目次

頁

表一覧 2
図一覧 3
略号及び用語の定義 4
2.7.6　個々の試験のまとめ 6
2.7.6.1　第 I 相 OG8276A-101試験 6
2.7.6.1.1　試験の概要 6
2.7.6.1.2　試験の結果 11
2.7.6.1.3　試験の結論 14
2.7.6.2　第 I 相 RM-9010試験 15
2.7.6.2.1　試験の概要 15
2.7.6.2.2　試験の結果 16
2.7.6.2.3　試験の結論 21
2.7.6.3　第 III 相 OG8276A-301試験 22
2.7.6.3.1　試験の概要 22
2.7.6.3.2　統計手法 26
2.7.6.3.3　試験の結果 27
2.7.6.3.3.1　二重盲検投与期（DBTP）の結果 27
2.7.6.3.3.2　実薬投与期の結果 33
2.7.6.3.4　試験の結論 37
2.7.6.4　第 III 相 RM-9152試験 39
2.7.6.4.1　試験の概要 39
2.7.6.4.2　試験の結果 39
2.7.6.5　第 III 相 RM-9151試験 44
2.7.6.5.1　試験の概要 44
2.7.6.5.2　試験の結果 44
2.7.6.6　第 III 相 SDGRR 2727試験 49
2.7.6.6.1　試験の概要 49
2.7.6.6.2　試験の結果 49
2.7.6.6.3　試験の結論 50
2.7.6.7　SDGRR 2667試験 51
2.7.6.7.1　試験（N/A 相）の概要 51
2.7.6.7.2　試験の結果 51
2.7.6.8　付録 54
2.7.6.8.1　被験者 [redacted] 54

2.7.6.8.2　被験者[redacted]……56

表一覧

頁

表 2.7.6-1　エチニルエストラジオールの薬物動態パラメータに対する食事の影響を評価するための統計解析……12
表 2.7.6-2　エトノゲストレルの薬物動態パラメータの食事の影響を評価するための統計解析……13
表 2.7.6-3　薬物動態パラメータの平均値±標準偏差（SD）……16
表 2.7.6-4　薬物動態パラメータの平均値±標準偏差（SD）……18
表 2.7.6-5　ベースラインから Day 84まで及び評価時点ごとの TDS の変化量 - Mixed Model for Repeated Measures Analysis（FAS）……30
表 2.7.6-6　Day 84までに軽度以上、中等度以上又は重度の月経痛が発現した日数（Imputed in Completers*）……31
表 2.7.6-7　周期別及び全期間中の有害事象……40
表 2.7.6-8　重症度別の有害事象……41
表 2.7.6-9　消退出血……42
表 2.7.6-10　不正出血が発現した被験者の人数と割合……43
表 2.7.6-11　有害事象（全期間）……45
表 2.7.6-12　重症度別の有害事象……46
表 2.7.6-13　消退出血……47
表 2.7.6-14　不正出血の発現割合……48
表 2.7.6-15　避妊効果及び月経周期の調節について検討した DSG/EE 配合剤の概要（1975～1989年の期間）……52

図一覧

頁

図 2.7.6-1　エチニルエストラジオールの平均（±SD）血漿中濃度時間プロット（線形及び片対数スケール）.....11
図 2.7.6-2　エトノゲストレルの平均（±SD）血漿中濃度時間プロット（線形及び片対数スケール）.....13
図 2.7.6-3　本剤を単回投与したときのエトノゲストレル平均血清中濃度－時間曲線（n=6）.....17
図 2.7.6-4　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平血清中濃度－時間曲線（n=7）.....18
図 2.7.6-5　本剤を単回投与したときのエチニルエストラジオール平均血清中濃度－時間曲線（n=6）.....19
図 2.7.6-6　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平均血清中濃度－時間曲線（n=7）.....19
図 2.7.6-7　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）.....20
図 2.7.6-8　被験者の内訳 － 全般（登録集団）.....28
図 2.7.6-9　被験者の内訳.....34

略号及び用語の定義

略語	定義
AE	Adverse event（有害事象）
AESI	Adverse event of special interest（特に注視する有害事象）
ALT	Alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
ASCUS	Atypical squamous cells of undetermined significance（意義不明な異型扁平上皮細胞）
AST	Aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
AUC	Area under the concentration time curve（濃度－時間曲線下面積）
BMI	Body mass index（ボディ・マス・インデックス）
β-hCG	Beta-human chorionic gonadotropin（β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン）
CI	Confidence interval（信頼区間）
Clcr	creatinine clearance（クレアチニンクリアランス）
CL/F	Apparent total body clearance（見かけの全身クリアランス）
C_{max}	Maximum observed plasma concentration（最高血漿中濃度）
COC	Combined oral contraceptive（経口避妊薬配合剤）
CRU	Clinical Research Unit（実施医療機関）
CYP	Cytochrome（チトクロム）
DBTP	Double-blind treatment period（二重盲検投与期）
DSG	Desogestrel（デソゲストレル）
e-Diary	Electronic Diary（電子日誌）
EE	Ethinylestradiol（エチニルエストラジオール）
ENG	Etonogestrel（エトノゲストレル）
FAS	Full analysis set（最大の解析対象集団）
FSH	Follicle-stimulating hormone（卵胞刺激ホルモン）
GMR	Geometric mean ratio（幾何平均値の比）
HBsAg	Hepatitis B surface antigen（B 型肝炎表面抗原）
HBV	Hepatitis B virus（B 型肝炎ウイルス）
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）
HPV	Human papillomavirus（ヒトパピローマウイルス）
ICF	Informed consent form（同意書）

略語	定義
IVC	Inferior vena cava（下大静脈）
IQR	Interquartile range（四分位範囲）
IUD	Intrauterine device（子宮内避妊器具）
LH	Luteinizing hormone（黄体形成ホルモン）
LS	Least squares（最小二乗）
OC	Oral contraceptive（経口避妊薬）
OL	Open-label（非盲検）
PCR	Polymerase chain reaction（ポリメラーゼ連鎖反応）
PGI-C	Patient Global Impression of Change（患者の全般的印象の変化）
PP	Per protocol
PRO	Patient-reported outcome（患者報告アウトカム）
QTcF	QT interval for heart rate using Fridericia's correctio（Fridericia の補正式を用いた心拍数の QT 間隔）
RP	Reference period（参照期間）
SAE	Serious adverse event（重篤な有害事象）
SAF	Safety analysis set（安全性解析対象集団）
SE	Standard error（標準誤差）
SF	Short Form Health Survey（健康状態調査票）
SD	Standard deviation（標準偏差）
TBL	Total bilirubin（総ビリルビン）
TBG	Thyroxine Binding Globulin（サイロキシン結合グロブリン）
TDS	Total dysmenorrhea score（月経困難症スコア合計）
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）
T_{max}	Time to reach maximum plasma concentration（最高血漿中濃度到達時間）
TSQM	Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication（医薬品の治療満足度質問票）
Vd/F	Apparent volume of distribution（見かけの分布容積）

2.7.6　　個々の試験のまとめ

個々の試験の要約

オルガノン株式会社は、月経困難症の治療のため、柔軟な投与レジメンで OG-8276A［デソゲストレル（DSG）150 µg／エチニルエストラジオール（EE）20 µg：DSG/EE 150/20　以下、本剤］を使用することについて、日本で製造販売承認申請を提出している。

完全な臨床パッケージは、[表 2.5-1]に記載した以下の試験である：

- 2本の新規試験（OG8276A-101及び OG8276A-301）
- 5本の安全性参照試験（RM-9010、RM-9152、RM-9151、SDGRR 2727、SDGRR 2667）

2.7.6.1　　第 I 相 OG8276A-101試験

2.7.6.1.1　　試験の概要

治験の標題：18歳以上の閉経前の健康な日本人女性を対象に食物が本剤の薬物動態に及ぼす影響を評価する単回投与、非盲検、単一シーケンス、2期クロスオーバー試験

治験の目的：

- 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に、高脂肪、高カロリー食がエトノゲストレル（ENG）及び EE の薬物動態に及ぼす影響を評価する。
- 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に、高脂肪、高カロリー食が本剤の二次薬物動態パラメータに及ぼす影響を評価する。
- 閉経前の女性被験者における本剤の安全性及び忍容性を評価する。

治験の相：第 I 相

治験デザイン：本試験は、米国で実施される第 I 相、非盲検、単一固定シーケンス（空腹／摂食）、2期、クロスオーバー薬物動態試験であり、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に、高脂肪、高カロリー食が ENG 及び EE の薬物動態に及ぼす影響を評価することを目的としている。本試験は2つのシーケンス投与期（投与期1と投与期2）で構成され、固定（単一）シーケンス（空腹／摂食）クロスオーバーで被験者に治験薬を投与する。以下の各投与期の治験薬投与間に7日間の休薬期間を設ける。

- 投与期1：空腹時における本剤の単回投与
- 投与期2：摂食時における本剤の単回投与

各投与期の治験薬投与間に7日間の休薬期間を設ける。
被験者は登録の28日前までにスクリーニング検査に参加する。試験の評価を行う前に、被験者から必ず書面による同意を得る。スクリーニング時に適格性が判断され、被験者候補に非ホルモン性避妊法について説明する。
各投与期の開始前日、被験者は臨床研究ユニット（CRU）に来院して手続きする。前日に CRU で手続きする際、全員に血清妊娠検査を実施する。試験登録と Day 1の治験薬投与に進むためには、前日の血清妊娠検査の結果が陰性でなければならない。
投与期1の Day 1では、被験者は夜間10時間以上絶食してから、約240 mL の室温の水とともに本剤を1回服用する。投与期2の Day 1では被験者は一晩（10時間以上）絶食するが、高脂肪、高カロリーの朝食（総カロリーは800～1000で、うちタンパク質のカロリーが150、炭水化物のカロリーが250、脂肪のカロリーが500～600）を摂ってから、約240 mL の室温の水とともに本剤を1回服用する。食事は治験薬投与30分前に開始し、25分以内に食べ終え、食事終了後5分後に治験薬を投与する。両投与期とも、被験者は投与後4時間にわたり、すべての飲食を控える。治験薬投与の前後1時間を除いて、水分摂取は許可される。各投与期において、ENG 及び EE 血漿中濃度を測定するための血液サンプルを、投与前と投与0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、

12、24、48、72、96、144時間後に採取する。さらに、性ホルモン結合グロブリン（SHBG）血清中濃度を測定するための血液サンプルを投与前に採取する。
各投与期において、Day 2の午前中にすべての試験手順が実施された後に被験者は CRU から退院するが、48時間後（Day 3）、72時間後（Day 4）、96時間後（Day 5）、及び144時間後（Day 7）の血液サンプルを採取するため、指定された日の午前中に CRU に再来院する。投与期1の Day 7と投与期2の開始前日は同日となり、投与期2の Day 7と安全性追跡調査来院についても同日中に実施される。
個々の被験者の試験参加期間は、合計で約6週間である（最長28日間のスクリーニング期と約2週間の投与期）。

投与群：クロスオーバー試験の投与群：

- 投与期1：空腹時における本剤の単回投与
- 投与期2：摂食時における本剤の単回投与

選択基準：同意書（ICF）に署名し、組入れ時に以下のすべての条件を満たす者を本治験に適格とする。

1) 試験手順を理解し、すべての試験要件及び制限を遵守する意思があり、書面による同意を提供することで試験への参加に同意する者。
2) スクリーニング来院時に実施された臨床評価（既往歴、身体検査、臨床検査、バイタルサインの測定、及び12誘導心電図を含む）に基づき、医学的に健康であると判断される者。具体的には以下の条件を満たす必要がある。
   (1) 心拍数／脈拍数が45回／分以上90回／分以下。
   (2) 収縮期血圧が90 mmHg 以上140 mmHg 以下、拡張期血圧が60 mmHg 以上90 mmHg 以下。
   (3) Fridericia 補正式［Fridericia の補正式を用いた心拍数の QT 間隔（QTcF）、QTcF = QT/RR（0.33）］を用いた心拍数に対する QT 間隔が470 ms 以下。心拍数／脈拍数が選択基準を満たし、かつ房室ブロックが心機能障害や心疾患の徴候と解釈されない場合、第一度房室ブロックは許容される。
   (4) 正常な腎機能の定義は、Cockcroft-Gault 式を用いて推定されたクレアチニン・クリアランス（Clcr）が80 mL/分以上とする。
   推定 Clcr（mL/分）：
   ClCr=［(140-年齢)　x 体重］/ （72 x SCr）x 0.85（女性の場合）
   (5) アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、又は総ビリルビン（TBL）値が正常範囲内である（各検査施設での基準に基づく）。
3) スクリーニング来院時に18歳以上50歳以下である。
4) スクリーニング来院時にボディ・マス・インデックス（BMI）が18.5～30 kg/m^{2}である。
5) 女性であること、かつスクリーニング来院時から追跡調査来院時まで治験実施計画書の避妊基準を遵守する意思を有する、又は妊娠の可能性がない女性であること。妊娠の可能性がない女性とは、子宮摘出（卵巣摘除の有無を問わない）又は両側卵巣摘除（子宮摘出の有無を問わない）を受けて6週間以上経過しているか、又はスクリーニング来院の6ヵ月以上前に両側卵管結紮を受けている（適切な手術記録がある）状態を指す。
6) スクリーニング来院時のヘモグロビン値及びヘマトクリット値が臨床検査室の基準範囲

内である。

7) スクリーニング来院時に静脈アクセスが良好であると判断される。

8) 日本人であり、両親と祖父母（父方及び母方）も日本人で、日本で生まれ、日本を離れてからも食生活を含む生活習慣に大きな変化がなく、同意取得時点で日本国外での生活が通算10年以内である者。

除外基準：以下の基準のいずれかに該当する場合、本試験に参加することはできない。

1) 妊娠中、又は出産後4週間以内、及び／又は授乳中である。

2) 自然閉経後の女性である。自然閉経の定義は、他の医学的原因がない12ヵ月間の自然無月経、かつスクリーニング時の卵巣刺激ホルモン（FSH）値が40 mIU/mL 以上とする。

3) 性ステロイドの影響を受ける悪性腫瘍（例：生殖器官又は乳房のもの）の現病歴又は既往歴がある。

4) 診断されていない性器出血の現病歴又は既往歴がある。

5) 静脈血栓症又は動脈血栓症（深部静脈血栓症、肺塞栓症、脳血管障害、冠動脈疾患などの疾患）の現病歴又は既往歴がある。

6) 治験薬の初回投与前3ヵ月以内の喫煙及び／又はニコチンもしくはニコチン含有製品（例：ニコチンパッチや電子タバコ）の使用。

7) 前兆を伴う片頭痛（閃輝暗点、星形閃光など）。

8) 静脈血栓症又は動脈血栓症の1つの重度又は複数のリスク因子がある：長期の身体固定を伴う大手術（スクリーニング来院前2週間以内に、例えば外傷、手術、又は可動性を顕著に制限する他の疾患が原因）、合併症（肺高血圧症、亜急性細菌性心内膜炎の既往歴）を伴う心臓弁膜症、心房細動、コントロール不良高血圧、肥満、異常リポ蛋白血症、加齢、又は血栓の家族歴など。

9) 血管病変を伴う糖尿病（糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症など）。

10) 既知の血栓病（活性化プロテイン C 耐性、アンチトロンビン III 欠損症、プロテイン C 欠損症、プロテイン S 欠損症など）。

11) 抗リン脂質抗体症候群

12) 重度の肝機能障害
注：活動性ウイルス肝炎や肝硬変を含む臨床的に重大な肝疾患の現病歴又は既往歴を有する者は除外される。ただし、肝疾患の既往歴があるが、現在は非活動性又は治療が成功している者は、スクリーニング来院時に肝機能値（すなわち、AST、ALT、TBL）が正常範囲内（各検査施設での基準に基づく）である場合は、適格とする。

13) 肝腫瘍（良性又は悪性）の現病歴又は既往歴。

14) 重度の高トリグリセリド血症に伴う膵炎又はその既往。

15) ホルモン治療下で増悪する可能性のある疾患：胆汁の流れの障害（胆汁うっ滞又はその既往歴、胆石）、全身性エリテマトーデス、妊娠性類天疱瘡、過去の妊娠期間中の特発性黄疸、中耳難聴（耳硬化症）、シデナム振戦、又はポルフィリン症など。

16) 臨床的に重大な身体疾患又は精神状疾患（急性又は慢性）を呈しており、そのため治験責任医師の判断により、試験への参加が不適格であるとされる場合、研究データに支障

をきたすとされる場合、又は試験参加及び／又は試験完了する能力に限界があるとされる場合。

17) 問題となる内分泌、肝臓、腎臓、血液、肺、心血管、胃腸、泌尿器、免疫、又は神経の疾患における併発又は既往歴を有し、治験責任医師の判断により、試験への参加が不適格であるとされる場合。

18) 正常な胃腸の解剖学的構造（合併症を伴わない虫垂切除を除く）又は運動機能に影響を及ぼす可能性のある先行疾患を呈する、あるいは治験薬の吸収、代謝、及び／又は排泄を阻害する可能性のある肝機能障害及び／又は腎機能障害を呈する。

19) スクリーニング来院時、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）抗体、A 型肝炎ウイルス抗体（IgM）、B 型肝炎表面抗原（HBsAg）、又は C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体のいずれかに対して血清学的検査結果が陽性である。注：B 型肝炎ウイルス（HBV）又は HCV の血清学的検査で陽性であっても、HBV DNA 又は HCV RNA の定量ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）検査が陰性である場合は登録可能である。

