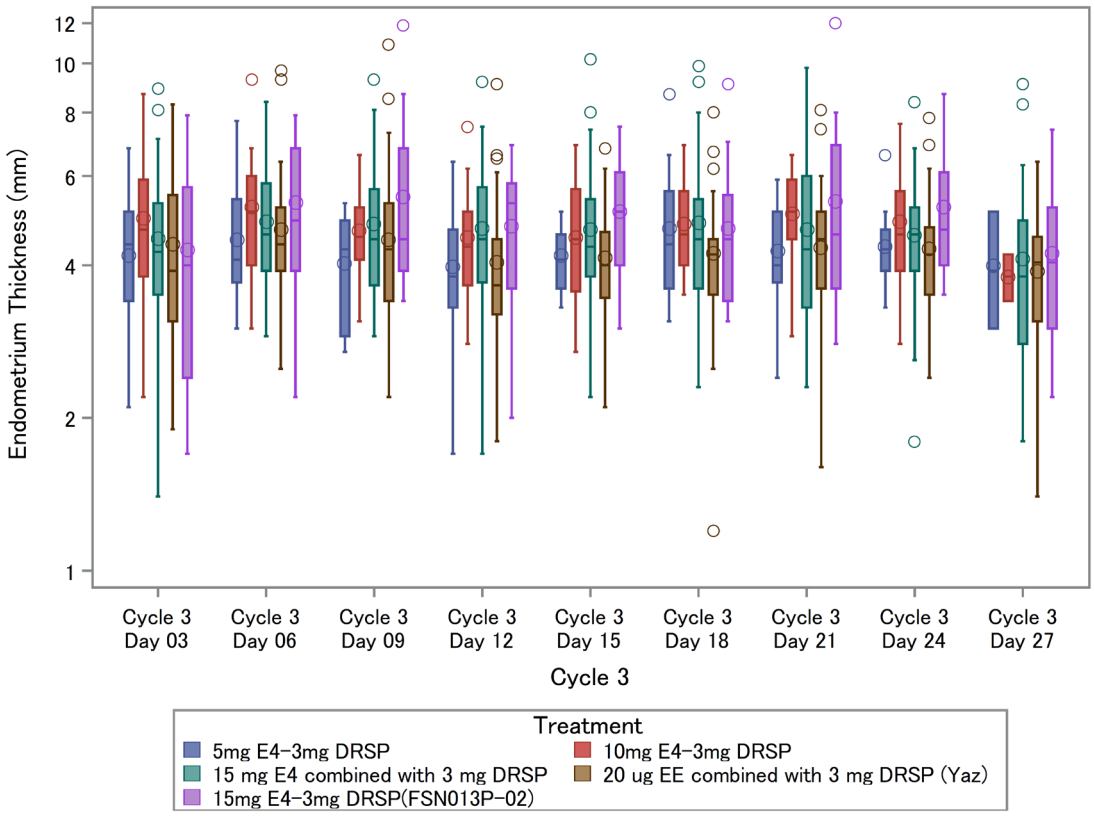


図 2.7.2-48 健康な日本人又は外国人成人女性における子宮内膜菲薄化効果－第 3 投与周期

FSN-013P-02 試験（日本人：E4/DRSP 15 mg/3 mg、24 日＋4 日の周期投与）、MIT-Es0001-C202 試験（外国人：E4/DRSP 15 mg/3 mg、EE/DRSP 20 µg/3 mg、24 日＋4 日の周期投与）及び ES-C01 試験（外国人：E4/DRSP 5 mg/3 mg、E4/DRSP 10 mg/3 mg、24 日＋4 日の周期投与）を併合の上、図示した。

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 QT/QTc 間隔に対する影響（MIT-Es0001-C106 試験）

外国人の健康な成人女性を対象に、推定臨床用量である E4/DRSP 15 mg/3 mg、若しくは 5 倍量に相当する E4/DRSP 75 mg/15 mg を 10 日間にわたり反復経口投与し、ECG パラメータに及ぼす影響を検討した。なお、モキシフロキサシン 400 mg を陽性対照とした。

E4/DRSP 投与後の Fridericia 式により心拍数で補正した QT 間隔（QTcF）の両側 90%信頼区間上限は、いずれの時点においても 10 msec を超えず、推定臨床用量の 5 倍量にあたる曝露量においても、QTcF の延長はみられなかった（図 2.7.2-49）。

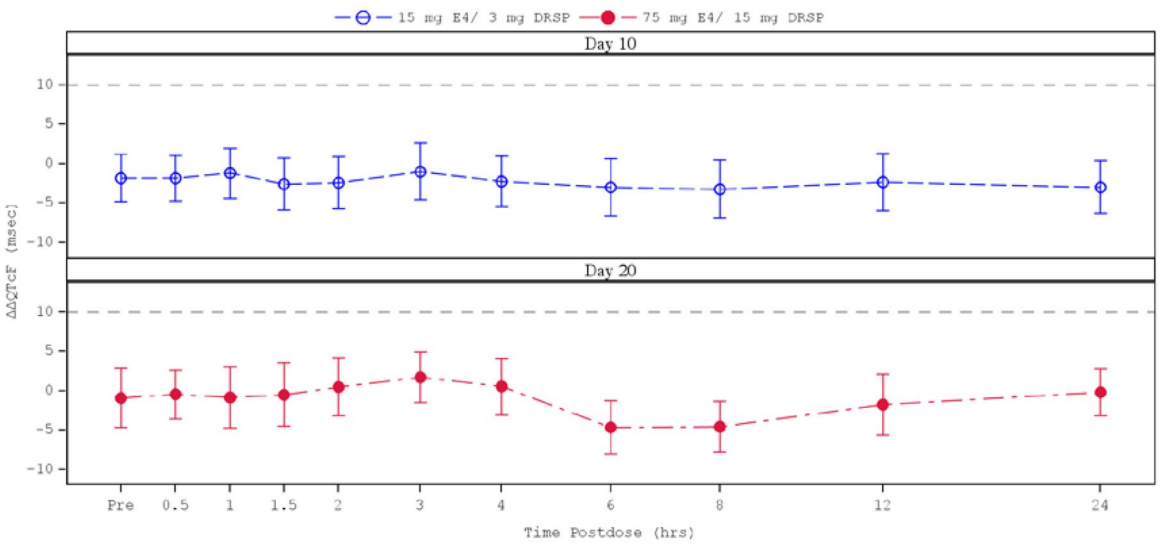


図 2.7.2-49 E4/DRSP 15 mg/3 mg を 1 錠 10 日間反復投与後に E4/DRSP 15 mg/3 mg を 5 錠 10 日間反復投与したときのプラセボ補正後のベースライン QTcF からの変化量（Δ ΔQTcF）のタイムポイント間比較プロット［QT/QTc Set（Part A）］（MIT-Es0001-C106 試験）

LS mean and 90% CI based on a linear mixed-effects model. The gray dotted line indicated the reference line of 0 msec
Group 1: 15 mg E4/3 mg DRSP (Days 1 to 10), 75 mg E4/15 mg DRSP (Days 11 to 20), Placebo of Moxifloxacin (Day 1, Day 21)
DRSP=Drospirenone; E4=estetrol
引用元：MIT-Es0001-C106 試験（資料番号 5.3.3.1-08）Figure 5 を引用

なお、陽性対照であるモキシフロキサシン投与後の QTcF の両側 90%信頼区間下限は、10 msec を超えていた（図 2.7.2-50）。

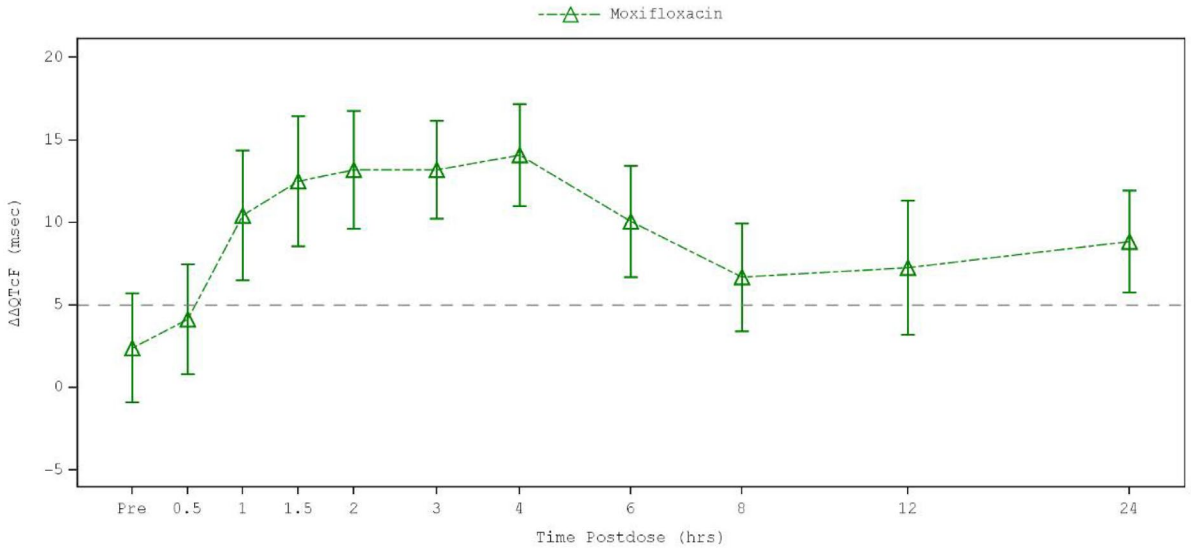


図 2.7.2-50 モキシフロキサシン投与後のプラセボ補正後のベースライン QTcF からの変化量（ΔΔQTcF）のタイムポイント間比較プロット［QT/QTc Set（Part B）］（MIT-Es0001-C106 試験）

LS mean and 90% CI based on a linear mixed-effects model. For Group 2A: Baseline for moxifloxacin on Day 1 is the time-matched values on Day 21 and placebo assessed on Day 20, baseline is the time-matchedvalues on Day -1. For Group 2B: Baseline for moxifloxacin on Day 21 is the time-matched values on Day 1 and placebo assessed on Day -1, Baseline is the time-matched values on Day 20. The gray dotted line indicated the reference line of 5 msec.
引用元：MIT-Es0001-C106 試験（資料番号 5.3.3.1-08）Figure 6 を引用

DRSP は約 330 ng/mL、E4 は約 200 ng/mL までの血漿中濃度範囲において、10 msec を超えて QTcF へ影響する可能性は否定された。これらの濃度は、治療用量を上回る用量で認められたそれぞれの C_{max} の平均値を大幅に超える濃度であった。

E4/DRSP は、75 mg/15 mg の濃度まで心拍数に対して臨床的に問題となる影響を及ぼさなかった。心拍数のベースラインからのプラセボ補正変化量の平均値は、E4/DRSP 15 mg/3 mg の反復投与後では-1.1～4.0 拍/分、E4/DRSP 75 mg/15 mg の反復投与後では 1.6～4.9 拍/分の範囲内で変動した。

E4/DRSP は、検討した用量で心収縮（すなわち、PR 及び QRS 間隔）に対して臨床的に問題となる影響を及ぼさなかった（図 2.7.2-51 及び図 2.7.2-52）。

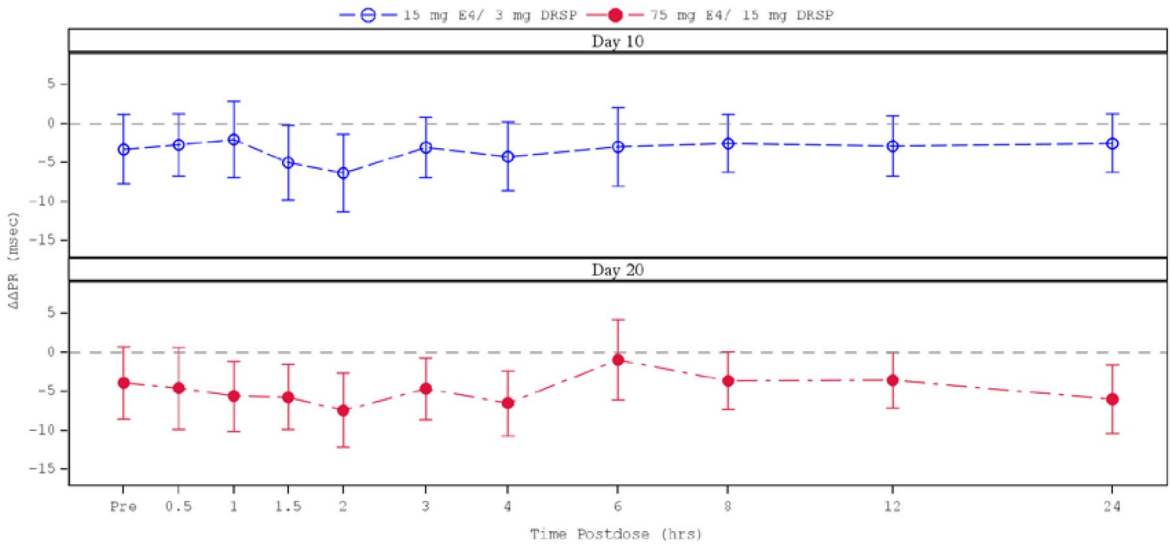


図 2.7.2-51 E4/DRSP 15 mg/3 mg を 1 錠 10 日間反復投与後に E4/DRSP 15 mg/3 mg を 5 錠 10 日間反復投与したときのプラセボ補正後のベースライン PR からの変化量（Δ ΔPR）のタイムポイント間比較プロット［QT/QTc Set（Part A）］（MIT-Es0001-C106 試験）

LS mean and 90% CI based on a linear mixed-effects model. The gray dotted line indicated the reference line of 0 msec
DRSP=Drospirenone; E4=estetrol
引用元：MIT-Es0001-C106 試験（資料番号 5.3.3.1-08）Figure 13 を引用

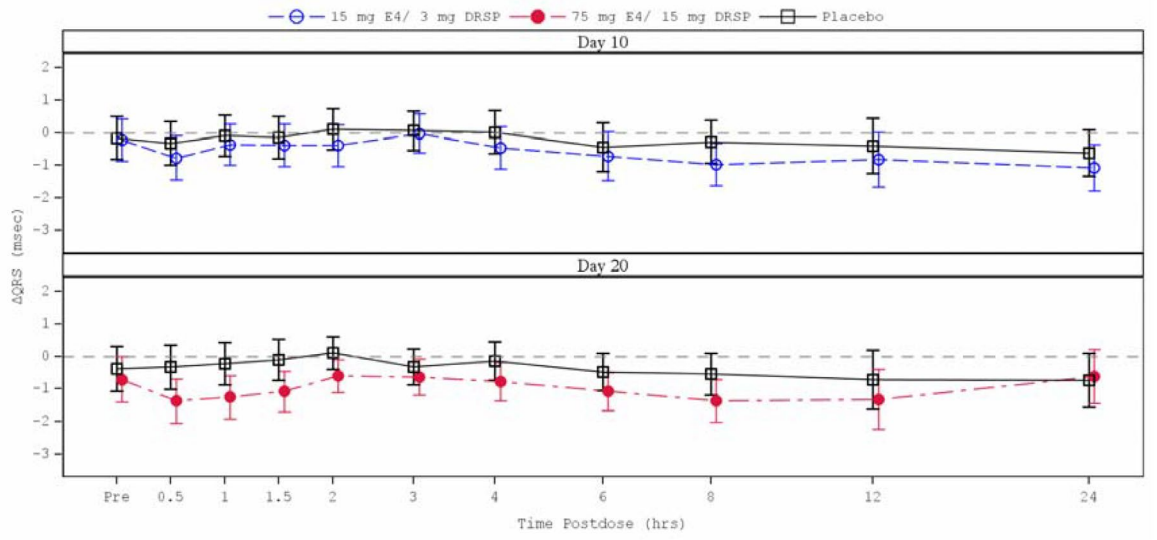


図 2.7.2-52 E4/DRSP 15 mg/3 mg を 1 錠 10 日間反復投与後に E4/DRSP 15 mg/3 mg を 5 錠 10 日間反復投与したときのベースライン QRS からの変化量（ΔQRS）のタイムポイント間比較プロット［QT/QTc Set（Part A）］（MIT-Es0001-C106 試験）

Least squares mean and 90% CI based on a linear mixed-effects model:
ΔQRS=Time+Treatment+Time*Treatment.
An unstructured covariance structure was used to specify the repeated measures (time within subject). Baseline is defined as the time-matched values on Day -1.
The grey dotted line indicated the reference line of 0 ((msec)).
DRSP=Drospirenone; E4=estetrol
引用元：MIT-Es0001-C106 試験（資料番号 5.3.3.1-08）Figure 14 を引用

2.7.2.4.2 心機能に及ぼす影響（MIT-Es0001-C103 試験、MIT-Es0001-C201 試験、MIT-Es0001-C202 試験）

外国人の健康成人女性を対象とした 3 試験（MIT-Es0001-C103 試験、MIT-Es0001-C201 試験、MIT-Es0001-C202 試験）において、トロポニン濃度を測定した。全体として、各試験の実施中にトロポニン濃度に意味のある変化は認められなかった。これらの 3 試験では少数の被験者で基準範囲外の値が認められたが、いずれの所見も臨床的に重要でないと判定された。これらのいずれの試験でも、臨床的に重要な臨床検査値異常及び傾向は認められなかった。

lactate dehydrogenase（LDH）-1 及び LDH-2 はトロポニンが測定された 3 試験で測定され、同様に MIT-Es0001-C301 試験及び MIT-Es0001-C302 試験でも測定された。全体として、LDH-1 及び LDH-2 には試験期間中、意味のある変化は認められなかった。MIT-Es0001-C201 試験では、LDH 2 は、EE/LNG 及び EE/DRSP の投与後に増加すると考えられ［ベースラインからの変化量の中央値：それぞれ 31.0 µg/mL（-158～194）及び 40.0 µg/mL（-189～187)］、それより程度は劣るが E4/DRSP 投与後にも増加すると考えられた［5.0 µg/mL（-97～194)］。

また、MIT-Es0001-C103 試験では、心臓の評価として、心エコー検査、心電図、連続心モニタリング（ホルターモニタリング）及び心拍数モニタリングを実施した。

時点別の全体解析から、E4/DRSP 配合剤（最大 75 mg/15 mg）が心臓パラメータ（QTcF、心拍数、PR、QRS 又は T 波の形状）に臨床的に問題となる影響を及ぼさないことが示された。更に、E4/DRSP は心拍数にも問題となる影響を及ぼさず、心エコー検査では投与前後に差がないことが示され、心肥大の徴候は認められなかった。

2.7.2.4.3 血液凝固線溶系に及ぼす影響

2.7.2.4.3.1 日本人の子宮内膜症患者における検討（FSN-013P-05 試験）

日本人の子宮内膜症と診断された患者を対象に、E4/DRSP 15 mg/3 mg を 3 周期、周期投与（1 周期は FSN-013 を 24 日間投与し、その後プラセボを 4 日間投与する計 28 日とする）し、血液凝固線溶系関連パラメータに及ぼす影響を検討した。EE/DRSP 0.02 mg/3 mg を対照薬に設定し、84 日間フレックス投与した。

血液凝固線溶系関連パラメータについて、PPS において E4/DRSP 15 mg/3 mg の 3 周期投与後又は EE/DRSP 0.02 mg/3 mg の 84 日間フレックス投与後（Visit 6／中止時）の投与前からの変化率を目的変数、薬剤群を固定効果とする分散分析を適用し、薬剤群間差の調整済み平均値及び両側 95%信頼区間を算出するとともに（表 2.7.2-91)、投与群ごとに Forest plot を作成した。（図 2.7.2-53)。

E4/DRSP 15 mg/3 mg 群では EE/DRSP 0.02 mg/3 mg 群と比べ、ほぼ全てのパラメータで変化量は小さかった。また、変化率の両側 95%信頼区間が参照線（変化率 0%）外の全てのパラメータで、E4/DRSP 15 mg/3 mg 群は EE/DRSP 0.02 mg/3 mg よりもその変化量は小さかった。

抗凝固因子である free tissue factor pathway inhibitor（TFPI）抗原量は、E4/DRSP 15 mg/3 mg 群における変動は 21.1%の割合で有意に減少したが、EE/DRSP 0.02 mg/3 mg での 47.2%の減少と比し、軽度であった。同様に生理的抗凝固因子であるプロテイン S の遊離型抗原量、総抗原量及び総活性は、FSN-013 群でいずれも若干、増加したが、EE/DRSP 0.02 mg/3 mg では、それぞれ 13.6%、16.554%及び 10.992%の割合で減少し、群間で統計的有意差を認めた。以上を反映し、第 VII 因子活性及び第 X 因子活性の各変化率は、EE/DRSP 0.02 mg/3 mg 群で高く、FSN-013 群の約

2 倍以上であり、さらに、活性化プロテイン C（APC）抵抗性比［内因性トロンビン産生能（ETP）-based］は、E4/DRSP 15 mg/3 mg 群での 41.544%に対し、EE/DRSP 0.02 mg/3 mg 群では約 4 倍の 155.624%に増大した。凝固系亢進マーカーであるプロトロンビンフラグメント F1＋2（F1+2）は、EE/DRSP 0.02 mg/3 mg 群において 47.6%の割合で増大したが、E4/DRSP 15 mg/3 mg 群ではほとんど変動せず、凝固線溶系亢進マーカーである D-ダイマーは、EE/DRSP 0.02 mg/3 mg 群において 75.927%の割合で増大したが、E4/DRSP 15 mg/3 mg 群では約 1/5 の 16.457%と軽度の変化であった。また、肝タンパク産生能のマーカーとされる SHBG 濃度は、EE/DRSP 0.02 mg/3 mg 群において大きく上昇し、E4/DRSP 15 mg/3 mg 群の約 3 倍にあたる 210.40%であった。

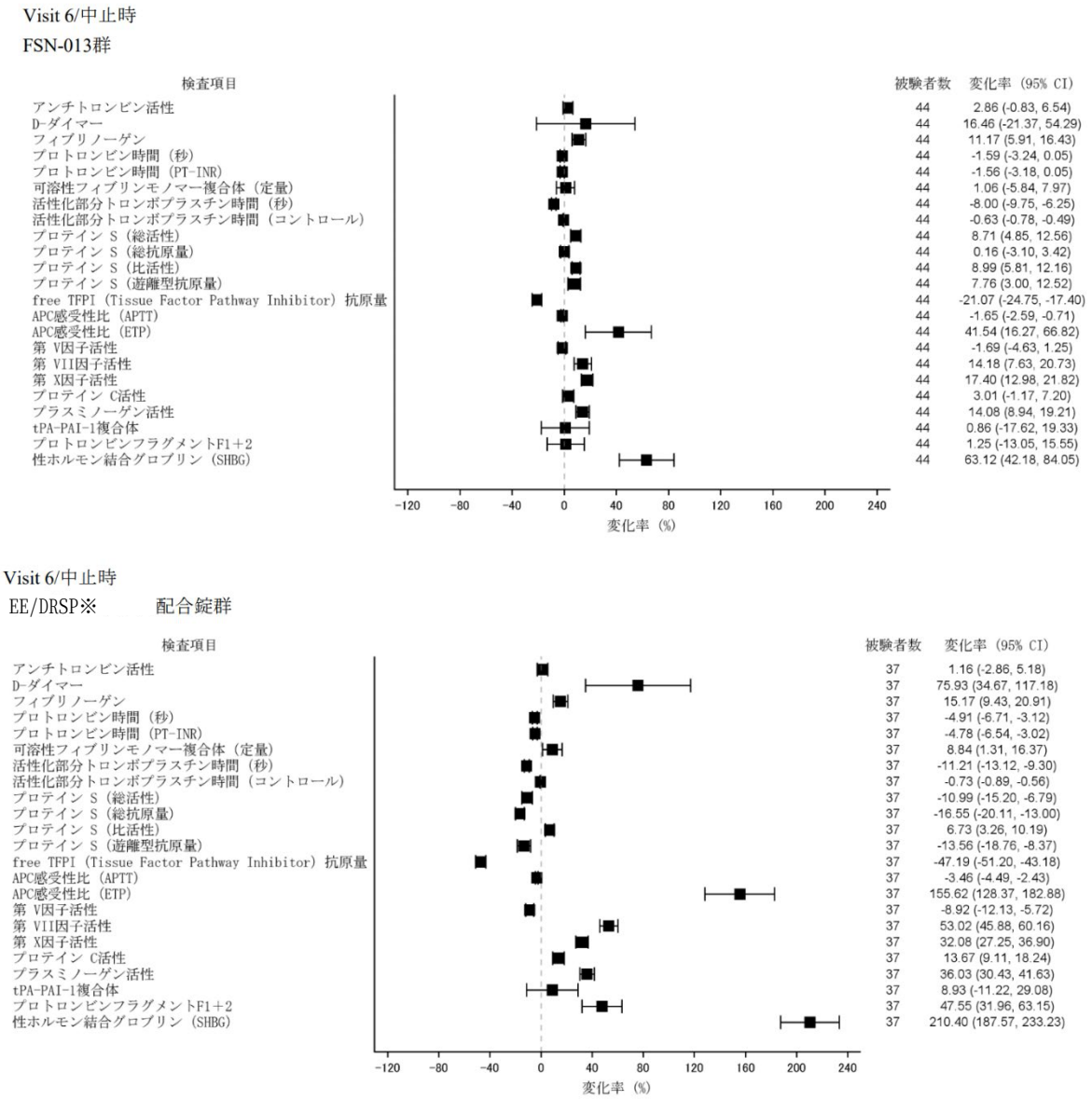


図 2.7.2-53 血液凝固線溶系関連パラメータの Forest plot（PPS）（FSN-013P-05 試験）

APC = activated protein C, PAI-1 = plasminogen activator inhibitor-1, t-PA = tissue plasminogen activator

引用元：FSN-013P-05 試験（資料番号 5.3.4.2-01）図 11.4-12 を引用

※新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.2-91 血液凝固線溶系パラメータの投与前からの変化率及び薬剤群間差（Visit 6／中止時）（PPS）（FSN-013P-05 試験）

検査項目 (単位)	評価期間		ベースラインからの変化率 FSN-013群 N=45	ベースラインからの変化率 EE/DRSP※配合錠群 N=40
アンチトロンビン活性 (%)	Visit 6/中止時	被験者数	44	37
		調整済み平均値 (95% CI)	2 9 (-0 8, 6 5)	1 2 (-2 9, 5 2)
		群間差[a] (95% CI)		1 7 (-3 8, 7 1)
D-ダイマー (ug/mL)	Visit 6/中止時	被験者数	44	37
		調整済み平均値 (95% CI)	16 457 (-21 372, 54 287)	75 927 (34 674, 117 180)
		群間差[a] (95% CI)		-59 470 (-115 442, -3 498)
フィブリノーゲン (mg/dL)	Visit 6/中止時	被験者数	44	37
		調整済み平均値 (95% CI)	11 2 (5 9, 16 4)	15 2 (9 4, 20 9)
		群間差[a] (95% CI)		-4 0 (-11 8, 3 8)
プロトロンビン時間 (秒)	Visit 6/中止時	被験者数	44	37
		調整済み平均値 (95% CI)	-1 59 (-3 24, 0 05)	-4 91 (-6 71, -3 12)
		群間差[a] (95% CI)		3 32 (0 88, 5 76)
プロトロンビン時間（PT-INR）	Visit 6/中止時	被験者数	44	37
		調整済み平均値 (95% CI)	-1 561 (-3 176, 0 054)	-4 779 (-6 540, -3 018)
		群間差[a] (95% CI)		3 217 (0 828, 5 607)
可溶性フィブリンモノマー複合体（定量） (ug/mL)	Visit 6/中止時	被験者数	44	37
		調整済み平均値 (95% CI)	1 06 (-5 84, 7 97)	8 84 (1 31, 16 37)
		群間差[a] (95% CI)		-7 78 (-18 00, 2 43)
活性化部分トロンボプラスチン時間 (秒)	Visit 6/中止時	被験者数	44	37
		調整済み平均値 (95% CI)	-8 00 (-9 75, -6 25)	-11 21 (-13 12, -9 30)
		群間差[a] (95% CI)		3 21 (0 62, 5 79)
活性化部分トロンボプラスチン時間（コントロール）	Visit 6/中止時	被験者数	44	37
		調整済み平均値 (95% CI)	-0 63 (-0 78, -0 49)	-0 73 (-0 89, -0 56)
		群間差[a] (95% CI)		0 09 (-0 13, 0 31)
プロテイン S（総活性） (IU/mL)	Visit 6/中止時	被験者数	44	37
		調整済み平均値 (95% CI)	8 707 (4 852, 12 562)	-10 992 (-15 196, -6 789)
		群間差[a] (95% CI)		19 699 (13 995, 25 402)
プロテイン S（総抗原量） (IU/mL)	Visit 6/中止時	被験者数	44	37
		調整済み平均値 (95% CI)	0 163 (-3 098, 3 425)	-16 554 (-20 110, -12 997)
		群間差[a] (95% CI)		16 717 (11 892, 21 543)
プロテイン S（比活性）	Visit 6/中止時	被験者数	44	37
		調整済み平均値 (95% CI)	8 987 (5 810, 12 164)	6 728 (3 263, 10 192)
		群間差[a] (95% CI)		2 259 (-2 441, 6 960)
プロテイン S（遊離型抗原量） (%)	Visit 6/中止時	被験者数	44	37
		調整済み平均値 (95% CI)	7 8 (3 0, 12 5)	-13 6 (-18 8, -8 4)
		群間差[a] (95% CI)		21 3 (14 3, 28 4)
free TFPI（Tissue Factor Pathway Inhibitor）抗原量 (pg/mL)	Visit 6/中止時	被験者数	44	37
		調整済み平均値 (95% CI)	-21 1 (-24 8, -17 4)	-47 2 (-51 2, -43 2)
		群間差[a] (95% CI)		26 1 (20 7, 31 6)
APC感受性比（APTT） (APCR-V ratio)	Visit 6/中止時	被験者数	44	37
		調整済み平均値 (95% CI)	-1 650 (-2 593, -0 707)	-3 462 (-4 490, -2 434)
		群間差[a] (95% CI)		1 812 (0 417, 3 207)
APC感受性比（ETP） (nAPCsr)	Visit 6/中止時	被験者数	44	37
		調整済み平均値 (95% CI)	41 544 (16 266, 66 822)	155 624 (128 374, 182 875)
		群間差[a] (95% CI)		-114 081 (-151 250, -76 911)
第 V因子活性 (%)	Visit 6/中止時	被験者数	44	37
		調整済み平均値 (95% CI)	-1 7 (-4 6, 1 2)	-8 9 (-12 1, -5 7)
		群間差[a] (95% CI)		7 2 (2 9, 11 6)
第 VII因子活性 (%)	Visit 6/中止時	被験者数	44	37
		調整済み平均値 (95% CI)	14 2 (7 6, 20 7)	53 0 (45 9, 60 2)
		群間差[a] (95% CI)		-38 8 (-48 5, -29 2)
第 X因子活性 (%)	Visit 6/中止時	被験者数	44	37
		調整済み平均値 (95% CI)	17 4 (13 0, 21 8)	32 1 (27 3, 36 9)
		群間差[a] (95% CI)		-14 7 (-21 2, -8 1)

※新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.2-91 血液凝固線溶系パラメータの投与前からの変化率及び薬剤群間差（Visit 6／中止時）（続き）

検査項目 (単位)	評価期間		ベースラインからの変化率 FSN-013群 N=45	ベースラインからの変化率 EE/DRSP※配合錠群 N=40
プロテイン C活性 (%)	Visit 6/中止時	被験者数	44	37
		調整済み平均値 (95% CI)	3 0 (-1 2, 7 2)	13 7 (9 1, 18 2)
		群間差[a] (95% CI)		-10 7 (-16 8, -4 5)
プラスミノーゲン活性 (%)	Visit 6/中止時	被験者数	44	37
		調整済み平均値 (95% CI)	14 1 (8 9, 19 2)	36 0 (30 4, 41 6)
		群間差[a] (95% CI)		-22 0 (-29 6, -14 4)
tPA-PAI-1複合体 (ng/mL)	Visit 6/中止時	被験者数	44	37
		調整済み平均値 (95% CI)	0 9 (-17 6, 19 3)	8 9 (-11 2, 29 1)
		群間差[a] (95% CI)		-8 1 (-35 4, 19 3)
プロトロンビンフラグメントF1＋2 (pmol/L)	Visit 6/中止時	被験者数	44	37
		調整済み平均値 (95% CI)	1 3 (-13 0, 15 6)	47 6 (32 0, 63 2)
		群間差[a] (95% CI)		-46 3 (-67 5, -25 1)
性ホルモン結合グロブリン（SHBG） (nmol/L)	Visit 6/中止時	被験者数	44	37
		調整済み平均値 (95% CI)	63 12 (42 18, 84 05)	210 40 (187 57, 233 23)
		群間差[a] (95% CI)		-147 28 (-178 26, -116 31)

a)：FSN-013 群－ EE/DRSP※ 配合錠群

引用元：FSN-013P-05 試験（資料番号 5.3.4.2-01）表 11.4-7 から作成

2.7.2.4.3.2 外国人の健康成人女性における検討

2.7.2.4.3.2.1 MIT-Es0001-C201 試験

E4/DRSP 15 mg/3 mg が止血パラメータに及ぼす影響を MIT-Es0001-C201 試験で検討した。本試験は、内分泌機能、代謝コントロール及び止血について E4/DRSP 15 mg/3 mg、EE/LNG 0.03 mg/0.15 mg 及び EE/DRSP 0.02 mg/3 mg を比較する 6 周期投与の試験であった。投与開始前の月経周期の Day 18～Day 21 の間と、第 3 及び第 6 周期の Day 18～Day 21 の間に検体を採取した。結果の要約を表 2.7.2-92 に示す。

EE/LNG を使用した女性では、ベースラインから第 6 周期までに統計的に有意な変化が認められたのは、ETP に基づく APC 抵抗性、APTT に基づく APC 抵抗性、プロトロンビン活性及び F1+2 を含む複数の凝固パラメータであった。凝固阻害因子に関しては、アンチトロンビンの減少及びプロテイン C の増加が認められた。線溶パラメータでは活性化が示され、プラスミノーゲンの増加、組織プラスミノーゲン活性化因子（t-PA）の減少及びプラスミノーゲンアクチベータインヒビター1（PAI-1）の減少が認められた。

EE/DRSP 0.02 mg/3 mg 配合剤の使用では、EE/LNG に比べて変化が大きかった。特に、凝固パラメータである ETP に基づく APC 抵抗性の変化は EE/LNG で認められた変化に比べて大きく、フィブリノーゲン、第 VII 因子、第 VIII 因子及び von Willebrand 因子にも統計的に有意なベースラインからの増加が認められた。凝固阻害因子は概してプロテイン S 活性、遊離型プロテイン S 及び TFPI で認められたように統計的に有意なベースラインからの減少を示し、プロテイン C は増加した。線溶系の変化はプラスミノーゲンの増加と t-PA の減少によって示されたが、PAI-1 の減少によって相殺されなかった。ただし、D-ダイマーには変化はみられなかった。

E4/DRSP 15 mg/3 mg 配合剤は最も変化が小さかった。APC 存在下及び非存在下におけるトロンビン生成を測定する機能的凝固検査項目である APC 抵抗性（ETP に基づく APC 抵抗性）は E4/DRSP で EE/LNG 及び EE/DRSP に比べて大幅に低く、ベースラインからの変化率はそれぞれ 30.0%、164.5%及び 218.5%であった。同様に、F1+2 の変化率（+23.0%）も EE/LNG（+71.0%）及び EE/DRSP（+64.0%）に比べて小さかった。凝固阻害因子には統計的に有意なベースライン

からの変化は認められず、線溶系パラメータであるプラスミノーゲン（+12.0%）、D-ダイマー（+4.0%）、t-PA（-7.0%）及び PAI-1（+20.0%）の変化率は臨床的に問題とならず、2 種類の比較対照薬である COC で認められる程度の線溶活性化を示唆していない。

E4/DRSP 15 mg/3 mg は EE/LNG 及び EE/DRSP と異なり、炎症及び止血に関与する内皮接着分子である可溶型セレクチンに影響を及ぼさない。

SHBG 及び他の結合グロブリン、アンジオテンシノーゲン、並びに C 反応性タンパク（CRP）の変化はいずれも E4/DRSP 15 mg/3 mg では EE/LNG 0.03 mg/0.15 mg 及び EE/DRSP 0.02 mg/3 mg に比べて小さく（2.7.2.4.6.1.1）、E4/DRSP への影響（エストロゲン作用）が小さいことも示された。

表 2.7.2-92 血液凝固線溶系関連（PPS）（MIT-Es0001-C201 試験）

Parameter	Visit	E4/DRSP 15/3 mg N=34	EE/LNG 0.03/0.15 mg N=27	EE/DRSP 0.02/3 mg N=30
Fibrinogen (mg/dL)	Baseline	240.0 [173, 355]	239.0 [144, 472]	228.5 [176, 409]
	Cycle 6	262.0 [197, 370]	280.0 [168, 430]	280.0 [225, 436]
	% CFB	10.0 [-24.0, 54.0]	5.0 [-35.0, 95.0]	16.0 [-44.0, 58.0]
	p-value		NA	NA
Factor VII Activity (%)	Baseline	94.0 [61, 166]	93.0 [53, 127]	93.5 [64, 130]
	Cycle 6	94.5 [68, 141]	80.0 [53, 128]	112.5 [64, 178]
	% CFB	-3.0 [-31.0, 44.0]	-5.0 [-38.0, 47.0]	20.0 [-14.0, 49.0]
	p-value		0.3711	0.0001*
Factor VIII Activity (%)	Baseline	114.0 [85, 255]	115.0 [74, 217]	110.0 [72, 203]
	Cycle 6	125.0 [80, 226]	112.0 [70, 209]	118.0 [68, 217]
	% CFB	5.0 [-33.0, 74.0]	3.0 [-38.0, 79.0]	9.0 [-33.0, 66.0]
	p-value		NA	NA
von Willebrand Factor (%)	Baseline	103.0 [60, 240]	96.0 [56, 295]	88.0 [55, 154]
	Cycle 6	107.5 [63, 202]	97.0 [44, 263]	96.0 [62, 192]
	% CFB	5.0 [-26.0, 52.0] -	-2.0 [-41.0, 38.0]	13.0 [-19.0, 51.0]
	p-value		0.1673	0.4016
Prothrombin Activity (%)	Baseline	86.0 [67, 106]	87.0 [72, 112]	89.0 [77, 112]
	Cycle 6	91.0 [74, 107]	96.0 [84, 129]	100.5 [81, 117]
	% CFB	7.0 [-12.0, 26.0]	13.0 [-7.0, 32.0]	7.0 [-4.0, 49.0]
	p-value		NA	NA
Antithrombin (%)	Baseline	96.0 [87, 110]	99.0 [64, 124]	96.5 [88, 114]
	Cycle 6	98.0 [85, 113]	94.0 [66, 117]	97.0 [83, 116]
	% CFB	-1.0 [-9.0, 13.0]	-5.0 [-14.0, 13.0]	-3.5 [-17.0, 16.0]
	p-value		NA	NA
Protein S activity (%)	Baseline	93.0 [74, 134]	105.0 [82, 142]	104.0 [65, 149]
	Cycle 6	89.0 [69, 126]	96.0 [79, 133]	74.0 [51, 106]
	% CFB	-4.0 [-23.0, 30.0]	-5.0 [-29.0, 35.0]	-30.5 [-45.0, -8.0]
	p-value		0.4564	<0.0001*
Protein S, Free (%)	Baseline	84.0 [59, 111]	94.0 [76, 121]	88.0 [69, 134]
	Cycle 6	87.0 [61, 117]	92.0 [71, 125]	68.5 [49, 88]
	% CFB	5.0 [-19.0, 32.0]	-3.0 [-24.0, 29.0]	-22.5 [-46.0, 1.0]
	p-value		0.5045	<0.0001*
Protein C (Factor XIV Activity) (%)	Baseline	95.0 [73, 141]	98.0 [71, 135]	97.5 [69, 122]
	Cycle 6	90.5 [72, 140]	101.0 [75, 137]	113.5 [87, 183]
	% CFB	2.0 [-19.0, 26.0]	7.0 [-14.0, 39.0]	17.5 [0.0, 56.0]
	p-value		0.0794	<0.0001*

表 2.7.2-92 血液凝固線溶系関連（PPS）（MIT-Es0001-C201 試験）（続き）

Parameter	Visit	E4/DRSP 15/3 mg N=34	EE/LNG 0.03/0.15 mg N=27	EE/DRSP 0.02/3 mg N=30
Free tissue factor pathway inhibitor (U/mL)	Baseline	1.060 [0.50, 1.60]	1.030 [0.69, 1.60]	1.025 [0.69, 1.60]
	Cycle 6	1.000 [0.55, 1.60]	0.990 [0.64, 1.60]	0.950 [0.53, 1.26]
	% CFB	-8.5 [-53.0, 52.0]	-6.0 [-58.0, 63.0]	-20.0 [-49.0, 30.0]
	p-value		NA	NA
Plasminogen (%)	Baseline	94.0 [68, 123]	96.0 [78, 127]	98.5 [78, 123]
	Cycle 6	107.5 [82, 131]	136.0 [110, 173]	131.5 [114, 172]
	% CFB	12.0 [-5.0, 35.0]	40.0 [15.0, 80.0]	35.5 [6.0, 68.0]
	p-value		<0.0001*	<0.0001*
Tissue Plasminogen Activator Antigen (ng/mL)	Baseline	4.50 [2.0, 10.6]	4.30 [1.9, 12.7]	4.40 [1.5, 13.1]
	Cycle 6	4.10 [2.1, 8.3]	2.80 [1.2, 4.4]	2.75 [1.0, 7.0]
	% CFB	-7.0 [-52.0, 79.0]	-33.0 [-84.0, 29.0]	-39.5 [-72.0, 80.0]
	p-value		0.0046*	0.0004*
Plasminogen Activator Inhibitor-1 (U/mL)	Baseline	0.90 [0.5, 5.5]	0.50 [0.5, 6.2]	0.70 [0.5, 6.2]
	Cycle 6	1.30 [0.5, 3.7]	0.50 [0.5, 1.5]	0.60 [0.5, 5.2]
	% CFB	20.0 [-68.0, 400.0]	0.0 [-92.0, 200.0]	0.0 [-87.0, 240.0]
	p-value		0.0751	0.0816
Activated Protein C Resistance - (APTT based)	Baseline	4.90 [3.8, 6.3]	4.50 [1.4, 6.9]	5.00 [3.9, 6.2]
	Cycle 6	4.95 [4.1, 6.5]	5.00 [1.4, 6.7]	5.15 [3.9, 6.5]
	% CFB	0.0 [-21.0, 36.0]	5.0 [-9.0, 57.0]	-1.0 [-20.0, 35.0]
	p-value		NA	NA
Activated Protein C Resistance - (ETP based)	Baseline	1.665 [0.53, 3.35]	1.490 [0.00, 5.03]	1.370 [0.46, 3.06]
	Cycle 6	2.085 [0.80, 4.28]	3.350 [0.73, 7.39]	4.500 [2.54, 5.85]
	% CFB	30.0 [-53.0, 233.0]	164.5 [30.0, 424.0]	218.5 [99.0, 763.0]
	p-value		<0.0001*	<0.0001*
Prothrombin Fragments 1+2 (nmol/L)	Baseline	0.1325 [0.060, 0.261]	0.1110 [0.060, 0.332]	0.1135 [0.073, 0.260]
	Cycle 6	0.1510 [0.086, 0.360]	0.1840 [0.118,0.818]	0.1905 [0.094, 0.377]
	% CFB	23.0 [-34.0, 108.0]	71.0 [-27.0, 357.0]	64.0 [1.0, 127.0]
	p-value		0.0021*	0.0005*
D-Dimer (µg/mL FEU)	Baseline	0.270 [0.27, 0.43]	0.270 [0.27, 2.28]	0.270 [0.27, 1.14]
	Cycle 6	0.290 [0.27, 0.59]	0.330 [0.27, 1.19]	0.305 [0.27, 0.93]
	% CFB	4.0 [-33.0, 97.0]	7.0 [-84.0, 93.0]	0.0 [-33.0, 93.0]
	p-value		NA	NA
Activated Coagulation Time (Absence of APC) (sec)	Baseline	20.0 [17, 23]	20.0 [16, 25]	20.0 [17, 23]
	Cycle 6	19.5 [17, 23]	19.0 [17, 24]	20.0 [17, 23]
	% CFB	0.0 [-14.0, 6.0]	-4.0 [-10.0, 11.0]	5.0 [-9.0, 12.0]
	p-value		0.9836	0.0329*
Activated Coagulation Time (Presence of APC) (sec)	Baseline	98.0 [69, 145]	86.0 [29, 176]	97.0 [67, 130]
	Cycle 6	97.0 [72, 150]	91.0 [28, 161]	103.5 [67, 132]
	% CFB	-1.0 [-25.0, 40.0]	4.0 [-15.0, 66.0]	2.5 [-18.0, 36.0]
	p-value		NA	NA
Soluble E-Selectin (ng/mL)	Baseline	30.10 [11.6, 58.9]	37.90 [11.3, 64.0]	30.55 [13.8, 63.4]
	Cycle 6	28.45 [13.8, 70.7]	24.70 [9.0, 44.9]	21.85 [10.7, 41.3]
	% CFB	2.5 [-27.0, 75.0]	-31.0 [-56.0, -10.0]	-21.0 [-50.0, -1.0]
	p-value		<0.0001*	<0.0001*

DRSP = drospirenone, E4 = estetrol, EE = ethinylestradiol, LNG = levonorgestrel, NA = not available, % CFB = % Change from Baseline

Data are expressed as median values [minimum, maximum].

Results are presented for the Per Protocol Set, which includes the same number of subjects as the Full Analysis Set.

If a possible difference between the treatments was found, pairwise comparisons were done using the Dwass-Steel-Critchlow-Fligner procedure (without adjustment for multiplicity).

* Exploratory p-value<0.05 of the comparison with E4/DRSP.

引用元：MIT-Es0001-C201 試験（資料番号 5.3.4.1-03）Table 6 から作成

2.7.2.4.3.2.2 ES-C01 試験

各群 17～20 例の女性に E4 5 又は 10 mg を DRSP 3 mg との併用で、E4 5、10 又は 20 mg を LNG 0.15 mg との併用で、EE/DRSP 0.02 mg/3 mg を 3 周期投与したときの止血パラメータの変化を評価した。F1+2 の平均値の上昇が EE/DRSP 群で認められ（+63.4%）、E4/DRSP 及び E4/LNG 群では低下が認められた（-24.1%～+2.6%の範囲）。E4/DRSP 及び E4/LNG 群で APC 抵抗性のわずかな変化が認められたが、EE/DRSP 群では大きな上昇が認められた（それぞれ-20.5%～+6.6%及び+227.5%）。t-PA については、EE/DRSP 群（-45.8%）で E4/DRSP 群（-8.4%～-15.7%）及び E4/LNG 群（-7.4%～-8.9%）と比較して大きな低下が報告された。TFPI、プロテイン S 活性、t-PA 及び E-セレクチンはいずれも、EE/DRSP 群では低下したが、E4/DRSP 群及び E4/LNG 群では低下が認められなかったか、又はわずかな低下が認められた。

2.7.2.4.4 脂質代謝

2.7.2.4.4.1 外国人の健康成人女性における検討

2.7.2.4.4.1.1 MIT-Es0001-C201 試験

外国人の健康成人女性を対象に、E4/DRSP 15 mg/3 mg を 6 周期投与（24 日間実薬投与に続く 4 日間プラセボ投与を 1 周期とする）し、脂質及びリポタンパクに及ぼす影響を検討した。EE/LNG 及び EE/DRSP を比較対照薬とした。結果の要約を表 2.7.2-93 に示す。

総コレステロール濃度は検討したいずれの配合剤（E4/DRSP 15 mg/3 mg、EE/DRSP 0.02 mg/3 mg 及び EE/LNG 0.03 mg/0.15 mg）でも投与期間中は全般的に変化が認められなかったが、HDL コレステロール及びアポリポタンパク A1 の変化が特に EE/DRSP 投与後（+8.5%及び +19.5%）及び EE/LNG 投与後（-16.0%及び-3.0%）に認められた。LDL コレステロール濃度は 3 種類いずれの配合剤でも投与期間中は一定であったが、アポリポタンパク B が特に EE/LNG（+23%）及び EE/DRSP 0.02 mg/3 mg（+11.5%）で増加した。HDL/LDL コレステロール比は、E4/DRSP では不変、EE/LNG では低下（-17.0%）、EE/DRSP 0.02 mg/3 mg では上昇した（+17.0%）。トリグリセリドは E4/DRSP 15 mg/3 mg 及び EE/LNG 0.03 mg/0.15 mg の投与期間中にそれぞれ 24.0%及び 28.0%増加し、EE/DRSP 0.02 mg/3 mg 群では 65.5%であった。リポタンパク A は 3 種類のいずれの群の投与期間中にも不変であった。

事後の探索的な統計解析の結果、E4/DRSP 群と比較して以下の結果が示された。

- EE/LNG 群では、HDL コレステロール及び HDL/LDL コレステロール比が有意に大きく低下し、アポリポタンパク B が大きく上昇した。アポリポタンパク A1 にも有意な変化が認められ、EE/LNG 群ではわずかな減少、E4/DRSP 群では増加が認められた。
- EE/DRSP 群では、トリグリセリドが有意に大きく増加した。

表 2.7.2-93 脂質及びリポタンパク（PPS）（MIT-Es0001-C201 試験）

Parameter	Visit	E4/DRSP 15/3 mg	EE/LNG 0.03/0.15 mg	EE/DRSP 0.02/3 mg
		N=34	N=27	N=30
Cholesterol (mg/dL)	Baseline	166.5 [103, 217]	166.0 [117, 233]	170.5 [105, 250]
	Cycle 6	169.0 [116, 244]	175.0 [120, 212]	173.0 [112, 260]
	% CFB	4.0 [-20.0, 27.0]	1.0 [-16.0, 25.0]	6.5 [-20.0, 39.0]
	p-value		NA	NA
HDL Cholesterol (mg/dL)	Baseline	66.0 [43, 93]	69.0 [45, 89]	68.5 [44, 102]
	Cycle 6	66.0 [52, 91]	59.0 [37, 74]	76.0 [49, 107]
	% CFB	4.0 [-24.0, 33.0]	-16.0 [-35.0, 11.0]	8.5 [-17.0, 45.0]
	p-value		<0.0001*	0.3405
Apolipoprotein A1 (mg/dL)	Baseline	161.0 [125, 217]	164.0 [123, 202]	162.0 [114, 227]
	Cycle 6	174.5 [133, 220]	160.0 [120, 194]	190.5 [140, 264]
	% CFB	5.0 [-20.0, 23.0]	-3.0 [-23.0, 43.0]	19.5 [-5.0, 64.0]
	p-value		0.0086*	<0.0001*
LDL Cholesterol (mg/dL)	Baseline	89.5 [35, 145]	89.0 [43, 163]	92.0 [28, 149]
	Cycle 6	89.0 [41, 146]	98.0 [49, 146]	85.5 [23, 144]
	% CFB	-2.0 [-24.0, 32.0]	7.0 [-36.0, 57.0]	-5.0 [-38.0, 58.0]
	p-value		NA	NA
Apolipoprotein B (mg/dL)	Baseline	73.5 [31, 120]	73.0 [36, 140]	72.0 [28, 104]
	Cycle 6	79.0 [35, 139]	90.0 [45, 132]	80.0 [31, 135]
	% CFB	4.0 [-20.0, 48.0]	23.0 [-12.0, 70.0]	11.5 [-17.0, 61.0]
	p-value		0.0065*	0.6942
HDL Cholesterol/LDL Cholesterol	Baseline	0.75 [0.4, 1.9]	0.80 [0.3, 1.7]	0.80 [0.4, 2.4]
	Cycle 6	0.75 [0.4, 1.5]	0.60 [0.3, 1.4]	0.80 [0.6, 3.4]
	% CFB	0.0 [-25.0, 80.0]	-17.0 [-53.0, 40.0]	17.0 [-46.0, 100.0]
	p-value		0.0025*	0.0683
Triglycerides (mg/dL)	Baseline	71.5 [36, 125]	65.0 [32, 134]	62.5 [36, 138]
	Cycle 6	77.5 [50, 228]	88.0 [34, 227]	103.0 [63, 238]
	% CFB	24.0 [-28.0, 159.0]	28.0 [-17.0, 161.0]	65.5 [23.0, 198.0]
	p-value		0.7944	<0.0001*
Lipoprotein-a (nmol/L)	Baseline	20.00 [20.0, 246.1]	20.00 [20.0, 361.5]	21.95 [20.0, 355.6]
	Cycle 6	20.00 [20.0, 276.2]	20.00 [20.0, 244.7]	20.00 [20.0, 262.5]
	% CFB	0.0 [-40.0, 36.0]	0.0 [-55.0, 46.0]	0.0 [-57.0, 32.0]
	p-value		NA	NA

E4 = estetrol, EE = ethinylestradiol, DRSP = drospirenone, HDL = high density lipoprotein, LDL = low density lipoprotein, LNG = levonorgestrel, N = number of subjects in a specified treatment group, NA = not available, % CFB=% change from baseline

Data are expressed as median [minimum, maximum].

Results are presented for the Per Protocol Set, which includes the same number of subjects as the Full Analysis Set.

If a possible difference between the treatments was found, pairwise comparisons were done using the Dwass-Steel-Critchlow-Fligner procedure (without adjustment for multiplicity).

* Exploratory p-value<0.05 of the comparison with E4/DRSP.

引用元：MIT-Es0001-C201 試験（資料番号 5.3.4.1-03）Table 12 から作成

2.7.2.4.4.1.2 ES-C01 試験

外国人の健康閉経前女性を対象に、以下の配合錠投与により脂質及びリポ蛋白に及ぼす影響を検討した。投与期間はいずれも 3 周期（E4 投与群は 24 日間実薬投与に続く 4 日間の休薬期間を 1 周期とし、EE 投与群は 24 日間実薬投与に続く 4 日間のプラセボ投与を 1 周期とする）投与とした。

- E4/DRSP 5 mg/3 mg
- E4/DRSP 10 mg/3 mg
- E4/LNG 5 mg/0.15 mg
- E4/LNG 10 mg/0.15 mg
- E4/LNG 20 mg/0.15 mg
- EE/DRSP 0.02 mg/3 mg

E4 5 mg 又は 10 mg と DRSP 3 mg を併用投与、E4 5、10 又は 20 mg と LNG 0.15 mg を併用投与、EE/DRSP 0.02 mg/3 mg の投与後、E4/DRSP 群ではベースラインから第 3 投与周期 Day 24 までの間で脂質及びリポタンパク値のわずかな上昇が認められたが（5.0%～10.0%）、E4/LNG 群では概してこれらのパラメータの低下が認められた（-29.7%～-5.9%）（5.3.4.1-05 Table 16）。LDL コレステロールのみについては、E4/LNG 20 mg/0.15 mg 群（8.9%）及び E4/DRSP 群（6.3%～6.7%）ではベースラインからのわずかな上昇が認められたが、EE/DRSP 群（-9.2%）、並びに E4/LNG 5 mg/0.15 mg 及び E4/LNG 10 mg/0.15 mg 群では平均値の低下が認められた。総コレステロール、HDL コレステロール及び LDL コレステロールでは明らかな用量依存的な傾向は認められなかった。トリグリセリド値については、EE/DRSP 群（61.2%）では E4 5 及び 10 mg/DRSP 群（6.4%～10.0%）と比較して大きな上昇が認められた。一方で、E4/LNG 群では LNG 0.15 mg を E4 5 及び 10 mg と併用投与した場合に低下したが、E4 20 mg との併用時にはわずかな上昇が認められた。

2.7.2.4.5 糖質代謝

2.7.2.4.5.1 外国人の健康成人女性における検討

2.7.2.4.5.1.1 MIT-Es0001-C201 試験

外国人の健康成人女性を対象に、E4/DRSP 15 mg/3 mg を 6 周期投与（24 日間実薬投与に続く 4 日間プラセボ投与を 1 周期とする）し、糖質代謝に及ぼす影響を検討した。EE/LNG 0.03 mg/0.15 mg 及び EE/DRSP 0.02 mg/3 mg を比較対照薬とした。

経口ブドウ糖負荷試験（OGTT）は、投与開始前の月経周期の Day 18～Day 21 の間と、第 3 及び第 6 投与周期の Day 18～Day 21 の間に実施した。結果の要約を図 2.7.2-54 及び表 2.7.2-94 に示す。

3 群全てにおいて、ブドウ糖 75 g 摂取後に血中グルコース濃度が上昇した。第 3 及び第 6 周期では、EE/LNG 及び EE/DRSP 投与後のグルコース濃度の低下は、E4/DRSP 投与後及び投与開始前と比較して遅いと考えられた。第 3 及び第 6 周期のグルコース及びインスリンの AUC（表 2.7.2-94）は E4/DRSP 15 mg/3 mg 群ではベースラインと同様であったが、EE/LNG 0.03 mg/0.15 mg 群及び EE/DRSP 0.02 mg/3 mg 群ではわずかな上昇が認められた。

3 種類のいずれの治験薬の投与期間中もヘモグロビン A1C（HbA1C）及びグルコースの空腹時濃度は変化がなく、第 6 周期のインスリン及び C-ペプチドの空腹時濃度の中央値は E4/DRSP 15 mg/3 mg 群、EE/LNG 0.03 mg/0.15 mg 群及び EE/DRSP 0.02 mg/3 mg 群でインスリンがそれぞれ 21.0%、31.0%及び 42.0%上昇し、C-ペプチドがそれぞれ 17.0%、16.0%及び 27.0%上昇した（表 2.7.2-95）。

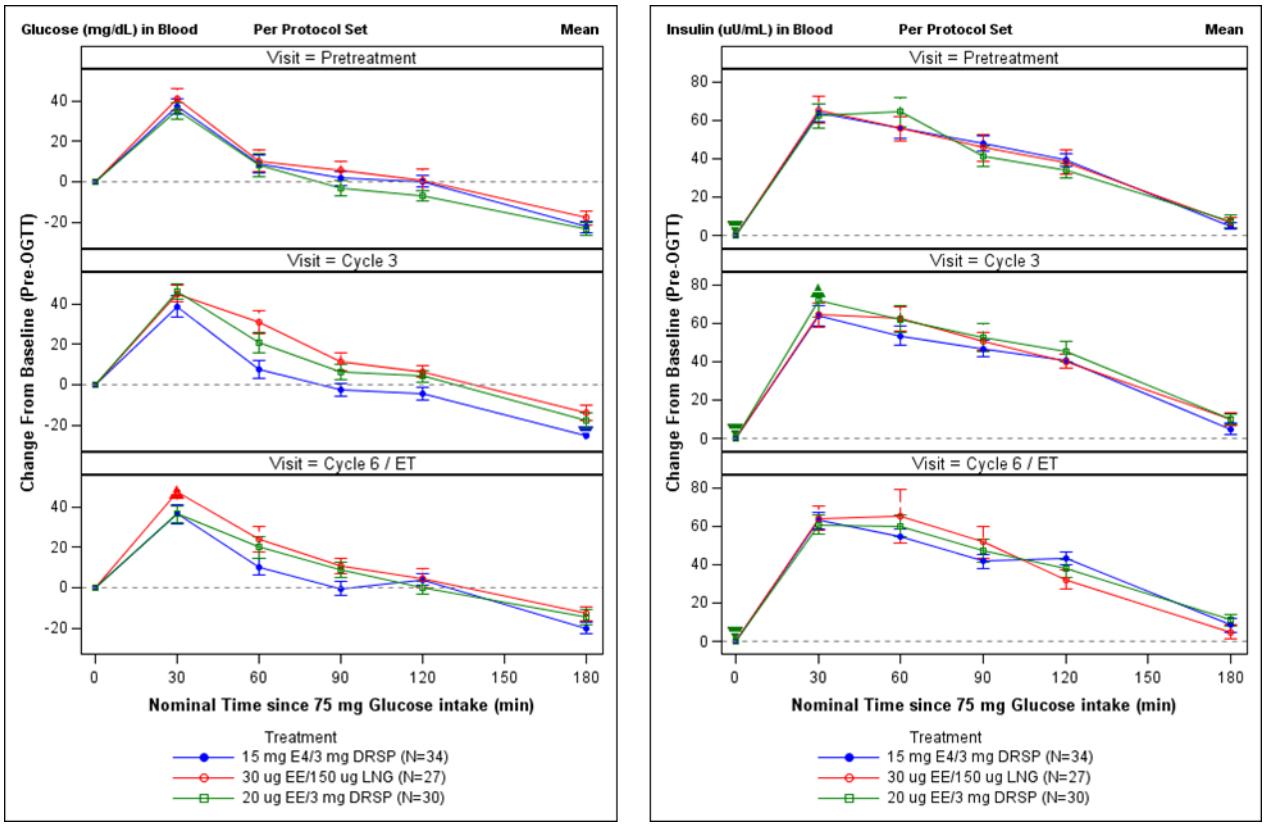


図 2.7.2-54 ベースライン、第 3 周期、第 6 周期における OGTT 中のグルコース（左）とインスリン（右）の血漿中濃度対時間プロット（MIT-Es0001-C201 試験）

DRSP = drospirenone, EE = ethinylestradiol; E4 = estetrol, LNG = levonorgestrel.

Means ± Standard Error of the Mean for the Per Protocol Set.

引用元：MIT-Es0001-C201 試験（資料番号 5.3.4.1-03）Figure 15.2.17 を引用

表 2.7.2-94 OGTT パラメータ（グルコース AUC 及びインスリン AUC）の要約統計量（PPS）（MIT-Es0001-C201 試験）

Parameter	Visit	E4/DRSP N=34			EE/LNG N=27			EE/DRSP N=30		
		Mean	CFB		Mean	CFB		Mean	CFB	
			Abs	%*		Abs	%*		Abs	%*
Glucose AUC (mg·hr/mL)	Baseline	16,670			17,494			16,188		
	Cycle 3	16,807	136.3	0.82	18,620	1,125.6	6.43	17,999	1,811.5	11.19
	Cycle 6	17,252	613.2	3.68	18,233	769.2	4.40	17,494	1,315.2	8.12
Insulin AUC (uU·hr/mL)	Baseline	8,499			8,474			8,036		
	Cycle 3	8,545	164.1	1.93	9,155	680.4	8.03	9,680	1,486.9	18.49
	Cycle 6	8,627	213.6	2.51	9,182	752.0	8.87	8,916	814.2	10.14

Abs = absolute, AUC: area under the curve, DRSP = drospirenone, E4=estetrol, EE = ethinylestradiol, Hb1AC = glycated hemoglobin, LNG = levonorgestrel, OGTT = oral glucose tolerance test, CFB = change from baseline to Cycle 3 and Cycle 6. N = Number of subjects in a specified treatment group.

Results are presented for the Per Protocol Set, which includes the same number of subjects as the Full Analysis Set.

* Percentages were calculated according to the formula % change = absolute change / (absolute change + baseline).

引用元：MIT-Es0001-C201 試験（資料番号 5.3.4.1-03）Table 15.2.14、Table 15.2.19 から作成

表 2.7.2-95 糖質代謝パラメータの空腹時濃度（PPS）（MIT-Es0001-C201 試験）

Parameter	Visit	E4/DRSP 15/3 mg	EE/LNG 0.03/0.15 mg	EE/DRSP 0.02/3 mg
		N=34	N=27	N=30
HbA1C (%)	Baseline	5.05 [4.5, 5.4]	5.00 [4.7, 5.4]	5.00 [4.5, 5.4]
	Cycle 6	5.10 [4.7, 5.7]	5.10 [4.7, 5.6]	5.00 [4.7, 5.5]
	% CFB	0.0	0.0	2.0
C-peptide (ng/mL)	Baseline	1.70 [0.8, 3.2]	1.90 [0.8, 3.7]	1.70 [0.8, 3.4]
	Cycle 6	2.00 [1.2, 3.9]	2.10 [1.5, 3.1]	2.15 [1.3, 3.1]
	% CFB	17.0	16.0	27.0
Insulin (uU/mL)	Baseline	7.20 [3.1, 16.8]	7.40 [1.4, 17.8]	6.65 [2.2, 19.5]
	Cycle 6	9.20 [4.3, 22.6]	9.20 [4.9, 74.7]	9.10 [5.7, 26.1]
	% CFB	21.0	31.0	42.0
Glucose (mg/dL)	Baseline	85.0 [69, 94]	83.0 [72, 100]	85.0 [73, 95]
	Cycle 6	91.0 [79, 113]	88.0 [73, 105]	89.0 [78, 103]
	% CFB	2.5	-2.0	0.0

Data are expressed as Median [minimum, maximum] values.

Results are presented for the Per Protocol Set, which includes the same number of subjects as the Full Analysis Set.

DRSP = drospirenone, E4 = estetrol, EE = ethinylestradiol, LNG = levonorgestrel, % CFB=% change from baseline.

引用元：MIT-Es0001-C201 試験（資料番号 5.3.4.1-03）Table 15.2.14 から作成

2.7.2.4.5.1.2 ES-C01 試験

E4 5 又は 10 mg と DRSP 3 mg の併用投与、E4 5、10 又は 20 mg と LNG 0.15 mg の併用投与、EE/DRSP 0.02 mg/3 mg の投与後、ベースラインから第 3 投与周期 Day 24 までの糖代謝パラメータ（空腹時血清グルコース及び HbA1c）には明らかな用量依存的な傾向及び治験薬との関連性のある傾向は認められなかった。

2.7.2.4.6 肝タンパク質産生能への影響

2.7.2.4.6.1 外国人の健康成人女性における検討

2.7.2.4.6.1.1 MIT-Es0001-C201 試験

E4/DRSP 15 mg/3 mg が肝臓タンパク質［運搬体タンパク質である SHBG、CBG 及びチロキシン結合グロブリン（TBG）、血管収縮作用を有するアンジオテンシンの α2-グロブリン前駆体であるアンジオテンシノーゲン、並びに急性期反応物質である CRP を含む］に及ぼす影響を MIT-Es0001-C201 試験で検討した。結果の要約を表 2.7.2-96 に示す。

E4/DRSP 15 mg/3 mg の投与の結果、評価したいずれの肝タンパク質についてもベースラインからの増加はそれほど大きくなかった。E4/DRSP 及び EE/LNG が SHBG（それぞれ+55%及び +74%）及び TBG（それぞれ+17.0%及び+37.0%）に及ぼす影響は同様であったが、CBG（+40% 及び+152%）、アンジオテンシノーゲン（+75%及び+170%）及び CRP（0%及び+30%）に及ぼす影響は、いずれも E4/DRSP 15 mg/3 mg 群で大幅に小さかった。EE/DRSP 0.02 mg/3 mg に伴う変化は、いずれのパラメータでも E4/DRSP 15 mg/3 mg と比較して大幅に大きく、それより程度は低いが EE/LNG 0.03 mg/0.15 mg と比較しても SHBG、TBG 及びアンジオテンシノーゲンでは大きかった。また、事後の探索的な統計解析の結果、E4/DRSP 群と比較して、EE/LNG 群では、CBG、TBG 及びアンジオテンシノーゲンのベースラインからの増加が有意に大きく、EE/DRSP 群では、SHBG、CBG、TBG 及びアンジオテンシノーゲンのベースラインからの増加が有意に大きいことが示された。

表 2.7.2-96 運搬体タンパク質、アンジオテンシノーゲン及び CRP（PPS）（MIT-Es0001-C201 試験）

Parameter	Visit	E4/DRSP 15/3 mg	EE/LNG 0.03/0.15 mg	EE/DRSP 0.02/3 mg
		N=34	N=27	N=30
SHBG (nmol/L)	Baseline	64.75 [25.3, 117.9]	67.30 [27.1, 144.4]	70.55 [36.2, 125.6]
	Cycle 6	87.15 [52.7, 196.0]	119.80 [65.2, 191.4]	264.30 [162.3, 447.4]
	% CFB	55.0 [-22.0, 171.0]	74.0 [-17.0, 261.0]	251.0 [122.0, 637.0]
	p-value		0.7045	<0.0001*
Cortisol Binding Globulin (µg/mL)	Baseline	61.0 [45, 99]	61.0 [30, 90]	58.5 [45, 101]
	Cycle 6	82.5 [62, 144]	152.0 [109, 318]	152.5 [90, 303]
	% CFB	40.0 [-27.0, 122.0]	152.0 [65.0, 354.0]	140.0 [65.0, 448.0]
	p-value		<0.0001*	<0.0001*
Thyroxin Binding Globulin (mg/L)	Baseline	18.30 [12.5, 33.9]	18.10 [12.0, 31.9]	17.55 [13.0, 27.5]
	Cycle 6	22.00 [16.2, 39.9]	23.70 [18.2, 37.9]	28.05 [20.6, 43.2]
	% CFB	17.0 [-27.0, 67.0]	37.0 [6.0, 99.0]	70.0 [12.0, 108.0]
	p-value		0.0047*	<0.0001*
Angiotensinogen (µg/mL)	Baseline	76.75 [47.0, 140.3]	81.50 [41.9, 135.8]	74.85 [43.4, 147.0]
	Cycle 6	138.00 [58.7, 231.1]	222.90 [137.3, 399.5]	262.50 [110.6, 453.9]
	% CFB	75.0 [-26.0, 198.0]	170.0 [39.0, 853.0]	206.5 [103.0, 413.0]
	p-value		<0.0001*	<0.0001*
C-Reactive Protein (mg/dL)	Baseline	0.100 [0.10, 0.88]	0.100 [0.10, 4.72]	0.100 [0.10, 0.70]
	Cycle 6	0.145 [0.10, 1.77]	0.200 [0.10, 1.51]	0.170 [0.10, 1.09]
	% CFB	0.0 [-52.0, 1670]	30.0 [-97.0, 1410]	30.0 [-86.0, 607.0]
	p-value		NA	NA

E4 = estetrol, EE = ethinylestradiol, DRSP = drospirenone, LNG = levonorgestrel, N = number of subjects in a specified treatment group, NA = not available, % CFB = % change from baseline

Data are expressed as median [minimum, maximum].

Results are presented for the Per Protocol Set, which includes the same number of subjects as the Full Analysis Set.

If a possible difference between the treatments was found, pairwise comparisons were done using the Dwass-Steel-Critchlow-Fligner procedure (without adjustment for multiplicity).

* Exploratory p-value<0.05 of the comparison with E4/DRSP.

引用元：MIT-Es0001-C201 試験（資料番号 5.3.4.1-03）Table 10 から作成

2.7.2.4.6.1.2 ES-C01 試験

ES-C01 試験では、E4 5 又は 10 mg と DRSP 3 mg の併用投与、E4 5、10 又は 20 mg と LNG 0.15 mg の併用投与、EE/DRSP 0.02 mg/3 mg の投与後、E4/DRSP 群で SHBG、CBG 及びセルロプラスミン濃度のベースラインから第 3 投与周期 Day 24 までの変化に E4 の用量に依存した反応が認められた（表 2.7.2-97）。E4/LNG 群でも同様に E4 の用量に対する依存性が認められたが、全体的な変化はいずれも SHBG についてはマイナスの変化、CBG 及びセルロプラスミンについてはマイナスからプラスへのシフト傾向を示していた。ベースラインからの変化が最も大きかったのは EE/DRSP 群であった。アンジオテンシノーゲンは、EE/DRSP 群では 186.1%増加したが、E4/DRSP 3 mg 群ではこれに比べて増加が小さく（E4 5 mg：＋26.6%、E4 10 mg：+25.0%）、E4/LNG 0.15 mg 群でもより小さな、ばらつきのある結果が観察された（E4 の用量増加に伴い-7.3%、-2.7%及び 36.8%）。CRP については、EE/DRSP 群でベースラインからの平均値の上昇が認められた（+332.5%）。E4/DRSP 群（E4/DRSP 5 mg/3 mg：-4.9%、E4/DRSP 10 mg/3 mg：+103.2%）及び E4/LNG 群（LNG 0.15 mg＋E4 5、10 及び 20 mg でそれぞれ+58.3%、-43.1%及び+100.6%）での影響はこれに比べて大幅に小さかった。

表 2.7.2-97 キャリアタンパク（SHBG、CBG、セルロプラスミン）、アンジオテンシノーゲン、CRP（ITT 集団）（ES-C01 試験）

Parameter	E4/DRSP 5/3 mg	E4/DRSP 10/3 mg	EE/DRSP 0.02/3 mg	E4/LNG 5/0.15 mg	E4/LNG 10/0.15 mg	E4/LNG 20/0.15 mg
	N=17	N=19	N=20	N=18	N=17	N=18
SHBG	7.9 (26.25)	44.5 (34.12)	306.3 (117.70)	-69.0 (11.83)	-64.8 (11.89)	-44.2 (18.03)
CBG	17.1 (16.64)	28.1 (19.55)	170.3 (75.60)	-6.9 (17.21)	5.9 (13.30)	25.2 (25.02)
Ceruloplasmin	8.2 (12.24)	16.1 (11.14)	69.0 (22.93)	-5.4 (14.63)	0.7 (9.88)	16.2 (6.11)
Angiotensinogen	26.6 (40.99)	25.0 (25.93)	186.1 (64.49)	-7.3 (36.12)	-2.7 (25.85)	36.8 (48.26)
CRP	-4.9 (48.56)	103.2 (199.60)	332.5 (490.77)	58.3 (204.1)	-43.1 (55.89)	100.6 (151.72)

CBG = cortisol binding globulin, CRP = C reactive protein, E4 = estetrol, EE = ethinylestradiol, DRSP = drospirenone, LNG = levonorgestrel, N = number of subjects in a specified treatment group, SHBG = sex hormone binding globulin

Data are expressed as mean (standard deviation).

