スリンダ錠 28

医薬品製造販売承認申請書添付資料

2.7.3 臨床的有効性

あすか製薬株式会社

目次

略語一覧表 4
2.7.3 臨床的有効性 6
2.7.3.1 背景及び概観 6
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 12
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 27
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 44
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 52
2.7.3.6 付録 59

表

表 2.7.3-1. 有効性評価の参考資料とした海外試験の概要 8
表 2.7.3-2. 避妊効果を検証した試験の概要 13
表 2.7.3-3. 各周期で曝露された被験者数（FAS）_LF111/3-A 試験（13 周期投与終了時） 18
表 2.7.3-4. 全般 PI（FAS）_LF111/3-A 試験（13 周期投与終了時） 19
表 2.7.3-5. 各周期で曝露された被験者数（FAS）_LF111/3-A 試験（継続投与終了時） 20
表 2.7.3-6. 全般 PI（FAS）_LF111/3-A 試験（継続投与終了時） 20
表 2.7.3-7. 各周期で曝露された被験者数（FAS）_CF111/301 試験 23
表 2.7.3-8. 全般 PI（FAS）_CF111/301 試験 23
表 2.7.3-9. 各周期で曝露された被験者数（FAS）_CF111/302 試験 25
表 2.7.3-10. 全般 PI（FAS）_CF111/302 試験 25
表 2.7.3-11. 全般 PI（FAS）_CF111/303 試験 26
表 2.7.3-12. 解析対象集団の内訳_LF111/3-A 試験 31
表 2.7.3-13. 重要な治験実施計画書逸脱の内訳_LF111/3-A 試験 32
表 2.7.3-14. 人口統計学的及び他の基準値の特性_LF111/3-A 試験 33
表 2.7.3-15. 静脈血栓塞栓症のリスク因子_LF111/3-A 試験 34
表 2.7.3-16. 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 35
表 2.7.3-17. 全般 PI_LF111/3-A 試験、CF111/301 試験、CF111/302 試験及び CF111/303 試験 37
表 2.7.3-18. 評価可能周期における PI_LF111/3-A 試験、CF111/301 試験、CF111/302 試験及び CF111/303 試験 39
表 2.7.3-19. 完全な周期における PI_LF111/3-A 試験、CF111/301 試験、CF111/302 試験及び CF111/303 試験 41
表 2.7.3-20. 累積妊娠率_LF111/3-A 試験、CF111/301 試験、CF111/302 試験及び CF111/303 試験 43
表 2.7.3-21. 35 歳以下　全般 PI_LF111/3-A 試験：13 周期投与終了時、CF111/301 試験、CF111/302 試験及び CF111/303 試験 44

表 2.7.3-22. 治験薬の服薬遵守状況（FAS）_LF111/3-A 試験（13 周期投与終了時）..... 51
表 2.7.3-23. 累積妊娠率_LF111/3-A 試験（13 周期投与終了時）..... 53
表 2.7.3-24. 累積妊娠率_LF111/3-A 試験（継続投与終了時）..... 53
表 2.7.3-25. 累積継続率_LF111/3-A 試験（13 周期投与終了時）..... 54
表 2.7.3-26. 累積継続率_LF111/3-A 試験（継続投与終了時）..... 54
表 2.7.3-27. 累積中止率_LF111/3-A 試験（13 周期投与終了時）..... 55
表 2.7.3-28. 累積中止率_LF111/3-A 試験（継続投与終了時）..... 55
表 2.7.3-29. 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）..... 56
表 2.7.3-30. 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）..... 56

図

図 2.7.3-1. 「周期」と「規定された周期」の取扱い事例..... 12
図 2.7.3-2. LF111/3-A 試験の試験デザイン..... 17
図 2.7.3-3. 被験者の内訳_LF111/3-A 試験..... 30
図 2.7.3-4. 日本人女性及び白人女性の血漿中 DRSP 濃度推移の比較_LF111/1-A 試験及び CF111/103A 試験..... 46
図 2.7.3-5. プロゲステロン値の推移_LF111/1-A 試験..... 47
図 2.7.3-6. 48 時間以上の未服薬症例_LF111/3-A 試験（13 周期投与終了時）..... 49
図 2.7.3-7. 血漿中 DRSP 濃度（平均値）－時間プロファイル_CF111/106 試験..... 50
図 2.7.3-8. 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）..... 57
図 2.7.3-9. 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）..... 58

略語一覧表

略語	省略しない形	
	日本語	英語
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ	Alanine Aminotransferase
ASC-US	意義不明（な）異型扁平上皮細胞	Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	Aspartate Aminotransferase
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積	Area Under the Plasma Concentration-Time Curve
$AUC_{0-\tau}$	投与間隔における血漿中濃度－時間曲線下面積	Area Under the Plasma Concentration-Time Curve During the Dosing Interval
BMI	体格指数	Body Mass Index
C_{max}	最高血漿中濃度	Maximum Plasma 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
FSH	卵胞刺激ホルモン	Follicle Stimulating Hormone
GnRH	性腺刺激ホルモン放出ホルモン	Gonadotropin-Releasing Hormone
HCV	C 型肝炎ウイルス	Hepatitis C Virus
HIV	ヒト免疫不全ウイルス	Human Immunodeficiency Virus
HPV	ヒトパピローマウイルス	Human Papillomavirus
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
LH-RH	黄体形成ホルモン放出ホルモン	Luteinizing Hormone-Releasing Hormone
MFAS	修正された最大の解析対象集団	Modified Full Analysis Set
NILM	陰性（上皮内病変及び悪性腫瘍の否定）	Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy
PD	薬力学	Pharmacodynamics
PI	パール指数	Pearl Index
PK	薬物動態（学）	Pharmacokinetics

略語	省略しない形	
	日本語	英語
POP	プロゲスチン単剤の経口避妊薬	Progestin-Only Pill
PPS	治験実施計画書に適合した解析対象集団	Per Protocol Set
R	累積係数	Accumulation Ratio
Robs	実測の累積係数	Observed Accumulation Ratio
SAS	安全性の解析対象集団	Safety Set
SD	標準偏差	Standard Deviation
$t_{1/2}$	消失半減期	Elimination Half Life
T_{max}	最高血漿中濃度到達時間	Time to Reach the Maximum Plasma Concentration
WHO	世界保健機関	World Health Organization

2.7.3　臨床的有効性

2.7.3.1　背景及び概観

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）に分けることができる。世界保健機関（WHO）のガイドライン[1)]では、POP は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。また、授乳婦の使用にも推奨度が高い。しかし、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。

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 COC 服薬が原則不可とされている。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注意が必要となっている。

本申請製剤［ドロスピレノン（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 DRSP 4 mg の POP 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。LF111 は 28 日の周期で実薬錠を 24 日間 1 日 1 錠服薬後にプラセボ錠を 4 日間 1 日 1 錠服薬するものであり、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 社より導入し本邦で開発することとした。

日本人女性における経口避妊薬としての効果を検証する治験実施に先行して、健康な日本人女性を対象に実施した第 I/II 相試験（LF111/1-A 試験）において、DRSP 4 mg を単回及び反復経口投与したときの安全性、PK プロファイル及び PD プロファイルを検討した。検討した範囲では、安全性に問題はなく、忍容性は良好であった。単回投与時の血漿中薬物濃度は投与後 4 時間に最高濃度に達した。反復投与期では、Day 6 に血漿中薬物濃度のトラフ値は定常状態に達し、Day 24（最終投与時）の血漿中薬物濃度は投与後 3 時間に最高濃度に達した。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。DRSP は半減期が比較的長く吸収も速やかであることか

ら参考に算出した累積係数（R）は R_{obs}(AUC)及び R_{obs}(C_{max})と類似しており、蓄積性はないと考えられた。本試験で確認された PK プロファイルは、海外で実施された健康な白人女性を対象にした第 I 相試験（CF111/103A 試験）で確認された PK プロファイルと類似していた[5.3.5.3-1]。なお、健康な日本人及び白人女性を対象に DRSP 3 mg 及びエチニルエストラジオール（EE）0.02 mg を含有する Yaz®又は DRSP 1 mg、3 mg 若しくは 6 mg を単回投与した試験結果でも日本人と白人の間に DRSP の PK に明確な違いがないことが示されている[2)]。LF111/1-A 試験において、排卵抑制効果の指標となるプロゲステロン濃度の平均値は、反復投与期中は低値で推移し、無排卵周期と定義したプロゲステロン値を超えた被験者はいなかった［各測定時の血清中プロゲステロン濃度が 5.03 ng/mL（16 nmol/L）未満の周期を無排卵周期と定義］。

以上の LF111/1-A 試験の成績から、健康な日本人女性に DRSP 4 mg を投与した場合の安全性及び白人女性と類似した PK が確認され、また反復投与時のプロゲステロンの持続的上昇が認められなかったことから、DRSP 4 mg は日本人女性においても排卵抑制効果があり避妊効果を発揮するための十分な投与量であると推定され、本剤を経口避妊薬として開発する根拠となった。

本申請において有効性評価の参考資料とした海外試験の概要を表 2.7.3-1 に示す。

表 2.7.3-1. 有効性評価の参考資料とした海外試験の概要

試験番号（国）	試験目的	試験集団	試験デザイン	投与期間（周期）	治験薬（被験者数）
CF111/202（ドイツ）	デソゲストレル（DSG）と比較した LF111 の卵巣活性に反映される排卵抑制効果	妊娠のリスクのある 18～35 歳の健康女性	第 II 相 単施設 ランダム化 非盲検 実薬対照 並行群間	2 周期	LF111（FAS：31 例）
CF111/301（チェコ、ドイツ、ハンガリー、ポーランド及びルーマニア）	LF111 の避妊効果、安全性及び忍容性	妊娠のリスクのある 18～45 歳の健康女性	第 III 相 多施設共同 非ランダム化 非盲検 非対照	13 周期	LF111（FAS：713 例）
CF111/302（オーストリア、チェコ、ドイツ、ハンガリー、ポーランド、ルーマニア、スロバキア及びスペイン）	DSG と比較した LF111 の避妊効果、安全性及び忍容性	妊娠のリスクのある 18～45 歳の健康女性	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	9 周期	LF111（FAS：858 例）
CF111/303（米国）	LF111 の避妊効果、安全性、忍容性及び PK	思春期の 15～17 歳を含む妊娠のリスクのある 15 歳以上の健康女性	第 III 相 多施設共同 非ランダム化 非盲検 非対照	13 周期	LF111（FAS：1004 例、MFAS：993 例）

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、LF111：実薬の DRSP 4 mg 錠を 24 日間投与した後、プラセボを 4 日間投与する計 28 日間の周期

妊娠のリスクのある 18～35 歳の健康な女性を対象に実施した第 II 相試験（CF111/202 試験）では、LF111 を反復投与したときの卵巣活性に反映される排卵抑制効果を既に海外で POP として承認されている Cerazet®に含まれる DSG 0.075 mg と比較した。その結果、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。

妊娠のリスクのある 18～45 歳の健康な女性を対象に実施した第 III 相試験（CF111/301 試験）では、LF111 を反復投与したときの避妊効果、安全性及び忍容性を検討した。その結果、LF111 の全般パール指数（PI）は 0.5106（95%信頼区間：0.1053～1.4922）であり、避妊効果が確認された。

妊娠のリスクのある 18～45 歳の健康な女性を対象に実施した第 III 相試験（CF111/302 試験）では、LF111 を反復投与したときの避妊効果、安全性及び忍容性を DSG 0.075 mg との比較により検討した。その結果、LF111 の全般 PI は 0.9715（95%信頼区間：0.3154～2.2671）であり、避妊効果が確認された。

妊娠のリスクのある 15 歳以上の健康な女性を対象に実施した第 III 相試験（CF111/303 試験）では、LF111 を反復投与したときの避妊効果、安全性、忍容性及び PK を検討した。その結果、LF111 の 35 歳以下の女性を対象とした評価可能周期における PI は 2.9（95%信頼区間：1.5～5.1）であり、避妊効果が確認された。

LF111/1-A 試験の結果、LF111 4 mg 単回及び反復投与時の PK プロファイル及び PD プロファイルが日本人と外国人で類似し、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。したがって、海外での承認用法及び用量である 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効果が期待でき、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。以上から、海外承認用法及び用量を用いて、日本人における有効性及び安全性を評価・検証する LF111/3-A 試験を立案した。

2.7.3.1.1　避妊効果の検証

2.7.3.1.1.1　13 周期投与終了時（主目的）

（1）　主要評価項目

LF111/3-A 試験（13 周期投与終了時）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 のうち、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。

海外で実施された LF111 を用いた臨床試験のうち最も多くの被験者が登録された CF111/301 試験及び CF111/302 試験を併合した全般 PI の結果 0.7258 を LF111 の全般 PI と想定した。これを用いて、全般 PI の両側 95%信頼区間上限が 4 未満であることを検出力 80%の条件下で確認できる必要周期数を Benda らの論文[3]に基づき算出したところ、必要最小曝露時間（13 周期／人）として 160 人（2080 周期）が必要と算出された。また、経口避妊薬の臨床評価方法に関するガイドライン[4]では、有効性の評価に必要な周期数として 12 周期以上（24 周期以上も含む）の長期投与試験を含み、総延周期数が 2400 周期数以上と記載されている。このとき、全般 PI の推定値を

0.7258 とした場合の 95%信頼区間上限は 3.33 となり、この値は 4 未満となった。2400 周期を曝露時間（13 周期／人）として換算すると、185 人となった。

以上より、本試験に必要な周期数及び症例数は 2400 周期 185 例とした。これに中止例を勘案して 13 周期の投与例数として 260 例と設定した。

PI 及び 95%信頼区間の下限（$CI_{lower}(PI)$）上限（$CI_{upper}(PI)$）は、以下に従って算出した。

PI = 妊娠数 × 1300 / 周期数

$CI_{lower}(PI) = CI_{lower}$（妊娠数） × 1300 / 周期数

$CI_{upper}(PI) = CI_{upper}$（妊娠数） × 1300 / 周期数

CI_{lower}（妊娠数） $= 0.5\chi^2$（0.025;2 × 妊娠数）

CI_{upper}（妊娠数） $= 0.5\chi^2$（0.975;2 × 妊娠数 + 2）

※χ^2（α; x）は自由度 x の χ^2 分布の下側 α%点を表す。

以上の設定根拠から経口避妊薬の臨床評価方法に関するガイドラインで求めている 2400 周期数があれば、適切に LF111 の避妊効果を検証できるものと考え LF111/3-A 試験は計画された。

(2) 副次評価項目

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。

2.7.3.1.1.2　　継続投与終了時（副目的）

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

2.7.3.1.2　　治験薬投与時期とデータ取扱い上の周期の関係

LF111/3-A 試験の有効性の評価は、投与期間前、投与期間中及び投与終了後の各月経期間又は消退出血期間並びに月経中間期間に得られたデータに基づいて行った。治験薬の初回服薬開始時期は、月経周期の 1 日目（毎日の服薬時刻に合わせ、2 日目の開始でもよい）とした。さらに子宮内避妊器具（IUD）又は子宮内避妊システム（IUS）から切り替える場合は、除去後の月経周期の 1 日目に治験薬の初回服薬を開始することとした。

周期及び周期データの取扱いについて、以下のとおり規定した。

1 周期は 28 日間［治験薬のシート（1 シート 28 錠）と同様］とし、前のシートを終了した直後から、錠剤の服薬を休むことなく、次のシートでの服薬を開始することとした。すなわち、第 1 シートの 1 錠目から 28 錠目の服薬までの 28 日間を第 1 周期とし、29 日目から始まる第 2 シートの服薬期間を第 2 周期と規定し、以後同様とした。

「周期」は 28 日間とした。曝露周期は少なくとも 1 回の服薬が確認された 28 日間の周期とし、28 日間未満でも妊娠が確認された周期は含むこととした。各被験者の投与開始日から投与終了日までの期間を 28 日ごとに区切ったときの個数の整数部分を当該被験者の周期数とした。避妊効果の検証のため曝露周期を対象に評価する全般 PI の算出など、有効性の解析は「周期」を用いて評価した。

「規定された周期」は、治験実施計画書上の周期の考え方に準じ、1 シートの投与開始日から投与終了日までを 1 周期と設定した。安全性の解析は「規定された周期」を用いて評価した。プラセボの服薬期間を設けず次の周期を開始した場合の当該周期は 24 日間となるが、この場合も「規定された周期」とした。

「周期」及び「規定された周期」の設定が異なるため同一症例においても有効性と安全性の評価法に差異が生じる。その事例を以下に示す（図 2.7.3-1）。プラセボの服薬期間がない周期があった場合（以下事例の 3 周期目）、13 周期まで服薬が終了した場合において「規定された周期」は 13 周期であるが、「周期」は全服薬期間（投与開始日から投与終了日）を 28 日で割った

整数部分に該当する 12 周期となる。「周期」及び「規定された周期」に取扱いに違いが生じる点を考慮した上で有効性及び安全性評価を行った。

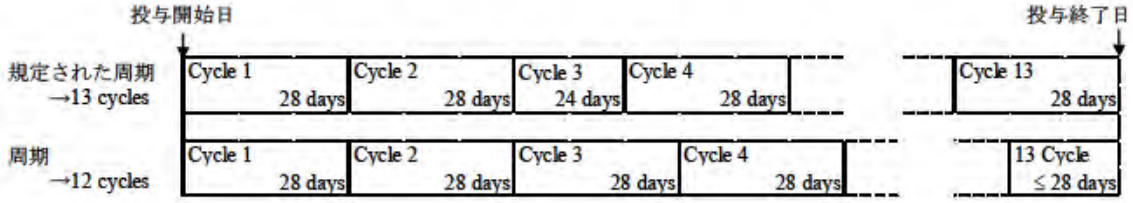


図 2.7.3-1. 「周期」と「規定された周期」の取扱い事例

2.7.3.2　　個々の試験結果の要約

「避妊効果を検証した試験の概要」を表 2.7.3-2 に示し、以下に要約を記述する。各試験の要約を[2.7.6 個々の試験のまとめ]に示し、総括報告書を[5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書]に添付する。

表 2.7.3-2. 避妊効果を検証した試験の概要

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 2.7.3-2. 避妊効果を検証した試験の概要（続き 1）

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）

表 2.7.3-2. 避妊効果を検証した試験の概要（続き 2）

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
CF111/303（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

2.7.3.2.1　　LF111/3-A 試験（評価資料）

参照項目：5.3.5.2-1

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 2.7.3-2）。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（FAS）を対象に実施した。

図 2.7.3-2. LF111/3-A 試験の試験デザイン

2.7.3.2.1.1　　13 周期投与終了時（主目的）

本試験には 286 例が登録され、LF111 の投与を受けた 276 例が FAS に組み入れられた。中止例は 39 例（13.64%）であり、主な中止理由は同意撤回 25 例（64.10%）、有害事象 5 例（12.82%）又はその他 6 例（15.38%）であった。2 例は妊娠のため中止に至ったが、2 例のうち 1 例は受胎推定日が服薬終了後と推測された。13 周期投与の完了例は 241 例、継続投与期への移行例は 52 例であった。

被験者の年齢の平均値は 31.2 歳で、範囲は 20～46 歳であり、半数以上の被験者（67.75%）は 35 歳以下であった。

13 周期投与における投与周期全体の服薬率［平均値 ± 標準偏差（SD）］は 99.860 ± 0.462%であった。また、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。

FAS を用いて、曝露周期が確認された症例の 3319 投与周期を解析した（表 2.7.3-3）。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 は 0.3917（95%信頼区間：0.0099～2.1823）と、全般 PI の両側 95%信頼区間の上限は 4 未満を満たし、有効性が検証された。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（表 2.7.3-4）。

表 2.7.3-3. 各周期で曝露された被験者数（FAS）_LF111/3-A 試験（13 周期投与終了時）

投与周期	統計量	LF111 群 (N = 276)
1 周期目	n (%)	272 (98.55)
2 周期目	n (%)	269 (97.46)
3 周期目	n (%)	267 (96.74)
4 周期目	n (%)	263 (95.29)
5 周期目	n (%)	261 (94.57)
6 周期目	n (%)	257 (93.12)
7 周期目	n (%)	255 (92.39)
8 周期目	n (%)	254 (92.03)
9 周期目	n (%)	252 (91.30)
10 周期目	n (%)	249 (90.22)
11 周期目	n (%)	245 (88.77)
12 周期目	n (%)	242 (87.68)
13 周期目	n (%)	233 (84.42)
全周期数		3319

Source: CSR LF111/3-A [5.3.5.2-1], 表 11.4-1.

表 2.7.3-4. 全般 PI（FAS）_LF111/3-A 試験（13 周期投与終了時）

	統計量	LF111 群 (N = 276)
妊娠数（妊娠率）	n (%)	1 (0.36%)
曝露周期の総周期数	n	3319
全般 PI	%	0.3917
PI の 95%信頼区間	下限/上限	0.0099/2.1823

Source: CSR LF111/3-A [5.3.5.2-1], 表 11.4-2.

2.7.3.2.1.2　　継続投与終了時（副目的）

13 周期投与の完了例 241 例のうち、継続投与期への移行例は 52 例であった。中止例は 6 例であり、継続投与期間中に 2 例、後観察期で 4 例であった。中止理由は同意撤回 1 例（16.67%）、追跡不能 1 例（16.67%）又はその他 4 例（66.67%）であった。継続投与期の完了例は 50 例であった。

SAS のうち継続投与期に移行した 52 例において、年齢の平均値は 33.3 歳で、範囲は 23～44 歳であった。

継続投与終了時における投与周期全体の服薬率［平均値 ± 標準偏差（SD）］は 99.856 ± 0.462%であった。また、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%）、5 例（1.81%）及び 9 例（3.26%）であった。

FAS を用いて、曝露周期が確認された症例の 3878 投与周期を解析した（表 2.7.3-5）。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 は 0.3352（95%信頼区間：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（表 2.7.3-6）。

表 2.7.3-5. 各周期で曝露された被験者数（FAS）_LF111/3-A 試験（継続投与終了時）

投与周期	統計量	LF111 群 (N = 276)
1 周期目	n (%)	272 (98.55)
2 周期目	n (%)	269 (97.46)
3 周期目	n (%)	267 (96.74)
4 周期目	n (%)	263 (95.29)
5 周期目	n (%)	261 (94.57)
6 周期目	n (%)	257 (93.12)
7 周期目	n (%)	255 (92.39)
8 周期目	n (%)	254 (92.03)
9 周期目	n (%)	252 (91.30)
10 周期目	n (%)	249 (90.22)
11 周期目	n (%)	245 (88.77)
12 周期目	n (%)	242 (87.68)
13 周期目	n (%)	233 (84.42)
14 周期目	n (%)	52 (18.84)
15 周期目	n (%)	52 (18.84)
16 周期目	n (%)	52 (18.84)
17 周期目	n (%)	52 (18.84)
18 周期目	n (%)	51 (18.48)
19 周期目	n (%)	51 (18.48)
20 周期目	n (%)	51 (18.48)
21 周期目	n (%)	51 (18.48)
22 周期目	n (%)	51 (18.48)
23 周期目	n (%)	50 (18.12)
24 周期目	n (%)	46 (16.67)
全周期数		3878

Source: CSR LF111/3-A [5.3.5.2-1], 表 11.4-8.

