スリンダ錠 28

医薬品製造販売承認申請書添付資料

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

あすか製薬株式会社

目次

略語一覧表 3
2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法 4
2.7.1.1　背景及び概観 4
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 5
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 7

表

表 2.7.1-1. 臨床試験製剤の処方一覧 4
表 2.7.1-2. ヒト血漿中 DRSP 濃度測定法の分析バリデーションの要約 5
表 2.7.1-3. LF111 を食後又は空腹時に単回経口投与したときの DRSP の PK パラメーター 6
表 2.7.1-4. DRSP の PK パラメーターに及ぼす食事の影響 6

図

図 2.7.1-1. 食後「試験 A」及び空腹時「試験 B」に LF111 を単回投与したときの平均血漿中 DRSP 濃度－時間推移（線形） 7

略語一覧表

略語	省略しない形	
	日本語	英語
ANOVA	分散分析	Analysis of Variance
AUC_{0-72}	投与 72 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積	Area Under the Plasma Concentration-Time Curve from Time Zero to 72 hr
C_{max}	最高血漿中濃度	Maximum Plasma Concentration
CV	変動係数	Coefficient of Variation
DRSP	ドロスピレノン	Drospirenone
PK	薬物動態（学）	Pharmacokinetics
SD	標準偏差	Standard Deviation
T_{max}	最高血漿中濃度到達時間	Time to Reach the Maximum Plasma Concentration

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

2.7.1.1.1　製剤開発の背景及び外観

LABORATORIOS LEON FARMA, S.A.（LEON FARMA 社）の海外市販製剤 SLINDA®は海外において血栓症リスクの少ない避妊を目的に開発されたプロゲスチン単剤の経口避妊薬である。

スリンダ錠 28 は、SLINDA®の処方成分及び製造方法等の基本設計を継承している。日本国内においては、SLINDA®の添加剤の一部が新規添加剤の扱いとなることから、国内第 I/II 相臨床試験（LF111/1-A）及び第 III 相臨床試験（LF111/3-A）において、一部処方変更した製剤を使用した。これらは申請製剤と同一製剤である。国内臨床試験に使用した製剤を表 2.7.1-1 に示した。製剤バルクは[redacted]社で製造し、包装はあすか製薬株式会社 いわき工場にて実施した。

参考資料として用いた海外臨床試験は、全て申請製剤と同一製剤が使用された。

表 2.7.1-1. 国内臨床試験製剤の処方一覧

項目		実薬錠ロット	
ロット番号	中間製品（[redacted]社）	[redacted]	[redacted]
	最終製品	[redacted]	[redacted]
製造日		20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	2021 年[redacted]月[redacted]日
製造スケール		[redacted]	[redacted]
素錠成分処方量（mg/錠）	ドロスピレノン	4.00	4.00
	結晶セルロース	[redacted]	[redacted]
	無水乳糖	[redacted]	[redacted]
	軽質無水ケイ酸	[redacted]	[redacted]
	ステアリン酸マグネシウム	[redacted]	[redacted]
素錠成分部　小計		[redacted]	[redacted]
フィルム成分処方量（mg/錠）	ポリビニルアルコール（部分けん化物）	[redacted]	[redacted]
	酸化チタン	[redacted]	[redacted]
	マクロゴール 4000	[redacted]	[redacted]
	タルク	[redacted]	[redacted]
フィルム成分部　小計		[redacted]	[redacted]
合計		56.75	56.75
臨床試験製剤の使用用途		国内第 I/II 相臨床試験 LF111/1-A	国内第 III 相臨床試験 LF111/3-A

［資料番号：3.2.P.1-1、3.2.P.1-2］

2.7.1.1.2　臨床試験に用いた分析法

評価資料 5.3.1.4-1、5.3.1.4-2

国内臨床試験（LF111/1-A 試験）におけるヒト血漿中 DRSP 濃度の測定は[redacted]にて LC-MS/MS 法を用いて実施した。血漿中濃度測定法のバリデーション結果の要約を表 2.7.1-2 に示した。

LC-MS/MS 法によるヒト血漿中 DRSP 濃度測定法の定量範囲は 0.25～100 ng/mL であり、分析単位内及び分析単位間再現性の精度及び真度はいずれも合格基準（精度及び真度は定量下限で 20%以下及び±20%以内、その他で 15%以下及び±15%以内）を満たし、選択性、キャリーオーバー及び希釈の妥当性の結果も含めて、信頼性の高い測定法であると判断した。また、各条件（室温、凍結融解、凍結及び前処理後）における保存安定性は、DRSP が分析されるまでの安定性を保証するものであった。

表 2.7.1-2. ヒト血漿中 DRSP 濃度測定法の分析バリデーションの要約

試料	定量範囲 (ng/mL)	CO	選択性	再現性[a]		希釈の妥当性	保存安定性			
				単位内	単位間		室温[b]	凍結融解	凍結[c]	前処理後 (10°C)
血漿	0.25～100	○	○	○	○	10 倍	25 時間	5 回	87 日	74 時間

CO：キャリーオーバー、○：基準内

[a] 分析単位内及び分析単位間の真度・精度、

[b] 21.5～24.3°C、

[c] −25～−15°C、−90～−70°C

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1　食事の影響試験

参考資料 5.3.1.1-2

健康な女性 24 例を対象に第 I 相、単施設、非盲検、ランダム化、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。各被験者に対して LF111 フィルムコーティング錠 1 錠を 2 期で空腹時又は食後に、240 mL の水と共に単回経口投与した。試験に組み入れられた 24 例の被験者に治験薬が投与され全例が試験を完了し、薬物動態（PK）解析対象とした。

LF111 を食後「試験 A」又は空腹時「試験 B」に単回経口投与したときのドロスピレノン（DRSP）の PK パラメーターの要約を表 2.7.1-3 に、平均血漿中 DRSP 濃度－時間推移（線形）を図 2.7.1-1 に示した。DRSP の $AUC_{0\text{-}72}$ 及び C_{max} の評価は、パラメトリック法（ANOVA-log）に基づいて行った。また、DRSP の PK パラメーターに及ぼす食事の影響を表 2.7.1-4 に示した。

DRSP の AUC_{0-72} 及び C_{max} の食事の有無の比（食後「試験 A」対空腹時「試験 B」）の ANOVA-log の平均値を用いて算出した 90%信頼区間は、それぞれ 104.72～111.36%、118.58～141.10%であった。相対的バイオアベイラビリティの点推定値は、AUC_{0-72} で 107.99%、C_{max} で 129.35%であった。DRSP の AUC_{0-72} に基づく吸収の量は、摂食（高脂肪食）条件下でも変化せず、C_{max} に基づく DRSP の吸収の速度は、摂食（高脂肪食）条件下で約 30%増加することが示された。

表 2.7.1-3. LF111 を食後又は空腹時に単回経口投与したときの DRSP の PK パラメーター

DRSP							
食後「試験 A」							
PK パラメーター	幾何平均値	算術平均値	SD	CV	範囲	中央値	N
AUC_{0-72} (ng·hr/mL)	479.28	487.93	96.00	19.7	311.46～733.36	462.40	24
C_{max} (ng/mL)	34.98	36.19	9.83	27.1	20.60～59.39	35.42	24
T_{max} (hr)	2.698	2.896	1.343	46.4	2.000～8.000	2.500	24
空腹時「試験 B」							
PK パラメーター	幾何平均値	算術平均値	SD	CV	範囲	中央値	N
AUC_{0-72} (ng·hr/mL)	443.83	452.38	91.13	20.1	303.76～671.67	438.23	24
C_{max} (ng/mL)	27.04	27.53	5.17	18.8	17.99～35.02	28.24	24
T_{max} (hr)	3.944	4.063	0.958	23.6	2.500～6.000	4.500	24

Source: CSR CF111/106, Table TT 8

表 2.7.1-4. DRSP の PK パラメーターに及ぼす食事の影響

DRSP（n = 24）				
PK パラメーター	方法	点推定値	90% 信頼区間	CV（%）
AUC_{0-72} （食後「試験 A」対空腹時「試験 B」）	ANOVA-log	107.99%	104.72～ 111.36%	6.21%
C_{max} （食後「試験 A」対空腹時「試験 B」）	ANOVA-log	129.35%	118.58～ 141.10%	17.68%

Source: CSR CF111/106, Table TT 9

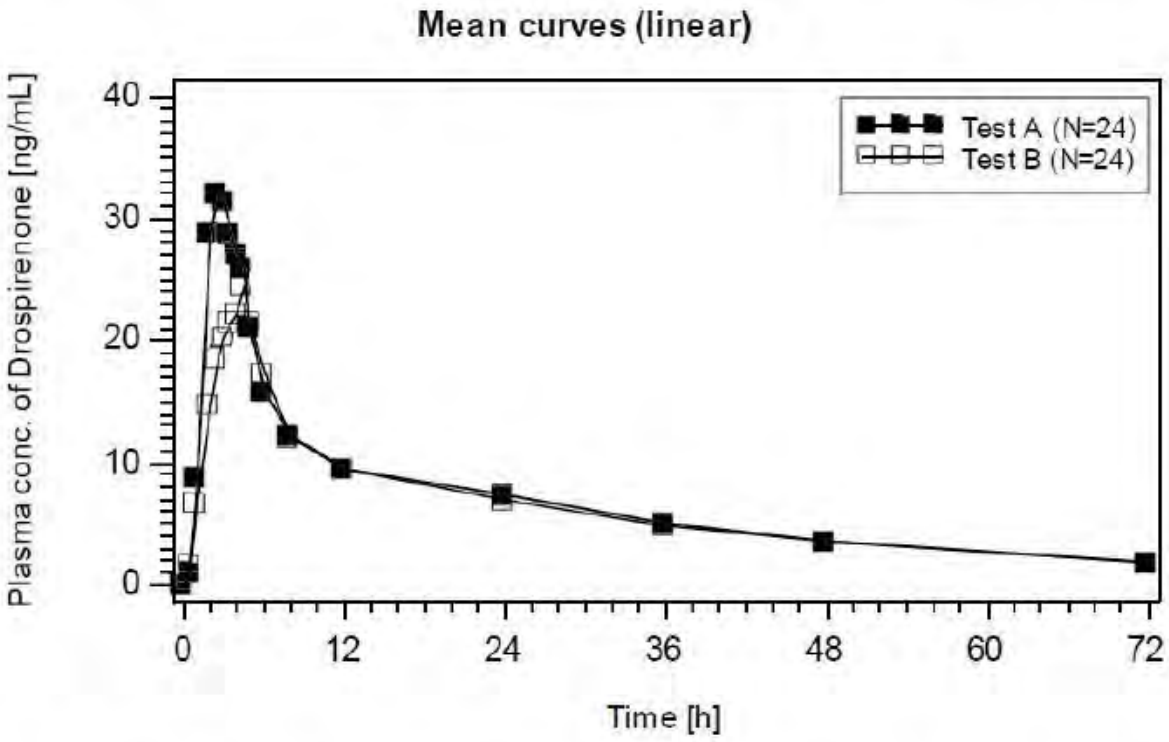


図 2.7.1-1. 食後「試験 A」及び空腹時「試験 B」に LF111 を単回投与したときの平均血漿中 DRSP 濃度－時間推移（線形）

Test A：試験 A、Test B：試験 B

Source: CSR CF111/106, Figure TF 7

食後「試験 A」及び空腹時「試験 B」の治験薬投与では、同様に良好な忍容性を示した。本試験期間中、非重篤な有害事象は 10 例に 12 件認められた。食後「試験 A」では 4 例に 5 件（悪心：1 件、嘔吐：1 件、頭痛：2 件、浮動性めまい：1 件）の有害事象が認められ、空腹時「試験 B」では 6 例に 7 件（皮下血腫：1 件、血中ビリルビン増加：1 件、頭痛：2 件、不正子宮出血：2 件、乳房圧痛：1 件）の有害事象が認められた。12 件の有害事象は全て回復した。

治験責任医師により、治験薬との関連性がおそらくありと判定された有害事象は 8 件であった。2 件の有害事象は、治験責任医師により治験薬との関連性が可能性ありと判定され、残りの 2 件の有害事象は、治験薬との関連性がおそらくなしと判定された。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1　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_{0-72} 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。

スリンダ錠 28

医薬品製造販売承認申請書添付資料

2.7.2 臨床薬理試験

あすか製薬株式会社

目次

略語一覧表 5
2.7.2 臨床薬理試験 7
2.7.2.1 背景及び概観 7
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 7
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 54
2.7.2.4 特別な試験 63
2.7.2.5 付録 65

表

表 2.7.2-1. DRSP 及び DRSP 配合剤を用いた臨床試験一覧 8
表 2.7.2-2. LF111 の PK パラメーター（単回投与時） 12
表 2.7.2-3. LF111 の PK パラメーター（反復投与時 Day 24） 13
表 2.7.2-4. LF111 又は対照薬を単回投与したときの DRSP の PK パラメーターの被験薬間の比 15
表 2.7.2-5. LF111 又は対照薬を反復投与したときの DRSP の PK パラメーター 16
表 2.7.2-6. LF111 又は対照薬を反復投与したときの DRSP の PK パラメーターの被験薬間の比 17
表 2.7.2-7. LF111 又は対照薬の反復投与後 Day 15 での DRSP の PK の線形性の評価 18
表 2.7.2-8. 日本人女性及び白人女性に DRSP 3 mg/EE 0.02 mg を 21 日間反復経口投与後の血清中 DRSP の PK パラメーター 21
表 2.7.2-9. 日本人女性及び白人女性に DRSP 3 mg/EE 0.02 mg を 21 日間反復経口投与後の血清中 EE の PK パラメーター 21
表 2.7.2-10. LF111 を反復投与したときの血漿中及び乳汁中 DRSP の PK パラメーター 24
表 2.7.2-11. LF111 を反復投与したときの DRSP の PK パラメーターの乳汁中対血漿中の比 25
表 2.7.2-12. DRSP 3 mg を 14 日間反復経口投与後の正常被験者及び腎機能障害被験者における DRSP の PK パラメーター 26
表 2.7.2-13. プロゲステロン値が 5.03 ng/mL を超えた被験者の頻度集計 32
表 2.7.2-14. 1 周期目及び 2 周期目の Hoogland Score（PPS） 35
表 2.7.2-15. 投与周期ごとの最大 Insler Score（PPS） 36
表 2.7.2-16. 卵胞径、血清中プロゲステロン濃度、血清中 E_2 濃度、子宮内膜厚、LH 濃度及び FSH 濃度 37
表 2.7.2-17. 予定された及び予定外の出血又は点状出血日のあった、並びにいずれも認められなかった被験者数（PPS） 38
表 2.7.2-18. 全体、予定された及び予定外の出血又は点状出血日数（PPS） 39
表 2.7.2-19. 1 周期目及び 2 周期目の Hoogland Score（FAS） 40

表 2.7.2-20. 卵胞径、血清中プロゲステロン濃度、血清中 E_2 濃度、子宮内膜厚、LH 濃度及び FSH 濃度 42
表 2.7.2-21. 予定された及び予定外の出血又は点状出血日のあった被験者数並びにいずれも認められなかった被験者数（FAS） 43
表 2.7.2-22. 全体、予定された及び予定外の出血又は点状出血日数（FAS） 44
表 2.7.2-23. 排卵率（FAS） 46
表 2.7.2-24. 子宮内膜生検の結果－標本評価：初回から最終回までの生検結果の変化（安全性の解析対象集団） 47
表 2.7.2-25. 来院時の子宮内膜厚の測定値及び LF111 投与前後の子宮内膜厚の差（安全性の解析対象集団） 47
表 2.7.2-26. ベースライン補正した血清カリウム濃度の併用投与 14 日目における AUC 及び C_{max} 49
表 2.7.2-27. HCTZ の PK パラメーターの統計解析結果 54
表 2.7.2-28. LF111/1-A 試験と CF111/103A 試験の試験内容 56
表 2.7.2-29. LF111/1-A 試験と CF111/103A 試験の PK パラメーターの比較（単回投与時） 58
表 2.7.2-30. LF111/1-A 試験と CF111/103A 試験の PK パラメーターの比較（反復投与時） 60

図

図 2.7.2-1. 血漿中 LF111 濃度推移（平均値 ± SD）（単回投与時） 11
図 2.7.2-2. 血漿中 LF111 濃度推移（平均値 ± SD）（反復投与時 Day 24） 13
図 2.7.2-3. 血漿中 LF111 濃度推移（平均値 ± SD）（反復投与時のトラフ値） 14
図 2.7.2-4. LF111 又は対照薬を 12 日間反復経口投与したときの平均血漿中 DRSP 濃度－時間推移（線形） 17
図 2.7.2-5. 日本人女性及び白人女性に DRSP 3 mg/EE 0.02 mg を単回経口投与後（投与 1 日目）の血清中 DRSP 濃度推移（平均値 ± SD） 19
図 2.7.2-6. 日本人女性及び白人女性に DRSP 3 mg/EE 0.02 mg を反復経口投与後（投与 21 日目）の血清中 DRSP 濃度推移（平均値 ± SD） 19
図 2.7.2-7. 日本人女性及び白人女性に DRSP 3 mg/EE 0.02 mg を単回経口投与後（投与 1 日目）の血清中 EE 濃度推移（平均値 ± SD） 20
図 2.7.2-8. 日本人女性及び白人女性に DRSP 3 mg/EE 0.02 mg を反復経口投与後（投与 21 日目）の血清中 EE 濃度推移（平均値 ± SD） 20
図 2.7.2-9. 日本人女性及び白人女性に DRSP 3 mg/EE 0.02 mg を 21 日間連日反復経口投与時の血清中 DRSP のトラフ濃度推移（平均値 ± SD） 22
図 2.7.2-10. 日本人女性及び白人女性に DRSP 3 mg/EE 0.02 mg を 21 日間反復経口投与時の血清中 SHBG 濃度推移（平均値 ± SD） 23
図 2.7.2-11. DRSP 3 mg を 14 日間反復経口投与後の正常被験者及び腎機能障害被験者における血清中 DRSP 濃度推移 27
図 2.7.2-12. 定常状態おける DRSP の $AUC_{0\text{-}24}$ と CLcr の関係 28

図 2.7.2-13. 正常群、軽度腎機能障害群及び中等度腎機能障害群の血清カリウム濃度（平均値 ± SD）の推移 29
図 2.7.2-14. プロゲステロン値の推移（平均値 ± SD）（単回投与～反復投与） 31
図 2.7.2-15. E_2 値の推移（平均値 ± SD）（単回投与～反復投与） 33
図 2.7.2-16. LH 値の推移（平均値 ± SD）（単回投与～反復投与） 33
図 2.7.2-17. FSH 値の推移（平均値 ± SD）（単回投与～反復投与） 34
図 2.7.2-18. インドメタシン投与期間中の平均血漿カリウム濃度 51
図 2.7.2-19. ベースライン期に HCTZ 25 mg を反復投与後及び DRSP/E_2 を併用下あるいは非併用下で HCTZ 25 mg を 4 週間反復投与後の平均血漿中 HCTZ 濃度推移 53
図 2.7.2-20. LF111/1-A 試験と CF111/103A 試験の平均値の血漿中濃度推移の比較（単回投与時） 57
図 2.7.2-21. LF111/1-A 試験と CF111/103A 試験の平均値の血漿中濃度推移の比較（反復投与時） 59

略語一覧表

略語	省略しない形	
	日本語	英語
ABPM	24 時間連続血圧測定	24-hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring
ACE	アンジオテンシン変換酵素	Angiotensin Converting Enzyme
ANOVA-log	対数変換後の分散分析	Logarithmic Transformations For Analysis of Variance
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 During the Dosing Interval
AUC_{0-Tau} $AUC_{0-\tau}$	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
$AUC_{0-\infty}$	無限大時間までの血漿（血清）中濃度－時間曲線下面積	Area Under Plasma (Serum) the Concentration-Time Curve from Zero to Infinity
BCRP	乳癌耐性タンパク質	Breast Cancer Resistance Protein
CL	クリアランス	Clearance
CLcr	クレアチニンクリアランス	Creatinine Clearance
CL/F	見かけの全身クリアランス	Apparent Total Body Clearance
C_{max}	最高血漿（血清）中濃度	Maximum Plasma (Serum) Concentration
CV	変動係数	Coefficient of Variation
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
EDTA-2K	エチレンジアミン四酢酸二カリウム塩	Dipotassium Ethylenediaminetetraacetic Acid
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
FLS	卵胞様構造	Follicle-Like Structure
FSH	卵胞刺激ホルモン	Follicle-Stimulating Hormone
HCTZ	ヒドロクロロチアジド	Hydrochlorothiazide
HEK	ヒト胎児由来腎臓	Human Embryonic Kidney
IC_{50}	50%阻害濃度	50% Inhibitory Concentration
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィー質量分析法	Liquid chromatograph - mass spectrometry

略語	省略しない形	
	日本語	英語
LH	黄体形成ホルモン	Luteinizing Hormone
LLOQ	定量下限	Lower Limit of Quantification
LUF	黄体化未破裂卵胞	Luteinised Unruptured Follicle
NSAID	非ステロイド系消炎鎮痛薬	Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug
P-gp	P-糖タンパク質	P-Glycoprotein
PD	薬力学	Pharmacodynamics
PK	薬物動態	Pharmacokinetics
PPS	治験実施計画書に適合した解析対象集団	Per Protocol Set
PRA	血漿レニン活性	Plasma Renin Activity
R	累積係数	Accumulation Index
RAAS	レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系	Renin Angiotensin Aldosterone System
$Rac_{(AUC)}$	累積比（AUC）	Accumulation Ratio Calculated from AUC
$Rac_{(Cmax)}$	累積比（C_{max}）	Accumulation Ratio Calculated from C_{max}
$R_{obs}(AUC)$	実測の累積係数（AUC）	Observed Accumulation Index Calculated from AUC
$R_{obs}(C_{max})$	実測の累積係数（C_{max}）	Observed Accumulation Index Calculated from C_{max}
SD	標準偏差	Standard Deviation
SD	単回投与	Single Dose
SHBG	性ホルモン結合グロブリン	Sex Hormonebinding Globulin
ss	定常状態	Steady-State
$t_{1/2}$	消失半減期	Elimination Half Life
T_{max}	最高血漿中濃度到達時間	Time to Reach Maximum Concentration

2.7.2　臨床薬理試験

2.7.2.1　背景及び概観

合成黄体ホルモンであるドロスピレノン（DRSP）は、17α-スピロノラクトン誘導体であり、抗アンドロゲン、抗ミネラルコルチコイド、プロゲストゲン活性を有し、他の合成黄体ホルモンに比べ、より内因性プロゲステロンに類似した薬力学（PD）的活性を示す。