引用元：ES-C01 試験（資料番号 5.3.4.1-05）Table 15、21 から作成

2.7.2.4.6.1.3 PR3054 試験

PR3054 試験では、各群 10 例の閉経後女性に E4（2～40 mg）を単剤で 28 日間反復投与後、Day 7 以降に SHBG 濃度の用量依存的な上昇が認められた。E4 10 mg 投与時の上昇は E2V 2 mg 投与時の上昇と同程度であった（図 2.7.2-55）。E4 10 mg 単剤群で反復投与後に CRP を測定した結果、結果にばらつきがみられた。1 例では 12 mg/L から 6 mg/L への減少がみられ（基準範囲：0～4 mg/L）、他の 2 例の被験者では 1 mg/L 減少し（基準範囲内）、4 例目では変化がみられなかった。残り 6 例中 3 例では、CRP は 1 又は 2 mg/L 増加したが基準範囲内であり、最後の 3 例では CRP は 4～6 mg/L 増加して基準範囲を逸脱した。この結果、CRP の平均値及び中央値が 2 倍に上昇した。しかし、CRP 値は感染や炎症などの様々なパラメータの影響を受けることが知られており、これによって被験者間の差を説明することができる。

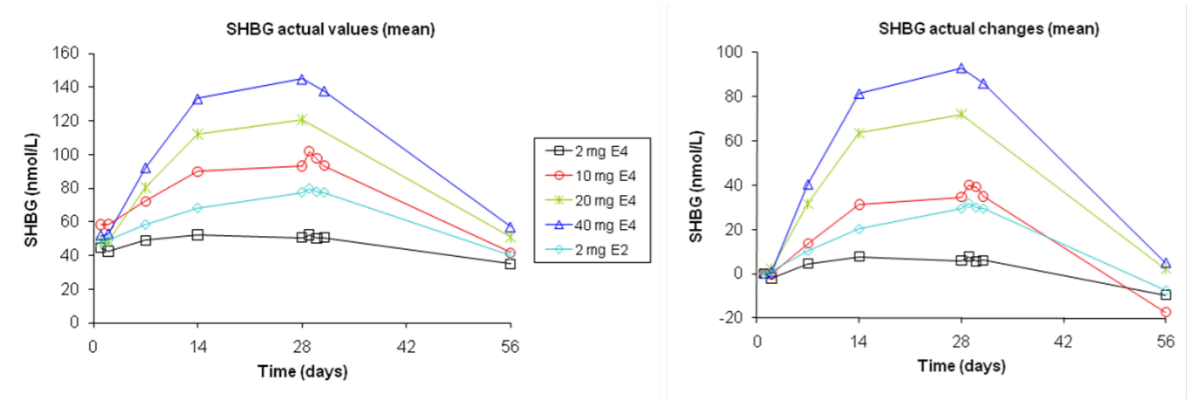


図 2.7.2-55 全投与群における投与 56 日目までの SHBG 実測値及びベースラインからの実測値の変化量の平均値（PR3054 試験）

E4 = estetrol, E2 = estradiol, SHBG = sex hormone-binding globulin

引用元：PR3054 試験（資料番号 5.3.3.1-02）Figure 13-10、13-11 を引用

2.7.2.4.6.1.4 PR3081 試験

健康な閉経前女性を対象に E4 10 又は 20 mg 溶液、又は E4 20 mg を DSG 0.15 mg 又は P4 200 mg との併用で 28 日間投与した PR3081 試験では、投与 Day 3 及び投与 Day 27 に SHBG 濃度を測定した。Day 3 の平均値はいずれの投与群でも同程度であり、45.4～51.1 nmol/L の範囲であった。図 2.7.2-56 に示すとおり、全ての投与群で SHBG 濃度の上昇が認められた。SHBG 濃度は E4 単剤群では用量依存的に上昇した。SHBG 濃度の平均値の上昇は、E4 10 mg 群よりも E4 20 mg 群の方が大きく、E4 20 mg＋P4 群で最も大きく、E4 20 mg＋DSG 群で最も小さかった。

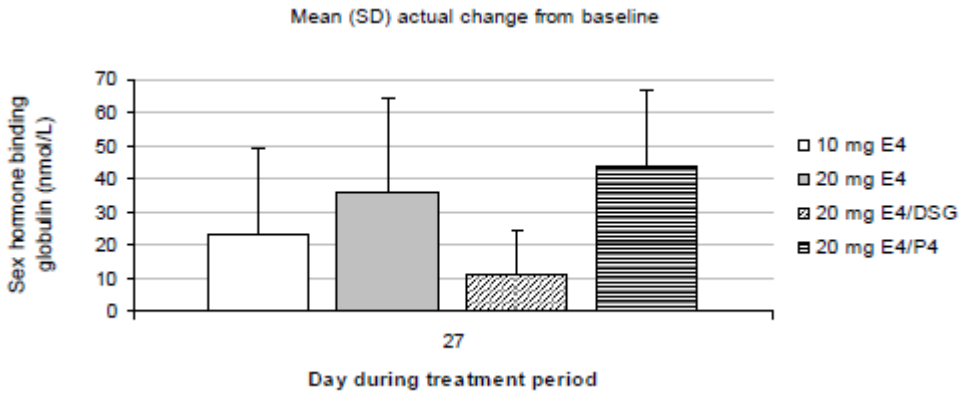


図 2.7.2-56 SHBG のベースラインからの実測値の変化量（PR3081 試験）

DSG = desogestrel, E4 = estetrol, SD = standard deviation,
Means (standard deviation) are shown for the efficacy population.
引用元：PR3081 試験（資料番号 5.3.4.1-02）Figure 11-9 を引用

2.7.2.4.6.1.5 ES-C02 試験

ES-C02 試験では、試験開始前に他のホルモン性避妊薬を使用し、試験開始時点で SHBG が高値を示していると予想される被験者が全体集団に含まれていた。そのため、SHBG 濃度のベースラインからの変化は、ベースラインの SHBG 濃度が正常であると予想される避妊薬初回使用者の群でのみ評価した。

LNG 含有群では第 4 投与周期までにスクリーニング時と比較して SHBG 濃度の顕著な低下が認められ、第 6 投与周期まで持続した（表 2.7.2-98）。SHBG 濃度は Qlaira®群及び DRSP 含有群でスクリーニング時と比較して上昇し、第 4 投与周期ではベースライン時と比較して大きな上昇が認められ（スクリーニング時の 54.0～64.9 nMol/L から 73.3～82.5 nMol/L への上昇）、その後、第 6 投与周期／EOS では第 4 投与周期と比較して小さな上昇が認められた（83.4～92.0 nMol/L への上昇）。

表 2.7.2-98 性ホルモン結合グロブリン（mPP 集団）（ES-C02 試験）

Time point Characteristic	N = 387				
	Qlaira®	20 mg E4/ 150 µg LNG	20 mg E4/ 3 mg DRSP	15 mg E4/ 150 µg LNG	15 mg E4/ 3 mg DRSP
	N=75	N=76	N=73	N=77	N=77
Visit 1: Screening					
N starters with data	22	19	20	29	28
N starters missing data	2	3	5	0	0
Mean (nmol/L)	54.0	58.2	58.2	62.7	64.9
Standard deviation	20.52	35.00	23.06	22.99	25.02
Visit 6: Treatment Cycle 4					
N starters with data	20	14	18	22	24
N starters missing data	4	8	7	7	4
Mean (nmol/L)	77.7	28.7	73.3	25.6	82.5
Standard deviation	27.82	10.45	23.58	9.47	28.05
Visit 7: Treatment Cycle 6/EOS					
N starters with data	22	19	20	26	24
N starters missing data	2	3	5	3	4
Mean (nmol/L)	83.4	34.7	91.2	31.6	92.0
Standard deviation	23.79	20.69	36.14	20.53	34.15

DRSP = drospirenone, E4 = estetrol, EOS = end of study, LNG = levonorgestrel, N = number of subjects in mPP Population, mPP = modified Per Protocol, SHBG = sex hormone binding globulin

SHBG-measurements which could not be coupled to a visit were excluded from the analysis. Lab values indicated as >180 were set to missing. Consequently, the displayed means underestimate the true values.

引用元：ES-C02 試験（資料番号 5.3.4.1-06）Table 22 から作成

2.7.2.4.7 成長に係る内分泌系への影響（IGF-1、IGF-2、IGFBP1、IGFBP3、GH）（ES-C01 試験）

各群 17～20 例に E4 5 又は 10 mg を DRSP 3 mg との併用で、E4 5、10 又は 20 mg を LNG 0.15 mg との併用で、また EE/DRSP 0.02 mg/3 mg を 3 周期投与したときの成長ホルモンの変化を評価した。

全ての投与群で、インスリン様成長因子 1（IGF-1）は、ベースラインからおおむね減少した。投与期間全体にわたり、EE/DRSP 群では E4/DRSP 群と比較して IGF-1 の減少が大きかった。E4 用量の IGF-1 値に対する影響はそれほど明確ではなかったが、概して最高用量の 20 mg ではベースラインからの低下が大きかった。IGF-1 の平均値の変化には、使用したプロゲスチンの種類（DRSP 又は LNG）による顕著な差は認められなかった。IGF-2 は、EE/DRSP 群では投与期間にわたってベースラインから増加し、E4/DRSP 群ではおおむね減少した。IGF-1 及び IGF-2 値は追跡調査周期でベースライン付近まで回復した。

インスリン様成長因子結合タンパク質 1（IGFBP1）は、EE/DRSP 群では第 3 投与周期 Day 24 にベースラインからの増加を示した。E4/DRSP 群では、IGFBP1 はおおむね一定のまま推移したか、又はベースラインからのわずかな増加を示したのみであったが、LNG 群ではおおむね低下が認められた。IGFBP3 については、ベースラインからのわずかな増加が認められ、E4/LNG 20 mg/0.15 mg 群で他に比べて大きな増加が認められた点を除き、EE/DRSP 群、E4/DRSP 群及び E4/LNG 群で同程度であった。IGFBP1 値はいずれの投与群でも追跡調査周期でベースライン付近まで回復したが、IGFBP3 については追跡調査来院時の値がいずれの投与群でも第 3 投与周期 Day 24 の値と同程度であった。

成長ホルモン（GH）は E4/DRSP 群で増加したが E4/LNG 群では減少し、E4/DRSP 群では用量依存性が認められた（特に第 3 投与周期 Day 24）。EE/DRSP 群では E4/DRSP 群と比較して GH 値の上昇が大きかった。追跡調査時、GH は EE/DRSP 群ではベースライン値付近であったが、他の群では第 3 投与周期 Day 24 で記録された値と同程度であった。

2.7.2.4.8 アンドロゲン産生･分泌に対する影響

2.7.2.4.8.1 外国人の健康成人女性における検討

2.7.2.4.8.1.1 MIT-Es0001-C201 試験

外国人の健康成人女性を対象に、E4/DRSP 15 mg/3 mg がアンドロゲンパラメータに及ぼす影響を検討した。本試験で検討したパラメータは、アンドロゲンであるアンドロステンジオン、デヒドロエピアンドロステロン硫酸、テストステロン、遊離テストステロン、ジヒドロテストステロン（表 2.7.2-99）並びにその結合タンパク質である SHBG（表 2.7.2-96）であった。

E4/DRSP 15 mg/3 mg、EE/LNG 0.03 mg/0.15 mg 及び EE/DRSP 0.02 mg/3 mg の投与により、アンドロゲンパラメータの低下が認められた。テストステロン濃度の中央値が 30%超低下し、遊離テストステロン濃度が E4/DRSP 及び EE/LNG 群で 50%低下し、EE/DRSP 群で 71%低下した。

同時に、SHBG 濃度の中央値が E4/DRSP 群、EE/LNG 群及び EE/DRSP 群でそれぞれ 55%、74%及び 251%上昇した。その結果、テストステロン結合率が上昇し、遊離画分が減少した。E4/DRSP 群、EE/LNG 群及び EE/DRSP 群では、アンドロステンジオン濃度（-31.0%、-49.0%及び-40.0%）、デヒドロエピアンドロステロン硫酸（-10.5%、-16.0%及び-27.0%）及びジヒドロテストステロン（-13.0%、-25.0%及び-3.5%）の中央値の低下も認められた。

事後の探索的な統計解析の結果、E4/DRSP 群と比較して EE/DRSP 群ではデヒドロエピアンドロステロン硫酸塩がベースラインから有意に大きく減少した。E4/DRSP 群と EE/LNG 群に有意差はみられなかった。

表 2.7.2-99 アンドロゲン（PPS）（MIT-Es0001-C201 試験）

Parameter	Visit	E4/DRSP 15/3 mg	EE/LNG 0.03/0.15 mg	EE/DRSP 0.02/3 mg
		N=34	N=27	N=30
Testosterone (ng/dL)	Baseline	38.0 [12, 71]	41.0 [12, 76]	34.0 [18, 79]
	Cycle 6	24.5 [12, 47]	19.0 [12, 41]	21.0 [12, 67]
	% CFB	-31.0 [-63.0, 10.0]	-37.5 [-70.0, 41.0]	-33.0 [-79.0, 15.0]
	p-value		NA	NA
Free testosterone (ng/dL)	Baseline	0.50 [0.100, 1.000]	0.50 [0.100, 1.200]	0.35 [0.200, 0.800]
	Cycle 6	0.20 [0.086, 0.600]	0.20 [0.086, 0.300]	0.09 [0.086, 0.202]
	% CFB	-50.0 [-80.0, 0.0]	-50.0 [-83.0, 0.0]	-71.0 [-89.0, -50.0]
	p-value		NA	NA
Androstenedione (nmol/L)	Baseline	9.90 [6.4, 22.6]	10.70 [2.4, 21.9]	10.05 [4.2, 16.2]
	Cycle 6	7.50 [3.6, 12.1]	5.40 [2.6, 10.6]	5.90 [2.1, 13.1]
	% CFB	-31.0 [-72.0, 44.0]	-49.0 [-80.0, 75.0]	-40.0 [-70.0, 26.0]
	p-value		NA	NA
Dehydroepiandrosterone sulfate (µg/dL)	Baseline	273.5 [94, 535]	265.0 [71, 773]	239.0 [115, 535]
	Cycle 6	251.5 [92, 538]	208.0 [74, 350]	179.0 [62, 314]
	% CFB	-10.5 [-41.0, 32.0]	-16.0 [-41.0, 21.0]	-27.0 [-60.0, 13.0]
	p-value		0.3310	0.0024*
Dihydrotestosterone (nmol/L)	Baseline	0.350 [0.19, 1.43]	0.350 [0.15, 0.92]	0.390 [0.15, 6.59]
	Cycle 6	0.400 [0.15, 0.85]	0.280 [0.15, 0.54]	0.360 [0.15, 1.02]
	% CFB	-13.0 [-56.0, 80.0]	-25.0 [-72.0, 120.0]	-3.5 [-60.0, 106.0]
	p-value		NA	NA

E4 = estetrol, EE = ethinylestradiol, DRSP = drospirenone, LNG = levonorgestrel, N = number of subjects in a specified treatment group, NA = not available, % CFB = % change from baseline

Data are expressed as median [minimum, maximum].

Results are presented for the Per Protocol Set, which includes the same number of subjects as the Full Analysis Set.

If a possible difference between the treatments was found, pairwise comparisons were done using the Dwass-Steel-Critchlow-Fligner procedure (without adjustment for multiplicity).

* Exploratory p-value<0.05 of the comparison with E4/DRSP.

引用元：MIT-Es0001-C201 試験（資料番号 5.3.4.1-03）Table 8 から作成

2.7.2.4.8.1.2 ES-C01 試験及び PR3054 試験

ES-C01 試験で総テストステロン濃度を評価した。本試験では 17～20 例の女性の群に異なる用量の E4（5～20 mg）を DRSP 3 mg 又は LNG 0.15 mg との併用で、又は EE/DRSP 0.02 mg/3 mg を 3 周期投与した。

ほとんどのテストステロン濃度は定量下限値未満であったが、その平均値は投与期間全体にわたっていずれの群でもおおむね同様であり、E4 の用量増加に伴う用量依存的な傾向はみられず、E4/DRSP 又は E4/LNG 群と EE/DRSP 群に差は認められなかった。

PR3054 試験では、閉経後女性に E4 20 又は 40 mg を反復投与後、総テストステロン濃度に問題となる変化は認められなかったが、遊離テストステロン濃度（40 mg 群のみ算出）がベースラインから 58.1%低下していた。この結果は、E4 投与後に SHBG 濃度が上昇して、その結果、結合型テストステロンが増加して遊離テストステロンが減少したことによると考えられる。

2.7.2.4.9 副腎及び甲状腺ホルモンの産生･分泌に及ぼす影響（MIT-Es0001-C201 試験）

外国人の健康成人女性を対象に、E4/DRSP 15 mg/3 mg、EE/LNG 0.03 mg/0.15 mg 又は EE/DRSP 0.02 mg/3 mg を 6 周期投与し、副腎及び甲状腺ホルモンの産生、分泌に対する影響を検討した。表 2.7.2-100 に結果を示す。

表 2.7.2-100 副腎及び甲状腺ホルモンのベースラインからの変化率（PPS）（MIT-Es0001-C201 試験）

Parameter	E4/DRSP 15/3 mg	EE/LNG 0.03/0.15 mg	EE/DRSP 0.02/3 mg
	N=34	N=27	N=30
Aldosterone (pmol/L)	103.0 [207.0] *[1]	-40.0 [77.0] *[1,3]	179.5 [252.0] *[3]
Cortisol (µg/dL)	26.0 [49.0] *[1,2]	109.0 [71.0] *[1]	107.0 [81.0] *[2]
Triiodothyronine, free (pg/mL)	-4.5 [17.0] [1]	6.0 [18.0] *[1]	2.0 [18.0]
Thyroxine, free (ng/dL)	4.0 [15.0] *	6.0 [18.0] *	2.0 [8.0] *
Thyrotropin (mU/L)	6.0 [36.0]	12.0 [45.0]	7.0 [57.0]

E4 = estetrol, EE = ethinylestradiol, DRSP = drospirenone, LNG = levonorgestrel,

* Statistically significant ($p<0.05$) change from baseline;

1,2,3 Statistically significant ($p<0.05$) between treatments: 1 = E4/DRSP vs EE/LNG; 2 = E4/DRSP vs EE/DRSP; 3 = EE/LNG vs EE/DRSP

[ ]: Inter Quartile Range

引用元：MIT-Es0001-C201 試験（資料番号 5.3.4.1-03）Table 15.2.23 から作成

E4/DRSP 及び EE/DRSP の投与期間中にアルドステロン濃度が上昇したが、これは DRSP の抗ミネラルコルチコイド活性に関連すると考えられる（Krattenmacher, 2000）。また、E4/DRSP 15 mg/3 mg ではコルチゾール濃度がわずかに上昇したが、EE/LNG 及び EE/DRSP と比較して上昇は小さかった。甲状腺ホルモンへの影響は、いずれの薬剤でもほとんど変動しなかった。

2.7.2.4.10 レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系に対する作用（MIT-Es001-C113 試験）

外国人の健康な閉経前女性を対象に、E4/DRSP 15 mg/3 mg 配合錠又は EE/DRSP 0.03 mg/3 mg を 14 日間反復経口投与し、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系に及ぼす影響を検討した。

アンジオテンシノーゲン、アンジオテンシン I、アンジオテンシン II 及びアルドステロンの各濃度は、E4/DRSP 15 mg/3 mg 配合錠の 14 日間反復投与により投与前に比して上昇したものの、その程度は EE/DRSP 0.03 mg/3 mg 配合錠よりも軽度であった（表 2.7.2-101、表 2.7.2-102、表 2.7.2-103 及び表 2.7.2-104）。また、レニンの濃度は減少したが、EE/DRSP 0.03 mg/3 mg でより顕著であった（表 2.7.2-105）。

表 2.7.2-101 E4/DRSP 15 mg/3 mg 又は EE/DRSP 0.03 mg/3 mg を 1 日 1 回 14 日間経口投与したときの血漿中アンジオテンシノーゲン濃度（pg/mL）及び投与前からの変化量及び変化率（上：算術平均、下：幾何平均）（PD データの解析対象集団）（MIT-Es001-C113 試験）

			Arithmetic					
Treatment	Time point/ Change from Baseline	n#	n	Mean	SD	CV%	Median	Min	Max
E4/DRSP 15/3 mg (N=27)	BASELINE	8	27	132894.5	193639.6	145.7	60500.0	94	695000
	DAY 19	3	27	251895.6	282744.9	112.2	179000.0	94	1110000
	Change from baseline	3	27	119001.1	205423.7	172.6	59000.0	-200900	550400
EE/DRSP 0.03/3 mg (N=27)	BASELINE	6	27	150628.3	268971.5	178.6	50000.0	94	1000000
	DAY 19	0	27	446559.3	363096.1	81.3	296000.0	12000	1140000
	Change from baseline	0	27	295931.0	402905.0	136.1	232400.0	-988000	1061600

		Geometric			
Treatment	Time point/ Change from Baseline	n	Mean	SD	CV%
E4/DRSP 15/3 mg (N=27)	BASELINE	27	13513.6	30.2	33268.7
	DAY 19	27	62834.5	14.7	3690.4
	Change from baseline	27	4.6	31.4	37820.0
EE/DRSP 0.03/3 mg (N=27)	BASELINE	27	20239.1	21.9	11755.0
	DAY 19	27	284393.8	3.1	159.2
	Change from baseline	27	14.1	18.8	7405.0

CV% = coefficient of variation; N = number of subjects in the analysis set; n# = number of values reported as BLQ, for the calculation of summary statistics values that were <LLOQ were set to ½ × LLOQ; SD = standard deviation.

For change from baseline geometric summary statistics, values have been calculated as ratios (post-dose value/baseline value).

引用元：MIT-Es001-C113 試験（資料番号 5.3.1.2-06）Table14 を引用

表 2.7.2-102 E4/DRSP 15 mg/3 mg 又は EE/DRSP 0.03 mg/3 mg を 1 日 1 回 14 日間経口投与したときの血漿中アンジオテンシン I 濃度（pg/mL）及び投与前からの変化量及び変化率（上：算術平均、下：幾何平均）（PD データの解析対象集団）（MIT-Es001-C113 試験）

Treatment	Time point/ Change from Baseline	n#	Arithmetic n	Mean	SD	CV%	Median	Min	Max
E4/DRSP 15/3 mg (N=27)	BASELINE	24	27	32.9	30.7	93.4	25.0	25	182
	DAY 19	18	26	46.7	39.6	84.7	25.0	25	187
	Change from baseline	18	26	13.5	52.2	386.1	0.0	-157	162
EE/DRSP 0.03/3 mg (N=27)	BASELINE	22	27	35.4	28.4	80.3	25.0	25	162
	DAY 19	13	27	65.6	52.0	79.3	56.6	25	220
	Change from baseline	13	27	30.2	47.1	155.8	10.0	-38	155

Treatment	Time point/ Change from Baseline	Geometric n	Mean	SD	CV%
E4/DRSP 15/3 mg (N=27)	BASELINE	27	28.4	1.5	44.1
	DAY 19	26	37.0	1.9	70.0
	Change from baseline	26	1.3	2.1	88.2
EE/DRSP 0.03/3 mg (N=27)	BASELINE	27	30.6	1.6	48.8
	DAY 19	27	50.0	2.1	85.1
	Change from baseline	27	1.6	2.3	97.4

CV% = coefficient of variation; N = number of subjects in the analysis set; n# = number of values reported as BLQ, for the calculation of summary statistics values that were <LLOQ were set to ½ × LLOQ; SD = standard deviation.

For change from baseline geometric summary statistics, values have been calculated as ratios (post-dose value/baseline value).

引用元：MIT-Es001-C113 試験（資料番号 5.3.1.2-06）Table15 を引用

表 2.7.2-103 E4/DRSP 15 mg/3 mg 又は EE/DRSP 0.03 mg/3 mg を 1 日 1 回 14 日間経口投与したときの血漿中アンジオテンシン II 濃度（pg/mL）及び投与前からの変化量及び変化率（上：算術平均、下：幾何平均）（PD データの解析対象集団）（MIT-Es001-C113 試験）

Treatment	Time point/ Change from Baseline	n#	Arithmetic n	Mean	SD	CV%	Median	Min	Max
E4/DRSP 15/3 mg (N=27)	BASELINE	0	27	72.5	37.5	51.7	68.0	25	144
	DAY 19	0	27	76.5	38.6	50.5	64.0	29	163
	Change from baseline	0	27	4.1	14.8	363.8	4.0	-30	33
EE/DRSP 0.03/3 mg (N=27)	BASELINE	0	27	72.9	38.7	53.0	60.8	28	145
	DAY 19	0	27	92.6	54.2	58.5	68.6	30	232
	Change from baseline	0	27	19.7	42.5	215.8	8.0	-37	155

Treatment	Time point/ Change from Baseline	Geometric n	Mean	SD	CV%
E4/DRSP 15/3 mg (N=27)	BASELINE	27	63.6	1.7	56.7
	DAY 19	27	68.0	1.6	52.6
	Change from baseline	27	1.1	1.2	21.7
EE/DRSP 0.03/3 mg (N=27)	BASELINE	27	63.7	1.7	57.1
	DAY 19	27	79.0	1.8	62.7
	Change from baseline	27	1.2	1.6	51.3

CV% = coefficient of variation; N = number of subjects in the analysis set; n# = number of values reported as BLQ, for the calculation of summary statistics values that were <LLOQ were set to ½ × LLOQ; SD =standard deviation.

For change from baseline geometric summary statistics, values have been calculated as ratios (post-dose value/baseline value).

引用元：MIT-Es001-C113 試験（資料番号 5.3.1.2-06）Table16 を引用

表 2.7.2-104 E4/DRSP 15 mg/3 mg 又は EE/DRSP 0.03 mg/3 mg を 1 日 1 回 14 日間経口投与したときの血漿中アルドステロン濃度（pg/mL）及び投与前からの変化量及び変化率（上：算術平均、下：幾何平均）（PD データの解析対象集団）（MIT-Es001-C113 試験）

Treatment	Time point/ Change from Baseline	n#	Arithmetic n	Mean	SD	CV%	Median	Min	Max
E4/DRSP 15/3 mg (N=27)	BASELINE	21	27	151.4	113.7	75.1	100.0	100	549
	DAY 19	13	27	213.4	134.3	62.9	202.0	100	507
	Change from baseline	13	27	61.9	151.2	244.2	0.0	-331	397
EE/DRSP 0.03/3 mg (N=27)	BASELINE	21	27	132.6	63.8	48.1	100.0	100	285
	DAY 19	12	27	231.7	143.4	61.9	218.0	100	552
	Change from baseline	12	27	99.0	133.7	135.0	31.0	-85	374

Treatment	Time point/ Change from Baseline	Geometric n	Mean	SD	CV%
E4/DRSP 15/3 mg (N=27)	BASELINE	27	128.8	1.7	54.4
	DAY 19	27	177.7	1.8	67.1
	Change from baseline	27	1.4	2.1	83.4
EE/DRSP 0.03/3 mg (N=27)	BASELINE	27	122.0	1.5	39.9
	DAY 19	27	191.4	1.9	70.5
	Change from baseline	27	1.6	1.8	65.3

CV% = coefficient of variation; N = number of subjects in the analysis set; n# = number of values reported as BLQ, for the calculation of summary statistics values that were <LLOQ were set to ½ × LLOQ; SD = standard deviation

For change from baseline geometric summary statistics, values have been calculated as ratios (post-dose value/baseline value).

引用元：MIT-Es001-C113 試験（資料番号 5.3.1.2-06）Table12 を引用

表 2.7.2-105 E4/DRSP 15 mg/3 mg 又は EE/DRSP 0.03 mg/3 mg を 1 日 1 回 14 日間経口投与したときの血漿中レニン濃度（pg/mL）及び投与前からの変化量及び変化率（上：算術平均、下：幾何平均）（PD データの解析対象集団）（MIT-Es001-C113 試験）

Treatment	Time point/ Change from Baseline	n#	Arithmetic n	Mean	SD	CV%	Median	Min	Max
E4/DRSP 15/3 mg (N=27)	BASELINE	0	27	494.6	203.7	41.2	433.0	219	956
	DAY 19	0	27	411.8	132.3	32.1	415.0	181	656
	Change from baseline	0	27	-82.8	158.8	-191.7	-55.0	-469	328
EE/DRSP 0.03/3 mg (N=27)	BASELINE	0	27	443.3	128.1	28.9	427.0	213	681
	DAY 19	0	27	354.1	124.4	35.1	343.0	160	610
	Change from baseline	0	27	-89.1	118.4	-132.8	-87.0	-389	128

Treatment	Time point/ Change from Baseline	Geometric n	Mean	SD	CV%
E4/DRSP 15/3 mg (N=27)	BASELINE	27	456.8	1.5	42.3
	DAY 19	27	390.1	1.4	35.5
	Change from baseline	27	0.9	1.4	34.9
EE/DRSP 0.03/3 mg (N=27)	BASELINE	27	424.5	1.4	31.4
	DAY 19	27	332.8	1.4	37.9
	Change from baseline	27	0.8	1.4	33.9

CV% = coefficient of variation; N = number of subjects in the analysis set; n# = number of values reported as BLQ, for the calculation of summary statistics values that were <LLOQ were set to ½ × LLOQ; SD =standard deviation

For change from baseline geometric summary statistics, values have been calculated as ratios (post-dosevalue/baseline value)

引用元：MIT-Es001-C113 試験（資料番号 5.3.1.2-06）Table13 を引用

2.7.2.4.11 免疫パラメータ（PR3054 試験）

10 例の閉経後女性に E4 10 mg を溶液で 28 日間反復投与したとき、総 T 細胞（CD3 陽性）、CD4 及び CD8 陽性 T 細胞、CD4/CD8 比、補体因子 C3 及び C4、並びに免疫グロブリン（Ig）A、IgG 及び IgM の各抗体価に臨床的に問題となる変化は認められなかった（PR3054 試験）。CRP 及びアンジオテンシノーゲンの結果については 2.7.2.4.6 及び 2.7.2.4.10 で考察している。

2.7.2.4.12 骨パラメータ（CTX-1、オステオカルシン）（ES-C01 試験、PR3054 試験）

外国人の閉経前女性を対象に E4/DRSP 5 mg/3 mg、E4/DRSP 10 mg/3 mg、E4/LNG 5 mg/0.15 mg、E4/LNG 10 mg/0.15 mg、E4/LNG 20 mg/0.15 mg 又は EE/DRSP 0.02 mg/3 mg を 3 周期投与（24 日間実薬投与に続く 4 日間プラセボ投与を 1 周期）し、骨代謝パラメータ［I 型コラーゲン C 末端テロペプチド（CTX-1）、オステオカルシン］への影響を検討した（ES-C01 試験）。オステオカルシン及び CTX-1 の平均値は E4 の投与量の増加に従い減少した。更に、EE/DRSP 投与では E4/DRSP 5 mg/3 mg 及び E4/DRSP 10 mg/3 mg と比較してより大きいオステオカルシン（-22.3% vs -10.4%及び-16.3%）並びに CTX-1（-34.9% vs -8.6%及び-13.4%）の減少が認められた。プロゲスチンの種類（LNG と DRSP）の間で関連する傾向は認められなかった。

各群 10 例の閉経後女性に E4 2、10、20 若しくは 40 mg、又は E2V 2 mg を 28 日間反復投与後、骨吸収マーカーである CTX-1 及び骨形成マーカーであるオステオカルシンの血清中濃度を測定した（PR3054 試験）。CTX-1 の平均値は、投与 27 日後に E2V 2 mg（-36%）、E4 10 mg（-32%）、E4 20 mg（-34%）及び E4 40 mg（-47%）まで低下していたが、E4 2 mg 群では変化がみられなかった。オステオカルシンの平均値は、E4 20 及び 40 mg 群でそれぞれ 9%及び 11%低下したが、E4 2 mg 群では 7%上昇し、E2V 群では変化がみられなかった。E4 10 mg 群でもほぼ変化は認められなかった。

2.7.2.5 臨床薬理学に関する結論

2.7.2.5.1 薬物動態に関する結論

2.7.2.5.1.1 エステトロール単独投与及びドロスピレノンとの併用投与におけるエステトロールの PK に関する結論

単回投与 PK 試験では、E4 単独又は DRSP との併用による E4 の PK 結果は、検討した用量範囲全体を通じて、各用量群内で一貫していた。

吸収

E4 15 mg 単独又は DRSP 3 mg との併用による経口投与後の PK は、血漿中平均ピーク濃度が 17.9 ng/mL であり、反復投与後 0.5～2 時間で達することを特徴とする（MIT-Es0001-C103 試験）。摂食条件下での吸収速度は絶食条件下よりもやや遅く、ピーク濃度は約 50%低いが、全体的な E4 の曝露量は錠剤投与時の食事摂取の有無を問わず、同程度である（Es0001-C101 試験、2.7.1）。

分布

E4 は SHBG に結合しない（PR3025）。平衡透析によるタンパク質結合試験では、E4 はヒト血漿タンパク質と中程度の結合率（45.5%～50.4%）を示した（ES-T33）。

代謝

E4 15 mg 単独の経口投与後、E4 は広範な第 2 相代謝を受け、グルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体化を受ける（MIT-Es0001-C105-UTN/14、Es0001-NC-012）。

排泄

定常状態下の E4 の $t_{1/2}$ は 25.0±6.6 時間と算出された（MIT-Es0001-C103 試験）。[^{14}C]-E4 15 mg の単回経口投与後、回収された総放射能の約 69%が尿中に、約 22%が糞中に排出された（MIT-Es0001-C105 試験）。

用量比例性

15～75 mg の用量範囲全体を通じて、E4 は単独又は DRSP との併用で線形の PK を示し、用量比例的であった。E4 15～75 mg の範囲で反復投与した後、最大血漿中濃度は 17.9 ng/mL から 76.2 ng/mL に、全体的な曝露量は 59.1 ng·hr/mL から 319 ng·hr/mL に増加した（MIT-Es0001-C103 試験）。

定常状態下

E4/DRSP 15 mg/3 mg を 14 日間投与後、定常状態には 5 日間投与した後に達した。E4/DRSP 15 mg/3 mg の 14 日間投与後の $AUC_{0\text{-}24}$ は 59.1 ng·hr/mL であり、AUC から算出した平均血漿中濃度は 2.46 ng/mL である。（MIT-Es0001-C103 試験）

肝機能障害

軽度又は中等度の肝機能障害を有する患者に対する E4 の用量調節は不要であるが、重篤な肝障害のある患者への投与は禁忌である。

腎機能障害

軽度の腎機能障害を有する患者に対する E4 の用量調節は不要であるが、中等度又は重度肝機能障害患者の場合は状態を観察しながら慎重に投与する必要があると考えられた。

小児集団

初経後の青年女子における E4 の PK は検討されていない。

民族

日本人女性と白人女性の間で、E4/DRSP 単回投与後の E4 の PK に臨床的に重要な差は認められていない。

2.7.2.5.1.2 ドロスピレノンに関する結論

吸収

DRSP は迅速に吸収され、バイオアベイラビリティは 76%に達する（Krattenmacher, 2000; Martindale, 2019）。最大血漿中濃度である約 50.0 ng/mL には、反復投与後約 1～3 時間で到達する（MIT-Es0001-C103 試験）。摂食条件下での吸収速度は絶食条件下よりもやや遅く、ピーク濃度

はやや低いが、全体的な DRSP の曝露量は食事摂取の有無を問わず同程度である（Es0001-C101 試験、2.7.1）。

分布

DRSP は血清アルブミンと結合し、SHBG や CBG とは結合しない。活性物質の総血清中濃度のわずか 3～5%しか遊離ステロイドとして存在しない（Krattenmacher, 2000; Schindler, 2003）。E4 による SHBG の増加は、DRSP の血清タンパク質結合に影響しない。

代謝

DRSP は経口投与後、広範に代謝される。主要な血漿中代謝物は、ラクトン環の開環によって生成される DRSP の酸性型及び還元とそれに続く硫酸化によって形成される 4,5-ジヒドロドロスピレノン-3-硫酸である。

CYP 分子種発現系酵素を用いた *in vitro* 試験では、CYP 酵素は代謝物の生成への関与の程度が低いことが示唆されている（Blode, 2002）。しかし、CYP3A4 を阻害する薬剤は DRSP の代謝に影響を及ぼすことが示されている（Wiesinger, 2015）。

排泄

経口投与後、血清中 DRSP 濃度は低下し、$t_{1/2}$ は 35.7 時間である（MIT-Es0001-C103 試験）。血清中の DRSP の代謝クリアランス率は 1.5±0.2 ml/分/kg である。DRSP は未変化体では微量にしか排泄されない。DRSP の代謝物は、約 1.2～1.4 の排泄比で糞及び尿とともに排泄される。代謝物の尿及び糞による $t_{1/2}$ は約 40 時間である（Blode, 2002）。

用量比例性

3～15 mg の用量範囲全体を通じて、DRSP は単独又は E4 との併用で線形の PK を示し、用量比例的であった。DRSP 3～15 mg の範囲で反復投与した後、最大血清中濃度は 48.7 ng/mL から 205 ng/mL に、全体的な曝露量は 519 ng· hr/mL から 2660 ng· hr/mL に増加した（MIT-Es0001-C103 試験）。

定常状態

E4/DRSP 15 mg/3 mg を 14 日間投薬後、定常状態には約 8～10 日間後に達する。定常状態では、若干の蓄積（R_A が 2 超）がみられる。E4/DRSP 15 mg/3 mg の 14 日間投与後の $AUC_{0\text{-}24}$ は 519 ng·hr/mL であり、AUC から算出した 24 時間投与時の定常状態の平均濃度は 21.6 ng/mL である（MIT-Es0001-C103 試験）。

腎機能障害

DRSP 3 mg を単独で 14 日間経口投与した試験では、軽度の腎機能障害（CLcr、50～79 mL/分）を有する女性の定常状態の血清 DRSP 濃度は、正常な腎機能を有する女性と同程度であった。中等度腎機能障害（CLcr、30～49 mL/分）を有する女性では、血清 DRSP 濃度は、正常な腎機能を有する女性と比較して平均 37%高かった。軽度及び中等度の腎機能障害を有する女性で

も、DRSP の投与は忍容性良好であった。また、DRSP の投与は血清カリウム濃度への臨床的に有意な影響を示さなかった（Schürmann, 2006）。

肝障害

肝機能障害患者を対象として DRSP を投与したデータは無い。

小児集団

初経後の青年女子における DRSP の PK は検討されていない。

民族

日本人女性と白人女性の間で、E4/DRSP 単回投与後の DRSP の PK に臨床的に重要な差は認められていない。

2.7.2.5.2 薬力学的作用に関する結論

2.7.2.5.2.1 最終製剤におけるエステトロールとドロスピレノンの併用に関する結論

2.7.2.5.2.1.1 海外での避妊を効能としたプロゲスチンの選択と用量の設定

E4 10 mg 又は 20 mg の投与は、用量依存的に卵巣活性を抑制する。ただし、完全な排卵阻害は、E4 とプロゲスチンの併用時にのみ認められる。E4/LNG 15 mg/0.15 mg、E4/LNG 20 mg/0.15 mg、及び E4/DRSP 20 mg/3 mg と比較して、E4/DRSP 15 mg/3 mg 配合錠が強固な排卵阻害を示し、出血パターンや安全性プロファイルが最も良好であることから、E4 と併用するプロゲスチンとして DRSP を選択した。

E4/DRSP 15 mg/3 mg は、ヒト胎児エストロゲン E4 と同一の天然エストロゲンである E4 を含有する EP 配合剤である。ヒトでは、妊娠期に、この E4 は母体血漿中に約 1 ng/mL、胎児血漿中にはその 10 倍を超える濃度でみられる。E4 は、17α 位にエチニル基がなく、E2（-吉草酸）とは対照的に、E4 はステロイド代謝の最終産物であるという点で、他の EP 配合剤で使用されている EE やそのプロドラッグであるメストラノールと異なる。E4 は、ER に対して高い選択性を示し、EE や E2 と比較して約 5%の親和性で ERα に優先的に結合する。非臨床試験では、E4 は用量依存的にエストロゲン反応を示し、その効力は評価するパラメータにより EE 又は E2 の 1%～10%と推定される。ヒトでは、E4 は、血清 FSH 値及び LH 値の両方の用量依存的な低下を特徴とする抗性腺刺激活性を示した。E4/DRSP 15 mg/3 mg に含有されているプロゲスチンは DRSP であり、他の EE と配合した EP 配合剤でも 3 mg の用量で使用されている。DRSP は、抗アンドロゲン特性及び軽度の抗ミネラルコルチコイド特性を有し、エストロゲン特性、グルココルチコイド特性、抗グルココルチコイド特性を有さない。このため、DRSP は天然ホルモンのプロゲステロンに極めて近い薬理学的プロファイルを有している。

E4/DRSP 15 mg/3 mg の避妊効果は様々な要因の相互作用に基づいており、その中で最も重要なのは排卵抑制である。

2.7.2.5.2.1.2 国内第 III 相臨床試験における用法・用量の妥当性

FSN-013 は欧米では経口避妊薬として開発された。Pearl Index を有効性主要評価項目とする第 III 相検証試験にて良好な避妊効果を示す成績が得られ、安全性に関しても良好な成績が確認されたことから、2020 年 1 月に EU、2020 年 4 月に米国で製造販売承認申請を行い、現在、欧州、米国をはじめとする 12 の国又は地域で経口避妊薬として承認されている。

経口避妊薬はその副効能から月経困難症の治療薬として有効であるとガイドライン（OC・LEP ガイドライン 2020 年度版, 2021b; OC・LEP ガイドライン 2020 年度版, 2021c）に記載されていることから、本邦での FSN-013 の開発計画は、外国での避妊を適応症とした用法・用量（E4/DRSP 15 mg/3 mg 配合錠）を日本人の月経困難症を適応とした用法・用量への外挿可能性を検討する計画とした。

PK の民族間類似性を確認する臨床薬理試験（MIT-Es0001-C109 試験）を実施した。また、日本人の健康な閉経前成人女性を対象にした「卵胞成熟－排卵－黄体形成」の抑制に関する臨床薬理試験（FSN-013P-02 試験）を実施し、同様な試験デザインにより実施された健康な外国人閉経前女性を対象とする MIT-Es0001-C202 試験の成績と比較した。さらに中間期出血発現率を FSN-013P-02 試験と健康な外国人閉経前女性を対象に腟出血パターンを評価した ES-C02 試験及び海外臨床試験の有効性に関する統合解析結果で比較した。

MIT-Es0001-C109 試験成績から、日本人における E4/DRSP 15 mg/3 mg 経口投与後における E4 及び DRSP の PK は、外国人と類似することが示された（2.7.2.3.1.8.3.1）。

さらに 2.7.2.3.2.4 で示したとおり、E4/DRSP 15 mg/3 mg 経口投与後の卵胞径、Hoogland スコア、子宮内膜厚は、日本人と外国人とで同様であり、「卵胞成熟－排卵－黄体形成」に対する抑制作用の民族間類似性がみられた。

また、以下に示すとおり中間期出血頻度も外国人成績と類似することが確認された。FSN-013P-02 試験における投与周期ごとの中間期出血発現率は、45.0%（第 1 投与周期）、10.0%（第 2 投与周期）、15.8%（第 3 投与周期）であった。ES-C02 試験における第 6 投与周期での中間期出血発現率（33.8%）に比し低かったが、投与開始 2 周期目以降から漸減している傾向は両試験で共通しており、加えて海外臨床試験の有効性に関する統合解析結果（第 1 投与周期：27.1%、第 2 投与周期：20.6%、第 3 投与周期：19.8%、第 6 投与周期：17.4%）と、ほぼ同様な発現率と考えられた。

有害事象については、海外臨床試験の安全性統合解析結果と比較し、日本人に特有の事象は認められず、いずれも EP 配合剤でよくみられる事象と考えられた。詳細な安全性の結果は 2.7.4 に記載した。

以上の E4/DRSP 15 mg/3 mg の「卵胞成熟－排卵－黄体形成」抑制に関わる PD 的作用、中間期出血発現頻度、安全性、並びに PK に関する成績から、海外第 III 相試験 2 試験（MIT-Es0001-C301 試験、MIT-Es0001-C302 試験）により検証された避妊を適応とする E4/DRSP 15 mg/3 mg の用法・用量を日本人の月経困難症の用法・用量に外挿し、検証する計画は妥当であると判断した。詳細な月経困難症に対する有効性及び安全性の検証結果はそれぞれの要約にて述べる（2.7.3 及び 2.7.4）。

2.7.2.6 参考文献

Apter D, Zimmerman Y, Beekman L, Mawet M, Maillard C, Foidart JM, et al. Bleeding pattern and cycle control with estetrol-containing combined oral contraceptives: results from a phase II, randomised, dose-finding study (FIESTA). Contraception. 2016 Oct;94(4):366-73.

Blode H, Foidart JM, Heithecker R. Transfer of drospirenone to breast milk after a single oral administration of 3 mg drospirenone + 30 microg ethinylestradiol to healthy lactating women. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2001 Sep;6(3):167-71.

Blode H. Pharmacokinetics of drospirenone. Gynaecology Forum. 2002;7(1):18-22.

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

Coelingh Bennink HJ, Heegaard AM, Visser M, Holinka CF, Christiansen C. Oral bioavailability and bone-sparing effects of estetrol in an osteoporosis model. Climacteric. 2008a;11 Suppl 1:2-14.

Coelingh Bennink HJ, Holinka CF, Diczfalusy E. Estetrol review: profile and potential clinical applications. Climacteric. 2008b;11 Suppl 1:47-58.

Coelingh Bennink HJ, Skouby S, Bouchard P, Holinka CF. Ovulation inhibition by estetrol in an in vivo model. Contraception. 2008c Mar;77(3):186-90.

Elger W, Beier S, Pollow K, Garfield R, Shi SQ, Hillisch A. Conception and pharmacodynamic profile of drospirenone. Steroids. 2003 Nov;68(10-13):891-905.

Ethell BT, Anderson GD, Burchell B. The effect of valproic acid on drug and steroid glucuronidation by expressed human UDP-glucuronosyltransferases. Biochem Pharmacol. 2003 May 1;65(9):1441-9.

Fan X, Chen X, Wang C, Dai J, Lu Y, Wang K, et al. Drospirenone enhances GPIb-IX-V-mediated platelet activation. J Thromb Haemost. 2015 Oct;13(10):1918-24.

Food and Drug Administration. Guidance for Industry. In Vitro Drug Interaction Studies - Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions. 2020 Jan.

Fu XD, Giretti MS, Goglia L, Flamini MI, Sanchez AM, Baldacci C, et al. Comparative actions of progesterone, medroxyprogesterone acetate, drospirenone and nestorone on breast cancer cell migration and invasion. BMC Cancer. 2008 Jun 9;8:166.

Fuhrmann U, Krattenmacher R, Slater EP, Fritzemeier KH. The novel progestin drospirenone and its natural counterpart progesterone: biochemical profile and antiandrogenic potential. Contraception. 1996 Oct;54(4):243-51.

Giretti MS, Montt Guevara MM, Cecchi E, Mannella P, Palla G, Spina S, et al. Effects of Estetrol on Migration and Invasion in T47-D Breast Cancer Cells through the Actin Cytoskeleton. Front Endocrinol (Lausanne). 2014 May 26;5:80.

Heegaard AM, Holinka CF, Kenemans P, Coelingh Bennink HJ. Estrogenic uterovaginal effects of oral estetrol in the modified Allen-Doisy test. Climacteric. 2008;11 Suppl 1:22-8.

Holinka CF, Brincat M, Coelingh Bennink HJ. Preventive effect of oral estetrol in a menopausal hot flush model. Climacteric. 2008;11 Suppl 1:15-21.

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

Ito F, Mori T, Takaoka O, Tanaka Y, Koshiba A, Tatsumi H et al. Effects of drospirenone on adhesion molecule expression and monocyte adherence in human endothelial cells. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016 Jun;201:113-7.

公益社団法人 日本産科婦人科学会, 一般社団法人 日本女性医学学会. OC・LEP ガイドライン 2020 年度版. 2021b. p.37-8.

公益社団法人 日本産科婦人科学会, 一般社団法人 日本女性医学学会. OC・LEP ガイドライン 2020 年度版. 2021c. p.42.

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

Levin J. Clinical Pharmacology of Boceprevir: Metabolism, Excretion, and Drug-Drug Interactions. In: Kasserra C, Hughes E, Treitel M, Gupta S, O'Mara E, editors. 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2011 Feb 27-Mar 2; Boston, MA. Available from: URL: https://www.natap.org/2011/CROI/croi_11.htm

Louw-du Toit R, Perkins MS, Hapgood JP, Africander D. Comparing the androgenic and estrogenic properties of progestins used in contraception and hormone therapy. Biochem Biophys Res Commun. 2017 Sep 9;491(1):140-146.

Miyashita M, Koga K, Izumi G, Makabe T, Hasegawa A, Hirota Y, et al. Drospirenone induces decidualization in human eutopic endometrial stromal cells and reduces DNA synthesis of human endometriotic stromal cells. Fertil Steril. 2015 Jul;104(1):217-24.e2.

Montanari F, Cseke A, Wlcek K, Ecker GF. Virtual Screening of DrugBank Reveals Two Drugs as New BCRP Inhibitors. SLAS Discov. 2017 Jan;22(1):86-93.

Muhn P, Fuhrmann U, Fritzemeier KH, Krattenmacher R, Schillinger E. Drospirenone: a novel progestogen with antimineralocorticoid and antiandrogenic activity. Ann N Y Acad Sci. 1995 Jun 12;761:311-35.

Otto C, Fuchs I, Altmann H, Klewer M, Walter A, Prelle K, et al. Comparative analysis of the uterine and mammary gland effects of drospirenone and medroxyprogesterone acetate. Endocrinology. 2008 Aug;149(8):3952-9.

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 Dec;98(12):1549-1557.

Pollow K, Juchem M, Elger W, Jacobi N, Hoffmann G, Möbus V. Dihydrospirorenone (ZK30595): a novel synthetic progestagen--characterization of binding to different receptor proteins. Contraception. 1992 Dec;46(6):561-74.

Population Pharmacokinetic Report. Pharmacokinetic Modeling of Drospirenone and Estetrol. Estetra SPRL. 2019 Aug.（社内資料）

Robert B, editors. Martindale. The Complete Drug Reference. Drospirenone. Pharmaceutical Press;2019. https://www.medicinescomplete.com/#/content/martindale/14636-g?hspl=Drospirenone.

Rosenbaum P, Schmidt W, Helmerhorst FM, Wuttke W, Rossmanith W, Freundl F, et al. Inhibition of ovulation by a novel progestogen (drospirenone) alone or in combination with ethinylestradiol. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2000 Mar;5(1):16-24.

Ruan X, Neubauer H, Yang Y, Schneck H, Schultz S, Fehm T, et al. Progestogens and membrane-initiated effects on the proliferation of human breast cancer cells. Climacteric. 2012 Oct;15(5):467-72.

Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, Huber J, Pasqualini JR, Schweppe KW, et al. Classification and pharmacology of progestins. Maturitas. 2003 Dec 10;46 Suppl 1:S7-S16.

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

Seeger H, Ruan X, Neubauer H, Mueck AO. Effect of drospirenone on proliferation of human benign and cancerous epithelial breast cells. Horm Mol Biol Clin Investig. 2011 May 1;6(2):211-4.

Seeger H, Wallwiener D, Mueck AO. Effects of drospirenone on cardiovascular markers in human aortic endothelial cells. Climacteric. 2009 Feb;12(1):80-7.

Simoncini T, Fu XD, Caruso A, Garibaldi S, Baldacci C, Giretti MS, et al. Drospirenone increases endothelial nitric oxide synthesis via a combined action on progesterone and mineralocorticoid receptors. Hum Reprod. 2007 Aug;22(8):2325-34.

Tulchinsky D, Frigoletto FD Jr, Ryan KJ, Fishman J. Plasma estetrol as an index of fetal well-being. J Clin Endocrinol Metab. 1975 Apr;40(4):560-7.

van Diepen HA, Lam TW, Kuil CW. Nomegestrol acetate: steroid receptor transactivation profile in Chinese hamster ovary cells and ovulation inhibition in rat and monkey. Contraception. 2011 Aug;84(2):199-204.

Visser M, Coelingh Bennink HJ. Clinical applications for estetrol. J Steroid Biochem Mol Biol. 2009 Mar;114(1-2):85-9.

Visser M, Foidart JM, Coelingh Bennink HJ. In vitro effects of estetrol on receptor binding, drug targets and human liver cell metabolism. Climacteric. 2008;11 Suppl 1:64-8.

Wang Q, Ma X, He J, Sun Q, Li Y, Li H. Binding properties of drospirenone with human serum albumin and lysozyme in vitro. Spectrochim Acta A Mol BiomolSpectrosc. 2016 Jan 15;153:612-8.

Wiesinger H, Berse M, Klein S, Gschwend S, Höchel J, Zollmann FS, et al. Pharmacokinetic interaction between the CYP3A4 inhibitor ketoconazole and the hormone drospirenone in combination with ethinylestradiol or estradiol. Br J Clin Pharmacol. 2015 Dec;80(6):1399-410.

Wiesinger H, Klein S, Rottmann A, Nowotny B, Riecke K, Gashaw I, et al. The Effects of Weak and Strong CYP3A Induction by Rifampicin on the Pharmacokinetics of Five Progestins and Ethinylestradiol Compared to Midazolam. Clin Pharmacol Ther. 2020 Oct;108(4):798-807.

FSN-013

2.7.3　臨床的有効性の概要

富士製薬工業株式会社

目次

2.7.3 臨床的有効性の概要 4
2.7.3.1 背景及び概観 4
2.7.3.1.1 序文 4
2.7.3.1.2 臨床的有効性の概観 5
2.7.3.1.2.1 治験のデザイン 5
2.7.3.1.2.2 治験対象母集団の選択 7
2.7.3.1.2.3 解析対象集団 10
2.7.3.1.2.4 有効性の評価 10
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 38
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 40
2.7.3.3.1 試験対象集団 40
2.7.3.3.1.1 被験者の内訳 40
2.7.3.3.1.2 解析したデータセット 48
2.7.3.3.1.3 人口統計学的及び他の基準値の特性 54
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 61
2.7.3.3.2.1 有効性評価 61
2.7.3.3.2.2 有効性の結論 230
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 232
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 232
2.7.3.4.1 FSN-013P-03 試験（検証試験）に用いる用法・用量の設定経緯 232
2.7.3.4.2 推奨用法・用量による成績 233
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 234
2.7.3.6 付録 235
2.7.3.7 参考文献 237

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
BMI	body mass index	ボディマス指数
CCr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CI	confidence interval	信頼区間
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DRSP	drospirenone	ドロスピレノン
E4	estetrol hydrate	エステトロール水和物 ［ただし、動物への投与量及び生体試料中薬物濃度は特記ない限りエステトロール、すなわち E4 のフリー体（無水物）換算で表記した。］
EE	ethinylestradiol	エチニルエストラジオール
EP	estrogen / progestin	エストロゲン・プロゲスチン
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量
ePRO	electronic patient reported outcome	電子的に患者日誌を収集するシステム、電子的な患者報告アウトカム
FSH	follicle stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
GnRH	gonadotropin releasing hormone	性腺刺激ホルモン放出ホルモン
HCV	hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
IWRS	interactive web response system	Web 登録システム
LEP	low dose estrogen progestin	低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬
LH	luteinizing hormone	黄体形成ホルモン
LNG	levonorgestrel	レボノルゲストレル
LOCF	last observation carried forward	－
MI	multiple imputation	多重代入
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
NET	norethisterone	ノルエチステロン
NRS	numerical rating scale	数値評価スケール
NSAIDs	non-steroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
OC	oral contraceptives	低用量経口避妊薬
QOL	quality of life	生活の質
SD	standard deviation	標準偏差
TVUS	transvaginal ultrasonography	経腟超音波断層法
VAS	visual analogue scale	視覚的アナログスケール
VTE	venous thromboembolism	静脈血栓塞栓症
WPAI	work productivity and activity impairment questionnaire	仕事の生産性及び活動障害に関する質問票

2.7.3 臨床的有効性の概要

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 序文

月経困難症は月経期間中に月経に随伴して起こる病的症状であり、下腹痛、腰痛、腹部膨満感、嘔気、頭痛、疲労・脱力感、食欲不振、いらいら、下痢及び憂うつの順に多くみられる（OC・LEP ガイドライン 2020 年度版, 2021b）。平成 13 年の報告では、日本人の再生産年齢女性において、67.3%の月経痛が社会生活に影響を与えることはないと考える一方、鎮痛剤服用により日常生活が普通に行える程度の月経痛は 26.8%、また、6%が鎮痛剤を服用しても日常生活に支障を来たし、更に、2%の女性は月経時に寝込まざるを得ない状態であることが報告されている。すなわち、月経時に「何らかの医学的介入が必要な女性」は全体の 3 分の 1 に相当する（武谷, 2001）。月経困難症は、器質的疾患を伴わない機能性月経困難症と、子宮内膜症、子宮腺筋症や子宮筋腫などの器質的病変が原因である器質性月経困難症に大別される（OC・LEP ガイドライン 2020 年度版, 2021b）。機能性月経困難症は、初経直後から発症し、月経時の疼痛を主訴とする。一方、器質性月経困難症は通常は 25 歳以上で多く認められ、月経時以外の疼痛を訴えることもある（Proctor, 2006）。

上述の月経困難症による様々な症状は、プロスタグランジン等の過剰分泌に関連する子宮の過収縮であると考えられている（産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編 2023, 2023）。

FSN-013 はエストロゲンであるエステトロール水和物（E4）とプロゲスチンであるドロスピレノン（DRSP）を含むエストロゲン・プロゲスチン（EP）配合剤であり、海外では経口避妊薬として承認されている。EP 配合剤はその副効能である月経困難症治療薬として使用できるとのガイドライン（OC・LEP ガイドライン 2020 年度版, 2021b; OC・LEP ガイドライン 2020 年度版, 2021c）に記載されていること、またエストロゲンと DRSP の配合剤は、本邦で「月経困難症」、海外では「避妊」などを効能として承認・販売されていることから、FSN-013 の月経困難症に伴う疼痛への効果が期待できる。

なお、EP 配合剤の主要なリスクとして静脈血栓塞栓症（VTE）リスクが挙げられる（OC・LEP ガイドライン 2020 年度版, 2021e）。EP 配合剤の VTE リスクにおいてエストロゲンの影響は大きいと考えられるが（Mashchak, 1982; van Hylckama Vlieg, 2009; Dinger, 2016）、本邦で上市されている EP 配合剤は全て、エストロゲン強度の高いエチニルエストラジオール（EE）を含有している。そのため、OC・LEP ガイドラインでは EP 配合剤使用者は非使用者に比較して VTE の相対リスクが高いことが問題点として掲げられている（OC・LEP ガイドライン 2020 年度版, 2021e）。一方、海外での FSN-013 の初期開発段階において種々の E4 とプロゲスチンとの併用試験が実施され、血液凝固線溶系への影響は EE をエストロゲン成分とする EP 配合剤よりも軽微であることが示された。

以上のことから、FSN-013 は月経困難症に対する新たな治療選択肢に成り得ると考えられた。

2.7.3.1.2 臨床的有効性の概観

FSN-013 の月経困難症に対する有効性は、日本人の機能性月経困難症及び器質性月経困難症患者を対象とした第 III 相検証試験（FSN-013P-03）成績を用いて評価した。

2.7.3.1.2.1 治験のデザイン

FSN-013P-03 試験は、日本人の月経困難症患者を対象に、FSN-013 を 4 周期（16 週間）投与した際の月経困難症に対する有効性について、プラセボに対する優越性を検証するための比較試験期、それに続き 9 周期（36 週間）［合計 13 周期（52 週間）］投与した際の長期安全性を検討する継続投与期から構成される多施設共同、二重盲検、無作為化、並行群間比較試験である（図 2.7.3-1）。

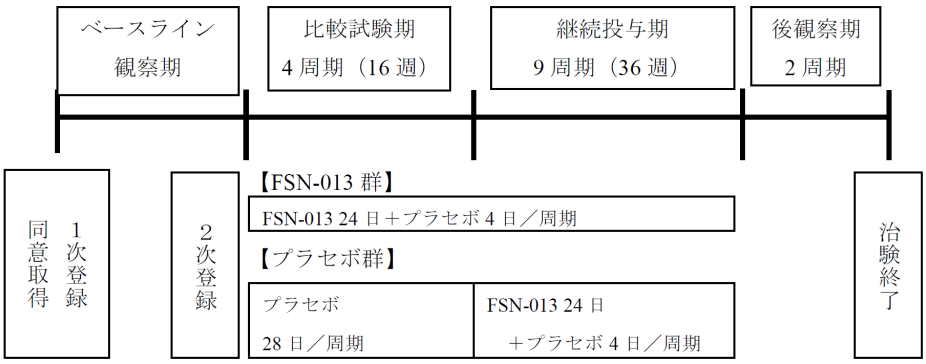


図 2.7.3-1 治験デザイン

治験参加について文書で同意した患者に対してスクリーニングを行い、治験責任医師又は治験分担医師が選択基準・除外基準に合致していると判断した被験者を 1 次登録した。1 次登録にて適格と判断された被験者に対して、ベースライン観察期で比較試験期への移行基準に合致することを確認し、被験者を 2 次登録後、割付を実施した。（図 2.7.3-2）。

本治験では、FSN-013 群及びプラセボ群で各群 75 例、全体で 150 例の被験者の 2 次登録を予定した。

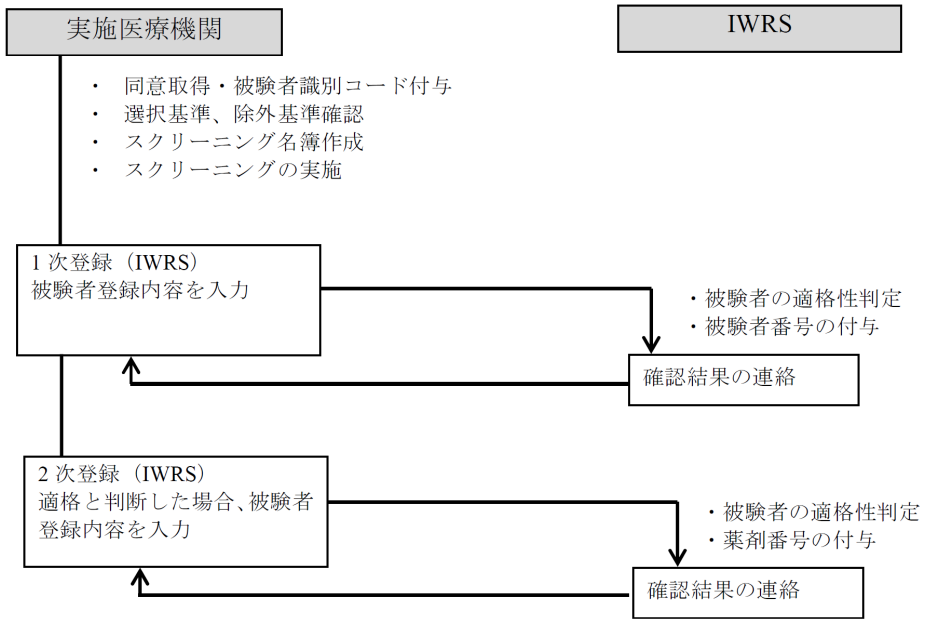


図 2.7.3-2 被験者の登録手順［Web 登録システム（IWRS）］

2 次登録後、ベースライン観察期における月経困難症の診断別カテゴリー（機能性、器質性）を層別因子として、FSN-013 群又はプラセボ群に対し 1:1 の比で無作為に割り付けた後、初回の月経開始日に治験薬の投与を開始した。

用法・用量は E4/DRSP 15 mg/3 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 1 錠、毎日原則一定の時刻に経口投与した。FSN-013 群では、24 日間 FSN-013 を投与した後 4 日間プラセボを投与し、プラセボ群ではプラセボを 28 日間投与した。いずれの群も 28 日間を 1 周期として、4 周期投与した（比較試験期）。その後の継続投与期（9 周期）では、いずれの群でも、FSN-013 を 24 日間投与し、直後の 4 日間プラセボを投与した。治験薬投与終了・中止後は後観察期を実施した。

以下に示す薬剤は、Visit 1 以降、後観察期終了まで使用を禁止した。なお、Visit 19 で再来月経が認められない場合には、再来月経が確認されるまで使用を禁止した。

- 性ステロイドホルモン（黄体ホルモン、卵胞ホルモン、低用量経口避妊薬、黄体／卵胞ホルモン配合剤）
- 性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）アゴニスト・アンタゴニスト、テストステロン誘導体、卵胞ホルモン拮抗薬、アロマターゼ阻害薬
- 性ホルモンの分泌に影響を与えうる薬剤及びその誘導体

以下に示す薬剤は、Visit 1 以降、後観察期終了まで使用を禁止した。

- 抗不安薬、鎮痙薬
- チトクローム P450（CYP）3A4 誘導薬（例：カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、リファブチン、リファンピシン、セントジョーンズワート）

- CYP3A4 阻害薬（例：コビシスタット、インジナビル、イトラコナゾール、リトナビル、テラプレビル、ボリコナゾール、クラリスロマイシン、ネルフィナビル、サキナビル、グレープフルーツジュース）
- 月経困難症、子宮内膜炎、月経痛の適応を有する漢方薬
- ヒト免疫不全ウイルス（HIV）プロテアーゼ阻害薬
- C 型肝炎ウイルス（HCV）プロテアーゼ阻害薬
- 非核酸系逆転写酵素阻害薬
- 本治験で使用される治験薬以外のその他の治験薬

［設定根拠］

DRSP は CYP3A4 で代謝されることが知られており、CYP3A4 誘導剤又は CYP3A4 阻害剤との併用により効果の減弱又は増強されることがあるため、有効性評価及び安全性への影響を制限するために設定した。

他の薬剤は FSN-013 の有効性評価及び安全性に影響を与える可能性があるため設定した。

また、以下に示す治療法は、Visit 1 以降、後観察期終了まで禁止した。なお、Visit 19 で再来月経が認められない場合には、再来月経が確認されるまで禁止した。

- 嚢胞穿刺（経腟アルコール固定等）、開腹又は腹腔鏡による治療又は検査

［設定根拠］

FSN-013 の有効性評価に影響を与える可能性があるため設定した。

Visit 1 から後観察期終了まで、月経困難症に伴う疼痛が発現し、被験者が忍容できないと判断した場合、又は有害事象等が発現し、被験者が忍容できないと判断した場合に、以下のプロピオン酸系非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）を頓用に限り、投与可とした。ただし、評価に影響を及ぼさない部位への外用剤は使用可とした。

- ロキソプロフェンナトリウム錠又は細粒を 1 回 60 mg（無水物として）、1 日 3 回以内
- イブプロフェン錠又は顆粒を 1 回 200 mg、1 日 3 回以内

なお、Visit 1 から後観察期終了まで、上記で規定した鎮痛薬を除き、NSAIDs を含む全ての鎮痛薬の投与を禁止した。Visit 1 前から服用している鎮痛薬は、Visit 1 以降服用を中止した。

［設定根拠］

月経困難症及び子宮内膜症に伴う疼痛の第一選択薬として NSAIDs が使用されており、NSAIDs で十分な疼痛緩和が得られない場合や NSAIDs による消化器系副作用が問題となる場合に、FSN-013 などの EP 配合剤が使用されている背景があるため、NSAIDs を投与可と設定した。

2.7.3.1.2.2 治験対象母集団の選択

以下の選択基準を全て満たし、除外基準のいずれにも抵触せず、かつ自由意思によって自らが文書で同意した被験者を対象とした。

選択基準

（1） 器質性月経困難症又は機能性月経困難症と診断された日本人患者

【器質性月経困難症】

- 開腹又は腹腔鏡検査により子宮内膜症又は子宮腺筋症と確定診断された患者
- 経腟超音波検査（transvaginal ultrasonography: TVUS）又は MRI により子宮内膜症（卵巣チョコレート嚢胞を認める）、子宮腺筋症、又は子宮筋腫と診断された患者

【機能性月経困難症】

- 問診、内診及び TVUS 等（1 次登録時、2 次登録時）により、器質性疾患が否定された患者

（2） 同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者

（3） 無作為割付（Visit 4）前、直前 2 回の月経時において月経困難症スコア合計がいずれも 3 点以上の患者

（4） 無作為割付（Visit 4）前、直前 2 回の月経周期が 25～38 日の患者

（5） ボディマス指数（BMI）が 30 未満の患者

（6） 本治験の内容を十分理解し、治験への参加を文書にて同意した患者

除外基準

（1） スクリーニング前 6 ヶ月以内に診断の確定していない異常性器出血を認めた患者

（2） 年齢 40 歳以上で卵巣チョコレート嚢胞の長径が 10 cm を超える患者

（3） 卵巣チョコレート嚢胞中に充実性像が認められる患者

（4） スクリーニング前 2 ヶ月以内に、嚢胞穿刺（経腟アルコール固定等）、開腹又は腹腔鏡検査による子宮内膜症、子宮腺筋症、子宮筋腫に対する外科治療を受けた患者

（5） 月経困難症症状（中等度、高度の痛み）の治療で経口避妊薬やプロゲスチンを含むホルモン治療が無効であった患者

（6） 本治験期間中に月経困難症の治療目的以外に鎮痛薬を常用する可能性のある患者

（7） 治験責任医師又は治験分担医師により、器質的疾患の外科的治療が優先されると判断された患者

（8） 悪性腫瘍（例：子宮頸部上皮内腫瘍、子宮頸癌、乳癌）の既往又は合併がある患者。ただし、非メラノーマ性皮膚癌は可とする。

（9） 深部静脈血栓症、血栓性静脈炎（表在性を除く）、肺塞栓症、脳血管障害、冠動脈疾患等の既往、又は合併がある患者

（10） 同意取得時に 35 歳以上で 1 日 15 本以上の喫煙者

（11） 前兆（閃輝暗点、星型閃光等）を伴う片頭痛の患者

（12） 肺高血圧症又は心房細動を合併する心臓弁膜症の患者、亜急性細菌性心内膜炎の既往がある心臓弁膜症の患者

（13） 血管病変を伴う糖尿病（例：糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症）の患者

（14） 血栓性素因のある患者（例：アンチトロンビン欠乏症、プロテイン C 欠乏症、プロテイン S 欠乏症）

（15）抗リン脂質抗体症候群の患者（例：抗リン脂質抗体が陽性又は不明の全身性エリテマトーデス）
（16）同意取得後 4 週以内に手術を予定している患者又は同意取得前 2 週以内に手術を受けた患者、あるいは同意取得時に長期安静状態の患者
（17）重篤な肝障害（例：急性ウイルス性肝炎、重症肝硬変）の合併がある患者
（18）肝腫瘍のある患者
（19）重篤な腎障害又は急性腎不全の患者
（20）心疾患（例：合併のない心臓弁膜症）の既往又は合併がある患者
（21）高血圧のある患者（軽度の高血圧の患者は除く）
（22）重度の脂質代謝異常があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者（例：重度の家族性異常βリポたん白血症）
（23）耳硬化症の患者
（24）コントロール不良な甲状腺障害のある患者
（25）スクリーニング前過去 1 年間、又は現在、臨床的に重症なうつ病と診断された患者
（26）妊娠中に黄疸、持続性そう痒症、又はヘルペスの既往がある患者
（27）妊婦又は妊娠している可能性のある患者
（28）スクリーニング前 6 週以内に、出産又は妊娠中期の流産を経験した患者
（29）授乳婦
（30）FSN-013 の成分に対し過敏性素因のある患者
（31）性ステロイドホルモン治療中に投与を中止せざるを得ないような副作用又は過敏症の既往がある患者
（32）性ホルモンの分泌に影響を与えることが推測される薬剤及びその誘導体の投与を受けている患者
（33）スクリーニング前の期間に以下のいずれかの薬剤を投与された患者
［スクリーニング前 1 ヶ月以内］
- 性ステロイドホルモン（黄体ホルモン、卵胞ホルモン、低用量経口避妊薬、黄体／卵胞ホルモン配合剤）
- テストステロン誘導体
- 卵胞ホルモン拮抗薬、アロマターゼ阻害薬
- 月経困難症、子宮内膜炎、月経痛の適応を有する漢方薬
- 抗不安薬、鎮痙薬

［スクリーニング前 2 ヶ月以内］
- GnRH アゴニスト・アンタゴニスト

（34）スクリーニング時に以下のいずれかの薬剤、サプリメント、若しくは食品を継続使用している患者
- CYP3A4 誘導薬（例：カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、リファブチン、リファンピシン、セントジョーンズワート）
- CYP3A4 阻害薬（例：コビシスタット、インジナビル、イトラコナゾール、リトナビル、テラプレビル、ボリコナゾール、クラリスロマイシン、ネルフィナビル、サキナビル、グレープフルーツジュース）

- HIV プロテアーゼ阻害薬、HCV プロテアーゼ阻害薬、又は非核酸系逆転写酵素阻害薬

（35）スクリーニング前 1 ヶ月以内に他の治験に参加した患者、又はスクリーニング前 3 ヶ月以内に他の治験薬を投与された患者

（36）治験期間中、妊娠を希望する患者若しくは、性交の禁止又は避妊（※）を実施することに同意しない患者

（※）日本で承認又は認証されているバリア型避妊器具（男性用コンドーム、避妊ペッサリー等）の使用

（37）その他、治験責任医師又は治験分担医師が不適格と判断した患者

2.7.3.1.2.3 解析対象集団

有効性解析の対象集団は、最大の解析対象集団とするが、治験実施計画書に適合した対象集団による解析も補足的に行った。

2.7.3.1.2.3.1 最大の解析対象集団

治験へ登録された被験者のうち、無作為化され、治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者を最大の解析対象集団とした。

2.7.3.1.2.3.2 治験実施計画書に適合した対象集団

最大の解析対象集団のうち、重大な治験実施計画書違反がなく、最低限の治験実施計画書規定を満たし、主要評価項目が評価可能な被験者を治験実施計画書に適合した対象集団とした。

2.7.3.1.2.4 有効性の評価

2.7.3.1.2.4.1 有効性の評価項目及び調査・観察、検査項目とその実施時期

本治験の有効性の評価項目及び調査、観察、検査項目と試料採取の実施時期を表 2.7.3-1 に示す。

表 2.7.3-1 有効性の評価項目及び調査・観察・検査・試料採取スケジュール

●Visit 毎に施設にて ○Visit 毎に施設にて患者日誌 ○ Visit 毎に施設にて患者日誌かつ毎日患者日誌 ←→ 毎日患者日誌

項目		ベースライン観察期				比較試験期				継続投与期									後観察期	
Visit		V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13	V14	V15	V16	V17	V18	V19
週		-	-8	-4	-1	1-4	5-8	9-12	13-16	17-20	21-24	25-28	29-32	33-36	37-40	41-44	45-48	49-52	53-56	57-60
周期		-3	-2	-1		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
来院日（周期ベース）		-	-	-	18-24	18-24	18-24	18-24	18-24	18-24	18-24	18-24	18-24	18-24	18-24	18-24	18-24	18-24	-	-
月経困難症スコア		←→	●	●	●				○											→→
月経困難症症状に対する VAS		←→																		→→
月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS		←→																		→→
月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛スコア			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血清エストラジオール濃度		●		●		●			●				●							●
血清プロゲステロン濃度		●			●	●			●				●							●
血清 FSH 濃度		●		●		●			●				●							●
血清 LH 濃度		●			●	●			●				●							●
鎮痛薬の使用		←→	→→	→→	→→	→→	→→	→→	→→	→→	→→	→→	→→	→→	→→	→→	→→	→→	→→	→→
QOL	日常活動に対する障害	←→	○	○	→→				○				○					○		
	睡眠に対する障害	←→	○	○	→→				○				○					○		
労働生産性に対する障害				○					○				○					○		
臨床的全般改善度									●				●					●		
臨床的全般満足度									○				○					○		
内診又は直腸診	ダグラス窩の硬結	●			●				●									●		
	子宮可動性の制限	●			●				●									●		
	骨盤の圧痛	●			●				●									●		
TVUS	チョコレート嚢胞の数・大きさ	●			●				●									●		
	子宮の大きさ	●			●				●									●		
	子宮内膜厚	●			●				●									●		
患者日誌交付		●																		
患者日誌確認			●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

