 (119 / 207)	5.08 (6.795)	64.7 (134 / 207)	3.52 (3.496)	92.8 (192 / 207)	8.59 (6.573)
Day 57 to Day 84	67.5 (139 / 206)	5.90 (7.099)	69.9 (144 / 206)	3.57 (3.234)	94.2 (194 / 206)	9.48 (7.450)
Day 85 to Day 112	49.5 (101 / 204)	3.70 (5.593)	68.6 (140 / 204)	3.52 (3.549)	86.8 (177 / 204)	7.22 (6.456)
Day 113 to Day 140	45.7 (91 / 199)	3.63 (5.971)	59.8 (119 / 199)	3.14 (3.742)	79.9 (159 / 199)	6.77 (6.565)
Day 141 to Day 168	48.7 (96 / 197)	3.19 (5.166)	73.1 (144 / 197)	3.68 (3.465)	84.8 (167 / 197)	6.86 (6.249)
Day 169 to Day 196	42.2 (81 / 192)	2.94 (5.319)	65.1 (125 / 192)	2.96 (3.103)	83.3 (160 / 192)	5.91 (5.962)
Day 197 to Day 224	45.5 (86 / 189)	3.00 (5.050)	58.7 (111 / 189)	2.70 (3.235)	81.0 (153 / 189)	5.70 (5.680)
Day 225 to Day 252	43.3 (81 / 187)	2.89 (4.794)	62.6 (117 / 187)	2.78 (2.874)	76.5 (143 / 187)	5.67 (6.042)
Day 253 to Day 280	41.5 (76 / 183)	2.40 (4.745)	70.5 (129 / 183)	2.66 (2.274)	86.3 (158 / 183)	5.05 (5.078)
Day 281 to Day 308	35.0 (49 / 140)	2.69 (5.002)	52.1 (73 / 140)	2.26 (2.724)	71.4 (100 / 140)	4.96 (5.399)
Day 309 to Day 336	45.9 (61 / 133)	2.70 (4.944)	68.4 (91 / 133)	3.11 (3.180)	80.5 (107 / 133)	5.80 (6.198)
Day 337 to Day 364	31.8 (42 / 132)	2.28 (4.561)	86.4 (114 / 132)	3.02 (2.131)	89.4 (118 / 132)	5.30 (5.458)
Day 365 to Day 392	5.9 (5 / 85)	0.16 (0.814)	82.4 (70 / 85)	1.36 (1.184)	85.9 (73 / 85)	1.53 (1.540)

Source: addiary
Abbreviations: SD= Standard deviation
Program: /organon/projects/biometrics/og-8276A/og-8276A-301/analysis/pmda_[redacted]/programs/tlf/t_2.sas
Executed on [redacted]:16:22 Based on database lock of: [redacted]20[redacted]

LEP の使用により、破綻出血（薬剤服用中の出血）が初期に増加する傾向がある。月経痛の重症度の時間経過を示すために作成した[図 2.7.3-2]及び[図 2.7.3-3]を参照すると、この出血は時間の経過とともに頻度が減少し、月経痛も少なくなる傾向が示されている。したがって、女性は適切に受診することが推奨される。本剤の使用により、破綻出血が起こった場合には個人ごとに投与レジメンを調整し、TFI をスケジュールすることを選択できる。ただし、被験者が破綻出血により TFI を開始したのか、その他の理由によるものかは、本試験では収集されていない。

なお、本試験での膣出血に関連する有害事象のほとんどは軽度であり、投与中止には至らなかった。治療中の破綻出血の発現にもかかわらず、治療に対する全体的な満足度は非常に高かった。

2.7.3.2.2.3.4　鎮痛薬を使用した日数

2.7.3.2.2.3.4.1　Day 84までに鎮痛薬を使用した日数（二重盲検投与期）

FAS について、Day 84までに鎮痛薬を使用した日数を[表 2.7.3-16]に要約する。

被験者には、鎮痛薬の使用を Day 1から Day 84まで毎日記録するように求め、鎮痛薬の使用が報告された合計日数を被験者別に算出した。

全体的に鎮痛薬を使用した日数の平均は本剤群とプラセボ群で同様であり、LS 平均値（SE）は8.7（0.85）日と8.4（1.41）日、投与効果の差［LS 平均値（95% CI）］は0.2（-2.9、3.3）であった。

月経痛緩和を目的として鎮痛薬を使用した日数は本剤群のほうが少なく、LS 平均値（SE）は本剤群で4.5（0.42）日、プラセボ群で6.1（0.70）日であり、投与効果の差［LS 平均値（95% CI）］は-1.7（-3.2、-0.1）であった。[資料5.3.5.1: P301V01OG8276A: 11.1.2.2.2 項]

表 2.7.3-16　Day 84 までに鎮痛薬を使用した日数（Imputed in Completers*）

Characteristics	Treatment Group	
	DSG/EE (n=150)	Placebo (n=49)
Number of Participants with Analgesic Use Through Day 84 n (%)	133 (88.7)	48 (98.0)
Number of Days of Analgesic Use Through Day 84		
LS Mean (SE)	8.7 (0.85)	8.4 (1.41)
Difference (DSG/EE vs Placebo)-LS Mean [95% CI]	0.2 [-2.9, 3.3]	
Number of Participants with Analgesic Use to Relieve Menstrual Pain Through Day 84 n (%)	123 (82.0)	47 (95.9)
Number of Days of Analgesic Use to Relieve Menstrual Pain Through Day 84		
LS Mean (SE)	4.5 (0.42)	6.1 (0.70)
Difference (DSG/EE vs Placebo)-LS Mean [95% CI]	-1.7 [-3.2, -0.1]	

CI = confidence interval; DSG/EE = desogestrel/ethinylestradiol; LS = least squares; SE = standard error.
n= number of participants
* Imputed in Completers: In case of 2 consecutive missing daily diaries, the questions have been imputed with the last non-missing answer / In case of 3 or more consecutive missing daily diaries or if a participant discontinued before D82, the participant has been excluded from these analyses.
Source: [Ref. 5.3.5.1: P301V01OG8276A: Table 14.2.2.5.1]

2.7.3.2.2.3.4.1.1　　部分集団解析（原発性月経困難症と続発性月経困難症）

FAS の被験者を原発性月経困難症と続発性月経困難症の診断別に分類し、Day 84までに鎮痛薬を使用した日数を解析して要約を[表 2.7.3-17]に詳述する。

鎮痛薬を使用した全体的な日数の LS 平均値（SE）は、原発性月経困難症の部分集団では、本剤群で8.0（0.82）日、プラセボ群で8.3（1.43）日、投与効果の差［LS 平均値（95% CI）］は-0.3（-3.6、3.0）であり、続発性月経困難症の部分集団では本剤群で9.5（1.83）日、プラセボ群で7.8（3.29）日、投与効果の差［LS 平均値（95% CI）］は1.6（-5.9、9.2）であった。

月経痛緩和を目的として鎮痛薬を使用した日数の LS 平均値（SE）は、原発性月経困難症の部分集団では本剤群で3.4（0.34）日、プラセボ群で5.3（0.58）日、投与効果の差［LS 平均値（95% CI）］は-1.9（-3.2、-0.5）であり、続発性月経困難症の部分集団では本剤群で5.5（1.10）日、プラセボ群で6.8（1.98）日、投与効果の差［LS 平均値（95% CI）］は-1.2（-5.8、3.3）であった。

表 2.7.3-17　部分集団ごと（原発性月経困難症／続発性月経困難症）（FAS）の Day 84 までに鎮痛薬を使用した日数（Imputed in Completers*）

Characteristics	Primary Dysmenorrhea		Secondary Dysmenorrhea	
	Treatment Group		Treatment Group	
	DSG/EE (n=108)	Placebo (n=36)	DSG/EE (n=42)	Placebo (n=13)
Number of Participants with Analgesic Use Through Day 84 n (%)	96 (88.9)	36 (100.0)	37 (88.1)	12 (92.3)
Number of Days of Analgesic Use Through Day 84				
LS Mean (SE)	8.0 (0.82)	8.3 (1.43)	9.5 (1.83)	7.8 (3.29)
Difference (DSG/EE vs Placebo)-LS Mean [95% CI]	-0.3 [-3.6, 3.0]		1.6 [-5.9, 9.2]	
Number of Participants with Analgesic Use to Relieve Menstrual Pain Through Day 84 n (%)	88 (81.5)	35 (97.2)	35 (83.3)	12 (92.3)
Number of Days of Analgesic Use to Relieve Menstrual Pain Through Day 84				
LS Mean (SE)	3.4 (0.34)	5.3 (0.58)	5.5 (1.10)	6.8 (1.98)
Difference (DSG/EE vs Placebo)-LS Mean [95% CI]	-1.9 [-3.2, -0.5]		-1.2 [-5.8, 3.3]	

CI = confidence interval; DSE/EE = desogestrel/ethinylestradiol; LS = least squares; SE = standard error.
n= number of participants
* Imputed in Completers: In case of 2 consecutive missing daily diaries, the questions have been imputed with the last non-missing answer / In case of 3 or more consecutive missing daily diaries or if a participant discontinued before Day 82, the participant has been excluded from these analyses. ANOVA with actual value (including imputed data in completers) as dependent variable, and treatment group and type of dysmenorrhea (primary/secondary) as independent variables.
Source: [Ref. 5.3.5.1: EFFICACY-SUBGROUP: Table 1.4]

2.7.3.2.2.3.4.1.2　部分集団解析（連続投与期間80日未満＋TFI 4日間の被験者と連続投与期間80日以上＋TFI 4日間の被験者）

FAS の被験者を連続投与期間80日未満+TFI 4日間の被験者と連続投与80日以上＋TFI 4日間の被験者に分類し、Day 84までに鎮痛薬を使用した日数を要約して[表 2.7.3-18]に詳述する。

鎮痛薬を使用した全体的な日数の LS 平均値（SE）は、連続投与期間80日未満の部分集団では本剤群で8.6（0.89）日、プラセボ群で8.8（1.50）日、投与効果の差［LS 平均値（95% CI）］は- 0.3（-3.6、3.1）であり、連続投与期間80日以上の部分集団では本剤群で9.2（2.72）日、プラセボ群で5.8（4.37）日、投与効果の差［LS 平均値（95% CI）］は3.4（-6.5、13.3）であった。

月経痛緩和を目的として鎮痛薬を使用した日数の LS 平均値（SE）は、連続投与期間80日未満の部分集団では本剤群で4.3（0.45）日、プラセボ群で6.2（0.75）日、投与効果の差［LS 平均値（95% CI）］は-1.9（-3.6、-0.3）であり、連続投与期間80日以上の部分集団では本剤群で5.4（1.34）日、プラセボ群で5.4（2.15）日、投与効果の差［LS 平均値（95% CI）］は0.0（-4.8、4.9）であった。

表 2.7.3-18　部分集団ごと（連続投与期間 80 日未満＋TFI 4 日間の被験者／連続投与期間 80 日以上＋TFI 4 日間の被験者）（FAS）の Day 84 までの鎮痛薬の使用（Imputed in Completers*）

	Participants Had Continued Treatment Administration of <80 Days with 4-Day TFI(s)		Participants Had Continued Treatment Administration of ≥80 Days with 4-Day TFI	
	Treatment Group		Treatment Group	
Characteristics	**DSG/EE (n=131)**	**Placebo (n=41)**	**DSG/EE (n=19)**	**Placebo (n=8)**
Number of Participants with Analgesic Use Through Day 84 n (%)	116 (88.5)	40 (97.6)	17 (89.5)	8 (100.0)
Number of Days of Analgesic Use Through Day 84				
LS Mean (SE)	8.6 (0.89)	8.8 (1.50)	9.2 (2.72)	5.8 (4.37)
Difference (DSG/EE vs Placebo)- LS Mean [95% CI]	-0.3 [-3.6, 3.1]		3.4 [-6.5, 13.3]	
Number of Participants with Analgesic Use to Relieve Menstrual Pain Through Day 84 n (%)	110 (84.0)	40 (97.6)	13 (68.4)	7 (87.5)
Number of Days of Analgesic Use to Relieve Menstrual Pain Through Day 84				
LS Mean (SE)	4.3 (0.45)	6.2 (0.75)	5.4 (1.34)	5.4 (2.15)
Difference (DSG/EE vs Placebo) – LS Mean [95% CI]	-1.9 [-3.6, -0.3]		0.0 [-4.8, 4.9]	

ANOVA= analysis of variance; CI = confidence interval; DSG/EE = desogestrel/ethinylestradiol; LS = least squares; SE = standard error; TFI = tablet-free interval; n= number of participants

Percentages are based on the number of participants in the 'Imputed in Completers' groups.

* Imputed in Completers: In case of 2 consecutive missing daily diaries, the questions have been imputed with the last non-missing answer / In case of 3 or more consecutive missing daily diaries or if a participant discontinued before D82, the participant has been excluded from these analyses. ANOVA with actual value (including imputed data in completers) as dependent variable, and treatment group as independent variables.

Source: [Ref. 5.3.5.1: EFFICACY-SUBGROUP: Table 1.3]

2.7.3.2.2.3.4.1.3　　部分集団解析（予定された TFI が1回以下、2回及び3回の被験者）

被験者を TFI の回数別に分類し、Day 84までに鎮痛薬を使用した日数を[表 2.7.3-19]に要約する。TFI の回数（予定された TFI が1回以下、2回及び3回）別に分けて解析を行った。

鎮痛薬を使用した全体的な日数の LS 平均値（SE）は、TFI が1回以下の部分集団では本剤群で10.3（1.65）日、プラセボ群で10.2（2.57）日、投与効果の差［LS 平均値（95% CI）］は0.2（-5.4、5.8）であり、2回の部分集団では本剤群で7.6（1.26）日、プラセボ群で3.6（4.41）日、投与効果の差［LS 平均値（95% CI）］は3.9（-5.1、13.0）であり、3回の部分集団では本剤群で7.6（1.17）日、プラセボ群で8.4（1.38）日、投与効果の差［LS 平均値（95% CI）］は-0.8（-4.4、2.7）であった。

月経痛緩和を目的として鎮痛薬を使用した日数の LS 平均値（SE）は、TFI が1回以下の部分集団では本剤群で5.1（0.76）日、プラセボ群で6.8（1.18）日、投与効果の差［LS 平均値（95% CI）］は-1.8（-4.3、0.8）であり、2回の部分集団では本剤群で4.4（0.77）日、プラセボ群で4.6（2.71）日、投与効果の差［LS 平均値（95% CI）］は-0.2（-5.7、5.4）であり、3回の部分集団では本剤群で3.6（0.52）日、プラセボ群で6.1（0.61）日、投与効果の差［LS 平均値（95% CI）］は-2.5（-4.0、-0.9）であった。

表 2.7.3-19　部分集団ごと（Day 84 までの TFI が 1 回以下／2 回／3 回）（FAS）の Day 84 までの鎮痛薬の使用（Imputed in Completers*）

Characteristics	Participants with ≤1 TFI		Participants with 2 TFIs		Participants with 3 TFIs	
	Treatment Group		Treatment Group		Treatment Group	
	DSG/EE (n=61)	Placebo (n=24)	DSG/EE (n=57)	Placebo (n=4)	DSG/EE (n=32)	Placebo (n=21)
Number of Participants with Analgesic Use Through Day 84 n (%)	53 (86.9)	24 (100.0)	51 (89.5)	4 (100.0)	29 (90.6)	20 (95.2)
Number of Days of Analgesic Use Through Day 84						
LS Mean (SE)	10.3 (1.65)	10.2 (2.57)	7.6 (1.26)	3.6 (4.41)	7.6 (1.17)	8.4 (1.38)
Difference DSG/EE vs Placebo – LS Mean [95% CI]	0.2 [-5.4, 5.8]		3.9 [-5.1, 13.0]		-0.8 [-4.4, 2.7]	
Number of Participants with Analgesic Use to Relieve Menstrual Pain Through Day 84 (n (%))	48 (78.7)	23 (95.8)	46 (80.7)	4 (100.0)	29 (90.6)	20 (95.2)
Number of Days of Analgesic Use to Relieve Menstrual Pain Through Day 84						
LS Mean (SE)	5.1 (0.76)	6.8 (1.18)	4.4 (0.77)	4.6 (2.71)	3.6 (0.52)	6.1 (0.61)
Difference DSG/EE vs Placebo – LS Mean [95% CI]	-1.8 [-4.3, 0.8]		-0.2 [-5.7, 5.4]		-2.5 [-4.0, -0.9]	

ANOVA= analysis of variance; CI = confidence interval; DSG/EE = desogestrel/ethinylestradiol; LS = least squares; SE = standard error; n= number of participants; TFI = tablet free interval

Percentages are based on the number of participants in the 'Imputed in Completers' groups.

* Imputed in Completers: In case of 2 consecutive missing daily diaries, the questions have been imputed with the last non-missing answer / In case of 3 or more consecutive missing daily diaries or if a participant discontinued before D82, the participant has been excluded from these analyses. ANOVA with actual value (including imputed data in completers) as dependent variable, and treatment group as independent variables.

Source: [Ref. 5.3.5.1: EFFICACY-SUBGROUP: Table 3.3]

2.7.3.2.2.3.4.2　　投与終了時までに鎮痛薬を使用した日数（実薬投与期）

実薬投与解析対象集団について、EOT 時までに鎮痛薬を使用した日数［completers において代入処理したデータ（imputed in completers）に基づく］を[表 2.7.3-20]に要約する。

実薬投与解析対象集団では、鎮痛薬の使用を報告した被験者の割合は、本剤群では RP1の88.7%から RP4の81.6%、プラセボ-本剤群では RP1の93.5%から RP2の74.4%に低下した。両群とも平均（SD）日数はわずかに変化し、範囲は本剤群では RP3の8.7（12.52）日～RP4の8.3（12.16）日、プラセボ-本剤群では RP1の5.5（4.98）日～RP3の4.7（5.40）日であった。RP5で鎮痛薬を使用した被験者数（割合）及び平均（SD）日数は、本剤群で113例（79.6%）及び8.0（11.90）日、プラセボ-本剤群で35例（77.8%）及び4.6（5.24）日であった。

月経痛の緩和を目的として鎮痛薬を使用した被験者の割合は低下傾向であり、本剤群では RP1の123例（82.0%）から RP4の86例（68.8%）、プラセボ-本剤群では RP1の36例（78.3%）から RP3の24例（57.1%）に低下した。月経痛のために鎮痛薬を使用した平均（SD）日数は、本剤群で RP1に4.0（5.29）日、RP4に3.1（3.31）日、プラセボ-本剤群で RP1に3.1（3.24）日、RP3に2.2（2.98）日であり、RP5では本剤群で97例（68.3%）と2.9（3.35）日、プラセボ-本剤群で28例（62.2%）と2.5（3.17）日であった。

表 2.7.3-20　実薬投与期の投与終了時までに鎮痛薬を使用した日数（Imputed in Completers*）

	Through Day 84 (RP1)[a]		Day 85-Day 168 (RP2)		Day 169-Day 252 (RP3)		Day 253-Day 336 (RP4)		Last 84 Days up to the End of Treatment (RP5)[c]	
Characteristics	**DSG/EE (n=150)**	**Placebo-DSG/EE (n=46)**	**DSG/EE (n=142)**	**Placebo-DSG/EE (n=43)**	**DSG/EE (n=136)**	**Placebo-DSG/EE (n=42)**	**DSG/EE (n=125)**	**Placebo-DSG/EE[b]**	**DSG/EE (n=142)**	**Placebo-DSG/EE (n=45)**
Number of Participants With Analgesic Use n (%)	133 (88.7)	43 (93.5)	118 (83.1)	32 (74.4)	111 (81.6)	32 (76.2)	102 (81.6)	-	113 (79.6)	35 (77.8)
Number of Days of Analgesic Use[d]	8.4 (10.57)	5.5 (4.98)	8.4 (10.81)	5.4 (5.77)	8.7 (12.52)	4.7 (5.40)	8.3 (12.16)	-	8.0 (11.90)	4.6 (5.24)
Number of Participants With Analgesic Use to Relieve Menstrual Pain n (%)	123 (82.0)	36 (78.3)	102 (71.8)	28 (65.1)	96 (70.6)	24 (57.1)	86 (68.8)	-	97 (68.3)	28 (62.2)
Number of Days of Analgesic Use to Relieve Menstrual Pain[d]	4.0 (5.29)	3.1 (3.24)	3.2 (3.57)	2.8 (3.64)	3.1 (3.56)	2.2 (2.98)	3.1 (3.31)	-	2.9 (3.35)	2.5 (3.17)

DSG/EE = desogestrel/ethinylestradiol; RP = reference period; SD = standard deviation
n= number of participants
Active Treatment Period is defined as Day 1 to last treatment intake day for participants in the DSG/EE group; and Switch Day to last treatment intake day for participants in the Placebo-DSG/EE group.
[a] In the Placebo-DSG/EE group, the day that the participant switched from Placebo to DSG/EE (Switch Day) is considered Day 1 for Active Treatment Period.
[b] For the Placebo-DSG/EE group, the active treatment data is captured approximately up to 9 months, no data is reported for Day 253-Day 336 in this group.
[c] For participants who received active treatment for at least 84 days, the last 84 days of data before the end of treatment is reported.
[d] Data represents Mean (SD)
* Imputed in Completers: In case of 2 consecutive missing daily diaries, the questions have been imputed with the last non-missing answer / In case of 3 or more consecutive missing daily diaries or if a participant discontinued before Day X-2 or if a participant in the Placebo-DSG/EE group missed daily diary on switch day, the participant has been excluded from these analyses.
Source: [Ref. 5.3.5.1: P301OG8276A: Table 14.2.2.5.2]

2.7.3.2.2.3.5　Day 85時点での患者の全般的印象スコア

PGI-C は、治験薬使用開始後の全体的な月経痛の程度の変化を測定するために使用する自己評価式質問票である。PGI-C スコアは、「はるかに良くなった（much better）」「少し良くなった（a little better）」「変わらない（no change）」「少し悪くなった（a little worse）」「はるかに悪くなった（much worse）」の5段階である。PGI-C は被験者が Day 85に電子日誌に記録した。

PGI-C の解析は、Primary CSR で完了した[資料5.3.5.1: P301V01OG8276A]。FAS について Day 85時点での PGI-C スコアを要約し[表 2.7.3-21]に詳述する。

本剤群では、ベースラインと比較して調子が良くなったと報告した被験者は80%超であり、「はるかに良くなった」が63例（39.6%）、「少し良くなった」が65例（40.9%）であった。プラセボ群では、「はるかに良くなった」と報告した被験者は2例（3.8%）、「少し良くなった」が13例（25.0%）で、合計28.8%で調子が良くなったと報告した。[資料5.3.5.1: P301OG8276A: 11.1.2.2.3項]

表 2.7.3-21　Day 85 時点の患者の全般的印象のスコア（FAS）

	Treatment Group		Difference (DSG/EE vs Placebo)
Characteristics	**DSG/EE (N=159)**	**Placebo (N=52)**	**% [95% CI]**
Patient Global Impression of Change at Study Day 85 n (%)			
Much Better	63 (39.6)	2 (3.8)	35.8 [24.8, 44.5]
A Little Better	65 (40.9)	13 (25.0)	15.9 [0.8, 28.7]
No Change	15 (9.4)	34 (65.4)	-56.0 [-68.3, -41.5]
A Little Worse	10 (6.3)	1 (1.9)	4.4 [-4.2, 9.7]
Much Worse	2 (1.3)	0	1.3 [-5.7, 4.5]
Missing	4 (2.5)	2 (3.8)	

CI = confidence interval; DSG/EE = desogestrel/ethinylestradiol
N= number of participants
Percentages are based on the number of participants in full analysis set.
Day 85 for scores collected from Day 85 to Day 92. Scores measured on or after switch day are excluded.
Differences and confidence intervals are calculated using Miettinen and Nurminen method.
Source: [Ref. 5.3.5.1: P301V01OG8276A: Table 14.2.2.6]

2.7.3.2.2.3.6　TSQM-9満足度スコア

TSQM-9満足度スコアは、被験者の薬物療法に対する満足度を測定するために使用する自己評価式質問票であり、効果、利便性及び全体的満足度の3つのドメインで構成される。各ドメインのスコアは0～100の範囲で、値が大きいほど満足度が高い。

2.7.3.2.2.3.6.1　Day 85時点の TSQM-9満足度スコア（二重盲検投与期）

TSQM-9は、被験者が Day 85に電子日誌に記入した。

FAS について Day 85時点の TSQM-9満足度スコアを要約し[表 2.7.3-22]に詳述する。

全体的満足度、効果及び利便性に関する治療満足度スコアは、本剤群のほうがプラセボ群より統計学的に高く、各ドメインの LS 平均値（SE）は、本剤群とプラセボ群でそれぞれ63.69（1.725）と36.62（2.848）、62.86（1.576）と35.50（2.602）、及び72.96（1.367）と67.31（2.256）であった。治療効果の差の LS 平均値（95% CI）は、全体的満足度が27.06（20.82、33.30）、効果が27.36（21.66、33.06）、利便性が5.65（0.70、10.59）であった[資料5.3.5.1: P301V01OG8276A: 11.1.2.2.4 項]。

表 2.7.3-22　Day 85 時点の TSQM-9 満足度スコア（FAS）

Characteristics	DSG/EE (N=159)	Placebo (N=52)	Difference (DSG/EE vs Placebo
	LS Mean (SE)	LS Mean (SE)	LS Mean [95% CI]
TSQM-9 - Global Satisfaction (0-100) at Study Day 85	63.69 (1.725)	36.62 (2.848)	27.06 [20.82, 33.30]
TSQM-9 - Effectiveness (0-100) at Study Day 85	62.86 (1.576)	35.50 (2.602)	27.36 [21.66, 33.06]
TSQM-9 - Convenience (0-100) at Study Day 85	72.96 (1.367)	67.31 (2.256)	5.65 [0.70, 10.59]

CI = confidence interval; DSG/EE = desogestrel/ethinylestradiol: LS = least squares; SE = standard error; TSQM-9 = Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication.

N= number of participants
TSQM-9 at Day 85 are the scores collected from Day 85 to Day 92.
Source: [Ref. 5.3.5.1: P301V01OG8276A: Table 14.2.2.7.1]

2.7.3.2.2.3.6.2　投与終了時の TSQM-9満足度スコア（実薬投与期）

TSQM-9は、被験者が EOT 時に電子日誌に記入した。

実薬投与解析対象集団について EOT 時の TSQM-9満足度スコアを要約し[表 2.7.3-23]に詳述する。

実薬投与解析対象集団から TSQM 満足度スコアの解析に含めた被験者数は、本剤群が144例、プラセボ-本剤群が48例であった。

全体的満足度の平均スコアは本剤群が71.23、プラセボ-本剤群が65.77であり、効果の満足度はそれぞれ69.41と66.20、利便性の満足度はそれぞれ74.96と70.60であった。

表 2.7.3-23　実薬投与期の投与終了時の TSQM-9 満足度スコア

Characteristics	DSG/EE (N=159)	Placebo-DSG/EE (N=50)
	Mean (SD)	Mean (SD)
TSQM-9 - Global Satisfaction (0-100) at End of Treatment	71.23 (20.007)	65.77 (19.876)
TSQM-9 - Effectiveness (0-100) at End of Treatment	69.41 (17.678)	66.20 (18.042)
TSQM-9 - Convenience (0-100) at End of Treatment	74.96 (15.126)	70.60 (14.808)

DSG/EE = desogestrel/ethinylestradiol; SD = standard deviation; TSQM-9 = Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication.
N= number of participants
Source: [Ref. 5.3.5.1: P301OG8276A: Table 14.2.2.7.3]

2.7.3.2.2.3.7　　SF-36スコアの概要

SF-36は、健康関連の生活の質を包括的に測定する自己評価式調査票である。SF-36 v2.0は、身体機能、日常役割機能（身体）、身体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能（精神）及び心の健康の8つの下位尺度を測定する36項目から構成される。評価は通常の1日又は直近の4週間に対して行う。各ドメイン項目のスコアを合計し、0［worst possible health state（考えられる最も悪い健康状態）］から100［best possible health state（考えられる最も良い健康状態）］の尺度に変換する。SF-36 v2.0から身体的側面サマリースコア及び精神的側面サマリースコアの2つの標準化されたサマリースコアを算出する。

DBTP に関する SF-36の解析は、primary CSR で完了した[資料5.3.5.1: P301V01OG8276A]。FAS について、ベースライン時点と Day 85時点の SF-36スコアを要約し[表 2.7.3-24]に詳述する。

- 身体的側面サマリースコア

ベースラインの身体的側面サマリースコア平均値（SD）は、本剤群とプラセボ群で同様であった［それぞれ50.08（5.788）、50.40（5.596）］。Day 85時点でのスコアの LS 平均値（SE）は、本剤群のほうがプラセボ群よりもベースラインから大きく増加し［それぞれ3.13（0.447）、0.87（0.729）］、投与効果の差［LS 平均値（95% CI）］は2.26（0.66、3.85）であった。

- 精神的側面サマリースコア

ベースラインの精神的側面サマリースコア平均値（SD）は、本剤群とプラセボ群で同様であった［それぞれ44.72（8.807）、46.27（9.578）］。精神的側面サマリースコア［LS 平均値（SE）］のベースラインから Day 85までの変化量も両群で同様で［それぞれ1.04（0.755）、1.34（1.250）］、投与効果の差［LS 平均値（95% CI）］は-0.30（-3.04、2.44）であった。

- 各健康状態ドメインスコア

健康状態ドメインの8つの下位尺度のうち、正常化値のベースラインからのプラスの変化がプラセボ群より本剤群のほうが大きかった下位尺度は、身体の痛みと日常役割機能（身体）であり、プラセボ群との差の LS 平均値（95% CI）はそれぞれ4.90（1.99、7.81）と2.67（0.81、4.53）であった。SF-36の健康状態ドメインについて、その他の下位尺度には有意な変化は認められなかった[表 2.7.3-24]。

1例（ID：109006）の SF-36（54項目）の評価は主要解析のデータカットオフ日後に得たため、Supplemental CSR の更新した SF-36の一覧に含めた[資料5.3.5.1: P301OG8276A: Listing 16.2.7.4]。この被験者から得た最終データを含めても、主要 CSR に記載した SF-36の結果の解釈に変更はない[資料5.3.5.1: P301OG8276A: 11.1.2.2.4 項]。

[Organon] Confidential

表 2.7.3-24　SF-36 スコアのベースラインからの変化

	DSG/EE Goup (N=159)		Placebo Group (N=52)		Difference DSG/EE vs Placebo
Subscale Score*	**Baseline Mean (SD)**	**Change from Baseline LS Mean (SE)**	**Baseline Mean (SD)**	**Change from Baseline LS Mean (SE)**	**Change from Baseline LS Mean [95% CI]**
Physical Component Summary	50.08 (5.788)	3.13 (0.447)	50.40 (5.596)	0.87 (0.729)	2.26 [0.66, 3.85]
Mental Component Summary	44.72 (8.807)	1.04 (0.755)	46.27 (9.578)	1.34 (1.250)	-0.30 [-3.04, 2.44]
Physical Functioning	54.94 (4.679)	0.76 (0.316)	54.78 (5.537)	1.32 (0.520)	-0.56 [-1.70, 0.58]
Role Physical	48.63 (6.570)	3.22 (0.514)	47.44 (5.928)	0.55 (0.852)	2.67 [0.81, 4.53]
Bodily Pain	40.47 (10.069)	5.80 (0.808)	43.17 (10.477)	0.90 (1.318)	4.90 [1.99, 7.81]
General Health	48.58 (8.048)	1.71 (0.519)	49.78 (7.463)	1.73 (0.853)	-0.02 [-1.90, 1.85]
Vitality	48.03 (7.382)	1.43 (0.661)	49.63 (8.361)	2.45 (1.093)	-1.02 [-3.42, 1.38]
Social Functioning	47.85 (8.231)	1.64 (0.671)	49.34 (8.142)	0.30 (1.107)	1.34 [-1.10, 3.77]
Role Emotional	45.46 (8.853)	1.59 (0.695)	45.59 (9.352)	1.43 (1.146)	0.16 [-2.35, 2.68]
Mental Health	45.37 (8.023)	1.72 (0.691)	47.04 (8.661)	1.40 (1.143)	0.32 [-2.19, 2.83]

ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; LS = least squares; SE = standard error; SF-36 = Short Form Health Survey; SD = standard deviation.

