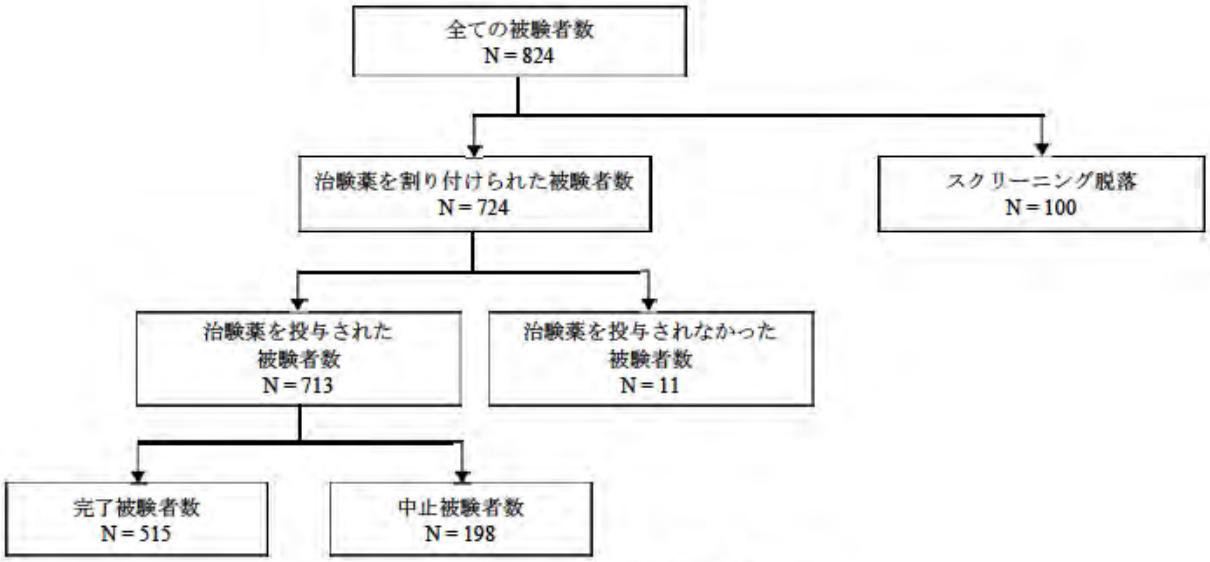



**図 2.7.6.11-1. 被験者の内訳**

Source: CSR CF111/301 [5.3.5.2-2], Figure 1

**表 2.7.6.11-3. 治験中止理由（治験薬を投与された被験者）**

| | 統計量 | LF111 群 (N = 713) |
|---|---|---|
| 完了被験者数 | n (%) | 515 (72.2) |
| 中止被験者数 | n (%) | 198 (27.8) |
| 中止の主な理由： | | |
| 同意撤回 | n (%) | 78 (10.9) |
| 治験責任医師の判断 | n (%) | 1 (0.1) |
| 重大な治験実施計画書違反 | n (%) | 1 (0.1) |
| 妊娠 | n (%) | 2 (0.3) |
| 妊娠の希望 | n (%) | 2 (0.3) |
| 不適格 | n (%) | 4 (0.6) |
| 有害事象 | n (%) | 88 (12.3) |
| その他 | n (%) | 22 (3.1) |

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

Source: CSR CF111/301 [5.3.5.2-2], Table 6

治験薬の投与期間の平均値［標準偏差（SD）］は 304.1（107.9）日、中央値は 364.0 日（13 周期）であり、範囲は 1～393 日であった。

治験薬の全体的な服薬遵守率を表 2.7.6.11-4 に示した。

全体的な服薬遵守率の平均値（SD）は 101.6（12.9）%、中央値は 100.0%であった。1 錠の服薬忘れが 65 例（9.1%）、4 錠以上の服薬忘れが 52 例（7.3%）で発生した。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 2.7.6.11-4. 治験薬の服薬遵守率（%）（FAS）**

| | 統計量 | LF111群<br>(N = 713) |
|---|---|---|
| 全体的な服薬遵守率 (%) | n | 711 |
| | 平均値 (SD) | 101.6 (12.9) |
| | 中央値 | 100.0 |
| | 最小値/最大値 | 63/352 |
| 1錠の服薬忘れ | n (%) | 65 (9.1) |
| 2錠の服薬忘れ | n (%) | 23 (3.2) |
| 3錠の服薬忘れ | n (%) | 14 (2.0) |
| 4錠以上の服薬忘れ | n (%) | 52 (7.3) |
| 1錠以上の服薬忘れ | n (%) | 154 (21.6) |

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

注：追跡不能となった 2 例の服薬遵守率については算出しなかった。

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

服薬遅延に該当する錠剤数を表 2.7.6.11-5 に示した。

被験者日誌（e-diary）には、全ての治験薬の服薬錠剤数として 179108 錠が記録された。そのうち、723 錠（0.4%）は、12 時間を超えての服薬遅延、すなわち、前回の治験薬の服薬から 36 時間を超えて服薬された。

**表 2.7.6.11-5. 服薬遅延に該当する錠剤数（FAS 及び安全性の解析対象集団）**

| | 統計量 | LF111群<br>(N = 179108) |
|---|---|---|
| 前回の服薬から36時間を超えて服薬された錠剤数 | n (%) | 723 (0.4) |

N：被験者日誌に記録された服薬錠剤数、n：前回の服薬から 36 時間を超えて服薬された錠剤数、%：被験者日誌に記録された服薬錠剤数に基づく割合

Source: CSR CF111/301 [5.3.5.2-2], Table 25

b)　解析対象集団

各解析対象集団の被験者数を表 2.7.6.11-6 に示した。

合計 713 例が LF111 の投与を受け、安全性の解析対象集団に組み入れられた。これらの全ての被験者は、治験薬の初回投与日に妊娠していなかったため、FAS に組み入れた。

**表 2.7.6.11-6. 解析対象集団（治験薬を割り付けられた全被験者）**

| | 統計量 | 計<br>(N = 724) |
|---|---|---|
| 治験薬を割り付けられた解析対象集団 | n (%) | 724 (100.0) |
| 安全性の解析対象集団 | n (%) | 713 (98.5) |
| 安全性の解析対象集団から除外された被験者数 | n (%) | 11 (1.5) |
| 治験薬を投与されなかった被験者数 | n (%) | 11 (1.5) |
| FAS | n (%) | 713 (98.5) |
| FASから除外された被験者数 | n (%) | 11 (1.5) |
| 安全性の解析対象集団に含まれていない被験者数 | n (%) | 11 (1.5) |
| 治験薬の初回投与時に妊娠していた被験者数 | n (%) | 0 |

N：治験薬を割り付けられた全被験者、n：利用可能なデータを有する被験者数、%：治験薬を割り付けられた全被験者数に基づいた割合

Source: CSR CF111/301 [5.3.5.2-2], Table 8

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 28.7 歳で、範囲は 18～46 歳であり、ほとんどの女性（79.8%）は 35 歳以下であった。また、ほとんどの被験者（99.6%）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 2.7.6.11-7）。

**表 2.7.6.11-7. ベースライン時の被験者の人口統計学的特性（FAS 及び安全性の解析対象集団）**

| | 統計量 | LF111 群 (N = 713) |
|---|---|---|
| 年齢（歳） | 平均値 (SD) | 28.7 (7.1) |
| 年齢 | | |
| 35 歳以下 | n (%) | 569 (79.8) |
| 35 歳超 | n (%) | 144 (20.2) |
| 民族 | | |
| 白人 | n (%) | 710 (99.6) |
| BMI（$kg/m^2$） | 平均値 (SD) | 23.0 (3.8) |
| | 最小値/最大値 | 16/38 |
| BMI | | |
| 30 $kg/m^2$ 未満 | n (%) | 672 (94.2) |
| 30 $kg/m^2$ 以上 | n (%) | 41 (5.8) |
| 血圧 | | |
| 収縮期血圧が 130 mmHg 未満かつ拡張期血圧が 85 mmHg 未満 | n (%) | 571 (80.1) |
| 収縮期血圧が 130 mmHg 以上又は拡張期血圧が 85 mmHg 以上 | n (%) | 142 (19.9) |
| 経口避妊薬使用状況 | | |
| スイッチャー | n (%) | 391 (54.8) |
| スターター | n (%) | 309 (43.3) |
| 不明 | n (%) | 13 (1.8) |
| VTE のリスク因子数 | | |
| リスク因子が一つ以上存在 | n (%) | 110 (15.4) |
| 分娩歴 | | |
| あり | n (%) | 305 (42.8) |
| 過去 6 周期における規則的な月経又は消退出血 | | |
| あり | n (%) | 680 (95.4) |
| 性ホルモン及び生殖機能の修飾薬を用いた前治療 | | |
| あり | n (%) | 455 (63.8) |

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

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。

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 1 日以上の者。

Source: CSR CF111/301 [5.3.5.2-2], Tables 9, 13, 14, 15 and 18

2)　有効性の結果

a)　主要評価項目

FAS を用いて、713 例の 7638 投与周期を解析した（表 2.7.6.11-8）。これらの投与周期の間に 3 例が妊娠し、受胎推定日はそれぞれ 2 周期目、3 周期目及び 13 周期目であった。全般 PI は 0.5106（95%信頼区間：0.1053～1.4922）であった（表 2.7.6.11-9）。これらの妊娠は、有効性の不足としてみなされた。

