表 2.7.4.7-26. 重篤な有害事象の発現率（CF111/303）（Safety Set）

System Organ Class Preferred Term	DRSP 4.0 mg (N = 1006) Number of subjects n (%)	Number of events
Subjects with at least one TESAE	15 (1.5)	24
代謝および栄養障害	4 (0.4)	4
高カリウム血症	4 (0.4)	4
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.2)	5
多発性外傷	1 (0.1)	1
過量投与	1 (0.1)	1
膵損傷	1 (0.1)	1
脾破裂	1 (0.1)	1
外傷性肝損傷	1 (0.1)	1
胃腸障害	2 (0.2)	4
上腹部痛	1 (0.1)	1
膵炎	1 (0.1)	1
腹膜出血	1 (0.1)	1
嘔吐	1 (0.1)	1
肝胆道系障害	2 (0.2)	3
胆道仙痛	1 (0.1)	1
急性胆嚢炎	1 (0.1)	1
胆石症	1 (0.1)	1
感染症および寄生虫症	2 (0.2)	2
虫垂炎	1 (0.1)	1
蜂巣炎	1 (0.1)	1
妊娠、産褥および周産期の状態	2 (0.2)	2
自然流産	1 (0.1)	1
異所性妊娠	1 (0.1)	1
神経系障害	1 (0.1)	1
頭蓋内動脈瘤	1 (0.1)	1
精神障害	1 (0.1)	1
薬物乱用	1 (0.1)	1
腎および尿路障害	1 (0.1)	1
腎虚血	1 (0.1)	1
血管障害	1 (0.1)	1
動脈破裂	1 (0.1)	1

N: Number of subjects in Safety Set; n: Number of subjects with data available; %: Percentage based on N.
TESAE: Treatment emergent serious adverse event.
Note: A subject may have more than one AE in any category.
Source: CSR CF111/303 [5.3.5.2-3], Table 52

表 2.7.4.7-27. 中止に至った有害事象の発現率（CF111/301）（SS）

Preferred Term	DRSP 4.0 mg (N = 713)	
	n (%)	n*
Subjects with at least one TEAE leading to discontinuation	88 (12.3%)	88
ざ瘡	21 (2.9%)	21
不正子宮出血	12 (1.7%)	12
不規則月経	9 (1.3%)	9
腟出血	5 (0.7%)	5
頭痛	4 (0.6%)	4
体重増加	2 (0.3%)	2
リビドー減退	2 (0.3%)	2
神経過敏	2 (0.3%)	2
乳房痛	2 (0.3%)	2
子宮出血	2 (0.3%)	2
脱毛症	2 (0.3%)	2
不整脈	1 (0.1%)	1
頻脈	1 (0.1%)	1
回転性めまい	1 (0.1%)	1
腹痛	1 (0.1%)	1
下腹部痛	1 (0.1%)	1
上腹部痛	1 (0.1%)	1
嘔吐	1 (0.1%)	1
全身健康状態低下	1 (0.1%)	1
卵管卵巣炎	1 (0.1%)	1
外陰部腟炎	1 (0.1%)	1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.1%)	1
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.1%)	1
過体重	1 (0.1%)	1
感情障害	1 (0.1%)	1
睡眠障害	1 (0.1%)	1
緊張性膀胱	1 (0.1%)	1
無月経	1 (0.1%)	1
乳房腫瘤	1 (0.1%)	1
機能障害性子宮出血	1 (0.1%)	1
外陰腟乾燥	1 (0.1%)	1
アレルギー性皮膚炎	1 (0.1%)	1
湿疹	1 (0.1%)	1
発疹	1 (0.1%)	1
ほてり	1 (0.1%)	1
高血圧	1 (0.1%)	1

%: Percentage based on N N: Number of subjects in SS
n*: Number of adverse events n: Number of subjects with data available
Source: CSR CF111/301 [5.3.5.2-2], Table 49

表 2.7.4.7-28. 中止に至った有害事象の発現率（CF111/302）（SS）

Preferred Term	Test (N=858) n (%)	Reference (N=332) n (%)	Total (N=1190) n (%)
Subjects with at least one TEAE leading to withdrawal	82 (9.6)	44 (13.3)	126 (10.6)
腟出血	22 (2.6)	18 (5.4)	40 (3.4)
ざ瘡	9 (1.0)	9 (2.7)	18 (1.5)
体重増加	8 (0.9)	3 (0.9)	11 (0.9)
子宮出血	5 (0.6)	3 (0.9)	8 (0.7)
リビドー減退	5 (0.6)	2 (0.6)	7 (0.6)
頭痛	2 (0.2)	2 (0.6)	4 (0.3)
脱毛症	2 (0.2)	1 (0.3)	3 (0.3)
気分動揺	3 (0.3)	0	3 (0.3)
腹痛	2 (0.2)	0	2 (0.2)
抑うつ気分	2 (0.2)	0	2 (0.2)
うつ病	1 (0.1)	1 (0.3)	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)
発疹	2 (0.2)	0	2 (0.2)
下腹部痛	1 (0.1)	0	1 (0.1)
上腹部痛	1 (0.1)	0	1 (0.1)
感情障害	1 (0.1)	0	1 (0.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.1)	0	1 (0.1)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.1)	0	1 (0.1)
便秘	1 (0.1)	0	1 (0.1)
コンタクトレンズ不耐性	1 (0.1)	0	1 (0.1)
月経困難症	1 (0.1)	0	1 (0.1)
異常感	0	1 (0.3)	1 (0.1)
全身性浮腫	0	1 (0.3)	1 (0.1)
ほてり	1 (0.1)	0	1 (0.1)
多汗症	1 (0.1)	0	1 (0.1)
甲状腺機能亢進症	1 (0.1)	0	1 (0.1)
多毛症	0	1 (0.3)	1 (0.1)
倦怠感	1 (0.1)	0	1 (0.1)
不正子宮出血	0	1 (0.3)	1 (0.1)
月経前症候群	1 (0.1)	0	1 (0.1)
気道感染	0	1 (0.3)	1 (0.1)
皮膚障害	1 (0.1)	0	1 (0.1)
回転性めまい	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
Source: CSR CF111/302 [5.3.5.1-1], Table 56

表 2.7.4.7-29. 中止に至った有害事象の発現率（0.2%超）（CF111/303）（Safety Set）

System Organ Class Preferred Term	DRSP 4.0 mg (N = 1006) Number of subjects n (%)	Number of events
Subjects with at least one TEAE leading to premature discontinuation	113 (11.2)	163
生殖系および乳房障害	48 (4.8)	49
不正子宮出血	19 (1.9)	19
月経過多	8 (0.8)	8
乳房圧痛	3 (0.3)	3
月経困難症	3 (0.3)	3
不規則月経	3 (0.3)	3
腟出血	3 (0.3)	3
皮膚および皮下組織障害	20 (2.0)	20
ざ瘡	8 (0.8)	8
脱毛症	4 (0.4)	4
胃腸障害	19 (1.9)	26
悪心	9 (0.9)	9
腹痛	3 (0.3)	3
上腹部痛	3 (0.3)	3
嘔吐	3 (0.3)	3
精神障害	13 (1.3)	15
リビドー減退	5 (0.5)	5
気分動揺	4 (0.4)	4
臨床検査	12 (1.2)	12
体重増加	12 (1.2)	12
神経系障害	8 (0.8)	8
頭痛	4 (0.4)	4
感染症および寄生虫症	4 (0.4)	4
傷害、中毒および処置合併症	3 (0.3)	15

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

TEAE: Treatment emergent adverse event.

TEAEs leading to trial termination are defined as those events where "Action taken with investigational medicinal product" is indicated as "drug withdrawn".

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

Source: CSR CF111/303 [5.3.5.2-3], Table 53

表 2.7.4.7-30. 重要な有害事象の発現率（CF111/302）（Safety Set）

System Organ Class [a] Preferred Term	Test (N=858) n(%)	Reference (N=332) n (%)	Total (N=1190) n (%)
Subjects with at least one TEAE of special interest [b]	2 (0.2)	-	2 (0.2)
臨床検査	1 (0.1)	-	1 (0.1)
血中カリウム増加	1 (0.1)	-	1 (0.1)
代謝および栄養障害	1 (0.1)	-	1 (0.1)
高カリウム血症	1 (0.1)	-	1 (0.1)

N: Number of subjects in specified treatment group.

n: Number of subjects with data available

%: Percentage based on N

Note:

[a] Adverse events are coded using MedDRA version 15.1.

[b] TEAEs are defined as AEs which started at or after the first administration of an IMP and includes those events started prior to the first administration of an IMP but which worsened after the first intake. Adverse events starting after the last administration of an IMP but within the 14 days after last IMP will be regarded as treatment-emergent.

Source: CSR CF111/302 [5.3.5.1-1], Table 15.3.1.9

表 2.7.4.7-31. 重要な有害事象の発現率（CF111/303）（Safety Set）

System Organ Class Preferred Term	DRSP 4.0 mg (N=1006) n (%) #
Subjects with at least one TEAE	5 (0.5) 5
代謝および栄養障害	5 (0.5) 5
高カリウム血症	5 (0.5) 5

N: Number of subjects in safety set. Data of centers 104 and 120 are excluded from analysis.

n: Number of subjects with data available. %: Percentage based on N. #: Number of events.

TEAE: Treatment Emergent Adverse Event.

All AEs with onset or worsening after first intake of IMP until 10 days after last intake of IMP are defined as TEAE.

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

AEs coded using MedDRA version 17.0.

Source: CSR CF111/303 [5.3.5.2-3], Table 15.3.1.7.1

表 2.7.4.7-32. 臨床的に重要な臨床検査値の異常（CF111/301）（SS）

System Organ Class Preferred Term	DRSP 4.0 mg (N = 713) n (%)	n*
臨床検査		
血中甲状腺刺激ホルモン増加	15 (2.1%)	15
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
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (0.6%)	4
血中甲状腺刺激ホルモン減少	3 (0.4%)	3
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.3%)	3
血中ビリルビン増加	2 (0.3%)	2
血中クレアチニン増加	2 (0.3%)	2
血中トリグリセリド増加	2 (0.3%)	2
抱合ビリルビン増加	1 (0.1%)	1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.1%)	1
血中ブドウ糖増加	1 (0.1%)	1
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.1%)	1
血中トリグリセリド減少	1 (0.1%)	1
尿中赤血球陽性	1 (0.1%)	1
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.1%)	1
血液およびリンパ系障害		
貧血	1 (0.1%)	1
腎および尿路障害		
血尿	2 (0.3%)	2
白血球尿	1 (0.1%)	1

n*: Number of adverse events

Source: CSR CF111/301 [5.3.5.2-2], Table 51 and Section 15.3, Table 29.1.1

表 2.7.4.7-33. 臨床的に重要な臨床検査値の異常（CF111/302）（SS）

System Organ Class [a] Preferred Term	Test (N=858) n (%)	Reference (N=332) n (%)	Total (N=1190) n (%)
臨床検査			
血中甲状腺刺激ホルモン増加	8 (0.9)	2 (0.6)	10 (0.8)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (0.6)	0	5 (0.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (0.5)	0	4 (0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.3)	0	3 (0.3)
尿中白血球	3 (0.3)	0	3 (0.3)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	2 (0.2)	0	2 (0.2)
血中ビリルビン増加	0	1 (0.3)	1 (0.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.1)	0	1 (0.1)
血中クレアチニン増加	1 (0.1)	0	1 (0.1)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.1)	0	1 (0.1)
血中カリウム増加	1 (0.1)	0	1 (0.1)
肝酵素上昇	0	1 (0.3)	1 (0.1)
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (0.3)	1 (0.1)
白血球数減少	0	1 (0.3)	1 (0.1)
血液およびリンパ系障害			
鉄欠乏性貧血	1 (0.1)	-	1 (0.1)
貧血	0	1 (0.3)	1 (0.1)
代謝および栄養障害			
高カリウム血症	1 (0.1)	0	1 (0.1)

N: Number of subjects in specified treatment group.

n: Number of subjects with adverse events.

%: Percentage based on N

[a] Adverse events are coded using MedDRA version 15.1.

Source: CSR CF111/302 [5.3.5.1-1], Tables 66 and 15.3.1.2

表 2.7.4.7-34. 臨床的に重要な臨床検査値の異常（CF111/303）（Safety Set）

System Organ Class Preferred Term	DRSP 4.0 mg (N = 1006) n (%)	
	n (%)	Related to IMP
血液およびリンパ系障害		
貧血	9 (0.9)	4 (0.4)
鉄欠乏性貧血	1 (0.1)	1 (0.1)
白血球増加症	1 (0.1)	0
先天性、家族性および遺伝性障害		
鎌状赤血球貧血	1 (0.1)	0
臨床検査		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.2)	1 (0.1)
血中カルシウム減少	1 (0.1)	0
血中コレステロール異常	1 (0.1)	1 (0.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	15 (1.5)	4 (0.4)
血中クレアチニン異常	1 (0.1)	1 (0.1)
血中クレアチニン増加	2 (0.2)	1 (0.1)
血中ブドウ糖増加	1 (0.1)	0
血中マグネシウム減少	1 (0.1)	0
血中カリウム増加	6 (0.6)	5 (0.5)
血液検査異常	1 (0.1)	0
血中トリグリセリド増加	4 (0.4)	3 (0.3)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.2)	1 (0.1)
グリコヘモグロビン増加	1 (0.1)	0
肝酵素上昇	1 (0.1)	1 (0.1)
低比重リポ蛋白増加	1 (0.1)	1 (0.1)
平均赤血球容積増加	1 (0.1)	0
赤血球数減少	1 (0.1)	0
代謝および栄養障害		
糖尿病	2 (0.2)	1 (0.1)
耐糖能障害	1 (0.1)	0
高カリウム血症	5 (0.5)	4 (0.4)
低血糖症	1 (0.1)	0

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

TEAE: Treatment Emergent Adverse Event.

Source: CSR CF111/303 [5.3.5.2-3], Table 58

表 2.7.4.7-35. 予定された出血及び予定外の出血の評価方法（CF111/301、CF111/302、CF111/303）

・　電子日誌にて被験者から出血又は点状出血の有無及び出血の程度を収集した。 ・　出血日又は連続した出血日について、以下の条件に該当する場合、それぞれ予定された出血、予定外の出血と定義し周期ごとに集計する。 ・　予定された出血又は予定外の出血が複数の周期にまたがって持続した場合、各周期での発現とした。

分類	解析
予定された出血 （Scheduled bleeding）	ホルモンフリー期間（Day 25 – 28 +/- 1）に発生した出血又は点状出血で、最大 8 日間連続して続いた子宮出血日数
予定外の出血 （Unscheduled bleeding）	活性ホルモン服薬中（Day 2 – 23）に発生した出血又は点状出血で、予定された出血に分類されない子宮出血

表 2.7.4.7-36. 予定された出血の発現率（CF111/301）（SS）

Cycle	Number of subjects N	Subjects with scheduled bleeding or spotting n (%)	Subjects with scheduled bleeding n (%)	Subjects with scheduled spotting n (%)
Cycle 1	704	337 (47.9%)	248 (35.2%)	303 (43.0%)
Cycle 2	677	328 (48.4%)	181 (26.7%)	287 (42.4%)
Cycle 3	659	305 (46.3%)	182 (27.6%)	253 (38.4%)
Cycle 4	634	289 (45.6%)	157 (24.8%)	257 (40.5%)
Cycle 5	622	236 (37.9%)	132 (21.2%)	190 (30.5%)
Cycle 6	590	217 (36.8%)	112 (19.0%)	177 (30.0%)
Cycle 7	569	210 (36.9%)	113 (19.9%)	172 (30.2%)
Cycle 8	558	198 (35.5%)	93 (16.7%)	165 (29.6%)
Cycle 9	544	179 (32.9%)	92 (16.9%)	146 (26.8%)
Cycle 10	536	150 (28.0%)	78 (14.6%)	122 (22.8%)
Cycle 11	527	165 (31.3%)	82 (15.6%)	140 (26.6%)
Cycle 12	519	144 (27.7%)	75 (14.5%)	114 (22.0%)
Cycle 13	499	122 (24.4%)	61(12.2%)	99 (19.8%)
Reference period				
Cycles 2-4	634	428 (67.5%)	273 (43.1%)	412 (65.0%)
Cycles 5-7	569	316 (55.5%)	195 (34.3%)	287 (50.4%)
Cycles 8-10	536	276 (51.5%)	154 (28.7%)	248 (46.3%)
Cycles 11-13	499	221 (44.3%)	130 (26.1%)	201 (40.3%)

N: Number of subjects with data available

n: Number of subjects with bleeding data available

%: Percentage based on N

Source: CSR CF111/301 [5.3.5.2-2], Tables 70 and 71

表 2.7.4.7-37. 予定された出血の発現率（CF111/303）（Full Analysis Set）

		DRSP 4.0 mg (N=1004)	
		n/m (%)	95% CI
By cycle	Cycle 1	548 / 671 (81.7)	78.5 - 84.5
	Cycle 2	239 / 523 (45.7)	41.4 - 50.1
	Cycle 3	185 / 450 (41.1)	36.5 - 45.8
	Cycle 4	150 / 414 (36.2)	31.6 - 41.1
	Cycle 5	115 / 357 (32.2)	27.4 - 37.3
	Cycle 6	106 / 326 (32.5)	27.5 - 37.9
	Cycle 7	89 / 323 (27.6)	22.8 - 32.8
	Cycle 8	86 / 299 (28.8)	23.7 - 34.3
	Cycle 9	94 / 300 (31.3)	26.1 - 36.9
	Cycle 10	72 / 289 (24.9)	20.0 - 30.3
	Cycle 11	70 / 270 (25.9)	20.8 - 31.6
	Cycle 12	68 / 253 (26.9)	21.5 - 32.8
	Cycle 13	65 / 239 (27.2)	21.7 - 33.3
By reference period	Cycles 2-4	338 / 609 (55.5)	51.5 - 59.5
	Cycles 5-7	187 / 448 (41.7)	37.1 - 46.5
	Cycles 8-10	157 / 376 (41.8)	36.7 - 46.9
	Cycles 11-13	118 / 310 (38.1)	32.6 - 43.7
Overall	Cycles 2-13	423 / 662 (63.9)	60.1 - 67.6

N: Number of subjects in full analysis set. Data of centers 104 and 120 are excluded from analysis.

n: Number of subjects with bleeding/spotting in respective timepoint.

m: Number of subjects with data available in respective timepoint.

%: Percentage based on the number of subjects with respective timepoint.

95% CI: Clopper-Pearson 95% confidence interval.

Source: CSR CF111/303 [5.3.5.2-3], Table 15.4.4.3.1

表 2.7.4.7-38. 予定外の出血の発現率（CF111/301）（SS）

Cycle	Number of subjects N	Subjects with unscheduled bleeding or spotting n (%)	Subjects with unscheduled bleeding n (%)	Subjects with unscheduled spotting n (%)
Cycle 1	704	507 (72.0%)	346 (49.1%)	492 (69.9%)
Cycle 2	677	377 (55.7%)	213 (31.5%)	357 (52.7%)
Cycle 3	659	349 (53.0%)	197 (29.9%)	326 (49.5%)
Cycle 4	634	322 (50.8%)	154 (24.3%)	300 (47.3%)
Cycle 5	622	309 (49.7%)	155 (24.9%)	296 (47.6%)
Cycle 6	590	304 (51.5%)	163 (27.6%)	285 (48.3%)
Cycle 7	569	284 (49.9%)	142 (25.0%)	265 (46.6%)
Cycle 8	558	254 (45.5%)	122 (21.9%)	233 (41.8%)
Cycle 9	544	255 (46.9%)	126 (23.2%)	231 (42.5%)
Cycle 10	536	222 (41.4%)	115 (21.5%)	212 (39.6%)
Cycle 11	527	232 (44.0%)	120 (22.8%)	213 (40.4%)
Cycle 12	519	220 (42.4%)	105 (20.2%)	203 (39.1%)
Cycle 13	499	194 (38.9%)	114 (22.8%)	175 (35.1%)
Reference period				
Cycles 2-4	634	480 (75.7%)	300 (47.3%)	468 (73.8%)
Cycles 5-7	569	408 (71.7%)	244 (42.9%)	398 (69.9%)
Cycles 8-10	536	367 (68.5%)	207 (38.6%)	351 (65.5%)
Cycles 11-13	499	320 (64.1%)	191 (38.6%)	309 (61.9%)

N: Number of subjects with data available

%: Percentage based on N

n: Number of subjects with bleeding data available

Source: CSR CF111/301 [5.3.5.2-2], Tables 72 and 73

表 2.7.4.7-39. 予定外の出血の発現率（CF111/302）（FAS）

Cycle	Test n/m (%)	Reference n/m (%)	Difference (%) (95% CI)	Chi square test p value
Cycle 1	375/765 (49.0)	177/305 (58.0)	-9.01 (-15.59 ; -2.44)	0.0077
Cycle 2	356/692 (51.4)	211/285 (74.0)	-22.59 (-28.90 ; -16.28)	<0.0001
Cycle 3	319/637 (50.1)	160/251 (63.7)	-13.67 (-20.77 ; -6.56)	0.0002
Cycle 4	291/606 (48.0)	161/244 (66.0)	-17.96 (-25.12 ; -10.81)	<0.0001
Cycle 5	252/566 (44.5)	118/219 (53.9)	-9.36 (-17.13 ; -1.59)	0.0185
Cycle 6	240/530 (45.3)	110/199 (55.3)	-9.99 (-18.10 ; -1.89)	0.0161
Cycle 7	221/503 (43.9)	91/185 (49.2)	-5.25 (-13.66 ; 3.16)	0.2198
Cycle 8	202/468 (43.2)	87/178 (48.9)	-5.71 (-14.32 ; 2.89)	0.1919
Cycle 9	194/442 (43.9)	73/161 (45.3)	-1.45 (-10.42 ; 7.52)	0.7511
Cycles 2-4	358/527 (67.9)	192/222 (86.5)	-18.55 (-24.56 ; -12.55)	<0.0001
Cycles 5-7	269/423 (63.6)	106/157 (67.5)	-3.92 (-12.56 ; 4.72)	0.3799
Cycles 7-9	243/374 (65.0)	93/137 (67.9)	-2.91 (-12.10 ; 6.28)	0.5392
Cycles 2-6	308/422 (73.0)	152/172 (88.4)	-15.39 (-21.78 ; -8.99)	<0.0001
Cycles 2-9	243/305 (79.7)	102/116 (87.9)	-8.26 (-15.71 ; -0.81)	0.0490

n: Number of subjects with data available %: Percentage based on m

m: Number of subjects in respective cycle CI: Confidence interval

Source: CSR CF111/302 [5.3.5.1-1], Table 84

表 2.7.4.7-40. 予定外の出血の発現率（CF111/303）（Full Analysis Set）

		DRSP 4.0 mg (N=1004)	
		n/m (%)	95% CI
By cycle	Cycle 1	376 / 671 (56.0)	52.2 - 59.8
	Cycle 2	301 / 523 (57.6)	53.2 - 61.8
	Cycle 3	241 / 450 (53.6)	48.8 - 58.2
	Cycle 4	217 / 414 (52.4)	47.5 - 57.3
	Cycle 5	167 / 357 (46.8)	41.5 - 52.1
	Cycle 6	165 / 326 (50.6)	45.0 - 56.2
	Cycle 7	137 / 323 (42.4)	37.0 - 48.0
	Cycle 8	132 / 299 (44.1)	38.4 - 50.0
	Cycle 9	132 / 300 (44.0)	38.3 - 49.8
	Cycle 10	118 / 289 (40.8)	35.1 - 46.7
	Cycle 11	110 / 270 (40.7)	34.8 - 46.9
	Cycle 12	91 / 253 (36.0)	30.1 - 42.2
	Cycle 13	93 / 239 (38.9)	32.7 - 45.4
By reference period	Cycles 2-4	422 / 609 (69.3)	65.5 - 72.9
	Cycles 5-7	284 / 448 (63.4)	58.7 - 67.9
	Cycles 8-10	218 / 376 (58.0)	52.8 - 63.0
	Cycles 11-13	162 / 310 (52.3)	46.5 - 57.9
Overall	Cycles 2-13	502 / 662 (75.8)	72.4 - 79.0

N: Number of subjects in full analysis set. Data of centers 104 and 120 are excluded from analysis.

n: Number of subjects with bleeding/spotting in respective timepoint.

m: Number of subjects with data available in respective timepoint.

%: Percentage based on the number of subjects with respective timepoint.

95% CI: Clopper-Pearson 95% confidence interval.

Source: CSR CF111/303 [5.3.5.2-3], Table 15.4.4.2.1

表 2.7.4.7-41. 予定された出血又は／及び予定外の出血の発現率（CF111/301）（SS）

Cycle	Number of subjects N	Subjects with bleeding or spotting n (%)	Subjects with bleeding n (%)	Subjects with spotting n (%)
Cycle 1	704	635 (90.2%)	512 (72.7%)	613 (87.1%)
Cycle 2	677	502 (74.2%)	325 (48.0%)	476 (70.3%)
Cycle 3	659	474 (71.9%)	309 (46.9%)	444 (67.4%)
Cycle 4	634	457 (72.1%)	261 (41.2%)	432 (68.1%)
Cycle 5	622	428 (68.8%)	241 (38.7%)	398 (64.0%)
Cycle 6	590	406 (68.8%)	236 (40.0%)	370 (62.7%)
Cycle 7	569	385 (67.7%)	215 (37.8%)	352 (61.9%)
Cycle 8	558	346 (62.0%)	183 (32.8%)	313 (56.1%)
Cycle 9	544	342 (62.9%)	185 (34.0%)	310 (57.0%)
Cycle 10	536	297 (55.4%)	170 (31.7%)	273 (50.9%)
Cycle 11	527	308 (58.4%)	168 (31.9%)	286 (54.3%)
Cycle 12	519	292 (56.3%)	156 (30.1%)	261 (50.3%)
Cycle 13	499	258 (51.7%)	160 (32.1%)	223 (44.7%)
Reference period				
Cycles 2-4	634	548 (86.4%)	403 (63.6%)	541 (85.3%)
Cycles 5-7	569	471 (82.8%)	320 (56.2%)	460 (80.8%)
Cycles 8-10	536	425 (79.3%)	270 (50.4%)	405 (75.6%)
Cycles 11-13	499	369 (73.9%)	243 (48.7%)	357 (71.5%)

N: Number of subjects with data available

n: Number of subjects with bleeding data available

%: Percentage based on N

Source: CSR CF111/301 [5.3.5.2-2], Tables 68 and 69

表 2.7.4.7-42. 予定された出血又は／及び予定外の出血の発現率（CF111/302）（FAS）

Cycle	Test n/m (%)	Reference n/m (%)	Difference (95% CI)	Chi square test p value
Cycle 1	692/765 (90.5)	284/305 (93.1)	-2.66 (-6.18 ; 0.87)	0.1657
Cycle 2	482/692 (69.7)	211/285 (74.0)	-4.38 (-10.5 ; 1.75)	0.1704
Cycle 3	429/637 (67.3)	160/251 (63.7)	3.60 (-3.37 ; 10.58)	0.3064
Cycle 4	390/606 (64.4)	161/244 (66.0)	-1.63 (-8.69 ; 5.44)	0.6531
Cycle 5	351/566 (62.0)	118/219 (53.9)	8.13 (0.41 ; 15.85)	0.0372
Cycle 6	305/530 (57.5)	110/199 (55.3)	2.27 (-5.82 ; 10.36)	0.5812
Cycle 7	292/503 (58.1)	91/185 (49.2)	8.86 (0.47 ; 17.26)	0.0380
Cycle 8	264/468 (56.4)	87/178 (48.9)	7.53 (-1.07 ; 16.14)	0.0859
Cycle 9	249/442 (56.3)	73/161 (45.3)	10.99 (2.02 ; 19.97)	0.0167
Cycles 2-4	421/527 (79.9)	192/222 (86.5)	-6.60 (-12.3 ; -0.95)	0.0324
Cycles 5-7	313/423 (74.0)	106/157 (67.5)	6.48 (-1.95 ; 14.91)	0.1216
Cycles 7-9	274/374 (73.3)	93/137 (67.9)	5.38 (-3.64 ; 14.39)	0.2312
Cycles 2-6	346/422 (82.0)	152/172 (88.4)	-6.38 (-12.4 ; -0.35)	0.0553
Cycles 2-9	256/305 (83.9)	102/116 (87.9)	-4.00 (-11.2 ; 3.22)	0.3044

n: Number of subjects with data available m: Number of subjects in respective cycle

%: Percentage based on m CI: Confidence interval

Source: CSR CF111/302 [5.3.5.1-1], Table 81

表 2.7.4.7-43. 予定された出血又は／及び予定外の出血の発現率（CF111/303）（Full Analysis Set）

		DRSP 4.0 mg (N=1004)	
		n/m (%)	95% CI
By cycle	Cycle 1	598 / 671 (89.1)	86.5 - 91.4
	Cycle 2	381 / 523 (72.8)	68.8 - 76.6
	Cycle 3	322 / 450 (71.6)	67.1 - 75.7
	Cycle 4	280 / 414 (67.6)	62.9 - 72.1
	Cycle 5	228 / 357 (63.9)	58.6 - 68.9
	Cycle 6	216 / 326 (66.3)	60.8 - 71.4
	Cycle 7	187 / 323 (57.9)	52.3 - 63.3
	Cycle 8	172 / 299 (57.5)	51.7 - 63.2
	Cycle 9	174 / 300 (58.0)	52.2 - 63.6
	Cycle 10	154 / 289 (53.3)	47.4 - 59.2
	Cycle 11	148 / 270 (54.8)	48.7 - 60.9
	Cycle 12	125 / 253 (49.4)	43.1 - 55.7
	Cycle 13	124 / 239 (51.9)	45.3 - 58.4
By reference period	Cycles 2-4	486 / 609 (79.8)	76.4 - 82.9
	Cycles 5-7	333 / 448 (74.3)	70.0 - 78.3
	Cycles 8-10	257 / 376 (68.4)	63.4 - 73.0
	Cycles 11-13	202 / 310 (65.2)	59.6 - 70.5
Overall	Cycles 2-13	552 / 662 (83.4)	80.3 - 86.1

N: Number of subjects in full analysis set. Data of centers 104 and 120 are excluded from analysis.

n: Number of subjects with bleeding/spotting in respective timepoint.

m: Number of subjects with data available in respective timepoint.

%: Percentage based on the number of subjects with respective timepoint.

95% CI: Clopper-Pearson 95% confidence interval.

