2） 継続投与終了時

LF111/3-A 試験における、継続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 2.7.4.2-14 に示した。LF111/3-A 試験で発現した全ての TEAE について、継続投与終了時の集計を SOC、PT 別に[5.3.5.2-1, Table 14.3.1.2.1-2]に示す。

継続投与終了時において、10%以上で認められた TEAE（PT 別）は月経中間期出血（49 例、94.23%）が最も多く、次いで上咽頭炎（26 例、50.00%）、ＣＯＶＩＤ－１９（20 例、38.46%）、頭痛（19 例、36.54%）、下痢（14 例、26.92%）、外陰部腟カンジダ症（9 例、17.31%）、嘔吐（9 例、17.31%）、発熱（9 例、17.31%）、膀胱炎（8 例、15.38%）、インフルエンザ（8 例、15.38%）、腹痛（8 例、15.38%）、下腹部痛（7 例、13.46%）、重度月経出血（7 例、13.46%）、口腔咽頭痛（6 例、11.54%）、ざ瘡（6 例、11.54%）、乳房不快感（6 例、11.54%）の順であった。

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）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	TEAE 合計 N=52 n(%)
感染症および寄生虫症	45 (86.54)
細菌性膣症	2 (3.85)
膀胱炎	8 (15.38)
胃腸炎	5 (9.62)
インフルエンザ	8 (15.38)
上咽頭炎	26 (50.00)
咽頭炎	4 (7.69)
扁桃炎	2 (3.85)
尿道炎	2 (3.85)
外陰部膣カンジダ症	9 (17.31)
コロナウイルス感染	3 (5.77)
クラミジア感染	2 (3.85)
乳頭腫ウイルス感染	2 (3.85)
クラミジア性子宮頸管炎	3 (5.77)
口腔ヘルペス	3 (5.77)
ＣＯＶＩＤ－１９	20 (38.46)
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）	4 (7.69)
子宮平滑筋腫	4 (7.69)
免疫系障害	2 (3.85)
季節性アレルギー	2 (3.85)
精神障害	2 (3.85)
アルコールによる宿酔	2 (3.85)
神経系障害	23 (44.23)
自律神経失調	2 (3.85)
浮動性めまい	3 (5.77)
頭痛	19 (36.54)
感覚鈍麻	2 (3.85)
片頭痛	2 (3.85)
眼障害	2 (3.85)
アレルギー性結膜炎	2 (3.85)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (15.38)
鼻閉	2 (3.85)
口腔咽頭痛	6 (11.54)
胃腸障害	31 (59.62)
腹部不快感	2 (3.85)
腹痛	8 (15.38)
下腹部痛	7 (13.46)
上腹部痛	5 (9.62)
便秘	3 (5.77)
齲歯	5 (9.62)
下痢	14 (26.92)
胃食道逆流性疾患	2 (3.85)
胃腸障害	2 (3.85)
痔核	2 (3.85)
悪心	3 (5.77)
口内炎	3 (5.77)
嘔吐	9 (17.31)
皮膚および皮下組織障害	12 (23.08)
ざ瘡	6 (11.54)
皮膚炎	2 (3.85)
湿疹	2 (3.85)
蕁麻疹	2 (3.85)

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）（続き）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	TEAE 合計 N=52 n(%)
筋骨格系および結合組織障害	6 (11.54)
関節痛	2 (3.85)
背部痛	4 (7.69)
腎および尿路障害	2 (3.85)
排尿困難	2 (3.85)
生殖系および乳房障害	49 (94.23)
子宮頚部上皮異形成	5 (9.62)
子宮頚外反	2 (3.85)
線維嚢胞性乳腺疾患	2 (3.85)
月経中間期出血	49 (94.23)
卵巣嚢胞	3 (5.77)
卵巣腫大	2 (3.85)
乳房不快感	6 (11.54)
性交出血	3 (5.77)
重度月経出血	7 (13.46)
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (19.23)
倦怠感	3 (5.77)
発熱	9 (17.31)
臨床検査	5 (9.62)
体重減少	3 (5.77)
体重増加	2 (3.85)
傷害、中毒および処置合併症	5 (9.62)
免疫反応	3 (5.77)
熱中症	2 (3.85)

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], 表 12.2-4

継続投与終了時の比較的よく見られる副作用の発現率（2 例以上）について、SOC、PT 別に表 2.7.4.2-15 に示した。LF111/3-A 試験で発現した全ての副作用について、継続投与終了時の集計を SOC、PT 別に[5.3.5.2-1, Table 14.3.1.2.2-2]に示す。

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

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）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	副作用 合計 N=52 n(%)
感染症および寄生虫症	2 (3.85)
外陰部腟カンジダ症	2 (3.85)
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）	5 (9.62)
子宮平滑筋腫	4 (7.69)
神経系障害	12 (23.08)
頭痛	9 (17.31)
片頭痛	2 (3.85)
胃腸障害	20 (38.46)
腹痛	5 (9.62)
下腹部痛	6 (11.54)
上腹部痛	2 (3.85)
便秘	2 (3.85)
下痢	7 (13.46)
胃腸障害	2 (3.85)
皮膚および皮下組織障害	6 (11.54)
ざ瘡	5 (9.62)
筋骨格系および結合組織障害	3 (5.77)
背部痛	2 (3.85)
生殖系および乳房障害	49 (94.23)
線維嚢胞性乳腺疾患	2 (3.85)
月経中間期出血	49 (94.23)
卵巣嚢胞	2 (3.85)
乳房不快感	6 (11.54)
重度月経出血	7 (13.46)
臨床検査	3 (5.77)
体重増加	2 (3.85)

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 14.3.1.2.2-2

継続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 2.7.4.2-16 に示した。LF111/3-A 試験で発現した全ての TEAE について、継続投与終了時の集計を程度別に[5.3.5.2-1, Table 14.3.1.3.1-2]に示す。

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

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）

	TEAE 合計 N=52		
基本語（PT）	軽度 n(%)	中等度 n(%)	高度 n(%)
細菌性膣症	2 (3.85)	0 (0.00)	0 (0.00)
膀胱炎	5 (9.62)	3 (5.77)	0 (0.00)
胃腸炎	4 (7.69)	1 (1.92)	0 (0.00)
インフルエンザ	2 (3.85)	6 (11.54)	0 (0.00)
上咽頭炎	15 (28.85)	11 (21.15)	0 (0.00)
咽頭炎	3 (5.77)	1 (1.92)	0 (0.00)
扁桃炎	0 (0.00)	2 (3.85)	0 (0.00)
尿道炎	2 (3.85)	0 (0.00)	0 (0.00)
外陰部膣カンジダ症	5 (9.62)	4 (7.69)	0 (0.00)
コロナウイルス感染	0 (0.00)	3 (5.77)	0 (0.00)
クラミジア感染	0 (0.00)	2 (3.85)	0 (0.00)
乳頭腫ウイルス感染	2 (3.85)	0 (0.00)	0 (0.00)
クラミジア性子宮頚管炎	3 (5.77)	0 (0.00)	0 (0.00)
口腔ヘルペス	2 (3.85)	1 (1.92)	0 (0.00)
ＣＯＶＩＤ－１９	7 (13.46)	13 (25.00)	0 (0.00)
子宮平滑筋腫	4 (7.69)	0 (0.00)	0 (0.00)
アルコールによる宿酔	2 (3.85)	0 (0.00)	0 (0.00)
浮動性めまい	3 (5.77)	0 (0.00)	0 (0.00)
頭痛	15 (28.85)	4 (7.69)	0 (0.00)
鼻閉	0 (0.00)	2 (3.85)	0 (0.00)
口腔咽頭痛	6 (11.54)	0 (0.00)	0 (0.00)
腹痛	6 (11.54)	2 (3.85)	0 (0.00)
下腹部痛	6 (11.54)	1 (1.92)	0 (0.00)
上腹部痛	3 (5.77)	2 (3.85)	0 (0.00)
便秘	2 (3.85)	1 (1.92)	0 (0.00)
齲歯	2 (3.85)	3 (5.77)	0 (0.00)
下痢	13 (25.00)	1 (1.92)	0 (0.00)
胃食道逆流性疾患	0 (0.00)	2 (3.85)	0 (0.00)
胃腸障害	2 (3.85)	0 (0.00)	0 (0.00)
悪心	2 (3.85)	1 (1.92)	0 (0.00)
口内炎	3 (5.77)	0 (0.00)	0 (0.00)
嘔吐	9 (17.31)	0 (0.00)	0 (0.00)
ざ瘡	5 (9.62)	1 (1.92)	0 (0.00)
皮膚炎	2 (3.85)	0 (0.00)	0 (0.00)
湿疹	0 (0.00)	2 (3.85)	0 (0.00)
蕁麻疹	2 (3.85)	0 (0.00)	0 (0.00)
関節痛	0 (0.00)	2 (3.85)	0 (0.00)
背部痛	2 (3.85)	2 (3.85)	0 (0.00)
子宮頚部上皮異形成	5 (9.62)	0 (0.00)	0 (0.00)
子宮頚外反	2 (3.85)	0 (0.00)	0 (0.00)
線維嚢胞性乳腺疾患	2 (3.85)	0 (0.00)	0 (0.00)
月経中間期出血	48 (92.31)	1 (1.92)	0 (0.00)
卵巣嚢胞	3 (5.77)	0 (0.00)	0 (0.00)
卵巣腫大	2 (3.85)	0 (0.00)	0 (0.00)
乳房不快感	6 (11.54)	0 (0.00)	0 (0.00)
性交出血	3 (5.77)	0 (0.00)	0 (0.00)
重度月経出血	7 (13.46)	0 (0.00)	0 (0.00)
倦怠感	1 (1.92)	2 (3.85)	0 (0.00)
発熱	6 (11.54)	3 (5.77)	0 (0.00)
体重減少	3 (5.77)	0 (0.00)	0 (0.00)
体重増加	2 (3.85)	0 (0.00)	0 (0.00)

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）（続き）

	TEAE 合計 N=52		
基本語（PT）	軽度 n(%)	中等度 n(%)	高度 n(%)
免疫反応	3 (5.77)	0 (0.00)	0 (0.00)
熱中症	2 (3.85)	0 (0.00)	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。
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 14.3.1.3.1-2

継続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 2.7.4.2-17 に示した。LF111/3-A 試験で発現した全ての TEAE について、継続投与終了時の集計を発現時期別に[5.3.5.2-1, Table 14.3.1.4.1-2]に示す。

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

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）

基本語（PT）	TEAE Total N=52 第 1 周期 N=52 n(%)	第 2～4 周期 N=52 n(%)	第 5～7 周期 N=52 n(%)	第 8～10 周期 N=52 n(%)	第 11～13 周期 N=52 n(%)	第 14～16 周期 N=52 n(%)	第 17～19 周期 N=52 n(%)	第 20～22 周期 N=51 n(%)	第 23～24 周期 N=50 n(%)	後観察期 N=50 n(%)
1 件以上の TEAE が認められた被験者	37 (71.15)	47 (90.38)	41 (78.85)	42 (80.77)	38 (73.08)	38 (73.08)	40 (76.92)	40 (78.43)	34 (68.00)	33 (66.00)
細菌性膣症	0 (0.00)	1 (1.92)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.92)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (4.00)
淋菌性子宮頚管炎	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.00)	0 (0.00)
膀胱炎	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (3.85)	2 (3.85)	2 (3.85)	2 (3.92)	0 (0.00)	0 (0.00)
胃腸炎	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (3.85)	2 (3.85)	1 (1.96)	0 (0.00)	0 (0.00)
陰部ヘルペス	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.00)	0 (0.00)
膿痂疹	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.00)
インフルエンザ	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.92)	2 (3.85)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (5.88)	3 (6.00)	0 (0.00)
上咽頭炎	2 (3.85)	1 (1.92)	3 (5.77)	7 (13.46)	5 (9.62)	4 (7.69)	8 (15.38)	7 (13.73)	6 (12.00)	3 (6.00)
咽頭炎	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.92)	1 (1.92)	1 (1.92)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.96)	1 (2.00)	0 (0.00)
トリコモナス症	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.00)	0 (0.00)
尿道炎	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (3.85)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
外陰部膣カンジダ症	0 (0.00)	2 (3.85)	1 (1.92)	1 (1.92)	3 (5.77)	2 (3.85)	4 (7.69)	1 (1.96)	2 (4.00)	4 (8.00)
外陰膣炎	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.00)
クラミジア感染	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (4.00)
乳頭腫ウイルス感染	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (3.85)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
ダニ皮膚炎	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.00)	0 (0.00)
クラミジア性子宮頚管炎	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.92)	1 (1.92)	1 (1.92)	1 (1.96)	0 (0.00)	1 (2.00)
口腔ヘルペス	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (3.85)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.92)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
ＣＯＶＩＤ－１９	1 (1.92)	5 (9.62)	4 (7.69)	7 (13.46)	1 (1.92)	0 (0.00)	3 (5.77)	1 (1.96)	0 (0.00)	0 (0.00)
子宮平滑筋腫	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.92)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (6.00)
季節性アレルギー	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.92)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.00)
アルコールによる宿酔	0 (0.00)	2 (3.85)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
うつ病	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.00)	0 (0.00)
浮動性めまい	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.92)	0 (0.00)	1 (1.92)	2 (3.85)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
頭痛	5 (9.62)	6 (11.54)	3 (5.77)	3 (5.77)	7 (13.46)	5 (9.62)	2 (3.85)	3 (5.88)	2 (4.00)	0 (0.00)
アレルギー性結膜炎	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.92)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.00)	0 (0.00)
起立性低血圧	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.00)

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）
（続き 1）

	TEAE Total N=52									
基本語（PT）	第 1 周期 N=52 n(%)	第 2～4 周期 N=52 n(%)	第 5～7 周期 N=52 n(%)	第 8～10 周期 N=52 n(%)	第 11～13 周期 N=52 n(%)	第 14～16 周期 N=52 n(%)	第 17～19 周期 N=52 n(%)	第 20～22 周期 N=51 n(%)	第 23～24 周期 N=50 n(%)	後観察期 N=50 n(%)
鼻閉	0 (0.00)	2 (3.85)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
アレルギー性鼻炎	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.00)	0 (0.00)
口腔咽頭痛	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.92)	1 (1.92)	0 (0.00)	2 (3.85)	1 (1.96)	0 (0.00)	1 (2.00)
腹部膨満	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.00)
腹痛	1 (1.92)	2 (3.85)	0 (0.00)	2 (3.85)	2 (3.85)	1 (1.92)	0 (0.00)	1 (1.96)	0 (0.00)	0 (0.00)
下腹部痛	2 (3.85)	3 (5.77)	1 (1.92)	3 (5.77)	1 (1.92)	2 (3.85)	2 (3.85)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (4.00)
上腹部痛	1 (1.92)	0 (0.00)	3 (5.77)	1 (1.92)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.00)	0 (0.00)
便秘	0 (0.00)	1 (1.92)	2 (3.85)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
齲歯	0 (0.00)	1 (1.92)	1 (1.92)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.92)	1 (1.96)	1 (2.00)	0 (0.00)
下痢	3 (5.77)	6 (11.54)	4 (7.69)	4 (7.69)	3 (5.77)	3 (5.77)	1 (1.92)	3 (5.88)	2 (4.00)	2 (4.00)
消化不良	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.92)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.00)	0 (0.00)
胃食道逆流性疾患	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (3.92)	0 (0.00)	0 (0.00)
痔核	0 (0.00)	2 (3.85)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
悪心	0 (0.00)	1 (1.92)	2 (3.85)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.92)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.00)
歯周病	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.00)	0 (0.00)
口内炎	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (3.85)	1 (1.92)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.00)	0 (0.00)
嘔吐	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (5.77)	3 (5.77)	1 (1.92)	3 (5.77)	2 (3.85)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
ざ瘡	0 (0.00)	1 (1.92)	1 (1.92)	3 (5.77)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.00)
皮膚炎	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.92)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.00)
蕁麻疹	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.92)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.00)
背部痛	1 (1.92)	3 (5.77)	1 (1.92)	1 (1.92)	1 (1.92)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.00)
滑膜障害	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.92)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.00)
乳房痛	0 (0.00)	1 (1.92)	1 (1.92)	1 (1.92)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.92)	1 (1.96)	1 (2.00)	0 (0.00)
乳房圧痛	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.00)
子宮頚部上皮異形成	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.92)	1 (1.92)	1 (1.92)	0 (0.00)	1 (2.00)	1 (2.00)
月経困難症	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.00)
子宮頚外反	0 (0.00)	1 (1.92)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.92)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.00)	0 (0.00)

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）（続き 2）

	TEAE Total N=52									
基本語（PT）	第 1 周期 N=52 n(%)	第 2～4 周期 N=52 n(%)	第 5～7 周期 N=52 n(%)	第 8～10 周期 N=52 n(%)	第 11～13 周期 N=52 n(%)	第 14～16 周期 N=52 n(%)	第 17～19 周期 N=52 n(%)	第 20～22 周期 N=51 n(%)	第 23～24 周期 N=50 n(%)	後観察期 N=50 n(%)
線維嚢胞性乳腺疾患	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.00)	1 (2.00)
月経中間期出血	18 (34.62)	41 (78.85)	34 (65.38)	29 (55.77)	26 (50.00)	30 (57.69)	26 (50.00)	31 (60.78)	20 (40.00)	8 (16.00)
乳頭痛	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.00)
卵巣嚢胞	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (3.85)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.00)
卵巣腫大	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (4.00)
排卵痛	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.00)
子宮出血	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.00)	0 (0.00)
乳房不快感	1 (1.92)	1 (1.92)	1 (1.92)	1 (1.92)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.00)	3 (6.00)
性交出血	2 (3.85)	1 (1.92)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.00)
重度月経出血	4 (7.69)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	3 (6.00)
疲労	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.92)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.92)	0 (0.00)	1 (2.00)	1 (2.00)
熱感	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.00)
倦怠感	0 (0.00)	2 (3.85)	0 (0.00)	2 (3.85)	1 (1.92)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
発熱	2 (3.85)	1 (1.92)	2 (3.85)	2 (3.85)	1 (1.92)	1 (1.92)	3 (5.77)	0 (0.00)	2 (4.00)	1 (2.00)
腋窩痛	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.00)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.00)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.00)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.00)	0 (0.00)
体重減少	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.92)	0 (0.00)	1 (1.92)	0 (0.00)	1 (2.00)	0 (0.00)
体重増加	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (1.92)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	1 (2.00)
免疫反応	0 (0.00)	2 (3.85)	0 (0.00)	1 (1.92)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)

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 14.3.1.4.1-2

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

（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、有害事象の発現率（1.0%超）について表 2.7.4.7-14、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）を表 2.7.4.7-17、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）を表 2.7.4.7-18、有害事象の程度別発現率について表 2.7.4.7-21 に示した。CF111/301 試験における、全ての有害事象の発現率について、程度別に[5.3.5.2-2, Section 15.3, Table 31]に示す。

最も頻繁に認められた TEAE（PT 別）は、ざ瘡（6.3%）で、次に多く認められたのは頭痛（4.5%）及び鼻咽頭炎（3.1%）であった。

副作用が、150 例（21.0%）に報告され、ざ瘡（5.5%）、不正子宮出血（1.7%）、頭痛（1.5%）及びリビドー減退（1.4%）が比較的高い頻度で認められた。

ほとんどの TEAE は軽度又は中等度に分類され、重度の TEAE は 25 例（3.5%）より報告された。ほとんどの被験者は、当該試験の終了までに回復した。

CF111/302 試験における、有害事象の発現率（いずれかの投与群で 2%以上）について表 2.7.4.7-15、副作用の発現率（いずれかの投与群で 2 例以上）を表 2.7.4.7-19、有害事象の程度別発現率について表 2.7.4.7-22 に示した。CF111/302 試験における、全ての有害事象の発現率について、程度別に[5.3.5.1-1, Table 15.3.1.5]に示す。

両群で多く認められた TEAE（PT 別）は、膣出血（LF111 群 3.7%及び対照薬群 7.2%、以下同様）、頭痛（4.4%及び 5.1%）、ざ瘡（3.1%及び 5.7%）及び鼻咽頭炎（3.4%及び 3.9%）であった。膣出血及びざ瘡は、LF111 群よりも対照薬群で多く認められた。他の TEAE（PT 別）の頻度に関しては、両群で同様であった。

副作用（PT 別）のうち、膣出血、ざ瘡及び体重増加が比較的高い頻度で認められた。

ほとんどの TEAE は軽度又は中等度に分類され、重度の TEAE は LF111 群の 2.8%の被験者及び対照薬群の 3.3%の被験者に発現した。

CF111/303 試験における、有害事象の発現率（2%以上）について表 2.7.4.7-16、副作用の発現率（0.5%以上）について表 2.7.4.7-20、有害事象の程度別発現率について表 2.7.4.7-23 に示した。CF111/303 試験における、全ての有害事象の発現率について、程度別に[5.3.5.2-3, Table 15.3.1.4.1]に示す。

最も頻繁に認められた TEAE（PT 別）は、鼻咽頭炎（7.7%）で、次に多く認められたのは頭痛（6.4%）及び悪心（6.3%）であった。部分集団解析より、人種の部分集団において、少なくとも 1 件の TEAE を発現した白人の被験者の割合は、黒人又はアフリカ系アメリカ人と比較して 5%以上高かった。

副作用は、341 例（33.9%）より報告された。高い頻度で認められた副作用（SOC 別）は、生殖系および乳房障害（20.2%）、胃腸障害（7.1%）並びに神経系障害（5.6%）であった。高い頻度で認められた副作用（PT 別）は、不正子宮出血（5.2%）、頭痛（4.7%）、月経困難症（4.4%）、乳房痛（4.3%）及び悪心（4.0%）であった。

ほとんどの TEAE は軽度又は中等度であり、重度の TEAE は被験者の 4.6%であった。高い頻度で認められた重度と評価された TEAE（SOC 別）は、生殖系および乳房障害（1.4%）、胃腸障害（1.0%）並びに感染症および寄生虫症（0.7%）であった。高い頻度で認められた重度と評価された TEAE（PT 別）は、月経困難症（0.6%）、乳房痛及び上腹部痛（各 0.5%）であった。部分集団解析より、重度の TEAE に関して重要な差は示されなかった。

2.7.4.2.1.3　　死亡

国内 2 試験において死亡例は発生しなかった。

海外第 III 相試験の 3 試験においても死亡例は発生していない。

2.7.4.2.1.4　　その他の重篤な有害事象

（1）　国内第 I/II 相試験（LF111/1-A 試験）

LF111/1-A 試験では、重篤な有害事象は報告されなかった。

（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 周期投与終了時までに報告された重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.2-18 に示した。

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

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）

被験者番号	性別 年齢（同意取得時）	有害事象名	投与期間	発現日 消失日	程度	転帰	治験薬に関する処置	治験薬との因果関係
[redacted]	女性 2[redacted]歳	腸炎	364日間*	投与 57 日目* 投与 69 日目*	中等度	回復	投与中断	関連性が否定できる
[redacted]	女性 2[redacted]歳	浸潤性乳管癌	363日間*	投与 360 日目* 未回復で観察終了	中等度	未回復	投与量変更せず	関連性が否定できない
[redacted]	女性 2[redacted]歳	アナフィラキシー反応	364日間*	投与 117 日目* 投与 118 日目*	中等度	回復	投与量変更せず	関連性が否定できる
[redacted]	女性 2[redacted]歳	自殺企図	198日間*	投与 199 日目* 投与 208 日目*	中等度	回復	投与中止	関連性が否定できる

MedDRA/J : 26.1

Source: CSR LF111/3-A [5.3.5.2-1], Lists 16.2.4.1 and 16.2.7.3 and Section 16.3.1

＊新薬承認情報提供時に置換

2） 継続投与終了時

LF111/3-A 試験の継続投与終了時において報告された重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.2-19 に示した。

継続投与期において重篤な有害事象として、大腸炎が 1 件発現した。当該事象は中等度であり、治験薬との関連性が否定できると判定された。転帰は回復であった。

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）

被験者番号	性別 年齢（同意取得時）	有害事象名	投与期間	発現日 消失日	程度	転帰	治験薬に関する処置	治験薬との因果関係
[redacted]	女性 2[redacted]歳	大腸炎	672日間*	投与 542 日目* 投与 546 日目*	中等度	回復	投与量変更せず	関連性が否定できる

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], Lists 16.2.4.1, 16.2.7.3-2 and 16.2.5

＊新薬承認情報提供時に置換

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

CF111/301 試験における、重篤な有害事象の発現率を表 2.7.4.7-24 に示した。

重篤な有害事象の発現頻度は低く、人工乳房移植を受けた 2 例を含む 10 例（1.4%）に各 1 件の重篤な有害事象が認められた。9 件の重篤な有害事象は治験薬との関連性がなしと判定された。投与中止に至った重篤な有害事象は、卵管卵巣炎（治験薬との関連性がおそらくなしと判定）の 1 件のみであった。全ての重篤な有害事象は回復した。

CF111/302 試験における、重篤な有害事象の発現率を表 2.7.4.7-25 に示した。

試験全体で LF111 群 15 例（1.7%）及び対照薬群 6 例（1.8%）が重篤な有害事象を発現した。このうち、LF111 群で報告された肝腺腫及び対照薬群で報告された異所性妊娠の各 1 件の重篤な有害事象は、副作用と判定され、予期しない重篤な副作用として報告された。

CF111/303 試験における、重篤な有害事象の発現率を表 2.7.4.7-26 に示した。

重篤な有害事象の発現頻度は低く、15 例（1.5%）より 24 件の重篤な有害事象が報告された。2 例以上の被験者より報告された重篤な有害事象（PT 別）は、高カリウム血症（特に注目すべき有害事象として分類されたため、重篤な有害事象として報告される）のみであった（4 例、0.4%）。6 例より 13 件の投与中止に至った重篤な有害事象が報告された。当該試験で報告された重篤な有害事象のうち、3 例より報告された 3 件の高カリウム血症が、副作用と判定された。この他に副作用と判定された重篤な有害事象は報告されなかった。重度の重篤な有害事象が 7 例に発現した。全ての重篤な有害事象は 2 例を除き、後遺症なく回復した。

2.7.4.2.1.5　　その他の重要な有害事象

重要な有害事象の定義を表 2.7.4.1-6 に示す。

（1）　国内第 I/II 相試験（LF111/1-A 試験）

LF111/1-A 試験では、重要な有害事象は発現しなかった。

（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 周期投与終了時までに報告された重要な有害事象について、発現率を表 2.7.4.2-20、一覧を表 2.7.4.2-21 に示した。

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

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

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

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

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）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	TEAE 合計 N=276 n(%)
合計	6 (2.17)
精神障害	2 (0.72)
うつ病	1 (0.36)
自殺企図	1 (0.36)
皮膚および皮下組織障害	2 (0.72)
血管浮腫	1 (0.36)
多形紅斑	1 (0.36)
生殖系および乳房障害	1 (0.36)
月経中間期出血	1 (0.36)
臨床検査	1 (0.36)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.36)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.36)

MedDRA/J : 26.1

Source: CSR LF111/3-A [5.3.5.2-1], 表 12.3-3

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）

被験者番号	性別 年齢（同意取得時）	有害事象名	投与期間	発現日 消失日	程度	転帰	治験薬に関する処置	治験薬との因果関係
[redacted]	女性 4[redacted]歳	多形紅斑	264日間*	投与 241 日目* 未回復で観察終了	中等度	未回復	投与中止	関連性が否定できない
[redacted]	女性 2[redacted]歳	血管浮腫	15日間*	投与 16 日目* 投与 17 日目*	軽度	回復	投与中止	関連性が否定できない
[redacted]	女性 3[redacted]歳	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	364日間*	投与 86 日目* 投与 121 日目*	軽度	回復	投与量変更せず	関連性が否定できない
		アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		投与 86 日目* 投与 121 日目*	軽度	回復	投与量変更せず	関連性が否定できない
[redacted]	女性 2[redacted]歳	うつ病	7日間*	投与 8 日目* 未回復で観察終了	中等度	未回復	投与中止	関連性が否定できる
[redacted]	女性 2[redacted]歳	自殺企図	198日間*	投与 199 日目* 投与 208 日目*	中等度	回復	投与中止	関連性が否定できる
[redacted]	女性 3[redacted]歳	月経中間期出血	59日間*	投与 41 日目* 投与 50 日目*	中等度	回復	投与中止	関連性が否定できない

MedDRA/J : 26.1

Source: CSR LF111/3-A [5.3.5.2-1], Lists 16.2.4.1, 16.2.5 and 16.2.7.4

＊新薬承認情報提供時に置換

2)　継続投与終了時

LF111/3-A 試験の継続投与終了時において報告された重要な有害事象の発現率を表 2.7.4.2-22 に、一覧を表 2.7.4.2-23 に示す。

継続投与終了時において、重要な有害事象は 2 例（3.85%）に 3 件認められ、PT 別ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加が各 1 件（1.92%）であった。そのうち、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の各 1 件は治験薬投与終了後に認められ、治験薬との関連性が否定できないと判定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