SF-36 at Day 85 are the scores collected from Day 85 to Day 92. Scores measured on or after switch day are excluded.
*SF-36 normalized scores with mean = 50 and SD = 10. ANCOVA with change from baseline value as dependent variable, and baseline value as covariate, with treatment group and type of dysmenorrhea (primary/secondary) as independent variables.
Source: [Ref. 5.3.5.1: P301V01OG8276A: Table 14.2.2.8.1, 14.2.2.8.2, 14.2.2.8.3]

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

OG8276A-301試験は、本剤の有効性を DBTP 及び OLTP で評価した唯一の試験であるため、この項目は該当しない。

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

DSG と EE を含有する種々の用量の避妊薬配合剤（150/30 µg 配合剤、150/20 µg 配合剤など）が開発され、有効性と月経周期の調節を選定基準として SDGRR 2667試験で評価された。この試験では、21種類の DSG/EE 配合剤について、避妊効果、月経周期の調節、副作用及び中止を評価した。

SDGRR 2667試験の結果、1錠に DSG/EE 150/30 µg を含む処方で良好な避妊効果と月経周期の調節をもたらすことが示された。EE の量を30 µg から20 µg に減らした DSG/EE 150/20 µg 配合剤も、避妊効果と月経周期の調節効果は同様であった[2.7.6 項]。

治験依頼者は各試験から得た結果に基づき、月経困難症を効能・効果とした OG8276A-301試験では EE 含有量が少ない DSG/EE 150/20 µg 配合剤（本剤）を使用することとした。

前述のとおり、第 III 相試験では DBTP でプラセボを対照薬として、月経困難症の治療薬としての本剤の有効性を評価した。主要解析の結果において、本剤の投与ではプラセボと比較して Day 84までの TDS の全体的な平均スコアが統計学的に有意に低下し、検討した用量の有効性が確認された。

本試験における有効性の主要評価項目であるベースラインから Day 84までの全体的な平均 TDS の変化は[2.7.3.2.2.1 項]で考察する。本剤群ではプラセボ群と比較し、Day 84までの全体的な TDS の LS 平均値が統計学的に有意に低下し、投与効果の差［LS 平均値（95% CI）］は-1.67（-2.08、- 1.26）、p< 0.001であった。また、Day 29、Day 57及び Day 85の評価時点でも TDS はベースラインから有意に変化した。

副次評価項目である Day 84までに軽度以上の月経痛が生じた平均日数には、本剤群［12.9（0.99）日］とプラセボ群［12.1（1.65）日］の間で意味のある差はなく、投与効果の差［LS 平均値（95% CI）］は0.8（-2.8、4.4）であった。

中等度以上の月経痛が生じた日数及び重度の月経痛が生じた日数の LS 平均値（SE）は、本剤群のほうがプラセボ群よりも少なかった［本剤群でそれぞれ4.8（0.43）日と0.8（0.17）日、プラセボ群で6.5（0.72）日と1.1（0.29）日］。投与効果の差［LS 平均値（95% CI）］は、中等度以上の月経痛については-1.7（-3.3、-0.1）、重度の月経痛については-0.3（-0.9、0.3）であった。出血及び／又は点状出血が生じた日数並びに出血及び／又は点状出血エピソードの期間の LS 平均値（SE）は、本剤群のほうがプラセボ群よりも長かった［本剤群はそれぞれ24.3（1.13）日と6.19（0.300）日、プラセボ群は17.5（1.87）日と4.8（0.498）日］。投与効果の差［LS 平均値（95% CI）］は、出血及び／又は点状出血が生じた日数については6.9（2.7、11.0）、出血及び／又は点状出血エピソードの期間については1.37（0.27、2.46）であった。

月経痛緩和を目的として鎮痛薬を使用した日数の LS 平均値は、本剤群でプラセボ群と比較し

て有意に少なく［それぞれ4.5（0.42）日、6.1（0.70）日］、投与効果の差［LS 平均値（95% CI）］は-1.7（-3.2、-0.1）であった。PGI-C スコアに基づくと、本剤群では約80%の被験者がベースラインと比較して月経痛の程度が改善したと報告したが、プラセボ群で改善を報告した被験者は約29%であった。

TSQM-9満足度スコアを解析したところ、本剤群ではプラセボ群と比較し満足度［LS 平均値（95% CI）：27.06（20.82、33.30）］と効果［LS 平均値（95% CI）：27.36（21.66、33.06）］が有意に改善し、利便性はわずかに改善した［LS 平均値（95% CI）：5.65（0.70、10.59）］。

SF-36の解析では、身体的側面サマリースコア、身体の痛み及び日常役割機能（身体）で有意な変化がみられた。

実薬投与期では、本剤群とプラセボ-本剤群の両群で全般に月経痛が緩和される傾向が示され、膣出血及び点状出血の日数、並びに鎮痛薬の使用日数と使用量は両群で同様であった。治療の全体的満足度、効果、及び利便性のスコアも同様であった。

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

本剤は、現在承認されている地域における適応症は避妊である。本剤のプラセボ対照第 III 相試験を行い、月経困難症の日本人患者での有効性を確認した。

本剤群ではプラセボ群と比較し、ベースラインから Day 84までの全体的な平均 TDS が有意に低下し、Day 29、Day 57、Day 85でも有意に低下していた。

有効性の主要評価項目（ベースラインからの TDS の変化量）に統計学的に有意かつ臨床的に有意な改善（P 値は<0.001）が示されたことから、本剤は月経困難症の治療薬として有効であることが明らかである。本剤の有効性は、二重盲検投与期を通じて一定であった。

2.7.3.6　付録

[資料5.3.5.1: EFFICACY-SUBGROUP]

目次

頁

表一覧 3
図一覧 4
略号及び用語の定義 5
2.7.4.1 医薬品への曝露 6
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画 6
2.7.4.1.1.1 日本における製造販売承認を支持する臨床試験 6
2.7.4.1.1.2 その他の臨床試験（参考試験） 7
2.7.4.1.1.3 市販後データ 8
2.7.4.1.1.4 安全性を評価する臨床試験の概要 8
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 13
2.7.4.1.2.1 被験者の内訳 13
2.7.4.1.2.2 曝露期間 18
2.7.4.1.2.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 24
2.7.4.1.2.4 既往歴 28
2.7.4.1.2.5 服薬遵守状況 28
2.7.4.2 有害事象 33
2.7.4.2.1 有害事象の解析 33
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 33
2.7.4.2.1.2 報告頻度の高い有害事象 35
2.7.4.2.1.3 治験薬投与に関連する有害事象 46
2.7.4.2.1.4 重症度及び／又は毒性 47
2.7.4.2.1.5 死亡 48
2.7.4.2.1.6 その他の重篤な有害事象 48
2.7.4.2.1.7 その他の重要な有害事象 49
2.7.4.2.1.8 特に注目すべき有害事象（AESI） 50
2.7.4.2.1.9 有害事象症例の叙述 50
2.7.4.2.1.10 二重盲検投与期の部分集団解析：原発性月経困難症、続発性月経困難症 50
2.7.4.2.1.11 二重盲検投与期の部分集団解析：連続投与期間80日未満+TFI 4日間、連続投与期間80日以上+TFI 4日間 55
2.7.4.2.1.12 二重盲検投与期の部分集団解析：予定された TFI が1回以下、2回、3回 60
2.7.4.3 臨床検査値の評価 66
2.7.4.3.1 血液学的検査 66

2.7.4.3.1.1　OG8276A-301試験（二重盲検投与期）……66
2.7.4.3.1.2　OG8276A-301試験（実薬投与期）……66
2.7.4.3.2　生化学検査……66
2.7.4.3.2.1　OG8276A-301試験（二重盲検投与期）……66
2.7.4.3.2.2　OG8276A-301試験（実薬投与期）……66
2.7.4.3.3　尿検査……67
2.7.4.3.3.1　OG8276A-301試験（二重盲検投与期）……67
2.7.4.3.3.2　OG8276A-301試験（実薬投与期）……68
2.7.4.3.4　有害事象として報告された臨床検査値……68
2.7.4.3.4.1　OG8276A-301試験（二重盲検投与期）……68
2.7.4.3.4.2　OG8276A-301試験、（実薬投与期）……68
2.7.4.3.5　OG8276A-101試験（食事の影響を評価した試験）……68
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……69
2.7.4.4.1　OG8276A-301試験（二重盲検投与期）……69
2.7.4.4.1.1　安全性に関連するその他の所見……69
2.7.4.4.2　OG8276A-301試験（実薬投与期）……69
2.7.4.4.3　OG8276A-101試験（食事の影響を評価した試験）……69
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性……70
2.7.4.5.1　内因性要因……70
2.7.4.5.2　外因性要因……70
2.7.4.5.3　薬物相互作用……70
2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用……70
2.7.4.5.5　過量投与……71
2.7.4.5.6　薬物乱用……71
2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象……71
2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は認知機能の低下……71
2.7.4.6　市販後データ……72
2.7.4.6.1　海外データ……72
2.7.4.6.2　日本におけるデータ……72
2.7.4.7　全体的な結論……75
2.7.4.8　付録 1……76
2.7.4.9　付録 2……77

表一覧

頁

表2.7.4-1　安全性情報を収集した臨床試験の要約.....9
表2.7.4-2　二重盲検投与期の被験者の内訳（FAS）.....15
表2.7.4-3　実薬投与期の被験者の内訳の要約（実薬投与解析対象集団）.....17
表2.7.4-4　被験者の内訳の要約.....18
表2.7.4-5　二重盲検投与期の治験薬投与期間の要約.....19
表2.7.4-6　部分集団ごと（原発性月経困難症／続発性月経困難症）（SAF）の二重盲検投与期の投与周期の長さ.....21
表2.7.4-7　実薬投与期の治験薬投与期間の要約.....22
表2.7.4-8　実薬投与期の最長の投与周期の長さの表（事後解析）（実薬投与解析対象集団）.....24
表2.7.4-9　人口統計学的特性及びベースライン特性の要約（二重盲検投与期）.....25
表2.7.4-10　人口統計学的特性及びベースライン特性の要約（実薬投与解析対象集団）.....26
表2.7.4-11　人口統計学的特性及びベースライン特性（安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団）.....27
表2.7.4-12　二重盲検投与期の服薬遵守状況（SAF）.....29
表2.7.4-13　部分集団ごと（原発性月経困難症／続発性月経困難症）（SAF）の二重盲検投与期の服薬遵守状況の要約.....30
表2.7.4-14　実薬投与期の服薬遵守状況の要約（実薬投与解析対象集団）.....31
表2.7.4-15　二重盲検投与期中の有害事象の要約（SAF）.....33
表2.7.4-16　実薬投与期中の有害事象の要約（実薬投与解析対象集団）.....34
表2.7.4-17　二重盲検投与期中に試験治療下で発現した有害事象：器官別大分類及び基本語別（SAF）.....36
表2.7.4-18　実薬投与期中の試験治療下で発現した有害事象の要約：器官別大分類及び基本語別（実薬投与解析対象集団）.....40
表2.7.4-19　投与期別（空腹時と食後）及び全体（SAF）の試験治療下で発現した有害事象の要約：器官別大分類及び基本語別.....45
表2.7.4-20　部分集団ごと（原発性月経困難症／続発性月経困難症）の二重盲検投与期中の有害事象の要約.....52
表2.7.4-21　部分集団ごと（原発性月経困難症／続発性月経困難症）の二重盲検投与期の試験治療下で発現した有害事象：器官別大分類及び基本語別.....52
表2.7.4-22　部分集団ごと（連続投与期間80日以上＋TFI 4日間／連続投与期間80日未満＋TFI 4日間）の二重盲検投与期の有害事象の概要.....56
表2.7.4-23　部分集団ごと（連続投与期間80日以上＋TFI 4日間／連続投与期間80日未満＋TFI 4日間）の二重盲検投与期の試験治療下で発現した有害事象：器官別

大分類及び基本語別 57
表2.7.4-24　部分集団ごと（Day 84までの TFI が1回以下／2回／3回）の二重盲検投与期中の有害事象の概要 61
表2.7.4-25　部分集団ごと（休薬期間の回数別）（SAF）の二重盲検投与期中の試験治療下で発現した有害事象：器官別大分類及び基本語別 62
表2.7.4-26　血栓事象：日本で DSG/EE 150/30に関して2025年9月30日までに累積された市販後データ 74
表2.7.4-27　血栓症関連有害事象の推定報告頻度：日本で DSG/EE 150/30に関して2025年9月30日までに累積された市販後データ 74
表2.7.4-28　補助的な試験における安全性の要約 76
表2.7.4-29　膣出血に関連する試験治療下で発現した有害事象の要約：基本語別（安全性解析対象集団） 77
表2.7.4-30　膣出血に関連する試験治療下で発現した有害事象の要約：休薬期間の回数別（安全性解析対象集団） 79
表2.7.4-31　膣出血に関連する試験治療下で発現した有害事象の経時的推移（実薬投与解析対象集団） 82
表2.7.4-32　治験薬と関連ありと判定された実薬投与期中の試験治療下で発現した有害事象の要約：器官別大分類及び基本語別（実薬投与解析対象集団） 83

図一覧

頁
図2.7.4-1　被験者の内訳 13
図2.7.4-2　実薬投与期の最長の投与周期の長さの棒グラフ（事後解析）（実薬投与解析対象集団） 23

略号及び用語の定義

略語	定義
AE	Adverse Event（有害事象）
AESI	Adverse events of special interest（特に注目すべき有害事象）
ALT	Alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
AST	Aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
BMI	Body mass index（ボディ・マス・インデックス）
CSR	Clinical Study Report（治験総括報告書）
CYP	Cytochrome P450（チトクロム P450）
DBTP	Double-Blind Treatment Period（二重盲検投与期）
DSG/EE	Desogestrel/Ethinylestradiol（デソゲストレル／エチニルエストラジオール）
FAS	Full Analysis Set（最大の解析対象集団）
HCV	Hepatitis C virus（C 型肝炎ウイルス）
HIV	Human Immunodeficiency Virus（ヒト免疫不全ウイルス）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities（ICH 国際医薬用語集）
OC	Oral contraceptive（経口避妊薬）
OL	Open-label（非盲検）
OLTP	Open-label Treatment Period（非盲検投与期）
PD	Pharmacodynamics（薬力学）
PK	Pharmacokinetics（薬物動態）
PSUR	Periodic Safety Update Report（定期的安全性最新報告）
PT	Preferred Term（基本語）
SAE	Serious Adverse Event（重篤な有害事象）
SAF	Safety Analysis Set（安全性解析対象集団）
SD	Standard deviation（標準偏差）
SMQ	Standardised MedDRA Queries（MedDRA 標準検索式）
SOC	System Organ Class（器官別大分類）
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Event（試験治療下で発現した有害事象）
TFI	Tablet-free interval（休薬期間）

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

背景

OG-8276A（旧 MK-8276A）は、デソゲストレル（DSG）とエチニルエストラジオール（EE）を任意の用量で含むすべての配合剤に使用されるコード名である。

DSG/EE 150 µg/20 µg 錠（DSG/EE 150/20、以下、本剤）は当初 NV Organon により経口避妊薬（OC）として開発され、1986年に Mercilon®として英国で初めて販売されて、現在は日本を除く50ヵ国を超える国々で使用されている。本剤の避妊効果、月経周期の調節及び安全性は、幅広い臨床試験及び世界中の市販後経験から確立されている。日本では当時の日本オルガノン株式会社が19[redacted]～19[redacted]年に本剤を OC として開発した。

日本人健康成人女性を対象とした第 I 相試験（RM-9010）で本剤の安全性を検討した。その後、2本の日本人女性を対象とした非盲検（OL）第 III 相試験（RM-9152及び RM-9151）で、長期安全性、避妊効果及び月経周期の調節などを検討した。現在日本で販売されている製剤は、避妊を効能・効果とし、DSG 150 µg 及び EE 30 µg を配合する（有効成分は本剤と同じ）DSG/EE 150 µg/30 µg 錠（DSG/EE 150/30、マーベロン®）のみである。日本では DSG/EE 150/30の安全性を支持する幅広い市販後データが得られている。その後、オルガノン株式会社（以下、申請者）が開発を継続し、今般、月経困難症を効能・効果とした本剤の製造販売承認申請を独立行政法人医薬品医療機器総合機構（機構）に提出する。

2.7.4.1.1.1　日本における製造販売承認を支持する臨床試験

申請者は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の機構との対面助言の後、月経困難症治療薬としての DSG/EE 150/20の使用を支持する2本の試験を開始し、2試験とも現在完了している。

- OG8276A-301試験：本剤の柔軟な延長投与レジメンを用いて原発性及び続発性月経困難症に対する有効性及び長期安全性を評価する無作為化、プラセボ対照、並行群間、二重盲検、第 III 相試験。試験データは2種類の治験総括報告書（CSR）で報告されている。Primary CSR は3ヵ月間の二重盲検投与期（DBTP）を対象としており[資料5.3.5.1: P301V01OG8276A]、Supplemental CSR は DBTP と非盲検投与期（OLTP）全体を含む実薬投与期を対象としている[資料5.3.5.1: P301OG8276A]。
- OG8276A-101試験：18歳以上の閉経前の日本人健康女性を対象に食事が本剤の薬物動態（PK）に及ぼす影響を評価する非盲検、単一シーケンス、2期クロスオーバー、単回投与試験[資料5.3.1.1: P101]。

本臨床試験の要約では、本剤を1回以上投与された全被験者の安全性データを示す。試験デザインが異なるため、各試験は別々に示した。

2.7.4.1.1.1.1　OG8276A-301試験：有効性及び安全性を評価する試験

OG8276A-301試験は、3ヵ月間の DBTP とその後の9ヵ月間の OLTP から構成された。

OG8276A-301試験（二重盲検投与期）：

本試験の主要目的は、原発性又は続発性月経困難症の被験者に本剤を柔軟な延長投与レジメンで投与したときの有効性を評価することであった。DBTP は3ヵ月間であった。

本試験では、治験薬が1回以上投与された被験者211例［本剤群159例（100%）、プラセボ群52例（100%）］を組み入れ、3ヵ月間の DBTP を完了した被験者は205例（97.2%）であった。これらの211例から得た安全性データは Primary CSR に記載する[資料5.3.5.1 P301V01OG8276A]。安全性評価項目、計画した解析及び統計解析の方法は、統計解析計画書の最終版に記載する[資料5.3.5.1: P301V01OG8276A: 16.1.9 項]。

OG8276A-301試験（実薬投与期 - 二重盲検投与期も含む実薬を投与されたすべての安全性データ）：

DBTP を完了した被験者は OLTP に移行した。OLTP の全被験者は実薬（本剤）投与を受けた。DBTP のプラセボ群の被験者は OLTP では本剤投与に切り換えた。

合計205例［本剤群155例（97.5%）、プラセボ群50例（96.2%）］が OLTP に移行した。このうち本剤群の132例（83.0%）及びプラセボ-本剤群の46例（88.5%）が試験を完了した。DBTP から OL 試験期間に移行して継続した被験者は合計209例（本剤群159例、プラセボ群50例）であった。

実薬投与期は、DBTP 又は／及び OLTP における本剤の投与期間と定義した。DBTP 又は OLTP において本剤を1回以上投与されたすべての被験者を実薬投与期に含めた。被験者は本剤群では12ヵ月間（DBTP で3ヵ月間、OLTP で9ヵ月間）実薬投与を受け、プラセボ-本剤群では9ヵ月間（DBTP でのプラセボ投与が完了した場合のみ OLTP で9ヵ月間）実薬投与を受けた。本剤群では試験開始時（Day 1）に実薬投与を開始し、投与期間は1年間であった。プラセボ-本剤群では、プラセボ投与の3ヵ月後（切り換え日）に実薬投与を開始し、実薬投与期間は9ヵ月間であった。

209 例から得た安全性データ及び実薬投与期の結果は、Supplemental CSR[資料5.3.5.1: P301OG8276A]に記載する。安全性評価項目、計画した解析及び統計解析の方法は、統計解析計画書の最終版 v2.0に記載する[資料5.3.5.1: P301OG8276A: 16.1.9 項]。

2.7.4.1.1.2　　OG8276A-101試験：食事の影響を評価した試験

本試験は、18歳以上の閉経前の日本人健康女性被験者16例を対象として、食事が本剤の PK に及ぼす影響を評価する非盲検、単一シーケンス、2期クロスオーバー、単回投与試験であった。本試験は完了している[資料5.3.1.1: P101]。

2.7.4.1.1.2　　その他の臨床試験（参考試験）

19[redacted]～19[redacted]年の OC を適応とした臨床開発プログラムでは、本剤の安全性は日本人健康成人女性を対象とした第 I 相試験（RM-9010）で評価し、その後、日本人女性における長期安全性、避妊効果及び月経周期の調節を評価するため、2本の第 III 相 OL 試験（RM-9152及び RM-9151）で検

討した。

- RM-9010試験：本剤の安全性、PK 及び薬力学（PD）を評価する第 I 相試験（投与期間：19[redacted]～19[redacted]年）[2.7.6 項]
- RM-9152試験：本剤の安全性、避妊効果及び月経周期の調節を評価する第 III 相 OL 試験（投与期間：19[redacted]～19[redacted]年）[2.7.6 項]
- RM-9151試験：本剤の安全性、避妊効果及び月経周期の調節を評価する第 III 相 OL 長期投与試験（投与期間：19[redacted]～19[redacted]年）[2.7.6 項]

また、本剤の用量、安全性及び有効性を裏付ける解析も含める：

- SDGRR 2667：Org 2969（デソゲストレル）及びエチニルエストラジオールを含有する21種類の OC 製剤の処方に関連した臨床特性の比較[2.7.6 項]
- SDGRR 2727：Org 2969 0.150 mg 及びエチニルエストラジオール0.020 mg を含有する新規 OC 配合剤の評価[2.7.6 項]

これらの解析から得た安全性データを[表2.7.4-28]に要約する。

2.7.4.1.1.3　市販後データ

日本での DSG/EE 150/30製剤、海外での DSG/EE 150/20製剤及び DSG/EE 150/30製剤について得られている2025年9月30日までの市販後データを[2.7.4.6 項]に記載する。

2.7.4.1.1.4　安全性を評価する臨床試験の概要

臨床安全性に関連するすべての試験を[表2.7.4-1]に記載する。

表 2.7.4-1　　安全性情報を収集した臨床試験の要約

試験の種類及び開発の相	**試験番号（実施状況）[該当する CTD] 治験実施医療機関の数（地域）**	**試験の目的**	**試験デザイン及び対照の種類**	**治験薬：レジメン、投与経路**	**被験者数（M/F）**	**対象集団**	**投与期間**
安全性、PK 及び PD 第 I 相	RM-9010 （完了） [2.7.6 項] 治験実施医療機関 – 1 機関（日本）	DSG/EE 150/20 の安全性、PK 及び PD を評価する	非盲検試験	単回投与：月経周期の黄体期に Org CTR 10 を 1 錠経口投与 連続投与：月経周期の 1 日目から 21 日間にわたり Org CTR 10 を連日 1 錠経口投与 PD の評価：投与開始前の最初の期間を観察期間とする。 次の期間では月経周期の 1 日目から 21 日間にわたり Org CTR 10 を連日 1 錠経口投与	単回投与：6 例 反復投与：7 例 PD：5 例（F）	月経周期が正常な 20～35 歳の健康女性	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日

表 2.7.4-1　　安全性情報を収集した臨床試験の要約（続き）

試験の種類及び開発の相	**試験番号（実施状況）[該当する CTD] 治験実施医療機関の数（地域）**	**試験の目的**	**試験デザイン及び対照の種類**	**治験薬：レジメン、投与経路**	**被験者数（M/F）**	**対象集団**	**投与期間**
安全性及び有効性 第 III 相	RM-9152 （完了） [2.7.6 項] 治験実施医療機関 – 43 機関（日本）	DSG/EE 150/20 の安全性、避妊効果及び月経周期の調節を評価する	非盲検試験	月経周期の 1 日目から 21 日間にわたり Org CTR 10 を連日 1 錠経口投与し、その後 7 日間にわたりプラセボを連日 1 錠経口投与する。このサイクルを繰り返す。	100 例	避妊を希望する 20～30 歳の日本人健康女性	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日
安全性及び有効性 第 III 相	RM-9151 （完了） [2.7.6 項] 治験実施医療機関 - 82 機関（日本）	DSG/EE 150/20 の安全性、避妊効果及び月経周期の調節を評価する	非盲検試験	月経周期の 1 日目から 21 日間にわたり Org CTR 10 を連日 1 錠経口投与し、その後 7 日間にわたりプラセボを連日 1 錠経口投与する。このサイクルを繰り返す。	240 例	避妊を希望する 20～39 歳の日本人健康女性	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日

表 2.7.4-1　　安全性情報を収集した臨床試験の要約（続き）

試験の種類及び開発の相	**試験番号（実施状況）[該当する CTD] 治験実施医療機関の数（地域）**	**試験の目的**	**試験デザイン及び対照の種類**	**治験薬：レジメン、投与経路**	**被験者数（M/F）**	**対象集団**	**投与期間**
食事が PK に及ぼす影響 第 I 相	OG8276A-101 （完了） [資料 5.3.1.1: P101] 治験実施医療機関 - 1 機関（米国在住の日本人被験者）	閉経前の日本人女性被験者に OG-8276A（DSG/EE 150/20）を単回投与し、高脂肪・高カロリー食が ENG 及び EE の PK に及ぼす影響を評価する。	非盲検、単一シーケンス、2 期クロスオーバー試験	空腹時及び食後に DSG/EE 150/20 をそれぞれ単回投与	16 例	18～50 歳の閉経前の日本人健康女性	本試験は 2 つの投与期（各投与期は 7 日間）で構成され、各投与期の間を 7 日間のウォッシュアウト期間とした。 各投与期で被験者に OG-8276A（DSG/EE 150/20）を単回経口投与し、その後 7 日間を PK 解析用のサンプル採取期間とした。

表 2.7.4-1　　安全性情報を収集した臨床試験の要約（続き）

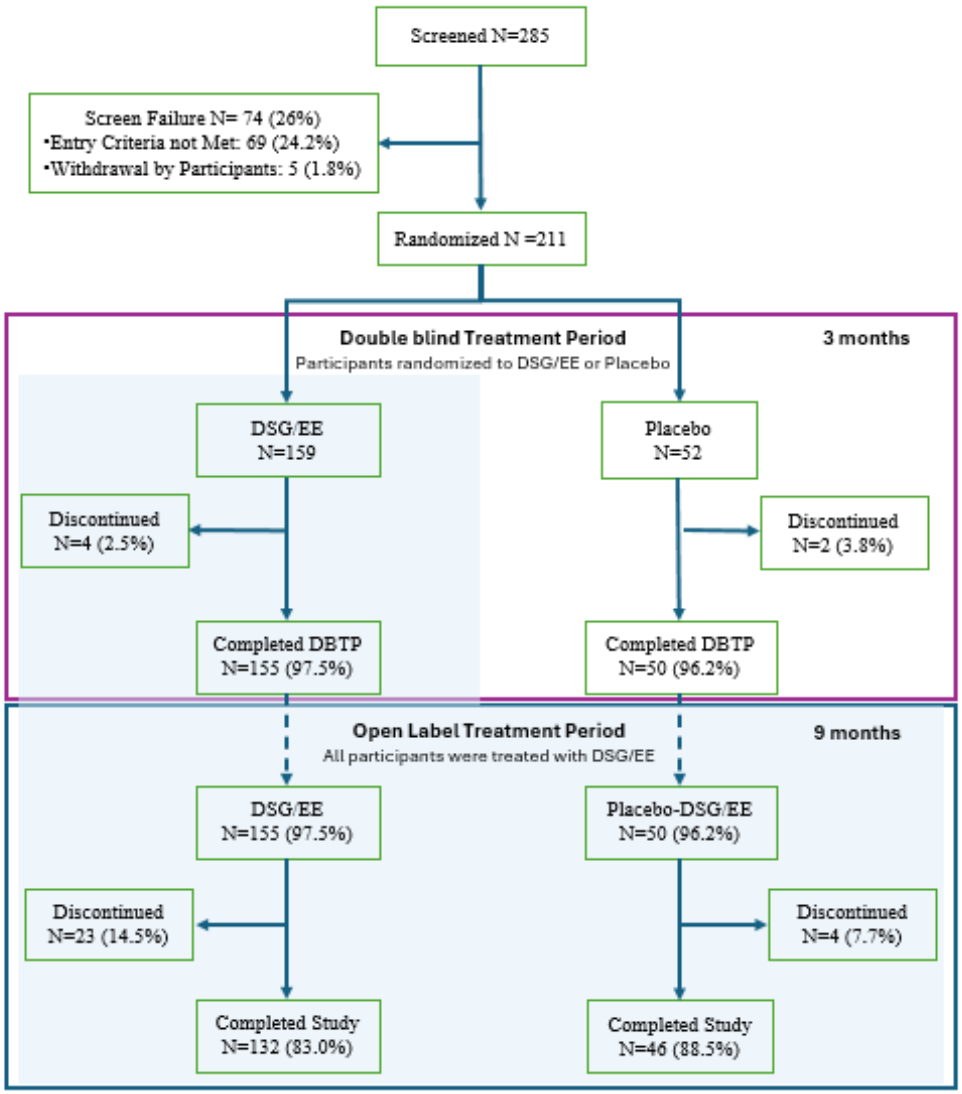
試験の種類及び開発の相	**試験番号（実施状況）[該当する CTD] 治験実施医療機関の数（地域）**	**試験の目的**	**試験デザイン及び対照の種類**	**治験薬：レジメン、投与経路**	**被験者数（M/F）**	**対象集団**	**投与期間**
有効性及び安全性 第 III 相	OG8276A-301 （完了） [資料 5.3.5.1: P301 V01OG8276A]、[資料 5.3.5.1:P301OG8276A] 治験実施医療機関 – 21 機関（日本）	原発性及び続発性月経困難症に対する DSG/EE 150/20 の有効性及び長期安全性を評価する。	プラセボ対照、二重盲検、無作為化、並行群間試験	Day 1 から Day 24～Day 80 のいずれかの日まで連日 1 錠経口投与し、その後連続 4 日間を休薬期間（TFI）とする。 TFI は被験者の希望に従って予定し、TFI を設けるか、消退出血を延期（投与を継続する）する。 何日間か連続して出血があればその後に TFI を設定することができる。いずれを選んでも、24 日間連続して錠剤を投与した後、又は遅くとも Day 81 には TFI を予定しなければならない。各 TFI 後、24～80 日間の新しい投与期間を開始する。したがって、投与周期は 28 日間（24/4）から 84 日間（80/4）となる。	割り付けられた被験者：211 例 二重盲検投与期 - DSG/EE：159 例 - プラセボ：52 例 非盲検投与期 - DSG/EE：155 例 - プラセボ-DSG/EE：50 例	16 歳以上 35 歳以下の原発性又は続発性月経困難症患者	1. 前治療期間： • スクリーニング（ベースラインサイクル） 2. 投与期間 • 無作為化、有効性評価期間（従来の周期 3 回分に相当） • 延長投与期間（従来の周期 10 回分に相当） 3. 投与終了後、追跡調査： • 4 週間
DSG/EE = デソゲストレル／エチニルエストラジオール；Org CTR 10 = DSG/EE 150/20；PD = 薬力学；PK = 薬物動態；TFI = 休薬期間							

2.7.4.1.2　　全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1　　被験者の内訳

OG8276A-301試験には、原発性又は続発性月経困難症の被験者を組み入れた。全投与期間の被験者の内訳の要約を[図2.7.4-1]に示す。

図 2.7.4-1　　被験者の内訳



DBTP= double-blind treatment period; DSG/EE = desogestrel/ethinylestradiol
N= number of participants
Active treatment period (highlighted in blue color) is defined as the period of treatment with DSG/EE. For the DSG/EE group, participants received active treatment for 12 months (3 months in the DBTP and 9 months in the OLTP); and for the placebo group participants received active treatment for 9 months (9 months in the OLTP only).