20) スクリーニング来院時又はすべての治験薬投与期の開始前日に、臨床試験ユニット（CRU）で手続きする際に COVID-19検査結果が陽性である。

21) スクリーニング来院時に β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン（β-hCG）検査結果が陽性である又はすべての治験薬投与期の開始前日に妊娠検査結果が陽性である。

22) スクリーニング来院時又はすべての治験薬投与期の開始前日に CRU で手続きする際に薬物又はアルコール検査結果が陽性である。

23) 薬物又はアルコールの乱用や依存症の既往歴を有するか、薬物やアルコールのリハビリテーションを受けたことがある、あるいは違法薬物、マリファナ、又は大麻を含有する製品を現在常用（娯楽目的を含む）している。

24) 現在（スクリーニング来院前3ヵ月以内）、タバコ又はニコチン含有製品（ベイプや電子タバコ製品を含む）を使用している（スクリーニング来院時及びすべての治験薬投与期の開始前日にコチニン検査を実施する）。

25) 治験実施計画書で規定されたスクリーニング来院前の期間内に、薬剤、ビタミン、栄養補助食品、又はハーブや生薬含有製品を使用したことがある。

26) スクリーニング来院前の30日間、半減期の5倍の時間内、又は生物製剤の生物学的効果の持続期間の2倍の期間内に、治験薬の投与を受けたことがある。

27) スクリーニング来院後6ヵ月以内に、週に平均7杯［1杯はアルコール12 g 相当：ビール360 mL、ワイン150 mL、又は標準強度80の蒸留酒45 mL］を超える定期的な飲酒歴がある、スクリーニング来院時から追跡調査来院時まで過剰な飲酒を控えることを拒否している、あるいはアルコール摂取に関する治験実施計画書で定められた制限を遵守することを拒否している。

28) 日常的に過剰なカフェイン量を摂取している（定義はコーヒー、紅茶、コーラ、その他のカフェイン含有飲料を1日に6杯を超え摂取。1杯のカフェイン量は約120 mg 相当）、スクリーニング来院時から追跡調査来院時までカフェイン含有製品の過剰摂取を控える

ことを拒否している、又は治験実施計画書で規定されたカフェイン摂取に関する制限を遵守することを拒否している。

29) 最初の投与期の Day 1に治験薬投与前7日以内に、グレープフルーツ、グレープフルーツジュース、スターフルーツ、スターフルーツジュース、ザボン、ダイダイ、オレンジジュース、又はリンゴジュースを摂取している、あるいは最後の投与期における薬物動態評価のための最後の血液サンプル採取が完了するまでこれらの製品の摂取を控えることを拒否している。

30) 重大な複数のアレルギー又は重度のアレルギー（例：食物、薬剤、又はラテックス）の既往歴がある、あるいは食物、処方薬、又は非処方薬に対するアナフィラキシー反応や著しい不耐性の既往歴がある。注：季節性アレルギーを呈する者は参加可能である。

31) 治験薬又はその添加剤であるラクトースに対して既知の過敏症や不耐性を呈する、又は治験責任医師や治験依頼者のメディカルモニターの判断で試験参加を禁止するような薬物アレルギーやその他のアレルギーの既往歴を有する。

32) スクリーニング来院前56日以内に、血液を提供した、又は大量の血液を失っており、試験参加によって血液成分の総採血量又は出血量が500 mL を超える。

生活習慣について考慮すべき点：治験デザインに記載されているように、本試験期間中は食事に関する生活習慣の制限が求められる。
試験による拘束期間中、食事（朝食、昼食、夕食、間食）はすべての被験者において同様の栄養組成で、毎日ほぼ同じ時刻に提供される。グレープフルーツ、グレープフルーツジュース、スターフルーツ、スターフルーツジュース、ザボン、ダイダイ、オレンジジュース、又はリンゴジュースは、これらの食品に含まれる物質が特定の薬物代謝酵素を阻害すると報告されているため、初回投与の7日前から食事から除外しなければならない。食事の時間と採血の時間が重なる場合、食事が提供される前に採血を行う。
空腹時の投与：全被験者は、投与前日の夕方に軽食（例：サンドイッチ、果物、カフェインを含まない飲料）を摂り、その後、一晩の絶食を開始する。治験薬投与の少なくとも10時間前から水を除いて一切飲食せず、一晩絶食する。その後、指定された朝の時刻に、約240 mL の室温の水とともに治験薬を服用する。投与後4時間にわたり絶食を続ける。治験薬投与の1時間前から投与1時間後まで水分制限されるが、それ以外の時間帯では自由に摂取することができる。被験者は各治験薬投与期において、ほぼ同じ時刻に予定されている規定食を摂る必要がある。
摂食時の投与：全被験者は、投与前日の夕方に軽食（例：サンドイッチ、果物、カフェインを含まない飲料）を摂り、その後、一晩の絶食を開始する。
治験薬投与の少なくとも10時間前から水を除いて一切飲食せず、一晩絶食する。その後、治験薬の投与30分前に高脂肪、高カロリーの朝食が被験者に提供される。食事は25分以内にすべて摂り、食事終了後5分以内に治験薬を投与する。治験薬は約240 mL の室温の水とともに服用する。投与後4時間にわたり絶食を続ける。治験薬投与の1時間前から投与1時間後まで水分制限されるが、それ以外の時間帯では自由に摂取することができる。各治験薬投与期において、高脂肪、高カロリーの朝食以外に、ほぼ同じ時刻に予定されている規定食を摂る必要がある。
タバコの使用：喫煙者の登録は許可されない。元喫煙者は、スクリーニング来院時の少なくとも3ヵ月前に禁煙している必要がある。
アルコールの摂取：各投与期における治験薬の投与前48時間と治験の拘束期間中、アルコール飲料を飲むことは許可されない。
カフェインの摂取：各投与期における治験薬の投与前48時間と治験の拘束期間中、カフェイン含有飲料（例：コーヒー、紅茶、コーラ）を飲んだり、カフェイン又はキサンチン含有製品を摂取したりすることは許可されない。
運動：スクリーニング来院時の48時間前から追跡調査来院時まで、激しい運動や身体的負荷の

かかる活動は控える。
有効性評価項目：本試験の評価項目： • ENG 及び EE の濃度－時間曲線下面積（AUC）$_{0\text{-last}}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、最高血漿中濃度（C_{max}） • ENG 及び EE の最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）、$t_{1/2}$、CL/F、見かけの分布容積（Vd/F） • 試験治療下で発現した有害事象（TEAE）の発現 • 臨床検査（血清生化学検査、血液学的検査、及び尿検査）で臨床的に有意な変化を認めた被験者の発生率 • バイタルサインに臨床的に有意な変化を認めた被験者の発生率
予定症例数：16例
治験薬投与期間：絶食した被験者に対して本剤を単回投与し、次に7日間の休薬期間を挟んだ後、摂食した被験者に対して本剤を単回投与する。

2.7.6.1.2　　試験の結果

人口統計学的特性及びベースライン特性

被験者の年齢中央値は38歳であり、範囲は22～49歳であった。BMI の中央値は22.35 kg/m^{2}であり、範囲は19.4～29.1 kg/m^{2}であった。16例（100%）全例がアジア人であった。

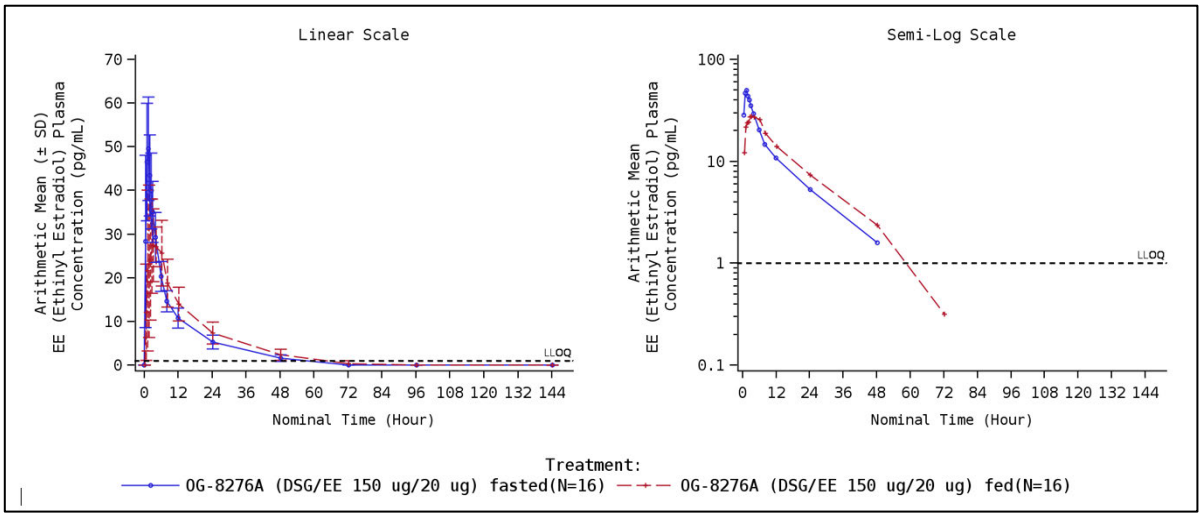
曝露

本試験に登録された16例全例が2回の治験薬投与を受け（投与期1は空腹状態、投与期2は摂食状態）、治験実施計画書に従って本試験を完了した。治験薬の投与に関する逸脱は報告されなかった。

エチニルエストラジオール（EE）の薬物動態

線形及び片対数スケールで投与条件別に分類した EE の血漿中濃度－時間プロファイルの算術平均（±SD）を[図 2.7.6-1]に示す。

図 2.7.6-1　　エチニルエストラジオールの平均（±SD）血漿中濃度時間プロット（線形及び片対数スケール）



Abbreviations: DSG=desogestrel; EE=ethinyl estradiol; LLOQ=Lower limit of quantification (1 pg/mL); SD=standard

deviation.
Source: [Ref. 5.3.1.1: P101V01OG8276A: Figure 3]

摂食状態（食後）と空腹状態（空腹時）の影響を評価するための EE の薬物動態パラメータの統計解析を[表 2.7.6-1]に示す。

表 2.7.6-1　エチニルエストラジオールの薬物動態パラメータに対する食事の影響を評価するための統計解析

Parameter (Unit)	Geometric Mean (90% CI) n	Treatment Period 1 Fasted	n	Treatment Period 2 Fed	% Ratio (Fed/Fasted) (90% CI)
C_{max} (pg/mL)	16	49.81 (44.05, 56.33)	16	35.21 (31.14, 39.82)	70.70 (59.85, 83.51)
AUC_{0-t} (h*pg/mL)	16	432.05 (386.52, 482.95)	16	468.79 (419.39, 524.02)	108.50 (100.97, 116.60)
AUC_{0-inf} (h*pg/mL)	16	467.46 (419.33, 521.13)	16	510.47 (457.90, 569.07)	109.20 (101.60, 117.37)

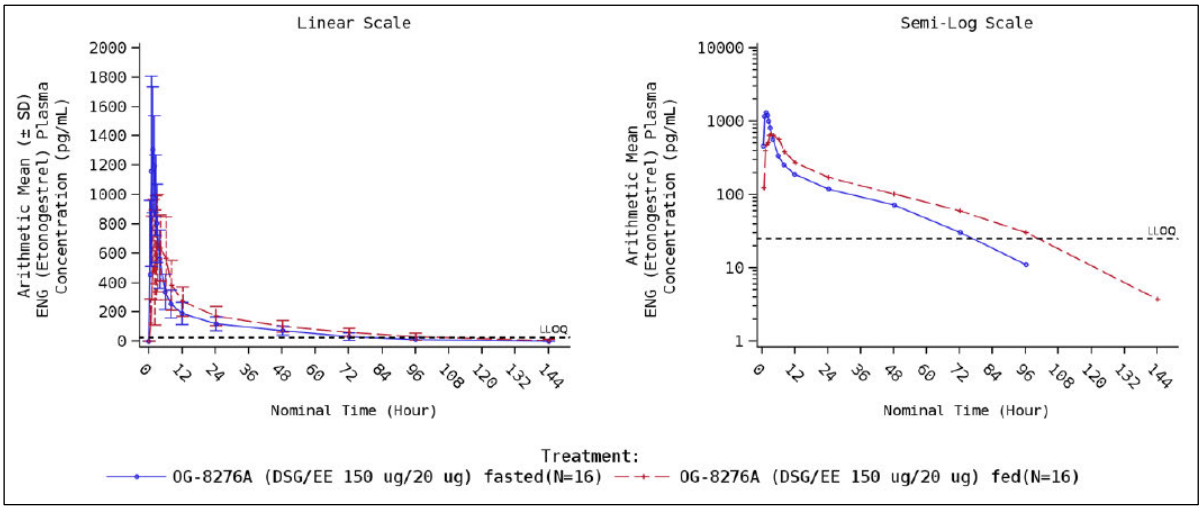
Pharmacokinetic parameters were separately analyzed using a mixed effects model. The dependent variable was the log-transformed pharmacokinetic parameters of interest (AUC_{0-inf}, AUC_{0-t} and C_{max}) and the independent variables included a fixed effect for study treatment Period (fed vs. fasted) and participant as a random effect.
Treatment Period 1: A single administration of DSG/EE 150 µg/20 µg fasted; Treatment Period 2: A single administration of DSG/EE 150 µg/20 µg fed.
Abbreviations: n=Number of observations with non-missing valid values.
Source: [Ref. 5.3.3.1: P101V01OG8276A: Table 14.2.3.2]

閉経前の日本人健康女性被験者において、高脂肪・高カロリーの食事の摂取後に本剤を単回投与したとき、EE の曝露率が低下し、全体的な曝露量がわずかに増加した。EE の C_{max} の幾何平均値の比（GMR）（食後／空腹時）及び90%信頼区間（CI）は0.707（0.5985、0.8351）（すなわち、70.70%［59.85%、83.51%］）で、これは29%の減少であり、本剤を摂食状態で単回投与したときの EE の吸収速度が遅いことと一致する。高脂肪・高カロリー食を摂取した後の C_{max} 到達までの時間（T_{max}）の中央値［四分位範囲（IQR）］は4.00（1.5、6.0）時間であったのに対し、空腹時では1.50（1.0、1.5）時間であった。高脂肪・高カロリー食を摂取後の EE の AUC_{0-inf} 及び AUC_{0-t} の GMR（食後／空腹時）及び90% CI はそれぞれ1.085（1.01, 1.166）［すなわち108.50%（100.97%、116.60%）］及び1.092（1.016、1.1737）［すなわち、109.20%（101.60%、117.37%）］であり、EE の全体的な吸収の程度は、空腹時と比較して食後でわずかに増加するのみであることが示された。

<u>エトノゲストレルの薬物動態</u>

線形及び片対数スケールで投与条件別に分類した EE の血漿中濃度－時間プロファイルの算術平均（±SD）を[図 2.7.6-2]に示す。

図 2.7.6-2　　エトノゲストレルの平均（±SD）血漿中濃度時間プロット（線形及び片対数スケール）



Abbreviations: DSG=desogestrel; EE=ethinyl estradiol; LLOQ=Lower limit of quantification (1 pg/mL); SD=standard deviation.
Source: [Ref. 5.3.1.1: P101V01OG8276A: Figure 2]

食後と空腹時の影響を評価するための ENG の薬物動態パラメータの統計解析を[表 2.7.6-2]に示す。

表 2.7.6-2　　エトノゲストレルの薬物動態パラメータの食事の影響を評価するための統計解析

Parameter (Unit)	Geometric Mean (90% CI) n	Treatment period 1 Fasted	n	Treatment period 2 Fed	% Ratio (Fed/Fasted) (90% CI)
C_{max} (pg/mL)	16	1400.41 (1211.57, 1618.69)	16	925.17 (800.41, 1069.37)	66.06 (54.86, 79.56)
AUC_{0-t} (h*pg/mL)	16	10518.51 (9064.56, 12205.68)	16	13329.72 (11487.18, 15467.80)	126.73 (118.87, 135.11)
AUC_{0-inf} (h*pg/mL)	13	12563.10 (11177.18, 14120.86)	13	16033.89 (14265.09, 18022.02)	127.63 (121.29, 134.29)

Pharmacokinetic parameters were separately analyzed using a mixed effects model. The dependent variable was the log-transformed pharmacokinetic parameters of interest (AUC_{0-inf}, AUC_{0-t} and C_{max}) and the independent variables included a fixed effect for study treatment Period (fed vs. fasted) and participant as a random effect.
Treatment Period 1: A single administration of DSG/EE 150 µg/20 µg fasted
Treatment Period 2: A single administration of DSG/EE 150 µg/20 µg fed.
Abbreviations: CI=confidence interval; n=number of observations with non-missing valid values.
Source: [Ref. 5.3.3.1: P101V01OG8276A: Table 14.2.3.1]

閉経前の日本人健康女性被験者において、高脂肪・高カロリーの食事の摂取後に本剤を単回投与したとき、ENG の曝露率が低下し、全体的な曝露量が中程度に増加した。ENG の C_{max} の GMR（食後／空腹時）及び90% CI は0.6606（0.5486、0.7956）［すなわち66.06%（54.86%、79.56%）］で

あり、これは34%の減少で、本剤を摂食状態で単回投与したときのENGの吸収速度が遅いことと一致する。高脂肪・高カロリー食摂取後の C_{max} 到達までの時間（T_{max}）の中央値（四分位範囲）は2.99（1.5、5.0）時間であったのに対し、空腹時では1.52（1.0、2.0）時間であった。高脂肪・高カロリー食摂取後のENGの AUC_{0-inf} 及び AUC_{0-t} のGMR（食後／空腹時）及び90% CIは、それぞれ1.2763（1.2129、1.3429）［すなわち127.63%（121.29%、134.29%）］及び1.2673（1.1887、1.3511）［すなわち126.73%（118.87%、135.11%）］であり、ENGの全体的な吸収の程度は、空腹時と比較して食後で27%～28%増加したことが示された。