いずれの有害事象も肝機能検査値異常と判断され、治験終了時点で未回復であったが、副作用であるアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加については追跡調査を実施し、その後アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加で回復、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加で軽快が確認された。なお、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加について、ALT の検査値は改善傾向にあること、専門医の見解及び当該被験者より聴取した体調の変化・症状を踏まえ、半年後のフォローにて安全性上問題なく、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。

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）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	TEAE 合計 N=52 n(%)
合計	2 (3.85)
臨床検査	2 (3.85)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.92)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.92)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.92)

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], 表 12.3-4

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）

被験者番号	性別 年齢（同意取得時）	有害事象名	投与期間	発現日 消失日	程度	転帰	治験薬に関する処置	治験薬との因果関係
[redacted]	女性 2[redacted]歳	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	672日間*	投与 690 日目* 未回復で観察終了	軽度	未回復	該当なし	関連性が否定できない
		アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		投与 690 日目* 未回復で観察終了	軽度	未回復	該当なし	関連性が否定できない
[redacted]	女性 2[redacted]歳	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	672日間*	投与 670 日目* 未回復で観察終了	軽度	未回復	投与量変更せず	関連性が否定できる

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], Lists 16.2.4.1, 16.2.5 and 16.2.7.4-2

＊新薬承認情報提供時に置換

（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 試験で発現したその他の重要な有害事象の発現状況を以下に示した。

CF111/301 試験における、中止に至った有害事象の発現率を表 2.7.4.7-27 に示した。

試験全体で 88 例（12.3%）に投与中止に至った有害事象が発現した。高い頻度で認められた投与中止に至った TEAE は、ざ瘡（2.9%）、不正子宮出血（1.7%）及び不規則月経（1.3%）であった。これらの大半の TEAE は、副作用と判定された。

特に注目すべき TEAE（深部静脈血栓症、肺塞栓症及び高カリウム血症）の報告はなかった。

CF111/302 試験における、中止に至った有害事象の発現率を表 2.7.4.7-28、重要な有害事象の発現率を表 2.7.4.7-30 に示した。

全体で、LF111 群の 82 例（9.6%）及び対照薬群の 44 例（13.3%）が TEAE により投与中止に至った。投与中止に至った TEAE のうち最も高頻度に認められた事象は、腟出血（LF111 群 2.6%及び対照薬群 5.4%）及びざ瘡（LF111 群 1.0%及び対照薬群 2.7%）であった。

特に注目すべき TEAE（高カリウム血症及び血中カリウム増加）が LF111 群で各 1 件 2 例の被験者に発現した。被験者には高カリウム血症に関連する臨床所見は認められなかった。一方、対照薬群では、血中 K 濃度の上昇に基づく TEAE は報告されなかった。本試験期間中、深部静脈血栓症は報告されなかった。

CF111/303 試験における、中止に至った有害事象の発現率（0.2%超）を表 2.7.4.7-29、重要な有害事象の発現率を表 2.7.4.7-31 に示した。

全体で 113 例（11.2%）が TEAE により投与を中止し、そのうち 100 例（9.9%）は副作用と判定された。高い頻度で認められた投与中止に至った TEAE（SOC 別）は、生殖器系および乳房障害（4.8%）、皮膚および皮下組織障害（2.0%）並びに胃腸障害（1.9%）であった。高い頻度で認められた投与中止に至った TEAE（PT 別）は、不正子宮出血（1.9%）、体重増加（1.2%）及び悪心（0.9%）であった。部分集団解析より、投与中止に至った TEAE の発現頻度に関して重要な差は示されなかった。

特に注目すべき TEAE（静脈塞栓症及び高カリウム血症）の発現頻度は 0.5%と低かった。静脈塞栓症の症例は報告されなかったが、高カリウム血症が 5 例（0.5%）に発現した。

2.7.4.2.1.6　　有害事象として報告された臨床検査値

（1）　国内第 I/II 相試験（LF111/1-A 試験）

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

（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 で「臨床検査」に分類される TEAE の発現率について、13 周期投与終了時の集計を表 2.7.4.2-24 に示した。

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

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

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

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）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	TEAE 合計 N=276 n(%)
臨床検査	9 (3.26)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.36)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.36)
体重減少	1 (0.36)
体重増加	3 (1.09)
尿潜血陽性	1 (0.36)
尿中蛋白陽性	1 (0.36)
ヒト乳頭腫ウイルス検査陽性	1 (0.36)
クラミジア検査陽性	1 (0.36)

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 で「臨床検査」に分類される TEAE の発現率について、継続投与終了時の集計を表 2.7.4.2-25 に示した。

継続投与終了時における、SOC で「臨床検査」に分類される TEAE の発現率は 13.46%（7 例）であり、そのうち治験薬との関連性が否定できないものは 5.77%（3 例）であった。発現した TEAE は多い順に、体重減少（3 例、5.77%）、体重増加（2 例、3.85%）、アラニンアミノトラ

ンスフェラーゼ増加（1 例、1.92%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（1 例、1.92%）、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加（1 例、1.92%）であった。いずれの TEAE についても軽度と判定された。

アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びγ－グルタミルトランスフェラーゼ増加の 3 件は重要な有害事象として報告された。

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

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）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	TEAE 合計 N=52 n(%)
臨床検査	7 (13.46)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.92)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.92)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.92)
体重減少	3 (5.77)
体重増加	2 (3.85)

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、CF111/303 試験）

海外第 III 試験の 3 試験における、臨床的に重要な臨床検査値の異常について、CF111/301 試験の集計を表 2.7.4.7-32、CF111/302 試験の集計を表 2.7.4.7-33、CF111/303 試験の集計を表 2.7.4.7-34 に示した。

2.7.4.2.2　　個別有害事象の文章による説明

2.7.4.2.2.1　　死亡

国内 2 試験において死亡例は発生しなかった。

海外第 III 相試験の 3 試験においても死亡例は発生しなかった。

2.7.4.2.2.2　その他の重篤な有害事象

（1）　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 周期投与終了時までに報告された重篤な有害事象の叙述を、[5.3.5.2-1, Section 12.3.2]に示す。

2）　継続投与終了時

LF111/3-A 試験の継続投与終了時において報告された重篤な有害事象の叙述を、[5.3.5.2-1, Section 12.3.2]に示す。

2.7.4.2.3　忍容性の解析

2.7.4.2.3.1　出血が認められた被験者数

（1）　国内第 III 相試験（LF111/3-A 試験）

1）　13 周期投与終了時

LF111/3-A 試験において、13 周期投与終了時における全体及び周期ごとの予定された出血及び予定外の出血の有無、予定された出血及び予定外の出血の少なくとも一方の有無について、発現数、発現率及びその 95%信頼区間並びに要約統計量、及び各日数及び予定された出血及び予定外の出血を合わせた日数についてそれぞれ要約統計量を表 2.7.4.2-26 に示す。

予定された出血及び／又は予定外の出血が認められた被験者数の割合は、投与期間を通じて 1 周期目の 69.34%から 13 周期目で 52.70%に減少した。基準期間（2～4 周期目、5～7 周期目、8～10 周期目及び 11～13 周期目）で最も高い頻度で予定された出血又は予定外の出血が認められたのは、第 1 基準期間（2～4 周期目）の 92.11%であり、治験薬の投与の継続に伴い減少した。

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）

		合計 N=276				
		日数			発現	
パラメーター	周期	平均値	SD	中央値	n(%)	95%信頼区間
予定された出血	合計	16.8	13.2	13.0	220/274 (80.29)	75.18 - 84.57
	1 周期目	2.3	1.2	2.0	99/274 (36.13)	30.67 - 41.97
	2 周期目	3.1	2.0	3.0	135/270 (50.00)	44.08 - 55.92
	3 周期目	3.5	1.9	3.0	107/268 (39.93)	34.24 - 45.89
	4 周期目	3.1	1.8	3.0	111/266 (41.73)	35.96 - 47.73
	5 周期目	3.4	1.9	3.0	94/263 (35.74)	30.19 - 41.70
	6 周期目	2.9	1.7	3.0	103/258 (39.92)	34.14 - 46.00
	7 周期目	3.0	1.9	3.0	91/255 (35.69)	30.06 - 41.74
	8 周期目	3.2	2.0	3.0	90/255 (35.29)	29.69 - 41.34
	9 周期目	3.0	1.7	3.0	93/254 (36.61)	30.93 - 42.70
	10 周期目	3.1	1.9	3.0	83/249 (33.33)	27.77 - 39.40
	11 周期目	3.2	1.7	3.0	68/247 (27.53)	22.34 - 33.41
	12 周期目	3.2	2.0	3.0	61/242 (25.21)	20.15 - 31.04
	13 周期目	3.5	2.0	3.0	60/241 (24.90)	19.86 - 30.72
基準期間	2～4 周期目	6.2	4.3	5.0	183/266 (68.80)	62.99 - 74.06
	5～7 周期目	6.3	4.3	5.0	141/255 (55.29)	49.16 - 61.27
	8～10 周期目	6.1	4.1	5.0	132/249 (53.01)	46.81 - 59.12
	11～13 周期目	5.9	3.9	5.0	105/241 (43.57)	37.46 - 49.88
予定外の出血	合計	47.1	46.8	30.0	251/274 (91.61)	87.72 - 94.34
	1 周期目	8.8	5.6	8.0	124/274 (45.26)	39.47 - 51.17
	2 周期目	8.8	5.5	7.0	164/270 (60.74)	54.80 - 66.38
	3 周期目	8.0	5.0	7.5	154/268 (57.46)	51.48 - 63.24
	4 周期目	7.5	5.3	6.0	142/266 (53.38)	47.38 - 59.29
	5 周期目	7.4	5.9	6.0	130/263 (49.43)	43.44 - 55.44
	6 周期目	7.3	5.2	6.0	116/258 (44.96)	39.01 - 51.06
	7 周期目	7.7	5.7	6.0	112/255 (43.92)	37.97 - 50.06
	8 周期目	8.4	5.4	7.0	94/255 (36.86)	31.18 - 42.94
	9 周期目	7.6	6.0	6.0	103/254 (40.55)	34.70 - 46.69
	10 周期目	8.5	6.0	7.0	88/249 (35.34)	29.67 - 41.46
	11 周期目	7.2	4.8	6.0	90/247 (36.44)	30.69 - 42.60
	12 周期目	7.3	5.1	6.5	84/242 (34.71)	28.99 - 40.91
	13 周期目	7.7	5.2	6.0	91/241 (37.76)	31.88 - 44.03
基準期間	2～4 周期目	18.4	13.1	16.0	202/266 (75.94)	70.46 - 80.68
	5～7 周期目	15.1	13.0	11.0	174/255 (68.24)	62.29 - 73.64
	8～10 周期目	15.6	14.2	10.0	143/249 (57.43)	51.22 - 63.41
	11～13 周期目	14.7	13.1	11.0	131/241 (54.36)	48.05 - 60.53
予定された出血	合計	58.8	49.5	44.5	264/274 (96.35)	93.41 - 98.01
又は予定外の出血	1 周期目	6.9	5.6	6.0	190/274 (69.34)	63.65 - 74.50
	2 周期目	8.3	5.7	7.0	226/270 (83.70)	78.83 - 87.63
	3 周期目	7.9	5.2	7.0	203/268 (75.75)	70.27 - 80.49
	4 周期目	7.0	5.2	6.0	201/266 (75.56)	70.06 - 80.34
	5 周期目	6.9	5.6	5.0	186/263 (70.72)	64.96 - 75.89
	6 周期目	6.7	5.2	5.0	172/258 (66.67)	60.71 - 72.14
	7 周期目	6.6	5.5	5.0	171/255 (67.06)	61.07 - 72.54
	8 周期目	6.9	5.7	5.0	156/255 (61.18)	55.07 - 66.95
	9 周期目	6.8	5.6	5.0	157/254 (61.81)	55.70 - 67.57
	10 周期目	7.3	6.0	5.0	138/249 (55.42)	49.21 - 61.47
	11 周期目	6.7	4.9	5.0	129/247 (52.23)	46.01 - 58.37
	12 周期目	6.5	5.2	5.0	125/242 (51.65)	45.38 - 57.87
	13 周期目	7.2	5.4	6.0	127/241 (52.70)	46.40 - 58.91
基準期間	2～4 周期目	19.8	13.7	17.0	245/266 (92.11)	88.23 - 94.78

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）（続き）

		合計 N=276				
		日数			発現	
パラメーター	周期	平均値	SD	中央値	n(%)	95%信頼区間
	5～7 周期目	16.2	13.1	13.0	217/255 (85.10)	80.21 - 88.95
	8～10 周期目	16.2	13.9	12.0	187/249 (75.10)	69.38 - 80.06
	11～13 周期目	15.7	12.9	13.0	162/241 (67.22)	61.06 - 72.84

Wilson の 95%信頼区間を算出した。
各周期の割合は、利用可能なデータを有する被験者数に対して算出した。
Source: CSR LF111/3-A [5.3.5.2-1], 表 12.6-5

2)　継続投与終了時

LF111/3-A 試験において、継続投与終了時における全体及び周期ごとの予定された出血及び予定外の出血の有無、予定された出血及び予定外の出血の少なくとも一方の有無について、発現数、発現率及びその 95%信頼区間並びに要約統計量、及び各日数及び予定された出血及び予定外の出血を合わせた日数についてそれぞれ要約統計量を表 2.7.4.2-27 に示す。

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

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）

		合計 N=52				
		日数			発現	
パラメーター	周期	平均値	SD	中央値	n(%)	95%信頼区間
予定された周期	合計	33.3	25.3	28.0	46/52 (88.46)	77.03 - 94.60
	1 周期目	2.0	1.3	1.5	24/52 (46.15)	33.34 - 59.50
	2 周期目	3.7	2.5	3.0	28/52 (53.85)	40.50 - 66.66
	3 周期目	3.2	1.9	3.0	29/52 (55.77)	42.34 - 68.40
	4 周期目	3.5	2.2	3.0	29/52 (55.77)	42.34 - 68.40
	5 周期目	2.9	2.0	2.5	24/52 (46.15)	33.34 - 59.50
	6 周期目	2.7	1.4	2.0	28/52 (53.85)	40.50 - 66.66
	7 周期目	2.8	1.9	3.0	21/52 (40.38)	28.16 - 53.93
	8 周期目	3.1	2.1	3.0	21/52 (40.38)	28.16 - 53.93
	9 周期目	3.2	1.5	3.0	22/52 (42.31)	29.87 - 55.81
	10 周期目	2.8	1.9	2.0	23/52 (44.23)	31.60 - 57.66
	11 周期目	3.2	1.7	4.0	17/52 (32.69)	21.52 - 46.24
	12 周期目	2.8	1.6	3.0	15/52 (28.85)	18.33 - 42.27
	13 周期目	3.3	1.9	3.0	19/52 (36.54)	24.80 - 50.13
	14 周期目	2.8	1.8	3.0	19/52 (36.54)	24.80 - 50.13
	15 周期目	2.4	1.3	2.0	20/52 (38.46)	26.47 - 52.04
	16 周期目	3.2	2.0	3.0	19/52 (36.54)	24.80 - 50.13
	17 周期目	3.8	2.1	4.0	20/52 (38.46)	26.47 - 52.04
	18 周期目	3.1	2.2	2.0	14/51 (27.45)	17.11 - 40.95
	19 周期目	3.6	2.2	3.0	20/51 (39.22)	27.03 - 52.91
	20 周期目	3.8	2.5	3.0	13/51 (25.49)	15.55 - 38.87
	21 周期目	3.0	1.7	3.0	17/51 (33.33)	21.97 - 47.03
	22 周期目	3.5	2.3	3.0	17/51 (33.33)	21.97 - 47.03
	23 周期目	2.6	1.3	2.0	17/50 (34.00)	22.44 - 47.85
	24 周期目	3.9	1.6	3.0	17/50 (34.00)	22.44 - 47.85
基準期間	2～4 周期目	7.1	4.5	7.0	42/52 (80.77)	68.10 - 89.20
	5～7 周期目	5.8	4.1	5.0	35/52 (67.31)	53.76 - 78.48
	8～10 周期目	6.5	3.8	6.0	31/52 (59.62)	46.07 - 71.84
	11～13 周期目	5.7	4.1	5.0	28/52 (53.85)	40.50 - 66.66
	14～16 周期目	5.1	4.0	4.0	32/52 (61.54)	47.96 - 73.53
	17～19 周期目	7.3	5.0	7.0	26/51 (50.98)	37.68 - 64.14
	20～22 周期目	6.7	4.9	5.5	24/51 (47.06)	34.05 - 60.48
	23～24 周期目	5.3	3.1	5.0	21/50 (42.00)	29.38 - 55.77
予定外の出血	合計	68.8	69.9	39.5	50/52 (96.15)	87.02 - 98.94
	1 周期目	8.4	5.0	8.0	18/52 (34.62)	23.15 - 48.20
	2 周期目	8.8	4.4	9.0	32/52 (61.54)	47.96 - 73.53
	3 周期目	6.7	3.8	5.0	29/52 (55.77)	42.34 - 68.40
	4 周期目	7.2	5.5	6.0	25/52 (48.08)	35.10 - 61.31
	5 周期目	5.4	3.9	4.0	25/52 (48.08)	35.10 - 61.31
	6 周期目	6.7	4.3	6.0	21/52 (40.38)	28.16 - 53.93
	7 周期目	7.8	6.4	6.0	26/52 (50.00)	36.89 - 63.11
	8 周期目	8.6	5.3	7.5	20/52 (38.46)	26.47 - 52.04
	9 周期目	5.7	4.3	4.0	20/52 (38.46)	26.47 - 52.04
	10 周期目	7.1	6.9	5.0	17/52 (32.69)	21.52 - 46.24
	11 周期目	7.0	5.2	6.0	20/52 (38.46)	26.47 - 52.04
	12 周期目	5.8	5.7	3.0	20/52 (38.46)	26.47 - 52.04
	13 周期目	6.8	5.7	5.0	21/52 (40.38)	28.16 - 53.93
	14 周期目	7.8	6.2	8.0	15/52 (28.85)	18.33 - 42.27
	15 周期目	8.4	6.2	6.5	22/52 (42.31)	29.87 - 55.81
	16 周期目	5.7	4.3	5.0	20/52 (38.46)	26.47 - 52.04
	17 周期目	6.9	6.4	5.0	18/52 (34.62)	23.15 - 48.20
	18 周期目	6.3	4.6	6.0	17/51 (33.33)	21.97 - 47.03
	19 周期目	6.5	5.0	5.0	20/51 (39.22)	27.03 - 52.91

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）（続き）

		合計 N=52				
		日数			発現	
パラメーター	周期	平均値	SD	中央値	n(%)	95%信頼区間
	20 周期目	8.2	6.0	7.5	22/51 (43.14)	30.50 - 56.73
	21 周期目	5.2	4.1	3.0	17/51 (33.33)	21.97 - 47.03
	22 周期目	6.3	3.6	7.0	17/51 (33.33)	21.97 - 47.03
	23 周期目	8.1	5.6	5.5	14/50 (28.00)	17.47 - 41.67
	24 周期目	6.2	4.1	4.5	14/50 (28.00)	17.47 - 41.67
基準期間	2～4 周期目	15.6	11.0	14.0	42/52 (80.77)	68.10 - 89.20
	5～7 周期目	13.6	10.1	12.0	35/52 (67.31)	53.76 - 78.48
	8～10 周期目	13.5	12.3	8.5	30/52 (57.69)	44.19 - 70.13
	11～13 周期目	13.2	12.4	9.5	30/52 (57.69)	44.19 - 70.13
	14～16 周期目	14.8	12.8	10.5	28/52 (53.85)	40.50 - 66.66
	17～19 周期目	12.8	10.6	12.0	27/51 (52.94)	39.52 - 65.95
	20～22 周期目	12.1	11.2	8.0	31/51 (60.78)	47.09 - 72.97
	23～24 周期目	10.1	8.5	7.5	20/50 (40.00)	27.61 - 53.82
予定された出血	合計	97.5	78.7	77.0	51/52 (98.08)	89.88 - 99.66
又は予定外の出血	1 周期目	5.5	4.9	3.5	36/52 (69.23)	55.73 - 80.09
	2 周期目	8.7	5.5	8.0	44/52 (84.62)	72.48 - 91.99
	3 周期目	6.9	4.1	6.0	42/52 (80.77)	68.10 - 89.20
	4 周期目	6.7	5.1	5.5	42/52 (80.77)	68.10 - 89.20
	5 周期目	5.3	4.1	4.0	38/52 (73.08)	59.75 - 83.23
	6 周期目	5.4	4.2	4.0	40/52 (76.92)	63.87 - 86.28
	7 周期目	6.9	5.9	4.0	38/52 (73.08)	59.75 - 83.23
	8 周期目	7.4	6.2	5.5	32/52 (61.54)	47.96 - 73.53
	9 周期目	5.6	3.8	5.0	33/52 (63.46)	49.87 - 75.20
	10 周期目	5.9	5.7	4.0	31/52 (59.62)	46.07 - 71.84
	11 周期目	6.5	4.8	5.0	30/52 (57.69)	44.19 - 70.13
	12 周期目	5.4	5.4	3.0	29/52 (55.77)	42.34 - 68.40
	13 周期目	6.8	5.9	5.5	30/52 (57.69)	44.19 - 70.13
	14 周期目	6.1	5.8	3.0	28/52 (53.85)	40.50 - 66.66
	15 周期目	8.0	6.3	6.0	29/52 (55.77)	42.34 - 68.40
	16 周期目	5.5	4.5	4.0	32/52 (61.54)	47.96 - 73.53
	17 周期目	6.9	5.8	6.0	29/52 (55.77)	42.34 - 68.40
	18 周期目	6.0	4.4	6.0	25/51 (49.02)	35.86 - 62.32
	19 周期目	6.7	4.9	5.0	30/51 (58.82)	45.17 - 71.25
	20 周期目	8.5	5.8	7.0	27/51 (52.94)	39.52 - 65.95
	21 周期目	5.4	4.1	4.0	26/51 (50.98)	37.68 - 64.14
	22 周期目	5.9	3.6	5.5	28/51 (54.90)	41.38 - 67.73
	23 周期目	6.6	5.6	4.0	24/50 (48.00)	34.80 - 61.49
	24 周期目	5.5	3.5	4.5	28/50 (56.00)	42.31 - 68.84
By reference period	2～4 周期目	19.1	12.0	17.0	50/52 (96.15)	87.02 - 98.94
	5～7 周期目	14.8	10.7	11.5	46/52 (88.46)	77.03 - 94.60
	8～10 周期目	15.2	12.3	11.5	40/52 (76.92)	63.87 - 86.28
	11～13 周期目	15.4	12.3	11.0	36/52 (69.23)	55.73 - 80.09
	14～16 周期目	13.4	12.9	9.0	43/52 (82.69)	70.27 - 90.62
	17～19 周期目	15.8	11.2	16.5	34/51 (66.67)	52.97 - 78.03
	20～22 周期目	14.9	12.0	11.0	36/51 (70.59)	57.00 - 81.29
	23～24 周期目	10.1	7.7	8.0	31/50 (62.00)	48.15 - 74.14

Wilson の 95%信頼区間を算出した。
各周期の割合は、利用可能なデータを有する被験者数に対して算出した。
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 12.6-6

（2）　国内第 III 相試験（LF111/3-A 試験：13 周期投与終了時）と海外第 III 試験（CF111/301、CF111/302 試験、CF111/303 試験）との比較

評価資料とする LF111/3-A 試験の 13 周期投与終了時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）の安全性の解析対象集団の予定された出血の発現率を図 2.7.4.2-1、予定外の出血の発現率を図 2.7.4.2-2 及び予定された出血又は予定外の出血の発現率を図 2.7.4.2-3 に示した。また、CF111/301 試験における、予定された出血の発現率、予定外の出血の発現率、及び予定された出血又は／及び予定外の出血の発現率を表 2.7.4.7-36、表 2.7.4.7-38 及び表 2.7.4.7-41 に示した。CF111/302 試験における、予定外の出血の発現率、及び予定された出血又は／及び予定外の出血の発現率を表 2.7.4.7-39 及び表 2.7.4.7-42 に示した。CF111/303 試験における、予定された出血の発現率、予定外の出血の発現率、及び予定された出血又は／及び予定外の出血の発現率を表 2.7.4.7-37、表 2.7.4.7-40 及び表 2.7.4.7-43 に示した。

また、CF111/301 試験における、予定された出血の日数、予定外の出血の日数、及び予定された出血又は／及び予定外の出血の日数を表 2.7.4.7-44、表 2.7.4.7-46 及び表 2.7.4.7-49 に示した。CF111/302 試験における、予定外の出血の日数、及び予定された出血又は／及び予定外の出血の日数を表 2.7.4.7-47 及び表 2.7.4.7-50 に示した。CF111/303 試験における、予定された出血の日数、予定外の出血の日数、及び予定された出血又は／及び予定外の出血の日数を表 2.7.4.7-45、表 2.7.4.7-48 及び表 2.7.4.7-51 に示した。

予定された出血又は予定外の出血の発現率は周期を重ねるごとに減少していることが確認された。海外試験で確認された結果は LF111/3-A 試験の 13 周期投与終了時と明らかな違いはなかった。

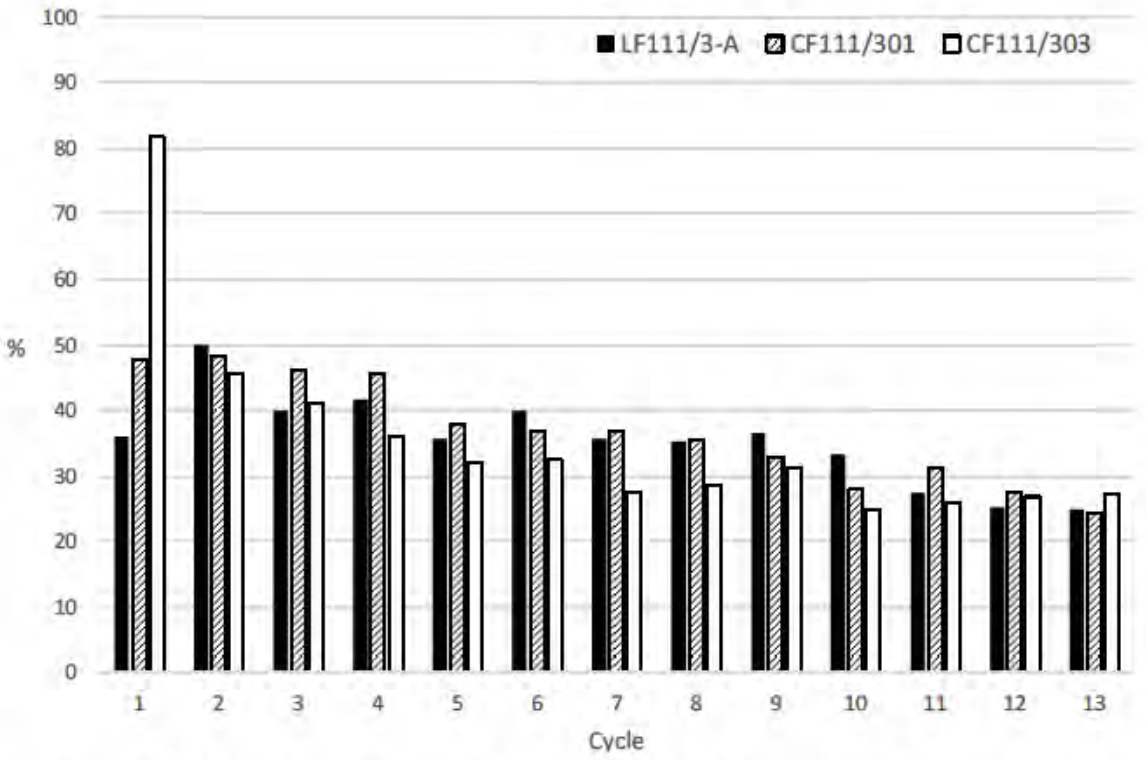
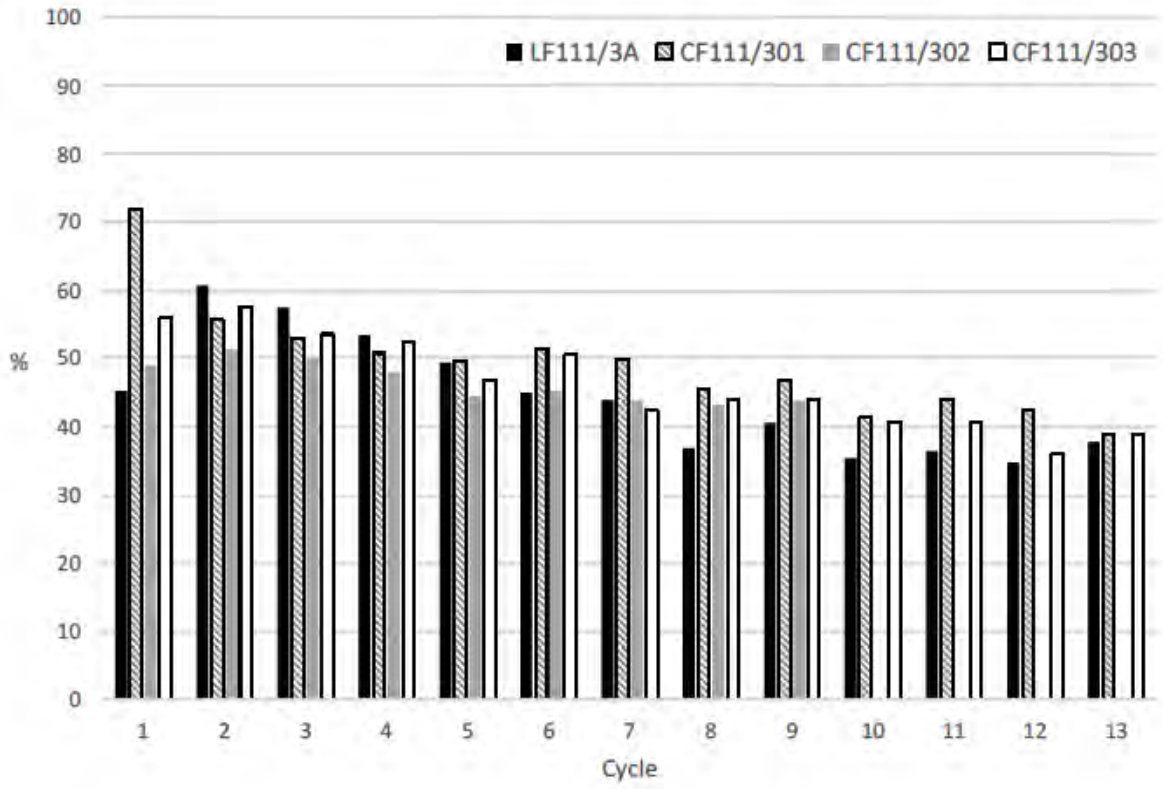


