2.7.6.6　CF111/203 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.4.1-3

（1） 試験方法

1） 概要

試験方法の概要を表 2.7.6.6-1 に示した。

表 2.7.6.6-1. 試験方法の概要

治験課題名：健康な若年女性 50 例を対象に、2 種類の異なる用量の LF111（4.0 mg を 1 日 1 回 24 日間又は 2.8 mg を 1 日 1 回 28 日間）を 2 周期にわたって投与したときのホルモン活性及び卵巣活性に及ぼす影響を評価するための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）：なし	
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： 2 種類の異なる用法・用量の LF111 におけるホルモン活性及び卵巣活性に反映される排卵抑制効果を評価する 副目的： 下垂体ホルモンの反応、出血パターン及び子宮内膜厚への影響、安全性並びに忍容性を評価する	
治験デザイン： 単施設、ランダム化、非盲検、並行群間試験	
対象： 閉経前の健康な女性	

表 2.7.6.6-1. 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
- 正常な月経を有する者
- バイタルサイン、既往歴及び婦人科検査より、身体的並びに精神的に健康状態が良好な者
- 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 48～100 拍/分（bpm）である者
- 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 4.0 mg 群の治験薬］

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]

［LF111 2.8 mg 群の治験薬］

LF111 2.8 mg フィルムコーティング錠（DRSP 2.8 mg 錠）

ロット番号：[redacted]

［LF111 4.0 mg 群の投与方法］

LF111 4.0 mg を 1 日 1 回 24 日間経口投与した後、プラセボ錠を 1 日 1 回 4 日間経口投与する。

［LF111 2.8 mg 群の投与方法］

LF111 2.8 mg 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、エストラジオール（E_2）濃度及びプロゲステロン濃度］
  - 副次評価項目

    子宮内膜厚、黄体形成ホルモン（LH）濃度、卵胞刺激ホルモン（FSH）濃度及び出血パターン
- 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

被験者数：

計画被験者数：50 例（各群 25 例）

表 2.7.6.6-1. 試験方法の概要（続き 2）

統計手法：

- 有効性の解析
  - 主要評価項目の解析として、両群間で記述統計量を比較した。Hoogland Score が 5 以上の被験者の割合について、LF111 2.8 mg 群と比較した LF111 4.0 mg 群のオッズ比を算出した。スコア検定に基づくオッズ比について、両側 95%信頼区間で提示した。
  - 記述統計量［例数、平均値、標準偏差（SD）、中央値、最小値及び最大値］を量的変数として算出し、質的変数はカテゴリー別に頻度を提示した。必要に応じて信頼区間を設定した。
  - 投与周期の 1 周期目及び 2 周期目の Hoogland Score について、比例オッズモデルを用いて解析した。オッズ比の推定値について、両側 95%信頼区間を提示した。
- 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頻度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 2.7.6.6-2 に示した。

表 2.7.6.6-2. 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]	最終検査[c]
Day	**1～40 日前まで**	**1～40 日前まで**	**28**	**28**	**7～14**
同意	●				
病歴・手術歴	●				
人口統計学的データ	●				
婦人科検査	●				●
子宮頸部細胞診	●				
採血・採尿（臨床検査）[d]		●			●
経腟超音波検査	●	●	●	●	●
採血（ホルモン）[e]			●	●	
採血（プロゲステロン）[f]		●			
バイタルサイン[g]	●				●
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		●	●	●	●
コンドームの提供	●	●	●	●	●
有害事象及び併用薬	●	●	●	●	●
選択・除外基準	●	●	●	●	
ランダム化割付[h]		●			
治験薬の交付[i]		●			
治験薬の回収				●	(●)
妊娠検査		●[j]	●[k]	●	●
Hoogland Score			●	●	

[a] 投与前周期：Day 9 ± 1 から開始し、3 日ごとに来院した。Day 12 ± 1 で卵胞径が 13 mm 以上に達した場合、排卵を確認するために卵胞径が 15 mm 以上に達するまで毎日来院した。
[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。
[c] 最終検査：治験薬の最終投与後 7～14 日目に実施した。
[d] 投与前周期の排卵後 3 ± 1 日目に安全性臨床検査を実施した。臨床検査パラメーターの所見ごとに、最大 1 回まで再検査を許容した。
[e] ホルモン：E_2、プロゲステロン、LH 及び FSH
[f] 排卵後 3 ± 1（必要に応じて 6 ± 1）日目の排卵を確認するために測定した。
[g] バイタルサイン：血圧、脈拍数及び BMI。体重はスクリーニング時と最終検査時のみ、身長はスクリーニング時のみ測定した。
[h] プロゲステロン値が 5 nmol/L 以上の場合、臨床検査で臨床的に問題となる結果が認められなくなった時点で実施した［排卵日 + 6 日又は + 9（± 1）日］。
[i] ランダム化割付直後に実施した。
[j] 投与前周期の Day 9 のみ実施した。
[k] 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。
Source: CSR CF111/203 [5.3.4.1-3], 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 93 例のうち、40 例がスクリーニング脱落例となり、53 例をランダム化割付けした。中止例は 3 例であり、そのうち LF111 2.8 mg 群は 1 例（中止理由：治験薬投与前に発現した有害事象）、LF111 4.0 mg 群は 2 例（同意撤回、併用禁止薬の服用）であった。各群 25 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、全体的な服薬遵守率の平均値（SD）は、LF111 2.8 mg 群で 100.3（1.1）%、LF111 4.0 mg 群で 100.4（0.7）%であった。

b） 解析対象集団

安全性の解析対象集団は、LF111 2.8 mg 群 25 例、LF111 4.0 mg 群 27 例で構成された。最大の解析対象集団（FAS）は各群 25 例で構成された。LF111 4.0 mg 群の 1 例は治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）から除外されたが、FAS に対する類似性から、PPS での有効性の解析は実施しなかった。

投与期間は、FAS の全被験者で 56 日間であり、安全性の解析対象集団の LF111 2.8 mg 群も同様であった。安全性の解析対象集団の LF111 4.0 mg 群 2 例が Day 2 及び Day 3 にそれぞれ投与を中止したため、LF111 4.0 mg 群の投与期間の平均値（SD）は 52.0（14.3）日であった。

c） 人口統計学的特性及び他の基準値の特性

解析対象集団は、白人女性のみで構成された。安全性の解析対象集団の年齢の平均値（SD）は、LF111 2.8 mg 群で 28.8（4.3）歳、LF111 4.0 mg 群で 28.0（3.7）歳であった。スクリーニング時の BMI の平均値（SD）は LF111 2.8 mg 群で 22.58（2.63）kg/m^2、LF111 4.0 mg 群で 22.74（3.03）kg/m^2 であった。安全性の解析対象集団の喫煙者は LF111 2.8 mg 群で 7 例（28.0%）、LF111 4.0 mg 群で 8 例（29.6%）であった。

LF111 2.8 mg 群 17 例（68.0%）及び LF111 4.0 mg 群 15 例（60.0%）は未経産婦であった。流産歴又は中絶歴は LF111 2.8 mg 群 8 例（32.0%）及び LF111 4.0 mg 群 5 例（20.0%）より報告された。安全性の解析対象集団のうち LF111 2.8 mg 群 11 例（44.0%）及び LF111 4.0 mg 群 10 例（37.0%）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。

FAS の全被験者で投与前周期の Day 19 までに排卵が認められ、各被験者の最大卵胞径の平均値（SD）は 19.59（3.23）mm であり、排卵後 Day 3 ± 1 のプロゲステロン濃度の平均値（SD）は 42.50（17.66）nmol/L であった。

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（FAS）を表 2.7.6.6-3 に示した。

a)　主要評価項目

LF111 2.8 mg 群の 1 例で、1 周期目の Hoogland Score が「5」であり、下痢が原因である可能性が考えられた。LF111 4.0 mg 群の 2 例（1 周期目 1 例、2 周期目 1 例）で Hoogland Score が「6」であり、そのうちの 2 周期目の Hoogland Score が「6」であった 1 例は、嘔吐が原因である可能性が考えられた。しかし、この 3 例のプロゲステロン濃度（それぞれ最大 5.34 nmol/L、5.34 nmol/L 及び 6.17 nmol/L）は持続的でなく、通常の黄体期レベル以下であった。

全体として、卵巣活性の抑制は LF111 4.0 mg 群の方が LF111 2.8 mg 群よりも顕著であった。

治験実施計画書で規定した Hoogland Score≦4 及び>4 の二値応答変数を有するロジスティック回帰モデルは、2 周期目のデータでは不適切であることが示されたため、Hoogland Score≦3 及び>3 の二値応答変数を有するロジスティック回帰モデルに変更し、算出した。

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

LF111 2.8 mg 群と比較した LF111 4.0 mg 群における Hoogland Score が「3」以下の被験者の割合のオッズ比の推定値（95%信頼区間）は、1 周期目では 1.4167（0.4449～4.6240）、2 周期目では 2.0202（0.6317～6.8038）であり統計学的に有意でないことが示された。また、χ^2検定により、両群が Hoogland Score に対して重要な影響を及ぼさなかったことが示された（1 周期目：$p = 0.5563$、2 周期目：$p = 0.2417$）。

表 2.7.6.6-3. 1 周期目及び 2 周期目の Hoogland Score（FAS）

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

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

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

卵胞径、血清中プロゲステロン濃度、血清中 E_2 濃度を表 2.7.6.6-4 に示した。

1 周期目及び 2 周期目において LF111 4.0 mg 群の卵胞径は LF111 2.8 mg 群よりも小さい傾向にあり、この差は 1 周期目でより顕著であった。最大卵胞径の平均値（SD）は、LF111 2.8 mg 群では 1 周期目で 17.81（6.19）mm、2 周期目で 19.03（6.57）mm であり、LF111 4.0 mg 群では 1 周期目で 14.89（4.45）mm、2 周期目で 16.66（6.64）mm であった。LF111 4.0 mg 群では 4 日間の休薬にもかかわらず、最大卵胞径は顕著に増加せず、2 周期目の開始時でも LF111 2.8 mg 群の 1 周期目の最大卵胞径よりも小さいままであった。

連続 3 回の測定で卵胞径が 15 mm 以上であった被験者の割合は、LF111 4.0 mg 群（1 周期目：28.0%、2 周期目：36.0%）が LF111 2.8 mg 群（1 周期目：52.0%、2 周期目：60.0%）よりも低かった。

プロゲステロン濃度は両群で同様であった。LF111 4.0 mg 群の 1 周期当たりの最高血清中プロゲステロン濃度の平均値（SD）は、1 周期目で 3.89（1.10）nmol/L、2 周期目で 3.74（1.01）nmol/L であった。LF111 2.8 mg 群の 1 周期当たりの最高血清中プロゲステロン濃度の平均値（SD）は、1 周期目で 3.54（1.06）nmol/L、2 周期目で 3.48（1.11）nmol/L であった。

大半の被験者で E_2 濃度が低かったが、一部の被験者（特に LF111 2.8 mg 群）では E_2 濃度が上昇した。全体として、LF111 4.0 mg 群の血清中 E_2 濃度は LF111 2.8 mg 群よりも低かった。1 周

期当たりの最高血清中 E_2 濃度の中央値は、LF111 4.0 mg 群では 1 周期目で 287.0 pmol/L、2 周期目で 309.0 pmol/L であったのに対し、LF111 2.8 mg 群では 1 周期目で 450.0 pmol/L、2 周期目で 377.0 pmol/L であった。

卵胞活性の上昇は、卵胞径の増加だけでなく、血清中 E_2 濃度の上昇に伴って生じるため、更なる解析として、卵胞径と血清中 E_2 濃度を組み合わせた。卵胞径が 13 mm を超えた被験者のうち、E_2 濃度が 275 pmol/L 以上であった被験者の割合について、LF111 4.0 mg 群［1 周期目：32.0%（8 例）、2 周期目：44.0%（11 例）］は LF111 2.8 mg 群［1 周期目：52.0%（13 例）、2 周期目：64.0%（16 例）］よりも低かった。

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

	LF111 2.8 mg 群 (N = 25)	LF111 4.0 mg 群 (N = 25)
最大卵胞径（mm）：平均値 ± SD [最小値;最大値]		
1 周期	17.81 ± 6.19 [8.1;32.5]	14.89 ± 4.45 [7.9;23.5]
2 周期	19.03 ± 6.57 [9.5;30.4]	16.66 ± 6.64 [8.6;30.9]
1 周期当たりの最高血清中プロゲステロン濃度（nmol/L）：平均値 ± SD [最小値;最大値]		
1 周期	3.54 ± 1.06 [1.8;6.0]	3.89 ± 1.10 [1.1;5.5]
2 周期	3.48 ± 1.11 [1.9;5.5]	3.74 ± 1.01 [1.4;6.2]
1 周期当たりの血清中 E_2 濃度（pmol/L）：平均値 ± SD [最小値;最大値]		
1 周期	284.53 ± 261.66 [91.6;1371.9]	213.91 ± 152.84 [49.7;737.3]
2 周期	276.08 ± 173.95 [105.9;661.0]	254.51 ± 177.73 [94.2;918.6]
1 周期当たりの最高血清中 E_2 濃度（pmol/L）：中央値 [最小値;最大値]		
1 周期	450.0 [125;2654]	287.0 [88;1188]
2 周期	377.0 [154;2385]	309.0 [166;1434]

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

b)　副次評価項目

子宮内膜厚に関しては、両群間で重要な差は認められなかった。1 周期当たりの最大子宮内膜厚の平均値（SD）について、1 周期目における LF111 2.8 mg 群［6.50（1.44）mm］は LF111 4.0 mg 群［6.33（1.23）mm］よりも高かった。一方、2 周期目における最大子宮内膜厚の平均値（SD）について、LF111 2.8 mg 群［6.57（1.70）mm］は LF111 4.0 mg 群［6.60（1.38）mm］よりも低かった。

両群において、血清中 LH 濃度は 1 周期目及び 2 周期目を通して排卵期の閾値 14.0 U/L 未満であった。血清中 LH 濃度の平均値（SD）について、LF111 2.8 mg 群［1 周期目の Day 6 に測定された最大値 7.67（2.87）U/L］は LF111 4.0 mg 群［1 周期目の Day 3 に測定された最大値 6.30（1.78）U/L］よりも高かった。

血清中 FSH 濃度の平均値（SD）は、4.67（1.75）U/L（LF111 4.0 mg 群、2 周期目 Day 9）から 6.71（2.43）U/L（LF111 2.8 mg 群、1 周期目 Day 3）の範囲であった。全体として、両群間で FSH 濃度に重要な差は認められなかった。

1 周期目の初回出血を除いて、LF111 4.0 mg 群 17 例（68.0%）で予定された出血又は点状出血が認められた。LF111 2.8 mg 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。1 周期目及び 2 周期目に予定外の出血が認められた被験者の割合について、LF111 4.0 mg 群（22 例、88.0%）は LF111 2.8 mg 群（18 例、72.0%）よりも高かった。初回出血を除き、予定外の出血が認められた被験者は、LF111 4.0 mg 群で 20 例（80.0%）、LF111 2.8 mg 群で 18 例（72.0%）であり、顕著な差は認められなかった。出血が認められなかった被験者の割合は、LF111 2.8 mg 群（7 例、28.0%）は LF111 4.0 mg 群（3 例、12.0%）と比較して高かった。

1 周期目及び 2 周期目に出血又は点状出血が認められた日数について、LF111 4.0 mg 群［平均値（SD）：20.0（8.8）日、中央値：21.0 日］は LF111 2.8 mg 群［平均値（SD）：17.7（12.4）日、中央値：15.0 日］よりも多く認められる傾向が見られた。この傾向は、1 周期目の初回出血を除いた場合でも認められており、出血又は点状出血が認められた日数の平均値（SD）及び中央値は、LF111 4.0 mg 群で 13.1（8.5）日及び 14.0 日、LF111 2.8 mg 群で 11.2（11.2）日及び 9.0 日であった。予定された出血又は点状出血が認められた日数の平均値（SD）及び中央値は、LF111 4.0 mg 群で 3.4（3.4）日及び 3.0 日であった。全投与期間中にいずれかの出血が認められた全被験者のうち、予定外の出血又は点状出血が認められた日数について、LF111 4.0 mg 群［平均値（SD）：11.8（7.2）日、中央値：11.0 日］は LF111 2.8 mg 群［17.3（10.4）日、16.0 日］よりも少なく認められる傾向が見られた。

両群で、最も頻繁に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。

全体として、全投与期間中の LF111 2.8 mg 群の出血又は点状出血は、LF111 4.0 mg 群よりも少なく認められる傾向が見られた。LF111 4.0 mg 群の 1 例で 4 件（1 周期目の初回出血を除く）、9 例で各 3 件の出血又は点状出血が認められた。一方、LF111 2.8 mg 群では、1 例で 4 件の出血又は点状出血が認められた被験者はなく、4 例で各 3 件の出血又は点状出血が認められた。

LF111 4.0 mg 群の各周期の Day 25～28 はプラセボ服用期間であった。Day 25～28 に出血が認められた被験者について、LF111 4.0 mg 群（1 周期目：48.0%、2 周期目：16.0%）は LF111 2.8 mg 群（1 周期目：20.0%、2 周期目：8.0%）よりも多かった。これより、LF111 4.0 mg での周期コントロールが良好である可能性が示された。

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。

以上より、LF111 4.0 mg 群は、LF111 2.8 mg 群よりも卵胞径が小さく、E_2 濃度及び LH 濃度が低い傾向が見られた。子宮内膜厚、プロゲステロン濃度及び FSH 濃度に関しては、両群間で顕著な差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 2.8 mg 群で 24 例（96.0%）76 件、LF111 4.0 mg 群で 21 例（77.8%）69 件であった。

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あり、次に多く認められたのは神経系障害、胃腸障害、並びに生殖系および乳房障害であった。胃腸障害を除くこれら全ての TEAE（SOC 別）の発現頻度は LF111 4.0 mg 群と比較して LF111 2.8 mg 群で高かった。胃腸障害に分類される TEAE の発現頻度は両群で同程度であった。

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（全発現率：53.8%）、頭痛（19.2%）、口腔ヘルペス（15.4%）、月経困難症（13.5%）、口腔咽頭痛及びざ瘡（各 9.6%）であった。LF111 2.8 mg 群では、鼻咽頭炎、頭痛及び口腔ヘルペスの発現頻度が高かった。口腔咽頭痛及び月経困難症の発現頻度は両群で同様であったが、ざ瘡は LF111 4.0 mg 群でのみ認められた。

治験薬との関連性が明らかにありと判定された TEAE は認められなかった。治験薬との関連性が可能性ありと判定された TEAE は、LF111 2.8 mg 群の 9 例（36.0%）及び LF111 4.0 mg 群の 8 例（29.6%）より報告された。治験薬との関連性が可能性ありと判定された各 TEAE の発現頻度は低かった。

治験薬との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のはざ瘡で、LF111 4.0 mg 群の 5 例（18.5%）に認められ、次に多く認められたのは頭痛で、LF111 2.8 mg 群の 3 例（12.0%）に認められた。治験薬との関連性が可能性ありと判定された卵巣嚢胞は、LF111 2.8 mg 群で 2 例（8.0%）、LF111 4.0 mg 群で 1 例（3.7%）に認められた。

ほとんどの TEAE は、軽度又は中等度であった。重度の TEAE は、LF111 2.8 mg 群の頭痛の 1 件のみであり、LF111 4.0 mg 群では認められなかった。ほぼ全ての TEAE（97.2%）は、試験終了時までに後遺症なく回復した。

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

その他の重要な有害事象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、血液生化学検査又は尿検査のパラメーターに対する臨床的に重要な影響は認められなかった。

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、婦人科検査及び経腟超音波検査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

LF111 4.0 mg を 1 日 1 回 24 日間経口投与した後、プラセボ錠を 1 日 1 回 4 日間経口投与する LF111 4.0 mg 群は、LF111 2.8 mg を 1 日 1 回 28 日間経口投与する LF111 2.8 mg 群と比較して Hoogland Score が低かったが、統計学的な有意差は認められなかった。LF111 4.0 mg 群は、LF111 2.8 mg 群と比較して卵胞径が小さく、E_2 濃度及び LH 濃度が低かった。全投与期間中、LF111 4.0 mg 群は LF111 2.8 mg 群と比較して出血が多く認められる傾向であった。

2.7.6.7　CF111/204 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.4.1-4

（1） 試験方法

1） 概要

試験方法の概要を表 2.7.6.7-1 に示した。

表 2.7.6.7-1. 試験方法の概要

治験課題名：LF111 の予定された 24 時間の服薬遅延後の排卵抑制の維持を評価するための第 II 相試験	
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, Colli E, Skouby S. Maintenance of ovulation inhibition with a new progestogen-only pill containing drospirenone after scheduled 24-h delays in pill intake. Contraception. 2016 Apr;93(4):303-9.	
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：28 日周期の Day 3、6、11 及び 22 に予定された計 4 回の 24 時間の服薬遅延が起きた場合における LF111 の排卵抑制の維持を評価する 副目的：出血パターン、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、並行群間試験	
対象： 閉経前の健康な女性	