<u>安全性の結果</u>

16例中5例に少なくとも1件の有害事象（AE）が報告され、3例で報告されたAEは治験責任医師により治験薬と関連があると判断された。報告されたTEAEはいずれも軽度であった最も高頻度で認められたTEAEは不規則月経であり、2例（12.5%）で報告認された。内訳は、投与期1が1例（6.3%）、投与期2が1例（6.3%）であった。治験薬と関連ありと判断されたTEAEは、不規則月経［2例（12.5%）；各投与期で1例（6.3%）］及び、投与期2の気分動揺［1例（6.3%）］のみであった。バイタルサイン、12誘導心電図パラメータ及び臨床検査値について、治験薬投与に関連する傾向は認められなかった。死亡、重篤な有害事象（SAE）、特に注視する有害事象（AESI）及び被験者の試験中止に至ったAEは認められなかった。

2.7.6.1.3　　試験の結論

閉経前の日本人健康成人女性被験者において、高脂肪・高カロリーの食事の摂取後に本剤を単回投与したとき、空腹時と比較して、ENGの吸収速度が低下し、全体的な曝露量が増加した。

- ENGの C_{max} のGMR（食後／空腹時）及び90% CIは0.6606（0.5486、0.7956）であり、T_{max} は1.42時間遅延した。
- ENGの AUC_{0-inf} 及び AUC_{0-t} のGMR（食後／空腹時）及び90% CIは、それぞれ1.2763（1.2129、1.3429）及び1.2673（1.1887、1.3511）であった。

閉経前の日本人健康成人女性被験者において、高脂肪・高カロリーの食事の摂取後に本剤を単回投与したとき、空腹時と比較して、EE の吸収速度が低下し、全体的な曝露の程度はわずかに増加したのみであった。

- EEの C_{max} のGMR（食後／空腹時）及び90% CIは0.707（0.5985、0.8351）であり、T_{max} は2.50時間遅延した。
- EEの AUC_{0-inf} 及び AUC_{0-t} のGMR（食後／空腹時）及び90% CIはそれぞれ1.085（1.01、1.166）及び1.092（1.016、1.1737）であった。

閉経前の日本人健康女性被験者を対象とした本治験において、本剤の忍容性は良好であった。軽度のTEAEの総件数は、食後及び空腹時のいずれにおいても予想どおりであった。

2.7.6.2　第 I 相 RM-9010試験

2.7.6.2.1　試験の概要

治験の標題：Org CTR 10*第 I 相試験 *Org CTR 10は、本剤の旧製品コードである。
試験 ID：RM-9010
対象とする適応症：避妊
治験の相：第 I 相
治験デザイン：非無作為化、非盲検、単施設、単回投与及び反復（21日間）投与試験 本試験は、健康な日本人成人女性被験者を対象に、本剤を（単回及び21日間反復）投与したときの安全性及び薬物動態、並びに反復投与したときの薬力学を検討することを目的として実施した。 本試験には、3つのコホート（パート）が含まれた：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。 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錠を空腹状態で経口投与した。計6例の被験者が登録され、全6例が本試験を完了した。血清 ENG 濃度及び血清 EE 濃度を評価するために、治験薬投与前及び投与48時間後まで血液サンプルを採取した。薬物動態パラメータは、これら2種類の分析物のそれぞれについて認められた血清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、月経の開始を確認した後、本剤を1日1錠、21日間連日経口投与し、最終投与は空腹状態で行った。計7例の被験者が登録され、全7例が本試験を完了した。Day 1、2、3、6、10、15及び21の治験薬投与前、並びに最終投与48時間後まで血液検体を採取し血清 ENG 濃度及び血清 EE 濃度を評価した。反復投与時の薬物動態パラメータ（AUC、C_{max}、T_{max}）は、2種類の分析物それぞれについて、Day 21の最終投与後に観察された血清中濃度に基づいて算出した。 さらに、単回投与試験で得られた薬物動態パラメータを反復投与試験で得られた薬物動態パラメータと比較し、蓄積について評価した。 反復投与薬力学試験コホートでは、投与前の最初の期間である第1期（28日間）を治験薬を投与しない観察期間とした。観察期間の Day 1、7、10、12、14、16、18、20、23及び27に血液サンプルを採取し、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。第2期（すなわち、投与期間）の月経開始日から、本剤1錠を毎日就寝前に21日間連続経口投与した。計7例の被験者が登録され、5例が本試験を完了した。2例は観察期間中に試験を中止した。投与期間の 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。
治験の目的： • 安全性（自覚症状、他覚徴候及び臨床検査所見）を評価する。 • 単回投与後及び反復（21日間）投与後の薬物動態を評価する。 • 反復（21日間）投与後の薬力学を評価する。
被験者数：単回投与：6 例、反復投与：7 例、薬力学：5 例
主要な選択基準：以下のすべての条件を満たす健康な女性： • 20～35歳で、正常な月経周期（27～31日）を有する。 • 本試験の詳細（例えば、試験の目的、治験薬の薬理作用及び AE、試験参加を自由にとりやめることができることなど）について十分な説明を受け、十分に理解した上で、自由意志で本試験に参加する旨の書面による同意を提出した。 • 問診を受け、スクリーニング検査（一般的な臨床検査、心血管系検査など）を受けており、異常が認められていない。
評価項目：

• 薬物動態試験（単回投与試験、反復投与試験）：血漿中薬物濃度 • 薬力学的試験：特殊な検査パラメータ（視床下部-下垂体-性腺系）、基礎体温 • 安全性：自覚症状、他覚所見、一般的な臨床検査、身体検査（血圧、脈拍数、体重、心電図）、特殊な検査パラメータ（薬力学的試験のみ、血清蛋白、糖代謝、脂質代謝、副腎／腎機能、甲状腺機能、血液凝固能）、AE、不正出血
対象集団：月経周期が正常な20～35歳の健康な女性。
統計解析： • 薬物動態試験：3-ケト- DSG 及び EE それぞれを単回及び反復投与したときの薬物動態パラメータを比較し、反復投与時の定常状態の達成を検討した。 • 薬力学的試験：モニタリング周期及び投与周期における視床下部－下垂体－性腺ホルモン及び基礎体温の経時的変化を比較した。 • 安全性：治験薬投与の前後で得られた臨床検査値等を比較した。

2.7.6.2.2　　試験の結果

薬物動態

ENG 及び EE の薬物動態の結果を以下に示す。

エトノゲストレル（ENG）

表 2.7.6-3　　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	-

C_{max}=Maximum observed plasma concentration; T_{max}=Time to reach maximum plasma concentration;
$C_{ss\ min}$ = Minimum steady state concentration; AUC= Area under curve
[Ref. 5.3.4.1: RM-9010: Table 10.1.2-4] [Ref. 5.3.4.1: RM-9010: Table 10.2.2-4]

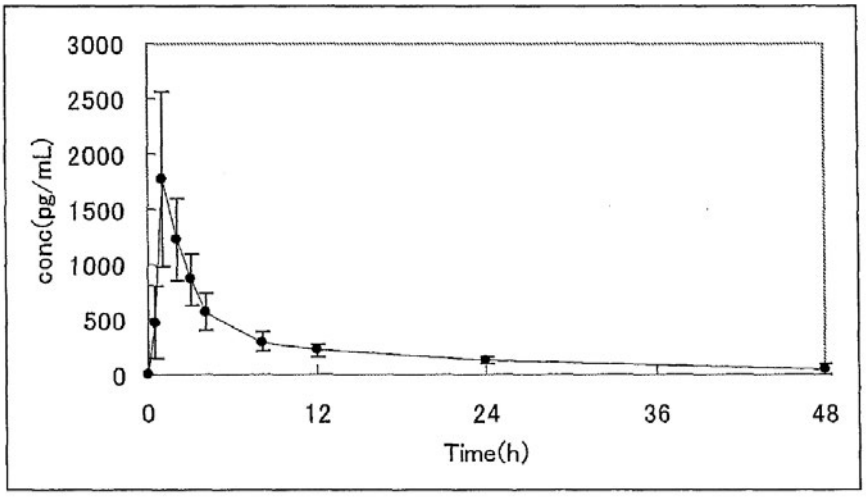
DSG は経口投与後に肝臓で活性代謝物の ENG に迅速に代謝されるため、血清中濃度の測定対象は ENG とした。単回投与後の C_{max} 平均値及び AUC 平均値を反復投与後の C_{max} 平均値及び AUC 平均値と比較したところ、DSG は C_{max} で1.5倍、AUC_{0-24}で3.6倍蓄積することが示された。

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 の蓄積量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。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に、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）及び EE 30 μg を含有する経口避妊薬（OC）（販売名：マーベロン®21及び28）を連続経口投与したときも、同様の血清中 ENG 濃度の増加が観察された。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。

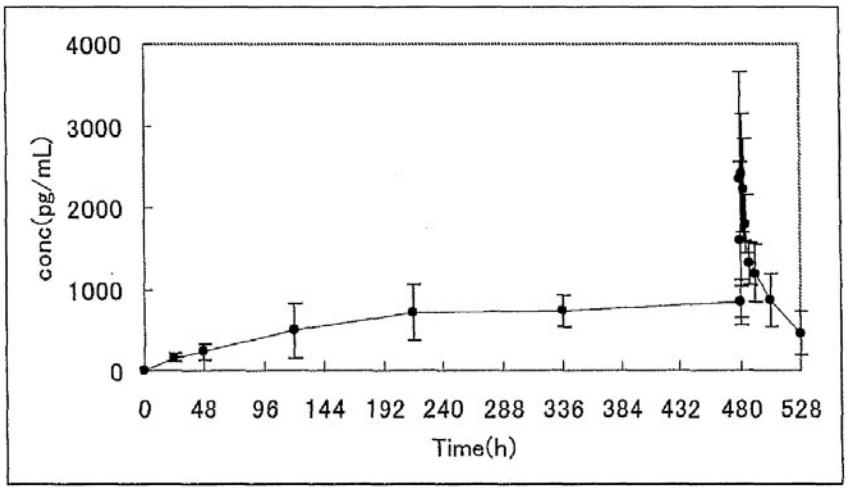
単回投与後と反復投与後の平均血清中 ENG 濃度の経時的変化を以下の図に示す。

図 2.7.6-3　本剤を単回投与したときのエトノゲストレル平均血清中濃度－時間曲線（n=6）



Source: [Figure 5.3.4.1.RM-9010: 10.1.2-1]

図 2.7.6-4　　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平血清中濃度－時間曲線（n=7）



Source: [Figure 5.3.4.1.RM-9010: 10.2.2-1]

反復投与時の投与前濃度データに基づくと、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）

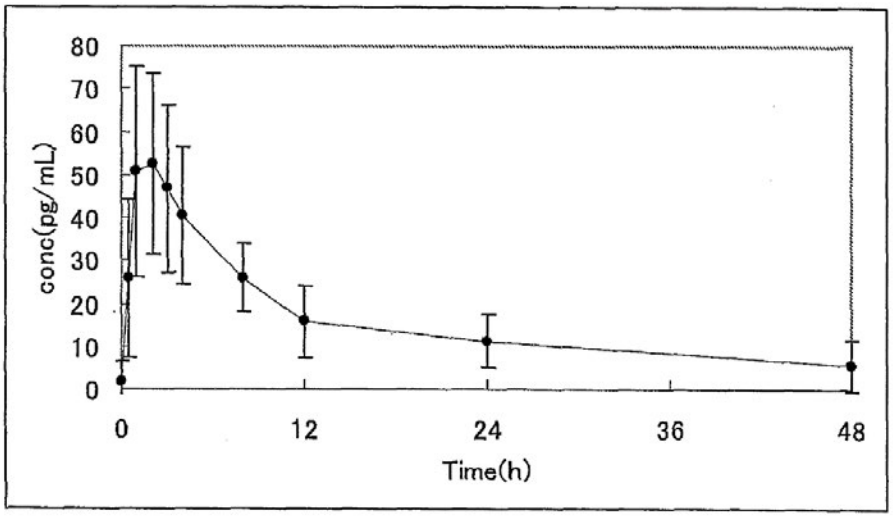
表 2.7.6-4　　薬物動態パラメータの平均値±標準偏差（SD）

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	-

C_{max}=Maximum observed plasma concentration; T_{max}=Time to reach maximum plasma concentration;
$C_{ss\ min}$ = Minimum steady state concentration; AUC= Area under curve
[Ref. 5.3.4.1: RM-9010: Table 10.1.2-5]　[Ref. 5.3.4.1: RM-9010: Table 10.2.2-5]

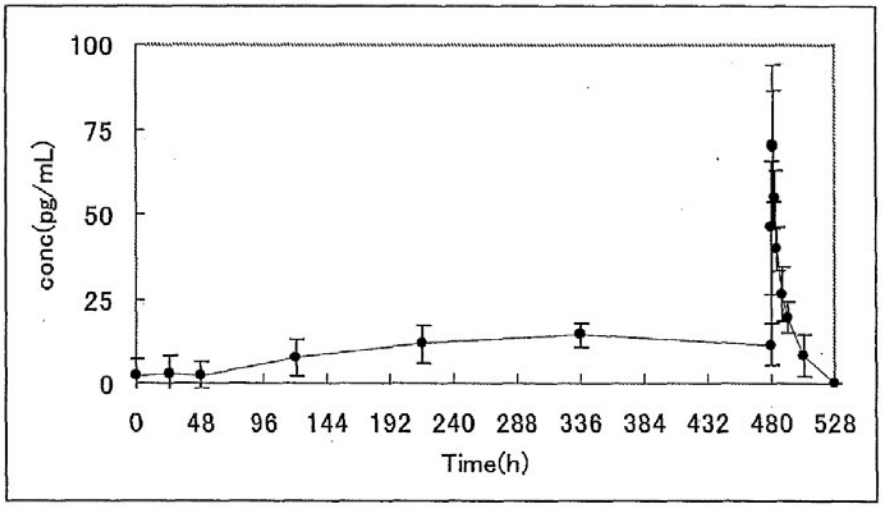
単回投与後の C_{max} 平均値及び AUC 平均値を反復投与後の C_{max} 平均値及び AUC 平均値と比較した結果、EE の C_{max} 及び AUC_{0-24}はそれぞれ約1.4倍及び1.1倍蓄積することが示された。単回投与後と反復投与後の平均血清中 EE 濃度の経時的変化を以下の図に示す。

図 2.7.6-5　　本剤を単回投与したときのエチニルエストラジオール平均血清中濃度－時間曲線（n=6）



Source: [Figure 5.3.4.1.RM-9010: 10.1.2-2]

図 2.7.6-6　　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平均血清中濃度－時間曲線（n=7）



Source: [Figure 5.3.4.1.RM-9010: 10.2.2-2]

反復投与したときの投与前濃度データに基づくと、EE の濃度は約216時間時点（連続投与開始から9日後）で定常状態に達すると考えられる。

薬力学

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とき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。

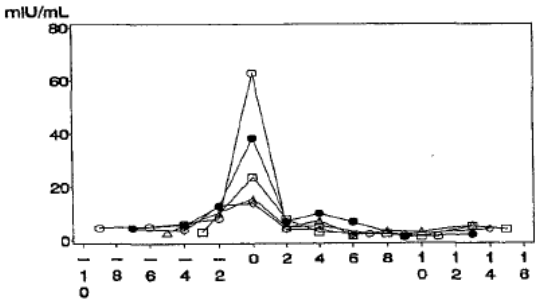
プロゲステロン値はLHピークの後に上昇し始め、8～10日後にピークに達し、その後低下した。

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[図 2.7.6-7]に示す。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。

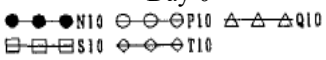
投与期間中の LH、FSH、エストラジオール、及びプロゲステロン値は、モニタリング周期と比較すると、いずれも抑制されており、排卵の抑制を反映するものであった。

図 2.7.6-7　　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）

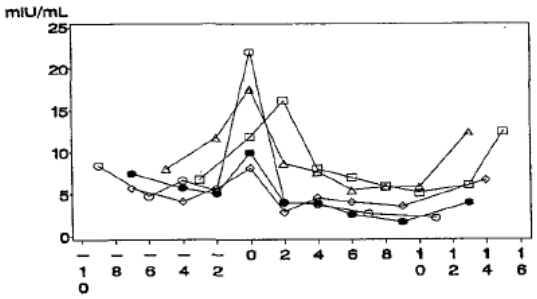
LH Monitoring Cycle



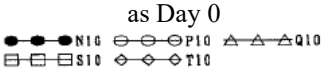
Number of days, with the day of the LH peak shown as Day 0



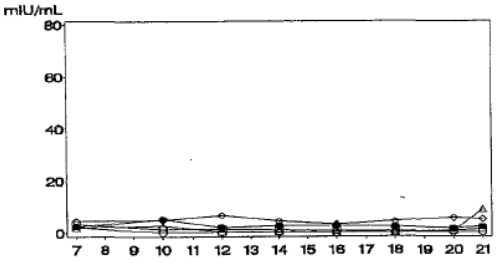
FSH Monitoring Cycle



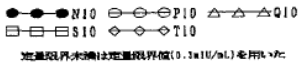
Number of days, with the day of the LH peak shown as Day 0