図 2.7.4.2-1. 予定された出血の発現率（LF111/3-A 試験_13 周期投与終了時、CF111/301 試験及び CF111/303 試験）

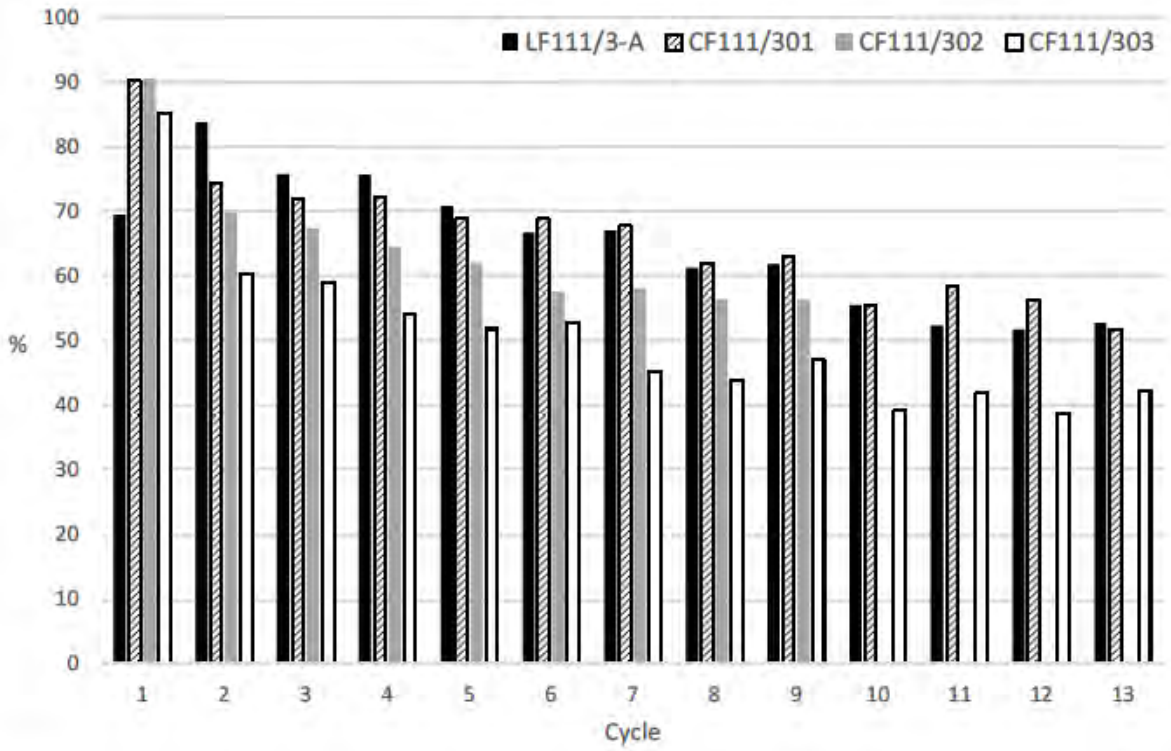
Source: CSR LF111/3-A [5.3.5.2-1], 表 12.6-5, CSR CF111/301 [5.3.5.2-2], Tables 70 and 71, CSR CF111/303 [5.3.5.2-3], Table 15.4.4.3.1



*CF111/302：9 周期目までのデータ

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）

Source: CSR LF111/3-A [5.3.5.2-1], 表 12.6-5, CSR CF111/301 [5.3.5.2-2], Tables 72 and 73, CSR CF111/302 [5.3.5.1-1], Table 84, CSR CF111/303 [5.3.5.2-3], Table 15.4.4.2.1



*CF111/302：9 周期目までのデータ

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）

Source: CSR LF111/3-A [5.3.5.2-1], 表 12.6-5, CSR CF111/301 [5.3.5.2-2], Tables 68 and 69, CSR CF111/302 [5.3.5.1-1], Table 81, CSR CF111/303 [5.3.5.2-3], Table 15.4.4.1.1

2.7.4.2.3.2　　出血期間の延長

（1）　国内第 III 相試験（LF111/3-A 試験）

LF111/3-A 試験において、出血期間の延長として、9 日超及び 14 日超の継続した出血と定義した。なお予定された出血は定義上、最大 8 日続く出血のため本解析は実施しなかった。

1）　13 周期投与終了時

13 周期投与終了時における 9 日超及び 14 日超の継続した予定外の出血の有無、予定された出血又は予定外の出血の有無について、全体又は周期ごとの発現数、解析対象集団に対する発現率及び Wilson の 95%信頼区間を表 2.7.4.2-28 に示した。

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

13 周期目）で 19.50%に減少した。また、14 日を超える出血期間の延長が認められた被験者の割合も同様に、第 4 基準期間（11～13 周期目）で 7.88%に減少した。

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）

N=276

パラメーター	周期	9日超 発現 n(%)	9日超 発現 95%信頼区間	14日超 発現 n(%)	14日超 発現 95%信頼区間
予定外の出血期間の延長	合計	154/274 (56.20)	50.28 – 61.95	80/274 (29.20)	24.13 – 34.84
	1 周期目	54/274 (19.71)	15.43 – 24.82	24/274 (8.76)	5.96 – 12.70
	2 周期目	69/270 (25.56)	20.72 – 31.08	27/270 (10.00)	6.96 – 14.16
	3 周期目	54/268 (20.15)	15.78 – 25.36	16/268 (5.97)	3.71 – 9.48
	4 周期目	41/266 (15.41)	11.57 – 20.24	13/266 (4.89)	2.88 – 8.18
	5 周期目	36/263 (13.69)	10.05 – 18.37	17/263 (6.46)	4.07 – 10.11
	6 周期目	35/258 (13.57)	9.92 – 18.28	14/258 (5.43)	3.26 – 8.90
	7 周期目	37/255 (14.51)	10.71 – 19.36	15/255 (5.88)	3.60 – 9.48
	8 周期目	30/255 (11.76)	8.37 – 16.30	8/255 (3.14)	1.60 – 6.07
	9 周期目	29/254 (11.42)	8.07 – 15.92	13/254 (5.12)	3.02 – 8.56
	10 周期目	29/249 (11.65)	8.23 – 16.23	13/249 (5.22)	3.08 – 8.73
	11 周期目	25/247 (10.12)	6.95 – 14.51	6/247 (2.43)	1.12 – 5.20
	12 周期目	24/242 (9.92)	6.76 – 14.33	8/242 (3.31)	1.68 – 6.39
	13 周期目	28/241 (11.62)	8.16 – 16.28	10/241 (4.15)	2.27 – 7.47
基準期間	2～4 周期目	108/266 (40.60)	34.87 – 46.60	43/266 (16.17)	12.23 – 21.07
	5～7 周期目	70/255 (27.45)	22.34 – 33.23	36/255 (14.12)	10.37 – 18.93
	8～10 周期目	53/249 (21.29)	16.66 – 26.79	26/249 (10.44)	7.23 – 14.86
	11～13 周期目	46/241 (19.09)	14.63 – 24.52	18/241 (7.47)	4.78 – 11.50
予定された出血	合計	157/274 (57.30)	51.38 – 63.02	82/274 (29.93)	24.81 – 35.60
又は予定外の出血	1 周期目	54/274 (19.71)	15.43 – 24.82	24/274 (8.76)	5.96 – 12.70
	2 周期目	71/270 (26.30)	21.40 – 31.85	28/270 (10.37)	7.27 – 14.58
	3 周期目	56/268 (20.90)	16.46 – 26.16	16/268 (5.97)	3.71 – 9.48
	4 周期目	41/266 (15.41)	11.57 – 20.24	13/266 (4.89)	2.88 – 8.18
	5 周期目	36/263 (13.69)	10.05 – 18.37	17/263 (6.46)	4.07 – 10.11
	6 周期目	36/258 (13.95)	10.25 – 18.71	14/258 (5.43)	3.26 – 8.90
	7 周期目	37/255 (14.51)	10.71 – 19.36	15/255 (5.88)	3.60 – 9.48

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）（続き）

		N=276			
		9 日超		14 日超	
		発現		発現	
パラメーター	周期	n(%)	95%信頼区間	n(%)	95%信頼区間
	8 周期目	32/255 (12.55)	9.03 – 17.18	9/255 (3.53)	1.87 – 6.57
	9 周期目	30/254 (11.81)	8.40 – 16.36	14/254 (5.51)	3.31 – 9.04
	10 周期目	30/249 (12.05)	8.57 – 16.68	13/249 (5.22)	3.08 – 8.73
	11 周期目	25/247 (10.12)	6.95 – 14.51	6/247 (2.43)	1.12 – 5.20
	12 周期目	24/242 (9.92)	6.76 – 14.33	8/242 (3.31)	1.68 – 6.39
	13 周期目	29/241 (12.03)	8.51 – 16.75	11/241 (4.56)	2.57 – 7.99
基準期間	2～4 周期目	109/266 (40.98)	35.24 – 46.98	44/266 (16.54)	12.56 – 21.48
	5～7 周期目	71/255 (27.84)	22.70 – 33.64	36/255 (14.12)	10.37 – 18.93
	8～10 周期目	57/249 (22.89)	18.11 – 28.50	27/249 (10.84)	7.56 – 15.32
	11～13 周期目	47/241 (19.50)	14.99 – 24.97	19/241 (7.88)	5.11 – 11.98

Wilson の 95%信頼区間を算出した。

各周期の割合は、利用可能なデータを有する被験者数に対して算出した。

Source: CSR LF111/3-A [5.3.5.2-1], 表 12.6-7

2） 継続投与終了時

継続投与終了時における 9 日超及び 14 日超の継続した予定外の出血の有無、予定された出血又は予定外の出血の有無について、全体又は周期ごとの発現数、解析対象集団に対する発現率及び Wilson の 95%信頼区間を表 2.7.4.2-29 に示した。

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

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）

N=52

パラメーター	周期	9 日超 発現 n(%)	9 日超 95%信頼区間	14 日超 発現 n(%)	14 日超 95%信頼区間
予定外の出血の延長	合計	33/52 (63.46)	49.87 - 75.20	21/52 (40.38)	28.16 - 53.93
	1 周期目	8/52 (15.38)	8.01 - 27.52	3/52 (5.77)	1.98 - 15.64
	2 周期目	15/52 (28.85)	18.33 - 42.27	4/52 (7.69)	3.03 - 18.17
	3 周期目	8/52 (15.38)	8.01 - 27.52	0/52 (0.00)	0.00 - 6.88
	4 周期目	5/52 (9.62)	4.18 - 20.61	3/52 (5.77)	1.98 - 15.64
	5 周期目	2/52 (3.85)	1.06 - 12.98	1/52 (1.92)	0.34 - 10.12
	6 周期目	4/52 (7.69)	3.03 - 18.17	2/52 (3.85)	1.06 - 12.98
	7 周期目	9/52 (17.31)	9.38 - 29.73	4/52 (7.69)	3.03 - 18.17
	8 周期目	7/52 (13.46)	6.68 - 25.27	2/52 (3.85)	1.06 - 12.98
	9 周期目	4/52 (7.69)	3.03 - 18.17	1/52 (1.92)	0.34 - 10.12
	10 周期目	4/52 (7.69)	3.03 - 18.17	3/52 (5.77)	1.98 - 15.64
	11 周期目	5/52 (9.62)	4.18 - 20.61	1/52 (1.92)	0.34 - 10.12
	12 周期目	4/52 (7.69)	3.03 - 18.17	2/52 (3.85)	1.06 - 12.98
	13 周期目	6/52 (11.54)	5.40 - 22.97	4/52 (7.69)	3.03 - 18.17
	14 周期目	6/52 (11.54)	5.40 - 22.97	3/52 (5.77)	1.98 - 15.64
	15 周期目	7/52 (13.46)	6.68 - 25.27	5/52 (9.62)	4.18 - 20.61
	16 周期目	2/52 (3.85)	1.06 - 12.98	1/52 (1.92)	0.34 - 10.12
	17 周期目	6/52 (11.54)	5.40 - 22.97	2/52 (3.85)	1.06 - 12.98
	18 周期目	4/51 (7.84)	3.09 - 18.50	1/51 (1.96)	0.35 - 10.30
	19 周期目	4/51 (7.84)	3.09 - 18.50	2/51 (3.92)	1.08 - 13.22
	20 周期目	8/51 (15.69)	8.17 - 28.01	5/51 (9.80)	4.26 - 20.98
	21 周期目	1/51 (1.96)	0.35 - 10.30	0/51 (0.00)	0.00 - 7.00
	22 周期目	4/51 (7.84)	3.09 - 18.50	0/51 (0.00)	0.00 - 7.00
	23 周期目	4/50 (8.00)	3.15 - 18.84	3/50 (6.00)	2.06 - 16.22
	24 周期目	4/50 (8.00)	3.15 - 18.84	0/50 (0.00)	0.00 - 7.13
基準期間	2～4 周期目	22/52 (42.31)	29.87 - 55.81	6/52 (11.54)	5.40 - 22.97
	5～7 周期目	14/52 (26.92)	16.77 - 40.25	7/52 (13.46)	6.68 - 25.27
	8～10 周期目	10/52 (19.23)	10.80 - 31.90	5/52 (9.62)	4.18 - 20.61
	11～13 周期目	11/52 (21.15)	12.24 - 34.03	6/52 (11.54)	5.40 - 22.97
	14～16 周期目	10/52 (19.23)	10.80 - 31.90	7/52 (13.46)	6.68 - 25.27

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）（続き 1）

N=52

パラメーター	周期	9 日超 発現 n(%)	9 日超 95%信頼区間	14 日超 発現 n(%)	14 日超 95%信頼区間
	17～19 周期目	10/51 (19.61)	11.02 - 32.46	3/51 (5.88)	2.02 - 15.92
	20～22 周期目	10/51 (19.61)	11.02 - 32.46	5/51 (9.80)	4.26 - 20.98
	23～24 周期目	7/50 (14.00)	6.95 - 26.19	3/50 (6.00)	2.06 - 16.22
予定外の出血	合計	35/52 (67.31)	53.76 - 78.48	22/52 (42.31)	29.87 - 55.81
又は予定された出血の延長	1 周期目	8/52 (15.38)	8.01 - 27.52	3/52 (5.77)	1.98 - 15.64
	2 周期目	17/52 (32.69)	21.52 - 46.24	5/52 (9.62)	4.18 - 20.61
	3 周期目	9/52 (17.31)	9.38 - 29.73	0/52 (0.00)	0.00 - 6.88
	4 周期目	5/52 (9.62)	4.18 - 20.61	3/52 (5.77)	1.98 - 15.64
	5 周期目	2/52 (3.85)	1.06 - 12.98	1/52 (1.92)	0.34 - 10.12
	6 周期目	4/52 (7.69)	3.03 - 18.17	2/52 (3.85)	1.06 - 12.98
	7 周期目	9/52 (17.31)	9.38 - 29.73	4/52 (7.69)	3.03 - 18.17
	8 周期目	7/52 (13.46)	6.68 - 25.27	3/52 (5.77)	1.98 - 15.64
	9 周期目	4/52 (7.69)	3.03 - 18.17	1/52 (1.92)	0.34 - 10.12
	10 周期目	4/52 (7.69)	3.03 - 18.17	3/52 (5.77)	1.98 - 15.64
	11 周期目	5/52 (9.62)	4.18 - 20.61	1/52 (1.92)	0.34 - 10.12
	12 周期目	4/52 (7.69)	3.03 - 18.17	2/52 (3.85)	1.06 - 12.98
	13 周期目	6/52 (11.54)	5.40 - 22.97	4/52 (7.69)	3.03 - 18.17
	14 周期目	7/52 (13.46)	6.68 - 25.27	3/52 (5.77)	1.98 - 15.64
	15 周期目	7/52 (13.46)	6.68 - 25.27	5/52 (9.62)	4.18 - 20.61
	16 周期目	3/52 (5.77)	1.98 - 15.64	1/52 (1.92)	0.34 - 10.12
	17 周期目	6/52 (11.54)	5.40 - 22.97	2/52 (3.85)	1.06 - 12.98
	18 周期目	4/51 (7.84)	3.09 - 18.50	1/51 (1.96)	0.35 - 10.30
	19 周期目	5/51 (9.80)	4.26 - 20.98	2/51 (3.92)	1.08 - 13.22
	20 周期目	8/51 (15.69)	8.17 - 28.01	5/51 (9.80)	4.26 - 20.98
	21 周期目	2/51 (3.92)	1.08 - 13.22	0/51 (0.00)	0.00 - 7.00
	22 周期目	4/51 (7.84)	3.09 - 18.50	0/51 (0.00)	0.00 - 7.00
	23 周期目	4/50 (8.00)	3.15 - 18.84	3/50 (6.00)	2.06 - 16.22
	24 周期目	4/50 (8.00)	3.15 - 18.84	0/50 (0.00)	0.00 - 7.13
基準期間	2～4 周期目	23/52 (44.23)	31.60 - 57.66	7/52 (13.46)	6.68 - 25.27
	5～7 周期目	14/52 (26.92)	16.77 - 40.25	7/52 (13.46)	6.68 - 25.27

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）（続き 2）

N=52

パラメーター	周期	9日超 発現 n(%)	9日超 95%信頼区間	14日超 発現 n(%)	14日超 95%信頼区間
	8～10 周期目	10/52 (19.23)	10.80 - 31.90	6/52 (11.54)	5.40 - 22.97
	11～13 周期目	11/52 (21.15)	12.24 - 34.03	6/52 (11.54)	5.40 - 22.97
	14～16 周期目	12/52 (23.08)	13.72 - 36.13	7/52 (13.46)	6.68 - 25.27
	17～19 周期目	11/51 (21.57)	12.49 - 34.63	3/51 (5.88)	2.02 - 15.92
	20～22 周期目	11/51 (21.57)	12.49 - 34.63	5/51 (9.80)	4.26 - 20.98
	23～24 周期目	7/50 (14.00)	6.95 - 26.19	3/50 (6.00)	2.06 - 16.22

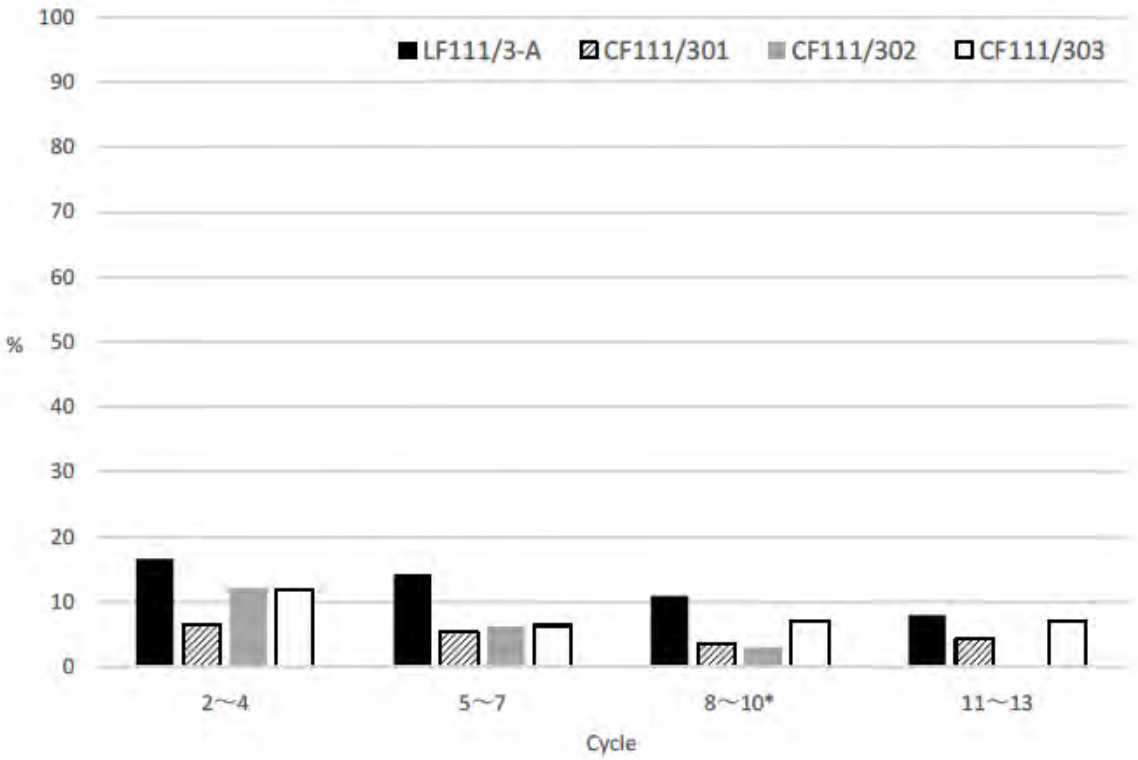
Wilson の 95%信頼区間を算出した。
各周期の割合は、利用可能なデータを有する被験者数に対して算出した。
継続投与期に移行した被験者のみ。

Source: CSR LF111/3-A [5.3.5.2-1], 表 12.6-8

（2）　国内第 III 相試験（LF111/3-A 試験：13 周期投与終了時）と海外第 III 相試験（CF111/301 試験、CF111/302 試験、CF111/303 試験）との比較

評価資料とする LF111/3-A 試験の 13 周期投与終了時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）の安全性解析対象集団の 14 日を超えた予定された出血又は予定外の出血の発現率を図 2.7.4.2-4 に示した。また海外第 III 相試験の 3 試験における 14 日超の継続した出血の発現率を表 2.7.4.7-52 に示した。

14 日を超えた出血を認めた被験者の割合は、全ての試験において、第 1 基準期間で最も高く、時間の経過とともに減少した。海外試験で確認された結果は LF111/3-A 試験の 13 周期投与終了時と明らかな違いはなかった。



*CF111/302 試験：7～9cycle。11～13cycle は解析なし

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）

Source: CSR LF111/3-A [5.3.5.2-1], 表 12.6-7, CSR CF111/301 [5.3.5.2-2], Table 74, CSR CF111/302 [5.3.5.1-1], Table 93, CSR CF111/303 [5.3.5.2-3], Table 15.4.3.3.1

2.7.4.3　臨床検査値の評価

国内 2 試験では、表 2.7.4.1-15 に示した臨床検査項目を測定した。

各臨床検査項目の基準値について、LF111/1-A 試験の一覧を[5.3.4.1-1, 付録 16.1.13]、LF111/3-A 試験の一覧を[5.3.5.2-1, 16.1.10]に示す。LF111/1-A 試験の各検査時点における、各臨床検査値の要約統計量及び頻度集計について、[5.3.4.1-1, Table 14.3.5-1～Table 14.3.5-9]に示す。LF111/3-A 試験の 13 周期投与終了時及び継続投与終了時の各検査時点における、各臨床検査値の要約統計量並びにベースラインからの変化量及び投与後から治験終了までの最悪値（最小値、最大値）についてのベースラインに対するシフトテーブルについて、それぞれ血液学的検査では[5.3.5.2-1, Table 14.3.4.5.1-1-1～Table 14.3.4.5.1-1-3]及び[5.3.5.2-1, Table 14.3.4.5.1-2-1～Table 14.3.4.5.1-2-3]、血液凝固系検査では[5.3.5.2-1, Table 14.3.4.5.2-1-1～Table 14.3.4.5.2-1-3]及び[5.3.5.2-1, Table 14.3.4.5.2-2-1～Table 14.3.4.5.2-2-3]、血液生化学検査では[5.3.5.2-1, Table 14.3.4.5.3-1-1～Table 14.3.4.5.3-1-3]及び[5.3.5.2-1, Table 14.3.4.5.3-2-1～Table 14.3.4.5.3-2-3]に示した。また、13 周期投与終了時並びに継続投与終了時における尿検査の要約統計量及びシフトテーブルをそれぞれ[5.3.5.2-1, Table 14.3.4.5.5-1-1]及び[5.3.5.2-1, Table 14.3.4.5.5-1-3]並びに[5.3.5.2-1, Table 14.3.4.5.5-2-1]及び[5.3.5.2-1, Table 14.3.4.5.5-2-3]、性感染症検査の要約統計量を[5.3.5.2-1, Table 14.3.4.5.4-1-1]及び[5.3.5.2-1, Table 14.3.4.5.4-2-1]に示す。

本項では、DRSP 4 mg 錠の安全性定期報告（PSUR）で特定されている血清 K、また COC で懸念される血液凝固系検査、血中 E_2 及び肝機能系検査について以下に示した。

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

2.7.4.3.1　血清カリウム

（1）　国内第 I/II 相試験（LF111/1-A 試験）

LF111/1-A 試験における、血清 K 値の推移を表 2.7.4.3-1 に示した。

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

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

表 2.7.4.3-1. 血清カリウム値の推移_LF111/1-A 試験

要約統計量 (mEq/L)	単回投与期		反復投与期			
	Day -1	Day 4	Day 1	Day 23	Day 27	Day 31
N	12	12	12	12	12	12
平均値	4.34	4.05	4.11	4.02	4.01	3.84
SD	0.33	0.28	0.33	0.28	0.32	0.22
中央値	4.30	4.00	4.15	3.90	3.95	3.80
最小値	3.8	3.7	3.7	3.7	3.6	3.5
最大値	5.0	4.6	4.7	4.4	4.8	4.2

Source: CSR LF111/1-A [5.3.4.1-1], Tables 14.3.5-2 and 14.3.5-5

（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、血清 K 値について、13 周期投与終了時のベースラインからの推移を表 2.7.4.3-2、治験薬投与後から治験終了までの最悪値（最小値、最大値）のベースラインに対するシフトテーブルを表 2.7.4.3-3 に示した。

13 周期の投与周期を通して、ベースラインと比較し、血清 K 値に特記すべき変化は認められなかった。

13 周期の投与周期を通して、血清 K 値に関連する TEAE は報告されなかった。

心電図に関連する TEAE として頻脈が 1 例（0.36%）で認められた。当該事象は軽度であり、治験薬との関連性が否定できると判定された。

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）

パラメーター (単位)	期間	周期	n	平均値	SD	最小値	第一四分位点 (25%)	中央値	第三四分位点 (75%)	最大値
カリウム (mEq/L)	13 周期	ベースライン	276	4.07	0.31	3.5	3.90	4.00	4.20	5.1
		3 周期目	266	4.04	0.29	3.3	3.80	4.00	4.20	4.8
		6 周期目	256	4.06	0.32	3.4	3.85	4.00	4.20	5.4
		13 周期目	239	3.98	0.29	3.3	3.80	4.00	4.20	5.6

Source: CSR LF111/3-A [5.3.5.2-1], Table 14.3.4.5.3-1-1

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）

パラメーター（単位）		最悪値					
		最小値			最大値		
	ベースライン	低値	正常値	高値	低値	正常値	高値
カリウム（mEq/L）	低値	0	0	0	0	0	0
	正常値	7	265	0	1	269	2
	高値	0	3	0	0	2	1

低値：最悪値が基準値範囲の下限未満である。
正常値：最悪値が基準値範囲内である。
高値：最悪値が基準値上限を超える。

Source: CSR LF111/3-A [5.3.5.2-1], Table 14.3.4.5.3-1-3

2）　継続投与終了時

LF111/3-A 試験における、血清 K 値について、継続投与終了時のベースラインからの推移を表 2.7.4.3-4、治験薬投与後から治験終了までの最悪値（最小値、最大値）のベースラインに対するシフトテーブルを表 2.7.4.3-5 に示した。