Source: CSR CF111/303 [5.3.5.2-3], Table 15.4.4.1.1

表 2.7.4.7-44. 予定された出血の日数（CF111/301）（SS）

Cycle	Statistic	Bleeding or Spotting	Spotting	Bleeding
1 Cycle	n	713	713	713
	Mean (SD)	2.1 (2.9)	1.1 (1.7)	1.0 (1.7)
	Median	0.0	0.0	0.0
	Min/ Max	0/12	0/11	0/8
2 Cycle	n	694	694	694
	Mean (SD)	1.4 (1.9)	0.9 (1.3)	0.5 (1.1)
	Median	0.0	0.0	0.0
	Min/ Max	0/8	0/7	0/7
3 Cycle	n	673	673	673
	Mean (SD)	1.3 (1.8)	0.8 (1.3)	0.5 (1.0)
	Median	0.0	0.0	0.0
	Min/ Max	0/8	0/7	0/6
4 Cycle	n	649	649	649
	Mean (SD)	1.4 (1.9)	0.8 (1.3)	0.5 (1.2)
	Median	0.0	0.0	0.0
	Min/ Max	0/11	0/8	0/8
5 Cycle	n	630	630	630
	Mean (SD)	1.1 (1.7)	0.7 (1.3)	0.4 (1.0)
	Median	0.0	0.0	0.0
	Min/ Max	0/9	0/9	0/7
6 Cycle	n	613	613	613
	Mean (SD)	1.1 (1.8)	0.7 (1.3)	0.5 (1.1)
	Median	0.0	0.0	0.0
	Min/ Max	0/11	0/8	0/7
7 Cycle	n	579	579	579
	Mean (SD)	1.0 (1.7)	0.6 (1.2)	0.4 (1.1)
	Median	0.0	0.0	0.0
	Min/ Max	0/9	0/6	0/8
8 Cycle	n	567	567	567
	Mean (SD)	1.0 (1.7)	0.6 (1.1)	0.4 (1.1)
	Median	0.0	0.0	0.0
	Min/ Max	0/8	0/7	0/8
9 Cycle	n	553	553	553
	Mean (SD)	0.9 (1.6)	0.5 (1.1)	0.4 (1.1)
	Median	0.0	0.0	0.0
	Min/ Max	0/8	0/7	0/8
10 Cycle	n	536	536	536
	Mean (SD)	0.8 (1.5)	0.5 (1.1)	0.3 (0.9)
	Median	0.0	0.0	0.0
	Min/ Max	0/9	0/7	0/7
11 Cycle	n	531	531	531
	Mean (SD)	0.9 (1.5)	0.5 (1.1)	0.3 (0.9)
	Median	0.0	0.0	0.0
	Min/ Max	0/8	0/6	0/6

n: Number of subjects with data available
SD: Standard deviation
*Excluding Cycle 1.
Source: CSR CF111/301 [5.3.5.2-2], Section 15.3, Table 56

表 2.7.4.7-44. 予定された出血の日数（CF111/301）（SS）（続き）

Cycle	Statistic	Bleeding or Spotting	Spotting	Bleeding
12 Cycle	n	525	525	525
	Mean (SD)	0.7 (1.4)	0.4 (1.0)	0.3 (0.8)
	Median	0.0	0.0	0.0
	Min/ Max	0/7	0/7	0/5
13 Cycle	n	517	517	517
	Mean (SD)	0.7 (1.4)	0.4 (1.0)	0.3 (0.8)
	Median	0.0	0.0	0.0
	Min/ Max	0/8	0/8	0/5
Cycles 2-4	n	696	696	696
	Mean (SD)	4.0 (4.2)	2.4 (2.9)	1.5 (2.5)
	Median	3.0	2.0	0.0
	Min/ Max	0/19	0/16	0/13
Cycles 5-7	n	630	630	630
	Mean (SD)	3.1 (4.1)	1.9 (2.9)	1.3 (2.5)
	Median	1.0	0.0	0.0
	Min/ Max	0/23	0/18	0/16
Cycles 8-10	n	567	567	567
	Mean (SD)	2.6 (3.7)	1.6 (2.5)	1.1 (2.4)
	Median	1.0	0.0	0.0
	Min/ Max	0/18	0/14	0/16
Cycles 11-13	n	533	533	533
	Mean (SD)	2.2 (3.5)	1.4 (2.3)	0.9 (2.0)
	Median	0.0	0.0	0.0
	Min/ Max	0/18	0/14	0/13
Overall	n	713	713	713
	Mean (SD)	12.5 (12.2)	7.3 (7.8)	5.1 (7.6)
	Median	9.0	5.0	3.0
	Min/ Max	0/63	0/45	0/50
Overall*	n	696	696	696
	Mean (SD)	10.6 (11.4)	6.4 (7.3)	4.2 (7.1)
	Median	7.0	4.0	1.0
	Min/ Max	0/57	0/43	0/50

n: Number of subjects with data available
SD: Standard deviation
*Excluding Cycle 1.
Source: CSR CF111/301 [5.3.5.2-2], Section 15.3, Table 56

表 2.7.4.7-45. 予定された出血の日数（CF111/303）（Full Analysis Set）

			DRSP 4.0 mg (N=1004)	
			Bleeding	**Spotting**
By cycle	Cycle 1	n	671	671
		Mean (SD)	3.0 (2.48)	0.9 (1.22)
		Median	3.0	1.0
		Min/Max	0/11	0/7
	Cycle 2	n	523	523
		Mean (SD)	0.8 (1.52)	0.6 (1.12)
		Median	0.0	0.0
		Min/Max	0/10	0/7
	Cycle 3	n	450	450
		Mean (SD)	0.8 (1.37)	0.5 (0.93)
		Median	0.0	0.0
		Min/Max	0/7	0/4
	Cycle 4	n	414	414
		Mean (SD)	0.7 (1.40)	0.4 (0.89)
		Median	0.0	0.0
		Min/Max	0/8	0/7
	Cycle 5	n	357	357
		Mean (SD)	0.5 (1.21)	0.4 (1.01)
		Median	0.0	0.0
		Min/Max	0/6	0/9
	Cycle 6	n	326	326
		Mean (SD)	0.5 (1.20)	0.4 (0.85)
		Median	0.0	0.0
		Min/Max	0/7	0/5
	Cycle 7	n	323	323
		Mean (SD)	0.5 (1.26)	0.4 (0.97)
		Median	0.0	0.0
		Min/Max	0/9	0/8
	Cycle 8	n	299	299
		Mean (SD)	0.5 (1.17)	0.3 (0.95)
		Median	0.0	0.0
		Min/Max	0/7	0/9
	Cycle 9	n	300	300
		Mean (SD)	0.6 (1.28)	0.4 (0.89)
		Median	0.0	0.0
		Min/Max	0/9	0/8

N: Number of subjects in full analysis set. Data of centers 104 and 120 are excluded from analysis.

n: Number of subjects with data available.

Source: CSR CF111/303 [5.3.5.2-3], Tables 15.4.1.6.1 and 15.4.2.6.1

表 2.7.4.7-45. 予定された出血の日数（CF111/303）（Full Analysis Set）（続き）

			DRSP 4.0 mg (N=1004)	
			Bleeding	Spotting
By cycle	Cycle 10	n	289	289
		Mean (SD)	0.4 (1.14)	0.3 (0.98)
		Median	0.0	0.0
		Min/Max	0/8	0/7
	Cycle 11	n	270	270
		Mean (SD)	0.4 (1.11)	0.3 (0.89)
		Median	0.0	0.0
		Min/Max	0/6	0/5
	Cycle 12	n	253	253
		Mean (SD)	0.5 (1.24)	0.3 (0.88)
		Median	0.0	0.0
		Min/Max	0/8	0/6
	Cycle 13	n	239	239
		Mean (SD)	0.5 (1.12)	0.3 (0.79)
		Median	0.0	0.0
		Min/Max	0/7	0/5
By reference period	Cycles 2-4	n	609	609
		Mean (SD)	1.8 (2.72)	1.1 (1.80)
		Median	0.0	0.0
		Min/Max	0/19	0/14
	Cycles 5-7	n	448	448
		Mean (SD)	1.2 (2.29)	0.8 (1.76)
		Median	0.0	0.0
		Min/Max	0/14	0/14
	Cycles 8-10	n	376	376
		Mean (SD)	1.2 (2.38)	0.8 (1.88)
		Median	0.0	0.0
		Min/Max	0/18	0/17
	Cycles 11-13	n	310	310
		Mean (SD)	1.2 (2.38)	0.8 (1.64)
		Median	0.0	0.0
		Min/Max	0/15	0/9
Overall	Cycles 2-13	n	662	662
		Mean (SD)	3.7 (5.87)	2.4 (3.94)
		Median	1.0	1.0
		Min/Max	0/48	0/32

N: Number of subjects in full analysis set. Data of centers 104 and 120 are excluded from analysis.

n: Number of subjects with data available.

Source: CSR CF111/303 [5.3.5.2-3], Tables 15.4.1.6.1 and 15.4.2.6.1

表 2.7.4.7-46. 予定外の出血の日数（CF111/301） (SS)

Cycle	Statistic	Bleeding or Spotting	Spotting	Bleeding
1 Cycle	n	713	713	713
	Mean (SD)	5.3 (5.1)	3.4 (3.8)	1.9 (2.6)
	Median	5.0	2.0	0.0
	Min/ Max	0/27	0/21	0/17
2 Cycle	n	694	694	694
	Mean (SD)	3.7 (4.7)	2.4 (3.4)	1.2 (2.6)
	Median	1.0	1.0	0.0
	Min/ Max	0/22	0/21	0/18
3 Cycle	n	673	673	673
	Mean (SD)	3.2 (4.4)	2.0 (3.0)	1.2 (2.5)
	Median	1.0	0.0	0.0
	Min/ Max	0/24	0/22	0/22
4 Cycle	n	649	649	649
	Mean (SD)	2.9 (4.1)	1.9 (3.0)	0.9 (2.2)
	Median	1.0	0.0	0.0
	Min/ Max	0/26	0/20	0/19
5 Cycle	n	630	630	630
	Mean (SD)	2.6 (3.6)	1.7 (2.5)	0.8 (2.0)
	Median	0.0	0.0	0.0
	Min/ Max	0/21	0/18	0/16
6 Cycle	n	613	613	613
	Mean (SD)	2.5 (3.5)	1.7 (2.5)	0.9 (1.8)
	Median	1.0	0.0	0.0
	Min/ Max	0/24	0/17	0/13
7 Cycle	n	579	579	579
	Mean (SD)	2.5 (3.8)	1.6 (2.6)	0.9 (2.2)
	Median	0.0	0.0	0.0
	Min/ Max	0/24	0/20	0/18
8 Cycle	n	567	567	567
	Mean (SD)	2.4 (3.9)	1.6 (2.7)	0.9 (2.2)
	Median	0.0	0.0	0.0
	Min/ Max	0/24	0/24	0/17
9 Cycle	n	553	553	553
	Mean (SD)	2.4 (3.8)	1.5 (2.6)	0.8 (2.2)
	Median	0.0	0.0	0.0
	Min/ Max	0/23	0/18	0/17
10 Cycle	n	536	536	536
	Mean (SD)	2.1 (3.4)	1.3 (2.3)	0.7 (1.8)
	Median	0.0	0.0	0.0
	Min/ Max	0/18	0/15	0/12
11 Cycle	n	531	531	531
	Mean (SD)	2.1 (3.4)	1.4 (2.4)	0.8 (2.0)
	Median	0.0	0.0	0.0
	Min/ Max	0/19	0/16	0/15

n: Number of subjects with data available

SD: Standard deviation

*Overall Treatment Period excluding first cycle.

Source: CSR CF111/301 [5.3.5.2-2], Section 15.3, Table 57

表 2.7.4.7-46. 予定外の出血の日数（CF111/301） （SS） （続き）

Cycle	Statistic	Bleeding or Spotting	Spotting	Bleeding
12 Cycle	n	525	525	525
	Mean (SD)	2.0 (3.4)	1.3 (2.4)	0.7 (1.8)
	Median	0.0	0.0	0.0
	Min/ Max	0/21	0/16	0/13
13 Cycle	n	517	517	517
	Mean (SD)	1.9 (3.4)	1.2 (2.2)	0.7 (1.8)
	Median	0.0	0.0	0.0
	Min/ Max	0/21	0/15	0/13
Cycles 2-4	n	696	696	696
	Mean (SD)	9.4 (10.4)	6.1 (7.2)	3.2 (5.8)
	Median	6.0	4.0	0.0
	Min/ Max	0/65	0/45	0/42
Cycles 5-7	n	630	630	630
	Mean (SD)	7.3 (8.6)	4.8 (5.7)	2.5 (4.6)
	Median	5.0	3.0	0.0
	Min/ Max	0/46	0/36	0/38
Cycles 8-10	n	567	567	567
	Mean (SD)	6.7 (8.7)	4.3 (5.9)	2.3 (4.7)
	Median	3.0	2.0	0.0
	Min/ Max	0/48	0/45	0/39
Cycles 11-13	n	533	533	533
	Mean (SD)	6.0 (8.3)	3.8 (5.5)	2.2 (4.5)
	Median	3.0	2.0	0.0
	Min/ Max	0/49	0/38	0/35
Overall	n	713	713	713
	Mean (SD)	30.7 (30.9)	20.0 (20.1)	10.7 (16.6)
	Median	21.0	14.0	4.0
	Min/ Max	0/186	0/142	0/146
Overall*	n	696	696	696
	Mean (SD)	26.0 (28.9)	17.0 (18.8)	9.1 (15.6)
	Median	18.0	12.0	3.0
	Min/ Max	0/179	0/122	0/146

n: Number of subjects with data available

SD: Standard deviation

*Overall Treatment Period excluding first cycle.

Source: CSR CF111/301 [5.3.5.2-2], Section 15.3, Table 57

表 2.7.4.7-47. 予定外の出血の日数（CF111/302）（FAS）

Cycle		Test (N=858)	Reference (N=332)	Total (N=1190)	Wilcoxon-rank-sum-test p value
Cycle 1	n	765	305	1070	
	Mean (SD)	2.9 (4.33)	3.1 (4.05)	2.9 (4.25)	0.0417
	Median	0.0	1.0	1.0	
	Min/ Max	0/19	0/20	0/20	
Cycle 2	n	692	285	977	
	Mean (SD)	3.4 (4.75)	7.2 (7.54)	4.5 (5.96)	<0.0001
	Median	1.0	5.0	2.0	
	Min/ Max	0/27	0/28	0/28	
Cycle 3	n	637	251	888	
	Mean (SD)	3.2 (4.58)	5.0 (6.13)	3.7 (5.13)	<0.0001
	Median	1.0	3.0	1.0	
	Min/ Max	0/28	0/28	0/28	
Cycle 4	n	606	244	850	
	Mean (SD)	2.9 (4.47)	5.3 (6.68)	3.6 (5.31)	<0.0001
	Median	0.0	3.0	1.0	
	Min/ Max	0/28	0/28	0/28	
Cycle 5	n	566	219	785	
	Mean (SD)	2.6 (4.06)	3.6 (5.22)	2.9 (4.43)	0.0194
	Median	0.0	1.0	0.0	
	Min/ Max	0/24	0/28	0/28	
Cycle 6	n	530	199	729	
	Mean (SD)	2.6 (3.98)	4.3 (5.88)	3.0 (4.63)	0.0011
	Median	0.0	1.0	0.0	
	Min/ Max	0/28	0/27	0/28	
Cycle 7	n	503	185	688	
	Mean (SD)	2.5 (3.91)	3.5 (5.21)	2.7 (4.31)	0.0629
	Median	0.0	0.0	0.0	
	Min/ Max	0/28	0/28	0/28	
Cycle 8	n	468	178	646	
	Mean (SD)	2.3 (3.65)	3.5 (5.07)	2.6 (4.12)	0.0350
	Median	0.0	0.0	0.0	
	Min/ Max	0/28	0/27	0/28	
Cycle 9	n	442	161	603	
	Mean (SD)	2.3 (3.62)	3.0 (5.01)	2.5 (4.05)	0.4236
	Median	0.0	0.0	0.0	
	Min/ Max	0/26	0/28	0/28	

N: Number of subjects in specified treatment group
n: Number of subjects in with data available
SD: Standard deviation
Source: CSR CF111/302 [5.3.5.1-1], Tables 97 and 98

表 2.7.4.7-47. 予定外の出血の日数（CF111/302）（FAS）（続き）

Cycle		Test (N=858)	Reference (N=332)	Total (N=1190)	Wilcoxon-rank-sum-test p value
Cycles 2-4	n	527	222	749	
	Mean (SD)	9.6 (11.58)	16.9 (16.93)	11.7 (13.80)	<0.0001
	Median	5.0	12.0	7.0	
	Min/ Max	0/66	0/79	0/79	
Cycles 5-7	n	423	157	580	
	Mean (SD)	7.4 (9.53)	10.6 (12.69)	8.3 (10.56)	0.0232
	Median	4.0	7.0	4.0	
	Min/ Max	0/67	0/61	0/67	
Cycles 7-9	n	374	137	511	
	Mean (SD)	7.2 (8.85)	10.8 (13.34)	8.2 (10.35)	0.0277
	Median	4.0	7.0	4.0	
	Min/ Max	0/51	0/83	0/83	
Cycles 2-6	n	422	172	594	
	Mean (SD)	13.7 (15.98)	23.7 (24.69)	16.6 (19.44)	<0.0001
	Median	7.0	17.0	9.5	
	Min/ Max	0/89	0/134	0/134	
Cycles 2-9	n	305	116	421	
	Mean (SD)	21.5 (22.86)	34.7 (33.73)	25.1 (26.92)	0.0003
	Median	14.0	26.0	16.0	
	Min/ Max	0/95	0/156	0/156	

N: Number of subjects in specified treatment group
n: Number of subjects in with data available
SD: Standard deviation
Source: CSR CF111/302 [5.3.5.1-1], Tables 97 and 98

表 2.7.4.7-48. 予定外の出血の日数（CF111/303）（Full Analysis Set）

			DRSP 4.0 mg (N=1004)	
			Bleeding	Spotting
By cycle	Cycle 1	n	671	671
		Mean (SD)	2.0 (3.33)	1.7 (2.71)
		Median	0.0	0.0
		Min/Max	0/21	0/15
	Cycle 2	n	523	523
		Mean (SD)	2.5 (3.99)	2.0 (3.24)
		Median	0.0	0.0
		Min/Max	0/28	0/19
	Cycle 3	n	450	450
		Mean (SD)	1.9 (3.39)	1.6 (2.51)
		Median	0.0	0.0
		Min/Max	0/27	0/16
	Cycle 4	n	414	414
		Mean (SD)	1.9 (3.44)	1.5 (2.64)
		Median	0.0	0.0
		Min/Max	0/20	0/22
	Cycle 5	n	357	357
		Mean (SD)	1.7 (3.34)	1.1 (2.08)
		Median	0.0	0.0
		Min/Max	0/27	0/16
	Cycle 6	n	326	326
		Mean (SD)	1.8 (3.25)	1.1 (2.13)
		Median	0.0	0.0
		Min/Max	0/22	0/16
	Cycle 7	n	323	323
		Mean (SD)	1.3 (2.45)	1.0 (2.00)
		Median	0.0	0.0
		Min/Max	0/19	0/15
	Cycle 8	n	299	299
		Mean (SD)	1.4 (2.90)	1.1 (2.29)
		Median	0.0	0.0
		Min/Max	0/28	0/20
	Cycle 9	n	300	300
		Mean (SD)	1.4 (2.49)	1.1 (2.23)
		Median	0.0	0.0
		Min/Max	0/12	0/14

N: Number of subjects in full analysis set. Data of centers 104 and 120 are excluded from analysis.
n: Number of subjects with data available.
Source: CSR CF111/303 [5.3.5.2-3], Tables 15.4.1.5.1 and 15.4.2.5.1

表 2.7.4.7-48. 予定外の出血の日数（CF111/303）（Full Analysis Set）（続き）

			DRSP 4.0 mg (N=1004)	
			Bleeding	Spotting
By cycle	Cycle 10	n	289	289
		Mean (SD)	1.4 (3.06)	1.1 (2.28)
		Median	0.0	0.0
		Min/Max	0/19	0/15
	Cycle 11	n	270	270
		Mean (SD)	1.3 (2.65)	0.9 (1.84)
		Median	0.0	0.0
		Min/Max	0/16	0/9
	Cycle 12	n	253	253
		Mean (SD)	1.4 (3.08)	0.9 (1.95)
		Median	0.0	0.0
		Min/Max	0/19	0/14
	Cycle 13	n	239	239
		Mean (SD)	1.2 (2.21)	1.0 (2.25)
		Median	0.0	0.0
		Min/Max	0/14	0/17
By reference period	Cycles 2-4	n	609	609
		Mean (SD)	4.9 (7.75)	3.9 (5.37)
		Median	2.0	2.0
		Min/Max	0/65	0/34
	Cycles 5-7	n	448	448
		Mean (SD)	3.6 (6.14)	2.4 (3.76)
		Median	1.0	1.0
		Min/Max	0/44	0/22
	Cycles 8-10	n	376	376
		Mean (SD)	3.3 (5.78)	2.6 (4.64)
		Median	0.0	0.0
		Min/Max	0/46	0/35
	Cycles 11-13	n	310	310
		Mean (SD)	3.2 (5.95)	2.3 (4.13)
		Median	0.0	0.0
		Min/Max	0/42	0/24
Overall	Cycles 2-13	n	662	662
		Mean (SD)	10.3 (17.34)	7.7 (11.18)
		Median	4.0	3.0
		Min/Max	0/157	0/79

N: Number of subjects in full analysis set. Data of centers 104 and 120 are excluded from analysis.
n: Number of subjects with data available.
Source: CSR CF111/303 [5.3.5.2-3], Tables 15.4.1.5.1 and 15.4.2.5.1

表 2.7.4.7-49. 予定された出血又は／及び予定外の出血の日数（CF111/301）（SS）

Cycle	Statistic	Bleeding or spotting	Spotting	Bleeding
1 Cycle	n	713	713	713
	Mean (SD)	7.4 (5.2)	4.5 (3.9)	2.9 (2.9)
	Median	7.0	4.0	2.0
	Min/ Max	0/27	0/22	0/17
2 Cycle	n	694	694	694
	Mean (SD)	5.0 (5.1)	3.3 (3.7)	1.8 (2.9)
	Median	4.0	2.0	0.0
	Min/ Max	0/25	0/24	0/23
3 Cycle	n	673	673	673
	Mean (SD)	4.5 (4.7)	2.8 (3.2)	1.7 (2.8)
	Median	4.0	2.0	0.0
	Min/ Max	0/25	0/22	0/24
4 Cycle	n	649	649	649
	Mean (SD)	4.2 (4.6)	2.8 (3.4)	1.5 (2.6)
	Median	3.0	2.0	0.0
	Min/ Max	0/26	0/22	0/19
5 Cycle	n	630	630	630
	Mean (SD)	3.6 (4.1)	2.4 (2.8)	1.3 (2.3)
	Median	3.0	2.0	0.0
	Min/ Max	0/24	0/20	0/16
6 Cycle	n	613	613	613
	Mean (SD)	3.6 (4.0)	2.3 (2.8)	1.3 (2.2)
	Median	3.0	2.0	0.0
	Min/ Max	0/24	0/17	0/13
7 Cycle	n	579	579	579
	Mean (SD)	3.6 (4.3)	2.2 (2.9)	1.3 (2.5)
	Median	2.0	1.0	0.0
	Min/ Max	0/25	0/20	0/19
8 Cycle	n	567	567	567
	Mean (SD)	3.4 (4.3)	2.2 (3.0)	1.3 (2.6)
	Median	2.0	1.0	0.0
	Min/ Max	0/26	0/24	0/24
9 Cycle	n	553	553	553
	Mean (SD)	3.3 (4.2)	2.1 (2.9)	1.2 (2.5)
	Median	2.0	1.0	0.0
	Min/ Max	0/23	0/18	0/17
10 Cycle	n	536	536	536
	Mean (SD)	2.8 (3.8)	1.8 (2.7)	1.0 (2.0)
	Median	1.0	1.0	0.0
	Min/ Max	0/23	0/20	0/12
11 Cycle	n	531	531	531
	Mean (SD)	3.0 (3.9)	1.9 (2.7)	1.1 (2.3)
	Median	2.0	1.0	0.0
	Min/ Max	0/20	0/16	0/17

n: Number of subjects with data available

SD: Standard deviation

*Excluding cycle 1.

Source: CSR CF111/301 [5.3.5.2-2], Section 15.3, Table 55

表 2.7.4.7-49. 予定された出血又は／及び予定外の出血の日数（CF111/301）（SS）（続き）

Cycle	Statistic	Bleeding or spotting	Spotting	Bleeding
12 Cycle	n	525	525	525
	Mean (SD)	2.8 (3.8)	1.8 (2.7)	1.0 (2.0)
	Median	1.0	0.0	0.0
	Min/ Max	0/23	0/17	0/15
13 Cycle	n	517	517	517
	Mean (SD)	2.6 (3.7)	1.6 (2.6)	1.0 (2.0)
	Median	1.0	0.0	0.0
	Min/ Max	0/23	0/23	0/13
Cycles 2-4	n	696	696	696
	Mean (SD)	13.4 (11.6)	8.6 (8.1)	4.8 (6.7)
	Median	11.0	7.0	2.0
	Min/ Max	0/69	0/48	0/42
Cycles 5-7	n	630	630	630
	Mean (SD)	10.5 (9.9)	6.7 (6.7)	3.8 (5.7)
	Median	8.0	5.0	1.0
	Min/ Max	0/48	0/43	0/41
Cycles 8-10	n	567	567	567
	Mean (SD)	9.3 (9.9)	5.9 (6.8)	3.4 (5.5)
	Median	6.0	4.0	1.0
	Min/ Max	0/48	0/45	0/39
Cycles 11-13	n	533	533	533
	Mean (SD)	8.2 (9.5)	5.2 (6.4)	3.0 (5.2)
	Median	5.0	3.0	0.0
	Min/ Max	0/53	0/43	0/35
Overall	n	713	713	713
	Mean (SD)	43.2 (36.3)	27.3 (23.9)	15.8 (20.3)
	Median	34.0	21.0	8.0
	Min/ Max	0/205	0/161	0/161
Overall*	n	696	696	696
	Mean (SD)	36.7 (33.9)	23.4 (22.3)	13.3 (19.0)
	Median	28.0	18.0	6.0
	Min/ Max	0/192	0/141	0/154

n: Number of subjects with data available

SD: Standard deviation

*Excluding cycle 1.

Source: CSR CF111/301 [5.3.5.2-2], Table 75 and Section 15.3, Table 55

表 2.7.4.7-50. 予定された出血又は／及び予定外の出血の日数（CF111/302）（Full Analysis Set）

Cycle		Test (N=858)	Reference (N=332)	Total (N=1190)	Wilcoxon-rank-sum-test p value
Cycle 1	n	765	305	1070	
	Mean (SD)	7.6 (5.28)	7.6 (5.03)	7.6 (5.21)	0.7305
	Median	7.0	7.0	7.0	
	Min/ Max	0/27	0/28	0/28	
Cycle 2	n	692	285	977	
	Mean (SD)	4.7 (5.30)	7.2 (7.54)	5.4 (6.14)	<.0001
	Median	3.0	5.0	4.0	
	Min/ Max	0/28	0/28	0/28	
Cycle 3	n	637	251	888	
	Mean (SD)	4.4 (5.04)	5.0 (6.13)	4.6 (5.38)	0.7706
	Median	3.0	3.0	3.0	
	Min/ Max	0/28	0/28	0/28	
Cycle 4	n	606	244	850	
	Mean (SD)	4.0 (4.93)	5.3 (6.68)	4.4 (5.52)	0.0633
	Median	2.0	3.0	2.0	
	Min/ Max	0/28	0/28	0/28	
Cycle 5	n	566	219	785	
	Mean (SD)	3.6 (4.51)	3.6 (5.22)	3.6 (4.72)	0.1709
	Median	2.0	1.0	2.0	
	Min/ Max	0/28	0/28	0/28	
Cycle 6	n	530	199	729	
	Mean (SD)	3.5 (4.59)	4.3 (5.88)	3.7 (4.98)	0.6081
	Median	2.0	1.0	2.0	
	Min/ Max	0/28	0/27	0/28	

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 15.4.1.14

表 2.7.4.7-50. 予定された出血又は／及び予定外の出血の日数（CF111/302）（Full Analysis Set）（続き）

Cycle		Test (N=858)	Reference (N=332)	Total (N=1190)	Wilcoxon-rank-sum-test p value
Cycle 7	n	503	185	688	
	Mean (SD)	3.3 (4.35)	3.5 (5.21)	3.4 (4.59)	0.2853
	Median	1.0	0.0	1.0	
	Min/ Max	0/28	0/28	0/28	
Cycle 8	n	468	178	646	
	Mean (SD)	3.0 (4.19)	3.5 (5.07)	3.1 (4.45)	0.7161
	Median	1.0	0.0	1.0	
	Min/ Max	0/28	0/27	0/28	
Cycle 9	n	442	161	603	
	Mean (SD)	3.0 (4.04)	3.0 (5.01)	3.0 (4.31)	0.1169
	Median	1.0	0.0	1.0	
	Min/ Max	0/26	0/28	0/28	
Cycles 2-4	n	527	222	749	
	Mean (SD)	13.1 (13.05)	16.9 (16.93)	14.2 (14.40)	0.0149
	Median	10.0	12.0	10.0	
	Min/ Max	0/66	0/79	0/79	
Cycles 2-6	n	422	172	594	
	Mean (SD)	19.1 (18.77)	23.7 (24.69)	20.5 (20.74)	0.0894
	Median	14.0	17.0	15.5	
	Min/ Max	0/100	0/134	0/134	
Cycles 2-9	n	305	116	421	
	Mean (SD)	29.4 (27.84)	34.7 (33.73)	30.9 (29.63)	0.2557
	Median	21.0	26.0	22.0	
	Min/ Max	0/109	0/156	0/156	
Cycles 5-7	n	423	157	580	
	Mean (SD)	10.2 (11.13)	10.6 (12.69)	10.3 (11.56)	0.6868
	Median	6.0	7.0	6.0	
	Min/ Max	0/67	0/61	0/67	
Cycles 7-9	n	374	137	511	
	Mean (SD)	9.7 (10.39)	10.8 (13.34)	10.0 (11.26)	0.9659
	Median	6.0	7.0	6.0	
	Min/ Max	0/60	0/83	0/83	

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 15.4.1.14

表 2.7.4.7-51. 予定された出血又は／及び予定外の出血の日数（CF111/303）（Full Analysis Set）

			DRSP 4.0 mg (N=1004)	
			Bleeding	Spotting
By cycle	Cycle 1	n	671	671
		Mean (SD)	5.0 (4.11)	2.7 (3.06)
		Median	4.0	2.0
		Min/Max	0/26	0/18
	Cycle 2	n	523	523
		Mean (SD)	3.4 (4.35)	2.6 (3.58)
		Median	2.0	1.0
		Min/Max	0/28	0/22
	Cycle 3	n	450	450
		Mean (SD)	2.7 (3.74)	2.0 (2.74)
		Median	2.0	1.0
		Min/Max	0/27	0/19
	Cycle 4	n	414	414
		Mean (SD)	2.5 (3.75)	1.9 (2.85)
		Median	1.0	1.0
		Min/Max	0/24	0/22
	Cycle 5	n	357	357
		Mean (SD)	2.3 (3.45)	1.5 (2.34)
		Median	1.0	0.0
		Min/Max	0/27	0/16
	Cycle 6	n	326	326
		Mean (SD)	2.3 (3.49)	1.4 (2.41)
		Median	1.0	0.0
		Min/Max	0/22	0/18
	Cycle 7	n	323	323
		Mean (SD)	1.8 (2.73)	1.4 (2.22)
		Median	0.0	0.0
		Min/Max	0/19	0/15
	Cycle 8	n	299	299
		Mean (SD)	1.9 (3.13)	1.4 (2.49)
		Median	0.0	0.0
		Min/Max	0/28	0/20
	Cycle 9	n	300	300
		Mean (SD)	2.0 (2.82)	1.5 (2.56)
		Median	0.0	0.0
		Min/Max	0/14	0/17

N: Number of subjects in full analysis set. Data of centers 104 and 120 are excluded from analysis.
n: Number of subjects with data available.
Source: CSR CF111/303 [5.3.5.2-3], Tables 15.4.1.4.1 and 15.4.2.4.1

表 2.7.4.7-51. 予定された出血又は／及び予定外の出血の日数（CF111/303）（Full Analysis Set）（続き）

			DRSP 4.0 mg (N=1004)	
			Bleeding	Spotting
By cycle	Cycle 10	n	289	289
		Mean (SD)	1.9 (3.43)	1.4 (2.64)
		Median	0.0	0.0
		Min/Max	0/19	0/17
	Cycle 11	n	270	270
		Mean (SD)	1.8 (2.95)	1.2 (2.13)
		Median	0.0	0.0
		Min/Max	0/17	0/11
	Cycle 12	n	253	253
		Mean (SD)	1.9 (3.54)	1.2 (2.28)
		Median	0.0	0.0
		Min/Max	0/27	0/18
	Cycle 13	n	239	239
		Mean (SD)	1.6 (2.62)	1.3 (2.53)
		Median	0.0	0.0
		Min/Max	0/15	0/18
By reference period	Cycles 2-4	n	609	609
		Mean (SD)	6.6 (8.69)	5.0 (6.00)
		Median	4.0	3.0
		Min/Max	0/65	0/34
	Cycles 5-7	n	448	448
		Mean (SD)	4.8 (6.62)	3.2 (4.40)
		Median	3.0	2.0
		Min/Max	0/44	0/24
	Cycles 8-10	n	376	376
		Mean (SD)	4.5 (6.53)	3.4 (5.38)
		Median	2.0	1.0
		Min/Max	0/48	0/37
	Cycles 11-13	n	310	310
		Mean (SD)	4.4 (7.02)	3.0 (5.01)
		Median	1.0	1.0
		Min/Max	0/42	0/31
Overall	Cycles 2-13	n	662	662
		Mean (SD)	13.9 (20.15)	10.1 (13.32)
		Median	6.0	5.0
		Min/Max	0/171	0/82

N: Number of subjects in full analysis set. Data of centers 104 and 120 are excluded from analysis.
n: Number of subjects with data available.
Source: CSR CF111/303 [5.3.5.2-3], Tables 15.4.1.4.1 and 15.4.2.4.1

表 2.7.4.7-52. 14 日超の継続した出血の発現率［CF111/301（SS）、CF111/302（FAS）、CF111/303（FAS）］

		CF111/301	CF111/302		CF111/303
	Statistic	LF111 (N = 713)	LF111 (N = 858)	Desogestrel 0.075 mg (N = 332)	LF111 (N = 1,004)
Cycles 2-4	n/N (%)	41/634 (6.5)	64/527 (12.1)	37/222 (16.7)	55/467 (11.8)
Cycles 5-7	n/N (%)	30/569 (5.3)	26/423 (6.1)*	19/157 (12.1)	20/317 (6.3)
Cycles 8-10/7-9[a]	n/N (%)	19/536 (3.5)	11/374 (2.9)**	15/137 (10.9)	18/252 (7.1)
Cycles 11-13	n/N (%)	21/499 (4.2)	-	-	14/199 (7.0)

