スリンダ錠 28

医薬品製造販売承認申請書添付資料

2.5 臨床に関する概括評価

あすか製薬株式会社

目次

略語一覧表 4
2.5 臨床に関する概括評価 6
2.5.1 製品開発の根拠 6
2.5.1.1 薬理学的分類 6
2.5.1.2 目標適応症 6
2.5.1.3 開発の経緯 6
2.5.1.4 臨床開発計画 9
2.5.1.5 避妊薬に関する国内臨床開発の経緯 10
2.5.1.6 臨床データパッケージ 12
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 14
2.5.2.1 DRSP の薬物動態に対する食事の影響 14
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 14
2.5.3.1 薬物動態 14
2.5.3.2 薬力学的作用 17
2.5.4 有効性の概括評価 18
2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験 18
2.5.4.2 試験デザイン 21
2.5.4.3 人口統計学的及び他の基準値の特性 24
2.5.4.4 有効性の成績 26
2.5.4.5 有効性の結論 32
2.5.5 安全性の概括評価 33
2.5.5.1 安全性評価に用いた臨床試験 33
2.5.5.2 全般的な曝露状況 34
2.5.5.3 人口統計学的特性及び他の基準値の特性 35
2.5.5.4 安全性の成績 36
2.5.5.5 安全性の結論 51
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 54
2.5.6.1 避妊の背景 54
2.5.6.2 ベネフィット 55
2.5.6.3 リスク 57
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 57
2.5.6.5 補遺 58
2.5.7 参考文献 58

表

表 2.5.1-1. 国内の臨床試験一覧 10
表 2.5.4-1. 有効性評価に用いた臨床試験一覧 19

表 2.5.4-2. 人口統計学的特性及び他の基準値の特性_LF111/3-A 試験、CF111/301 試験、CF111/302 試験及び CF111/303 試験 25
表 2.5.4-3. VTE のリスク因子_LF111/3-A 試験 26
表 2.5.4-4. 全般 PI_LF111/3-A 試験、CF111/301 試験、CF111/302 試験及び CF111/303 試験 27
表 2.5.5-1. 安全性評価の評価資料又は参考資料とする臨床試験の概要 34

図

図 2.5.1-1.生殖年齢（15～49 歳）の女性の避妊法の使用推定数（世界、2019 年） 7
図 2.5.1-2. 各国の経口避妊薬の普及率（世界、2019 年） 8
図 2.5.1-3. 国内の臨床試験及び開発の経緯の概要 10
図 2.5.1-4. 臨床データパッケージ 13
図 2.5.4-1. LF111/3-A 試験の試験デザイン 22
図 2.5.4-2. 最終服薬から月経回復までの期間_LF111/3-A 試験（13 周期投与終了時） 30
図 2.5.4-3. 最終服薬から月経回復までの期間_LF111/3-A 試験（継続投与終了時） 31

略語一覧表

略語	省略しない形	
	日本語	英語
ACE	アンジオテンシン変換酵素	Angiotensin Converting Enzyme
ADAE	－	Adverse Event Analysis Dataset
ADaM	－	Analysis Data Model
ADEG	－	Analysis Dataset for Electrocardiogram Tests
ADLB	－	Laboratory Test Analysis Dataset
ADVS	－	Vital Signs Analysis Dataset
AUC_{0-t}	時間 t までの血漿（血清）中濃度－時間曲線下面積	Area Under the Plasma (Serum) Concentration-Time Curve from 0 to time
$AUC_{0-\tau}$	定常状態での投与間隔における血漿（血清）中濃度－時間曲線下面積	Area Under the Plasma (Serum) Concentration-Time Curve from 0 to the End of the Dosing Interval at Steady State
BMI	体格指数	Body Mass Index
CL	クリアランス	Clearance
CLcr	クレアチニンクリアランス	Creatinine Clearance
C_{max}	最高血漿（血清）中濃度	Maximum Plasma (Serum) Concentration
COC	混合型経口避妊薬	Combined Oral Contraceptives
CYP	シトクロム P450	Cytochrome P450
DRSP	ドロスピレノン	Drospirenone
DSG	デソゲストレル	Desogestrel
E_2	エストラジオール	Estradiol
EE	エチニルエストラジオール	Ethinylestradiol
FAS	最大の解析対象集団	Full Analysis Set
FDA	アメリカ食品医薬品局	Food and Drug Administration
GCP	医薬品の臨床試験の実施に関する基準	Good Clinical Practice
IUD	子宮内避妊器具	Intrauterine Device
IUS	子宮内避妊システム	Intrauterine System
LH	黄体形成ホルモン	Luteinizing Hormone
MFAS	修正された最大の解析対象集団	Modified Full Analysis Set
NSAID	非ステロイド系消炎鎮痛薬	Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug
PD	薬力学	Pharmacodynamics
PI	パール指数	Pearl Index
PK	薬物動態（学）	Pharmacokinetics
POP	プロゲスチン単剤の経口避妊薬	Progestin-Only Pill
PT	基本語	Preferred Term
QTc	補正 QT	Corrected QT
R	累積係数	Accumulation Index
$Rac_{(AUC)}$	累積比（AUC）	Accumulation Ratio Calculated from AUC
R_{obs}	実測の累積係数	Observed Accumulation Ratio

略語	省略しない形	
	日本語	英語
SD	標準偏差	Standard Deviation
TEAE	試験治療下で発現した有害事象	Treatment Emergent Adverse Event
VTE	静脈血栓塞栓症	Venous Thromboembolism
WHO	世界保健機関	World Health Organization

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　薬理学的分類

本申請製剤（DRSP 4 mg：以下 LF111）は EXELTIS PHARMACEUTICALS HOLDING SLU（Exeltis 社：マドリード）が開発した有効成分ドロスピレノン（DRSP）4 mg のプロゲスチン単剤の経口避妊薬である。DRSP はスピロノラクトン誘導体でプロゲステロン作用、抗アンドロゲン作用、抗ミネラルコルチコイド作用を有し、薬力学（PD）的効果はこれらのステロイド受容体との相互作用に依存している。DRSP は天然のプロゲステロンと類似した合成プロゲスチンであり、海外において既に経口避妊薬として使用されている。DRSP の避妊効果は、プロゲステロン作用に基づく卵胞に対する卵胞発育抑制作用、排卵抑制作用及び着床に対する子宮内膜増殖抑制作用、また、受精に対する子宮頸管粘液の粘度増加による子宮内への精子侵入を防ぐ作用によると考えられる。

2.5.1.2　目標適応症

本申請製剤の目標適応症は「避妊」である。

2.5.1.3　開発の経緯

本邦における 2022 年度（令和 4 年度）の人工妊娠中絶（中絶）件数は 122725 件である。低年齢層の 20 歳未満について各歳でみると、19 歳が 4620 件と最も多く、次いで 18 歳が 2442 件となっている [1)]。10 歳代の中絶数は増加しており、その後の精神的・身体的健康へのリスクが懸念され問題となっている。一方、高年齢層では、35～39 歳が 21947 件、40 歳以上が 12214 件と全中絶件数の約 28%が 35 歳以上であった。35 歳以上の年齢層も依然として一定割合が中絶を経験している。

中絶には様々なリスクがあり、日本産婦人科医会が 2019 年に行ったアンケート調査にて、中絶手術による子宮穿孔、子宮内遺残（再手術を要したもの）及び多量出血（輸血を要したもの）の合併症の発症件数は 178 件（0.3%）であることが分かっている [2)]。その他にも頸管裂傷や手術時の麻酔や薬剤による合併症なども起こり得る。中絶時の母体死亡も報告されており、急変時の初期対応の備えが必要となる。中絶によるこれら身体的リスクに加えて、中絶は心理的・精神的な重圧を伴う。また、Lauzon らが行った中絶による精神的苦痛に関する調査では、精神的苦痛を伴う頻度は中絶前の女性とそのパートナーの男性で 56.9%と 39.6%であり、中絶は女性に限らず男性にとっても負担が大きいことが報告されている [3)]。中絶後には種々の悩みを持ち、なかには自殺願望を持つ女性もおり、中絶後の精神的なサポートも必要である。加えて、本邦では中絶に対して保険が適応されず [4)]、中絶することは身体的、心理的負担だけでなく経済的にも大きな負担となっている。

したがって、中絶又は計画外の妊娠を防ぐ上で適切な避妊を行うこと、特に中絶又は計画外の妊娠による負担が男性よりも大きい女性が主導となる確実な避妊法を実施することが必要である。現在、確実な避妊法といえるのは、経口避妊薬、子宮内レボノルゲストレル放出システム、銅付加子宮内避妊具及び不妊手術である。国際連合による 2019 年の報告では、妊娠可能な 15～49 歳の日本人女性における避妊法の推定普及率は、男性用コンドームが 34.9%、膣外射精法が 4.5%、経口避妊薬が 2.9%、リズム法が 2.1%、女性の不妊手術が 0.6%、子宮内避妊器具（IUD）が 0.4%、男性の不妊手術が 0.1%となっている[5]。世界で用いられている主な避妊法は、女性の不妊手術（24%）、男性コンドーム（21%）や IUD（17%）に次いで、経口避妊薬（16%）と、上述の確実な避妊法の中では、女性主導かつ服薬のみで避妊可能な経口避妊薬が国際的に広く使用されている（図 2.5.1-1）。

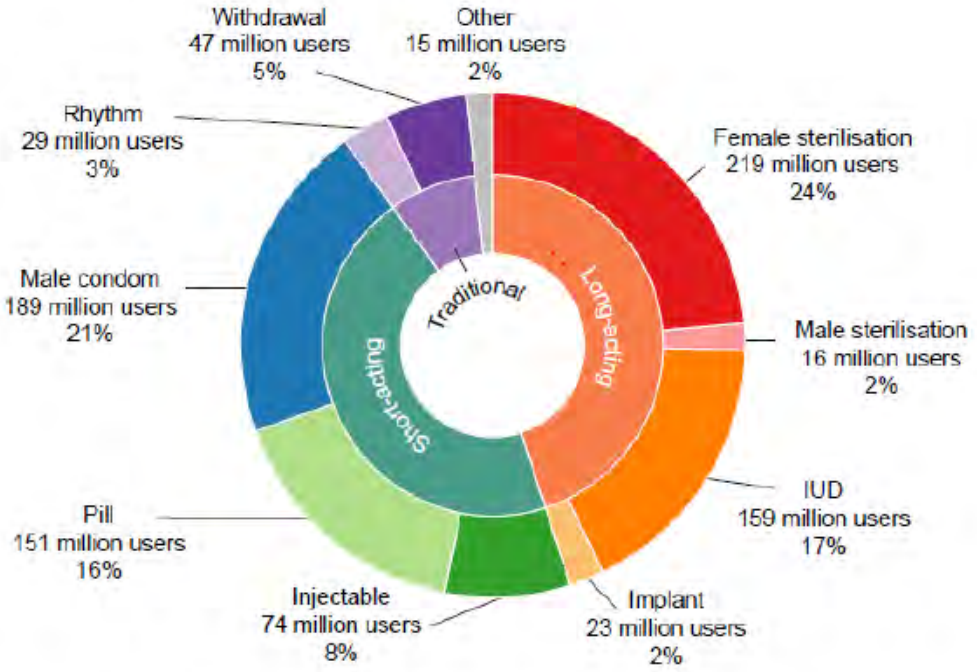


図 2.5.1-1.生殖年齢（15～49 歳）の女性の避妊法の使用推定数（世界、2019 年）

Goldin らは、経口避妊薬が普及したことにより、女性のキャリアプランが大きく変化したと報告している。経口避妊薬が普及するまでは、資格を取得するために長期間かかる専門職（弁護士及び医師）などのキャリアチャレンジは計画外の妊娠の可能性がある女性にとってリスクが大きかった。米国では、1970 年頃から弁護士や医師など取得に時間のかかる専門職取得課程への女性の入学者が大幅に増加したと報告されている[6]。これは 1960 年代後半より多くの州において経口避妊薬が使用可能となり、計画外の妊娠リスクが小さくなったことが理由であると推察されている。

国際連合による 2019 年の報告[5]では、経口避妊薬の普及率は米国では 13.7%と報告されており、フランス、ドイツ、英国、ノルウェーなど欧州各国では 25%を超える極めて高い普及率が報

告されている。一方で、本邦では経口避妊薬の普及率が 2.9%と顕著に低い[5]（図 2.5.1-2）。計画外の妊娠は、女性の社会進出、キャリアチャレンジにおいて障害になるものであり、本邦においても女性が主体的に取り組める新しい避妊法の選択肢を増やすことは重要と考えられる。

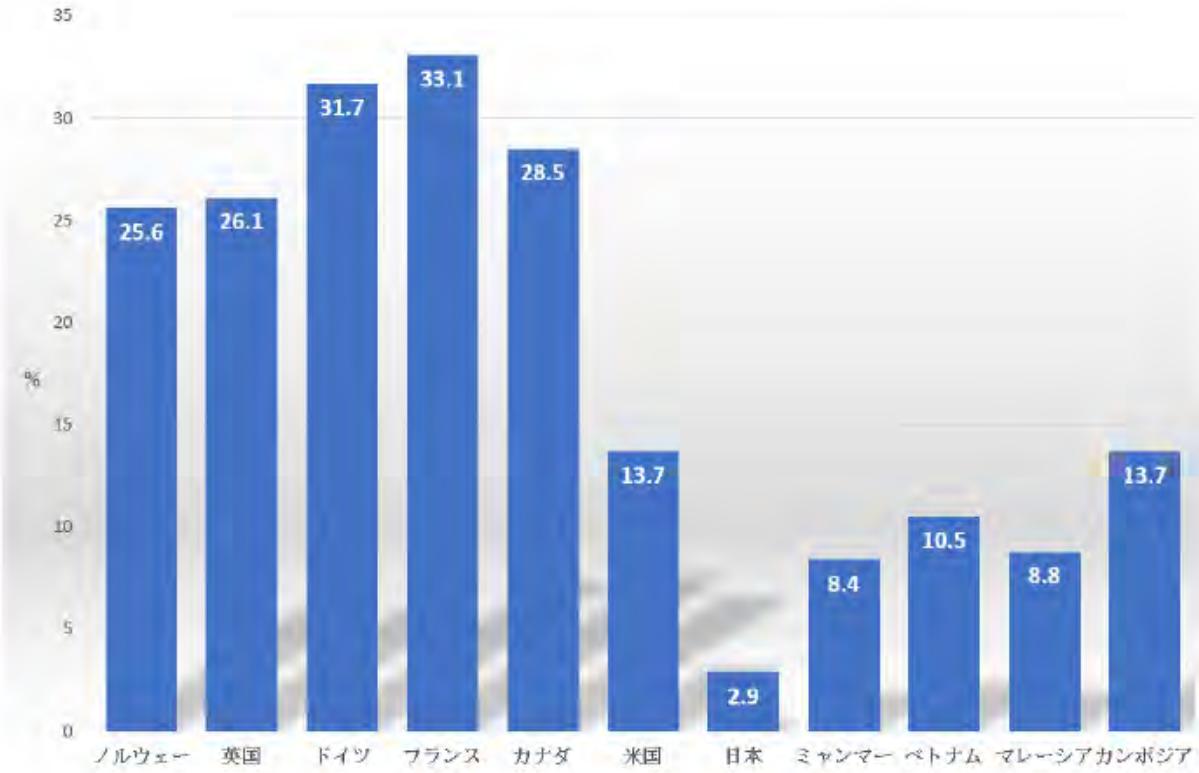


図 2.5.1-2. 各国の経口避妊薬の普及率（世界、2019 年）

現在、国際的に広く使用されている経口避妊薬は、混合型経口避妊薬（COC）（エストロゲンとプロゲスチンの配合剤）とプロゲスチン単剤の経口避妊薬（POP）に分類される。COC はエストロゲンを含むため、静脈及び動脈血栓塞栓症のリスクがあり、心血管系疾患を有している患者は禁忌となっている。さらに、35 歳以上かつ 1 日 15 本以上の喫煙者は心血管系疾患のリスクが上昇することから心血管系疾患を有している患者と同様に COC 服薬は禁忌とされている。また 40 歳以上では、心筋梗塞などの心血管系の障害が発生しやすくなる年代であるため、これを助長するおそれがあることから COC は注意が必要となっている。世界保健機関（WHO）のガイドライン[7]では、POP は静脈血栓塞栓症（VTE）のリスクが COC より少なく、喫煙者や肥満、高血圧若しくは弁膜症の女性又は深部静脈血栓症若しくは肺塞栓症の既往を有する者などには COC よりも推奨度が高い避妊薬とされている。また、授乳婦への使用にも推奨度が高い。欧州では 2003 年に POP として Cerazette®［デソゲストレル（DSG）0.075 mg］が発売された。Cerazette®の排卵率は 5%以内であり[7]、COC と同程度の排卵抑制作用が確認された。さらに、Cerazette®は 90%以上の周期で排卵抑制を示し、COC と同程度の避妊効果［パール指数（PI）］を示した[7]。妊娠を望まない女性の中でも、特に血栓塞栓症のリスクの高い女性にとって POP は経口避妊薬として重要な選択肢であるものの、本邦で経口避妊薬として承認されているのは

COC のみである。令和 4 年度の全中絶件数の約 28%が 35 歳以上であることから [1]、血栓塞栓症及び心血管系疾患のリスクがより少ない POP の開発意義は高いものと考える。

有効成分 DRSP 4 mg の POP である LF111 は、28 日の周期で実薬錠（DRSP 4 mg）を 24 日間 1 日 1 錠服薬後にプラセボ錠を 4 日間 1 日 1 錠服薬することで、既存の経口避妊薬と同程度の避妊効果を有し、4 日間の休薬（プラセボ錠服薬）を含むことで望ましい子宮出血のパターンを示し、薬物動態学（PK）及び PD 的特性から追加の避妊法を使用せず 24 時間の服薬遅延を許容できるといった製品特性を目標に開発され、2023 年 11 月 12 日の時点で LF111 は 59 ヵ国（欧州 25 ヵ国、欧州以外 34 ヵ国）で承認されている。

申請者は、血栓塞栓症及び心血管系疾患のリスクがより少ない経口避妊薬である POP の開発意義は高く、本邦の妊娠を望まない女性に新たな避妊の選択肢を提供できるものと考え、LF111 を Exeltis 社より導入し開発することとした。