表 2.7.6.7-1. 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。 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 バイタルサイン、既往歴、身体検査、婦人科検査、子宮頸部細胞診、尿検査、血清生化学検査、B 型肝炎ウイルス表面蛋白抗原（HBsAg）・C 型肝炎ウイルス（HCV）・ヒト免疫不全ウイルス（HIV）血清学的検査及び血液学的検査より、身体的並びに精神的に健康状態が良好な者 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： ［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] ［A 群の投与方法］ 1 周期目：LF111 を 1 日 1 回、24 日間経口投与した後、プラセボ錠を 4 日間経口投与する（通常服薬）。 2 周期目：1 周期目と同様の投与方法。ただし Day 3、6、11 及び 22 に予定された 24 時間の服薬遅延を実施する（服薬遅延）。 ［B 群の投与方法］ 1 周期目：服薬遅延 2 周期目：通常服薬
投与期間：56 日間［28 日間服薬を 1 周期として 2 周期］

表 2.7.6.7-1. 試験方法の概要（続き 2）

評価項目及び評価基準： 有効性評価項目： • 主要評価項目 排卵率：投与期間中に排卵が確認された被験者の割合 以下の両方の条件を満たした場合、排卵と定義した。 • 超音波検査により、残存又は破裂した卵胞径が 13 mm を超えている • 少なくとも連続 5 日間、プロゲステロン値が 16 nmol/L を超えている 安全性評価項目： 試験治療下で発現した有害事象（TEAE）、腟出血パターン、臨床検査、バイタルサイン、身体所見、婦人科検査、子宮頸部細胞診、併用療法
被験者数： 計画被験者数：130 例
統計手法： 有効性の解析 • 主要評価項目である排卵率の解析として、ポアソン分布を用いて両側 95%信頼区間の上限を算出した。判定基準として、観察された排卵率は 2.0%未満とし、その Clopper-Pearson の 95%信頼区間の上限は 6.5%未満とした。 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 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 2.7.6.7-2 に示した。

表 2.7.6.7-2. 試験スケジュール

	スクリーニング[a]	投与前周期[b]	1 周期目[c]	2 周期目[c]	追跡調査[d]	最終来院・早期中止[e]
Day	開始 56 日前まで	21～42	28	28	1～3	最終投与後 7～9 日
同意	●					
選択・除外基準	●					
病歴・婦人科病歴（前治療及び避妊法を含む）	●					
人口統計学的データ	●					
子宮頸部細胞診	●					
身体所見、婦人科検査	●					●
採血・採尿（臨床検査）[f]	●					●
経腟超音波検査	●	●	●	●		●
採血（プロゲステロン）[g]		●	●	●	●	
排卵スコア[h]		●	●	●	(●)	
血漿中 DRSP 濃度[i]			(●)	(●)		
尿妊娠検査	●		●[j]	●[k]		●
血清妊娠検査		●[l]				
バイタルサイン、身長、体重[m]	●		●	●		●
治験参加カードの交付	●					
被験者日誌の交付		●[n]				
被験者日誌の確認及び回収			●	●	●[o]	
有害事象	●	●	●	●	●	●
併用薬・併用避妊法	●	●	●	●	●	●
コンドームの提供	●	●	●	●	●	●
治験薬の交付		●[n]				
治験薬の回収				●	●	(●)

[a] スクリーニング来院：投与前周期開始 56 日前までに実施した。スクリーニング時にホルモン避妊薬を使用していた被験者には、ホルモン避妊薬を使用しない休薬周期を設けた。

[b] 投与前周期：月経開始後の Day 9 ± 1 から開始し、最大 Day 27 まで 3 日ごとに来院し、排卵を超音波検査で検出した。排卵が検出された場合、排卵を確認するために、排卵日から 3 及び 6 日後（該当する場合）に血清中プロゲステロン濃度を測定した。投与来院への割付けは遅くとも Day 36 ± 1 に実施した。

[c] 1 周期目及び 2 周期目：Day 3 ± 1 から 3 日ごと（すなわち Day 3、6、9、12、15、18、21、24、27 ± 1）に来院した。

注：2 周期目の Day 27 に予定されている来院は± 1 日の調整を行わなかった。
超音波検査で排卵が疑われる場合、1 回の規定来院を変更し、規定来院の 2 日後及び 4 日後に来院することとした。

[d] 追跡調査：来院は Day 1 ± 0（必須）及び Day 3 ± 0（2 周期目の Day 27 の超音波検査で排卵が疑われ、かつプロゲステロン値が 16 nmol/L を超えた場合のみ）に実施した。

[e] 最終来院：治験薬の最終投与後 Day 8 ± 1 に実施した。治験薬の投与を中止する場合は、早期中止来院とした（治験薬の最終投与後 5 日以内に実施した）。

[f] 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。

[g] プロゲステロン濃度の測定：
- 投与前周期の排卵日から 3 ± 1 日後（及び該当する場合は排卵日から 6 ± 1 日後）
- 両投与周期中
- 追跡調査期の Day 1 ± 0 及び Day 3 ± 0（該当する場合）

[h] 1 周期につき 1 回。投与前周期では、プロゲステロン値が 16 nmol/L を超えた場合、排卵と定義した。1 周期目及び 2 周期目では、排卵スコアを適用した。2 周期目の Day 27 の超音波検査で排卵が疑われ、かつプロゲステロン値が 16 nmol/L を超えた場合、追跡調査期の Day 3 にプロゲステロン濃度を測定した。

[i] 排卵が疑われる場合のみ実施した。

[j] 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。

[k] Day 3 ± 1 に実施した。

[l] 排卵日から 3 ± 1 日後に実施した。

[m] 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。体重はスクリーニング時及び最終来院時のみ、身長はスクリーニング時のみ測定した。

[n] 治験薬投与来院の割付け時に実施した。

[o] Day 1 ± 0 に実施した。

Source: CSR CF111/204 [5.3.4.1-4], Table 1

（2） 試験成績

1） 被験者の背景

a) 被験者の内訳

登録された 200 例のうち、70 例がスクリーニング脱落例となり、130 例が LF111 の 2 周期投与に割り付けられた。中止例は 9 例（6.9%）であり、そのうち 3 例は有害事象、各 2 例は治験薬初回投与前の妊娠、同意撤回又はその他の理由によるものであった。

投与期間の中央値は両群で 56.0 日、平均値は A 群で 54.3 日、B 群で 54.8 日であった。

1 例で 1 錠及び 1 例で 3 錠ののみ忘れが発生したが、治験薬の服薬遵守率は高かった（両群の平均値：100.2%）。また、予定された服薬方法に関して、多くの被験者は被験者日誌によって確認される服薬遅延手順及び治験責任医師の指導に従った。

b) 解析対象集団

安全性の解析対象集団及び最大の解析対象集団（FAS）は、A 群 62 例、B 群 65 例で構成された。

c) 人口統計学的特性及び他の基準値の特性

被験者の年齢の範囲は 18～35 歳であり、平均値は 28.0 歳であった。計 56 例（44.1%）が非喫煙者であったが、31 例（24.4%）は 1 日の平均喫煙量がタバコ 4.6 本の現喫煙者、40 例（31.5%）は元喫煙者であった。6 例（4.7%）は肥満であり、スクリーニング時の BMI が 30 kg/m^2 を超えていた。スクリーニング前の直近 6 周期において、全被験者で定期的な月経出血が認められた。また、スクリーニング前の直近 6 周期において、各群 1 例で点状出血が認められ、A 群の 1 例で軽度の予定外の出血が認められた。さらに、スクリーニング前の直近 6 周期において、5 例（3.9%）で月経出血が 2 回以上認められなかった。

2） 有効性の結果

各周期及び全周期の排卵率を表 2.7.6.7-3 に示した。

FAS における全体の排卵率（95%信頼区間）は 0.8%（0.000～4.387%）であり、判定基準（排卵率 2.0%未満及び 95%信頼区間の上限 6.5%未満）を満たした。

A 群の 1 例では、2 周期目に排卵が 1 回確認され、2 周期目の Day 2 の卵胞径は 21.0 mm で、プロゲステロン値は Day 7～11 で 16 nmol/L を超えていた（2 周期目の Day 7 で 18.13 nmol/L、Day 9 で 16.85 nmol/L、Day 11 で 21.94 nmol/L）。当該被験者は治験薬の服薬を遵守し、のみ忘れや予定された服薬時間から 30 分を超える逸脱はなかった。

表 2.7.6.7-3. 排卵率（FAS）

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

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

Source: CSR CF111/204 [5.3.4.1-4], Table 18

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 92.9%であった。1 例で 1 件のみ、治験薬との関連性がありと判定された TEAE（被験者番号 [redacted]、卵巣嚢胞）が報告され、被験者の 64.6%で治験薬との関連性が可能性ありと判定された TEAE が少なくとも 1 件報告された。治験薬との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（SOC 別）は、神経系障害で、次に多く認められたのは生殖系および乳房障害並びに胃腸障害の順であった。治験薬との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（41 例、32.3%、65 件）であり、次に多く認められたのは下腹部痛（14 例、11.0%、18 件）、ざ瘡（14 例、11.0%、15 件）であった。

ほとんどの TEAE の重症度は軽度又は中等度と評価され、5 例（3.9%）に認められた 7 件の TEAE は重度と評価された。

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

本試験では、治験薬の投与中止に至った TEAE が 3 例で報告された。A 群の被験者番号 [redacted] 及び [redacted] は精神障害（それぞれ感情障害及びうつ病）により、B 群の被験者番号 [redacted] は胃腸障害

（下腹部痛）により、治験薬の投与を中止した。これらの TEAE は、治験薬との関連性が可能性ありと判定された。

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)　出血パターン

予定外の出血又は点状出血は 92 例（75.4%）に認められ、服薬開始時の出血を除くと 83 例（68.6%）に認められた。投与群及び周期別にみると、A 群では予定外の出血又は点状出血が認められた被験者の割合が服薬遅延周期で僅かに高かったが、B 群では予定外の出血又は点状出血が認められた被験者数に通常服薬周期と服薬遅延周期で顕著な差は認められなかった。出血全体の出血日数の範囲は 3～53 日であり、出血全体、予定された出血又は予定外の出血にかかわらず各被験者の出血日数に大きなばらつきが認められた。全投与期間中に予定外の出血が認められた日数は 0～46 日であり、服薬開始時の出血を含む予定外の出血が認められた日数の平均値は 9.4 日、服薬開始時の出血を除いた予定外の出血が認められた日数の平均値は 8.0 日であり、両群間で顕著な差は認められなかった。通常服薬周期の予定外の出血が認められた日数（A 群の 1 周期目：平均値 2.8 日、中央値 0.5 日、B 群の 2 周期目：平均値 5.7 日、中央値 3.0 日）は、服薬遅延周期（B 群の 1 周期目：平均値 4.0 日、中央値 2.5 日、A 群の 2 周期目：平均値 6.2 日、中央値 4.0 日）の場合と比較して僅かに少ない傾向であった。重度又は中等度の出血を報告した被験者は僅かであり、ほとんどの出血は軽度であった。

g)　臨床検査

血液学的検査、血液生化学検査又は尿検査のパラメーターに対する臨床的に重要な影響は認められなかった。

h)　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する観察項目

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、LF111 4.0 mg は、28 日周期の Day 3、6、11 及び 22 に予定された計 4 回の 24 時間の服薬遅延が起きた場合でも、排卵抑制に有効であることが示された。観察された排卵率（95%信頼区間）0.8%（0.000～4.387%）は、既に市販されている混合型経口避妊薬の排卵率と同程度であった。また、服薬遅延は忍容性に影響を及ぼさなかった。

2.7.6.8　CF111/205 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.4.1-5

（1） 試験方法

1） 概要

試験方法の概要を表 2.7.6.8-1 に示した。

表 2.7.6.8-1. 試験方法の概要

治験課題名：妊娠のリスクがある健康な女性を対象に、LF111 を 13 周期投与したときの子宮内膜への影響を評価するための単施設、非盲検、反復投与試験	
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 PA, Colli E, Georgiev D, Koytchev R, Richter W. Safety, influence on the endometrium, sonographic changes and bleeding profile after 13 cycles with the new drospirenone only pill (DOP) for contraception. Horm Mol Biol Clin Invest 2021 Mar 2;42(2):123-31.	
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 III 相
目的： 主目的：LF111 を 13 周期にわたって反復投与したときの子宮内膜への安全性を評価する 副目的：子宮内膜厚、膣出血パターン及び安全性を評価する	
治験デザイン： 単施設、非ランダム化、非盲検、反復投与試験	
対象： 閉経前の健康な女性	

表 2.7.6.8-1. 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
- 経口避妊薬を新たに開始する者：スクリーニング前 6 ヵ月間に、少なくとも 4 回の正常な月経周期（すなわち、周期が 24～35 日間）が確認されている者
- 経口避妊薬を切り替える者：前治療を終了後、少なくとも 1 回の正常な月経周期が確認されている者
- 安静 5 分後の収縮期血圧が 140 mmHg 未満かつ拡張期血圧が 90 mmHg 未満である者
- 少なくとも 13 周期、避妊のために治験薬のみの使用に同意する者
- 前回の妊娠以降、月経が再開した者（妊娠した者のみ）
- スクリーニング時の臨床検査パラメーターがそれぞれ正常範囲内（± 10%）であった者
- 治験実施計画書の規定を遵守することができ、規定来院に全て来院できる者

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 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。

投与期間：

最長 13 ヵ月（28 日間服薬を 1 周期として 13 周期）

評価項目及び評価基準：

- 有効性評価項目：
  本試験では、有効性評価は計画しなかった。
- 安全性評価項目：
  - 主要評価項目
    子宮内膜生検
  - 副次評価項目
    子宮内膜厚、出血パターン、有害事象、臨床検査、バイタルサイン、身体所見、婦人科検査、妊娠検査

被験者数：

計画被験者数：22 例

表 2.7.6.8-1. 試験方法の概要（続き 2）

統計手法：

- 有効性の解析

  本試験では、有効性評価は計画しなかった。

- 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 17.1 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 2.7.6.8-2 に示した。

表 2.7.6.8-2. 試験スケジュール

評価項目	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8
Week	スクリーニング 8～1 週前	1 週目	4 週目終了時	12 週目終了時	24 週目終了時	36 週目終了時	52 週目終了時	53 週目最終終了時
同意	●							
人口統計学的データ	●							●（体重・BMI のみ）
生活様式・習慣・その他の既往	●							
病歴・手術歴・合併症	●							
薬歴	●							
併用薬	●							
婦人科病歴（避妊法を含む）	●							
身体所見及びバイタルサイン	●							●
婦人科検査	●						●	
子宮頸部細胞診	●	結果					●	結果
経腟超音波検査	●						●	
子宮内膜生検[a]	●	結果					●	結果
採血・採尿（臨床検査）	●							●
尿妊娠検査	●	●	●	●[b]	●[b]	●[b]	●[b]	●
選択基準	●	●						
除外・中止基準	●	●	●	●	●	●	●	
適格性判定		●						
バイタルサイン		●	●	●	●	●	●	
併用薬及び合併症		●	●	●	●	●	●	●
治験薬の交付		●	●	●	●	●		
治験薬の回収			●	●	●	●	●	
被験者日誌の交付		●	●	●	●	●		
被験者日誌の回収			●	●	●	●	●	
被験者日誌への腟出血の記録		●[c]	●[c]	●[c]	●[c]	●[c]	●[c]	
併用薬・併用避妊法[c]		●	●	●	●	●	●	
治験薬投与の記録[c]		●	●	●	●	●	●	
有害事象	●[d]	●[d]	●	●	●	●	●	●

[a] Pipelle®子宮内膜吸引キュレットを用いて実施した。

[b] 各周期終了時に被験者が実施し、被験者日誌に記録した。

[c] 毎日記録した。

[d] 同意取得後に発現した有害事象の確認（Visit 2 に実施）

Source: CSR CF111/205 [5.3.4.1-5], Table TT 18

（2） 試験成績

1） 被験者背景

a） 被験者の内訳

登録された 34 例のうち、13 例がスクリーニング脱落例となり、21 例が治験薬の投与を開始した。中止例は 4 例であり、そのうち 2 例は同意撤回、各 1 例は有害事象又は追跡不能によるものであった。追跡不能の 1 例は 1 周期目の投与を受けたが、その後に連絡不能となった。17 例が 13 周期（1 周期当たり 28 日間）の本試験を完了した。

b） 解析対象集団

安全性の解析対象集団は、21 例で構成された。

c） 人口統計学的特性及び他の基準値の特性

年齢の平均値（範囲）は、29.0（19.0～36.0）歳であった。BMI の平均値［標準偏差（SD）］は、22.6（4.1）kg/m^2 であった。21 例中 8 例は一日の喫煙量がタバコ 10 本以下の喫煙者であった。

2） 有効性の結果

本試験では有効性評価は計画しなかった。

3） 安全性の結果

a） 主要評価項目

安全性の解析対象集団及び完了例の子宮内膜生検の結果を表 2.7.6.8-3 及び表 2.7.6.8-4 に示した。

安全性の解析対象集団（21 例）では、Visit 1（LF111 投与前）における子宮内膜生検の結果が 14 例で増殖性、7 例で分泌性であった。Visit 7 では、4 例で不十分（検体採取量が不十分）であり、12 例で増殖性、3 例で分泌性であった（表 2.7.6.8-3）。安全性の解析対象集団では、子宮内膜生検の結果が増殖性及び分泌性であった生検数が LF111 投与後に減少した。Visit 7 において検体採取量が不十分であった割合が比較的高かったのは、子宮内膜厚の減少によるものと考えられた。

完了例（17 例）では、子宮内膜生検の結果が LF111 投与前後でほとんど変化しなかった（表 2.7.6.8-4）。Visit 1（LF111 投与前）における子宮内膜生検の結果は、12 例で増殖性、5 例で分泌性であった。Visit 7（1 周期当たり 28 日間で 13 周期後）では、4 例で不十分（検体採取量が不十分）、11 例で増殖性、2 例で分泌性であった。

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）

標本評価 – 採取時点	N	%
Visit 1		
不十分	0	0
萎縮性	0	0
増殖性	14	66.7
分泌性	7	33.3
過形成	0	0
－単純性過形成	0	0
－異型過形成	0	0
非分泌性	0	0
Visit 7		
不十分	4	20.0
萎縮性	0	0
増殖性	12	60.0
分泌性	3	15.0
過形成	0	0
－単純性過形成	0	0
－異型過形成	0	0
非分泌性	0	0

Source: CSR CF111/205 [5.3.4.1-5], Table TT 28

表 2.7.6.8-4. 子宮内膜生検の結果－標本評価（完了例）

標本評価 – 採取時点	N	%
Visit 1		
不十分	0	0
萎縮性	0	0
増殖性	12	70.6
分泌性	5	29.4
過形成	0	0
－単純性過形成	0	0
－異型過形成	0	0
非分泌性	0	0
Visit 7		
不十分	4	23.5
萎縮性	0	0
増殖性	11	64.7
分泌性	2	11.8
過形成	0	0
－単純性過形成	0	0
－異型過形成	0	0
非分泌性	0	0

Source: CSR CF111/205 [5.3.4.1-5], Table TT 29

安全性の解析対象集団及び完了例の子宮内膜生検の結果について、LF111 投与前後の変化を表 2.7.6.8-5 及び表 2.7.6.8-6 に示した。

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

表 2.7.6.8-5. 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）

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

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

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）

標本評価 – 変化	N	%
増殖性 -> 不十分	3	17.6
増殖性 -> 増殖性	8	47.1
増殖性 -> 分泌性	1	5.9
分泌性 -> 不十分	1	5.9
分泌性 -> 増殖性	3	17.6
分泌性 -> 分泌性	1	5.9

Source: CSR CF111/205 [5.3.4.1-5], Table TT 31

b)　副次評価項目

来院時の子宮内膜厚の測定値及び LF111 投与前後の変化を表 2.7.6.8-7 及び表 2.7.6.8-8 に示した。また、経腟超音波検査結果を表 2.7.6.8-9 に示した。

安全性の解析対象集団（21 例）の子宮内膜厚の平均値は、Visit 1 の 8.3 mm から Visit 7 で 6.0 mm に減少した（表 2.7.6.8-7）。LF111 投与前後の差の平均値は 2.1 mm であった。

一方、完了例（17 例）の子宮内膜厚の平均値は、Visit 1 の 8.2 mm から Visit 7 で 5.6 mm に減少した（表 2.7.6.8-8）。LF111 投与前後の差の平均値は 2.5 mm であった。