表 2.7.3-6. 全般 PI（FAS）_LF111/3-A 試験（継続投与終了時）

	統計量	LF111 群 (N = 276)
妊娠数（妊娠率）	n (%)	1 (0.36%)
曝露周期の総周期数	n	3878
全般 PI	%	0.3352
PI の 95%信頼区間	下限/上限	0.0085/1.8678

Source: CSR LF111/3-A [5.3.5.2-1], 表 11.4-9.

2.7.3.2.2　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、第Ⅱ相試験であり、LF111 を 2 周期投与時の卵巣活性及び子宮頸部スコアに及ぼす影響を評価した。主要評価項目は Hoogland Score[5]とし、健康な女性 60 例を対象に LF111 の卵巣活性［卵胞発育、エストラジオール（E_2）及びプロゲステロンの血清中濃度］に反映される排卵抑制効果を市販のプロゲステロン単独錠剤 Cerazet®に含まれる DSG と比較した。Hoogland Score を用いて卵巣活性を評価した。Hoogland Score が「3」以下の場合は不活性卵胞に相当し排卵がなく、Hoogland Score が「6」の場合は排卵の可能性を示す。当該試験では、Hoogland Score が「5」の場合についても排卵の可能性ありとして評価した。経腟超音波検査により排卵が疑われる症例が確認された場合、Landgren Score で評価した。

登録された 96 例のうち、32 例がスクリーニング脱落例となり、64 例をランダム化割付けした。中止例は 6 例であり、そのうち LF111 群は 3 例（中止理由：同意撤回、治験責任医師の判断及び来院不遵守）、対照薬群は 3 例（同意撤回、服薬不遵守及び来院不遵守）であった。各群 29 例が本試験を完了した。最大の解析対象集団（FAS）は、LF111 群 31 例（Hoogland Score 評価を受けていないため 1 例を除外）、対照薬群 32 例であった。治験実施計画書からの重大な逸脱により、LF111 群 5 例、対照薬群 3 例が治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）から除外された。PPS における総解析例数は 56 例であった。PPS を有効性の解析の主たる解析対象集団とした。

1 周期目及び 2 周期目において、Hoogland Score が「3」及び「5」の被験者は認められなかった。両群の被験者の大部分の Hoogland Score は「4」以下であり、排卵抑制を示した。2 周期目において、2 例（LF111 群 1 例及び対照薬群 1 例）の Hoogland Score が「6」であった。比例オッズ性（Hoogland Score からのオッズ比の独立性）の仮定は、1 周期目及び 2 周期目を通して妥当であった（$p>0.05$、全例についての χ^2 検定）。Hoogland Score が「3」以下である場合の推定オッズ比（LF111 群対対照薬群）（95%信頼区間）は、1 周期目で 2.4083（0.8340～7.2603）、2 周期目で 1.7643（0.6060～5.2801）であった。95%信頼区間より、これらの結果が統計学的に有意でないことが示された。また、χ^2 検定より、投与群が Hoogland Score に対して有意な影響を及ぼさなかったことが示された（1 周期目：$p=0.1091$、2 周期目：$p=0.3007$）。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。1 周期目及び 2 周期目において、LF111 群の卵胞径は対照薬群よりも小さい傾向にあった。LF111 群の最大卵胞径の平均値（SD）は、1 周期目で 13.19（4.32）mm、2 周期目で 14.92（5.37）mm であった。対照薬群では、最大卵胞径の平均値（SD）は、1 周期目で 17.72（7.67）mm、2 周期目で 19.17（7.57）mm であった。最高プロゲステロン濃度の平均値（SD）は、LF111 群では 1 周期目及び 2 周期目でそれぞれ 3.55（0.84）nmol/L、3.79（1.74）nmol/L と同程度であり、対照薬群では、最高プロゲステロン濃度の平均値（SD）は、1 周期目及び 2 周期目でそれぞれ 4.91

（10.47）nmol/L、3.09（2.98）nmol/L と 1 周期目が 2 周期目より高かった。これより、対照薬群の 1 周期目の最高プロゲステロン濃度の平均値（SD）は、LF111 群の 1 周期目及び 2 周期目よりも高かった。1 周期目及び 2 周期目の LF111 群の血清中 E_2 濃度は、対照薬群よりも低かったが、対照薬群は LF111 群よりもデータのばらつきが大きかった。最高血清中 E_2 濃度の中央値は、LF111 群では 1 周期目の Day 27 で 189.0 pmol/L であり、対照薬群では 1 周期目の Day 12 で 239.0 pmol/L であった。

2.7.3.2.3　CF111/301 試験（参考資料）

参照項目：5.3.5.2-2

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。

合計 713 例が LF111 の投与を受け、FAS に組み入れられた。このうち中止例は 198 例（27.8%）であり、主な中止理由は有害事象（12.3%）又は同意撤回（10.9%）であった。2 例は妊娠のため、2 例は妊娠希望のため投与を中止した。完了例は 515 例であった。

投与期間の平均値（SD）は 304.1（107.9）日、中央値は 364.0 日（13 周期）であり、範囲は 1～393 日であった。

全体的な服薬遵守率の平均値（SD）は 101.6（12.9）%、中央値は 100.0%であった。服薬された 179108 錠（真の値）のうち、前回の治験薬の服薬から 36 時間を超える服薬遅延が総服薬回数の 0.4%で記録された。154 例（21.6%）で 1 錠以上の服薬忘れが報告され、1 錠の服薬忘れが 65 例（9.1%）、4 錠以上の服薬忘れが 52 例（7.3%）であった。

FAS を用いて、713 例の 7638 投与周期を解析した（表 2.7.3-7）。これらの投与周期の間に LF111 群の 3 例が妊娠し、受胎推定日はそれぞれ 2 周期目、3 周期目及び 13 周期目であったことから、全般 PI は 0.5106（95%信頼区間：0.1053～1.4922）であった。これらの妊娠は、有効性の不足とみなされた（表 2.7.3-8）。

表 2.7.3-7. 各周期で曝露された被験者数（FAS）_CF111/301 試験

投与周期	統計量	LF111 群 (N = 713)
1 周期目	n (%)	704 (98.7)
2 周期目	n (%)	677 (95.0)
3 周期目	n (%)	659 (92.4)
4 周期目	n (%)	634 (88.9)
5 周期目	n (%)	622 (87.2)
6 周期目	n (%)	590 (82.7)
7 周期目	n (%)	569 (79.8)
8 周期目	n (%)	558 (78.3)
9 周期目	n (%)	544 (76.3)
10 周期目	n (%)	536 (75.2)
11 周期目	n (%)	527 (73.9)
12 周期目	n (%)	519 (72.8)
13 周期目	n (%)	499 (70.0)
全周期数		7638

N：FAS における被験者数、n：各周期における利用可能なデータを有する被験者数、%：各周期における被験者数に基づく割合

Source: CSR CF111/301 [5.3.5.2-2], Table 27.

表 2.7.3-8. 全般 PI（FAS）_CF111/301 試験

	統計量	LF111 群 (N = 713)
妊娠数（妊娠率）	n (%)	3 (0.4%)
曝露周期の総周期数	n	7638
全般 PI	%	0.5106
PI の 95%信頼区間	下限/上限	0.1053/1.4922

N：FAS 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

Source: CSR CF111/301 [5.3.5.2-2], Table 28.

2.7.3.2.4　CF111/302 試験（参考資料）

参照項目：5.3.5.1-1

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。

合計 1191 例が治験薬の投与を受け、ベースライン後に利用可能な評価が得られなかった対照薬群の 1 例を除き 1190 例が FAS に組み入れられた。最終的に LF111 群の 688 例（ランダム化された 80.2%）及び対照薬群の 250 例（75.1%）の被験者が本試験を完了した。中止例は 253 例（21.2%）であり、LF111 群は 170 例（19.8%）、対照薬群は 83 例（24.9%）であった。両投与群で最も多く見られた中止理由は、有害事象及び同意撤回であった。

投与期間の平均値（SD）は、LF111 群で 222.7（65.79）日、対照薬群で 213.9（72.14）日であった。投与期間の中央値は両群で 252.0 日（9 周期）であり、投与期間の範囲は LF111 群で 3～276 日、対照薬群で 1～280 日であった。LF111 群の 673 例（78.4%）及び対照薬群の 244 例（73.5%）が治験薬の投与を 252 日以上受けた。

全体的な服薬遵守率の平均値（SD）は両群で同様［LF111 群 101.7（14.13）%、対照薬群 101.9（5.93）%］であり、中央値は各群で 100.0%であった。1 錠の服薬忘れが LF111 群の 4 例（0.5%）、対照薬群の 1 例（0.3%）より報告された。また、4 錠以上の服薬忘れが LF111 群の 73 例（8.5%）、対照薬群の 18 例（5.4%）より報告され、LF111 群が対照薬群よりも僅かに多かった。

FAS を用いて、LF111 群 858 例の 6691 投与周期及び対照薬群 332 例の 2487 投与周期を解析した（表 2.7.3-9）。これらの投与周期の間に LF111 群の 5 例及び対照薬群の 1 例が妊娠し、LF111 群の全般 PI は 0.9715（95%信頼区間：0.3154～2.2671）、対照薬群は 0.5227（95%信頼区間：0.0132～2.9124）であった。対照薬群の妊娠は、3 周期目に報告された異所性妊娠であった。LF111 群の妊娠は、3、5、6、8 及び 9 周期目に報告された（表 2.7.3-10）。

表 2.7.3-9. 各周期で曝露された被験者数（FAS）_CF111/302 試験

投与周期	統計量	LF111 群 (N = 858)	対照薬群 (N = 332)
1 周期目	n/m (%)	835/858 (97.3)	326/332 (98.2)
2 周期目	n/m (%)	817/830 (98.4)	313/325 (96.3)
3 周期目	n/m (%)	785/816 (96.2)	291/304 (95.7)
4 周期目	n/m (%)	759/776 (97.8)	281/286 (98.3)
5 周期目	n/m (%)	732/755 (97.0)	271/279 (97.1)
6 周期目	n/m (%)	714/734 (97.3)	262/269 (97.4)
7 周期目	n/m (%)	695/713 (97.5)	252/259 (97.3)
8 周期目	n/m (%)	690/701 (98.4)	249/251 (99.2)
9 周期目	n/m (%)	664/697 (95.3)	242/250 (96.8)
全周期数		6691	2487

N：FAS における被験者数、n：各周期における利用可能なデータを有する被験者数、m：各周期における被験者数、%：各周期における被験者数に基づく割合

Source: CSR CF111/302 [5.3.5.1-1], Table 28.

表 2.7.3-10. 全般 PI（FAS）_CF111/302 試験

	統計量	LF111 群 (N = 858)	対照薬群 (N = 332)
妊娠数（妊娠率）	n (%)	5 (0.6%)	1 (0.3%)
曝露周期の総周期数	n	6691	2487
全般 PI	%	0.9715	0.5227
PI の 95%信頼区間	下限/上限	0.3154/2.2671	0.0132/2.9124

N：FAS 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

Source: CSR CF111/302 [5.3.5.1-1], Table 29.

2.7.3.2.5　　CF111/303 試験（参考資料）

参照項目：5.3.5.2-3

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。

合計 1552 例の被験者が組み入れられた。このうち 1006 例が治験薬の投与を 1 回以上受けた（安全性の解析対象集団）。FAS は 1004 例、MFAS は 993 例であった。完了例は 352 例（35.0%）、中止例は 654 例（65.0%）であった。最も多かった中止理由は、追跡不能（269 例、26.7%）で、次に多かったのは被験者の申し出（同意撤回）（155 例、15.4%）であり、同意撤回のうち 105 例（10.4%）は治験薬との関連性はない理由であった。

安全性の解析対象集団における投与期間の平均値（SD）は 197.3（144.43）日、中央値は 168 日であり、範囲は 1～411 日であった。被験者全体の 50.3%が少なくとも 168 日間、治験薬の投与を受けた。

全体的な服薬遵守率の平均値（SD）は 103.0（67.46）%、範囲は 14～1500%、中央値は 100%であった。全周期を通して、各周期の 2 回目の治験薬の服薬日から Day 24 までに治験薬を服薬しなかった間隔が 48 時間を超えた、又は前の周期の治験薬（実薬）の最後の服薬から次の周期で最初の治験薬の服薬までの間隔が 144 時間を超えた被験者の割合は 87.2%であった。周期ごとに見ると、1 周期目ではこれらの間隔が見られた被験者の割合は 40.3%であったが、以降の周期では 48.8～53.7%の範囲で推移した。

主要評価項目は、35 歳以下（本試験登録時）の非授乳被験者を対象とした評価可能周期における PI と定義し、薬剤投与中の妊娠に基づいた。有効性の解析の主要な解析対象集団を MFAS とした。被験者 915 例のうち、薬剤投与中の妊娠 12 例（1.3%）及び評価可能な 5337 周期に基づき、評価可能周期における PI は 2.9（95%信頼区間：1.5～5.1）であった（表 2.7.3-11）。

表 2.7.3-11. 全般 PI（FAS）_CF111/303 試験

		LF111 群 (N = 915)
妊娠した被験者	n (%)	12 (1.3)
妊娠しなかった被験者	n (%)	903 (98.7)
全評価可能周期数	m	5337
評価可能周期	PI	2.9
	95%信頼区間の下限	1.5
	95%信頼区間の上限	5.1

N：MFAS における 35 歳以下の被験者数、n：評価可能周期における被験者数、m：評価可能周期数、%：MFAS における 35 歳以下の被験者数に基づく割合

Source: CSR CF111/303 [5.3.5.2-3], Table 22.

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1　試験対象集団

LF111/3-A 試験では、同意取得時の年齢が 20 歳以上で 13 周期（1 年間）の避妊（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組み入れた。また、継続投与期への移行時に、24 周期の継続投与を希望する者から再度同意を取得し、継続投与期へ移行させた。

2.7.3.3.1.1　主要な組入れ・除外基準、併用療法

（1）　組入れ基準

LF111/3-A 試験では、下記の全ての基準を満たす避妊（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。治験責任（分担）医師は、スクリーニング期において不妊症ではないこと及び下記基準 2 の適格性を判断した。また、下記基準 4 では前治療（COC/IUD/IUS）及び月経状況について確認した。

IUD 又は IUS から切り替える場合は除去後の月経周期の 1 日目とした。なお、COC 又は IUS から切り替える場合、消退出血は月経とみなさないこととした。

1. 本治験の内容を理解し、それを遵守する能力があると治験責任（分担）医師が判断した者で、本人の自由意思による治験参加の同意が署名で取得可能な者
2. 同意取得時の年齢が 20 歳以上の妊娠可能な閉経前日本人女性
3. 13 周期（1 年間）の継続的な経口避妊薬の使用を希望している者
4. 以下のいずれかに該当する者
   - 同意取得時点で COC/IUD/IUS を使用していない場合：同意取得前 6 ヵ月（26 週間）において、少なくとも 4 回の正常な月経持続日数及び月経周期が確認されている者
   - 同意取得時点で COC/IUD/IUS を使用している場合：当該避妊法の使用開始前において正常な月経持続日数及び月経周期が確認されている者
   - 出産・流産又は死産後 6 ヵ月（26 週間）以内の場合：出産・流産又は死産後に少なくとも 1 回の正常な月経持続日数及び月経周期が確認されている者
5. 喫煙歴、BMI、産後日数及び授乳歴は問わない

（2）　除外基準

LF111/3-A 試験では、下記の基準のいずれかに該当する者を除外した。主な除外基準は、WHO ガイドライン [1]及び LF111 の米国及び欧州の添付文書 [6,7]を参考に設定した。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）。その他、有効性や安全性評価に影響を与える者を除外した。

1. 妊娠中の者又は治験期間中に妊娠を希望する者
2. 以下の合併症又は既往を有する者

- 多嚢胞性卵巣症候群などの排卵障害（高プロラクチン血症、原発性卵巣機能不全や視床下部機能障害を含む）
- 不妊症
- 診断のつかない異常子宮出血
- 活動性の静脈血栓塞栓症（VTE）
- 高度肝疾患、又は検査値異常が未回復な既往
- 高度の腎不全、急性腎不全
- 悪性腫瘍、又は同意取得前 5 年以内の既往
- 乳糖不耐症（ガラクトース不耐症、ラクターゼ欠損症、グルコース-ガラクトース吸収不良など）
- 治験薬の成分に対するアレルギー
- アルコール依存症、薬物依存症、又は同意取得前 6 ヵ月（26 週間）以内の既往
- 治験責任（分担）医師が本治験への参加が不適当と判断した治療中（又は治療を考慮）の疾患［血管病変のある糖尿病（糖尿病性腎症や糖尿病性網膜症など）、血栓症（静脈血栓塞栓症、脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓、深部静脈血栓症など）、精神疾患、心血管系疾患など］

3. スクリーニング時の検査で以下に該当する者
   - 妊娠検査が陽性で妊娠していることが確認された者
   - 安静時収縮期血圧が 160 mmHg 以上又は拡張期血圧が 100 mmHg 以上の者
   - アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準値上限の 3 倍を超える者
   - 臨床検査の結果、明らかな異常が認められた者（生理的変動及び経過観察と判断された場合を除く）
   - 子宮頸部細胞診の結果、陽性［ベセスダシステムによる陰性（NILM）以外］であると判断された者［ただし、意義不明異型扁平上皮細胞（ASC-US）と判定され、かつハイリスク型ヒトパピローマウイルス（HPV）検査で陰性の者は組入れ可能である。］
   - 経腟超音波検査又は乳房検査で治験の参加に問題となる異常が認められた者
   - 性感染症検査で陽性が認められた者
4. 治験期間中に使用禁止薬を使用する予定の者
5. 治験期間中に LF111 の服薬中止を要する手術を予定している者
6. 治験期間中に他の避妊法（LF111 を除く）を使用する予定の者
7. 他の治験に参加している者、又は同意取得前 30 日以内に他の治験に参加していた者
8. 治験実施医療機関の職員及びその家族、強制の下に同意するおそれがある者

9. その他、治験責任（分担）医師が不適格と判断した者

（3） 継続投与を行うための基準

1. 本治験の 13 周期投与を完了し、治験薬の継続使用の意思があり、本人の自由意思による治験継続の同意が署名で取得可能な者
2. 治験薬の服薬状況及び安全性に特に問題が認められず、治験責任（分担）医師が継続を判断した者

（4） 併用療法

1） 使用禁止

LF111/3-A 試験の治験期間中は、以下の薬剤の使用を禁止した。なお、同意取得時点で COC を服薬している場合は、当該シートの服薬が終了するまで許容することとした。また、同意取得時点で IUS を使用している場合は、除去するまで許容することとした。なお、以下の薬剤以外で、合併症の治療目的、有害事象の処置などで必要な薬剤については、使用してもよいこととした。

1. 性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）誘導体［黄体形成ホルモン放出ホルモン（LH-RH）誘導体］
2. 女性ホルモン剤
3. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）プロテアーゼ阻害薬
4. 非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬
5. C 型肝炎ウイルス（HCV）治療薬
6. シトクロム P450（CYP）3A4 誘導薬（ただし、外用薬は除く）
7. 強い又は中等度の CYP3A4 阻害薬（ただし、外用薬は除く）

2） 併用禁止療法

LF111/3-A 試験の治験期間中は、IUD 及び長期の安静臥床を要する外科的治療を禁止した。なお、同意取得時点で IUD を使用している場合は、除去するまで許容することとした。

2.7.3.3.1.2　　解析対象集団

LF111/3-A 試験の被験者の内訳を図 2.7.3-3 に示す。



図 2.7.3-3. 被験者の内訳_LF111/3-A 試験

Source: CSR LF111/3-A [5.3.5.2-1], 図 10.1-1.

LF111/3-A 試験では、有効性の解析対象集団として「FAS」及び「PPS」の解析対象集団を設けた。有効性の主要な解析対象集団を FAS とし、PPS についても解析を実施した。

各解析対象集団は下記の基準を下に、データ固定前に症例検討を実施し、決定した。

（1） FAS

登録された症例のうち、以下に該当する被験者を除いた集団を「FAS」と定義した。

1. 治験薬を全く服薬していないことが明らかな被験者

2. 第 1 周期の服薬開始時に妊娠していた被験者

（2） PPS

FAS のうち、以下の項目に該当する被験者を除いた集団を「PPS」と定義した。

1. 適格基準違反被験者（選択基準に合致しない、又は除外基準に該当する被験者）
2. 使用禁止薬剤を使用した被験者
3. 全周期で他の避妊法を併用した被験者
4. 全周期で性行為がなかった被験者

13 周期投与終了時及び継続投与終了時それぞれにおいてデータ固定前に症例検討を実施し、有効性及び安全性の解析に関する被験者の取扱いを決定した。解析対象集団の内訳を表 2.7.3-12 に示す。全登録被験者 286 例のうち 276 例を FAS 適格とした。一方、FAS のうち 13 周期投与終了時では 262 例を、継続投与終了時では 259 例を PPS 適格とした。

表 2.7.3-12. 解析対象集団の内訳_LF111/3-A 試験

		LF111 群 N = 286 n(%)	
		13 周期投与終了時	継続投与終了時
最大の解析対象集団（FAS）	FAS の被験者数	276 (96.50)	276 (96.50)
	FAS から除外された被験者数	10 (3.50)	10 (3.50)
	治験薬未服薬	10 (100.00)	10 (100.00)
治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）	PPS の被験者数	262 (91.61)	259 (90.56)
	PPS から除外された被験者数	14 (4.90)	17 (5.94)
	使用禁止薬剤の使用	8 (57.14)	11 (64.71)
	他の避妊法を併用	2 (14.29)	2 (11.76)
	性行為がなかった	4 (28.57)	4 (23.53)
安全性の解析対象集団（SAS）	SAS の被験者数	276 (96.50)	276 (96.50)
	SAS から除外された被験者数	10 (3.50)	10 (3.50)
	治験薬未服薬	10 (100.00)	10 (100.00)

除外された理由の各割合は、除外された被験者に対して算出した。

Source: CSR LF111/3-A [5.3.5.2-1], 表 11.1-1 and 表 11.1-3.