**表 2.7.6.11-8. 各周期で曝露された被験者数（FAS）**

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

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

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

**表 2.7.6.11-9. 全般 PI（FAS）**

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

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

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

35 歳以下の被験者における全般 PI を表 2.7.6.11-10 に示した。

**表 2.7.6.11-10. 35 歳以下の被験者における全般 PI（FAS）**

| | 統計量 | LF111 群 (N = 569) |
|---|---|---|
| 妊娠数（妊娠率） | n (%) | 3 (0.5%) |
| 総周期数 | n | 5915 |
| 全般 PI | % | 0.6593 |
| PI の 95%信頼区間 | 下限/上限 | 0.1360/1.9269 |

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

Source: CSR CF111/301 [5.3.5.2-2], Table 29

b)　副次評価項目

FAS の全被験者の評価可能周期における全般 PI は、0.5423（95%信頼区間：0.1118～1.5850）であった（表 2.7.6.11-11）。

完全な投与周期の総周期数は、6101 周期であり、完全な周期における PI[2]は、0.6392（95%信頼区間：0.1318～1.8681）であった（表 2.7.6.11-11）。

35 歳以下の被験者では、評価可能周期における全般 PI は、0.7052（95%信頼区間：0.1454～2.0610）であり、完全な周期における PI は、0.8394（95%信頼区間：0.1731～2.4532）であった。

[2] 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日以上服薬を忘れた周期又は2日以上連続で服薬を忘れた活動周期は除外した。

**表 2.7.6.11-11. 評価可能周期における全般 PI 及び完全な周期における PI（FAS）**

| | 統計量 | LF111 群 (N = 713) |
|---|---|---|
| **評価可能周期における PI** | | |
| 妊娠数（妊娠率） | n (%) | 3 (0.4%) |
| 評価可能周期の総周期数 | n | 7191 |
| 評価可能周期における全般 PI | % | 0.5423 |
| PI の 95%信頼区間 | 下限/上限 | 0.1118/1.5850 |
| **完全な周期における PI** | | |
| 妊娠数（妊娠率） | n (%) | 3 (0.4%) |
| 完全な周期の総周期数 | n | 6101 |
| 完全な周期における PI | % | 0.6392 |
| PI の 95%信頼区間 | 下限/上限 | 0.1318/1.8681 |

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

Source: CSR CF111/301 [5.3.5.2-2], Tables 31 and 34

13 周期目の累積妊娠率は 0.50%（95%信頼区間：0～1.07%）であった（表 2.7.6.11-12）。35 歳以下の被験者では、0.64%（95%信頼区間：0～1.37%）であった。

表 2.7.6.11-12. 全般妊娠率（FAS）

| 周期 | 被験者数 | 妊娠数 | 妊娠率 n/m (%) | 累積妊娠率 n/m (%) | 95%信頼区間 (%) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | 下限 | 上限 |
| 1 周期目 | 704 | 0 | 0.00 | 0.00 | - | - |
| 2 周期目 | 677 | 1 | 0.15 | 0.15 | 0 | 0.44 |
| 3 周期目 | 659 | 1 | 0.15 | 0.30 | 0 | 0.71 |
| 4 周期目 | 634 | 0 | 0.00 | 0.30 | 0 | 0.71 |
| 5 周期目 | 622 | 0 | 0.00 | 0.30 | 0 | 0.71 |
| 6 周期目 | 590 | 0 | 0.00 | 0.30 | 0 | 0.71 |
| 7 周期目 | 569 | 0 | 0.00 | 0.30 | 0 | 0.71 |
| 8 周期目 | 558 | 0 | 0.00 | 0.30 | 0 | 0.71 |
| 9 周期目 | 544 | 0 | 0.00 | 0.30 | 0 | 0.71 |
| 10 周期目 | 536 | 0 | 0.00 | 0.30 | 0 | 0.71 |
| 11 周期目 | 527 | 0 | 0.00 | 0.30 | 0 | 0.71 |
| 12 周期目 | 519 | 0 | 0.00 | 0.30 | 0 | 0.71 |
| 13 周期目 | 499 | 1 | 0.20 | 0.50 | 0 | 1.07 |

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 CF111/301 [5.3.5.2-2], Table 36

### 3)　安全性の結果

#### a)　比較的よく見られる有害事象

合計で 348 例（48.8%）に 743 件の TEAE が認められた。最も頻繁に認められた TEAE（SOC 別）は、感染症および寄生虫症で、次に多く認められたのは生殖系および乳房障害並びに皮膚および皮下組織障害の順であった。最も頻繁に認められた TEAE（PT 別）は、ざ瘡（6.3%）で、次に多く認められたのは頭痛（4.5%）及び鼻咽頭炎（3.1%）であった。

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

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

#### 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

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

d)　その他の重要な有害事象

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

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

e)　妊娠

本試験期間中に 3 件の妊娠が報告された。1 例は人工妊娠中絶し、残りの 2 例は正常女児を出産した。

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。個々の被験者の変化に関し、ベースライン時の正常値又は臨床的に重大でない異常値から評価時点で臨床的に重大な異常値として最も頻繁に認められた臨床検査パラメーターは、TSH であった。その他の臨床検査パラメーターで臨床的に重大な異常値への変化が見られたのは 1～2 例のみであった。K 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

体重及び BMI について、経時的に重要な変化は認められなかった。部分集団の解析に関し、BMI が 30 $kg/m^2$ 以上の被験者集団では、体重及び BMI の中央値がベースラインから評価時点でそれぞれ 1.00 kg 及び 0.40 $kg/m^2$ 減少した。その他の部分集団では、体重及び BMI に重要な変化は認められなかった。体重増加及び体重減少に関連する TEAE は、それぞれ 19 例及び 1 例より報告された。

安全性の解析対象集団並びに年齢及び BMI の部分集団において、ベースラインから評価時点までの血圧及び脈拍数に重要な変化は認められなかった。血圧の部分集団の解析に関し、収縮期血圧が 130 mmHg 以上又は拡張期血圧が 85 mmHg 以上の被験者集団でいくつかの変化が見られ、ベースラインから評価時点までに収縮期血圧及び拡張期血圧の中央値がそれぞれ 8.00 mmHg 及び 5.00 mmHg 減少した。

婦人科及び経腟超音波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。スクリーニング時の子宮頸部細胞診で正常と評価され、最終来院時に異常［意義不明な異型扁平上皮細胞（ASC-US）、子宮頸部上皮内腫瘍（CIN）1 又は CIN2］と評価されたのは、計 14 例であった。これらの所見は TEAE の子宮頚部上皮異形成として報告され、治験薬との関連性がなしと判定された[3]。

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、1 周期目の 90.2%から 13 周期目で 51.7%に減少した（表 2.7.6.11-13）。

[3] スクリーニング時に異常と評価された1例（#302023）について、治験薬投与前の再検査で回復していたため本試験に含めることとした。

**表 2.7.6.11-13. 投与周期ごとの出血又は点状出血が認められた被験者数（安全性の解析対象集団）**

| 周期 | 被験者数<br>N | 出血又は点状出血が認められた被験者数<br>n (%) | 出血が認められた被験者数<br>n (%) | 点状出血が認められた被験者数<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 1 周期目 | 704 | 635 (90.2) | 512 (72.7) | 613 (87.1) |
| 2 周期目 | 677 | 502 (74.2) | 325 (48.0) | 476 (70.3) |
| 3 周期目 | 659 | 474 (71.9) | 309 (46.9) | 444 (67.4) |
| 4 周期目 | 634 | 457 (72.1) | 261 (41.2) | 432 (68.1) |
| 5 周期目 | 622 | 428 (68.8) | 241 (38.7) | 398 (64.0) |
| 6 周期目 | 590 | 406 (68.8) | 236 (40.0) | 370 (62.7) |
| 7 周期目 | 569 | 385 (67.7) | 215 (37.8) | 352 (61.9) |
| 8 周期目 | 558 | 346 (62.0) | 183 (32.8) | 313 (56.1) |
| 9 周期目 | 544 | 342 (62.9) | 185 (34.0) | 310 (57.0) |
| 10 周期目 | 536 | 297 (55.4) | 170 (31.7) | 273 (50.9) |
| 11 周期目 | 527 | 308 (58.4) | 168 (31.9) | 286 (54.3) |
| 12 周期目 | 519 | 292 (56.3) | 156 (30.1) | 261 (50.3) |
| 13 周期目 | 499 | 258 (51.7) | 160 (32.1) | 223 (44.7) |
| **基準期間** | | | | |
| 2～4 周期目 | 634 | 548 (86.4) | 403 (63.6) | 541 (85.3) |
| 5～7 周期目 | 569 | 471 (82.8) | 320 (56.2) | 460 (80.8) |
| 8～10 周期目 | 536 | 425 (79.3) | 270 (50.4) | 405 (75.6) |
| 11～13 周期目 | 499 | 369 (73.9) | 243 (48.7) | 357 (71.5) |

N：利用可能なデータを有する被験者数、n：利用可能な出血データを有する被験者数、%：利用可能なデータを有する被験者数に基づく割合

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

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 2.7.6.11-14 に示す。予定外の出血又は点状出血が認められた被験者数の割合は、投与期間を通じて 72.0%から 38.9%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）の 75.7%であり、第 4 基準期間（11～13 周期目）までの治験薬の投与の継続に伴い、約 10%減少した。

