表 2.7.4-237 心拍数、PR 間隔、RR 間隔、QRS 幅、QT 間隔、QTcB、QTcF の測定値及びベースラインからの変化量（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）（続き）

Table 4.4.5.1 Summary of 12-Lead ECG (SAS)

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period	Post-Administration Period					
				Cycle -1 (Visit 3)	Cycle 1[a)]	Cycle 4[b)]	Cycle 6[d)]	Cycle 8[c)]	Cycle 10[d)]	End of Treatment[b)] (Visit 17/ Discontinuation)
ECG Mean Heart Rate (beats/min)	Change from Baseline	Primary FSN-013 Pooled	n	-	158	159	78	75	71	153
			Mean	-	-0 6	-0 3	1 2	-0 9	0 8	1 0
			SD	-	6 65	7 14	7 52	6 60	6 17	6 92
			Min	-	-27	-21	-23	-21	-20	-23
			Q1	-	-4 0	-5 0	-3 0	-5 0	-3 0	-3 0
			Median	-	-1 0	0 0	1 5	0 0	2 0	1 0
			Q3	-	3 0	4 0	5 0	4 0	5 0	5 0
			Max	-	30	26	25	15	14	20
		Secondary FSN-013 Pooled	n	-	158	303	78	75	71	302
			Mean	-	-0 6	-0 3	1 2	-0 9	0 8	0 3
			SD	-	6 65	7 56	7 52	6 60	6 17	7 29
			Min	-	-27	-21	-23	-21	-20	-23
			Q1	-	-4 0	-5 0	-3 0	-5 0	-3 0	-4 0
			Median	-	-1 0	0 0	1 5	0 0	2 0	1 0
			Q3	-	3 0	4 0	5 0	4 0	5 0	5 0
			Max	-	30	26	25	15	14	25

Measurements below the lower limit of quantitation (LLOQ) or above the upper limit of quantitation (ULOQ) are substituted by the corresponding LLOQ/ULOQ.
Primary Safety Analysis Population includes data of FSN-013 group only while Secondary Safety Analysis Population includes data of both FSN-013 group and subjects who switched from Placebo to FSN-013.
a) : Includes data for only FSN-013 groups of both studies.
b) : Includes data for subjects in the FSN-013 group and subjects in the Placebo group who were switched to FSN-013 in both studies.
c) : Includes data for FSN-013 group of FSN-013P-03 study only.
d) : Includes data for FSN-013 group of FSN-013P-04 study only.

For FSN-013P-03 study, Cycle 1 corresponds to Visit 5 for FSN-013 group and Visit 9 for subjects in the Placebo group who were switched to FSN-013, respectively.
For FSN-013P-04 study, Cycle 1 corresponds to Visit 5 for FSN-013 group and Visit 11 for subjects in the Placebo group who were switched to FSN-013, respectively.
Visit 17/Discontinuation includes subjects who discontinued from Visit 9 to Visit 17 of FSN-013P-03 and subjects who discontinued from visit 11 to Visit 17 of FSN-013P-04.

Program Name: t 4 4 5 1.sas / Output: t 4 4 5 1.rtf
Date of Table Generation: 2023-09-22 21:05
Data Source: adeg

表 2.7.4-237 心拍数、PR 間隔、RR 間隔、QRS 幅、QT 間隔、QTcB、QTcF の測定値及びベースラインからの変化量（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）（続き）

Table 4.4.5.1 Summary of 12-Lead ECG (SAS)

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period	Post-Administration Period					
				Cycle -1 (Visit 3)	Cycle 1[a)]	Cycle 4[b)]	Cycle 6[d)]	Cycle 8[c)]	Cycle 10[d)]	End of Treatment[b)] (Visit 17/ Discontinuation)
PR Interval, Aggregate (msec)	Value	Primary FSN-013 Pooled	n	160	158	159	78	75	71	153
			Mean	151 7	150 8	150 1	147 7	151 7	150 1	149 3
			SD	20 33	19 70	19 66	17 83	19 61	18 41	19 82
			Min	110	108	100	112	115	122	106
			Q1	136 0	136 0	136 0	132 0	138 0	134 0	135 0
			Median	146 0	148 0	147 0	145 0	146 0	148 0	146 0
			Q3	165 5	164 0	164 0	163 0	161 0	164 0	162 0
			Max	222	214	197	188	198	194	205
		Secondary FSN-013 Pooled	n	311	158	303	78	75	71	302
			Mean	151 8	150 8	150 6	147 7	151 7	150 1	149 7
			SD	19 62	19 70	19 41	17 83	19 61	18 41	19 79
			Min	110	108	100	112	115	122	104
			Q1	139 0	136 0	139 0	132 0	138 0	134 0	136 0
			Median	148 0	148 0	148 0	145 0	146 0	148 0	146 0
			Q3	165 0	164 0	162 0	163 0	161 0	164 0	162 0
			Max	222	214	210	188	198	194	208

Page 3 of 14

Measurements below the lower limit of quantitation (LLOQ) or above the upper limit of quantitation (ULOQ) are substituted by the corresponding LLOQ/ULOQ.
Primary Safety Analysis Population includes data of FSN-013 group only while Secondary Safety Analysis Population includes data of both FSN-013 group and subjects who switched from Placebo to FSN-013.
a) : Includes data for only FSN-013 groups of both studies.
b) : Includes data for subjects in the FSN-013 group and subjects in the Placebo group who were switched to FSN-013 in both studies.
c) : Includes data for FSN-013 group of FSN-013P-03 study only.
d) : Includes data for FSN-013 group of FSN-013P-04 study only.

For FSN-013P-03 study, Cycle 1 corresponds to Visit 5 for FSN-013 group and Visit 9 for subjects in the Placebo group who were switched to FSN-013, respectively.
For FSN-013P-04 study, Cycle 1 corresponds to Visit 5 for FSN-013 group and Visit 11 for subjects in the Placebo group who were switched to FSN-013, respectively.
Visit 17/Discontinuation includes subjects who discontinued from Visit 9 to Visit 17 of FSN-013P-03 and subjects who discontinued from visit 11 to Visit 17 of FSN-013P-04.

Program Name: t 4 4 5 1.sas / Output: t 4 4 5 1.rtf
Date of Table Generation: 2023-09-22 21:05
Data Source: adeg

表 2.7.4-237 心拍数、PR 間隔、RR 間隔、QRS 幅、QT 間隔、QTcB、QTcF の測定値及びベースラインからの変化量（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）（続き）

Table 4.4.5.1 Summary of 12-Lead ECG (SAS)

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period	Post-Administration Period					
				Cycle -1 (Visit 3)	Cycle 1[a)]	Cycle 4[b)]	Cycle 6[d)]	Cycle 8[c)]	Cycle 10[d)]	End of Treatment[b)] (Visit 17/ Discontinuation)
PR Interval, Aggregate (msec)	Change from Baseline	Primary FSN-013 Pooled	n	-	158	159	78	75	71	153
			Mean	-	-1 1	-1 7	-3 5	-1 9	-2 5	-3 0
			SD	-	10 59	9 90	9 57	9 23	9 90	11 48
			Min	-	-32	-26	-27	-30	-28	-42
			Q1	-	-7 0	-8 0	-8 0	-6 0	-8 0	-8 0
			Median	-	-2 0	-2 0	-4 0	-2 0	-4 0	-3 0
			Q3	-	5 0	4 0	2 0	4 0	0 0	2 0
			Max	-	36	38	37	16	38	60
		Secondary FSN-013 Pooled	n	-	158	303	78	75	71	302
			Mean	-	-1 1	-1 2	-3 5	-1 9	-2 5	-2 3
			SD	-	10 59	11 33	9 57	9 23	9 90	13 39
			Min	-	-32	-68	-27	-30	-28	-68
			Q1	-	-7 0	-7 0	-8 0	-6 0	-8 0	-8 0
			Median	-	-2 0	-2 0	-4 0	-2 0	-4 0	-3 0
			Q3	-	5 0	4 0	2 0	4 0	0 0	3 0
			Max	-	36	38	37	16	38	77

Measurements below the lower limit of quantitation (LLOQ) or above the upper limit of quantitation (ULOQ) are substituted by the corresponding LLOQ/ULOQ.
Primary Safety Analysis Population includes data of FSN-013 group only while Secondary Safety Analysis Population includes data of both FSN-013 group and subjects who switched from Placebo to FSN-013.
a) : Includes data for only FSN-013 groups of both studies.
b) : Includes data for subjects in the FSN-013 group and subjects in the Placebo group who were switched to FSN-013 in both studies.
c) : Includes data for FSN-013 group of FSN-013P-03 study only.
d) : Includes data for FSN-013 group of FSN-013P-04 study only.

For FSN-013P-03 study, Cycle 1 corresponds to Visit 5 for FSN-013 group and Visit 9 for subjects in the Placebo group who were switched to FSN-013, respectively.
For FSN-013P-04 study, Cycle 1 corresponds to Visit 5 for FSN-013 group and Visit 11 for subjects in the Placebo group who were switched to FSN-013, respectively.
Visit 17/Discontinuation includes subjects who discontinued from Visit 9 to Visit 17 of FSN-013P-03 and subjects who discontinued from visit 11 to Visit 17 of FSN-013P-04.

Program Name: t 4 4 5 1.sas / Output: t 4 4 5 1.rtf
Date of Table Generation: 2023-09-22 21:05
Data Source: adeg

表 2.7.4-237 心拍数、PR 間隔、RR 間隔、QRS 幅、QT 間隔、QTcB、QTcF の測定値及びベースラインからの変化量（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）（続き）

Table 4.4.5.1 Summary of 12-Lead ECG (SAS)

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period	Post-Administration Period					
				Cycle -1 (Visit 3)	Cycle 1[a)]	Cycle 4[b)]	Cycle 6[d)]	Cycle 8[c)]	Cycle 10[d)]	End of Treatment[b)] (Visit 17/ Discontinuation)
RR Interval, Aggregate (msec)	Value	Primary FSN-013 Pooled	n	160	158	159	78	75	71	153
			Mean	953 3	965 3	959 3	920 5	988 6	923 7	940 3
			SD	127 03	134 59	138 13	129 61	143 39	129 15	132 20
			Min	667	667	693	662	698	667	638
			Q1	857 0	877 0	848 0	832 0	896 0	831 0	844 0
			Median	952 5	952 0	943 0	909 0	968 0	909 0	928 0
			Q3	1030 5	1053 0	1033 0	985 0	1070 0	1005 0	1036 0
			Max	1424	1472	1452	1234	1358	1333	1517
		Secondary FSN-013 Pooled	n	311	158	303	78	75	71	302
			Mean	945 5	965 3	951 0	920 5	988 6	923 7	942 1
			SD	123 60	134 59	128 46	129 61	143 39	129 15	123 31
			Min	641	667	664	662	698	667	566
			Q1	857 0	877 0	857 0	832 0	896 0	831 0	857 0
			Median	944 0	952 0	938 0	909 0	968 0	909 0	938 0
			Q3	1028 0	1053 0	1024 0	985 0	1070 0	1005 0	1029 0
			Max	1424	1472	1452	1234	1358	1333	1517

Page 5 of 14

Measurements below the lower limit of quantitation (LLOQ) or above the upper limit of quantitation (ULOQ) are substituted by the corresponding LLOQ/ULOQ.
Primary Safety Analysis Population includes data of FSN-013 group only while Secondary Safety Analysis Population includes data of both FSN-013 group and subjects who switched from Placebo to FSN-013.
a) : Includes data for only FSN-013 groups of both studies.
b) : Includes data for subjects in the FSN-013 group and subjects in the Placebo group who were switched to FSN-013 in both studies.
c) : Includes data for FSN-013 group of FSN-013P-03 study only.
d) : Includes data for FSN-013 group of FSN-013P-04 study only.

For FSN-013P-03 study, Cycle 1 corresponds to Visit 5 for FSN-013 group and Visit 9 for subjects in the Placebo group who were switched to FSN-013, respectively.
For FSN-013P-04 study, Cycle 1 corresponds to Visit 5 for FSN-013 group and Visit 11 for subjects in the Placebo group who were switched to FSN-013, respectively.
Visit 17/Discontinuation includes subjects who discontinued from Visit 9 to Visit 17 of FSN-013P-03 and subjects who discontinued from visit 11 to Visit 17 of FSN-013P-04.

Program Name: t 4 4 5 1.sas / Output: t 4 4 5 1.rtf
Date of Table Generation: 2023-09-22 21:05
Data Source: adeg

表 2.7.4-237 心拍数、PR 間隔、RR 間隔、QRS 幅、QT 間隔、QTcB、QTcF の測定値及びベースラインからの変化量（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）（続き）

Table 4.4.5.1 Summary of 12-Lead ECG (SAS)

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period	Post-Administration Period					
				Cycle -1 (Visit 3)	Cycle 1[a]	Cycle 4[b]	Cycle 6[d]	Cycle 8[c]	Cycle 10[d]	End of Treatment[b] (Visit 17/ Discontinuation)
RR Interval, Aggregate (msec)	Change from Baseline	Primary FSN-013 Pooled	n	-	158	159	78	75	71	153
			Mean	-	11 1	5 7	-12 7	13 9	-9 1	-13 9
			SD	-	96 03	105 26	104 35	97 42	88 81	99 68
			Min	-	-390	-340	-377	-268	-193	-257
			Q1	-	-44 0	-60 0	-69 0	-53 0	-64 0	-82 0
			Median	-	9 5	-1 0	-20 5	0 0	-21 0	-16 0
			Q3	-	61 0	81 0	37 0	94 0	44 0	49 0
			Max	-	310	342	308	240	206	334
		Secondary FSN-013 Pooled	n	-	158	303	78	75	71	302
			Mean	-	11 1	5 1	-12 7	13 9	-9 1	-3 4
			SD	-	96 03	107 15	104 35	97 42	88 81	102 26
			Min	-	-390	-340	-377	-268	-193	-257
			Q1	-	-44 0	-60 0	-69 0	-53 0	-64 0	-76 0
			Median	-	9 5	0 0	-20 5	0 0	-21 0	-14 5
			Q3	-	61 0	82 0	37 0	94 0	44 0	66 0
			Max	-	310	342	308	240	206	334

Page 6 of 14

Measurements below the lower limit of quantitation (LLOQ) or above the upper limit of quantitation (ULOQ) are substituted by the corresponding LLOQ/ULOQ.
Primary Safety Analysis Population includes data of FSN-013 group only while Secondary Safety Analysis Population includes data of both FSN-013 group and subjects who switched from Placebo to FSN-013.
a) : Includes data for only FSN-013 groups of both studies.
b) : Includes data for subjects in the FSN-013 group and subjects in the Placebo group who were switched to FSN-013 in both studies.
c) : Includes data for FSN-013 group of FSN-013P-03 study only.
d) : Includes data for FSN-013 group of FSN-013P-04 study only.

For FSN-013P-03 study, Cycle 1 corresponds to Visit 5 for FSN-013 group and Visit 9 for subjects in the Placebo group who were switched to FSN-013, respectively.
For FSN-013P-04 study, Cycle 1 corresponds to Visit 5 for FSN-013 group and Visit 11 for subjects in the Placebo group who were switched to FSN-013, respectively.
Visit 17/Discontinuation includes subjects who discontinued from Visit 9 to Visit 17 of FSN-013P-03 and subjects who discontinued from visit 11 to Visit 17 of FSN-013P-04.

Program Name: t 4 4 5 1.sas / Output: t 4 4 5 1.rtf
Date of Table Generation: 2023-09-22 21:05
Data Source: adeg

表 2.7.4-237 心拍数、PR 間隔、RR 間隔、QRS 幅、QT 間隔、QTcB、QTcF の測定値及びベースラインからの変化量（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）（続き）

Table 4.4.5.1 Summary of 12-Lead ECG (SAS)

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period	Post-Administration Period					
				Cycle -1 (Visit 3)	Cycle 1[a)]	Cycle 4[b)]	Cycle 6[d)]	Cycle 8[c)]	Cycle 10[d)]	End of Treatment[b)] (Visit 17/ Discontinuation)
QRS Duration, Aggregate (msec)	Value	Primary FSN-013 Pooled	n	160	158	159	78	75	71	153
			Mean	89 6	88 7	89 0	89 0	89 1	88 4	89 1
			SD	10 05	10 10	10 40	9 60	9 60	12 40	9 94
			Min	63	53	56	72	63	20	50
			Q1	83 5	82 0	83 0	82 0	84 0	82 0	84 0
			Median	89 5	88 0	88 0	88 5	89 0	89 0	89 0
			Q3	96 0	96 0	96 0	96 0	96 0	97 0	96 0
			Max	114	113	117	110	110	112	112
		Secondary FSN-013 Pooled	n	311	158	303	78	75	71	302
			Mean	89 5	88 7	88 6	89 0	89 1	88 4	88 4
			SD	10 27	10 10	10 04	9 60	9 60	12 40	9 82
			Min	63	53	56	72	63	20	46
			Q1	84 0	82 0	82 0	82 0	84 0	82 0	84 0
			Median	90 0	88 0	88 0	88 5	89 0	89 0	88 0
			Q3	96 0	96 0	96 0	96 0	96 0	97 0	94 0
			Max	127	113	117	110	110	112	113

Page 7 of 14

Measurements below the lower limit of quantitation (LLOQ) or above the upper limit of quantitation (ULOQ) are substituted by the corresponding LLOQ/ULOQ.
Primary Safety Analysis Population includes data of FSN-013 group only while Secondary Safety Analysis Population includes data of both FSN-013 group and subjects who switched from Placebo to FSN-013.
a) : Includes data for only FSN-013 groups of both studies.
b) : Includes data for subjects in the FSN-013 group and subjects in the Placebo group who were switched to FSN-013 in both studies.
c) : Includes data for FSN-013 group of FSN-013P-03 study only.
d) : Includes data for FSN-013 group of FSN-013P-04 study only.

For FSN-013P-03 study, Cycle 1 corresponds to Visit 5 for FSN-013 group and Visit 9 for subjects in the Placebo group who were switched to FSN-013, respectively.
For FSN-013P-04 study, Cycle 1 corresponds to Visit 5 for FSN-013 group and Visit 11 for subjects in the Placebo group who were switched to FSN-013, respectively.
Visit 17/Discontinuation includes subjects who discontinued from Visit 9 to Visit 17 of FSN-013P-03 and subjects who discontinued from visit 11 to Visit 17 of FSN-013P-04.

Program Name: t 4 4 5 1.sas / Output: t 4 4 5 1.rtf
Date of Table Generation: 2023-09-22 21:05
Data Source: adeg

表 2.7.4-237 心拍数、PR 間隔、RR 間隔、QRS 幅、QT 間隔、QTcB、QTcF の測定値及びベースラインからの変化量（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）（続き）

Table 4.4.5.1 Summary of 12-Lead ECG (SAS)

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period	Post-Administration Period					
				Cycle -1 (Visit 3)	Cycle 1[a)]	Cycle 4[b)]	Cycle 6[d)]	Cycle 8[c)]	Cycle 10[d)]	End of Treatment[b)] (Visit 17/ Discontinuation)
QRS Duration, Aggregate (msec)	Change from Baseline	Primary FSN-013 Pooled	n	-	158	159	78	75	71	153
			Mean	-	-1 1	-0 6	-0 9	-0 9	-1 8	-1 0
			SD	-	4 06	5 29	4 80	6 28	9 00	5 27
			Min	-	-13	-20	-14	-22	-64	-22
			Q1	-	-3 0	-4 0	-4 0	-4 0	-4 0	-4 0
			Median	-	-1 0	-1 0	-0 5	-1 0	-2 0	-1 0
			Q3	-	1 0	2 0	2 0	2 0	2 0	1 0
			Max	-	10	30	14	24	14	22
		Secondary FSN-013 Pooled	n	-	158	303	78	75	71	302
			Mean	-	-1 1	-1 0	-0 9	-0 9	-1 8	-1 4
			SD	-	4 06	5 56	4 80	6 28	9 00	5 91
			Min	-	-13	-31	-14	-22	-64	-34
			Q1	-	-3 0	-4 0	-4 0	-4 0	-4 0	-4 0
			Median	-	-1 0	-1 0	-0 5	-1 0	-2 0	-1 0
			Q3	-	1 0	2 0	2 0	2 0	2 0	2 0
			Max	-	10	30	14	24	14	22

Page 8 of 14

Measurements below the lower limit of quantitation (LLOQ) or above the upper limit of quantitation (ULOQ) are substituted by the corresponding LLOQ/ULOQ.
Primary Safety Analysis Population includes data of FSN-013 group only while Secondary Safety Analysis Population includes data of both FSN-013 group and subjects who switched from Placebo to FSN-013.
a) : Includes data for only FSN-013 groups of both studies.
b) : Includes data for subjects in the FSN-013 group and subjects in the Placebo group who were switched to FSN-013 in both studies.
c) : Includes data for FSN-013 group of FSN-013P-03 study only.
d) : Includes data for FSN-013 group of FSN-013P-04 study only.

For FSN-013P-03 study, Cycle 1 corresponds to Visit 5 for FSN-013 group and Visit 9 for subjects in the Placebo group who were switched to FSN-013, respectively.
For FSN-013P-04 study, Cycle 1 corresponds to Visit 5 for FSN-013 group and Visit 11 for subjects in the Placebo group who were switched to FSN-013, respectively.
Visit 17/Discontinuation includes subjects who discontinued from Visit 9 to Visit 17 of FSN-013P-03 and subjects who discontinued from visit 11 to Visit 17 of FSN-013P-04.

Program Name: t 4 4 5 1.sas / Output: t 4 4 5 1.rtf
Date of Table Generation: 2023-09-22 21:05
Data Source: adeg

表 2.7.4-237 心拍数、PR 間隔、RR 間隔、QRS 幅、QT 間隔、QTcB、QTcF の測定値及びベースラインからの変化量（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）（続き）

Table 4.4.5.1 Summary of 12-Lead ECG (SAS)

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period	Post-Administration Period					
				Cycle -1 (Visit 3)	Cycle 1[a)]	Cycle 4[b)]	Cycle 6[d)]	Cycle 8[c)]	Cycle 10[d)]	End of Treatment[b)] (Visit 17/ Discontinuation)
QT Interval, Aggregate (msec)	Value	Primary FSN-013 Pooled	n	160	158	159	78	75	71	153
			Mean	411 1	407 7	407 2	399 3	415 9	400 4	404 8
			SD	29 84	26 60	27 01	26 09	29 90	26 99	28 40
			Min	348	348	360	348	362	346	341
			Q1	390 0	389 0	388 0	382 0	392 0	380 0	386 0
			Median	410 0	404 5	406 0	401 0	413 0	396 0	400 0
			Q3	428 0	422 0	424 0	414 0	435 0	418 0	422 0
			Max	556	500	492	460	509	506	486
		Secondary FSN-013 Pooled	n	311	158	303	78	75	71	302
			Mean	409 8	407 7	405 3	399 3	415 9	400 4	404 7
			SD	27 81	26 60	25 87	26 09	29 90	26 99	26 30
			Min	344	348	344	348	362	346	328
			Q1	390 0	389 0	388 0	382 0	392 0	380 0	386 0
			Median	410 0	404 5	405 0	401 0	413 0	396 0	402 0
			Q3	425 0	422 0	422 0	414 0	435 0	418 0	422 0
			Max	556	500	492	460	509	506	490

Measurements below the lower limit of quantitation (LLOQ) or above the upper limit of quantitation (ULOQ) are substituted by the corresponding LLOQ/ULOQ.
Primary Safety Analysis Population includes data of FSN-013 group only while Secondary Safety Analysis Population includes data of both FSN-013 group and subjects who switched from Placebo to FSN-013.
a) : Includes data for only FSN-013 groups of both studies.
b) : Includes data for subjects in the FSN-013 group and subjects in the Placebo group who were switched to FSN-013 in both studies.
c) : Includes data for FSN-013 group of FSN-013P-03 study only.
d) : Includes data for FSN-013 group of FSN-013P-04 study only.

For FSN-013P-03 study, Cycle 1 corresponds to Visit 5 for FSN-013 group and Visit 9 for subjects in the Placebo group who were switched to FSN-013, respectively.
For FSN-013P-04 study, Cycle 1 corresponds to Visit 5 for FSN-013 group and Visit 11 for subjects in the Placebo group who were switched to FSN-013, respectively.
Visit 17/Discontinuation includes subjects who discontinued from Visit 9 to Visit 17 of FSN-013P-03 and subjects who discontinued from visit 11 to Visit 17 of FSN-013P-04.

Program Name: t 4 4 5 1.sas / Output: t 4 4 5 1.rtf
Date of Table Generation: 2023-09-22 21:05
Data Source: adeg

表 2.7.4-237 心拍数、PR 間隔、RR 間隔、QRS 幅、QT 間隔、QTcB、QTcF の測定値及びベースラインからの変化量（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）（続き）

Table 4.4.5.1 Summary of 12-Lead ECG (SAS)

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period	Post-Administration Period					
				Cycle -1 (Visit 3)	Cycle 1[a)]	Cycle 4[b)]	Cycle 6[d)]	Cycle 8[c)]	Cycle 10[d)]	End of Treatment[b)] (Visit 17/ Discontinuation)
QT Interval, Aggregate (msec)	Change from Baseline	Primary FSN-013 Pooled	n	-	158	159	78	75	71	153
			Mean	-	-3 6	-4 0	-7 4	-0 5	-6 9	-6 6
			SD	-	22 12	23 25	24 82	20 91	22 49	23 68
			Min	-	-136	-150	-140	-51	-130	-130
			Q1	-	-14 0	-18 0	-18 0	-12 0	-18 0	-17 0
			Median	-	0 0	-4 0	-5 5	-2 0	-6 0	-6 0
			Q3	-	10 0	8 0	8 0	14 0	6 0	8 0
			Max	-	65	64	56	54	36	54
		Secondary FSN-013 Pooled	n	-	158	303	78	75	71	302
			Mean	-	-3 6	-4 6	-7 4	-0 5	-6 9	-5 1
			SD	-	22 12	21 50	24 82	20 91	22 49	22 04
			Min	-	-136	-150	-140	-51	-130	-130
			Q1	-	-14 0	-18 0	-18 0	-12 0	-18 0	-18 0
			Median	-	0 0	-4 0	-5 5	-2 0	-6 0	-6 0
			Q3	-	10 0	8 0	8 0	14 0	6 0	9 0
			Max	-	65	64	56	54	36	54

Page 10 of 14

Measurements below the lower limit of quantitation (LLOQ) or above the upper limit of quantitation (ULOQ) are substituted by the corresponding LLOQ/ULOQ.
Primary Safety Analysis Population includes data of FSN-013 group only while Secondary Safety Analysis Population includes data of both FSN-013 group and subjects who switched from Placebo to FSN-013.
a) : Includes data for only FSN-013 groups of both studies.
b) : Includes data for subjects in the FSN-013 group and subjects in the Placebo group who were switched to FSN-013 in both studies.
c) : Includes data for FSN-013 group of FSN-013P-03 study only.
d) : Includes data for FSN-013 group of FSN-013P-04 study only.

For FSN-013P-03 study, Cycle 1 corresponds to Visit 5 for FSN-013 group and Visit 9 for subjects in the Placebo group who were switched to FSN-013, respectively.
For FSN-013P-04 study, Cycle 1 corresponds to Visit 5 for FSN-013 group and Visit 11 for subjects in the Placebo group who were switched to FSN-013, respectively.
Visit 17/Discontinuation includes subjects who discontinued from Visit 9 to Visit 17 of FSN-013P-03 and subjects who discontinued from visit 11 to Visit 17 of FSN-013P-04.

Program Name: t 4 4 5 1.sas / Output: t 4 4 5 1.rtf
Date of Table Generation: 2023-09-22 21:05
Data Source: adeg

表 2.7.4-237 心拍数、PR 間隔、RR 間隔、QRS 幅、QT 間隔、QTcB、QTcF の測定値及びベースラインからの変化量（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）（続き）

Table 4.4.5.1 Summary of 12-Lead ECG (SAS)

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period	Post-Administration Period					
				Cycle -1 (Visit 3)	Cycle 1[a)]	Cycle 4[b)]	Cycle 6[d)]	Cycle 8[c)]	Cycle 10[d)]	End of Treatment[b)] (Visit 17/ Discontinuation)
QTcB Interval, Aggregate (msec)	Value	Primary FSN-013 Pooled	n	160	158	159	78	75	71	153
			Mean	422 4	416 7	417 4	417 7	419 7	418 2	418 9
			SD	21 42	22 54	21 25	17 84	19 02	21 87	19 37
			Min	370	347	362	364	371	364	354
			Q1	411 0	406 0	408 0	406 0	407 0	408 0	408 0
			Median	423 0	415 5	418 0	418 0	419 0	420 0	420 0
			Q3	435 0	428 0	428 0	430 0	433 0	429 0	431 0
			Max	540	544	543	461	463	531	476
		Secondary FSN-013 Pooled	n	311	158	303	78	75	71	302
			Mean	422 7	416 7	417 0	417 7	419 7	418 2	418 3
			SD	19 67	22 54	19 56	17 84	19 02	21 87	17 99
			Min	370	347	362	364	371	364	354
			Q1	411 0	406 0	407 0	406 0	407 0	408 0	407 0
			Median	423 0	415 5	417 0	418 0	419 0	420 0	419 0
			Q3	433 0	428 0	428 0	430 0	433 0	429 0	430 0
			Max	540	544	543	461	463	531	476

Page 11 of 14

Measurements below the lower limit of quantitation (LLOQ) or above the upper limit of quantitation (ULOQ) are substituted by the corresponding LLOQ/ULOQ.
Primary Safety Analysis Population includes data of FSN-013 group only while Secondary Safety Analysis Population includes data of both FSN-013 group and subjects who switched from Placebo to FSN-013.
a) : Includes data for only FSN-013 groups of both studies.
b) : Includes data for subjects in the FSN-013 group and subjects in the Placebo group who were switched to FSN-013 in both studies.
c) : Includes data for FSN-013 group of FSN-013P-03 study only.
d) : Includes data for FSN-013 group of FSN-013P-04 study only.

For FSN-013P-03 study, Cycle 1 corresponds to Visit 5 for FSN-013 group and Visit 9 for subjects in the Placebo group who were switched to FSN-013, respectively.
For FSN-013P-04 study, Cycle 1 corresponds to Visit 5 for FSN-013 group and Visit 11 for subjects in the Placebo group who were switched to FSN-013, respectively.
Visit 17/Discontinuation includes subjects who discontinued from Visit 9 to Visit 17 of FSN-013P-03 and subjects who discontinued from visit 11 to Visit 17 of FSN-013P-04.

Program Name: t 4 4 5 1.sas / Output: t 4 4 5 1.rtf
Date of Table Generation: 2023-09-22 21:05
Data Source: adeg

表 2.7.4-237 心拍数、PR 間隔、RR 間隔、QRS 幅、QT 間隔、QTcB、QTcF の測定値及びベースラインからの変化量（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）（続き）

Table 4.4.5.1 Summary of 12-Lead ECG (SAS)

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period	Post-Administration Period					
				Cycle -1 (Visit 3)	Cycle 1[a)]	Cycle 4[b)]	Cycle 6[d)]	Cycle 8[c)]	Cycle 10[d)]	End of Treatment[b)] (Visit 17/ Discontinuation)
QTcB Interval, Aggregate (msec)	Change from Baseline	Primary FSN-013 Pooled	n	-	158	159	78	75	71	153
			Mean	-	-5 7	-4 9	-4 5	-3 3	-4 7	-3 6
			SD	-	17 19	17 79	22 07	14 60	17 41	17 48
			Min	-	-110	-131	-139	-38	-115	-119
			Q1	-	-15 0	-13 0	-11 0	-14 0	-10 0	-13 0
			Median	-	-6 5	-4 0	-4 0	-1 0	-5 0	-2 0
			Q3	-	5 0	4 0	5 0	8 0	4 0	8 0
			Max	-	39	81	53	30	30	36
		Secondary FSN-013 Pooled	n	-	158	303	78	75	71	302
			Mean	-	-5 7	-5 7	-4 5	-3 3	-4 7	-4 5
			SD	-	17 19	16 38	22 07	14 60	17 41	16 11
			Min	-	-110	-131	-139	-38	-115	-119
			Q1	-	-15 0	-15 0	-11 0	-14 0	-10 0	-14 0
			Median	-	-6 5	-5 0	-4 0	-1 0	-5 0	-3 0
			Q3	-	5 0	4 0	5 0	8 0	4 0	6 0
			Max	-	39	81	53	30	30	36

Measurements below the lower limit of quantitation (LLOQ) or above the upper limit of quantitation (ULOQ) are substituted by the corresponding LLOQ/ULOQ.
Primary Safety Analysis Population includes data of FSN-013 group only while Secondary Safety Analysis Population includes data of both FSN-013 group and subjects who switched from Placebo to FSN-013.
a) : Includes data for only FSN-013 groups of both studies.
b) : Includes data for subjects in the FSN-013 group and subjects in the Placebo group who were switched to FSN-013 in both studies.
c) : Includes data for FSN-013 group of FSN-013P-03 study only.
d) : Includes data for FSN-013 group of FSN-013P-04 study only.

For FSN-013P-03 study, Cycle 1 corresponds to Visit 5 for FSN-013 group and Visit 9 for subjects in the Placebo group who were switched to FSN-013, respectively.
For FSN-013P-04 study, Cycle 1 corresponds to Visit 5 for FSN-013 group and Visit 11 for subjects in the Placebo group who were switched to FSN-013, respectively.
Visit 17/Discontinuation includes subjects who discontinued from Visit 9 to Visit 17 of FSN-013P-03 and subjects who discontinued from visit 11 to Visit 17 of FSN-013P-04.

Program Name: t 4 4 5 1.sas / Output: t 4 4 5 1.rtf
Date of Table Generation: 2023-09-22 21:05
Data Source: adeg

表 2.7.4-237 心拍数、PR 間隔、RR 間隔、QRS 幅、QT 間隔、QTcB、QTcF の測定値及びベースラインからの変化量（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）（続き）

Table 4.4.5.1 Summary of 12-Lead ECG (SAS)

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period	Post-Administration Period					
				Cycle -1 (Visit 3)	Cycle 1[a)]	Cycle 4[b)]	Cycle 6[d)]	Cycle 8[c)]	Cycle 10[d)]	End of Treatment[b)] (Visit 17/ Discontinuation)
QTcF Interval, Aggregate (msec)	Value	Primary FSN-013 Pooled	n	160	158	159	78	75	71	153
			Mean	418 4	413 5	413 8	411 2	418 3	412 0	413 9
			SD	20 86	19 94	18 85	16 20	18 55	19 90	18 48
			Min	372	358	367	366	383	374	358
			Q1	406 5	404 0	402 0	402 0	404 0	400 0	403 0
			Median	417 0	411 5	413 0	413 0	418 0	411 0	413 0
			Q3	428 0	423 0	424 0	421 0	431 0	420 0	425 0
			Max	534	529	522	444	467	522	468
		Secondary FSN-013 Pooled	n	311	158	303	78	75	71	302
			Mean	418 2	413 5	412 9	411 2	418 3	412 0	413 5
			SD	18 81	19 94	17 69	16 20	18 55	19 90	16 99
			Min	365	358	362	366	383	374	358
			Q1	407 0	404 0	402 0	402 0	404 0	400 0	403 0
			Median	417 0	411 5	413 0	413 0	418 0	411 0	413 0
			Q3	428 0	423 0	423 0	421 0	431 0	420 0	425 0
			Max	534	529	522	444	467	522	468

Measurements below the lower limit of quantitation (LLOQ) or above the upper limit of quantitation (ULOQ) are substituted by the corresponding LLOQ/ULOQ.
Primary Safety Analysis Population includes data of FSN-013 group only while Secondary Safety Analysis Population includes data of both FSN-013 group and subjects who switched from Placebo to FSN-013.
a) : Includes data for only FSN-013 groups of both studies.
b) : Includes data for subjects in the FSN-013 group and subjects in the Placebo group who were switched to FSN-013 in both studies.
c) : Includes data for FSN-013 group of FSN-013P-03 study only.
d) : Includes data for FSN-013 group of FSN-013P-04 study only.

For FSN-013P-03 study, Cycle 1 corresponds to Visit 5 for FSN-013 group and Visit 9 for subjects in the Placebo group who were switched to FSN-013, respectively.
For FSN-013P-04 study, Cycle 1 corresponds to Visit 5 for FSN-013 group and Visit 11 for subjects in the Placebo group who were switched to FSN-013, respectively.
Visit 17/Discontinuation includes subjects who discontinued from Visit 9 to Visit 17 of FSN-013P-03 and subjects who discontinued from visit 11 to Visit 17 of FSN-013P-04.

Program Name: t 4 4 5 1.sas / Output: t 4 4 5 1.rtf
Date of Table Generation: 2023-09-22 21:05
Data Source: adeg

表 2.7.4-237 心拍数、PR 間隔、RR 間隔、QRS 幅、QT 間隔、QTcB、QTcF の測定値及びベースラインからの変化量（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）（続き）

Table 4.4.5.1 Summary of 12-Lead ECG (SAS)

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period	Post-Administration Period					
				Cycle -1 (Visit 3)	Cycle 1[a)]	Cycle 4[b)]	Cycle 6[d)]	Cycle 8[c)]	Cycle 10[d)]	End of Treatment[b)] (Visit 17/ Discontinuation)
QTcF Interval, Aggregate (msec)	Change from Baseline	Primary FSN-013 Pooled	n	-	158	159	78	75	71	153
			Mean	-	-5 0	-4 6	-5 6	-2 4	-5 5	-4 7
			SD	-	16 23	16 61	20 43	14 01	16 86	16 88
			Min	-	-119	-137	-140	-37	-120	-123
			Q1	-	-12 0	-12 0	-11 0	-12 0	-11 0	-11 0
			Median	-	-5 0	-4 0	-4 0	-1 0	-4 0	-2 0
			Q3	-	5 0	3 0	3 0	7 0	1 0	5 0
			Max	-	45	58	26	27	21	34
		Secondary FSN-013 Pooled	n	-	158	303	78	75	71	302
			Mean	-	-5 0	-5 4	-5 6	-2 4	-5 5	-4 7
			SD	-	16 23	14 46	20 43	14 01	16 86	14 93
			Min	-	-119	-137	-140	-37	-120	-123
			Q1	-	-12 0	-13 0	-11 0	-12 0	-11 0	-12 0
			Median	-	-5 0	-5 0	-4 0	-1 0	-4 0	-4 0
			Q3	-	5 0	2 0	3 0	7 0	1 0	4 0
			Max	-	45	58	26	27	21	34

Page 14 of 14

Measurements below the lower limit of quantitation (LLOQ) or above the upper limit of quantitation (ULOQ) are substituted by the corresponding LLOQ/ULOQ
Primary Safety Analysis Population includes data of FSN-013 group only while Secondary Safety Analysis Population includes data of both FSN-013 group and subjects who switched from Placebo to FSN-013
a) : Includes data for only FSN-013 groups of both studies
b) : Includes data for subjects in the FSN-013 group and subjects in the Placebo group who were switched to FSN-013 in both studies
c) : Includes data for FSN-013 group of FSN-013P-03 study only
d) : Includes data for FSN-013 group of FSN-013P-04 study only

For FSN-013P-03 study, Cycle 1 corresponds to Visit 5 for FSN-013 group and Visit 9 for subjects in the Placebo group who were switched to FSN-013, respectively
For FSN-013P-04 study, Cycle 1 corresponds to Visit 5 for FSN-013 group and Visit 11 for subjects in the Placebo group who were switched to FSN-013, respectively
Visit 17/Discontinuation includes subjects who discontinued from Visit 9 to Visit 17 of FSN-013P-03 and subjects who discontinued from visit 11 to Visit 17 of FSN-013P-04

Program Name: t 4 4 5 1.sas / Output: t 4 4 5 1.rtf
Date of Table Generation: 2023-09-22 21:05
Data Source: adeg

引用元：FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合（52 週）（資料番号 5.3.5.3-int07）表 6-76 を引用

表 2.7.4-238 12 誘導心電図の異常の有無（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）

Table 4.4.5.2 Frequency of Abnormality in 12-Lead ECG (SAS)

Primary FSN-013 Pooled N=160													
Baseline Observation Period		Post-Administration Period											
Cycle -1 Visit 3 n=160		Cycle 1[a] n=158		Cycle 4[b] n=159		Cycle 6[d] n=78		Cycle 8[c] n=75		Cycle 10[d] n=71		End of Treatment[b] (Visit 17/ Discontinuation) n=153	
Normal n (%)	Abnormal n (%)	Normal n (%)	Abnormal n (%)	Normal n (%)	Abnormal n (%)	Normal n (%)	Abnormal n (%)	Normal n (%)	Abnormal n (%)	Normal n (%)	Abnormal n (%)	Normal n (%)	Abnormal n (%)
155 (96 9)	5 (3.1)	151 (95.6)	7 (4.4)	153 (96.2)	6 (3.8)	78 (100.0)	0 (0.0)	70 (93.3)	5 (6.7)	69 (97.2)	2 (2.8)	151 (98.7)	2 (1.3)

Measurements below the lower limit of quantitation (LLOQ) or above the upper limit of quantitation (ULOQ) are substituted by the corresponding LLOQ/ULOQ.
Primary Safety Analysis Population includes data of FSN-013 group only while Secondary Safety Analysis Population includes data of both FSN-013 group and subjects who switched from Placebo to FSN-013.
a) : Includes data for only FSN-013 groups of both studies.
b) : Includes data for subjects in the FSN-013 group and subjects in the Placebo group who were switched to FSN-013 in both studies.
c) : Includes data for FSN-013 group of FSN-013P-03 study only.
d) : Includes data for FSN-013 group of FSN-013P-04 study only.

For FSN-013P-03 study, Cycle 1 corresponds to Visit 5 for FSN-013 group and Visit 9 for subjects in the Placebo group who were switched to FSN-013, respectively.
For FSN-013P-04 study, Cycle 1 corresponds to Visit 5 for FSN-013 group and Visit 11 for subjects in the Placebo group who were switched to FSN-013, respectively.
Visit 17/Discontinuation includes subjects who discontinued from Visit 9 to Visit 17 of FSN-013P-03 and subjects who discontinued from visit 11 to Visit 17 of FSN-013P-04.

Program Name t_4_4_5_2.sas / Output t_4_4_5_2.rtf
Date of Table Generation 2023-09-22 21 05
Data Source adeg

表 2.7.4-238 12 誘導心電図の異常の有無（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）（続き）

Table 4.4.5.2 Frequency of Abnormality in 12-Lead ECG (SAS)

Secondary FSN-013 Pooled N=311													
Baseline Observation Period		Post-Administration Period											
Cycle -1 Visit 3 n=311		Cycle 1[a] n=158		Cycle 4[b] n=303		Cycle 6[d] n=78		Cycle 8[c] n=75		Cycle 10[d] n=71		End of Treatment[b] (Visit 17/ Discontinuation) n=302	
Normal n (%)	Abnormal n (%)	Normal n (%)	Abnormal n (%)	Normal n (%)	Abnormal n (%)	Normal n (%)	Abnormal n (%)	Normal n (%)	Abnormal n (%)	Normal n (%)	Abnormal n (%)	Normal n (%)	Abnormal n (%)
305 (98.1)	6 (1.9)	151 (95.6)	7 (4.4)	297 (98.0)	6 (2.0)	78 (100.0)	0 (0.0)	70 (93.3)	5 (6.7)	69 (97.2)	2 (2.8)	300 (99.3)	2 (0.7)

Page 2 of 2

Measurements below the lower limit of quantitation (LLOQ) or above the upper limit of quantitation (ULOQ) are substituted by the corresponding LLOQ/ULOQ.
Primary Safety Analysis Population includes data of FSN-013 group only while Secondary Safety Analysis Population includes data of both FSN-013 group and subjects who switched from Placebo to FSN-013.
a) : Includes data for only FSN-013 groups of both studies.
b) : Includes data for subjects in the FSN-013 group and subjects in the Placebo group who were switched to FSN-013 in both studies.
c) : Includes data for FSN-013 group of FSN-013P-03 study only.
d) : Includes data for FSN-013 group of FSN-013P-04 study only.

For FSN-013P-03 study, Cycle 1 corresponds to Visit 5 for FSN-013 group and Visit 9 for subjects in the Placebo group who were switched to FSN-013, respectively.
For FSN-013P-04 study, Cycle 1 corresponds to Visit 5 for FSN-013 group and Visit 11 for subjects in the Placebo group who were switched to FSN-013, respectively.
Visit 17/Discontinuation includes subjects who discontinued from Visit 9 to Visit 17 of FSN-013P-03 and subjects who discontinued from visit 11 to Visit 17 of FSN-013P-04.

Program Name t 4 4 5 2.sas / Output t 4 4 5 2.rtf
Date of Table Generation 2023-09-22 21 05
Data Source adeg

引用元：FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合（52 週）（資料番号 5.3.5.3-int07）表 6-77 を引用

表 2.7.4-239 QTcB の評価時点ごとの測定値及びベースラインからの変化量（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）

Table 4.4.5.3 Summary of Changes in QTcB (SAS)

Parameter (unit) Category	Primary FSN-013 Pooled N=160						Secondary FSN-013 Pooled N=311					
	Cycle 1[a]	Cycle 4[b]	Cycle 6[d]	Cycle 8[c]	Cycle 10[d]	End of Treatment[b] (Visit 17 / Discontinuation)	Cycle 1[a]	Cycle 4[b]	Cycle 6[d]	Cycle 8[c]	Cycle 10[d]	End of Treatment[b] (Visit 17 / Discontinuation)
Categorical/Clinically significant Shifts (Normal Baseline Values) [n]:	151	152	76	71	69	146	151	287	76	71	69	286
QTcB >450 ms [n(%)]	2 (1.3)	4 (2.6)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)	2 (1.3)	6 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (0.7)
QTcB >480 ms [n(%)]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
QTcB >500 ms [n(%)]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Categorical/Clinically significant Shifts (Abnormal Baseline Values) [n]:	7	7	2	4	2	7	7	16	2	4	2	16
QTcB >450 ms [n(%)]	2 (28.6)	3 (42.9)	1 (50.0)	3 (75.0)	1 (50.0)	2 (28.6)	2 (28.6)	6 (37.5)	1 (50.0)	3 (75.0)	1 (50.0)	4 (25.0)
QTcB >480 ms [n(%)]	2 (28.6)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	2 (28.6)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)
QTcB >500 ms [n(%)]	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)

Page 1 of 1

Measurements below the lower limit of quantitation (LLOQ) or above the upper limit of quantitation (ULOQ) are substituted by the corresponding LLOQ/ULOQ.
Primary Safety Analysis Population includes data of FSN-013 group only while Secondary Safety Analysis Population includes data of both FSN-013 group and subjects who switched from Placebo to FSN-013.
a) : Includes data for only FSN-013 groups of both studies.
b) : Includes data for subjects in the FSN-013 group and subjects in the Placebo group who were switched to FSN-013 in both studies.
c) : Includes data for FSN-013 group of FSN-013P-03 study only.
d) : Includes data for FSN-013 group of FSN-013P-04 study only.

For FSN-013P-03 study, Cycle 1 corresponds to Visit 5 for FSN-013 group and Visit 9 for subjects in the Placebo group who were switched to FSN-013, respectively.
For FSN-013P-04 study, Cycle 1 corresponds to Visit 5 for FSN-013 group and Visit 11 for subjects in the Placebo group who were switched to FSN-013, respectively.
Visit 17/Discontinuation includes subjects who discontinued from Visit 9 to Visit 17 of FSN-013P-03 and subjects who discontinued from visit 11 to Visit 17 of FSN-013P-04.

Program Name t 4 4 5 3.sas / Output t 4 4 5 3.rtf
Date of Table Generation 2023-09-22 21 05
Data Source adeg

引用元：FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合（52 週）（資料番号 5.3.5.3-int07）表 6-78 を引用

表 2.7.4-240 QTcF の評価時点ごとの測定値及びベースラインからの変化量（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）

Table 4.4.5.4 Summary of Changes in QTcF (SAS)

Parameter (unit) Category	Primary FSN-013 Pooled N=160						Secondary FSN-013 Pooled N=311					
	Cycle 1[a]	Cycle 4[b]	Cycle 6[d]	Cycle 8[c]	Cycle 10[d]	End of Treatment[b] (Visit 17 / Discontinuation)	Cycle 1[a]	Cycle 4[b]	Cycle 6[d]	Cycle 8[c]	Cycle 10[d]	End of Treatment[b] (Visit 17 / Discontinuation)
Categorical/Clinically significant Shifts (Normal Baseline Values) [n]:	152	153	76	72	69	147	152	292	76	72	69	291
QTcF >450 ms [n(%)]	1 (0.7)	4 (2.6)	0 (0.0)	2 (2.8)	1 (1.4)	2 (1.4)	1 (0.7)	5 (1.7)	0 (0.0)	2 (2.8)	1 (1.4)	2 (0.7)
QTcF >480 ms [n(%)]	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
QTcF >500 ms [n(%)]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Categorical/Clinically significant Shifts (Abnormal Baseline Values) [n]:	6	6	2	3	2	6	6	11	2	3	2	11
QTcF >450 ms [n(%)]	2 (33.3)	3 (50.0)	0 (0.0)	2 (66.7)	1 (50.0)	4 (66.7)	2 (33.3)	4 (36.4)	0 (0.0)	2 (66.7)	1 (50.0)	4 (36.4)
QTcF >480 ms [n(%)]	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)
QTcF >500 ms [n(%)]	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)

Page 1 of 1

Measurements below the lower limit of quantitation (LLOQ) or above the upper limit of quantitation (ULOQ) are substituted by the corresponding LLOQ/ULOQ.
Primary Safety Analysis Population includes data of FSN-013 group only while Secondary Safety Analysis Population includes data of both FSN-013 group and subjects who switched from Placebo to FSN-013.
a) : Includes data for only FSN-013 groups of both studies.
b) : Includes data for subjects in the FSN-013 group and subjects in the Placebo group who were switched to FSN-013 in both studies.
c) : Includes data for FSN-013 group of FSN-013P-03 study only.
d) : Includes data for FSN-013 group of FSN-013P-04 study only.

For FSN-013P-03 study, Cycle 1 corresponds to Visit 5 for FSN-013 group and Visit 9 for subjects in the Placebo group who were switched to FSN-013, respectively.
For FSN-013P-04 study, Cycle 1 corresponds to Visit 5 for FSN-013 group and Visit 11 for subjects in the Placebo group who were switched to FSN-013, respectively.
Visit 17/Discontinuation includes subjects who discontinued from Visit 9 to Visit 17 of FSN-013P-03 and subjects who discontinued from visit 11 to Visit 17 of FSN-013P-04.

Program Name t 4 4 5 4.sas / Output t 4 4 5 4.rtf
Date of Table Generation 2023-09-22 21 05
Data Source adeg

引用元：FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合（52 週）（資料番号 5.3.5.3-int07）表 6-79 を引用

2.7.4.4.3.1.4 FSN-013P-02 試験

12 誘導心電図検査の異常の有無とその割合を評価時点ごとに表 2.7.4-241 に示す。

試験期間を通じて 12 誘導心電図検査に異常が認められた被験者はいなかった。

表 2.7.4-241 12 誘導心電図の異常の有無（FSN-013P-02 試験）（安全性解析対象集団）

	全体		周期投与群		連続投与群	
	例数	割合 (%)	例数	割合 (%)	例数	割合 (%)
スクリーニング						
異常なし	42	100.0	20	100.0	22	100.0
異常あり	0	0.0	0	0.0	0	0.0
投薬期1						
異常なし	42	100.0	20	100.0	22	100.0
異常あり	0	0.0	0	0.0	0	0.0
投薬期2						
異常なし	42	100.0	20	100.0	22	100.0
異常あり	0	0.0	0	0.0	0	0.0
投薬期3						
異常なし	40	100.0	19	100.0	21	100.0
異常あり	0	0.0	0	0.0	0	0.0
後観察期						
異常なし	42	100.0	20	100.0	22	100.0
異常あり	0	0.0	0	0.0	0	0.0

引用元：FSN-013P-02（資料番号 5.3.4.1-01）表 12.5-2 を引用

2.7.4.4.3.1.5 FSN-013P-05 試験

12 誘導心電図パラメータについて、異常所見の有無の結果を表 2.7.4-242 に、心拍数、PR 間隔、RR 間隔、QRS 幅、QT 間隔、QTcB、QTcF の測定値及びベースラインからの変化量を表 2.7.4-243 に示す。

12 誘導心電図パラメータ（心拍数、PR 間隔、RR 間隔、QRS 幅、QT 間隔、QTcB、QTcF）の異常所見は、FSN-013 群では 1 例に 1 件認められ、その内訳は心室性期外収縮が 1 例に 1 件であった。当該事象は Visit1 でのみ異常所見が認められ、Visit2 以降では異常所見は認められなかった。EE/DRSP フレックス投与群では 2 例に 3 件異常が認められ、1 例は合併症として第一度房室ブロックがあり、治験薬投与前に右脚ブロックが有害事象として発現した症例であり、もう 1 例は合併症として 12 誘導心電図異常を有する症例であった。治験薬投与後の有害事象は認められなかった。

QTcB については、FSN-013 群で Visit2（ベースライン）が 417.4±21.90 msec、Visit6／中止時が 409.7±42.29 msec であり、EE/DRSP フレックス投与群で Visit2（ベースライン）が 420.6±24.56 msec、Visit6／中止時が 419.3±21.99 msec であり、QTcF については、FSN-013 群で Visit2（ベースライン）が 415.2±18.01 msec、Visit6／中止時が 406.6±42.92 msec であり、EE/DRSP フレックス投与群で Visit2（ベースライン）が 417.6±23.07 msec、Visit6／中止時が 415.0±20.04 msec であった。両群ともに QTc 間隔の変動は認められなかった。

FSN-013 群、EE/DRSP フレックス投与群とも、治験期間を通じてその他の特記すべき変動は認められなかった。

表 2.7.4-242 12 誘導心電図の異常の有無（FSN-013P-05 試験）（安全性解析対象集団）

評価期間	異常所見の有無	FSN-013群 N=45 例数 (%)	ヤーズフレックス配合錠群 N=41 例数 (%)
Visit 2 (ベースライン)	なし	45 (100.0)	39 (95.1)
	あり	0 (0.0)	2 (4.9)
Visit 6/中止時	なし	45 (100.0)	38 (92.7)
	あり	0 (0.0)	2 (4.9)
Visit 7	なし	45 (100.0)	39 (95.1)
	あり	0 (0.0)	2 (4.9)

引用元：FSN-013P-05（資料番号 5.3.4.2-01）表 12.5-1 を引用

表 2.7.4-243 心拍数、PR 間隔、RR 間隔、QRS 幅、QT 間隔、QTcB、QTcF の測定値及びベースラインからの変化量（FSN-013P-05 試験）（安全性解析対象集団）

検査項目 (単位)	評価期間		測定値 FSN-013群 N=45	測定値 ヤーズフレックス配合錠群 N=41	変化量 FSN-013群 N=45	変化量 ヤーズフレックス配合錠群 N=41
心拍数 (bpm)	Visit 2 (ベースライン)	被験者数	45	41		
		平均値 (標準偏差)	62.3 (9.01)	63.0 (7.92)		
		CV	14.5	12.6		
		中央値	60.0	62.0		
		Q1 - Q3	56.0 - 67.0	58.0 - 68.0		
		最小値 - 最大値	49 - 85	49 - 82		
	Visit 6/中止時	被験者数	45	40	45	40
		平均値 (標準偏差)	64.1 (12.07)	64.3 (9.51)	1.8 (11.44)	1.4 (7.17)
		CV	18.8	14.8	635.7	503.3
		中央値	63.0	64.0	0.0	0.0
		Q1 - Q3	56.0 - 70.0	57.0 - 69.0	-5.0 - 4.0	-3.0 - 4.0
		最小値 - 最大値	49 - 116	47 - 97	-14 - 58	-9 - 33
	Visit 7	被験者数	45	41	45	41
		平均値 (標準偏差)	65.0 (10.94)	65.5 (8.46)	2.7 (10.69)	2.5 (6.08)
		CV	16.8	12.9	394.3	242.1
		中央値	64.0	65.0	1.0	3.0
		Q1 - Q3	59.0 - 69.0	60.0 - 71.0	-2.0 - 5.0	0.0 - 5.0
		最小値 - 最大値	52 - 115	49 - 80	-13 - 57	-17 - 18

表 2.7.4-243 心拍数、PR 間隔、RR 間隔、QRS 幅、QT 間隔、QTcB、QTcF の測定値及びベースラインからの変化量（FSN-013P-05 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

検査項目 (単位)	評価期間		測定値 FSN-013群 N=45	測定値 ヤーズフレックス配合錠群 N=41	変化量 FSN-013群 N=45	変化量 ヤーズフレックス配合錠群 N=41
PR間隔 (msec)	Visit 2 (ベースライン)	被験者数	45	41		
		平均値 (標準偏差)	152.7 (20.65)	158.4 (23.94)		
		CV	13.5	15.1		
		中央値	152.0	157.0		
		Q1 - Q3	140.0 - 166.0	140.0 - 173.0		
		最小値 - 最大値	117 - 208	120 - 222		
	Visit 6/中止時	被験者数	45	40	45	40
		平均値 (標準偏差)	148.8 (19.74)	158.0 (26.43)	-3.9 (12.52)	-0.8 (11.64)
		CV	13.3	16.7	-322.0	-1501.8
		中央値	145.0	158.0	-4.0	0.0
		Q1 - Q3	137.0 - 157.0	139.0 - 173.0	-10.0 - 0.0	-7.5 - 5.5
		最小値 - 最大値	115 - 198	117 - 256	-40 - 24	-26 - 34
	Visit 7	被験者数	45	41	45	41
		平均値 (標準偏差)	153.1 (19.41)	158.5 (22.40)	0.4 (11.57)	0.1 (13.30)
		CV	12.7	14.1	3253.0	10909.7
		中央値	151.0	157.0	-1.0	-1.0
		Q1 - Q3	142.0 - 162.0	138.0 - 171.0	-6.0 - 6.0	-6.0 - 7.0
		最小値 - 最大値	110 - 198	126 - 210	-20 - 44	-28 - 30

表 2.7.4-243 心拍数、PR 間隔、RR 間隔、QRS 幅、QT 間隔、QTcB、QTcF の測定値及びベースラインからの変化量（FSN-013P-05 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

検査項目 (単位)	評価期間		測定値 FSN-013群 N=45	測定値 ヤーズフレックス配合錠群 N=41	変化量 FSN-013群 N=45	変化量 ヤーズフレックス配合錠群 N=41
RR間隔 (msec)	Visit 2 (ベースライン)	被験者数	45	41		
		平均値 (標準偏差)	980.1 (129.01)	967.3 (122.09)		
		CV	13.2	12.6		
		中央値	1002.0	966.0		
		Q1 - Q3	896.0 - 1071.0	882.0 - 1034.0		
		最小値 - 最大値	706 - 1237	730 - 1230		
	Visit 6/中止時	被験者数	45	40	45	40
		平均値 (標準偏差)	954.0 (152.05)	950.2 (129.99)	-26.1 (138.14)	-18.8 (89.35)
		CV	15.9	13.7	-529.0	-475.3
		中央値	952.0	938.5	0.0	0.0
		Q1 - Q3	852.0 - 1053.0	869.5 - 1050.5	-76.0 - 71.0	-65.5 - 39.0
		最小値 - 最大値	517 - 1223	614 - 1267	-517 - 143	-321 - 132
	Visit 7	被験者数	45	41	45	41
		平均値 (標準偏差)	942.8 (131.72)	936.0 (120.99)	-37.3 (122.97)	-31.3 (91.09)
		CV	14.0	12.9	-329.6	-291.3
		中央値	940.0	924.0	-20.0	-37.0
		Q1 - Q3	870.0 - 1025.0	845.0 - 1000.0	-77.0 - 30.0	-72.0 - 0.0
		最小値 - 最大値	522 - 1153	750 - 1224	-512 - 173	-231 - 190

表 2.7.4-243 心拍数、PR 間隔、RR 間隔、QRS 幅、QT 間隔、QTcB、QTcF の測定値及びベースラインからの変化量（FSN-013P-05 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

検査項目 (単位)	評価期間		測定値 FSN-013群 N=45	測定値 ヤーズフレックス配合錠群 N=41	変化量 FSN-013群 N=45	変化量 ヤーズフレックス配合錠群 N=41
QRS幅 (msec)	Visit 2 (ベースライン)	被験者数	45	41		
		平均値 (標準偏差)	88.9 (9.54)	89.3 (11.90)		
		CV	10.7	13.3		
		中央値	88.0	89.0		
		Q1 - Q3	82.0 - 95.0	80.0 - 96.0		
		最小値 - 最大値	66 - 108	63 - 118		
	Visit 6/中止時	被験者数	45	40	45	40
		平均値 (標準偏差)	86.8 (10.28)	87.2 (9.63)	-2.2 (8.20)	-2.2 (6.04)
		CV	11.8	11.0	-376.7	-280.8
		中央値	88.0	88.0	0.0	-2.0
		Q1 - Q3	83.0 - 95.0	80.0 - 94.0	-4.0 - 2.0	-4.0 - 1.5
		最小値 - 最大値	60 - 104	70 - 104	-40 - 10	-23 - 7
	Visit 7	被験者数	45	41	45	41
		平均値 (標準偏差)	88.4 (10.05)	86.7 (13.65)	-0.5 (5.12)	-2.5 (7.63)
		CV	11.4	15.7	-1001.7	-300.8
		中央値	89.0	87.0	-2.0	-1.0
		Q1 - Q3	84.0 - 94.0	80.0 - 96.0	-3.0 - 2.0	-4.0 - 0.0
		最小値 - 最大値	63 - 108	56 - 121	-10 - 12	-42 - 7

表 2.7.4-243 心拍数、PR 間隔、RR 間隔、QRS 幅、QT 間隔、QTcB、QTcF の測定値及びベースラインからの変化量（FSN-013P-05 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

検査項目 (単位)	評価期間		測定値 FSN-013群 N=45	測定値 ヤーズフレックス配合錠群 N=41	変化量 FSN-013群 N=45	変化量 ヤーズフレックス配合錠群 N=41
QT間隔 (msec)	Visit 2 (ベースライン)	被験者数	45	41		
		平均値 (標準偏差)	411.4 (23.76)	412.3 (28.73)		
		CV	5.8	7.0		
		中央値	408.0	414.0		
		Q1 - Q3	396.0 - 429.0	395.0 - 423.0		
		最小値 - 最大値	363 - 464	356 - 500		
	Visit 6/中止時	被験者数	45	40	45	40
		平均値 (標準偏差)	399.5 (49.40)	407.2 (27.84)	-12.0 (42.94)	-5.6 (21.13)
		CV	12.4	6.8	-358.5	-377.4
		中央値	404.0	402.0	-4.0	-3.0
		Q1 - Q3	387.0 - 424.0	390.5 - 417.5	-14.0 - 4.0	-20.0 - 5.0
		最小値 - 最大値	124 - 461	349 - 478	-274 - 29	-83 - 34
	Visit 7	被験者数	45	41	45	41
		平均値 (標準偏差)	402.7 (44.93)	407.4 (25.48)	-8.7 (41.36)	-4.9 (19.38)
		CV	11.2	6.3	-474.8	-395.3
		中央値	409.0	404.0	-6.0	-4.0
		Q1 - Q3	392.0 - 423.0	390.0 - 423.0	-13.0 - 6.0	-16.0 - 4.0
		最小値 - 最大値	148 - 462	356 - 470	-250 - 48	-42 - 63

表 2.7.4-243 心拍数、PR 間隔、RR 間隔、QRS 幅、QT 間隔、QTcB、QTcF の測定値及びベースラインからの変化量（FSN-013P-05 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

検査項目 (単位)	評価期間		測定値 FSN-013群 N=45	測定値 ヤーズフレックス配合錠群 N=41	変化量 FSN-013群 N=45	変化量 ヤーズフレックス配合錠群 N=41
QTcB (msec)	Visit 2 (ベースライン)	被験者数	45	41		
		平均値 (標準偏差)	417.4 (21.90)	420.6 (24.56)		
		CV	5.2	5.8		
		中央値	419.0	417.0		
		Q1 - Q3	405.0 - 433.0	401.0 - 431.0		
		最小値 - 最大値	373 - 457	389 - 528		
	Visit 6/中止時	被験者数	45	40	45	40
		平均値 (標準偏差)	409.7 (42.29)	419.3 (21.99)	-7.7 (38.12)	-1.4 (14.97)
		CV	10.3	5.2	-497.2	-1069.3
		中央値	413.0	415.5	-2.0	-2.5
		Q1 - Q3	398.0 - 430.0	399.5 - 435.5	-17.0 - 6.0	-10.0 - 9.5
		最小値 - 最大値	172 - 465	382 - 482	-219 - 55	-46 - 25
	Visit 7	被験者数	45	41	45	41
		平均値 (標準偏差)	415.2 (37.88)	422.5 (22.15)	-2.1 (31.90)	2.0 (16.74)
		CV	9.1	5.2	-1495.3	847.4
		中央値	420.0	423.0	1.0	2.0
		Q1 - Q3	409.0 - 434.0	408.0 - 437.0	-8.0 - 10.0	-7.0 - 12.0
		最小値 - 最大値	205 - 463	378 - 482	-186 - 42	-46 - 31

表 2.7.4-243 心拍数、PR 間隔、RR 間隔、QRS 幅、QT 間隔、QTcB、QTcF の測定値及びベースラインからの変化量（FSN-013P-05 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

検査項目 (単位)	評価期間		測定値		変化量	
			FSN-013群	ヤーズフレックス配合錠群	FSN-013群	ヤーズフレックス配合錠群
			N=45	N=41	N=45	N=41
QTcF (msec)	Visit 2 (ベースライン)	被験者数	45	41		
		平均値 (標準偏差)	415.2 (18.01)	417.6 (23.07)		
		CV	4.3	5.5		
		中央値	416.0	414.0		
		Q1 - Q3	403.0 - 429.0	405.0 - 424.0		
		最小値 - 最大値	374 - 448	380 - 519		
	Visit 6/中止時	被験者数	45	40	45	40
		平均値 (標準偏差)	406.0 (42.92)	415.0 (20.04)	-9.2 (38.16)	-2.9 (14.50)
		CV	10.6	4.8	-413.8	-508.7
		中央値	408.0	411.0	-3.0	-3.5
		Q1 - Q3	398.0 - 422.0	401.5 - 426.0	-13.0 - 4.0	-10.0 - 7.5
		最小値 - 最大値	154 - 451	384 - 481	-240 - 35	-38 - 27
	Visit 7	被験者数	45	41	45	41
		平均値 (標準偏差)	410.9 (38.73)	417.2 (19.82)	-4.3 (33.98)	-0.4 (15.07)
		CV	9.4	4.7	-784.1	-3862.4
		中央値	412.0	414.0	-2.0	-2.0
		Q1 - Q3	405.0 - 427.0	402.0 - 428.0	-8.0 - 7.0	-8.0 - 9.0
		最小値 - 最大値	184 - 448	375 - 478	-210 - 36	-41 - 37

引用元：FSN-013P-05（資料番号 5.3.4.2-01）表 15.4-18 を引用

2.7.4.4.3.1.6 海外 ISS に含めた個々の臨床試験

MIT-Es0001-C201 試験及び MIT-Es0001-C202 試験の両試験では、心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔及び QTcF 間隔に臨床的に重要な変化及び傾向は認められなかった（5.3.4.1-03 Section 12.5.2 及び 5.3.4.1-04 Section 12.5.2）。

2.7.4.4.3.2 心エコー検査

2.7.4.4.3.2.1 海外 ISS に含めた個々の臨床試験

MIT-Es0001-C202 試験では、臨床的に問題となる所見は認められなかった（5.3.4.1-04 Section 12.5.3）。MIT-Es0001-C201 試験では、スクリーニング時に異常所見を示した 3 例を除き、臨床的に問題となる所見は認められなかった。1 例でスクリーニング時に小さい心房中隔欠損／卵円孔開存を伴う心房中隔動脈瘤が認められたが、試験終了時には認められなかった。1 例でスクリーニング時に大動脈二尖弁が認められ、1 例でスクリーニング時に軽度の偏心性左室肥大及び左房拡大が認められたが、試験終了時には認められなかった（5.3.4.1-03 Section 12.5.5）。

2.7.4.4.4 乳房検査

2.7.4.4.4.1 FSN-013P-03 試験

2.7.4.4.4.1.1 24 週投与

投与 6 周期終了時点までの安全性解析対象集団を対象とした、ベースライン及び Visit17／中止時の乳房検査の異常の有無を表 2.7.4-244 に示す。

乳房検査はベースライン観察期及び Visit 17／中止時の検査項目であり、ベースライン観察期で、FSN-013 群の 3.7%（3/81 例）、プラセボ群の 8.9%（7/79 例）に異常所見が認められ、投与 6 周期終了時点までに中止された被験者で、FSN-013 群の 0.0%（0/4 例）、プラセボ群の 16.7%（1/6 例）に異常所見が認められた。

表 2.7.4-244 乳房検査の異常の有無［FSN-013P-03 試験（継続投与期）］（安全性解析対象集団）（24 週）

Treatment	Period	Analysis Visit	n	Normal n (%)	Abnormal n (%)
FSN-013	Baseline Observation Period	Visit 1	81	78 (96.3)	3 (3.7)
	Extension Period	Visit 17 / Discontinuation	4	4 (100.0)	0 (0.0)
Placebo	Baseline Observation Period	Visit 1	79	72 (91.1)	7 (8.9)
	Extension Period	Visit 17 / Discontinuation	6	5 (83.3)	1 (16.7)

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-dys01）表 14-42 を引用

2.7.4.4.4.1.2 52 週投与

投与 13 周期終了時点までの安全性解析対象集団を対象とした、ベースライン及び Visit17／中止時の乳房検査の異常の有無を表 2.7.4-245 に示す。

乳房検査はベースライン観察期及び Visit 17／中止時の検査項目であり、ベースライン観察期で、FSN-013 群の 3.7%（3/81 例）、プラセボ群の 8.9%（7/79 例）に異常所見が認められ、Visit 17／中止時の検査で、FSN-013 群の 5.0%（4/80 例）、プラセボ群の 6.4%（5/78 例）に異常所見が認められた。

乳房検査で異常が認められた全ての被験者において、乳房検査の異常を治験薬との因果関係が「関連あり」である TEAE として報告されたのは、プラセボ群で FSN-013 投与に切り替え後の 3 例（PT 別で、乳房痛が 1 例に 1 件、胸部不快感が 1 例に 1 件及び乳房新生物が 1 例に 1 件）認められたが、いずれの TEAE も重症度は軽度であった（5.3.5.2-dys02 付録 16.2.7.4）。

表 2.7.4-245 乳房検査の異常の有無［FSN-013P-03 試験（継続投与期）］（安全性解析対象集団）（52 週）

Treatment	Period	Analysis Visit	n	Normal n (%)	Abnormal n (%)
FSN-013	Baseline Observation Period	Visit 1	81	78 (96.3)	3 (3.7)
	Extension Period	Visit 17 / Discontinuation	80	76 (95.0)	4 (5.0)
Placebo	Baseline Observation Period	Visit 1	79	72 (91.1)	7 (8.9)
	Extension Period	Visit 17 / Discontinuation	78	73 (93.6)	5 (6.4)

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 14-32 を引用

2.7.4.4.4.2 FSN-013P-04 試験

2.7.4.4.4.2.1 24 週投与

投与 6 周期終了時点までの安全性解析対象集団を対象とした、ベースライン及び Visit17／中止時の乳房検査の異常の有無を表 2.7.4-246 に示す。

乳房検査はベースライン観察期及び Visit 17／中止時の検査項目であり、ベースライン観察期で、FSN-013 群の 12.7%（10/79 例）、プラセボ群の 7.2%（6/83 例）に異常所見が認められ、投与 6 周期終了時点までに中止された被験者で、乳房検査の異常は認められなかった（FSN-013 群：0/3 例、プラセボ群：0/6 例）。

表 2.7.4-246 乳房検査の異常の有無［FSN-013P-04 試験（継続投与期）］（安全性解析対象集団）（24 週）

Treatment	Period	Analysis Visit	n	Normal n (%)	Abnormal n (%)
FSN-013	Baseline Observation Period	Visit 1	79	69 (87.3)	10 (12.7)
	Extension Period	Visit 17 / Discontinuation	3	3 (100.0)	0 (0.0)
Placebo	Baseline Observation Period	Visit 1	83	77 (92.8)	6 (7.2)
	Extension Period	Visit 17 / Discontinuation	6	6 (100.0)	0 (0.0)

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-end01）表 14-41 を引用

2.7.4.4.4.2.2 52 週投与

投与 13 周期終了時点までの安全性解析対象集団を対象とした、ベースライン及び Visit17／中中止時の乳房検査の異常の有無を表 2.7.4-247 に示す。

乳房検査はベースライン観察期及び Visit17／中止時の検査項目であり、ベースライン観察期で、FSN-013 群の 12.7%（10/79 例）、プラセボ群の 7.2%（6/83 例）に異常所見が認められ、投与 13 周期終了時点までに中止又は試験終了された被験者で、FSN-013 群で 11.7%（9/77 例）及びプラセボ群で 6.2%（5/81 例）に乳房検査の異常が認められた。

乳房検査で異常が認められた全ての被験者において、乳房検査の異常を治験薬との因果関係が「関連あり」である TEAE として報告されたのは、FSN-013 群で 2 例（PT 別で、良性腺腫が 1 例に 1 件及び乳房障害が 2 例に 2 件）認められたが、いずれの TEAE も重症度は軽度であった（5.3.5.2-end02 付録 16.2.7.4）。

表 2.7.4-247 乳房検査の異常の有無［FSN-013P-04 試験（継続投与期）］（安全性解析対象集団）（52 週）

Treatment	Period	Analysis Visit	n	Normal n (%)	Abnormal n (%)
FSN-013	Baseline Observation Period	Visit 1	79	69 (87.3)	10 (12.7)
	Extension Period	Visit 17 / Discontinuation	77	68 (88.3)	9 (11.7)
Placebo	Baseline Observation Period	Visit 1	83	77 (92.8)	6 (7.2)
	Extension Period	Visit 17 / Discontinuation	81	76 (93.8)	5 (6.2)

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（52 週）（資料番号 5.3.5.2-end02）表 14-32 を引用

2.7.4.4.4.3 FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合

2.7.4.4.4.3.1 24 週投与

投与 6 周期終了時点までの Primary Safety Population を対象とした、ベースライン及び中止時の乳房検査の異常の有無を表 2.7.4-248 に示す。

乳房検査はベースライン観察期及び Visit 17／中止時の検査項目であり、ベースライン観察期で、FSN-013 群の 8.1%（13/160 例）に異常所見が認められ、投与 6 周期終了時点までに中止された被験者で、乳房検査の異常所見は認められなかった（0/7 例）。

表 2.7.4-248 乳房検査の異常の有無（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population）（24 週）

Table 4.4.6.1 Frequency of Abnormality in Breast Examination (SAS)

FSN-013 Pooled N=160			
Baseline Observation Period		Post-Baseline Period	
Visit1 n=160		Visit 17 / Discontinuation n=7	
Normal n (%)	Abnormal n (%)	Normal n (%)	Abnormal n (%)
147 (91.9)	13 (8.1)	7 (100.0)	0 (0.0)

Page 1 of 1

Program Name t_4_4_6_1.sas / Output t_4_4_6_1.rtf
Date of Table Generation 2023-02-20 8 52
Data Source adbe

引用元：FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合（資料番号 5.3.5.3-int01）表 6-78 を引用

2.7.4.4.4.3.2 52 週投与

投与 13 周期終了時点までの Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population を対象とした、ベースライン及び中止時の乳房検査の異常の有無を表 2.7.4-249 に示す。

Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population において、乳房検査はベースライン観察期及び Visit 17／中止時の検査項目であり、ベースライン観察期で、Primary Safety Population の 8.1%（13/160 例）、Secondary Safety Population の 8.0%（25/311 例）に異常所見が認められ、投与 13 周期終了時点までに中止又は試験終した被験者で、Primary Safety Population で 8.3%（13/157 例）及び Secondary Safety Population で 7.2%（22/305 例）に乳房検査の異常所見が認められた。

表 2.7.4-249 乳房検査の異常の有無（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）

Table 4.4.6.1 Frequency of Abnormality in Breast Examination (SAS)

Primary FSN-013 Pooled N=160				Secondary FSN-013 Pooled N=311			
Baseline Observation Period		Post-Administration Period		Baseline Observation Period		Post-Administration Period	
Cycle -3 (Visit1) n=160		End of Treatment (Visit 17 / Discontinuation) n=157		Cycle -3 (Visit1) n=311		End of Treatment (Visit 17 / Discontinuation) n=305	
Normal n (%)	Abnormal n (%)	Normal n (%)	Abnormal n (%)	Normal n (%)	Abnormal n (%)	Normal n (%)	Abnormal n (%)
147 (91.9)	13 (8.1)	144 (91.7)	13 (8.3)	286 (92.0)	25 (8.0)	283 (92.8)	22 (7.2)

Page 1 of 1

Primary Safety Analysis Population includes data of FSN-013 group only while Secondary Safety Analysis Population includes data of both FSN-013 group and subjects who switched from Placebo to FSN-013.