2.7.4.1.2.1.1　　OG8276A-301試験（二重盲検投与期）

本試験では合計285例がスクリーニングを受けた（登録集団）[図2.7.4-1]が、そのうち74例（26.0%）がスクリーニング不適格であった。スクリーニング不適格の理由は、組入れ基準を満たしていないが69例（24.2%）、被験者による撤回が5例（1.8%）であった。残りの211例（74.0%）を試験に無作為化した。

無作為化した被験者全211例が最大の解析対象集団（FAS）かつ安全性解析対象集団（SAF）であり、そのうち本剤群は159例、プラセボ群は52例であった。

- 本剤群（N=159）では、原発性月経困難症の被験者は114例、続発性月経困難症の被験者は45例であった。
- プラセボ群（N=52）では、原発性月経困難症の被験者は38例、続発性月経困難症の被験者は14例であった。

DBTP を完了した被験者は合計205例（本剤群155例、プラセボ群50例）で、中止した被験者は6例［本剤群4例（2.5%）、プラセボ群2例（3.8%）］であった。

被験者の平均年齢（SD）は本剤群が32.4歳（7.63）、プラセボ群が31.9歳（7.41）、中央値はそれぞれ33.0歳（最小値-最大値：17～50歳）と31.5歳（最小値-最大値：19～46歳）であった。すべての被験者がアジア人女性であり、ヒスパニックやラテン系はいなかった。

平均（SD）体重は本剤群が55.17（8.720）kg、プラセボ群が56.85（8.938）kg であり、平均（SD）ボディ・マス・インデックス（BMI）はそれぞれ21.85（3.183）kg/m^{2}と22.22（3.201）kg/m^{2}であった[資料5.3.5.1: P301V01OG8276A: 表6]。

FAS の被験者の内訳を[表2.7.4-2]に詳細に示す。

表 2.7.4-2　　二重盲検投与期の被験者の内訳（FAS）

	Treatment Group		
Characteristics	DSG/EE (N=159)	Placebo (N=52)	Total (N=211)
Number of Participants Completed Double-Blind Treatment Period n(%)	155 (97.5)	50 (96.2)	205 (97.2)
Number of Participants Not Completed Double-Blind Treatment Period n(%)	4 (2.5)	2 (3.8)	6 (2.8)
Reason Double-Blind Treatment Period Not Completed n(%)			
Adverse Event	1 (0.6)	1 (1.9)	2 (0.9)
Death	0	0	0
Pregnancy	0	0	0
Lack of Efficacy	0	0	0
Lost to Follow-Up	1 (0.6)	1 (1.9)	2 (0.9)
Withdrawal by Participant	1 (0.6)	0	1 (0.5)
Protocol Violation	0	0	0
Non-Compliance With Study Drug	1 (0.6)	0	1 (0.5)
Physician Decision	0	0	0
Other	0	0	0
Duration of Treatment in Double-Blind Treatment Period (days)			
n	159	52	211
Mean (SD)	90.2 (8.12)	90.0 (10.19)	90.1 (8.65)
Median	92.0	88.0	92.0
Min – Max	15 - 96	28 - 96	15 - 96
Reason Study Not Completed During Double-Blind Period n(%)			
Adverse Event	1 (0.6)	1 (1.9)	2 (0.9)
Death	0	0	0
Pregnancy	0	0	0
Lack of Efficacy	0	0	0
Lost to Follow-Up	1 (0.6)	1 (1.9)	2 (0.9)
Withdrawal by Participant	1 (0.6)	0	1 (0.5)
Protocol Violation	0	0	0
Non-Compliance With Study Drug	1 (0.6)	0	1 (0.5)
Physician Decision	0	0	0
Other	0	0	0
Duration of Study in Double-Blind Period (days)			
n	159	52	211
Mean (SD)	90.9 (5.22)	91.3 (5.19)	91.0 (5.20)
Median	92	90	92
Min – Max	44 - 103	67 - 98	44 - 103

DSG/EE = desogestrel/ethinylestradiol; SD = standard deviation
Double-Blind Treatment Period is defined from the first dose of study treatment to the day before Switch Day.
Percentages are based on the number of participants in full analysis set.
Source data: [Ref. 5.3.5.1: P301 V01OG8276A: Sec.16]

2.7.4.1.2.1.2　　OG8276A-301試験（実薬投与期）

被験者211例のうち合計209例（無作為化した被験者211例の99.1%）を実薬投与解析対象集団と

した。159例（100%）は本剤群、50例（96.2%）はプラセボ-本剤群であった。

本剤群の155例（97.5%）及びプラセボ群の50例（96.2%）が本試験の OLTP に進み、本剤群の132例（83.0%）及びプラセボ群（プラセボ-本剤群）の46例（88.5%）が試験を完了した。

OLTP では、本剤群の23例（14.5%）及びプラセボ-本剤群の4例（7.7%）が試験参加を中止した。

実薬投与期では、本剤群の27例（17.0%）及びプラセボ-本剤群の4例（8.0%）が試験を完了しなかった。試験を完了しなかった主な理由は、有害事象（AE）［本剤群：9例（5.7%）、プラセボ-本剤群：4例（8.0%）］及び被験者による撤回［本剤群：9（5.7%）、プラセボ-本剤群：なし］であった。

合計178例が試験を完了した［本剤群132例（83.0%）、プラセボ-本剤群46例（92.0%）］。

投与中止の主な理由は、AE（6.7%）及び被験者による撤回（3.8%）であった[表2.7.4-3]。平均（SD）投与期間は本剤群が325.8（80.30）日、プラセボ-本剤群が253.5（45.16）日であった。

表 2.7.4-3　　実薬投与期の被験者の内訳の要約（実薬投与解析対象集団）

Characteristics	Treatment Group		
	DSG/EE (N=159)	Placebo-DSG/EE (N=50)	Total (N=209)
Number of Participants Completed Treatment n(%)	132 (83.0)	46 (92.0)	178 (85.2)
Number of Participants Did Not Complete Treatment n(%)	27 (17.0)	4 (8.0)	31 (14.8)
Reason Treatment Discontinued n(%)			
Adverse Event	10 (6.3)	4 (8.0)	14 (6.7)
Death	0	0	0
Pregnancy	0	0	0
Lack of Efficacy	0	0	0
Lost to Follow-Up	4 (2.5)	0	4 (1.9)
Withdrawal by Participant	8 (5.0)	0	8 (3.8)
Protocol Violation	0	0	0
Non-Compliance With Study Drug	1 (0.6)	0	1 (0.5)
Physician Decision	4 (2.5)	0	4 (1.9)
Other	0	0	0
Duration of Treatment (days)			
n (Missing)	159	50	209
Mean (SD)	325.8 (80.30)	253.5 (45.16)	308.5 (79.60)
Median	360.0	264.0	351.0
Min - Max	15 - 378	8 - 277	8 - 378
Number of Participants Completed Study n (%)	132 (83.0)	46 (92.0)	178 (85.2)
Number of Participants Did Not Complete Study n(%)	27 (17.0)	4 (8.0)	31 (14.8)
Reason Study Discontinued n(%)			
Adverse Event	9 (5.7)	4 (8.0)	13 (6.2)
Death	0	0	0
Pregnancy	0	0	0
Lack of Efficacy	0	0	0
Lost to Follow-Up	4 (2.5)	0	4 (1.9)
Withdrawal by Participant	9 (5.7)	0	9 (4.3)
Protocol Violation	0	0	0
Non-Compliance With Study Drug	1 (0.6)	0	1 (0.5)
Physician Decision	4 (2.5)	0	4 (1.9)
Other	0	0	0
Duration of Study (days)			
n	159	50	209
Mean (SD)	360.9 (81.14)	289.6 (46.82)	343.8 (80.29)
Median	393.0	299.0	387.0
Min – Max	44 - 421	39 - 350	39 - 421

DSG/EE = desogestrel/ethinylestradiol; SD = standard deviation
Active Treatment Period is defined as D1 to last treatment intake day for participants in the DSG/EE group; and Switch Day to last treatment intake day for participants in the Placebo-DSG/EE group. In the Placebo-DSG/EE group, the day that the participant switched from Placebo to DSG/EE (Switch Day) is considered Day 1 for Active Treatment Period.

Percentages are based on the number of participants in the active treatment DSG/EE analysis set.

Source data: [Ref. 5.3.5.1: P301OG8276A: Table 14.1.1.3]

2.7.4.1.2.1.3　　OG8276A-101試験（食事の影響を評価した試験）

本試験でスクリーニングを受けた32例の被験者のうち閉経前の健康女性16例を組み入れ、16例全員（100%）が1回以上治験薬を投与された。全16例が治験実施計画書に従って試験を完了した。

被験者の内訳を[表2.7.4-4]に詳細に示す。

表 2.7.4-4　　被験者の内訳の要約

Category	**Overall n (%)**
Number of participants screened	N=32
Number of participants who were screen failure [1]	16 (50.0)
Reason for screen failure [1]	
Inclusion/Exclusion Criteria Not Met	16 (50.0)
Number of participants enrolled	N1=16
Number of participants who received treatment [2]	16 (100)
Number of participants who did not receive treatment [2]	0
Number of participants who completed treatment [2]	16 (100)
Number of participants who discontinued treatment [2]	0
Number of participants who completed study [2]	16 (100)
Abbreviations: N=number of all screened participants; N1=number of participants in enrolled population; n=number of participants in each category in enrolled population; %=(n/N) *100; [1] Percentages were calculated based on the number of participants screened. [2] Percentages were calculated based on the number of participants enrolled. Source: [Ref. 5.3.1.1: P101V01OG8276A: Table 5]	

2.7.4.1.2.2　　曝露期間

2.7.4.1.2.2.1　　OG8276A-301試験（二重盲検投与期）

SAF について、DBTP 中の治験薬投与期間を[表2.7.4-5]に要約する。本試験では柔軟なレジメンを採用したため、DBTP 中に各被験者が完了した投与周期は1～3回であり、80日間連続投与＋4日間休薬（以下、80/4と示す）の周期が1回から24日間連続投与＋4日間休薬の周期が3回までの範囲内であった。盲検下投与で84錠の治験薬が使用できるため、DBTP は88日間（80/4レジメン）から96日間（24/4レジメン3回）であった。

2.7.4.1.2.2.1.1　　投与期間と投与周期（二重盲検投与期）（安全性解析対象集団）

SAF では、平均（SD）合計投与期間は本剤群で90.2（8.12）日、プラセボ群で90.0（10.19）日であり、投与期間の中央値はそれぞれ92日と88日で、範囲はいずれの群でも15～96日であった。

表 2.7.4-5　　二重盲検投与期の治験薬投与期間の要約

	Treatment Group	
Characteristics	**DSG/EE (N=159)**	**Placebo (N=52)**
Total Duration of Treatment in Double-Blind Treatment Period (days)*	90.2 (8.12)	90.0 (10.19)
Number of Participants During Double-Blind Treatment Period With n (%)		
At Least 1 Completed Cycle	157 (98.7)	52 (100.0)
At Least 2 Completed Cycles	91 (57.2)	25 (48.1)
At Least 3 Completed Cycles	34 (21.4)	21 (40.4)
1 Completed Cycle	66 (41.5)	27 (51.9)
2 Completed Cycles	57 (35.8)	4 (7.7)
3 Completed Cycles	34 (21.4)	21 (40.4)
Duration of Treatment in Completed Cycle 1 in Double-Blind Treatment Period (days)*	45.8 (20.93)	46.4 (22.02)
Duration of Treatment in Completed Cycle 2 in Double-Blind Treatment Period (days)*	39.2 (10.83)	31.4 (3.11)
Duration of Treatment in Completed Cycle 3 in Double-Blind Treatment Period (days)*	31.0 (1.82)	30.8 (1.83)
Average Duration of Treatment Across Completed Cycles in Double-Blind Treatment Period (days)*	47.6 (20.09)	46.2 (22.01)
Average Duration of Treatment Across Not Completed Cycles in Double-Blind Treatment Period (days)*	20.8 (17.91)	21.4 (20.01)

DSG/EE = desogestrel/ethinylestradiol; SD = standard deviation.
N= number of participants
*Values represent Mean (SD)
Percentages are based on the number of participants in safety analysis set.
Duration of treatment in double-blind treatment period (days) = date of last double-blind treatment period day - date of first dose of study treatment + 1.
Duration of treatment in Cycle X (days) = Last day of Cycle X - CXD1 + 1.
Source: [Ref. 5.3.5.1: P301V01OG8276A: Table 14.1.6.1.1]

DBTP 中に少なくとも1回、2回又は3回の周期を完了した被験者の数を記録した。少なくとも1回の周期を完了した被験者は本剤群が157例（98.7%）、プラセボ群が52例（100.0%）、少なくとも2回の周期を完了した被験者はそれぞれ91例（57.2%）と25例（48.1%）、少なくとも3回の周期を完了した被験者はそれぞれ34例（21.4%）と21例（40.4%）であった[表2.7.4-5]。

1周期あたりの平均（SD）投与期間は、第1周期を完了した被験者では本剤群が45.8（20.93）日、プラセボ群が46.4（22.02）日、第2周期を完了した被験者ではそれぞれ1周期あたり39.2（10.83）日と1周期あたり31.4（3.11）日、第3周期を完了した被験者ではそれぞれ1周期あたり31.0（1.82）日と1周期あたり30.8（1.83）日であった。DBTP のカットオフは Day 88～96の間であったため、第2周期と第3周期、特に第3周期は第1周期より短いことに注意する必要がある。

DBTP 中に完了した周期全体で平均（SD）投与期間は、本剤群が47.6（20.9）日、プラセボ群が46.2（22.01）日であった[表2.7.4-5]。

2.7.4.1.2.2.1.2　投与期間と投与周期（二重盲検投与期）：月経困難症の診断別（原発性月経困難症の部分集団と続発性月経困難症の部分集団）解析（安全性解析対象集団）

SAF について DBTP 中の投与期間を原発性月経困難症と続発性月経困難症に分けて[表2.7.4-6]に示す。被験者を原発性月経困難症の部分集団と続発性月経困難症の部分集団に分類した。

平均（SD）合計投与期間は、原発性月経困難症の部分集団では本剤群が91.0（3.50）日、プラセボ群が90.5（5.53）日であり、続発性月経困難症の部分集団ではそれぞれ88.0（14.09）日と88.6（17.81）日であった。

DBTP 中に少なくとも1回、2回又は3回の周期を完了した被験者の数を記録した。原発性月経困難症の部分集団では、少なくとも1回の周期を完了した被験者は本剤群が114例（100%）、プラセボ群が38例（100%）、少なくとも2回の周期を完了した被験者はそれぞれ65例（57.0%）と16例（42.1%）、少なくとも3回の周期を完了した被験者はそれぞれ25例（21.9%）と13例（34.2%）であった。

続発性月経困難症の部分集団では、少なくとも1回の周期を完了した被験者は本剤群が43例（95.6%）、プラセボ群が14例（100%）、少なくとも2回の周期を完了した被験者はそれぞれ26例（57.8%）と9例（64.3%）、少なくとも3回の周期を完了した被験者はそれぞれ9例（20.0%）と8例（57.1%）であった。

投与周期の長さパラメータに関しては、原発性月経困難症と診断された被験者と続発性月経困難症と診断された被験者の間で意味のある差はなかったが、続発性月経困難症と診断された被験者では、プラセボ投与に割り当てられた被験者（全周期の平均±SD は37.2±15.0日）のほうが本剤に割り当てられた被験者（46.8±19.8日）より選択した周期が短く、また原発性月経困難症の被験者（本剤群で47.9±20.3日、プラセボ群で49.5±23.4日）よりも短かった。

表 2.7.4-6　　部分集団ごと（原発性月経困難症／続発性月経困難症）（SAF）の二重盲検投与期の投与周期の長さ

	Primary Dysmenorrhea		Secondary Dysmenorrhea	
Characteristics	**DSG/EE (N=114)**	**Placebo (N=38)**	**DSG/EE (N=45)**	**Placebo (N=14)**
Total Duration of Treatment in Double-Blind Treatment Period (days)*	91.0 (3.50)	90.5 (5.53)	88.0 (14.09)	88.6 (17.81)
Number of Participants During Double-Blind Treatment Period With n (%)				
At Least 1 Completed Cycle	114 (100.0)	38 (100.0)	43 (95.6)	14 (100.0)
At Least 2 Completed Cycles	65 (57.0)	16 (42.1)	26 (57.8)	9 (64.3)
At Least 3 Completed Cycles	25 (21.9)	13 (34.2)	9 (20.0)	8 (57.1)
1 Completed Cycle	49 (43.0)	22 (57.9)	17 (37.8)	5 (35.7)
2 Completed Cycles	40 (35.1)	3 (7.9)	17 (37.8)	1 (7.1)
3 Completed Cycles	25 (21.9)	13 (34.2)	9 (20.0)	8 (57.1)
Duration of Treatment in Completed Cycle 1 in Double-Blind Treatment Period (days)*	46.2 (21.11)	49.6 (23.35)	44.8 (20.66)	37.8 (15.51)
Duration of Treatment in Completed Cycle 2 in Double-Blind Treatment Period (days)*	39.0 (10.50)	31.8 (3.64)	39.7 (11.82)	30.8 (1.86)
Duration of Treatment in Completed Cycle 3 in Double-Blind Treatment Period (days)*	31.3 (1.72)	30.5 (2.03)	30.3 (2.00)	31.4 (1.41)
Average Duration of Treatment Across Completed Cycles in Double-Blind Treatment Period (days)*	47.9 (20.29)	49.5 (23.37)	46.8 (19.78)	37.2 (15.01)
Average Duration of Treatment Across Not Completed Cycles in Double-Blind Treatment Period (days)*	20.7 (17.78)	21.0 (19.76)	21.1 (18.48)	23.1 (22.28)

DSG/EE = desogestrel/ethinylestradiol; SD = standard deviation.
N= number of participants
*Values represent Mean (SD)
Percentages are based on the number of participants in safety analysis set.
Duration of treatment in double-blind treatment period (days) = date of last double-blind treatment period day - date of first dose of study treatment + 1.
Duration of treatment in Cycle X (days) = Last day of Cycle X - CXD1 + 1.
Source: [Ref. 5.3.5.1: P301V01OG8276A: Table 14.1.6.2.1]

2.7.4.1.2.2.2　　OG8276A-301試験（実薬投与期）

2.7.4.1.2.2.2.1　　実薬投与期の投与期間と投与周期（実薬投与解析対象集団）

実薬投与解析対象集団では、平均（SD）合計投与期間は本剤群で325.8（80.30）日及びプラセボ-本剤群で253.5（45.16）日であり、投与期間の中央値はそれぞれ360.0日と264.0日で、範囲はそれぞれ15～378日と8～277日であった[表2.7.4-3]。

表 2.7.4-7　　実薬投与期の治験薬投与期間の要約

Characteristics	Treatment Group	
	DSG/EE (N=159)	Placebo-DSG/EE (N=50)
Total Duration of Treatment in Active Treatment Period (days)*	325.8 (80.30)	253.5 (45.16)
Number of Participants During Active Treatment Period With n (%)		
At Least 1 Completed Cycle	157 (98.7)	49 (98.0)
At Least 2 Completed Cycles	153 (96.2)	48 (96.0)
At Least 3 Completed Cycles	148 (93.1)	48 (96.0)
At Least 4 Completed Cycles	146 (91.8)	36 (72.0)
At Least 5 Completed Cycles	142 (89.3)	31 (62.0)
At Least 6 Completed Cycles	107 (67.3)	26 (52.0)
At Least 7 Completed Cycles	86 (54.1)	23 (46.0)
At Least 8 Completed Cycles	72 (45.3)	15 (30.0)
At Least 9 Completed Cycles	63 (39.6)	1 (2.0)
At Least 10 Completed Cycles	48 (30.2)	0
At Least 11 Completed Cycles	29 (18.2)	0
At Least 12 Completed Cycles	10 (6.3)	0
At Least 13 Completed Cycles	2 (1.3)	0
1 Completed Cycle	4 (2.5)	1 (2.0)
2 Completed Cycles	5 (3.1)	0
3 Completed Cycles	2 (1.3)	12 (24.0)
4 Completed Cycles	4 (2.5)	5 (10.0)
5 Completed Cycles	35 (22.0)	5 (10.0)
6 Completed Cycles	21 (13.2)	3 (6.0)
7 Completed Cycles	14 (8.8)	8 (16.0)
8 Completed Cycles	9 (5.7)	14 (28.0)
9 Completed Cycles	15 (9.4)	1 (2.0)
10 Completed Cycles	19 (11.9)	0
11 Completed Cycles	19 (11.9)	0
12 Completed Cycles	8 (5.0)	0
13 Completed Cycles	2 (1.3)	0
Duration of Treatment in Completed Cycle 1 in Active Treatment Period (days)*	45.8 (20.93)	49.7 (21.78)
Duration of Treatment in Completed Cycle 2 in Active Treatment Period (days)*	51.6 (20.55)	49.1 (21.10)
Duration of Treatment in Completed Cycle 3 in Active Treatment Period (days)*	51.7 (20.35)	42.9 (17.40)
Duration of Treatment in Completed Cycle 4 in Double-Blind Treatment Period (days)*	52.7 (21.46)	36.5 (10.96)
Duration of Treatment in Completed Cycle 5 in Active Treatment Period (days)*	43.5 (16.32)	35.7 (10.38)
Duration of Treatment in Completed Cycle 6 in Active Treatment Period (days)*	40.5 (13.39)	33.1 (5.99)
Duration of Treatment in Completed Cycle 7 in Active Treatment Period (days)*	36.9 (10.95)	34.7 (11.35)
Duration of Treatment in Completed Cycle 8 in Active Treatment Period (days)*	37.1 (12.04)	31.5 (4.29)
Duration of Treatment in Completed Cycle 9 in Active Treatment Period (days)*	34.4 (8.73)	28.0 (-)**
Duration of Treatment in Completed Cycle 10 in Active Treatment Period (days)*	32.9 (6.95)	- (-)
Duration of Treatment in Completed Cycle 11 in Active Treatment Period (days)*	30.8 (3.54)	- (-)
Duration of Treatment in Completed Cycle 12 in Active Treatment Period (days)*	29.9 (3.00)	- (-)
Duration of Treatment in Completed Cycle 13 in Active Treatment Period (days)*	28.0 (0.00)	- (-)
Average Duration of Treatment Across Completed Cycles in Active Treatment Period (days)*	48.7 (15.34)	46.9 (16.61)
Average Duration of Treatment Across Not Completed Cycles in Active Treatment Period (days)*	20.6 (19.33)	33.8 (23.80)

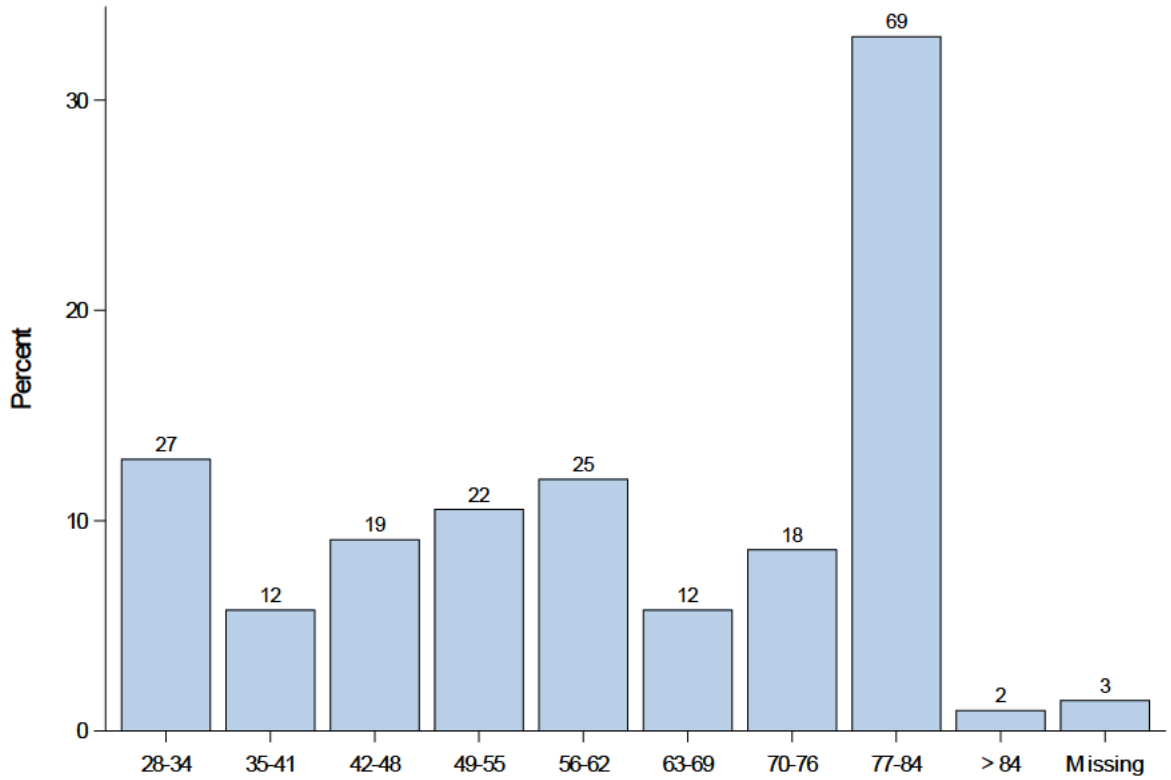
DSG/EE = desogestrel/ethinylestradiol; SD = standard deviation.
N= number of participants
*Values represent Mean (SD)
**SD = '-' means SD is 'not calculatable'
Percentages are based on the number of participants in active treatment DSG/EE analysis set.
Duration of treatment in Active Treatment Period (days) = date of last study treatment intake day – date of first dose of DSG/EE + 1 for participants in the DSG/EE group; date of last study treatment intake day - date of switch day + 1 for participants in the Placebo-DSG/EE group.
Duration of treatment in Cycle X (days) = Last day of Cycle X - CXD1 + 1. Cycle is considered not completed if participants discontinued study treatment before TFI, or for participants in the Placebo-DSG/EE group, if cycle started during double-blind treatment period and finished after Switch Day.
Source: [Ref. 5.3.5.1: P301V01OG8276A: Table 14.1.6.1.2]