患者日誌：電子的に患者日誌を収集するシステム、電子的な患者報告アウトカム（ePRO）を使用した患者日誌

2.7.3.1.2.4.2 有効性評価項目の評価方法及び解析方法

有効性評価項目の評価方法及び解析方法を以下に示す。

2.7.3.1.2.4.2.1 主要評価項目

2.7.3.1.2.4.2.1.1 ベースライン観察期から比較試験期（4 周期、16 週間）までの月経困難症スコア合計値の変化量

ベースライン観察期は、治験薬投与開始前 2 回の月経周期とした。月経困難症スコアは以下の手順で算出した。

患者日誌受領後、出血のあった日は月経困難症の程度を被験者自身が評価し、患者日誌に入力した。来院時に治験責任医師又は治験分担医師が出血の状況を確認し、月経期間及び消退出血期間を決定し、症例報告書に記入した。月経困難症スコアは、治験責任医師又は治験分担医師が判定した出血期間における「月経困難症の程度」及び「鎮痛薬の使用」に関する最も高い各スコアの合計値とした（表 2.7.3-2）（原田, 2019b; Harada, 2008; Harada, 2011）。

調査時期：Visit 2 以降の各 Visit

表 2.7.3-2 月経困難症スコア

	程度	内容	月経困難症スコア
月経困難症の程度	なし	なし	0
	軽度	仕事（学業・家事）に若干の支障あり	1
	中等度	横になって休憩したくなるほど仕事（学業・家事）への支障をきたす	2
	重度	1 日以上寝込み、仕事（学業・家事）ができない	3
鎮痛薬の使用	なし	なし	0
	軽度	直前（あるいは現在）の月経（又は消退出血）期間中に、鎮痛薬を 1 日使用した	1
	中等度	直前（あるいは現在）の月経（又は消退出血）期間中に、鎮痛薬を 2 日使用した	2
	重度	直前（あるいは現在）の月経（又は消退出血）期間中に、鎮痛薬を 3 日以上使用した	3

解析方法

欠測値に至る中間事象を以下に示す。

- 被験者からの申し出による中止 (※)（同意撤回）
- 有害事象による中止 (※)
- その他の理由による中止 (※)
- 各投与周期に消退出血が存在しない

（※）上記の中間事象による中止時以降データ収集は行わず、後観察に移行した。

(1) 主解析

「最大の解析対象集団」を対象として、投与群（FSN-013 群、プラセボ群）別に要約統計量（例数、平均値、標準偏差、四分位値、最小値、最大値）及び平均値の両側 95%信頼区間を算出した。また、ベースライン観察期（Visit 2～Visit 3）から比較試験期（4 周期、16 週間）までの月経困難症スコア合計値の変化量（投与後－ベースライン）を従属変数、投与群及び月経困難症診断カテゴリー（機能性、器質性）を固定効果、ベースライン観察期の月経困難症スコア合計値を共変量とする共分散分析に基づいて、両群間の差（FSN-013 群－プラセボ群）の点推定値及び標準誤差を算出し、有意水準を 2.5%（片側）として比較した。なお、ベースラインは Visit 2 若しくは Visit 3 において観察された月経困難症スコアの高い値とした。

治験薬投与開始後の当該評価時点に評価可能なデータが存在しない場合には、last observation carried forward（LOCF）法を適用した。なお、本試験で適用する LOCF 法は、以下のとおりとした。

「治験薬投与開始後の当該評価時点に評価可能なデータが存在しない場合には、それ以前の評価可能なデータのうち、最も近いものを当該評価時点のデータとして採用する。ただし、治験薬投与開始前の評価時点のデータは、治験薬投与開始後の各評価時点のデータとして採用しない。」

解析用時点：ベースライン、Visit 8／中止時

(2) 副解析

1) 多重代入（MI）法による感度分析

「最大の解析対象集団」を対象に、MI 法により欠測値を補完した場合の感度分析を主解析に準じて実施した。MI 法は、FSN-013 群及びプラセボ群のデータを使用して欠測値補完を行う場合と、プラセボ群のみのデータを使用して欠測値補完を行う場合の 2 種類行った。なお、ベースラインは Visit 2 若しくは Visit 3 において観察された月経困難症スコアの高い値とした。

解析用時点：ベースライン、Visit 8

2) 治験実施計画書に適合した対象集団を用いた共分散分析

「治験実施計画書に適合した対象集団」を対象に、主解析と同様な解析を行い、結果の安定性を検討した。なお、ベースラインは Visit 2 若しくは Visit 3 において観察された月経困難症スコアの高い値とした。

解析用時点：ベースライン、Visit 8／中止時

(3) 共変量による調整

「最大の解析対象集団」を対象に、主解析で記載した説明変数に加え、治験薬割付表開封前の盲検下レビューにおいて主要評価項目に影響を及ぼすことが示唆される被験者

背景項目を説明変数に含めた共分散分析を行い、両群間の差（FSN-013 群－プラセボ群）の点推定値とその両側 95%信頼区間及び p 値を算出した。主要評価項目に影響を及ぼすことが示唆される被験者背景項目決定の詳細は盲検下レビュー計画書に記載した。

なお、ベースラインは Visit 2 若しくは Visit 3 において観察された月経困難症スコアの高い値とした。

解析用時点：ベースライン、Visit 8／中止時

2.7.3.1.2.4.2.2 副次評価項目

2.7.3.1.2.4.2.2.1 月経困難症スコア

月経困難症スコアの算出方法は 2.7.3.1.2.4.2.1.1 に示す。

解析方法

（1） 比較試験期

「最大の解析対象集団」を対象に投与前及び投与後の各解析用時点における月経困難症スコアについて、要約統計量（例数、平均値、標準偏差、四分位値、最小値、最大値）を投与群（FSN-013 群、プラセボ群）ごとに算出するとともに、ベースライン（Visit 2～Visit 3）からの月経困難症スコア変化量（投与後－ベースライン）について、投与群（FSN-013 群、プラセボ群）ごとに解析用時点ごとの平均値±標準偏差及び両側 95%信頼区間を算出し、推移図（平均値±標準偏差）を作成した。なお、ベースラインは Visit 2 若しくは Visit 3 において観察された月経困難症スコアの高い値とした。

解析用時点：Visit 2、Visit 3、Visit 4、Visit 5、Visit 6、Visit 7、Visit 8／中止時

（2） 継続投与期（24 週）

比較試験期と同様の方法で解析を実施した。

解析用時点：Visit 2、Visit 3、Visit 4、Visit 5、Visit 6、Visit 7、Visit 8／中止時、Visit 9、Visit10／中止時

Visit 8／中止時は投与開始から Visit 8 までの中止被験者、Visit 10／中止時は Visit 9 以降 Visit 10 までの中止被験者を含む。

（3） 継続投与期（52 週）

比較試験期と同様の方法で解析を実施した。

解析用時点：Visit 2、Visit 3、Visit 4、Visit 5、Visit 6、Visit 7、Visit 8／中止時、Visit 9、Visit10／中止時、Visit 11、Visit 12、Visit 13、Visit 14、Visit 15、Visit 16、Visit 17／中止時、後観察期

Visit 8／中止時は投与開始から Visit 8 までの中止被験者、Visit 10／中止時は Visit 9 以降 Visit 10 までの中止被験者、Visit 17／中止時は Visit 11 以降 Visit 17 までの中止被験者

を含む。

2.7.3.1.2.4.2.2.2 月経困難症症状に対する視覚的アナログスケール（VAS）値のベースライン観察期からの変化量

患者日誌受領後、出血のあった日は、その日に認められた最大の月経困難症症状に対する VAS 値を被験者自身が評価し、患者日誌に入力した。

VAS とは視覚的な評価スケールであり、その左を月経困難症の症状が全くない状態、その右を月経困難症の症状の強さがこれまで想像できる最大の状態としたときに、その日に認められた最大の月経困難症症状の程度を線を引いて示した。

調査時期：Visit 1～Visit 19

解析方法

（1） 比較試験期

「最大の解析対象集団」を対象に、投与前及び投与後の各解析用時点における VAS 値について、要約統計量（例数、平均値、標準偏差、四分位値、最小値、最大値）を投与群（FSN-013 群、プラセボ群）ごとに算出するとともに、ベースライン（Visit 2～Visit 3）からの VAS 値の変化量（投与後－ベースライン）について、投与群（FSN-013 群、プラセボ群）ごとに平均値±標準偏差及び両側 95%信頼区間を算出した。なお、ベースラインは Visit 2 若しくは Visit 3 において観察された月経困難症症状に対する VAS 値の高い値とした。

解析用時点：Visit 2、Visit 3、Visit 4、Visit 5、Visit 6、Visit 7、Visit 8／中止時

また、比較試験期（Visit 8、16 週）までのベースライン（Visit 2～Visit 3）からの VAS 値の変化量（投与後－ベースライン）について、主要評価項目に対する主解析及び副解析と同様の解析を行った。なお、ベースラインは Visit 2 若しくは Visit 3 において観察された月経困難症症状に対する VAS 値の高い値とした。

主解析及び治験実施計画書に適合した対象集団を用いた共分散分析の解析用時点：ベースライン、Visit 8／中止時

MI 法による感度分析の解析用時点：ベースライン、Visit 8

（2） 継続投与期（24 週）

比較試験期と同様の方法で解析を実施した。

解析用時点：Visit 2、Visit 3、Visit 4、Visit 5、Visit 6、Visit 7、Visit 8／中止時、Visit 9、Visit10／中止時

Visit 8／中止時は投与開始から Visit 8 までの中止被験者、Visit 10／中止時は Visit 9 以降 Visit 10 までの中止被験者を含む。

（3） 継続投与期（52 週）

比較試験期と同様の方法で解析を実施した。

解析用時点：Visit 2、Visit 3、Visit 4、Visit 5、Visit 6、Visit 7、Visit 8／中止時、Visit 9、Visit10／中止時、Visit 11、Visit 12、Visit 13、Visit 14、Visit 15、Visit 16、Visit 17／中止時、後観察期

Visit 8／中止時は投与開始から Visit 8 までの中止被験者、Visit 10／中止時は Visit 9 以降 Visit 10 までの中止被験者、Visit 17／中止時は Visit 11 以降 Visit 17 までの中止被験者を含む。

2.7.3.1.2.4.2.2.3 月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値

患者日誌受領後、出血のあった日は、その日に認められた最大の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値を被験者自身が評価し、患者日誌に入力した。

VAS とは視覚的な疼痛評価スケールであり、その左を痛みがない状態、その右をこれまで想像できる最大の痛みとしたときに現在感じる痛みを線を引いて示した。

調査時期：Visit 1～Visit 19

解析方法

（1） 比較試験期

「最大の解析対象集団」を対象に、投与前及び投与後の各解析用時点における VAS 値について、要約統計量（例数、平均値、標準偏差、四分位値、最小値、最大値）を投与群（FSN-013 群、プラセボ群）ごとに算出するとともに、ベースライン（Visit 2～Visit 3）からの VAS 値の変化量（投与後－ベースライン）について、投与群（FSN-013 群、プラセボ群）ごとに平均値±標準偏差及び両側 95%信頼区間を算出した。なお、ベースラインは Visit 2 若しくは Visit 3 において観察された月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値の高い値とした。

解析用時点：Visit 2、Visit 3、Visit 4、Visit 5、Visit 6、Visit 7、Visit 8／中止時

また、比較試験期（Visit 8、16 週）までのベースライン（Visit 2～Visit 3）からの VAS 値の変化量（投与後－ベースライン）について、主要評価項目に対する主解析及び副解析と同様の解析を行った。なお、ベースラインは Visit 2 若しくは Visit 3 において観察された月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値の高い値とした。

主解析及び治験実施計画書に適合した対象集団を用いた共分散分析の解析用時点：ベースライン、Visit 8／中止時

MI 法による感度分析の解析用時点：ベースライン、Visit 8

（2） 継続投与期（24 週）

比較試験期と同様の方法で解析を実施した。

解析用時点：Visit 2、Visit 3、Visit 4、Visit 5、Visit 6、Visit 7、Visit 8／中止時、Visit 9、Visit10／中止時

Visit 8／中止時は投与開始から Visit 8 までの中止被験者、Visit 10／中止時は Visit 9 以降 Visit 10 までの中止被験者を含む。

(3) 継続投与期（52 週）

比較試験期と同様の方法で解析を実施した。

解析用時点：Visit 2、Visit 3、Visit 4、Visit 5、Visit 6、Visit 7、Visit 8／中止時、Visit 9、Visit10／中止時、Visit 11、Visit 12、Visit 13、Visit 14、Visit 15、Visit 16、Visit 17／中止時、後観察期

Visit 8／中止時は投与開始から Visit 8 までの中止被験者、Visit 10／中止時は Visit 9 以降 Visit 10 までの中止被験者、Visit 17／中止時は Visit 11 以降 Visit 17 までの中止被験者を含む。

2.7.3.1.2.4.2.2.4 月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛スコアのベースライン観察期からの変化量

Visit 2 以降の各来院時には、1 ヶ月前（前回来院時）から当該来院時までの期間のうち、月経時以外又は消退出血時以外の期間における骨盤痛の程度を、被験者自身が評価し、患者日誌に入力した。

来院時に治験責任医師又は治験分担医師が出血の状況を確認し、月経期間及び消退出血期間を決定し、症例報告書に記入した。

治験責任医師又は治験分担医師により決定された月経時以外又は消退出血時以外の期間における「骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の程度」及び「鎮痛薬の使用」に関する最も高い各スコアの合計値とした（表 2.7.3-3）。

調査時期：Visit 2～Visit 19

表 2.7.3-3 月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛スコア

	程度	内容	骨盤痛スコア
月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の程度	なし	なし	0
	軽度	仕事（学業・家事）に若干の支障あり	1
	中等度	横になって休憩したくなるほど仕事（学業・家事）への支障をきたす	2
	重度	1 日以上寝込み、仕事（学業・家事）ができない	3
月経時以外又は消退出血時以外の鎮痛薬の使用	なし	なし	0
	軽度	1 ヶ月前の月経（又は消退出血）以後、骨盤痛のため、月経時以外（又は消退出血時以外）に、鎮痛薬を 1 日使用した	1
	中等度	1 ヶ月前の月経（又は消退出血）以後、骨盤痛のため、月経時以外（又は消退出血時以外）に、鎮痛薬を 2 日使用した	2
	重度	1 ヶ月前の月経（又は消退出血）以後、骨盤痛のため、月経時以外（又は消退出血時以外）に、鎮痛薬を 3 日以上使用した	3

解析方法

(1) 比較試験期

「最大の解析対象集団」を対象に、投与前及び投与後の各解析用時点における骨盤痛スコアについて、要約統計量（例数、平均値、標準偏差、四分位値、最小値、最大値）を投与群（FSN-013 群、プラセボ群）ごとに算出するとともに、ベースライン（Visit 2～Visit 3）からの骨盤痛スコアの変化量（投与後－ベースライン）について、投与群（FSN-013 群、プラセボ群）ごとに平均値±標準偏差及び両側 95%信頼区間を算出した。なお、ベースラインは Visit 2 若しくは Visit 3 において観察された月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛スコアの高い値とした。

解析用時点：Visit 2、Visit 3、Visit 5、Visit 6、Visit 7、Visit 8／中止時

また、比較試験期（Visit 8、16 週）までのベースライン（Visit 2～Visit 3）からの骨盤痛スコアの変化量（投与後－ベースライン）について、主要評価項目に対する主解析及び副解析と同様の解析を行った。なお、ベースラインは Visit 2 若しくは Visit 3 において観察された月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛スコアの高い値とした。

主解析及び治験実施計画書に適合した対象集団を用いた共分散分析の解析用時点：ベースライン、Visit 8／中止時

MI 法による感度分析の解析用時点：ベースライン、Visit 8

（2） 継続投与期（24 週）

比較試験期と同様の方法で解析を実施した。

解析用時点：Visit 2、Visit 3、Visit 5、Visit 6、Visit 7、Visit 8／中止時、Visit 9、Visit10／中止時

Visit 8／中止時は投与開始から Visit 8 までの中止被験者、Visit 10／中止時は Visit 9 以降 Visit 10 までの中止被験者を含む。

（3） 継続投与期（52 週）

比較試験期と同様の方法で解析を実施した。

解析用時点：Visit 2、Visit 3、Visit 5、Visit 6、Visit 7、Visit 8／中止時、Visit 9、Visit10／中止時、Visit 11、Visit 12、Visit 13、Visit 14、Visit 15、Visit 16、Visit 17／中止時、Visit 18、Visit 19

Visit 8／中止時は投与開始から Visit 8 までの中止被験者、Visit 10／中止時は Visit 9 以降 Visit 10 までの中止被験者を、Visit 17／中止時は Visit 11 以降 Visit 17 までの中止被験者含む。

2.7.3.1.2.4.2.2.5 月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値のベースライン観察期からの変化量

Visit 2 以降の各来院時には、1 ヶ月前（前回来院時）から当該来院時までの期間のうち、月経時以外又は消退出血時以外の期間における最大の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値を、被験者自身が評価し、患者日誌に入力した。

VAS とは視覚的な疼痛評価スケールであり、その左を痛みがない状態、その右をこれまで想像できる最大の痛みとしたときに現在感じる痛みを線を引いて示した。

調査時期：Visit 2～Visit 19

解析方法

（1） 比較試験期

「最大の解析対象集団」を対象に、投与前及び投与後の各解析用時点における VAS 値について、要約統計量（例数、平均値、標準偏差、四分位値、最小値、最大値）を投与群（FSN-013 群、プラセボ群）ごとに算出するとともに、ベースライン（Visit 2～Visit 3）からの VAS 値の変化量（投与後－ベースライン）について、投与群（FSN-013 群、プラセボ群）ごとに平均値±標準偏差及び両側 95%信頼区間を算出した。なお、ベースラインは Visit 2 若しくは Visit 3 において観察された月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値の高い値とした。

解析用時点：Visit 2、Visit 3、Visit 5、Visit 6、Visit 7、Visit 8／中止時

また、比較試験期（Visit 8、16 週）までのベースライン（Visit 2～Visit 3）からの

VAS 値の変化量（投与後－ベースライン）について、主要評価項目に対する主解析及び副解析と同様の解析を行った。なお、ベースラインは Visit 2 若しくは Visit 3 において観察された月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値の高い値とした。

主解析及び治験実施計画書に適合した対象集団を用いた共分散分析の解析用時点：ベースライン、Visit 8／中止時

MI 法による感度分析の解析用時点：ベースライン、Visit 8

(2) 継続投与期（24 週）

比較試験期と同様の方法で解析を実施した。

解析用時点：Visit 2、Visit 3、Visit 5、Visit 6、Visit 7、Visit 8／中止時、Visit 9、Visit10／中止時

Visit 8／中止時は投与開始から Visit 8 までの中止被験者、Visit 10／中止時は Visit 9 以降 Visit 10 までの中止被験者を含む。

(3) 継続投与期（52 週）

比較試験期と同様の方法で解析を実施した。

解析用時点：Visit 2、Visit 3、Visit 5、Visit 6、Visit 7、Visit 8／中止時、Visit 9、Visit10／中止時、Visit 11、Visit 12、Visit 13、Visit 14、Visit 15、Visit 16、Visit 17／中止時、Visit 18、Visit 19

Visit 8／中止時は投与開始から Visit 8 までの中止被験者、Visit 10／中止時は Visit 9 以降 Visit 10 までの中止被験者、Visit 17／中止時は Visit 11 以降 Visit 17 までの中止被験者を含む。

2.7.3.1.2.4.2.2.6 血清エストラジオール濃度

調査時期：Visit 1、Visit 3、Visit 5、Visit 8、Visit 12、Visit 19

解析方法

(1) 比較試験期

「最大の解析対象集団」を対象に血清エストラジオール濃度について、投与群（FSN-013 群、プラセボ群）ごとに投与前及び投与後の時点ごとの要約統計量（例数、平均値、標準偏差、四分位値、最小値、最大値）を算出した。また、ベースライン（Visit 3）からの変化量（投与後－ベースライン）について、投与群（FSN-013 群、プラセボ群）ごとに平均値±標準偏差及び両側 95%信頼区間を算出した。さらに、27.2 pg/mL 未満及び 27.2 pg/mL 以上の被験者数に関し投与群（FSN-013 群、プラセボ群）ごとに時点ごとの頻度集計（例数、割合）を行った。なお、ベースラインは Visit 3 における血清エストラジオール濃度とした。定量下限値未満は定量下限値に読み替え

た。

解析用時点：Visit 1、Visit 3、Visit 5、Visit 8／中止時

(2) 継続投与期（24 週）

比較試験期と同様の方法で解析を実施した。

解析用時点：Visit 1、Visit 3、Visit 5、Visit 8／中止時、中止時

Visit 8／中止時は投与開始から Visit 8 までの中止被験者、中止時は Visit 9 以降 Visit 10 までの中止被験者を含む。

(3) 継続投与期（52 週）

比較試験期と同様の方法で解析を実施した。

解析用時点：Visit 1、Visit 3、Visit 5、Visit 8／中止時、Visit 12、中止時、Visit 19

Visit 8／中止時は投与開始から Visit 8 までの中止被験者、中止時は Visit 9 以降 Visit 17 までの中止被験者を含む。

2.7.3.1.2.4.2.2.7 血清プロゲステロン濃度

調査時期：Visit 1、Visit 4、Visit 5、Visit 8、Visit 12、Visit 19

解析方法

(1) 比較試験期

「最大の解析対象集団」を対象に血清プロゲステロン濃度について、投与群（FSN-013 群、プラセボ群）ごとに投与前及び投与後の時点ごとの要約統計量（例数、平均値、標準偏差、四分位値、最小値、最大値）を算出した。また、ベースライン（Visit 4）からの変化量（投与後－ベースライン）について、投与群（FSN-013 群、プラセボ群）ごとに平均値±標準偏差及び両側 95%信頼区間を算出した。さらに、1.57 ng/mL 未満及び 1.57 ng/mL 以上の被験者数に関し投与群（FSN-013 群、プラセボ群）ごとに時点ごとの頻度集計（例数、割合）を行った。なお、ベースラインは Visit 4 における血清プロゲステロン濃度とした。定量下限値未満は定量下限値に読み替えた。

解析用時点：Visit 1、Visit 4、Visit 5、Visit 8／中止時

(2) 継続投与期（24 週）

比較試験期と同様の方法で解析を実施した。

解析用時点：Visit 1、Visit 4、Visit 5、Visit 8／中止時、中止時

Visit 8／中止時は投与開始から Visit 8 までの中止被験者、中止時は Visit 9 以降 Visit 10 までの中止被験者を含む。

(3) 継続投与期（52 週）

比較試験期と同様の方法で解析を実施した。

解析用時点：Visit 1、Visit 4、Visit 5、Visit 8／中止時、Visit 12、中止時、Visit 19

Visit 8／中止時は投与開始から Visit 8 までの中止被験者、中止時は Visit 9 以降 Visit 17 までの中止被験者を含む。

2.7.3.1.2.4.2.2.8 血清卵胞刺激ホルモン（FSH）濃度

調査時期：Visit 1、Visit 3、Visit 5、Visit 8、Visit 12、Visit 19

解析方法

(1) 比較試験期

「最大の解析対象集団」を対象に血清 FSH 濃度について、投与群（FSN-013 群、プラセボ群）ごとに投与前及び投与後の時点ごとの要約統計量（例数、平均値、標準偏差、四分位値、最小値、最大値）を算出した。また、ベースライン（Visit 3）からの変化量（投与後－ベースライン）について、投与群（FSN-013 群、プラセボ群）ごとに平均値±標準偏差及び両側 95%信頼区間を算出した。なお、ベースラインは Visit 3 における血清 FSH 濃度とした。定量下限値未満は定量下限値に読み替えた。

解析用時点：Visit 1、Visit 3、Visit 5、Visit 8／中止時

(2) 継続投与期（24 週）

比較試験期と同様の方法で解析を実施した。

解析用時点：Visit 1、Visit 3、Visit 5、Visit 8／中止時、中止時

Visit 8／中止時は投与開始から Visit 8 までの中止被験者、中止時は Visit 9 以降 Visit 10 までの中止被験者を含む。

(3) 継続投与期（52 週）

比較試験期と同様の方法で解析を実施した。

解析用時点：Visit 1、Visit 3、Visit 5、Visit 8／中止時、Visit 12、中止時、Visit 19

Visit 8／中止時は投与開始から Visit 8 までの中止被験者、中止時は Visit 9 以降 Visit 17 までの中止被験者を含む。

2.7.3.1.2.4.2.2.9 血清黄体形成ホルモン（LH）濃度

調査時期：Visit 1、Visit 4、Visit 5、Visit 8、Visit 12、Visit 19

解析方法

（1） 比較試験期

「最大の解析対象集団」を対象に血清 LH 濃度について、投与群（FSN-013 群、プラセボ群）ごとに投与前及び投与後の各時点の要約統計量（例数、平均値、標準偏差、四分位値、最小値、最大値）を算出した。また、ベースライン（Visit 4）からの変化量（投与後－ベースライン）について、投与群（FSN-013 群、プラセボ群）ごとに平均値±標準偏差及び両側 95%信頼区間を算出した。なお、ベースラインは Visit 4 における血清 LH 濃度とした。定量下限値未満は定量下限値に読み替えた。

解析用時点：Visit 1、Visit 4、Visit 5、Visit 8／中止時

（2） 継続投与期（24 週）

比較試験期と同様の方法で解析を実施した。

解析用時点：Visit 1、Visit 4、Visit 5、Visit 8／中止時、中止時

Visit 8／中止時は投与開始から Visit 8 までの中止被験者、中止時は Visit 9 以降 Visit 10 までの中止被験者を含む。

（3） 継続投与期（52 週）

比較試験期と同様の方法で解析を実施した。

解析用時点：Visit 1、Visit 4、Visit 5、Visit 8／中止時、Visit 12、中止時、Visit 19

Visit 8／中止時は投与開始から Visit 8 までの中止被験者、中止時は Visit 9 以降 Visit 17 までの中止被験者を含む。

2.7.3.1.2.4.2.2.10 TVUS による子宮内膜厚

TVUS によって子宮内膜の厚さを測定し、症例報告書に記入した。Visit 1 では、スクリーニング前 2 週間以内に得られた TVUS の結果がある場合、それを代用可とした。

調査時期：Visit 1、Visit 4、Visit 8、Visit 17

解析方法

（1） 比較試験期

「最大の解析対象集団」を対象に、子宮内膜厚について、投与群（FSN-013 群、プラセボ群）ごとに投与前及び投与後の各時点の要約統計量（例数、平均値、標準偏差、四分位値、最小値、最大値）を算出した。また、ベースライン（Visit 4）からの変化量（投与後－ベースライン）について、投与群（FSN-013 群、プラセボ群）ごとに平均値±標準偏差及び両側 95%信頼区間を算出した。なお、ベースラインは Visit 4 における TVUS による子宮内膜厚とした。

解析用時点：Visit 1、Visit 4、Visit 8／中止時

（2） 継続投与期（24 週）

比較試験期と同様の方法で解析を実施した。

解析用時点：Visit 1、Visit 4、Visit 8／中止時、Visit 17／中止時

Visit 8／中止時は投与開始から Visit 8 までの中止被験者、Visit 17／中止時は Visit 9 以降 Visit 10 までの中止被験者を含む。

（3） 継続投与期（52 週）

比較試験期と同様の方法で解析を実施した。

解析用時点：Visit 1、Visit 4、Visit 8／中止時、Visit 17／中止時

Visit 8／中止時は投与開始から Visit 8 までの中止被験者、Visit 17／中止時は Visit 9 以降 Visit 17 までの中止被験者を含む。

2.7.3.1.2.4.2.2.11 ダグラス窩の硬結

内診又は直腸診によって以下の項目を 4 段階で評価し、症例報告書に記入した。

- 高度：完全閉塞
- 中等度：軽度を超え高度未満
- 軽度：小指頭大
- なし

調査時期：Visit 1、Visit 4、Visit 8、Visit 17

Visit 8 以降は器質性月経困難症と診断された被験者に対して実施した。

解析方法

（1） 比較試験期

「最大の解析対象集団」のうち、器質性月経困難症と診断された被験者を対象に、4 段階評価（なし、軽度、中等度、高度）についての被験者数及び割合に関し、投与群（FSN-013 群、プラセボ群）ごとに投与前後のシフトテーブル (※) を作成した。

なお、ダグラス窩の硬結のベースラインは Visit 4 において評価された値とした。

（※）シフトテーブルの割合算出時、分母は各解析用時点の各投与群の評価実施例数とした。

解析用時点：Visit 4、Visit 8／中止時

（2） 継続投与期（24 週）

比較試験期と同様の方法で解析を実施した。

解析用時点：Visit 4、Visit 8／中止時、Visit 17／中止時

Visit 8／中止時は投与開始から Visit 8 までの中止被験者、Visit 17／中止時は Visit 9 以

降 Visit 10 までの中止被験者を含む。

(3) 継続投与期（52 週）

「最大の解析対象集団」のうち、器質性月経困難症と診断された被験者を対象に、4 段階評価（なし、軽度、中等度、高度）についての被験者数及び割合に関し、投与群（FSN-013 群、プラセボ群）ごとに投与前後のシフトテーブル (※) を作成した。

なお、ダグラス窩の硬結のベースラインは、FSN-013 群では Visit 4 において評価された値とし、プラセボ群では Visit 8／中止時を投与後とする場合は Visit 4 を、Visit 17／中止時を投与後とする場合は Visit 8 で評価された値とした。

（※）シフトテーブルの割合算出時、分母は各解析用時点の各投与群の評価実施例数とした。

解析用時点：Visit 4、Visit 8／中止時、Visit 17／中止時

Visit 8／中止時は投与開始から Visit 8 までの中止被験者、Visit 17／中止時は Visit 9 以降 Visit 17 までの中止被験者を含む。

2.7.3.1.2.4.2.2.12 子宮可動性の制限

内診又は直腸診によって以下の項目を 4 段階で評価し、症例報告書に記入した。

- 高度：全く動かない
- 中等度：軽度を超え高度未満
- 軽度：軽く制限される
- なし

調査時期：Visit 1、Visit 4、Visit 8、Visit 17

Visit 8 以降は器質性月経困難症と診断された被験者に対して実施した。

解析方法

(1) 比較試験期

「最大の解析対象集団」のうち、器質性月経困難症と診断された被験者を対象に、4 段階評価（なし、軽度、中等度、高度）についての被験者数及び割合に関し、投与群（FSN-013 群、プラセボ群）ごとに投与前後のシフトテーブル (※) を作成した。

なお、子宮可動性の制限のベースラインは Visit 4 において評価された値とした。

（※）シフトテーブルの割合算出時、分母は各解析用時点の各投与群の評価実施例数とした。

解析用時点：Visit 4、Visit 8／中止時

(2) 継続投与期（24 週）

比較試験期と同様の方法で解析を実施した。

解析用時点：Visit 4、Visit 8／中止時、Visit 17／中止時

Visit 8／中止時は投与開始から Visit 8 までの中止被験者、Visit 17／中止時は Visit 9 以降 Visit 10 までの中止被験者を含む。

(3) 継続投与期（52 週）

「最大の解析対象集団」のうち、器質性月経困難症と診断された被験者を対象に、4 段階評価（なし、軽度、中等度、高度）についての被験者数及び割合に関し、投与群（FSN-013 群、プラセボ群）ごとに投与前後のシフトテーブル (※) を作成した。

なお、子宮可動性の制限のベースラインは、FSN-013 群では Visit 4 において評価された値とし、プラセボ群では Visit 8／中止時を投与後とする場合は Visit 4 を、Visit 17／中止時を投与後とする場合は Visit 8 で評価された値とした。

（※）シフトテーブルの割合算出時、分母は各解析用時点の各投与群の評価実施例数とした。

解析用時点：Visit 4、Visit 8／中止時、Visit 17／中止時

Visit 8／中止時は投与開始から Visit 8 までの中止被験者、Visit 17／中止時は Visit 9 以降 Visit 17 までの中止被験者を含む。

2.7.3.1.2.4.2.2.13 骨盤の圧痛

内診又は直腸診によって以下の項目を 4 段階で評価し、症例報告書に記入した。

- 高度：著明な圧痛
- 中等度：軽度を超え高度未満
- 軽度：軽い圧痛
- なし

調査時期：Visit 1、Visit 4、Visit 8、Visit 17

Visit 8 以降は器質性月経困難症と診断された被験者に対して実施した。

解析方法

(1) 比較試験期

「最大の解析対象集団」のうち、器質性月経困難症と診断された被験者を対象に、4 段階評価（なし、軽度、中等度、高度）についての被験者数及び割合に関し、投与群（FSN-013 群、プラセボ群）ごとに投与前後のシフトテーブル (※) を作成した。

なお、骨盤の圧痛のベースラインは Visit 4 において評価された値とした。

（※）シフトテーブルの割合算出時、分母は各解析用時点の各投与群の評価実施例数とした。

解析用時点：Visit 4、Visit 8／中止時

(2) 継続投与期（24 週）

比較試験期と同様の方法で解析を実施した。

解析用時点：Visit 4、Visit 8／中止時、Visit 17／中止時

Visit 8／中止時は投与開始から Visit 8 までの中止被験者、Visit 17／中止時は Visit 9 以降 Visit 10 までの中止被験者を含む。

(3) 継続投与期（52 週）

「最大の解析対象集団」のうち、器質性月経困難症と診断された被験者を対象に、4 段階評価（なし、軽度、中等度、高度）についての被験者数及び割合に関し、投与群（FSN-013 群、プラセボ群）ごとに投与前後のシフトテーブル (※) を作成した。

なお、骨盤の圧痛のベースラインは、FSN-013 群では Visit 4 において評価された値とし、プラセボ群では Visit 8／中止時を投与後とする場合は Visit 4 を、Visit 17／中止時を投与後とする場合は Visit 8 で評価された値とした。

（※）シフトテーブルの割合算出時、分母は各解析用時点の各投与群の評価実施例数とした。

解析用時点：Visit 4、Visit 8／中止時、Visit 17／中止時

Visit 8／中止時は投与開始から Visit 8 までの中止被験者、Visit 17／中止時は Visit 9 以降 Visit 17 までの中止被験者を含む。

2.7.3.1.2.4.2.2.14 TVUS によるチョコレート嚢胞の数・大きさ

TVUS によってチョコレート嚢胞の数、一番大きいものの長径と短径を測定し、症例報告書に記入した。Visit 1 では、スクリーニング前 2 週間以内に得られた TVUS の結果がある場合、それを代用可とした。

調査時期：Visit 1、Visit 4、Visit 8、Visit 17

Visit 8 以降、チョコレート嚢胞の数・大きさは器質性月経困難症と診断された被験者に対して実施した。

解析方法

(1) 比較試験期

「最大の解析対象集団」を対象に、チョコレート嚢胞の数、交差する長径・短径及び体積 (※) について、投与群（FSN-013 群、プラセボ群）ごとに投与前及び投与後の各時点の要約統計量（例数、平均値、標準偏差、四分位値、最小値、最大値）を算出した。また、ベースライン（Visit 4）からの変化量（投与後－ベースライン）及び変化率［(投与後－ベースライン）／ベースライン×100］(※2) について、投与群（FSN-013 群、プラセボ群）ごとに平均値±標準偏差及び両側 95%信頼区間を算出した。なお、ベースラインは Visit 4 における TVUS によるチョコレート嚢胞の数・大きさとした。

なお、器質性月経困難症の症例を対象とした。

チョコレート嚢胞の数が「0」の場合、チョコレート嚢胞の交差する長径・短径は「0」として取り扱った。

（※）チョコレート嚢胞の体積（cm^3）＝｛[長径（mm）/10＋短径（mm）/10］×

1/2｝^{3}×1/2

（※2）変化率についてはチョコレート嚢胞の長径・短径及び体積で実施した。

解析用時点：Visit 1、Visit 4、Visit 8／中止時

(2) 継続投与期（24 週）

比較試験期と同様の方法で解析を実施した。

解析用時点：Visit 1、Visit 4、Visit 8／中止時、Visit 17／中止時

Visit 8／中止時は投与開始から Visit 8 までの中止被験者、Visit 17／中止時は Visit 9 以降 Visit 10 までの中止被験者を含む。

(3) 継続投与期（52 週）

「最大の解析対象集団」を対象に、チョコレート嚢胞の数、交差する長径・短径及び体積 (※) について、投与群（FSN-013 群、プラセボ群）ごとに投与前及び投与後の各時点の要約統計量（例数、平均値、標準偏差、四分位値、最小値、最大値）を算出した。また、ベースラインからの変化量（投与後－ベースライン）及び変化率［(投与後－ベースライン）／ベースライン×100］(※2) について、投与群（FSN-013 群、プラセボ群）ごとに平均値±標準偏差及び両側 95%信頼区間を算出した。なお、ベースラインは、FSN-013 群では Visit 4、プラセボ群では Visit 8 における TVUS によるチョコレート嚢胞の数・大きさとした。

なお、器質性月経困難症の症例を対象とした。

チョコレート嚢胞の数が「0」の場合、チョコレート嚢胞の交差する長径・短径は「0」として取り扱った。

（※）チョコレート嚢胞の体積（cm^3）＝｛[長径（mm）/10＋短径（mm）/10］×1/2｝^{3}×1/2

（※2）変化率についてはチョコレート嚢胞の長径・短径及び体積で実施した。

解析用時点：Visit 1、Visit 4、Visit 8／中止時、Visit 17／中止時

Visit 8／中止時は投与開始から Visit 8 までの中止被験者、Visit 17／中止時は Visit 9 以降 Visit 17 までの中止被験者を含む。

2.7.3.1.2.4.2.2.15 TVUS による子宮の大きさ

TVUS によって子宮の長径と短径を測定し、症例報告書に記入した。Visit 1 では、スクリーニング前 2 週間以内に得られた TVUS の結果がある場合、それを代用可とした。

調査時期：Visit 1、Visit 4、Visit 8、Visit 17

解析方法

(1) 比較試験期

「最大の解析対象集団」を対象に、交差する長径、短径について、投与群（FSN-013群、プラセボ群）ごとに投与前及び投与後の各時点の要約統計量（例数、平均値、標準偏差、四分位値、最小値、最大値）を算出した。また、ベースライン（Visit 4）からの変化量（投与後－ベースライン）について、投与群（FSN-013 群、プラセボ群）ごとに平均値±標準偏差及び両側 95%信頼区間を算出した。なお、ベースラインは Visit 4 における TVUS による子宮の大きさとした。

解析用時点：Visit 1、Visit 4、Visit 8／中止時

(2) 継続投与期（24 週）

比較試験期と同様の方法で解析を実施した。

解析用時点：Visit 1、Visit 4、Visit 8／中止時、Visit 17／中止時

Visit 8／中止時は投与開始から Visit 8 までの中止被験者、Visit 17／中止時は Visit 9 以降 Visit 10 までの中止被験者を含む。

(3) 継続投与期（52 週）

比較試験期と同様の方法で解析を実施した。

解析用時点：Visit 1、Visit 4、Visit 8／中止時、Visit 17／中止時

Visit 8／中止時は投与開始から Visit 8 までの中止被験者、Visit 17／中止時は Visit 9 以降 Visit 17 までの中止被験者を含む。

2.7.3.1.2.4.2.2.16 鎮痛薬の使用

鎮痛薬の使用状況を、被験者自身が患者日誌に毎日入力した。

調査時期：Visit 1～Visit 19

解析方法

(1) 比較試験期

「最大の解析対象集団」を対象に、鎮痛薬の使用（Visit 1～Visit 8）について、使用した日数の要約統計量（例数、平均値、標準偏差、四分位値、最小値、最大値）を投与群（FSN-013 群、プラセボ群）ごと・使用目的ごと（月経困難症に伴う疼痛の緩和目的又は以外の目的）・投与周期（28 日）ごとに算出した。同様な集計を使用日数の累積日数についても行った。また、月経困難症に伴う疼痛の緩和を目的とした投与錠数について投与群（FSN-013 群、プラセボ群）ごと・投与周期（28 日）ごとに累積錠数の要約統計量を算出した。

解析用時点：Visit 1～Visit 2、Visit 2～Visit 3、Visit 3～Visit 4、投与 1 周期、投与 2 周期、投与 3 周期、投与 4 周期、投与 1 周期～投与 4 周期

(2) 継続投与期（24 週）

「最大の解析対象集団」を対象に、鎮痛薬の使用（Visit 1～Visit 10）について、使用した日数の要約統計量（例数、平均値、標準偏差、四分位値、最小値、最大値）を投与群（FSN-013 群、プラセボ群）ごと・使用目的ごと（月経困難症に伴う疼痛の緩和目的又は以外の目的）・投与周期（28 日）ごとに算出した。同様な集計を使用日数の累積日数についても行った。また、月経困難症に伴う疼痛の緩和を目的とした投与錠数について投与群（FSN-013 群、プラセボ群）ごと・投与周期（28 日）ごとに累積錠数の要約統計量を算出した。

解析用時点：Visit 1～Visit 2、Visit 2～Visit 3、Visit 3～Visit 4、投与 1 周期、投与 2 周期、投与 3 周期、投与 4 周期、投与 5 周期、投与 6 周期、投与 1 周期～投与 6 周期

(3) 継続投与期（52 週）

「最大の解析対象集団」を対象に、鎮痛薬の使用（Visit 1～Visit 17）について、使用した日数の要約統計量（例数、平均値、標準偏差、四分位値、最小値、最大値；以下同様）を投与群（FSN-013 群、プラセボ群）ごと・使用目的ごと（月経困難症に伴う疼痛の緩和目的又は以外の目的）・投与周期（28 日）ごとに算出した。同様な集計を使用日数の累積日数についても行った。また、月経困難症に伴う疼痛の緩和を目的とした投与錠数について投与群（FSN-013 群、プラセボ群）ごと・投与周期（28 日）ごとに累積錠数の要約統計量を算出した。

解析用時点：Visit 1～Visit 2、Visit 2～Visit 3、Visit 3～Visit 4、投与 1 周期、投与 2 周期、投与 3 周期、投与 4 周期、投与 5 周期、投与 6 周期、投与 7 周期、投与 8 周期、投与 9 周期、投与 10 周期、投与 11 周期、投与 12 周期、投与 13 周期、後観察期～Visit 18、Visit 18～Visit 19、投与 1 周期～投与 13 周期

2.7.3.1.2.4.2.2.17 日常活動に対する障害

Visit 1～Visit 3、Visit 8、Visit 12 及び Visit 17 の各周期では、過去 24 時間における月経困難症による日常活動に対する障害の程度を、表 2.7.3-4 に示す評価スケールを用いて被験者自身が評価し、患者日誌に毎日入力した。

Visit 2、Visit 3、Visit 8、Visit 12 及び Visit 17 の来院時には、前回来院時から当該来院時までの月経困難症による日常活動に対する障害の程度を、表 2.7.3-4 に示す評価スケールを用いて被験者自身が評価し、患者日誌に入力した。

調査時期：Visit 1～Visit 3、Visit 8、Visit 12、Visit 17

表 2.7.3-4 QOL の評価スケール

尺度	評価
1	全く妨げられなかった
2	あまり妨げられなかった
3	妨げられた
4	かなり妨げられた
5	極端に妨げられた

解析方法

(1) 比較試験期

「最大の解析対象集団」を対象に、日常活動に対する障害（1：全く妨げられなかった、2：あまり妨げられなかった、3：妨げられた、4：かなり妨げられた、5：極端に妨げられた）について、各障害の程度の日数の要約統計量（例数、平均値、標準偏差、四分位値、最小値、最大値）を、投与群（FSN-013 群、プラセボ群）ごとにベースライン観察期（Visit 2～Visit 3）及び投与後の各期間について算出した。なお、日常活動に対する障害のベースラインは Visit 2～Visit 3 において入力された値とした。

解析用時点：ベースライン、Visit 8

また、前回来院時から当該来院時までの日常活動に対する障害の程度について、被験者数の頻度集計（例数、割合）を投与群（FSN-013 群、プラセボ群）ごと評価時点ごとに行った。

解析用時点：Visit 2、Visit 3、Visit 8／中止時

(2) 継続投与期（24 週）

比較試験期と同様の方法で解析を実施した。

解析用時点：ベースライン、Visit 8

また、前回来院時から当該来院時までの日常活動に対する障害の程度について、被験者数の頻度集計（例数、割合）を投与群（FSN-013 群、プラセボ群）ごと評価時点ごとに行った。

解析用時点：Visit 2、Visit 3、Visit 8／中止時、Visit 17／中止時

Visit 8／中止時は投与開始から Visit 8 までの中止被験者、Visit 17／中止時は Visit 9 以降 Visit 10 までの中止被験者を含む。

(3) 継続投与期（52 週）

比較試験期と同様の方法で解析を実施した。

解析用時点：ベースライン、Visit 8、Visit 12、Visit 17

また、前回来院時から当該来院時までの日常活動に対する障害の程度について、被験者数の頻度集計（例数、割合）を投与群（FSN-013 群、プラセボ群）ごと評価時点ごとに行った。

解析用時点：Visit 2、Visit 3、Visit 8／中止時、Visit 12、Visit 17／中止時
Visit 8／中止時は投与開始から Visit 8 までの中止被験者、Visit 17／中止時は Visit 9 以降 Visit 17 までの中止被験者を含む。

2.7.3.1.2.4.2.2.18 睡眠に対する障害

Visit 1～Visit 3、Visit 8、Visit 12 及び Visit 17 の各周期では、過去 24 時間における月経困難症による睡眠に対する障害の程度を、表 2.7.3-4 に示す評価スケールを用いて被験者自身が評価し、患者日誌に毎日入力した。

Visit 2、Visit 3、Visit 8、Visit 12 及び Visit 17 の来院時には、前回来院時から当該来院時までの月経困難症による睡眠に対する障害の程度を、表 2.7.3-4 に示す評価スケールを用いて被験者自身が評価し、患者日誌に入力した。

調査時期：Visit 1～Visit 3、Visit 8、Visit 12、Visit 17

解析方法

（1） 比較試験期

「最大の解析対象集団」を対象に、睡眠に対する障害（1：全く妨げられなかった、2：あまり妨げられなかった、3：妨げられた、4：かなり妨げられた、5：極端に妨げられた）について、各障害の程度の日数の要約統計量（例数、平均値、標準偏差、四分位値、最小値、最大値）を、投与群（FSN-013 群、プラセボ群）ごとにベースライン観察期（Visit 2～Visit 3）及び投与後の各期間について算出した。なお、睡眠に対する障害のベースラインは Visit 2～Visit 3 において入力された値とした。

解析用時点：ベースライン、Visit 8

また、前回来院時から当該来院時までの睡眠に対する障害の程度について、被験者数の頻度集計（例数、割合）を投与群（FSN-013 群、プラセボ群）ごと評価時点ごとに行った。

解析用時点：Visit 2、Visit 3、Visit 8／中止時

（2） 継続投与期（24 週）

比較試験期と同様の方法で解析を実施した。

解析用時点：ベースライン、Visit 8

また、前回来院時から当該来院時までの睡眠に対する障害の程度について、被験者数の頻度集計（例数、割合）を投与群（FSN-013 群、プラセボ群）ごと評価時点ごとに行った。

解析用時点：Visit 2、Visit 3、Visit 8／中止時、Visit 17／中止時
Visit 8／中止時は投与開始から Visit 8 までの中止被験者、Visit 17／中止時は Visit 9 以降 Visit 10 までの中止被験者を含む。

(3) 継続投与期（52 週）
比較試験期と同様の方法で解析を実施した。

解析用時点：ベースライン、Visit 8、Visit 12、Visit 17

また、前回来院時から当該来院時までの睡眠に対する障害の程度について、被験者数の頻度集計（例数、割合）を投与群（FSN-013 群、プラセボ群）ごと評価時点ごとに行った。

解析用時点：Visit 2、Visit 3、Visit 8／中止時、Visit 12、Visit 17／中止時
Visit 8／中止時は投与開始から Visit 8 までの中止被験者、Visit 17／中止時は Visit 9 以降 Visit 17 までの中止被験者を含む。

2.7.3.1.2.4.2.2.19 労働生産性に対する障害

各来院時に、月経困難症による労働生産性に対する障害の程度を、仕事の生産性及び活動障害に関する質問票（work productivity and activity impairment questionnaire: WPAI）（2.7.3.6）を用いて被験者自身が評価し、患者日誌に入力した。
調査時期：Visit 3、Visit 8、Visit 12、Visit 17

解析方法
(1) 比較試験期
「最大の解析対象集団」を対象に、ベースライン観察期（Visit 3）及び投与後の各時点における「過去 7 日間の就業効率への影響（0～10）」、「過去 7 日間の日常活動への影響（0～10）」、「過去 7 日間の就労時の欠務時間」及び「過去 7 日間の就労時間」について、投与群（FSN-013 群、プラセボ群）ごと評価時点ごとに要約統計量（例数、平均値、標準偏差、四分位値、最小値、最大値）を算出した。なお、労働生産性に対する障害のベースライン観察期は Visit 3 において入力された値とした。

解析用時点：Visit 3、Visit 8／中止時

(2) 継続投与期（24 週）

比較試験期と同様の方法で解析を実施した。

解析用時点：Visit 3、Visit 8／中止時、Visit 17／中止時

Visit 8／中止時は投与開始から Visit 8 までの中止被験者、Visit 17／中止時は Visit 9 以降 Visit 10 までの中止被験者を含む。

(3) 継続投与期（52 週）

比較試験期と同様の方法で解析を実施した。

解析用時点：Visit 3、Visit 8／中止時、Visit 12、Visit 17／中止時

Visit 8／中止時は投与開始から Visit 8 までの中止被験者、Visit 17／中止時は Visit 9 以降 Visit 17 までの中止被験者を含む。

2.7.3.1.2.4.2.2.20 治療が有効であった被験者の割合

解析方法

(1) 比較試験期

「最大の解析対象集団」を対象に、投与後の月経困難症スコア合計値が 2 点以上改善した被験者を治療が有効であった被験者と定義し、投与群（FSN-013 群、プラセボ群）ごとの頻度集計（例数、割合）を行った。

なお、ベースラインは Visit 2 若しくは Visit 3 において観察された月経困難症スコアの高い値とした。

解析用時点： Visit 8／中止時

(2) 継続投与期（24 週）

比較試験期と同様の方法で解析を実施した。

解析用時点： Visit 8／中止時、Visit 17／中止時

Visit 8／中止時は投与開始から Visit 8 までの中止被験者、Visit 17／中止時は Visit 9 以降 Visit 10 までの中止被験者を含む。

(3) 継続投与期（52 週）

比較試験期と同様の方法で解析を実施した。

解析用時点：Visit 8／中止時、Visit 12、Visit 17／中止時

Visit 8／中止時は投与開始から Visit 8 までの中止被験者、Visit 17／中止時は Visit 9 以降 Visit 17 までの中止被験者を含む。

2.7.3.1.2.4.2.2.21 臨床的全般改善度

各来院時に、臨床的全般改善度を確認し、症例報告書に記入した。治験薬服薬前と比較し、「著明な改善、改善、やや改善、変化なし、やや悪化、悪化、著明な悪化」の 7 段階で、治験責任医師又は治験分担医師が評価した。

調査時期：Visit 8、Visit 12、Visit 17

解析方法

（1） 比較試験期

「最大の解析対象集団」を対象に、臨床的全般改善度（著明な改善、改善、やや改善、変化なし、やや悪化、悪化、著明な悪化）に関し、投与群（FSN-013 群、プラセボ群）ごと投与後の時点ごとに頻度集計（例数、割合）を行った。また、「著明な改善／改善」、「やや改善／変化なし」、「やや悪化／悪化／著明な悪化」の各カテゴリーについて同様な頻度集計（例数、割合）を行った。

解析用時点： Visit 8／中止時

（2） 継続投与期（24 週）

比較試験期と同様の方法で解析を実施した。

解析用時点： Visit 8／中止時、Visit 17／中止時

Visit 8／中止時は投与開始から Visit 8 までの中止被験者、Visit 17／中止時は Visit 9 以降 Visit 10 までの中止被験者を含む。

（3） 継続投与期（52 週）

比較試験期と同様の方法で解析を実施した。

解析用時点：Visit 8／中止時、Visit 12、Visit 17／中止時

Visit 8／中止時は投与開始から Visit 8 までの中止被験者、Visit 17／中止時は Visit 9 以降 Visit 17 までの中止被験者を含む。

2.7.3.1.2.4.2.2.22 臨床的全般満足度

各来院時に、臨床的全般満足度を被験者自身が評価し、患者日誌に入力した。治験薬服薬前と比較し、「著しく満足、大変満足、やや満足、満足でも不満でもない、やや不満、大変不満、著しく不満」の 7 段階で評価した。

調査時期：Visit 8、Visit 12、Visit 17

解析方法

（1） 比較試験期

「最大の解析対象集団」を対象に臨床的全般満足度（著しく満足、大変満足、やや満足、満足でも不満でもない、やや不満、大変不満、著しく不満）に関し、投与群

（FSN-013 群、プラセボ群）ごと投与後の時点ごとに頻度集計（例数、割合）を行った。また、「著しく満足／大変満足」、「やや満足／満足でも不満でもない」、「やや不満／大変不満／著しく不満」の各カテゴリーについて同様な頻度集計（例数、割合）を行った。

解析用時点： Visit 8／中止時

(2) 継続投与期（24 週）

比較試験期と同様の方法で解析を実施した。

解析用時点： Visit 8／中止時、Visit 17／中止時

Visit 8／中止時は投与開始から Visit 8 までの中止被験者、Visit 17／中止時は Visit 9 以降 Visit 10 までの中止被験者を含む。

(3) 継続投与期（52 週）

比較試験期と同様の方法で解析を実施した。

解析用時点：Visit 8／中止時、Visit 12、Visit 17／中止時

Visit 8／中止時は投与開始から Visit 8 までの中止被験者、Visit 17／中止時は Visit 9 以降 Visit 17 までの中止被験者を含む。

2.7.3.1.2.4.2.3 追加解析

層別因子として設定した月経困難症の診断別カテゴリー（機能性、器質性）別に FSN-013 の月経困難症に対する薬剤効果を確認するため、主要評価項目である月経困難症スコア、並びに月経困難症症状に対する VAS 値及び月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値についてサブグループ解析を追加解析として実施することとした。また、副次評価項目について、統計解析計画書（比較試験期）第 2.0 版で定めていない統計解析を追加解析として実施することとした。

2.7.3.1.2.4.2.3.1 月経困難症スコア

割付因子である疾患分類（機能性月経困難症、器質性月経困難症）ごとに、投与前及び投与後の各解析用時点における月経困難症スコア及びベースラインからの変化量について、要約統計量（例数、平均値、標準偏差、四分位値、最小値、最大値）を投与群（FSN-013 群、プラセボ群）ごとに算出した。また、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）の月経困難症スコア及びベースラインからの変化量について投与群間差（FSN-013 群－プラセボ群）及び両側 95%信頼区間を算出した。

なお、ベースラインは Visit 2 若しくは Visit 3 において観察された月経困難症スコアの高い値とした。

解析用時点：Visit 2、Visit 3、Visit 4、Visit 5、Visit 6、Visit 7、Visit 8／中止時

2.7.3.1.2.4.2.3.2 治療が有効であった被験者の割合

有効例の割合について、投与群（FSN-013 群、プラセボ群）ごとの頻度集計（例数、割合）及び両側 95%信頼区間を算出した（Clopper Pearson Exact 法）。

なお、比較試験期用の解析計画書 2.0 版と同様に、投与後の月経困難症スコア合計値が 2 点以上改善した被験者を治療が有効であった被験者と定義した。

ベースラインは Visit 2 若しくは Visit 3 において観察された月経困難症スコアの高い値とした。

解析用時点： Visit 8／中止時

2.7.3.1.2.4.2.3.3 月経困難症症状に対する VAS 値のベースライン観察期からの変化量

割付因子である疾患分類（機能性月経困難症、器質性月経困難症）ごとに、投与前及び投与後の各解析用時点における月経困難症症状に対する VAS 値及びベースラインからの変化量について、要約統計量（例数、平均値、標準偏差、四分位値、最小値、最大値）を投与群（FSN-013 群、プラセボ群）ごとに算出した。また、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）の月経困難症症状に対する VAS 値及びベースラインからの変化量について投与群間差（FSN-013 群－プラセボ群）及び両側 95%信頼区間を算出した。

なお、ベースラインは Visit 2 若しくは Visit 3 において観察された月経困難症症状に対する VAS 値の高い値とした。

解析用時点：Visit 2、Visit 3、Visit 4、Visit 5、Visit 6、Visit 7、Visit 8／中止時

2.7.3.1.2.4.2.3.4 月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値

割付因子である疾患分類（機能性月経困難症、器質性月経困難症）ごとに、投与前及び投与後の各解析用時点における月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値及びベースラインからの変化量について、要約統計量（例数、平均値、標準偏差、四分位値、最小値、最大値）を投与群（FSN-013 群、プラセボ群）ごとに算出した。また、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）の月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値及びベースラインからの変化量について投与群間差（FSN-013 群－プラセボ群）及び両側 95%信頼区間を算出した。

なお、ベースラインは Visit 2 若しくは Visit 3 において観察された月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値の高い値とした。

解析用時点：Visit 2、Visit 3、Visit 4、Visit 5、Visit 6、Visit 7、Visit 8／中止時

2.7.3.1.2.4.2.3.5 日常活動に対する障害

投与群（FSN-013 群、プラセボ群）を列要素、Visit 8／中止時における日常活動に対する障害（1：全く妨げられなかった、2：あまり妨げられなかった、3：妨げられた、4：かなり妨げられた、5：極端に妨げられた）を行要素とし、Fisher の正確検定により行要素と列要素との一般連関性を求めた。

2.7.3.1.2.4.2.3.6 睡眠に対する障害

投与群（FSN-013 群、プラセボ群）を列要素、Visit 8／中止時における睡眠に対する障害（1：全く妨げられなかった、2：あまり妨げられなかった、3：妨げられた、4：かなり妨げられた、5：極端に妨げられた）を行要素とし、Fisher の正確検定により行要素と列要素との一般連関性を求めた。

2.7.3.1.2.4.2.3.7 臨床的全般改善度

Visit 8／中止時における 7 段階評価結果（1：著明な改善、2：改善、3：やや改善、4：変化なし、5：やや悪化、6：悪化、7：著明な悪化）に基づき、「1＋2」（「改善」と定義）及び「3＋4＋5＋6＋7」（「不変・悪化」と定義）の被験者の割合に関し、以下の解析を行った。

（1） 「改善」の母比率に関し、頻度集計（例数、割合）及び両側 95%信頼区間を算出した（Clopper Pearson Exact 法）。

（2） 投与群（FSN-013 群、プラセボ群）を列要素、カテゴリー（改善、不変・悪化）を行要素とする Fisher の正確検定を行った。

2.7.3.1.2.4.2.3.8 臨床的全般満足度

Visit 8／中止時における 7 段階評価結果（1：著しく満足、2：大変満足、3：やや満足、4：満足でも不満でもない、5：やや不満、6：大変不満、7：著しく不満）に基づき、「1＋2」（「満足」と定義）及び「3＋4＋5＋6＋7」（「不変・不満足」と定義）の被験者の割合に関し、以下の解析を行った。

（1） 「満足」の母比率に関し、頻度集計（例数、割合）及び両側 95%信頼区間を算出した（Clopper Pearson Exact 法）。

（2） 投与群（FSN-013 群、プラセボ群）を列要素、カテゴリー（満足、不変・不満足）を行要素とする Fisher の正確検定を行った。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

FSN-013 の月経困難症に対する有効性を評価した FSN-013P-03 試験の結果について要約した。

（1） 比較試験期

162 例（FSN-013 群 82 例、プラセボ群 80 例）が無作為化され、160 例（FSN-013 群 81 例、プラセボ群 79 例）に治験薬が投与された。比較試験期の途中で 8 例（FSN-013 群 3 例、プラセボ群 5 例）が投与を中止し、比較試験期を完了したのは 152 例（FSN-013 群 78 例、プラセボ群 74 例）であった。

無作為割付けされた 162 例のうち、160 例を 16 週間の比較試験期での最大の解析対象集団とし、有効性の解析対象集団とした。

主要評価項目であるベースライン観察期から投与 4 周期目までの月経困難症スコア合計値の変化量［平均値±標準偏差（両側 95%信頼区間）］は、FSN-013 群で-2.3±1.59（-2.6～-1.9）、プラセボ群で-0.9±1.26（-1.1～-0.6）であった。共分散分析の結果、ベ

ースラインからの変化量に関する FSN-013 群とプラセボ群の差の点推定値は、-1.4（-1.8～-1.0）であり、主要評価項目について FSN-013 群のプラセボ群に対する優越性が検証された（p<0.001）。

月経困難症を効能・効果とする国内既承認薬［EE/ノルエチステロン（NET）配合剤、EE/DRSP 配合剤、EE/レボノルゲストレル（LNG）配合剤］に関するプラセボ対照検証試験における月経困難症スコア合計値の変化量の群間差（実薬群−プラセボ群）は、-1.0～-0.9 であったことが報告されている。本治験（FSN-013P-03 試験）における群間差（FSN-013 群－プラセボ群）は、既承認薬と同様、1 点以上の月経困難症スコア合計値の改善であった。さらに、月経困難症スコア合計値の投与前からの変化量が 2 点以上の有効例割合は、投与 4 周期目において 64.3%であった。

また、機能性月経困難症患者と器質性月経困難症患者に対しても、月経困難症スコア合計値の変化量は同様の結果であったことから、FSN-013 はいずれに対しても改善が期待できると考えられた。

比較試験期における有効性の主要な副次評価項目の結果の概要は、以下のとおりであった。

月経困難症の主訴である疼痛に加えて症状の多様性に鑑み、月経困難症症状、月経時又は消退出血時の骨盤痛について VAS による評価を行った。

投与前から投与 4 周期目までの VAS 値変化量に関する群間差（FSN-013 群－プラセボ群）の点推定値（両側 95%信頼区間）は、月経困難症症状に対する VAS 値は-25.8（-33.6～-18.0）mm、月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値は-25.6（-33.7～-17.4）mm であり、いずれの評価項目においてもプラセボ群と比較して統計的に有意な改善が認められた（p<0.001）。機能性月経困難症患者と器質性月経困難症患者に対しても、月経困難症症状に対する VAS 値、及び月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値の変化量は同様の結果であった。

また、器質性月経困難症の原疾患である子宮筋腫、子宮内膜症及び子宮腺筋症と診断された被験者を対象に、ダグラス窩硬結、子宮可動性制限及び骨盤圧痛の内診又は直腸診を実施し、投与前後における変化を改善率（なし、軽度、中等度、高度の 4 段階評価に対し、投与前後で 1 段階以上の改善）として評価したところ、プラセボ群に比較して、数値的に大きな改善が FSN-013 の 4 周期投与によりみられた。また、子宮の大きさについては、FSN-013 群において増大を示唆する所見はみられなかった。

月経困難症に伴う疼痛緩和を目的に鎮痛薬が使用された日数・錠数は、プラセボ群と比較して FSN-013 群の方が少なかった。

以上のように、FSN-013 の 4 周期投与により、月経困難症に伴う疼痛及び関連症状の緩和がみられ、日常活動度や睡眠障害の改善、並びに医師評価の治療改善度や被験者評価の治療満足度の結果に反映されたと考えられる。

これらの結果より、FSN-013 は月経困難症に対し、有効性を示すことが確認された。

(2) 継続投与期

継続投与期（投与 5 周期目）開始時、プラセボ群を FSN-013 投与に切替えた。継続投与期の途中で 14 例（FSN-013 群 7 例、プラセボ群 7 例）が投与を中止し、52 週の投与を完了したのは 138 例（FSN-013 群 71 例、プラセボ群 67 例）であった。

無作為割付けされた 162 例のうち、160 例を 52 週投与終了時点での最大の解析対象集団とし、有効性の解析対象集団とした。

FSN-013 群のベースライン観察期から投与 13 周期目までの月経困難症スコア合計値の変化量は-2.4±1.79（-2.8～-2.0）であり、投与 4 周期目［-2.3±1.59（-2.6～-1.9）］までの変化量と同様であった。

月経困難症スコア合計値の投与前からの変化量が 2 点以上の有効例割合は、FSN-013 群では投与 4 周期目（64.3%）と投与 13 周期目（64.8%）で同様であった。

月経困難症症状に対する VAS 値及び月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値のベースライン観察期から投与 13 周期目までの変化量は、FSN-013 群では -47.0±27.92（-53.7～-40.3）mm 及び-48.4±28.09（-55.2～-41.7）mm であり、投与 4 周期目［-42.3±26.24（-48.5～-36.0）mm 及び-44.2±25.94（-50.4～-38.0）mm］と同様であった。

なお、プラセボ群では、上記の有効性評価項目で FSN-013 投与に切り替えた後に改善がみられた。

以下の有効性評価項目において、FSN-013 群では、投与 13 周期の長期的な FSN-013 投与により、比較試験期（投与 4 周期）に比べて薬剤効果の増大が示された。

- ダグラス窩の硬結、子宮可動性の制限、骨盤の圧痛
- 生活の質（日常活動に対する障害、睡眠に対する障害）
- 臨床的全般改善度、臨床的全般満足度

以上より、FSN-013 を 13 周期投与した場合でも薬剤効果に減弱はなく、耐薬性が発現しないことが確認された。

安全性の評価は、2.7.4 を参照。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

有効性の評価に用いた臨床試験（FSN-013P-03 試験）の結果を以下に示す。

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 被験者の内訳

24 週間投与後データを 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に固定し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に開鍵した。また 52 週間投与後データを 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に固定した。

2.7.3.3.1.1.1 比較試験期

被験者の内訳を図 2.7.3-3 に示す。

162 例（FSN-013 群 82 例、プラセボ群 80 例）が無作為化され、160 例（FSN-013 群 81 例、プラセボ群 79 例）に治験薬が投与された。比較試験期の途中で 8 例（FSN-013 群 3 例、プラセボ群 5 例）が投与を中止し、比較試験期を完了したのは 152 例（FSN-013 群 78 例、プラセボ群 74 例）であった。

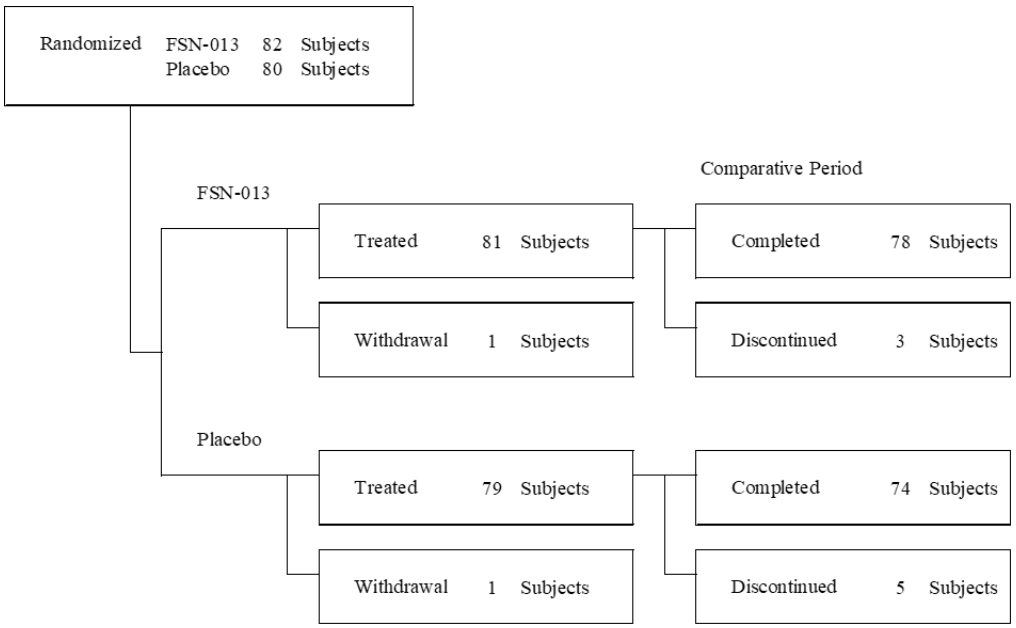


図 2.7.3-3 被験者の内訳（無作為化された被験者）（比較試験期）

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）図 10-1 を引用

中止理由の内訳を表 2.7.3-5 に示す。比較試験期終了時点における中止例の中止理由は、治験薬投与前において「被験者から中止の申し出」が 1 例（FSN-013 群）、「治験責任医師又は治験分担医師が不適当と判断」が 1 例（プラセボ群）であった。治験薬投与後において「被験者から中止の申し出」が 4 例（FSN-013 群 1 例、プラセボ群 3 例）、「有害事象」が 2 例（FSN-013 群 1 例、プラセボ群 1 例）、「治験責任医師又は治験分担医師が不適当と判断」が 2 例（FSN-013 群 1 例、プラセボ群 1 例）であった。

表 2.7.3-5 中止理由の内訳（無作為化された被験者）（比較試験期）

	Before Treatment			After Treatment		
	FSN-013	Placebo	Total	FSN-013	Placebo	Total
	N = 82	N = 80	N = 162	N = 82	N = 80	N = 162
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Completed	81 (98.8)	79 (98.8)	160 (98.8)	78 (95.1)	74 (92.5)	152 (93.8)
Discontinued	1 (1.2)	1 (1.3)	2 (1.2)	3 (3.7)	5 (6.3)	8 (4.9)
Withdrawal by Subject	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (1.2)	3 (3.8)	4 (2.5)
Adverse Event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.3)	2 (1.2)
Failure to Meet Randomization Criteria	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lost to Follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Study Terminated by Sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Physician Decision	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)	1 (1.2)	1 (1.3)	2 (1.2)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

引用元：FSN-013P -03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 10-1 を引用

2.7.3.3.1.1.2 継続投与期（6 周期投与、24 週間投与）

投与 6 周期目（Visit 10）時点での被験者の内訳を図 2.7.3-4 に示す。

162 例（FSN-013 群 82 例、プラセボ群 80 例）が無作為化され、160 例（FSN-013 群 81 例、プラセボ群 79 例）に治験薬が投与された。比較試験期の途中で 8 例（FSN-013 群 3 例、プラセボ群 5 例）が投与を中止し、比較試験期（16 週）を完了したのは 152 例（FSN-013 群 78 例、プラセボ群 74 例）であった。

継続投与期（投与 5 周期目）開始時、プラセボ群は FSN-013 投与に切替えられた。継続投与期の途中で 3 例（FSN-013 群 2 例、プラセボ群 1 例）が投与を中止し、24 週の投与を完了したのは 149 例（FSN-013 群 76 例、プラセボ群 73 例）であった。なお、継続投与期における中止例のうち、FSN-013 群における 1 例は追跡不能となり、中止時検査を実施できなかった。

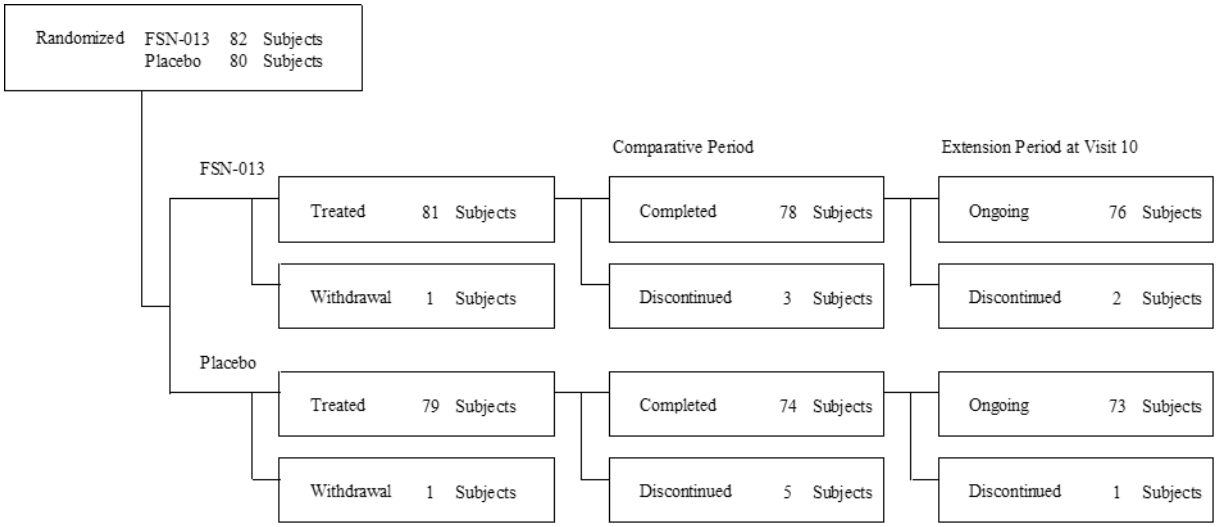


図 2.7.3-4 被験者の内訳（無作為化された被験者）[継続投与期（24 週）]

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-dys01）図 10-1 を引用

投与 6 周期目（Visit 10）時点での中止理由の内訳を表 2.7.3-6 に示す。

比較試験期（16 週）における中止例の中止理由は、治験薬投与前において「被験者から中止の申し出」が 1 例（FSN-013 群）、「治験責任医師又は治験分担医師が不適当と判断」が 1 例（プラセボ群）であった。治験薬投与後において「被験者から中止の申し出」が 4 例（FSN-013 群 1 例、プラセボ群 3 例）、「有害事象」が 2 例（FSN-013 群 1 例、プラセボ群 1 例）、「治験責任医師又は治験分担医師が不適当と判断」が 2 例（(FSN-013 群 1 例、プラセボ群 1 例）であった。

継続投与期（24 週）における中止は、「被験者から中止の申し出」が 1 例（プラセボ群 1 例）、「フォローアップ検査の未実施」が 1 例（FSN-013 群 1 例）、「治験責任医師又は治験分担医師が不適当と判断」が 1 例（FSN-013 群 1 例）であった。