Program Name: t 4 4 6 1.sas / Output: t 4 4 6 1.rtf
Date of Table Generation: 2023-12-01 18:23
Data Source: adbe

引用元：FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合（52 週）（資料番号 5.3.5.3-int07）表 6-80 を引用

2.7.4.4.4.4 FSN-013P-02 試験

乳房検査の異常の有無とその割合を評価時点ごとに表 2.7.4-250 に示す。スクリーニング及び後観察期とも異常が認められた被験者はいなかった。

表 2.7.4-250 乳房検査の異常の有無（FSN-013P-02 試験）（安全性解析対象集団）

	全体		周期投与群		連続投与群	
	例数	割合 (%)	例数	割合 (%)	例数	割合 (%)
スクリーニング						
異常なし	42	100.0	20	100.0	22	100.0
異常あり	0	0.0	0	0.0	0	0.0
後観察期						
異常なし	42	100.0	20	100.0	22	100.0
異常あり	0	0.0	0	0.0	0	0.0

引用元：FSN-013P-02（資料番号 5.3.4.1-01）表 12.5-1 を引用

2.7.4.4.4.5 海外 ISS に含めた個々の臨床試験

2.7.4.4.7 に示した。

2.7.4.4.5 月経／性器出血

2.7.4.4.5.1 FSN-013P-03 試験

2.7.4.4.5.1.1 各周期における出血の程度別発現例数

2.7.4.4.5.1.1.1 24 週投与

投与 6 周期終了時点までの安全性解析対象集団を対象とした、各投与周期における TEAE として報告された月経中間期出血の程度別の発現例数（発現割合）を表 2.7.4-251 に、各投与周期の投与期間中（24 日間）における出血の程度別の発現例数（発現割合）を表 2.7.4-252 に、各投与周期の休薬期間中（4 日間）における出血の程度別の発現例数（発現割合）を表 2.7.4-253 に示す。

TEAE として報告された月経中間期出血は、FSN-013 群において、投与 1 周期目に 39.5%［ごく少量（点状出血程度）（Spotting）19.8%、通常の月経量より少ない（Light）14.8%、通常の月経量（Normal）3.7%及び通常の月経量より多い（Heavy）1.2%］に認められたが、以降漸減し、投与 2～6 周期目の発現割合は 19.5～27.0%、また、ごく少量（点状出血程度）は 8.8～14.1%であった。

投与期間中については、FSN-013 群で投与 1 周期目では通常の月経量より多い（Heavy）出血を経験した被験者がプラセボ群（投与 5 周期目以降に FSN-013 投与に切替え）（46.8%）と比較して比較的多く認められた（53.1%）が、投与 2 周期目に 3.8%まで減少し、投与 2～4 周期目に一定に推移した。また、プラセボ群についても、投与を切り替えた投与 5 周期目以降、FSN-013 群の投与 1 周期目以降と同様の傾向が認められた。

各投与周期の休薬期間中については、FSN-013 群で通常の月経量（Normal）以下の出血を経験した被験者がプラセボ群と比較して多く認められたが、通常の月経量より多い（Heavy）出血を経験した被験者は 1.3～9.0%であった。

表 2.7.4-251 各投与周期における TEAE として報告された月経中間期出血の程度別の発現例数（発現割合）[FSN-013P-03 試験（継続投与期）]（安全性解析対象集団）（24 週）

Treatment	Period	Treatment Cycle	Interval	n	m	Number of Intermenstrual Bleeding Subjects Reported as Treatment Emergent Adverse Events (%)						
						None	Spotting	Light	Normal	Heavy	Below Normal	More than Normal
FSN-013	Comparative Period	Cycle 1	Day 1-28	81	32	0 (0.0)	16 (19.8)	12 (14.8)	3 (3.7)	1 (1.2)	31 (38.3)	1 (1.2)
		Cycle 2	Day 29-56	80	20	0 (0.0)	7 (8.8)	10 (12.5)	2 (2.5)	1 (1.3)	19 (23.8)	1 (1.3)
		Cycle 3	Day 57-84	79	19	0 (0.0)	8 (10.1)	10 (12.7)	1 (1.3)	0 (0.0)	19 (24.1)	0 (0.0)
		Cycle 4	Day 85-112	78	21	0 (0.0)	11 (14.1)	8 (10.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	20 (25.6)	1 (1.3)
	Extension Period	Cycle 5	Day 113-140	78	18	0 (0.0)	10 (12.8)	6 (7.7)	2 (2.6)	0 (0.0)	18 (23.1)	0 (0.0)
		Cycle 6	Day 141-168	77	15	0 (0.0)	6 (7.8)	5 (6.5)	3 (3.9)	1 (1.3)	14 (18.2)	1 (1.3)
Placebo	Comparative Period	Cycle 1	Day 1-28	79	4	0 (0.0)	3 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	3 (3.8)	1 (1.3)
		Cycle 2	Day 29-56	78	7	0 (0.0)	6 (7.7)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (9.0)	0 (0.0)
		Cycle 3	Day 57-84	76	9	0 (0.0)	7 (9.2)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (11.8)	0 (0.0)
		Cycle 4	Day 85-112	74	5	0 (0.0)	4 (5.4)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (6.8)	0 (0.0)
	Extension Period	Cycle 5	Day 113-140	74	34	0 (0.0)	6 (8.1)	19 (25.7)	5 (6.8)	4 (5.4)	30 (40.5)	4 (5.4)
		Cycle 6	Day 141-168	73	29	0 (0.0)	14 (19.2)	6 (8.2)	7 (9.6)	2 (2.7)	27 (37.0)	2 (2.7)

m : Number of Intermenstrual Bleeding

ratio : Number of Intermenstrual Bleeding Subjects for each Bleeding grade / n

If a subject fell under more than one degree of bleeding, they are only counted once for the most severe degree

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-dys01）表 12-9 を引用

表 2.7.4-252 各投与周期の投与期間中（24 日間）における出血の程度別の発現例数（発現割合）［FSN-013P-03 試験（継続投与期）］（安全性解析対象集団）（24 週）

Treatment	Period	Treatment Cycle	Dosing Interval	n	Number of Bleeding Subjects (%)						
					None	Spotting	Light	Normal	Heavy	Below Normal	More than Normal
FSN-013	Comparative Period	Cycle 1	Day 1-24	81	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (4.9)	34 (42.0)	43 (53.1)	38 (46.9)	43 (53.1)
		Cycle 2	Day 29-52	80	1 (1.3)	4 (5.0)	34 (42.5)	38 (47.5)	3 (3.8)	77 (96.3)	3 (3.8)
		Cycle 3	Day 57-80	79	1 (1.3)	4 (5.1)	45 (57.0)	26 (32.9)	3 (3.8)	76 (96.2)	3 (3.8)
		Cycle 4	Day 85-108	78	1 (1.3)	6 (7.7)	39 (50.0)	28 (35.9)	4 (5.1)	74 (94.9)	4 (5.1)
	Extension Period	Cycle 5	Day 113-136	78	2 (2.6)	5 (6.4)	35 (44.9)	30 (38.5)	6 (7.7)	72 (92.3)	6 (7.7)
		Cycle 6	Day 141-164	77	5 (6.5)	3 (3.9)	34 (44.2)	29 (37.7)	6 (7.8)	71 (92.2)	6 (7.8)
Placebo	Comparative Period	Cycle 1	Day 1-24	79	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	41 (51.9)	37 (46.8)	42 (53.2)	37 (46.8)
		Cycle 2	Day 29-52	78	0 (0.0)	1 (1.3)	6 (7.7)	34 (43.6)	37 (47.4)	41 (52.6)	37 (47.4)
		Cycle 3	Day 57-80	76	2 (2.6)	2 (2.6)	10 (13.2)	31 (40.8)	31 (40.8)	45 (59.2)	31 (40.8)
		Cycle 4	Day 85-108	74	3 (4.1)	0 (0.0)	6 (8.1)	34 (45.9)	31 (41.9)	43 (58.1)	31 (41.9)
	Extension Period	Cycle 5	Day 113-136	74	23 (31.1)	9 (12.2)	17 (23.0)	14 (18.9)	11 (14.9)	63 (85.1)	11 (14.9)
		Cycle 6	Day 141-164	73	1 (1.4)	4 (5.5)	28 (38.4)	31 (42.5)	9 (12.3)	64 (87.7)	9 (12.3)

If a subject fell under more than one degree of bleeding, they are only counted once for the most severe degree

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-dys01）表 12-10 を引用

表 2.7.4-253 各投与周期の休薬期間中（4 日間）における出血の程度別の発現例数（発現割合）[FSN-013P-03 試験（継続投与期）]（安全性解析対象集団）（24 週）

Treatment	Period	Treatment Cycle	Hormone-free Interval	n	Number of Bleeding Subjects (%)						
					None	Spotting	Light	Normal	Heavy	Below Normal	More than Normal
FSN-013	Comparative Period	Cycle 1	Day 25-28	80	8 (10.0)	4 (5.0)	33 (41.3)	34 (42.5)	1 (1.3)	79 (98.8)	1 (1.3)
		Cycle 2	Day 53-56	79	10 (12.7)	2 (2.5)	32 (40.5)	33 (41.8)	2 (2.5)	77 (97.5)	2 (2.5)
		Cycle 3	Day 81-84	78	15 (19.2)	4 (5.1)	30 (38.5)	28 (35.9)	1 (1.3)	77 (98.7)	1 (1.3)
		Cycle 4	Day 109-112	78	11 (14.1)	8 (10.3)	30 (38.5)	22 (28.2)	7 (9.0)	71 (91.0)	7 (9.0)
	Extension Period	Cycle 5	Day 137-140	77	12 (15.6)	6 (7.8)	27 (35.1)	27 (35.1)	5 (6.5)	72 (93.5)	5 (6.5)
		Cycle 6	Day 165-168	77	13 (16.9)	6 (7.8)	30 (39.0)	25 (32.5)	3 (3.9)	74 (96.1)	3 (3.9)
Placebo	Comparative Period	Cycle 1	Day 25-28	78	46 (59.0)	4 (5.1)	6 (7.7)	13 (16.7)	9 (11.5)	69 (88.5)	9 (11.5)
		Cycle 2	Day 53-56	77	45 (58.4)	5 (6.5)	5 (6.5)	16 (20.8)	6 (7.8)	71 (92.2)	6 (7.8)
		Cycle 3	Day 81-84	74	46 (62.2)	6 (8.1)	8 (10.8)	8 (10.8)	6 (8.1)	68 (91.9)	6 (8.1)
		Cycle 4	Day 109-112	74	44 (59.5)	7 (9.5)	11 (14.9)	6 (8.1)	6 (8.1)	68 (91.9)	6 (8.1)
	Extension Period	Cycle 5	Day 137-140	73	9 (12.3)	3 (4.1)	19 (26.0)	36 (49.3)	6 (8.2)	67 (91.8)	6 (8.2)
		Cycle 6	Day 165-168	73	8 (11.0)	0 (0.0)	30 (41.1)	28 (38.4)	7 (9.6)	66 (90.4)	7 (9.6)

If a subject fell under more than one degree of bleeding, they are only counted once for the most severe degree

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-dys01）表 12-11 を引用

2.7.4.4.5.1.1.2 52 週投与

投与 13 周期終了時点までの安全性解析対象集団を対象とした、各投与周期における TEAE として報告された月経中間期出血の程度別の発現例数（発現割合）を表 2.7.4-254 に、各投与周期の投与期間中（24 日間）における出血の程度別の発現例数（発現割合）を表 2.7.4-255 に、各投与周期の休薬期間中（4 日間）における出血の程度別の発現例数（発現割合）を表 2.7.4-256 に示す。

TEAE として報告された月経中間期出血は、FSN-013 群において、投与 1 周期目に 39.5%［ごく少量（点状出血程度）（Spotting）19.8%、通常の月経量より少ない（Light）14.8%、通常の月経量（Normal）3.7%及び通常の月経量より多い（Heavy）1.2%］に認められたが、以降漸減し、投与 2～13 周期目の発現頻度は 19.5～30.6%、また、ごく少量（点状出血程度）は投与 2～13 周期目で 7.8～17.3%であった。プラセボ群（FSN-013 投与に切り替えた 36 週間のデータのみを集計）の発現割合は、FSN-013 の投与 1 周期目に 46.0%（そのうち点状出血は 8.1%）、FSN-013 の投与 2～9 周期目に 23.9～39.7%、ごく少量（点状出血程度）は FSN-013 の投与 2～9 周期目で 6.8～19.2%であった。

投与期間中については、FSN-013 群で投与 1 周期目では通常の月経量より多い（Heavy）出血を経験した被験者が多く認められた（53.1%）が、投与 2 周期目に 3.8%まで減少し、投与 2～13 周期は 3.8～10.7%で推移した。プラセボ群（FSN-013 投与に切り替えた 36 週間のデータのみを集計）では、通常の月経量より多い（Heavy）出血を経験した被験者は FSN-013 の投与 1 周期目で 14.9%、FSN-013 の投与 2～9 周期目で 2.8～12.3%に推移した。

各投与周期の休薬期間中については、FSN-013 群で投与 13 周期を通じて通常の月経量（Normal）以下の出血を経験した被験者の割合は比較的高く認められたが、通常の月経量より多い（Heavy）出血を経験した被験者の割合は投与 1 周期目で 1.3%、投与 2～13 周期目で 0.0～9.0%であった。プラセボ群（FSN-013 投与に切り替えた 36 週間のデータのみを集計）の通常の月経量（Normal）以下の出血を経験した被験者の割合は、FSN-013 投与の 9 周期を通じて比較的高かったが、通常の月経量より多い（Heavy）出血を経験した被験者の割合は、FSN-013 の投与 1 周期目で 8.2%、FSN-013 の投与 2～9 周期目で 4.3～9.6%であった。

表 2.7.4-254 各投与周期における TEAE として報告された月経中間期出血の程度別の発現例数（発現割合）[FSN-013P-03 試験（継続投与期）]
（安全性解析対象集団）（52 週）

Treatment	Period	Treatment Cycle	Interval	n	m	Number of Intermenstrual Bleeding Subjects Reported as Treatment Emergent Adverse Events (%)						
						None	Spotting	Light	Normal	Heavy	Below Normal	More than Normal
FSN-013	Comparative Period	Cycle 1	Day 1-28	81	32	0 (0.0)	16 (19.8)	12 (14.8)	3 (3.7)	1 (1.2)	31 (38.3)	1 (1.2)
		Cycle 2	Day 29-56	80	20	0 (0.0)	7 (8.8)	10 (12.5)	2 (2.5)	1 (1.3)	19 (23.8)	1 (1.3)
		Cycle 3	Day 57-84	79	19	0 (0.0)	8 (10.1)	10 (12.7)	1 (1.3)	0 (0.0)	19 (24.1)	0 (0.0)
		Cycle 4	Day 85-112	78	21	0 (0.0)	11 (14.1)	8 (10.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	20 (25.6)	1 (1.3)
	Extension Period	Cycle 5	Day 113-140	78	18	0 (0.0)	10 (12.8)	6 (7.7)	2 (2.6)	0 (0.0)	18 (23.1)	0 (0.0)
		Cycle 6	Day 141-168	77	15	0 (0.0)	6 (7.8)	5 (6.5)	3 (3.9)	1 (1.3)	14 (18.2)	1 (1.3)
		Cycle 7	Day 169-196	76	18	0 (0.0)	8 (10.5)	9 (11.8)	0 (0.0)	1 (1.3)	17 (22.4)	1 (1.3)
		Cycle 8	Day 197-224	75	18	0 (0.0)	9 (12.0)	6 (8.0)	2 (2.7)	1 (1.3)	17 (22.7)	1 (1.3)
		Cycle 9	Day 225-252	75	22	0 (0.0)	12 (16.0)	6 (8.0)	4 (5.3)	0 (0.0)	22 (29.3)	0 (0.0)
		Cycle 10	Day 253-280	75	19	0 (0.0)	11 (14.7)	4 (5.3)	4 (5.3)	0 (0.0)	19 (25.3)	0 (0.0)
		Cycle 11	Day 281-308	75	24	1 (1.3)	13 (17.3)	7 (9.3)	3 (4.0)	0 (0.0)	24 (32.0)	0 (0.0)
		Cycle 12	Day 309-336	75	18	0 (0.0)	10 (13.3)	4 (5.3)	3 (4.0)	1 (1.3)	17 (22.7)	1 (1.3)
		Cycle 13	Day 337-364	71	18	0 (0.0)	11 (15.5)	4 (5.6)	3 (4.2)	0 (0.0)	18 (25.4)	0 (0.0)
Placebo	Extension Period	Cycle 1	Day 1-28	74	34	0 (0.0)	6 (8.1)	19 (25.7)	5 (6.8)	4 (5.4)	30 (40.5)	4 (5.4)
		Cycle 2	Day 29-56	73	29	0 (0.0)	14 (19.2)	6 (8.2)	7 (9.6)	2 (2.7)	27 (37.0)	2 (2.7)
		Cycle 3	Day 57-84	73	22	0 (0.0)	5 (6.8)	10 (13.7)	5 (6.8)	2 (2.7)	20 (27.4)	2 (2.7)
		Cycle 4	Day 85-112	72	22	0 (0.0)	8 (11.1)	10 (13.9)	4 (5.6)	0 (0.0)	22 (30.6)	0 (0.0)
		Cycle 5	Day 113-140	69	17	0 (0.0)	6 (8.7)	6 (8.7)	5 (7.2)	0 (0.0)	17 (24.6)	0 (0.0)
		Cycle 6	Day 141-168	68	17	0 (0.0)	6 (8.8)	7 (10.3)	4 (5.9)	0 (0.0)	17 (25.0)	0 (0.0)
		Cycle 7	Day 169-196	67	16	0 (0.0)	8 (11.9)	5 (7.5)	3 (4.5)	0 (0.0)	16 (23.9)	0 (0.0)
		Cycle 8	Day 197-224	67	21	0 (0.0)	10 (14.9)	5 (7.5)	3 (4.5)	3 (4.5)	18 (26.9)	3 (4.5)
		Cycle 9	Day 225-252	67	19	0 (0.0)	7 (10.4)	7 (10.4)	4 (6.0)	1 (1.5)	18 (26.9)	1 (1.5)

m : Number of Intermenstrual Bleeding

ratio : Number of Intermenstrual Bleeding Subjects for each Bleeding grade / n

If a subject fell under more than one degree of bleeding, they are only counted once for the most severe degree.

FSN-013 group is counted from the comparative period onward, and placebo group is counted from extension period onward.

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 12-10 を引用

表 2.7.4-255 各投与周期の投与期間中（24 日間）における出血の程度別の発現例数（発現割合）［FSN-013P-03 試験（継続投与期）］（安全性解析対象集団）（52 週）

Treatment	Period	Treatment Cycle	Dosing Interval	n	Number of Bleeding Subjects (%)						
					None	Spotting	Light	Normal	Heavy	Below Normal	More than Normal
FSN-013	Comparative Period	Cycle 1	Day 1-24	81	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (4.9)	34 (42.0)	43 (53.1)	38 (46.9)	43 (53.1)
		Cycle 2	Day 29-52	80	1 (1.3)	4 (5.0)	34 (42.5)	38 (47.5)	3 (3.8)	77 (96.3)	3 (3.8)
		Cycle 3	Day 57-80	79	1 (1.3)	4 (5.1)	45 (57.0)	26 (32.9)	3 (3.8)	76 (96.2)	3 (3.8)
		Cycle 4	Day 85-108	78	1 (1.3)	6 (7.7)	39 (50.0)	28 (35.9)	4 (5.1)	74 (94.9)	4 (5.1)
	Extension Period	Cycle 5	Day 113-136	78	2 (2.6)	5 (6.4)	35 (44.9)	30 (38.5)	6 (7.7)	72 (92.3)	6 (7.7)
		Cycle 6	Day 141-164	77	5 (6.5)	3 (3.9)	34 (44.2)	29 (37.7)	6 (7.8)	71 (92.2)	6 (7.8)
		Cycle 7	Day 169-192	76	4 (5.3)	4 (5.3)	34 (44.7)	27 (35.5)	7 (9.2)	69 (90.8)	7 (9.2)
		Cycle 8	Day 197-220	75	3 (4.0)	6 (8.0)	34 (45.3)	24 (32.0)	8 (10.7)	67 (89.3)	8 (10.7)
		Cycle 9	Day 225-248	75	6 (8.0)	3 (4.0)	33 (44.0)	26 (34.7)	7 (9.3)	68 (90.7)	7 (9.3)
		Cycle 10	Day 253-276	75	3 (4.0)	11 (14.7)	32 (42.7)	24 (32.0)	5 (6.7)	70 (93.3)	5 (6.7)
		Cycle 11	Day 281-304	75	4 (5.3)	4 (5.3)	36 (48.0)	26 (34.7)	5 (6.7)	70 (93.3)	5 (6.7)
		Cycle 12	Day 309-332	75	6 (8.0)	6 (8.0)	30 (40.0)	29 (38.7)	4 (5.3)	71 (94.7)	4 (5.3)
		Cycle 13	Day 337-360	71	4 (5.6)	4 (5.6)	35 (49.3)	25 (35.2)	3 (4.2)	68 (95.8)	3 (4.2)
Placebo	Extension Period	Cycle 1	Day 1-24	74	23 (31.1)	9 (12.2)	17 (23.0)	14 (18.9)	11 (14.9)	63 (85.1)	11 (14.9)
		Cycle 2	Day 29-52	73	1 (1.4)	4 (5.5)	28 (38.4)	31 (42.5)	9 (12.3)	64 (87.7)	9 (12.3)
		Cycle 3	Day 57-80	73	0 (0.0)	1 (1.4)	38 (52.1)	29 (39.7)	5 (6.8)	68 (93.2)	5 (6.8)
		Cycle 4	Day 85-108	72	2 (2.8)	4 (5.6)	39 (54.2)	25 (34.7)	2 (2.8)	70 (97.2)	2 (2.8)
		Cycle 5	Day 113-136	69	2 (2.9)	3 (4.3)	34 (49.3)	27 (39.1)	3 (4.3)	66 (95.7)	3 (4.3)
		Cycle 6	Day 141-164	68	0 (0.0)	3 (4.4)	33 (48.5)	28 (41.2)	4 (5.9)	64 (94.1)	4 (5.9)
		Cycle 7	Day 169-192	67	1 (1.5)	5 (7.5)	29 (43.3)	29 (43.3)	3 (4.5)	64 (95.5)	3 (4.5)
		Cycle 8	Day 197-220	67	0 (0.0)	4 (6.0)	29 (43.3)	26 (38.8)	8 (11.9)	59 (88.1)	8 (11.9)
		Cycle 9	Day 225-248	67	0 (0.0)	3 (4.5)	34 (50.7)	27 (40.3)	3 (4.5)	64 (95.5)	3 (4.5)

If a subject fell under more than one degree of bleeding, they are only counted once for the most severe degree.

FSN-013 group is counted from the comparative period onward, and placebo group is counted from extension period onward.

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 12-11 を引用

表 2.7.4-256 各投与周期の休薬期間中（4 日間）における出血の程度別の発現例数（発現割合）[FSN-013P-03 試験（継続投与期）]（安全性解析対象集団）（52 週）

Treatment	Period	Treatment Cycle	Hormone-free Interval	n	Number of Bleeding Subjects (%)						
					None	Spotting	Light	Normal	Heavy	Below Normal	More than Normal
FSN-013	Comparative Period	Cycle 1	Day 25-28	80	8 (10.0)	4 (5.0)	33 (41.3)	34 (42.5)	1 (1.3)	79 (98.8)	1 (1.3)
		Cycle 2	Day 53-56	79	10 (12.7)	2 (2.5)	32 (40.5)	33 (41.8)	2 (2.5)	77 (97.5)	2 (2.5)
		Cycle 3	Day 81-84	78	15 (19.2)	4 (5.1)	30 (38.5)	28 (35.9)	1 (1.3)	77 (98.7)	1 (1.3)
		Cycle 4	Day 109-112	78	11 (14.1)	8 (10.3)	30 (38.5)	22 (28.2)	7 (9.0)	71 (91.0)	7 (9.0)
	Extension Period	Cycle 5	Day 137-140	77	12 (15.6)	6 (7.8)	27 (35.1)	27 (35.1)	5 (6.5)	72 (93.5)	5 (6.5)
		Cycle 6	Day 165-168	77	13 (16.9)	6 (7.8)	30 (39.0)	25 (32.5)	3 (3.9)	74 (96.1)	3 (3.9)
		Cycle 7	Day 193-196	75	12 (16.0)	4 (5.3)	32 (42.7)	23 (30.7)	4 (5.3)	71 (94.7)	4 (5.3)
		Cycle 8	Day 221-224	75	12 (16.0)	3 (4.0)	29 (38.7)	28 (37.3)	3 (4.0)	72 (96.0)	3 (4.0)
		Cycle 9	Day 249-252	75	14 (18.7)	3 (4.0)	35 (46.7)	21 (28.0)	2 (2.7)	73 (97.3)	2 (2.7)
		Cycle 10	Day 277-280	75	14 (18.7)	6 (8.0)	30 (40.0)	22 (29.3)	3 (4.0)	72 (96.0)	3 (4.0)
		Cycle 11	Day 305-308	75	14 (18.7)	4 (5.3)	29 (38.7)	26 (34.7)	2 (2.7)	73 (97.3)	2 (2.7)
		Cycle 12	Day 333-336	71	12 (16.9)	7 (9.9)	33 (46.5)	19 (26.8)	0 (0.0)	71 (100.0)	0 (0.0)
		Cycle 13	Day 361-364	71	9 (12.7)	5 (7.0)	37 (52.1)	19 (26.8)	1 (1.4)	70 (98.6)	1 (1.4)
Placebo	Extension Period	Cycle 1	Day 25-28	73	9 (12.3)	3 (4.1)	19 (26.0)	36 (49.3)	6 (8.2)	67 (91.8)	6 (8.2)
		Cycle 2	Day 53-56	73	8 (11.0)	0 (0.0)	30 (41.1)	28 (38.4)	7 (9.6)	66 (90.4)	7 (9.6)
		Cycle 3	Day 81-84	72	10 (13.9)	5 (6.9)	25 (34.7)	28 (38.9)	4 (5.6)	68 (94.4)	4 (5.6)
		Cycle 4	Day 109-112	70	14 (20.0)	1 (1.4)	26 (37.1)	26 (37.1)	3 (4.3)	67 (95.7)	3 (4.3)
		Cycle 5	Day 137-140	68	11 (16.2)	4 (5.9)	28 (41.2)	22 (32.4)	3 (4.4)	65 (95.6)	3 (4.4)
		Cycle 6	Day 165-168	68	12 (17.6)	0 (0.0)	31 (45.6)	21 (30.9)	4 (5.9)	64 (94.1)	4 (5.9)
		Cycle 7	Day 193-196	67	13 (19.4)	6 (9.0)	22 (32.8)	22 (32.8)	4 (6.0)	63 (94.0)	4 (6.0)
		Cycle 8	Day 221-224	67	6 (9.0)	6 (9.0)	29 (43.3)	20 (29.9)	6 (9.0)	61 (91.0)	6 (9.0)
		Cycle 9	Day 249-252	67	12 (17.9)	4 (6.0)	32 (47.8)	15 (22.4)	4 (6.0)	63 (94.0)	4 (6.0)

If a subject fell under more than one degree of bleeding, they are only counted once for the most severe degree.

FSN-013 group is counted from the comparative period onward, and placebo group is counted from extension period onward.

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 12-12 を引用

2.7.4.4.5.1.2 各周期における出血の程度別発現日数

2.7.4.4.5.1.2.1 24 週投与

各投与周期における TEAE として報告された月経中間期出血（MedDRA/J の PT：Intermenstrual bleeding）の程度別の発現日数（発現割合）は「各投与周期における発現日数／（例数×28）」で、各月経周期の投与期間中（24 日間）における程度別の発現日数（発現割合）は「各投与周期の投与期間中の発現日数／（例数×24）」で、各月経周期の休薬期間中（4 日間）における程度別の発現日数（発現割合）は「各投与周期における休薬期間中の発現日数／（例数×4）」で算出された。

投与 6 周期終了時点までの安全性解析対象集団を対象とした、各投与周期における TEAE として報告された月経中間期出血の程度別の発現日数（発現割合）を表 2.7.4-257 に、各投与周期の投与期間中（24 日間）における出血の程度別の発現日数（発現割合）を表 2.7.4-258 に、各投与周期の休薬期間中（4 日間）における出血の程度別の発現日数（発現割合）を表 2.7.4-259 に示す。

TEAE として報告された月経中間期出血は、FSN-013 群では投与 1 周期目でごく少量（点状出血程度）（Spotting）の出血日数（8.2%）及び通常の月経量より少ない（Light）の出血日数（4.6%）がプラセボ群（投与 5 周期目以降に FSN-013 投与に切替え）（Spotting は 0.5%、Light は 0.0%）と比較して多く認められたが、投与 2 周期目では減少し、投与 2～4 周期目に一定に推移した。投与 4 周期目では、FSN-013 群で Spotting（3.3%）、Light（1.1%）、プラセボ群で Spotting（0.9%）、Light（0.2%）となった。FSN-013 群で、通常の月経量（Normal）及び通常の月経量より多い（Heavy）出血日数は投与 6 周期を通じてほとんど認められなかった［(Normal（0.1～0.5%）及び Heavy（0.0～0.1%)］。また、プラセボ群では、投与を切り替えた投与 5～6 周期目に、全ての出血の程度において、発現割合の上昇がみられた。

出血が発生した日数の割合について、投与期間中には、FSN-013 群の投与 1 周期目ではごく少量（点状出血程度）（Spotting）の出血の日数の割合（15.8%）及び通常の月経量より少ない（Light）出血の日数の割合（18.0%）が、プラセボ群（Spotting は 5.1%、Light は 9.3%）と比較してそれぞれ多く認められたが、投与 2 周期目では減少してプラセボ群と同様となり、投与 4 周期目では FSN-013 群で、Spotting は 8.3%、Light は 8.6%、プラセボ群で Spotting は 6.2%、Light は 7.7%となった。また、投与 2 周期目以降では、FSN-013 群での通常の月経量より多い（Heavy）出血の日数はほとんど認められなかった（0.2～0.5%)。

休薬期間中の出血が発生した日数の割合について、FSN-013 群では投与 6 周期を通してごく少量（Spotting）～通常の月経量（Normal）の日数が比較的多く認められ、通常の月経量より多い（Heavy）出血の発現割合は 0.3～2.9%であった。また、プラセボ群では、投与を切り替えた投与 5～6 周期目に、Spotting、Light 及び Normal において、発現割合の上昇がみられた。

表 2.7.4-257 各投与周期における TEAE として報告された月経中間期出血の程度別の発現日数（発現割合）[FSN-013P-03 試験（継続投与期）]（安全性解析対象集団）（24 週）

Treatment	Period	Treatment Cycle**	Interval	Total***	Number of Intermenstrual Bleeding Days Reported as Treatment Emergent Adverse Events (%)*				
					None	Spotting	Light	Normal	Heavy
FSN-013	Comparative Period	Cycle 1	Day 1-28	2268	43 (1.9)	185 (8.2)	104 (4.6)	9 (0.4)	3 (0.1)
		Cycle 2	Day 29-56	2240	31 (1.4)	54 (2.4)	38 (1.7)	4 (0.2)	1 (0.0)
		Cycle 3	Day 57-84	2212	18 (0.8)	71 (3.2)	61 (2.8)	3 (0.1)	0 (0.0)
		Cycle 4	Day 85-112	2184	17 (0.8)	72 (3.3)	24 (1.1)	10 (0.5)	3 (0.1)
	Extension Period	Cycle 5	Day 113-140	2184	17 (0.8)	76 (3.5)	18 (0.8)	2 (0.1)	0 (0.0)
		Cycle 6	Day 141-168	2156	6 (0.3)	31 (1.4)	27 (1.3)	6 (0.3)	2 (0.1)
Placebo	Comparative Period	Cycle 1	Day 1-28	2212	2 (0.1)	11 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
		Cycle 2	Day 29-56	2184	4 (0.2)	8 (0.4)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Cycle 3	Day 57-84	2128	4 (0.2)	14 (0.7)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Cycle 4	Day 85-112	2072	0 (0.0)	18 (0.9)	4 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Extension Period	Cycle 5	Day 113-140	2072	33 (1.6)	187 (9.0)	122 (5.9)	12 (0.6)	7 (0.3)
		Cycle 6	Day 141-168	2044	46 (2.3)	107 (5.2)	81 (4.0)	15 (0.7)	10 (0.5)

Number of Intermenstrual Bleeding Days Reported as Treatment Emergent Adverse Events (%)* : The proportions are calculated as number of bleeding days in the treatment cycle / Total.

Treatment Cycle** : In the case of discontinued subjects, the treatment cycles are from the start date of the treatment cycle to the date of discontinuation.

Total*** : Total observations, i.e. n x 28.

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-dys01）表 12-12 を引用

表 2.7.4-258 各投与周期の投与期間中（24 日間）における出血の程度別の発現日数（発現割合）[FSN-013P-03 試験（継続投与期）]（安全性解析対象集団）（24 週）

Treatment	Period	Treatment Cycle**	Dosing Interval	Total***	Number of Bleeding Days (%)*				
					None	Spotting	Light	Normal	Heavy
FSN-013	Comparative Period	Cycle 1	Day 1-24	1944	990 (50.9)	307 (15.8)	349 (18.0)	213 (11.0)	72 (3.7)
		Cycle 2	Day 29-52	1920	1478 (77.0)	171 (8.9)	163 (8.5)	64 (3.3)	3 (0.2)
		Cycle 3	Day 57-80	1896	1455 (76.7)	156 (8.2)	197 (10.4)	46 (2.4)	5 (0.3)
		Cycle 4	Day 85-108	1872	1456 (77.8)	155 (8.3)	161 (8.6)	56 (3.0)	8 (0.4)
	Extension Period	Cycle 5	Day 113-136	1872	1455 (77.7)	181 (9.7)	138 (7.4)	55 (2.9)	9 (0.5)
		Cycle 6	Day 141-164	1848	1532 (82.9)	102 (5.5)	134 (7.3)	52 (2.8)	8 (0.4)
Placebo	Comparative Period	Cycle 1	Day 1-24	1896	1358 (71.6)	97 (5.1)	177 (9.3)	190 (10.0)	53 (2.8)
		Cycle 2	Day 29-52	1872	1387 (74.1)	115 (6.1)	163 (8.7)	131 (7.0)	53 (2.8)
		Cycle 3	Day 57-80	1824	1356 (74.3)	116 (6.4)	164 (9.0)	125 (6.9)	39 (2.1)
		Cycle 4	Day 85-108	1776	1345 (75.7)	110 (6.2)	137 (7.7)	127 (7.2)	43 (2.4)
	Extension Period	Cycle 5	Day 113-136	1776	1320 (74.3)	213 (12.0)	150 (8.4)	52 (2.9)	19 (1.1)
		Cycle 6	Day 141-164	1752	1305 (74.5)	183 (10.4)	182 (10.4)	53 (3.0)	16 (0.9)

Number of Bleeding Days (%)* : The proportions are calculated as number of bleeding days during the dosing interval in the treatment cycle / Total.

Treatment Cycle** : In the case of discontinued subjects, the treatment cycles are from the start date of the treatment cycle to the date of discontinuation.

Total*** : Total observations, i.e. n x 24.

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-dys01）表 12-13 を引用

表 2.7.4-259 各投与周期の休薬期間中（4 日間）における出血の程度別の発現日数（発現割合）[FSN-013P-03 試験（継続投与期）]（安全性解析対象集団）（24 週）

Treatment	Period	Treatment Cycle**	Hormone-free Interval	Total***	Number of Bleeding Days (%)*				
					None	Spotting	Light	Normal	Heavy
FSN-013	Comparative Period	Cycle 1	Day 25-28	320	116 (36.3)	49 (15.3)	100 (31.3)	50 (15.6)	1 (0.3)
		Cycle 2	Day 53-56	316	142 (44.9)	29 (9.2)	94 (29.7)	48 (15.2)	2 (0.6)
		Cycle 3	Day 81-84	312	169 (54.2)	26 (8.3)	71 (22.8)	41 (13.1)	1 (0.3)
		Cycle 4	Day 109-112	312	161 (51.6)	37 (11.9)	71 (22.8)	27 (8.7)	9 (2.9)
	Extension Period	Cycle 5	Day 137-140	308	159 (51.6)	40 (13.0)	65 (21.1)	36 (11.7)	5 (1.6)
		Cycle 6	Day 165-168	308	164 (53.2)	23 (7.5)	78 (25.3)	36 (11.7)	3 (1.0)
Placebo	Comparative Period	Cycle 1	Day 25-28	312	231 (74.0)	13 (4.2)	22 (7.1)	29 (9.3)	14 (4.5)
		Cycle 2	Day 53-56	308	221 (71.8)	18 (5.8)	29 (9.4)	28 (9.1)	9 (2.9)
		Cycle 3	Day 81-84	296	229 (77.4)	18 (6.1)	22 (7.4)	18 (6.1)	9 (3.0)
		Cycle 4	Day 109-112	296	225 (76.0)	27 (9.1)	23 (7.8)	10 (3.4)	8 (2.7)
	Extension Period	Cycle 5	Day 137-140	292	104 (35.6)	35 (12.0)	88 (30.1)	54 (18.5)	7 (2.4)
		Cycle 6	Day 165-168	292	133 (45.5)	35 (12.0)	75 (25.7)	40 (13.7)	8 (2.7)

Number of Bleeding Days (%)* : The proportions are calculated as number of bleeding days during the hormone-free interval in the treatment cycle / Total.

Treatment Cycle** : In the case of discontinued subjects, the treatment cycles are from the start date of the treatment cycle to the date of discontinuation.

Total*** : Total observations, i.e. n x 4.

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-dys01）表 12-14 を引用

2.7.4.4.5.1.2.2 52 週投与

投与 13 周期終了時点までの安全性解析対象集団を対象とした、各投与周期における TEAE として報告された月経中間期出血の程度別の発現日数（発現割合）を表 2.7.4-260 に、各投与周期の投与期間中（24 日間）における出血の程度別の発現日数（発現割合）を表 2.7.4-261 に、各投与周期の休薬期間中（4 日間）における出血の程度別の発現日数（発現割合）を表 2.7.4-262 に示す。

TEAE として報告された月経中間期出血は、FSN-013 群では投与 1 周期目でごく少量（点状出血程度）（Spotting）の出血の日数の割合（8.2%）及び通常の月経量より少ない（Light）の出血の日数の割合（4.6%）が最も高く認められたが、投与 2 周期目では減少し、投与 2～13 周期にごく少量（点状出血程度）（Spotting）の出血の日数の割合は 1.4～4.5%、通常の月経量より少ない（Light）の出血の日数の割合は 0.7～2.8%の推移であった。プラセボ群（FSN-013 投与に切り替えた 36 週間のデータのみを集計）のごく少量（点状出血程度）（Spotting）の出血の日数の割合は、FSN-013 の投与 1 周期目で 9.0%、FSN-013 の投与 2～9 周期目で 3.8～5.3%、通常の月経量より少ない（Light）の出血の日数の割合は、FSN-013 の投与 1 周期目で 5.9%、FSN-013 の投与 2～9 周期目で 1.7～4.0%の推移であった。

投与期間中の出血が発生した日数の割合について、FSN-013 群の投与 1 周期目ではごく少量（点状出血程度）（Spotting）の出血の日数の割合（15.8%）及び通常の月経量より少ない（Light）出血の日数の割合（18.0%）が最も多く認められたが、投与 2 周期目では減少して、投与 2～13 周期は、それぞれ 5.5～9.7%及び 6.1～10.4%であった。また、投与 2 周期目以降では、FSN-013 群での通常の月経量より多い（Heavy）出血の日数の割合はわずかであった（0.2～0.6%）。プラセボ群（FSN-013 投与に切り替えた 36 週間のデータのみを集計）ではごく少量（点状出血程度）（Spotting）の出血の日数の割合は FSN-013 の投与 1 周期目で 12.0%、FSN-013 の投与 2～9 周期目で 9.0～10.5%、通常の月経量より少ない（Light）の出血の日数の割合は FSN-013 の投与 1 周期目で 8.4%、FSN-013 の投与 2～9 周期目で 7.6～11.6%の推移であった。また、通常の月経量より多い（Heavy）出血の日数の割合は FSN-013 の投与 1 周期目で 1.1%、FSN-013 の投与 2～9 周期目で 0.1～0.9%であった。

休薬期間中の出血が発生した日数の割合について、FSN-013 群では投与 13 周期を通してごく少量（Spotting）～通常の月経量（Normal）の日数が比較的多く認められ、通常の月経量より多い（Heavy）出血の日数の割合は投与 1 周期目で 0.3%、投与 2～13 周期目で 0.0～2.9%であった。プラセボ群（FSN-013 投与に切り替えた 36 週間のデータのみを集計）の通常の月経量より多い（Heavy）出血の日数の割合は FSN-013 の投与 1 周期目で 2.4%、FSN-013 の投与 2～9 周期目で 1.1～2.7%であった。

表 2.7.4-260 各投与周期における TEAE として報告された月経中間期出血の程度別の発現日数（発現割合）[FSN-013P-03 試験（継続投与期）]（安全性解析対象集団）（52 週）

Treatment	Period	Treatment Cycle**	Interval	Total***	Number of Intermenstrual Bleeding Days Reported as Treatment Emergent Adverse Events (%)*				
					None	Spotting	Light	Normal	Heavy
FSN-013	Comparative Period	Cycle 1	Day 1-28	2268	43 (1.9)	185 (8.2)	104 (4.6)	9 (0.4)	3 (0.1)
		Cycle 2	Day 29-56	2240	31 (1.4)	54 (2.4)	38 (1.7)	4 (0.2)	1 (0.0)
		Cycle 3	Day 57-84	2212	18 (0.8)	71 (3.2)	61 (2.8)	3 (0.1)	0 (0.0)
		Cycle 4	Day 85-112	2184	17 (0.8)	72 (3.3)	24 (1.1)	10 (0.5)	3 (0.1)
	Extension Period	Cycle 5	Day 113-140	2184	17 (0.8)	76 (3.5)	18 (0.8)	2 (0.1)	0 (0.0)
		Cycle 6	Day 141-168	2156	6 (0.3)	31 (1.4)	27 (1.3)	6 (0.3)	2 (0.1)
		Cycle 7	Day 169-196	2128	10 (0.5)	70 (3.3)	39 (1.8)	6 (0.3)	3 (0.1)
		Cycle 8	Day 197-224	2100	14 (0.7)	62 (3.0)	35 (1.7)	12 (0.6)	2 (0.1)
		Cycle 9	Day 225-252	2100	25 (1.2)	62 (3.0)	31 (1.5)	4 (0.2)	0 (0.0)
		Cycle 10	Day 253-280	2100	6 (0.3)	67 (3.2)	37 (1.8)	7 (0.3)	0 (0.0)
		Cycle 11	Day 281-308	2100	15 (0.7)	95 (4.5)	43 (2.0)	4 (0.2)	0 (0.0)
		Cycle 12	Day 309-336	2100	15 (0.7)	72 (3.4)	15 (0.7)	8 (0.4)	1 (0.0)
		Cycle 13	Day 337-364	1988	5 (0.3)	81 (4.1)	25 (1.3)	8 (0.4)	0 (0.0)
Placebo	Extension Period	Cycle 1	Day 1-28	2072	33 (1.6)	187 (9.0)	122 (5.9)	12 (0.6)	7 (0.3)
		Cycle 2	Day 29-56	2044	46 (2.3)	107 (5.2)	81 (4.0)	15 (0.7)	10 (0.5)
		Cycle 3	Day 57-84	2044	20 (1.0)	99 (4.8)	70 (3.4)	22 (1.1)	2 (0.1)
		Cycle 4	Day 85-112	2016	29 (1.4)	92 (4.6)	59 (2.9)	7 (0.3)	0 (0.0)
		Cycle 5	Day 113-140	1932	6 (0.3)	77 (4.0)	54 (2.8)	9 (0.5)	0 (0.0)
		Cycle 6	Day 141-168	1904	14 (0.7)	72 (3.8)	40 (2.1)	9 (0.5)	0 (0.0)
		Cycle 7	Day 169-196	1876	12 (0.6)	75 (4.0)	38 (2.0)	8 (0.4)	0 (0.0)
		Cycle 8	Day 197-224	1876	19 (1.0)	99 (5.3)	32 (1.7)	16 (0.9)	7 (0.4)
		Cycle 9	Day 225-252	1876	22 (1.2)	88 (4.7)	32 (1.7)	12 (0.6)	1 (0.1)

Number of Intermenstrual Bleeding Days Reported as Treatment Emergent Adverse Events (%)* : The proportions are calculated as number of bleeding days in the treatment cycle / Total.
Treatment Cycle** : In the case of discontinued subjects, the treatment cycles are from the start date of the treatment cycle to the date of discontinuation.
Total*** : Total observations, i.e. n x 28.
FSN-013 group is counted from the comparative period onward, and placebo group is counted from extension period onward.

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 12-13 を引用

表 2.7.4-261 各投与周期の投与期間中（24 日間）における出血の程度別の発現日数（発現割合）[FSN-013P-03 試験（継続投与期）]（安全性解析対象集団）（52 週）

Treatment	Period	Treatment Cycle**	Dosing Interval	Total***	Number of Bleeding Days (%)*				
					None	Spotting	Light	Normal	Heavy
FSN-013	Comparative Period	Cycle 1	Day 1-24	1944	990 (50.9)	307 (15.8)	349 (18.0)	213 (11.0)	72 (3.7)
		Cycle 2	Day 29-52	1920	1478 (77.0)	171 (8.9)	163 (8.5)	64 (3.3)	3 (0.2)
		Cycle 3	Day 57-80	1896	1455 (76.7)	156 (8.2)	197 (10.4)	46 (2.4)	5 (0.3)
		Cycle 4	Day 85-108	1872	1456 (77.8)	155 (8.3)	161 (8.6)	56 (3.0)	8 (0.4)
	Extension Period	Cycle 5	Day 113-136	1872	1455 (77.7)	181 (9.7)	138 (7.4)	55 (2.9)	9 (0.5)
		Cycle 6	Day 141-164	1848	1532 (82.9)	102 (5.5)	134 (7.3)	52 (2.8)	8 (0.4)
		Cycle 7	Day 169-192	1824	1440 (78.9)	146 (8.0)	146 (8.0)	53 (2.9)	9 (0.5)
		Cycle 8	Day 197-220	1800	1433 (79.6)	148 (8.2)	149 (8.3)	44 (2.4)	10 (0.6)
		Cycle 9	Day 225-248	1800	1478 (82.1)	128 (7.1)	117 (6.5)	42 (2.3)	8 (0.4)
		Cycle 10	Day 253-276	1800	1452 (80.7)	137 (7.6)	133 (7.4)	40 (2.2)	7 (0.4)
		Cycle 11	Day 281-304	1800	1399 (77.7)	173 (9.6)	157 (8.7)	42 (2.3)	8 (0.4)
		Cycle 12	Day 309-332	1800	1408 (78.2)	147 (8.2)	109 (6.1)	52 (2.9)	4 (0.2)
		Cycle 13	Day 337-360	1704	1332 (78.2)	146 (8.6)	136 (8.0)	46 (2.7)	4 (0.2)
Placebo	Extension Period	Cycle 1	Day 1-24	1776	1320 (74.3)	213 (12.0)	150 (8.4)	52 (2.9)	19 (1.1)
		Cycle 2	Day 29-52	1752	1305 (74.5)	183 (10.4)	182 (10.4)	53 (3.0)	16 (0.9)
		Cycle 3	Day 57-80	1752	1286 (73.4)	172 (9.8)	203 (11.6)	55 (3.1)	5 (0.3)
		Cycle 4	Day 85-108	1728	1324 (76.6)	173 (10.0)	164 (9.5)	43 (2.5)	2 (0.1)
		Cycle 5	Day 113-136	1656	1275 (77.0)	171 (10.3)	147 (8.9)	47 (2.8)	3 (0.2)
		Cycle 6	Day 141-164	1632	1257 (77.0)	149 (9.1)	149 (9.1)	46 (2.8)	5 (0.3)
		Cycle 7	Day 169-192	1608	1259 (78.3)	144 (9.0)	123 (7.6)	58 (3.6)	3 (0.2)
		Cycle 8	Day 197-220	1608	1207 (75.1)	169 (10.5)	137 (8.5)	60 (3.7)	13 (0.8)
		Cycle 9	Day 225-248	1608	1256 (78.1)	156 (9.7)	124 (7.7)	47 (2.9)	3 (0.2)

Number of Bleeding Days (%)* : The proportions are calculated as number of bleeding days during the dosing interval in the treatment cycle / Total.

Treatment Cycle** : In the case of discontinued subjects, the treatment cycles are from the start date of the treatment cycle to the date of discontinuation.

Total*** : Total observations, i.e. n x 24.

FSN-013 group is counted from the comparative period onward, and placebo group is counted from extension period onward.

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 12-14 を引用

表 2.7.4-262 各投与周期の休薬期間中（4 日間）における出血の程度別の発現日数（発現割合）[FSN-013P-03 試験（継続投与期）]（安全性解析対象集団）（52 週）

Treatment	Period	Treatment Cycle**	Hormone-free Interval	Total***	Number of Bleeding Days (%)*				
					None	Spotting	Light	Normal	Heavy
FSN-013	Comparative Period	Cycle 1	Day 25-28	320	116 (36.3)	49 (15.3)	100 (31.3)	50 (15.6)	1 (0.3)
		Cycle 2	Day 53-56	316	142 (44.9)	29 (9.2)	94 (29.7)	48 (15.2)	2 (0.6)
		Cycle 3	Day 81-84	312	169 (54.2)	26 (8.3)	71 (22.8)	41 (13.1)	1 (0.3)
		Cycle 4	Day 109-112	312	161 (51.6)	37 (11.9)	71 (22.8)	27 (8.7)	9 (2.9)
	Extension Period	Cycle 5	Day 137-140	308	159 (51.6)	40 (13.0)	65 (21.1)	36 (11.7)	5 (1.6)
		Cycle 6	Day 165-168	308	164 (53.2)	23 (7.5)	78 (25.3)	36 (11.7)	3 (1.0)
		Cycle 7	Day 193-196	300	170 (56.7)	26 (8.7)	65 (21.7)	30 (10.0)	4 (1.3)
		Cycle 8	Day 221-224	300	161 (53.7)	25 (8.3)	60 (20.0)	46 (15.3)	3 (1.0)
		Cycle 9	Day 249-252	300	146 (48.7)	33 (11.0)	86 (28.7)	31 (10.3)	2 (0.7)
		Cycle 10	Day 277-280	300	166 (55.3)	35 (11.7)	62 (20.7)	28 (9.3)	4 (1.3)
		Cycle 11	Day 305-308	300	162 (54.0)	31 (10.3)	68 (22.7)	34 (11.3)	2 (0.7)
		Cycle 12	Day 333-336	284	158 (55.6)	33 (11.6)	68 (23.9)	22 (7.7)	0 (0.0)
		Cycle 13	Day 361-364	284	144 (50.7)	33 (11.6)	78 (27.5)	26 (9.2)	1 (0.4)
Placebo	Extension Period	Cycle 1	Day 25-28	292	104 (35.6)	35 (12.0)	88 (30.1)	54 (18.5)	7 (2.4)
		Cycle 2	Day 53-56	292	133 (45.5)	35 (12.0)	75 (25.7)	40 (13.7)	8 (2.7)
		Cycle 3	Day 81-84	288	138 (47.9)	38 (13.2)	63 (21.9)	44 (15.3)	4 (1.4)
		Cycle 4	Day 109-112	280	144 (51.4)	29 (10.4)	61 (21.8)	40 (14.3)	3 (1.1)
		Cycle 5	Day 137-140	272	148 (54.4)	33 (12.1)	56 (20.6)	32 (11.8)	3 (1.1)
		Cycle 6	Day 165-168	272	145 (53.3)	28 (10.3)	65 (23.9)	27 (9.9)	4 (1.5)
		Cycle 7	Day 193-196	268	150 (56.0)	24 (9.0)	48 (17.9)	39 (14.6)	5 (1.9)
		Cycle 8	Day 221-224	268	143 (53.4)	29 (10.8)	61 (22.8)	29 (10.8)	6 (2.2)
		Cycle 9	Day 249-252	268	148 (55.2)	27 (10.1)	59 (22.0)	27 (10.1)	4 (1.5)

Number of Bleeding Days (%)* : The proportions are calculated as number of bleeding days during the hormone-free interval in the treatment cycle / Total.

Treatment Cycle** : In the case of discontinued subjects, the treatment cycles are from the start date of the treatment cycle to the date of discontinuation.

Total*** : Total observations, i.e. n x 4.

FSN-013 group is counted from the comparative period onward, and placebo group is counted from extension period onward.

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 12-15 を引用

2.7.4.4.5.1.3 各周期における月経中間期出血及び消退出血の発現例数及び日数

2.7.4.4.5.1.3.1 24 週投与

投与 6 周期終了時点までの安全性解析対象集団を対象とした、発現期間により月経中間期と定義した月経中間期出血及び消退出血の発現例数を表 2.7.4-263 に、月経中間期出血日数及び消退出血の発現日数を表 2.7.4-264 に示す。

患者日誌に入力した出血事象について、FSN-013 群で月経中間期出血（月経中間期点状出血も含む）を経験した被験者の割合は投与 1 周期目に 38.3%認められたが、以降漸減し、投与 2～6 周期目では 12.7～20.5%、また投与 2～6 周期目の点状出血の経験した被験者の割合は 6.3～14.1%であった。月経中間期出血を経験した日数（平均値±標準偏差）は、FSN-013 群の投与 1 周期目に 1.7±3.18 日認められたが、以降漸減し、投与 2～6 周期目では 0.4±1.18～0.8±1.94 日認められた。

FSN-013 群で、消退出血が認められなかった被験者の割合は投与 1～6 周期目で 1.3～14.1%であり、ほとんどの被験者に消退出血が認められた。また、FSN-013 群での消退出血の日数（平均値±標準偏差）は投与 1 周期目では 9.8±7.42 日であったが、以降漸減し、投与 2～6 周期目では 4.9±3.29～6.9±5.16 日であった。

表 2.7.4-263 月経中間期出血及び消退出血の発現例数［FSN-013P-03 試験（継続投与期）］（安全性解析対象集団）（24 週）

Treatment	Period	Treatment Cycle	Interval	n	Intermenstrual Bleeding/Spotting (%)	No Withdrawal Bleeding/Spotting (%)	Only Intermenstrual Bleeding (%)	Only Intermenstrual Spotting (%)	Early Withdrawal Bleeding/Spotting (%)	Continued Withdrawal Bleeding/Spotting (%)
FSN-013	Comparative Period	Cycle 1	Day 1-28	81	31 (38.3)	2 (2.5)	4 (4.9)	19 (23.5)	32 (39.5)	24 (29.6)
		Cycle 2	Day 29-56	80	14 (17.5)	2 (2.5)	3 (3.8)	8 (10.0)	21 (26.3)	30 (37.5)
		Cycle 3	Day 57-84	79	10 (12.7)	1 (1.3)	0 (0.0)	5 (6.3)	14 (17.7)	30 (38.0)
		Cycle 4	Day 85-112	78	15 (19.2)	3 (3.8)	1 (1.3)	11 (14.1)	12 (15.4)	30 (38.5)
	Extension Period	Cycle 5	Day 113-140	78	16 (20.5)	5 (6.4)	2 (2.6)	9 (11.5)	15 (19.2)	26 (33.3)
		Cycle 6	Day 141-168	78	11 (14.1)	11 (14.1)	1 (1.3)	9 (11.5)	9 (11.5)	19 (24.4)
Placebo	Comparative Period	Cycle 1	Day 1-28	79	19 (24.1)	28 (35.4)	2 (2.5)	14 (17.7)	8 (10.1)	37 (46.8)
		Cycle 2	Day 29-56	78	34 (43.6)	30 (38.5)	10 (12.8)	7 (9.0)	12 (15.4)	30 (38.5)
		Cycle 3	Day 57-84	76	32 (42.1)	35 (46.1)	6 (7.9)	5 (6.6)	13 (17.1)	19 (25.0)
		Cycle 4	Day 85-112	74	34 (45.9)	35 (47.3)	7 (9.5)	4 (5.4)	17 (23.0)	14 (18.9)
	Extension Period	Cycle 5	Day 113-140	74	12 (16.2)	3 (4.1)	0 (0.0)	8 (10.8)	30 (40.5)	25 (33.8)
		Cycle 6	Day 141-168	73	15 (20.5)	8 (11.0)	1 (1.4)	14 (19.2)	17 (23.3)	19 (26.0)

Intermenstrual Bleeding/Spotting: Any bleeding and/or spotting episode that occurred during the expected non-bleeding period

No Withdrawal Bleeding/Spotting: Absence of Withdrawal bleeding and/or spotting period

Only Intermenstrual Bleeding: Any bleeding that occurred during the expected non-bleeding period

Only Intermenstrual Spotting: Any spotting that occurred during the expected non-bleeding period

Early Withdrawal Bleeding/Spotting: Any bleeding and/or spotting episode that started before the expected bleeding period and continued into the expected non-bleeding period

Continued Withdrawal Bleeding/Spotting: Any bleeding and/or spotting episode that started in the scheduled bleeding period and continued into the expected non-bleeding period

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-dys01）表 12-15 を引用

表 2.7.4-264 月経中間期出血日数及び消退出血の発現日数［FSN-013P-03 試験（継続投与期）］（安全性解析対象集団）（24 週）

Treatment	Period	Treatment Cycle	Inreval	Intermenstrual Bleeding/Spotting (days)								Withdrawal Bleeding/Spotting (days)							
				n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
FSN-013	Comparative Period	Cycle 1	Day 1-28	81	1.7	3.18	0	0.0	0.0	2.0	16	81	9.8	7.42	0	5.0	6.0	12.0	28
		Cycle 2	Day 29-56	80	0.6	1.68	0	0.0	0.0	0.0	11	80	6.8	3.83	0	4.0	6.0	8.0	21
		Cycle 3	Day 57-84	79	0.6	1.92	0	0.0	0.0	0.0	9	79	6.9	5.16	0	4.0	5.0	8.0	33
		Cycle 4	Day 85-112	78	0.4	1.18	0	0.0	0.0	0.0	7	78	6.3	4.15	0	4.0	5.0	6.0	20
	Extension Period	Cycle 5	Day 113-140	78	0.8	1.94	0	0.0	0.0	0.0	11	78	5.6	3.31	0	4.0	5.0	7.0	17
		Cycle 6	Day 141-168	78	0.4	1.50	0	0.0	0.0	0.0	10	77	4.9	3.29	0	4.0	5.0	6.0	19
Placebo	Comparative Period	Cycle 1	Day 1-28	79	0.4	1.01	0	0.0	0.0	0.0	5	79	4.3	3.53	0	0.0	6.0	7.0	12
		Cycle 2	Day 29-56	78	2.5	3.42	0	0.0	0.0	6.0	13	78	4.1	3.64	0	0.0	5.0	7.0	11
		Cycle 3	Day 57-84	76	2.7	3.40	0	0.0	0.0	6.0	11	75	3.3	3.45	0	0.0	4.0	6.0	11
		Cycle 4	Day 85-112	74	3.0	3.53	0	0.0	0.0	6.0	12	74	4.6	6.73	0	0.0	3.5	6.0	34
	Extension Period	Cycle 5	Day 113-140	74	0.7	1.95	0	0.0	0.0	0.0	12	74	9.2	6.29	0	5.0	7.0	12.0	32
		Cycle 6	Day 141-168	73	0.7	2.06	0	0.0	0.0	0.0	13	73	6.7	5.21	0	4.0	6.0	7.0	27

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-dys01）表 12-16 を引用

2.7.4.4.5.1.3.2 52 週投与

投与 13 周期終了時点までの安全性解析対象集団を対象とした、発現期間により月経中間期と定義した月経中間期出血及び消退出血の発現例数を表 2.7.4-265 に、月経中間期出血日数及び消退出血の発現日数を表 2.7.4-266 に示す。

患者日誌に入力した出血事象について、FSN-013 群で月経中間期出血を経験した被験者の割合は投与 1 周期目に 38.3%（そのうち点状出血のみは 23.5%）認められたが、以降漸減し、投与 2～13 周期目では 7.9～22.7%、また投与 2～13 周期目の点状出血のみを経験した被験者の割合は 5.3～14.1%であった。月経中間期出血を経験した日数（平均値±標準偏差）は、FSN-013 群の投与 1 周期目に 1.7±3.18 日であったが、以降漸減し、投与 2～13 周期目では 0.3±1.41～1.0±2.47 日であった。プラセボ群（FSN-013 投与に切り替えた 36 週間のデータのみを集計）では月経中間期出血を経験した被験者の割合は FSN-013 の投与 1 周期目で 20.3%（そのうち点状出血のみは 12.2%）、FSN-013 の投与 2～9 周期目で 12.3～22.4%、また FSN-013 の投与 2～9 周期目の点状出血のみを経験した被験者の割合は 8.2～19.2%であった。月経中間期出血を経験した日数（平均値±標準偏差）は、プラセボ群の FSN-013 の投与 1 周期目に 1.0±2.48 日、FSN-013 の投与 2～9 周期目では 0.3±1.20～0.9±2.45 日であった。

消退出血が認められなかった被験者の割合は、FSN-013 群で、投与 1～13 周期目で 1.3～8.0%であり、ほとんどの被験者に消退出血が認められた。また、FSN-013 群での消退出血の日数（平均値±標準偏差）は投与 1 周期目では 9.8±7.42 日であったが、以降漸減し、投与 2～13 周期目では 5.6±3.31～6.9±5.16 日であった。プラセボ群（FSN-013 投与に切り替えた 36 週間のデータのみを集計）の消退出血が認められなかった被験者の割合は、投与 1～9 周期目で 0.0～4.5%、消退出血の日数（平均値±標準偏差）は、FSN-013 の投与 1 周期目で 10.5±8.56 日、FSN-013 の投与 2～9 周期目では 5.8±3.64～10.3±24.16 日であった。

表 2.7.4-265 月経中間期出血及び消退出血の発現例数［FSN-013P-03 試験（継続投与期）］（安全性解析対象集団）（52 週）

Treatment	Period	Treatment Cycle	Interval	n	Intermenstrual Bleeding/Spotting (%)	No Withdrawal Bleeding/Spotting (%)	Only Intermenstrual Bleeding (%)	Only Intermenstrual Spotting (%)	Early Withdrawal Bleeding/Spotting (%)	Continued Withdrawal Bleeding/Spotting (%)
FSN-013	Comparative Period	Cycle 1	Day 1-28	81	31 (38.3)	2 (2.5)	4 (4.9)	19 (23.5)	32 (39.5)	24 (29.6)
		Cycle 2	Day 29-56	80	14 (17.5)	2 (2.5)	3 (3.8)	8 (10.0)	21 (26.3)	30 (37.5)
		Cycle 3	Day 57-84	79	10 (12.7)	1 (1.3)	0 (0.0)	5 (6.3)	14 (17.7)	30 (38.0)
		Cycle 4	Day 85-112	78	15 (19.2)	3 (3.8)	1 (1.3)	11 (14.1)	12 (15.4)	30 (38.5)
	Extension Period	Cycle 5	Day 113-140	78	16 (20.5)	5 (6.4)	2 (2.6)	9 (11.5)	15 (19.2)	26 (33.3)
		Cycle 6	Day 141-168	78	11 (14.1)	4 (5.1)	1 (1.3)	9 (11.5)	9 (11.5)	27 (34.6)
		Cycle 7	Day 169-196	76	6 (7.9)	3 (3.9)	0 (0.0)	4 (5.3)	15 (19.7)	24 (31.6)
		Cycle 8	Day 197-224	75	9 (12.0)	5 (6.7)	1 (1.3)	6 (8.0)	13 (17.3)	19 (25.3)
		Cycle 9	Day 225-252	75	9 (12.0)	6 (8.0)	2 (2.7)	5 (6.7)	19 (25.3)	21 (28.0)
		Cycle 10	Day 253-280	75	6 (8.0)	3 (4.0)	0 (0.0)	4 (5.3)	15 (20.0)	24 (32.0)
		Cycle 11	Day 281-308	75	17 (22.7)	5 (6.7)	3 (4.0)	10 (13.3)	12 (16.0)	21 (28.0)
		Cycle 12	Day 309-336	75	11 (14.7)	3 (4.0)	3 (4.0)	6 (8.0)	12 (16.0)	24 (32.0)
		Cycle 13	Day 337-364	71	11 (15.5)	0 (0.0)	2 (2.8)	6 (8.5)	12 (16.9)	26 (36.6)
Placebo	Extension Period	Cycle 1	Day 1-28	74	15 (20.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (12.2)	33 (44.6)	25 (33.8)
		Cycle 2	Day 29-56	73	15 (20.5)	1 (1.4)	1 (1.4)	14 (19.2)	17 (23.3)	26 (35.6)
		Cycle 3	Day 57-84	73	9 (12.3)	3 (4.1)	0 (0.0)	6 (8.2)	16 (21.9)	27 (37.0)
		Cycle 4	Day 85-112	72	15 (20.8)	2 (2.8)	0 (0.0)	12 (16.7)	14 (19.4)	22 (30.6)
		Cycle 5	Day 113-140	69	9 (13.0)	2 (2.9)	1 (1.4)	6 (8.7)	9 (13.0)	26 (37.7)
		Cycle 6	Day 141-168	68	10 (14.7)	2 (2.9)	0 (0.0)	8 (11.8)	14 (20.6)	23 (33.8)
		Cycle 7	Day 169-196	67	10 (14.9)	2 (3.0)	1 (1.5)	8 (11.9)	8 (11.9)	24 (35.8)
		Cycle 8	Day 197-224	67	15 (22.4)	1 (1.5)	2 (3.0)	10 (14.9)	10 (14.9)	23 (34.3)
		Cycle 9	Day 225-252	67	10 (14.9)	3 (4.5)	0 (0.0)	9 (13.4)	11 (16.4)	29 (43.3)

Intermenstrual Bleeding/Spotting: Any bleeding and/or spotting episode that occurred during the expected non-bleeding period.
No Withdrawal Bleeding/Spotting: Absence of Withdrawal bleeding and/or spotting period.
Only Intermenstrual Bleeding: Any bleeding that occurred during the expected non-bleeding period.
Only Intermenstrual Spotting: Any spotting that occurred during the expected non-bleeding period.
Early Withdrawal Bleeding/Spotting: Any bleeding and/or spotting episode that started before the expected bleeding period and continued into the expected non-bleeding period.
Continued Withdrawal Bleeding/Spotting: Any bleeding and/or spotting episode that started in the scheduled bleeding period and continued into the expected non-bleeding period.
FSN-013 group is counted from the comparative period onward, and placebo group is counted from extension period onward.

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 12-16 を引用

表 2.7.4-266 月経中間期出血日数及び消退出血の発現日数［FSN-013P-03 試験（継続投与期）］（安全性解析対象集団）（52 週）

Treatment	Period	Treatment Cycle	Interval	Intermenstrual Bleeding/Spotting (days)								Withdrawal Bleeding/Spotting (days)							
				n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
FSN-013	Comparative Period	Cycle 1	Day 1-28	81	1.7	3.18	0	0.0	0.0	2.0	16	81	9.8	7.42	0	5.0	6.0	12.0	28
		Cycle 2	Day 29-56	80	0.6	1.68	0	0.0	0.0	0.0	11	80	6.8	3.83	0	4.0	6.0	8.0	21
		Cycle 3	Day 57-84	79	0.6	1.92	0	0.0	0.0	0.0	9	79	6.9	5.16	0	4.0	5.0	8.0	33
		Cycle 4	Day 85-112	78	0.4	1.18	0	0.0	0.0	0.0	7	78	6.3	4.15	0	4.0	5.0	6.0	20
	Extension Period	Cycle 5	Day 113-140	78	0.8	1.94	0	0.0	0.0	0.0	11	78	5.6	3.31	0	4.0	5.0	7.0	17
		Cycle 6	Day 141-168	78	0.4	1.50	0	0.0	0.0	0.0	10	77	5.6	3.04	0	4.0	5.0	6.0	19
		Cycle 7	Day 169-196	76	0.4	1.51	0	0.0	0.0	0.0	9	76	6.2	3.97	0	4.0	5.0	6.5	20
		Cycle 8	Day 197-224	75	0.6	1.98	0	0.0	0.0	0.0	11	75	5.8	4.50	0	4.0	5.0	6.0	24
		Cycle 9	Day 225-252	75	0.3	0.98	0	0.0	0.0	0.0	6	75	5.9	3.81	0	4.0	5.0	7.0	20
		Cycle 10	Day 253-280	75	0.3	1.41	0	0.0	0.0	0.0	9	75	6.1	4.45	0	4.0	5.0	7.0	21
		Cycle 11	Day 281-308	75	1.0	2.47	0	0.0	0.0	0.0	12	75	6.0	4.57	0	4.0	5.0	6.0	25
		Cycle 12	Day 309-336	75	0.5	1.33	0	0.0	0.0	0.0	6	75	5.8	4.06	0	4.0	5.0	6.0	22
		Cycle 13	Day 337-364	71	0.7	2.15	0	0.0	0.0	0.0	12	71	6.5	4.16	2	4.0	5.0	7.0	21
Placebo	Extension Period	Cycle 1	Day 1-28	74	1.0	2.48	0	0.0	0.0	0.0	12	74	10.5	8.56	3	5.0	7.0	13.0	61
		Cycle 2	Day 29-56	73	0.7	2.06	0	0.0	0.0	0.0	13	73	10.3	24.16	0	4.0	6.0	9.0	208
		Cycle 3	Day 57-84	73	0.3	1.20	0	0.0	0.0	0.0	7	73	6.9	5.33	0	4.0	5.0	7.0	33
		Cycle 4	Day 85-112	72	0.9	2.45	0	0.0	0.0	0.0	12	72	6.2	4.38	0	4.0	5.0	6.5	32
		Cycle 5	Day 113-140	69	0.7	2.57	0	0.0	0.0	0.0	16	69	5.8	3.64	0	4.0	5.0	6.0	18
		Cycle 6	Day 141-168	68	0.6	2.02	0	0.0	0.0	0.0	12	68	6.2	3.81	0	4.0	5.0	7.0	18
		Cycle 7	Day 169-196	67	0.5	1.71	0	0.0	0.0	0.0	11	67	6.4	5.25	0	4.0	5.0	6.0	30
		Cycle 8	Day 197-224	67	0.9	2.07	0	0.0	0.0	0.0	11	67	6.3	5.03	0	4.0	5.0	6.0	29
		Cycle 9	Day 225-252	67	0.5	1.48	0	0.0	0.0	0.0	7	67	6.8	4.99	0	5.0	5.0	7.0	29

FSN-013 group is counted from the comparative period onward, and placebo group is counted from extension period onward.

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 12-17 を引用

2.7.4.4.5.2 FSN-013P-04 試験

2.7.4.4.5.2.1 各周期における出血の程度別発現例数

2.7.4.4.5.2.1.1 24 週投与

投与 6 周期終了時点までの安全性解析対象集団を対象とした、各投与周期における TEAE として報告された月経中間期出血の程度別の発現例数（発現割合）を表 2.7.4-267 に、各投与周期の投与期間中（24 日間）における出血の程度別の発現例数（発現割合）を表 2.7.4-268 に、各投与周期の休薬期間中（4 日間）における出血の程度別の発現例数（発現割合）を表 2.7.4-269 に示す。

TEAE として報告された月経中間期出血は、FSN-013 群において、投与 1 周期目に 52.0%［ごく少量（点状出血程度）（Spotting）16.5%、通常の月経量より少ない（Light）19.0%、通常の月経量（Normal）11.4%及び通常の月経量より多い（Heavy）5.1%］に認められたが、以降漸減し、投与 2～6 周期目の発現割合は 24.3～32.8%、また、ごく少量（点状出血程度）は 11.5～19.2%であり、プラセボ群［月経中間期出血 2.4～6.4%、ごく少量（点状出血程度）1.2～5.1%］よりも多く認められた。

投与期間中については、FSN-013 群で投与 1 周期目では通常の月経量より多い（Heavy）出血を経験した被験者がプラセボ群（33.7%）と比較して比較的多く認められた（54.4%）が、投与 2 周期目に 16.7%まで減少し、投与 2～6 周期目で 9.1～16.7%に推移した。

各投与周期の休薬期間中については、FSN-013 群で投与 6 周期を通じて通常の月経量（Normal）以下の出血を経験した被験者がプラセボ群と比較して多く認められたが、通常の月経量より多い（Heavy）出血を経験した被験者は 5.1～14.5%であった。

表 2.7.4-267 各投与周期における TEAE として報告された月経中間期出血の程度別の発現例数（発現割合）［FSN-013P-04 試験（継続投与期）］（安全性解析対象集団）（24 週）

Treatment	Period	Treatment Cycle	Interval	n	m	Number of Intermenstrual Bleeding Subjects Reported as Treatment Emergent Adverse Events (%)						
						None	Spotting	Light	Normal	Heavy	Below Normal	More than Normal
FSN-013	Comparative Period	Cycle 1	Day 1-28	79	41	0 (0.0)	13 (16.5)	15 (19.0)	9 (11.4)	4 (5.1)	37 (46.8)	4 (5.1)
		Cycle 2	Day 29-56	78	23	0 (0.0)	15 (19.2)	3 (3.8)	3 (3.8)	2 (2.6)	21 (26.9)	2 (2.6)
		Cycle 3	Day 57-84	78	19	0 (0.0)	9 (11.5)	6 (7.7)	3 (3.8)	1 (1.3)	18 (23.1)	1 (1.3)
		Cycle 4	Day 85-112	78	21	0 (0.0)	10 (12.8)	8 (10.3)	2 (2.6)	1 (1.3)	20 (25.6)	1 (1.3)
		Cycle 5	Day 113-140	77	19	0 (0.0)	10 (13.0)	6 (7.8)	1 (1.3)	2 (2.6)	17 (22.1)	2 (2.6)
		Cycle 6	Day 141-168	76	25	0 (0.0)	14 (18.4)	7 (9.2)	2 (2.6)	2 (2.6)	23 (30.3)	2 (2.6)
Placebo	Comparative Period	Cycle 1	Day 1-28	83	4	0 (0.0)	1 (1.2)	3 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (4.8)	0 (0.0)
		Cycle 2	Day 29-56	82	3	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	3 (3.7)	0 (0.0)
		Cycle 3	Day 57-84	81	2	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)
		Cycle 4	Day 85-112	81	4	0 (0.0)	2 (2.5)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)	3 (3.7)	1 (1.2)
		Cycle 5	Day 113-140	81	3	0 (0.0)	3 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.7)	0 (0.0)
		Cycle 6	Day 141-168	78	5	0 (0.0)	4 (5.1)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	5 (6.4)	0 (0.0)

m : Number of Intermenstrual Bleeding

ratio : Number of Intermenstrual Bleeding Subjects for each Bleeding grade / n

If a subject fell under more than one degree of bleeding, they are only counted once for the most severe degree.