2.5.1.4　　臨床開発計画

LF111 の国内の臨床試験一覧を表 2.5.1-1 に、臨床開発の経緯を図 2.5.1-3 に示した。

日本人女性における避妊薬として効果を検証する治験実施に先行して、2021 年 1 月から健康な日本人女性を対象に第 I/II 相試験（LF111/1-A 試験）を実施し、LF111 4 mg 単回及び反復投与時の PK プロファイル（薬物濃度推移）、PD（プロゲステロン濃度上昇抑制）が日本人と外国人で類似した結果が得られた。また、発現した有害事象はいずれも軽度であり、問題となる有害事象は発現しなかった。LF111 4 mg 錠 24 日間/プラセボ錠 4 日間投与は、日本人でも既存の COC と同程度の排卵抑制作用が期待でき、避妊効果を発揮するために十分な用量であると推定されたことから、海外承認用法及び用量と同様の投与方法で日本人女性における避妊薬として効果を検証する第 III 相試験（LF111/3-A 試験）を 2022 年 1 月から実施した。

海外における開発及び承認状況の概観

海外では、グアテマラで 2019 年 5 月 17 日に LF111 の販売承認を初めて取得し、欧州ではデンマークで 2019 年 10 月 16 日に販売承認を取得した。米国では 2019 年 5 月 23 日、オーストラリアでは 2021 年 7 月 1 日、アジアではインドで 2021 年 2 月 15 日、中東・北アフリカ地域ではアラブ首長国連邦で 2020 年 5 月 21 日に販売承認を取得した。

2023 年 11 月 12 日の時点で LF111 は 59 ヵ国（欧州 25 ヵ国、欧州以外 34 ヵ国）で承認されている。

表 2.5.1-1. 国内の臨床試験一覧

実施地域	相	試験番号（評価・参考）	対象	試験デザイン	用法・用量	被験者数	投与期間	添付資料番号
日本	I/II	LF111/1-A（評価資料）	正常な月経を有する健康な日本人女性	単施設、非対照、単回及び反復投与	LF111 4 mg を単回経口投与した後、7 日以上の間隔を開けて、1 日 1 回 24 日間反復経口投与	12 例	単回投与：単回 反復投与：24 日間	5.3.4.1-1
日本	III	LF111/3-A（評価資料）	避妊を希望する日本人女性	多施設共同 非ランダム化 非盲検 非対照	LF111：1 周期につき、DRSP 4 mg を含有する LF111 実薬を 1 日 1 回、24 日間経口投与した後、LF111 プラセボを 1 日 1 回、4 日間経口投与する。	286 例（割り当て例）	13 周期又は 24 周期（継続投与の場合）	5.3.5.2-1

相	治験・治験の目的又は治験相談（試験番号）	資料区分	実施時期	2020	2021	2022	2023	2024
I/II	PK、PD、安全性（LF111/1-A）	評価	2021 年 1 月 ～ 2021 年 3 月		↔			
III	有効性（避妊）、安全性、PD（LF111/3-A）		2022 年 1 月 ～ 2024 年 9 月			←―――	―――	―――→
[redacted]相談[redacted]								
[redacted]相談[redacted]								

図 2.5.1-3. 国内の臨床試験及び開発の経緯の概要

2.5.1.5　避妊薬に関する国内臨床開発の経緯

国内では、[redacted]相談[redacted]（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施、受付番号：[redacted]）を踏まえて、正常な月経を有する健康な日本人女性を対象とした国内第 I/II 相試験（LF111/1-A 試験；2021 年 1 月開始）を実施した。

その後、LF111/1-A 試験の結果を受けて、[redacted]相談[redacted]（[redacted]20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに実施、受付番号：[redacted]）を踏まえて、避妊を希望する日本人女性を対象とした国内第 III 相試験（LF111/3-A 試験；2022 年 1 月開始）を実施した。

国内で開発を実施するに当たり、試験計画及び申請に必要な臨床データパッケージの妥当性について確認した治験相談の概要を以下に示す。

（1）[redacted]相談[redacted]（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施、受付番号：[redacted]）

[redacted]について、機構から以下の見解を得た。

[redacted]

相談結果を踏まえ[redacted]

(2)　[redacted]相談[redacted]（[redacted] 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに実施、受付番号：[redacted]）

[redacted]について、機構から以下の見解を得た。

[redacted]

[redacted]

2.5.1.6　　臨床データパッケージ

LF111 の承認申請における臨床データパッケージを図 2.5.1-4 に示した。

本承認申請では、国内で実施した 2 試験及び海外で実施した 10 試験、計 12 試験の試験成績を用いた。国内で実施した臨床試験の成績を評価資料とした。排卵抑制作用を評価するために海外第 II 相試験（CF111/202 試験及び CF111/203 試験）、避妊効果及び長期投与における安全性を評価するために海外第 III 相試験（CF111/301 試験、CF111/302 試験及び CF111/303 試験）、QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性を評価した海外第 III 相試験（CF111/302 試験）の成績を参考資料として提出した。

国内試験（評価資料）	海外試験（参考資料）
第I/II相試験（LF111/1-A試験） ・ 試験デザイン：単施設、非対照、単回及び反復投与試験 ・ 対象：正常な月経を有する健康な日本人女性 ・ 投与方法：LF111 4 mgを単回経口投与した後、7日以上の間隔を開けて1日1回、24日間反復経口投与する。 ・ 評価項目：PK（血漿中LF111濃度）、PD（ホルモン濃度）、安全性 ・ 症例数：12例	第I相試験：DRSP及びエチニルエストラジオール（Yaz®）と比較したLF111の単回、反復投与時のPK（CF111/103A試験） 第I相試験：食事の影響（CF111/106試験） 第I相試験：乳汁への移行（CF111/107試験） 第II相試験：DSGと比較したLF111の卵巣活性に反映される排卵抑制作用（CF111/202試験） 第II相試験：LF111 2.8 mgと比較したLF111の卵巣活性に反映される排卵抑制作用（CF111/203試験） 第II相試験：28日周期のうちに予定された計4回の24時間の服薬遅延が起きた場合におけるLF111の排卵抑制の維持（CF111/204試験） 第II相試験：子宮内膜の安全性（CF111/205試験）
第III相試験（LF111/3-A試験） ・ 試験デザイン：多施設共同、非盲検、非対照試験 ・ 対象：避妊（継続的に経口避妊薬の使用）を希望する日本人女性 ・ 投与方法：1周期につき、LF111実薬を1日1回、24日間経口投与した後、LF111プラセボを1日1回、4日間経口投与する（13又は24周期）。 ・ 評価項目：有効性（全般PI）、PD（ホルモン濃度）及び安全性 ・ 症例数：260例 （うち50例は13周期終了後に24周期まで継続投与）	第III相試験：LF111の避妊効果、安全性及び忍容性（CF111/301試験） 第III相試験：DSGと比較したLF111の避妊効果、安全性及び忍容性（CF111/302試験） 第III相試験：LF111の避妊効果、安全性、忍容性及びPK（CF111/303試験）

図 2.5.1-4. 臨床データパッケージ

なお、本承認申請資料に用いた評価資料中の全ての臨床試験は、ヘルシンキ宣言及び医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の下で実施し、遵守状況に問題はなかった。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1　DRSP の薬物動態に対する食事の影響

健康な女性 24 例を対象に 2 期クロスオーバー試験を実施し、LF111 を空腹時及び食後（標準的な高脂肪朝食の摂取開始後 30 分）の異なる 2 期（休薬期間 14 日以上）で単回投与したときの食事の影響を検討した。

標準的な高脂肪朝食摂取後に LF111 を単回投与したときの $AUC_{0\text{-}72}$ に基づく相対的バイオアベイラビリティの点推定値は、107.99%であった。一方、食事の摂取により DRSP の C_{max} は約 30%増加した。[2.7.1.2.1]

なお、市販予定製剤と治験用製剤に相違はない。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

本項では、ヒト生体試料を用いた in vitro 試験及び PK 並びに PD の検討のために実施された LF111 を用いた臨床試験の結果に基づき LF111 の PK 及び PD について評価した。また、DRSP は、エチニルエストラジオール（EE）及び 17β エストラジオール（E_2）との併用において臨床試験で広範に研究されているため、それら公知情報に基づき PK 及び PD について記載した。

2.5.3.1　薬物動態

2.5.3.1.1　特徴

閉経前の健康な女性を対象に 2 群 2 期クロスオーバー試験を実施し、申請製剤である LF111 を単回及び反復投与したときのバイオアベイラビリティを DRSP 3 mg/EE 0.02 mg 配合剤（Yaz®）と比較した。空腹条件下での単回経口投与後の LF111 における DRSP の相対的バイオアベイラビリティ（$AUC_{0\text{-}72}$）は Yaz®の 122.96%であり、LF111 が DRSP/EE 配合剤より 33%多い有効成分を含有しているものと考えられた。一方、反復経口投与後の相対的バイオアベイラビリティは、有効成分の含有量による用量の補正を行わなかった場合でも 76.51%であった。$Rac_{(AUC)}$で表した累積比は、LF111 では 1.9256 であり累積係数（R）と同様な値を示したが、DRSP/EE 配合剤である Yaz®では 2.7684 であった。それぞれの推奨用量に従って両製剤を投与した場合の DRSP の総曝露量は、単独製剤である LF111 の方が高い用量であったにもかかわらず低かった。これらの所見より DRSP の PK に EE が影響していることが確認された。[2.7.2.2.2.2]

正常な月経を有する健康な日本人女性における単回投与時の LF111 の血漿中 LF111 濃度［平均値 ± 標準偏差（SD）］は投与後 4 時間に最高濃度に達し、23 ± 6 ng/mL であった。また、反復

投与期 Day 24（最終投与時）の血漿中 LF111 濃度（平均値 ± SD）は投与後 3 時間に最高濃度に達し、44 ± 13 ng/mL であった。加えて、累積率の理論値である R と R_{obs}(AUC)及び R_{obs}(C_{max})は類似しており、T_{max} 及び $t_{1/2}$ は単回投与期も反復投与期も同様であった。[2.7.2.2.2.1]

閉経後の健康な外国人女性において、DRSP は広範な代謝を受け、尿中及び糞中に排泄された未変化体はわずかであった。血漿中より 2 種類の主要代謝物である代謝物 M-11（カルボン酸体）及び M-14（4,5-dihydro-DRSP-3-sulfate）が検出された。投与した放射能の 38.5%が尿中に、44.4%が糞中に回収された。尿中より少なくとも 19 種類の代謝物が検出され、M-11 が主要代謝物であり、未変化体はごくわずかで約 1%であった。糞中の代謝物パターンは非常に複雑で、未変化体は投与した放射能の 1%であった。[2.7.2.2.2.4]

2.5.3.1.2　　民族差

日本人と外国人に LF111 を単回投与したときの平均値の血漿中濃度推移は投与後 4 時間にそれぞれ 23.0970 及び 24.24 ng/mL の最高濃度に達し、2 相性を示して緩やかに減少していった。血中濃度の立ち上がり、ピークに達する時間とそのときの濃度、分布相及び消失相のパターンは両民族で類似していた。PK パラメーターの平均値 ± SD は、それぞれ T_{max} が 3.8 ± 2.0 及び 3.750 ± 1.327 時間、C_{max} が 28.2128 ± 4.4199 及び 28.67 ± 9.67 ng/mL、$AUC_{0\text{-}24}$ が 285.68 ± 41.50 及び 307.91 ± 90.13 ng·hr/mL、$AUC_{0\text{-}72}$ が 491.23 ± 129.94 及び 564.33 ± 164.82 ng·hr/mL と類似していた。$t_{1/2}$ も日本人と外国人で、それぞれ 27.22 ± 8.39 及び 27.932 ± 8.431 時間と類似していた。

日本人と外国人に LF111 を反復投与したときの平均値の血漿中濃度推移はそれぞれ投与後 3 時間及び 4 時間に 43.7307 及び 38.80 ng/mL の最高濃度に達し、2 相性を示して緩やかに減少していった。日本人において C_{max} がやや高めであったものの血中濃度の立ち上がり、ピークに達する時間、分布相及び消失相のパターンは外国人と類似していた。PK パラメーターの平均値 ± SD は、それぞれ T_{max} が 2.8 ± 1.1 及び 3.417 ± 1.177 時間、C_{max} が 49.5253 ± 11.7808 及び 42.34 ± 11.15 ng/mL、$AUC_{0\text{-}\tau}$ が 600.85 ± 205.12 及び 586.20 ± 146.58 ng·hr/mL、$AUC_{0\text{-}72}$ が 1077.07 ± 492.87 及び 1106.15 ± 318.03 ng·hr/mL と類似していた。$t_{1/2}$ も日本人と外国人で、それぞれ 25.61 ± 8.51 及び 28.945 ± 6.833 時間と類似していた。

$Rac_{(AUC)}$は日本人及び外国人で、それぞれ 2.06714 ± 0.44610 及び 1.9471 ± 0.2885 と類似していた。$Rac_{(Cmax)}$は日本人及び外国人で、それぞれ 1.80178 ± 0.58770 及び 1.5295 ± 0.2942 と類似していた。累積係数である R は日本人及び外国人で、それぞれ 2.19110 ± 0.48905 及び 2.232 と類似しており、実測の $Rac_{(AUC)}$及び $Rac_{(Cmax)}$は理論値 R と同等かそれよりも若干低い値であったことから反復投与による蓄積の可能性は低いと考えられた。

以上より、DRSP の日本人及び外国人の PK を平均値の血漿中濃度推移並びに各種 PK パラメーターで比較検討したところ類似しており、日本人と外国人における PK に相違はないと考えられた。[2.7.2.3.1.1]

2.5.3.1.3　　乳汁への移行

健康な授乳婦を対象として LF111 を経口投与し定常状態に達したときの DRSP の乳汁への移行を評価した。24 時間にわたる乳汁中の DRSP 濃度の平均値は 5.60 ± 4.51 ng/mL であり、乳児の 1

日平均母乳摂取量を 800 mL と仮定すると、乳汁中に移行した DRSP の総量の平均値は、24 時間で 4478 ng となり、母体の 1 日投与量の 0.11%に相当した。[2.7.2.2.2.5]

2.5.3.1.4　　特別な患者集団における薬物動態

中等度肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）を有する外国人女性被験者を対象に DRSP を含有する混合型経口避妊薬を単回投与したときの PK を検討した。中等度肝機能障害群の見かけの全身クリアランス（CL/F）は約 50%低下した。中等度肝機能障害群の CL/F は低下していたものの、血清カリウム濃度の点では明らかな差には結びつかなかった。高カリウム血症を発現させやすい二つの因子、糖尿病やスピロノラクトン併用時も、基準範囲上限を上回る血清カリウム濃度の上昇は認められなかった。

以上より、軽度又は中等度肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）患者に対して、DRSP は良好な忍容性を示すと考えられた。[2.7.2.2.3.1]

血清カリウム濃度に対する定常状態における DRSP 濃度の影響を、腎機能が正常（CLcr：>80 mL/min）な女性被験者と軽度（CLcr：50～80 mL/min）又は中等度（CLcr：30～50 mL/min）の腎機能障害を有する女性被験者で比較した。いずれの腎機能群とも DRSP 投与中に血清カリウム濃度の上昇は見られず、軽度又は中等度の腎機能障害が単独で高カリウム血症の危険因子になることはないと考えられた。DRSP 投与中に血清カリウム濃度が 5.5 mEq/L を超えた被験者はいなかった。[2.7.2.2.3.2]

以上より、軽度又は中等度の腎機能障害を有し、DRSP 投与前の血清カリウム濃度が基準範囲の上限にある患者がカリウム保持性薬剤を併用する場合に限り、理論的に高カリウム血症を発現する可能性が示された。

しかし、重度肝機能障害を有する者及び高度腎機能障害を有する者に対する LF111 の PK 及び安全性に及ぼす影響を評価する試験は実施されていない。したがって、重度肝機能障害のリスクを有する重篤な肝障害のある患者及び高度腎機能障害を有する重篤な腎障害のある患者又は急性腎障害の患者には禁忌とすべきと考える。

2.5.3.1.5　　薬物相互作用

ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の結果、LF111 はシトクロム P450（CYP）2C19 に対する阻害作用及び CYP3A4 の誘導能を有することが示された。In vitro 試験より得られた知見を確認するため、CYP2C19 又は CYP3A4 酵素の標準基質であるオメプラゾール、ミダゾラム及びシンバスタチンを用いた臨床試験で検討した。

CYP2C19 の標準基質としてオメプラゾールを用いた臨床薬物相互作用試験では、DRSP 3 mg を 14 日間反復経口投与しても、オメプラゾール及び CYP2C19 による代謝産物（5-OHOMP）のクリアランス（CL）に有意な影響を及ぼさなかった。さらに、CYP3A4 による代謝産物（OMPSO）の CL にも有意な影響を及ぼさなかった。以上のことから、in vivo において、臨床用量における DRSP は CYP2C19 及び CYP3A4 酵素活性を阻害しないと考えられた。また、24 例の健康な閉経後女性を対象とした、CYP3A4 の標準基質としてシンバスタチンを用いた臨床薬物相互作用試験を実施した。しかし、当該試験の結果からは DRSP とシンバスタチンとの PK 学的相

互作用はないと結論するには至らなかったため、CYP3A4 の標準基質としてミダゾラムを用いた臨床試験を追加で実施し、DRSP の CYP3A4 酵素活性に対する影響を評価した。その結果、臨床用量である DRSP 3 mg の連日反復経口投与後の定常状態における DRSP 濃度によって、ミダゾラムの PK は影響を受けないことが示された。[2.7.2.2.5.1]

以上の臨床試験結果及び in vitro 試験結果から、主に CYP 酵素により代謝される薬剤と LF111 の間で代謝を介した相互作用が生じる可能性は極めて低いと考えられた。

2.5.3.2　薬力学的作用

2.5.3.2.1　排卵抑制効果

健康な日本人女性に LF111 を単回投与又は 24 日間反復投与した結果、反復投与期 Day 1 から Day 31 にかけてプロゲステロン濃度が 5.03 ng/mL を超えた被験者はいなかった。[2.7.2.2.4.1]

閉経前の健康な女性に LF111 又は DSG 0.075 mg 錠（対照薬群）を 2 周期にわたって経口投与した結果、排卵が認められなかった被験者の割合は、1 周期目では両群で 100%、2 周期目では LF111 群で 96.3%に対し、対照薬群で 96.6%であった。Hoogland Score が「3 以下」の被験者の割合は、1 周期目では LF111 群で 63%に対し、対照薬群で 41.4%、2 周期目では LF111 群で 48.1%に対し、対照薬群で 34.5%であった。[2.7.2.2.4.2]