表 2.7.3-6 中止理由の内訳（無作為化された被験者）［継続投与期（24 週）］

	Before Treatment			After Treatment		
	FSN-013	Placebo	Total	FSN-013	Placebo	Total
	N = 82	N = 80	N = 162	N = 82	N = 80	N = 162
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Completed	81 (98.8)	79 (98.8)	160 (98.8)	76 (92.7)	73 (91.3)	149 (92.0)
Discontinued	1 (1.2)	1 (1.3)	2 (1.2)	5 (6.1)	6 (7.5)	11 (6.8)
Withdrawal by Subject	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (1.2)	4 (5.0)	5 (3.1)
Adverse Event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.3)	2 (1.2)
Failure to Meet Randomization Criteria	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lost to Follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)
Study Terminated by Sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Physician Decision	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)	2 (2.4)	1 (1.3)	3 (1.9)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-dys01）表 10-1 を引用

2.7.3.3.1.1.3 継続投与期（13 周期投与、52 週間投与）

被験者の内訳を図 2.7.3-5 に示す。

162 例（FSN-013 群 82 例、プラセボ群 80 例）が無作為化され、160 例（FSN-013 群 81 例、プラセボ群 79 例）に治験薬が投与された。比較試験期の途中で 8 例（FSN-013 群 3 例、プラセボ群 5 例）が投与を中止し、比較試験期を完了したのは 152 例（FSN-013 群 78 例、プラセボ群 74 例）であった。

継続投与期（投与 5 周期目）開始時、プラセボ群は FSN-013 投与に切替えられた。継続投与期の途中で 14 例（FSN-013 群 7 例、プラセボ群 7 例）が投与を中止し、52 週の投与を完了したのは 138 例（FSN-013 群 71 例、プラセボ群 67 例）であった。

なお、中止例のうち、FSN-013 群における 1 例が追跡不能となり、中止時検査及び後観察期を実施できなかった。また、1 例で中止時検査を実施（血清ホルモン検査は欠測）後、後観察期を実施したが、被験者都合により後観察期の一部の実施項目が欠測となった。

プラセボ群では、全中止例で中止時検査を実施したが、被験者都合により 1 例で乳房検査が欠測となった。当該中止例を含む 4 例のうち、1 例は追跡不能となり、後観察期を実施できなかった。3 例で後観察期を実施したが、被験者都合により後観察期の一部の実施項目が欠測となった。

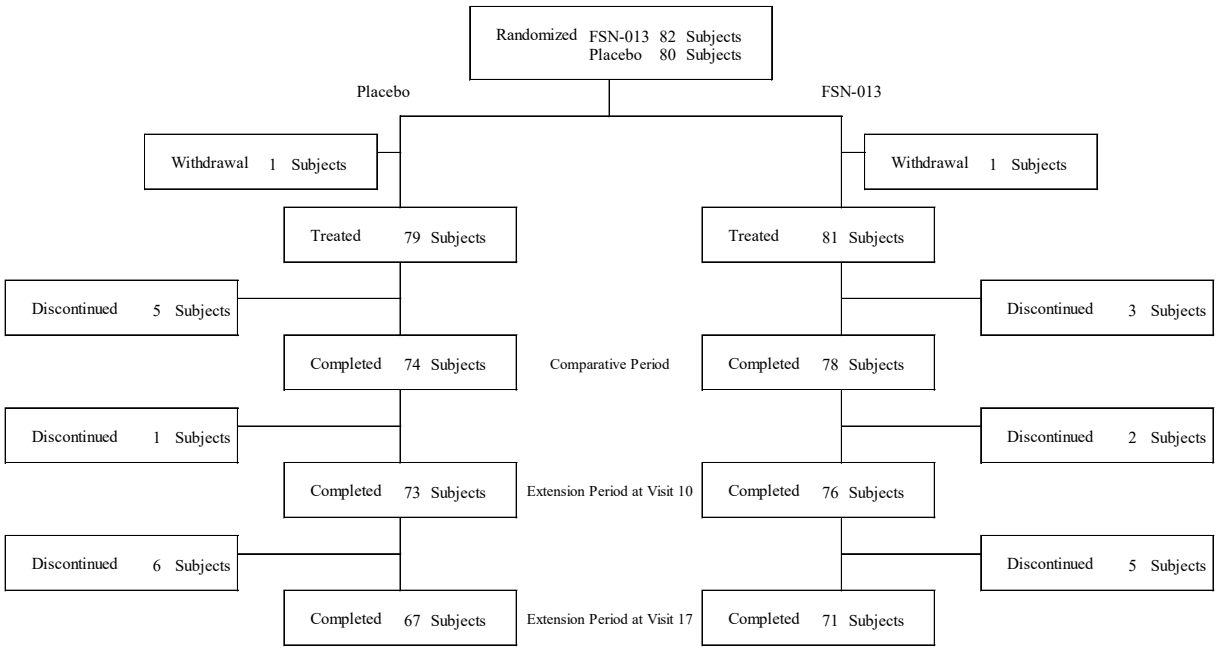


図 2.7.3-5 被験者の内訳（無作為化された被験者）[継続投与期（52 週）]

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（52 週）（資料番号 5.3.5.2-dys02）図 10-1 を引用

中止理由の内訳を表 2.7.3-7 に示す。

比較試験期における中止例の中止理由は、治験薬投与前において「被験者から中止の申し出」が 1 例（FSN-013 群）、「治験責任医師又は治験分担医師が不適当と判断」が 1 例（プラセボ群）であった。治験薬投与後において「被験者から中止の申し出」が 4 例（FSN-013 群 1 例、プラセ

ボ群 3 例)、「有害事象」が 2 例（FSN-013 群 1 例、プラセボ群 1 例)、「治験責任医師又は治験分担医師が不適当と判断」が 2 例（FSN-013 群 1 例、プラセボ群 1 例）であった。

継続投与期（36 週間）における中止例の中止理由は、「被験者から中止の申し出」が 6 例（FSN-013 群 3 例、プラセボ群 3 例)、「有害事象」が 3 例（プラセボ群 3 例)、「フォローアップ検査の未実施」が 1 例（FSN-013 群 1 例)、「治験責任医師又は治験分担医師が不適当と判断」が 4 例（FSN-013 群 3 例、プラセボ群 1 例）であった。

表 2.7.3-7 中止理由の内訳（無作為化された被験者）［継続投与期（52 週）］

	Before Treatment			After Treatment		
	FSN-013	Placebo	Total	FSN-013	Placebo	Total
	N = 82	N = 80	N = 162	N = 82	N = 80	N = 162
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Completed	81 (98.8)	79 (98.8)	160 (98.8)	71 (86.6)	67 (83.8)	138 (85.2)
Discontinued	1 (1.2)	1 (1.3)	2 (1.2)	10 (12.2)	12 (15.0)	22 (13.6)
Withdrawal by Subject	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)	4 (4.9)	6 (7.5)	10 (6.2)
Adverse Event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	4 (5.0)	5 (3.1)
Failure to Meet Randomization Criteria	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lost to Follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)
Study Terminated by Sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Physician Decision	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)	4 (4.9)	2 (2.5)	6 (3.7)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（52 週）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 10-1 を引用

2.7.3.3.1.2 解析したデータセット

2.7.3.3.1.2.1 比較試験期

解析したデータセットを表 2.7.3-8 に示す。

無作為化された被験者 162 例のうち、2 例が投与前で中止となったため、安全性解析対象集団は 160 例（FSN-013 群 81 例、プラセボ群 79 例）となった。安全性解析対象集団 160 例のうち、適切な有効性評価が行われた 160 例が最大の解析対象集団として採用された。「治験薬投与違反」の 4 例（FSN-013 群 2 例、プラセボ群 2 例）、「併用禁止薬／併用禁止療法違反」の 4 例（FSN-013 群 2 例、プラセボ群 2 例）、「治験薬未投与」の 2 例（FSN-013 群 1 例、プラセボ群 1 例）が治験実施計画書に適合した対象集団から除外され、治験実施計画書に適合した対象集団は 152 例（FSN-013 群 76 例、プラセボ群 76 例）となった。

表 2.7.3-8 解析したデータセット（無作為化された被験者）（比較試験期）

Analysis Set		Exclusion Reason	FSN-013	Placebo	Total
			N = 82	N = 80	N = 162
			n (%)	n (%)	n (%)
Safety Analysis Set (SAS)	Included		81 (98.8)	79 (98.8)	160 (98.8)
	Excluded		1 (1.2)	1 (1.3)	2 (1.2)
		No IP Administration	1 (1.2)	1 (1.3)	2 (1.2)
Full Analysis Set (FAS)	Included		81 (98.8)	79 (98.8)	160 (98.8)
	Excluded		1 (1.2)	1 (1.3)	2 (1.2)
		No IP Administration	1 (1.2)	1 (1.3)	2 (1.2)
Per Protocol Set (PPS)	Included		76 (92.7)	76 (95.0)	152 (93.8)
	Excluded		6 (7.3)	4 (5.0)	10 (6.2)
		IP Administration Violation	2 (2.4)	2 (2.5)	4 (2.5)
		Concomitant Med/Therapy Violation	3 (3.7)	1 (1.3)	4 (2.5)
		No IP Administration	1 (1.2)	1 (1.3)	2 (1.2)

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-1 を引用

2.7.3.3.1.2.2 継続投与期（6 周期投与、24 週間投与）

投与 6 周期目（Visit 10）時点での解析したデータセットを表 2.7.3-9 に示す。

無作為化された被験者 162 例のうち、2 例が投与前で中止となったため、安全性解析対象集団は 160 例（FSN-013 群 81 例、プラセボ群 79 例）となった。安全性解析対象集団 160 例のうち、適切な有効性評価が行われた 160 例が 24 週投与終了時点での最大の解析対象集団として採用された。「治験薬投与違反」の 4 例（FSN-013 群 2 例、プラセボ群 2 例）、「併用禁止薬／併用禁止療法違反」の 4 例（FSN-013 群 3 例、プラセボ群 1 例）、「治験薬未投与」の 2 例（FSN-013 群 1 例、プラセボ群 1 例）が治験実施計画書に適合した対象集団から除外され、24 週投与終了時点での治験実施計画書に適合した対象集団は 152 例（FSN-013 群 76 例、プラセボ群 76 例）となった。

表 2.7.3-9 解析したデータセット（無作為化された被験者）[継続投与期（24 週）]

Analysis Set		Exclusion Reason	FSN-013	Placebo	Total
			N = 82	N = 80	N = 162
			n (%)	n (%)	n (%)
Safety Analysis Set (SAS)	Included		81 (98.8)	79 (98.8)	160 (98.8)
	Excluded		1 (1.2)	1 (1.3)	2 (1.2)
		No IP Administration	1 (1.2)	1 (1.3)	2 (1.2)
Full Analysis Set (FAS)	Included		81 (98.8)	79 (98.8)	160 (98.8)
	Excluded		1 (1.2)	1 (1.3)	2 (1.2)
		No IP Administration	1 (1.2)	1 (1.3)	2 (1.2)
Per Protocol Set (PPS)	Included		76 (92.7)	76 (95.0)	152 (93.8)
	Excluded		6 (7.3)	4 (5.0)	10 (6.2)
		IP Administration Violation	2 (2.4)	2 (2.5)	4 (2.5)
		Concomitant Med/Therapy Violation	3 (3.7)	1 (1.3)	4 (2.5)
		No IP Administration	1 (1.2)	1 (1.3)	2 (1.2)

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-dys01）表 11-1 を引用

2.7.3.3.1.2.3 継続投与期（13 周期投与、52 週間投与）

解析したデータセットを表 2.7.3-10 に示す。

無作為化された被験者 162 例のうち、2 例が投与前で中止となったため、安全性解析対象集団は 160 例（FSN-013 群 81 例、プラセボ群 79 例）となった。安全性解析対象集団 160 例のうち、適切な有効性評価が行われた 160 例が 52 週投与終了時点での最大の解析対象集団として採用された。

表 2.7.3-10 解析したデータセット（無作為化された被験者）[継続投与期（52 週）]

Analysis Set		Exclusion Reason	FSN-013	Placebo	Total
			N = 82	N = 80	N = 162
			n (%)	n (%)	n (%)
Safety Analysis Set (SAS)	Included		81 (98.8)	79 (98.8)	160 (98.8)
	Excluded		1 (1.2)	1 (1.3)	2 (1.2)
		No IP Administration	1 (1.2)	1 (1.3)	2 (1.2)
Full Analysis Set (FAS)	Included		81 (98.8)	79 (98.8)	160 (98.8)
	Excluded		1 (1.2)	1 (1.3)	2 (1.2)
		No IP Administration	1 (1.2)	1 (1.3)	2 (1.2)

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（52 週）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 11-1 を引用

2.7.3.3.1.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

最大の解析対象集団における人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.7.3-11 及び表 2.7.3-12 に示す。

被験者の年齢は FSN-013 群で 34.6±8.47 歳（平均値±標準偏差、以下同様）、プラセボ群で 32.6±8.17 歳、BMI は FSN-013 群で 21.34±3.010 kg/m^2、プラセボ群で 21.67±2.375 kg/m^2 であった。

月経困難症の疾患分類のうち、機能性月経困難症患者の割合は FSN-013 群で 35.8%、プラセボ群で 38.0%、また器質性月経困難症患者の割合は 64.2%、62.0%であった。最大の解析対象集団において、子宮内膜症を合併する患者は FSN-013 群で 8.6%、プラセボ群で 10.1%、子宮腺筋症は 44.4%、45.6%、子宮筋腫は 27.2%、17.7%であった。月経困難症スコア合計値は FSN-013 群で 4.7±0.89、プラセボ群で 4.7±0.86、月経周期は 28.92±2.807 日、29.54±2.967 日であった。

出血日数は FSN-013 群で 4.96±1.015 日、プラセボ群で 4.99±1.322 日、点状出血日数は 1.36±0.945 日、1.68±1.243 日であった。

原疾患に対する前治療薬がある患者の割合は、FSN-013 群で 92.6%、プラセボ群で 89.9%であった。

それ以外の項目を含め、FSN-013 群とプラセボ群の間で被験者背景に大きな差は認められなかった。

治験実施計画書に適合した対象集団における人口統計学的特性及び他の基準値の特性について、最大の解析対象集団と大きく異なる項目は認められなかった。

表 2.7.3-11 人口統計学的及び他の基準値の特性（連続量データ）（最大の解析対象集団）（比較試験期）

Characteristic	Statistic	FSN-013	Placebo	Total
		N = 81	N = 79	N = 160
		n (%)	n (%)	n (%)
Age	n	81	79	160
(years)	Mean	34.6	32.6	33.6
	SD	8.47	8.17	8.35
	Min	20	20	20
	Q1	26.0	25.0	25.0
	Median	36.0	34.0	35.0
	Q3	42.0	39.0	40.0
	Max	49	49	49
Height	n	81	79	160
(cm)	Mean	159.53	159.24	159.39
	SD	4.929	5.033	4.967
	Min	148.8	145.2	145.2
	Q1	156.00	155.90	155.95
	Median	159.40	159.20	159.20
	Q3	163.80	162.00	162.50
	Max	170.5	171.0	171.0
Weight	n	81	79	160
(kg)	Mean	54.50	55.10	54.79
	SD	8.440	6.660	7.596
	Min	37.9	42.1	37.9
	Q1	48.70	49.90	49.75
	Median	53.40	55.20	54.70
	Q3	59.10	59.50	59.20
	Max	79.1	83.6	83.6
BMI	n	81	79	160
(kg/m^2)	Mean	21.34	21.67	21.50
	SD	3.010	2.375	2.712
	Min	15.9	17.2	15.9
	Q1	19.20	20.00	19.60
	Median	20.70	21.30	21.15
	Q3	23.30	23.00	23.25
	Max	29.6	29.9	29.9

Height measured at Visit 1 and Weight measured at Visit 3.

表 2.7.3-11 人口統計学的及び他の基準値の特性（連続量データ）（最大の解析対象集団）（比較試験期）（続き）

Characteristic	Statistic	FSN-013	Placebo	Total
		N = 81	N = 79	N = 160
		n (%)	n (%)	n (%)
Daily Cigarettes[1)] (CIGARETTE)	n	10	10	20
	Mean	11.0	6.2	8.6
	SD	3.94	3.65	4.44
	Min	5	1	1
	Q1	10.0	2.0	5.0
	Median	10.0	6.5	10.0
	Q3	10.0	10.0	10.0
	Max	20	10	20
Daily Alcohol Intake[1)] (UNIT)	n	42	49	91
	Mean	0.568	0.361	0.457
	SD	0.8101	0.4866	0.6603
	Min	0.02	0.01	0.01
	Q1	0.100	0.090	0.090
	Median	0.220	0.130	0.200
	Q3	0.700	0.430	0.600
	Max	4.00	2.00	4.00
Menstrual Cycle (days)	n	81	79	160
	Mean	28.92	29.54	29.23
	SD	2.807	2.967	2.895
	Min	25.0	25.0	25.0
	Q1	27.00	27.00	27.00
	Median	28.50	29.00	28.50
	Q3	30.50	31.50	30.50
	Max	35.5	36.5	36.5
eGFR ($mL/min/1.73\ m^2$)	n	81	79	160
	Mean	91.93	93.57	92.74
	SD	18.332	15.290	16.865
	Min	59.3	53.6	53.6
	Q1	78.90	85.10	81.25
	Median	89.60	92.70	91.50
	Q3	100.10	100.30	100.20
	Max	154.3	143.3	154.3

1) only "Current" subject

表 2.7.3-11 人口統計学的及び他の基準値の特性（連続量データ）（最大の解析対象集団）（比較試験期）（続き）

Characteristic	Statistic	FSN-013	Placebo	Total
		N = 81	N = 79	N = 160
		n (%)	n (%)	n (%)
CCr	n	81	79	160
(mL/min)	Mean	112.77	116.54	114.63
	SD	24.922	19.810	22.552
	Min	62.0	57.8	57.8
	Q1	95.84	103.86	99.91
	Median	109.15	116.88	115.16
	Q3	126.89	130.82	129.41
	Max	196.7	157.9	196.7
Systolic Blood Pressure	n	81	79	160
(mmHg)	Mean	107.5	107.5	107.5
	SD	11.83	9.18	10.57
	Min	85	91	85
	Q1	98.0	101.0	100.0
	Median	106.0	108.0	107.5
	Q3	116.0	112.0	113.0
	Max	134	138	138
Diastolic Blood Pressure	n	81	79	160
(mmHg)	Mean	65.0	65.8	65.4
	SD	8.96	9.40	9.16
	Min	47	47	47
	Q1	58.0	59.0	59.0
	Median	64.0	65.0	64.0
	Q3	71.0	71.0	71.0
	Max	89	88	89
Dysmenorrhea Score	n	81	79	160
	Mean	4.7	4.7	4.7
	SD	0.89	0.86	0.87
	Min	3	3	3
	Q1	4.0	4.0	4.0
	Median	5.0	5.0	5.0
	Q3	5.0	5.0	5.0
	Max	6	6	6

表 2.7.3-11 人口統計学的及び他の基準値の特性（連続量データ）（最大の解析対象集団）（比較試験期）（続き）

Characteristic	Statistic	FSN-013	Placebo	Total
		N = 81	N = 79	N = 160
		n (%)	n (%)	n (%)
Number of Spotting or Bleeding Days	n	81	79	160
	Mean	6.33	6.67	6.50
	SD	1.439	1.591	1.521
	Min	4.0	3.5	3.5
	Q1	5.50	5.50	5.50
	Median	6.00	6.50	6.00
	Q3	7.00	7.50	7.00
	Max	12.0	11.5	12.0
Number of Bleeding Days	n	81	79	160
	Mean	4.96	4.99	4.98
	SD	1.015	1.322	1.173
	Min	2.5	2.0	2.0
	Q1	4.50	4.00	4.00
	Median	5.00	5.00	5.00
	Q3	5.50	6.00	5.50
	Max	8.0	9.0	9.0
Number of Spotting Days	n	81	79	160
	Mean	1.36	1.68	1.52
	SD	0.945	1.243	1.110
	Min	0.0	0.0	0.0
	Q1	1.00	0.50	0.50
	Median	1.00	1.50	1.50
	Q3	2.00	2.50	2.00
	Max	4.0	6.5	6.5

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-2 を引用

表 2.7.3-12 人口統計学的及び他の基準値の特性（カテゴリカルデータ）（最大の解析対象集団）（比較試験期）

Characteristic	Category	FSN-013	Placebo	Total
		N = 81	N = 79	N = 160
		n (%)	n (%)	n (%)
Age	20 - 29	25 (30.9)	32 (40.5)	57 (35.6)
(year)	30 - 39	30 (37.0)	29 (36.7)	59 (36.9)
	40 - 49	26 (32.1)	18 (22.8)	44 (27.5)
	50 - 59	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	60 <=	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Weight	< 40	2 (2.5)	0 (0.0)	2 (1.3)
(kg)	40 <=, < 50	23 (28.4)	23 (29.1)	46 (28.8)
	50 <=, < 60	37 (45.7)	40 (50.6)	77 (48.1)
	60 <=, < 70	14 (17.3)	14 (17.7)	28 (17.5)
	70 <=, < 80	5 (6.2)	1 (1.3)	6 (3.8)
	80 <=	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.6)
BMI	< 18.5	14 (17.3)	4 (5.1)	18 (11.3)
(kg/m^2)	18.5 <=, < 25	56 (69.1)	68 (86.1)	124 (77.5)
	25 <=	11 (13.6)	7 (8.9)	18 (11.3)
Complications / Medical History	No	5 (6.2)	5 (6.3)	10 (6.3)
	Yes	76 (93.8)	74 (93.7)	150 (93.8)
Prior Medications for Dysmenorrhea	No	6 (7.4)	8 (10.1)	14 (8.8)
	Yes	75 (92.6)	71 (89.9)	146 (91.3)
Smoking Status	Never	55 (67.9)	58 (73.4)	113 (70.6)
	Former	16 (19.8)	11 (13.9)	27 (16.9)
	Current	10 (12.3)	10 (12.7)	20 (12.5)
Drinking Status	Never	16 (19.8)	19 (24.1)	35 (21.9)
	Former	23 (28.4)	11 (13.9)	34 (21.3)
	Current	42 (51.9)	49 (62.0)	91 (56.9)
Gravidity	0	40 (49.4)	38 (48.1)	78 (48.8)
	1	12 (14.8)	12 (15.2)	24 (15.0)
	2	11 (13.6)	11 (13.9)	22 (13.8)
	3	9 (11.1)	10 (12.7)	19 (11.9)
	4 <=	9 (11.1)	8 (10.1)	17 (10.6)
Parity	0	45 (55.6)	42 (53.2)	87 (54.4)
	1	11 (13.6)	10 (12.7)	21 (13.1)
	2	15 (18.5)	17 (21.5)	32 (20.0)
	3	9 (11.1)	10 (12.7)	19 (11.9)
	4 <=	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)

Weight measured at Visit 3.

表 2.7.3-12 人口統計学的及び他の基準値の特性（カテゴリカルデータ）（最大の解析対象集団）（比較試験期）（続き）

Characteristic		Category	FSN-013 N = 81 n (%)	Placebo N = 79 n (%)	Total N = 160 n (%)
Endometriosis		No	74 (91.4)	71 (89.9)	145 (90.6)
		Yes	7 (8.6)	8 (10.1)	15 (9.4)
Adenomyosis		No	45 (55.6)	43 (54.4)	88 (55.0)
		Yes	36 (44.4)	36 (45.6)	72 (45.0)
Uterine Fibroid		No	59 (72.8)	65 (82.3)	124 (77.5)
		Yes	22 (27.2)	14 (17.7)	36 (22.5)
Cytology	Cervical Cytology	No	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Yes	81 (100.0)	79 (100.0)	160 (100.0)
	Diagnosis by Cervical Cytology	Normal	80 (98.8)	79 (100.0)	159 (99.4)
		Abnormal	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.6)
	Endometrial Cytology	No	81 (100.0)	79 (100.0)	160 (100.0)
		Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	If yes, Diagnosis by Endometrial Cytology	Normal	0 (-)	0 (-)	0 (-)
		Abnormal	0 (-)	0 (-)	0 (-)
Dysmenorrhea	Diagnosis	Primary	29 (35.8)	30 (38.0)	59 (36.9)
		Secondary	52 (64.2)	49 (62.0)	101 (63.1)
Breast Examination		Normal	78 (96.3)	72 (91.1)	150 (93.8)
		Abnormal	3 (3.7)	7 (8.9)	10 (6.3)
Anti-phospholipid Antibody Syndrome		Negative	81 (100.0)	79 (100.0)	160 (100.0)
Maximum Intensity of Bleeding in Baseline Observation Period		None	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Spotting	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Light	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Normal	31 (38.3)	37 (46.8)	68 (42.5)
		Heavy	50 (61.7)	42 (53.2)	92 (57.5)

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-3 を引用

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 有効性評価

2.7.3.3.2.1.1 主要評価項目

####### 2.7.3.3.2.1.1.1 主解析

最大の解析対象集団を対象に、月経困難症スコア合計値のベースラインからの変化量の推移図を図 2.7.3-6 に、月経困難症スコア合計値及びベースラインからの変化量に関する要約統計量を表 2.7.3-13 に、月経困難症スコア合計値のベースラインからの変化量に関する共分散分析結果を表 2.7.3-14 に示す。なお、ベースラインは Visit 2 若しくは Visit 3 において観察された月経困難症スコアの高い値とした。

FSN-013 群における月経困難症スコア合計値は、投与開始から投与 2 周期目（Visit 6）まで減少した後、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）までおおむねプラトーに推移した。投与 4 周期目（Visit 8／中止時）までの月経困難症スコア合計値の変化量［平均値±標準偏差（両側 95%信頼区間）］は、FSN-013 群で-2.3±1.59（-2.6～-1.9）、プラセボ群で-0.9±1.26（-1.1～-0.6）であった。

欠測値を LOCF 法により補完し、ベースライン観察期から投与 4 周期目（Visit8／中止時）までの月経困難症スコア合計値の変化量（投与後－ベースライン）を従属変数、投与群及び月経困難症診断カテゴリー（機能性、器質性）を固定効果、ベースライン観察期の月経困難症スコア合計値を共変量とする共分散分析に基づいて、両群間の差（FSN-013 群－プラセボ群）の点推定値及び標準誤差を算出し、有意水準を 2.5%（片側）として比較した。FSN-013 群とプラセボ群のベースラインから投与 4 周期目（Visit 8／中止時）までの変化量に関する群間差（FSN-013 群－プラセボ群）の点推定値（両側 95%信頼区間）は、-1.4（-1.8～-1.0）であり、プラセボ群に対する FSN-013 群の優越性が検証された（$p<0.001$）。

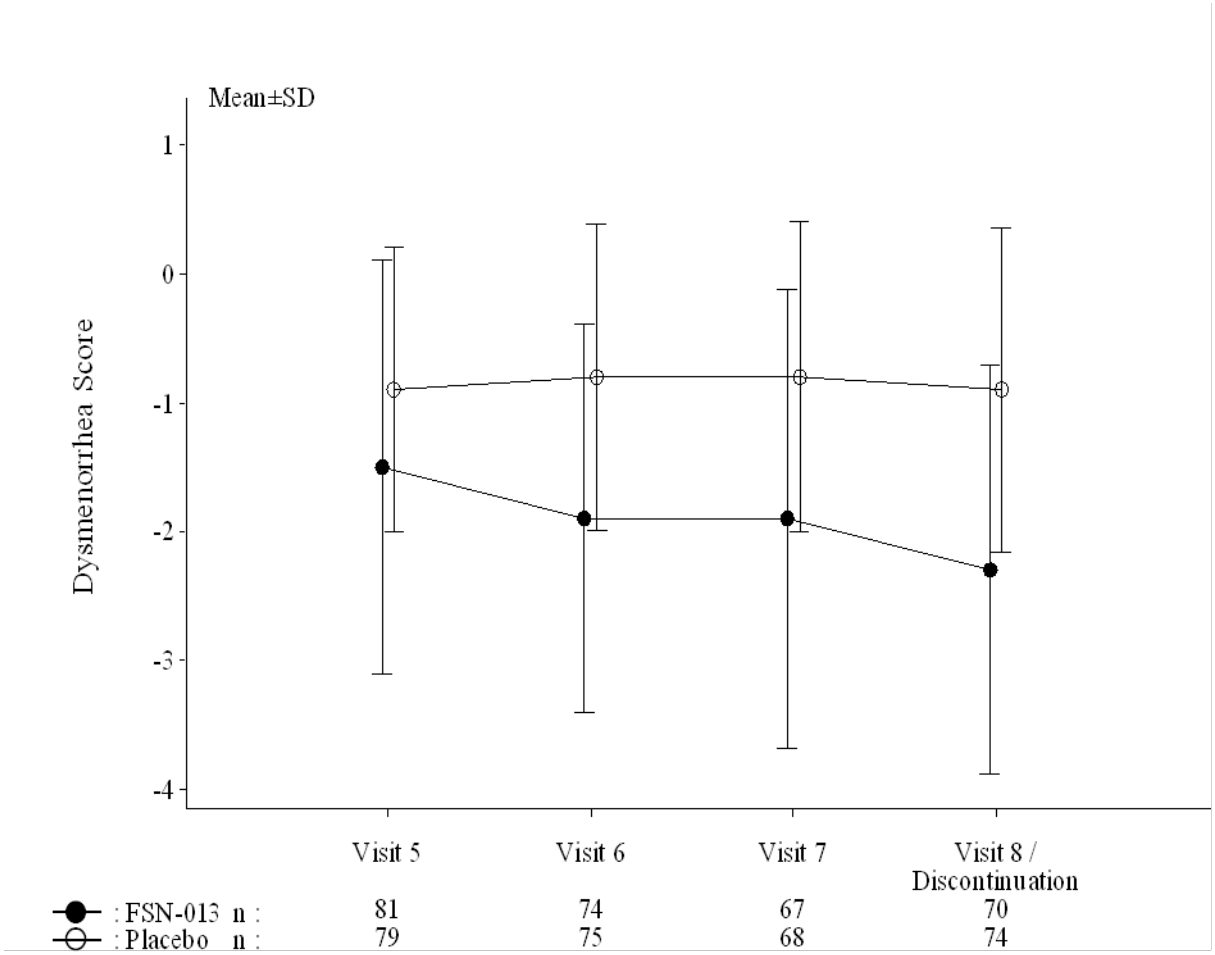


図 2.7.3-6 月経困難症スコア合計値のベースラインからの変化量の推移図（最大の解析対象集団）（比較試験期）

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）図 11-1 を引用

表 2.7.3-13 月経困難症スコア合計値及びベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）（比較試験期）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period			Comparative Period			
				Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8 / Discontinuation
Dysmenorrhea Score	Value	FSN-013	n	81	81	0	81	74	67	70
			Mean	4.4	4.4	-	3.2	2.7	2.8	2.4
			SD	0.98	0.92	-	1.53	1.55	1.80	1.62
			Min	3	3	-	0	0	0	0
			Q1	4.0	4.0	-	2.0	1.0	1.0	1.0
			Median	4.0	5.0	-	3.0	3.0	3.0	2.5
			Q3	5.0	5.0	-	5.0	4.0	5.0	4.0
			Max	6	6	-	6	5	6	6
		Placebo	n	79	79	0	79	75	68	74
			Mean	4.4	4.4	-	3.8	3.9	3.8	3.8
			SD	0.96	0.96	-	1.27	1.22	1.24	1.30
			Min	3	3	-	1	0	1	0
			Q1	4.0	4.0	-	3.0	3.0	3.0	3.0
			Median	4.0	4.0	-	4.0	4.0	4.0	4.0
			Q3	5.0	5.0	-	5.0	5.0	5.0	5.0
			Max	6	6	-	6	6	6	6
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	-	81	74	67	70
			Mean	-	-	-	-1.5	-1.9	-1.9	-2.3
			SD	-	-	-	1.61	1.51	1.78	1.59
			Min	-	-	-	-5	-5	-5	-6
			Q1	-	-	-	-3.0	-3.0	-3.0	-3.0
			Median	-	-	-	-1.0	-2.0	-1.0	-2.0
			Q3	-	-	-	0.0	-1.0	-1.0	-1.0
			Max	-	-	-	2	2	3	1
			95% CI Lower	-	-	-	-1.9	-2.3	-2.3	-2.6
			95% CI Upper	-	-	-	-1.2	-1.6	-1.4	-1.9
		Placebo	n	-	-	-	79	75	68	74
			Mean	-	-	-	-0.9	-0.8	-0.8	-0.9
			SD	-	-	-	1.11	1.19	1.21	1.26
			Min	-	-	-	-4	-6	-5	-4
			Q1	-	-	-	-2.0	-1.0	-1.0	-2.0
			Median	-	-	-	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0
			Q3	-	-	-	0.0	0.0	0.0	0.0
			Max	-	-	-	1	2	2	2
			95% CI Lower	-	-	-	-1.1	-1.1	-1.1	-1.1
			95% CI Upper	-	-	-	-0.6	-0.6	-0.5	-0.6

Baseline : Maximum Dysmenorrhea Score from Visit 2 to Visit 3.
Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8.

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-6 を引用

表 2.7.3-14 月経困難症スコア合計値のベースラインからの変化量に関する共分散分析結果（最大の解析対象集団）（比較試験期）

Difference of LSMeans (FSN-013 - Placebo)				
Estimated Value	Standard Error	95% Confidence Interval		p-Value
		Lower Limit	Upper Limit	
-1.4	0.22	-1.8	-1.0	< 0.001

Baseline : Maximum Dysmenorrhea Score from Visit 2 to Visit 3.

ANCOVA Model : Change of Dysmenorrhea Score at Visit 8 / Discontinuation as dependent variable. Treatment group, Dysmenorrhea category as fixed effect. Baseline dysmenorrhea score as covariable. Missing data at evaluable point after study drug administration is imputed by LOCF.

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-7 を引用

2.7.3.3.2.1.1.2 副解析

2.7.3.3.2.1.1.2.1 MI 法による感度分析

最大の解析対象集団を対象に、MI 法による欠測値の補完を実施した場合の、月経困難症スコア合計値のベースラインからの変化量に関する共分散分析結果を表 2.7.3-15 及び表 2.7.3-16 に示す。なお、ベースラインは Visit 2 若しくは Visit 3 において観察された月経困難症スコアの高い値とした。

ベースラインから投与 4 周期目（Visit 8／中止時）までの月経困難症スコア合計値の変化量について、FSN-013 群及びプラセボ群のデータを使用して欠測値補完を実施し、主解析と同様な解析を実施した結果、群間差（FSN-013 群－プラセボ群）の点推定値（両側 95%信頼区間）は-1.5（-1.9～-1.0）であった。また、プラセボ群のみのデータを使用したプラセボ MI 法による欠測値補完により同様な解析を実施した結果、群間差（FSN-013 群－プラセボ群）の点推定値（両側 95%信頼区間）は、-1.3（-1.8～-0.9）であった。

いずれの MI 法を用いた際も、ベースラインから投与 4 周期目（Visit 8／中止時）までの月経困難症スコア合計値の変化量の群間差（FSN-013 群－プラセボ群）の点推定値は、主解析と同様の結果であることが示された。

表 2.7.3-15 MI 法（FSN-013 群及びプラセボ群のデータを使用）による欠測値の補完を実施した場合の、月経困難症スコア合計値のベースラインからの変化量に関する共分散分析結果（最大の解析対象集団）（比較試験期）

Difference of LSMeans (FSN-013 - Placebo)				
Estimated Value	Standard Error	95% Confidence Interval		p-Value
		Lower Limit	Upper Limit	
-1.5	0.23	-1.9	-1.0	< 0.001

Baseline : Maximum Dysmenorrhea Score from Visit 2 to Visit 3.

ANCOVA Model : Change of Dysmenorrhea Score at Visit 8 as dependent variable. Treatment group, Dysmenorrhea category as fixed effect. Baseline dysmenorrhea score as covariable. Missing data at evaluable point after study drug administration is imputed by Multiple Imputation method.

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-8 を引用

表 2.7.3-16 MI 法（プラセボ群のデータを使用）による欠測値の補完を実施した場合の、月経困難症スコア合計値のベースラインからの変化量に関する共分散分析結果（最大の解析対象集団）（比較試験期）

Difference of LSMeans (FSN-013 - Placebo)				
Estimated Value	Standard Error	95% Confidence Interval		p-Value
		Lower Limit	Upper Limit	
-1.3	0.23	-1.8	-0.9	< 0.001

Baseline : Maximum Dysmenorrhea Score from Visit 2 to Visit 3.

ANCOVA Model : Change of Dysmenorrhea Score at Visit 8 as dependent variable.

Treatment group, Dysmenorrhea category as fixed effect. Baseline dysmenorrhea score as covariable.

Missing data at evaluable point after study drug administration is imputed by placebo Multiple Imputation method.

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-9 を引用

2.7.3.3.2.1.1.2.2 治験実施計画書に適合した対象集団を用いた共分散分析

治験実施計画書に適合した対象集団を対象に、主解析と同様な解析を行った結果を表 2.7.3-17 及び表 2.7.3-18 に示す。なお、ベースラインは Visit 2 若しくは Visit 3 において観察された月経困難症スコアの高い値とした。

群間差（FSN-013 群－プラセボ群）の点推定値（両側 95%信頼区間）は-1.3（-1.8～-0.9）であった。ベースラインから投与 4 周期目（Visit 8／中止時）までの月経困難症スコア合計値の変化量の群間差（FSN-013 群－プラセボ群）の点推定値は、主解析と同様の結果であることが示された。

表 2.7.3-17 月経困難症スコア合計値のベースラインからの変化量（治験実施計画書に適合した対象集団）（比較試験期）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Comparative Period			
				Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8 / Discontinuation
Dysmenorrhea Score	Change from Baseline	FSN-013	n	76	69	63	65
			Mean	-1.5	-1.9	-1.9	-2.2
			SD	1.61	1.49	1.81	1.62
			Min	-5	-5	-5	-6
			Q1	-3.0	-3.0	-3.0	-3.0
			Median	-1.0	-2.0	-1.0	-2.0
			Q3	0.0	-1.0	-1.0	-1.0
			Max	2	2	3	1
			95% CI Lower	-1.9	-2.3	-2.3	-2.6
			95% CI Upper	-1.1	-1.6	-1.4	-1.8
		Placebo	n	76	72	65	71
			Mean	-0.9	-0.9	-0.9	-0.9
			SD	1.11	1.15	1.15	1.25
			Min	-4	-6	-5	-4
			Q1	-2.0	-1.0	-1.0	-2.0
			Median	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0
			Q3	0.0	0.0	0.0	0.0
			Max	1	1	1	2
			95% CI Lower	-1.2	-1.1	-1.2	-1.2
			95% CI Upper	-0.7	-0.6	-0.6	-0.6

Baseline : Maximum Dysmenorrhea Score from Visit 2 to Visit 3.

Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8.

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-10 を引用

表 2.7.3-18 月経困難症スコア合計値のベースラインからの変化量に関する共分散分析結果（治験実施計画書に適合した対象集団）（比較試験期）

Difference of LSMeans (FSN-013 - Placebo)				
Estimated Value	Standard Error	95% Confidence Interval		p-Value
		Lower Limit	Upper Limit	
-1.3	0.23	-1.8	-0.9	< 0.001

Baseline : Maximum Dysmenorrhea Score from Visit 2 to Visit 3.

ANCOVA Model : Change of Dysmenorrhea Score at Visit 8 / Discontinuation as dependent variable.

Treatment group, Dysmenorrhea category as fixed effect. Baseline dysmenorrhea score as covariable.

Missing data at evaluable point after study drug administration is imputed by LOCF.

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-11 を引用

2.7.3.3.2.1.1.3 共変量による調整

治験薬割付表開封前の盲検下レビューの結果、主要評価項目に影響を及ぼすことが示唆された妊娠回数を説明変数に含めた共分散分析を行った。

最大の解析対象集団での共分散分析結果を表 2.7.3-19 に示す。なお、ベースラインは Visit 2 若しくは Visit 3 において観察された月経困難症スコアの高い値とした。

ベースラインから投与 4 周期目（Visit 8／中止時）までの月経困難症スコア合計値の変化量に関する群間差（FSN-013 群－プラセボ群）の点推定値（両側 95%信頼区間）は、-1.4（-1.8～-1.0）であった。

ベースラインから投与 4 周期目（Visit 8／中止時）までの月経困難症スコア合計値の変化量の群間差（FSN-013 群－プラセボ群）の点推定値は、主解析と同様の結果であることが示された。

表 2.7.3-19 説明変数を含めた月経困難症スコア合計値のベースラインからの変化量に関する共分散分析結果（最大の解析対象集団）（比較試験期）

Difference of LSMeans (FSN-013 - Placebo)				
Estimated Value	Standard Error	95% Confidence Interval		p-Value
		Lower Limit	Upper Limit	
-1.4	0.22	-1.8	-1.0	< 0.001

Baseline : Maximum Dysmenorrhea Score from Visit 2 to Visit 3.

ANCOVA Model : Change of Dysmenorrhea Score at Visit 8 / Discontinuation as dependent variable.

Treatment group, Dysmenorrhea category and Gravidity (0 - 3, 4 <=) as fixed effect. Baseline dysmenorrhea score as covariable.

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-12 を引用

2.7.3.3.2.1.1.4 部分集団解析

2.7.3.3.2.1.1.4.1 月経困難症診断カテゴリー（機能性、器質性）

追加解析

最大の解析対象集団を対象に、割付因子である月経困難症診断カテゴリー（機能性、器質性）ごとの月経困難症スコア合計値及びベースラインからの変化量に関する要約統計量を表 2.7.3-20 に、ベースラインからの変化量の群間差（FSN-013 群－プラセボ群）を表 2.7.3-21 に示す。なお、ベースラインは Visit 2 若しくは Visit 3 において観察された月経困難症スコアの高い値とした。

FSN-013 群とプラセボ群のベースラインから投与 4 周期目（Visit 8／中止時）までの変化量に関する群間差（FSN-013 群－プラセボ群）の平均値（両側 95%信頼区間）は、機能性月経困難症患者で-1.2（-2.0～-0.4)、器質性月経困難症患者で-1.5（-2.2～-0.9）であり、同様の結果であった。

表 2.7.3-20 月経困難症診断カテゴリー（機能性、器質性）ごとの月経困難症スコア合計値及びベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）（比較試験期）

Dysmenorrhea Category	Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period			Comparative Period			
					Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8 / Discontinuation
Primary Dysmenorrhea	Dysmenorrhea Score	Value	FSN-013	n	29	29	0	29	27	26	27
				Mean	4.3	4.4	-	3.2	2.9	2.8	2.4
				SD	1.07	0.95	-	1.28	1.42	1.70	1.58
				Min	3	3	-	1	1	0	0
				Q1	3.0	4.0	-	2.0	2.0	1.0	1.0
				Median	4.0	5.0	-	3.0	3.0	3.0	3.0
				Q3	5.0	5.0	-	4.0	4.0	4.0	4.0
				Max	6	6	-	5	5	6	5
			Placebo	n	30	30	0	30	29	25	27
				Mean	4.3	4.3	-	3.7	3.9	3.8	3.4
				SD	0.92	0.99	-	1.36	1.25	1.28	1.53
				Min	3	3	-	1	0	1	0
				Q1	4.0	4.0	-	3.0	3.0	3.0	2.0
				Median	4.0	4.0	-	4.0	4.0	4.0	4.0
				Q3	5.0	5.0	-	5.0	5.0	5.0	5.0
				Max	6	6	-	6	6	6	6
		Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	-	29	27	26	27
				Mean	-	-	-	-1.6	-1.9	-2.0	-2.4
				SD	-	-	-	1.52	1.40	1.81	1.45
				Min	-	-	-	-5	-4	-5	-5
				Q1	-	-	-	-3.0	-3.0	-3.0	-3.0
				Median	-	-	-	-1.0	-2.0	-1.5	-3.0
				Q3	-	-	-	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0
				Max	-	-	-	2	0	3	0
				95% CI Lower	-	-	-	-2.2	-2.4	-2.7	-2.9
				95% CI Upper	-	-	-	-1.0	-1.3	-1.3	-1.8
			Placebo	n	-	-	-	30	29	25	27
				Mean	-	-	-	-1.0	-0.8	-0.8	-1.2
				SD	-	-	-	1.16	1.44	1.21	1.42
				Min	-	-	-	-4	-6	-3	-4
				Q1	-	-	-	-2.0	-2.0	-2.0	-2.0
				Median	-	-	-	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0
				Q3	-	-	-	0.0	0.0	0.0	0.0
				Max	-	-	-	1	2	2	2
				95% CI Lower	-	-	-	-1.4	-1.4	-1.3	-1.7
				95% CI Upper	-	-	-	-0.5	-0.3	-0.3	-0.6

表 2.7.3-20 月経困難症診断カテゴリー（機能性、器質性）ごとの月経困難症スコア合計値及びベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）（比較試験期）（続き）

Dysmenorrhea Category	Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period			Comparative Period			
					Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8 / Discontinuation
Secondary Dysmenorrhea	Dysmenorrhea Score	Value	FSN-013	n	52	52	0	52	47	41	43
				Mean	4.4	4.4	-	3.2	2.6	2.8	2.4
				SD	0.94	0.91	-	1.67	1.62	1.87	1.67
				Min	3	3	-	0	0	0	0
				Q1	4.0	4.0	-	2.0	1.0	1.0	1.0
				Median	4.5	4.5	-	3.0	3.0	3.0	2.0
				Q3	5.0	5.0	-	5.0	4.0	5.0	4.0
				Max	6	6	-	6	5	5	6
			Placebo	n	49	49	0	49	46	43	47
				Mean	4.4	4.4	-	3.9	3.9	3.8	4.1
				SD	1.00	0.96	-	1.22	1.22	1.23	1.11
				Min	3	3	-	1	1	1	1
				Q1	4.0	4.0	-	3.0	3.0	3.0	3.0
				Median	4.0	5.0	-	4.0	4.0	4.0	4.0
				Q3	5.0	5.0	-	5.0	5.0	5.0	5.0
				Max	6	6	-	6	6	6	6
		Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	-	52	47	41	43
				Mean	-	-	-	-1.5	-2.0	-1.8	-2.2
				SD	-	-	-	1.66	1.59	1.78	1.68
				Min	-	-	-	-5	-5	-5	-6
				Q1	-	-	-	-3.0	-3.0	-3.0	-4.0
				Median	-	-	-	-1.0	-2.0	-1.0	-2.0
				Q3	-	-	-	0.0	-1.0	0.0	-1.0
				Max	-	-	-	2	2	1	1
				95% CI Lower	-	-	-	-1.9	-2.4	-2.3	-2.7
				95% CI Upper	-	-	-	-1.0	-1.5	-1.2	-1.7
			Placebo	n	-	-	-	49	46	43	47
				Mean	-	-	-	-0.8	-0.8	-0.8	-0.7
				SD	-	-	-	1.09	1.02	1.22	1.13
				Min	-	-	-	-3	-4	-5	-3
				Q1	-	-	-	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0
				Median	-	-	-	-1.0	-1.0	-1.0	0.0
				Q3	-	-	-	0.0	0.0	0.0	0.0
				Max	-	-	-	1	1	1	1
				95% CI Lower	-	-	-	-1.1	-1.1	-1.2	-1.0
				95% CI Upper	-	-	-	-0.5	-0.5	-0.4	-0.3

Baseline : Maximum Dysmenorrhea Score from Visit 2 to Visit 3.

Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8.

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-13 より引用

表 2.7.3-21 月経困難症診断カテゴリー（機能性、器質性）ごとの月経困難症スコアのベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）（比較試験期）

Parameter	Dysmenorrhea Category	Difference of Means (FSN-013 - Placebo)		
		Difference	95% Confidence Interval	
			Lower Limit	Upper Limit
Dysmenorrhea Score	Total	-1.4	-1.9	-0.9
	Primary Dysmenorrhea	-1.2	-2.0	-0.4
	Secondary Dysmenorrhea	-1.5	-2.2	-0.9

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-14 より引用

2.7.3.3.2.1.2 副次評価項目

2.7.3.3.2.1.2.1 治療が有効であった被験者の割合

2.7.3.3.2.1.2.1.1 比較試験期

最大の解析対象集団を対象に、投与後の月経困難症スコア合計値が 2 点以上改善した被験者を有効例と定義し、当該被験者割合を算出した。以下、表 2.7.3-22 に結果を示す。なお、ベースラインは Visit 2 若しくは Visit 3 において観察された月経困難症スコアの高い値とした。

ベースラインから投与 4 周期目（Visit 8／中止時）までの月経困難症スコア合計値が 2 点以上改善した被験者は、FSN-013 群で 64.3%（45/70 例）、プラセボ群で 28.4%（21/74 例）であり、FSN-013 群はプラセボ群に比べて治療が有効であった被験者の割合が数値的に高いことが示された。

表 2.7.3-22 治療が有効であった被験者の割合（最大の解析対象集団）（比較試験期）

Parameter	Treatment	N	Comparative Period
			Visit 8 / Discontinuation
Subjects for whom Treatment is Effective*	FSN-013	81	45/70 (64.3)
	Placebo	79	21/74 (28.4)

* : Subjects for whom treatment is effective in improving the total dysmenorrhoea score by at least 2 points after treatment.
Baseline : Maximum Dysmenorrhea Score from Visit 2 to Visit 3.
Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8.

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-15 より引用

追加解析

最大の解析対象集団を対象に、投与後の月経困難症スコア合計値が 2 点以上改善した被験者を有効例と定義し、当該被験者割合及び両側 95%信頼区間を算出した。以下、表 2.7.3-23 に結果を示す。なお、ベースラインは Visit 2 若しくは Visit 3 において観察された月経困難症スコアの高い値とした。

ベースラインから投与 4 周期目（Visit 8／中止時）までの月経困難症スコア合計値が 2 点以上改善した被験者（両側 95%信頼区間）は、FSN-013 群で 64.3（51.9～75.4）%であり、プラセボ群の 28.4（18.5～40.1）%と比較して明らかに高かった。

表 2.7.3-23 治療が有効であった被験者の割合及び両側 95%信頼区間（最大の解析対象集団）（比較試験期）

Parameter	Treatment		Comparative Period			
			Visit 8 / Discontinuation			
			Effective subjects / Assessable subjects	Proportion (%)	95% CI Lower	95% CI Upper
Subjects for whom Treatment is Effective*	FSN-013	N=81	45 / 70	64.3	51.9	75.4
	Placebo	N=79	21 / 74	28.4	18.5	40.1

* : Subjects for whom treatment is effective in improving the total dysmenorrhoea score by at least 2 points after treatment.
Baseline : Maximum Dysmenorrhea Score from Visit 2 to Visit 3.
Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8.

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-16 より引用

2.7.3.3.2.1.2.1.2 継続投与期（13 周期投与、52 週間投与）

最大の解析対象集団を対象に、投与後の月経困難症スコア合計値が 2 点以上改善した被験者を有効例と定義し、当該被験者割合を算出した。以下、表 2.7.3-24 に結果を示す。なお、ベースラインは Visit 2 若しくは Visit 3 において観察された月経困難症スコアの高い値とした。

FSN-013 群での投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた有効例割合（64.3%）は、投与 13 周期目（Visit 17／中止時）（64.8%）でも同様であった。

投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群での有効例割合は、投与 13 周期目（Visit 17／中止時）で 64.6%であり、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた有効例割合（28.4%）に比べて明らかに増加し、投与 8 周期目（Visit 12）時点での FSN-013 群と同様であった。

表 2.7.3-24 治療が有効であった被験者の割合（最大の解析対象集団）［継続投与期（52 週）］

Parameter	Treatment	N	Comparative Period	Extension Period	
			Visit 8 / Discontinuation	Visit 12	Visit 17 / Discontinuation
Subjects for whom Treatment is Effective*	FSN-013	81	45/70 (64.3)	47/67 (70.1)	46/71 (64.8)
	Placebo	79	21/74 (28.4)	39/62 (62.9)	42/65 (64.6)

* : Subjects for whom treatment is effective in improving the total dysmenorrhea score by at least 2 points after treatment
Baseline : Maximum Dysmenorrhea Score from Visit 2 to Visit 3
Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8
Visit 17 / Discontinuation : Visit 17 and Discontinued subjects from Visit 9 to Visit 17

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（52 週）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 11-7 を引用

2.7.3.3.2.1.2.2 月経困難症スコア

2.7.3.3.2.1.2.2.1 比較試験期

2.7.3.3.2.1.1.1 参照。

2.7.3.3.2.1.2.2.2 継続投与期（6 周期投与、24 週間投与）

最大の解析対象集団を対象に、投与 6 周期（Visit 10）時点での、有効性の主要評価項目とした月経困難症スコア合計値のベースラインからの変化量の推移図を図 2.7.3-7 に、月経困難症スコア合計値及びベースラインからの変化量に関する要約統計量を表 2.7.3-25 に示す。なお、ベースラインは Visit 2 若しくは Visit 3 において観察された月経困難症スコア合計値の高い値とした。

FSN-013 群での月経困難症スコア合計値は、投与開始から投与 2 周期（Visit 6）まで減少した後、投与 6 周期目（Visit 10／中止時）までおおむねプラトーに推移し、比較試験期［投与 4 周期目（Visit 8／中止時)］でみられた変化量は、継続投与期（24 週）の投与 6 周期目（Visit 10／中止時）でも同様であった。また、投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期（24 週）に移行したプラセボ群においても、月経困難症スコア合計値の変化量は FSN-013 群と同程度に減少した。

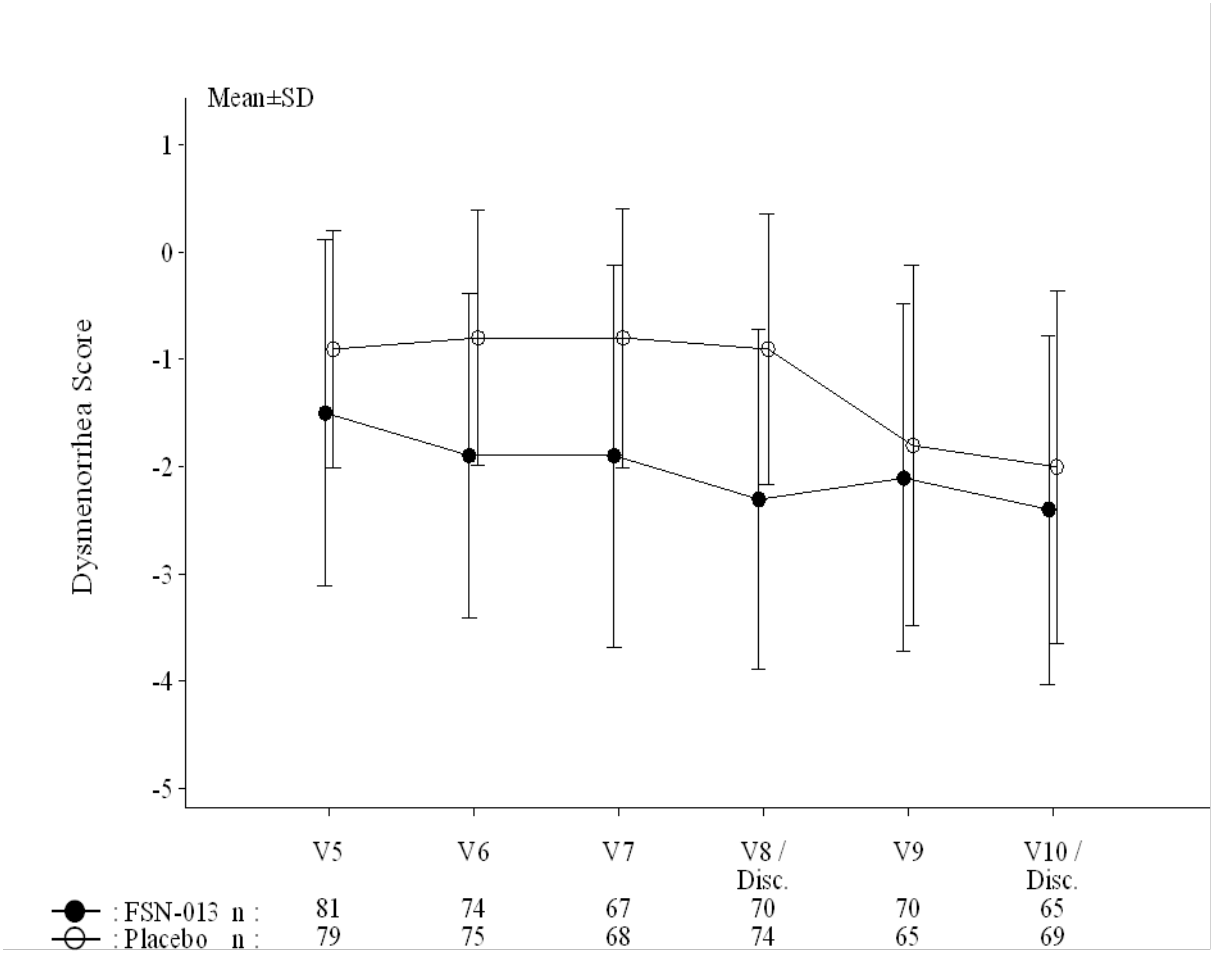


図 2.7.3-7 月経困難症スコア合計値のベースラインからの変化量の推移図（最大の解析対象集団）［継続投与期（24 週)］

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-dys01）図 11-1 を引用

表 2.7.3-25 月経困難症スコア合計値及びベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）[継続投与期（24 週）]

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period			Comparative Period				Extension Period	
				Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8 / Discontinuation	Visit 9	Visit 10 / Discontinuation
Dysmenorrhea Score	Value	FSN-013	n	81	81	0	81	74	67	70	70	65
			Mean	4.4	4.4	-	3.2	2.7	2.8	2.4	2.6	2.3
			SD	0.98	0.92	-	1.53	1.55	1.80	1.62	1.75	1.66
			Min	3	3	-	0	0	0	0	0	0
			Q1	4.0	4.0	-	2.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
			Median	4.0	5.0	-	3.0	3.0	3.0	2.5	3.0	2.0
			Q3	5.0	5.0	-	5.0	4.0	5.0	4.0	4.0	4.0
			Max	6	6	-	6	5	6	6	6	5
		Placebo	n	79	79	0	79	75	68	74	65	69
			Mean	4.4	4.4	-	3.8	3.9	3.8	3.8	3.0	2.7
			SD	0.96	0.96	-	1.27	1.22	1.24	1.30	1.79	1.54
			Min	3	3	-	1	0	1	0	0	0
			Q1	4.0	4.0	-	3.0	3.0	3.0	3.0	2.0	1.0
			Median	4.0	4.0	-	4.0	4.0	4.0	4.0	3.0	3.0
			Q3	5.0	5.0	-	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	4.0
			Max	6	6	-	6	6	6	6	6	5
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	-	81	74	67	70	70	65
			Mean	-	-	-	-1.5	-1.9	-1.9	-2.3	-2.1	-2.4
			SD	-	-	-	1.61	1.51	1.78	1.59	1.62	1.63
			Min	-	-	-	-5	-5	-5	-6	-5	-6
			Q1	-	-	-	-3.0	-3.0	-3.0	-3.0	-3.0	-4.0
			Median	-	-	-	-1.0	-2.0	-1.0	-2.0	-2.0	-3.0
			Q3	-	-	-	0.0	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0
			Max	-	-	-	2	2	3	1	2	2
			95% CI Lower	-	-	-	-1.9	-2.3	-2.3	-2.6	-2.4	-2.8
			95% CI Upper	-	-	-	-1.2	-1.6	-1.4	-1.9	-1.7	-2.0
		Placebo	n	-	-	-	79	75	68	74	65	69
			Mean	-	-	-	-0.9	-0.8	-0.8	-0.9	-1.8	-2.0
			SD	-	-	-	1.11	1.19	1.21	1.26	1.68	1.65
			Min	-	-	-	-4	-6	-5	-4	-6	-6
			Q1	-	-	-	-2.0	-1.0	-1.0	-2.0	-3.0	-3.0
			Median	-	-	-	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	-2.0	-2.0
			Q3	-	-	-	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-1.0
			Max	-	-	-	1	2	2	2	1	1
			95% CI Lower	-	-	-	-1.1	-1.1	-1.1	-1.1	-2.2	-2.4
			95% CI Upper	-	-	-	-0.6	-0.6	-0.5	-0.6	-1.4	-1.6

Baseline : Maximum Dysmenorrhea Score from Visit 2 to Visit 3.
Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8.
Visit 10 / Discontinuation : Visit 10 and Discontinued subjects from Visit 9 to Visit 10.

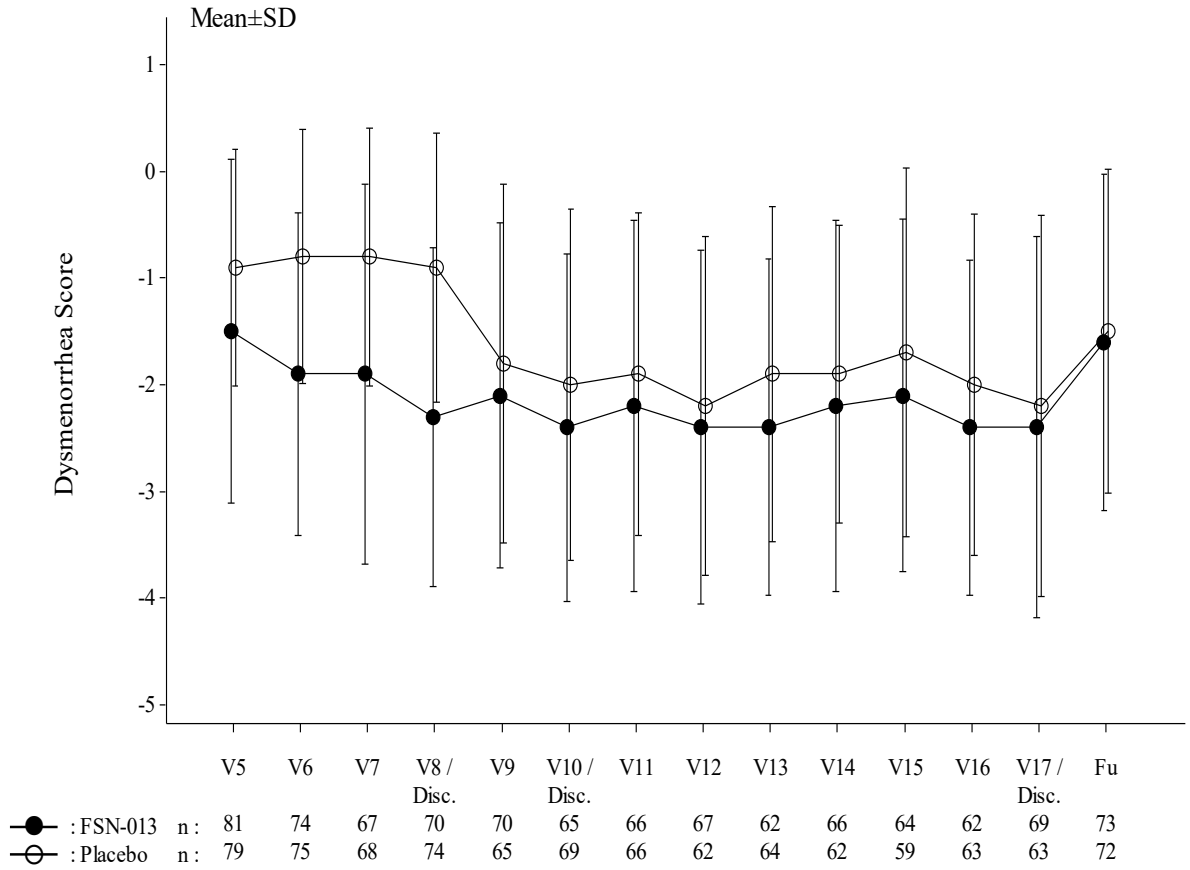
引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-dys01）表 11-6 を引用

2.7.3.3.2.1.2.2.3 継続投与期（13 周期投与、52 週間投与）

最大の解析対象集団を対象に、有効性の主要評価項目とした月経困難症スコア合計値のベースラインからの変化量の推移図を図 2.7.3-8 に、月経困難症スコア合計値及びベースラインからの変化量に関する要約統計量を表 2.7.3-26 に示す。なお、ベースラインは Visit 2 若しくは Visit 3 において観察された月経困難症スコア合計値の高い値とした。

FSN-013 群での月経困難症スコア合計値は、投与開始してから投与 2 周期目（Visit 6）まで減少した後、投与 13 周期目（Visit 17／中止時）までおおむねプラトーに推移し、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた変化量［平均値±標準偏差（両側 95%信頼区間）：-2.3±1.59（-2.6～-1.9）、以下同様］は、投与 13 周期目（Visit 17／中止時）［-2.4±1.79（-2.8～-2.0）］でも同様であった。

投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群での月経困難症スコア合計値は、投与周期に応じて漸減し、投与 6 周期目（Visit 10／中止時）以降、おおむねプラトーに推移した。投与 13 周期目（Visit 17／中止時）の変化量は-2.2±1.79（-2.7～-1.8）であり、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた変化量［-0.9±1.26（-1.1～-0.6）］に比べて有意に改善した。また、投与 13 周期目（Visit 17／中止時）での変化量は、投与 8 周期目（Visit 12）時点での FSN-013 群と同様であった。



Baseline : Maximum Dysmenorrhea Score from Visit 2 to Visit 3
Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8
Visit 10 / Discontinuation : Visit 10 and Discontinued subjects from Visit 9 to Visit 10
Visit 17 / Discontinuation : Visit 17 and Discontinued subjects from Visit 11 to Visit 17

Figure 4 2 1 6 1 Dysmenorrhea Score - Change from Baseline - (Mean, SD) (FAS)

図 2.7.3-8 月経困難症スコア合計値のベースラインからの変化量の推移図（最大の解析対象集団）［継続投与期（52 週）］

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（52 週）（資料番号 5.3.5.2-dys02）図 11-1 を引用

表 2.7.3-26 月経困難症スコア合計値及びベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）[継続投与期（52 週）]

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period			Comparative Period				Extension Period	
				Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8 / Discontinuation	Visit 9	Visit 10 / Discontinuation
Dysmenorrhea Score	Value	FSN-013	n	81	81	0	81	74	67	70	70	65
			Mean	4 4	4 4	-	3 2	2 7	2 8	2 4	2 6	2 3
			SD	0 98	0 92	-	1 53	1 55	1 80	1 62	1 75	1 66
			Min	3	3	-	0	0	0	0	0	0
			Q1	4 0	4 0	-	2 0	1 0	1 0	1 0	1 0	1 0
			Median	4 0	5 0	-	3 0	3 0	3 0	2 5	3 0	2 0
			Q3	5 0	5 0	-	5 0	4 0	5 0	4 0	4 0	4 0
			Max	6	6	-	6	5	6	6	6	5
		Placebo	n	79	79	0	79	75	68	74	65	69
			Mean	4 4	4 4	-	3 8	3 9	3 8	3 8	3 0	2 7
			SD	0 96	0 96	-	1 27	1 22	1 24	1 30	1 79	1 54
			Min	3	3	-	1	0	1	0	0	0
			Q1	4 0	4 0	-	3 0	3 0	3 0	3 0	2 0	1 0
			Median	4 0	4 0	-	4 0	4 0	4 0	4 0	3 0	3 0
			Q3	5 0	5 0	-	5 0	5 0	5 0	5 0	5 0	4 0
			Max	6	6	-	6	6	6	6	6	5
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	-	81	74	67	70	70	65
			Mean	-	-	-	-1 5	-1 9	-1 9	-2 3	-2 1	-2 4
			SD	-	-	-	1 61	1 51	1 78	1 59	1 62	1 63
			Min	-	-	-	-5	-5	-5	-6	-5	-6
			Q1	-	-	-	-3 0	-3 0	-3 0	-3 0	-3 0	-4 0
			Median	-	-	-	-1 0	-2 0	-1 0	-2 0	-2 0	-3 0
			Q3	-	-	-	0 0	-1 0	-1 0	-1 0	-1 0	-1 0
			Max	-	-	-	2	2	3	1	2	2
			95% CI Lower	-	-	-	-1 9	-2 3	-2 3	-2 6	-2 4	-2 8
			95% CI Upper	-	-	-	-1 2	-1 6	-1 4	-1 9	-1 7	-2 0
		Placebo	n	-	-	-	79	75	68	74	65	69
			Mean	-	-	-	-0 9	-0 8	-0 8	-0 9	-1 8	-2 0
			SD	-	-	-	1 11	1 19	1 21	1 26	1 68	1 65
			Min	-	-	-	-4	-6	-5	-4	-6	-6
			Q1	-	-	-	-2 0	-1 0	-1 0	-2 0	-3 0	-3 0
			Median	-	-	-	-1 0	-1 0	-1 0	-1 0	-2 0	-2 0
			Q3	-	-	-	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	-1 0
			Max	-	-	-	1	2	2	2	1	1
			95% CI Lower	-	-	-	-1 1	-1 1	-1 1	-1 1	-2 2	-2 4
			95% CI Upper	-	-	-	-0 6	-0 6	-0 5	-0 6	-1 4	-1 6

表 2.7.3-26 月経困難症スコア合計値及びベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）［継続投与期（52 週）］（続き）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Extension Period							Follow-up Period
				Visit 11	Visit 12	Visit 13	Visit 14	Visit 15	Visit 16	Visit 17 / Discontinuatio	
Dysmenorrhea Score	Value	FSN-013	n	66	67	62	66	64	62	69	73
			Mean	2.5	2.3	2.3	2.5	2.6	2.3	2.3	3 1
			SD	1.69	1.65	1.73	1.83	1.74	1.61	1.78	1.64
			Min	0	0	0	0	0	0	0	0
			Q1	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	2.0
			Median	3.0	2.0	2.0	3.0	3.0	2.0	2.0	3.0
			Q3	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	3.0	4.0	4.0
			Max	6	6	6	6	6	5	6	6
		Placebo	n	66	62	64	62	59	63	63	72
			Mean	2.8	2.5	2.8	2.8	2.9	2.7	2.4	3 2
			SD	1.53	1.66	1.65	1.54	1.65	1.59	1.60	1.56
			Min	0	0	0	0	0	0	0	0
			Q1	1.0	1.0	1.0	2.0	2.0	1.0	1.0	2.0
			Median	3.0	2.0	3.0	3.0	3.0	3.0	2.0	3.0
			Q3	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
			Max	6	5	6	6	6	6	6	6
	Change from Baseline	FSN-013	n	66	67	62	66	64	62	69	73
			Mean	-2.2	-2.4	-2.4	-2.2	-2.1	-2.4	-2.4	-1.6
			SD	1.74	1.66	1.58	1.74	1.65	1.57	1.79	1.58
			Min	-6	-6	-6	-6	-6	-6	-6	-5
			Q1	-3.0	-4.0	-3.0	-4.0	-3.0	-3.0	-4.0	-3.0
			Median	-2.0	-2.0	-2.0	-2.0	-2.0	-2.0	-2.0	-1.0
			Q3	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0
			Max	2	1	1	3	1	0	2	2
			95% CI	-2.6	-2.8	-2.8	-2.6	-2.5	-2.8	-2.8	-2.0
			95% CI Upper	-1.8	-2.0	-2.0	-1.8	-1.7	-2.0	-2.0	-1.2
		Placebo	n	66	62	64	62	59	63	63	72
			Mean	-1.9	-2.2	-1.9	-1.9	-1.7	-2.0	-2.2	-1.5
			SD	1.51	1.59	1.57	1.40	1.73	1.60	1.79	1.52
			Min	-6	-6	-6	-6	-6	-6	-6	-4
			Q1	-3.0	-3.0	-3.0	-3.0	-3.0	-3.0	-4.0	-3.0
			Median	-2.0	-2.0	-2.0	-2.0	-1.0	-2.0	-2.0	-2.0
			Q3	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	0.0	-1.0	-1.0	0.0
			Max	1	1	1	0	1	1	1	2
			95% CI	-2.3	-2.6	-2.3	-2.3	-2.2	-2.4	-2.7	-1.9
			95% CI Upper	-1.5	-1.8	-1.5	-1.5	-1.3	-1.6	-1.8	-1.2

Baseline : Maximum Dysmenorrhea Score from Visit 2 to Visit 3.
Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8. Visit 10 / Discontinuation : Visit 10 and Discontinued subjects from Visit 9 to Visit 10.
Visit 17 / Discontinuation : Visit 17 and Discontinued subjects from Visit 11 to Visit 17.