[a] 8-10 for 301 and 303 studies, 7-9 for 302 study; *: $p<0.05$ for LF111 vs desogestrel; ** $p<0.001$ for LF111 vs desogestrel

Prolonged bleeding was defined as a bleeding/spotting episode with a length of more than 14 days

Source: 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

表 2.7.4.7-53. 臨床検査値の要約統計量（血清カリウム値）（CF111/301）（SS）

Biochemistry : Potassium (mmol/L) Reference Range: [3.5 - 5.3 mmol/L]

	Statistic	DRSP 4.0 mg (N=713)
Baseline	n	713
	Mean (SD)	4.29 (0.31)
	Median	4.30
	Min/ Max	3.5/5.4
Visit 3	n	647
	Mean (SD)	4.23 (0.34)
	Median	4.20
	Min/ Max	3.2/5.5
Visit 4	n	577
	Mean (SD)	4.24 (0.36)
	Median	4.20
	Min/ Max	3.3/6.0
Visit 5	n	533
	Mean (SD)	4.29 (0.33)
	Median	4.30
	Min/ Max	3.3/5.6
Visit 6	n	646
	Mean (SD)	4.18 (0.34)
	Median	4.10
	Min/ Max	3.4/5.5
Endpoint	n	687
	Mean (SD)	4.19 (0.34)
	Median	4.10
	Min/ Max	3.4/5.5
Absolute change from baseline at endpoint	n	687
	Mean (SD)	-0.10 (0.36)
	Median	-0.10
	Min/ Max	-1.3/1.1
Relative change (%) from baseline at endpoint	n	687
	Mean (SD)	-2.14 (8.34)
	Median	-2.38
	Min/ Max	-25.5/27.5

N: Number of subjects in specified treatment group
n: Number of subjects with data available
SD: Standard deviation
Notes: a) Baseline value is defined as the last non-missing value collected before first IMP administration.
b) Endpoint value is defined as the last non-missing value assigned to the Treatment Period for the subject and is derived using the last observation carried forward (LOCF) post-baseline method.
Source: CSR CF111/301 [5.3.5.2-2], Section 15.3, Table 36

表 2.7.4.7-54. 臨床検査値の要約統計量（血清カリウム値）（CF111/302）（Safety Set）

Potassium (mmol/L) Reference range: [3.5 - 5.3]

		Test (N=858)		Reference (N=332)		2-sample t test P value	
		Observed Value	Change from Baseline	Observed Value	Change from Baseline	Observed Value	Change from Baseline
Baseline [a]	n	858		331			
	Mean (SD)	4.27 (0.335)		4.28 (0.340)		0.4072	
	Median	4.30		4.30			
	Min/ Max	3.3/5.6		3.4/5.9			
Visit 3	n	773	773	286	285		
	Mean (SD)	4.26 (0.371)	-0.01 (0.433)	4.23 (0.329)	-0.04 (0.395)	0.1543	0.1819
	Median	4.20	0.00	4.20	0.00		
	Min/ Max	3.2/8.6	-1.6/4.8	3.4/5.5	-1.8/1.3		
Visit 5/EDV	n	817	817	313	312		
	Mean (SD)	4.18 (0.342)	-0.08 (0.401)	4.21 (0.318)	-0.07 (0.412)	0.1873	0.5009
	Median	4.10	-0.10	4.20	-0.10		
	Min/ Max	3.2/5.5	-1.9/1.5	3.3/5.4	-1.5/0.9		
Endpoint [b]	n	838	838	321	320		
	Mean (SD)	4.18 (0.348)	-0.08 (0.404)	4.21 (0.319)	-0.07 (0.410)	0.1976	0.6331
	Median	4.10	-0.10	4.20	-0.10		
	Min/ Max	3.2/6.4	-1.9/1.5	3.3/5.4	-1.5/0.9		

N: Number of subjects in specified treatment group
n: Number of subjects with data available
SD: standard deviation
Notes:
[a] Baseline is defined as the last non-missing value collected before the first IMP intake.
[b] Endpoint is defined as the last non-missing value.
Source: CSR CF111/302 [5.3.5.1-1], Table 15.3.2.2

表 2.7.4.7-55. 臨床検査値の要約統計量（血清カリウム値） （CF111/303） （Safety Set）

Characteristics	Visit		DRSP 4.0 mg (N=1006)	
			Absolute Value	Absolute Change
Potassium (mmol/L)	Baseline[a]	n	1005	
		Mean (SD)	4.32 (0.402)	
		Median	4.30	
		Min/Max	2.7/5.8	
		Q1/Q3	4.0/4.6	
	Visit 2	n	98	98
		Mean (SD)	4.32 (0.419)	-0.05 (0.411)
		Median	4.25	-0.10
		Min/Max	3.4/5.5	-1.5/1.6
		Q1/Q3	4.0/4.6	-0.3/0.2
	Visit 3	n	652	651
		Mean (SD)	4.32 (0.399)	-0.02 (0.425)
		Median	4.20	0.00
		Min/Max	3.2/5.6	-1.4/1.4
		Q1/Q3	4.0/4.6	-0.3/0.3
	Visit 4	n	483	483
		Mean (SD)	4.29 (0.365)	-0.05 (0.444)
		Median	4.20	-0.10
		Min/Max	3.4/5.3	-1.7/2.2
		Q1/Q3	4.0/4.5	-0.3/0.2
	Visit 5	n	406	406
		Mean (SD)	4.29 (0.371)	-0.04 (0.457)
		Median	4.30	-0.10
		Min/Max	3.2/5.5	-1.6/1.5
		Q1/Q3	4.1/4.5	-0.3/0.3
	EDV	n	290	289
		Mean (SD)	4.31 (0.392)	-0.01 (0.458)
		Median	4.30	0.00
		Min/Max	3.5/5.7	-1.3/1.7
		Q1/Q3	4.0/4.5	-0.3/0.3
	Visit 6	n	347	347
		Mean (SD)	4.24 (0.390)	-0.09 (0.463)
		Median	4.20	-0.10
		Min/Max	3.4/5.7	-1.8/1.5
		Q1/Q3	4.0/4.5	-0.4/0.2
	Visit 6/EDV	n	637	636
		Mean (SD)	4.27 (0.392)	-0.05 (0.462)
		Median	4.20	-0.10
		Min/Max	3.4/5.7	-1.8/1.7
		Q1/Q3	4.0/4.5	-0.4/0.2

n: Number of subjects with data available. Data of centers 104 and 120 are excluded from analysis.
SD: standard deviation.
Q1/Q3: 1st and 3rd quartile.
a: Baseline value is defined as last Visit 1a value.
Only electrolytes were evaluated at V3 and V5.
Only potassium was evaluated at V2 for subjects that take medications that may increase serum potassium.
Source: CSR CF111/303 [5.3.5.2-3], Table 15.3.3.1.2

表 2.7.4.7-56. 臨床検査値の要約統計量（血液凝固系検査値）（CF111/302）（Safety Set）

APC resistance (Ratio) Reference range: [2 - 5]

		Test (N=858)		Reference (N=332)		2-sample t test P value	
		Observed Value	Change from Baseline	Observed Value	Change from Baseline	Observed Value	Change from Baseline
Baseline [a]	n	39		29			
	Mean (SD)	2.711 (0.5196)		2.640 (0.4660)		0.5638	
	Median	2.770		2.700			
	Min/ Max	1.41/3.62		1.76/3.39			
Visit 5/EDV	n	36	33	28	28		
	Mean (SD)	2.998 (0.4707)	0.290 (0.5712)	2.989 (0.5312)	0.355 (0.6461)	0.9458	0.6751
	Median	3.090	0.250	2.930	0.410		
	Min/ Max	1.99/3.98	-1.07/1.17	2.19/4.23	-0.92/2.30		
Endpoint [b]	n	36	33	28	28		
	Mean (SD)	2.998 (0.4707)	0.290 (0.5712)	2.989 (0.5312)	0.355 (0.6461)	0.9458	0.6751
	Median	3.090	0.250	2.930	0.410		
	Min/ Max	1.99/3.98	-1.07/1.17	2.19/4.23	-0.92/2.30		

N: Number of subjects in specified treatment group
n: Number of subjects with data available
SD: standard deviation
Notes:
[a] Baseline is defined as the last non-missing value collected before the first IMP intake.
[b] Endpoint is defined as the last non-missing value.
Source: CSR CF111/302 [5.3.5.1-1], Table 15.3.2.3

表 2.7.4.7-56. 臨床検査値の要約統計量（血液凝固系検査値）（CF111/302）（Safety Set）（続き 1）

ATIII Activity (1) Reference range: [0.75 - 1.25]

		Test (N=858)		Reference (N=332)		2-sample t test P value	
		Observed Value	Change from Baseline	Observed Value	Change from Baseline	Observed Value	Change from Baseline
Baseline [a]	n	39		29			
	Mean (SD)	0.946 (0.1204)		0.986 (0.1259)		0.1861	
	Median	0.930		1.000			
	Min/ Max	0.72/1.15		0.69/1.19			
Visit 5/EDV	n	36	33	28	28		
	Mean (SD)	0.990 (0.0918)	0.058 (0.1291)	1.033 (0.1120)	0.046 (0.1034)	0.0948	0.7071
	Median	1.000	0.040	1.045	0.025		
	Min/ Max	0.76/1.14	-0.22/0.34	0.71/1.26	-0.15/0.24		
Endpoint [b]	n	36	33	28	28		
	Mean (SD)	0.990 (0.0918)	0.058 (0.1291)	1.033 (0.1120)	0.046 (0.1034)	0.0948	0.7071
	Median	1.000	0.040	1.045	0.025		
	Min/ Max	0.76/1.14	-0.22/0.34	0.71/1.26	-0.15/0.24		

N: Number of subjects in specified treatment group
n: Number of subjects with data available
SD: standard deviation
Notes:
[a] Baseline is defined as the last non-missing value collected before the first IMP intake.
[b] Endpoint is defined as the last non-missing value.
Source: CSR CF111/302 [5.3.5.1-1], Table 15.3.2.3

表 2.7.4.7-56. 臨床検査値の要約統計量（血液凝固系検査値）（CF111/302）（Safety Set）（続き 2）

D-Dimer (ng/mL) Reference range: [0 - 500]

		Test (N=858)		Reference (N=332)		2-sample t test P value	
		Observed Value	Change from Baseline	Observed Value	Change from Baseline	Observed Value	Change from Baseline
Baseline [a]	n	39		29			
	Mean (SD)	264.9 (262.36)		201.4 (82.04)		0.2133	
	Median	217.0		196.0			
	Min/ Max	106/1767		109/415			
Visit 5/EDV	n	36	33	28	28		
	Mean (SD)	215.0 (110.03)	-57.8 (306.49)	281.5 (350.04)	78.8 (307.99)	0.2863	0.0888
	Median	178.5	-25.0	225.0	18.5		
	Min/ Max	74/607	-1614/423	68/2014	-104/1599		
Endpoint [b]	n	36	33	28	28		
	Mean (SD)	215.0 (110.03)	-57.8 (306.49)	281.5 (350.04)	78.8 (307.99)	0.2863	0.0888
	Median	178.5	-25.0	225.0	18.5		
	Min/ Max	74/607	-1614/423	68/2014	-104/1599		

N: Number of subjects in specified treatment group
n: Number of subjects with data available
SD: standard deviation
Notes:
[a] Baseline is defined as the last non-missing value collected before the first IMP intake.
[b] Endpoint is defined as the last non-missing value.
Source: CSR CF111/302 [5.3.5.1-1], Table 15.3.2.3

表 2.7.4.7-56. 臨床検査値の要約統計量（血液凝固系検査値）（CF111/302）（Safety Set）（続き 3）

FVII (1) Reference range: [0.57 - 1.47]

		Test (N=858)		Reference (N=332)		2-sample t test P value	
		Observed Value	Change from Baseline	Observed Value	Change from Baseline	Observed Value	Change from Baseline
Baseline [a]	n	39		29			
	Mean (SD)	1.123 (0.2486)		1.241 (0.2607)		0.0613	
	Median	1.120		1.330			
	Min/ Max	0.67/1.50		0.79/1.50			
Visit 5/EDV	n	36	33	28	28		
	Mean (SD)	1.066 (0.2351)	-0.033 (0.2713)	1.034 (0.1964)	-0.218 (0.2594)	0.5611	0.0088
	Median	0.985	-0.040	0.980	-0.255		
	Min/ Max	0.67/1.50	-0.52/0.50	0.53/1.50	-0.61/0.21		
Endpoint [b]	n	36	33	28	28		
	Mean (SD)	1.066 (0.2351)	-0.033 (0.2713)	1.034 (0.1964)	-0.218 (0.2594)	0.5611	0.0088
	Median	0.985	-0.040	0.980	-0.255		
	Min/ Max	0.67/1.50	-0.52/0.50	0.53/1.50	-0.61/0.21		

N: Number of subjects in specified treatment group
n: Number of subjects with data available
SD: standard deviation
Notes:
[a] Baseline is defined as the last non-missing value collected before the first IMP intake.
[b] Endpoint is defined as the last non-missing value.
Source: CSR CF111/302 [5.3.5.1-1], Table 15.3.2.3

表 2.7.4.7-56. 臨床検査値の要約統計量（血液凝固系検査値）（CF111/302）（Safety Set）（続き 4）

FVIII (1) Reference range: [0.64 - 2.1]

		Test (N=858)		Reference (N=332)		2-sample t test P value	
		Observed Value	Change from Baseline	Observed Value	Change from Baseline	Observed Value	Change from Baseline
Baseline [a]	n	39		29			
	Mean (SD)	0.939 (0.2071)		1.001 (0.2075)		0.2220	
	Median	1.000		1.010			
	Min/ Max	0.43/1.40		0.63/1.50			
Visit 5/EDV	n	36	33	28	28		
	Mean (SD)	1.012 (0.2275)	0.052 (0.1742)	1.013 (0.2035)	-0.002 (0.1674)	0.9868	0.2250
	Median	1.035	0.030	0.995	-0.015		
	Min/ Max	0.39/1.44	-0.27/0.52	0.66/1.50	-0.32/0.34		
Endpoint [b]	n	36	33	28	28		
	Mean (SD)	1.012 (0.2275)	0.052 (0.1742)	1.013 (0.2035)	-0.002 (0.1674)	0.9868	0.2250
	Median	1.035	0.030	0.995	-0.015		
	Min/ Max	0.39/1.44	-0.27/0.52	0.66/1.50	-0.32/0.34		

N: Number of subjects in specified treatment group
n: Number of subjects with data available
SD: standard deviation
Notes:
[a] Baseline is defined as the last non-missing value collected before the first IMP intake.
[b] Endpoint is defined as the last non-missing value.
Source: CSR CF111/302 [5.3.5.1-1], Table 15.3.2.3

表 2.7.4.7-56. 臨床検査値の要約統計量（血液凝固系検査値）（CF111/302）（Safety Set）（続き 5）

Protein C Activity (1) Reference range: [0.7 - 1.5]

		Test (N=858)		Reference (N=332)		2-sample t test P value	
		Observed Value	Change from Baseline	Observed Value	Change from Baseline	Observed Value	Change from Baseline
Baseline [a]	n	39		29			
	Mean (SD)	1.140 (0.2052)		1.293 (0.2447)		0.0069	
	Median	1.150		1.210			
	Min/ Max	0.73/1.59		0.91/1.78			
Visit 5/EDV	n	36	33	28	28		
	Mean (SD)	1.108 (0.1688)	-0.033 (0.2302)	1.136 (0.2230)	-0.161 (0.1989)	0.5779	0.0249
	Median	1.120	-0.070	1.135	-0.165		
	Min/ Max	0.76/1.45	-0.43/0.56	0.81/1.53	-0.71/0.25		
Endpoint [b]	n	36	33	28	28		
	Mean (SD)	1.108 (0.1688)	-0.033 (0.2302)	1.136 (0.2230)	-0.161 (0.1989)	0.5779	0.0249
	Median	1.120	-0.070	1.135	-0.165		
	Min/ Max	0.76/1.45	-0.43/0.56	0.81/1.53	-0.71/0.25		

N: Number of subjects in specified treatment group
n: Number of subjects with data available
SD: standard deviation
Notes:
[a] Baseline is defined as the last non-missing value collected before the first IMP intake.
[b] Endpoint is defined as the last non-missing value.
Source: CSR CF111/302 [5.3.5.1-1], Table 15.3.2.3

表 2.7.4.7-57. 臨床検査値の要約統計量（肝機能系検査値）（CF111/301）（SS）

Biochemistry : GOT (ASAT) (PyP) (nkat/L) Reference Range: [200 - 550 nkat/L]

	Statistic	DRSP 4.0 mg (N=713)
Baseline	n	713
	Mean (SD)	356.9 (102.0)
	Median	333.0
	Min/ Max	133/1050
Visit 3	n	2
	Mean (SD)	375.0 (11.3)
	Median	375.0
	Min/ Max	367/383
Visit 4	n	579
	Mean (SD)	355.0 (109.8)
	Median	333.0
	Min/ Max	117/1117
Visit 5	n	0
	Mean (SD)	
	Median	
	Min/ Max	
Visit 6	n	648
	Mean (SD)	349.1 (107.2)
	Median	333.0
	Min/ Max	150/1150
Endpoint	n	669
	Mean (SD)	348.5 (106.4)
	Median	333.0
	Min/ Max	150/1150
Absolute change from baseline at endpoint	n	669
	Mean (SD)	-9.1 (107.5)
	Median	-16.0
	Min/ Max	-567/650
Relative change (%) from baseline at endpoint	n	669
	Mean (SD)	0.9 (29.6)
	Median	-3.7
	Min/ Max	-68/260

N: Number of subjects in specified treatment group
n: Number of subjects with data available
SD: Standard deviation
Notes: a) Baseline value is defined as the last non-missing value collected before first IMP administration.
b) Endpoint value is defined as the last non-missing value assigned to the Treatment Period for the subject and is derived using the last observation carried forward (LOCF) post-baseline method.
Source: CSR CF111/301 [5.3.5.2-2], Section 15.3, Table 36

表 2.7.4.7-57. 臨床検査値の要約統計量（肝機能系検査値）（CF111/301）（SS）（続き 1）

Biochemistry : GPT (ALAT) (PyP) (nkat/L) Reference Range: [150 - 633 nkat/L]

	Statistic	DRSP 4.0 mg (N=713)
Baseline	n	713
	Mean (SD)	302.5 (142.0)
	Median	267.0
	Min/ Max	50/1517
Visit 3	n	2
	Mean (SD)	266.5 (23.3)
	Median	266.5
	Min/ Max	250/283
Visit 4	n	579
	Mean (SD)	329.1 (163.6)
	Median	300.0
	Min/ Max	83/1517
Visit 5	n	0
	Mean (SD)	
	Median	
	Min/ Max	
Visit 6	n	648
	Mean (SD)	321.4 (159.0)
	Median	283.0
	Min/ Max	83/1617
Endpoint	n	669
	Mean (SD)	319.8 (158.4)
	Median	283.0
	Min/ Max	83/1617
Absolute change from baseline at endpoint	n	669
	Mean (SD)	17.4 (178.1)
	Median	17.0
	Min/ Max	-1217/1017
Relative change (%) from baseline at endpoint	n	669
	Mean (SD)	16.9 (62.3)
	Median	6.8
	Min/ Max	-83/472

N: Number of subjects in specified treatment group
n: Number of subjects with data available
SD: Standard deviation
Notes: a) Baseline value is defined as the last non-missing value collected before first IMP administration.
b) Endpoint value is defined as the last non-missing value assigned to the Treatment Period for the subject and is derived using the last observation carried forward (LOCF) post-baseline method.
Source: CSR CF111/301 [5.3.5.2-2], Section 15.3, Table 36

表 2.7.4.7-57. 臨床検査値の要約統計量（肝機能系検査値）（CF111/301）（SS）（続き 2）

Biochemistry : Alk. Phosphatase (nkat/L) Reference Range: [583 - 1734 nkat/L]

	Statistic	DRSP 4.0 mg (N=713)
Baseline	n	713
	Mean (SD)	935.1 (256.9)
	Median	900.0
	Min/ Max	417/2434
Visit 3	n	2
	Mean (SD)	691.5 (82.7)
	Median	691.5
	Min/ Max	633/750
Visit 4	n	579
	Mean (SD)	985.0 (243.1)
	Median	967.0
	Min/ Max	450/2234
Visit 5	n	0
	Mean (SD)	
	Median	
	Min/ Max	
Visit 6	n	648
	Mean (SD)	980.0 (249.3)
	Median	950.0
	Min/ Max	417/1967
Endpoint	n	669
	Mean (SD)	979.8 (249.5)
	Median	950.0
	Min/ Max	417/1967
Absolute change from baseline at endpoint	n	669
	Mean (SD)	49.2 (202.1)
	Median	34.0
	Min/ Max	-917/1150
Relative change (%) from baseline at endpoint	n	669
	Mean (SD)	7.8 (23.1)
	Median	4.6
	Min/ Max	-56/144

N: Number of subjects in specified treatment group
n: Number of subjects with data available
SD: Standard deviation
Notes: a) Baseline value is defined as the last non-missing value collected before first IMP administration.
b) Endpoint value is defined as the last non-missing value assigned to the Treatment Period for the subject and is derived using the last observation carried forward (LOCF) post-baseline method.
Source: CSR CF111/301 [5.3.5.2-2], Section 15.3, Table 36

表 2.7.4.7-58. 臨床検査値の要約統計量（肝機能系検査値）（CF111/302）（Safety Set）

GOT (ASAT) (PyP) (nkat/L) Reference range: [200 - 550]

		Test (N=858)		Reference (N=332)		2-sample t test P value	
		Observed Value	Change from Baseline	Observed Value	Change from Baseline	Observed Value	Change from Baseline
Baseline [a]	n	858		332			
	Mean (SD)	354.9 (297.22)		345.4 (94.92)		0.5690	
	Median	333.0		333.0			
	Min/ Max	67/8535		133/1000			
Visit 3	n	774	774	286	286		
	Mean (SD)	358.5 (109.26)	3.3 (323.58)	358.1 (114.41)	7.5 (131.52)	0.9605	0.8311
	Median	333.0	17.0	333.0	0.0		
	Min/ Max	117/1234	-8235/951	183/1284	-467/884		
Visit 5/EDV	n	817	817	313	313		
	Mean (SD)	352.9 (138.79)	-2.6 (325.15)	340.7 (109.85)	-6.1 (120.91)	0.1640	0.8499
	Median	333.0	0.0	317.0	-16.0		
	Min/ Max	117/2651	-8168/2284	133/1617	-434/1200		
Endpoint [b]	n	838	838	321	321		
	Mean (SD)	352.8 (137.62)	-2.4 (321.49)	339.4 (109.07)	-6.9 (119.99)	0.1173	0.8103
	Median	333.0	0.0	317.0	-16.0		
	Min/ Max	117/2651	-8168/2284	133/1617	-434/1200		

N: Number of subjects in specified treatment group
n: Number of subjects with data available
SD: standard deviation
Notes:
[a] Baseline is defined as the last non-missing value collected before the first IMP intake.
[b] Endpoint is defined as the last non-missing value.
Source: CSR CF111/302 [5.3.5.1-1], Table 15.3.2.2

表 2.7.4.7-58. 臨床検査値の要約統計量（肝機能系検査値）（CF111/302）（Safety Set）（続き 1）

GPT (ALAT) (PyP) (nkat/L) Reference range: [150 - 633]

		Test (N=858)		Reference (N=332)		2-sample t test P value	
		Observed Value	Change from Baseline	Observed Value	Change from Baseline	Observed Value	Change from Baseline
Baseline [a]	n	858		332			
	Mean (SD)	307.9 (224.61)		296.0 (138.86)		0.3691	
	Median	267.0		267.0			
	Min/ Max	67/3934		100/1184			
Visit 3	n	774	774	286	286		
	Mean (SD)	347.9 (232.77)	40.1 (302.23)	349.5 (215.21)	47.8 (224.97)	0.9177	0.6945
	Median	283.0	17.0	300.0	17.0		
	Min/ Max	50/2901	-3667/2551	100/1684	-751/1284		
Visit 5/EDV	n	817	817	313	313		
	Mean (SD)	317.8 (239.53)	10.1 (310.16)	305.4 (164.62)	8.0 (177.78)	0.3992	0.9105
	Median	267.0	0.0	267.0	0.0		
	Min/ Max	50/3967	-3651/3600	67/1700	-884/1367		
Endpoint [b]	n	838	838	321	321		
	Mean (SD)	317.9 (239.72)	10.2 (309.27)	303.6 (163.33)	6.4 (176.58)	0.3257	0.8352
	Median	267.0	0.0	267.0	0.0		
	Min/ Max	50/3967	-3651/3600	67/1700	-884/1367		

N: Number of subjects in specified treatment group
n: Number of subjects with data available
SD: standard deviation
Notes:
[a] Baseline is defined as the last non-missing value collected before the first IMP intake.
[b] Endpoint is defined as the last non-missing value.
Source: CSR CF111/302 [5.3.5.1-1], Table 15.3.2.2

表 2.7.4.7-58. 臨床検査値の要約統計量（肝機能系検査値）（CF111/302）（Safety Set）（続き 2）

Alk. Phosphatase (nkat/L) Reference range: [583 - 1734]

		Test (N=858)		Reference (N=332)		2-sample t test P value	
		Observed Value	Change from Baseline	Observed Value	Change from Baseline	Observed Value	Change from Baseline
Baseline [a]	n	858		332			
	Mean (SD)	933.5 (242.97)		922.7 (280.24)		0.5114	
	Median	900.0		867.0			
	Min/ Max	300/2017		300/1967			
Visit 3	n	774	774	286	286		
	Mean (SD)	972.6 (316.05)	45.8 (283.24)	995.7 (315.71)	72.1 (266.97)	0.2896	0.1730
	Median	934.0	17.0	950.0	67.0		
	Min/ Max	433/4151	-784/3034	267/3501	-834/2634		
Visit 5/EDV	n	817	817	313	313		
	Mean (SD)	964.3 (273.52)	35.6 (232.95)	977.0 (271.51)	63.3 (223.38)	0.4854	0.0707
	Median	917.0	17.0	934.0	67.0		
	Min/ Max	383/3151	-867/1851	267/2050	-1017/783		
Endpoint [b]	n	838	838	321	321		
	Mean (SD)	967.6 (275.77)	35.3 (234.22)	979.5 (270.54)	57.6 (224.37)	0.5069	0.1435
	Median	934.0	17.0	934.0	67.0		
	Min/ Max	383/3151	-867/1851	267/2050	-1017/783		

N: Number of subjects in specified treatment group
n: Number of subjects with data available
SD: standard deviation
Notes:
[a] Baseline is defined as the last non-missing value collected before the first IMP intake.
[b] Endpoint is defined as the last non-missing value.
Source: CSR CF111/302 [5.3.5.1-1], Table 15.3.2.2

表 2.7.4.7-59. 臨床検査値の要約統計量（肝機能系検査値）（CF111/303）（Safety Set）

Characteristics	Visit		DRSP 4.0 mg (N=1006)	
			Absolute Value	Absolute Change
Aspartate Aminotransferase (U/L)	Baseline[a]	n	1005	
		Mean (SD)	18.0 (5.69)	
		Median	17.0	
		Min/Max	6/73	
		Q1/Q3	15/20	
	Visit 4	n	483	483
		Mean (SD)	18.4 (5.81)	0.3 (5.92)
		Median	17.0	0.0
		Min/Max	8/77	-30/48
		Q1/Q3	15/21	-2/3
	EDV	n	289	288
		Mean (SD)	18.0 (6.36)	0.6 (6.34)
		Median	17.0	0.0
		Min/Max	9/69	-25/55
		Q1/Q3	14/20	-2/3
	Visit 6	n	347	347
		Mean (SD)	18.6 (5.76)	0.1 (7.11)
		Median	18.0	0.0
		Min/Max	9/62	-53/48
		Q1/Q3	15/21	-2/3
	Visit 6/EDV	n	636	635
		Mean (SD)	18.3 (6.04)	0.3 (6.77)
		Median	17.0	0.0
		Min/Max	9/69	-53/55
		Q1/Q3	15/20	-2/3

n: Number of subjects with data available. Data of centers 104 and 120 are excluded from analysis.

SD: standard deviation.

Q1/Q3: 1st and 3rd quartile.

a: Baseline value is defined as last Visit 1a value.

Source: CSR CF111/303 [5.3.5.2-3], Table 15.3.3.1.2

表 2.7.4.7-59. 臨床検査値の要約統計量（肝機能系検査値）（CF111/303）（Safety Set）
（続き 1）

Characteristics	Visit		DRSP 4.0 mg (N=1006)	
			Absolute Value	Absolute Change
Alanine Aminotransferase (U/L)	Baseline[a]	n	1005	
		Mean (SD)	17.9 (9.51)	
		Median	16.0	
		Min/Max	6/107	
		Q1/Q3	13/20	
	Visit 4	n	483	483
		Mean (SD)	18.3 (8.52)	0.1 (8.82)
		Median	16.0	0.0
		Min/Max	7/77	-70/62
		Q1/Q3	13/21	-3/3
	EDV	n	289	288
		Mean (SD)	18.2 (9.24)	0.9 (9.31)
		Median	15.0	0.0
		Min/Max	7/74	-38/58
		Q1/Q3	13/21	-3/3
	Visit 6	n	347	347
		Mean (SD)	18.8 (10.12)	0.4 (11.02)
		Median	16.0	0.0
		Min/Max	7/95	-73/78
		Q1/Q3	13/22	-3/4
	Visit 6/EDV	n	636	635
		Mean (SD)	18.6 (9.73)	0.7 (10.27)
		Median	16.0	0.0
		Min/Max	7/95	-73/78
		Q1/Q3	13/22	-3/3

n: Number of subjects with data available. Data of centers 104 and 120 are excluded from analysis.

SD: standard deviation.

Q1/Q3: 1st and 3rd quartile.

a: Baseline value is defined as last Visit 1a value.

Source: CSR CF111/303 [5.3.5.2-3], Table 15.3.3.1.2

表 2.7.4.7-59. 臨床検査値の要約統計量（肝機能系検査値）（CF111/303）（Safety Set）
（続き 2）

Characteristics	Visit		DRSP 4.0 mg (N=1006)	
			Absolute Value	Absolute Change
Alkaline Phosphatase (U/L)	Baseline[a]	n	1005	
		Mean (SD)	63.6 (20.99)	
		Median	61.0	
		Min/Max	15/353	
		Q1/Q3	50/74	
	Visit 4	n	482	482
		Mean (SD)	64.8 (22.81)	2.2 (11.45)
		Median	63.0	1.0
		Min/Max	23/340	-63/76
		Q1/Q3	50/76	-4/8
	EDV	n	289	288
		Mean (SD)	63.2 (16.89)	-0.1 (9.98)
		Median	60.0	0.0
		Min/Max	25/125	-61/42
		Q1/Q3	51/73	-6/6
	Visit 6	n	346	346
		Mean (SD)	66.5 (27.22)	4.1 (14.78)
		Median	64.0	3.0
		Min/Max	25/371	-53/158
		Q1/Q3	51/76	-4/11
	Visit 6/EDV	n	635	634
		Mean (SD)	65.0 (23.14)	2.2 (12.99)
		Median	62.0	1.0
		Min/Max	25/371	-61/158
		Q1/Q3	51/76	-5/9

n: Number of subjects with data available. Data of centers 104 and 120 are excluded from analysis.

SD: standard deviation.

Q1/Q3: 1st and 3rd quartile.

a: Baseline value is defined as last Visit 1a value.