24 周期の投与周期を通して、ベースラインと比較し、血清 K 値に特記すべき変化は認められなかった。

24 周期の投与周期を通して、血清 K 値に関連する TEAE は報告されなかった。

心電図に関連する TEAE として頻脈が 1 例（1.92%）で認められたが、13 周期投与終了時に報告された事象であった。当該事象は軽度であり、治験薬との関連性が否定できると判定された。継続投与終了時において新たに報告された TEAE はなかった。

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）

パラメーター（単位）	期間	周期	n	平均値	SD	最小値	第一四分位点 (25%)	中央値	第三四分位点 (75%)	最大値
カリウム（mEq/L）	13 周期	ベースライン	52	4.09	0.30	3.5	3.90	4.05	4.25	5.1
		3 周期目	52	4.02	0.31	3.4	3.85	4.00	4.20	4.8
		6 周期目	52	4.03	0.29	3.5	3.90	4.00	4.15	4.7
		13 周期目	52	4.05	0.36	3.5	3.80	4.00	4.20	5.6
	継続投与期	18 周期目	51	3.99	0.28	3.4	3.80	3.90	4.20	4.6
		24 周期目	49	4.00	0.27	3.5	3.80	4.00	4.20	4.6

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 14.3.4.5.3-2-1

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）

パラメーター（単位）		最悪値					
		最小値			最大値		
	ベースライン	低値	正常値	高値	低値	正常値	高値
カリウム（mEq/L）	低値	0	0	0	0	0	0
	正常値	3	48	0	0	51	0
	高値	0	1	0	0	0	1

低値：最悪値が基準値範囲の下限未満である。
正常値：最悪値が基準値範囲内である。
高値：最悪値が基準値上限を超える。
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 14.3.4.5.3-2-3

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

CF111/301 試験における、血清 K 値の要約統計量を表 2.7.4.7-53 に示した。

高カリウム血症、その他 K 値に臨床的に重大な異常値として報告されたものはなかった。

CF111/302 試験における、血清 K 値の要約統計量を表 2.7.4.7-54 に示した。

LF111 群において中等度の高カリウム血症及び軽度の血中カリウム増加が各 1 件 2 例より報告された。これらの事象は、治験薬との関連性がおそらくなしと判定された。

CF111/303 試験における、血清 K 値の要約統計量を表 2.7.4.7-55 に示した。

高カリウム血症が 5 例より報告され、そのうち 4 件は試験治療下で発現した重篤な有害事象、1 件は非重篤な有害事象として報告された。試験治療下で発現した重篤な有害事象として報告された 4 件のうち 3 件及び非重篤な有害事象として報告された 1 件は副作用と判定された。また、非重篤な有害事象として血中カリウム増加が 6 例より報告された。このうち 5 件は、治験責任医師により副作用と判定された。

2.7.4.3.2 血液凝固系検査（静脈血栓塞栓症への影響）

（1） 国内第 I 相試験（LF111/1-A 試験）

LF111/1-A 試験における、血液凝固系検査値の推移を表 2.7.4.3-6 に示した。

単回投与期 Day -1 と比較し、単回投与期 Day 4（単回投与 3 日後）、反復投与期 Day 1、23、27（最終反復投与 3 日後）及び 31（最終反復投与 7 日後）を通して、PT-INR 及び APTT に特記すべき変化は認められなかった。

試験期間を通して、VTE 関連の有害事象は報告されなかった。

表 2.7.4.3-6. 血液凝固系検査値の推移_LF111/1-A 試験

項目	要約統計量	単回投与期		反復投与期			
		Day -1	Day 4	Day 1	Day 23	Day 27	Day 31
PT-INR	N	12	12	12	12	12	12
	平均値	1.003	1.034	1.018	1.053	1.046	1.044
	SD	0.033	0.034	0.034	0.034	0.035	0.036
	中央値	1.000	1.030	1.020	1.045	1.035	1.035
	最小値	0.95	0.98	0.97	1.01	1.00	0.98
	最大値	1.08	1.10	1.09	1.12	1.12	1.12
APTT (sec)	N	12	12	12	12	12	12
	平均値	30.17	30.36	30.06	30.79	30.19	30.62
	SD	2.63	2.72	2.62	2.31	2.48	2.46
	中央値	29.35	30.05	30.10	30.65	30.05	30.30
	最小値	26.7	26.9	24.8	27.4	27.3	27.9
	最大値	36.5	35.9	34.8	35.8	36.5	37.9

Source: CSR LF111/1-A [5.3.4.1-1], Tables 14.3.5-1 and 14.3.5-4

（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、血液凝固系検査値について、13 周期投与終了時のベースラインからの推移を表 2.7.4.3-7、治験薬投与後から治験終了までの最悪値（最小値、最大値）のベースラインに対するシフトテーブルを表 2.7.4.3-8 に示した。

ベースラインと比較し、各評価時点を通して、PT、PT-INR、APTT 及び D-ダイマーに特記すべき変化は認められなかった。

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

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）

パラメーター（単位）	期間	周期	n	平均値	SD	最小値	第一四分位点（25%）	中央値	第三四分位点（75%）	最大値
PT		ベースライン	276	11.35	0.74	9.7	10.80	11.30	11.70	13.5
(s)	13 周期	3 周期目	266	11.43	0.67	9.3	11.00	11.40	11.90	13.3
		6 周期目	256	11.24	0.71	9.4	10.80	11.20	11.60	13.5
		13 周期目	239	11.13	0.76	8.9	10.70	11.20	11.50	13.3
PT-INR		ベースライン	276	0.987	0.064	0.84	0.940	0.980	1.020	1.17
	13 周期	3 周期目	266	0.994	0.057	0.81	0.960	0.990	1.030	1.15
		6 周期目	256	0.989	0.061	0.82	0.950	0.980	1.030	1.17
		13 周期目	239	1.003	0.066	0.81	0.970	1.010	1.030	1.19
APTT		ベースライン	276	31.61	3.21	22.6	29.60	31.50	33.10	60.0
(s)	13 周期	3 周期目	266	31.57	2.68	23.8	29.80	31.50	33.10	39.2
		6 周期目	256	30.44	2.59	22.0	28.55	30.50	32.25	38.6
		13 周期目	239	30.09	2.43	23.5	28.30	30.10	31.60	37.0
D-ダイマー		ベースライン	276	0.341	0.306	0.15	0.150	0.310	0.455	4.06
(ug/mL)	13 周期	3 周期目	266	0.271	0.270	0.15	0.150	0.150	0.340	2.61
		6 周期目	256	0.245	0.153	0.15	0.150	0.150	0.330	0.84
		13 周期目	239	0.260	0.173	0.15	0.150	0.150	0.360	0.89

Source: CSR LF111/3-A [5.3.5.2-1], Table 14.3.4.5.2-1-1

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）

パラメーター（単位）	ベースライン	最悪値					
		最小値			最大値		
		低値	正常値	高値	低値	正常値	高値
PT	低値	0	0	0	0	0	0
(s)	正常値	5	253	0	0	240	18
	高値	0	13	4	0	11	6
PT-INR	低値	3	1	0	0	4	0
	正常値	4	266	0	0	264	6
	高値	0	1	0	0	1	0
APTT	低値	0	1	0	0	1	0
(s)	正常値	10	246	1	0	250	7
	高値	0	15	2	0	6	11
D-ダイマー	低値	0	0	0	0	0	0
(ug/mL)	正常値	0	272	0	0	266	6
	高値	0	3	0	0	3	0

低値：最悪値が基準値範囲の下限未満である。
正常値：最悪値が基準値範囲内である。
高値：最悪値が基準値上限を超える。

Source: CSR LF111/3-A [5.3.5.2-1], Table 14.3.4.5.2-1-3

2）　継続投与終了時

LF111/3-A 試験における、血液凝固系検査値について、継続投与終了時のベースラインからの推移を表 2.7.4.3-14、治験薬投与後から治験終了までの最悪値（最小値、最大値）のベースラインに対するシフトテーブルを表 2.7.4.3-10 に示した。

ベースラインと比較し、各評価時点を通して、PT、PT-INR、APTT 及び D-ダイマーに特記すべき変化は認められなかった。

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

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）

パラメーター（単位）	期間	周期	n	平均値	SD	最小値	第一四分位点（25%）	中央値	第三四分位点（75%）	最大値
PT		ベースライン	52	11.41	0.73	10.0	10.90	11.40	11.80	13.1
(s)	13 周期	3 周期目	52	11.36	0.83	9.7	10.80	11.40	11.95	13.3
		6 周期目	52	11.44	0.69	10.1	10.95	11.40	11.85	13.1
		13 周期目	52	11.08	0.75	9.3	10.65	11.10	11.50	13.1
	継続投与期	18 周期目	51	11.20	0.71	9.5	10.80	11.30	11.70	12.4
		24 周期目	49	11.40	0.85	10.1	10.80	11.20	12.10	13.8
PT-INR		ベースライン	52	0.992	0.063	0.87	0.950	0.990	1.030	1.14
	13 周期	3 周期目	52	0.988	0.071	0.84	0.940	0.990	1.035	1.15
		6 周期目	52	0.995	0.060	0.88	0.955	0.990	1.030	1.14
		13 周期目	52	0.998	0.065	0.84	0.965	1.000	1.035	1.17
	継続投与期	18 周期目	51	1.008	0.061	0.86	0.970	1.020	1.050	1.11
		24 周期目	49	0.983	0.073	0.87	0.930	0.970	1.040	1.19
APTT		ベースライン	52	31.46	2.54	26.0	29.90	31.10	33.20	38.7
(s)	13 周期	3 周期目	52	31.35	2.50	23.8	29.75	31.35	32.75	38.2
		6 周期目	52	31.13	2.35	27.1	29.45	30.70	33.05	35.9
		13 周期目	52	30.08	2.17	25.9	28.40	30.15	31.70	34.7
	継続投与期	18 周期目	51	31.80	2.59	27.0	29.90	31.50	33.90	38.3
		24 周期目	49	32.25	2.37	27.8	30.50	32.20	34.10	38.7
D-ダイマー		ベースライン	52	0.335	0.197	0.15	0.150	0.325	0.470	0.83
(ug/mL)	13 周期	3 周期目	52	0.240	0.169	0.15	0.150	0.150	0.300	0.81
		6 周期目	52	0.211	0.132	0.15	0.150	0.150	0.150	0.81
		13 周期目	52	0.249	0.178	0.15	0.150	0.150	0.325	0.89
	継続投与期	18 周期目	51	0.277	0.186	0.15	0.150	0.150	0.350	0.86
		24 周期目	49	0.245	0.231	0.15	0.150	0.150	0.300	1.38

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 14.3.4.5.2-2-1

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）

パラメーター（単位）	ベースライン	最悪値					
		最小値			最大値		
		低値	正常値	高値	低値	正常値	高値
PT	低値	0	0	0	0	0	0
(s)	正常値	1	48	0	0	42	7
	高値	0	3	0	0	2	1
PT-INR	低値	0	0	0	0	0	0
	正常値	2	50	0	0	51	1
	高値	0	0	0	0	0	0
APTT	低値	0	0	0	0	0	0
(s)	正常値	1	48	0	0	44	5
	高値	0	3	0	0	2	1
D-ダイマー	低値	0	0	0	0	0	0
(ug/mL)	正常値	0	52	0	0	50	2
	高値	0	0	0	0	0	0

低値：最悪値が基準値範囲の下限未満である。
正常値：最悪値が基準値範囲内である。
高値：最悪値が基準値上限を超える。
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 14.3.4.5.2-2-3

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

CF111/302 試験における、血液凝固系検査値の要約統計量を表 2.7.4.7-56 に示した。

LF111 又は対照薬を投与された被験者のサブセットにおいて、血液凝固パラメーター（第 VIIc 因子、第 VIII 因子、活性化プロテイン C、アンチトロンビン III 活性、D-ダイマー及び活性化プロテイン C 耐性）に対する LF111 の影響を評価した。

ほとんどの血液凝固パラメーターは、試験期間を通して経時的に安定していた。ベースラインからの経時的な変化は全体的に少なく、測定値の標準偏差を下回り、臨床的に重大ではないと判断された。血液凝固パラメーターについて、投与群間における差は小さかった。試験期間中に臨床的に重要な血液凝固パラメーターの測定値は観察されなかった。

全体として、血液凝固パラメーターに関連する安全性上の問題は認められなかった。

海外第 III 相試験の 3 試験において、有害事象の VTE は報告されなかった。

2.7.4.3.3 血中エストラジオール（骨密度への影響）

（1） 国内第 I/II 相試験（LF111/1-A 試験）

LF111/1-A 試験における、血中 E_2 濃度の推移を表 2.7.4.3-11 及び図 2.7.4.3-1 に示した。

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

骨折に関連する有害事象は報告されなかった。

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

項目	要約統計量	Day												
		スクリーニング	単回投与	反復投与										
		-28 ~ -2	4	1	3	6	9	12	15	18	21	24	27	31
E_2 (pg/mL)	N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	平均値	60.3	116.3	32.7	47.8	35.2	49.5	71.8	70.9	65.9	44.6	35.9	34.3	39.8
	SD	49.9	64.2	13.4	26.3	19.1	53.9	113.1	133.3	131.8	53.6	11.9	25.0	61.9
	中央値	49.0	117.0	30.0	39.0	27.0	34.5	44.5	35.0	29.0	31.5	32.0	27.0	27.5
	最小値	14	17	15	23	17	15	23	17	13	15	22	12	5
	最大値	198	242	54	107	83	214	429	493	483	212	59	107	233

Source: CSR LF111/1-A [5.3.4.1-1], Table 14.2.2-3

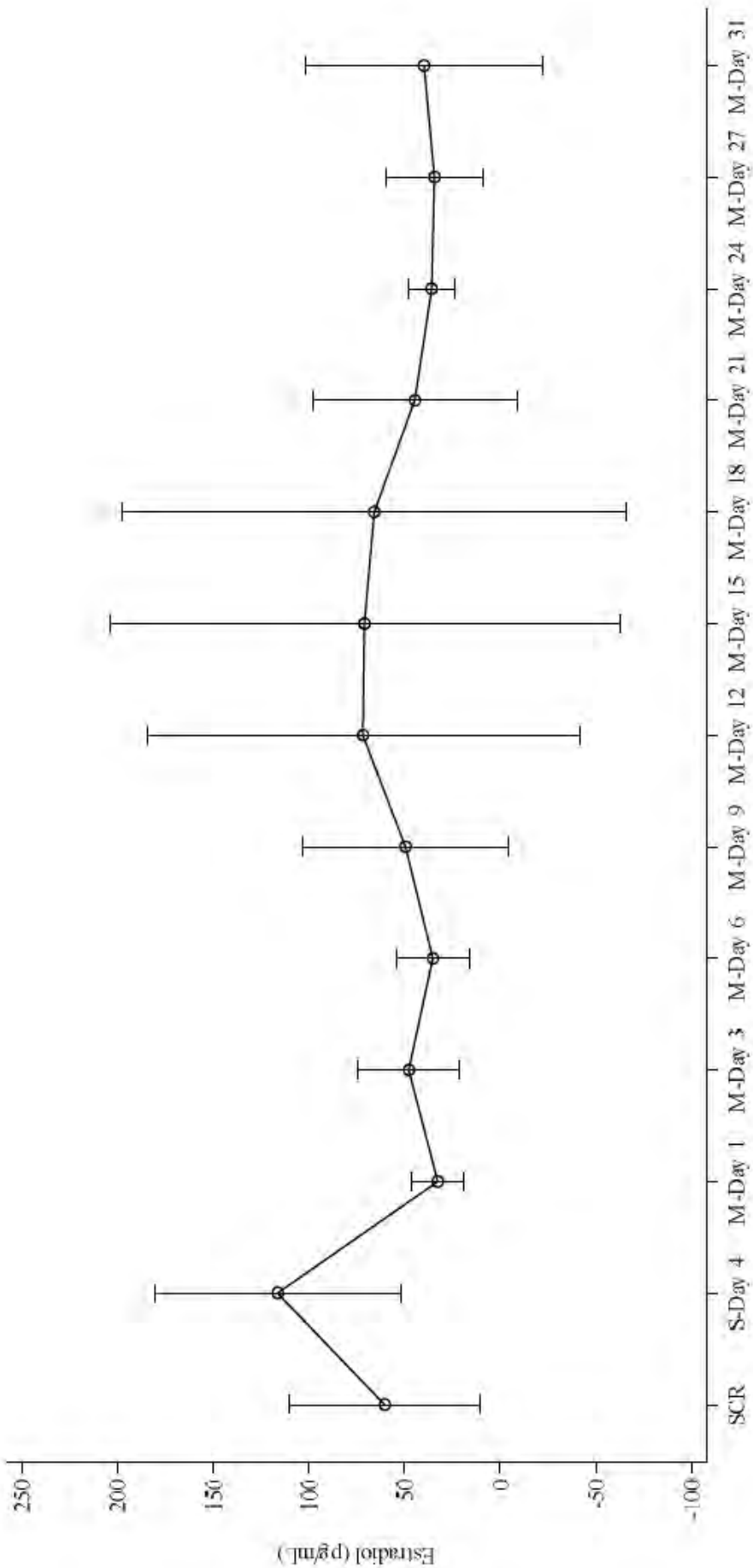


図 2.7.4.3-1. 血中エストラジオール値の推移（最大の解析対象集団）_LF111/1-A 試験

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

（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、血中 E_2 濃度について、13 周期投与終了時のベースラインからの推移を表 2.7.4.3-12 に示した。

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

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

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）

パラメーター（単位）	期間	周期	n	平均値	SD	最小値	第一四分位点 (25%)	中央値	第三四分位点 (75%)	最大値
E_2		ベースライン	276	135.6	89.0	5	69.0	124.5	182.5	499
（pg/mL）	13 周期	3 周期目	266	55.9	56.2	5	26.0	39.0	63.0	440
		6 周期目	256	52.9	42.1	5	26.0	43.0	62.0	266
		13 周期目	239	46.4	36.9	5	25.0	37.0	57.0	275
	後観察期	服薬終了後 3 週	188	114.2	86.5	5	51.5	90.5	149.0	505
		服薬終了後 6 週	185	119.3	99.9	5	48.0	86.0	167.0	636

Source: CSR LF111/3-A [5.3.5.2-1], 表 11.4-11

2） 継続投与終了時

LF111/3-A 試験における、血中 E_2 濃度について、継続投与終了時のベースラインからの推移を表 2.7.4.3-13 に示した。

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

24 周期の投与周期において、骨折に関連する TEAE は報告されなかった。

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）

パラメーター（単位）	期間	周期	n	平均値	SD	最小値	第一四分位点 (25%)	中央値	第三四分位点 (75%)	最大値
E_2		ベースライン	52	131.6	81.4	11	66.5	127.0	184.5	368
（pg/mL）	13 周期	3 周期目	52	65.0	77.8	5	27.5	42.5	66.0	440
		6 周期目	52	59.2	49.3	12	29.0	45.0	72.5	238
		13 周期目	52	47.3	30.9	5	28.5	39.0	63.0	129
	継続投与期	18 周期目	51	56.0	57.4	10	23.0	37.0	61.0	304
		24 周期目	49	68.3	44.9	15	33.0	55.0	89.0	225
	後観察期	服薬終了後 3 週	46	112.7	95.0	30	55.0	86.5	125.0	563
		服薬終了後 6 週	46	119.8	89.9	27	53.0	87.0	164.0	464

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 11.4-12

骨折リスクが高まる骨リモデリングが増加している閉経期の女性では、ベースラインの E_2 濃度は 10 pg/mL（37 pmol/L）未満であると報告されている [2]。

国内 2 試験では、試験期間中の E_2 濃度の平均値は、いずれにおいても 10 pg/mL を超えて推移した。

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

参考資料として用いた CF111/302 試験では、LF111 又は対照薬を投与された被験者のサブセットにおいて、骨リモデリングマーカー［骨型 ALP 及びβI 型コラーゲン架橋 C 末端テロペプチド（CTX）］の濃度を測定し、LF111 の骨代謝への影響を評価した。

骨型 ALP の濃度の平均値（SD）は、LF111 群ではベースライン時で 415.7（153.51）nkat/L、試験終了時で 325.4（117.74）nkat/L であり、対照薬群ではベースライン時で 393.6（153.06）nkat/L、試験終了時で 358.0（142.65）nkat/L であった。βCTX の濃度の平均値（SD）は、LF111 群ではベースライン時で 354.5（207.51）ng/L、試験終了時で 366.9（161.50）ng/L であり、対照薬群ではベースライン時で 312.9（215.71）ng/L、試験終了時で 363.0（208.11）ng/L であった。これらの値は、いずれにおいても避妊薬を服用していない閉経前女性の基準値範囲内であり、投与群間で統計学的な有意差は認められなかった。各投与群の経時的変化は、臨床的に重大ではないと判断された。

骨折に関連する有害事象は、LF111 群の 1 例で手首関節骨折が発現し、重篤な有害事象として報告された。当該事象は中等度であり、治験薬との関連性がなしと判定された。転帰は回復であった。

CF111/301 試験では、骨折に関連する有害事象として、1 例で下肢骨折が発現し、重篤な有害事象として報告された。当該事象は重度であり、治験薬との関連性がなしと判定された。転帰は回復であった。

CF111/303 試験では、骨折に関連する有害事象として、各 2 例で足関節部骨折又は手骨折、各 1 例で頭蓋底骨折、脊椎骨折又は手首関節骨折が発現し、治験薬との関連性がなしと判定された。このうち、頭蓋底骨折又は脊椎骨折の各 1 件は、重篤な有害事象として報告され、中等度と判定された。これらの事象を発現した各 1 例は治験薬の投与中止に至った。

2.7.4.3.4　　肝機能系検査

（1） 国内第 I/II 相試験（LF111/1-A 試験）

LF111/1-A 試験における、肝機能系検査値（AST、ALT 及び ALP）の推移を表 2.7.4.3-14 に示した。

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

肝機能に関連する有害事象は報告されなかった。

表 2.7.4.3-14. 肝機能系検査値の推移_LF111/1-A 試験

項目	要約統計量	単回投与期		反復投与期			
		Day -1	Day 4	Day 1	Day 23	Day 27	Day 31
AST (GOT) (U/L)	N	12	12	12	12	12	12
	平均値	17.4	15.8	16.8	14.0	14.2	14.3
	SD	2.7	3.8	5.3	2.8	2.4	1.9
	中央値	17.0	15.5	15.5	13.5	13.5	14.0
	最小値	13	11	12	10	11	12
	最大値	23	26	28	21	18	18
ALT (GPT) (U/L)	N	12	12	12	12	12	12
	平均値	13.7	11.4	14.4	10.1	11.0	10.6
	SD	6.5	5.6	10.7	4.8	5.0	4.4
	中央値	12.5	9.5	10.0	8.5	9.0	9.0
	最小値	7	6	7	5	6	6
	最大値	32	23	38	23	23	20
ALP (U/L)	N	12	12	12	12	12	12
	平均値	176.8	161.3	164.9	149.6	155.7	163.8
	SD	49.6	46.7	40.6	37.8	38.2	44.5
	中央値	174.0	149.5	154.0	146.0	147.0	149.0
	最小値	92	98	115	109	111	120
	最大値	274	247	231	221	231	257

Source: CSR LF111/1-A [5.3.4.1-1], Tables 14.3.5-2 and 14.3.5-5

（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、肝機能系検査値（AST、ALT 及び ALP）について、13 周期投与終了時のベースラインからの推移を表 2.7.4.3-15、治験薬投与後から治験終了までの最悪値（最小値、最大値）のベースラインに対するシフトテーブルを表 2.7.4.3-16 に示した。

肝機能系検査値（AST、ALT 及び ALP）について、ベースラインと比較し、各評価時点を通して特記すべき変化は認められなかった。

13 周期投与終了時では、肝機能に関連する TEAE として、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 1 例で認められた。これらの事象は、重要な副作用と判定された。程度は軽度で、転帰は回復であった。

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）

パラメーター（単位）	期間	周期	n	平均値	SD	最小値	第一四分位点（25%）	中央値	第三四分位点（75%）	最大値
AST		ベースライン	276	18.8	6.1	10	15.0	17.0	21.0	57
（U/L）	13 周期	3 周期目	266	17.5	6.2	8	14.0	16.0	19.0	74
		6 周期目	256	17.2	5.8	9	14.0	16.0	19.0	66
		13 周期目	239	17.6	6.1	10	15.0	16.0	20.0	83
ALT		ベースライン	276	16.3	10.1	5	10.0	14.0	19.0	64
（U/L）	13 周期	3 周期目	266	14.5	9.7	4	10.0	12.0	16.0	116
		6 周期目	256	14.0	7.8	5	9.0	12.0	16.0	60
		13 周期目	239	14.2	6.3	5	10.0	13.0	16.0	44
ALP		ベースライン	276	54.0	12.0	27	45.0	52.0	62.0	99
（U/L）	13 周期	3 周期目	266	54.8	12.6	24	46.0	53.0	62.0	100
		6 周期目	256	56.7	13.2	22	47.0	55.0	64.0	96
		13 周期目	239	57.4	13.6	25	49.0	55.0	64.0	113

Source: CSR LF111/3-A [5.3.5.2-1], Table 14.3.4.5.3-1-1

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）

パラメーター（単位）		最悪値					
		最小値			最大値		
	ベースライン	低値	正常値	高値	低値	正常値	高値
AST	低値	0	0	0	0	0	0
（U/L）	正常値	3	270	0	0	268	5
	高値	0	2	0	0	1	1
ALT	低値	0	0	0	0	0	0
（U/L）	正常値	1	267	0	0	262	6
	高値	0	6	1	0	4	3
ALP	低値	12	4	0	6	10	0
（U/L）	正常値	7	252	0	0	259	0
	高値	0	0	0	0	0	0

低値：最悪値が基準値範囲の下限未満である。
正常値：最悪値が基準値範囲内である。
高値：最悪値が基準値上限を超える。

Source: CSR LF111/3-A [5.3.5.2-1], Table 14.3.4.5.3-1-3

2）　継続投与終了時

LF111/3-A 試験における、肝機能系検査値（AST、ALT 及び ALP）について、継続投与終了時のベースラインからの推移を表 2.7.4.3-17、治験薬投与後から治験終了までの最悪値（最小値、最大値）のベースラインに対するシフトテーブルを表 2.7.4.3-18 に示した。

肝機能系検査値（AST、ALT 及び ALP）について、ベースラインと比較し、各評価時点を通して特記すべき変化は認められなかった。

継続投与終了時では、肝機能に関連する TEAE として、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 1 例（各 1.92%）、γ-グルタミルトラ

ンスフェラーゼ増加が 1 例（1.92%）で認められ、継続投与終了時において新たに報告された。これらの事象は、重要な有害事象と判定された。程度はいずれも軽度で、転帰は未回復であった。このうち、γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加の 1 件は治験薬との関連性が否定できると判定され、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の各 1 件は治験薬投与終了後に認められたが、治験薬との関連性が否定できないと判定された。いずれの有害事象も治験終了時点で未回復であったが、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加については追跡調査を実施し、その後アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加で回復、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加で軽快が確認された。

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）

パラメーター（単位）	期間	周期	n	平均値	SD	最小値	第一四分位点（25%）	中央値	第三四分位点（75%）	最大値
AST		ベースライン	52	18.6	5.5	11	15.0	17.0	21.0	36
（U/L）	13 周期	3 周期目	52	17.7	5.4	11	15.0	16.0	19.5	37
		6 周期目	52	17.1	8.2	9	13.0	15.0	18.0	66
		13 周期目	52	15.7	3.5	10	13.0	15.0	18.0	25
	継続投与期	18 周期目	51	16.8	3.9	11	15.0	16.0	19.0	30
		24 周期目	49	19.6	11.3	11	15.0	17.0	19.0	91
ALT		ベースライン	52	16.8	9.4	5	10.0	13.5	21.0	43
（U/L）	13 周期	3 周期目	52	14.4	7.0	4	10.0	13.0	17.0	36
		6 周期目	52	14.5	9.1	5	9.0	13.0	15.5	60
		13 周期目	52	13.4	4.8	5	11.0	12.0	15.0	28
	継続投与期	18 周期目	51	13.9	6.8	7	10.0	13.0	16.0	48
		24 周期目	49	15.9	8.0	6	11.0	14.0	19.0	48
ALP		ベースライン	52	54.8	11.6	35	45.0	52.5	66.0	76
（U/L）	13 周期	3 周期目	52	54.7	12.7	36	44.5	53.5	63.0	96
		6 周期目	52	57.0	12.3	32	48.0	56.0	65.0	88
		13 周期目	52	58.8	15.4	35	47.5	56.0	68.0	97
	継続投与期	18 周期目	51	60.4	14.8	35	48.0	60.0	70.0	97
		24 周期目	49	61.2	14.6	37	51.0	58.0	71.0	102