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。本邦では、DRSP/EE 配合剤（ヤーズ®配合錠/ヤーズフレックス®配合錠）として、EE 0.02 mg と DRSP 3 mg の併用治療が「月経困難症」及び「子宮内膜症の疼痛の改善」を適応に承認されている。一方、欧米では、経口避妊薬（Yasmin®/Yasminelle®、Yaz®）として、EE 0.03 mg 又は 0.02 mg と DRSP 3 mg の併用による 21 日から 24 日間の治療が承認されている。さらに、Angeliq®として、欧州においては E_2 1 mg と DRSP 2 mg の併用治療が、米国においては E_2 0.5 mg と DRSP 0.5 mg 又は 0.25 mg の併用治療が、閉経後女性におけるエストロゲン欠乏症に対するホルモン補充療法及び他の骨粗鬆症予防薬に対して不耐性又は禁忌である女性における閉経後骨粗鬆症の予防を目的に承認されている。

本項では、ヒト生体試料を用いた in vitro 試験及び薬物動態（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 の薬物動態及び薬力学について評価した。また、上記のとおり、DRSP 及び DRSP/EE 配合剤とし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。なお、安全性については、この項では簡潔に記載し、詳細な安全性データを「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

本項に含まれる臨床試験一覧を表 2.7.2-1 に示した。

表 2.7.2-1. DRSP 及び DRSP 配合剤を用いた臨床試験一覧

試験番号	添付場所 （資料区分）	実施地域	目的
LF111 を用いて PK を検討した試験			
LF111/1-A	5.3.4.1-1 （評価資料）	日本	健康な日本人女性を対象として、LF111 4 mg の単回及び反復経口投与時の PK、安全性及びホルモン濃度を検討する。
CF111/103A	5.3.1.1-1 （参考資料）	海外	閉経前の健康な女性を対象として、DRSP 4 mg を含有する新製剤（申請製剤）を単回及び反復投与したときの相対的バイオアベイラビリティを、Yaz®と比較して評価する。
CF111/107	5.3.2.3-1 （参考資料）	海外	健康な授乳婦を対象として、DRSP を 4 mg 含有する LF111 を毎日投与し、定常状態に達したときの DRSP の乳汁への移行を評価する。
LF111 を用いて PD を検討した試験			
LF111/1-A	5.3.4.1-1 （評価資料）	日本	健康な日本人女性を対象として、LF111 4 mg の単回及び反復経口投与時の PK、安全性及びホルモン濃度を検討する。
CF111/202	5.3.4.1-2 （参考資料）	海外	閉経前の健康な女性を対象として、LF111 の卵巣活性に反映される排卵抑制効果をデソゲストレル（DSG）と比較して評価する。
CF111/203	5.3.4.1-3 （参考資料）	海外	閉経前の健康な女性を対象として、2 種類の異なる用法・用量の LF111 におけるホルモン活性及び卵巣活性に反映される排卵抑制効果を評価する。
CF111/204	5.3.4.1-4 （参考資料）	海外	閉経前の健康な女性を対象として、LF111 おける予定された 24 時間の服薬遅延後の排卵抑制の維持を評価する。
CF111/205	5.3.4.1-5 （参考資料）	海外	閉経前の健康な女性を対象として、LF111 を 13 周期にわたって反復投与したときの子宮内膜への影響を評価する。

2.7.2.2.1　ヒト生体試料を用いた in vitro 試験

ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の詳細は、「2.6.4 薬物動態試験の概要文」に示した。以下にその要約を示す。

2.7.2.2.1.1　タンパク結合

DRSP のヒト血清タンパクへの結合率は 95～97%であり、アルブミンに結合していると考えられた。DRSP は sex-hormone-binding globulin や corticosteroid-binding globulin には結合しなかった。

2.7.2.2.1.2　代謝

DRSP の酸化的代謝物は主にシトクロム P450（CYP）3A4 によって生成したが、ヒト肝ミクロソーム及びヒト CYP3A4 発現系においてほとんど代謝されなかった（4～7%）。また、ヒト肝細胞における主代謝物は CYP 非依存的に生成し、酸化的代謝物の生成はわずかであった。

ヒト血漿中で認められた主要代謝物はカルボン酸体（ラクトン環の開環体）及び 4,5-ジヒドロ 3-硫酸抱合体であり、これらの代謝物は CYP 非依存的に生成した[1]。

2.7.2.2.1.3　薬物相互作用

（1）　CYP 阻害

参照項目：4.2.2.4-1

各ヒト CYP 分子種（CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A）に対する DRSP（0.1、0.3、1、3、10 及び 30 μmol/L）の阻害効果についてヒト肝ミクロソームを用いて検討した。また、基質添加前にニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸存在下で DRSP をヒト肝ミクロソーム中で 30 分間インキュベーションすることにより時間依存的阻害についても評価した。

DRSP は CYP2C19 に対して阻害作用を示し、その 50%阻害濃度（IC_{50}）は 0.459 μmol/L であった。その他の分子種に対する IC_{50} は 30 μmol/L 以上であった。DRSP の時間依存的阻害作用を検討した結果、いずれの分子種に対しても IC_{50} が低濃度側へシフトすることはなかったことから、時間依存的阻害作用はないと判断した。

（2）　酵素誘導

参照項目：4.2.2.4-2

DRSP（0.1、0.3、1、3、10 及び 30 μmol/L）の酵素誘導能を評価するため、凍結ヒト肝細胞（3 ロット）に DRSP を 48 時間曝露した際の、CYP1A2、2B6 及び 3A4 の mRNA 量を定量した。各陽性対照物質として、オメプラゾール（CYP1A2）、フェノバルビタール（CYP2B6）及びリファンピシン（CYP3A4）を、溶媒対照として 0.1%ジメチルスルホシキドを使用した。

DRSP は CYP1A2 に対して濃度依存的に mRNA レベルを増加させたが、その誘導倍率は 2 倍未満であること及び陽性対照による増加の 20%以下であったことから、DRSP は CYP1A2 に対する誘導能はないと判断した。DRSP は CYP2B6 に対して濃度依存的な mRNA レベルの増加を示さなかったことから、CYP2B6 に対する誘導能はないと判断した。DRSP は CYP3A4 に対し濃度依存的に mRNA レベルを上昇させ、その誘導倍率が 2 倍を超えていたため、DRSP は CYP3A4 に対する誘導能があると判断した。

CYP3A4 の誘導作用について、薬物相互作用ガイドラインを基に評価した結果、肝臓における累積係数（R）値は 0.8 以上であり、DRSP が肝臓において CYP3A4 を誘導することで併用薬に影響を与える可能性は低いことが示唆された。

（3） トランスポーター基質性

参照項目：4.2.2.6-1、4.2.2.6-2

DRSP の OATP1B1 及び 1B3 に対する基質性について、これらトランスポーターを発現させたヒト胎児由来腎臓（HEK）293 細胞及びベクターコントロール細胞を用いて、時間依存的（1、5 及び 10 分）並びに濃度依存的（1 及び 10 μmol/L）な細胞内への取込みを評価した。

DRSP の OATP1B1 及び 1B3 発現細胞への取込みは、いずれもコントロール細胞と同程度であった。また、OATP1B1 及び 1B3 の阻害剤であるリファンピシン処置によっても、取込みは変化しなかったことから、DRSP は OATP1B1 及び 1B3 の基質ではないと判断した。

各種トランスポーターをそれぞれ発現させた HEK293 細胞及び Caco-2 細胞を用い、典型的基質の輸送に対する影響を評価することで、DRSP の各種トランスポーターに対する阻害作用について評価した。

DRSP（0.15～50 μmol/L）は、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1、MATE2-K 及び P-糖タンパク質（P-gp）に対して濃度依存的な阻害を示し、その IC_{50} はそれぞれ 3.28、15.0、14.6、14.2、0.847、2.53、10.4 及び 1.21 μmol/L であった。DRSP を 50 μmol/L 添加したとき、乳癌耐性タンパク質（BCRP）基質の経細胞輸送活性はコントロールの 38.2%まで低下した。

各トランスポーターに対する阻害作用について、薬物相互作用ガイドラインを基に評価した結果、P-gp 以外のトランスポーターの R 値はカットオフ値を下回った。よって、DRSP がこれらトランスポーターを阻害することで薬物間相互作用を起こす可能性は低いと判断した。一方、P-gp において R 値は 36.1 とカットオフ値を上回った。

（4） 考察及び結論

CYP 及び各トランスポーターに対する薬物相互作用を in vitro 試験で検討した結果、DRSP は CYP2C19 を除いた主要な CYP 分子種に対する阻害作用は示さず、OATP1B1 並びに 1B3 の基質ではなかった。CYP2C19 に対する阻害作用も、本剤を反復投与したときの最高血漿中濃度（C_{max}、49.5 ng/mL）を考慮すると、臨床上意義のある薬物相互作用を示す可能性は低いと考えられた。同様に、本剤を反復投与したときの血漿中濃度を考慮すると、DRSP は肝臓において CYP3A4 を誘導しないと考えられた。DRSP は、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1、MATE2-K 及び BCRP に対して阻害作用を示したが、薬物相互作用ガイドラインを基に算出した R 値はカットオフ値を下回ったことから、各種トランスポーターに対する阻害による薬物間相互作用を示さないと考えられた。一方で、P-gp に対する阻害作用に関して in vitro 試験結果からは薬物間相互作用の可能性については否定できなかった。しかしながら、DRSP は国内外での臨床使用実績が豊富にある中で、P-gp 基質との併用により併用薬の血漿中濃度が上昇する可能性について注意喚起はされておらず、公表論文においても DRSP と P-gp との相互作用を示唆する結果は見られなかった。このことから、本剤の P-gp 阻害作用に起因して臨床上意義のある薬物相互作用が生じる可能性は低いことが推測された。

2.7.2.2.2　PK を検討した試験

2.7.2.2.2.1　日本人健康女性における PK（LF111/1-A 試験：評価資料）

参照項目：5.3.4.1-1

LF111/1-A 試験は、正常な月経を有する健康な日本人女性を対象とした単施設、非対照、単回及び反復投与、第 I/II 相試験であり、LF111 を単回経口投与後、7 日以上の間隔をおいて 1 日 1 回 24 日間反復経口投与したときの PK を評価した。

登録された 12 例に LF111 を単回及び反復投与した。

（1）　単回投与

単回投与時の血漿中 LF111 濃度推移を図 2.7.2-1 に、PK パラメーターの要約統計量を表 2.7.2-2 に示した。

単回投与時の血漿中 LF111 濃度の平均値は投与後 4 時間に最高濃度に達し、そのときの濃度［平均値 ± 標準偏差（SD）］は 23.0970 ± 5.8822 ng/mL であった。

単回投与時の PK パラメーターは $C_{max,SD}$（平均値 ± SD、以下同様）が 28.2128 ± 4.4199 ng/mL、$t_{1/2,SD}$ が 27.22 ± 8.39 時間、$AUC_{0\text{-}72,SD}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty,SD}$ がそれぞれ 491.23 ± 129.94 ng·hr/mL 及び 590.53 ± 223.32 ng·hr/mL であり、$T_{max,SD}$［中央値（最小値～最大値）］が 4.0（1～8）時間であった。

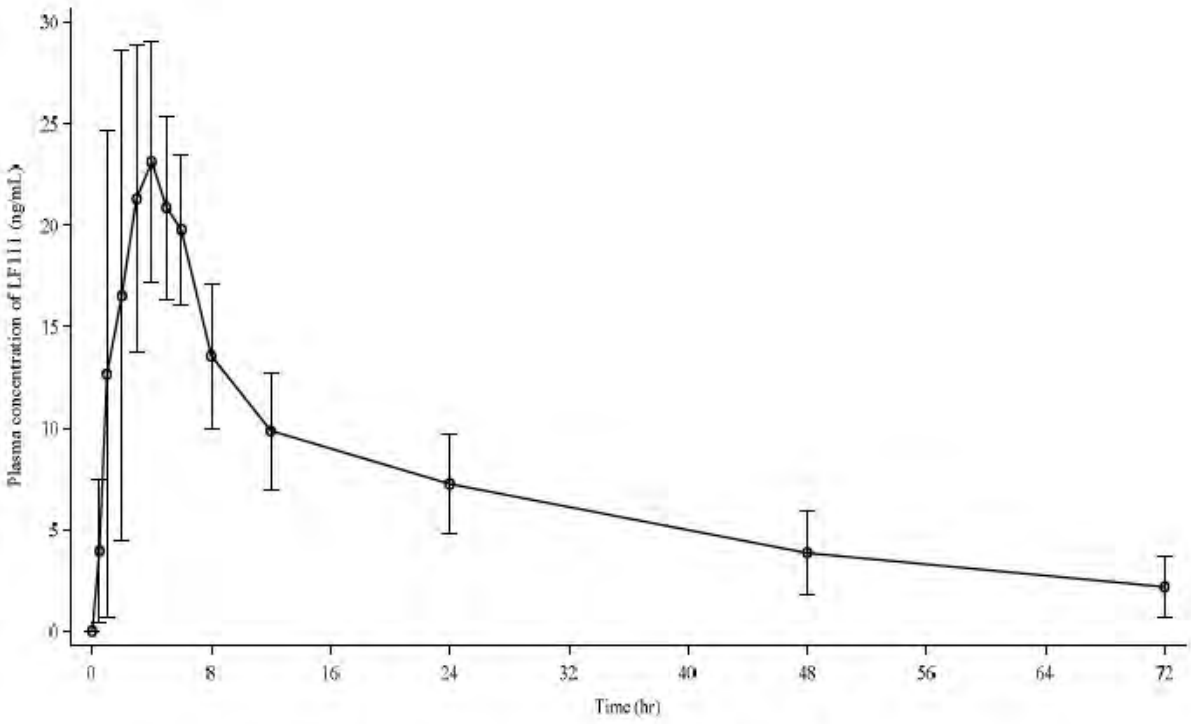


図 2.7.2-1. 血漿中 LF111 濃度推移（平均値 ± SD）（単回投与時）

Source: CSR LF111/1-A [5.3.4.1-1], 図 11.4-1

表 2.7.2-2. LF111 の PK パラメーター（単回投与時）

要約統計量	$C_{max,SD}$ (ng/mL)	$AUC_{0-72,SD}$ (ng·hr/mL)	$AUC_{0-\infty,SD}$ (ng·hr/mL)	$T_{max,SD}$ (hr)	$t_{1/2,SD}$ (hr)	CL/F_{SD} (L/hr)
N	12	12	12	12	12	12
平均値	28.2128	491.23	590.53	3.8	27.22	7.444
SD	4.4199	129.94	223.32	2.0	8.39	2.127
中央値	26.7505	481.49	549.41	4.0	26.11	7.281
最小値	22.829	322.6	357.7	1	16.9	3.30
最大値	37.659	839.5	1212.8	8	41.7	11.18
幾何平均値	27.9185	477.75	560.83	-	26.09	7.132

Source: CSR LF111/1-A [5.3.4.1-1], 表 11.4-1

(2)　反復投与

反復投与後 Day 24（最終投与時）の血漿中 LF111 濃度推移を図 2.7.2-2 に、PK パラメーターの要約統計量を表 2.7.2-3 に示した。また、反復投与時の血漿中 LF111 濃度トラフ値の推移を図 2.7.2-3 に示した。

Day 24 の血漿中 LF111 濃度の平均値は投与後 3 時間に最高濃度に達し、そのときの濃度（平均値 ± SD）は 43.7307 ± 13.4003 ng/mL であった。また、血漿中 LF111 濃度トラフ値の平均値は反復投与期 Day 3、6 にかけて増加し（それぞれ 12.2358、17.2271 ng/mL）、反復投与期 Day 6 には定常状態に達した。

反復投与期 Day 24 の PK パラメーターは $C_{max,SS}$ が 49.5253 ± 11.7808 ng/mL、$t_{1/2,SS}$ が 25.61 ± 8.51 時間、$AUC_{0-72,SS}$ 及び $AUC_{0-\infty,SS}$ がそれぞれ 1077.07 ± 492.87 ng·hr/mL 及び 1303.92 ± 753.02 ng·hr/mL であり、$T_{max,SS}$［中央値（最小値～最大値）］が 3.0（1～5）時間であった。R_{obs}(AUC)及び R_{obs}(C_{max})は、R と類似していた。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。

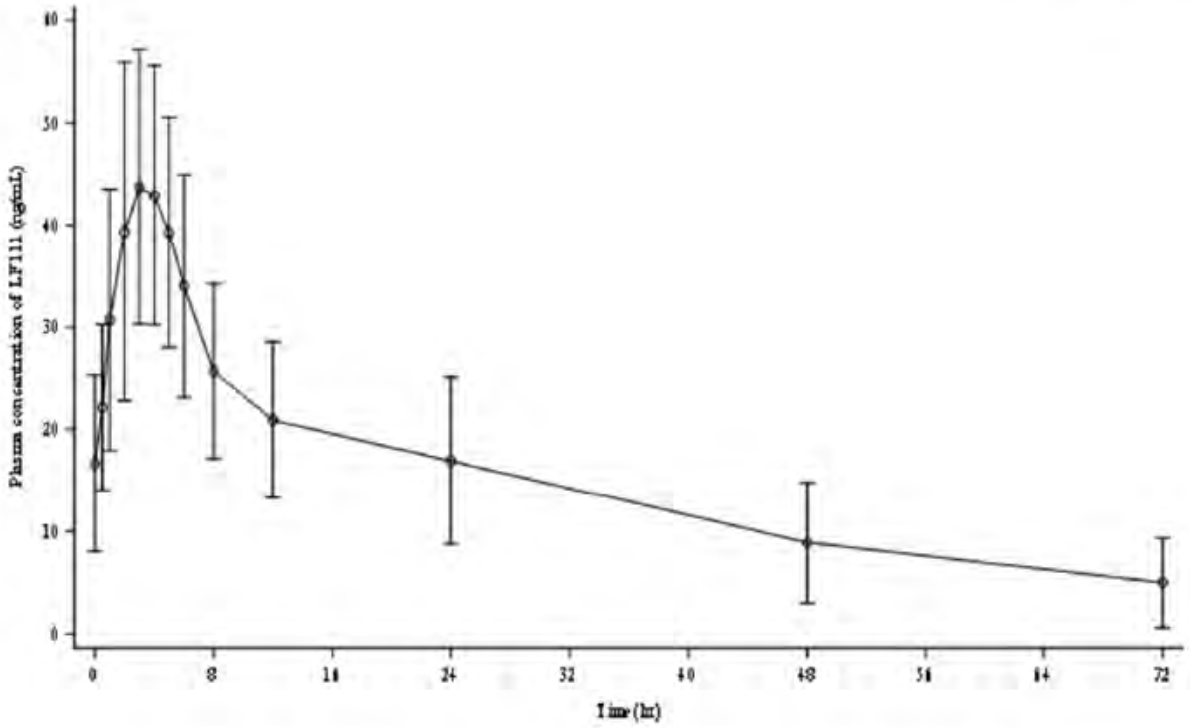


図 2.7.2-2. 血漿中 LF111 濃度推移（平均値 ± SD）（反復投与時 Day 24）

Source: CSR LF111/1-A [5.3.4.1-1], 図 11.4-3

表 2.7.2-3. LF111 の PK パラメーター（反復投与時 Day 24）

要約統計量	$C_{max,SS}$ (ng/mL)	$AUC_{0-72,SS}$ (ng·hr/mL)	$AUC_{0-\infty,SS}$ (ng·hr/mL)	$T_{max,SS}$ (hr)	$t_{1/2,SS}$ (hr)	CL/F_{SS} (L/hr)	R	R_{obs}(AUC)	R_{obs}(C_{max})
N	12	12	12	12	12	12	12	12	12
平均値	49.5253	1077.07	1303.92	2.8	25.61	7.270	2.19110	2.06714	1.80178
SD	11.7808	492.87	753.02	1.1	8.51	2.114	0.48905	0.44610	0.58770
中央値	47.6025	946.54	1051.92	3.0	23.82	7.087	2.12247	1.88756	1.60004
最小値	36.235	597.7	630.6	1	15.9	3.54	1.5986	1.6154	1.3470
最大値	76.760	2386.3	3222.6	5	47.4	11.14	3.0383	3.1108	3.3624
幾何平均値	48.3675	996.71	1158.04	-	24.57	6.973	2.14349	2.02798	1.73245

Source: CSR LF111/1-A [5.3.4.1-1], 表 11.4-2

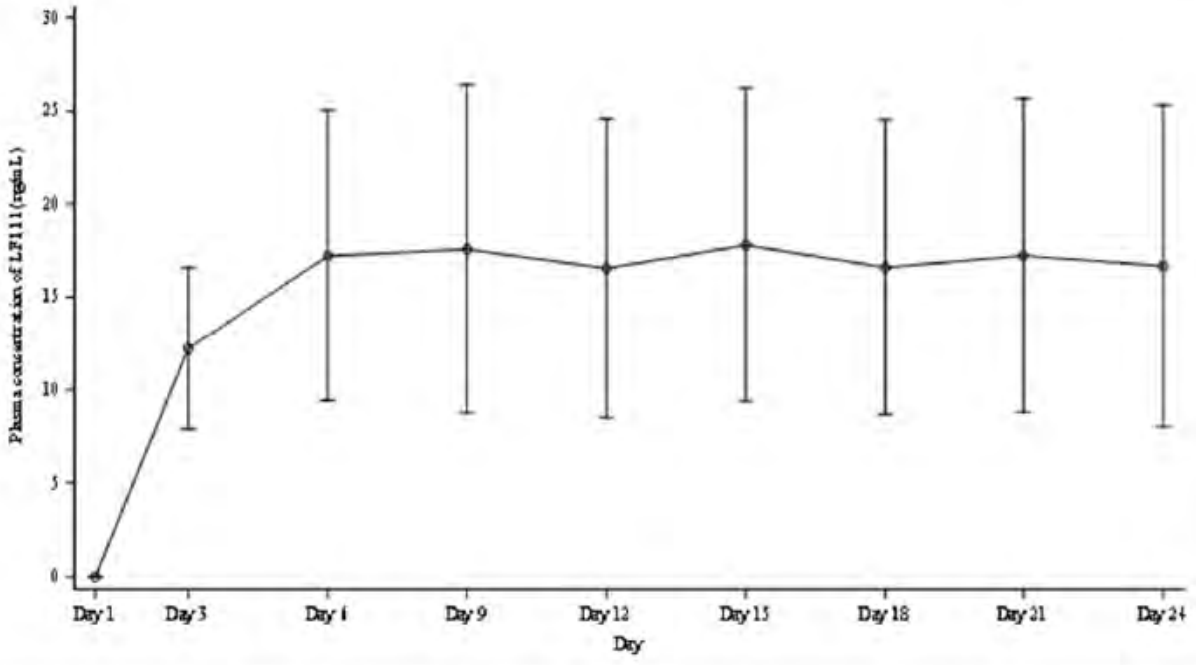


図 2.7.2-3. 血漿中 LF111 濃度推移（平均値 ± SD）（反復投与時のトラフ値）

Source: CSR LF111/1-A [5.3.4.1-1], 図 11.4-5

2.7.2.2.2.2　外国人健康女性における PK（CF111/103A 試験：参考資料）

参照項目：5.3.1.1-1

CF111/103A 試験は、閉経前の健康な白人女性を対象とした単施設、ランダム化、非盲検、クロスオーバー、2 群 2 期 2 シークエンス、第 I 相試験であり、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 及び EE 0.02 mg を含有する対照薬（Yaz®）と比較して評価した。