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（52 週）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 11-6 を引用

2.7.3.3.2.1.2.3 月経困難症症状に対する VAS 値のベースライン観察期からの変化量

2.7.3.3.2.1.2.3.1 比較試験期

最大の解析対象集団を対象に、月経困難症症状に対する VAS 値及びベースラインからの変化量に関する要約統計量を表 2.7.3-27 に、ベースラインからの変化量に関する共分散分析結果を表 2.7.3-28 に示す。なお、ベースラインは Visit 2 若しくは Visit 3 において観察された月経困難症症状に対する VAS 値の高い値とした。

欠測値補完法として FSN-013 群及びプラセボ群のデータを使用する MI 法、並びにプラセボ群のデータのみを使用したプラセボ MI 法を用いた共分散分析結果を表 2.7.3-29、表 2.7.3-30 に示す。

治験実施計画書に適合した対象集団におけるベースラインからの変化量に関する要約統計量を表 2.7.3-31 に、治験実施計画書に適合した対象集団を用いた共分散分析結果を表 2.7.3-32 に示す。

FSN-013 群での月経困難症症状に対する VAS 値は、投与 2 周期目（Visit 6）まで減少した後、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）までおおむねプラトーに推移した。投与 4 周期目（Visit 8／中止時）までの VAS 値の変化量の平均値（両側 95%信頼区間）は、FSN-013 群では-42.3（-48.5～-36.0）mm、プラセボ群では-16.3（-21.5～-11.0）mm であった。

欠測値を LOCF 法により補完し、ベースライン観察期から投与 4 周期目（Visit 8／中止時）までの月経困難症症状に対する VAS 値の変化量（投与後－ベースライン）を従属変数、投与群及び月経困難症診断カテゴリー（機能性、器質性）を固定効果、ベースライン観察期の月経困難症症状に対する VAS 値を共変量とする共分散分析に基づいて、両群間の差（FSN-013 群－プラセボ群）の点推定値及び標準誤差を算出し、有意水準を 2.5%（片側）として比較した。FSN-013 群とプラセボ群のベースラインから投与 4 周期目（Visit 8／中止時）までの変化量に関する群間差（FSN-013 群－プラセボ群）の点推定値（両側 95%信頼区間）は、-25.8（-33.6～-18.0）mm であり、FSN-013 群はプラセボ群に比較して統計学的に有意な VAS 値の改善を示した（p<0.001）。

FSN-013 群とプラセボ群のベースラインから投与 4 周期目（Visit 8／中止時）までの変化量に関する群間差（FSN-013 群－プラセボ群）の点推定値（両側 95%信頼区間）は、FSN-013 群及びプラセボ群のデータを使用した MI 法では-26.6（-34.2～-19.1）mm、またプラセボ群のみのデータを使用したプラセボ MI 法では-25.4（-33.0～-17.7）mm であり、いずれも LOCF 法と同様な結果であった。

治験実施計画書に適合した対象集団を用いた共分散分析結果（LOCF 法）においても、最大の解析対象集団を対象とした結果と同様な結果であった。

表 2.7.3-27 月経困難症症状に対する VAS 値及びベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）（比較試験期）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period			Comparative Period			
				Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8 / Discontinuation
VAS for Dysmenorrhea Symptoms	Value	FSN-013	n	81	81	0	81	74	67	70
			Mean	65.7	68.9	-	45.2	35.0	34.5	32.0
			SD	21.31	21.06	-	26.91	23.43	26.74	26.77
			Min	15	19	-	0	0	0	0
			Q1	52.0	57.0	-	22.0	16.0	12.0	9.0
			Median	66.0	70.0	-	46.0	30.5	28.0	25.5
			Q3	81.0	85.0	-	64.0	51.0	53.0	56.0
			Max	100	100	-	100	96	98	90
		Placebo	n	79	79	0	79	75	68	74
			Mean	70.5	69.9	-	64.1	64.6	61.1	61.1
			SD	18.28	21.20	-	24.43	24.97	25.41	26.77
			Min	19	14	-	0	3	0	7
			Q1	56.0	60.0	-	55.0	47.0	46.5	44.0
			Median	72.0	72.0	-	70.0	70.0	66.0	67.0
			Q3	85.0	84.0	-	84.0	82.0	78.0	79.0
			Max	100	100	-	100	100	100	100
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	-	81	74	67	70
			Mean	-	-	-	-28.1	-38.8	-37.5	-42.3
			SD	-	-	-	26.66	24.19	26.16	26.24
			Min	-	-	-	-98	-81	-93	-94
			Q1	-	-	-	-49.0	-61.0	-54.0	-66.0
			Median	-	-	-	-27.0	-37.5	-37.0	-42.0
			Q3	-	-	-	-8.0	-19.0	-15.0	-22.0
			Max	-	-	-	33	2	17	14
			95% CI Lower	-	-	-	-34.0	-44.4	-43.9	-48.5
			95% CI Upper	-	-	-	-22.2	-33.2	-31.1	-36.0
		Placebo	n	-	-	-	79	75	68	74
			Mean	-	-	-	-13.9	-13.3	-16.8	-16.3
			SD	-	-	-	19.49	22.39	22.66	22.47
			Min	-	-	-	-73	-97	-100	-74
			Q1	-	-	-	-22.0	-24.0	-26.0	-28.0
			Median	-	-	-	-9.0	-9.0	-10.0	-10.0
			Q3	-	-	-	-1.0	0.0	-2.0	-1.0
			Max	-	-	-	29	40	19	40
			95% CI Lower	-	-	-	-18.2	-18.5	-22.3	-21.5
			95% CI Upper	-	-	-	-9.5	-8.2	-11.3	-11.1

Baseline : Maximum value of VAS for Dysmenorrhea Symptoms from Visit 2 to Visit 3.
Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8.

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-17 を引用

表 2.7.3-28 月経困難症症状に対する VAS 値のベースラインからの変化量に関する共分散分析結果 （最大の解析対象集団）（比較試験期）

Difference of LSMeans (FSN-013 - Placebo)				
Estimated Value	Standard Error	95% Confidence Interval		p-Value
		Lower Limit	Upper Limit	
-25.8	3.95	-33.6	-18.0	< 0.001

Baseline : Maximum value of VAS for Dysmenorrhea Symptoms from Visit 2 to Visit 3.

ANCOVA Model : Change of VAS for Dysmenorrhea Symptoms at Visit 8 / Discontinuation as dependent variable.

Treatment group, Dysmenorrhea category as fixed effect. Baseline VAS for Dysmenorrhea Symptoms as covariable.

Missing data at evaluable point after study drug administration is imputed by LOCF.

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-18 を引用

表 2.7.3-29 MI 法（FSN-013 群及びプラセボ群のデータを使用）による欠測値の補完を実施した場合の、月経困難症症状に対する VAS 値のベースラインからの変化量に関する共分散分析結果（最大の解析対象集団）（比較試験期）

Difference of LSMeans (FSN-013 - Placebo)				
Estimated Value	Standard Error	95% Confidence Interval		p-Value
		Lower Limit	Upper Limit	
-26.6	3.85	-34.2	-19.1	< 0.001

Baseline : Maximum value of VAS for Dysmenorrhea Symptoms from Visit 2 to Visit 3.

ANCOVA Model : Change of VAS for Dysmenorrhea Symptoms at Visit 8 as dependent variable.

Treatment group, Dysmenorrhea category as fixed effect. Baseline VAS for Dysmenorrhea Symptoms as covariable.

Missing data at evaluable point after study drug administration is imputed by Multiple Imputation method.

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-19 を引用

表 2.7.3-30 MI 法（プラセボ群のデータを使用）による欠測値の補完を実施した場合の月経困難症症状に対する VAS 値のベースラインからの変化量に関する共分散分析結果（最大の解析対象集団）（比較試験期）

Difference of LSMeans (FSN-013 - Placebo)				
Estimated Value	Standard Error	95% Confidence Interval		p-Value
		Lower Limit	Upper Limit	
-25.4	3.90	-33.0	-17.7	< 0.001

Baseline : Maximum value of VAS for Dysmenorrhea Symptoms from Visit 2 to Visit 3.

ANCOVA Model : Change of VAS for Dysmenorrhea Symptoms at Visit 8 as dependent variable.

Treatment group, Dysmenorrhea category as fixed effect. Baseline VAS for Dysmenorrhea Symptoms as covariable.

Missing data at evaluable point after study drug administration is imputed by placebo Multiple Imputation method.

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-20 を引用

表 2.7.3-31 月経困難症症状に対する VAS 値のベースラインからの変化量（治験実施計画書に適合した対象集団）（比較試験期）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Comparative Period			
				Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8 / Discontinuation
VAS for Dysmenorrhea Symptoms	Change from Baseline	FSN-013	n	76	69	63	65
			Mean	-28.5	-39.6	-37.6	-41.9
			SD	27.02	24.34	26.52	26.88
			Min	-98	-81	-93	-94
			Q1	-50.5	-61.0	-54.0	-66.0
			Median	-27.5	-38.0	-37.0	-41.0
			Q3	-7.5	-19.0	-15.0	-21.0
			Max	33	2	17	14
			95% CI Lower	-34.6	-45.4	-44.2	-48.6
			95% CI Upper	-22.3	-33.7	-30.9	-35.2
		Placebo	n	76	72	65	71
			Mean	-13.9	-13.4	-17.3	-16.3
			SD	19.84	22.75	23.05	22.69
			Min	-73	-97	-100	-74
			Q1	-22.5	-24.5	-26.0	-28.0
			Median	-9.0	-8.5	-11.0	-10.0
			Q3	-0.5	0.0	-2.0	-1.0
			Max	29	40	19	40
			95% CI Lower	-18.5	-18.8	-23.0	-21.7
			95% CI Upper	-9.4	-8.1	-11.6	-11.0

Baseline : Maximum value of VAS for Dysmenorrhea Symptoms from Visit 2 to Visit 3.

Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8.

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-21 を引用

表 2.7.3-32 月経困難症症状に対する VAS 値のベースラインからの変化量に関する共分散分析結果（治験実施計画書に適合した対象集団）（比較試験期）

Difference of LSMeans (FSN-013 - Placebo)				
Estimated Value	Standard Error	95% Confidence Interval		p-Value
		Lower Limit	Upper Limit	
-25.0	4.10	-33.1	-16.9	< 0.001

Baseline : Maximum value of VAS for Dysmenorrhea Symptoms from Visit 2 to Visit 3.

ANCOVA Model : Change of VAS for Dysmenorrhea Symptoms at Visit 8 / Discontinuation as dependent variable. Treatment group, Dysmenorrhea category as fixed effect. Baseline VAS for Dysmenorrhea Symptoms as covariable. Missing data at evaluable point after study drug administration is imputed by LOCF.

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-22 を引用

追加解析

最大の解析対象集団を対象に、割付因子である月経困難症診断カテゴリー（機能性、器質性）ごとの月経困難症症状に対する VAS 値及びベースラインからの変化量に関する要約統計量を表 2.7.3-33 に、ベースラインからの変化量の群間差（FSN-013 群－プラセボ群）に関する要約統計量を表 2.7.3-34 に示す。なお、ベースラインは Visit 2 若しくは Visit 3 において観察された月経困難症症状に対する VAS 値の高い値とした。

FSN-013 群とプラセボ群のベースラインから投与 4 周期目（Visit 8／中止時）までの変化量に関する群間差（FSN-013 群－プラセボ群）の平均値（両側 95%信頼区間）は、機能性月経困難症患者で-22.2（-36.6～-7.8）、器質性月経困難症患者で-28.2（-38.1～-18.2）であり、同様の結果であった。

表 2.7.3-33 月経困難症診断カテゴリー（機能性、器質性）ごとの月経困難症症状に対する VAS 値及びベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）（比較試験期）

Dysmenorrhea Category	Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period			Comparative Period			
					Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8 / Discontinuation
Primary Dysmenorrhea	VAS for Dysmenorrhea Symptoms	Value	FSN-013	n	29	29	0	29	27	26	27
				Mean	64.1	70.2	-	44.6	35.2	33.4	32.6
				SD	22.65	21.10	-	23.07	16.86	24.95	25.97
				Min	15	32	-	0	3	1	0
				Q1	49.0	58.0	-	27.0	22.0	13.0	10.0
				Median	64.0	71.0	-	47.0	35.0	27.0	29.0
				Q3	79.0	91.0	-	63.0	51.0	50.0	51.0
				Max	100	100	-	84	66	98	82
			Placebo	n	30	30	0	30	29	25	27
				Mean	72.7	67.4	-	62.9	61.2	57.8	57.2
				SD	18.73	22.10	-	21.54	25.69	29.39	27.69
				Min	36	14	-	6	3	0	8
				Q1	58.0	59.0	-	51.0	47.0	42.0	39.0
				Median	74.5	72.5	-	69.0	61.0	66.0	66.0
				Q3	90.0	82.0	-	75.0	79.0	79.0	77.0
				Max	100	99	-	89	100	100	100
		Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	-	29	27	26	27
				Mean	-	-	-	-30.3	-39.3	-41.3	-41.9
				SD	-	-	-	26.24	22.64	27.84	24.79
				Min	-	-	-	-84	-79	-93	-90
				Q1	-	-	-	-47.0	-63.0	-52.0	-58.0
				Median	-	-	-	-26.0	-31.0	-45.0	-41.0
				Q3	-	-	-	-12.0	-23.0	-15.0	-19.0
				Max	-	-	-	33	-6	3	0
				95% CI Lower	-	-	-	-40.3	-48.3	-52.6	-51.7
				95% CI Upper	-	-	-	-20.3	-30.3	-30.1	-32.1
			Placebo	n	-	-	-	30	29	25	27
				Mean	-	-	-	-15.3	-17.1	-22.4	-19.7
				SD	-	-	-	18.76	29.07	30.56	27.81
				Min	-	-	-	-65	-97	-100	-74
				Q1	-	-	-	-28.0	-35.0	-43.0	-37.0
				Median	-	-	-	-16.0	-13.0	-10.0	-13.0
				Q3	-	-	-	-3.0	1.0	-5.0	-3.0
				Max	-	-	-	29	40	19	40
				95% CI Lower	-	-	-	-22.3	-28.2	-35.0	-30.7
				95% CI Upper	-	-	-	-8.3	-6.1	-9.7	-8.7

表 2.7.3-33 月経困難症診断カテゴリー（機能性、器質性）ごとの月経困難症症状に対する VAS 値及びベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）（比較試験期）（続き）

Dysmenorrhea Category	Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period			Comparative Period			
					Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8 / Discontinuation
Secondary Dysmenorrhea	VAS for Dysmenorrhea Symptoms	Value	FSN-013	n	52	52	0	52	47	41	43
				Mean	66.6	68.2	-	45.5	34.9	35.2	31.7
				SD	20.69	21.21	-	29.05	26.65	28.10	27.55
				Min	16	19	-	0	0	0	0
				Q1	52.0	57.0	-	19.5	12.0	11.0	7.0
				Median	68.0	69.5	-	43.5	30.0	29.0	23.0
				Q3	83.0	84.0	-	70.5	51.0	54.0	57.0
				Max	100	100	-	100	96	96	90
			Placebo	n	49	49	0	49	46	43	47
				Mean	69.1	71.4	-	64.8	66.8	63.0	63.3
				SD	18.06	20.71	-	26.23	24.55	22.93	26.26
				Min	19	30	-	0	12	10	7
				Q1	56.0	62.0	-	56.0	51.0	50.0	46.0
				Median	70.0	72.0	-	71.0	72.0	66.0	68.0
				Q3	81.0	86.0	-	84.0	83.0	78.0	85.0
				Max	100	100	-	100	100	100	100
		Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	-	52	47	41	43
				Mean	-	-	-	-26.9	-38.5	-35.0	-42.5
				SD	-	-	-	27.06	25.28	25.08	27.40
				Min	-	-	-	-98	-81	-83	-94
				Q1	-	-	-	-50.5	-61.0	-54.0	-66.0
				Median	-	-	-	-27.5	-38.0	-33.0	-42.0
				Q3	-	-	-	-4.5	-17.0	-16.0	-22.0
				Max	-	-	-	26	2	17	14
				95% CI Lower	-	-	-	-34.4	-45.9	-43.0	-51.0
				95% CI Upper	-	-	-	-19.4	-31.1	-27.1	-34.1
			Placebo	n	-	-	-	49	46	43	47
				Mean	-	-	-	-13.0	-10.9	-13.6	-14.4
				SD	-	-	-	20.07	16.83	16.01	18.80
				Min	-	-	-	-73	-57	-53	-71
				Q1	-	-	-	-16.0	-17.0	-25.0	-23.0
				Median	-	-	-	-7.0	-7.5	-9.0	-9.0
				Q3	-	-	-	0.0	0.0	1.0	-1.0
				Max	-	-	-	8	29	9	15
				95% CI Lower	-	-	-	-18.8	-15.9	-18.5	-19.9
				95% CI Upper	-	-	-	-7.2	-5.9	-8.7	-8.9

Baseline : Maximum Dysmenorrhea Score from Visit 2 to Visit 3.
Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8.

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-23 を引用

表 2.7.3-34 月経困難症診断カテゴリー（機能性、器質性）ごとの月経困難症症状に対する VAS 値のベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）（比較試験期）

Parameter	Dysmenorrhea Category	Difference of Means (FSN-013 - Placebo)		
		Difference	95% Confidence Interval	
			Lower Limit	Upper Limit
VAS for Dysmenorrhea Symptoms	Total	-26.0	-34.0	-17.9
	Primary Dysmenorrhea	-22.2	-36.6	-7.8
	Secondary Dysmenorrhea	-28.2	-38.1	-18.2

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-24 を引用

2.7.3.3.2.1.2.3.2 継続投与期（6 周期投与、24 週間投与）

最大の解析対象集団を対象に、投与 6 周期目（Visit 10）時点での月経困難症症状に対する VAS 値及びベースラインからの変化量に関する要約統計量を表 2.7.3-35 に示す。なお、ベースラインは Visit 2 若しくは Visit 3 において観察された月経困難症症状に対する VAS 値の高い値とした。

FSN-013 群での月経困難症症状に対する VAS 値は、投与 2 周期目（Visit 6）まで減少した後、投与 6 周期目（Visit 10／中止時）までおおむねプラトーに推移し、比較試験期［投与 4 周期目（Visit 8／中止時）］でみられた変化量は、継続投与期の投与 6 周期目（Visit 10／中止時）でも同様であった。また、投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期（24 週）に移行したプラセボ群においても、月経困難症症状に対する VAS 値の変化量は、FSN-013 群と同程度に減少した。

表 2.7.3-35 月経困難症症状に対する VAS 値及びベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）［継続投与期（24 週）］

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period			Comparative Period				Extension Period	
				Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8 / Discontinuation	Visit 9	Visit 10 / Discontinuation
VAS for Dysmenorrhea Symptoms	Value	FSN-013	n	81	81	0	81	74	67	70	70	65
			Mean	65.7	68.9	-	45.2	35.0	34.5	32.0	34.5	29.7
			SD	21.31	21.06	-	26.91	23.43	26.74	26.77	27.18	24.92
			Min	15	19	-	0	0	0	0	0	0
			Q1	52.0	57.0	-	22.0	16.0	12.0	9.0	13.0	10.0
			Median	66.0	70.0	-	46.0	30.5	28.0	25.5	25.5	21.0
			Q3	81.0	85.0	-	64.0	51.0	53.0	56.0	53.0	51.0
			Max	100	100	-	100	96	98	90	100	97
		Placebo	n	79	79	0	79	75	68	74	65	69
			Mean	70.5	69.9	-	64.1	64.6	61.1	61.1	49.0	40.4
			SD	18.28	21.20	-	24.43	24.97	25.41	26.77	30.04	27.23
			Min	19	14	-	0	3	0	7	0	0
			Q1	56.0	60.0	-	55.0	47.0	46.5	44.0	26.0	14.0
			Median	72.0	72.0	-	70.0	70.0	66.0	67.0	49.0	37.0
			Q3	85.0	84.0	-	84.0	82.0	78.0	79.0	74.0	62.0
			Max	100	100	-	100	100	100	100	100	100
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	-	81	74	67	70	70	65
			Mean	-	-	-	-28.1	-38.8	-37.5	-42.3	-38.2	-42.1
			SD	-	-	-	26.66	24.19	26.16	26.24	26.57	27.95
			Min	-	-	-	-98	-81	-93	-94	-89	-98
			Q1	-	-	-	-49.0	-61.0	-54.0	-66.0	-58.0	-62.0
			Median	-	-	-	-27.0	-37.5	-37.0	-42.0	-37.0	-42.0
			Q3	-	-	-	-8.0	-19.0	-15.0	-22.0	-16.0	-22.0
			Max	-	-	-	33	2	17	14	6	13
			95% CI Lower	-	-	-	-34.0	-44.4	-43.9	-48.5	-44.6	-49.0
			95% CI Upper	-	-	-	-22.2	-33.2	-31.1	-36.0	-31.9	-35.1
		Placebo	n	-	-	-	79	75	68	74	65	69
			Mean	-	-	-	-13.9	-13.3	-16.8	-16.3	-30.5	-38.3
			SD	-	-	-	19.49	22.39	22.66	22.47	28.67	27.50
			Min	-	-	-	-73	-97	-100	-74	-94	-100
			Q1	-	-	-	-22.0	-24.0	-26.0	-28.0	-51.0	-57.0
			Median	-	-	-	-9.0	-9.0	-10.0	-10.0	-25.0	-35.0
			Q3	-	-	-	-1.0	0.0	-2.0	-1.0	-9.0	-17.0
			Max	-	-	-	29	40	19	40	25	9
			95% CI Lower	-	-	-	-18.2	-18.5	-22.3	-21.5	-37.6	-44.9
			95% CI Upper	-	-	-	-9.5	-8.2	-11.3	-11.1	-23.4	-31.7

Baseline : Maximum value of VAS for Dysmenorrhea Symptoms from Visit 2 to Visit 3.
Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8.
Visit 10 / Discontinuation : Visit 10 and Discontinued subjects from Visit 9 to Visit 10.

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-dys01）表 11-8 を引用

2.7.3.3.2.1.2.3.3 継続投与期（13 周期投与、52 週間投与）

最大の解析対象集団を対象に、月経困難症症状に対する VAS 値及びベースラインからの変化量に関する要約統計量を表 2.7.3-36 に示す。なお、ベースラインは Visit 2 若しくは Visit 3 において観察された月経困難症症状に対する VAS 値の高い値とした。

FSN-013 群での月経困難症症状に対する VAS 値は、投与開始してから投与 2 周期目（Visit 6）まで減少した後、投与 13 周期目（Visit 17／中止時）までおおむねプラトーに推移し、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた変化量［平均値±標準偏差（両側 95%信頼区間）：-42.3±26.24（-48.5～-36.0）mm、以下同様］は、投与 13 周期目（Visit 17／中止時）［-47.0±27.92（-53.7～-40.3）mm］でも同様であった。

投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群での VAS 値は、投与周期に応じて漸減し、投与 13 周期目（Visit 17／中止時）の変化量は-41.2±28.27（-48.3～-34.1）mm であり、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた変化量［-16.3±22.47（-21.5～-11.1）mm］に比べて有意に改善した。また、投与 13 周期目（Visit 17／中止時）での変化量は、投与 8 周期目（Visit 12）時点での FSN-013 群と同様であった。

表 2.7.3-36 月経困難症症状に対する VAS 値及びベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）［継続投与期（52 週）］

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period			Comparative Period				Extension Period	
				Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8 / Discontinuation	Visit 9	Visit 10 / Discontinuation
VAS for Dysmenorrhea Symptoms	Value	FSN-013	n	81	81	0	81	74	67	70	70	65
			Mean	65 7	68 9	-	45 2	35 0	34 5	32 0	34 5	29 7
			SD	21 31	21 06	-	26 91	23 43	26 74	26 77	27 18	24 92
			Min	15	19	-	0	0	0	0	0	0
			Q1	52 0	57 0	-	22 0	16 0	12 0	9 0	13 0	10 0
			Median	66 0	70 0	-	46 0	30 5	28 0	25 5	25 5	21 0
			Q3	81 0	85 0	-	64 0	51 0	53 0	56 0	53 0	51 0
			Max	100	100	-	100	96	98	90	100	97
		Placebo	n	79	79	0	79	75	68	74	65	69
			Mean	70 5	69 9	-	64 1	64 6	61 1	61 1	49 0	40 4
			SD	18 28	21 20	-	24 43	24 97	25 41	26 77	30 04	27 23
			Min	19	14	-	0	3	0	7	0	0
			Q1	56 0	60 0	-	55 0	47 0	46 5	44 0	26 0	14 0
			Median	72 0	72 0	-	70 0	70 0	66 0	67 0	49 0	37 0
			Q3	85 0	84 0	-	84 0	82 0	78 0	79 0	74 0	62 0
			Max	100	100	-	100	100	100	100	100	100
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	-	81	74	67	70	70	65
			Mean	-	-	-	-28 1	-38 8	-37 5	-42 3	-38 2	-42 1
			SD	-	-	-	26 66	24 19	26 16	26 24	26 57	27 95
			Min	-	-	-	-98	-81	-93	-94	-89	-98
			Q1	-	-	-	-49 0	-61 0	-54 0	-66 0	-58 0	-62 0
			Median	-	-	-	-27 0	-37 5	-37 0	-42 0	-37 0	-42 0
			Q3	-	-	-	-8 0	-19 0	-15 0	-22 0	-16 0	-22 0
			Max	-	-	-	33	2	17	14	6	13
			95% CI Lower	-	-	-	-34 0	-44 4	-43 9	-48 5	-44 6	-49 0
			95% CI Upper	-	-	-	-22 2	-33 2	-31 1	-36 0	-31 9	-35 1
		Placebo	n	-	-	-	79	75	68	74	65	69
			Mean	-	-	-	-13 9	-13 3	-16 8	-16 3	-30 5	-38 3
			SD	-	-	-	19 49	22 39	22 66	22 47	28 67	27 50
			Min	-	-	-	-73	-97	-100	-74	-94	-100
			Q1	-	-	-	-22 0	-24 0	-26 0	-28 0	-51 0	-57 0
			Median	-	-	-	-9 0	-9 0	-10 0	-10 0	-25 0	-35 0
			Q3	-	-	-	-1 0	0 0	-2 0	-1 0	-9 0	-17 0
			Max	-	-	-	29	40	19	40	25	9
			95% CI Lower	-	-	-	-18 2	-18 5	-22 3	-21 5	-37 6	-44 9
			95% CI Upper	-	-	-	-9 5	-8 2	-11 3	-11 1	-23 4	-31 7

表 2.7.3-36 月経困難症症状に対する VAS 値及びベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）［継続投与期（52 週）］（続き）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Extension Period							Follow-up Period
				Visit 11	Visit 12	Visit 13	Visit 14	Visit 15	Visit 16	Visit 17 / Discontinuatio	
VAS for Dysmenorrhea Symptoms	Value	FSN-013	n	66	67	62	66	64	62	69	73
			Mean	29.3	29 9	29.0	30 3	29.5	26.8	25.5	41.0
			SD	24.21	25.32	27.32	26.46	23.88	24.23	27.22	30.89
			Min	0	0	0	0	0	0	0	0
			Q1	10.0	8.0	5.0	10.0	11.0	6.0	4.0	13.0
			Median	22.5	21.0	22.5	25.0	24.5	22 5	14.0	32.0
			Q3	47.0	51.0	49.0	47.0	44.5	43.0	44.0	71.0
			Max	100	100	100	100	91	100	100	100
		Placebo	n	66	62	64	62	59	63	63	72
			Mean	43.0	38 5	42.7	40.7	40.4	38.7	36.9	45.6
			SD	27.44	29.42	25.43	27.78	26.79	27.22	27.27	25.83
			Min	0	0	0	0	0	0	0	0
			Q1	21.0	14.0	21.0	18.0	20.0	18.0	14.0	26.0
			Median	45.5	31 5	46.0	39.0	36.0	37.0	32.0	46.0
			Q3	70.0	63.0	61.0	62.0	60.0	61.0	60.0	60.5
			Max	97	100	100	98	100	100	100	97
	Change from Baseline	FSN-013	n	66	67	62	66	64	62	69	73
			Mean	-43.5	-42.5	-44.9	-42.3	-42.1	-45.6	-47.0	-31.8
			SD	25.40	27.02	26.10	27.43	25.27	27.41	27.92	27.50
			Min	-97	-95	-94	-95	-94	-98	-98	-90
			Q1	-63.0	-64.0	-65.0	-66.0	-60.5	-68.0	-64.0	-49.0
			Median	-40.0	-38.0	-46.5	-40.5	-38.0	-43.5	-49.0	-30.0
			Q3	-28.0	-27.0	-27.0	-24.0	-23.5	-26.0	-26.0	-13.0
			Max	7	4	4	9	6	3	2	23
			95% CI	-49.8	-49.1	-51.5	-49.1	-48.5	-52.5	-53.7	-38.3
			95% CI Upper	-37.3	-35.9	-38.3	-35.6	-35.8	-38.6	-40.3	-25.4
		Placebo	n	66	62	64	62	59	63	63	72
			Mean	-35.5	-40.5	-36.1	-38.1	-39.0	-40.2	-41.2	-32.3
			SD	26.45	29.06	25.35	26.70	26.82	27.63	28.27	25.84
			Min	-98	-92	-94	-94	-94	-100	-100	-93
			Q1	-49.0	-70.0	-54.5	-59.0	-55.0	-63.0	-63.0	-50.5
			Median	-29.5	-40.0	-34.0	-41.0	-35.0	-39.0	-38.0	-32.0
			Q3	-17.0	-17.0	-16.0	-18.0	-17.0	-16.0	-19.0	-11.0
			Max	17	14	16	12	14	9	14	13
			95% CI	-42.0	-47.8	-42.4	-44.9	-46.0	-47.2	-48.3	-38.4
			95% CI Upper	-29.0	-33.1	-29.7	-31.3	-32.0	-33.3	-34.1	-26.2

Baseline : Maximum value of VAS for Dysmenorrhea Symptoms from Visit 2 to Visit 3.
Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8. Visit 10 / Discontinuation : Visit 10 and Discontinued subjects from Visit 9 to Visit 10.
Visit 17 / Discontinuation : Visit 17 and Discontinued subjects from Visit 11 to Visit 17.

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（52 週）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 11-8 を引用

2.7.3.3.2.1.2.4 月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値

2.7.3.3.2.1.2.4.1 比較試験期

最大の解析対象集団を対象に、月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値及びベースラインからの変化量に関する要約統計量を表 2.7.3-37 に、ベースラインからの変化量に関する共分散分析結果を表 2.7.3-38 に示す。なお、ベースラインは Visit 2 若しくは Visit 3 において観察された月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値の高い値とした。

欠測値補完法として FSN-013 群及びプラセボ群のデータを使用する MI 法、並びにプラセボ群のデータのみを使用したプラセボ MI 法を用いた共分散分析結果を表 2.7.3-39、表 2.7.3-40 に示す。

治験実施計画書に適合した対象集団におけるベースラインからの変化量に関する要約統計量を表 2.7.3-41 に、治験実施計画書に適合した対象集団を用いた共分散分析結果を表 2.7.3-42 に示す。

FSN-013 群での月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値は、投与 2 周期目（Visit 6）まで減少した後、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）までおおむねプラトーに推移した。投与 4 周期目（Visit 8／中止時）までの VAS 値の変化量の平均値（両側 95%信頼区間）は、FSN-013 群では-44.2（-50.4～-38.0）mm、プラセボ群では-16.9（-23.0～-10.8）mm であった。

欠測値を LOCF 法により補完し、ベースライン観察期から投与 4 周期目（Visit 8／中止時）までの月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値の変化量（投与後－ベースライン）を従属変数、投与群及び月経困難症診断カテゴリー（機能性、器質性）を固定効果、ベースライン観察期の月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値を共変量とする共分散分析に基づいて、両群間の差（FSN-013 群－プラセボ群）の点推定値及び標準誤差を算出し、有意水準を 2.5%（片側）として比較した。

FSN-013 群とプラセボ群のベースラインから投与 4 周期目（Visit 8／中止時）までの変化量に関する群間差（FSN-013 群－プラセボ群）の点推定値（両側 95%信頼区間）は、-25.6（-33.7～-17.4）mm であり、FSN-013 群はプラセボ群に比較して統計学的に有意な VAS 値の改善を示した（$p<0.001$）。

FSN-013 群とプラセボ群のベースラインから投与 4 周期目（Visit 8／中止時）までの変化量に関する群間差（FSN-013 群－プラセボ群）の点推定値（両側 95%信頼区間）は、FSN-013 群及びプラセボ群のデータを使用した MI 法では-26.4（-34.5～-18.3）mm、またプラセボ群のみのデータを使用したプラセボ MI 法では-25.3（-33.5～-17.1）mm であり、いずれも LOCF 法と同様な結果であった。

治験実施計画書に適合した対象集団を用いた共分散分析結果（LOCF 法）においても、最大の解析対象集団を対象とした結果と同様な結果であった。

表 2.7.3-37 月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値及びベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）（比較試験期）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period			Comparative Period			
				Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8 / Discontinuation
Pelvic Pain VAS	Value	FSN-013	n	81	81	0	81	74	67	70
			Mean	65.7	67.7	-	41.3	33.5	32.6	29.9
			SD	23.33	21.44	-	27.15	24.35	27.59	26.30
			Min	11	18	-	0	0	0	0
			Q1	47.0	54.0	-	19.0	13.0	11.0	8.0
			Median	68.0	69.0	-	41.0	28.5	27.0	23.5
			Q3	87.0	83.0	-	60.0	47.0	49.0	47.0
			Max	100	100	-	100	98	100	90
		Placebo	n	79	79	0	79	75	68	74
			Mean	67.6	67.2	-	61.2	60.9	55.6	57.6
			SD	19.85	22.41	-	25.68	26.48	26.37	28.87
			Min	24	8	-	3	0	0	0
			Q1	53.0	53.0	-	49.0	37.0	42.5	35.0
			Median	70.0	71.0	-	69.0	66.0	56.5	63.5
			Q3	81.0	84.0	-	79.0	81.0	78.5	80.0
			Max	100	100	-	100	100	100	100
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	-	81	74	67	70
			Mean	-	-	-	-32.0	-39.8	-40.4	-44.2
			SD	-	-	-	26.88	25.32	28.10	25.94
			Min	-	-	-	-96	-90	-92	-97
			Q1	-	-	-	-51.0	-60.0	-62.0	-63.0
			Median	-	-	-	-34.0	-39.0	-39.0	-41.0
			Q3	-	-	-	-11.0	-17.0	-18.0	-23.0
			Max	-	-	-	20	17	27	7
			95% CI Lower	-	-	-	-38.0	-45.7	-47.3	-50.4
			95% CI Upper	-	-	-	-26.1	-33.9	-33.6	-38.0
		Placebo	n	-	-	-	79	75	68	74
			Mean	-	-	-	-13.9	-14.1	-19.2	-16.9
			SD	-	-	-	19.69	23.81	25.23	26.36
			Min	-	-	-	-67	-100	-100	-86
			Q1	-	-	-	-24.0	-23.0	-33.0	-30.0
			Median	-	-	-	-9.0	-10.0	-14.0	-9.5
			Q3	-	-	-	0.0	-1.0	-1.5	0.0
			Max	-	-	-	23	34	27	43
			95% CI Lower	-	-	-	-18.3	-19.6	-25.3	-23.0
			95% CI Upper	-	-	-	-9.5	-8.7	-13.1	-10.8

Baseline : Maximum value of Pelvic Pain VAS from Visit 2 to Visit 3.
Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8.

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-25 を引用

表 2.7.3-38 月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値のベースラインからの変化量に関する共分散分析結果（最大の解析対象集団）（比較試験期）

Difference of LSMeans (FSN-013 - Placebo)				
Estimated Value	Standard Error	95% Confidence Interval		p-Value
		Lower Limit	Upper Limit	
-25.6	4.12	-33.7	-17.4	< 0.001

Baseline : Maximum value of Pelvic Pain VAS from Visit 2 to Visit 3.

ANCOVA Model : Change of Pelvic Pain VAS at Visit 8 / Discontinuation as dependent variable.

Treatment group, Dysmenorrhea category as fixed effect. Baseline Pelvic Pain VAS as covariable.

Missing data at evaluable point after study drug administration is imputed by LOCF.

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-26 を引用

表 2.7.3-39 MI 法（FSN-013 群及びプラセボ群のデータを使用）による欠測値の補完を実施した場合の、月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値のベースラインからの変化量に関する共分散分析結果（最大の解析対象集団）（比較試験期）

Difference of LSMeans (FSN-013 - Placebo)				
Estimated Value	Standard Error	95% Confidence Interval		p-Value
		Lower Limit	Upper Limit	
-26.4	4.13	-34.5	-18.3	< 0.001

Baseline : Maximum value of Pelvic Pain VAS from Visit 2 to Visit 3.

ANCOVA Model : Change of Pelvic Pain VAS at Visit 8 as dependent variable.

Treatment group, Dysmenorrhea category as fixed effect. Baseline Pelvic Pain VAS as covariable.

Missing data at evaluable point after study drug administration is imputed by Multiple Imputation method.

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-27 を引用

表 2.7.3-40 MI 法（プラセボ群のデータを使用）による欠測値の補完を実施した場合の、月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値のベースラインからの変化量に関する共分散分析結果（最大の解析対象集団）（比較試験期）

Difference of LSMeans (FSN-013 - Placebo)				
Estimated Value	Standard Error	95% Confidence Interval		p-Value
		Lower Limit	Upper Limit	
-25.3	4.19	-33.5	-17.1	< 0.001

Baseline : Maximum value of Pelvic Pain VAS from Visit 2 to Visit 3.

ANCOVA Model : Change of Pelvic Pain VAS at Visit 8 as dependent variable.

Treatment group, Dysmenorrhea category as fixed effect. Baseline Pelvic Pain VAS as covariable.

Missing data at evaluable point after study drug administration is imputed by placebo Multiple Imputation method.

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-28 を引用

表 2.7.3-41 月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値のベースラインからの変化量（治験実施計画書に適合した対象集団）（比較試験期）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Comparative Period			
				Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8 / Discontinuation
Pelvic Pain VAS	Change from Baseline	FSN-013	n	76	69	63	65
			Mean	-31.7	-40.0	-40.3	-43.8
			SD	27.37	25.84	28.64	26.56
			Min	-96	-90	-92	-97
			Q1	-51.5	-60.0	-62.0	-63.0
			Median	-33.5	-40.0	-39.0	-42.0
			Q3	-9.0	-17.0	-18.0	-22.0
			Max	20	17	27	7
			95% CI Lower	-38.0	-46.3	-47.5	-50.3
			95% CI Upper	-25.5	-33.8	-33.1	-37.2
		Placebo	n	76	72	65	71
			Mean	-14.1	-13.6	-20.1	-17.2
			SD	19.97	23.73	25.37	26.74
			Min	-67	-100	-100	-86
			Q1	-25.5	-23.0	-33.0	-31.0
			Median	-9.0	-9.0	-15.0	-10.0
			Q3	-0.5	-1.0	-2.0	0.0
			Max	23	34	27	43
			95% CI Lower	-18.7	-19.2	-26.4	-23.6
			95% CI Upper	-9.6	-8.1	-13.8	-10.9

Baseline : Maximum value of Pelvic Pain VAS from Visit 2 to Visit 3.

Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8.

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-29 を引用

表 2.7.3-42 月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値のベースラインからの変化量に関する共分散分析結果（治験実施計画書に適合した対象集団）（比較試験期）

Difference of LSMeans (FSN-013 - Placebo)				
Estimated Value	Standard Error	95% Confidence Interval		p-Value
		Lower Limit	Upper Limit	
-24.4	4.30	-32.9	-15.9	< 0.001

Baseline : Maximum value of Pelvic Pain VAS from Visit 2 to Visit 3.

ANCOVA Model : Change of Pelvic Pain VAS at Visit 8 / Discontinuation as dependent variable.

Treatment group, Dysmenorrhea category as fixed effect. Baseline Pelvic Pain VAS as covariable.

Missing data at evaluable point after study drug administration is imputed by LOCF.

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-30 を引用

追加解析

最大の解析対象集団を対象に、割付因子である月経困難症診断カテゴリー（機能性、器質性）ごとの月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値及びベースラインからの変化量に関する要約統計量を表 2.7.3-43 に、ベースラインからの変化量の群間差（FSN-013 群－プラセボ群）に関する要約統計量を表 2.7.3-44 に示す。なお、ベースラインは Visit 2 若しくは Visit 3 において観察された月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値の高い値とした。FSN-013 群とプラセボ群のベースラインから投与 4 周期目（Visit 8／中止時）までの変化量に関する群間差（FSN-013 群－プラセボ群）の平均値（両側 95%信頼区間）は、機能性月経困難症患者で-22.5（-36.8～-8.2）、器質性月経困難症患者で-30.2（-41.2～-19.2）であり、同様の結果であった。

表 2.7.3-43 月経困難症診断カテゴリー（機能性、器質性）ごとの月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値及びベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）（比較試験期）

Dysmenorrhea Category	Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period			Comparative Period			
					Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8 / Discontinuation
Primary Dysmenorrhea	Pelvic Pain VAS	Value	FSN-013	n	29	29	0	29	27	26	27
				Mean	63.4	69.6	-	40.9	33.9	30.3	33.0
				SD	23.44	22.03	-	21.42	22.03	26.05	27.08
				Min	16	30	-	2	0	0	0
				Q1	47.0	59.0	-	24.0	16.0	11.0	10.0
				Median	61.0	71.0	-	38.0	28.0	22.0	26.0
				Q3	82.0	82.0	-	55.0	55.0	48.0	52.0
				Max	100	100	-	85	72	98	84
			Placebo	n	30	30	0	30	29	25	27
				Mean	67.9	65.4	-	59.8	58.0	54.0	54.4
				SD	19.93	24.50	-	22.66	25.59	27.29	28.46
				Min	27	8	-	5	0	0	5
				Q1	48.0	55.0	-	49.0	44.0	43.0	35.0
				Median	74.5	72.5	-	61.0	62.0	51.0	58.0
				Q3	81.0	83.0	-	77.0	73.0	79.0	79.0
				Max	100	100	-	92	98	91	100
		Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	-	29	27	26	27
				Mean	-	-	-	-34.9	-41.4	-45.3	-42.0
				SD	-	-	-	22.12	24.22	28.77	23.91
				Min	-	-	-	-87	-86	-91	-92
				Q1	-	-	-	-43.0	-62.0	-64.0	-54.0
				Median	-	-	-	-38.0	-40.0	-48.0	-40.0
				Q3	-	-	-	-17.0	-17.0	-22.0	-21.0
				Max	-	-	-	14	1	27	7
				95% CI Lower	-	-	-	-43.3	-51.0	-57.0	-51.5
				95% CI Upper	-	-	-	-26.5	-31.8	-33.7	-32.5
			Placebo	n	-	-	-	30	29	25	27
				Mean	-	-	-	-15.5	-17.8	-22.7	-19.5
				SD	-	-	-	19.77	27.13	28.40	28.34
				Min	-	-	-	-67	-100	-100	-75
				Q1	-	-	-	-28.0	-23.0	-37.0	-30.0
				Median	-	-	-	-14.0	-10.0	-13.0	-10.0
				Q3	-	-	-	-2.0	-3.0	-1.0	4.0
				Max	-	-	-	21	26	10	19
				95% CI Lower	-	-	-	-22.9	-28.1	-34.4	-30.7
				95% CI Upper	-	-	-	-8.1	-7.4	-11.0	-8.3

表 2.7.3-43 月経困難症診断カテゴリー（機能性、器質性）ごとの月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値及びベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）（比較試験期）（続き）

Dysmenorrhea Category	Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period			Comparative Period			
					Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8 / Discontinuation
Secondary Dysmenorrhea	Pelvic Pain VAS	Value	FSN-013	n	52	52	0	52	47	41	43
				Mean	67.0	66.7	-	41.5	33.3	34.0	28.0
				SD	23.40	21.26	-	30.08	25.81	28.75	25.93
				Min	11	18	-	0	0	0	0
				Q1	50.0	54.0	-	16.0	11.0	12.0	6.0
				Median	70.0	68.0	-	41.5	29.0	28.0	23.0
				Q3	87.0	83.5	-	69.5	47.0	49.0	40.0
				Max	100	100	-	100	98	100	90
			Placebo	n	49	49	0	49	46	43	47
				Mean	67.4	68.3	-	62.0	62.7	56.6	59.5
				SD	20.00	21.22	-	27.56	27.14	26.10	29.25
				Min	24	27	-	3	8	0	0
				Q1	54.0	53.0	-	49.0	36.0	36.0	31.0
				Median	67.0	70.0	-	70.0	70.5	58.0	68.0
				Q3	80.0	84.0	-	82.0	84.0	78.0	81.0
				Max	100	100	-	100	100	100	100
		Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	-	52	47	41	43
				Mean	-	-	-	-30.5	-38.9	-37.3	-45.6
				SD	-	-	-	29.28	26.15	27.55	27.32
				Min	-	-	-	-96	-90	-92	-97
				Q1	-	-	-	-52.5	-59.0	-55.0	-67.0
				Median	-	-	-	-26.5	-38.0	-38.0	-43.0
				Q3	-	-	-	-4.5	-17.0	-17.0	-24.0
				Max	-	-	-	20	17	18	-1
				95% CI Lower	-	-	-	-38.6	-46.6	-46.0	-54.0
				95% CI Upper	-	-	-	-22.3	-31.2	-28.6	-37.2
			Placebo	n	-	-	-	49	46	43	47
				Mean	-	-	-	-12.9	-11.8	-17.2	-15.4
				SD	-	-	-	19.77	21.46	23.31	25.35
				Min	-	-	-	-66	-62	-86	-86
				Q1	-	-	-	-17.0	-23.0	-30.0	-31.0
				Median	-	-	-	-9.0	-9.0	-14.0	-8.0
				Q3	-	-	-	0.0	1.0	-2.0	0.0
				Max	-	-	-	23	34	27	43
				95% CI Lower	-	-	-	-18.6	-18.2	-24.4	-22.8
				95% CI Upper	-	-	-	-7.2	-5.5	-10.0	-8.0

Baseline : Maximum Dysmenorrhea Score from Visit 2 to Visit 3.

Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8.

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-31 を引用

表 2.7.3-44 月経困難症診断カテゴリー（機能性、器質性）ごとの月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値のベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）（比較試験期）

Parameter	Dysmenorrhea Category	Difference of Means (FSN-013 - Placebo)		
		Difference	95% Confidence Interval	
			Lower Limit	Upper Limit
Pelvic Pain VAS	Total	-27.3	-35.9	-18.7
	Primary Dysmenorrhea	-22.5	-36.8	-8.2
	Secondary Dysmenorrhea	-30.2	-41.2	-19.2

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-32 を引用

2.7.3.3.2.1.2.4.2 継続投与期（6 周期投与、24 週間投与）

最大の解析対象集団を対象に、投与 6 周期目（Visit 10）時点での月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値及びベースラインからの変化量に関する要約統計量を表 2.7.3-45 に示す。なお、ベースラインは Visit 2 若しくは Visit 3 において観察された月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値の高い値とした。

FSN-013 群での月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値は、投与 2 周期目（Visit 6）まで減少した後、投与 6 周期目（Visit 10／中止時）までおおむねプラトーに推移し、比較試験期［投与 4 周期目（Visit 8／中止時）］でみられた変化量は、継続投与期の投与 6 周期目（Visit 10／中止時）でも同様であった。また、投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期（24 週）に移行したプラセボ群においても、月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値の変化量は、FSN-013 群と同程度に減少した。

表 2.7.3-45 月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値及びベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）[継続投与期（24週）]

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period			Comparative Period				Extension Period	
				Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8 / Discontinuation	Visit 9	Visit 10 / Discontinuation
Pelvic Pain VAS	Value	FSN-013	n	81	81	0	81	74	67	70	70	65
			Mean	65.7	67.7	-	41.3	33.5	32.6	29.9	30.7	28.8
			SD	23.33	21.44	-	27.15	24.35	27.59	26.30	27.62	24.82
			Min	11	18	-	0	0	0	0	0	0
			Q1	47.0	54.0	-	19.0	13.0	11.0	8.0	9.0	8.0
			Median	68.0	69.0	-	41.0	28.5	27.0	23.5	19.0	20.0
			Q3	87.0	83.0	-	60.0	47.0	49.0	47.0	47.0	47.0
			Max	100	100	-	100	98	100	90	100	98
		Placebo	n	79	79	0	79	75	68	74	65	69
			Mean	67.6	67.2	-	61.2	60.9	55.6	57.6	46.6	34.5
			SD	19.85	22.41	-	25.68	26.48	26.37	28.87	31.33	27.09
			Min	24	8	-	3	0	0	0	0	0
			Q1	53.0	53.0	-	49.0	37.0	42.5	35.0	19.0	11.0
			Median	70.0	71.0	-	69.0	66.0	56.5	63.5	45.0	33.0
			Q3	81.0	84.0	-	79.0	81.0	78.5	80.0	74.0	53.0
			Max	100	100	-	100	100	100	100	100	100
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	-	81	74	67	70	70	65
			Mean	-	-	-	-32.0	-39.8	-40.4	-44.2	-41.9	-42.9
			SD	-	-	-	26.88	25.32	28.10	25.94	27.81	28.39
			Min	-	-	-	-96	-90	-92	-97	-94	-96
			Q1	-	-	-	-51.0	-60.0	-62.0	-63.0	-63.0	-63.0
			Median	-	-	-	-34.0	-39.0	-39.0	-41.0	-41.5	-44.0
			Q3	-	-	-	-11.0	-17.0	-18.0	-23.0	-20.0	-20.0
			Max	-	-	-	20	17	27	7	27	6
			95% CI Lower	-	-	-	-38.0	-45.7	-47.3	-50.4	-48.6	-49.9
			95% CI Upper	-	-	-	-26.1	-33.9	-33.6	-38.0	-35.3	-35.9
		Placebo	n	-	-	-	79	75	68	74	65	69
			Mean	-	-	-	-13.9	-14.1	-19.2	-16.9	-30.2	-41.6
			SD	-	-	-	19.69	23.81	25.23	26.36	30.14	28.41
			Min	-	-	-	-67	-100	-100	-86	-93	-100
			Q1	-	-	-	-24.0	-23.0	-33.0	-30.0	-54.0	-61.0
			Median	-	-	-	-9.0	-10.0	-14.0	-9.5	-24.0	-42.0
			Q3	-	-	-	0.0	-1.0	-1.5	0.0	-9.0	-19.0
			Max	-	-	-	23	34	27	43	23	19
			95% CI Lower	-	-	-	-18.3	-19.6	-25.3	-23.0	-37.7	-48.4
			95% CI Upper	-	-	-	-9.5	-8.7	-13.1	-10.8	-22.8	-34.7

Baseline : Maximum value of Pelvic Pain VAS from Visit 2 to Visit 3.

Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8.

Visit 10 / Discontinuation : Visit 10 and Discontinued subjects from Visit 9 to Visit 10.

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-dys01）表 11-9 を引用

2.7.3.3.2.1.2.4.3 継続投与期（13 周期投与、52 週間投与）

最大の解析対象集団を対象に、月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値及びベースラインからの変化量に関する要約統計量を表 2.7.3-46 に示す。なお、ベースラインは Visit 2 若しくは Visit 3 において観察された月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値の高い値とした。

FSN-013 群での月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値は、投与開始してから投与 2 周期目（Visit 6）まで減少した後、投与 13 周期目（Visit 17／中止時）までおおむねプラトーに推移し、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた変化量［平均値±標準偏差（両側 95%信頼区間）：-44.2±25.94（-50.4～-38.0）mm、以下同様］は、投与 13 周期目（Visit 17／中止時）［-48.4±28.09（-55.2～-41.7）mm］でも同様であった。

投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群での VAS 値は、投与周期に応じて漸減し、投与 13 周期目（Visit 17／中止時）の変化量［平均値±標準偏差（両側 95%信頼区間）］は-43.2±29.55（-50.6～-35.7）mm であり、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた変化量［-16.9±26.36（-23.0～-10.8）mm］に比べて有意に改善した。また、投与 13 周期目（Visit 17／中止時）での変化量は、投与 8 周期目（Visit 12）時点での FSN-013 群と同様であった。

表 2.7.3-46 月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値及びベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）[継続投与期（52週）]

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period			Comparative Period				Extension Period	
				Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8 / Discontinuation	Visit 9	Visit 10 / Discontinuation
Pelvic Pain VAS	Value	FSN-013	n	81	81	0	81	74	67	70	70	65
			Mean	65 7	67 7	-	41 3	33 5	32 6	29 9	30 7	28 8
			SD	23 33	21 44	-	27 15	24 35	27 59	26 30	27 62	24 82
			Min	11	18	-	0	0	0	0	0	0
			Q1	47 0	54 0	-	19 0	13 0	11 0	8 0	9 0	8 0
			Median	68 0	69 0	-	41 0	28 5	27 0	23 5	19 0	20 0
			Q3	87 0	83 0	-	60 0	47 0	49 0	47 0	47 0	47 0
			Max	100	100	-	100	98	100	90	100	98
		Placebo	n	79	79	0	79	75	68	74	65	69
			Mean	67 6	67 2	-	61 2	60 9	55 6	57 6	46 6	34 5
			SD	19 85	22 41	-	25 68	26 48	26 37	28 87	31 33	27 09
			Min	24	8	-	3	0	0	0	0	0
			Q1	53 0	53 0	-	49 0	37 0	42 5	35 0	19 0	11 0
			Median	70 0	71 0	-	69 0	66 0	56 5	63 5	45 0	33 0
			Q3	81 0	84 0	-	79 0	81 0	78 5	80 0	74 0	53 0
			Max	100	100	-	100	100	100	100	100	100
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	-	81	74	67	70	70	65
			Mean	-	-	-	-32 0	-39 8	-40 4	-44 2	-41 9	-42 9
			SD	-	-	-	26 88	25 32	28 10	25 94	27 81	28 39
			Min	-	-	-	-96	-90	-92	-97	-94	-96
			Q1	-	-	-	-51 0	-60 0	-62 0	-63 0	-63 0	-63 0
			Median	-	-	-	-34 0	-39 0	-39 0	-41 0	-41 5	-44 0
			Q3	-	-	-	-11 0	-17 0	-18 0	-23 0	-20 0	-20 0
			Max	-	-	-	20	17	27	7	27	6
			95% CI Lower	-	-	-	-38 0	-45 7	-47 3	-50 4	-48 6	-49 9
			95% CI Upper	-	-	-	-26 1	-33 9	-33 6	-38 0	-35 3	-35 9
		Placebo	n	-	-	-	79	75	68	74	65	69
			Mean	-	-	-	-13 9	-14 1	-19 2	-16 9	-30 2	-41 6
			SD	-	-	-	19 69	23 81	25 23	26 36	30 14	28 41
			Min	-	-	-	-67	-100	-100	-86	-93	-100
			Q1	-	-	-	-24 0	-23 0	-33 0	-30 0	-54 0	-61 0
			Median	-	-	-	-9 0	-10 0	-14 0	-9 5	-24 0	-42 0
			Q3	-	-	-	0 0	-1 0	-1 5	0 0	-9 0	-19 0
			Max	-	-	-	23	34	27	43	23	19
			95% CI Lower	-	-	-	-18 3	-19 6	-25 3	-23 0	-37 7	-48 4
			95% CI Upper	-	-	-	-9 5	-8 7	-13 1	-10 8	-22 8	-34 7

表 2.7.3-46 月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値及びベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）[継続投与期（52 週）]（続き）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Extension Period							Follow-up Period
				Visit 11	Visit 12	Visit 13	Visit 14	Visit 15	Visit 16	Visit 17 / Discontinuatio	
Pelvic Pain VAS	Value	FSN-013	n	66	67	62	66	64	62	69	73
			Mean	28.3	27.0	26.7	27.7	28.1	23.8	23.7	37.7
			SD	24.41	25.76	26.93	26.57	23.64	23.06	26.63	29.91
			Min	0	0	0	0	0	0	0	0
			Q1	10.0	5.0	4.0	6.0	9.5	6.0	3.0	12.0
			Median	19.5	20.0	20.5	21.5	23.5	17.0	12.0	25.0
			Q3	48.0	48.0	48.0	43.0	43.5	36.0	32.0	60.0
			Max	100	100	100	100	95	100	100	100
		Placebo	n	66	62	64	62	59	63	63	72
			Mean	37.5	34.2	35.2	37.3	35.8	33.5	32.7	40.8
			SD	28 53	27.81	25.60	28.24	27.90	26.91	26.59	25.73
			Min	0	0	0	0	0	0	0	0
			Q1	17.0	12.0	14.5	11.0	12.0	12.0	10.0	16.5
			Median	31.5	26.5	31.0	32.5	31.0	27.0	26.0	41.5
			Q3	63.0	58.0	52.0	59.0	57.0	55.0	54.0	58.5
			Max	99	100	100	100	100	100	100	98
	Change from Baseline	FSN-013	n	66	67	62	66	64	62	69	73
			Mean	-44 3	-45.6	-47.2	-44.4	-42.8	-48.4	-48.4	-35.4
			SD	26 54	27.74	25.03	27.82	24.62	27.25	28.09	25.01
			Min	-98	-96	-94	-96	-94	-94	-96	-93
			Q1	-60.0	-68.0	-65.0	-67.0	-60.0	-71.0	-66.0	-50.0
			Median	-43.0	-41.0	-46.5	-41.5	-42.0	-49.5	-50.0	-35.0
			Q3	-27.0	-23.0	-30.0	-25.0	-25.0	-28.0	-30.0	-17.0
			Max	32	15	2	9	29	20	27	12
			95% CI	-50.8	-52.4	-53.6	-51.2	-48.9	-55.3	-55.2	-41.2
			95% CI Upper	-37.8	-38.8	-40.9	-37.6	-36.6	-41.5	-41.7	-29.6
		Placebo	n	66	62	64	62	59	63	63	72
			Mean	-38.7	-42.0	-41.0	-38.9	-41.0	-42.3	-43.2	-34.0
			SD	29 59	29.24	27.82	29.31	29.74	28.64	29.55	26.47
			Min	-98	-90	-93	-93	-93	-93	-100	-94
			Q1	-63.0	-70.0	-64.5	-60.0	-64.0	-63.0	-72.0	-55.0
			Median	-36.0	-40.5	-38.5	-40.5	-45.0	-41.0	-40.0	-31.0
			Q3	-18.0	-21.0	-18.0	-15.0	-15.0	-19.0	-20.0	-16.5
			Max	23	19	19	39	19	19	19	22
			95% CI	-45 9	-49.5	-47.9	-46.3	-48.7	-49.5	-50.6	-40.2
			95% CI Upper	-31.4	-34.6	-34.0	-31.5	-33.2	-35.0	-35.7	-27.8

Baseline : Maximum value of Pelvic Pain VAS from Visit 2 to Visit 3.
Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8. Visit 10 / Discontinuation : Visit 10 and Discontinued subjects from Visit 9 to Visit 10.
Visit 17 / Discontinuation : Visit 17 and Discontinued subjects from Visit 11 to Visit 17.

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（52 週）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 11-9 を引用

2.7.3.3.2.1.2.5 月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛スコアのベースライン観察期からの変化量

2.7.3.3.2.1.2.5.1 比較試験期

最大の解析対象集団を対象に、月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛スコア及びベースラインからの変化量に関する要約統計量を表 2.7.3-47 に、ベースラインからの変化量に関する共分散分析結果を表 2.7.3-48 に示す。なお、ベースラインは Visit 2 若しくは Visit 3 において観察された月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛スコアの高い値とした。

欠測値補完法として FSN-013 群及びプラセボ群のデータを使用した MI 法、並びにプラセボ群のみのデータを使用したプラセボ MI 法を用いた共分散分析結果を表 2.7.3-49、表 2.7.3-50 に示す。

治験実施計画書に適合した対象集団を対象に、ベースラインからの変化量に関する要約統計量を表 2.7.3-51 に、ベースラインからの変化量に関する共分散分析結果を表 2.7.3-52 に示す。

FSN-013 群での月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛スコアは、投与 1 周期目（Visit 5）でプラセボと同程度な減少を示した後、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）まで両群ともに同様の推移を示した。

FSN-013 群とプラセボ群のベースラインから投与 4 周期目（Visit 8／中止時）までの変化量に関する群間差（FSN-013 群－プラセボ群）の点推定値（両側 95%信頼区間）は、-0.1（-0.5～0.4）であり、FSN-013 群のベースラインからの変化量はプラセボ群と比較して同程度であった。

FSN-013 群及びプラセボ群のデータを使用した MI 法、並びにプラセボ群のみのデータを使用したプラセボ MI 法を用いた共分散分析、また治験実施計画書に適合した対象集団を用いた共分散分析（LOCF 法）のいずれにおいても、FSN-013 群のベースラインからの変化量はプラセボ群と比較して同程度であった。

これは、月経困難症に伴う骨盤痛は月経期間中に増悪することから、月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛スコアのベースラインが低かったことによるものと推察される。

表 2.7.3-47 月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛スコア及びベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）（比較試験期）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period		Comparative Period			
				Visit 2	Visit 3	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8 / Discontinuation
Pelvic Pain Score	Value	FSN-013	n	81	81	80	79	78	81
			Mean	1.2	1.1	1.0	0.8	0.7	1.0
			SD	1.49	1.46	1.35	1.35	1.33	1.59
			Min	0	0	0	0	0	0
			Q1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Median	1.0	1.0	0.5	0.0	0.0	0.0
			Q3	2.0	1.0	1.5	1.0	1.0	1.0
			Max	5	5	5	5	5	5
		Placebo	n	79	79	79	77	74	78
			Mean	1.1	0.8	0.9	0.9	0.8	0.9
			SD	1.38	1.06	1.30	1.31	1.20	1.42
			Min	0	0	0	0	0	0
			Q1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Median	1.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q3	2.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
			Max	5	5	5	6	5	6
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	80	79	78	81
			Mean	-	-	-0.5	-0.6	-0.7	-0.5
			SD	-	-	1.16	1.52	1.40	1.73
			Min	-	-	-4	-4	-4	-4
			Q1	-	-	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0
			Median	-	-	0.0	0.0	-0.5	0.0
			Q3	-	-	0.0	0.0	0.0	0.0
			Max	-	-	2	4	4	4
			95% CI Lower	-	-	-0.8	-1.0	-1.0	-0.9
			95% CI Upper	-	-	-0.3	-0.3	-0.4	-0.1
		Placebo	n	-	-	79	77	74	78
			Mean	-	-	-0.4	-0.4	-0.5	-0.4
			SD	-	-	1.06	1.18	1.24	1.30
			Min	-	-	-4	-4	-4	-4
			Q1	-	-	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0
			Median	-	-	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q3	-	-	0.0	0.0	0.0	0.0
			Max	-	-	2	3	2	5
			95% CI Lower	-	-	-0.7	-0.6	-0.8	-0.7
			95% CI Upper	-	-	-0.2	-0.1	-0.2	-0.1

Baseline : Maximum value of Pelvic Pain Score from Visit 2 to Visit 3.
Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8.

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-33 を引用

表 2.7.3-48 月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛スコアのベースラインからの変化量に関する共分散分析結果（最大の解析対象集団）（比較試験期）

Difference of LSMeans (FSN-013 - Placebo)				
Estimated Value	Standard Error	95% Confidence Interval		p-Value
		Lower Limit	Upper Limit	
-0.1	0.21	-0.5	0.4	0.771

Baseline : Maximum value of Pelvic Pain Score from Visit 2 to Visit 3.

ANCOVA Model : Change of Pelvic Pain Score at Visit 8 / Discontinuation as dependent variable.

Treatment group, Dysmenorrhea category as fixed effect. Baseline Pelvic Pain Score as covariable.

Missing data at evaluable point after study drug administration is imputed by LOCF.

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-34 を引用

表 2.7.3-49 MI 法（FSN-013 群及びプラセボ群のデータを使用）による欠測値の補完を実施した場合の、月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛スコアのベースラインからの変化量に関する共分散分析結果（最大の解析対象集団）（比較試験期）

Difference of LSMeans (FSN-013 - Placebo)				
Estimated Value	Standard Error	95% Confidence Interval		p-Value
		Lower Limit	Upper Limit	
-0.1	0.22	-0.5	0.3	0.719

Baseline : Maximum value of Pelvic Pain Score from Visit 2 to Visit 3.

ANCOVA Model : Change of Pelvic Pain Score at Visit 8 as dependent variable.

Treatment group, Dysmenorrhea category as fixed effect. Baseline Pelvic Pain Score as covariable.

Missing data at evaluable point after study drug administration is imputed by Multiple Imputation method.

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-35 を引用

表 2.7.3-50 MI 法（プラセボ群のデータを使用）による欠測値の補完を実施した場合の、月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛スコアのベースラインからの変化量に関する共分散分析結果（最大の解析対象集団）（比較試験期）

Difference of LSMeans (FSN-013 - Placebo)				
Estimated Value	Standard Error	95% Confidence Interval		p-Value
		Lower Limit	Upper Limit	
-0.1	0.22	-0.5	0.3	0.714

Baseline : Maximum value of Pelvic Pain Score from Visit 2 to Visit 3.

ANCOVA Model : Change of Pelvic Pain Score at Visit 8 as dependent variable.

Treatment group, Dysmenorrhea category as fixed effect. Baseline Pelvic Pain Score as covariable.

Missing data at evaluable point after study drug administration is imputed by placebo Multiple Imputation method.

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-36 を引用

表 2.7.3-51 月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛スコア（治験実施計画書に適合した対象集団）（比較試験期）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Comparative Period			
				Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8 / Discontinuation
Pelvic Pain Score	Change from Baseline	FSN-013	n	75	74	73	76
			Mean	-0.5	-0.6	-0.8	-0.5
			SD	1.19	1.57	1.44	1.78
			Min	-4	-4	-4	-4
			Q1	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0
			Median	0.0	0.0	-1.0	0.0
			Q3	0.0	0.0	0.0	0.0
			Max	2	4	4	4
			95% CI Lower	-0.8	-1.0	-1.1	-0.9
			95% CI Upper	-0.3	-0.3	-0.4	-0.1
		Placebo	n	76	74	71	75
			Mean	-0.4	-0.4	-0.5	-0.4
			SD	1.07	1.20	1.26	1.32
			Min	-4	-4	-4	-4
			Q1	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0
			Median	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q3	0.0	0.0	0.0	0.0
			Max	2	3	2	5
			95% CI Lower	-0.6	-0.6	-0.8	-0.7
			95% CI Upper	-0.1	-0.1	-0.2	-0.1

Baseline : Maximum value of Pelvic Pain Score from Visit 2 to Visit 3.

Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8.

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-37 を引用

表 2.7.3-52 月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛スコアのベースラインからの変化量に関する共分散分析結果（治験実施計画書に適合した対象集団）（比較試験期）

Difference of LSMeans (FSN-013 - Placebo)				
Estimated Value	Standard Error	95% Confidence Interval		p-Value
		Lower Limit	Upper Limit	
0.0	0.22	-0.5	0.4	0.842

Baseline : Maximum value of Pelvic Pain Score from Visit 2 to Visit 3.

ANCOVA Model : Change of Pelvic Pain Score at Visit 8 / Discontinuation as dependent variable.

Treatment group, Dysmenorrhea category as fixed effect. Baseline Pelvic Pain Score as covariable.

Missing data at evaluable point after study drug administration is imputed by LOCF.

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-38 を引用

2.7.3.3.2.1.2.5.2 継続投与期（6 周期投与、24 週間投与）

最大の解析対象集団を対象に、投与 6 周期目（Visit 10）時点での月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛スコア及びベースラインからの変化量に関する要約統計量を表 2.7.3-53 に示す。なお、ベースラインは Visit 2 若しくは Visit 3 において観察された月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛スコアの高い値とした。

FSN-013 群での月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛スコアは、投与 1 周期目（Visit 5）でプラセボと同程度な減少を示した後、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）まで両群ともに同様の推移を示した。投与 5 周期目（Visit 9）以降の変化量は、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）までの変化量と同様であった。また、投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期（24 週）に移行したプラセボ群においても同様な結果であった。

表 2.7.3-53 月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛スコア及びベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）［継続投与期（24 週）］

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period		Comparative Period				Extension Period	
				Visit 2	Visit 3	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8 / Discontinuation	Visit 9	Visit 10 / Discontinuation
Pelvic Pain Score	Value	FSN-013	n	81	81	80	79	78	81	77	77
			Mean	1.2	1.1	1.0	0.8	0.7	1.0	1.0	0.7
			SD	1.49	1.46	1.35	1.35	1.33	1.59	1.58	1.35
			Min	0	0	0	0	0	0	0	0
			Q1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Median	1.0	1.0	0.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q3	2.0	1.0	1.5	1.0	1.0	1.0	2.0	1.0
			Max	5	5	5	5	5	5	5	5
		Placebo	n	79	79	79	77	74	78	74	74
			Mean	1.1	0.8	0.9	0.9	0.8	0.9	1.1	0.9
			SD	1.38	1.06	1.30	1.31	1.20	1.42	1.37	1.35
			Min	0	0	0	0	0	0	0	0
			Q1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Median	1.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0	0.0
			Q3	2.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
			Max	5	5	5	6	5	6	5	5
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	80	79	78	81	77	77
			Mean	-	-	-0.5	-0.6	-0.7	-0.5	-0.5	-0.7
			SD	-	-	1.16	1.52	1.40	1.73	1.63	1.51
			Min	-	-	-4	-4	-4	-4	-4	-4
			Q1	-	-	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0
			Median	-	-	0.0	0.0	-0.5	0.0	0.0	-1.0
			Q3	-	-	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Max	-	-	2	4	4	4	4	4
			95% CI Lower	-	-	-0.8	-1.0	-1.0	-0.9	-0.8	-1.1
			95% CI Upper	-	-	-0.3	-0.3	-0.4	-0.1	-0.1	-0.4
		Placebo	n	-	-	79	77	74	78	74	74
			Mean	-	-	-0.4	-0.4	-0.5	-0.4	-0.2	-0.4
			SD	-	-	1.06	1.18	1.24	1.30	1.33	1.50
			Min	-	-	-4	-4	-4	-4	-4	-5
			Q1	-	-	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0
			Median	-	-	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q3	-	-	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Max	-	-	2	3	2	5	3	5
			95% CI Lower	-	-	-0.7	-0.6	-0.8	-0.7	-0.6	-0.8
			95% CI Upper	-	-	-0.2	-0.1	-0.2	-0.1	0.1	-0.1

Baseline : Maximum value of Pelvic Pain Score from Visit 2 to Visit 3.
Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8.
Visit 10 / Discontinuation : Visit 10 and Discontinued subjects from Visit 9 to Visit 10.

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-dys01）表 11-10 を引用

2.7.3.3.2.1.2.5.3 継続投与期（13 周期投与、52 週間投与）

最大の解析対象集団を対象に、月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛スコア及びベースラインからの変化量に関する要約統計量を表 2.7.3-54 に示す。なお、ベースラインは Visit 2 若しくは Visit 3 において観察された月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛スコアの高い値とした。

FSN-013 群での月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛スコアは、投与 1 周期目（Visit 5）でプラセボと同程度な減少を示した後、投与 13 周期目（Visit 17／中止時）まで同様に推移した。

投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群では、投与 13 周期目（Visit 17／中止時）の骨盤痛スコアの変化量は投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた変化量と同様であり、プラセボから FSN-013 投与への切り替え後においても骨盤痛スコアにほとんど変化はみられなかった。

表 2.7.3-54 月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛スコア及びベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）［継続投与期（52 週）］

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period		Comparative Period				Extension Period	
				Visit 2	Visit 3	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8 / Discontinuation	Visit 9	Visit 10 / Discontinuation
Pelvic Pain Score	Value	FSN-013	n	81	81	80	79	78	81	77	77
			Mean	1 2	1 1	1 0	0 8	0 7	1 0	1 0	0 7
			SD	1 49	1 46	1 35	1 35	1 33	1 59	1 58	1 35
			Min	0	0	0	0	0	0	0	0
			Q1	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
			Median	1 0	1 0	0 5	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
			Q3	2 0	1 0	1 5	1 0	1 0	1 0	2 0	1 0
			Max	5	5	5	5	5	5	5	5
		Placebo	n	79	79	79	77	74	78	74	74
			Mean	1 1	0 8	0 9	0 9	0 8	0 9	1 1	0 9
			SD	1 38	1 06	1 30	1 31	1 20	1 42	1 37	1 35
			Min	0	0	0	0	0	0	0	0
			Q1	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
			Median	1 0	1 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1 0	0 0
			Q3	2 0	1 0	1 0	1 0	1 0	1 0	1 0	1 0
			Max	5	5	5	6	5	6	5	5
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	80	79	78	81	77	77
			Mean	-	-	-0 5	-0 6	-0 7	-0 5	-0 5	-0 7
			SD	-	-	1 16	1 52	1 40	1 73	1 63	1 51
			Min	-	-	-4	-4	-4	-4	-4	-4
			Q1	-	-	-1 0	-1 0	-1 0	-1 0	-1 0	-1 0
			Median	-	-	0 0	0 0	-0 5	0 0	0 0	-1 0
			Q3	-	-	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
			Max	-	-	2	4	4	4	4	4
			95% CI Lower	-	-	-0 8	-1 0	-1 0	-0 9	-0 8	-1 1
			95% CI Upper	-	-	-0 3	-0 3	-0 4	-0 1	-0 1	-0 4
		Placebo	n	-	-	79	77	74	78	74	74
			Mean	-	-	-0 4	-0 4	-0 5	-0 4	-0 2	-0 4
			SD	-	-	1 06	1 18	1 24	1 30	1 33	1 50
			Min	-	-	-4	-4	-4	-4	-4	-5
			Q1	-	-	-1 0	-1 0	-1 0	-1 0	-1 0	-1 0
			Median	-	-	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
			Q3	-	-	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
			Max	-	-	2	3	2	5	3	5
			95% CI Lower	-	-	-0 7	-0 6	-0 8	-0 7	-0 6	-0 8
			95% CI Upper	-	-	-0 2	-0 1	-0 2	-0 1	0 1	-0 1

表 2.7.3-54 月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛スコア及びベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）［継続投与期（52 週）］（続き）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Extension Period							Follow-up Period	
				Visit 11	Visit 12	Visit 13	Visit 14	Visit 15	Visit 16	Visit 17 / Discontinuatio	Visit 18	Visit 19
Pelvic Pain Score	Value	FSN-013	n	75	75	75	75	75	71	77	80	79
			Mean	0.7	0.7	0.7	0.6	0.7	0.6	0.5	0.4	0.7
			SD	1.30	1.38	1.44	1.20	1.21	1.08	0 97	0.88	1.24
			Min	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			Q1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q3	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
			Max	5	5	5	6	5	4	5	5	5
		Placebo	n	72	71	69	67	67	67	73	77	75
			Mean	0.7	0.6	0.9	0.7	0.7	0.8	0.7	0.7	0.9
			SD	1.10	1.02	1.36	1.10	1.27	1.27	1 24	1.04	1.13
			Min	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			Q1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0
			Q3	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
			Max	4	5	5	5	5	5	5	5	5
	Change from Baseline	FSN-013	n	75	75	75	75	75	71	77	80	79
			Mean	-0.8	-0.8	-0.8	-0.9	-0.8	-1.0	-0.9	-1 1	-0.8
			SD	1.59	1.64	1.43	1.56	1.46	1.61	1.48	1.42	1.60
			Min	-5	-5	-4	-4	-5	-5	-5	-5	-5
			Q1	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	-2.0	-1.0	-2.0	-2.0
			Median	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0
			Q3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Max	4	4	3	5	2	3	1	2	4
			95% CI	-1.1	-1.2	-1.1	-1.2	-1.1	-1.3	-1.3	-1.4	-1.2
			95% CI Upper	-0.4	-0.4	-0.5	-0.5	-0.5	-0.6	-0.6	-0.8	-0.5
		Placebo	n	72	71	69	67	67	67	73	77	75
			Mean	-0.7	-0.7	-0.5	-0.7	-0.6	-0.6	-0.6	-0.6	-0.5
			SD	1.48	1.40	1.60	1.47	1.42	1.57	1.48	1.33	1.23
			Min	-5	-5	-5	-4	-5	-5	-5	-4	-5
			Q1	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0
			Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Max	3	2	5	2	3	4	2	2	3
			95% CI	-1.0	-1.0	-0.9	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	-0.8
			95% CI Upper	-0.3	-0.4	-0.1	-0.3	-0.3	-0.2	-0.3	-0 3	-0.2

Baseline : Maximum value of Pelvic Pain Score from Visit 2 to Visit 3.
Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8. Visit 10 / Discontinuation : Visit 10 and Discontinued subjects from Visit 9 to Visit 10.
Visit 17 / Discontinuation : Visit 17 and Discontinued subjects from Visit 11 to Visit 17.