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 14.3.4.5.3-2-1

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）

パラメーター（単位）	ベースライン	最悪値					
		最小値			最大値		
		低値	正常値	高値	低値	正常値	高値
AST	低値	0	0	0	0	0	0
（U/L）	正常値	1	51	0	0	49	3
	高値	0	0	0	0	0	0
ALT	低値	0	0	0	0	0	0
（U/L）	正常値	1	51	0	0	50	2
	高値	0	0	0	0	0	0
ALP	低値	2	1	0	0	3	0
（U/L）	正常値	2	47	0	0	49	0
	高値	0	0	0	0	0	0

低値：最悪値が基準値範囲の下限未満である。
正常値：最悪値が基準値範囲内である。
高値：最悪値が基準値上限を超える。
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 14.3.4.5.3-2-3

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

CF111/301 試験における、肝機能系検査値（AST、ALT、ALP）の要約統計量を表 2.7.4.7-57 に示した。

肝機能系検査値についていずれにおいても経時的に重大な変化は認められなかった。

肝機能系検査値に関連する有害事象として、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各 4 例、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加及び血中ビリルビン増加が各 2 例、抱合ビリルビン増加及びトランスアミナーゼ上昇が各 1 例に発現した。このうち、治験薬との関連性がおそらくなしと判定された有害事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加の各 1 件であり、その他の有害事象は副作用と判定された。

CF111/302 試験における、肝機能系検査値（AST、ALT、ALP）の要約統計量を表 2.7.4.7-58 に示した。

肝機能検査値についていずれにおいても経時的に重大な変化は認められなかった。また、LF111 群と対照薬群の各群で臨床的に重要な経時的変化は認められなかった。一方で、アルブミン、直接ビリルビン及び総ビリルビンの平均値については、LF111 群と対照薬群で統計学的な差が認められたが、これらの差は小さかった。

肝機能系検査値に関連する有害事象として、LF111 群でγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が 5 例、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 4 例、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 3 例に発現した。このうち、副作用と判定された有害事象はγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の各 2 件、治験薬との関連性がおそらくなしと判定された有害事象はγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加の各 2 件及びアスパラギン酸アミ

ノトランスフェラーゼ増加の 1 件、治験薬との関連性がなしと判定された有害事象はγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加の 1 件であった。

CF111/303 試験における、肝機能系検査値（AST、ALT、ALP）の要約統計量を表 2.7.4.7-59 に示した。

肝機能検査値について、いずれにおいても経時的に重大な変化は認められなかった。

肝機能系検査値に関連する有害事象として、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が各 2 例、肝酵素上昇が 1 例に発現した。このうち、副作用と判定された有害事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝酵素上昇の各 1 件であった。

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

国内 2 試験（LF111/1-A 試験及び LF111/3-A 試験）のバイタルサイン、身体所見及び安全性に関連する他の観察項目を表 2.7.4.4-1 に示した。本項では、PSUR で特定されている「乳がん」のリスクについて、乳房検査を実施した結果を 2.7.4.4.2.3 に示した。

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

評価項目	観察項目
バイタルサイン	血圧、脈拍数、体温、体重
身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目	身長、婦人科検査（経腟超音波検査、子宮頸部細胞診、乳房検査）、心電図検査、月経回復状況調査[a]

[a] LF111/3-A 試験のみ実施

2.7.4.4.1　　バイタルサイン

2.7.4.4.1.1　　血圧

（1）　国内第 I/II 相試験（LF111/1-A 試験）

LF111/1-A 試験における、収縮期血圧及び拡張期血圧の推移について、単回投与期を表 2.7.4.4-2 及び反復投与期を表 2.7.4.4-3 に示した。

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

血圧に関連する有害事象は認められなかった。

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）

項目	要約統計量	Day							
		1					2	3	4
		Pre	1 hr	3 hr	8 hr	12 hr			
収縮期血圧 (mmHg)	N	12	12	12	12	12	12	12	12
	平均値	99.1	100.1	102.9	104.1	103.3	100.7	104.3	103.6
	SD	7.8	6.1	7.4	7.1	7.2	9.4	10.5	9.4
	中央値	97.0	99.0	101.5	104.5	101.5	100.5	103.5	104.5
	最小値	91	92	95	92	93	84	91	86
	最大値	118	114	119	115	117	118	123	119
拡張期血圧 (mmHg)	N	12	12	12	12	12	12	12	12
	平均値	60.6	62.8	62.2	57.3	58.3	62.3	62.0	62.5
	SD	6.6	6.1	9.3	6.4	5.1	8.1	8.1	7.6
	中央値	59.5	60.5	60.5	56.0	59.0	60.5	62.0	63.0
	最小値	52	56	50	48	51	46	52	50
	最大値	74	74	83	73	71	77	79	73

Source: CSR LF111/1-A [5.3.4.1-1], Table 14.3.5-12

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）

項目	要約統計量	Day								
		1	3	6	9	12	15	18	21	23
収縮期血圧 (mmHg)	N	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	平均値	100.0	101.3	101.0	102.2	101.1	100.9	97.3	102.3	102.6
	SD	7.7	10.2	7.8	8.2	10.1	4.6	5.2	7.7	9.2
	中央値	100.0	98.5	100.5	102.0	102.0	100.0	96.0	102.0	100.0
	最小値	91	88	85	85	82	95	92	91	89
	最大値	117	125	111	118	116	110	108	116	114
拡張期血圧 (mmHg)	N	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	平均値	62.3	59.6	61.0	60.4	61.7	59.8	58.8	60.3	60.1
	SD	4.5	8.2	4.9	6.3	6.7	3.1	4.3	5.7	4.9
	中央値	62.5	58.0	61.5	60.5	64.0	60.0	59.0	61.0	60.0
	最小値	56	45	55	52	52	54	51	52	51
	最大値	72	75	70	76	71	63	65	68	68

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）（続き）

項目	要約統計量	Day								
		24					25	26	27	31
		Pre	1 hr	3 hr	8 hr	12 hr				
収縮期血圧 (mmHg)	N	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	平均値	99.2	102.0	97.6	97.3	100.0	101.6	99.2	103.1	101.6
	SD	7.5	7.9	5.6	9.4	8.0	9.5	8.8	9.5	7.6
	中央値	98.0	101.0	97.0	97.5	97.0	99.5	101.5	101.5	103.0
	最小値	84	92	90	80	90	82	84	90	86
	最大値	110	118	106	118	118	122	111	117	111
拡張期血圧 (mmHg)	N	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	平均値	62.1	62.1	60.4	55.6	59.8	61.1	61.9	61.8	63.1
	SD	3.1	5.7	3.6	6.4	7.6	7.6	7.3	7.3	5.9
	中央値	63.0	63.0	60.0	54.5	59.5	60.0	59.5	61.5	62.0
	最小値	56	54	56	46	50	50	54	50	55
	最大値	67	72	68	70	72	79	73	72	74

Source: CSR LF111/1-A [5.3.4.1-1], Table 14.3.5-13

（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、収縮期血圧及び拡張期血圧について、13 周期投与終了時のベースラインからの推移及びシフトテーブルをそれぞれ表 2.7.4.4-4 及び表 2.7.4.4-5 に示した。

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

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

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）

パラメーター（単位）	期間	周期	観測値 n	観測値 平均値	観測値 SD	ベースラインからの変化量 平均値	ベースラインからの変化量 SD
収縮期血圧（mmHg）		ベースライン	276	109.8	11.0	-	-
	13 周期	1 周期目	270	107.9	11.2	-1.8	10.6
		3 周期目	266	108.0	12.1	-1.7	11.3
		6 周期目	256	108.1	11.3	-1.6	11.0
		9 周期目	253	109.1	10.7	-0.6	11.1
		13 周期目	239	107.1	11.4	-2.7	11.4
	後観察期	服薬終了後 3 週	187	106.0	11.3	-2.6	11.3
		服薬終了後 6 週	185	106.5	10.0	-2.0	10.1
拡張期血圧（mmHg）		ベースライン	276	67.4	8.9	-	-
	13 周期	1 周期目	270	66.8	9.4	-0.6	9.1
		3 周期目	266	66.6	8.7	-0.8	8.7
		6 周期目	256	67.4	8.9	-0.1	8.8
		9 周期目	253	67.4	8.3	-0.1	8.9
		13 周期目	239	66.7	8.5	-1.0	8.6
	後観察期	服薬終了後 3 週	187	65.7	8.9	-1.6	8.2
		服薬終了後 6 週	185	65.0	8.2	-2.1	7.9

Source: CSR LF111/3-A [5.3.5.2-1], Table 14.3.4.3-1

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）

		血圧		
			13 周期目	
パラメーター	ベースライン	低血圧域	正常域	高血圧域
血圧	低血圧域	18	28	0
	正常域	26	137	12
	高血圧域	0	13	5

低血圧域 : 収縮期血圧 90 mmHg 未満又は拡張期血圧 60 mmHg 未満
正常域 : 低血圧域と高血圧域の間
高血圧域 : 収縮期血圧 130 mmHg 以上又は拡張期血圧 85 mmHg 以上

Source: CSR LF111/3-A [5.3.5.2-1], Table 14.3.4.4-1

2）　継続投与終了時

LF111/3-A 試験における、収縮期血圧及び拡張期血圧について、継続投与終了時のベースラインからの推移及びシフトテーブルをそれぞれ表 2.7.4.4-6 及び表 2.7.4.4-7 に示した。

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

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

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）

パラメーター（単位）	期間	周期	観測値 n	観測値 平均値	観測値 SD	ベースラインからの変化量 平均値	ベースラインからの変化量 SD
収縮期血圧（mmHg）		ベースライン	52	114.3	10.6	-	-
	13 周期	1 周期目	52	108.4	10.2	-5.9	11.2
		3 周期目	52	108.4	11.8	-5.9	12.2
		6 周期目	52	109.3	12.0	-5.1	11.7
		9 周期目	52	111.0	10.6	-3.3	12.2
		13 周期目	52	109.5	11.5	-4.8	13.2
	継続投与期	18 周期目	51	107.9	11.2	-6.6	11.4
		24 周期目	49	111.4	11.2	-3.1	12.8
	後観察期	服薬終了後 3 週	46	108.2	11.2	-5.7	10.1
		服薬終了後 6 週	46	109.4	11.1	-5.1	12.2
拡張期血圧（mmHg）		ベースライン	52	69.5	9.9	-	-
	13 周期	1 周期目	52	67.4	10.4	-2.0	9.8
		3 周期目	52	65.8	9.3	-3.7	9.1
		6 周期目	52	66.8	9.5	-2.7	8.8
		9 周期目	52	68.7	8.7	-0.8	9.3
		13 周期目	52	67.2	8.0	-2.3	9.8
	継続投与期	18 周期目	51	66.4	9.0	-3.3	9.1
		24 周期目	49	68.8	8.8	-0.7	9.1
	後観察期	服薬終了後 3 週	46	66.1	10.3	-3.4	7.6
		服薬終了後 6 週	46	67.4	9.8	-2.2	9.0

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], Table 14.3.4.3-2

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）

		血圧		
		24 周期目		
パラメーター	ベースライン	低血圧域	正常域	高血圧域
血圧	**低血圧域**	1	7	0
	正常域	7	23	4
	高血圧域	0	6	1

低血圧域：収縮期血圧 90 mmHg 未満又は拡張期血圧 60 mmHg 未満
正常域：低血圧域と高血圧域の間
高血圧域：収縮期血圧 130 mmHg 以上又は拡張期血圧 85 mmHg 以上
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 14.3.4.4-2

（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 試験における血圧の要約統計量について、CF111/301 試験の集計を表 2.7.4.7-60、CF111/302 試験の集計を表 2.7.4.7-61、CF111/303 試験の集計を表 2.7.4.7-63 に示した。

海外第 III 相試験の 3 試験においても、ベースラインから終了時点までの収縮期血圧及び拡張期血圧に重要な変化は認められなかった。

2.7.4.4.1.2　脈拍数

（1）　国内第 I/II 相試験（LF111/1-A 試験）

LF111/1-A 試験における、脈拍数の推移について、単回投与期を表 2.7.4.4-8 及び反復投与期を表 2.7.4.4-9 に示した。

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

脈拍数に関連する有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.4-8. 脈拍数の推移_LF111/1-A 試験（単回投与期）

項目	要約統計量	Day							
		1					2	3	4
		Pre	1 hr	3 hr	8 hr	12 hr			
脈拍数 (beats/min)	N	12	12	12	12	12	12	12	12
	平均値	66.3	70.7	72.3	78.9	75.8	71.3	70.1	72.8
	SD	8.6	9.9	9.6	10.4	7.8	10.4	15.0	14.3
	中央値	66.5	71.0	72.5	79.5	75.5	70.0	66.5	69.0
	最小値	51	50	54	58	57	54	52	51
	最大値	80	87	88	95	89	92	109	105

Source: CSR LF111/1-A [5.3.4.1-1], Table 14.3.5-12

表 2.7.4.4-9. 脈拍数の推移_LF111/1-A 試験（反復投与期）

項目	要約統計量	Day								
		1	3	6	9	12	15	18	21	23
脈拍数 (beats/min)	N	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	平均値	63.9	67.4	66.1	67.4	68.0	64.8	69.0	67.8	67.6
	SD	9.8	11.7	8.0	8.1	10.2	10.0	10.5	10.1	9.4
	中央値	63.0	69.0	65.0	68.0	68.0	69.0	66.5	67.5	68.0
	最小値	46	48	52	52	52	47	54	53	54
	最大値	77	88	81	84	87	75	93	89	86

表 2.7.4.4-9. 脈拍数の推移_LF111/1-A 試験（反復投与期）（続き）

項目	要約統計量	Day								
		24					25	26	27	31
		Pre	1 hr	3 hr	8 hr	12 hr				
脈拍数 (beats/min)	N	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	平均値	70.8	70.5	71.3	76.2	74.7	71.4	73.6	69.4	69.7
	SD	8.9	9.1	8.6	10.2	10.4	9.6	10.7	9.3	10.9
	中央値	71.0	71.5	72.0	76.0	76.5	71.0	75.5	70.0	68.0
	最小値	50	54	51	52	56	53	52	55	56
	最大値	88	89	81	93	89	87	86	88	91

Source: CSR LF111/1-A [5.3.4.1-1], Table 14.3.5-13

(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、脈拍について、13 周期投与終了時のベースラインからの推移を表 2.7.4.4-10 に示した。

13 周期投与終了時では、ベースラインと比較して特記すべき変化は認められなかった。

脈拍に関連する TEAE として頻脈が 1 例（0.36%）で認められた。当該事象は軽度であり、治験薬との関連性が否定できると判定された。

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）

パラメーター（単位）	期間	周期	n	平均値	SD	最小値	中央値	最大値
脈拍数（bpm）	13 周期	ベースライン	276	79.3	10.6	56	79.0	110
		1 周期目	270	78.4	10.5	54	78.0	110
		3 周期目	266	78.5	11.5	50	78.0	118
		6 周期目	256	78.5	11.6	50	79.0	122
		9 周期目	253	79.7	12.0	54	79.0	119
		13 周期目	239	78.4	12.9	47	77.0	113
	後観察期	服薬終了後 3 週	187	78.0	11.3	50	78.0	115
		服薬終了後 6 週	185	77.8	11.2	55	76.0	109

Source: CSR LF111/3-A [5.3.5.2-1], Table 14.3.4.1-1

2)　継続投与終了時

LF111/3-A 試験における、脈拍について、継続投与終了時のベースラインからの推移を表 2.7.4.4-11 に示した。

継続投与終了時では、ベースラインと比較して特記すべき変化は認められなかった。

脈拍に関連する TEAE として頻脈が 1 例（1.92%）で認められたが、13 周期投与終了時に報告された事象であった。当該事象は軽度であり、治験薬との関連性が否定できると判定された。継続投与終了時において新たに報告された TEAE はなかった。

表 2.7.4.4-11. 脈拍数の推移_LF111/3-A 試験（継続投与終了時）

パラメーター（単位）	期間	周期	n	平均値	SD	最小値	中央値	最大値
脈拍数（bpm）		ベースライン	52	77.6	10.0	61	77.5	107
	13 周期	1 周期目	52	77.6	10.1	61	77.0	106
		3 周期目	52	76.9	11.2	50	78.5	101
		6 周期目	52	76.3	11.9	50	75.0	96
		9 周期目	52	79.4	11.4	59	78.5	101
		13 周期目	52	76.5	10.8	47	76.0	100
	継続投与期	18 周期目	51	75.9	10.8	52	74.0	104
		24 周期目	49	75.8	10.1	60	74.0	105
	後観察期	服薬終了後 3 週	46	77.2	10.7	59	77.0	106
		服薬終了後 6 週	46	77.2	10.7	55	76.0	99

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 14.3.4.1-2

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

海外第 III 相試験の脈拍の要約統計量について、CF111/301 試験の集計を表 2.7.4.7-60、CF111/302 試験の集計を表 2.7.4.7-62、CF111/303 試験の集計を表 2.7.4.7-63 に示した。

海外第 III 相試験の 3 試験においても、ベースラインから終了時点までの脈拍数に重要な変化は認められなかった。

2.7.4.4.1.3　　体重

（1） 国内第 I/II 相試験（LF111/1-A 試験）

LF111/1-A 試験における、体重の推移について、単回投与期を表 2.7.4.4-12 及び反復投与期を表 2.7.4.4-13 に示した。

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

体重に関連する有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.4-12. 体重の推移_LF111/1-A 試験（単回投与期）

項目	要約統計量	Day							
		1					2	3	4
		Pre	1 hr	3 hr	8 hr	12 hr			
体重 (kg)	N	12	-	-	-	-	-	-	12
	平均値	55.55	-	-	-	-	-	-	54.66
	SD	5.69	-	-	-	-	-	-	5.61
	中央値	56.25	-	-	-	-	-	-	55.60
	最小値	45.6	-	-	-	-	-	-	44.4
	最大値	63.6	-	-	-	-	-	-	62.2

Source: CSR LF111/1-A [5.3.4.1-1], Table 14.3.5-12

表 2.7.4.4-13. 体重の推移_LF111/1-A 試験（反復投与期）

項目	要約統計量	Day								
		1	3	6	9	12	15	18	21	23
体重 (kg)	N	12	-	-	-	-	-	-	-	-
	平均値	54.83	-	-	-	-	-	-	-	-
	SD	5.79	-	-	-	-	-	-	-	-
	中央値	55.35	-	-	-	-	-	-	-	-
	最小値	44.4	-	-	-	-	-	-	-	-
	最大値	62.3	-	-	-	-	-	-	-	-

表 2.7.4.4-13. 体重の推移_LF111/1-A 試験（反復投与期）（続き）

項目	要約統計量	Day							
		24					25	26	27	31
		Pre	1 hr	3 hr	8 hr	12 hr				
体重 (kg)	N	12	-	-	-	-	-	-	-	12
	平均値	53.64	-	-	-	-	-	-	-	53.83
	SD	4.96	-	-	-	-	-	-	-	5.15
	中央値	54.55	-	-	-	-	-	-	-	54.65
	最小値	44.8	-	-	-	-	-	-	-	44.7
	最大値	60.1	-	-	-	-	-	-	-	60.4

Source: CSR LF111/1-A [5.3.4.1-1], Table 14.3.5-13

（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、体重について、13 周期投与終了時のベースラインからの推移を表 2.7.4.4-14 に示した。

13 周期投与終了時では、ベースラインと比較して特記すべき変化は認められなかった。

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

表 2.7.4.4-14. 体重の推移_LF111/3-A 試験（13 周期投与終了時）

パラメーター（単位）	期間	周期	n	平均値	SD	最小値	中央値	最大値
体重（kg）		ベースライン	276	54.01	8.72	36.5	53.05	91.0
	13 周期	6 周期目	256	53.60	9.22	37.1	52.45	90.8
		13 周期目	239	54.13	9.79	35.9	52.60	91.1
	後観察期	服薬終了後 6 週	185	53.41	9.22	35.7	52.30	91.5

Source: CSR LF111/3-A [5.3.5.2-1], Table 14.3.4.1-1

2）　継続投与終了時

LF111/3-A 試験における、体重について、継続投与終了時のベースラインからの推移を表 2.7.4.4-15 に示した。

継続投与終了時では、ベースラインと比較して特記すべき変化は認められなかった。

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

表 2.7.4.4-15. 体重の推移_LF111/3-A 試験（継続投与終了時）

パラメーター（単位）	期間	周期	n	平均値	SD	最小値	中央値	最大値
体重（kg）		ベースライン	52	57.80	10.71	41.0	54.70	89.3
	13 周期	6 周期目	52	57.30	10.92	38.5	54.45	87.5
		13 周期目	52	57.98	11.01	37.5	56.15	85.6
	継続投与期	18 周期目	51	57.54	11.09	37.1	56.10	83.7
		24 周期目	49	58.36	11.06	38.3	56.30	81.7
	後観察期	服薬終了後 6 週	46	58.02	10.70	38.9	55.75	82.5

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 14.3.4.1-2

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

CF111/301 試験における体重の要約統計量を表 2.7.4.7-64 に示した。

ベースラインから終了時点までの体重に経時的に重要な変化は認められなかった。

CF111/302 試験における、体重の要約統計量を表 2.7.4.7-65 に示した。

CF111/302 試験では、ベースラインから終了時点までの体重増加量の平均値（SD）は、対照薬群の 0.5（3.1）kg と比較して LF111 群は 0.1（3.2）kg と顕著でなく、両投与群間に統計学的な有

意差が認められた［p＝0.0296、ベースライン時の年齢及び体重又は BMI を共変量とし、投与群を固定因子とした共分散分析（ANCOVA）］。

CF111/303 試験における、体重の要約統計量を表 2.7.4.7-66 に示した。

ベースラインから終了時点までの体重に経時的に重要な変化は認められなかった。

2.7.4.4.2　身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.2.1　経腟超音波検査

経腟超音波検査を実施し、子宮、卵巣や卵管などの異常の有無を確認した。

（1）　国内第 I/II 相試験（LF111/1-A 試験）

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

（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、経腟超音波検査について、13 周期投与終了時の異常所見の概要を表 2.7.4.4-16 に示した。

ベースラインで異常が認められた被験者数は 37 例（13.41%）であった。13 周期目で異常が認められた被験者数は 37 例（13.41%）であり、そのうち 32 例はベースラインから異常が認められた。ベースライン及び 13 周期目の共に異常ありと認められた詳細［下層語（LLT）別（MedDRA/J : 26.1）］は、子宮筋腫が 25 例、成熟嚢胞性奇形腫が 1 例、子宮内膜症が 1 例、卵管切除が 1 例、双角子宮が 1 例、子宮漿膜下筋腫が 2 例、卵巣チョコレート嚢胞が 1 例であった。また、13 周期目のみで異常が認められた詳細は、子宮筋腫が 2 例、卵巣嚢胞が 3 例、子宮内留水が 1 例、機能性卵巣嚢胞が 1 例、卵巣腫大が 1 例であった。

経腟超音波検査に関連する TEAE は、子宮平滑筋腫が 3 例（1.09%）、子宮頚管ポリープが 1 例（0.36%）、子宮頚外反が 2 例（0.72%）、卵巣嚢胞が 6 例（2.17%）、卵巣腫大が 1 例（0.36%）、子宮ポリープが 1 例（0.36%）、子宮留水症が 1 例（0.36%）であり、中等度と判断された子宮留水症を除く、全ての TEAE は軽度と判断された。このうち、子宮頚外反の 2 例は治験薬との関連性が否定できると判定され、その他の TEAE は治験薬との関連性が否定できないと判定された。

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）

パラメーター	期間	周期	合計 N=276 臨床的に重要な異常所見 なし n(%)	合計 N=276 臨床的に重要な異常所見 あり n(%)
経腟超音波検査		ベースライン	239 (86.59)	37 (13.41)
	13 周期	13 周期目	201 (72.83)	37 (13.41)
	後観察期	服薬終了後 3 週	159 (57.61)	29 (10.51)
		服薬終了後 6 週	156 (56.52)	29 (10.51)

Source: CSR LF111/3-A [5.3.5.2-1], Table 14.3.5-1

2)　継続投与終了時

LF111/3-A 試験における、経腟超音波検査について、継続投与終了時の異常所見の概要を表 2.7.4.4-17 に示した。

継続投与期に移行した被験者のうち、ベースラインで異常が認められた被験者数は 7 例（13.46%）であり、24 周期目で異常が認められた被験者数は 10 例（19.23%）であった。24 周期目における異常ありの詳細［LLT 別（MedDRA/J : 26.1）］は、子宮筋腫 5 例、卵管切除が 1 例、子宮漿膜下筋腫が 1 例、子宮内膜症が 1 例、子宮留血腫が 1 例、子宮筋腫かつ卵巣嚢胞が 1 例であった。このうち、7 例（子宮筋腫の 4 例、卵管切除の 1 例、子宮漿膜下筋腫の 1 例、子宮内膜症の 1 例）はベースラインから同様の異常が認められた。子宮筋腫かつ卵巣嚢胞の 1 例は、ベースラインでは異常はなかったが、13 周期目及び 24 周期目で異常が認められた。子宮筋腫の 1 例は、ベースライン及び 13 周期目では異常はなかったが、24 周期目のみで異常が認められた。また、24 周期目で子宮留血腫が認められた 1 例は、13 周期目では当該所見は認められず、子宮内留水が認められた。

経腟超音波検査に関連する TEAE は、子宮平滑筋腫が 4 例（7.69%）、子宮頚外反が 2 例（3.85%）、卵巣嚢胞が 3 例（5.77%）、卵巣腫大が 2 例（3.85%）、子宮出血が 1 例（1.92%）、子宮留水症が 1 例（1.92%）であった。これらの TEAE のうち、13 周期投与終了時に報告された事象は、子宮平滑筋腫の 1 例、子宮頚外反の 2 例、卵巣嚢胞の 2 例、子宮留水症の 1 例であった。また、継続投与終了時において新たに報告された事象は、子宮平滑筋腫の 3 例、卵巣嚢胞の 1 例、卵巣腫大の 2 例であった。中等度と判断された子宮留水症を除く、全ての TEAE は軽度と判断された。このうち、子宮頚外反の 2 例、卵巣嚢胞の 1 例、卵巣腫大の 1 例及び子宮出血の 1 例は治験薬との関連性が否定できると判定され、その他の TEAE は治験薬との関連性が否定できないと判定された。

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）

パラメーター	期間	周期	合計 N=52 臨床的に重要な異常所見 なし n(%)	合計 N=52 臨床的に重要な異常所見 あり n(%)
経腟超音波検査		ベースライン	45 (86.54)	7 (13.46)
	13 周期	13 周期目	42 (80.77)	10 (19.23)
	継続投与期	24 周期目	39 (75.00)	10 (19.23)
	後観察期	服薬終了後 3 週	36 (69.23)	10 (19.23)
		服薬終了後 6 週	35 (67.31)	11 (21.15)

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 14.3.5-2

（3） 海外第 II 相試験（CF111/205 試験）、海外第 III 相試験（CF111/301 試験、CF111/302 試験、CF111/303 試験）

海外で実施した閉経前の健康な女性を対象に LF111 の子宮内膜への影響を評価することを目的とした CF111/205 試験（参考資料[2.7.6.9]）において、婦人科検査では臨床的に重要な影響はなかった。

1 件の重篤な有害事象（子宮平滑筋腫）が認められた。当該事象は副作用であり、転帰は未回復と報告された。

LF111 投与後に子宮内膜厚は安全性の解析対象集団で 2.1 mm、完了例で 2.5 mm 減少し、子宮内膜生検では過形成は認めらなかった。

海外第 III 相試験の 3 試験における臨床的に重要と評価された経腟超音波検査の異常所見の発現頻度は低かった。

CF111/301 試験では、卵管卵巣炎が 3 例、卵巣嚢胞が 6 例、子宮頚部上皮異形成が 14 例、外陰腟乾燥が 1 例に発現した。このうち、副作用と判定された有害事象は卵巣嚢胞の 5 例及び外陰腟乾燥の 1 例であり、その他の有害事象は治験薬との関連性がおそらくなし／関連性がなしと判定された。

CF111/302 試験では、卵巣嚢胞が LF111 群で 8 例、対照薬群で 2 例、子宮頚部上皮異形成が LF111 群で 26 例、対照薬群で 11 例に発現した。このうち、副作用と判定された有害事象は、LF111 群では卵巣嚢胞の 2 例及び子宮頚部上皮異形成の 1 例、対照薬群では卵巣嚢胞の 2 例であり、その他の有害事象は治験薬との関連性がおそらくなし／関連性がなしと判定された。また、LF111 群では、子宮平滑筋腫が 2 例、子宮頚部びらんが 1 例、外陰腟乾燥が 2 例に発現し、対照薬群では子宮頚部新生物が 1 例に発現した。このうち、外陰腟乾燥の 2 例は副作用と判定され、その他の有害事象は治験薬との関連性がなしと判定された。

CF111/303 試験では、子宮頚部上皮異形成が 29 例、卵巣嚢胞が 11 例、子宮平滑筋腫が 6 例、子宮頚管ポリープが 1 例、子宮内膜障害が 1 例、卵巣胚細胞良性奇形腫が 1 例、外陰腟乾燥が 8 例で発現した。このうち、副作用と判定された有害事象は子宮内膜障害の 1 例、卵巣嚢胞の 3