子宮内膜の外観について、Visit 1 では全被験者が正常と評価されたが、Visit 7 では 17 例が正常と評価され、1 例で臨床的に重要な異常所見が認められた（表 2.7.6.8-9）。

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）

子宮内膜厚（mm）	N	平均値	SD	最小値	P25	中央値	P75	最大値
Visit 1	21	8.3	2.79	3.8	6.5	7.8	9.8	14.4
Visit 7	18	6.0	3.32	2.3	2.6	5.8	8.4	12.7
Visit 1 と Visit 7 の差	18	2.1	3.62	-5.0	-0.4	3.1	4.6	6.9

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

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）

子宮内膜厚（mm）	N	平均値	SD	最小値	P25	中央値	P75	最大値
Visit 1	17	8.2	2.98	3.8	6.1	7.8	9.8	14.4
Visit 7	17	5.6	2.96	2.3	2.6	5.5	8.4	12.0
Visit 1 と Visit 7 の差	17	2.5	3.25	-4.9	1.7	3.5	4.6	6.9

Source: CSR CF111/205 [5.3.4.1-5], Table TT 36

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）

経腟超音波検査結果	正常		臨床的に重要ではない異常		臨床的に重要な異常		計	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Visit 1	21	100.0	0	0.0	0	0.0	21	100.0
Visit 7	17	94.4	0	0.0	1	5.6	18	100.0

Source: CSR CF111/205 [5.3.4.1-5], Table TT 37

被験者日誌に記録された 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並びにその割合を表 2.7.6.8-10 及び表 2.7.6.8-11 に示した。

予定された出血又は点状出血が認められた日数及び日数の割合の平均値は、試験期間を通して減少した。日数の平均値は、1 周期目の 7.2 日から 13 周期目の 1.8 日に減少し（表 2.7.6.8-10）、日数の割合の平均値は、1 周期目の 25.9%から 13 周期目の 6.5%に減少した（表 2.7.6.8-11）。

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）

1 周期当たりの予定された出血又は点状出血[a]が認められた日数	記述統計量						
	N	平均値	最小値	P25	中央値	P75	最大値
1 周期目	21	7.2	4	5.0	8.0	9.0	11
2 周期目	21	5.0	0	2.0	5.0	8.0	13
3 周期目	21	2.9	0	0.0	2.0	5.0	10
4 周期目	21	1.9	0	0.0	1.0	2.0	9
5 周期目	20	1.5	0	0.0	0.0	2.5	7
6 周期目	20	2.1	0	0.0	1.0	4.0	7
7 周期目	18	2.8	0	1.0	2.0	5.0	7
8 周期目	18	2.3	0	0.0	1.5	5.0	6
9 周期目	17	2.6	0	0.0	3.0	4.0	8
10 周期目	17	1.4	0	0.0	1.0	2.0	5
11 周期目	17	2.2	0	0.0	2.0	4.0	5
12 周期目	17	1.4	0	0.0	1.0	2.0	5
13 周期目	17	1.8	0	0.0	0.0	4.0	8
全周期	21	32.4	8	18.0	26.0	44.0	80

[a] 予定された出血又は点状出血：被験者が Day 1 又は Day 24～28 に、被験者日誌の五つの膣出血カテゴリーのうち、少なくとも一つチェックマークを付けた場合、最長で連続 8 日間までの出血又は点状出血日を予定された出血日とみなした。

Source: CSR CF111/205 [5.3.4.1-5], Table TT 38

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）

1 周期当たりの予定された出血又は点状出血[a]が認められた日数の割合	記述統計量						
	N	平均値	最小値	P25	中央値	P75	最大値
1 周期目	21	25.9	14.3	17.9	28.6	32.1	39.3
2 周期目	21	17.9	0.0	7.1	17.9	28.6	46.4
3 周期目	21	10.2	0.0	0.0	7.1	17.9	35.7
4 周期目	21	6.8	0.0	0.0	3.6	7.1	32.1
5 周期目	20	5.2	0.0	0.0	0.0	8.9	25.0
6 周期目	20	7.5	0.0	0.0	3.6	14.3	25.0
7 周期目	18	9.9	0.0	3.6	7.1	17.9	25.0
8 周期目	18	8.1	0.0	0.0	5.4	17.9	21.4
9 周期目	17	9.5	0.0	0.0	10.7	14.3	28.6
10 周期目	17	5.0	0.0	0.0	3.6	7.1	17.9
11 周期目	17	7.8	0.0	0.0	7.1	14.3	17.9
12 周期目	17	5.0	0.0	0.0	3.6	7.1	17.9
13 周期目	17	6.5	0.0	0.0	0.0	14.3	28.6
全周期	21	10.4	2.5	5.0	7.1	14.3	24.5

[a] 予定された出血又は点状出血：被験者が Day 1 又は Day 24～28 に、被験者日誌の五つの膣出血カテゴリーのうち、少なくとも一つチェックマークを付けた場合、最長で連続 8 日間までの出血又は点状出血日を予定された出血日とみなした。

Source: CSR CF111/205 [5.3.4.1-5], Table TT 39

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並びにその割合を表 2.7.6.8-12 及び表 2.7.6.8-13 に示した。

予定外の出血又は点状出血が認められた日数の平均値は、1 周期目の 2.3 日から 2 周期目の 4.1 日に増加したが、それ以降は減少し、13 周期目は 2.0 日であった（表 2.7.6.8-12）。日数の割合の平均値は、日数の平均値と同様に、1 周期目の 8.2%から 13 周期目の 7.1%に減少した表 2.7.6.8-13）。

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）

1 周期当たりの予定外の出血又は点状出血[a]が認められた日数	記述統計量						
	N	平均値	最小値	P25	中央値	P75	最大値
1 周期目	21	2.3	0	0.0	1.0	4.0	9
2 周期目	21	4.1	0	0.0	2.0	8.0	13
3 周期目	21	3.5	0	0.0	1.0	5.0	19
4 周期目	21	1.9	0	0.0	0.0	3.0	12
5 周期目	20	2.0	0	0.0	0.0	3.0	12
6 周期目	20	0.8	0	0.0	0.0	0.0	6
7 周期目	18	0.8	0	0.0	0.0	1.0	5
8 周期目	18	1.2	0	0.0	0.0	3.0	5
9 周期目	17	1.4	0	0.0	0.0	3.0	5
10 周期目	17	1.4	0	0.0	0.0	3.0	5
11 周期目	17	0.5	0	0.0	0.0	1.0	3
12 周期目	17	0.6	0	0.0	0.0	0.0	5
13 周期目	17	2.0	0	0.0	0.0	4.0	7
全周期	21	20.9	0	13.0	18.0	35.0	55

[a] 予定外の出血又は点状出血：被験者が予定された出血に分類される出血日を除いた Day 2～23 に、被験者日誌の五つの膣出血カテゴリーのうち、少なくとも一つチェックマークを付けた場合、予定外の出血又は点状出血とみなした。

Source: CSR CF111/205 [5.3.4.1-5], Table TT 40

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）

予定外の出血又は点状出血[a]の日数の割合	記述統計量						
	N	平均値	最小値	P25	中央値	P75	最大値
1 周期目	21	8.2	0.0	0.0	3.6	14.3	32.1
2 周期目	21	14.6	0.0	0.0	7.1	28.6	46.4
3 周期目	21	12.6	0.0	0.0	3.6	17.9	67.9
4 周期目	21	6.8	0.0	0.0	0.0	10.7	42.9
5 周期目	20	7.1	0.0	0.0	0.0	10.7	42.9
6 周期目	20	2.7	0.0	0.0	0.0	0.0	21.4
7 周期目	18	3.0	0.0	0.0	0.0	3.6	17.9
8 周期目	18	4.2	0.0	0.0	0.0	10.7	17.9
9 周期目	17	4.8	0.0	0.0	0.0	10.7	17.9
10 周期目	17	5.0	0.0	0.0	0.0	10.7	17.9
11 周期目	17	1.9	0.0	0.0	0.0	3.6	10.7
12 周期目	17	2.1	0.0	0.0	0.0	0.0	17.9
13 周期目	17	7.1	0.0	0.0	0.0	14.3	25.0
全周期	21	7.4	0.0	3.8	5.8	10.5	22.7

[a] 予定外の出血又は点状出血：被験者が予定された出血に分類される出血日を除いた Day 2～23 に、被験者日誌の五つの腟出血カテゴリーのうち、少なくとも一つチェックマークを付けた場合、予定外の出血又は点状出血とみなした。

Source: CSR CF111/205 [5.3.4.1-5], Table TT 41

1 周期当たりの予定された出血又は点状出血、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を表 2.7.6.8-14 及び表 2.7.6.8-15 に示した。

予定された出血又は点状出血が認められた被験者の割合は、2 周期目の 76.2%から 13 周期目の 47.1%へ減少し、予定外の出血又は点状出血が認められた被験者の割合も同様に、2 周期目の 71.4%から 13 周期目の 47.1%へ減少した。

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）

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	出血なし		出血あり		計	
	N	%	N	%	N	%
1 周期目	0	0.0	21	100.0	21	100.0
2 周期目	5	23.8	16	76.2	21	100.0
3 周期目	8	38.1	13	61.9	21	100.0
4 周期目	10	47.6	11	52.4	21	100.0
5 周期目	11	55.0	9	45.0	20	100.0
6 周期目	10	50.0	10	50.0	20	100.0
7 周期目	3	16.7	15	83.3	18	100.0
8 周期目	6	33.3	12	66.7	18	100.0
9 周期目	6	35.3	11	64.7	17	100.0
10 周期目	8	47.1	9	52.9	17	100.0
11 周期目	7	41.2	10	58.8	17	100.0
12 周期目	8	47.1	9	52.9	17	100.0
13 周期目	9	52.9	8	47.1	17	100.0
全周期	0	0.0	21	100.0	21	100.0

Source: CSR CF111/205 [5.3.4.1-5], Table TT 42

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）

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	出血なし		出血あり		計	
	N	%	N	%	N	%
1 周期目	9	42.9	12	57.1	21	100.0
2 周期目	6	28.6	15	71.4	21	100.0
3 周期目	10	47.6	11	52.4	21	100.0
4 周期目	14	66.7	7	33.3	21	100.0
5 周期目	13	65.0	7	35.0	20	100.0
6 周期目	16	80.0	4	20.0	20	100.0
7 周期目	13	72.2	5	27.8	18	100.0
8 周期目	11	61.1	7	38.9	18	100.0
9 周期目	10	58.8	7	41.2	17	100.0
10 周期目	11	64.7	6	35.3	17	100.0
11 周期目	12	70.6	5	29.4	17	100.0
12 周期目	14	82.4	3	17.6	17	100.0
13 周期目	9	52.9	8	47.1	17	100.0
全周期	2	9.5	19	90.5	21	100.0

Source: CSR CF111/205 [5.3.4.1-5], Table TT 43

c)　比較的よく見られる有害事象

試験期間を通して、有害事象が 13 例 26 件報告され、そのうち、2 例 3 件は LF111 投与前に発現した。

本試験の有害事象の全体的な発現頻度は 61.9%であった。

治験責任医師により、治験薬との関連性がなしと判定された有害事象は 21 件、治験薬との関連性がおそらくなしと判定された有害事象は 1 件、治験薬との関連性が可能性ありと判定された有害事象は 1 件、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 2 件、治験薬との関連性が明らかにありと判定された有害事象は 1 件であった。

最も頻繁に認められた有害事象（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臨床検査であった。最も頻繁に認められた有害事象（PT 別）は、一般的に経口避妊薬服用後に発現が予測される体重増加及び頭痛の他に、膣感染であった［それぞれ 2 例（9.5%）］。

全ての有害事象は軽度又は中等度と評価された。

d)　死亡

死亡例は報告されなかった。

e)　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象は 2 例 3 件認められた。

36 歳の白人女性被験者で、2 件の重篤な有害事象（慢性腎盂腎炎及び水腎症）が認められた。いずれの事象についても、治験薬との関連性はなし、転帰は回復と報告された。

36 歳の白人女性被験者で、1 件の重篤な有害事象（子宮平滑筋腫）が認められた。治験薬との関連性は可能性あり、転帰は未回復と報告された。

f)　その他の重要な有害事象

本試験では、治験薬の投与中止に至った有害事象が 1 例で報告された。被験者番号[redacted]は、LF111 投与後 168 日に体重増加が発現したため、LF111 の投与を中止した。

g)　妊娠

本試験の投与期間中に妊娠は認められなかった。

h)　臨床検査

血液学的検査、血液生化学検査又は尿検査のパラメーターに対する臨床的に重要な影響は認められなかった。

i)　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、LF111 の忍容性は非常に良好であることが示された。LF111 投与後に子宮内膜厚は安全性の解析対象集団で 2.1 mm、完了例で 2.5 mm 減少し、子宮内膜生検では過形成は認められなかった。これより、LF111 は標的器官である子宮内膜に対して安全な薬剤であることが確認された。

2.7.6.9　CF111/302 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.5.1-1

（1） 試験方法

1） 概要

試験方法の概要を表 2.7.6.9-1 に示した。

表 2.7.6.9-1. 試験方法の概要

治験課題名：LF111 を 9 周期にわたり投与した際の避妊効果、忍容性及び安全性をデソゲストレルとの比較により評価する、多施設共同、二重盲検、ダブルダミー、ランダム化試験	
治験依頼者：Laboratorios León Farma S.A.	
治験調整医師名：[redacted]	
治験実施施設：オーストリア、チェコ、ドイツ、ハンガリー、ポーランド、ルーマニア、スロバキア及びスペインの 73 施設	
公表文献（引用文献）： Palacios S, Colli E, Regidor PA. Multicenter, phase III trials on the contraceptive efficacy, tolerability and safety of a new drospirenone-only pill. Acta Obstet Gynecol Scand. 2019;98:1549-1557. Palacios S, Colli E, Regidor P-A. A multicenter, double-blind, randomized trial on the bleeding profile of a drospirenone-only pill 4 mg over nine cycles in comparison with desogestrel 0.075 mg. Arch Gynecol Obstet. 2019 Dec;300(6):1805-1812.	
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 III 相
目的： 主目的：LF111 の避妊効果を明らかにする 副目的：デソゲストレル（DSG）0.075 mg との比較により、LF111 の安全性及び忍容性（出血パターン）を明らかにする	
治験デザイン： 多施設共同、ランダム化、二重盲検、実薬対照、プロスペクティブ、ダブルダミー、並行群間比較試験	
対象： コントロール不能な合併症を有していない妊娠のリスクのある女性	
主なエントリー基準： 以下の条件を満たす妊娠のリスクのある女性 • 18～45 歳の妊娠のリスクのある健康な女性 • コントロール不能な合併症を有していない者 • 収縮期血圧 140 mmHg 未満かつ拡張期血圧 90 mmHg 未満である者	

表 2.7.6.9-1. 試験方法の概要（続き 1）

被験薬及び投与方法： ［LF111 群の治験薬］ • LF111 フィルムコーティング錠［ドロスピレノン（DRSP）4 mg を含有する実薬 24 錠/プラセボ 4 錠処方］ ロット番号：[redacted] • LF111 フィルムコーティングプラセボ錠 ロット番号：[redacted] ［対照薬群の治験薬］ • DSG 0.075 mg を含有するフィルムコーティング錠（実薬 28 錠） ロット番号：[redacted] • DSG フィルムコーティングプラセボ錠 ロット番号：[redacted] ［LF111 群の投与方法］ ブリスターA 及びブリスターB より各 1 錠を 1 日 1 回、経口投与する。 • ブリスターA：LF111 フィルムコーティング錠を 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。 • ブリスターB：DSG フィルムコーティングプラセボ錠を 28 日間経口投与する。 ［対照薬群の投与方法］ ブリスターA 及びブリスターB より各 1 錠を 1 日 1 回、経口投与する。 • ブリスターA：LF111 フィルムコーティングプラセボ錠を 28 日間経口投与する。 • ブリスターB：DSG 0.075 mg を含有するフィルムコーティング錠を 28 日間経口投与する。
投与期間： 28 日間服薬を 1 周期として 9 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］全般パール指数（PI） ［副次評価項目］ • 評価可能周期（追加の避妊方法を使用せずに性行為を伴う曝露周期）における PI • 完全な周期（評価可能周期より、周期中に実薬の未服薬日が 4 日以上又は 2 日連続の場合、治験実施計画書に影響を与える逸脱があった場合を除く）における PI • 全般妊娠率 • 完全な周期における妊娠率

表 2.7.6.9-1. 試験方法の概要（続き 2）

- 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［血圧、脈拍数、体重及び体格指数（BMI）］、子宮頸部細胞診、経腟超音波検査、12 誘導心電図
- 忍容性評価項目：
  出血パターン

被験者数：

計画被験者数：1200 例（LF111 群 857 例、対照薬群 343 例）

計画被験者数の設定根拠

主要な有効性評価項目に基づく LF111 群の被験者数の算出：

欧州医薬品委員会（CHMP）Guideline on Clinical Investigation of Steroid Contraceptives in Women に従うと、収集する周期数は全般 PI の 95%信頼区間の上限値と点推定値の差が 1 を超えないように、十分な大きさとすべきである。

Gerlinger C et al.に従うと、90%の検出力で PI の欧州医薬品庁（EMA）の精度要件を満たすために必要な周期数は以下のとおりである。

想定される真の PI	周期数
0.1	5954
0.2	7501
0.3	8125
0.4	8671
0.5	9178
0.6	10101
0.7	10517
0.8	10920
0.9	11661
1.0	12337
1.2	13286
1.4	14443
1.6	15483
1.8	16443
2.0	17576
2.5	20163
3.0	22737

表 2.7.6.9-1. 試験方法の概要（続き 3）

二つの試験（CF111/301 試験及び本試験）は全般 PI を算出するために計画されており、本試験は必要とされる評価可能周期の少なくとも半分となるように実施することとした。 PI が 1.0 未満と仮定した場合、90%の検出力で EMA の精度要件を満たすために必要な周期数は、12337 周期である（上記の表を参照）。したがって、二つの試験でそれぞれ 6169 周期を収集することとした。EMA の精度要件を満たすためには、本試験で 9 周期の投与期間を有する評価可能な 685 例が必要となる。 推定で中止率が 20%となる可能性を勘案すると、本試験では LF111 群に 857 例を登録することとした。 副次的な忍容性評価項目に基づく対照薬群の被験者数の算出： 二つの投与群間で出血パターンの非劣性を検定するためには、対照薬群の被験者の割合を 24%、非劣性マージンを 9%、片側検定の Type I error を 2.5、検出力を 80%及び割付け率を 2：1 と仮定した場合、LF111 群では 531 例、対照薬群では 266 例の被験者が必要であった。同一の仮定で優越性を証明するためには、LF111 群では 443 例、対照薬群では 222 例の被験者が必要であった。 脱落率が 20%となる可能性を勘案し、本試験では対照薬群に 333 例を登録することとした。割付け率を 5：2 とするために、LF111 群に 857 例及び対照薬群に 343 例を登録することとした。
統計手法： • 有効性の解析 　• 主要評価項目：最大の解析対象集団（FAS）を対象に主要評価項目である全般 PI の解析を行った。 　• 副次評価項目：FAS を対象に副次評価項目である評価可能周期における PI、完全な周期における PI、全般妊娠率及び完全な周期における妊娠率の解析を行った。 • 安全性の解析 　• 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 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。 　• 安全性の解析対象集団を対象に、臨床検査、バイタルサイン、子宮頸部細胞診、経腟超音波検査、身体所見、12 誘導心電図を集計した。 • 忍容性の解析 　• FAS を対象に腟出血パターンを集計し要約した。

2）　**試験スケジュール**

観察・検査・評価項目及び時期を表 2.7.6.9-2 に示した。

Visit 1a（スクリーニング）に同意取得及び Visit 1b に治験薬を交付後、被験者は 1、3 及び 6 周期目の Day 24 ± 2 の期間内にそれぞれ Visit 2、Visit 3 及び Visit 4 のため来院し、9 周期目の Day 29 + 2 の期間内に Visit 5 のため来院した。被験者は治験薬最終投与後の 7～10 日の期間内に、追跡調査（Visit 6）のため来院した。

表 2.7.6.9-2. 試験スケジュール

Visit	Visit 1a（スクリーニング）	Visit 1b（ランダム化）[g]	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5 / 中止時来院（EDV）	Visit 6（追跡調査）
投与周期			1	3	6	9[a]	治験薬の最終投与後 7～10 日[b]
			投与周期の Day 24 ± 2			Day 29 + 2	
同意	●						
人口統計学的データ	●						
病歴及び婦人科病歴[c]	●						
前治療薬・避妊器具	●						
併用薬・避妊器具	●		●	●	●	●	
身体所見	●					●	
身体所見（ドイツのみ）	●[h]	●[h]	●[h]	●[h]	●[h]	●[h]	●[h]
バイタルサイン[d]、体重	●		●	●	●	●	
心電図（一部の被験者）		●				●	
婦人科検査	●					●	
経腟超音波検査	●					●	
子宮頸部細胞診	●					●	
臨床検査[e]	●			●		●	
特別な臨床検査（一部の被験者）[e]		●				●	
電解質の臨床検査					●		
尿検査[f]	●			●		●	
血清妊娠検査	●					●	
尿妊娠検査			●	●	●		●
選択・除外基準	●	●					
ランダム化割付		●					
治験薬及び家庭用妊娠検査薬の交付		●	●	●	●		
服薬状況調査			●	●	●	●	
被験者日誌の交付・回収		●				●	
被験者日誌の確認			●	●	●	●	
有害事象		●	●	●	●	●	●