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-end01）表 12-8 を引用

表 2.7.4-268 各投与周期の投与期間中（24 日間）における出血の程度別の発現例数（発現割合）[FSN-013P-04 試験（継続投与期）]（安全性解析対象集団）（24 週）

Treatment	Period	Treatment Cycle	Dosing Interval	n	Number of Bleeding Subjects (%)						
					None	Spotting	Light	Normal	Heavy	Below Normal	More than Normal
FSN-013	Comparative Period	Cycle 1	Day 1-24	79	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	34 (43.0)	43 (54.4)	36 (45.6)	43 (54.4)
		Cycle 2	Day 29-52	78	2 (2.6)	7 (9.0)	32 (41.0)	24 (30.8)	13 (16.7)	65 (83.3)	13 (16.7)
		Cycle 3	Day 57-80	78	2 (2.6)	5 (6.4)	41 (52.6)	22 (28.2)	8 (10.3)	70 (89.7)	8 (10.3)
		Cycle 4	Day 85-108	78	2 (2.6)	6 (7.7)	33 (42.3)	29 (37.2)	8 (10.3)	70 (89.7)	8 (10.3)
		Cycle 5	Day 113-136	77	1 (1.3)	7 (9.1)	39 (50.6)	23 (29.9)	7 (9.1)	70 (90.9)	7 (9.1)
		Cycle 6	Day 141-164	76	1 (1.3)	8 (10.5)	29 (38.2)	26 (34.2)	12 (15.8)	64 (84.2)	12 (15.8)
Placebo	Comparative Period	Cycle 1	Day 1-24	83	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)	53 (63.9)	28 (33.7)	55 (66.3)	28 (33.7)
		Cycle 2	Day 29-52	82	2 (2.4)	0 (0.0)	6 (7.3)	47 (57.3)	27 (32.9)	55 (67.1)	27 (32.9)
		Cycle 3	Day 57-80	81	2 (2.5)	2 (2.5)	7 (8.6)	42 (51.9)	28 (34.6)	53 (65.4)	28 (34.6)
		Cycle 4	Day 85-108	81	3 (3.7)	1 (1.2)	7 (8.6)	40 (49.4)	30 (37.0)	51 (63.0)	30 (37.0)
		Cycle 5	Day 113-136	81	4 (4.9)	5 (6.2)	5 (6.2)	41 (50.6)	26 (32.1)	55 (67.9)	26 (32.1)
		Cycle 6	Day 141-164	78	2 (2.6)	2 (2.6)	5 (6.4)	45 (57.7)	24 (30.8)	54 (69.2)	24 (30.8)

If a subject fell under more than one degree of bleeding, they are only counted once for the most severe degree.

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-end01）表 12-9 を引用

表 2.7.4-269 各投与周期の休薬期間中（4 日間）における出血の程度別の発現例数（発現割合）[FSN-013P-04 試験（継続投与期）]（安全性解析対象集団）（24 週）

Treatment	Period	Treatment Cycle	Hormone-free Interval	n	Number of Bleeding Subjects (%)						
					None	Spotting	Light	Normal	Heavy	Below Normal	More than Normal
FSN-013	Comparative Period	Cycle 1	Day 25-28	78	7 (9.0)	5 (6.4)	27 (34.6)	31 (39.7)	8 (10.3)	70 (89.7)	8 (10.3)
		Cycle 2	Day 53-56	78	6 (7.7)	5 (6.4)	26 (33.3)	37 (47.4)	4 (5.1)	74 (94.9)	4 (5.1)
		Cycle 3	Day 81-84	78	8 (10.3)	3 (3.8)	31 (39.7)	27 (34.6)	9 (11.5)	69 (88.5)	9 (11.5)
		Cycle 4	Day 109-112	77	10 (13.0)	4 (5.2)	25 (32.5)	31 (40.3)	7 (9.1)	70 (90.9)	7 (9.1)
		Cycle 5	Day 137-140	76	10 (13.2)	4 (5.3)	28 (36.8)	28 (36.8)	6 (7.9)	70 (92.1)	6 (7.9)
		Cycle 6	Day 165-168	76	12 (15.8)	5 (6.6)	23 (30.3)	25 (32.9)	11 (14.5)	65 (85.5)	11 (14.5)
Placebo	Comparative Period	Cycle 1	Day 25-28	82	47 (57.3)	3 (3.7)	7 (8.5)	12 (14.6)	13 (15.9)	69 (84.1)	13 (15.9)
		Cycle 2	Day 53-56	81	49 (60.5)	5 (6.2)	2 (2.5)	18 (22.2)	7 (8.6)	74 (91.4)	7 (8.6)
		Cycle 3	Day 81-84	81	51 (63.0)	1 (1.2)	6 (7.4)	17 (21.0)	6 (7.4)	75 (92.6)	6 (7.4)
		Cycle 4	Day 109-112	81	48 (59.3)	3 (3.7)	7 (8.6)	17 (21.0)	6 (7.4)	75 (92.6)	6 (7.4)
		Cycle 5	Day 137-140	78	51 (65.4)	4 (5.1)	6 (7.7)	12 (15.4)	5 (6.4)	73 (93.6)	5 (6.4)
		Cycle 6	Day 165-168	77	52 (67.5)	5 (6.5)	4 (5.2)	12 (15.6)	4 (5.2)	73 (94.8)	4 (5.2)

If a subject fell under more than one degree of bleeding, they are only counted once for the most severe degree.

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-end01）表 12-10 を引用

2.7.4.4.5.2.1.2 52 週投与

投与 13 周期終了時点までの安全性解析対象集団を対象とした、各投与周期における TEAE として報告された月経中間期出血の程度別の発現例数（発現割合）を表 2.7.4-270 に、各投与周期の投与期間中（24 日間）における出血の程度別の発現例数（発現割合）を表 2.7.4-271 に、各投与周期の休薬期間中（4 日間）における出血の程度別の発現例数（発現割合）を表 2.7.4-272 に示す。

TEAE として報告された月経中間期出血は、FSN-013 群において、投与 1 周期目に 52.0%［ごく少量（点状出血程度）（Spotting）16.5%、通常の月経量より少ない（Light）19.0%、通常の月経量（Normal）11.4%及び通常の月経量より多い（Heavy）5.1%］であったが、以降漸減し、投与 2～13 周期目の発現割合は 24.3～32.8%、また、ごく少量（点状出血程度）は投与 2～13 周期目では 11.5～22.9%であった。プラセボ群（FSN-013 投与に切り替えた 28 週間のデータのみを集計）の発現割合は、FSN-013 の投与 1 周期目に 41.6%（そのうち点状出血は 15.6%）であったが、以降漸減し、FSN-013 の投与 2～7 周期目では 18.3～36.4%であった。プラセボ群（FSN-013 投与に切り替えた 28 週間のデータのみを集計）の点状出血は、FSN-013 の投与 2～7 周期目で 9.9～15.6%認められた。

投与期間中については、FSN-013 群で投与 1 周期目では通常の月経量より多い（Heavy）出血を経験した被験者が比較的多く認められた（54.4%）が、投与 2 周期目に 16.7%まで減少し、投与 2～13 周期目で 8.3～16.7%に推移した。プラセボ群（FSN-013 投与に切り替えた 28 週間のデータのみを集計）では、通常の月経量より多い（Heavy）出血を経験した被験者は FSN-013 の投与 1 周期目で 7.8%、FSN-013 の投与 2～7 周期目で 4.2～10.5%に推移した。

各投与周期の休薬期間中については、FSN-013 群で投与 13 周期を通じて通常の月経量（Normal）以下の出血を経験した被験者の割合は比較的高く認められたが、通常の月経量より多い（Heavy）出血を経験した被験者は投与 1 周期目で 10.3%、投与 2～13 周期目で 5.1～20.0%であった。プラセボ群（FSN-013 投与に切り替えた 28 週間のデータのみを集計）の通常の月経量（Normal）以下の出血を経験した被験者の割合は、FSN-013 の投与 7 周期を通じて比較的高かったが、通常の月経量より多い（Heavy）出血を経験した被験者の割合は、FSN-013 の投与 1 周期目で 14.3%であったが、以降漸減し、FSN-013 の投与 2～7 周期目で 2.8～10.8%であった。

表 2.7.4-270 各投与周期における TEAE として報告された月経中間期出血の程度別の発現例数（発現割合）[FSN-013P-04 試験（継続投与期）]（安全性解析対象集団）（52 週）

Treatment	Period	Treatment Cycle	Interval	n	m	Number of Intermenstrual Bleeding Subjects Reported as Treatment Emergent Adverse Events (%)						
						None	Spotting	Light	Normal	Heavy	Below Normal	More than Normal
FSN-013	Comparative Period	Cycle 1	Day 1-28	79	41	0 (0.0)	13 (16.5)	15 (19.0)	9 (11.4)	4 (5.1)	37 (46.8)	4 (5.1)
		Cycle 2	Day 29-56	78	23	0 (0.0)	15 (19.2)	3 (3.8)	3 (3.8)	2 (2.6)	21 (26.9)	2 (2.6)
		Cycle 3	Day 57-84	78	19	0 (0.0)	9 (11.5)	6 (7.7)	3 (3.8)	1 (1.3)	18 (23.1)	1 (1.3)
		Cycle 4	Day 85-112	78	21	0 (0.0)	10 (12.8)	8 (10.3)	2 (2.6)	1 (1.3)	20 (25.6)	1 (1.3)
		Cycle 5	Day 113-140	77	19	0 (0.0)	10 (13.0)	6 (7.8)	1 (1.3)	2 (2.6)	17 (22.1)	2 (2.6)
		Cycle 6	Day 141-168	76	25	0 (0.0)	14 (18.4)	7 (9.2)	2 (2.6)	2 (2.6)	23 (30.3)	2 (2.6)
	Extension Period	Cycle 7	Day 169-196	75	20	0 (0.0)	12 (16.0)	5 (6.7)	1 (1.3)	2 (2.7)	18 (24.0)	2 (2.7)
		Cycle 8	Day 197-224	75	24	0 (0.0)	13 (17.3)	7 (9.3)	2 (2.7)	2 (2.7)	22 (29.3)	2 (2.7)
		Cycle 9	Day 225-252	74	23	0 (0.0)	9 (12.2)	9 (12.2)	3 (4.1)	2 (2.7)	21 (28.4)	2 (2.7)
		Cycle 10	Day 253-280	72	21	0 (0.0)	10 (13.9)	7 (9.7)	2 (2.8)	2 (2.8)	19 (26.4)	2 (2.8)
		Cycle 11	Day 281-308	71	23	0 (0.0)	11 (15.5)	8 (11.3)	1 (1.4)	3 (4.2)	20 (28.2)	3 (4.2)
		Cycle 12	Day 309-336	70	20	0 (0.0)	13 (18.6)	3 (4.3)	4 (5.7)	0 (0.0)	20 (28.6)	0 (0.0)
		Cycle 13	Day 337-364	70	18	0 (0.0)	16 (22.9)	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)	18 (25.7)	0 (0.0)
Placebo	Extension Period	Cycle 1	Day 1-28	77	32	0 (0.0)	12 (15.6)	13 (16.9)	6 (7.8)	1 (1.3)	31 (40.3)	1 (1.3)
		Cycle 2	Day 29-56	77	28	0 (0.0)	12 (15.6)	9 (11.7)	6 (7.8)	1 (1.3)	27 (35.1)	1 (1.3)
		Cycle 3	Day 57-84	76	17	0 (0.0)	8 (10.5)	4 (5.3)	3 (3.9)	2 (2.6)	15 (19.7)	2 (2.6)
		Cycle 4	Day 85-112	75	20	0 (0.0)	9 (12.0)	4 (5.3)	7 (9.3)	0 (0.0)	20 (26.7)	0 (0.0)
		Cycle 5	Day 113-140	74	18	0 (0.0)	9 (12.2)	2 (2.7)	6 (8.1)	1 (1.4)	17 (23.0)	1 (1.4)
		Cycle 6	Day 141-168	71	13	0 (0.0)	7 (9.9)	4 (5.6)	1 (1.4)	1 (1.4)	12 (16.9)	1 (1.4)
		Cycle 7	Day 169-196	71	20	0 (0.0)	9 (12.7)	7 (9.9)	3 (4.2)	1 (1.4)	19 (26.8)	1 (1.4)

m : Number of Intermenstrual Bleeding

ratio : Number of Intermenstrual Bleeding Subjects for each Bleeding grade / n

If a subject fell under more than one degree of bleeding, they are only counted once for the most severe degree

FSN-013 group is counted from the comparative period onward, and placebo group is counted from extension period onward

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（52 週）（資料番号 5.3.5.2-end02）表 12-10 を引用

表 2.7.4-271 各投与周期の投与期間中（24 日間）における出血の程度別の発現例数（発現割合）[FSN-013P-04 試験（継続投与期）]（安全性解析対象集団）（52 週）

Treatment	Period	Treatment Cycle	Dosing Interval	n	Number of Bleeding Subjects (%)						
					None	Spotting	Light	Normal	Heavy	Below Normal	More than Normal
FSN-013	Comparative Period	Cycle 1	Day 1-24	79	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	34 (43.0)	43 (54.4)	36 (45.6)	43 (54.4)
		Cycle 2	Day 29-52	78	2 (2.6)	7 (9.0)	32 (41.0)	24 (30.8)	13 (16.7)	65 (83.3)	13 (16.7)
		Cycle 3	Day 57-80	78	2 (2.6)	5 (6.4)	41 (52.6)	22 (28.2)	8 (10.3)	70 (89.7)	8 (10.3)
		Cycle 4	Day 85-108	78	2 (2.6)	6 (7.7)	33 (42.3)	29 (37.2)	8 (10.3)	70 (89.7)	8 (10.3)
		Cycle 5	Day 113-136	77	1 (1.3)	7 (9.1)	39 (50.6)	23 (29.9)	7 (9.1)	70 (90.9)	7 (9.1)
		Cycle 6	Day 141-164	76	1 (1.3)	8 (10.5)	29 (38.2)	26 (34.2)	12 (15.8)	64 (84.2)	12 (15.8)
	Extension Period	Cycle 7	Day 169-192	75	3 (4.0)	6 (8.0)	33 (44.0)	25 (33.3)	8 (10.7)	67 (89.3)	8 (10.7)
		Cycle 8	Day 197-220	75	2 (2.7)	7 (9.3)	33 (44.0)	26 (34.7)	7 (9.3)	68 (90.7)	7 (9.3)
		Cycle 9	Day 225-248	74	2 (2.7)	4 (5.4)	33 (44.6)	23 (31.1)	12 (16.2)	62 (83.8)	12 (16.2)
		Cycle 10	Day 253-276	72	1 (1.4)	7 (9.7)	30 (41.7)	28 (38.9)	6 (8.3)	66 (91.7)	6 (8.3)
		Cycle 11	Day 281-304	71	4 (5.6)	5 (7.0)	27 (38.0)	26 (36.6)	9 (12.7)	62 (87.3)	9 (12.7)
		Cycle 12	Day 309-332	70	2 (2.9)	8 (11.4)	23 (32.9)	31 (44.3)	6 (8.6)	64 (91.4)	6 (8.6)
		Cycle 13	Day 337-360	70	2 (2.9)	10 (14.3)	30 (42.9)	19 (27.1)	9 (12.9)	61 (87.1)	9 (12.9)
Placebo	Extension Period	Cycle 1	Day 1-24	77	19 (24.7)	12 (15.6)	24 (31.2)	16 (20.8)	6 (7.8)	71 (92.2)	6 (7.8)
		Cycle 2	Day 29-52	77	1 (1.3)	5 (6.5)	34 (44.2)	29 (37.7)	8 (10.4)	69 (89.6)	8 (10.4)
		Cycle 3	Day 57-80	76	2 (2.6)	5 (6.6)	33 (43.4)	28 (36.8)	8 (10.5)	68 (89.5)	8 (10.5)
		Cycle 4	Day 85-108	75	0 (0.0)	5 (6.7)	29 (38.7)	37 (49.3)	4 (5.3)	71 (94.7)	4 (5.3)
		Cycle 5	Day 113-136	74	2 (2.7)	3 (4.1)	29 (39.2)	35 (47.3)	5 (6.8)	69 (93.2)	5 (6.8)
		Cycle 6	Day 141-164	71	1 (1.4)	5 (7.0)	36 (50.7)	26 (36.6)	3 (4.2)	68 (95.8)	3 (4.2)
		Cycle 7	Day 169-192	71	2 (2.8)	5 (7.0)	31 (43.7)	28 (39.4)	5 (7.0)	66 (93.0)	5 (7.0)

If a subject fell under more than one degree of bleeding, they are only counted once for the most severe degree

FSN-013 group is counted from the comparative period onward, and placebo group is counted from extension period onward

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（52 週）（資料番号 5.3.5.2-end02）表 12-11 を引用

表 2.7.4-272 各投与周期の休薬期間中（4 日間）における出血の程度別の発現例数（発現割合）[FSN-013P-04 試験（継続投与期）]（安全性解析対象集団）（52 週）

Treatment	Period	Treatment Cycle	Hormone-free Interval	n	Number of Bleeding Subjects (%)						
					None	Spotting	Light	Normal	Heavy	Below Normal	More than Normal
FSN-013	Comparative Period	Cycle 1	Day 25-28	78	7 (9.0)	5 (6.4)	27 (34.6)	31 (39.7)	8 (10.3)	70 (89.7)	8 (10.3)
		Cycle 2	Day 53-56	78	6 (7.7)	5 (6.4)	26 (33.3)	37 (47.4)	4 (5.1)	74 (94.9)	4 (5.1)
		Cycle 3	Day 81-84	78	8 (10.3)	3 (3.8)	31 (39.7)	27 (34.6)	9 (11.5)	69 (88.5)	9 (11.5)
		Cycle 4	Day 109-112	77	10 (13.0)	4 (5.2)	25 (32.5)	31 (40.3)	7 (9.1)	70 (90.9)	7 (9.1)
		Cycle 5	Day 137-140	76	10 (13.2)	4 (5.3)	28 (36.8)	28 (36.8)	6 (7.9)	70 (92.1)	6 (7.9)
		Cycle 6	Day 165-168	76	12 (15.8)	5 (6.6)	23 (30.3)	25 (32.9)	11 (14.5)	65 (85.5)	11 (14.5)
	Extension Period	Cycle 7	Day 193-196	75	9 (12.0)	4 (5.3)	20 (26.7)	34 (45.3)	8 (10.7)	67 (89.3)	8 (10.7)
		Cycle 8	Day 221-224	74	8 (10.8)	0 (0.0)	25 (33.8)	28 (37.8)	13 (17.6)	61 (82.4)	13 (17.6)
		Cycle 9	Day 249-252	72	8 (11.1)	5 (6.9)	21 (29.2)	28 (38.9)	10 (13.9)	62 (86.1)	10 (13.9)
		Cycle 10	Day 277-280	71	10 (14.1)	4 (5.6)	25 (35.2)	24 (33.8)	8 (11.3)	63 (88.7)	8 (11.3)
		Cycle 11	Day 305-308	70	6 (8.6)	4 (5.7)	21 (30.0)	25 (35.7)	14 (20.0)	56 (80.0)	14 (20.0)
		Cycle 12	Day 333-336	70	8 (11.4)	7 (10.0)	24 (34.3)	21 (30.0)	10 (14.3)	60 (85.7)	10 (14.3)
		Cycle 13	Day 361-364	70	10 (14.3)	4 (5.7)	25 (35.7)	22 (31.4)	9 (12.9)	61 (87.1)	9 (12.9)
Placebo	Extension Period	Cycle 1	Day 25-28	77	7 (9.1)	3 (3.9)	29 (37.7)	27 (35.1)	11 (14.3)	66 (85.7)	11 (14.3)
		Cycle 2	Day 53-56	76	9 (11.8)	4 (5.3)	26 (34.2)	32 (42.1)	5 (6.6)	71 (93.4)	5 (6.6)
		Cycle 3	Day 81-84	76	13 (17.1)	0 (0.0)	30 (39.5)	30 (39.5)	3 (3.9)	73 (96.1)	3 (3.9)
		Cycle 4	Day 109-112	74	10 (13.5)	1 (1.4)	29 (39.2)	26 (35.1)	8 (10.8)	66 (89.2)	8 (10.8)
		Cycle 5	Day 137-140	72	9 (12.5)	6 (8.3)	23 (31.9)	28 (38.9)	6 (8.3)	66 (91.7)	6 (8.3)
		Cycle 6	Day 165-168	71	6 (8.5)	1 (1.4)	29 (40.8)	29 (40.8)	6 (8.5)	65 (91.5)	6 (8.5)
		Cycle 7	Day 193-196	71	12 (16.9)	1 (1.4)	23 (32.4)	33 (46.5)	2 (2.8)	69 (97.2)	2 (2.8)

If a subject fell under more than one degree of bleeding, they are only counted once for the most severe degree.
FSN-013 group is counted from the comparative period onward, and placebo group is counted from extension period onward.

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（52 週）（資料番号 5.3.5.2-end02）表 12-12 を引用

2.7.4.4.5.2.2 各周期における出血の程度別発現日数

2.7.4.4.5.2.2.1 24 週投与

各投与周期における TEAE として報告された月経中間期出血（MedDRA/J の PT：Intermenstrual bleeding）の程度別の発現日数（発現割合）は「各投与周期における発現日数／（例数×28）」で、各月経周期の投与期間中（24 日間）における程度別の発現日数（発現割合）は「各投与周期の投与期間中の発現日数／（例数×24）」で、各月経周期の休薬期間中（4 日間）における程度別の発現日数（発現割合）は「各投与周期における休薬期間中の発現日数／（例数×4）」で算出された。

投与 6 周期終了時点までの安全性解析対象集団を対象とした、各投与周期における TEAE として報告された月経中間期出血の程度別の発現日数（発現割合）を表 2.7.4-273 に、各投与周期の投与期間中（24 日間）における出血の程度別の発現日数（発現割合）を表 2.7.4-274 に、各投与周期の休薬期間中（4 日間）における出血の程度別の発現日数（発現割合）を表 2.7.4-275 に示す。

TEAE として報告された月経中間期出血は、FSN-013 群では投与 1 周期目でごく少量（点状出血程度）（Spotting）の出血日数（13.1%）及び通常の月経量より少ない（Light）の出血日数（6.2%）がプラセボ群（Spotting は 0.5%、Light は 0.2%）と比較して多く認められたが、投与 2 周期目では減少し、投与 2～6 周期に一定に推移した。投与 6 周期目では、FSN-013 群で Spotting（4.6%）、Light（1.4%）、プラセボ群で Spotting（0.6%）、Light（0.4%）となった。FSN-013 群で、通常の月経量（Normal）及び通常の月経量より多い（Heavy）出血日数は投与 6 周期を通じてほとんど認められなかった［(Normal（0.5～1.4%）及び Heavy（0.0～0.5%)］。

出血が発生した日数の割合について、投与期間中の FSN-013 群では、投与 1 周期目で、ごく少量（点状出血程度）（Spotting）の出血の日数の割合（23.5%）及び通常の月経量より少ない（Light）出血の日数の割合（16.4%）が、プラセボ群（Spotting は 6.1%、Light は 8.5%）と比較してそれぞれ多く認められたが、投与 2 周期目では減少してプラセボ群と同様となり、投与 6 周期目では、FSN-013 群で、Spotting は 11.1%、Light は 5.9%、プラセボ群で、Spotting は 6.8%、Light は 6.8%となった。また、投与 2 周期目以降では、FSN-013 群での通常の月経量より多い（Heavy）出血の日数はほとんど認められなかった（0.6～0.9%)。

休薬期間中の出血が発生した日数の割合について、FSN-013 群では投与 6 周期を通してごく少量（Spotting）～通常の月経量（Normal）の日数が比較的多く認められ、通常の月経量より多い（Heavy）出血の発現割合は 1.3～4.3%であった。

表 2.7.4-273 各投与周期における TEAE として報告された月経中間期出血の程度別の発現日数（発現割合）[FSN-013P-04 試験（継続投与期）]（安全性解析対象集団）（24 週）

Treatment	Period	Treatment Cycle**	Interval	Total***	Number of Intermenstrual Bleeding Days Reported as Treatment Emergent Adverse Events (%)*				
					None	Spotting	Light	Normal	Heavy
FSN-013	Comparative Period	Cycle 1	Day 1-28	2212	40 (1.8)	289 (13.1)	137 (6.2)	30 (1.4)	11 (0.5)
		Cycle 2	Day 29-56	2184	49 (2.2)	105 (4.8)	48 (2.2)	10 (0.5)	2 (0.1)
		Cycle 3	Day 57-84	2184	18 (0.8)	110 (5.0)	20 (0.9)	15 (0.7)	3 (0.1)
		Cycle 4	Day 85-112	2184	15 (0.7)	92 (4.2)	36 (1.6)	10 (0.5)	1 (0.0)
		Cycle 5	Day 113-140	2156	31 (1.4)	99 (4.6)	22 (1.0)	18 (0.8)	6 (0.3)
		Cycle 6	Day 141-168	2128	34 (1.6)	98 (4.6)	29 (1.4)	14 (0.7)	3 (0.1)
Placebo	Comparative Period	Cycle 1	Day 1-28	2324	5 (0.2)	12 (0.5)	4 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Cycle 2	Day 29-56	2296	1 (0.0)	9 (0.4)	2 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)
		Cycle 3	Day 57-84	2268	0 (0.0)	1 (0.0)	5 (0.2)	2 (0.1)	0 (0.0)
		Cycle 4	Day 85-112	2268	0 (0.0)	24 (1.1)	5 (0.2)	1 (0.0)	1 (0.0)
		Cycle 5	Day 113-140	2268	2 (0.1)	6 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Cycle 6	Day 141-168	2184	0 (0.0)	14 (0.6)	8 (0.4)	1 (0.0)	0 (0.0)

Number of Intermenstrual Bleeding Days Reported as Treatment Emergent Adverse Events (%)* : The proportions are calculated as number of bleeding days in the treatment cycle / Total.

Treatment Cycle** : In the case of discontinued subjects, the treatment cycles are from the start date of the treatment cycle to the date of discontinuation.

Total*** : Total observations, i.e. n x 28.

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-end01）表 12-11 を引用

表 2.7.4-274 各投与周期の投与期間中（24 日間）における出血の程度別の発現日数（発現割合）[FSN-013P-04 試験（継続投与期）]（安全性解析対象集団）（24 週）

Treatment	Period	Treatment Cycle**	Dosing Interval	Total***	Number of Bleeding Days (%)*				
					None	Spotting	Light	Normal	Heavy
FSN-013	Comparative Period	Cycle 1	Day 1-24	1896	825 (43.5)	446 (23.5)	311 (16.4)	220 (11.6)	74 (3.9)
		Cycle 2	Day 29-52	1872	1439 (76.9)	195 (10.4)	137 (7.3)	58 (3.1)	16 (0.9)
		Cycle 3	Day 57-80	1872	1472 (78.6)	190 (10.1)	127 (6.8)	53 (2.8)	12 (0.6)
		Cycle 4	Day 85-108	1872	1457 (77.8)	176 (9.4)	136 (7.3)	58 (3.1)	12 (0.6)
		Cycle 5	Day 113-136	1848	1451 (78.5)	181 (9.8)	121 (6.5)	59 (3.2)	15 (0.8)
		Cycle 6	Day 141-164	1824	1420 (77.9)	203 (11.1)	107 (5.9)	59 (3.2)	16 (0.9)
Placebo	Comparative Period	Cycle 1	Day 1-24	1992	1435 (72.0)	121 (6.1)	170 (8.5)	196 (9.8)	39 (2.0)
		Cycle 2	Day 29-52	1968	1432 (72.8)	152 (7.7)	150 (7.6)	160 (8.1)	38 (1.9)
		Cycle 3	Day 57-80	1944	1470 (75.6)	137 (7.0)	131 (6.7)	151 (7.8)	37 (1.9)
		Cycle 4	Day 85-108	1944	1447 (74.4)	154 (7.9)	135 (6.9)	146 (7.5)	38 (2.0)
		Cycle 5	Day 113-136	1944	1475 (75.9)	123 (6.3)	118 (6.1)	144 (7.4)	33 (1.7)
		Cycle 6	Day 141-164	1872	1436 (76.7)	128 (6.8)	127 (6.8)	135 (7.2)	36 (1.9)

Number of Bleeding Days (%)* : The proportions are calculated as number of bleeding days during the dosing interval in the treatment cycle / Total.

Treatment Cycle** : In the case of discontinued subjects, the treatment cycles are from the start date of the treatment cycle to the date of discontinuation.

Total*** : Total observations, i.e. n x 24.

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-end01）表 12-12 を引用

表 2.7.4-275 各投与周期の休薬期間中（4 日間）における出血の程度別の発現日数（発現割合）[FSN-013P-04 試験（継続投与期）]（安全性解析対象集団）（24 週）

Treatment	Period	Treatment Cycle**	Hormone-free Interval	Total***	Number of Bleeding Days (%)*				
					None	Spotting	Light	Normal	Heavy
FSN-013	Comparative Period	Cycle 1	Day 25-28	312	103 (33.0)	60 (19.2)	89 (28.5)	49 (15.7)	11 (3.5)
		Cycle 2	Day 53-56	312	137 (43.9)	32 (10.3)	80 (25.6)	57 (18.3)	4 (1.3)
		Cycle 3	Day 81-84	312	139 (44.6)	41 (13.1)	73 (23.4)	42 (13.5)	12 (3.8)
		Cycle 4	Day 109-112	308	141 (45.8)	29 (9.4)	68 (22.1)	54 (17.5)	9 (2.9)
		Cycle 5	Day 137-140	304	146 (48.0)	44 (14.5)	64 (21.1)	41 (13.5)	9 (3.0)
		Cycle 6	Day 165-168	304	139 (45.7)	38 (12.5)	66 (21.7)	43 (14.1)	13 (4.3)
Placebo	Comparative Period	Cycle 1	Day 25-28	328	243 (74.1)	22 (6.7)	18 (5.5)	28 (8.5)	14 (4.3)
		Cycle 2	Day 53-56	324	229 (70.7)	19 (5.9)	26 (8.0)	41 (12.7)	8 (2.5)
		Cycle 3	Day 81-84	324	231 (71.3)	19 (5.9)	25 (7.7)	37 (11.4)	7 (2.2)
		Cycle 4	Day 109-112	324	226 (69.8)	18 (5.6)	37 (11.4)	33 (10.2)	7 (2.2)
		Cycle 5	Day 137-140	312	236 (75.6)	19 (6.1)	21 (6.7)	27 (8.7)	5 (1.6)
		Cycle 6	Day 165-168	308	238 (77.3)	19 (6.2)	23 (7.5)	22 (7.1)	5 (1.6)

Number of Bleeding Days (%)* : The proportions are calculated as number of bleeding days during the hormone-free interval in the treatment cycle / Total.

Treatment Cycle** : In the case of discontinued subjects, the treatment cycles are from the start date of the treatment cycle to the date of discontinuation.

Total*** : Total observations, i.e. n x 4.

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-end01）表 12-13 を引用

2.7.4.4.5.2.2.2 52 週投与

投与 13 周期終了時点までの安全性解析対象集団を対象とした、各投与周期における TEAE として報告された月経中間期出血の程度別の発現日数（発現割合）を表 2.7.4-276 に、各投与周期の投与期間中（24 日間）における出血の程度別の発現日数（発現割合）を表 2.7.4-277 に、各投与周期の休薬期間中（4 日間）における出血の程度別の発現日数（発現割合）を表 2.7.4-278 に示す。

TEAE として報告された月経中間期出血は、FSN-013 群では投与 1 周期目でごく少量（点状出血程度）（Spotting）の出血の日数の割合（13.1%）及び通常の月経量より少ない（Light）出血の日数の割合（6.2%）は比較的高く認められたが、投与 2 周期目では減少し、投与 2～13 周期ではごく少量（点状出血程度）（Spotting）の出血の日数の割合は 4.2～8.0%、通常の月経量より少ない（Light）出血の日数の割合は 0.6～2.3%の推移であった。プラセボ群（FSN-013 投与に切り替えた 28 週間のデータのみを集計）のごく少量（点状出血程度）（Spotting）の出血の日数の割合は、FSN-013 の投与 1 周期目で 5.9%、FSN-013 の投与 2～7 周期目で 2.5～6.0%、通常の月経量より少ない（Light）出血の日数の割合は、FSN-013 の投与 1 周期目で 4.0%、FSN-013 の投与 2～7 周期目で 0.5～2.9%の推移であった。

投与期間中の出血が発生した日数の割合について、FSN-013 群では、投与 1 周期目で、ごく少量（点状出血程度）（Spotting）の出血の日数の割合（23.5%）及び通常の月経量より少ない（Light）出血の日数の割合（16.4%）は比較的多く認められたが、投与 2 周期目では減少し、投与 2～13 周期目に、それぞれ 9.4～13.3%及び 5.9～7.3%であった。また、通常の月経量より多い（Heavy）出血の日数の割合は FSN-013 群で投与 1 周期目に 3.9%であったが、以降漸減し、投与 2～13 周期目では 0.6～0.9%であった。プラセボ群（FSN-013 投与に切り替えた 28 週間のデータのみを集計）のごく少量（点状出血程度）（Spotting）の出血の日数の割合は、FSN-013 の投与 1 周期目で 8.9%、FSN-013 の投与 2～7 周期目で 7.2～11.6%、通常の月経量より少ない（Light）出血の日数の割合は、FSN-013 の投与 1 周期目で 8.3%、FSN-013 の投与 2～7 周期目で 6.3～8.8%、通常の月経量より多い（Heavy）出血の日数の割合は FSN-013 の投与 1 周期目で 0.5%、FSN-013 の投与 2～7 周期目で 0.2～0.6%の推移であった。

休薬期間中の出血が発生した日数の割合について、FSN-013 群では投与 13 周期を通してごく少量（Spotting）～通常の月経量（Normal）の日数が比較的多く認められ、通常の月経量より多い（Heavy）出血の日数の割合は投与 1 周期目で 3.5%、投与 2～13 周期目で 1.3～7.1%であった。プラセボ群（FSN-013 投与に切り替えた 28 週間のデータのみを集計）の通常の月経量より多い（Heavy）出血の日数の割合は FSN-013 の投与 1 周期目で 3.9%であったが、以降漸減し、FSN-013 の投与 2～7 周期目で 0.7～2.7%であった。

表 2.7.4-276 各投与周期における TEAE として報告された月経中間期出血の程度別の発現日数（発現割合）[FSN-013P-04 試験（継続投与期）]（安全性解析対象集団）（52 週）

Treatment	Period	Treatment Cycle**	Interval	Total***	Number of Intermenstrual Bleeding Days Reported as Treatment Emergent Adverse Events (%)*				
					None	Spotting	Light	Normal	Heavy
FSN-013	Comparative Period	Cycle 1	Day 1-28	2212	40 (1.8)	289 (13.1)	137 (6.2)	30 (1.4)	11 (0.5)
		Cycle 2	Day 29-56	2184	49 (2.2)	105 (4.8)	48 (2.2)	10 (0.5)	2 (0.1)
		Cycle 3	Day 57-84	2184	18 (0.8)	110 (5.0)	20 (0.9)	15 (0.7)	3 (0.1)
		Cycle 4	Day 85-112	2184	15 (0.7)	92 (4.2)	36 (1.6)	10 (0.5)	1 (0.0)
		Cycle 5	Day 113-140	2156	31 (1.4)	99 (4.6)	22 (1.0)	18 (0.8)	6 (0.3)
		Cycle 6	Day 141-168	2128	34 (1.6)	98 (4.6)	29 (1.4)	14 (0.7)	3 (0.1)
	Extension Period	Cycle 7	Day 169-196	2100	13 (0.6)	114 (5.4)	13 (0.6)	7 (0.3)	2 (0.1)
		Cycle 8	Day 197-224	2100	23 (1.1)	119 (5.7)	38 (1.8)	9 (0.4)	2 (0.1)
		Cycle 9	Day 225-252	2072	22 (1.1)	166 (8.0)	39 (1.9)	3 (0.1)	2 (0.1)
		Cycle 10	Day 253-280	2016	13 (0.6)	119 (5.9)	35 (1.7)	7 (0.3)	2 (0.1)
		Cycle 11	Day 281-308	1988	43 (2.2)	102 (5.1)	28 (1.4)	13 (0.7)	4 (0.2)
		Cycle 12	Day 309-336	1960	17 (0.9)	96 (4.9)	45 (2.3)	11 (0.6)	0 (0.0)
		Cycle 13	Day 337-364	1960	18 (0.9)	87 (4.4)	11 (0.6)	1 (0.1)	0 (0.0)
Placebo	Extension Period	Cycle 1	Day 1-28	2156	31 (1.4)	127 (5.9)	86 (4.0)	20 (0.9)	3 (0.1)
		Cycle 2	Day 29-56	2156	28 (1.3)	129 (6.0)	62 (2.9)	12 (0.6)	2 (0.1)
		Cycle 3	Day 57-84	2128	12 (0.6)	67 (3.1)	18 (0.8)	5 (0.2)	2 (0.1)
		Cycle 4	Day 85-112	2100	10 (0.5)	52 (2.5)	21 (1.0)	16 (0.8)	0 (0.0)
		Cycle 5	Day 113-140	2072	11 (0.5)	54 (2.6)	19 (0.9)	10 (0.5)	2 (0.1)
		Cycle 6	Day 141-168	1988	14 (0.7)	60 (3.0)	9 (0.5)	7 (0.4)	1 (0.1)
		Cycle 7	Day 169-196	1988	5 (0.3)	58 (2.9)	33 (1.7)	6 (0.3)	1 (0.1)

Number of Intermenstrual Bleeding Days Reported as Treatment Emergent Adverse Events (%)* : The proportions are calculated as number of bleeding days in the treatment cycle / Total.

Treatment Cycle** : In the case of discontinued subjects, the treatment cycles are from the start date of the treatment cycle to the date of discontinuation.

Total*** : Total observations, i.e. n x 28.

FSN-013 group is counted from the comparative period onward, and placebo group is counted from extension period onward.

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（52 週）（資料番号 5.3.5.2-end02）表 12-13 を引用

表 2.7.4-277 各投与周期の投与期間中（24 日間）における出血の程度別の発現日数（発現割合）[FSN-013P-04 試験（継続投与期）]（安全性解析対象集団）（52 週）

Treatment	Period	Treatment Cycle**	Dosing Interval	Total***	Number of Bleeding Days (%)*				
					None	Spotting	Light	Normal	Heavy
FSN-013	Comparative Period	Cycle 1	Day 1-24	1896	825 (43.5)	446 (23.5)	311 (16.4)	220 (11.6)	74 (3.9)
		Cycle 2	Day 29-52	1872	1439 (76.9)	195 (10.4)	137 (7.3)	58 (3.1)	16 (0.9)
		Cycle 3	Day 57-80	1872	1472 (78.6)	190 (10.1)	127 (6.8)	53 (2.8)	12 (0.6)
		Cycle 4	Day 85-108	1872	1457 (77.8)	176 (9.4)	136 (7.3)	58 (3.1)	12 (0.6)
		Cycle 5	Day 113-136	1848	1451 (78.5)	181 (9.8)	121 (6.5)	59 (3.2)	15 (0.8)
		Cycle 6	Day 141-164	1824	1420 (77.9)	203 (11.1)	107 (5.9)	59 (3.2)	16 (0.9)
	Extension Period	Cycle 7	Day 169-192	1800	1414 (78.6)	190 (10.6)	117 (6.5)	46 (2.6)	10 (0.6)
		Cycle 8	Day 197-220	1800	1358 (75.4)	221 (12.3)	122 (6.8)	54 (3.0)	12 (0.7)
		Cycle 9	Day 225-248	1776	1327 (74.7)	236 (13.3)	111 (6.3)	53 (3.0)	16 (0.9)
		Cycle 10	Day 253-276	1728	1313 (76.0)	190 (11.0)	120 (6.9)	55 (3.2)	12 (0.7)
		Cycle 11	Day 281-304	1704	1306 (76.6)	175 (10.3)	114 (6.7)	54 (3.2)	15 (0.9)
		Cycle 12	Day 309-332	1680	1292 (76.9)	184 (11.0)	114 (6.8)	53 (3.2)	12 (0.7)
		Cycle 13	Day 337-360	1680	1340 (79.8)	169 (10.1)	104 (6.2)	35 (2.1)	10 (0.6)
Placebo	Extension Period	Cycle 1	Day 1-24	1848	1471 (79.6)	164 (8.9)	153 (8.3)	41 (2.2)	10 (0.5)
		Cycle 2	Day 29-52	1848	1392 (75.3)	215 (11.6)	163 (8.8)	51 (2.8)	9 (0.5)
		Cycle 3	Day 57-80	1824	1480 (81.1)	148 (8.1)	117 (6.4)	48 (2.6)	11 (0.6)
		Cycle 4	Day 85-108	1800	1395 (77.5)	146 (8.1)	147 (8.2)	77 (4.3)	4 (0.2)
		Cycle 5	Day 113-136	1776	1420 (80.0)	128 (7.2)	120 (6.8)	58 (3.3)	6 (0.3)
		Cycle 6	Day 141-164	1704	1390 (81.6)	135 (7.9)	108 (6.3)	42 (2.5)	3 (0.2)
		Cycle 7	Day 169-192	1704	1364 (80.0)	132 (7.7)	133 (7.8)	47 (2.8)	5 (0.3)

Number of Bleeding Days (%)* : The proportions are calculated as number of bleeding days during the dosing interval in the treatment cycle / Total.

Treatment Cycle** : In the case of discontinued subjects, the treatment cycles are from the start date of the treatment cycle to the date of discontinuation.

Total*** : Total observations, i.e. n x 24.

FSN-013 group is counted from the comparative period onward, and placebo group is counted from extension period onward.

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（52 週）（資料番号 5.3.5.2-end02）表 12-14 を引用

表 2.7.4-278 各投与周期の休薬期間中（4 日間）における出血の程度別の発現日数（発現割合）[FSN-013P-04 試験（継続投与期）]（安全性解析対象集団）（52 週）

Treatment	Period	Treatment Cycle**	Hormone-free Interval	Total***	Number of Bleeding Days (%)*				
					None	Spotting	Light	Normal	Heavy
FSN-013	Comparative Period	Cycle 1	Day 25-28	312	103 (33.0)	60 (19.2)	89 (28.5)	49 (15.7)	11 (3.5)
		Cycle 2	Day 53-56	312	137 (43.9)	32 (10.3)	80 (25.6)	57 (18.3)	4 (1.3)
		Cycle 3	Day 81-84	312	139 (44.6)	41 (13.1)	73 (23.4)	42 (13.5)	12 (3.8)
		Cycle 4	Day 109-112	308	141 (45.8)	29 (9.4)	68 (22.1)	54 (17.5)	9 (2.9)
		Cycle 5	Day 137-140	304	146 (48.0)	44 (14.5)	64 (21.1)	41 (13.5)	9 (3.0)
		Cycle 6	Day 165-168	304	139 (45.7)	38 (12.5)	66 (21.7)	43 (14.1)	13 (4.3)
	Extension Period	Cycle 7	Day 193-196	300	137 (45.7)	43 (14.3)	57 (19.0)	50 (16.7)	8 (2.7)
		Cycle 8	Day 221-224	296	132 (44.6)	30 (10.1)	65 (22.0)	50 (16.9)	16 (5.4)
		Cycle 9	Day 249-252	288	127 (44.1)	37 (12.8)	62 (21.5)	48 (16.7)	10 (3.5)
		Cycle 10	Day 277-280	284	148 (52.1)	31 (10.9)	47 (16.5)	40 (14.1)	12 (4.2)
		Cycle 11	Day 305-308	280	130 (46.4)	30 (10.7)	56 (20.0)	41 (14.6)	20 (7.1)
		Cycle 12	Day 333-336	280	134 (47.9)	40 (14.3)	54 (19.3)	36 (12.9)	14 (5.0)
		Cycle 13	Day 361-364	280	134 (47.9)	38 (13.6)	60 (21.4)	33 (11.8)	11 (3.9)
Placebo	Extension Period	Cycle 1	Day 25-28	308	106 (34.4)	43 (14.0)	94 (30.5)	52 (16.9)	12 (3.9)
		Cycle 2	Day 53-56	304	141 (46.4)	29 (9.5)	80 (26.3)	42 (13.8)	6 (2.0)
		Cycle 3	Day 81-84	304	160 (52.6)	26 (8.6)	66 (21.7)	39 (12.8)	7 (2.3)
		Cycle 4	Day 109-112	296	159 (53.7)	28 (9.5)	61 (20.6)	38 (12.8)	8 (2.7)
		Cycle 5	Day 137-140	288	143 (49.7)	35 (12.2)	59 (20.5)	37 (12.8)	6 (2.1)
		Cycle 6	Day 165-168	284	158 (55.6)	25 (8.8)	53 (18.7)	41 (14.4)	6 (2.1)
		Cycle 7	Day 193-196	284	172 (60.6)	13 (4.6)	53 (18.7)	41 (14.4)	2 (0.7)

Number of Bleeding Days (%)* : The proportions are calculated as number of bleeding days during the hormone-free interval in the treatment cycle / Total.

Treatment Cycle** : In the case of discontinued subjects, the treatment cycles are from the start date of the treatment cycle to the date of discontinuation.

Total*** : Total observations, i.e. n x 4.

FSN-013 group is counted from the comparative period onward, and placebo group is counted from extension period onward.

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（52 週）（資料番号 5.3.5.2-end02）表 12-15 を引用

2.7.4.4.5.2.3 各周期における月経中間期出血及び消退出血の発現例数

2.7.4.4.5.2.3.1 24 週投与

投与 6 周期終了時点までの安全性解析対象集団を対象とした、発現期間により月経中間期と定義した月経中間期出血及び消退出血の発現例数を表 2.7.4-279 に、月経中間期出血日数及び消退出血日数を表 2.7.4-280 に示す。

患者日誌に入力した出血事象について、FSN-013 群で月経中間期出血（月経中間期点状出血も含む）を経験した被験者の割合は投与 1 周期目に 39.2%認められたが、以降漸減し、投与 2～6 周期目では 14.1～22.1%、また投与 2～6 周期目の点状出血を経験した被験者の割合は 9.0～20.5%であった。月経中間期出血を経験した日数（平均値±標準偏差）は、FSN-013 群の投与 1 周期目に 2.4±3.75 日認められたが、以降漸減し、投与 2～6 周期目では 0.7±1.81～1.0±2.46 日認められた。

FSN-013 群で、消退出血が認められなかった被験者の割合は投与 1～6 周期目で 2.5～15.6%であり、ほとんどの被験者に消退出血が認められた。また、FSN-013 群での消退出血の日数（平均値±標準偏差）は投与 1 周期目では 11.3±8.65 日であったが、以降漸減し、投与 2～6 周期目では 3.2±3.49～7.1±5.69 日であった。

表 2.7.4-279 月経中間期出血及び消退出血の発現例数［FSN-013P-04 試験（継続投与期）］（安全性解析対象集団）（24 週）

Treatment	Period	Treatment Cycle	Interval	n	Intermenstrual Bleeding/Spotting (%)	No Withdrawal Bleeding/Spotting (%)	Only Intermenstrual Bleeding (%)	Only Intermenstrual Spotting (%)	Early Withdrawal Bleeding/Spotting (%)	Continued Withdrawal Bleeding/Spotting (%)
FSN-013	Comparative Period	Cycle 1	Day 1-28	79	31 (39.2)	2 (2.5)	1 (1.3)	20 (25.3)	33 (41.8)	18 (22.8)
		Cycle 2	Day 29-56	78	17 (21.8)	2 (2.6)	0 (0.0)	16 (20.5)	16 (20.5)	33 (42.3)
		Cycle 3	Day 57-84	78	11 (14.1)	4 (5.1)	1 (1.3)	9 (11.5)	16 (20.5)	26 (33.3)
		Cycle 4	Day 85-112	78	11 (14.1)	3 (3.8)	0 (0.0)	9 (11.5)	19 (24.4)	25 (32.1)
		Cycle 5	Day 113-140	78	11 (14.1)	2 (2.6)	1 (1.3)	7 (9.0)	15 (19.2)	23 (29.5)
		Cycle 6	Day 141-168	77	17 (22.1)	12 (15.6)	1 (1.3)	13 (16.9)	15 (19.5)	1 (1.3)
Placebo	Comparative Period	Cycle 1	Day 1-28	82	20 (24.4)	20 (24.4)	3 (3.7)	16 (19.5)	3 (3.7)	50 (61.0)
		Cycle 2	Day 29-56	82	24 (29.3)	33 (40.2)	3 (3.7)	4 (4.9)	12 (14.6)	30 (36.6)
		Cycle 3	Day 57-84	81	34 (42.0)	36 (44.4)	5 (6.2)	2 (2.5)	17 (21.0)	20 (24.7)
		Cycle 4	Day 85-112	81	36 (44.4)	35 (43.2)	2 (2.5)	2 (2.5)	17 (21.0)	18 (22.2)
		Cycle 5	Day 113-140	81	36 (44.4)	42 (51.9)	5 (6.2)	2 (2.5)	16 (19.8)	12 (14.8)
		Cycle 6	Day 141-168	78	48 (61.5)	53 (67.9)	4 (5.1)	3 (3.8)	16 (20.5)	0 (0.0)

Intermenstrual Bleeding/Spotting: Any bleeding and/or spotting episode that occurred during the expected non-bleeding period.

No Withdrawal Bleeding/Spotting: Absence of Withdrawal bleeding and/or spotting period.

Only Intermenstrual Bleeding: Any bleeding that occurred during the expected non-bleeding period.

Only Intermenstrual Spotting: Any spotting that occurred during the expected non-bleeding period.

Early Withdrawal Bleeding/Spotting: Any bleeding and/or spotting episode that started before the expected bleeding period and continued into the expected non-bleeding period.

Continued Withdrawal Bleeding/Spotting: Any bleeding and/or spotting episode that started in the scheduled bleeding period and continued into the expected non-bleeding period.

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-end01）表 12-14 を引用

表 2.7.4-280 月経中間期出血日数及び消退出血日数［FSN-013P-04 試験（継続投与期）］（安全性解析対象集団）（24 週）

Treatment	Period	Treatment Cycle	Interval	Intermenstrual Bleeding/Spotting (days)								Withdrawal Bleeding/Spotting (days)							
				n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
FSN-013	Comparative Period	Cycle 1	Day 1-28	79	2.4	3.75	0	0.0	0.0	5.0	13	78	11.3	8.65	0	5.0	6.5	19.0	37
		Cycle 2	Day 29-56	78	0.7	1.81	0	0.0	0.0	0.0	10	78	7.1	5.69	0	5.0	6.0	7.0	42
		Cycle 3	Day 57-84	78	0.4	1.51	0	0.0	0.0	0.0	11	78	6.4	4.01	0	4.0	5.0	7.0	22
		Cycle 4	Day 85-112	78	0.6	2.09	0	0.0	0.0	0.0	12	78	6.7	4.67	0	4.0	5.0	8.0	33
		Cycle 5	Day 113-140	78	0.5	1.56	0	0.0	0.0	0.0	8	78	6.4	4.80	0	4.0	5.0	7.0	26
		Cycle 6	Day 141-168	77	1.0	2.46	0	0.0	0.0	0.0	14	76	3.2	3.49	0	1.0	2.0	4.0	16
Placebo	Comparative Period	Cycle 1	Day 1-28	82	0.4	0.89	0	0.0	0.0	0.0	5	82	5.1	3.63	0	4.0	5.0	7.0	18
		Cycle 2	Day 29-56	82	1.8	3.34	0	0.0	0.0	4.0	13	82	4.2	3.87	0	0.0	5.0	7.0	13
		Cycle 3	Day 57-84	81	2.5	3.36	0	0.0	0.0	5.0	16	81	3.9	4.28	0	0.0	4.0	7.0	22
		Cycle 4	Day 85-112	81	2.8	3.29	0	0.0	0.0	6.0	10	81	4.0	4.01	0	0.0	5.0	6.0	13
		Cycle 5	Day 113-140	81	2.7	3.35	0	0.0	0.0	6.0	12	81	2.9	3.43	0	0.0	0.0	6.0	11
		Cycle 6	Day 141-168	78	3.6	3.30	0	0.0	4.0	6.0	14	78	1.7	2.91	0	0.0	0.0	2.0	10

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-end01）表 12-15 を引用

2.7.4.4.5.2.3.2 52 週投与

投与 13 周期終了時点までの安全性解析対象集団を対象とした、発現期間により月経中間期と定義した月経中間期出血及び消退出血の発現例数を表 2.7.4-281 に、月経中間期出血日数及び消退出血日数を表 2.7.4-282 に示す。

患者日誌に入力した出血事象について、FSN-013 群で月経中間期出血を経験した被験者の割合は投与 1 周期目に 39.2%（そのうち点状出血のみは 25.3%）であったが、以降漸減し、投与 2～13 周期目では 12.2～22.1%、また投与 2～13 周期目の点状出血のみを経験した被験者の割合は 9.0～20.5%であった。月経中間期出血を経験した日数（平均値±標準偏差）は、FSN-013 群の投与 1 周期目に 2.4±3.75 日であったが、以降漸減し、投与 2～13 周期目では 0.3±1.10～1.0±2.46 日であった。プラセボ群（FSN-013 投与に切り替えた 28 週間のデータのみを集計）では月経中間期出血を経験した被験者の割合は FSN-013 の投与 1 周期目に 26.0%（そのうち点状出血のみは 11.7%）であったが、以降漸減し、FSN-013 の投与 2～7 周期目では 9.9～21.1%であった。FSN-013 の投与 2～7 周期目の点状出血のみを経験した被験者の割合は 9.5～15.6%であった。プラセボ群（FSN-013 投与に切り替えた 28 週間のデータのみを集計）で、月経中間期出血を経験した日数（平均値±標準偏差）は、FSN-013 の投与 1 周期目に 1.1±2.57 日であったが、以降漸減し、FSN-013 の投与 2～7 周期目では 0.3±1.16～0.8±1.94 日であった。

消退出血が認められなかった被験者の割合は、FSN-013 群で、投与 1～13 周期目で 2.5～7.1%であり、比較的多くの被験者に消退出血が認められた。また、FSN-013 群での消退出血の日数（平均値±標準偏差）は投与 1 周期目に 11.3±8.65 日であったが、以降漸減し、投与 2～13 周期目では 5.6±3.89～8.1±7.53 日であった。プラセボ群（FSN-013 投与に切り替えた 28 週間のデータのみを集計）の消退出血が認められなかった被験者の割合は、FSN-013 の投与 1～7 周期目で 1.3～5.6%であり、比較的多くの被験者に消退出血が認められた。プラセボ群（FSN-013 投与に切り替えた 28 週間のデータのみを集計）で、消退出血の日数（平均値±標準偏差）は、FSN-013 の投与 1 周期目に 8.7±5.78 日であったが、以降漸減し、FSN-013 の投与 2～7 周期目では 5.7±2.92～7.1±4.63 日であった。

表 2.7.4-281 月経中間期出血及び消退出血の発現例数［FSN-013P-04 試験（継続投与期）］（安全性解析対象集団）（52 週）

Treatment	Period	Treatment Cycle	Interval	n	Intermenstrual Bleeding/Spotting (%)	No Withdrawal Bleeding/Spotting (%)	Only Intermenstrual Bleeding (%)	Only Intermenstrual Spotting (%)	Early Withdrawal Bleeding/Spotting (%)	Continued Withdrawal Bleeding/Spotting (%)
FSN-013	Comparative Period	Cycle 1	Day 1-28	79	31 (39.2)	2 (2.5)	1 (1.3)	20 (25.3)	33 (41.8)	18 (22.8)
		Cycle 2	Day 29-56	78	17 (21.8)	2 (2.6)	0 (0.0)	16 (20.5)	16 (20.5)	33 (42.3)
		Cycle 3	Day 57-84	78	11 (14.1)	4 (5.1)	1 (1.3)	9 (11.5)	16 (20.5)	26 (33.3)
		Cycle 4	Day 85-112	78	11 (14.1)	3 (3.8)	0 (0.0)	9 (11.5)	19 (24.4)	25 (32.1)
		Cycle 5	Day 113-140	78	11 (14.1)	2 (2.6)	1 (1.3)	7 (9.0)	15 (19.2)	23 (29.5)
		Cycle 6	Day 141-168	77	17 (22.1)	4 (5.2)	1 (1.3)	13 (16.9)	15 (19.5)	25 (32.5)
	Extension Period	Cycle 7	Day 169-196	75	11 (14.7)	5 (6.7)	0 (0.0)	9 (12.0)	15 (20.0)	21 (28.0)
		Cycle 8	Day 197-224	75	13 (17.3)	4 (5.3)	0 (0.0)	9 (12.0)	17 (22.7)	23 (30.7)
		Cycle 9	Day 225-252	74	9 (12.2)	2 (2.7)	0 (0.0)	8 (10.8)	17 (23.0)	25 (33.8)
		Cycle 10	Day 253-280	72	15 (20.8)	5 (6.9)	0 (0.0)	12 (16.7)	7 (9.7)	23 (31.9)
		Cycle 11	Day 281-308	71	13 (18.3)	3 (4.2)	2 (2.8)	8 (11.3)	14 (19.7)	20 (28.2)
		Cycle 12	Day 309-336	70	14 (20.0)	5 (7.1)	0 (0.0)	10 (14.3)	9 (12.9)	20 (28.6)
		Cycle 13	Day 337-364	70	12 (17.1)	3 (4.3)	0 (0.0)	10 (14.3)	13 (18.6)	32 (45.7)
Placebo	Extension Period	Cycle 1	Day 1-28	77	20 (26.0)	2 (2.6)	3 (3.9)	9 (11.7)	32 (41.6)	15 (19.5)
		Cycle 2	Day 29-56	77	15 (19.5)	1 (1.3)	0 (0.0)	12 (15.6)	19 (24.7)	23 (29.9)
		Cycle 3	Day 57-84	76	16 (21.1)	1 (1.3)	3 (3.9)	11 (14.5)	8 (10.5)	28 (36.8)
		Cycle 4	Day 85-112	75	12 (16.0)	2 (2.7)	1 (1.3)	9 (12.0)	15 (20.0)	23 (30.7)
		Cycle 5	Day 113-140	74	10 (13.5)	1 (1.4)	1 (1.4)	7 (9.5)	11 (14.9)	28 (37.8)
		Cycle 6	Day 141-168	71	7 (9.9)	2 (2.8)	0 (0.0)	7 (9.9)	9 (12.7)	29 (40.8)
		Cycle 7	Day 169-196	71	15 (21.1)	4 (5.6)	1 (1.4)	9 (12.7)	7 (9.9)	36 (50.7)

Intermenstrual Bleeding/Spotting: Any bleeding and/or spotting episode that occurred during the expected non-bleeding period.

No Withdrawal Bleeding/Spotting: Absence of Withdrawal bleeding and/or spotting period.

Only Intermenstrual Bleeding: Any bleeding that occurred during the expected non-bleeding period.

Only Intermenstrual Spotting: Any spotting that occurred during the expected non-bleeding period.

Early Withdrawal Bleeding/Spotting: Any bleeding and/or spotting episode that started before the expected bleeding period and continued into the expected non-bleeding period.

Continued Withdrawal Bleeding/Spotting: Any bleeding and/or spotting episode that started in the scheduled bleeding period and continued into the expected non-bleeding period.

FSN-013 group is counted from the comparative period onward, and placebo group is counted from extension period onward.

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（52 週）（資料番号 5.3.5.2-end02）表 12-16 を引用

表 2.7.4-282 月経中間期出血日数及び消退出血日数［FSN-013P-04 試験（継続投与期）］（安全性解析対象集団）（52 週）

Treatment	Period	Treatment Cycle	Interval	Intermenstrual Bleeding/Spotting (days)								Withdrawal Bleeding/Spotting (days)							
				n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
FSN-013	Comparative Period	Cycle 1	Day 1-28	79	2.4	3.75	0	0.0	0.0	5.0	13	78	11.3	8.65	0	5.0	6.5	19.0	37
		Cycle 2	Day 29-56	78	0.7	1.81	0	0.0	0.0	0.0	10	78	7.1	5.69	0	5.0	6.0	7.0	42
		Cycle 3	Day 57-84	78	0.4	1.51	0	0.0	0.0	0.0	11	78	6.4	4.01	0	4.0	5.0	7.0	22
		Cycle 4	Day 85-112	78	0.6	2.09	0	0.0	0.0	0.0	12	78	6.7	4.67	0	4.0	5.0	8.0	33
		Cycle 5	Day 113-140	78	0.5	1.56	0	0.0	0.0	0.0	8	78	6.4	4.80	0	4.0	5.0	7.0	26
		Cycle 6	Day 141-168	77	1.0	2.46	0	0.0	0.0	0.0	14	76	6.5	4.86	0	4.0	5.0	7.5	30
	Extension Period	Cycle 7	Day 169-196	75	0.5	1.49	0	0.0	0.0	0.0	7	75	6.5	4.47	0	4.0	6.0	8.0	25
		Cycle 8	Day 197-224	75	0.8	2.31	0	0.0	0.0	0.0	13	75	7.3	5.60	0	4.0	5.0	9.0	24
		Cycle 9	Day 225-252	74	0.3	1.10	0	0.0	0.0	0.0	7	74	8.1	7.53	0	5.0	5.0	8.0	51
		Cycle 10	Day 253-280	72	0.9	2.13	0	0.0	0.0	0.0	9	72	5.6	3.89	0	4.0	5.0	6.0	21
		Cycle 11	Day 281-308	71	0.8	2.23	0	0.0	0.0	0.0	13	71	7.4	7.50	0	4.0	5.0	8.0	48
		Cycle 12	Day 309-336	70	0.9	2.33	0	0.0	0.0	0.0	9	70	5.8	3.77	0	4.0	5.0	6.0	19
		Cycle 13	Day 337-364	70	0.5	1.49	0	0.0	0.0	0.0	8	70	6.9	3.95	0	5.0	6.0	7.0	20
Placebo	Extension Period	Cycle 1	Day 1-28	77	1.1	2.57	0	0.0	0.0	1.0	11	77	8.7	5.78	0	5.0	7.0	12.0	25
		Cycle 2	Day 29-56	77	0.8	1.94	0	0.0	0.0	0.0	8	77	7.1	4.63	0	4.0	5.0	8.0	21
		Cycle 3	Day 57-84	76	0.6	1.68	0	0.0	0.0	0.0	7	75	6.4	5.62	0	4.0	5.0	7.0	47
		Cycle 4	Day 85-112	75	0.5	1.39	0	0.0	0.0	0.0	6	75	5.8	3.45	0	4.0	5.0	7.0	20
		Cycle 5	Day 113-140	74	0.4	1.24	0	0.0	0.0	0.0	7	74	6.0	3.12	0	4.0	5.0	7.0	17
		Cycle 6	Day 141-168	71	0.3	1.16	0	0.0	0.0	0.0	7	71	5.7	2.92	0	4.0	5.0	6.0	18
		Cycle 7	Day 169-196	71	0.6	1.55	0	0.0	0.0	0.0	7	71	6.2	4.14	0	4.0	5.0	7.0	24

FSN-013 group is counted from the comparative period onward, and placebo group is counted from extension period onward.

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（52 週）（資料番号 5.3.5.2-end02）表 12-17 を引用

2.7.4.4.5.3 FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合

2.7.4.4.5.3.1 各周期における出血の程度別発現例数

2.7.4.4.5.3.1.1 24 週投与

投与 6 周期終了時点までの Primary Safety Population を対象とした、各投与周期における TEAE として報告された月経中間期出血の程度別の発現例数（発現割合）を表 2.7.4-283 に、各投与周期の投与期間中（24 日間）における出血の程度別の発現例数（発現割合）を表 2.7.4-284 に、各投与周期の休薬期間中（4 日間）における出血の程度別の発現例数（発現割合）を表 2.7.4-285 に示す。

TEAE として報告された月経中間期出血は、投与 1 周期目に 45.6%［ごく少量（点状出血程度）（Spotting）18.1%、通常の月経量より少ない（Light）16.9%、通常の月経量（Normal）7.5%及び通常の月経量より多い（Heavy）3.1%］に認められたが、以降漸減し、投与 2～6 周期目では 23.8～27.2%、またごく少量（点状出血程度）は 10.8～13.9%に認められた。

投与期間中については、投与 1 周期目では通常の月経量より多い（Heavy）出血を経験した被験者は 53.8%であったが、投与 2 周期目に 10.1%まで減少し、投与 2～6 周期目で 7.0～11.8%に推移した。

各投与周期の休薬期間中については、投与 6 周期を通じて通常の月経量（Normal）以下の出血を経験した被験者は 74.5～86.0%であったが、通常の月経量より多い（Heavy）出血を経験した被験者は 3.8～9.2%であった。

表 2.7.4-283 各投与周期における TEAE として報告された月経中間期出血の程度別の発現例数（発現割合）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population）（24 週）

Table 4.4.8.2.3 Number of Intermenstrual Bleeding Subjects Reported as Treatment Emergent Adverse Events (SAS)
Bleeding pattern by bleeding grade

Treatment	Period	Treatment Cycle	Interval	n	m	Number of Intermenstrual Bleeding Subjects Reported as Treatment Emergent Adverse Events (%)						
						None	Spotting	Light	Normal	Heavy	Below Normal	More than Normal
FSN-013 Pooled	Post-Baseline Period	Cycle 1	Day 1 - 28	160	73	0 (0.0)	29 (18.1)	27 (16.9)	12 (7.5)	5 (3.1)	68 (93.2)	5 (6.8)
		Cycle 2	Day 29 - 56	158	43	0 (0.0)	22 (13.9)	13 (8.2)	5 (3.2)	3 (1.9)	40 (93.0)	3 (7.0)
		Cycle 3	Day 57 - 84	157	38	0 (0.0)	17 (10.8)	16 (10.2)	4 (2.5)	1 (0.6)	37 (97.4)	1 (2.6)
		Cycle 4	Day 85 - 112	156	42	0 (0.0)	21 (13.5)	16 (10.3)	3 (1.9)	2 (1.3)	40 (95.2)	2 (4.8)
		Cycle 5	Day 113 - 140	155	37	0 (0.0)	20 (12.9)	12 (7.7)	3 (1.9)	2 (1.3)	35 (94.6)	2 (5.4)
		Cycle 6	Day 141 - 168	153	40	0 (0.0)	20 (13.1)	12 (7.8)	5 (3.3)	3 (2.0)	37 (92.5)	3 (7.5)

m : Number of Inter menstrual Bleeding
ratio : Number of Intermenstrual Bleeding Subjects for each Bleeding grade / n
If a subject fell under more than one degree of bleeding, they are only counted once for the most severe degree.

Program Name t_4_4_8_2_3.sas / Output t_4_4_8_2_3.rtf
Date of Table Generation 2023-02-20 8 53
Data Source adgbsum
引用元：FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合（資料番号 5.3.5.3-int01） 表 6-79 を引用

表 2.7.4-284 各投与周期の投与期間中（24 日間）における出血の程度別の発現例数（発現割合）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population）（24 週）

Table 4.4.8.2.1 Number of Bleeding Subjects During Dosing Intervals (SAS)

Treatment	Period	Treatment Cycle	Dosing Interval	n	Number of Bleeding Subjects (%)						
					None	Spotting	Light	Normal	Heavy	Below Normal	More than Normal
FSN-013 Pooled	Post-Baseline Period	Cycle 1	Day 1 - 24	160	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (3.8)	68 (42.5)	86 (53.8)	74 (46.3)	86 (53.8)
		Cycle 2	Day 29 - 52	158	3 (1.9)	11 (7.0)	66 (41.8)	62 (39.2)	16 (10.1)	142 (89.9)	16 (10.1)
		Cycle 3	Day 57 - 80	157	3 (1.9)	9 (5.7)	86 (54.8)	48 (30.6)	11 (7.0)	146 (93.0)	11 (7.0)
		Cycle 4	Day 85 - 108	156	3 (1.9)	12 (7.7)	72 (46.2)	57 (36.5)	12 (7.7)	144 (92.3)	12 (7.7)
		Cycle 5	Day 113 - 136	155	3 (1.9)	12 (7.7)	74 (47.7)	53 (34.2)	13 (8.4)	142 (91.6)	13 (8.4)
		Cycle 6	Day 141 - 164	153	6 (3.9)	11 (7.2)	63 (41.2)	55 (35.9)	18 (11.8)	135 (88.2)	18 (11.8)

If a subject fell under more than one degree of bleeding, they are only counted once for the most severe degree.

Program Name: t_4_4_8_2_1.sas / Output: t_4_4_8_2_1.rtf
Date of Table Generation: 2023-02-20 8:53
Data Source: adgbsum

引用元：FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合（資料番号 5.3.5.3-int01） 表 6-80 を引用

表 2.7.4-285 各投与周期の休薬期間中（4 日間）における出血の程度別の発現例数（発現割合）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population）（24 週）

Table 4.4.8.2.2 Number of Bleeding Subjects During Hormone-free Intervals (SAS)

Treatment	Period	Treatment Cycle	Hormone-free Intervals	n	Number of Bleeding Subjects (%)						
					None	Spotting	Light	Normal	Heavy	Below Normal	More than Normal
FSN-013 Pooled	Post-Baseline Period	Cycle 1	Day 25 - 28	158	15 (9.5)	9 (5.7)	60 (38.0)	65 (41.1)	9 (5.7)	149 (94.3)	9 (5.7)
		Cycle 2	Day 53 - 56	157	16 (10.2)	7 (4.5)	58 (36.9)	70 (44.6)	6 (3.8)	151 (96.2)	6 (3.8)
		Cycle 3	Day 81 - 84	156	23 (14.7)	7 (4.5)	61 (39.1)	55 (35.3)	10 (6.4)	146 (93.6)	10 (6.4)
		Cycle 4	Day 109 - 112	155	21 (13.5)	12 (7.7)	55 (35.5)	53 (34.2)	14 (9.0)	141 (91.0)	14 (9.0)
		Cycle 5	Day 137 - 140	153	22 (14.4)	10 (6.5)	55 (35.9)	55 (35.9)	11 (7.2)	142 (92.8)	11 (7.2)
		Cycle 6	Day 165 - 168	153	25 (16.3)	11 (7.2)	53 (34.6)	50 (32.7)	14 (9.2)	139 (90.8)	14 (9.2)

Page 1 of 1

If a subject fell under more than one degree of bleeding, they are only counted once for the most severe degree.

Program Name: t_4_4_8_2_2.sas / Output: t_4_4_8_2_2.rtf
Date of Table Generation: 2023-02-20 8:53
Data Source: adgbsum

引用元：FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合（資料番号 5.3.5.3-int01） 表 6-81 を引用

2.7.4.4.5.3.1.2 52 週投与

投与 13 周期終了時点までの Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population を対象とした、各投与周期における TEAE として報告された月経中間期出血の程度別の発現例数（発現割合）を表 2.7.4-286 に、各投与周期の投与期間中（24 日間）における出血の程度別の発現例数（発現割合）を表 2.7.4-287 に、各投与周期の休薬期間中（4 日間）における出血の程度別の発現例数（発現割合）を表 2.7.4-288 に示す。

TEAE として報告された月経中間期出血は、Primary Safety Population において、投与 1 周期目に 45.6%［ごく少量（点状出血程度）（Spotting）18.1%、通常の月経量より少ない（Light）16.9%、通常の月経量（Normal）7.5%及び通常の月経量より多い（Heavy）3.1%］に認められたが、以降漸減し、投与 2～13 周期目の発現頻度は 23.8～31.5%、また、ごく少量（点状出血程度）は投与 2～13 周期目で 10.8～19.1%であった。Secondary Safety Population の発現割合は、投与 1 周期目に 44.7%［ごく少量（点状出血程度）（Spotting）15.1%、通常の月経量より少ない（Light）19.0%、通常の月経量（Normal）7.4%及び通常の月経量より多い（Heavy）3.2%］、投与 2～13 周期目に 24.0～32.4%、ごく少量（点状出血程度）は投与 2～13 周期目で 9.8～19.1%であった。

投与期間中については、Primary Safety Population で、投与 1 周期目では通常の月経量より多い（Heavy）出血を経験した被験者が多く認められた（53.8%）が、投与 2 周期目に 10.1%まで減少し、投与 2～13 周期は 6.9～12.8%で推移した。Secondary Safety Population では、通常の月経量より多い（Heavy）出血を経験した被験者は投与 1 周期目で 33.1%、投与 2～13 周期目で 5.9～10.7%に推移した。

各投与周期の休薬期間中については、Primary Safety Population で、投与 13 周期を通じて通常の月経量（Normal）以下の出血を経験した被験者の割合は比較的高く認められたが、通常の月経量より多い（Heavy）出血を経験した被験者の割合は投与 1 周期目で 5.7%、投与 2～13 周期目で 3.8～11.0%であった。Secondary Safety Population では、投与 13 周期を通じて通常の月経量（Normal）以下の出血を経験した被験者の割合は比較的高かったが、通常の月経量より多い（Heavy）出血を経験した被験者の割合は、投与 1 周期目で 8.4%、投与 2～13 周期目で 5.6～11.0%であった。

表 2.7.4-286 各投与周期における TEAE として報告された月経中間期出血の程度別の発現例数（発現割合）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）

Table 4.4.8.2.3 Number of Intermenstrual Bleeding Subjects Reported as Treatment Emergent Adverse Events (SAS)
Bleeding pattern by bleeding grade

Treatment	Period	Treatment Cycle	Interval	n	m	Number of Intermenstrual Bleeding Subjects Reported as Treatment Emergent Adverse Events (%)						
						None	Spotting	Light	Normal	Heavy	Below Normal	More than Normal
Primary FSN-013 Pooled	Post-Administration Period	Cycle 1	Day 1 - 28	160	73	0 (0.0)	29 (18.1)	27 (16.9)	12 (7.5)	5 (3.1)	68 (93.2)	5 (6.8)
		Cycle 2	Day 29 - 56	158	43	0 (0.0)	22 (13.9)	13 (8.2)	5 (3.2)	3 (1.9)	40 (93.0)	3 (7.0)
		Cycle 3	Day 57 - 84	157	38	0 (0.0)	17 (10.8)	16 (10.2)	4 (2.5)	1 (0.6)	37 (97.4)	1 (2.6)
		Cycle 4	Day 85 - 112	156	42	0 (0.0)	21 (13.5)	16 (10.3)	3 (1.9)	2 (1.3)	40 (95.2)	2 (4.8)
		Cycle 5	Day 113 - 140	155	37	0 (0.0)	20 (12.9)	12 (7.7)	3 (1.9)	2 (1.3)	35 (94.6)	2 (5.4)
		Cycle 6	Day 141 - 168	153	40	0 (0.0)	20 (13.1)	12 (7.8)	5 (3.3)	3 (2.0)	37 (92.5)	3 (7.5)
		Cycle 7	Day 169 - 196	151	38	0 (0.0)	20 (13.2)	14 (9.3)	1 (0.7)	3 (2.0)	35 (92.1)	3 (7.9)
		Cycle 8	Day 197 - 224	150	42	0 (0.0)	22 (14.7)	13 (8.7)	4 (2.7)	3 (2.0)	39 (92.9)	3 (7.1)
		Cycle 9	Day 225 - 252	149	45	0 (0.0)	21 (14.1)	15 (10.1)	7 (4.7)	2 (1.3)	43 (95.6)	2 (4.4)
		Cycle 10	Day 253 - 280	147	40	0 (0.0)	21 (14.3)	11 (7.5)	6 (4.1)	2 (1.4)	38 (95.0)	2 (5.0)
		Cycle 11	Day 281 - 308	146	47	1 (0.7)	24 (16.4)	15 (10.3)	4 (2.7)	3 (2.1)	44 (93.6)	3 (6.4)
		Cycle 12	Day 309 - 336	145	38	0 (0.0)	23 (15.9)	7 (4.8)	7 (4.8)	1 (0.7)	37 (97.4)	1 (2.6)
		Cycle 13	Day 337 - 364	141	36	0 (0.0)	27 (19.1)	5 (3.5)	4 (2.8)	0 (0.0)	36 (100.0)	0 (0.0)

m : Number of Inter menstrual Bleeding
ratio : Number of Intermenstrual Bleeding Subjects for each Bleeding grade / n
If a subject fell under more than one degree of bleeding, they are only counted once for the most severe degree.