24 例の女性被験者を二つの試験期間（第 1 期及び第 2 期）にランダム化割付けした。Day 1 の朝に LF111 又は対照薬を空腹条件下で単回経口投与し、その後 Day 4～15 の朝に LF111 又は対照薬を 1 日 1 回 12 日間反復経口投与した。第 1 期と第 2 期の間に 14 日以上の休薬期間を設けた。

<u>単回投与したときのバイオアベイラビリティ</u>

PK 及び統計学的評価の対象となった 24 例について、LF111 又は対照薬を単回経口投与したときの DRSP の PK パラメーターの被験薬間の比を表 2.7.2-4 に示した。

DRSP の $AUC_{0\text{-}72}$ の被験薬間の比（LF111 群/対照薬群）について、対数変換後の分散分析（ANOVA-log）を用いて算出した 90%信頼区間は 117.55～128.62%であり、点推定値は 122.96%であった。DRSP の $AUC_{0\text{-}\tau}$ の被験薬間の比（LF111 群/対照薬群）について、ANOVA-log を用いて算出した 90%信頼区間は 106.76～117.22%であり、点推定値は 111.87%であった。DRSP の C_{max} の被験薬間の比（LF111 群/対照薬群）について、ANOVA-log を用いて算出した 90%信頼区間は 66.09～79.88%であり、点推定値は 72.66%であった。

表 2.7.2-4. LF111 又は対照薬を単回投与したときの DRSP の PK パラメーターの被験薬間の比

DRSP（n＝24）				
PK パラメーター	方法	点推定値	90%信頼区間	CV（%）
$AUC_{0\text{-}72}$（LF111 群/対照薬群）	ANOVA-log	122.96%	117.55～128.62%	9.10%
$AUC_{0\text{-}\tau}$（LF111 群/対照薬群）	ANOVA-log	111.87%	106.76～117.22%	9.46%
C_{max}（LF111 群/対照薬群）	ANOVA-log	72.66%	66.09～79.88%	19.29%
T_{max}（LF111 群 - 対照薬群）	Hauschke (Mann-Whitney)	2.000	1.500～2.500	—

Source: CSR CF111/103A [5.3.1.1-1], Table TT 11

反復投与したときの定常状態におけるバイオアベイラビリティ

PK 及び統計学的評価の対象となった 24 例について、LF111 又は対照薬を 1 日 1 回 12 日間反復経口投与したときの DRSP の PK パラメーターの要約統計量を表 2.7.2-5 に、PK パラメーターの被験薬間の比を表 2.7.2-6 に示した。また、全被験者に対して、LF111 又は対照薬を 12 日間反復経口投与したときの DRSP の濃度－時間曲線（線形）を図 2.7.2-4 に示した。

DRSP の $AUC_{0\text{-}72,ss}$ の被験薬間の比（LF111 群/対照薬群）について、ANOVA-log を用いて算出した 90%信頼区間は 72.97～80.21%であり、点推定値は 76.51%であった。また、DRSP の $AUC_{0\text{-}\tau}$ の被験薬間の比（LF111 群/対照薬群）について、ANOVA-log を用いて算出した 90%信頼区間は 74.64～81.12%であり、点推定値は 77.81%であった。加えて、DRSP の $C_{max,ss}$ の被験薬間の比（LF111 群/対照薬群）について、ANOVA-log を用いて算出した 90%信頼区間は 61.85～72.02%であり、点推定値は 66.75%であった。

LF111 及び対照薬を単回投与したとき、対照薬に対する LF111 の DRSP の相対的バイオアベイラビリティの点推定値は、$AUC_{0\text{-}72}$ で 122.96%であった。反復投与したときの相対的バイオアベイラビリティの点推定値は、$AUC_{0\text{-}72,ss}$ で 76.51%であった。$Rac_{(AUC)}$で表した累積比は、LF111 では 1.9256 であったが対照薬では 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、LF111 は 1 回の用量が 4 mg であるにもかかわらず、DRSP の総曝露量は対照薬よりも低かった。

表 2.7.2-5. LF111 又は対照薬を反復投与したときの DRSP の PK パラメーター

LF111 群							
PK パラメーター	幾何平均値	算術平均値	SD	CV	範囲	中央値	N
$AUC_{0\text{-}72,ss}$ (ng·hr/mL)	1066.84	1106.15	318.03	28.8	631.19～2066.09	1035.54	24
$AUC_{0\text{-}24,ss}$ (ng·hr/mL)	570.17	586.20	146.58	25.0	400.51～1018.47	563.44	24
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	40.99	42.34	11.15	26.3	26.18～72.95	40.92	24
$T_{max,ss}$ (hr)	3.196	3.417	1.177	34.5	1.000～6.000	3.000	24
$C_{min,ss}$, D15 (ng/mL)	17.05	17.70	5.22	29.5	11.02～32.53	16.29	24
$Rac_{(AUC)}$	1.9256	1.9471	0.2885	14.8	1.3642～2.4060	1.9493	24
$Rac_{(Cmax)}$	1.5028	1.5295	0.2942	19.2	1.0107～2.0947	1.4484	24
対照薬群							
PK パラメーター	幾何平均値	算術平均値	SD	CV	範囲	中央値	N
$AUC_{0\text{-}72,ss}$ (ng·hr/mL)	1394.45	1442.84	389.97	27.0	813.55～2334.54	1365.35	24
$AUC_{0\text{-}24,ss}$ (ng·hr/mL)	732.75	753.61	182.71	24.2	476.29～1152.87	701.29	24
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	61.42	63.51	16.84	26.5	39.45～96.41	61.16	24
$T_{max,ss}$ (hr)	1.272	1.479	0.938	63.4	0.500～5.000	1.000	24
$C_{min,ss}$, D15 (ng/mL)	21.72	22.55	6.19	27.4	11.48～35.41	22.33	24
$Rac_{(AUC)}$	2.7684	2.8230	0.5712	20.2	1.9048～4.2661	2.8458	24
$Rac_{(Cmax)}$	1.6359	1.6873	0.4303	25.5	1.0514～2.4433	1.5898	24

SD：標準偏差、CV：変動係数、$C_{max,ss}$：定常状態における最高血漿中濃度、$AUC_{0\text{-}72,ss}$：最終投与後 72 時間までの濃度－時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-}24,ss}$：最終投与後 24 時間までの濃度－時間曲線下面積、$T_{max,ss}$：定常状態における最高血漿中濃度到達時間、$Rac_{(AUC)}$： Day 15 の $AUC_{0\text{-}24}$ 及び Day 1 単回投与後の $AUC_{0\text{-}24}$ から算出した累積比（$Rac_{(AUC)} = [AUC_{0\text{-}24,\ D15}]/[AUC_{0\text{-}24,\ D1}]$）

Source: CSR CF111/103A [5.3.1.1-1], Table TT 10

表 2.7.2-6. LF111 又は対照薬を反復投与したときの DRSP の PK パラメーターの被験薬間の比

DRSP（n＝24）				
PK パラメーター	方法	点推定値	90%信頼区間	CV（%）
$AUC_{0\text{-}72,ss}$（LF111 群/対照薬群）	ANOVA-log	76.51%	72.97～80.21%	9.57%
$AUC_{0\text{-}\tau}$（LF111 群/対照薬群）	ANOVA-log	77.81%	74.64～81.12%	8.42%
$C_{max,ss}$（LF111 群/対照薬群）	ANOVA-log	66.75%	61.85～72.02%	15.45%
T_{max}（LF111 群 - 対照薬群）	Hauschke (Mann-Whitney)	2.000	1.500～2.500	—

Source: CSR CF111/103A [5.3.1.1-1], Table TT 12

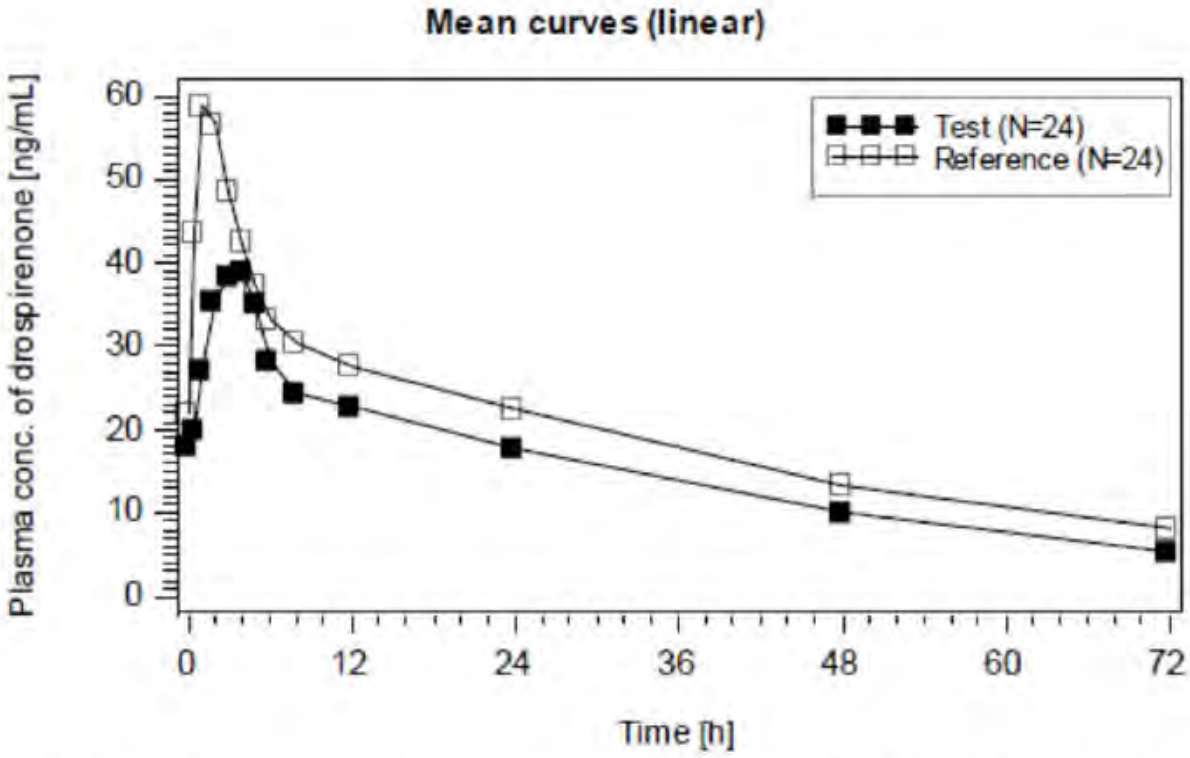


図 2.7.2-4. LF111 又は対照薬を 12 日間反復経口投与したときの平均血漿中 DRSP 濃度－時間推移（線形）

Test＝LF111 群、Reference＝対照薬群

Source: CSR CF111/103A [5.3.1.1-1], Table TF 15

定常状態における PK の線形性を検討するため、LF111 又は対照薬の投与後 Day 15 での DRSP の PK の線形解析を表 2.7.2-7 に示した。Day 1 初回投与後の単回投与曲線下の $AUC_{0\text{-}\infty}$と、

Day 15 の定常状態の投与間隔における $AUC_{0\text{-}24,ss}$ とを比較した。線形の PK を真と仮定した場合、$AUC_{0\text{-}24,ss}/AUC_{0\text{-}\infty}$の比は 100%に近く、その 90%信頼区間は許容範囲（80.00～125.00%）内に含まれる。DRSP 単独製剤である LF111 を 15 日間反復投与したときの PK は、線形を示したが、対照薬を同じ期間反復投与した場合、明らかな非線形の PK が得られた。線形からのずれは約 40%程度であった。これは、4,5-dihydro-DRSP-3-sulfate の生成を触媒するスルホトランスフェラーゼである SULT1A1 に対する EE のエストロゲン部分の阻害作用の可能性が高く、EE が DRSP の PK に影響を及ぼすと考えられた。本結果は、EE と併用投与した場合の DRSP の PK 推定を裏付ける公表文献のデータと整合していた[2)]。

表 2.7.2-7. LF111 又は対照薬の反復投与後 Day 15 での DRSP の PK の線形性の評価

PK パラメーター	LF111 群（N = 24）	対照薬群（N = 24）
$AUC_{0\text{-}\infty}$, Day 1 (ng·hr/mL) 平均値 ± SD	670.17 ± 195.71	529.35 ± 113.11
$AUC_{0\text{-}24,ss}$, Day 15 (ng·hr/mL) 平均値 ± SD	586.20 ± 146.58	753.61 ± 182.71
$AUC_{0\text{-}24,ss}$/ $AUC_{0\text{-}\infty}$比(%) 平均値 四分位範囲 範囲	 88.89 80.78 – 97.79 71.04 – 105.38	 142.67 128.91 – 156.31 100.32 – 181.05
$AUC_{0\text{-}24,ss}$/ $AUC_{0\text{-}\infty}$比における生物学的同等性の評価方法による解析 幾何平均比 90%信頼区間	 88.30 % 84.73% – 92.03 % 線形動態	 141.44 % 134.87% – 148.34 % 非線形動態

SD：標準偏差、$AUC_{0\text{-}\infty}$：無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-}24,ss}$：定常状態における投与 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積

Source: CSR CF111/103A [5.3.1.1-1], Table TT 21

2.7.2.2.2.3　　民族差の影響を検討した試験（公知情報）

参照項目：引用文献[2)]

日本及びドイツにおいて、健康な女性（20～35 歳）を対象とした反復投与試験を実施した。日本人女性及び白人女性を対象に DRSP 3 mg/EE 0.02 mg を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与したときの DRSP 及び EE の PK 及び定常状態における PK の民族差の影響を検討した。日本人被験者 24 例及び白人被験者 24 例の合計 48 例に DRSP 3 mg/EE 0.02 mg を投与し、日本人被験者では全例が試験を完了したが、白人被験者では 1 例が試験を中止したため、完了例は 23 例であった。

DRSP 3 mg/EE 0.02 mg 投与 1 日目及び 21 日目の日本人女性及び白人女性における血清中 DRSP 濃度推移をそれぞれ図 2.7.2-5 及び図 2.7.2-6 に示した。また、血清中 EE 濃度推移につい

てはそれぞれ図 2.7.2-7 及び図 2.7.2-8 に示した。投与 1 日目及び 21 日目の DRSP 及び EE の PK パラメーターを表 2.7.2-8 及び表 2.7.2-9 に要約した。

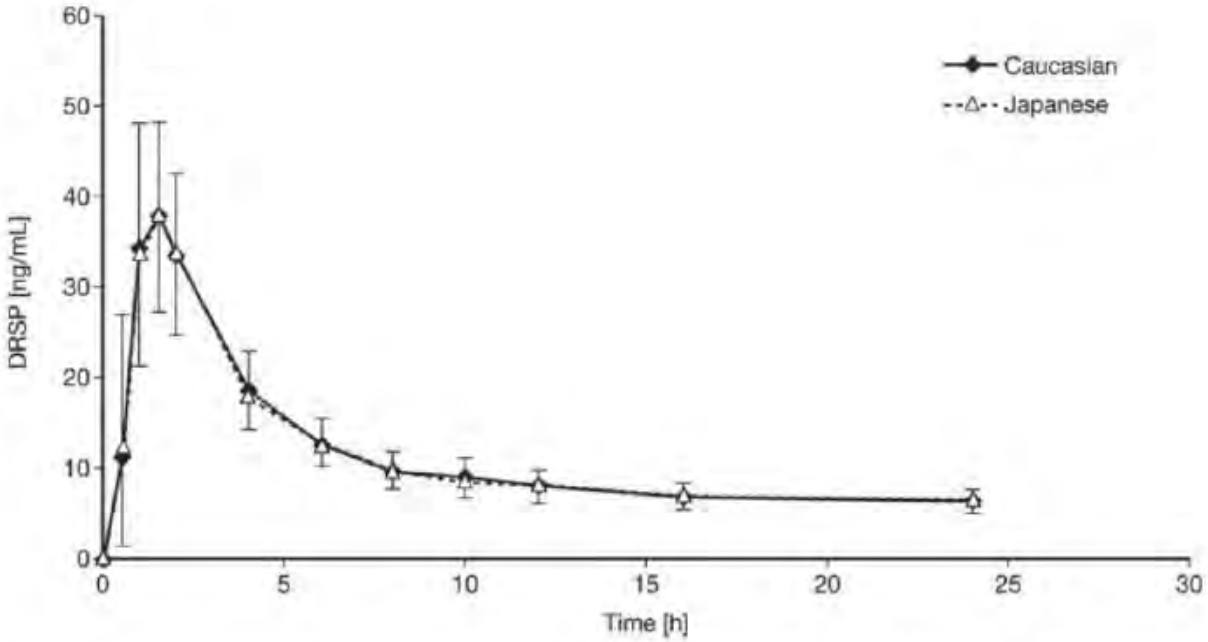


図 2.7.2-5. 日本人女性及び白人女性に DRSP 3 mg/EE 0.02 mg を単回経口投与後（投与 1 日目）の血清中 DRSP 濃度推移（平均値 ± SD）

Source: 引用文献[2)]－Figure 2 (a)より改変

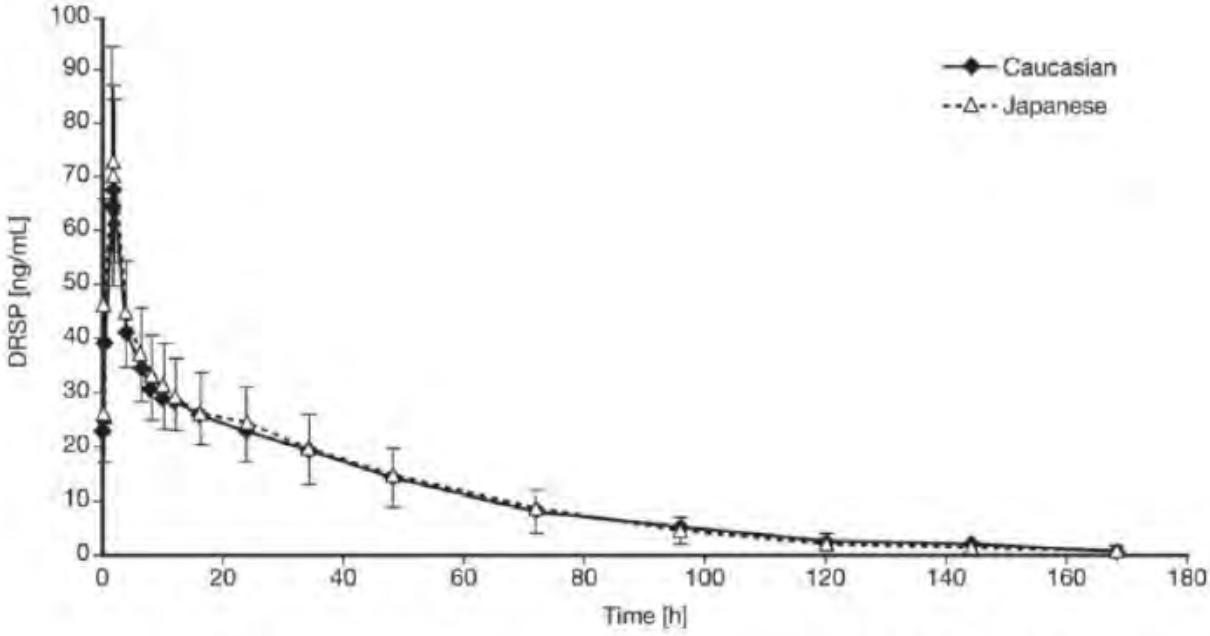


図 2.7.2-6. 日本人女性及び白人女性に DRSP 3 mg/EE 0.02 mg を反復経口投与後（投与 21 日目）の血清中 DRSP 濃度推移（平均値 ± SD）

Source: 引用文献[2)]－Figure 2 (b)より改変

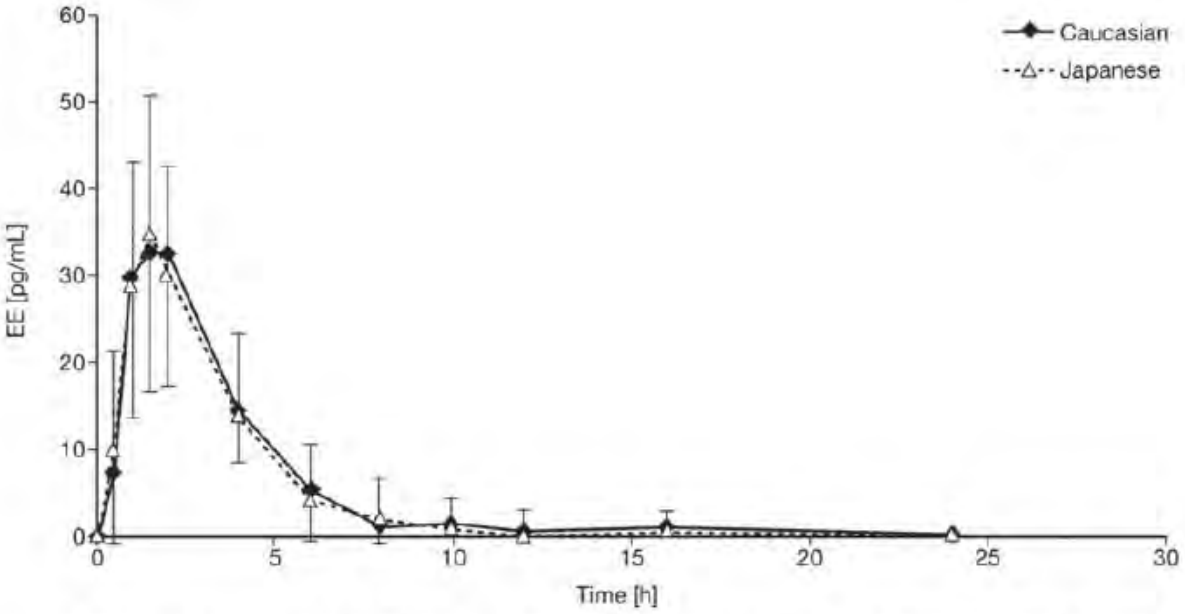


図 2.7.2-7. 日本人女性及び白人女性に DRSP 3 mg/EE 0.02 mg を単回経口投与後（投与 1 日目）の血清中 EE 濃度推移（平均値 ± SD）