Source: CSR CF111/303 [5.3.5.2-3], Table 15.3.3.1.2

表 2.7.4.7-60. 血圧及び脈拍数の要約統計量（CF111/301）（SS）

	Statistic	Systolic blood pressure (mmHg)	Diastolic blood pressure (mmHg) (N = 713)	Heart rate (bpm)
Baseline	n	713	713	711
	Mean (SD)	116.4 (11.1)	72.4 (8.2)	74.2 (8.2)
	Median	119.0	70.0	74.0
	Q1/Q3	110.0/125.0	68.0/80.0	68.0/80.0
	Min/Max	77/140	38/90	51/113
Visit 4	n	579	579	578
	Mean (SD)	115.7 (10.3)	72.3 (7.8)	75.2 (8.8)
	Median	118.0	70.0	75.0
	Q1/Q3	110.0/123.0	68.0/80.0	69.0/80.0
	Min/Max	90/140	55/97	52/114
Visit 6	n	670	670	670
	Mean (SD)	116.3 (10.2)	72.4 (8.2)	75.5 (8.7)
	Median	119.0	70.0	75.0
	Q1/Q3	110.0/123.0	69.0/80.0	70.0/80.0
	Min/Max	88/150	46/97	42/118
Endpoint	n	685	685	685
	Mean (SD)	116.3 (10.2)	72.3 (8.2)	75.6 (8.7)
	Median	119.0	70.0	75.0
	Q1/Q3	110.0/123.0	69.0/80.0	70.0/80.0
	Min/Max	88/150	46/97	42/118
Absolute change from baseline at endpoint	n	685	685	683
	Mean (SD)	−0.10 (10.58)	−0.12 (8.47)	1.32 (9.73)
	Median	0.00	0.00	1.00
	Q1/Q3	−7.00/6.00	−5.00/5.00	−4.00/8.00
	Min/Max	−35/47	−25/48	−43/30

N: Number of subjects in specified subgroup

n: Number of subjects with data available

Q1: 25% percentile

SD: Standard deviation

Q3: 75% percentile

Source: CSR CF111/301 [5.3.5.2-2], Table 58

表 2.7.4.7-61. 血圧の要約統計量（CF111/302） (SS)

Visit		SBP (mmHg)		DBP (mmHg)	
		Test (N=858)	Reference (N=332)	Test (N=858)	Reference (N=332)
Baseline	n	858	332	858	332
	Mean (SD)	115.5 (10.4)	115.3 (10.0)	72.4 (8.0)	72.1 (7.8)
	Median	116.0	115.0	72.0	71.0
	Min/Max	80/142	76/138	50/95	53/90
Visit 2	n	836	325	836	325
	Mean (SD)	114.9 (9.7)	114.7 (9.2)	71.2 (7.8)	71.0 (7.9)
	Median	115.0	115.0	70.0	70.0
	Min/Max	87/142	90/136	46/96	49/95
Visit 3	n	776	286	776	286
	Mean (SD)	113.3 (10.0)	112.6 (9.9)	71.2 (7.4)	70.0 (7.5)
	Median	115.0	113.0	70.0	70.0
	Min/Max	75/140	80/140	49/91	50/97
Visit 4	n	713	256	713	256
	Mean (SD)	113.3 (10.0)	113.5 (10.5)	70.6 (7.9)	70.3 (7.9)
	Median	113.0	114.0	70.0	70.0
	Min/Max	80/140	80/140	40/92	50/90
Visit 5/EDV	n	818	315	818	315
	Mean (SD)	114.2 (9.7)	114.0 (10.2)	70.6 (7.6)	70.7 (7.8)
	Median	115.0	115.0	70.0	70.0
	Min/Max	82/140	90/142	50/97	55/94
Endpoint	n	853	328	853	328
	Mean (SD)	114.0 (9.7)	114.0 (10.2)	70.6 (7.6)	70.7 (7.8)
	Median	115.0	115.0	70.0	70.0
	Min/Max	82/140	90/142	50/97	55/94
Change from Baseline at Endpoint	n	853	328	853	328
	Mean (SD)	-1.5 (10.2)	-1.3 (10.0)	-1.8 (8.1)	-1.4 (8.1)
	Median	0.0	0.0	0.0	0.0
	Min/Max	-35/33	-30/40	-35/26	-22/30
	p-value [a]		p=0.8048		p = 0.6666
Relative change from Baseline at Endpoint	n	853	328	853	328
	Mean (SD)	-0.9 (9.0)	-0.7 (8.9)	-1.8 (11.2)	-1.3 (11.4)
	Median	0.0	0.0	0.0	0.0
	Min/Max	-28/40	-23/44	-39/41	-26/50
	p-value [a]		p=0.9490		p =0.7341

N: Number of subjects in specified treatment group

n: Number of subjects with data available

SD: Standard deviation

Note [a] ANCOVA with age and baseline value as covariates and treatment group as a fixed factor

Source: CSR CF111/302 [5.3.5.1-1], Table 72

表 2.7.4.7-62. 脈拍数（bpm）の要約統計量（CF111/302）（SS）

		Test (N=858)	Reference (N=332)	Total (N=1190)
Baseline	n	856	332	1188
	Mean (SD)	73.5 (9.0)	72.8 (8.2)	73.3 (8.8)
	Median	73.0	72.0	72.0
	Min/ Max	51/117	54/98	51/117
Visit 2	n	835	325	1160
	Mean (SD)	75.3 (9.6)	74.2 (9.2)	75.0 (9.5)
	Median	75.0	74.0	75.0
	Min/ Max	51/111	51/110	51/111
Visit 3	n	776	286	1062
	Mean (SD)	74.8 (9.1)	73.8 (8.5)	74.6 (9.0)
	Median	74.0	74.0	74.0
	Min/ Max	52/123	52/97	52/123
Visit 4	n	713	256	969
	Mean (SD)	74.8 (8.5)	74.2 (9.2)	74.6 (8.7)
	Median	75.0	73.0	74.0
	Min/ Max	55/103	54/106	54/106
Visit 5/EDV	n	818	314	1132
	Mean (SD)	74.9 (9.1)	74.6 (9.3)	74.8 (9.2)
	Median	74.0	74.0	74.0
	Min/ Max	50/109	55/114	50/114
Endpoint	n	853	328	1181
	Mean (SD)	74.8 (9.1)	74.7 (9.2)	74.7 (9.1)
	Median	74.0	74.0	74.0
	Min/ Max	50/109	55/114	50/114
Change from Baseline at Endpoint	n	851	328	1179
	Mean (SD)	1.2 (8.9)	1.8 (8.9)	1.4 (8.9)
	Median	1.0	2.0	1.0
	Min/ Max	-35/33	-26/45	-35/45
Relative change from Baseline at Endpoint	n	851	328	1179
	Mean (SD)	2.4 (12.1)	3.1 (12.3)	2.6 (12.2)
	Median	1.3	2.6	1.4
	Min/ Max	-35/46	-29/69	-35/69

N: Number of subjects in specified treatment group
n: Number of subjects with data available
SD: Standard deviation
Notes: [a] 2-sample t test
Source: CSR CF111/302 [5.3.5.1-1], Table 73

表 2.7.4.7-63. 血圧及び脈拍数の要約統計量（CF111/303）（Safety Set）

Visit		DRSP 4 mg (N = 1006)		
		SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	HR (bpm)
Baseline	n	1006	1006	1006
	Mean (SD)	113.1 (11.10)	72.6 (8.57)	72.3 (9.72)
	Median	112.0	72.0	72.0
	Min/Max	80/154	48/102	45/104
Visit 1b	n	1005	1005	1005
	Mean (SD)	113.0 (10.65)	71.8 (8.19)	75.2 (10.65)
	Median	112.0	71.0	75.0
	Min/Max	86/157	43/99	47/109
Visit 2	n	867	867	867
	Mean (SD)	112.2 (10.40)	72.1 (8.29)	75.9 (10.38)
	Median	112.0	72.0	76.0
	Min/Max	78/152	50/105	46/116
Visit 3	n	683	683	682
	Mean (SD)	112.6 (10.94)	71.9 (8.46)	76.3 (10.88)
	Median	112.0	72.0	76.0
	Min/Max	80/168	50/98	48/112
Visit 4	n	504	504	504
	Mean (SD)	112.1 (10.20)	71.9 (8.33)	75.7 (10.23)
	Median	111.5	72.0	76.0
	Min/Max	85/145	47/93	52/113
Visit 5	n	416	416	416
	Mean (SD)	112.5 (10.75)	72.1 (8.38)	76.0 (10.71)
	Median	112.0	72.0	76.0
	Min/Max	83/157	49/102	53/108
Visit 6/EDV	n	650	650	650
	Mean (SD)	112.6 (10.81)	72.5 (8.27)	75.9 (11.01)
	Median	112.0	72.0	76.0
	Min/Max	84/151	47/100	48/116
Absolute change from baseline at Visit 6/EDV	n	650	650	650
	Mean (SD)	-0.4 (10.62)	0.0 (8.32)	4.0 (9.98)
	Median	0.0	0.0	4.0
	Min/Max	-38/31	-24/35	-26/40

n: Number of subjects with data available; SD: Standard deviation.

SBP: Systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure; HR: Heart rate

Source: CSR CF111/303 [5.3.5.2-3], Table 63

表 2.7.4.7-64. 体重の要約統計量（CF111/301）（SS）

	Statistic	Body weight (kg) (N = 713)
Baseline	n	713
	Mean (SD)	63.5 (11.3)
	Median	62.0
	Q1/Q3	55.0/69.0
	Min/Max	40/115
Visit 4	n	579
	Mean (SD)	64.1 (11.7)
	Median	62.0
	Q1/Q3	56.0/70.0
	Min/Max	42/118
Visit 6	n	670
	Mean (SD)	64.1 (11.8)
	Median	62.0
	Q1/Q3	56.0/70.0
	Min/Max	41/128
Endpoint	n	685
	Mean (SD)	64.0 (11.8)
	Median	62.0
	Q1/Q3	56.0/70.0
	Min/Max	41/128
Absolute change from baseline at endpoint	n	685
	Mean (SD)	0.24 (3.81)
	Median	0.00
	Q1/Q3	−1.00/2.00
	Min/Max	−21/22

N: Number of subjects in SS

n: Number of subjects with data available

SD: Standard deviation

Q1: 25% percentile

Q3: 75% percentile

Source: CSR CF111/301 [5.3.5.2-2], Table 53

表 2.7.4.7-65. 体重の要約統計量（CF111/302） (SS)

Visit		Body weight (kg)	
		Test (N=858)	Reference (N=332)
Baseline	n	858	332
	Mean (SD)	63.4 (10.5)	63.3 (11.5)
	Median	61.0	62.0
	Min/Max	42/114	42/110
Visit 2	n	835	325
	Mean (SD)	63.4 (10.4)	63.7 (11.7)
	Median	61.0	62.0
	Min/Max	42/112	42/110
Visit 3	n	775	286
	Mean (SD)	63.0 (10.1)	63.8 (11.9)
	Median	61.0	62.0
	Min/Max	41/112	40/110
Visit 4	n	713	256
	Mean (SD)	63.2 (10.2)	64.0 (12.0)
	Median	61.0	61.5
	Min/Max	42/113	40/110
Visit 5/EDV	n	820	315
	Mean (SD)	63.6 (10.7)	64.0 (11.6)
	Median	62.0	62.0
	Min/Max	43/114	43/112
Endpoint	n	853	328
	Mean (SD)	63.6 (10.7)	63.9 (11.8)
	Median	62.0	62.0
	Min/Max	43/114	43/112
Change from baseline at endpoint	n	853	328
	Mean (SD)	0.1 (3.2)	0.5 (3.1)
	Median	0.0	0.0
	Min/Max	-24/14	-9/22
	p-value [a]		p=0.0296
Relative change from baseline at endpoint	n	853	328
	Mean (SD)	0.2 (4.9)	0.9 (4.9)
	Median	0.0	0.0
	Min/Max	-25/24	-12/25

N: Number of subjects in specified treatment group
n: Number of subjects with data available
SD: Standard deviation
[a]: ANCOVA with age and baseline value as covariates and treatment group as a fixed factor.
Source: CSR CF111/302 [5.3.5.1-1], Table 67

表 2.7.4.7-66. 体重の要約統計量（CF111/303）（Safety Set）

Visit		DRSP 4 mg (N = 1006) Body weight (kg)
Baseline	n	1006
	Mean (SD)	76.7 (21.92)
	Median	72.0
	Min/Max	39/206
Visit 1b	n	1004
	Mean (SD)	76.9 (21.91)
	Median	73.0
	Min/Max	40/206
Visit 2	n	865
	Mean (SD)	77.3 (22.36)
	Median	73.0
	Min/Max	40/206
Visit 3	n	683
	Mean (SD)	76.9 (22.52)
	Median	73.0
	Min/Max	38/205
Visit 4	n	504
	Mean (SD)	77.6 (22.85)
	Median	73.0
	Min/Max	39/205
Visit 5	n	416
	Mean (SD)	77.6 (22.09)
	Median	74.0
	Min/Max	39/197
Visit 6/EDV	n	646
	Mean (SD)	76.9 (20.92)
	Median	73.0
	Min/Max	41/190
Absolute change from baseline at Visit 6/EDV	n	646
	Mean (SD)	0.7 (4.78)
	Median	1.0
	Min/Max	-29/17

N: Number of subjects in Safety Set; n: Number of subjects with data available; SD: standard deviation.
Source: CSR CF111/303 [5.3.5.2-3], Table 59

スリンダ錠 28

医薬品製造販売承認申請書添付資料

2.7.5 参考文献

あすか製薬株式会社

目次

2.7.5 参考文献 3
2.7.5.1 モジュール 2.7.2 引用文献 3
2.7.5.2 モジュール 2.7.3 引用文献 4
2.7.5.3 モジュール 2.7.4 引用文献 5

2.7.5 参考文献

2.7.5.1 モジュール 2.7.2 引用文献

1) Krattenmacher R. Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. Contraception. 2000 Jul;62(1):29-38.【5.4-13】

2) Blode H, Kowal K, Roth K, Reif S. Pharmacokinetics of drospirenone and ethinylestradiol in Caucasian and Japanese women. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2012 Aug;17(4):284-97.【5.4-14】

3) ヤーズ®配合錠 医薬品インタビューフォーム. 2022 年 5 月改訂（第 13 版）【5.4-15】

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

5) Slenma 4mg film-coated tablets. Summary of product characteristics. Periodic Safety Update Report #05. 2023 Nov 12; 38-51.【5.4-16】

6) Schürmann R, Blode H, Benda N, Cronin M, Küfner A. Effect of drospirenone on serum potassium and drospirenone pharmacokinetics in women with normal or impaired renal function. J Clin Pharmacol. 2006 Aug;46(8):867-75.【5.4-17】

7) Korver T, Klipping C, Heger-Mahn D, Duijkers I, van Osta G, Dieben T. Maintenance of ovulation inhibition with the 75-microg desogestrel-only contraceptive pill (Cerazette) after scheduled 12-h delays in tablet intake. Contraception. 2005 Jan;71(1):8-13.【5.4-18】

8) Milsom I, Korver T. Ovulation incidence with oral contraceptives: a literature review. J Fam Plann Reprod Health Care. 2008 Oct;34(4):237-46.【5.4-19】

9) Obruca A, Korver T, Huber J, Killick SR, Landgren B, Struijs MJ. Ovarian function during and after treatment with the new progestagen Org 30659. Fertil Steril. 2001 Jul;76(1):108-15.【5.4-20】

10) Hoogland HJ, Skouby SO. Ultrasound evaluation of ovarian activity under oral contraceptives. Contraception. 1993 Jun;47(6):583-90.【5.4-21】

11) Landgren BM, Undén AL, Diczfalusy E. Hormonal profile of the cycle in 68 normally menstruating women. Acta Endocrinol (Copenh). 1980 May;94(1):89-98.【5.4-22】

12) Lindgren R, Risberg B, Hammar M, Berg G, Pryse-Davies J. Endometrial effects of transdermal estradiol/norethisterone acetate. Maturitas. 1992 Aug;15(1):71-8.【5.4-23】

13) Preston RA, Alonso A, Panzitta D, Zhang P, Karara AH. Additive effect of drospirenone/17-beta-estradiol in hypertensive postmenopausal women receiving enalapril. Am J Hypertens. 2002 Sep;15(9):816-22.【5.4-24】

14) Karara AH, Zhang P, Blode H, Schürmann R, Preston R. Effect of dorospirenone/estradiol combination product on the serum potassium of mildly hypertensive postmenopausal women maintained on enalapril maleate. J Clin Pharmacol. 2001 Sep;41(9):1024. 【5.4-25】

15) Schütt B, Kunz M, Blode H. Coadministration of estradiol/drospirenone and indomethacin does not cause hyperkalemia in healthy postmenopausal women: a randomized open-label crossover study. J Clin Pharmacol. 2007 Jun;47(6):774-81. 【5.4-26】

16) Karara AH, Hanes V, Alonso A, Ni P, Poola N, Silang R, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of drospirenone-estradiol combination hormone therapy product coadministered with hydrochlorothiazide in hypertensive postmenopausal women. J Clin Pharmacol. 2007 Oct;47(10):1292-302. 【5.4-27】

17) Preston RA, Norris PM, Alonso AB, Ni P, Hanes V, Karara AH. Randomized, placebo-controlled trial of the effects of drospirenone-estradiol on blood pressure and potassium balance in hypertensive postmenopausal women receiving hydrochlorothiazide. Menopause. 2007 May-Jun;14(3):408-14. 【5.4-28】

2.7.5.2 モジュール 2.7.3 引用文献

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

2) Blode H, Kowal K, Roth K, Reif S. Pharmacokinetics of drospirenone and ethinylestradiol in Caucasian and Japanese women. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2012 Aug;17:284-297. 【5.4-14】

3) Benda N, Gerlinger C, van der Meulen EA, Endrikat J. Sample Size Calculation for Clinical Studies on the Efficacy of a New Contraceptive Method. Biom J. 2004;46:141-50. 【5.4-29】

4) 「経口避妊薬の臨床評価方法に関するガイドライン」. 厚生省薬務局審査第一課. 昭和 62 年 4 月 21 日薬審 1 第 10 号. 324-72. 【5.4-8】

5) Hoogland HJ, Skouby SO. Ultrasound evaluation of ovarian activity under oral contraceptives. Contraception. 1993 Jun;47(6):583-90. 【5.4-21】

6) SLYND (drospirenone) tablets, for oral use. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. May 2019. 【5.4-30】

7) Slenma 4mg film-coated tablets. Summary of product characteristics. Periodic Safety Update Report #05. 2023 Nov 12; 38-51. 【5.4-16】

8) Landgren BM, Undén AL, Diczfalusy E. Hormonal Profile of the Cycle in 68 Normally Menstruating Women. Acta Endocrinol. 1980;94:89-98. 【5.4-22】

2.7.5.3　モジュール 2.7.4 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【5.4-31】

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. 【5.4-9】

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. 【5.4-32】

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. 【5.4-10】

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

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. 【5.4-12】

スリンダ錠 28

医薬品製造販売承認申請書添付資料

2.7.6 個々の試験のまとめ

あすか製薬株式会社

目次

略語一覧表 8
2.7.6 個々の試験のまとめ 12
2.7.6.1 CF111/103A 試験（参考資料） 18
2.7.6.2 CF111/106 試験（参考資料） 31
2.7.6.3 CF111/107 試験（参考資料） 38
2.7.6.4 LF111/1-A 試験（評価資料） 44
2.7.6.5 CF111/202 試験（参考資料） 63
2.7.6.6 CF111/203 試験（参考資料） 74
2.7.6.7 CF111/204 試験（参考資料） 85
2.7.6.8 CF111/205 試験（参考資料） 92
2.7.6.9 CF111/302 試験（参考資料） 108
2.7.6.10 LF111/3-A 試験（評価資料） 131
2.7.6.11 CF111/301 試験（参考資料） 168
2.7.6.12 CF111/303 試験（参考資料） 187

表

表 2.7.6-1. 臨床試験一覧表 13
表 2.7.6.1-1. 試験方法の概要 18
表 2.7.6.1-2. 試験スケジュール 21
表 2.7.6.1-3. LF111 又は対照薬を単回投与したときの DRSP の PK パラメーター 23
表 2.7.6.1-4. LF111 又は対照薬を反復投与したときの DRSP の PK パラメーター 24
表 2.7.6.1-5. LF111 又は対照薬を単回投与したときの DRSP の PK パラメーターの被験薬間の比 25
表 2.7.6.1-6. LF111 又は対照薬を反復投与したときの DRSP の PK パラメーターの被験薬間の比 25
表 2.7.6.2-1. 試験方法の概要 31
表 2.7.6.2-2. 試験スケジュール 34
表 2.7.6.2-3. LF111 を食後又は空腹時に単回経口投与したときの DRSP の PK パラメーター 35
表 2.7.6.2-4. DRSP の PK パラメーターに及ぼす食事の影響 36
表 2.7.6.3-1. 試験方法の概要 38
表 2.7.6.3-2. 試験スケジュール 41
表 2.7.6.3-3. LF111 を反復投与したときの血漿中及び乳汁中 DRSP の PK パラメーター 42
表 2.7.6.3-4. LF111 を反復投与したときの DRSP の PK パラメーターの乳汁中対血漿中の比 43
表 2.7.6.4-1. 試験方法の概要 44
表 2.7.6.4-2. 試験スケジュール 47

表 2.7.6.4-3. 解析対象集団（治験薬を割り付けられた全被験者）..... 51
表 2.7.6.4-4. 人口統計学的及び他の基準値の特性..... 52
表 2.7.6.4-5. LF111 の PK パラメーター（単回投与時）..... 53
表 2.7.6.4-6. LF111 の PK パラメーター（反復投与時 Day 24）..... 54
表 2.7.6.4-7. 反復投与期で確認された有害事象一覧表..... 61
表 2.7.6.5-1. 試験方法の概要..... 63
表 2.7.6.5-2. 試験スケジュール..... 66
表 2.7.6.5-3. 1 周期目及び 2 周期目の Hoogland Score（PPS）..... 69
表 2.7.6.5-4. 卵胞径、血清中プロゲステロン濃度及び血清中 E_2 濃度..... 70
表 2.7.6.6-1. 試験方法の概要..... 74
表 2.7.6.6-2. 試験スケジュール..... 77
表 2.7.6.6-3. 1 周期目及び 2 周期目の Hoogland Score（FAS）..... 80
表 2.7.6.6-4. 卵胞径、血清中プロゲステロン濃度及び血清中 E_2 濃度..... 81
表 2.7.6.7-1. 試験方法の概要..... 85
表 2.7.6.7-2. 試験スケジュール..... 88
表 2.7.6.7-3. 排卵率（FAS）..... 90
表 2.7.6.8-1. 試験方法の概要..... 92
表 2.7.6.8-2. 試験スケジュール..... 95
表 2.7.6.8-3. 子宮内膜生検の結果－標本評価（安全性の解析対象集団）..... 97
表 2.7.6.8-4. 子宮内膜生検の結果－標本評価（完了例）..... 98
表 2.7.6.8-5. 子宮内膜生検の結果－標本評価：初回から最終回までの生検結果の変化（安全性の解析対象集団）..... 99
表 2.7.6.8-6. 子宮内膜生検の結果－標本評価：初回から最終回までの生検結果の変化（完了例）..... 99
表 2.7.6.8-7. 来院時の子宮内膜厚の測定値及び LF111 投与前後の子宮内膜厚の差（安全性の解析対象集団）..... 100
表 2.7.6.8-8. 来院時の子宮内膜厚の測定値及び LF111 投与前後の子宮内膜厚の差（完了例）..... 100
表 2.7.6.8-9. 経腟超音波検査結果（安全性の解析対象集団）..... 100
表 2.7.6.8-10. 1 周期当たりの予定された出血又は点状出血が認められた日数（安全性の解析対象集団）..... 101
表 2.7.6.8-11. 1 周期当たりの予定された出血又は点状出血が認められた日数の割合（安全性の解析対象集団）..... 102
表 2.7.6.8-12. 1 周期当たりの予定外の出血又は点状出血日数が認められた日数（安全性の解析対象集団）..... 103
表 2.7.6.8-13. 1 周期当たりの予定外の出血又は点状出血が認められた日数の割合（安全性の解析対象集団）..... 104
表 2.7.6.8-14. 1 周期当たりの予定された出血又は点状出血が認められた被験者数及びその割合（安全性の解析対象集団）..... 105

表 2.7.6.8-15. 1 周期当たりの予定外の出血又は点状出血が認められた被験者数及びその割合（安全性の解析対象集団） 106
表 2.7.6.9-1. 試験方法の概要 108
表 2.7.6.9-2. 試験スケジュール 112
表 2.7.6.9-3. 治験中止理由（ランダム化集団） 114
表 2.7.6.9-4. 治験薬の服薬遵守率（%）（FAS 及び安全性の解析対象集団） 115
表 2.7.6.9-5. 解析対象集団（ランダム化集団） 116
表 2.7.6.9-6. ベースライン時の被験者の人口統計学的特性 117
表 2.7.6.9-7. 各周期で曝露された被験者数（FAS） 118
表 2.7.6.9-8. 全般 PI（FAS） 118
表 2.7.6.9-9. 35 歳以下の被験者における全般 PI（FAS） 119
表 2.7.6.9-10. 評価可能周期における全般 PI 及び完全な周期における PI（FAS） 120
表 2.7.6.9-11. 全般妊娠率（FAS） 121
表 2.7.6.9-12. ECG パラメーターの要約（安全性の解析対象集団） 124
表 2.7.6.9-13. 投与周期ごとの出血又は点状出血が認められた被験者数（安全性の解析対象集団） 128
表 2.7.6.9-14. 投与周期ごとの予定外の出血又は点状出血が認められた被験者数（安全性の解析対象集団） 129
表 2.7.6.9-15. 基準期間ごとの出血期間の延長が認められた被験者数（安全性の解析対象集団） 130
表 2.7.6.10-1. 試験方法の概要 131
表 2.7.6.10-2. 試験スケジュール（13 周期投与） 136
表 2.7.6.10-3. 試験スケジュール（継続投与） 137
表 2.7.6.10-4. 治験中止理由 140
表 2.7.6.10-5. 治験薬の服薬遵守率（%）（FAS：13 周期投与終了時） 141
表 2.7.6.10-6. 治験薬の服薬遵守率（%）（FAS：継続投与終了時） 142
表 2.7.6.10-7. 解析対象集団（登録された全被験者：13 周期投与終了時） 143
表 2.7.6.10-8. 解析対象集団（登録された全被験者：継続投与終了時） 144
表 2.7.6.10-9. 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS：13 周期投与終了時） 145
表 2.7.6.10-10. 人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性の解析対象集団：継続投与終了時） 146
表 2.7.6.10-11. 各周期で曝露された被験者数（FAS：13 周期投与終了時） 147
表 2.7.6.10-12. 全般 PI（FAS：13 周期投与終了時） 147
表 2.7.6.10-13. 35 歳以下の被験者における全般 PI（FAS：13 周期投与終了時） 148
表 2.7.6.10-14. 評価可能周期における PI 及び完全な周期における PI（FAS：13 周期投与終了時） 148
表 2.7.6.10-15. 累積妊娠率（FAS：13 周期投与終了時） 149
表 2.7.6.10-16. 各周期で曝露された被験者数（FAS：継続投与終了時） 150
表 2.7.6.10-17. 全般 PI（FAS：継続投与終了時） 150

表 2.7.6.10-18. 評価可能周期における PI 及び完全な周期における PI（FAS：継続投与終了時） 151
表 2.7.6.10-19. 累積妊娠率（FAS：継続投与終了時） 152
表 2.7.6.10-20. PD 的作用（プロゲステロン、E2、LH、FSH）（FAS：13 周期投与終了時） 153
表 2.7.6.10-21. PD 的作用（プロゲステロン、E2、LH、FSH）（FAS：継続投与終了時） 155
表 2.7.6.10-22. 投与周期ごとの消退出血又は不正子宮出血が認められた被験者数（安全性の解析対象集団：13 周期投与終了時） 159
表 2.7.6.10-23. 投与周期ごとの予定された出血又は予定外の出血が認められた被験者数（安全性の解析対象集団：13 周期投与終了時） 160
表 2.7.6.10-24. 投与周期ごとの消退出血又は不正子宮出血が認められた被験者数（安全性の解析対象集団：継続投与終了時） 161
表 2.7.6.10-25. 投与周期ごとの予定された出血又は予定外の出血が認められた被験者数（安全性の解析対象集団：継続投与終了時） 163
表 2.7.6.10-26. 基準期間ごとの出血期間の延長が認められた被験者数（安全性の解析対象集団：13 周期投与終了時） 165
表 2.7.6.10-27. 基準期間ごとの出血期間の延長が認められた被験者数（安全性の解析対象集団：継続投与終了時） 166
表 2.7.6.11-1. 試験方法の概要 168
表 2.7.6.11-2. 試験スケジュール 172
表 2.7.6.11-3. 治験中止理由（治験薬を投与された被験者） 174
表 2.7.6.11-4. 治験薬の服薬遵守率（%）（FAS） 175
表 2.7.6.11-5. 服薬遅延に該当する錠剤数（FAS 及び安全性の解析対象集団） 175
表 2.7.6.11-6. 解析対象集団（治験薬を割り付けられた全被験者） 176
表 2.7.6.11-7. ベースライン時の被験者の人口統計学的特性（FAS 及び安全性の解析対象集団） 177
表 2.7.6.11-8. 各周期で曝露された被験者数（FAS） 178
表 2.7.6.11-9. 全般 PI（FAS） 179
表 2.7.6.11-10. 35 歳以下の被験者における全般 PI（FAS） 179
表 2.7.6.11-11. 評価可能周期における全般 PI 及び完全な周期における PI（FAS） 180
表 2.7.6.11-12. 全般妊娠率（FAS） 181
表 2.7.6.11-13. 投与周期ごとの出血又は点状出血が認められた被験者数（安全性の解析対象集団） 184
表 2.7.6.11-14. 投与周期ごとの予定外の出血又は点状出血が認められた被験者数（安全性の解析対象集団） 185
表 2.7.6.11-15. 基準期間ごとの出血期間の延長が認められた被験者数（安全性の解析対象集団） 186
表 2.7.6.12-1. 試験方法の概要 187
表 2.7.6.12-2. 試験スケジュール 192

表 2.7.6.12-3. 治験中止理由（安全性の解析対象集団） 195
表 2.7.6.12-4. 治験薬の服薬遵守率（%）（安全性の解析対象集団） 196
表 2.7.6.12-5. 解析対象集団（組み入れられた被験者集団） 197
表 2.7.6.12-6. 被験者の人口統計学的特性（安全性の解析対象集団） 198
表 2.7.6.12-7. 35 歳以下の非授乳被験者を対象とした評価可能周期における PI 及び確認された妊娠（MFAS） 200
表 2.7.6.12-8. 評価可能周期における PI、全般 PI 及び完全な周期における PI（MFAS） 201
表 2.7.6.12-9. 評価可能周期、曝露周期及び完全な周期における妊娠率（MFAS） 202
表 2.7.6.12-10. 投与周期ごとの出血又は点状出血が認められた被験者数（FAS） 206
表 2.7.6.12-11. 投与周期ごとの予定された出血及び点状出血が認められた被験者数（FAS） 207
表 2.7.6.12-12. 投与周期ごと及び基準期間ごとの出血/点状出血が認められなかった被験者数（FAS） 208
表 2.7.6.12-13. 基準期間ごとの 9 日及び 14 日を超える出血/点状出血期間の延長が認められた被験者数（FAS） 209

図

図 2.7.6.1-1. LF111 又は対照薬を単回投与したときの平均血漿中 DRSP 濃度－時間推移（線形） 26
図 2.7.6.1-2. LF111 又は対照薬を単回投与したときの平均血漿中 DRSP 濃度－時間推移（片対数） 26
図 2.7.6.1-3. LF111 又は対照薬を単回投与したときの血漿中 DRSP 濃度－時間推移（LF111 群） 27
図 2.7.6.1-4. LF111 又は対照薬を単回投与したときの血漿中 DRSP 濃度－時間推移（対照薬群） 27
図 2.7.6.1-5. LF111 又は対照薬を 12 日間反復投与したときの平均血漿中 DRSP 濃度－時間推移（線形） 28
図 2.7.6.1-6. LF111 又は対照薬を 12 日間反復投与したときの平均血漿中 DRSP 濃度－時間推移（片対数） 28
図 2.7.6.1-7. LF111 又は対照薬を 12 日間反復投与したときの血漿中 DRSP 濃度－時間推移（LF111 群） 29
図 2.7.6.1-8. LF111 又は対照薬を 12 日間反復投与したときの血漿中 DRSP 濃度－時間推移 （対照薬群） 29
図 2.7.6.2-1. 食後「試験 A」及び空腹時「試験 B」に LF111 を単回投与したときの平均血漿中 DRSP 濃度－時間推移（線形） 36
図 2.7.6.2-2. 食後「試験 A」及び空腹時「試験 B」に LF111 を単回投与したときの平均血漿中 DRSP 濃度－時間推移（片対数） 37
図 2.7.6.4-1. 被験者の内訳 50
図 2.7.6.4-2. 血漿中 LF111 濃度推移（平均値 ± SD）（単回投与時） 53