例、子宮平滑筋腫の 3 例、線維嚢胞性乳腺疾患の 1 例及び外陰腟乾燥の 5 例であり、その他の有害事象は治験薬との関連性がなしと判定された。

2.7.4.4.2.2　　子宮頸部細胞診

（1）　国内第 I/II 相試験（LF111/1-A 試験）

LF111/1-A 試験における、子宮頸部細胞診の異常所見の概要について、単回投与期を表 2.7.4.4-18 及び反復投与期を表 2.7.4.4-19 に示した。

単回投与期 Day 4 で 1 名に異常あり（カンジダ、臨床的意義なし）、反復投与期 Day 1 で 1 名に異常あり（class Ⅱ の ASC-US）と認められた。

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）

項目	異常所見	Day			
		-28～-2		4	
		N	%	N	%
子宮頸部細胞診	なし	12	100.0	11	91.7
	あり	0	0.0	1	8.3
	評価未実施	0	0.0	0	0.0
	合計	12		12	

Source: CSR LF111/1-A [5.3.4.1-1], Table 14.3.5-16

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）

項目	異常所見	Day			
		1		31	
		N	%	N	%
子宮頸部細胞診	なし	11	91.7	12	100.0
	あり	1	8.3	0	0.0
	評価未実施	0	0.0	0	0.0
	合計	12		12	

Source: CSR LF111/1-A [5.3.4.1-1], Table 14.3.5-17

（2）　国内第 III 相試験

1）　13 周期投与終了時

LF111/3-A 試験における、子宮頸部細胞診について、13 周期投与終了時の異常所見の概要を表 2.7.4.4-20 に示した。

子宮頸部細胞診において、ベースラインで異常が認められた被験者はいなかった。13 周期目で異常が認められた被験者数は 10 例（3.62%）であった。13 周期目における異常ありの詳細［PT 別（MedDRA/J : 26.1）］は、ASC-US かつ HPV 陽性が 7 例、軽度扁平上皮内病変（LSIL）が 1 例、高度扁平上皮内病変（HSIL）が 1 例、高度扁平上皮内病変を除外できない異型扁平上皮細胞（ASC-H）が 1 例であった。扁平上皮癌が認められた被験者はいなかった。

子宮頸部細胞診に関連する TEAE は、子宮頚部上皮異形成（8 例、2.90%）であり、いずれも軽度と判断された。このうち、4 例が治験薬との関連性が否定できないと判定された。

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）

			合計 N=276 臨床的に重要な異常所見	
パラメーター	期間	周期	なし n(%)	あり n(%)
子宮頸部細胞診		ベースライン	276 (100.00)	0 (0.00)
	13 周期	13 周期目	229 (82.97)	10 (3.62)

Source: CSR LF111/3-A [5.3.5.2-1], Table 14.3.5-1

2）　継続投与終了時

LF111/3-A 試験における、子宮頸部細胞診について、継続投与終了時の異常所見の概要を表 2.7.4.4-21 に示した。

子宮頸部細胞診において、ベースラインで異常が認められた被験者はいなかった。24 周期目で異常が認められた被験者数は 3 例（5.77%）であった。24 周期目における異常ありの詳細［PT 別（MedDRA/J : 26.1）］は、ASC-US かつ HPV 陽性が 2 例、ASC-H が 1 例であった。このうち、ASC-US かつ HPV 陽性の 2 例は 13 周期目には異常はなく、24 周期目のみで異常が認められた。ASC-H の 1 例は 13 周期目では HSIL が認められた。扁平上皮癌が認められた被験者はいなかった。

子宮頸部細胞診に関連する TEAE は、子宮頚部上皮異形成（5 例、9.62%）であり、そのうち 1 例は 13 周期投与終了時に報告され、残りの 4 例は継続投与終了時において新たに報告された。これらの TEAE はいずれも軽度と判断され、そのうち 1 例が治験薬との関連性が否定できないと判定された。

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）

			合計 N=52 臨床的に重要な異常所見	
パラメーター	期間	周期	なし n(%)	あり n(%)
子宮頸部細胞診		ベースライン	52 (100.00)	0 (0.00)
	13 周期	13 周期目	49 (94.23)	3 (5.77)
	継続投与期	24 周期目	46 (88.46)	3 (5.77)

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 14.3.5-2

（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 試験においても、臨床的に重大であると評価された異常所見の発現率は低かった。

CF111/301 試験では、スクリーニング時で正常と評価され、最終来院時に異常［ASC-US、子宮頸部上皮内腫瘍（CIN）1 又は CIN2］と評価されたのは、計 14 例であった。これらの所見は TEAE の子宮頚部上皮異形成として報告され、治験薬との関連性がなしと判定された。

CF111/302 試験では、LF111 群において、スクリーニング時で正常と評価され、最終来院時/中止時来院に異常と評価されたのは、ASC-US（10 例）、ASC-H 又は悪性腫瘍を除外できない異型扁平上皮細胞並びに意義不明な異型腺細胞（AGUS）（1 例）、CIN1（16 例）、CIN3（1 例）であった。異常が認められた発現頻度は、LF111 群と対照薬群の間で大きな差は認められなかった。

CF111/303 試験では、異常が認められた発現頻度は、ベースライン時の 0.4%から最終来院時/中止来院時の 7.1%に上昇し、その内訳は ASC-US が 5.0%、CIN1 が 1.4%、ASC-H 及び AGUS が 0.7%であり、悪性度の高い疾患及び癌を除外することができなかった。スクリーニング時の子宮頸部細胞診の結果が正常で最終来院時に異常となった被験者は、全ての被験者（656 例）のうち 5.9%であった。

2.7.4.4.2.3　　乳房検査

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

（1）　国内第 I/II 相試験（LF111/1-A 試験）

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

（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、乳房検査について、13 周期投与終了時の異常所見の概要を表 2.7.4.4-22 に示した。

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

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）

パラメーター	期間	周期	合計 N=276 臨床的に重要な異常所見 なし n(%)	合計 N=276 臨床的に重要な異常所見 あり n(%)
乳房検査		ベースライン	238 (86.23)	38 (13.77)
	13 周期	13 周期目	206 (74.64)	33 (11.96)

Source: CSR LF111/3-A [5.3.5.2-1], Table 14.3.5-1

2）　継続投与終了時

LF111/3-A 試験における、乳房検査について、継続投与終了時の異常所見の概要を表 2.7.4.4-23 に示した。

ベースラインで 12 例（23.08%）に、24 周期目で 11 例（21.15%）に異常ありと認められた。そのうち、乳腺嚢胞症（良性）［LLT（MedDRA/J : 26.1）］の 1 例は、ベースライン及び 13 周期目では右側の乳房にのみ認められたが、24 周期目では左右の乳房に同所見が認められた。その他に、13 周期目に認められず、24 周期目のみで異常が認められた被験者はいなかった。ベースラインで異常がなく、13 周期目及び 24 周期目で異常が認められた乳腺腫瘍［LLT（MedDRA/J : 26.1）］の 1 例は TEAE の乳房新生物として報告された。

乳房検査に関連する TEAE は、乳房新生物（1 例、1.92%）、線維嚢胞性乳腺疾患（2 例、3.85%）、乳房痛（1 例、1.92%）、乳房圧痛（1 例、1.92%）、乳頭痛（1 例、1.92%）、乳房不快感（6 例、11.54%）であった。これらの TEAE のうち、13 周期投与終了時に報告された事象は、乳房新生物の 1 例、乳房痛の 1 例、乳房不快感の 2 例であった。また、継続投与終了時において新たに報告された事象は、線維嚢胞性乳腺疾患の 2 例、乳房圧痛の 1 例、乳頭痛の 1 例、乳房不快感の 4 例であった。いずれの TEAE も軽度であり、乳房圧痛及び乳頭痛の各 1 件を除き、治験薬との関連性が否定できないと判定された。乳房新生物は、治験終了時点では転帰が未回復であったが、追跡調査時点では乳汁分泌が見られず、被験者の体調も変化がないことから、定期検査を行うことで問題ないと判断され、追跡調査は終了となった。

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）

パラメーター	期間	周期	合計 N=52 臨床的に重要な異常所見 なし n(%)	合計 N=52 臨床的に重要な異常所見 あり n(%)
乳房検査		ベースライン	40 (76.92)	12 (23.08)
	13 周期	13 周期目	40 (76.92)	12 (23.08)
	継続投与期	24 周期目	38 (73.08)	11 (21.15)

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 14.3.5-2

（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 試験においても、臨床的に重大であると評価された異常所見の発現率は低かった。

参考資料として用いた CF111/301 試験では、臨床的に重大な異常所見が 3 例で認められ、乳房嚢胞、乳房腫瘤及び乳汁漏出症の各 1 件が有害事象として報告された。いずれの有害事象についても軽度と判定されたが、乳房腫瘤が発現した被験者については治験薬の投与を中止した。乳房腫瘤は副作用と判定され、転帰は回復であった。乳房嚢胞は副作用と判定され、転帰は未回復であった。乳汁漏出症は治験薬との関連性がなしと判定され、転帰は未回復であった。

CF111/302 試験では、臨床的に重大な所見は認められなかった。

CF111/303 試験では、臨床的に重大な異常所見がベースライン時に 1 例、Visit 6/中止来院時に 2 例で認められた。

2.7.4.4.2.4　　心電図及び QTc 間隔への影響

標準 12 誘導心電図を測定し、異常の有無を評価した。

（1）　国内第 I/II 相試験（LF111/1-A 試験）

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

（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、心電図について、13 周期投与終了時の異常所見の概要を表 2.7.4.4-24 に示した。

13 周期の投与周期を通じて臨床的に問題のある異常は認められなかった。

心電図に関連する TEAE として頻脈が 1 例（0.36%）で認められた。当該事象は軽度であり、治験薬との関連性が否定できると判定された。

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）

			合計 N=276		
				異常	
パラメーター	期間	周期	正常 n(%)	臨床的に重要でない n(%)	臨床的に重要である n(%)
12 誘導心電図		ベースライン	235 (85.14)	41 (14.86)	0 (0.00)
	13 周期	13 周期目	209 (75.72)	30 (10.87)	0 (0.00)

Source: CSR LF111/3-A [5.3.5.2-1], Table 14.3.5.4.1-1

2） 継続投与終了時

LF111/3-A 試験における、心電図について、継続投与終了時の異常所見の概要を表 2.7.4.4-25 に示した。

24 周期の投与周期を通じて臨床的に問題のある異常は認められなかった。

心電図に関連する TEAE として頻脈が 1 例（1.92%）で認められたが、13 周期投与終了時に報告された事象であった。当該事象は軽度であり、治験薬との関連性が否定できると判定された。継続投与終了時において新たに報告された TEAE はなかった。

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）

			合計 N=52		
				異常	
パラメーター	期間	周期	正常 n(%)	臨床的に重要でない n(%)	臨床的に重要である n(%)
12 誘導心電図		ベースライン	44 (84.62)	8 (15.38)	0 (0.00)
	13 周期	13 周期目	47 (90.38)	5 (9.62)	0 (0.00)
	継続投与期	24 周期目	45 (86.54)	4 (7.69)	0 (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], Table 14.3.5.4.2-1

（3） 海外第 III 相試験（CF111/302 試験）

参考資料として用いた CF111/302 試験にて、QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価を行った。本申請においては、当該試験の試験成績を利用することとした。

LF111 群では対照薬群と比較して、統計学的に有意差はないものの心拍数の低下及び統計学的に有意な RR 間隔の延長が認められた。

QT 間隔の平均値（SD）は、LF111 群で Visit 1b の 383.3（22.1）ms から最終評価時（Visit 5）/EDV の 390.8（23.0）ms に変化し、対照薬群で 385.3（19.9）ms から 384.3（27.1）ms に変化した。QT 間隔の変化量の平均値（SD）は、LF111 群で 8.0（22.0）ms、対照薬群で−0.9（20.5）ms であった。投与群間の最小二乗平均値の差は 8.90 ms で、統計学的な有意差が認められた（90%両側信頼区間：3.13～14.68）。しかし、心拍数及び RR 間隔の変化量にも投与群間で差が認められたことから、補正 QT 間隔（QTcB 及び QTcF）を用いて評価した。

QTcB 間隔の平均値（SD）は、LF111 群で 0.7（15.8）ms 延長し、対照薬群で 1.5（20.7）ms 短縮した。投与群間の変化量の差は 2.19 ms で統計学的な有意差は認められなかった（90%両側信頼区間：−2.44～6.82）。

QTcF 間隔の平均値（SD）は、LF111 群で 3.2（12.3）ms 延長し、対照薬群で 1.3（14.5）ms 短縮した。投与群間の変化量の差は 4.55 ms で統計学的な有意差が認められた（90%両側信頼区間：1.09～8.02）。しかし、この変化（4.55 ms）は、非抗不整脈薬における 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のガイドラインで示すトルサード・ド・ポワンツのリスク増加の基準値（約 5 ms）を下回った。

当該試験データにおいて、LF111 群単独でも又は対照薬群と比較しても、QTcF 間隔及び他の心電図パラメーター（心拍数、QRS 間隔及び PR 間隔）に対する臨床的に重要な影響は認められなかった。

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

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1　内因性要因

2.7.4.5.1.1　性別

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

2.7.4.5.1.2　年齢

（1）　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、年齢区分別（35 歳以下及び 35 歳超）に表 2.7.4.5-1 に示した。LF111/3-A 試験の 13 周期投与終了時までに発現した全ての TEAE の発現率について、13 周期投与終了時の 35 歳以下の部分集団の集計を[5.3.5.2-1, Table 14.3.1.2.1-1-5-1]、35 歳を超える部分集団の集計を[5.3.5.2-1, Table 14.3.1.2.1-1-5-2]に示した。

年齢別の TEAE は、35 歳以下の部分集団では 184 例（98.40%）であり、35 歳を超える部分集団では 89 例（100.00%）で認められ、TEAE の発現率に臨床的に重大な差は認められなかった。

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）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	年齢（歳） 35 歳以下 N=187 n(%)	 35 歳超 N=89 n(%)
感染症および寄生虫症	120 (64.17)	57 (64.04)
膀胱炎	14 (7.49)	8 (8.99)
胃腸炎	9 (4.81)	4 (4.49)
インフルエンザ	4 (2.14)	2 (2.25)
上咽頭炎	59 (31.55)	29 (32.58)
咽頭炎	6 (3.21)	2 (2.25)
扁桃炎	6 (3.21)	1 (1.12)
外陰部腟カンジダ症	14 (7.49)	6 (6.74)
コロナウイルス感染	8 (4.28)	1 (1.12)
クラミジア感染	5 (2.67)	2 (2.25)
乳頭腫ウイルス感染	8 (4.28)	0 (0.00)
クラミジア性子宮頸管炎	4 (2.14)	2 (2.25)
ＣＯＶＩＤ－１９	54 (28.88)	26 (29.21)
免疫系障害	5 (2.67)	2 (2.25)
季節性アレルギー	5 (2.67)	2 (2.25)
神経系障害	47 (25.13)	24 (26.97)
浮動性めまい	4 (2.14)	3 (3.37)
頭痛	42 (22.46)	22 (24.72)
傾眠	6 (3.21)	2 (2.25)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (4.28)	6 (6.74)
口腔咽頭痛	8 (4.28)	6 (6.74)
胃腸障害	91 (48.66)	36 (40.45)
腹痛	36 (19.25)	9 (10.11)
下腹部痛	27 (14.44)	12 (13.48)
上腹部痛	13 (6.95)	4 (4.49)
齲歯	4 (2.14)	4 (4.49)
下痢	30 (16.04)	11 (12.36)
悪心	24 (12.83)	4 (4.49)
口内炎	10 (5.35)	2 (2.25)
嘔吐	18 (9.63)	1 (1.12)
皮膚および皮下組織障害	21 (11.23)	11 (12.36)
ざ瘡	14 (7.49)	6 (6.74)
そう痒症	5 (2.67)	1 (1.12)
蕁麻疹	3 (1.60)	5 (5.62)
筋骨格系および結合組織障害	11 (5.88)	5 (5.62)
背部痛	11 (5.88)	5 (5.62)
生殖系および乳房障害	165 (88.24)	86 (96.63)
無月経	6 (3.21)	0 (0.00)
子宮頸部上皮異形成	6 (3.21)	2 (2.25)
月経困難症	8 (4.28)	2 (2.25)
月経中間期出血	163 (87.17)	84 (94.38)
卵巣嚢胞	2 (1.07)	4 (4.49)
乳房不快感	6 (3.21)	5 (5.62)
重度月経出血	21 (11.23)	11 (12.36)
一般・全身障害および投与部位の状態	37 (19.79)	12 (13.48)
倦怠感	12 (6.42)	3 (3.37)
発熱	31 (16.58)	9 (10.11)
傷害、中毒および処置合併症	10 (5.35)	7 (7.87)
免疫反応	4 (2.14)	5 (5.62)
熱中症	6 (3.21)	2 (2.25)

MedDRA/J : 26.1

Source: CSR LF111/3-A [5.3.5.2-1], Table 14.3.1.2.1-1-9-2

2） 継続投与終了時

LF111/3-A 試験における、継続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、年齢区分別（35 歳以下及び 35 歳超）に[5.3.5.2-1, Table 14.3.1.2.1-2-9-2]に示した。LF111/3-A 試験の継続投与終了時において報告された全ての TEAE の発現率について、継続投与終了時の 35 歳以下の部分集団の集計を[5.3.5.2-1, Table 14.3.1.2.1-2-5-1]、35 歳を超える部分集団の集計を[5.3.5.2-1, Table 14.3.1.2.1-2-5-2]に示した。

年齢別の TEAE は、35 歳以下の部分集団では 27 例（100.00%）であり、35 歳を超える部分集団では 25 例（100.00%）で認められ、TEAE の発現率に臨床的に重大な差は認められなかった。

2.7.4.5.1.3 BMI

（1） 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（2%以上）の発現率について、BMI 別（25 kg/m^2 以下及び 25 kg/m^2 超）に表 2.7.4.5-2 に示した。LF111/3-A 試験の 13 周期投与終了時までに発現した全ての TEAE の発現率について、BMI が 25 kg/m^2 以下の部分集団の集計を[5.3.5.2-1, Table 14.3.1.2.1-1-2-1]、25 kg/m^2 を超える部分集団の集計を[5.3.5.2-1, Table 14.3.1.2.1-1-2-2]に示した。

BMI 別の TEAE は、BMI が 25 kg/m^2 以下の部分集団では 237 例（98.75%）であり、BMI が 25 kg/m^2 を超える部分集団では 36 例（100.00%）で認められ、TEAE の発現頻度に臨床的に重大な差は認められなかった。

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）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	BMI (kg/m^2) 25 以下 N=240 n(%)	 25 歳超 N=36 n(%)
感染症および寄生虫症	148 (61.67)	29 (80.56)
膀胱炎	21 (8.75)	1 (2.78)
胃腸炎	12 (5.00)	1 (2.78)
インフルエンザ	5 (2.08)	1 (2.78)
上咽頭炎	74 (30.83)	14 (38.89)
咽頭炎	5 (2.08)	3 (8.33)
扁桃炎	5 (2.08)	2 (5.56)
外陰部腟カンジダ症	18 (7.50)	2 (5.56)
コロナウイルス感染	8 (3.33)	1 (2.78)
クラミジア感染	6 (2.50)	1 (2.78)
乳頭腫ウイルス感染	8 (3.33)	0 (0.00)
クラミジア性子宮頸管炎	3 (1.25)	3 (8.33)
ＣＯＶＩＤ－１９	67 (27.92)	13 (36.11)
免疫系障害	6 (2.50)	1 (2.78)
季節性アレルギー	6 (2.50)	1 (2.78)
神経系障害	58 (24.17)	13 (36.11)
浮動性めまい	6 (2.50)	1 (2.78)
頭痛	52 (21.67)	12 (33.33)
傾眠	8 (3.33)	0 (0.00)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14 (5.83)	0 (0.00)
口腔咽頭痛	14 (5.83)	0 (0.00)
胃腸障害	108 (45.00)	19 (52.78)
腹痛	41 (17.08)	4 (11.11)
下腹部痛	33 (13.75)	6 (16.67)
上腹部痛	14 (5.83)	3 (8.33)
齲歯	7 (2.92)	1 (2.78)
下痢	33 (13.75)	8 (22.22)
悪心	26 (10.83)	2 (5.56)
口内炎	10 (4.17)	2 (5.56)
嘔吐	17 (7.08)	2 (5.56)
皮膚および皮下組織障害	26 (10.83)	6 (16.67)
ざ瘡	16 (6.67)	4 (11.11)
そう痒症	5 (2.08)	1 (2.78)
蕁麻疹	7 (2.92)	1 (2.78)
筋骨格系および結合組織障害	14 (5.83)	2 (5.56)
背部痛	14 (5.83)	2 (5.56)
生殖系および乳房障害	218 (90.83)	33 (91.67)
無月経	5 (2.08)	1 (2.78)
子宮頸部上皮異形成	7 (2.92)	1 (2.78)
月経困難症	7 (2.92)	3 (8.33)
月経中間期出血	216 (90.00)	31 (86.11)
卵巣嚢胞	4 (1.67)	2 (5.56)
乳房不快感	10 (4.17)	1 (2.78)
重度月経出血	28 (11.67)	4 (11.11)
一般・全身障害および投与部位の状態	41 (17.08)	8 (22.22)
倦怠感	13 (5.42)	2 (5.56)
発熱	33 (13.75)	7 (19.44)
傷害、中毒および処置合併症	16 (6.67)	1 (2.78)
免疫反応	9 (3.75)	0 (0.00)
熱中症	7 (2.92)	1 (2.78)

MedDRA/J : 26.1

Source: CSR LF111/3-A [5.3.5.2-1], Table 14.3.1.2.1-1-6-2

2)　継続投与終了時

LF111/3-A 試験における、継続投与終了時の比較的よく見られる TEAE（2%以上）の発現率について、BMI 別（25 kg/m^2 以下及び 25 kg/m^2 超）に[5.3.5.2-1, Table 14.3.1.2.1-2-6-2]に示した。LF111/3-A 試験の継続投与終了時において発現した全ての TEAE の発現率について、BMI が 25 kg/m^2 以下の部分集団の集計を[5.3.5.2-1, Table 14.3.1.2.1-2-2-1]、25 kg/m^2 を超える部分集団の集計を[5.3.5.2-1, Table 14.3.1.2.1-1-2-2]に示した。

BMI 別の TEAE は、BMI が 25 kg/m^2 以下の部分集団では 39 例（100.00%）であり、BMI が 25 kg/m^2 を超える部分集団では 13 例（100.00%）で認められ、TEAE の発現頻度に臨床的に重大な差は認められなかった。

2.7.4.5.1.4　　血圧

(1)　国内第 I/II 相試験（LF111/1-A 試験）

LF111/1-A 試験において血圧に関連する有害事象は報告されなかった。

(2)　国内第 III 相試験

1)　13 周期投与終了時

LF111/3-A 試験における、13 周期投与終了時のベースラインからの収縮期血圧及び拡張期血圧の推移について、収縮期血圧が 130 mmHg 以上又は拡張期血圧が 85 mmHg 以上の部分集団の集計を表 2.7.4.5-3、収縮期血圧が 130 mmHg 未満かつ拡張期血圧が 85 mmHg 未満の部分集団の集計を表 2.7.4.5-4 に示した。

収縮期血圧が 130 mmHg 以上又は拡張期血圧が 85 mmHg 以上の被験者に DRSP 4 mg を投与した場合は血圧の中央値が僅かに減少し、収縮期血圧が 130 mmHg 未満又は拡張期血圧が 85 mmHg 未満の被験者に同試験製剤を投与した場合は血圧に変化が認められなかったことが報告されている [3)]。

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

LF111/3-A 試験の 13 周期投与終了時では起立性低血圧が 1 例（0.36%）で認められた。当該事象は軽度であり、治験薬との関連性が否定できると判定された（2.7.4.4.1.1 項）。

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）

パラメーター（単位）	期間	周期	観測値			ベースラインからの変化量	
			n	平均値	SD	平均値	SD
収縮期血圧（mmHg）	13 周期	ベースライン	19	128.6	9.7	-	-
		1 周期目	19	121.6	10.6	-6.9	9.1
		3 周期目	18	119.9	11.5	-8.5	11.7
		6 周期目	18	119.8	10.0	-8.6	9.4
		9 周期目	18	119.2	11.3	-9.2	11.3
		13 周期目	18	119.6	11.6	-8.9	16.1
	後観察期	服薬終了後 3 週	11	115.4	12.8	-11.2	12.2
		服薬終了後 6 週	11	116.9	12.7	-9.6	12.7
拡張期血圧（mmHg）		ベースライン	19	85.5	6.8	-	-
	13 周期	1 周期目	19	77.6	5.5	-7.9	7.7
		3 周期目	18	76.7	8.2	-8.6	9.2
		6 周期目	18	78.6	6.6	-6.7	8.6
		9 周期目	18	75.9	5.4	-9.4	8.2
		13 周期目	18	77.3	7.7	-8.0	8.5
	後観察期	服薬終了後 3 週	11	78.1	7.8	-8.5	11.9
		服薬終了後 6 週	11	76.8	8.1	-9.7	9.4

Source: CSR LF111/3-A [5.3.5.2-1], Table 14.3.4.3-1-1

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）

パラメーター（単位）	期間	周期	観測値			ベースラインからの変化量	
			n	平均値	SD	平均値	SD
収縮期血圧（mmHg）	13 周期	ベースライン	257	108.4	9.8	-	-
		1 周期目	251	106.9	10.5	-1.4	10.6
		3 周期目	248	107.1	11.7	-1.3	11.2
		6 周期目	238	107.2	10.9	-1.1	11.0
		9 周期目	235	108.4	10.3	0.1	10.8
		13 周期目	221	106.1	10.7	-2.2	10.8
	追跡調査	服薬終了後 3 週	176	105.5	11.0	-2.0	11.0
		服薬終了後 6 週	174	105.9	9.5	-1.5	9.8
拡張期血圧（mmHg）		ベースライン	257	66.1	7.5	-	-
	13 周期	1 周期目	251	66.0	9.1	-0.1	9.0
		3 周期目	248	65.9	8.3	-0.3	8.4
		6 周期目	238	66.5	8.5	0.4	8.6
		9 周期目	235	66.7	8.1	0.6	8.5
		13 周期目	221	65.8	7.9	-0.4	8.4
	追跡調査	服薬終了後 3 週	176	64.9	8.4	-1.1	7.7
		服薬終了後 6 週	174	64.3	7.6	-1.7	7.6

Source: CSR LF111/3-A [5.3.5.2-1], Table 14.3.4.3-1-2

2）　継続投与終了時

LF111/3-A 試験における、継続投与終了時のベースラインからの収縮期血圧及び拡張期血圧の推移について、収縮期血圧が 130 mmHg 以上又は拡張期血圧が 85 mmHg 以上の部分集団の集計

を[5.3.5.2-1, Table 14.3.4.3-2-1]、収縮期血圧が 130 mmHg 未満かつ拡張期血圧が 85 mmHg 未満の部分集団の集計を[5.3.5.2-1, Table 14.3.4.3-2-2]に示した。

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

継続投与終了時では起立性低血圧が 1 例（1.92%）で認められ、継続投与終了時において新たに報告された。当該事象は軽度であり、治験薬との関連性が否定できると判定された（2.7.4.4.1.1 項）。

（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 試験において、ベースラインの収縮期血圧が 130 mmHg 以上又は拡張期血圧が 85 mmHg 以上の被験者の部分集団では変化が見られ、ベースラインから最終評価時点までに収縮期血圧及び拡張期血圧の中央値は、CF111/301 試験では 8.00 mmHg 及び 5.00 mmHg、CF111/302 試験では LF111 群で 7.0 mmHg 及び 5.5 mmHg、CF111/303 試験では 8.0 mmHg 及び 6.0 mmHg と、それぞれ減少した。

2.7.4.5.1.5　　肝機能障害又は腎機能障害患者

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

2.7.4.5.1.6　　静脈血栓塞栓症のリスク因子

（1） 国内第 III 相試験（LF111/3-A 試験）

LF111/3-A 試験では、以下に該当する者を VTE 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

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、VTE のリスク因子別（リスク因子あり及びなし）に表 2.7.4.5-5 に示した。LF111/3-A 試験の 13 周期投与終了時までに発現した全ての TEAE の発現率について、リスク因子ありの部分集団の集計を[5.3.5.2-1, Table 14.3.1.2.1-1-3-2]、リスク因子なしの部分集団の集計を[5.3.5.2-1, Table 14.3.1.2.1-1-3-1]に示した。