For FSN-013P-03 study, Cycle 1 corresponds to Visit 5 for FSN-013 group and Visit 9 for subjects in the Placebo group who were switched to FSN-013, respectively.
For FSN-013P-04 study, Cycle 1 corresponds to Visit 5 for FSN-013 group and Visit 11 for subjects in the Placebo group who were switched to FSN-013, respectively.

Program Name t 4 4 8 2 3.sas / Output t 4 4 8 2 3.rtf
Date of Table Generation 2023-09-22 21 07
Data Source adgbsum

表 2.7.4-286 各投与周期における TEAE として報告された月経中間期出血の程度別の発現例数（発現割合）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）（続き）

Table 4.4.8.2.3 Number of Intermenstrual Bleeding Subjects Reported as Treatment Emergent Adverse Events (SAS)
Bleeding pattern by bleeding grade

Treatment	Period	Treatment Cycle	Interval	n	m	Number of Intermenstrual Bleeding Subjects Reported as Treatment Emergent Adverse Events (%)						
						None	Spotting	Light	Normal	Heavy	Below Normal	More than Normal
Secondary FSN-013 Pooled	Post-Administration Period	Cycle 1	Day 1 - 28	311	139	0 (0.0)	47 (15.1)	59 (19.0)	23 (7.4)	10 (3.2)	129 (92.8)	10 (7 2)
		Cycle 2	Day 29 - 56	308	100	0 (0.0)	48 (15.6)	28 (9.1)	18 (5.8)	6 (1.9)	94 (94.0)	6 (6.0)
		Cycle 3	Day 57 - 84	306	77	0 (0.0)	30 (9.8)	30 (9.8)	12 (3.9)	5 (1.6)	72 (93.5)	5 (6.5)
		Cycle 4	Day 85 - 112	303	84	0 (0.0)	38 (12.5)	30 (9.9)	14 (4.6)	2 (0.7)	82 (97.6)	2 (2.4)
		Cycle 5	Day 113 - 140	298	72	0 (0.0)	35 (11.7)	20 (6.7)	14 (4.7)	3 (1.0)	69 (95.8)	3 (4.2)
		Cycle 6	Day 141 - 168	292	70	0 (0.0)	33 (11.3)	23 (7.9)	10 (3.4)	4 (1.4)	66 (94.3)	4 (5.7)
		Cycle 7	Day 169 - 196	289	74	0 (0.0)	37 (12.8)	26 (9.0)	7 (2.4)	4 (1.4)	70 (94.6)	4 (5.4)
		Cycle 8	Day 197 - 224	217	63	0 (0.0)	32 (14.7)	18 (8.3)	7 (3.2)	6 (2.8)	57 (90.5)	6 (9.5)
		Cycle 9	Day 225 - 252	216	64	0 (0.0)	28 (13.0)	22 (10.2)	11 (5.1)	3 (1.4)	61 (95.3)	3 (4.7)
		Cycle 10	Day 253 - 280	147	40	0 (0.0)	21 (14.3)	11 (7.5)	6 (4.1)	2 (1.4)	38 (95.0)	2 (5.0)
		Cycle 11	Day 281 - 308	146	47	1 (0.7)	24 (16.4)	15 (10.3)	4 (2.7)	3 (2.1)	44 (93.6)	3 (6.4)
		Cycle 12	Day 309 - 336	145	38	0 (0.0)	23 (15.9)	7 (4.8)	7 (4.8)	1 (0.7)	37 (97.4)	1 (2.6)
		Cycle 13	Day 337 - 364	141	36	0 (0.0)	27 (19.1)	5 (3.5)	4 (2.8)	0 (0.0)	36 (100.0)	0 (0.0)

Page 2 of 2

m : Number of Inter menstrual Bleeding
ratio : Number of Intermenstrual Bleeding Subjects for each Bleeding grade / n
If a subject fell under more than one degree of bleeding, they are only counted once for the most severe degree.

For FSN-013P-03 study, Cycle 1 corresponds to Visit 5 for FSN-013 group and Visit 9 for subjects in the Placebo group who were switched to FSN-013, respectively.
For FSN-013P-04 study, Cycle 1 corresponds to Visit 5 for FSN-013 group and Visit 11 for subjects in the Placebo group who were switched to FSN-013, respectively.

Program Name t 4 4 8 2 3.sas / Output t 4 4 8 2 3.rtf
Date of Table Generation 2023-09-22 21 07
Data Source adgbsum

引用元：FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合（52 週）（資料番号 5.3.5.3-int07） 表 6-82 を引用

表 2.7.4-287 各投与周期の投与期間中（24 日間）における出血の程度別の発現例数（発現割合）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）

Table 4.4.8.2.1 Number of Bleeding Subjects During Dosing Intervals (SAS)

Treatment	Period	Treatment Cycle	Dosing Interval	n	Number of Bleeding Subjects (%)						
					None	Spotting	Light	Normal	Heavy	Below Normal	More than Normal
Primary FSN-013 Pooled	Post-Administration Period	Cycle 1	Day 1 - 24	160	0 (0 0)	0 (0 0)	6 (3 8)	68 (42 5)	86 (53 8)	74 (46 3)	86 (53 8)
		Cycle 2	Day 29 - 52	158	3 (1 9)	11 (7 0)	66 (41 8)	62 (39 2)	16 (10 1)	142 (89 9)	16 (10 1)
		Cycle 3	Day 57 - 80	157	3 (1 9)	9 (5 7)	86 (54 8)	48 (30 6)	11 (7 0)	146 (93 0)	11 (7 0)
		Cycle 4	Day 85 - 108	156	3 (1 9)	12 (7 7)	72 (46 2)	57 (36 5)	12 (7 7)	144 (92 3)	12 (7 7)
		Cycle 5	Day 113 - 136	155	3 (1 9)	12 (7 7)	74 (47 7)	53 (34 2)	13 (8 4)	142 (91 6)	13 (8 4)
		Cycle 6	Day 141 - 164	153	6 (3 9)	11 (7 2)	63 (41 2)	55 (35 9)	18 (11 8)	135 (88 2)	18 (11 8)
		Cycle 7	Day 169 - 192	151	7 (4 6)	10 (6 6)	67 (44 4)	52 (34 4)	15 (9 9)	136 (90 1)	15 (9 9)
		Cycle 8	Day 197 - 220	150	5 (3 3)	13 (8 7)	67 (44 7)	50 (33 3)	15 (10 0)	135 (90 0)	15 (10 0)
		Cycle 9	Day 225 - 248	149	8 (5 4)	7 (4 7)	66 (44 3)	49 (32 9)	19 (12 8)	130 (87 2)	19 (12 8)
		Cycle 10	Day 253 - 276	147	4 (2 7)	18 (12 2)	62 (42 2)	52 (35 4)	11 (7 5)	136 (92 5)	11 (7 5)
		Cycle 11	Day 281 - 304	146	8 (5 5)	9 (6 2)	63 (43 2)	52 (35 6)	14 (9 6)	132 (90 4)	14 (9 6)
		Cycle 12	Day 309 - 332	145	8 (5 5)	14 (9 7)	53 (36 6)	60 (41 4)	10 (6 9)	135 (93 1)	10 (6 9)
		Cycle 13	Day 337 - 360	141	6 (4 3)	14 (9 9)	65 (46 1)	44 (31 2)	12 (8 5)	129 (91 5)	12 (8 5)
Secondary FSN-013 Pooled	Post-Administration Period	Cycle 1	Day 1 - 24	311	42 (13 5)	21 (6 8)	47 (15 1)	98 (31 5)	103 (33 1)	208 (66 9)	103 (33 1)
		Cycle 2	Day 29 - 52	308	5 (1 6)	20 (6 5)	128 (41 6)	122 (39 6)	33 (10 7)	275 (89 3)	33 (10 7)
		Cycle 3	Day 57 - 80	306	5 (1 6)	15 (4 9)	157 (51 3)	105 (34 3)	24 (7 8)	282 (92 2)	24 (7 8)
		Cycle 4	Day 85 - 108	303	5 (1 7)	21 (6 9)	140 (46 2)	119 (39 3)	18 (5 9)	285 (94 1)	18 (5 9)
		Cycle 5	Day 113 - 136	298	7 (2 3)	18 (6 0)	137 (46 0)	115 (38 6)	21 (7 0)	277 (93 0)	21 (7 0)
		Cycle 6	Day 141 - 164	292	7 (2 4)	19 (6 5)	132 (45 2)	109 (37 3)	25 (8 6)	267 (91 4)	25 (8 6)
		Cycle 7	Day 169 - 192	289	10 (3 5)	20 (6 9)	127 (43 9)	109 (37 7)	23 (8 0)	266 (92 0)	23 (8 0)
		Cycle 8	Day 197 - 220	217	5 (2 3)	17 (7 8)	96 (44 2)	76 (35 0)	23 (10 6)	194 (89 4)	23 (10 6)
		Cycle 9	Day 225 - 248	216	8 (3 7)	10 (4 6)	100 (46 3)	76 (35 2)	22 (10 2)	194 (89 8)	22 (10 2)
		Cycle 10	Day 253 - 276	147	4 (2 7)	18 (12 2)	62 (42 2)	52 (35 4)	11 (7 5)	136 (92 5)	11 (7 5)
		Cycle 11	Day 281 - 304	146	8 (5 5)	9 (6 2)	63 (43 2)	52 (35 6)	14 (9 6)	132 (90 4)	14 (9 6)
		Cycle 12	Day 309 - 332	145	8 (5 5)	14 (9 7)	53 (36 6)	60 (41 4)	10 (6 9)	135 (93 1)	10 (6 9)
		Cycle 13	Day 337 - 360	141	6 (4 3)	14 (9 9)	65 (46 1)	44 (31 2)	12 (8 5)	129 (91 5)	12 (8 5)

Page 1 of 1

For FSN-013P-03 study, Cycle 1 corresponds to Visit 5 for FSN-013 group and Visit 9 for subjects in the Placebo group who were switched to FSN-013, respectively.
For FSN-013P-04 study, Cycle 1 corresponds to Visit 5 for FSN-013 group and Visit 11 for subjects in the Placebo group who were switched to FSN-013, respectively.

Program Name: t 4 4 8 2 1.sas / Output: t 4 4 8 2 1.rtf
Date of Table Generation: 2023-09-22 21:06
Data Source: adgbsum

引用元：FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合（52 週）（資料番号 5.3.5.3-int07） 表 6-83 を引用

表 2.7.4-288 各投与周期の休薬期間中（4 日間）における出血の程度別の発現例数（発現割合）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）

Table 4.4.8.2.2 Number of Bleeding Subjects During Hormone-free Intervals (SAS)

Treatment	Period	Treatment Cycle	Hormone-free Intervals	n	Number of Bleeding Subjects (%)						
					None	Spotting	Light	Normal	Heavy	Below Normal	More than Normal
Primary FSN-013 Pooled	Post-Administration Period	Cycle 1	Day 25 - 28	158	15 (9 5)	9 (5 7)	60 (38 0)	65 (41 1)	9 (5 7)	149 (94 3)	9 (5 7)
		Cycle 2	Day 53 - 56	157	16 (10 2)	7 (4 5)	58 (36 9)	70 (44 6)	6 (3 8)	151 (96 2)	6 (3 8)
		Cycle 3	Day 81 - 84	156	23 (14 7)	7 (4 5)	61 (39 1)	55 (35 3)	10 (6 4)	146 (93 6)	10 (6 4)
		Cycle 4	Day 109 - 112	155	21 (13 5)	12 (7 7)	55 (35 5)	53 (34 2)	14 (9 0)	141 (91 0)	14 (9 0)
		Cycle 5	Day 137 - 140	153	22 (14 4)	10 (6 5)	55 (35 9)	55 (35 9)	11 (7 2)	142 (92 8)	11 (7 2)
		Cycle 6	Day 165 - 168	153	25 (16 3)	11 (7 2)	53 (34 6)	50 (32 7)	14 (9 2)	139 (90 8)	14 (9 2)
		Cycle 7	Day 193 - 196	150	21 (14 0)	8 (5 3)	52 (34 7)	57 (38 0)	12 (8 0)	138 (92 0)	12 (8 0)
		Cycle 8	Day 221 - 224	149	20 (13 4)	3 (2 0)	54 (36 2)	56 (37 6)	16 (10 7)	133 (89 3)	16 (10 7)
		Cycle 9	Day 249 - 252	147	22 (15 0)	8 (5 4)	56 (38 1)	49 (33 3)	12 (8 2)	135 (91 8)	12 (8 2)
		Cycle 10	Day 277 - 280	146	24 (16 4)	10 (6 8)	55 (37 7)	46 (31 5)	11 (7 5)	135 (92 5)	11 (7 5)
		Cycle 11	Day 305 - 308	145	20 (13 8)	8 (5 5)	50 (34 5)	51 (35 2)	16 (11 0)	129 (89 0)	16 (11 0)
		Cycle 12	Day 333 - 336	141	20 (14 2)	14 (9 9)	57 (40 4)	40 (28 4)	10 (7 1)	131 (92 9)	10 (7 1)
		Cycle 13	Day 361 - 364	141	19 (13 5)	9 (6 4)	62 (44 0)	41 (29 1)	10 (7 1)	131 (92 9)	10 (7 1)
Secondary FSN-013 Pooled	Post-Administration Period	Cycle 1	Day 25 - 28	308	31 (10 1)	15 (4 9)	108 (35 1)	128 (41 6)	26 (8 4)	282 (91 6)	26 (8 4)
		Cycle 2	Day 53 - 56	306	33 (10 8)	11 (3 6)	114 (37 3)	130 (42 5)	18 (5 9)	288 (94 1)	18 (5 9)
		Cycle 3	Day 81 - 84	304	46 (15 1)	12 (3 9)	116 (38 2)	113 (37 2)	17 (5 6)	287 (94 4)	17 (5 6)
		Cycle 4	Day 109 - 112	299	45 (15 1)	14 (4 7)	110 (36 8)	105 (35 1)	25 (8 4)	274 (91 6)	25 (8 4)
		Cycle 5	Day 137 - 140	293	42 (14 3)	20 (6 8)	106 (36 2)	105 (35 8)	20 (6 8)	273 (93 2)	20 (6 8)
		Cycle 6	Day 165 - 168	292	43 (14 7)	12 (4 1)	113 (38 7)	100 (34 2)	24 (8 2)	268 (91 8)	24 (8 2)
		Cycle 7	Day 193 - 196	288	46 (16 0)	15 (5 2)	97 (33 7)	112 (38 9)	18 (6 3)	270 (93 8)	18 (6 3)
		Cycle 8	Day 221 - 224	216	26 (12 0)	9 (4 2)	83 (38 4)	76 (35 2)	22 (10 2)	194 (89 8)	22 (10 2)
		Cycle 9	Day 249 - 252	214	34 (15 9)	12 (5 6)	88 (41 1)	64 (29 9)	16 (7 5)	198 (92 5)	16 (7 5)
		Cycle 10	Day 277 - 280	146	24 (16 4)	10 (6 8)	55 (37 7)	46 (31 5)	11 (7 5)	135 (92 5)	11 (7 5)
		Cycle 11	Day 305 - 308	145	20 (13 8)	8 (5 5)	50 (34 5)	51 (35 2)	16 (11 0)	129 (89 0)	16 (11 0)
		Cycle 12	Day 333 - 336	141	20 (14 2)	14 (9 9)	57 (40 4)	40 (28 4)	10 (7 1)	131 (92 9)	10 (7 1)
		Cycle 13	Day 361 - 364	141	19 (13 5)	9 (6 4)	62 (44 0)	41 (29 1)	10 (7 1)	131 (92 9)	10 (7 1)

For FSN-013P-03 study, Cycle 1 corresponds to Visit 5 for FSN-013 group and Visit 9 for subjects in the Placebo group who were switched to FSN-013, respectively.
For FSN-013P-04 study, Cycle 1 corresponds to Visit 5 for FSN-013 group and Visit 11 for subjects in the Placebo group who were switched to FSN-013, respectively.

Program Name: t 4 4 8 2 2.sas / Output: t 4 4 8 2 2.rtf
Date of Table Generation: 2023-09-22 21:07
Data Source: adgbsum

引用元：FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合（52 週）（資料番号 5.3.5.3-int07） 表 6-84 を引用

2.7.4.4.5.3.2 各周期における出血の程度別発現日数

2.7.4.4.5.3.2.1 24 週投与

各投与周期における TEAE として報告された月経中間期出血（MedDRA/J の PT：Intermenstrual bleeding）の程度別の発現日数（発現割合）は「各投与周期における発現日数／（例数×28）」で、各月経周期の投与期間中（24 日間）における程度別の発現日数（発現割合）は「各投与周期の投与期間中の発現日数／（例数×24）」で、各月経周期の休薬期間中（4 日間）における程度別の発現日数（発現割合）は「各投与周期における休薬期間中の発現日数／（例数×4）」で算出された。

投与 6 周期終了時点までの Primary Safety Population を対象とした、各投与周期における TEAE として報告された月経中間期出血の程度別の発現日数（発現割合）を表 2.7.4-289 に、各投与周期の投与期間中（24 日間）における出血の程度別の発現日数（発現割合）を表 2.7.4-290 に、各投与周期の休薬期間中（4 日間）における出血の程度別の発現日数（発現割合）を表 2.7.4-291 に示す。

TEAE として報告された月経中間期出血は、投与 1 周期目でごく少量（点状出血程度）（Spotting）の出血日数（10.6%）及び通常の月経量より少ない（Light）の出血日数（5.4%）が比較的多く認められたが、投与 2 周期目では減少し、投与 2～6 周期目に一定に推移した。投与 6 周期目では Spotting は 3.0%及び Light は 1.3%となった。通常の月経量（Normal）及び通常の月経量より多い（Heavy）出血日数は投与 6 周期を通じてほとんど認められなかった［(Normal（0.3～0.9%）及び Heavy（0.1～0.3%)］。

出血が発生した日数の割合について、投与期間中では、投与 1 周期目で、ごく少量（点状出血程度）（Spotting）の出血の日数の割合（19.6%）及び通常の月経量より少ない（Light）出血の日数の割合（17.2%）が比較的多く認められたが、投与 2 周期目では減少し、投与 6 周期目で、Spotting は 8.3%及び Light は 6.6%となった。また、投与 2 周期目以降では、通常の月経量より多い（Heavy）出血の日数はほとんど認められなかった（0.5～0.7%)。

各投与期の休薬期間中では、投与 6 周期を通してごく少量（Spotting）～通常の月経量（Normal）の日数が比較的多く認められ、通常の月経量より多い（Heavy）出血の日数はほとんど認められなかった（1.0～2.9%)。

表 2.7.4-289 各投与周期における TEAE として報告された月経中間期出血の程度別の発現日数（発現割合）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population）（24 週）

Table 4.4.8.1.3 Number of Intermenstrual Bleeding Days Reported as Treatment Emergent Adverse Events (SAS)

					Number of Intermenstrual Bleeding Days Reported as Treatment Emergent Adverse Events (%)*				
Treatment	Period	Treatment Cycle**	Interval	Total***	None	Spotting	Light	Normal	Heavy
FSN-013 Pooled	Post-Baseline Period	Cycle 1	Day 1 - 28	4480	83 (1.9)	474 (10.6)	241 (5.4)	39 (0.9)	14 (0.3)
		Cycle 2	Day 29 - 56	4424	80 (1.8)	159 (3.6)	86 (1.9)	14 (0.3)	3 (0.1)
		Cycle 3	Day 57 - 84	4396	36 (0.8)	181 (4.1)	81 (1.8)	18 (0.4)	3 (0.1)
		Cycle 4	Day 85 - 112	4368	32 (0.7)	164 (3.8)	60 (1.4)	20 (0.5)	4 (0.1)
		Cycle 5	Day 113 - 140	4340	48 (1.1)	175 (4.0)	40 (0.9)	20 (0.5)	6 (0.1)
		Cycle 6	Day 141 - 168	4284	40 (0.9)	129 (3.0)	56 (1.3)	20 (0.5)	5 (0.1)

Number of Intermenstrual Bleeding Days Reported as Treatment Emergent Adverse Events (%)* : The proportions are calculated as number of bleeding days in the treatment cycle/ Total.
Treatment Cycle** : In the case of discontinued subjects, the treatment cycles are from the start date of the treatment cycle to the date of discontinuation.
Total*** : Total observations, i.e. n x 28.

Program Name: t_4_4_8_1_3.sas / Output: t_4_4_8_1_3.rtf
Date of Table Generation: 2023-02-20 8:52
Data Source: adgbsum

引用元：FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合（資料番号 5.3.5.3-int01） 表 6-82 を引用

表 2.7.4-290 各投与周期の投与期間中（24 日間）における出血の程度別の発現日数（発現割合）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population）（24 週）

Table 4.4.8.1.1 Number of Bleeding Days During Dosing Intervals (SAS)

Treatment	Period	Treatment Cycle**	Dosing Interval	Total***	Number of Bleeding Days (%)*				
					None	Spotting	Light	Normal	Heavy
FSN-013 Pooled	Post-Baseline Period	Cycle 1	Day 1 - 24	3840	1815 (47.3)	753 (19.6)	660 (17.2)	433 (11.3)	146 (3.8)
		Cycle 2	Day 29 - 52	3792	2917 (76.9)	366 (9.7)	300 (7.9)	122 (3.2)	19 (0.5)
		Cycle 3	Day 57 - 80	3768	2927 (77.7)	346 (9.2)	324 (8.6)	99 (2.6)	17 (0.5)
		Cycle 4	Day 85 - 108	3744	2913 (77.8)	331 (8.8)	297 (7.9)	114 (3.0)	20 (0.5)
		Cycle 5	Day 113 - 136	3720	2906 (78.1)	362 (9.7)	259 (7.0)	114 (3.1)	24 (0.6)
		Cycle 6	Day 141 - 164	3672	2952 (80.4)	305 (8.3)	241 (6.6)	111 (3.0)	24 (0.7)

Number of Bleeding Days (%)* : The proportions are calculated as number of bleeding days during the dosing interval in the treatment cycle/ Total.
Treatment Cycle** : In the case of discontinued subjects, the treatment cycles are from the start date of the treatment cycle to the date of discontinuation.
Total*** : Total observations, i.e. n x 24.

Program Name: t_4_4_8_1_1.sas / Output: t_4_4_8_1_1.rtf
Date of Table Generation: 2023-02-20 8:52
Data Source: adgbsum

引用元：FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合（資料番号 5.3.5.3-int01） 表 6-83 を引用

表 2.7.4-291 各投与周期の休薬期間中（4 日間）における出血の程度別の発現日数（発現割合）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population）（24 週）

Table 4.4.8.1.2 Number of Bleeding Days During Hormone-free Intervals (SAS)

Treatment	Period	Treatment Cycle**	Hormone-free Interval	Total***	Number of Bleeding Days (%)*				
					None	Spotting	Light	Normal	Heavy
FSN-013 Pooled	Post-Baseline Period	Cycle 1	Day 25 - 28	632	219 (34.7)	109 (17.2)	189 (29.9)	99 (15.7)	12 (1.9)
		Cycle 2	Day 53 - 56	628	279 (44.4)	61 (9.7)	174 (27.7)	105 (16.7)	6 (1.0)
		Cycle 3	Day 81 - 84	624	308 (49.4)	67 (10.7)	144 (23.1)	83 (13.3)	13 (2.1)
		Cycle 4	Day 109 - 112	620	302 (48.7)	66 (10.6)	139 (22.4)	81 (13.1)	18 (2.9)
		Cycle 5	Day 137 - 140	612	305 (49.8)	84 (13.7)	129 (21.1)	77 (12.6)	14 (2.3)
		Cycle 6	Day 165 - 168	612	303 (49.5)	61 (10.0)	144 (23.5)	79 (12.9)	16 (2.6)

Number of Bleeding Days (%)* : The proportions are calculated as number of bleeding days during the hormone-free interval in the treatment cycle/ Total.
Treatment Cycle** : In the case of discontinued subjects, the treatment cycles are from the start date of the treatment cycle to the date of discontinuation.
Total*** : Total observations, i.e. n x 4.

Program Name: t_4_4_8_1_2.sas / Output: t_4_4_8_1_2.rtf
Date of Table Generation: 2023-02-20 8:52
Data Source: adgbsum

引用元：FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合（資料番号 5.3.5.3-int01） 表 6-84 を引用

2.7.4.4.5.3.2.2 52 週投与

各投与周期における TEAE として報告された月経中間期出血（MedDRA/J の PT：Intermenstrual bleeding）の程度別の発現日数（発現割合）は「各投与周期における発現日数／（例数×28）」で、各月経周期の投与期間中（24 日間）における程度別の発現日数（発現割合）は「各投与周期の投与期間中の発現日数／（例数×24）」で、各月経周期の休薬期間中（4 日間）における程度別の発現日数（発現割合）は「各投与周期における休薬期間中の発現日数／（例数×4）」で算出された。

投与 13 周期終了時点までの Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population を対象とした、各投与周期における TEAE として報告された月経中間期出血の程度別の発現日数（発現割合）を表 2.7.4-292 に、各投与周期の投与期間中（24 日間）における出血の程度別の発現日数（発現割合）を表 2.7.4-293 に、各投与周期の休薬期間中（4 日間）における出血の程度別の発現日数（発現割合）を表 2.7.4-294 に示す。

TEAE として報告された月経中間期出血は、Primary Safety Population では投与 1 周期目でごく少量（点状出血程度）（Spotting）の出血の日数の割合（10.6%）及び通常の月経量より少ない（Light）出血の日数の割合（5.4%）は比較的高く認められたが、投与 2 周期目では減少し、投与 2～13 周期ではごく少量（点状出血程度）（Spotting）の出血の日数の割合は 3.0～5.5%、通常の月経量より少ない（Light）出血の日数の割合は 0.9～1.9%の推移であった。Secondary Safety Population のごく少量（点状出血程度）（Spotting）の出血の日数の割合は、投与 1 周期目で 9.0%、投与 2～13 周期目で 3.2～5.2%、通常の月経量より少ない（Light）出血の日数の割合は、投与 1 周期目で 5.2%、投与 2～13 周期目で 0.9～2.7%の推移であった。

投与期間中の出血が発生した日数の割合について、Primary Safety Population では、投与 1 周期目で、ごく少量（点状出血程度）（Spotting）の出血の日数の割合（19.6%）及び通常の月経量より少ない（Light）出血の日数の割合（17.2%）は比較的多く認められたが、投与 2 周期目では減少し、投与 2～13 周期目に、それぞれ 8.3～10.3%及び 6.4～8.6%であった。また、通常の月経量より多い（Heavy）出血の日数の割合は投与 1 周期目に 3.8%、投与 2～13 周期目では 0.4～0.7%であった。Secondary Safety Population のごく少量（点状出血程度）（Spotting）の出血の日数の割合は、投与 1 周期目で 15.1%、投与 2～13 周期目で 8.4～10.3%、通常の月経量より少ない（Light）出血の日数の割合は、投与 1 周期目で 12.9%、投与 2～13 周期目で 6.4～8.8%、通常の月経量より多い（Heavy）出血の日数の割合は投与 1 周期目で 2.3%、投与 2～13 周期目で 0.4～0.7%の推移であった。

休薬期間中の出血が発生した日数の割合について、Primary Safety Population では投与 13 周期を通してごく少量（Spotting）～通常の月経量（Normal）の日数が比較的多く認められ、通常の月経量より多い（Heavy）出血の日数の割合は投与 1 周期目で 1.9%、投与 2～13 周期目で 1.0～3.8%であった。Secondary Safety Population の通常の月経量より多い（Heavy）出血の日数の割合は投与 1 周期目で 2.5%、投与 2～13 周期目で 1.6～3.8%であった。

表 2.7.4-292 各投与周期における TEAE として報告された月経中間期出血の程度別の発現日数（発現割合）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）

Table 4.4.8.1.3 Number of Intermenstrual Bleeding Days Reported as Treatment Emergent Adverse Events (SAS)

					Number of Intermenstrual Bleeding Days Reported as Treatment Emergent Adverse Events (%)*				
Treatment	Period	Treatment Cycle**	Interval	Total***	None	Spotting	Light	Normal	Heavy
Primary FSN-013 Pooled	Post-Administration Period	Cycle 1	Day 1 - 28	4480	83 (1 9)	474 (10 6)	241 (5 4)	39 (0 9)	14 (0 3)
		Cycle 2	Day 29 - 56	4424	80 (1 8)	159 (3 6)	86 (1 9)	14 (0 3)	3 (0 1)
		Cycle 3	Day 57 - 84	4396	36 (0 8)	181 (4 1)	81 (1 8)	18 (0 4)	3 (0 1)
		Cycle 4	Day 85 - 112	4368	32 (0 7)	164 (3 8)	60 (1 4)	20 (0 5)	4 (0 1)
		Cycle 5	Day 113 - 140	4340	48 (1 1)	175 (4 0)	40 (0 9)	20 (0 5)	6 (0 1)
		Cycle 6	Day 141 - 168	4284	40 (0 9)	129 (3 0)	56 (1 3)	20 (0 5)	5 (0 1)
		Cycle 7	Day 169 - 196	4228	23 (0 5)	184 (4 4)	52 (1 2)	13 (0 3)	5 (0 1)
		Cycle 8	Day 197 - 224	4200	37 (0 9)	181 (4 3)	73 (1 7)	21 (0 5)	4 (0 1)
		Cycle 9	Day 225 - 252	4172	47 (1 1)	228 (5 5)	70 (1 7)	7 (0 2)	2 (0 0)
		Cycle 10	Day 253 - 280	4116	19 (0 5)	186 (4 5)	72 (1 7)	14 (0 3)	2 (0 0)
		Cycle 11	Day 281 - 308	4088	58 (1 4)	197 (4 8)	71 (1 7)	17 (0 4)	4 (0 1)
		Cycle 12	Day 309 - 336	4060	32 (0 8)	168 (4 1)	60 (1 5)	19 (0 5)	1 (0 0)
		Cycle 13	Day 337 - 364	3948	23 (0 6)	168 (4 3)	36 (0 9)	9 (0 2)	0 (0 0)
Secondary FSN-013 Pooled	Post-Administration Period	Cycle 1	Day 1 - 28	8708	147 (1 7)	788 (9 0)	449 (5 2)	71 (0 8)	24 (0 3)
		Cycle 2	Day 29 - 56	8624	154 (1 8)	395 (4 6)	229 (2 7)	41 (0 5)	15 (0 2)
		Cycle 3	Day 57 - 84	8568	68 (0 8)	347 (4 0)	169 (2 0)	45 (0 5)	7 (0 1)
		Cycle 4	Day 85 - 112	8484	71 (0 8)	308 (3 6)	140 (1 7)	43 (0 5)	4 (0 0)
		Cycle 5	Day 113 - 140	8344	65 (0 8)	306 (3 7)	113 (1 4)	39 (0 5)	8 (0 1)
		Cycle 6	Day 141 - 168	8176	68 (0 8)	261 (3 2)	105 (1 3)	36 (0 4)	6 (0 1)
		Cycle 7	Day 169 - 196	8092	40 (0 5)	317 (3 9)	123 (1 5)	27 (0 3)	6 (0 1)
		Cycle 8	Day 197 - 224	6076	56 (0 9)	280 (4 6)	105 (1 7)	37 (0 6)	11 (0 2)
		Cycle 9	Day 225 - 252	6048	69 (1 1)	316 (5 2)	102 (1 7)	19 (0 3)	3 (0 0)
		Cycle 10	Day 253 - 280	4116	19 (0 5)	186 (4 5)	72 (1 7)	14 (0 3)	2 (0 0)
		Cycle 11	Day 281 - 308	4088	58 (1 4)	197 (4 8)	71 (1 7)	17 (0 4)	4 (0 1)
		Cycle 12	Day 309 - 336	4060	32 (0 8)	168 (4 1)	60 (1 5)	19 (0 5)	1 (0 0)
		Cycle 13	Day 337 - 364	3948	23 (0 6)	168 (4 3)	36 (0 9)	9 (0 2)	0 (0 0)

Page 1 of 1

Number of Intermenstrual Bleeding Days Reported as Treatment Emergent Adverse Events (%)* : The proportions are calculated as number of bleeding days in the treatment cycle/ Total.
Treatment Cycle** : In the case of discontinued subjects, the treatment cycles are from the start date of the treatment cycle to the date of discontinuation.
Total*** : Total*** : Total observations, i.e. n x 28.
For FSN-013P-03 study, Cycle 1 corresponds to Visit 5 for FSN-013 group and Visit 9 for subjects in the Placebo group who were switched to FSN-013, respectively.
For FSN-013P-04 study, Cycle 1 corresponds to Visit 5 for FSN-013 group and Visit 11 for subjects in the Placebo group who were switched to FSN-013, respectively.

Program Name: t 4 4 8 1 3.sas / Output: t 4 4 8 1 3.rtf
Date of Table Generation: 2023-09-22 21:06
Data Source: adgbsum

引用元：FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合（52 週）（資料番号 5.3.5.3-int07） 表 6-85 を引用

表 2.7.4-293 各投与周期の投与期間中（24 日間）における出血の程度別の発現日数（発現割合）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）

Table 4.4.8.1.1 Number of Bleeding Days During Dosing Intervals (SAS)

Treatment	Period	Treatment Cycle**	Dosing Interval	Total***	Number of Bleeding Days (%)*				
					None	Spotting	Light	Normal	Heavy
Primary FSN-013 Pooled	Post-Administration Period	Cycle 1	Day 1 - 24	3840	1815 (47 3)	753 (19 6)	660 (17 2)	433 (11 3)	146 (3 8)
		Cycle 2	Day 29 - 52	3792	2917 (76 9)	366 (9 7)	300 (7 9)	122 (3 2)	19 (0 5)
		Cycle 3	Day 57 - 80	3768	2927 (77 7)	346 (9 2)	324 (8 6)	99 (2 6)	17 (0 5)
		Cycle 4	Day 85 - 108	3744	2913 (77 8)	331 (8 8)	297 (7 9)	114 (3 0)	20 (0 5)
		Cycle 5	Day 113 - 136	3720	2906 (78 1)	362 (9 7)	259 (7 0)	114 (3 1)	24 (0 6)
		Cycle 6	Day 141 - 164	3672	2952 (80 4)	305 (8 3)	241 (6 6)	111 (3 0)	24 (0 7)
		Cycle 7	Day 169 - 192	3624	2854 (78 8)	336 (9 3)	263 (7 3)	99 (2 7)	19 (0 5)
		Cycle 8	Day 197 - 220	3600	2791 (77 5)	369 (10 3)	271 (7 5)	98 (2 7)	22 (0 6)
		Cycle 9	Day 225 - 248	3576	2805 (78 4)	364 (10 2)	228 (6 4)	95 (2 7)	24 (0 7)
		Cycle 10	Day 253 - 276	3528	2765 (78 4)	327 (9 3)	253 (7 2)	95 (2 7)	19 (0 5)
		Cycle 11	Day 281 - 304	3504	2705 (77 2)	348 (9 9)	271 (7 7)	96 (2 7)	23 (0 7)
		Cycle 12	Day 309 - 332	3480	2700 (77 6)	331 (9 5)	223 (6 4)	105 (3 0)	16 (0 5)
		Cycle 13	Day 337 - 360	3384	2672 (79 0)	315 (9 3)	240 (7 1)	81 (2 4)	14 (0 4)
Secondary FSN-013 Pooled	Post-Administration Period	Cycle 1	Day 1 - 24	7464	4606 (61 7)	1130 (15 1)	963 (12 9)	526 (7 0)	175 (2 3)
		Cycle 2	Day 29 - 52	7392	5614 (75 9)	764 (10 3)	645 (8 7)	226 (3 1)	44 (0 6)
		Cycle 3	Day 57 - 80	7344	5693 (77 5)	666 (9 1)	644 (8 8)	202 (2 8)	33 (0 4)
		Cycle 4	Day 85 - 108	7272	5632 (77 4)	650 (8 9)	608 (8 4)	234 (3 2)	26 (0 4)
		Cycle 5	Day 113 - 136	7152	5601 (78 3)	661 (9 2)	526 (7 4)	219 (3 1)	33 (0 5)
		Cycle 6	Day 141 - 164	7008	5599 (79 9)	589 (8 4)	498 (7 1)	199 (2 8)	32 (0 5)
		Cycle 7	Day 169 - 192	6936	5477 (79 0)	612 (8 8)	519 (7 5)	204 (2 9)	27 (0 4)
		Cycle 8	Day 197 - 220	5208	3998 (76 8)	538 (10 3)	408 (7 8)	158 (3 0)	35 (0 7)
		Cycle 9	Day 225 - 248	5184	4061 (78 3)	520 (10 0)	352 (6 8)	142 (2 7)	27 (0 5)
		Cycle 10	Day 253 - 276	3528	2765 (78 4)	327 (9 3)	253 (7 2)	95 (2 7)	19 (0 5)
		Cycle 11	Day 281 - 304	3504	2705 (77 2)	348 (9 9)	271 (7 7)	96 (2 7)	23 (0 7)
		Cycle 12	Day 309 - 332	3480	2700 (77 6)	331 (9 5)	223 (6 4)	105 (3 0)	16 (0 5)
		Cycle 13	Day 337 - 360	3384	2672 (79 0)	315 (9 3)	240 (7 1)	81 (2 4)	14 (0 4)

Page 1 of 1

Number of Bleeding Days (%)* : The proportions are calculated as number of bleeding days during the dosing interval in the treatment cycle/ Total
Treatment Cycle** : In the case of discontinued subjects, the treatment cycles are from the start date of the treatment cycle to the date of discontinuation
Total*** : Total observations, i e n x 24
For FSN-013P-03 study, Cycle 1 corresponds to Visit 5 for FSN-013 group and Visit 9 for subjects in the Placebo group who were switched to FSN-013, respectively
For FSN-013P-04 study, Cycle 1 corresponds to Visit 5 for FSN-013 group and Visit 11 for subjects in the Placebo group who were switched to FSN-013, respectively

Program Name: t 4 4 8 1 1.sas / Output: t 4 4 8 1 1.rtf
Date of Table Generation: 2023-09-22 21:06
Data Source: adgbsum

引用元：FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合（52 週）（資料番号 5.3.5.3-int07） 表 6-86 を引用

表 2.7.4-294 各投与周期の休薬期間中（4 日間）における出血の程度別の発現日数（発現割合）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）

Table 4.4.8.1.2 Number of Bleeding Days During Hormone-free Intervals (SAS)

Treatment	Period	Treatment Cycle**	Hormone-free Interval	Total***	Number of Bleeding Days (%)*				
					None	Spotting	Light	Normal	Heavy
Primary FSN-013 Pooled	Post-Administration Period	Cycle 1	Day 25 - 28	632	219 (34 7)	109 (17 2)	189 (29 9)	99 (15 7)	12 (1 9)
		Cycle 2	Day 53 - 56	628	279 (44 4)	61 (9 7)	174 (27 7)	105 (16 7)	6 (1 0)
		Cycle 3	Day 81 - 84	624	308 (49 4)	67 (10 7)	144 (23 1)	83 (13 3)	13 (2 1)
		Cycle 4	Day 109 - 112	620	302 (48 7)	66 (10 6)	139 (22 4)	81 (13 1)	18 (2 9)
		Cycle 5	Day 137 - 140	612	305 (49 8)	84 (13 7)	129 (21 1)	77 (12 6)	14 (2 3)
		Cycle 6	Day 165 - 168	612	303 (49 5)	61 (10 0)	144 (23 5)	79 (12 9)	16 (2 6)
		Cycle 7	Day 193 - 196	600	307 (51 2)	69 (11 5)	122 (20 3)	80 (13 3)	12 (2 0)
		Cycle 8	Day 221 - 224	596	293 (49 2)	55 (9 2)	125 (21 0)	96 (16 1)	19 (3 2)
		Cycle 9	Day 249 - 252	588	273 (46 4)	70 (11 9)	148 (25 2)	79 (13 4)	12 (2 0)
		Cycle 10	Day 277 - 280	584	314 (53 8)	66 (11 3)	109 (18 7)	68 (11 6)	16 (2 7)
		Cycle 11	Day 305 - 308	580	292 (50 3)	61 (10 5)	124 (21 4)	75 (12 9)	22 (3 8)
		Cycle 12	Day 333 - 336	564	292 (51 8)	73 (12 9)	122 (21 6)	58 (10 3)	14 (2 5)
		Cycle 13	Day 361 - 364	564	278 (49 3)	71 (12 6)	138 (24 5)	59 (10 5)	12 (2 1)
Secondary FSN-013 Pooled	Post-Administration Period	Cycle 1	Day 25 - 28	1232	429 (34 8)	187 (15 2)	371 (30 1)	205 (16 6)	31 (2 5)
		Cycle 2	Day 53 - 56	1224	553 (45 2)	125 (10 2)	329 (26 9)	187 (15 3)	20 (1 6)
		Cycle 3	Day 81 - 84	1216	606 (49 8)	131 (10 8)	273 (22 5)	166 (13 7)	24 (2 0)
		Cycle 4	Day 109 - 112	1196	605 (50 6)	123 (10 3)	261 (21 8)	159 (13 3)	29 (2 4)
		Cycle 5	Day 137 - 140	1172	596 (50 9)	152 (13 0)	244 (20 8)	146 (12 5)	23 (2 0)
		Cycle 6	Day 165 - 168	1168	606 (51 9)	114 (9 8)	262 (22 4)	147 (12 6)	26 (2 2)
		Cycle 7	Day 193 - 196	1152	629 (54 6)	106 (9 2)	223 (19 4)	160 (13 9)	19 (1 6)
		Cycle 8	Day 221 - 224	864	436 (50 5)	84 (9 7)	186 (21 5)	125 (14 5)	25 (2 9)
		Cycle 9	Day 249 - 252	856	421 (49 2)	97 (11 3)	207 (24 2)	106 (12 4)	16 (1 9)
		Cycle 10	Day 277 - 280	584	314 (53 8)	66 (11 3)	109 (18 7)	68 (11 6)	16 (2 7)
		Cycle 11	Day 305 - 308	580	292 (50 3)	61 (10 5)	124 (21 4)	75 (12 9)	22 (3 8)
		Cycle 12	Day 333 - 336	564	292 (51 8)	73 (12 9)	122 (21 6)	58 (10 3)	14 (2 5)
		Cycle 13	Day 361 - 364	564	278 (49 3)	71 (12 6)	138 (24 5)	59 (10 5)	12 (2 1)

Number of Bleeding Days (%)* : The proportions are calculated as number of bleeding days during the hormone-free interval in the treatment cycle/ Total.
Treatment Cycle** : In the case of discontinued subjects, the treatment cycles are from the start date of the treatment cycle to the date of discontinuation.
Total*** : Total observations, i.e. n x 4.
For FSN-013P-03 study, Cycle 1 corresponds to Visit 5 for FSN-013 group and Visit 9 for subjects in the Placebo group who were switched to FSN-013, respectively.
For FSN-013P-04 study, Cycle 1 corresponds to Visit 5 for FSN-013 group and Visit 11 for subjects in the Placebo group who were switched to FSN-013, respectively.

Program Name: t 4 4 8 1 2.sas / Output: t 4 4 8 1 2.rtf
Date of Table Generation: 2023-09-22 21:06
Data Source: adgbsum

引用元：FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合（52 週）（資料番号 5.3.5.3-int07） 表 6-87 を引用

2.7.4.4.5.3.3 各周期における月経中間期出血／消退出血の発現例数

2.7.4.4.5.3.3.1 24 週投与

投与 6 周期終了時点までの Primary Safety Population を対象とした、発現期間により月経中間期と定義した月経中間期出血及び消退出血の発現例数を表 2.7.4-295 に、月経中間期出血日数及び消退出血日数を表 2.7.4-296 に示す。

患者日誌に入力した出血事象について、月経中間期出血（月経中間期点状出血も含む）を経験した被験者の割合は投与 1 周期目に 38.8%認められたが、以降漸減し、投与 2～6 周期目では 13.4～19.6%、また投与 2～6 周期目の点状出血を経験した被験者の割合は 8.9～15.2%であった。月経中間期出血を経験した日数（平均値±標準偏差）は、投与 1 周期目に 2.0±3.48 日認められたが、以降漸減し、投与 2～6 周期目では 0.5±1.69～0.7±2.05 日認められた。

消退出血が認められなかった被験者の割合は投与 1～6 周期目で 2.5～15.0%であり、ほとんどの被験者に消退出血が認められた。また、消退出血の日数（平均値±標準偏差）は投与 1 周期目では 10.5±8.06 日であったが、以降漸減し、投与 2～6 周期目では 4.0±3.49～7.0±4.82 日であった。

表 2.7.4-295 月経中間期出血及び消退出血の発現例数（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population）（24 週）

Table 4.4.8.3.1 Number of Intermenstrual and Withdrawal Bleeding Subjects (SAS)

Treatment	Period	Treatment Cycle	Interval	n	Intermenstrual Bleeding/Spotting (%)	No Withdrawal Bleeding/Spotting (%)	Only Intermenstrual Bleeding (%)	Only Intermenstrual Spotting (%)	Early Withdrawal Bleeding/Spotting (%)	Continued Withdrawal Bleeding/Spotting (%)
FSN-013 Pooled	Post-Baseline Period	Cycle 1	Day 1 - 28	160	62 (38.8)	4 (2.5)	5 (3.1)	39 (24.4)	65 (40.9)	42 (26.4)
		Cycle 2	Day 29 - 56	158	31 (19.6)	4 (2.5)	3 (1.9)	24 (15.2)	37 (23.4)	63 (39.9)
		Cycle 3	Day 57 - 84	157	21 (13.4)	5 (3.2)	1 (0.6)	14 (8.9)	30 (19.1)	56 (35.7)
		Cycle 4	Day 85 - 112	156	26 (16.7)	6 (3.8)	1 (0.6)	20 (12.8)	31 (19.9)	55 (35.3)
		Cycle 5	Day 113 - 140	156	27 (17.3)	7 (4.5)	3 (1.9)	16 (10.3)	30 (19.2)	49 (31.4)
		Cycle 6	Day 141 - 168	155	28 (18.1)	23 (15.0)	2 (1.3)	22 (14.2)	24 (15.7)	20 (13.1)

Intermenstrual Bleeding/Spotting: Any bleeding and/or spotting episode that occurred during the expected non-bleeding period.

No Withdrawal Bleeding: Absence of Withdrawal bleeding and/or spotting period.

Only Intermenstrual Bleeding: Any bleeding that occurred during the expected non-bleeding period.

Only Intermenstrual Spotting: Any spotting that occurred during the expected non-bleeding period.

Early Withdrawal Bleeding/Spotting: Any bleeding and/or spotting episode that started before the expected bleeding period and continued into the expected non-bleeding period.

Continued Withdrawal Bleeding/Spotting: Any bleeding and/or spotting episode that started in the scheduled bleeding period and continued into the expected non-bleeding period.

Program Name t_4_4_8_3_1.sas / Output t_4_4_8_3_1.rtf

Date of Table Generation 2023-02-20 8 53

Data Source adbosum

引用元：FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合（資料番号 5.3.5.3-int01） 表 6-85 を引用

表 2.7.4-296 月経中間期出血日数及び消退出血日数（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population）（24 週）

Table 4.4.8.3.2 Summary of Intermenstrual and Withdrawal Bleeding Days (SAS)

			Post-Baseline Period					
			Cycle 1	Cycle 2	Cycle 3	Cycle 4	Cycle 5	Cycle 6
Parameter	Treatment	Statistic	Day 1-28	Day 29-56	Day 57-84	Day 85-112	Day 113-140	Day 141-168
Intermenstrual Bleeding/Spotting (days)	FSN-013 Pooled	n	160	158	157	156	156	155
		Mean	2.0	0.6	0.5	0.5	0.6	0.7
		SD	3.48	1.74	1.72	1.69	1.76	2.05
		Min	0	0	0	0	0	0
		Q1	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
		Q3	3.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		Max	16	11	11	12	11	14
Withdrawal Bleeding/Spotting (days)	FSN-013 Pooled	n	159	158	157	156	156	153
		Mean	10.5	7.0	6.7	6.5	6.0	4.0
		SD	8.06	4.82	4.61	4.41	4.13	3.49
		Min	0	0	0	0	0	0
		Q1	5.0	4.0	4.0	4.0	4.0	1.0
		Median	6.0	6.0	5.0	5.0	5.0	4.0
		Q3	14.0	8.0	7.0	7.5	7.0	5.0
		Max	37	42	33	33	26	19

Program Name t_4_4_8_3_2.sas / Output t_4_4_8_3_2.rtf
Date of Table Generation 2023-02-20 8 53
Data Source adbosum

引用元：FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合（資料番号 5.3.5.3-int01） 表 6-86 を引用

2.7.4.4.5.3.3.2 52 週投与

投与 13 周期終了時点までの Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population を対象とした、発現期間により月経中間期と定義した月経中間期出血及び消退出血の発現例数を表 2.7.4-297 に、月経中間期出血日数及び消退出血日数を表 2.7.4-298 に示す。

患者日誌に入力した出血事象について、Primary Safety Population で月経中間期出血を経験した被験者の割合は投与 1 周期目に 38.8%（そのうち点状出血のみは 24.4%）であったが、以降漸減し、投与 2～13 周期目では 11.3～20.5%、また投与 2～13 周期目の点状出血のみを経験した被験者の割合は 8.6～15.2%であった。Primary Safety Population で月経中間期出血を経験した日数（平均値±標準偏差）は、投与 1 周期目に 2.0±3.48 日であったが、以降漸減し、投与 2～13 周期目では 0.3±1.04～0.9±2.35 日であった。Secondary Safety Population では月経中間期出血を経験した被験者の割合は投与 1 周期目に 31.2%（そのうち点状出血のみは 18.3%）であったが、以降漸減し、投与 2～13 周期目では 13.0～20.5%であった。投与 2～13 周期目の点状出血のみを経験した被験者の割合は 9.7～16.2%であった。Secondary Safety Population で月経中間期出血を経験した日数（平均値±標準偏差）は、投与 1 周期目に 1.6±3.08 日であったが、以降漸減し、投与 2～13 周期目では 0.4±1.19～0.9±2.35 日であった。

消退出血が認められなかった被験者の割合は、Primary Safety Population で、投与 1～13 周期目で 2.1～6.0%であり、比較的多くの被験者に消退出血が認められた。また、Primary Safety Population で、消退出血の日数（平均値±標準偏差）は投与 1 周期目に 10.5±8.06 日であったが、以降漸減し、投与 2～13 周期目では 5.8±3.91～7.0±6.04 日であった。Secondary Safety Population の消退出血が認められなかった被験者の割合は、投与 1～13 周期目で 1.9～5.5%であり、比較的多くの被験者に消退出血が認められた。Secondary Safety Population で、消退出血の日数（平均値±標準偏差）は、投与 1 周期目に 10.1±7.70 日であったが、以降漸減し、投与 2～13 周期目では 5.8±3.91～7.8±12.49 日であった。

表 2.7.4-297 月経中間期出血及び消退出血の発現例数（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）

Table 4.4.8.3.1 Number of Intermenstrual and Withdrawal Bleeding Subjects (SAS)

Treatment	Period	Treatment Cycle	Interval	n	Intermenstrual Bleeding/Spotting (%)	No Withdrawal Bleeding/Spotting (%)	Only Intermenstrual Bleeding (%)	Only Intermenstrual Spotting (%)	Early Withdrawal Bleeding/Spotting (%)	Continued Withdrawal Bleeding/Spotting (%)
Primary FSN-013 Pooled	Post-Administration Period	Cycle 1	Day 1 - 28	160	62 (38.8)	4 (2.5)	5 (3.1)	39 (24.4)	65 (40.9)	42 (26.4)
		Cycle 2	Day 29 - 56	158	31 (19.6)	4 (2.5)	3 (1.9)	24 (15.2)	37 (23.4)	63 (39.9)
		Cycle 3	Day 57 - 84	157	21 (13.4)	5 (3.2)	1 (0.6)	14 (8.9)	30 (19.1)	56 (35.7)
		Cycle 4	Day 85 - 112	156	26 (16.7)	6 (3.8)	1 (0.6)	20 (12.8)	31 (19.9)	55 (35.3)
		Cycle 5	Day 113 - 140	156	27 (17.3)	7 (4.5)	3 (1.9)	16 (10.3)	30 (19.2)	49 (31.4)
		Cycle 6	Day 141 - 168	155	28 (18.1)	8 (5.2)	2 (1.3)	22 (14.2)	24 (15.7)	52 (34.0)
		Cycle 7	Day 169 - 196	151	17 (11.3)	8 (5.3)	0 (0.0)	13 (8.6)	30 (19.9)	45 (29.8)
		Cycle 8	Day 197 - 224	150	22 (14.7)	9 (6.0)	1 (0.7)	15 (10.0)	30 (20.0)	42 (28.0)
		Cycle 9	Day 225 - 252	149	18 (12.1)	8 (5.4)	2 (1.3)	13 (8.7)	36 (24.2)	46 (30.9)
		Cycle 10	Day 253 - 280	147	21 (14.3)	8 (5.4)	0 (0.0)	16 (10.9)	22 (15.0)	47 (32.0)
		Cycle 11	Day 281 - 308	146	30 (20.5)	8 (5.5)	5 (3.4)	18 (12.3)	26 (17.8)	41 (28.1)
		Cycle 12	Day 309 - 336	145	25 (17.2)	8 (5.5)	3 (2.1)	16 (11.0)	21 (14.5)	44 (30.3)
		Cycle 13	Day 337 - 364	141	23 (16.3)	3 (2.1)	2 (1.4)	16 (11.3)	25 (17.7)	58 (41.1)

Intermenstrual Bleeding/Spotting: Any bleeding and/or spotting episode that occurred during the expected non-bleeding period.
No Withdrawal Bleeding: Absence of Withdrawal bleeding and/or spotting period.
Only Intermenstrual Bleeding: Any bleeding that occurred during the expected non-bleeding period.
Only Intermenstrual Spotting: Any spotting that occurred during the expected non-bleeding period.
Early Withdrawal Bleeding/Spotting: Any bleeding and/or spotting episode that started before the expected bleeding period and continued into the expected non-bleeding period.
Continued Withdrawal Bleeding/Spotting: Any bleeding and/or spotting episode that started in the scheduled bleeding period and continued into the expected non-bleeding period.

For FSN-013P-03 study, Cycle 1 corresponds to Visit 5 for FSN-013 group and Visit 9 for subjects in the Placebo group who were switched to FSN-013, respectively.
For FSN-013P-04 study, Cycle 1 corresponds to Visit 5 for FSN-013 group and Visit 11 for subjects in the Placebo group who were switched to FSN-013, respectively.

Program Name t 4 4 8 3 1.sas / Output t 4 4 8 3 1.rtf
Date of Table Generation 2023-09-22 21 07
Data Source adbosum

表 2.7.4-297 月経中間期出血及び消退出血の発現例数（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）（続き）

Table 4.4.8.3.1 Number of Intermenstrual and Withdrawal Bleeding Subjects (SAS)

Treatment	Period	Treatment Cycle	Interval	n	Intermenstrual Bleeding/Spotting (%)	No Withdrawal Bleeding/Spotting (%)	Only Intermenstrual Bleeding (%)	Only Intermenstrual Spotting (%)	Early Withdrawal Bleeding/Spotting (%)	Continued Withdrawal Bleeding/Spotting (%)
Secondary FSN-013 Pooled	Post-Administration Period	Cycle 1	Day 1 - 28	311	97 (31.2)	6 (1.9)	8 (2.6)	57 (18.3)	130 (41.9)	82 (26.5)
		Cycle 2	Day 29 - 56	308	61 (19.8)	6 (1.9)	4 (1.3)	50 (16.2)	73 (23.7)	112 (36.4)
		Cycle 3	Day 57 - 84	306	46 (15.0)	9 (3.0)	4 (1.3)	31 (10.1)	54 (17.7)	111 (36.4)
		Cycle 4	Day 85 - 112	303	53 (17.5)	10 (3 3)	2 (0.7)	41 (13.5)	60 (19.8)	100 (33.0)
		Cycle 5	Day 113 - 140	299	46 (15.4)	10 (3 3)	5 (1.7)	29 (9.7)	50 (16.7)	103 (34.4)
		Cycle 6	Day 141 - 168	294	45 (15.3)	12 (4 1)	2 (0.7)	37 (12.6)	47 (16.1)	104 (35.6)
		Cycle 7	Day 169 - 196	289	42 (14.5)	14 (4.8)	2 (0.7)	30 (10.4)	45 (15.6)	105 (36.3)
		Cycle 8	Day 197 - 224	217	37 (17.1)	10 (4.6)	3 (1.4)	25 (11.5)	40 (18.4)	65 (30.0)
		Cycle 9	Day 225 - 252	216	28 (13.0)	11 (5 1)	2 (0.9)	22 (10.2)	47 (21.8)	75 (34.7)
		Cycle 10	Day 253 - 280	147	21 (14.3)	8 (5.4)	0 (0.0)	16 (10.9)	22 (15.0)	47 (32.0)
		Cycle 11	Day 281 - 308	146	30 (20.5)	8 (5.5)	5 (3.4)	18 (12.3)	26 (17.8)	41 (28.1)
		Cycle 12	Day 309 - 336	145	25 (17.2)	8 (5.5)	3 (2.1)	16 (11.0)	21 (14.5)	44 (30.3)
		Cycle 13	Day 337 - 364	141	23 (16.3)	3 (2.1)	2 (1.4)	16 (11.3)	25 (17.7)	58 (41.1)

Intermenstrual Bleeding/Spotting: Any bleeding and/or spotting episode that occurred during the expected non-bleeding period.
No Withdrawal Bleeding: Absence of Withdrawal bleeding and/or spotting period.
Only Intermenstrual Bleeding: Any bleeding that occurred during the expected non-bleeding period.
Only Intermenstrual Spotting: Any spotting that occurred during the expected non-bleeding period.
Early Withdrawal Bleeding/Spotting: Any bleeding and/or spotting episode that started before the expected bleeding period and continued into the expected non-bleeding period.
Continued Withdrawal Bleeding/Spotting: Any bleeding and/or spotting episode that started in the scheduled bleeding period and continued into the expected non-bleeding period.

For FSN-013P-03 study, Cycle 1 corresponds to Visit 5 for FSN-013 group and Visit 9 for subjects in the Placebo group who were switched to FSN-013, respectively.
For FSN-013P-04 study, Cycle 1 corresponds to Visit 5 for FSN-013 group and Visit 11 for subjects in the Placebo group who were switched to FSN-013, respectively.

Program Name t 4 4 8 3 1.sas / Output t 4 4 8 3 1.rtf
Date of Table Generation 2023-09-22 21 07
Data Source adbosum

引用元：FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合（52 週）（資料番号 5.3.5.3-int07） 表 6-88 を引用

表 2.7.4-298 月経中間期出血日数及び消退出血日数（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）

Table 4.4.8.3.2 Summary of Intermenstrual and Withdrawal Bleeding Days (SAS)

			Post-Administration Period											
			Cycle 1	Cycle 2	Cycle 3	Cycle 4	Cycle 5	Cycle 6	Cycle 7	Cycle 8	Cycle 9	Cycle 10	Cycle 11	Cycle 12	Cycle 13
Parameter	Treatment	Statistic	Day 1-28	Day 29-56	Day 57-84	Day 85-112	Day 113-140	Day 141-168	Day 169-196	Day 197-224	Day 225-252	Day 253-280	Day 281-308	Day 309-336	Day 337-364
Intermenstrual Bleeding/Spotting (days)	Primary FSN-013 Pooled	n	160	158	157	156	156	155	151	150	149	147	146	145	141
		Mean	2.0	0.6	0.5	0 5	0.6	0.7	0.4	0.7	0.3	0.6	0.9	0.7	0.6
		SD	3.48	1.74	1.72	1.69	1.76	2.05	1.49	2.15	1.04	1.81	2.35	1.89	1.85
		Min	0	0	0	0	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	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	0.0	0.0	0.0	0.0
		Q3	3.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		Max	16	11	11	12	11	14	9	13	7	9	13	9	12
	Secondary FSN-013 Pooled	n	311	308	306	303	299	294	289	217	216	147	146	145	141
		Mean	1.6	0.7	0.5	0.6	0.6	0.6	0.5	0.8	0.4	0.6	0.9	0.7	0.6
		SD	3.08	1.87	1.60	1.84	1.87	1.87	1 56	2.12	1.19	1.81	2.35	1.89	1.85
		Min	0	0	0	0	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	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	0.0	0.0	0.0	0.0
		Q3	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		Max	16	13	11	12	16	14	11	13	7	9	13	9	12

For FSN-013P-03 study, Cycle 1 corresponds to Visit 5 for FSN-013 group and Visit 9 for subjects in the Placebo group who were switched to FSN-013, respectively.
For FSN-013P-04 study, Cycle 1 corresponds to Visit 5 for FSN-013 group and Visit 11 for subjects in the Placebo group who were switched to FSN-013, respectively.

Program Name t 4 4 8 3 2.sas / Output t 4 4 8 3 2.rtf
Date of Table Generation 2023-09-22 21 07
Data Source adbosum

表 2.7.4-298 月経中間期出血日数及び消退出血日数（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）（続き）

Table 4.4.8.3.2 Summary of Intermenstrual and Withdrawal Bleeding Days (SAS)

Parameter	Treatment	Statistic	Post-Administration Period												
			Cycle 1 Day 1-28	Cycle 2 Day 29-56	Cycle 3 Day 57-84	Cycle 4 Day 85-112	Cycle 5 Day 113-140	Cycle 6 Day 141-168	Cycle 7 Day 169-196	Cycle 8 Day 197-224	Cycle 9 Day 225-252	Cycle 10 Day 253-280	Cycle 11 Day 281-308	Cycle 12 Day 309-336	Cycle 13 Day 337-364
Withdrawal Bleeding/Spotting (days)	Primary FSN-013 Pooled	n	159	158	157	156	156	153	151	150	149	147	146	145	141
		Mean	10.5	7.0	6.7	6 5	6.0	6.1	6.3	6.5	7.0	5.9	6.7	5.8	6.7
		SD	8.06	4.82	4.61	4.41	4.13	4.06	4 21	5.12	6.04	4.18	6.19	3.91	4.05
		Min	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Q1	5.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
		Median	6.0	6.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	6.0
		Q3	14.0	8.0	7.0	7 5	7.0	7.0	7.0	7.0	8.0	7.0	7.0	6.0	7.0
		Max	37	42	33	33	26	30	25	24	51	21	48	22	21
	Secondary FSN-013 Pooled	n	310	308	305	303	299	292	289	217	216	147	146	145	141
		Mean	10.1	7.8	6.7	6 2	6.0	6.0	6.3	6.5	6.9	5.9	6.7	5.8	6.7
		SD	7.70	12.49	5.04	4 18	3.78	3.75	4.44	5.08	5.72	4.18	6.19	3.91	4.05
		Min	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Q1	5.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
		Median	7.0	6.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	6.0
		Q3	13.0	8.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	7.0	6.0	7.0
		Max	61	208	47	33	26	30	30	29	51	21	48	22	21

For FSN-013P-03 study, Cycle 1 corresponds to Visit 5 for FSN-013 group and Visit 9 for subjects in the Placebo group who were switched to FSN-013, respectively.
For FSN-013P-04 study, Cycle 1 corresponds to Visit 5 for FSN-013 group and Visit 11 for subjects in the Placebo group who were switched to FSN-013, respectively.