治験実施計画書からの重要な逸脱の内訳を表 2.7.3-13 に示す。

治験実施計画書からの重要な逸脱は、286 例中 79 例（27.6%）に発生した。逸脱内容は、「組入れ基準に関する逸脱」が 1 例、「治療方法又は用量に関する逸脱」が 56 例、「使用禁止薬に関する逸脱」が 15 例、「バリア避妊法に関する逸脱」が 29 例であった。なお、「治療方法又は

用量に関する逸脱」のうち、1 例（被験者番号：[redacted]）において、7 日間の未服薬の後に 8 錠の過量服薬があった。当該被験者は妊娠が認められ、受胎推定日が未服薬期間と判断された。なお 8 錠の過量投与による有害事象は認められなかった。

表 2.7.3-13. 重要な治験実施計画書逸脱の内訳_LF111/3-A 試験

	LF111 群 N = 286				
	a	b	c	d	全体*
被験者数(%)	1 (0.3)	56 (19.6)	15 (5.2)	29 (10.1)	79 (27.6)

a: 組入れ基準に関する逸脱

b: 治療方法又は用量に関する逸脱

c: 使用禁止薬に関する逸脱

d: バリア避妊法に関する逸脱*

* その他の逸脱を除く

Source: CSR LF111/3-A [5.3.5.2-1], 表 10.2-1

2.7.3.3.1.3　人口統計学的特性及び他の基準値の特性

FAS における人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3-14 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。収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値は、それぞれ 109.8 mmHg 及び 67.4 mmHg であり、VTE のリスク因子が一つ以上認められた被験者は半数以下（31.88%）であった。約半数の被験者（41.67%）は、妊娠歴があった。

表 2.7.3-14. 人口統計学的及び他の基準値の特性_LF111/3-A 試験

	統計量	LF111 群 (N = 276)
年齢（歳）	平均値 (SD)	31.2 (6.7)
年齢		
35 歳以下	n (%)	187 (67.75)
35 歳を超える	n (%)	89 (32.25)
BMI（kg/m^2）	平均値 (SD)	21.48 (3.32)
	最小値/最大値	15.6/37.9
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)
収縮期血圧	平均値 (SD)	109.8 (11.0)
	最小値/最大値	79/143
拡張期血圧	平均値 (SD)	67.4 (8.9)
	最小値/最大値	46/103
従来の避妊方法		
経口避妊薬	n (%)	176 (63.77)
IUD	n (%)	0 (0.00)
IUS	n (%)	1 (0.36)
コンドーム	n (%)	153 (55.43)
リズム法（基礎体温法）	n (%)	3 (1.09)
ペッサリー	n (%)	0 (0.00)
殺精子剤	n (%)	0 (0.00)
その他	n (%)	0 (0.00)
VTE のリスク因子数 リスク因子が一つ以上存在	n (%)	88 (31.88)
妊娠歴 あり	n (%)	115 (41.67)

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

LF111/3-A 試験における VTE のリスク因子について要約を表 2.7.3-15 に示した。

以下を VTE リスク因子として特定した。

- 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、冠動脈疾患の既往歴を有する者
- 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

- BMI が 25.0 kg/m^2 を超える者

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［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。

表 2.7.3-15. 静脈血栓塞栓症のリスク因子_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.

継続投与期に組み入れた 52 例における被験者背景及び VTE リスク因子の詳細は、[2.7.4.1.3]を参照のこと。

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1　人口統計学的特性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 2.7.3-16 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。

表 2.7.3-16. 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.

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 2.7.3-17 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 2.7.3-17. 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.

2.7.3.3.2.3　　評価可能周期における PI

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 の評価可能周期における PI を表 2.7.3-18 に示す。

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。

表 2.7.3-18. 評価可能周期における 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%)
評価可能周期の総周期数	n	3001	3494	7191	5977	2224	6004
評価可能周期における PI	%	0.4332	0.3721	0.5423	1.0875	0.5845	2.6
PI の 95%信頼区間	下限/上限	0.0110/2.4136	0.0094/2.0730	0.1118/1.5850	0.3531/2.5379	0.0148/3.2568	1.3/4.5

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 11.4-4 and Table 14.2.2.2-2-1, CSR CF111/301 [5.3.5.2-2], Table 31, CSR CF111/302 [5.3.5.1-1], Table 32, CSR CF111/303 [5.3.5.2-3], Table 28.

2.7.3.3.2.4　　完全な周期における PI

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 の完全な周期における PI を表 2.7.3-19 に示す。

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。

表 2.7.3-19. 完全な周期における 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 (%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	3 (0.4 %)	5 (0.6%)	1 (0.3%)	7 (0.70)
完全な周期の総周期数	n	2989	3479	6101	4641	1816	3087
完全な周期における PI	%	0.0000	0.0000	0.6392	1.4006	0.7159	2.9
PI の 95%信頼区間	下限/上限	-/1.6044	-/1.3784	0.1318/1.8681	0.4548/3.2684	0.0181/3.9885	1.2/6.1

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 11.4-6 and Table 14.2.3.2-2-1, CSR CF111/301 [5.3.5.2-2], Table 34, CSR CF111/302 [5.3.5.1-1], Table 35, CSR CF111/303 [5.3.5.2-3], Table 28.

2.7.3.3.2.5　　累積妊娠率

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 の累積妊娠率を表 2.7.3-20 に示す。

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。

表 2.7.3-20. 累積妊娠率_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 (1～13 周期)	継続投与終了時 (14～24 周期)				
累積妊娠率	%	0.40	0.00	0.50	0.70	0.34	1.77
95%信頼区間	%	0.06/2.81	-	0.00/1.07	0.09/1.31	0.00/1.01	0.31/3.22

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）、%：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 11.4-7 and 表 11.4-10, CSR CF111/301 [5.3.5.2-2], Table 36, CSR CF111/302 [5.3.5.1-1], Table 37, CSR CF111/303 [5.3.5.2-3], Table 39.

2.7.3.3.3　　部分集団における結果の比較

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 35 歳以下の全般 PI を表 2.7.3-21 に示す。

LF111/3-A 試験において、13 周期投与終了時に 35 歳以下の被験者 187 例の 2249 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%、全般 PI（95%信頼区間）は 0.0000（-～2.1323）であった。

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 0.6593（0.1360～1.9269）、1.2428（0.4035～2.9004）及び 2.7（1.4～4.7）であった。

表 2.7.3-21. 35 歳以下　全般 PI_LF111/3-A 試験：13 周期投与終了時、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 = 187)	LF111 (N = 569)	LF111 (N = 682)	DSG 0.075 mg (N = 259)	LF111 (N = 915)
妊娠数（妊娠率）	n (%)	0 (0.00%)	3 (0.5%)	5 (0.7%)	1 (0.4%)	12 (1.3%)
曝露周期の総周期数	n	2249	5915	5230	1921	5835
全般 PI	%	0.0000	0.6593	1.2428	0.6767	2.7
PI の 95%信頼区間	下限/ 上限	-/ 2.1323	0.1360/ 1.9269	0.4035/ 2.9004	0.0171/ 3.7705	1.4/ 4.7

N：FAS 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

Source: CSR LF111/3-A [5.3.5.2-1], 表 11.4-14, CSR CF111/301 [5.3.5.2-2], Table 29, CSR CF111/302 [5.3.5.1-1], Table 30, CSR CF111/303 [5.3.5.2-3], Table 24.

2.7.3.4　　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

LF111 の推奨用量は 4 mg である

LF111 の推奨用法は、実薬錠を 1 日 1 回 1 錠 24 日間服薬した後プラセボ錠を 1 日 1 回 1 錠 4 日間服薬する合計 28 日間を 1 周期とし、出血の有無にかかわらず 29 日目から次の周期の錠剤を服薬し、以後同様に繰り返すものである。

健康な白人女性を対象とした CF111/203 試験では、LF111 4 mg 24 日間投与後プラセボ 4 日間投与（4 mg 投与群）と LF111 2.8 mg 28 日間投与（2.8 mg 投与群）による排卵抑制効果を検討した。いずれの投与群でも、黄体期における持続的なプロゲステロンの上昇は認められず、排卵は

確認できなかった。また、LF111 4 mg 投与群の方が、Hoogland Score が低く卵巣活性が抑制されており、卵胞が小さく、E_2 及び卵胞刺激ホルモン（FSH）が低かった。避妊を目的とする薬剤では確実な効果が望まれるため、卵胞発育や FSH に対する抑制作用が強い 4 mg が至適用量と考えられた[2.7.6.6]。

LF111/1-A 試験と健康な白人女性を対象とした CF111/103A 試験の血漿中薬物濃度推移及び PK パラメーターを比較した（図 2.7.3-4）。LF111 の単回投与後の T_{max} の中央値は両試験間でほぼ同様であり（LF111/1-A 試験で投与後 4 時間、CF111/103A 試験で投与後 3.5 時間）、C_{max} の平均値 ± SD は、LF111/1-A 試験で 28.2128 ± 4.4199 ng/mL、CF111/103A 試験で 28.67 ± 9.67 ng/mL であった。また、その他の PK パラメーター（$AUC_{0\text{-}72}$、$AUC_{0\text{-}\tau}$、$t_{1/2}$）についても試験間でほぼ同様であった。LF111 4 mg 単回及び反復投与時の血漿中薬物濃度推移は日本人と外国人で類似していると考えられた[5.3.5.3-1]。

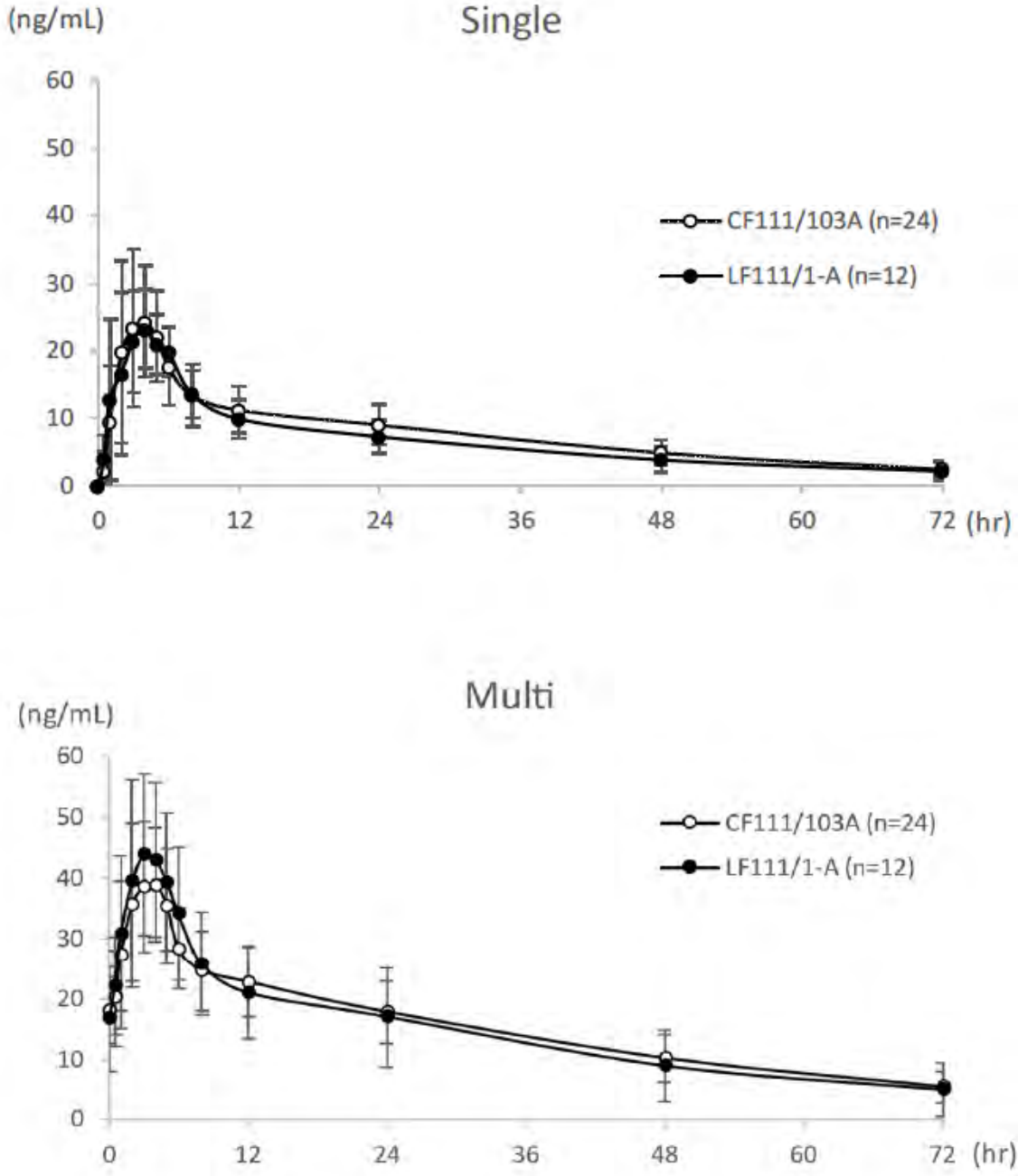


図 2.7.3-4. 日本人女性及び白人女性の血漿中 DRSP 濃度推移の比較_LF111/1-A 試験及び CF111/103A 試験

Source: [5.3.5.3-1], 図 1 and 図 2.

LF111/1-A 試験では PD 評価としてホルモン値［プロゲステロン、E_2、黄体形成ホルモン（LH）及び FSH］を測定した。各測定時の血清中プロゲステロン濃度が 5 ng/mL（16 nmol/L）未満の周期を無排卵周期と定義した[8]。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 で 0.17 ± 0.09 ng/mL であり、その後は Day 24 で 0.60 ± 0.12 ng/mL、Day 31 で 0.22 ± 0.11 ng/mL であり、反復投与期間中は低値で推移した（図 2.7.3-5）[2.7.6.4]。反復投与期 Day 1 から Day 31 にかけて無排卵周期と定義したプロゲステロン値を超える被験者はいなかった。以上の結果より、LF111 4 mg 24 日間投与後プラセボ 4 日間投与における排卵抑制効果が示された[2.7.6.4]。

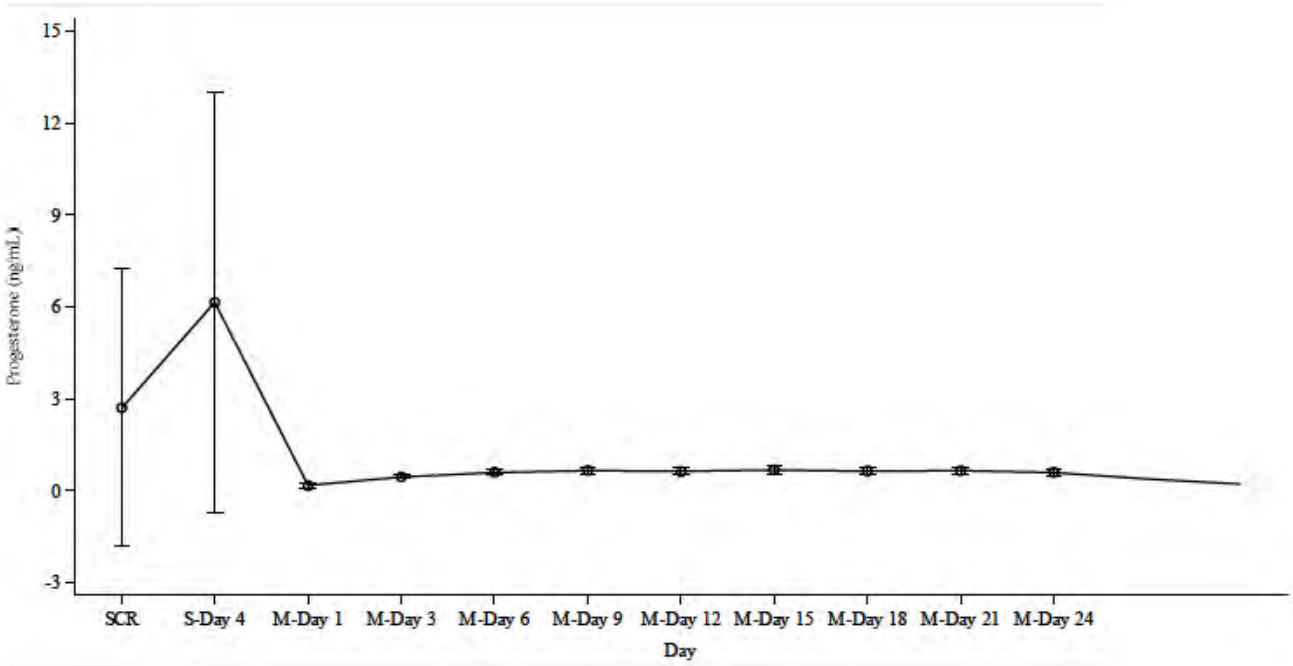


図 2.7.3-5. プロゲステロン値の推移_LF111/1-A 試験

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

LF111/1-A 試験の結果より、LF111 4 mg 単回及び反復投与時の PK プロファイル及び PD プロファイルが日本人と外国人で類似していると判断した。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。

以上の PK プロファイル及び PD プロファイルの評価から、海外での承認用量及び用法である 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効果が期待でき、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。

LF111 は 48 時間以上ののみ忘れが起きても継続することが許容できる

健康な女性を対象とした 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。

避妊を希望する日本人女性を対象とした LF111/3-A 試験の治験実施計画では、未服薬時の対応として以下の規定を行った。すなわち、LF111 の PK 及び PD 特性を根拠に追加の避妊法を使用せず 24 時間の服薬遅延を許容する製品特性に基づいた服薬管理とした。

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。残りの錠剤は予定どお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。

3) 各周期の第 3 及び 4 週目に服薬を忘れた場合：プラセボ服薬期間を設けず、現在のシートの実薬服薬を終了したらすぐに次のシートの実薬服薬を始める（現在のシートのプラセボ錠は服薬しない）。

4) 各周期の第 1 週目に服薬を忘れた場合：直前のプラセボ服薬期間又は第 1 週目に他の避妊を行わずに性行為を行った場合（失敗も含む）には妊娠の可能性を考慮し、緊急避妊を検討する。

LF111/3-A 試験の結果として、13 周期投与における投与周期全体の服薬率（平均値 ± SD）は 99.860 ± 0.462%と高いが未服薬は発生しており、また、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ことから、製品特性を支持する結果と考えられる。なお、妊娠リスクが高い 2 日連続未服薬であった症例の事例を以下に示す。A13-21 においては、Day 22 及び 23（8 周期の第 4 週目）にて 48 時間以上の未服薬、さらに未服薬の管理不遵守（プラセボスキップの未実施及び 7 日以上実薬錠を連続服薬するまでにバリア避妊法を併用せずに性行為を実施）が発生した（図 2.7.3-6）。Day 22 以降の 7 日間は妊娠リスクが高まると想定されるが、当該症例に妊娠は確認されなかった。

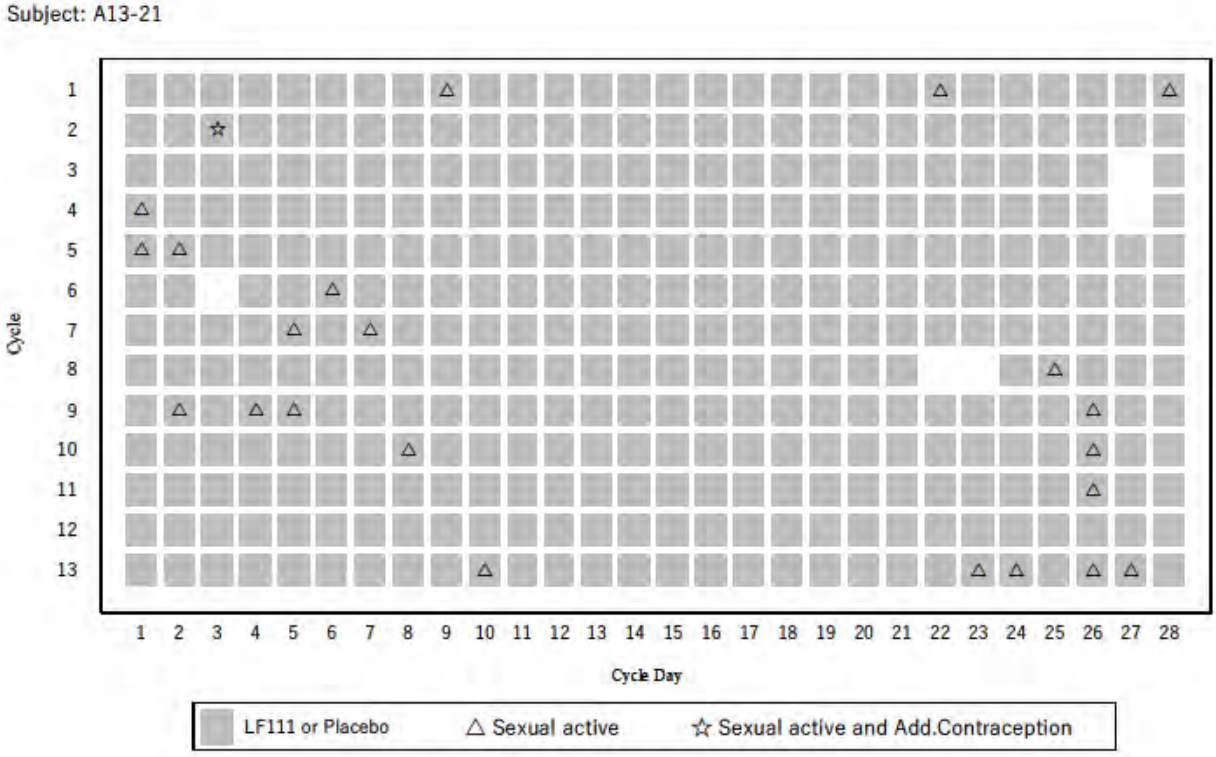


図 2.7.3-6. 48 時間以上の未服薬症例_LF111/3-A 試験（13 周期投与終了時）

Source: CSR LF111/3-A [5.3.5.2-1], List 16.2.5 and List 16.2.8.12.