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

静脈血栓塞栓症に関連した有害事象は認められなかった。

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）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	VTE リスク因子 なし N=188 n(%)	 あり N=88 n(%)
感染症および寄生虫症	120 (63.83)	57 (64.77)
膀胱炎	13 (6.91)	9 (10.23)
胃腸炎	10 (5.32)	3 (3.41)
インフルエンザ	3 (1.60)	3 (3.41)
上咽頭炎	62 (32.98)	26 (29.55)
咽頭炎	4 (2.13)	4 (4.55)
扁桃炎	5 (2.66)	2 (2.27)
外陰部腟カンジダ症	16 (8.51)	4 (4.55)
コロナウイルス感染	7 (3.72)	2 (2.27)
クラミジア感染	5 (2.66)	2 (2.27)
乳頭腫ウイルス感染	7 (3.72)	1 (1.14)
クラミジア性子宮頸管炎	2 (1.06)	4 (4.55)
ＣＯＶＩＤ－１９	57 (30.32)	23 (26.14)
免疫系障害	6 (3.19)	1 (1.14)
季節性アレルギー	6 (3.19)	1 (1.14)
神経系障害	47 (25.00)	24 (27.27)
浮動性めまい	6 (3.19)	1 (1.14)
頭痛	41 (21.81)	23 (26.14)
傾眠	7 (3.72)	1 (1.14)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (5.32)	4 (4.55)
口腔咽頭痛	10 (5.32)	4 (4.55)
胃腸障害	89 (47.34)	38 (43.18)
腹痛	37 (19.68)	8 (9.09)
下腹部痛	26 (13.83)	13 (14.77)
上腹部痛	11 (5.85)	6 (6.82)
齲歯	4 (2.13)	4 (4.55)
下痢	25 (13.30)	16 (18.18)
悪心	25 (13.30)	3 (3.41)
口内炎	10 (5.32)	2 (2.27)
嘔吐	16 (8.51)	3 (3.41)
皮膚および皮下組織障害	19 (10.11)	13 (14.77)
ざ瘡	13 (6.91)	7 (7.95)
そう痒症	4 (2.13)	2 (2.27)
蕁麻疹	3 (1.60)	5 (5.68)
筋骨格系および結合組織障害	11 (5.85)	5 (5.68)
背部痛	11 (5.85)	5 (5.68)
生殖系および乳房障害	172 (91.49)	79 (89.77)
無月経	5 (2.66)	1 (1.14)
子宮頸部上皮異形成	6 (3.19)	2 (2.27)
月経困難症	7 (3.72)	3 (3.41)
月経中間期出血	170 (90.43)	77 (87.50)
卵巣嚢胞	2 (1.06)	4 (4.55)
乳房不快感	8 (4.26)	3 (3.41)
重度月経出血	22 (11.70)	10 (11.36)
一般・全身障害および投与部位の状態	33 (17.55)	16 (18.18)
倦怠感	11 (5.85)	4 (4.55)
発熱	26 (13.83)	14 (15.91)
傷害、中毒および処置合併症	10 (5.32)	7 (7.95)
免疫反応	5 (2.66)	4 (4.55)
熱中症	5 (2.66)	3 (3.41)

MedDRA/J : 26.1

Source: CSR LF111/3-A [5.3.5.2-1], Table 14.3.1.2.1-1-7-2

2） 継続投与終了時

LF111/3-A 試験における、継続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、VTE のリスク因子別（リスク因子あり及びなし）に表 2.7.4.5-6 に示した。継続投与終了時において報告された全ての TEAE の発現率について、リスク因子ありの部分集団の集計を[5.3.5.2-1, Table 14.3.1.2.1-2-3-2]、リスク因子なしの部分集団の集計を[5.3.5.2-1, Table 14.3.1.2.1-2-3-1]に示した。

LF111/3-A 試験の継続投与終了時における VTE のリスク因子別の TEAE は、VTE リスク因子のない部分集団で 26 例（100.00%）、VTE リスク因子のある部分集団で 26 例（100.00%）であり、リスク因子の有無による TEAE の発現率に臨床的に重要な差は認められなかった。

いずれの部分集団においても静脈血栓塞栓症に関連した有害事象は認められなかった。

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）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	VTE リスク因子 なし N=26 n(%)	 あり N=26 n(%)
感染症および寄生虫症	21 (80.77)	24 (92.31)
細菌性膣症	1 (3.85)	1 (3.85)
膀胱炎	4 (15.38)	4 (15.38)
胃腸炎	1 (3.85)	4 (15.38)
インフルエンザ	2 (7.69)	6 (23.08)
上咽頭炎	13 (50.00)	13 (50.00)
咽頭炎	0 (0.00)	4 (15.38)
扁桃炎	2 (7.69)	0 (0.00)
尿道炎	0 (0.00)	2 (7.69)
外陰部膣カンジダ症	5 (19.23)	4 (15.38)
コロナウイルス感染	2 (7.69)	1 (3.85)
クラミジア感染	2 (7.69)	0 (0.00)
乳頭腫ウイルス感染	1 (3.85)	1 (3.85)
クラミジア性子宮頸管炎	1 (3.85)	2 (7.69)
口腔ヘルペス	1 (3.85)	2 (7.69)
ＣＯＶＩＤ－１９	10 (38.46)	10 (38.46)
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）	1 (3.85)	3 (11.54)
子宮平滑筋腫	1 (3.85)	3 (11.54)
免疫系障害	2 (7.69)	0 (0.00)
季節性アレルギー	2 (7.69)	0 (0.00)
精神障害	0 (0.00)	2 (7.69)
アルコールによる宿酔	0 (0.00)	2 (7.69)
神経系障害	10 (38.46)	13 (50.00)
自律神経失調	0 (0.00)	2 (7.69)
浮動性めまい	1 (3.85)	2 (7.69)
頭痛	9 (34.62)	10 (38.46)
感覚鈍麻	0 (0.00)	2 (7.69)
片頭痛	1 (3.85)	1 (3.85)
眼障害	0 (0.00)	2 (7.69)
アレルギー性結膜炎	0 (0.00)	2 (7.69)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (15.38)	4 (15.38)
鼻閉	1 (3.85)	1 (3.85)
口腔咽頭痛	3 (11.54)	3 (11.54)
胃腸障害	16 (61.54)	15 (57.69)
腹部不快感	1 (3.85)	1 (3.85)
腹痛	4 (15.38)	4 (15.38)
下腹部痛	2 (7.69)	5 (19.23)
上腹部痛	3 (11.54)	2 (7.69)
便秘	1 (3.85)	2 (7.69)
齲歯	2 (7.69)	3 (11.54)
下痢	5 (19.23)	9 (34.62)
胃食道逆流性疾患	1 (3.85)	1 (3.85)
胃腸障害	0 (0.00)	2 (7.69)
痔核	1 (3.85)	1 (3.85)
悪心	2 (7.69)	1 (3.85)
口内炎	1 (3.85)	2 (7.69)
嘔吐	7 (26.92)	2 (7.69)
皮膚および皮下組織障害	6 (23.08)	6 (23.08)
ざ瘡	4 (15.38)	2 (7.69)
皮膚炎	0 (0.00)	2 (7.69)
湿疹	2 (7.69)	0 (0.00)
蕁麻疹	0 (0.00)	2 (7.69)

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）（続き）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	VTE リスク因子 なし N=26 n(%)	 あり N=26 n(%)
筋骨格系および結合組織障害	3 (11.54)	3 (11.54)
関節痛	2 (7.69)	0 (0.00)
背部痛	1 (3.85)	3 (11.54)
腎および尿路障害	1 (3.85)	1 (3.85)
排尿困難	1 (3.85)	1 (3.85)
生殖系および乳房障害	24 (92.31)	25 (96.15)
子宮頚部上皮異形成	3 (11.54)	2 (7.69)
子宮頚外反	0 (0.00)	2 (7.69)
線維嚢胞性乳腺疾患	2 (7.69)	0 (0.00)
月経中間期出血	24 (92.31)	25 (96.15)
卵巣嚢胞	0 (0.00)	3 (11.54)
卵巣腫大	1 (3.85)	1 (3.85)
乳房不快感	4 (15.38)	2 (7.69)
性交出血	3 (11.54)	0 (0.00)
重度月経出血	4 (15.38)	3 (11.54)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (11.54)	7 (26.92)
倦怠感	1 (3.85)	2 (7.69)
発熱	3 (11.54)	6 (23.08)
臨床検査	2 (7.69)	3 (11.54)
体重減少	1 (3.85)	2 (7.69)
体重増加	1 (3.85)	1 (3.85)
傷害、中毒および処置合併症	2 (7.69)	3 (11.54)
免疫反応	1 (3.85)	2 (7.69)
熱中症	1 (3.85)	1 (3.85)

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 14.3.1.2.1-2-7-2

2.7.4.5.2　外因性要因

2.7.4.5.2.1　喫煙

（1）　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、喫煙歴別（喫煙歴あり及びなし）に表 2.7.4.5-7 に示した。LF111/3-A 試験の 13 周期投与終了時までに発現した全ての TEAE の発現率について、喫煙歴なしの部分集団の集計を[5.3.5.2-1, Table 14.3.1.2.1-1-4-1]、喫煙歴ありの部分集団の集計を[5.3.5.2-1, Table 14.3.1.2.1-1-4-2]に示した。

経口避妊薬服用者の喫煙は心血管系及び脳血管系の重篤な副作用の発現リスクを高めることが知られている [4), 5)]。

LF111/3-A 試験の 13 周期投与終了時における喫煙歴別の TEAE は、喫煙歴のない集団で 234 例（99.15%）、喫煙歴のある集団で 39 例（97.50%）であり、喫煙歴の有無による臨床的に重要な差は認められなかった。いずれの部分集団においても心血管系及び脳血管系の有害事象の発現率は低かった。

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）

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	喫煙歴 なし N=236 n(%)	 あり N=40 n(%)
感染症および寄生虫症	147 (62.29)	30 (75.00)
膀胱炎	17 (7.20)	5 (12.50)
胃腸炎	10 (4.24)	3 (7.50)
インフルエンザ	2 (0.85)	4 (10.00)
上咽頭炎	74 (31.36)	14 (35.00)
咽頭炎	7 (2.97)	1 (2.50)
扁桃炎	6 (2.54)	1 (2.50)
外陰部腟カンジダ症	19 (8.05)	1 (2.50)
コロナウイルス感染	8 (3.39)	1 (2.50)
クラミジア感染	6 (2.54)	1 (2.50)
乳頭腫ウイルス感染	4 (1.69)	4 (10.00)
クラミジア性子宮頚管炎	4 (1.69)	2 (5.00)
ＣＯＶＩＤ－１９	71 (30.08)	9 (22.50)
免疫系障害	5 (2.12)	2 (5.00)
季節性アレルギー	5 (2.12)	2 (5.00)
神経系障害	61 (25.85)	10 (25.00)
浮動性めまい	6 (2.54)	1 (2.50)
頭痛	55 (23.31)	9 (22.50)
傾眠	8 (3.39)	0 (0.00)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13 (5.51)	1 (2.50)
口腔咽頭痛	13 (5.51)	1 (2.50)
胃腸障害	108 (45.76)	19 (47.50)
腹痛	41 (17.37)	4 (10.00)
下腹部痛	34 (14.41)	5 (12.50)
上腹部痛	14 (5.93)	3 (7.50)
齲歯	5 (2.12)	3 (7.50)
下痢	32 (13.56)	9 (22.50)
悪心	26 (11.02)	2 (5.00)
口内炎	11 (4.66)	1 (2.50)
嘔吐	15 (6.36)	4 (10.00)
皮膚および皮下組織障害	28 (11.86)	4 (10.00)
ざ瘡	18 (7.63)	2 (5.00)
そう痒症	5 (2.12)	1 (2.50)
蕁麻疹	7 (2.97)	1 (2.50)
筋骨格系および結合組織障害	14 (5.93)	2 (5.00)
背部痛	14 (5.93)	2 (5.00)
生殖系および乳房障害	213 (90.25)	38 (95.00)
無月経	5 (2.12)	1 (2.50)
子宮頚部上皮異形成	5 (2.12)	3 (7.50)
月経困難症	7 (2.97)	3 (7.50)
月経中間期出血	211 (89.41)	36 (90.00)
卵巣嚢胞	4 (1.69)	2 (5.00)
乳房不快感	9 (3.81)	2 (5.00)
重度月経出血	28 (11.86)	4 (10.00)
一般・全身障害および投与部位の状態	43 (18.22)	6 (15.00)
倦怠感	14 (5.93)	1 (2.50)
発熱	34 (14.41)	6 (15.00)
傷害、中毒および処置合併症	14 (5.93)	3 (7.50)
免疫反応	9 (3.81)	0 (0.00)
熱中症	5 (2.12)	3 (7.50)

MedDRA/J : 26.1

Source: CSR LF111/3-A [5.3.5.2-1], Table 14.3.1.2.1-1-8-2

2)　継続投与終了時

LF111/3-A 試験における、継続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、喫煙歴別（喫煙歴あり及びなし）に[5.3.5.2-1, Table 14.3.1.2.1-2-8-2]に示した。LF111/3-A 試験の継続投与終了時において報告された全ての TEAE の発現率について、喫煙歴なしの部分集団の集計を[5.3.5.2-1, Table 14.3.1.2.1-2-4-1]、喫煙歴ありの部分集団の集計を[5.3.5.2-1, Table 14.3.1.2.1-2-4-2]に示した。

継続投与終了時における喫煙歴別の TEAE は、喫煙歴のない集団で 37 例（100.00%）、喫煙歴のある集団で 15 例（100.00%）であり、喫煙歴の有無による臨床的に重要な差は認められなかった。いずれの部分集団においても心血管系及び脳血管系の有害事象の発現率は低かった。

2.7.4.5.2.2　　食事の影響

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

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

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

2.7.4.5.3　　薬物相互作用

LF111 の薬物相互作用について、臨床試験などによる解析は行わなかった。

薬物相互作用に関する文献での考察は[2.7.2 臨床薬理試験]を参照のこと。

2.7.4.5.4　　妊娠及び授乳時の使用

2.7.4.5.4.1　　妊娠

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

(1)　子宮内妊娠

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

CF111/301 試験及び CF111/302 試験では、LF111 の投与を受けた被験者より合計 14 件の子宮内妊娠（治験薬投与期間中に 8 件、治験薬投与期間後に 6 件）が報告された。報告された妊娠の転帰は、10 例で出産［男児 5 例（双生児含む）、女児 4 例、性別不明 1 例］、4 例で選択的妊娠中絶の実施、治験薬投与期後に確認された 1 例で自然流産であった。1 例を除き、全ての乳児に先天性異常は認められなかった。CF111/302 試験の早産児 1 例において、先天性鼠径ヘルニア及び臍ヘルニアが報告された。

CF111/303 試験では、全体で 14 件の子宮内妊娠が確認され、そのうち 12 件が治験薬投与期間中に発生したものであった（残りの 2 例の受胎推定日は治験薬投与前の期間であった）。確認された妊娠の転帰は、6 例で出産（男児 5 例、女児 1 例）、6 例で被験者の希望による中絶、1 例で自然流産、1 例で追跡不能であった。また、3 件の偽陽性が確認されたが、これらは治験実施施設で実施した尿/血清妊娠検査又は経腟超音波検査では妊娠は確認されなかった。

(2)　異所性妊娠

LF111/3-A 試験では、異所性妊娠は確認されなかった。

参考資料として用いた CF111/302 試験及び CF111/303 試験で異所性妊娠は各 1 件報告された。

CF111/302 試験では、対照薬群の 1 例で予期しない重大な副作用として報告され、副作用と判定された。

CF111/303 試験では、LF111 の投与を受けた被験者 1 例で重篤な有害事象として報告され、治験薬との関連性がなしと判定された。

(3)　自然流産

LF111/3-A 試験では、自然流産は確認されなかった。

CF111/302 試験及び CF111/303 試験において、予期しない重大な副作用として各 1 例で自然流産が報告された。CF111/302 試験の 1 件については、試験完了後に確認された重篤な有害事象であり、治験薬との関連性がなしと判定された。また、胎児死亡、先天異常及び先天奇形は報告されなかった。

2.7.4.5.4.2　　授乳

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

治験薬投与後 24 時間における乳汁中に移行した DRSP の総量の平均値は 4478 ng であった。乳児の母乳の平均 1 日摂取量を 800 mL と仮定すると [6]、これは母体の 1 日服用量の 0.11%に相当した。

2.7.4.5.5　　過量投与

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

海外第 III 相試験の 3 試験では、LF111 4.0 mg の過量投与による重篤な有害作用は報告されていない。被験者が錠剤を紛失した場合、28 錠の治験薬が同梱された予備のブリスターを少なくとも 1 枚交付した。100%を超える服薬遵守率は、ブリスターが返却されなかったこと、又は予備のブリスターから服薬したことによるものであった。

過量投与の場合に見られる症状には、吐き気、嘔吐及び軽度な腟出血が含まれる。LF111 に対する解毒剤はなく、過量投与した場合の治療は対症療法であった。

DRSP 4 mg を含有する LF111 の最長 24 周期にわたる投与における忍容性は良好であった。

2.7.4.5.6　　薬物乱用

LF111 の依存性及び乱用については検討していない。

2.7.4.5.7　　離脱症状及び反跳現象

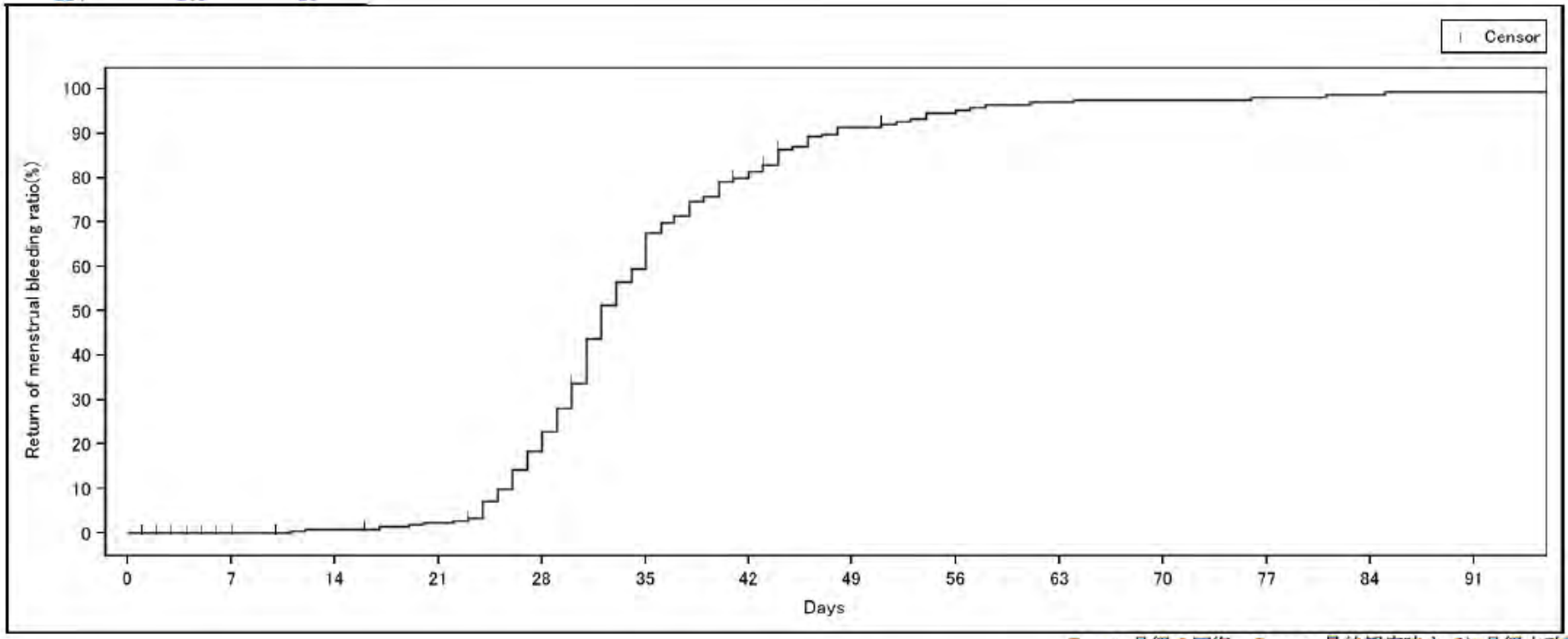
（1）　国内第 III 相試験（LF111/3-A 試験）

1）　13 周期投与終了時

LF111/3-A 試験における 13 周期投与終了時の治験薬最終服薬から月経回復までの期間を図 2.7.4.5-1 及び表 2.7.4.5-8 に示した。

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）であり、ほとんどの被験者において想定の範囲内（治験薬服薬終了後 6 週）の時期に回復した。

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 2.7.4.5-1. 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）

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

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）

月経回復期間（単位）	頻度 / 合計 (%)	95%信頼区間（低値、高値）	累積 頻度 / 合計 (%)	95%信頼区間（低値、高値）
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

95%信頼区間は Wilson interval method を用いて算出した。

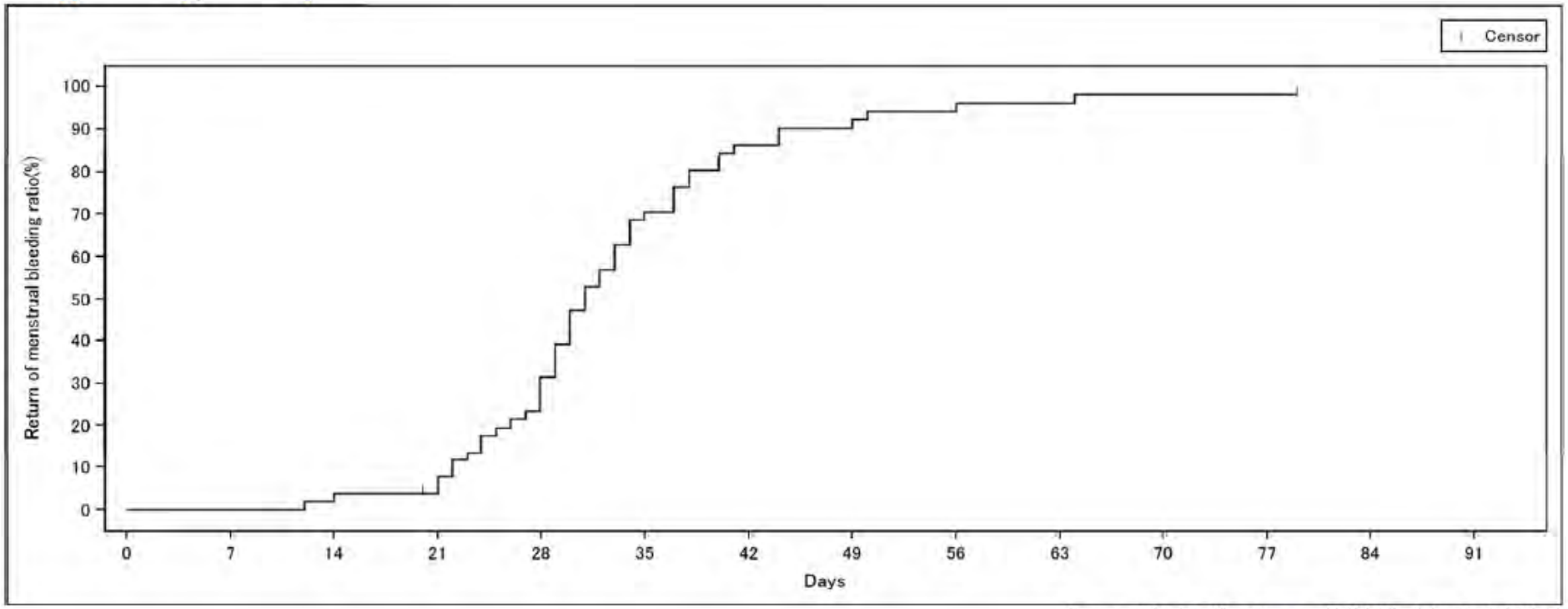
Source: CSR LF111/3-A [5.3.5.2-1], 表 12.6-9

2） 継続投与終了時

LF111/3-A 試験における継続投与終了時の治験薬最終服薬から月経回復までの期間を図 2.7.4.5-2 及び表 2.7.4.5-9 に示した。

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

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	-	-

継続投与期に移行した被験者のみ。

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）

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

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）

月経回復期間（単位）	頻度 / 合計 (%)	95%信頼区間（低値、高値）	累積 頻度 / 合計 (%)	95%信頼区間（低値、高値）
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

95%信頼区間は Wilson interval method を用いて算出した。
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], Table 14.3.5.5.1-2

（2） 海外 II 相試験（CF111/204 試験）

海外で実施した閉経前の健康な女性を対象に 28 日周期の Day 3、6、11 及び 22 に予定された計 4 回の 24 時間の服薬遅延が起きた場合における LF111 の排卵抑制維持を評価することを目的とした CF111/204 試験（参考資料[2.7.6.8]）では、LF111 の服薬遅延を 28 日の服薬周期のうち計 4 回起こしたときの有効性及び安全性を検討した。服薬遅延による安全性及び忍容性プロファイルへの影響は認められなかった。

海外で実施した閉経前の健康な女性を対象に LF111 の排卵抑制効果を市販の P4 単独錠剤 Cerazet®に含まれる DSG と比較して評価することを目的とした CF111/202 試験（参考資料[2.7.6.6]）では、LF111 の投与中止後の排卵の回復について評価した。排卵の回復は LF111 を投与された被験者の 92.6%で確認され、排卵は一般的に想定される投与終了後の期間内で発生した。

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

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

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

2.7.4.6 市販後データ

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

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

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

（1）　延べ使用量（曝露量）

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

（2）　当該 PSUR 調査期間中に報告された副作用

当該 PSUR 調査期間中に自発報告により報告された LF111 投与と関連する副作用は 2,889 件であり、そのうち 229 件が重篤な副作用であった。上市後から 2023 年 11 月 12 日までに累積の重篤な副作用は 544 件報告されており、Pregnancy on oral contraceptive（105 件）、Drug ineffective（85 件）が主なものであった。非重篤な副作用は 5,660 件報告されており、MedDRA の器官別大分類（SOC）別に見ると、Reproductive system and breast disorders が 2,012 件と最も多く、事象名（PT）の内訳としては Intermenstrual bleeding（630 件）、Amenorrhoea（300 件）、Heavy menstrual bleeding（286 件）などが主なものであった。Reproductive system and breast disorders 以外の器官別大分類では、Off label use（240 件）、Headache（151 件）、Acne（117 件）、Nausea（106 件）等が主な副作用として報告されている。

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

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

引用文献

1) 「月経困難症治療剤「ヤーズ配合錠」投与患者での血栓症に関する注意喚起について」. 厚生労働省医薬食品局安全対策課. 平成 26 年 1 月 17 日

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

3) Palacios S, Regidor PA, Colli E, Skouby SO, Apter D, Roemer T, et al. Oestrogen-free oral contraception with a 4 mg drospirenone-only pill: newdata and a review of the literature. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2020 Jun;25(3):221-7.

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

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

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

2.7.4.7 付録

表 2.7.4.7-1. 安全性評価の参考とした試験一覧

試験番号 （資料番号） 相 資料の取扱い	治験実施施設数 （実施国） 治験開始日 治験終了日	試験デザイン	治験使用薬 用法・用量	投与 期間	安全性の評価項目	安全性の 解析対象例数/ 完了被験者数	年齢の平均値 （範囲）	有害事象： 重篤な有害事象発現例数 有害事象による中止例数 有害事象発現例数
CF111/301 （5.3.5.2-2） III 参考資料	41 施設（チェコ、ドイツ、ハンガリー、他） 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	多施設共同 非ランダム化 非盲検 非対照	LF111：1 周期につき、DRSP 4 mg を含有する LF111 実薬を 1 日 1 回、24 日間経口投与した後、LF111 プラセボを 1 日 1 回、4 日間経口投与する。	13 周期	・ 有害事象 ・ 臨床検査 ・ 身体所見 ・ バイタルサイン（血圧、脈拍数、体重及び BMI） ・ 子宮頸部細胞診 ・ 経腟超音波検査	713 例/ 515 例	28.7 歳 （18～46 歳）	重篤な有害事象発現例：10 例 有害事象による中止例：88 例 有害事象発現例：348 例
CF111/302 （5.3.5.1-1） III 参考資料	73 施設（オーストリア、 チェコ、ドイツ、他） 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	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：1 周期につき、DRSP 4 mg を含有する LF111 実薬を 1 日 1 回、24 日間経口投与した後、LF111 プラセボを 1 日 1 回、4 日間経口投与する。 対照薬群：1 周期につき、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。	9 周期	・ 有害事象 ・ 臨床検査 ・ 身体所見 ・ バイタルサイン（血圧、脈拍数、体重及び BMI） ・ 子宮頸部細胞診 ・ 経腟超音波検査 ・ 12 誘導心電図	LF111 群：858 例、対照薬群：332 例 / LF111 群：688 例、対照薬群：250 例	28.9 歳 （18～45 歳）	重篤な有害事象発現例：LF111 群：15 例、対照薬群：6 例 有害事象による中止例：LF111 群：82 例、対照薬群：44 例 有害事象発現例：LF111 群：332 例、対照薬群：150 例
CF111/303 （5.3.5.2-3） III 参考資料	41 施設（米国） 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	多施設共同 非ランダム化 非盲検 非対照	LF111：1 周期につき、DRSP 4 mg を含有する LF111 実薬を 1 日 1 回、24 日間経口投与した後、LF111 プラセボを 1 日 1 回、4 日間経口投与する。	13 周期	・ 有害事象 ・ 臨床検査 ・ 身体所見 ・ バイタルサイン（血圧、脈拍数、体重及び BMI） ・ 子宮頸部細胞診 ・ 経腟超音波検査	1006 例/ 352 例	27.5 歳 （18～51 歳）	重篤な有害事象発現例：15 例 有害事象による中止例：113 例 有害事象発現例：614 例

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）

Subject Disposition	CF111/301 DRSP 4 mg (N = 824)	CF111/302 DRSP 4 mg (N = 1024)	CF111/303 DRSP 4 mg (N = 1552)
Enrolled[a], N	824	1024	1552
Safety Set, m (%)	713 (86.5)	858 (83.8)	1006 (64.8)
Completed, n (%)	515 (72.2)	688 (80.2)	352 (35.0)
Premature discontinuations, n (%)	198 (27.8)	170 (19.8)	654 (65.0)
Reason for discontinuation, n (%)			
At subject's own request(withdrawal of consent)	78 (10.9)	57 (6.6)	155 (15.4)
Study participation terminated by sponsor or investigator's opinion	1 (0.1)	0	27 (2.7)
Major protocol violations	1 (0.1)	5 (0.6)	1 (0.1)
Pregnancy	2 (0.3)	4 (0.5)	15 (1.5)
Wish for pregnancy	2 (0.3)	4 (0.5)	5 (0.5)
Ineligibility	4 (0.6)	5 (0.6)	16 (1.6)
Adverse event	88 (12.3)	82 (9.6)	113 (11.2)
Lost to follow-up	-	-	269 (26.7)
Other	22 (3.1)	13 (1.5)	53 (5.3)

Abbreviations: DRSP = drospirenone.