図 2.7.6.4-3. 血漿中 LF111 濃度推移（平均値 ± SD）（反復投与時 Day 24）..... 54
図 2.7.6.4-4. 血漿中 LF111 濃度推移（平均値 ± SD）（反復投与時のトラフ値）..... 55
図 2.7.6.4-5. ホルモン濃度推移（プロゲステロン）（平均値 ± SD）（単回投与～反復投与）..... 56
図 2.7.6.4-6. ホルモン濃度推移（E_2）（平均値 ± SD）（単回投与～反復投与）..... 57
図 2.7.6.4-7. ホルモン濃度推移（LH）（平均値 ± SD）（単回投与～反復投与）..... 58
図 2.7.6.4-8. ホルモン濃度推移（FSH）（平均値 ± SD）（単回投与～反復投与）..... 59
図 2.7.6.9-1. 被験者の内訳..... 113
図 2.7.6.9-2. 投与日ごとの出血又は点状出血が認められた被験者数（FAS）..... 128
図 2.7.6.10-1. 被験者の内訳..... 139
図 2.7.6.11-1. 被験者の内訳..... 174
図 2.7.6.12-1. 被験者の内訳..... 194

略語一覧表

略語	省略しない形	
	日本語	英語
ACE	アンジオテンシン変換酵素	Angiotensin-converting-enzyme
AGUS	意義不明な異型腺細胞	Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance
ALP	アルカリホスファターゼ	Alkaline Phosphatase
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ	Alanine Aminotransferase
ANCOVA	共分散分析	Analysis of Covariance
ANOVA	分散分析	Analysis of Variance
APC	活性化プロテイン C	Activated Protein C
aPTT	活性化部分トロンボプラスチン時間	Activated Partial Thromboplastin Time
ASC-H	高度扁平上皮内病変を除外できない異型扁平上皮細胞	Atypical Squamous Cells, cannot exclude a High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion
ASC-US	意義不明な異型扁平上皮細胞	Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	Aspartate Aminotransferase
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積	Area Under the Plasma Concentration-Time Curve
AUC_{0-t}	時間 t までの血漿中濃度－時間曲線下面積	Area Under the Plasma Concentration-Time Curve During the Dosing Interval
$AUC_{0-\tau}$	定常状態での投与間隔における血漿中濃度－時間曲線下面積	Area Under the Plasma Concentration-Time Curve from 0 to the End of the Dosing Interval at Steady State
$AUC_{0-\infty}$	無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積	Area Under the Plasma Concentration-Time Curve from Zero to Infinity
BMI	体格指数	Body Mass Index
BUN	尿素窒素	Blood Urea Nitrogen
CHMP	欧州医薬品委員会	Committee for Medicinal Products for Human Use
CIN	子宮頸部上皮内腫瘍	Cervical Intraepithelial Neoplasia
CL/F	見かけの全身クリアランス	Apparent Total Body Clearance
C_{max}	最高血漿中濃度	Maximum Plasma Concentration
COC	混合型経口避妊薬	Combined Oral Contraceptives
CPK	クレアチンホスホキナーゼ	Creatine Phosphokinase
CRP	C-反応性タンパク	C-Reactive Protein

略語	省略しない形	
	日本語	英語
C_{trough}	血漿中トラフ濃度	Trough Observed Plasma Concentration
CTX	I 型コラーゲン架橋 C 末端テロペプチド	Cross-Linked C-Terminal Telopeptides
CV	変動係数	Coefficient of Variation
CYP	チトクローム	Cytochrome
DRSP	ドロスピレノン	Drospirenone
DSG	デソゲストレル	Desogestrel
E_2	エストラジオール	Estradiol
EDV	中止時来院	Early Discontinuation Visit
EE	エチニルエストラジオール	Ethinyl Estradiol
EMA	欧州医薬品庁	European Medicines Agency
FAS	最大の解析対象集団	Full Analysis Set
FDA	アメリカ食品医薬品局	Food and Drug Administration
FLS	卵胞様構造	Follicle-Like Structure
FSH	卵胞刺激ホルモン	Follicle Stimulating Hormone
GCP	医薬品の臨床試験の実施に関する基準	Good Clinical Practice
γ-GTP	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ	γ-Glutamyl Transpeptidase
GnRH	性腺刺激ホルモン放出ホルモン	Gonadotropin-Releasing Hormone
HBsAg	B 型肝炎ウイルス表面蛋白抗原	Hepatitis B Surface Antigen
HCV	C 型肝炎ウイルス	Hepatitis C Virus
HDL	高比重リポタンパク質	High-Density Lipoprotein
HIV	ヒト免疫不全ウイルス	Human Immunodeficiency Virus
ICH	医薬品規制調和国際会議	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IRB	治験審査委員会	Institutional Review Board
IUD	子宮内避妊器具	Intrauterine Device
IUS	子宮内避妊システム	Intrauterine System
K	カリウム	Potassium
λ_z	消失速度定数	Elimination Rate Constant
LDH	乳酸脱水素酵素	Lactate Dehydrogenase
LDL	低比重リポタンパク質	Low-Density Lipoprotein
LH	黄体形成ホルモン	Luteinizing Hormone
LUF	黄体化未破裂卵胞	Luteinised Unruptured Follicle
MCH	平均赤血球血色素量	Mean Corpuscular Hemoglobin

略語	省略しない形	
	日本語	英語
MCV	平均赤血球容積	Mean Corpuscular Volume
MedDRA	ICH 国際医薬用語集	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MFAS	修正された最大の解析対象集団	Modified Full Analysis Set
MRT_{0-t}	時間 t までの平均滞留時間	Mean Residence Time During the Dosing Interval
$MRT_{0-\infty}$	無限大時間までの平均滞留時間	Mean Residence Time from Zero to Infinity
NC	算出できず	Not Calculated
NILM	陰性（上皮内病変及び悪性腫瘍の否定）	Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy
PD	薬力学	Pharmacodynamics
PI	パール指数	Pearl Index
PK	薬物動態（学）	Pharmacokinetics
PPS	治験実施計画書に適合した解析対象集団	Per Protocol Set
PT	基本語	Preferred Term
PT	プロトロンビン時間	Prothrombin Time
R	累積係数	Accumulation Ratio
$Rac_{(AUC)}$	累積比（AUC）	Accumulation Ratio Calculated from AUC
$Rac_{(Cmax)}$	累積比（C_{max}）	Accumulation Ratio Calculated from C_{max}
R_{obs}	実測の累積係数	Observed Accumulation Ratio
SD	単回投与	Single Dose
SD	標準偏差	Standard Deviation
SOC	器官別大分類	System Organ Class
ss	定常状態	Steady-State
SUSAR	予測できない重篤な副作用	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction
$t_{1/2}$	消失半減期	Elimination Half Life
TEAE	試験治療下で発現した有害事象	Treatment Emergent Adverse Event
TG	中性脂肪	Triglyceride
T_{max}	最高血漿中濃度到達時間	Time to Reach the Maximum Plasma Concentration
TSH	甲状腺刺激ホルモン	Thyroid Stimulating Hormone

略語	省略しない形	
	日本語	英語
Vd/F	見かけの分布容積	Apparent Volume of Distribution
VTE	静脈血栓塞栓症	Venous Thromboembolism

2.7.6 個々の試験のまとめ

本申請のために実施した臨床試験を表 2.7.6-1 に示す。

表 2.7.6-1. 臨床試験一覧表

番号	実施地域	相	試験番号（評価・参考）	試験目的	対象	試験デザイン	用法・用量	被験者数	投与期間	添付資料番号
2.7.6.1	海外	I	CF111/103A（参考資料）	薬物動態（PK）	閉経前の健康な女性	単施設 非ランダム化 非盲検 クロスオーバー	LF111 群：LF111 を空腹条件下で 1 日 1 回経口投与する（Day 1：単回投与、Day 4～15：反復投与）。 対照薬群：ドロスピレノン（DRSP）3 mg 及びエチニルエストラジオール 0.02 mg を空腹条件下で 1 日 1 回経口投与する（Day 1：単回投与、Day 4～15：反復投与）。	24 例（割り当て例）	単回投与：1 日 反復投与：12 日間	5.3.1.1-1
2.7.6.2	海外	I	CF111/106（参考資料）	PK	閉経前の健康な女性	単施設 非ランダム化 非盲検 クロスオーバー	LF111 を空腹時又は食後（標準的な高脂肪朝食の摂取開始後 30 分）に単回経口投与する。	24 例（割り当て例）	単回投与：1 日	5.3.1.1-2
2.7.6.3	海外	I	CF111/107（参考資料）	PK	健康な授乳婦	単施設 非盲検	LF111 を 1 日 1 回、7 日間経口投与する。	12 例	7 日間	5.3.2.3-1

表 2.7.6-1. 臨床試験一覧表（続き 1）

番号	実施地域	相	試験番号 （評価・ 参考）	試験目的	対象	試験 デザイン	用法・用量	被験者数	投与期間	添付 資料番号
2.7.6.4	日本	I/II	LF111/1-A （評価資料）	PK、 薬力学 （PD） 安全性	正常な月経を有する健康な日本人女性	単施設 非対照 単回及び反復投与	LF111 4 mg を単回経口投与した後、7 日以上の間隔を開けて 1 日 1 回、24 日間反復経口投与する。	12 例	単回投与： 1 日 反復投与： 24 日間	5.3.4.1-1
2.7.6.5	海外	II	CF111/202 （参考資料）	PD	閉経前の健康な女性	単施設 ランダム化 非盲検 実薬対照 並行群間	LF111 群：1 周期につき、LF111 実薬を 1 日 1 回、24 日間経口投与した後、LF111 プラセボを 1 日 1 回、4 日間経口投与する。 対照薬群： 1 周期につき、デソゲストレル（DSG）実薬を 1 日 1 回、28 日間経口投与する。	64 例（ランダム化例） LF111 群：32 例 対照薬群：32 例	2 周期	5.3.4.1-2
2.7.6.6	海外	II	CF111/203 （参考資料）	PD	閉経前の健康な女性	単施設 ランダム化 非盲検 並行群間	LF111 4.0 mg 群： 1 周期につき、LF111 4.0 mg を 1 日 1 回、24 日間経口投与した後、LF111 プラセボを 1 日 1 回、4 日間経口投与する。 LF111 2.8 mg 群： 1 周期につき、LF111 2.8 mg を 1 日 1 回、28 日間経口投与する。	53 例（ランダム化例） LF111 4.0 mg 群： 26 例 LF111 2.8 mg 群： 27 例	2 周期	5.3.4.1-3

表 2.7.6-1. 臨床試験一覧表（続き 2）

番号	実施地域	相	試験番号（評価・参考）	試験目的	対象	試験デザイン	用法・用量	被験者数	投与期間	添付資料番号
2.7.6.7	海外	II	CF111/204（参考資料）	PD	閉経前の健康な女性	単施設 ランダム化	LF111：1 周期につき、LF111 実薬を 1 日 1 回、24 日間経口投与した後、LF111 プラセボを 1 日 1 回、4 日間経口投与する。 各群における投与方法は下記に従う。 A 群： 1 周期目：通常服薬 2 周期目：Day 3、6、11 及び 22 に予定された 24 時間の服薬遅延の実施 B 群： 1 周期目：Day 3、6、11 及び 22 に予定された 24 時間の服薬遅延の実施 2 周期目：通常服薬	130 例（ランダム化例） A 群：65 例 B 群：65 例	2 周期	5.3.4.1-4
2.7.6.8	海外	III	CF111/205（参考資料）	子宮内膜の安全性	閉経前の健康な女性	単施設 非ランダム化 非盲検	LF111：1 周期につき、LF111 実薬を 1 日 1 回、24 日間経口投与した後、LF111 プラセボを 1 日 1 回、4 日間経口投与する。	21 例（割り当て例）	13 周期	5.3.4.1-5

表 2.7.6-1. 臨床試験一覧表（続き 3）

番号	実施地域	相	試験番号（評価・参考）	試験目的	対象	試験デザイン	用法・用量	被験者数	投与期間	添付資料番号
2.7.6.9	海外	III	CF111/302（参考資料）	有効性 安全性	妊娠のリスクのある健康な女性	多施設共同 ランダム化 二重盲検 実薬対照 ダブルダミー 並行群間	LF111 群：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。	1213 例（ランダム化例） LF111 群：872 例 対照薬群：341 例	9 周期	5.3.5.1-1
2.7.6.10	日本	III	LF111/3-A（評価資料）	有効性 安全性 薬力学	避妊を希望する日本人女性	多施設共同 非ランダム化 非盲検 非対照	LF111：1 周期につき、DRSP 4 mg を含有する LF111 実薬を 1 日 1 回、24 日間経口投与した後、LF111 プラセボを 1 日 1 回、4 日間経口投与する。	286 例（割り当て例）	13 周期又は 24 周期（継続投与の場合）	5.3.5.2-1
2.7.6.11	海外	III	CF111/301（参考資料）	有効性 安全性	妊娠のリスクのある健康な女性	多施設共同 非ランダム化 非盲検 非対照	LF111：1 周期につき、DRSP 4 mg を含有する LF111 実薬を 1 日 1 回、24 日間経口投与した後、LF111 プラセボを 1 日 1 回、4 日間経口投与する。	724 例（割り当て例）	13 周期	5.3.5.2-2

表 2.7.6-1. 臨床試験一覧表（続き 4）

番号	実施地域	相	試験番号（評価・参考）	試験目的	対象	試験デザイン	用法・用量	被験者数	投与期間	添付資料番号
2.7.6.12	海外	III	CF111/303（参考資料）	有効性 安全性 PK	妊娠のリスクのある初潮後かつ閉経前女性	多施設共同 非ランダム化 非盲検 非対照	LF111：1 周期につき、DRSP 4 mg を含有する LF111 実薬を 1 日 1 回、24 日間経口投与した後、LF111 プラセボを 1 日 1 回、4 日間経口投与する。	1006 例（割り当て例）	13 周期	5.3.5.2-3

2.7.6.1　CF111/103A 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.1.1-1

（1） 試験方法

1） 概要

試験方法の概要を表 2.7.6.1-1 に示した。

表 2.7.6.1-1. 試験方法の概要

治験課題名：健康な女性を対象にドロスピレノン 4 mg を含有する新製剤（LF111）を単回及び反復投与したときのバイオアベイラビリティをドロスピレノン 3 mg 及びエチニルエストラジオール 0.02 mg を含有する対照薬（Yaz®）と比較して評価する試験	
治験依頼者：Laboratorios León Farma S.A.	
治験責任医師名：[redacted]	
治験実施施設：[redacted]（ブルガリア）	
公表文献（引用文献）： Richter WH, Koytchev R, Kirkov V, Merki G, Colli E, Regidor P-A. Comparative pharmacokinetic estimates of drospirenone alone and in combination with ethinyl estradiol after single and repeated oral administration in healthy females. Contraception. 2020 Feb;101(2):137-43.	
治験期間： （最初の被験者の組入れ日）20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （最後の被験者の完了日）20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	開発のフェーズ： 第 I 相
目的： 主目的：LF111 を空腹条件下で単回及び反復投与したときの相対的バイオアベイラビリティをドロスピレノン（DRSP）3 mg 及びエチニルエストラジオール（EE）0.02 mg を含有する市販標準品（対照薬：YAZ®）と比較して評価する 副目的：安全性を評価する	
治験デザイン： 単施設、ランダム化、非盲検、クロスオーバー、2 群 2 期 2 シークエンス試験	
対象： 閉経前の健康な白人女性	

表 2.7.6.1-1. 試験方法の概要（続き 1）

主なエントリー基準：

- 18～40 歳の閉経前の健康な白人女性
- 医学的及び基本的な臨床検査結果より、身体的並びに精神的に健康状態が良好と判断された者
- 6 ヵ月以上の非喫煙者
- 効果的な非ホルモン性の避妊法を使用することに同意した者
- 体格指数（BMI）が 18.5～30 kg/m^2 である者
- 文書により同意が得られる者

被験薬及び投与方法：

［LF111 群］

- LF111 フィルムコーティング錠（DRSP 4 mg 錠）
  ロット番号：[redacted]

［対照薬群］

- YAZ® 0.02 mg/ 3 mg フィルムコーティング錠（EE 0.02 mg 及び DRSP 3 mg 錠）
  ロット番号：[redacted]

［投与方法］

治験薬を Day 1 に空腹条件下で単回経口投与し、Day 4～15 に空腹条件下で治験薬を 1 日 1 回反復経口投与する（連続 12 日間、各朝に 1 回）。

投与期間：

単回投与：1 日、反復投与：12 日間

評価項目及び評価基準：

- 薬物動態学的（PK）評価項目：
  - 単回投与時の DRSP の $AUC_{0\text{-}72}$、$AUC_{0\text{-}t}$、C_{max}、T_{max}
  - 反復投与時の DRSP の $AUC_{0\text{-}72,ss}$、$C_{max,ss}$、$T_{max,ss}$、Day 12～15 における DRSP の C_{min}

$$R_{ac(AUC)} = \frac{AUC_{0-t,D15}}{AUC_{0-t,D1}}$$

$$R_{ac(C_{max})} = \frac{C_{max,ss}}{C_{max,D1}}$$

- 安全性評価項目：
  有害事象、臨床検査、尿検査、身体所見、バイタルサイン

被験者数：

計画被験者数：24 例

表 2.7.6.1-1. 試験方法の概要（続き 2）

統計手法：

- PK の解析
  - 単回及び反復投与したときの全ての PK 評価項目についての記述統計による評価
  - DRSP を単回及び反復投与したときの C_{max} 及び AUC についてのパラメトリック法［対数変換後の分散分析（ANOVA-log）］

DRSP を単回及び反復投与したときの C_{max} 及び AUC の比（LF111 対対照薬）の 90%信頼区間

モデルの固定因子：投与順序、投与群、期、投与順序における志願者

DRSP の $T_{max,ss}$ はノンパラメトリック法

- バイオアベイラビリティの解析

  DRSP を単回及び反復投与したときの C_{max} 及び AUC の被験薬間の比（LF111 対対照薬）について、対数変換値の 90%信頼区間を算出し、記述統計量を提示した。その他の PK 評価項目（DRSP の T_{max}、$T_{max,ss}$、Day 12～15 における C_{min}、$R_{ac(AUC)}$、$R_{ac(Cmax)}$）は、記述統計量のみ提示した。

- 安全性の解析
  - 安全性の解析対象集団を対象に有害事象を集計し要約した。なお、有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 15.1 を使用して読み替えられた基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）で要約した。
  - 記述統計量を提示した。

2）　**試験スケジュール**

観察・検査・評価項目及び時期を表 2.7.6.1-2 に示した。

表 2.7.6.1-2. 試験スケジュール

評価項目	スクリーニング検査	第 1 期／第 2 期の試験期間[a]										
Day	第 1 期開始 21 日前まで	0	1	2	3	4～13	14	15	16	17	18	第 2 期完了後 7 日まで
同意	●											
人口統計学的データ	●											
病歴・手術歴	●											
生活様式・習慣	●											
病歴の追加情報	●											
婦人科病歴	●											
バイタルサイン	●	●					●					●
12 誘導心電図	●											●
身体所見	●											●
臨床検査： ・ 血液学的検査 ・ 血液生化学検査 ・ 血清学的所見 ・ 血液凝固検査[b]	●											●
尿検査	●											●
婦人科検査												
・ 一般検査	●											●
・ 子宮頸部細胞診	●											
尿中薬物検査[c]	●	●					●					
唾液アルコール検査	●	●					●					
血清妊娠検査	●											●
尿妊娠検査		●					●					
選択基準	●											
除外基準	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
ランダム化割付			●[d]									
入院		●	●				●	●				
初回スクリーニング検査以降の制限及び食事に関する確認		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
治験薬投与			●			●	●	●				
PK 評価採血[e]			●	●	●	●	●	●	●	●	●	
有害事象		●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

[a] 第 1 期と第 2 期の間に 14 日以上の休薬期間を設けた。

[b] 血液凝固パラメーター：出血時間、プロトロンビン時間（PT）、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）。

[c] アンフェタミン、カンナビノイド、ベンゾジアゼピン、コカイン、オピオイド、バルビツール酸及びコチニン

[d] ランダム化は第 1 期にのみ行った。

[e] 採血時期：投与前、各試験期間のうち Day 1 及び 15 の投与後 30 分、1、2、3、4、5、6、8、12、24、48、72 時間並びに Day 12～14 の投与前

Source: CSR CF111/103A [5.3.1.1-1], Table TT 6

（2） 試験成績

1） 被験者背景

治験実施計画書に従い、24 例がランダム化割付され全例が本試験を完了した。統計学的評価は 24 例のデータに基づき行った。

被験者の年齢の平均値［標準偏差（SD）］は 29.1（6.1）歳、身長の平均値（SD）は 158.2（5.3）cm、体重の平均値（SD）は 58.2（9.4）kg、BMI の平均値（SD）は 23.2（3.6）kg/m^2 であった。

2） PK の結果

LF111 又は対照薬である YAZ®（DRSP 3 mg 及び EE 0.02 mg）を単回並びに反復経口投与したときの DRSP の PK パラメーターの要約を表 2.7.6.1-3 及び表 2.7.6.1-4 に示した。

LF111 又は対照薬を単回経口投与したときの DRSP の濃度－時間曲線（線形及び片対数）を図 2.7.6.1-1～図 2.7.6.1-4 に示した。全被験者について、LF111 又は対照薬を 12 日間経口反復投与したときの DRSP の濃度－時間曲線（線形及び片対数）を図 2.7.6.1-5～図 2.7.6.1-8 に示した。DRSP を単回及び反復投与したときの C_{max} 及び AUC のバイオアベイラビリティの評価は、パラメトリック法（ANOVA-log）に基づいて行った。単回及び反復投与したときの DRSP の PK パラメーターの被験薬間の比を表 2.7.6.1-5 及び表 2.7.6.1-6 に示した。

a) 単回投与したときのバイオアベイラビリティ

DRSP の $AUC_{0\text{-}72}$ の被験薬間の比（LF111 群/対照薬群）について、ANOVA-log を用いて算出した 90%信頼区間は 117.55～128.62%であった。DRSP の $AUC_{0\text{-}\tau}$ の被験薬間の比（LF111 群/対照薬群）について、ANOVA-log を用いて算出した 90%信頼区間は 106.76～117.22%であった。DRSP の C_{max} の被験薬間の比（LF111 群/対照薬群）について、ANOVA-log を用いて算出した 90%信頼区間は 66.09～79.88%であった。

単回投与したときの $AUC_{0\text{-}72}$ 及び $AUC_{0\text{-}\tau}$ に基づく、対照薬に対する被験薬の相対的バイオアベイラビリティの点推定値は、それぞれ 122.96%及び 111.87%であり、同様に C_{max} は 72.66%であった。

b) 反復投与したときの定常状態におけるバイオアベイラビリティ

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

反復投与したときの $AUC_{0\text{-}72,ss}$ 及び $AUC_{0\text{-}\tau}$ に基づく、対照薬に対する被験薬の相対的バイオアベイラビリティの点推定値は、それぞれ 76.51%及び 77.81%であり、$C_{max,ss}$ については 66.75%であった。

表 2.7.6.1-3. LF111 又は対照薬を単回投与したときの DRSP の PK パラメーター

LF111 群							
PK パラメーター	**幾何 平均値**	**算術 平均値**	**SD**	**CV**	**範囲**	**中央値**	**N**
AUC_{0-72} (ng·hr/mL)	543.51	564.33	164.82	29.2	348.72～1018.10	554.81	24
$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	296.10	307.91	90.13	29.3	187.26～513.41	311.42	24
C_{max} (ng/mL)	27.28	28.67	9.67	33.7	17.45～51.88	24.51	24
T_{max} (hr)	3.514	3.750	1.327	35.4	2.000～6.000	3.500	24
対照薬群							
PK パラメーター	**幾何 平均値**	**算術 平均値**	**SD**	**CV**	**範囲**	**中央値**	**N**
AUC_{0-72} (ng·hr/mL)	442.04	452.36	100.10	22.1	290.88～682.19	441.62	24
$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	264.69	272.20	66.47	24.4	178.91～441.11	266.91	24
C_{max} (ng/mL)	37.54	38.50	8.66	22.5	21.16～58.66	38.46	24
T_{max} (hr)	1.577	1.709	0.691	40.4	1.000～3.000	2.000	24