Program Name t_4_4_8_3_2.sas / Output t_4_4_8_3_2.rtf
Date of Table Generation 2023-09-22 21 07
Data Source adbosum

引用元：FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合（52 週）（資料番号 5.3.5.3-int07） 表 6-89 を引用

2.7.4.4.5.4 FSN-013P-02 試験

標準的解析（方法 1）

消退出血がなかった被験者の割合は周期投与群では 5.0%（1/20 例）、5.0%（1/20 例）、0.0%（0/19 例）であったのに対し、連続投与群では 63.6%（14/22 例）、90.9%（20/22 例）、47.6%（10/21 例）であり、周期投与群ではほとんどの被験者で消退出血が発生したが、連続投与群では消退出血を発生した被験者は少なかった（表 2.7.4-299）。投薬期 1、投薬期 2、投薬期 3 の消退出血の平均日数（標準偏差）は、周期投与群では 10.8（8.91）日、5.4（3.14）日、6.3（3.20）日、連続投与群では 27.2（37.14）日、2.9（11.79）日、6.9（9.28）日であった（表 2.7.4-300）。

表 2.7.4-299 性器出血パターン（1）方法 1（FSN-013P-02 試験）（安全性解析対象集団）

出血パターン 方法1	全体				周期投与群				連続投与群			
			95%信頼区間				95%信頼区間				95%信頼区間	
	例数	割合 (%)	下限	上限	例数	割合 (%)	下限	上限	例数	割合 (%)	下限	上限
投薬期1												
評価例数	42				20				22			
月経中間期出血 (bleeding/spotting) の発生	22	52.4	36.4	68.0	9	45.0	23.1	68.5	13	59.1	36.4	79.3
消退出血がないこと	15	35.7	21.6	52.0	1	5.0	0.1	24.9	14	63.6	40.7	82.8
月経中間期 bleedingの発生	1	2.4	0.1	12.6	0	0.0	0.0	16.8	1	4.5	0.1	22.8
月経中間期 spottingの発生	15	35.7	21.6	52.0	8	40.0	19.1	63.9	7	31.8	13.9	54.9
早期消退出血の発生	17	40.5	25.6	56.7	9	45.0	23.1	68.5	8	36.4	17.2	59.3
継続した消退出血の発生	2	4.8	0.6	16.2	2	10.0	1.2	31.7	-	-	-	-
投薬期2												
評価例数	42				20				22			
月経中間期出血 (bleeding/spotting) の発生	11	26.2	13.9	42.0	2	10.0	1.2	31.7	9	40.9	20.7	63.6
消退出血がないこと	21	50.0	34.2	65.8	1	5.0	0.1	24.9	20	90.9	70.8	98.9
月経中間期 bleedingの発生	3	7.1	1.5	19.5	1	5.0	0.1	24.9	2	9.1	1.1	29.2
月経中間期 spottingの発生	6	14.3	5.4	28.5	1	5.0	0.1	24.9	5	22.7	7.8	45.4
早期消退出血の発生	5	11.9	4.0	25.6	3	15.0	3.2	37.9	2	9.1	1.1	29.2
継続した消退出血の発生	1	2.4	0.1	12.6	1	5.0	0.1	24.9	-	-	-	-
投薬期3												
評価例数	40				19				21			
月経中間期出血 (bleeding/spotting) の発生	7	17.5	7.3	32.8	3	15.8	3.4	39.6	4	19.0	5.4	41.9
消退出血がないこと	10	25.0	12.7	41.2	0	0.0	0.0	17.6	10	47.6	25.7	70.2
月経中間期 bleedingの発生	2	5.0	0.6	16.9	2	10.5	1.3	33.1	0	0.0	0.0	16.1
月経中間期 spottingの発生	5	12.5	4.2	26.8	1	5.3	0.1	26.0	4	19.0	5.4	41.9
早期消退出血の発生	9	22.5	10.8	38.5	4	21.1	6.1	45.6	5	23.8	8.2	47.2
継続した消退出血の発生	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

引用元：FSN-013P-02（資料番号 5.3.4.1-01） 表 14.4-51 を引用

表 2.7.4-300 性器出血パターン （2）方法 1（FSN-013P-02 試験）（安全性解析対象集団）

方法1	評価時点	例数	平均値	標準偏差	変動係数 (%)	最小値	中央値	最大値
全体								
月経中間期出血 (bleeding/spotting) の日数	投薬期1	42	3.9	8.76	222.9	0	1.0	53
月経中間期出血 (bleeding/spotting) の日数	投薬期2	42	4.0	10.04	248.1	0	0.0	39
月経中間期出血 (bleeding/spotting) の日数	投薬期3	40	0.5	1.18	235.3	0	0.0	4
消退出血の日数	投薬期1	42	19.4	28.49	147.0	0	5.5	86
消退出血の日数	投薬期2	42	4.1	8.80	214.8	0	1.5	55
消退出血の日数	投薬期3	40	6.6	7.00	105.6	0	5.0	29
周期投与群								
月経中間期出血 (bleeding/spotting) の日数	投薬期1	20	1.9	3.19	168.1	0	0.0	11
月経中間期出血 (bleeding/spotting) の日数	投薬期2	20	0.2	0.49	326.2	0	0.0	2
月経中間期出血 (bleeding/spotting) の日数	投薬期3	19	0.4	0.96	259.3	0	0.0	3
消退出血の日数	投薬期1	20	10.8	8.91	82.5	0	7.5	30
消退出血の日数	投薬期2	20	5.4	3.14	58.1	0	4.0	14
消退出血の日数	投薬期3	19	6.3	3.20	50.6	2	6.0	15
連続投与群								
月経中間期出血 (bleeding/spotting) の日数	投薬期1	22	5.8	11.53	199.8	0	2.0	53
月経中間期出血 (bleeding/spotting) の日数	投薬期2	22	7.6	13.00	171.3	0	0.0	39
月経中間期出血 (bleeding/spotting) の日数	投薬期3	21	0.6	1.36	219.6	0	0.0	4
消退出血の日数	投薬期1	22	27.2	37.14	136.6	0	0.0	86
消退出血の日数	投薬期2	22	2.9	11.79	405.3	0	0.0	55
消退出血の日数	投薬期3	21	6.9	9.28	134.4	0	2.0	29

引用元：FSN-013P-02（資料番号 5.3.4.1-01） 表 14.4-53 を引用

修正解析（方法 2）

消退出血がなかった被験者の割合は周期投与群では 60.0%（12/20 例）、25.0%（5/20 例）、21.1%（4/19 例）であったのに対し、連続投与群では 100.0%（22/22 例）、100.0%（22/22 例）、71.4%（15/21 例）であり、消退出血は周期投与群のほうが多くの被験者で発生し、連続投与群では消退出血を発生した被験者は少なかった（表 2.7.4-301）。投薬期 1、投薬期 2、投薬期 3 の消退出血の平均日数（標準偏差）は、周期投与群では 1.7（2.41）日、3.4（2.35）日、3.9（2.44）日、連続投与群では 0.0（0.00）日、0.0（0.00）日、1.9（3.63）日であった（表 2.7.4-302）。

表 2.7.4-301 性器出血パターン（1）方法 2（FSN-013P-02 試験）（安全性解析対象集団）

	全体				周期投与群				連続投与群			
			95%信頼区間				95%信頼区間				95%信頼区間	
出血パターン 方法2	例数	割合 (%)	下限	上限	例数	割合 (%)	下限	上限	例数	割合 (%)	下限	上限
投薬期1												
評価例数	42				20				22			
月経中間期出血 (bleeding/spotting) の発生	33	78.6	63.2	89.7	17	85.0	62.1	96.8	16	72.7	49.8	89.3
消退出血がないこと	34	81.0	65.9	91.4	12	60.0	36.1	80.9	22	100.0	84.6	100.0
月経中間期 bleedingの発生	2	4.8	0.6	16.2	1	5.0	0.1	24.9	1	4.5	0.1	22.8
月経中間期 spottingの発生	15	35.7	21.6	52.0	8	40.0	19.1	63.9	7	31.8	13.9	54.9
早期消退出血の発生	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
継続した消退出血の発生	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
投薬期2												
評価例数	42				20				22			
月経中間期出血 (bleeding/spotting) の発生	16	38.1	23.6	54.4	6	30.0	11.9	54.3	10	45.5	24.4	67.8
消退出血がないこと	27	64.3	48.0	78.4	5	25.0	8.7	49.1	22	100.0	84.6	100.0
月経中間期 bleedingの発生	4	9.5	2.7	22.6	2	10.0	1.2	31.7	2	9.1	1.1	29.2
月経中間期 spottingの発生	6	14.3	5.4	28.5	1	5.0	0.1	24.9	5	22.7	7.8	45.4
早期消退出血の発生	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
継続した消退出血の発生	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
投薬期3												
評価例数	40				19				21			
月経中間期出血 (bleeding/spotting) の発生	14	35.0	20.6	51.7	7	36.8	16.3	61.6	7	33.3	14.6	57.0
消退出血がないこと	19	47.5	31.5	63.9	4	21.1	6.1	45.6	15	71.4	47.8	88.7
月経中間期 bleedingの発生	3	7.5	1.6	20.4	2	10.5	1.3	33.1	1	4.8	0.1	23.8
月経中間期 spottingの発生	5	12.5	4.2	26.8	1	5.3	0.1	26.0	4	19.0	5.4	41.9
早期消退出血の発生	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
継続した消退出血の発生	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

引用元：FSN-013P-02（資料番号 5.3.4.1-01） 表 14.4-52 を引用

表 2.7.4-302 性器出血パターン（2）方法 2（FSN-013P-02 試験）（安全性解析対象集団）

方法2	評価時点	例数	平均値	標準偏差	変動係数 (%)	最小値	中央値	最大値
全体								
月経中間期出血 (bleeding/spotting) の日数	投薬期1	42	22.5	29.41	130.7	0	11.0	86
月経中間期出血 (bleeding/spotting) の日数	投薬期2	42	6.5	12.73	195.2	0	0.0	55
月経中間期出血 (bleeding/spotting) の日数	投薬期3	40	4.3	7.99	188.1	0	0.0	29
消退出血の日数	投薬期1	42	0.8	1.85	228.7	0	0.0	7
消退出血の日数	投薬期2	42	1.6	2.35	145.0	0	0.0	7
消退出血の日数	投薬期3	40	2.9	3.25	113.1	0	2.0	13
周期投与群								
月経中間期出血 (bleeding/spotting) の日数	投薬期1	20	11.0	9.58	87.1	0	9.5	30
月経中間期出血 (bleeding/spotting) の日数	投薬期2	20	2.2	4.27	198.6	0	0.0	14
月経中間期出血 (bleeding/spotting) の日数	投薬期3	19	2.7	4.81	175.6	0	0.0	15
消退出血の日数	投薬期1	20	1.7	2.41	141.7	0	0.0	7
消退出血の日数	投薬期2	20	3.4	2.35	69.1	0	4.0	7
消退出血の日数	投薬期3	19	3.9	2.44	61.8	0	5.0	7
連続投与群								
月経中間期出血 (bleeding/spotting) の日数	投薬期1	22	33.0	36.94	112.1	0	12.0	86
月経中間期出血 (bleeding/spotting) の日数	投薬期2	22	10.5	16.29	155.1	0	0.0	55
月経中間期出血 (bleeding/spotting) の日数	投薬期3	21	5.6	9.98	177.7	0	0.0	29
消退出血の日数	投薬期1	22	0.0	0.00	-	0	0.0	0
消退出血の日数	投薬期2	22	0.0	0.00	-	0	0.0	0
消退出血の日数	投薬期3	21	1.9	3.63	190.7	0	0.0	13

引用元：FSN-013P-02（資料番号 5.3.4.1-01） 表 14.4-54 を引用

2.7.4.4.5.5 FSN-013P-05 試験

性器出血パターン（出血又は点状出血）について、出血のあった日数は FSN-013 群が 30.4±14.58 日、EE/DRSP フレックス投与群が 27.4±14.29 日であり、出血事象の回数は FSN-013 群が 4.5±1.19 回、EE/DRSP フレックス投与群が 3.4±1.39 回であり、出血事象の平均期間は FSN-013 群が 7.32±4.750 日、EE/DRSP フレックス投与群が 8.65±5.137 日であった（表 2.7.4-303）。

表 2.7.4-303 性器出血パターン（出血又は点状出血）（FSN-013P-05 試験）（安全性解析対象集団）

検査項目 (単位)		FSN-013群 N=45	ヤーズフレックス配合錠群 N=41
出血のあった日数 (日)	被験者数	44	38
	平均値 (標準偏差)	30.4 (14.58)	27.4 (14.29)
	CV	47.9	52.1
	中央値	27.5	25.5
	Q1 - Q3	21.0 - 37.0	15.0 - 40.0
	最小値 - 最大値	11 - 78	7 - 63
出血事象の回数 (回)	被験者数	44	38
	平均値 (標準偏差)	4.5 (1.19)	3.4 (1.39)
	CV	26.6	40.8
	中央値	4.0	3.0
	Q1 - Q3	4.0 - 5.0	2.0 - 4.0
	最小値 - 最大値	3 - 8	1 - 8
出血事象の平均期間 (日)	被験者数	44	38
	平均値 (標準偏差)	7.32 (4.750)	8.65 (5.137)
	CV	64.9	59.4
	中央値	5.58	7.00
	Q1 - Q3	4.50 - 8.38	5.33 - 10.00
	最小値 - 最大値	2.8 - 26.0	2.7 - 24.0
出血事象の最長期間 (日)	被験者数	44	38
	平均値 (標準偏差)	14.2 (11.42)	15.0 (8.60)
	CV	80.3	57.4
	中央値	11.0	13.0
	Q1 - Q3	7.0 - 17.5	9.0 - 19.0
	最小値 - 最大値	4 - 66	5 - 37
出血事象の期間の範囲 (日)	被験者数	44	38
	平均値 (標準偏差)	11.4 (11.26)	11.7 (7.95)
	CV	98.9	68.2
	中央値	8.0	10.0
	Q1 - Q3	5.0 - 14.0	5.0 - 18.0
	最小値 - 最大値	1 - 65	0 - 28

引用元：FSN-013P-05（資料番号 5.3.4.2-01）表 12.5-3 を引用

追加解析

（1）不正子宮出血の程度別発現日数（患者日誌によるスコアリング）

点状出血割合及び出血割合は、周期を経過するごとに減少した（表 2.7.4-304）。

表 2.7.4-304 不正子宮出血の発現日数（患者日誌による出血の有無別）（FSN-013P-05 試験）（安全性解析対象集団）

時点	FSN-013群								
	全観測数	不正子宮出血が発現していない日数	割合 (%)	なし	割合 (%)	spotting	割合 (%)	bleeding	割合 (%)
周期1	1252	1010	(80.7)	10	(0.8)	167	(13.3)	65	(5.2)
周期2	1232	1114	(90.4)	7	(0.6)	93	(7.5)	18	(1.5)
周期3	1232	1160	(94.2)	0	(0.0)	57	(4.6)	15	(1.2)

引用元：FSN-013P-05（資料番号 5.3.4.2-01）表 12.5-4 を引用

（2）実薬（プラセボ除く）服薬期間中の性器出血

点状出血割合で、FSN-013 群は投与 1 周期目が 23.3%（251/1076 日）、投与 2 周期目が 15.1%（159/1056 日）、投与 3 周期目が 10.4%（110/1056 日）であり、EE/DRSP フレックス投与群は投与 1 周期目が 22.9%（255/1113 日）、投与 2 周期目が 10.6%（105/991 日）、投与 3 周期目が 8.8%（74/840 日）、出血割合で、FSN-013 群は投与 1 周期目が 29.0%（312/1076 日）、投与 2 周期目が 8.0%（85/1056 日）、投与 3 周期目が 10.0%（106/1056 日）であり、EE/DRSP フレックス投与群は投与 1 周期目が 27.9%（310/1113 日）、投与 2 周期目が 7.6%（75/991 日）、投与 3 周期目が 4.5%（38/840 日）であったことから、両群で同様の発生頻度であった（表 2.7.4-305）。

表 2.7.4-305 実薬（プラセボ除く）服薬期間中の性器出血（FSN-013P-05 試験）（安全性解析対象集団）

時点	FSN-013群						
	全観測数	なし	割合 (%)	spotting	割合 (%)	bleeding	割合 (%)
周期1	1076	513	(47.7)	251	(23.3)	312	(29.0)
周期2	1056	812	(76.9)	159	(15.1)	85	(8.0)
周期3	1056	840	(79.5)	110	(10.4)	106	(10.0)

時点	ヤーズフレックス配合錠群						
	全観測数	なし	割合 (%)	spotting	割合 (%)	bleeding	割合 (%)
周期1	1113	548	(49.2)	255	(22.9)	310	(27.9)
周期2	991	811	(81.8)	105	(10.6)	75	(7.6)
周期3	840	728	(86.7)	74	(8.8)	38	(4.5)

引用元：FSN-013P-05（資料番号 5.3.4.2-01）表 12.5-5 を引用

（3）休薬・プラセボ期間中の性器出血

点状出血割合で、FSN-013 群は投与 1 周期目が 12.5%（22/176）、投与 2 周期目が 10.2%（18/176）、投与 3 周期目が 11.4%（20/176）であり、EE/DRSP フレックス投与群は投与 1 周期目が 44.4%（4/9）、投与 2 周期目が 27.5%（28/102）、投与 3 周期目が 14.3%（32/224）であり、出血割合で、FSN-013 群は投与 1 周期目が 59.1%（104/176）、投与 2 周期目が 46.0%（81/176）、投与 3 周期目が 38.1%（67/176）であり、EE/DRSP フレックス投与群は投与 1 周期目が 55.6%（5/9）、投与 2 周期目が 65.7%（67/102）、投与 3 周期目が 45.1%（101/224）であった（表 2.7.4-306）。

表 2.7.4-306 休薬・プラセボ期間中の性器出血（FSN-013P-05 試験）（安全性解析対象集団）

時点	FSN-013群						
	全観測数	なし	割合 (%)	spotting	割合 (%)	bleeding	割合 (%)
周期1	176	50	(28.4)	22	(12.5)	104	(59.1)
周期2	176	77	(43.8)	18	(10.2)	81	(46.0)
周期3	176	89	(50.6)	20	(11.4)	67	(38.1)

時点	ヤーズフレックス配合錠群						
	全観測数	なし	割合 (%)	spotting	割合 (%)	bleeding	割合 (%)
周期1	9	0	(0.0)	4	(44.4)	5	(55.6)
周期2	102	7	(6.9)	28	(27.5)	67	(65.7)
周期3	224	91	(40.6)	32	(14.3)	101	(45.1)

引用元：FSN-013P-05（資料番号 5.3.4.2-01）表 12.5-6 を引用

（4）不正子宮出血の程度別発現日数

発生した不正子宮出血は全て軽度の有害事象であった（表 2.7.4-307）。

表 2.7.4-307 不正子宮出血の発現日数（有害事象の重症度別）（FSN-013P-05 試験）（安全性解析対象集団）

時点	FSN-013群								
	全観測数	不正子宮出血が発現していない日数	割合 (%)	軽度	割合 (%)	中等度	割合 (%)	重度	割合 (%)
周期1	1252	1010	(80.7)	242	(19.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
周期2	1232	1114	(90.4)	118	(9.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
周期3	1232	1160	(94.2)	72	(5.8)	0	(0.0)	0	(0.0)

引用元：FSN-013P-05（資料番号 5.3.4.2-01）表 12.5-7 を引用

（5）性器出血

月経中間期出血の発生及びその日数、消退出血の日数は投与期 1 が最も多く、投与期 2、投与期 3 に大きく減少した（表 2.7.4-308 及び表 2.7.4-309）。

表 2.7.4-308 性器出血パターンの時点別発現割合（FSN-013P-05 試験）（安全性解析対象集団）

出血パターン	FSN-013群 例数	割合 (%)	95%信頼区間 下限	上限
投薬期1				
評価例数	45			
月経中間期出血 (bleeding/spotting) の発生	22	48.9	33.7	64.2
消退出血がないこと	0	0.0	0.0	7.9
月経中間期 bleedingの発生	1	2.2	0.1	11.8
月経中間期 spottingの発生	15	33.3	20.0	49.0
早期消退出血の発生	17	37.8	23.8	53.5
継続した消退出血の発生	3	6.7	1.4	18.3
投薬期2				
評価例数	44			
月経中間期出血 (bleeding/spotting) の発生	6	13.6	5.2	27.4
消退出血がないこと	1	2.3	0.1	12.0
月経中間期 bleedingの発生	0	0.0	0.0	8.0
月経中間期 spottingの発生	5	11.4	3.8	24.6
早期消退出血の発生	7	15.9	6.6	30.1
継続した消退出血の発生	6	13.6	5.2	27.4
投薬期3				
評価例数	44			
月経中間期出血 (bleeding/spotting) の発生	6	13.6	5.2	27.4
消退出血がないこと	0	0.0	0.0	8.0
月経中間期 bleedingの発生	0	0.0	0.0	8.0
月経中間期 spottingの発生	6	13.6	5.2	27.4
早期消退出血の発生	9	20.5	9.8	35.3
継続した消退出血の発生	-	-	-	-

引用元：FSN-013P-05（資料番号 5.3.4.2-01）表 12.5-8 を引用

表 2.7.4-309 月経中間期出血日数、消退出血日数の時点別要約統計量（FSN-013P-05 試験）（安全性解析対象集団）

	評価時点	例数	平均値	標準偏差	変動係数 (%)	最小値	中央値	最大値
FSN-013群								
月経中間期出血 (bleeding/spotting) の日数	投薬期1	45	2.9	3.92	135.7	0	0.0	13
月経中間期出血 (bleeding/spotting) の日数	投薬期2	44	0.9	2.77	296.8	0	0.0	13
月経中間期出血 (bleeding/spotting) の日数	投薬期3	44	0.3	0.69	274.5	0	0.0	3
消退出血の日数	投薬期1	45	10.4	9.99	96.3	1	7.0	59
消退出血の日数	投薬期2	44	6.7	5.19	77.4	0	5.0	30
消退出血の日数	投薬期3	44	7.4	4.37	59.0	3	6.0	25

引用元：FSN-013P-05（資料番号 5.3.4.2-01）表 12.5-9 を引用

2.7.4.4.5.6 海外 ISE

2.7.4.4.5.6.1 周期別の標準的解析

月経中間期出血又は月経中間期点状出血が認められた被験者の割合

ITT 集団での月経中間期出血又は月経中間期点状出血が認められた被験者の投与周期別割合を表 2.7.4-310 及び図 2.7.4-4 に示す。

ITT 集団において、月経中間期出血又は月経中間期点状出血が認められた被験者の割合は、投与 1 周期目の 27.1%から投与 2 周期目の 20.6%へと顕著に減少し、投与 3 周期目から投与 12 周期目までは 20%未満であった（範囲 14.0～19.8%）。

同様のパターンは、月経中間期点状出血のみが認められた被験者の割合にも認められ、投与 1 周期目の 19.2%から投与 2 周期目の 13.1%へと顕著に減少し、投与 7 周期目から投与 12 周期目までは 10%未満であった。

月経中間期出血のみが認められた被験者の割合は、全周期を通じておおむね 1.5%を下回り、時間の経過とともに減少又は増加する傾向は認められなかった。

月経中間期出血及び月経中間期点状出血の両方が少なくとも 1 回ずつ認められた被験者の割合は、全周期を通じて 4.3～6.7%の範囲であった。

投与 13 周期目の投与を完了した女性の 41%では月経中間期出血又は点状出血が全く認められず、それ以外の 34%では投与 1 周期目又は投与 2 周期目のみで月経中間期出血又は点状出血が認められた（5.3.5.3-int05 Section4.15）。

PP 集団及び実薬を 1 回以上飲み忘れた周期を除いた PP 集団において、月経中間期出血又は月経中間期点状出血、出血のみ及び点状出血のみが認められた被験者の割合は、ITT 集団で述べた割合と非常に類似していた（5.3.5.3-int03 Table14.3.6.4 及び 5.3.5.3-int03 Table14.3.6.6）。

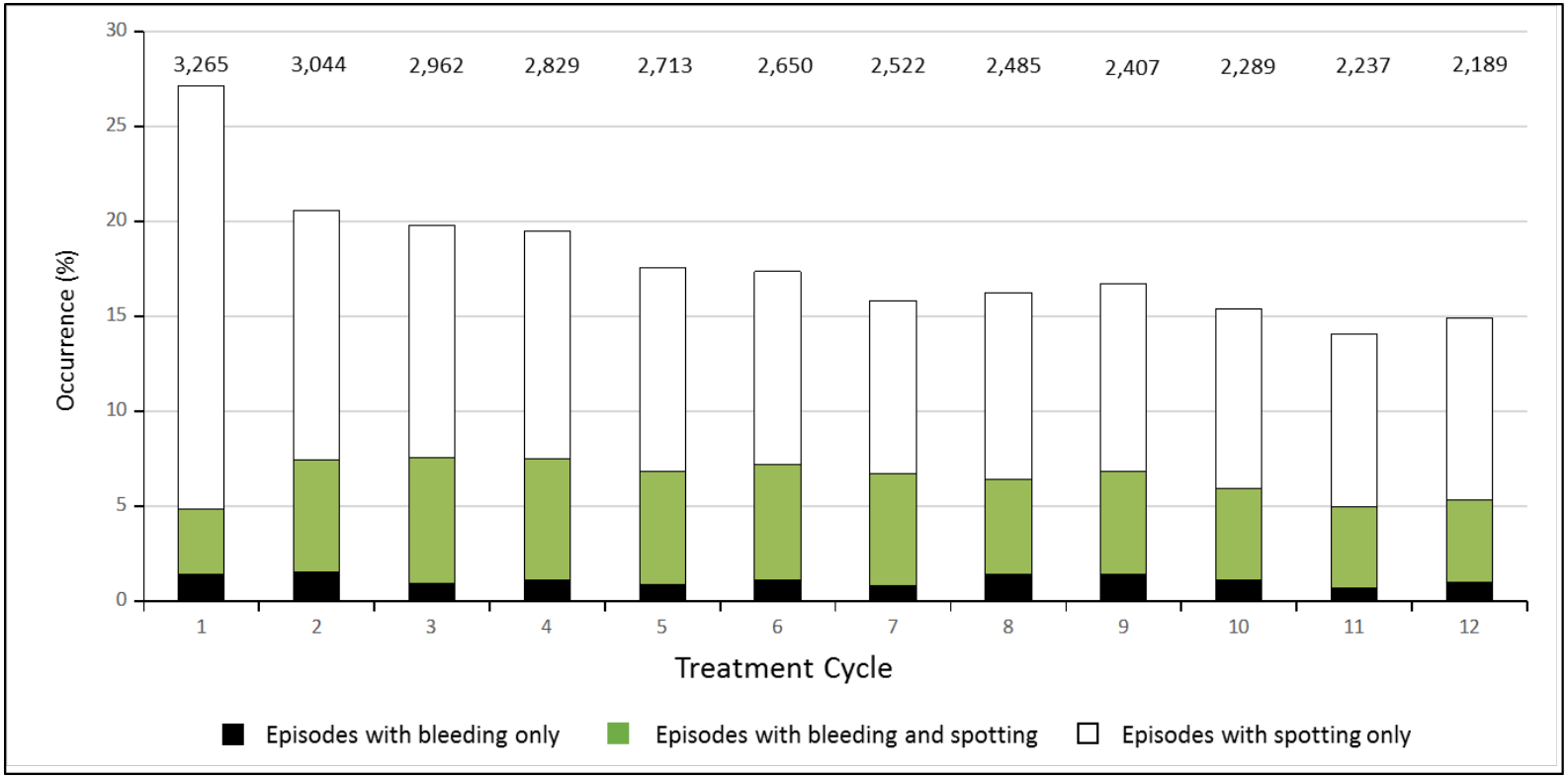
表 2.7.4-310 月経中間期出血又は月経中間期点状出血が認められた被験者の投与周期別割合（海外 ISE、ITT 集団、標準的解析）

Cycle	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Subjects with evaluable cycles												
N	3265	3044	2962	2829	2713	2650	2522	2485	2407	2289	2237	2189
Subjects with at least one unscheduled bleeding and/or spotting episode												
n (%)	886 (27.1)	627 (20.6)	587 (19.8)	551 (19.5)	476 (17.5)	460 (17.4)	399 (15.8)	406 (16.3)	403 (16.7)	352 (15.4)	314 (14.0)	329 (15.0)
Subjects with at least one unscheduled bleeding only episode												
n (%)	47 (1.4)	46 (1.5)	27 (0.9)	32 (1.1)	23 (0.8)	30 (1.1)	20 (0.8)	35 (1.4)	34 (1.4)	25 (1.1)	15 (0.7)	22 (1.0)
Subjects with at least one unscheduled spotting only episode												
n (%)	628 (19.2)	400 (13.1)	363 (12.3)	339 (12.0)	290 (10.7)	270 (10.2)	229 (9.1)	245 (9.9)	238 (9.9)	216 (9.4)	203 (9.1)	209 (9.5)
Subjects with at least one episode with both unscheduled bleeding and spotting												
n (%)	211 (6.5)	181 (5.9)	197 (6.7)	180 (6.4)	163 (6.0)	160 (6.0)	150 (5.9)	126 (5.1)	131 (5.4)	111 (4.8)	96 (4.3)	98 (4.5)

ITT = intention-to-treat, n = number of subjects with data

Note: N represents the number of subjects with evaluable cycles and is the denominator for the percentages. Early and continued withdrawal bleeding and/or spotting were classified as scheduled bleeding. Cycle 13 is not presented as all bleeding/spotting episodes may not be recorded because data are not collected for Cycle 14.

引用元：Integrated Summary of Effectiveness（資料番号 5.3.5.3-int03）Table 32 を引用



Numbers on top of the bars indicate the number subjects with evaluable cycles per cycle.

図 2.7.4-4 月経中間期出血又は月経中間期点状出血が認められた被験者の投与周期別発生割合（海外 ISE、ITT 集団、標準的解析）

Integrated Summary of Effectiveness（資料番号 5.3.5.3-int03）Table 32 より作成

月経中間期出血又は月経中間期点状出血の日数

ITT 集団での月経中間期出血又は月経中間期点状出血の投与周期別日数を表 2.7.4-311、図 2.7.4-5 に示す。

月経中間期出血又は月経中間期点状出血日数の平均は、投与 1 周期目で 1.18 日、投与 12 周期目では 0.55 日と減少した。月経中間期出血の日数の平均は、投与 1 周期目及び投与 3 周期目で 0.3 日、それ以外の周期では 0.2 日を維持した。

月経中間期状出血の平均日数は、投与 1 周期目の 0.9 日から投与 2 周期目の 0.6 日に減少し、その後、投与 3～6 周期目は 0.5 日、残りの周期は 0.4 日を維持した。

月経中間期出血の日数の中央値及び月経中間期点状出血の日数の中央値は、いずれも投与 1 周期目に 0 日となり、試験期間中 0 日を維持した。

PP 集団及び実薬を 1 回以上飲み忘れた周期を除いた PP 集団において、月経中間期出血日及び月経中間期点状出血日を有する被験者の割合は、ITT 集団で述べた割合と類似していた（5.3.5.3-int03 Table 14.3.6.4 及び 5.3.5.3-int03 Table 14.3.6.6）。

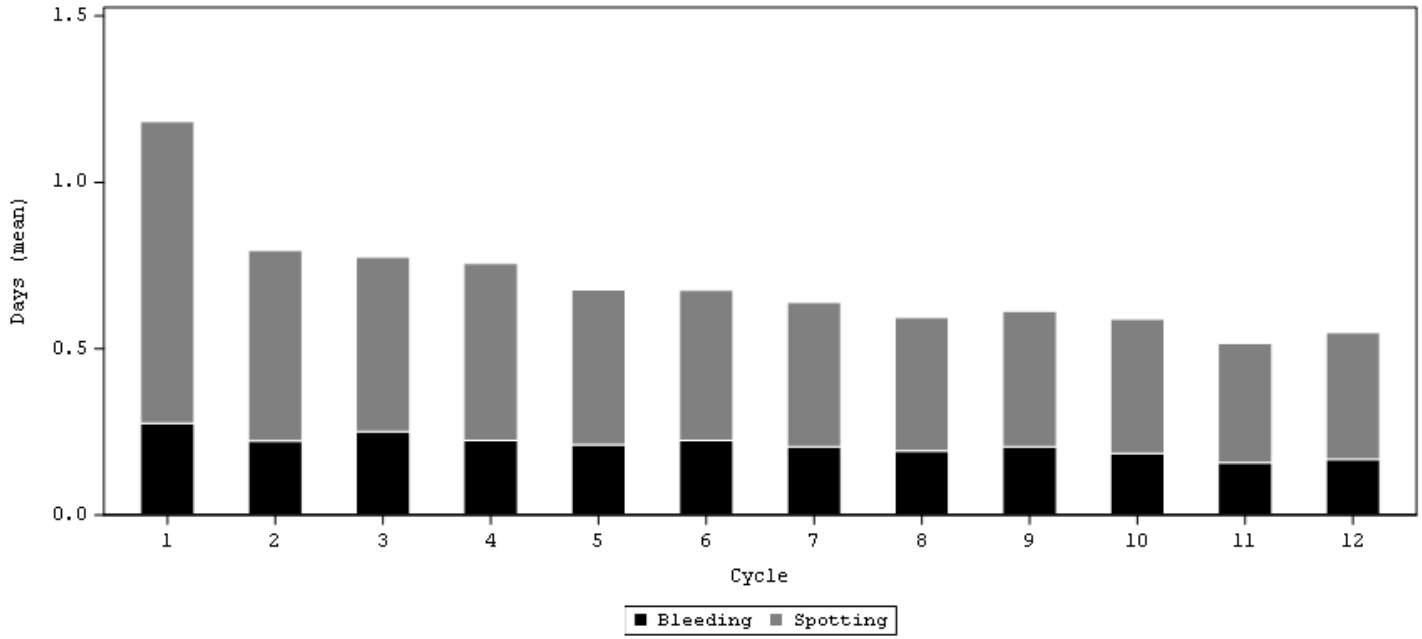
表 2.7.4-311 月経中間期出血又は月経中間期点状出血の投与周期別日数（海外 ISE、ITT 集団、標準的解析）

Cycle	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Subjects with evaluable cycles												
N	3265	3044	2962	2829	2713	2650	2522	2485	2407	2289	2237	2189
Number of unscheduled bleeding and/or spotting days												
Mean (SD)	1.18 (2.62)	0.80 (1.97)	0.78 (1.97)	0.76 (1.91)	0.68 (1.82)	0.68 (1.80)	0.64 (1.75)	0.59 (1.66)	0.61 (1.67)	0.59 (1.72)	0.52 (1.57)	0.55 (1.61)
Median (min; max)	0.0 (0; 17)	0.0 (0; 19)	0.0 (0; 16)	0.0 (0; 17)	0.0 (0; 15)	0.0 (0; 15)	0.0 (0; 13)	0.0 (0; 14)	0.0 (0; 16)	0.0 (0; 17)	0.0 (0; 16)	0.0 (0; 14)
Number of unscheduled bleeding days												
Mean (SD)	0.3 (1.21)	0.2 (0.91)	0.3 (0.99)	0.2 (0.90)	0.2 (0.89)	0.2 (0.93)	0.2 (0.88)	0.2 (0.84)	0.2 (0.87)	0.2 (0.86)	0.2 (0.83)	0.2 (0.83)
Median (min; max)	0.0 (0; 17)	0.0 (0; 10)	0.0 (0; 11)	0.0 (0; 10)	0.0 (0; 10)	0.0 (0; 10)	0.0 (0; 8)	0.0 (0; 8)	0.0 (0; 10)	0.0 (0; 10)	0.0 (0; 16)	0.0 (0; 11)
Number of unscheduled spotting days												
Mean (SD)	0.9 (2.12)	0.6 (1.50)	0.5 (1.43)	0.5 (1.43)	0.5 (1.31)	0.5 (1.27)	0.4 (1.24)	0.4 (1.19)	0.4 (1.17)	0.4 (1.23)	0.4 (1.14)	0.4 (1.17)
Median (min; max)	0.0 (0; 17)	0.0 (0; 14)	0.0 (0; 14)	0.0 (0; 15)	0.0 (0; 14)	0.0 (0; 15)	0.0 (0; 11)	0.0 (0; 14)	0.0 (0; 11)	0.0 (0; 15)	0.0 (0; 11)	0.0 (0; 12)

ITT = intention-to-treat, N = number of subjects with evaluable cycles, SD = standard deviation

Note: Cycle 13 is not presented as all bleeding/spotting episodes may not be recorded because data are not collected for Cycle 14.

引用元：Integrated Summary of Effectiveness（資料番号 5.3.5.3-int03）Table 33 を引用



ITT = intention-to-treat

Bleeding: Evidence of blood loss that requires the use of sanitary protection with a tampon, pad or pantyliner.

Spotting: Evidence of minimal blood loss that does not require new use of sanitary protection, including pantyliners.

Unscheduled bleeding or spotting days are bleeding or spotting days that occur within unscheduled episodes that have a start date during the cycle. This excludes early and continued withdrawal bleeding and/or spotting.

Early withdrawal bleeding and/or spotting: Any bleeding and/or spotting episode that starts before the scheduled bleeding/spotting period and continues into the scheduled bleeding/spotting period.

Continued withdrawal bleeding and/or spotting: Any bleeding and/or spotting episode that starts in the scheduled bleeding/spotting period and continues after the scheduled bleeding/spotting period.

Cycle 13 is not presented as all bleeding & spotting data may not be recorded as data are not collected for Cycle 14.

図 2.7.4-5 月経中間期出血又は月経中間期点状出血の投与周期別日数（海外 ISE、ITT 集団、標準的解析）

引用元：Integrated Summary of Effectiveness（資料番号 5.3.5.3-int03）Figure 3 を引用

ITT 集団のうち月経中間期出血又は月経中間期点状出血が認められた被験者での月経中間期出血又は月経中間期点状出血の投与周期別日数を表 2.7.4-312 に示す。

月経中間期出血又は月経中間期点状出血が認められた被験者では、月経中間期出血又は月経中間期点状出血の日数の平均は 3.63～4.36 日であった。この被験者群の月経中間期出血の日数の平均は 1.02～1.30 日、月経中間期点状出血の日数の平均は 2.43～3.34 日であった。

PP 集団では、ITT 集団で述べた結果と同様の結果を示した（5.3.5.3-int03 Table 14.3.6.13.3）。

表 2.7.4-312 月経中間期出血又は月経中間期点状出血が認められた被験者での月経中間期出血又は月経中間期点状出血の投与周期別日数（海外 ISE、ITT 集団、標準的解析）

Cycle	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Subjects with unscheduled bleeding and/or spotting episodes												
N	886	627	587	551	476	460	399	406	403	352	314	329
Number of unscheduled bleeding and/or spotting days												
Mean (SD)	4.36 (3.37)	3.86 (2.633)	3.91 (2.705)	3.89 (2.557)	3.86 (2.550)	3.89 (2.500)	4.04 (2.394)	3.63 (2.404)	3.66 (2.332)	3.83 (2.623)	3.67 (2.459)	3.65 (2.431)
Median (min; max)	3 (1.0; 17)	3 (1.0; 19)	3 (1.0; 16.0)	3 (1.0; 17.0)	3 (1.0; 15.0)	4 (1.0; 15.0)	4 (1.0; 13.0)	3 (1.0; 14.0)	3 (1.0; 16.0)	3 (1.0; 17.0)	3 (1.0; 16.0)	3 (1.0; 14.0)
Number of unscheduled bleeding days												
Mean (SD)	1.02 (2.158)	1.08 (1.755)	1.26 (1.906)	1.15 (1.762)	1.20 (1.825)	1.29 (1.904)	1.30 (1.874)	1.18 (1.769)	1.23 (1.807)	1.20 (1.882)	1.12 (1.955)	1.11 (1.884)
Median (min; max)	0 (0; 1.00)	0 (0; 2.00)	0 (0; 3.00)	0 (0; 2.00)	0 (0; 2.00)	0 (0; 2.00)	0 (0; 2.00)	0 (0; 2.00)	0 (0; 2.00)	0 (0; 2.00)	0 (0; 2.00)	0 (0; 2.00)
Number of unscheduled spotting days												
Mean (SD)	3.34 (2.895)	2.79 (2.179)	2.65 (2.162)	2.73 (2.132)	2.66 (1.975)	2.60 (1.925)	2.74 (1.861)	2.45 (1.895)	2.43 (1.793)	2.62 (1.996)	2.55 (1.902)	2.53 (1.909)
Median (min; max)	3 (1.00; 4.00)	2 (1.00; 4.00)	2 (1.00; 3.00)	2 (1.00; 3.00)	2 (1.00; 4.00)	2 (1.00; 3.00)	2 (2.00; 4.00)	2 (1.00; 3.00)	2 (1.00; 3.00)	2 (1.00; 3.00)	2 (1.00; 3.00)	2 (1.00; 3.00)

ITT = intention-to-treat, min = minimum, max = maximum, N = number of subjects with evaluable cycles and who experienced unscheduled bleeding and/or spotting episodes, SD = standard deviation

Note: Cycle 13 is not presented as all bleeding/spotting episodes may not be recorded because data are not collected for Cycle 14.

Integrated Summary of Effectiveness（資料番号 5.3.5.3-int03）Table 34 より作成

消退出血又は消退点状出血がない被験者の割合

ITT 集団での消退出血又は消退点状出血がない被験者の投与周期別割合を表 2.7.4-313 に示す。

ITT 集団において、消退出血がない被験者の割合は、9.6～12.8%であった。周期別の消退出血又は消退点状出血がない被験者の割合は、PP 集団と同様であった（5.3.5.3-int03 Table 14.3.6.4）。

表 2.7.4-313 消退出血又は消退点状出血がない被験者の投与周期別割合（海外 ISE、ITT 集団、標準的解析）

Cycle	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Subjects with evaluable cycles												
N	3265	3044	2962	2829	2713	2650	2522	2485	2407	2289	2237	2189
Subjects without a scheduled bleeding and/or spotting episode during the cycle												
n (%)	314 (9.6)	344 (11.3)	379 (12.8)	316 (11.2)	300 (11.1)	316 (11.9)	281 (11.1)	286 (11.5)	272 (11.3)	226 (9.9)	216 (9.7)	228 (10.4)

ITT = intention-to-treat, n = number of subjects with data

Note: N represents the total number of subjects with evaluable cycles and is the denominator for the percentages.

Cycle 13 is not presented as all bleeding/spotting episodes may not be recorded because data are not collected for Cycle 14.

Integrated Summary of Effectiveness（資料番号 5.3.5.3-int03）Table 35 より作成

ITT 集団での消退出血がない被験者の投与周期別累積割合を表 2.7.4-314 に示す。

投与 13 周期目までの使用において、少なくとも 1 周期の消退出血がない被験者の割合は 48.0%であった。2 周期以上消退出血がない被験者の割合は 23.0%、3 周期以上では 15.3%、4 周期以上では 15%未満、5、6 周期以上では 10%未満、7、8、9、10、11 周期以上では 5%未満、12、13 周期では 1%未満であった。

表 2.7.4-314 消退出血がない被験者の投与周期別累積割合（海外 ISE、ITT 集団、標準的解析）

E4/DRSP 15/3 mg, All subjects	
Subjects with absence of scheduled bleeding in at least,	**n/N (%)**
1 Cycle	1637/3409 (48.0)
2 Cycles	734/3198 (23.0)
3 Cycles	470/3077 (15.3)
4 Cycles	351/2901 (12.1)
5 Cycles	262/2795 (9.4)
6 Cycles	189/2710 (7.0)
7 Cycles	126/2582 (4.9)
8 Cycles	87/2502 (3.5)
9 Cycles	61/2421 (2.5)
10 Cycles	36/2290 (1.6)
11 Cycles	23/2181 (1.1)
12 Cycles	13/2043 (0.6)
13 Cycles	5/1706 (0.3)

DRSP = drospirenone, E4 = estetrol, ITT = intention-to-treat, N= number of subjects with data

Note: N represents the total number of subjects with evaluable cycles and is the denominator for the percentages.

Scheduled bleeding: Any bleeding and/or spotting that occurs during the hormone-free interval and continues through Days 1-3 of the subsequent active cycle.

Integrated Summary of Effectiveness（資料番号 5.3.5.3-int03）Table 36 より作成

消退出血又は消退点状出血の日数

ITT 集団のうち、消退出血を経験した被験者での消退出血又は消退点状出血の投与周期別日数を表 2.7.4-315 に示す。

実際に消退出血が認められた女性に限定しない集団では、消退出血又は消退点状出血の平均日数は、投与 1 周期目の 6.1 日から投与 2 周期目の 5.0 日に減少し、その後投与 12 周期目の 4.5 日まで連続的に減少した。消退出血又は消退点状出血日数の中央値は、投与 1 周期目及び投与 2 周期目の 5.0 日から投与 3 周期目の 4.0 日に減少し、その後投与 12 周期目まで 4.0 日を維持した。

表 2.7.4-315 消退出血又は消退点状出血の投与周期別日数（海外 ISE、ITT 集団、標準的解析）

Cycle	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Subjects with evaluable cycles												
N	3265	3044	2962	2829	2713	2650	2522	2485	2407	2289	2237	2189
Number of scheduled bleeding and/or spotting days												
Mean	6.1	5.0	4.9	4.9	4.7	4.6	4.6	4.6	4.5	4.4	4.5	4.5
(SD)	(8.17)	(3.83)	(5.57)	(5.11)	(3.57)	(3.37)	(4.03)	(3.78)	(4.43)	(3.05)	(3.51)	(3.02)
Median	5.0	5.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0
(min; max)	(0; 243)	(0; 42)	(0;190)	(0;150)	(0; 46)	(0; 30)	(0; 91)	(0; 63)	(0;115)	(0; 67)	(0; 79)	(0; 34)
Number of scheduled bleeding days												
Mean	3.1	2.7	2.6	2.6	2.5	2.4	2.4	2.4	2.3	2.3	2.3	2.3
(SD)	(3.57)	(2.48)	(2.95)	(2.95)	(2.40)	(2.16)	(2.23)	(2.31)	(3.06)	(1.98)	(2.26)	(2.16)
Median	3.0	3.0	2.0	3.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
(min; max)	(0; 76)	(0; 29)	(0; 68)	(0; 62)	(0; 37)	(0; 17)	(0; 30)	(0; 45)	(0;110)	(0; 27)	(0; 52)	(0; 28)
Number of scheduled spotting days												
Mean	3.0	2.3	2.3	2.2	2.2	2.3	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2
(SD)	(6.32)	(2.54)	(3.80)	(3.23)	(2.38)	(2.38)	(2.99)	(2.55)	(3.12)	(2.13)	(2.43)	(2.00)
Median	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
(min; max)	(0; 205)	(0; 29)	(0; 143)	(0; 88)	(0; 26)	(0; 26)	(0; 80)	(0; 43)	(0; 115)	(0; 40)	(0; 57)	(0; 22)

ITT = intention-to-treat, min = minimum, max = maximum, N = number of subjects with evaluable cycles, SD = standard deviation

Note: Cycle 13 is not presented as all bleeding/spotting episodes may not be recorded because data are not collected for Cycle 14.

引用元：Integrated Summary of Effectiveness（資料番号 5.3.5.3-int03）Table 37 を引用

ITT 集団での実際に消退出血が認められた女性に限定した消退出血又は消退点状出血の日数を表 2.7.4-316 に示す。

実際に消退出血が認められた女性（評価可能な周期を有する全女性の 87.2～90.4%）に限定すると、消退出血又は消退点状出血日数の平均は、投与 1 周期目の 6.76 日から投与 2 周期目の 5.6 日に減少し、その後投与 10 周期目の 5.0 日まで連続的に減少し、投与 12 周期目まで継続した。消退出血又は消退点状出血日数の中央値は、投与 1 周期目から投与 10 周期目の 5.0 日から、投与 11 周期目及び投与 12 周期目の 4.0 日に減少した。

出血日数と点状出血日数は類似していた。消退出血日数の平均は、投与 1 周期目の 3.4 日から投与 2 周期目の 3.1 日に減少し、投与 10 周期目の 2.5 日まで減少が続き、投与 12 周期目の 2.6 日に減少した。消退点状出血日数の中央値は、投与 1 周期目から投与 9 周期目までは 3.0 日、投与 10 周期目以降は 2.0 日であった。予定点状出血日数の平均は、投与 1 周期目では 3.3 日、投与 2 周期目では 2.6 日、投与 3 周期目では 2.7 日で、その後は試験期間中 2.4～2.6 日を維持した。全周期を通して、予定点状出血日数の中央値は 2.0 日であった。

表 2.7.4-316 実際に消退出血が認められた女性に限定した消退出血又は消退点状出血の日数（海外 ISE、ITT 集団、標準的解析）

Cycle	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Subjects with evaluable cycles												
N	2951	2700	2583	2513	2413	2334	2241	2199	2135	2063	2021	1961
Number of scheduled bleeding and/or spotting days												
Mean (SD)	6.76 (8.34)	5.62 (3.61)	5.65 (5.61)	5.50 (5.10)	5.25 (3.36)	5.27 (3.10)	5.15 (3.91)	5.23 (3.60)	5.12 (4.38)	4.94 (2.81)	4.97 (3.35)	4.98 (2.75)
Median (min; max)	5.0 (1; 243)	5.0 (1; 42)	5.0 (1; 190)	5.0 (1; 150)	5.0 (1; 46)	5.0 (1; 30)	5.0 (1; 91)	5.0 (1; 63)	5.0 (1;115)	5.0 (1; 67)	4.0 (1; 79)	4.0 (1; 34)
Number of scheduled bleeding days												
Mean (SD)	3.44 (3.60)	3.05 (2.42)	3.00 (2.98)	2.97 (2.96)	2.78 (2.37)	2.69 (2.11)	2.69 (2.19)	2.70 (2.28)	2.63 (3.13)	2.50 (1.94)	2.54 (2.24)	2.56 (2.13)
Median (min; max)	3.0 (0; 76)	3.0 (0; 29)	2.0 (0; 68)	3.0 (0; 62)	3.0 (0; 37)	3.0 (0; 17)	3.0 (0; 30)	3.0 (0; 45)	3.0 (0;110)	2.0 (0; 27)	2.0 (0; 52)	2.0 (0; 28)
Number of scheduled spotting days												
Mean (SD)	3.32 (6.57)	2.57 (2.56)	2.65 (3.95)	2.53 (3.32)	2.46 (2.38)	2.58 (2.37)	2.46 (3.06)	2.53 (2.57)	2.49 (3.21)	2.44 (2.11)	2.44 (2.45)	2.42 (1.97)
Median (min; max)	2.0 (0; 205)	2.0 (0; 29)	2.0 (0; 143)	2.0 (0; 88)	2.0 (0; 26)	2.0 (0; 26)	2.0 (0; 80)	2.0 (0; 43)	2.0 (0; 115)	2.0 (0; 40)	2.0 (0; 57)	2.0 (0; 22)

ITT = intention-to-treat, min = minimum, max = maximum, N = number of subjects with evaluable cycles and who experienced scheduled bleeding, SD = standard deviation

Note: Cycle 13 is not presented as all bleeding/spotting episodes may not be recorded because data are not collected for Cycle 14.

引用元：Integrated Summary of Effectiveness（資料番号 5.3.5.3-int03）Table 38 を引用

早期及び持続消退出血又は消退点状出血

ITT 集団の早期及び持続消退出血又は持続消退点状出血が認められた被験者の投与周期別割合を表 2.7.4-317 に示す。

ITT 集団において、早期消退出血又は早期消退点状出血を認めた被験者の割合は、投与 1 周期目で 20.7%、投与 7 周期目で 12.8%まで減少し、投与 8 周期目から投与 12 周期目まで 11.2～13.2%を維持した。PP 集団においても、早期消退出血又は早期消退点状出血を認めた被験者の割合は同様であった（5.3.5.3-int03 Table 14.3.6.4）。

持続消退出血又は持続消退点状出血が認められた被験者の割合は、投与 1 周期目で 31.1%、投与 5 周期目で 23.4%まで減少し、投与 12 周期目まで 22.1～24.0%を維持した。PP 集団においても、持続消退出血又は持続消退点状出血を認めた被験者の割合は同様であった（5.3.5.3-int03 Table 14.3.6.4）。

表 2.7.4-317 早期及び持続消退出血又は消退点状出血が認められた被験者の投与周期別割合（海外 ISE、ITT 集団、標準的解析）

Cycle	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Subjects with evaluable cycles (ITT Population)												
N	3,265	3,044	2,962	2,829	2,713	2,650	2,522	2,485	2,407	2,289	2,237	2,189
Subjects with continued scheduled bleeding and/or spotting episode during the cycle												
n (%)	1,015 (31.1)	838 (27.5)	783 (26.4)	719 (25.4)	635 (23.4)	637 (24.0)	585 (23.2)	583 (23.5)	533 (22.1)	535 (23.4)	524 (23.4)	521 (23.8)
Subjects with early scheduled bleeding and/or spotting episode during the cycle												
n (%)	677 (20.7)	483 (15.9)	447 15.1)	394 (13.9)	375 (13.8)	354 (13.4)	322 (12.8)	329 (13.2)	308 (12.8)	257 (11.2)	258 (11.5)	249 (11.4)

ITT = intention-to-treat, n = number of subjects with data

Note: N represents the total number of subjects with evaluable cycles and is the denominator for the percentages.

Cycle 13 is not presented as all bleeding/spotting episodes may not be recorded because data are not collected for Cycle 14.

Integrated Summary of Effectiveness（資料番号 5.3.5.3-int03）Table 39 より作成

2.7.4.4.5.6.2 参照期間（RP）解析

出血又は点状出血が認められた被験者の RP（91 日）別割合を表 2.7.4-318 に示す。

被験者の大多数（98%以上）には、全ての RP 中に少なくとも 1 回の出血又は点状出血が認められた。

出血又は点状出血の平均回数は、RP1 では 3.6 回であったが、RP2 及び RP3 では 3.4 回に減少し、RP4 では 4.0 回と増加した。出血又は点状出血の平均期間は、RP1 の 5.6 日から RP4 の 4.3 日に減少した。

出血又は点状出血が認められない平均回数は、RP1 の 4.5 回から RP4 の 3.3 回に減少し、出血又は点状出血が認められない平均期間は全ての RP で同様であった（RP1 では 22.9 日、RP2 及び RP3 では 22.3 日、RP4 では 21.5 日）。

出血又は点状出血の総日数の平均は、RP1 の 19.2 日から RP2 の 16.8 日、RP3 の 16.2 日と減少し、RP4 では 17.2 日とわずかに増加した。総出血日数の平均は RP1 の 9.3 日から RP2 の 8.4 日、RP3 の 8.0 日に減少し、その後、RP4 では 8.5 日とわずかに増加した。点状出血の総日数の平均は、RP1 の 9.8 日から RP2 の 8.4 日、RP3 の 8.2 日に減少し、その後、RP4 で 8.8 日とわずかに増加した。

全ての RP で出血又は点状出血が認められない被験者は 2%未満であった。出血又は点状出血が認められない被験者は、RP1 では 0.9%、RP4 では 1.8%に増加した。

表 2.7.4-318 出血／点状出血が認められた被験者の RP（91 日）別割合（海外 ISE、ITT 集団、N = 3417）

RP	1	2	3	4
Subjects with evaluable RP	2,568	2,340	2,153	2,069
Total number of bleeding and/or spotting free episodes during the RP, mean (SD)	4.5 (1.21)	3.4 (1.26)	3.4 (1.28)	3.3 (1.19)
Duration of bleeding and/or spotting free episodes, mean (SD)	22.9 (21.16)	22.3 (14.82)	22.3 (12.20)	21.5 (8.55)
Subjects with at least one bleeding and/or spotting episode; n (%)	2544 (99.1%)	2302 (98.4%)	2116 (98.3%)	2032 (98.2%)
Subjects without a bleeding and/or spotting episode during the RP, n (%)	24 (0.9%)	38 (1.6%)	37 (1.7%)	37 (1.8%)
Total number of bleeding and/or spotting episodes during the RP, mean (SD)	3.6 (1.22)	3.4 (1.30)	3.4 (1.28)	4.0 (1.3)
Duration of bleeding and/or spotting episodes, mean (SD)	5.6 (6.16)	5.0 (4.09)	4.8 (2.83)	4.3 (2.08)
Number of bleeding and/or spotting days				
Mean (SD)	19.2 (12.34)	16.8 (9.62)	16.2 (9.41)	17.2 (8.26)
Median (min; max)	16.0 (0; 243)	15.0 (0; 150)	14.0 (0; 116)	16.0 (0; 69)
Number of bleeding days				
Mean (SD)	9.3 (6.66)	8.4 (6.02)	8.0 (6.28)	8.5 (5.87)
Median (min; max)	9.0 (0; 78)	8.0 (0; 62)	8.0 (0; 113)	8.0 (0; 52)
Number of spotting days				
Mean (SD)	9.8 (9.10)	8.4 (6.79)	8.2 (6.58)	8.8 (6.23)
Median (min; max)	8.0 (0; 205)	7.0 (0; 88)	7.0 (0; 113)	8.0 (0; 54)

ITT = intention-to-treat, max = maximum, min = minimum, N = number of subjects in the ITT Population, n = number of subjects with data, RP = Reference period, SD = standard deviation

Bleeding: Evidence of blood loss that required the use of sanitary protection with a tampon, pad or pantyliner.

Spotting: Evidence of minimal blood loss that did not require new use of sanitary protection, including pantyliners.

引用元：Integrated Summary of Effectiveness（資料番号 5.3.5.3-int03）Table 58 を引用

2.7.4.4.5.6.3 要約

FSN-013 の服用後に月経中間期出血又は月経中間期点状出血が認められた被験者の割合は、2 周期後に 14～20%であった。

消退出血又は消退点状出血日数の平均は、投与 1 周期目の 6.1 日から投与 2 周期目の 5.0 日に減少し、その後、投与 12 周期目の 4.5 日（範囲 4.5～4.9 日）まで連続的に減少した。投与 2～12 周期目までの出血日数は、2.3～2.7 日であった。

消退出血が認められなかった被験者の割合は、投与 1～12 周期目で 9.6～12.8%であった。13 周期目までの服用で少なくとも 1 周期の消退出血が認められない被験者の累積割合は 48.0%であった。この割合は累積周期数の増加とともに減少し、少なくとも 12 周期又は 13 周期では 1%未満であった。

RP 解析では、腟出血パターンに規則性があることが示唆された。

2.7.4.4.5.6.4 サブグループ別の出血解析

2.7.4.4.5.6.4.1 月経中間期出血又は月経中間期点状出血が認められた被験者の割合に関するサブグループ解析（標準的解析）

BMI

ITT 集団における被験者の大多数（58%）は、BMI が 18.5 kg/m^2 以上 25 kg/m^2 未満であった。この BMI サブグループにおける月経中間期出血又は月経中間期点状出血が認められた被験者の割合は、ITT 集団の全ての被験者の割合と同様であった。全ての BMI サブグループにおいて、周期別の月経中間期出血又は月経中間期点状出血が認められた被験者の割合は、投与 1 周期目（25.7～38.2%）で最も高く、投与 2 周期目（19.0～23.2%）で減少した。それ以降の期間では、継続的な減少が観察されたが、明らかなパターンは認められなかった。BMI が 30 kg/m^2 以下の群では、周期別の月経中間期出血又は月経中間期点状出血が認められた被験者の割合に、顕著な差は認められなかった。BMI が 30 kg/m^2 以上のサブグループでは、月経中間期出血又は月経中間期点状出血が認められた被験者の割合がより高かった。これらの結果は、サブグループカテゴリーごとの被験者数が異なるため、注意して解釈する必要がある。すなわち、被験者のわずか 3.4%が BMI 18.5 kg/m^2 未満、被験者の 15.2%が BMI 35 kg/m^2 超で、そのほとんどが米国人であり、交絡因子として黒色人種及び服薬遵守の低さが認められた。

詳細は 5.3.5.3-int03-Section 4.3.2.1.4.1.1 を参照。

人種

ITT 集団における被験者の大多数（82.9%）は、白人であり（5.3.5.3-int03 Table 7）、この人種サブグループの周期別の月経中間期出血又は月経中間期点状出血が認められた被験者の割合は、ITT 集団の全被験者で述べた割合と同様であった。

黒人又はアフリカ系アメリカ人被験者の周期別の月経中間期出血又は月経中間期点状出血が認められた被験者の割合は、白人被験者で認められた被験者の割合よりも高かった。月経中間期出血又は月経中間期点状出血が認められた黒人又はアフリカ系アメリカ人被験者の割合は、全ての周期で 22%以上であり、時間の経過とともに明確に減少する傾向はなかった。黒人又はアフリカ系アメリカ人の被験者のほとんどが米国人であったため、これらの結果は、米国で多く見られる高い BMI と低いコンプライアンスが交絡していると考えられた。

周期別の月経中間期出血又は月経中間期点状出血が認められた被験者の割合が最も低かったのはアジア人で、投与 3 周期目から 20%を下回り、投与 6 周期目、投与 8 周期目、投与 10 周期目、投与 11 周期目では 11%未満であったが、経時的に明確な減少傾向は認められなかった。その他の人種の被験者では、不規則なパターンが観察された。しかし、アジア人及びその他の人種のサブグループの被験者数が少なかった（100 例未満）ため、妥当な比較はできなかった。

詳細は 5.3.5.3-int03-Section 4.3.2.1.4.1.2 を参照。

過去の避妊法の使用

ITT 集団における月経中間期出血又は月経中間期点状出血が認められた被験者の割合は、新規に COC を開始した被験者では投与 1 周期目から投与 2 周期目にかけて大きく減少し、COC を切替えた被験者では投与 1 周期目と投与 2 周期目の差は小さかった。周期別の月経中間期出血又は月経中間期点状出血が認められた被験者の割合は、投与 3 周期目から投与 12 周期目まで、両サブグループで同様のパターンが観察され、投与 4 周期目以降は 20%を下回った。

詳細は 5.3.5.3-int03-Section 4.3.2.1.4.1.3 を参照。

喫煙状態

ITT 集団における月経中間期出血又は月経中間期点状出血が認められた被験者の割合は、投与 1 周期目から投与 4 周期目まで、喫煙者（20.6～29.1%）が非喫煙者（19.3～26.8%）より高かったが、その後は喫煙者と非喫煙者に顕著な差はみられなかった。

詳細は 5.3.5.3-int03-Section 4.3.2.1.4.1.4 を参照。

年齢

全体として、ITT 集団の全被験者について認められたパターンは同様であった。35 歳超の被験者では、若年層のサブグループと比較して、ほとんどの周期で月経中間期出血又は月経中間期点状出血が認められた被験者の割合が少なかった。

詳細は 5.3.5.3-int03-Section 4.3.2.1.4.1.5 を参照。

地域

米国、カナダ、欧州のサブグループでは、月経中間期出血又は月経中間期点状出血が認められたパターンは、ITT 集団の全被験者のパターンと同様であった。その割合は全ての地域サブグループで投与 1 周期目で最も高く、投与 6 周期目以降は 20%未満に減少した。ロシアでは、投与 1 周期目で 20%未満、投与 3 周期目以降は 10%未満となり、概して低い値であった。このサブグループの被験者数は少ないため、この結果は注意して解釈する必要がある。

詳細は 5.3.5.3-int03-Section 4.3.2.1.4.1.6 を参照。

2.7.4.4.5.6.4.2 月経中間期出血又は月経中間期点状出血認められた被験者の割合に関するサブグループ解析の要約

ITT 集団において、喫煙状態及び COC の使用歴によって、月経中間期出血又は月経中間期点状出血の発現割合に明らかな差は認められなかった。周期別の月経中間期出血又は月経中間期点状出血の発現割合は、BMI（BMI が 30 kg/m^2 以上の被験者では、それより低い被験者と比べて高

い）及び人種（黒人／アフリカ系アメリカ人女性では、白人、アジア人、その他の人種の女性と比べて高い）の影響を受けると考えられた。年齢別では、月経中間期出血又は月経中間期点状出血の発現割合は、他の年齢層（16～25 歳、25～35 歳）に比べ、最年長層（35 歳未満）でより低かった。地域別では、周期別の月経中間期出血又は月経中間期点状出血の発現割合は、欧州の女性に比べ、米国の女性でより高かった。ロシア（N = 272）及びアジア（N = 139）は、被験者数が少ないため、意味のある比較はできない。

2.7.4.4.5.6.4.3 周期別の消退出血又は消退点状出血が認められなかった被験者の割合のサブグループ解析

BMI

ITT 集団における周期別の消退出血又は消退点状出血が認められなかった被験者の割合は、BMI が 18.5 kg/m^2 未満及び 18.5 kg/m^2 以上 25 kg/m^2 未満のサブグループで最も低く（それぞれ 5.4～12.2%及び 7.3～9.5%）、次に BMI 25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満のサブグループ（10.1～14.7%）が続き、BMI 30 kg/m^2 以上の被験者（15.5～23.5%）が最も高かった。注目すべきは、BMI が 30 kg/m^2 以上の被験者のほとんどが米国人であり、交絡因子は黒色人種及び服薬遵守の低さであった。しかし、これらの結果は、このサブグループカテゴリーの被験者数が異なるため、注意して解釈する必要がある。

詳細は 5.3.5.3-int03-Section 4.3.2.1.4.1.1 を参照。

人種

ITT 集団における周期別の消退出血又は消退点状出血が認められなかった白人被験者の割合は、ITT 集団の全被験者の割合と同様であった。黒人又はアフリカ系アメリカ人被験者では、他のサブグループの被験者と比較して、周期別の消退出血又は消退点状出血が認められなかった被験者の割合が高かった。その他の人種の被験者では、消退出血又は消退点状出血の有無は不規則であった。アジア人及びその他の人種のサブグループの被験者数が少ないため、これらのデータの解釈には注意が必要である。

詳細は 5.3.5.3-int03-Section 4.3.2.1.4.1.2 を参照。

過去の避妊法の使用

ITT 集団における周期別の消退出血又は消退点状出血が認められなかった開始者の割合は、投与 1～9 周期目では、COC を切替えた被験者の割合より高かった。消退出血又は消退点状出血が認められなかった被験者の割合は、新規に COC を開始した被験者では 9.2～14.0%であったことに対し、COC を切替えた被験者では 8.0～11.7%であった。

詳細は 5.3.5.3-int03-Section 4.3.2.1.4.1.3 を参照。

喫煙状態

ITT 集団における非喫煙者と喫煙者において、周期別の消退出血又は消退点状出血が認められなかった被験者の割合に顕著な差は認められなかった。この傾向は、ITT 集団の全被験者と類似していた。

詳細は 5.3.5.3-int03-Section 4.3.2.1.4.1.4 を参照。

年齢

ITT 集団における年齢のサブグループにおいて、周期別の消退出血又は消退点状出血が認められなかった被験者の割合は、16 歳以上 25 歳未満の被験者では、25 歳超 35 歳以下及び 35 歳超の被験者と比較して、概して低かった。

詳細は 5.3.5.3-int03-Section 4.3.2.1.4.1.5 を参照。

地域

ITT 集団の全被験者と比較して、米国サブグループでは、消退出血が認められなかった被験者の割合が概して高く、カナダ、欧州、ロシアサブグループでは低かった。ロシアでは、全ての割合が 4%未満であったが、この結果は、サブグループの被験者数が少ないため（N＝272）、注意して解釈する必要がある。アジア地域は被験者数が少なく（N＝139）、妥当な比較ができない。

詳細は 5.3.5.3-int03-Section 4.3.2.1.4.1.6 を参照。

2.7.4.4.5.6.4.4 周期別の消退出血又は消退点状出血が認められなかった被験者の割合のサブグループ解析の要約

喫煙状態及び最近の COC の服用歴によって、消退出血又は消退点状出血が認められなかった被験者の割合に明らかな差は認められなかった。周期別の消退出血又は消退点状出血が認められなかった被験者の割合は、BMI（BMI が 30 kg/m^2 以上の被験者では、BMI が 30 kg/m^2 未満の被験者と比べて高い）及び人種（黒人／アフリカ系アメリカ人女性では、白人、アジア人、その他の人種の女性と比べて高い）の影響を受けると考えられた。年齢別では、消退出血が認められなかった割合は、他の年齢層（25～35 歳、35 歳超）に比べ、最若年層（16～25 歳）でより低かった。地域別では、周期別の消退出血が認められなかった割合は、欧州の女性に比べ、米国の女性でより高かった。ロシア（N＝272）及びアジア（N＝139）は、被験者数が少ないため、意味のある比較はできなかった。

2.7.4.4.6 身体検査

2.7.4.4.6.1 海外 ISS に含めた個々の臨床試験

個々の試験で得られた結果の要約を以下の各項に示す。全体として、被験者の大部分では正常な検査所見が報告された。最も高頻度に認められた身体検査の異常所見は、皮膚障害（主にざ瘡）であった。

2.7.4.4.6.1.1 MIT-Es0001-C301 試験

試験終了時、被験者の大部分では全身及び各器官系の身体検査所見は正常であった（皮膚以外はおおむね 99.5%超、皮膚では 98.5%）。異常所見の割合が高かった器官系（1.5%）は皮膚であり、最も多く報告された皮膚の異常はざ瘡であった（5.3.5.2-int01 Table 14.3.5.1）。

2.7.4.4.6.1.2 MIT-Es0001-C302 試験

試験終了時、被験者の大部分では全身及び各器官系の身体検査所見は正常であった（おおむね99%超）。異常所見の割合が高かった器官系（1.3%）は皮膚であり、最も多く報告された皮膚の異常はざ瘡であった（5.3.5.2-int02 Table 14.3.5.1）。

2.7.4.4.6.1.3 ES-C02 試験

試験終了時、被験者の大部分では全身及び各器官系の身体検査所見は正常であった（皮膚以外はおおむね 99%超、皮膚では 97%超）。最も多く報告された皮膚の異常はざ瘡（9 件）であった。9 件のざ瘡のうち、5 件は E4/LNG 20 mg/0.15 mg 群、2 件は E2V/DNG 群、2 件は E4/DRSP 20 mg/3 mg 群、1 件は E4/LNG 15 mg/0.15 mg 群であった（5.3.4.1-06 Table 12.5.3）。

2.7.4.4.6.1.4 MIT-Es0001-C201 試験

試験終了時、100 例中 80 例（80%）では身体検査所見は正常であった。異常所見が認められた 20 例のうち、14 例ではスクリーニング時に既に異常所見が報告されていた。ほとんどの異常所見は皮膚障害（ざ瘡及び湿疹）であった。スクリーニング時には報告されなかったが試験終了時に報告された 6 件の異常所見は、ざ瘡（3 例）、皮膚線条（1 例）、皮膚の丘疹（1 例）、左第 5 肋間腔（1 例）であった。いずれの異常所見も臨床的に重要でないと判断された（5.3.4.1-03-16.2.9.6）。

2.7.4.4.6.1.5 MIT-Es0001-C202 試験

試験終了時、82 例中 63 例（77%）では身体検査所見は正常であった。異常所見が認められた 19 例のうち、17 例ではスクリーニング時に既に異常所見が報告されていた。ほとんどの異常所見は皮膚障害（主にざ瘡）であった。スクリーニング時には報告されなかったが試験終了時に報告された 2 件の異常所見は、皮膚の丘疹（1 例）、口内炎及びリンパ節腫脹（1 例）であった。いずれの異常所見も臨床的に重要でないと判断された（5.3.4.1-04-16.2.9.5）。

2.7.4.4.7 婦人科検査

2.7.4.4.7.1 MIT-Es0001-C301 試験

試験終了時、被験者の大部分（99%超）では婦人科検査所見は正常であった。試験終了時の婦人科検査で異常所見が報告された被験者は、子宮頸部で 13 例（0.9%）、乳房検査で 8 例（0.5%）、膣で 8 例（0.5%）、子宮で 6 例（0.4%）、子宮付属器で 2 例（0.1%）、外陰部で 1 例（0.1%）であった（5.3.5.2-int01 Table 14.3.5.2）。

2.7.4.4.7.2 MIT-Es0001-C302 試験

試験終了時、被験者の大部分（98%以上）では婦人科検査所見は正常であった。試験終了時に臨床的に重要な婦人科検査の異常所見が報告された被験者は、膣で 22 例（1.6%）、乳房検査で 16 例（1.1%）、外陰部で 10 例（0.7%）、子宮で 7 例（0.5%）、子宮頸部で 5 例（0.4%）、子宮付属器で 4 例（0.3%）であった（5.3.5.2-int02 Table 14.3.5.2）。

2.7.4.4.7.3 ES-C02 試験

試験終了時、被験者の大部分では乳房検査所見は正常であった。臨床的に重要な異常所見が認められた被験者は E4/DRSP 群の 1 例のみであった。この被験者では左乳房に腫瘤が認められた。超音波検査及び生検の実施後、腫瘤は線維腺腫と診断された（5.3.4.1-06 Table 12.5.5.1）。

2.7.4.4.7.4 MIT-Es0001-C201 試験

試験終了時、100 例中 83 例（83%）では婦人科検査所見は正常であった。異常所見が認められた 17 例のうち、8 例ではスクリーニング時に既に異常所見が報告されていた。スクリーニング時には報告されなかったが試験終了時に報告された 9 件の異常所見は、主に乳房、子宮付属器、子宮の結節又は嚢胞であった。いずれの異常所見も臨床的に重要でないと判断された（5.3.4.1-03-16.2.9.7）。

2.7.4.4.7.5 MIT-Es0001-C202 試験

試験終了時、82 例中 77 例（94%）では婦人科検査所見は正常であった。試験終了時に報告された 5 件の異常所見はいずれもスクリーニング時に既に報告されていた（主に乳房の嚢胞又は結節）（5.3.4.1-04-16.2.9.6）。

2.7.4.4.8 子宮内膜への影響

2.7.4.4.8.1 子宮内膜生検

2.7.4.4.8.1.1 海外 ISS に含めた個々の臨床試験

2.7.4.4.8.1.1.1 MIT-Es0001-C301 試験

####### 2.7.4.4.8.1.1.1.1 子宮内膜生検検体の再評価の根拠

[redacted] が実施した病理組織学的解析では以下の所見が得られた。

- 1 例（被験者A※）は、ベースラインの生検で異型のない単純過形成と最終診断された。単純過形成は治験実施計画書規定の除外基準に該当したが、本被験者は登録され、治験薬を投与されたため、治験実施計画書からの逸脱であった。なお、本被験者は、投与終了時（EoT）（V7a—第 13 周期目）には病理所見を示さなかった。EoT の生検の診断は休眠期子宮内膜（不活性）であった。
- ベースライン時の生検診断は正常であった 1 例（被験者B※）が EoT（V7a—第 13 周期目）の生検で異型のない単純過形成と診断された。
- 留意点として、別の 1 例（被験者C※）が [redacted] 社の 1 名の判定者によって異型のない単純過形成と診断された。他の 2 名の判定者（2.7.4.1.1.2.4.7.1）が増殖期子宮内膜との診断で一致していたため、最終的には単純過形成と判断されず、本被験者については以下の項では考察しない。

文献では、この他に COC の投与中の子宮内膜過形成の症例は認められなかった。非定型子宮内膜過形成を持つ閉経前の患者の治療法には、経口プロゲスチン（COCs を含む）があり、COCs は理論的に有効性を示し、子宮内膜癌のリスクを減少させる（Renata, 2023）。したがって、この診断は MIT-Es0001-C301 試験の治験依頼者の医学部門によって疑問視され、問題のスライドについて婦人科組織検査の独立した外部専門家による再判定が依頼された。Es0001-C301 試験の治験

※新薬承認情報提供時に置き換えた

依頼者はその結果、子宮内膜の病理組織学の専門家として有名な Dr [redacted] に連絡し、問題のスライドの判定を依頼した。

被験者A※ と 被験者B※ の両被験者のスライドには番号が付され（各被験者のベースラインと EoT の生検を合わせた計 4 枚）、病状についての情報は提供されずに Dr [redacted] の元に送付された。

Dr [redacted] は、[redacted] 社と同じ基準／形式を用いて診断した（Blaustein 評価シート、MIT-Es0001-C301 試験の治験実施計画書の Appendix 4）。Dr [redacted] が下した 4 件の診断のうち 3 件は [redacted] 社の診断と異なっていた。重要な点として、いずれのスライドについても Dr [redacted] は過形成と診断しなかった。これらの 4 枚のスライドについての [redacted] 社の結論と Dr [redacted] の結論の要約を表 2.7.4-319 に示す。

表 2.7.4-319 子宮内膜生検の潜在的な病理学的診断の結果（MIT-Es0001-C301）

Subject ID – Visit – Slide ID	Histological category as per the 2 pathologists from Biomnis	Histological category as per Dr Bergeron
被験者A※ Visit 1 [redacted]	Simple hyperplasia without atypia	Secretory- cyclic type
被験者A※ Visit 7a [redacted]	Inactive	Secretory- progestational type
被験者B※ Visit 1 [redacted]	Proliferative: Active proliferative	Proliferative: Active proliferative
被験者B※ Visit 7a [redacted]	Simple hyperplasia without atypia	Secretory- cyclic type

引用元：MIT-Es0001-C301（資料番号 5.3.5.2-int01）Addendum to Clinical Study Report Table 1 を引用

[redacted] 社と Dr [redacted] の診断の食い違いを受け、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、問題のスライドを判定した [redacted] 社の病理医のうち 1 名（Dr [redacted]）と治験依頼者を交えて電話会議が開かれた。会議の目標は、過形成の診断を下すために [redacted] 社が使用した診断について理解することであった。本会議の準備の際、Dr [redacted] は問題のスライドを再評価した。Dr [redacted] は、被験者 A※ についてベースライン時に診断された単純過形成とは異なる意見を示した。Dr [redacted] は、被験者 B※ については当初下した単純過形成の診断に間違いないことを確認した。

[redacted] 社の病理医 Dr [redacted]、MIT-Es0001-C301 試験の治験依頼者、Dr. [redacted] を交えて 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、診断の食い違いについて解明するために 2 回目の電話会議が開かれた。いずれの病理医にも、自らの結論に至った病理学的特徴を説明する機会が設けられた。会議終了時、[redacted] 社の Dr [redacted] 及び Dr [redacted] は、被験者 B※ の投与終了後の生検は、子宮内膜過形成ではなく、この年齢の女性に典型的な機能的子宮内膜と一致するとの結論に達した。その結果、3 回目の独立した判定が [redacted] 社で要請された。3 人目の判定者による診断も過形成でなく機能的子宮内膜と一致した。

※新薬承認情報提供時に置き換えた

MIT-Es0001-C301 試験の治験依頼者は、FSN-013 が子宮内膜への安全性に及ぼす影響を明らかにするために行った初回評価に対する再評価を希望した。そのため、スライドに対する正式な再判定が実施された。本対応は FDA、カナダ保健省、EMA から承認を得た

2.7.4.4.8.1.1.1.2 再判定手順

全体として、再判定は、企業向けドラフトガイダンス（Estrogen and Estrogen/Progestin Drug Products to Treat Vasomotor Symptoms and Vulvar and Vaginal Atrophy Symptoms – Recommendations for Clinical Evaluation, 2003）の FDA の推奨に従って実施された。

ベースラインと EoT の両時点で生検を受けた被験者のスライドが再判定された。

再判定には、[redacted] 社が当初作成したスライド一式が使用された。スライド一式は、[redacted] 社から別の中央検査機関である [redacted] に送付され、同検査機関が判定者への送付前にスライド上へのマーキングの有無を確認し、スライドを盲検化した。

再判定のために選定された 3 名の病理医は、それぞれ独立した存在であり、異なる国に所在していた。これらの病理医は、Dr [redacted]、Pr [redacted]、Pr [redacted] であった。

診断は、各判定者が他の判定者による診断を閲覧できない状態で電子症例報告書（eCRF）に入力した。

病理学的記述は、企業向けドラフトガイダンス（Estrogen and Estrogen/Progestin Drug Products to Treat Vasomotor Symptoms and Vulvar and Vaginal Atrophy Symptoms – Recommendations for Clinical Evaluation, 2003）の中での FDA の推奨に従って Blaustein の病理学テキストに沿って実施した（表 2.7.4-320）。

病理学的特性に応じ、各子宮内膜生検検体を表 2.7.4-320 記載の 6 つのカテゴリーのうち 1 つのカテゴリーに分類した。

表 2.7.4-320 子宮内膜の組織学的特徴（MIT-Es0001-C301）

Histologic characteristic	Category
0. No Tissue	-
1. Tissue insufficient for diagnosis	-
2. Atrophic 3. Inactive 4. Proliferative a. Weakly proliferative b. Active proliferative c. Disordered proliferative 5. Secretory a. Cyclic type b. Progestational type (including stromal decidualization) 6. Menstrual type	Category 1 (Benign endometrium)
7. Simple hyperplasia without atypia	Category 2
8. Simple hyperplasia with atypia	Category 4
9. Complex hyperplasia without atypia	Category 3
10.Complex hyperplasia with atypia	Category 5
11. Carcinoma (specify type)	Category 6

引用元：MIT-Es0001-C301（資料番号 5.3.5.2-int01）Addendum to Clinical Study Report Table 2 を引用

子宮内膜生検の評価のため、3 名のうち 2 名の病理医の見解が一致した場合にそれを最終診断とした。3 名の病理医で見解が一致しなかった場合には、最も重症度の高い病理診断（すなわち、異型過形成＞複雑型過形成＞単純過形成＞良性子宮内膜）を最終診断とした。

2.7.4.4.8.1.1.1.3 結果

子宮内膜生検検体の再解析の詳細は SAP 補遺（5.3.5.2-int01-Addendum Stastical Analysis Plan Section 2.0 及び Section 3.0）に記載し、最終結果を MIT-Es0001-C301 CSR 補遺（5.3.5.2-int01-Addendum to Clinical Study Report）に示す。

初版 CSR に記録されているとおり、子宮内膜安全性サブスタディへの説明同意文書に署名し、2 回の生検（スクリーニング来院時 1 回、Visit 7a 時に 1 回）を受け、少なくとも 10 周期の投与を受けている ITT 集団の被験者のみを子宮内膜生検データの要約表に含めた。

子宮内膜生検のペア生検が得られた被験者は 110 例であった。しかし、これらのうち 2 例（[redacted] 及び [redacted]）は、投与期間が 10 周期未満（各被験者の患者日誌によるとそれぞれ 9 周期目）であったため、子宮内膜安全性サブスタディの解析対象としなかった。合計 108 対のペア生検を病理組織学的解析の対象とした。

再判定された子宮内膜生検データの来院別の要約を表 2.7.4-321、シフトテーブルを表 2.7.4-322 に示す。

スクリーニング来院時（Visit 1）、107 例（99.1%）の子宮内膜生検所見は良性子宮内膜（カテゴリー1）に分類され、1 例は診断のための十分な量の検体が得られなかった（表 2.7.4-321）。

同様に、Visit 7a では、十分な量の検体が得られている全ての被験者（108 例中 105 例）の生検所見は良性子宮内膜（カテゴリー1：97.2%）に分類された。残り 3 例は診断のための十分な量の

検体が得られなかった。カテゴリー1 より重症度の高い病理診断を受けた被験者はいなかった（表 2.7.4-321）。

表 2.7.4-321 子宮内膜生検データの要約（MIT-Es0001-C301）（再判定）（ITT 集団）

Characteristic Histological Category [n (%)]	15 mg E4/3 mg DRSP (N=108)	
	Screening Visit	Visit 7a
Inadequate	1 (0.9)	3 (2.8)
Benign endometrium (Category 1)	107 (99.1)	105 (97.2)
Simple hyperplasia without atypia (Category 2)	0	0
Complex hyperplasia without atypia (Category 3)	0	0
Simple hyperplasia with atypia (Category 4)	0	0
Complex hyperplasia with atypia (Category 5)	0	0
Carcinoma (Category 6)	0	0

DRSP = drospirenone; E4 = estetrol, N = number of subjects who signed the informed consent form for the Endometrial Safety Substudy and who had 2 biopsies (one at Screening Visit, Visit 1, and one at Visit 7a)

Inadequate = No Tissue or Tissue Insufficient for Diagnosis.

MIT-Es0001-C301（資料番号 5.3.5.2-int01）Addendum to Clinical Study Report Table 3 より作成

シフトテーブル（表 2.7.4-322）によると、スクリーニング来院（Visit 1）で十分な量の検体が得られなかった被験者は Visit 7a でも検体量が不十分であった。さらに、スクリーニング来院（Visit 1）で十分な検体量が得られた 2 例が Visit 7a では検体量が不十分であった。検体量が十分であったその他全ての被験者［105 例（97.2%）］はカテゴリー1 のままであり、スクリーニング来院から Visit 7a まで病理学的カテゴリー間のシフトは認められなかった。

表 2.7.4-322 スクリーニングから Visit 7a までの子宮内膜生検データ要約のシフト（MIT-Es0001-C301）（ITT 集団）

	15 mg E4/3 mg DRSP (N=108)				
	Visit 7a Result [n (%)]				
Screening Result (N=108)	Inadequate	Category 1	Categories 2 - 6	Total	Missing
Screening Value					
Inadequate	1 (0.9)	0	0	1 (0.9)	0
Category 1	2 (1.9)	105 (97.2)	0	107 (99.1)	0
Categories 2 - 6	0	0	0	0	0
Total	3 (2.8)	105 (97.2)	0	108 (100)	0
Missing	0	0	0	0	0

DRSP = drospirenone; E4 = estetrol; N = number of subjects who signed the informed consent form for the Endometrial Safety Substudy and who had 2 biopsies (one at Screening Visit, Visit 1, and one at Visit 7a), n = number of subjects with data

Category numbers reflect 1 = Benign Endometrium; 2 = Simple Hyperplasia; 3 = Complex Hyperplasia; 4 = Simple Atypical Hyperplasia; 5 = Complex Atypical Hyperplasia; 6 = Carcinoma; Inadequate = No Tissue or Tissue Insufficient for Diagnosis.