Source: 引用文献[2)]－Figure 4 (a)より改変

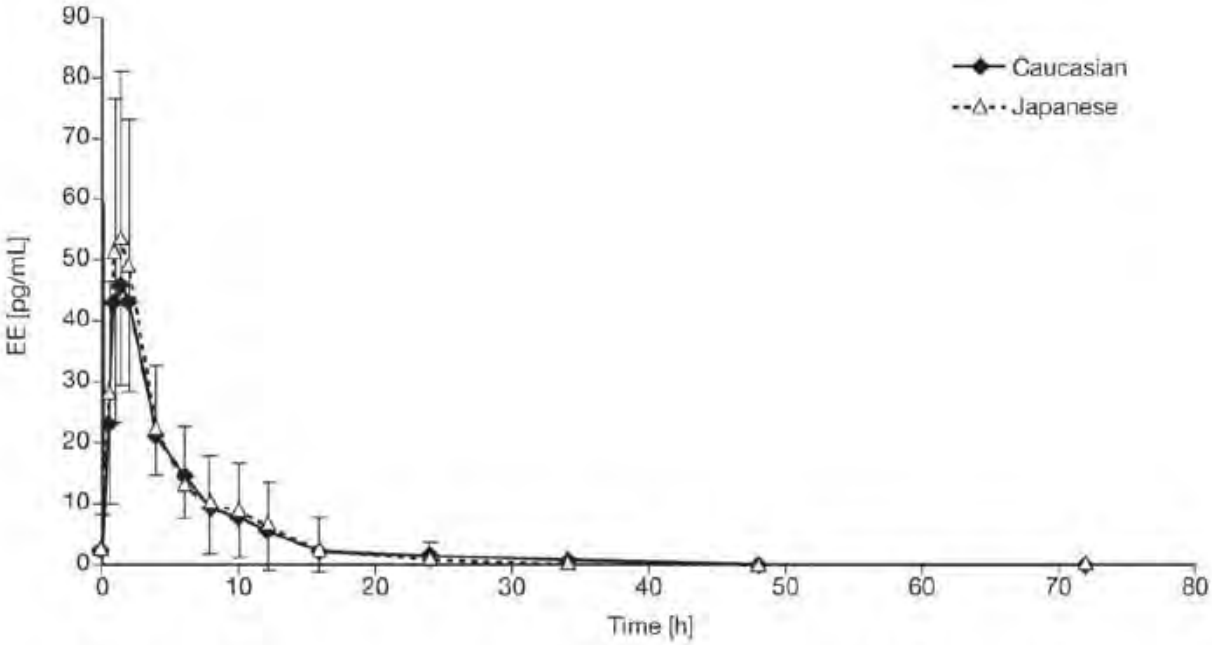


図 2.7.2-8. 日本人女性及び白人女性に DRSP 3 mg/EE 0.02 mg を反復経口投与後（投与 21 日目）の血清中 EE 濃度推移（平均値 ± SD）

Source: 引用文献[2)]－Figure 4 (b)より改変

表 2.7.2-8. 日本人女性及び白人女性に DRSP 3 mg/EE 0.02 mg を 21 日間反復経口投与後の血清中 DRSP の PK パラメーター

	C_{max} (ng/mL)	T_{max}[a] (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)
day 1;Caucasian	38.4 (26%)	1.5 (1.0-2.0)	ND	268 (19%)	ND
day 1;Japanese	38.9 (32%)	1.5 (1.0-2.0)	ND	271 (22%)	ND
day 21;Caucasian	70.3 (15%)	1.5 (1.0-2.0)	30.8 (22%)	763 (17%)	1811 (33%)
day 21;Japanese	78.9 (23%)	1.5 (1.0-2.0)	29.1 (18%)	803 (24%)	1852 (32%)

Geometric mean (Geometric coefficient of variation)

ND: Not Determined

[a] Median (Min-Max)

Source: 引用文献 2)－Table 2 より改変

表 2.7.2-9. 日本人女性及び白人女性に DRSP 3 mg/EE 0.02 mg を 21 日間反復経口投与後の血清中 EE の PK パラメーター

	C_{max} (pg/mL)	T_{max}[a] (hr)	AUC_{0-24} (pg·hr/mL)	AUC_{last} (pg·hr/mL)
day 1;Caucasian	32.8 (45%)	1.5 (1.0-2.2)	108 (52%)	ND
day 1;Japanese	32.5 (52%)	1.5 (1.0-2.0)	96.5 (79%)	ND
day 21;Caucasian	45.1 (35%)	1.5 (1.0-2.0)	220 (57%)	206 (63%)
day 21;Japanese	51.1 (53%)	1.25 (1.0-2.0)	225 (76%)	203 (84%)

Geometric mean (Geometric coefficient of variation)

AUC_{last}: Area under the curve up to the last data point

ND: Not Determined

[a] Median (Min-Max)

Source: 引用文献 2)－Table 3 より改変

健康な日本人及び白人女性に DRSP 3 mg/EE 0.02 mg を反復投与後、DRSP の平均トラフ濃度はいずれの人種においてもおよそ反復投与 8 日目に定常状態に達すると考えられた（図 2.7.2-9）。

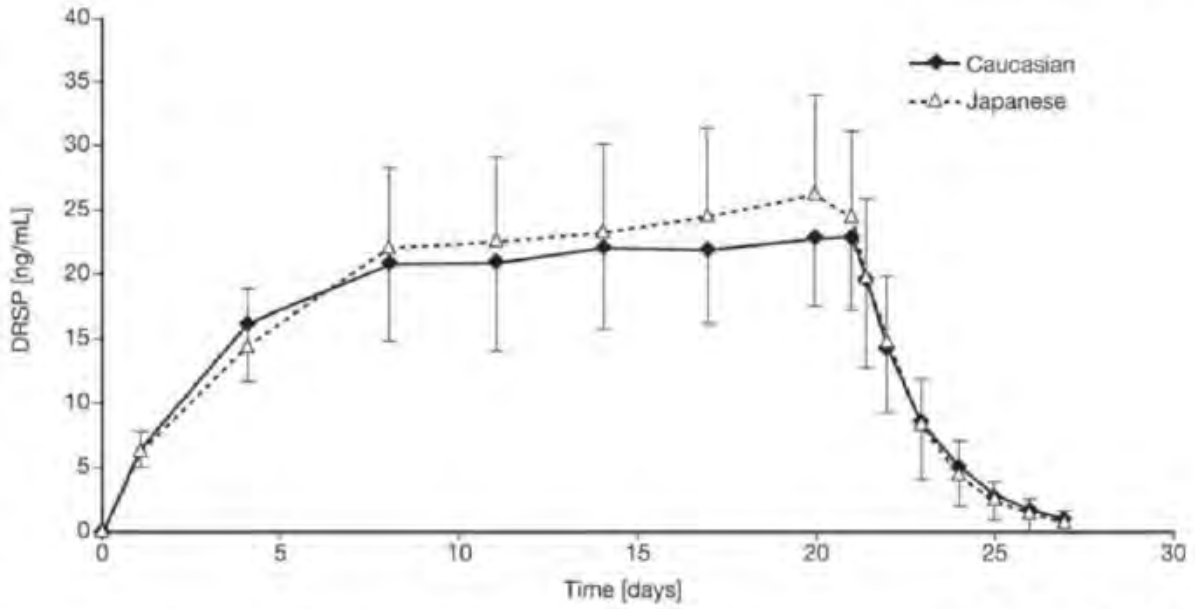


図 2.7.2-9. 日本人女性及び白人女性に DRSP 3 mg/EE 0.02 mg を 21 日間連日反復経口投与時の血清中 DRSP のトラフ濃度推移（平均値 ± SD）

Source: 引用文献[2)]—Figure 3

なお、投与 21 日目における DRSP の $AUC_{0\text{-}24}$ の幾何平均値の日本人女性と白人女性の比（日本人/白人）は 1.05（90%信頼区間：0.95～1.17）であり、EE の $AUC_{0\text{-}24}$ の幾何平均値の比は 1.02（90%信頼区間：0.76～1.38）であった。したがって、健康な日本人及び白人女性の間で DRSP 3 mg/EE 0.02 mg を 1 日 1 回経口投与後の血清中 DRSP 及び EE 濃度の定常状態における PK に差はないと考えられた。

図 2.7.2-10 に性ホルモン結合グロブリン（SHBG）の血清中濃度推移を示した。SHBG の推移は日本人女性と白人女性で類似していたが、投与 1 週目では白人女性でやや高値であった。

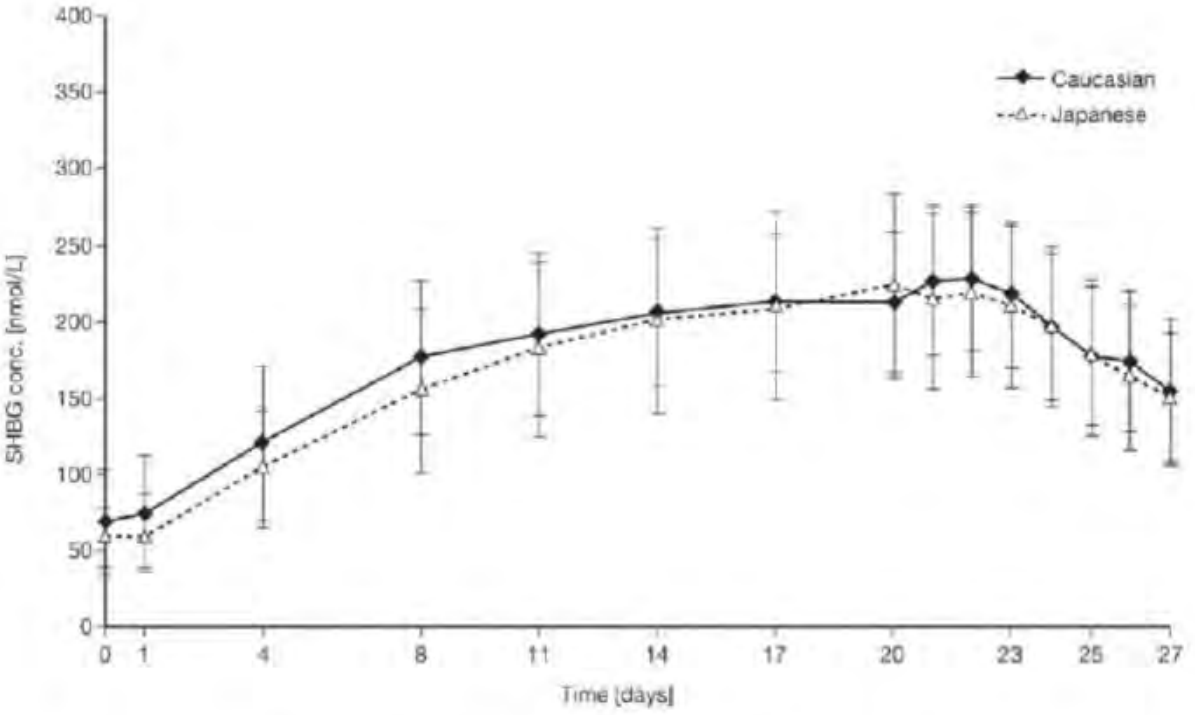


図 2.7.2-10. 日本人女性及び白人女性に DRSP 3 mg/EE 0.02 mg を 21 日間反復経口投与時の血清中 SHBG 濃度推移（平均値 ± SD）

Source: 引用文献[2)]—Figure 5

本試験において健康な日本人及び白人女性に対して DRSP 3 mg/EE 0.02 mg を 1 日 1 回投与した際の忍容性は良好であった。

以上の結果から、日本人女性及び白人女性における民族差により、DRSP 及び EE の PK が臨床的に問題となる影響を受けることはないと考えられた。

2.7.2.2.2.4　^{14}C-DRSP の静脈内投与及び経口投与による PK（公知情報）

参照項目：引用文献[3)]

閉経後の健康な外国人女性（54～63 歳）を対象に ^{14}C-DRSP を単回静脈内投与及び単回経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティ、マスバランス及び代謝プロファイルを検討するために、2 処方（静脈内投与及び経口投与）の個体内の比較による非盲検試験を実施した。閉経後の健康な女性 6 例に ^{14}C-DRSP 2.09 mg を静脈内投与し、その後 4 週間の間隔をおいて ^{14}C-DRSP 3.13 mg を経口投与した。

静脈内投与した場合の総クリアランス（CL）は 1.2 ± 0.3 mL/min/kg、分布容積は 4.2 ± 0.9 L/kg であった。DRSP は経口投与により迅速かつ完全に吸収され、その絶対的バイオアベイラビリティは 85 ± 24%であった。

経口投与後の血漿中放射能の主要成分は、未変化体、代謝物 M-11（カルボン酸体）及び M-14（4,5-dihydro-DRSP-3-sulfate）であった。その他に 2 種類の未同定代謝物と極性代謝物が認められたが、その割合はわずかであった。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。尿中には少なくとも 19 種類の代謝物が検出され、M-11（カルボン酸体）が主要代謝物であった。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。

放射能の排泄は投与後 10 日間でほぼ完了した。いずれの投与経路でも糞中排泄率が尿中排泄率と比べてやや多く、静脈内投与後の放射能は糞中に 44%、尿中に 32%、経口投与後では、糞中に 44%、尿中に 39%が回収された。

2.7.2.2.2.5　乳汁中への薬物移行（CF111/107 試験：参考資料）

参照項目：5.3.2.3-1

CF111/107 試験は、健康な授乳婦を対象とした単施設、非盲検、第 I 相試験であり、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。

本試験では、12 例の授乳婦に定常状態濃度に達するまで LF111 を 7 日間投与した。Day 8 以降は、最終投与（Day 8）後 0、1、2、4、8、12、24、30、36、48、72 及び 120 時間の前に、血液及び乳汁（各採取時に両乳房から空のポンプで採取）を同時に採取した。

主要評価項目は、定常状態における血漿及び乳汁中の DRSP の PK パラメーター（C_{max}、AUC_{0-24}、AUC_{0-120}）を測定することであった。また、副次評価項目は、安全性評価項目及び DRSP の乳汁への移行量であった。

LE111 を 7 日間反復投与したときの血漿中及び乳汁中 DRSP の PK パラメーターの要約を表 2.7.2-10 に示した。また、反復投与したときの DRSP の PK パラメーターの乳汁中対血漿中の比を表 2.7.2-11 に示した。

表 2.7.2-10. LF111 を反復投与したときの血漿中及び乳汁中 DRSP の PK パラメーター

血漿中							
PK パラメーター	幾何平均値	算術平均値	SD	CV	範囲	中央値	N
C_{max} (ng/mL)	47.54	48.64	10.47	21.5	30.44～68.45	47.71	12
T_{max} (hr)	2.67	2.92	1.16	39.9	1～4	3	12
AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	623.93	635.33	121.00	19.0	391.76～799.85	615.55	12
乳汁中							
PK パラメーター	幾何平均値	算術平均値	SD	CV	範囲	中央値	N
C_{max} (ng/mL)	8.34	10.34	9.01	87.14	3.08～37.16	7.15	12
T_{max} (hr)	2.83	3.08	1.16	37.8	1～4	4	12
AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	112.57	134.35	108.20	80.5	45.68～461.17	101.11	12

Source: CSR CF111/107 [5.3.2.3-1], Table 10.3.1.1.1

表 2.7.2-11. LF111 を反復投与したときの DRSP の PK パラメーターの乳汁中対血漿中の比

PK パラメーター	方法	点推定値	90%信頼区間	CV（%）
C_{max}（乳汁中対血漿中）	ANOVA-log	17.55%	12.61～24.41%	49.83%
$AUC_{0\text{-}24}$（乳汁中対血漿中）	ANOVA-log	18.04%	13.42～24.26%	44.17%

Source: CSR CF111/107 [5.3.2.3-1], Table 10.3.1.1.2

24 時間にわたる乳汁中の平均 DRSP 濃度は 1.90～19.22 ng/mL の範囲内にあり、平均値は 5.60 ± 4.51 ng/mL であった。乳児の 1 日平均母乳摂取量を 800 mL と仮定すると [4]、乳汁中に移行した DRSP の総量の平均値は、24 時間で 4478 ng であり、これは母体の 1 日投与量の 0.11%に相当した。

2.7.2.2.3　内因性要因の影響を検討した試験

2.7.2.2.3.1　肝機能障害患者における PK（公知情報）

参照項目：引用文献 [5]

肝機能障害患者における LF111 の薬物動態に及ぼす影響の検討は行っていない。

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。

2.7.2.2.3.2　腎機能障害患者における PK（公知情報）

参照項目：引用文献 [6]

軽度［クレアチニンクリアランス（CLcr）：50～80 mL/min、10 例］又は中等度（CLcr：30～50 mL/min、7 例）の腎機能障害を有する外国人女性被験者を対象に DRSP 3 mg 錠を 14 日間反復投与し、血清カリウム濃度に及ぼす影響を正常（CLcr：>80 mL/min、11 例）被験者と非ランダム化、非盲検試験により比較した。また、DRSP の PK に及ぼす腎機能障害の影響を検討した。本試験では 28 例に治験薬を投与し、全例が試験を完了した。14 日間 DRSP 投与後の PK パラメーターの値を表 2.7.2-12 に示した。

表 2.7.2-12. DRSP 3 mg を 14 日間反復経口投与後の正常被験者及び腎機能障害被験者における DRSP の PK パラメーター

Pharmacokinetic parameter	unit	Group 1 (N = 11)	Group 2 (N = 10)	Group 3 (N = 7)
C_{max}	ng/mL	35.8 (44%)	39.6 (31%)	42.4 (43%)
T_{max}[a)]	hr	4.0 (0.5-12)	2.0 (1-12)	2.0 (1-4)
$t_{1/2}$	hr	33.6 (33%)	32.4 (28%)	42.8 (23%)[b)]
AUC_{0-24}	ng· hr/mL	549 (31%)	573 (19%)	751 (47%)
CLss/F	mL/min	91.0 (31%)	87.3 (19%)	66.6 (47%)

Group 1 = subjects with normal renal function (CLcr : > 80 mL/min),

Group 2 = subjects with mild renal impairment (CLcr : 50-80 mL/min),

Group 3 = subjects with moderate renal impairment (CLcr : 30-50 mL/min).

Values represent geometric mean (geometric coefficient of variation)

[a] Median (range)

[b] The terminal $t_{1/2}$ for 1 of the 7 subjects could not be calculated due to lack of sufficient data points.

Source: 引用文献 6)－Table IV より改変

投与 14 日目（定常状態）での血清中 DRSP 濃度は、正常群と軽度障害群では同程度であったが、中等度障害群ではわずかに高値であった（図 2.7.2-11）。同様の結果は定常状態における AUC_{0-24} の値においても認められ、正常群と軽度障害群での AUC_{0-24} の値は同程度であったが、中等度障害群では正常群に比べて AUC_{0-24} が約 37%高値を示した。

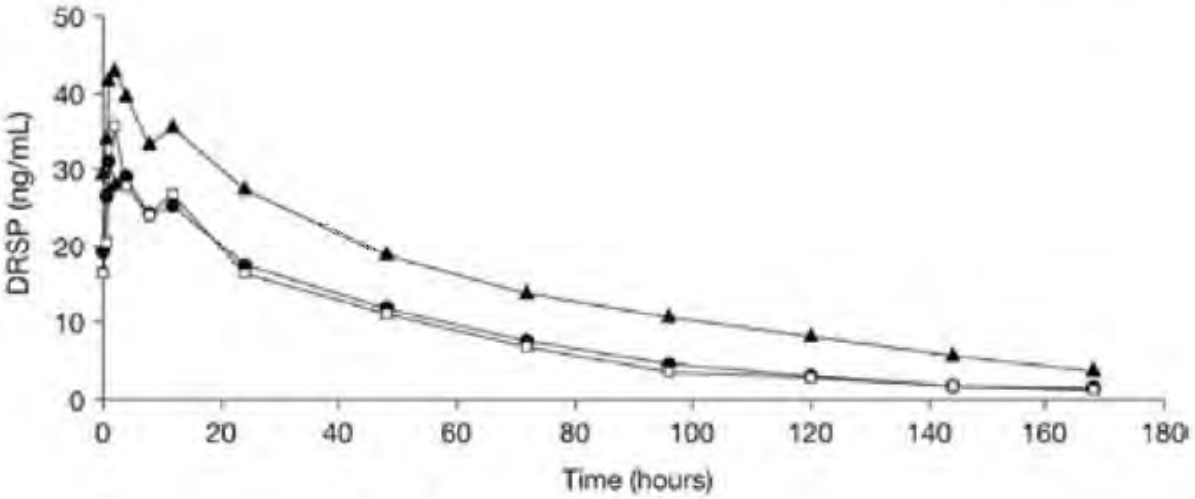


図 2.7.2-11. DRSP 3 mg を 14 日間反復経口投与後の正常被験者及び腎機能障害被験者における血清中 DRSP 濃度推移

Group 1 (●) = subjects with normal renal function (CLcr : > 80 mL/min),

Group 2 (□) = subjects with mild renal impairment (CLcr : 50-80 mL/min),

Group 3 (▲) = subjects with moderate renal impairment (CLcr : 30-50 mL/min).