LF111 の PK 及び PD の特徴に基づき実施された国内及び海外の避妊効果を検証する臨床試験成績から、追加の避妊法を使用せず 24 時間の服薬遅延は許容され、また、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）においても、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する（その他の錠剤は服薬しない）、また、次の服薬がすぐの場合は、2 錠を同時服薬することで避妊効果が得られると推察された。

LF111 の投与方法に食事の制限は設けない

健康な女性を対象とした CF111/106 試験では、DRSP 4 mg 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）に、異なる 2 期（14 日以上の間隔を設けた）で単回投与し、DRSP 4 mg を含有する経口試験製剤（治験薬：DRSP 4 mg 錠）に対する食事の影響が検討された。その結果、食後（標準高脂肪食）又は空腹時の LF111 単回投与において、図 2.7.3-7 に示す血漿中 DRSP 濃度（平均値）が得られ、$AUC_{0\text{-}72}$ の空腹時投与に対する食後投与の点推定値（90%信頼区間）は 107.99%（104.72～111.36%）で、C_{max} は 129.35%（90%信頼区間：118.58～141.10%）であり、T_{max} は空腹時及び食後でそれぞれ 3.944 hr 及び 2.698 hr であった。また、LF111 の食後及び空腹時投与において、良好な忍容性が示された。

また、LF111/3-A 試験、CF111/301 試験、CF111/302 試験及び CF111/303 試験では、食事の制限を設けず実施した結果、避妊効果及び安全性が良好であることが確認された。

以上の PK 評価から、投与方法に食事の制限は設けず避妊効果を発揮すると推定された。

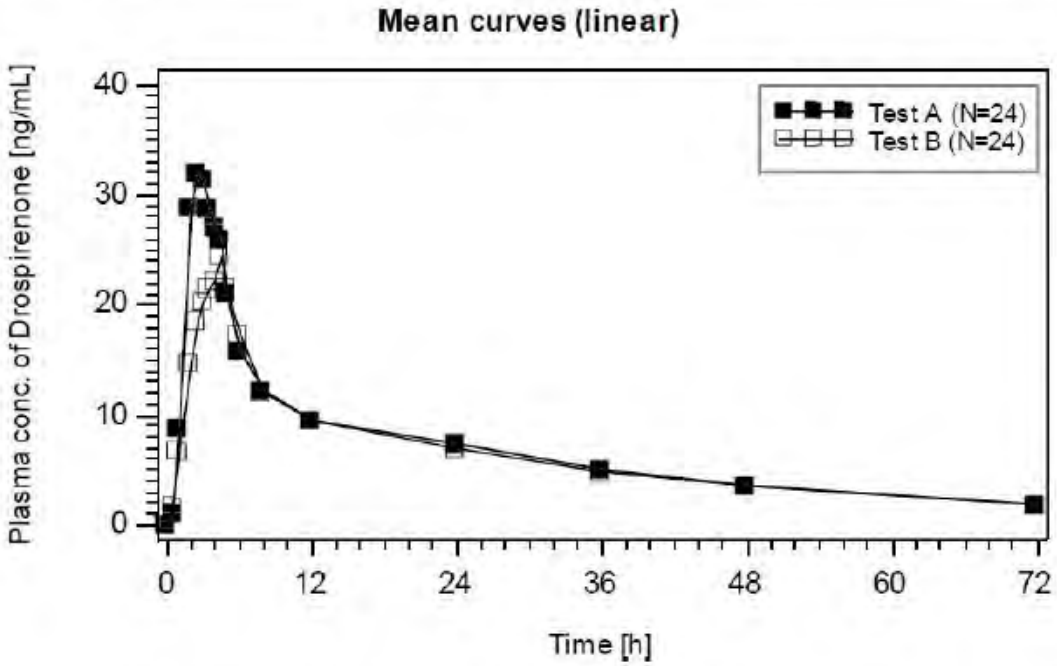


図 2.7.3-7. 血漿中 DRSP 濃度（平均値）－時間プロファイル_CF111/106 試験

Test A：食後投与、Test B：空腹時投与

Source: CSR CF111/106 [5.3.1.1-2], TF 7.

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。

LF111/3-A 試験では、LF111 を 13 周期投与した結果、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る。

LF111/3-A 試験の 13 周期投与終了時における治験薬の服薬遵守状況を表 2.7.3-22 に示す。

LF111/3-A 試験の 13 周期投与終了時において、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、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。未服薬期間が 7 日間あった被験者 1 例が妊娠し、治験責任医師により受胎推定日が当該未服薬期間であると判断された[2.7.6.10]。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。

以上より、LF111 は高い服薬遵守率を保ち、服薬継続が可能な経口避妊薬であることが確認された。

表 2.7.3-22. 治験薬の服薬遵守状況（FAS）_LF111/3-A 試験（13 周期投与終了時）

	統計量	LF111群 (N = 276)
全体的な服薬遵守率 (%)	n	272
	平均値 (SD)	99.860 (0.462)
	中央値	100.000
	最小値/最大値	95.60/100.00
未服薬日が2日連続	n (%)	4 (1.45)
未服薬日が3日連続	n (%)	4 (1.45)
未服薬日が4日以上連続	n (%)	7 (2.54)

Source: CSR LF111/3-A [5.3.5.2-1]. 表 11.3-1 and 表 11.3-2.

LF111/3-A 試験において、死亡例はなく、死亡以外の重篤な 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。また、浸潤性乳管癌の転帰は治療継続中のため未回復であったが、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。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ける LF111 の推奨用量・用法は、食事の制限は設けず、毎日一定の時刻に 1 日 1 回 1 錠 4 mg を 24 日間服薬した後、プラセボ錠を 1 日 1 回 1 錠 4 日服薬する合計 28 日間を 1 周期とし、29 日目以降に同様に繰り返すことが妥当であると考えられた。LF111 による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が必要である。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薬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薬し、その日の錠剤も通常どおりに服薬させる。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 錠服薬し、その日の錠剤も通常どおりに服薬させる。3 日以上連続してのみ忘れ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。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。

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

LF111/3-A 試験で、LF111 を適正に服薬する限り投与期間中に確実な避妊効果が得られることが確認された。海外で承認されている本薬の避妊効果は、LF111/3-A 試験と同様、LF111 の投与を続ける限り継続し、長期間投与でも耐薬性は認められていない。

有効性の評価資料とする LF111/3-A 試験の解析対象とした FAS の累積妊娠率を表 2.7.3-23 及び表 2.7.3-24 に、累積継続率を表 2.7.3-25 及び表 2.7.3-26 に、累積中止率を表 2.7.3-27 及び表 2.7.3-28 に、最終服薬から月経回復までの期間を表 2.7.3-29、表 2.7.3-30、図 2.7.3-8 及び図 2.7.3-9 に示す。

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%）、継続投与期では 0.00%であった。累積継続率の推定値（95%信頼区間）は 13 周期までで 87.31%（82.77～90.72%）、継続投与期で 96.15%（85.48～99.02%）で、周期を通して継続率は高く推移した。累積中止率の推定値（95%信頼区間）は 13 周期までで 12.71%（9.29～17.25%）、継続投与期で 1.92%（0.27～12.88%）で、周期を通して中止率に変化はなかった。

LF111 は有効性効果が期待できる継続率を確保していた。

表 2.7.3-23. 累積妊娠率_LF111/3-A 試験（13 周期投与終了時）

周期	被験者数	妊娠数	妊娠率 (%)	累積妊娠率 (%)	95%信頼区間 (%)	
					下限	上限
1 周期目	276	0	0.00	0.00	-	-
2 周期目	271	0	0.00	0.00	-	-
3 周期目	269	0	0.00	0.00	-	-
4 周期目	267	0	0.00	0.00	-	-
5 周期目	263	0	0.00	0.00	-	-
6 周期目	261	0	0.00	0.00	-	-
7 周期目	257	0	0.00	0.00	-	-
8 周期目	256	0	0.00	0.00	-	-
9 周期目	254	0	0.00	0.00	-	-
10 周期目	252	0	0.00	0.00	-	-
11 周期目	250	1	0.40	0.40	0.06	2.81
12 周期目	245	0	0.00	0.40	0.06	2.81
13 周期目	235	0	0.00	0.40	0.06	2.81

Source: CSR LF111/3-A [5.3.5.2-1], 表 11.4-7.

表 2.7.3-24. 累積妊娠率_LF111/3-A 試験（継続投与終了時）

周期	被験者数	妊娠数	妊娠率 (%)	累積妊娠率 (%)	95%信頼区間 (%)	
					下限	上限
14 周期目	52	0	0.00	0.00	-	-
15 周期目	52	0	0.00	0.00	-	-
16 周期目	52	0	0.00	0.00	-	-
17 周期目	52	0	0.00	0.00	-	-
18 周期目	52	0	0.00	0.00	-	-
19 周期目	51	0	0.00	0.00	-	-
20 周期目	51	0	0.00	0.00	-	-
21 周期目	51	0	0.00	0.00	-	-
22 周期目	51	0	0.00	0.00	-	-
23 周期目	51	0	0.00	0.00	-	-
24 周期目	47	0	0.00	0.00	-	-

継続投与期に移行した被験者のみ。

Source: CSR LF111/3-A [5.3.5.2-1], 表 11.4-10.

表 2.7.3-25. 累積継続率_LF111/3-A 試験（13 周期投与終了時）

周期	被験者数	継続数	継続率 (%)	累積継続率 (%)	95%信頼区間 (%)	
					下限	上限
1 周期目	276	270	97.83	97.83	95.23	99.02
2 周期目	270	269	99.63	97.46	94.75	98.78
3 周期目	269	267	99.26	96.74	93.83	98.29
4 周期目	267	263	98.50	95.29	92.03	97.24
5 周期目	263	260	98.86	94.20	90.71	96.41
6 周期目	260	255	98.08	92.39	88.57	94.97
7 周期目	255	255	100.00	92.39	88.57	94.97
8 周期目	255	254	99.61	92.03	88.15	94.68
9 周期目	254	251	98.82	90.94	86.89	93.79
10 周期目	251	247	98.41	89.49	85.23	92.58
11 周期目	247	244	98.79	88.41	84.00	91.66
12 周期目	244	242	99.18	87.68	83.19	91.04
13 周期目	234	233	99.57	87.31	82.77	90.72

Source: CSR LF111/3-A [5.3.5.2-1], Table 14.2.5.1-1.

表 2.7.3-26. 累積継続率_LF111/3-A 試験（継続投与終了時）

周期	被験者数	継続数	継続率 (%)	累積継続率 (%)	95%信頼区間 (%)	
					下限	上限
14 周期目	52	52	100.00	100.00	-	-
15 周期目	52	52	100.00	100.00	-	-
16 周期目	52	52	100.00	100.00	-	-
17 周期目	52	52	100.00	100.00	-	-
18 周期目	52	51	98.08	98.08	87.12	99.73
19 周期目	51	51	100.00	98.08	87.12	99.73
20 周期目	51	51	100.00	98.08	87.12	99.73
21 周期目	51	51	100.00	98.08	87.12	99.73
22 周期目	51	50	98.04	96.15	85.48	99.02
23 周期目	50	50	100.00	96.15	85.48	99.02
24 周期目	46	46	100.00	96.15	85.48	99.02

継続投与期に移行した被験者のみ。

Source: CSR LF111/3-A [5.3.5.2-1], Table 14.2.5.2-1.

表 2.7.3-27. 累積中止率_LF111/3-A 試験（13 周期投与終了時）

周期	被験者数	中止数	中止率 (%)	累積中止率 (%)	95%信頼区間 (%)	
					下限	上限
1 周期目	276	5	1.81	1.81	0.76	4.30
2 周期目	271	2	0.74	2.54	1.22	5.25
3 周期目	269	2	0.74	3.26	1.71	6.17
4 周期目	267	4	1.50	4.71	2.76	7.97
5 周期目	263	2	0.76	5.43	3.31	8.85
6 周期目	261	4	1.53	6.88	4.45	10.58
7 周期目	257	1	0.39	7.25	4.74	11.01
8 周期目	256	2	0.78	7.97	5.32	11.85
9 周期目	254	2	0.79	8.70	5.91	12.69
10 周期目	252	2	0.79	9.42	6.51	13.53
11 周期目	250	4	1.60	10.87	7.73	15.18
12 周期目	246	3	1.22	11.96	8.65	16.40
13 周期目	235	2	0.85	12.71	9.29	17.25

Source: CSR LF111/3-A [5.3.5.2-1], Table 14.2.7.1.1-1.

表 2.7.3-28. 累積中止率_LF111/3-A 試験（継続投与終了時）

周期	被験者数	中止数	中止率 (%)	累積中止率 (%)	95%信頼区間 (%)	
					下限	上限
14 周期目	52	0	0.00	0.00	-	-
15 周期目	52	0	0.00	0.00	-	-
16 周期目	52	0	0.00	0.00	-	-
17 周期目	52	0	0.00	0.00	-	-
18 周期目	52	1	1.92	1.92	0.27	12.88
19 周期目	51	0	0.00	1.92	0.27	12.88
20 周期目	51	0	0.00	1.92	0.27	12.88
21 周期目	51	0	0.00	1.92	0.27	12.88
22 周期目	51	0	0.00	1.92	0.27	12.88
23 周期目	51	0	0.00	1.92	0.27	12.88
24 周期目	47	0	0.00	1.92	0.27	12.88

継続投与期に移行した被験者のみ。

Source: CSR LF111/3-A [5.3.5.2-1], Table 14.2.7.1.2-1.

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。

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。

表 2.7.3-29. 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）

月経回復期間	月経回復率 (%)	95%信頼区間 (%)		累積月経回復率 (%)	95%信頼区間 (%)	
		下限	上限		下限	上限
1～28 日	48 / 203 (23.65)	18.32	29.95	48 / 203 (23.65)	18.32	29.95
29～56 日	148 / 203 (72.91)	66.41	78.55	196 / 203 (96.55)	93.05	98.32
56 日超	7 / 203 (3.45)	1.68	6.95	203 / 203 (100.00)	98.14	100.00

Wilson の 95%信頼区間を算出した。

Source: CSR LF111/3-A [5.3.5.2-1], 表 12.6-9.

表 2.7.3-30. 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）

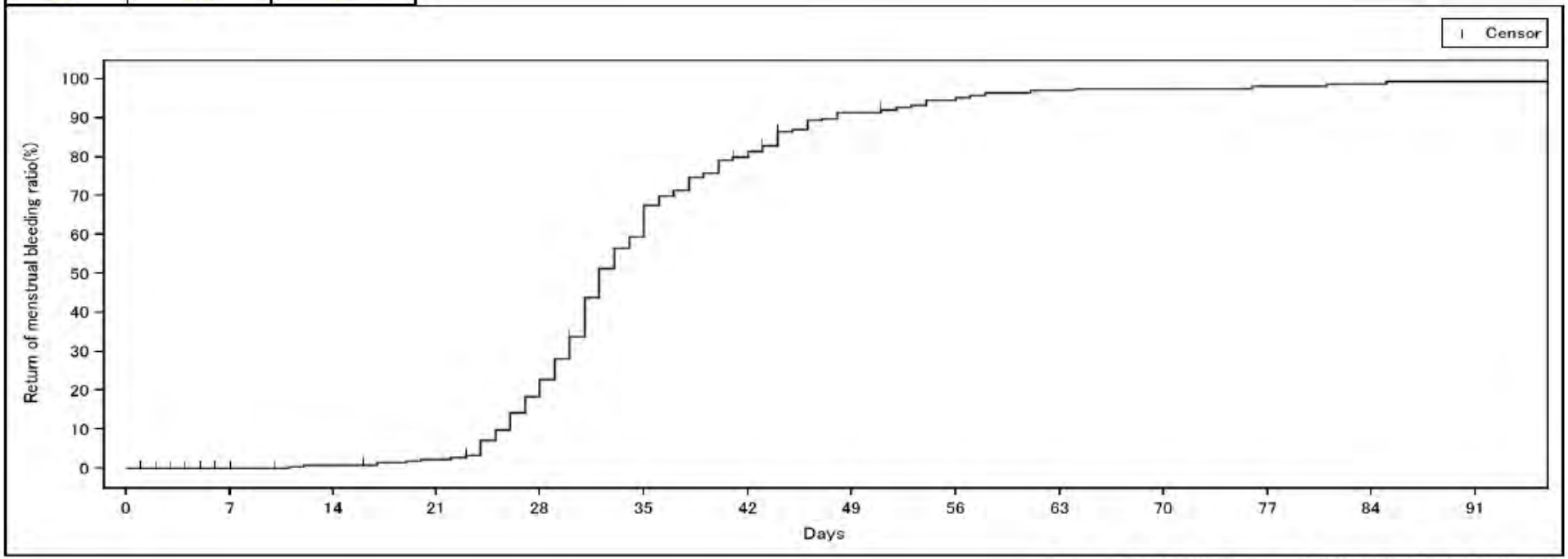
月経回復期間	月経回復率 (%)	95%信頼区間 (%)		累積月経回復率 (%)	95%信頼区間 (%)	
		下限	上限		下限	上限
1～28 日	16 / 50 (32.00)	20.76	45.81	16 / 50 (32.00)	20.76	45.81
29～56 日	33 / 50 (66.00)	52.15	77.56	49 / 50 (98.00)	89.50	99.65
56 日超	1 / 50 (2.00)	0.35	10.50	50 / 50 (100.00)	92.87	100.00

Wilson の 95%信頼区間を算出した。

継続投与期に移行した被験者のみ。

Source: CSR LF111/3-A [5.3.5.2-1], 表 12.6-10.

N	Event	Censored
224	203	21



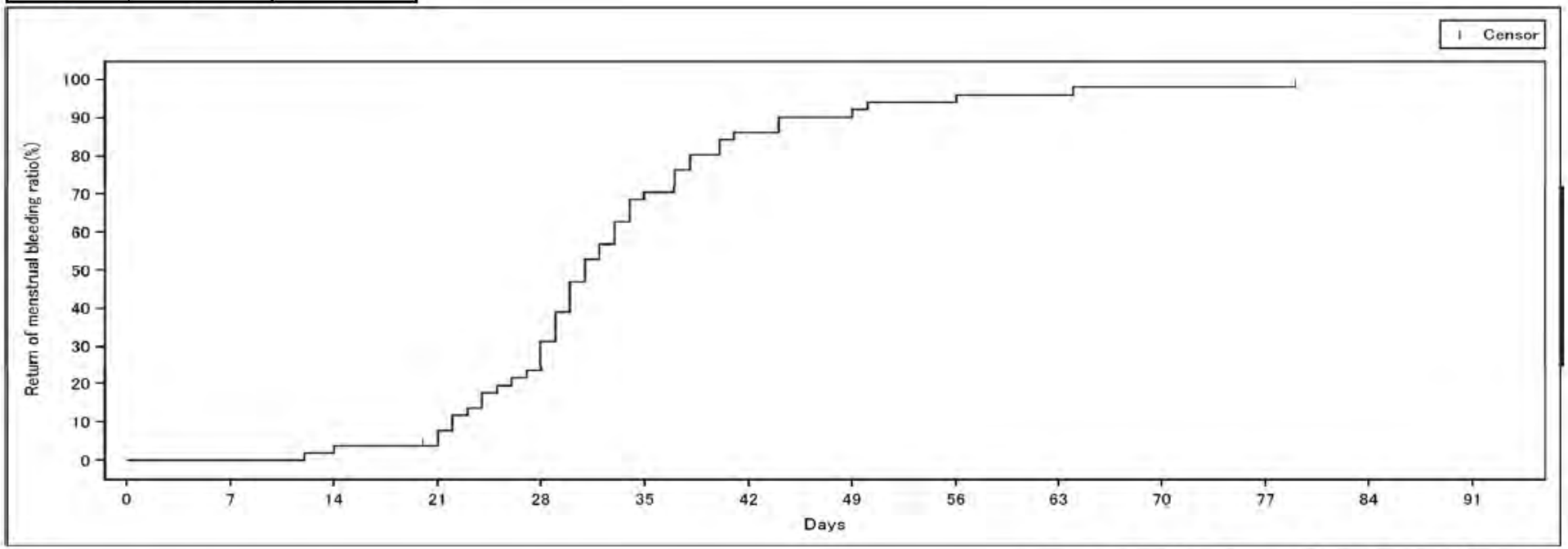
Event : 月経の回復, Censor : 最終観察時までに月経未確認

	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 2.7.3-8. 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 2.7.3-9. 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.

引用文献

1) Progestogen-only contraceptives, Medical eligibility criteria for contraceptive use, Fifth edition, World Health Organization, 2015:156-72

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;17:284-297.

3) Benda N, Gerlinger C, van der Meulen EA, Endrikat J. Sample Size Calculation for Clinical Studies on the Efficacy of a New Contraceptive Method. Biom J. 2004;46:141-50.

4) 「経口避妊薬の臨床評価方法に関するガイドライン」．厚生省薬務局審査第一課．昭和 62 年 4 月 21 日薬審 1 第 10 号. 324-72

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

6) SLYND (drospirenone) tablets, for oral use. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. May 2019.

7) Slenma 4mg film-coated tablets. Summary of product characteristics. Periodic Safety Update Report #05. 2023 Nov 12; 38-51.

8) Landgren BM, Undén AL, Diczfalusy E. Hormonal Profile of the Cycle in 68 Normally Menstruating Women. Acta Endocrinol. 1980;94:88-98.