**表 2.7.6.11-14. 投与周期ごとの予定外の出血又は点状出血が認められた被験者数（安全性の解析対象集団）**

| 周期 | 被験者数<br>N | 予定外の出血又は点状出血が認められた被験者数<br>n (%) | 予定外の出血が認められた被験者数<br>n (%) | 予定外の点状出血が認められた被験者数<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 1 周期目 | 704 | 507 (72.0) | 346 (49.1) | 492 (69.9) |
| 2 周期目 | 677 | 377 (55.7) | 213 (31.5) | 357 (52.7) |
| 3 周期目 | 659 | 349 (53.0) | 197 (29.9) | 326 (49.5) |
| 4 周期目 | 634 | 322 (50.8) | 154 (24.3) | 300 (47.3) |
| 5 周期目 | 622 | 309 (49.7) | 155 (24.9) | 296 (47.6) |
| 6 周期目 | 590 | 304 (51.5) | 163 (27.6) | 285 (48.3) |
| 7 周期目 | 569 | 284 (49.9) | 142 (25.0) | 265 (46.6) |
| 8 周期目 | 558 | 254 (45.5) | 122 (21.9) | 233 (41.8) |
| 9 周期目 | 544 | 255 (46.9) | 126 (23.2) | 231 (42.5) |
| 10 周期目 | 536 | 222 (41.4) | 115 (21.5) | 212 (39.6) |
| 11 周期目 | 527 | 232 (44.0) | 120 (22.8) | 213 (40.4) |
| 12 周期目 | 519 | 220 (42.4) | 105 (20.2) | 203 (39.1) |
| 13 周期目 | 499 | 194 (38.9) | 114 (22.8) | 175 (35.1) |
| **基準期間** | | | | |
| 2～4 周期目 | 634 | 480 (75.7) | 300 (47.3) | 468 (73.8) |
| 5～7 周期目 | 569 | 408 (71.7) | 244 (42.9) | 398 (69.9) |
| 8～10 周期目 | 536 | 367 (68.5) | 207 (38.6) | 351 (65.5) |
| 11～13 周期目 | 499 | 320 (64.1) | 191 (38.6) | 309 (61.9) |

N：利用可能なデータを有する被験者数、n：利用可能な出血データを有する被験者数、%：利用可能なデータを有する被験者数に基づく割合

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

### 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。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 2.7.6.11-15 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 21.5%の被験者に認められ、14 日を超える出血が 6.5%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 9.2%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 4.2%に減少した。

**表 2.7.6.11-15. 基準期間ごとの出血期間の延長が認められた被験者数（安全性の解析対象集団）**

| 基準期間 | 被験者数<br>N | 9 日を超える出血が認められた被験者<br>n (%) | 95%<br>信頼区間<br>下限/上限 | 14 日を超える出血が認められた被験者<br>n (%) | 95%<br>信頼区間<br>下限/上限 |
|---|---|---|---|---|---|
| 2～4 周期目 | 634 | 136 (21.5) | 18.3%-24.9% | 41 (6.5) | 4.7%-8.7% |
| 5～7 周期目 | 569 | 86 (15.1) | 12.3%-18.3% | 30 (5.3) | 3.6%-7.4% |
| 8～10 周期目 | 536 | 64 (11.9) | 9.3%-15.0% | 19 (3.5) | 2.1%-5.5% |
| 11～13 周期目 | 499 | 46 (9.2) | 6.8%-12.1% | 21 (4.2) | 2.6%-6.4% |

N：利用可能なデータを有する被験者数、n：利用可能な出血データを有する被験者数、%：利用可能な出血データを有する被験者数に基づく割合

Source: CSR CF111/301 [5.3.5.2-2], Table 74

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 13 周期投与によって避妊効果が認められ、臨床的に許容される出血プロファイルを伴い、安全であることが示された。

## 2.7.6.12　CF111/303 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.5.2-3

### （1） 試験方法

#### 1） 概要

試験方法の概要を表 2.7.6.12-1 に示した。

**表 2.7.6.12-1. 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、忍容性及び薬物動態を評価する、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：米国の 41 施設 | |
| 公表文献（引用文献）：Kimble T, Burke AE, Barnhart KT, Archer DF, Colli E, Westhoff CL. A 1-year prospective, open-label, single-arm, multicenter, phase 3 trial of the contraceptive efficacy and safety of the oral progestin-only pill drospirenone 4 mg using a 24/4-day regimen. Contracept X. 2020 Jan 30;2:100020. doi: 10.1016/j.conx.2020.100020. | |
| 治験期間：<br>（最初の被験者の組入れ日）2014 年 10 月 9 日<br>（最後の被験者の完了日）2017 年 10 月 4 日 | 開発のフェーズ：<br>第 III 相 |
| 目的：<br>主目的：LF111 の避妊効果を明らかにする<br>副目的：LF111 の安全性及び忍容性を明らかにする。また、LF111 の薬物動態（PK）学的評価を行う。 | |
| 治験デザイン：<br>多施設共同、非ランダム化、非盲検、プロスペクティブ、非対照試験 | |
| 対象：<br>妊娠のリスクのある初潮後かつ閉経前女性 | |

**表 2.7.6.12-1. 試験方法の概要（続き 1）**

| |
|---|
| 主なエントリー基準：<br>以下の条件を満たす妊娠のリスクのある女性<br>• 年齢の上限はなく、妊娠のリスク及び性行為のある初潮後かつ閉経前女性（授乳中の女性の組み入れも治験実施計画書第 4.0 版、Global Protocol Amendment No.3、2015 年 11 月 16 日付にて可能となった）<br>• 15～17 歳の妊娠のリスクのある女性（適用される国、州及び地域の法律により、この年齢の女性に避妊法の提供へのインフォームドコンセント・インフォームドアセントが許可されており、臨床試験に参加するための被験者のインフォームドコンセント・インフォームドアセントに関する全ての適用される法規制が遵守されている場合）<br>• ホルモン避妊薬を使用していない場合は、インフォームドコンセント・インフォームドアセントの取得前 6 ヵ月間に正常な生理周期が認められた者 |
| 被験薬及び投与方法：<br>［治験薬］<br>• 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］<br>ロット番号：[redacted]<br>［投与方法］<br>• 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：<br>28 日間服薬を 1 周期として 13 周期 |

**表 2.7.6.12-1. 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］35 歳以下（本試験登録時）の非授乳被験者を対象とした評価可能周期におけるパール指数（PI）
  - ［副次評価項目］
    - 35 歳以下（本試験登録時）の被験者を対象とした全周期における PI（全般 PI）
    - 35 歳以下（本試験登録時）の被験者を対象とした完全な周期における PI
    - 35 歳以下（本試験登録時）の被験者を対象とした妊娠率
    - 全被験者を対象とした全般 PI、完全な周期における PI、評価可能周期における PI 及び妊娠率（生命表解析）

  治験実施計画書第 4.0 版、Global Protocol Amendment No.3（2015 年 11 月 16 日付）にて以下を追加した。
    - 35 歳超（本試験登録時）の被験者を対象とした全般 PI
    - 35 歳超（本試験登録時）の被験者を対象とした完全な周期における PI
    - 35 歳超（本試験登録時）の被験者を対象とした評価可能周期における PI
    - 35 歳超（本試験登録時）の被験者を対象とした妊娠率（生命表解析）
    - 35 歳以下（本試験登録時）の被験者を対象とした妊娠（確定及び疑い、非確定）に基づく評価可能周期における PI 並びに体格指数（BMI）及び体重の部分集団ごとの評価可能周期における PI
    - 妊娠（確定及び疑い、非確定）に基づく全般 PI 並びに BMI 及び体重の部分集団ごとの全般 PI
- 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 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
- 薬物動態学的評価項目：
  - 血漿中 DRSP 濃度、AUC、分布容積及び見かけのクリアランス

**表 2.7.6.12-1. 試験方法の概要（続き 3）**

被験者数：
計画被験者数：1500 例（少なくとも非授乳被験者 995 例に治験薬を割り付け、そのうち少なくとも 75 例を 35 歳超とする）
症例数の設定根拠
本試験で PI は 3.0 を超えず、95%信頼区間の上限は 5.0 を超えないことと設定した。これより、35 歳以下の被験者を対象に PI を算出するため、少なくとも 675 例の被験者から評価可能な 4500 周期（評価可能周期）を収集することとした。さらに、35 歳超の被験者 75 例に治験薬を割り付けることとした。症例数を算出するに当たり、初めに追加避妊あり又は性行為なしの被験者の割合を経験値に基づき 24.8%とし、続いて被験者当たりの周期の平均値を 8.9 周期と仮定した。最も重要な目標として、少なくとも評価可能な 4500 周期を収集することとした。なお、少なくとも評価可能な 4500 周期を収集するために、試験期間中に被験者の追加が必要と思われる。この目的を達成するために、症例数設定の主な要素に関するデータについて、検討することとした。特に、脱落例が発生する周期の分布、性行為なしの周期及び追加避妊の使用については、非公式に評価した（例えば、治験薬を割り付けられた 75%の被験者の初回来院完了後）。
症例数の設定は、治験実施計画書第 4.0 版、Global Protocol Amendment No.3、2015 年 11 月 16 日付により変更され、35 歳以下（本試験登録時）の非授乳被験者を対象とした PI 算出のため、少なくとも 920 例に治験薬を割り付け、少なくとも評価可能な 5000 周期を収集することとした。さらに、35 歳超の 75 例以上の被験者に治験薬を割り付けることとした。症例数を算出するに当たり、初めに追加避妊あり又は性行為なしの被験者の割合を経験値に基づき 24.8%とし、続いて被験者の 45%が本試験から脱落すると仮定した。最も重要な目標として、少なくとも評価可能な 5000 周期を収集することとした。