Source: 引用文献[6]－Figure 2 より改変

図 2.7.2-12 に示したように、CLcr の低下に伴って血清 DRSP の AUC_{0-24} は上昇する傾向にあった。

血清中 DRSP の AUC_{0-24} の上昇が中等度腎機能障害被験者で認められているものの、腎機能の低下に伴い血清中 DRSP の AUC_{0-24} はわずかに上昇しただけで比較的緩やかであり、DRSP の良好な忍容性を考慮すると、臨床的に問題とならないと考えられた。

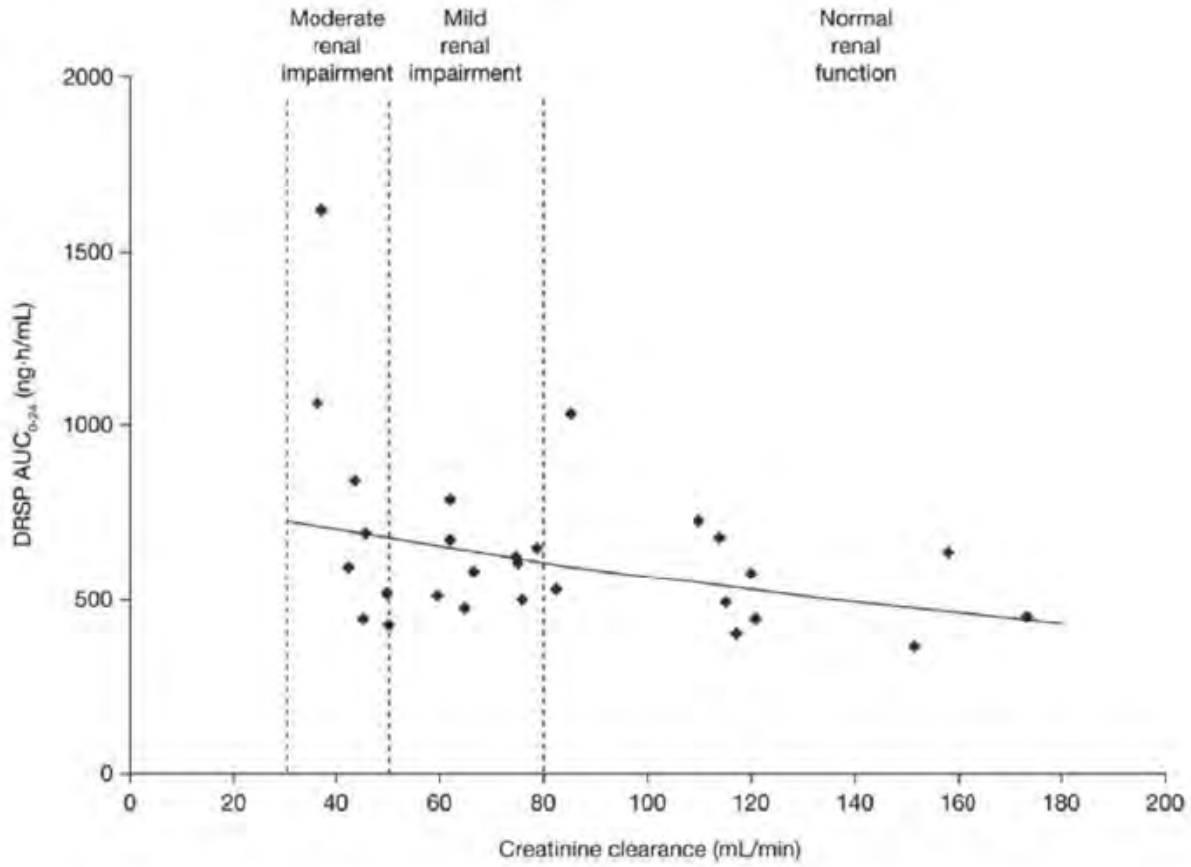


図 2.7.2-12. 定常状態における DRSP の AUC_{0-24} と CLcr の関係

Source: 引用文献[6]—Figure 3

DRSP 投与後の定常状態における血清カリウム濃度と投与前の血清カリウム濃度の差は、正常群（N = 11）で−0.10 mmol/L、軽度腎機能障害群（N = 10）で−0.20 mmol/L、中等度腎機能障害群（N = 7）で−0.10 mmol/L と、いずれの群においても無視できる程度であり、臨床的に問題となる変動は認められなかった。また、軽度あるいは中等度の腎機能障害を有する被験者と正常な被験者で、血清カリウム濃度に及ぼす DRSP の影響に違いは見られなかった（図 2.7.2-13）。

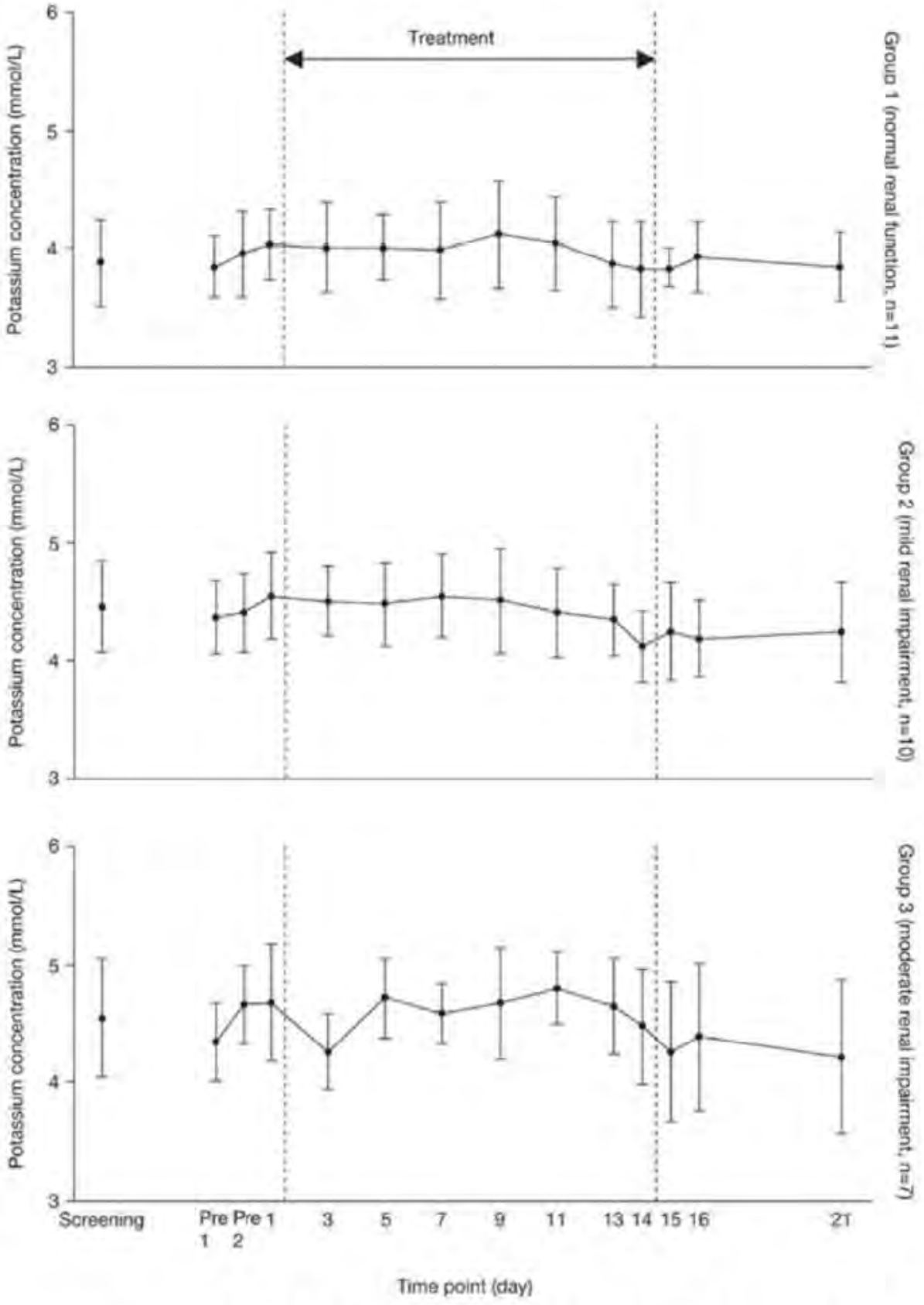


図 2.7.2-13. 正常群、軽度腎機能障害群及び中等度腎機能障害群の血清カリウム濃度（平均値 ± SD）の推移

Source: 引用文献[6]－Figure 1

定常状態における血清カリウム濃度は、全群の全被験者で 5.5 mmol/L 以下であった。投与 9 日目に 1 例の中等度障害群の被験者で高カリウム血症の境界域である 5.5 mmol/L のカリウム濃度を示したが、その後の試験期間中は 5.2 mmol/L 以下の濃度を維持していた。その他、全ての被験者で投与後の血清カリウム濃度は 5.5 mmol/L 未満であった。

血清クレアチニン値はいずれの群においても DRSP 投与後に変動を認めなかった。血清ナトリウム濃度は正常群に比べて腎機能障害群でやや低下したが、これは DRSP の抗ミネラルコルチコイド作用によるものと思われた。

以上より、全ての群における DRSP 投与後の定常状態において、平均血清カリウム濃度の臨床的に問題となる変動は認められなかった。正常群と比較した際、軽度及び中等度腎機能障害群では血清カリウム濃度に及ぼす DRSP の影響も認められなかった。さらに、全群の全被験者においてカリウム濃度は 5.5 mEq/L 以下であった。PK の結果から、CLcr の低下に伴う血清中 DRSP 濃度の上昇は軽微なものであると考えられ、これは DRSP の良好な忍容性を考慮すると臨床的に問題とならないと考えられた。

2.7.2.2.4　PD を検討した試験

2.7.2.2.4.1　日本人健康女性における PD 的作用（LF111/1-A 試験：評価資料）

参照項目：5.3.4.1-1

LF111/1-A 試験は、正常な月経を有する健康な日本人女性を対象とした単施設、非対照、単回及び反復投与、第 I/II 相試験であり、LF111 を単回経口投与後、7 日以上の間隔をおいて 1 日 1 回 24 日間反復経口投与したときのホルモン値［プロゲステロン、E_2、黄体形成ホルモン（LH）及び卵胞刺激ホルモン（FSH）］を評価した。

登録された 12 例に LF111 を単回及び反復投与した。

血清プロゲステロン濃度は排卵後の卵胞の黄体化に伴い上昇することから、排卵の有無を判定する基準として、プロゲステロンのカットオフ値を 5.03 ng/mL と規定し[7-9]、5.03 ng/mL を超える被験者の割合を算出した。プロゲステロンの平均値の推移を図 2.7.2-14 に、被験者の測定時期ごとの頻度集計を表 2.7.2-13 に示した。また、E_2、LH 及び FSH の平均値の推移をそれぞれ図 2.7.2-15、図 2.7.2-16 及び図 2.7.2-17 に示した。

プロゲステロンの平均値 ± 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 2.71 ± 4.55 ng/mL 及び 6.15 ± 6.84 ng/mL であった。反復投与期 Day 1（月経周期 1-5 日目）では 0.17 ± 0.09 ng/mL、その後は Day 24 で 0.60 ± 0.12 ng/mL、Day 31 で 0.22 ± 0.11 ng/mL と反復投与期中は低値で推移した。プロゲステロン値が 5.03 ng/mL を超えた被験者は、スクリーニング時及び単回投与期 Day 4 では、それぞれ 2 例及び 5 例であった。反復投与期 Day 1 から Day 31 にかけて 5.03 ng/mL を超えた被験者はいなかった。

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。

LH 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 4.797 ± 4.528 mIU/mL 及び 7.021 ± 4.467 mIU/mL であった。反復投与期 Day 1、Day 24 及び Day 31 では、それぞれ 4.120 ± 2.080 mIU/mL、4.318 ± 2.053 mIU/mL 及び 5.950 ± 2.616 mIU/mL であった。

FSH 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 4.478 ± 2.187 mIU/mL 及び 3.529 ± 2.085 mIU/mL であった。反復投与期 Day 1、Day 24 及び Day 31 では、それぞれ 5.396 ± 1.521 mIU/mL、5.445 ± 2.058 mIU/mL 及び 5.461 ± 1.542 mIU/mL であった。

以上より、プロゲステロンの濃度の平均値は、反復投与中は低値で推移し 5.03 ng/mL を超えた被験者はいなかった。また、E_2、LH 及び FSH において特記すべき変動は認められなかった。

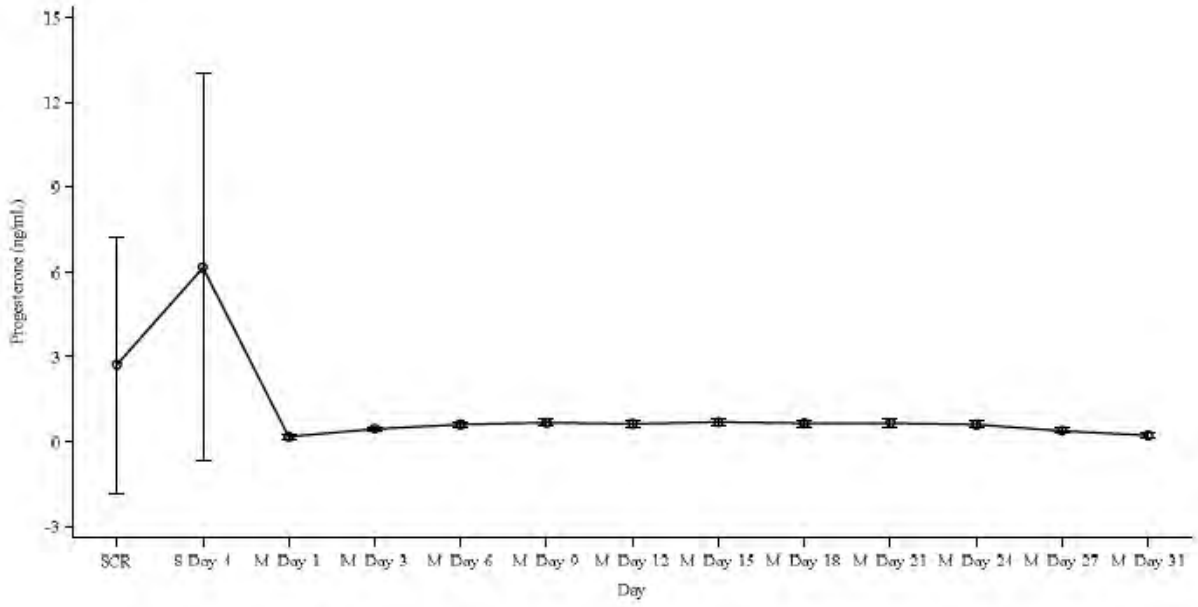


図 2.7.2-14. プロゲステロン値の推移（平均値 ± SD）（単回投与～反復投与）

Source: CSR LF111/1-A [5.3.4.1-1], 図 11.4-6

表 2.7.2-13. プロゲステロン値が 5.03 ng/mL を超えた被験者の頻度集計

項目	Day																									
	スクリーニング		単回投与		反復投与																					
	-28～-2		4		1		3		6		9		12		15		18		21		24		27		31	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
プロゲステロン 5.03 ng/mL 超	2	16.7	5	41.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
5.03 ng/mL 以下	10	83.3	7	58.3	12	100.0	12	100.0	12	100.0	12	100.0	12	100.0	12	100.0	12	100.0	12	100.0	12	100.0	12	100.0	12	100.0
合計	12		12		12		12		12		12		12		12		12		12		12		12		12	

Source: CSR LF111/1-A [5.3.4.1-1], 表 11.4-3

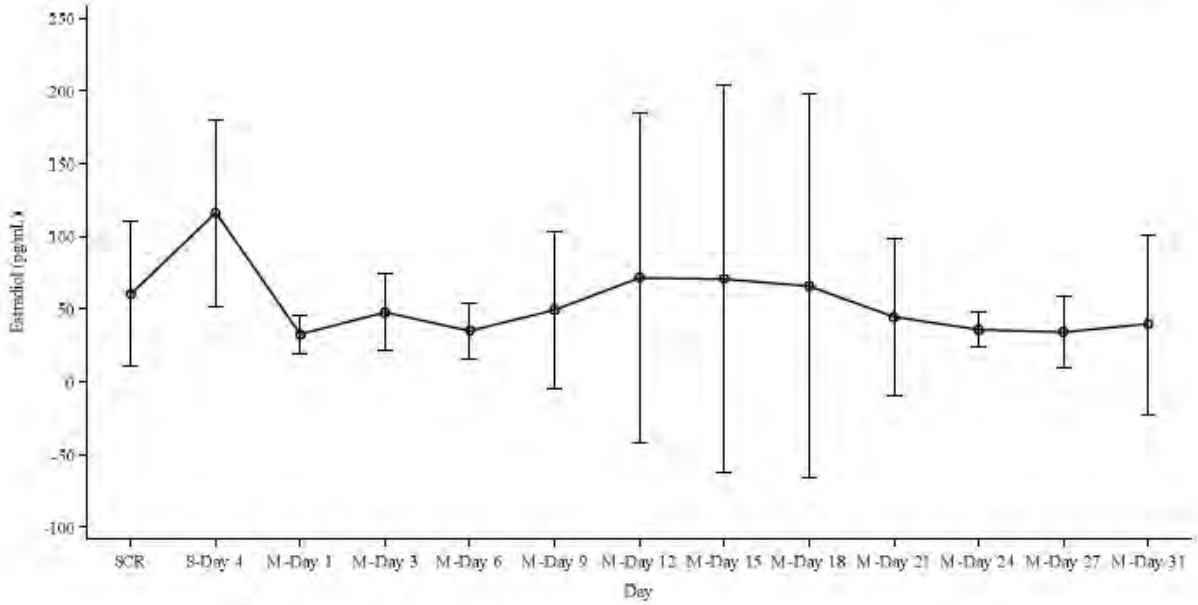


図 2.7.2-15. E_2 値の推移（平均値 ± SD）（単回投与～反復投与）

Source: CSR LF111/1-A [5.3.4.1-1], 図 11.4-7

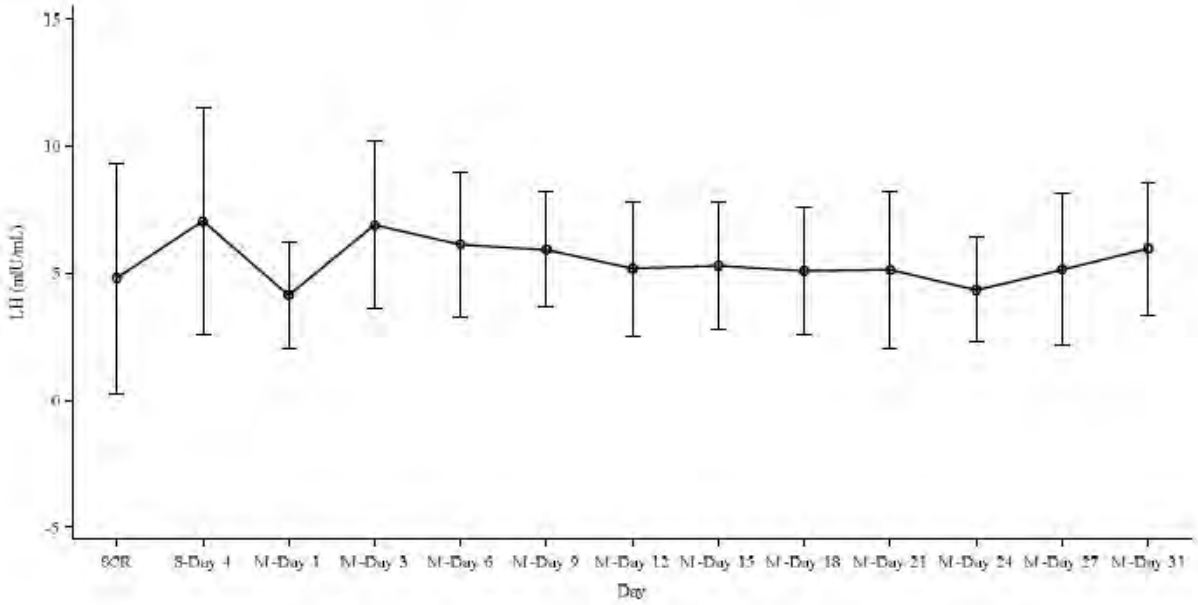


図 2.7.2-16. LH 値の推移（平均値 ± SD）（単回投与～反復投与）

Source: CSR LF111/1-A [5.3.4.1-1], 図 11.4-8

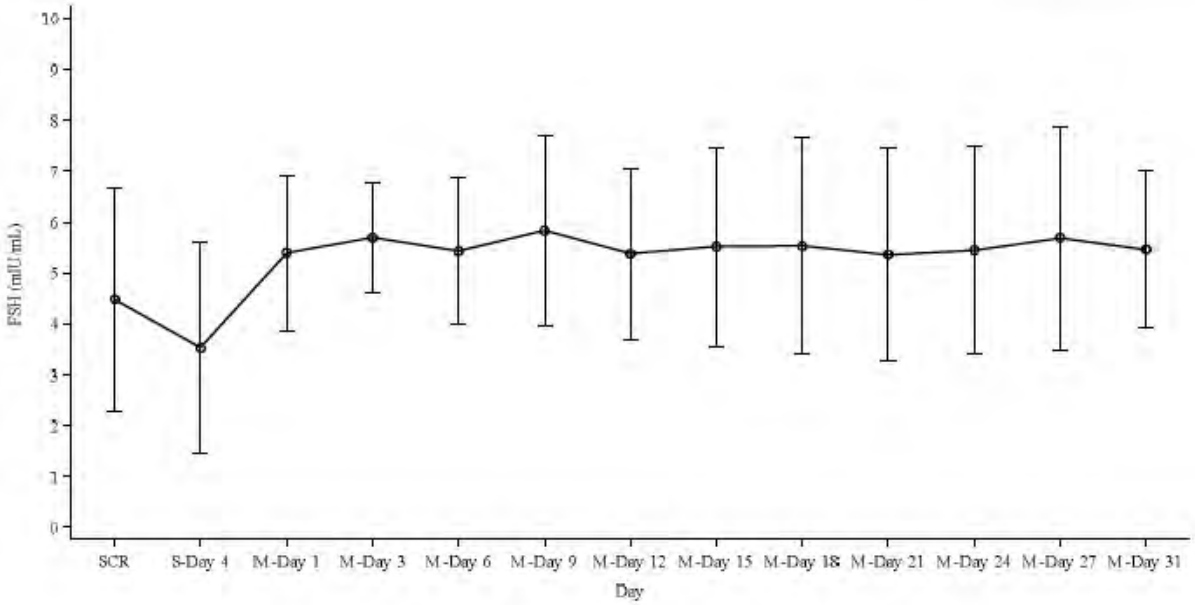


図 2.7.2-17. FSH 値の推移（平均値 ± SD）（単回投与～反復投与）

Source: CSR LF111/1-A [5.3.4.1-1], 図 11.4-9

2.7.2.2.4.2　排卵抑制効果・DSG との比較（CF111/202 試験：参考資料）

参照項目：5.3.4.1-2

CF111/202 試験は、閉経前の健康な女性を対象とした単施設、ランダム化、非盲検、実薬対照、並行群間、第 II 相試験であり、LF111 の排卵抑制効果を市販のプロゲステロン単独錠剤 Cerazette®に含まれる DSG 0.075 mg と比較して評価した。

登録された 96 例のうち、64 例をランダム化割付けし、2 周期にわたって LF111 を 1 日 1 回 24 日間投与後、プラセボを 4 日間投与又は DSG 0.075 mg 錠を 1 日 1 回 56 日間投与した。

主要評価としての卵巣活性は、卵胞の発育、E_2 及びプロゲステロンの血清中濃度に基づき算出される Hoogland Score[10]を用いて評価した。また、いずれかの投与周期で超音波検査にて排卵が疑われた場合に、Landgren Score[11]を用いて評価した。Hoogland Score が「3」以下は不活性卵胞に相当し、排卵の可能性がないことを意味する。Hoogland Score が「6」は、排卵の発生を示す。Hoogland Score が「5」は、黄体化未破裂卵胞（LUF）が見られ、プロゲステロン及び E_2 値は排卵を示すが卵胞破裂はない。ただし、受精可能な卵母細胞が LUF から送達するかどうかは確実ではないため、Hoogland Score が「5」も「排卵」とした。

副次評価として、卵胞径が 13 mm を超えた場合、子宮頸部の状態を Insler Score により評価した。また、子宮内膜厚及び下垂体ホルモン（LH 及び FSH）、出血への影響を評価した。

1 周期目及び 2 周期目の Hoogland Score［治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）］を表 2.7.2-14 に示した。

1 周期目及び 2 周期目の Hoogland Score に関して、両群間に顕著な差は認められなかった。いずれの群においても 1 周期目では排卵が認められず、2 周期目では両群で排卵が 1 回のみであっ