Source: CSR CF111/103A [5.3.1.1-1], Table TT 9

表 2.7.6.1-4. LF111 又は対照薬を反復投与したときの DRSP の PK パラメーター

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

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

表 2.7.6.1-5. LF111 又は対照薬を単回投与したときの DRSP の PK パラメーターの被験薬間の比

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

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

表 2.7.6.1-6. LF111 又は対照薬を反復投与したときの DRSP の PK パラメーターの被験薬間の比

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

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

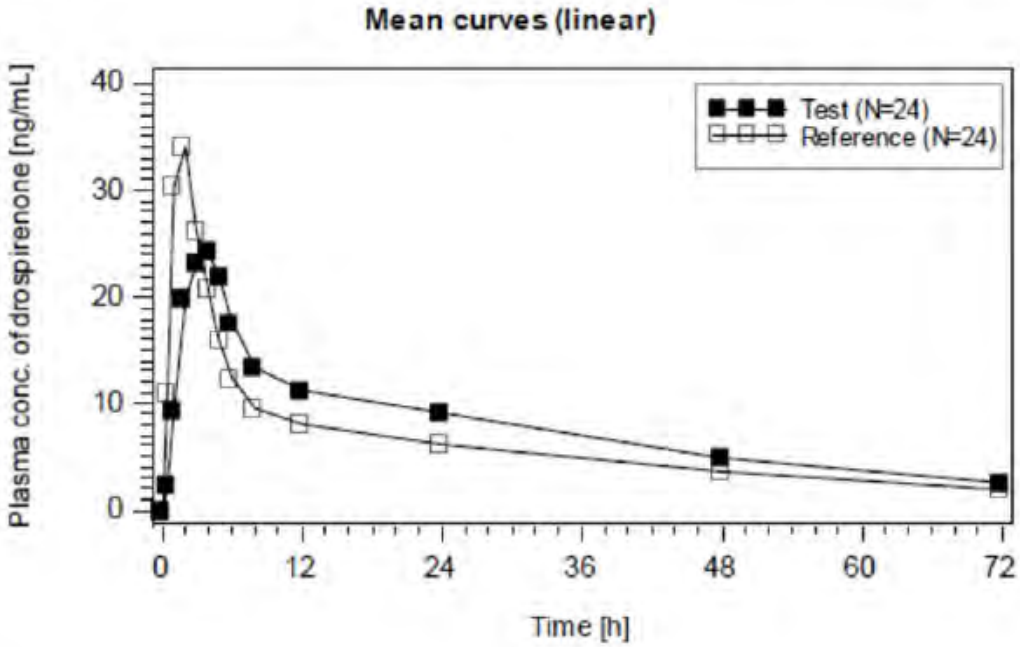


図 2.7.6.1-1. LF111 又は対照薬を単回投与したときの平均血漿中 DRSP 濃度ー時間推移（線形）

Test = LF111 群、Reference = 対照薬群

Source: CSR CF111/103A [5.3.1.1-1], Figure TF 11

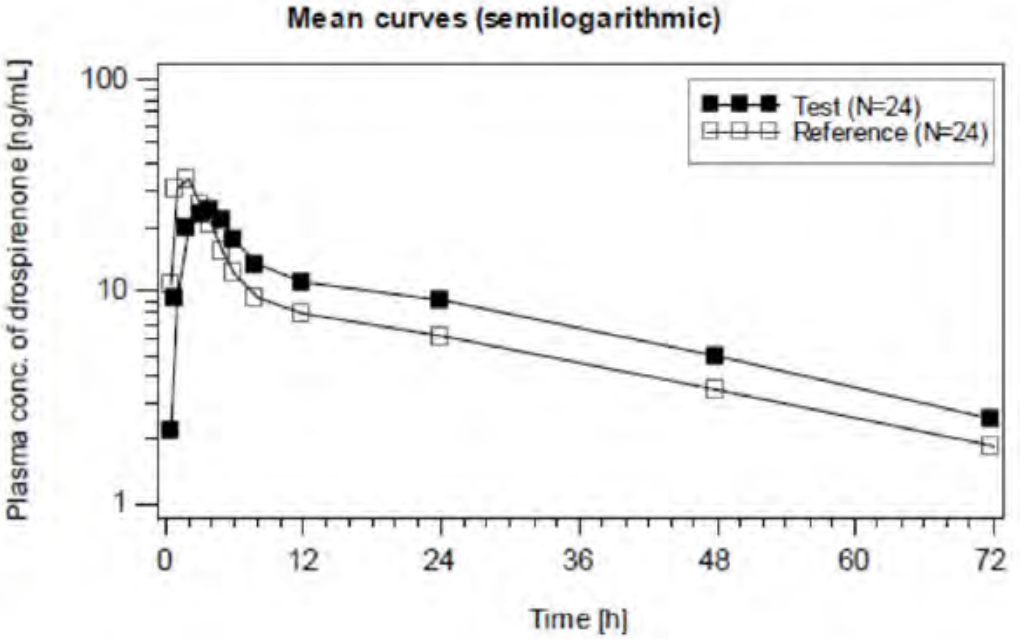


図 2.7.6.1-2. LF111 又は対照薬を単回投与したときの平均血漿中 DRSP 濃度ー時間推移（片対数）

Test = LF111 群、Reference = 対照薬群

Source: CSR CF111/103A [5.3.1.1-1], Figure TF 12

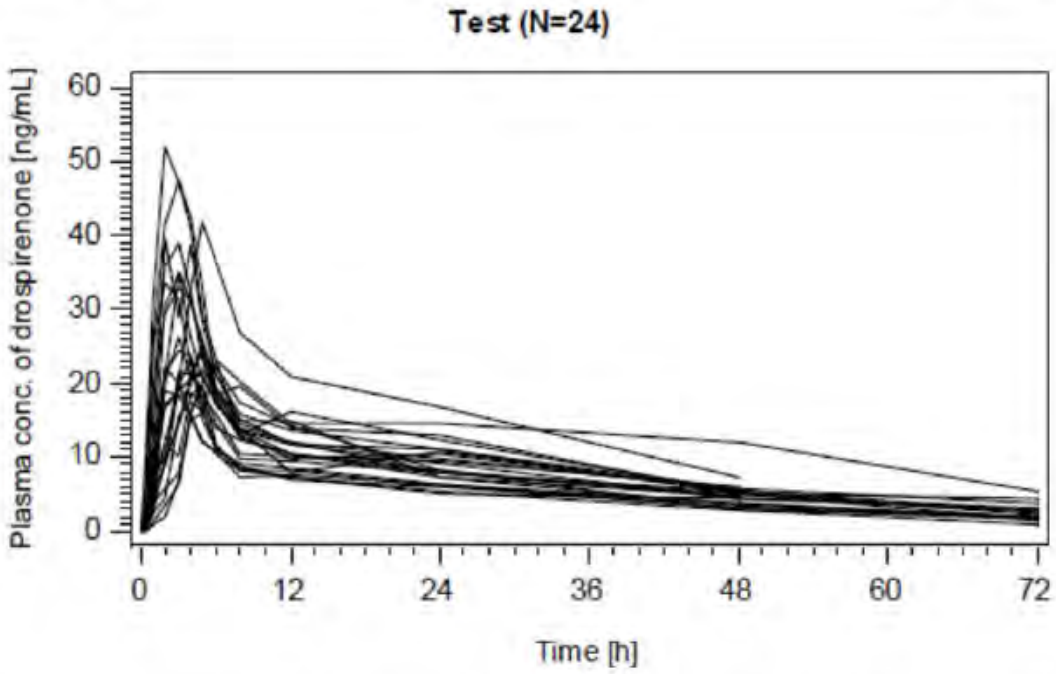


図 2.7.6.1-3. LF111 又は対照薬を単回投与したときの血漿中 DRSP 濃度－時間推移（LF111 群）

Source: CSR CF111/103A [5.3.1.1-1], Figure TF 13

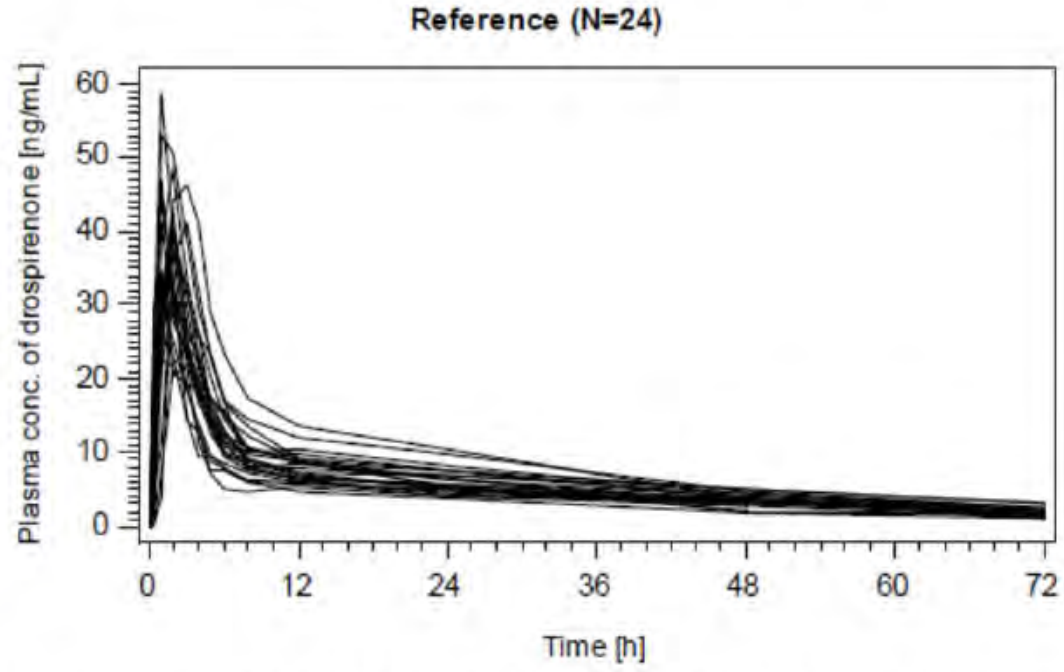


図 2.7.6.1-4. LF111 又は対照薬を単回投与したときの血漿中 DRSP 濃度－時間推移（対照薬群）

Source: CSR CF111/103A [5.3.1.1-1], Figure TF 14

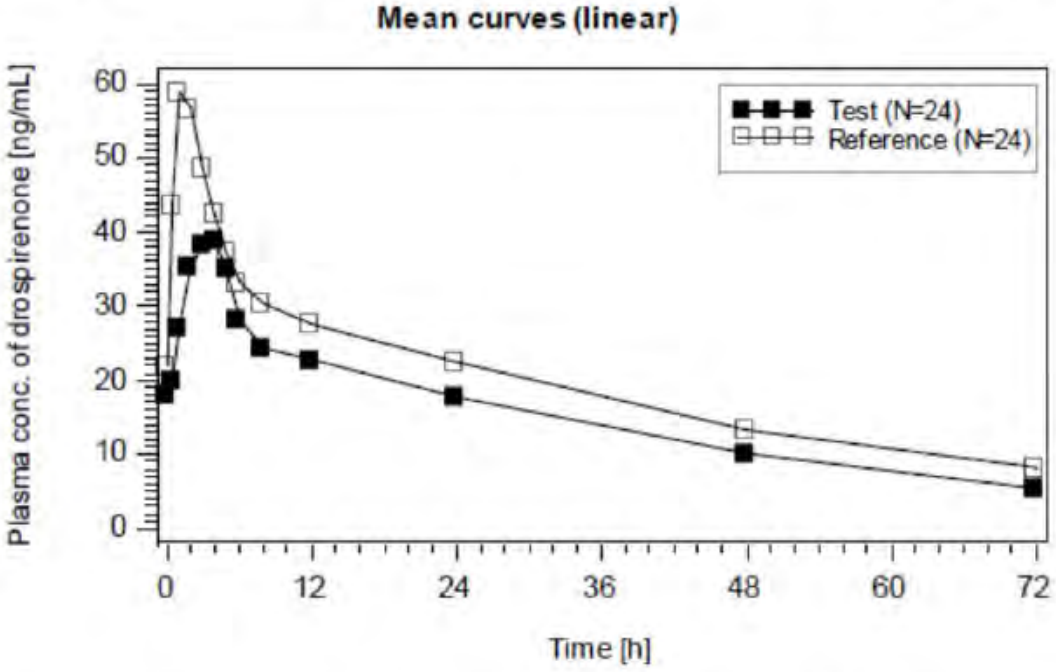


図 2.7.6.1-5. LF111 又は対照薬を 12 日間反復投与したときの平均血漿中 DRSP 濃度－時間推移（線形）

Test = LF111 群、Reference = 対照薬群

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

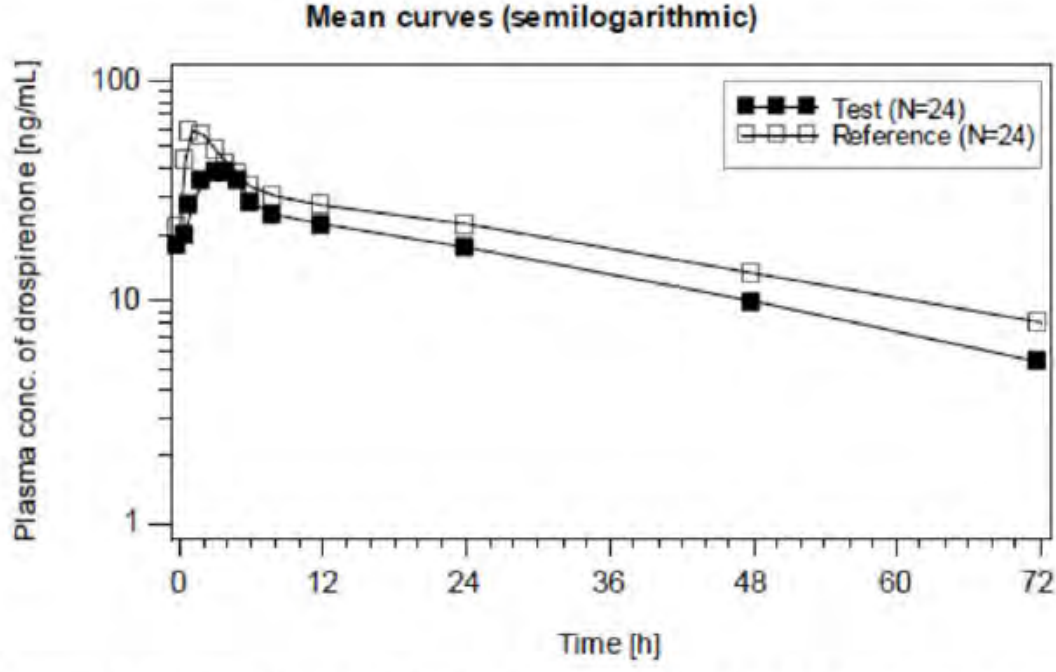


図 2.7.6.1-6. LF111 又は対照薬を 12 日間反復投与したときの平均血漿中 DRSP 濃度－時間推移（片対数）

Test = LF111 群、Reference = 対照薬群

Source: CSR CF111/103A [5.3.1.1-1], Figure TF 16

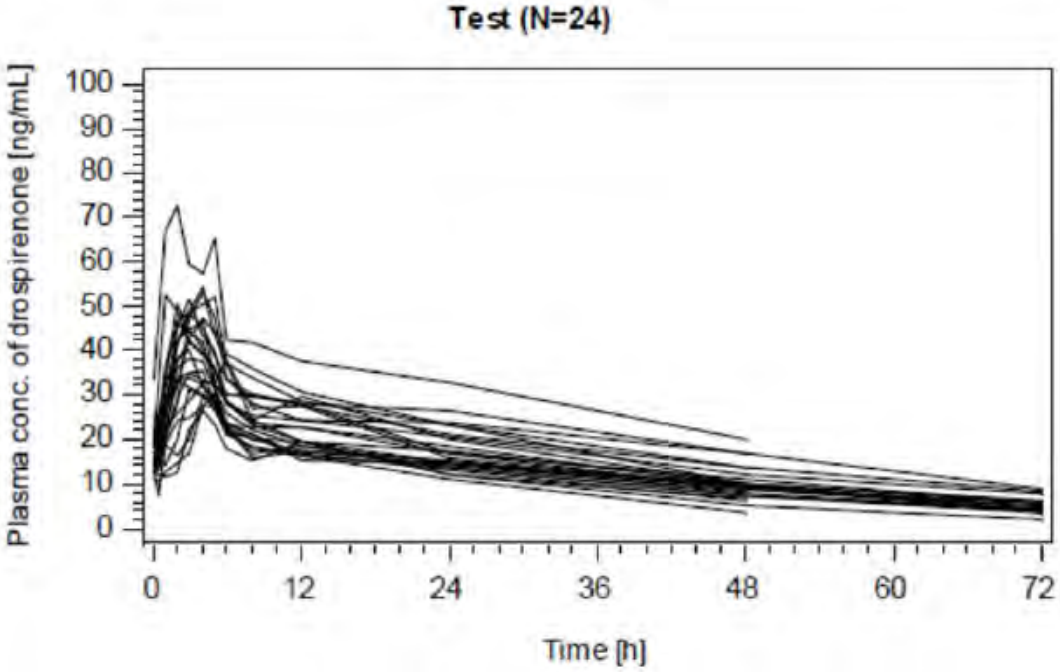


図 2.7.6.1-7. LF111 又は対照薬を 12 日間反復投与したときの血漿中 DRSP 濃度－時間推移（LF111 群）

Source: CSR CF111/103A [5.3.1.1-1], Figure TF 17

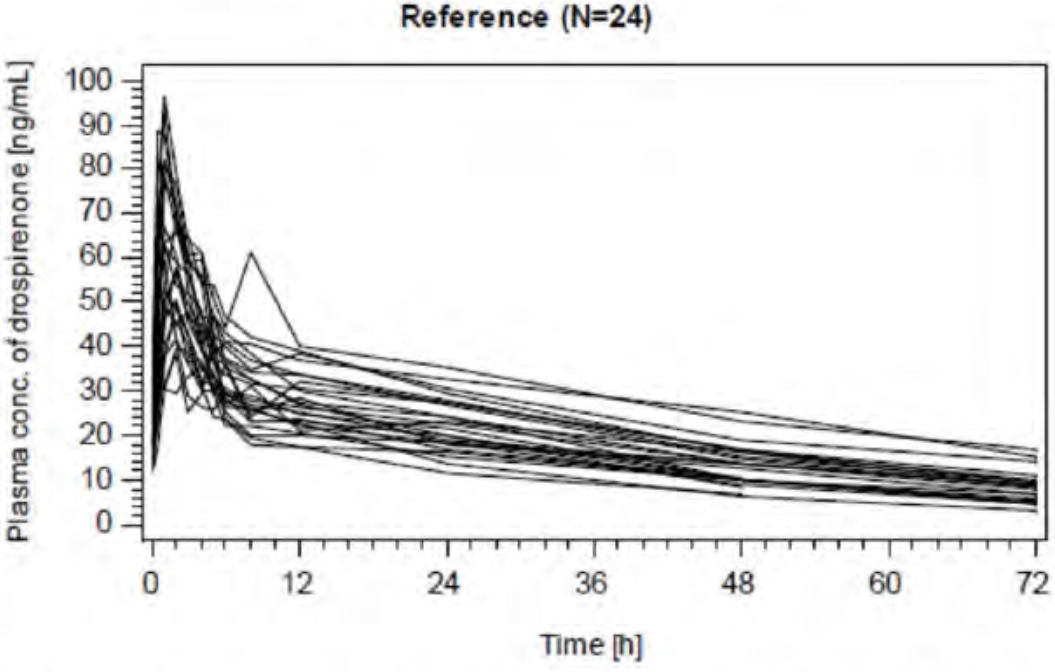


図 2.7.6.1-8. LF111 又は対照薬を 12 日間反復投与したときの血漿中 DRSP 濃度－時間推移（対照薬群）

Source: CSR CF111/103A [5.3.1.1-1], Figure TF 18

3)　安全性の結果

LF111 群及び対照薬群の忍容性は、同様に良好であった。治験実施期間中に有害事象が 7 例 12 件報告された。

- LF111 投与後に、3 例で 5 件の有害事象が認められた
- 対照薬投与後に、5 例で 7 件の有害事象が認められた

全ての有害事象は回復した。

1 件の有害事象（不正子宮出血 1 例）は、治験責任医師により、治験薬との関連性が明らかにありと判定された。治験責任医師により、9 件の有害事象は治験薬との関連性がおそらくあり、2 件の有害事象は治験薬との関連性が可能性ありと判定された。治験期間中に認められたほとんどの有害事象（不正子宮出血 4 件及び月経過多 4 件）の発現傾向は、予測されたとおり LF111 又は対照薬の投与後に予測される発現傾向と一致していた。2 例 4 件に認められた有害事象「ほてり」は、対照薬の製品概要には記載されていない。

本試験では、臨床的に重大な臨床検査値の変動又は傾向は認められなかった。スクリーニング時の臨床検査及び診察では、有害事象又は忍容性が低い徴候は認められなかった。

4)　結論

LF111 及び対照薬（DRSP 3 mg 及び EE 0.02 mg 錠）を単回投与したとき、対照薬に対する LF111 の DRSP の相対的バイオアベイラビリティの点推定値は、$AUC_{0\text{-}72}$ で 122.96%であった。反復投与したときの相対的バイオアベイラビリティの点推定値は、$AUC_{0\text{-}72,ss}$ で 76.51%であった。$Rac_{(AUC)}$で表した蓄積比は、LF111 では 1.9256 であったが対照薬では 2.7684 であった。それぞれの推奨用量に従って両製剤を投与した場合、LF111 は 1 回の用量が 4 mg であるにもかかわらず、DRSP の総曝露量は対照薬よりも低かった。この結果は、4,5-dihydro-DRSP-3-sulfate の生成を触媒するスルホトランスフェラーゼである SULT1A1 に対する EE のエストロゲン部分の阻害作用の可能性が高く、EE が DRSP の PK に影響を及ぼすと考えられた。

2.7.6.2　CF111/106 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.1.1-2

（1） 試験方法

1） 概要

試験方法の概要を表 2.7.6.2-1 に示した。

表 2.7.6.2-1. 試験方法の概要

治験課題名：健康な女性を対象にドロスピレノン 4 mg を含有する新製剤（LF111）の食事の影響を検討した単施設、非盲検、ランダム化、単回投与、2 期クロスオーバー試験	
治験依頼者：Laboratorios León Farma S.A.	
治験責任医師名：[redacted]	
治験実施施設：[redacted]（ブルガリア）	
公表文献（引用文献）： Regidor P-A, Richter WH, Koytchev R, Kirkov V, Colli E., Evaluation of the food effect on a drospirenone only contraceptive containing 4 mg administered with and without high-fat breakfast in a randomised trial., BMC Women's Health. 2022 22:381.	
治験期間： （最初の被験者の組入れ日）20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （最後の被験者の完了日）20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	開発のフェーズ： 第 I 相
目的： 主目的： LF111 を空腹時及び食後（標準的な高脂肪朝食の摂取開始後 30 分）の異なる 2 期（休薬期間 14 日以上）で単回投与したときの食事の影響を検討する 副目的： 安全性を評価する	
治験デザイン： 単施設、ランダム化、非盲検、クロスオーバー、2 群 2 期シークエンス試験	
対象： 閉経前の健康な女性	

表 2.7.6.2-1. 試験方法の概要（続き 1）

主なエントリー基準： · 18～40 歳の閉経前の健康な女性 · 医学的及び基本的な臨床検査結果より、身体的及び精神的に健康状態が良好と判断された者 · 6 ヵ月以上の非喫煙者 · 効果的な非ホルモン性の避妊法を使用することに同意した者 · 体格指数（BMI）が 18.5～30 kg/m^2 である者 · 文書により同意が得られる者
被験薬及び投与方法： ［治験薬］ · LF111 フィルムコーティング錠［ドロスピレノン（DRSP）4 mg 錠］ ロット番号：[redacted] ［投与方法］ · LF111 フィルムコーティング錠 1 錠を 2 期で空腹時又は食後（標準的な高脂肪朝食の摂取開始後 30 分）に 240 mL の水と共に単回経口投与する。
投与期間： 2 期の各投与日が 1 日で計 2 日間、休薬期間 14 日間
評価項目及び評価基準： · 薬物動態学的（PK）評価項目： • 主要評価項目：DRSP の $AUC_{0\text{-}72}$ 及び C_{max} • 副次評価項目：DRSP の T_{max} · 安全性評価項目： 有害事象、臨床検査、尿検査、身体所見、バイタルサイン
被験者数： 計画被験者数：24 例

表 2.7.6.2-1. 試験方法の概要（続き 2）

統計手法：

- PK の解析
  - 食後及び空腹時単回投与後の全ての PK 評価項目についての記述統計による評価
  - DRSP の AUC_{0-72} 及び C_{max} についてのパラメトリック法［対数変換後の分散分析（ANOVA-log）］
  - DRSP の AUC_{0-72} 及び C_{max} の比（食後対空腹時）の 90%信頼区間
  - モデルの固定因子：投与順序、投与方法、投与期、投与順序における志願者
  - DRSP の T_{max} についてのノンパラメトリック法
- バイオアベイラビリティの評価

  主要評価項目である DRSP の AUC_{0-72} 及び C_{max} の食事の有無の比（食後対空腹時）について対数変換値の 90%信頼区間を算出し、記述統計量を提示した。なお、本試験では生物学的同等性の評価は目的としていなかったため、各パラメーターについて生物学的同等性の許容域との比較は行わなかった。
- 安全性の解析
  - 安全性の解析対象集団を対象に有害事象を集計し要約した。なお、有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 15.1 を使用して読み替えられた基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）で要約した。
  - 記述統計量を提示した。

2）　**試験スケジュール**

観察・検査・評価項目及び時期を表 2.7.6.2-2 に示した。

表 2.7.6.2-2. 試験スケジュール

評価項目	スクリーニング検査	第 1 期・第 2 期の試験期間[a]					最終検査
Day	第 1 期開始 9 日前まで	0	1	2	3	4	第 2 期 Day 1 後 7 日まで
同意	●						
人口統計学的データ	●						
病歴及び手術歴	●						
生活様式・習慣	●						
病歴の追加情報	●						
婦人科病歴	●						
バイタルサイン	●	●					●
12 誘導心電図	●						●
身体所見	●						●
臨床検査							
・ 血液学的検査	●						●
・ 血液生化学検査	●						●
・ 血清学的所見	●						●
・ 血液凝固検査	●						
尿検査	●						●
婦人科検査							
・ 一般検査	●						●
・ 子宮頸部細胞診	●						
尿中薬物検査[b]	●	●					
呼気アルコール検査	●	●					
血清妊娠検査	●						
尿妊娠検査		●					●
選択基準	●						
除外基準	●	●	●	●	●	●	
ランダム化割付			●[c]				
入院		●	●				
初回スクリーニング検査以降の制限及び食事に関する確認		●	●	●	●	●	
治験薬投与			●				
PK 評価採血[d]			●	●	●	●	
有害事象		●	●	●	●	●	●

[a] Day 1 の治験薬投与後、14 日以上の休薬期間を設けた。

[b] アンフェタミン、カンナビノイド、ベンゾジアゼピン、コカイン、オピオイド、バルビツール酸及びコチニン

[c] ランダム化は第 1 期でのみ実施した。

[d] 採血時期：投与前、投与後 0.5、1、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、6、8、12、24、36、48 及び 72 時間（第 1 期・第 2 期共通）

Source: CSR CF111/106 [5.3.1.1-2], Table TT 5

(2) 試験成績

1) 被験者背景

治験実施計画書に従い、計 24 例の被験者に治験薬が投与され、全例が本試験を完了した。

統計学的評価は 24 例のデータに基づき行った。

被験者の年齢の平均値［標準偏差（SD）］は 30.5（5.5）歳、身長の平均値（SD）は 161.5（6.2）cm、体重の平均値（SD）は 62.6（10.8）kg、BMI の平均値（SD）は 23.9（3.4）kg/m^2 であった。

2） PK の結果

LF111 を食後「試験 A」又は空腹時「試験 B」に単回経口投与したときの DRSP の PK パラメーターの要約を表 2.7.6.2-3 に示し、平均血漿中 DRSP 濃度－時間推移（線形）及び（片対数）を図 2.7.6.2-1 及び図 2.7.6.2-2 に示した。DRSP の AUC_{0-72} 及び C_{max} の評価は、パラメトリック法（ANOVA-log）に基づいて行った。また、DRSP の PK パラメーターに及ぼす食事の影響を表 2.7.6.2-4 に示した。

DRSP の AUC_{0-72} 及び C_{max} の食事の有無の比（食後「試験 A」対空腹時「試験 B」）の ANOVA-log の平均値を用いて算出した 90%信頼区間は、それぞれ 104.72～111.36%、118.58～141.10%であった。相対的バイオアベイラビリティの点推定値は AUC_{0-72} で 107.99%、C_{max} で 129.35%であった。

表 2.7.6.2-3. LF111 を食後又は空腹時に単回経口投与したときの DRSP の PK パラメーター

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

Source: CSR CF111/106 [5.3.1.1-2], Table TT 8

表 2.7.6.2-4. DRSP の PK パラメーターに及ぼす食事の影響

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

Source: CSR CF111/106 [5.3.1.1-2], Table TT 9

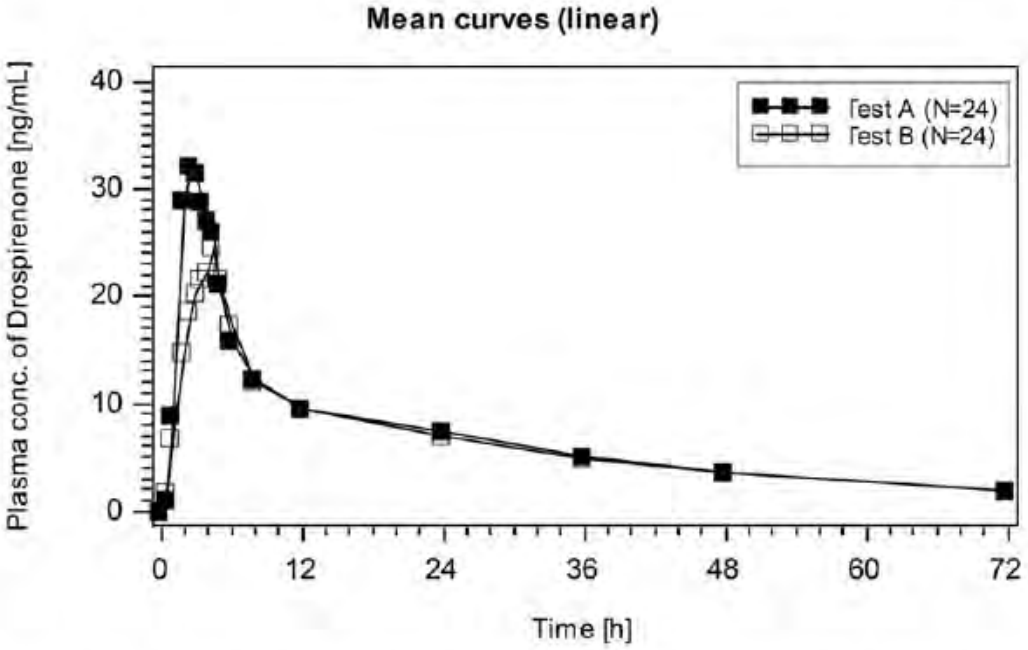


図 2.7.6.2-1. 食後「試験 A」及び空腹時「試験 B」に LF111 を単回投与したときの平均血漿中 DRSP 濃度－時間推移（線形）

Test A：試験 A、Test B：試験 B

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

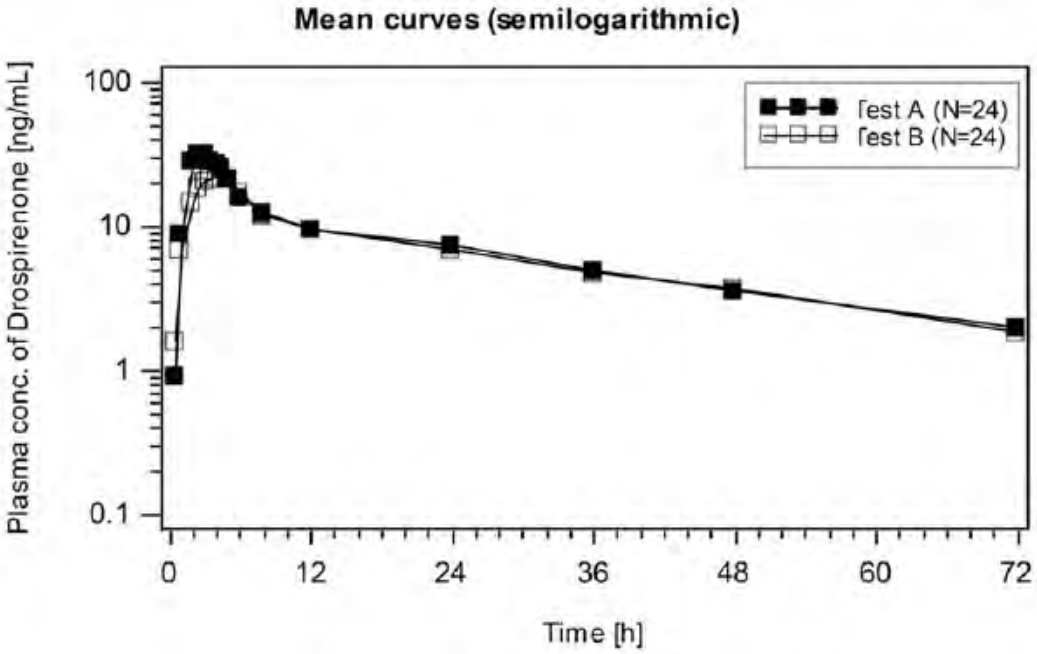


図 2.7.6.2-2. 食後「試験 A」及び空腹時「試験 B」に LF111 を単回投与したときの平均血漿中 DRSP 濃度－時間推移（片対数）

Test A：試験 A、Test B：試験 B

Source: CSR CF111/106 [5.3.1.1-2], Figure TF 8

3)　安全性の結果

食後「試験 A」及び空腹時「試験 B」の治験薬投与では、同様に良好な忍容性を示した。本試験期間中、有害事象は 10 例に 12 件認められた。食後「試験 A」では 4 例に 5 件の有害事象が認められ、空腹時「試験 B」では 6 例に 7 件の有害事象が認められた。12 件の有害事象は全て非重篤であり、全て回復した。

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

観察された有害事象の多くは経口避妊薬投与後に予想されるパターンと同じ傾向であった。皮下血腫のみ、YAZ®［DRSP 及びエチニルエストラジオール（EE）を含有する避妊薬］の米国添付文書には記載されていない。

臨床的に重大な臨床検査値の変動又は傾向は認められなかった。

4)　結論

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

2.7.6.3　CF111/107 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.2.3-1

（1） 試験方法

1） 概要

試験方法の概要を表 2.7.6.3-1 に示した。

表 2.7.6.3-1. 試験方法の概要

治験課題名：健康な授乳婦を対象に、LF111 を経口投与し、定常状態に達した後のドロスピレノンの乳汁への移行を評価することを目的とした非盲検、非対照、単施設試験	
治験依頼者：Laboratorios León Farma S.A.	
治験責任医師名：[redacted]	
治験実施施設：[redacted]（ラトビア）	
公表文献（引用文献）： Melka D, Kask K, Colli E, Regidor P-A. A single-arm study to evaluate the transfer of drospirenone to breast milk after reaching steady state, following oral administration of 4 mg drospirenone in healthy lactating female volunteers. Womens Health (Lond). 2020 Jan-Dec:16:1745506520957192.	
治験期間： （最初の被験者の組入れ日）20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （最後の被験者の完了日）20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	開発のフェーズ： 第 I 相
目的： 主目的：LF111 を毎日投与し定常状態に達したときのドロスピレノン（DRSP）の乳汁への移行を評価する 副目的：安全性を評価する	
治験デザイン： 単施設、非盲検、非対照	
対象： 健康な授乳婦	

表 2.7.6.3-1. 試験方法の概要（続き 1）

主なエントリー基準

- 18～40 歳の閉経前の健康な女性
- スクリーニング開始前 1 年以内に子宮頸部細胞診を含む婦人科検査を行った者
- 体格指数（BMI）が 18.5～32 kg/m^2 である者
- 初乳の分泌がなく、産後授乳期 6 週後の者（授乳中の女性は除外する）
- 薬物動態の検体採取が予定される Day 8～13 の間、禁煙及びグレープフルーツを含有する食品及び（メチル）キサンチンを含有する食品（例：コーヒー、茶、コーラ、チョコレート）の摂取を控えることが可能な者
- 1 日当たりの総乳汁分泌量が 50 mL 以上の者
- 肝酵素を誘導することが知られている薬物（例：リファンピシン、デキサメタゾン、バルビツール系薬剤、抗けいれん薬、セント・ジョーンズ・ワート）を使用していない者
- チトクローム（CYP）3A4 を阻害することが知られている薬物（例：ケトコナゾール、ベラパミル、シメチジン、マクロライド系薬剤）を使用していない者

被験薬及び投与方法

［治験薬］

- LF111 フィルムコーティング錠（DRSP 4 mg 錠）

  ロット番号：[redacted]

［投与方法］

- 標準的な朝食中に LF111 4 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回 7 日間経口投与する。

投与期間：7 日間

評価項目及び評価基準：

- 薬物動態学的（PK）評価項目：
  - 主要評価項目：血中及び乳汁中 DRSP の C_{max}、AUC_{0-24}、AUC_{0-120}
  - 副次評価項目：治験薬投与後 120 時間までの DRSP の乳汁への移行量
- 安全性評価項目：

  有害事象、臨床検査、身体所見、バイタルサイン

被験者数：

計画被験者数：12 例

表 2.7.6.3-1. 試験方法の概要（続き 2）

統計手法：

- PK の解析
  - 反復投与したときの全ての PK 評価項目についての記述統計量による評価
  - 反復投与したときの DRSP の C_{max} 及び AUC についてのパラメトリック法［対数変換後の分散分析（ANOVA-log）］
  - 反復投与したときの C_{max} 及び AUC の比（乳汁中対血漿中）についての 90%信頼区間
- 安全性の解析
  - 安全性の解析対象集団を対象に有害事象を集計し要約した。なお、有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）verion 15.1 を使用して読み替えられた基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）で要約した。
  - 記述統計量を提示した。

2)　**試験スケジュール**

観察・検査・評価項目及び時期を表 2.7.6.3-2 に示した。

表 2.7.6.3-2. 試験スケジュール

Visit	Visit 0 プレスクリーニング	Visit 1 スクリーニング	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8 追跡調査
Day	Visit 2 前 7～10 日	Visit 2 前 7 日まで	1	8	9	10	11	12	15
SPIL 及び ICF の交付	●								
同意		●							
選択・除外基準		●							
病歴（前治療及び避妊法を含む）		●							
被験者日誌の確認				●					●
被験者日誌への入力開始			●						
身体所見		●				●			●
バイタルサイン		●	●	●	●	●	●	●	●
治験薬の初回投与			●[a]						
有害事象		●	●	●	●	●	●	●	●
併用薬		●	●	●	●	●	●	●	●
PK 評価採血				●[b]	●[c]	●[d]	●[e]	●[f]	
乳汁採取				●[g]	●[h]	●[i]	●[j]	●[k]	
採血・採尿（臨床検査）		●							●
尿妊娠検査		●							●
コンドームの提供		●							
治験薬の交付			●						
治験薬のブリスター包装の確認			●	●					
被験者日誌の交付		●							

ICF：同意説明文書、SPIL：Study Participation Information Leaflet

[a] 治験薬の初回投与は Day 2 とした

[b] 採血時期：0 時間（ベースライン）及び投与後 1、2、4、8、12 時間

[c] 採血時期：投与後 24、30、36 時間

[d] 採血時期：投与後 48 時間

[e] 採血時期：投与後 72 時間

[f] 採血時期：投与後 120 時間

[g] 乳汁採取時期：0 時間（ベースライン）及び投与後 1、2、4、8、12 時間

[h] 乳汁採取時期：投与後 24、30、36 時間

[i] 乳汁採取時期：投与後 48 時間

[j] 乳汁採取時期：投与後 72 時間

[k] 乳汁採取時期：投与後 120 時間

Source: CSR CF111/107 [5.3.2.3-1], Table 9.5.3

(2)　試験成績

1)　被験者背景

治験実施計画書に従い、計 12 例の被験者に治験薬が投与され全例が本試験を完了した。

統計学的評価は 12 例のデータに基づき行った。

被験者の年齢の平均値（中央値）は 29.25（29）歳、範囲は 25～35 歳であった。Visit 1 における体重の平均値（中央値）は 59.5（56.9）kg であった。

2)　PK の結果

LF111 を 7 日間反復投与したときの血漿中及び乳汁中 DRSP の PK パラメーターの要約を表 2.7.6.3-3 に示し、反復投与したときの DRSP の PK パラメーターの乳汁中対血漿中の比を表 2.7.6.3-4 に示した。

反復投与したときの血漿中 DRSP の AUC_{0-24} の平均値は、635.33 ng·hr/mL であり、AUC_{0-120} の平均値は 1180.57 ng·hr/mL であった。また、C_{max} の平均値は 48.64 ng/mL であった。

反復投与したときの乳汁中 DRSP の AUC_{0-24} の平均値は、134.35 ng·hr/mL であり、AUC_{0-120} の平均値は 227.17 ng·hr/mL であった。また、C_{max} の平均値は 10.34 ng/mL であった。