引用元：MIT-Es0001-C301（資料番号 5.3.5.2-int01）Addendum to Clinical Study Report Table 4 を引用

3 つの疑わしい子宮内膜生検の診断の要約を表 2.7.4-323 に示す。子宮内膜生検の初回判定結果と再判定結果に差はなかった。いずれの子宮内膜生検もカテゴリー1 に分類された。さらに、再判定の過程ではいずれの判定者も過形成とは診断しなかった。

表 2.7.4-323 CSR 初版及び補遺に記載されている 3 つの疑わしい子宮内膜生検の診断の要約（MIT-Es0001-C301）

Subject/ Visit	Final diagnosis as described in the original MIT-Es0001-C301 report **	Final diagnosis after re-reading as described in the MIT-Es0001-C301 Addendum
Subject 被験者A※/ Screening Visit (V1)	Proliferative: Weakly proliferative (Category 1)	Secretory (Category 1)
Subject 被験者B※/ EoT (V7a)	Proliferative: Weakly Proliferative (Category 1)	Proliferative: Active proliferative (Category 1)
Subject 被験者C※*/ Screening Visit (V1)	Proliferative: Disordered Proliferative (Category 1)	Secretory (Category 1)

EoT = end of treatment

*These subjects were included in this summary table because at least one reader diagnosed simple hyperplasia during the initial reading process. Note that the endometrial biopsy sample of this subject was not discussed in the Section 2.7.4.4.8.1.1.1.1 above because as agreed by Agencies in a first instance (see 2.7.4.1.1.2.4.7.1), two readers concurred to the same diagnosis of “Profiferative endometrium: Disordered Proliferative”.

**For comparison purpose with final diagnosis of the endometrial biopsy re-read, each individual diagnosis given by Biomnis laboratory’s readers during the original read were also summarized by histological category at Screening Visit and Visit 7a.

MIT-Es0001-C301（資料番号 5.3.5.2-int01）Addendum to Clinical Study Report より作成

2.7.4.4.8.1.1.1.4 結論

MIT-Es0001-C301 試験の一部の被験者を対象に実施した子宮内膜への安全性の初回評価で結果に食い違いがみられたため、得られている子宮内膜のペア生検全体について再判定を実施した。合計 110 例で子宮内膜のペア生検が得られたが、これらのうち 2 例は完了した投与が 10 周期未満（各自の日誌によるとそれぞれ 9 周期目）であったため、子宮内膜安全性サブスタディの解析対象としなかった。合計 108 対のペア生検を病理組織学的解析の対象とした。

スクリーニング時に、子宮内膜安全性サブスタディの対象とした十分な量の検体のある全ての被験者の子宮内膜生検が良性と判定された。Visit 7a では、十分な量の検体がある全ての被験者の子宮内膜生検が同じく良性と判定された。これにより、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日付の MIT-Es0001-C301 CSR で提示した子宮内膜への安全性の初回評価の結果が確認された。具体的には、いずれのスライドでも過形成は認められなかった。

2.7.4.4.8.2 子宮内膜厚

2.7.4.4.8.2.1 FSN-013P-03 試験

2.7.4.4.8.2.1.1 24 週投与

投与 4 周期終了時点までの最大の解析対象集団を対象とした、子宮内膜厚の測定値及びベースラインからの変化量を表 2.7.4-324 に示す。

投与 4 周期目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 2.7.4-324 子宮内膜厚及びベースラインからの変化量［FSN-013P-03 試験（継続投与期）］（最大の解析対象集団）（24 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	1
			Mean	8 24	9 79	4 88	2 90
			SD	3 640	3 336	2 245	-
			Min	0 7	1 5	0 6	2 9
			Q1	5 40	7 40	3 20	2 90
			Median	7 70	9 50	4 60	2 90
			Q3	10 50	11 60	6 00	2 90
			Max	17 2	23 0	12 0	2 9
		Placebo	n	79	79	79	1
			Mean	8 08	9 57	8 17	6 50
			SD	3 444	3 784	4 422	-
			Min	1 3	3 0	1 7	6 5
			Q1	5 40	6 30	4 20	6 50
			Median	7 30	9 00	7 90	6 50
			Q3	10 60	12 60	10 80	6 50
			Max	16 5	19 0	18 6	6 5
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	81	1
			Mean	-	-	-4 91	-10 40
			SD	-	-	3 872	-
			Min	-	-	-17 4	-10 4
			Q1	-	-	-7 60	-10 40
			Median	-	-	-4 50	-10 40
			Q3	-	-	-2 50	-10 40
			Max	-	-	3 0	-10 4
			95% CI Lower	-	-	-5 76	-
			95% CI Upper	-	-	-4 05	-
		Placebo	n	-	-	79	1
			Mean	-	-	-1 40	-7 90
			SD	-	-	4 249	-
			Min	-	-	-11 0	-7 9
			Q1	-	-	-4 40	-7 90
			Median	-	-	-1 20	-7 90
			Q3	-	-	1 10	-7 90
			Max	-	-	10 5	-7 9
			95% CI Lower	-	-	-2 35	-
			95% CI Upper	-	-	-0 45	-

Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8
Visit 17 / Discontinuation : 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 11-25 を引用

2.7.4.4.8.2.1.2 52 週投与

投与 13 周期終了時点までの最大の解析対象集団を対象とした、子宮内膜厚について、投与前後の測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を表 2.7.4-325 に示す。

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 2.7.4-325 子宮内膜厚及びベースラインからの変化量［FSN-013P-03 試験（継続投与期）］（最大の解析対象集団）（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

2.7.4.4.8.2.2 FSN-013P-04 試験

2.7.4.4.8.2.2.1 24 週投与

投与 6 周期終了時点までの最大の解析対象集団を対象とした、子宮内膜厚の測定値及びベースラインからの変化量の要約統計を表 2.7.4-326 に示す。

投与 6 周期目における子宮内膜厚（平均値±標準偏差）は、FSN-013 群で 4.83±2.468 mm、プラセボ群で 8.13±4.277 mm であった。

ベースラインから投与 6 周期目までの変化量［平均値±標準偏差（両側 95%信頼区間）］は、FSN-013 群で-5.03±3.776（-5.88～-4.18）mm、プラセボ群で-1.75±4.475（-2.73～-0.76）mm であり、プラセボ群と比較して子宮内膜厚の明らかな菲薄化が認められた。

表 2.7.4-326 子宮内膜厚の測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量［FSN-013P-04 試験（継続投与期）］（最大の解析対象集団）（24 週）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period		Comparative Period
				Visit 1	Visit 4	Visit 10 / Discontinuation
Endometrial Thickness (mm)	Value	FSN-013	n	79	79	78
			Mean	8.99	9.81	4.83
			SD	3.799	3.664	2.468
			Min	2.2	3.0	1.0
			Q1	5.50	7.20	2.70
			Median	9.60	9.70	4.50
			Q3	11.50	12.40	6.00
			Max	18.1	20.1	12.6
		Placebo	n	83	83	82
			Mean	8.80	9.87	8.13
			SD	4.445	4.055	4.277
			Min	1.7	2.4	1.8
			Q1	5.10	6.60	4.90
			Median	8.00	9.20	7.45
			Q3	11.40	12.70	11.00
			Max	19.7	22.6	20.6
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	78
			Mean	-	-	-5.03
			SD	-	-	3.776
			Min	-	-	-14.4
			Q1	-	-	-7.90
			Median	-	-	-4.55
			Q3	-	-	-2.30
			Max	-	-	2.5
			95% CI Lower	-	-	-5.88
			95% CI Upper	-	-	-4.18
		Placebo	n	-	-	82
			Mean	-	-	-1.75
			SD	-	-	4.475
			Min	-	-	-13.3
			Q1	-	-	-4.50
			Median	-	-	-1.35
			Q3	-	-	0.70
			Max	-	-	12.5
			95% CI Lower	-	-	-2.73
			95% CI Upper	-	-	-0.76

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-end01）表 11-47 を引用

2.7.4.4.8.2.2.2 52 週投与

投与 13 周期終了時点までの最大の解析対象集団を対象とした、子宮内膜厚について、投与前後の測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を表 2.7.4-327 に示す。

FSN-013 群での投与 6 周期目（Visit 10／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）：-5.03±3.776（-5.88～-4.18）］は、投与 13 周期目（Visit 17／中止時）［-5.60±3.651（-6.44～-4.77）］でも同様であった。

投与 7 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［平均値±標準偏差（両側 95%信頼区間）］は、投与 13 周期目（Visit 17／中止時）で-5.96±4.650（-7.02～-4.90）mm であり、投与 6 周期目（Visit 10／中止時）でみられた変化量［-1.75±4.475（-2.73～-0.76）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 2.7.4-327 子宮内膜厚の測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量［FSN-013P-04 試験（継続投与期）］（最大の解析対象集団）（52 週）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period		Comparative Period	Extension Period
				Visit 1	Visit 4	Visit 10 / Discontinuation	Visit 17 / Discontinuation
Endometrial Thickness (mm)	Value	FSN-013	n	79	79	78	76
			Mean	8 99	9 81	4 83	4 27
			SD	3 799	3 664	2 468	2 332
			Min	2 2	3 0	1 0	0 9
			Q1	5 50	7 20	2 70	2 50
			Median	9 60	9 70	4 50	3 90
			Q3	11 50	12 40	6 00	5 50
			Max	18 1	20 1	12 6	13 9
		Placebo	n	83	83	82	76
			Mean	8 80	9 87	8 13	4 01
			SD	4 445	4 055	4 277	2 400
			Min	1 7	2 4	1 8	1 1
			Q1	5 10	6 60	4 90	2 75
			Median	8 00	9 20	7 45	3 60
			Q3	11 40	12 70	11 00	4 50
			Max	19 7	22 6	20 6	17 2
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	78	76
			Mean	-	-	-5 03	-5 60
			SD	-	-	3 776	3 651
			Min	-	-	-14 4	-15 2
			Q1	-	-	-7 90	-7 95
			Median	-	-	-4 55	-5 55
			Q3	-	-	-2 30	-3 00
			Max	-	-	2 5	2 0
			95% CI Lower	-	-	-5 88	-6 44
			95% CI Upper	-	-	-4 18	-4 77
		Placebo	n	-	-	82	76
			Mean	-	-	-1 75	-5 96
			SD	-	-	4 475	4 650
			Min	-	-	-13 3	-19 8
			Q1	-	-	-4 50	-8 55
			Median	-	-	-1 35	-5 55
			Q3	-	-	0 70	-2 70
			Max	-	-	12 5	9 0
			95% CI Lower	-	-	-2 73	-7 02
			95% CI Upper	-	-	-0 76	-4 90

Visit 10 / Discontinuation : Visit 10 and Discontinued subjects until Visit 10
Visit 17 / Discontinuation : Visit 17 and Discontinued subjects from Visit 11 to Visit 17

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（52 週）（資料番号 5.3.5.2-end02）表 11-46 を引用

2.7.4.4.8.2.3 FSN-013P-02 試験

最大の解析対象集団を対象とした、子宮内膜厚の要約を表 2.7.4-328～表 2.7.4-330 に、推移図を図 2.7.4-6 に示した。

投薬期 1 及び投薬期 3 における最大子宮内膜厚（平均±標準偏差）は周期投与群が 7.57±2.493 mm 及び 7.49±1.545 mm、連続投与群が 8.52±2.367 mm 及び 7.85±1.924 mm であった。

表 2.7.4-328 子宮内膜厚の要約（mm）全体（FSN-013P-02 試験）（最大の解析対象集団）

		測定値区分			変動係数					
評価時点		＜5mm	≧5mm	例数	平均	標準偏差	(%)	最小値	中央値	最大値
投薬期1	最大子宮内膜厚	4	38	42	8.07	2.445	30.3	3.7	7.85	12.7
	Day 3	20	22	42	5.51	2.263	41.1	1.4	5.20	11.8
	Day 6	23	19	42	5.59	2.287	40.9	1.8	4.80	12.2
	Day 9	20	22	42	5.10	1.750	34.3	0.8	5.00	9.6
	Day 12	20	22	42	5.45	2.074	38.1	2.0	5.10	11.2
	Day 15	20	22	42	5.65	2.432	43.1	2.1	5.10	12.7
	Day 18	18	24	42	5.71	2.248	39.4	1.8	5.45	11.7
	Day 21	17	25	42	5.53	2.222	40.2	1.1	5.60	10.1
	Day 24	22	20	42	5.58	2.665	47.7	1.0	4.85	12.5
	Day 27	22	20	42	5.45	2.725	50.0	0.9	4.90	11.9
投薬期2	最大子宮内膜厚	22	20	42	5.05	2.488	49.2	1.2	4.55	11.2
	Day 3	22	20	42	5.00	2.451	49.0	1.2	4.55	11.2
	Day 6	0	1	1	7.60	-	-	7.6	7.60	7.6
	Day 9	0	1	1	7.10	-	-	7.1	7.10	7.1
	Day 12	0	1	1	7.80	-	-	7.8	7.80	7.8
	Day 15	1	0	1	4.10	-	-	4.1	4.10	4.1
	Day 18	0	1	1	6.80	-	-	6.8	6.80	6.8
	Day 21	-	-	0	-	-	-	-	-	-
	Day 24	-	-	0	-	-	-	-	-	-
	Day 27	-	-	0	-	-	-	-	-	-
投薬期3	最大子宮内膜厚	2	38	40	7.68	1.742	22.7	2.6	7.65	12.0
	Day 3	20	20	40	4.78	1.882	39.4	1.4	4.85	8.7
	Day 6	22	18	40	5.07	1.700	33.6	1.2	4.85	8.0
	Day 9	24	16	40	5.18	2.064	39.8	1.5	4.65	11.9
	Day 12	18	22	40	5.20	1.916	36.9	1.4	5.20	10.3
	Day 15	20	20	40	5.04	1.618	32.1	2.2	4.90	9.4
	Day 18	20	20	40	5.00	1.641	32.8	1.4	4.95	9.1
	Day 21	22	18	40	5.17	2.013	38.9	1.7	4.85	12.0
	Day 24	23	17	40	5.33	2.014	37.8	2.2	4.75	11.0
	Day 27	21	18	39	4.84	1.926	39.8	2.0	4.80	9.5

引用元：FSN-013P-02（資料番号 5.3.4.1-01） 表 14.2-34 を引用

表 2.7.4-329 子宮内膜厚の要約（mm）周期投与群（FSN-013P-02 試験）（最大の解析対象集団）

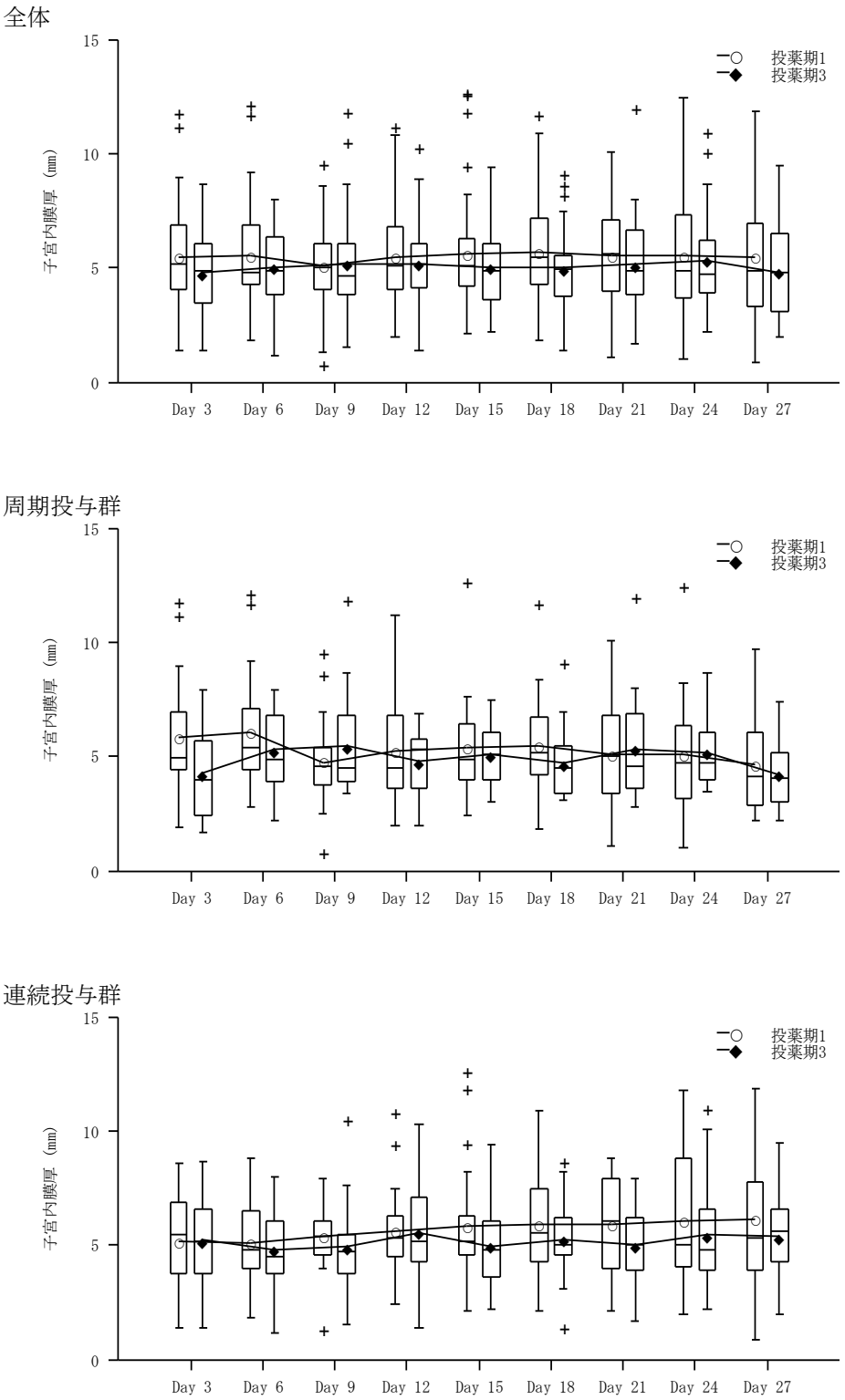
		測定値区分			変動係数					
評価時点		< 5mm	≧ 5mm	例数	平均	標準偏差	(%)	最小値	中央値	最大値
投薬期1	最大子宮内膜厚	3	17	20	7.57	2.493	32.9	3.7	7.50	12.7
	Day 3	10	10	20	5.87	2.542	43.3	1.9	4.95	11.8
	Day 6	9	11	20	6.10	2.534	41.6	2.8	5.40	12.2
	Day 9	12	8	20	4.77	2.024	42.4	0.8	4.55	9.6
	Day 12	12	8	20	5.24	2.193	41.9	2.0	4.50	11.2
	Day 15	11	9	20	5.42	2.203	40.7	2.4	4.85	12.7
	Day 18	9	11	20	5.49	2.391	43.6	1.8	5.20	11.7
	Day 21	10	10	20	5.07	2.400	47.3	1.1	5.00	10.1
	Day 24	11	9	20	5.07	2.567	50.6	1.0	4.70	12.5
	Day 27	12	8	20	4.67	2.029	43.5	2.2	4.15	9.7
投薬期2	最大子宮内膜厚	11	9	20	4.40	1.967	44.8	1.7	4.10	8.7
	Day 3	11	9	20	4.40	1.967	44.8	1.7	4.10	8.7
	Day 6	-	-	0	-	-	-	-	-	-
	Day 9	-	-	0	-	-	-	-	-	-
	Day 12	-	-	0	-	-	-	-	-	-
	Day 15	-	-	0	-	-	-	-	-	-
	Day 18	-	-	0	-	-	-	-	-	-
	Day 21	-	-	0	-	-	-	-	-	-
	Day 24	-	-	0	-	-	-	-	-	-
	Day 27	-	-	0	-	-	-	-	-	-
投薬期3	最大子宮内膜厚	1	18	19	7.49	1.545	20.6	4.4	7.30	12.0
	Day 3	11	8	19	4.28	1.886	44.1	1.7	4.00	7.9
	Day 6	10	9	19	5.32	1.702	32.0	2.2	4.90	7.9
	Day 9	11	8	19	5.45	2.206	40.5	3.4	4.50	11.9
	Day 12	8	11	19	4.78	1.417	29.6	2.0	5.30	6.9
	Day 15	9	10	19	5.09	1.339	26.3	3.0	5.10	7.5
	Day 18	12	7	19	4.72	1.496	31.7	3.1	4.50	9.1
	Day 21	12	7	19	5.35	2.252	42.1	2.8	4.60	12.0
	Day 24	12	7	19	5.20	1.517	29.2	3.5	4.70	8.7
	Day 27	12	6	18	4.23	1.542	36.5	2.2	4.05	7.4

引用元：FSN-013P-02（資料番号 5.3.4.1-01） 表 14.2-35 を引用

表 2.7.4-330 子宮内膜厚の要約（mm）連続投与群（FSN-013P-02 試験）（最大の解析対象集団）

		測定値区分			変動係数					
評価時点		＜5mm	≧ 5mm	例数	平均	標準偏差	(%)	最小値	中央値	最大値
投薬期1	最大子宮内膜厚	1	21	22	8.52	2.367	27.8	4.0	8.70	12.6
	Day 3	10	12	22	5.19	1.981	38.2	1.4	5.50	8.6
	Day 6	14	8	22	5.12	1.983	38.7	1.8	4.80	8.8
	Day 9	8	14	22	5.39	1.443	26.8	1.3	5.40	7.9
	Day 12	8	14	22	5.64	1.992	35.3	2.4	5.35	10.8
	Day 15	9	13	22	5.85	2.658	45.4	2.1	5.20	12.6
	Day 18	9	13	22	5.91	2.146	36.3	2.1	5.55	10.9
	Day 21	7	15	22	5.95	2.010	33.8	2.1	6.05	8.8
	Day 24	11	11	22	6.05	2.725	45.1	2.0	5.00	11.8
	Day 27	10	12	22	6.16	3.108	50.4	0.9	5.30	11.9
投薬期2	最大子宮内膜厚	11	11	22	5.65	2.791	49.4	1.2	5.10	11.2
	Day 3	11	11	22	5.55	2.750	49.5	1.2	5.10	11.2
	Day 6	0	1	1	7.60	-	-	7.6	7.60	7.6
	Day 9	0	1	1	7.10	-	-	7.1	7.10	7.1
	Day 12	0	1	1	7.80	-	-	7.8	7.80	7.8
	Day 15	1	0	1	4.10	-	-	4.1	4.10	4.1
	Day 18	0	1	1	6.80	-	-	6.8	6.80	6.8
	Day 21	-	-	0	-	-	-	-	-	-
	Day 24	-	-	0	-	-	-	-	-	-
	Day 27	-	-	0	-	-	-	-	-	-
投薬期3	最大子宮内膜厚	1	20	21	7.85	1.924	24.5	2.6	7.80	11.0
	Day 3	9	12	21	5.23	1.805	34.5	1.4	5.20	8.7
	Day 6	12	9	21	4.83	1.705	35.3	1.2	4.50	8.0
	Day 9	13	8	21	4.93	1.948	39.5	1.5	4.70	10.5
	Day 12	10	11	21	5.57	2.245	40.3	1.4	5.20	10.3
	Day 15	11	10	21	4.99	1.867	37.4	2.2	4.80	9.4
	Day 18	8	13	21	5.26	1.758	33.4	1.4	5.00	8.7
	Day 21	10	11	21	5.00	1.809	36.2	1.7	5.00	7.9
	Day 24	11	10	21	5.45	2.409	44.2	2.2	4.80	11.0
	Day 27	9	12	21	5.37	2.096	39.0	2.0	5.60	9.5

引用元：FSN-013P-02（資料番号 5.3.4.1-01） 表 14.2-36 を引用



○, ◆：算術平均値, 箱を横切る線：中央値
＋：四分位点から1.5四分位範囲より離れた値

図 2.7.4-6 子宮内膜厚（mm）の推移図（FSN-013P-02 試験）（最大の解析対象集団）

引用元：FSN-013P-02（資料番号 5.3.4.1-01）図 14.2-9 を引用

2.7.4.4.8.2.4 FSN-013P-05 試験

最大の解析対象集団を対象とした、子宮内膜厚の測定値及びベースラインからの変化量の要約統計量を表 2.7.4-331 に示す。

Visit6／中止時での子宮内膜圧（平均値±標準偏差）は、FSN-013 群では 4.35±2.340 mm、EE/DRSP フレックス投与群では 3.73±1.666 mm であり、ベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、FSN-013 群では-6.25±3.466 mm、EE/DRSP フレックス投与群では-5.54±2.902 mm であり、両群で同様の菲薄化が見られた。

表 2.7.4-331 子宮内膜厚（FSN-013P-05 試験）（最大の解析対象集団）

評価期間		測定値		変化量	
		FSN-013群 N=45	EE/DRSP※配合錠群 N=41	FSN-013群 N=45	EE/DRSP※配合錠群 N=41
Visit 3	被験者数	45	41		
	平均値 (標準偏差)	10.66 (3.052)	9.42 (3.204)		
	CV	28.6	34.0		
	中央値	10.90	9.10		
	Q1 - Q3	9.20 - 12.50	7.50 - 11.60		
	最小値 - 最大値	3.5 - 21.1	2.4 - 17.7		
Visit6/中止時	被験者数	44	38	44	38
	平均値 (標準偏差)	4.35 (2.340)	3.73 (1.666)	-6.25 (3.466)	-5.54 (2.902)
	CV	53.8	44.6	-55.5	-52.3
	中央値	3.80	3.65	-6.30	-5.60
	Q1 - Q3	2.95 - 5.00	2.30 - 4.80	-8.00 - -4.85	-6.80 - -4.00
	最小値 - 最大値	1.2 - 11.7	1.0 - 8.0	-17.6 - 2.8	-13.6 - 1.4

引用元：FSN-013P-05（資料番号 5.3.4.2-01）表 12.5-2 を引用

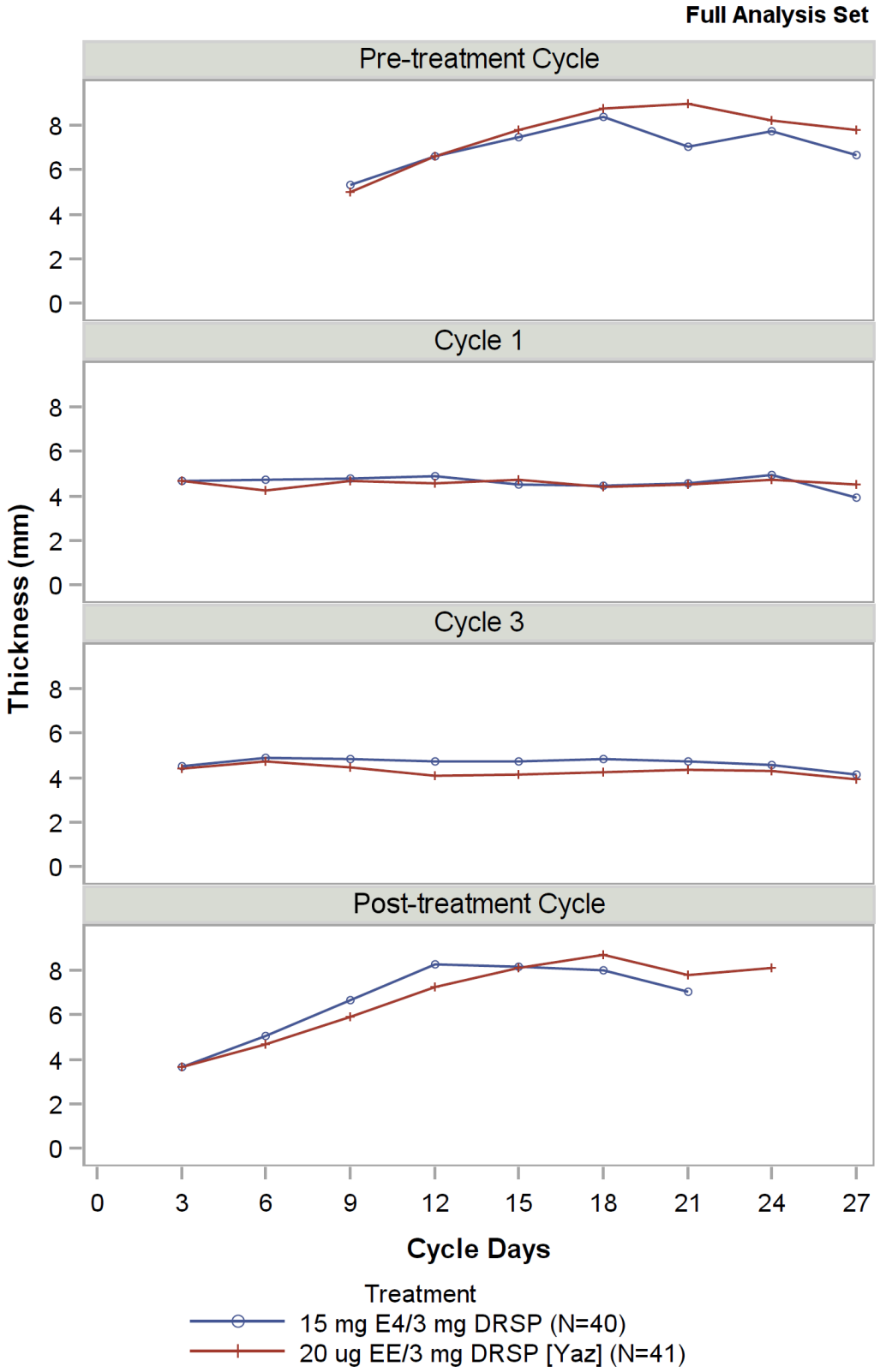
2.7.4.4.8.2.5 海外 ISS に含めた個々の臨床試験

2.7.4.4.8.2.5.1 MIT-Es0001-C202 試験

最大の解析対象集団を対象とした子宮内膜厚の推移を図 2.7.4-7 に示す。子宮内膜厚データは E4/DRSP 15 mg/3 mg 群の 40 例と EE/DRSP 0.02 mg/3 mg 群の 41 例から得られた。

全体として、子宮内膜厚の平均値は投与開始前及び投与終了後の周期で上昇し、各周期の終了時に向かってわずかに低下した。投与周期の間、子宮内膜厚の平均値はいずれの群でも一定で、5 mm 未満であった。E4/DRSP 群と EE/DRSP 群で差はみられなかった。

※新薬承認情報提供時に置き換えた



DRSP = drospirenone; E4 = estetrol; EE = ethinylestradiol

図 2.7.4-7 E4/DRSP 15 mg/3 mg 又は EE/DRSP 0.02 mg/3 mg 投与時の子宮内膜厚（MIT-Es0001-C202 試験）（最大の解析対象集団）

引用元：MIT-Es0001-C202（資料番号 5.3.4.1-04）Figure 15.2.12 を引用

2.7.4.4.8.2.6 海外臨床試験（PR3081 試験、PR3054 試験及び ES-C01 試験）

各試験全体として、子宮内膜厚は E4 単剤投与時（プロゲスチン併用なし）には E4 の用量増加に伴って用量依存的に増大した。

第 II 相試験（PR3081 試験）での、E4 単剤（プロゲスチン併用なし）1 周期投与後の TVUS で測定した子宮内膜厚の最大値は、E4 20 mg 群（9.55 mm、ベースラインから+4.10 mm）では E4 10 mg 群（8.18 mm、ベースラインから+3.22 mm）と比較して用量依存的に上昇した。いずれの群でも、平均子宮内膜厚が最大値に達したのは周期の Day 21 であった。E4 含有配合剤群［E4/デソゲストレル（DSG）及び E4/プロゲステロン（P4）］では投与期間を通して全体的に E4 単剤群と比較して子宮内膜の菲薄化が認められ、問題となる経時変化を示さなかった。E4 含有配合剤群では、平均子宮内膜厚が最大値に達したのは Day 27 であった。Day 27 の子宮内膜厚は、20 mg E4/DSG 群で 6.01 mm（ベースラインから+ 0.98 mm）、20 mg E4/P4 群で 6.17 mm（ベースラインから+ 1.38 mm）であった。

第 I 相試験（PR3054 試験）では、3 投与群（E4 2 mg、E4 10 mg 及び E2V 2 mg を 1 周期投与）で子宮内膜厚を測定した。E4 2 mg 群では試験中、子宮内膜厚に一貫した変化は認められなかった。E2V 2 mg 群の子宮内膜厚は、ベースライン（2.28 mm）から増大し、Day 14 では 3.72 mm、Day 28 では 5.53 mm となった。変化量は E4 10 mg 群のほうが顕著であり、E4 10 mg 群の平均子宮内膜厚はベースライン（1.54 mm）から増大し、Day 14 で 9.04 mm、Day 28 で 10.71 mm となった。14 日間のプロゲスチン投与後、いずれの群でも子宮内膜厚は、1 例（E4 10 mg 群の被験者で、E4 濃度は E4 10 mg 群の中央値付近であったが、子宮内膜厚は依然として 10.6 mm であった）を除く全ての被験者で最終投与 28 日後にベースライン値に復していた。

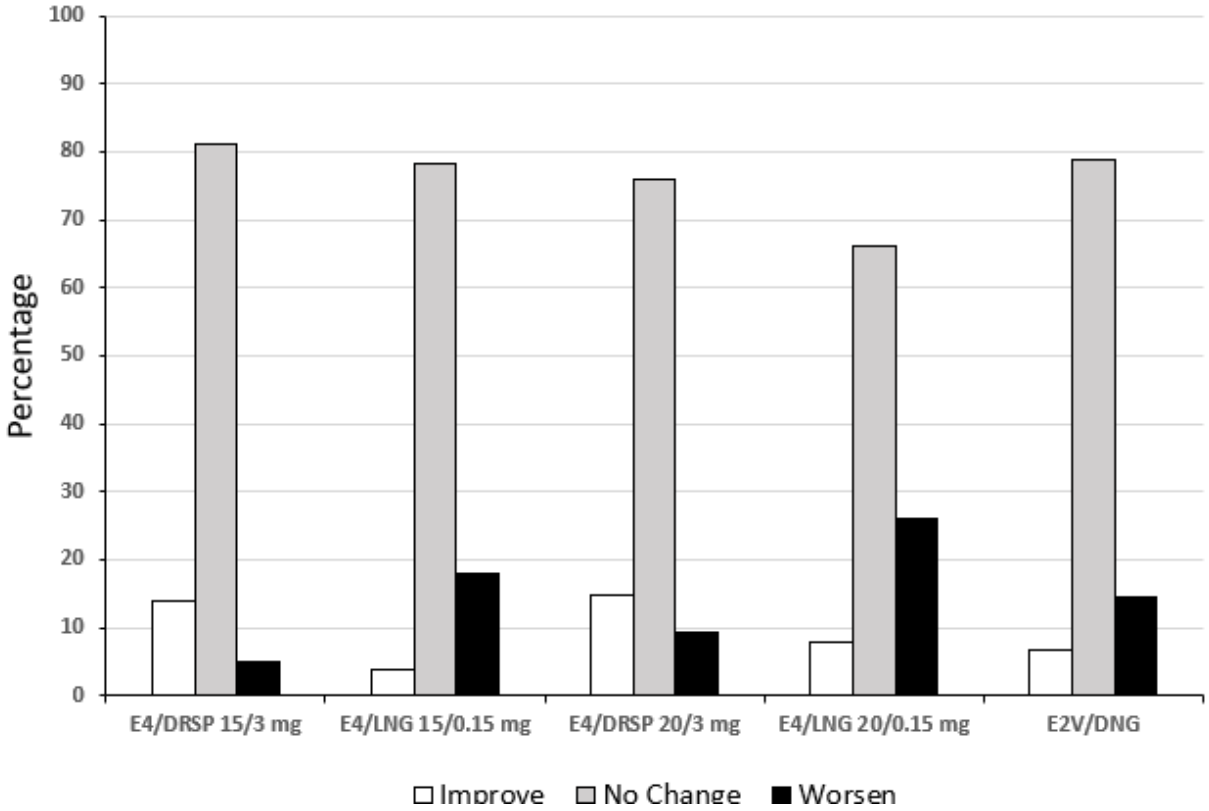
第 I 相試験（ES-C01 試験）では、E4（5、10 又は 20 mg）と DRSP 若しくは LNG、又は EE 0.02 mg と DRSP を 3 周期投与された被験者で子宮内膜厚を測定した。全体として、いずれの投与周期でも E4 の用量増加に伴う用量依存的な子宮内膜厚の増大は認められなかった。E4/DRSP 群（用量を問わない）と EE/DRSP 群、又は E4/DRSP 群と E4/LNG 群で、子宮内膜厚に顕著な差は認められなかった。

2.7.4.4.9 ざ瘡への影響

2.7.4.4.9.1 海外 ISS に含めた個々の臨床試験

ES-C02 試験では、E4/DRSP 15 mg/3 mg（N=79）、E4/DRSP 20 mg/3 mg（N=75）、E4/LNG 15 mg/0.15 mg（N=80）、E4/LNG 20 mg/0.15 mg（N=77）及び多相性の COC E2V/DNG 1-3 mg/2-3 mg（Qlaira®、N=78）を 6 周期投与し、ざ瘡を評価した。スクリーニング時、無作為割付時（Visit 2）、Cycle3 と Cycle6 終了時又は中止時に皮膚検査を実施し、重症度別（なし、軽度、中等度、重度）でざ瘡をスコア判定した。結果を図 2.7.4-8 に示す。

E4/DRSP を投与された被験者と比較して、E4/LNG 又は E2V/DNG を投与された被験者の群ではざ瘡の悪化が顕著であった。E4/LNG 群では、悪化が改善に比べて大幅に多く認められ、E4/LNG 15 mg/0.15 mg 群では 17.9%対 3.8%、E4/LNG 20 mg/0.15 mg 群では 26.0%対 7.8%であった。E2V/DNG 群では、悪化及び改善の発現割合はそれぞれ 14.5%及び 6.6%であった。一方、いずれの E4/DRSP 群では改善が悪化に比べて多く認められ（特に E4/DRSP 15 mg/3 mg 群）、悪化の発現割合は 5.1%、改善の発現割合は 13.9%であった。E4/DRSP 20 mg/3 mg 群では、悪化及び改善の発現割合はそれぞれ 9.3%及び 14.7%であった。



DNG: dienogest, DRSP: drospirenone, E2V: estradiol valerate, E4: estetrol, LNG: levonorgestrel

図 2.7.4-8 ざ瘡重症度別のベースラインから投与 6 周期目までの変化（ES-C02）

ES-C02（資料番号 5.3.4.1-06）Table 12.5.9.2 より作成

2.7.4.4.10 妊娠の転帰

2.7.4.4.10.1 海外 ISS

第 III 相試験の統合データでの妊娠の結果を表 2.7.4-332 に示す。

合計 38 例の妊娠した被験者が FSN-013 を服用した（投与中又は投与前の妊娠例）。これらのうち、9 例（27.3%）は正期産で健康な児を出産した。4 例（12.1%）は後期早産で健康な児を出産した。12 例（36.4%）は人工妊娠中絶を受けた。7 例（21.2%）は自然流産し、2 例（6.1%）は異所性妊娠が認められ、4 例（12.1%）は追跡不能であった。

表 2.7.4-332 妊娠の結果（海外 ISS、第 III 相試験のみ）（安全性解析対象集団）

	Phase 3 Studies (N=3632)
Pregnancy Outcomes	n (%)
Term live Birth - healthy	9 (27.3)
Elective Abortion	12 (36.4)
Late preterm live birth - healthy	4 (12.1)
Spontaneous abortion	7 (21.2)
Ectopic pregnancy	2 (6.1)
Lost to follow-up	4 (12.1)

For % calculation, the denominator was the number of subjects who got pregnant.

Integrated Summary of Safety（資料番号 5.3.5.3-int02）Table 14.2.5.3 より作成

2.7.4.4.11 再来月経までの日数

2.7.4.4.11.1 FSN-013P-03 試験

投与 13 周期終了時点までの安全性解析対象集団を対象とした、再来月経までの日数を表 2.7.4-333 に示した。

後観察期（Visit 19）終了時点で確認できた被験者（FSN-013 群：77 例、プラセボ群：75 例）を対象として解析した。再来月経までの日数（平均±標準偏差）は、FSN-013 群で 28.7±5.31 日及びプラセボ群で 28.9±4.87 日であった。

再来月経までの日数が確認できなかった被験者は FSN-013 群で 3 例、プラセボ群で 3 例認められた。そのうちプラセボ群の 1 例（血清ホルモン検査により閉経したことを確認したため）を除き、全ての被験者に後観察期後の追跡調査で再来月経が認められた（5.3.5.2-dys02 付録 16.2.15）。

また、FSN-013 群で 1 例、プラセボ群で 1 例は追跡不能又は同意撤回のため対象外とした。

表 2.7.4-333 再来月経までの日数［FSN-013P-03 試験（継続投与期）］（安全性解析対象集団）（52 週）

Parameter	Treatment	Statistic*	Follow-up Period
Number of Days Until the Return of Menstruation	FSN-013	n	77
		Mean	28.7
		SD	5.31
		Min	15
		Q1	26.0
		Median	28.0
		Q3	31.0
		Max	48
	Placebo	n	75
		Mean	28.9
		SD	4.87
		Min	16
		Q1	26.0
		Median	29.0
		Q3	31.0
		Max	45

Statistic* : For only subjects with the return of menstruation within 56 days.

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 12-9 を引用

2.7.4.4.11.2 FSN-013P-04 試験

投与 13 周期終了時点までの安全性解析対象集団を対象とした、再来月経までの日数を表 2.7.4-334 に示した。後観察期（Visit 19）終了時点で確認できた被験者（FSN-013 群：73 例、プラセボ群：78 例）を対象として解析した。再来月経までの日数（平均±標準偏差）は、FSN-013 群で 27.9±5.70 日及びプラセボ群で 29.2±5.68 日であった。

再来月経までの日数が確認できなかった被験者は FSN-013 群で 4 例、プラセボ群で 2 例認められた。そのうち FSN-013 群の 2 例（被験者の安全のためホルモン剤投与が必要と判断し、後観察期後の追跡調査を中止された 1 例及び後観察期終了までに同種同効薬の使用により治験薬の月経再開に関する適切な評価が困難であることから、治験の中止及び治験としての再来月経の追跡は終了された 1 例）を除き、全ての被験者に後観察期後の追跡調査で再来月経が認められた（5.3.5.2-end02 付録 16.2.1 及び 5.3.5.2-end02 付録 16.2.15）。

また、FSN-013 群で 2 例、プラセボ群で 2 例は追跡不能又は同意撤回のため対象外とした。

表 2.7.4-334 再来月経までの日数［FSN-013P-04 試験（継続投与期）］（安全性解析対象集団）（52 週）

Parameter	Treatment	Statistic*	Follow-up Period
Number of Days Until the Return of Menstruation	FSN-013	n	73
		Mean	27.9
		SD	5.70
		Min	19
		Q1	24.0
		Median	27.0
		Q3	31.0
		Max	50
	Placebo	n	78
		Mean	29.2
		SD	5.68
		Min	18
		Q1	26.0
		Median	29.0
		Q3	31.0
		Max	54

Statistic*: For only subjects with the return of menstruation within 56 days.

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（52 週）（資料番号 5.3.5.2-end02）表 12-9 を引用

2.7.4.4.11.3 FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合

投与 13 周期終了時点までの Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population を対象とした、再来月経までの日数を表 2.7.4-335 に示した。後観察期（Visit 19）終了時点で確認できた被験者（Primary Safety Population：150 例、Secondary Safety Population：295 例）を対象として解析した。再来月経までの日数（平均±標準偏差）は、Primary Safety Population で 28.3±5.50 日及び Secondary Safety Population で 28.5±5.04 日であった。

表 2.7.4-335 再来月経までの日数（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）

Table 4.4.7.1 Summary of Number of Days Until the Return of Menstruation After the last Administration (SAS)

Treatment	Statistic*	Follow-up Period
Primary FSN-013 Pooled	n	150
	Mean	28.3
	SD	5 50
	Min	15
	Q1	25.0
	Median	28.0
	Q3	31.0
	Max	50
Secondary FSN-013 Pooled	n	295
	Mean	28.5
	SD	5.04
	Min	15
	Q1	26.0
	Median	28.0
	Q3	31.0
	Max	50

Page 1 of 1

Statistic* : For only subjects with the return of menstruation within 56 days.

Program Name t 4 4 7 1.sas / Output t 4 4 7 1.rtf
Date of Table Generation 2023-09-22 21 05
Data Source adrm

引用元：FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合（52 週）（資料番号 5.3.5.3-int07） 表 6-81 を引用

2.7.4.4.11.4 FSN-013P-02 試験

周期投与群では 95.0%（19/20 例）に再来月経が確認され、確認されるまでの平均日数（標準偏差）は 29.4（4.78）日であった（5.3.4.1-01 表 14.4-12。連続投与群では 100.0%（22/22 例）に再来月経が確認され、確認されるまでの平均日数（標準偏差）は 32.2（3.99）日であった（5.3.4.1-01 表 14.4-13）。

2.7.4.4.11.5 海外 ISS

再来月経があった 21 例の被験者のうち、20 例は治験薬投与中止後 3 ヵ月以内に月経が再開した。評価された 21 例の被験者の治験薬最終投与から再来月経までの平均期間は 44.8 日、中央値は 37 日で、-15 日から 135 日の範囲であった（5.3.5.3-int02-Section 8.9.1）。

2.7.4.5 特別な集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

比較的よくみられる TEAE の発現割合及び比較的よくみられる治験薬と因果関係が「関連あり」である TEAE の発現割合について、BMI、人種、年齢、器質性合併症（子宮腺筋症、子宮筋腫及び子宮内膜症）、肝障害及び腎障害に関する層別解析を実施した。これらの内因性要因のうち、TEAE の発現割合に影響を及ぼすと考えられる要因は認められなかった。以下に詳細を示す。

2.7.4.5.1.1 BMI の影響

2.7.4.5.1.1.1 FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合

2.7.4.5.1.1.1.1 24 週投与

投与 6 周期終了時点までの Primary Safety Population を対象とした、BMI 別の比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）を表 2.7.4-336 に、BMI 別の比較的よくみられる治験薬と因果関係が「関連あり」である TEAE（発現割合 2%以上）を表 2.7.4-337 に示す。

比較的よくみられる TEAE の発現割合は、<18.5 kg/m^2 で 81.0%（17/21 例）、18.5-<25.0 kg/m^2 で 100.0%（122/122 例）及び 25.0- kg/m^2 で 100.0%（17/17 例）であり、比較的よくみられる治験薬と因果関係が「関連あり」である TEAE の発現割合は、<18.5 kg/m^2 で 71.4%（15/21 例）、18.5-<25.0 kg/m^2 で 85.2%（104/122 例）及び 25.0- kg/m^2 で 94.1%（16/17 例）であった。

全体として、BMI による TEAE の発現割合に特記すべき大差は認められなかった。

表 2.7.4-336 BMI 別の比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population）（24 週）

Table 4.4.1.1.16-2 Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by BMI Categories by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

		FSN-013 Pooled					
		BMI Category					
		<18 5 kg/m^2 (underweight) N=21		18 5 -<25 0 kg/m^2 (normal weight) N=122		25 0- kg/m^2 (obese) N=17	
System Organ Class Preffered Term		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Any Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events		111	17 (81 0)	601	122 (100 0)	101	17 (100 0)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	13	7 (33 3)	45	30 (24 6)	6	3 (17 6)
Nausea	悪心	2	2 (9 5)	11	11 (9 0)	1	1 (5 9)
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	0 (0 0)	10	6 (4 9)	1	1 (5 9)
Stomatitis	口内炎	4	2 (9 5)	4	3 (2 5)	0	0 (0 0)
Dental caries	齲歯	2	2 (9 5)	5	5 (4 1)	0	0 (0 0)
Toothache	歯痛	1	1 (4 8)	6	6 (4 9)	0	0 (0 0)
Diarrhoea	下痢	1	1 (4 8)	3	3 (2 5)	1	1 (5 9)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害及び投与部位の状態	8	7 (33 3)	55	44 (36 1)	7	6 (35 3)
Pyrexia	発熱	6	6 (28 6)	28	27 (22 1)	5	5 (29 4)
Vaccination site pain	ワクチン接種部位疼痛	2	2 (9 5)	13	12 (9 8)	2	2 (11 8)
Malaise	倦怠感	0	0 (0 0)	5	5 (4 1)	0	0 (0 0)
Infections and infestations	感染症及び寄生虫症	7	6 (28 6)	71	45 (36 9)	3	3 (17 6)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	0	0 (0 0)	21	17 (13 9)	0	0 (0 0)
COVID-19	COVID-19	1	1 (4 8)	17	17 (13 9)	0	0 (0 0)
Vulvovaginal candidiasis	外陰部膣カンジダ症	1	1 (4 8)	2	2 (1 6)	3	3 (17 6)
Cystitis		2	1 (4 8)	4	3 (2 5)	0	0 (0 0)

Page 1 of 3

MedDRA : Version 24 0

Program Name: t_4_4_1_1_16_2.sas / Output: t_4_4_1_1_16_2.rtf
Date of Table Generation: 2023-02-20 8:54
Data Source: adae

表 2.7.4-336 BMI 別の比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population）（24 週）（続き）

Table 4.4.1.1.16-2 Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by BMI Categories by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

		FSN-013 Pooled					
		BMI Category					
		<18 5 kg/m^2 (underweight) N=21		18 5 -<25 0 kg/m^2 (normal weight) N=122		25 0- kg/m^2 (obese) N=17	
System Organ Class Preffered Term		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Injury, poisoning and procedural complications	障害、中毒および処置合併症	6	3 (14 3)	13	11 (9 0)	3	2 (11 8)
Procedural pain	処置による疼痛	5	2 (9 5)	5	5 (4 1)	2	1 (5 9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	5	5 (23 8)	25	24 (19 7)	2	2 (11 8)
Arthralgia	関節痛	0	0 (0 0)	7	7 (5 7)	0	0 (0 0)
Back pain	背部痛	1	1 (4 8)	4	4 (3 3)	1	1 (5 9)
Neck pain	頚部痛	1	1 (4 8)	2	2 (1 6)	1	1 (5 9)
Nervous system disorders	神経系障害	11	4 (19 0)	47	32 (26 2)	8	8 (47 1)
Headache	頭痛	11	4 (19 0)	34	21 (17 2)	5	5 (29 4)
Somnolence	傾眠	0	0 (0 0)	5	5 (4 1)	2	2 (11 8)
Dizziness	浮動性めまい	0	0 (0 0)	3	3 (2 5)	1	1 (5 9)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	45	15 (71 4)	271	95 (77 9)	61	16 (94 1)
Intermenstrual bleeding	月経中間期出血	35	13 (61 9)	214	83 (68 0)	51	12 (70 6)
Heavy menstrual bleeding	重度月経出血	6	5 (23 8)	24	19 (15 6)	2	2 (11 8)
Breast pain	乳房痛	1	1 (4 8)	8	7 (5 7)	2	2 (11 8)
Abnormal uterine bleeding	異常子宮出血	1	1 (4 8)	7	4 (3 3)	3	1 (5 9)
Breast discomfort	乳房不快感	1	1 (4 8)	3	3 (2 5)	0	0 (0 0)
Pelvic pain	骨盤痛	1	1 (4 8)	3	3 (2 5)	0	0 (0 0)

MedDRA : Version 24 0

Program Name: t_4_4_1_1_16_2.sas / Output: t_4_4_1_1_16_2.rtf
Date of Table Generation: 2023-02-20 8:54
Data Source: adae

表 2.7.4-336 BMI 別の比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population）（24 週）（続き）

Table 4.4.1.1.16-2 Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by BMI Categories by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

		FSN-013 Pooled					
		BMI Category					
		<18.5 kg/m^2 (underweight) N=21		18.5 -<25.0 kg/m^2 (normal weight) N=122		25.0- kg/m^2 (obese) N=17	
System Organ Class Preffered Term		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦郭障害	1	1 (4.8)	14	9 (7.4)	1	1 (5.9)
Cough	咳嗽	0	0 (0.0)	5	4 (3.3)	0	0 (0.0)

Page 3 of 3

MedDRA : Version 24.0

Program Name t_4_4_1_1_16_2.sas / Output t_4_4_1_1_16_2.rtf
Date of Table Generation 2023-02-20 8 54
Data Source adae

FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合（資料番号 5.3.5.3-int01） 表 6-19 より作成

表 2.7.4-337 BMI 別の比較的よくみられる治験薬と因果関係が「関連あり」である TEAE（発現割合 2%以上）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population）（24 週）

Table 4.4.1.1.17-2 Relatively Common Drug-Related Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by BMI Categories by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

		FSN-013 Pooled					
		BMI Category					
		<18 5 kg/m^2 (underweight) N=21		18 5 -<25 0 kg/m^2 (normal weight) N=122		25 0- kg/m^2 (obese) N=17	
System Organ Class Preffered Term		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Any Relatively Common Drug-Related Treatment Emergent Adverse Events		51	15 (71 4)	341	104 (85 2)	72	16 (94 1)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	1	1 (4 8)	18	15 (12 3)	3	2 (11 8)
Nausea	悪心	1	1 (4 8)	11	11 (9 0)	1	1 (5 9)
Nervous system disorders	神経系障害	0	0 (0 0)	22	16 (13 1)	4	4 (23 5)
Headache	頭痛	0	0 (0 0)	13	8 (6 6)	1	1 (5 9)
Somnolence	傾眠	0	0 (0 0)	5	5 (4 1)	2	2 (11 8)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	45	15 (71 4)	267	94 (77 0)	60	15 (88 2)
Intermenstrual bleeding	月経中間期出血	35	13 (61 9)	213	82 (67 2)	51	12 (70 6)
Heavy menstrual bleeding	重度月経出血	6	5 (23 8)	24	19 (15 6)	2	2 (11 8)
Breast pain	乳房痛	1	1 (4 8)	8	7 (5 7)	2	2 (11 8)
Abnormal uterine bleeding	異常子宮出血	1	1 (4 8)	6	3 (2 5)	3	1 (5 9)
Breast discomfort	乳房不快感	1	1 (4 8)	3	3 (2 5)	0	0 (0 0)
Pelvic pain	骨盤痛	1	1 (4 8)	3	3 (2 5)	0	0 (0 0)

Page 1 of 1

MedDRA : Version 24 0

Program Name: t_4_4_1_1_17_2.sas / Output: t_4_4_1_1_17_2.rtf
Date of Table Generation: 2023-02-20 8:55
Data Source: adae

FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合（資料番号 5.3.5.3-int01） 表 6-20 より作成

2.7.4.5.1.1.1.2 52 週投与

投与 13 周期終了時点までの Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population を対象とした、BMI 別の比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）を表 2.7.4-338 に、BMI 別の比較的よくみられる治験薬と因果関係が「関連あり」である TEAE（発現割合 2%以上）を表 2.7.4-339 に示す。

Primary Safety Population において、比較的よくみられる TEAE の発現割合は、<18.5 kg/m^2 で 100.0%（21/21 例）、18.5- <25.0 kg/m^2 で 100.0%（122/122 例）及び 25.0- kg/m^2 で 100.0%（17/17 例）であり、比較的よくみられる治験薬と因果関係が「関連あり」である TEAE の発現割合は、<18.5 kg/m^2 で 95.2%（20/21 例）、18.5- <25.0 kg/m^2 で 91.0%（111/122 例）及び 25.0- kg/m^2 で 94.1%（16/17 例）であった。

Secondary Safety Population において、比較的よくみられる TEAE の発現割合は、<18.5 kg/m^2 で 100.0%（35/35 例）、18.5- <25.0 kg/m^2 で 98.0%（240/245 例）及び 25.0- kg/m^2 で 100.0%（31/31 例）であり、比較的よくみられる治験薬と因果関係が「関連あり」である TEAE の発現割合は、<18.5 kg/m^2 で 91.4%（32/35 例）、18.5- <25.0 kg/m^2 で 90.2%（221/245 例）及び 25.0- kg/m^2 で 87.1%（27/31 例）であった。

全体として、Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population で、BMI による TEAE の発現割合に特記すべき大差は認められなかった。

表 2.7.4-338 BMI 別の比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）

Table 4.4.1.1.16-2 Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by BMI Categories by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

		Primary FSN-013 Pooled						Secondary FSN-013 Pooled					
		BMI Category						BMI Category					
		<18.5 kg/m^2 (underweight) N=21		18.5 -<25.0 kg/m^2 (normal weight) N=122		25.0- kg/m^2 (obese) N=17		<18.5 kg/m^2 (underweight) N=35		18 5 -<25.0 kg/m^2 (normal weight) N=245		25.0- kg/m^2 (obese) N=31	
System Organ Class Preferred Term		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Any Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events		260	21 (100.0)	1184	122 (100.0)	190	17 (100.0)	352	35 (100.0)	1967	240 (98.0)	285	31 (100.0)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	0	0 (0.0)	8	8 (6.6)	3	2 (11.8)	0	0 (0.0)	15	14 (5.7)	3	2 (6.5)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	0	0 (0.0)	2	2 (1.6)	3	2 (11.8)	0	0 (0.0)	4	4 (1.6)	3	2 (6.5)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	2	2 (9.5)	7	6 (4.9)	3	3 (17.6)	3	3 (8.6)	19	15 (6 1)	3	3 (9.7)
Vertigo	回転性めまい	0	0 (0.0)	2	2 (1.6)	3	3 (17.6)	0	0 (0.0)	8	6 (2.4)	3	3 (9.7)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	20	8 (38.1)	76	44 (36.1)	14	5 (29.4)	29	13 (37.1)	124	72 (29.4)	19	9 (29.0)
Nausea	悪心	3	3 (14.3)	13	13 (10.7)	1	1 (5.9)	8	4 (11.4)	23	22 (9.0)	2	2 (6.5)
Abdominal pain upper	上腹部痛	0	0 (0.0)	14	9 (7.4)	2	2 (11.8)	0	0 (0.0)	18	12 (4 9)	3	3 (9.7)
Diarrhoea	下痢	1	1 (4.8)	9	6 (4.9)	4	2 (11.8)	1	1 (2.9)	13	8 (3.3)	5	3 (9.7)
Stomatitis	口内炎	4	2 (9.5)	6	4 (3.3)	0	0 (0.0)	5	3 (8.6)	9	7 (2.9)	0	0 (0.0)
Dental caries	齲歯	2	2 (9.5)	7	7 (5.7)	0	0 (0.0)	2	2 (5.7)	12	12 (4 9)	1	1 (3.2)
Toothache	歯痛	1	1 (4.8)	8	8 (6.6)	0	0 (0.0)	3	3 (8.6)	11	11 (4 5)	1	1 (3.2)
Constipation	便秘	1	1 (4.8)	3	3 (2.5)	2	2 (11.8)	1	1 (2.9)	6	6 (2.4)	2	2 (6.5)
Abdominal pain	腹痛	1	1 (4.8)	3	3 (2.5)	0	0 (0.0)	1	1 (2.9)	7	5 (2.0)	0	0 (0.0)

MedDRA : Version 24.0
Counted from the start of FSN-013 administration onwards.

Program Name t_4_4_1_1_16_2.sas / Output t_4_4_1_1_16_2.rtf
Date of Table Generation 2023-10-27 22 33
Data Source adae

表 2.7.4-338 BMI 別の比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）（続き）

Table 4.4.1.1.16-2 Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by BMI Categories by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

		Primary FSN-013 Pooled						Secondary FSN-013 Pooled					
		BMI Category						BMI Category					
		<18.5 kg/m^2 (underweight) N=21		18.5 -<25.0 kg/m^2 (normal weight) N=122		25.0- kg/m^2 (obese) N=17		<18.5 kg/m^2 (underweight) N=35		18.5 -<25.0 kg/m^2 (normal weight) N=245		25.0- kg/m^2 (obese) N=31	
System Organ Class Preferred Term		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	14	9 (42.9)	86	59 (48.4)	13	8 (47 1)	21	12 (34.3)	136	94 (38.4)	19	12 (38.7)
Pyrexia	発熱	9	8 (38.1)	43	36 (29.5)	8	7 (41 2)	12	11 (31.4)	71	62 (25.3)	13	11 (35.5)
Vaccination site pain	ワクチン接種部位疼痛	3	3 (14.3)	20	17 (13.9)	3	3 (17.6)	4	4 (11.4)	27	24 (9.8)	3	3 (9.7)
Malaise	倦怠感	1	1 (4.8)	7	6 (4 9)	1	1 (5.9)	2	2 (5.7)	15	13 (5.3)	2	2 (6.5)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	22	13 (61.9)	156	74 (60.7)	14	9 (52 9)	35	20 (57.1)	241	132 (53.9)	22	14 (45.2)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	4	1 (4.8)	39	27 (22.1)	5	5 (29.4)	4	1 (2.9)	59	43 (17.6)	8	8 (25.8)
COVID-19	ＣＯＶＩＤ－１９	7	7 (33.3)	36	35 (28.7)	4	4 (23 5)	11	11 (31.4)	60	59 (24.1)	6	6 (19.4)
Coronavirus infection	コロナウイルス感染	0	0 (0.0)	14	14 (11.5)	0	0 (0.0)	1	1 (2.9)	18	18 (7.3)	0	0 (0.0)
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	3	3 (14.3)	7	7 (5.7)	3	3 (17.6)	5	5 (14.3)	11	11 (4.5)	3	3 (9.7)
Cystitis	膀胱炎	2	1 (4.8)	7	6 (4 9)	0	0 (0.0)	3	2 (5.7)	8	7 (2.9)	0	0 (0.0)
Gastroenteritis	胃腸炎	3	2 (9.5)	5	5 (4 1)	0	0 (0.0)	3	2 (5.7)	8	8 (3.3)	0	0 (0.0)
Tonsillitis	扁桃炎	0	0 (0.0)	7	6 (4 9)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	7	6 (2.4)	0	0 (0.0)
Vulvitis	外陰部炎	0	0 (0.0)	3	3 (2 5)	1	1 (5.9)	2	1 (2.9)	7	5 (2.0)	1	1 (3.2)
Bacterial vulvovaginitis	細菌性外陰腟炎	0	0 (0.0)	4	2 (1.6)	0	0 (0.0)	1	1 (2.9)	9	7 (2.9)	2	1 (3.2)
Pharyngitis	咽頭炎	1	1 (4.8)	1	1 (0.8)	0	0 (0.0)	1	1 (2.9)	6	6 (2.4)	1	1 (3.2)

MedDRA : Version 24.0
Counted from the start of FSN-013 administration onwards.

Program Name t_4_4_1_1_16_2.sas / Output t_4_4_1_1_16_2.rtf
Date of Table Generation 2023-10-27 22 33
Data Source adae

表 2.7.4-338 BMI 別の比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）（続き）

Table 4.4.1.1.16-2 Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by BMI Categories by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

		Primary FSN-013 Pooled						Secondary FSN-013 Pooled					
		BMI Category						BMI Category					
		<18.5 kg/m^2 (underweight) N=21		18.5 -<25.0 kg/m^2 (normal weight) N=122		25.0- kg/m^2 (obese) N=17		<18.5 kg/m^2 (underweight) N=35		18.5 -<25.0 kg/m^2 (normal weight) N=245		25.0- kg/m^2 (obese) N=31	
System Organ Class Preferred Term		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	11	3 (14.3)	26	20 (16.4)	6	5 (29.4)	13	5 (14.3)	39	31 (12.7)	8	7 (22.6)
Procedural pain	処置による疼痛	10	2 (9.5)	6	6 (4.9)	2	1 (5.9)	11	3 (8.6)	10	9 (3.7)	2	1 (3.2)
Ligament sprain	靭帯捻挫	0	0 (0.0)	5	5 (4.1)	1	1 (5.9)	0	0 (0.0)	7	6 (2.4)	2	2 (6.5)
Vaccination complication	ワクチン接種合併症	1	1 (4.8)	4	4 (3.3)	1	1 (5.9)	1	1 (2.9)	5	5 (2.0)	1	1 (3.2)
Arthropod sting	節足動物刺傷	0	0 (0.0)	2	2 (1.6)	2	2 (11.8)	0	0 (0.0)	2	2 (0.8)	2	2 (6.5)
Investigations	臨床検査	3	2 (9.5)	35	21 (17.2)	3	2 (11.8)	3	2 (5.7)	49	31 (12.7)	5	4 (12.9)
Thrombin-antithrombin III complex increased	トロンビン・アンチトロンビンＩＩＩ複合体増加	1	1 (4.8)	4	4 (3.3)	1	1 (5.9)	1	1 (2.9)	5	5 (2.0)	1	1 (3.2)
Fibrin D dimer increased	フィブリンＤダイマー増加	0	0 (0.0)	4	4 (3.3)	1	1 (5.9)	0	0 (0.0)	10	10 (4.1)	2	2 (6.5)
Soluble fibrin monomer complex increased	可溶性フィブリンモノマー複合体増加	0	0 (0.0)	4	4 (3.3)	1	1 (5.9)	0	0 (0.0)	7	7 (2.9)	1	1 (3.2)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0 (0.0)	4	4 (3.3)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	4	4 (1.6)	0	0 (0.0)

MedDRA : Version 24.0
Counted from the start of FSN-013 administration onwards.

表 2.7.4-338 BMI 別の比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）（続き）

Table 4.4.1.1.16-2 Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by BMI Categories by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

		Primary FSN-013 Pooled						Secondary FSN-013 Pooled					
		BMI Category						BMI Category					
		<18.5 kg/m^2 (underweight) N=21		18.5 -<25.0 kg/m^2 (normal weight) N=122		25.0- kg/m^2 (obese) N=17		<18.5 kg/m^2 (underweight) N=35		18.5 -<25.0 kg/m^2 (normal weight) N=245		25.0- kg/m^2 (obese) N=31	
System Organ Class Preferred Term		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	6	6 (28.6)	50	37 (30.3)	3	3 (17.6)	8	8 (22.9)	77	59 (24.1)	3	3 (9.7)
Back pain	背部痛	1	1 (4.8)	10	8 (6.6)	2	2 (11.8)	3	3 (8.6)	21	18 (7 3)	2	2 (6 5)
Arthralgia	関節痛	0	0 (0.0)	8	8 (6.6)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	13	13 (5 3)	0	0 (0.0)
Neck pain	頚部痛	2	2 (9.5)	5	4 (3.3)	1	1 (5 9)	2	2 (5.7)	6	5 (2.0)	1	1 (3 2)
Myalgia	筋肉痛	0	0 (0.0)	5	5 (4.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	7	7 (2 9)	0	0 (0.0)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	0	0 (0.0)	4	4 (3.3)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	6	5 (2.0)	0	0 (0.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2	2 (9.5)	5	5 (4.1)	2	1 (5 9)	3	3 (8.6)	8	8 (3 3)	2	1 (3 2)
Uterine leiomyoma	子宮平滑筋腫	1	1 (4.8)	2	2 (1.6)	1	1 (5 9)	1	1 (2.9)	4	4 (1.6)	1	1 (3 2)
Nervous system disorders	神経系障害	34	6 (28.6)	113	50 (41.0)	10	9 (52 9)	41	11 (31.4)	184	90 (36.7)	29	15 (48.4)
Headache	頭痛	34	6 (28.6)	91	36 (29.5)	7	6 (35 3)	41	11 (31.4)	148	65 (26.5)	23	10 (32.3)
Somnolence	傾眠	0	0 (0.0)	6	6 (4.9)	2	2 (11.8)	0	0 (0.0)	11	11 (4 5)	4	4 (12 9)
Dizziness	浮動性めまい	0	0 (0.0)	5	4 (3.3)	1	1 (5 9)	0	0 (0.0)	7	6 (2.4)	1	1 (3 2)

MedDRA : Version 24.0
Counted from the start of FSN-013 administration onwards.

Program Name t 4 4 1 1 16 2.sas / Output t 4 4 1 1 16 2.rtf
Date of Table Generation 2023-10-27 22 33
Data Source adae

表 2.7.4-338 BMI 別の比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）（続き）

Table 4.4.1.1.16-2 Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by BMI Categories by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

		Primary FSN-013 Pooled						Secondary FSN-013 Pooled					
		BMI Category						BMI Category					
		<18.5 kg/m^2 (underweight) N=21		18.5 -<25.0 kg/m^2 (normal weight) N=122		25.0- kg/m^2 (obese) N=17		<18.5 kg/m^2 (underweight) N=35		18.5 -<25.0 kg/m^2 (normal weight) N=245		25.0- kg/m^2 (obese) N=31	
System Organ Class Preferred Term		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	123	20 (95.2)	523	110 (90.2)	108	16 (94.1)	167	32 (91.4)	914	213 (86.9)	155	27 (87.1)
Intermenstrual bleeding	月経中間期出血	101	15 (71.4)	436	101 (82.8)	89	12 (70.6)	137	26 (74.3)	756	185 (75.5)	130	23 (74.2)
Heavy menstrual bleeding	重度月経出血	11	6 (28.6)	30	22 (18.0)	8	3 (17.6)	11	6 (17.1)	53	38 (15.5)	10	4 (12.9)
Abnormal uterine bleeding	異常子宮出血	3	2 (9.5)	12	4 (3.3)	5	1 (5.9)	3	2 (5.7)	24	8 (3.3)	5	1 (3.2)
Breast pain	乳房痛	1	1 (4.8)	10	9 (7.4)	2	2 (11.8)	2	2 (5.7)	19	18 (7.3)	4	3 (9.7)
Pelvic pain	骨盤痛	1	1 (4.8)	6	4 (3.3)	0	0 (0.0)	2	2 (5.7)	9	7 (2.9)	0	0 (0.0)
Hypomenorrhoea	過少月経	0	0 (0.0)	5	5 (4.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	9	8 (3.3)	0	0 (0.0)
Vulvovaginal pruritus	外陰腟そう痒症	1	1 (4.8)	4	4 (3.3)	0	0 (0.0)	1	1 (2.9)	4	4 (1.6)	0	0 (0.0)
Amenorrhoea	無月経	0	0 (0.0)	3	3 (2.5)	2	1 (5.9)	0	0 (0.0)	3	3 (1.2)	2	1 (3.2)
Oligomenorrhoea	希発月経	0	0 (0.0)	5	3 (2.5)	0	0 (0.0)	3	3 (8.6)	16	13 (5.3)	1	1 (3.2)
Breast discomfort	乳房不快感	1	1 (4.8)	3	3 (2.5)	0	0 (0.0)	2	2 (5.7)	6	6 (2.4)	1	1 (3.2)
Polymenorrhoea	頻発月経	1	1 (4.8)	3	3 (2.5)	0	0 (0.0)	2	2 (5.7)	4	4 (1.6)	0	0 (0.0)

MedDRA : Version 24.0
Counted from the start of FSN-013 administration onwards.

Program Name t 4 4 1 1 16 2.sas / Output t 4 4 1 1 16 2.rtf
Date of Table Generation 2023-10-27 22 33
Data Source adae

表 2.7.4-338 BMI 別の比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）（続き）

Table 4.4.1.1.16-2 Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by BMI Categories by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

		Primary FSN-013 Pooled						Secondary FSN-013 Pooled					
		BMI Category						BMI Category					
		<18.5 kg/m^2 (underweight) N=21		18.5 -<25.0 kg/m^2 (normal weight) N=122		25.0- kg/m^2 (obese) N=17		<18.5 kg/m^2 (underweight) N=35		18.5 -<25.0 kg/m^2 (normal weight) N=245		25.0- kg/m^2 (obese) N=31	
System Organ Class Preferred Term		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	3 (14.3)	28	19 (15.6)	3	3 (17.6)	4	4 (11.4)	53	34 (13.9)	5	5 (16.1)
Cough	咳嗽	0	0 (0.0)	9	7 (5.7)	1	1 (5.9)	1	1 (2.9)	14	12 (4.9)	1	1 (3.2)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	2	2 (9.5)	5	4 (3.3)	1	1 (5.9)	2	2 (5.7)	8	7 (2.9)	2	2 (6.5)
Cough variant asthma	咳喘息	0	0 (0.0)	6	4 (3.3)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	6	4 (1.6)	0	0 (0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	11	5 (23.8)	34	27 (22.1)	3	2 (11.8)	12	6 (17.1)	51	41 (16.7)	5	3 (9.7)
Acne	ざ瘡	0	0 (0.0)	5	4 (3.3)	1	1 (5.9)	1	1 (2.9)	6	5 (2.0)	1	1 (3.2)
Urticaria	蕁麻疹	2	2 (9.5)	4	3 (2.5)	0	0 (0.0)	2	2 (5.7)	7	6 (2.4)	1	1 (3.2)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	1	1 (4.8)	4	4 (3.3)	0	0 (0.0)	1	1 (2.9)	5	5 (2.0)	0	0 (0.0)
Pruritus	そう痒症	2	2 (9.5)	2	2 (1.6)	1	1 (5.9)	2	2 (5.7)	2	2 (0.8)	1	1 (3.2)
Dermatitis	皮膚炎	0	0 (0.0)	5	4 (3.3)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	5	4 (1.6)	0	0 (0.0)

MedDRA : Version 24.0
Counted from the start of FSN-013 administration onwards.

Program Name t 4 4 1 1 16 2.sas / Output t 4 4 1 1 16 2.rtf
Date of Table Generation 2023-10-27 22 33
Data Source adae

FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合（52 週）（資料番号 5.3.5.3-int07） 表 6-19 より作成

表 2.7.4-339 BMI 別の比較的よくみられる治験薬と因果関係が「関連あり」である TEAE（発現割合 2%以上）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）

Table 4.4.1.1.17-2 Relatively Common Drug-Related Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by BMI Categories by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

		Primary FSN-013 Pooled						Secondary FSN-013 Pooled					
		BMI Category						BMI Category					
		<18 5 kg/m^2 (underweight) N=21		18.5 -<25.0 kg/m^2 (normal weight) N=122		25.0- kg/m^2 (obese) N=17		<18.5 kg/m^2 (underweight) N=35		18.5 -<25.0 kg/m^2 (normal weight) N=245		25.0- kg/m^2 (obese) N=31	
System Organ Class Preferred Term		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Any Relatively Common Drug-Related Treatment Emergent Adverse Events		131	20 (95.2)	626	111 (91.0)	123	16 (94.1)	185	32 (91.4)	1072	221 (90.2)	181	27 (87.1)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	2	2 (9.5)	23	17 (13.9)	5	4 (23 5)	7	3 (8.6)	39	31 (12.7)	7	6 (19.4)
Nausea	悪心	1	1 (4.8)	11	11 (9.0)	1	1 (5.9)	6	2 (5.7)	20	20 (8.2)	2	2 (6 5)
Diarrhoea	下痢	0	0 (0.0)	7	5 (4.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	7	5 (2.0)	1	1 (3 2)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	1	1 (4.8)	10	8 (6.6)	0	0 (0.0)	3	2 (5.7)	21	15 (6.1)	2	2 (6 5)
Malaise	倦怠感	0	0 (0.0)	4	3 (2.5)	0	0 (0.0)	1	1 (2.9)	10	9 (3.7)	1	1 (3 2)
Investigations	臨床検査	2	1 (4.8)	16	13 (10.7)	3	2 (11.8)	2	1 (2.9)	23	18 (7.3)	5	4 (12 9)
Fibrin D dimer increased	フィブリンDダイマー増加	0	0 (0.0)	4	4 (3.3)	1	1 (5.9)	0	0 (0.0)	9	9 (3.7)	2	2 (6 5)
Thrombin-antithrombin III complex increased	トロンビン・アンチトロンビンＩＩＩ複合体増加	1	1 (4.8)	3	3 (2.5)	1	1 (5.9)	1	1 (2.9)	3	3 (1.2)	1	1 (3 2)
Soluble fibrin monomer complex increased	可溶性フィブリンモノマー複合体増加	0	0 (0.0)	3	3 (2.5)	1	1 (5.9)	0	0 (0.0)	5	5 (2.0)	1	1 (3 2)
Nervous system disorders	神経系障害	2	1 (4.8)	39	18 (14.8)	4	4 (23 5)	5	4 (11.4)	53	32 (13.1)	10	8 (25.8)
Headache	頭痛	2	1 (4.8)	29	10 (8 2)	1	1 (5.9)	5	4 (11.4)	35	16 (6.5)	5	4 (12 9)
Somnolence	傾眠	0	0 (0.0)	6	6 (4.9)	2	2 (11.8)	0	0 (0.0)	11	11 (4.5)	3	3 (9.7)

MedDRA : Version 24.0
Counted from the start of FSN-013 administration onwards.