2.7.3.6 付録

該当なし

スリンダ錠 28

医薬品製造販売承認申請書添付資料

2.7.4 臨床的安全性

あすか製薬株式会社

目次

略語一覧表 9
2.7.4　臨床的安全性 11
2.7.4.1　医薬品への曝露 11
2.7.4.2　有害事象と忍容性 33
2.7.4.3　臨床検査値の評価 87
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 108
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 127
2.7.4.6　市販後データ 147
2.7.4.7　付録 149

表

表 2.7.4.1-1. 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 12
表 2.7.4.1-2. 安全性の解析対象集団の定義 13
表 2.7.4.1-3. 安全性の評価項目 14
表 2.7.4.1-4. 有害事象の定義 14
表 2.7.4.1-5. 重篤な有害事象の定義 15
表 2.7.4.1-6. 重要な有害事象の定義 15
表 2.7.4.1-7. 有害事象の観察期間及び報告方法 16
表 2.7.4.1-8. 被験者日誌による調査項目_LF111/3-A 試験 17
表 2.7.4.1-9. 子宮出血状況の基準_LF111/3-A 試験 18
表 2.7.4.1-10. 有害事象の程度の分類及び定義 19
表 2.7.4.1-11. 有害事象の発現日の定義 19
表 2.7.4.1-12. 有害事象の転帰の定義 20
表 2.7.4.1-13. 有害事象の標準化に用いた辞書 20
表 2.7.4.1-14. 有害事象の解析方法 20
表 2.7.4.1-15. 臨床検査項目一覧 21
表 2.7.4.1-16. 予定された出血及び予定外の出血の評価方法_LF111/3-A 試験 22
表 2.7.4.1-17. 被験者の内訳（登録された被験者）_LF111/1-A 試験 23
表 2.7.4.1-18. 被験者の内訳（登録された症例）_LF111/3-A 試験 24
表 2.7.4.1-19. 曝露期間及び服薬遵守率_LF111/1-A 試験 25
表 2.7.4.1-20. 規定された周期数_LF111/3-A 試験（13 周期投与終了時） 25
表 2.7.4.1-21. 治験薬の服薬遵守率_LF111/3-A 試験（13 周期投与終了時） 26
表 2.7.4.1-22. 規定された周期数_LF111/3-A 試験（継続投与終了時） 27
表 2.7.4.1-23. 治験薬の服薬遵守率_LF111/3-A 試験（継続投与終了時） 28
表 2.7.4.1-24. 被験者背景_LF111/1-A 試験 29
表 2.7.4.1-25. 被験者背景_LF111/3-A 試験（13 周期投与終了時） 30
表 2.7.4.1-26. 静脈血栓塞栓症のリスク因子_LF111/3-A 試験（13 周期投与終了時） 31

表 2.7.4.1-27. 被験者背景_LF111/3-A 試験（継続投与終了時） 32
表 2.7.4.1-28. 静脈血栓塞栓症のリスク因子_LF111/3-A 試験（継続投与終了時） 33
表 2.7.4.2-1. 器官別大分類別の有害事象の発現率_LF111/1-A 試験（単回投与期） 34
表 2.7.4.2-2. 器官別大分類別の有害事象の発現率_LF111/1-A 試験（反復投与期） 34
表 2.7.4.2-3. 器官別大分類別の TEAE の発現率_LF111/3-A 試験（13 周期投与終了時） 35
表 2.7.4.2-4. 器官別大分類別の TEAE の発現率_LF111/3-A 試験（継続投与終了時） 36
表 2.7.4.2-5. 器官別大分類別、基本語別の有害事象の発現率_LF111/1-A 試験（単回投与期） 37
表 2.7.4.2-6. 器官別大分類別、基本語別の有害事象の発現率_LF111/1-A 試験（反復投与期） 38
表 2.7.4.2-7. 副作用の発現率_LF111/1-A 試験（反復投与期） 39
表 2.7.4.2-8. 有害事象の程度別の発現率_LF111/1-A 試験（反復投与期） 40
表 2.7.4.2-9. 有害事象の発現時期別の発現率_LF111/1-A 試験（反復投与期） 41
表 2.7.4.2-10. 比較的よく見られる TEAE の発現率（2%以上）_LF111/3-A 試験（13 周期投与終了時） 42
表 2.7.4.2-11. 比較的よく見られる副作用の発現率（1%以上）_LF111/3-A 試験（13 周期投与終了時） 44
表 2.7.4.2-12. 比較的よく見られる TEAE の程度別の発現率（いずれかの程度で 2%以上）_LF111/3-A 試験（13 周期投与終了時） 45
表 2.7.4.2-13. 比較的よく見られる TEAE の発現時期別の発現率（いずれかの発現時期で発現率が 2%以上）_LF111/3-A 試験（13 周期投与終了時） 47
表 2.7.4.2-14. 比較的よく見られる TEAE の発現率（2%以上）_LF111/3-A 試験（継続投与終了時） 49
表 2.7.4.2-15. 比較的よく見られる副作用の発現率（2 例以上）_LF111/3-A 試験（継続投与終了時） 51
表 2.7.4.2-16. 比較的よく見られる TEAE の程度別の発現率（いずれかの程度で 2%以上）_LF111/3-A 試験（継続投与終了時） 52
表 2.7.4.2-17. 比較的よく見られる TEAE の発現時期別の発現率（いずれかの発現時期で発現率が 2%以上）_LF111/3-A 試験（継続投与終了時） 54
表 2.7.4.2-18. 重篤な有害事象の一覧_LF111/3-A 試験（13 周期投与終了時） 59
表 2.7.4.2-19. 重篤な有害事象の一覧_LF111/3-A 試験（継続投与終了時） 61
表 2.7.4.2-20. その他の重要な有害事象の発現率_LF111/3-A 試験（13 周期投与終了時） 63
表 2.7.4.2-21. 重要な有害事象の一覧_LF111/3-A 試験（13 周期投与終了時） 64
表 2.7.4.2-22. その他の重要な有害事象の発現率_LF111/3-A 試験（継続投与終了時） 65
表 2.7.4.2-23. 重要な有害事象の一覧_LF111/3-A 試験（継続投与終了時） 66
表 2.7.4.2-24. TEAE として報告された臨床検査値の発現率_LF111/3-A 試験（13 周期投与終了時） 68
表 2.7.4.2-25. TEAE として報告された臨床検査値の発現率_LF111/3-A 試験（継続投与終了時） 69

表 2.7.4.2-26. 予定された出血及び予定外の出血_LF111/3-A 試験（13 周期投与終了時） 71
表 2.7.4.2-27. 予定された出血及び予定外の出血_LF111/3-A 試験（継続投与終了時） 73
表 2.7.4.2-28. 予定された出血又は予定外の出血が 9 日又は 14 日を超えた被験者の発現率_LF111/3-A 試験（13 周期投与終了時） 80
表 2.7.4.2-29. 予定された出血又は予定外の出血が 9 日又は 14 日を超えた被験者の発現率_LF111/3-A 試験（継続投与終了時） 83
表 2.7.4.3-1. 血清カリウム値の推移_LF111/1-A 試験 88
表 2.7.4.3-2. 血清カリウム値の推移_LF111/3-A 試験（13 周期投与終了時） 88
表 2.7.4.3-3. 血清カリウム値のシフトテーブル_LF111/3-A 試験（13 周期投与終了時） 89
表 2.7.4.3-4. 血清カリウム値の推移_LF111/3-A 試験（継続投与終了時） 89
表 2.7.4.3-5. 血清カリウム値のシフトテーブル_LF111/3-A 試験（継続投与終了時） 90
表 2.7.4.3-6. 血液凝固系検査値の推移_LF111/1-A 試験 91
表 2.7.4.3-7. 血液凝固系検査値の推移_LF111/3-A 試験（13 周期投与終了時） 92
表 2.7.4.3-8. 血液凝固系検査値のシフトテーブル_LF111/3-A 試験（13 周期投与終了時） 93
表 2.7.4.3-9. 血液凝固系検査値の推移_LF111/3-A 試験（継続投与終了時） 94
表 2.7.4.3-10. 血液凝固系検査値のシフトテーブル_LF111/3-A 試験（継続投与終了時） 95
表 2.7.4.3-11. 血中エストラジオール値の推移（最大の解析対象集団）_LF111/1-A 試験 97
表 2.7.4.3-12. 血中エストラジオール値の推移（最大の解析対象集団）_LF111/3-A 試験（13 周期投与終了時） 100
表 2.7.4.3-13. 血中エストラジオール値の推移（最大の解析対象集団）_LF111/3-A 試験（継続投与終了時） 102
表 2.7.4.3-14. 肝機能系検査値の推移_LF111/1-A 試験 104
表 2.7.4.3-15. 肝機能系検査値の推移_LF111/3-A 試験（13 周期投与終了時） 105
表 2.7.4.3-16. 肝機能系検査値のシフトテーブル_LF111/3-A 試験（13 周期投与終了時） 105
表 2.7.4.3-17. 肝機能系検査値の推移_LF111/3-A 試験（継続投与終了時） 106
表 2.7.4.3-18. 肝機能系検査値のシフトテーブル_LF111/3-A 試験（継続投与終了時） 107
表 2.7.4.4-1. 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 108
表 2.7.4.4-2. 収縮期血圧及び拡張期血圧の推移_LF111/1-A 試験（単回投与期） 109
表 2.7.4.4-3. 収縮期血圧及び拡張期血圧の推移_LF111/1-A 試験（反復投与期） 109
表 2.7.4.4-4. 収縮期血圧及び拡張期血圧の推移_LF111/3-A 試験（13 周期投与終了時） 111
表 2.7.4.4-5. 収縮期血圧及び拡張期血圧のシフトテーブル_LF111/3-A 試験（13 周期投与終了時） 111
表 2.7.4.4-6. 収縮期血圧及び拡張期血圧の推移_LF111/3-A 試験（継続投与終了時） 112
表 2.7.4.4-7. 収縮期血圧及び拡張期血圧のシフトテーブル_LF111/3-A 試験（継続投与終了時） 112
表 2.7.4.4-8. 脈拍数の推移_LF111/1-A 試験（単回投与期） 113
表 2.7.4.4-9. 脈拍数の推移_LF111/1-A 試験（反復投与期） 113
表 2.7.4.4-10. 脈拍数の推移_LF111/3-A 試験（13 周期投与終了時） 114
表 2.7.4.4-11. 脈拍数の推移_LF111/3-A 試験（継続投与終了時） 115

表 2.7.4.4-12. 体重の推移_LF111/1-A 試験（単回投与期） 116
表 2.7.4.4-13. 体重の推移_LF111/1-A 試験（反復投与期） 116
表 2.7.4.4-14. 体重の推移_LF111/3-A 試験（13 周期投与終了時） 117
表 2.7.4.4-15. 体重の推移_LF111/3-A 試験（継続投与終了時） 117
表 2.7.4.4-16. 経腟超音波検査の異常所見の概要_LF111/3-A 試験（13 周期投与終了時） 119
表 2.7.4.4-17. 経腟超音波検査の異常所見の概要_LF111/3-A 試験（継続投与終了時） 120
表 2.7.4.4-18. 子宮頸部細胞診の異常所見の概要_LF111/1-A 試験（単回投与期） 121
表 2.7.4.4-19. 子宮頸部細胞診の異常所見の概要_LF111/1-A 試験（反復投与期） 121
表 2.7.4.4-20. 子宮頸部細胞診の異常所見の概要_LF111/3-A 試験（13 周期投与終了時） 122
表 2.7.4.4-21. 子宮頸部細胞診の異常所見の概要_LF111/3-A 試験（継続投与終了時） 122
表 2.7.4.4-22. 乳房検査の異常所見の概要_LF111/3-A 試験（13 周期投与終了時） 124
表 2.7.4.4-23. 乳房検査の異常所見の概要_LF111/3-A 試験（継続投与終了時） 124
表 2.7.4.4-24. 心電図の異常所見の概要_LF111/3-A 試験（13 周期投与終了時） 125
表 2.7.4.4-25. 心電図の異常所見の概要_LF111/3-A 試験（継続投与終了時） 126
表 2.7.4.5-1. 年齢区分別（35 歳以下及び 35 歳超）の比較的よく見られる TEAE の発現率（2%以上）_LF111/3-A 試験（13 周期投与終了時） 128
表 2.7.4.5-2. BMI 別（25 kg/m^2 以下及び 25 kg/m^2 超）の比較的よく見られる TEAE の発現率（2%以上）_LF111/3-A 試験（13 周期投与終了時） 130
表 2.7.4.5-3. ベースラインの血圧別の収縮期血圧及び拡張期血圧の推移（収縮期血圧が 130 mmHg 以上又は拡張期血圧が 85 mmHg 以上）_LF111/3-A 試験（13 周期投与終了時） 132
表 2.7.4.5-4. ベースラインの血圧別の収縮期血圧及び拡張期血圧の推移（収縮期血圧が 130 mmHg 未満及び拡張期血圧が 85 mmHg 未満）_LF111/3-A 試験（13 周期投与終了時） 132
表 2.7.4.5-5. 静脈血栓塞栓症のリスク因子別（リスク因子あり及びなし）の比較的よく見られる TEAE の発現率（2%以上）_LF111/3-A 試験（13 周期投与終了時） 135
表 2.7.4.5-6. 静脈血栓塞栓症のリスク因子別（リスク因子あり及びなし）の比較的よく見られる TEAE の発現率（2%以上）_LF111/3-A 試験（継続投与終了時） 137
表 2.7.4.5-7. 喫煙歴別（喫煙歴あり及びなし）の TEAE の発現率（2%以上）_LF111/3-A 試験（13 周期投与終了時） 140
表 2.7.4.5-8. 治験薬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） 145
表 2.7.4.5-9. 治験薬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） 147
表 2.7.4.7-1. 安全性評価の参考とした試験一覧 150
表 2.7.4.7-2. 被験者の内訳及び中止理由（CF111/301、CF111/302、CF111/303）（All Enrolled Subjects） 151
表 2.7.4.7-3. 被験者の曝露状況（CF111/301、CF111/302、CF111/303）（Safety Set） 152
表 2.7.4.7-4. 服薬遵守状況（CF111/301）（FAS） 153
表 2.7.4.7-5. 服薬遵守状況（CF111/302）（FAS、SS） 153

表 2.7.4.7-6. 服薬遵守状況（CF111/303）（Safety Set）..... 154
表 2.7.4.7-7. 被験者背景（CF111/301、CF111/302、CF111/303）（Safety Set）..... 155
表 2.7.4.7-8. 静脈血栓塞栓症のリスク因子（CF111/301）（FAS）..... 156
表 2.7.4.7-9. 静脈血栓塞栓症のリスク因子（CF111/302）（FAS、SS）..... 157
表 2.7.4.7-10. 静脈血栓塞栓症のリスク因子（CF111/303）（Safety Set）..... 158
表 2.7.4.7-11. 有害事象の器官別大分類別の発現率（1.0%超）（CF111/301）（SS）..... 159
表 2.7.4.7-12. 有害事象の器官別大分類別の発現率（いずれかの投与群で 2.0%以上）（CF111/302）（SS）..... 159
表 2.7.4.7-13. 有害事象の器官別大分類別の発現率（2.0%以上）（CF111/303）（Safety Set）..... 160
表 2.7.4.7-14. 有害事象の発現率（1.0%超）（CF111/301）（SS）..... 161
表 2.7.4.7-15. 有害事象の発現率（いずれかの投与群で 2%以上）（CF111/302）（SS）..... 162
表 2.7.4.7-16. 有害事象の発現率（2%以上）（CF111/303）（Safety Set）..... 163
表 2.7.4.7-17. 治験薬との関連性が可能性ありと判定された副作用の発現率（0.5%超）（CF111/301）（SS）..... 164
表 2.7.4.7-18. 治験薬との関連性がありと判定された副作用の発現率（2 例以上）（CF111/301）（SS）..... 164
表 2.7.4.7-19. 副作用の発現率（いずれかの投与群で 2 例以上）（CF111/302）（SS）..... 165
表 2.7.4.7-20. 副作用の発現率（0.5%以上）（CF111/303）（Safety Set）..... 166
表 2.7.4.7-21. 有害事象の程度別発現率（CF111/301）（SS）..... 167
表 2.7.4.7-22. 有害事象の程度別発現率（CF111/302）（SS）..... 167
表 2.7.4.7-23. 有害事象の程度別発現率（CF111/303）（Safety Set）..... 168
表 2.7.4.7-24. 重篤な有害事象の発現率（CF111/301）（SS）..... 169
表 2.7.4.7-25. 重篤な有害事象の発現率（CF111/302）（SS）..... 170
表 2.7.4.7-26. 重篤な有害事象の発現率（CF111/303）（Safety Set）..... 171
表 2.7.4.7-27. 中止に至った有害事象の発現率（CF111/301）（SS）..... 172
表 2.7.4.7-28. 中止に至った有害事象の発現率（CF111/302）（SS）..... 173
表 2.7.4.7-29. 中止に至った有害事象の発現率（0.2%超）（CF111/303）（Safety Set）..... 174
表 2.7.4.7-30. 重要な有害事象の発現率（CF111/302）（Safety Set）..... 175
表 2.7.4.7-31. 重要な有害事象の発現率（CF111/303）（Safety Set）..... 175
表 2.7.4.7-32. 臨床的に重要な臨床検査値の異常（CF111/301）（SS）..... 176
表 2.7.4.7-33. 臨床的に重要な臨床検査値の異常（CF111/302）（SS）..... 177
表 2.7.4.7-34. 臨床的に重要な臨床検査値の異常（CF111/303）（Safety Set）..... 178
表 2.7.4.7-35. 予定された出血及び予定外の出血の評価方法（CF111/301、CF111/302、CF111/303）..... 179
表 2.7.4.7-36. 予定された出血の発現率（CF111/301）（SS）..... 180
表 2.7.4.7-37. 予定された出血の発現率（CF111/303）（Full Analysis Set）..... 181
表 2.7.4.7-38. 予定外の出血の発現率（CF111/301）（SS）..... 182
表 2.7.4.7-39. 予定外の出血の発現率（CF111/302）（FAS）..... 183

表 2.7.4.7-40. 予定外の出血の発現率（CF111/303）（Full Analysis Set） 184
表 2.7.4.7-41. 予定された出血又は／及び予定外の出血の発現率（CF111/301）（SS） 185
表 2.7.4.7-42. 予定された出血又は／及び予定外の出血の発現率（CF111/302）（FAS） 186
表 2.7.4.7-43. 予定された出血又は／及び予定外の出血の発現率（CF111/303）（Full Analysis Set） 187
表 2.7.4.7-44. 予定された出血の日数（CF111/301）（SS） 188
表 2.7.4.7-45. 予定された出血の日数（CF111/303）（Full Analysis Set） 190
表 2.7.4.7-46. 予定外の出血の日数（CF111/301）（SS） 192
表 2.7.4.7-47. 予定外の出血の日数（CF111/302）（FAS） 194
表 2.7.4.7-48. 予定外の出血の日数（CF111/303）（Full Analysis Set） 196
表 2.7.4.7-49. 予定された出血又は／及び予定外の出血の日数（CF111/301）（SS） 198
表 2.7.4.7-50. 予定された出血又は／及び予定外の出血の日数（CF111/302）（Full Analysis Set） 200
表 2.7.4.7-51. 予定された出血又は／及び予定外の出血の日数（CF111/303）（Full Analysis Set） 202
表 2.7.4.7-52. 14 日超の継続した出血の発現率［CF111/301（SS）、CF111/302（FAS）、CF111/303（FAS）］ 204
表 2.7.4.7-53. 臨床検査値の要約統計量（血清カリウム値）（CF111/301）（SS） 205
表 2.7.4.7-54. 臨床検査値の要約統計量（血清カリウム値）（CF111/302）（Safety Set） 206
表 2.7.4.7-55. 臨床検査値の要約統計量（血清カリウム値）（CF111/303）（Safety Set） 207
表 2.7.4.7-56. 臨床検査値の要約統計量（血液凝固系検査値）（CF111/302）（Safety Set） 208
表 2.7.4.7-57. 臨床検査値の要約統計量（肝機能系検査値）（CF111/301）（SS） 214
表 2.7.4.7-58. 臨床検査値の要約統計量（肝機能系検査値）（CF111/302）（Safety Set） 217
表 2.7.4.7-59. 臨床検査値の要約統計量（肝機能系検査値）（CF111/303）（Safety Set） 220
表 2.7.4.7-60. 血圧及び脈拍数の要約統計量（CF111/301）（SS） 223
表 2.7.4.7-61. 血圧の要約統計量（CF111/302）（SS） 224
表 2.7.4.7-62. 脈拍数（bpm）の要約統計量（CF111/302）（SS） 225
表 2.7.4.7-63. 血圧及び脈拍数の要約統計量（CF111/303）（Safety Set） 226
表 2.7.4.7-64. 体重の要約統計量（CF111/301）（SS） 227
表 2.7.4.7-65. 体重の要約統計量（CF111/302）（SS） 228
表 2.7.4.7-66. 体重の要約統計量（CF111/303）（Safety Set） 229

図

図 2.7.4.2-1. 予定された出血の発現率（LF111/3-A 試験_13 周期投与終了時、CF111/301 試験及び CF111/303 試験） 76
図 2.7.4.2-2. 予定外の出血の発現率（LF111/3-A 試験_13 周期投与終了時、CF111/301 試験、CF111/302 試験及び CF111/303 試験） 77

図 2.7.4.2-3. 予定された出血及び／又は予定外の出血の発現率（LF111/3-A 試験_13 周期投与終了時、CF111/301 試験、CF111/302 試験及び CF111/303 試験） 78
図 2.7.4.2-4. 14 日を超えた予定された出血及び／又は予定外の出血の発現率（LF111/3-A 試験_13 周期投与終了時、CF111/301 試験、CF111/302 試験及び CF111/303 試験） 86
図 2.7.4.3-1. 血中エストラジオール値の推移（最大の解析対象集団）_LF111/1-A 試験 98
図 2.7.4.5-1. 治験薬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） 144
図 2.7.4.5-2. 治験薬最終服薬から月経回復までの期間（継続投与終了時）_LF111/3-A 試験（継続投与終了時） 146

略語一覧表

略語	省略しない形	
	日本語	英語
AGUS	意義不明な異型腺細胞	Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance
ALP	アルカリホスファターゼ	Alkaline Phosphatase
ALT（GPT）	アラニンアミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ）	Alanine Aminotransferase（Glutamic Pyruvic Transaminase）
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間	Activated Partial Thromboplastin Time
ASC-H	高度扁平上皮内病変を除外できない異型扁平上皮細胞	Atypical Squamous Cells, cannot exclude a High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion
ASC-US	意義不明な異型扁平上皮細胞	Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance
AST（GOT）	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ）	Aspartate Aminotransferase (Glutamic Oxaloacetic Transaminase)
BMI	体格指数	Body Mass Index
BUN	尿素窒素	Blood Urea Nitrogen
Ca	カルシウム	Calcium
CIN	子宮頸部上皮内腫瘍	Cervical Intraepithelial Neoplasia
Cl	クロール	Chloride
CK	クレアチンキナーゼ	Creatine Kinase
COC	混合型経口避妊薬	Combined Oral Contraceptives
CTX	I型コラーゲン架橋 C 末端テロペプチド	Cross-Linked C-Terminal Telopeptides
CRP	C-反応性タンパク	C-Reactive Protein
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
FSH	卵胞刺激ホルモン	Follicle Stimulating Hormone
γ-GT（γ-GTP）	ガンマグルタミルトランスフェラーゼ（ガンマグルタミルトランスペプチダーゼ）	Gamma Glutamyl Transferase（Gamma Glutamyl Transpeptidase）
HbA1c	ヘモグロビン A1c	Hemoglobin A1c
HBsAg	B 型肝炎ウイルス表面蛋白抗原	Hepatitis B Surface Antigen
hCG	ヒト絨毛性ゴナドトロピン	Human Chorionic Gonadotropin
HCV	C 型肝炎ウイルス	Hepatitis C Virus
HDL	高比重リポタンパク質	High-Density Lipoprotein
HIV	ヒト免疫不全ウイルス	Human Immunodeficiency Virus
HPV	ヒトパピローマウイルス	Human Papillomavirus
HSIL	高度扁平上皮内病変	High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion
ICH	医薬品規制調和国際会議	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use