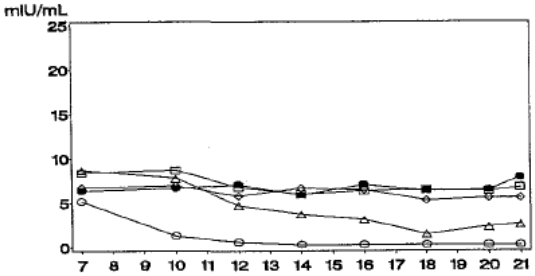
LH Treatment Cycle



Number of days, with the day of dosing shown as Day 1



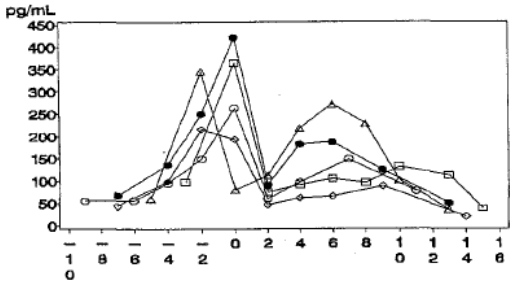
FSH Treatment Cycle



Number of days, with the day of dosing shown as Day 1

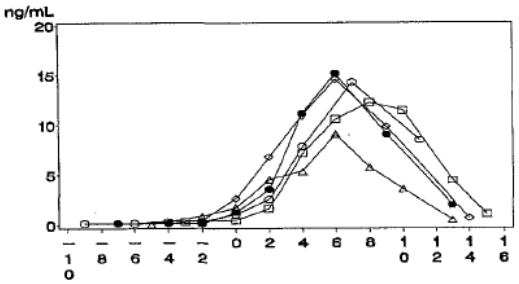


Estradiol Monitoring Cycle

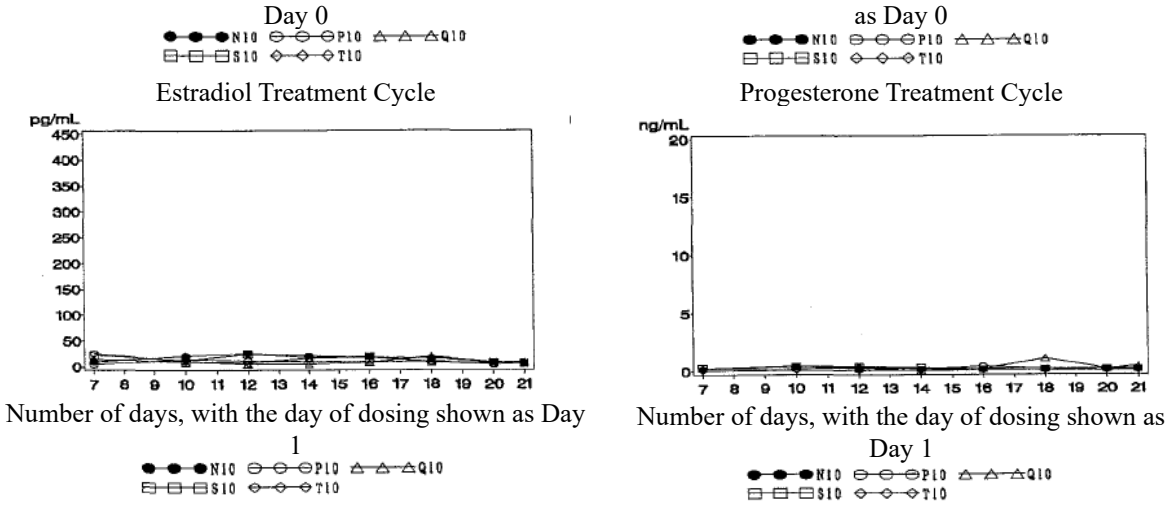


Number of days, with the day of the LH peak shown as

Progesterone Monitoring Cycle



Number of days, with the day of the LH peak shown



Source: [Figure 5.3.4.1.RM-9010: 11.2.3-1, 11.2.3-2, 11.2.3-3, 11.2.3-4]

安全性

AE として乳房痛と悪心が発現した。両事象により投与中止に至った被験者はいなかった。また、不正出血が、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、薬力学試験コホートで4例に発現した。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。

2.7.6.2.3　試験の結論

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 は中等度に蓄積するが 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に安全性が確認された。

2.7.6.3　第 III 相 OG8276A-301試験

2.7.6.3.1　試験の概要

治験の標題：原発性及び続発性月経困難症を対象に本剤を柔軟な延長レジメンで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
治験の目的：本治験の主要な有効性の目的は、原発性又は続発性月経困難症を対象に、柔軟な延長レジメンを用いて投与した場合の本剤の有効性を評価することである。
治験の相：第 III 相
治験デザイン：本試験は、原発性又は続発性月経困難症患者を対象に、従来の28日間を1サイクルとして3サイクルの期間にわたって本剤を投与した際の有効性を評価する日本における第 III 相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、並行群間試験である。また、その後10サイクル相当まで投与期間を延長し、原発性及び続発性月経困難症の治療における1年間の安全性及び有効性の維持を評価する。 本治験は以下の 3 つの期間で構成される： • 前治療期間：スクリーニング（ベースラインサイクル）。 • 投与期間：無作為化、有効性評価期間（従来3サイクル相当）と投与延長期間（10回サイクルまで）で構成され、合計で最長1年間の投与を行う。 • 投与終了後、4週間の追跡調査。 本試験に適格となるには、被験者は、投与前の2回の月経中に測定したベースラインの平均月経困難症スコア合計（TDS）が3以上であることとした。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）により層別化し、本剤の柔軟な延長レジメンでの投与群又はプラセボの柔軟な延長レジメンでの投与群（以下、プラセボ群）に3:1の割合で無作為化した。尿妊娠検査が陰性であった後、無作為化日当日（Day 1）に治験薬の最初の錠剤を実施医療機関（CRU）で服用した。 プラセボ群に割り付けられた被験者は、最初の3枚のブリスターシートの服用を終了後、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の間に行われる。投与延長期間中はすべての被験者が実薬を服用した。 被験者は、スクリーニングから投与終了まで電子日誌（e-Diary）を記入する。e-Diary は、毎日の日誌、TDS、患者の全般的印象の変化（PGI-C）、医薬品の治療満足度質問票（TSQM）TSQM-9及び健康状態調査票（SF）SF-36 v2.0で構成され、治験依頼者によりアプリケーション（被験者自身の端末にダウンロードする）又は端末が提供された。被験者に投与前の連続2回の月経開始後4日目及び Day 29、Day 57及び Day 85に TDS を入力するように指示する。また、生理の出血状況にかかわらず、以下も記録するように指示する：毎日の治験薬の服用、膣出血、鎮痛剤の使用、及び月経痛スコア、並びに Day 85に PGI-C、Day 85及び投与終了後に TSQM-9、投与前の最後の生理の4日目及び Day 85に SF-36 v2.0。 自宅での尿妊娠検査以外の評価はすべて、CRU への来院時に実施する。
投与群：約224例の被験者を本剤群又は見た目を一致させたプラセボ投与群に3:1の割合で無作為化する計画であった。 本剤群：24～80日までの任意の日まで本剤を1日1錠投与し、その後、治験薬を投与しない期間を4日間連続で設ける。治験薬を服用しない4日間のスケジュールは完全に被験者により決定され、出血-点状出血の発現、消退出血を予定又は延期する場合もある。 周期の長さは、28日（24/4）から84日（80/4）の範囲である。 プラセボ群：24～80日までの任意の日まで1日1錠投与し、その後、治験薬を投与しない期間を4日間連続で設ける。治験薬を服用しない4日間のスケジュールは完全に被験者により決定され、出血-点状出血の発現、消退出血を予定又は延期する場合もある。 周期の長さは、28日（24/4）から84日（80/4）の範囲である。 両群とも、被験者は Day 1から Day 24～80のいずれかの日まで1日1錠服用し、その後4日間連続で服用しない［休薬期間（TFI)］。TFI のスケジュールは、消退出血を希望する（TFI の実施）もしくは延期する（治験薬の服用を継続）という被験者の希望次第である。また、数日間連続

して出血した後に TFI を決定することもできる。いずれにしても、TFI は、治験薬を少なくとも24日間連続して服用した後又は遅くとも Day 81までに予定しなければならない。
各 TFI 後、24～80日間の新たな服用期間が開始される。そのため周期の長さは28日間（24/4）から84日間（80/4）の範囲である。
プラセボ群に割り付けられた被験者は、無作為化来院時に交付された28日間分のプラセボブリスターシート3枚の服用を完了後、実薬投与に切り換える。本剤の延長期は、最後のプラセボブリスターシートの服用が完了した翌日から開始する（この日は、個々のレジメンによって Day 89～97になる予定である）。
両群の治験薬の服用は、Day 364まで継続する（これは28日サイクルの13回分に該当する）。柔軟なレジメンであるため、各被験者の投与期間は350～377日間で変動する。V8前に電話で追加連絡を行い、治験薬投与完了に向けた治験薬の服用状況について話し合うことがある。
所定のいかなる被験者も、治験薬の服用は312日（全サイクルを24/4で実施した場合）から344日（80/4サイクル4回+24/4サイクル1回で実施した場合）の間で変動する可能性がある。

選択基準： ICF に署名し、以下の1～6までのすべての条件を満たす月経困難症患者を本治験への組入れに適格とする。選択基準は以下のとおりである：

1) 同意取得時に16歳以上である。
18歳未満である場合は、アセント（未成年者用）及び ICF（代諾者又は法定代理人用）を用いて、被験者本人及び代諾者又は法定代理人から自由意思に基づく同意を取得する必要がある。
2) ホルモン製剤を使用せず、28 ± 7日の規則的な月経周期を有する。
3) 中等度から重度の原発性又は続発性月経困難症と診断された者：
原発性月経困難症
   – 問診、内診、及び経腟超音波検査（性交の経験がない場合は経腹超音波検査を使用することが可能）により続発性月経困難症が除外される。
   続発性月経困難症
   – 子宮内膜症、腺筋症、又は子宮筋腫による月経困難症：
     • 開腹又は腹腔鏡検査により子宮内膜症又は子宮腺筋症の確定診断。
     • 経腟超音波検査（スクリーニング時）により子宮内膜症、子宮腺筋症又は子宮筋腫が診断された（除外基準の条件のいずれにも該当しない場合）。
4) ベースラインサイクル終了後に被験者が e-Diary に記録した、スクリーニング期間中の平均月経困難症スコアが3以上と定義される月経困難症の患者。平均値は M（−1）及び M（0）の月経困難症スコアから算出する。
5) 本治験期間中に妊娠を希望せず、避妊のためコンドームを適切かつ継続して使用する。
6) 治験来院や e-Diary の記入を含め、すべての必要な治験手順を遵守することが可能であり、その意思があること（治験責任医師の判断により）。また、本治験期間中に（CRU での参加を継続することができないような）転居の予定がない。

除外基準：以下のいずれか1つでも該当した者は本治験に不適格とする：

1) 性ステロイドの影響を受ける悪性腫瘍を有する（例：生殖器官又は乳房のもの）
2) 診断されていない性器出血を有する。
注：スクリーニング前 3 ヵ月以内に診断された出血エピソードを伴う排卵期出血は除外する必要がある。
3) スクリーニング期間に特定された、以下のような臨床的に重要な婦人科疾患を有する：

- 複雑性卵巣嚢腫
- 4 cm を超える又は充実性部分を伴う子宮内膜腫（チョコレート嚢胞）
- 治験責任医師の見解で、外科手術が適応となる子宮筋腫（例：大きさ又は位置のため）
- 子宮内膜癌又は何らかの臨床的に重大な子宮内膜病理診断
- 5 cm を超える単純卵巣嚢胞

4) 静脈血栓症又は動脈血栓症（深部静脈血栓症、肺塞栓症、脳血管障害、冠動脈疾患などの疾患）の現病歴又は既往歴がある。
5) 35歳以上の喫煙者。
6) 前兆を伴う片頭痛がある（閃輝暗点、星形閃光など）。
7) 静脈血栓症又は動脈血栓症の1つの重度又は複数のリスク因子がある：長期の身体固定を伴う大手術（スクリーニング前2週間以内で、例えば外傷、手術、又は可動性を顕著に制限する他の疾患が原因）、合併症（肺高血圧症、亜急性細菌性心内膜炎の既往歴）を伴う心臓弁膜症、心房細動、コントロール不良高血圧、肥満、異常リポ蛋白血症及び加齢など。
8) 血管病変を伴う糖尿病（糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症など）がある。
9) 既知の血栓症（活性化プロテイン C 耐性、アンチトロンビン III 欠乏症、プロテイン C 欠損症、プロテイン S 欠損症など）を有する。
10) 抗リン脂質抗体症候群を有する。
11) 重度の肝機能障害を有する。
注：活動性ウイルス性肝炎又は肝硬変を含む臨床的に重大な肝疾患の現病歴又は既往歴を有する者。肝疾患の既往歴があるが、現在は非活動性又は治療が成功している者は、肝機能値（すなわち、AST、ALT、TBL）が過去1年間正常で、スクリーニング時に正常範囲内（中央臨床検査機関により）である場合は、適格とする。
12) 肝腫瘍（良性又は悪性）の現病歴又は既往歴がある。
13) 重度の高トリグリセリド血症を伴う膵炎又はその既往歴がある。
14) ホルモン治療下で増悪する可能性のある疾患を有する：胆汁の流れの障害（胆汁うっ滞又はその既往歴、胆石）、全身性エリテマトーデス、妊娠性類天疱瘡、過去の妊娠期間中の特発性黄疸、中耳難聴（耳硬化症）、シデナム振戦、又はポルフィリン症など。
15) 未治療の淋病、クラミジア、又はトリコモナスを有する。
注：治験責任医師により再感染のリスクがないと判断された場合は、これらの症状に対する治療終了から3週間後に再スクリーニングを受けることができる。
16) 現在の標準診断ガイドラインの範囲内で子宮頸癌細胞診（PAP）検査が正常と記録されていない、又はスクリーニング時の PAP 検査に重大な異常がある（すなわち ASC-H［高度扁平上皮内病変を除外できない異型扁平上皮細胞］、軽度扁平上皮内病変、高度扁平上皮内病変、異型腺細胞［あらゆるタイプ］、扁平上皮癌、又は腺癌［上皮内又は侵襲性］）。
注：意義不明な異型扁平上皮細胞（ASCUS）がある場合は、ヒトパピローマウイルス（HPV）のリフレックス検査が必要である。HPV 陰性患者の ASCUS は除外しない。高

リスクの HPV がある場合は、PAP 検査結果にかかわらず除外する。

17) 出産後4週間以内である。
18) 治験参加中に妊娠を予定している、もしくは妊娠が分かっている又は妊娠が疑われる、あるいは β-hCG 検査又は尿妊娠検査が陽性である。
19) 授乳中である。
20) 治験薬の活性物質のいずれか又は添加剤のいずれかに対して過敏症を有する。
21) 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、リファンピシン及びハーブのセイヨウオトギリソウ含有製品などのチトクロム P450（CYP）酵素を誘導する医薬品又は生薬を定期的に使用している。
22) スクリーニング前2ヵ月以内に以下の薬剤の投与を受けた者。
    - エストロゲン、プロゲスチン（ホルモン避妊薬を含む）
    - LH、卵胞刺激ホルモン、及びゴナドトロピン放出ホルモン（GnRH）類似体
    - テストステロン誘導体、アロマターゼ阻害薬
23) 子宮内避妊器具（IUD）を使用している。
24) スクリーニング前2ヵ月以内に経膣的エタノール硬化療法、開腹術又は腹腔鏡下術（腹腔鏡検査）を受けた患者。
25) 本治験期間中に、月経困難症の治療以外の目的で鎮痛剤を定期的に使用する。
26) スクリーニング前3ヵ月以内に治験薬又は治験機器の試験に参加した患者。
27) 治験責任医師により不適格と判断された患者。
28) スクリーニング期間中に毎日の e-Diary の記入率が予定の80%未満であった患者。

有効性評価項目

主要有効性評価項目

月経困難症スコア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

主な副次有効性評価項目

Day 84までの月経痛スコアを指標として、軽度以上の月経痛が生じた日数

その他の副次有効性評価項目

- Day 85時点での PGI-C スコア
- TSQM-9を指標とする Day 85時点及び投与終了時点の治療満足度
- SF-36 v2.0の身体的側面サマリースコアを指標とする自己認識の身体的健康状態のベースラインから Day 85までの変化量
- SF-36 v2.0の精神的側面サマリースコアを指標とする自己認識の精神的健康状態のベースラインから Day 85までの変化量
- SF-36 v2.0の各健康状態項目におけるベースラインから Day 85までの変化量
- 毎日の日誌を指標とする Day 84まで性器出血の発現
- 毎日の日誌を指標とする投与終了まで性器出血の発現
- 毎日の日誌を指標とする Day 84までの鎮痛剤の使用
- 投与終了までの月経痛スコアを指標として、軽度以上の月経痛が生じた日数
- 毎日の日誌を指標とする投与終了までの鎮痛剤の使用

• 治験薬投与下で AE／AESI／SAE を発現した被験者の割合 • 治験薬投与下で AE／AESI／SAE により治験薬投与を早期に中止した被験者の割合 • 治験薬投与下で臨床検査値、バイタルサイン、及び身体検査値の異常が認められた被験者の割合
予定症例数：約224例の被験者を疾患分類（原発性又は続発性月経困難症）により層別化し、治験薬群（本剤の柔軟な延長レジメン群168例）又は対照群（プラセボ群56例）に無作為に割り付けた。