たことから、両群で排卵が認められなかった被験者の割合は、1 周期目では 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 63.0%、対照薬群で 41.4%、2 周期目では LF111 群で 48.1%、対照薬群で 34.5%であった。

1 周期目では、経腟超音波検査により排卵が疑われる症例は確認されなかったため、Landgren Score による評価は実施しなかった。2 周期目では、経腟超音波検査により LF111 群の 5 例に 6 件、対照薬群の 9 例に 9 件の排卵の可能性が観察された。このうち、Landgren Score の評価を実施しなかった対照薬群の 1 例を除き、その他の被験者の Landgren Score は陰性であり、排卵は確認されなかった。

表 2.7.2-14. 1 周期目及び 2 周期目の Hoogland Score（PPS）

1 周期目			
Hoogland Score	**統計量**	**LF111 群 (N = 27)**	**対照薬群 (N = 29)**
1（不活性）	n (%)	6 (22.2%)	3 (10.3%)
2（潜在活性）	n (%)	11 (40.7%)	9 (31.0%)
3（不活性 FLS）	n (%)	0	0
4（活性化 FLS）	n (%)	10 (37.0%)	17 (58.6%)
5（LUF）	n (%)	0	0
6（排卵）	n (%)	0	0
2 周期目			
Hoogland Score	**統計量**	**LF111 群 (N = 27)**	**対照薬群 (N = 29)**
1（不活性）	n (%)	5 (18.5%)	1 (3.4%)
2（潜在活性）	n (%)	8 (29.6%)	9 (31.0%)
3（不活性 FLS）	n (%)	0	0
4（活性化 FLS）	n (%)	13 (48.1%)	18 (62.1%)
5（LUF）	n (%)	0	0
6（排卵）	n (%)	1 (3.7%)	1 (3.4%)

FLS：卵胞様構造、LUF：黄体化未破裂卵胞、N：Hoogland Scores を評価した被験者数、n：利用可能なデータを有する被験者数、%：Hoogland Scores を評価した被験者数に基づく割合

Source: CSR CF111/202 [5.3.4.1-2], Tables 27 and 29

卵胞径が 13 mm 以上の被験者を対象とし、子宮頸部の状態を Insler Score で評価した。結果を表 2.7.2-15 に示した。

各投与周期において、卵胞径が 13 mm 以上の被験者の割合は、LF111 群（1 周期目：37.0%、2 周期目：51.9%）が対照薬群（1 周期目：58.6%、2 周期目：65.5%）よりも低かった。1 周期目では、LF111 群の最大 total Insler Score の平均値（SD）は 4.1（2.9）であり、対照薬群の 6.8（3.3）よりも低く、LF111 群で精子上行の状態が悪化した。これより、LF111 群の最大 total Insler Score

の平均値は「軽度」（4～6 点）の下限であったが、対照薬群は「軽度」（4～6 点）と「中等度」（7～9 点）の間のスコアであった。2 周期目では、LF111 群の最大 total Insler Score の平均値（SD）は 6.8（3.1）に上昇し、対照薬群の 7.2（3.0）と同程度であった。

表 2.7.2-15. 投与周期ごとの最大 Insler Score（PPS）

	統計値	LF111 群 (N = 27)		対照薬群 (N = 29)	
		1 周期目	2 周期目	1 周期目	2 周期目
卵胞径が 13 mm 以上の被験者数	n (%)	10 (37.0%)	14 (51.9%)	17 (58.6%)	19 (65.5%)
Total score					
陰性（0～3 点）	n (%)	5 (18.5%)	2 (7.4%)	2 (6.9%)	2 (6.9%)
軽度（4～6 点）	n (%)	1 (3.7%)	3 (11.1%)	5 (17.2%)	3 (10.3%)
中等度（7～9 点）	n (%)	4 (14.8%)	7 (25.9%)	6 (20.7%)	11 (37.9%)
高度（10～12 点）	n (%)	0	2 (7.4%)	4 (13.8%)	3 (10.3%)
未実施	n (%)	17 (63.0%)	13 (48.1%)	12 (41.4%)	10 (34.5%)

N：特定の投与群における被験者数、n：利用可能なデータを有する被験者数

Source: CSR CF111/202 [5.3.4.1-2], Table 41

卵胞径、血清中プロゲステロン濃度、血清中 E_2 濃度、子宮内膜厚、LH 濃度及び FSH 濃度を表 2.7.2-16 に示した。

LF111 群では、対照薬群と比較して最大卵胞径の減少及び E_2 値の減少が認められた。子宮内膜厚、LH 濃度及び FSH 濃度に関して、投与群間で大きな差は認められず、両群において LH のピークも FSH の抑制も認められなかった。

治験薬投与後周期の Day 27 までの排卵の回復は、LF111 群の 25/27 例（92.6%）に対して対照薬群では 27/29 例（93.1%）で、排卵日の平均値（SD）は LF111 群で 13.6（3.8）日、対照薬群で 18.2（5.5）日であった。

表 2.7.2-16. 卵胞径、血清中プロゲステロン濃度、血清中 E_2 濃度、子宮内膜厚、LH 濃度及び FSH 濃度

	LF111 群 (N = 27)		対照薬群 (N = 29)	
最大卵胞径（mm）：平均値 ± SD [最小値;最大値]				
1 周期目	13.19 ± 4.32 [8.1;23.6]		17.72 ± 7.67 [8.7;34.9]	
2 周期目	14.92 ± 5.37 [8.6;27.8]		19.17 ± 7.57 [9.6;34.8]	
1 周期当たりの最高血清中プロゲステロン濃度（nmol/L）：平均値 ± SD [最小値;最大値]				
1 周期目	3.55 ± 0.84 [2.1;5.6]		4.91 ± 10.47 [1.1;58.6]	
2 周期目	3.79 ± 1.74 [2.1;10.9]		3.09 ± 2.98 [0.8;16.8]	
1 周期当たりの血清中 E_2 濃度の平均値（pmol/L）：平均値 ± SD [最小値;最大値] **E_2 濃度の平均値が 184 pmol/L 未満の被験者の割合：n (%)**				
1 周期目	184.34 ± 92.53 [97.6:495.2] 19 (70.4%)		374.95 ± 284.03 [84.0;996.0] 10 (34.5%)	
2 周期目	184.97 ± 85.57 [72.9; 401.6] 16 (59.3%)		255.68 ± 146.58 [93.2;592.8] 9 (31.0%)	
1 周期当たりの最高血清中 E_2 濃度（pmol/L）：平均値 ± SD [最小値;最大値]				
1 周期目	309.63 ± 177.75 [139.0;796.0]		770.00 ± 643.06 [151.0;1836.0]	
2 周期目	370.07 ± 209.93 [145.0;986.0]		535.07 ± 423.65 [134.0;1836.0]	
最大子宮内膜厚（mm）：平均値 ± SD [最小値;最大値]				
1 周期目	7.50 ± 2.72 [4.7;16.7]		7.75 ± 1.66 [5.6;11.9]	
2 周期目	7.42 ± 2.05 [4.7.13.7]		7.28 ± 1.57 [4.0;10.0]	
最高血清中 LH 濃度（U/L）：平均値 ± SD				
LH 濃度の平均値の最大値	7.38 ± 3.50	2 周期目 Day 3	7.50 ± 4.39	2 周期目 Day 27
最大値	17.9	2 周期目 Day 9	19.2	2 周期目 Day 21
FSH 濃度（U/L）：平均値 ± SD				
最小値	5.46 ± 2.03	2 周期目 Day 6	4.80 ± 2.50	1 周期目 Day 21
最大値	6.48 ± 2.34	2 周期目 Day 15	6.34 ± 1.39	1 周期目 Day 6

Source: CSR CF111/202 [5.3.4.1-2], Tables 33, 35, 37, 39, 44, 45 and 47

予定された及び予定外の出血又は点状出血日のあった、並びにいずれも認められなかった被験者数を表 2.7.2-17 に示した。なお、対照群はホルモンフリー期間がないため、予定された出血は記録されなかった。

予定外の出血が認められた被験者の割合は、LF111 群で 74.1%（20/27 例）であったのに対し、対照薬群で 96.6%（28/29 例）であった。

表 2.7.2-17. 予定された及び予定外の出血又は点状出血日のあった、並びにいずれも認められなかった被験者数（PPS）

出血／点状出血	LF111 群		対照薬群	
	N	n (%)	N	n (%)
予定された	27	27 (100.0%)	29	29 (100.0%)
予定された[a]	27	20 (74.1%)	29	0
予定外	27	20 (74.1%)	29	28 (96.6%)
予定外[a]	27	18 (66.7%)	29	28 (96.6%)
なし（無月経）[a]	27	3 (11.1%)	29	1 (3.4%)

N：特定の投与群における被験者数、n：利用可能なデータを有する被験者数、%：特定の投与群における被験者数に基づく割合

[a] 1 周期目の最初の出血を除く

Source: CSR CF111/202 [5.3.4.1-2], Table 48

全体、予定された及び予定外の出血又は点状出血日数を表 2.7.2-18 に示した。

全周期の予定外の出血日数は、対照薬群の 17.2 日間に対し、LF111 群では 6.5 日間であった。

表 2.7.2-18. 全体、予定された及び予定外の出血又は点状出血日数（PPS）

	LF111 群 (N = 27)				対照薬群 (N = 29)			
	n	平均値 (SD)	中央値	最小値／最大値	n	平均値 (SD)	中央値	最小値／最大値
全体								
1 周期目	27	9.0 (4.0)	8.0	4/21	29	12.2 (6.0)	12.0	4/28
1 周期目 [a]	27	2.9 (3.4)	2.0	0/12	29	4.4 (4.8)	4.0	0/18
2 周期目	27	7.0 (6.7)	6.0	0/26	29	12.9 (9.1)	14.0	0/28
全周期	27	16.0 (9.0)	14.0	5/38	29	25.1 (12.9)	26.0	4/53
全周期 [a]	27	9.9 (8.6)	9.0	0/33	29	17.3 (11.9)	18.0	0/46
予定された								
1 周期目	27	6.6 (1.5)	7.0	4/10	29	5.9 (1.2)	6.0	3/7
1 周期目 [a]	27	1.2 (1.2)	1.0	0/3	28	0.0 (0.0)	0.0	0/0
2 周期目	27	2.2 (2.2)	2.0	0/8	29	0.0 (0.0)	0.0	0/0
全周期	27	8.9 (3.3)	8.0	5/17	29	5.9 (1.2)	6.0	3/7
全周期 [a]	27	3.4 (3.0)	3.0	0/10	29	0.0 (0.0)	0.0	0/0
予定外								
1 周期目	27	2.4 (3.6)	0.0	0/11	29	6.3 (5.6)	6.0	0/21
1 周期目 [a]	27	1.7 (3.2)	0.0	0/11	28	4.6 (4.8)	4.0	0/18
2 周期目	27	4.8 (6.2)	3.0	0/23	29	12.9 (9.1)	14.0	0/28
全周期	27	7.1 (8.1)	5.0	0/33	29	19.1 (12.5)	20.0	0/46
全周期 [a]	27	6.5 (8.0)	5.0	0/33	29	17.2 (12.0)	18.0	0/46

N：特定の投与群における被験者数、n：利用可能なデータを有する被験者数、SD：標準偏差

[a] 1 周期目の最初の出血を除く

Source: CSR CF111/202 [5.3.4.1-2], Table 49

以上より、2 周期にわたる LF111 4 mg の投与は、卵巣活性の抑制に有効であることが示された。排卵抑制効果を有すると考えられる DSG 0.075 mg と LF111 の間に卵巣活性の抑制について統計学的な有意差は認められなかった。卵胞径が 13 mm 以上の被験者を対象とした Insler Score 評価では、1 周期目に LF111 群で精子上行の状態が悪化したが、2 周期目では両群間に重大な差は認められなかった。また、LF111 4 mg は、DSG 0.075 mg よりも、予定外の出血の頻度が低く、より優れていた。

2.7.2.2.4.3　排卵抑制効果・異なる用法用量間の比較（CF111/203 試験：参考資料）

参照項目：5.3.4.1-3

CF111/203 試験は、閉経前の健康な女性を対象とした単施設、ランダム化、非盲検、並行群間、第 II 相試験であり、2 周期にわたって LF111 4.0 mg 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 日間経口投与した被験者を対象に、ホルモン活性及び卵巣活性に反映される排卵抑制効果を評価した。

登録された 93 例のうち、53 例を二つの投与法のいずれかにランダム化割付けし、有効性について 50 例［最大の解析対象集団（FAS）］を解析した。FAS の全ての被験者は、投与前周期の Day 19 までに排卵が認められた。

主要評価としての卵巣活性は、卵胞の発育、E_2 及びプロゲステロンの血清中濃度に基づき算出される Hoogland Score[10]を用いて評価した。

1 周期目及び 2 周期目の Hoogland Score（FAS）を表 2.7.2-19 に示した。

1 周期目の Hoogland Score が「3」以下（非活動性卵胞に相当）の被験者の割合は、LF111 2.8 mg 群で 32.0%（8/25 例）、LF111 4.0 mg 群で 40.0%（10/25 例）であり、2 周期目の Hoogland Score が「3」以下の被験者の割合は、LF111 2.8 mg 群で 28.0%（7/25 例）、LF111 4.0 mg 群で 44.0%（11/25 例）であったことから、LF111 群 4.0 mg 群との差は 2 周期目でより顕著であった。

表 2.7.2-19. 1 周期目及び 2 周期目の Hoogland Score（FAS）

1 周期目			
Hoogland Score	**統計量**	**LF111 2.8 mg 群 (N = 25)**	**LF111 4.0 mg 群 (N = 25)**
1（不活性）	n (%)	3 (12.0%)	4 (16.0%)
2（潜在活性）	n (%)	5 (20.0%)	6 (24.0%)
3（不活性 FLS）	n (%)	0	0
4（活性化 FLS）	n (%)	16 (64.0%)	14 (56.0%)
5（LUF）	n (%)	1 (4.0%)	0
6（排卵）	n (%)	0	1 (4.0%)
2 周期目			
Hoogland Score	**統計量**	**LF111 2.8 mg 群 (N = 25)**	**LF111 4.0 mg 群 (N = 25)**
1（不活性）	n (%)	3 (12.0%)	4 (16.0%)
2（潜在活性）	n (%)	4 (16.0%)	7 (28.0%)
3（不活性 FLS）	n (%)	0	0
4（活性化 FLS）	n (%)	18 (72.0%)	13 (52.0%)
5（LUF）	n (%)	0	0
6（排卵）	n (%)	0	1 (4.0%)

FLS：卵胞様構造、LUF：黄体化未破裂卵胞、N：Hoogland Scores を評価した被験者数、n：利用可能なデータを有する被験者数、%：Hoogland Scores を評価した被験者数に基づく割合

Source: CSR CF111/203 [5.3.4.1-3], Tables 27 and 30

卵胞径、血清中プロゲステロン濃度、血清中 E_2 濃度、子宮内膜厚、LH 濃度及び FSH 濃度を表 2.7.2-20 に示した。

連続 3 回の測定で卵胞径が 15 mm 以上であった被験者の割合は、LF111 4.0 mg 群では 1 周期目 28.0%、2 周期目 36.0%であったのに対し、LF111 2.8 mg 群では 1 周期目 52.0%、2 周期目 60.0%であった。プロゲステロン濃度は両群で同様であった。LF111 4.0 mg 群の血清中 E_2 濃度は LF111 2.8 mg 群よりも低かった。子宮内膜厚に関しては、両群間で重要な差は認められなかった。両群において、血清中 LH 濃度は 1 周期目及び 2 周期目を通して排卵期の閾値 14.0 U/L 未満であった。血清中 FSH 濃度は、両群間で重要な差は認められなかった。

子宮内膜厚及び FSH 濃度に関して両群間で顕著な差は認められなかった。血清中 E_2 濃度は LF111 4.0 mg 群で低く、両群の最高 LH 濃度の平均値は排卵前のピークと一致しなかった。

表 2.7.2-20. 卵胞径、血清中プロゲステロン濃度、血清中 E_2 濃度、子宮内膜厚、LH 濃度及び FSH 濃度

	LF111 2.8 mg 群 (N = 25)		LF111 4.0 mg 群 (N = 25)	
最大卵胞径（mm）：平均値 ± SD [最小値;最大値]				
1 周期	17.81 ± 6.19 [8.1;32.5]		14.89 ± 4.45 [7.9;23.5]	
2 周期	19.03 ± 6.57 [9.5;30.4]		16.66 ± 6.64 [8.6;30.9]	
1 周期当たりの最高血清中プロゲステロン濃度（nmol/L）：平均値 ± SD [最小値;最大値]				
1 周期	3.54 ± 1.06 [1.8;6.0]		3.89 ± 1.10 [1.1;5.5]	
2 周期	3.48 ± 1.11 [1.9;5.5]		3.74 ± 1.01 [1.4;6.2]	
1 周期当たりの血清中 E_2 濃度（pmol/L）：平均値 ± SD [最小値;最大値]				
1 周期	284.53 ± 261.66 [91.6;1371.9]		213.91 ± 152.84 [49.7;737.3]	
2 周期	276.08 ± 173.95 [105.9;661.0]		254.51 ± 177.73 [94.2;918.6]	
1 周期当たりの最高血清中 E_2 濃度（pmol/L）：平均値 ± SD [最小値;最大値]				
1 周期	622.5 ± 603.0 [125;2654]		369.2 ± 271.9 [88;1188]	
2 周期	592.8 ± 551.6 [154;2385]		486.4 ± 344.7 [166;1434]	
最大子宮内膜厚（mm）：平均値 ± SD [最小値;最大値]				
1 周期	6.50 ± 1.44 [4.5;9.6]		6.33 ± 1.23 [4.0;9.1]	
2 周期	6.57 ± 1.70 [4.3;11.2]		6.60 ± 1.38 [4.6;9.5]	
血清中最高 LH 濃度（U/L）：平均値 ± SD				
LH 濃度の平均値の最大値	7.67 ± 2.87	1 周期目 Day 6	6.30 ± 1.78	1 周期目 Day 3
最大値	24.5	2 周期目 Day 15	12.8	2 周期目 Day 27
FSH 濃度（U/L）：平均値 ± SD				
最小値	4.77 ± 2.65	1 周期目 Day 18	4.67 ± 1.75	2 周期目 Day 9
最大値	6.71 ± 2.43	1 周期目 Day 3	6.57 ± 1.89	1 周期目 Day 6

SD：標準偏差

Source: CSR CF111/203 [5.3.4.1-3], Tables 34, 37, 39, 40, 43, 44 and 45

予定された及び予定外の出血又は点状出血日のあった被験者数並びにいずれも認められなかった被験者数を表 2.7.2-21 に示した。

初回出血を除き、予定外の出血が認められた被験者の割合は、LF111 4.0 mg 群で 80.0%（20/25 例）、LF111 2.8 mg 群で 72.0%（18/25 例）であった。出血が認められなかった被験者の割合は、LF111 2.8 mg 群で 28.0%（7/25 例）であり、LF111 4.0 mg 群の 12.0%（3/25 例）と比較して高かった。

表 2.7.2-21. 予定された及び予定外の出血又は点状出血日のあった被験者数並びにいずれも認められなかった被験者数（FAS）

出血／点状出血	LF111 2.8 mg 群		LF111 4.0 mg 群	
	N	n (%)	N	n (%)
予定された	25	25 (100.0%)	25	25 (100.0%)
予定された[a]	25	0	25	17 (68.0%)
予定外	25	18 (72.0%)	25	22 (88.0%)
予定外[a]	25	18 (72.0%)	25	20 (80.0%)
なし（無月経）[a]	25	7 (28.0%)	25	3 (12.0%)

N：特定の投与群における被験者数、n：利用可能なデータを有する被験者数、%：特定の投与群における被験者数に基づく割合

[a] 1 周期目の最初の出血を除く

Source: CSR CF111/203 [5.3.4.1-3], Table 46

全体、予定された及び予定外の出血又は点状出血日数を表 2.7.2-22 に示した。

1 周期目及び 2 周期目に出血又は点状出血が認められた日数について、LF111 4.0 mg 群［平均値（SD）：20.0（8.8）日、中央値：21.0 日］は LF111 2.8 mg 群［平均値（SD）：17.7（12.4）日、中央値：15.0 日］よりも多く認められる傾向が見られた。予定された出血又は点状出血が認められた日数の平均値（SD）及び中央値は、LF111 4.0 mg 群で 3.4（3.4）日及び 3.0 日であった。

表 2.7.2-22. 全体、予定された及び予定外の出血又は点状出血日数（FAS）

	LF111 2.8 mg 群 (N = 25)			LF111 4.0 mg 群 (N = 25)		
	平均値（SD）	中央値	最小値／最大値	平均値（SD）	中央値	最小値／最大値
全体	n = 25			n = 25		
1 周期目	9.6 (5.8)	8.0	3/24	10.8 (4.1)	11.0	4/18
1 周期目 [a]	3.0 (3.4)	2.0	0/10	3.9 (3.7)	3.0	0/12
2 周期目	8.2 (9.0)	6.0	0/28	9.2 (6.7)	10.0	0/28
全周期	17.7 (12.4)	15.0	3/42	20.0 (8.8)	21.0	4/37
全周期 [a]	11.2 (11.2)	9.0	0/35	13.1 (8.5)	14.0	0/29
予定された	n = 25			n = 25		
1 周期目	5.2 (1.2)	5.0	3/7	7.0 (1.8)	7.0	4/10
1 周期目 [a]	0.0 (0.0)	0.0	0/0	1.2 (1.5)	1.0	0/5
2 周期目	0.0 (0.0)	0.0	0/0	2.2 (2.9)	2.0	0/12
全周期	5.2 (1.2)	5.0	3/7	9.2 (3.6)	8.0	4/20
全周期 [a]	0.0 (0.0)	0.0	0/0	3.4 (3.4)	3.0	0/13
予定外	n = 25			n = 25		
1 周期目	4.3 (4.9)	3.0	0/17	3.8 (3.7)	2.0	0/12
1 周期目 [a]	3.0 (3.4)	2.0	0/10	2.8 (3.8)	0.0	0/12
2 周期目	8.2 (9.0)	6.0	0/28	7.0 (5.2)	8.0	0/16
全周期	12.5 (11.8)	10.0	0/35	10.8 (7.4)	10.0	0/27
全周期 [a]	11.2 (11.2)	9.0	0/35	9.7 (7.6)	10.0	0/27

N：特定の投与群における被験者数、n：利用可能なデータを有する被験者数、SD：標準偏差

[a] 最初の出血を除く。ホルモンフリー期間がないため、DRSP 2.8 mg 群における予定された出血は記録されなかった

Source: CSR CF111/203 [5.3.4.1-3], Table 47

以上より、LF111 4.0 mg を 1 日 1 回 24 日間経口投与した後、プラセボ錠を 1 日 1 回 4 日間経口投与する LF111 4.0 mg 群は、LF111 2.8 mg を 1 日 1 回 28 日間経口投与する LF111 2.8 mg 群と比較して Hoogland Score が低かったが、統計学的な有意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 LH 濃度が低かった。全投与期間中、LF111 4.0 mg 群は LF111 2.8 mg 群と比較して出血が多く認められる傾向であった。