閉経前の健康な女性に 2 周期にわたって LF111 4.0 mg 錠を 1 日 1 回 24 日間経口投与後、プラセボ錠を 1 日 1 回 4 日間経口投与、又は LF111 2.8 mg 錠を 1 日 1 回 28 日間経口投与した結果、Hoogland Score を用いて評価した排卵抑制に関して顕著な差は認められなかった。LF111 4.0 mg 群は、LF111 2.8 mg 群と比較して卵胞径が小さく、E_2 濃度及び黄体形成ホルモン（LH）濃度が低かった。[2.7.2.2.4.3]

以上より、LF111 は市販のプロゲステロン単独錠剤 Cerazet®に含まれる DSG 0.075 mg 錠と同等の排卵抑制効果を有することが示された。また、DRSP 2.8 mg 錠を 28 日間連続投与した場合と比較して、LF111 は卵胞径の抑制程度からより確実な避妊効果を発揮されることが示唆された。

2.5.3.2.2　子宮内膜増殖抑制効果

閉経前の健康な女性に LF111 又は DSG 0.075 mg 錠（対照薬群）を 2 周期にわたって経口投与した結果、LF111 群の最大子宮内膜厚の平均値は 7.50 mm であり、対照薬群の 7.75 mm と同等であった。

閉経前の健康な女性に LF111 を 13 周期にわたって経口投与した結果、子宮内膜厚は 2.1 mm 減少し、子宮内膜生検では過形成は認められなかった。[2.7.2.3.2.2]

2.5.3.2.3　薬物相互作用

軽度高血圧症の閉経後女性を対象に、DRSP 3 mg/E_2 1 mg（1 日 1 回）又はプラセボとアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤マレイン酸エナラプリル 10 mg（1 日 2 回）を 14 日間併用し、血清カリウム濃度を評価した。DRSP/E_2 群とプラセボ群の間には、血清カリウム濃度に臨床的及

び統計学的に有意な差は認められなかった。14 日目のプラセボ群の平均 24 時間血圧（139/83 mmHg）はベースラインから変動しなかったのに対し、DRSP/E_2 群の平均 24 時間血圧はベースラインの 139/80 mmHg から 130/75 mmHg に低下した。両群とも高カリウム血症（血清カリウム濃度：>5.5 mEq/L）が発現した被験者はなく、DRSP/E_2 配合群で血清カリウム値が 5.2 mEq/mL を超える被験者はいなかった（本試験の基準範囲：3.5～5.3 mEq/L）。[2.7.2.2.5.2]

健康な閉経後女性を対象に、DRSP 3 mg/E_2 1 mg を 17 日間投与のうち最終 5 日間に非ステロイド系消炎鎮痛薬（NSAID）であるインドメタシン 50 mg（1 日 3 回投与）を投与した場合と、DRSP/E_2 非併用でインドメタシン 50 mg（1 日 3 回）5 日間投与した場合の血漿カリウム濃度を、クロスオーバー法により比較した。高用量インドメタシン投与にもかかわらず、高カリウム血症が発現した被験者はなかった。インドメタシンを単独及び DRSP/E_2 併用時において、血漿カリウム濃度推移はほぼ一致した。DRSP/E_2 併用及び非併用を比較したとき、インドメタシン投与 5 日目の血漿カリウム濃度の $AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{max} の平均値の比は、それぞれ 99.97%（90%信頼区間：98.6～101.4%）及び 100.6%（90%信頼区間：98.2～103.0%）であった。[2.7.2.2.5.3]

以上より、健康な女性にカリウム保持性薬剤である ACE 阻害剤あるいは NSAID と LF111 を併用投与しても、血漿カリウム濃度に臨床上問題となる影響はないと考えられる。

2.5.4　有効性の概括評価

2.5.4.1　有効性評価に用いた臨床試験

LF111 の有効性は、避妊（継続的な経口避妊薬の使用）を希望する妊娠可能な閉経前日本人女性を対象とした国内第 III 相試験（LF111/3-A 試験）を評価資料として検討した。本申請において、避妊効果を検証した海外試験（CF111/301 試験、CF111/302 試験及び CF111/303 試験）を参考資料として用いた。

LF111 の有効性評価に用いた臨床試験一覧を表 2.5.4-1 に示した。

表 2.5.4-1. 有効性評価に用いた臨床試験一覧

試験番号（評価・参考）	施設数	試験デザイン 対照の種類	治験薬及び対照薬の投与経路、用法・用量	試験目的	投与群の例数 組入れ例数/ 完了例数	評価周期[a]	年齢の平均値（範囲）	エントリー基準	主要評価項目及びその結果
LF111/3-A（評価）	15施設	第III相 多施設共同 非ランダム化 非盲検 非対照	DRSP 4 mgを含有するLF111実薬を1日1回、24日間経口投与した後、LF111プラセボを1日1回、4日間経口投与する	LF111の有効性を明らかにする	組入れ例数：286例 割り当て例数：286例 解析例数（有効性及び安全性）：276例 13周期投与完了例数：241例 24周期投与完了例数：50例	13周期及び24周期	31.2歳（20～46歳）	妊娠していない健康女性	13周期投与終了時における全般PI（95%信頼区間）：0.3917（0.0099, 2.1823） 24周期投与終了時における全般PI（95%信頼区間）：0.3352（0.0085, 1.8678）
CF111/301（参考）	41施設	第III相 多施設共同 非ランダム化 非盲検 非対照	DRSP 4 mgを含有するLF111実薬を1日1回、24日間経口投与した後、LF111プラセボを1日1回、4日間経口投与する	LF111の有効性を明らかにする	組入れ例数：824例 割り当て例数：724例 解析例数（有効性及び安全性）：713例 完了例数：515例	13周期	28.7歳（18～46歳）	妊娠していない健康女性	全般PI（95%信頼区間）：0.5106（0.1053, 1.4922）

表 2.5.4-1. 有効性評価に用いた臨床試験一覧（続き）

試験番号（評価・参考）	施設数	試験デザイン 対照の種類	治験薬及び対照薬の投与経路、用法・用量	試験目的	投与群の例数 組入れ例数/ 完了例数	評価周期[a]	年齢の平均値（範囲）	エントリー基準	主要評価項目及びその結果
CF111/302（参考）	73施設	第III相 多施設共同 ランダム化 二重盲検 実薬対照 ダブルダミー 並行群間	LF111群：DRSP 4 mgを含有するLF111実薬を1日1回、24日間経口投与した後、LF111プラセボを1日1回、4日間経口投与する 対照薬群：DSG 0.075 mgを含有するDSG実薬を1日1回、28日間経口投与する	LF111の有効性を明らかにする	組入れ例数：1365例 ランダム化例数：1213例（LF111群：872例、対照薬群：341例） 解析例数（有効性及び安全性）：1190例（LF111群：858例、対照薬群：332例） 完了例数：938例（LF111群：688例、対照薬群：250例）	9周期	LF111群：28.9歳（18～45歳） 対照薬群：28.9歳（18～44歳）	妊娠していない健康女性	全般PI（95%信頼区間）： LF111群：0.9715（0.3154, 2.2671） 対照薬群：0.5227（0.0132, 2.9124）
CF111/303（参考）	41施設	第III相 多施設共同 非ランダム化 非盲検 非対照	DRSP 4 mgを含有するLF111実薬を1日1回、24日間経口投与した後、LF111プラセボを1日1回、4日間経口投与する	LF111の有効性を明らかにする	組入れ例数：1552例 割り当て例数：1006例 解析例数（安全性）：1006例 FAS例数（有効性）：1004例 MFAS例数（有効性）：993例 完了例数：352例	13周期	27.5歳（18～51歳）	妊娠していない健康女性	35歳以下の非授乳婦を対象とした評価可能周期におけるPI（95%信頼区間）： 2.9（1.5, 5.1）

FAS：最大の解析対象集団、MFAS：修正された最大の解析対象集団

[a] 1 周期は 28 日間

2.5.4.2　試験デザイン

2.5.4.2.1　LF111/3-A 試験（13 周期投与完了時）（評価資料）

LF111/3-A 試験は、避妊を希望する日本人女性を対象とした多施設共同、非ランダム化、非盲検、非対照、第 III 相試験であり、LF111 の有効性（避妊効果）を検証した。LF111 を 1 日 1 回、28 日間経口投与を 1 周期として 13 周期投与した（図 2.5.4-1）。なお、継続投与の場合は 24 周期まで投与を継続した。13 周期投与終了時における有効性の主要評価項目は全般 PI とし、副次評価項目は評価可能周期における PI、完全な周期における PI、全般妊娠率、累積妊娠率、累積継続率及び累積中止率とした。また、継続投与終了時における有効性の評価項目は全般 PI、評価可能周期における PI、完全な周期における PI、全般妊娠率、累積妊娠率、累積継続率及び累積中止率とした。少なくとも 185 例から 13 周期の投与周期を収集できるようにするために、計画被験者数を 260 例に設定した。加えて、主に安全性を確認する目的で、そのうち 50 例を継続投与期に移行させる計画とした。有効性の解析は、治験薬の投与を 1 回以上受け、治験薬の初回投与日に妊娠が確認されなかった集団［最大の解析対象集団（FAS）］を対象に実施した。

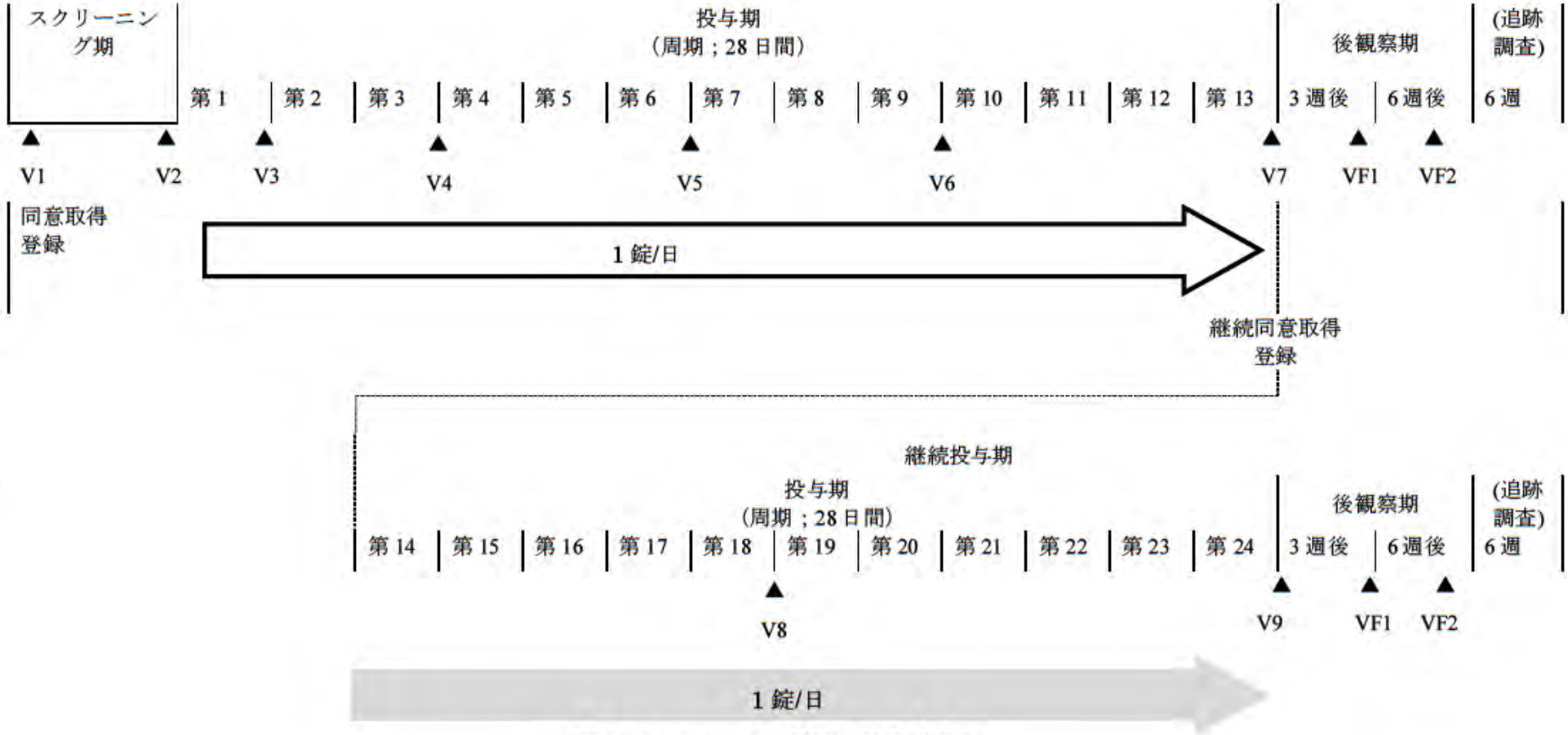


図 2.5.4-1. LF111/3-A 試験の試験デザイン

LF111/3-A 試験では、LF111 の避妊効果を検証するために、避妊の効果を示す一般的な指標である PI を用い、13 周期の曝露周期を対象に評価する全般 PI を主要評価項目として設定し、全般 PI の両側 95%信頼区間の上限が 4 未満であることを達成基準とした。その設定根拠としては、国内で承認されている経口避妊薬の添付文書には、経口避妊薬の一般的な使用法における 1 年間の妊娠率は 9.0%との記載がある。しかし臨床試験では、管理された状況で使用されることも踏まえ、1 年間の妊娠率 9.0%よりも十分低い値として、閾値を 9.0%の 1/2 以下である 4%とし、達成基準を全般 PI の両側 95%信頼区間上限が 4 未満と設定した。

LF111/3-A 試験（13 周期投与終了時）の副次評価項目として、以下の項目を設定した。

- 評価可能周期における PI：
  評価可能周期は追加の避妊方法を使用せずに性行為を伴う曝露周期とし、「追加の避妊方法が有」及び／又は「性行為が無」でも妊娠が確認された周期は含むこととした。
- 完全な周期における PI：
  完全な周期は以下の周期を除く評価可能周期とした。
  周期間（最終実薬服薬から初回実薬服薬）が 6 日を超えた場合
  周期中（1～24 日）に実薬の未服薬日が 4 日以上及び／又は 2 日連続の場合
  治験実施計画書に影響を与える逸脱があった場合
- 全般妊娠率：
  全周期で妊娠した被験者の割合。
- 累積妊娠率：
  周期ごとの妊娠した被験者の割合の累積。
- 累積継続率：
  周期ごとの LF111 の投与を継続している被験者の割合の累積。
- 累積中止率：
  周期ごとの中止した被験者の割合の累積。

LF111/3-A 試験（継続投与終了時）の評価項目として、以下の項目を設定した。

- 全般 PI
- 評価可能周期における PI
- 完全な周期における PI
- 全般妊娠率
- 累積妊娠率
- 累積継続率
- 累積中止率

2.5.4.2.2　　海外試験（参考資料）

（1）　CF111/301 試験

CF111/301 試験は、18～45 歳の妊娠のリスクのある健康な女性を対象とした多施設共同、非ランダム化、非盲検、プロスペクティブ、非対照、第 III 相試験であり、LF111 の有効性を検証した。LF111 を 1 日 1 錠、13 周期投与した。有効性の主要評価項目は全般 PI とした。少なくとも 400 例から 13 周期の投与周期を収集できるようにするために、計画被験者数を 700 例に設定した。有効性の解析は、治験薬の投与を 1 回以上受け、治験薬の初回投与日に妊娠が確認されなかった集団（FAS）を対象に実施した。

（2）　CF111/302 試験

CF111/302 試験は、18～45 歳の妊娠のリスクのある健康な女性を対象とした多施設共同、ランダム化、二重盲検、プロスペクティブ、実薬対照、ダブルダミー、並行群間比較、第 III 相試験であり、LF111 の有効性を検証した。有効性の主要評価項目は全般 PI とした。5：2 の比率でランダム割付け後、LF111 錠を 1 日 1 回、9 周期又は DSG 0.075 mg 錠を 1 日 1 回、9 周期（1 周期当たり実薬錠を 28 日間経口投与）のいずれかを経口投与した。計画被験者数は 1200 例（LF111 群 857 例、対照薬群 343 例、割付け率 5：2）とした。有効性の解析は、治験薬の投与を 1 回以上受け、ベースライン後に安全性評価及び有効性評価が 1 回以上実施された集団（FAS）を対象に実施した。

（3）　CF111/303 試験

CF111/303 試験は、避妊を希望し医療機関を受診した 15 歳以上の女性を対象とした多施設共同、非ランダム化、非盲検、非対照、プロスペクティブ、第 III 相試験であり、LF111 の避妊効果を検証した。LF111 を 1 日 1 錠、13 周期投与した。アメリカ食品医薬品局（FDA）の要求で米国の対象被験者集団を反映するため、体格指数（BMI）30 kg/m^2 以上の被験者が全被験者のうち少なくとも 25～30%となるように組み入れた。有効性評価の主要評価項目は、35 歳以下（試験登録時）の非授乳被験者を対象とした評価可能周期における PI とした。計画被験者数は 1500 例であり、少なくとも非授乳被験者 995 例に治験薬を割り付け、そのうち少なくとも 75 例を 35 歳超とした。有効性の解析対象集団は、修正された最大の解析対象集団（MFAS）とした。

2.5.4.3　　人口統計学的及び他の基準値の特性

有効性の評価資料とする LF111/3-A 試験及び参考資料とする海外試験（CF111/301 試験、CF111/302 試験及び CF111/303 試験）の解析対象とした集団の人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.5.4-2 に示す。

LF111/3-A 試験において、被験者の年齢の平均値は 31.2 歳で、半数以上の被験者（67.75%）は 35 歳以下であった。BMI の平均値は 21.48 kg/m^2 で、ほとんどの被験者（97.46%）は 30 kg/m^2 以下であった。約半数の被験者（41.67%）は、妊娠歴があった。

なお、LF111/3-A 試験では LF111 が POP であることを考慮し、COC で禁忌の女性も登録可能とした（35 歳以上の喫煙者、前兆を伴う片頭痛や血栓性素因のある者など）。

表 2.5.4-2. 人口統計学的特性及び他の基準値の特性_LF111/3-A 試験、CF111/301 試験、CF111/302 試験及び CF111/303 試験

		評価資料	参考資料			
		LF111/3-A	CF111/301	CF111/302		CF111/303
	統計量	LF111 (N = 276)	LF111 (N = 713)	LF111 (N = 858)	DSG 0.075 mg (N = 332)	LF111 (N = 993)
年齢（歳）	平均値 (SD)	31.2 (6.7)	28.7 (7.1)	28.9 (7.1)	28.9 (7.1)	27.5 (5.94)
年齢						
35 歳以下	n (%)	187 (67.75)	569 (79.8)	682 (79.5)	259 (78.0)	915 (92.1)
35 歳を超える	n (%)	89 (32.25)	144 (20.2)	176 (20.5)	73 (22.0)	78 (7.9)
BMI（kg/m^2）	平均値 (SD)	21.48 (3.32)	23.0 (3.8)	22.96 (3.537)	22.82 (3.905)	28.63 (7.672)
	最小値/最大値	15.6/37.9	16/38	16.6/41.0	15.9/38.0	15.8/68.0
BMI						
$25\ kg/m^2$ 以下	n (%)	240 (86.96)	-	-	-	-
$25\ kg/m^2$ を超える	n (%)	36 (13.04)	-	-	-	-
$30\ kg/m^2$ 以下	n (%)	269 (97.46)	-	-	-	-
$30\ kg/m^2$ を超える	n (%)	7 (2.54)	-	-	-	-
$30\ kg/m^2$ 未満	n (%)	-	672 (94.2)	828 (96.5)	316 (95.2)	641 (64.6)
$30\ kg/m^2$ 以上	n (%)	-	41 (5.8)	30 (3.5)	16 (4.8)	352 (35.4)
分娩歴 [a]						
あり	n (%)	115 (41.67)	305 (42.8)	395 (46.0)	150 (45.2)	424 (42.1)[b]

N：特定の解析対象集団の被験者数、n：利用可能なデータを有する被験者数、%：特定の解析対象集団の被験者数に基づく割合

[a] LF111/3-A 試験は妊娠歴を示した。

[b] 安全性解析対象集団のデータ。

Source: CSR LF111/3-A [5.3.5.2-1], 表 11.2-1, CSR CF111/301 [5.3.5.2-2], Tables 9 and 14, CSR CF111/302 [5.3.5.1-1], Tables 11, 13 and 17, CSR CF111/303 [5.3.5.2-3], Tables 15, 15.1.8.1.2, 15.1.9.1.2 and 15.1.10.1.2.