本剤群の平均（SD）投与期間は、第13周期を完了した被験者の28.0（0.00）日から第4周期を完了した被験者の52.7（21.46）日までの範囲であり、プラセボ-本剤群では第9周期を完了した被験者の28.0（-）日から第1周期を完了した被験者の49.7（21.78）日までの範囲であった。

実薬投与期の完了した周期全体の平均（SD）投与期間は本剤群で48.7（15.34）日、プラセボ-本剤群で46.9（16.61）日であった[表2.7.4-7]。

図2.7.4-2に、実薬投与期間中に観察された最長の投与周期の長さを示す。表2.7.4-8に、この図の作成に用いたデータセットを示す。周期は、本剤初回投与から最終投与までに完了した周期に基づいており、投与周期の長さには TFI 日が含まれる。最大投与サイクルが28～34日であった被験者は12.9%であったのに対し、大多数（85.6%）はこの範囲を超える投与期間を1回以上経験していた。最も多く観察された投与期間の延長は77～84日間であり、被験者の33.0%がこの期間を1回以上経験していた。

図 2.7.4-2　　実薬投与期の最長の投与周期の長さの棒グラフ（事後解析）（実薬投与解析対象集団）



Note: The x axis is the longest cycle length patients chose during active treatment period. The y axis is the percentage of patients. The numbers above the bars are the number of patients.
Source: [Ref. 5.3.5.1: P301OG8276A: f_14_3_1_1]

表 2.7.4-8　　実薬投与期の最長の投与周期の長さの表（事後解析）（実薬投与解析対象集団）

Cycle length	N	%
28-34	27	12.9
35-41	12	5.7
42-48	19	9.1
49-55	22	10.5
56-62	25	12.0
63-69	12	5.7
70-76	18	8.6
77-84	69	33.0
> 84	2	1.0
Missing	3	1.4
Source: [Ref. 5.3.5.1: P301OG8276A: t_14_3_5_1]		

2.7.4.1.2.2.3　　OG8276A-101試験（食事の影響を評価した試験）

この試験では登録したすべての被験者［16例（100%）］に治験薬が2回投与され（投与期1の空腹時、投与期2の食後）、全員が試験を完了した[資料5.3.1.1: P101: 4.6.1 項]。

2.7.4.1.2.3　　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.2.3.1　　OG8276A-301試験（二重盲検投与期）

ベースライン時の特性（平均値）は、体重が本剤群で55.17 kg、プラセボ群で56.85 kg、身長がそれぞれ158.84 cm と159.84 cm、BMI がそれぞれ21.85 kg/m^{2}と22.22 kg/m^{2}であった。年齢、人種、体重、身長及び BMI は両群間でバランスがとれており、同様であった。また、喫煙及び飲酒の状況も両群間で同様であり、違法薬物の使用は全く報告されなかった。被験者の人口統計学的特性とベースライン特性の詳細を[表2.7.4-9]に示す。

表 2.7.4-9　　人口統計学的特性及びベースライン特性の要約（二重盲検投与期）

	Treatment Group		
Characteristics	**DSG/EE (N=159)**	**Placebo (N=52)**	**Total (N=211)**
Age (years)*	32.4 (7.63)	31.9 (7.41)	32.3 (7.56)
Median (Min-Max)	33.0 (17-50)	31.5 (19-46)	33.0 (17-50)
Weight (kg)*	55.17 (8.720)	56.85 (8.938)	55.58 (8.783)
Median (Min-Max)	54.60 (37.7-87.4)	55.30 (39.4-77.3)	54.90 (37.7-87.4)
Height (cm)*	158.84 (5.187)	159.84 (4.625)	159.09 (5.062)
Body Mass Index* (kg/m^2)	21.85 (3.183)	22.22 (3.201)	21.94 (3.184)
Median (Min-Max)	21.30 (14.5-32.0)	22.00 (17.2-31.7)	21.50 (14.5-32.0)
Alcohol Usage n (%)			
Never	19 (11.9)	7 (13.5)	26 (12.3)
Current	134 (84.3)	40 (76.9)	174 (82.5)
Former	6 (3.8)	5 (9.6)	11 (5.2)
Tobacco Usage n (%)			
Never	132 (83.0)	43 (82.7)	175 (82.9)
Current	6 (3.8)	3 (5.8)	9 (4.3)
Former	21 (13.2)	6 (11.5)	27 (12.8)
Illicit Drug Use n (%)			
No	159 (100.0)	52 (100.0)	211 (100.0)

DSG/EE = desogestrel/ethinylestradiol; SD = standard deviation.
*Values represent Mean (SD), N= number of participants
Percentages are based on the number of participants in full analysis set.
Source: [Ref. 5.3.5.1: P301V01OG8276A: Table 14.1.3.1.1]

2.7.4.1.2.3.2　　OG8276A-301試験（実薬投与期）

平均（SD）年齢は本剤群32.4（7.63）歳、プラセボ-本剤群31.9（7.05）歳であった。すべての被験者がアジア人女性であり、ヒスパニックやラテン系はいなかった。

その他のベースライン特性（平均値）は、体重が本剤群で55.17 kg、プラセボ-本剤群で56.31 kg、身長がそれぞれ158.84 cm と159.77 cm、BMI がそれぞれ21.85 kg/m²と22.03 kg/m²であった。年齢、人種、体重、身長及び BMI は両群間でバランスがとれており、同様であった。また、喫煙及び飲酒の状況も両群間で同様であり、違法薬物の使用は全く報告されなかった。被験者の人口統計学的特性とベースライン特性の詳細を[表2.7.4-10]に示す。

表 2.7.4-10　人口統計学的特性及びベースライン特性の要約（実薬投与解析対象集団）

	Treatment Group		
Characteristics	**DSG/EE (N=159)**	**Placebo-DSG/EE (N=50)**	**Total (N=209)**
Age (years)			
Mean (SD)	32.4 (7.63)	31.9 (7.05)	32.2 (7.48)
Median	33.0	31.5	33.0
Weight (kg)			
Mean (SD)	55.17 (8.720)	56.31 (8.624)	55.44 (8.690)
Median	54.60	55.10	54.80
Height (cm)			
Mean (SD)	158.84 (5.187)	159.77 (4.688)	159.06 (5.077)
Median	158.80	159.75	159.00
Body Mass Index (kg/m^2)			
Mean (SD)	21.85 (3.183)	22.03 (3.108)	21.89 (3.159)
Median	21.30	21.75	21.50
Alcohol Usage n (%)			
Never	19 (11.9)	6 (12.0)	25 (12.0)
Current	134 (84.3)	39 (78.0)	173 (82.8)
Former	6 (3.8)	5 (10.0)	11 (5.3)
Tobacco Usage n (%)			
Never	132 (83.0)	42 (84.0)	174 (83.3)
Current	6 (3.8)	3 (6.0)	9 (4.3)
Former	21 (13.2)	5 (10.0)	26 (12.4)
Illicit Drug Use n (%)			
No	159 (100.0)	50 (100.0)	209 (100.0)

DSG/EE = desogestrel/ethinylestradiol; SD = standard deviation.
N= number of participants
Percentages are based on the number of participants in the active treatment DSG/EE analysis set.
Source data: [Ref. 5.3.5.1: P301OG8276A: Table 14.1.3.1.3]

2.7.4.1.2.3.3　OG8276A-101試験（食事の影響を評価した試験）

安全性解析対象集団及びPK解析対象集団の人口統計学的特性及びベースライン特性を[表2.7.4-11]に示す。被験者の平均年齢は36.5歳、範囲は22～49歳、平均 BMI は23.08 kg/m^2、範囲は19.4～29.1 kg/m^{2}であった。16例すべての被験者がアジア人女性であり、ヒスパニックやラテン系はいなかった。

表 2.7.4-11　人口統計学的特性及びベースライン特性（安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団）

Variable/Category	**Overall (N=16)**
Age (Years)	
n	16
Mean	36.5
SD	8.11
Median	38.0
Minimum	22
Maximum	49
Sex, n (%)	
Female	16 (100)
Race, n (%)	
Asian	16 (100)
Ethnicity, n (%)	
Not Hispanic or Latino	16 (100)
Height (cm)	
n	16
Mean	159.4
SD	4.27
Median	158.0
Minimum	154
Maximum	168
Body Weight (kg)	
n	16
Mean	58.57
SD	7.146
Median	57.75
Minimum	47.3
Maximum	73.2
BMI (kg/m^2)	
n	16
Mean	23.08
SD	3.094
Median	22.35
Minimum	19.4
Maximum	29.1
Abbreviations: BMI body mass index; N=number of participants in safety and pharmacokinetic analysis population; n=number of participants in specific category in safety and pharmacokinetic analysis population.	
%=(n/N) %100; SD=standard deviation.	
Height, Weight, and BMI at Screening Visit were considered.	
Source: [Ref. 5.3.1.1: P101V01OG8276A: Table 7]	

2.7.4.1.2.4　　既往歴

2.7.4.1.2.4.1　　OG8276A-301試験（二重盲検投与期）

試験で無作為化した全被験者の既往歴は、Primary CSR に記載されている[資料5.3.5.1: P301V01OG8276A: 表 14.1.4.2.1]。

高頻度であった既往歴（全被験者の10%超）は、季節性アレルギー［69例（32.7%）］、頭痛［55例（26.1%）］、及びアレルギー性鼻炎［25例（11.8%）］であった。

2.7.4.1.2.4.2　　OG8276A-301試験（実薬投与期）

高頻度であった既往歴（全被験者の10%超）は、季節性アレルギー［70例（33.5%）］、頭痛［54例（25.8%）］、及びアレルギー性鼻炎［24例（11.5%）］であった[資料5.3.5.1: P301OG8276A: 表 14.1.4.2.2]。

2.7.4.1.2.4.3　　OG8276A-101試験（食事の影響を評価した試験）

被験者1005では、消化管内異物（臍の異物）の既往歴が継続していたが、治験責任医師によりへそリングであることが明らかになった。この既往歴は本試験の治験薬投与前に記録されており、医学的な意味はないと判定された[資料5.3.1.1: P101: 4.4 項]。

2.7.4.1.2.5　　服薬遵守状況

投与期間は「DBTP の最終日－治験薬初回投与日＋1」として算出し、3つの投与期間すべてについて数値的変数として要約した。DBTP の周期別の投与期間もカテゴリカル変数として要約した。さらに、各被験者について、DBTP 中に完了した投与周期と完了しなかった投与周期の平均の長さも数値的変数として要約した。

治験薬服薬遵守は、「DBTP 期間中に『直近24時間の間に治験薬を服用しましたか』に対して『はい』と答えた日数」を「DBTP の長さ－DBTP 中の休薬期間（TFI）の合計日数」で除算して、パーセンテージで表した。治験薬服薬遵守は数値的変数として表示し、80%未満、80%以上90%未満、90%以上100%以下、100%超のカテゴリーに分類した。

2.7.4.1.2.5.1　　OG8276A-301試験（二重盲検投与期）

DBTP 中に1回以上服薬を忘れた被験者の数を記録したところ、本剤群で70例（44.0%）、プラセボ群で24例（46.2%）であった[表2.7.4-12]。

DBTP 中に服薬を忘れた平均（SD）期間は、本剤群で2.4（1.87）日、プラセボ群で2.8（3.43）日であった。

DBTP 中の治験薬の平均服薬遵守率は、本剤群で98.26%、プラセボ群で97.98%であった。

大多数の被験者が治験薬の服薬を遵守しており（服薬遵守率90%以上100%以下）、遵守していた被験者の数は本剤群で158例（99.4%）、プラセボ群で49例（94.2%）であった。

表 2.7.4-12　　二重盲検投与期の服薬遵守状況（SAF）

Characteristics	Treatment Group	
	DSG/EE (N=159)	Placebo (N=52)
Number of Participants With at Least One Tablet Missing During Double-Blind Treatment Period n(%)	70 (44.0)	24 (46.2)
Number of Days With Tablet Missing During Double-Blind Treatment Period		
n (Missing)	70 (0)	24 (0)
Mean (SD)	2.4 (1.87)	2.8 (3.43)
Median	2.0	1.0
Min - Max	1-11	1-14
Study Treatment Compliance During Double-Blind Treatment Period (%)		
n (Missing)	159 (0)	52 (0)
Mean (SD)	98.26 (2.383)	97.98 (3.478)
Median	98.81	98.81
Min - Max	86.9 - 100.0	82.1 - 100.0
Study Treatment Compliance Category During Double-Blind Treatment Period n(%)		
<80%	0	0
≥ 80% and < 90%	1 (0.6)	3 (5.8)
≥ 90% and ≤ 100%	158 (99.4)	49 (94.2)
>100%	0	0

DSG/EE = desogestrel/ethinylestradiol; SD = standard deviation.
Percentages are based on the number of participants in safety analysis set.
Double-Blind Treatment Period is defined from the first dose of study treatment to the day before Switch Day.
Compliance with study treatment in double-blind treatment period = number of days with "Did you take a tablet of study medication during the past 24 hours" = Yes during the double-blind treatment period divided by (Total Duration of Treatment in double-blind treatment period – total number of Tablet-Free Interval days during the double-blind treatment period) expressed as a percentage.
Source data: [Ref. 5.3.5.1: P301V01OG8276A: Table 14.1.7.1.1]

2.7.4.1.2.5.2　　服薬遵守状況（二重盲検投与期）：原発性月経困難症の部分集団と続発性月経困難症の部分集団

SAF について、DBTP 中の服薬遵守を診断名（原発性月経困難症及び続発性月経困難症）別に要約し[表2.7.4-13]に詳述する。

DBTP 中に1回以上服薬を忘れたと報告した被験者は、原発性月経困難症の部分集団では本剤群で56例（49.1%）、プラセボ群で22例（57.9%）であり、続発性月経困難症の部分集団ではそれぞれ14例（31.1%）と2例（14.3%）であった。

DBTP 中に服薬を忘れた平均（SD）期間は、原発性月経困難症の部分集団では本剤群で2.5（2.00）日、プラセボ群で2.5（3.07）日であり、続発性月経困難症の部分集団ではそれぞれ2.0（1.18）日と6.0（7.07）日であった。

DBTP 中の治験薬の平均服薬遵守率は、原発性月経困難症の部分集団では本剤群で98.15%、プラセボ群で97.87%であり、続発性月経困難症の部分集団ではそれぞれ98.55%と98.30%であった。

錠剤の服用率が90%以上100%以下であったことに基づき、いずれの部分集団でも大多数の被験者が治験薬の服薬を遵守していた[表2.7.4-13]。

表 2.7.4-13　部分集団ごと（原発性月経困難症／続発性月経困難症）（SAF）の二重盲検投与期の服薬遵守状況の要約

	Primary Dysmenorrhea		**Secondary Dysmenorrhea**	
	Treatment Group		**Treatment Group**	
Characteristics	**DSG/EE**	**Placebo**	**DSG/EE**	**Placebo**
	(N=114)	**(N=38)**	**(N=45)**	**(N=14)**
Number of Participants With at Least One Tablet Missing During Double-Blind Treatment Period n(%)	56 (49.1)	22 (57.9)	14 (31.1)	2 (14.3)
Number of Days With Tablet Missing During Double-Blind Treatment Period				
n (Missing)	56 (0)	22 (0)	14 (0)	2 (0)
Mean (SD)	2.5 (2.00)	2.5 (3.07)	2.0 (1.18)	6.0 (7.07)
Median	2.0	1.0	2.0	6.0
Min - Max	1-11	1-14	1-5	1-11
Study Treatment Compliance During Double-Blind Treatment Period (%)				
n (Missing)	114 (0)	38 (0)	45 (0)	14 (0)
Mean (SD)	98.15 (2.474)	97.87 (3.526)	98.55 (2.131)	98.30 (3.454)
Median	98.81	98.81	100.00	99.40
Min - Max	86.9 - 100.0	82.1 - 100.0	92.1 - 100.0	86.9 - 100.0
Study Treatment Compliance Category During Double-Blind Treatment Period n(%)				
<80%	0	0	0	0
≥ 80% and < 90%	1 (0.9)	2 (5.3)	0	1 (7.1)
≥ 90% and ≤ 100%	113 (99.1)	36 (94.7)	45 (100.0)	13 (92.9)
>100%	0	0	0	0

DSG/EE = desogestrel/ethinylestradiol; SD = standard deviation.
Percentages are based on the number of participants in safety analysis set.
Double-Blind Treatment Period is defined from the first dose of study treatment to the day before Switch Day.
Compliance with study treatment in double-blind treatment period = number of days with "Did you take a tablet of study medication during the past 24 hours" = Yes during the double-blind treatment period divided by (Total Duration of Treatment in double-blind treatment period – total number of Tablet-Free Interval days during the double-blind treatment period) expressed as a percentage.
Source data: [Ref. 5.3.5.1: P301V01OG8276A: Table 14.1.7.2.1]

2.7.4.1.2.5.3　　OG8276A-301試験（実薬投与期）

実薬投与期中の服薬遵守状況を要約し、[表2.7.4-14]に詳述する。

実薬投与期中に1回以上服薬を忘れたと報告した被験者は全体で152例（72.7%）［本剤群115例（72.3%）、プラセボ-本剤群37例（74.0%）］であった。服薬を忘れた合計平均（SD）日数は9.8（10.45）日［本剤群9.7（10.56）日、プラセボ-本剤群10.3（10.25）日］であった。

実薬投与期中に服薬遵守が認められた被験者の合計平均割合は 97.15%であり、本剤群は 97.30%、プラセボ-本剤群は 96.66%であった。

94.3%の被験者で、実薬投与期の治験薬服薬遵守率が 90%以上 100%以下であった[資料 5.3.5.1: P301OG8276A: 表 14.1.7.1.2]。

表 2.7.4-14　　実薬投与期の服薬遵守状況の要約（実薬投与解析対象集団）

Characteristic	Treatment Group		
	DSG/EE (N=159)	Placebo-DSG/EE (N=50)	Total (N=209)
Number of Participants With at Least One Tablet Missing During Active Treatment Period n(%)	115 (72.3)	37 (74.0)	152 (72.7)
Number of Days With Tablet Missing During Active Treatment Period			
n (Missing)	115 (0)	37 (0)	152 (0)
Mean (SD)	9.7 (10.56)	10.3 (10.25)	9.8 (10.45)
Median	5.0	7.0	6.0
Min - Max	1-52	1-40	1-52
Study Treatment Compliance During Active Treatment Period (%)			
n (Missing)	159 (0)	50 (0)	209 (0)
Mean (SD)	97.30 (3.403)	96.66 (3.993)	97.15 (3.553)
Median	98.99	97.85	98.77
Min - Max	82.6 - 100.0	83.1 - 100.0	82.6 - 100.0
Study Treatment Compliance Category During Active Treatment Period n(%)			
<80%	0	0	0
≥ 80% and < 90%	7 (4.4)	5 (10.0)	12 (5.7)
≥ 90% and ≤ 100%	152 (95.6)	45 (90.0)	197 (94.3)
>100%	0	0	0

DSG/EE = desogestrel/ethinylestradiol; SD = standard deviation.
Active Treatment Period is defined as D1 to last treatment intake day for participants in the DSG/EE group; and Switch Day to last treatment intake day for participants in the Placebo-DSG/EE group. In the Placebo-DSG/EE group, the day that the participant switched from Placebo to DSG/EE (Switch Day) is considered Day 1 for Active Treatment Period.
Percentages are based on the number of participants in the active treatment DSG/EE analysis set.
Compliance with study treatment in active treatment period = number of days with "Did you take a tablet of study medication during the past 24 hours" = Yes during the active treatment period divided by (Total Duration of treatment in active treatment period – total number of Tablet-Free Interval days during the active treatment period) expressed as a percentage.
Source data: [Ref. 5.3.5.1: P301OG8276A: Table 14.1.7.1.2]

2.7.4.1.2.5.4　　OG8276A-101試験（食事の影響を評価した試験）

投与期1と投与期2で治験薬投与の逸脱の報告はなかった。しかし、被験者1例は投与期2に食事（高脂肪・高カロリー朝食）をすべて摂ることはできなかったと報告した（治験実施計画書では100%摂取することが求められていたが本被験者の摂取率は76%～99%であった）。この逸脱は影響があるとは判定されなかったため、本被験者は試験参加の継続を許可された[資料5.3.1.1: P101: 4.6.2 項]。

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　有害事象の解析

本項では、以下の試験の各期間で報告された AE の解析を記述する。

1. OG8276A-301試験：
   - 二重盲検投与期（DBTP）
   - 実薬投与期
2. OG8276A-101試験（食事の影響を評価した試験）

2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.1.1　OG8276A-301試験（二重盲検投与期）

SAF について DBTP 中の AE を要約し、[表2.7.4-15]に詳述する。

表 2.7.4-15　二重盲検投与期中の有害事象の要約（SAF）

Characteristics	DSG/EE (N=159)	Placebo (N=52)	Total (N=211)
Number of Participants with at Least One:			
Adverse Event n (%)	126 (79.2)	27 (51.9)	153 (72.5)
TEAE During Double-Blind Treatment Period n (%)	121 (76.1)	26 (50.0)	147 (69.7)
Serious TEAE During Double-Blind Treatment Period n (%)	0	0	0
Severe TEAE During Double-Blind Treatment Period n (%)	0	0	0
TEAE of Special Interest During Double-Blind Treatment Period n (%)	0	0	0
Drug-Related TEAE During Double-Blind Treatment Period n (%)	84 (52.8)	9 (17.3)	93 (44.1)
TEAE Leading to Discontinuation of Study Treatment During Double-Blind Treatment Period n (%)	1 (0.6)	1 (1.9)	2 (0.9)

DSG/EE = desogestrel/ethinylestradiol; TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event
N= number of participants
Source: [Ref. 5.3.5.1: P301V01OG8276A: Table 14.3.1.1.1]

SAF では、1件以上の AE が報告された被験者は合計153例（72.5%）であり、本剤群で126例（79.2%）、プラセボ群で27例（51.9%）であった。

試験治療下で発現した有害事象（TEAE）が報告された被験者は本剤群で121例（76.1%）、プラセボ群で26例（50.0%）であり、治験薬に関連する TEAE が認められた被験者はそれぞれ52.8%（159例中84例）と17.3%（52例中9例）であった。本剤群で認められた TEAE は全般に本剤で既知の AE プロファイルと一致していた。DBTP 中、重篤な有害事象（SAE）、特に注目すべき有害事象（AESI）、死亡又は重度の TEAE はいずれの群でも報告されなかった。DBTP 中に治験薬の投与中止に至った TEAE は、各群1例の計2例（0.9%）で報告され、本剤群では悪心と頚部痛、プラセボ群では高血圧であった[表2.7.4-15]。

2.7.4.2.1.1.2　診断別（原発性月経困難症／続発性月経困難症）の部分集団解析（安全性解析対象集団）

被験者を診断別（原発性月経困難症と続発性月経困難症）に分類した。SAF の原発性月経困難症被験者は合計152例で、そのうち本剤群は114例、プラセボ群は38例であり、続発性月経困難症被験者は合計59例で、本剤群は45例、プラセボ群は14例であった。本剤群での DBTP 中の TEAE の発現割合は、原発性月経困難症と続発性月経困難症で同程度であった（それぞれ74.6%と80.0%）。

SAF について、DBTP 中の AE を原発性月経困難症の部分集団と続発性月経困難症の部分集団別に要約し、[表2.7.4-20]に詳述する。

2.7.4.2.1.1.3　OG8276A-301試験（実薬投与期）（実薬投与解析対象集団）

実薬投与解析対象集団について実薬投与期中の AE を要約し、[表2.7.4-16]に詳述する。

表 2.7.4-16　実薬投与期中の有害事象の要約（実薬投与解析対象集団）

Characteristics	**DSG/EE (N=159)**	**Placebo-DSG/EE (N=50)**	**Total (N=209)**
Number of Participants With at Least One:			
Adverse Event n(%)	148 (93.1)	46 (92.0)	194 (92.8)
TEAE During Active Treatment Period n(%)	145 (91.2)	39 (78.0)	184 (88.0)
Serious TEAE During Active Treatment Period n(%)	3 (1.9)	1 (2.0)	4 (1.9)
Severe TEAE During Active Treatment Period n(%)	2 (1.3)	1 (2.0)	3 (1.4)
TEAE of Special Interest During Active Treatment Period n(%)	1 (0.6)	1 (2.0)	2 (1.0)
Drug-Related TEAE During Active Treatment Period n(%)	108 (67.9)	24 (48.0)	132 (63.2)
Serious Drug-Related TEAE During Active Treatment Period n(%)	1 (0.6)	1 (2.0)	2 (1.0)
Severe Drug-Related TEAE During Active Treatment Period n(%)	0	1 (2.0)	1 (0.5)
TEAE Leading to Discontinuation of Study Treatment During Active Treatment Period n(%)	10 (6.3)	4 (8.0)	14 (6.7)
Serious TEAE Leading to Discontinuation of Study Treatment During Active Treatment Period n(%)	2 (1.3)	1 (2.0)	3 (1.4)
TEAE of Special Interest Leading to Discontinuation of Study Treatment During Active Treatment Period n(%)	1 (0.6)	1 (2.0)	2 (1.0)
TEAE Leading to Death During Active Treatment Period n(%)	0	0	0
Drug-Related TEAE Leading to Death During Active Treatment Period n(%)	0	0	0

DSG/EE = desogestrel/ethinylestradiol; N = number of participants; TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event
Active Treatment Period is defined as D1 to last treatment intake day for participants in the DSG/EE group; and Switch Day to last treatment intake day for participants in the Placebo-DSG/EE group.
Percentages are based on the number of participants in the active treatment DSG/EE analysis set.
Source data: [Ref. 5.3.5.1: P301OG8276A: Table 14.3.1.2.1]

実薬投与解析対象集団では、1件以上の AE が報告された被験者は合計194例（92.8%）であり、本剤群で148例（93.1%）、プラセボ-本剤群で46例（92.0%）であった。

TEAE が報告された被験者は本剤群で145例（91.2%）、プラセボ-本剤群で39例（78.0%）であった。

重篤な TEAE が4例（1.9%、本剤群3例、プラセボ-本剤群1例）に認められ、これらのうち2例（1.0%）は治験薬に関連する TEAE と判定され、試験中止に至った。

重度の TEAE が報告された被験者は3例（1.4%）であり、プラセボ-本剤群で治験薬に関連する重度の TEAE が1件報告された。いずれの群でもほとんどの TEAE は程度が軽度であった。

実薬投与期に特に注目すべき3件の TEAE が報告された被験者は、各群1例の合計2例（1.0%）であった。これらは重篤な TEAE と判定され、治験薬の投与中止に至った。いずれの群でも実薬投与中に死亡に至った TEAE の報告はなかった。

実薬投与期に治験薬の投与中止に至った TEAE が報告された被験者は合計で14例（6.7%）であり、そのうち本剤群は10例（6.3%）、プラセボ-本剤群は4例（8.0%）であった。

いずれの群でも、認められた TEAE は全般に本剤で既知の AE プロファイルと一致していた[表2.7.4-16]。

2.7.4.2.1.1.4　　OG8276A-101試験（食事の影響を評価した試験）

全体で5例（31.3%）に合計6件の AE が報告されたが、いずれも軽度であった。治験担当医師は、これらの AE のうち3例で報告された3件の AE は治験薬と関連があると判定した。

重篤な TEAE、中止に至った TEAE 又は AESI の報告はなかった[資料5.3.1.1: P101: 5.3.2 項]。

2.7.4.2.1.2　　報告頻度の高い有害事象

2.7.4.2.1.2.1　　OG8276A-301試験（二重盲検投与期）

SAF について、DBTP 中の TEAE を器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に[表2.7.4-17]に要約する。

表 2.7.4-17　二重盲検投与期中に試験治療下で発現した有害事象：器官別大分類及び基本語別（SAF）

	Treatment Group		
器官別大分類 基本語	**DSG/EE (N=159)**	**Placebo (N=52)**	**Total (N=211)**
Participants With at Least One Treatment-Emergent Adverse Event During Double-Blind Treatment Period n (%)	121 (76.1)	26 (50.0)	147 (69.7)
血液およびリンパ系障害	1 (0.6)	0	1 (0.5)
リンパ節症	1 (0.6)	0	1 (0.5)
耳および迷路障害	2 (1.3)	0	2 (0.9)
耳不快感	1 (0.6)	0	1 (0.5)
耳痛	1 (0.6)	0	1 (0.5)
回転性めまい	1 (0.6)	0	1 (0.5)
眼障害	2 (1.3)	0	2 (0.9)
眼の異常感	1 (0.6)	0	1 (0.5)
ドライアイ	1 (0.6)	0	1 (0.5)
胃腸障害	25 (15.7)	1 (1.9)	26 (12.3)
悪心	14 (8.8)	0	14 (6.6)
齲歯	3 (1.9)	0	3 (1.4)
下腹部痛	1 (0.6)	0	1 (0.5)
上腹部痛	1 (0.6)	0	1 (0.5)
下痢	1 (0.6)	0	1 (0.5)
軟便	1 (0.6)	0	1 (0.5)
胃炎	1 (0.6)	0	1 (0.5)
胃食道逆流性疾患	1 (0.6)	0	1 (0.5)
痔核	1 (0.6)	0	1 (0.5)
唾液腺粘液嚢胞	0	1 (1.9)	1 (0.5)
嘔吐	1 (0.6)	0	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (8.8)	3 (5.8)	17 (8.1)
末梢性浮腫	5 (3.1)	1 (1.9)	6 (2.8)
倦怠感	4 (2.5)	0	4 (1.9)
発熱	3 (1.9)	1 (1.9)	4 (1.9)
疲労	1 (0.6)	0	1 (0.5)
宿酔	0	1 (1.9)	1 (0.5)
浮腫	1 (0.6)	0	1 (0.5)
乳頭炎	1 (0.6)	0	1 (0.5)