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（52 週）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 11-10 を引用

2.7.3.3.2.1.2.6 月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値のベースライン観察期からの変化量

2.7.3.3.2.1.2.6.1 比較試験期

最大の解析対象集団を対象に、月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値及びベースラインからの変化量に関する要約統計量を表 2.7.3-55 に、ベースラインからの変化量に関する共分散分析結果を表 2.7.3-56 に示す。なお、ベースラインは Visit 2 若しくは Visit 3 において観察された月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値の高い値とした。

欠測値補完法として FSN-013 群及びプラセボ群のデータを使用した MI 法、並びにプラセボ群のみのデータを使用したプラセボ MI 法を用いた共分散分析結果を表 2.7.3-57、表 2.7.3-58 に示す。

治験実施計画書に適合した対象集団を対象に、ベースラインからの変化量に関する要約統計量を表 2.7.3-59 に、ベースラインからの変化量に関する共分散分析結果を表 2.7.3-60 に示す。

FSN-013 群での月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値は、投与 1 周期目（Visit 5）でプラセボと同程度な減少を示した後、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）まで両群ともに同様の推移を示した。

FSN-013 群とプラセボ群のベースラインから投与 4 周期目（Visit 8／中止時）までの変化量に関する群間差（FSN-013 群－プラセボ群）の点推定値（両側 95%信頼区間）は、-3.0（-9.3～3.3）mm であり、FSN-013 群のベースラインからの変化量はプラセボ群と比較して同程度あった。

欠測値補完法として FSN-013 群及びプラセボ群のデータを使用した MI 法、並びにプラセボ群のみのデータを使用したプラセボ MI 法を用いた共分散分析、また治験実施計画書に適合した対象集団を用いた共分散分析（LOCF 法）のいずれにおいても FSN-013 群のベースラインからの変化量はプラセボ群と比較して同程度であった。

これは、月経困難症に伴う骨盤痛は月経期間中に増悪することから、月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛 VAS 値のベースラインが低かったことによるものと推察される。

表 2.7.3-55 月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値及びベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）（比較試験期）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period		Comparative Period			
				Visit 2	Visit 3	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8 / Discontinuation
Pelvic Pain VAS	Value	FSN-013	n	81	81	80	79	78	81
			Mean	17.3	18.9	13.1	11.7	8.4	12.0
			SD	24.07	22.81	22.61	21.47	19.50	22.91
			Min	0	0	0	0	0	0
			Q1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Median	5.0	8.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q3	26.0	32.0	14.0	15.0	4.0	10.0
			Max	100	76	96	92	95	91
		Placebo	n	79	79	79	77	74	79
			Mean	18.4	13.2	10.5	12.3	13.7	14.0
			SD	21.27	19.43	18.47	18.38	21.00	22.32
			Min	0	0	0	0	0	0
			Q1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Median	11.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q3	30.0	25.0	14.0	20.0	22.0	22.0
			Max	75	73	71	79	81	100
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	80	79	78	81
			Mean	-	-	-11.0	-12.3	-15.6	-12.6
			SD	-	-	23.55	22.06	24.07	25.29
			Min	-	-	-85	-67	-77	-81
			Q1	-	-	-20.0	-24.0	-28.0	-25.0
			Median	-	-	-4.0	-6.0	-7.5	-6.0
			Q3	-	-	0.0	0.0	0.0	0.0
			Max	-	-	37	49	55	68
			95% CI Lower	-	-	-16.2	-17.3	-21.0	-18.2
			95% CI Upper	-	-	-5.7	-7.4	-10.1	-7.1
		Placebo	n	-	-	79	77	74	79
			Mean	-	-	-11.9	-10.2	-9.4	-8.5
			SD	-	-	22.61	19.78	24.35	24.22
			Min	-	-	-75	-75	-75	-75
			Q1	-	-	-24.0	-23.0	-22.0	-23.0
			Median	-	-	-4.0	-4.0	-4.5	-6.0
			Q3	-	-	0.0	0.0	0.0	0.0
			Max	-	-	51	27	76	100
			95% CI Lower	-	-	-17.0	-14.7	-15.1	-13.9
			95% CI Upper	-	-	-6.9	-5.7	-3.8	-3.1

Baseline : Maximum value of Pelvic Pain VAS from Visit 2 to Visit 3.
Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8.

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-39 を引用

表 2.7.3-56 月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値のベースラインからの変化量に関する共分散分析結果（最大の解析対象集団）（比較試験期）

Difference of LSMeans (FSN-013 - Placebo)				
Estimated Value	Standard Error	95% Confidence Interval		p-Value
		Lower Limit	Upper Limit	
-3.0	3.21	-9.3	3.3	0.351

Baseline : Maximum value of Pelvic Pain VAS from Visit 2 to Visit 3.

ANCOVA Model : Change of Pelvic Pain VAS at Visit 8 / Discontinuation as dependent variable.

Treatment group, Dysmenorrhea category as fixed effect. Baseline Pelvic Pain VAS as covariable.

Missing data at evaluable point after study drug administration is imputed by LOCF.

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-40 を引用

表 2.7.3-57 MI 法（FSN-013 群及びプラセボ群のデータを使用）による欠測値の補完を実施した場合の、月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値のベースラインからの変化量に関する共分散分析結果（最大の解析対象集団）（比較試験期）

Difference of LSMeans (FSN-013 - Placebo)				
Estimated Value	Standard Error	95% Confidence Interval		p-Value
		Lower Limit	Upper Limit	
-2.9	3.19	-9.1	3.4	0.371

Baseline : Maximum value of Pelvic Pain VAS from Visit 2 to Visit 3.

ANCOVA Model : Change of Pelvic Pain VAS at Visit 8 as dependent variable.

Treatment group, Dysmenorrhea category as fixed effect. Baseline Pelvic Pain VAS as covariable.

Missing data at evaluable point after study drug administration is imputed by Multiple Imputation method.

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-41 を引用

表 2.7.3-58 MI 法（プラセボ群のデータを使用）による欠測値の補完を実施した場合の、月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値のベースラインからの変化量に関する共分散分析結果（最大の解析対象集団）（比較試験期）

Difference of LSMeans (FSN-013 - Placebo)				
Estimated Value	Standard Error	95% Confidence Interval		p-Value
		Lower Limit	Upper Limit	
-2.8	3.19	-9.0	3.5	0.387

Baseline : Maximum value of Pelvic Pain VAS from Visit 2 to Visit 3.

ANCOVA Model : Change of Pelvic Pain VAS at Visit 8 as dependent variable.

Treatment group, Dysmenorrhea category as fixed effect. Baseline Pelvic Pain VAS as covariable.

Missing data at evaluable point after study drug administration is imputed by placebo Multiple Imputation method.

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-42 を引用

表 2.7.3-59 月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値のベースラインからの変化量（治験実施計画書に適合した対象集団）（比較試験期）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Comparative Period			
				Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8 / Discontinuation
Pelvic Pain VAS	Change from Baseline	FSN-013	n	75	74	73	76
			Mean	-11.3	-12.7	-16.1	-13.0
			SD	24.22	22.66	24.64	25.93
			Min	-85	-67	-77	-81
			Q1	-23.0	-25.0	-31.0	-25.5
			Median	-4.0	-6.5	-8.0	-6.0
			Q3	0.0	0.0	0.0	0.0
			Max	37	49	55	68
			95% CI Lower	-16.9	-18.0	-21.8	-18.9
			95% CI Upper	-5.8	-7.5	-10.3	-7.0
		Placebo	n	76	74	71	76
			Mean	-11.0	-9.3	-8.3	-8.0
			SD	22.19	19.24	23.73	24.47
			Min	-75	-75	-75	-75
			Q1	-24.0	-18.0	-19.0	-22.0
			Median	-2.0	-3.0	-4.0	-4.0
			Q3	0.0	0.0	0.0	0.0
			Max	51	27	76	100
			95% CI Lower	-16.1	-13.8	-13.9	-13.6
			95% CI Upper	-6.0	-4.9	-2.7	-2.4

Baseline : Maximum value of Pelvic Pain VAS from Visit 2 to Visit 3.

Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8.

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-43 を引用

表 2.7.3-60 月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値のベースラインからの変化量に関する共分散分析結果（治験実施計画書に適合した対象集団）（比較試験期）

Difference of LSMeans (FSN-013 - Placebo)				
Estimated Value	Standard Error	95% Confidence Interval		p-Value
		Lower Limit	Upper Limit	
-2.8	3.37	-9.5	3.9	0.409

Baseline : Maximum value of Pelvic Pain VAS from Visit 2 to Visit 3.

ANCOVA Model : Change of Pelvic Pain VAS at Visit 8 / Discontinuation as dependent variable.

Treatment group, Dysmenorrhea category as fixed effect. Baseline Pelvic Pain VAS as covariable.

Missing data at evaluable point after study drug administration is imputed by LOCF.

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-44 を引用

2.7.3.3.2.1.2.6.2 継続投与期（6 周期投与、24 週間投与）

最大の解析対象集団を対象に、投与 6 周期目（Visit 10）時点での月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値及びベースラインからの変化量に関する要約統計量を表 2.7.3-61 に示す。なお、ベースラインは Visit 2 若しくは Visit 3 において観察された月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値の高い値とした。

FSN-013 群での月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値は、投与 1 周期目（Visit 5）でプラセボと同程度な減少を示した後、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）まで両群ともに同様の推移を示した。投与 5 周期目（Visit 9）以降の変化量は、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）までの変化量と同様であった。また、投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期（24 週）に移行したプラセボ群においても同様な結果であった。

表 2.7.3-61 月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値及びベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）[継続投与期（24 週）]

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period		Comparative Period				Extension Period	
				Visit 2	Visit 3	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8 / Discontinuation	Visit 9	Visit 10 / Discontinuation
Pelvic Pain VAS	Value	FSN-013	n	81	81	80	79	78	81	77	77
			Mean	17.3	18.9	13.1	11.7	8.4	12.0	12.2	10.6
			SD	24.07	22.81	22.61	21.47	19.50	22.91	22.23	21.02
			Min	0	0	0	0	0	0	0	0
			Q1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Median	5.0	8.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q3	26.0	32.0	14.0	15.0	4.0	10.0	15.0	8.0
			Max	100	76	96	92	95	91	89	94
		Placebo	n	79	79	79	77	74	79	74	74
			Mean	18.4	13.2	10.5	12.3	13.7	14.0	12.7	9.4
			SD	21.27	19.43	18.47	18.38	21.00	22.32	19.47	15.85
			Min	0	0	0	0	0	0	0	0
			Q1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Median	11.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.5	0.0
			Q3	30.0	25.0	14.0	20.0	22.0	22.0	20.0	13.0
			Max	75	73	71	79	81	100	100	62
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	80	79	78	81	77	77
			Mean	-	-	-11.0	-12.3	-15.6	-12.6	-12.1	-13.6
			SD	-	-	23.55	22.06	24.07	25.29	24.41	23.24
			Min	-	-	-85	-67	-77	-81	-86	-78
			Q1	-	-	-20.0	-24.0	-28.0	-25.0	-26.0	-26.0
			Median	-	-	-4.0	-6.0	-7.5	-6.0	-2.0	-5.0
			Q3	-	-	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Max	-	-	37	49	55	68	58	47
			95% CI Lower	-	-	-16.2	-17.3	-21.0	-18.2	-17.6	-18.9
			95% CI Upper	-	-	-5.7	-7.4	-10.1	-7.1	-6.6	-8.3
		Placebo	n	-	-	79	77	74	79	74	74
			Mean	-	-	-11.9	-10.2	-9.4	-8.5	-10.7	-14.0
			SD	-	-	22.61	19.78	24.35	24.22	22.51	21.98
			Min	-	-	-75	-75	-75	-75	-69	-75
			Q1	-	-	-24.0	-23.0	-22.0	-23.0	-24.0	-27.0
			Median	-	-	-4.0	-4.0	-4.5	-6.0	-5.5	-7.5
			Q3	-	-	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Max	-	-	51	27	76	100	69	62
			95% CI Lower	-	-	-17.0	-14.7	-15.1	-13.9	-15.9	-19.1
			95% CI Upper	-	-	-6.9	-5.7	-3.8	-3.1	-5.4	-8.9

Baseline : Maximum value of Pelvic Pain VAS from Visit 2 to Visit 3.
Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8.
Visit 10 / Discontinuation : Visit 10 and Discontinued subjects from Visit 9 to Visit 10.

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-dys01）表 11-11 を引用

2.7.3.3.2.1.2.6.3 継続投与期（13 周期投与、52 週間投与）

最大の解析対象集団を対象に、月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値及びベースラインからの変化量に関する要約統計量を表 2.7.3-62 に示す。なお、ベースラインは Visit 2 若しくは Visit 3 において観察された月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値の高い値とした。

FSN-013 群での月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値は、投与 1 周期目（Visit 5）でプラセボと同程度な減少を示した後、投与 13 周期目（Visit 17／中止時）まで同様に推移した。

投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期（52 週）に移行したプラセボ群では、投与 13 周期目（Visit 17／中止時）の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値の変化量［平均値±標準偏差（両側 95%信頼区間）］は-14.6±23.25（-20.0～-9.2）mm で、投与 6 周期目（Visit 10／中止時）でみられた変化量［-14.0±21.98（-19.1～-8.9）mm］と同様であり、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた変化量［-8.5±24.22（-13.9～-3.1）mm］に比べてやや改善した。また、投与 13 周期目（Visit 17／中止時）での変化量は、投与 8 周期目（Visit 12）時点での FSN-013 群と同様であった。

表 2.7.3-62 月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値及びベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）[継続投与期（52 週）]

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period		Comparative Period				Extension Period	
				Visit 2	Visit 3	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8 / Discontinuation	Visit 9	Visit 10 / Discontinuation
Pelvic Pain VAS	Value	FSN-013	n	81	81	80	79	78	81	77	77
			Mean	17 3	18 9	13 1	11 7	8 4	12 0	12 2	10 6
			SD	24 07	22 81	22 61	21 47	19 50	22 91	22 23	21 02
			Min	0	0	0	0	0	0	0	0
			Q1	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
			Median	5 0	8 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
			Q3	26 0	32 0	14 0	15 0	4 0	10 0	15 0	8 0
			Max	100	76	96	92	95	91	89	94
		Placebo	n	79	79	79	77	74	79	74	74
			Mean	18 4	13 2	10 5	12 3	13 7	14 0	12 7	9 4
			SD	21 27	19 43	18 47	18 38	21 00	22 32	19 47	15 85
			Min	0	0	0	0	0	0	0	0
			Q1	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
			Median	11 0	1 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1 5	0 0
			Q3	30 0	25 0	14 0	20 0	22 0	22 0	20 0	13 0
			Max	75	73	71	79	81	100	100	62
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	80	79	78	81	77	77
			Mean	-	-	-11 0	-12 3	-15 6	-12 6	-12 1	-13 6
			SD	-	-	23 55	22 06	24 07	25 29	24 41	23 24
			Min	-	-	-85	-67	-77	-81	-86	-78
			Q1	-	-	-20 0	-24 0	-28 0	-25 0	-26 0	-26 0
			Median	-	-	-4 0	-6 0	-7 5	-6 0	-2 0	-5 0
			Q3	-	-	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
			Max	-	-	37	49	55	68	58	47
			95% CI Lower	-	-	-16 2	-17 3	-21 0	-18 2	-17 6	-18 9
			95% CI Upper	-	-	-5 7	-7 4	-10 1	-7 1	-6 6	-8 3
		Placebo	n	-	-	79	77	74	79	74	74
			Mean	-	-	-11 9	-10 2	-9 4	-8 5	-10 7	-14 0
			SD	-	-	22 61	19 78	24 35	24 22	22 51	21 98
			Min	-	-	-75	-75	-75	-75	-69	-75
			Q1	-	-	-24 0	-23 0	-22 0	-23 0	-24 0	-27 0
			Median	-	-	-4 0	-4 0	-4 5	-6 0	-5 5	-7 5
			Q3	-	-	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
			Max	-	-	51	27	76	100	69	62
			95% CI Lower	-	-	-17 0	-14 7	-15 1	-13 9	-15 9	-19 1
			95% CI Upper	-	-	-6 9	-5 7	-3 8	-3 1	-5 4	-8 9

表 2.7.3-62 月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値及びベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）[継続投与期（52 週）]（続き）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Extension Period							Follow-up Period	
				Visit 11	Visit 12	Visit 13	Visit 14	Visit 15	Visit 16	Visit 17 / Discontinuatio	Visit 18	Visit 19
Pelvic Pain VAS	Value	FSN-013	n	75	75	75	75	75	71	77	80	79
			Mean	9.7	9.8	7.6	8.5	8.8	8.1	8.3	6.8	8.9
			SD	19.90	20.08	17.69	20.78	18.63	17.30	19.05	16.59	18.87
			Min	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			Q1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q3	10.0	7.0	2.0	6.0	6.0	8.0	5.0	3.5	5.0
			Max	94	98	94	100	89	94	99	97	94
		Placebo	n	72	71	69	67	67	67	73	77	75
			Mean	6.2	7.0	11.0	9.3	9.8	8.4	9.1	7.5	11.7
			SD	10.65	13.73	20.49	15.18	17.69	16.53	19.35	14.09	18.10
			Min	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			Q1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q3	7.0	7.0	13.0	15.0	13.0	10.0	9.0	9.0	21.0
			Max	40	66	97	69	76	71	94	69	76
	Change from Baseline	FSN-013	n	75	75	75	75	75	71	77	80	79
			Mean	-15.2	-15.1	-17.3	-16.3	-16.1	-17.0	-15.9	-18.1	-16.3
			SD	27.77	27.09	23.04	23.10	22.36	22.20	24.66	23.49	25.29
			Min	-98	-76	-75	-74	-75	-76	-80	-76	-77
			Q1	-31.0	-31.0	-28.0	-31.0	-28.0	-32.0	-31.0	-32.0	-31.0
			Median	-9.0	-6.0	-10.0	-9.0	-6.0	-9.0	-5.0	-12.0	-10.0
			Q3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Max	58	39	27	39	26	25	40	27	41
			95% CI	-21.6	-21.3	-22.6	-21.7	-21.2	-22.2	-21.5	-23.3	-22.0
			95% CI Upper	-8.8	-8.9	-12.0	-11.0	-10.9	-11.7	-10.3	-12.9	-10.7
		Placebo	n	72	71	69	67	67	67	73	77	75
			Mean	-17.7	-16.9	-13.1	-15.0	-14.5	-15.9	-14.6	-15.2	-11.2
			SD	20.59	21.55	24.87	22.74	22.59	21.44	23.25	20.66	24.60
			Min	-75	-75	-75	-75	-75	-75	-75	-75	-69
			Q1	-30.0	-33.0	-28.0	-29.0	-29.0	-28.0	-28.0	-28.0	-27.0
			Median	-12.5	-6.0	-7.0	-7.0	-9.0	-10.0	-8.0	-7.0	-6.0
			Q3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Max	16	16	67	36	29	21	64	30	76
			95% CI	-22.5	-22.0	-19.0	-20.5	-20.0	-21.1	-20.0	-19.9	-16.9
			95% CI Upper	-12.8	-11.8	-7.1	-9.4	-9.0	-10.7	-9.2	-10.5	-5.5

Baseline : Maximum value of Pelvic Pain VAS from Visit 2 to Visit 3.
Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8. Visit 10 / Discontinuation : Visit 10 and Discontinued subjects from Visit 9 to Visit 10.
Visit 17 / Discontinuation : Visit 17 and Discontinued subjects from Visit 11 to Visit 17.

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（52 週）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 11-11 を引用

2.7.3.3.2.1.2.7 ダグラス窩の硬結

2.7.3.3.2.1.2.7.1 比較試験期

最大の解析対象集団のうち器質性月経困難症の被験者を対象に、投与前後におけるダグラス窩の硬結の程度別被験者数及び割合を表 2.7.3-63 に示す。内診又は直腸診評価（なし、軽度、中等度、高度）がベースラインから投与 4 周期目までに 1 段階以上変化した場合を改善又は悪化、変化しなかった場合を不変と定義した。なお、ベースラインは Visit 4 とした。

ベースラインから投与 4 周期目（Visit 8／中止時）までに、ダグラス窩の硬結が改善した被験者の割合は、FSN-013 群では 15.4%（8/52 例）、プラセボ群では 10.2%（5/49 例）であり、FSN-013 群はプラセボ群に比べて数値的に改善した。悪化した被験者数は、FSN-013 群では 2/52 例、プラセボ群では 1/49 例であった。

表 2.7.3-63 ダグラス窩の硬結の程度別被験者数及び割合（最大の解析対象集団中の器質性月経困難症）（比較試験期）

Parameter	Treatment	Period	Analysis Visit		Baseline			
					None	Mild	Moderate	Severe
Douglas Fossa Induration	FSN-013	Comparative Period	Visit 8 / Discontinuation (n = 52)	None	25 (48.1)	4 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
				Mild	2 (3.8)	6 (11.5)	4 (7.7)	0 (0.0)
				Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (21.2)	0 (0.0)
				Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Placebo	Comparative Period	Visit 8 / Discontinuation (n = 49)	None	21 (42.9)	2 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
				Mild	1 (2.0)	15 (30.6)	3 (6.1)	0 (0.0)
				Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (14.3)	0 (0.0)
				Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Only for subjects of secondary dysmenorrhoea.

Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8.

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-45 を引用

2.7.3.3.2.1.2.7.2 継続投与期（13 周期投与、52 週間投与）

最大の解析対象集団のうちの器質性月経困難症の被験者を対象に、投与前後におけるダグラス窩の硬結の程度別被験者数及び割合を表 2.7.3-64 に示す。内診又は直腸診評価（なし、軽度、中等度、高度）がベースラインから投与 4 周期目までに 1 段階以上変化した場合を改善又は悪化、変化しなかった場合を不変と定義した。ベースラインは、FSN-013 群では Visit 4 において評価された値とし、プラセボ群では Visit 8／中止時を投与後とする場合は Visit 4 を、Visit 17／中止時を投与後とする場合は Visit 8 で評価された値とした。

4 段階評価結果（なし、軽度、中等度、高度）に基づき、FSN-013 群でのダグラス窩の硬結が投与前（Visit 4）後（Visit 17／中止時）で 1 段階以上の改善がみられた被験者の割合は 20.9%（10/48 例）であり、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた割合［15.4%（8/52 例)］より数値的に増加した。悪化した被験者の割合は 4.2%（2/48 例）であり、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）と同様であった。

投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群において、ダグラス窩の硬結が FSN-013 投与前（Visit 8）後（Visit 17／中止時）で 1 段階以上の改善がみられた被験者の割合は 10.4%（5/48 例)、悪化した被験者の割合は 4.2%（2/48 例）であった。

表 2.7.3-64 ダグラス窩の硬結の程度別被験者数及び割合（最大の解析対象集団中の器質性月経困難症）［継続投与期（52 週）］

Parameter	Treatment	Period	Analysis Visit		Baseline			
					None	Mild	Moderate	Severe
Douglas Fossa Induration	FSN-013	Comparative Period	Visit 8 / Discontinuation (n = 52)	None	25 (48.1)	4 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
				Mild	2 (3.8)	6 (11.5)	4 (7.7)	0 (0.0)
				Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (21.2)	0 (0.0)
				Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Extension Period	Visit 17 / Discontinuation (n = 48)	None	25 (52.1)	7 (14.6)	2 (4.2)	0 (0.0)
				Mild	2 (4.2)	3 (6.3)	1 (2.1)	0 (0.0)
				Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (16.7)	0 (0.0)
				Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Placebo	Comparative Period	Visit 8 / Discontinuation (n = 49)	None	21 (42.9)	2 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
				Mild	1 (2.0)	15 (30.6)	3 (6.1)	0 (0.0)
				Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (14.3)	0 (0.0)
				Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Extension Period	Visit 17 / Discontinuation (n = 48)	None	22 (45.8)	5 (10.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
				Mild	1 (2.1)	13 (27.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
				Moderate	0 (0.0)	1 (2.1)	6 (12.5)	0 (0.0)
				Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Only for subjects of secondary dysmenorrhea.

Baseline

FSN-013 : Value evaluated in Visit 4.

Placebo : Value evaluated in Visit 4 if Visit 8 / Discontinuation is post-dose visit or in Visit 8 if Visit 17 / Discontinuation is post-dose visit.

Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8.

Visit 17 / Discontinuation : Visit 17 and Discontinued subjects from Visit 9 to Visit 17.

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（52 週）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 11-12 を引用

2.7.3.3.2.1.2.8 子宮可動性の制限

2.7.3.3.2.1.2.8.1 比較試験期

最大の解析対象集団のうち器質性月経困難症の被験者を対象に、投与前後における子宮可動性の制限の程度別被験者数及び割合を表 2.7.3-65 に示す。内診又は直腸診評価（なし、軽度、中等度、高度）がベースラインから投与 4 周期目までに 1 段階以上変化した場合を改善又は悪化、変化しなかった場合を不変と定義した。なお、ベースラインは Visit 4 とした。

ベースラインから投与 4 周期目（Visit 8／中止時）までに、子宮可動性の制限が改善した被験者の割合は、FSN-013 群では 23.1%（12/52 例）、プラセボ群では 6.1%（3/49 例）であり、FSN-013 群はプラセボ群に比べて数値的に改善した。悪化した被験者数は、FSN-013 群では 1/52 例、プラセボ群では 2/49 例であった。

表 2.7.3-65 子宮可動性の制限の程度別被験者数及び割合（最大の解析対象集団中の器質性月経困難症）（比較試験期）

Parameter	Treatment	Period	Analysis Visit		Baseline			
					None	Mild	Moderate	Severe
Limitation of Uterine Mobility	FSN-013	Comparative Period	Visit 8 / Discontinuation (n = 52)	None	13 (25.0)	7 (13.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
				Mild	0 (0.0)	14 (26.9)	5 (9.6)	0 (0.0)
				Moderate	0 (0.0)	1 (1.9)	12 (23.1)	0 (0.0)
				Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Placebo	Comparative Period	Visit 8 / Discontinuation (n = 49)	None	19 (38.8)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
				Mild	0 (0.0)	16 (32.7)	2 (4.1)	0 (0.0)
				Moderate	1 (2.0)	1 (2.0)	9 (18.4)	0 (0.0)
				Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Only for subjects of secondary dysmenorrhoea.

Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8.

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-46 を引用

2.7.3.3.2.1.2.8.2 継続投与期（13 周期投与、52 週間投与）

最大の解析対象集団のうちの器質性月経困難症の被験者を対象に、投与前後における子宮可動性の制限の程度別被験者数及び割合を表 2.7.3-66 に示す。内診又は直腸診評価（なし、軽度、中等度、高度）がベースラインから投与 4 周期目までに 1 段階以上変化した場合を改善又は悪化、変化しなかった場合を不変と定義した。ベースラインは、FSN-013 群では Visit 4 において評価された値とし、プラセボ群では Visit 8／中止時を投与後とする場合は Visit 4 を、Visit 17／中止時を投与後とする場合は Visit 8 で評価された値とした。

4 段階評価結果（なし、軽度、中等度、高度）に基づき、FSN-013 群での子宮可動性の制限が投与前（Visit 4）後（Visit 17／中止時）で 1 段階以上の改善がみられた被験者の割合は 29.2%（14/48 例）であり、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた割合［23.1%（12/52 例)］より数値的に増加した。悪化した被験者の割合は 8.3%（4/48 例）であった。

投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群において、子宮可動性の制限が FSN-013 投与前（Visit 8）後（Visit 17／中止時）で 1 段階以上の改善がみられた被験者の割合は 6.3%（3/48 例)、悪化した被験者の割合は 4.2%（2/48 例）であった。

表 2.7.3-66 子宮可動性の制限の程度別被験者数及び割合（最大の解析対象集団中の器質性月経困難症）［継続投与期（52 週）］

Parameter	Treatment	Period	Analysis Visit		Baseline			
					None	Mild	Moderate	Severe
Limitation of Uterine Mobility	FSN-013	Comparative Period	Visit 8 / Discontinuation (n = 52)	None	13 (25.0)	7 (13.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
				Mild	0 (0.0)	14 (26.9)	5 (9.6)	0 (0.0)
				Moderate	0 (0.0)	1 (1.9)	12 (23.1)	0 (0.0)
				Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Extension Period	Visit 17 / Discontinuation (n = 48)	None	10 (20.8)	9 (18.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
				Mild	3 (6.3)	12 (25.0)	5 (10.4)	0 (0.0)
				Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (16.7)	0 (0.0)
				Severe	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Placebo	Comparative Period	Visit 8 / Discontinuation (n = 49)	None	19 (38.8)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
				Mild	0 (0.0)	16 (32.7)	2 (4.1)	0 (0.0)
				Moderate	1 (2.0)	1 (2.0)	9 (18.4)	0 (0.0)
				Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Extension Period	Visit 17 / Discontinuation (n = 48)	None	18 (37.5)	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
				Mild	2 (4.2)	16 (33.3)	1 (2.1)	0 (0.0)
				Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (18.8)	0 (0.0)
				Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Only for subjects of secondary dysmenorrhea.

Baseline

FSN-013 : Value evaluated in Visit 4.

Placebo : Value evaluated in Visit 4 if Visit 8 / Discontinuation is post-dose visit or in Visit 8 if Visit 17 / Discontinuation is post-dose visit.

Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8.

Visit 17 / Discontinuation : Visit 17 and Discontinued subjects from Visit 9 to Visit 17.

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（52 週）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 11-13 を引用

2.7.3.3.2.1.2.9 骨盤の圧痛

2.7.3.3.2.1.2.9.1 比較試験期

最大の解析対象集団のうち器質性月経困難症の被験者を対象に、投与前後における骨盤の圧痛の程度別被験者数及び割合を表 2.7.3-67 に示す。内診又は直腸診評価（なし、軽度、中等度、高度）がベースラインから投与 4 周期目までに 1 段階以上変化した場合を改善又は悪化、変化しなかった場合を不変と定義した。なお、ベースラインは Visit 4 とした。

ベースラインから投与 4 周期目（Visit 8／中止時）までに、骨盤の圧痛が改善した被験者の割合は、FSN-013 群では 26.9%（14/52 例）、プラセボ群では 10.2%（5/49 例）であり、FSN-013 群はプラセボ群に比べて数値的に改善した。悪化した被験者数は、FSN-013 群では 2/52 例、プラセボ群では 2/49 例であった。

表 2.7.3-67 骨盤の圧痛の程度別被験者数及び割合（最大の解析対象集団中の器質性月経困難症）（比較試験期）

Parameter	Treatment	Period	Analysis Visit		Baseline			
					None	Mild	Moderate	Severe
Pelvic Tenderness	FSN-013	Comparative Period	Visit 8 / Discontinuation (n = 52)	None	16 (30.8)	6 (11.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
				Mild	1 (1.9)	10 (19.2)	8 (15.4)	0 (0.0)
				Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (17.3)	0 (0.0)
				Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.9)
	Placebo	Comparative Period	Visit 8 / Discontinuation (n = 49)	None	19 (38.8)	3 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
				Mild	0 (0.0)	13 (26.5)	2 (4.1)	0 (0.0)
				Moderate	0 (0.0)	2 (4.1)	9 (18.4)	0 (0.0)
				Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)

Only for subjects of secondary dysmenorrhoea.

Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8.

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-47 を引用

2.7.3.3.2.1.2.9.2 継続投与期（13 周期投与、52 週間投与）

最大の解析対象集団のうちの器質性月経困難症の被験者を対象に、投与前後における骨盤の圧痛の程度別被験者数及び割合を表 2.7.3-68 に示す。内診又は直腸診評価（なし、軽度、中等度、高度）がベースラインから投与 4 周期目までに 1 段階以上変化した場合を改善又は悪化、変化しなかった場合を不変と定義した。ベースラインは、FSN-013 群では Visit 4 において評価された値とし、プラセボ群では Visit 8／中止時を投与後とする場合は Visit 4 を、Visit 17／中止時を投与後とする場合は Visit 8 で評価された値とした。

4 段階評価結果（なし、軽度、中等度、高度）に基づき、FSN-013 群での骨盤の圧痛が投与前（Visit 4）後（Visit 17／中止時）で 1 段階以上の改善がみられた被験者の割合は 43.8%（21/48 例）であり、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた割合［26.9%（14/52 例)］より数値的に増加した。悪化した被験者の割合は 6.3%（3/48 例）であった。

投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群において、骨盤の圧痛が FSN-013 投与前（Visit 8）後（Visit 17／中止時）で 1 段階以上の改善がみられた被験者の割合は 16.7%（8/48 例)、また悪化した被験者はみられなかった。

表 2.7.3-68 骨盤の圧痛の程度別被験者数及び割合（最大の解析対象集団中の器質性月経困難症）[継続投与期（52 週）]

Parameter	Treatment	Period	Analysis Visit		Baseline			
					None	Mild	Moderate	Severe
Pelvic Tenderness	FSN-013	Comparative Period	Visit 8 / Discontinuation (n = 52)	None	16 (30.8)	6 (11.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
				Mild	1 (1.9)	10 (19.2)	8 (15.4)	0 (0.0)
				Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (17.3)	0 (0.0)
				Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.9)
		Extension Period	Visit 17 / Discontinuation (n = 48)	None	14 (29.2)	12 (25.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
				Mild	2 (4.2)	4 (8.3)	7 (14.6)	0 (0.0)
				Moderate	1 (2.1)	0 (0.0)	6 (12.5)	1 (2.1)
				Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Placebo	Comparative Period	Visit 8 / Discontinuation (n = 49)	None	19 (38.8)	3 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
				Mild	0 (0.0)	13 (26.5)	2 (4.1)	0 (0.0)
				Moderate	0 (0.0)	2 (4.1)	9 (18.4)	0 (0.0)
				Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
		Extension Period	Visit 17 / Discontinuation (n = 48)	None	22 (45.8)	5 (10.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
				Mild	0 (0.0)	10 (20.8)	2 (4.2)	0 (0.0)
				Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (16.7)	1 (2.1)
				Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Only for subjects of secondary dysmenorrhea.

Baseline

FSN-013 : Value evaluated in Visit 4.

Placebo : Value evaluated in Visit 4 if Visit 8 / Discontinuation is post-dose visit or in Visit 8 if Visit 17 / Discontinuation is post-dose visit.

Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8.

Visit 17 / Discontinuation : Visit 17 and Discontinued subjects from Visit 9 to Visit 17.

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（52 週）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 11-14 を引用

2.7.3.3.2.1.2.10 TVUS によるチョコレート嚢胞の数・大きさ

2.7.3.3.2.1.2.10.1 比較試験期

最大の解析対象集団のうち器質性月経困難症の被験者を対象に、チョコレート嚢胞の数、及びベースラインからの変化量に関する要約統計量を表 2.7.3-69 に、チョコレート嚢胞の交差する長径・短径、及びベースラインからの変化量並びに変化率に関する要約統計量を表 2.7.3-70 に、チョコレート嚢胞の体積、及びベースラインからの変化量並びに変化率に関する要約統計量を表 2.7.3-71 に示す。なお、ベースラインは Visit 4 とした。

ベースライン時点でチョコレート嚢胞を有する被験者は、FSN-013 群で 7 例、プラセボ群で 8 例であり、当該評価項目の対象例数が極めて少ないことから、チョコレート嚢胞の数及び大きさを十分に評価できなかった。

なお、これらの対象被験者におけるチョコレート嚢胞の交差する長径・短径及び体積のベースラインからの変化率を中央値も含め評価したところ、FSN-013 群において縮小する傾向がみられた。

表 2.7.3-69 チョコレート嚢胞の数、及びベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）（比較試験期）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period		Comparative Period
				Visit 1	Visit 4	Visit 8 / Discontinuation
Number of Chocolate Cysts	Value	FSN-013	n	52	52	52
			Mean	0.1	0.1	0.1
			SD	0.34	0.34	0.34
			Min	0	0	0
			Q1	0.0	0.0	0.0
			Median	0.0	0.0	0.0
			Q3	0.0	0.0	0.0
			Max	1	1	1
		Placebo	n	49	49	49
			Mean	0.2	0.2	0.2
			SD	0.44	0.55	0.50
			Min	0	0	0
			Q1	0.0	0.0	0.0
			Median	0.0	0.0	0.0
			Q3	0.0	0.0	0.0
			Max	2	2	2
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	52
			Mean	-	-	0.0
			SD	-	-	0.00
			Min	-	-	0
			Q1	-	-	0.0
			Median	-	-	0.0
			Q3	-	-	0.0
			Max	-	-	0
			95% CI Lower	-	-	0.0
			95% CI Upper	-	-	0.0
		Placebo	n	-	-	49
			Mean	-	-	0.0
			SD	-	-	0.14
			Min	-	-	-1
			Q1	-	-	0.0
			Median	-	-	0.0
			Q3	-	-	0.0
			Max	-	-	0
			95% CI Lower	-	-	-0.1
			95% CI Upper	-	-	0.0

Only for subjects of secondary dysmenorrhoea.
If the number of chocolate cysts is 0, the long and short diameter of the chocolate cyst is treated as 0.
Volume : is defined as $((\text{major axis[mm]}/10 + \text{minor axis[mm]}/10) \times (1/2))^3 \times 1/2$.
Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8.

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-48 を引用

表 2.7.3-70 チョコレート嚢胞の交差する長径・短径、及びベースラインからの変化量並びに変化率（最大の解析対象集団）（比較試験期）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period		Comparative Period
				Visit 1	Visit 4	Visit 8 / Discontinuation
Major Axis of the Largest Chocolate Cyst (mm)	Value	FSN-013	n	52	52	52
			Mean	3.13	3.07	2.91
			SD	8.329	8.232	8.200
			Min	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.00
			Median	0.00	0.00	0.00
			Q3	0.00	0.00	0.00
			Max	30.7	34.0	39.4
		Placebo	n	49	49	49
			Mean	2.97	3.33	3.07
			SD	7.167	8.199	7.847
			Min	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.00
			Median	0.00	0.00	0.00
			Q3	0.00	0.00	0.00
			Max	30.4	35.1	35.6
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	52
			Mean	-	-	-0.16
			SD	-	-	3.469
			Min	-	-	-15.2
			Q1	-	-	0.00
			Median	-	-	0.00
			Q3	-	-	0.00
			Max	-	-	18.3
			95% CI Lower	-	-	-1.13
			95% CI Upper	-	-	0.81
		Placebo	n	-	-	49
			Mean	-	-	-0.26
			SD	-	-	1.547
			Min	-	-	-5.8
			Q1	-	-	0.00
			Median	-	-	0.00
			Q3	-	-	0.00
			Max	-	-	4.5
			95% CI Lower	-	-	-0.70
			95% CI Upper	-	-	0.19

Only for subjects of secondary dysmenorrhoea.
If the number of chocolate cysts is 0, the long and short diameter of the chocolate cyst is treated as 0.
Volume : is defined as $((\text{major axis[mm]}/10 + \text{minor axis[mm]}/10) \times (1/2))^3 \times 1/2$.
Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8.

表 2.7.3-70 チョコレート嚢胞の交差する長径・短径、及びベースラインからの変化量並びに変化率（最大の解析対象集団）（比較試験期）（続き）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period		Comparative Period
				Visit 1	Visit 4	Visit 8 / Discontinuation
Major Axis of the Largest Chocolate Cyst (mm)	Percent Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	7
			Mean	-	-	-3.12
			SD	-	-	42.790
			Min	-	-	-44.7
			Q1	-	-	-29.84
			Median	-	-	-10.31
			Q3	-	-	1.05
			Max	-	-	86.7
			95% CI Lower	-	-	-42.70
			95% CI Upper	-	-	36.45
		Placebo	n	-	-	8
			Mean	-	-	-9.72
			SD	-	-	21.415
			Min	-	-	-42.4
			Q1	-	-	-23.59
			Median	-	-	-11.53
			Q3	-	-	5.59
			Max	-	-	23.7
			95% CI Lower	-	-	-27.62
			95% CI Upper	-	-	8.18

Only for subjects of secondary dysmenorrhoea.
If the number of chocolate cysts is 0, the long and short diameter of the chocolate cyst is treated as 0.
Volume : is defined as $((\text{major axis[mm]}/10 + \text{minor axis[mm]}/10) \times (1/2))^3 \times 1/2$.
Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8.

表 2.7.3-70 チョコレート嚢胞の交差する長径・短径、及びベースラインからの変化量並びに変化率（最大の解析対象集団）（比較試験期）（続き）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period		Comparative Period
				Visit 1	Visit 4	Visit 8 / Discontinuation
Minor Axis of the Largest Chocolate Cyst (mm)	Value	FSN-013	n	52	52	52
			Mean	2.53	2.60	2.14
			SD	6.799	7.019	5.983
			Min	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.00
			Median	0.00	0.00	0.00
			Q3	0.00	0.00	0.00
			Max	28.7	30.6	26.1
		Placebo	n	49	49	49
			Mean	2.51	2.67	2.61
			SD	5.998	6.463	6.578
			Min	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.00
			Median	0.00	0.00	0.00
			Q3	0.00	0.00	0.00
			Max	22.2	26.6	26.7
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	52
			Mean	-	-	-0.46
			SD	-	-	2.909
			Min	-	-	-15.5
			Q1	-	-	0.00
			Median	-	-	0.00
			Q3	-	-	0.00
			Max	-	-	10.4
			95% CI Lower	-	-	-1.27
			95% CI Upper	-	-	0.35
		Placebo	n	-	-	49
			Mean	-	-	-0.06
			SD	-	-	1.578
			Min	-	-	-8.2
			Q1	-	-	0.00
			Median	-	-	0.00
			Q3	-	-	0.00
			Max	-	-	6.2
			95% CI Lower	-	-	-0.52
			95% CI Upper	-	-	0.39

Only for subjects of secondary dysmenorrhoea.
If the number of chocolate cysts is 0, the long and short diameter of the chocolate cyst is treated as 0.
Volume : is defined as $((\text{major axis[mm]}/10 + \text{minor axis[mm]}/10) \times (1/2))^3 \times 1/2$.
Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8.

表 2.7.3-70 チョコレート嚢胞の交差する長径・短径、及びベースラインからの変化量並びに変化率（最大の解析対象集団）（比較試験期）（続き）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period		Comparative Period
				Visit 1	Visit 4	Visit 8 / Discontinuation
Minor Axis of the Largest Chocolate Cyst (mm)	Percent Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	7
			Mean	-	-	-14.51
			SD	-	-	38.851
			Min	-	-	-50.7
			Q1	-	-	-39.78
			Median	-	-	-28.14
			Q3	-	-	-1.96
			Max	-	-	66.2
			95% CI Lower	-	-	-50.44
			95% CI Upper	-	-	21.43
		Placebo	n	-	-	8
			Mean	-	-	-3.52
			SD	-	-	27.370
			Min	-	-	-50.6
			Q1	-	-	-16.97
			Median	-	-	1.56
			Q3	-	-	7.62
			Max	-	-	38.0
			95% CI Lower	-	-	-26.40
			95% CI Upper	-	-	19.36

Only for subjects of secondary dysmenorrhoea.
If the number of chocolate cysts is 0, the long and short diameter of the chocolate cyst is treated as 0.
Volume : is defined as ((major axis[mm]/10 + minor axis[mm]/10) x $(1/2))^3$ x 1/2.
Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8.

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-49 を引用

表 2.7.3-71 チョコレート嚢胞の体積、及びベースラインからの変化量並びに変化率（最大の解析対象集団）（比較試験期）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period		Comparative Period
				Visit 1	Visit 4	Visit 8 / Discontinuation
Volume of Chocolate Cysts (cm^3)	Value	FSN-013	n	52	52	52
			Mean	0.75	0.80	0.69
			SD	2.334	2.813	2.791
			Min	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.00
			Median	0.00	0.00	0.00
			Q3	0.00	0.00	0.00
			Max	11.9	16.8	17.6
		Placebo	n	49	49	49
			Mean	0.49	0.70	0.69
			SD	1.573	2.410	2.465
			Min	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.00
			Median	0.00	0.00	0.00
			Q3	0.00	0.00	0.00
			Max	9.1	14.7	15.1
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	52
			Mean	-	-	-0.12
			SD	-	-	2.898
			Min	-	-	-14.4
			Q1	-	-	0.00
			Median	-	-	0.00
			Q3	-	-	0.00
			Max	-	-	14.4
			95% CI Lower	-	-	-0.92
			95% CI Upper	-	-	0.69
		Placebo	n	-	-	49
			Mean	-	-	-0.01
			SD	-	-	0.649
			Min	-	-	-2.1
			Q1	-	-	0.00
			Median	-	-	0.00
			Q3	-	-	0.00
			Max	-	-	3.3
			95% CI Lower	-	-	-0.20
			95% CI Upper	-	-	0.17

Only for subjects of secondary dysmenorrhoea.
If the number of chocolate cysts is 0, the long and short diameter of the chocolate cyst is treated as 0.
Volume : is defined as $((\text{major axis[mm]}/10 + \text{minor axis[mm]}/10) \times (1/2))^3 \times 1/2$.
Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8.

表 2.7.3-71 チョコレート嚢胞の体積、及びベースラインからの変化量並びに変化率（最大の解析対象集団）（比較試験期）（続き）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period		Comparative Period
				Visit 1	Visit 4	Visit 8 / Discontinuation
Volume of Chocolate Cysts (cm^3)	Percent Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	7
			Mean	-	-	24.87
			SD	-	-	195.524
			Min	-	-	-85.5
			Q1	-	-	-64.28
			Median	-	-	-53.18
			Q3	-	-	-1.10
			Max	-	-	463.9
			95% CI Lower	-	-	-155.96
			95% CI Upper	-	-	205.70
		Placebo	n	-	-	8
			Mean	-	-	-7.01
			SD	-	-	63.303
			Min	-	-	-76.9
			Q1	-	-	-52.23
			Median	-	-	-12.00
			Q3	-	-	13.99
			Max	-	-	121.3
			95% CI Lower	-	-	-59.93
			95% CI Upper	-	-	45.91

Only for subjects of secondary dysmenorrhoea.
If the number of chocolate cysts is 0, the long and short diameter of the chocolate cyst is treated as 0.
Volume : is defined as ((major axis[mm]/10 + minor axis[mm]/10) x $(1/2))^3$ x 1/2.
Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8.

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-50 を引用

2.7.3.3.2.1.2.10.2 継続投与期（13 周期投与、52 週間投与）

最大の解析対象集団のうちの器質性月経困難症の被験者を対象に、チョコレート嚢胞の数、及びベースラインからの変化量に関する要約統計量を表 2.7.3-72 に、チョコレート嚢胞の交差する長径・短径、及びベースラインからの変化量並びに変化率に関する要約統計量を表 2.7.3-73 に、チョコレート嚢胞の体積、及びベースラインからの変化量並びに変化率に関する要約統計量を表 2.7.3-74 に示す。ベースラインは、FSN-013 群では Visit 4、プラセボ群では Visit 8 とした。

ベースライン時点でチョコレート嚢胞を有する被験者は、FSN-013 群で 7 例、プラセボ群で 8 例であり、当該評価項目の対象例数が極めて少ないことから、チョコレート嚢胞の数及び大きさを十分に評価できなかった。

なお、これらの対象被験者におけるチョコレート嚢胞の交差する長径・短径及び体積の変化率を中央値も含め評価したところ、FSN-013 群でのベースライン（Visit 4）から投与 13 周期目（Visit 17／中止時）までの変化率は、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）までの変化率に比べて数値的に改善した。

投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群では、ベースライン［投与 4 周期目（Visit 8／中止時）］から投与 13 周期目（Visit 17／中止時）までの変化率を中央値も含め評価したところ、数値的に改善した。

表 2.7.3-72 チョコレート嚢胞の数、及びベースラインからの変化量（最大の解析対象集団中の器質性月経困難症）［継続投与期（52 週）］

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period		Comparative Period	Extension Period
				Visit 1	Visit 4	Visit 8 / Discontinuation	Visit 17 / Discontinuation
Number of Chocolate Cysts	Value	FSN-013	n	52	52	52	48
			Mean	0 1	0 1	0 1	0 1
			SD	0 34	0 34	0 34	0 33
			Min	0	0	0	0
			Q1	0 0	0 0	0 0	0 0
			Median	0 0	0 0	0 0	0 0
			Q3	0 0	0 0	0 0	0 0
			Max	1	1	1	1
		Placebo	n	49	49	49	48
			Mean	0 2	0 2	0 2	0 2
			SD	0 44	0 55	0 50	0 50
			Min	0	0	0	0
			Q1	0 0	0 0	0 0	0 0
			Median	0 0	0 0	0 0	0 0
			Q3	0 0	0 0	0 0	0 0
			Max	2	2	2	2
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	52	48
			Mean	-	-	0 0	0 0
			SD	-	-	0 00	0 14
			Min	-	-	0	-1
			Q1	-	-	0 0	0 0
			Median	-	-	0 0	0 0
			Q3	-	-	0 0	0 0
			Max	-	-	0	0
			95% CI Lower	-	-	0 0	-0 1
			95% CI Upper	-	-	0 0	0 0
		Placebo	n	-	-	-	48
			Mean	-	-	-	0 0
			SD	-	-	-	0 21
			Min	-	-	-	-1
			Q1	-	-	-	0 0
			Median	-	-	-	0 0
			Q3	-	-	-	0 0
			Max	-	-	-	1
			95% CI Lower	-	-	-	-0 1
			95% CI Upper	-	-	-	0 1

Statistic : Only for subjects of secondary dysmenorrhea

Volume : is defined as ((major axis[mm]/10 + minor axis[mm]/10) x (1/2))^3 x 1/2

Baseline

FSN-013 : Value evaluated in Visit 4

Placebo : Value evaluated in Visit 8

If the number of chocolate cysts is 0, the long and short diameter of the chocolate cyst is treated as 0

Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8

Visit 17 / Discontinuation : Visit 17 and Discontinued subjects from Visit 9 to Visit 17

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（52 週）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 11-15 を引用

表 2.7.3-73 チョコレート嚢胞の交差する長径・短径、及びベースラインからの変化量並びに変化率（最大の解析対象集団中の器質性月経困難症）［継続投与期（52 週）］

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period		Comparative Period	Extension Period
				Visit 1	Visit 4	Visit 8 / Discontinuation	Visit 17 / Discontinuation
Major Axis of the Largest Chocolate Cyst (mm)	Value	FSN-013	n	52	52	52	48
			Mean	3 13	3 07	2 91	2 34
			SD	8 329	8 232	8 200	6 796
			Min	0 0	0 0	0 0	0 0
			Q1	0 00	0 00	0 00	0 00
			Median	0 00	0 00	0 00	0 00
			Q3	0 00	0 00	0 00	0 00
			Max	30 7	34 0	39 4	29 0
		Placebo	n	49	49	49	48
			Mean	2 97	3 33	3 07	2 55
			SD	7 167	8 199	7 847	6 738
			Min	0 0	0 0	0 0	0 0
			Q1	0 00	0 00	0 00	0 00
			Median	0 00	0 00	0 00	0 00
			Q3	0 00	0 00	0 00	0 00
			Max	30 4	35 1	35 6	34 9
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	52	48
			Mean	-	-	-0 16	-0 98
			SD	-	-	3 469	4 153
			Min	-	-	-15 2	-24 5
			Q1	-	-	0 00	0 00
			Median	-	-	0 00	0 00
			Q3	-	-	0 00	0 00
			Max	-	-	18 3	2 8
			95% CI Lower	-	-	-1 13	-2 19
			95% CI Upper	-	-	0 81	0 22
		Placebo	n	-	-	-	48
			Mean	-	-	-	-0 59
			SD	-	-	-	1 878
			Min	-	-	-	-9 2
			Q1	-	-	-	0 00
			Median	-	-	-	0 00
			Q3	-	-	-	0 00
			Max	-	-	-	0 9
			95% CI Lower	-	-	-	-1 13
			95% CI Upper	-	-	-	-0 04

表 2.7.3-73 チョコレート嚢胞の交差する長径・短径、及びベースラインからの変化量並びに変化率（最大の解析対象集団中の器質性月経困難症）[継続投与期（52 週）]（続き）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period		Comparative Period	Extension Period
				Visit 1	Visit 4	Visit 8 / Discontinuation	Visit 17 / Discontinuation
Major Axis of the Largest Chocolate Cyst (mm)	Percent Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	7	7
			Mean	-	-	-3 12	-31 74
			SD	-	-	42 790	41 518
			Min	-	-	-44 7	-100 0
			Q1	-	-	-29 84	-72 06
			Median	-	-	-10 31	-19 91
			Q3	-	-	1 05	3 43
			Max	-	-	86 7	10 7
			95% CI Lower	-	-	-42 70	-70 14
			95% CI Upper	-	-	36 45	6 66
		Placebo	n	-	-	-	8
			Mean	-	-	-	-18 50
			SD	-	-	-	20 118
			Min	-	-	-	-46 1
			Q1	-	-	-	-34 81
			Median	-	-	-	-18 68
			Q3	-	-	-	-4 07
			Max	-	-	-	13 2
			95% CI Lower	-	-	-	-35 31
			95% CI Upper	-	-	-	-1 68

表 2.7.3-73 チョコレート嚢胞の交差する長径・短径、及びベースラインからの変化量並びに変化率（最大の解析対象集団中の器質性月経困難症）[継続投与期（52 週）]（続き）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period		Comparative Period	Extension Period
				Visit 1	Visit 4	Visit 8 / Discontinuation	Visit 17 / Discontinuation
Minor Axis of the Largest Chocolate Cyst (mm)	Value	FSN-013	n	52	52	52	48
			Mean	2 53	2 60	2 14	1 74
			SD	6 799	7 019	5 983	5 224
			Min	0 0	0 0	0 0	0 0
			Q1	0 00	0 00	0 00	0 00
			Median	0 00	0 00	0 00	0 00
			Q3	0 00	0 00	0 00	0 00
			Max	28 7	30 6	26 1	24 9
		Placebo	n	49	49	49	48
			Mean	2 51	2 67	2 61	2 10
			SD	5 998	6 463	6 578	5 613
			Min	0 0	0 0	0 0	0 0
			Q1	0 00	0 00	0 00	0 00
			Median	0 00	0 00	0 00	0 00
			Q3	0 00	0 00	0 00	0 00
			Max	22 2	26 6	26 7	29 8
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	52	48
			Mean	-	-	-0 46	-1 08
			SD	-	-	2 909	4 029
			Min	-	-	-15 5	-23 6
			Q1	-	-	0 00	0 00
			Median	-	-	0 00	0 00
			Q3	-	-	0 00	0 00
			Max	-	-	10 4	2 2
			95% CI Lower	-	-	-1 27	-2 24
			95% CI Upper	-	-	0 35	0 09
		Placebo	n	-	-	-	48
			Mean	-	-	-	-0 56
			SD	-	-	-	2 119
			Min	-	-	-	-9 8
			Q1	-	-	-	0 00
			Median	-	-	-	0 00
			Q3	-	-	-	0 00
			Max	-	-	-	3 1
			95% CI Lower	-	-	-	-1 17
			95% CI Upper	-	-	-	0 06

表 2.7.3-73 チョコレート嚢胞の交差する長径・短径、及びベースラインからの変化量並びに変化率（最大の解析対象集団中の器質性月経困難症）[継続投与期（52 週）]（続き）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period		Comparative Period	Extension Period
				Visit 1	Visit 4	Visit 8 / Discontinuation	Visit 17 / Discontinuation
Minor Axis of the Largest Chocolate Cyst (mm)	Percent Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	7	7
			Mean	-	-	-14 51	-39 95
			SD	-	-	38 851	40 520
			Min	-	-	-50 7	-100 0
			Q1	-	-	-39 78	-77 12
			Median	-	-	-28 14	-31 21
			Q3	-	-	-1 96	-2 35
			Max	-	-	66 2	12 2
			95% CI Lower	-	-	-50 44	-77 42
			95% CI Upper	-	-	21 43	-2 47
		Placebo	n	-	-	-	8
			Mean	-	-	-	-20 40
			SD	-	-	-	24 249
			Min	-	-	-	-51 0
			Q1	-	-	-	-41 35
			Median	-	-	-	-22 42
			Q3	-	-	-	0 94
			Max	-	-	-	13 4
			95% CI Lower	-	-	-	-40 67
			95% CI Upper	-	-	-	-0 13

Statistic : Only for subjects of secondary dysmenorrhea

Volume : is defined as $((\text{major axis[mm]}/10 + \text{minor axis[mm]}/10) \times (1/2))^3 \times 1/2$

Baseline

FSN-013 : Value evaluated in Visit 4

Placebo : Value evaluated in Visit 8

If the number of chocolate cysts is 0, the long and short diameter of the chocolate cyst is treated as 0

Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8

Visit 17 / Discontinuation : Visit 17 and Discontinued subjects from Visit 9 to Visit 17

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（52 週）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 11-16 を引用

表 2.7.3-74 チョコレート嚢胞の体積、及びベースラインからの変化量並びに変化率（最大の解析対象集団中の器質性月経困難症）［継続投与期（52 週）］

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period		Comparative Period	Extension Period
				Visit 1	Visit 4	Visit 8 / Discontinuation	Visit 17 / Discontinuation
Volume of Chocolate Cysts (cm^3)	Value	FSN-013	n	52	52	52	48
			Mean	0 75	0 80	0 69	0 43
			SD	2 334	2 813	2 791	1 695
			Min	0 0	0 0	0 0	0 0
			Q1	0 00	0 00	0 00	0 00
			Median	0 00	0 00	0 00	0 00
			Q3	0 00	0 00	0 00	0 00
			Max	11 9	16 8	17 6	9 0
		Placebo	n	49	49	49	48
			Mean	0 49	0 70	0 69	0 49
			SD	1 573	2 410	2 465	2 464
			Min	0 0	0 0	0 0	0 0
			Q1	0 00	0 00	0 00	0 00
			Median	0 00	0 00	0 00	0 00
			Q3	0 00	0 00	0 00	0 00
			Max	9 1	14 7	15 1	16 9
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	52	48
			Mean	-	-	-0 12	-0 44
			SD	-	-	2 898	2 444
			Min	-	-	-14 4	-16 6
			Q1	-	-	0 00	0 00
			Median	-	-	0 00	0 00
			Q3	-	-	0 00	0 00
			Max	-	-	14 4	2 1
			95% CI Lower	-	-	-0 92	-1 15
			95% CI Upper	-	-	0 69	0 27
		Placebo	n	-	-	-	48
			Mean	-	-	-	-0 21
			SD	-	-	-	0 962
			Min	-	-	-	-4 5
			Q1	-	-	-	0 00
			Median	-	-	-	0 00
			Q3	-	-	-	0 00
			Max	-	-	-	1 8
			95% CI Lower	-	-	-	-0 49
			95% CI Upper	-	-	-	0 07

表 2.7.3-74 チョコレート嚢胞の体積、及びベースラインからの変化量並びに変化率（最大の解析対象集団中の器質性月経困難症）［継続投与期（52 週）］（続き）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period		Comparative Period	Extension Period
				Visit 1	Visit 4	Visit 8 / Discontinuation	Visit 17 / Discontinuation
Volume of Chocolate Cysts (cm^3)	Percent Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	7	7
			Mean	-	-	24 87	-48 44
			SD	-	-	195 524	52 034
			Min	-	-	-85 5	-100 0
			Q1	-	-	-64 28	-98 33
			Median	-	-	-53 18	-57 35
			Q3	-	-	-1 10	-8 61
			Max	-	-	463 9	37 8
			95% CI Lower	-	-	-155 96	-96 57
			95% CI Upper	-	-	205 70	-0 32
		Placebo	n	-	-	-	8
			Mean	-	-	-	-37 73
			SD	-	-	-	46 744
			Min	-	-	-	-86 3
			Q1	-	-	-	-76 14
			Median	-	-	-	-49 44
			Q3	-	-	-	-4 97
			Max	-	-	-	45 6
			95% CI Lower	-	-	-	-76 80
			95% CI Upper	-	-	-	1 35

Statistic : Only for subjects of secondary dysmenorrhea

Volume : is defined as ((major axis[mm]/10 + minor axis[mm]/10) x (1/2))^3 x 1/2

Baseline

FSN-013 : Value evaluated in Visit 4

Placebo : Value evaluated in Visit 8

If the number of chocolate cysts is 0, the long and short diameter of the chocolate cyst is treated as 0

Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8

Visit 17 / Discontinuation : Visit 17 and Discontinued subjects from Visit 9 to Visit 17

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（52 週）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 11-17 を引用

2.7.3.3.2.1.2.11 TVUS による子宮の大きさ

2.7.3.3.2.1.2.11.1 比較試験期

最大の解析対象集団を対象に、子宮の交差する長径・短径、及びベースラインからの変化量に関する要約統計量を表 2.7.3-75 に示す。なお、ベースラインは Visit 4 とした。

投与 4 周期目（Visit 8／中止時）におけるベースラインからの、子宮の交差する長径の変化量の平均値（両側 95%信頼区間）は、FSN-013 群で-1.38（-3.06～0.31）mm、プラセボ群で-1.29（-3.05～0.47）mm であった。子宮の交差する短径の変化量の平均値（両側 95%信頼区間）は、FSN-013 群で-1.00（-2.40～0.40）mm、プラセボ群で 0.35（-0.77～1.46）mm であった。

長径及び短径のいずれも、FSN-013 群のベースラインからの変化量はプラセボ群と同程度であった。また、FSN-013 群で子宮の明らかな増大は認められなかった。

表 2.7.3-75 子宮の交差する長径・短径、及びベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）（比較試験期）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period		Comparative Period
				Visit 1	Visit 4	Visit 8 / Discontinuation
Long Diameter of the Uterine (mm)	Value	FSN-013	n	81	81	81
			Mean	72.80	74.31	72.94
			SD	11.839	11.673	13.569
			Min	44.4	45.3	48.2
			Q1	65.50	66.80	65.40
			Median	71.20	73.50	70.80
			Q3	79.00	82.00	80.80
			Max	108.5	107.3	118.8
		Placebo	n	79	79	79
			Mean	71.41	72.23	70.94
			SD	12.945	12.841	13.898
			Min	40.3	44.7	45.2
			Q1	62.90	62.90	60.50
			Median	72.10	73.00	70.30
			Q3	80.10	80.90	78.90
			Max	106.7	107.9	113.9
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	81
			Mean	-	-	-1.38
			SD	-	-	7.638
			Min	-	-	-35.3
			Q1	-	-	-4.80
			Median	-	-	-1.20
			Q3	-	-	2.50
			Max	-	-	20.7
			95% CI Lower	-	-	-3.06
			95% CI Upper	-	-	0.31
		Placebo	n	-	-	79
			Mean	-	-	-1.29
			SD	-	-	7.846
			Min	-	-	-27.1
			Q1	-	-	-5.00
			Median	-	-	-1.70
			Q3	-	-	1.60
			Max	-	-	33.0
			95% CI Lower	-	-	-3.05
			95% CI Upper	-	-	0.47

表 2.7.3-75 子宮の交差する長径・短径、及びベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）（比較試験期）（続き）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period		Comparative Period
				Visit 1	Visit 4	Visit 8 / Discontinuation
Short Diameter of the Uterine (mm)	Value	FSN-013	n	81	81	81
			Mean	44.52	46.51	45.52
			SD	12.269	12.312	12.418
			Min	25.3	23.9	26.5
			Q1	36.30	37.00	37.00
			Median	41.80	44.90	42.50
			Q3	48.90	50.90	48.50
			Max	84.1	79.6	89.5
		Placebo	n	79	79	79
			Mean	43.34	44.68	45.02
			SD	11.435	11.194	11.313
			Min	27.8	24.8	27.6
			Q1	34.70	37.60	37.60
			Median	42.70	44.20	42.90
			Q3	47.70	49.60	49.40
			Max	103.0	100.7	95.2
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	81
			Mean	-	-	-1.00
			SD	-	-	6.338
			Min	-	-	-21.8
			Q1	-	-	-4.60
			Median	-	-	-1.20
			Q3	-	-	2.00
			Max	-	-	15.8
			95% CI Lower	-	-	-2.40
			95% CI Upper	-	-	0.40
		Placebo	n	-	-	79
			Mean	-	-	0.35
			SD	-	-	4.992
			Min	-	-	-14.7
			Q1	-	-	-2.50
			Median	-	-	-0.10
			Q3	-	-	2.40
			Max	-	-	22.8
			95% CI Lower	-	-	-0.77
			95% CI Upper	-	-	1.46

Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8.

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-51 を引用

2.7.3.3.2.1.2.11.2 継続投与期（13 周期投与、52 週間投与）

最大の解析対象集団を対象に、子宮の交差する長径・短径、及びベースラインからの変化量に関する要約統計量を表 2.7.3-76 に示す。なお、ベースラインは Visit 4 とした。

FSN-013 群での交差する長径及び短径の変化量［平均値±標準偏差（両側 95%信頼区間）、以下同様］は、投与 13 周期目（Visit 17／中止時）でそれぞれ-2.36±8.261（-4.24～-0.49）mm 及び-1.92±6.673（-3.44～-0.41）mm であり、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた変化量［

-1.38±7.638（-3.06～0.31）mm 及び-1.00±6.338（-2.40～0.40）mm］に比べて数値的に増加し、子宮の明らかな増大は認められなかった。

投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群では、投与 13 周期目（Visit 17／中止時）の長径及び短径の変化量は投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた変化量と同様であり、プラセボから FSN-013 投与への切り替え後においても長径及び短径にほとんど変化はみられず、子宮の明らかな増大は認められなかった。

表 2.7.3-76 子宮の交差する長径・短径、及びベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）［継続投与期（52 週）］

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period		Comparative Period	Extension Period
				Visit 1	Visit 4	Visit 8 / Discontinuation	Visit 17 / Discontinuation
Long Diameter of the Uterine (mm)	Value	FSN-013	n	81	81	81	77
			Mean	72 80	74 31	72 94	71 54
			SD	11 839	11 673	13 569	14 064
			Min	44 4	45 3	48 2	46 0
			Q1	65 50	66 80	65 40	61 40
			Median	71 20	73 50	70 80	69 50
			Q3	79 00	82 00	80 80	80 20
			Max	108 5	107 3	118 8	133 9
		Placebo	n	79	79	79	74
			Mean	71 41	72 23	70 94	71 23
			SD	12 945	12 841	13 898	14 853
			Min	40 3	44 7	45 2	41 3
			Q1	62 90	62 90	60 50	61 90
			Median	72 10	73 00	70 30	70 60
			Q3	80 10	80 90	78 90	81 60
			Max	106 7	107 9	113 9	107 6
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	81	77
			Mean	-	-	-1 38	-2 36
			SD	-	-	7 638	8 261
			Min	-	-	-35 3	-28 4
			Q1	-	-	-4 80	-7 40
			Median	-	-	-1 20	-3 70
			Q3	-	-	2 50	2 00
			Max	-	-	20 7	29 9
			95% CI Lower	-	-	-3 06	-4 24
			95% CI Upper	-	-	0 31	-0 49
		Placebo	n	-	-	79	74
			Mean	-	-	-1 29	-1 03
			SD	-	-	7 846	8 887
			Min	-	-	-27 1	-19 2
			Q1	-	-	-5 00	-6 50
			Median	-	-	-1 70	-2 10
			Q3	-	-	1 60	3 00
			Max	-	-	33 0	26 7
			95% CI Lower	-	-	-3 05	-3 09
			95% CI Upper	-	-	0 47	1 03

表 2.7.3-76 子宮の交差する長径・短径、及びベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）［継続投与期（52 週）］（続き）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period		Comparative Period	Extension Period
				Visit 1	Visit 4	Visit 8 / Discontinuation	Visit 17 / Discontinuation
Short Diameter of the Uterine (mm)	Value	FSN-013	n	81	81	81	77
			Mean	44 52	46 51	45 52	44 17
			SD	12 269	12 312	12 418	12 383
			Min	25 3	23 9	26 5	23 1
			Q1	36 30	37 00	37 00	35 90
			Median	41 80	44 90	42 50	42 40
			Q3	48 90	50 90	48 50	49 40
			Max	84 1	79 6	89 5	90 6
		Placebo	n	79	79	79	74
			Mean	43 34	44 68	45 02	45 14
			SD	11 435	11 194	11 313	13 071
			Min	27 8	24 8	27 6	26 4
			Q1	34 70	37 60	37 60	36 90
			Median	42 70	44 20	42 90	42 40
			Q3	47 70	49 60	49 40	53 00
			Max	103 0	100 7	95 2	94 3
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	81	77
			Mean	-	-	-1 00	-1 92
			SD	-	-	6 338	6 673
			Min	-	-	-21 8	-21 8
			Q1	-	-	-4 60	-5 50
			Median	-	-	-1 20	-2 10
			Q3	-	-	2 00	1 20
			Max	-	-	15 8	16 9
			95% CI Lower	-	-	-2 40	-3 44
			95% CI Upper	-	-	0 40	-0 41
		Placebo	n	-	-	79	74
			Mean	-	-	0 35	0 11
			SD	-	-	4 992	6 980
			Min	-	-	-14 7	-16 4
			Q1	-	-	-2 50	-4 00
			Median	-	-	-0 10	-0 35
			Q3	-	-	2 40	3 90
			Max	-	-	22 8	18 6
			95% CI Lower	-	-	-0 77	-1 51
			95% CI Upper	-	-	1 46	1 72

Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8

Visit 17 / Discontinuation : Visit 17 and Discontinued subjects from Visit 9 to Visit 17

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（52 週）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 11-18 を引用

2.7.3.3.2.1.2.12 血清エストラジオール濃度

2.7.3.3.2.1.2.12.1 比較試験期

最大の解析対象集団を対象に、血清エストラジオール濃度及びベースラインからの変化量に関する要約統計量を表 2.7.3-77 に、卵胞成熟の閾値である 27.2 pg/mL 未満及び 27.2 pg/mL 以上の被験者の割合を表 2.7.3-78 に示す。なお、ベースラインは Visit 3 とした。

FSN-013 群における血清エストラジオール濃度は、投与 1 周期目（Visit 5）より漸減し、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）におけるベースラインからの変化量の平均値（両側 95%信頼区間）は、-118.9（-147.4～-90.3）pg/ml であり、プラセボ群での-18.4（-55.0～18.2）pg/ml と比較して明らかな低下がみられた。

投与 4 周期目（Visit 8／中止時）における血清エストラジオール濃度が 27.2 pg/mL 未満の被験者の割合は、FSN-013 群では 81.5%（66/81 例）であり、プラセボ群での 12.7%（10/79 例）と比較して数値的に高かった。

表 2.7.3-77 血清エストラジオール濃度及びベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）（比較試験期）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period		Comparative Period	
				Visit 1	Visit 3	Visit 5	Visit 8 / Discontinuation
Serum E2 Concentration (pg/mL)	Value	FSN-013	n	81	81	80	81
			Mean	152.2	142.3	29.3	23.5
			SD	117.71	127.36	62.16	38.77
			Min	29	10	10	10
			Q1	63.0	52.0	10.0	10.0
			Median	119.0	103.0	10.5	13.0
			Q3	194.0	192.0	20.0	21.0
			Max	467	647	422	314
		Placebo	n	79	79	78	79
			Mean	124.9	146.5	143.9	128.1
			SD	97.42	129.46	77.94	90.72
			Min	10	10	10	10
			Q1	51.0	50.0	87.0	55.0
			Median	95.0	96.0	129.5	111.0
			Q3	173.0	225.0	193.0	181.0
			Max	457	643	330	411
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	80	81
			Mean	-	-	-114.2	-118.9
			SD	-	-	129.96	129.14
			Min	-	-	-479	-637
			Q1	-	-	-173.0	-171.0
			Median	-	-	-80.5	-68.0
			Q3	-	-	-36.0	-34.0
			Max	-	-	370	36
			95% CI Lower	-	-	-143.1	-147.4
			95% CI Upper	-	-	-85.2	-90.3
		Placebo	n	-	-	78	79
			Mean	-	-	0.3	-18.4
			SD	-	-	155.97	163.26
			Min	-	-	-628	-633
			Q1	-	-	-89.0	-120.0
			Median	-	-	23.5	0.0
			Q3	-	-	101.0	92.0
			Max	-	-	298	375
			95% CI Lower	-	-	-34.9	-55.0
			95% CI Upper	-	-	35.5	18.2

Measurements below the lower limit of quantitation (LLOQ) are substituted by the corresponding LLOQ.
Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8.

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-52 を引用

表 2.7.3-78 血清エストラジオール濃度が 27.2 pg/mL 未満及び 27.2 pg/mL 以上の被験者の割合（最大の解析対象集団）（比較試験期）

Parameter	Category	FSN-013				Placebo			
		Baseline Observation Period		Comparative Period		Baseline Observation Period		Comparative Period	
		Visit 1	Visit 3	Visit 5	Visit 8 / Discontinuation	Visit 1	Visit 3	Visit 5	Visit 8 / Discontinuation
		n = 81	n = 81	n = 80	n = 81	n = 79	n = 79	n = 78	n = 79
Serum E2 Concentration (pg/mL)	< 27.2 pg/mL	0 (0.0)	7 (8.6)	71 (88.8)	66 (81.5)	6 (7.6)	5 (6.3)	3 (3.8)	10 (12.7)
	27.2 pg/mL <=	81 (100.0)	74 (91.4)	9 (11.3)	15 (18.5)	73 (92.4)	74 (93.7)	75 (96.2)	69 (87.3)

Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8.