[a] 9 周期目の終了時、また中止時に評価を実施することとした。

[b] 問診により投与終了後の評価を実施することとした。問診の内容は、月経周期、生殖能力の回復の可能性及び避妊薬の使用の可能性とすることとした。ドイツのみ Visit 6（追跡調査）を治験薬最終投与後 10～28 日に実施することとした（ドイツの Protocol Amendment No.1）。

[c] 静脈血栓塞栓症（VTE）リスクの確認を含む。

[d] 身長（Visit 1a のみ）、血圧及び脈拍数

[e] 臨床検査：血液学的検査、血液生化学検査及び甲状腺刺激ホルモン（TSH）検査

血液学的検査：ヘモグロビン、赤血球数、平均赤血球容積（MCV）及び関連パラメーター、ヘマトクリット、平均赤血球血色素量（MCH）、白血球数、白血球分画（好中球、リンパ球、好酸球、好塩基球及び単球）並びに血小板数

血液生化学検査：ナトリウム、カリウム（K）、クロール、クレアチニン、尿素窒素（BUN）、カルシウム、糖、総タンパク、アルブミン、総コレステロール［高比重リポタンパク質（HDL）コレステロール、低比重リポタンパク質（LDL）コレステロール］、中性脂肪（TG）、ガンマグルタミルトランスペプチダーゼ（γ-GTP）、総ビリルビン、直接ビリルビン、アルカリホスファターゼ（ALP）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、クレアチンホスホキナーゼ（CPK）並びに乳酸脱水素酵素（LDH）

一部の被験者（投与群当たり 40 例以上）で実施する特別な臨床検査（止血検査、炭水化物代謝及び骨代謝）：

止血検査：第 VIIc 因子、第 VIIIc 因子、プロテイン C 活性、アンチトロンビン III 活性及び D ダイマー。

活性化プロテイン C（APC）に対する耐性の検査は、オーストリアの Protocol Amendment No.1 及びドイツの Protocol Amendment No.2 で追加された。
炭水化物代謝：空腹時血糖、血清インスリン及び C-ペプチド
骨代謝：骨型 ALP、I 型コラーゲン架橋 C 末端テロペプチド（CTX）ホスファターゼ及び CTX
[f] 尿検査：白血球、亜硝酸塩、蛋白、糖、ケトン体、血液、pH、ウロビリノーゲン、ビリルビン及びヘモグロビン（尿試験紙法）。尿検査でいずれかの測定パラメーターが基準値範囲外/病理学的である場合、検体を顕微鏡検査のために中央検査機関に送付することとした。
[g] Visit 1a と Visit 1b の来院間隔は、30 日を超えてはならない。
[h] 特に下肢に注意が必要な場合（ドイツの Protocol Amendment No.1）。
Source: CSR CF111/302 [5.3.5.1-1], Table 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 2.7.6.9-1 に示し、投与群ごとの中止理由の内訳を表 2.7.6.9-3 に示した。

合計 1191 例が治験薬の投与を受け、その内訳は LF111 群 858 例、対照薬群 333 例であった。対照薬群の 1 例は、ベースライン後に利用可能な評価が得られなかった。早期に中止したのは LF111 群の 170 例（19.8%）の被験者、対照薬群の 83 例（24.9%）の被験者であり、このうちの大半は有害事象により投与を中止した（LF111 群の 9.6%の被験者、対照薬群の 13.2%の被験者）。完了例は LF111 群で 688 例（80.2%）、対照薬群で 250 例（75.1%）であった。

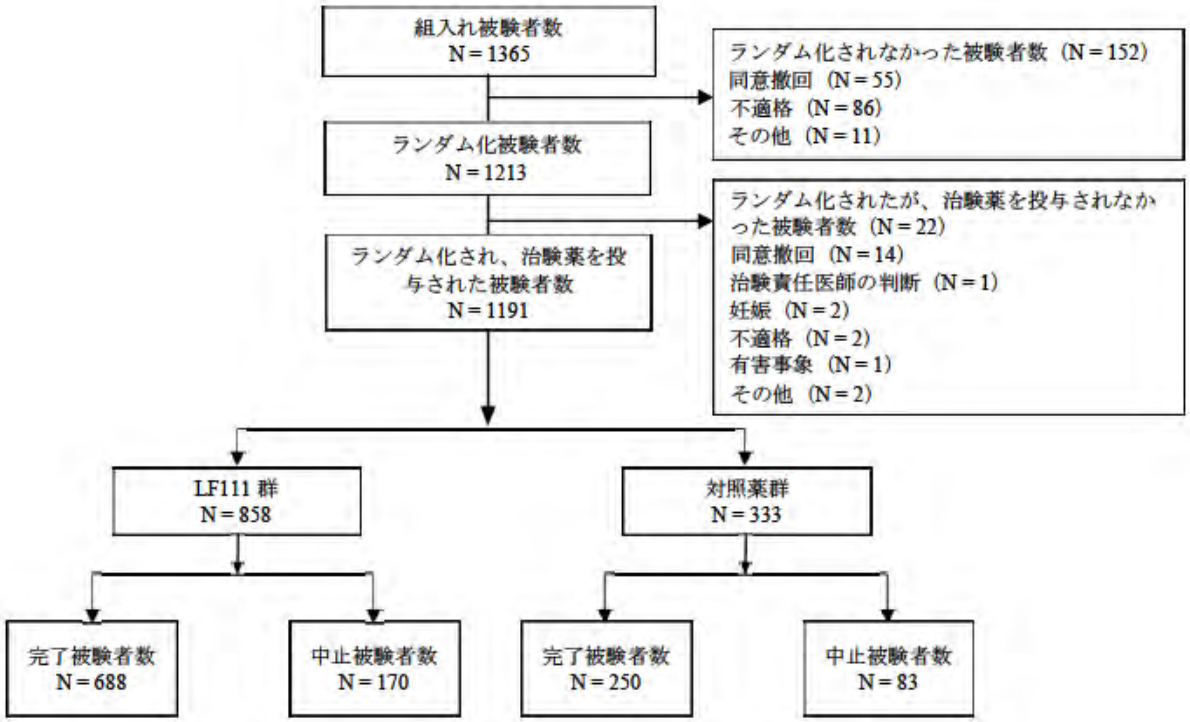


図 2.7.6.9-1. 被験者の内訳

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

表 2.7.6.9-3. 治験中止理由（ランダム化集団）

	LF111 群 (N = 858) n (%)	対照薬群 (N = 333) n (%)
完了被験者数	688 (80.2)	250 (75.1)
中止被験者数	170 (19.8)	83 (24.9)
中止の主な理由：		
同意撤回	57 (6.6)	28 (8.4)
治験責任医師の判断	-	-
重大な治験実施計画書違反	5 (0.6)	3 (0.9)
妊娠	4 (0.5)	1 (0.3)
妊娠の希望	4 (0.5)	1 (0.3)
不適格	5 (0.6)	3 (0.9)
有害事象	82 (9.6)	44 (13.2)
その他	13 (1.5)	3 (0.9)

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

Source: CSR CF111/302 [5.3.5.1-1], Table 7

投与期間の平均値［標準偏差（SD）］は、LF111 群で 222.7（65.79）日、対照薬群で 213.9（72.14）日であった。投与期間の中央値は両群で 252.0 日（9 周期）であり、投与期間の範囲は LF111 群で 3～276 日、対照薬群で 1～280 日であった。

LF111 群の 673 例（78.4%）及び対照薬群の 244 例（73.5%）が治験薬の投与を 252 日以上受けた。

治験薬の全体的な服薬遵守率を表 2.7.6.9-4 に示した。

全体的な服薬遵守率の平均値（SD）は両群で同様［LF111 群 101.7（14.13）%、対照薬群 101.9（5.93）%］であり、中央値は各群で 100.0%であった。1 錠の服薬忘れが LF111 群の 4 例（0.5%）、対照薬群の 1 例（0.3%）より報告された。また、4 錠以上の服薬忘れが LF111 群の 73 例（8.5%）、対照薬群の 18 例（5.4%）より報告され、LF111 群が対照薬群よりも僅かに多かった。なお、服薬遵守率は、治験薬処方錠数と回収錠数から算定している。100%を超える服薬遵守率は治験薬回収上の問題（未返却）に因り、処方されたよりも多くの治験薬を服薬した被験者は確認されていない。

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）

		LF111群 (N = 858)	対照薬群 (N = 332)	計 (N = 1190)
全体的な服薬遵守率	n	851	332	1183
	平均値 (SD)	101.7 (14.13)	101.9 (5.93)	101.5 (12.39)
	中央値	100.0	100.0	100.0
	第1四分位/第3四分位	100.0/100.0	100.0/100.0	100.0/100.0
	最小値/最大値	74/350	89/158	74/350
服薬忘れ［n（%）］	1錠の服薬忘れ	4 (0.5)	1 (0.3)	5 (0.4)
	2錠の服薬忘れ	45 (5.2)	21 (6.3)	66 (5.5)
	3錠の服薬忘れ	-	1 (0.3)	1 (0.1)
	4錠以上の服薬忘れ	73 (8.5)	18 (5.4)	91 (7.6)

N：投与群の被験者数、n：利用可能なデータを有する被験者数

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

b) 解析対象集団

各解析対象集団の被験者数を表 2.7.6.9-5 に示した。

合計 1213 例を二つの投与群にランダムに割り付けた。規制当局への報告のための予測できない重篤な有害事象（SUSAR）（異所性妊娠及び肝腺腫）を除き、被験者の盲検解除の症例はなかった。盲検解除された安全管理者は、SUSAR 報告のために割付けコードを開封したが、盲検性は他の治験担当者及び治験責任医師のために維持された。

全体で 1190 例（LF111 群 858 例、対照薬群 332 例）が治験薬の投与を受け、ベースライン後に安全性評価及び有効性評価が 1 回以上実施されたため、安全性の解析対象集団並びに FAS に組み入れた。

表 2.7.6.9-5. 解析対象集団（ランダム化集団）

	LF111群 (N = 872) n (%)	対照薬群 (N = 341) n (%)	計 (N = 1213) n (%)
ランダム化集団[a]	872 (100)	341 (100)	1213 (100)
安全性の解析対象集団[b]	858 (98.4)	332 (97.4)	1190 (98.1)
安全性の解析対象集団から除外された被験者数[a]	14 (1.6)	9 (2.6)	23 (1.9)
治験薬を投与されなかった被験者数	14 (1.6)	8 (2.3)	22 (1.8)
ベースライン後に安全性の評価が行われなかった被験者数	-	1 (0.3)	1 (0.1)
FAS[c]	858 (98.4)	332 (97.4)	1190 (98.1)
FASから除外された被験者数[a]	14 (1.6)	9 (2.6)	23 (1.9)
安全性の解析対象集団に含まれていない被験者数	14 (1.6)	9 (2.6)	23 (1.9)
ベースライン後に有効性の評価が行われなかった被験者数	-	-	-

N：投与群の被験者数、n：利用可能なデータを有する被験者数、%：投与群の被験者数に基づいた割合

[a] ランダム化された全ての被験者数。

[b] 治験薬を 1 回以上投与され、ベースライン後に安全性/忍容性の評価が 1 回以上実施されたランダム化被験者数。

[c] 安全性の解析対象集団に含まれ、ベースライン後に有効性の評価が 1 回以上実施された被験者数。

Source: CSR CF111/302 [5.3.5.1-1], Table 10

c) 人口統計学的特性及び他の基準値の特性

被験者の年齢の平均値は両群で 28.9 歳、範囲は 18～45 歳であり、ほとんどの女性（LF111 群 79.5%、対照薬群 78.0%）は 35 歳以下であった。また、ほとんどの被験者（LF111 群 99.8%、対照薬群 99.7%）は白人であった。登録時に収縮期血圧が 130 mmHg 以上又は拡張期血圧が 85 mmHg 以上であった被験者（LF111 群 15.3%、対照薬群 12.7%）は少なく、VTE のリスク因子が一つ以上認められた被験者は 20%以下であった。約半数の女性は、分娩歴がなかった（表 2.7.6.9-6）。

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

	統計量	LF111 群 (N = 858)	対照薬群 (N = 332)
年齢（歳）[a]	平均値(SD)	28.9 (7.1)	28.9 (7.1)
年齢[a]			
35 歳以下	n (%)	682 (79.5)	259 (78.0)
35 歳を超える	n (%)	176 (20.5)	73 (22.0)
民族[a]			
白人	n (%)	856 (99.8)	331 (99.7)
BMI（kg/m^2）[a]	平均値(SD)	22.96 (3.537)	22.82 (3.905)
	最小値/ 最大値	16.6/41.0	15.9/38.0
BMI[a]			
30 kg/m^2 未満	n (%)	828 (96.5)	316 (95.2)
30 kg/m^2 以上	n (%)	30 (3.5)	16 (4.8)
血圧[a]			
収縮期血圧が 130 mmHg 未満かつ拡張期血圧が 85 mmHg 未満	n (%)	727 (84.7)	290 (87.3)
収縮期血圧が 130 mmHg 以上又は拡張期血圧が 85 mmHg 以上	n (%)	131 (15.3)	42 (12.7)
経口避妊薬使用状況[a]			
ダイレクトスイッチャー	n (%)	628 (73.2)	259 (78.0)
インダイレクトスイッチャー	n (%)	39 (4.5)	14 (4.2)
スターター	n (%)	191 (22.3)	59 (17.8)
VTE のリスク因子数[a]			
リスク因子が一つ以上存在	n (%)	142 (16.5)	59 (17.8)
分娩歴[a]			
あり	n (%)	395 (46.0)	150 (45.2)
過去 6 周期における規則的な月経又は消退出血[b]			
あり	n (%)	786 (91.6)	305 (91.9)
性ホルモン及び生殖機能の修飾薬を用いた前治療[a]			
あり	n (%)	469 (54.7)	195 (58.7)

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

ダイレクトスイッチャー：他のホルモン避妊薬から治験薬へ中断なく切り替えた者。

インダイレクトスイッチャー：他のホルモン避妊薬と治験薬の間の中断期間が 2 日を超え、4 ヵ月以内の者。

スターター：ホルモン避妊薬を初めて投与する者、又は他のホルモン避妊薬と治験薬の間の中断期間が 4 ヵ月を超える者。

[a] FAS 及び安全性の解析対象集団

[b] ランダム化集団

Source: CSR CF111/302 [5.3.5.1-1], Tables 11, 13, 16, 17, 18 and 21

2)　有効性の結果

a)　主要評価項目

FAS を用いて、LF111 群 858 例の 6691 投与周期及び対照薬群 332 例の 2487 投与周期を解析した（表 2.7.6.9-7）。これらの投与周期の間に LF111 群の 5 例及び対照薬群の 1 例が妊娠し、LF111 群の全般 PI は 0.9715（95%信頼区間：0.3154～2.2671）、対照薬群は 0.5227（95%信頼区間：0.0132～2.9124）であった（表 2.7.6.9-8）。対照薬群の妊娠は、3 周期目に報告された異所性妊娠であった。LF111 群の妊娠は、3、5、6、8 及び 9 周期目に報告された。

表 2.7.6.9-7. 各周期で曝露された被験者数（FAS）

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

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

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

表 2.7.6.9-8. 全般 PI（FAS）

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

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

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

6 例の妊娠は全て 35 歳以下の被験者より報告された（表 2.7.6.9-9）。

表 2.7.6.9-9. 35 歳以下の被験者における全般 PI（FAS）

	統計量	LF111 群 (N = 682)	対照薬群 (N = 259)
妊娠数（妊娠率）	n (%)	5 (0.7%)	1 (0.4%)
総周期数	n	5230	1921
全般 PI	%	1.2428	0.6767
PI の 95%信頼区間	下限/上限	0.4035/2.9004	0.0171/3.7705

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

Source: CSR CF111/302 [5.3.5.1-1], Table 30

b)　副次評価項目

評価可能周期における全般 PI は、LF111 群で 1.0875（95%信頼区間：0.3531～2.5379）、対照薬群で 0.5845（95%信頼区間：0.0148～3.2568）であった（表 2.7.6.9-10）。

完全な投与周期の総周期数は、LF111 群で 4641 周期、対照薬群で 1816 周期であり、完全な周期における PI[1]は、LF111 群で 1.4006（95%信頼区間：0.4548～3.2684）、対照薬群で 0.7159（95%信頼区間：0.0181～3.9885）であった（表 2.7.6.9-10）。

35 歳以下の被験者では、評価可能周期における全般 PI は、LF111 群で 1.4000（95%信頼区間：0.4546～3.2670）、対照薬群で 0.7598（95%信頼区間：0.0192～4.2333）であり、完全な周期における PI は、LF111 群で 1.8351（95%信頼区間：0.5959～4.2826）、対照薬群で 0.9319（95%信頼区間：0.0236～5.1922）であった。

[1] 完全な周期におけるPIは、規定された活動周期中（Day 1～24）に被験者日誌（e-diary）で定期的な服薬が記録され、かつ追加の避妊方法を使用せずに性行為を伴う周期に基づき算出した。ただし、該当の周期に影響を及ぼす治験実施計画書からの逸脱がなく、4日以上服薬/e-diaryへの入力を忘れた周期又は2日以上連続で服薬/e-diaryへの入力を忘れた活動周期は除外した。

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）

	統計量	LF111 群 (N = 858)	対照薬群 (N = 332)
評価可能周期における PI			
妊娠	n (%)	5 (0.6%)	1 (0.3%)
評価可能周期の総周期数	n	5977	2224
評価可能周期における全般 PI	%	1.0875	0.5845
PI の 95%信頼区間	下限/上限	0.3531/2.5379	0.0148/3.2568
完全な周期における PI			
妊娠	n (%)	5 (0.6%)	1 (0.3%)
完全な周期の総周期数	n	4641	1816
完全な周期における PI	%	1.4006	0.7159
PI の 95%信頼区間	下限/上限	0.4548/3.2684	0.0181/3.9885

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

Source: CSR CF111/302 [5.3.5.1-1], Tables 32 and 35

9 周期目の累積妊娠率は、LF111 群で 0.70%（95%信頼区間：0.09～1.31%）、対照薬群で 0.34%（95%信頼区間：0.00～1.01%）であった（表 2.7.6.9-11）。35 歳以下の被験者では、LF111 群で 0.90%（95%信頼区間：0.11～1.68%）、対照薬群で 0.44%（95%信頼区間：0.00～1.31%）であった。

表 2.7.6.9-11. 全般妊娠率（FAS）

周期	LF111 群 (N = 858)			対照薬群 (N = 332)		
	妊娠率 n/m (%)	累積妊娠率 n/m (%)	95%信頼区間 (%)	妊娠率 n/m (%)	累積妊娠率 n/m (%)	95%信頼区間 (%)
1 周期目	0/835 (0.00)	0.00	-	0/326 (0.00)	0.00	-
2 周期目	0/817 (0.00)	0.00	-	0/313 (0.00)	0.00	-
3 周期目	1/785 (0.13)	0.13	0.00 - 0.38	1/291 (0.34)	0.34	0.00 - 1.01
4 周期目	0/759 (0.00)	0.13	0.00 - 0.38	0/281 (0.00)	0.34	0.00 - 1.01
5 周期目	1/732 (0.14)	0.26	0.00 - 0.63	0/271 (0.00)	0.34	0.00 - 1.01
6 周期目	1/714 (0.14)	0.40	0.00 - 0.86	0/262 (0.00)	0.34	0.00 - 1.01
7 周期目	0/695 (0.00)	0.40	0.00 - 0.86	0/252 (0.00)	0.34	0.00 - 1.01
8 周期目	1/690 (0.14)	0.55	0.01 - 1.08	0/249 (0.00)	0.34	0.00 - 1.01
9 周期目	1/664 (0.15)	0.70	0.09 - 1.31	0/242 (0.00)	0.34	0.00 - 1.01