**表 2.7.6.12-1. 試験方法の概要（続き 4）**

統計手法：
治験実施施設 104 及び 120 の被験者は、有効性、安全性及び忍容性の解析より除外した。
治験実施計画書第 4.0 版、Global Protocol Amendment No.3、2015 年 11 月 16 日付より、有効性の解析に非授乳被験者のみを対象とすることとした。

- 有効性の解析
  - 主要評価項目：修正された最大の解析対象集団（MFAS）の 35 歳以下（本試験登録時）の非授乳被験者を対象に、主要評価項目である評価可能周期における PI の解析を行った。
  - 副次評価項目：

    35 歳以下の被験者

    MFAS を対象にした全般 PI、完全な周期における PI 及び妊娠率
    妊娠（確定及び疑い、非確定）に基づく評価可能周期における PI 並びに BMI 及び体重の部分集団ごとの評価可能周期における PI

    35 歳超の被験者

    MFAS を対象にした全般 PI、完全な周期における PI、評価可能周期における PI 及び妊娠率

    全ての被験者

    MFAS を対象にした全般 PI、完全な周期における PI、評価可能周期における PI 及び妊娠率
    妊娠（確定及び疑い、非確定）に基づく全般 PI 並びに BMI 及び体重の部分集団ごとの全般 PI
- 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）verion 17.0 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
  - 最大の解析対象集団（FAS）を対象に腟出血パターンを集計し要約した。
- PK の解析
  - PK 血液検体が採取された被験者を対象に、血漿中 DRSP 濃度、AUC、分布容積及び見かけのクリアランスについて集計し要約した。

2） 試験スケジュール

観察・検査・評価項目及び時期を表 2.7.6.12-2 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 20 ± 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 10～14 日の期間内に、追跡調査（Visit 7）のため来院した。

**表 2.7.6.12-2. 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 | 3～4週 | | 1 | 3 | 6 | 9[o] | 13[a] | Visit 6 終了後10～14日[b] |
| | | | 投与周期のDay 20 ± 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 | ● | | ● | ● | ● | ● | ● | |
| 妊娠希望調査[m] | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | |
| 身体所見 | ● | | | | ● | | ● | |
| バイタルサイン[d,k]、体重及び身長[g] | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | |
| 婦人科検査 | ● | | | | ● | | ● | |
| 経腟超音波検査 | ● | | | | | | ● | |
| 子宮頸部細胞診 | ●[s] | | | | | | ●[s] | |
| 臨床検査[e] | ● | | ●[q] | ●[j] | ● | ●[j] | ● | |
| 薬物濃度[l] | | | ● | | ● | | | |
| 尿検査[f] | ● | | | | ● | | ● | |
| 血清妊娠検査 | ● | | | | | | | |
| 尿妊娠検査[h] | | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● |
| 選択・除外基準 | ● | ● | | | | | | |
| 治験薬の交付 | | ●[t] | ● | ● | ● | ● | | |
| 服薬状況調査 | | | ●[r] | ● | ● | ● | ● | |
| 治験薬の受容性調査[p] | | | | ● | | | ● | |
| 継続する避妊方法の話し合い | | | | | | ● | | |
| 被験者日誌の交付・回収 | | ●[n] | | | | | ● | |
| 被験者日誌の確認[i] | | | ● | ● | ● | ● | ● | |
| 有害事象[i] | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● | ● |

[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した。
[c] 静脈血栓塞栓症（VTE）リスクの確認を含む。
[d] 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
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）及び乳酸脱水素酵素（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）
[g] Visit 1a：全被験者で身長を測定、Visit 1b～Visit 6：思春期の被験者（18 歳未満）のみ身長を測定。
[h] 各被験者は、新たな投与周期の開始時ごとに自宅で尿妊娠検査（尿試験紙法）を実施することとし、結果が陽性の場合は確認のために血清妊娠検査を実施することとした。治験実施計画書第 4.0 版、Global Protocol Amendment No. 3（2015 年 11 月 16 日付）に従い、尿妊娠検査の結果が偽陽性又は陽性の場合に定量的血清妊娠検査を実施することとした。
[i] 各周期の Day 10+2 に、治験担当医師及び治験協力者は、発生した可能性のある有害事象に関する情報を被験者から電話で聴取することとした。また、治験実施計画書第 4.0 版、Global Protocol Amendment No. 3（2015 年 11 月 16 日付）に従い、治験担当医師及び治験協力者は、各周期に被験者日誌の入力状況を電話で確認することとした。
[j] 電解質の臨床検査のみ。
[k] バイタルサインの測定は、各来院時に座位で 5 分間以上安静にした後で 2 回繰り返し、その間に 1 分間の休憩を設けることとした。その間、被験者は話さないこととした。
[l] LF111 の血漿中濃度を測定するために、来院ごと（Visit 2 及び Visit 4）に血液検体を 2 回採取することとした。その際、LF111 を投与していない状態で、1 時間間隔（最初の検体採取から 45～120 分後）で採取することが望ましいとした。
[m] 各来院時に被験者に妊娠を希望するか聴取することとした。妊娠を希望する場合は投与を中止することとした。
[n] e-diary を被験者に割り当てた場合、e-diary のトレーニングセクションの実施を必須とした。
[o] 治験担当医師は、Visit 5 で、必要に応じて被験者に対して追加の避妊処置を手配するか、適切な避妊方法を紹介することとした。継続的に使用する避妊薬は治験薬の最終投与後に開始し、最短でも Visit 7／追跡調査まで使用することとした。なお、この手配については本試験の範囲外であり、治験依頼者は費用を負担しないこととした。
[p] 治験担当医師は以下について問診することとした。
質問：「この避妊方法に満足していますか。」、回答の選択肢：非常に満足、満足、どちらでもない、不満、非常に不満、回答しない。
また、別の経口避妊薬から治験薬に切り替えた被験者を対象に以下について追加で問診した。
質問：「別の経口避妊薬服用時と比較して、治験薬服用時の満足度はどうでしたか。」、回答の選択肢：より良い、変わらない、より悪い、回答しない。
[q] 血清 K 値は、血清 K 値を上昇させる可能性のある薬剤［アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬、K 保持作用を有する利尿薬、K 補充、ヘパリン及びアルドステロン拮抗薬］を服用した被験者についてのみ評価することとした。
[r] 治験実施計画書第 4.0 版、Global Protocol Amendment No. 3（2015 年 11 月 16 日付）に従い、服薬状況調査は、被験者への投与を早期に中止した場合、又は被験者から治験薬を回収した場合にのみ実施することとした。上記以外の場合は、各来院時に治験担当医師又は治験責任医師に委任された者が治験薬を計数し、原資料に記録するのみとした。
[s] 治験実施計画書第 4.0 版、Global Protocol Amendment No. 3（2015 年 11 月 16 日付）に従い、21 歳未満の被験者には子宮頸部細胞診は実施しないこととした。
[t] 治験実施計画書第 4.0 版、Global Protocol Amendment No. 3（2015 年 11 月 16 日付）に従い、1 周期目の開始予定日から 2 日後に、治験担当医師及び治験協力者は、治験薬の投与開始日及び被験者日誌の入力状況を確認するため、被験者に電話連絡することとした。
Source: CSR CF111/303 [5.3.5.2-3], Table 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 2.7.6.12-1 に示し、中止理由の内訳を表 2.7.6.12-3 に示した。

合計 1552 例の被験者が組み入れられた。このうち 1006 例が治験薬の投与を 1 回以上受けた（安全性の解析対象集団）。FAS は 1004 例、MFAS は 993 例であった。

治験実施施設 104 及び 120 において、アメリカ食品医薬品局（FDA）規制、医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）及び治験実施計画書の要件に重大な違反が報告された。治験実施施設 104 では、被験者管理及びデータの品質の欠如が重大な不遵守につながった。治験実施施設

120 では、連邦規制、治験審査委員会（IRB）の方針並びに GCP 及び治験実施計画書の要件に関する重大な不遵守が報告された。IRB は、データの正確性を確認することができないため、当該実施施設から収集したデータは除外すべきであると提言した。治験依頼者は、治験実施施設 104 及び 120 を閉鎖し、これらの治験実施施設から収集したデータを統計学的な安全性及び有効性の解析から除外した。これら二つの治験実施施設より報告された妊娠を含めた PI の算出については、別途報告した。

完了例は 352 例（35.0%）、中止例は 654 例（65.0%）であった。最も多かった中止理由は、追跡不能（269 例、26.7%）で、次に多かったのは被験者の申し出（同意撤回）（155 例、15.4%）であり、同意撤回のうち 105 例（10.4%）は治験薬との関連性はない理由であった。