LF111/3-A 試験の VTE のリスク要因の集計結果を表 2.5.4-3 に示した。

VTE のリスク因子が一つ以上存在する被験者は 88 例（31.88%）であった。VTE のリスク因子が認められた被験者のうち、代謝性疾患、血管性疾患の合併症及び／又は既往歴を有する被験者は 34 例（12.32%）、年齢が 35 歳を超える喫煙者又は年齢が 40 歳を超える非喫煙者は 35 例（12.68%）、BMI が $25.0\ kg/m^2$ を超える被験者は 36 例（13.04%）であった。VTE のリスク因子として確認された合併症及び／又は既往歴［基本語（PT）別（MedDRA/J : 26.1）］は、Fibrin D dimer increased（フィブリンDダイマー増加）、Hypercholesterolaemia（高コレステロール血症）、Hypertension（高血圧）、Migraine（片頭痛）、Migraine with aura（前兆を伴う片頭痛）、Type IIa hyperlipidaemia（２ａ型高脂血症）、Dyslipidaemia（脂質異常症）及び Hyperlipidaemia（高脂血症）であった。[2.7.3.3.1.3]

表 2.5.4-3. VTE のリスク因子_LF111/3-A 試験

パラメーター	項目	合計 N=276 n(%)
VTE のリスク因子*の合併症又は／及び既往歴がある被験者		34 (12.32)
35 歳を超える喫煙者又は 40 歳を超える非喫煙者		35 (12.68)
BMI 25.0 kg/m^2 超		36 (13.04)
VTE リスク因子の数	なし	188 (68.12)
	1	74 (26.81)
	2	11 (3.99)
	3	3 (1.09)
	1 以上	88 (31.88)

* 代謝性疾患、血管性疾患の合併症又は血栓性静脈炎、肺塞栓症、脳血管障害、冠動脈疾患の既往

Source: CSR LF111/3-A [5.3.5.2-1], 表 11.2-2.

2.5.4.4　有効性の成績

2.5.4.4.1　全般 PI

参照項目：2.7.3.3.2.2　全般パール指数

有効性の評価資料とする LF111/3-A 試験及び参考資料とする海外試験（CF111/301 試験、CF111/302 試験及び CF111/303 試験）の解析対象とした FAS の全般 PI を表 2.5.4-4 に示す。

LF111/3-A 試験において、13 周期投与終了時に 276 例の 3319 投与周期を解析した結果、これらの投与周期の間に 1 例が妊娠し、妊娠率は 0.36%、全般 PI（95%信頼区間）は 0.3917（0.0099～2.1823）と、全般 PI の両側 95%信頼区間の上限は 4 未満であった。なお、妊娠例に関しては治験責任医師により受胎推定日は未服薬期間内と判断された。また、継続投与終了時に 276 例の 3878 投与周期を解析した結果、これらの投与周期の間に 1 例が妊娠し、妊娠率は 0.36%、全般 PI（95%信頼区間）は 0.3352（0.0085～1.8678）であった。なお、継続投与期に妊娠は認められなかった。

CF111/301 試験、CF111/302 試験及び CF111/303 試験における LF111 の全般 PI（95%信頼区間）は、それぞれ 0.5106（0.1053～1.4922）、0.9715（0.3154～2.2671）及び 2.4（1.2～4.2）であった。

避妊（継続的な経口避妊薬の使用）を希望する妊娠可能な閉経前日本人女性を対象として実施した LF111/3-A 試験で確認された全般 PI の両側 95%信頼区間上限は、海外試験で確認された成績と明らかな違いはなかった。

表 2.5.4-4. 全般 PI_LF111/3-A 試験、CF111/301 試験、CF111/302 試験及び CF111/303 試験

		評価資料		参考資料			
		LF111/3-A		CF111/301	CF111/302		CF111/303
	統計量	LF111 (N = 276)		LF111 (N = 713)	LF111 (N = 858)	DSG 0.075 mg (N = 332)	LF111 (N = 993)
		13 周期投与終了時	継続投与終了時				
妊娠数（妊娠率）	n (%)	1 (0.36%)	1 (0.36%)	3 (0.4 %)	5 (0.6%)	1 (0.3%)	12 (1.2)
曝露周期の総周期数	n	3319	3878	7638	6691	2487	6566
全般 PI	%	0.3917	0.3352	0.5106	0.9715	0.5227	2.4
PI の 95%信頼区間	下限/上限	0.0099/2.1823	0.0085/1.8678	0.1053/1.4922	0.3154/2.2671	0.0132/2.9124	1.2/4.2

N：FAS における被験者数（CF111/303 試験のみ MFAS における被験者数）、n：利用可能なデータを有する被験者数/周期数、%：FAS における被験者数に基づく割合（CF111/303 試験のみ MFAS における被験者数に基づく割合）

Source : CSR LF111/3-A [5.3.5.2-1], 表 11.4-2 and 表 11.4-9, CSR CF111/301 [5.3.5.2-2], Table 28, CSR CF111/302 [5.3.5.1-1], Table 29, CSR CF111/303 [5.3.5.2-3], Table 28.

2.5.4.4.2　評価可能周期における PI

参照項目：2.7.3.3.2.3　評価可能周期における PI

LF111/3-A 試験において、13 周期投与終了時に 276 例の 3001 投与周期を解析した結果、これらの投与周期の間に 1 例が妊娠し、妊娠率は 0.36%、評価可能周期における PI（95%信頼区間）は 0.4332（0.0110～2.4136）であった。また、継続投与終了時に 276 例の 3494 投与周期を解析した結果、これらの投与周期の間に 1 例が妊娠し、妊娠率は 0.36%、評価可能周期における PI（95%信頼区間）は 0.3721（0.0094～2.0730）であった。なお、継続投与期に妊娠は認められなかった。

CF111/301 試験、CF111/302 試験及び CF111/303 試験における LF111 の評価可能周期における PI（95%信頼区間）は、それぞれ 0.5423（0.1118～1.5850）、1.0875（0.3531～2.5379）及び 2.6（1.3～4.5）であった。

2.5.4.4.3　完全な周期における PI

参照項目：2.7.3.3.2.4　完全な周期における PI

LF111/3-A 試験において、13 周期投与終了時に 276 例の 2989 投与周期を解析した結果、これらの投与周期の間に妊娠は認められず、妊娠率は 0.00%、完全な周期における PI（95%信頼区間）は 0.0000（-～1.6044）であった。また、継続投与終了時に 276 例の 3479 投与周期を解析した結果、これらの投与周期の間に妊娠は認められず、妊娠率は 0.00%、完全な周期における PI（95%信頼区間）は 0.0000（-～1.3784）であった。

CF111/301 試験、CF111/302 試験及び CF111/303 試験における LF111 の完全な周期における PI（95%信頼区間）は、それぞれ 0.6392（0.1318～1.8681）、1.4006（0.4548～3.2684）及び 2.9（1.2～6.1）であった。

2.5.4.4.4　累積妊娠率

参照項目：2.7.3.3.2.5　累積妊娠率

LF111/3-A 試験において、13 周期までの累積妊娠率の推定値（95%信頼区間）は 0.40%（0.06～2.81%）であった。また、14～24 周期までの累積妊娠率の推定値は 0.00%であった。

CF111/301 試験、CF111/302 試験及び CF111/303 試験における LF111 の累積妊娠率の推定値（95%信頼区間）は、それぞれ 0.50%（0.00～1.07%）、0.70%（0.09～1.31%）及び 1.77%（0.31～3.22%）であった。

2.5.4.4.5　投与終了後月経回復までの期間

参照項目：2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

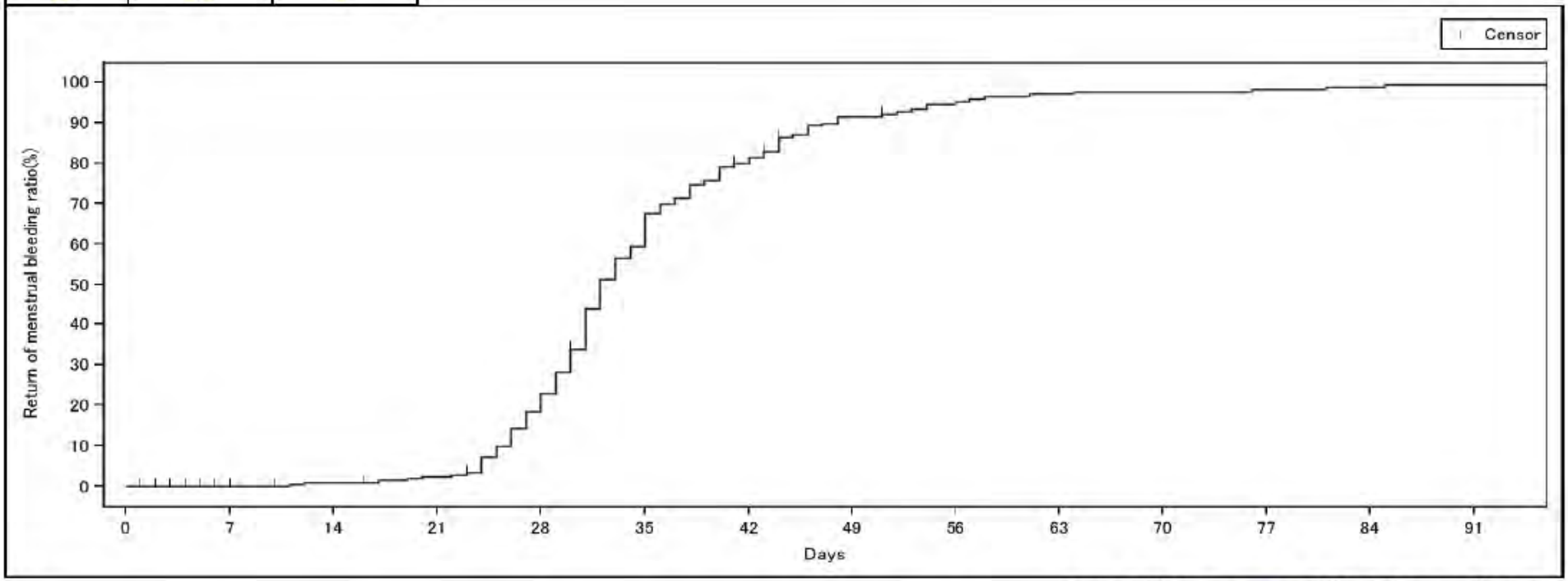
有効性の評価資料とする LF111/3-A 試験の最終服薬から月経回復までの期間を図 2.5.4-2（13 周期投与終了時）及び図 2.5.4-3（継続投与終了時）に示した。

継続投与期に移行した 52 例を除いた 13 周期投与終了時において、LF111 最終服薬から月経回復までの各期間の累積月経回復例数及び累積月経回復率（95%信頼区間）は、28 日以内が 48 例で 23.65%（18.32～29.95）、56 日以内が 196 例で 96.55%（93.05～98.32）、56 日超が 203 例で 100.00%（98.14～100.00）であった。また、治験期間中（治験薬服薬終了後 6 週）に月経が回復した割合（95%信頼区間）は 81.41%（75.87～86.35）であった。

継続投与期に移行した 52 例において、LF111 最終服薬から月経回復までの各期間の累積月経回復例数及び累積月経回復率（95%信頼区間）は、28 日以内が 16 例で 32.00%（20.76～45.81）、56 日以内が 49 例で 98.00%（89.50～99.65）、56 日超が 50 例で 100.00%（92.87～100.00）であった。また、治験期間中（治験薬服薬終了後 6 週）に月経が回復した割合（95%信頼区間）は 86.26%（75.43～93.96）であった。

以上より、LF111 の 13 周期投与終了後には、速やかに卵巣機能などが回復したことより、投与終了後に速やかに妊娠可能な状態になることが示された。また、24 周期まで継続して服薬した場合においても、13 周期投与と同様に速やかに卵巣機能が回復することが示された。

N	Event	Censored
224	203	21



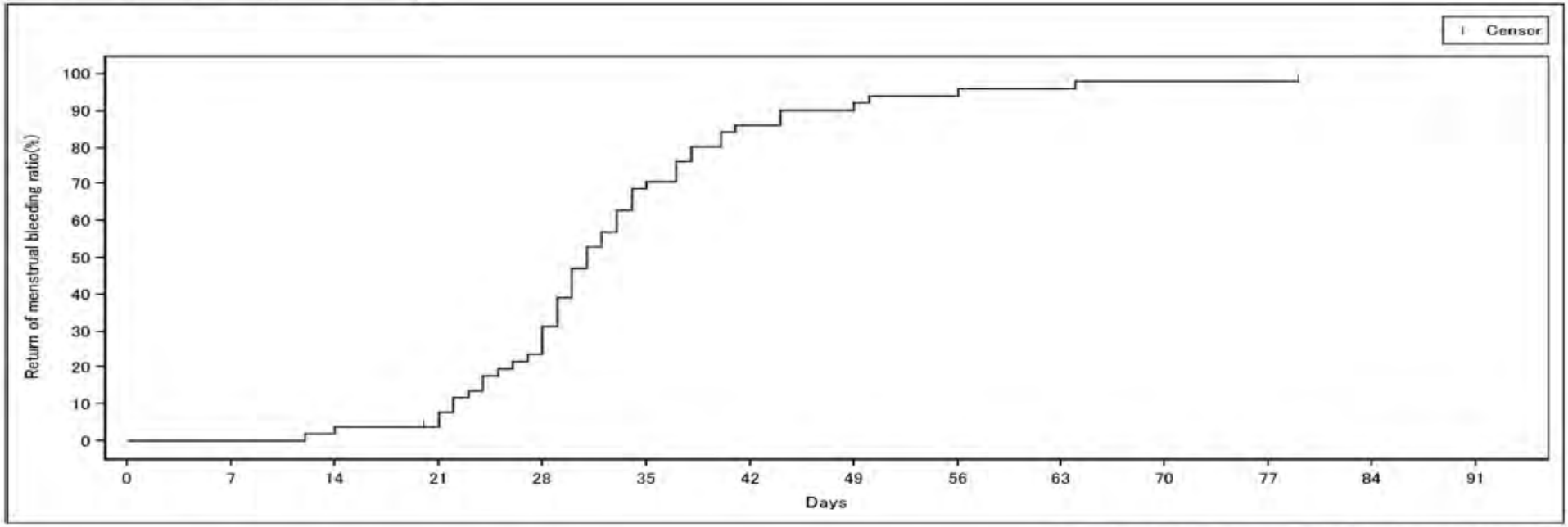
Event : 月経の回復, Censor : 最終観察時までに月経未確認

	Days													
	0	7	14	21	28	35	42	49	56	63	70	77	84	91
リスク回数	224	215	211	207	172	85	41	15	9	5	4	3	2	1
Censor	0	10	1	1	1	1	1	4	1	0	0	0	0	0
Event	0	0	2	3	43	94	29	19	6	3	1	1	1	1
推定値 (%)	0.00	0.00	0.94	2.35	22.73	67.53	81.41	91.50	95.12	96.95	97.56	98.17	98.78	99.39
95%信頼区間	-	-	0.24 - 3.70	0.99 - 5.56	17.65 - 29.00	61.16 - 73.76	75.87 - 86.35	87.04 - 94.90	91.27 - 97.63	93.57 - 98.82	94.37 - 99.17	95.20 - 99.49	96.06 - 99.75	96.93 - 99.94

図 2.5.4-2. 最終服薬から月経回復までの期間_LF111/3-A 試験（13 周期投与終了時）

Source: CSR LF111/3-A [5.3.5.2-1], 図 12.6-1.

N	Event	Censored
52	50	2



Event : 月経の回復, Censor : 最終観察時までに月経未確認

	Days													
	0	7	14	21	28	35	42	49	56	63	70	77	84	91
リスク回数	52	52	51	49	39	16	7	5	3	2	1	1	0	0
Censor	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Event	0	0	2	2	12	20	8	3	2	0	1	0	0	0
推定値 (%)	0.00	0.00	3.85	7.77	31.32	70.57	86.26	92.15	96.08	96.08	98.04	98.04	-	-
95%信頼区間	-	-	0.98 - 14.52	2.99 - 19.40	20.50 - 45.94	57.85 - 82.29	75.43 - 93.96	82.77 - 97.48	88.10 - 99.27	88.10 - 99.27	90.92 - 99.84	90.92 - 99.84	-	-

図 2.5.4-3. 最終服薬から月経回復までの期間_LF111/3-A 試験（継続投与終了時）

Source: CSR LF111/3-A [5.3.5.2-1], 図 12.6-2.