N：投与群における被験者数、n：各周期における受胎推定日を有する被験者数、m：各周期における被験者数、%：各周期における被験者数に基づく割合

Source: CSR CF111/302 [5.3.5.1-1], Table 37

3)　安全性の結果

a)　比較的よく見られる有害事象

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

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

治験責任医師により少なくとも治験薬との関連性が可能性ありと判定された TEAE（PT 別）のうち、膣出血、ざ瘡及び体重増加が比較的高い頻度で認められた。

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

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

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

d)　その他の重要な有害事象

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

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

e)　妊娠

治験薬投与開始後に本試験全体で 12 件（6 件は投与中及び 6 件は投与終了後）の妊娠が報告された。対照薬群の子宮外妊娠の 1 例を除き、全ての妊娠は LF111 群で認められた。5 例（双生児を含む）の正常男児が生まれた。

f)　臨床検査

全被験者に血液学的検査、血液生化学検査、TSH 検査及び尿検査の臨床検査を実施し、止血、炭水化物代謝及び骨代謝の検査は一部の被験者の 68 例に実施した。

血液学的検査、血液生化学検査、TSH 検査、尿検査、止血及び炭水化物代謝パラメーターの経時的変化は臨床的に問題のない程度であり、投与群間の差は小さかった。

骨リモデリングマーカー（骨型 ALP と βCTX）の濃度は、避妊薬を服用していない閉経前女性の基準値範囲内であり、投与群間で統計学的な有意差は認められなかった。各群の経時的変化は、臨床的に重大ではないと判断された。

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

ベースラインから終了時点までの体重増加量の平均値（SD）は、対照薬群の 0.5（3.1）kg と比較して LF111 群は 0.1（3.2）kg と顕著でなく、両群間に統計学的な有意差が認められた［p = 0.0296、ベースライン時の年齢及び体重又は BMI を共変量とし、投与群を固定因子とした共分散分析（ANCOVA）］。BMI の増加量の平均値（SD）は、LF111 群で 0.04（1.17）kg/m^2、

対照薬群で 0.20（1.11）kg/m^2 であり、統計学的な有意差が認められた（p = 0.0331、ANCOVA）。

安全性解析対象集団において、年齢及び BMI の部分集団と同様に、血圧又は脈拍数の経時的に有意な変動は認められず、投与群間に問題となる変化は認められなかった。収縮期血圧が 130 mmHg 以上又は拡張期血圧が 85 mmHg 以上の被験者の部分集団において、血圧は経時的に低下した。ベースラインから終了時点までの収縮期血圧の変化量の中央値は、LF111 群では −7.0 mmHg、対照薬群では−8.0 mmHg であった。拡張期血圧の変化量の中央値は、LF111 群で −5.5 mmHg、対照薬群で−5.0 mmHg であった。

臨床的に重大であると評価された異常な婦人科検査、子宮頸部細胞診及び経腟超音波検査の所見並びに身体所見の発現率は低かった。

ECG パラメーターの要約を表 2.7.6.9-12 に示した。

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

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

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

QTcF 間隔の平均値（SD）は、LF111 群で 3.2（12.3）ms 延長し、対照薬群で 1.3（14.5）ms 短縮した。投与群間の変化量の差は 4.55 ms で統計学的な有意差が認められた（90%両側信頼区間：1.09～8.02）。しかし、この変化（4.55 ms）は、非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価についてのガイドラインで示すトルサード・ド・ポワンツのリスク増加の基準値（約 5 ms）を下回った。

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

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）

パラメーター	Visit		LF111群 (N = 858)	対照薬群 (N = 332)	最小二乗平均値の差 [90%信頼区間]
心拍数(bpm)	Visit 1b	n	151	56	
		平均値(SD)	72.9 (9.4)	72.6 (10.1)	0.31 [-2.17; 2.80]
		中央値	73.0	71.5	
		最小値/最大値	51/106	49/102	
	Visit 5/EDV	n	138	58	
		平均値(SD)	70.7 (10.7)	72.7 (12.3)	-1.97 [-4.86; 0.92]
		中央値	71.0	70.5	
		最小値/最大値	50/102	49/104	
	Visit 1bからの変化量	n	132	54	
		平均値(SD)	-2.5 (10.3)	0.3 (11.7)	-2.81 [-5.67; 0.05]
		中央値	-3.0	0.0	
		最小値/最大値	-34/18	-28/32	
RR間隔(ms)	Visit 1b	n	151	56	
		平均値(SD)	830.8 (109.1)	836.5 (117.2)	-5.66 [-34.43; 23.11]
		中央値	821.0	832.5	
		最小値/最大値	564/1162	586/1223	
	Visit 5/EDV	n	138	58	
		平均値(SD)	861.7 (133.4)	842.0 (139.3)	19.68 [-15.27; 54.64]
		中央値	835.0	843.0	
		最小値/最大値	586/1200	572/1218	
	Visit 1bからの変化量	n	132	54	
		平均値(SD)	35.5 (121.8)	2.3 (125.9)	33.19 [0.33; 66.04]
		中央値	29.5	0.5	
		最小値/最大値	-198/391	-306/260	

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）（続き 1）

パラメーター	Visit		LF111群 (N = 858)	対照薬群 (N = 332)	最小二乗平均値の差 [90%信頼区間]
PR間隔(ms)	Visit 1b	n	151	56	
		平均値(SD)	150.0 (26.0)	150.2 (18.7)	-0.22 [-6.50; 6.06]
		中央値	147.0	150.0	
		最小値/最大値	91/305	115/207	
	Visit 5/EDV	n	138	58	
		平均値(SD)	151.1 (21.4)	150.8 (17.8)	0.35 [-4.93; 5.63]
		中央値	149.5	152.5	
		最小値/最大値	105/242	111/198	
	Visit 1bからの変化量	n	132	54	
		平均値(SD)	-0.6 (17.6)	-0.2 (11.6)	
		中央値	0.0	0.0	-0.41 [-4.72; 3.90]
		最小値/最大値	-117/73	-41/35	
QRS間隔(ms)	Visit 1b	n	151	56	
		平均値(SD)	90.9 (8.1)	89.6 (8.3)	1.31 [-0.79; 3.42]
		中央値	90.0	89.0	
		最小値/最大値	74/118	70/107	
	Visit 5/EDV	n	138	58	
		平均値(SD)	92.0 (8.4)	88.4 (8.6)	3.58 [1.40; 5.77]
		中央値	92.0	87.5	
		最小値/最大値	71/115	68/106	
	Visit 1bからの変化量	n	132	54	
		平均値(SD)	1.5 (5.4)	-1.1 (5.0)	2.55 [1.13; 3.97]
		中央値	1.0	0.0	
		最小値/最大値	-13/20	-12/8	

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）（続き 2）

パラメーター	Visit		LF111群 (N = 858)	対照薬群 (N = 332)	最小二乗平均値の差 [90%信頼区間]
QT間隔(ms)	Visit 1b	n	151	56	
		平均値(SD)	383.3 (22.1)	385.3 (19.9)	-1.96 [-7.52; 3.60]
		中央値	382.0	384.5	
		最小値/最大値	332/437	335/438	
	Visit 5/EDV	n	138	58	
		平均値(SD)	390.8 (23.0)	384.3 (27.1)	6.50 [0.22; 12.78]
		中央値	389.0	387.0	
		最小値/最大値	330/454	317/442	
	Visit 1bからの変化量	n	132	54	
		平均値(SD)	8.0 (22.0)	-0.9 (20.5)	8.90 [3.13; 14.68]
		中央値	6.0	3.5	
		最小値/最大値	-43/70	-49/51	
QTcB - Bazett補正式(ms)	Visit 1b	n	151	56	
		平均値(SD)	421.5 (17.3)	422.8 (20.5)	-1.33 [-6.05; 3.38]
		中央値	420.0	420.5	
		最小値/最大値	377/473	382/466	
	Visit 5/EDV	n	138	58	
		平均値(SD)	422.7 (19.2)	420.6 (17.5)	2.14 [-2.70; 6.98]
		中央値	423.0	418.5	
		最小値/最大値	373/483	392/463	
	Visit 1bからの変化量	n	132	54	
		平均値(SD)	0.7 (15.8)	-1.5 (20.7)	2.19 [-2.44; 6.82]
		中央値	-1.0	-5.0	
		最小値/最大値	-44/40	-41/61	

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）（続き 3）

パラメーター	Visit		LF111群 (N = 858)	対照薬群 (N = 332)	最小二乗平均値の差 [90%信頼区間]
QTcF - Fridericia 補正式(ms)	Visit 1b	n	151	56	
		平均値(SD)	408.0 (14.7)	409.5 (15.1)	-1.56 [-5.40; 2.27]
		中央値	407.0	410.0	
		最小値/最大値	374/461	370/436	
	Visit 5/EDV	n	138	58	
		平均値(SD)	411.4 (14.5)	407.7 (14.8)	3.69 [-0.09; 7.47]
		中央値	410.5	407.0	
		最小値/最大値	371/458	381/450	
	Visit 1bからの変化量	n	132	54	
		平均値(SD)	3.2 (12.3)	-1.3 (14.5)	4.55 [1.09; 8.02]
		中央値	4.0	-2.0	
		最小値/最大値	-28/48	-30/43	

要約統計量（平均値）

N：投与群における被験者数、n：利用可能なデータを有する被験者

Source: CSR CF111/302 [5.3.5.1-1], Table 79

4） 忍容性の結果（出血パターン）

a) 出血及び点状出血

出血及び/又は点状出血が認められた被験者の割合は、LF111 群では 1 周期目の 90.5%から 9 周期目で 56.3%に減少したが、対照薬群では 93.1%から 45.3%に減少した。出血パターンの違いは、両被験薬の異なるレジメンによって説明することができる。すなわち、対照薬群は 28 錠の有効成分を含んだ実薬を使用したのに対し、LF111 群は 24 錠の有効成分を含んだ実薬の後に 4 錠のプラセボのレジメンで使用した。そのため、予定された出血である消退出血は LF111 群のみに見られた（表 2.7.6.9-13、図 2.7.6.9-2）。

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）

周期	LF111 群 n/m (%)	対照薬群 n/m (%)	差(%) (95%信頼区間)	χ^2検定の p 値
1 周期目	692/765 (90.5)	284/305 (93.1)	-2.66 (-6.18; 0.87)	0.1657
2 周期目	482/692 (69.7)	211/285 (74.0)	-4.38 (-10.5; 1.75)	0.1704
3 周期目	429/637 (67.3)	160/251 (63.7)	3.60 (-3.37; 10.58)	0.3064
4 周期目	390/606 (64.4)	161/244 (66.0)	-1.63 (-8.69; 5.44)	0.6531
5 周期目	351/566 (62.0)	118/219 (53.9)	8.13 (0.41; 15.85)	0.0372
6 周期目	305/530 (57.5)	110/199 (55.3)	2.27 (-5.82; 10.36)	0.5812
7 周期目	292/503 (58.1)	91/185 (49.2)	8.86 (0.47; 17.26)	0.0380
8 周期目	264/468 (56.4)	87/178 (48.9)	7.53 (-1.07; 16.14)	0.0859
9 周期目	249/442 (56.3)	73/161 (45.3)	10.99 (2.02; 19.97)	0.0167
期間別				
2～4 周期目	421/527 (79.9)	192/222 (86.5)	-6.60 (-12.3; -0.95)	0.0324
5～7 周期目	313/423 (74.0)	106/157 (67.5)	6.48 (-1.95; 14.91)	0.1216
7～9 周期目	274/374 (73.3)	93/137 (67.9)	5.38 (-3.64; 14.39)	0.2312
2～6 周期目	346/422 (82.0)	152/172 (88.4)	-6.38 (-12.4; -0.35)	0.0553
2～9 周期目	256/305 (83.9)	102/116 (87.9)	-4.00 (-11.2; 3.22)	0.3044

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

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

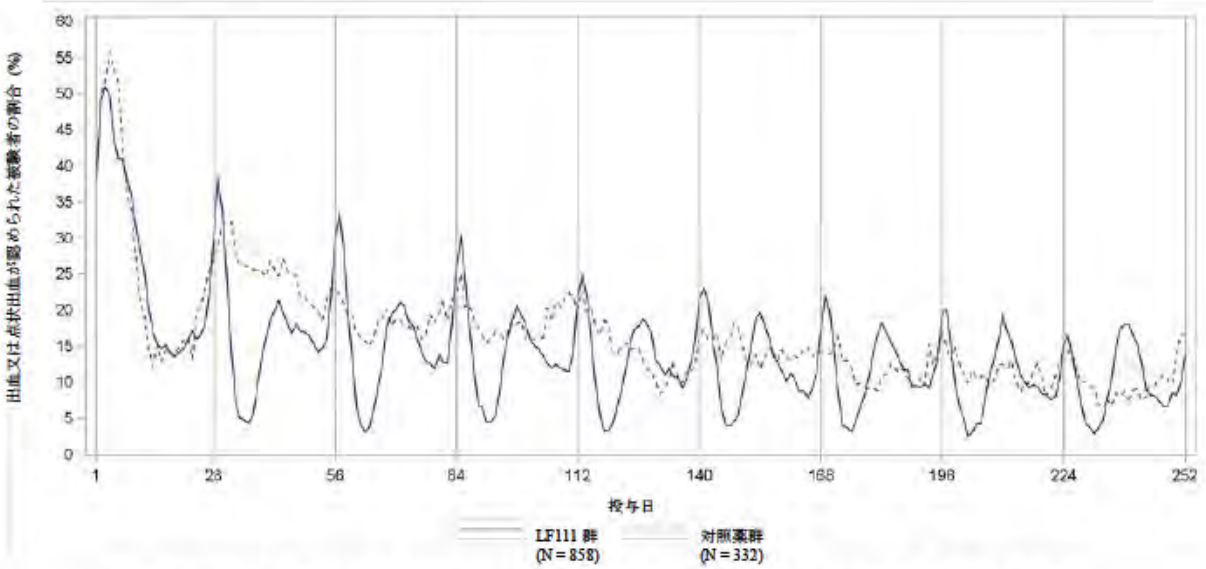


図 2.7.6.9-2. 投与日ごとの出血又は点状出血が認められた被験者数（FAS）

Source: CSR CF111/302 [5.3.5.1-1], Figure 2

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を表 2.7.6.9-14 に示す。基準期間（2～4 周期目、5～7 周期目及び 7～9 周期目）で最も高い頻度で予定外の出血又は点状出血が認められたのは第 1 基準期間（2～4 周期目）であり、LF111 群で 67.9%、対照薬群で 86.5%であった（統計学的な有意差：$p < 0.0001$）。2～6 周期目の間に予定外の出血/点状出血が認められた被験者の割合は、LF111 群（73.0%）の方が対照薬群（88.4%）よりも低く、投与群間の差は −15.39%（95%信頼区間：−21.78～−8.99%、統計学的な有意差：$p < 0.0001$）であった。

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）

周期	LF111 群 n/m (%)	対照薬群 n/m (%)	差(%) (95%信頼区間)	χ^2検定の p 値
1 周期目	375/765 (49.0)	177/305 (58.0)	-9.01 (-15.59; -2.44)	0.0077
2 周期目	356/692 (51.4)	211/285 (74.0)	-22.59 (-28.90; -16.28)	<0.0001
3 周期目	319/637 (50.1)	160/251 (63.7)	-13.67 (-20.77; -6.56)	0.0002
4 周期目	291/606 (48.0)	161/244 (66.0)	-17.96 (-25.12; -10.81)	<0.0001
5 周期目	252/566 (44.5)	118/219 (53.9)	-9.36 (-17.13; -1.59)	0.0185
6 周期目	240/530 (45.3)	110/199 (55.3)	-9.99 (-18.10; -1.89)	0.0161
7 周期目	221/503 (43.9)	91/185 (49.2)	-5.25 (-13.66; 3.16)	0.2198
8 周期目	202/468 (43.2)	87/178 (48.9)	-5.71 (-14.32; 2.89)	0.1919
9 周期目	194/442 (43.9)	73/161 (45.3)	-1.45 (-10.42; 7.52)	0.7511
期間別				
2～4 周期目	358/527 (67.9)	192/222 (86.5)	-18.55 (-24.56; -12.55)	<0.0001
5～7 周期目	269/423 (63.6)	106/157 (67.5)	-3.92 (-12.56; 4.72)	0.3799
7～9 周期目	243/374 (65.0)	93/137 (67.9)	-2.91 (-12.10; 6.28)	0.5392
2～6 周期目	308/422 (73.0)	152/172 (88.4)	-15.39 (-21.78; -8.99)	<0.0001
2～9 周期目	243/305 (79.7)	102/116 (87.9)	-8.26 (-15.71; -0.81)	0.0490

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

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

b)　出血期間の延長

出血期間の延長は、14 日以上の出血/点状出血と定義した。第 1 基準期間（2～4 周期目）から第 3 基準期間（7～9 周期目）にかけて出血期間の延長が認められた被験者の割合は経時的に減少し、LF111 群で 12.1%から 2.9%に、対照薬群では 16.7%から 10.9%に減少した（表 2.7.6.9-15）。各基準期間で出血期間の延長が認められた被験者の割合は、LF111 群の方が対照薬群よりも低く、第 2 基準期間（5～7 周期目）及び第 3 基準期間（7～9 周期目）で投与群間に統計学的な有意差が認められた（それぞれ、$p = 0.0172$ 及び $p = 0.0003$）。

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）

基準期間	LF111 群 n/m (%)	対照薬群 n/m (%)	差(%) (95%信頼区間)	χ^2検定の p 値
2～4 周期目	64/527 (12.1)	37/222 (16.7)	-4.52 (-10.2; 1.12)	0.0980
5～7 周期目	26/423 (6.1)	19/157 (12.1)	-5.96 (-11.5; -0.36)	0.0172
7～9 周期目	11/374 (2.9)	15/137 (10.9)	-8.01 (-13.5; -2.51)	0.0003

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

Source: CSR CF111/302 [5.3.5.1-1], Table 93

5)　結論

LF111 実薬 24 錠/プラセボ 4 錠処方を 1 周期とした LF111 の 9 周期投与によって、臨床的に許容される出血パターンを伴う避妊効果が認められた。

LF111 投与は DSG 投与よりも、予定外出血の発現頻度が低く、出血延長の発現率も低かった。特に、LF111 投与は DSG 投与よりも、2～6 周期目の間に予定外出血が認められた被験者の割合が統計学的に有意に低かった。

投与群間で安全性に大きな差は認められなかった。

2.7.6.10　LF111/3-A 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.5.2-1

（1） 試験方法

1） 概要

試験方法の概要を表 2.7.6.10-1 に示した。

表 2.7.6.10-1. 試験方法の概要

治験課題名：避妊を希望する日本人女性を対象として LF111 4 mg の有効性及び安全性を評価する第 III 相臨床試験	
治験依頼者：あすか製薬株式会社	
治験責任医師名：[redacted]他　計 15 名	
治験実施施設：医療法人社団ウィミンズ・ウェルネス 対馬ルリ子女性ライフクリニック銀座他　計 15 施設	
公表文献（引用文献）：該当なし	
治験期間： （最初の被験者の組入れ日）2022 年 1 月 31 日 （継続投与における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 III 相
目的： 主目的：避妊を希望する日本人女性を対象に、LF111 4 mg を 13 周期投与したときの有効性及び安全性を評価する 副目的：避妊を希望する日本人女性を対象に、LF111 4 mg を 24 周期投与したときの有効性及び安全性を評価する その他の目的：避妊を希望する日本人女性を対象に、LF111 4 mg を 13 周期及び 24 周期投与したときの薬力学（PD）的作用を評価する	
治験デザイン： 多施設共同、非ランダム化、非盲検、非対照試験	
対象： 避妊（継続的な経口避妊薬の使用）を希望する日本人女性	

表 2.7.6.10-1. 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避妊を希望する女性

- 20 歳以上の妊娠可能な閉経前日本人女性
- 13 周期（1 年間）の継続的な経口避妊薬の使用を希望している者
- 同意取得時点で混合型経口避妊薬（COC）/子宮内避妊器具（IUD）/子宮内避妊システム（IUS）を使用していない場合：
  同意取得前 6 ヵ月（26 週間）において、少なくとも 4 回の正常な月経持続日数及び月経周期が確認されている者
- 同意取得時点で COC/IUD/IUS を使用している場合：
  当該避妊法の使用開始前において正常な月経持続日数及び月経周期が確認されている者
- 出産・流産又は死産後 6 ヵ月（26 週間）以内の場合：
  出産・流産又は死産後に少なくとも 1 回の正常な月経持続日数及び月経周期が確認されている者
- 診断のつかない異常子宮出血を有していない者
- 安静時収縮期血圧が 160 mmHg 以上又は拡張期血圧が 100 mmHg 以上ではない者
- 子宮頸部細胞診の結果、陽性［ベセスダシステムによる陰性（NILM）以外）］であると判断されていない者

継続投与を行うための基準

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

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［DRSP 4 mg 錠］
  ロット番号：[redacted]