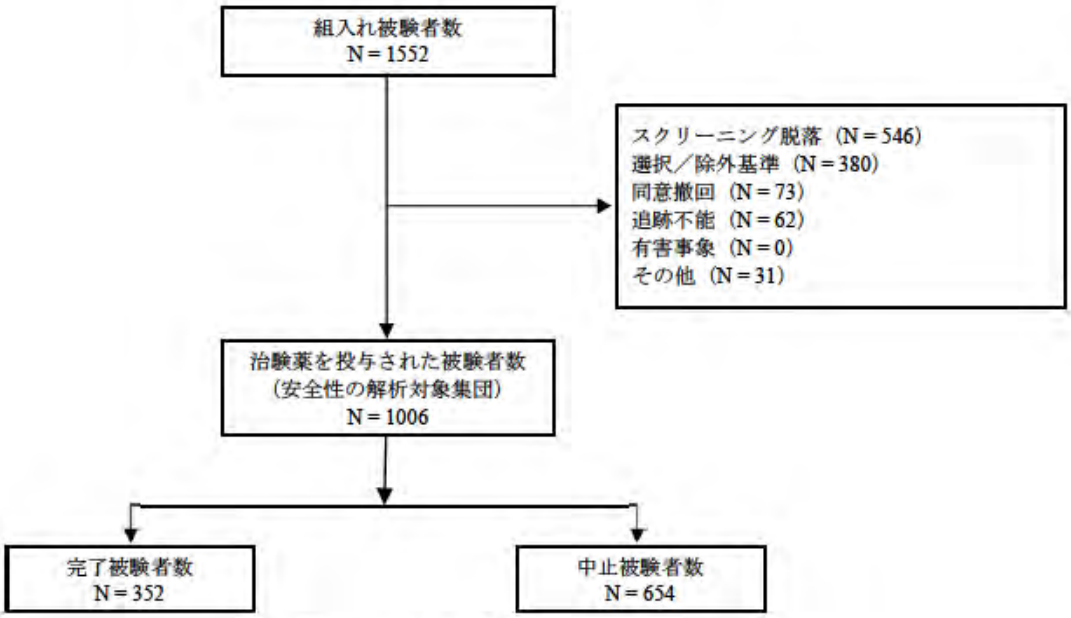



**図 2.7.6.12-1. 被験者の内訳**

Source: CSR CF111/303 [5.3.5.2-3], Figure 1

**表 2.7.6.12-3. 治験中止理由（安全性の解析対象集団）**

| | LF111 群 (N = 1006)<br>n (%) |
|---|---|
| 完了被験者数 | 352 (35.0) |
| 中止被験者数 | 654 (65.0) |
| 中止の主な理由： | |
| 同意撤回 | 155 (15.4) |
| 治験薬との関連性あり | 26 (2.6) |
| 治験薬との関連性なし | 105 (10.4) |
| 不明 | 24 (2.4) |
| 治験責任医師の判断[a] | 7 (0.7) |
| 治験薬との関連性あり | 6 (0.6) |
| 治験薬との関連性なし | 1 (0.1) |
| 不明 | - |
| 重大な治験実施計画書違反 | 1 (0.1) |
| 妊娠 | 15 (1.5) |
| 妊娠の希望 | 5 (0.5) |
| 除外基準の抵触 | 16 (1.6) |
| 有害事象 | 113 (11.2) |
| 治験薬との関連性あり | 96 (9.5) |
| 治験薬との関連性なし | 17 (1.7) |
| 治験依頼者からの要求 | 20 (2.0) |
| 追跡不能 | 269 (26.7) |
| その他 | 53 (5.3) |
| 治験薬との関連性あり | 12 (1.2) |
| 治験薬との関連性なし | 23 (2.3) |
| 不明 | 18 (1.8) |

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

[a] 安全性上又は倫理上の理由により治験を継続することが被験者の幸福を妨げると治験責任医師が判断した場合

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

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

治験薬の全体的な服薬遵守率を表 2.7.6.12-4 に示した。

処方された全てのブリスターを返却した被験者数は 468 例と少なかった。全体的な服薬遵守率の平均値（SD）は 103.0（67.46）%、範囲は 14～1500%、中央値は 100%であった。なお、服薬遵守率は、処方されたブリスターを全て返却した被験者を対象に、治験薬処方錠数、回収錠数及び全体的な投与期間から算定している。服薬遵守率が 100%を超えたのは、被験者が処方されたよりも多くの錠剤を服薬したからではなく、錠剤又はブリスターパックが返却されなかったことによるものであった。

**表 2.7.6.12-4. 治験薬の服薬遵守率（%）（安全性の解析対象集団）**

| | 統計量 | LF111群 (N = 1006) |
|---|---|---|
| 全体的な服薬遵守率（症例報告書） (%) | n | 468 |
| | 平均値 (SD) | 103.0 (67.46) |
| | 中央値 | 100.0 |
| | 最小値/最大値 | 14/1500[a] |

N：安全性の解析対象集団における被験者数、n：利用可能なデータを有する被験者数

服薬遵守率は処方されたブリスターを全て返却した被験者について算出した。

[a] 被験者番号 [redacted] は、治験薬の初回投与日と最終投与日を症例報告書に入力しなかった。そのため、統計解析計画書に従って服薬遵守率を算出するために Visit 1b の来院日を初回投与日と最終投与日の両方の日付として使用した結果、服薬遵守率は 1500%と算出された。

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

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

### b) 解析対象集団

各解析対象集団の被験者数を表 2.7.6.12-5 に示した。

合計 1552 例が本試験に組み入れられ、このうち 1006 例が治験薬の投与を少なくとも 1 回受け、安全性の解析対象集団に組み入れられた。試験全体で 1004 例が治験薬の投与を少なくとも 1 回受け、治験薬の初回投与日に妊娠しておらず（FAS）、そのうち 993 例が非授乳被験者であった（MFAS）。

**表 2.7.6.12-5. 解析対象集団（組み入れられた被験者集団）**

| 解析対象集団 | N = 1552<br>n (%)<br>（治験実施施設104及び120を除く） | N = 1615<br>n (%)<br>（治験実施施設104及び120を含む） |
|---|---|---|
| 組み入れられた被験者集団 | 1552 (100.0) | 1615 (100.0) |
| 安全性の解析対象集団 | 1006 (64.8) | 1046 (64.8) |
| FAS | 1004 (64.7) | 1044 (64.6) |
| MFAS | 993 (64.0) | 1033 (64.0) |

N：組み入れられた被験者集団における被験者数、n：解析対象集団における被験者数、%：組み入れられた被験者集団における被験者数に基づく割合

Source: CSR CF111/303 [5.3.5.2-3], Table 7

### 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（SD）は 27.5（5.94）歳で、範囲は 18～51 歳であった。ほとんどの被験者（92.2%）は 35 歳以下で、被験者の 7.8%が 35 歳超であった。思春期女性は本試験に組み入れられなかった。最も多かったのは白人（56.8%）で、続いて黒人又はアフリカ系アメリカ人（35.6%）であった。

被験者の体重の平均値（SD）は 76.7（21.92）kg、BMI の平均値（SD）は 28.61（7.632）$kg/m^2$であった。肥満（BMI 30 $kg/m^2$以上）の被験者は、全被験者の 35.2%であった。被験者の 11.8%に収縮期血圧 130 mmHg 以上又は拡張期血圧 85 mmHg 以上の血圧上昇が見られた。多くの被験者（67.1%）は、非喫煙者であった。現喫煙者は 18.1%で、喫煙期間の中央値は 8.0 年、喫煙本数の平均値（SD）は 6.1（5.30）本/日であった。多くの被験者（60.8%）は、治験責任医師により VTE のリスク因子は有していないと評価され、次いで被験者の 36.5%はリスク因子が一つあると評価された。最も多く報告されたリスク因子は、BMI が 30 $kg/m^2$超（35.1%）であった。約半数の女性は、分娩歴がなかった（表 2.7.6.12-6）。

**表 2.7.6.12-6. 被験者の人口統計学的特性（安全性の解析対象集団）**

| | 統計量 | 合計 (N = 1006) |
|---|---|---|
| 年齢[a]（歳） | n | 1006 |
| | 平均値 (SD) | 27.5 (5.94) |
| | 中央値 | 27.0 |
| | 最小値/最大値 | 18/51 |
| | 第 1 四分位点/第 3 四分位点 | 23/31 |
| 年齢 | | |
| 35 歳以下 | n (%) | 928 (92.2) |
| 35 歳超 | n (%) | 78 (7.8) |
| 民族 | | |
| ヒスパニック系又はラテン系 | n (%) | 229 (22.8) |
| 非ヒスパニック系又は非ラテン系 | n (%) | 777 (77.2) |
| 人種 | | |
| アメリカ又はアラスカ先住民 | n (%) | 13 (1.3) |
| アジア人 | n (%) | 20 (2.0) |
| 黒人又はアフリカ系アメリカ人 | n (%) | 358 (35.6) |
| ハワイ先住民又は他の太平洋諸島の住民 | n (%) | 5 (0.5) |
| 白人 | n (%) | 571 (56.8) |
| その他 | n (%) | 39 (3.9) |
| BMI（$kg/m^2$） | 平均値 (SD) | 28.61 (7.632) |
| | 最小値/最大値 | 15.8/68.0 |
| BMI | | |
| 30 $kg/m^2$ 未満 | n (%) | 652 (64.8) |
| 30 $kg/m^2$ 以上 | n (%) | 354 (35.2) |
| 25 $kg/m^2$ 超かつ 30 $kg/m^2$ 未満 | n (%) | 264 (26.2) |
| 血圧 | | |
| 収縮期血圧が 130 mmHg 未満かつ拡張期血圧が 85 mmHg 未満 | n (%) | 887 (88.2) |
| 収縮期血圧が 130 mmHg 以上又は拡張期血圧が 85 mmHg 以上 | n (%) | 119 (11.8) |