Program Name t 4 4 1 1 17 2.sas / Output t 4 4 1 1 17 2.rtf
Date of Table Generation 2023-10-27 22 34
Data Source adae

表 2.7.4-339 BMI 別の比較的よくみられる治験薬と因果関係が「関連あり」である TEAE（発現割合 2%以上）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）（続き）

Table 4.4.1.1.17-2 Relatively Common Drug-Related Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by BMI Categories by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

		Primary FSN-013 Pooled						Secondary FSN-013 Pooled					
		BMI Category						BMI Category					
		<18.5 kg/m^2 (underweight) N=21		18.5 -<25.0 kg/m^2 (normal weight) N=122		25.0- kg/m^2 (obese) N=17		<18.5 kg/m^2 (underweight) N=35		18.5 -<25.0 kg/m^2 (normal weight) N=245		25.0- kg/m^2 (obese) N=31	
System Organ Class Preferred Term		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	118	20 (95.2)	511	106 (86.9)	106	15 (88.2)	160	32 (91.4)	892	208 (84.9)	152	26 (83.9)
Intermenstrual bleeding	月経中間期出血	101	15 (71.4)	432	98 (80.3)	89	12 (70.6)	137	26 (74.3)	748	181 (73.9)	130	23 (74.2)
Heavy menstrual bleeding	重度月経出血	11	6 (28.6)	29	22 (18.0)	8	3 (17.6)	11	6 (17.1)	51	37 (15.1)	9	4 (12.9)
Abnormal uterine bleeding	異常子宮出血	1	1 (4.8)	11	3 (2.5)	5	1 (5.9)	1	1 (2.9)	23	7 (2.9)	5	1 (3.2)
Breast pain	乳房痛	1	1 (4.8)	9	8 (6.6)	2	2 (11.8)	2	2 (5.7)	18	17 (6.9)	4	3 (9.7)
Pelvic pain	骨盤痛	1	1 (4.8)	6	4 (3.3)	0	0 (0.0)	1	1 (2.9)	9	7 (2.9)	0	0 (0.0)
Hypomenorrhoea	過少月経	0	0 (0.0)	5	5 (4.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	9	8 (3.3)	0	0 (0.0)
Amenorrhoea	無月経	0	0 (0.0)	3	3 (2.5)	2	1 (5.9)	0	0 (0.0)	3	3 (1.2)	2	1 (3.2)
Breast discomfort	乳房不快感	1	1 (4.8)	3	3 (2.5)	0	0 (0.0)	2	2 (5.7)	6	6 (2.4)	1	1 (3.2)
Oligomenorrhoea	希発月経	0	0 (0.0)	4	2 (1.6)	0	0 (0.0)	3	3 (8.6)	14	12 (4.9)	1	1 (3.2)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	0	0 (0.0)	10	8 (6.6)	2	2 (11.8)	1	1 (2.9)	16	14 (5.7)	2	2 (6.5)
Acne	ざ瘡	0	0 (0.0)	5	4 (3.3)	1	1 (5.9)	1	1 (2.9)	5	4 (1.6)	1	1 (3.2)

MedDRA : Version 24.0
Counted from the start of FSN-013 administration onwards.

Program Name: t 4 4 1 1 17 2.sas / Output: t 4 4 1 1 17 2.rtf
Date of Table Generation: 2023-10-27 22:34
Data Source: adae

FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合（52 週）（資料番号 5.3.5.3-int07） 表 6-20 より作成

2.7.4.5.1.1.2 FSN-013P-02 試験

BMI 別の有害事象及び治験薬と因果関係が「関連あり」と判定された有害事象を表 2.7.4-340 及び表 2.7.4-341 に示す。

22.5 kg/m^2 以下の群及び 22.5 kg/m^2 超の群の有害事象発現割合はそれぞれ 97.1%（34/35 例）及び 100.0%（7/7 例）、治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された有害事象の発現割合はそれぞれ 82.9%（29/35 例）及び 100.0%（7/7 例）と大きな差はなく、発現事象にも特に違いは認められなかった。

表 2.7.4-340 BMI（kg/m²）別の有害事象（FSN-013P-02 試験）（安全性解析対象集団）

スクリーニング時 BMI (kg/m²)	器官分類 (SOC)	基本語 (PT)	全体 発現例数	全体 発現率 (%)	周期投与群 発現例数	周期投与群 発現率 (%)	連続投与群 発現例数	連続投与群 発現率 (%)
≦ 22.5 kg/m²	評価例数		35		18		17	
	総発現例数		34	97.1	18	100.0	16	94.1
	血液およびリンパ系障害		1	2.9	0	0.0	1	5.9
		リンパ節炎	1	2.9	0	0.0	1	5.9
	胃腸障害		6	17.1	3	16.7	3	17.6
		下腹部痛	3	8.6	2	11.1	1	5.9
		下痢	1	2.9	0	0.0	1	5.9
		悪心	2	5.7	1	5.6	1	5.9
		口内炎	1	2.9	1	5.6	0	0.0
		歯痛	1	2.9	0	0.0	1	5.9
		嘔吐	1	2.9	1	5.6	0	0.0
	一般・全身障害および投与部位の状態		6	17.1	4	22.2	2	11.8
		疲労	1	2.9	1	5.6	0	0.0
		倦怠感	4	11.4	2	11.1	2	11.8
		末梢性浮腫	1	2.9	1	5.6	0	0.0
	感染症および寄生虫症		13	37.1	7	38.9	6	35.3
		胃腸炎	1	2.9	0	0.0	1	5.9
		インフルエンザ	2	5.7	0	0.0	2	11.8
		上咽頭炎	10	28.6	6	33.3	4	23.5
		咽頭クラミジア感染	1	2.9	1	5.6	0	0.0
		上気道感染	4	11.4	3	16.7	1	5.9
	傷害、中毒および処置合併症		1	2.9	1	5.6	0	0.0
		靭帯捻挫	1	2.9	1	5.6	0	0.0
		挫傷	1	2.9	1	5.6	0	0.0
	臨床検査		14	40.0	11	61.1	3	17.6
		アミラーゼ増加	2	5.7	0	0.0	2	11.8
		血中ブドウ糖減少	1	2.9	1	5.6	0	0.0
		血中鉄減少	7	20.0	6	33.3	1	5.9
		血中トリグリセリド増加	1	2.9	1	5.6	0	0.0
		体温上昇	1	2.9	0	0.0	1	5.9
		Ｃ－反応性蛋白増加	3	8.6	2	11.1	1	5.9
		ヘモグロビン減少	3	8.6	2	11.1	1	5.9
		トロンビン・アンチトロンビンＩＩＩ複合体増加	1	2.9	1	5.6	0	0.0
	代謝および栄養障害		2	5.7	1	5.6	1	5.9
		ケトアシドーシス	1	2.9	1	5.6	0	0.0
		食欲減退	1	2.9	0	0.0	1	5.9
	神経系障害		5	14.3	5	27.8	0	0.0
		浮動性めまい	1	2.9	1	5.6	0	0.0
		頭痛	4	11.4	4	22.2	0	0.0
		傾眠	1	2.9	1	5.6	0	0.0
	精神障害		2	5.7	1	5.6	1	5.9
		無為	1	2.9	0	0.0	1	5.9
		抑うつ症状	1	2.9	1	5.6	0	0.0
	生殖系および乳房障害		27	77.1	12	66.7	15	88.2
		乳房腫脹	9	25.7	4	22.2	5	29.4
		乳房圧痛	3	8.6	1	5.6	2	11.8
		月経過多	8	22.9	5	27.8	3	17.6
		不正子宮出血	24	68.6	9	50.0	15	88.2
	皮膚および皮下組織障害		4	11.4	1	5.6	3	17.6
		ざ瘡	1	2.9	0	0.0	1	5.9
		接触皮膚炎	1	2.9	0	0.0	1	5.9
		湿疹	2	5.7	1	5.6	1	5.9
> 22.5 kg/m²	評価例数		7		2		5	
	総発現例数		7	100.0	2	100.0	5	100.0
	血液およびリンパ系障害		1	14.3	0	0.0	1	20.0
		貧血	1	14.3	0	0.0	1	20.0
	胃腸障害		2	28.6	0	0.0	2	40.0
		下腹部痛	1	14.3	0	0.0	1	20.0
		便秘	1	14.3	0	0.0	1	20.0
	感染症および寄生虫症		4	57.1	2	100.0	2	40.0
		胃腸炎	1	14.3	1	50.0	0	0.0
		ウイルス性胃腸炎	1	14.3	0	0.0	1	20.0
		上咽頭炎	3	42.9	1	50.0	2	40.0
	臨床検査		2	28.6	1	50.0	1	20.0
		アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	14.3	1	50.0	0	0.0
		血中鉄減少	1	14.3	0	0.0	1	20.0
	筋骨格系および結合組織障害		1	14.3	1	50.0	0	0.0
		背部痛	1	14.3	1	50.0	0	0.0
	神経系障害		3	42.9	1	50.0	2	40.0
		頭痛	2	28.6	1	50.0	1	20.0
		前兆を伴わない片頭痛	1	14.3	0	0.0	1	20.0
	生殖系および乳房障害		7	100.0	2	100.0	5	100.0
		乳房腫脹	3	42.9	1	50.0	2	40.0
		乳房圧痛	1	14.3	1	50.0	0	0.0
		月経過多	1	14.3	0	0.0	1	20.0
		不正子宮出血	6	85.7	1	50.0	5	100.0

MedDRA/J Version 22.0

引用元：FSN-013P-02（資料番号 5.3.4.1-01） 表 14.4-9 を引用

表 2.7.4-341 BMI（kg/m²）別の治験薬と因果関係が「関連あり」と判定された有害事象（FSN-013P-02 試験）（安全性解析対象集団）

スクリーニング時 BMI (kg/m²)	器官分類 (SOC) / 基本語 (PT)		全体 発現例数	全体 発現率 (%)	周期投与群 発現例数	周期投与群 発現率 (%)	連続投与群 発現例数	連続投与群 発現率 (%)
≦ 22.5 kg/m²	評価例数		35		18		17	
	総発現例数		29	82.9	13	72.2	16	94.1
	胃腸障害		5	14.3	3	16.7	2	11.8
		下腹部痛	3	8.6	2	11.1	1	5.9
		悪心	2	5.7	1	5.6	1	5.9
		嘔吐	1	2.9	1	5.6	0	0.0
	一般・全身障害および投与部位の状態		5	14.3	3	16.7	2	11.8
		倦怠感	4	11.4	2	11.1	2	11.8
		末梢性浮腫	1	2.9	1	5.6	0	0.0
	代謝および栄養障害		1	2.9	0	0.0	1	5.9
		食欲減退	1	2.9	0	0.0	1	5.9
	神経系障害		5	14.3	5	27.8	0	0.0
		頭痛	4	11.4	4	22.2	0	0.0
		傾眠	1	2.9	1	5.6	0	0.0
	精神障害		2	5.7	1	5.6	1	5.9
		無為	1	2.9	0	0.0	1	5.9
		抑うつ症状	1	2.9	1	5.6	0	0.0
	生殖系および乳房障害		27	77.1	12	66.7	15	88.2
		乳房腫脹	9	25.7	4	22.2	5	29.4
		乳房圧痛	3	8.6	1	5.6	2	11.8
		月経過多	8	22.9	5	27.8	3	17.6
		不正子宮出血	24	68.6	9	50.0	15	88.2
	皮膚および皮下組織障害		1	2.9	0	0.0	1	5.9
		ざ瘡	1	2.9	0	0.0	1	5.9
> 22.5 kg/m²	評価例数		7		2		5	
	総発現例数		7	100.0	2	100.0	5	100.0
	胃腸障害		1	14.3	0	0.0	1	20.0
		下腹部痛	1	14.3	0	0.0	1	20.0
	筋骨格系および結合組織障害		1	14.3	1	50.0	0	0.0
		背部痛	1	14.3	1	50.0	0	0.0
	神経系障害		3	42.9	1	50.0	2	40.0
		頭痛	2	28.6	1	50.0	1	20.0
		前兆を伴わない片頭痛	1	14.3	0	0.0	1	20.0
	生殖系および乳房障害		7	100.0	2	100.0	5	100.0
		乳房腫脹	3	42.9	1	50.0	2	40.0
		乳房圧痛	1	14.3	1	50.0	0	0.0
		月経過多	1	14.3	0	0.0	1	20.0
		不正子宮出血	6	85.7	1	50.0	5	100.0

MedDRA/J Version 22.0

引用元：FSN-013P-02（資料番号 5.3.4.1-01） 表 14.4-10 を引用

2.7.4.5.1.1.3 海外 ISS

第 III 相試験及び第 II 相試験の統合データでの BMI の分布は以下のとおりであった。

- 低体重（18.5 kg/m^2 未満）：n=126（3.3%）
- 普通体重（18.5 kg/m^2 以上 25 kg/m^2 未満）：n=2181（57.5%）
- 過体重（25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満）：n=898（23.7%）
- 肥満（30 kg/m^2 以上）：n=585（15.4%）

第 III 相試験及び第 II 相試験の統合データでの、BMI 別の TEAE の要約を表 2.7.4-342 に示す。TEAE が報告された被験者の割合は 50.1%（450 例/898 例）～51.6%（65 例/126 例）であり、BMI のカテゴリー間で明らかな差は認められなかった。

表 2.7.4-342 BMI カテゴリー別の TEAE の要約（海外 ISS、第 III 相試験及び第 II 相試験）（安全性解析対象集団）

	Phase 3 and 2 Studies E4/DRSP 15/3 mg (N=3790)*											
	< 18.5 kg/m^2 (N=126)			≥ 18.5 kg/m^2 - < 25 kg/m^2 (N=2181)			≥ 25 kg/m^2 - < 30 kg/m^2 (N=898)			≥ 30 kg/m^2 (N=585)		
	Underweight			Normal weight			Overweight			Obese		
Adverse Event Category	n	%	m	n	%	m	n	%	m	n	%	m
Any TEAEs	65	51.6	154	1112	51.0	3146	450	50.1	1242	297	50.8	781
Any TEAEs related to study drug	30	23.8	66	628	28.8	1325	245	27.3	482	153	26.2	275
Any serious TEAEs	2	1.6	2	15	0.7	16	10	1.1	12	14	2.4	15
Any serious TEAEs related to study drug**	0	0.0	0	1	0.0	1	1	0.1	1	2	0.3	2
Any severe TEAEs	7	5.6	7	72	3.3	104	27	3.0	43	24	4.1	37
Any severe TEAEs related to study drug	2	1.6	2	29	1.3	49	13	1.4	17	10	1.7	13
Any TEAEs leading to study discontinuation	12	9.5	16	214	9.8	245	76	8.5	83	55	9.4	58
Any serious TEAEs leading to study discontinuation	0	0.0	0	2	0.1	2	0	0.0	0	4	0.7	4
Any TEAEs leading to death	0	0.0	0	1	0.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0
Any serious TEAEs leading to death	0	0.0	0	1	0.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0

DRSP = drospirenone, E4 = estetrol, m = number of events, n = number of subjects, TEAE = treatment-emergent adverse event

* The ISS Safety Population includes 3,575 subjects with confirmed exposure to E4/DRSP 15/3 mg and 215 subjects for whom neither exposure or non-exposure could be confirmed. All 215 subjects were included in Phase 3 studies.

** One subject reported a drug-related serious TEAE (acute pancreatitis) which was subsequently corrected into non-drug-related by the Investigator. See Section 2.7.4.2.1.3.6 for more information.
Additional Analyses for Estelle Clinical Program（資料番号 5.3.5.3-int05）Table 4.24 より作成

BMI のカテゴリー別の全 TEAE の一覧を 5.3.5.3-int02 Table14.3.1.4 に示す。BMI のカテゴリー別の TEAE の分布には特に傾向は認められなかった。

BMI のカテゴリー別の重篤な TEAE の一覧を 5.3.5.3-int02 Table14.3.1.6 に示す。重篤な TEAE は、低体重の被験者 2 例（1.6%）、普通体重の被験者 15 例（0.7%）、過体重の被験者 10 例（1.1%）、肥満の被験者 14 例（2.4%）が報告された。最も高頻度に報告された TEAE は、PT 別で、自然流産［低体重 1 例（0.8%）、普通体重 4 例（0.2%）、過体重 3 例（0.3%）、肥満 1 例（0.2%）］であった。その他全ての重篤な TEAE は各カテゴリーとも 1 例以下であった。

BMI のカテゴリー別の試験中止に至った TEAE の解析結果を 5.3.5.3-int02-Section 8.5 に示す。TEAE のため試験中止に至った被験者の割合は、BMI のカテゴリー全体で 8.5～9.8%であった。BMI のカテゴリー別の試験中止に至った TEAE の分布には特に傾向は認められなかった。

2.7.4.5.1.2 人種の影響

2.7.4.5.1.2.1 海外 ISS

第 III 相試験及び第 II 相試験の統合データでの、人種別の被験者の分布は以下のとおりであった。

- 白人：n=3094（81.6%）
- 黒人又はアフリカ系アメリカ人：n=467（12.3%）
- アジア人：n=100（2.6%）
- その他：n=129（3.4%）

第 III 相試験及び第 II 相試験の統合データでの、人種別の TEAE の要約を表 2.7.4-343 に示す。TEAE の発現割合は 38.1～61.0%であり、黒人又はアフリカ系アメリカ人の割合が最も低く、アジア人の割合が最も高かった。しかし、白人以外の被験者数が少ないため、結果の解釈には注意が必要である。

表 2.7.4-343 人種別の TEAE の要約（海外 ISS、第 III 相試験及び第 II 相試験）（安全性解析対象集団）

	Phase 3 and 2 Studies E4/DRSP 15/3 mg (N=3790)*											
	White (N=3094)			Black or African American (N=467)			Asian (N=100)			Other Race (N=129)		
Adverse Event Category	n	%	m	n	%	m	n	%	m	n	%	m
Any TEAEs	1615	52.2	4528	178	38.1	418	61	61.0	152	70	54.3	225
Any TEAEs related to study drug	889	28.7	1828	97	20.8	193	31	31.0	52	39	30.2	75
Any serious TEAEs	28	0.9	28	10	2.1	13	1	1.0	1	2	1.6	3
Any serious TEAEs related to study drug**	2	0.1	2	1	0.2	1	0	0.0	0	1	0.8	1
Any severe TEAEs	107	3.5	159	12	2.6	18	3	3.0	3	8	6.2	11
Any severe TEAEs related to study drug	45	1.5	71	5	1.1	5	0	0.0	0	4	3.1	5
Any TEAEs leading to study discontinuation	306	9.9	348	32	6.9	34	7	7.0	7	12	9.3	13
Any serious TEAEs leading to study discontinuation	3	0.1	3	1	0.2	1	1	1.0	1	1	0.8	1
Any TEAEs leading to death	1	0.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0
Any serious TEAEs leading to death	1	0.0	1	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	0

DRSP = drospirenone, E4 = estetrol, m = number of events, n = number of subjects, TEAE = treatment-emergent adverse event

* The ISS Safety Population includes 3,575 subjects with confirmed exposure to E4/DRSP 15/3 mg and 215 subjects for whom neither exposure or non-exposure could be confirmed. All 215 subjects were included in Phase 3 studies.

** One subject reported a drug-related serious TEAE (acute pancreatitis) which was subsequently corrected into non-drug-related by the Investigator. See Section 2.7.4.2.1.3.6 for more information.

Additional Analyses for Estelle Clinical Program（資料番号 5.3.5.3-int05）Table 4.22 より作成

いずれかの人種群で 2%以上で報告された SOC 別及び PT 別の TEAE の一覧を 5.3.5.3-int02 Table14.3.2.4 に示す。ほとんどの SOC 及び PT では、人種別の TEAE の発現割合に差が認められ、ほとんどの場合、アジア人及び他の人種では白人及び黒人／アフリカ系アメリカ人と比較し

て TEAE の発現割合が高かった。しかし、白人以外の被験者数が非常に少なかったことを考えると、これらの結果の解釈には注意が必要である。

人種別の重篤な TEAE の一覧を 5.3.5.3-int02 Table14.3.2.6 に示す。重篤な TEAE の発現割合は 0.9～2.1%であり、黒人又はアフリカ系アメリカ人で割合が最も高かった。しかし、白人（n=28）、黒人又はアフリカ系アメリカ人（n=10）、アジア人（n=1）及びその他の人種（n=2）で重篤な TEAE が報告された被験者数が少なかったことを踏まえると、確かな結論を導くことはできなかった。最も高頻度に報告された重篤な TEAE は、PT 別で、自然流産［白人 5 例（0.2%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人 4 例（0.9%）］、うつ病［黒人又はアフリカ系アメリカ人 2 例（0.4%）］、虫垂炎［白人 2 例（0.1%）］であった。その他全ての重篤な TEAE は各カテゴリーとも 1 例以下であった。

人種別の試験中止に至った TEAE の解析結果を 5.3.5.3-int02-Section 8.5 に示す。TEAE のため試験中止に至った被験者の割合は人種全体で 6.9～9.9%であり、白人が最も割合が高かった。

2.7.4.5.1.2.2 海外臨床試験（MIT-Es0001-C109 試験）

海外 ISS には含めていないが、MIT-Es0001-C109 試験において、日本人及び白人に E4 15 mg 又は E4/DRSP（5 mg/3 mg、15 mg/3 mg 又は 20 mg/3 mg）を単回投与した時、人種による安全性への影響を検討したため、参考として日本人と白人別の総合的な TEAE の要約を表 2.7.4-344 に示す。詳細は 5.3.3.3-01 を参照。

本試験では、死亡、SAE 及び試験中止に至った TEAE は認められなかった。E4 又は E4/DRSP を投与された被験者のうち、12 例（30.0%）の日本人被験者及び 6 例（15.0%）の白人被験者で少なくとも 1 件の TEAE が報告された。いずれの TEAE も軽度であり、試験終了時までに軽快中又は回復と判定された。

TEAE の割合は数値上は日本人集団で高かったが、各集団ともに被験者数が少なかったため（各群 N=40）、臨床的に意味のある差は認められなかった。

表 2.7.4-344 日本人と白人別の総合的な TEAE の要約（MIT-Es0001-C109 試験）（安全性解析対象集団）

			All Japanese		All Caucasian		All Subjects	
Characteristic	All Japanese (N=48) n (%)	All Caucasian (N=48) n (%)	Treated (N=40) n (%)	Placebo (N=8) n (%)	Treated (N=40) n (%)	Placebo (N=8) n (%)	Pooled Treated (N=80) n (%)	Pooled Placebo (N=16) n (%)
At least 1 TEAE	14 (29.2%)	8 (16.7%)	12 (30.0%)	2 (25.0%)	6 (15.0%)	2 (25.0%)	18 (22.5%)	4 (25.0%)
At least 1 TEAE related to study drug	9 (18.8%)	3 (6.3%)	8 (20.0%)	1 (12.5%)	3 (7.5%)	0 (0.0%)	11 (13.8%)	1 (6.3%)
At least 1 serious TEAE	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
At least 1 TEAE leading to study drug discontinuation	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

N = number of subjects in the Safety Population, n = number of subjects in the specific population, TEAE = treatment-emergent adverse event, % = calculated using the number of subjects in the safety population as the denominator (n/N*100)

MIT-Es0001-C109（資料番号 5.3.3.3-01）Table 14.3.1.1 より作成

2.7.4.5.1.3 年齢の影響

2.7.4.5.1.3.1 FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合

2.7.4.5.1.3.1.1 24 週投与

投与 6 周期終了時点までの Primary Safety Population を対象とした、年齢別の比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）を表 2.7.4-345 に、年齢別の比較的よくみられる治験薬と因果関係が「関連あり」である TEAE（発現割合 2%以上）を表 2.7.4-346 に示す。

比較的よくみられる TEAE の発現割合は、20- <30 years で 100.0%（48/48 例）、30- <40 years で 93.4%（57/61 例）、40- years で 100.0%（51/51 例）であり、比較的よくみられる治験薬と因果関係が「関連あり」である TEAE の発現割合は、20- <30 years で 85.4%（41/48 例）、30- <40 years で 78.7%（48/61 例）、40- years で 90.2%（46/51 例）であった。

全体として、年齢による TEAE の発現割合に特記すべき大差は認められなかった。

表 2.7.4-345 年齢別の比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population）（24 週）

Table 4.4.1 1.16-1 Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by Age Categories by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

		FSN-013 Pooled					
		Age Category					
		20 -<30 years N=48		30 -<40 years N=61		40- years N=51	
System Organ Class Preffered Term		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Any Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events		260	48 (100 0)	278	57 (93 4)	275	51 (100 0)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	18	13 (27 1)	22	14 (23 0)	24	13 (25 5)
Nausea	悪心	2	2 (4 2)	9	9 (14 8)	3	3 (5 9)
Abdominal pain upper	上腹部痛	1	1 (2 1)	5	4 (6 6)	5	2 (3 9)
Stomatitis	口内炎	6	3 (6 3)	1	1 (1 6)	1	1 (2 0)
Dental caries	齲歯	4	4 (8 3)	1	1 (1 6)	2	2 (3 9)
Toothache	歯痛	2	2 (4 2)	2	2 (3 3)	3	3 (5 9)
Diarrhoea	下痢	0	0 (0 0)	3	3 (4 9)	2	2 (3 9)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害及び投与部位の状態	20	18 (37 5)	23	18 (29 5)	27	21 (41 2)
Pyrexia	発熱	13	13 (27 1)	11	10 (16 4)	15	15 (29 4)
Vaccination site pain	ワクチン接種部位疼痛	3	3 (6 3)	6	6 (9 8)	8	7 (13 7)
Malaise	倦怠感	2	2 (4 2)	2	2 (3 3)	1	1 (2 0)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	29	22 (45 8)	37	23 (37 7)	15	9 (17 6)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	6	5 (10 4)	12	9 (14 8)	3	3 (5 9)
COVID-19	COVID-19	9	9 (18 8)	5	5 (8 2)	4	4 (7 8)
Vulvovaginal candidiasis	外陰部膣カンジダ症	2	2 (4 2)	4	4 (6 6)	0	0 (0 0)
Cystitis	膀胱炎	1	1 (2 1)	2	1 (1 6)	3	2 (3 9)

MedDRA : Version 24 0

Program Name: t_4_4_1_1_16_1.sas / Output: t_4_4_1_1_16_1.rtf

Date of Table Generation: 2023-02-20 8:53

Data Source: adae

表 2.7.4-345 年齢別の比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population）（24 週）（続き）

Table 4.4.1.1.16-1 Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by Age Categories by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

		FSN-013 Pooled					
		Age Category					
		20 -<30 years N=48		30 -<40 years N=61		40- years N=51	
System Organ Class Preffered Term		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Injury, poisoning and procedural complications	障害、中毒および処置合併症	11	7 (14.6)	3	3 (4.9)	8	6 (11.8)
Procedural pain	処置による疼痛	9	5 (10.4)	1	1 (1.6)	2	2 (3.9)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	9	9 (18.8)	8	8 (13.1)	15	14 (27.5)
Arthralgia	関節痛	2	2 (4.2)	2	2 (3.3)	3	3 (5.9)
Back pain	背部痛	2	2 (4.2)	1	1 (1.6)	3	3 (5.9)
Neck pain	頚部痛	1	1 (2.1)	1	1 (1.6)	2	2 (3.9)
Nervous system disorders	神経系障害	27	18 (37.5)	15	13 (21.3)	24	13 (25.5)
Headache	頭痛	22	13 (27.1)	9	8 (13.1)	19	9 (17.6)
Somnolence	傾眠	3	3 (6.3)	3	3 (4.9)	1	1 (2.0)
Dizziness	浮動性めまい	1	1 (2.1)	1	1 (1.6)	2	2 (3.9)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	101	38 (79.2)	144	44 (72.1)	132	44 (86.3)
Intermenstrual bleeding	月経中間期出血	80	32 (66.7)	119	38 (62.3)	101	38 (74.5)
Heavy menstrual bleeding	重度月経出血	8	7 (14.6)	15	10 (16.4)	9	9 (17.6)
Breast pain	乳房痛	1	1 (2.1)	5	5 (8.2)	5	4 (7.8)
Abnormal uterine bleeding	異常子宮出血	6	3 (6.3)	1	1 (1.6)	4	2 (3.9)
Breast discomfort	乳房不快感	1	1 (2.1)	0	0 (0.0)	3	3 (5.9)
Pelvic pain	骨盤痛	0	0 (0.0)	1	1 (1.6)	3	3 (5.9)

Page 2 of 3

MedDRA : Version 24.0
Program Name: t_4_4_1_1_16_1.sas / Output: t_4_4_1_1_16_1.rtf
Date of Table Generation: 2023-02-20 8:53
Data Source: adae

表 2.7.4-345 年齢別の比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population）（24 週）（続き）

Table 4.4.1.1.16-1 Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by Age Categories by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

		FSN-013 Pooled					
		Age Category					
		20 -<30 years N=48		30 -<40 years N=61		40- years N=51	
System Organ Class Preffered Term		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦郭障害	4	4 (8.3)	5	3 (4.9)	7	4 (7.8)
Cough	咳嗽	1	1 (2.1)	1	1 (1.6)	3	2 (3 9)

Page 3 of 3

MedDRA : Version 24.0
Program Name t_4_4_1_1_16_1.sas / Output t_4_4_1_1_16_1.rtf
Date of Table Generation 2023-02-20 8 53
Data Source adae

FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合（資料番号 5.3.5.3-int01） 表 6-17 より作成

表 2.7.4-346 年齢別の比較的よくみられる治験薬と因果関係が「関連あり」である TEAE（発現割合 2%以上）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population）（24 週）

Table 4.4.1.1.17-1 Relatively Common Drug-Related Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by Age Categories by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

		FSN-013 Pooled					
		Age Category					
		20 -<30 years N=48		30 -<40 years N=61		40- years N=51	
System Organ Class Preffered Term		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Any Relatively Common Drug-Related Treatment Emergent Adverse Events		126	41 (85 4)	181	48 (78 7)	157	46 (90 2)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	3	3 (6 3)	14	12 (19 7)	5	3 (5 9)
Nausea	悪心	2	2 (4 2)	9	9 (14 8)	2	2 (3 9)
Nervous system disorders	神経系障害	5	5 (10 4)	11	10 (16 4)	10	5 (9 8)
Headache	頭痛	1	1 (2 1)	6	6 (9 8)	7	2 (3 9)
Somnolence	傾眠	3	3 (6 3)	3	3 (4 9)	1	1 (2 0)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	100	38 (79 2)	143	43 (70 5)	129	43 (84 3)
Intermenstrual bleeding	月経中間期出血	80	32 (66 7)	119	38 (62 3)	100	37 (72 5)
Heavy menstrual bleeding	重度月経出血	8	7 (14 6)	15	10 (16 4)	9	9 (17 6)
Breast pain	乳房痛	1	1 (2 1)	5	5 (8 2)	5	4 (7 8)
Abnormal uterine bleeding	異常子宮出血	6	3 (6 3)	0	0 (0 0)	4	2 (3 9)
Breast discomfort	乳房不快感	1	1 (2 1)	0	0 (0 0)	3	3 (5 9)
Pelvic pain	骨盤痛	0	0 (0 0)	1	1 (1 6)	3	3 (5 9)

Page 1 of 1

MedDRA : Version 24 0

Program Name: t_4_4_1_1_17_1.sas / Output: t_4_4_1_1_17_1.rtf
Date of Table Generation: 2023-02-20 8:55
Data Source: adae

FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合（資料番号 5.3.5.3-int01） 表 6-18 より作成

2.7.4.5.1.3.1.2 52 週投与

投与 13 周期終了時点までの Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population を対象とした、年齢別の比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）を表 2.7.4-347 に、年齢別の比較的よくみられる治験薬と因果関係が「関連あり」である TEAE（発現割合 2%以上）を表 2.7.4-348 に示す。

Primary Safety Population において、比較的よくみられる TEAE の発現割合は、20- <30 years で 100.0%（48/48 例）、30- <40 years で 100%（61/61 例）、40- years で 100.0%（51/51 例）であり、比較的よくみられる治験薬と因果関係が「関連あり」である TEAE の発現割合は、20- <30 years で 93.8%（45/48 例）、30- <40 years で 90.2%（55/61 例）、40- years で 92.2%（47/51 例）であった。

Secondary Safety Population において、比較的よくみられる TEAE の発現割合は、20- <30 years で 97.0%（98/101 例）、30- <40 years で 98.3%（116/118 例）、40- years で 100.0%（92/92 例）であり、比較的よくみられる治験薬と因果関係が「関連あり」である TEAE の発現割合は、20- <30 years で 91.1%（92/101 例）、30- <40 years で 88.1%（104/118 例）、40- years で 91.3%（84/92 例）であった。

全体として、Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population で、年齢による TEAE の発現割合に特記すべき大差は認められなかった。

表 2.7.4-347 年齢別の比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）

Table 4.4.1.1.16-1 Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by Age Categories by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

		Primary FSN-013 Pooled						Secondary FSN-013 Pooled					
		Age Category						Age Category					
		20 -<30 years N=48		30 -<40 years N=61		40- years N=51		20 -<30 years N=101		30 -<40 years N=118		40- years N=92	
System Organ Class Preferred Term		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Any Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events		522	48 (100.0)	583	61 (100.0)	529	51 (100.0)	847	98 (97.0)	957	116 (98.3)	800	92 (100.0)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	1	1 (2.1)	7	7 (11.5)	3	2 (3.9)	2	2 (2.0)	8	8 (6.8)	8	6 (6.5)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	0	0 (0.0)	2	2 (3.3)	3	2 (3.9)	0	0 (0.0)	3	3 (2.5)	4	3 (3.3)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	4	4 (8.3)	4	4 (6.6)	4	3 (5.9)	9	8 (7.9)	8	8 (6.8)	8	5 (5.4)
Vertigo	回転性めまい	1	1 (2.1)	2	2 (3.3)	2	2 (3.9)	1	1 (1.0)	4	4 (3.4)	6	4 (4.3)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	39	19 (39.6)	35	20 (32.8)	36	18 (35.3)	62	34 (33.7)	56	33 (28.0)	54	27 (29.3)
Nausea	悪心	5	5 (10.4)	9	9 (14.8)	3	3 (5.9)	12	11 (10.9)	17	13 (11.0)	4	4 (4.3)
Abdominal pain upper	上腹部痛	2	2 (4.2)	7	5 (8.2)	7	4 (7.8)	3	3 (3.0)	8	6 (5.1)	10	6 (6.5)
Diarrhoea	下痢	5	3 (6.3)	6	3 (4.9)	3	3 (5.9)	9	5 (5.0)	6	3 (2.5)	4	4 (4.3)
Stomatitis	口内炎	6	3 (6.3)	2	1 (1.6)	2	2 (3.9)	8	5 (5.0)	3	2 (1.7)	3	3 (3.3)
Dental caries	齲歯	5	5 (10.4)	1	1 (1.6)	3	3 (5.9)	8	8 (7.9)	2	2 (1.7)	5	5 (5.4)
Toothache	歯痛	2	2 (4.2)	3	3 (4.9)	4	4 (7.8)	5	5 (5.0)	5	5 (4.2)	5	5 (5.4)
Constipation	便秘	4	4 (8.3)	0	0 (0.0)	2	2 (3.9)	5	5 (5.0)	1	1 (0.8)	3	3 (3.3)
Abdominal pain	腹痛	2	2 (4.2)	1	1 (1.6)	1	1 (2.0)	3	3 (3.0)	4	2 (1.7)	1	1 (1.1)

MedDRA : Version 24.0
Counted from the start of FSN-013 administration onwards.

Program Name t 4 4 1 1 16 1.sas / Output t 4 4 1 1 16 1.rtf
Date of Table Generation 2023-10-27 22 33
Data Source adae

表 2.7.4-347 年齢別の比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）（続き）

Table 4.4.1.1.16-1 Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by Age Categories by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

		Primary FSN-013 Pooled						Secondary FSN-013 Pooled					
		Age Category						Age Category					
		20 -<30 years N=48		30 -<40 years N=61		40- years N=51		20 -<30 years N=101		30 -<40 years N=118		40- years N=92	
System Organ Class Preferred Term		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	34	23 (47.9)	42	29 (47.5)	37	24 (47.1)	53	35 (34.7)	68	46 (39.0)	55	37 (40.2)
Pyrexia	発熱	19	17 (35.4)	22	17 (27.9)	19	17 (33.3)	27	25 (24.8)	38	32 (27.1)	31	27 (29.3)
Vaccination site pain	ワクチン接種部位疼痛	6	5 (10.4)	10	10 (16.4)	10	8 (15.7)	9	8 (7.9)	13	13 (11.0)	12	10 (10.9)
Malaise	倦怠感	4	3 (6.3)	3	3 (4.9)	2	2 (3.9)	8	6 (5.9)	7	7 (5.9)	4	4 (4.3)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	67	36 (75.0)	87	36 (59.0)	38	24 (47.1)	106	61 (60.4)	135	65 (55.1)	57	40 (43.5)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	7	6 (12.5)	27	16 (26.2)	14	11 (21.6)	14	12 (11.9)	39	26 (22.0)	18	14 (15.2)
COVID-19	ＣＯＶＩＤ－１９	20	20 (41.7)	16	15 (24.6)	11	11 (21.6)	28	28 (27.7)	28	27 (22.9)	21	21 (22.8)
Coronavirus infection	コロナウイルス感染	7	7 (14.6)	4	4 (6.6)	3	3 (5.9)	10	10 (9.9)	5	5 (4.2)	4	4 (4.3)
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	3	3 (6.3)	10	10 (16.4)	0	0 (0.0)	8	8 (7.9)	11	11 (9.3)	0	0 (0.0)
Cystitis	膀胱炎	2	2 (4.2)	3	2 (3.3)	4	3 (5.9)	4	4 (4.0)	3	2 (1.7)	4	3 (3.3)
Gastroenteritis	胃腸炎	7	6 (12.5)	1	1 (1.6)	0	0 (0.0)	9	8 (7.9)	2	2 (1.7)	0	0 (0.0)
Tonsillitis	扁桃炎	5	4 (8.3)	2	2 (3.3)	0	0 (0.0)	5	4 (4.0)	2	2 (1.7)	0	0 (0.0)
Vulvitis	外陰部炎	2	2 (4.2)	2	2 (3.3)	0	0 (0.0)	2	2 (2.0)	7	4 (3.4)	1	1 (1.1)
Bacterial vulvovaginitis	細菌性外陰腟炎	0	0 (0.0)	4	2 (3.3)	0	0 (0.0)	3	3 (3.0)	9	6 (5.1)	0	0 (0.0)
Pharyngitis	咽頭炎	2	2 (4.2)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	5	5 (5.0)	2	2 (1.7)	1	1 (1.1)

MedDRA : Version 24.0
Counted from the start of FSN-013 administration onwards.

Program Name t 4 4 1 1 16 1.sas / Output t 4 4 1 1 16 1.rtf
Date of Table Generation 2023-10-27 22 33
Data Source adae

表 2.7.4-347 年齢別の比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）（続き）

Table 4.4.1.1.16-1 Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by Age Categories by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

		Primary FSN-013 Pooled						Secondary FSN-013 Pooled					
		Age Category						Age Category					
		20 -<30 years N=48		30 -<40 years N=61		40- years N=51		20 -<30 years N=101		30 -<40 years N=118		40- years N=92	
System Organ Class Preferred Term		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	25	13 (27.1)	5	5 (8.2)	13	10 (19.6)	34	20 (19.8)	9	9 (7.6)	17	14 (15.2)
Procedural pain	処置による疼痛	15	6 (12.5)	1	1 (1.6)	2	2 (3.9)	20	10 (9.9)	1	1 (0.8)	2	2 (2.2)
Ligament sprain	靭帯捻挫	3	3 (6.3)	1	1 (1.6)	2	2 (3.9)	5	4 (4.0)	2	2 (1.7)	2	2 (2.2)
Vaccination complication	ワクチン接種合併症	2	2 (4.2)	2	2 (3.3)	2	2 (3.9)	2	2 (2.0)	2	2 (1.7)	3	3 (3.3)
Arthropod sting	節足動物刺傷	1	1 (2.1)	0	0 (0.0)	3	3 (5.9)	1	1 (1.0)	0	0 (0.0)	3	3 (3.3)
Investigations	臨床検査	17	8 (16.7)	13	9 (14.8)	11	8 (15.7)	20	10 (9.9)	16	12 (10.2)	21	15 (16.3)
Thrombin-antithrombin III complex increased	トロンビン・アンチトロンビンＩＩＩ複合体増加	2	2 (4.2)	1	1 (1.6)	3	3 (5.9)	3	3 (3.0)	1	1 (0.8)	3	3 (3.3)
Fibrin D dimer increased	フィブリンＤダイマー増加	1	1 (2.1)	2	2 (3.3)	2	2 (3.9)	2	2 (2.0)	3	3 (2.5)	7	7 (7.6)
Soluble fibrin monomer complex increased	可溶性フィブリンモノマー複合体増加	2	2 (4.2)	1	1 (1.6)	2	2 (3.9)	3	3 (3.0)	1	1 (0.8)	4	4 (4.3)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	2 (4.2)	2	2 (3.3)	0	0 (0.0)	2	2 (2.0)	2	2 (1.7)	0	0 (0.0)

MedDRA : Version 24.0
Counted from the start of FSN-013 administration onwards.

Program Name t_4_4_1_1_16_1.sas / Output t_4_4_1_1_16_1.rtf
Date of Table Generation 2023-10-27 22 33
Data Source adae

表 2.7.4-347 年齢別の比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）（続き）

Table 4.4.1.1.16-1 Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by Age Categories by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

		Primary FSN-013 Pooled						Secondary FSN-013 Pooled					
		Age Category						Age Category					
		20 -<30 years N=48		30 -<40 years N=61		40- years N=51		20 -<30 years N=101		30 -<40 years N=118		40- years N=92	
System Organ Class Preferred Term		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	16	12 (25.0)	16	14 (23.0)	27	20 (39.2)	24	19 (18.8)	29	24 (20.3)	35	27 (29.3)
Back pain	背部痛	2	2 (4.2)	3	3 (4.9)	8	6 (11.8)	6	6 (5.9)	9	8 (6.8)	11	9 (9.8)
Arthralgia	関節痛	2	2 (4.2)	2	2 (3.3)	4	4 (7.8)	3	3 (3.0)	4	4 (3.4)	6	6 (6.5)
Neck pain	頚部痛	3	3 (6.3)	2	2 (3.3)	3	2 (3.9)	3	3 (3.0)	2	2 (1.7)	4	3 (3.3)
Myalgia	筋肉痛	0	0 (0.0)	3	3 (4.9)	2	2 (3.9)	0	0 (0.0)	4	4 (3.4)	3	3 (3.3)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	3	3 (6.3)	0	0 (0.0)	1	1 (2.0)	5	4 (4.0)	0	0 (0.0)	1	1 (1.1)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2	2 (4.2)	2	2 (3.3)	5	4 (7.8)	4	4 (4.0)	2	2 (1.7)	7	6 (6.5)
Uterine leiomyoma	子宮平滑筋腫	1	1 (2.1)	1	1 (1.6)	2	2 (3.9)	1	1 (1.0)	1	1 (0.8)	4	4 (4.3)
Nervous system disorders	神経系障害	69	23 (47.9)	29	21 (34.4)	59	21 (41.2)	104	43 (42.6)	69	40 (33.9)	81	33 (35.9)
Headache	頭痛	62	18 (37.5)	19	14 (23.0)	51	16 (31.4)	89	31 (30.7)	53	29 (24.6)	70	26 (28.3)
Somnolence	傾眠	3	3 (6.3)	4	4 (6.6)	1	1 (2.0)	6	6 (5.9)	7	7 (5.9)	2	2 (2.2)
Dizziness	浮動性めまい	2	1 (2.1)	1	1 (1.6)	3	3 (5.9)	4	3 (3.0)	1	1 (0.8)	3	3 (3.3)

MedDRA : Version 24.0
Counted from the start of FSN-013 administration onwards.

Program Name t 4 4 1 1 16 1.sas / Output t 4 4 1 1 16 1.rtf
Date of Table Generation 2023-10-27 22 33
Data Source adae

表 2.7.4-347 年齢別の比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）（続き）

Table 4.4.1.1.16-1 Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by Age Categories by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

		Primary FSN-013 Pooled						Secondary FSN-013 Pooled					
		Age Category						Age Category					
		20 -<30 years N=48		30 -<40 years N=61		40- years N=51		20 -<30 years N=101		30 -<40 years N=118		40- years N=92	
System Organ Class Preferred Term		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	194	44 (91.7)	306	53 (86.9)	254	49 (96.1)	355	89 (88.1)	493	100 (84.7)	388	83 (90.2)
Intermenstrual bleeding	月経中間期出血	160	37 (77.1)	269	46 (75.4)	197	45 (88.2)	293	75 (74.3)	428	89 (75.4)	302	70 (76.1)
Heavy menstrual bleeding	重度月経出血	10	8 (16.7)	18	12 (19.7)	21	11 (21.6)	16	12 (11.9)	25	17 (14.4)	33	19 (20.7)
Abnormal uterine bleeding	異常子宮出血	11	3 (6.3)	1	1 (1.6)	8	3 (5.9)	15	5 (5.0)	8	2 (1.7)	9	4 (4.3)
Breast pain	乳房痛	3	3 (6.3)	5	5 (8.2)	5	4 (7.8)	6	6 (5.9)	9	8 (6.8)	10	9 (9.8)
Pelvic pain	骨盤痛	0	0 (0.0)	1	1 (1.6)	6	4 (7.8)	3	3 (3.0)	1	1 (0.8)	7	5 (5.4)
Hypomenorrhoea	過少月経	2	2 (4.2)	1	1 (1.6)	2	2 (3.9)	3	3 (3.0)	1	1 (0.8)	5	4 (4.3)
Vulvovaginal pruritus	外陰腟そう痒症	2	2 (4.2)	2	2 (3.3)	1	1 (2.0)	2	2 (2.0)	2	2 (1.7)	1	1 (1.1)
Amenorrhoea	無月経	1	1 (2.1)	3	2 (3.3)	1	1 (2.0)	1	1 (1.0)	3	2 (1.7)	1	1 (1.1)
Oligomenorrhoea	希発月経	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	5	3 (5.9)	6	6 (5.9)	4	4 (3.4)	10	7 (7.6)
Breast discomfort	乳房不快感	1	1 (2.1)	0	0 (0.0)	3	3 (5.9)	3	3 (3.0)	2	2 (1.7)	4	4 (4.3)
Polymenorrhoea	頻発月経	2	2 (4.2)	2	2 (3.3)	0	0 (0.0)	3	3 (3.0)	3	3 (2.5)	0	0 (0.0)

MedDRA : Version 24.0
Counted from the start of FSN-013 administration onwards.

Program Name t 4 4 1 1 16 1.sas / Output t 4 4 1 1 16 1.rtf
Date of Table Generation 2023-10-27 22 33
Data Source adae

表 2.7.4-347 年齢別の比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）（続き）

Table 4.4.1.1.16-1 Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by Age Categories by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

		Primary FSN-013 Pooled						Secondary FSN-013 Pooled					
		Age Category						Age Category					
		20 -<30 years N=48		30 -<40 years N=61		40- years N=51		20 -<30 years N=101		30 -<40 years N=118		40- years N=92	
System Organ Class Preferred Term		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	11	9 (18.8)	10	7 (11.5)	13	9 (17.6)	14	12 (11.9)	19	13 (11.0)	29	18 (19.6)
Cough	咳嗽	1	1 (2.1)	3	3 (4.9)	6	4 (7.8)	1	1 (1.0)	4	4 (3.4)	11	9 (9.8)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	5	4 (8.3)	1	1 (1.6)	2	2 (3.9)	5	4 (4.0)	3	3 (2.5)	4	4 (4.3)
Cough variant asthma	咳喘息	2	2 (4.2)	2	1 (1.6)	2	1 (2.0)	2	2 (2.0)	2	1 (0.8)	2	1 (1.1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	23	13 (27.1)	14	13 (21.3)	11	8 (15.7)	29	18 (17.8)	23	21 (17.8)	16	11 (12.0)
Acne	ざ瘡	3	2 (4.2)	3	3 (4.9)	0	0 (0.0)	3	2 (2.0)	5	5 (4.2)	0	0 (0.0)
Urticaria	蕁麻疹	4	3 (6.3)	1	1 (1.6)	1	1 (2.0)	5	4 (4.0)	2	2 (1.7)	3	3 (3.3)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	3	3 (6.3)	1	1 (1.6)	1	1 (2.0)	4	4 (4.0)	1	1 (0.8)	1	1 (1.1)
Pruritus	そう痒症	2	2 (4.2)	0	0 (0.0)	3	3 (5.9)	2	2 (2.0)	0	0 (0.0)	3	3 (3.3)
Dermatitis	皮膚炎	3	2 (4.2)	1	1 (1.6)	1	1 (2.0)	3	2 (2.0)	1	1 (0.8)	1	1 (1.1)

Page 6 of 6

MedDRA : Version 24.0
Counted from the start of FSN-013 administration onwards.

Program Name t 4 4 1 1 16 1.sas / Output t 4 4 1 1 16 1.rtf
Date of Table Generation 2023-10-27 22 33
Data Source adae

FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合（52 週）（資料番号 5.3.5.3-int07） 表 6-17 より作成

表 2.7.4-348 年齢別の比較的よくみられる治験薬と因果関係が「関連あり」である TEAE（発現割合 2%以上）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）

Table 4.4.1.1.17-1 Relatively Common Drug-Related Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by Age Categories by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

		Primary FSN-013 Pooled						Secondary FSN-013 Pooled					
		Age Category						Age Category					
		20 -<30 years N=48		30 -<40 years N=61		40- years N=51		20 -<30 years N=101		30 -<40 years N=118		40- years N=92	
System Organ Class Preferred Term		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Any Relatively Common Drug-Related Treatment Emergent Adverse Events		225	45 (93 8)	354	55 (90 2)	301	47 (92 2)	414	92 (91 1)	571	104 (88 1)	453	84 (91 3)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	9	6 (12 5)	15	13 (21 3)	6	4 (7 8)	18	15 (14 9)	28	20 (16 9)	7	5 (5 4)
Nausea	悪心	2	2 (4 2)	9	9 (14 8)	2	2 (3 9)	8	8 (7 9)	17	13 (11 0)	3	3 (3 3)
Diarrhoea	下痢	4	2 (4 2)	2	2 (3 3)	1	1 (2 0)	5	3 (3 0)	2	2 (1 7)	1	1 (1 1)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	5	3 (6 3)	6	6 (9 8)	0	0 (0 0)	9	5 (5 0)	14	11 (9 3)	3	3 (3 3)
Malaise	倦怠感	3	2 (4 2)	1	1 (1 6)	0	0 (0 0)	5	4 (4 0)	5	5 (4 2)	2	2 (2 2)
Investigations	臨床検査	6	5 (10 4)	5	4 (6 6)	10	7 (13 7)	7	6 (5 9)	7	6 (5 1)	16	11 (12 0)
Fibrin D dimer increased	フィブリンDダイマー増加	1	1 (2 1)	2	2 (3 3)	2	2 (3 9)	2	2 (2 0)	3	3 (2 5)	6	6 (6 5)
Thrombin-antithrombin III complex increased	トロンビン・アンチトロンビンＩＩＩ複合体増加	1	1 (2 1)	1	1 (1 6)	3	3 (5 9)	1	1 (1 0)	1	1 (0 8)	3	3 (3 3)
Soluble fibrin monomer complex increased	可溶性フィブリンモノマー複合体増加	1	1 (2 1)	1	1 (1 6)	2	2 (3 9)	1	1 (1 0)	1	1 (0 8)	4	4 (4 3)
Nervous system disorders	神経系障害	7	6 (12 5)	15	12 (19 7)	23	5 (9 8)	19	18 (17 8)	22	18 (15 3)	27	8 (8 7)
Headache	頭痛	3	2 (4 2)	9	8 (13 1)	20	2 (3 9)	9	8 (7 9)	13	11 (9 3)	23	5 (5 4)
Somnolence	傾眠	3	3 (6 3)	4	4 (6 6)	1	1 (2 0)	6	6 (5 9)	6	6 (5 1)	2	2 (2 2)

MedDRA : Version 24 0
Counted from the start of FSN-013 administration onwards

Program Name: t 4 4 1 1 17 1.sas / Output: t 4 4 1 1 17 1.rtf
Date of Table Generation: 2023-10-27 22:34
Data Source: adae

表 2.7.4-348 年齢別の比較的よくみられる治験薬と因果関係が「関連あり」である TEAE（発現割合 2%以上）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）（続き）

Table 4.4.1.1.17-1 Relatively Common Drug-Related Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by Age Categories by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

		Primary FSN-013 Pooled						Secondary FSN-013 Pooled					
		Age Category						Age Category					
		20 -<30 years N=48		30 -<40 years N=61		40- years N=51		20 -<30 years N=101		30 -<40 years N=118		40- years N=92	
System Organ Class Preferred Term		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	188	43 (89.6)	301	51 (83.6)	246	47 (92.2)	345	88 (87.1)	483	98 (83.1)	376	80 (87.0)
Intermenstrual bleeding	月経中間期出血	159	37 (77.1)	268	45 (73.8)	195	43 (84.3)	291	75 (74.3)	424	87 (73.7)	300	68 (73.9)
Heavy menstrual bleeding	重度月経出血	10	8 (16.7)	18	12 (19.7)	20	11 (21.6)	16	12 (11.9)	25	17 (14.4)	30	18 (19.6)
Abnormal uterine bleeding	異常子宮出血	10	3 (6.3)	0	0 (0.0)	7	2 (3.9)	14	5 (5.0)	7	1 (0.8)	8	3 (3.3)
Breast pain	乳房痛	2	2 (4.2)	5	5 (8.2)	5	4 (7.8)	5	5 (5.0)	9	8 (6.8)	10	9 (9.8)
Pelvic pain	骨盤痛	0	0 (0.0)	1	1 (1.6)	6	4 (7.8)	2	2 (2.0)	1	1 (0.8)	7	5 (5.4)
Hypomenorrhoea	過少月経	2	2 (4.2)	1	1 (1.6)	2	2 (3.9)	3	3 (3.0)	1	1 (0.8)	5	4 (4.3)
Amenorrhoea	無月経	1	1 (2.1)	3	2 (3.3)	1	1 (2.0)	1	1 (1.0)	3	2 (1.7)	1	1 (1.1)
Breast discomfort	乳房不快感	1	1 (2.1)	0	0 (0.0)	3	3 (5.9)	3	3 (3.0)	2	2 (1.7)	4	4 (4.3)
Oligomenorrhoea	希発月経	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	4	2 (3.9)	6	6 (5.9)	4	4 (3.4)	8	6 (6.5)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	3	2 (4.2)	4	4 (6.6)	5	4 (7.8)	5	4 (4.0)	7	7 (5.9)	7	6 (6.5)
Acne	ざ瘡	3	2 (4.2)	3	3 (4.9)	0	0 (0.0)	3	2 (2.0)	4	4 (3.4)	0	0 (0.0)

MedDRA : Version 24.0
Counted from the start of FSN-013 administration onwards.

Program Name t_4_4_1_1_17_1.sas / Output t_4_4_1_1_17_1.rtf
Date of Table Generation 2023-10-27 22 34
Data Source adae

FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合（52 週）（資料番号 5.3.5.3-int07） 表 6-18 より作成

2.7.4.5.1.3.2 FSN-013P-02 試験

年齢別の有害事象及び治験薬と因果関係が「関連あり」と判定された有害事象を表 2.7.4-349 及び表 2.7.4-350 に示す。

25 歳以下の群及び 25 歳超の群の有害事象発現割合はそれぞれ 100.0%（16/16 例）及び 96.2%（25/26 例）、治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された有害事象の発現割合はそれぞれ 100.0%（16/16 例）及び 76.9%（20/26 例）であり、治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された有害事象の発現割合は 25 歳以下の群でやや高かったが大きな差はなく、発現事象にも特に違いは認められなかった。

表 2.7.4-349 年齢（歳）別の有害事象（FSN-013P-02 試験）（安全性解析対象集団）

スクリーニング時年齢 (歳)	器官分類 (SOC)	基本語 (PT)	全体 発現例数	全体 発現率 (%)	周期投与群 発現例数	周期投与群 発現率 (%)	連続投与群 発現例数	連続投与群 発現率 (%)
≦ 25歳	評価例数		16		7		9	
	総発現例数		16	100.0	7	100.0	9	100.0
	血液およびリンパ系障害		1	6.3	0	0.0	1	11.1
		リンパ節炎	1	6.3	0	0.0	1	11.1
	胃腸障害		4	25.0	1	14.3	3	33.3
		下腹部痛	2	12.5	1	14.3	1	11.1
		便秘	1	6.3	0	0.0	1	11.1
		悪心	1	6.3	1	14.3	0	0.0
		歯痛	1	6.3	0	0.0	1	11.1
	一般・全身障害および投与部位の状態		2	12.5	2	28.6	0	0.0
		倦怠感	1	6.3	1	14.3	0	0.0
		末梢性浮腫	1	6.3	1	14.3	0	0.0
	感染症および寄生虫症		8	50.0	5	71.4	3	33.3
		胃腸炎	2	12.5	1	14.3	1	11.1
		インフルエンザ	2	12.5	0	0.0	2	22.2
		上咽頭炎	5	31.3	3	42.9	2	22.2
		上気道感染	2	12.5	2	28.6	0	0.0
	臨床検査		7	43.8	5	71.4	2	22.2
		アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	6.3	1	14.3	0	0.0
		アミラーゼ増加	2	12.5	0	0.0	2	22.2
		血中鉄減少	3	18.8	2	28.6	1	11.1
		体温上昇	1	6.3	0	0.0	1	11.1
		ヘモグロビン減少	2	12.5	1	14.3	1	11.1
		トロンビン・アンチトロンビンＩＩＩ複合体増加	1	6.3	1	14.3	0	0.0
	筋骨格系および結合組織障害		1	6.3	1	14.3	0	0.0
		背部痛	1	6.3	1	14.3	0	0.0
	神経系障害		2	12.5	2	28.6	0	0.0
		頭痛	1	6.3	1	14.3	0	0.0
		傾眠	1	6.3	1	14.3	0	0.0
	精神障害		1	6.3	1	14.3	0	0.0
		抑うつ症状	1	6.3	1	14.3	0	0.0
	生殖系および乳房障害		16	100.0	7	100.0	9	100.0
		乳房腫脹	5	31.3	3	42.9	2	22.2
		乳房圧痛	1	6.3	1	14.3	0	0.0
		月経過多	6	37.5	4	57.1	2	22.2
		不正子宮出血	14	87.5	5	71.4	9	100.0
	皮膚および皮下組織障害		3	18.8	1	14.3	2	22.2
		ざ瘡	1	6.3	0	0.0	1	11.1
		湿疹	2	12.5	1	14.3	1	11.1
＞ 25歳	評価例数		26		13		13	
	総発現例数		25	96.2	13	100.0	12	92.3
	血液およびリンパ系障害		1	3.8	0	0.0	1	7.7
		貧血	1	3.8	0	0.0	1	7.7
	胃腸障害		4	15.4	2	15.4	2	15.4
		下腹部痛	2	7.7	1	7.7	1	7.7
		下痢	1	3.8	0	0.0	1	7.7
		悪心	1	3.8	0	0.0	1	7.7
		口内炎	1	3.8	1	7.7	0	0.0
		嘔吐	1	3.8	1	7.7	0	0.0
	一般・全身障害および投与部位の状態		4	15.4	2	15.4	2	15.4
		疲労	1	3.8	1	7.7	0	0.0
		倦怠感	3	11.5	1	7.7	2	15.4
	感染症および寄生虫症		9	34.6	4	30.8	5	38.5
		ウイルス性胃腸炎	1	3.8	0	0.0	1	7.7
		上咽頭炎	8	30.8	4	30.8	4	30.8
		咽頭クラミジア感染	1	3.8	1	7.7	0	0.0
		上気道感染	2	7.7	1	7.7	1	7.7
	傷害、中毒および処置合併症		1	3.8	1	7.7	0	0.0
		靱帯捻挫	1	3.8	1	7.7	0	0.0
		挫傷	1	3.8	1	7.7	0	0.0
	臨床検査		9	34.6	7	53.8	2	15.4
		血中ブドウ糖減少	1	3.8	1	7.7	0	0.0
		血中鉄減少	5	19.2	4	30.8	1	7.7
		血中トリグリセリド増加	1	3.8	1	7.7	0	0.0
		Ｃ－反応性蛋白増加	3	11.5	2	15.4	1	7.7
		ヘモグロビン減少	1	3.8	1	7.7	0	0.0
	代謝および栄養障害		2	7.7	1	7.7	1	7.7
		ケトアシドーシス	1	3.8	1	7.7	0	0.0
		食欲減退	1	3.8	0	0.0	1	7.7

表 2.7.4-349 年齢（歳）別の有害事象（FSN-013P-02 試験）（安全性解析対象集団）（続き）

スクリーニング時年齢 (歳)	器官分類 (SOC)	基本語 (PT)	全体 発現例数	全体 発現率 (%)	周期投与群 発現例数	周期投与群 発現率 (%)	連続投与群 発現例数	連続投与群 発現率 (%)
＞ 25歳	神経系障害		6	23.1	4	30.8	2	15.4
		浮動性めまい	1	3.8	1	7.7	0	0.0
		頭痛	5	19.2	4	30.8	1	7.7
		前兆を伴わない片頭痛	1	3.8	0	0.0	1	7.7
	精神障害		1	3.8	0	0.0	1	7.7
		無為	1	3.8	0	0.0	1	7.7
	生殖系および乳房障害		18	69.2	7	53.8	11	84.6
		乳房腫脹	7	26.9	2	15.4	5	38.5
		乳房圧痛	3	11.5	1	7.7	2	15.4
		月経過多	3	11.5	1	7.7	2	15.4
		不正子宮出血	16	61.5	5	38.5	11	84.6
	皮膚および皮下組織障害		1	3.8	0	0.0	1	7.7
		接触皮膚炎	1	3.8	0	0.0	1	7.7

MedDRA/J Version 22.0

引用元：FSN-013P-02（資料番号 5.3.4.1-01） 表 14.4-7 を引用

表 2.7.4-350 年齢（歳）ごとの治験薬と因果関係が「関連あり」と判定された有害事象（FSN-013P-02 試験）（安全性解析対象集団）

スクリーニング時年齢 (歳)	器官分類 (SOC)	基本語 (PT)	全体 発現例数	全体 発現率 (%)	周期投与群 発現例数	周期投与群 発現率 (%)	連続投与群 発現例数	連続投与群 発現率 (%)
≦ 25歳	評価例数		16		7		9	
	総発現例数		16	100.0	7	100.0	9	100.0
	胃腸障害		2	12.5	1	14.3	1	11.1
		下腹部痛	2	12.5	1	14.3	1	11.1
		悪心	1	6.3	1	14.3	0	0.0
	一般・全身障害および投与部位の状態		2	12.5	2	28.6	0	0.0
		倦怠感	1	6.3	1	14.3	0	0.0
		末梢性浮腫	1	6.3	1	14.3	0	0.0
	筋骨格系および結合組織障害		1	6.3	1	14.3	0	0.0
		背部痛	1	6.3	1	14.3	0	0.0
	神経系障害		2	12.5	2	28.6	0	0.0
		頭痛	1	6.3	1	14.3	0	0.0
		傾眠	1	6.3	1	14.3	0	0.0
	精神障害		1	6.3	1	14.3	0	0.0
		抑うつ症状	1	6.3	1	14.3	0	0.0
	生殖系および乳房障害		16	100.0	7	100.0	9	100.0
		乳房腫脹	5	31.3	3	42.9	2	22.2
		乳房圧痛	1	6.3	1	14.3	0	0.0
		月経過多	6	37.5	4	57.1	2	22.2
		不正子宮出血	14	87.5	5	71.4	9	100.0
	皮膚および皮下組織障害		1	6.3	0	0.0	1	11.1
		ざ瘡	1	6.3	0	0.0	1	11.1
＞ 25歳	評価例数		26		13		13	
	総発現例数		20	76.9	8	61.5	12	92.3
	胃腸障害		4	15.4	2	15.4	2	15.4
		下腹部痛	2	7.7	1	7.7	1	7.7
		悪心	1	3.8	0	0.0	1	7.7
		嘔吐	1	3.8	1	7.7	0	0.0
	一般・全身障害および投与部位の状態		3	11.5	1	7.7	2	15.4
		倦怠感	3	11.5	1	7.7	2	15.4
	代謝および栄養障害		1	3.8	0	0.0	1	7.7
		食欲減退	1	3.8	0	0.0	1	7.7
	神経系障害		6	23.1	4	30.8	2	15.4
		頭痛	5	19.2	4	30.8	1	7.7
		前兆を伴わない片頭痛	1	3.8	0	0.0	1	7.7
	精神障害		1	3.8	0	0.0	1	7.7
		無為	1	3.8	0	0.0	1	7.7
	生殖系および乳房障害		18	69.2	7	53.8	11	84.6
		乳房腫脹	7	26.9	2	15.4	5	38.5
		乳房圧痛	3	11.5	1	7.7	2	15.4
		月経過多	3	11.5	1	7.7	2	15.4
		不正子宮出血	16	61.5	5	38.5	11	84.6

MedDRA/J Version 22.0

引用元：FSN-013P-02（資料番号 5.3.4.1-01） 表 14.4-8 を引用

2.7.4.5.1.3.3 海外 ISS

第 III 相試験及び第 II 相試験の統合データでの、各種年齢カテゴリーの被験者の分布は以下のとおりであった。

- 16 歳以上 25 歳以下：n=1830（48.3%）
- 25 歳超 35 歳以下：n=1551（40.9%）
- 35 歳超 50 歳以下：n=409（10.8%）

第 III 相試験及び第 II 相試験の統合データでの、年齢カテゴリー別の TEAE の要約を表 2.7.4-351 に示す。TEAE が報告された被験者の割合は 47.9～51.6%であり、年齢カテゴリー間で明らかな差は認められなかった。

表 2.7.4-351 年齢カテゴリー別の TEAE の要約（海外 ISS、第 III 相試験及び第 II 相試験）（安全性解析対象集団）

-	Phase 3 and 2 Studies E4/DRSP 15/3 mg (N=3790)*								
-	≥16 to ≤25 years (N=1830)			>25 to ≤35 years (N=1551)			>35 to ≤50 years (N=409)		
Adverse Event Category	n	%	m	n	%	m	n	%	m
Any TEAEs	927	50.7	2583	801	51.6	2189	196	47.9	551
Any TEAEs related to study drug	500	27.3	1004	440	28.4	883	116	28.4	261
Any Serious TEAEs	22	1.2	23	13	0.8	15	6	1.5	7
Any Serious TEAEs related to study drug**	2	0.1	2	2	0.1	2	0	0.0	0
Any severe TEAEs	64	3.5	93	43	2.8	57	23	5.6	41
Any severe TEAEs related to study drug	28	1.5	42	18	1.2	25	8	2.0	14
Any TEAEs leading to study discontinuation	181	9.9	201	145	9.3	165	31	7.6	36
Any serious TEAEs leading to study discontinuation	2	0.1	2	4	0.3	4	0	0.0	0
Any TEAEs leading to death	1	0.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0
Any serious TEAEs leading to death	1	0.1	1	0	0.0	0	0	0.0	0

DRSP = drospirenone, E4 = estetrol, m = number of events, n = number of subjects, TEAE = treatment-emergent adverse event

* The ISS Safety Population includes 3,575 subjects with confirmed exposure to E4/DRSP 15/3 mg and 215 subjects for whom neither exposure nor non-exposure could be confirmed. All 215 subjects were included in Phase 3 studies.

** One subject reported a drug-related serious TEAE (acute pancreatitis) which was subsequently corrected into non-drug-related by the Investigator. See Section 2.7.4.2.1.3.6 for more information.

Additional Analyses for Estelle Clinical Program（資料番号 5.3.5.3-int05）Table 4.23 より作成

年齢カテゴリー別の全 TEAE の一覧を 5.3.5.3-int02 Table14.3.5.4 に示す。年齢カテゴリー別の全 TEAE の分布には特に傾向は認められなかった。

年齢カテゴリー別の重篤な TEAE の一覧を 5.3.5.3-int02 Table14.3.5.6 に示す。重篤な TEAE は、16 歳以上 25 歳以下の被験者で 22 例（1.2%）、25 歳超 35 歳以下の被験者で 13 例（0.8%）、35 歳超 50 歳以下の被験者で 6 例（1.5%）報告された。最も高頻度に報告された重篤な TEAE は、自然流産［16 歳以上 25 歳以下：4 例（0.2%）、25 歳超 35 歳以下：5 例（0.3%）］及びうつ病

［16 歳以上 25 歳以下：2 例（0.1%）］であった。その他全ての重篤な TEAE は各カテゴリーとも 1 例以下であった。

年齢カテゴリー別の試験中止に至った TEAE の解析結果を 5.3.5.3-int02-Section 8.5 に示す。TEAE のため試験中止に至った被験者の割合は、年齢カテゴリー全体で 7.6～9.9%であり、16 歳以上 25 歳以下が最も割合が高かった。

2.7.4.5.1.4 子宮筋腫の影響

2.7.4.5.1.4.1 FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合

2.7.4.5.1.4.1.1 24 週投与

投与 6 周期終了時点までの Primary Safety Population を対象とした、合併症別（子宮筋腫あり・なし）の比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）を表 2.7.4-352 に、合併症別（子宮筋腫あり・なし）の比較的よくみられる治験薬と因果関係が「関連あり」である TEAE（発現割合 2%以上）を表 2.7.4-353 に示す。

比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）の発現割合は、子宮筋腫ありで 97.6%（40/41 例）、子宮筋腫なしで 97.5%（116/119 例）であり、比較的よくみられる治験薬と因果関係が「関連あり」である TEAE（発現割合 2%以上）の発現割合は、子宮筋腫ありで 92.7%（38/41 例）、子宮筋腫なしで 81.5%（97/119 例）であった。

全体として、子宮筋腫の有無による TEAE の発現割合に特記すべき大差は認められなかった。

表 2.7.4-352 合併症別（子宮筋腫あり・なし）の比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population）（24 週）

Table 4.4.1.1.16-3 Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by Uterine Fibroids by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

		FSN-013 Pooled			
		Presence of Uterine Fibroids			
		Yes N=41		No N=119	
System Organ Class Preffered Term		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Any Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events		237	40 (97 6)	576	116 (97 5)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	22	12 (29 3)	42	28 (23 5)
Nausea	悪心	4	4 (9 8)	10	10 (8 4)
Abdominal pain upper	上腹部痛	5	2 (4 9)	6	5 (4 2)
Stomatitis	口内炎	1	1 (2 4)	7	4 (3 4)
Dental caries	齲歯	1	1 (2 4)	6	6 (5 0)
Toothache	歯痛	1	1 (2 4)	6	6 (5 0)
Diarrhoea	下痢	3	3 (7 3)	2	2 (1 7)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害及び投与部位の状態	16	13 (31 7)	54	44 (37 0)
Pyrexia	発熱	9	9 (22 0)	30	29 (24 4)
Vaccination site pain	ワクチン接種部位疼痛	4	4 (9 8)	13	12 (10 1)
Malaise	倦怠感	0	0 (0 0)	5	5 (4 2)

Page 1 of 3

MedDRA : Version 24 0

Program Name: t_4_4_1_1_16_3.sas / Output: t_4_4_1_1_16_3.rtf
Date of Table Generation: 2023-02-20 8:54
Data Source: adae

表 2.7.4-352 合併症別（子宮筋腫あり・なし）の比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population）（24 週）（続き）

Table 4.4.1.1.16-3 Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by Uterine Fibroids by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

		FSN-013 Pooled			
		Presence of Uterine Fibroids			
		Yes N=41		No N=119	
System Organ Class Preffered Term		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	20	14 (34 1)	61	40 (33 6)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	5	5 (12 2)	16	12 (10 1)
COVID-19	COVID-19	5	5 (12 2)	13	13 (10 9)
Vulvovaginal candidiasis	外陰部膣カンジダ症	1	1 (2 4)	5	5 (4 2)
Cystitis	膀胱炎	2	1 (2 4)	4	3 (2 5)
Injury, poisoning and procedural complications	障害、中毒および処置合併症	4	3 (7 3)	18	13 (10 9)
Procedural pain	処置による疼痛	2	2 (4 9)	10	6 (5 0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	9	8 (19 5)	23	23 (19 3)
Arthralgia	関節痛	1	1 (2 4)	6	6 (5 0)
Back pain	背部痛	1	1 (2 4)	5	5 (4 2)
Neck pain	頚部痛	2	2 (4 9)	2	2 (1 7)
Nervous system disorders	神経系障害	16	9 (22 0)	50	35 (29 4)
Headache	頭痛	11	5 (12 2)	39	25 (21 0)
Somnolence	傾眠	2	2 (4 9)	5	5 (4 2)
Dizziness	浮動性めまい	0	0 (0 0)	4	4 (3 4)

MedDRA : Version 24 0

Program Name: t_4_4_1_1_16_3.sas / Output: t_4_4_1_1_16_3.rtf
Date of Table Generation: 2023-02-20 8:54
Data Source: adae

表 2.7.4-352 合併症別（子宮筋腫あり・なし）の比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population）（24 週）（続き）

Table 4.4.1.1.16-3 Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by Uterine Fibroids by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

		FSN-013 Pooled			
		Presence of Uterine Fibroids			
		Yes N=41		No N=119	
System Organ Class Preffered Term		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	121	36 (87.8)	256	90 (75.6)
Intermenstrual bleeding	月経中間期出血	94	32 (78.0)	206	76 (63.9)
Heavy menstrual bleeding	重度月経出血	11	8 (19.5)	21	18 (15.1)
Breast pain	乳房痛	5	5 (12.2)	6	5 (4.2)
Abnormal uterine bleeding	異常子宮出血	3	1 (2.4)	8	5 (4.2)
Breast discomfort	乳房不快感	2	2 (4.9)	2	2 (1.7)
Pelvic pain	骨盤痛	3	3 (7.3)	1	1 (0.8)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦郭障害	3	3 (7.3)	13	8 (6.7)
Cough	咳嗽	1	1 (2.4)	4	3 (2.5)

Page 3 of 3

MedDRA : Version 24.0

Program Name t_4_4_1_1_16_3.sas / Output t_4_4_1_1_16_3.rtf
Date of Table Generation 2023-02-20 8 54
Data Source adae

FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合（資料番号 5.3.5.3-int01） 表 6-21 より作成

表 2.7.4-353 合併症別（子宮筋腫あり・なし）の比較的よくみられる治験薬と因果関係が「関連あり」である TEAE（発現割合 2%以上）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population）（24 週）

Table 4.4.1.1.17-3 Relatively Common Drug-Related Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by Uterine Fibroids by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

		FSN-013 Pooled			
		Presence of Uterine Fibroids			
		Yes N=41		No N=119	
System Organ Class Preffered Term		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Any Relatively Common Drug-Related Treatment Emergent Adverse Events		146	38 (92 7)	318	97 (81 5)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	5	4 (9 8)	17	14 (11 8)
Nausea	悪心	3	3 (7 3)	10	10 (8 4)
Nervous system disorders	神経系障害	9	5 (12 2)	17	15 (12 6)
Headache	頭痛	6	2 (4 9)	8	7 (5 9)
Somnolence	傾眠	2	2 (4 9)	5	5 (4 2)
Reproductive system and breast disorders	生殖系及び乳房障害	121	36 (87 8)	251	88 (73 9)
Intermenstrual bleeding	月経中間期出血	94	32 (78 0)	205	75 (63 0)
Heavy menstrual bleeding	重度月経出血	11	8 (19 5)	21	18 (15 1)
Breast pain	乳房痛	5	5 (12 2)	6	5 (4 2)
Abnormal uterine bleeding	異常子宮出血	3	1 (2 4)	7	4 (3 4)
Breast discomfort	乳房不快感	2	2 (4 9)	2	2 (1 7)
Pelvic pain	骨盤痛	3	3 (7 3)	1	1 (0 8)

Page 1 of 1

MedDRA : Version 24 0

Program Name: t_4_4_1_1_17_3.sas / Output: t_4_4_1_1_17_3.rtf
Date of Table Generation: 2023-02-20 8:55
Data Source: adae

FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合（資料番号 5.3.5.3-int01） 表 6-22 より作成

2.7.4.5.1.4.1.2 52 週投与

投与 13 周期終了時点までの Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population を対象とした、合併症別（子宮筋腫あり・なし）の比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）を表 2.7.4-354 に、合併症別（子宮筋腫あり・なし）の比較的よくみられる治験薬と因果関係が「関連あり」である TEAE（発現割合 2%以上）を表 2.7.4-355 に示す。

Primary Safety Population において、比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）の発現割合は、子宮筋腫ありで 100%（41/41 例）、子宮筋腫なしで 100%（119/119 例）であり、比較的よくみられる治験薬と因果関係が「関連あり」である TEAE（発現割合 2%以上）の発現割合は、子宮筋腫ありで 95.1%（39/41 例）、子宮筋腫なしで 90.8%（108/119 例）であった。

Secondary Safety Population において、比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）の発現割合は、子宮筋腫ありで 100.0%（74/74 例）、子宮筋腫なしで 97.9%（232/237 例）であり、比較的よくみられる治験薬と因果関係が「関連あり」である TEAE（発現割合 2%以上）の発現割合は、子宮筋腫ありで 94.6%（70/74 例）、子宮筋腫なしで 88.6%（210/237 例）であった。

全体として、Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population で、子宮筋腫の有無による TEAE の発現割合に特記すべき大差は認められなかった。

表 2.7.4-354 合併症別（子宮筋腫あり・なし）の比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）

Table 4.4.1.1.16-3 Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by Uterine Fibroids by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

		Primary FSN-013 Pooled				Secondary FSN-013 Pooled			
		Presence of Uterine Fibroids				Presence of Uterine Fibroids			
		Yes N=41		No N=119		Yes N=74		No N=237	
System Organ Class Preferred Term		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Any Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events		468	41 (100.0)	1166	119 (100.0)	698	74 (100.0)	1906	232 (97.9)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	3	3 (7.3)	8	7 (5.9)	7	6 (8.1)	11	10 (4.2)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	2	2 (4.9)	3	2 (1.7)	3	3 (4.1)	4	3 (1.3)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	4	4 (9.8)	8	7 (5.9)	9	7 (9.5)	16	14 (5.9)
Vertigo	回転性めまい	1	1 (2.4)	4	4 (3.4)	5	3 (4.1)	6	6 (2.5)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	33	16 (39.0)	77	41 (34.5)	51	23 (31.1)	121	71 (30.0)
Nausea	悪心	4	4 (9.8)	13	13 (10.9)	11	7 (9.5)	22	21 (8.9)
Abdominal pain upper	上腹部痛	6	3 (7.3)	10	8 (6.7)	7	4 (5.4)	14	11 (4.6)
Diarrhoea	下痢	6	3 (7.3)	8	6 (5.0)	7	4 (5.4)	12	8 (3.4)
Stomatitis	口内炎	1	1 (2.4)	9	5 (4.2)	1	1 (1.4)	13	9 (3.8)
Dental caries	齲歯	2	2 (4.9)	7	7 (5.9)	4	4 (5.4)	11	11 (4.6)
Toothache	歯痛	2	2 (4.9)	7	7 (5.9)	3	3 (4.1)	12	12 (5.1)
Constipation	便秘	2	2 (4.9)	4	4 (3.4)	3	3 (4.1)	6	6 (2.5)
Abdominal pain	腹痛	1	1 (2.4)	3	3 (2.5)	1	1 (1.4)	7	5 (2.1)

MedDRA : Version 24.0
Counted from the start of FSN-013 administration onwards.