2.5.4.5　有効性の結論

LF111/1-A 試験、PK プロファイル及び PD プロファイルを確認した海外臨床試験及び海外での承認用法及び用量の情報を根拠に、本邦における臨床使用を想定した用法・用量を考慮し LF111/3-A 試験は計画された。LF111 が POP であることを考慮し、COC で禁忌の女性も登録可能とした（35 歳以上の喫煙者、前兆を伴う片頭痛や血栓性素因のある者など）。

LF111/3-A 試験において、13 周期投与終了時に 276 例の 3319 投与周期を解析した結果、これらの投与周期の間に 1 例（0.36%）が妊娠し、主要評価項目である全般 PI（95%信頼区間）は 0.3917（0.0099～2.1823）と、全般 PI の両側 95%信頼区間の上限は 4 未満であった。また、継続投与終了時に 276 例の 3878 投与周期を解析した結果、これらの投与周期の間に 1 例（0.36%）が妊娠し、全般 PI（95%信頼区間）は 0.3352（0.0085～1.8678）であった。LF111 の 13 周期投与の結果、避妊効果が検証された。なお、継続投与終了時においても避妊効果が認められた。

13 周期投与終了時において、予定された出血及び／又は予定外の出血が認められた被験者の割合は、基準期間ごとに見ると第 1 基準期間（2～4 周期目）で 92.11%と最も高く、治験薬の投与の継続に伴い減少し第 4 基準期間（11～13 周期目）では 67.22%であった。出血期間の延長は、9 日超及び 14 日超の継続した出血と定義した。最も多く出血期間の延長が認められたのは、第 1 基準期間（2～4 周期目）であった。この期間中、9 日を超える出血が 40.98%の被験者に認められ、14 日を超える出血が 16.54%の被験者に認められた。出血期間の延長が認められた被験者の割合は経時的に減少し、9 日を超える出血期間の延長が認められた被験者の割合は、第 4 基準期間（11～13 周期目）で 19.50%に減少した。また、14 日を超える出血期間の延長が認められた被験者の割合も同様に、第 4 基準期間（11～13 周期目）で 7.88%に減少した。また、有害事象「月経中間期出血」により治験を中止した症例は 1 例のみであり忍容性は良好であったと推測される。以上より、LF111 を継続投与することで出血の頻度及び出血期間の延長が認められた被験者の割合は低下し、その程度も軽度であることから、申請用法用量で出血を適切にコントロールできると考えられた。

13 周期投与終了時の投与周期全体の服薬率（平均値 ± SD）は 99.860 ± 0.462%であった。また、13 周期までの累積継続率の推定値（95%信頼区間）は 87.31%（82.77～90.72%）で、周期を通して継続率は高く推移した。継続投与期も同様の傾向であった。LF111 は高い服薬遵守率を保ち、長期の服薬継続が可能な経口避妊薬であることが確認された。

死亡例はなく、死亡以外の重篤な試験治療下で発現した有害事象（TEAE）は 5 例に 5 件と発現率は低かった。いずれも中等度で、そのうち浸潤性乳管癌が副作用と判断された。TEAE は全て軽度又は中等度で、高度は認められなかった。また、重要な TEAE は 8 例に 10 件認められ、そのうち 5 件が治験薬の投与中止に至った事象と判断された。

以上の LF111/3-A 試験の有効性及び安全性の評価から、避妊を希望する日本人女性において、LF111 の避妊効果を得るためには、原則のみ忘れなどがない十分な服薬指導は必要の上で、海外での承認用量及び用法と同様の以下の用量・用法が妥当であると考えられた。

［申請用法・用量］[2.7.3.4]

1 日 1 錠を毎日一定の時刻に白色錠から開始し、指定された順番に従い 28 日間連続経口投与する。

以上 28 日間を投与 1 周期とし、29 日目から次の周期の錠剤を投与し、以後同様に繰り返す。

1) 食事の制限は設けない用法とすること

2) 48 時間以上の飲み忘れが起きても継続することが許容できる用法とすること。なお、添付文書案には、「本剤の投与にあたってはのみ忘れ等がないよう服用方法を十分指導すること。万一のみ忘れがあり（淡黄色錠を除く）、翌日までに気づいたならば直ちにのみ忘れた錠剤を服用し、その日の錠剤も通常どおりに服用させる。2 日連続してのみ忘れた場合は、気づいた時点で直ちにのみ忘れた錠剤を 1 錠服用し、その日の錠剤も通常どおりに服用させる。3 日以上連続してのみ忘れた場合は服用を中止させ、次の月経を待ち投与を再開させること。なお、2 日以上連続したのみ忘れにより妊娠する可能性が高くなるので、その周期は他の避妊法を使用させること。」を記載した。

2.5.5　安全性の概括評価

2.5.5.1　安全性評価に用いた臨床試験

健康な日本人女性に対する LF111 の安全性は、国内第 I/II 相試験（LF111/1-A 試験）及び国内第 III 相試験（LF111/3-A 試験）の結果に基づき評価した。本項では、これら 2 試験の結果を評価資料として取り扱った。また、評価資料を補足するために、日本人以外の人種の健康な成人女性に同用量の LF111 を長期間［9 周期（252 日間）以上］投与した海外第 III 相試験の 3 試験（CF111/301 試験、CF111/302 試験及び CF111/303 試験）（以下、海外第 III 相試験の 3 試験）の結果を参考資料として取り扱った。QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価については、海外第 III 相比較試験（CF111/302 試験）の結果を参考資料とした（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施、受付番号：[redacted]）。

LF111 の安全性評価に用いた臨床試験一覧を表 2.5.5-1 に示した。

表 2.5.5-1. 安全性評価の評価資料又は参考資料とする臨床試験の概要

試験種類 試験番号 （評価・参考）	試験目的	試験 デザイン	用法/用量	投与期	対象	安全性解析対象集団の被験者数
国内第 I/II 相試験 LF111/1-A（資料番号：5.3.4.1-1） （評価）	PK PD 安全性	単施設 非対照 単回及び反復投与	LF111 4 mg 錠 1 錠を単回経口投与した後、7 日以上の間隔を空けて、1 日 1 回 24 日間経口投与	単回投与期：1 日 反復投与期：24 日間	正常な月経を有する健康な日本人女性	12 例
国内第 III 相試験 LF111/3-A（資料番号：5.3.5.2-1） （評価）	有効性 安全性 PD	多施設共同 非ランダム化 非盲検 単群 非対照	DRSP 4 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回、24 日間経口投与した後、プラセボ錠を 4 日間投与	13 周期及び 24 周期[a]	避妊を希望する日本人女性	276 例[b]
海外第 III 相試験 CF111/301（資料番号：5.3.5.2-2） （参考）	有効性 安全性	多施設共同 非ランダム化 非盲検 単群 非対照	DRSP 4 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回、24 日間経口投与した後、プラセボ錠を 4 日間投与	13 周期[a]	妊娠のリスクのある健康な女性	713 例
海外第 III 相試験 CF111/302（資料番号：5.3.5.1-1） （参考）	有効性 安全性	多施設共同 ランダム化 二重盲検 実薬対照 ダブルダミー 並行群間	LF111 群：DRSP 4 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回、24 日間経口投与した後、プラセボ錠を 4 日間投与 対照薬群：DSG 0.075 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回、28 日間経口投与	9 周期[a]	妊娠のリスクのある健康な女性	1190 例 （LF111 群：858 例、対照薬群：332 例）
海外第 III 相試験 CF111/303（資料番号：5.3.5.2-3） （参考）	有効性 安全性 PK	多施設共同 非ランダム化 非盲検 単群 非対照	DRSP 4 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回、24 日間経口投与した後、プラセボ錠を 4 日間投与	13 周期[a]	妊娠のリスクのある初潮後かつ閉経前女性	1006 例

[a] 1 周期は 28 日間

[b] 継続投与期に移行した全 52 例を対象とした

2.5.5.2　全般的な曝露状況

（1）　国内第 I/II 相試験（LF111/1-A 試験）

登録された 12 例の被験者のうち、単回投与期では全 12 例に治験薬を単回投与した。

反復投与期では 12 例中 11 例にあらかじめ規定した期間の 24 日間治験薬を投与した（服薬遵守率：100%）。1 例については有害事象発現のため、投与 9 日目及び 10 日目に未服薬となった（服薬遵守率：91.7%）。

（2）　国内第 III 相試験（LF111/3-A 試験）

当該試験では合計 276 例が治験薬を投与し、241 例が 13 周期投与を完了、継続投与に移行した 52 例及び後観察期を中止した 4 例を除く 185 例が 13 周期投与の後観察期を完了した。安全性の解析対象とした 13 周期投与終了時の規定された周期の総周期数は 3353 投与周期であった。

13 周期投与の投与周期全体の服薬率の平均値（SD）は 99.862（0.454）%であり、投与周期ごとに見ても全ての投与周期で服薬率は 99%を超えていた。

当該試験のうち継続投与では、継続投与期に移行した 52 例のうち 50 例が 24 周期投与を完了、後観察期を中止した 4 例を除く 46 例が継続投与の後観察期を完了した。継続投与期に移行した 52 例の継続投与終了時の規定された周期の総周期数は 1240 投与周期であった。

継続投与の投与周期全体の服薬率の平均値（SD）は 99.900（0.244）%であり、投与周期ごとに見ても全ての投与周期で服薬率は 99%を超えていた。

2.5.5.3　　人口統計学的特性及び他の基準値の特性

LF111/1-A 試験に組み入れた 12 例について、安全性の解析対象集団での年齢の平均値（SD）は 26.3（5.6）歳であり、BMI の平均値（SD）は 21.88（1.66）kg/m^2 であった。

LF111/3-A 試験では、LF111 が POP であることを考慮し、COC で禁忌の女性も登録可能とした（35 歳以上の喫煙者、前兆を伴う片頭痛や血栓性素因のある者など）。組み入れた 276 例について、安全性データの解析対象集団での年齢の平均値（SD）は 31.2（6.7）歳であり、35 歳以下の被験者は 187 例（67.75%）、35 歳を超える被験者は 89 例（32.25%）と、35 歳以下の方が多かった。BMI の平均値（SD）は 21.48（3.32）kg/m^2 であり、25 kg/m^2 以下の被験者が 240 例（86.96%）、25 kg/m^2 を超える被験者が 36 例（13.04%）、30 kg/m^2 以下の被験者が 269 例（97.46%）、30 kg/m^2 を超える被験者が 7 例（2.54%）であった。収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値（SD）は、それぞれ 109.8（11.0）mmHg 及び 67.4（8.9）mmHg であった。喫煙ありの被験者は 40 例（14.49%）、過去に喫煙ありの被験者は 29 例（10.51%）であり、喫煙ありの被験者のうち 1 日当たりの喫煙量（タバコの本数）15 本以上が 15 例（37.50%）、15 本未満が 25 例（62.50%）であった。授乳中の被験者はいなかった。

また、継続投与期に組み入れた 52 例について、年齢の平均値（SD）は 33.3（6.6）歳であり、35 歳以下の被験者は 27 例（51.92%）、35 歳を超える被験者は 25 例（48.08%）であった。BMI の平均値（SD）は 22.80（3.96）kg/m^2 であり、25 kg/m^2 以下の被験者が 39 例（75.00%）、25 kg/m^2 を超える被験者が 13 例（25.00%）、30 kg/m^2 以下の被験者が 49 例（94.23%）、30 kg/m^2 を超える被験者が 3 例（5.77%）であった。収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値（SD）は、それぞれ 114.3（10.6）mmHg 及び 69.5（9.9）mmHg であった。喫煙ありの被験者は 15 例（28.85%）、過去に喫煙ありの被験者は 7 例（13.46%）であり、喫煙ありの被験者のうち 1 日当たりの喫煙量（タバコの本数）15 本以上が 5 例（33.33%）、15 本未満が 10 例（66.67%）であった。授乳中の被験者はいなかった。

2.5.5.4　安全性の成績

2.5.5.4.1　有害事象

2.5.5.4.1.1　器官別大分類別の有害事象

参照項目：2.7.4.2.1.1　器官別大分類別の有害事象

LF111/1-A 試験の 12 例について、単回投与期においては、有害事象は確認されなかった。

反復投与期においては、11 例（91.7%）に有害事象及び副作用が認められた。最も発現率の高かった有害事象［器官別大分類（SOC）別］は、生殖系および乳房障害（6 例 8 件、50.0%）及び皮膚および皮下組織障害（6 例 8 件、50.0%）であり、次いで胃腸障害（5 例 7 件、41.7%）であった。

LF111/3-A 試験の 276 例について、13 周期投与終了時に 273 例（98.91%）に TEAE が認められた。最も発現率の高かった TEAE（SOC 別）は、生殖系および乳房障害（253 例、91.67%）であり、次に多く見られたのは感染症および寄生虫症（186 例、67.39%）、胃腸障害（138 例、50.00%）の順であった。被験者の 5%以上で認められた TEAE（SOC 別）は、上記の TEAE を除くと、精神障害（23 例、8.33%）、神経系障害（81 例、29.35%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（28 例、10.14%）、皮膚および皮下組織障害（50 例、18.12%）、筋骨格系および結合組織障害（35 例、12.68%）、一般・全身障害および投与部位の状態（58 例、21.01%）、傷害、中毒および処置合併症（25 例、9.06%）であった。

LF111/3-A 試験の継続投与期に移行した 52 例について、継続投与終了時に 52 例（100.00%）に TEAE が認められた。最も発現率の高かった TEAE（SOC 別）は、生殖系および乳房障害（50 例、96.15%）であり、次に多く見られたのは感染症および寄生虫症（45 例、86.54%）、胃腸障害（32 例、61.54%）の順であった。被験者の 10%以上で認められた TEAE（SOC 別）は、上記の TEAE を除くと、神経系障害（24 例、46.15%）、皮膚および皮下組織障害（14 例、26.92%）、一般・全身障害および投与部位の状態（14 例、26.92%）、筋骨格系および結合組織障害（12 例、23.08%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（10 例、19.23%）、精神障害（9 例、17.31%）、臨床検査（7 例、13.46%）、傷害、中毒および処置合併症（7 例、13.46%）、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 例、11.54%）、眼障害（6 例、11.54%）であった。

2.5.5.4.1.2　比較的よく見られる有害事象

参照項目：2.7.4.2.1.2　比較的よく見られる有害事象

LF111/1-A 試験の反復投与期において、比較的よく見られる有害事象のうち、最も発現率の高かった有害事象（PT 別）は性器出血（6 例、50.0%）であり、次いで下痢及びざ瘡（各 4 例、33.3%）、頭痛、そう痒症及び発疹（各 2 例、16.7%）、腹痛、口内炎、倦怠感及び乳房不快感（各 1 例、8.3%）であった。

全ての有害事象の転帰は治験終了時には回復又は軽快であったが、その後の調査で全て回復が確認された。

副作用は、反復投与期で 11 例（91.7%）に認められた。認められた副作用は性器出血（6 例 7 件、50.0%）、下痢（4 例 5 件、33.3%）、ざ瘡（4 例 4 件、33.3%）、頭痛（2 例 2 件、16.7%）、そう痒症（2 例 2 件、16.7%）、発疹（2 例 2 件、16.7%）、腹痛（1 例 1 件、8.3%）、倦怠感（1 例 1 件、8.3%）、乳房不快感（1 例 1 件、8.3%）であった。

有害事象の程度別集計では、反復投与期で高度又は中等度と判定された有害事象はなく、全て軽度と判定された。

有害事象の発現時期別集計では、反復投与期に有害事象が発現した被験者の割合は、Day 1～12 と Day 13～24 で同程度（Day 1～12：58.3%、Day 13～24：66.7%）であった。

反復投与期 Day 1～12 で発現した有害事象（PT 別）のうち、下痢、性器出血、そう痒症及び発疹が各 2 例（16.7%）で最も高頻度であり、その他は全て各 1 例（8.3%）であった。反復投与期 Day 13～24 で発現した有害事象（PT 別）のうち、性器出血の 5 例（41.7%）が最も高頻度であり、次いで下痢及びざ瘡が各 3 例（25.0%）で、その他は全て各 1 例（8.3%）であった。

LF111/3-A 試験の 13 周期投与終了時において、10%以上で認められた TEAE（PT 別）は月経中間期出血（247 例、89.49%）が最も多く、次いで上咽頭炎（88 例、31.88%）、ＣＯＶＩＤ－１９（80 例、28.99%）、頭痛（64 例、23.19%）、腹痛（45 例、16.30%）、下痢（41 例、14.86%）、発熱（40 例、14.49%）、下腹部痛（39 例、14.13%）、重度月経出血（32 例、11.59%）、悪心（28 例、10.14%）の順であった。なお、治験実施計画書にて定義した「不正子宮出血」は、PT「月経中間期出血」として集計した。

13 周期投与終了時において、5%以上で認められた副作用（PT 別）は、月経中間期出血（247 例、89.49%）が最も多く、次いで頭痛（45 例、16.30%）、下腹部痛（36 例、13.04%）、腹痛（34 例、12.32%）、重度月経出血（32 例、11.59%）、下痢（23 例、8.33%）、悪心（18 例、6.52%）及びざ瘡（17 例、6.16%）の順であった。

有害事象の程度別集計では、13 周期投与終了時に高度と判定された TEAE はなく、中等度と判定された TEAE は 157 例（56.88%）、軽度と判定された TEAE は 116 例（42.03%）であった。中等度のうち 5%以上で認められた TEAE（PT 別）は、ＣＯＶＩＤ－１９（53 例、19.20%）及び上咽頭炎（48 例、17.39%）、頭痛（23 例、8.33%）であった。

有害事象の発現時期別集計では、13 周期投与終了時に TEAE を発現した被験者の割合は、第 1 周期で 184 例（66.67%）、第 2～4 周期で 235 例（87.04%）、第 11～13 周期で 186 例（75.30%）と、投与継続とともに減少した。周期全体において 10%以上で認められた TEAE（PT 別）のうち、月経中間期出血の発現率は周期を重ねるごとに低下した。上咽頭炎、ＣＯＶＩＤ－１９、頭痛、腹痛、下痢、発熱、下腹部痛、重度月経出血及び悪心の発現率について、周期を重ねるごとに増加する TEAE はなかった。

LF111/3-A 試験の継続投与終了時において、10%以上で認められた TEAE（PT 別）は月経中間期出血（49 例、94.23%）が最も多く、次いで上咽頭炎（26 例、50.00%）、ＣＯＶＩＤ－１９（20 例、38.46%）、頭痛（19 例、36.54%）、下痢（14 例、26.92%）、外陰部腟カンジダ症（9 例、17.31%）、嘔吐（9 例、17.31%）、発熱（9 例、17.31%）、膀胱炎（8 例、15.38%）、インフルエンザ（8 例、15.38%）、腹痛（8 例、15.38%）、下腹部痛（7 例、13.46%）、重度月経出血（7 例、13.46%）、口腔咽頭痛（6 例、11.54%）、ざ瘡（6 例、11.54%）、乳房不快感（6 例、11.54%）の順であった。なお、治験実施計画書にて定義した「不正子宮出血」は、PT「月経中間期出血」として集計した。