略語	省略しない形	
	日本語	英語
K	カリウム	Potassium
LDH	乳酸脱水素酵素	Lactate Dehydrogenase
LDL	低比重リポタンパク質	Low-Density Lipoprotein
LH	黄体形成ホルモン	Luteinizing Hormone
LLT	下層語	Lowest Level Term
LSIL	軽度扁平上皮内病変	Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion
MCH	平均赤血球血色素量	Mean Corpuscular Hemoglobin
MCHC	平均赤血球血色素濃度	Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration
MCV	平均赤血球容量	Mean Corpuscular Volume
MedDRA	国際医薬用語集	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MedDRA/J	ICH 国際医薬用語集日本語版	Medical Dictionary for Regulatory Activities/J
Na	ナトリウム	Sodium
NILM	陰性（上皮内病変及び悪性腫瘍の否定）	Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy
PK	薬物動態（学）	Pharmacokinetics
PSUR	安全性定期報告	Periodic Safety Update Report
PT	プロトロンビン時間	Prothrombin Time
PT	基本語	Preferred Term
PT-INR	プロトロンビン時間国際標準比	Prothrombin Time-International Normalized Ratio
P4	プロゲステロン	Progesterone
SD	標準偏差	Standard Deviation
SOC	器官別大分類	System Organ Class
TEAE	試験治療下で発現した有害事象	Treatment Emergent Adverse Event
TG	中性脂肪	Triglyceride
VTE	静脈血栓塞栓症	Venous thromboembolism

2.7.4　臨床的安全性

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　安全性に関する臨床試験及び情報源

健康な日本人女性に対する本申請製剤［ドロスピレノン（DRSP）4 mg：以下 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。本モジュールでは、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]）。

2.7.4.1.1.2　安全性評価の対象となった臨床試験の概要

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を表 2.7.4.1-1 に示した。個々の試験の詳細は、[2.7.6 個々の試験のまとめ]に示した。

表 2.7.4.1-1. 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）	薬物動態（PK） 薬力学（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：デソゲストレル（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] 継続投与終了時は、継続投与期に移行した全 52 例を対象とした。

（1） 国内第 I/II 相試験（LF111/1-A 試験）

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。当該試験はスクリーニング期、4 日間の単回投与期、休薬期及び 31 日間の反復投与期で構成された。反復投与の開始日は、月経周期 1～5 日目とした。

（2）　国内第 III 相試験（LF111/3-A 試験）

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。当該試験では、13 周期の投与（服薬開始例 260 例）と 24 周期の継続投与（服薬開始例のうち 50 例）を計画した。

1）　13 周期投与終了時

13 周期投与はスクリーニング期、13 周期の投与期及び後観察期で構成された。なお、初回服薬開始時期は、月経周期の 1 日目（毎日の服薬時刻に合わせ、2 日目の開始でもよい）と規定し、28 日服薬を 1 周期として 13 周期連続服薬させた。

2）　継続投与終了時

継続投与はスクリーニング期、13 周期の投与期、11 周期の継続投与期、後観察期で構成された。なお、28 日服薬を 1 周期として 13 周期投与終了後に服薬を継続し、合計 24 周期連続服薬させた。

2.7.4.1.1.3　　安全性の評価方法

国内 2 試験（LF111/1-A 試験及び LF111/3-A 試験）で用いた安全性の評価方法について、以下に概要を示した。また、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）における安全性の評価方法の概要を表 2.7.4.7-1 に示した。

（1）　安全性の解析対象集団

国内 2 試験における安全性の解析対象集団の定義を表 2.7.4.1-2 に示した。本モジュールでは、特に断りのない限り、安全性の解析対象集団又は安全性データの解析対象集団の結果を示した。

表 2.7.4.1-2. 安全性の解析対象集団の定義

試験番号	定義
LF111/1-A	治験薬が投与された被験者
LF111/3-A	治験薬を 1 回以上服薬した全ての被験者集団

LF111/3-A 試験の継続投与終了時の安全性解析対象集団を対象とした解析では、継続投与期に移行した全 52 例を対象とした。また安全性の解析は治験実施計画書上の周期の考え方に準じ「規定された周期」を用いて評価した。「規定された周期」は、1 シートの投与開始日から投与終了日までを 1 周期と設定した。1 周期は 28 日間［治験薬のシート（1 シート 28 錠）と同様］とし、前のシートを終了した直後から、錠剤の服薬を休むことなく、次のシートでの服薬を開始した。すなわち、第 1 シートの 1 錠目から 28 錠目の服薬までの 28 日間を第 1 周期とし、29 日目から始まる第 2 シートの服薬期間を第 2 周期と規定し、以後同様とした。プラセボの服薬期間を設けず次の周期を開始した場合の当該周期は 24 日間となるが、この場合も「規定された周期」とした。

(2)　安全性の評価項目

国内 2 試験における安全性の評価項目を表 2.7.4.1-3 に示した。

表 2.7.4.1-3. 安全性の評価項目

試験番号	安全性の評価項目
LF111/1-A	内科的検診、身体所見（体重）、バイタルサイン（脈拍数、血圧、体温）、心電図検査（標準 12 誘導心電図）、臨床検査、婦人科検査（経腟超音波検査、子宮頸部細胞診、乳房検査）、有害事象
LF111/3-A	身体検査（体重）、バイタルサイン（脈拍数、血圧、体温）、心電図検査（標準 12 誘導心電図）、臨床検査、婦人科検査（経腟超音波検査、子宮頸部細胞診、乳房検査）、有害事象、出血状況（消退出血、不正子宮出血）、治験薬最終服薬から月経回復までの期間

1)　有害事象

a)　有害事象の定義

国内 2 試験における有害事象、重篤な有害事象及び重要な有害事象の定義を表 2.7.4.1-4、表 2.7.4.1-5 及び表 2.7.4.1-6 に示した。

また、有害事象のうち、治験薬投与前に存在していない治験薬投与後の有害事象又は治験薬投与前の状態に比べて悪化した治験薬投与後の有害事象を「試験治療下で発現した有害事象（TEAE）」と定義した。

表 2.7.4.1-4. 有害事象の定義

試験番号	定義
LF111/1-A	有害事象とは、同意取得後に発現又は増悪したあらゆる医学的に好ましくない徴候（臨床的に意義のある検査値の異常変動を含む）のことであり、治験薬との関連性の有無は問わない。また、有害事象のうち、治験薬との関連性が否定できないものを副作用として扱った。 なお、「臨床的に意義のある検査値の異常変動」は下記の基準で判断した。 臨床的徴候又は臨床症状に関連性のある場合。ただし、別途これらが有害事象として報告されている場合は、当該検査値異常を個別に有害事象とする必要はない 当該検査値異常に対して、内科的又は外科的治療を行った場合 その他、治験責任（分担）医師が臨床的に意義のある変動と判断した場合
LF111/3-A	治験使用薬との関連性の有無にかかわらず、治験期間中に発現又は増悪した医学的に好ましくない全ての所見[注)] 及び臨床検査値の臨床的に問題のある異常変動を有害事象とした。また、有害事象のうち、治験使用薬との関連性が否定できないものを副作用として扱った。 [注)] 医学的に好ましくない所見： 新たに診断された疾患又は既存症状で予期せず悪化したもの（既存症状の間欠的事象は有害事象とはみなさない） 新たな処置又は診療行為を必要とするもの 侵襲性の診断的処置が必要なもの 治験使用薬の中止又は投与量の変更を必要とするもの 治験責任（分担）医師が好ましくないと判断したもの 治験の手順を起因とするもの（例：採血後のあざ） ただし、再検査、追加検査及び異常値の継続的なモニタリング自体は、診療行為とは扱わない。

表 2.7.4.1-5. 重篤な有害事象の定義

試験番号	定義
LF111/1-A LF111/3-A	有害事象のうち、以下の場合を「重篤な有害事象」と定義した（ICH E2A*）。 1. 死に至るもの 2. 生命を脅かすもの 3. 入院又は入院期間の延長が必要であるもの 4. 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの 5. 先天異常・先天性欠損を来すもの 6. 上記 1.～5.に該当しない、その他の医学的に重大な状態 * Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting. 治験中に得られる安全性情報の取扱いについての医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドライン

表 2.7.4.1-6. 重要な有害事象の定義

試験番号	定義
LF111/1-A	中止に至った有害事象及びその他
LF111/3-A	治験薬服薬開始後に発現した有害事象のみ、重篤か否かは問わない。 投与中止に至った事象 高カリウム（K）血症（又は血中 K 増加） 混合型経口避妊薬（COC）で懸念される以下の事象 a. 静脈血栓塞栓症（VTE）、心筋梗塞、肺塞栓及び深部静脈血栓症などの血栓症 b. 脳出血や脳梗塞（脳血栓、脳塞栓）などの脳血管障害 c. 肝機能検査値異常、うっ滞性黄疸、肝腫瘍などの肝障害 （設定根拠）DRSP を含有する COC では、一般に血栓症のリスク増加が報告されている[1]。また、DRSP は、K 保持性のアルドステロン拮抗薬であり、K 値を上昇させる可能性がある。

b) 有害事象の観察期間及び報告方法

国内 2 試験における有害事象の観察期間及び報告方法を表 2.7.4.1-7 に示した。

表 2.7.4.1-7. 有害事象の観察期間及び報告方法

試験番号		
LF111/1-A	観察期間	有害事象の観察は、同意取得後から Visit 20（最終観察日）又は中止時検査及び調査の終了時まで継続して行った。最終観察時点で継続している副作用については、可能な限り回復するまで調査した。
	報告方法	治験責任（分担）医師は、有害事象の発現の有無を症例報告書に記入した。また、有害事象が発現した場合、有害事象名（原則として診断名）、発現日時（休薬期、反復投与期又は臨床検査値異常の有害事象が認められた場合は日付のみ）、程度、重篤性、転帰、転帰日時（休薬期、反復投与期又は臨床検査値異常の有害事象が認められた場合は日付のみ）、治験薬との関連性、治験薬に関する処置、その他の処置を症例報告書に記入した。 治験薬との関連性を「否定できる」と判定した場合は、その理由を症例報告書に記入した。 治験薬に関する処置については、「増量」、「投与量変更せず」、「減量」、「投与中断」、「投与中止」、「該当なし」、「不明」のいずれかを症例報告書に記入した。 その他の処置については、処置の有無を症例報告書に記入し、「有」の場合は具体的な処置を症例報告書に記入した。 転帰については、「回復」、「軽快」、「未回復」、「後遺症あり」、「死亡」、「不明」を症例報告書に記入し、最終観察時までに「回復」が確認できない場合は、その時点での転帰を症例報告書に記入した。転帰日時について、「回復」の場合は回復した日時（休薬期又は反復投与期に回復した場合は日付のみ）を、「死亡」の場合は死亡した日を症例報告書に記入した。
LF111/3-A	観察期間	有害事象の調査・収集は、被験者の同意取得時より開始し、治験の完了又は中止時点まで実施した。 治験の完了又は中止（最終観察）時点で副作用の回復が認められていない場合は、回復の確認又は最終服薬 12 週後のいずれか早い時点まで追跡調査を行った。 他の要因（薬剤投与、手術など）により、副作用の回復状況の追跡が困難と治験責任（分担）医師が判断した場合は、その時点で追跡調査を終了した。 なお、追跡調査終了時までに副作用の回復が認められていない場合（他の要因がない場合）は、症状が回復するまで、臨床的に問題がある検査値の異常がベースラインに回復するまで、又は調査・観察された変化について十分な説明がつくまで、可能な限り調査を継続した。
	報告方法	治験責任（分担）医師は、有害事象の発現の有無を症例報告書に記入した。また、有害事象が発現した場合、有害事象名（原則として診断名）、重篤性、重要な有害事象であるかの判定、程度、治験使用薬との関連性、治験使用薬に関する処置、その他の処置、発現日、転帰、転帰日を症例報告書に記入した。 治験使用薬との関連性を「否定できる」と判定した場合は、その理由を症例報告書に記入した。 治験使用薬に関する処置については、「増量」、「投与量変更せず」、「減量」、「投与中断」、「投与中止」、「該当なし」、「不明」のいずれかを症例報告書に記入した。 その他の処置については、処置の有無を症例報告書に記入し、「有」の場合は具体的な処置を症例報告書に記入した。 転帰については、「回復」、「軽快」、「未回復」、「死亡」、「後遺症あり」、「不明」を症例報告書に記入し、最終観察時までに「回復」が確認できない場合は、その時点での転帰を症例報告書に記入した。転帰日について、「回復」の場合は回復した日を、「死亡」の場合は死亡した日を症例報告書に記入した。なお、治験の完了又は中止（最終観察）時点で副作用の回復が認められていない場合は、可能な限り回復するまで経過を追跡し、被験者の安全の確保に努めた。

c)　有害事象の収集方法

LF111/1-A 試験では、治験責任（分担）医師は、表 2.7.4.1-3 に規定する安全性の評価項目に基づき有害事象の収集を行った。

LF111/3-A 試験では、治験責任（分担）医師は、表 2.7.4.1-3 に規定する安全性の評価項目、及び来院間の被験者状況を確認するために被験者日誌に記載された健康状態の変化、各種検査及び調査（問診や電話連絡なども含む）によって、有害事象の収集を行った。

治験責任（分担）医師などは、登録した被験者に表 2.7.4.1-8 の調査項目を記載する被験者日誌を交付し、記載方法や取扱いなどについて説明の上、その記録を作成した。なお、被験者日誌は第 1 周期の服薬開始時より後観察期又は中止時の検査及び調査終了まで、被験者に毎日記入させた。

治験責任（分担）医師は、被験者に各周期終了時に提出（来院、郵送など）させ、内容を確認した。被験者日誌の記載に不明点や不備があれば、当該被験者に対して問い合せを行い、その内容を修正前後の情報、修正日、修正者名を含む変更履歴として、当該被験者により被験者日誌に記録させた。なお、来院時に問い合せができなかった場合は、電話などの方法を用いて当該被験者に問い合せを行い、その内容を修正前後の情報、変更又は修正者、変更又は修正日を含む変更履歴として、治験責任（分担）医師などが被験者日誌に記録した。

治験責任（分担）医師は、確認した被験者日誌に署名の上、原資料として保管した。

表 2.7.4.1-8. 被験者日誌による調査項目_LF111/3-A 試験

項目	内容
服薬状況調査	服薬の有無、服薬時間、服薬錠剤の種類
出血状況調査	出血状況（None、Spotting、Bleeding、Heavy bleeding）
性行為状況調査	性行為の有無 性行為が有の場合は追加の避妊方法の有無 追加の避妊方法が有の場合は避妊方法の種類
妊娠調査	尿中ヒト絨毛性ゴナドトロピン（hCG）検査（妊娠検査薬）
健康状態調査	健康状態の変化の有無・詳細

治験責任（分担）医師は、被験者が毎日の健康状態の変化の有無及び「有」の場合はその症状を被験者日誌に記入するよう指導した。健康状態の変化（自覚症状・他覚所見）があった場合は、被験者日誌に記入するとともに、治療が必要と思われる症状（薬剤が必要など）、出血症状の増悪や定期的な出血がないなど、何か気になる異常が見られた場合には、速やかに連絡の上、来院するように指導した。

被験者は、毎日の子宮出血状況を以下の基準（表 2.7.4.1-9）で評価し、被験者日誌に記入した。治験責任（分担）医師は、被験者日誌に記載された出血状況及び問診などにより、子宮出血状況を確認し、消退出血（Withdrawal bleeding）及び不正子宮出血（Metrorrhagia）別に評価した。消退出血は、ホルモンフリーの期間（25～28 日目 ± 1 日として定義）中に発生した子宮出血とし、この期間中に始まり最大 8 日間連続して続いた子宮出血と定義した。不正子宮出血は、

消退出血として規定される日を除く、活性ホルモンの服薬中に発生した子宮出血（2～23 日目）として定義した。治験責任（分担）医師により評価された不正子宮出血については、有害事象として取り扱った。

表 2.7.4.1-9. 子宮出血状況の基準_LF111/3-A 試験

基準	定義
None	出血なし
Spotting	少量の出血があったが生理用品は必要でなかった
Bleeding	出血があり生理用品（ナプキン又はタンポンなど）が必要であった
Heavy bleeding	通常の月経よりも多い出血があった又は血の塊があった

d)　有害事象の治験薬との関連性の基準

国内 2 試験では、以下の要因を基に、治験使用薬投与で有害事象が引き起こされたと考えられる合理的可能性の有無（否定できない、否定できる）及びその判定理由（関連性が「否定できる」の場合のみ）を判定した。

＜合理的可能性の要因＞

- 投与中止後に消失又は投与再開後に再発する
- 既に当該治験薬又は類薬において関連性が確立している
- 交絡するリスク因子がない
- 曝露量・曝露時間との整合性がある
- 正確な既往歴の裏付けにより治験薬の関与がほぼ間違いなく説明可能である
- 併用治療が原因である合理的な可能性が見られない

e)　有害事象の程度の基準

国内 2 試験における有害事象の程度の分類及び定義を表 2.7.4.1-10 に示した。

治験責任（分担）医師は、本基準に従って収集した有害事象の程度（軽度、中等度、高度）を判定した。

表 2.7.4.1-10. 有害事象の程度の分類及び定義

試験番号	分類	定義
LF111/1-A	軽度	一過性で容易に耐えられる程度、又は通常の活動に支障とならないもの
	中等度	通常の活動に支障を与えるもの
	高度	通常の活動を不可能にするもの
LF111/3-A	軽度	無処置で治験継続可能な程度又は日常生活に支障とならないもの
	中等度	処置は必要であるが治験継続可能な程度又は日常生活に支障を与えるもの
	高度	治験継続不可能な程度（被験者の申し出による中止は除く）又は日常生活を不可能にするもの

f)　有害事象の発現日の基準

国内 2 試験における有害事象の発現日の定義を表 2.7.4.1-11 に示した。

治験責任（分担）医師は、本基準に従って収集した有害事象の発現日について定義した。

表 2.7.4.1-11. 有害事象の発現日の定義

試験番号	要因	定義
LF111/1-A	-	有害事象の発現日時は、症状が認められた日時とする。ただし、休薬期、反復投与期又は臨床検査値異常の有害事象が認められた場合は、日付のみとする。
LF111/3-A	徴候、症状又は疾患（診断名）の場合	被験者又は治験責任（分担）医師が最初に有害事象の徴候又は症状に気付いた日。
	無症候性の疾患の場合	診断が確定した日。検査所見から陳旧性の所見が見られる場合で、発現日の情報がない場合であっても、診断が確定した日。
	合併症又は治験薬の服薬開始前に発現した有害事象の悪化[注] の場合	被験者又は治験責任（分担）医師が最初に疾患又は症状の悪化に気付いた日。
	同意取得後の最初の検査で正常であったものが、その後の検査で異常となった場合	臨床的に問題があると判断される検査値異常が認められた検査日。
	スクリーニング期の検査で異常が見られ、その後の検査で悪化した場合	検査値の推移より医学的判断で明らかな上昇、低下、増加又は減少が認められた検査日。

[注] 有害事象の悪化：治験使用薬の初回投与前に発現した有害事象が治験使用薬服薬開始後に悪化した場合、又は有害事象によって二次的に徴候又は症状が発現した場合には、新たな有害事象として扱う。
これらの有害事象名は、症状の変化であることがわかるようなものとする（例：～の悪化）。

g)　有害事象の転帰の基準

国内 2 試験における有害事象の転帰の定義を表 2.7.4.1-12 に示した。

治験責任（分担）医師は、本基準に従って収集した有害事象の転帰について定義した。

表 2.7.4.1-12. 有害事象の転帰の定義

試験番号	転帰	定義
LF111/1-A	回復	症状・所見の消失若しくは回復、又は検査値の正常化若しくは投与前値への回復
	軽快	程度が 1 段階以上軽減、症状・所見がほぼ消失又は検査値の投与前値付近への回復
	未回復	症状・所見若しくは検査値に変化なし、最終観察時点で発現時の程度より悪化又は死亡例で当該有害事象が直接の死因ではなく、未回復のまま死亡
	後遺症あり	日常生活に支障を来す程度の機能不全が起きた場合
	死亡	死亡と当該有害事象との間に直接の関連性がある場合
	不明	転院又は転居などにより、追跡不能となった場合
LF111/3-A	回復	症状・所見の消失又は検査値の正常化、若しくは最初の評価時点の状態や検査値への回復。
	軽快	程度が 1 段階以上軽減。症状・所見がほぼ消失。検査値の改善が認められたが、正常化あるいは最初の評価時点の検査値に回復していない。死亡例で、当該有害事象が直接の死因でない場合で、当該有害事象が「軽快」のまま死亡。
	未回復	症状・所見又は検査値に変化がない。最終評価時点で症状・所見又は検査値が発現時の程度より悪化。死亡例で、当該有害事象が直接の死因でない場合で、当該有害事象が「未回復」のまま死亡。
	後遺症あり	急性有害事象から回復したが、永続的・顕著な機能不全（例：心血管発作から回復したが、不全麻痺）が残った。
	死亡	死亡と当該有害事象との間に直接の関連性が認められた。
	不明	発現日以後の経過が、転院又は転居などにより治験実施計画書で規定された追跡が不可能となった。

h)　使用した有害事象の辞書

有害事象の標準化には、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を使用した。国内 2 試験における有害事象の標準化に用いた辞書を表 2.7.4.1-13 に示した。

表 2.7.4.1-13. 有害事象の標準化に用いた辞書

試験番号	有害事象の辞書
LF111/1-A	MedDRA Version 23.1
LF111/3-A	MedDRA Version 26.1

i)　有害事象の解析

国内 2 試験における有害事象の解析方法を表 2.7.4.1-14 に示した。

表 2.7.4.1-14. 有害事象の解析方法

試験番号	定義
LF111/1-A	TEAE の発現率を算出した。また、程度別、関連性別、発現時期別に各有害事象の発現率を算出した。
LF111/3-A	TEAE のうち、治験薬との関連性が否定できない TEAE の発現率を算出し、両側 95%信頼区間を算出した。また、関連性によらない TEAE についても同様に算出した。さらに、関連性別、程度別、発現時期別の TEAE の発現率を算出した。 なお、重篤な TEAE 及び重要な TEAE に関しても評価した。 程度別、関連性別の発現例数を集計する際は、被験者内で発現した同一 TEAE のうち最も重い程度（「高度」、「中等度」、「軽度」の順）、最も強い関連性（「否定できない」、「否定できる」の順）で、程度及び関連性を特定し集計した。

2)　臨床検査、バイタルサイン、体重、心電図

国内 2 試験における臨床検査項目を表 2.7.4.1-15 に示した。

なお、LF111/1-A 試験では、全ての検査の測定を治験実施医療機関で行い、LF111/3-A 試験では、血液学的検査、血液凝固系検査、血液生化学検査、性感染症検査及び内分泌学的検査は臨床検査受託機関で、尿検査は各治験実施医療機関で行った。