表 2.7.4-17　二重盲検投与期中に試験治療下で発現した有害事象：器官別大分類及び基本語別（SAF）（続き）

	Treatment Group		
器官別大分類 基本語	**DSG/EE (N=159)**	**Placebo (N=52)**	**Total (N=211)**
感染症および寄生虫症	47 (29.6)	15 (28.8)	62 (29.4)
上咽頭炎	24 (15.1)	6 (11.5)	30 (14.2)
インフルエンザ	8 (5.0)	1 (1.9)	9 (4.3)
胃腸炎	4 (2.5)	3 (5.8)	7 (3.3)
コロナウイルス感染	1 (0.6)	2 (3.8)	3 (1.4)
ＣＯＶＩＤ－１９	2 (1.3)	1 (1.9)	3 (1.4)
爪囲炎	1 (0.6)	1 (1.9)	2 (0.9)
咽頭炎	1 (0.6)	1 (1.9)	2 (0.9)
扁桃炎	2 (1.3)	0	2 (0.9)
気管支炎	1 (0.6)	0	1 (0.5)
感染性皮膚炎	1 (0.6)	0	1 (0.5)
毛包炎	1 (0.6)	0	1 (0.5)
ヘリコバクター性胃炎	1 (0.6)	0	1 (0.5)
帯状疱疹	1 (0.6)	0	1 (0.5)
ノロウイルス感染	1 (0.6)	0	1 (0.5)
歯周炎	1 (0.6)	0	1 (0.5)
歯髄炎	1 (0.6)	0	1 (0.5)
副鼻腔炎	1 (0.6)	0	1 (0.5)
レンサ球菌感染	1 (0.6)	0	1 (0.5)
尿路感染	1 (0.6)	0	1 (0.5)
腟感染	0	1 (1.9)	1 (0.5)
外陰部腟カンジダ症	0	1 (1.9)	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.6)	0	1 (0.5)
処置による疼痛	1 (0.6)	0	1 (0.5)
代謝および栄養障害	0	1 (1.9)	1 (0.5)
食欲亢進	0	1 (1.9)	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	4 (2.5)	0	4 (1.9)
背部痛	1 (0.6)	0	1 (0.5)
大腿骨寛骨臼インピンジメント	1 (0.6)	0	1 (0.5)
頚部痛	1 (0.6)	0	1 (0.5)
腱炎	1 (0.6)	0	1 (0.5)

表 2.7.4-17　二重盲検投与期中に試験治療下で発現した有害事象：器官別大分類及び基本語別（SAF）（続き）

	Treatment Group		
器官別大分類 基本語	**DSG/EE (N=159)**	**Placebo (N=52)**	**Total (N=211)**
神経系障害	16 (10.1)	1 (1.9)	17 (8.1)
頭痛	8 (5.0)	1 (1.9)	9 (4.3)
傾眠	3 (1.9)	0	3 (1.4)
浮動性めまい	2 (1.3)	0	2 (0.9)
感覚鈍麻	2 (1.3)	0	2 (0.9)
片頭痛	1 (0.6)	0	1 (0.5)
精神障害	5 (3.1)	1 (1.9)	6 (2.8)
気分の落ち込み	2 (1.3)	1 (1.9)	3 (1.4)
抑うつ気分	1 (0.6)	0	1 (0.5)
うつ病	1 (0.6)	0	1 (0.5)
気分変化	1 (0.6)	0	1 (0.5)
腎および尿路障害	1 (0.6)	0	1 (0.5)
緊張性膀胱	1 (0.6)	0	1 (0.5)
生殖系および乳房障害	71 (44.7)	6 (11.5)	77 (36.5)
月経中間期出血	63 (39.6)	6 (11.5)	69 (32.7)
乳房不快感	6 (3.8)	0	6 (2.8)
異常子宮出血	2 (1.3)	0	2 (0.9)
子宮出血	2 (1.3)	0	2 (0.9)
乳房腫脹	1 (0.6)	0	1 (0.5)
乳房圧痛	1 (0.6)	0	1 (0.5)
月経困難症	1 (0.6)	0	1 (0.5)
重度月経出血	1 (0.6)	0	1 (0.5)
骨盤痛	1 (0.6)	0	1 (0.5)
外陰腟そう痒症	1 (0.6)	0	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (2.5)	1 (1.9)	5 (2.4)
咳嗽	2 (1.3)	1 (1.9)	3 (1.4)
アレルギー性気管支炎	1 (0.6)	0	1 (0.5)
声帯の炎症	1 (0.6)	0	1 (0.5)

表 2.7.4-17　二重盲検投与期中に試験治療下で発現した有害事象：器官別大分類及び基本語別（SAF）（続き）

	Treatment Group		
器官別大分類 基本語	**DSG/EE (N=159)**	**Placebo (N=52)**	**Total (N=211)**
皮膚および皮下組織障害	3 (1.9)	1 (1.9)	4 (1.9)
皮膚嚢腫	1 (0.6)	0	1 (0.5)
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.6)	0	1 (0.5)
そう痒症	0	1 (1.9)	1 (0.5)
蕁麻疹	1 (0.6)	0	1 (0.5)
血管障害	1 (0.6)	1 (1.9)	2 (0.9)
高血圧	1 (0.6)	1 (1.9)	2 (0.9)

DSG/EE = desogestrel/ethinylestradiol; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
N= number of participants
Adverse events were coded using MedDRA version 27.0.
Source: [Ref. 5.3.5.1: P301V01OG8276A: Table 14.3.1.1.2.1]

報告頻度の高い TEAE（被験者の5%以上）を PT 別に[表2.7.4-17]に示す。

本剤群

- 月経中間期出血：63例（39.6%）
- 上咽頭炎：24例（15.1%）
- 悪心：14例（8.8%）
- インフルエンザ：8例（5.0%）
- 頭痛：8例（5.0%）

プラセボ群

- 月経中間期出血：6例（11.5%）
- 上咽頭炎：6例（11.5%）
- 胃腸炎：3例（5.8%）

2.7.4.2.1.2.2　部分集団：原発性月経困難症及び続発性月経困難症

SAF について、DBTP 中の TEAE を SOC と PT 別に[資料5.3.5.1: P301V01OG8276A: 表14.3.1.1.2.1.1]に要約する。原発性月経困難症の部分集団と続発性月経困難症の部分集団の間に臨床的に重大な差はなかった。

2.7.4.2.1.2.3　OG8276A-301試験（実薬投与期）（実薬投与解析対象集団）

実薬投与期に報告された TEAE を SOC と PT 別に[表2.7.4-18]に要約する。

表 2.7.4-18　実薬投与期中の試験治療下で発現した有害事象の要約：器官別大分類及び基本語別（実薬投与解析対象集団）

	Treatment Group		
器官別大分類 基本語	**DSG/EE (N=159)**	**Placebo-DSG/EE (N=50)**	**Total (N=209)**
Participants With at Least One Treatment-Emergent Adverse Event During Active Treatment Period n (%)	145 (91.2)	39 (78.0)	184 (88.0)
血液およびリンパ系障害	2 (1.3)	0	2 (1.0)
鉄欠乏性貧血	1 (0.6)	0	1 (0.5)
リンパ節症	1 (0.6)	0	1 (0.5)
心臓障害	1 (0.6)	0	1 (0.5)
動悸	1 (0.6)	0	1 (0.5)
耳および迷路障害	5 (3.1)	0	5 (2.4)
耳不快感	1 (0.6)	0	1 (0.5)
耳痛	1 (0.6)	0	1 (0.5)
耳管開放	1 (0.6)	0	1 (0.5)
メニエール病	1 (0.6)	0	1 (0.5)
耳漏	1 (0.6)	0	1 (0.5)
回転性めまい	1 (0.6)	0	1 (0.5)
眼障害	4 (2.5)	0	4 (1.9)
ドライアイ	2 (1.3)	0	2 (1.0)
眼の異常感	1 (0.6)	0	1 (0.5)
アレルギー性結膜炎	1 (0.6)	0	1 (0.5)
胃腸障害	37 (23.3)	6 (12.0)	43 (20.6)
悪心	14 (8.8)	1 (2.0)	15 (7.2)
上腹部痛	6 (3.8)	2 (4.0)	8 (3.8)
齲歯	4 (2.5)	0	4 (1.9)
軟便	2 (1.3)	2 (4.0)	4 (1.9)
下痢	2 (1.3)	1 (2.0)	3 (1.4)
嘔吐	2 (1.3)	1 (2.0)	3 (1.4)
腹部不快感	0	2 (4.0)	2 (1.0)
腹部膨満	2 (1.3)	0	2 (1.0)
下腹部痛	2 (1.3)	0	2 (1.0)
消化不良	2 (1.3)	0	2 (1.0)
胃炎	2 (1.3)	0	2 (1.0)
便秘	0	1 (2.0)	1 (0.5)
胃ポリープ	1 (0.6)	0	1 (0.5)
胃食道逆流性疾患	1 (0.6)	0	1 (0.5)
歯肉痛	1 (0.6)	0	1 (0.5)
痔核	1 (0.6)	0	1 (0.5)
歯の知覚過敏	0	1 (2.0)	1 (0.5)
過敏性腸症候群	1 (0.6)	0	1 (0.5)
下部消化管出血	1 (0.6)	0	1 (0.5)
口内炎	0	1 (2.0)	1 (0.5)

表 2.7.4-18　実薬投与期中の試験治療下で発現した有害事象の要約：器官別大分類及び基本語別（実薬投与解析対象集団）（続き）

	Treatment Group		
器官別大分類 基本語	**DSG/EE (N=159)**	**Placebo-DSG/EE (N=50)**	**Total (N=209)**
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (10.7)	4 (8.0)	21 (10.0)
倦怠感	6 (3.8)	1 (2.0)	7 (3.3)
発熱	6 (3.8)	1 (2.0)	7 (3.3)
末梢性浮腫	6 (3.8)	0	6 (2.9)
胸痛	0	1 (2.0)	1 (0.5)
疲労	1 (0.6)	0	1 (0.5)
宿酔	0	1 (2.0)	1 (0.5)
浮腫	1 (0.6)	0	1 (0.5)
乳頭炎	1 (0.6)	0	1 (0.5)
肝胆道系障害	3 (1.9)	0	3 (1.4)
肝機能異常	2 (1.3)	0	2 (1.0)
胆石症	1 (0.6)	0	1 (0.5)
免疫系障害	1 (0.6)	0	1 (0.5)
季節性アレルギー	1 (0.6)	0	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	83 (52.2)	25 (50.0)	108 (51.7)
上咽頭炎	44 (27.7)	13 (26.0)	57 (27.3)
ＣＯＶＩＤ－１９	8 (5.0)	4 (8.0)	12 (5.7)
インフルエンザ	10 (6.3)	2 (4.0)	12 (5.7)
コロナウイルス感染	8 (5.0)	2 (4.0)	10 (4.8)
胃腸炎	8 (5.0)	1 (2.0)	9 (4.3)
膀胱炎	8 (5.0)	0	8 (3.8)
副鼻腔炎	8 (5.0)	0	8 (3.8)
外陰部腟カンジダ症	5 (3.1)	1 (2.0)	6 (2.9)
中耳炎	3 (1.9)	0	3 (1.4)
扁桃炎	2 (1.3)	1 (2.0)	3 (1.4)
細菌性外陰腟炎	2 (1.3)	0	2 (1.0)
気管支炎	2 (1.3)	0	2 (1.0)
結膜炎	2 (1.3)	0	2 (1.0)
帯状疱疹	2 (1.3)	0	2 (1.0)
麦粒腫	2 (1.3)	0	2 (1.0)
口腔ヘルペス	2 (1.3)	0	2 (1.0)
歯冠周囲炎	1 (0.6)	1 (2.0)	2 (1.0)
歯周炎	1 (0.6)	1 (2.0)	2 (1.0)
咽頭炎	2 (1.3)	0	2 (1.0)
急性副鼻腔炎	1 (0.6)	0	1 (0.5)
アデノウイルス結膜炎	1 (0.6)	0	1 (0.5)
細菌性腟症	1 (0.6)	0	1 (0.5)
感染性皮膚炎	1 (0.6)	0	1 (0.5)
毛包炎	1 (0.6)	0	1 (0.5)
手足口病	0	1 (2.0)	1 (0.5)

表 2.7.4-18　実薬投与期中の試験治療下で発現した有害事象の要約：器官別大分類及び基本語別（実薬投与解析対象集団）（続き）

	Treatment Group		
器官別大分類 基本語	**DSG/EE (N=159)**	**Placebo-DSG/EE (N=50)**	**Total (N=209)**
ヘリコバクター性胃炎	1 (0.6)	0	1 (0.5)
感染性皮膚嚢腫	1 (0.6)	0	1 (0.5)
ノロウイルス感染	1 (0.6)	0	1 (0.5)
外耳炎	1 (0.6)	0	1 (0.5)
爪囲炎	1 (0.6)	0	1 (0.5)
マイコプラズマ性肺炎	0	1 (2.0)	1 (0.5)
歯髄炎	1 (0.6)	0	1 (0.5)
鼻炎	1 (0.6)	0	1 (0.5)
レンサ球菌感染	1 (0.6)	0	1 (0.5)
尿路感染	1 (0.6)	0	1 (0.5)
外陰部膿瘍	0	1 (2.0)	1 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	4 (2.5)	2 (4.0)	6 (2.9)
靭帯捻挫	1 (0.6)	1 (2.0)	2 (1.0)
処置による疼痛	2 (1.3)	0	2 (1.0)
肋軟骨骨折	0	1 (2.0)	1 (0.5)
足骨折	1 (0.6)	0	1 (0.5)
外傷後頚部症候群	1 (0.6)	0	1 (0.5)
臨床検査	7 (4.4)	0	7 (3.3)
体重増加	3 (1.9)	0	3 (1.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.3)	0	2 (1.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.3)	0	2 (1.0)
肝酵素上昇	2 (1.3)	0	2 (1.0)
ヘリコバクター検査陽性	1 (0.6)	0	1 (0.5)
代謝および栄養障害	1 (0.6)	1 (2.0)	2 (1.0)
食欲減退	1 (0.6)	1 (2.0)	2 (1.0)
筋骨格系および結合組織障害	10 (6.3)	2 (4.0)	12 (5.7)
背部痛	4 (2.5)	0	4 (1.9)
筋肉痛	2 (1.3)	0	2 (1.0)
四肢痛	1 (0.6)	1 (2.0)	2 (1.0)
大腿骨寛骨臼インピンジメント	1 (0.6)	0	1 (0.5)
筋痙縮	1 (0.6)	0	1 (0.5)
筋骨格系胸痛	1 (0.6)	0	1 (0.5)
筋骨格硬直	0	1 (2.0)	1 (0.5)
頚部痛	1 (0.6)	0	1 (0.5)
腱炎	1 (0.6)	0	1 (0.5)

表 2.7.4-18　実薬投与期中の試験治療下で発現した有害事象の要約：器官別大分類及び基本語別（実薬投与解析対象集団）（続き）

	Treatment Group		
器官別大分類 基本語	**DSG/EE (N=159)**	**Placebo-DSG/EE (N=50)**	**Total (N=209)**
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)	6 (3.8)	2 (4.0)	8 (3.8)
子宮平滑筋腫	5 (3.1)	0	5 (2.4)
乳腺線維腺腫	1 (0.6)	1 (2.0)	2 (1.0)
肝臓血管腫	0	1 (2.0)	1 (0.5)
神経系障害	25 (15.7)	5 (10.0)	30 (14.4)
頭痛	13 (8.2)	1 (2.0)	14 (6.7)
浮動性めまい	4 (2.5)	2 (4.0)	6 (2.9)
傾眠	3 (1.9)	0	3 (1.4)
感覚鈍麻	2 (1.3)	0	2 (1.0)
前兆を伴わない片頭痛	1 (0.6)	1 (2.0)	2 (1.0)
自律神経失調	0	1 (2.0)	1 (0.5)
片頭痛	1 (0.6)	0	1 (0.5)
失神寸前の状態	0	1 (2.0)	1 (0.5)
坐骨神経痛	1 (0.6)	0	1 (0.5)
椎骨脳底動脈解離	1 (0.6)	0	1 (0.5)
精神障害	13 (8.2)	1 (2.0)	14 (6.7)
気分の落ち込み	3 (1.9)	0	3 (1.4)
アルコールによる宿酔	2 (1.3)	0	2 (1.0)
抑うつ気分	1 (0.6)	1 (2.0)	2 (1.0)
うつ病	2 (1.3)	0	2 (1.0)
不眠症	2 (1.3)	0	2 (1.0)
適応障害	1 (0.6)	0	1 (0.5)
注意欠如・多動性障害	1 (0.6)	0	1 (0.5)
初期不眠症	1 (0.6)	0	1 (0.5)
気分変化	1 (0.6)	0	1 (0.5)
腎および尿路障害	2 (1.3)	0	2 (1.0)
血尿	1 (0.6)	0	1 (0.5)
緊張性膀胱	1 (0.6)	0	1 (0.5)
生殖系および乳房障害	92 (57.9)	24 (48.0)	116 (55.5)
月経中間期出血	86 (54.1)	21 (42.0)	107 (51.2)
乳房不快感	7 (4.4)	1 (2.0)	8 (3.8)
子宮出血	3 (1.9)	1 (2.0)	4 (1.9)
異常子宮出血	2 (1.3)	0	2 (1.0)
乳房痛	1 (0.6)	1 (2.0)	2 (1.0)
子宮頚管ポリープ	1 (0.6)	1 (2.0)	2 (1.0)
重度月経出血	1 (0.6)	1 (2.0)	2 (1.0)
乳房腫脹	1 (0.6)	0	1 (0.5)
乳房圧痛	1 (0.6)	0	1 (0.5)
子宮頚部上皮異形成	1 (0.6)	0	1 (0.5)

表 2.7.4-18　実薬投与期中の試験治療下で発現した有害事象の要約：器官別大分類及び基本語別（実薬投与解析対象集団）（続き）

	Treatment Group		
器官別大分類 基本語	**DSG/EE (N=159)**	**Placebo-DSG/EE (N=50)**	**Total (N=209)**
月経困難症	1 (0.6)	0	1 (0.5)
卵管留血症	1 (0.6)	0	1 (0.5)
卵管水腫	1 (0.6)	0	1 (0.5)
卵巣嚢胞	0	1 (2.0)	1 (0.5)
骨盤痛	1 (0.6)	0	1 (0.5)
陰部そう痒症	1 (0.6)	0	1 (0.5)
外陰腟そう痒症	1 (0.6)	0	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	24 (15.1)	6 (12.0)	30 (14.4)
咳嗽	3 (1.9)	5 (10.0)	8 (3.8)
咳喘息	4 (2.5)	1 (2.0)	5 (2.4)
口腔咽頭痛	4 (2.5)	0	4 (1.9)
喘息	3 (1.9)	0	3 (1.4)
アレルギー性鼻炎	3 (1.9)	0	3 (1.4)
アレルギー性気管支炎	1 (0.6)	0	1 (0.5)
呼吸困難	1 (0.6)	0	1 (0.5)
鼻出血	0	1 (2.0)	1 (0.5)
鼻中隔弯曲	1 (0.6)	0	1 (0.5)
口腔咽頭不快感	1 (0.6)	0	1 (0.5)
肺塞栓症	1 (0.6)	0	1 (0.5)
鼻漏	1 (0.6)	0	1 (0.5)
声帯の炎症	1 (0.6)	0	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	19 (11.9)	1 (2.0)	20 (9.6)
接触皮膚炎	4 (2.5)	1 (2.0)	5 (2.4)
蕁麻疹	5 (3.1)	0	5 (2.4)
湿疹	3 (1.9)	0	3 (1.4)
手皮膚炎	2 (1.3)	0	2 (1.0)
ざ瘡	1 (0.6)	0	1 (0.5)
皮膚嚢腫	1 (0.6)	0	1 (0.5)
皮膚炎	1 (0.6)	0	1 (0.5)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.6)	0	1 (0.5)
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.6)	0	1 (0.5)
過角化	1 (0.6)	0	1 (0.5)
汗疹	1 (0.6)	0	1 (0.5)
そう痒症	1 (0.6)	0	1 (0.5)
血管障害	4 (2.5)	1 (2.0)	5 (2.4)
高血圧	3 (1.9)	0	3 (1.4)
深部静脈血栓症	1 (0.6)	1 (2.0)	2 (1.0)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
N= number of participants
Adverse events were coded using MedDRA version 28.0.
Source data: [Ref. 5.3.5.1: P301OG8276A: Table 14.3.1.2.2.1]

報告頻度の高い TEAE（被験者の5%以上）は SOC 別に、生殖系および乳房障害［116例（55.5%）］、感染症および寄生虫症［108例（51.7%）］、胃腸障害［43例（20.6%）］、神経系障害［30例（14.4%）］、呼吸器、胸郭および縦隔障害［30例（14.4%）］、一般・全身障害および投与部位の状態［21例（10.0%）］、皮膚および皮下組織障害［20例（9.6%）］、精神障害［14例（6.7%）］、筋骨格系および結合組織障害［12例（5.7%）］であった。

実薬投与期の報告頻度の高い TEAE（被験者の5%以上）を PT 別に[表2.7.4-18]に示す。

- 月経中間期出血：107例（51.2%）
- 上咽頭炎：57例（27.3%）
- 悪心：15例（7.2%）
- 頭痛：14例（6.7%）
- COVID-19：12例（5.7%）
- インフルエンザ：12例（5.7%）

また、本剤投与開始時の膣出血の発生割合、及び連続する TFI ごとの出血 AE の発現率と出血日数の傾向をさらに解析するため、事後解析を実施した。詳細については付録 2に提示する。

2.7.4.2.1.2.4　　OG8276A-101試験（食事の影響を評価した試験）

SAF について、TEAE を SOC と PT 別に[表2.7.4-19]に要約する。

表 2.7.4-19　投与期別（空腹時と食後）及び全体（SAF）の試験治療下で発現した有害事象の要約：器官別大分類及び基本語別

器官別大分類 基本語	Treatment Period 1 Fasted (N = 16) n (%) E	Treatment Period 2 Fed (N = 16) n (%) E	Overall (N = 16) n (%) E
Any TEAE	4 (25.0) 4	2 (12.5) 2	5 (31.3) 6
胃腸障害			
Any Event	1 (6.3) 1	0	1 (6.3) 1
消化不良	1 (6.3) 1	0	1 (6.3) 1
一般・全身障害および投与部位の状態			
Any Event	1 (6.3) 1	0	1 (6.3) 1
血管穿刺部位内出血	1 (6.3) 1	0	1 (6.3) 1
精神障害			
Any Event	0	1 (6.3) 1	1 (6.3) 1
気分動揺	0	1 (6.3) 1	1 (6.3) 1
生殖系および乳房障害			

器官別大分類 基本語	Treatment Period 1 Fasted (N = 16) n (%) E	Treatment Period 2 Fed (N = 16) n (%) E	Overall (N = 16) n (%) E
Any Event	1 (6.3) 1	1 (6.3) 1	2 (12.5) 2
不規則月経	1 (6.3) 1	1 (6.3) 1	2 (12.5) 2
呼吸器、胸郭および縦隔障害			
Any Event	1 (6.3) 1	0	1 (6.3) 1
咳嗽	1 (6.3) 1	0	1 (6.3) 1
Abbreviations:　E=number of TEAE in the category in respective treatment Period or overall, in safety analysis population; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Affairs; N=number of participants in safety analysis population in respective treatment period or overall; n=number of participants with at least one TEAE in the category in respective treatment period or overall, in safety analysis population; PT=preferred term; SOC=system organ class; TEAE=treatment Emergent Adverse Event.			
Participants with multiple events in the same category (SOC/PT) were counted only once in that category; Only on-treatment period TEAEs are considered. Treatment Period 1: A single administration of OG-8276A (DSG/EE 150 µg/20 µg) fasted; Treatment Period 2: A single administration of OG-8276A (DSG/EE 150 µg/20 µg) fed.			
Adverse events were coded to system organ class and preferred term using MedDRA coding dictionary version 27.0; all adverse events were considered Treatment Emergent if they occurred after the first dose of study drug administration.			
Source: [Ref. 5.3.1.1: P101V01OG8276A: Table 14]			

報告頻度の高い TEAE（被験者の5%以上）を PT 別に[表2.7.4-19]に示す。

投与期1（空腹時）

- 消化不良：1例（6.3%）
- 血管穿刺部位内出血：1例（6.3%）
- 不規則月経：1例（6.3%）
- 咳嗽：1例（6.3%）

投与期2（食後）

- 気分動揺：1例（6.3%）
- 不規則月経：1例（6.3%）

2.7.4.2.1.3　治験薬投与に関連する有害事象

2.7.4.2.1.3.1　OG8276A-301試験（二重盲検投与期）

SAF について、DBTP 中に発現した治験薬に関連する TEAE を SOC と PT 別に要約し、[資料5.3.5.1: P301V01OG8276A: 表 14.3.1.1.6]に詳述する。

DBTP 中に治験薬に関連する TEAE が1件以上報告された被験者は合計で93例（44.1%）であり、そのうち本剤群は84例（52.8%）、プラセボ群は9例（17.3%）であった。高頻度に報告された治験薬に関連する TEAE（5%以上の被験者で発現）は、本剤群で月経中間期出血［63例（39.6%）］と悪心［14例（8.8%）］、プラセボ群で月経中間期出血［6例（11.5%）］であった。治験薬に関連する TEAE は全般に本剤で既知の安全性プロファイルと一致していた。すべての月経中間期出血の AE は軽度と判定され、大多数は軽快又は回復と報告された[資料5.3.5.1: P301V01OG8276A: 表 14.3.1.1.4]。DBTP 中、治験薬に関連する重度の TEAE の報告はなかった[資料5.3.5.1: P301V01OG8276A: 表 14.3.1.1.8]。

2.7.4.2.1.3.2　　OG8276A-301試験（実薬投与期）（実薬投与解析対象集団）

実薬投与解析対象集団の治験薬に関連する TEAE を SOC と PT 別に要約し、[資料5.3.5.1:P301OG8276A: 表 14.3.1.2.6]に詳述する。

実薬投与期に治験薬に関連する TEAE が1件以上報告された被験者は合計で132例（63.2%）であり、そのうち本剤群は108例（67.9%）、プラセボ-本剤群は24例（48.0%）であった。全体で、高頻度に報告された治験薬に関連する TEAE（SOC として5%以上の被験者で発現）は、生殖系および乳房障害［114例（54.5%）］、胃腸障害［19例（9.1%）］、及び神経系障害［14例（6.7%）］であった。

高頻度に報告された治験薬に関連する TEAE（被験者の5%以上で発現）は、月経中間期出血［106例（50.7%）］、悪心［15例（7.2%）］であった。治験薬に関連する TEAE は全般に、本剤で既知の安全性プロファイルと一致していた。月経中間期出血の AE はいずれも軽度と判定され、ほとんどは回復したと報告された[資料5.3.5.1: P301OG8276A: 表 14.3.1.2.4]。

2.7.4.2.1.3.3　　OG8276A-101試験（食事の影響を評価した試験）

報告された TEAE のうち、治験担当医師が治験薬と関連があると判定した TEAE は3例で3件報告された。そのうち被験者1例で報告された1件の TEAE は投与期1に発現し、OG-8276A とおそらく関連ありと報告され、被験者2例で報告された2件の TEAE は投与期2に発現し、OG-8276A とおそらく関連があり又は関連している可能性があると報告された。

治験薬と関連ありと報告された TEAE は、不規則月経［各投与期1例（6.3%）、合計2例（12.5%）］、及び投与期2の気分動揺［1例（6.3%）］のみであった[資料5.3.1.1: P101: 表 16]。

2.7.4.2.1.4　　重症度及び／又は毒性

2.7.4.2.1.4.1　　OG8276A-301試験（二重盲検投与期）

SAF について、DBTP 中に発現した TEAE を SOC と PT 別で最大の重症度（軽度、中等度、重度）別に要約し、[資料5.3.5.1: P301V01OG8276A: 表 14.3.1.1.8]に詳述する。

両群で報告された TEAE の大半は軽度［111例（52.6%）］であり、次に中等度［36例（17.1%）］であった。いずれの群でも重度の TEAE の報告はなかった。高頻度に報告された中等度の TEAE は上咽頭炎［本剤群で7例（4.4%）］、及び胃腸炎［本剤群で3例（1.9%）、プラセボ群で3例（5.8%）］であった[資料5.3.5.1: P301V01OG8276A: 表 14.3.1.1.4]。

2.7.4.2.1.4.2　　OG8276A-301試験（実薬投与期）（実薬投与解析対象集団）

184例（88.0%）で実薬投与期に1件以上の TEAE が報告された。このうち報告された TEAE の大半は軽度［121例（57.9%）］であり、次に中等度［60例（28.7%）］及び重度［3例（1.4%）］であった。

重度の TEAE について、3例の内訳は本剤群で2例（1.3%）、プラセボ-本剤群で1例（2.0%）であった。これらの3例の重度の TEAE のうち1件は、治験薬に関連する TEAE と判定された深部静脈

血栓症であり、実薬投与期にプラセボ-本剤群で報告された[資料5.3.5.1：P301OG8276A：表 14.3.1.2.4]、[資料5.3.5.1：P301OG8276A：表 14.3.1.2.8]。

2.7.4.2.1.4.3　　OG8276A-101試験（食事の影響を評価した試験）

治験薬に関連する TEAE はいずれも軽度であった[資料5.3.1.1: P101: 表 15]。

2.7.4.2.1.5　　死亡

OG8276A-301試験（DBTP 及び OLTP）及び OG8276A-101試験の期間中に死亡の報告はなかった。

2.7.4.2.1.6　　その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.6.1　　すべての重篤な有害事象