継続投与終了時において、5%以上で認められた副作用（PT 別）は、月経中間期出血（49 例、94.23%）が最も多く、次いで頭痛（9 例、17.31%）、下痢（7 例、13.46%）、重度月経出血（7 例、13.46%）、下腹部痛（6 例、11.54%）、乳房不快感（6 例、11.54%）、腹痛（5 例、9.62%）、ざ瘡（5 例、9.62%）及び子宮平滑筋腫（4 例、7.69%）の順であった。

有害事象の程度別集計では、継続投与終了時においても高度と判定された TEAE はなく、中等度と判定された TEAE は 31 例（59.62%）、軽度と判定された TEAE は 21 例（40.38%）であった。中等度のうち 5%以上で認められた TEAE（PT 別）は、ＣＯＶＩＤ－１９（13 例、25.00%）、上咽頭炎（11 例、21.15%）、インフルエンザ（6 例、11.54%）、外陰部腟カンジダ症（4 例、7.69%）、頭痛（4 例、7.69%）、膀胱炎（3 例、5.77%）、コロナウイルス感染（3 例、5.77%）、齲歯（3 例、5.77%）、発熱（3 例、5.77%）であった。

有害事象の発現時期別集計では、継続投与終了時において TEAE を発現した被験者の割合は、第 1 周期で 37 例（71.15%）、第 2～4 周期で 47 例（90.38%）、第 5～7 周期で 41 例（78.85%）、第 8～10 周期で 42 例（80.77%）、第 11～13 周期で 38 例（73.08%）、第 14～16 周期で 38 例（73.08%）、第 17～19 周期で 40 例（76.92%）、第 20～22 周期で 40 例（78.43%）、第 23～24 周期で 34 例（68.00%）と、第 2～4 周期で 47 例（90.38%）と最も高く、その後は大きな変動はなかった。周期全体において 10%以上で認められた TEAE（PT 別）のうち、月経中間期出血の発現率は 13 周期までは周期を重ねるごとに低下傾向にあり、その後大きな変動は認められなかった。上咽頭炎、ＣＯＶＩＤ－１９、頭痛、下痢、外陰部腟カンジダ症、嘔吐、発熱、膀胱炎、インフルエンザ、腹痛、下腹部痛、重度月経出血、口腔咽頭痛、ざ瘡、乳房不快感の発現率について、周期を重ねるごとに増加する TEAE はなかった。

LF111/3-A 試験の結果より、長期（24 周期）の投与による新規あるいは予想外の安全性所見は認められなかった。

2.5.5.4.1.3　死亡

参照項目：2.7.4.2.1.3　死亡

LF111/1-A 試験及び LF111/3-A 試験において死亡例は発生しなかった。

2.5.5.4.1.4　その他の重篤な有害事象

参照項目：2.7.4.2.1.4　その他の重篤な有害事象

LF111/1-A 試験では、重篤な有害事象は報告されなかった。

LF111/3-A 試験では、13 周期投与終了時に重篤な有害事象として、浸潤性乳管癌、アナフィラキシー反応、自殺企図及び腸炎が各 1 件発現し、いずれも中等度であった。これらの重篤な有害事象のうち、浸潤性乳管癌は治験薬との関連性が否定できないと判定され、その他は治験薬との関連性が否定できると判定された。また、浸潤性乳管癌の転帰は 13 周期投与終了時点では未回復であったが、その他の重篤な有害事象の転帰は回復であった。浸潤性乳管癌は、治療継続中のため転帰は未回復であったが、治療が順調に進んでいることから症状は安定しており、今後は通常診療でフォローすることで問題ないと治験責任医師に判断され、追跡調査を終了した。

LF111/3-A 試験では、継続投与終了時に重篤な有害事象として、大腸炎が 1 件発現し、中等度であった。当該事象は、治験薬との関連性が否定できると判定された。転帰は回復であった。

2.5.5.4.1.5　その他の重要な有害事象

参照項目：2.7.4.2.1.5　その他の重要な有害事象

LF111/1-A 試験では、重要な有害事象は発現しなかった。

LF111/3-A 試験では、13 周期投与終了時に重要な有害事象は 6 例（2.17%）に 7 件認められ、PT 別ではうつ病、自殺企図、血管浮腫、多形紅斑、月経中間期出血、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 1 件（0.36%）であった。そのうち、うつ病及び自殺企図を除く TEAE が治験薬との関連性が否定できないと判定された。

うつ病、自殺企図、血管浮腫、多形紅斑及び月経中間期出血の 5 件は治験薬の投与中止と判断された。

アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の 2 件は肝機能検査値異常と判断された。

重要な有害事象のうち多形紅斑及びうつ病を除く TEAE は、治験期間中に回復が確認された。多形紅斑及びうつ病は治験終了時点で未回復であったが、副作用である多形紅斑については追跡調査を実施し、その後回復が確認された。

LF111/3-A 試験では、継続投与終了時に重要な有害事象は 2 例（3.85%）に 3 件認められ、PT 別では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及びγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加が各 1 件（1.92%）であった。そのうち、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各 1 件は治験薬投与終了後に認められ、治験薬との関連性が否定できないと判定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

いずれの有害事象も肝機能検査値異常と判断され、治験終了時点で未回復であったが、副作用である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については追跡調査を実施し、その後アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加で回復、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加で軽快が確認された。

2.5.5.4.1.6　有害事象として報告された臨床検査値

参照項目：2.7.4.2.1.6　有害事象として報告された臨床検査値

LF111/1-A 試験では、SOC で「臨床検査」に分類される有害事象は報告されなかった。

LF111/3-A 試験では、13 周期投与終了時に SOC で「臨床検査」に分類される TEAE の発現率は 3.26%（9 例）であり、そのうち治験薬との関連性が否定できないものは 1.81%（5 例）であった。発現した TEAE は多い順に、体重増加（3 例、1.09%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（1 例、0.36%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（1 例、0.36%）、体重減少（1 例、0.36%）、尿潜血陽性（1 例、0.36%）、尿中蛋白陽性（1 例、0.36%）、ヒト乳頭腫ウイルス検査陽性（1 例、0.36%）、クラミジア検査陽性（1 例、0.36%）であった。いずれの TEAE についても軽度と判定された。

アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の 2 件は重要な有害事象として報告された。

治験薬の投与中止に至った SOC で「臨床検査」に分類される TEAE はなかった。

継続投与終了時に SOC で「臨床検査」に分類される TEAE の発現率は 13.46%（7 例）であり、そのうち治験薬との関連性が否定できないものは 5.77%（3 例）であった。発現した TEAE は多い順に、体重減少（3 例、5.77%）、体重増加（2 例、3.85%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（1 例、1.92%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（1 例、1.92%）、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加（1 例、1.92%）であった。いずれの TEAE についても軽度と判定された。

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及びγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加の 3 件は重要な有害事象として報告された。

治験薬の投与中止に至った SOC で「臨床検査」に分類される TEAE はなかった。

2.5.5.4.2　忍容性

2.5.5.4.2.1　出血が認められた被験者数

参照項目：2.7.4.2.3.1　出血が認められた被験者数

LF111/3-A 試験の 13 周期投与終了時において、予定された出血及び／又は予定外の出血が認められた被験者数の割合は、投与期間を通じて 1 周期目の 69.34%から 13 周期目で 52.70%に減少し

た。基準期間（2～4 周期目、5～7 周期目、8～10 周期目及び 11～13 周期目）で最も高い頻度で予定された出血又は予定外の出血が認められたのは、第 1 基準期間（2～4 周期目）の 92.11%であり、治験薬の投与の継続に伴い減少した。

継続投与終了時において、予定された出血及び／又は予定外の出血が認められた被験者数の割合は、第 1 基準期間（2～4 周期目）の 96.15%が最も高く、第 4 基準期間（11～13 周期）で 69.23%に減少し、その後大きな変動は認められなかった。

2.5.5.4.2.2　　出血期間の延長

参照項目：2.7.4.2.3.2　　出血期間の延長

LF111/3-A 試験において、出血期間の延長として、9 日超及び 14 日超の継続した出血と定義した。

13 周期投与終了時に最も多く出血期間の延長が認められたのは、予定された出血又は予定外の出血の第 1 基準期間（2～4 周期目）であった。この期間中、9 日を超える出血が 40.98%の被験者に認められ、14 日を超える出血が 16.54%の被験者に認められた。出血期間の延長が認められた被験者の割合は経時的に減少し、9 日を超える出血期間の延長が認められた被験者の割合は、第 4 基準期間（11～13 周期目）で 19.50%に減少した。また、14 日を超える出血期間の延長が認められた被験者の割合も同様に、第 4 基準期間（11～13 周期目）で 7.88%に減少した。

継続投与終了時に最も多く出血期間の延長が認められたのは、予定された出血又は予定外の出血の第 1 基準期間（2～4 周期目）であった。この期間中、9 日を超える出血が 44.23%の被験者に認められ、14 日を超える出血が 13.46%の被験者に認められた。9 日を超える出血期間の延長が認められた被験者の割合は、第 3 基準期間（8～10 周期目）にかけて減少し、その後大きな変動は認められなかった。また、14 日を超える出血期間の延長が認められた被験者の割合は、24 周期の投与周期を通じて大きな変動は認められなかった。

2.5.5.4.3　　臨床検査及びその他の検査

参照項目：2.7.4.3　　臨床検査値の評価

本項では、安全性定期報告（PSUR）で特定されている血清カリウム、また COC で懸念される血液凝固系検査、血中 E_2 及び肝機能系検査について以下に示した。

その他の臨床検査項目の推移については、臨床検査値は治験薬投与前後で臨床的に問題となる変動は認められなかった。

（1）　血清カリウム

参照項目：2.7.4.3.1　　血清カリウム

LF111/1-A 試験では、単回投与期 Day -1 と比較し、単回投与期 Day 4（単回投与後 3 日）、反復投与期 Day 1、23、27（最終反復投与後 3 日）及び 31（最終投与後 7 日）を通して、特記すべき変化は認められなかった。

試験期間を通して、血清カリウム値に関連する有害事象及び心電図に関連する有害事象は報告されなかった。

LF111/3-A 試験では、13 周期及び 24 周期の投与周期を通して、ベースラインと比較し、血清カリウム値に特記すべき変化は認められなかった。

13 周期及び 24 周期の投与周期を通して、血清カリウム値に関連する TEAE は報告されなかった。

心電図に関連する TEAE として、13 周期投与終了時に頻脈が 1 例で認められた。当該事象は軽度であり、治験薬との関連性が否定できると判定された。継続投与終了時において新たに報告された TEAE はなかった。

（2）　血液凝固系検査（静脈血栓塞栓症への影響）

参照項目：2.7.4.3.2　　血液凝固系検査（静脈血栓塞栓症への影響）

LF111/1-A 試験では、単回投与期 Day -1 と比較し、単回投与期 Day 4（単回投与 3 日後）、反復投与期 Day 1、23、27（最終反復投与 3 日後）及び 31（最終反復投与 7 日後）を通して、プロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）及び活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）に特記すべき変化は認められなかった。

試験期間を通して、VTE 関連の有害事象は報告されなかった。

LF111/3-A 試験では、ベースラインと比較し、13 周期及び 24 周期の各評価時点を通して、プロトロンビン時間（PT）、PT-INR、APTT 及び D-ダイマーに特記すべき変化は認められなかった。

13 周期及び 24 周期の投与周期を通して、VTE 関連の TEAE は報告されなかった。

（3）　血中エストラジオール（骨密度への影響）

参照項目：2.7.4.3.3　　血中エストラジオール（骨密度への影響）

LF111/1-A 試験の血中 E_2 の平均値（SD）は、スクリーニング時及び単回投与期 Day 4 では、それぞれ 60.3（49.9）pg/mL 及び 116.3（64.2）pg/mL であった。反復投与期 Day 1、Day 24 及び Day 31 では、それぞれ 32.7（13.4）pg/mL、35.9（11.9）pg/mL 及び 39.8（61.9）pg/mL であった。

骨折に関連する有害事象は報告されなかった。

LF111/3-A 試験の 13 周期投与終了時の血中 E_2 の平均値（SD）は、ベースラインでは 135.6（89.0）pg/mL であったが、投与期間中の 3～6 周期目にかけて低値を推移し、13 周期目では 46.4（36.9）pg/mL であった。後観察期（治験薬服薬終了後 3 週及び 6 週）では、それぞれ 114.2（86.5）pg/mL 及び 119.3（99.9）pg/mL であった。

継続投与終了時の血中 E_2 の平均値（SD）は、ベースラインでは 131.6（81.4）pg/mL であったが、投与期間中の 3～18 周期目にかけて低値を推移し、24 周期目では 68.3（44.9）pg/mL であった。後観察期（治験薬服薬終了後 3 週及び 6 週）では、それぞれ 112.7（95.0）pg/mL 及び 119.8（89.9）pg/mL であった。

骨折に関連する TEAE として、13 周期では肋骨骨折が 1 例（0.36%）報告され、その程度は軽度であった。当該事象は治験薬との関連性が否定できると判定された。

24 周期では、骨折に関連する TEAE は報告されなかった。

骨折リスクが高まる骨リモデリングが増加している閉経期の女性では、ベースラインの E_2 濃度は 10 pg/mL（37 pmol/L）未満であると報告されている [9]。

LF111/1-A 試験及び LF111/3-A 試験（13 周期及び 24 周期）では、試験期間中の E_2 濃度の平均値は、いずれにおいても 10 pg/mL を超えて推移した。

（4）　肝機能系検査

参照項目：2.7.4.3.4　　肝機能系検査

LF111/1-A 試験の肝機能系検査（AST、ALT 及び ALP）では、単回投与期 Day -1 と比較し、単回投与期 Day 4（単回投与後 3 日）、反復投与期 Day 1、23、27（最終反復投与後 3 日）及び 31（最終反復投与後 7 日）を通して、肝機能系検査値に特記すべき変化は認められなかった。

肝機能に関連する有害事象は報告されなかった。

LF111/3-A 試験の肝機能系検査（AST、ALT 及び ALP）では、ベースラインと比較し、13 周期及び 24 周期の各評価時点を通して、特記すべき変化は認められなかった。

13 周期投与終了時の肝機能に関連する TEAE として、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が 1 例で認められた。これらの事象は、重要な副作用と判定された。程度は軽度で、転帰は回復であった。

継続投与終了時の肝機能に関連する TEAE として、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が 1 例、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加が 1 例で認められ、継続投与終了時において新たに報告された。これらの事象は、重要な有害事象と判定された。程度はいずれも軽度で、転帰は未回復であった。このうち、γ－グルタミル

トランスフェラーゼ増加の 1 件は治験薬との関連性が否定できると判定され、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各 1 件は治験薬投与終了後に認められたが、治験薬との関連性が否定できないと判定された。いずれの有害事象も治験終了時点で未回復であったが、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については追跡調査を実施し、その後アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加で回復、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加で軽快が確認された。

2.5.5.4.4　　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

参照項目：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

本項では、バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連する他の観察項目の結果を示した。婦人科検査では PSUR で特定されている「乳がん」のリスクについて、乳房検査を実施した結果を以下に示した。

（1）　バイタルサイン

1）　血圧

参照項目：2.7.4.4.1.1　　血圧

LF111/1-A 試験の血圧（収縮期血圧及び拡張期血圧）について、単回投与期及び反復投与期を通じてベースラインからの特記すべき変化や異常は認められなかった。

血圧に関連する有害事象は認められなかった。

LF111/3-A 試験の血圧（収縮期血圧及び拡張期血圧）について、13 周期投与終了時及び継続投与終了時では、ベースラインと比較して臨床的に問題となる変動は認められなかった。

血圧に関連する TEAE として、13 周期投与終了時に起立性低血圧が 1 例（0.36%）で認められた。当該事象は軽度であり、治験薬との関連性が否定できると判定された。

継続投与終了時に起立性低血圧が別の 1 例（1.92%）で認められ、継続投与終了時において新たに報告された。当該事象は軽度であり、治験薬との関連性が否定できると判定された。

2）　脈拍数

参照項目：2.7.4.4.1.2　　脈拍数

LF111/1-A 試験の脈拍数について、単回投与期及び反復投与期を通じてベースラインからの特記すべき変化や異常は認められなかった。

脈拍数に関連する有害事象は認められなかった。

LF111/3-A 試験の脈拍について、13 周期投与終了時及び継続投与終了時では、ベースラインと比較して特記すべき変化は認められなかった。

脈拍に関連する TEAE として、13 周期投与終了時に頻脈が 1 例で認められた。当該事象は軽度であり、治験薬との関連性が否定できると判定された。継続投与終了時において新たに報告された TEAE はなかった。

3)　体重

参照項目：2.7.4.4.1.3　　体重

LF111/1-A 試験の体重について、単回投与期及び反復投与期を通じて特記すべき変化や異常は認められなかった。

体重に関連する有害事象は認められなかった。

LF111/3-A 試験の体重について、13 周期投与終了時及び継続投与終了時では、ベースラインと比較して特記すべき変化は認められなかった。

体重に関連する TEAE として、13 周期投与終了時に肥満が 1 例（0.36%）、体重増加が 3 例（1.09%）、体重減少が 1 例（0.36%）で認められ、その程度はいずれも軽度であった。これらの事象のうち、体重増加の 2 例（0.72%）が治験薬との関連性が否定できないと判定された。

継続投与終了時に体重減少が 3 例（5.77%）、体重増加が 2 例（3.85%）で認められた。これらの事象のうち、13 周期投与終了時に体重減少の 1 例及び体重増加の 2 例、継続投与終了時に新たに体重減少の 2 例が報告された。いずれの TEAE も軽度であり、これらの事象のうち体重増加の 2 例（3.85%）が治験薬との関連性が否定できないと判定された。

(2)　身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

1)　乳房検査

参照項目：2.7.4.4.2.3　　乳房検査

乳房検査は、LF111/1-A 試験では視触診、LF111/3-A 試験では乳房エコー又はマンモグラフィー（試験期間を通して被験者は同一の検査方法）を実施し、異常所見の有無を確認した。