**表 2.7.6.12-6. 被験者の人口統計学的特性（安全性の解析対象集団）（続き）**

| | | |
|---|---|---|
| 経口避妊薬使用状況 | | |
| スターター | n (%) | 209 (20.8) |
| ホルモン避妊薬使用者（中断期間 3 ヵ月以上） | n (%) | 463 (46.0) |
| プロゲスチン単独法 | n (%) | 7 (0.7) |
| 配合経口避妊薬のみ | n (%) | 10 (1.0) |
| 不明 | n (%) | 446 (44.3) |
| ホルモン避妊薬使用者（中断期間 3 ヵ月未満） | n (%) | 70 (0.7) |
| プロゲスチン単独法 | n (%) | 3 (0.3) |
| 配合経口避妊薬のみ | n (%) | 19 (1.9) |
| 不明 | n (%) | 48 (4.8) |
| スイッチャー | n (%) | 264 (26.2) |
| VTEのリスク因子 | | |
| リスク因子なし | n (%) | 611 (60.8) |
| リスク因子が一つ存在 | n (%) | 367 (36.5) |
| リスク因子が二つ存在 | n (%) | 27 (2.7) |
| リスク因子が三つ以上存在 | n (%) | 0 (0.0) |
| 不明 | n (%) | 1 (0.1) |
| 分娩歴 | | |
| あり | n (%) | 424 (42.1) |
| 過去 6 周期における規則的な月経又は消退出血 | | |
| あり | n (%) | 661 (99.0[b]) |
| 性ホルモン及び生殖機能の修飾薬を用いた前治療 | | |
| あり | n (%) | 267 (26.5) |

N：安全性の解析対象集団の被験者数、n：利用可能なデータを有する被験者数、%：完全なデータを有する安全性の解析対象集団の被験者数に基づく割合

スターター：ホルモン避妊薬を初めて投与する者。

ホルモン避妊薬使用者：他のホルモン避妊薬の中断期間が 3 ヵ月以上又は 3 ヵ月未満の者。

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。

[a] 同意取得時の年齢

[b] 完全なデータを有する被験者 668 例に基づき算出した。

Source: CSR CF111/303 [5.3.5.2-3], Tables 8, 9, 10, 14, 15, 16 and 19

### 2） 有効性の結果

#### a） 主要評価項目

主要評価項目は、35 歳以下（本試験登録時）の非授乳被験者を対象とした評価可能周期における PI と定義し、薬剤投与中の妊娠に基づいた。有効性の解析の主要な解析対象集団を MFAS

とした。被験者 915 例のうち、薬剤投与中の妊娠 12 例（1.3%）及び評価可能な 5337 周期に基づき、評価可能周期における PI は 2.9（95%信頼区間：1.5～5.1）であった（表 2.7.6.12-7）。

**表 2.7.6.12-7. 35 歳以下の非授乳被験者を対象とした評価可能周期における PI 及び確認された妊娠（MFAS）**

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

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

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

b)　副次評価項目

有効性の副次解析（MFAS）には、薬剤投与中の妊娠と曝露周期における全般 PI、有効性の不足の妊娠と完全な周期における PI、及び薬剤投与中の妊娠と評価可能周期における PI を含めた。これらの PI について、確定妊娠、非授乳並びに 35 歳以下（評価可能周期における PI を除く）及び 35 歳超の被験者について、それぞれ算出した。

治験実施計画書に追加して実施した副次解析には、非授乳被験者の全般 PI 及び 35 歳以下の被験者を対象に観察された全ての妊娠（確定及び疑い、非確定）に基づく評価可能周期における PI が含まれた。MFAS には薬剤投与中の確定妊娠が 12 例含まれており、さらに薬剤投与中の妊娠が疑われる妊娠非確定例 3 例が認められた。

**評価可能周期における PI、全般 PI 及び完全な周期における PI**

評価可能周期における PI、全般 PI 及び完全な周期における PI（確定妊娠）の概要について、非授乳被験者、35 歳以下並びに 35 歳超の非授乳被験者ごとに表 2.7.6.12-8 に示した。

35 歳超の被験者に妊娠は見られなかった。確定妊娠に基づく、これらの被験者を対象とした全般 PI は 0.0［95%信頼区間：算出できず（NC）～6.6］、評価可能周期における PI は 0.0（95%信頼区間：NC～7.2）、完全な周期における PI は 0.0（95%信頼区間：NC～11.3）であった。

**表 2.7.6.12-8. 評価可能周期における PI、全般 PI 及び完全な周期における PI（MFAS）**

| | | LF111 群 (MFAS) | | |
|---|---|---|---|---|
| | | 全被験者 (N = 993) | 35 歳以下 (N = 915) | 35 歳超 (N = 78) |
| **評価可能周期における PI** | | | | |
| 妊娠した被験者 | n (%) | 12 (1.2) | 12 (1.3) | 0 |
| 妊娠しなかった被験者 | n (%) | 981 (98.8) | 903 (98.7) | 78 (100.0) |
| 評価可能周期 | | 6004 | 5337 | 667 |
| | PI | 2.6 | 2.9 | 0.0 |
| | 95%信頼区間下限 | 1.3 | 1.5 | NC |
| | 95%信頼区間上限 | 4.5 | 5.1 | 7.2 |
| **全般 PI** | | | | |
| 妊娠した被験者 | n (%) | 12 (1.2) | 12 (1.3) | 0 |
| 妊娠しなかった被験者 | n (%) | 981 (98.8) | 903 (98.7) | 78 (100.0) |
| 曝露周期 | | 6566 | 5835 | 731 |
| | PI | 2.4 | 2.7 | 0.0 |
| | 95%信頼区間下限 | 1.2 | 1.4 | NC |
| | 95%信頼区間上限 | 4.2 | 4.7 | 6.6 |
| **完全な周期における PI** | | | | |
| 妊娠した被験者 | n (%) | 7 (0.7) | 7 (0.8) | 0 |
| 妊娠しなかった被験者 | n (%) | 986 (99.3) | 908 (99.2) | 78 (100.0) |
| 完全な周期 | | 3087 | 2664 | 423 |
| | PI | 2.9 | 3.4 | 0.0 |
| | 95%信頼区間下限 | 1.2 | 1.4 | NC |
| | 95%信頼区間上限 | 6.1 | 7.0 | 11.3 |

N：MFAS における被験者数、n：曝露周期に基づく被験者数（全般 PI）、評価可能周期に基づく被験者数（評価可能周期における PI）又は完全な周期に基づく被験者数（完全な周期における PI）、%：MFAS における被験者数に基づく割合、NC：算出できず

Source: CSR CF111/303 [5.3.5.2-3], Table 38

薬剤投与中の妊娠に基づく、35 歳以下の被験者を対象とした評価可能周期における PI は、BMI の部分集団では同様であったが［BMI 30 $kg/m^2$ 未満の被験者で 3.0（95%信頼区間：1.3～5.8）、30 $kg/m^2$ 以上の被験者で 2.9（95%信頼区間：0.8～7.3）］、体重の部分集団では差が見ら

れた［体重が中央値未満の被験者で 4.0（95%信頼区間：1.7～8.0）、中央値以上の被験者で 1.9（95%信頼区間：0.5～4.8）］。

薬剤投与中の妊娠に基づく、非授乳被験者を対象とした全般 PI は、BMI の部分集団では同様であったが［BMI が 30 kg/m$^2$ 未満の被験者で 2.4（95%信頼区間：1.0～4.8）、30 kg/m$^2$ 以上の被験者で 2.3（95%信頼区間：0.6～5.8）］、体重の部分集団では差が見られた［体重が中央値未満の被験者で 3.4（95%信頼区間：1.4～6.6）、中央値以上の被験者で 1.5（95%信頼区間：0.4～3.8）］。

**妊娠率**

評価可能周期、曝露周期及び完全な周期（確定妊娠）の妊娠率の概要について、非授乳被験者、35 歳以下並びに 35 歳超の非授乳被験者ごとに表 2.7.6.12-9 に示した。

6 周期目及び 13 周期目の累積妊娠率は、35 歳超の被験者（78 例）と比較して、35 歳以下の被験者（915 例）で顕著に高いことが示されたが、部分集団の大きさが異なる点を考慮すべきである。また、累積妊娠率が最も低かったのは完全な周期における妊娠率であった。

**表 2.7.6.12-9. 評価可能周期、曝露周期及び完全な周期における妊娠率（MFAS）**

| | 妊娠率 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 全被験者 (N = 993) | | 35 歳以下 (N = 915) | | 35 歳超 (N = 78) | |
| | 累積妊娠率 (%) | 95%信頼区間 (%) | 累積妊娠率 (%) | 95%信頼区間 (%) | 累積妊娠率 (%) | 95%信頼区間 (%) |
| **評価可能周期** | | | | | | |
| 6 周期目 | 1.46 | 0.55; 2.37 | 1.62 | 0.60; 2.63 | 0.0 | NC; NC |
| 13 周期目 | 2.20 | 0.79; 3.59 | 2.46 | 0.87; 4.03 | 0.0 | NC; NC |
| **曝露周期** | | | | | | |
| 6 周期目 | 1.42 | 0.53; 2.30 | 1.57 | 0.59; 2.55 | 0.0 | NC; NC |
| 13 周期目 | 2.00 | 0.79; 3.19 | 2.24 | 0.87; 3.58 | 0.0 | NC; NC |
| **完全な周期** | | | | | | |
| 6 周期目 | 1.29 | 0.17; 2.40 | 1.46 | 0.18; 2.72 | 0.0 | NC; NC |
| 13 周期目 | 1.77 | 0.31; 3.22 | 2.04 | 0.33; 3.72 | 0.0 | NC; NC |