乳汁中 DRSP の C_{max} は血漿中 DRSP の C_{max} の 17.55%であった。AUC_{0-120} の乳汁中対血漿中の比より、血漿中 DRSP の 18.13%が乳汁中に移行した。乳汁中に移行した DRSP の総量の平均値は、24 時間で 4478 ng であり、これは母体の 1 日服用量の 0.11%に相当した。

表 2.7.6.3-3. LF111 を反復投与したときの血漿中及び乳汁中 DRSP の PK パラメーター

血漿中							
PK パラメーター	幾何平均値	算術平均値	SD	CV	範囲	中央値	N
C_{max} (ng/mL)	47.54	48.64	10.47	21.5	30.44～68.45	47.71	12
T_{max} (hr)	2.67	2.92	1.16	39.9	1～4	3	12
AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	623.93	635.33	121.00	19.0	391.76～799.85	615.55	12
AUC_{0-120} (ng·hr/mL)	1122.83	1180.57	416.67	35.3	581.81～2285.76	1135.76	12
乳汁中							
PK パラメーター	幾何平均値	算術平均値	SD	CV	範囲	中央値	N
C_{max} (ng/mL)	8.34	10.34	9.01	87.1	3.08～37.16	7.15	12
T_{max} (hr)	2.83	3.08	1.16	37.8	1～4	4	12
AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	112.57	134.35	108.20	80.5	45.68～461.17	101.11	12
AUC_{0-120} (ng·hr/mL)	203.61	227.17	142.69	62.8	133.82～658.90	181.58	12

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

表 2.7.6.3-4. LF111 を反復投与したときの DRSP の PK パラメーターの乳汁中対血漿中の比

PK パラメーター	方法	点推定値	90%信頼区間	CV（%）
C_{max}（乳汁中対血漿中）	ANOVA-log	17.55%	12.61～24.41%	49.83%
AUC_{0-24}（乳汁中対血漿中）	ANOVA-log	18.04%	13.42～24.26%	44.17%
AUC_{0-120}（乳汁中対血漿中）	ANOVA-log	18.13%	13.85～23.75%	39.95%

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

3）　安全性の結果

本試験期間中に、非重篤な有害事象が 3 例 14 件報告された。最終的な転帰が不明である有害事象（毛髪脱落）を除き、全ての有害事象は回復した。報告された有害事象のうち、治験責任医師により半数（7 件）は、治験薬との関連性がおそらくなしと判定され、残りの半数（7 件）は治験薬との関連性が可能性ありと判定された。主な有害事象は、浮動性めまい（3 件）、頭痛（3 件）及び悪心（2 件）であった。

臨床検査値、身体所見及びバイタルサインで臨床的に重大な変動は認められなかった。本試験期間中に併用薬の使用は報告されなかった。

4）　結論

点推定値として乳汁中 DRSP の C_{max} は血漿中 DRSP の C_{max} の 17.55%であった。AUC_{0-120} の乳汁中対血漿中の比より、血漿中 DRSP の 18.13%が乳汁中に移行した。乳汁中に移行した DRSP の総量の平均値は、24 時間で 4478 ng であり、これは母体の 1 日服用量の 0.11%に相当した。

2.7.6.4　LF111/1-A 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.4.1-1

（1） 試験方法

1） 概要

試験方法の概要を表 2.7.6.4-1 に示した

表 2.7.6.4-1. 試験方法の概要

治験課題名：健康な日本人女性を対象とした LF111（ドロスピレノン）の単回及び反復投与時の薬物動態、安全性及びホルモン濃度を検討する第 I/II 相試験	
治験依頼者：あすか製薬株式会社	
治験責任医師名：[redacted]	
治験実施施設：医療法人相生会　福岡みらい病院	
公表文献（引用文献）：Kitamura K, Colli E, Azuma R, Kikuyama R, Kanai M. A phase I/II study evaluating the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of drospirenone as an oral contraceptive in Japanese women. J Obstet Gynaecol Res. 2024 Jan 23. doi: 10.1111/jog.15881.	
治験期間： （最初の被験者の組入れ日）2021 年 1 月 6 日 （最後の被験者の完了日）2021 年 3 月 18 日	開発のフェーズ： 第 I/II 相
目的： 健康な日本人女性を対象として LF111 4 mg の単回及び反復経口投与時の薬物動態、安全性及びホルモン濃度を検討する。	
治験デザイン： 単施設、非対照、単回及び反復投与試験	
対象： 正常な月経を有する健康な日本人女性	

表 2.7.6.4-1. 試験方法の概要（続き 1）

主なエントリー基準

以下の条件を満たす正常な月経を有する健康な女性

- 20～35 歳の正常な月経を有する健康な閉経前日本人女性
- 体重 40 kg 以上で、体格指数（BMI）18.5 kg/m^2 以上、25 kg/m^2 以下の者
- 月経期間（3 日以上 7 日以下の出血）を含む正常な月経周期（25 日以上 38 日以下）を同意取得前に 2 回以上有する者
- 既往歴、身体所見、臨床検査、婦人科検査に基づき身体的、精神的に健康である者
- スクリーニング時の安静時収縮期血圧が 90 mmHg 以上 140 mmHg 以下、拡張期血圧が 50 mmHg 以上 90 mmHg 以下、脈拍数が 50～90 回/分である者
- スクリーニング時の子宮頸部細胞診の結果、陽性［ベセスダシステム 2014 による陰性（NILM）以外）］であると判断されていない者
- 以下を定期的に服用していない者
  - ホルモン製剤［性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）アゴニスト、GnRH アンタゴニスト、エストロゲン、プロゲスチン、エストロゲン・プロゲスチン配合剤］（同意取得前 6 ヵ月以内の使用は全て除外）
  - 肝薬物代謝酵素を誘導することが知られている薬剤（例．リファンピシン、デキサメタゾン、バルビツール系薬剤、抗けいれん薬、セント・ジョーンズ・ワート）
  - チトクローム P450（CYP）3A4 を阻害することが知られている薬剤（例．ケトコナゾール、ベラパミル、シメチジン、マクロライド系薬剤）
  - 血清カリウム（K）を上昇させる薬剤（例．アルドステロン拮抗薬、K 保持性利尿薬）
- 診断のつかない子宮出血を有していない者

治験薬、用量及び投与方法、ロット番号：

［治験薬］

- LF111 フィルムコーティング錠［ドロスピレノン（DRSP）4 mg 錠］
  ロット番号：[redacted]

［投与方法］

- 単回投与期：LF111 4 mg 錠 1 錠を単回経口投与
- 反復投与期：単回投与から 7 日以上の間隔を空けて、LF111 4 mg 錠 1 錠を 1 日 1 回 24 日間反復経口投与する。反復投与の開始日は、月経周期 1～5 日目の範囲内とする。

投与期間：

単回投与：1 日、反復投与：24 日間

表 2.7.6.4-1. 試験方法の概要（続き 2）

評価項目及び評価基準：

- 薬物動態（PK）評価項目（血漿中 LF111 濃度）：
  - 単回投与

    $C_{max,SD}$、$AUC_{0-24,SD}$、$AUC_{0-72,SD}$、$AUC_{0-\infty,SD}$、$T_{max,SD}$、$t_{1/2,SD}$、$MRT_{0-72,SD}$、$MRT_{0-\infty,SD}$、$\lambda_{z,SD}$、CL/F_{SD}、Vd/F_{SD}
  - 反復投与

    $C_{max,SS}$、$AUC_{0-\tau,SS}$、$AUC_{0-72,SS}$、$AUC_{0-\infty,SS}$、$T_{max,SS}$、$t_{1/2,SS}$、$MRT_{0-\infty,SS}$、$\lambda_{z,SS}$、CL/F_{SS}、Vd/F_{SS}、C_{trough}、$R_{obs}(AUC)$、$R_{obs}(C_{max})$、R
- 薬力学（PD）評価項目（ホルモン濃度）：プロゲステロン、エストラジオール（E_2）、黄体形成ホルモン（LH）、卵胞刺激ホルモン（FSH）
- 安全性評価項目：
  有害事象、内科的検診、身体所見（体重）、バイタルサイン、心電図検査（標準 12 誘導心電図）、臨床検査、婦人科検査

被験者数：

計画被験者数：単回投与の治験薬投与例数として 12 例

計画被験者数の設定根拠

日本人での DRSP の PK を検討した文献報告を参考に、本剤の単回投与及び反復投与時の PK、PD（ホルモン濃度）を評価することが可能と考えられる症例数として 12 例を設定した。

統計手法：

- PK

単回投与期あるいは反復投与期の血漿中 PK 及び PK パラメーターについて平均値及び標準偏差（SD）などを算出した

- PD

各ホルモン検査値について、Visit ごとに平均値及び SD などを算出した

- 安全性
  - 内科的検診、身体所見、バイタルサイン、心電図検査、臨床検査、婦人科検査の各データについて集計した
  - 安全性の解析対象集団を対象に試験治療下で発現した有害事象（TEAE）を集計し要約した。なお、TEAE は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 23.1 を使用して読み替えられた基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）で要約した。

2）　試験スケジュール

観察・検査・評価項目及び時期を表 2.7.6.4-2 に示した。

表 2.7.6.4-2. 試験スケジュール

試験時期	スクリーニング期		単回投与期				休薬期[a]
Visit	1	2	3	4	5	6	-
試験日（Day）	-28～-2	-1	1	2	3	4	-
同意取得[b]	●						
登録			●[c]				
背景調査	●						
内科的検診	●	●	●[c]	●	●	●	
身体所見[d]	●	●	●[c]			●	
バイタルサイン	●	●	●[e]	●	●	●	
心電図検査	●	●	●[c]			●	
臨床検査[f,g,h]	●	●	●[c,i]			●	
婦人科検査	●					●	
妊娠検査[j]	●	●				●	
適格性の確認	●	●					
入院		←	―	―	―	→	
外来	●						
治験薬の投与			●				
薬物濃度[k]			●	●	●	●	
ホルモン検査	●					●	
服薬状況調査			●				
月経状況調査	←	―	―	―	―	―	→
有害事象調査	←	―	―	―	―	―	→

[a] 被験者は単回投与期の治験薬投与後、7 日以上休薬する

[b] 同意取得はスクリーニング検査の前に実施する

[c] 治験薬投与前に実施する

[d] 身長は Visit 1 のみ実施する

[e] 治験薬投与前、投与後 1、3、8 及び 12 時間に実施する

[f] 免疫学的検査は、Visit 1 のみ実施する

[g] 甲状腺機能検査は Visit 1 及び 15 に、副腎機能検査及びレニン - アンジオテンシン系検査は、Visit 1、3 及び 15 に実施する

[h] C-反応性タンパク（CRP）（血液生化学検査）は、Visit 1、2、7、9、11、13、15 及び 20 に実施する

[i] 副腎機能検査及びレニン - アンジオテンシン系検査のみ実施する

[j] Visit 1 及び中止時は妊娠検査（血液）を実施する

[k] 採血時間：

Visit 3 及び 16：治験薬投与前、投与後 30 分、1、2、3、4、5、6、8、12、24、48 及び 72 時間

Visit 7、8、9、10、11、12、13 及び 14：治験薬投与前

表 2.7.6.4-2. 試験スケジュール（続き）

試験時期	反復投与期								-
Visit	7	8、9、10、11、12、13、14	15	16	17	18	19	20	-
試験日（Day）	1	3、6、9、12、15、18、21	23	24	25	26	27	31	中止時
内科的検診	●[c]	●[c]	●[c]	●[c]	●	●	●	●	●
身体所見[d]	●[c]			●[c]				●	●
バイタルサイン	●[c]	●[c]	●[c]	●[e]	●	●	●	●	●
心電図検査	●[c]							●	●
臨床検査[g,h]	●[c]	●[c,l]	●[c]				●	●	●
婦人科検査	●[c,m]							●	●
妊娠検査[j]	●[c]							●	●
入院	←	―	―	―	―	―	―	→	
外来									●
治験薬の投与	←	―	―	→					
薬物濃度[k]	●	●		●	●	●	●		●
ホルモン検査	●[c]	●[c]		●[c]			●	●	●
服薬状況調査	←	―	―	―	―	―	―	→	●
月経状況調査	←	―	―	―	―	―	―	→	●
有害事象調査	←	―	―	―	―	―	―	→	●

[c] 治験薬投与前に実施する

[d] 身長は Visit 1 のみ実施する

[e] 治験薬投与前、投与後 1、3、8 及び 12 時間に実施する

[g] 甲状腺機能検査は Visit 1 及び 15 に、副腎機能検査及びレニン - アンジオテンシン系検査は、Visit 1、3 及び 15 に実施する

[h] CRP（血液生化学検査）は、Visit 1、2、7、9、11、13、15 及び 20 に実施する

[j] Visit 1 及び中止時は妊娠検査（血液）を実施する

[k] 採血時間：

Visit 3 及び 16：治験薬投与前、投与後 30 分、1、2、3、4、5、6、8、12、24、48 及び 72 時間

Visit 7、8、9、10、11、12、13 及び 14：治験薬投与前

[l] CRP（血液生化学検査）のみ実施する

[m] 治験薬投与前日の実施も可

Source: CSR LF111/1-A [5.3.4.1-1], 表 9.5-1

(2) 試験成績

1) 被験者背景

a) 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6.4-1 示した。

治験に登録した全 12 例に治験薬を投与し、全 12 例が治験を完了し、中止した被験者はいなかった。



図 2.7.6.4-1. 被験者の内訳

Source: CSR LF111/1-A [5.3.4.1-1], 図 10.1-1

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

反復投与期では 12 例中 11 例にあらかじめ規定した期間の 24 日間治験薬を投与した。1 例（被験者番号：[redacted]）では有害事象発現のため、投与 9 日目及び 10 日目に未服薬となった。

b) 解析対象集団

各解析対象集団の被験者数を表 2.7.6.4-3 に示した。

登録された 12 例の被験者のうち、最大の解析対象集団（FAS）、安全性の解析対象集団及び PK の解析対象集団で不採用となった被験者はいなかった。

表 2.7.6.4-3. 解析対象集団（治験薬を割り付けられた全被験者）

		N	%
登録された被験者数		12	—
FAS	採用	12	100.0
	不採用	0	0.0
安全性の解析対象集団	採用	12	100.0
	不採用	0	0.0
PK の解析対象集団	採用	12	100.0
	不採用	0	0.0

Source: CSR LF111/1-A [5.3.4.1-1], 表 11.1-1

c) 人口統計学的特性及び他の基準値の特性

FAS での人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.4-4 に示した。本治験に組み入れた 12 例の被験者は、年齢（平均値 ± SD、以下同様）は 26.3 ± 5.6 歳、BMI は 21.88 ± 1.66 kg/m^2 であった。月経周期は 31.1 ± 2.6 日、月経期間は 5.8 ± 0.9 日であった。

安全性の解析対象集団及び PK の解析対象集団は FAS と同様であった。

表 2.7.6.4-4. 人口統計学的及び他の基準値の特性

項目	要約統計量/分類	N=12
年齢（歳）	N	12
	平均値	26.3
	SD	5.6
BMI（kg/m^2）	N	12
	平均値	21.88
	SD	1.66
	最小値	18.9
	最大値	24.1
月経周期（日）	N	12
	平均値	31.1
	SD	2.6
月経期間（日）	N	12
	平均値	5.8
	SD	0.9

Source: CSR LF111/1-A [5.3.4.1-1], 表 11.2-1

2)　薬物動態の結果

単回投与時の PK パラメーターの要約統計量を表 2.7.6.4-5 に、血漿中 LF111 濃度推移を図 2.7.6.4-2 に示した。反復投与時の PK パラメーターの要約統計量を表 2.7.6.4-6 に、血漿中 LF111 濃度推移を図 2.7.6.4-3 に示した。また、反復投与時の血漿中 LF111 濃度トラフ値の推移を図 2.7.6.4-4 に示した。

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

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

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

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

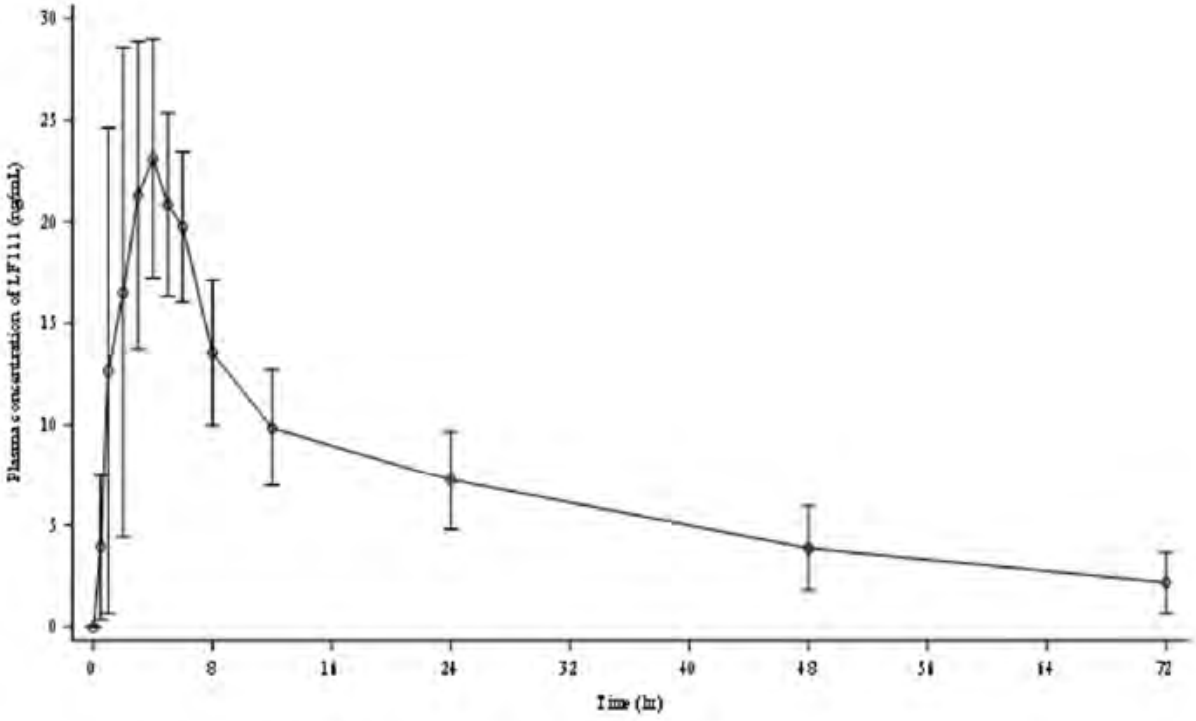


図 2.7.6.4-2. 血漿中 LF111 濃度推移（平均値 ± SD）（単回投与時）

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

表 2.7.6.4-5. LF111 の PK パラメーター（単回投与時）

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

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

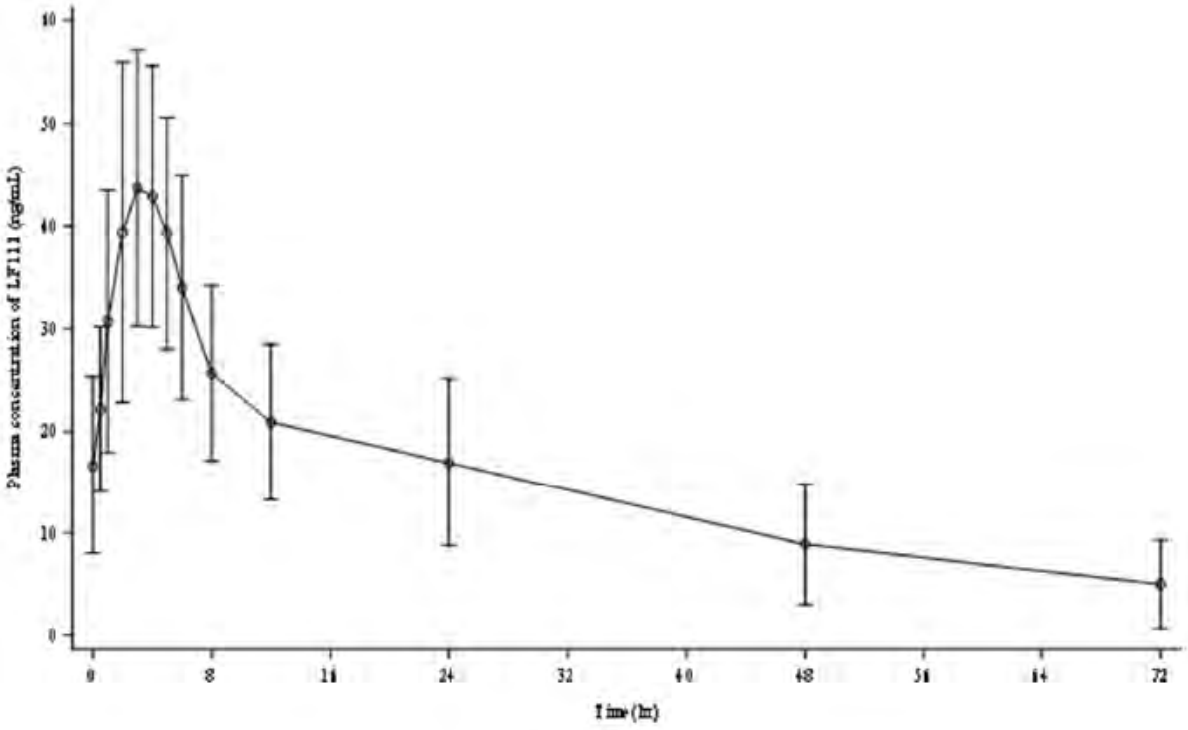


図 2.7.6.4-3. 血漿中 LF111 濃度推移（平均値 ± SD）（反復投与時 Day 24）

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

表 2.7.6.4-6. LF111 の PK パラメーター（反復投与時 Day 24）

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

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

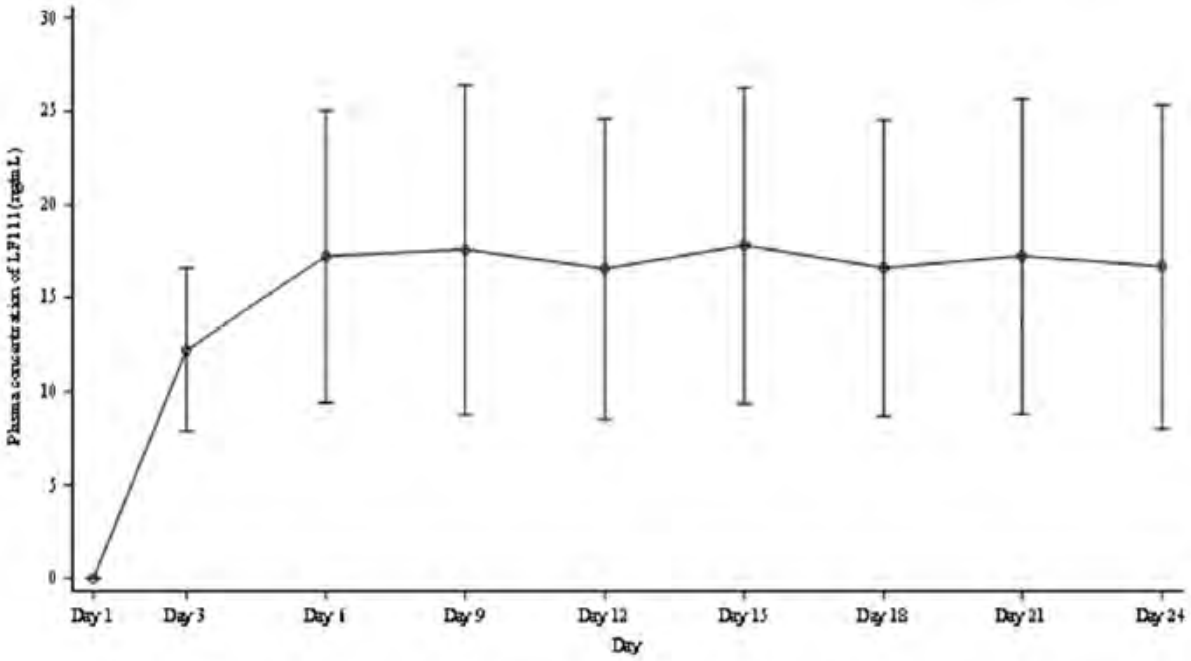


図 2.7.6.4-4. 血漿中 LF111 濃度推移（平均値 ± SD）（反復投与時のトラフ値）

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

3） PD 的作用の結果

プロゲステロン、E_2、LH 及び FSH の平均値の推移を図 2.7.6.4-5、図 2.7.6.4-6、図 2.7.6.4-7 及び図 2.7.6.4-8 に示した。

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

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

LH の平均値 ± SD は、スクリーニング時及び単回投与期 Day 4 では、それぞれ 4.797 ± 4.528 mIU/mL 及び 7.021 ± 4.467 mIU/mL であった。反復投与期 Day 1、Day 24 及び Day 31 では、それぞれ 4.120 ± 2.080 mIU/mL、4.318 ± 2.053 mIU/mL 及び 5.950 ± 2.616 mIU/mL であった。

FSH の平均値 ± SD は、スクリーニング時及び単回投与期 Day 4 では、それぞれ 4.478 ± 2.187 mIU/mL 及び 3.529 ± 2.085 mIU/mL であった。反復投与期 Day 1、Day 24 及び Day 31 では、それぞれ 5.396 ± 1.521 mIU/mL、5.445 ± 2.058 mIU/mL 及び 5.461 ± 1.542 mIU/mL であった。