［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。

投与期間：

28 日間服薬を 1 周期として 13 周期又は 24 周期

表 2.7.6.10-1. 試験方法の概要（続き 2）

評価項目及び評価基準：

13 周期投与終了時：

- 有効性評価項目：
  - 主要評価項目
    全般パール指数（PI）
  - 副次評価項目
    評価可能周期における PI、完全な周期における PI、全般妊娠率、累積妊娠率、累積継続率、累積中止率
- PD 評価項目：プロゲステロン、黄体形成ホルモン（LH）、卵胞刺激ホルモン（FSH）及びエストラジオール（E_2）の血中濃度
- 安全性評価項目：
  有害事象、体重、バイタルサイン、臨床検査（血液学的検査、血液凝固系検査、血液生化学検査、尿検査、性感染症検査）、婦人科検査（経腟超音波検査、子宮頸部細胞診、乳房検査）、出血状況（消退出血／不正子宮出血、予定された出血／予定外の出血）、標準 12 誘導心電図、治験薬最終服薬から月経回復までの期間

継続投与終了時：

- 有効性評価項目：
  全般 PI（継続投与）、評価可能周期における PI（継続投与）、完全な周期における PI（継続投与）、全般妊娠率（継続投与）、累積妊娠率（継続投与）、累積継続率（継続投与）、累積中止率（継続投与）
- PD 評価項目：プロゲステロン、LH、FSH 及び E_2 の血中濃度
- 安全性評価項目：
  有害事象、体重、バイタルサイン、臨床検査（血液学的検査、血液凝固系検査、血液生化学検査、尿検査、性感染症検査）、婦人科検査（経腟超音波検査、子宮頸部細胞診、乳房検査）、出血状況（消退出血／不正子宮出血、予定された出血／予定外の出血）、標準 12 誘導心電図、治験薬最終服薬から月経回復までの期間

表 2.7.6.10-1. 試験方法の概要（続き 3）

被験者数：
計画被験者数：260 例（服薬開始例）
なお、50 例は 13 周期終了後に 24 周期まで継続投与する。
計画被験者数の設定根拠
海外で実施された本剤を用いた臨床試験のうち最も多くの被験者が登録された CF111/301 及び 302 試験の全般 PI の結果 0.7258 を本剤の全般 PI と想定した。これを用いて、全般 PI の両側 95%信頼区間上限が 4 未満であることを検出力 80%の条件下で確認できる必要周期数を Benda らの論文に基づき算出したところ、必要最小曝露時間（13 周期／人）として 160 人（2080 周期）が必要と算出された。
経口避妊薬の臨床評価方法に関するガイドラインでは、有効性の評価に必要な周期数として 12 周期以上（24 周期以上も含む）の長期投与試験を含み、総延周期数が 2400 周期数以上と記載されている。これを曝露時間（13 周期／人）として換算すると、185 人となる。
以上より、本試験に必要な周期数及び症例数は 2400 周期 185 例とした。これに中止例を勘案して 13 周期の投与例数として 260 例と設定した。
また、主に安全性を確認する目的で、そのうち 50 例を継続投与期に移行させる計画とした。

表 2.7.6.10-1. 試験方法の概要（続き 4）

統計手法：

13 周期投与終了時：

- 有効性の解析
  - 主要評価項目である全般 PI の解析として、点推定値及び Poisson 近似における両側 95%信頼区間を算出した。
  - 副次評価項目である評価可能周期における PI 及び完全な周期における PI の解析として、点推定値及び Poisson 近似における両側 95%信頼区間を算出した。累積妊娠率、累積継続率及び累積中止率の解析として、Kaplan-Meier 法を用いて推定した。
- PD の解析
  - プロゲステロン、LH、FSH 及び E_2 の血中濃度の要約統計量を算出した。
- 安全性の解析
  - 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 26.1 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。
  - 各安全性評価項目の頻度集計又は要約統計量を提示した。

継続投与終了時：

解析は継続投与終了時に、13 周期まで及び 24 周期までのデータを対象として実施した。

- 有効性の解析
  - 全般 PI、評価可能周期における PI、完全な周期における PI の解析として、点推定値及び Poisson 近似における両側 95%信頼区間を算出した。累積妊娠率、累積継続率及び累積中止率の解析として、Kaplan-Meier 法を用いて推定した。
- PD の解析
  - プロゲステロン、LH、FSH 及び E_2 の血中濃度の要約統計量を算出した。
- 安全性の解析
  - 安全性の解析対象集団のうち、継続投与期に移行した症例を対象に TEAE を集計し要約した。なお、TEAE は MedDRA version 26.1 を使用して読み替えられた PT 及び SOC で要約した。
  - 各安全性評価項目の頻度集計又は要約統計量を提示した。

2)　**試験スケジュール**

観察・検査・評価項目及び時期を表 2.7.6.10-2 及び表 2.7.6.10-3 に示した。

表 2.7.6.10-2. 試験スケジュール（13 周期投与）

時期	スクリーニング期	投与期							後観察期		
Visit	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7		VF1	VF2	
周期		第1周期開始時	第2周期開始時	第4周期開始時	第7周期開始時	第10周期開始時	第13周期終了時	中止時	服薬終了後3週時	服薬終了後6週時	中止時
投与後日数		1	29	85	169	253	364		385	406	
許容範囲（日）		−7	±4	±4	±4	±4	−7		±4	±4	
同意取得	●[a]										
背景調査	●										
登録	●[b]										
治験薬服用[c]		←	—	—	—	—	→				
身体所見	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
身体検査	●	●[d]			●[d]		●[d]	●[d]		●[d]	●[d]
バイタルサイン	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
経腟超音波検査	●						●	●	●	●	●
子宮頸部細胞診	●						●	●		●[f]	●[f]
乳房検査	●						●	●		●[f]	●[f]
血液学的検査	●	●		●	●		●	●[e]	●[g]	●[h]	●[g]
血液凝固系検査	●	●		●	●		●	●[e]	●[g]	●[h]	●[g]
血液生化学検査	●	●		●	●		●	●[e]	●[g]	●[h]	●[g]
性感染症検査	●						●	●			
内分泌学的検査	●	●		●	●		●	●	●	●	●
尿検査	●	●		●	●		●	●[e]	●[g]	●[h]	●[g]
妊娠検査[i]	●							●	●	●	●
心電図検査	●						●	●	●[g]	●[h]	●[g]
併用薬調査	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
服薬状況調査[j]			←	—	—	—	—	—	→		●
出血状況調査[j]		←	—	—	—	—	—	—	—	—	→
性行為状況調査[j]		←	—	—	—	—	—	—	—	—	→
妊娠調査[j]		←	—	—	—	—	—	—	—	—	→
有害事象調査[j]		←	—	—	—	—	—	—	—	—	→
月経回復状況調査								●	←	—	→
被験者日誌		←	—	—	—	—	—	—	—	—	→

[a] 全ての検査・調査実施前に取得
[b] V2 来院前に登録（同意取得後 28 日以内）
[c] 初回服用開始日は月経周期 1 日目（登録後 42 日以内）
[d] 体重のみ測定
[e] 中止時の直前 4 週間以内に実施し、異常が認められていない場合は実施しなくてもよい。
[f] 13 周期終了時検査で異常が認められ、回復が確認されていない場合は実施する。
[g] 13 周期終了時検査で異常が認められていない場合は実施しなくてもよい。
[h] 服薬終了後 3 週時検査で異常が認められていない場合は実施しなくてもよい。
[i] 被験者より妊娠が疑われる旨の報告を受けた場合は随時実施する。
[j] 被験者日誌情報を参考に調査する。
Source: CSR LF111/3-A [5.3.5.2-1], 表 9.5-1

表 2.7.6.10-3. 試験スケジュール（継続投与）

時期	投与期	継続投与期			後観察期		
Visit	V7	V8	V9		VF1	VF2	
周期	第13周期終了時	第18周期終了時	第24周期終了時	中止時	服薬終了後3週時	服薬終了後6週時	中止時
投与後日数	364	504	672		693	714	
許容範囲（日）	−7	±4	±4		±4	±4	
同意取得	● [a]						
再登録	● [a]						
治験薬服用 [b]	→	→	→				
身体所見		●	●	●	●	●	●
身体検査		● [c]	● [c]	● [c]		● [c]	● [c]
バイタルサイン		●	●	●	●	●	●
経腟超音波検査			●	● [d]	●	●	●
子宮頸部細胞診			●	● [d]		● [e]	● [e]
乳房検査			●	● [d]		● [e]	● [e]
血液学的検査		●	●	● [d]	● [f]	● [g]	● [f]
血液凝固系検査		●	●	● [d]	● [f]	● [g]	● [f]
血液生化学検査		●	●	● [d]	● [f]	● [g]	● [f]
性感染症検査			●	● [d]			
内分泌学的検査		●	●	●	●	●	●
尿検査		●	●	● [d]	● [f]	● [g]	● [f]
妊娠検査 [h]				●	●	●	●
心電図検査			●	● [d]	● [f]	● [g]	● [f]
併用薬調査		●	●	●	●	●	●
服薬状況調査 [i]	→	→	→	→	→		●
出血状況調査 [i]	→	→	→	→	→	→	→
性行為状況調査 [i]	→	→	→	→	→	→	→
妊娠調査 [i]	→	→	→	→	→	→	→
有害事象調査 [i]	→	→	→	→	→	→	→
月経回復状況調査				●	←	→	→
被験者日誌	→	→	→	→	→	→	→

[a] 継続投与を行うための基準に合致し、全ての検査・調査実施後に実施
[b] 第 14 周期服用開始日は第 13 周期終了翌日
[c] 体重のみ実施
[d] 4 週間以内に実施し、異常が認められていない場合は実施しなくてもよい。
[e] 24 周期終了時検査で異常が認められ、回復が確認されていない場合は実施する。
[f] 24 周期終了時検査で異常が認められていない場合は実施しなくてもよい。
[g] 服薬終了後 3 週時検査で異常が認められていない場合は実施しなくてもよい。
[h] 被験者より妊娠が疑われる旨の報告を受けた場合は随時実施する。
[i] 被験者日誌情報を参考に調査する。
Source: CSR LF111/3-A [5.3.5.2-1], 表 9.5-2

（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 2.7.6.10-1 に示した。

276 例に治験薬を投与し、241 例が 13 周期投与を完了し、継続投与期に移行した 52 例及び 13 周期投与の後観察期に中止した 4 例を除く 185 例が 13 周期投与の後観察期を完了した。また、継続投与期に移行した 52 例のうち継続投与期に中止した 2 例を除く 50 例が 24 周期投与を完了し、継続投与期の後観察期に中止した 4 例を除く 46 例が継続投与期の後観察期を完了した。中止例は 45 例（15.73%）であり、13 周期投与症例で 39 例（13.64%）、継続投与期への移行症例で 6 例（2.10%）であった。主な中止理由は、13 周期投与時で同意撤回 25 例（64.10%）又は有害事象 5 例（12.82%）、継続投与期でその他 4 例（66.67%）、同意撤回 1 例（16.67%）又は追跡不能 1 例（16.67%）であった。2 例が妊娠のため投与後に中止した（表 2.7.6.10-4）。



図 2.7.6.10-1. 被験者の内訳

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

表 2.7.6.10-4. 治験中止理由

	LF111 群 N=286 n(%)
中止被験者数	55 (19.23)
治験薬を投与されなかった被験者数	10 (3.50)
治験薬を投与されなかった理由	
同意撤回	1 (10.00)
有害事象	0 (0.00)
治験実施計画書逸脱	1 (10.00)
妊娠	3 (30.00)
追跡不能	0 (0.00)
死亡	0 (0.00)
その他	5 (50.00)
治験薬投与後の中止被験者数	45 (15.73)
13 周期投与における治験薬投与後の中止被験者数	39 (13.64)
13 周期投与における治験薬投与後の中止理由	
同意撤回	25 (64.10)
有害事象	5 (12.82)
治験実施計画書逸脱	0 (0.00)
妊娠	2 (5.13)
追跡不能	1 (2.56)
死亡	0 (0.00)
その他	6 (15.38)
継続投与期における治験薬投与後の中止被験者数	6 (2.10)
継続投与期における治験薬投与後の中止理由	
同意撤回	1 (16.67)
有害事象	0 (0.00)
治験実施計画書逸脱	0 (0.00)
妊娠	0 (0.00)
追跡不能	1 (16.67)
死亡	0 (0.00)
その他	4 (66.67)

治験薬を投与されなかった理由の割合は、治験薬を投与されなかった被験者における割合を算出した。
13 周期投与における治験薬投与後の中止理由の割合は、13 周期投与における治験薬投与後の中止被験者の割合を算出した。
継続投与期における治験薬投与後の中止理由の割合は、継続投与期における治験薬投与後の中止被験者の割合を算出した。
Source: CSR LF111/3-A [5.3.5.2-1], 表 10.1-2

13 周期投与終了時

13 周期投与終了時における治験薬の全体的な服薬遵守率を表 2.7.6.10-5 に示した。

13 周期投与における投与周期全体の服薬率［平均値±標準偏差（SD）］は 99.860±0.462%であった。また、未服薬日が 2 日連続、3 日連続及び 4 日以上連続だった被験者数（割合）は、それぞれ 4 例（1.45%）、4 例（1.45%）及び 7 例（2.54%）であった（ただし、プラセボ錠の未服薬を含む）。以上より、服薬率は良好であった。

表 2.7.6.10-5. 治験薬の服薬遵守率（%）（FAS：13 周期投与終了時）

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

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

継続投与終了時

継続投与終了時における治験薬の全体的な服薬遵守率を表 2.7.6.10-6 に示した。

継続投与終了時における投与周期全体の服薬率（平均値±SD）は 99.856±0.462%であった。また、未服薬日が 2 日連続、3 日連続及び 4 日以上連続だった被験者数（割合）は、それぞれ 4 例（1.45%）、5 例（1.81%）及び 9 例（3.26%）であった（ただし、プラセボ錠の未服薬を含む）。以上より、服薬率は良好であった。

表 2.7.6.10-6. 治験薬の服薬遵守率（%）（FAS：継続投与終了時）

	統計量	LF111群 (N = 276)
全体的な服薬遵守率 (%)	n	272
	平均値 (SD)	99.856 (0.462)
	中央値	100.000
	最小値/最大値	95.60/100.00
未服薬日が2日連続	n (%)	4 (1.45)
未服薬日が3日連続	n (%)	5 (1.81)
未服薬日が4日以上連続	n (%)	9 (3.26)

Source: CSR LF111/3-A [5.3.5.2-1], 表 11.3-3 and 表 11.3-4

b)　解析対象集団

13 周期投与終了時

13 周期投与終了時における各解析対象集団の被験者数を表 2.7.6.10-7 に示した。

本試験には 286 例が登録され、治験薬の投与を受けた 276 例を最大の解析対象集団（FAS）及び安全性の解析対象集団とし、治験薬未服薬の症例は除外した。FAS を主たる有効性解析対象集団とした。FAS のうち使用禁止薬剤を使用した被験者が 8 例、全周期で他の避妊法を併用した被験者 2 例及び全周期で性行為がなかった被験者 4 例を除いた集団 262 例を治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）とした。

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）

		LF111 群 N = 286 n(%)
FAS	FAS の被験者数	276 (96.50)
	FAS から除外された被験者数	10 (3.50)
	治験薬未服薬	10 (100.00)
PPS	PPS の被験者数	262 (91.61)
	PPS から除外された被験者数	14 (4.90)
	使用禁止薬剤の使用	8 (57.14)
	他の避妊法を併用	2 (14.29)
	性行為がなかった	4 (28.57)
安全性の解析対象集団	安全性の解析対象集団の被験者数	276 (96.50)
	安全性の解析対象集団から除外された被験者数	10 (3.50)
	治験薬未服薬	10 (100.00)

除外された理由の各割合は、除外された被験者における割合を算出した。

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

継続投与終了時

継続投与終了時における各解析対象集団の被験者数を表 2.7.6.10-8 に示した。

登録された 286 例のうち、治験薬の投与を受けた 276 例を FAS 及び SAS とし、治験薬未服薬の症例は除外した。FAS を主たる有効性解析対象集団とした。FAS のうち使用禁止薬剤を使用した被験者 11 例、全周期で他の避妊法を併用した被験者 2 例及び全周期で性行為がなかった被験者 4 例を除いた集団 259 例を PPS とした。なお、安全性データの解析は、SAS のうち継続投与期に移行した 52 例を対象とした。

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）

		LF111 群 N=286 n(%)
FAS	FAS の被験者数	276 (96.50)
	FAS から除外された被験者数	10 (3.50)
	治験薬未服薬	10 (100.00)
PPS	PPS の被験者数	259 (90.56)
	PPS から除外された被験者数	17 (5.94)
	使用禁止薬剤の使用	11 (64.71)
	他の避妊法を併用	2 (11.76)
	性行為がなかった	4 (23.53)
安全性の解析対象集団	安全性の解析対象集団の被験者数	276 (96.50)
	安全性の解析対象集団から除外された被験者数	10 (3.50)
	治験薬未服薬	10 (100.00)

除外された理由の各割合は、除外された被験者における割合を算出した。

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

c) 人口統計学的特性及び他の基準値の特性

13 周期投与終了時

13 周期投与終了時の FAS における人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.10-9 に示した。

被験者の年齢の平均値は 31.2 歳で、半数以上の被験者（67.75%）は 35 歳以下であった。体格指数（BMI）の平均値は 21.48 kg/m^2 で、ほとんどの被験者（97.46%）は 30 kg/m^2 以下であった。収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値は、それぞれ 109.8 mmHg 及び 67.4 mmHg であり、静脈血栓塞栓症（VTE）のリスク因子が一つ以上認められた被験者は半数以下（31.88%）であった。約半数の被験者（41.67%）は、妊娠歴があった。

表 2.7.6.10-9. 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）

	統計量	LF111 群 (N = 276)
年齢（歳）	平均値 (SD)	31.2 (6.7)
年齢		
35 歳以下	n (%)	187 (67.75)
35 歳を超える	n (%)	89 (32.25)
BMI（kg/m^2）	平均値 (SD)	21.48 (3.32)
	最小値/最大値	15.6/37.9
BMI		
30 kg/m^2 以下	n (%)	269 (97.46)
30 kg/m^2 を超える	n (%)	7 (2.54)
収縮期血圧	平均値 (SD)	109.8 (11.0)
	最小値/最大値	79/143
拡張期血圧	平均値 (SD)	67.4 (8.9)
	最小値/最大値	46/103
従来の避妊方法		
経口避妊薬	n (%)	176 (63.77)
IUD	n (%)	0 (0.00)
IUS	n (%)	1 (0.36)
コンドーム	n (%)	153 (55.43)
リズム法（基礎体温法）	n (%)	3 (1.09)
ペッサリー	n (%)	0 (0.00)
殺精子剤	n (%)	0 (0.00)
その他	n (%)	0 (0.00)
VTE のリスク因子数 リスク因子が一つ以上存在	n (%)	88 (31.88)
妊娠歴 あり	n (%)	115 (41.67)

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

継続投与終了時

安全性解析対象集団のうち継続投与期に移行した被験者における人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.10-10 に示した。

継続投与期に移行した 52 例の年齢の平均値は 33.3 歳で、約半数の被験者（51.92%）は 35 歳以下であった。BMI の平均値は 22.80 kg/m^2 で、ほとんどの被験者（94.23%）は 30 kg/m^2 以下であった。収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値は、それぞれ 114.3 mmHg 及び 69.5 mmHg であり、

VTE のリスク因子が一つ以上認められた被験者は半数（50.00%）であった。約半数の被験者（51.92%）は、妊娠歴があった。

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）

	統計量	LF111 群 (N = 52)
年齢（歳）	平均値 (SD)	33.3 (6.6)
年齢		
35 歳以下	n (%)	27 (51.92)
35 歳を超える	n (%)	25 (48.08)
BMI（kg/m^2）	平均値 (SD)	22.80 (3.96)
	最小値/最大値	16.6/33.6
BMI		
30 kg/m^2 以下	n (%)	49 (94.23)
30 kg/m^2 を超える	n (%)	3 (5.77)
収縮期血圧	平均値 (SD)	114.3 (10.6)
	最小値/最大値	89/140
拡張期血圧	平均値 (SD)	69.5 (9.9)
	最小値/最大値	50/93
従来の避妊方法		
経口避妊薬	n (%)	27 (51.92)
IUD	n (%)	0 (0.00)
IUS	n (%)	0 (0.00)
コンドーム	n (%)	33 (63.46)
リズム法（基礎体温法）	n (%)	2 (3.85)
ペッサリー	n (%)	0 (0.00)
殺精子剤	n (%)	0 (0.00)
その他	n (%)	0 (0.00)
VTE のリスク因子数 リスク因子が一つ以上存在	n (%)	26 (50.00)
妊娠歴 あり	n (%)	27 (51.92)