2.7.6.3.2　　統計手法

<u>有効性の解析</u>

有効性の主要解析
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 TDS の変化量を解析し、Primary CSR に含めた。

有効性の副次解析：
有効性の副次評価項目は二重盲検投与期（DBTP）について解析し、Primary CSR に含めた。
実薬投与期について解析した有効性の副次評価項目に関して、両群（本剤群及びプラセボ-本剤群）の結果を Supplemental CSR に含めた。これらの評価項目は、月経痛スコアを指標とした軽度以上の月経痛が発現した日数、鎮痛薬の使用、膣出血の発現及び TSQM-9を指標とする治療満足度から成る。PGI-C 及び SF-36 v2.0は、DBTP のみについて解析し、Primary CSR のみに含めた。

参照期間（RP）ごとの有効性の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 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、Supplemental CSR における 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副次評価項目（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。

RP1、RP2、RP3及び RP4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、RP3又は RP4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、以下に例を記載する。
- Day 1～284に治験薬を投与した被験者：

- RP1、RP2及びRP3に含め、RP4には含めなかった（RP4を完了しておらず、RPのDay 253～284についてのみの部分的なデータしか利用できないため）。
- Day 201～284（最後の84日間の投与期間）についてRP5に含めた。
- Day 201～252が重複していた（RP3及びRP5の両方に含まれた）。

• Day 1～200に治験薬を投与した被験者：
- RP1及びRP2に含め、RP3には含めなかった（RP3を完了しておらず、RPのDay 169～200についてのみの部分的なデータしか利用できないため）。
- Day 117～200（最後の84日間の投与期間）についてRP5に含めた。
- Day 117～168が重複していた（RP2及びRP5の両方に含まれた）。

• RP5については必ず被験者が以前のRPのいずれかの報告と重複するため、RP5はRP1、RP2、RP3、RP4とは別に／分けて評価した。

安全性解析

安全性データは、両群とも実薬投与解析対象集団に基づいて要約した。各群及び被験者全体について、AEが発現した被験者数（%）を要約した。国際医薬品用語集を用いて、すべてのTEAEを、事象に割り当てた器官別大分類及び基本語別に一覧に示した。さらに、これらの事象を最大の重症度別に要約した。また、治験薬に関連したAE、SAE又はAESIが発現した被験者数も要約した。治験薬の投与中止及び試験の中止に至ったAEをすべて一覧に示した。

2.7.6.3.3　試験の結果

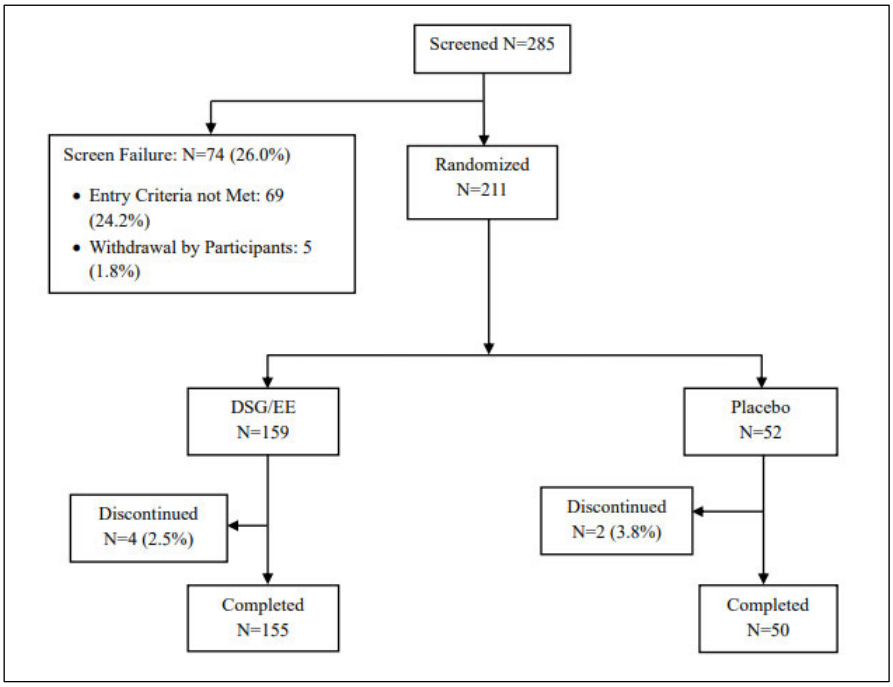
2.7.6.3.3.1　二重盲検投与期（DBTP）の結果

[資料5.3.5.1: P301 V01OG8276A]を参照のこと。

被験者の特性及び内訳

原発性又は続発性月経困難症の被験者を本試験に組み入れた。被験者の内訳は以下のとおりであった：

図 2.7.6-8　　被験者の内訳 ― 全般（登録集団）



Abbreviations: DSG/EE = desogestrel/ethinylestradiol, N= number of participants

- 計285例の被験者が本試験でスクリーニングを受けた。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、組み入れ基準を満たしていないが69例（24.2%）、及び被験者による撤回が5例（1.8%）であった。残り211例（74.0%）が試験に無作為化された。
- 全211例の無作為化された被験者が最大の解析対象集団（FAS）となり、159例（100%）が本剤群に、52例（100%）がプラセボ群に割り付けられた。本剤群では、原発性月経困難症が114例、続発性月経困難症が45例であった。プラセボ群では、原発性月経困難症が38例、続発性月経困難症が14例であった。全211例の無作為化割り付けされた被験者は安全性解析対象集団（SAF）でもあった。計205例の被験者が PP 対象集団であり、156例（98.1%）が本剤群、49例（94.2%）がプラセボ群であった。
- 205例（本剤群155例［97.5%］及びプラセボ群50例［96.2%］）の被験者が DBTP を完了し、6例（本剤群4例［2.5%］、プラセボ群2例［3.8%］）が中止した。
- 被験者の平均年齢（SD）は、本剤群で32.4（7.63）歳、中央値は33.0歳（最小値-最大値：17-50歳）であり、プラセボ群で31.9（7.41）歳、中央値は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った。
- 平均（SD）体重は、本剤群で55.17（8.720）kg、プラセボ群で56.85（8.938）kg、平均 BMI（SD）は21.94（3.184）kg/m^2であった。

有効性の評価及び結果

有効性の主要評価項目

月経困難症におけるベースラインから Day 84までの月経困難症スコア合計の変化量

- 全体的な平均 TDS において、本剤群はプラセボ群と比較してベースラインから Day 84までに統計学的に有意な低下を示した。FAS における TDS の全体的な最小二乗（LS）平均値［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。ベースラインからの TDS の変化量の投与効果の差に対する全体的な LS 平均値（95% CI）は−1.67（95% CI［−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[表 2.7.6-5]。
  統計学的に有意な低下は、各評価時点（Day 29、Day 57、Day 85）においても認められた。

表 2.7.6-5　ベースラインから Day 84 まで及び評価時点ごとの TDS の変化量 - Mixed Model for Repeated Measures Analysis（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

DSG/EE = desogestrel/ethinylestradiol. n = number of participants
Score 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). Scores measured on or after switch day are excluded.
Source: [Ref. 5.3.5.1: P301V01OG8276A: Table 14.2.1.1.1.1]

有効性の主な副次評価項目

月経痛が生じた日数

多様な重症度の月経痛が生じた日数の要約を[表 2.7.6-6]に示す。

- 軽度以上の月経痛が発現した被験者の割合は、本剤群で96.0%、プラセボ群で100%であった。中等度及び重度以上の月経痛が生じた割合は、本剤群とプラセボ群でそれぞれ84.0%と98.0%、及び23.3%と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について、本剤群（12.9日）とプラセボ群（12.1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。中等度及び重度以上の月経痛が生じた日数については、LS 平均値は本剤群の方がプラセボ群よりも低く、投与効果の差［(LS 平均値、95% CI)］は、それぞれ−1.7（−3.3、−0.1）及び−0.3（−0.9、0.3）であった。

表 2.7.6-6　Day 84 までに軽度以上、中等度以上又は重度の月経痛が発現した日数（Imputed in Completers*）

	Treatment Group	
Characteristics	**DSG/EE (n=150)**	**Placebo (n=49)**
Number of Participants With Menstrual Pain Score at Least Mild Through Day 84 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 With Menstrual Pain Score at Least Moderate Through Day 84 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 With Menstrual Pain Score Severe Through Day 84 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]

有効性のその他の副次評価項目

Day 84までの膣出血の発現

- 本剤群で Day 84までに出血及び／又は点状出血が生じた日数の LS 平均値（24.3日）及び出血及び／又は点状出血エピソードの期間の LS 平均値（6.19日）は、プラセボ群よりも多かった（それぞれ17.5日及び4.82日）。

Day 84までの鎮痛薬の使用

- 鎮痛薬の使用を報告した被験者の割合は、本剤群で88.7%、プラセボ群で98%であった。鎮痛薬を使用した日数の LS 平均値（SE）は、DSG/EE 群で8.7日（0.85）、プラセボ群で8.4日（1.41）であった。LS 平均値の投与効果の差は0.2［95% CI（−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、本剤群で82.0%、プラセボ群で95.9%から報告された。月経痛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、本剤群で4.5日（0.42）、プラセボ群で6.1日（0.70）であった。LS 平均値の推定される投与効果の差は−1.7［95% CI（−3.2；−0.1）］であった。

Day 85時点での患者の全般的印象スコア（Patient Global Impression of Change）

- 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、63例（39.6%）が「はるかに良くなった（much better）」、65例（40.9%）が「少し良くなった（a little better）」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」と報告した被験者は13例（25.0%）であり、合計28.8%で調子が良くなったと報告した。

医薬品の治療満足度質問票（Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication、TSQM-9）を指標とした Day 85時点の治療満足度スコア

- 全般的満足度、効果及び利便性に関する治療満足度スコアは、本剤群でプラセボ群よりも統計学的に高く、本剤群とプラセボ群におけるそれぞれの LS 平均値（SE）は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。LS 平均値の投与効果の差（95% CI）は、全般的満足度が27.06（20.82、33.30）、効果が27.36（21.66、33.06）、及び利便性が5.65（0.70、10.59）であった。

ベースラインからの Day 85までの健康状態調査票第2.0版（Short Form Health Survey、SF-36 v2.0）の変化量

– 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、本剤群の方がプラセボ群よりもベースラインから大きく増加し、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平均値のベースラインから Day 85までの変化量も本剤群とプラセボ群で同程度であり、投与効果の差［LS 平均値（95% CI）］は-0.30（-3.04、2.44）であった。

– 各健康状態領域スコア

- 健康状態領域の8つの下位尺度のうち、本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。

DBTP における安全性評価及び結果

- 計147例（69.7%）の被験者に TEAE が報告された［本剤群121例（76.1%］及びプラセボ群26例（50.0%）］。
- 本試験の DBTP に、SAE、死亡、又は AESI は報告されなかった。

- 本剤群の84例（52.8%）及びプラセボ群の9例（17.3%）の被験者に報告された TEAE について、治験薬と関連ありとみなされた。
- 報告された TEAE の重症度のほとんどは軽度で、次に中等度が多かった。本試験の DBTP に重度の TEAE は報告されなかった。
- 最も多く報告された TEAE は、月経中間期出血、上咽頭炎及び悪心であった。
- DBTP に治験薬の投与中止に至った TEAE は2例の被験者（0.9%）から3件の事象が報告された（本剤群：悪心及び頚部痛、プラセボ群：高血圧）。
- 本試験の DBTP を通して、バイタルサイン、身体検査所見、又は臨床検査値に臨床的に有意な変化は認められなかった。
- 安全性プロファイルに月経困難症のタイプ（原発性 vs 続発性）に関連する重要な差は認められなかった。

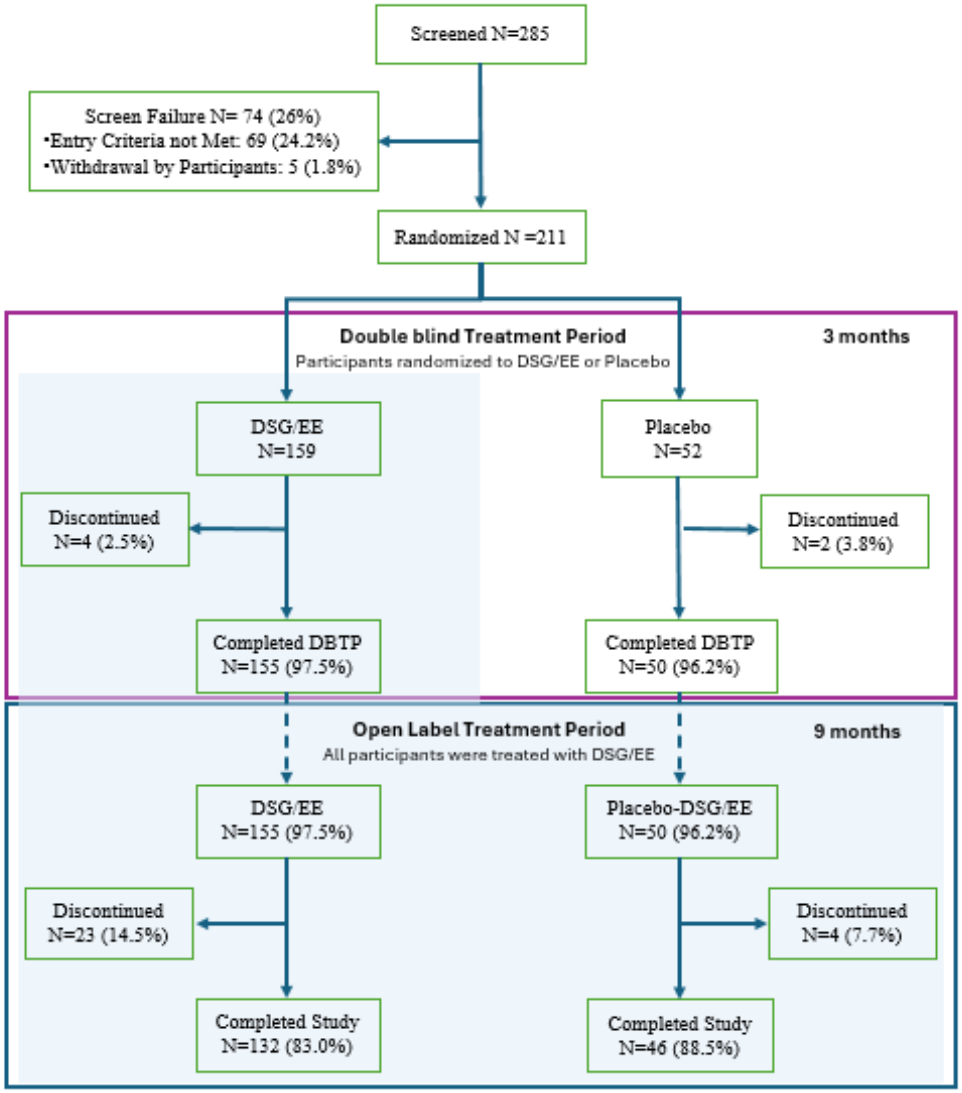
2.7.6.3.3.2　　実薬投与期の結果

本項については[資料5.3.5.1: P301OG8276A]を参照のこと。

被験者の特性及び内訳

原発性又は続発性月経困難症の被験者を本試験に組み入れた。投与期全体の被験者の内訳の要約を以下に記載する。

図 2.7.6-9　　被験者の内訳



DBTP= double-blind treatment period; DSG/EE = desogestrel/ethinylestradiol; OLTP = Open-label treatment period
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).
Sources: [Ref. 5.3.5.1: P301V01OG8276A: Table 14.1.1.4, Figure 2]

試験全体

- DBTP では、計211例を本剤群又はプラセボ群のいずれかに3:1の割合で無作為化した（本剤群に159例、プラセボ群に52例）。本剤群では、原発性月経困難症が114例、続発性月経困難症が45例であった。プラセボ群では、原発性月経困難症が38例、続発性月経困難症が14例であった。211例のうち、本剤群155例（97.5%）及びプラセボ群50例（96.2%）が本試験の DBTP から非盲検投与期に移行した。本剤群132例（83.0%）及びプラセボ群（プラセボ-本剤群）46例（88.5%）が本試験を完了した。

- 本剤群27例（17.0%）及びプラセボ群（プラセボ-本剤群）6例（11.5%）が試験を中止した。試験中止の主な理由は有害事象［本剤群9例（5.7%）、プラセボ群（プラセボ-本剤群）5例（9.6%）］及び被験者による同意の撤回［本剤群9例（5.7%）、プラセボ群（プラセボ-本剤群）0例］であった。

実薬投与期

- 計209例（無作為化した211例のうちの99.1%）が実薬投与期に含まれており、内訳は本剤群159例（100%）、プラセボ-本剤群50例（96.2%）であった。DBTP 中に中止したプラセボ群の2例は除外した。試験の中止は、本剤群27例（17.0%）及びプラセボ-本剤群4例（8.0%）で報告された。試験を完了しなかった主な理由は、有害事象［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［本剤群9例（5.7%）、プラセボ-本剤群0例］であった。
- 試験期間中に本剤群34例（21.4%）及びプラセボ-本剤群11例（22.0%）の計45例（21.5%）に1件以上の治験実施計画書からの重要な逸脱が報告された。そのうち「major」として報告されたのは43例（20.6%）［本剤群32例（20.1%）及びプラセボ-本剤群11例（22.0%）］であり、治験薬の服薬遵守［29例（13.9%）］及び患者報告アウトカム（PRO）［8例（3.8%）］の2つのカテゴリに関する逸脱が最も多かった。治験実施計画書からの重大な逸脱が3例（1.4%）で報告され、そのうち最も多かったのは PRO に関連した逸脱［2例（0.9%）］であった。
- 被験者の平均年齢（SD）は、本剤群で32.4（7.63）歳、中央値は33.0歳（最小値-最大値：17-50歳）、プラセボ-本剤群で31.9（7.05）歳、中央値は31.5歳（最小値-最大値：20-46歳）であった。すべての被験者がアジア人女性であった。
- 平均（SD）体重は、本剤群で55.17（8.720）kg、プラセボ-本剤群で56.31（8.624）kg、平均 BMI（SD）は、本剤群で21.85（3.183）kg/m^2、プラセボ-本剤群で22.03（3.108）kg/m^2であった。