2.7.4.2.1.6.1.1　　OG8276A-301試験（二重盲検投与期）

本試験の DBTP 中に重篤な TEAE の報告はなかった[資料5.3.5.1: P301V01OG8276A: 表 14.3.1.1.3]。

2.7.4.2.1.6.1.2　　OG8276A-301試験（実薬投与期）（実薬投与解析対象集団）

実薬投与期の209例のうち、1件以上の重篤な TEAE が報告された被験者は合計4例（1.9%）であり、そのうち本剤群は3例（1.9%）、プラセボ-本剤群は1例（2.0%）であった[資料5.3.5.1: P301OG8276A: 表 14.3.1.2.3]。これらの4例のうち2例に重篤な TEAE が発現し、治験薬と関連があると判定された。

本剤群の3例で報告された重篤な TEAE は、歯冠周囲炎、椎骨脳底動脈解離、肺塞栓症、及び深部静脈血栓症であった。そのうち肺塞栓症と深部静脈血栓症は1例で報告され、治験薬と関連ありと判定されたが、他の事象は治験薬と関連なしとされた。

プラセボ-本剤群の1例で報告された重篤な TEAE は深部静脈血栓症であった。この事象は被験者がプラセボから治験薬に切り換えた後に発現し、治験薬と関連ありと判定された。

治験薬と関連のある重篤な TEAE を報告した被験者2例の臨床経過を以下に要約する[資料5.3.5.1: P301OG8276A: 16.2.7.1 項]。

<u>肺塞栓症及び深部静脈血栓症（本剤群、実薬投与期）</u>

本被験者（ID [redacted]）は3[redacted]歳の女性で、 Day 1* から Day 138* まで治験薬を服用していた。3回目の投与周期（Day 108）中の20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、右脚のふくらはぎに腫脹と疼痛を訴えた。症状が継続したため Day 139* に近医を受診したところ、超音波検査で右脚に深部静脈血栓症がみられた。その後、 Day 140* に循環器専門医を受診したところ、コンピュータ断層撮影（CT）スキャンで肺塞栓症がみられたため、治療のためリバーロキサバンが処方された。Day 240* の CT 検査では、深部静脈血栓症及び肺塞栓症は回復していた。いずれの事象も重篤で

*新薬承認情報提供時に置き換え

あるが程度は中等度で、治験薬と関連ありと判定された。これらの事象のため治験薬の投与は中止された。本被験者に喫煙歴はなく、問診では血栓症に関連のある既往歴はなく（BMI は 19.3 kg/m^2）、血栓症の遺伝的素因もなかった（血栓症素因パネル検査では陰性）。いずれの事象も回復／消失したと報告された。

深部静脈血栓症（実薬投与期に本剤に切り換えたプラセボ-本剤群）

本被験者（ID [redacted]）は3[redacted]歳の女性で、　Day 1*　から　Day 321*　まで治験薬を服用していた。本被験者は DBTP にプラセボ群に無作為化され、　Day 97*　に本剤の実薬投与に切り換えた。本被験者は8回目の投与周期中（実薬投与期の Day 218）の20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に、左脚の腫脹を訴えた。本被験者は入院し、CT スキャンで深部静脈血栓症と診断された。肺塞栓症を予防するために下大静脈（IVC）フィルターが留置され、治療としてヘパリンとアピキサバンが処方された。Day 354に*　、深部静脈血栓症は軽快と報告された。本事象は重篤で程度は重度で、治験薬と関連ありと判定され、治験薬の投与中止に至った。本被験者に喫煙歴はなく、BMI は23.1であった。深部静脈血栓症を発現する4日前まで（　Day 306*　～　Day 310*　）COVID-19感染の既往があり、ロキソプロフェンナトリウム水和物が投与されていた。COVID-19感染や感染中の安静、及びロキソプロフェンの投与が、深部静脈血栓症の事象発現の一因となった可能性がある。この事象は回復／消失したと報告された。

2.7.4.2.1.6.1.3　　OG8276A-101試験（食事の影響を評価した試験）

本試験中に重篤な TEAE の報告はなかった[資料5.3.1.1: P101: 5.3.3.2 項]。

2.7.4.2.1.7　　その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.7.1　　治験薬の投与中止に至った有害事象

2.7.4.2.1.7.1.1　　OG8276A-301試験（二重盲検投与期）

DBTP 中に発現し、治験薬の投与中止に至った TEAE を SOC と PT 別に要約し、[資料5.3.5.1: P301V01OG8276A: 表 14.3.1.1.9]に詳述する。

DBTP 中、試験の中止に至った TEAE は各群1例の合計2例（0.9%）に報告された。本剤群で治験薬の投与中止に至った TEAE は悪心と頚部痛であり、いずれも軽度であったが本剤と関連している可能性があると判定された。プラセボ群で治験薬の投与中止に至った TEAE は高血圧であり、中等度で治験薬投与との関連はないと判定された[資料5.3.5.1: P301V01OG8276A: 16.2.7.1 項]。

また、Primary CSR のデータベースロック後、DBTP 中に本剤の投与を受けた1例に軽度のうつ病が特定された。本被験者については Supplemental CSR に含まれている[資料5.3.5.1: P301OG8276A]。

2.7.4.2.1.7.1.2　　OG8276A-301試験（実薬投与期）（実薬投与解析対象集団）

実薬投与解析対象集団の実薬投与期に治験薬の投与中止に至った TEAE を要約し、[資料5.3.5.1:

*新薬承認情報提供時に置き換え

P301OG8276A: 表 14.3.1.2.9]に詳述する。

実薬投与期では、試験の中止に至った TEAE が14例（6.7%）に発現し、そのうち本剤群は10例［6.3%（10例中2例は DBTP 中に本剤の投与、8例は OLTP 中に本剤の投与）。DBTP については[資料5.3.5.1: P301V01OG8276A: 16.2.7.1 項]、OLTP については[資料5.3.5.1: P301OG8276A: 16.2.7.1 項]をそれぞれ参照のこと）］、プラセボ-本剤群は4例（8.0%）であった。

本剤群で治験薬の投与中止に至った TEAE は、月経中間期出血［2例（1.3%）］、悪心［1例（0.6%）］、肝機能異常［1例（0.6%）］、頚部痛［1例（0.6%）］、頭痛［1例（0.6%）］、椎骨脳底動脈解離［1例（0.6%）］、うつ病［1例（0.6%）］、重度月経出血［1例（0.6%）］、鼻中隔弯曲［1例（0.6%）］、肺塞栓症及び深部静脈血栓症［1例（0.6%）］であった。プラセボ-本剤群で実薬投与へ切り換えた後に発現し治験薬の投与中止に至った TEAE は、腹部不快感［1例（2%）］、倦怠感［1例（2%）］、肝臓血管腫［1例（2%）］、自律神経失調［1例（2%）］、及び深部静脈血栓症［1例（2%）］であった[資料5.3.5.1: P301OG8276A: 16.2.7.1 項]。

2.7.4.2.1.7.1.3　OG8276A-101試験（食事の影響を評価した試験）

本試験中に、治験薬の投与中止や用量変更に至った TEAE はなかった[資料5.3.1.1: P101: 5.3.3.3 項]。

2.7.4.2.1.8　特に注目すべき有害事象（AESI）

2.7.4.2.1.8.1　OG8276A-301試験（二重盲検投与期）

本試験の DBTP 中、AESI（静脈血栓塞栓症事象、動脈血栓塞栓症事象、Hy's Law に該当する可能性のある症例）の報告はなかった[資料5.3.5.1: P301V01OG8276A: 表 14.3.1.1.5.1]。

2.7.4.2.1.8.2　OG8276A-301試験（実薬投与期）（実薬投与解析対象集団）

実薬投与期に、AESI が各群1例の合計2例（1.0%）に発現した。本剤群では1例で深部静脈血栓症と肺塞栓症の2つの事象が報告され、プラセボ-本剤群では1例で本剤への切り換え後に深部静脈血栓症が生じた。2例とも実薬投与期中に治験薬の投与を中止した。これらの被験者の臨床経過は2.7.4.2.1.6項「その他の重篤な有害事象」に要約する[資料5.3.5.1: P301OG8276A: 16.2.7.1 項]。

2.7.4.2.1.8.3　OG8276A-101試験（食事の影響を評価した試験）

本試験中に、AESI の報告はなかった[資料5.3.1.1: P101: 5.3.3.3項]。

2.7.4.2.1.9　有害事象症例の叙述

[資料5.3.5.1: P301OG8276A: 付録16.2.7.1]に記述する。

2.7.4.2.1.10　二重盲検投与期の部分集団解析：原発性月経困難症、続発性月経困難症

安全性の要約

DBTP 中の AE データは、原発性月経困難症の被験者と続発性月経困難症の被験者の間で重大な差はなかった[表2.7.4-20]、[表2.7.4-21]。

表 2.7.4-20　部分集団ごと（原発性月経困難症／続発性月経困難症）の二重盲検投与期中の有害事象の要約

	Primary Dysmenorrhea			Secondary Dysmenorrhea		
	DSG/EE	Placebo	Total	DSG/EE	Placebo	Total
Characteristics	**(N=114)**	**(N=38)**	**(N=152)**	**(N=45)**	**(N=14)**	**(N=59)**
Number of Participants With at Least One:						
Adverse Event n(%)	89 (78.1)	19 (50.0)	108 (71.1)	37 (82.2)	8 (57.1)	45 (76.3)
TEAE During Double-Blind Treatment Period n(%)	85 (74.6)	18 (47.4)	103 (67.8)	36 (80.0)	8 (57.1)	44 (74.6)
Drug-Related TEAE During Double-Blind Treatment Period n(%)	57 (50.0)	8 (21.1)	65 (42.8)	27 (60.0)	1 (7.1)	28 (47.5)
TEAE Leading to Discontinuation of Study Treatment During Double-Blind Treatment Period n(%)	0	0	0	1 (2.2)	1 (7.1)	2 (3.4)

No events were reported during the double-blind treatment period for serious TEAE, AESI, serious drug-related TEAE, TEAE leading discontinuation, AESI leading to discontinuation.
AESI = Adverse events of special interest; DSG/EE = desogestrel/ethinylestradiol; TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event; N= number of participants
Source: [Ref. 5.3.5.1: P301V01OG8276A: Table 14.3.1.1.1.1]

表 2.7.4-21　部分集団ごと（原発性月経困難症／続発性月経困難症）の二重盲検投与期の試験治療下で発現した有害事象：器官別大分類及び基本語別

	Primary Dysmenorrhea			Secondary Dysmenorrhea		
	Treatment Group			Treatment Group		
器官別大分類 基本語	**DSG/EE (N=114)**	**Placebo (N=38)**	**Total (N=152)**	**DSG/EE (N=45)**	**Placebo (N=14)**	**Total (N=59)**
Participants With at Least One Treatment-Emergent Adverse Event During Double-Blind Treatment Period n(%)	85 (74.6)	18 (47.4)	103 (67.8)	36 (80.0)	8 (57.1)	44 (74.6)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (1.7)
リンパ節症	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (1.7)
耳および迷路障害	0	0	0	2 4.4)	0	2 (3.4)
耳不快感	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (1.7)
耳痛	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (1.7)
回転性めまい	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (1.7)
眼障害	2 (1.8)	0	2 (1.3)	0	0	0
眼の異常感	1 (0.9)	0	1 (0.7)	0	0	0
ドライアイ	1 (0.9)	0	1 (0.7)	0	0	0
胃腸障害	17 (14.9)	1 (2.6)	18 (11.8)	8 (17.8)	0	8 (13.6)
悪心	8 (7.0)	0	8 (5.3)	6 (13.3)	0	6 (10.2)
齲歯	2 (1.8)	0	2 (1.3)	1 (2.2)	0	1 (1.7)
下腹部痛	1 (0.9)	0	1 (0.7)	0	0	0

表 2.7.4-21　部分集団ごと（原発性月経困難症／続発性月経困難症）の二重盲検投与期の試験治療下で発現した有害事象：器官別大分類及び基本語別（続き）

	Primary Dysmenorrhea			Secondary Dysmenorrhea		
	Treatment Group			Treatment Group		
器官別大分類 基本語	DSG/EE (N=114)	Placebo (N=38)	Total (N=152)	DSG/EE (N=45)	Placebo (N=14)	Total (N=59)
上腹部痛	1 (0.9)	0	1 (0.7)	0	0	0
下痢	1 (0.9)	0	1 (0.7)	0	0	0
軟便	1 (0.9)	0	1 (0.7)	0	0	0
胃炎	1 (0.9)	0	1 (0.7)	0	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.9)	0	1 (0.7)	0	0	0
唾液腺粘液嚢胞	0	1 (2.6)	1 (0.7)	0	0	0
嘔吐	1 (0.9)	0	1 (0.7)	0	0	0
痔核	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (1.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (7.9)	3 (7.9)	12 (7.9)	5 (11.1)	0	5 (8.5)
末梢性浮腫	4 (3.5)	1 (2.6)	5 (3.3)	1 (2.2)	0	1 (1.7)
発熱	3 (2.6)	1 (2.6)	4 (2.6)	0	0	0
宿酔	0	1 (2.6)	1 (0.7)	0	0	0
倦怠感	1 (0.9)	0	1 (0.7)	3 (6.7)	0	3 (5.1)
浮腫	1 (0.9)	0	1 (0.7)	0	0	0
乳頭炎	1 (0.9)	0	1 (0.7)	0	0	0
疲労	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (1.7)
感染症および寄生虫症	38 (33.3)	9 (23.7)	47 (30.9)	9 (20.0)	6 (42.9)	15 (25.4)
上咽頭炎	20 (17.5)	4 (10.5)	24 (15.8)	4 (8.9)	2 (14.3)	6 (10.2)
インフルエンザ	7 (6.1)	0	7 (4.6)	1 (2.2)	1 (7.1)	2 (3.4)
胃腸炎	3 (2.6)	3 (7.9)	6 (3.9)	1 (2.2)	0	1 (1.7)
コロナウイルス感染	1 (0.9)	2 (5.3)	3 (2.0)	0	0	0
咽頭炎	1 (0.9)	1 (2.6)	2 (1.3)	0	0	0
気管支炎	1 (0.9)	0	1 (0.7)	0	0	0
感染性皮膚炎	1 (0.9)	0	1 (0.7)	0	0	0
毛包炎	1 (0.9)	0	1 (0.7)	0	0	0
ヘリコバクター性胃炎	1 (0.9)	0	1 (0.7)	0	0	0
帯状疱疹	1 (0.9)	0	1 (0.7)	0	0	0
ノロウイルス感染	1 (0.9)	0	1 (0.7)	0	0	0
爪囲炎	0	1 (2.6)	1 (0.7)	1 (2.2)	0	1 (1.7)
歯周炎	1 (0.9)	0	1 (0.7)	0	0	0
歯髄炎	1 (0.9)	0	1 (0.7)	0	0	0
副鼻腔炎	1 (0.9)	0	1 (0.7)	0	0	0
レンサ球菌感染	1 (0.9)	0	1 (0.7)	0	0	0
扁桃炎	1 (0.9)	0	1 (0.7)	1 (2.2)	0	1 (1.7)
尿路感染	1 (0.9)	0	1 (0.7)	0	0	0
ＣＯＶＩＤ－１９	0	0	0	2 (4.4)	1 (7.1)	3 (5.1)
腟感染	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (1.7)

表 2.7.4-21　部分集団ごと（原発性月経困難症／続発性月経困難症）の二重盲検投与期の試験治療下で発現した有害事象：器官別大分類及び基本語別（続き）

	Primary Dysmenorrhea			Secondary Dysmenorrhea		
	Treatment Group			Treatment Group		
器官別大分類 基本語	DSG/EE (N=114)	Placebo (N=38)	Total (N=152)	DSG/EE (N=45)	Placebo (N=14)	Total (N=59)
外陰部腟カンジダ症	0	0	0	0	1 (7.1)	1 (1.7)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.9)	0	1 (0.7)	0	0	0
処置による疼痛	1 (0.9)	0	1 (0.7)	0	0	0
代謝および栄養障害	0	1 (2.6)	1 (0.7)	0	0	0
食欲亢進	0	1 (2.6)	1 (0.7)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.9)	0	1 (0.7)	3 (6.7)	0	3 (5.1)
腱炎	1 (0.9)	0	1 (0.7)	0	0	0
背部痛				1 (2.2)	0	1 (1.7)
大腿骨寛骨臼インピンジメント				1 (2.2)	0	1 (1.7)
頚部痛				1 (2.2)	0	1 (1.7)
神経系障害	10 (8.8)	1 (2.6)	11 (7.2)	6 (13.3)	0	6 (10.2)
頭痛	5 (4.4)	1 (2.6)	6 (3.9)	3 (6.7)	0	3 (5.1)
浮動性めまい	2 (1.8)	0	2 (1.3)	0	0	0
傾眠	2 (1.8)	0	2 (1.3)	1 (2.2)	0	1 (1.7)
感覚鈍麻	1 (0.9)	0	1 (0.7)	1 (2.2)	0	1 (1.7)
片頭痛				1 (2.2)	0	1 (1.7)
精神障害	4 (3.5)	1 (2.6)	5 (3.3)	1 (2.2)	0	1 (1.7)
気分の落ち込み	1 (0.9)	1 (2.6)	2 (1.3)	1 (2.2)	0	1 (1.7)
抑うつ気分	1 (0.9)	0	1 (0.7)	0	0	0
うつ病	1 (0.9)	0	1 (0.7)	0	0	0
気分変化	1 (0.9)	0	1 (0.7)	0	0	0
腎および尿路障害	1 (0.9)	0	1 (0.7)	0	0	0
緊張性膀胱	1 (0.9)	0	1 (0.7)	0	0	0
生殖系および乳房障害	51 (44.7)	5 (13.2)	56 (36.8)	20 (44.4)	1 (7.1)	21 (35.6)
月経中間期出血	47 (41.2)	5 (13.2)	52 (34.2)	16 (35.6)	1 (7.1)	17 (28.8)
乳房不快感	3 (2.6)	0	3 (2.0)	3 (6.7)	0	3 (5.1)
異常子宮出血	1 (0.9)	0	1 (0.7)	1 (2.2)	0	1 (1.7)
乳房腫脹	1 (0.9)	0	1 (0.7)	0	0	0
乳房圧痛	1 (0.9)	0	1 (0.7)	0	0	0
骨盤痛	1 (0.9)	0	1 (0.7)	0	0	0
外陰腟そう痒症	1 (0.9)	0	1 (.7)	0	0	0
子宮出血	0	0	0	2 (4.4)	0	2 (3.4)
月経困難症	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (1.7)
重度月経出血	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (1.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (2.6)	1 (2.6)	4 (2.6)	1 (2.2)	0	1 (1.7)
咳嗽	2 (1.8)	1 (2.6)	3 (2.0)	0	0	0
声帯の炎症	1 (0.9)	0	1 (0.7)	0	0	0

表 2.7.4-21　部分集団ごと（原発性月経困難症／続発性月経困難症）の二重盲検投与期の試験治療下で発現した有害事象：器官別大分類及び基本語別（続き）

	Primary Dysmenorrhea			Secondary Dysmenorrhea		
	Treatment Group			Treatment Group		
器官別大分類 基本語	DSG/EE (N=114)	Placebo (N=38)	Total (N=152)	DSG/EE (N=45)	Placebo (N=14)	Total (N=59)
アレルギー性気管支炎	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (1.7)
皮膚および皮下組織障害	2 (1.8)	1 (2.6)	3 (2.0)	1 (2.2)	0	1 (1.7)
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.9)	0	1 (0.7)	0	0	0
そう痒症	0	1 (2.6)	1 (0.7)	0	0	0
蕁麻疹	1 (0.9)	0	1 (0.7)	0	0	0
皮膚嚢腫	0	0	0	1 (2.2)	0	1 (1.7)
血管障害	1 (0.9)	0	1 (0.7)	0	1 (7.1)	1 (1.7)
高血圧	1 (0.9)	0	1 (0.7)	0	1 (7.1)	1 (1.7)

DSG/EE = desogestrel/ethinylestradiol; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
Double-Blind Treatment Period is defined from the first dose of study treatment to the day before Switch Day.
Percentages are based on the number of participants in safety analysis set.
Refer to SAP Section 18.1 for definition of all types of adverse events.
Adverse events are coded using MedDRA version 27.0.
Source: [Ref. 5.3.5.1: P301V01OG8276A: Table 14.3.1.1.2.1.1]

2.7.4.2.1.11　二重盲検投与期の部分集団解析：連続投与期間80日未満+TFI 4日間、連続投与期間80日以上+TFI 4日間

安全性の要約

連続投与期間80日未満＋TFI 4日間の被験者における DBTP 中の TEAE の発現割合は、本剤群で75.9%、プラセボ群で53.5%であった。この発現割合は、連続投与期間80日以上＋TFI 4日間の被験者における DBTP 中の TEAE の発現割合（本剤群で77.3%、プラセボ群で33.3%）と同程度であった[表2.7.4-22]。

治験薬に関連する TEAE の発現割合は、連続投与期間80日未満の被験者と比較して連続投与期間80日以上の被験者で高頻度（63.6% vs. 51.1%）であった。これは主に本剤群で月経中間期出血が高頻度であったためである[表2.7.4-22]、[表2.7.4-23]。ただし、連続投与期間80日以上の本剤群の被験者は22例のみであったことに注意する必要がある。

連続投与期間80日未満＋TFI 4日間の被験者では、本剤群とプラセボ群でそれぞれ1例が治験薬の投与を中止したが、連続投与期間80日以上＋TFI 4日間の被験者では中止の報告はなかった[表2.7.4-22]。

各部分集団で高頻度に報告された TEAE（被験者の5%以上で発現）は[表2.7.4-23]のとおりである。

連続投与期間80日未満＋TFI 4日間の被験者

本剤群

- 月経中間期出血：50例（36.5%）

- 上咽頭炎：23例（16.8%）
- 悪心：13例（9.5%）
- 頭痛：8例（5.8%）

プラセボ群

- 上咽頭炎：6例（14.0%）
- 月経中間期出血：5例（11.6%）

連続投与期間80日以上＋TFI 4日間の被験者

本剤群

- 月経中間期出血：13例（59.1%）
- インフルエンザ：2例（9.1%）

プラセボ群

- 月経中間期出血：1例（11.1%）
- 胃腸炎：1例（11.1%）
- 爪囲炎：1例（11.1%）
- 食欲亢進：1例（11.1%）

表 2.7.4-22　部分集団ごと（連続投与期間 80 日以上＋TFI 4 日間／連続投与期間 80 日未満＋TFI 4 日間）の二重盲検投与期の有害事象の概要

	Participants Had Continued Treatment Administration of <80 Days with 4-Day TFI(s)			Participants Had Continued Treatment Administration of ≥80 Days with 4-Day TFI		
Characteristics	**DSG/EE (N=137)**	**Placebo (N=43)**	**Total (N=180)**	**DSG/EE (N=22)**	**Placebo (N=9)**	**Total (N=31)**
Number of Participants with at Least One:						
Adverse Event n(%)	109 (79.6)	24 (55.8)	133 (73.9)	17 (77.3)	3 (33.3)	20 (64.5)
TEAE During Double-Blind Treatment Period n(%)	104 (75.9)	23 (53.5)	127 (70.6)	17 (77.3)	3 (33.3)	20 (64.5)
Serious TEAE During Double-Blind Treatment Period n(%)	0	0	0	0	0	0
Severe TEAE During Double-Blind Treatment Period n(%)	0	0	0	0	0	0
TEAE of Special Interest During Double-Blind Treatment Period n(%)	0	0	0	0	0	0
Drug-Related TEAE During Double-Blind Treatment Period n(%)	70 (51.1)	7 (16.3)	77 (42.8)	14 (63.6)	2 (22.2)	16 (51.6)
TEAE Leading to Discontinuation of Study Treatment During Double-Blind Treatment Period n(%)	1 (0.7)	1 (2.3)	2 (1.1)	0	0	0

DSG/EE = desogestrel/ethinylestradiol; TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event
N= number of participants
Source: [Ref. 5.3.5.1: SAFETY-SUBGROUP: Table 2.1]

表 2.7.4-23　部分集団ごと（連続投与期間 80 日以上＋TFI 4 日間／連続投与期間 80 日未満＋TFI 4 日間）の二重盲検投与期の試験治療下で発現した有害事象：器官別大分類及び基本語別

	Participants Had Continued Treatment Administration of <80 Days with 4-Day TFI(s)			Participants Had Continued Treatment Administration of ≥80 Days with 4-Day TFI		
	Treatment Group			Treatment Group		
器官別大分類 基本語	DSG/EE (N=137)	Placebo (N=43)	Total (N=180)	DSG/EE (N=22)	Placebo (N=9)	Total (N=31)
Participants With at Least One Treatment-Emergent Adverse Event During Double-Blind Treatment Period n(%)	104 (75.9)	23 (53.5)	127 (70.6)	17 (77.3)	3 (33.3)	20 (64.5)
血液およびリンパ系障害	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	0	0
リンパ節症	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	0	0
耳および迷路障害	2 (1.5)	0	2 (1.1)	0	0	0
耳不快感	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	0	0
耳痛	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	0	0
回転性めまい	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	0	0
眼障害	2 (1.5)	0	2 (1.1)	0	0	0
眼の異常感	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	0	0
ドライアイ	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	0	0
胃腸障害	24 (17.5)	1 (2.3)	25 (3.9)	0	0	0
下腹部痛	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	0	0
上腹部痛	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	0	0
齲歯	3 (2.2)	0	3 (1.7)	0	0	0
下痢	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	0	0
軟便	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	0	0
胃炎	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	0	0
痔核	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	0	0
悪心	13 (9.5)	0	13 (7.2)	1 (4.5)	0	1 (3.2)
唾液腺粘液嚢胞	0	1 (2.3)	1 (0.6)	0	0	0
嘔吐	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (10.2)	3 (7.0)	17 (9.4)	0	0	0
疲労	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	0	0
宿酔	0	1 (2.3)	1 (0.6)	0	0	0
倦怠感	4 (2.9)	0	4 (2.2)	0	0	0
浮腫	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	0	0
末梢性浮腫	5 (3.6)	1 (2.3)	6 (3.3)	0	0	0
乳頭炎	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	0	0
発熱	3 (2.2)	1 (2.3)	4 (2.2)	0	0	0

表 2.7.4-23　部分集団ごと（連続投与期間 80 日以上＋TFI 4 日間／連続投与期間 80 日未満＋TFI 4 日間）の二重盲検投与期の試験治療下で発現した有害事象：器官別大分類及び基本語別（続き）

	Participants Had Continued Treatment Administration of <80 Days with 4-Day TFI(s)			Participants Had Continued Treatment Administration of ≥80 Days with 4-Day TFI		
	Treatment Group			Treatment Group		
器官別大分類 基本語	DSG/EE (N=137)	Placebo (N=43)	Total (N=180)	DSG/EE (N=22)	Placebo (N=9)	Total (N=31)
感染症および寄生虫症	42 (30.7)	13 (30.2)	55 (30.6)	5 (22.7)	2 (22.2)	7 (22.6)
気管支炎	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	0	0
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (0.7)	1 (2.3)	2 (1.1)	1 (4.5)	0	1 (3.2)
コロナウイルス感染	1 (0.7)	2 (4.7)	3 (1.7)	0	0	0
感染性皮膚炎	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	0	0
毛包炎	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	0	0
胃腸炎	3 (2.2)	2 (4.7)	5 (2.8)	1 (4.5)	1 (11.1)	2 (6.5)
ヘリコバクター性胃炎	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	0	0
帯状疱疹	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	0	0
インフルエンザ	6 (4.4)	1 (2.3)	7 (3.9)	2 (9.1)	0	2 (6.5)
上咽頭炎	23 (16.8)	6 (14.0)	29 (16.1)	1 (4.5)	0	1 (3.2)
ノロウイルス感染	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	0	0
爪囲炎	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	1 (11.1)	1 (3.2)
歯周炎	0	0	0	1 (4.5)	0	1 (3.2)
咽頭炎	1 (0.7)	1 (2.3)	2 (1.1)	0	0	0
歯髄炎	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	0	0
副鼻腔炎	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	0	0
レンサ球菌感染	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	0	0
扁桃炎	2 (1.5)	0	2 (1.1)	0	0	0
尿路感染	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	0	0
膣感染	0	1 (2.3)	1 (0.6)	0	0	0
外陰部膣カンジダ症	0	1 (2.3)	1 (0.6)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	0	0
処置による疼痛	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (3.2)
食欲亢進	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (3.2)
筋骨格系および結合組織障害	4 (2.9)	0	4 (2.2)	0	0	0
背部痛	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	0	0
大腿骨寛骨臼インピンジメント	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	0	0
頚部痛	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	0	0
腱炎	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	0	0
神経系障害	16 (11.7)	1 (2.3)	17 (9.4)	0	0	0
浮動性めまい	2 (1.5)	0	2 (1.1)	0	0	0

表 2.7.4-23　部分集団ごと（連続投与期間 80 日以上＋TFI 4 日間／連続投与期間 80 日未満＋TFI 4 日間）の二重盲検投与期の試験治療下で発現した有害事象：器官別大分類及び基本語別（続き）