LF111/1-A 試験では、単回投与期及び反復投与期を通じて異常は認められなかった。

LF111/3-A 試験における、13 周期投与終了時の乳房検査の異常所見は、ベースラインで 38 例（13.77%）に、13 周期目で 33 例（11.96%）に異常ありと認められた。そのうち、浸潤性乳管癌を発現した 1 例が重篤な副作用と判定された。乳房検査に関連するその他の TEAE は、乳房新生物（2 例、0.72%）、乳腺線維腺腫（2 例、0.72%）、乳房嚢胞（1 例、0.36%）、乳房痛（2 例、0.72%）、乳頭痛（4 例、1.45%）、乳房石灰化（1 例、0.36%）、乳房不快感（11 例、3.99%）であり、浸潤性乳管癌以外はいずれも軽度であった。これらの TEAE は、乳頭痛の 1 例を除き、いずれも治験薬との関連性が否定できないと判定された。

継続投与終了時の乳房検査の異常所見は、ベースラインで 12 例（23.08%）に、24 周期目で 11 例（21.15%）に異常ありと認められた。そのうち、乳腺嚢胞症（良性）［LLT（MedDRA/J : 26.1）］の 1 例は、ベースライン及び 13 周期目では右側の乳房にのみ認められたが、24 周期目では左右の乳房に同所見が認められた。その他に、13 周期目に認められず、24 周期目のみで異常が認められた被験者はいなかった。ベースラインで異常がなく、13 周期目及び 24 周期目で異常が認められた乳腺腫瘍［LLT（MedDRA/J : 26.1）］の 1 例は TEAE の乳房新生物として報告された。乳房検査に関連する TEAE は、乳房新生物（1 例、1.92%）、線維嚢胞性乳腺疾患（2 例、3.85%）、乳房痛（1 例、1.92%）、乳房圧痛（1 例、1.92%）、乳頭痛（1 例、1.92%）、乳房不快感（6 例、11.54%）であった。これらの TEAE のうち、13 周期投与終了時に報告された事象は、乳房新生物の 1 例、乳房痛の 1 例、乳房不快感の 2 例であった。また、継続投与終了時において新たに報告された事象は、線維嚢胞性乳腺疾患の 2 例、乳房圧痛の 1 例、乳頭痛の 1 例、乳房不快感の 4 例であった。いずれの TEAE も軽度であり、乳房圧痛及び乳頭痛の各 1 件を除き、治験薬との関連性が否定できないと判定された。

2）　心電図及び QTc 間隔への影響

参照項目：2.7.4.4.2.4　　心電図及び QTc 間隔への影響

LF111/1-A 試験では、単回投与期及び反復投与期を通じて異常は認められなかった。

LF111/3-A 試験では、13 周期及び 24 周期の投与周期を通じて臨床的に問題のある異常は認められなかった。

心電図に関連する TEAE として、13 周期投与終了時に頻脈が 1 例で認められた。当該事象は軽度であり、治験薬との関連性が否定できると判定された。継続投与終了時において新たに報告された TEAE はなかった。

参考資料として用いた CF111/302 試験にて、QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価を行った。当該試験データにおいて、LF111 群単独でも又は対照薬群と比較しても、QTcF 間隔及び他の心電図パラメーター（心拍数、QRS 間隔及び PR 間隔）に対する臨床的に重要な影響は認められなかった。

心電図に関連する有害事象として、LF111 群の 2 例で頻脈が報告された。

2.5.5.4.5　　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.4.5.1　　内因性要因

（1）　性別

治験へ組み入れられ、LF111 の投与対象となった被験者は全て女性であった。

（2）　年齢

LF111/3-A 試験の 13 周期投与終了時までに発現した年齢別の TEAE は、35 歳以下の部分集団では 184 例（98.40%）であり、35 歳を超える部分集団では 89 例（100.00%）で認められ、TEAE の発現率に臨床的に重大な差は認められなかった。

継続投与終了時において報告された年齢別の TEAE は、35 歳以下の部分集団では 27 例（100.00%）であり、35 歳を超える部分集団では 25 例（100.00%）で認められ、TEAE の発現率に臨床的に重大な差は認められなかった。[2.7.4.5.1.2]

（3）　BMI

LF111/3-A 試験の 13 周期投与終了時までに発現した BMI 別の TEAE は、BMI が 25 kg/m^2 以下の部分集団では 237 例（98.75%）であり、BMI が 25 kg/m^2 を超える部分集団では 36 例（100.00%）で認められ、TEAE の発現頻度に臨床的に重大な差は認められなかった。

継続投与終了時において報告された BMI 別の TEAE は、BMI が 25 kg/m^2 以下の部分集団では 39 例（100.00%）であり、BMI が 25 kg/m^2 を超える部分集団では 13 例（100.00%）で認められ、TEAE の発現頻度に臨床的に重大な差は認められなかった。[2.7.4.5.1.3]

（4）　血圧

LF111/3-A 試験の 13 周期投与終了時では、収縮期血圧が 130 mmHg 以上又は拡張期血圧が 85 mmHg 以上の被験者ではベースラインから 13 周期目にかけて血圧の中央値が減少し（収縮期血圧で 7.0 mmHg、拡張期血圧で 7.5 mmHg）、収縮期血圧が 130 mmHg 未満又は拡張期血圧が 85 mmHg 未満の被験者では血圧に変化が認められなかった（収縮期血圧で 3.0 mmHg、拡張期血圧で変化なし）。

継続投与終了時においても 13 周期投与終了時と同様に、収縮期血圧が 130 mmHg 以上又は拡張期血圧が 85 mmHg 以上の被験者ではベースラインから 24 周期目にかけて血圧の中央値が減少し（収縮期血圧で 13.0 mmHg、拡張期血圧で 7.0 mmHg）、収縮期血圧が 130 mmHg 未満又は拡張期血圧が 85 mmHg 未満の被験者では血圧に大きな変化は認められなかった（収縮期血圧及び拡張期血圧で 0 mmHg）。

なお、LF111/1-A 試験において血圧に関連する有害事象は報告されなかった。

LF111/3-A 試験の 13 周期投与終了時では起立性低血圧が 1 例（0.36%）で認められたが、程度は軽度で、治験薬との関連性が否定できると判定された。

継続投与終了時では起立性低血圧が別の 1 例（1.92%）で認められ、継続投与終了時において新たに報告された。当該事象は軽度であり、治験薬との関連性が否定できると判定された。[2.7.4.5.1.4]

（5） 肝機能障害又は腎機能障害患者

重篤な肝機能障害、重篤な腎障害及び急性腎障害の合併症又は既往を有する者での評価は行っていないため、重篤な肝障害のある患者及び重篤な腎障害のある患者又は急性腎障害の患者への LF111 の使用は禁忌とする。

（6） 静脈血栓塞栓症のリスク因子

LF111/3-A 試験の 13 周期投与終了時における VTE のリスク因子別の TEAE は、VTE リスク因子のない部分集団で 185 例（98.40%）、VTE リスク因子のある部分集団で 88 例（100.00%）であり、リスク因子の有無による TEAE の発現率に臨床的に重要な差は認められなかった。

継続投与終了時における VTE のリスク因子別の TEAE は、VTE リスク因子のない部分集団で 26 例（100.00%）、VTE リスク因子のある部分集団で 26 例（100.00%）であり、リスク因子の有無による TEAE の発現率に臨床的に重要な差は認められなかった。

静脈血栓塞栓症に関連した有害事象は、13 周期及び 24 周期の投与周期を通して認められなかった。[2.7.4.5.1.6]

2.5.5.4.5.2　　外因性要因

（1） 喫煙

経口避妊薬服用者の喫煙は心血管系及び脳血管系の重篤な副作用の発現リスクを高めることが知られている[10,11]。

LF111/3-A 試験の 13 周期投与終了時における喫煙歴別の TEAE は、喫煙歴のない集団で 234 例（99.15%）、喫煙歴のある集団で 39 例（97.50%）であり、喫煙歴の有無による臨床的に重要な差は認められなかった。

継続投与終了時における喫煙歴別の TEAE は、喫煙歴のない集団で 37 例（100.00%）、喫煙歴のある集団で 15 例（100.00%）であり、喫煙歴の有無による臨床的に重要な差は認められなかった。

心血管系及び脳血管系の有害事象の発現率は、13 周期及び 24 周期の投与周期を通して低かった。[2.7.4.5.2.1]

（2） 食事の影響

海外で実施した健康な女性を対象に食事の影響による LF111 の安全性を評価することを目的とした CF111/106 試験（参考資料[2.7.6.7]）では、DRSP 4 mg 錠を食後（標準的な高脂肪朝食の摂取開始後 30 分）及び空腹時（絶食）に投与し、安全性について評価した。

全体として、食後及び空腹時での有害事象の発現率及び発現パターンは類似していた。試験期間中に 10 例 12 件で有害事象が報告され、その内訳は食後に DRSP 4 mg 錠を投与した群（摂食群）で 4 例 5 件、空腹時に DRSP 4 mg 錠を投与した群（絶食群）で 6 例 7 件であった。いずれかの条件下において、2 例以上で報告された有害事象は頭痛（摂食群 2 例、絶食群 2 例）及び不正子宮出血（絶食群 2 例のみ）であった。有害事象の程度及び治験薬との関連性について、食事の有無で臨床的に重大な差は認められなかった。[2.7.4.5.2.2]

以上の結果より、DRSP 4 mg 錠の投与に当たって、食事の有無で安全性に顕著な差はないことが示唆された。DRSP 4 mg 錠を食後又は空腹時に投与した場合の忍容性は同様であり、臨床検査又は身体所見に臨床的に重大である有害な影響の徴候は認められなかった。

2.5.5.4.5.3　　薬物相互作用

LF111 の薬物相互作用について、臨床試験などによる解析は行わなかった。

2.5.5.4.5.4　　妊娠及び授乳時の使用

（1）　妊娠

妊婦又は妊娠している可能性のある者は LF111 の使用は禁忌である。授乳婦は、治療上の有益性及び母乳栄養を考慮し、授乳の継続又は中止を検討することとした。治験実施計画書にて妊娠が疑われた場合の対応を規定し、試験期間中に妊娠が発覚した被験者は治験を中止した。[2.7.4.5.4.1]

1）　子宮内妊娠

LF111/3-A 試験では、2 例に妊娠が確認され、このうち 1 例は治験薬投与期間中の妊娠、1 例は服薬終了後の妊娠と治験責任医師は判断した。いずれの妊娠状態も正常と判定され、転帰は中絶であった。

2）　異所性妊娠

LF111/3-A 試験では、異所性妊娠は確認されなかった。

3）　自然流産

LF111/3-A 試験では、自然流産は確認されなかった。

（2）　授乳

海外で実施した健康な授乳婦を対象に LF111 の乳汁への移行を評価することを目的とした CF111/107 試験（参考資料[2.7.6.5]）では、本試験製剤（DRSP 4 mg）の定常状態に達したときの DRSP の乳汁への移行を評価した。

治験薬投与後 24 時間における乳汁中に移行した DRSP の総量の平均値は 4478 ng であった。乳児の母乳の平均 1 日摂取量を 800 mL と仮定すると [12]、これは母体の 1 日服用量の 0.11%に相当した。[2.7.4.5.4.2]

2.5.5.4.5.5　過量投与

LF111/3-A 試験では、1 例が一度に 8 錠を第 11 周期に服薬したが過量投与に伴う有害事象は発生しなかった。[2.7.4.5.5]

2.5.5.4.5.6　薬物乱用

LF111 の依存性及び乱用については検討していない。

2.5.5.4.5.7　離脱症状及び反跳現象

LF111/3-A 試験の 13 周期投与の治験期間中（治験薬服薬終了後 6 週）に月経が回復した割合（95%信頼区間）は 81.41%（75.87～86.35）であり、ほとんどの被験者において想定の範囲内（治験薬服薬終了後 6 週）の時期に回復した。

継続投与期に移行した被験者においても 24 周期投与の治験期間中（治験薬服薬終了後 6 週）に月経が回復した割合（95%信頼区間）は 86.26%（75.43～93.96）であり、ほとんどの被験者において想定の範囲内（治験薬服薬終了後 6 週）の時期に回復した。[2.7.4.5.7]

投与中止後における排卵の回復を除き、LF111 の投与中止による追加の影響は予測されない。

2.5.5.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

LF111 の服薬による自動車運転及び機械操作に対する影響については検討していない。

2.5.5.4.6　市販後データ

参照項目：2.7.4.6　市販後データ

LF111 に関する全世界の市販後データを最新の PSUR（調査期間：2022 年 11 月 13 日～2023 年 11 月 12 日の 1 年間）に基づき、以下に要約した。

海外では、グアテマラで 2019 年 5 月 17 日に LF111 の販売承認を初めて取得し、欧州ではデンマークで 2019 年 10 月 16 日に販売承認を取得した。米国では 2019 年 5 月 23 日、オーストラリアでは 2021 年 7 月 1 日、アジアではインドで 2021 年 2 月 15 日、中東・北アフリカ地域ではアラブ首長国連邦で 2020 年 5 月 21 日に販売承認を取得した。

2023 年 11 月 12 日現在、LF111 は 59 ヵ国（欧州 25 ヵ国、欧州以外 34 ヵ国）で承認されている。

（1）　延べ使用量（曝露量）

当該 PSUR 調査期間中の推定延べ使用量は、832,720 人・年であった。市販後から 2023 年 11 月 12 日までの累積の推定延べ使用量は、1,704,402 人・年であった。

（2）　当該 PSUR 調査期間中に報告された副作用

当該 PSUR 調査期間中に自発報告により報告された LF111 投与と関連する副作用は 2,889 件であり、そのうち 229 件が重篤な副作用であった。上市後から 2023 年 11 月 12 日までに累積の重篤な副作用は 544 件報告されており、Pregnancy on oral contraceptive（105 件）、Drug ineffective

（85 件）が主なものであった。非重篤な副作用は 5,660 件報告されており、MedDRA の器官別大分類（SOC）別に見ると、Reproductive system and breast disorders が 2,012 件と最も多く、事象名（PT）の内訳としては Intermenstrual bleeding（630 件）、Amenorrhoea（300 件）、Heavy menstrual bleeding（286 件）などが主なものであった。Reproductive system and breast disorders 以外の器官別大分類では、Off label use（240 件）、Headache（151 件）、Acne（117 件）、Nausea（106 件）等が主な副作用として報告されている。

当該 PSUR 調査期間中に評価を開始又は終了したシグナルはなかった。臨床試験、非介入研究、文献及び市販後データより、新規の安全性の問題は同定されなかった。LF111 について、新規のリスク又は現行のリスクの変化は同定されなかった。

以上、海外の市販後の本剤の安全性プロファイルは、国内及び海外臨床試験から得られた成績から、国内での申請において想定している安全性プロファイルと大きな相違はないものと考える。

2.5.5.5　安全性の結論

2.5.5.5.1　LF111/1-A 試験

健康な日本人女性を対象とした第 I/II 相試験において、組み入れた 12 例の被験者のうち、単回投与期では全 12 例に治験薬を単回投与し、反復投与期では 12 例中 11 例に 24 日間治験薬を投与した（服薬遵守率：100%）。

単回投与期においては、有害事象は確認されなかった。また、反復投与期においては、11 例（91.7%）に有害事象及び副作用が認められた。

反復投与期に認められた副作用のうち、性器出血（50.0%）が最も多く認められた。

有害事象の程度別集計では、反復投与期で高度又は中等度と判定された有害事象はなく、全て軽度と判定された。

有害事象の発現時期別集計では、反復投与期に有害事象が発現した被験者の割合は、Day 1～12（58.3%）と Day 13～24（66.7%）で同程度であった。

死亡例は発生せず、重篤な有害事象は報告されなかった。また、重要な有害事象は発現しなかった。

SOC で「臨床検査」に分類される有害事象は報告されなかった。

臨床検査、その他の検査、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に特筆すべき事項は認められなかった。

以上より、健康な日本人女性を対象とした第 I/II 相試験において、LF111 を単回及び反復投与した結果、安全性の問題は認められず、忍容性は良好であった。

2.5.5.5.2　　LF111/3-A 試験

避妊を希望する日本人女性を対象とした第 III 相試験において、治験薬の投与を受けた 276 例の 13 周期投与終了時の規定された周期の総周期数は 3353 投与周期で、投与周期ごとの服薬率は 99%を超えていた。継続投与期に移行した 52 例の継続投与終了時の総周期数は 1240 周期で、投与周期ごとの服薬率は 99%を超えていた。

13 周期投与終了時及び継続投与終了時に TEAE がそれぞれ 273 例（98.91%）及び 52 例（100.00%）に認められた。副作用のうち、13 周期投与終了時及び継続投与終了時共に月経中間期出血が最も多く認められ、発現率はそれぞれ 89.49%及び 94.23%であった。

有害事象の程度別集計では、13 周期投与終了時及び継続投与終了時に高度と判定された TEAE はなく、13 周期投与終了時に中等度と判定された TEAE は 157 例（56.88%）、軽度と判定された TEAE は 116 例（42.03%）、継続投与終了時に中等度と判定された TEAE は 31 例（59.62%）、軽度と判定された TEAE は 21 例（40.38%）であった。

有害事象の発現時期別集計では、13 周期投与終了時に TEAE を発現した被験者の割合は、第 1 周期（66.67%）、第 2～4 周期（87.04%）、第 11～13 周期（75.30%）と、投与継続とともに減少した。また、継続投与終了時に TEAE を発現した被験者の割合は、第 1 周期（71.15%）、第 2～4 周期（90.38%）、第 5～7 周期（78.85%）、第 8～10 周期（80.77%）、第 11～13 周期（73.08%）、第 14～16 周期（73.08%）、第 17～19 周期（76.92%）、第 20～22 周期（78.43%）、第 23～24 周期（68.00%）と、第 2～4 周期で最も高く、その後は大きな変動はなかった。

死亡例は発生しなかった。13 周期投与終了時に重篤な有害事象として、浸潤性乳管癌、アナフィラキシー反応、自殺企図及び腸炎が各 1 件発現し、いずれも中等度であった。浸潤性乳管癌は治験薬との関連性が否定できないと判定され、その他は治験薬との関連性が否定できると判定された。また、浸潤性乳管癌の転帰は 13 周期投与終了時点では未回復であったが、その他の重篤な有害事象の転帰は回復であった。継続投与終了時に重篤な有害事象として、大腸炎が 1 件発現した。当該事象は中等度であり、治験薬との関連性が否定できると判定された。転帰は回復であった。

13 周期投与終了時に重要な有害事象は 6 例（2.17%）に 7 件（うつ病、自殺企図、血管浮腫、多形紅斑、月経中間期出血、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）認められ、そのうち、うつ病及び自殺企図を除き、治験薬との関連性が否定できないと判定された。重要な有害事象のうち多形紅斑及びうつ病を除き、治験期間中に回復が確認された。また、継続投与終了時に重要な有害事象は 2 例（3.85%）に 3 件（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及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加）認められ、そのうち、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は、治験薬との関連性が否定できないと判定された。いずれの有害事象も治験終了時点で未回復であったが、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については追跡調査を実施し、それぞ