実薬投与期における有効性評価及び結果

有効性の副次評価項目

投与終了時までの月経痛が発現した日数

- 軽度以上の月経痛が発現した被験者の割合は、本剤群では RP1の96.0%から RP4の88.8%まで、プラセボ-本剤群では RP1の87.0%から RP3の83.3%まで低下した。低下傾向は中等度以上の月経痛でも認められ、割合は本剤群では RP1の84.0%から RP4の71.2%まで、プラセボ-本剤群では RP1の73.9%から RP3の54.8%まで低下した。重度の月経痛に関しては、本剤群では RP1の23.3%から RP3の16.2%に、プラセボ-本剤群では RP1の17.4%から RP2の14.0%に低下傾向を示した。
- 軽度以上の月経痛が発現した平均（SD）日数は、RP1［本剤群11.5（12.95）日、プラセボ-本剤群7.5（7.47）日］と比べて、本剤群では RP4［9.4（13.44）日］、プラセボ-本剤群で

はRP3［6.2（8.56）日］に低下した。中等度以上の月経痛が発現した平均（SD）日数は両群で同程度低下し、本剤群ではRP1の4.2（5.46）日からRP4の3.4（4.22）日、プラセボ-本剤群ではRP1の3.0（3.11）日からRP3の2.1（2.94）日と低下した。しかし、重度の月経痛が発現した平均（SD）日数の変化はわずかで、本剤群では0.6（2.67）～0.5（1.94）日の範囲、プラセボ-本剤群では0.5（1.70）～0.4（1.11）日の範囲であった。

- RP1と比較して、RP5では軽度及び中等度の月経痛が発現した被験者の割合が低下した。重度の月経痛については、被験者の割合が最初は低下したが、その後わずかに増加した。軽度の月経痛が発現した平均（SD）日数は、本剤群ではRP1の11.5（12.95）日からRP5の9.8（14.77）日と減少し、プラセボ-本剤群ではRP1の7.5（7.47）日からRP5の6.3（8.50）日と減少した。中等度の月経痛が発現した平均（SD）日数は、本剤群ではRP1の4.2（5.46）日からRP5の3.3（4.77）日とわずかに減少した。対照的に、プラセボ-本剤群では有意な変化はなく、平均（SD）日数はRP1で3.0（3.11）日、RP5で2.5（3.24）日であった。両群とも重度の月経痛が発現した平均（SD）日数に有意な変化はなかった［本剤群でRP1に0.6（2.09）日、RP5に0.6（2.86）日、プラセボ-本剤群でRP1に0.4（1.29）日、RP5に0.6（1.60）日］。

<u>投与終了時までの膣出血の発現</u>

- EOT時までの出血及び／又は点状出血が発現した平均（SD）日数は、本剤群ではRP1の23.8（14.25）日からRP4の16.6（12.69）日、プラセボ-本剤群ではRP1の22.2（13.63）日からRP3の15.6（11.41）日と減少した。RP5における平均（SD）日数は、本剤群で16.6（14.08）日、プラセボ-本剤群で14.5（10.52）日であった。
- 出血及び／又は点状出血エピソードの長さの平均（SD）は、本剤群ではRP1の6.25（3.807）日からRP4の5.15（3.987）日、プラセボ-本剤群ではRP1の7.65（9.048）日からRP3の5.78（3.727）日と短縮した。RP5でも同様の傾向がみられ、平均（SD）日数は、RP1と比較して本剤群で5.15（3.653）日、プラセボ-本剤群で4.81（2.271）日であった。

<u>投与終了時までの鎮痛薬の使用</u>

- 鎮痛薬を使用した平均（SD）日数は、本剤群でRP1に8.4（10.57）日及びRP4に8.3（12.16）日、プラセボ-本剤群でRP1に5.5（4.98）日及びRP3に4.7（5.40）日であった。RP5における平均（SD）日数は本剤群で8.0（11.90）日、プラセボ-本剤群で4.6（5.24）日であった。
- 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）日及びRP4に3.1（3.31）日、プラセボ-本剤群でRP1に3.1（3.24）日及びRP3に2.2（2.98）日であった。RP5における平均（SD）日数は本剤群で2.9（3.35）日、プラセボ-本剤群で2.5（3.17）日であった。

<u>TSQM-9を指標とした投与終了時の治療満足度スコア</u>

- 全般的満足度、効果及び利便性に関する治療満足度スコアを両群について算出したところ、平均（SD）スコアは本剤群ではそれぞれ71.23（20.007）、69.41（17.678）及び74.96（15.126）、プラセボ-本剤群ではそれぞれ65.77（19.876）、66.20（18.042）及び70.60（14.808）であった。

実薬投与期における安全性評価及び結果

- 実薬投与期では計184例（88.0%）に TEAE が報告された。そのうち132例（63.2%）で報告された TEAE が治験薬に関連があると判断された。
- 実薬投与期に1件以上の TEAE を報告した184例のうち、報告された TEAE の重症度のほとんどは軽度［121例（57.9%）］で、次に中等度［60例（28.7%）］及び重度［3例（1.4%）］であった。
- 実薬投与期に最も多く報告された TEAE は、月経中間期出血及び上咽頭炎であった。最も多く報告された治験薬と関連のある TEAE は、被験者の50.7%で報告された月経中間期出血及び7.2%で報告された悪心であった。
- 実薬投与期に、計209例のうち4例（1.9%）［本剤群3例（1.9%）及びプラセボ-本剤群1例（2.0%）］が1件以上の重篤な TEAE を報告した。この4例のうち2例に治験薬と関連ありと判定された重度の TEAE が報告され、内訳は本剤群の1例で肺塞栓症及び深部静脈血栓症、プラセボ-本剤群の1例で深部静脈血栓症であった。これら3件の治験薬と関連のある事象はいずれも回復／消失したと報告された。また、これら3件の重篤な TEAE は AESI であるとも判定された。2例に発現したこれら3件の治験薬と関連のある重篤な TEAE の臨床経過を、以下の付録1に要約する。
- 本試験の実薬投与期に死亡は報告されなかった。
- 実薬投与期では、治験薬の投与中止に至った TEAE が本剤群10例（6.3%）及びプラセボ-本剤群4例（8.0%）の計14例（6.7%）で報告された。
- 安全性プロファイルに月経困難症のタイプ（原発性 vs 続発性）に関連する重要な差は認められなかった。

2.7.6.3.4　試験の結論

有効性

本試験の DBTP の Primary CSR で報告したとおり、Day 29、Day 57及び Day 85の全体的な平均値に基づき、本剤の投与によりプラセボと比較して TDS が臨床的及び統計学的に有意に低下した。

実薬投与期のすべての被験者（実薬投与期にプラセボを投与した被験者はいなかった）の有効性について、以下の結果が認められた：

- 予測どおり、両群の被験者で月経痛の減少傾向が認められた。
- 実薬投与下で膣出血及び点状出血が生じた日数は、両群で同程度であった。
- 鎮痛薬を使用した日数及び鎮痛薬の使用量は、実薬投与期において両群で同程度であった。

- 全般的満足度、効果及び利便性に関する治療満足度スコアは両群で同程度であった。

安全性

本試験の結果に基づき、安全性を以下のように結論付けることができる：

- 本剤の忍容性は良好で、他の低用量エストロゲン・プロゲスチン（LEP）製剤及び既知の経口避妊薬［マーベロン®（DSG/EE 150/30）を含む］と一致する安全性プロファイルを示した。
- 2例に静脈血栓塞栓症（LEP 及び経口避妊薬の既知のリスク）の AESI が発現した。
- 本試験において新たな安全性の懸念はみられなかった。

2.7.6.4　第 III 相 RM-9152試験

2.7.6.4.1　試験の概要

治験の標題：Org CTR 10の第 III 相非盲検試験（6周期）
試験 ID：RM-9152
対象とする適応症：避妊
治験の相：第 III 相
治験デザイン：多施設共同非盲検試験
治験の目的*： • 卵巣、子宮、下垂体、副腎及び甲状腺の詳細な機能を検討する。 • 6サイクル投与後の月経周期及び卵巣機能の回復について検討する。
被験者数：100例
主要な選択基準： 妊娠を回避したい20～39歳の月経周期が正常な健康な女性 選択基準 以下のすべての条件を満たす、妊娠を回避したい健康な女性： 1) 妊娠可能であり、本剤のみを用いて妊娠を回避することを望んでいる 2) 年齢20～39歳 3) 月経周期が正常である（25～35日） （ただし、以下の女性については、自然月経が少なくとも2回確認され、正常な月経周期への回復が確認されていなければならない (1) 出産又は流産を経験している、又は (2) 他の避妊ホルモン併用から切り換えた） 4) 問診を受け、スクリーニング検査（必要な検査パラメータ）を受けており、異常が認められていない
評価項目：避妊の有効性、周期調節、安全性
対象集団：月経周期が正常で、避妊を必要とする20～39歳の女性

*　本概要では安全性の要約のみを説明する。

2.7.6.4.2　試験の結果

試験の結果：RM-9152試験における安全性

全試験期間中及び周期別の有害事象

周期別及び全試験期間中に発現した AE を[表 2.7.6-7]に示す。全期間中に特に多くみられた AE は、頭痛（23.0%）と悪心（21.0%）であり、次に乳房痛（17.0%）、不正出血（9.0%）であった。

表 2.7.6-7　　周期別及び全期間中の有害事象

Adverse event	Cycle occurred													
	Cycle 1		Cycle 2		Cycle 3		Cycle 4		Cycle 5		Cycle 6		Entire Period	
	N=100		N=95		N=92		N=80		N=78		N=78			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
悪心	12	12.0	7	7.4	7	7.6	5	6.3	5	6.4	2	2.6	21	21.0
嘔吐	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1.3	1	1.3	1	1.0
肝機能障害	0	0	0	0	1	1.1	0	0	0	0	1	1.3	1	1.0
不正出血	7	7.0	2	2.1	2	2.2	1	1.3	0	0	1	1.3	9	9.0
下痢	1	1.0	1	1.1	1	1.1	1	1.3	0	0	0	0	2	2.0
乳房痛	9	9.0	7	7.4	4	4.3	4	5.0	3	3.8	5	6.4	17	17.0
頭痛	15	15.0	12	12.6	7	7.6	7	8.8	5	6.4	5	6.4	23	23.0
カンジダ症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1.3	1	1.0
そう痒症	0	0	2	2.1	2	2.2	0	0	1	1.3	0	0	2	2.0
体重増加	0	0	2	2.1	1	1.1	0	0	0	0	0	0	2	2.0
しびれ	1	1.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1.0
腰痛	0	0	0	0	1	1.1	0	0	0	0	0	0	1	1.0
発熱	0	0	0	0	0	0	1	1.3	0	0	0	0	1	1.0
湿疹	1	1.0	0	0	0	0	1	1.3	0	0	0	0	2	2.0
腹痛	5	5.0	3	3.2	2	2.2	2	2.5	2	2.6	3	3.8	6	6.0
脂質代謝異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1.3	1	1.0
Number of adverse events	51	51.0	36	37.9	28	30.4	22	27.5	17	21.8	20	25.6	91	91.0
Number of subjects with adverse events	29	29.0	23	24.2	20	21.7	15	18.8	14	17.9	15	19.2	44	44.0

同じ被験者が同じ投与期間中に同じ事象を複数回発現した場合、その事象は1回のみカウントした。

重症度別の有害事象

重症度別の AE を[表 2.7.6-8]に示す。重度の AE は、悪心（1例）、体重増加（1例）、湿疹（1例）であった。

表 2.7.6-8　　重症度別の有害事象

Adverse event	Severity					
	Mild		Moderate		Severe	
	N	%	N	%	N	%
悪心	13	61.9	7	33.3	1	4.8
嘔吐	0	0	1	100.0	0	0
肝機能障害	1	100.0	0	0	0	0
不正出血	6	66.7	3	33.3	0	0
下痢	2	100.0	0	0	0	0
乳房痛	16	94.1	1	5.9	0	0
頭痛	17	73.9	6	26.1	0	0
カンジダ症	1	100.0	-	-	0	0
そう痒症	0	0	2	100.0	0	0
体重増加	1	50.0	0	0	1	50.0
しびれ	1	100.0	0	0	0	0
腰痛	0	0	1	100.0	0	0
発熱	0	0	1	100.0	0	0
湿疹	0	0	1	50.0	1	50.0
腹痛	4	66.7	2	33.3	0	0
脂質代謝異常	1	100.0	0	0	0	0

消退出血

消退出血が発現した被験者の人数と割合、出血の発現日、持続期間（日数）、及び出血量を[表2.7.6-9]に示す。第1周期から第6周期の期間において、約90%の被験者に消退出血が発現した。消退出血の発現日を投与終了後の日数で示すと、消退出血が最も多く発現したのは投与2～4日後であり、これらの消退出血エピソードの持続期間は3～5日間が最も多かった。第7周期（被験者3例）を除く各周期において、ほとんどの被験者は治験薬の投与前よりも出血量が少なくなった。

表 2.7.6-9　　消退出血

	Cycle													
	1 (N=74)		2 (N=79)		3 (N=73)		4 (N=65)		5 (N=63)		6 (N=64)		7 (N=1)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Withdrawal Bleeding? (Yes/No)														
Yes	68	91.9	74	93.7	68	93.2	61	93.8	61	96.8	64	100.0	1	100.0
No	6	8.1	5	6.3	5	6.8	4	6.2	2	3.2	0	0.0	0	0.0
Day of onset[1)]														
Day 1	9	13.2	5	6.8	2	2.9	2	3.3	3	4.9	2	3.1	0	0.0
Day 2－4	45	66.2	55	74.3	53	77.9	48	78.7	49	80.3	50	78.1	0	0.0
Day 5－6	9	13.2	9	12.2	9	13.2	8	13.1	6	9.8	8	12.5	1	100
Day 7	0	0.0	1	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Day 8 or later	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
Unknown[2)]	4	5.9	4	5.4	4	5.9	3	4.9	3	4.9	3	4.7	0	0.0
Duration[3)]														
1－2 days	5	7.4	2	2.7	2	2.9	2	3.3	0	0.0	1	1.6	0	0.0
3－5 days	37	54.4	51	68.9	49	72.1	40	65.6	42	68.9	55	85.9	1	100
6－8 days	21	30.9	16	21.6	12	17.6	16	26.2	16	26.2	4	6.3	0	0.0
9 days or more	1	1.5	1	1.4	1	1.5	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0
Unknown[4)]	4	5.9	4	5.4	4	5.9	3	4.9	3	4.9	3	4.7	0	0.0
Amount of bleeding[5)]														
Less	53	77.9	56	75.7	53	77.9	49	80.3	48	78.7	53	82.8	0	0.0
The same	12	17.6	14	18.9	11	16.2	11	18.0	11	18.0	11	17.2	1	100
More	2	2.9	4	5.4	3	4.4	1	1.6	1	1.6	0	0.0	0	0.0
Unknown[6)]	1	1.5	0	0.0	1	1.5	0	0.0	1	1.6	0	0.0	0	0.0

1)　Excluding subjects who did not experience withdrawal bleeding. The day of onset of withdrawal bleeding is shown in terms of the number of days after the completion of administration.
2)　There was withdrawal bleeding, but the day of onset was unknown.
3)　Excluding subjects who did not experience withdrawal bleeding. The day of onset of withdrawal bleeding is shown in terms of the number of days after the completion of administration.
4)　There was withdrawal bleeding, but the duration in days was unknown.
5)　Excluding subjects who did not experience withdrawal bleeding. Amount expressed based on comparison with the amount of bleeding prior to study treatment.
6)　There was withdrawal bleeding, but the amount was unknown.