表 2.7.4.1-15. 臨床検査項目一覧

試験番号	検査	項目
LF111/1-A	血液学的検査	白血球数、白血球分画（好中球、リンパ球、好塩基球、好酸球、単球）、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板、平均赤血球容量（MCV）、平均赤血球血色素量（MCH）、プロトロンビン時間-国際標準比（PT-INR）、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）
	血液生化学検査	総タンパク、アルブミン、総ビリルビン、AST（GOT）、ALT（GPT）、アルカリホスファターゼ（ALP）、乳酸脱水素酵素（LDH）、ガンマグルタミルトランスペプチダーゼ［γ-GT（γ-GTP）］、総コレステロール、高比重リポタンパク質（HDL）コレステロール、低比重リポタンパク質（LDL）コレステロール、中性脂肪（TG）、尿酸、尿素窒素（BUN）、クレアチニン、ナトリウム（Na）、K、クロール（Cl）、カルシウム（Ca）、C-反応性タンパク（CRP）、ヘモグロビン A1c（HbA1c）
	甲状腺機能検査	トリヨードサイロニン、サイロキシン、甲状腺刺激ホルモン
	副腎機能検査	コルチゾール、アルドステロン
	レニン - アンジオテンシン系検査	レニン、アンジオテンシン I、アンジオテンシン II
	尿検査	蛋白定性、ウロビリノーゲン、尿潜血、沈渣
	免疫学的検査	ヒト免疫不全ウイルス（HIV）抗原・抗体、B 型肝炎ウイルス表面蛋白抗原（HBsAg）、C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体、梅毒血清反応
LF111/3-A	血液学的検査	白血球数、白血球分画（好中球、リンパ球、好塩基球、好酸球、単球）、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数、赤血球恒数［MCV、MCH、平均赤血球血色素濃度（MCHC）］
	血液凝固系検査	プロトロンビン時間（PT）、PT-INR、APTT、D-ダイマー
	血液生化学検査	総タンパク、アルブミン、総ビリルビン、直接ビリルビン、AST、ALT、ALP、LDH、クレアチンキナーゼ（CK）、γ-GTP、総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロール、TG、BUN、クレアチニン、Na、K、Cl、Ca、HbA1c
	性感染症検査	腟分泌検査：クラミジア、淋菌 血液検査：梅毒血清反応、HBsAg、HCV 抗体、HIV 抗原・抗体
	内分泌学的検査	黄体形成ホルモン（LH）、卵胞刺激ホルモン（FSH）、エストラジオール（E_2）、プロゲステロン（P4）
	尿検査	定性：蛋白、糖、ウロビリノーゲン、潜血、ビリルビン

バイタルサイン及び体重を測定した。バイタルサインとしては、血圧及び脈拍数（安静仰臥位又は座位で測定）並びに体温［腋窩式体温計又は額式体温計（LF111/3-A 試験のみ）を用いて測定］を測定した。

心電図検査は標準 12 誘導心電図検査を被験者が仰臥位で 5 分間以上の安静後に実施し、治験責任（分担）医師などが異常の有無を評価した。

3)　婦人科検査

婦人科検査としては、経腟超音波検査、子宮頸部細胞診及び乳房検査を実施した。子宮頸部細胞診の異常の有無は、以下の分類に基づいて判定した。

- 異常有：「陰性（上皮内病変及び悪性腫瘍の否定）（NILM）」及び「意義不明な異型扁平上皮細胞（ASC-US）かつヒトパピローマウイルス（HPV）negative」以外の所見
- 異常無：「NILM」又は「ASC-US かつ HPV negative」の所見

4)　治験薬最終服薬から月経回復までの期間

LF111/3-A 試験では、治験薬（実薬）最終服薬から月経回復までの期間について要約統計量を算出し、累積月経回復率を Kaplan-Meier 法を用いて推定した。治験責任（分担）医師は、治験薬服薬終了（最終服薬）後、月経（当該周期の消退出血は含まない）の回復状況を調査した。

治験の完了又は中止（最終観察）時点で月経の回復が認められていない場合は、回復の確認又は最終服薬 12 週後のいずれか早い時点まで追跡調査を行い、他の要因（薬剤投与、妊娠など）により、月経回復状況の追跡が困難と治験責任（分担）医師が判断した場合は、その時点で追跡調査を終了とし、終了理由を原資料に記載した。なお、追跡調査終了時までに月経回復が認められていない場合（他の要因がない場合）、可能な限り月経回復が確認できるまで調査を継続した。

2.7.4.1.1.4　　忍容性の評価方法

忍容性として、LF111/3-A 試験の安全性の解析対象とした「規定された周期」を用いて予定された出血及び予定外の出血を評価した。安全性の評価（消退出血／不正子宮出血）が「2.7.4.1.1.3（2）安全性の評価項目」を参考に医師の判断により評価された子宮出血であるのに対し、忍容性の評価では予定された出血及び予定外の出血を表 2.7.4.1-16 に示したとおり海外試験と同様に出血開始日などの日付データをもとに判別した。

表 2.7.4.1-16. 予定された出血及び予定外の出血の評価方法_LF111/3-A 試験

出血日又は連続した出血日について、以下の条件に該当する場合、それぞれ予定された出血、予定外の出血と定義し、規定された周期ごとに集計する。 プラセボ期間を設けない周期の場合、当該周期の Day 24 及び次の周期の Day 1 はホルモンフリー期間に該当しないものとみなし、予定外の出血として取り扱った。 予定された出血又は予定外の出血が複数の周期にまたがって持続した場合、各周期での発現とした。	
分類	**解析**
予定された出血	ホルモンフリー期間（Day 25 – 28 +/- 1）に発生した出血又は点状出血で、最大 8 日間連続して続いた子宮出血日数
予定外の出血	活性ホルモン服薬中（Day 2 – 23）に発生した出血又は点状出血で、予定された出血に分類されない子宮出血

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）では忍容性を被験者日誌（電子被験者日誌）の入力情報に基づき評価しており、予定された出血及び予定外の出血の評価方法の概要を表 2.7.4.7-35 に示した。

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1　被験者の内訳

（1）　国内第 I/II 相試験（LF111/1-A 試験）

LF111/1-A 試験における被験者の内訳を表 2.7.4.1-17 に示した。

当該試験では、合計 12 例が治験薬の投与を受け、全 12 例が治験を完了した。

治験薬の投与を受けた全 12 例を安全性の解析対象集団とした。

表 2.7.4.1-17. 被験者の内訳（登録された被験者）_LF111/1-A 試験

最終の状態	N
組み入れ被験者	12
完了被験者	12
中止被験者	0
単回投与	
治験薬の投与を受けた被験者	12
完了被験者	12
中止被験者	0
ウォッシュアウト期間	
完了被験者	12
中止被験者	0
反復投与	
治験薬の投与を受けた被験者	12
完了被験者数	12
中止被験者	0

Source: CSR LF111/1-A [5.3.4.1-1], Table 14.1.1-2

（2）　国内第 III 相試験（LF111/3-A 試験）

LF111/3-A 試験における被験者の内訳を表 2.7.4.1-18 に示した。

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。13 周期の投与周期及び後観察期において 39 例が中止に至ったが、その中止理由の内訳は同意撤回（25 例）、有害事象（5 例）、妊娠（2 例）、追跡不能（1 例）及びその他（6 例）であり、妊娠した 2 例のうち 1 例は受胎推定日が服薬終了後と推測された。

治験薬の投与を受けた全 276 例を安全性データの解析対象集団とした。

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。継続投与期において 6 例が中止に至ったが、その中止理由の内訳は同意撤回（1 例）、追跡不能（1 例）、その他（4 例）であった。

継続投与終了時の安全性解析対象集団を対象とした解析では、継続投与期に移行した全 52 例を対象とした。

表 2.7.4.1-18. 被験者の内訳（登録された症例）_LF111/3-A 試験

	合計 N=286 N
組み入れ被験者	286
治験薬の投与を受けなかった被験者	10
治験薬の投与を受けた被験者	276
13 周期投与を中止した被験者	35
13 周期投与を完了した被験者	241
後観察期を実施した被験者	189
後観察期を中止した被験者	4
後観察期を完了した被験者	185
継続投与期に移行した被験者	52
継続投与期を中止した被験者	2
継続投与期を完了した被験者	50
後観察期を実施した被験者	50
後観察期を中止した被験者	4
後観察期を完了した被験者	46

Source: CSR LF111/3-A [5.3.5.2-1], 表 10.1-1

（3）　海外第 III 相試験（CF111/301 試験、CF111/302 試験、CF111/303 試験）

海外第 III 相試験の 3 試験における被験者の内訳及び中止理由を表 2.7.4.7-2 に示した。

2.7.4.1.2.2　　総合的な曝露の程度

（1）　国内第 I/II 相試験（LF111/1-A 試験）

LF111/1-A 試験における治験薬の曝露期間及び服薬遵守率を表 2.7.4.1-19 に示した。

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（被験者番号：[redacted]）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%）。

表 2.7.4.1-19. 曝露期間及び服薬遵守率_LF111/1-A 試験

被験者番号	最終の状態	単回投与（1 日）	反復投与（24 日間）			
		投与日	投与開始日	投与終了日	非投与日	投与遵守率(%)
[redacted]	完了	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]		100.0
	完了	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]		100.0
	完了	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]		100.0
	完了	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]		100.0
	完了	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]		100.0
	完了	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]		100.0
	完了	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]		100.0
	完了	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	2日間*	91.7
[redacted]	完了	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]		100.0
	完了	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]		100.0
	完了	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]		100.0
	完了	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]		100.0

Source: CSR LF111/1-A [5.3.4.1-1], Listing 16.2.5-1

（2） 国内第 III 相試験（LF111/3-A 試験）

1） 13 周期投与終了時

LF111/3-A 試験における治験薬の 13 周期投与終了時の規定された周期数を表 2.7.4.1-20、服薬遵守率を表 2.7.4.1-21 に示した。

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［標準偏差（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。

表 2.7.4.1-20. 規定された周期数_LF111/3-A 試験（13 周期投与終了時）

パラメーター	周期	合計 N=276 n(%)
規定された周期	1 周期目	276 (100.0)
	2 周期目	270 (97.83)
	3 周期目	269 (97.46)
	4 周期目	267 (96.74)
	5 周期目	263 (95.29)
	6 周期目	260 (94.20)
	7 周期目	255 (92.39)
	8 周期目	255 (92.39)
	9 周期目	254 (92.03)
	10 周期目	251 (90.94)
	11 周期目	247 (89.49)
	12 周期目	244 (88.41)
	13 周期目	242 (87.68)
総周期数		3353

Source: [5.3.5.4-1], Table 14.2.1.1-1-2

＊新薬承認情報提供時に置換

表 2.7.4.1-21. 治験薬の服薬遵守率_LF111/3-A 試験（13 周期投与終了時）

カテゴリー	パラメーター	周期	n	平均値	SD
規定された周期	服薬遵守率 (%)	合計	276	99.862	0.454
		1 周期目	276	99.909	0.934
		2 周期目	270	99.761	1.642
		3 周期目	269	99.801	1.158
		4 周期目	267	99.920	0.530
		5 周期目	263	99.873	1.582
		6 周期目	260	99.840	1.257
		7 周期目	255	99.930	0.921
		8 周期目	255	99.748	1.465
		9 周期目	254	99.857	1.099
		10 周期目	251	99.870	1.298
		11 周期目	247	99.752	2.039
		12 周期目	244	99.971	0.323
		13 周期目	242	99.970	0.324

Source: CSR LF111/3-A [5.3.5.2-1], Table 14.1.2.1-2

2） 継続投与終了時

LF111/3-A 試験における治験薬の継続投与終了時の規定された周期数を表 2.7.4.1-22、服薬遵守率を表 2.7.4.1-23 に示した。

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。

表 2.7.4.1-22. 規定された周期数_LF111/3-A 試験（継続投与終了時）

パラメーター	周期	合計 N=52 n(%)
規定された周期	1 周期目	52 (100.0)
	2 周期目	52 (100.0)
	3 周期目	52 (100.0)
	4 周期目	52 (100.0)
	5 周期目	52 (100.0)
	6 周期目	52 (100.0)
	7 周期目	52 (100.0)
	8 周期目	52 (100.0)
	9 周期目	52 (100.0)
	10 周期目	52 (100.0)
	11 周期目	52 (100.0)
	12 周期目	52 (100.0)
	13 周期目	52 (100.0)
	14 周期目	52 (100.0)
	15 周期目	52 (100.0)
	16 周期目	52 (100.0)
	17 周期目	52 (100.0)
	18 周期目	52 (100.0)
	19 周期目	51 (98.08)
	20 周期目	51 (98.08)
	21 周期目	51 (98.08)
	22 周期目	51 (98.08)
	23 周期目	50 (96.15)
	24 周期目	50 (96.15)
総周期数		1240

Source: [5.3.5.4-2], Table 14.2.1.1-1-2

表 2.7.4.1-23. 治験薬の服薬遵守率_LF111/3-A 試験（継続投与終了時）

周期	パラメーター	周期	n	平均値	SD
規定された周期	服薬遵守率 (%)	合計	52	99.900	0.244
		1 周期目	52	100.000	0.000
		2 周期目	52	99.451	2.682
		3 周期目	52	100.000	0.000
		4 周期目	52	99.931	0.495
		5 周期目	52	100.000	0.000
		6 周期目	52	99.920	0.578
		7 周期目	52	99.931	0.495
		8 周期目	52	99.863	0.694
		9 周期目	52	99.931	0.495
		10 周期目	52	99.920	0.578
		11 周期目	52	99.863	0.991
		12 周期目	52	99.931	0.495
		13 周期目	52	99.931	0.495
		14 周期目	52	99.725	1.981
		15 周期目	52	99.863	0.991
		16 周期目	52	99.931	0.495
		17 周期目	52	99.931	0.495
		18 周期目	52	99.863	0.694
		19 周期目	51	99.580	2.540
		20 周期目	51	99.638	1.663
		21 周期目	51	99.930	0.500
		22 周期目	51	100.000	0.000
		23 周期目	50	99.929	0.505
		24 周期目	50	100.000	0.000

継続投与期に移行した被験者のみ。

Source: CSR LF111/3-A [5.3.5.2-1], Table 14.1.2.2-2

（3） 海外第 III 相試験（CF111/301 試験、CF111/302 試験、CF111/303 試験）

海外第 III 相試験の 3 試験における曝露状況を表 2.7.4.7-3 に示した。また、服薬遵守状況について、CF111/301 試験の集計を表 2.7.4.7-4、CF111/302 試験の集計を表 2.7.4.7-5、CF111/303 試験の集計を表 2.7.4.7-6 に示した。

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

（1） 国内第 I/II 相試験（LF111/1-A 試験）

LF111/1-A 試験における被験者背景を表 2.7.4.1-24 に示した。

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、体格指数（BMI）の平均値（SD）は 21.88（1.66）kg/m^2 であった。

表 2.7.4.1-24. 被験者背景_LF111/1-A 試験

項目	要約統計量/分類	(%) N=12
年齢（歳）	N	12
	平均値	26.3
	SD	5.6
	中央値	24.0
	最小値	20
	最大値	34
BMI（kg/m^2）	N	12
	平均値	21.88
	SD	1.66
	中央値	21.80
	最小値	18.9
	最大値	24.1
月経周期（日）	N	12
	平均値	31.1
	SD	2.6
	中央値	30.0
	最小値	28
	最大値	35
月経持続期間（日）	N	12
	平均値	5.8
	SD	0.9
	中央値	6.0
	最小値	4
	最大値	7

Source: CSR LF111/1-A [5.3.4.1-1], Table 14.1.2-2

(2)　国内第 III 相試験（LF111/3-A 試験）

1)　13 周期投与終了時

LF111/3-A 試験における、13 周期投与終了時について被験者背景を表 2.7.4.1-25 に示した。

LF111/3-A 試験に組み入れた 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。

表 2.7.4.1-25. 被験者背景_LF111/3-A 試験（13 周期投与終了時）

パラメーター		項目	合計 N=276 n(%)
年齢（歳）		n	276
		平均値 (SD)	31.2 (6.7)
		最小値 – 最大値 (中央値)	20 - 46 (30.0)
		第一四分位点(25%) – 第三四分位点 (75%)	26.0 - 37.0
	35 歳以下又は 35 歳超	35 歳以下	187 (67.75)
		35 歳超	89 (32.25)
BMI（kg/m^2）		n	276
		平均値 (SD)	21.48 (3.32)
		最小値 – 最大値 (中央値)	15.6 - 37.9 (20.77)
		第一四分位点(25%) – 第三四分位点 (75%)	19.43 - 22.76
	25 以下又は 25 超	25 以下	240 (86.96)
		25 超	36 (13.04)
	30 以下又は 30 超	30 以下	269 (97.46)
		30 超	7 (2.54)
収縮期血圧（mmHg）		n	276
		平均値 (SD)	109.8 (11.0)
		最小値 -最大値 (中央値)	79 - 143 (109.0)
		第一四分位点(25%) – 第三四分位点 (75%)	103.0 - 117.0
拡張期血圧（mmHg）		n	276
		平均値 (SD)	67.4 (8.9)
		最小値 – 最大値 (中央値)	46 - 103 (66.0)
		第一四分位点(25%) – 第三四分位点 (75%)	61.0 - 72.5
喫煙歴		喫煙経験なし	207 (75.00)
		喫煙あり	40 (14.49)
		過去に喫煙あり	29 (10.51)
	一日当たりのタバコの本数	15 本未満	25 (62.50)
		15 本以上	15 (37.50)
月経	月経周期（日）	n	276
		平均値 (SD)	29.4 (2.3)
		最小値 – 最大値 (中央値)	25 - 38 (29.0)
		第一四分位点(25%) – 第三四分位点 (75%)	28.0 - 30.0
	月経持続期間（日）	n	276
		平均値 (SD)	5.8 (1.0)
		最小値 – 最大値 (中央値)	3 - 7 (6.0)
		第一四分位点(25%) – 第三四分位点 (75%)	5.0 - 7.0

Source: CSR LF111/3-A [5.3.5.2-1], Table 14.1.1.1-1-3

13 周期投与終了時の VTE のリスク因子について、要約を表 2.7.4.1-26 に示した。

LF111/3-A 試験では、以下に該当する者を VTE のリスク因子とした。

- 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、冠動脈疾患の既往歴を有する者
- 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
- BMI が 25.0 kg/m^2 を超える者

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、合併症又は／及び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又は／及び既往歴［PT 別（MedDRA/J : 26.1）］は、フィブリンDダイマー増加、高コレステロール血症、高血圧、片頭痛、前兆を伴う片頭痛、２ａ型高脂血症、脂質異常症及び高脂血症であった。

表 2.7.4.1-26. 静脈血栓塞栓症のリスク因子_LF111/3-A 試験（13 周期投与終了時）

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], Table 14.1.1.2-1-3

2)　継続投与終了時

LF111/3-A 試験における、継続投与終了時について被験者背景を表 2.7.4.1-27 に示した。

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。

表 2.7.4.1-27. 被験者背景_LF111/3-A 試験（継続投与終了時）

パラメーター		項目	合計 N=52 n(%)
年齢（歳）		n	52
		平均値 (SD)	33.3 (6.6)
		最小値 – 最大値 (中央値)	23 - 44 (35.0)
		第一四分位点(25%) - 第三四分位点 (75%)	26.5 - 39.0
	35 歳以下又は 35 歳超	35 歳以下	27 (51.92)
		35 歳超	25 (48.08)
BMI（kg/m^2）		n	52
		平均値 (SD)	22.80 (3.96)
		最小値 - 最大値 (中央値)	16.6 - 33.6 (21.93)
		第一四分位点(25%) - 第三四分位点 (75%)	20.09 - 25.31
	25 以下又は 25 超	25 以下	39 (75.00)
		25 超	13 (25.00)
	30 以下又は 30 超	30 以下	49 (94.23)
		30 超	3 (5.77)
収縮期血圧（mmHg）		n	52
		平均値 (SD)	114.3 (10.6)
		最小値 - 最大値 (中央値)	89 - 140 (114.0)
		第一四分位点(25%) - 第三四分位点 (75%)	106.5 - 120.0
拡張期血圧（mmHg）		n	52
		平均値 (SD)	69.5 (9.9)
		最小値 - 最大値 (中央値)	50 - 93 (70.0)
		第一四分位点(25%) - 第三四分位点 (75%)	62.0 - 77.0
喫煙歴		喫煙経験なし	30 (57.69)
		喫煙あり	15 (28.85)
		過去に喫煙あり	7 (13.46)
	1 日当たりのタバコの本数	15 本未満	10 (66.67)
		15 本以上	5 (33.33)
月経	月経周期（日）	n	52
		平均値 (SD)	29.2 (1.8)
		最小値 - 最大値 (中央値)	25 - 35 (29.5)
		第一四分位点(25%) - 第三四分位点 (75%)	28.0 - 30.0
	月経持続期間（日）	n	52
		平均値 (SD)	5.8 (1.1)
		最小値 - 最大値 (中央値)	3 - 7 (6.0)
		第一四分位点(25%) - 第三四分位点 (75%)	5.0 - 7.0

継続投与期に移行した被験者のみ。

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

継続投与終了時の VTE リスク因子について、要約を表 2.7.4.1-28 に示した。

VTE のリスク因子は、LF111/3-A 試験における 13 周期投与終了時とあげるべきパラメーターを同様に設定した。

継続投与期における VTE のリスク因子が一つ以上存在する被験者は 26 例（50.00%）であった。VTE のリスク因子が認められた被験者のうち、合併症又は／及び既往歴を有する被験者は 10 例（19.23%）、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 12 例

（23.08%）、BMI が 25.0 kg/m^2 を超える被験者は 13 例（25.00%）であった。VTE のリスク因子として確認された合併症又は／及び既往歴［PT 別（MedDRA/J : 26.1）］は、高コレステロール血症、高血圧、片頭痛、脂質異常症及び高脂血症であった。

表 2.7.4.1-28. 静脈血栓塞栓症のリスク因子_LF111/3-A 試験（継続投与終了時）

パラメーター	項目	合計 N=52 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		10 (19.23)
35 歳を超える喫煙者又は 40 歳を超える非喫煙者		12 (23.08)
BMI 25.0 kg/m^2 超		13 (25.00)
VTE リスク因子の数	なし	26 (50.00)
	1	20 (38.46)
	2	3 (5.77)
	3	3 (5.77)
	1 以上	26 (50.00)

*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
継続投与期に移行した被験者のみ。

Source: CSR LF111/3-A [5.3.5.2-1], 表 11.2-4

（3） 海外第 III 相試験（CF111/301 試験、CF111/302 試験及び CF111/303 試験）

海外第 III 相試験の 3 試験における被験者背景を表 2.7.4.7-7 に示した。また、海外第 III 相試験における VTE のリスク因子について、CF111/301 試験の要約を表 2.7.4.7-8、CF111/302 試験の要約を表 2.7.4.7-9、CF111/303 試験の要約を表 2.7.4.7-10 に示した。