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-53 を引用

2.7.3.3.2.1.2.12.2 継続投与期（13 周期投与、52 週間投与）

最大の解析対象集団を対象に、血清エストラジオール濃度及びベースラインからの変化量に関する要約統計量を表 2.7.3-79 に、卵胞成熟の閾値である 27.2 pg/mL 未満及び 27.2 pg/mL 以上の被験者の割合を表 2.7.3-80 に示す。なお、ベースラインは Visit 3 とした。

FSN-013 群での投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた変化量［平均値±標準偏差（両側 95%信頼区間）：-118.9±129.14（-147.4～-90.3）pg/mL、以下同様］は、投与 8 周期目（Visit 12）［-119.5±137.93（-151.2～-87.7）pg/mL］でも同様であった。

投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群での変化量は、投与 8 周期目（Visit 12）で-112.6±138.42（-145.4～-79.8）pg/mL であり、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた変化量［-18.4±163.26（-55.0～18.2）pg/mL］に比べて有意に増加した。また、投与 8 周期目（Visit 12）での変化量は、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）時点での FSN-013 群と同様であった。

FSN-013 群での投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた 27.2 pg/mL 未満の被験者の割合［81.5%（66/81 例)］は、投与 8 周期目（Visit 12）［86.7%（65/75 例)］でも同様であった。

投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群での 27.2 pg/mL 未満の被験者の割合は、投与 8 周期目（Visit 12）で 78.9%（56/71 例）であり、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた割合［12.7%（10/79 例)］に比べて数値的に増加した。また、投与 8 周期時点（Visit 12）での 27.2 pg/mL 未満の被験者の割合は、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）時点での FSN-013 群と同様であった。

表 2.7.3-79 血清エストラジオール濃度及びベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）［継続投与期（52 週）］

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period		Comparative Period		Extension Period		Follow-up Period
				Visit 1	Visit 3	Visit 5	Visit 8 / Discontinuation	Visit 12	Discontinuation	Visit 19
Serum E2 Concentration (pg/mL)	Value	FSN-013	n	81	81	80	81	75	5	79
			Mean	152 2	142 3	29 3	23 5	22 6	12 0	147 0
			SD	117 71	127 36	62 16	38 77	36 80	2 83	125 89
			Min	29	10	10	10	10	10	11
			Q1	63 0	52 0	10 0	10 0	10 0	10 0	55 0
			Median	119 0	103 0	10 5	13 0	10 0	10 0	113 0
			Q3	194 0	192 0	20 0	21 0	17 0	14 0	190 0
			Max	467	647	422	314	225	16	656
		Placebo	n	79	79	78	79	71	7	75
			Mean	124 9	146 5	143 9	128 1	28 8	30 0	116 8
			SD	97 42	129 46	77 94	90 72	56 30	35 64	101 30
			Min	10	10	10	10	10	10	10
			Q1	51 0	50 0	87 0	55 0	10 0	11 0	55 0
			Median	95 0	96 0	129 5	111 0	10 0	17 0	80 0
			Q3	173 0	225 0	193 0	181 0	19 0	32 0	149 0
			Max	457	643	330	411	420	109	592
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	80	81	75	5	79
			Mean	-	-	-114 2	-118 9	-119 5	-285 8	3 9
			SD	-	-	129 96	129 14	137 93	247 84	152 99
			Min	-	-	-479	-637	-637	-637	-506
			Q1	-	-	-173 0	-171 0	-186 0	-448 0	-57 0
			Median	-	-	-80 5	-68 0	-76 0	-156 0	8 0
			Q3	-	-	-36 0	-34 0	-39 0	-147 0	79 0
			Max	-	-	370	36	155	-41	501
			95% CI Lower	-	-	-143 1	-147 4	-151 2	-593 5	-30 4
			95% CI Upper	-	-	-85 2	-90 3	-87 7	21 9	38 1
		Placebo	n	-	-	78	79	71	7	75
			Mean	-	-	0 3	-18 4	-112 6	-191 7	-31 0
			SD	-	-	155 97	163 26	138 42	168 05	148 24
			Min	-	-	-628	-633	-630	-420	-576
			Q1	-	-	-89 0	-120 0	-190 0	-346 0	-92 0
			Median	-	-	23 5	0 0	-59 0	-128 0	-1 0
			Q3	-	-	101 0	92 0	-32 0	-41 0	42 0
			Max	-	-	298	375	261	-20	311
			95% CI Lower	-	-	-34 9	-55 0	-145 4	-347 1	-65 1
			95% CI Upper	-	-	35 5	18 2	-79 8	-36 3	3 1

Measurements below the lower limit of quantitation (LLOQ) are substituted by the corresponding LLOQ
Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8
Discontinuation : Discontinued subjects from Visit 9 to Visit 17

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（52 週）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 11-19 を引用

表 2.7.3-80 血清エストラジオール濃度が 27.2 pg/mL 未満及び 27.2 pg/mL 以上の被験者の割合（最大の解析対象集団）［継続投与期（52 週）］

Parameter	Category	FSN-013						
		Baseline Observation Period		Comparative Period		Extension Period		Follow-up Period
		Visit 1	Visit 3	Visit 5	Visit 8 / Discontinuation	Visit 12	Discontinuation	Visit 19
		n = 81	n = 81	n = 80	n = 81	n = 75	n = 5	n = 79
Serum E2 Concentration (pg/mL)	< 27.2 pg/mL	0 (0.0)	7 (8.6)	71 (88.8)	66 (81.5)	65 (86.7)	5 (100.0)	5 (6.3)
	27.2 pg/mL <=	81 (100.0)	74 (91.4)	9 (11.3)	15 (18.5)	10 (13.3)	0 (0.0)	74 (93.7)

Parameter	Category	Placebo						
		Baseline Observation Period		Comparative Period		Extension Period		Follow-up Period
		Visit 1	Visit 3	Visit 5	Visit 8 / Discontinuation	Visit 12	Discontinuation	Visit 19
		n = 79	n = 79	n = 78	n = 79	n = 71	n = 7	n = 75
Serum E2 Concentration (pg/mL)	< 27.2 pg/mL	6 (7.6)	5 (6.3)	3 (3.8)	10 (12.7)	56 (78.9)	5 (71.4)	3 (4.0)
	27.2 pg/mL <=	73 (92.4)	74 (93.7)	75 (96.2)	69 (87.3)	15 (21.1)	2 (28.6)	72 (96.0)

Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8.

Discontinuation : Discontinued subjects from Visit 9 to Visit 17.

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（52 週）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 11-20 を引用

2.7.3.3.2.1.2.13 血清プロゲステロン濃度

2.7.3.3.2.1.2.13.1 比較試験期

最大の解析対象集団を対象に、血清プロゲステロン濃度及びベースラインからの変化量に関する要約統計量を表 2.7.3-81 に、排卵の閾値である 1.57 ng/mL 未満及び 1.57 ng/mL 以上の被験者の割合を表 2.7.3-82 に示す。なお、ベースラインは Visit 4 とした。

FSN-013 群における血清プロゲステロン濃度は、投与 1 周期目（Visit 5）より漸減し、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）におけるベースラインからの変化量の平均値（両側 95%信頼区間）は、-8.68（-10.27～-7.09）ng/ml であり、プラセボ群での-2.56（-4.69～-0.44）ng/ml と比較して明らかな低下がみられた。

投与 4 周期目（Visit 8／中止時）における血清プロゲステロン濃度が 1.57 ng/mL 未満の被験者の割合は、FSN-013 群では 95.1%（77/81 例）であり、プラセボ群での 46.8%（37/79 例）と比較して数値的に高かった。

表 2.7.3-81 血清プロゲステロン濃度及びベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）（比較試験期）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period		Comparative Period	
				Visit 1	Visit 4	Visit 5	Visit 8 / Discontinuation
Serum Progesterone Concentration (ng/mL)	Value	FSN-013	n	81	81	80	81
			Mean	4.82	9.66	0.90	0.98
			SD	6.170	7.244	1.467	0.366
			Min	0.1	0.1	0.3	0.3
			Q1	0.10	4.00	0.60	0.70
			Median	1.00	9.50	0.70	0.90
			Q3	9.50	14.20	0.90	1.20
			Max	22.2	30.8	13.7	2.6
		Placebo	n	79	79	78	79
			Mean	4.11	9.62	8.89	7.05
			SD	5.549	6.927	6.769	8.580
			Min	0.1	0.1	0.1	0.1
			Q1	0.10	3.90	1.80	0.30
			Median	0.80	10.00	9.15	1.90
			Q3	7.00	14.00	15.10	14.20
			Max	20.0	25.8	22.1	33.7
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	80	81
			Mean	-	-	-8.87	-8.68
			SD	-	-	7.324	7.201
			Min	-	-	-30.1	-29.5
			Q1	-	-	-13.50	-13.20
			Median	-	-	-8.65	-8.50
			Q3	-	-	-2.95	-3.00
			Max	-	-	1.4	1.1
			95% CI Lower	-	-	-10.50	-10.27
			95% CI Upper	-	-	-7.24	-7.09
		Placebo	n	-	-	78	79
			Mean	-	-	-0.76	-2.56
			SD	-	-	8.055	9.500
			Min	-	-	-21.2	-21.1
			Q1	-	-	-4.90	-8.00
			Median	-	-	-0.95	-2.90
			Q3	-	-	4.70	0.80
			Max	-	-	17.5	25.1
			95% CI Lower	-	-	-2.57	-4.69
			95% CI Upper	-	-	1.06	-0.44

Measurements below the lower limit of quantitation (LLOQ) are substituted by the corresponding LLOQ.
Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8.

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-54 を引用

表 2.7.3-82 血清プロゲステロン濃度が 1.57 ng/mL 未満及び 1.57 ng/mL 以上の被験者の割合（最大の解析対象集団）（比較試験期）

Parameter	Category	FSN-013				Placebo			
		Baseline Observation Period		Comparative Period		Baseline Observation Period		Comparative Period	
		Visit 1	Visit 4	Visit 5	Visit 8 / Discontinuation	Visit 1	Visit 4	Visit 5	Visit 8 / Discontinuation
		n = 81	n = 81	n = 80	n = 81	n = 79	n = 79	n = 78	n = 79
Serum Progesterone Concentration (ng/mL)	< 1.57 ng/mL	44 (54.3)	15 (18.5)	79 (98.8)	77 (95.1)	45 (57.0)	18 (22.8)	19 (24.4)	37 (46.8)
	1.57 ng/mL <=	37 (45.7)	66 (81.5)	1 (1.3)	4 (4.9)	34 (43.0)	61 (77.2)	59 (75.6)	42 (53.2)

Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8.

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-55 を引用

2.7.3.3.2.1.2.13.2 継続投与期（13 周期投与、52 週間投与）

最大の解析対象集団を対象に、血清プロゲステロン濃度及びベースラインからの変化量に関する要約統計量を表 2.7.3-83 に、排卵の閾値である 1.57 ng/mL 未満及び 1.57 ng/mL 以上の被験者の割合を表 2.7.3-84 に示す。なお、ベースラインは Visit 4 とした。

FSN-013 群での投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた変化量［平均値±標準偏差（両側95%信頼区間）：-8.68±7.201（-10.27～-7.09）ng/mL、以下同様］は、投与 8 周期目（Visit 12）［-8.80±7.727（-10.58～-7.02）ng/mL］でも同様であった。

投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群での変化量は、投与 8 周期目（Visit 12）で-8.45±6.553（-10.00～-6.90）ng/mL であり、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた変化量［-2.56±9.500（-4.69～-0.44）ng/mL］に比べて有意に増加した。また、投与 8 周期目（Visit 12）での変化量は、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）時点での FSN-013 群と同様であった。

FSN-013 群での投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた 1.57 ng/mL 未満の被験者の割合［95.1%（77/81 例)］は、投与 8 周期目（Visit 12）［96.0%（72/75 例)］でも同様であった。

投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群での 1.57 ng/mL 未満の被験者の割合は、投与 8 周期目（Visit 12）で 100.0%（71/71 例）であり、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた割合［46.8%（37/79 例)］に比べて数値的に増加した。また、投与 8 周期時点（Visit 12）での 1.57 ng/mL 未満の被験者の割合は、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）時点での FSN-013 群と同様であった。

表 2.7.3-83 血清プロゲステロン濃度及びベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）[継続投与期（52 週）]

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period		Comparative Period		Extension Period		Follow-up Period
				Visit 1	Visit 4	Visit 5	Visit 8 / Discontinuation	Visit 12	Discontinuation	Visit 19
Serum Progesterone Concentration (ng/mL)	Value	FSN-013	n	81	81	80	81	75	5	79
			Mean	4 82	9 66	0 90	0 98	1 08	0 46	0 77
			SD	6 170	7 244	1 467	0 366	1 798	0 261	1 658
			Min	0 1	0 1	0 3	0 3	0 2	0 3	0 1
			Q1	0 10	4 00	0 60	0 70	0 60	0 30	0 10
			Median	1 00	9 50	0 70	0 90	0 80	0 30	0 10
			Q3	9 50	14 20	0 90	1 20	1 00	0 50	0 40
			Max	22 2	30 8	13 7	2 6	14 0	0 9	9 8
		Placebo	n	79	79	78	79	71	7	75
			Mean	4 11	9 62	8 89	7 05	0 80	0 44	1 02
			SD	5 549	6 927	6 769	8 580	0 208	0 299	2 380
			Min	0 1	0 1	0 1	0 1	0 4	0 1	0 1
			Q1	0 10	3 90	1 80	0 30	0 60	0 10	0 10
			Median	0 80	10 00	9 15	1 90	0 80	0 50	0 10
			Q3	7 00	14 00	15 10	14 20	0 90	0 70	0 40
			Max	20 0	25 8	22 1	33 7	1 4	0 9	11 9
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	80	81	75	5	79
			Mean	-	-	-8 87	-8 68	-8 80	-11 90	-8 92
			SD	-	-	7 324	7 201	7 727	9 843	7 183
			Min	-	-	-30 1	-29 5	-29 6	-26 9	-28 9
			Q1	-	-	-13 50	-13 20	-13 40	-16 20	-14 10
			Median	-	-	-8 65	-8 50	-8 70	-9 10	-8 50
			Q3	-	-	-2 95	-3 00	-2 80	-3 80	-3 50
			Max	-	-	1 4	1 1	13 8	-3 5	6 0
			95% CI Lower	-	-	-10 50	-10 27	-10 58	-24 12	-10 53
			95% CI Upper	-	-	-7 24	-7 09	-7 02	0 32	-7 31
		Placebo	n	-	-	78	79	71	7	75
			Mean	-	-	-0 76	-2 56	-8 45	-17 24	-8 54
			SD	-	-	8 055	9 500	6 553	5 299	7 427
			Min	-	-	-21 2	-21 1	-25 2	-23 0	-25 7
			Q1	-	-	-4 90	-8 00	-12 70	-22 70	-13 50
			Median	-	-	-0 95	-2 90	-8 90	-17 30	-8 50
			Q3	-	-	4 70	0 80	-3 30	-11 00	-2 10
			Max	-	-	17 5	25 1	0 9	-10 6	10 4
			95% CI Lower	-	-	-2 57	-4 69	-10 00	-22 14	-10 25
			95% CI Upper	-	-	1 06	-0 44	-6 90	-12 34	-6 84

Measurements below the lower limit of quantitation (LLOQ) are substituted by the corresponding LLOQ
Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8
Discontinuation : Discontinued subjects from Visit 9 to Visit 17

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（52 週）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 11-21 を引用

表 2.7.3-84 血清プロゲステロン濃度が 1.57 ng/mL 未満及び 1.57 ng/mL 以上の被験者の割合（最大の解析対象集団）［継続投与期（52 週）］

Parameter	Category	FSN-013						
		Baseline Observation Period		Comparative Period		Extension Period		Follow-up Period
		Visit 1	Visit 4	Visit 5	Visit 8 / Discontinuation	Visit 12	Discontinuation	Visit 19
		n = 81	n = 81	n = 80	n = 81	n = 75	n = 5	n = 79
Serum Progesterone Concentration (ng/mL)	< 1.57 ng/mL	44 (54.3)	15 (18.5)	79 (98.8)	77 (95.1)	72 (96.0)	5 (100.0)	66 (83.5)
	1.57 ng/mL <=	37 (45.7)	66 (81.5)	1 (1.3)	4 (4.9)	3 (4.0)	0 (0.0)	13 (16.5)

Parameter	Category	Placebo						
		Baseline Observation Period		Comparative Period		Extension Period		Follow-up Period
		Visit 1	Visit 4	Visit 5	Visit 8 / Discontinuation	Visit 12	Discontinuation	Visit 19
		n = 79	n = 79	n = 78	n = 79	n = 71	n = 7	n = 75
Serum Progesterone Concentration (ng/mL)	< 1.57 ng/mL	45 (57.0)	18 (22.8)	19 (24.4)	37 (46.8)	71 (100.0)	7 (100.0)	65 (86.7)
	1.57 ng/mL <=	34 (43.0)	61 (77.2)	59 (75.6)	42 (53.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (13.3)

Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8.

Discontinuation : Discontinued subjects from Visit 9 to Visit 17.

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（52 週）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 11-22 を引用

2.7.3.3.2.1.2.14 血清 FSH 濃度

2.7.3.3.2.1.2.14.1 比較試験期

最大の解析対象集団を対象に、血清 FSH 濃度及びベースラインからの変化量に関する要約統計量を表 2.7.3-85 に示す。なお、ベースラインは Visit 3 とした。

FSN-013 群における血清 FSH 濃度は、投与 1 周期目（Visit 5）より漸減し、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）におけるベースラインからの変化量の平均値（両側 95%信頼区間）は、-3.262（-4.606～-1.917）mIU/ml であり、プラセボ群での-0.853（-1.602～-0.104）mIU/ml と比較して明らかな低下がみられた。

表 2.7.3-85 血清 FSH 濃度及びベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）（比較試験期）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period		Comparative Period	
				Visit 1	Visit 3	Visit 5	Visit 8 / Discontinuation
Serum FSH Concentration (mIU/mL)	Value	FSN-013	n	81	81	80	81
			Mean	5.634	6.911	3.709	3.649
			SD	3.4253	6.5872	1.7954	2.1005
			Min	1.63	2.33	0.53	0.35
			Q1	3.490	4.410	2.165	2.150
			Median	4.650	5.190	3.690	3.300
			Q3	6.450	6.660	4.950	5.030
			Max	17.87	48.33	7.24	10.34
		Placebo	n	79	79	78	79
			Mean	6.865	6.712	5.080	5.859
			SD	12.2208	13.3102	11.1984	14.6572
			Min	1.38	2.63	0.85	1.15
			Q1	3.280	3.880	2.280	2.580
			Median	5.020	4.950	2.875	3.970
			Q3	6.620	5.920	4.070	5.520
			Max	108.74	122.17	99.21	132.80
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	80	81
			Mean	-	-	-3.224	-3.262
			SD	-	-	6.6350	6.0802
			Min	-	-	-46.10	-43.10
			Q1	-	-	-3.355	-3.950
			Median	-	-	-1.735	-1.840
			Q3	-	-	-0.670	-0.820
			Max	-	-	3.27	2.80
			95% CI Lower	-	-	-4.701	-4.606
			95% CI Upper	-	-	-1.747	-1.917
		Placebo	n	-	-	78	79
			Mean	-	-	-1.567	-0.853
			SD	-	-	3.9870	3.3432
			Min	-	-	-22.96	-8.61
			Q1	-	-	-2.960	-2.930
			Median	-	-	-1.630	-0.910
			Q3	-	-	-0.420	0.440
			Max	-	-	11.63	10.63
			95% CI Lower	-	-	-2.466	-1.602
			95% CI Upper	-	-	-0.668	-0.104

Measurements below the lower limit of quantitation (LLOQ) are substituted by the corresponding LLOQ.
Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8.

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-56 を引用

2.7.3.3.2.1.2.14.2 継続投与期（13 周期投与、52 週間投与）

最大の解析対象集団を対象に、血清 FSH 濃度及びベースラインからの変化量に関する要約統計量を表 2.7.3-86 に示す。なお、ベースラインは Visit 3 とした。

FSN-013 群での投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた変化量［平均値±標準偏差（両側 95%信頼区間）：-3.262±6.0802（-4.606～-1.917）mIU/mL、以下同様］は、投与 8 周期目（Visit 12）［-3.264±6.4044（-4.738～-1.790）mIU/mL］でも同様であった。

投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群での変化量は、投与 8 周期目（Visit 12）で-3.140±14.1524（-6.490～0.210）mIU/mL であり、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた変化量［-0.853±3.3432（-1.602～-0.104）mIU/mL］に比べて数値的に増加した。また、投与 8 周期目（Visit 12）での変化量は、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）時点での FSN-013 群と同様であった。

表 2.7.3-86 血清 FSH 濃度及びベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）［継続投与期（52 週）］

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period		Comparative Period		Extension Period		Follow-up Period
				Visit 1	Visit 3	Visit 5	Visit 8 / Discontinuation	Visit 12	Discontinuation	Visit 19
Serum FSH Concentration (mIU/mL)	Value	FSN-013	n	81	81	80	81	75	5	79
			Mean	5 634	6 911	3 709	3 649	3 877	4 594	8 074
			SD	3 4253	6 5872	1 7954	2 1005	2 5584	2 4606	8 4510
			Min	1 63	2 33	0 53	0 35	0 39	2 04	1 88
			Q1	3 490	4 410	2 165	2 150	2 050	2 490	4 550
			Median	4 650	5 190	3 690	3 300	3 830	4 540	5 770
			Q3	6 450	6 660	4 950	5 030	4 990	5 910	7 710
			Max	17 87	48 33	7 24	10 34	15 81	7 99	58 28
		Placebo	n	79	79	78	79	71	7	75
			Mean	6 865	6 712	5 080	5 859	3 640	7 050	8 805
			SD	12 2208	13 3102	11 1984	14 6572	2 0256	3 0826	13 8847
			Min	1 38	2 63	0 85	1 15	0 10	1 95	2 11
			Q1	3 280	3 880	2 280	2 580	2 140	4 880	4 670
			Median	5 020	4 950	2 875	3 970	3 660	7 310	5 600
			Q3	6 620	5 920	4 070	5 520	4 910	9 150	7 350
			Max	108 74	122 17	99 21	132 80	9 03	11 69	107 95
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	80	81	75	5	79
			Mean	-	-	-3 224	-3 262	-3 264	-3 136	1 054
			SD	-	-	6 6350	6 0802	6 4044	7 1506	8 9021
			Min	-	-	-46 10	-43 10	-44 38	-15 80	-25 82
			Q1	-	-	-3 355	-3 950	-3 980	-1 270	-1 310
			Median	-	-	-1 735	-1 840	-2 340	-0 360	0 630
			Q3	-	-	-0 670	-0 820	-0 230	0 250	2 740
			Max	-	-	3 27	2 80	4 68	1 50	51 78
			95% CI Lower	-	-	-4 701	-4 606	-4 738	-12 015	-0 940
			95% CI Upper	-	-	-1 747	-1 917	-1 790	5 743	3 048
		Placebo	n	-	-	78	79	71	7	75
			Mean	-	-	-1 567	-0 853	-3 140	1 834	2 032
			SD	-	-	3 9870	3 3432	14 1524	3 0021	7 6450
			Min	-	-	-22 96	-8 61	-118 66	-2 43	-14 22
			Q1	-	-	-2 960	-2 930	-3 490	-2 040	-0 360
			Median	-	-	-1 630	-0 910	-1 450	2 540	0 840
			Q3	-	-	-0 420	0 440	0 540	4 530	2 070
			Max	-	-	11 63	10 63	4 01	5 23	44 60
			95% CI Lower	-	-	-2 466	-1 602	-6 490	-0 942	0 273
			95% CI Upper	-	-	-0 668	-0 104	0 210	4 611	3 791

Measurements below the lower limit of quantitation (LLOQ) are substituted by the corresponding LLOQ
Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8
Discontinuation : Discontinued subjects from Visit 9 to Visit 17

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（52 週）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 11-23 を引用

2.7.3.3.2.1.2.15 血清 LH 濃度

2.7.3.3.2.1.2.15.1 比較試験期

最大の解析対象集団を対象に、血清 LH 濃度及びベースラインからの変化量に関する要約統計量を表 2.7.3-87 に示す。なお、ベースラインは Visit 4 とした。

FSN-013 群における血清 LH 濃度は、投与 1 周期目（Visit 5）より漸減し、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）におけるベースラインからの変化量の平均値（両側 95%信頼区間）は、-3.218（-4.925～-1.512）mIU/mL であり、プラセボ群での-1.732（-3.813～0.349）mIU/mL と比較して数値的に低下がみられた。

表 2.7.3-87 血清 LH 濃度及びベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）（比較試験期）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period		Comparative Period	
				Visit 1	Visit 4	Visit 5	Visit 8 / Discontinuation
Serum LH Concentration (mIU/mL)	Value	FSN-013	n	81	81	80	81
			Mean	7.837	5.340	2.554	2.122
			SD	10.0166	7.4953	1.7167	2.3167
			Min	0.81	0.52	0.23	0.10
			Q1	2.520	2.120	1.485	0.770
			Median	4.330	3.870	2.195	1.630
			Q3	7.140	5.490	3.255	2.680
			Max	44.93	59.21	8.63	17.74
		Placebo	n	79	79	78	79
			Mean	7.800	6.968	8.004	5.236
			SD	9.8018	9.3963	14.3097	6.4227
			Min	0.64	0.43	0.66	0.23
			Q1	2.990	2.070	2.160	2.210
			Median	4.680	3.790	3.885	3.650
			Q3	7.940	6.650	7.250	5.560
			Max	49.67	43.46	92.47	41.17
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	80	81
			Mean	-	-	-2.520	-3.218
			SD	-	-	7.3138	7.7160
			Min	-	-	-56.49	-57.63
			Q1	-	-	-3.445	-3.800
			Median	-	-	-1.300	-1.730
			Q3	-	-	0.500	-0.250
			Max	-	-	5.73	12.18
			95% CI Lower	-	-	-4.148	-4.925
			95% CI Upper	-	-	-0.893	-1.512
		Placebo	n	-	-	78	79
			Mean	-	-	0.977	-1.732
			SD	-	-	14.5279	9.2901
			Min	-	-	-34.29	-41.90
			Q1	-	-	-2.300	-2.480
			Median	-	-	0.160	-0.190
			Q3	-	-	2.680	1.680
			Max	-	-	81.81	36.61
			95% CI Lower	-	-	-2.298	-3.813
			95% CI Upper	-	-	4.253	0.349

Measurements below the lower limit of quantitation (LLOQ) are substituted by the corresponding LLOQ.
Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8.

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-57 を引用

2.7.3.3.2.1.2.15.2 継続投与期（13 周期投与、52 週間投与）

最大の解析対象集団を対象に、血清 LH 濃度及びベースラインからの変化量に関する要約統計量を表 2.7.3-88 に示す。なお、ベースラインは Visit 4 とした。

FSN-013 群での投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた変化量［平均値±標準偏差（両側 95%信頼区間）：-3.218±7.7160（-4.925～-1.512）mIU/mL、以下同様］は、投与 8 周期目（Visit 12）［-3.083±7.2408（-4.749～-1.417）mIU/mL］でも同様であった。

投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群での変化量は、投与 8 周期目（Visit 12）で-4.942±9.4349（-7.176～-2.709）mIU/mL であり、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）の変化量［-1.732±9.2901（-3.813～0.349）mIU/mL］に比べて数値的に増加した。

表 2.7.3-88 血清 LH 濃度及びベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）[継続投与期（52 週）]

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period		Comparative Period		Extension Period		Follow-up Period
				Visit 1	Visit 4	Visit 5	Visit 8 / Discontinuation	Visit 12	Discontinuation	Visit 19
Serum LH Concentration (mIU/mL)	Value	FSN-013	n	81	81	80	81	75	5	79
			Mean	7 837	5 340	2 554	2 122	1 924	1 832	6 848
			SD	10 0166	7 4953	1 7167	2 3167	1 5888	0 3552	5 6482
			Min	0 81	0 52	0 23	0 10	0 10	1 21	1 03
			Q1	2 520	2 120	1 485	0 770	0 680	1 910	3 320
			Median	4 330	3 870	2 195	1 630	1 480	1 920	5 000
			Q3	7 140	5 490	3 255	2 680	2 950	2 060	8 250
			Max	44 93	59 21	8 63	17 74	8 26	2 06	30 82
		Placebo	n	79	79	78	79	71	7	75
			Mean	7 800	6 968	8 004	5 236	2 155	2 924	6 963
			SD	9 8018	9 3963	14 3097	6 4227	1 5535	1 5422	7 5616
			Min	0 64	0 43	0 66	0 23	0 10	0 57	1 69
			Q1	2 990	2 070	2 160	2 210	0 890	1 830	3 350
			Median	4 680	3 790	3 885	3 650	1 760	3 680	4 850
			Q3	7 940	6 650	7 250	5 560	3 120	3 800	6 960
			Max	49 67	43 46	92 47	41 17	6 02	5 01	47 62
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	80	81	75	5	79
			Mean	-	-	-2 520	-3 218	-3 083	-2 506	1 440
			SD	-	-	7 3138	7 7160	7 2408	3 8099	9 4241
			Min	-	-	-56 49	-57 63	-55 94	-6 72	-54 70
			Q1	-	-	-3 445	-3 800	-3 890	-5 760	-1 730
			Median	-	-	-1 300	-1 730	-2 040	-2 730	1 070
			Q3	-	-	0 500	-0 250	-0 020	1 140	3 850
			Max	-	-	5 73	12 18	3 03	1 54	26 97
			95% CI Lower	-	-	-4 148	-4 925	-4 749	-7 237	-0 671
			95% CI Upper	-	-	-0 893	-1 512	-1 417	2 225	3 551
		Placebo	n	-	-	78	79	71	7	75
			Mean	-	-	0 977	-1 732	-4 942	-0 601	0 137
			SD	-	-	14 5279	9 2901	9 4349	3 0960	10 9065
			Min	-	-	-34 29	-41 90	-40 65	-5 08	-38 03
			Q1	-	-	-2 300	-2 480	-5 240	-4 230	-2 140
			Median	-	-	0 160	-0 190	-1 670	0 810	0 570
			Q3	-	-	2 680	1 680	-0 270	2 050	3 220
			Max	-	-	81 81	36 61	4 48	2 30	44 76
			95% CI Lower	-	-	-2 298	-3 813	-7 176	-3 465	-2 373
			95% CI Upper	-	-	4 253	0 349	-2 709	2 262	2 646

Measurements below the lower limit of quantitation (LLOQ) are substituted by the corresponding LLOQ
Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8
Discontinuation : Discontinued subjects from Visit 9 to Visit 17

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（52 週）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 11-24 を引用

2.7.3.3.2.1.2.16 TVUS による子宮内膜厚

2.7.3.3.2.1.2.16.1 比較試験期

最大の解析対象集団を対象に、子宮内膜厚及びベースラインからの変化量に関する要約統計量を表 2.7.3-89 に示す。なお、ベースラインは Visit 4 とした。

投与 4 周期目（Visit 8／中止時）における子宮内膜厚（平均値±標準偏差）は、FSN-013 群で 4.88±2.245 mm、プラセボ群で 8.17±4.422 mm であった。

投与 4 周期目（Visit 8／中止時）におけるベースラインからの変化量の平均値（両側 95%信頼区間）は、FSN-013 群で-4.91（-5.76～-4.05）mm であり、プラセボ群の-1.40（-2.35～-0.45）mm と比較して明らかな低下がみられた。

表 2.7.3-89 子宮内膜厚及びベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）（比較試験期）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period		Comparative Period
				Visit 1	Visit 4	Visit 8 / Discontinuation
Endometrial Thickness (mm)	Value	FSN-013	n	81	81	81
			Mean	8.24	9.79	4.88
			SD	3.640	3.336	2.245
			Min	0.7	1.5	0.6
			Q1	5.40	7.40	3.20
			Median	7.70	9.50	4.60
			Q3	10.50	11.60	6.00
			Max	17.2	23.0	12.0
		Placebo	n	79	79	79
			Mean	8.08	9.57	8.17
			SD	3.444	3.784	4.422
			Min	1.3	3.0	1.7
			Q1	5.40	6.30	4.20
			Median	7.30	9.00	7.90
			Q3	10.60	12.60	10.80
			Max	16.5	19.0	18.6
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	81
			Mean	-	-	-4.91
			SD	-	-	3.872
			Min	-	-	-17.4
			Q1	-	-	-7.60
			Median	-	-	-4.50
			Q3	-	-	-2.50
			Max	-	-	3.0
			95% CI Lower	-	-	-5.76
			95% CI Upper	-	-	-4.05
		Placebo	n	-	-	79
			Mean	-	-	-1.40
			SD	-	-	4.249
			Min	-	-	-11.0
			Q1	-	-	-4.40
			Median	-	-	-1.20
			Q3	-	-	1.10
			Max	-	-	10.5
			95% CI Lower	-	-	-2.35
			95% CI Upper	-	-	-0.45

Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8.

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-58 を引用

2.7.3.3.2.1.2.16.2 継続投与期（13 周期投与、52 週間投与）

最大の解析対象集団を対象に、子宮内膜厚及びベースラインからの変化量に関する要約統計量を表 2.7.3-90 に示す。なお、ベースラインは Visit 4 とした。

FSN-013 群での投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた変化量［平均値±標準偏差（両側 95%信頼区間）：-4.91±3.872（-5.76～-4.05）mm、以下同様］は、投与 13 周期目（Visit 17／中止時）［-5.88±4.137（-6.82～-4.94）mm］でも同様であった。

投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群での変化量は、投与 13 周期目（Visit 17／中止時）で-5.66±4.311（-6.66～-4.66）mm であり、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた変化量［-1.40±4.249（-2.35～-0.45）mm］に比べて有意に増加し、子宮内膜厚の菲薄化がみられた。また、投与 13 周期（Visit 17／中止時）での変化量は、同時点での FSN-013 群と同様であった。

表 2.7.3-90 子宮内膜厚及びベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）［継続投与期（52 週）］

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period		Comparative Period	Extension Period
				Visit 1	Visit 4	Visit 8 / Discontinuation	Visit 17 / Discontinuation
Endometrial Thickness (mm)	Value	FSN-013	n	81	81	81	77
			Mean	8 24	9 79	4 88	3 94
			SD	3 640	3 336	2 245	2 169
			Min	0 7	1 5	0 6	0 6
			Q1	5 40	7 40	3 20	2 50
			Median	7 70	9 50	4 60	3 40
			Q3	10 50	11 60	6 00	4 70
			Max	17 2	23 0	12 0	12 3
		Placebo	n	79	79	79	74
			Mean	8 08	9 57	8 17	3 99
			SD	3 444	3 784	4 422	1 773
			Min	1 3	3 0	1 7	0 9
			Q1	5 40	6 30	4 20	2 60
			Median	7 30	9 00	7 90	3 60
			Q3	10 60	12 60	10 80	5 00
			Max	16 5	19 0	18 6	9 1
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	81	77
			Mean	-	-	-4 91	-5 88
			SD	-	-	3 872	4 137
			Min	-	-	-17 4	-17 4
			Q1	-	-	-7 60	-8 40
			Median	-	-	-4 50	-6 00
			Q3	-	-	-2 50	-3 30
			Max	-	-	3 0	7 7
			95% CI Lower	-	-	-5 76	-6 82
			95% CI Upper	-	-	-4 05	-4 94
		Placebo	n	-	-	79	74
			Mean	-	-	-1 40	-5 66
			SD	-	-	4 249	4 311
			Min	-	-	-11 0	-16 2
			Q1	-	-	-4 40	-8 50
			Median	-	-	-1 20	-5 40
			Q3	-	-	1 10	-2 50
			Max	-	-	10 5	3 1
			95% CI Lower	-	-	-2 35	-6 66
			95% CI Upper	-	-	-0 45	-4 66

Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8
Visit 17 / Discontinuation : Visit 17 and Discontinued subjects from Visit 9 to Visit 17

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（52 週）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 11-25 を引用

2.7.3.3.2.1.2.17 鎮痛薬の使用

2.7.3.3.2.1.2.17.1 比較試験期

最大の解析対象集団を対象に、鎮痛薬の使用日数を表 2.7.3-91 に、鎮痛薬の使用日数の累積日数を表 2.7.3-92 に、月経困難症に伴う疼痛の緩和を目的とした鎮痛薬の使用累積錠数を表 2.7.3-93 に示す。

投与周期（28 日）ごとの「月経困難症に伴う疼痛の緩和を目的とした使用日数」（平均値±標準偏差）は、FSN-013 群では投与 2 周期より減少を認め、Visit 1～2 で 4.36±3.282 日、Visit 2～3 で 3.49±2.926 日、投与 4 周期で 1.92±2.864 日であった。プラセボ群では Visit 1～2 で 4.55±3.789 日、Visit 2～3 で 3.30±3.275 日、投与 4 周期で 2.61±2.420 日であった。なお、中央値で比較したところ、FSN-013 群で Visit 1～2 で 3.36 日、Visit 2～3 で 2.55 日、投与 4 周期で 1.00 日、プラセボ群で Visit 1～2 で 3.29 日、Visit 2～3 で 2.63 日、投与 4 周期で 2.00 日であった。

投与 1 周期から 4 周期までの投与周期（28 日）ごとの「月経困難症に伴う疼痛の緩和を目的とした使用累積日数」（平均値±標準偏差）は、FSN-013 群で 10.54±11.957 日、プラセボ群で 11.34±8.857 日であった。中央値は、FSN-013 群で 7.00 日、プラセボ群で 9.00 日であった。

投与 1 周期から 4 周期までの投与周期（28 日）ごとの「月経困難症に伴う疼痛の緩和を目的とした使用累積錠数」（平均値±標準偏差）は、FSN-013 群で 15.21±17.601 錠、プラセボ群で 17.74±16.723 錠であった。中央値は、FSN-013 群で 11.00 錠、プラセボ群で 12.00 錠であった。

「月経困難症に伴う疼痛の緩和を目的とした使用累積日数」及び「月経困難症に伴う疼痛の緩和を目的とした使用累積錠数」は、FSN-013 群はプラセボ群に比べて数値的に少なかった。

表 2.7.3-91 鎮痛薬の使用日数（最大の解析対象集団）（比較試験期）

Parameter	Purpose	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period			Comparative Period				
				Visit 1 - 2	Visit 2 - 3	Visit 3 - 4	Treatment Cycle 1	Treatment Cycle 2	Treatment Cycle 3	Treatment Cycle 4	Treatment Cycle 1 - 4
Use of Analgesic (days)	For Dysmenorrhea	FSN-013	n	81	81	81	81	80	79	78	81
			Mean	4.36	3.49	1.10	4.20	2.45	2.24	1.92	2.75
			SD	3.282	2.926	3.779	3.756	3.955	3.187	2.864	3.046
			Min	0.9	0.9	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	2.24	1.81	0.00	2.00	0.00	0.00	0.00	1.00
			Median	3.36	2.55	0.00	3.00	1.00	1.00	1.00	1.75
			Q3	5.33	4.00	0.00	5.00	3.00	3.00	2.00	3.27
			Max	17.2	15.4	26.3	25.0	23.3	17.0	19.0	19.0
		Placebo	n	79	79	79	79	78	76	74	79
			Mean	4.55	3.30	0.91	3.19	2.81	2.61	2.61	2.80
			SD	3.789	3.275	2.925	2.604	2.460	2.319	2.420	2.180
			Min	0.8	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	2.24	1.70	0.00	2.00	1.00	1.00	1.00	1.50
			Median	3.29	2.63	0.00	3.00	2.00	2.00	2.00	2.25
			Q3	5.42	4.00	0.00	4.00	4.00	3.50	3.00	3.50
			Max	19.6	20.0	22.1	16.0	14.0	16.0	11.0	14.3
	Other	FSN-013	n	81	81	81	81	80	79	78	81
			Mean	1.16	1.41	1.37	1.47	1.98	1.66	1.44	1.65
			SD	1.854	2.067	2.083	1.969	2.508	2.611	2.350	1.877
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.25
			Median	0.00	0.00	0.00	1.00	1.00	0.00	0.00	0.75
			Q3	2.00	2.00	1.75	2.00	3.50	3.00	2.00	2.50
			Max	9.3	11.0	10.0	8.0	9.0	14.0	9.0	7.3
		Placebo	n	79	79	79	79	78	76	74	79
			Mean	0.92	1.15	1.35	1.08	1.29	1.16	1.04	1.13
			SD	2.103	1.962	2.348	1.608	2.065	2.092	1.839	1.481
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
			Median	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.50
			Q3	1.04	1.70	1.65	2.00	2.00	1.00	1.00	1.50
			Max	10.8	12.0	12.4	6.0	10.0	9.0	10.0	6.8

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-59 を引用

表 2.7.3-92 鎮痛薬の使用累積日数（最大の解析対象集団）（比較試験期）

Parameter	Purpose	Treatment	Statistic	Comparative Period			
				Treatment Cycle 1	Treatment Cycle 1 - 2	Treatment Cycle 1 - 3	Treatment Cycle 1 - 4
Use of Analgesic (cumulative days)	For Dysmenorrhea	FSN-013	n	81	80	79	78
			Mean	4.20	6.65	8.59	10.54
			SD	3.756	7.092	9.428	11.957
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	2.00	3.00	3.00	4.00
			Median	3.00	5.00	6.00	7.00
			Q3	5.00	7.00	10.00	12.00
			Max	25.0	47.0	64.0	76.0
		Placebo	n	79	78	76	74
			Mean	3.19	5.98	8.66	11.34
			SD	2.604	4.723	6.658	8.857
			Min	0.0	0.0	0.0	1.0
			Q1	2.00	3.00	5.00	6.00
			Median	3.00	5.00	7.00	9.00
			Q3	4.00	7.00	10.50	14.00
			Max	16.0	30.0	46.0	57.0
	Other	FSN-013	n	81	80	79	78
			Mean	1.47	3.47	5.09	6.44
			SD	1.969	3.981	5.807	7.387
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.00	1.00
			Median	1.00	1.50	2.00	3.00
			Q3	2.00	6.00	9.00	10.00
			Max	8.0	13.0	22.0	29.0
		Placebo	n	79	78	76	74
			Mean	1.08	2.37	3.60	4.66
			SD	1.608	3.303	4.914	6.071
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.00	0.00
			Median	0.00	1.00	2.00	2.00
			Q3	2.00	3.00	4.50	6.00
			Max	6.0	13.0	21.0	27.0

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-60 を引用

表 2.7.3-93 月経困難症に伴う疼痛の緩和を目的とした鎮痛薬の使用累積錠数（最大の解析対象集団）（比較試験期）

Parameter	Purpose	Treatment	Statistic	Comparative Period			
				Treatment Cycle 1	Treatment Cycle 1 - 2	Treatment Cycle 1 - 3	Treatment Cycle 1 - 4
Use of Analgesic (cumulative number of tablets)	For Dysmenorrhea	FSN-013	n	81	80	79	78
			Mean	6.14	9.67	12.35	15.21
			SD	5.512	10.650	13.865	17.601
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	3.00	4.00	5.00	5.00
			Median	5.00	7.00	9.00	11.00
			Q3	8.00	11.00	15.00	18.00
			Max	36.0	68.0	89.0	105.0
		Placebo	n	79	78	76	74
			Mean	4.73	9.00	13.26	17.74
			SD	4.782	8.691	12.379	16.723
			Min	0.0	0.0	0.0	1.0
			Q1	2.00	4.00	5.50	7.00
			Median	3.00	6.00	9.00	12.00
			Q3	7.00	11.00	18.00	25.00
			Max	29.0	49.0	77.0	100.0

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-61 を引用

2.7.3.3.2.1.2.17.2 継続投与期（6 周期投与、24 週間投与）

最大の解析対象集団を対象に、投与 6 周期目（Visit 10）時点での鎮痛薬の使用日数を表 2.7.3-94 に、鎮痛薬の使用累積日数を表 2.7.3-95 に、月経困難症に伴う疼痛の緩和を目的とした使用累積錠数を表 2.7.3-96 に示す。

投与周期（28 日）ごとの「月経困難症に伴う疼痛の緩和を目的とした使用日数」は、FSN-013 群では投与 4 周期まで減少が認められ、以降、おおむねプラトーに推移した。またプラセボ群では、FSN-013 投与に移行した継続投与期（24 週）の投与 5 周期目から投与 6 周期にかけて、FSN-013 群と同様な使用日数の減少がみられた。

投与周期（28 日）ごとの「月経困難症に伴う疼痛の緩和を目的とした使用累積日数」及び「月経困難症に伴う疼痛の緩和を目的とした使用累積錠数」は、投与 1 周期目から投与 6 周期目までにおいて、FSN-013 群では、それぞれ 14.65±17.584 日（平均値±標準偏差）、21.30±28.071 錠、またプラセボ群では、それぞれ 15.93±13.992 日、24.45±25.029 錠であった。

表 2.7.3-94 鎮痛薬の使用日数（最大の解析対象集団）[継続投与期（24 週）]

Parameter	Purpose	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period			Comparative Period			
				Visit 1 - 2	Visit 2 - 3	Visit 3 - 4	Treatment Cycle 1	Treatment Cycle 2	Treatment Cycle 3	Treatment Cycle 4
Use of Analgesic (days)	For Dysmenorrhea	FSN-013	n	81	81	81	81	80	79	78
			Mean	4.36	3.49	1.10	4.20	2.45	2.24	1.92
			SD	3.282	2.926	3.779	3.756	3.955	3.187	2.864
			Min	0.9	0.9	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	2.24	1.81	0.00	2.00	0.00	0.00	0.00
			Median	3.36	2.55	0.00	3.00	1.00	1.00	1.00
			Q3	5.33	4.00	0.00	5.00	3.00	3.00	2.00
			Max	17.2	15.4	26.3	25.0	23.3	17.0	19.0
		Placebo	n	79	79	79	79	78	76	74
			Mean	4.55	3.30	0.91	3.19	2.81	2.61	2.61
			SD	3.789	3.275	2.925	2.604	2.460	2.319	2.420
			Min	0.8	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	2.24	1.70	0.00	2.00	1.00	1.00	1.00
			Median	3.29	2.63	0.00	3.00	2.00	2.00	2.00
			Q3	5.42	4.00	0.00	4.00	4.00	3.50	3.00
			Max	19.6	20.0	22.1	16.0	14.0	16.0	11.0
	Other	FSN-013	n	81	81	81	81	80	79	78
			Mean	1.16	1.41	1.37	1.47	1.98	1.66	1.44
			SD	1.854	2.067	2.083	1.969	2.508	2.611	2.350
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
			Median	0.00	0.00	0.00	1.00	1.00	0.00	0.00
			Q3	2.00	2.00	1.75	2.00	3.50	3.00	2.00
			Max	9.3	11.0	10.0	8.0	9.0	14.0	9.0
		Placebo	n	79	79	79	79	78	76	74
			Mean	0.92	1.15	1.35	1.08	1.29	1.16	1.04
			SD	2.103	1.962	2.348	1.608	2.065	2.092	1.839
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
			Median	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
			Q3	1.04	1.70	1.65	2.00	2.00	1.00	1.00
			Max	10.8	12.0	12.4	6.0	10.0	9.0	10.0

表 2.7.3-94 鎮痛薬の使用日数（最大の解析対象集団）[継続投与期（24 週）（続き）

Parameter	Purpose	Treatment	Statistic	Extension Period		Treatment Cycle 1 - 6
				Treatment Cycle 5	Treatment Cycle 6	
Use of Analgesic (days)	For Dysmenorrhea	FSN-013	n	78	77	81
			Mean	2.08	1.95	2.55
			SD	3.124	3.158	2.984
			Min	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.83
			Median	1.00	1.00	1.67
			Q3	2.00	3.00	3.00
			Max	16.0	18.0	16.8
		Placebo	n	74	73	79
			Mean	2.37	2.21	2.63
			SD	2.956	3.524	2.275
			Min	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	1.17
			Median	1.00	1.00	2.13
			Q3	4.00	3.00	3.50
			Max	15.0	21.0	15.5
	Other	FSN-013	n	78	77	81
			Mean	1.82	1.51	1.66
			SD	2.501	2.708	1.893
			Min	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.17
			Median	1.00	0.00	1.00
			Q3	3.00	2.00	2.33
			Max	10.0	15.0	7.0
		Placebo	n	74	73	79
			Mean	1.43	1.44	1.22
			SD	1.917	2.248	1.484
			Min	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.17
			Median	1.00	0.00	0.67
			Q3	3.00	2.00	1.67
			Max	8.0	9.0	6.2

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-dys01）表 11-26 を引用

表 2.7.3-95 鎮痛薬の使用累積日数（最大の解析対象集団）[継続投与期（24 週）]

Parameter	Purpose	Treatment	Statistic	Comparative Period			
				Treatment Cycle 1	Treatment Cycle 1 - 2	Treatment Cycle 1 - 3	Treatment Cycle 1 - 4
Use of Analgesic (cumulative days)	For Dysmenorrhea	FSN-013	n	81	80	79	78
			Mean	4.20	6.65	8.59	10.54
			SD	3.756	7.092	9.428	11.957
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	2.00	3.00	3.00	4.00
			Median	3.00	5.00	6.00	7.00
			Q3	5.00	7.00	10.00	12.00
			Max	25.0	47.0	64.0	76.0
		Placebo	n	79	78	76	74
			Mean	3.19	5.98	8.66	11.34
			SD	2.604	4.723	6.658	8.857
			Min	0.0	0.0	0.0	1.0
			Q1	2.00	3.00	5.00	6.00
			Median	3.00	5.00	7.00	9.00
			Q3	4.00	7.00	10.50	14.00
			Max	16.0	30.0	46.0	57.0
	Other	FSN-013	n	81	80	79	78
			Mean	1.47	3.47	5.09	6.44
			SD	1.969	3.981	5.807	7.387
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.00	1.00
			Median	1.00	1.50	2.00	3.00
			Q3	2.00	6.00	9.00	10.00
			Max	8.0	13.0	22.0	29.0
		Placebo	n	79	78	76	74
			Mean	1.08	2.37	3.60	4.66
			SD	1.608	3.303	4.914	6.071
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.00	0.00
			Median	0.00	1.00	2.00	2.00
			Q3	2.00	3.00	4.50	6.00
			Max	6.0	13.0	21.0	27.0

表 2.7.3-95 鎮痛薬の使用累積日数（最大の解析対象集団）[継続投与期（24 週）]（続き）

Parameter	Purpose	Treatment	Statistic	Extension Period	
				Treatment Cycle 1 - 5	Treatment Cycle 1 - 6
Use of Analgesic (cumulative days)	For Dysmenorrhea	FSN-013	n	78	77
			Mean	12.62	14.65
			SD	14.821	17.584
			Min	0.0	0.0
			Q1	5.00	5.00
			Median	9.00	9.00
			Q3	14.00	17.00
			Max	92.0	101.0
		Placebo	n	74	73
			Mean	13.71	15.93
			SD	11.194	13.992
			Min	1.0	3.0
			Q1	7.00	7.00
			Median	10.50	11.00
			Q3	16.00	21.00
			Max	72.0	93.0
	Other	FSN-013	n	78	77
			Mean	8.26	9.83
			SD	9.369	11.235
			Min	0.0	0.0
			Q1	1.00	1.00
			Median	5.50	6.00
			Q3	12.00	13.00
			Max	36.0	42.0
		Placebo	n	74	73
			Mean	6.09	7.62
			SD	7.474	9.133
			Min	0.0	0.0
			Q1	1.00	1.00
			Median	3.00	4.00
			Q3	8.00	10.00
			Max	31.0	37.0

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-dys01）表 11-27 を引用

表 2.7.3-96 月経困難症に伴う疼痛の緩和を目的とした鎮痛薬の使用累積錠数（最大の解析対象集団）［継続投与期（24 週）］

Parameter	Purpose	Treatment	Statistic	Comparative Period			
				Treatment Cycle 1	Treatment Cycle 1 - 2	Treatment Cycle 1 - 3	Treatment Cycle 1 - 4
Use of Analgesic (cumulative number of tablets)	For Dysmenorrhea	FSN-013	n	81	80	79	78
			Mean	6.14	9.67	12.35	15.21
			SD	5.512	10.650	13.865	17.601
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	3.00	4.00	5.00	5.00
			Median	5.00	7.00	9.00	11.00
			Q3	8.00	11.00	15.00	18.00
			Max	36.0	68.0	89.0	105.0
		Placebo	n	79	78	76	74
			Mean	4.73	9.00	13.26	17.74
			SD	4.782	8.691	12.379	16.723
			Min	0.0	0.0	0.0	1.0
			Q1	2.00	4.00	5.50	7.00
			Median	3.00	6.00	9.00	12.00
			Q3	7.00	11.00	18.00	25.00
			Max	29.0	49.0	77.0	100.0

表 2.7.3-96 月経困難症に伴う疼痛の緩和を目的とした鎮痛薬の使用累積錠数（最大の解析対象集団）［継続投与期（24 週）］（続き）

Parameter	Purpose	Treatment	Statistic	Extension Period	
				Treatment Cycle 1 - 5	Treatment Cycle 1 - 6
Use of Analgesic (cumulative number of tablets)	For Dysmenorrhea	FSN-013	n	78	77
			Mean	18.37	21.30
			SD	22.933	28.071
			Min	0.0	0.0
			Q1	6.00	7.00
			Median	13.00	15.00
			Q3	21.00	25.00
			Max	129.0	174.0
		Placebo	n	74	73
			Mean	21.26	24.45
			SD	20.494	25.029
			Min	1.0	3.0
			Q1	7.00	8.00
			Median	14.00	15.00
			Q3	31.00	35.00
			Max	120.0	152.0

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-dys01）表 11-28 を引用

2.7.3.3.2.1.2.17.3 継続投与期（13 周期投与、52 週間投与）

最大の解析対象集団を対象に、鎮痛薬の使用日数を表 2.7.3-97 に、鎮痛薬の使用累積日数を表 2.7.3-98 に、月経困難症に伴う疼痛の緩和を目的とした使用累積錠数を表 2.7.3-99 に示す。

FSN-013 群での投与周期（28 日）ごとの「月経困難症に伴う疼痛の緩和を目的とした使用日数」は、投与 4 周期まで減少が認められ、それ以降はおおむねプラトーに推移し、投与 4 周期目でみられた使用日数（平均値±標準偏差：1.92±2.864 日、以下同様）は、投与 13 周期目（1.58±2.617 日）でも同様であった。

投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群での投与周期（28 日）ごとの「月経困難症に伴う疼痛の緩和を目的とした使用日数」は、投与周期に応じて漸減し、投与 13 周期目の使用日数は 1.72±2.901 日であり、投与 4 周期目の使用日数（2.61±2.420 日）に比べて数値的な減少を示した。また、投与 13 周期目での使用日数は、投与 9 周期目での FSN-013 群と同様であった。

FSN-013 群での投与周期（28 日）ごとの「月経困難症に伴う疼痛の緩和を目的とした使用累積日数」は、投与 1 周期目から投与 13 周期目までにおいて 27.04±32.674 日であった。

投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群での投与周期（28 日）ごとの「月経困難症に伴う疼痛の緩和を目的とした使用累積日数」は、投与 1 周期目から投与 13 周期目までにおいて 28.94±28.923 日であった。

FSN-013 群での投与周期（28 日）ごとの「月経困難症に伴う疼痛の緩和を目的とした使用累積錠数」は、投与 1 周期目から投与 13 周期目までにおいて 39.13±53.723 錠であった。比較試験期でみられた投与周期（28 日）ごとの「月経困難症に伴う疼痛の緩和を目的とした投与錠数」の変化は、継続投与期以降も同様であった。

投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群での投与周期（28 日）ごとの「月経困難症に伴う疼痛の緩和を目的とした使用累積錠数」は、投与 1 周期目から投与 13 周期目までにおいて 42.46±45.403 錠であった。投与周期（28 日）ごとの「月経困難症に伴う疼痛の緩和を目的とした投与錠数」の変化は、投与 5 周期において減少し、以降ほぼ一定に推移した。

表 2.7.3-97 鎮痛薬の使用日数（最大の解析対象集団）［継続投与期（52 週）］

Parameter	Purpose	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period			Comparative Period			
				Visit 1 - 2	Visit 2 - 3	Visit 3 - 4	Treatment Cycle 1	Treatment Cycle 2	Treatment Cycle 3	Treatment Cycle 4
Use of Analgesic (days)	For Dysmenorrhea	FSN-013	n	81	81	81	81	80	79	78
			Mean	4.36	3.49	1.10	4.20	2.45	2.24	1.92
			SD	3.282	2.926	3.779	3.756	3.955	3.187	2.864
			Min	0.9	0.9	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	2.24	1.81	0.00	2.00	0.00	0.00	0.00
			Median	3.36	2.55	0.00	3.00	1.00	1.00	1.00
			Q3	5.33	4.00	0.00	5.00	3.00	3.00	2.00
			Max	17.2	15.4	26.3	25.0	23.3	17.0	19.0
		Placebo	n	79	79	79	79	78	76	74
			Mean	4.55	3.30	0.91	3.19	2.81	2.61	2.61
			SD	3.789	3.275	2.925	2.604	2.460	2.319	2.420
			Min	0.8	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	2.24	1.70	0.00	2.00	1.00	1.00	1.00
			Median	3.29	2.63	0.00	3.00	2.00	2.00	2.00
			Q3	5.42	4.00	0.00	4.00	4.00	3.50	3.00
			Max	19.6	20.0	22.1	16.0	14.0	16.0	11.0
	Other	FSN-013	n	81	81	81	81	80	79	78
			Mean	1.16	1.41	1.37	1.47	1.98	1.66	1.44
			SD	1.854	2.067	2.083	1.969	2.508	2.611	2.350
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
			Median	0.00	0.00	0.00	1.00	1.00	0.00	0.00
			Q3	2.00	2.00	1.75	2.00	3.50	3.00	2.00
			Max	9.3	11.0	10.0	8.0	9.0	14.0	9.0
		Placebo	n	79	79	79	79	78	76	74
			Mean	0.92	1.15	1.35	1.08	1.29	1.16	1.04
			SD	2.103	1.962	2.348	1.608	2.065	2.092	1.839
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
			Median	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
			Q3	1.04	1.70	1.65	2.00	2.00	1.00	1.00
			Max	10.8	12.0	12.4	6.0	10.0	9.0	10.0

表 2.7.3-97 鎮痛薬の使用日数（最大の解析対象集団）［継続投与期（52 週）］（続き）

Parameter	Purpose	Treatment	Statistic	Extension Period						
				Treatment Cycle 5	Treatment Cycle 6	Treatment Cycle 7	Treatment Cycle 8	Treatment Cycle 9	Treatment Cycle 10	Treatment Cycle 11
Use of Analgesic (days)	For Dysmenorrhea	FSN-013	n	78	77	76	75	75	75	75
			Mean	2.08	1.95	1.82	1.64	1.60	1.67	1.79
			SD	3.124	3.158	2.662	2.305	2.455	2.338	2.274
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
			Median	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
			Q3	2.00	3.00	2.00	2.00	2.00	3.00	2.00
			Max	16.0	18.0	13.0	10.0	13.0	12.0	12.0
		Placebo	n	74	73	73	72	69	68	67
			Mean	2.37	2.21	1.96	1.96	1.90	1.78	2.04
			SD	2.956	3.524	3.565	3.242	2.875	2.350	2.513
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
			Median	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
			Q3	4.00	3.00	2.00	2.00	2.00	3.00	3.00
			Max	15.0	21.0	25.0	22.0	15.0	14.0	12.0
	Other	FSN-013	n	78	77	76	75	75	75	75
			Mean	1.82	1.51	1.48	1.39	1.79	1.37	1.61
			SD	2.501	2.708	2.036	2.229	2.462	2.180	2.259
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
			Median	1.00	0.00	1.00	0.00	1.00	0.00	0.00
			Q3	3.00	2.00	2.50	2.00	3.00	2.00	3.00
			Max	10.0	15.0	9.0	12.0	12.0	9.0	9.0
		Placebo	n	74	73	73	72	69	68	67
			Mean	1.43	1.44	1.47	1.27	1.23	1.30	1.30
			SD	1.917	2.248	2.141	1.883	2.122	2.524	2.174
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
			Median	1.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
			Q3	3.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
			Max	8.0	9.0	10.0	8.0	9.0	16.0	10.0

表 2.7.3-97 鎮痛薬の使用日数（最大の解析対象集団）［継続投与期（52 週）］（続き）

Parameter	Purpose	Treatment	Statistic	Extension Period		Follow-up Period		Treatment Cycle 1 - 13
				Treatment Cycle 12	Treatment Cycle 13	Follow-up - Visit 18	Visit 18 - Visit 19	
Use of Analgesic (days)	For Dysmenorrhea	FSN-013	n	75	71	80	80	81
			Mean	1.43	1.58	2.59	1.88	2.13
			SD	2.054	2.617	3.799	1.849	2.544
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1
			Q1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.62
			Median	1.00	1.00	0.00	1.70	1.46
			Q3	2.00	2.00	4.49	2.63	2.46
			Max	11.0	16.0	14.0	7.8	13.8
		Placebo	n	67	67	77	76	79
			Mean	2.37	1.72	3.32	1.78	2.33
			SD	4.030	2.901	4.753	1.758	2.252
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.00	0.00	1.00
			Median	1.00	1.00	0.00	1.22	1.62
			Q3	3.00	2.00	5.60	2.71	3.11
			Max	27.0	21.0	18.7	7.6	13.8
	Other	FSN-013	n	75	71	80	80	81
			Mean	1.53	1.42	1.19	1.18	1.59
			SD	2.332	2.322	3.768	1.530	1.655
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.34
			Median	0.00	0.00	0.00	0.77	0.92
			Q3	2.00	2.00	0.00	1.89	2.31
			Max	10.0	12.0	28.0	6.1	6.4
		Placebo	n	67	67	77	76	79
			Mean	1.33	1.25	1.42	1.18	1.25
			SD	2.543	2.218	3.027	2.235	1.472
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15
			Median	0.00	0.00	0.00	0.00	0.69
			Q3	1.00	2.00	0.00	1.75	1.77
			Max	14.0	12.0	14.0	11.6	6.0

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（52 週）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 11-26 を引用

表 2.7.3-98 鎮痛薬の使用累積日数（最大の解析対象集団）［継続投与期（52 週）］

Parameter	Purpose	Treatment	Statistic	Comparative Period			
				Treatment Cycle 1	Treatment Cycle 1 - 2	Treatment Cycle 1 - 3	Treatment Cycle 1 - 4
Use of Analgesic (cumulative days)	For Dysmenorrhea	FSN-013	n	81	80	79	78
			Mean	4.20	6.65	8.59	10.54
			SD	3.756	7.092	9.428	11.957
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	2.00	3.00	3.00	4.00
			Median	3.00	5.00	6.00	7.00
			Q3	5.00	7.00	10.00	12.00
			Max	25.0	47.0	64.0	76.0
		Placebo	n	79	78	76	74
			Mean	3.19	5.98	8.66	11.34
			SD	2.604	4.723	6.658	8.857
			Min	0.0	0.0	0.0	1.0
			Q1	2.00	3.00	5.00	6.00
			Median	3.00	5.00	7.00	9.00
			Q3	4.00	7.00	10.50	14.00
			Max	16.0	30.0	46.0	57.0
	Other	FSN-013	n	81	80	79	78
			Mean	1.47	3.47	5.09	6.44
			SD	1.969	3.981	5.807	7.387
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.00	1.00
			Median	1.00	1.50	2.00	3.00
			Q3	2.00	6.00	9.00	10.00
			Max	8.0	13.0	22.0	29.0
		Placebo	n	79	78	76	74
			Mean	1.08	2.37	3.60	4.66
			SD	1.608	3.303	4.914	6.071
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.00	0.00
			Median	0.00	1.00	2.00	2.00
			Q3	2.00	3.00	4.50	6.00
			Max	6.0	13.0	21.0	27.0

表 2.7.3-98 鎮痛薬の使用累積日数（最大の解析対象集団）［継続投与期（52 週）］（続き）

Parameter	Purpose	Treatment	Statistic	Extension Period				
				Treatment Cycle 1 - 5	Treatment Cycle 1 - 6	Treatment Cycle 1 - 7	Treatment Cycle 1 - 8	Treatment Cycle 1 - 9
Use of Analgesic (cumulative days)	For Dysmenorrhea	FSN-013	n	78	77	76	75	75
			Mean	12.62	14.65	16.58	18.40	20.00
			SD	14.821	17.584	19.944	21.873	24.036
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0
			Q1	5.00	5.00	6.00	6.00	7.00
			Median	9.00	9.00	11.50	12.00	14.00
			Q3	14.00	17.00	18.00	20.00	22.00
			Max	92.0	101.0	112.0	120.0	131.0
		Placebo	n	74	73	73	72	69
			Mean	13.71	15.93	17.89	19.99	21.44
			SD	11.194	13.992	17.080	19.778	21.278
			Min	1.0	3.0	3.0	3.0	3.0
			Q1	7.00	7.00	8.00	8.00	9.00
			Median	10.50	11.00	11.00	14.00	14.00
			Q3	16.00	21.00	24.00	26.00	28.00
			Max	72.0	93.0	118.0	140.0	155.0
	Other	FSN-013	n	78	77	76	75	75
			Mean	8.26	9.83	11.42	12.88	14.67
			SD	9.369	11.235	12.521	14.193	15.759
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	1.00	1.00	1.00	1.00	2.00
			Median	5.50	6.00	8.50	9.00	10.00
			Q3	12.00	13.00	16.00	18.00	20.00
			Max	36.0	42.0	46.0	55.0	61.0
		Placebo	n	74	73	73	72	69
			Mean	6.09	7.62	9.08	10.45	11.17
			SD	7.474	9.133	10.535	11.812	12.941
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	1.00	1.00	1.00	1.50	1.00
			Median	3.00	4.00	5.00	6.00	6.00
			Q3	8.00	10.00	12.00	15.00	16.00
			Max	31.0	37.0	43.0	48.0	54.0

表 2.7.3-98 鎮痛薬の使用累積日数（最大の解析対象集団）［継続投与期（52 週）］（続き）

Parameter	Purpose	Treatment	Statistic	Extension Period			
				Treatment Cycle 1 - 10	Treatment Cycle 1 - 11	Treatment Cycle 1 - 12	Treatment Cycle 1 - 13
Use of Analgesic (cumulative days)	For Dysmenorrhea	FSN-013	n	75	75	75	71
			Mean	21.67	23.45	24.88	27.04
			SD	25.914	27.889	29.623	32.674
			Min	1.0	1.0	1.0	1.0
			Q1	7.00	7.00	8.00	8.00
			Median	15.00	17.00	18.00	19.00
			Q3	24.00	26.00	28.00	32.00
			Max	143.0	155.0	163.0	179.0
		Placebo	n	68	67	67	67
			Mean	23.14	24.85	27.22	28.94
			SD	23.044	24.485	27.032	28.923
			Min	3.0	3.0	3.0	3.0
			Q1	9.50	10.00	11.00	12.00
			Median	15.00	16.00	17.00	18.00
			Q3	30.50	32.00	35.00	36.00
			Max	163.0	167.0	176.0	180.0
	Other	FSN-013	n	75	75	75	71
			Mean	16.04	17.65	19.18	20.68
			SD	17.119	18.462	19.805	21.174
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	2.00	4.00	4.00	4.00
			Median	11.00	12.00	12.00	13.00
			Q3	26.00	27.00	28.00	30.00
			Max	63.0	69.0	72.0	83.0
		Placebo	n	68	67	67	67
			Mean	12.45	13.66	14.99	16.24
			SD	14.914	16.565	18.319	19.581
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	2.00	2.00	2.00	2.00
			Median	6.50	7.00	7.00	8.00
			Q3	18.30	20.00	23.00	23.00
			Max	61.0	66.0	72.0	78.0

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（52 週）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 11-27 を引用

表 2.7.3-99 月経困難症に伴う疼痛の緩和を目的とした鎮痛薬の使用累積錠数（最大の解析対象集団）［継続投与期（52 週）］

Parameter	Purpose	Treatment	Statistic	Comparative Period			
				Treatment Cycle 1	Treatment Cycle 1 - 2	Treatment Cycle 1 - 3	Treatment Cycle 1 - 4
Use of Analgesic (cumulative number of tablets)	For Dysmenorrhea	FSN-013	n	81	80	79	78
			Mean	6.14	9.67	12.35	15.21
			SD	5.512	10.650	13.865	17.601
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	3.00	4.00	5.00	5.00
			Median	5.00	7.00	9.00	11.00
			Q3	8.00	11.00	15.00	18.00
			Max	36.0	68.0	89.0	105.0
		Placebo	n	79	78	76	74
			Mean	4.73	9.00	13.26	17.74
			SD	4.782	8.691	12.379	16.723
			Min	0.0	0.0	0.0	1.0
			Q1	2.00	4.00	5.50	7.00
			Median	3.00	6.00	9.00	12.00
			Q3	7.00	11.00	18.00	25.00
			Max	29.0	49.0	77.0	100.0

表 2.7.3-99 月経困難症に伴う疼痛の緩和を目的とした鎮痛薬の使用累積錠数（最大の解析対象集団）［継続投与期（52 週）］（続き）

Parameter	Purpose	Treatment	Statistic	Extension Period				
				Treatment Cycle 1 - 5	Treatment Cycle 1 - 6	Treatment Cycle 1 - 7	Treatment Cycle 1 - 8	Treatment Cycle 1 - 9
Use of Analgesic (cumulative number of tablets)	For Dysmenorrhea	FSN-013	n	78	77	76	75	75
			Mean	18.37	21.30	23.89	26.47	28.81
			SD	22.933	28.071	31.611	34.762	39.239
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0
			Q1	6.00	7.00	7.00	8.00	8.00
			Median	13.00	15.00	17.00	17.00	18.00
			Q3	21.00	25.00	27.00	29.00	32.00
			Max	129.0	174.0	198.0	216.0	255.0
		Placebo	n	74	73	73	72	69
			Mean	21.26	24.45	27.36	30.28	32.06
			SD	20.494	25.029	29.642	33.351	34.866
			Min	1.0	3.0	3.0	3.0	3.0
			Q1	7.00	8.00	9.00	9.00	11.00
			Median	14.00	15.00	15.00	16.00	17.00
			Q3	31.00	35.00	39.00	42.50	45.00
			Max	120.0	152.0	186.0	216.0	235.0

表 2.7.3-99 月経困難症に伴う疼痛の緩和を目的とした鎮痛薬の使用累積錠数（最大の解析対象集団）［継続投与期（52 週）］（続き）

Parameter	Purpose	Treatment	Statistic	Extension Period			
				Treatment Cycle 1 - 10	Treatment Cycle 1 - 11	Treatment Cycle 1 - 12	Treatment Cycle 1 - 13
Use of Analgesic (cumulative number of tablets)	For Dysmenorrhea	FSN-013	n	75	75	75	71
			Mean	30.96	33.49	35.77	39.13
			SD	41.306	44.585	48.428	53.723
			Min	1.0	1.0	1.0	1.0
			Q1	8.00	8.00	9.00	9.00
			Median	20.00	22.00	23.00	25.00
			Q3	35.00	39.00	42.00	46.00
			Max	263.0	287.0	317.0	347.0
		Placebo	n	68	67	67	67
			Mean	34.70	36.97	40.21	42.46
			SD	37.447	39.486	42.999	45.403
			Min	3.0	3.0	3.0	3.0
			Q1	11.50	12.00	13.00	14.00
			Median	17.50	19.00	21.00	22.00
			Q3	50.50	50.00	60.00	64.00
			Max	244.0	249.0	262.0	267.0

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（52 週）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 11-28 を引用

2.7.3.3.2.1.2.18 日常活動に対する障害

2.7.3.3.2.1.2.18.1 比較試験期

最大の解析対象集団を対象に、日常活動に対する障害の程度に関する被験者数の割合を表 2.7.3-100 に、日常活動に対する障害の程度別日数を表 2.7.3-101 に示す。なお、ベースラインは Visit 2～Visit 3 とした。

投与 4 周期目（Visit 8／中止時）で「日常活動に対する障害」が「極端に妨げられた（Extremely Disturbed）」に該当する被験者の割合は、FSN-013 群ではみられなかったことに対し、プラセボ群では 6.3%（5/79 例）であった。「かなり妨げられた（Quite Disturbed）」に該当する被験者の割合も、FSN-013 群では 8.6%（7/81 例）、プラセボ群では 24.1%（19/79 例）であり、FSN-013 群ではプラセボ群に比べて数値的に低かった。

また、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）での「全く妨げられなかった（Not disturbed at all）／あまり妨げられなかった（Not much disturbance）」に該当する被験者の割合は、FSN-013 群では 54.3%（44/81 例）、プラセボ群では 29.1%（23/79 例）であり、FSN-013 群ではプラセボ群に比べて数値的に高かった。

「全く妨げられなかった（Not disturbed at all）」に該当する日数（平均値±標準偏差）は、FSN-013 群ではベースライン時（Visit 2～Visit 3）で 19.90±6.128 日、投与 4 周期目（Visit 8）で 22.05±6.592 日、プラセボ群ではベースライン時（Visit 2～Visit 3）で 19.36±6.597 日、投与 4 周期目（Visit 8）で 20.24±6.901 日であり、FSN-013 群ではプラセボ群に比べて数値的に増加した。

表 2.7.3-100 日常活動に対する障害の程度に関する被験者数の割合（最大の解析対象集団）（比較試験期）

Parameter	Category	FSN-013			Placebo		
		Baseline Observation Period		Comparative Period	Baseline Observation Period		Comparative Period
		Visit 2	Visit 3	Visit 8 / Discontinuation	Visit 2	Visit 3	Visit 8 / Discontinuation
		n = 81	n = 81	n = 81	n = 79	n = 79	n = 79
Obstacles to Daily Activities	Not disturbed at all	1 (1.2)	1 (1.2)	14 (17.3)	3 (3.8)	1 (1.3)	6 (7.6)
	Not much disturbance	11 (13.6)	6 (7.4)	30 (37.0)	9 (11.4)	8 (10.1)	17 (21.5)
	Disturbed	39 (48.1)	34 (42.0)	30 (37.0)	23 (29.1)	25 (31.6)	32 (40.5)
	Quite disturbed	26 (32.1)	31 (38.3)	7 (8.6)	40 (50.6)	37 (46.8)	19 (24.1)
	Extremely disturbed	4 (4.9)	9 (11.1)	0 (0.0)	4 (5.1)	8 (10.1)	5 (6.3)

Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8.