<u>不正出血の発現割合</u>

周期別の不正出血が発現した被験者の人数と割合を[表 2.7.6-10]に示す。第1周期で不正出血の発現割合は40%であったが、第2周期以降では0.0～23.2%であった。

表 2.7.6-10　不正出血が発現した被験者の人数と割合

Number of Days with Irregular Bleeding	Cycle													
	Cycle 1 (N=100)		Cycle 2 (N=95)		Cycle 3 (N=92)		Cycle 4 (N=80)		Cycle 5 (N=78)		Cycle 6 (N=78)		Cycle 7 (N=3)	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
0	60	60.0	73	76.8	72	78.3	66	82.5	63	80.8	67	85.9	3	100
1	19	19.0	13	13.7	15	16.3	9	11.3	9	11.5	6	7.7	0	0.0
2	6	6.0	3	3.2	2	2.2	2	2.5	3	3.8	4	5.1	0	0.0
3	3	3.0	1	1.1	2	2.2	2	2.5	1	1.3	1	1.3	0	0.0
4	1	1.0	2	2.1	1	1.1	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
5	4	4.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Unknown because the irregular bleeding continued	4	4.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0
Irregular bleeding occurred, but the number of times was unknown	3	3.0	2	2.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Unknown	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0

不正出血の持続期間を周期別で考察すると、各周期で1～4日間の持続が最も多かった。さらに、周期別の不正出血の状況については、経時的に、破綻出血を呈する被験者の割合が減少し、点状出血を呈する被験者の割合が増加した。

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」と「脂質代謝異常」の2件のみであり、それぞれ1例（1.0%）に発現した。さらに、治験薬の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において、治験薬の投与前から投与後にかけて問題となる変化は認められなかった。

2.7.6.5　第 III 相 RM-9151試験

2.7.6.5.1　試験の概要

治験の標題：Org CTR 10　第 III 相、非盲検、長期投与試験
試験 ID：RM-9151
対象とする適応症：避妊
治験の相：第 III 相
治験デザイン：多施設共同、非盲検試験、24サイクル投与
治験の目的*： • 24サイクル投与後に卵巣、子宮、下垂体、副腎及び甲状腺の詳細な機能を検討する。 • 24サイクル投与後の月経周期及び卵巣機能の回復について検討する。
被験者数：240例
主要な選択基準：以下のすべての条件を満たす健康な女性： 1) 妊娠可能であり、本剤のみを用いて妊娠を回避することを望んでいる 2) 年齢20～39歳 3) 月経周期が正常である（25～35日） （ただし、以下の女性については、自然月経が少なくとも 2 回確認され、正常な月経周期への回復が確認されていなければならない (1) 出産又は流産を経験している、又は (2) 他の避妊ホルモン併用から切り換えた） 4) 問診を受け、スクリーニング検査（必要な検査パラメータ）を受けており、異常が認められていない。
評価項目：避妊の有効性、周期調節、安全性、有効性
対象集団：月経周期が正常で、避妊を望む20～39歳の健康な女性

*　本概要では安全性の要約のみを説明する。

2.7.6.5.2　試験の結果

RM-9151試験における安全性

有害事象を発現した被験者数

全期間中に発現した AE を[表 2.7.6-11]に示す。最も多く報告された AE は悪心（22.2%）であり、次に頭痛（17.6%）、乳房痛（14.2%）、不正出血（11.7%）であった。

表 2.7.6-11　有害事象（全期間）

Entire Period (N=239)					
Adverse event	**N**	**%**	**Adverse event**	**N**	**%**
ALP 増加／減少	1	0.4	蕁麻疹	1	0.4
LDH 増加	1	0.4	頭痛	42	17.6
悪心	53	22.2	そう痒症	3	1.3
嘔吐	5	2.1	体重増加	5	2.1
肝機能障害	1	0.4	GTT 異常	1	0.4
肩こり	1	0.4	インスリン値上昇	3	1.3
不正出血	28	11.7	下肢痛	1	0.4
生理痛	1	0.4	乳房の張り	2	0.8
下痢	3	1.3	腰痛	10	4.2
高カリウム血症	1	0.4	帯下	1	0.4
血圧上昇	1	0.4	倦怠感	2	0.8
血糖値上昇	1	0.4	腹痛	16	6.7
口内炎	1	0.4	浮腫	5	2.1
筋腫の増大	1	0.4	尿量減少	1	0.4
胸やけ	1	0.4	腹部緊張	3	1.3
乳房痛	34	14.2	末梢性浮腫	4	1.7
動悸	2	0.8	レニン活性増加	1	0.4
イライラ感	1	0.4	リン脂質症	1	0.4
振戦	1	0.4	トリグリセリド増加	2	0.8

重症度別の有害事象

重症度別の AE を[表 2.7.6-12]に示す。重度の AE は、悪心（4例）、不正出血（4例）、体重増加（2例）、血糖値上昇（1例）、筋腫の増大（1例）、頭痛（1例）、インスリン値上昇（1例）、浮腫（1例）、末梢性浮腫（1例）であった。

表 2.7.6-12　重症度別の有害事象

	Severity					
	Mild		Moderate		Severe	
	N	%	N	%	N	%
ALP 増加／減少	1	100.0	0	0	0	0
LDH 増加	1	100.0	0	0	0	0
悪心	41	77.4	8	15.1	4	7.5
嘔吐	4	80.0	1	20.0	0	0
肝機能障害	1	100.0	0	0	0	0
肩こり	0	0	1	100.0	0	0
不正出血	20	71.4	4	14.3	4	14.3
生理痛	0	0	1	100.0	0	0
下痢	3	100.0	0	0	0	0
高カリウム血症	1	100.0	0	0	0	0
血圧上昇	1	100.0	0	0	0	0
血糖値上昇	0	0	0	0	1	100.0
口内炎	0	0	1	100.0	0	0
筋腫の肥大	0	0	0	0	1	100.0
胸やけ	1	100.0	0	0	0	0
乳房痛	31	91.2	3	8.8	0	0
動悸	1	50.0	1	50.0	0	0
イライラ感	1	100.0	0	0	0	0
振戦	0	0	1	100.0	0	0
蕁麻疹	1	100.0	0	0	0	0
頭痛	26	61.9	15	35.7	1	2.4
そう痒症	2	66.7	1	33.3	0	0
体重増加	1	20.0	2	40.0	2	40.0
GTT 異常	1	100.0	0	0	0	0
インスリン値上昇	2	66.7	0	0	1	33.3
下肢痛	0	0	1	100.0	0	0
乳房の張り	2	100.0	0	0	0	0
腰痛	10	100.0	0	0	0	0
帯下	0	0	1	100.0	0	0
倦怠感	2	100.0	0	0	0	0
腹痛	15	93.8	1	6.3	0	0
浮腫	3	60.0	1	20.0	1	20.0
尿量減少	1	100.0	0	0	0	0
腹部緊張	2	66.7	1	33.3	0	0
末梢性浮腫	2	50.0	1	25.0	1	25.0
レニン活性増加	1	100.0	0	0	0	0
リン脂質症	1	100.0	0	0	0	0
トリグリセリド増加	2	100.0	0	0	0	0

消退出血

消退出血が発現した被験者の人数と割合、出血の発現日、持続期間（日数）、及び出血量を[表 2.7.6-13]に示す。第1周期から第24周期までに約90%の被験者に消退出血が発現した。消退出血の

発現日を投与終了後の日数で示すと、消退出血が最も多く発現したのは投与2～4日後であると考えられ、これらの消退出血事象の持続期間は3～5日間が最も多かった。各周期において、60%以上の被験者が治験薬の投与前よりも出血が少なくなった。

表 2.7.6-13　消退出血

	Cycle									
	1 (N=l74)		3 (N=l63)		6 (N=129)		12 (N=110)		24 (N=60)	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Withdrawal Bleeding? (Yes/No)										
Yes	166	95.4	153	93.9	124	96.1	107	97.3	58	96.7
No	8	4.6	10	6.1	4	3.1	3	2.7	2	3.3
Continuous administration[1)]	0	0.0	0	0.0	1	0.8	0	0.0	0	0.0
Day of onset [2)]										
Day 1	13	7.8	13	8.5	10	8.1	8	7.5	2	3.4
Day 2-4	128	77.1	115	75.2	97	78.2	80	74.8	48	82.8
Day 5-6	19	11.4	13	8.5	10	8.1	13	12.1	7	12.1
Day 7	0	0.0	2	1.3	2	1.6	1	0.9	0	0.0
Day 8 or later	0	0.0	1	0.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Unknown [3)]	6	3.6	9	5.9	5	4.0	5	4.7	1	1.7
Duration[4)]										
1-2 days	3	1.8	7	4.6	6	4.8	4	3.7	5	8.6
3-5 days	106	63.9	107	69.9	83	66.9	84	78.5	43	74.1
6-8 days	49	29.5	28	18.3	26	21.0	14	13.1	9	15.5
9 days or more	2	1.2	1	0.7	3	2.4	0	0.0	0	0.0
Continuous	0	0.0	0	0.0	1	0.8	0	0.0	0	0.0
Unknown [5)]	6	3.6	10	6.5	5	4.0	5	4.7	1	1.7
Amount of bleeding [6)]										
Less	110	66.3	103	67.3	85	68.5	78	72.9	41	70.7
The same	42	25.3	36	23.5	34	27.4	25	23.4	15	25.9
More	12	7.2	8	5.2	3	2.4	1	0.9	0	0.0
Unknown [7)]	2	1.2	6	3.9	2	1.6	3	2.8	2	3.4

1) No data because administration was continued without any washout periods.
2) Excluding subjects who did not experience withdrawal bleeding. The day of onset of withdrawal bleeding is shown in terms of the number of days after the completion of administration.
3) There was withdrawal bleeding, but the day of onset was unknown.
4) Excluding subjects who did not experience withdrawal bleeding. The day of onset of withdrawal bleeding is shown in terms of the number of days after the completion of administration.
5) There was withdrawal bleeding, but the duration in days was unknown.
6) Excluding subjects who did not experience withdrawal bleeding. Amount expressed based on comparison with the amount of bleeding prior to study treatment.
7) There was withdrawal bleeding, but the amount was unknown.

不正出血の発現割合

周期別の不正出血が発現した被験者の人数と割合を[表 2.7.6-14]に示す。不正出血の発現割合は

第1周期では約40%であったが、第3周期以降では20%以下であった。

表 2.7.6-14　不正出血の発現割合

Days with Irregular Bleeding	Cycle									
	1 (N=240)		3 (N=226)		6 (N=198)		12 (N=161)		24 (N=91)	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
0	149	62.1	186	82.3	164	82.8	139	86.3	81	89.0
1	40	16.7	18	8.0	23	11.6	15	9.3	8	8.8
2	24	10.0	8	3.5	3	1.5	4	2.5	0	0.0
3	8	3.3	4	1.8	2	1.0	1	0.6	0	0.0
4	6	2.5	3	1.3	2	1.0	0	0.0	0	0.0
5	4	1.7	2	0.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Unknown because the withdrawal bleeding continued	7	2.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Irregular bleeding occurred, but the number of times was unknown	1	0.4	2	0.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Unknown	1	0.4	3	1.3	4	2.0	2	1.2	2	2.2

不正出血の持続期間を周期別で考察すると、各周期で1～4日間の持続が最も多かった。さらに、周期別の不正出血の状況については、周期数が増えるにつれて、破綻出血を呈する被験者の割合が減少し、点状出血を呈する被験者の割合が増加した。

臨床検査値の変動に関連する AE に関する報告には、「インスリン値の上昇」3例（1.3%）や「トリグリセリド値の上昇」2例（0.8%）などが含まれていた。さらに、治験薬の投与中に SHBG、セルロプラスミン、及び 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において、治験薬の投与前から投与後にかけて問題となる変化は認められなかった。

2.7.6.6　第 III 相 SDGRR 2727試験

2.7.6.6.1　試験の概要

治験の標題：DSG 0.150 mg 及び EE 0.020 mg を含有する新規経口避妊配合剤の評価
治験の目的：DSG 0.150 mg 及び EE 0.020 mg を含有する経口避妊配合剤の有効性、月経周期の調節及び忍容性を多施設共同試験で検討する。
治験の相：第 III 相
治験デザイン：以下の3群による多施設共同非盲検試験： 第1群：他の OC による治療歴のない女性、又は治験開始の2ヵ月以上前に前治療を中止した女性。 第2群：治験開始前2ヵ月以内に経口避妊配合剤又は逐次避妊薬による治療を受けた女性。 第3群：治験前2ヵ月以内に低プロゲスターゲン OC による治療を受けた女性。 T 群：第1群、第2群及び第3群の合計で、治療を受けた女性の総数を表す。
投与群：本剤1錠を21日間連続して服用してから7日間休薬し、その後新たなシリーズの錠剤を服用する。 投与を開始する際は、初回シリーズの最初の錠剤を月経周期の初日=月経初日に服用すること。
選択基準：規則的な月経周期を有し、通常、妊娠のリスクにさらされている健康な妊娠可能な女性のみが本試験に登録された。
除外基準： 1) 血栓塞栓症の既往歴がある 2) 初回来院時に既存の血栓性静脈炎がある 3) 肝機能障害がある 4) 黄疸がある、又は妊娠中の黄疸の既往歴がある 5) 乳がんが判明している又は疑われる 6) エストロゲン依存性腫瘍が判明している又は疑われる 7) 診断されていない性器出血を有する 8) 鎌状赤血球貧血がある 9) 晩発性皮膚ポルフィリン症がある 10) 心血管疾患がある 11) リファンピシン、テトラサイクリン系薬剤、フェニルヒダントイン及びフェノバルビタールの定期投与を受けている女性 12) 分娩後又は流産後で、自然月経がまだ生じていない女性 13) 授乳中の女性

2.7.6.6.2　試験の結果

曝露

- 計1736例が登録された。中止又は事前に規定した試験期間（1、2、3又は4年間（すなわち、12、24又は36周期以降）により、経時的に被験者数が減少した。

Cycle										
1	3	6	9	12	18	24	30	36	42	48
1736	1574	1338	1113	999	537	386	308	228	115	43

避妊効果

本試験では5件の妊娠が認められた。

- 1件目の妊娠は第6周期中に認められた。この周期では当該女性が錠剤の服用を開始したのが7日遅れため、TFI は14日であった。この妊娠は妊娠率の計算に含めなかった。
- 2件目の妊娠は第1周期中に認められた。この期間に3錠の飲み忘れがあった（14、16及び18日目）。この妊娠は、患者の不履行による妊娠率の計算に含めた。
- 3件目の妊娠は第9周期中に認められた。この期間に2錠の飲み忘れがあった（5日目及び7日目）。この妊娠は、患者の不履行による妊娠率の計算に含めた。
- 4件目の妊娠は第27周期中に認められた。この期間に3錠の飲み忘れがあった（3、4及び5日目）。この妊娠は、患者の不履行による妊娠率の計算に含めた。
- 5例目の妊娠は第8周期中に認められた。この妊娠は投与が無効であった。

患者の不履行による妊娠率は0.18で、95%CI は0.05～0.46である。
投与が無効であったことによる妊娠率は0.04で、95%CI は0.00～0.25である。

月経周期の調節

- 不正出血-点状出血：約3周期の調整期間後、不正出血-点状出血の発現割合は1年目終了時に8.8%に減少し、その後安定した。

Cycle								
1	3	6	9	12	18	24	30	36
26.2	18.5	12.5	11.8	8.8	7.8	6.0	7.1	7.5

- 消退出血が認められなかった被験者の割合は10%未満であった：

Cycle								
1	3	6	9	12	18	24	30	36
12.3	9.8	7.2	7.5	5.2	4.3	2.8	4.2	6.1

- 不正出血に対する中止率は低く、1年目に6.3%、2年目に0.6%、3年目及び4年目に0.1%であった。

忍容性

副作用の発現、性質及び重症度に関して、予想外の所見は認められなかった。悪心、頭痛、神経過敏、うつ病、乳房圧痛などの自覚症状の発現割合は非常に低かった。血圧に対する影響は認められず、体重はわずかに増加する傾向が認められた。中止率は低かった。

2.7.6.6.3　　試験の結論

本剤は有効な経口避妊製剤である。月経周期の調節は許容できるものであり、製剤の忍容性は良好であった。

2.7.6.7　SDGRR 2667試験

2.7.6.7.1　試験（N/A 相）の概要

治験の標題：Org 2969（DSG）及び EE を含有する21錠の OC の製剤に関連した臨床特性の比較

方法

新規経口避妊薬配合剤（COC）の開発に尽力する中で、相談者は、多様な用量の DSG 及び EE を含有する21種類の異なる製剤について1相性、正相性、2相性及び3相性並びに逐次レジメンを適用した臨床試験を実施した。これらの試験は、19■～19■年に女性ボランティアを対象に実施され、欧州の多様な国々の多くの治験責任医師が関与した非対照、多施設共同試験であった。これらの試験の中心は、避妊効果（明白な理由での）及び月経周期の調節であり、後者は女性がホルモン避妊法を中止する主な原因として認識されている。そのため、有効性及び周期調節の両方が、COC 間を識別するための決定的な臨床パラメータとみなされた。

避妊効果は、妊娠率が100人年（婦人年）あたり0.2を超える場合は不十分（−）、100人年（婦人年）あたり0.2以下の場合は十分（+）と評価した。周期調節については、ホルモン剤を使用していない期間外で発現した性器出血の発生と定義する破綻出血-点状出血の発現を考慮した。周期調節は、第3周期中の破綻出血-点状出血の発現率に基づき以下のように評価した：20%超は不良（−）、16%～20%は許容（+）、11%～15%は良好（++）、10%以下は極めて良好（+++）。すべての女性に適合する1つの配合剤はおそらくないであろうと認識し、多様な配合避妊薬を評価した。

これらの試験に参加した被験者は、ホルモン避妊薬の使用に既知の禁忌がなかった妊娠可能な年齢の健康ボランティアであった。データ収集を標準化し、年齢、既往歴、産科歴、避妊歴、出血パターン、及び現状の主訴、並びに血圧及び体重測定を含めた身体検査（骨盤を含む）についての情報を含めた。被験者は、生理の初日に投与を開始することになっており、投与期間は28日を1周期として12周期（48週間）であった。すべての女性に、毎日の生理日誌カードを書くことにより、出血の特徴を記録するよう求めた。望ましくは月1回の間隔で（いかなる場合でも少なくとも3ヵ月に1回）CRU に来院するように予定した。追跡調査来院時に、主訴、周期調節の特徴、身体検査所見、血圧及び体重を確認し、記録した。

2.7.6.7.2　試験の結果

これらの試験には計18,632例の被験者が組み入れられた。これらの結果は、避妊効果、月経周期の調節、副作用及び中止についてのデータを要約した統合報告書である SDGRR 2667に要約する。検討した製剤及び主な臨床結果の概要は[表 2.7.6-15]に記載する。