2.7.4.2 有害事象と忍容性

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 器官別大分類別の有害事象

（1） 国内第 I/II 相被験（LF111/1-A 試験）

LF111/1-A 試験における、器官別大分類（SOC）別の有害事象の発現率について単回投与期を表 2.7.4.2-1 及び反復投与期を表 2.7.4.2-2 に示した。

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%）に有害事象が認められた。最も発現率の高かった有害事象（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。

表 2.7.4.2-1. 器官別大分類別の有害事象の発現率_LF111/1-A 試験（単回投与期）

器官別大分類 (SOC)	N=12		
	発現件数	発現例数	%
該当なし			

MedDRA/J Version 23.1
TEAE
Source: CSR LF111/1-A [5.3.4.1-1], 表 12.2-1

表 2.7.4.2-2. 器官別大分類別の有害事象の発現率_LF111/1-A 試験（反復投与期）

器官別大分類 (SOC)	N=12		
	発現件数	発現例数	%
総計	26	11	91.7
胃腸障害	7	5	41.7
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1	8.3
神経系障害	2	2	16.7
生殖系および乳房障害	8	6	50.0
皮膚および皮下組織障害	8	6	50.0

MedDRA/J Version 23.1
TEAE
Source: CSR LF111/1-A [5.3.4.1-1], 表 12.2-2

（2） 国内第 III 相試験（LF111/3-A 試験）

1） 13 周期投与終了時

LF111/3-A 試験における、SOC 別の TEAE の発現率について、13 周期投与終了時の集計を表 2.7.4.2-3 に示した。

13 周期投与終了時において、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。

表 2.7.4.2-3. 器官別大分類別の TEAE の発現率_LF111/3-A 試験（13 周期投与終了時）

器官別大分類（SOC）	TEAE 合計 N=276 n(%)
合計	273 (98.91)
感染症および寄生虫症	186 (67.39)
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）	9 (3.26)
血液およびリンパ系障害	2 (0.72)
免疫系障害	10 (3.62)
内分泌障害	1 (0.36)
代謝および栄養障害	4 (1.45)
精神障害	23 (8.33)
神経系障害	81 (29.35)
眼障害	10 (3.62)
耳および迷路障害	4 (1.45)
心臓障害	2 (0.72)
血管障害	3 (1.09)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	28 (10.14)
胃腸障害	138 (50.00)
皮膚および皮下組織障害	50 (18.12)
筋骨格系および結合組織障害	35 (12.68)
腎および尿路障害	3 (1.09)
生殖系および乳房障害	253 (91.67)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.36)
一般・全身障害および投与部位の状態	58 (21.01)
臨床検査	9 (3.26)
傷害、中毒および処置合併症	25 (9.06)
	MedDRA/J : 26.1

Source: CSR LF111/3-A [5.3.5.2-1], Table 14.3.1.2.1-1

2）　継続投与終了時

LF111/3-A 試験における、SOC 別の TEAE の発現率について、継続投与終了時の集計を表 2.7.4.2-4 に示した。

継続投与終了時において、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。

表 2.7.4.2-4. 器官別大分類別の TEAE の発現率_LF111/3-A 試験（継続投与終了時）

器官別大分類（SOC）	TEAE 合計 N=52 n(%)
合計	52 (100.00)
感染症および寄生虫症	45 (86.54)
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 (11.54)
血液およびリンパ系障害	1 (1.92)
免疫系障害	2 (3.85)
内分泌障害	1 (1.92)
代謝および栄養障害	4 (7.69)
精神障害	9 (17.31)
神経系障害	24 (46.15)
眼障害	6 (11.54)
耳および迷路障害	2 (3.85)
心臓障害	1 (1.92)
血管障害	1 (1.92)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (19.23)
胃腸障害	32 (61.54)
皮膚および皮下組織障害	14 (26.92)
筋骨格系および結合組織障害	12 (23.08)
腎および尿路障害	2 (3.85)
生殖系および乳房障害	50 (96.15)
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (26.92)
臨床検査	7 (13.46)
傷害、中毒および処置合併症	7 (13.46)

MedDRA/J : 26.1

継続投与期に移行した被験者のみ。

Source: CSR LF111/3-A [5.3.5.2-1], Table 14.3.1.2.1-2

（3） 海外第 III 相試験（CF111/301 試験、CF111/302 試験及び CF111/303 試験）

CF111/301 試験における、SOC 別の有害事象の発現率（1.0%超）について表 2.7.4.7-11 示した。

合計 713 例が LF111 の投与を受け、そのうち 348 例（48.8%）に 743 件の TEAE が認められた。最も頻繁に認められた TEAE（SOC 別）は、感染症および寄生虫症で、次に多く認められたのは生殖系および乳房障害並びに皮膚および皮下組織障害の順であった。

CF111/302 試験における、SOC 別の有害事象の発現率（いずれかの投与群で 2.0%以上）について表 2.7.4.7-12 に示した。

合計 1190 例が治験薬の投与を受け、その内訳は LF111 群 858 例、対照薬群 332 例であった。TEAE を発現した被験者の割合は、対照薬群（45.2%）よりも LF111 群（38.7%）で低く、統計学的な有意差が認められた（$p = 0.042$、Fisher の直接確率検定）。最も頻繁に認められた TEAE（SOC 別）は、感染症および寄生虫症で、次に多く認められたのは生殖系および乳房障害であった。

CF111/303 試験における、SOC 別の有害事象の発現率（2.0%以上）について表 2.7.4.7-13 に示した。

1006 例が LF111 の投与を受け、そのうち 614 例（61.0%）に 1771 件の TEAE が発現した。最も頻繁に認められた TEAE（SOC 別）は、感染症および寄生虫症（26.8%）で、次に多く認められたのは生殖系および乳房障害（25.6%）及び胃腸障害（16.5%）であった。

2.7.4.2.1.2　比較的よく見られる有害事象

（1）　国内第 I/II 相試験（LF111/1-A 試験）

LF111/1-A 試験における、比較的よく見られる有害事象の発現率について、SOC、基本語（PT）別に単回投与期を表 2.7.4.2-5 及び反復投与期を表 2.7.4.2-6 に示した。

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。

表 2.7.4.2-5. 器官別大分類別、基本語別の有害事象の発現率_LF111/1-A 試験（単回投与期）

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	N=12		
		発現件数	発現例数	%
該当なし				

MedDRA/J Version 23.1

TEAE

Source: CSR LF111/1-A [5.3.4.1-1], 表 12.2-1

表 2.7.4.2-6. 器官別大分類別、基本語別の有害事象の発現率_LF111/1-A 試験（反復投与期）

器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	N=12		
		発現件数	発現例数	%
総計		26	11	91.7
胃腸障害	合計	7	5	41.7
	腹痛	1	1	8.3
	下痢	5	4	33.3
	口内炎	1	1	8.3
一般・全身障害および投与部位の状態	合計	1	1	8.3
	倦怠感	1	1	8.3
神経系障害	合計	2	2	16.7
	頭痛	2	2	16.7
生殖系および乳房障害	合計	8	6	50.0
	乳房不快感	1	1	8.3
	性器出血	7	6	50.0
皮膚および皮下組織障害	合計	8	6	50.0
	ざ瘡	4	4	33.3
	そう痒症	2	2	16.7
	発疹	2	2	16.7

MedDRA/J Version 23.1
TEAE

Source: CSR LF111/1-A [5.3.4.1-1], 表 12.2-2

LF111/1-A 試験における、副作用の発現率について、SOC、PT 別に表 2.7.4.2-7 に示した。

反復投与期で 11 例（91.7%）に副作用が認められた。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。

表 2.7.4.2-7. 副作用の発現率_LF111/1-A 試験（反復投与期）

器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	N=12		
		発現件数	発現例数	%
総計		25	11	91.7
胃腸障害	合計	6	4	33.3
	腹痛	1	1	8.3
	下痢	5	4	33.3
一般・全身障害および投与部位の状態	合計	1	1	8.3
	倦怠感	1	1	8.3
神経系障害	合計	2	2	16.7
	頭痛	2	2	16.7
生殖系および乳房障害	合計	8	6	50.0
	乳房不快感	1	1	8.3
	性器出血	7	6	50.0
皮膚および皮下組織障害	合計	8	6	50.0
	ざ瘡	4	4	33.3
	そう痒症	2	2	16.7
	発疹	2	2	16.7

MedDRA/J Version 23.1
TEAE
Source: CSR LF111/1-A [5.3.4.1-1], Table 14.3.1-7

LF111/1-A 試験における、有害事象の発現率について、程度別に表 2.7.4.2-8 に示した。

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。

表 2.7.4.2-8. 有害事象の程度別の発現率_LF111/1-A 試験（反復投与期）

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	N=12					
		軽度		中等度		高度	
		発現例数	%	発現例数	%	発現例数	%
総計		11	91.7	0	0.0	0	0.0
胃腸障害	合計	5	41.7	0	0.0	0	0.0
	腹痛	1	8.3	0	0.0	0	0.0
	下痢	4	33.3	0	0.0	0	0.0
	口内炎	1	8.3	0	0.0	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	合計	1	8.3	0	0.0	0	0.0
	倦怠感	1	8.3	0	0.0	0	0.0
神経系障害	合計	2	16.7	0	0.0	0	0.0
	頭痛	2	16.7	0	0.0	0	0.0
生殖系および乳房障害	合計	6	50.0	0	0.0	0	0.0
	乳房不快感	1	8.3	0	0.0	0	0.0
	性器出血	6	50.0	0	0.0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	合計	6	50.0	0	0.0	0	0.0
	ざ瘡	4	33.3	0	0.0	0	0.0
	そう痒症	2	16.7	0	0.0	0	0.0
	発疹	2	16.7	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Version 23.1
TEAE
Source: CSR LF111/1-A [5.3.4.1-1], 表 12.2-3

LF111/1-A 試験における、有害事象の発現率について、発現時期別に表 2.7.4.2-9 に示した。

単回投与期においては、有害事象は確認されなかった。

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、反復投与期 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。

表 2.7.4.2-9. 有害事象の発現時期別の発現率_LF111/1-A 試験（反復投与期）

器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	N=12			
		Day 1 ～ 12		Day 13 ～ 24	
		発現例数	%	発現例数	%
総計		7	58.3	8	66.7
胃腸障害	合計	3	25.0	4	33.3
	腹痛	0	0.0	1	8.3
	下痢	2	16.7	3	25.0
	口内炎	1	8.3	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	合計	0	0.0	1	8.3
	倦怠感	0	0.0	1	8.3
神経系障害	合計	1	8.3	1	8.3
	頭痛	1	8.3	1	8.3
生殖系および乳房障害	合計	2	16.7	5	41.7
	乳房不快感	0	0.0	1	8.3
	性器出血	2	16.7	5	41.7
皮膚および皮下組織障害	合計	2	16.7	3	25.0
	ざ瘡	0	0.0	3	25.0
	そう痒症	2	16.7	0	0.0
	発疹	2	16.7	0	0.0

MedDRA/J Version 23.1
TEAE

Source: CSR LF111/1-A [5.3.4.1-1], 表 12.2-5

（2） 国内第 III 相試験（LF111/3-A 試験）

1） 13 周期投与終了時

LF111/3-A 試験における、13 周期投与終了時の比較的よく見られる TEAE の発現率（2%以上）について、SOC、PT 別に表 2.7.4.2-10 に示した。LF111/3-A 試験で発現した全ての TEAE について、13 周期投与終了時の集計を SOC、PT 別に[5.3.5.2-1, Table 14.3.1.2.1-1]に示す。

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。

表 2.7.4.2-10. 比較的よく見られる TEAE の発現率（2%以上）_LF111/3-A 試験（13 周期投与終了時）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	TEAE 合計 N=276 n(%)
感染症および寄生虫症	177 (64.13)
膀胱炎	22 (7.97)
胃腸炎	13 (4.71)
インフルエンザ	6 (2.17)
上咽頭炎	88 (31.88)
咽頭炎	8 (2.90)
扁桃炎	7 (2.54)
外陰部腟カンジダ症	20 (7.25)
コロナウイルス感染	9 (3.26)
クラミジア感染	7 (2.54)
乳頭腫ウイルス感染	8 (2.90)
クラミジア性子宮頸管炎	6 (2.17)
ＣＯＶＩＤ－１９	80 (28.99)
免疫系障害	7 (2.54)
季節性アレルギー	7 (2.54)
神経系障害	71 (25.72)
浮動性めまい	7 (2.54)
頭痛	64 (23.19)
傾眠	8 (2.90)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14 (5.07)
口腔咽頭痛	14 (5.07)
胃腸障害	127 (46.01)
腹痛	45 (16.30)
下腹部痛	39 (14.13)
上腹部痛	17 (6.16)
齲歯	8 (2.90)
下痢	41 (14.86)
悪心	28 (10.14)
口内炎	12 (4.35)
嘔吐	19 (6.88)
皮膚および皮下組織障害	32 (11.59)
ざ瘡	20 (7.25)
そう痒症	6 (2.17)
蕁麻疹	8 (2.90)
筋骨格系および結合組織障害	16 (5.80)
背部痛	16 (5.80)
生殖系および乳房障害	251 (90.94)
無月経	6 (2.17)
子宮頸部上皮異形成	8 (2.90)
月経困難症	10 (3.62)
月経中間期出血	247 (89.49)
卵巣嚢胞	6 (2.17)
乳房不快感	11 (3.99)
重度月経出血	32 (11.59)
一般・全身障害および投与部位の状態	49 (17.75)
倦怠感	15 (5.43)
発熱	40 (14.49)
傷害、中毒および処置合併症	17 (6.16)
免疫反応	9 (3.26)
熱中症	8 (2.90)

MedDRA/J : 26.1

Source: CSR LF111/3-A [5.3.5.2-1], 表 12.2-3

13 周期投与終了時の比較的よく見られる副作用の発現率（1%以上）について、SOC、PT 別に表 2.7.4.2-11 に示した。LF111/3-A 試験で発現した全ての副作用について、13 周期投与終了時の集計を SOC、PT 別に[5.3.5.2-1, Table 14.3.1.2.2-1]に示す。

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。

表 2.7.4.2-11. 比較的よく見られる副作用の発現率（1%以上）_LF111/3-A 試験（13 周期投与終了時）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	副作用 合計 N=276 n(%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (1.09)
子宮平滑筋腫	3 (1.09)
精神障害	3 (1.09)
易刺激性	3 (1.09)
神経系障害	52 (18.84)
浮動性めまい	3 (1.09)
頭痛	45 (16.30)
片頭痛	3 (1.09)
傾眠	6 (2.17)
胃腸障害	85 (30.80)
腹痛	34 (12.32)
下腹部痛	36 (13.04)
上腹部痛	8 (2.90)
下痢	23 (8.33)
胃腸障害	3 (1.09)
悪心	18 (6.52)
嘔吐	4 (1.45)
皮膚および皮下組織障害	23 (8.33)
ざ瘡	17 (6.16)
湿疹	3 (1.09)
そう痒症	3 (1.09)
筋骨格系および結合組織障害	8 (2.90)
背部痛	8 (2.90)
生殖系および乳房障害	249 (90.22)
無月経	6 (2.17)
子宮頚部上皮異形成	4 (1.45)
月経中間期出血	247 (89.49)
過長過多不規則月経	5 (1.81)
乳頭痛	3 (1.09)
卵巣嚢胞	6 (2.17)
乳房不快感	11 (3.99)
重度月経出血	32 (11.59)
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (5.07)
倦怠感	6 (2.17)
浮腫	5 (1.81)
発熱	5 (1.81)

MedDRA/J : 26.1

Source: CSR LF111/3-A [5.3.5.2-1], 表 12.2-5

13 周期投与終了時の比較的よく見られる TEAE の発現率（いずれかの程度で 2%以上）について、程度別に表 2.7.4.2-12 に示した。LF111/3-A 試験で発現した全ての TEAE について、13 周期投与終了時の集計を程度別に[5.3.5.2-1, Table 14.3.1.3.1-1]に示す。

有害事象の程度別集計では、13 周期投与終了時において高度と判定された 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。

表 2.7.4.2-12. 比較的よく見られる TEAE の程度別の発現率（いずれかの程度で 2%以上）_LF111/3-A 試験（13 周期投与終了時）

	TEAE 合計 N=276		
基本語（PT）	軽度 n(%)	中等度 n(%)	高度 n(%)
膀胱炎	13 (4.71)	9 (3.26)	0 (0.00)
胃腸炎	7 (2.54)	6 (2.17)	0 (0.00)
上咽頭炎	40 (14.49)	48 (17.39)	0 (0.00)
外陰部腟カンジダ症	12 (4.35)	8 (2.90)	0 (0.00)
コロナウイルス感染	1 (0.36)	8 (2.90)	0 (0.00)
乳頭腫ウイルス感染	8 (2.90)	0 (0.00)	0 (0.00)
ＣＯＶＩＤ－１９	27 (9.78)	53 (19.20)	0 (0.00)
浮動性めまい	7 (2.54)	0 (0.00)	0 (0.00)
頭痛	41 (14.86)	23 (8.33)	0 (0.00)
傾眠	8 (2.90)	0 (0.00)	0 (0.00)
口腔咽頭痛	7 (2.54)	7 (2.54)	0 (0.00)
腹痛	35 (12.68)	10 (3.62)	0 (0.00)
下腹部痛	35 (12.68)	4 (1.45)	0 (0.00)
上腹部痛	11 (3.99)	6 (2.17)	0 (0.00)
下痢	40 (14.49)	1 (0.36)	0 (0.00)
悪心	26 (9.42)	2 (0.72)	0 (0.00)
口内炎	9 (3.26)	3 (1.09)	0 (0.00)
嘔吐	19 (6.88)	0 (0.00)	0 (0.00)
ざ瘡	17 (6.16)	3 (1.09)	0 (0.00)
蕁麻疹	2 (0.72)	6 (2.17)	0 (0.00)
背部痛	9 (3.26)	7 (2.54)	0 (0.00)
無月経	6 (2.17)	0 (0.00)	0 (0.00)
子宮頚部上皮異形成	8 (2.90)	0 (0.00)	0 (0.00)
月経困難症	9 (3.26)	1 (0.36)	0 (0.00)
月経中間期出血	243 (88.04)	4 (1.45)	0 (0.00)
卵巣嚢胞	6 (2.17)	0 (0.00)	0 (0.00)
乳房不快感	11 (3.99)	0 (0.00)	0 (0.00)
重度月経出血	32 (11.59)	0 (0.00)	0 (0.00)
倦怠感	13 (4.71)	2 (0.72)	0 (0.00)
発熱	28 (10.14)	12 (4.35)	0 (0.00)
免疫反応	6 (2.17)	3 (1.09)	0 (0.00)
熱中症	6 (2.17)	2 (0.72)	0 (0.00)

MedDRA/J : 26.1

当該被験者に同一の有害事象が複数認められた場合は、最も程度が高いものについて集計。

Source: CSR LF111/3-A [5.3.5.2-1], Table 14.3.1.3.1-1

13 周期投与終了時の比較的よく見られる TEAE の発現率（いずれかの発現時期で発現率が 2%以上）について、発現時期別に表 2.7.4.2-13 に示した。LF111/3-A 試験で発現した全ての TEAE について、13 周期投与終了時の集計を発現時期別に[5.3.5.2-1, Table 14.3.1.4.1-1]に示す。

有害事象の発現時期別集計では、13 周期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 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。

表 2.7.4.2-13. 比較的よく見られる TEAE の発現時期別の発現率（いずれかの発現時期で発現率が 2%以上）_LF111/3-A 試験（13 周期投与終了時）

	TEAE 合計 N=276					
基本語（PT）	第 1 周期 N=276 n(%)	第 2～4 周期 N=270 n(%)	第 5～7 周期 N=263 n(%)	第 8～10 周期 N=255 n(%)	第 11～13 周期 N=247 n(%)	後観察期 N=189 n(%)
1 件以上の TEAE が認められた被験者	184 (66.67)	235 (87.04)	215 (81.75)	195 (76.47)	186 (75.30)	88 (46.56)
膀胱炎	1 (0.36)	8 (2.96)	5 (1.90)	2 (0.78)	5 (2.02)	4 (2.12)
胃腸炎	0 (0.00)	2 (0.74)	2 (0.76)	4 (1.57)	5 (2.02)	1 (0.53)
上咽頭炎	9 (3.26)	19 (7.04)	21 (7.98)	32 (12.55)	32 (12.96)	17 (8.99)
外陰部腟カンジダ症	1 (0.36)	7 (2.59)	8 (3.04)	5 (1.96)	7 (2.83)	4 (2.12)
乳頭腫ウイルス感染	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	7 (2.83)	1 (0.53)
クラミジア性子宮頚管炎	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	5 (2.02)	1 (0.53)
ＣＯＶＩＤ－１９	6 (2.17)	30 (11.11)	15 (5.70)	24 (9.41)	3 (1.21)	2 (1.06)
頭痛	21 (7.61)	28 (10.37)	18 (6.84)	13 (5.10)	17 (6.88)	8 (4.23)
腹痛	8 (2.90)	17 (6.30)	14 (5.32)	12 (4.71)	12 (4.86)	5 (2.65)
下腹部痛	8 (2.90)	17 (6.30)	13 (4.94)	12 (4.71)	8 (3.24)	10 (5.29)
上腹部痛	3 (1.09)	4 (1.48)	9 (3.42)	4 (1.57)	1 (0.40)	1 (0.53)
下痢	14 (5.07)	17 (6.30)	14 (5.32)	13 (5.10)	5 (2.02)	2 (1.06)
悪心	8 (2.90)	12 (4.44)	11 (4.18)	6 (2.35)	5 (2.02)	2 (1.06)
口内炎	1 (0.36)	3 (1.11)	2 (0.76)	3 (1.18)	5 (2.02)	2 (1.06)
嘔吐	2 (0.72)	4 (1.48)	8 (3.04)	5 (1.96)	4 (1.62)	0 (0.00)
ざ瘡	7 (2.54)	7 (2.59)	5 (1.90)	3 (1.18)	0 (0.00)	1 (0.53)
背部痛	4 (1.45)	6 (2.22)	5 (1.90)	5 (1.96)	2 (0.81)	0 (0.00)
月経困難症	3 (1.09)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	7 (3.70)
月経中間期出血	120 (43.48)	192 (71.11)	166 (63.12)	139 (54.51)	127 (51.42)	17 (8.99)
重度月経出血	28 (10.14)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	5 (2.65)
倦怠感	4 (1.45)	9 (3.33)	6 (2.28)	4 (1.57)	1 (0.40)	0 (0.00)
発熱	7 (2.54)	16 (5.93)	12 (4.56)	5 (1.96)	4 (1.62)	4 (2.12)

MedDRA/J : 26.1

Source: CSR LF111/3-A [5.3.5.2-1], Table 14.3.1.4.1-1