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-62 を引用

表 2.7.3-101 日常活動に対する障害の程度別日数（最大の解析対象集団）（比較試験期）

Parameter	Category	Treatment	Statistic	Baseline	Comparative Period
					Visit 8
Obstacles to Daily Activities (days)	Not disturbed at all	FSN-013	n	81	79
			Mean	19.90	22.05
			SD	6.128	6.592
			Min	0.0	0.0
			Q1	18.67	22.00
			Median	21.28	24.00
			Q3	24.00	26.00
			Max	26.5	28.0
		Placebo	n	79	76
			Mean	19.36	20.24
			SD	6.597	6.901
			Min	0.0	0.0
			Q1	16.97	19.00
			Median	22.00	23.00
			Q3	24.00	24.00
			Max	26.3	28.0
	Not much disturbance	FSN-013	n	81	79
			Mean	3.11	2.87
			SD	2.688	3.279
			Min	0.0	0.0
			Q1	1.12	1.00
			Median	2.55	2.00
			Q3	4.00	4.00
			Max	13.5	15.0
		Placebo	n	79	76
			Mean	3.74	3.42
			SD	3.538	4.240
			Min	0.0	0.0
			Q1	1.00	1.00
			Median	2.24	2.00
			Q3	5.60	4.00
			Max	16.2	21.0

表 2.7.3-101 日常活動に対する障害の程度別日数（最大の解析対象集団）（比較試験期）（続き）

Parameter	Category	Treatment	Statistic	Baseline	Comparative Period
					Visit 8
Obstacles to Daily Activities (days)	Disturbed	FSN-013	n	81	79
			Mean	3.29	1.96
			SD	4.322	3.798
			Min	0.0	0.0
			Q1	1.08	0.00
			Median	2.24	1.00
			Q3	3.20	2.00
			Max	25.3	24.0
		Placebo	n	79	76
			Mean	2.77	2.71
			SD	2.607	3.294
			Min	0.0	0.0
			Q1	1.08	1.00
			Median	2.21	2.00
			Q3	3.11	3.00
			Max	16.8	25.0
	Quite disturbed	FSN-013	n	81	79
			Mean	1.16	0.33
			SD	2.416	0.746
			Min	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00
			Median	0.80	0.00
			Q3	1.56	0.00
			Max	19.0	4.0
		Placebo	n	79	76
			Mean	1.68	0.70
			SD	2.830	1.071
			Min	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00
			Median	0.97	0.00
			Q3	2.00	1.00
			Max	15.3	5.0

表 2.7.3-101 日常活動に対する障害の程度別日数（最大の解析対象集団）（比較試験期）（続き）

Parameter	Category	Treatment	Statistic	Baseline	Comparative Period
					Visit 8
Obstacles to Daily Activities (days)	Extremely disturbed	FSN-013	n	81	79
			Mean	0.30	0.04
			SD	0.911	0.250
			Min	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00
			Median	0.00	0.00
			Q3	0.00	0.00
			Max	6.3	2.0
		Placebo	n	79	76
			Mean	0.25	0.46
			SD	0.703	2.666
			Min	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00
			Median	0.00	0.00
			Q3	0.00	0.00
			Max	5.1	23.0

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-63 を引用

追加解析

最大の解析対象集団を対象に、日常活動に対する障害の程度に関する被験者数の割合及び Fisher の正確検定の結果を表 2.7.3-102 に示す。

FSN-013 群では、プラセボ群と比較して、日常活動が妨げられなかった被験者の割合が高く、また妨げられた被験者の割合の低いことが示され、Fisher の正確検定から薬剤群間に統計学的有意差（p = 0.001）がみられた。

表 2.7.3-102 日常活動に対する障害の程度に関する被験者数の割合及び Fisher の正確検定結果（最大の解析対象集団）（比較試験期）

Parameter	Visit	Category	FSN-013 n = 81	Placebo n = 79	Fisher's exact test p-Value
Obstacles to Daily Activities	Visit 8 / Discontinuation	Not disturbed at all	14 (17.3)	6 (7.6)	0.001
		Not much disturbance	30 (37.0)	17 (21.5)	
		Disturbed	30 (37.0)	32 (40.5)	
		Quite disturbed	7 (8.6)	19 (24.1)	
		Extremely disturbed	0 (0.0)	5 (6.3)	

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-64 を引用

2.7.3.3.2.1.2.18.2 継続投与期（13 周期投与、52 週間投与）

最大の解析対象集団を対象に、日常活動に対する障害の程度に関する被験者数の割合を表 2.7.3-103 に、日常活動に対する障害の程度別日数に関する要約統計量を表 2.7.3-104 に示す。なお、ベースラインは Visit 2～Visit 3 とした。

FSN-013 群での投与 13 周期目（Visit 17／中止時）の日常活動に対する障害が「全く妨げられなかった（Not disturbed at all）」と回答した被験者の割合は、26.0%（20/77 例）であり、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた割合［17.3%（14/81 例）］に比べて数値的に増加した。一方、「妨げられた（Disturbed）」と回答した被験者の割合は 26.0%（20/77 例）であり、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた割合［37.0%（30/81 例）］より数値的に減少した。

投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群では、投与 13 周期目（Visit 17／中止時）で「全く妨げられなかった（Not disturbed at all）」及び「あまり妨げられなかった（Not much disturbance）」と回答した被験者の割合は、それぞれ 17.6%（13/74 例）及び 31.1%（23/74 例）であり、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた割合［7.6%（6/79 例）及び 21.5%（17/79 例）］に比べていずれの割合も数値的に増加した。一方、投与 13 周期目（Visit 17／中止時）で「かなり妨げられた（Quite Disturbed）」及び「極端に妨げられた（Extremely Disturbed）」と回答した被験者の割合は、それぞれ 12.2%（9/74 例）及び 2.7%（2/74 例）であり、投与 4 周期目（Visit 8）でみられた割合［24.1%（19/79 例）及び 6.3%（5/79 例）］に比べて、いずれの割合も数値的に減少した。

FSN-013 群での投与 4 周期目（Visit 8）でみられた日常活動に対する障害の程度別日数は、全てのカテゴリーにおいて投与 13 周期目（Visit 17）でも同様であった。

投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群では、投与 13 周期目（Visit 17）で「妨げられた（Disturbed）」、「かなり妨げられた（Quite Disturbed）」及び「極端に妨げられた（Extremely Disturbed）」に該当した日数（平均値±標準偏差、以下同様）は、それぞれ 2.00±3.802 日、0.40±0.906 日及び 0.04±0.272 日であり、投与 4 周期目（Visit 8）でみられた日数（2.71±3.294 日、0.70±1.071 日及び 0.46±2.666 日）に比べて数値的に減少した。

表 2.7.3-103 日常活動に対する障害の程度に関する被験者数の割合（最大の解析対象集団）[継続投与期（52 週）]

Parameter	Category	FSN-013					Placebo				
		Baseline Observation Period		Comparative Period	Extension Period		Baseline Observation Period		Comparative Period	Extension Period	
		Visit 2	Visit 3	Visit 8 / Discontinuation	Visit 12	Visit 17 / Discontinuation	Visit 2	Visit 3	Visit 8 / Discontinuation	Visit 12	Visit 17 / Discontinuation
		n = 81	n = 81	n = 81	n = 75	n = 77	n = 79	n = 79	n = 79	n = 71	n = 74
Obstacles to Daily Activities	Not disturbed at all	1 (1.2)	1 (1.2)	14 (17.3)	18 (24.0)	20 (26.0)	3 (3.8)	1 (1.3)	6 (7.6)	16 (22.5)	13 (17.6)
	Not much disturbance	11 (13.6)	6 (7.4)	30 (37.0)	27 (36.0)	31 (40.3)	9 (11.4)	8 (10.1)	17 (21.5)	25 (35.2)	23 (31.1)
	Disturbed	39 (48.1)	34 (42.0)	30 (37.0)	23 (30.7)	20 (26.0)	23 (29.1)	25 (31.6)	32 (40.5)	22 (31.0)	27 (36.5)
	Quite disturbed	26 (32.1)	31 (38.3)	7 (8.6)	7 (9.3)	5 (6.5)	40 (50.6)	37 (46.8)	19 (24.1)	7 (9.9)	9 (12.2)
	Extremely disturbed	4 (4.9)	9 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	4 (5.1)	8 (10.1)	5 (6.3)	1 (1.4)	2 (2.7)

Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8

Visit 17 / Discontinuation : Visit 17 and Discontinued subjects from Visit 9 to Visit 17

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（52 週）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 11-29 を引用

表 2.7.3-104 日常活動に対する障害の程度別日数（最大の解析対象集団）［継続投与期（52 週）］

Parameter	Category	Treatment	Statistic	Baseline	Comparative Period	Extension Period	
					Visit 8	Visit 12	Visit 17
Obstacles to Daily Activities (days)	Not disturbed at all	FSN-013	n	81	79	77	75
			Mean	19.90	22.05	22.74	22.28
			SD	6.128	6.592	6.422	6.124
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	18.67	22.00	23.00	21.00
			Median	21.28	24.00	25.00	24.00
			Q3	24.00	26.00	26.00	26.00
			Max	26.5	28.0	28.0	28.0
		Placebo	n	79	76	73	67
			Mean	19.36	20.24	20.45	21.79
			SD	6.597	6.901	7.284	7.102
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	16.97	19.00	19.00	21.00
			Median	22.00	23.00	23.00	24.00
			Q3	24.00	24.00	25.00	26.00
			Max	26.3	28.0	28.0	28.0
	Not much disturbance	FSN-013	n	81	79	77	75
			Mean	3.11	2.87	2.34	2.75
			SD	2.688	3.279	2.588	3.353
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	1.12	1.00	1.00	0.00
			Median	2.55	2.00	1.00	2.00
			Q3	4.00	4.00	3.00	4.00
			Max	13.5	15.0	10.0	15.0
		Placebo	n	79	76	73	67
			Mean	3.74	3.42	4.21	3.39
			SD	3.538	4.240	5.341	4.945
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	1.00	1.00	1.00	1.00
			Median	2.24	2.00	3.00	2.00
			Q3	5.60	4.00	5.00	4.00
			Max	16.2	21.0	26.0	26.0

表 2.7.3-104 日常活動に対する障害の程度別日数（最大の解析対象集団）［継続投与期（52 週）］（続き）

Parameter	Category	Treatment	Statistic	Baseline	Comparative Period	Extension Period	
					Visit 8	Visit 12	Visit 17
Obstacles to Daily Activities (days)	Disturbed	FSN-013	n	81	79	77	75
			Mean	3.29	1.96	1.83	1.67
			SD	4.322	3.798	3.122	3.422
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	1.08	0.00	0.00	0.00
			Median	2.24	1.00	1.00	1.00
			Q3	3.20	2.00	2.00	2.00
			Max	25.3	24.0	18.0	19.0
		Placebo	n	79	76	73	67
			Mean	2.77	2.71	2.36	2.00
			SD	2.607	3.294	3.580	3.802
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	1.08	1.00	1.00	0.00
			Median	2.21	2.00	1.00	1.00
			Q3	3.11	3.00	3.00	2.00
			Max	16.8	25.0	26.0	22.0
	Quite disturbed	FSN-013	n	81	79	77	75
			Mean	1.16	0.33	0.47	0.37
			SD	2.416	0.746	1.917	1.402
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.00	0.00
			Median	0.80	0.00	0.00	0.00
			Q3	1.56	0.00	0.00	0.00
			Max	19.0	4.0	16.0	11.0
		Placebo	n	79	76	73	67
			Mean	1.68	0.70	0.47	0.40
			SD	2.830	1.071	0.914	0.906
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.00	0.00
			Median	0.97	0.00	0.00	0.00
			Q3	2.00	1.00	1.00	1.00
			Max	15.3	5.0	4.0	6.0

表 2.7.3-104 日常活動に対する障害の程度別日数（最大の解析対象集団）［継続投与期（52 週）］（続き）

Parameter	Category	Treatment	Statistic	Baseline	Comparative Period	Extension Period	
					Visit 8	Visit 12	Visit 17
Obstacles to Daily Activities (days)	Extremely disturbed	FSN-013	n	81	79	77	75
			Mean	0.30	0.04	0.10	0.05
			SD	0.911	0.250	0.640	0.364
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.00	0.00
			Median	0.00	0.00	0.00	0.00
			Q3	0.00	0.00	0.00	0.00
			Max	6.3	2.0	4.0	3.0
		Placebo	n	79	76	73	67
			Mean	0.25	0.46	0.23	0.04
			SD	0.703	2.666	1.875	0.272
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.00	0.00
			Median	0.00	0.00	0.00	0.00
			Q3	0.00	0.00	0.00	0.00
			Max	5.1	23.0	16.0	2.0

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（52 週）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 11-30 を引用

2.7.3.3.2.1.2.19 睡眠に対する障害

2.7.3.3.2.1.2.19.1 比較試験期

最大の解析対象集団を対象に、睡眠に対する障害の程度に関する被験者数の割合を表 2.7.3-105 に、睡眠に対する障害の程度別日数を表 2.7.3-106 に示す。なお、ベースラインは Visit 2～Visit 3 とした。

投与 4 周期目（Visit 8／中止時）で「睡眠に対する障害」が「極端に妨げられた（Extremely Disturbed）」に該当する被験者は、FSN-013 群ではみられなかったことに対し、プラセボ群では 5.1%（4/79 例）であった。「かなり妨げられた（Quite Disturbed）」に該当する被験者の割合は、FSN-013 群では 4.9%（4/81 例）、プラセボ群では 15.2%（12/79 例）であり、FSN-013 群ではプラセボ群に比べて数値的に低かった。

また、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）で「全く妨げられなかった（Not disturbed at all）／あまり妨げられなかった（Not much disturbance）」に該当する被験者は、FSN-013 群では 82.7%（67/81 例）、プラセボ群では 54.4%（43/79 例）であり、特に、「全く妨げられなかった（Not disturbed at all）」に該当する被験者の割合はプラセボ群での 11.4%（9/79 例）に対し、FSN-013 群では 44.4%（36/81 例）と数値的に高かった。

「全く妨げられなかった（Not disturbed at all）」に該当する日数（平均値±標準偏差）は、FSN-013 群ではベースライン時（Visit 2～Visit 3）で 21.72±6.218 日、投与 4 周期目（Visit 8）で 23.94±5.748 日、プラセボ群ではベースライン時（Visit 2～Visit 3）で 21.56±6.287 日、投与 4 周期目（Visit 8）で 21.43±6.830 日であり、FSN-013 群ではプラセボ群に比べて数値的に増加した。

表 2.7.3-105 睡眠に対する障害の程度に関する被験者数の割合（最大の解析対象集団）（比較試験期）

Parameter	Category	FSN-013			Placebo		
		Baseline Observation Period		Comparative Period	Baseline Observation Period		Comparative Period
		Visit 2	Visit 3	Visit 8 / Discontinuation	Visit 2	Visit 3	Visit 8 / Discontinuation
		n = 81	n = 81	n = 81	n = 79	n = 79	n = 79
Sleep Disturbance	Not disturbed at all	6 (7.4)	8 (9.9)	36 (44.4)	12 (15.2)	11 (13.9)	9 (11.4)
	Not much disturbance	30 (37.0)	19 (23.5)	31 (38.3)	17 (21.5)	16 (20.3)	34 (43.0)
	Disturbed	25 (30.9)	33 (40.7)	10 (12.3)	27 (34.2)	27 (34.2)	20 (25.3)
	Quite disturbed	19 (23.5)	15 (18.5)	4 (4.9)	19 (24.1)	20 (25.3)	12 (15.2)
	Extremely disturbed	1 (1.2)	6 (7.4)	0 (0.0)	4 (5.1)	5 (6.3)	4 (5.1)

Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8.

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-65 を引用

表 2.7.3-106 睡眠に対する障害の程度別日数（最大の解析対象集団）（比較試験期）

Parameter	Category	Treatment	Statistic	Baseline	Comparative Period
					Visit 8
Sleep Disturbance (days)	Not disturbed at all	FSN-013	n	81	79
			Mean	21.72	23.94
			SD	6.218	5.748
			Min	0.0	0.0
			Q1	21.28	24.00
			Median	22.91	26.00
			Q3	25.13	27.00
			Max	28.0	28.0
		Placebo	n	79	76
			Mean	21.56	21.43
			SD	6.287	6.830
			Min	0.0	0.0
			Q1	21.00	21.00
			Median	23.00	24.00
			Q3	25.00	26.00
			Max	28.0	28.0
	Not much disturbance	FSN-013	n	81	79
			Mean	2.71	1.97
			SD	2.929	2.896
			Min	0.0	0.0
			Q1	1.00	0.00
			Median	1.81	1.00
			Q3	3.39	3.00
			Max	20.7	15.0
		Placebo	n	79	76
			Mean	2.83	3.39
			SD	2.466	4.112
			Min	0.0	0.0
			Q1	1.00	1.00
			Median	2.00	2.00
			Q3	4.00	4.00
			Max	10.0	20.0

表 2.7.3-106 睡眠に対する障害の程度別日数（最大の解析対象集団）（比較試験期）（続き）

Parameter	Category	Treatment	Statistic	Baseline	Comparative Period
					Visit 8
Sleep Disturbance (days)	Disturbed	FSN-013	n	81	79
			Mean	2.28	0.82
			SD	4.239	1.796
			Min	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00
			Median	1.27	0.00
			Q3	2.24	1.00
			Max	26.2	14.0
		Placebo	n	79	76
			Mean	2.06	1.82
			SD	3.125	3.325
			Min	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00
			Median	1.12	1.00
			Q3	2.40	2.00
			Max	18.7	25.0
	Quite disturbed	FSN-013	n	81	79
			Mean	0.76	0.48
			SD	2.358	2.754
			Min	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00
			Median	0.00	0.00
			Q3	0.97	0.00
			Max	16.3	22.0
		Placebo	n	79	76
			Mean	1.18	0.43
			SD	2.611	0.789
			Min	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00
			Median	0.00	0.00
			Q3	1.08	1.00
			Max	16.1	4.0

表 2.7.3-106 睡眠に対する障害の程度別日数（最大の解析対象集団）（比較試験期）（続き）

Parameter	Category	Treatment	Statistic	Baseline	Comparative Period
					Visit 8
Sleep Disturbance (days)	Extremely disturbed	FSN-013	n	81	79
			Mean	0.29	0.04
			SD	1.140	0.338
			Min	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00
			Median	0.00	0.00
			Q3	0.00	0.00
			Max	9.0	3.0
		Placebo	n	79	76
			Mean	0.17	0.45
			SD	0.595	2.665
			Min	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00
			Median	0.00	0.00
			Q3	0.00	0.00
			Max	4.2	23.0

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-66 を引用

追加解析

最大の解析対象集団を対象に、睡眠に対する障害の程度に関する被験者数の割合及び Fisher の正確検定の結果を表 2.7.3-107 に示す。

FSN-013 群では、プラセボ群と比較して、睡眠が妨げられなかった被験者の割合が高く、また妨げられた被験者の割合の低いことが示され、Fisher の正確検定から薬剤群間に統計学的有意差（p<0.001）がみられた。

表 2.7.3-107 睡眠に対する障害の程度に関する被験者数の割合及び Fisher の正確検定結果（最大の解析対象集団）（比較試験期）

Parameter	Visit	Category	FSN-013 n = 81	Placebo n = 79	Fisher's exact test p-Value
Sleep Disturbance	Visit 8 / Discontinuation	Not disturbed at all	36 (44.4)	9 (11.4)	< 0.001
		Not much disturbance	31 (38.3)	34 (43.0)	
		Disturbed	10 (12.3)	20 (25.3)	
		Quite disturbed	4 (4.9)	12 (15.2)	
		Extremely disturbed	0 (0.0)	4 (5.1)	

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-67 を引用

2.7.3.3.2.1.2.19.2 継続投与期（13 周期投与、52 週間投与）

最大の解析対象集団を対象に、睡眠に対する障害の程度に関する被験者数の割合を表 2.7.3-108 に、睡眠に対する障害の程度別日数に関する要約統計量を表 2.7.3-109 に示す。なお、ベースラインは Visit 2～Visit 3 とした。

FSN-013 群での投与 13 周期目（Visit 17／中止時）の睡眠に対する障害が「あまり妨げられなかった（Not much disturbance）」と回答した被験者の割合は 49.4%（38/77 例）であり、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた割合［38.3%（31/81 例）］に比べて数値的に増加した。一方、「妨げられた（Disturbed）」と回答した被験者の割合は 3.9%（3/77 例）であり、投与 4 周期目（Visit 8）でみられた割合［12.3%（10/81 例）］より数値的に減少した。

投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群では、投与 13 周期目（Visit 17／中止時）で「全く妨げられなかった（Not disturbed at all）」と回答した被験者の割合は 31.1%（23/74 例）であり、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた割合［11.4%（9/79 例）］に比べて数値的に増加した。一方、投与 13 周期目（Visit 17／中止時）で「かなり妨げられた（Quite Disturbed）」及び「極端に妨げられた（Extremely Disturbed）」と回答した被験者の割合は、それぞれ 6.8%（5/74 例）及び 1.4%（1/74 例）であり、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた割合［15.2%（12/79 例）及び 5.1%（4/79 例）］に比べて、いずれの割合も数値的に減少した。

FSN-013 群での投与 4 周期目（Visit 8）でみられた「全く妨げられなかった（Not disturbed at all）」及び「あまり妨げられなかった（Not much disturbance）」に該当する日数は、継続投与期の投与 13 周期目（Visit 17）でも同様であった。

投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群では、投与 13 周期目（Visit 17／中止時）で「妨げられた（Disturbed）」、「かなり妨げられた（Quite Disturbed）」及び「極端に妨げられた（Extremely Disturbed）」に該当した日数（平均値±標準偏差、以下同様）は、それぞれ 1.37±3.009 日、0.36±0.933 日及び 0.03±0.244 日であり、投与 4 周期目（Visit 8）でみられた日数（1.82±3.325 日、0.43±0.789 日及び 0.45±2.665 日）に比べて数値的に減少した。

表 2.7.3-108 睡眠に対する障害の程度に関する被験者数の割合（最大の解析対象集団）［継続投与期（52 週）］

Parameter	Category	FSN-013					Placebo				
		Baseline Observation Period		Comparative Period	Extension Period		Baseline Observation Period		Comparative Period	Extension Period	
		Visit 2	Visit 3	Visit 8 / Discontinuation	Visit 12	Visit 17 / Discontinuation	Visit 2	Visit 3	Visit 8 / Discontinuation	Visit 12	Visit 17 / Discontinuation
		n = 81	n = 81	n = 81	n = 75	n = 77	n = 79	n = 79	n = 79	n = 71	n = 74
Sleep Disturbance	Not disturbed at all	6 (7.4)	8 (9.9)	36 (44.4)	37 (49.3)	33 (42.9)	12 (15.2)	11 (13.9)	9 (11.4)	29 (40.8)	23 (31.1)
	Not much disturbance	30 (37.0)	19 (23.5)	31 (38.3)	24 (32.0)	38 (49.4)	17 (21.5)	16 (20.3)	34 (43.0)	25 (35.2)	31 (41.9)
	Disturbed	25 (30.9)	33 (40.7)	10 (12.3)	11 (14.7)	3 (3.9)	27 (34.2)	27 (34.2)	20 (25.3)	12 (16.9)	14 (18.9)
	Quite disturbed	19 (23.5)	15 (18.5)	4 (4.9)	3 (4.0)	2 (2.6)	19 (24.1)	20 (25.3)	12 (15.2)	4 (5.6)	5 (6.8)
	Extremely disturbed	1 (1.2)	6 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	4 (5.1)	5 (6.3)	4 (5.1)	1 (1.4)	1 (1.4)

Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8

Visit 17 / Discontinuation : Visit 17 and Discontinued subjects from Visit 9 to Visit 17

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（52 週）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 11-31 を引用

表 2.7.3-109 睡眠に対する障害の程度別日数（最大の解析対象集団）［継続投与期（52 週）］

Parameter	Category	Treatment	Statistic	Baseline	Comparative Period	Extension Period	
					Visit 8	Visit 12	Visit 17
Sleep Disturbance (days)	Not disturbed at all	FSN-013	n	81	79	77	75
			Mean	21.72	23.94	24.19	23.77
			SD	6.218	5.748	5.889	6.039
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	21.28	24.00	23.00	23.00
			Median	22.91	26.00	26.00	26.00
			Q3	25.13	27.00	27.00	27.00
			Max	28.0	28.0	28.0	28.0
		Placebo	n	79	76	73	67
			Mean	21.56	21.43	22.41	22.85
			SD	6.287	6.830	6.361	6.255
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	21.00	21.00	20.00	22.00
			Median	23.00	24.00	24.00	24.00
			Q3	25.00	26.00	27.00	27.00
			Max	28.0	28.0	28.0	28.0
	Not much disturbance	FSN-013	n	81	79	77	75
			Mean	2.71	1.97	1.86	2.12
			SD	2.929	2.896	2.496	3.624
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	1.00	0.00	0.00	0.00
			Median	1.81	1.00	1.00	1.00
			Q3	3.39	3.00	3.00	3.00
			Max	20.7	15.0	13.0	20.0
		Placebo	n	79	76	73	67
			Mean	2.83	3.39	3.21	3.01
			SD	2.466	4.112	4.096	4.216
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	1.00	1.00	1.00	0.00
			Median	2.00	2.00	2.00	2.00
			Q3	4.00	4.00	4.00	4.00
			Max	10.0	20.0	24.0	20.0

表 2.7.3-109 睡眠に対する障害の程度別日数（最大の解析対象集団）［継続投与期（52 週）］（続き）

Parameter	Category	Treatment	Statistic	Baseline	Comparative Period	Extension Period	
					Visit 8	Visit 12	Visit 17
Sleep Disturbance (days)	Disturbed	FSN-013	n	81	79	77	75
			Mean	2.28	0.82	0.97	0.68
			SD	4.239	1.796	2.960	2.157
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.00	0.00
			Median	1.27	0.00	0.00	0.00
			Q3	2.24	1.00	1.00	1.00
			Max	26.2	14.0	21.0	16.0
		Placebo	n	79	76	73	67
			Mean	2.06	1.82	1.55	1.37
			SD	3.125	3.325	3.456	3.009
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.00	0.00
			Median	1.12	1.00	0.00	0.00
			Q3	2.40	2.00	2.00	2.00
			Max	18.7	25.0	27.0	22.0
	Quite disturbed	FSN-013	n	81	79	77	75
			Mean	0.76	0.48	0.32	0.37
			SD	2.358	2.754	2.099	1.769
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.00	0.00
			Median	0.00	0.00	0.00	0.00
			Q3	0.97	0.00	0.00	0.00
			Max	16.3	22.0	18.0	11.0
		Placebo	n	79	76	73	67
			Mean	1.18	0.43	0.30	0.36
			SD	2.611	0.789	0.828	0.933
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.00	0.00
			Median	0.00	0.00	0.00	0.00
			Q3	1.08	1.00	0.00	0.00
			Max	16.1	4.0	5.0	6.0

表 2.7.3-109 睡眠に対する障害の程度別日数（最大の解析対象集団）［継続投与期（52 週）］（続き）

Parameter	Category	Treatment	Statistic	Baseline	Comparative Period	Extension Period	
					Visit 8	Visit 12	Visit 17
Sleep Disturbance (days)	Extremely disturbed	FSN-013	n	81	79	77	75
			Mean	0.29	0.04	0.13	0.17
			SD	1.140	0.338	0.695	0.991
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.00	0.00
			Median	0.00	0.00	0.00	0.00
			Q3	0.00	0.00	0.00	0.00
			Max	9.0	3.0	5.0	8.0
		Placebo	n	79	76	73	67
			Mean	0.17	0.45	0.25	0.03
			SD	0.595	2.665	1.877	0.244
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.00	0.00
			Median	0.00	0.00	0.00	0.00
			Q3	0.00	0.00	0.00	0.00
			Max	4.2	23.0	16.0	2.0

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（52 週）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 11-32 を引用

2.7.3.3.2.1.2.20 労働生産性に対する障害

2.7.3.3.2.1.2.20.1 比較試験期

最大の解析対象集団を対象に、「過去 7 日間の就業効率への影響」及び「過去 7 日間の日常活動への影響」を表 2.7.3-110 に、「過去 7 日間の就労時の欠務時間」及び「過去 7 日間の就労時間」を表 2.7.3-111 に示す。なお、ベースラインは Visit 3 とした。

「過去 7 日間の就業効率への影響」（平均値±標準偏差）は、FSN-013 群ではベースライン時で 4.1±2.73、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）で 1.7±2.59、プラセボ群ではベースライン時で 4.3±3.11、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）で 2.2±2.60 であった。なお、中央値で比較したところ、FSN-013 群ではベースライン時で 3.5、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）で 0.0、プラセボ群ではベースライン時で 4.0、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）で 1.0 であった。

「過去 7 日間の日常活動への影響」（平均値±標準偏差）は、FSN-013 群ではベースライン時で 4.2±2.79、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）で 1.8±2.56、プラセボ群ではベースライン時で 4.5±3.02、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）で 2.4±2.58 であった。中央値は、FSN-013 群ではベースライン時で 4.0、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）で 0.0、プラセボ群ではベースライン時で 5.0、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）で 2.0 であった。

「過去 7 日間の就労時の欠務時間（健康上の問題）」（平均値±標準偏差）は、FSN-013 群ではベースライン時で 1.19±3.103 時間、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）で 0.74±2.837 時間、プラセボ群ではベースライン時で 0.63±1.832 時間、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）で 0.66±3.848 時間であった。中央値は、FSN-013 群ではベースライン時及び投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でいずれも 0.0 時間、プラセボ群もベースライン時及び投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でいずれも 0.0 時間であった。

「過去 7 日間の就労時間」（平均値±標準偏差）は、FSN-013 群ではベースライン時で 33.63±13.160 時間、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）で 35.16±13.142 時間、プラセボ群ではベースライン時で 31.89±14.393 時間、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）で 32.28±15.642 時間であった。中央値は、FSN-013 群ではベースライン時で 34.75 時間、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）で 38.15 時間、プラセボ群ではベースライン時と投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でいずれも 35.00 時間であった。

「過去 7 日間の就業効率への影響」及び「過去 7 日間の日常活動への影響」に関して、FSN-013 群はプラセボ群と同程度の減少であったが、「過去 7 日間の就労時間」は、FSN-013 群はプラセボ群と比較して、数値的な改善を示した。

表 2.7.3-110 「過去 7 日間の就業効率への影響」及び「過去 7 日間の日常活動への影響」（最大の解析対象集団）（比較試験期）

Parameter	Category	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period	Comparative Period
				Visit 3	Visit 8 / Discontinuation
Obstacle to Labor Productivity	Effect on working efficiency during the past 7 days	FSN-013	n	68	72
			Mean	4.1	1.7
			SD	2.73	2.59
			Min	0	0
			Q1	2.0	0.0
			Median	3.5	0.0
			Q3	7.0	3.0
			Max	10	9
		Placebo	n	59	60
			Mean	4.3	2.2
			SD	3.11	2.60
			Min	0	0
			Q1	2.0	0.0
			Median	4.0	1.0
			Q3	7.0	3.0
			Max	10	9
	Effect on daily activities during the past 7 days	FSN-013	n	81	81
			Mean	4.2	1.8
			SD	2.79	2.56
			Min	0	0
			Q1	2.0	0.0
			Median	4.0	0.0
			Q3	6.0	3.0
			Max	10	9
		Placebo	n	79	79
			Mean	4.5	2.4
			SD	3.02	2.58
			Min	0	0
			Q1	2.0	0.0
			Median	5.0	2.0
			Q3	7.0	4.0
			Max	10	9

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-68 を引用

表 2.7.3-111 「過去 7 日間の就労時の欠務時間」及び「過去 7 日間の就労時間」（最大の解析対象集団）（比較試験期）

Parameter	Category	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period	Comparative Period
				Visit 3	Visit 8 / Discontinuation
Obstacle to Labor Productivity	Work time losed during past 7 days (Health Problems) (hr)	FSN-013	n	70	72
			Mean	1.19	0.74
			SD	3.103	2.837
			Min	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00
			Median	0.00	0.00
			Q3	0.00	0.00
			Max	16.0	16.0
		Placebo	n	60	64
			Mean	0.63	0.66
			SD	1.832	3.848
			Min	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00
			Median	0.00	0.00
			Q3	0.00	0.00
			Max	8.0	30.0
	Work time losed during past 7 days (Other Reasons) (hr)	FSN-013	n	70	72
			Mean	10.11	13.45
			SD	23.810	25.388
			Min	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00
			Median	0.00	0.00
			Q3	3.50	15.50
			Max	96.0	120.0
		Placebo	n	60	64
			Mean	9.78	16.41
			SD	22.633	33.829
			Min	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00
			Median	0.00	0.00
			Q3	2.50	16.00
			Max	96.0	168.0

表 2.7.3-111 「過去 7 日間の就労時の欠務時間」及び「過去 7 日間の就労時間」（最大の解析対象集団）（比較試験期）（続き）

Parameter	Category	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period	Comparative Period
				Visit 3	Visit 8 / Discontinuation
Obstacle to Labor Productivity	Working time during the past 7 days (hr)	FSN-013	n	70	72
			Mean	33.63	35.16
			SD	13.160	13.142
			Min	0.0	1.0
			Q1	24.00	28.00
			Median	34.75	38.15
			Q3	40.00	44.00
			Max	62.0	63.0
		Placebo	n	60	64
			Mean	31.89	32.28
			SD	14.393	15.642
			Min	0.0	0.0
			Q1	23.00	20.25
			Median	35.00	35.00
			Q3	40.00	40.00
			Max	65.5	66.0

Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8.

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-69 を引用

2.7.3.3.2.1.2.20.2 継続投与期（13 周期投与、52 週間投与）

最大の解析対象集団を対象に、「過去 7 日間の就業効率への影響」及び「過去 7 日間の日常活動への影響」を表 2.7.3-112 に、「過去 7 日間の就労時の欠務時間」及び「過去 7 日間の就労時間」を表 2.7.3-113 に示す。なお、ベースラインは Visit 3 とした。

FSN-013 群での投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた 0 から 10 段階で評価した「過去 7 日間の就業効率への影響」及び「過去 7 日間の日常活動への影響」（平均値±標準偏差：1.7±2.59 及び 1.8±2.56、以下同様）は、投与 13 周期目（Visit 17／中止時）［1.6±2.19 及び 1.8±2.40］でも同様であった。

投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群での「過去 7 日間の就業効率への影響」及び「過去 7 日間の日常活動への影響」は、投与 13 周期目（Visit 17／中止時）でそれぞれ 1.5±2.00 及び 1.6±2.20 であり、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた「過去 7 日間の就業効率への影響」及び「過去 7 日間の日常活動への影響」（2.2±2.60 及び 2.4±2.58）に比べて数値的に改善した。また、投与 13 周期（Visit 17／中止時）での「過去 7 日間の就業効率への影響」及び「過去 7 日間の日常活動への影響」は、投与 8 周期目（Visit 12）時点での FSN-013 群と同様であった。

FSN-013 群での投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた「過去 7 日間の就労時の欠務時間」及び「過去 7 日間の就労時間」は、投与 13 周期目（Visit 17／中止時）でも同様であった。

投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群での「過去 7 日間の就労時の欠務時間」及び「過去 7 日間の就労時間」は、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）、投与 8 周期目（Visit 12）及び投与 13 周期（Visit 17／中止時）において一定の変化を示さなかった。

表 2.7.3-112 「過去 7 日間の就業効率への影響」及び「過去 7 日間の日常活動への影響」（最大の解析対象集団）［継続投与期（52 週）］

Parameter	Category	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period	Comparative Period	Extension Period	
				Visit 3	Visit 8 / Discontinuation	Visit 12	Visit 17 / Discontinuation
Obstacle to Labor Productivity	Effect on working efficiency during the past 7 days	FSN-013	n	68	72	60	61
			Mean	4 1	1 7	1 7	1 6
			SD	2 73	2 59	2 36	2 19
			Min	0	0	0	0
			Q1	2 0	0 0	0 0	0 0
			Median	3 5	0 0	1 0	1 0
			Q3	7 0	3 0	3 0	3 0
			Max	10	9	9	9
		Placebo	n	59	60	59	60
			Mean	4 3	2 2	1 3	1 5
			SD	3 11	2 60	1 78	2 00
			Min	0	0	0	0
			Q1	2 0	0 0	0 0	0 0
			Median	4 0	1 0	0 0	0 5
			Q3	7 0	3 0	3 0	3 0
			Max	10	9	7	8
	Effect on daily activities during the past 7 days	FSN-013	n	81	81	75	77
			Mean	4 2	1 8	1 5	1 8
			SD	2 79	2 56	2 32	2 40
			Min	0	0	0	0
			Q1	2 0	0 0	0 0	0 0
			Median	4 0	0 0	0 0	1 0
			Q3	6 0	3 0	2 0	3 0
			Max	10	9	8	10
		Placebo	n	79	79	71	74
			Mean	4 5	2 4	1 5	1 6
			SD	3 02	2 58	2 12	2 20
			Min	0	0	0	0
			Q1	2 0	0 0	0 0	0 0
			Median	5 0	2 0	0 0	0 5
			Q3	7 0	4 0	3 0	3 0
			Max	10	9	8	10

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（52 週）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 11-33 を引用

表 2.7.3-113 「過去 7 日間の就労時の欠務時間」及び「過去 7 日間の就労時間」（最大の解析対象集団）［継続投与期（52 週）］

Parameter	Category	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period	Comparative Period	Extension Period	
				Visit 3	Visit 8 / Discontinuation	Visit 12	Visit 17 / Discontinuation
Obstacle to Labor Productivity	Work time losed during past 7 days (Health Problems) (hr)	FSN-013	n	70	72	62	63
			Mean	1.19	0.74	1.10	1.78
			SD	3.103	2.837	7.144	5.145
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.00	0.00
			Median	0.00	0.00	0.00	0.00
			Q3	0.00	0.00	0.00	0.00
			Max	16.0	16.0	56.0	32.0
		Placebo	n	60	64	59	61
			Mean	0.63	0.66	0.00	1.15
			SD	1.832	3.848	0.000	4.578
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.00	0.00
			Median	0.00	0.00	0.00	0.00
			Q3	0.00	0.00	0.00	0.00
			Max	8.0	30.0	0.0	30.0
	Work time losed during past 7 days (Other Reasons) (hr)	FSN-013	n	70	72	62	63
			Mean	10.11	13.45	17.14	15.25
			SD	23.810	25.388	31.290	26.598
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.00	0.00
			Median	0.00	0.00	0.00	0.00
			Q3	3.50	15.50	24.00	24.00
			Max	96.0	120.0	136.0	96.0
		Placebo	n	60	64	59	61
			Mean	9.78	16.41	11.42	15.61
			SD	22.633	33.829	27.253	27.385
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.00	0.00
			Median	0.00	0.00	0.00	0.00
			Q3	2.50	16.00	5.00	24.00
			Max	96.0	168.0	138.0	120.0

表 2.7.3-113 「過去 7 日間の就労時の欠務時間」及び「過去 7 日間の就労時間」（最大の解析対象集団）［継続投与期（52 週）］（続き）

Parameter	Category	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period	Comparative Period	Extension Period	
				Visit 3	Visit 8 / Discontinuation	Visit 12	Visit 17 / Discontinuation
Obstacle to Labor Productivity	Working time during the past 7 days (hr)	FSN-013	n	70	72	62	64
			Mean	33.63	35.16	32.19	32.40
			SD	13.160	13.142	13.952	14.352
			Min	0.0	1.0	0.0	0.0
			Q1	24.00	28.00	20.00	23.25
			Median	34.75	38.15	33.00	35.00
			Q3	40.00	44.00	40.00	40.00
			Max	62.0	63.0	66.0	59.0
		Placebo	n	60	64	59	61
			Mean	31.89	32.28	34.53	31.72
			SD	14.393	15.642	11.242	12.532
			Min	0.0	0.0	8.0	0.0
			Q1	23.00	20.25	28.00	21.00
			Median	35.00	35.00	35.00	33.00
			Q3	40.00	40.00	40.00	40.00
			Max	65.5	66.0	58.0	54.0

Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8.

Visit 17 / Discontinuation : Visit 17 and Discontinued subjects from Visit 9 to Visit 17.

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（52 週）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 11-34 を引用

2.7.3.3.2.1.2.21 臨床的全般改善度

2.7.3.3.2.1.2.21.1 比較試験期

最大の解析対象集団を対象に、臨床的全般改善度に関する被験者の割合を表 2.7.3-114 及び表 2.7.3-115 に示す。

投与 4 周期目（Visit 8／中止時）の「臨床的全般改善度」が「著明な改善（Very much improved）」、「改善（Much improved）」、「やや改善（Minimally improved）」に該当する被験者の割合は、FSN-013 群で 9.9%（8/81 例）、34.6%（28/81 例）、33.3%（27/81 例）、プラセボ群で 3.8%（3/79 例）、10.1%（8/79 例）、15.2%（12/79 例）であった。「臨床的全般改善度」が「著明な改善（Very much improved）／改善（Much improved）」に該当する被験者の割合は FSN-013 群で 44.4%（36/81 例）、プラセボ群で 13.9%（11/79 例）であり、FSN-013 群はプラセボ群と比較して数値的に高いことが示された。

また、プラセボ群では「変化なし（No change）」が 63.3%（50/79 例）、「やや悪化（Minimally worse）／悪化（Much worse）／著名な悪化（Very much worse）」が 7.6%（6/79 例）であったのに対し、FSN-013 群では 22.2%（18/81 例）、0%（0/81 例）であり、FSN-013 群はプラセボ群と比較して数値的に低いことが示された。

表 2.7.3-114 臨床的全般改善度ごとの被験者の割合（7 カテゴリー）（最大の解析対象集団）（比較試験期）

Parameter	Category	FSN-013	Placebo
		Comparative Period	Comparative Period
		Visit 8 / Discontinuation	Visit 8 / Discontinuation
		n = 81	n = 79
Clinical Global Impression–Improvement	Very much improved	8 (9.9)	3 (3.8)
	Much improved	28 (34.6)	8 (10.1)
	Minimally improved	27 (33.3)	12 (15.2)
	No change	18 (22.2)	50 (63.3)
	Minimally worse	0 (0.0)	5 (6.3)
	Much worse	0 (0.0)	1 (1.3)
	Very much worse	0 (0.0)	0 (0.0)

Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8.

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-70 を引用

表 2.7.3-115 臨床的全般改善度ごとの被験者の割合（3 カテゴリー）（最大の解析対象集団）（比較試験期）

Parameter	Category	FSN-013	Placebo
		Comparative Period	Comparative Period
		Visit 8 / Discontinuation	Visit 8 / Discontinuation
		n = 81	n = 79
Clinical Global Impression–Improvement	Very much improved / Much improved	36 (44.4)	11 (13.9)
	Minimally improved / No change	45 (55.6)	62 (78.5)
	Minimally worse / Much worse / Very much worse	0 (0.0)	6 (7.6)

Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8.

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-71 を引用

追加解析

最大の解析対象集団を対象に、臨床的全般改善度について、7 段階評価結果（1：著明な改善、2：改善、3：やや改善、4：変化なし、5：やや悪化、6：悪化、7：著明な悪化）に基づき、「1＋2」を「改善」、「3＋4＋5＋6＋7」を「不変・悪化」のカテゴリーと定義し、各カテゴリーの被験者数割合及び Fisher の正確検定の結果を表 2.7.3-116 に示す。

投与 4 周期目（Visit 8／中止時）における「著明な改善（Very much improved）／改善（Much improved）」に該当する被験者の割合（両側 95%信頼区間）は、FSN-013 群で 44.4（33.4～55.9）%、プラセボ群で 13.9（7.2～23.5）%であり、FSN-013 群は、プラセボ群と比較して「著明な改善（Very much improved）／改善（Much improved）」に該当する被験者の割合が高いことが示され、Fisher の正確検定から薬剤群間に統計学的有意差（$p<0.001$）がみられた。

表 2.7.3-116 臨床的全般改善度に関する被験者の割合及び Fisher の正確検定結果（最大の解析対象集団）（比較試験期）

Parameter	Visit	Category	FSN-013 n = 81		Placebo n = 79		Fisher's exact test
			n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	p-Value
Clinical Global Impression–Improvement	Visit 8 / Discontinuation	Improved	36 (44.4)	(33.4 - 55.9)	11 (13.9)	(7.2 - 23.5)	< 0.001
		Stable / Worsened	45 (55.6)	-	68 (86.1)	-	

* : Based on 7-level rating scale results (1: Very much improved, 2: Much improved, 3: Minimally improved, 4: No change, 5: Minimally worse, 6: Much worse, 7: Very much worse), "1+ 2" (defined as "Improved") and "3 + 4 + 5 + 6 + 7" (defined as "Stable / Worsened")

Confidence limits are calculated using Clopper–Pearson exact method.

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-72 を引用

2.7.3.3.2.1.2.21.2 継続投与期（13 周期投与、52 週間投与）

最大の解析対象集団を対象に、臨床的全般改善度に関する被験者の割合を表 2.7.3-117 及び表 2.7.3-118 に示す。

FSN-013 群での投与 13 周期目（Visit 17／中止時）の臨床的全般改善度が「著明な改善（Very much improved）」に該当する被験者の割合は 29.9%（23/77 例）であり、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた割合［9.9%（8/81 例）］に比べて数値的に増加した。一方、「変化なし（No change）」に該当する被験者の割合は 1.3%（1/77 例）であり、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた割合［22.2%（18/81 例）］に比べて数値的に減少した。また、「著明な改善（Very much improved）／改善（Much improved）」に該当する被験者の割合は 70.1%（54/77 例）であり、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた割合［44.4%（36/81 例）］に比べて数値的に増加した。

投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群では、投与 13 周期目（Visit 17／中止時）で「著明な改善（Very much improved）」、「改善（Much improved）」及び「やや改善（Minimally improved）」に該当する被験者の割合は、それぞれ 23.0%（17/74 例）、32.4%（24/74 例）及び 29.7%（22/74 例）であり、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた割合［3.8%（3/79 例）、10.1%（8/79 例）及び 15.2%（12/79 例）］に比べて、いずれの割合も数値的に増加した。一方、「変化なし（No change）」及び「やや悪化（Minimally worse）」に該当する被験者の割合は、それぞれ 13.5%（10/74 例）及び 1.4%（1/74 例）であり、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた割合［63.3%（50/79 例）及び 6.3%（5/79 例）］に比べて数値的に減少した。投与 13 周期目（Visit 17／中止時）で「著明な改善（Very much improved）／改善（Much improved）」に該当する被験者の割合は 55.4%（41/74 例）であり、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた割合［13.9%（11/79 例）］に比べて数値的に増加した。また、投与 13 周期（Visit 17／中止時）での 3 カテゴリーの被験者の割合は、全てのカテゴリーにおいて投与 8 周期目（Visit 12）時点での FSN-013 群と同様であった。

表 2.7.3-117 臨床的全般改善度ごとの被験者の割合（7 カテゴリー）（最大の解析対象集団）［継続投与期（52 週）］

Parameter	Category	FSN-013			Placebo		
		Comparative Period	Extension Period		Comparative Period	Extension Period	
		Visit 8 / Discontinuation	Visit 12	Visit 17 / Discontinuation	Visit 8 / Discontinuation	Visit 12	Visit 17 / Discontinuation
		n = 81	n = 75	n = 77	n = 79	n = 71	n = 74
Clinical Global Impression–Improvement	Very much improved	8 (9.9)	14 (18.7)	23 (29.9)	3 (3.8)	14 (19.7)	17 (23.0)
	Much improved	28 (34.6)	29 (38.7)	31 (40.3)	8 (10.1)	18 (25.4)	24 (32.4)
	Minimally improved	27 (33.3)	26 (34.7)	22 (28.6)	12 (15.2)	23 (32.4)	22 (29.7)
	No change	18 (22.2)	6 (8.0)	1 (1.3)	50 (63.3)	13 (18.3)	10 (13.5)
	Minimally worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (6.3)	3 (4.2)	1 (1.4)
	Much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Very much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8.

Visit 17 / Discontinuation : Visit 17 and Discontinued subjects from Visit 9 to Visit 17.

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（52 週）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 11-35 を引用

表 2.7.3-118 臨床的全般改善度ごとの被験者の割合（3 カテゴリー）（最大の解析対象集団）［継続投与期（52 週）］

Parameter	Category	FSN-013			Placebo		
		Comparative Period	Extension Period		Comparative Period	Extension Period	
		Visit 8 / Discontinuation	Visit 12	Visit 17 / Discontinuation	Visit 8 / Discontinuation	Visit 12	Visit 17 / Discontinuation
		n = 81	n = 75	n = 77	n = 79	n = 71	n = 74
Clinical Global Impression–Improvement	Very much improved / Much improved	36 (44.4)	43 (57.3)	54 (70.1)	11 (13.9)	32 (45.1)	41 (55.4)
	Minimally improved / No change	45 (55.6)	32 (42.7)	23 (29.9)	62 (78.5)	36 (50.7)	32 (43.2)
	Minimally worse / Much worse / Very much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (7.6)	3 (4.2)	1 (1.4)

Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8

Visit 17 / Discontinuation : Visit 17 and Discontinued subjects from Visit 9 to Visit 17

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（52 週）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 11-36 を引用

2.7.3.3.2.1.2.22 臨床的全般満足度

2.7.3.3.2.1.2.22.1 比較試験期

最大の解析対象集団を対象に、臨床的全般満足度に関する被験者の割合を表 2.7.3-119 及び表 2.7.3-120 に示す。

投与 4 周期目（Visit 8／中止時）の「臨床的全般満足度」が「著しく満足（Remarkably satisfied）」に該当する被験者の割合は FSN-013 群で 11.1%（9/81 例）、プラセボ群で 0.0%（0/79 例）、「大変満足（Very satisfied）」に該当する被験者の割合は FSN-013 群で 38.3%（31/81 例）、プラセボ群で 10.1%（8/79 例）、「やや満足（Somewhat satisfied）」に該当する被験者の割合は FSN-013 群で 28.4%（23/81 例）、プラセボ群で 21.5%（17/79 例）であった。

また、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）の「臨床的全般満足度」が「著しく満足（Remarkably satisfied）／大変満足（Very satisfied）」に該当する被験者の割合は FSN-013 群で 49.4%（40/81 例）、プラセボ群で 10.1%（8/79 例）であり、FSN-013 群はプラセボ群と比較して数値的に高いことが示された。

表 2.7.3-119 臨床的全般満足度ごとの被験者の割合（7 カテゴリー）（最大の解析対象集団）（比較試験期）

Parameter	Category	FSN-013	Placebo
		Comparative Period	Comparative Period
		Visit 8 / Discontinuation	Visit 8 / Discontinuation
		n = 81	n = 79
Patient Global Impression-Improvement	Remarkably satisfied	9 (11.1)	0 (0.0)
	Very satisfied	31 (38.3)	8 (10.1)
	Somewhat satisfied	23 (28.4)	17 (21.5)
	Neither satisfied nor dissatisfied	11 (13.6)	36 (45.6)
	Somewhat dissatisfied	5 (6.2)	8 (10.1)
	Very dissatisfied	2 (2.5)	9 (11.4)
	Remarkably dissatisfied	0 (0.0)	1 (1.3)

Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8.

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-73 を引用

表 2.7.3-120 臨床的全般満足度ごとの被験者の割合（3 カテゴリー）（最大の解析対象集団）（比較試験期）

Parameter	Category	FSN-013	Placebo
		Comparative Period	Comparative Period
		Visit 8 / Discontinuation	Visit 8 / Discontinuation
		n = 81	n = 79
Patient Global Impression-Improvement	Remarkably satisfied / Very satisfied	40 (49.4)	8 (10.1)
	Somewhat satisfied / Neither satisfied nor dissatisfied	34 (42.0)	53 (67.1)
	Somewhat dissatisfied / Very dissatisfied / Remarkably dissatisfied	7 (8.6)	18 (22.8)

Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8.

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-74 を引用

追加解析

最大の解析対象集団を対象に、臨床的全般満足度について、7 段階評価結果（1：著しく満足、2：大変満足、3：やや満足、4：満足でも不満でもない、5：やや不満、6：大変不満、7：著しく不満）に基づき、「1＋2」を「満足」、「3＋4＋5＋6＋7」を「不変・不満足」のカテゴリーと定義し、各カテゴリーに関する被験者の割合及び Fisher の正確検定の結果を表 2.7.3-121 に示す。

投与 4 周期目（Visit 8／中止時）における「著しく満足（Remarkably satisfied）／大変満足（Very satisfied）」に該当する被験者の割合（両側 95%信頼区間）は、FSN-013 群で 49.4（38.1～60.7）%、プラセボ群で 10.1（4.5～19.0）%であり、FSN-013 群は、プラセボ群と比較して「著しく満足（Remarkably satisfied）／大変満足（Very satisfied）」に該当する被験者の割合が高いことが示され、Fisher の正確検定から薬剤群間に統計学的有意差（$p<0.001$）がみられた。

表 2.7.3-121 臨床的全般満足度に関する被験者及び Fisher の正確検定結果（最大の解析対象集団）（比較試験期）

Parameter	Visit	Category	FSN-013 n = 81		Placebo n = 79		Fisher's exact test
			n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	p-Value
Patient Global Impression–Improvement	Visit 8 / Discontinuation	Satisfied	40 (49.4)	(38.1 - 60.7)	8 (10.1)	(4.5 - 19.0)	< 0.001
		Stable / Dissatisfied	41 (50.6)	-	71 (89.9)	-	

* : Based on 7-level rating scale results (1: Remarkably satisfied, 2: Very satisfied, 3: Somewhat satisfied, 4: Neither satisfied nor dissatisfied, 5: Somewhat dissatisfied, 6: Very dissatisfied, 7: Remarkably dissatisfied),
"1+ 2" (defined as "Satisfied") and "3 + 4 + 5 + 6 + 7" (defined as "Stable / Dissatisfied")

Confidence limits are calculated using Clopper–Pearson exact method.

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-75 を引用

2.7.3.3.2.1.2.22.2 継続投与期（13 周期投与、52 週間投与）

最大の解析対象集団を対象に、臨床的全般満足度に関する被験者の割合を表 2.7.3-122 及び表 2.7.3-123 に示す。

FSN-013 群での投与 13 周期目（Visit 17／中止時）の臨床的全般満足度が「著しく満足（Remaekably satisfied）」と回答した被験者の割合は 19.5%（15/77 例）であり、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた割合［11.1%（9/81 例）］に比べて数値的に増加した。一方、「満足でも不満でもない（Neither satisfied nor dissatisfied）」及び「やや不満（Somewhat dissatisfied）」と回答した被験者の割合は、それぞれ 5.2%（4/77 例）及び 1.3%（1/77 例）であり、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた割合［13.6%（11/81 例）及び 6.2%（5/81 例）］に比べて数値的に減少した。また、「著しく満足（Remarkably satisfied）／大変満足（Very satisfied）」と回答した被験者の割合は、61.0%（47/77 例）であり、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた割合［49.4%（40/81 例）］に比べて数値的に増加した。

投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群では、投与 13 周期目（Visit 17／中止時）で「著しく満足（Remarkably satisfied）」及び「大変満足（Very satisfied）」に該当する被験者の割合は、それぞれ 9.5%（7/74 例）及び 45.9%（34/74 例）であり、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた割合［0.0%（0/79 例）及び 10.1%（8/79 例）］に比べて数値的に増加した。一方、「満足でも不満でもない（Neither satisfied nor dissatisfied）」、「やや不満（Somewhat dissatisfied）」及び「大変不満（Very dissatisfied）」と回答した被験者の割合は、それぞれ 8.1%（6/74 例）、6.8%（5/74 例）及び 5.4%（4/74 例）であり、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた割合［45.6%（36/79 例）、10.1%（8/79 例）及び 11.4%（9/79 例）］に比べて数値的に減少した。投与 13 周期目（Visit 17／中止時）で「著しく満足（Remaekably satisfied）／大変満足（Very satisdied）」と回答した被験者の割合は 55.4%（41/74 例）であり、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた割合［10.1%（8/79 例）］に比べて数値的に増加した。

表 2.7.3-122 臨床的全般満足度ごとの被験者の割合（7 カテゴリー）（最大の解析対象集団）［継続投与期（52 週）］

Parameter	Category	FSN-013			Placebo		
		Comparative Period	Extension Period		Comparative Period	Extension Period	
		Visit 8 / Discontinuation	Visit 12	Visit 17 / Discontinuation	Visit 8 / Discontinuation	Visit 12	Visit 17 / Discontinuation
		n = 81	n = 75	n = 77	n = 79	n = 71	n = 74
Patient Global Impression-Improvement	Remarkably satisfied	9 (11.1)	12 (16.0)	15 (19.5)	0 (0.0)	4 (5.6)	7 (9.5)
	Very satisfied	31 (38.3)	32 (42.7)	32 (41.6)	8 (10.1)	19 (26.8)	34 (45.9)
	Somewhat satisfied	23 (28.4)	20 (26.7)	23 (29.9)	17 (21.5)	29 (40.8)	17 (23.0)
	Neither satisfied nor dissatisfied	11 (13.6)	8 (10.7)	4 (5.2)	36 (45.6)	13 (18.3)	6 (8.1)
	Somewhat dissatisfied	5 (6.2)	2 (2.7)	1 (1.3)	8 (10.1)	5 (7.0)	5 (6.8)
	Very dissatisfied	2 (2.5)	1 (1.3)	2 (2.6)	9 (11.4)	1 (1.4)	4 (5.4)
	Remarkably dissatisfied	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.4)

Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8.

Visit 17 / Discontinuation : Visit 17 and Discontinued subjects from Visit 9 to Visit 17.

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（52 週）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 11-37 を引用

表 2.7.3-123 臨床的全般満足度ごとの被験者の割合（3 カテゴリー）（最大の解析対象集団）［継続投与期（52 週）］

Parameter	Category	FSN-013			Placebo		
		Comparative Period	Extension Period		Comparative Period	Extension Period	
		Visit 8 / Discontinuation	Visit 12	Visit 17 / Discontinuation	Visit 8 / Discontinuation	Visit 12	Visit 17 / Discontinuation
		n = 81	n = 75	n = 77	n = 79	n = 71	n = 74
Patient Global Impression-Improvement	Remarkably satisfied / Very satisfied	40 (49.4)	44 (58.7)	47 (61.0)	8 (10.1)	23 (32.4)	41 (55.4)
	Somewhat satisfied / Neither satisfied nor dissatisfied	34 (42.0)	28 (37.3)	27 (35.1)	53 (67.1)	42 (59.2)	23 (31.1)
	Somewhat dissatisfied / Very dissatisfied / Remarkably dissatisfie	7 (8.6)	3 (4.0)	3 (3.9)	18 (22.8)	6 (8.5)	10 (13.5)

Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8

Visit 17 / Discontinuation : Visit 17 and Discontinued subjects from Visit 9 to Visit 17

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（52 週）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 11-38 を引用

2.7.3.3.2.2 有効性の結論

日本人の月経困難症患者を対象に、FSN-013 を 24 日間、直後にプラセボを 4 日間投与する計 28 日間を 1 周期とし、4 周期（16 週間）投与したとき、主要評価項目であるベースライン観察期から投与 4 周期目までの月経困難症スコア合計値の変化量［平均値±標準偏差（両側 95%信頼区間）、以下同様］は、FSN-013 群で-2.3±1.59（-2.6～-1.9）、プラセボ群で-0.9±1.26（-1.1～-0.6）であった。共分散分析の結果、ベースラインからの変化量に関する FSN-013 群とプラセボ群との差（FSN-013 群－プラセボ群）の点推定値（両側 95%信頼区間）は、-1.4（-1.8～-1.0）であり、主要評価項目について FSN-013 群のプラセボ群に対する優越性が検証された（$p<0.001$）。また、副解析として実施した、欠測値に対する MI 法及びプラセボ MI 法を用いた感度分析、並びに治験実施計画書に適合した対象集団を対象とした共分散分析（LOCF 法）から、主解析の結果の安定性が確認された。

月経困難症を効能・効果とする国内既承認薬（EE/NET 配合剤、EE/DRSP 配合剤、EE/LNG 配合剤）に関するプラセボ対照検証試験における月経困難症スコア合計値の変化量は、実薬群で-2.3～-1.8、プラセボ群で-1.3～-0.9、また群間差（実薬群−プラセボ群）は-1.0～-0.9 であったことが報告されている。本治験（FSN-013P-03 試験）における群間差（FSN-013 群－プラセボ群）は、既承認薬と同様、1 点以上の月経困難症スコア合計値の改善であった。さらに、月経困難症スコア合計値の投与前からの変化量が 2 点以上の有効例割合は、投与 4 周期目において 64.3%であり、多くの被験者で 2 点以上の改善がみられ、プラセボ群での被験者割合（28.4%）の約 2.3 倍に相当した。なお、国内既承認薬に関するプラセボ対照検証試験における月経時の疼痛 VAS の投与前からの変化量の群間差（実薬群−プラセボ群）は-20.6～-13.1 mm であり、疼痛評価スケールである NRS の 1～2 段階の改善に相当する。

また、機能性月経困難症患者と器質性月経困難症患者に対しても、月経困難症スコア合計値の変化量は同様の結果であったことから、FSN-013 はいずれに対しても改善が期待できると考えられた。

一方、月経困難症の主訴である疼痛に加えて症状の多様性に鑑み、月経困難症症状、月経時又は消退出血時の骨盤痛、並びに月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛について VAS による評価を行った。

投与前から投与 4 周期目までの VAS 値変化量に関する群間差（FSN-013 群－プラセボ群）の点推定値（両側 95%信頼区間）は、月経困難症症状に対する VAS 値は-25.8（-33.6～-18.0）mm、月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値は-25.6（-33.7～-17.4）mm であり、いずれの評価項目においてもプラセボ群と比較して統計的に有意な改善が認められた（$p<0.001$）。機能性月経困難症患者と器質性月経困難症患者に対しても、月経困難症症状に対する VAS 値、及び月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値の変化量は同様の結果であった。

なお、月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛については両群間で差は認められなかったが、月経困難症に伴う骨盤痛は月経期間中に増悪することから、月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛スコア及び VAS 値のベースラインが低かったことによるものと推察される。

また、器質性月経困難症の原疾患である子宮筋腫、子宮内膜症及び子宮腺筋症と診断された被験者を対象に、ダグラス窩硬結、子宮可動性制限及び骨盤圧痛の内診又は直腸診を実施し、投与前後における変化を改善率（なし、軽度、中等度、高度の 4 段階評価に対し、投与前後で 1 段階以上の改善）として評価した。ダグラス窩硬結、子宮可動性制限及び骨盤圧痛の各改善率は、FSN-013 群ではそれぞれ 15.4%、23.1%及び 26.9%であり、プラセボ群での改善率 6.1～10.2%と比較して、数値的に大きな改善が FSN-013 の 4 周期投与によりみられた。また、子宮の大きさについては、FSN-013 群において増大を示唆する所見はみられなかった。

月経困難症に伴う疼痛緩和を目的に鎮痛薬が使用された日数・錠数は、プラセボ群と比較して FSN-013 群の方が少なかったことから、FSN-013 は月経困難症の改善により、月経困難症患者の鎮痛薬の使用日数及び使用錠数を減少させることが示された。

以上のように、FSN-013 の 4 周期投与により、月経困難症に伴う疼痛及び関連症状の緩和がみられ、日常活動度や睡眠障害の改善、並びに医師評価の治療改善度や被験者評価の治療満足度の結果に反映されたと考えられる。

これらの結果より、FSN-013 は月経困難症に対し、有効性を示すことが確認された。

継続投与期では、FSN-013 群は FSN-013 を 24 日間、直後にプラセボを 4 日間投与する計 28 日間を 1 周期とし、13 周期（52 週間）投与した。プラセボ群ではプラセボの 28 日間投与を 1 周期として 4 周期投与、その後、FSN-013 を 24 日間投与し、直後にプラセボを 4 日間投与する計 28 日間を 1 周期として 9 周期投与した。

FSN-013 群では、ベースライン観察期から投与 13 周期目までの月経困難症スコア合計値の変化量は-2.4±1.79（-2.8～-2.0）であり、投与 4 周期目までの変化量［-2.3±1.59（-2.6～-1.9)］と同様であった。

月経困難症スコア合計値の投与前からの変化量が 2 点以上の有効例割合は、FSN-013 群では投与 4 周期目（64.3%）と投与 13 周期目（64.8%）で同様であった。

月経困難症症状に対する VAS 値及び月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値のベースライン観察期から投与 13 周期目までの変化量は、FSN-013 群ではそれぞれ-47.0±27.92（-53.7～-40.3）mm 及び-48.4±28.09（-55.2～-41.7）mm であり、投与 4 周期目［-42.3±26.24（-48.5～-36.0）mm 及び-44.2±25.94（-50.4～-38.0）mm］と同様であった。

なお、プラセボ群では、上記の有効性評価項目で FSN-013 投与に切り替えた後に改善がみられた。

以下の有効性評価項目において、FSN-013 群では、投与 13 周期の長期的な FSN-013 投与により、比較試験期（投与 4 周期）に比べて薬剤効果の増大が示された。

- ダグラス窩の硬結、子宮可動性の制限、骨盤の圧痛
- 生活の質（日常活動に対する障害、睡眠に対する障害）
- 臨床的全般改善度、臨床的全般満足度

以上より、FSN-013 を 13 周期投与した場合でも薬剤効果に減弱はなく、耐薬性が発現しないことが確認された。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

開鍵後に追加解析として、割付因子である月経困難症診断カテゴリー（機能性、器質性）ごとの部分集団解析を実施した。詳細は以下に示す。

- 2.7.3.3.2.1.1.4
- 2.7.3.3.2.1.2.3.1 の「追加解析」
- 2.7.3.3.2.1.2.4.1 の「追加解析」

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 FSN-013P-03 試験（検証試験）に用いる用法・用量の設定経緯

EP 配合剤の経口避妊薬と月経困難症治療薬としての薬理作用機序は共通であり、経口避妊薬は、その副効能である月経困難症治療薬として使用できる旨がガイドライン（OC・LEP ガイドライン 2020 年度版, 2021b; OC・LEP ガイドライン 2020 年度版, 2021c）に記載されていることから、本邦での FSN-013 の開発は、海外での避妊を適応とした用法・用量（E4/DRSP 15 mg/3 mg）の、日本人の月経困難症を適応とした用法・用量への外挿可能性を検討する計画とした。なお、FSN-013（E4/DRSP 15 mg/3 mg）は、経口避妊薬として、カナダ、米国、欧州等で製造販売承認されている。

海外での避妊を効能・効果として承認された用法・用量（E4/DRSP 15 mg/3 mg）に関する日本人への外挿可能性の検討を目的に、薬物動態の民族間類似性を確認する臨床薬理試験（MIT-Es0001-C109 試験）を実施した。また、健康な日本人の閉経前女性を対象に、FSN-013 投与 24 日間＋プラセボ投与 4 日間を 1 周期とし、3 周期にわたる連日投与後の卵巣機能抑制を Hoogland スコア（Hoogland, 1993）により評価する FSN-013P-02 試験を実施し、同様な試験デザインにより実施された健康な外国人閉経前女性を対象とする MIT-Es0001-C202 試験の成績と比較した。さらに中間期出血発現率を FSN-013P-02 試験と健康な外国人閉経前女性を対象に腟出血パターンを評価した ES-C02 試験及び海外臨床試験の有効性に関する統合解析結果で比較した。

MIT-Es0001-C109 試験の結果、FSN-013 の薬物動態に民族差は影響しないことが示された。さらに国内 FSN-013P-02 試験と海外 MIT-Es0001-C202 試験の成績を比較した結果、卵巣機能抑制効果は、民族間で類似していると考えられた。また、FSN-013P-02 試験における投与周期ごとの中間期出血発現率は、45.0%（第 1 投与周期）、10.0%（第 2 投与周期）、15.8%（第 3 投与周期）であった。ES-C02 試験における第 6 投与周期での中間期出血発現率（33.8%）に比し低かったが、投与開始 2 周期目以降から漸減している傾向は両試験で共通しており、加えて海外臨床試験の有効性に関する統合解析結果（第 1 投与周期：27.1%、第 2 投与周期：20.6%、第 3 投与周期：19.8%、第 6 投与周期：17.4%）と、ほぼ同様な発現率であったことから、中間期出血頻度も民族間で類似していると考えられた。

有害事象も海外臨床試験の安全性統合解析結果と比較して日本人に特有の事象は認められず、いずれも EP 配合剤でよくみられる事象であった（2.7.4.2 参照）。

以上のことから、海外で承認された避妊を適応とする E4/DRSP 15 mg/3 mg の用法・用量を日本人の月経困難症の用法・用量に外挿し、検証する計画は妥当であると判断した。

2.7.3.4.2 推奨用法・用量による成績

FSN-013P-03 試験にて、日本人の機能性月経困難症患者及び器質性月経困難症患者を対象に、FSN-013 の 4 周期（16 週）投与後の月経困難症スコア合計値を有効性主要評価項目とするプラセボ優越性検証試験（比較試験期）を実施した結果、主要評価項目であるベースライン観察期から投与 4 周期目までの月経困難症スコア合計値の変化量について、FSN-013 群のプラセボ群に対する優越性が検証された。また、FSN-013 群はプラセボ群に比べて治療が有効であった被験者の割合が高いことが示された。なお、機能性月経困難症患者と器質性月経困難症患者に対しても、月経困難症スコア合計値の変化量は同様の結果であった。

ベースライン観察期から投与 4 周期目までの月経困難症症状に対する VAS 値、月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値は、いずれもプラセボ群と比較して統計的に有意な改善が認められた。機能性月経困難症患者と器質性月経困難症患者に対しても、月経困難症症状に対する VAS 値、及び月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値の変化量は同様の結果であった。

ダグラス窩硬結、子宮可動性制限及び骨盤圧痛の各改善率は、プラセボ群に比較して、数値的に大きな改善が FSN-013 の 4 周期投与によりみられた。また、子宮の大きさについては、FSN-013 群において増大を示唆する所見はみられなかった。

月経困難症に伴う疼痛緩和を目的に鎮痛薬が使用された日数・錠数は、プラセボ群と比較して FSN-013 群の方が少なかったことから、FSN-013 は月経困難症の改善により、月経困難症患者の鎮痛薬の使用日数及び使用錠数を減少させることが示された。

以上のように、FSN-013 の 4 周期投与により、月経困難症に伴う疼痛及び関連症状の緩和がみられ、日常活動度や睡眠障害の改善、並びに医師評価の治療改善度や被験者評価の治療満足度の結果に反映されたと考えられる。

これらの結果より、FSN-013 は月経困難症に対し、有効性を示すことが確認された。

さらに、FSN-013 を 13 周期（52 週）、若しくはプラセボの 4 周期投与後、FSN-013 に切替え通算して 13 周期（52 週）まで投与を継続し安全性を評価する長期継続投与試験を実施した。投与 13 周期（52 週）までに確認された FSN-013 の安全性プロファイルは、本邦で既に上市されている他の EP 配合剤と同様であった。詳細な安全性の結果は、2.7.4 に記載した。

以上より、FSN-013 の推奨用法・用量を「1 日 1 錠を毎日一定の時刻に定められた順に従って（ピンク色錠から開始する）28 日間連続経口投与する。以上 28 日間を投与 1 周期とし、出血が終わっているか続いているかにかかわらず、29 日目から次の周期の錠剤を投与し、以後同様に繰り返す。」とすることは妥当と判断した。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

最大の解析対象集団を対象に、有効性の主要評価項目とした月経困難症スコア合計値のベースラインからの変化量の推移図を図 2.7.3-8 に、月経困難症スコア合計値及びベースラインからの変化量に関する要約統計量を表 2.7.3-26 に示す。比較試験期（投与 4 周期目）での FSN-013 群の月経困難症スコア合計値の変化量は、継続投与期（投与 13 周期目）と同様であった。

さらに、継続投与期（投与 13 周期目）での、治療が有効であった被験者の割合、月経困難症症状に対する VAS 値のベースラインからの変化量、月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値のベースラインからの変化量は、いずれも比較試験期（投与 4 周期目）と同様であった。

以上より、FSN-013 を 13 周期投与した場合でも薬剤効果に減弱はなく、耐薬性が発現しないことが確認された。

2.7.3.6 付録

仕事の生産性及び活動障害に関する質問票：
健康全般 V2.2(WPAI:GH)

以下の質問は、健康上の問題があなたの仕事や日常の諸活動に及ぼす影響について伺うものです。ここでいう健康上の問題とは、身体および精神的な問題や症状を指します。*指示どおり空欄をうめるか、数字に○を付けてください。*

1. 現在、お勤めしていますか？（報酬を伴う仕事をしている）____ いいえ ____はい
（「いいえ」の場合は、「いいえ」に✓をつけ、質問 6 にお進みください。）

以下の質問は**過去 7 日間**について問う質問です。今日を含めずにお考えください。

2. 過去 7 日間、健康上の問題により、何時間ぐらい仕事を休みましたか？*健康上の問題が原因で体調が悪くて休んだ時間、遅刻・早退をした時間などは全て含めてください。この調査に参加するために休んだ時間は含めません。*

_____時間

3. 過去 7 日間、休日や祝日、またこの調査に参加するために休んだ時間など、健康上の問題以外の理由で何時間ぐらい仕事を休みましたか？

_____時間

4. 過去 7 日間、実際に働いたのは何時間ですか？

_____時間 *（「0 時間」の場合は、質問 6 にお進みください。）*

5. 過去 7 日間、仕事をしている間、健康上の問題がどれくらい生産性に影響を及ぼしましたか？

仕事の量や種類が制限されたり、やりたかった仕事が思ったほど達成できなかったり、普段通り注意深く仕事ができなかったりした日の事などを思い出してください。もし、仕事に対する健康上の問題の影響が少ししかなかった場合は、小さい数字をお選び ください。影響がひどかった場合は、大きい数字をお選びください。

仕事をしている間、健康上の問題がどれくらい生産性に影響を及ぼしたかのみお考えください。

健康上の問題は仕事に影響を及ぼさなかった	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	健康上の問題は完全に仕事の妨げになった

数字を〇で囲む

6. 過去 7 日間、健康上の問題がどれくらい、仕事以外の日常の色々な活動に影響を及ぼしましたか？

日常の諸活動とはあなたが普段こなしている家事、買い物、育児、運動、勉強などの活動を指します。活動の量や種類が制限されたり、やりたかった事が思ったほどできなかったりした日の事などを思い出してください。もし、日常の諸活動に対する健康上の問題の影響が少ししかなかった場合は、小さい数字をお選びください。影響がひどかった場合は、大きい数字をお選びください。

健康上の問題がどれくらい、仕事以外の日常の色々な活動に影響を及ぼしたかのみお考えください。

健康上の問題は日常の諸活動に影響を及ぼさなかった	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	健康上の問題は完全に日常の諸活動の妨げになった

数字を〇で囲む

2.7.3.7 参考文献

Dinger J, Do Minh T, Heinemann K. Impact of estrogen type on cardiovascular safety of combined oral contraceptives. Contraception. 2016 Oct;94(4):328-39.

原田省. 子宮内膜症の診かた, 考えかた. 中外医学社; 2019b. p.107-59.

Harada T, Momoeda M, Taketani Y, Hoshiai H, Terakawa N. Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. Fertil Steril. 2008 Nov;90(5):1583-8.

Harada T, Momoeda M, Terakawa N, Taketani Y, Hoshiai H. Evaluation of a low-dose oral contraceptive pill for primary dysmenorrhea: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. Fertil Steril. 2011 May;95(6):1928-31.

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

公益社団法人 日本産科婦人科学会, 一般社団法人 日本女性医学学会. OC・LEP ガイドライン 2020 年度版. 2021b. p.37-8.

公益社団法人 日本産科婦人科学会, 一般社団法人 日本女性医学学会. OC・LEP ガイドライン 2020 年度版. 2021c. p.42.

公益社団法人 日本産科婦人科学会, 一般社団法人 日本女性医学学会. OC・LEP ガイドライン 2020 年度版. 2021e. p.62-6.

公益社団法人 日本産科婦人科学会, 公益社団法人 日本産婦人科医会. 産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編 2023. 2023. p.86-7, 116-7.

Mashchak CA, Lobo RA, Dozono-Takano R, Eggena P, Nakamura RM, Brenner PF, et al. Comparison of pharmacodynamic properties of various estrogen formulations. Am J Obstet Gynecol. 1982 Nov 1;144(5):511-8.

Proctor M, Farquhar C. Diagnosis and management of dysmenorrhoea. BMJ. 2006 May 13;332(7550):1134-8.

武谷雄二. 平成 12 年度研究報告書「リプロダクティブ・ヘルス（性と生殖に関する健康）から見た子宮内膜症等の予防、診断、治療に関する研究」. 厚生科学研究（子ども家庭総合研究事業）; 平成 13 年.

van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJ, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. BMJ. 2009 Aug 13;339:b2921.