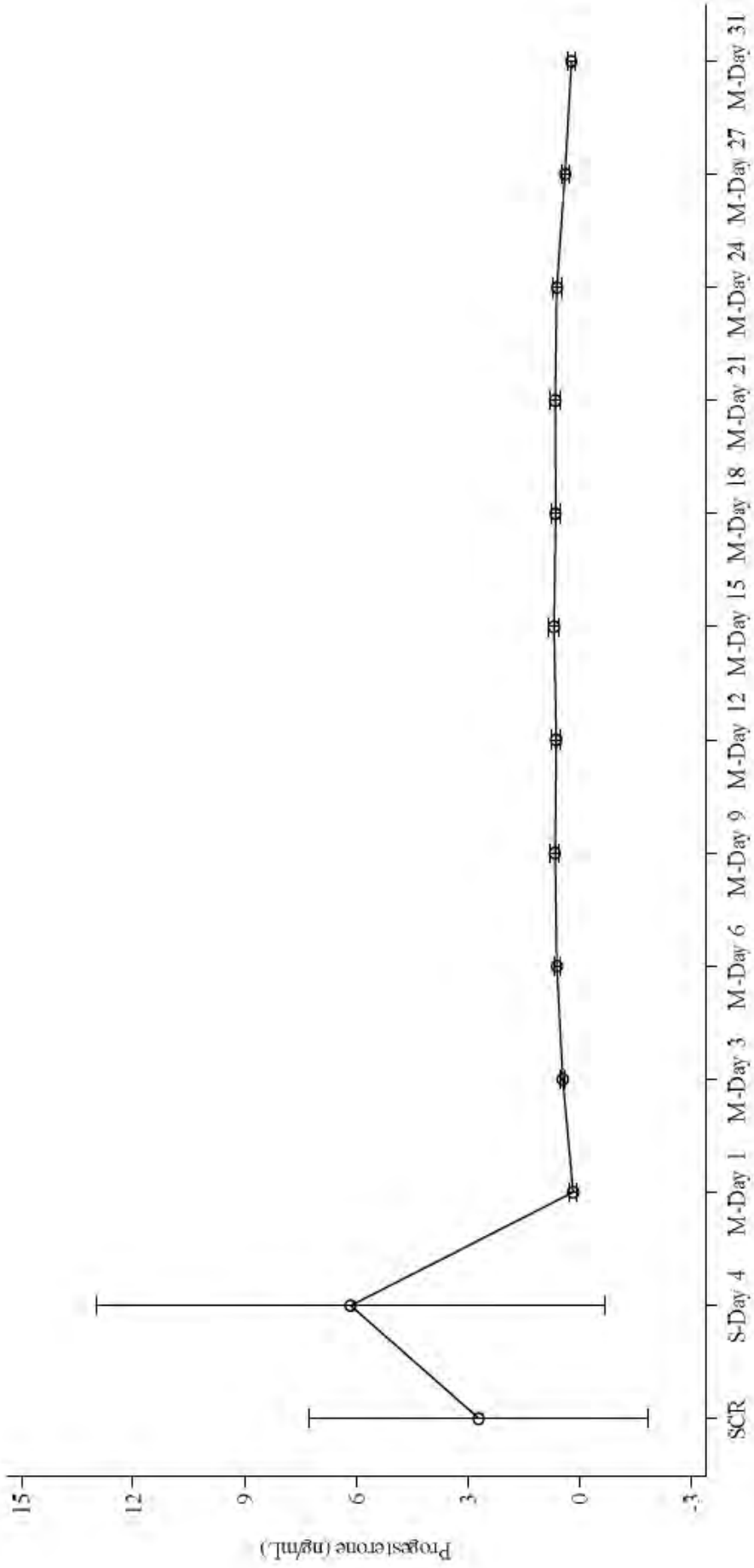


図 2.7.6.4-5. ホルモン濃度推移（プロゲステロン）（平均値 ± SD）（単回投与～反復投与）

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

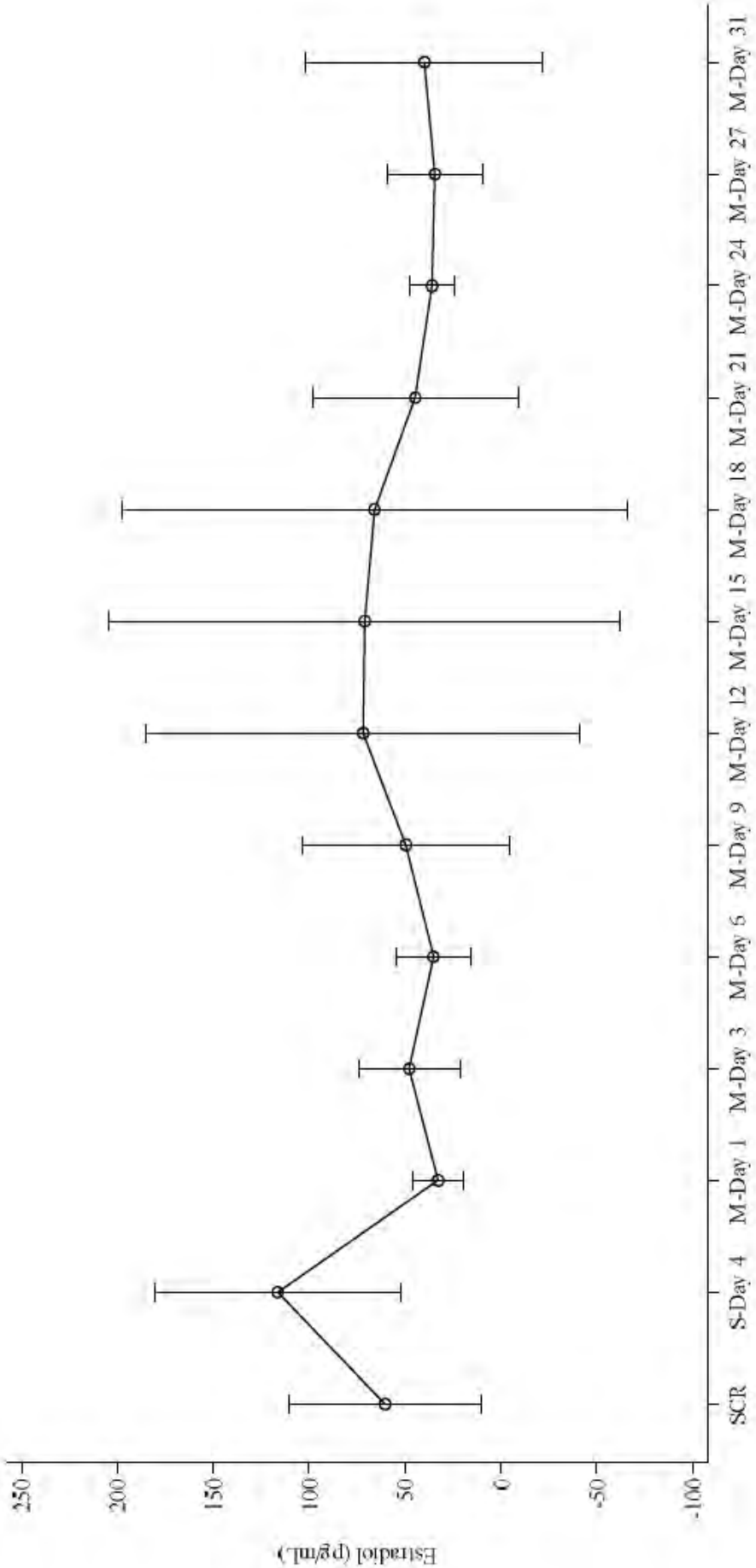


図 2.7.6.4-6. ホルモン濃度推移（E_2）（平均値 ± SD）（単回投与～反復投与）

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

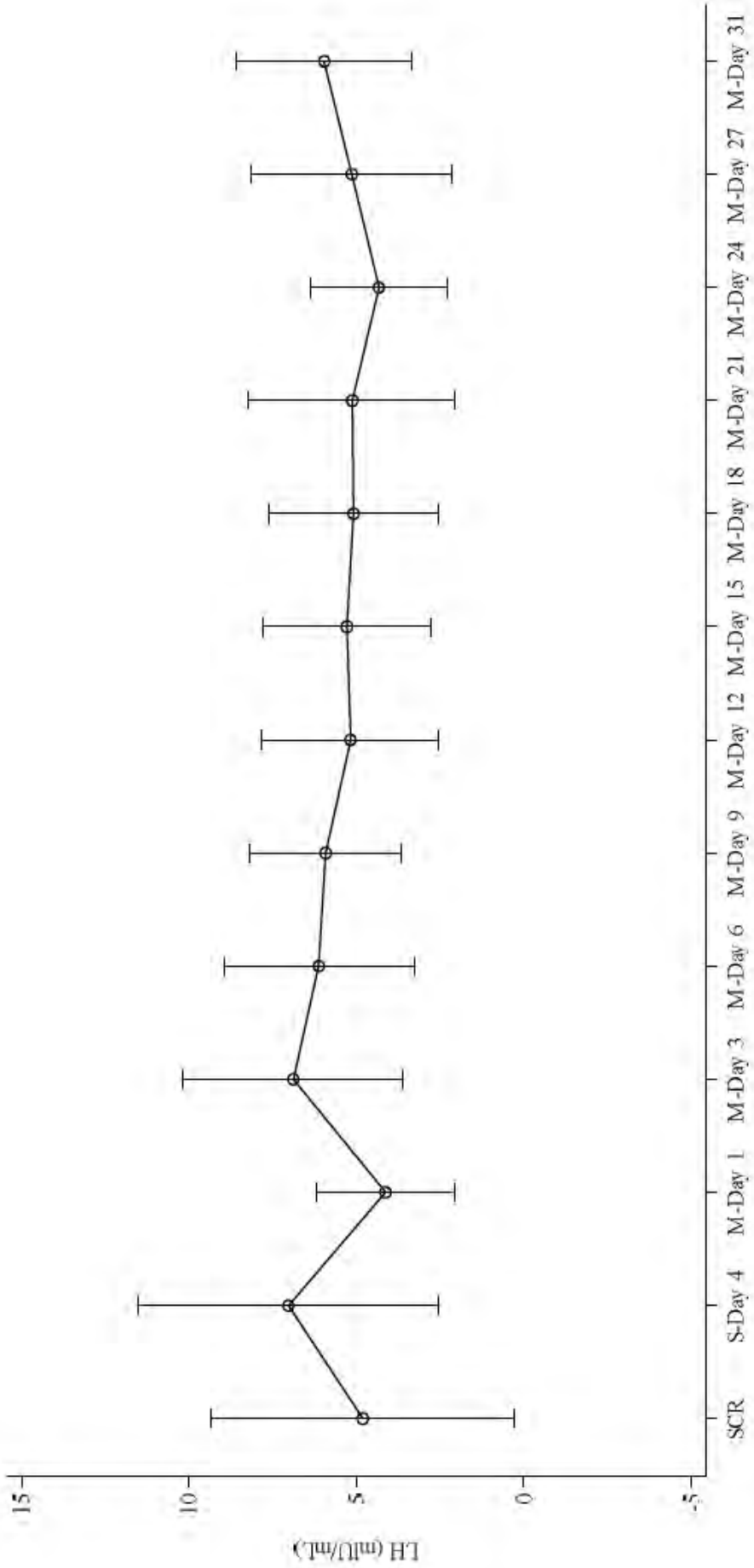


図 2.7.6.4-7. ホルモン濃度推移（LH）（平均値 ± SD）（単回投与～反復投与）

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

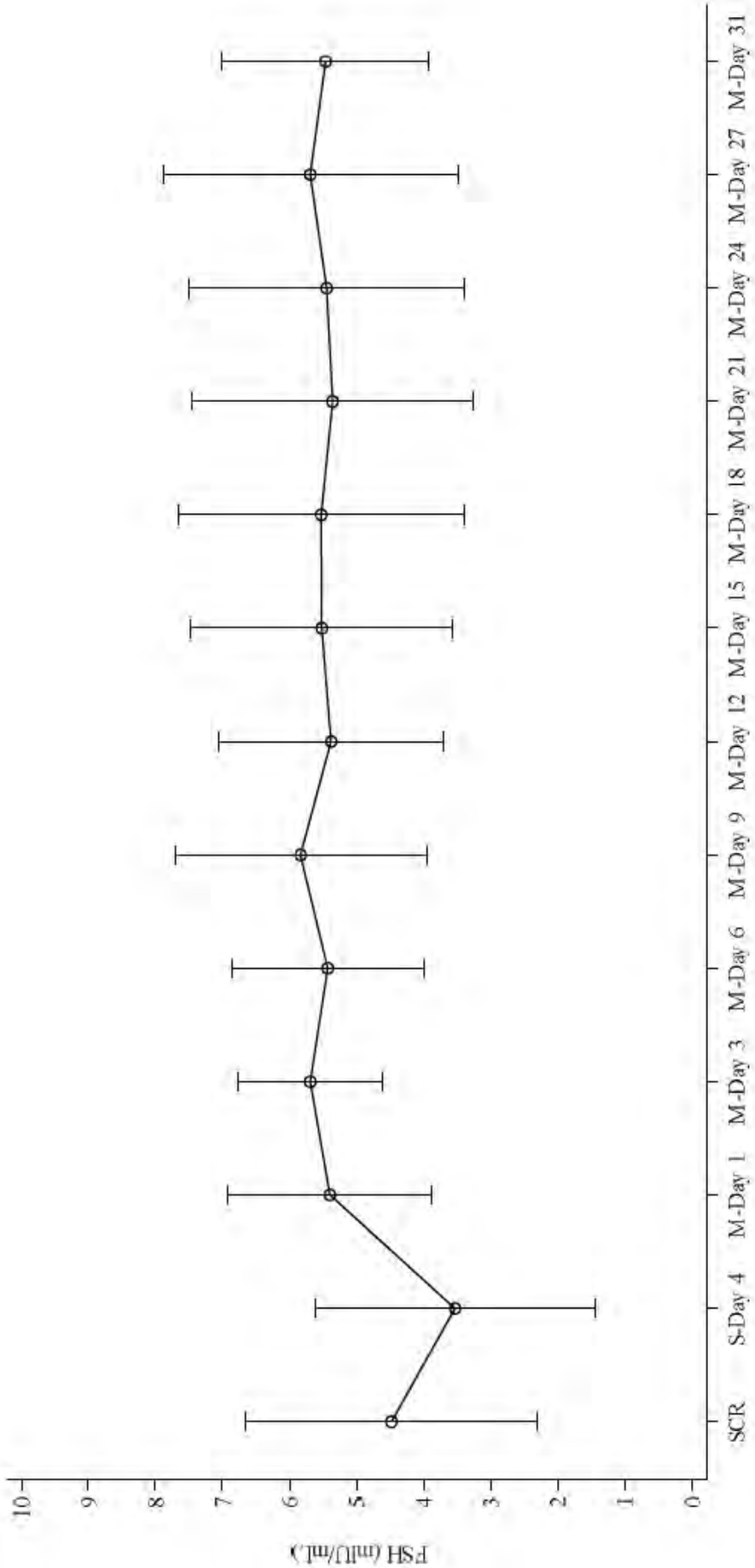


図 2.7.6.4-8. ホルモン濃度推移（FSH）（平均値 ± SD）（単回投与～反復投与）

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

4)　安全性の結果

本試験では死亡、その他の重篤な有害事象発現例及び有害事象による投与中止例は認められなかった。

単回投与期において有害事象は確認されなかった。

反復投与期で確認された有害事象一覧を表 2.7.6.4-7 に示した。

反復投与期において 1 例（被験者番号 [redacted]）が有害事象の発疹及びそう痒症により 2 日間投与中断となったが、軽度であり併用薬の使用により回復した。反復投与期で有害事象が発現したのは 12 例中 11 例（91.7%）で、最も発現率の高かった有害事象（PT）は性器出血の 6 例（50.0%）であった。次いで下痢及びざ瘡が各 4 例（33.3%）頭痛、そう痒症及び発疹が各 2 例（16.7%）、その他は全て各 1 例（8.3%）であり、全て軽度で、回復が確認された。関連性が否定できないと判断された有害事象は性器出血が 6 例（50.0%）と最も多く、次いで下痢及びざ瘡が各 4 例（33.3%）、頭痛、そう痒症及び発疹が各 2 例（16.7%）、その他は全て各 1 例（8.3%）であった。

表 2.7.6.4-7. 反復投与期で確認された有害事象一覧表

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

MedDRA/J Version 23.1

TEAE

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

臨床検査では、特記すべき変化が認められた項目はなかった。

バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関する他の観察項目において、有害事象として扱った事象以外は特記すべき異常は認められなかった。

5)　結論

健康な日本人女性を対象として LF111 4 mg の単回及び反復経口投与時の PK、安全性及びホルモン濃度を検討した。

単回投与時の血漿中 LF111 濃度は投与後 4 時間に最高濃度に達し、その後は 2 相性を示して消失した。

反復投与期 Day 6 に血漿中 LF111 濃度のトラフ値は定常状態に達した。Day 24（最終投与時）の血漿中 LF111 濃度は投与後 3 時間に最高濃度に達し、その後は 2 相性を示して消失した。T_{max} 及び $t_{1/2}$ は単回投与期も反復投与期も同様であった。

DRSP は半減期が比較的長く吸収も速やかであることから参考に算出した R は R_{obs}(AUC)及び R_{obs}(C_{max})と類似しており、蓄積性はないと考えられる。

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

安全性の評価について、死亡例、その他の重篤な有害発現例及び有害事象による投与中止例は認められなかった。単回投与期において有害事象は確認されなかった。反復投与期で確認された有害事象の程度について、全て軽度と判断された。全ての有害事象は治験終了時には回復又は軽快であったが、その後の調査で全て回復が確認された。今回検討した範囲では、安全性に問題はなく、忍容性は良好であった。

2.7.6.5　CF111/202 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.4.1-2

（1） 試験方法

1） 概要

試験方法の概要を表 2.7.6.5-1 に示した。

表 2.7.6.5-1. 試験方法の概要

治験課題名：健康な若年女性 60 例を対象に、LF111 を 1 日 1 回 24 日間 2 周期にわたって投与したときの卵巣活性及び子宮頸部スコアを、デソゲストレル 0.075 mg を 1 日 1 回 28 日間 2 周期にわたって投与したときと比較したランダム化非盲検試験	
治験依頼者：Laboratorios León Farma S.A.	
治験責任医師名：[redacted]	
治験実施施設：[redacted]（ドイツ）	
公表文献（引用文献）： Duijkers IJM, Heger-Mahn D, Drouin D, Skouby S. A randomised study comparing the effect on ovarian activity of a progestogen-only pill (POP) containing desogestrel and a new POP containing drospirenone in a 24/4 regimen. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2015; 20(6): 419-27.	
治験期間： （最初の被験者の組入れ日）20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （最後の被験者の完了日）20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	開発のフェーズ： 第 II 相
目的： 主目的： LF111 の卵巣活性［卵胞発育、エストラジオール（E_2）及びプロゲステロンの血清中濃度］に反映される排卵抑制効果を市販のプロゲステロン単独錠剤 Cerazet®に含まれるデソゲストレル（DSG）と比較して評価する 副目的： 出血パターン、投与後周期における排卵の再開、安全性及び忍容性を評価する	
治験デザイン： 単施設、ランダム化、非盲検、実薬対照、並行群間試験	
対象： 閉経前の健康な女性	

表 2.7.6.5-1. 試験方法の概要（続き 1）

主なエントリー基準

- 18～35 歳の閉経前の健康な女性。喫煙者の場合は 30 歳以下かつ一日喫煙量タバコ 10 本まで。
- 体格指数（BMI）が 18～30 kg/m^2 である者
- 治験期間中に信頼性の高い非ホルモン性の避妊法（殺精子剤付きコンドーム、ペッサリー、女性若しくは男性の不妊手術又は禁欲）を使用することに同意した者
- 医学的及び基本的な臨床検査結果より、身体的並びに精神的に健康状態が良好と判断された者
- 安静 5 分後の収縮期血圧が 90～140 mmHg、拡張期血圧が 50～90 mmHg 及び脈拍数が 50～90 拍/分（bpm）である者
- 文書により同意が得られる者
- スクリーニング時に出産、中絶又は授乳から少なくとも 3 ヵ月経過している者

被験薬及び投与方法：

［LF111 群］

- LF111 フィルムコーティング錠［ドロスピレノン（DRSP）4 mg 錠］
  ロット番号：[redacted]

［対照薬群］

- Cerazet®錠（DSG 0.075 mg 錠）
  ロット番号：[redacted]

［LF111 群の投与方法］

- LF111 を 1 日 1 回 24 日間経口投与した後、プラセボ錠を 4 日間経口投与する。

［対照薬群の投与方法］

- Cerazet®錠を 1 日 1 回 28 日間経口投与する。

投与期間：

56 日間（28 日間服薬を 1 周期として 2 周期）

評価項目及び評価基準：

- 有効性評価項目：
  - 主要評価項目
    Hoogland Score（卵胞径、プロゲステロン濃度及び E_2 濃度）
    Landgran Score（いずれかの投与周期中に超音波検査により排卵が疑われる場合）
- 安全性評価項目：
  試験治療下で発現した有害事象（TEAE）、臨床検査、バイタルサイン（血圧、脈拍数及び BMI）、身体所見、婦人科検査

被験者数：

計画被験者数：60 例

表 2.7.6.5-1. 試験方法の概要（続き 2）

統計手法：

- 有効性の解析
  - 主要評価項目である Hoogland Score を両群間で比較し、オッズ比の両側 95%信頼区間を算出した。仮説検定は実施しなかった。
- 安全性の解析
  - 安全性の解析対象集団を対象に TEAE を集計し要約した。なお、TEAE は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 14.1 を使用して読み替えられた基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）で要約した。
  - 記述統計量を提示した。
  - 予定された出血及び予定外の出血の解析、並びに卵胞径と予定外の出血の発現との相関分析を実施した。

2） **試験スケジュール**

観察・検査・評価項目及び時期を表 2.7.6.5-2 に示した。

表 2.7.6.5-2. 試験スケジュール

	スクリーニング	投与前周期[a]	1 周期目[b]	2 周期目[b]	投与後周期[c]	最終検査[d]
Day	**約 56 日前まで**	**21～42**	**28**	**28**	**27 日まで**	**排卵日＋3 日**
同意	●					
病歴・手術歴、人口統計学的データ	●					
身体所見、婦人科検査	●					●
子宮頸部細胞診	●					
採血・採尿（臨床検査）[e]	●				●	
経腟超音波検査	●	●	●	●	●	●
採血（ホルモン）[f]			●	●		
採血（プロゲステロン）[g]		●				●
血清妊娠検査[h]		●				
血漿中 DRSP 濃度[i]			(●)	(●)		
Insler Score[j]		●	●	●	●	
バイタルサイン[k]	●		●	●		●
被験者日誌及び治験参加カードの交付	●					
被験者日誌の確認及び回収		●	●	●	●	●
有害事象及び併用薬	●	●	●	●	●	●
選択・除外基準	●	●	●	●	●	
コンドームの提供	●	●	●	●	●	●
治験薬の交付		●				
治験薬の回収				●	●	(●)
妊娠検査	●		●[l]	●[m]		●
Hoogland Score、Landgren Score（排卵が疑われる場合）			●	●		

[a] 投与前周期：Day 9 から開始し、3 日ごとに来院した。
[b] 1 周期目及び 2 周期目：Day 3 から 3 日ごと（Day 3、6、9、12、15、18、21、24 及び 27 ± 1）に来院した。超音波検査で排卵が疑われる場合は、1 回の規定来院を変更し、規定来院の 2 日後及び 4 日後の来院に来院することとした。
[c] 投与後周期：Day 3 から排卵（最長 Day 27）まで 3 日ごとに来院した。
[d] 最終検査：排卵日から 3 ± 1 日後又は投与後周期の Day 27 のうちいずれか早い方に実施した。
[e] 臨床検査パラメーターの所見ごとに、再検査が最大 2 回必要となる場合がある。
[f] ホルモン：E_2、プロゲステロン、黄体形成ホルモン（LH）及び卵胞刺激ホルモン（FSH）
[g] 排卵後の投与前周期 Day 3（及び該当する場合は Day 6 ± 1）、排卵を確認するための最終検査時、必要に応じてその後の時点でプロゲステロンを測定した。
[h] 排卵日の 3 日後に実施した。
[i] 排卵が疑われる場合に実施した（LF111 群のみ）。
[j] 卵胞径が 13 mm を超えた場合に実施した。
[k] バイタルサイン：血圧及び脈拍数は、1 周期目及び 2 周期目の Day 12 ± 1 に測定した。BMI の算出に当たり体重はスクリーニング時及び最終検査時のみ、身長はスクリーニング時のみ測定した。
[l] 家庭用妊娠検査薬の交付は、治験薬の初回投与前に実施した。
[m] Day 3 ± 1 に実施した。
Source: CSR CF111/202 [5.3.4.1-2], Table 1

（2） 試験成績

1） 被験者背景

a) 被験者の内訳

登録された 96 例うち、32 例がスクリーニング脱落例となり、64 例をランダム化割付けした。中止例は 6 例であり、そのうち LF111 群は 3 例（中止理由：同意撤回、治験責任医師の判断及び来院不遵守）、対照薬群は 3 例（同意撤回、服薬不遵守及び来院不遵守）であった。各群 29 例が本試験を完了した。

治験薬の服薬錠剤数に基づく全体的な服薬遵守率は非常に高く、治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）の各群における全体的な服薬遵守率の平均値［標準偏差（SD）］は、LF111 群で 100.1（0.3）%、対照薬群で 100.2（0.6）%であった。

b) 解析対象集団

安全性の解析対象集団は、各群 32 例で構成された。最大の解析対象集団（FAS）は、LF111 群 31 例（Hoogland Score 評価を受けていないため 1 例を除外）、対照薬群 32 例であった。治験実施計画書からの重大な逸脱により、LF111 群 5 例、DSC 群 3 例が PPS から除外された。PPS における総解析例数は 56 例であった。PPS を有効性の解析の主たる解析対象集団とした。

安全性の解析対象集団の投与期間は両群で同様であり、投与期間の平均値（SD）は、LF111 群で 51.8（12.3）日、対照薬群で 53.4（8.4）日であった。投与期間の中央値は、両群で 56.0 日であった。

c) 人口統計学的特性及び他の基準値の特性

解析対象集団のうち、3 例の「その他」の民族を除く全例が白人女性であった。安全性の解析対象集団の年齢の平均値（SD）は、LF111 群 27.2（3.9）歳、対照薬群 27.9（3.9）歳であった。スクリーニング時の BMI の平均値（SD）は、LF111 群 24.11（3.48）kg/m^2、対照薬群 22.66（2.78）kg/m^2 であった。安全性の解析対象集団の各群の喫煙者はそれぞれ 8 例（25.0%）であった。

LF111 群 22 例（81.5%）及び対照薬群 23 例（79.3%）は未経産婦であった。流産歴又は中絶歴は LF111 群 5 例（18.5%）及び対照薬群 6 例（20.7%）より報告された。安全性の解析対象集団のうち LF111 群 16 例（50.0%）及び対照薬群 8 例（25.0%）が、スクリーニング時の子宮頸部細胞診の結果がクラス 1 に分類された。その他の被験者はクラス 2 に分類された。

ベースライン特性に関して、両群間に重要な差は認められなかった。

2)　有効性の結果

1 周期目及び 2 周期目の Hoogland Score（PPS）を表 2.7.6.5-3 示した。

a)　主要評価項目

1 周期目及び 2 周期目において、Hoogland Score が「3」及び「5」の被験者は認められなかった。両群の被験者の大部分の Hoogland Score は「4」以下であり、排卵抑制を示した。2 周期目において、2 例（LF111 群 1 例及び対照薬群 1 例）の Hoogland Score が「6」であった。

比例オッズ性（Hoogland Score からのオッズ比の独立性）の仮定は、1 周期目及び 2 周期目を通して妥当であった（$p>0.05$、χ^2 検定）。Hoogland Score が「3」以下である場合の推定オッズ比（LF111 群対対照薬群）（95%信頼区間）は、1 周期目で 2.4083（0.8340～7.2603）、2 周期目で 1.7643（0.6060～5.2801）であり、統計学的に有意でないことが示された。また、χ^2 検定より、投与群が Hoogland Score に対して有意な影響を及ぼさなかったことが示された（1 周期目：$p = 0.1091$、2 周期目：$p = 0.3007$）。

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

表 2.7.6.5-3. 1 周期目及び 2 周期目の Hoogland Score（PPS）

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

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

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

卵胞径及び血清中プロゲステロン濃度を表 2.7.6.5-4 に示した。

1 周期目及び 2 周期目において、LF111 群の卵胞径は対照薬群よりも小さい傾向にあった。LF111 群の最大卵胞径の平均値（SD）は、1 周期目で 13.19（4.32）mm、2 周期目で 14.92（5.37）mm であった。対照薬群では、最大卵胞径の平均値（SD）は、1 周期目で 17.72（7.67）mm、2 周期目で 19.17（7.57）mm であった。

最高血清中プロゲステロン濃度の平均値（SD）は、LF111 群では 1 周期目及び 2 周期目でそれぞれ 3.55（0.84）nmol/L、3.79（1.74）nmol/L と同程度であり、対照薬群では 1 周期目及び 2 周期目でそれぞれ 4.91（10.47）nmol/L、3.09（2.98）nmol/L と 1 周期目が 2 周期目より高かった。これより、対照薬群の 1 周期目の最高プロゲステロン濃度の平均値（SD）は、LF111 群の 1 周期目及び 2 周期目よりも高かった。

1 周期目及び 2 周期目の LF111 群の血清中 E_2 濃度は、対照薬群よりも低かったが、対照薬群は LF111 群よりもばらつきが大きかった。測定評価内における最高血清中 E_2 濃度の中央値は、LF111 群では 1 周期目の Day 27 で 189.0 pmol/L であり、対照薬群では 1 周期目の Day 12 で 239.0 pmol/L であった。

表 2.7.6.5-4. 卵胞径、血清中プロゲステロン濃度及び血清中 E_2 濃度

	LF111 群 (N = 27)	対照薬群 (N = 29)
最大卵胞径（mm）：平均値 ± SD [最小値;最大値]		
1 周期目	13.19 ± 4.32 [8.1;23.6]	17.72 ± 7.67 [8.7;34.9]
2 周期目	14.92 ± 5.37 [8.6;27.8]	19.17± 7.57 [9.6;34.8]
1 周期当たりの最高血清中プロゲステロン濃度（nmol/L）：平均値 ± SD [最小値;最大値]		
1 周期目	3.55 ± 0.84 [2.1;5.6]	4.91 ± 10.47 [1.1;58.6]
2 周期目	3.79 ± 1.74 [2.1;10.9]	3.09 ± 2.98 [0.8;16.8]
1 周期当たりの血清中 E_2 濃度の平均値（pmol/L）：平均値 ± SD [最小値;最大値] **E_2 濃度の平均値が 184 pmol/L 未満の被験者の割合：n (%)**		
1 周期目	184.34 ± 92.53 [97.6:495.2] 19 (70.4%)	374.95 ± 284.03 [84.0;996.0] 10 (34.5%)
2 周期目	184.97 ± 85.57 [72.9; 401.6] 16 (59.3%)	255.68 ± 146.58 [93.2;592.8] 9 (31.0%)
1 周期当たりの最高血清中 E_2 濃度（pmol/L）：中央値 [最小値;最大値]		
1 周期目	249.0 [139.0;796.0]	399.0 [151.0;1836.0]
2 周期目	300.0 [145.0;986.0]	344.0 [134.0;1836.0]

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

b) 副次評価項目

試験期間中、卵胞径が 13 mm を超えた場合、子宮頸部の状態を Insler Score により評価した。各投与周期において、卵胞径が 13 mm 以上の被験者の割合は、LF111 群（1 周期目：37.0%、2 周期目：51.9%）が対照薬群（1 周期目：58.6%、2 周期目：65.5%）よりも低かった。1 周期目では、LF111 群の最大 total Insler Score の平均値（SD）は 4.1（2.9）であり、対照薬群の 6.8（3.3）よりも低く、LF111 群で精子上行の状態が悪化した。これより、LF111 群の最大 total Insler Score の平均値は「軽度」（4～6 点）の下限であったが、対照薬群は「軽度」（4～6 点）と「中等度」（7～9 点）の間のスコアであった。2 周期目では、LF111 群の最大 total Insler Score の平均値（SD）は 6.8（3.1）に上昇し、対照薬群の 7.2（3.0）と同程度であった。

投与後周期で排卵の回復が確認された。排卵日の平均値（SD）は、LF111 群及び対照薬群でそれぞれ 13.6（3.8）日、18.2（5.5）日であった。

両群において、血清中 LH 濃度は 1 周期目及び 2 周期目を通して排卵期の閾値 14.0 U/L 未満であった。LF111 群の LH 濃度の平均値（SD）の最大値は、2 周期目の Day 3 に認められた 7.38（3.50）U/L であった。対照薬群の LH 値の平均値（SD）の最大値は、2 周期目の Day 27 に認められた 7.50（4.39）U/L であった。1 周期目及び 2 周期目において、両群間に明確な傾向又は大きな違いは認められなかった。

1 周期目及び 2 周期目の LF111 群の FSH 濃度は、対照薬群よりも僅かに高かった。血清中 FSH 濃度の平均値（SD）の範囲は、LF111 群では 5.46（2.03）U/L（2 周期目の Day 6）～6.48

（2.34）U/L（2 周期目の Day 15）であり、対照薬群では 4.80（2.50）U/L（1 周期目の Day 21）～6.34（1.39）U/L（1 周期目の Day 6）であった。

1 周期目及び 2 周期目の子宮内膜厚は、両群間で同様であった。1 周期目における最大子宮内膜厚の平均値（SD）は、LF111 群で 7.50（2.72）mm、対照薬群で 7.75（1.66）mm であり、2 周期目では LF111 群で 7.42（2.05）mm、対照薬群で 7.28（1.57）mm であった。

1 周期目の初回出血を除いて、LF111 群 3 例（11.1%）及び対照薬群 1 例（3.4%）は、出血又は点状出血が全く認められなかった。

また、1 周期目の初回出血を除いて、LF111 群の 20 例（74.1%）で予定された出血が認められたが、対照薬群ではホルモンフリーの期間がなかったため、予定された出血は認められなかった。全周期における予定外の出血が認められた被験者の割合は、対照薬群［28 例（96.6%）］よりも LF111 群［20 例（74.1%）］で低かった。また、1 周期目の初回出血を除いた場合も、予定外の出血が認められた被験者の割合は、対照薬群［28 例（96.6%）］よりも LF111 群［18 例（66.7%）］で低かった。

また、全周期における予定外の出血又は点状出血が認められた日数の平均値（SD）は、対照薬群［平均値（SD）：19.1（12.5）日、中央値：20.0 日］と比較して、LF111 群［7.1（8.1）日、5.0 日］で明らかに低かった。初回出血を除いた場合でも、全周期で同様の傾向が見られた。

出血又は点状出血が認められた日数の中央値は、LF111 群（14.0 日）と比較して対照薬群（26.0 日）で高かった。1 周期目の初回出血を除いた場合、全周期における出血又は点状出血が認められた日数の中央値は、対照薬群（18.0 日）が LF111 群（9.0 日）の 2 倍の日数であった。両群間の差は 2 周期目に顕著に見られた。両群で、最も多く報告された出血パターンの程度は、点状及び軽度の出血であった。

初回出血を除いた場合、全周期における 2 件の出血又は点状出血が認められた被験者の割合は、LF111 群［9 例（33.3%）］と比較して、対照薬群［14 例（48.3%）］で高かった。一方、4 件の出血又は点状出血が認められた被験者の割合は、対照薬群［1 例（3.4%）］と比較して、LF111 群［6 例（22.2%）］で高かった。

卵胞径と予定外の出血の発現との相関分析では、これらのパラメーター間で強い相関は認められなかった。

3)　安全性の結果

a)　比較的よく見られる有害事象

本試験の TEAE の全体的な発現頻度は、LF111 群で 29 例（90.6%）92 件、対照薬群で 31 例（96.9%）101 件であり、両群間で同様であった。

最も頻繁に認められた TEAE（SOC 別）は、感染症および寄生虫症で、次に多く認められたのは神経系障害並びに生殖系および乳房障害の順であった。これら全ての TEAE（SOC 別）の発現頻度は両群間で同様であった。

治験薬との関連性にかかわらず、最も頻繁に認められた TEAE（PT 別）は、鼻咽頭炎（全被験者の 43.8%）で、次に多く認められたのは頭痛（23.4%）、ざ瘡及び下腹部痛（それぞれ 10.9%）、卵巣嚢胞（9.4%）であった。これらのうち、鼻咽頭炎、頭痛、ざ瘡及び下腹部痛の発現頻度は両群間で同様であったが、卵巣嚢胞の発現頻度は対照薬群の方が LF111 群よりも高かった。

治験薬との関連性が可能性ありと判定された TEAE は、LF111 群で 14 例（43.8%）24 件、対照薬群で 10 例（31.3%）20 件であった。治験薬と関連性が可能性ありと判定された TEAE のうち最も頻繁に認められた TEAE（PT 別）は、頭痛［5 例（7.8%）7 件］であり、次に多く認められたのはざ瘡［5 例（7.8%）6 件］、乳房不快感［4 例（6.3%）4 件］及び月経困難症［3 例（4.7%）6 件］であった。これらのうち、頭痛は LF111 群、乳房不快感は対照薬群でより多く認められた。ざ瘡及び月経困難症の発現頻度は両群間で同様であった。治験薬との関連性がありと判定された TEAE の発現頻度は低く、LF111 群で 2 例（6.3%）2 件、対照薬群で 4 例（12.5%）5 件であった。治験薬との関連性がありと判定された TEAE は、各群の 1 例に認められた。

対照薬群 1 例で認められた重度と判定された皮下組織膿瘍を除き、報告された全ての TEAE の程度は、軽度又は中等度であった。

ほとんどの TEAE（LF111 群 84.8%、対照薬群 96.0%）は、試験終了までに後遺症もなく消失した。

b)　死亡

死亡例は報告されなかった。

c)　その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象は報告されなかった。

d)　その他の重要な有害事象

TEAE による投与中止は報告されなかった。

e)　妊娠

本試験の投与期間中に妊娠は認められなかった。

f)　臨床検査

血液学的検査及び血液生化学検査では、両群間又は経時的に重大な差は認められなかった。臨床検査パラメーターで臨床的に重大な異常が各群 3 例に認められ、TEAE として報告された。LF111 群では、肝酵素［アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノト

ランスフェラーゼ（ALT）、γ-グルタミルトランスペプチダーゼ（γ-GTP）］値及びクレアチニン値の上昇に関連した TEAE が 4 件報告された。対照薬群では、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）の延長、ヘマトクリット値及び血中クレアチニン濃度の上昇、平均赤血球容積（MCV）の増加並びに尿中亜硝酸塩の検出に基づく TEAE が 5 件報告された。

g) 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

バイタルサイン、婦人科検査及び子宮頸部細胞診の所見に対する臨床的に重要な影響は認められなかった。

4) 結論

本試験の結果より、2 周期にわたる LF111 4 mg の投与は、卵巣活性の抑制に有効であることが示された。排卵抑制効果を有すると考えられる DSG 0.075 mg と LF111 の間に卵巣活性の抑制について統計学的な有意差は認められなかった。卵胞径が 13 mm 以上の被験者を対象とした Insler Score 評価では、1 周期目に LF111 群で精子上行の状態が悪化したが、2 周期目では両群間に重大な差は認められなかった。また、LF111 4 mg は、DSG 0.075 mg よりも、予定外の出血の頻度が低く、より優れていた。子宮内膜厚、LH 濃度、FSH 濃度、排卵の回復、TEAE の発現率及び種類、臨床検査、バイタルサイン並びに婦人科検査又は身体検査に関して、両群間で大きな差は認められなかった。