NC：算出できず

Source: CSR CF111/303 [5.3.5.2-3], Table 39

3)　薬物動態学的評価の結果

1 周期目と 6 周期目に LF111 血漿検体を採取し（Visit 2 及び Visit 4 ごとに 2 検体、1 周期は 28 日間）、1 被験者当たり合計 4 検体を採取した。定量下限を超える有効濃度値を用いた結果、薬物動態血液検体が採取された 814 例から 2491 検体が得られ、1263 の固有の被験者－来院の組合

せ、すなわち Visit 2 で 805 検体、Visit 4 で 458 検体が得られた。評価した共変量（体重、BMI、1 周期当たりの出血日数、年齢、人種、飲酒及び喫煙状況）のうち、体重及び 1 周期当たりの出血日数は、相対的バイオアベイラビリティに重要な影響を及ぼした。

このモデルにおいて、体重を中央値 73 kg から 51 kg 又は 118 kg に変更すると、それぞれ 22.2%又は−23.6%の中等度の曝露量の変化が生じた。さらに、出血 1 日当たりの増加は、曝露量 0.8%の低下と相関していた。

4)　安全性の結果

a)　比較的よく見られる有害事象

合計で 614 例（61.0%）に 1771 件の TEAE が発現した。最も頻繁に認められた TEAE（SOC 別）は、感染症および寄生虫症（26.8%）で、次に多く認められたのは生殖系および乳房障害（25.6%）及び胃腸障害（16.5%）であった。最も頻繁に認められた TEAE（PT 別）は、鼻咽頭炎（7.7%）で、次に多く認められたのは頭痛（6.4%）及び悪心（6.3%）であった。部分集団解析より、人種の部分集団において、少なくとも 1 件の TEAE を発現した白人の被験者の割合は、黒人又はアフリカ系アメリカ人と比較して 5%を超えて高かった。

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 は、341 例（33.9%）より報告された。高い頻度で認められた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（SOC 別）は、生殖系および乳房障害（20.2%）、胃腸障害（7.1%）並びに神経系障害（5.6%）であった。高い頻度で認められた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）は、不正子宮出血（5.2%）、頭痛（4.7%）、月経困難症（4.4%）、乳房痛（4.3%）及び悪心（4.0%）であった。部分集団解析より、人種の部分集団において、ヒスパニック系又はラテン系の群では、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 の発現率が 5%を超えて高かった。

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

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

重篤な有害事象の発現頻度は低く、15 例（1.5%）より 24 件の重篤な有害事象が報告された。3 例以上の被験者より報告された重篤な有害事象（PT 別）は、高カリウム血症（特に注目すべき有害事象として分類されたため、重篤な有害事象として報告される）のみであった（4 例、

0.4%）。6 例より 13 件の投与中止に至った重篤な有害事象が報告された。本試験で報告された重篤な有害事象のうち、3 例より報告された 3 件の高カリウム血症が、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。この他に治験薬との関連性が可能性ありと判定された重篤な有害事象は報告されなかった。重度の重篤な有害事象が 7 例に発現した。全ての重篤な有害事象は 2 例を除き、後遺症なく回復した。

**d) その他の重要な有害事象**

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

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

**e) 妊娠**

本試験期間中に 15 例の妊娠が報告された。13 例は薬剤投与中の妊娠であり、2 例は薬剤投与期間外の妊娠であった。

**f) 臨床検査**

安全性の解析対象集団において、臨床検査項目に関連する経時的な重要な変化は認められなかった。ベースライン時又は Visit 6/中止来院時に臨床的に重要な異常値を示した被験者数は少なかった。個々の変化に関して、ベースライン時に正常値又は臨床的に重要でない異常値から終了時に臨床的に重要な異常値へ変動した頻度は低かった。高カリウム血症は 5 例に認められ、重篤な有害事象として報告された唯一の臨床検査値に関する有害事象であった。非重篤な有害事象として、6 例（0.6%）より血中カリウム増加が報告された。これらの事象のうち 5 件は、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。

**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**

体重及び BMI について、経時的な重要な変化は認められず、ベースライン時から終了時までの体重及び BMI の増加量の中央値はそれぞれ、1.00 kg 及び 0.3 $kg/m^2$ であった。部分集団解析に関して、体重の部分集団と人種の部分集団に差は認められなかった。ベースライン時から終了時までの体重及び BMI の中央値は、変化が見られなかった高体重群、高 BMI 群及び黒人/アフリカ系アメリカ人群のそれぞれに見られた変化と比較して、低 BMI 群、低血圧群及び白人群で僅かな増加が認められた。

安全性の解析対象集団において、血圧及び脈拍数のベースライン時から終了時までの中央値に重要な変化は認められなかった（血圧の変化量の中央値 0.0 mmHg、脈拍数の変化量の中央値 4.0 bpm）。部分集団解析より、ベースラインから Visit 6/中止来院時までに収縮期血圧 130 mmHg 以上又は拡張期血圧 85 mmHg 以上の被験者の部分集団において重要な変化が認められ、収縮期血圧及び拡張期血圧がそれぞれ 8.0 mmHg 及び 6.0 mmHg 低下した。

臨床的に重要と評価された婦人科検査又は経腟超音波検査の異常所見の発現頻度は、ベースライン時及び Visit 6/中止来院時では低かったが、試験期間中に僅かに増加した。ベースライン時及び Visit 6/中止来院時に卵胞又は嚢胞を有する被験者の割合に重要な差は認められなかった。最大嚢胞径の平均値（SD）は、ベースライン時から Visit 6/中止来院時までに右卵巣では 20.01（11.200）mm から 18.12（11.026）mm、左卵巣では 23.15（12.874）mm から 20.70（8.894）mm と僅かに減少した。ベースライン時に正常値又は臨床的に重要でない異常値から Visit 6/中止来院時に臨床的に重要な異常値へと変化した被験者数は、検討した全てのパラメーターで少なかった。

子宮頸部細胞診の結果で異常が認められた発現頻度は、ベースライン時の 0.4%から Visit 6/中止来院時の 7.1%に上昇し、その内訳は意義不明な異型扁平上皮細胞（ASC-US）が 5.0%、子宮頸部上皮内腫瘍（CIN）1 が 1.4%、高度扁平上皮内病変を除外できない異型扁平上皮細胞（ASC-H）及び意義不明な異型腺細胞（AGUS）が 0.7%であり、悪性度の高い疾患及び癌を除外することができなかった。スクリーニング時の子宮頸部細胞診の結果が正常で最終来院時に異常となった被験者は、全ての被験者（656 例）のうち 5.9%であった。

試験期間中、月経困難症及び乳房痛の発現頻度及び程度は低下し、疼痛緩和のための薬剤の使用も減少した。

身体所見で臨床的に重要と評価された被験者数は、いずれの来院時においても少なかった。

### 5)　忍容性の結果（出血パターン）

#### a)　出血及び点状出血

投与周期ごとの出血及び/又は点状出血が認められた被験者の割合は、1 周期目の 89.1%から 13 周期目で 51.9%に減少した。6、9、11 及び 13 周期目に、前の周期と比較して出血及び/又は点状出血が認められた被験者の割合は、僅かに増加した。基準期間ごとの出血及び/又は点状出血が認められた被験者の割合は、2～4 周期目の 79.8%から 11～13 周期目で 65.2%に減少した（表 2.7.6.12-10）。

**表 2.7.6.12-10. 投与周期ごとの出血又は点状出血が認められた被験者数（FAS）**

| 周期 | LF111 群 (N = 1004) | |
|---|---|---|
| | n/m (%) | 95%信頼区間 |
| 1 周期目 | 598/671 (89.1) | 86.5 – 91.4 |
| 2 周期目 | 381/523 (72.8) | 68.8 – 76.6 |
| 3 周期目 | 322/450 (71.6) | 67.1 – 75.7 |
| 4 周期目 | 280/414 (67.6) | 62.9 – 72.1 |
| 5 周期目 | 228/357 (63.9) | 58.6 – 68.9 |
| 6 周期目 | 216/326 (66.3) | 60.8 -71.4 |
| 7 周期目 | 187/323 (57.9) | 52.3 – 63.3 |
| 8 周期目 | 172/299 (57.5) | 51.7 – 63.2 |
| 9 周期目 | 174/300 (58.0) | 52.2 – 63.6 |
| 10 周期目 | 154/289 (53.3) | 47.4 – 59.2 |
| 11 周期目 | 148/270 (54.8) | 48.7 – 60.9 |
| 12 周期目 | 125/253 (49.4) | 43.1 – 55.7 |
| 13 周期目 | 124/239 (51.9) | 45.3 – 58.4 |
| **基準期間** | | |
| 2～4 周期目 | 486/609 (79.8) | 76.4 – 82.9 |
| 5～7 周期目 | 333/448 (74.3) | 70.0 – 78.3 |
| 8～10 周期目 | 257/376 (68.4) | 63.4 – 73.0 |
| 11～13 周期目 | 202/310 (65.2) | 59.6 – 70.5 |
| **全体** | | |
| 2～13 周期目 | 552/662 (83.4) | 80.3 – 86.1 |

N：FAS における被験者数、n：各周期で出血/点状出血が認められた被験者数、m：各周期における利用可能なデータを有する被験者数、%：各時点における被験者数に基づく割合