表 2.7.6-15　避妊効果及び月経周期の調節について検討した DSG/EE 配合剤の概要（19[redacted]～19[redacted]年の期間）

Code	Composition/regimen	N (women)	n (cycles)	Efficacy	Cycle control
CTR 40	21x 0.025 mg DSG + 0.050 mg EE	550	3771	-	-
CTR 50	21x 0.050 mg DSG + 0.050 mg EE	751	5741	+	-
CTR 60	21x 0.075 mg DSG + 0.050 mg EE	642	12280	+	++
CTR 61	21x 0.100 mg DSG + 0.050 mg EE	561	5323	-	+
CTR 70	21x 0.125 mg DSG + 0.050 mg EE	1712	26369	+	++
CTR 80	21x 0.075 mg DSG + 0.030 mg EE	230	1414	+	-
CTR 90	21x 0.100 mg DSG + 0.030 mg EE	271	3192	+	-
CTR 64 (04)	21x 0.150 mg DSG + 0.030 mg EE	1613	23258	+	++
CTR 65	21x 0.200 mg DSG + 0.030 mg EE	500	4730	+	++
CTR 10	21x 0.150 mg DSG + 0.020 mg EE	1684	25970	+	+
CTR 11	21x 0.200 mg DSG + 0.020 mg EE	406	6810	+	+
CTR 12	21x 0.250 mg DSG + 0.015 mg EE	334	5191	+	+
CTR 13	21x 0.125 mg DSG + 0.025 mg EE	782	7022	-	-
CTR 71	7 x 0.050 mg EE 15 x 0.125 mg DSG + 0.050 mg EE	1055	21894	+	+++
CTR 16	7 x 0.050 mg EE 15 x 0,150 mg DSG + 0,030 mg EE	524	6526	-	++
CTR 14	7 x 0.025 mg DSG + 0.040 mg EE 14 x 0.125 mg DSG + 0.030 mg EE	1379	22508	+	+++
CTR 18	7 x 0.025 mg DSG + 0.040 mg EE 14 x 0.125 mg DSG + 0.025 mg EE	477	6555	+	+++
CTR 24	7 x 0.025 mg DSG + 0.040 mg EE 15 x 0.125 mg DSG + 0.030 mg EE	822	12980	+	+++
CTR 15	7 x 0.050 mg DSG + 0.040 mg EE 7 x 0.100 mg DSG + 0.030 mg EE 7 x 0.200 mg DSG + 0.020 mg EE	651	10895	+	++
CTR 17	7 x 0.025 mg DSG + 0.040 mg EE 7 x 0.075 mg DSG + 0.030 mg EE 7 x 0.125 mg DSG + 0.025 mg EE	843	11135	-	++
CTR 21	7 x 0.050 mg DSG + 0.040 mg EE 7 x 0.100 mg DSG + 0.030 mg EE 7 x 0.150 mg DSG + 0.030 mg EE	924	10970	+	++
CTR 05	7 x 0.050 mg DSG + 0.035 mg EE 7 x 0.100 mg DSG + 0.030 mg EE 7 x 0.150 mg DSG + 0.030 mg EE	1921*	18247*	+*	++*
TOTAL		18,632	252,781		

Efficacy: (-) inadequate, >0.2 pregnancies/100 WY; (+) adequate ≤0.2 pregnancies/100 WY.
Cycle control, breakthrough bleeding-spotting incidence Cycle 3: (-) >20%; (+) 16-20%; (++) 11-15%; (+++) ≤10%.
DSG=desogestrel; EE=ethinyl estradiol
*This data was not available at the time the study report was authored.

検討した DSG/EE 配合剤の大多数で避妊効果が認められたが、周期調節についてはばらつきがみられた。30 µg を超える EE を含有する製剤（周期を通して1日あたり平均で30 µg を超える EE を提供する多様な量の DSG と EE が配合された段階型製剤など）及び特に EE 50 µg を含有する製

剤は、概ね極めて良好な周期調節をもたらした。1相性の製剤（すなわち、周期中に1用量の配合剤を提供する製剤）のうち、1錠あたり DSG/EE 150/30 µg を含有する製剤（すなわち CTR 64＝CTR 04）は極めて良好な周期調節をもたらす最も低用量の配合剤であり、さらに有効性が高く安全な避妊薬（マーベロン）として開発された。しかし、COC の EE 成分に起因する安全性リスク（特に心血管系の合併症）の観点から、EE の用量のさらなる減量も検討され、良好な周期調節を提供することが示された最も低用量の組み合わせは EE 20 µg 及び DSG 150 µg を含有する製剤であった。EE 15 µg を含有する1製剤（CTR 12）も有効性及び周期調節の両方を実現すると考えられたが、はるかに高用量の DSG（250 µg）を含有しており、DSG/EE 150/20 µg（CTR 10：Mercilon）のさらなる開発が支持された。DSG/EE 150/20 µg は、排卵抑制に基づく良好な避妊効果をもたらすとともに月経困難症に対しても効果的な治療薬であるとみなされた。

2.7.6.8　　付録

付録1.　叙述

OG8276A-301試験の被験者2例（[redacted]、[redacted]）における薬剤に関連した3件の重篤なTEAE の叙述を以下に要約する：

2.7.6.8.1　　被験者[redacted]

試験番号：OG8276A-301		**被験者識別番号：**[redacted]	
症例番号：[redacted]		**無作為化日（Study Day）：**20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（1）	
投与群： 二重盲検期：プラセボ 非盲検期：本剤		**投与日（Study Day）：** 二重盲検期：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（1）／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（96） 治験薬投与日数：96日 非盲検期：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（97）／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（321） 治験薬投与日数：225日	
人口統計学的特性			
年齢：3[redacted]歳	**性別：**女性	**BMI：**23.10 kg/m^2	**人種：**アジア人
叙述の根拠（該当するものすべてにチェックを入れる）			
[ ] 死亡 [x] 重篤な有害事象 [x] 特に注視する有害事象		[x] 投与中止に至った有害事象 [ ] 妊娠 [ ] その他	

既往歴（発現日）	既往症は報告されていない。
前治療薬	ロキソプロフェンナトリウム二水和物
併用薬	アンブロキソール塩酸塩、アトロパ・ベラドンナ抽出物、カフェイン、ジヒドロコデインリン酸塩、ジフェンヒドラミン塩酸塩、dl-メチルエフェドリン塩酸塩、ノスカピン、パラセタモール、リボフラビン、アンピシリンナトリウム、スルバクタムナトリウム、アピキサバン、アジスロマイシン、ベタメタゾン吉草酸エステル、セレコキシブ、ジアゼパム、カンゾウ種、ピリドキシン塩酸塩、リボフラビン、アスコルビン酸ナトリウム、トラネキサム酸、ヘパリンナトリウム、hydroxyzine embonate、インドメタシン、インフルエンザ・ワクチン、イオパミドール、l-カルボシステイン、ランソプラゾール、レンボレキサント、リドカイン塩酸塩水和物、ロキソプロフェンナトリウム二水和物、モンテルカストナトリウム、塩化ナトリウム

有害事象

二重盲検期

AE 基本語	AE 報告用語	発現日/ Study Day	消失日/ Study Day	期間/（日数）	重篤/重症度	措置	転帰
上咽頭炎	感冒	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日/38	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日/45	8	非重篤/軽度	投与量変更なし	回復/消失
上咽頭炎	感冒	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日/67	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日/74	8	非重篤/軽度	投与量変更なし	回復/消失

注：太字は有害事象が叙述の基準を満たすことを示す。

有害事象

非盲検期

AE 基本語	**AE 報告用語**	**発現日/Study Day**	**消失日/Study Day**	**期間/（日数）**	**重篤/重症度**	**措置**	**転帰**
深部静脈血栓症	深部静脈血栓症（左下肢）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日/314（DSG/EE 投与では Day 218）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日*/498	185	重篤/重度	投与中止	回復/消失
月経中間期出血	不正子宮出血	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日/280	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日/285	6	非重篤/軽度	投与量変更なし	回復/消失
ＣＯＶＩＤ－１９	Covid-19	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日/306	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日/310	5	非重篤/軽度	投与量変更なし	回復/消失

注：太字は有害事象が叙述の基準を満たすことを示す。
*　20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点（EDC データ）

因果関係の評価

深部静脈血栓症の事象は、治験責任医師により、重篤、重度、治験薬とおそらく関連ありと評価された。

治験依頼者の評価において、報告された深部静脈血栓症の事象は、妥当と思われる時間的関連性及び生物学的妥当性により、治験薬と関連があるかもしれないと判断された。

要約

3[redacted]歳のアジア人女性被験者は、日本において　Day 1*　に、プラセボ群に無作為に割り付けられた。

Day 97に*　、被験者は非盲検期に移行し、本剤の投与を開始した。

Day 306に*　、被験者は COVID-19感染を発現し、ロキソプロフェンナトリウム水和物による治療を受けた。1週間後の20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、Day 314（本剤投与では Day 218）に、左下肢に腫脹が認められた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 322）、被験者は病院を受診した。左下肢は右下肢と比較して浮腫性腫脹を呈していたため、コンピュータ断層撮影（CT）スキャンを実施したところ、下肢の腸骨静脈下に血栓が確認された。血栓のため、被験者は入院し、肺塞栓症を予防するために下大静脈（IVC）フィルターを留置した。

治験薬の最終投与は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 321）であった。被験者はアピキサバン（エリキュース）錠による治療を受けた。入院中、被験者はリドカイン塩酸塩水和物、塩化ナトリウム、イオパミドール、アセトアミノフェン、ピシリバクタ、ヘパリンナトリウム、インドメタシン、セレコキシブ、アピキサバン、レンボレキサント、ベタメタゾン吉草酸エステルによる治療を受けた。被験者は　Day 330*　に退院した。

Day 354に*　、IVC フィルターを抜去した。被験者は、本事象による治験薬の投与中止後、Day 370*　に治験を中止した。深部静脈血栓症の事象は　Day 498*　に回復したと報告された。

*新薬承認情報提供時に置き換え

関連検査

コンピュータ断層撮影（CT）スキャン（　Day 322*　）：下肢の腸骨静脈下に血栓が確認された。肺塞栓症プロトコールを施行した。左下肢末梢部から左総腸骨静脈にかけて連続する陰影欠損が認められたことから、深部静脈血栓症と考えられた。左下肢は、右下肢に比べて浮腫性腫脹を呈していた。明らかな肺塞栓症は特定されなかった。主肺動脈の直径は上行大動脈の直径と同程度であったため、肺高血圧症の除外を検討すること。少量の腹水が認められた。描出された範囲では、有意なリンパ節症は特定されなかった。この画像は脂肪肝を示唆している可能性がある。

CT スキャン（　Day 348*　）：血栓は消失していなかった。

2.7.6.8.2　　被験者[redacted]

試験番号：OG8276A-301		**被験者識別番号：**[redacted]	
症例番号：[redacted]		**無作為化日（Study Day）：**20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（1）	
投与群： 二重盲検期：本剤 非盲検期：本剤		**投与日（試験日）：** 二重盲検期:20[redacted]年[redacted]月[redacted]日(1)／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日(81) 投与日数：81日 非盲検期：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日(82)／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日(131) 投与日数：50日	
人口統計学的特性			
年齢：3[redacted]歳	**性別：**女性	**BMI：**19.20 kg/m^2	**人種：**アジア人
叙述の根拠（該当するものすべてにチェックを入れる）			
[ ] 死亡 [x] 重篤な有害事象 [x] 特に注視する有害事象		[x] 投与中止に至った有害事象 [ ] 妊娠 [ ] その他	

既往歴（発現日）	既往症は報告されていない。
前治療薬	ロキソプロフェンナトリウム二水和物
併用薬	ロキソプロフェンナトリウム二水和物、リバーロキサバン

有害事象

二重盲検期

AE 基本語	AE 報告用語	発現日/Study Day	消失日/Study Day	期間/（日数）	重篤/重症度	措置	転帰
二重盲検期間中に有害事象は報告されなかった。							

注：太字は有害事象が叙述の基準を満たすことを示す。

有害事象

非盲検期

AE 基本語	AE 報告用語	発現日/Study Day	消失日/Study Day	期間/（日数）	重篤/重症度	措置	転帰
深部静脈血栓症	深部静脈血栓症（右下肢）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日/108	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日/245	138	重篤/中等度	投与中止	回復/消失

*新薬承認情報提供時に置き換え

AE 基本語	AE 報告用語	発現日/Study Day	消失日/Study Day	期間/（日数）	重篤/重症度	措置	転帰
肺塞栓症	肺塞栓症	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日/140	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日/245	106	重篤/中等度	投与中止	回復/消失
月経中間期出血	不正子宮出血	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日/89	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日/92	4	非重篤/軽度	投与量変更なし	回復/消失

注：太字は有害事象が叙述の基準を満たすことを示す。

因果関係の評価

深部静脈血栓症及び肺塞栓症の事象は、治験責任医師により、重篤、中等度、治験薬とおそらく関連ありと評価された。

治験依頼者の評価において、報告された深部静脈血栓症及び肺塞栓症の事象は、妥当と思われる時間的関連性及び生物学的妥当性により、治験薬とおそらく関連ありと判断された。

要約

3[redacted]歳のアジア人女性被験者は、日本において　Day 1*　に、本剤群に無作為に割り付けられた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）、被験者は本剤の投与を開始した。

Day 89に*　、被験者は非盲検期に入り、本剤の投与を継続した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 108）に、右脚のふくらはぎに腫脹及び疼痛が認められた。治験薬の投与は中止された。治験薬の最終投与は　Day 139*　であった。 Day 139に*　、被験者は超音波検査を受けたところ、右脚に血栓が認められた。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 140）、被験者は心臓専門医を受診し、胸部～骨盤のコンピュータ断層撮影（CT）血管造影を受けたところ、左下肺動脈及び右総大腿静脈～膝窩静脈に血栓が認められた。被験者は深部静脈血栓症及び肺塞栓症と診断され、治療のためリバーロキサバンが処方された。

Day 240に*　、被験者は再度 CT 検査を受け、深部静脈血栓症及び肺塞栓症はいずれも消失したことが示された。両事象とも　Day 245*　に回復したと報告された。深部静脈血栓症及び肺塞栓症の事象のため、治験薬の投与を中止した。被験者は　Day 165*　に治験を中止した。

関連検査

プロトロンビン時間検査及び INR（　Day 140*　）：0.82（単位は提供されていない）低値

アンチトロンビン III（　Day 140*　）：82（単位は提供されていない）低値

心電図（日付不明）：軽度の右心負荷

ベッドサイド超音波検査（日付不明）：重大な右心負荷は認められなかった

D-ダイマー（　Day 140*　）：6.4 μg/mL（高値）

緊急 CT 血管造影：胸部～骨盤（　Day 140*　）：左下肺動脈に血栓が認められた。右総大腿静脈から膝窩静脈に血栓が認められた。いずれの肺野にも、明らかな腫瘍や活動性の炎症巣は認められなかった。肝臓、脾臓、胆嚢、膵臓、副腎、腎臓に明らかな異常は認められなかった。いずれの乳房にも腫瘍は検出されなかった。リンパ節に有意な腫瘍は認められなかった。明らかな

*新薬承認情報提供時に置き換え

骨腫瘍なし。子宮、卵巣、膀胱に異常は認められなかった。診断は、肺塞栓症及び深部静脈血栓症と一致する所見であった。

CT 血管造影：胸部～大腿上部（　Day 240*　）：胸部から下肢の CT 血管造影（肺塞栓症- 深部静脈血栓症プロトコール）では、肺塞栓症及び深部静脈血栓症は消失していた。両側の肺に異常所見は認められなかった。胸水なし。肝臓、胆嚢、膵臓、脾臓、副腎、腎臓、膀胱、子宮に明らかな異常は認められなかった。直腸子宮窩に生理的範囲内の少量の腹水あり。リンパ節の腫大なし。診断情報：肺塞栓症及び深部静脈血栓症は消失した。

線維症-4（FIB-4 INDEX）（　Day 140*　）：1.28（単位は提供されていない）

糖鎖抗原19-9（CA19-9）（　Day 140*　）：2.0 U/ML 未満（上限は37.0 U/ML）

B 型ナトリウム利尿ペプチド（BNP）検査（　Day 140*　）：5.8 pg/mL 未満（上限は18.4 pg/mL；検査濃度は低値）

凝固活性第 VII 因子（　Day 140*　）：148%で高値（下限75%、上限140%）

フィブリンモノマー複合体の測定（　Day 140*　）：54.9 µg/mL で高値（上限は 6.1 µg/mL）

濃度（　Day 140*　）：23 µg/mL で高値（上限は7 µg/mL）

中和前（　Day 140*　）：34.2秒

中和後（　Day 140*　）：26.8秒

抗カルジオリピン抗体 IgG（EIA）（　Day 140*　）：4.1 U/mL（上限12.3 U/mL）

抗核抗体（ANA）（　Day 140*　）：40未満（上限：40倍）

ループス性抗凝固因子（AC）希釈ラッセル蛇毒時間（DRVVT）：（　Day 140*　）：1.1［単位は提供されていない（下限0、上限1.2)］

抗 β2糖蛋白1（抗 CL B2GP1）（　Day 140*　）：1.2 U/mL 以下（下限0 U/mL、上限3.5 U/mL）

プロトロンビン（時間）活性（　Day 412*　）：101%以上（高値）（正常範囲：70～100）

抗カルジオリピン免疫グロブリン G（抗 CL IgG）（　Day 412*　）：20.2 U/mL（高値）（基準範囲：20.0以下）

*新薬承認情報提供時に置き換え