	Participants Had Continued Treatment Administration of <80 Days with 4-Day TFI(s)			Participants Had Continued Treatment Administration of ≥80 Days with 4-Day TFI		
	Treatment Group			Treatment Group		
器官別大分類 基本語	DSG/EE (N=137)	Placebo (N=43)	Total (N=180)	DSG/EE (N=22)	Placebo (N=9)	Total (N=31)
頭痛	8 (5.8)	1 (2.3)	9 (5.0)	0	0	0
感覚鈍麻	2 (1.5)	0	2 (1.1)	0	0	0
片頭痛	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	0	0
傾眠	3 (2.2)	0	3 (1.7)	0	0	0
精神障害	5 (3.6)	1 (2.3)	6 (3.3)	0	0	0
抑うつ気分	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	0	0
うつ病	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	0	0
気分の落ち込み	2 (1.5)	1 (2.3)	3 (1.7)	0	0	0
気分変化	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	0	0
腎および尿路障害	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	0	0
緊張性膀胱	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	0	0
生殖系および乳房障害	58 (42.3)	5 (11.6)	63 (35.0)	13 (59.1)	1 (11.1)	14 (45.2)
異常子宮出血	2 (1.5)	0	2 (1.1)	0	0	0
乳房不快感	5 (3.6)	0	5 (2.8)	1 (4.5)	0	1 (3.2)
乳房腫脹	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	0	0
乳房圧痛	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	0	0
月経困難症	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	0	0
重度月経出血	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	0	0
月経中間期出血	50 (36.5)	5 (11.6)	55 (30.6)	13 (59.1)	1 (11.1)	14 (45.2)
骨盤痛	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	0	0
子宮出血	2 (1.5)	0	2 (1.1)	0	0	0
外陰腟そう痒症	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (2.2)	1 (2.3)	4 (2.2)	0	0	0
アレルギー性気管支炎	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	0	0
咳嗽	2 (1.5)	1 (2.3)	3 (1.7)	0	0	0
声帯の炎症	0	0	0	1 (4.5)	0	1 (3.2)
皮膚および皮下組織障害	3 (2.2)	1 (2.3)	4 (2.2)	0	0	0
皮膚嚢腫	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	0	0
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	0	0
そう痒症	0	1 (2.3)	1 (0.6)	0	0	0
蕁麻疹	1 (0.7)	0	1 (0.6)	0	0	0
血管障害	1 (0.7)	1 (2.3)	2 (1.1)	0	0	0
高血圧	1 (0.7)	1 (2.3)	2 (1.1)	0	0	0

表 2.7.4-23　部分集団ごと（連続投与期間 80 日以上＋TFI 4 日間／連続投与期間 80 日未満＋TFI 4 日間）の二重盲検投与期の試験治療下で発現した有害事象：器官別大分類及び基本語別（続き）

	Participants Had Continued Treatment Administration of <80 Days with 4-Day TFI(s)			Participants Had Continued Treatment Administration of ≥80 Days with 4-Day TFI		
	Treatment Group			Treatment Group		
器官別大分類 基本語	DSG/EE (N=137)	Placebo (N=43)	Total (N=180)	DSG/EE (N=22)	Placebo (N=9)	Total (N=31)

DSG/EE = desogestrel/ethinylestradiol; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
N= number of participants
Adverse events were coded using MedDRA version 27.0.
Source: [Ref. 5.3.5.1: SAFETY-SUBGROUP: Table 2.2]

2.7.4.2.1.12　二重盲検投与期の部分集団解析：予定された TFI が1回以下、2回、3回

安全性の要約

DBTP について、本剤群では TFI の数が多いほど TEAE の発現割合が低下する傾向であった。主に月経中間期出血の発現割合が低下したためであり、予定された TFI が1回以下、2回、3回の被験者で月経中間期出血の発現割合はそれぞれ50.0%、40.4%及び17.6%であった[表2.7.4-24]、[表2.7.4-25]。

表 2.7.4-24　　部分集団ごと（Day 84 までの TFI が 1 回以下／2 回／3 回）の二重盲検投与期中の有害事象の概要

	Participants with ≤1 scheduled TFI			Participants with 2 scheduled TFIs			Participants with 3 scheduled TFIs		
Characteristics	**DSG/EE (N=68)**	**Placebo (N=27)**	**Total (N=95)**	**DSG/EE (N=57)**	**Placebo (N=4)**	**Total (N=61)**	**DSG/EE (N=34)**	**Placebo (N=21)**	**Total (N=55)**
Number of Participants with at Least One:									
Adverse Event n (%)	57 (83.8)	11 (40.7)	68 (71.6)	44 (77.2)	2 (50.0)	46 (75.4)	25 (73.5)	14 (66.7)	39 (70.9)
TEAE During Double-Blind Treatment Period n (%)	57 (83.8)	11 (40.7)	68 (71.6)	42 (73.7)	2 (50.0)	44 (72.1)	22 (64.7)	13 (61.9)	35 (63.6)
Serious TEAE During Double-Blind Treatment Period n (%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Severe TEAE During Double-Blind Treatment Period n (%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
TEAE of Special Interest During Double-Blind Treatment Period n (%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Drug-Related TEAE During Double-Blind Treatment Period n (%)	45 (66.2)	3 (11.1)	48 (50.5)	30 (52.6)	2 (50.0)	32 (52.5)	9 (26.5)	4 (19.0)	13 (23.6)
TEAE Leading to Discontinuation of Study Treatment During Double-Blind Treatment Period n (%)	1 (1.5)	1 (3.7)	2 (2.1)	0	0	0	0	0	0

DSG/EE = desogestrel/ethinylestradiol; TEAE = Treatment-Emergent Adverse Event

N= number of participants

Double-Blind Treatment Period is defined from the first dose of study treatment to the day before Switch Day. Percentages are based on the number of participants in each subgroup.

Source: [Ref. 5.3.5.1: SAFETY-SUBGROUP: Table 4.1]

表 2.7.4-25　部分集団ごと（休薬期間の回数別）（SAF）の二重盲検投与期中の試験治療下で発現した有害事象：器官別大分類及び基本語別

	Participants with ≤ 1 scheduled TFI			Participants with 2 scheduled TFIs			Participants with 3 scheduled TFIs		
	Treatment Group			Treatment Group			Treatment Group		
器官別大分類 基本語	DSG/EE (N=68)	Placebo (N=27)	Total (N=95)	DSG/EE (N=57)	Placebo (N=4)	Total (N=61)	DSG/EE (N=34)	Placebo (N=21)	Total (N=55)
Participants With at Least One Treatment-Emergent Adverse Event During Double-Blind Treatment Period n(%)	57 (83.8)	11 (40.7)	68 (71.6)	42 (73.7)	2 (50.0)	44 (72.1)	22 (64.7)	13 (61.9)	35 (63.6)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.6)	0	0	0
リンパ節症	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.6)	0	0	0
耳および迷路障害	1 (1.5)	0	1 (1.1)	1 (1.8)	0	1 (1.6)	0	0	0
耳不快感	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.6)	0	0	0
耳痛	1 (1.5)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
回転性めまい	1 (1.5)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
眼障害	1 (1.5)	0	1 (1.1)	1 (1.8)	0	1 (1.6)	0	0	0
眼の異常感	1 (1.5)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
ドライアイ	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.6)	0	0	0
胃腸障害	12 (17.6)	0	12 (12.6)	8 (14.0)	0	8 (13.1)	5 (14.7)	1 (4.8)	6 (10.9)
下腹部痛	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.6)	0	0	0
上腹部痛	1 (1.5)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
齲歯	0	0	0	2 (3.5)	0	2 (3.3)	1 (2.9)	0	1 (1.8)
下痢	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.6)	0	0	0
軟便	1 (1.5)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
胃炎	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (1.8)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (1.8)
痔核	1 (1.5)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
悪心	9 (13.2)	0	9 (9.5)	3 (5.3)	0	3 (4.9)	2 (5.9)	0	2 (3.6)
唾液腺粘液嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	1 (1.8)
嘔吐	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.6)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (8.8)	1 (3.7)	7 (7.4)	4 (7.0)	1 (25.0)	5 (8.2)	4 (11.8)	1 (4.8)	5 (9.1)
疲労	1 (1.5)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
宿酔	0	1 (3.7)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
倦怠感	2 (2.9)	0	2 (2.1)	0	0	0	2 (5.9)	0	2 (3.6)
浮腫	1 (1.5)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	1 (1.5)	0	1 (1.1)	3 (5.3)	1 (25.0)	4 (6.6)	1 (2.9)	0	1 (1.8)
乳頭炎	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (1.8)
発熱	2 (2.9)	0	2 (2.1)	1 (1.8)	0	1 (1.6)	0	1 (4.8)	1 (1.8)

表 2.7.4-25　部分集団ごと（休薬期間の回数別）（SAF）の二重盲検投与期中の試験治療下で発現した有害事象：器官別大分類及び基本語別（続き）

	Participants with ≤ 1 scheduled TFI			Participants with 2 scheduled TFIs			Participants with 3 scheduled TFIs		
	Treatment Group			Treatment Group			Treatment Group		
器官別大分類 基本語	DSG/EE (N=68)	Placebo (N=27)	Total (N=95)	DSG/EE (N=57)	Placebo (N=4)	Total (N=61)	DSG/EE (N=34)	Placebo (N=21)	Total (N=55)
感染症および寄生虫症	19 (27.9)	7 (25.9)	26 (27.4)	19 (33.3)	0	19 (31.1)	9 (26.5)	8 (38.1)	17 (30.9)
気管支炎	1 (1.5)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (1.5)	1 (3.7)	2 (2.1)	1 (1.8)	0	1 (1.6)	0	0	0
コロナウイルス感染	0	2 (7.4)	2 (2.1)	1 (1.8)	0	1 (1.6)	0	0	0
感染性皮膚炎	1 (1.5)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
毛包炎	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (1.8)
胃腸炎	1 (1.5)	2 (7.4)	3 (3.2)	3 (5.3)	0	3 (4.9)	0	1 (4.8)	1 (1.8)
ヘリコバクター性胃炎	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (1.8)
帯状疱疹	1 (1.5)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ	4 (5.9)	0	4 (4.2)	4 (7.0)	0	4 (6.6)	0	1 (4.8)	1 (1.8)
上咽頭炎	11 (16.2)	1 (3.7)	12 (12.6)	8 (14.0)	0	8 (13.1)	5 (14.7)	5 (23.8)	10 (18.2)
ノロウイルス感染	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.6)	0	0	0
爪囲炎	0	1 (3.7)	1 (1.1)	1 (1.8)	0	1 (1.6)	0	0	0
歯周炎	1 (1.5)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
咽頭炎	0	1 (3.7)	1 (1.1)	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (1.8)
歯髄炎	1 (1.5)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.6)	0	0	0
レンサ球菌感染	1 (1.5)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
扁桃炎	1 (1.5)	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (1.8)
尿路感染	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.6)	0	0	0
腟感染	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	1 (1.8)
外陰部腟カンジダ症	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	1 (1.8)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.6)	0	0	0
処置による疼痛	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.6)	0	0	0
代謝および栄養障害	0	1 (3.7)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
食欲亢進	0	1 (3.7)	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (2.9)	0	2 (2.1)	1 (1.8)	0	1 (1.6)	1 (2.9)	0	1 (1.8)
背部痛	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (1.8)
大腿骨寛骨臼インピンジメント	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.6)	0	0	0
頚部痛	1 (1.5)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
腱炎	1 (1.5)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4-25　部分集団ごと（休薬期間の回数別）（SAF）の二重盲検投与期中の試験治療下で発現した有害事象：器官別大分類及び基本語別（続き）

	Participants with ≤ 1 scheduled TFI			Participants with 2 scheduled TFIs			Participants with 3 scheduled TFIs		
	Treatment Group			Treatment Group			Treatment Group		
器官別大分類 基本語	DSG/EE (N=68)	Placebo (N=27)	Total (N=95)	DSG/EE (N=57)	Placebo (N=4)	Total (N=61)	DSG/EE (N=34)	Placebo (N=21)	Total (N=55)
神経系障害	7 (10.3)	0	7 (7.4)	4 (7.0)	0	4 (6.6)	5 (14.7)	1 (4.8)	6 (10.9)
浮動性めまい	1 (1.5)	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (1.8)
頭痛	4 (5.9)	0	4 (4.2)	2 (3.5)	0	2 (3.3)	2 (5.9)	1 (4.8)	3 (5.5)
感覚鈍麻	1 (1.5)	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (1.8)
片頭痛	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (1.8)
傾眠	1 (1.5)	0	1 (1.1)	2 (3.5)	0	2 (3.3)	0	0	0
精神障害	1 (1.5)	0	1 (1.1)	3 (5.3)	0	3 (4.9)	1 (2.9)	1 (4.8)	2 (3.6)
抑うつ気分	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.6)	0	0	0
うつ病	1 (1.5)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
気分の落ち込み	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.6)	1 (2.9)	1 (4.8)	2 (3.6)
気分変化	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.6)	0	0	0
腎および尿路障害	1 (1.5)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
緊張性膀胱	1 (1.5)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	39 (57.4)	2 (7.4)	41 (43.2)	26 (45.6)	1 (25.0)	27 (44.3)	6 (17.6)	3 (14.3)	9 (16.4)
異常子宮出血	2 (2.9)	0	2 (2.1)	0	0	0	0	0	0
乳房不快感	2 (2.9)	0	2 (2.1)	3 (5.3)	0	3 (4.9)	1 (2.9)	0	1 (1.8)
乳房腫脹	1 (1.5)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
乳房圧痛	1 (1.5)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
月経困難症	1 (1.5)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
重度月経出血	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.6)	0	0	0
月経中間期出血	34 (50.0)	2 (7.4)	36 (37.9)	23 (40.4)	1 (25.0)	24 (39.3)	6 (17.6)	3 (14.3)	9 (16.4)
骨盤痛	1 (1.5)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
子宮出血	2 (2.9)	0	2 (2.1)	0	0	0	0	0	0
外陰腟そう痒症	1 (1.5)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (4.4)	0	3 (3.2)	1 (1.8)	0	1 (1.6)	0	1 (4.8)	1 (1.8)
アレルギー性気管支炎	1 (1.5)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
咳嗽	1 (1.5)	0	1 (1.1)	1 (1.8)	0	1 (1.6)	0	1 (4.8)	1 (1.8)
声帯の炎症	1 (1.5)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (1.5)	0	1 (1.1)	1 (1.8)	0	1 (1.6)	1 (2.9)	1 (4.8)	2 (3.6)
皮膚嚢腫	1 (1.5)	0	1 (1.1)	0	0	0	0	0	0
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.6)	0	0	0
そう痒症	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.8)	1 (1.8)
蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	1 (2.9)	0	1 (1.8)

表 2.7.4-25　部分集団ごと（休薬期間の回数別）（SAF）の二重盲検投与期中の試験治療下で発現した有害事象：器官別大分類及び基本語別（続き）

	Participants with ≤ 1 scheduled TFI			Participants with 2 scheduled TFIs			Participants with 3 scheduled TFIs		
	Treatment Group			Treatment Group			Treatment Group		
器官別大分類 基本語	DSG/EE (N=68)	Placebo (N=27)	Total (N=95)	DSG/EE (N=57)	Placebo (N=4)	Total (N=61)	DSG/EE (N=34)	Placebo (N=21)	Total (N=55)
血管障害	0	1 (3.7)	1 (1.1)	1 (1.8)	0	1 (1.6)	0	0	0
高血圧	0	1 (3.7)	1 (1.1)	1 (1.8)	0	1 (1.6)	0	0	0

DSG/EE = desogestrel/ethinylestradiol; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
Double-Blind Treatment Period is defined from the first dose of study treatment to the day before Switch Day.
Percentages are based on the number of participants in each subgroup.
Adverse events are coded using MedDRA version 27.0.
Source: [Ref. 5.3.5.1: SAFETY-SUBGROUP: Table 4.2]

2.7.4.3　臨床検査値の評価

2.7.4.3.1　血液学的検査

2.7.4.3.1.1　OG8276A-301試験（二重盲検投与期）

血液学的検査の測定値とベースラインから各来院時までの変化を要約し、[資料5.3.5.1: P301V01OG8276A: 表 14.3.2.1.1]に示す。

血液学パラメータの基準範囲外の値に顕著な傾向は認められず、臨床的に重要な値もなかった[資料5.3.5.1: P301V01OG8276A: 12.3.2.1.1 項]。

2.7.4.3.1.2　OG8276A-301試験（実薬投与期）

血液学的検査の測定値とベースラインから各来院時までの変化を要約し、[資料5.3.5.1：P301OG8276A：表 14.3.2.2.1]に示す。

臨床的に重要な血液学的所見である貧血が1件、本剤群の1例に TEAE として報告され、本被験者の6ヵ月目来院時のヘモグロビン値は88 g/L（正常範囲：116～162 g/L）であった（ベースライン時は126 g/L）。クエン酸鉄ナトリウムの投与により、ヘモグロビンは試験終了時来院までに126 g/Lに回復した。ヘモグロビン減少は、Day 197に「鉄欠乏性貧血」の TEAE として報告された。本事象は軽度で重篤ではなく、治験薬と関連している可能性があると評価された。

血液学パラメータの基準範囲外の値に顕著な傾向は認められず、上記の貧血症例以外に臨床的に重要な値もなかった。

2.7.4.3.2　生化学検査

2.7.4.3.2.1　OG8276A-301試験（二重盲検投与期）

生化学検査の測定値とベースラインから各来院時までの変化を要約し、[資料5.3.5.1: P301V01OG8276A: 表 14.3.2.1.2]に示す。

生化学パラメータに顕著な傾向や臨床的に重要な変化は認められなかった。本試験の DBTP では、生化学パラメータの異常に関連する TEAE や、薬物性肝細胞障害を示唆する TEAE の報告はなかった[資料5.3.5.1: P301V01OG8276A: 12.3.2.1.2 項]。

2.7.4.3.2.2　OG8276A-301試験（実薬投与期）

生化学検査の測定値とベースラインから各来院時までの変化を要約し、[資料5.3.5.1：P301OG8276A：表 14.3.2.2.2]に示す。

実薬投与期に非重篤な TEAE として報告された臨床的に重要な肝機能異常が本剤群のみで認められ、6例に計8件の事象が認められた。「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」が2例、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」が2例、「肝酵素上昇」が2例、「肝機能異常」が2例で報告された[資料5.3.5.1：P301OG8276A：表 14.3.1.2.2.1]。2例にアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の増加が認められ、これらは治験担当医師により軽度であり治験薬と関連があると判定された。いずれの症例も増加は正常値上

限の3倍（3xULN）未満であった。1例で、ALT が ULN の3倍、AST が ULN の3倍未満と報告され、アルカリホスファターゼ（ALP）の上昇を伴っていた。これらの事象は治験担当医師により軽度であり治験薬と関連がないと判定された。

3例で ULN の3倍を超える ALT 及び AST の上昇が報告された。

被験者[redacted]は3[redacted]歳のアジア人女性で、本剤群に無作為化された。本被験者には「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」及び「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」の事象が発現した。治験担当医師はこれらの事象を、程度は中等度で、重篤ではなく、治験薬と関連ありと判定した。被験者がその後の追跡調査を拒否したため、この事象の転帰は回復／消失していないと報告された。しかし、本被験者は臨床経過を追跡するために消化器専門医に紹介された。詳細は被験者の叙述[資料5.3.5.1: P301V01OG8276A: 16.2.7.1 項]に記載する。

被験者[redacted]は、3[redacted]歳のアジア人女性で、本剤群に無作為化された。本被験者には「肝機能異常」の事象が発現した。治験担当医師は本事象を、程度は中等度で、重篤ではなく、治験薬と関連している可能性があると判定した。本事象により治験薬の投与が中止された。本被験者は消化器専門医の診察を紹介されたが拒否した。その後、本被験者は追跡調査を拒否し、同意を撤回した。被験者がその後の追跡調査を拒否したため、「肝機能異常」の事象の転帰は回復／消失していないと報告された。詳細は被験者の叙述[資料5.3.5.1: P301V01OG8276A: 16.2.7.1 項]に記載する。

被験者[redacted]は4[redacted]歳のアジア人女性で、 Day 1* に本剤群に無作為化された。本被験者には「肝機能異常」の事象が発現した。本被験者は脂肪肝の既往歴を報告した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（治験薬投与 Day 183）に ALT 値及び AST 値の上昇が認められた。肝機能関連の検査では、 Day 265* に ALT が ULN の12.5倍、AST が ULN の9.4倍となる傾向がみられ、ピークに達した。治験薬の最終投与日は Day 257* であった。本被験者は終始無症状であり、総ビリルビンは正常であった。本被験者は、ベースライン時の脂肪肝の既往以外の、最近のアルコール摂取、併用薬、又は肝疾患の既往は否定した。消化器専門医に紹介され、ウイルス性肝炎の血清学的検査は陰性であった。治験担当医師は本事象を、重篤ではなく、程度は軽度で、治験薬と関連している可能性があると判定した。医師の判断により治験薬は中止された。試験終了時来院の時点で「肝機能異常」の事象の転帰は回復／消失していないと報告されたが、治験担当医師は回復を確認するため、試験終了後に肝機能検査値の推移を追跡した。本試験の実薬投与期中に薬剤誘発性の症候性肝細胞障害は報告されなかった。生化学的パラメータの基準範囲外の値に顕著な傾向は認められず、上記以外に臨床的に重要な値もなかった。

2.7.4.3.3　尿検査

2.7.4.3.3.1　OG8276A-301試験（二重盲検投与期）

尿定量検査の測定値とベースラインから各来院時までの変化を要約し、[資料5.3.5.1: P301V01OG8276A: 表 14.3.2.1.3]に示す。

尿検査で臨床的に意味のある異常は認められなかった[資料5.3.5.1: P301V01OG8276A: 12.3.2.1.3 項]。

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.4.3.3.2　　OG8276A-301試験（実薬投与期）

尿定量検査の測定値とベースラインから各来院時までの変化を要約し、[資料5.3.5.1: P301OG8276A: 表 14.3.2.2.3]に示す。

尿の臨床検査値に異常が認められた被験者はほとんどおらず、1件のみがTEAEとして臨床的に重要と報告された。「血尿」が本剤群の1例で報告され、軽度で、重篤ではなく、治験薬と関連なしと評価された[資料5.3.5.1: P301OG8276A: 表 14.3.1.2.2.1]。

2.7.4.3.4　　有害事象として報告された臨床検査値

2.7.4.3.4.1　　OG8276A-301試験（二重盲検投与期）

臨床検査に関連するAEが報告された被験者はいなかった[資料5.3.5.1: P301V01OG8276A: 12.3.2項]。

2.7.4.3.4.2　　OG8276A-301試験、（実薬投与期）

合計7例（3.3%、本剤群のみ）に、実薬投与期中に臨床検査に関連するAEが発現した。このうち3例（1.4%）のAE［アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、肝酵素上昇、及び体重増加］は、治験薬と関連ありと判定された[資料5.3.5.1: P301OG8276A: 表 14.3.1.2.6]。

2.7.4.3.5　　OG8276A-101試験（食事の影響を評価した試験）

生化学、血液学、尿検査又はその他の臨床検査パラメータに顕著な変化は認められなかった[資料5.3.1.1: P101: 5.3.4 項]。

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　OG8276A-301試験（二重盲検投与期）

DBTP 中のバイタルサインと体重の顕著な異常値を[資料5.3.5.1: P301:　表　14.3.3.2.1]に要約する。

顕著な異常値は本剤群で2件認められたが、いずれも AE と報告すべき臨床的重要性はなかった。

本剤群とプラセボ群でそれぞれ1例に高血圧の TEAE が報告された[表2.7.4-17]。本剤群における高血圧 TEAE は軽度で、治験薬との関連は不明、プラセボ群における高血圧 TEAE は中等度で、治験薬とは関連なしと報告された[資料5.3.5.1: P301V01OG8276A:　表　14.3.1.1.4]。

全体として、バイタルサイン測定値（収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数）や体重及び BMI の平均変化に、顕著な差は認められなかった[資料5.3.5.1: P301V01OG8276A:　表　14.3.3.1.1、表　14.3.3.2.1]。

2.7.4.4.1.1　安全性に関連するその他の所見

本試験では、安全性に関連するその他の所見に関する情報は収集していない。

2.7.4.4.2　OG8276A-301試験（実薬投与期）

実薬投与期中のバイタルサインと体重の顕著な異常値を[資料5.3.5.1: P301OG8276A:　表　14.3.3.2.2]に要約する。

いずれの群でも顕著な異常値を示した被験者はほとんどいなかった。実薬投与期中に TEAE として報告された臨床的に重要なバイタルサイン及び体重の異常値は以下のとおりであった。3例（1.9%）に報告された「高血圧」（すべて程度は軽度で、1例は治験担当医師により治験薬と関連ありと判定された）及び3例（1.9%）に報告された「体重増加」（2例は程度が軽度で治験薬と関連なしと判定され、1例は程度が中等度で治験薬と関連ありと判定された）。これらの結果は、本剤で既知の安全性プロファイルと一致していた[資料5.3.5.1: P301OG8276A:　表　14.3.1.2.2.1]。全体で、体重及び BMI を含めたバイタルサイン測定値（収縮期及び拡張期血圧、脈拍数）のベースラインからの平均変化量に顕著な差は認められなかった[資料5.3.5.1: P301OG8276A:　表　14.3.3.1.2]。

2.7.4.4.3　OG8276A-101試験（食事の影響を評価した試験）

被験者の身体検査について臨床的に重要な所見は報告されなかった。バイタルサインはベースラインでは正常であり、投与期中、被験者間で意味のある差は認められなかった[資料5.3.1.1: P101: 5.3.5　項]。

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

被験者を月経困難症の種類（原発性月経困難症と続発性月経困難症）別に評価した[2.7.4.2.1.10 項]。

2.7.4.5.2　　外因性要因

外因性要因として、柔軟な投与レジメンについて、連続投与期間80日未満＋TFI 4日間の被験者と連続投与期間80日以上＋TFI 4日間[2.7.4.2.1.11 項]、及び TFI の回数[2.7.4.2.1.12 項]別に解析した。

2.7.4.5.3　　薬物相互作用

本剤の薬物相互作用ついては、以下に記述したこれまでに得られている情報に基づき、薬物相互作用に関する試験を実施していない。

ミクロソーム酵素、特にチトクロム P450（CYP）酵素を誘導する医薬品や植物性製品との間で相互作用が生じる可能性があり、本剤のクリアランスが促進されて性ホルモンの血漿中濃度が低下し、本剤の効果が低下するおそれがある。こうした医薬品にはフェニトイン、フェノバルビタール、プリミドン、ボセンタン、カルバマゼピン、リファンピシンが含まれ、また、オクスカルバゼピン、トピラマート、felbamate、グリセオフルビン、一部のヒト免疫不全ウイルス（HIV）プロテアーゼ阻害薬（リトナビルなど）、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬（エファビレンツなど）、及び植物性製品であるセイヨウオトギリソウ含有製品などがある。

種々の HIV プロテアーゼ阻害薬（nelfinavir など）と非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬（ネビラピンなど）の併用、及び／又は C 型肝炎ウイルス（HCV）治療薬（boceprevir、テラプレビルなど）と本剤を併用すると、プロゲスチン（DSG の活性代謝物であるエトノゲストレルなど）又はエストロゲンの血漿中濃度が上昇又は低下する可能性がある。この変化により臨床的に意味のある作用が生じる場合もある。

強力な CYP3A4阻害薬（ケトコナゾール、イトラコナゾール、クラリスロマイシン）、又は中等度の CYP3A4阻害薬（フルコナゾール、ジルチアゼム、エリスロマイシン）と併用すると、エストロゲン、又はプロゲスチン（DSG の活性代謝物であるエトノゲストレルなど）の血清中濃度が上昇する可能性がある。

本剤などの経口避妊薬がその他の医薬品の代謝に影響を及ぼし、血漿中及び組織中濃度が上昇（シクロスポリンなど）又は低下（ラモトリギンなど）する可能性がある。

2.7.4.5.4　　妊娠及び授乳時の使用

OG8276A-301試験で妊娠の報告はなかった。本試験では授乳中の本剤投与の安全性は評価しておらず、授乳中の女性に本剤を投与したときの情報は得られていない。

本剤は妊娠中の投与は禁忌である。本剤服用中に妊娠が確認された場合には投与を中止しなけ

ればならない。しかし、多くの疫学研究では、妊娠前に OC 配合剤を服用していた女性から生まれた子の先天性異常のリスクが高まるリスクはないとされており、妊娠初期に気づかずに OC 配合剤を服用していた場合でも催奇形性は報告されていない。

また、OC 配合剤は母乳の量を減少させ、その組成を変える可能性があるため、授乳に影響を及ぼす場合がある。したがって、完全に断乳するまでは一般的に OC 配合剤の投与は推奨されない。避妊用ステロイド及び／又はその代謝物が母乳に少量移行する場合があるが、これが乳児の健康に悪影響を及ぼすというエビデンスはない。

2.7.4.5.5　過量投与

OG8276A-301試験では過量投与の AE の報告はなかった。過量投与した場合、悪心、嘔吐及びわずかな膣出血などの症状が生じる可能性がある。

2.7.4.5.6　薬物乱用

本剤の薬物乱用や依存の可能性についての特性は確認されていない。作用機序に基づくと、薬物乱用のおそれはなく、誤用や乱用を示す兆候も認められていない。

2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象

臨床開発プログラムの集積データでは、本剤中止後の離脱症状や反跳現象の可能性を示唆する安全性シグナルは特定されていない。

2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は認知機能の低下

臨床開発プログラムの集積データでは、本剤が自動車運転又は機械操作に及ぼす影響、あるいは認知機能の低下を示唆する安全性シグナルは特定されていない。

2.7.4.6　　市販後データ

2.7.4.6.1　　海外データ

海外では、本剤は当初 NV Organon により OC として開発され、1986年に英国で初めて販売された。現在は日本を除く50ヵ国を超える国々で販売され、使用されている。現在の含有量の製剤は、21日又は28日周期の固定レジメンで販売されている。本剤の避妊効果、月経周期の調節及び安全性は、広範な臨床試験及び市販後経験から確立されている。1986年2月11日～2025年9月30日の累積報告期間中に、全世界で50億を超える本剤の月経周期シートが販売された。

本剤の市販後データは総合的に解析され、最新の定期的安全性最新報告（PSUR）で報告されている（報告期間は2024年10月1日～2025年9月30日）。避妊を適応症とする本 PSUR における安全性検討事項の要約は、以下のとおりである：

重要な特定されたリスク	• 意図しない妊娠 • 動脈血栓症事象 • 静脈血栓症事象
重要な潜在的リスク	• 乳癌
不足情報	• 18 歳未満の女性の投与

本 PSUR 期間における海外の市販後安全性評価では、本剤に関する新たな安全性検討事項は認められなかった。

2.7.4.6.2　　日本におけるデータ

日本においては、本剤を月経困難症治療薬として柔軟な延長投与レジメンで使用することとして製造販売承認申請を行うが、月経困難症に対するこの使用は他の国／地域ではまだ承認されていない。日本では柔軟な延長投与レジメンで使用した市販後データは得られていない。

日本では、DSG/EE 150/30配合錠が実薬24錠とプラセボ4錠の固定レジメン（合計28錠）、又は実薬21錠の固定レジメンで避妊を適応症として市販されている。これらの実薬は、OG8276A-301試験において、柔軟な延長投与レジメンで使用されている治験薬と、含まれる有効成分は同じである。日本では1999年の市販開始後から2025年9月30日までに、2億3600万投与周期超に相当する DSG/EE 150/30が販売されている。日本ではこの累積期間中に7,105例から12,786件の AE が報告されており、そのうち381例から報告された508件は重篤であった[1]。

主な重篤な AE（10件以上の事象が報告された AE）は、深部静脈血栓症（57件）、肺塞栓症（56件）、血栓症（30件）、脳梗塞（21件）、未承認の適応に対する製品使用（18件）、頭痛（13件）、流産（11件）、虫垂炎（10件）及び月経中間期出血（10件）である。

日本では1999年の承認から2025年までの累積期間に、7件の致死的症例が報告され、そのうち4

[1] 日本の医療関係者及び消費者から入手した市販後（自発的及び非介入的）情報源からの症例について、当社のグローバルファーマコビジランスデータベースから、2025 年 9 月 30 日までに累積された AE を検索した。

例は死因不明、3例は致死的な肺塞栓症であった。

重要な特定されたリスク

避妊を適応症とした本剤について、重要な特定されたリスクは、意図しない妊娠（月経困難症の適応症には関連がない）、動脈血栓症事象及び静脈血栓症事象である。オルガノン株式会社のグローバル安全性監視データベースにおいて、販売開始から2025年9月30日までに日本の医療関係者と消費者からの自発報告及び非介入報告として累積した AE の有効な症例を ICH 国際医薬用語集（MedDRA v.28.0）の「塞栓および血栓 MedDRA 標準検索式（SMQ）」（広域検索）で PT 別に検索した。この結果、204症例から268件の AE が特定され、そのうちの245件が重篤な AE と考えられた。致死的な症例として4例が報告された（上記のように3例は致死的な肺塞栓症）。高頻度に報告された血栓事象に関連する SAE（5件以上）は以下のとおりである。

表 2.7.4-26　血栓事象：日本で DSG/EE 150/30 に関して 2025 年 9 月 30 日までに累積された市販後データ

Preferred Term	Number of Cases	Number of Events
深部静脈血栓症	57	57
肺塞栓症	56	56
血栓症	30	30
脳梗塞	20	21
大脳静脈洞血栓症	8	9
大脳静脈血栓症	7	7
末梢静脈血栓症	7	7
肺動脈血栓症	7	7

Note: Most commonly reported (≥5 events) serious adverse events reported in Japan market cumulative to 30-SEP-2025 for DSG/EE 150/30 for indication of contraception

日本における血栓症関連 AE の2025年9月30日までの累積報告頻度は、10,000女性年あたり0.15件と推定された[表2.7.4-27]。

表 2.7.4-27　血栓症関連有害事象の推定報告頻度：日本で DSG/EE 150/30 に関して 2025 年 9 月 30 日までに累積された市販後データ

Total sales (cycle packs)	Woman-years[1]	Reported thrombotic events in post-marketing	Estimated cumulative frequency of reports (per 10,000 woman-years)
236,524,960	18,194,228	268	0.15

[1] 13 cycles are considered 1 woman year of treatment (WY = Cycles / 13).