Source: CSR CF111/303 [5.3.5.2-3], Table 75

基準期間ごとの予定された出血が認められた被験者の割合は、2～4 周期目の 44.0%から 11～13 周期目で 29.0%に減少した。投与を継続すると、予定された出血が認められた被験者の割合が減少する傾向が見られた。予定された出血が認められた被験者の割合が最も高かったのは、1 周期目（76.5%）であった。予定された出血が認められた被験者の割合は非連続的に減少し、11 周期目に 17.0%となり、13 周期目には 19.7%となった（表 2.7.6.12-11）。

基準期間ごとの予定された点状出血が認められた被験者の割合は、2～4 周期目の 41.5%から 11～13 周期目の 25.8%に減少した。投与を継続すると、予定された点状出血が認められた被験者の割合が減少する傾向が見られた。予定された点状出血が認められた被験者の割合が最も高かったのは、1 周期目（50.7%）であった。予定された出血が認められた被験者の割合は非連続的に減少し、12 周期目に 14.6%となり、13 周期目には 16.3%となった（表 2.7.6.12-11）。

**表 2.7.6.12-11. 投与周期ごとの予定された出血及び点状出血が認められた被験者数（FAS）**

| 周期 | LF111 群 (N = 1004) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | 出血 | | 点状出血 | |
| | n(b)/m (%) | 95%信頼区間 | n(s)/m (%) | 95%信頼区間 |
| 1 周期目 | 513/671 (76.5) | 73.1 – 79.6 | 340/671 (50.7) | 46.8 – 54.5 |
| 2 周期目 | 169/523 (32.3) | 28.3 – 36.5 | 163/523 (31.2) | 27.2 – 35.3 |
| 3 周期目 | 143/450 (31.8) | 27.5 – 36.3 | 113/450 (25.1) | 21.2 – 29.4 |
| 4 周期目 | 107/414 (25.8) | 21.7 – 30.3 | 96/414 (23.2) | 19.2 – 27.6 |
| 5 周期目 | 79/357 (22.1) | 17.9 – 26.8 | 77/357 (21.6) | 17.4 – 26.2 |
| 6 周期目 | 74/326 (22.7) | 18.3 – 27.6 | 63/326 (19.3) | 15.2 – 24.0 |
| 7 周期目 | 64/323 (19.8) | 15.6 – 24.6 | 59/323 (18.3) | 14.2 – 22.9 |
| 8 周期目 | 57/299 (19.1) | 14.8 – 24.0 | 54/299 (18.1) | 13.9 – 22.9 |
| 9 周期目 | 75/300 (25.0) | 20.2 – 30.3 | 61/300 (20.3) | 15.9 – 25.3 |
| 10 周期目 | 52/289 (18.0) | 13.7 – 22.9 | 48/289 (16.6) | 12.5 – 21.4 |
| 11 周期目 | 46/270 (17.0) | 12.8 – 22.1 | 44/270 (16.3) | 12.1 – 21.3 |
| 12 周期目 | 52/253 (20.6) | 15.7 – 26.1 | 37/253 (14.6) | 10.5 – 19.6 |
| 13 周期目 | 47/239 (19.7) | 14.8 – 25.3 | 39/239 (16.3) | 11.9 – 21.6 |
| **基準期間** | | | | |
| 2～4 周期目 | 268/609 (44.0) | 40.0 – 48.1 | 253/609 (41.5) | 37.6 – 45.6 |
| 5～7 周期目 | 145/448 (32.4) | 28.1 – 36.9 | 140/448 (31.3) | 27.0 – 35.8 |
| 8～10 周期目 | 123/376 (32.7) | 28.0 – 37.7 | 112/376 (29.8) | 25.2 – 34.7 |
| 11～13 周期目 | 90/310 (29.0) | 24.0 – 34.4 | 80/310 (25.8) | 21.0 – 31.1 |
| **全体** | | | | |
| 2～13 周期目 | 348/662 (52.6) | 48.7 – 56.4 | 339/662 (51.2) | 47.3 – 55.1 |

N：FAS における被験者数、n(b)：各周期における出血が認められた被験者数、n(s)：各周期における点状出血が認められた被験者数、m：各周期における利用可能なデータを有する被験者数、%：各周期における被験者数に基づく割合

Source: CSR CF111/303 [5.3.5.2-3], Table 76

基準期間ごとの予定外の出血が認められた被験者の割合は、2～4 周期目の 57.0%から 11～13 周期目の 41.6%に、予定外の点状出血が認められた被験者の割合は、2～4 周期目の 61.2%から 11～13 周期目の 41.9%に連続的に減少した。

出血及び/又は点状出血が認められなかった被験者の割合は、2～4 周期目の 20.2%から 11～13 周期目の 34.8%に連続的に増加した。出血が認められなかった被験者の割合が最も低かったの

は、1 周期目（10.9%）であった。出血が認められなかった被験者の割合は増減を繰り返しつつ増加し、12 周期目に 50.6%となり、13 周期目には 48.1%となった（表 2.7.6.12-12）。

**表 2.7.6.12-12. 投与周期ごと及び基準期間ごとの出血/点状出血が認められなかった被験者数（FAS）**

| | | LF111 群 (N = 1004) | |
|---|---|---|---|
| | | n/m (%) | 95%信頼区間 |
| 周期 | 1 周期目 | 73/671 (10.9) | 8.6 – 13.5 |
| | 2 周期目 | 142/523 (27.2) | 23.4 – 31.2 |
| | 3 周期目 | 128/450 (28.4) | 24.3 – 32.9 |
| | 4 周期目 | 134/414 (32.4) | 27.9 – 37.1 |
| | 5 周期目 | 129/357 (36.1) | 31.1 – 41.4 |
| | 6 周期目 | 110/326 (33.7) | 28.6 – 39.2 |
| | 7 周期目 | 136/323 (42.1) | 36.7 – 47.7 |
| | 8 周期目 | 127/299 (42.5) | 36.8 – 48.3 |
| | 9 周期目 | 126/300 (42.0) | 36.4 – 47.8 |
| | 10 周期目 | 135/289 (46.7) | 40.8 – 52.6 |
| | 11 周期目 | 122/270 (45.2) | 39.1 – 51.3 |
| | 12 周期目 | 128/253 (50.6) | 44.3 – 56.9 |
| | 13 周期目 | 115/239 (48.1) | 41.6 – 54.7 |
| 基準期間 | 2～4 周期目 | 123/609 (20.2) | 17.1 – 23.6 |
| | 5～7 周期目 | 115/448 (25.7) | 21.7 – 30.0 |
| | 8～10 周期目 | 119/376 (31.6) | 27.0 – 36.6 |
| | 11～13 周期目 | 108/310 (34.8) | 29.5 – 40.4 |
| 全体 | 2～13 周期目 | 110/662 (16.6) | 13.9 – 19.7 |

N：FAS における被験者数（治験実施施設 104 及び 120 より収集したデータは解析から除外した）、n：各時点における出血が認められなかった被験者数、m：各時点における利用可能なデータを有する被験者数、%：各時点における被験者数に基づく割合

Source: CSR CF111/303 [5.3.5.2-3], Section 15.4, Table 15.4.5.1.1_add

### b) 出血期間の延長

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）で出血及び／又は点状出血期間の延長が認められた被験者の割合が最も多かったのは、2～4 周期目であった。基準期間 2～4 周期目に、9 日超及び 14 日超の出血が認められた被験者の割合は、それぞれ 28.3%及び 11.8%であった。基準期間 11～13 周期目に、9 日超及び 14 日超の出血期間の延長が認められた被験者の割合はそれぞれ 16.1%及び 7.0%であり、基準期間の経過と共に割合は減少した（表 2.7.6.12-13）。

**表 2.7.6.12-13. 基準期間ごとの 9 日及び 14 日を超える出血/点状出血期間の延長が認められた被験者数（FAS）**

| | | LF111 群 (N = 1004) | |
|---|---|---|---|
| | | n/m (%) | 95%信頼区間 |
| 9 日超 | 2～4 周期目 | 132/467 (28.3) | 24.2 – 32.6 |
| | 5～7 周期目 | 57/317 (18.0) | 13.9 – 22.7 |
| | 8～10 周期目 | 57/252 (22.6) | 17.6 – 28.3 |
| | 11～13 周期目 | 32/199 (16.1) | 11.3 – 21.9 |
| | 2～13 周期目 | 183/540 (33.9) | 29.9 – 38.1 |
| 14 日超 | 2～4 周期目 | 55/467 (11.8) | 9.0 – 15.1 |
| | 5～7 周期目 | 20/317 (6.3) | 3.9 – 9.6 |
| | 8～10 周期目 | 18/252 (7.1) | 4.3 – 11.1 |
| | 11～13 周期目 | 14/199 (7.0) | 3.9 – 11.5 |
| | 2～13 周期目 | 82/540 (15.2) | 12.3 – 18.5 |

N : FAS における被験者数、n : 各周期における出血/点状出血期間の延長が認められた被験者数、m : 各周期における利用可能なデータを有する被験者数、% : 各周期における被験者数に基づく割合

Source: CSR CF111/303 [5.3.5.2-3], Table 78

6)　結論

LF111 実薬 24 錠/プラセボ 4 錠処方を 1 周期とした LF111 の 13 周期投与によって、避妊効果が認められ、許容可能な出血プロファイルを示した。経時的に出血/点状出血の発現頻度は少なくなり、出血/点状出血の発現日数も少なくなる傾向が認められた。

開発した母集団 PK モデルより、共変量の体重（又は BMI）が曝露に及ぼす影響、及び 1 周期当たりの出血日数と曝露との相関関係についての見解が得られた。

安全性に対する重大な懸念は認められなかった。