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

2)　有効性の結果

13 周期投与終了時

a)　主要評価項目

13 周期投与終了時では、FAS を用いて、276 例の 3319 投与周期を解析した（表 2.7.6.10-11）。これらの投与周期の間に 1 例が妊娠し、妊娠率は 0.36%、全般 PI は 0.3917（95%信頼区間：0.0099～2.1823）と、主要評価項目の評価基準である全般 PI 指数の両側 95%信頼区間の上限は 4 未満を満たし、有効性が検証された。（表 2.7.6.10-12）。なお、妊娠例に関しては治験責任医師により受胎推定日は未服薬期間内と判断された。

表 2.7.6.10-11. 各周期で曝露された被験者数（FAS：13 周期投与終了時）

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

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

表 2.7.6.10-12. 全般 PI（FAS：13 周期投与終了時）

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

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

13 周期投与終了時の 35 歳以下の被験者における全般 PI を表 2.7.6.10-25 に示した。

35 歳以下の被験者 187 例の 2249 投与周期を解析した結果、これらの投与周期の間に妊娠は認められず、妊娠率は 0.00%、全般 PI は 0.0000（95%信頼区間：-～2.1323）であった。

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）

	統計量	LF111 群 (N = 187)
妊娠数（妊娠率）	n (%)	0 (0.00%)
総周期数	n	2249
全般 PI	%	0.0000
PI の 95%信頼区間	下限/上限	-/2.1323

Source: CSR LF111/3-A [5.3.5.2-1], 表 11.4-14

b)　副次評価項目

13 周期投与終了時の FAS における評価可能周期の総周期数は 3001 投与周期であり、評価可能周期における PI は、0.4332（95%信頼区間：0.0110～2.4136）であった（表 2.7.6.10-14）。

13 周期投与終了時の FAS における完全な投与周期の総周期数は 2989 投与周期であり、完全な周期における PI は 0.0000（95%信頼区間：-～1.6044）であった（表 2.7.6.10-14）。

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）

	統計量	LF111 群 (N = 276)
評価可能周期における PI		
妊娠数（妊娠率）	n (%)	1 (0.36%)
評価可能周期の総周期数	n	3001
評価可能周期における PI	%	0.4332
PI の 95%信頼区間	下限/上限	0.0110/2.4136
完全な周期における PI		
妊娠数（妊娠率）	n (%)	0 (0.00%)
完全な周期の総周期数	n	2989
完全な周期における PI	%	0.0000
PI の 95%信頼区間	下限/上限	-/1.6044

Source: CSR LF111/3-A [5.3.5.2-1], 表 11.4-4 and 表 11.4-6

13 周期目の累積妊娠率は 0.40%（95%信頼区間：0.06～2.81%）であった（表 2.7.6.10-15）。

表 2.7.6.10-15. 累積妊娠率（FAS：13 周期投与終了時）

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

妊娠率は各投与周期の被験者数における割合を算出した。

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

継続投与終了時

継続投与終了時では、FAS を用いて、276 例の 3878 投与周期を解析した（表 2.7.6.10-16）。これらの投与周期の間に 1 例が妊娠し、妊娠率は 0.36%、全般 PI は 0.3352（95%信頼区間：0.0085～1.8678）であった（表 2.7.6.10-17）。継続投与期では妊娠例は発生しなかった。

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）

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

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

表 2.7.6.10-17. 全般 PI（FAS：継続投与終了時）

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

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

継続投与終了時の FAS における評価可能周期の総周期数は 3494 投与周期であり、評価可能周期における PI は、0.3721（95%信頼区間：0.0094～2.0730）であった（表 2.7.6.10-18）。

継続投与終了時の FAS における完全な投与周期の総周期数は 3479 投与周期であり、完全な周期における PI は 0.0000（95%信頼区間：-～1.3784）であった（表 2.7.6.10-18）。

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）

	統計量	LF111 群 (N = 276)
評価可能周期における PI		
妊娠数（妊娠率）	n (%)	1 (0.36%)
評価可能周期の総周期数	n	3494
評価可能周期における PI	%	0.3721
PI の 95%信頼区間	下限/上限	0.0094/2.0730
完全な周期における PI		
妊娠数（妊娠率）	n (%)	0 (0.00%)
完全な周期の総周期数	n	3479
完全な周期における PI	%	0.0000
PI の 95%信頼区間	下限/上限	-/1.3784

Source: CSR LF111/3-A [5.3.5.2-1], Table 14.2.2.2-2-1 and Table 14.2.3.2-2-1

継続投与期に妊娠は認められず、14～24 周期目までの累積妊娠率は 0.00%であった（表 2.7.6.10-19）。

表 2.7.6.10-19. 累積妊娠率（FAS：継続投与終了時）

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

継続投与期に移行した被験者のみ。

妊娠率は各投与周期の被験者数における割合を算出した。

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

3)　PD 的作用の結果

<u>13 周期投与終了時</u>

13 周期投与終了時におけるプロゲステロン、E_2、LH 及び FSH の平均値の推移を表 2.7.6.10-20 に示した。

プロゲステロンの平均値 ± SD は、投与期間中の 4～13 周期目において 0.63 ± 0.42～0.92 ± 1.26 ng/mL を推移した。後観察期（服薬終了後 3 週及び 6 週）ではそれぞれ 5.30 ± 6.54 ng/mL 及び 3.99 ± 6.40 ng/mL であった。

E_2 の平均値 ± SD は、投与期間中の 4～13 周期目において 46.4 ± 36.9～55.9 ± 56.2 pg/mL を推移した。後観察期（服薬終了後 3 週及び 6 週）では、それぞれ 114.2 ± 86.5 pg/mL 及び 119.3 ± 99.9 pg/mL であった。

LH 及び FSH は特記すべき変動は認められなかった。

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）

パラメーター (単位)	期	周期	n	平均値	SD	最低値	中央値	最大値
プロゲステロン (ng/mL)		ベースライン	276	8.52	7.84	0.05	7.35	47.6
	13 周期	4 周期目	266	0.72	0.57	0.05	0.60	7.4
		7 周期目	256	0.63	0.42	0.05	0.60	2.7
		13 周期目	239	0.92	1.26	0.05	0.80	14.6
	後観察期	服薬終了後 3 週	188	5.30	6.54	0.05	2.00	27.9
		服薬終了後 6 週	185	3.99	6.40	0.05	0.30	34.1
E_2 (pg/mL)		ベースライン	276	135.6	89.0	5	124.5	499
	13 周期	4 周期目	266	55.9	56.2	5	39.0	440
		7 周期目	256	52.9	42.1	5	43.0	266
		13 周期目	239	46.4	36.9	5	37.0	275
	後観察期	服薬終了後 3 週	188	114.2	86.5	5	90.5	505
		服薬終了後 6 週	185	119.3	99.9	5	86.0	636
LH (mIU/mL)		ベースライン	276	4.660	6.826	0.05	2.890	56.56
	13 周期	4 周期目	266	4.030	2.439	0.05	3.755	16.80
		7 周期目	256	4.227	2.837	0.05	3.695	29.06
		13 周期目	239	3.455	2.079	0.05	3.020	10.41
	後観察期	服薬終了後 3 週	188	6.164	9.269	0.05	3.540	61.71
		服薬終了後 6 週	185	7.192	9.186	0.05	4.710	64.96
FSH (mIU/mL)		ベースライン	276	3.556	2.551	0.05	2.935	25.97
	13 周期	4 周期目	266	5.973	3.037	0.05	5.780	39.31
		7 周期目	256	6.120	2.747	0.05	5.890	28.72
		13 周期目	239	6.147	2.951	0.05	5.740	23.72
	後観察期	服薬終了後 3 週	188	4.150	2.866	0.05	3.240	21.15
		服薬終了後 6 週	185	5.336	4.994	0.15	4.480	42.22

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

<u>継続投与終了時</u>

FAS のうち継続投与期に移行した被験者を対象に、継続投与終了時におけるプロゲステロン、E_2、LH 及び FSH の平均値の推移を表 2.7.6.10-21 に示した。

プロゲステロンの平均値 ± SD は、投与期間中の 4～24 周期目において 0.47 ± 0.42～0.85 ± 1.05 ng/mL を推移した。後観察期（服薬終了後 3 週及び 6 週）では、それぞれ 4.62 ± 4.77 ng/mL 及び 4.79 ± 5.93 ng/mL であった。

E_2 の平均値 ± SD は、投与期間中の 4～24 周期目において 47.3 ± 30.9～68.3 ± 44.9 pg/mL を推移した。後観察期（服薬終了後 3 週及び 6 週）では、それぞれ 112.7± 95.0 pg/mL 及び 119.8 ± 89.9 pg/mL であった。

LH 及び FSH は特記すべき変動は認められなかった。

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）

パラメーター (単位)	期	周期	n	平均値	SD	最低値	中央値	最大値
プロゲステロン (ng/mL)		ベースライン	52	8.93	7.21	0.20	8.85	34.2
	13 周期	4 周期目	52	0.60	0.32	0.10	0.60	1.3
		7 周期目	52	0.61	0.35	0.20	0.60	2.0
		13 周期目	52	0.84	0.34	0.10	0.80	2.3
	継続投与期	18 周期目	51	0.85	1.05	0.20	0.60	5.9
		24 周期目	49	0.47	0.42	0.05	0.40	2.0
	後観察期	服薬終了後 3 週	46	4.62	4.77	0.05	2.20	15.1
		服薬終了後 6 週	46	4.79	5.93	0.05	1.50	21.4
E_2 (pg/mL)		ベースライン	52	131.6	81.4	11	127.0	368
	13 周期	4 周期目	52	65.0	77.8	5	42.5	440
		7 周期目	52	59.2	49.3	12	45.0	238
		13 周期目	52	47.3	30.9	5	39.0	129
	継続投与期	18 周期目	51	56.0	57.4	10	37.0	304
		24 周期目	49	68.3	44.9	15	55.0	225
	後観察期	服薬終了後 3 週	46	112.7	95.0	30	86.5	563
		服薬終了後 6 週	46	119.8	89.9	27	87.0	464
LH (mIU/mL)		ベースライン	52	4.020	4.396	0.21	3.060	30.51
	13 周期	4 周期目	52	2.988	1.523	0.72	2.670	6.31
		7 周期目	52	3.677	2.310	0.63	3.220	12.49
		13 周期目	52	2.662	1.723	0.24	2.335	8.37
	継続投与期	18 周期目	51	3.609	2.275	0.62	2.880	12.24
		24 周期目	49	3.621	1.979	1.32	3.070	9.90
	後観察期	服薬終了後 3 週	46	5.037	8.208	0.68	3.050	55.06
		服薬終了後 6 週	46	6.582	8.127	0.96	3.810	45.82
FSH (mIU/mL)		ベースライン	52	3.413	2.513	0.94	2.700	16.62
	13 周期	4 周期目	52	5.257	1.656	1.44	5.290	10.15
		7 周期目	52	5.857	3.646	1.63	5.525	28.72
		13 周期目	52	5.725	3.042	1.66	5.480	22.12
	継続投与期	18 周期目	51	6.123	5.087	1.03	5.280	37.80
		24 周期目	49	6.318	4.539	2.02	5.720	35.20
	後観察期	服薬終了後 3 週	46	4.772	5.072	1.27	4.075	35.75
		服薬終了後 6 週	46	4.754	3.423	1.51	3.860	18.67

継続投与期に移行した被験者のみ。

Source: CSR LF111/3-A [5.3.5.2-1], 表 11.4-12

4)　安全性の結果

a)　比較的よく見られる有害事象

13周期投与終了時

13周期投与において、合計で273例（98.91%）に3226件のTEAEが認められた。最も頻繁に認められたTEAE（SOC別）は、生殖系および乳房障害で、次に多く認められたのは感染症および寄生虫症並びに胃腸障害の順であった。最も頻繁に認められたTEAE（PT別）は、月経中間期出血（89.49%）で、次に多く認められたのは上咽頭炎（31.88%）及びＣＯＶＩＤ－１９（28.99%）であった。

副作用が、264例（95.65%）に報告され、月経中間期出血（89.49%）、頭痛（16.30%）、下腹部痛（13.04%）、腹痛（12.32%）、重度月経出血（11.59%）、下痢（8.33%）、悪心（6.52%）及びざ瘡（6.16%）が比較的高い頻度で認められた。なお、治験実施計画書にて定義した「不正子宮出血」は、PT「月経中間期出血」として集計した。

全てのTEAEは軽度又は中等度に分類され、重度のTEAEは報告されなかった。

継続投与終了時

継続投与期に移行した合計52例（100.00%）に1131件のTEAEが認められた。最も頻繁に認められたTEAE（SOC別）は、生殖系および乳房障害で、次に多く認められたのは感染症および寄生虫症並びに胃腸障害の順であった。最も頻繁に認められたTEAE（PT別）は、月経中間期出血（94.23%）で、次に多く認められたのは上咽頭炎（50.00%）及びＣＯＶＩＤ－１９（38.46%）であった。

副作用が、50例（96.15%）に報告され、月経中間期出血（94.23%）、頭痛（17.31%）、下痢（13.46%）、重度月経出血（13.46%）、下腹部痛（11.54%）、乳房不快感（11.54%）、腹痛（9.62%）、ざ瘡（9.62%）及び子宮平滑筋腫（7.69%）が比較的高い頻度で認められた。なお、治験実施計画書にて定義した「不正子宮出血」は、PT「月経中間期出血」として集計した。

全てのTEAEは軽度又は中等度に分類され、重度のTEAEは報告されなかった。

b)　死亡

本試験期間を通して、死亡例は報告されなかった。

c)　その他の重篤な有害事象

13周期投与終了時

13周期投与終了時において報告された重篤なTEAEは4例（1.45%）に4件と発現率は低かった。いずれも中等度で、そのうち浸潤性乳管癌が副作用と判断された。浸潤性乳管癌は、治療継続中のため転帰は未回復であったが、治療が順調に進んでいることから症状は安定しており、今

後は通常診療でフォローすることで問題ないと治験責任医師に判断され、追跡調査を終了した。また、自殺企図を発現した 1 例が治験薬の投与中止に至った。

継続投与終了時

継続投与終了時において報告された重篤な TEAE は 1 例（1.92%）に 1 件と発現率は低かった。当該事象は中等度で、治験薬との関連性は否定された。治験薬の投与中止に至った重篤な TEAE はなかった。

d)　その他の重要な有害事象

13 周期投与終了時

13 周期投与終了時において重要な TEAE は 6 例（2.17%）に 7 件認められ、いずれも軽度又は中等度で、血管浮腫、多形紅斑、月経中間期出血、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が副作用と判断された。また、うつ病、自殺企図、血管浮腫、多形紅斑及び月経中間期出血が治験薬の投与中止に至った。

継続投与終了時

継続投与終了時において重要な TEAE は 2 例（3.85%）に 3 件認められ、いずれも軽度で、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が副作用と判断された。治験薬の投与中止に至った重要な TEAE はなかった。

e)　妊娠

本試験期間中に 2 件の妊娠が報告され、そのうち 1 例は投与中、1 例は投与終了後であった。いずれも人工妊娠中絶した。

f)　臨床検査

安全性の解析対象集団及び部分集団において、臨床検査パラメーターの経時的に重大な変化は認められなかった。及びその他の電解質に臨床的に重大な異常値として報告されたものはなかった。

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

13 周期投与終了時

13 周期投与終了時において、各評価時点の体重、血圧、脈拍数及び体温で特記すべき変動は認められなかった。

婦人科検査で臨床的に重大であると評価された異常所見の発現率は低かった。

経腟超音波検査において、13 周期目で異常が認められた被験者数は 37 例（13.41%）であり、そのうち 32 例はベースラインから異常が認められた。

子宮頸部細胞診において、ベースラインで異常が認められた被験者はおらず、13 周期目で異常が認められた被験者数は 10 例（3.62%）であった。

乳房検査において、13 周期目で異常が認められた被験者数は 33 例（11.96%）であり、そのうち 30 例はベースラインから認められた。

LF111 最終服薬から月経回復までの累積月経回復率（95%信頼区間）は、56 日以内で 96.55%（93.05～98.32）であった。

継続投与終了時

継続投与終了時において、各評価時点の体重、血圧、脈拍数及び体温で特記すべき変動は認められなかった。

婦人科検査で臨床的に重大であると評価された異常所見の発現率は低かった。

経腟超音波検査において、24 周期目で異常が認められた被験者数は 10 例（19.23%）であり、そのうち 7 例はベースラインから異常が認められた。

子宮頸部細胞診において、ベースラインで異常が認められた被験者はおらず、24 周期目で異常が認められた被験者数は 3 例（5.77%）であった。

乳房検査において、24 周期目で異常が認められた被験者数は 11 例（21.15%）であり、そのうち 10 例がベースラインから異常が認められた。

LF111 最終服薬から月経回復までの累積月経回復率（95%信頼区間）は、56 日以内で 98.00%（89.50～99.65）であった。

5)　出血パターン

a)　出血が認められた被験者数

13 周期投与終了時

消退出血及び／又は不正子宮出血が認められた被験者の割合は、1 周期目の 74.09%から 13 周期目で 50.62%に減少した（表 2.7.6.10-22）。

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）

周期	被験者数 N	消退出血又は不正子宮出血が認められた被験者数 n (%)	消退出血が認められた被験者数 n (%)	不正子宮出血が認められた被験者数 n (%)
1 周期目	274	203 (74.09)	153 (55.84)	123 (44.89)
2 周期目	270	212 (78.52)	138 (51.11)	148 (54.81)
3 周期目	268	196 (73.13)	121 (45.15)	139 (51.87)
4 周期目	266	184 (69.17)	112 (42.11)	128 (48.12)
5 周期目	263	175 (66.54)	109 (41.44)	120 (45.63)
6 周期目	258	152 (58.91)	91 (35.27)	108 (41.86)
7 周期目	255	152 (59.61)	94 (36.86)	99 (38.82)
8 周期目	255	144 (56.47)	94 (36.86)	88 (34.51)
9 周期目	254	145 (57.09)	89 (35.04)	96 (37.80)
10 周期目	249	131 (52.61)	88 (35.34)	83 (33.33)
11 周期目	247	112 (45.34)	61 (24.70)	84 (34.01)
12 周期目	242	120 (49.59)	67 (27.69)	82 (33.88)
13 周期目	241	122 (50.62)	73 (30.29)	84 (34.85)
基準期間				
2～4 周期目	266	239 (89.85)	182 (68.42)	193 (72.56)
5～7 周期目	255	213 (83.53)	158 (61.96)	166 (65.10)
8～10 周期目	249	184 (73.90)	142 (57.03)	139 (55.82)
11～13 周期目	241	161 (66.80)	112 (46.47)	126 (52.28)

Wilson の 95%信頼区間を算出した。

各周期の割合は、利用可能なデータを有する被験者数に対して算出した。

後観察期を除いて、投与期間中の合計を算出した。

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

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を表 2.7.6.10-23 に示す。予定された出血及び／又は予定外の出血が認められた被験者数の割合は、投与期間を通じて 1 周期目の 69.34%から 13 周期目の 52.70%に減少した。基準期間（2～4 周期目、5～7 周期目、8～10 周期目及び 11～13 周期目）で最も高い頻度で予定された出血又は予定外の出血が認められたのは、第 1 基準期間（2～4 周期目）の 92.11%であり、治験薬の投与の継続に伴い減少した。

表 2.7.6.10-23. 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）

周期	被験者数 N	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 n (%)	予定された出血が認められた被験者数 n (%)	予定外の出血が認められた被験者数 n (%)
1 周期目	274	190 (69.34)	99 (36.13)	124 (45.26)
2 周期目	270	226 (83.70)	135 (50.00)	164 (60.74)
3 周期目	268	203 (75.75)	107 (39.93)	154 (57.46)
4 周期目	266	201 (75.56)	111 (41.73)	142 (53.38)
5 周期目	263	186 (70.72)	94 (35.74)	130 (49.43)
6 周期目	258	172 (66.67)	103 (39.92)	116 (44.96)
7 周期目	255	171 (67.06)	91 (35.69)	112 (43.92)
8 周期目	255	156 (61.18)	90 (35.29)	94 (36.86)
9 周期目	254	157 (61.81)	93 (36.61)	103 (40.55)
10 周期目	249	138 (55.42)	83 (33.33)	88 (35.34)
11 周期目	247	129 (52.23)	68 (27.53)	90 (36.44)
12 周期目	242	125 (51.65)	61 (25.21)	84 (34.71)
13 周期目	241	127 (52.70)	60 (24.90)	91 (37.76)
基準期間				
2～4 周期目	266	245 (92.11)	183 (68.80)	202 (75.94)
5～7 周期目	255	217 (85.10)	141 (55.29)	174 (68.24)
8～10 周期目	249	187 (75.10)	132 (53.01)	143 (57.43)
11～13 周期目	241	162 (67.22)	105 (43.57)	131 (54.36)

Wilson の 95%信頼区間を算出した。

各周期の割合は、利用可能なデータを有する被験者数に対して算出した。

Source: CSR LF111/3-A [5.3.5.2-1], 表 12.6-5

継続投与終了時

消退出血及び／又は不正子宮出血が認められた被験者の割合は、1 周期目の 78.85%に対し 24 周期目では 56.00%であった（表 2.7.6.10-24）。