[a] For Study CF111/302, only screening failure subjects and subjects who were randomized to receive LF111 were included.

[1] Percentages of Safety Set were calculated as 100 x m/N; other percentages were calculated as 100 x n/m.

Source: CSR CF111/301 [5.3.5.2-2], Section 15.1, Tables 1 and 2 and Figure 1, CSR CF111/302 [5.3.5.1-1], Tables 15.1.1.1 and 15.1.1.2, CF111/303 [5.3.5.2-3], Tables 3 and 7

表 2.7.4.7-3. 被験者の曝露状況（CF111/301、CF111/302、CF111/303）（Safety Set）

Category	CF111/301 DRSP 4 mg (N = 713)	CF111/302 DRSP 4 mg (N = 858)	CF111/303 DRSP 4 mg (N = 1006)
Treatment duration (days)			
N	713	858	1006
Mean (SD)	304.1 (107.9)	222.7 (65.79)	197.3 (144.43)
Median	364.0	252.0	168.0
Min, Max	1, 393	3, 276	1, 411
Cumulative treatment, n (%)			
≥ 28 days	-	835 (97.3)	839 (83.4)
≥ 84 days	-	787 (91.7)	674 (67.0)
≥ 168 days	-	718 (83.7)	506 (50.3)
≥ 252 days	-	673 (78.4)	420 (41.7)
Visit 1a	713 (100.0)	-	-
Visit 1b	713 (100.0)	-	-
Visit 2	700 (98.2)	-	-
Visit 3	648 (90.9)	-	-
Visit 4	579 (81.2)	-	-
Visit 5	536 (75.2)	-	-
Visit 6/EDV	698 (97.9)	-	-
Visit 7 (Follow-up)	661 (92.7)	-	-

Abbreviations: DRSP = drospirenone; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation.

[1] Treatment duration = Date of last dose of investigational product - Date of first dose of investigational product + 1.

Source: CSR CF111/301 [5.3.5.2-2], Tables 5 and 38, CSR CF111/302 [5.3.5.1-1], Table 43, CF111/303 [5.3.5.2-3], Table 40

表 2.7.4.7-4. 服薬遵守状況（CF111/301）（FAS）

	Statistic	DRSP 4.0 mg (N = 713)
Overall compliance (%)	n	711
	Mean (SD)	101.6 (12.9)
	Median	100.0
	Min/Max	63/352
Subjects with		
1 missed tablet	n (%)	65 (9.1%)
2 missed tablets	n (%)	23 (3.2%)
3 missed tablets	n (%)	14 (2.0%)
4 and more missed tablets	n (%)	52 (7.3%)
at least 1 missed tablet	n (%)	154 (21.6%)

N: Number of subjects in FAS

n: Number of subjects with data available

SD: Standard deviation

Note: Compliance was not calculated for two lost to follow-up subjects.

Source: CSR CF111/301 [5.3.5.2-2], Table 26

表 2.7.4.7-5. 服薬遵守状況（CF111/302）（FAS、SS）

		Test (N=858)	Reference (N=332)	Total (N=1190)
Overall compliance	n	851	332	1183
	Mean (SD)	101.7 (14.13)	101.9 (5.93)	101.5 (12.39)
	Median	100.0	100.0	100.0
	Q1/ Q3	100.0/100.0	100.0/100.0	100.0/100.0
	Min/ Max	74/350	89/158	74/350
Missing pill category [n (%)]	1 pill missing	4 (0.5)	1 (0.3)	5 (0.4)
	2 pills missing	45 (5.2)	21 (6.3)	66 (5.5)
	3 pills missing	-	1 (0.3)	1 (0.1)
	4 and more pills missing	73 (8.5)	18 (5.4)	91 (7.6)

N: Number of subjects in specified treatment group

n: Number of subjects with data available

SD: Standard deviation

Source: CSR CF111/302 [5.3.5.1-1], Table 27

表 2.7.4.7-6. 服薬遵守状況（CF111/303）（Safety Set)

		DRSP 4.0 mg (N = 1006)
Overall treatment compliance (eCRF) [%]	n	468
	Mean (SD)	103.0 (67.46)
	Median	100.0
	Min/Max	14/1500*

N: Number of subjects in Safety Set; n: Number of subjects with data available; SD: standard deviation.

Compliance is calculated for subjects who returned all dispensed blisters.

*Subject 101125: For this subject neither a date of first IMP intake was entered in the e-diary nor a date of last IMP intake was entered in the eCRF. Therefore, the date of Visit 1b was used for both dates for the calculation of treatment compliance in accordance with the SAP leading to a compliance of 1500%.

Source: CSR CF111/303 [5.3.5.2-3], Table 21

表 2.7.4.7-7. 被験者背景（CF111/301、CF111/302、CF111/303）（Safety Set）

Demographic Variable	CF111/301 DRSP 4 mg (N = 713)	CF111/302 DRSP 4 mg (N = 858)	CF111/303 DRSP 4 mg (N = 1006)
Age (years)			
Mean (SD)	28.7 (7.1)	28.9 (7.1)	27.5 (5.94)
Median	28.0	28.0	27.0
Min, Max	18, 46	18, 45	18, 51
Age group, n (%)			
≤ 35 years	569 (79.8)	682 (79.5)	928 (92.2)
> 35 years	144 (20.2)	176 (20.5)	78 (7.8)
Race, n (%)			
Caucasian	710 (99.6)	856 (99.8)	571 (56.8)
Black or African American	1 (0.1)	2 (0.2)	358 (35.6)
Asian	1 (0.1)	0	20 (2.0)
Other	1 (0.1)	0	57 (5.7)
BMI (kg/m^2)			
Mean (SD)	23.0 (3.8)	22.96 (3.537)	28.61 (7.632)
Median	22.4	22.30	27.05
Min, Max	16, 38	16.6, 41.0	15.8, 68.0
BMI group, n (%)			
< 30 kg/m^2	672 (94.2)	828 (96.5)	652 (64.8)
≥ 30 kg/m^2	41 (5.8)	30 (3.5)	354 (35.2)

Abbreviations: BMI = body mass index; DRSP = drospirenone; Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation.

[1] For Study CF111/303, the category of "Other" in the Race included subjects who were "American Indian or Alaska Native", "Native Hawaiian or Other Pacific Islander" or "Other".

Source: CSR CF111/301 [5.3.5.2-2], Table 9, CSR CF111/302 [5.3.5.1-1], Tables 11 and 13, CF111/303 [5.3.5.2-3], Tables 8 and 10

表 2.7.4.7-8. 静脈血栓塞栓症のリスク因子（CF111/301）（FAS）

	Statistic	DRSP 4.0 mg (N=713)
Family history of thromboembolic illness, e.g. deep venous or arterial thrombosis in one of the siblings or parents at the age < 55 years		
Yes	n (%)	3 (0.4%)
No	n (%)	710 (99.6%)
Evidence of predisposing conditions for a vascular or metabolic disease		
Yes	n (%)	0
No	n (%)	713 (100%)
Current smoker older than 35 years or non-smoker over 40 years old		
Yes	n (%)	72 (10.1%)
No	n (%)	641 (89.9%)
BMI > 30 kg/m^2		
Yes	n (%)	41 (5.8%)
No	n (%)	672 (94.2%)
No risk factor	n (%)	603 (84.6%)
1 risk factor	n (%)	104 (14.6%)
2 risk factors	n (%)	6 (0.8%)
3 or more risk factors	n (%)	0

N: Number of subjects in FAS

n: Number of subjects with data available

%: Percentage based on N

Source: CSR CF111/301 [5.3.5.2-2], Table 13

表 2.7.4.7-9. 静脈血栓塞栓症のリスク因子（CF111/302）（FAS、SS）

		Test (N=858) n (%)	Reference (N=362) n (%)	Total (N=1190) n (%)
Family history of thromboembolic illness, e.g. deep venous or arterial thrombosis in one of the siblings or parents at the age < 55 years	Yes	12 (1.4)	6 (1.8)	18 (1.5)
	No	846 (98.6)	326 (98.2)	1172 (98.5)
Evidence of predisposing conditions for a vascular or metabolic disease	Yes	-	-	-
	None	853 (99.4)	329 (99.1)	1182 (99.3)
	Miss	5 (0.6)	3 (0.9)	8 (0.7)
Current smoker older than 35 years or non-smoker over 40 years old	Yes	103 (12.0)	41 (12.3)	144 (12.1)
	No	755 (88.0)	291 (87.7)	1046 (87.9)
Body weight so that BMI > 30 kg/m^2	Yes	30 (3.5)	16 (4.8)	46 (3.9)
	No	828 (96.5)	316 (95.2)	1144 (96.1)
Number of VTE risk factors	0	716 (83.4)	273 (82.2)	989 (83.1)
	1	139 (16.2)	55 (16.6)	194 (16.3)
	2	3 (0.3)	4 (1.2)	7 (0.6)
	≥3	-	-	-

N: Number of subjects in specified treatment group

n: Number of subjects with data available

%: Percentage based on N

Source: CSR CF111/302 [5.3.5.1-1], Table 16

表 2.7.4.7-10. 静脈血栓塞栓症のリスク因子（CF111/303）（Safety Set）

Risk Factors		Total (N=1006) n (%)
Family history of thromboembolic illness	yes	12 (1.2)
	no	993 (98.8)
	missing	1
Evidence of predisposing conditions for a vascular or metabolic disease	yes	5 (0.5)
	no	1001 (99.5)
Current smoker older than 35 years or non-smoker over 40 years old	yes	51 (5.1)
	no	955 (94.9)
BMI > 30 kg/m^2	yes	353 (35.1)
	no	653 (64.9)
Number of VTE risk factors:	no risk factor	611 (60.8)
	1 risk factor	367 (36.5)
	2 risk factors	27 (2.7)
	3 and more risk factors	0
	missing	1

N: Number of subjects in Safety Set; n: Number of subjects with data available; %: Percentage based on the number of subjects with non-missing data; BMI: Body mass index; VTE: Venous thromboembolism.

Source: CSR CF111/303 [5.3.5.2-3], Table 14

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）

Primary System Organ Class	DRSP 4.0 mg (N = 713)	
	n (%)	n*
Subjects with at least one TEAE	348 (48.8%)	743
感染症および寄生虫症	158 (22.2%)	237
生殖系および乳房障害	94 (13.2%)	111
皮膚および皮下組織障害	67 (9.4%)	76
胃腸障害	51 (7.2%)	60
臨床検査	44 (6.2%)	57
神経系障害	41 (5.8%)	58

N: Number of subjects in SS　　n: Number of subjects with data available

%: Percentage based on N　　n*: Number of TEAEs

Source: CSR CF111/301 [5.3.5.2-2], Table 44

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）

System Organ Class	Test (N=858) n (%)	Reference (N=332) n (%)	Total (N=1190) n (%)
Subjects with at least one TEAE	332 (38.7)	150 (45.2)	482 (40.5)
感染症および寄生虫症	136 (15.9)	61 (18.4)	197 (16.6)
生殖系および乳房障害	98 (11.4)	45 (13.6)	143 (12.0)
皮膚および皮下組織障害	43 (5.0)	26 (7.8)	69 (5.8)
神経系障害	44 (5.1)	22 (6.6)	66 (5.5)
胃腸障害	48 (5.6)	13 (3.9)	61 (5.1)
臨床検査	46 (5.4)	14 (4.2)	60 (5.0)
精神障害	25 (2.9)	11 (3.3)	36 (3.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	19 (2.2)	4 (1.2)	23 (1.9)

N: Number of subjects in specified treatment group

n: Number of subjects with AEs

%: Percentage based on N

Source: CSR CF111/302 [5.3.5.1-1], Table 48

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）

System Organ Class [a]	DRSP 4.0 mg (N = 1006)	
	Number of subjects n (%)	Number of events
Subjects with at least one TEAE	614 (61.0)	1771
感染症および寄生虫症	270 (26.8)	422
生殖系および乳房障害	258 (25.6)	368
胃腸障害	166 (16.5)	248
神経系障害	94 (9.3)	114
臨床検査	85 (8.4)	98
皮膚および皮下組織障害	85 (8.4)	94
精神障害	69 (6.9)	87
筋骨格系および結合組織障害	54 (5.4)	62
呼吸器、胸郭および縦隔障害	48 (4.8)	54
傷害、中毒および処置合併症	39 (3.9)	60
一般・全身障害および投与部位の状態	36 (3.6)	39
代謝および栄養障害	24 (2.4)	24

N: Number of subjects in Safety Set; n: Number of subjects with data available; %: Percentage based on N.

TEAE: Treatment emergent adverse event.

Note: A subject may have more than one AE in any category.

Source: CSR CF111/303 [5.3.5.2-3], Table 47

表 2.7.4.7-14. 有害事象の発現率（1.0%超）（CF111/301）（SS）

Preferred Term	DRSP (N = 713)	
	n (%)	n*
ざ瘡	45 (6.3%)	47
頭痛	32 (4.5%)	44
鼻咽頭炎	22 (3.1%)	25
膀胱炎	21 (2.9%)	23
不正子宮出血	19 (2.7%)	22
扁桃炎	19 (2.7%)	20
不規則月経	15 (2.1%)	17
血中甲状腺刺激ホルモン増加	15 (2.1%)	15
子宮頚部上皮異形成	14 (2.0%)	14
インフルエンザ	13 (1.8%)	17
外陰腟真菌感染	13 (1.8%)	16
気管支炎	12 (1.7%)	15
リビドー減退	12 (1.7%)	12
腟感染	12 (1.7%)	13
体重増加	12 (1.7%)	12
脱毛症	10 (1.4%)	11
悪心	10 (1.4%)	10
腟出血	10 (1.4%)	10
腹痛	9 (1.3%)	10
下痢	8 (1.1%)	10
乳房痛	8 (1.1%)	9
咽頭炎	8 (1.1%)	9
副鼻腔炎	8 (1.1%)	8
外陰部腟カンジダ症	8 (1.1%)	8

N: Number of subjects in SS

n: Number of subjects with data available

%: Percentage based on N

n*: Number of adverse events

Source: CSR CF111/301 [5.3.5.2-2], Table 45

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）

Preferred Term	Test (N=858) n(%) n*	Reference (N=332) n (%) n*	Total (N=1190) n (%) n*
腟出血	32 (3.7) 39	24 (7.2) 26	56 (4.7) 65
頭痛	38 (4.4) 75	17 (5.1) 37	55 (4.6) 112
ざ瘡	27 (3.1) 32	19 (5.7) 20	46 (3.9) 52
鼻咽頭炎	29 (3.4) 32	13 (3.9) 15	42 (3.5) 47
子宮頚部上皮異形成	26 (3.0) 26	11 (3.3) 11	37 (3.1) 37
体重増加	21 (2.4) 21	6 (1.8) 6	27 (2.3) 27
インフルエンザ	6 (0.7) 6	7 (2.1) 8	13 (1.1) 14

N: Number of subjects in specified treatment group and subgroup

n: Number of subjects with AEs

%: Percentage based on N

n*: Number of events

Source: CSR CF111/302 [5.3.5.1-1], Tables 49 and 15.3.1.3

表 2.7.4.7-16. 有害事象の発現率（2%以上）（CF111/303）（Safety Set）

Preferred Term	DRSP 4.0 mg (N = 1006)	
	Number of subjects n (%)	Number of events
Subjects with at least one TEAE	614 (61.0)	1771
鼻咽頭炎	77 (7.7)	87
頭痛	64 (6.4)	72
悪心	63 (6.3)	64
月経困難症	58 (5.8)	62
不正子宮出血	53 (5.3)	54
乳房痛	51 (5.1)	54
上気道感染	36 (3.6)	38
ざ瘡	35 (3.5)	36
尿路感染	34 (3.4)	36
体重増加	34 (3.4)	34
乳房圧痛	33 (3.3)	34
子宮頚部上皮異形成	29 (2.9)	29
腹痛	26 (2.6)	28
外陰腟真菌感染	24 (2.4)	24
下痢	23 (2.3)	23
副鼻腔炎	22 (2.2)	25

N: Number of subjects in Safety Set; n: Number of subjects with data available; %: Percentage based on N.

TEAE: Treatment emergent adverse event.

Note: A subject might have more than one AE in any category.

Source: CSR CF111/303 [5.3.5.2-3], Table 48

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）

Primary System Organ Class Preferred Term	DRSP 4.0 mg (N = 713) n (%)	n*
At least one possibly related TEAE	123 (17.3%)	184
ざ瘡	39 (5.5%)	40
不正子宮出血	12 (1.7%)	12
頭痛	11 (1.5%)	13
リビドー減退	10 (1.4%)	10
腟出血	8 (1.1%)	8
不規則月経	7 (1.0%)	8
乳房痛	5 (0.7%)	6
悪心	5 (0.7%)	5
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (0.6%)	5

N: Number of subjects in specified treatment group　　n: Number of subjects with data available

%: Percentage based on N　　n*: Number of adverse events

Source: CSR CF111/301 [5.3.5.2-2], Table 46

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）

Preferred Term	n (%)	DRSP 4.0 mg (N = 713)	n*
At least one related TEAE	35 (4.9%)		44
不正子宮出血	7 (1.0%)		10
不規則月経	6 (0.8%)		7
無月経	3 (0.4%)		3
子宮出血	3 (0.4%)		3
ざ瘡	2 (0.3%)		2
卵巣嚢胞	2 (0.3%)		2
体重増加	2 (0.3%)		2
リビドー減退	2 (0.3%)		2

N: Number of subjects in SS　　n: Number of subjects with data available

%: Percentage based on N　　n*: Number of adverse events

Source: CSR CF111/301 [5.3.5.2-2], Table 47

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)

Preferred Term	Test (N=858) n (%)	Reference (N=332) n (%)	Total (N=1190) n (%)
Subjects with at least one related TEAE	135 (15.7)	62 (18.7)	197 (16.6)
膣出血	27 (3.1)	20 (6.0)	47 (3.9)
ざ瘡	26 (3.0)	17 (5.1)	43 (3.6)
体重増加	19 (2.2)	6 (1.8)	25 (2.1)
頭痛	13 (1.5)	5 (1.5)	18 (1.5)
リビドー減退	10 (1.2)	5 (1.5)	15 (1.3)
乳房痛	8 (0.9)	5 (1.5)	13 (1.1)
子宮出血	5 (0.6)	5 (1.5)	10 (0.8)
脱毛症	6 (0.7)	2 (0.6)	8 (0.7)
月経困難症	5 (0.6)	1 (0.3)	6 (0.5)
腹痛	5 (0.6)	0	5 (0.4)
食欲亢進	3 (0.3)	1 (0.3)	4 (0.3)
不正子宮出血	3 (0.3)	1 (0.3)	4 (0.3)
気分変化	3 (0.3)	1 (0.3)	4 (0.3)
気分動揺	4 (0.5)	0	4 (0.3)
卵巣嚢胞	2 (0.2)	2 (0.6)	4 (0.3)
疲労	3 (0.3)	0	3 (0.3)
ほてり	2 (0.2)	1 (0.3)	3 (0.3)
回転性めまい	3 (0.3)	0	3 (0.3)
上腹部痛	2 (0.2)	0	2 (0.2)
感情不安定	2 (0.2)	0	2 (0.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.2)	0	2 (0.2)
不安	2 (0.2)	0	2 (0.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.2)	0	2 (0.2)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2 (0.2)	0	2 (0.2)
抑うつ気分	2 (0.2)	0	2 (0.2)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.2)	0	2 (0.2)
悪心	2 (0.2)	0	2 (0.2)
肥満	2 (0.2)	0	2 (0.2)
末梢性浮腫	2 (0.2)	0	2 (0.2)
脂漏	2 (0.2)	0	2 (0.2)
発疹	2 (0.2)	0	2 (0.2)
外陰膣乾燥	2 (0.2)	0	2 (0.2)

N: Number of subjects in specified treatment group n: Number of subjects with data available
%: Percentage based on N
Source: CSR CF111/302 [5.3.5.1-1], Table 53

表 2.7.4.7-20. 副作用の発現率（0.5%以上）（CF111/303）（Safety Set）

System Organ Class Preferred Term	DRSP 4.0 mg (N = 1006) Number of subjects n (%)	 Number of events
Subjects with any at least possibly related TEAE	341 (33.9)	640
生殖系および乳房障害	203 (20.2)	265
不正子宮出血	52 (5.2)	53
月経困難症	44 (4.4)	46
乳房痛	43 (4.3)	46
乳房圧痛	30 (3.0)	31
月経過多	17 (1.7)	18
腟出血	12 (1.2)	12
無月経	11 (1.1)	12
不規則月経	8 (0.8)	8
外陰腟乾燥	5 (0.5)	5
胃腸障害	71 (7.1)	86
悪心	40 (4.0)	40
腹痛	11 (1.1)	11
腹部膨満	8 (0.8)	9
嘔吐	7 (0.7)	7
神経系障害	56 (5.6)	64
頭痛	47 (4.7)	51
片頭痛	7 (0.7)	7
皮膚および皮下組織障害	48 (4.8)	51
ざ瘡	30 (3.0)	31
脱毛症	6 (0.6)	6
臨床検査	43 (4.3)	47
体重増加	23 (2.3)	23
血中カリウム増加	5 (0.5)	5
精神障害	40 (4.0)	48
リビドー減退	11 (1.1)	11
気分動揺	10 (1.0)	10
うつ病	7 (0.7)	8
感情不安定	6 (0.6)	6
易刺激性	5 (0.5)	5
感染症および寄生虫症	22 (2.2)	24
外陰腟真菌感染	8 (0.8)	8
真菌感染	5 (0.5)	6
外陰部腟カンジダ症	5 (0.5)	5
代謝および栄養障害	14 (1.4)	14
食欲減退	6 (0.6)	6
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (0.7)	9
血管障害	7 (0.7)	8
ほてり	5 (0.5)	5
筋骨格系および結合組織障害	6 (0.6)	7
血液およびリンパ系障害	5 (0.5)	5

N: Number of subjects in Safety Set; n: Number of subjects with data available; %: Percentage based on N.
TEAE: Treatment emergent adverse event. Note: A subject might have more than one AE in any category. Related AEs were considered to be "possibly", "probably" or "definitely" related to IMP. Highest relationship to study medication was counted if TEAE was reported more than once by the same subject.
Source: CSR CF111/303 [5.3.5.2-3], Table 49

表 2.7.4.7-21. 有害事象の程度別発現率（CF111/301） (SS)

Severity category	DRSP 4.0 mg (N = 713)	
	n (%)	n*
Subjects with at least one TEAE	348 (48.8%)	743
Mild	238 (33.4%)	389
Moderate	186 (26.1%)	324
Severe	25 (3.5%)	30

N: Number of subjects in SS

n: Number of subjects with data available

%: Percentage based on N

n*: Number of adverse events

Source: CSR CF111/301 [5.3.5.2-2], Table 48

表 2.7.4.7-22. 有害事象の程度別発現率（CF111/302） (SS)

Severity category [a]	Test (N=858) n (%)	Reference (N=332) n (%)	Total (N=1190) n (%)
Subjects with at least one TEAE	332 (38.7)	150 (45.2)	482 (40.5)
Mild	230 (26.8)	91 (27.4)	321 (27.0)
Moderate	167 (19.5)	81 (24.4)	248 (20.8)
Severe	24 (2.8)	11 (3.3)	35 (2.9)

N: Number of subjects in specified treatment group

n: Number of subjects with data available

%: Percentage based on N

Note: [a] A subject may have more than one AE in any category.

Source: CSR CF111/302 [5.3.5.1-1], Table 54

表 2.7.4.7-23. 有害事象の程度別発現率（CF111/303）（Safety Set）

Severity category	DRSP 4.0 mg (N = 1006)	
	Number of subjects n (%)	Number of events
Subjects with at least one TEAE	614 (61.0)	1771
Mild	473 (47.0)	1112
Moderate	335 (33.3)	595
Severe	46 (4.6)	64

N: Number of subjects in Safety Set; n: Number of subjects with data available; %: Percentage based on N.

TEAE: Treatment emergent adverse event.

Note: A subject may have more than one AE in any category.

Worst severity is counted if an TEAE was reported more than once by the same subject.

Source: CSR CF111/303 [5.3.5.2-3], Table 50

表 2.7.4.7-24. 重篤な有害事象の発現率（CF111/301）（SS）

Primary System Organ Class Preferred Term (PT)	DRSP 4.0 mg (N= 713) n (%)	n*
Subjects with at least one serious TEAE	10 (1.4%)	10
Subjects with no serious TEAE	703 (98.6%)	0
胃腸障害	1 (0.1%)	1
腹痛	1 (0.1%)	1
肝胆道系障害	1 (0.1%)	1
胆石症	1 (0.1%)	1
感染症および寄生虫症	2 (0.3%)	2
腎盂腎炎	1 (0.1%)	1
卵管卵巣炎	1 (0.1%)	1
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.3%)	2
関節損傷	1 (0.1%)	1
下肢骨折	1 (0.1%)	1
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.1%)	1
椎間関節症候群	1 (0.1%)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.1%)	1
気胸	1 (0.1%)	1
外科および内科処置	2 (0.3%)	2
人工乳房移植	2 (0.3%)	2

N: Number of subjects in specified analysis set

n: Number of subjects with data available

%: Percentage based on N

n*: Number of adverse events

Notes: a) Adverse events are coded using MedDRA version 15.0.

b) TEAEs are defined as AEs which started at or after the first administration of an IMP and include those events started prior to the first administration of an IMP but which worsened after the first intake.

Source: CSR CF111/301 [5.3.5.2-2], Section 15.3, Table 33

表 2.7.4.7-25. 重篤な有害事象の発現率（CF111/302）（SS）

Preferred Term	Test (N=858) n (%)	Reference (N=332) n (%)	Total (N=1190) n (%)
Subjects with at least one SAE	20 (2.3)	7 (2.1)	27 (2.3)
Subjects with at least one TESAE	15 (1.7)	6 (1.8)	21 (1.8)
虫垂炎	3 (0.3)	0	3 (0.3)
選択的妊娠中絶*	3 (0.3)	0	3 (0.3)
子宮頚部上皮異形成	2 (0.2)	0	2 (0.2)
脳振盪	1 (0.1)	1 (0.3)	2 (0.2)
乳腺線維腺腫	2 (0.2)	0	2 (0.2)
自然流産*	1 (0.1)	0	1 (0.1)
血中カリウム増加	1 (0.1)	0	1 (0.1)
子宮頚部新生物	0	1 (0.3)	1 (0.1)
大腸炎	0	1 (0.3)	1 (0.1)
異所性妊娠	0	1 (0.3)	1 (0.1)
肝腺腫	1 (0.1)	0	1 (0.1)
高カリウム血症	1 (0.1)	0	1 (0.1)
過敏症	1 (0.1)	0	1 (0.1)
早産児*	1 (0.1)	0	1 (0.1)
鼻茸	0	1 (0.3)	1 (0.1)
腎結石症	1 (0.1)	0	1 (0.1)
神経系感染	0	1 (0.3)	1 (0.1)
起立性低血圧	0	1 (0.3)	1 (0.1)
処置による疼痛	1 (0.1)	0	1 (0.1)
緊張性頭痛	1 (0.1)	0	1 (0.1)
甲状腺癌*	-	1 (0.3)	1 (0.1)
回転性めまい	0	1 (0.3)	1 (0.1)
手首関節骨折	1 (0.1)	0	1 (0.1)

N: Number of subjects in specified treatment group

n: Number of subjects with data available

%: Percentage based on N

*Non-treatment emergent SAEs

Source: CSR CF111/302 [5.3.5.1-1], Table 55