全体として、日本では血栓関連事象の報告はまれであり、ホルモン避妊薬を投与している患者に発現している事象と一致している。現在の DSG/EE 製剤の添付文書には、心筋梗塞、脳卒中、深部静脈血栓症及び肺塞栓症などの動脈及び静脈血栓症又は血栓塞栓症のリスクが上昇すると注意喚起されており、日本で報告された事象はこれらの注意喚起と一致している。上記のデータは新たな安全性シグナルを示していない。

重要な潜在的リスク

避妊を適応症とした DSG/EE 製剤において、乳癌が重要な潜在的リスクとされている。オルガノン株式会社のグローバル安全性監視データベースについて、販売開始から2025年9月30日までに日本の医療関係者と消費者からの市販後報告（自発報告及び観察研究報告）として累積した AE の有効な症例を MedDRA v.28.0の「悪性乳房腫瘍（SMQ）」（広域検索）で PT 別に検索した。

その結果、2例から以下の2件の SAE の報告が確認された：

- 文献報告：リンパ節陽性子宮内膜症の既往がある39歳の女性。本症例は2009年2月にマー

ベロン21の使用を開始し、2009年7月に左の浸潤性乳管癌と診断され、化学療法と放射線療法を受けた。併用薬は報告されていない。報告した医師は、マーベロンとの因果関係を不明／評価不能と判定した。本事象の転帰は報告されていない。

- 1症例は情報が不十分で適切に評価できない

総合すると、日本で報告された乳癌関連事象は、現在の DSG/EE 製剤の添付文書における注意喚起（ホルモン避妊配合剤の投与により乳癌のリスクが上昇する可能性を示唆する報告がある、という内容）と一致しているが、因果関係は確認されておらず、これらのデータは新たな安全性シグナルを示していない。

2.7.4.7　　全体的な結論

OG8276A-301試験の実薬投与期に収集された安全性データは、日本及び世界での広範囲な DSG/EE 製剤の市販後データ収集により確立されている良好な安全性プロファイルと一致している。

本実薬投与期中、全被験者（この期間にはいずれの被験者もプラセボ投与を受けなかった）について：

- 本剤は忍容性が良好であり、他の低用量エストロゲン-プロゲスチン（LEP）製剤及び DSG/EE 150/30を含む既知の OC と同様の安全性プロファイルを示した。
- 2例に静脈血栓塞栓症の AESI（LEP 及び OC に関して十分に特性評価されている既知のリスク）が発現した。
- OG8276A-301試験及び OG8276A-101試験において新たな安全性検討事項は認められなかった。

2.7.4.8　　付録 1

表 2.7.4-28　補助的な試験における安全性の要約

試験	安全性の要約
RM-9010 日本、第 I 相 （DSG/EE 150/20）	有害事象（AE）として乳房痛と悪心が発現したが、これらの事象のために試験参加を中止した被験者はいなかった。また、不正出血が単回投与パートと反復投与パートで 1 例ずつ、及び薬力学パートで 4 例に発現した。DSG/EE 150/20 の投与により他の検査パラメータに変動があった症例が数例報告されたが、いずれも臨床的に重要ではなかった。
RM-9152 日本、第 III 相 （DSG/EE 150/20）	AE は各投与周期及び試験期間全体で認められた。試験期間全体で高頻度に報告された AE は頭痛［23 例（23.0%）］、悪心［21 例（21.0%）］、乳房痛［17 例（17.0%）］及び不正出血［9 例（9.0%）］であった。臨床検査値の変動に関連して報告された AE は「肝機能障害」及び「脂質代謝異常」であり、それぞれ 1 例（1.0%）に発現した。さらに、治験薬投与中に性ホルモン結合グロブリン（SHBG）、セルロプラスミン及びサイロキシン結合グロブリン（TBG）の増加が報告され、エストラジオール及びプロゲステロンは低濃度に維持されていた。被験者のバイタルサインは、治験薬の投与前後で問題となる変化は認められなかった。
RM-9151 日本、第 III 相 （DSG/EE 150/20）	AE は試験期間全体で認められた。高頻度に報告さられた AE は悪心［53 例（22.2%）］、頭痛［42 例（17.6%）］、乳房痛［34 例（14.2%）］及び不正出血［28 例（11.7%）］であった。臨床検査値の変動に関連して報告された AE はインスリン値上昇［3 例（1.3%）］及びトリグリセリド増加［2 例（0.8%）］であった。さらに、治験薬投与中に SHBG、セルロプラスミン、TBG の増加が報告され、エストラジオール及びプロゲステロンは低濃度に維持されていた。被験者のバイタルサインは、治験薬の投与前後で問題となる変化は認められなかった。
SDGRR 2727 欧州、第 III 相 （DSG/EE 150/20）	副作用の発現、性質及び程度に予期せぬ所見は認められなかった。悪心、頭痛、神経過敏、うつ病、及び乳房圧痛などの主訴の頻度も非常に低かった。血圧への影響は認められなかったが、体重のわずかな増加が認められた。試験参加の中止率は低く、1 年目に試験参加を中止した被験者は 19.9%であった。その後、全体的な試験参加の中止率は有意に低下し、2 年目は 5.3%、3 年目は 1.8%、4 年目は 0.7%であった。
SDGRR 2667 経口避妊薬の比較	主訴の頻度及び程度は予想されたアウトカムと一致していた。悪心、頭痛、神経過敏、うつ病、及び乳房圧痛などの主訴の発現割合は低かった。中止の医学的理由（非重篤）は、不正出血（875 例中 5.2%）、頭痛（243 例中 1.8%）、体重増加（157 例中 1.1%）、悪心（125 例中 0.9%）、うつ病（77 例中 0.6%）、乳房圧痛（69 例中 0.5%）、及び性欲減退（70 例中 0.5%）であった。DSG/EE に伴う高血圧の発現率は 1000 人-年あたり 4.2 であり、報告されている 1000 人-年あたり 10 よりも低かった。DSG/EE に伴う深部静脈血栓症の発現率は 1000 人-年あたり 0.4 であり、観察試験で得られた全般的な静脈血栓塞栓症事象の発現率と比較する必要がある。

2.7.4.9　　付録 2

DBTP 中の膣出血に関連する TEAE の要約を、PT 別及び事象の重症度別に[表2.7.4-29]に、全体 PT 及び TFI の回数別に発現割合及び出血日数を[表2.7.4-30]に示す。各 TEAE の出血の程度（例：点状出血、通常の月経量など）に関する情報は収集されなかった。

[表2.7.4-29]に示すように、DBTP における膣出血に関連するすべての AE は性質上軽度と考えられ、すべて治験薬と関連していると判断された。この期間中、膣出血に関連する AE による投与中止はなかった。

[表2.7.4-30]は、本剤投与開始時の膣出血の発現割合の増加を示し、その後、連続する TFI ごとに出血 AE の発現割合及び出血日数が減少する傾向があることを示している。また、[表2.7.4-31]は、本剤投与初期に膣出血に関連する AE の発現率が一時的に増加し、その後時間の経過とともにこれらの事象の発現率が減少することを示している。この傾向は、文献に記載されている延長 LEP レジメンの出血パターンと一致している(27), (28)。AE データセット及び被験者の電子日誌に記録された出血記録の両方からのデータを[表2.7.4-31]にまとめた。両方のデータソースからの出血記録による統計解析の一貫性を確保するため、開始日／終了日が不明な AE（4例）及び電子日誌記録の最終日以降に開始した AE（20例）は表2.7.4-31の計算から除外した。この完全症例解析（complete-case analysis）で除外された AE は全体の5%未満であるため、欠測データによるバイアスに関する重大な懸念は生じないと考えられる。

表 2.7.4-29　膣出血に関連する試験治療下で発現した有害事象の要約：基本語別（安全性解析対象集団）

	Treatment Group		
AE 基本語	DSG/EE (N=159)	Placebo (N=52)	Total (N=211)
異常子宮出血 n (%)	2 (1.3)	0 (0)	2 (0.9)
Mild	2 (100)	0 (0)	2 (100)
Moderate	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Severe	0 (0)	0 (0)	0 (0)
重度月経出血 n (%)	1 (0.6)	0 (0)	1 (0.5)
Mild	1 (100)	0 (0)	1 (100)
Moderate	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Severe	0 (0)	0 (0)	0 (0)
月経中間期出血 n (%)	63 (39.6)	6 (11.5)	69 (32.7)
Mild	63 (100)	6 (100)	69 (100)
Moderate	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Severe	0 (0)	0 (0)	0 (0)
子宮出血 n (%)	2 (1.3)	0 (0)	2 (0.9)
Mild	2 (100)	0 (0)	2 (100)

AE 基本語	Treatment Group DSG/EE (N=159)	Placebo (N=52)	Total (N=211)
Moderate	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Severe	0 (0)	0 (0)	0 (0)

If a participant has multiple events of the same preferred term, only the event of maximum severity is considered in this table. Each participant is counted no more than once.
Source data: Listing 16.2.8.1
Program: /organon/projects/biometrics/og-8276A/og-8276A-301/analysis/pmda_[redacted]/programs/tlf/t_2.sas
Executed on [redacted]:16:00 Based on database lock of: [redacted]20[redacted]

表 2.7.4-30　膣出血に関連する試験治療下で発現した有害事象の要約：休薬期間の回数別（安全性解析対象集団）

AE 基本語	Treatment Group DSG/EE (N=159) Incidence (%)	Mean Duration in Days (n, SD)	Placebo (N=52) Incidence (%)	Mean Duration in Days (n, SD)	Total (N=211) Incidence (%)	Mean Duration in Days (n, SD)
All participants DSG/EE n=159 Placebo n=52 Total n=211						
異常子宮出血	2 (1.3)	31.5 (2, 10.6)	0 (0)	- (0, -)	2 (0.9)	31.5 (2, 10.6)
重度月経出血	1 (0.6)	45.0 (1, -)	0 (0)	- (0, -)	1 (0.5)	45.0 (1, -)
月経中間期出血	63 (39.6)	22.7 (59, 22.2)	6 (11.5)	7.2 (6, 4.0)	69 (32.7)	21.2 (65, 21.7)
子宮出血	2 (1.3)	- (0, -)	0 (0)	- (0, -)	2 (0.9)	- (0, -)
TFI = 0 DSG/EE n=2 Placebo n=0 Total n=2						
異常子宮出血	0 (0)	- (0, -)	0 (0)	- (0, -)	0 (0)	- (0, -)
重度月経出血	0 (0)	- (0, -)	0 (0)	- (0, -)	0 (0)	- (0, -)
月経中間期出血	1 (0.6)	35.0 (1, -)	0 (0)	- (0, -)	1 (0.5)	35.0 (1, -)
子宮出血	0 (0)	- (0, -)	0 (0)	- (0, -)	0 (0)	- (0, -)

表 2.7.4-30　膣出血に関連する試験治療下で発現した有害事象の要約：休薬期間の回数別（安全性解析対象集団）（続き）

	Treatment Group DSG/EE (N=159)		Placebo (N=52)		Total (N=211)	
AE 基本語	**Incidence (%)**	**Mean Duration in Days (n, SD)**	**Incidence (%)**	**Mean Duration in Days (n, SD)**	**Incidence (%)**	**Mean Duration in Days (n, SD)**
TFI = 1 DSG/EE n=66 Placebo n=27 Total n=93						
異常子宮出血	2 (1.3)	31.5 (2, 10.6)	0 (0)	- (0, -)	2 (0.9)	31.5 (2, 10.6)
重度月経出血	0 (0)	- (0, -)	0 (0)	- (0, -)	0 (0)	- (0, -)
月経中間期出血	33 (20.8)	26.8 (32, 19.4)	2 (3.8)	5.5 (2, 2.1)	35 (16.6)	25.5 (34, 19.4)
子宮出血	2 (1.3)	- (0, -)	0 (0)	- (0, -)	2 (0.9)	- (0, -)
TFI = 2 DSG/EE n=57 Placebo n=4 Total n=61						
異常子宮出血	0 (0)	- (0, -)	0 (0)	- (0, -)	0 (0)	- (0, -)
重度月経出血	1 (0.6)	45.0 (1, -)	0 (0)	- (0, -)	1 (0.5)	45.0 (1, -)
月経中間期出血	23 (14.5)	14.2 (21, 14.3)	1 (1.9)	5.0 (1, -)	24 (11.4)	13.8 (22, 14.0)
子宮出血	0 (0)	- (0, -)	0 (0)	- (0, -)	0 (0)	- (0, -)

表 2.7.4-30　膣出血に関連する試験治療下で発現した有害事象の要約：休薬期間の回数別（安全性解析対象集団）（続き）

	Treatment Group DSG/EE (N=159)		Placebo (N=52)		Total (N=211)	
AE 基本語	**Incidence (%)**	**Mean Duration in Days (n, SD)**	**Incidence (%)**	**Mean Duration in Days (n, SD)**	**Incidence (%)**	**Mean Duration in Days (n, SD)**
TFI = 3 DSG/EE n=34 Placebo n=21 Total n=55						
異常子宮出血	0 (0)	- (0, -)	0 (0)	- (0, -)	0 (0)	- (0, -)
重度月経出血	0 (0)	- (0, -)	0 (0)	- (0, -)	0 (0)	- (0, -)
月経中間期出血	6 (3.8)	29.4 (5, 51.5)	3 (5.8)	9.0 (3, 5.3)	9 (4.3)	21.8 (8, 40.5)
子宮出血	0 (0)	- (0, -)	0 (0)	- (0, -)	0 (0)	- (0, -)

Only the most severe event from each participant is considered in this table. Each participant is counted no more than once.
The mean and SD of the duration of the most severe event from each participant are calculated from the AEs of non-missing start dates and end dates.
TFI: tablet-free interval
Source data: Listing 16.2.8.1 and Listing 16.2.6
Program: /organon/projects/biometrics/og-8276A/og-8276A-301/analysis/pmda_[redacted]/programs/tlf/t_2.sas
Executed on [redacted]:09:22 Based on database lock of: [redacted]20[redacted]

表 2.7.4-31　膣出血に関連する試験治療下で発現した有害事象の経時的推移（実薬投与解析対象集団）

Administration period	Incidence rate	Mean Days (SD)
Day 1 to Day 28	16.3 (34 / 209)	1.14 (3.414)
Day 29 to Day 56	20.3 (42 / 207)	2.54 (6.422)
Day 57 to Day 84	23.3 (48 / 206)	3.74 (8.178)
Day 85 to Day 112	23.0 (47 / 204)	2.30 (5.889)
Day 113 to Day 140	21.1 (42 / 199)	2.54 (6.549)
Day 141 to Day 168	20.3 (40 / 197)	2.87 (7.071)
Day 169 to Day 196	20.8 (40 / 192)	2.42 (6.181)
Day 197 to Day 224	15.9 (30 / 189)	1.47 (4.418)
Day 225 to Day 252	11.8 (22 / 187)	1.20 (4.308)
Day 253 to Day 280	16.9 (31 / 183)	1.64 (4.916)
Day 281 to Day 308	11.4 (16 / 140)	1.43 (5.197)
Day 309 to Day 336	12.8 (17 / 133)	1.14 (4.528)
Day 337 to Day 364	9.8 (13 / 132)	1.20 (4.096)
Day 365 to Day 392	1.2 (1 / 85)	0.01 (0.108)

Only Adverse events with start and stop date are considered in this analysis
Source: addiary, adae
Note: Four events (from 4 subjects) with missing AE start/end dates, and 20 subjects with AEs onset after the end of their e-diary were not included in the incidence rate calculations.
Abbreviations: SD= Standard deviation
Program: /organon/projects/biometrics/og-8276A/og-8276A-301/analysis/pmda_[redacted]/programs/tlf/t_1.sas
Executed on [redacted]:16:21 Based on database lock of: [redacted]20[redacted]

表 2.7.4-32　治験薬と関連ありと判定された実薬投与期中の試験治療下で発現した有害事象の要約：器官別大分類及び基本語別（実薬投与解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	DSG/EE (N=159)	Placebo-DSG/EE (N=50)	Total (N=209)
Participants With at Least One Drug-Related Treatment-Emergent Adverse Event During Active Treatment Period n(%)	108 (67.9)	24 (48.0)	132 (63.2)
血液およびリンパ系障害	1 (0.6)	0	1 (0.5)
鉄欠乏性貧血	1 (0.6)	0	1 (0.5)
耳および迷路障害	2 (1.3)	0	2 (1.0)
耳痛	1 (0.6)	0	1 (0.5)
耳管開放	1 (0.6)	0	1 (0.5)
回転性めまい	1 (0.6)	0	1 (0.5)
胃腸障害	16 (10.1)	3 (6.0)	19 (9.1)
悪心	14 (8.8)	1 (2.0)	15 (7.2)
腹部不快感	0	2 (4.0)	2 (1.0)
軟便	1 (0.6)	1 (2.0)	2 (1.0)
腹部膨満	1 (0.6)	0	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (3.8)	1 (2.0)	7 (3.3)
末梢性浮腫	4 (2.5)	0	4 (1.9)
倦怠感	2 (1.3)	1 (2.0)	3 (1.4)
浮腫	1 (0.6)	0	1 (0.5)
肝胆道系障害	3 (1.9)	0	3 (1.4)
肝機能異常	2 (1.3)	0	2 (1.0)
胆石症	1 (0.6)	0	1 (0.5)
臨床検査	3 (1.9)	0	3 (1.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.3)	0	2 (1.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.3)	0	2 (1.0)
肝酵素上昇	1 (0.6)	0	1 (0.5)
体重増加	1 (0.6)	0	1 (0.5)

表 2.7.4-32　治験薬と関連ありと判定された実薬投与期中の試験治療下で発現した有害事象の要約：器官別大分類及び基本語別（実薬投与解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	DSG/EE (N=159)	Placebo-DSG/EE (N=50)	Total (N=209)
代謝および栄養障害	1 (0.6)	1 (2.0)	2 (1.0)
食欲減退	1 (0.6)	1 (2.0)	2 (1.0)
筋骨格系および結合組織障害	2 (1.3)	2 (4.0)	4 (1.9)
筋痙縮	1 (0.6)	0	1 (0.5)
筋骨格硬直	0	1 (2.0)	1 (0.5)
頚部痛	1 (0.6)	0	1 (0.5)
四肢痛	0	1 (2.0)	1 (0.5)
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 (1.3)	1 (2.0)	3 (1.4)
乳腺線維腺腫	1 (0.6)	1 (2.0)	2 (1.0)
子宮平滑筋腫	1 (0.6)	0	1 (0.5)
神経系障害	13 (8.2)	1 (2.0)	14 (6.7)
頭痛	8 (5.0)	0	8 (3.8)
傾眠	3 (1.9)	0	3 (1.4)
浮動性めまい	1 (0.6)	1 (2.0)	2 (1.0)
感覚鈍麻	1 (0.6)	0	1 (0.5)
前兆を伴わない片頭痛	0	1 (2.0)	1 (0.5)
精神障害	6 (3.8)	1 (2.0)	7 (3.3)
気分の落ち込み	3 (1.9)	0	3 (1.4)
抑うつ気分	1 (0.6)	1 (2.0)	2 (1.0)
うつ病	1 (0.6)	0	1 (0.5)
気分変化	1 (0.6)	0	1 (0.5)
生殖系および乳房障害	91 (57.2)	23 (46.0)	114 (54.5)
月経中間期出血	85 (53.5)	21 (42.0)	106 (50.7)
乳房不快感	7 (4.4)	1 (2.0)	8 (3.8)
子宮出血	3 (1.9)	1 (2.0)	4 (1.9)

表 2.7.4-32　治験薬と関連ありと判定された実薬投与期中の試験治療下で発現した有害事象の要約：器官別大分類及び基本語別（実薬投与解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	DSG/EE (N=159)	Placebo-DSG/EE (N=50)	Total (N=209)
異常子宮出血	2 (1.3)	0	2 (1.0)
乳房痛	1 (0.6)	1 (2.0)	2 (1.0)
乳房腫脹	1 (0.6)	0	1 (0.5)
乳房圧痛	1 (0.6)	0	1 (0.5)
月経困難症	1 (0.6)	0	1 (0.5)
重度月経出血	1 (0.6)	0	1 (0.5)
卵巣嚢胞	0	1 (2.0)	1 (0.5)
骨盤痛	1 (0.6)	0	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.6)	0	1 (0.5)
肺塞栓症	1 (0.6)	0	1 (0.5)
血管障害	2 (1.3)	1 (2.0)	3 (1.4)
深部静脈血栓症	1 (0.6)	1 (2.0)	2 (1.0)
高血圧	1 (0.6)	0	1 (0.5)

Source: [資料5.3.5.1: P301OG8276A: 表 14.3.1.2.6]
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities. Active Treatment Period is defined as Day 1 to last treatment intake day for participants in the DSG/EE group; and Switch Day to last treatment intake day for participants in the Placebo-DSG/EE group. In the Placebo-DSG/EE group, the day that the participant switched from Placebo to DSG/EE (Switch Day) is considered Day 1 for Active Treatment Period. Percentages are based on the number of participants in the active treatment DSG/EE analysis set. Refer to SAP Section 18.1 for definition of all types of adverse events. Adverse events are coded using MedDRA version 27.1.

2.7.5.1　2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法　参考文献

No.	Doc ID	Bibliography
1	[Ref. 5.4: 0FMKCK]	Japan Society of Obstetrics and Gynecology. Glossary of obstetrics and gynecology terms and terms revised. 5th ed. Tokyo, Japan: Japan Society of Obstetrics and Gynecology, 2025. Dysmenorrhoea.
2	[Ref. 5.4: 00WF2G]	Proctor M, Farquhar C. Diagnosis and management of dysmenorrhoea. Clinical Overview. BMJ 2006; 332:1134-1138.
11	[Ref. 5.4: 0FJSPV]	Chan WY, Hill JC. Determination of menstrual prostaglandin levels in non dysmenorrheic and dysmenorrheic subjects. Prostaglandins. 1978 Feb;15(2):365-75.
12	[Ref. 5.4: 0FJSPY]	Lalos O, Joelsson I. Effect of an oral contraceptive on uterine tonicity in women with primary dysmenorrhea. Acta Obstet Gynecol Scand. 1981;60(3):229-232.
4	[Ref. 5.4: 03JB4T]	Dawood MY. Primary dysmenorrhea: advances in pathogenesis and management. Obstet Gynecol. 2006 Aug;108(2):428-441.
14	[Ref.5.4:0FJT2C]	Wong CL, Farquhar C, Roberts H, Proctor M. Oral contraceptive pill for primary dysmenorrhoea. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Oct 7;2009(4):CD002120.
15	[Ref.5.4:0FKG2D]	Boyd RA, Zegarac EA, Eldon MA. The Effect of Food on the Bioavailability of Norethindrone and Ethinyl Estradiol from Norethindrone Acetate/Ethinyl Estradiol Tablets Intended for Continuous Hormone Replacement Therapy. J Clin Pharmacol 2003;43:52-58.
16	[Ref.5.4:0FKG29]	Yaz (drospirenone/ethinyl estradiol) tablets. Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. US Prescribing Information (USPI). Revised 5/2023.
17	[Ref.5.4:0FJSQF]	Drovelis (drospirenone/estetrol) 3 mg/14.2 mg film-coated tablets. Gedeon Richter Plc., Hungary. Summary of Product Characteristics (SmPC). First published: 02/06/2021. Last updated: 13/02/2025.

2.7.5.2　2.7.2 臨床薬理試験　参考文献

No.	Doc ID	Bibliography
1	[Ref. 5.4: 0FMKCK]	Japan Society of Obstetrics and Gynecology. Glossary of obstetrics and gynecology terms and terms revised. 5th ed. Tokyo, Japan: Japan Society of Obstetrics and Gynecology, 2025. Dysmenorrhoea.
2	[Ref. 5.4: 00WF2G]	Proctor M, Farquhar C. Diagnosis and management of dysmenorrhoea. Clinical Overview. BMJ 2006; 332:1134-1138.
11	[Ref. 5.4: 0FJSPV]	Chan WY, Hill JC. Determination of menstrual prostaglandin levels in non dysmenorrheic and dysmenorrheic subjects. Prostaglandins. 1978 Feb;15(2):365-75.
12	[Ref. 5.4: 0FJSPY]	Lalos O, Joelsson I. Effect of an oral contraceptive on uterine tonicity in women with primary dysmenorrhea. Acta Obstet Gynecol Scand. 1981;60(3):229-232.
4	[Ref. 5.4: 03JB4T]	Dawood MY. Primary dysmenorrhea: advances in pathogenesis and management. Obstet Gynecol. 2006 Aug;108(2):428-441.
14	[Ref. 5.4: 0FJT2C]	Wong CL, Farquhar C, Roberts H, Proctor M. Oral contraceptive pill for primary dysmenorrhoea. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Oct 7;2009(4):CD002120.
18	[Ref. 5.4: 03TH56]	Fotherby K. Clinical Experience and Pharmacological Effects of an Oral Contraceptive Containing 20µg Oestrogen. *Contraception* 1992; 46: 477-488.
19	[Ref. 5.4: 0FKG0C]	Marvelon (0.15 mg desogestrel and 0.03 mg ethinyl estradiol) tablets Canada Product Monograph. Organon Canada Inc. Submission Control No.:　249125. Date of Revision: March 23, 2021.

2.7.5.3　2.7.3 臨床的有効性　参考文献

	Doc ID	Bibliography
1	[Ref. 5.4: 0FMKCK]	Japan Society of Obstetrics and Gynecology. Glossary of obstetrics and gynecology terms and terms revised. 5th ed. Tokyo, Japan: Japan Society of Obstetrics and Gynecology, 2025. Dysmenorrhoea.
2	[Ref. 5.4: 00WF2G]	Proctor M, Farquhar C. Diagnosis and management of dysmenorrhoea. BMJ 2006;332:1134-8.

2.7.5.4　2.7.4 臨床的安全性　参考文献

	Doc ID	Bibliography
27	[Ref. 5.4: 0FJLDZ]	Anderson, F. D., Hait, H., & Seasonale-301 Study Group. (2003). A multicenter, randomized study of an extended cycle oral contraceptive. Contraception, 68(2), 89–96. https://doi.org/10.1016/S0010-7824(03)00141-0
28	[Ref. 5.4: 0FJLF0]	Miller, L., & Hughes, J. P. (2003). Continuous combination oral

	Doc ID	Bibliography
		contraceptive pills to eliminate withdrawal bleeding: A randomized trial. Obstetrics & Gynecology, 101(4), 653–661. https://doi.org/10.1016/S0029-7844(03)00014-0