れ回復及び軽快が確認された。SOC で「臨床検査」に分類される有害事象のうち、13 周期及び 24 周期の投与周期を通じて治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

予定された出血及び／又は予定外の出血が認められた被験者数の割合は、13 周期では治験薬の投与の継続に伴い減少し、24 周期では第 1 基準期間で最も高く、第 4 基準期間で減少し、その後大きな変動は認められなかった。また、最も多く出血期間の延長が認められたのは、13 周期及び 24 周期共に第 1 基準期間（2～4 周期目）であった。出血期間の延長が認められた被験者の割合は、13 周期では 9 日超及び 14 日超共に経時的に減少したが、24 周期では 9 日超において第 3 基準期間（8～10 周期目）にかけて減少後大きな変動は認められず、14 日超において 24 周期の投与周期を通じて大きな変動は認められなかった。

臨床検査のうち、肝機能に関連する TEAE として、13 周期投与終了時で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が重要な副作用と判定され、程度は軽度で、転帰は回復であった。肝機能に関連する TEAE として、24 周期投与終了時で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各 1 件が重要な副作用と判定され、いずれも治験終了時点で未回復であったが追跡調査を実施し、その後アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加で回復、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加で軽快が確認された。その他に特筆すべき事項はなかった。

バイタルサインのうち、体重に関連する TEAE として、13 周期及び 24 周期投与終了時で体重増加の各 2 例（0.72%及び 3.85%）が治験薬との関連性が否定できないと判定されたが、いずれも軽度であった。その他に特筆すべき事項はなかった。

13 周期投与終了時に報告された乳房検査に関連する TEAE として、浸潤性乳管癌を発現した 1 例が重篤な副作用と判定された。13 周期投与終了時に報告された乳房検査に関連するその他の TEAE は、いずれも軽度と判断された乳房新生物（2 例、0.72%）、乳腺線維腺腫（2 例、0.72%）、乳房嚢胞（1 例、0.36%）、乳房痛（2 例、0.72%）、乳頭痛（4 例、1.45%）、乳房石灰化（1 例、0.36%）、乳房不快感（11 例、3.99%）であり、乳頭痛の 1 例を除き、いずれも治験薬との関連性が否定できないと判定された。継続投与終了時に報告された乳房検査に関連する TEAE は、いずれも軽度と判断された乳房新生物（1 例、1.92%）、線維嚢胞性乳腺疾患（2 例、3.85%）、乳房痛（1 例、1.92%）、乳房圧痛（1 例、1.92%）、乳頭痛（1 例、1.92%）、乳房不快感（6 例、11.54%）であり、乳房圧痛及び乳頭痛の各 1 件を除き、治験薬との関連性が否定できないと判定された。

心電図に関連する TEAE として頻脈が 1 例で認められたが、13 周期投与終了時に報告された事象であった。当該事象は軽度であり、治験薬との関連性が否定できると判定された。

VTE のリスク因子別の TEAE は、13 周期投与終了時では VTE リスク因子のない部分集団で 185 例（98.40%）、VTE リスク因子のある部分集団で 88 例（100.00%）、継続投与終了時では VTE リスク因子のない部分集団で 26 例（100.00%）、VTE リスク因子のある部分集団で 26 例（100.00%）であり、リスク因子の有無による TEAE の発現率に臨床的に重要な差は認められなかった。また、静脈血栓塞栓症に関連した有害事象は認められなかった。

治験期間中（治験薬服薬終了後 6 週）に月経が回復した割合（95%信頼区間）は、13 周期投与終了時で 81.41%（75.87～86.35）及び継続投与終了時で 86.26%（75.43～93.96）であり、ほとんどの被験者において想定の範囲内（治験薬服薬終了後 6 週）の時期に回復した。

以上より、避妊を希望する日本人女性を対象とした第 III 相試験において、1 周期につき LF111 実薬を 1 日 1 回、24 日間経口投与した後、LF111 プラセボを 1 日 1 回、4 日間経口投与した 13 周期及び最大 24 周期にわたる結果より、良好な忍容性と長期使用の安全性が確認され、安全性に既存の経口避妊薬との差はないと考えられる。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　避妊の背景

2.5.6.1.1　望まない妊娠及びそれに伴う負担

本邦における 2022 年度（令和 4 年度）の人工妊娠中絶（中絶）件数は 122725 件である。低年齢層の 20 歳未満について各歳でみると、19 歳が 4620 件と最も多く、次いで 18 歳が 2442 件となっている[1)]。10 歳代の中絶数は増加しており、その後の精神的・身体的健康へのリスクが懸念され問題となっている。一方、高年齢層では、35～39 歳が 21947 件、40 歳以上が 12214 件と全中絶件数の約 28%が 35 歳以上であった。35 歳以上の年齢層も依然として一定割合が中絶を経験している。加えて、本邦では中絶に対して保険が適応されず[4)]、中絶することは身体的、心理的負担だけでなく経済的にも大きな負担となっている。

Goldin らは、経口避妊薬が普及したことにより、女性のキャリアプランが大きく変化したと報告している。経口避妊薬が普及するまでは、長期投資を必要とする専門職（弁護士及び医師）などのキャリアチャレンジは計画外の妊娠の可能性がある女性にとってリスクが大きかった。米国では、1970 年頃から弁護士や医師など取得に時間のかかる専門職取得課程への女性の入学者が大幅に増加したと報告されている[6)]。これは 1960 年代後半より多くの州において経口避妊薬が使用可能となり、計画外の妊娠リスクが小さくなったことが理由であると推察されている。

2.5.6.1.2　現行の避妊法

国際的に広く使用されている経口避妊薬は、混合型経口避妊薬（COC）（エストロゲンとプロゲスチンの配合剤）とプロゲスチン剤の経口避妊薬（POP）に分類される。COC はエストロゲンを含むため、静脈及び動脈血栓塞栓症のリスクがあり、心血管系疾患を有している患者は禁忌となっている。さらに、35 歳以上かつ 1 日 15 本以上の喫煙者は心血管系疾患のリスクが上昇することから心血管系疾患を有している患者と同様に COC 服薬は禁忌とされている。また 40 歳以上では、心筋梗塞などの心血管系の障害が発生しやすくなる年代であるため、これを助長するおそれがあることから COC は注意が必要となっている。世界保健機関（WHO）のガイドライン[7)]では、POP は静脈血栓塞栓症（VTE）のリスクが COC より少なく、喫煙者や肥満、高血圧若しくは弁膜症の女性又は深部静脈血栓症若しくは肺塞栓症の既往を有する者などには COC よりも推奨度が高い避妊薬とされている。欧州では 2003 年に POP として Cerazette® [デソゲストレル

（DSG）0.075 mg］が発売された。Cerazette®の排卵率は 5%以内であり [7]、COC と同程度の排卵抑制作用が確認された。さらに、Cerazette®は 90%以上の周期で排卵抑制を示し、COC と同程度の避妊効果［パール指数（PI）］を示した [7]。妊娠を望まない女性の中でも、特に血栓塞栓症のリスクの高い女性にとって POP は経口避妊薬として重要な選択肢であるものの、本邦で経口避妊薬として承認されているのは COC のみである。血栓塞栓症及び心血管系疾患のリスクがより少ない経口避妊薬である POP の開発意義は高く、本邦の妊娠を望まない女性に新たな避妊の選択肢を提供できるものと考える。

2.5.6.2　ベネフィット

2.5.6.2.1　避妊効果がある

避妊を希望する日本人女性を対象とした LF111/3-A 試験において、LF111 を 1 日 1 回、28 日間経口投与を 1 周期として 13 周期投与したときの避妊効果を検討した（2.5.4.4.1）。

本邦で承認されている経口避妊薬の使用開始 1 年間の妊娠率は「理想的な使用」で 0.3%、「一般的な使用」で 9%と変動することが知られている。しかし臨床試験では、管理された状況で使用されることも踏まえ、1 年間の妊娠率 9.0%よりも十分低い値として、閾値を 9.0%の 1/2 以下である 4%とし、達成基準を全般 PI の両側 95%信頼区間上限が 4 未満と設定した。

被験者の年齢の平均値は 31.2 歳で、半数以上の被験者（67.75%）は 35 歳以下であった。BMI の平均値は 21.48 kg/m^2 で、ほとんどの被験者（97.46%）は 30 kg/m^2 以下であった。約半数の被験者（41.67%）は、妊娠歴があった。

主要評価項目である全般 PI（95%信頼区間）は 0.3917（0.0099～2.1823）と、全般 PI の両側 95%信頼区間の上限は 4 未満であった。

また、LF111/3-A 試験で確認された全般 PI の両側 95%信頼区間上限は、海外試験で確認された成績と明らかな違いはなかった。

以上から、LF111 の避妊効果が検証された。

2.5.6.2.2　静脈血栓塞栓症のリスク因子のある人にも使用可能である

POP は世界保健機関（WHO）のガイドライン [7]では、静脈血栓塞栓症のリスクが COC より少なく、喫煙者や肥満、高血圧若しくは弁膜症の女性又は深部静脈血栓症若しくは肺塞栓症の既往を有する者などには COC よりも推奨度が高い経口避妊薬とされている。

避妊を希望する日本人女性を対象とした LF111/3-A 試験では、LF111 が POP であることを考慮し、COC で禁忌の女性も登録可能とした（35 歳以上の喫煙者、前兆を伴う片頭痛や血栓性素因のある者など）。LF111 の投与対象のうち、静脈血栓塞栓症のリスク因子が一つ以上存在する被験者は 88 例（31.88%）であった。リスク因子の有無によらず、有害事象の発現率は同程度で、いずれも治験をとおして静脈血栓塞栓症に関連した有害事象は認められなかった。

以上より、静脈血栓塞栓症のリスク因子の有無を問わず LF111 の忍容性は良好で、静脈血栓塞栓症リスクのある人にも LF111 を使用可能であると考える。

2.5.6.2.3　直前の服薬から 48 時間の服薬遅延を許容できる

現行の経口避妊薬は、直前の服薬から 48 時間の服薬遅延が発生した場合、すなわち 2 日以上連続してのみ忘れがあった場合は服薬を中止させ、次の月経を待ち投与を再開させることと規定されている。

健康な白人女性を対象とした CF111/204 試験では、LF111（DRSP 4.0 mg 実薬 24 錠/プラセボ 4 錠処方）における予定された 24 時間の服薬遅延（Day 3、Day 6、Day 11 及び Day 22）が、排卵抑制の維持に及ぼす影響を評価した。その結果、LF111 は 1 周期当たり Day 3、Day 6、Day 11 及び Day 22 に予定された 4 回の 24 時間の服薬遅延にもかかわらず、排卵抑制に有効であることが示され、観察された排卵率（95%信頼区間）0.8%（0.000～4.387%）は、既に市販されている配合避妊薬 の排卵率と同程度であった。また、服薬遅延は忍容性プロファイルに影響を及ぼさなかった。

また、避妊を希望する日本人女性を対象とした LF111/3-A 試験において、LF111 の PK 及び PD 特性を根拠に追加の避妊法を使用せず直前の服薬から 48 時間の服薬遅延を許容する服薬管理とした。未服薬時の対応として以下の規定を行った。

1) 1 錠（1 日）の服薬を忘れた場合 （直前の実薬服薬から 24 時間以上 48 時間未満経過した場合）：のみ忘れた錠剤を気が付いた時点ですぐに服薬させる。次の服薬がすぐの場合は、2 錠を同時服薬させてもよい。残りの錠剤は予定通りに服薬するよう指導する。

2) 2 錠（2 日連続）以上の服薬を忘れた場合 （直前の実薬服薬から 48 時間以上経過した場合）：のみ忘れた錠剤のうち直近のもの 1 錠を気が付いた時点ですぐに服薬させる（その他の錠剤は服薬しない）。次の服薬がすぐの場合は、2 錠を同時服薬させてもよい。 原則、残りの錠剤は予定どおりに服薬するよう指導する。7 日以上実薬錠を連続して服薬するまでコンドームなどのバリア避妊法を併用させるか、性行為を避けるよう指導する。

13 周期投与終了時において未服薬日が 2 日連続、3 日連続及び 4 日以上連続だった被験者数（割合）は、それぞれ 4 例（1.45%）、4 例（1.45%）及び 7 例（2.54%）であった。3319 投与周期の全般 PI（95%信頼区間）は 0.3917（0.0099～2.1823）であり海外試験と同様に避妊効果が検証された。

ただし、予定の服薬時刻から 24 時間を超えた服薬遅延の場合は妊娠のリスクがあるため、添付文書に以下の記載を注意喚起することとした。

2 日連続してのみ忘れた場合は、気づいた時点で直ちにのみ忘れた錠剤を 1 錠服用し、その日の錠剤も通常どおりに服用させる。3 日以上連続してのみ忘れた場合は服用を中止させ、次の月経を待ち投与を再開させること。なお、2 日以上連続したのみ忘れにより妊娠する可能性が高くなるので、その周期は他の避妊法を使用させること。

2.5.6.2.4　投与終了後は速やかに月経回復する

避妊を希望する日本人女性を対象とした LF111/3-A 試験の 13 周期で投与を終了した症例において、最終投与から月経回復までの期間（投与終了後 1 回目の消退出血を除いた月経開始までの期間）が 6 週以内であった割合（95%信頼区間）は 81.41%（75.87～86.35）であり、LF111 の投与終了後に速やかに月経が回復した。24 周期投与を完了した症例においても、最終投与から月経回復までの期間が 6 週以内であった割合（95%信頼区間）は 86.26%（75.43～93.96）であり、13 周期投与で終了した症例と同程度の月経回復率であった。

以上より、LF111 の投与終了後に速やかに卵巣機能が回復することから、妊娠を希望された時点で LF111 の投与を終了することで、速やかに妊娠可能な状態に戻ることが可能である。

2.5.6.3　リスク

2.5.6.3.1　重要なリスク

（1）　妊娠

LF111 の服用期間中は消退出血が毎周期に必ず起こるわけではないため、妊娠発覚までに時間を要してしまうリスクがある。したがって添付文書にて「服用中に消退出血が 2 周期連続して発来しなかった場合、投与継続に先だって免疫学的妊娠診断により妊娠していないことを確認すること。」を注意喚起することとした。

（2）　高カリウム血症

国内臨床試験では、LF111 の投与により血清カリウム値に特記すべき変化は認められず、また関連する TEAE も報告されなかった。

以上から、LF111 の投与により高カリウム血症が発現する可能性は低いと考えられた。

しかしながら、参考資料として用いた海外臨床試験で、高カリウム血症を発現した症例が認められていること、また LF111 は抗ミネラルコルチコイド作用を有することから予想される副作用であると考え、添付文書の相互作用の併用注意に記載し、注意喚起を行うこととした。

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

LF111 は、既存の COC とは異なり有効成分ドロスピレノン（DRSP）4 mg のプロゲスチン単剤の経口避妊薬であり、血栓塞栓症及び心血管系疾患のリスクがより少ない経口避妊薬として開発された。

避妊を希望する女性を対象とした臨床試験の結果から、LF111 は避妊効果を示し、静脈血栓塞栓症リスクのある人にも使用できること、及び直前の服薬から 48 時間以内の服薬忘れであれば服薬を中止することなく服薬継続することができることが確認できた。また、投与終了後は速やかに月経が回復することから、卵巣機能の早期回復により、妊娠を希望された人に対してすぐに切り替えが行えることが利点であると考えた。

安全性については、避妊を希望する女性に投与した際の忍容性は良好で、臨床的に大きな影響を及ぼすものは認められなかった。しかしながら、LF111 の薬理作用、臨床試験及び海外での使用経験から、本剤投与により臨床的に大きな影響を及ぼす可能性があるリスクとして、「妊娠」及び「高カリウム血症」を重要なリスクとして設定した。これらのリスクに対しては、添付文書等での注意喚起や医薬品リスク管理計画によりリスクを最小化するとともに、製造販売後も引き続き情報収集を行う予定である。

以上、LF111 が避妊を希望する人への避妊効果に加え、既存の経口避妊薬にはないベネフィットを提供できること、認められたリスクは、添付文書での注意喚起等により最小化できると考えることから、LF111 のベネフィットはリスクを上回っており、LF111 を新たな避妊の選択肢の一つとして医療現場に提供することは臨床的に意義があると考える。

2.5.6.5　補遺

ベネフィット・リスク評価に関する報告書は作成していない。

2.5.7　参考文献

1) 厚生労働省 令和 4 年度衛生行政報告例の概況 母体保護関係 【5.4-1】

2) 新垣 達也, 関沢 明彦. 人工妊娠中絶の実情と課題. 周産期医学. 東京: 東京医学社; 2023. p.723-5 【5.4-2】

3) Lauzon P, Roger-Achim D, Achim A, Boyer R. Emotional distress among couples involved in first-trimester induced abortions. Can Fam Physician. 2000 Oct;46:2033-40. 【5.4-3】

4) Grossman D, Grindlay K, Burns B. Public funding for abortion where broadly legal. Contraception. 2016;94(5):453-60. 【5.4-4】

5) United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. Contraceptive Use by Method 2019: Data Booklet. 2019. 【5.4-5】

6) Goldin C, Katz LF. The Power of the Pill: Oral Contraceptives and Women's Career and Marriage Decisions. J. Polit Econ. 2002;110(4):730-70. 【5.4-6】

7) Progestogen-only contraceptives, Medical eligibility criteria for contraceptive use, Fifth edition, World Health Organization, 2015:156-72. 【5.4-7】

8) 経口避妊薬の臨床評価方法に関するガイドライン[薬審 1 第 10 号(昭和 62 年 4 月 21 日)] 【5.4-8】

9) Cummings SR, Browner WS, Bauer D, Stone K, Ensrud K, Jamal S, et al. Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. N Engl J Med. 1998 Sep 10;339(11):733-8. 【5.4-9】

10) Layde Pm, Béral, Kay Cr. Further analyses of mortality in oral contraceptive users. Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. Lancet. 1981 Mar 7;1(8219):541-6. 【5.4-10】

11) Stadel BV, Oral contraceptives and cardiovascular disease (first of two parts). N Engl J Med. 1981 Sep 10;305(11):612-8. 【5.4-11】

12) Toddywalla VS, Mehta S, Virkar KD, Saxena BN. Release of 19-nor-testosterone type of contraceptive steroids through different drug delivery systems into serum and breast milk of lactating women. Contraception. 1980 Mar;21(3):217-23. 【5.4-12】