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）

周期	被験者数N	消退出血又は不正子宮出血が認められた被験者数 n (%)	消退出血が認められた被験者数 n (%)	不正子宮出血が認められた被験者数 n (%)
1周期目	52	41 (78.85)	37 (71.15)	18 (34.62)
2周期目	52	44 (84.62)	34 (65.38)	30 (57.69)
3周期目	52	41 (78.85)	31 (59.62)	26 (50.00)
4周期目	52	38 (73.08)	27 (51.92)	23 (44.23)
5周期目	52	36 (69.23)	25 (48.08)	23 (44.23)
6周期目	52	31 (59.62)	21 (40.38)	19 (36.54)
7周期目	52	36 (69.23)	26 (50.00)	21 (40.38)
8周期目	52	30 (57.69)	23 (44.23)	19 (36.54)
9周期目	52	28 (53.85)	19 (36.54)	17 (32.69)
10周期目	52	30 (57.69)	25 (48.08)	18 (34.62)
11周期目	52	21 (40.38)	14 (26.92)	15 (28.85)
12周期目	52	28 (53.85)	15 (28.85)	18 (34.62)
13周期目	52	31 (59.62)	22 (42.31)	20 (38.46)
14周期目	52	25 (48.08)	18 (34.62)	14 (26.92)
15周期目	52	30 (57.69)	21 (40.38)	21 (40.38)
16周期目	52	29 (55.77)	19 (36.54)	18 (34.62)
17周期目	52	25 (48.08)	17 (32.69)	16 (30.77)
18周期目	51	26 (50.98)	19 (37.25)	13 (25.49)
19周期目	51	28 (54.90)	19 (37.25)	18 (35.29)
20周期目	51	28 (54.90)	18 (35.29)	23 (45.10)
21周期目	51	22 (43.14)	14 (27.45)	12 (23.53)
22周期目	51	27 (52.94)	14 (27.45)	19 (37.25)
23周期目	50	23 (46.00)	16 (32.00)	15 (30.00)
24周期目	50	28 (56.00)	20 (40.00)	13 (26.00)

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）（続き 1）

周期	被験者数 N	消退出血又は不正子宮出血が認められた被験者数 n (%)	消退出血が認められた被験者数 n (%)	不正子宮出血が認められた被験者数 n (%)
基準期間				
2～4 周期目	52	49 (94.23)	44 (84.62)	41 (78.85)
5～7 周期目	52	46 (88.46)	37 (71.15)	34 (65.38)
8～10 周期目	52	39 (75.00)	34 (65.38)	29 (55.77)
11～13 周期目	52	37 (71.15)	27 (51.92)	26 (50.00)
14～16 周期目	52	41 (78.85)	33 (63.46)	30 (57.69)
17～19 周期目	51	34 (66.67)	27 (52.94)	25 (49.02)
20～22 周期目	51	36 (70.59)	24 (47.06)	31 (60.78)
23～24 周期目	50	33 (66.00)	25 (50.00)	20 (40.00)

Wilson の 95%信頼区間を算出した。

各周期の割合は、利用可能なデータを有する被験者数に対して算出した。

継続投与期に移行した被験者のみ。

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

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を表 2.7.6.10-25 に示す。予定された出血及び／又は予定外の出血が認められた被験者数の割合は、投与期間を通じて 1 周期目の 69.23%から 24 周期目の 56.00%に減少した。基準期間（2～4 周期目、5～7 周期目、8～10 周期目、11～13 周期目、14～16 周期目、17～19 周期目、20～22 周期目及び 23～24 周期目）ごとでは、第 1 基準期間（2～4 周期目）の 96.15%が最も高く、第 4 基準期間（11～13 周期）で 69.23%に減少し、その後大きな変動は認められなかった。

表 2.7.6.10-25. 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）

周期	被験者数 N	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 n (%)	予定された出血が認められた被験者数 n (%)	予定外の出血が認められた被験者数 n (%)
1 周期目	52	36 (69.23)	24 (46.15)	18 (34.62)
2 周期目	52	44 (84.62)	28 (53.85)	32 (61.54)
3 周期目	52	42 (80.77)	29 (55.77)	29 (55.77)
4 周期目	52	42 (80.77)	29 (55.77)	25 (48.08)
5 周期目	52	38 (73.08)	24 (46.15)	25 (48.08)
6 周期目	52	40 (76.92)	28 (53.85)	21 (40.38)
7 周期目	52	38 (73.08)	21 (40.38)	26 (50.00)
8 周期目	52	32 (61.54)	21 (40.38)	20 (38.46)
9 周期目	52	33 (63.46)	22 (42.31)	20 (38.46)
10 周期目	52	31 (59.62)	23 (44.23)	17 (32.69)
11 周期目	52	30 (57.69)	17 (32.69)	20 (38.46)
12 周期目	52	29 (55.77)	15 (28.85)	20 (38.46)
13 周期目	52	30 (57.69)	19 (36.54)	21 (40.38)
14 周期目	52	28 (53.85)	19 (36.54)	15 (28.85)
15 周期目	52	29 (55.77)	20 (38.46)	22 (42.31)
16 周期目	52	32 (61.54)	19 (36.54)	20 (38.46)
17 周期目	52	29 (55.77)	20 (38.46)	18 (34.62)
18 周期目	51	25 (49.02)	14 (27.45)	17 (33.33)
19 周期目	51	30 (58.82)	20 (39.22)	20 (39.22)
20 周期目	51	27 (52.94)	13 (25.49)	22 (43.14)
21 周期目	51	26 (50.98)	17 (33.33)	17 (33.33)
22 周期目	51	28 (54.90)	17 (33.33)	17 (33.33)
23 周期目	50	24 (48.00)	17 (34.00)	14 (28.00)
24 周期目	50	28 (56.00)	17 (34.00)	14 (28.00)

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）（続き 1）

周期	被験者数 N	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 n (%)	予定された出血が認められた被験者数 n (%)	予定外の出血が認められた被験者数 n (%)
基準期間				
2～4 周期目	52	50 (96.15)	42 (80.77)	42 (80.77)
5～7 周期目	52	46 (88.46)	35 (67.31)	35 (67.31)
8～10 周期目	52	40 (76.92)	31 (59.62)	30 (57.69)
11～13 周期目	52	36 (69.23)	28 (53.85)	30 (57.69)
14～16 周期目	52	43 (82.69)	32 (61.54)	28 (53.85)
17～19 周期目	51	34 (66.67)	26 (50.98)	27 (52.94)
20～22 周期目	51	36 (70.59)	24 (47.06)	31 (60.78)
23～24 周期目	50	31 (62.00)	21 (42.00)	20 (40.00)

Wilson の 95%信頼区間を算出した。

各周期の割合は、利用可能なデータを有する被験者数に対して算出した。

継続投与期に移行した被験者のみ。

Source: CSR LF111/3-A [5.3.5.2-1], 表 12.6-6

b) 出血期間の延長

出血期間の延長は、9 日を超える及び 14 日を超える予定された出血／予定外の出血と定義した。

13 周期投与終了時

13 周期投与終了時における基準期間（2～4 周期目、5～7 周期目、8～10 周期目及び 11～13 周期目）ごとの出血期間の延長が認められた被験者数を表 2.7.6.10-26 に示した。

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

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）

基準期間	被験者数 N	9 日を超える出血が認められた被験者 n (%)	95% 信頼区間 下限/上限	14 日を超える出血が認められた被験者 n (%)	95% 信頼区間 下限/上限
2～4 周期目	266	109 (40.98)	35.24 - 46.98	44 (16.54)	12.56 - 21.48
5～7 周期目	255	71 (27.84)	22.70 - 33.64	36 (14.12)	10.37 - 18.93
8～10 周期目	249	57 (22.89)	18.11 - 28.50	27 (10.84)	7.56 - 15.32
11～13 周期目	241	47 (19.50)	14.99 - 24.97	19 (7.88)	5.11 - 11.98

Wilson の 95%信頼区間を算出した。

各周期の割合は、利用可能なデータを有する被験者数に対して算出した。

後観察期を除いて、投与期間中の合計を算出した。

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

継続投与終了時

継続投与終了時における基準期間（2～4 周期目、5～7 周期目、8～10 周期目、11～13 周期目、14～16 周期目、17～19 周期目、20～22 周期目及び 23～24 周期目）ごとの出血期間の延長が認められた被験者数を表 2.7.6.10-27 に示した。

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

表 2.7.6.10-27. 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）

基準期間	被験者数 N	9 日を超える出血が認められた被験者 n (%)	95% 信頼区間 下限/上限	14 日を超える出血が認められた被験者 n (%)	95% 信頼区間 下限/上限
2～4 周期目	52	23 (44.23)	31.60 - 57.66	7 (13.46)	6.68 - 25.27
5～7 周期目	52	14 (26.92)	16.77 - 40.25	7 (13.46)	6.68 - 25.27
8～10 周期目	52	10 (19.23)	10.80 - 31.90	6 (11.54)	5.40 - 22.97
11～13 周期目	52	11 (21.15)	12.24 - 34.03	6 (11.54)	5.40 - 22.97
14～16 周期目	52	12 (23.08)	13.72 - 36.13	7 (13.46)	6.68 - 25.27
17～19 周期目	51	11 (21.57)	12.49 - 34.63	3 (5.88)	2.02 - 15.92
20～22 周期目	51	11 (21.57)	12.49 - 34.63	5 (9.80)	4.26 - 20.98
23～24 周期目	50	7 (14.00)	6.95 - 26.19	3 (6.00)	2.06 - 16.22

Wilson の 95%信頼区間を算出した。

各周期の割合は、利用可能なデータを有する被験者数に対して算出した。

継続投与期に移行した被験者のみ。

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

6)　結論

避妊を希望する日本人女性を対象に、LF111 4 mg を 13 周期及び 24 周期投与したときの有効性、安全性及び PD 的作用を評価した。

妊娠例が 2 例認められたが、そのうち 1 例の受胎推定日は未服薬期間が該当期間と判断された。

13 周期投与終了時における全般 PI は 0.3917（95%信頼区間：0.0099～2.1823）と、主要評価項目の評価基準である全般パール指数の両側 95%信頼区間の上限は 4 未満を満たし、有効性が検証された。また、継続投与終了時における全般 PI は 0.3352（95%信頼区間：0.0085～1.8678）であった。

13 周期投与終了時における消退出血及び不正子宮出血、予定された出血及び予定外の出血の発現率は周期を重ねるごとに減少し、周期ごとの発現日数に変化はなかった。また、9 日又は 14 日を超える継続した予定された出血／予定外の出血の発現率においても同様の傾向が見られた。継続投与終了時における消退出血及び不正子宮出血、予定された出血及び予定外の出血の発現率は 14 周期以降大きな変動は認められなかった。また、発現日数に大きな変化はなかった。9 日又は 14 日を超える継続した予定された出血／予定外の出血の発現率においても 13 周期投与終了時と同様の傾向が見られた。

LF111 最終服薬から月経回復までの累積月経回復率（95%信頼区間）は、13 周期投与終了時において 56 日以内で 96.55%（93.05～98.32）、継続投与終了時において 56 日以内で 98.00%

（89.50～99.65）であったことから、投与終了後の卵巣機能などの回復は速やかであると考える。

上記から、日本人女性に LF111 4 mg を投与し、良好な避妊効果が示された。また、安全性に問題なく、忍容性も良好であった。加えて、長期（24 周期）投与による新規あるいは予想外の安全性所見は認められなかった。したがって、本剤は血栓症などの心血管リスクを有する女性に対する価値のある新たな経口避妊薬として有用だと考えた。

2.7.6.11　CF111/301 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.5.2-2

（1） 試験方法

1） 概要

試験方法の概要を表 2.7.6.11-1 に示した。

表 2.7.6.11-1. 試験方法の概要

治験課題名：LF111 を 13 周期にわたり投与した際の避妊効果、安全性及び忍容性を評価する、多施設共同、非対照試験	
治験依頼者：Laboratorios León Farma S.A.	
治験調整医師名：[redacted]	
治験実施施設：チェコ、ドイツ、ハンガリー、ポーランド及びルーマニアの 41 施設	
公表文献（引用文献）： Archer DF, Ahrendt H-J, Drouin D. Drospirenone-only oral contraceptive: results from a multicenter noncomparative trial of efficacy, safety and tolerability. Contraception. 2015 Nov;92(5):439-44.	
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 III 相
目的： 主目的：LF111 の有効性を明らかにする 副目的：LF111 の安全性及び忍容性を明らかにする	
治験デザイン： 多施設共同、ランダム化、非盲検、プロスペクティブ、非対照試験	
対象： 妊娠のリスクのある女性	

表 2.7.6.11-1. 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妊娠のリスクのある女性

- 18～45 歳の妊娠のリスクのある健康な女性（ドイツ：コントロール不能な合併症を有していない 18～45 歳の妊娠のリスクのある女性）
- 経口避妊薬を新たに開始する者：Visit 1 前 6 ヵ月間に、少なくとも 4 回の正常な月経周期（すなわち、周期が 24～35 日間）が確認されている者
- 座位で安静 5 分後の収縮期血圧が 140 mmHg 未満かつ拡張期血圧が 90 mmHg 未満である者
- 少なくとも 13 周期、避妊のために治験薬のみの使用に同意する者
- 前回の妊娠以降に月経が再開した者（妊娠・分娩歴があった者にのみ適用）
- 本試験に当たり、治験責任医師により臨床検査値に臨床的に重大な逸脱がないと判断された者
- 本試験の性質及びデータの開示についての説明を受けた後、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 を含有する実薬 24 錠/プラセボ 4 錠処方］
  ロット番号：[redacted]

［投与方法］

- LF111 フィルムコーティング錠を 1 日 1 回経口投与する（DRSP 4 mg を含有する実薬錠を 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）

投与期間：

28 日間服薬を 1 周期として 13 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］全般パール指数（PI）
  - ［副次評価項目］
    - 評価可能周期（追加の避妊方法を使用せずに性行為を伴う曝露周期）における PI
    - 完全な周期（評価可能周期より、周期中に実薬の未服薬日が 4 日以上又は 2 日連続の場合、及び治験実施計画書に影響を与える逸脱があった場合を除く）における PI
    - 全般妊娠率
- 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［血圧、脈拍数、体重及び体格指数（BMI）］、子宮頸部細胞診、経腟超音波検査
- 忍容性評価項目：
  出血パターン

表 2.7.6.11-1. 試験方法の概要（続き 2）

被験者数：

計画被験者数：700 例（登録例）、400 例（解析例）

計画被験者数の設定根拠

欧州医薬品委員会（CHMP） Guideline on Clinical Investigation of Steroid Contraceptives in Women に従うと、新規の避妊薬は少なくとも 400 人の女性が 1 年間（すなわち、28 日間を 1 周期として 13 周期）の投与を完了すべきであり、収集する周期数は信頼区間の上限値と点推定値の差が 1 を超えないように、全般 PI の 95%信頼区間を十分な大きさとすべきである。Gerlinger C et al.に従うと、90%の検出力で PI の欧州医薬品庁（EMA）の精度要件を満たすために必要な周期数は以下のとおりである。

想定される真の PI	周期数
0.1	5954
0.2	7501
0.3	8125
0.4	8671
0.5	9178
0.6	10101
0.7	10517
0.8	10920
0.9	11661
1.0	12337
1.2	13286
1.4	14443
1.6	15483
1.8	16443
2.0	17576
2.5	20163
3.0	22737

EMA の要件に従うと、複数の試験から全般 PI を評価することが可能となる。したがって、本試験は、PI が 1.0 未満と仮定した場合、90%の検出力で必要な評価可能周期の少なくとも半分となるように実施することとした。脱落率が 25%となる可能性を勘案し、本試験では評価可能な 6169 周期以上を収集するために、被験者 700 例を組み入れることとした。また、EMA のガイドラインに規定されているように、少なくとも 400 例の被験者が評価可能な 13 周期を有するように、上記の方法で周期を収集することとした。

表 2.7.6.11-1. 試験方法の概要（続き 3）

統計手法：

- 有効性の解析
  - 主要評価項目：最大の解析対象集団（FAS）を対象に主要評価項目である全般 PI の解析を行った。
  - 副次評価項目：FAS を対象に副次評価項目である評価可能周期における PI、完全な周期における PI 及び全般妊娠率の解析を行った。
- 安全性の解析
  - 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 15.0 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。
  - 安全性の解析対象集団を対象に、臨床検査、バイタルサイン、子宮頸部細胞診、経腟超音波検査、身体所見を集計した。
- 忍容性の解析
  - 安全性の解析対象集団を対象に腟出血パターンを集計し要約した。

2） 試験スケジュール

観察・検査・評価項目及び時期を表 2.7.6.11-2 に示した。

Visit 1a（スクリーニング）に同意取得及び Visit 1b に治験薬を交付後、被験者は 1、3、6 及び 9 周期目の Day 24 ± 2 の期間内にそれぞれ Visit 2、Visit 3、Visit 4 及び Visit 5 のため来院し、13 周期目の Day 29 + 2 の期間内に Visit 6 のため来院した。被験者は Visit 6 終了後の 10～28 日の期間内に、追跡調査（Visit 7）のため来院した。

表 2.7.6.11-2. 試験スケジュール

Visit	Visit 1a (スクリーニング)	Visit 1b (治験薬の交付)	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6 / 中止時来院 (EDV)	Visit 7 (追跡調査)
投与周期			1	3	6	9	13[a]	Visit 6 終了後10～28日[b]
			投与周期のDay 24 ± 2				Day 29 + 2	
同意	●							
人口統計学的データ	●							
病歴及び婦人科病歴[c]	●							
前治療薬・避妊器具	●							
併用薬・避妊器具	●		●	●	●	●	●	
身体所見	●				●		●	
バイタルサイン[d]、体重	●				●		●	
婦人科検査	●				●		●	
経腟超音波検査	●						●	
子宮頸部細胞診	●						●	
臨床検査[e]	●				●		●	
電解質の臨床検査				●		●		
尿検査[f]	●				●		●	
血清妊娠検査	●						●	
尿妊娠検査			●	●	●	●		●
選択・除外基準	●	●						
治験薬の交付		●	●	●	●	●		
家庭用妊娠検査薬の交付[g] (チェコ、ドイツのみ)		●	●	●	●	●		
服薬状況調査			●	●	●	●	●	
被験者日誌の交付・回収		●					●	
被験者日誌の確認			●	●	●	●	●	
治験薬の受容性調査			●	●	●	●	●	
有害事象			●	●	●	●	●	●

[a] 13 周期目の終了時、また中止時に評価を実施することとした。
[b] 問診により投与終了後の評価を実施することとした。問診の内容は、月経周期、生殖能力の回復の可能性及び避妊薬の使用の可能性とすることとした。
[c] 静脈血栓塞栓症（VTE）リスクの確認を含む。
[d] 身長（Visit 1a のみ）、血圧及び脈拍数
[e] 臨床検査：血液学的検査、血液生化学検査及び甲状腺刺激ホルモン（TSH）検査
血液学的検査：ヘモグロビン、赤血球数、平均赤血球容積（MCV）及び関連パラメーター、ヘマトクリット、平均赤血球血色素量（MCH）、白血球数、白血球分画（好中球、リンパ球、好酸球、好塩基球及び単球）並びに血小板数
血液生化学検査：ナトリウム、カリウム（K）、クロール、クレアチニン、尿素窒素（BUN）、カルシウム、血糖、総タンパク、アルブミン、総コレステロール［高比重リポタンパク質（HDL）コレステロール、低比重リポタンパク質（LDL）コレステロール］、中性脂肪（TG）、ガンマグルタミルトランスペプチダーゼ（γ-GTP）、総ビリルビン、直接ビリルビン、アルカリホスファターゼ（ALP）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、クレアチンホスホキナーゼ（CPK）並びに乳酸脱水素酵素（LDH）

[f] 尿検査：白血球、亜硝酸塩、蛋白、糖、ケトン体、血液、pH、ウロビリノーゲン、ビリルビン及びヘモグロビン（尿試験紙法）。尿検査でいずれかの測定パラメーターが基準値範囲外・病理学的である場合、検体を顕微鏡検査のために中央検査機関に送付することとした。
[g] チェコ及びドイツの Protocol Amendment No.1 で導入した（いずれの改訂日も 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日であり、被験者の初回登録前であった）。

Source: CSR CF111/301 [5.3.5.2-2], Table 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 2.7.6.11-1 に示し、中止理由の内訳を表 2.7.6.11-3 に示した。

合計 713 例が治験薬の投与を受け、このうち中止例は 198 例（27.8%）であり、主な中止理由は有害事象（88 例、12.3%）又は同意撤回（78 例、10.9%）であった。2 例は妊娠のため、2 例は妊娠希望のため投与を中止した。完了例は 515 例であった。