2.7.2.2.4.4　24 時間の服薬遅延後の排卵抑制効果（CF111/204 試験：参考資料）

参照項目：5.3.4.1-4

CF111/204 試験は、閉経前の健康な女性を対象とした単施設、ランダム化、非盲検、並行群間、第Ⅱ相試験であり、28 日周期の Day 3、6、11 及び 22 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 の排卵抑制維持を評価した。

排卵とは、持続又は破裂した卵胞径が 13 mm を超えていることを超音波検査により確認し、少なくとも連続 5 日間、プロゲステロン値が 16 nmol/L を超えていることと定義した。排卵率が 2.0%未満かつ 95%信頼区間の上限が 6.5%未満であることを、24 時間の服薬遅延が 4 回認められた場合の排卵抑制効果の維持を示す判定基準として設定した。この判定基準は、Cerazette®（実薬 28 錠）のデータに基づいて設定した。Cerazette®は、1 周期当たり 12 時間の服薬遅延が 3 回認められた場合でも一貫して排卵を抑制した[7]。プロゲステロン値が 16 nmol/L を超えた場合を排卵と定義した場合、Cerazette®の排卵率（95%信頼区間）はそれぞれ 1.25%（0.03～6.8）[8]又は 1.0%（0.02～5.29）[7]であり、混合型経口避妊薬の排卵率（95%信頼区間）は 4.6%（2.8～6.9）[8]であった。

被験者を以下のように無作為に A 群又は B 群に割付け（前周期の排卵日を考慮しランダム化）、投与した。

- A 群：
  1 周期目：LF111 を 1 日 1 回、24 日間経口投与した後、プラセボ錠を 4 日間経口投与（通常服薬）
  2 周期目：1 周期目と同様の投与方法。ただし、Day 3、6、11 及び 22 に予定された 24 時間の服薬遅延を実施（服薬遅延）
- B 群：
  1 周期目：服薬遅延
  2 周期目：通常服薬

130 例の閉経前の健康な女性をランダム化割付けし、各群 65 例を対象とした。A 群では 3 例が治験薬を服薬しなかった。

各周期及び全周期の排卵率を表 2.7.2-23 に示した。

FAS における全体の排卵率（95%信頼区間）は 0.8%（0.000～4.387%）であり、判定基準を満たした。A 群の 1 例では、2 周期目に排卵が 1 回確認され、2 周期目の Day 2 の卵胞径は 21.0 mm で、プロゲステロン値は Day 7～11 までに 16 nmol/L を超えていた（2 周期目の Day 7 で 18.13 nmol/L、Day 9 で 16.85 nmol/L、Day 11 で 21.94 nmol/L）。当該被験者は治験薬の服薬を遵守し、飲み忘れや予定された服薬時間から 30 分を超える逸脱はなかった。

表 2.7.2-23. 排卵率（FAS）

		A群 (N = 62) n (%)	B群 (N = 65) n (%)	全体 (N = 127) n (%)
1 周期目	排卵率 n (%) [95%信頼区間]	0 (0.0) [0.000;5.950]	0 (0.0) [0.000;5.675]	0 (0.0) [0.000;2.905]
2 周期目	排卵率 n (%) [95%信頼区間]	1 (1.6) [0.041;8.987]	0 (0.0) [0.000;5.675]	1 (0.8) [0.000;4.387]
全周期	排卵率 n (%) [95%信頼区間]	1 (1.6) [0.041;8.987]	0 (0.0) [0.000;5.675]	1 (0.8) [0.000;4.387]

N：特定の投与群における被験者数、n：利用可能なデータを有する被験者数、%：特定の投与群における被験者数に基づく割合

Source: CSR C111/204 [5.3.4.1-4], Table 18

以上より、CF111/204 試験で LF111 は、28 日周期の Day 3、6、11 及び 22 に予定された計 4 回の 24 時間の服薬遅延が起きた場合でも、排卵抑制に有効であることが示された。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混合型経口避妊薬の排卵率と同程度であった。

2.7.2.2.4.5　子宮内膜に対する影響（CF111/205 試験：参考資料）

参照項目：5.3.4.1-5

CF111/205 試験は、閉経前の健康な女性を対象にした単施設、非盲検、反復投与、第 III 相試験である。

主目的は、LF111 を 13 周期にわたって反復投与したときの子宮内膜の安全性を評価することであった。また、副目的は、子宮内膜厚及び腟出血パターンを評価することであった。

閉経前の白人女性被験者 21 例（安全性の解析対象集団）に治験薬を投与した。年齢の平均値は、29.0（19.0～36.0）歳であった。中止例は 4 例であり、そのうち 2 例は同意撤回、各 1 例は有害事象及び追跡不能によるものであった。

子宮内膜生検は、Visit 1（スクリーニング 8～1 週前）及び Visit 7（52 週目終了時）に Pipelle® 子宮内膜吸引キュレットを用いて採取し、地域の独立した病理医が評価した。子宮内膜生検の結果は、不十分（検体の不足）、萎縮性、増殖性、分泌性、過形成及び非分泌性の六つのカテゴリーに分類した [12]。

子宮内膜生検の結果を表 2.7.2-24 に示した。Visit 1 から Visit 7 で子宮内膜が増殖性を維持が 9 例、分泌性を維持が 1 例、Visit 1 で増殖性と評価され、Visit 7 で不十分（検体の不足）と評価された 3 例、増殖性から分泌性に変化した 2 例、分泌性から不十分（検体の不足）に変化した 1 例、分泌性から増殖性に変化した 3 例であった。

表 2.7.2-24. 子宮内膜生検の結果－標本評価：初回から最終回までの生検結果の変化（安全性の解析対象集団）

標本評価 – 変化	N	%
増殖性 -> 不十分	3	15.8
増殖性 -> 増殖性	9	47.4
増殖性 -> 分泌性	2	10.5
分泌性 -> 不十分	1	5.3
分泌性 -> 増殖性	3	15.8
分泌性 -> 分泌性	1	5.3

Source: CSR CF111/205 [5.3.4.1-5], Table TT 30

来院時の子宮内膜厚の測定値を表 2.7.2-25 に示した。安全性の解析対象集団の子宮内膜厚の平均値は、Visit 1 の 8.3 mm から Visit 7 で 6.0 mm に減少した。予定された出血又は点状出血が認められた日数の平均値は、試験期間を通して減少し、日数の平均値は 1 周期目の 7.2 日から 13 周期目の 1.8 日に減少した。

表 2.7.2-25. 来院時の子宮内膜厚の測定値及び LF111 投与前後の子宮内膜厚の差（安全性の解析対象集団）

子宮内膜厚（mm）	N	平均値	SD	最小値	P25	中央値	P75	最大値
Visit 1（スクリーニング 8～1 週前）	21	8.3	2.79	3.8	6.5	7.8	9.8	14.4
Visit 7（52 週目終了時）	18	6.0	3.32	2.3	2.6	5.8	8.4	12.7
Visit 1 と Visit 7 の差	18	2.1	3.62	-5.0	-0.4	3.1	4.6	6.9

Source: CSR CF111/205 [5.3.4.1-5], Table TT 35

以上より、CF111/205 試験では、LF111 投与後に子宮内膜厚は 2.1 mm 減少し、子宮内膜生検では過形成は認められず、LF111 は子宮内膜に対して安全な薬剤であることが示された。

2.7.2.2.5　薬物相互作用を検討した試験

2.7.2.2.5.1　CYP2C19 又は CYP3A4 酵素の標準基質（オメプラゾール、ミダゾラム、シンバスタチン）の PK に及ぼす DRSP の影響（公知情報）

参照項目：引用文献[3)]

in vivo における DRSP の CYP 酵素に対する阻害効果を、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 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 濃度では、ミダゾラムの PK は影響を受けないことが示された。

以上より、DRSP は CYP3A4 酵素活性を阻害しないことが示された。

2.7.2.2.5.2　軽度高血圧症患者を対象とした ACE 阻害剤との薬物相互作用（公知情報）

参照項目：引用文献[13),14)]

軽度高血圧症の外国人閉経後女性（45～75 歳）を対象に、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤と DRSP 3 mg/E_2 1 mg 配合剤を併用したときに高カリウム血症が発現する可能性を検討するため、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較試験を実施した。本試験には高血圧症の閉経後女性 24 例が組み入れられ、全例が試験を完了した。被験者をプラセボ群あるいは DRSP/E_2 群にそれぞれ 12 例ずつ無作為に割り付け、マレイン酸エナラプリル（1 日 2 回 10 mg 経口投与）にプラセボあるいは DRSP 3 mg/E_2 1 mg 配合剤を 14 日間併用した。被験者は、プラセボあるいは DRSP/E_2 配合剤投与開始の少なくとも 7 日前からマレイン酸エナラプリルの服薬を開始し、14 日間の併用投与期間中服薬を継続した。マレイン酸エナラプリルによる高血圧治療中の被験者における血清カリウム濃度を、併用投与前及び 14 日間併用投与期間中に測定した。

血清カリウム濃度を、ベースライン（併用投与前）及び併用投与 14 日目の 24 時間にわたり多数点で測定した。平均血清カリウムの $AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{max} 値はプラセボ群と DRSP/E_2 群でほぼ一致し、臨床的あるいは統計学的な有意差は認められなかった（表 2.7.2-26）。

表 2.7.2-26. ベースライン補正した血清カリウム濃度の併用投与 14 日目における AUC 及び C_{max}

Serum Pottasium Parameter	Geometric Mean		D/P Ratio[a)]	p-Value
	Placebo (N = 12)	DRSP/E_2 (N = 12)		
C_{max} (mEq/L)	4.448	4.248	0.955	0.091
AUC_{0-24} (mEq·hr/L)	88.32	89.16	1.010	0.809

[a] D = DRSP/E_2; P = Placebo

Source: 引用文献 14)－Table より改変

DRSP/E_2 群で血清カリウム値が 5.2 mEq/L 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）。

血圧はレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系（RAAS）による制御も受けるため、24 時間血圧を測定することとした。プラセボ群では、ベースラインと併用投与 14 日目の平均収縮期/拡張期血圧は一致していた。DRSP/E_2 群では、併用投与 14 日目の平均収縮期/拡張期血圧（130/75 mmHg）は、ベースライン（139/80 mmHg）に比べて低下した。収縮期血圧及び拡張期血圧の低下は統計学的に有意であった（それぞれ、p = 0.014 及び p = 0.007）。

2.7.2.2.5.3　NSAID との薬物相互作用（公知情報）

参照項目：引用文献 15)

白人閉経後女性（49～69 歳）を対象に、非ステロイド系消炎鎮痛薬（NSAID）であるインドメタシンと DRSP 3 mg/E_2 1 mg 配合剤を併用したときに高カリウム血症が発現する可能性を検討するため、非盲検、無作為化、クロスオーバー試験を実施した。本試験では健康な閉経後女性 32 例を組み入れる予定であったが、1 例の被験者で投与 1 期の 1 日目の CLcr 値が低く試験を中止したため、新たに 1 例を追加した。このため、被験者 33 例が組み入れられ、32 例を解析対象とした。被験者を投与 A（1～5 日目にインドメタシン 50 mg を 1 日 3 回投与）先行群及び投与 B（1～17 日目に DRSP/E_2 配合剤を 1 日 1 回投与し、13～17 日目にインドメタシン 50 mg を 1 日 3 回併用）先行群にランダム化し、少なくとも 8 日間の休薬期間をおいて投与群をクロスオーバーし、血漿カリウム濃度を測定した。

血漿カリウム濃度の AUC_{0-24} 及び C_{max} に関して、投与 A（インドメタシン）に対する投与 B（DRSP/E_2 ＋インドメタシン）の比を算出した。最終投与日における AUC_{0-24} の平均値の比は 99.972%（90%信頼区間：98.574～101.390%）、C_{max} の平均値の比は 100.567%（90%信頼区間：98.184～103.009%）であり、血漿カリウム濃度の AUC_{0-24} 及び C_{max} は投与 A と投与 B でほぼ一致した。

血漿カリウム濃度に関して、絶対値の平均値及び投与前値との差の平均値は両群で同程度であった。算出された全ての平均値は両群とも基準範囲内であり、比較的一定の値を示し、その推移

は両群間で極めて類似していた。両群とも朝のインドメタシン投与約 8 時間後（16 時頃）に一時的な減少が見られた。図 2.7.2-18 に示したように、インドメタシン初回投与前から投与 6 時間後までの血漿カリウム濃度において、両群間にわずかな差が見られた。

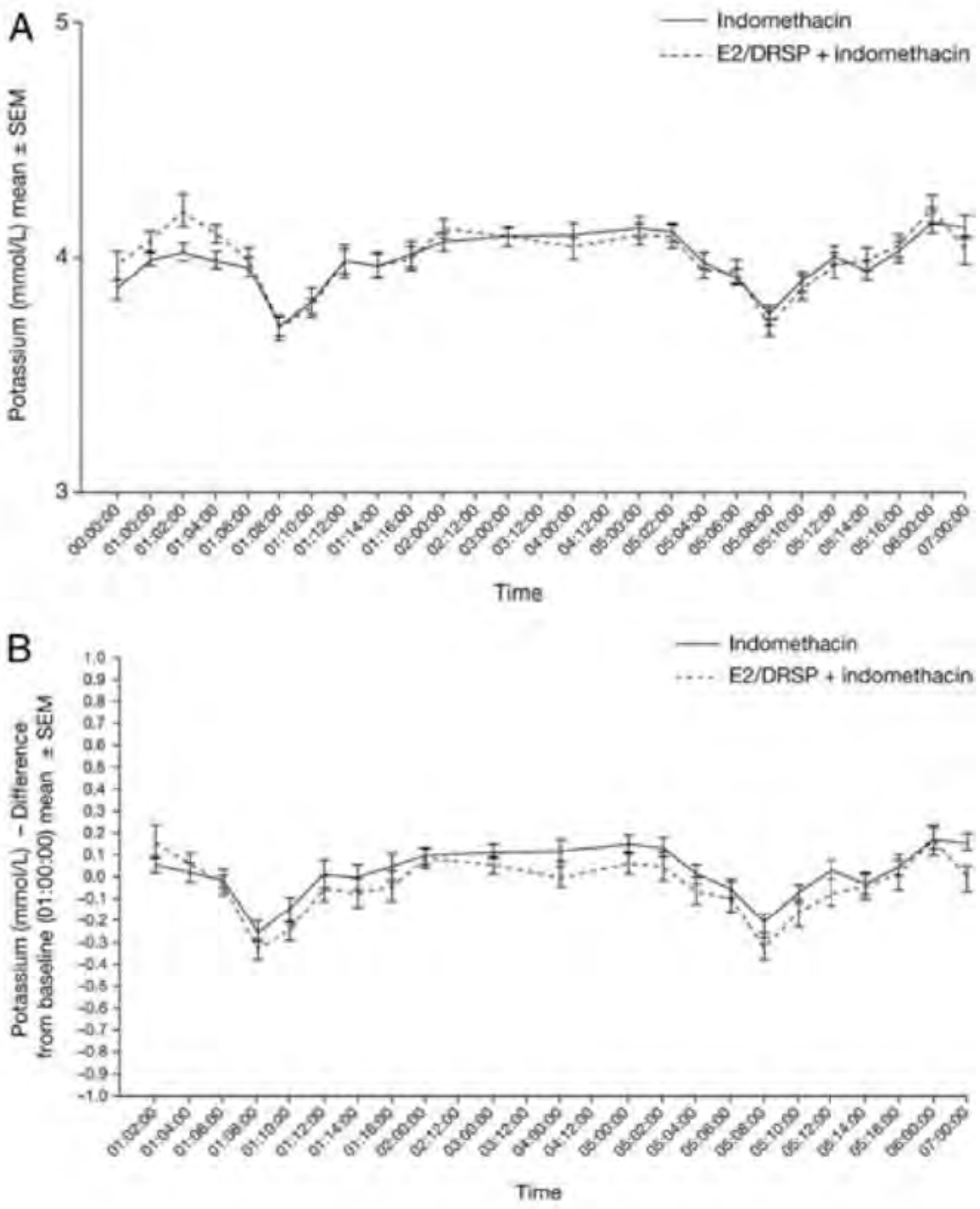


図 2.7.2-18. インドメタシン投与期間中の平均血漿カリウム濃度

Potassium levels over the course of treatment A (indomethacin alone) and treatment B (estradiol/drospirenone plus indomethacin). (A) Mean potassium levels remained in the normal range throughout the course of both treatment periods. To have a uniform numbering of the time axis, the planned times for estradiol/drospirenone + indomethacin were set to those for indomethacin—that is, the 5-day treatment period for estradiol/drospirenone + indomethacin is given as days 1 to 5 (01:00:00 to 05:00:00) instead of days 13 to 17. (B) Potassium levels remained fairly constant relative to baseline throughout both treatment periods. E_2, estradiol; DRSP, drospirenone.

Source: 引用文献 [15]—Figure 1

投与 B の投与 12～17 日目における血清中 DRSP のトラフ濃度は、13.4 ± 3.4 ng/mL から 14.6 ± 3.6 ng/mL の範囲内であり、インドメタシンの併用投与時には DRSP 濃度は定常状態に達していることが示された。

以上の結果より、インドメタシン 50 mg を 1 日 3 回投与時と、DRSP/E_2 投与時の定常状態においてインドメタシン 50 mg を 1 日 3 回併用投与時の血漿カリウム濃度を比較したとき、血漿カリウム濃度の $AUC_{0\text{-}24}$ 及び C_{max} は DRSP/E_2 併用投与の有無に関わらずほぼ一致し、インドメタシンと DRSP/E_2 の併用投与により血漿カリウム濃度は影響を受けないことが示された。

2.7.2.2.5.4　本態性高血圧症患者を対象とした利尿剤との薬物相互作用（公知情報）

参照項目：引用文献 [16), 17)]

本態性高血圧症の外国人閉経後女性（50～74 歳）を対象に、利尿剤であるヒドロクロロチアジド（HCTZ）と DRSP 3 mg/E_2 1 mg 配合剤を 4 週間併用したときの安全性、血圧及び HCTZ の PK を検討するため、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、2 期クロスオーバー試験を実施した。本試験には本態性高血圧症の閉経後女性 36 例が組み入れられ、全例が試験を完了した。被験者をプラセボ先行群あるいは DRSP/E_2 先行群にそれぞれ 18 例ずつ無作為に割り付け、HCTZ 25 mg とプラセボあるいは DRSP/E_2 配合剤を 4 週間併用して 24 時間連続血圧測定（ABPM）を行い、血清アルドステロン濃度、血漿レニン活性（PRA）、血漿中 HCTZ 濃度及び血清中 DRSP 濃度を測定した。HCTZ はプラセボあるいは DRSP/E_2 配合剤を併用する 3 週間前から試験終了まで、全試験期間を通して継続投与した。なお、各投与期の間には 3 週間の休薬期間を設けた。

投与 4 週目における ABPM の収縮期血圧/拡張期血圧のベースライン値からの差の平均値は、プラセボ群で−0.4 mmHg/−0.4 mmHg、DRSP/E_2 群で−7.6 mmHg/−4.9 mmHg であり、両群の差の平均値は−7.20 mmHg/−4.52 mmHg であった。両群間差（DRSP/E_2 群－プラセボ群）の両側 95%信頼区間は−10.97～−3.44 であり、95%信頼区間の上限−3.44 が非劣性の限界値である 2 mmHg 以下であったことから、DRSP/E_2 群のプラセボ群に対する非劣性が証明された。同様な傾向が日中及び夜間の ABPM 血圧及び 24 時間測定の最後の 2 時間（22～24 時）にも観察された。投与 4 週目における ABPM の平均 1 時間収縮期血圧/拡張期血圧は、DRSP/E_2 群ではベースライン値より常に低かったが、プラセボ群では変化しなかった。

ベースライン期に HCTZ 25 mg を反復投与後及び DRSP/E_2 を併用下あるいは非併用下において HCTZ 25 mg を 4 週間反復投与後の平均血漿中 HCTZ 濃度推移を図 2.7.2-19 に示した。また、HCTZ の PK パラメーターの統計解析結果を表 2.7.2-27 に示した。

HCTZ の PK は DRSP/E_2 の併用によって影響を受けなかった。HCTZ 投与 4 週目における PK パラメーターを 2 群間で比較した結果、90%信頼区間の解析により HCTZ 単独群と HCTZ＋DRSP/E_2 併用群で同様な AUC と C_{max} の値を示した。また、DRSP/E_2 の併用下あるいは非併用下のいずれにおいても、HCTZ の吸収速度及び吸収量は異ならず、DRSP/E_2 の併用は HCTZ の PK に影響を及ぼさないことが示された。

血清アルドステロン濃度及び PRA はプラセボ群に比べて DRSP/E_2 群で有意に上昇した（それぞれ $p = 0.0019$ 及び $p = 0.0482$）。DRSP は PRA を上昇させることから、本試験において観察された PRA の上昇は両薬物の薬理作用と矛盾するものではなかった。血清アルドステロン濃度の上昇は、DRSP の有する抗アルドステロン作用による間接的な効果と考えられる。プラセボ群に比較して RAAS が有意に上昇したことは、本試験において観察された HCTZ と DRSP/E_2 併用時の血圧降下効果と矛盾するものではなかった。

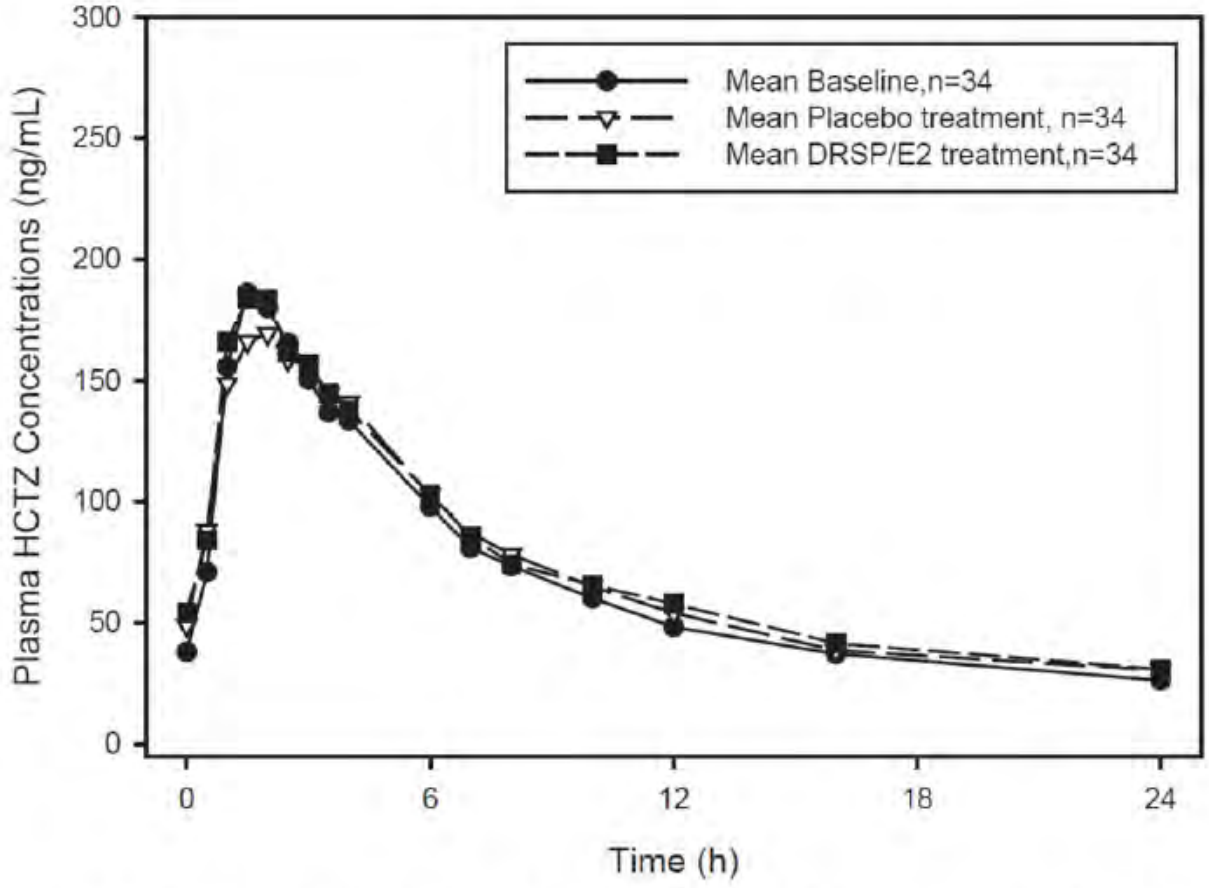


図 2.7.2-19. ベースライン期に HCTZ 25 mg を反復投与後及び DRSP/E_2 を併用下あるいは非併用下で HCTZ 25 mg を 4 週間反復投与後の平均血漿中 HCTZ 濃度推移

In addition to 1 volunteer who had a protocol violation, 1 other volunteer had a pharmacokinetic inconsistency and could not be included in the HCTZ pharmacokinetic analysis.

Source: 引用文献 [16]－Figure 2 より改変

表 2.7.2-27. HCTZ の PK パラメーターの統計解析結果

Pharmacokinetic Parameters	Statistics		
Baseline			
AUC_{0-24} (ng·hr/mL) (n = 34)	Arithmetic mean	1627	
	Geometric mean	1515	
C_{max} (ng/mL) (n = 34)	Arithmetic mean	209	
	Geometric mean	193	
Week 4			
		DRSP/E_2	**Placebo**
AUC_{0-24} (ng·hr/mL) (n = 34)	Arithmetic mean	1751	1705
	Geometric mean	1582	1571
	Ratio of geometric mean	101	
	90% Confidence Interval for the Ratio	90.7, 112	
C_{max} (ng/mL) (n = 34)	Arithmetic mean	207	197
	Geometric mean	193	187
	Ratio of geometric mean	103	
	90% Confidence Interval for the Ratio	92.8, 115	

In addition to 1 volunteer who had a protocol violation, 1 other volunteer had a pharmacokinetic inconsistency and could not be included in the HCTZ pharmacokinetic analysis.

Source: 引用文献[16]－Table I より改変

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1　PK

2.7.2.3.1.1　特徴

市販の DRSP と比較した LF111 のバイオアベイラビリティ

CF111/103A 試験では、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では、LF111 における DRSP の相対的バイオアベイラビリティ（AUC_{0-72}）は Yaz®の 122.96%であった。この結果は、LF111 が DRSP/EE 配合剤より 33%多い有効成分を含有していることを反映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。

LF111 の PK の特徴

国内で実施した LF111/1-A 試験において、単回投与時の LF111 4 mg の血漿中 LF111 濃度の平均値は投与後 4 時間に最高濃度に達し、そのときの濃度（平均値 ± SD）は 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 濃度の平均値は投与後 3 時間に最高濃度に達し、そのときの濃度（平均値 ± SD）は 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。

LF111/1-A 試験の結果は、海外の試験で得られた血漿中濃度推移及び PK 結果とほぼ同等であった。

^{14}C-DRSP の静脈内投与及び経口投与による PK を検討した試験において、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。血漿中放射能の主要成分は、未変化体、代謝物 M-11 及び M-14 であった。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。尿中には少なくとも 19 種類の代謝物が検出され、M-11 が主要代謝物であった。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。

LF111 の PK の民族差

日本人を対象とした PK を検討する LF111/1-A 試験を実施し、CF111/103A 試験の PK との類似性を検討した。

LF111/1-A 試験と CF111/103A 試験の試験内容を表 2.7.2-28 に示した。

表 2.7.2-28. LF111/1-A 試験と CF111/103A 試験の試験内容

項目	LF111/1-A	CF111/103A
被験者	健康成人女性	健康成人女性
人種	日本人	Caucasian
例数	12	24
単回及び反復投与の被験者	同一被験者	同一被験者
投与量	4 mg	4 mg
反復投与期間	24 日間	12 日間
ウォッシュアウト期間	7 日間以上	4 日間
食事条件	絶食	絶食
採血時点	治験薬投与前、投与後 30 分、1、2、3、4、5、6、8、12、24、48 及び 72 時間	治験薬投与前、投与後 30 分、1、2、3、4、5、6、8、12、24、48 及び 72 時間
検体調製	EDTA-2K 添加血漿	EDTA-2K 添加血漿
測定方法	LC-MS/MS 法	LC-MS/MS 法
検量線範囲	0.25～100 ng/mL（LLOQ：0.25 ng/mL）	0.25～100 ng/mL（LLOQ：0.25 ng/mL）

Source: [5.3.5.3-1] 表 1 より改変

両試験の大きな違いはウォッシュアウト期間及び反復投与期間である。

CF111/103A 試験のウォッシュアウト期間は一律 4 日間のため反復投与開始直前に全例で DRSP が低濃度で検出されているが、LF111/1-A 試験は 7 日間以上のウォッシュアウト期間を設定したため、反復投与開始直前の血漿中濃度は全例が定量下限（LLOQ）未満であった。しかし、CF111/103A 試験の反復投与では DRSP の 5 半減期（半減期が 30 時間弱）を大幅に超える 12 日間にわたり投与しているため、単回投与時の血漿中濃度は反復投与時の最終回投与時には十分に減衰しており、最終投与時の血漿中濃度推移及び PK パラメーターには影響しないと考えた。したがって、ウォッシュアウト期間の違いは両試験の反復投与時の比較に影響を与えることはないと判断した。

反復投与期間については、CF111/103A 試験及び LF111/1-A 試験でそれぞれ 12 日間及び 24 日間と異なっていた。DRSP の半減期と両試験の反復投与期間を考慮すると両試験とも最終投与時には定常状態となっていると考えられ、反復投与期間の違いは両試験の比較に影響を与えることはないと判断した。

以上の結果から、LF111/1-A 試験と CF111/103A 試験の試験内容は一部異なるものの PK を比較することに問題はないと考えた。

単回投与したときの LF111/1-A 試験と CF111/103A 試験の平均値の血漿中濃度推移の比較を図 2.7.2-20 に示した。

LF111/1-A 試験と CF111/103A 試験の平均値の血漿中濃度推移は 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試験で類似していた。

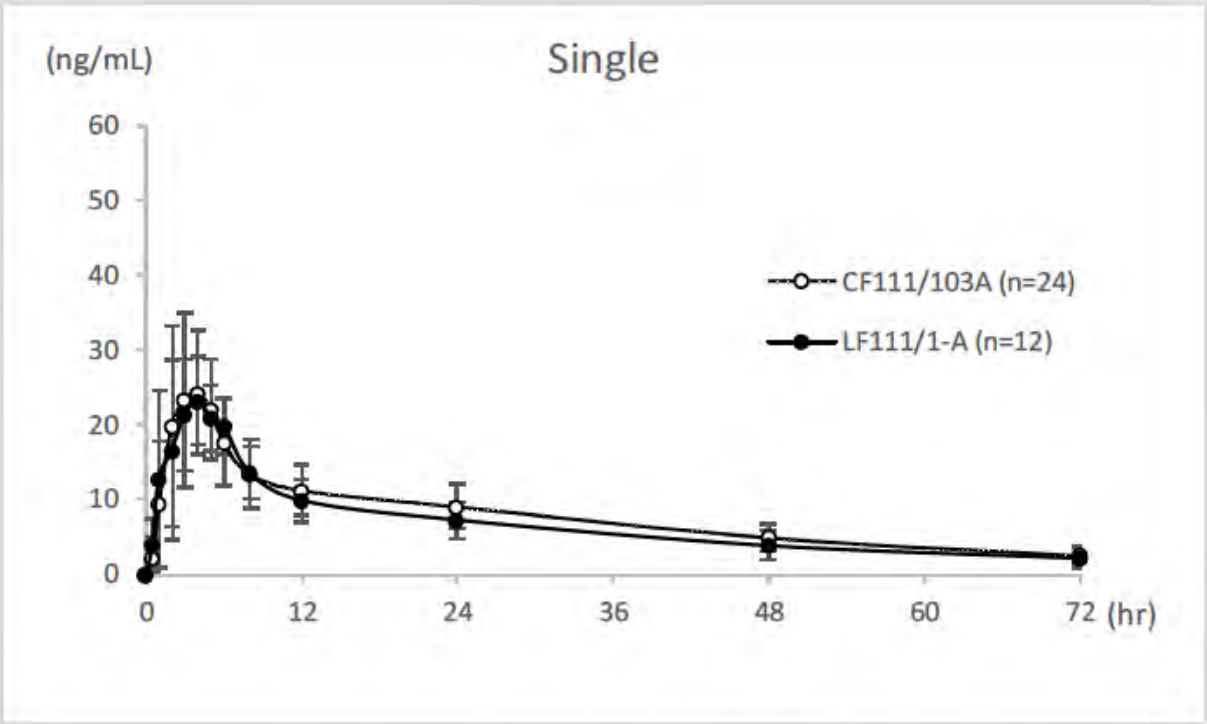


図 2.7.2-20. LF111/1-A 試験と CF111/103A 試験の平均値の血漿中濃度推移の比較（単回投与時）

Source: [5.3.5.3-1] 図 1

単回投与したときの LF111/1-A 試験と CF111/103A 試験の PK パラメーターの比較を表 2.7.2-29 に示した。

PK パラメーターの平均値 ± SD は LF111/1-A 試験及び CF111/103A 試験で、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_{0-24} が 285.68 ± 41.50、307.91 ± 90.13 ng·hr/mL 及び AUC_{0-72} 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 LF111/1-A 試験及び CF111/103A 試験で、それぞれ 27.22 ± 8.39 及び 27.932 ± 8.431 時間と類似していた。

表 2.7.2-29. LF111/1-A 試験と CF111/103A 試験の PK パラメーターの比較（単回投与時）

PK パラメーター	試験名	幾何平均値	算術平均値	SD	範囲	中央値	N
AUC_{0-72} (ng·hr/mL)	CF111/103A	543.51	564.33	164.82	348.72～1018.10	554.81	24
	LF111/1-A	477.75	491.23	129.94	322.6～839.5	481.49	12
AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	CF111/103A	296.10	307.91	90.13	187.26～513.41	311.42	24
	LF111/1-A	282.87	285.68	41.50	208.2～363.5	287.68	12
C_{max} (ng/mL)	CF111/103A	27.28	28.67	9.67	17.45～51.88	24.51	24
	LF111/1-A	27.9185	28.2128	4.4199	22.829～37.659	26.7505	12
T_{max} (hr)	CF111/103A	3.514	3.750	1.327	2.000～6.000	3.500	24
	LF111/1-A	-	3.8	2.0	1～8	4.0	12
$t_{1/2}$ (hr)	CF111/103A	26.844	27.932	8.431	16.248～48.364	25.744	24
	LF111/1-A	26.09	27.22	8.39	16.9～41.7	26.11	12

Source: [5.3.5.3-1] 表 2 より改変

反復投与したときの LF111/1-A 試験と CF111/103A 試験の平均値の血漿中濃度推移の比較を図 2.7.2-21 に示した。

LF111/1-A 試験と CF111/103A 試験の平均値の血漿中濃度推移はそれぞれ 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。LF111/1-A 試験において 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類似していた。

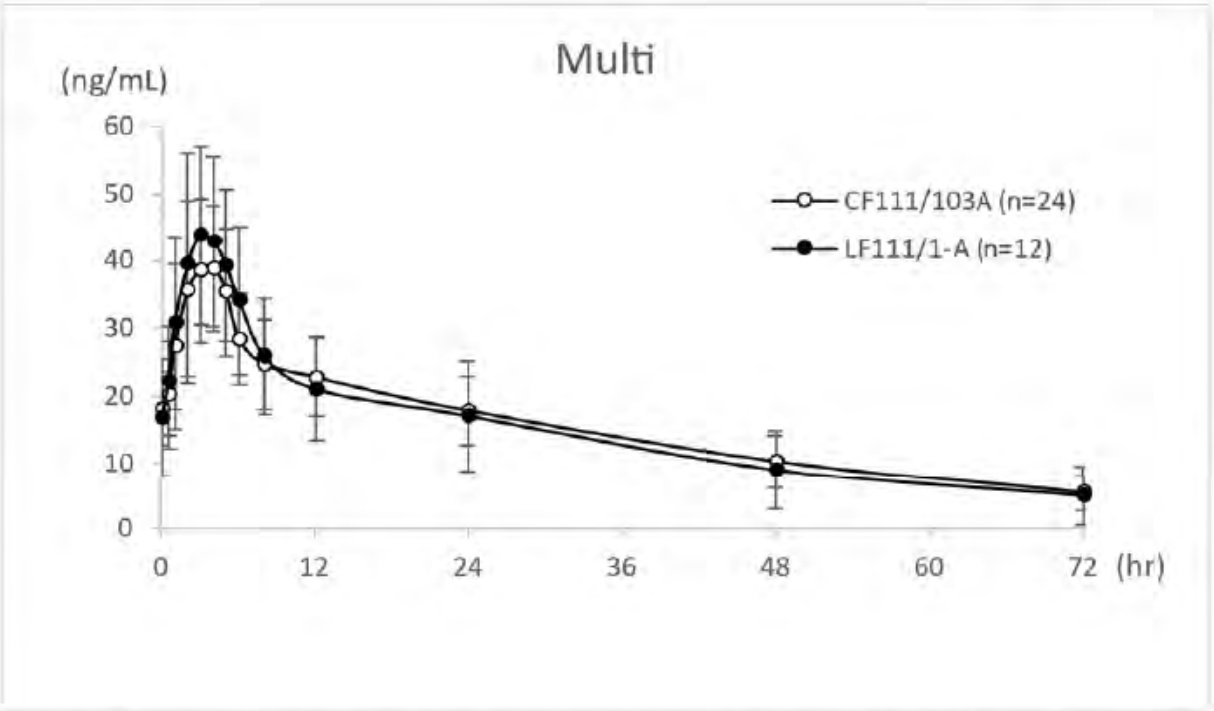


図 2.7.2-21. LF111/1-A 試験と CF111/103A 試験の平均値の血漿中濃度推移の比較（反復投与時）

Source: [5.3.5.3-1] 図 2

反復投与したときの LF111/1-A 試験と CF111/103A 試験の PK パラメーターの比較を表 2.7.2-30 に示した。

PK パラメーターの平均値 ± SD は LF111/1-A 試験及び CF111/103A 試験で、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、$AUC_{0-\tau}$ が 600.85 ± 205.12、586.20 ± 146.58 ng·hr/mL 及び AUC_{0-72} 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 LF111/1-A 試験及び CF111/103A 試験それぞれで 25.61 ± 8.51 及び 28.945 ± 6.833 時間と類似していた。

$Rac_{(AUC)}$は LF111/1-A 試験及び CF111/103A 試験それぞれで 2.06714 ± 0.44610 及び 1.9471 ± 0.2885 と類似していた。$Rac_{(Cmax)}$は LF111/1-A 試験及び CF111/103A 試験それぞれで 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、LF111/1-A 試験及び CF111/103A 試験それぞれで 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。

表 2.7.2-30. LF111/1-A 試験と CF111/103A 試験の PK パラメーターの比較（反復投与時）

PK パラメーター	試験名	幾何平均値	算術平均値	SD	範囲	中央値	N
$AUC_{0\text{-}72,ss}$ (ng·hr/mL)	CF111/103A	1066.84	1106.15	318.03	631.19～2066.09	1035.54	24
	LF111/1-A	996.71	1077.07	492.87	597.7～2386.3	946.54	12
$AUC_{0\text{-}\tau}$ (ng·hr/mL)	CF111/103A	570.17	586.20	146.58	400.51～1018.47	563.44	24
	LF111/1-A	573.65	600.85	205.12	359.1～1130.9	564.52	12
$C_{max,\ ss}$ (ng/mL)	CF111/103A	40.99	42.34	11.15	26.18～72.95	40.92	24
	LF111/1-A	48.3675	49.5253	11.7808	36.235～76.760	47.6025	12
T_{max} (hr)	CF111/103A	3.196	3.417	1.177	1.000～6.000	3.000	24
	LF111/1-A	–	2.8	1.1	1～5	3.0	12
$t_{1/2}$ (hr)	CF111/103A	28.117	28.945	6.833	14.448～41.568	28.049	24
	LF111/1-A	24.57	25.61	8.51	15.9～47.4	23.82	12
$C_{min,ss}$, Day 15 (ng/mL)	CF111/103A	17.05	17.70	5.22	11.02～32.53	16.29	24
	LF111/1-A (Day 15)	16.3413	17.8108	8.4336	9.168～39.886	16.0265	12
	LF111/1-A (Day 24)	15.0860	16.6729	8.6665	8.424～38.817	14.6505	12
$Rac_{(AUC)}$	CF111/103A	1.9256	1.9471	0.2885	1.3642～2.4060	1.9493	24
	LF111/1-A	2.02798	2.06714	0.44610	1.6154～3.1108	1.88756	12
$Rac_{(Cmax)}$	CF111/103A	1.5028	1.5295	0.2942	1.0107～2.0947	1.4484	24
	LF111/1-A	1.73245	1.80178	0.58770	1.3470～3.3624	1.60004	12

Source: [5.3.5.3-1] 表 3 より改変

以上より、DRSP の LF111/1-A 試験及び CF111/103A 試験の 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。

DRSP の乳汁への移行

海外で実施した CF111/107 試験では、授乳期にある女性 12 例において、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[4]、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。

2.7.2.3.1.2　特別な集団

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。

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。

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。

2.7.2.3.1.3　他剤との薬物相互作用

ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の結果、LF111 は CYP2C19 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 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。

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。

2.7.2.3.2　PD

2.7.2.3.2.1　排卵抑制効果

国内で実施した LF111/1-A 試験において、健康な日本人女性 12 例に LF111 4 mg 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。

海外で実施した CF111/202 試験において、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。

海外で実施した CF111/203 試験において、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 LH 濃度が低かった。

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。

2.7.2.3.2.2　子宮内膜増殖抑制効果

海外で実施した CF111/202 試験において、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。

海外で実施した CF111/205 試験において、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。

2.7.2.3.3　　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 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）。

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 NSAID であるインドメタシン 50 mg（1 日 3 回）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。

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。

2.7.2.4　　特別な試験

該当なし。

引用文献

1) Krattenmacher R. Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. Contraception. 2000 Jul;62(1):29-38.

2) Blode H, Kowal K, Roth K, Reif S. Pharmacokinetics of drospirenone and ethinylestradiol in Caucasian and Japanese women. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2012 Aug;17(4):284-97.

3) ヤーズ®配合錠 医薬品インタビューフォーム. 2022 年 5 月改訂（第 13 版）

4) 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) Slynd 4mg film-coated tablets. Summary of product characteristics. 15 Nov 2023.

6) Schürmann R, Blode H, Benda N, Cronin M, Küfner A. Effect of drospirenone on serum potassium and drospirenone pharmacokinetics in women with normal or impaired renal function. J Clin Pharmacol. 2006 Aug;46(8):867-75.

7) Korver T, Klipping C, Heger-Mahn D, Duijkers I, van Osta G, Dieben T. Maintenance of ovulation inhibition with the 75-microg desogestrel-only contraceptive pill (Cerazette) after scheduled 12-h delays in tablet intake. Contraception. 2005 Jan;71(1):8-13.

8) Milsom I, Korver T. Ovulation incidence with oral contraceptives: a literature review. J Fam Plann Reprod Health Care. 2008 Oct;34(4):237-46.

9) Obruca A, Korver T, Huber J, Killick SR, Landgren B, Struijs MJ. Ovarian function during and after treatment with the new progestagen Org 30659. Fertil Steril. 2001 Jul;76(1):108-15.

10) Hoogland HJ, Skouby SO. Ultrasound evaluation of ovarian activity under oral contraceptives. Contraception. 1993 Jun;47(6):583-90.

11) Landgren BM, Undén AL, Diczfalusy E. Hormonal profile of the cycle in 68 normally menstruating women. Acta Endocrinol (Copenh). 1980 May;94(1):89-98.

12) Lindgren R, Risberg B, Hammar M, Berg G, Pryse-Davies J. Endometrial effects of transdermal estradiol/norethisterone acetate. Maturitas. 1992 Aug;15(1):71-8.

13) Preston RA, Alonso A, Panzitta D, Zhang P, Karara AH. Additive effect of drospirenone/17-beta-estradiol in hypertensive postmenopausal women receiving enalapril. Am J Hypertens. 2002 Sep;15(9):816-22.

14) Karara AH, Zhang P, Blode H, Schürmann R, Preston R. Effect of dorospirenone/estradiol combination product on the serum potassium of mildly hypertensive postmenopausal women maintained on enalapril maleate. J Clin Pharmacol. 2001 Sep;41(9):1014-33.

15) Schütt B, Kunz M, Blode H. Coadministration of estradiol/drospirenone and indomethacin does not cause hyperkalemia in healthy postmenopausal women: a randomized open-label crossover study. J Clin Pharmacol. 2007 Jun;47(6):774-81.

16) Karara AH, Hanes V, Alonso A, Ni P, Poola N, Silang R, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of drospirenone-estradiol combination hormone therapy product coadministered with hydrochlorothiazide in hypertensive postmenopausal women. J Clin Pharmacol. 2007 Oct;47(10):1292-302.

17) Preston RA, Norris PM, Alonso AB, Ni P, Hanes V, Karara AH. Randomized, placebo-controlled trial of the effects of drospirenone-estradiol on blood pressure and potassium balance in hypertensive postmenopausal women receiving hydrochlorothiazide. Menopause. 2007 May-Jun;14(3):408-14.

2.7.2.5 付録

該当なし。