Program Name t 4 4 1 1 16 3.sas / Output t 4 4 1 1 16 3.rtf
Date of Table Generation 2023-10-27 22 33
Data Source adae

表 2.7.4-354 合併症別（子宮筋腫あり・なし）の比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）（続き）

Table 4.4.1.1.16-3 Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by Uterine Fibroids by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

		Primary FSN-013 Pooled				Secondary FSN-013 Pooled			
		Presence of Uterine Fibroids				Presence of Uterine Fibroids			
		Yes N=41		No N=119		Yes N=74		No N=237	
System Organ Class Preferred Term		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	28	19 (46.3)	85	57 (47.9)	45	29 (39.2)	131	89 (37.6)
Pyrexia	発熱	15	13 (31.7)	45	38 (31.9)	25	21 (28.4)	71	63 (26.6)
Vaccination site pain	ワクチン接種部位疼痛	6	6 (14.6)	20	17 (14.3)	8	8 (10.8)	26	23 (9.7)
Malaise	倦怠感	0	0 (0.0)	9	8 (6.7)	3	3 (4.1)	16	14 (5.9)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	42	24 (58.5)	150	72 (60.5)	57	35 (47.3)	241	131 (55.3)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	12	10 (24.4)	36	23 (19.3)	16	14 (18.9)	55	38 (16.0)
COVID-19	ＣＯＶＩＤ－１９	12	12 (29.3)	35	34 (28.6)	18	18 (24.3)	59	58 (24.5)
Coronavirus infection	コロナウイルス感染	2	2 (4.9)	12	12 (10.1)	2	2 (2.7)	17	17 (7.2)
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	4	4 (9.8)	9	9 (7.6)	4	4 (5.4)	15	15 (6.3)
Cystitis	膀胱炎	3	2 (4.9)	6	5 (4.2)	3	2 (2.7)	8	7 (3.0)
Gastroenteritis	胃腸炎	0	0 (0.0)	8	7 (5.9)	0	0 (0.0)	11	10 (4.2)
Tonsillitis	扁桃炎	0	0 (0.0)	7	6 (5.0)	0	0 (0.0)	7	6 (2.5)
Vulvitis	外陰部炎	0	0 (0.0)	4	4 (3.4)	1	1 (1.4)	9	6 (2.5)
Bacterial vulvovaginitis	細菌性外陰腟炎	0	0 (0.0)	4	2 (1.7)	2	1 (1.4)	10	8 (3.4)
Pharyngitis	咽頭炎	1	1 (2.4)	1	1 (0.8)	2	2 (2.7)	6	6 (2.5)

MedDRA : Version 24.0
Counted from the start of FSN-013 administration onwards.

Program Name t 4 4 1 1 16 3.sas / Output t 4 4 1 1 16 3.rtf
Date of Table Generation 2023-10-27 22 33
Data Source adae

表 2.7.4-354 合併症別（子宮筋腫あり・なし）の比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）（続き）

Table 4.4.1.1.16-3 Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by Uterine Fibroids by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

		Primary FSN-013 Pooled				Secondary FSN-013 Pooled			
		Presence of Uterine Fibroids				Presence of Uterine Fibroids			
		Yes N=41		No N=119		Yes N=74		No N=237	
System Organ Class Preferred Term		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	10	7 (17.1)	33	21 (17.6)	13	10 (13.5)	47	33 (13.9)
Procedural pain	処置による疼痛	3	3 (7.3)	15	6 (5.0)	3	3 (4.1)	20	10 (4.2)
Ligament sprain	靱帯捻挫	2	2 (4.9)	4	4 (3.4)	3	3 (4.1)	6	5 (2.1)
Vaccination complication	ワクチン接種合併症	1	1 (2.4)	5	5 (4.2)	1	1 (1.4)	6	6 (2.5)
Arthropod sting	節足動物刺傷	2	2 (4.9)	2	2 (1.7)	2	2 (2.7)	2	2 (0.8)
Investigations	臨床検査	7	4 (9.8)	34	21 (17.6)	14	9 (12.2)	43	28 (11.8)
Thrombin-antithrombin III complex increased	トロンビン・アンチトロンビンＩＩＩ複合体増加	0	0 (0.0)	6	6 (5.0)	0	0 (0.0)	7	7 (3.0)
Fibrin D dimer increased	フィブリンDダイマー増加	0	0 (0.0)	5	5 (4.2)	3	3 (4.1)	9	9 (3.8)
Soluble fibrin monomer complex increased	可溶性フィブリンモノマー複合体増加	0	0 (0.0)	5	5 (4.2)	1	1 (1.4)	7	7 (3.0)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	1 (2.4)	3	3 (2.5)	1	1 (1.4)	3	3 (1.3)

MedDRA : Version 24.0
Counted from the start of FSN-013 administration onwards.

Program Name t_4_4_1_1_16_3.sas / Output t_4_4_1_1_16_3.rtf
Date of Table Generation 2023-10-27 22 33
Data Source adae

表 2.7.4-354 合併症別（子宮筋腫あり・なし）の比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）（続き）

Table 4.4.1.1.16-3 Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by Uterine Fibroids by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

		Primary FSN-013 Pooled				Secondary FSN-013 Pooled			
		Presence of Uterine Fibroids				Presence of Uterine Fibroids			
		Yes N=41		No N=119		Yes N=74		No N=237	
System Organ Class Preferred Term		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	12	10 (24.4)	47	36 (30.3)	17	14 (18.9)	71	56 (23.6)
Back pain	背部痛	1	1 (2.4)	12	10 (8.4)	3	3 (4.1)	23	20 (8.4)
Arthralgia	関節痛	1	1 (2.4)	7	7 (5.9)	2	2 (2.7)	11	11 (4.6)
Neck pain	頚部痛	3	2 (4.9)	5	5 (4.2)	4	3 (4.1)	5	5 (2.1)
Myalgia	筋肉痛	0	0 (0.0)	5	5 (4.2)	1	1 (1.4)	6	6 (2.5)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	1	1 (2.4)	3	3 (2.5)	1	1 (1.4)	5	4 (1.7)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3	3 (7.3)	6	5 (4.2)	4	4 (5.4)	9	8 (3.4)
Uterine leiomyoma	子宮平滑筋腫	2	2 (4.9)	2	2 (1.7)	3	3 (4.1)	3	3 (1.3)
Nervous system disorders	神経系障害	42	17 (41.5)	115	48 (40.3)	59	28 (37.8)	195	88 (37.1)
Headache	頭痛	33	11 (26.8)	99	37 (31.1)	47	20 (27.0)	165	66 (27.8)
Somnolence	傾眠	2	2 (4.9)	6	6 (5.0)	3	3 (4.1)	12	12 (5.1)
Dizziness	浮動性めまい	1	1 (2.4)	5	4 (3.4)	2	2 (2.7)	6	5 (2.1)

MedDRA : Version 24.0
Counted from the start of FSN-013 administration onwards.

Program Name t 4 4 1 1 16 3.sas / Output t 4 4 1 1 16 3.rtf
Date of Table Generation 2023-10-27 22 33
Data Source adae

表 2.7.4-354 合併症別（子宮筋腫あり・なし）の比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）（続き）

Table 4.4.1.1.16-3 Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by Uterine Fibroids by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

		Primary FSN-013 Pooled				Secondary FSN-013 Pooled			
		Presence of Uterine Fibroids				Presence of Uterine Fibroids			
		Yes N=41		No N=119		Yes N=74		No N=237	
System Organ Class Preferred Term		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	238	39 (95.1)	516	107 (89.9)	358	67 (90.5)	878	205 (86.5)
Intermenstrual bleeding	月経中間期出血	191	35 (85.4)	435	93 (78.2)	293	60 (81.1)	730	174 (73.4)
Heavy menstrual bleeding	重度月経出血	20	9 (22.0)	29	22 (18.5)	25	13 (17.6)	49	35 (14.8)
Abnormal uterine bleeding	異常子宮出血	4	2 (4.9)	16	5 (4.2)	11	3 (4.1)	21	8 (3.4)
Breast pain	乳房痛	6	6 (14.6)	7	6 (5.0)	8	8 (10.8)	17	15 (6.3)
Pelvic pain	骨盤痛	6	4 (9.8)	1	1 (0.8)	6	4 (5.4)	5	5 (2.1)
Hypomenorrhoea	過少月経	1	1 (2.4)	4	4 (3.4)	2	2 (2.7)	7	6 (2.5)
Vulvovaginal pruritus	外陰腟そう痒症	0	0 (0.0)	5	5 (4.2)	0	0 (0.0)	5	5 (2.1)
Amenorrhoea	無月経	0	0 (0.0)	5	4 (3.4)	0	0 (0.0)	5	4 (1.7)
Oligomenorrhoea	希発月経	2	1 (2.4)	3	2 (1.7)	3	2 (2.7)	17	15 (6.3)
Breast discomfort	乳房不快感	2	2 (4.9)	2	2 (1.7)	2	2 (2.7)	7	7 (3.0)
Polymenorrhoea	頻発月経	1	1 (2.4)	3	3 (2.5)	2	2 (2.7)	4	4 (1.7)

MedDRA : Version 24.0
Counted from the start of FSN-013 administration onwards.

Program Name t_4_4_1_1_16_3.sas / Output t_4_4_1_1_16_3.rtf
Date of Table Generation 2023-10-27 22 33
Data Source adae

表 2.7.4-354 合併症別（子宮筋腫あり・なし）の比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）（続き）

Table 4.4.1.1.16-3 Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by Uterine Fibroids by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

		Primary FSN-013 Pooled				Secondary FSN-013 Pooled			
		Presence of Uterine Fibroids				Presence of Uterine Fibroids			
		Yes N=41		No N=119		Yes N=74		No N=237	
System Organ Class Preferred Term		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	7	7 (17.1)	27	18 (15.1)	15	12 (16.2)	47	31 (13.1)
Cough	咳嗽	2	2 (4.9)	8	6 (5.0)	4	4 (5.4)	12	10 (4.2)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1	1 (2.4)	7	6 (5.0)	3	3 (4.1)	9	8 (3.4)
Cough variant asthma	咳喘息	0	0 (0.0)	6	4 (3.4)	0	0 (0.0)	6	4 (1.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	15	9 (22.0)	33	25 (21.0)	22	14 (18.9)	46	36 (15.2)
Acne	ざ瘡	1	1 (2.4)	5	4 (3.4)	2	2 (2.7)	6	5 (2.1)
Urticaria	蕁麻疹	2	1 (2.4)	4	4 (3.4)	4	3 (4.1)	6	6 (2.5)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	0	0 (0.0)	5	5 (4.2)	0	0 (0.0)	6	6 (2.5)
Pruritus	そう痒症	3	3 (7.3)	2	2 (1.7)	3	3 (4.1)	2	2 (0.8)
Dermatitis	皮膚炎	4	3 (7.3)	1	1 (0.8)	4	3 (4.1)	1	1 (0.4)

Page 6 of 6

MedDRA : Version 24.0
Counted from the start of FSN-013 administration onwards.

Program Name t_4_4_1_1_16_3.sas / Output t_4_4_1_1_16_3.rtf
Date of Table Generation 2023-10-27 22 33
Data Source adae

FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合（52 週）（資料番号 5.3.5.3-int07） 表 6-21 より作成

表 2.7.4-355 合併症別（子宮筋腫あり・なし）の比較的よくみられる治験薬と因果関係が「関連あり」である TEAE（発現割合 2%以上）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）

Table 4.4.1.1.17-3 Relatively Common Drug-Related Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by Uterine Fibroids by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

		FSN-013 Pooled				Secondary FSN-013 Pooled			
		Presence of Uterine Fibroids				Presence of Uterine Fibroids			
		Yes N=41		No N=119		Yes N=74		No N=237	
System Organ Class Preferred Term		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Any Relatively Common Drug-Related Treatment Emergent Adverse Events		280	39 (95 1)	600	108 (90.8)	427	70 (94.6)	1011	210 (88.6)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	6	5 (12.2)	24	18 (15.1)	13	8 (10.8)	40	32 (13.5)
Nausea	悪心	3	3 (7.3)	10	10 (8.4)	10	6 (8.1)	18	18 (7.6)
Diarrhoea	下痢	1	1 (2.4)	6	4 (3.4)	1	1 (1.4)	7	5 (2.1)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	2	2 (4.9)	9	7 (5.9)	8	6 (8.1)	18	13 (5.5)
Malaise	倦怠感	0	0 (0.0)	4	3 (2.5)	3	3 (4.1)	9	8 (3.4)
Investigations	臨床検査	2	2 (4.9)	19	14 (11.8)	5	4 (5.4)	25	19 (8.0)
Fibrin D dimer increased	フィブリンDダイマー増加	0	0 (0.0)	5	5 (4.2)	2	2 (2.7)	9	9 (3.8)
Thrombin-antithrombin III complex increased	トロンビン・アンチトロンビンＩＩＩ複合体増加	0	0 (0.0)	5	5 (4.2)	0	0 (0.0)	5	5 (2.1)
Soluble fibrin monomer complex increased	可溶性フィブリンモノマー複合体増加	0	0 (0.0)	4	4 (3.4)	1	1 (1.4)	5	5 (2.1)
Nervous system disorders	神経系障害	25	7 (17.1)	20	16 (13.4)	32	13 (17.6)	36	31 (13.1)
Headache	頭痛	22	4 (9.8)	10	8 (6.7)	26	7 (9.5)	19	17 (7.2)
Somnolence	傾眠	2	2 (4.9)	6	6 (5.0)	3	3 (4.1)	11	11 (4.6)

MedDRA : Version 24.0
Counted from the start of FSN-013 administration onwards.

Program Name t 4 4 1 1 17 3.sas / Output t 4 4 1 1 17 3.rtf
Date of Table Generation 2023-10-27 22 34
Data Source adae

表 2.7.4-355 合併症別（子宮筋腫あり・なし）の比較的よくみられる治験薬と因果関係が「関連あり」である TEAE（発現割合 2%以上）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）（続き）

Table 4.4.1.1.17-3 Relatively Common Drug-Related Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by Uterine Fibroids by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

		FSN-013 Pooled				Secondary FSN-013 Pooled			
		Presence of Uterine Fibroids				Presence of Uterine Fibroids			
		Yes N=41		No N=119		Yes N=74		No N=237	
System Organ Class Preferred Term		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	233	39 (95.1)	502	102 (85.7)	349	67 (90.5)	855	199 (84.0)
Intermenstrual bleeding	月経中間期出血	191	35 (85.4)	431	90 (75.6)	292	59 (79.7)	723	171 (72.2)
Heavy menstrual bleeding	重度月経出血	19	9 (22.0)	29	22 (18.5)	22	12 (16.2)	49	35 (14.8)
Abnormal uterine bleeding	異常子宮出血	3	1 (2.4)	14	4 (3.4)	10	2 (2.7)	19	7 (3.0)
Breast pain	乳房痛	5	5 (12.2)	7	6 (5.0)	7	7 (9.5)	17	15 (6.3)
Pelvic pain	骨盤痛	6	4 (9.8)	1	1 (0.8)	6	4 (5.4)	4	4 (1.7)
Hypomenorrhoea	過少月経	1	1 (2.4)	4	4 (3.4)	2	2 (2.7)	7	6 (2.5)
Amenorrhoea	無月経	0	0 (0.0)	5	4 (3.4)	0	0 (0.0)	5	4 (1.7)
Breast discomfort	乳房不快感	2	2 (4.9)	2	2 (1.7)	2	2 (2.7)	7	7 (3.0)
Oligomenorrhoea	希発月経	2	1 (2.4)	2	1 (0.8)	3	2 (2.7)	15	14 (5.9)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	4	4 (9.8)	8	6 (5.0)	6	6 (8.1)	13	11 (4.6)
Acne	ざ瘡	1	1 (2.4)	5	4 (3.4)	1	1 (1.4)	6	5 (2.1)

MedDRA : Version 24.0
Counted from the start of FSN-013 administration onwards.

Program Name t 4 4 1 1 17 3.sas / Output t 4 4 1 1 17 3.rtf
Date of Table Generation 2023-10-27 22 34
Data Source adae

FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合（52 週）（資料番号 5.3.5.3-int07） 表 6-22 より作成

2.7.4.5.1.5 子宮内膜症の影響

2.7.4.5.1.5.1 FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合

2.7.4.5.1.5.1.1 24 週投与

投与 6 周期終了時点までの Primary Safety Population を対象とした、合併症別（子宮内膜症あり・なし）別の比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）を表 2.7.4-356 に、比較的よくみられる治験薬と因果関係が「関連あり」である TEAE（発現割合 2%以上）を表 2.7.4-357 に示す。

比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）の発現割合は、子宮内膜症ありで 97.7%（84/86 例）、子宮内膜症なしで 97.3%（72/74 例）であり、比較的よくみられる治験薬と因果関係が「関連あり」である TEAE（発現割合 2%以上）の発現割合は、子宮内膜症ありで 83.7%（72/86 例）、子宮内膜症なしで 85.1%（63/74 例）であった。

全体として、子宮内膜症の有無による TEAE の発現割合に特記すべき大差は認められなかった。

表 2.7.4-356 合併症別（子宮内膜症あり・なし）別の比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population）（24 週）

Table 4.4 1.1.16-4 Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by Endometriosis by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

		FSN-013 Pooled			
		Presence of Endometriosis			
		Yes N=86		No N=74	
System Organ Class Preferred Term		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Any Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events		436	84 (97 7)	377	72 (97 3)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	28	19 (22 1)	36	21 (28 4)
Nausea	悪心	7	7 (8 1)	7	7 (9 5)
Abdominal pain upper	上腹部痛	4	3 (3 5)	7	4 (5 4)
Stomatitis	口内炎	1	1 (1 2)	7	4 (5 4)
Dental caries	齲歯	4	4 (4 7)	3	3 (4 1)
Toothache	歯痛	3	3 (3 5)	4	4 (5 4)
Diarrhoea	下痢	2	2 (2 3)	3	3 (4 1)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害及び投与部位の状態	43	33 (38 4)	27	24 (32 4)
Pyrexia	発熱	24	23 (26 7)	15	15 (20 3)
Vaccination site pain	ワクチン接種部位疼痛	11	11 (12 8)	6	5 (6 8)
Malaise	倦怠感	3	3 (3 5)	2	2 (2 7)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	38	25 (29 1)	43	29 (39 2)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	7	7 (8 1)	14	10 (13 5)
COVID-19	COVID-19	9	9 (10 5)	9	9 (12 2)
Vulvovaginal candidiasis	外陰部膣カンジダ症	2	2 (2 3)	4	4 (5 4)
Cystitis	膀胱炎	2	1 (1 2)	4	3 (4 1)
Injury, poisoning and procedural complications	障害、中毒および処置合併症	14	10 (11 6)	8	6 (8 1)
Procedural pain	処置による疼痛	7	4 (4 7)	5	4 (5 4)

MedDRA : Version 24 0
Program Name: t_4_4_1_1_16_4.sas / Output: t_4_4_1_1_16_4.rtf
Date of Table Generation: 2023-02-20 8:54
Data Source: adae

表 2.7.4-356 合併症別（子宮内膜症あり・なし）別の比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population）（24 週）（続き）

Table 4.4.1.1.16-4 Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by Endometriosis by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

		FSN-013 Pooled			
		Presence of Endometriosis			
		Yes N=86		No N=74	
System Organ Class Preferred Term		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	15	15 (17 4)	17	16 (21 6)
Arthralgia	関節痛	4	4 (4 7)	3	3 (4 1)
Back pain	背部痛	4	4 (4 7)	2	2 (2 7)
Neck pain	頚部痛	0	0 (0 0)	4	4 (5 4)
Nervous system disorders	神経系障害	31	23 (26 7)	35	21 (28 4)
Headache	頭痛	22	15 (17 4)	28	15 (20 3)
Somnolence	傾眠	5	5 (5 8)	2	2 (2 7)
Dizziness	浮動性めまい	2	2 (2 3)	2	2 (2 7)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	217	70 (81 4)	160	56 (75 7)
Intermenstrual bleeding	月経中間期出血	181	60 (69 8)	119	48 (64 9)
Heavy menstrual bleeding	重度月経出血	15	12 (14 0)	17	14 (18 9)
Breast pain	乳房痛	5	5 (5 8)	6	5 (6 8)
Abnormal uterine bleeding	異常子宮出血	4	2 (2 3)	7	4 (5 4)
Breast discomfort	乳房不快感	4	4 (4 7)	0	0 (0 0)
Pelvic pain	骨盤痛	0	0 (0 0)	4	4 (5 4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦郭障害	5	3 (3 5)	11	8 (10 8)
Cough	咳嗽	1	1 (1 2)	4	3 (4 1)

MedDRA : Version 24 0
Program Name: t_4_4_1_1_16_4.sas / Output: t_4_4_1_1_16_4.rtf
Date of Table Generation: 2023-02-20 8:54
Data Source: adae

FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合（資料番号 5.3.5.3-int01） 表 6-23 より作成

表 2.7.4-357 合併症別（子宮内膜症あり・なし）別の比較的よくみられる治験薬と因果関係が「関連あり」である TEAE（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population）（24 週）

Table 4.4.1.1.17-4 Relatively Common Drug-Related Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by Endometriosis by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

		FSN-013 Pooled			
		Presence of Endometriosis			
		Yes N=86		No N=74	
System Organ Class Preferred Term		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Any Relatively Common Drug-Related Treatment Emergent Adverse Events		260	72 (83 7)	204	63 (85 1)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	13	10 (11 6)	9	8 (10 8)
Nausea	悪心	7	7 (8 1)	6	6 (8 1)
Nervous system disorders	神経系障害	12	11 (12 8)	14	9 (12 2)
Headache	頭痛	5	5 (5 8)	9	4 (5 4)
Somnolence	傾眠	5	5 (5 8)	2	2 (2 7)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	214	68 (79 1)	158	56 (75 7)
Intermenstrual bleeding	月経中間期出血	181	60 (69 8)	118	47 (63 5)
Heavy menstrual bleeding	重度月経出血	15	12 (14 0)	17	14 (18 9)
Breast pain	乳房痛	5	5 (5 8)	6	5 (6 8)
Abnormal uterine bleeding	異常子宮出血	3	1 (1 2)	7	4 (5 4)
Breast discomfort	乳房不快感	4	4 (4 7)	0	0 (0 0)
Pelvic pain	骨盤痛	0	0 (0 0)	4	4 (5 4)

Page 1 of 1

MedDRA : Version 24 0

Program Name: t_4_4_1_1_17_4.sas / Output: t_4_4_1_1_17_4.rtf
Date of Table Generation: 2023-02-20 8:55
Data Source: adae

FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合（資料番号 5.3.5.3-int01） 表 6-24 より作成

2.7.4.5.1.5.1.2 52 週投与

投与 13 周期終了時点までの Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population を対象とした、合併症別（子宮内膜症あり・なし）の比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）を表 2.7.4-358 に、合併症別（子宮内膜症あり・なし）の比較的よくみられる治験薬と因果関係が「関連あり」である TEAE（発現割合 2%以上）を表 2.7.4-359 に示す。

Primary Safety Population において、比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）の発現割合は、子宮内膜症ありで 100%（86/86 例）、子宮内膜症なしで 100%（74/74 例）であり、比較的よくみられる治験薬と因果関係が「関連あり」である TEAE（発現割合 2%以上）の発現割合は、子宮内膜症ありで 90.7%（78/86 例）、子宮内膜症なしで 93.2%（69/74 例）であった。

Secondary Safety Population において、比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）の発現割合は、子宮内膜症ありで 98.8%（169/171 例）、子宮内膜症なしで 97.9%（137/140 例）であり、比較的よくみられる治験薬と因果関係が「関連あり」である TEAE（発現割合 2%以上）の発現割合は、子宮内膜症ありで 88.9%（152/171 例）、子宮内膜症なしで 91.4%（128/140 例）であった。

全体として、Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population で、子宮内膜症の有無による TEAE の発現割合に特記すべき大差は認められなかった。

表 2.7.4-358 合併症別（子宮内膜症あり・なし）別の比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）

Table 4.4.1.1.16-4 Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by Endometriosis by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

		Primary FSN-013 Pooled				Secondary FSN-013 Pooled			
		Presence of Endometriosis				Presence of Endometriosis			
		Yes N=86		No N=74		Yes N=171		No N=140	
System Organ Class Preferred Term		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Any Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events		870	86 (100.0)	764	74 (100.0)	1345	169 (98.8)	1259	137 (97.9)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	6	5 (5.8)	5	5 (6.8)	11	9 (5.3)	7	7 (5.0)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	4	3 (3.5)	1	1 (1.4)	6	5 (2.9)	1	1 (0.7)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	2	2 (2.3)	10	9 (12.2)	10	8 (4.7)	15	13 (9.3)
Vertigo	回転性めまい	0	0 (0.0)	5	5 (6.8)	5	3 (1.8)	6	6 (4.3)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	51	27 (31.4)	59	30 (40.5)	86	49 (28.7)	86	45 (32.1)
Nausea	悪心	8	8 (9.3)	9	9 (12.2)	15	11 (6.4)	18	17 (12.1)
Abdominal pain upper	上腹部痛	7	5 (5.8)	9	6 (8.1)	11	8 (4.7)	10	7 (5.0)
Diarrhoea	下痢	7	4 (4.7)	7	5 (6.8)	9	6 (3.5)	10	6 (4.3)
Stomatitis	口内炎	3	2 (2.3)	7	4 (5.4)	7	6 (3.5)	7	4 (2.9)
Dental caries	齲歯	5	5 (5.8)	4	4 (5.4)	9	9 (5.3)	6	6 (4.3)
Toothache	歯痛	4	4 (4.7)	5	5 (6.8)	7	7 (4.1)	8	8 (5.7)
Constipation	便秘	4	4 (4.7)	2	2 (2.7)	5	5 (2.9)	4	4 (2.9)
Abdominal pain	腹痛	1	1 (1.2)	3	3 (4.1)	2	2 (1.2)	6	4 (2.9)

MedDRA : Version 24.0
Counted from the start of FSN-013 administration onwards.

Program Name t 4 4 1 1 16 4.sas / Output t 4 4 1 1 16 4.rtf
Date of Table Generation 2023-10-27 22 33
Data Source adae

表 2.7.4-358 合併症別（子宮内膜症あり・なし）別の比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）（続き）

Table 4.4.1.1.16-4 Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by Endometriosis by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

		Primary FSN-013 Pooled				Secondary FSN-013 Pooled			
		Presence of Endometriosis				Presence of Endometriosis			
		Yes N=86		No N=74		Yes N=171		No N=140	
System Organ Class Preferred Term		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	66	42 (48.8)	47	34 (45.9)	102	65 (38.0)	74	53 (37.9)
Pyrexia	発熱	36	30 (34.9)	24	21 (28.4)	57	48 (28.1)	39	36 (25.7)
Vaccination site pain	ワクチン接種部位疼痛	16	14 (16.3)	10	9 (12.2)	22	20 (11.7)	12	11 (7.9)
Malaise	倦怠感	4	3 (3.5)	5	5 (6.8)	8	7 (4.1)	11	10 (7.1)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	93	52 (60.5)	99	44 (59.5)	146	86 (50.3)	152	80 (57.1)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	21	16 (18.6)	27	17 (23.0)	33	26 (15.2)	38	26 (18.6)
COVID-19	ＣＯＶＩＤ－１９	24	23 (26.7)	23	23 (31.1)	39	38 (22.2)	38	38 (27.1)
Coronavirus infection	コロナウイルス感染	9	9 (10.5)	5	5 (6.8)	11	11 (6.4)	8	8 (5.7)
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	5	5 (5.8)	8	8 (10.8)	7	7 (4.1)	12	12 (8.6)
Cystitis	膀胱炎	2	1 (1.2)	7	6 (8.1)	3	2 (1.2)	8	7 (5.0)
Gastroenteritis	胃腸炎	3	3 (3.5)	5	4 (5.4)	5	5 (2.9)	6	5 (3.6)
Tonsillitis	扁桃炎	3	3 (3.5)	4	3 (4.1)	3	3 (1.8)	4	3 (2.1)
Vulvitis	外陰部炎	3	3 (3.5)	1	1 (1.4)	8	5 (2.9)	2	2 (1.4)
Bacterial vulvovaginitis	細菌性外陰腟炎	3	1 (1.2)	1	1 (1.4)	6	4 (2.3)	6	5 (3.6)
Pharyngitis	咽頭炎	1	1 (1.2)	1	1 (1.4)	3	3 (1.8)	5	5 (3.6)

MedDRA : Version 24.0
Counted from the start of FSN-013 administration onwards.

Program Name t_4_4_1_1_16_4.sas / Output t_4_4_1_1_16_4.rtf
Date of Table Generation 2023-10-27 22 33
Data Source adae

表 2.7.4-358 合併症別（子宮内膜症あり・なし）別の比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）（続き）

Table 4.4.1.1.16-4 Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by Endometriosis by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

		Primary FSN-013 Pooled				Secondary FSN-013 Pooled			
		Presence of Endometriosis				Presence of Endometriosis			
		Yes N=86		No N=74		Yes N=171		No N=140	
System Organ Class Preferred Term		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	32	19 (22.1)	11	9 (12.2)	38	25 (14.6)	22	18 (12.9)
Procedural pain	処置による疼痛	13	5 (5.8)	5	4 (5.4)	14	6 (3.5)	9	7 (5.0)
Ligament sprain	靭帯捻挫	5	5 (5.8)	1	1 (1.4)	5	5 (2.9)	4	3 (2.1)
Vaccination complication	ワクチン接種合併症	5	5 (5.8)	1	1 (1.4)	5	5 (2.9)	2	2 (1.4)
Arthropod sting	節足動物刺傷	2	2 (2.3)	2	2 (2.7)	2	2 (1.2)	2	2 (1.4)
Investigations	臨床検査	22	13 (15.1)	19	12 (16.2)	29	19 (11.1)	28	18 (12.9)
Thrombin-antithrombin III complex increased	トロンビン・アンチトロンビンＩＩＩ複合体増加	3	3 (3.5)	3	3 (4.1)	3	3 (1.8)	4	4 (2.9)
Fibrin D dimer increased	フィブリンＤダイマー増加	3	3 (3.5)	2	2 (2.7)	6	6 (3.5)	6	6 (4.3)
Soluble fibrin monomer complex increased	可溶性フィブリンモノマー複合体増加	2	2 (2.3)	3	3 (4.1)	3	3 (1.8)	5	5 (3.6)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	2 (2.3)	2	2 (2.7)	2	2 (1.2)	2	2 (1.4)

MedDRA : Version 24.0
Counted from the start of FSN-013 administration onwards.

Program Name t_4_4_1_1_16_4.sas / Output t_4_4_1_1_16_4.rtf
Date of Table Generation 2023-10-27 22 33
Data Source adae

表 2.7.4-358 合併症別（子宮内膜症あり・なし）別の比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）（続き）

Table 4.4.1.1.16-4 Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by Endometriosis by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

		Primary FSN-013 Pooled				Secondary FSN-013 Pooled			
		Presence of Endometriosis				Presence of Endometriosis			
		Yes N=86		No N=74		Yes N=171		No N=140	
System Organ Class Preferred Term		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	32	24 (27.9)	27	22 (29.7)	49	39 (22.8)	39	31 (22.1)
Back pain	背部痛	9	7 (8.1)	4	4 (5.4)	18	15 (8.8)	8	8 (5.7)
Arthralgia	関節痛	5	5 (5.8)	3	3 (4.1)	8	8 (4.7)	5	5 (3.6)
Neck pain	頚部痛	2	2 (2.3)	6	5 (6.8)	3	3 (1.8)	6	5 (3.6)
Myalgia	筋肉痛	3	3 (3.5)	2	2 (2.7)	4	4 (2.3)	3	3 (2.1)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	1	1 (1.2)	3	3 (4.1)	1	1 (0.6)	5	4 (2.9)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	8	7 (8.1)	1	1 (1.4)	10	9 (5.3)	3	3 (2.1)
Uterine leiomyoma	子宮平滑筋腫	3	3 (3.5)	1	1 (1.4)	4	4 (2.3)	2	2 (1.4)
Nervous system disorders	神経系障害	71	33 (38.4)	86	32 (43.2)	108	56 (32.7)	146	60 (42.9)
Headache	頭痛	60	24 (27.9)	72	24 (32.4)	89	40 (23.4)	123	46 (32.9)
Somnolence	傾眠	5	5 (5.8)	3	3 (4.1)	8	8 (4.7)	7	7 (5.0)
Dizziness	浮動性めまい	2	2 (2.3)	4	3 (4.1)	3	3 (1.8)	5	4 (2.9)

MedDRA : Version 24.0
Counted from the start of FSN-013 administration onwards.

Program Name t 4 4 1 1 16 4.sas / Output t 4 4 1 1 16 4.rtf
Date of Table Generation 2023-10-27 22 33
Data Source adae

表 2.7.4-358 合併症別（子宮内膜症あり・なし）別の比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）（続き）

Table 4.4.1.1.16-4 Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by Endometriosis by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

		Primary FSN-013 Pooled				Secondary FSN-013 Pooled			
		Presence of Endometriosis				Presence of Endometriosis			
		Yes N=86		No N=74		Yes N=171		No N=140	
System Organ Class Preferred Term		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	426	79 (91.9)	328	67 (90.5)	653	151 (88.3)	583	121 (86.4)
Intermenstrual bleeding	月経中間期出血	367	68 (79.1)	259	60 (81.1)	549	125 (73.1)	474	109 (77.9)
Heavy menstrual bleeding	重度月経出血	25	13 (15.1)	24	18 (24.3)	38	22 (12.9)	36	26 (18.6)
Abnormal uterine bleeding	異常子宮出血	5	3 (3.5)	15	4 (5.4)	10	6 (3.5)	22	5 (3.6)
Breast pain	乳房痛	7	7 (8.1)	6	5 (6.8)	11	11 (6.4)	14	12 (8.6)
Pelvic pain	骨盤痛	0	0 (0.0)	7	5 (6.8)	1	1 (0.6)	10	8 (5.7)
Hypomenorrhoea	過少月経	2	2 (2.3)	3	3 (4.1)	5	4 (2.3)	4	4 (2.9)
Vulvovaginal pruritus	外陰腟そう痒症	3	3 (3.5)	2	2 (2.7)	3	3 (1.8)	2	2 (1.4)
Amenorrhoea	無月経	4	3 (3.5)	1	1 (1.4)	4	3 (1.8)	1	1 (0.7)
Oligomenorrhoea	希発月経	3	2 (2.3)	2	1 (1.4)	13	11 (6.4)	7	6 (4.3)
Breast discomfort	乳房不快感	4	4 (4.7)	0	0 (0.0)	7	7 (4.1)	2	2 (1.4)
Polymenorrhoea	頻発月経	2	2 (2.3)	2	2 (2.7)	3	3 (1.8)	3	3 (2.1)

MedDRA : Version 24.0
Counted from the start of FSN-013 administration onwards.

Program Name t 4 4 1 1 16 4.sas / Output t 4 4 1 1 16 4.rtf
Date of Table Generation 2023-10-27 22 33
Data Source adae

表 2.7.4-358 合併症別（子宮内膜症あり・なし）別の比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）（続き）

Table 4.4.1.1.16-4 Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by Endometriosis by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

		Primary FSN-013 Pooled				Secondary FSN-013 Pooled			
		Presence of Endometriosis				Presence of Endometriosis			
		Yes N=86		No N=74		Yes N=171		No N=140	
System Organ Class Preferred Term		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	14	11 (12.8)	20	14 (18.9)	31	21 (12.3)	31	22 (15.7)
Cough	咳嗽	3	3 (3.5)	7	5 (6.8)	8	8 (4.7)	8	6 (4.3)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	2	2 (2.3)	6	5 (6.8)	5	5 (2.9)	7	6 (4.3)
Cough variant asthma	咳喘息	4	3 (3.5)	2	1 (1.4)	4	3 (1.8)	2	1 (0.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	23	16 (18.6)	25	18 (24.3)	32	23 (13.5)	36	27 (19.3)
Acne	ざ瘡	1	1 (1.2)	5	4 (5.4)	3	3 (1.8)	5	4 (2.9)
Urticaria	蕁麻疹	4	3 (3.5)	2	2 (2.7)	7	6 (3.5)	3	3 (2.1)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	2	2 (2.3)	3	3 (4.1)	2	2 (1.2)	4	4 (2.9)
Pruritus	そう痒症	3	3 (3.5)	2	2 (2.7)	3	3 (1.8)	2	2 (1.4)
Dermatitis	皮膚炎	3	2 (2.3)	2	2 (2.7)	3	2 (1.2)	2	2 (1.4)

Page 6 of 6

MedDRA : Version 24.0
Counted from the start of FSN-013 administration onwards.

Program Name: t_4_4_1_1_16_4.sas / Output: t_4_4_1_1_16_4.rtf
Date of Table Generation: 2023-10-27 22:33
Data Source: adae

FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合（52 週）（資料番号 5.3.5.3-int07） 表 6-23 より作成

表 2.7.4-359 合併症別（子宮内膜症あり・なし）の比較的よくみられる治験薬と因果関係が「関連あり」である TEAE（発現割合 2%以上）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）

Table 4.4.1.1.17-4 Relatively Common Drug-Related Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by Endometriosis by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

		Primary FSN-013 Pooled				Secondary FSN-013 Pooled			
		Presence of Endometriosis				Presence of Endometriosis			
		Yes N=86		No N=74		Yes N=171		No N=140	
System Organ Class Preferred Term		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Any Relatively Common Drug-Related Treatment Emergent Adverse Events		487	78 (90.7)	393	69 (93.2)	743	152 (88.9)	695	128 (91.4)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	18	12 (14.0)	12	11 (14.9)	27	17 (9 9)	26	23 (16.4)
Nausea	悪心	7	7 (8.1)	6	6 (8.1)	14	10 (5.8)	14	14 (10.0)
Diarrhoea	下痢	5	3 (3.5)	2	2 (2.7)	6	4 (2.3)	2	2 (1.4)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	6	4 (4.7)	5	5 (6.8)	15	9 (5.3)	11	10 (7 1)
Malaise	倦怠感	2	1 (1.2)	2	2 (2.7)	6	5 (2.9)	6	6 (4.3)
Investigations	臨床検査	12	9 (10.5)	9	7 (9.5)	16	12 (7.0)	14	11 (7 9)
Fibrin D dimer increased	フィブリンＤダイマー増加	3	3 (3.5)	2	2 (2.7)	5	5 (2.9)	6	6 (4.3)
Thrombin-antithrombin III complex increased	トロンビン・アンチトロンビンＩＩＩ複合体増加	3	3 (3.5)	2	2 (2.7)	3	3 (1.8)	2	2 (1.4)
Soluble fibrin monomer complex increased	可溶性フィブリンモノマー複合体増加	2	2 (2.3)	2	2 (2.7)	3	3 (1.8)	3	3 (2.1)
Nervous system disorders	神経系障害	15	13 (15.1)	30	10 (13.5)	22	20 (11.7)	46	24 (17.1)
Headache	頭痛	8	7 (8.1)	24	5 (6.8)	11	10 (5.8)	34	14 (10.0)
Somnolence	傾眠	5	5 (5.8)	3	3 (4.1)	8	8 (4.7)	6	6 (4.3)

MedDRA : Version 24.0
Counted from the start of FSN-013 administration onwards.

Program Name t 4 4 1 1 17 4.sas / Output t 4 4 1 1 17 4.rtf
Date of Table Generation 2023-10-27 22 34
Data Source adae

表 2.7.4-359 合併症別（子宮内膜症あり・なし）の比較的よくみられる治験薬と因果関係が「関連あり」である TEAE（発現割合 2%以上）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）（続き）

Table 4.4.1.1.17-4 Relatively Common Drug-Related Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by Endometriosis by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

		Primary FSN-013 Pooled				Secondary FSN-013 Pooled			
		Presence of Endometriosis				Presence of Endometriosis			
		Yes N=86		No N=74		Yes N=171		No N=140	
System Organ Class Preferred Term		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	417	75 (87.2)	318	66 (89.2)	638	146 (85.4)	566	120 (85.7)
Intermenstrual bleeding	月経中間期出血	366	67 (77.9)	256	58 (78.4)	547	124 (72.5)	468	106 (75.7)
Heavy menstrual bleeding	重度月経出血	25	13 (15.1)	23	18 (24.3)	38	22 (12.9)	33	25 (17.9)
Abnormal uterine bleeding	異常子宮出血	3	1 (1.2)	14	4 (5.4)	8	4 (2.3)	21	5 (3.6)
Breast pain	乳房痛	6	6 (7.0)	6	5 (6.8)	10	10 (5.8)	14	12 (8.6)
Pelvic pain	骨盤痛	0	0 (0.0)	7	5 (6.8)	1	1 (0.6)	9	7 (5.0)
Hypomenorrhoea	過少月経	2	2 (2.3)	3	3 (4.1)	5	4 (2.3)	4	4 (2.9)
Amenorrhoea	無月経	4	3 (3.5)	1	1 (1.4)	4	3 (1.8)	1	1 (0.7)
Breast discomfort	乳房不快感	4	4 (4.7)	0	0 (0.0)	7	7 (4.1)	2	2 (1.4)
Oligomenorrhoea	希発月経	2	1 (1.2)	2	1 (1.4)	11	10 (5.8)	7	6 (4.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	6	5 (5.8)	6	5 (6.8)	8	7 (4.1)	11	10 (7.1)
Acne	ざ瘡	1	1 (1.2)	5	4 (5.4)	2	2 (1.2)	5	4 (2.9)

MedDRA : Version 24.0
Counted from the start of FSN-013 administration onwards.

Program Name t 4 4 1 1 17 4.sas / Output t 4 4 1 1 17 4.rtf
Date of Table Generation 2023-10-27 22 34
Data Source adae

FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合（52 週）（資料番号 5.3.5.3-int07） 表 6-24 より作成

2.7.4.5.1.6 子宮腺筋症の影響

2.7.4.5.1.6.1 FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合

2.7.4.5.1.6.1.1 24 週投与

投与 6 周期終了時点までの Primary Safety Population を対象とした、合併症別（子宮腺筋症あり・なし）の比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）を表 2.7.4-360 に、比較的よくみられる治験薬と因果関係が「関連あり」である TEAE（発現割合 2%以上）を表 2.7.4-361 に示す。

比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）の発現割合は、子宮腺筋症ありで 98.4%（62/63 例）、子宮腺筋症なしで 96.9%（94/97 例）であり、比較的よくみられる治験薬と因果関係が「関連あり」である TEAE（発現割合 2%以上）の発現割合は、子宮腺筋症ありで 87.3%（55/63 例）、子宮腺筋症なしで 82.5%（80/97 例）であった。

全体として、子宮腺筋症の有無による TEAE の発現割合に特記すべき大差は認められなかった。

表 2.7.4-360 合併症別（子宮腺筋症あり・なし）の比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population）（24 週）

Table 4.4.1.1.16-5 Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by Uterine Adenomyosis by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

		FSN-013 Pooled			
		Presence of Uterine Adenomyosis			
		Yes N=63		No N=97	
System Organ Class Preferred Term		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Any Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events		302	62 (98.4)	511	94 (96.9)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	20	14 (22.2)	44	26 (26.8)
Nausea	悪心	6	6 (9.5)	8	8 (8.2)
Abdominal pain upper	上腹部痛	4	3 (4.8)	7	4 (4.1)
Stomatitis	口内炎	1	1 (1.6)	7	4 (4.1)
Dental caries	齲歯	1	1 (1.6)	6	6 (6.2)
Toothache	歯痛	4	4 (6.3)	3	3 (3.1)
Diarrhoea	下痢	1	1 (1.6)	4	4 (4.1)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害及び投与部位の状態	24	22 (34.9)	46	35 (36.1)
Pyrexia	発熱	13	12 (19.0)	26	26 (26.8)
Vaccination site pain	ワクチン接種部位疼痛	6	5 (7.9)	11	11 (11.3)
Malaise	倦怠感	3	3 (4.8)	2	2 (2.1)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	34	21 (33.3)	47	33 (34.0)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	9	7 (11.1)	12	10 (10.3)
COVID-19	COVID-19	7	7 (11.1)	11	11 (11.3)
Vulvovaginal candidiasis	外陰部膣カンジダ症	2	2 (3.2)	4	4 (4.1)
Cystitis	膀胱炎	3	2 (3.2)	3	2 (2.1)
Injury, poisoning and procedural complications	障害、中毒および処置合併症	4	3 (4.8)	18	13 (13.4)
Procedural pain	処置による疼痛	2	1 (1.6)	10	7 (7.2)

MedDRA : Version 24.0

Program Name t 4 4 1 1 16 5.sas / Output t 4 4 1 1 16 5.rtf
Date of Table Generation 2023-02-20 8 54
Data Source adae

表 2.7.4-360 合併症別（子宮腺筋症あり・なし）の比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population）（24 週）（続き）

Table 4.4.1 1.16-5 Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by Uterine Adenomyosis by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

		FSN-013 Pooled			
		Presence of Uterine Adenomyosis			
		Yes		No	
		N=63		N=97	
System Organ Class Preferred Term		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	8	8 (12 7)	24	23 (23 7)
Arthralgia	関節痛	4	4 (6 3)	3	3 (3 1)
Back pain	背部痛	1	1 (1 6)	5	5 (5 2)
Neck pain	頚部痛	0	0 (0 0)	4	4 (4 1)
Nervous system disorders	神経系障害	28	21 (33 3)	38	23 (23 7)
Headache	頭痛	20	15 (23 8)	30	15 (15 5)
Somnolence	傾眠	5	5 (7 9)	2	2 (2 1)
Dizziness	浮動性めまい	1	1 (1 6)	3	3 (3 1)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	151	50 (79 4)	226	76 (78 4)
Intermenstrual bleeding	月経中間期出血	118	42 (66 7)	182	66 (68 0)
Heavy menstrual bleeding	重度月経出血	11	11 (17 5)	21	15 (15 5)
Breast pain	乳房痛	9	8 (12 7)	2	2 (2 1)
Abnormal uterine bleeding	異常子宮出血	4	2 (3 2)	7	4 (4 1)
Breast discomfort	乳房不快感	1	1 (1 6)	3	3 (3 1)
Pelvic pain	骨盤痛	2	2 (3 2)	2	2 (2 1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦郭障害	6	4 (6 3)	10	7 (7 2)
Cough	咳嗽	1	1 (1 6)	4	3 (3 1)

MedDRA : Version 24 0

Program Name: t_4_4_1_1_16_5.sas / Output: t_4_4_1_1_16_5.rtf
Date of Table Generation: 2023-02-20 8:54
Data Source: adae

FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合（資料番号 5.3.5.3-int01） 表 6-25 より作成

表 2.7.4-361 合併症別（子宮腺筋症あり・なし）別の比較的よくみられる治験薬と因果関係が「関連あり」である TEAE（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population）（24 週）

Table 4.4.1.1.17-5 Relatively Common Drug-Related Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by Uterine Adenomyosis by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

	FSN-013 Pooled			
	Presence of Uterine Adenomyosis			
	Yes N=63		No N=97	
System Organ Class Preferred Term	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Any Relatively Common Drug-Related Treatment Emergent Adverse Events	195	55 (87 3)	269	80 (82 5)
Gastrointestinal disorders	10	9 (14 3)	12	9 (9 3)
Nausea	6	6 (9 5)	7	7 (7 2)
Nervous system disorders	14	12 (19 0)	12	8 (8 2)
Headache	9	8 (12 7)	5	1 (1 0)
Somnolence	5	5 (7 9)	2	2 (2 1)
Reproductive system and breast disorders	149	48 (76 2)	223	76 (78 4)
Intermenstrual bleeding	118	42 (66 7)	181	65 (67 0)
Heavy menstrual bleeding	11	11 (17 5)	21	15 (15 5)
Breast pain	9	8 (12 7)	2	2 (2 1)
Abnormal uterine bleeding	3	1 (1 6)	7	4 (4 1)
Breast discomfort	1	1 (1 6)	3	3 (3 1)
Pelvic pain	2	2 (3 2)	2	2 (2 1)

Page 1 of 1

MedDRA : Version 24 0

Program Name: t_4_4_1_1_17_5.sas / Output: t_4_4_1_1_17_5.rtf
Date of Table Generation: 2023-02-20 8:56
Data Source: adae

FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合（資料番号 5.3.5.3-int01） 表 6-26 より作成

2.7.4.5.1.6.1.2 52 週投与

投与 13 周期終了時点までの Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population を対象とした、合併症別（子宮腺筋症あり・なし）の比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）を表 2.7.4-362 に、比較的よくみられる治験薬と因果関係が「関連あり」である TEAE（発現割合 2%以上）を表 2.7.4-363 に示す。

Primary Safety Population において、比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）の発現割合は、子宮腺筋症ありで 100.0%（63/63 例）、子宮腺筋症なしで 100.0%（97/97 例）であり、比較的よくみられる治験薬と因果関係が「関連あり」である TEAE（発現割合 2%以上）の発現割合は、子宮腺筋症ありで 93.7%（59/63 例）、子宮腺筋症なしで 90.7%（88/97 例）であった。

Secondary Safety Population において、比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）の発現割合は、子宮腺筋症ありで 98.4%（126/128 例）、子宮腺筋症なしで 98.4%（180/183 例）であり、比較的よくみられる治験薬と因果関係が「関連あり」である TEAE（発現割合 2%以上）の発現割合は、子宮腺筋症ありで 90.6%（116/128 例）、子宮腺筋症なしで 89.6%（164/183 例）であった。

全体として、Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population で、子宮腺筋症の有無による TEAE の発現割合に特記すべき大差は認められなかった。

表 2.7.4-362 合併症別（子宮腺筋症あり・なし）の比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）

Table 4.4.1.1.16-5 Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by Uterine Adenomyosis by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

		Primary FSN-013 Pooled				Secondary FSN-013 Pooled			
		Presence of Uterine Adenomyosis				Presence of Uterine Adenomyosis			
		Yes N=63		No N=97		Yes N=128		No N=183	
System Organ Class Preferred Term		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Any Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events		588	63 (100.0)	1046	97 (100.0)	1035	126 (98.4)	1569	180 (98.4)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	5	4 (6.3)	6	6 (6.2)	9	7 (5.5)	9	9 (4.9)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	3	2 (3.2)	2	2 (2.1)	4	3 (2.3)	3	3 (1.6)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	6	5 (7.9)	6	6 (6.2)	14	10 (7.8)	11	11 (6.0)
Vertigo	回転性めまい	3	3 (4.8)	2	2 (2.1)	8	6 (4.7)	3	3 (1.6)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	39	23 (36.5)	71	34 (35.1)	64	38 (29.7)	108	56 (30.6)
Nausea	悪心	7	7 (11 1)	10	10 (10.3)	10	10 (7.8)	23	18 (9.8)
Abdominal pain upper	上腹部痛	8	6 (9.5)	8	5 (5.2)	10	8 (6.3)	11	7 (3.8)
Diarrhoea	下痢	4	3 (4.8)	10	6 (6.2)	8	5 (3.9)	11	7 (3.8)
Stomatitis	口内炎	3	2 (3.2)	7	4 (4.1)	4	3 (2.3)	10	7 (3.8)
Dental caries	齲歯	1	1 (1.6)	8	8 (8.2)	2	2 (1.6)	13	13 (7.1)
Toothache	歯痛	4	4 (6.3)	5	5 (5.2)	6	6 (4.7)	9	9 (4.9)
Constipation	便秘	2	2 (3.2)	4	4 (4.1)	4	4 (3.1)	5	5 (2.7)
Abdominal pain	腹痛	0	0 (0.0)	4	4 (4.1)	0	0 (0.0)	8	6 (3.3)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	37	28 (44.4)	76	48 (49.5)	76	53 (41.4)	100	65 (35.5)
Pyrexia	発熱	20	17 (27.0)	40	34 (35.1)	42	37 (28.9)	54	47 (25.7)
Vaccination site pain	ワクチン接種部位疼痛	7	6 (9.5)	19	17 (17.5)	11	10 (7.8)	23	21 (11.5)
Malaise	倦怠感	6	6 (9.5)	3	2 (2.1)	14	13 (10.2)	5	4 (2.2)

MedDRA : Version 24.0
Counted from the start of FSN-013 administration onwards.
Program Name t 4 4 1 1 16 5.sas / Output t 4 4 1 1 16 5.rtf
Date of Table Generation 2023-10-27 22 33
Data Source adae

表 2.7.4-362 合併症別（子宮腺筋症あり・なし）の比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）（続き）

Table 4.4.1.1.16-5 Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by Uterine Adenomyosis by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

		Primary FSN-013 Pooled				Secondary FSN-013 Pooled			
		Presence of Uterine Adenomyosis				Presence of Uterine Adenomyosis			
		Yes N=63		No N=97		Yes N=128		No N=183	
System Organ Class Preferred Term		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	73	35 (55.6)	119	61 (62.9)	117	65 (50.8)	181	101 (55.2)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	17	12 (19.0)	31	21 (21.6)	25	19 (14.8)	46	33 (18.0)
COVID-19	ＣＯＶＩＤ－１９	20	19 (30.2)	27	27 (27.8)	35	34 (26.6)	42	42 (23.0)
Coronavirus infection	コロナウイルス感染	2	2 (3.2)	12	12 (12.4)	3	3 (2.3)	16	16 (8.7)
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	6	6 (9.5)	7	7 (7.2)	8	8 (6.3)	11	11 (6.0)
Cystitis	膀胱炎	3	2 (3.2)	6	5 (5.2)	3	2 (1.6)	8	7 (3.8)
Gastroenteritis	胃腸炎	1	1 (1.6)	7	6 (6.2)	3	3 (2.3)	8	7 (3.8)
Tonsillitis	扁桃炎	3	3 (4.8)	4	3 (3.1)	3	3 (2.3)	4	3 (1.6)
Vulvitis	外陰部炎	1	1 (1.6)	3	3 (3.1)	3	2 (1.6)	7	5 (2.7)
Bacterial vulvovaginitis	細菌性外陰腟炎	4	2 (3.2)	0	0 (0.0)	9	6 (4.7)	3	3 (1.6)
Pharyngitis	咽頭炎	0	0 (0.0)	2	2 (2.1)	2	2 (1.6)	6	6 (3.3)
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	10	8 (12.7)	33	20 (20.6)	12	10 (7.8)	48	33 (18.0)
Procedural pain	処置による疼痛	2	1 (1.6)	16	8 (8.2)	2	1 (0.8)	21	12 (6.6)
Ligament sprain	靭帯捻挫	2	2 (3.2)	4	4 (4.1)	3	3 (2.3)	6	5 (2.7)
Vaccination complication	ワクチン接種合併症	0	0 (0.0)	6	6 (6.2)	0	0 (0.0)	7	7 (3.8)
Arthropod sting	節足動物刺傷	2	2 (3.2)	2	2 (2.1)	2	2 (1.6)	2	2 (1.1)

MedDRA : Version 24.0
Counted from the start of FSN-013 administration onwards.

Program Name t 4 4 1 1 16 5.sas / Output t 4 4 1 1 16 5.rtf
Date of Table Generation 2023-10-27 22 33
Data Source adae

表 2.7.4-362 合併症別（子宮腺筋症あり・なし）の比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）（続き）

Table 4.4.1.1.16-5 Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by Uterine Adenomyosis by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

		Primary FSN-013 Pooled				Secondary FSN-013 Pooled			
		Presence of Uterine Adenomyosis				Presence of Uterine Adenomyosis			
		Yes N=63		No N=97		Yes N=128		No N=183	
System Organ Class Preferred Term		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Investigations	臨床検査	11	8 (12.7)	30	17 (17.5)	17	14 (10.9)	40	23 (12.6)
Thrombin-antithrombin III complex increased	トロンビン・アンチトロンビンＩＩＩ複合体増加	0	0 (0.0)	6	6 (6.2)	0	0 (0.0)	7	7 (3.8)
Fibrin D dimer increased	フィブリンDダイマー増加	2	2 (3.2)	3	3 (3.1)	5	5 (3.9)	7	7 (3.8)
Soluble fibrin monomer complex increased	可溶性フィブリンモノマー複合体増加	0	0 (0.0)	5	5 (5.2)	0	0 (0.0)	8	8 (4.4)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	2 (3.2)	2	2 (2.1)	2	2 (1.6)	2	2 (1.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	14	14 (22.2)	45	32 (33.0)	27	23 (18.0)	61	47 (25.7)
Back pain	背部痛	6	6 (9.5)	7	5 (5.2)	10	10 (7.8)	16	13 (7.1)
Arthralgia	関節痛	4	4 (6.3)	4	4 (4.1)	6	6 (4.7)	7	7 (3.8)
Neck pain	頚部痛	0	0 (0.0)	8	7 (7.2)	1	1 (0.8)	8	7 (3.8)
Myalgia	筋肉痛	2	2 (3.2)	3	3 (3.1)	3	3 (2.3)	4	4 (2.2)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	0	0 (0.0)	4	4 (4.1)	2	1 (0.8)	4	4 (2.2)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	1 (1.6)	8	7 (7.2)	1	1 (0.8)	12	11 (6.0)
Uterine leiomyoma	子宮平滑筋腫	0	0 (0.0)	4	4 (4.1)	0	0 (0.0)	6	6 (3.3)
Nervous system disorders	神経系障害	55	29 (46.0)	102	36 (37.1)	90	50 (39.1)	164	66 (36.1)
Headache	頭痛	42	21 (33.3)	90	27 (27.8)	66	34 (26.6)	146	52 (28.4)
Somnolence	傾眠	6	6 (9.5)	2	2 (2.1)	12	12 (9.4)	3	3 (1.6)
Dizziness	浮動性めまい	1	1 (1.6)	5	4 (4.1)	1	1 (0.8)	7	6 (3.3)

MedDRA : Version 24.0
Counted from the start of FSN-013 administration onwards.
Program Name t 4 4 1 1 16 5.sas / Output t 4 4 1 1 16 5.rtf
Date of Table Generation 2023-10-27 22 33
Data Source adae

表 2.7.4-362 合併症別（子宮腺筋症あり・なし）の比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）（続き）

Table 4.4.1.1.16-5 Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by Uterine Adenomyosis by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

		Primary FSN-013 Pooled				Secondary FSN-013 Pooled			
		Presence of Uterine Adenomyosis				Presence of Uterine Adenomyosis			
		Yes N=63		No N=97		Yes N=128		No N=183	
System Organ Class Preferred Term		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	292	57 (90.5)	462	89 (91.8)	527	113 (88.3)	709	159 (86.9)
Intermenstrual bleeding	月経中間期出血	240	50 (79.4)	386	78 (80.4)	429	92 (71.9)	594	142 (77.6)
Heavy menstrual bleeding	重度月経出血	19	13 (20.6)	30	18 (18.6)	32	22 (17.2)	42	26 (14.2)
Abnormal uterine bleeding	異常子宮出血	6	2 (3.2)	14	5 (5.2)	9	4 (3.1)	23	7 (3.8)
Breast pain	乳房痛	9	8 (12.7)	4	4 (4.1)	18	16 (12.5)	7	7 (3.8)
Pelvic pain	骨盤痛	3	2 (3.2)	4	3 (3.1)	5	4 (3.1)	6	5 (2.7)
Hypomenorrhoea	過少月経	3	3 (4.8)	2	2 (2.1)	5	4 (3.1)	4	4 (2.2)
Vulvovaginal pruritus	外陰腟そう痒症	2	2 (3.2)	3	3 (3.1)	2	2 (1.6)	3	3 (1.6)
Amenorrhoea	無月経	0	0 (0.0)	5	4 (4.1)	0	0 (0.0)	5	4 (2.2)
Oligomenorrhoea	希発月経	2	1 (1.6)	3	2 (2.1)	14	12 (9.4)	6	5 (2.7)
Breast discomfort	乳房不快感	1	1 (1.6)	3	3 (3.1)	3	3 (2.3)	6	6 (3.3)
Polymenorrhoea	頻発月経	1	1 (1.6)	3	3 (3.1)	1	1 (0.8)	5	5 (2.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	11	8 (12.7)	23	17 (17.5)	25	16 (12.5)	37	27 (14.8)
Cough	咳嗽	4	4 (6.3)	6	4 (4.1)	8	8 (6.3)	8	6 (3.3)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	1	1 (1.6)	7	6 (6.2)	3	3 (2.3)	9	8 (4.4)
Cough variant asthma	咳喘息	2	1 (1.6)	4	3 (3.1)	2	1 (0.8)	4	3 (1.6)

Page 4 of 5

MedDRA : Version 24.0
Counted from the start of FSN-013 administration onwards.

Program Name t 4 4 1 1 16 5.sas / Output t 4 4 1 1 16 5.rtf
Date of Table Generation 2023-10-27 22 33
Data Source adae

表 2.7.4-362 合併症別（子宮腺筋症あり・なし）の比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）（続き）

Table 4.4.1.1.16-5 Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by Uterine Adenomyosis by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

		Primary FSN-013 Pooled				Secondary FSN-013 Pooled			
		Presence of Uterine Adenomyosis				Presence of Uterine Adenomyosis			
		Yes N=63		No N=97		Yes N=128		No N=183	
System Organ Class Preferred Term		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	18	14 (22.2)	30	20 (20.6)	27	22 (17.2)	41	28 (15.3)
Acne	ざ瘡	6	5 (7.9)	0	0 (0.0)	8	7 (5.5)	0	0 (0.0)
Urticaria	蕁麻疹	1	1 (1.6)	5	4 (4.1)	2	2 (1.6)	8	7 (3.8)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	3	3 (4.8)	2	2 (2.1)	3	3 (2.3)	3	3 (1.6)
Pruritus	そう痒症	1	1 (1.6)	4	4 (4.1)	1	1 (0.8)	4	4 (2.2)
Dermatitis	皮膚炎	0	0 (0.0)	5	4 (4.1)	0	0 (0.0)	5	4 (2.2)

Page 5 of 5

MedDRA : Version 24.0
Counted from the start of FSN-013 administration onwards.

Program Name t_4_4_1_1_16_5.sas / Output t_4_4_1_1_16_5.rtf
Date of Table Generation 2023-10-27 22 33
Data Source adae

FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合（52 週）（資料番号 5.3.5.3-int07） 表 6-25 より作成

表 2.7.4-363 合併症別（子宮腺筋症あり・なし）の比較的よくみられる治験薬と因果関係が「関連あり」である TEAE（発現割合 2%以上）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）

Table 4.4.1.1.17-5 Relatively Common Drug-Related Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by Uterine Adenomyosis by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

		Primary FSN-013 Pooled				Secondary FSN-013 Pooled			
		Presence of Uterine Adenomyosis				Presence of Uterine Adenomyosis			
		Yes N=63		No N=97		Yes N=128		No N=183	
System Organ Class Preferred Term		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Any Relatively Common Drug-Related Treatment Emergent Adverse Events		349	59 (93.7)	531	88 (90.7)	619	116 (90.6)	819	164 (89.6)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	14	13 (20.6)	16	10 (10.3)	21	20 (15.6)	32	20 (10.9)
Nausea	悪心	6	6 (9.5)	7	7 (7.2)	9	9 (7.0)	19	15 (8.2)
Diarrhoea	下痢	2	2 (3.2)	5	3 (3.1)	2	2 (1.6)	6	4 (2.2)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	5	5 (7.9)	6	4 (4.1)	15	11 (8.6)	11	8 (4.4)
Malaise	倦怠感	2	2 (3.2)	2	1 (1.0)	8	8 (6.3)	4	3 (1.6)
Investigations	臨床検査	5	5 (7.9)	16	11 (11.3)	8	8 (6.3)	22	15 (8.2)
Fibrin D dimer increased	フィブリンDダイマー増加	2	2 (3.2)	3	3 (3.1)	4	4 (3.1)	7	7 (3.8)
Thrombin-antithrombin III complex increased	トロンビン・アンチトロンビンＩＩＩ複合体増加	0	0 (0.0)	5	5 (5.2)	0	0 (0.0)	5	5 (2.7)
Soluble fibrin monomer complex increased	可溶性フィブリンモノマー複合体増加	0	0 (0.0)	4	4 (4.1)	0	0 (0.0)	6	6 (3.3)
Nervous system disorders	神経系障害	17	13 (20.6)	28	10 (10.3)	29	23 (18.0)	39	21 (11.5)
Headache	頭痛	11	9 (14.3)	21	3 (3.1)	17	14 (10 9)	28	10 (5.5)
Somnolence	傾眠	6	6 (9.5)	2	2 (2.1)	11	11 (8.6)	3	3 (1.6)

MedDRA : Version 24.0
Counted from the start of FSN-013 administration onwards.

Program Name t_4_4_1_1_17_5.sas / Output t_4_4_1_1_17_5.rtf
Date of Table Generation 2023-10-27 22 34
Data Source adae

表 2.7.4-363 合併症別（子宮腺筋症あり・なし）の比較的よくみられる治験薬と因果関係が「関連あり」である TEAE（発現割合 2%以上）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）（続き）

Table 4.4.1.1.17-5 Relatively Common Drug-Related Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by Uterine Adenomyosis by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

		Primary FSN-013 Pooled				Secondary FSN-013 Pooled			
		Presence of Uterine Adenomyosis				Presence of Uterine Adenomyosis			
		Yes N=63		No N=97		Yes N=128		No N=183	
System Organ Class Preferred Term		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	285	54 (85.7)	450	87 (89.7)	514	109 (85.2)	690	157 (85.8)
Intermenstrual bleeding	月経中間期出血	239	49 (77.8)	383	76 (78.4)	426	91 (71.1)	589	139 (76.0)
Heavy menstrual bleeding	重度月経出血	19	13 (20.6)	29	18 (18.6)	31	21 (16.4)	40	26 (14.2)
Abnormal uterine bleeding	異常子宮出血	5	1 (1.6)	12	4 (4.1)	8	3 (2.3)	21	6 (3.3)
Breast pain	乳房痛	9	8 (12.7)	3	3 (3.1)	18	16 (12.5)	6	6 (3.3)
Pelvic pain	骨盤痛	3	2 (3.2)	4	3 (3.1)	5	4 (3.1)	5	4 (2.2)
Hypomenorrhoea	過少月経	3	3 (4.8)	2	2 (2.1)	5	4 (3.1)	4	4 (2.2)
Amenorrhoea	無月経	0	0 (0.0)	5	4 (4.1)	0	0 (0.0)	5	4 (2.2)
Breast discomfort	乳房不快感	1	1 (1.6)	3	3 (3.1)	3	3 (2.3)	6	6 (3.3)
Oligomenorrhoea	希発月経	2	1 (1.6)	2	1 (1.0)	13	12 (9.4)	5	4 (2.2)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	10	8 (12.7)	2	2 (2.1)	14	12 (9.4)	5	5 (2.7)
Acne	ざ瘡	6	5 (7.9)	0	0 (0.0)	7	6 (4.7)	0	0 (0.0)

MedDRA : Version 24.0
Counted from the start of FSN-013 administration onwards.

Program Name t 4 4 1 1 17 5.sas / Output t 4 4 1 1 17 5.rtf
Date of Table Generation 2023-10-27 22 34
Data Source adae

FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合（52 週）（資料番号 5.3.5.3-int07） 表 6-26 より作成

2.7.4.5.1.7 肝障害

2.7.4.5.1.7.1 海外臨床試験（MIT-Do001-C102 試験）

MIT-Do001-C102 試験において、様々な重症度の肝障害がある被験者及び肝機能正常者を対象として E4 の単回投与後の安全性を評価した。

TEAE の要約を表 2.7.4-364 に示す。最も一般的であった TEAE は下痢（胃腸障害）であった。下痢は 3 例に認められ、1 例は肝機能正常群、2 例は中等度肝障害群に認められた。SAE は認められなかった。本試験中の全ての TEAE は、中等度肝障害患者 1 例 1 件に認められた軽度な下痢を除いて、治験薬との因果関係なしと判断された。いずれの群においても、TEAE の発現割合に大差は認められなかった。バイタルサイン、臨床検査値、身体検査及び 12 誘導心電図には特記すべき異常は認められなかった（2.7.6.17）。

E4 の C_{max} の幾何平均値は、肝機能正常群と比較して、軽度肝障害群で約 1.7 倍、中等度肝障害群で約 1.9 倍、重度肝障害群で約 5.4 倍であった。$AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値は、肝機能正常群と比較して、軽度肝障害群で約 1.1 倍、中等度肝障害群で約 1.0 倍、重度肝障害群で約 1.9 倍であった（2.7.2.3.1.8.5.1、2.7.6.17）。

E4 20 mg の単回経口投与は、肝機能正常群、軽度、中等度又は重度肝障害群で安全であり、十分な忍容性が認められた。

表 2.7.4-364 有害事象の要約（MIT-Do001-C102 試験）（安全性解析対象集団）

	Normal (N=8) n (%)	Mild (N=8) n (%)	Moderate (N=8) n (%)	Severe (N=8) n (%)	Total (N=32) n (%)
Subjects with at least one AE	2 (25.0)	2 (25.0)	4 (50.0)	1 (12.5)	9 (28.1)
Subjects with at least one TEAE	2 (25.0)	2 (25.0)	4 (50.0)	1 (12.5)	9 (28.1)
Subjects with at least one SAE	0	0	0	0	0
Subjects with at least one TEAE leading to study drug discontinuation	0	0	0	0	0
Subjects with TEAEs by maximum severity					
Mild	0	2 (25.0)	3 (37.5)	1 (12.5)	6 (18.8)
Moderate	2 (25.0)	0	1 (12.5)	0	3 (9.4)
Subjects by maximum relationship to study drug					
Not related	2 (25.0)	2 (25.0)	3 (37.5)	1 (12.5)	8 (25.0)
Related	0	0	1 (12.5)	0	1 (3.1)

AE=adverse event; N=total number of subjects; n=number of subjects that experienced the AEs; SAE=serious adverse event; TEAE=treatment-emergent adverse events
Note: Subjects are counted only once under the category of their most severe event.
Note: Subjects are counted only once under the category of their most drug-related event, regardless of how many drug-related events they reported.

引用元：MIT-Es0001-C102（資料番号 5.3.3.3-02）Table S3 を引用

2.7.4.5.1.8 腎障害

2.7.4.5.1.8.1 海外臨床試験（MIT-Do001-C103 試験）

海外 ISS には含めていないが、MIT-Do001-C103 試験において、腎機能の程度が様々な女性患者を対象として E4 の単回投与後の安全性を評価した。

TEAE の要約を表 2.7.4-365 に示す。最も一般的であった TEAE はそれぞれ 2 例で認められた低血糖（代謝および栄養障害）及び頭痛（神経障害）であった。SAE は認められなかった。本試験中の全ての TEAE は、腎機能正常群 1 例 1 件に認められた軽度な異常子宮出血、重度腎障害群 1 例 1 件に認められた軽度な乳房分泌、及び重度腎障害群 1 例 1 件に認められた軽度な子宮出血を除いて、治験薬との因果関係なしと判断された。いずれの群においても、TEAE の発現割合に大差は認められなかった。バイタルサイン、臨床検査値、身体検査及び 12 誘導心電図には特記すべき異常は認められなかった（2.7.6.18）。

E4 の C_{max} の幾何平均値は、腎機能正常群と比較して、軽度腎障害群で約 1.1 倍、中等度腎障害群で約 1.4 倍、重度腎障害群で約 1.6 倍であった。$AUC_{0\text{-}inf}$ の幾何平均値は、腎機能正常群と比較して、軽度腎障害群で約 1.4 倍、中等度腎障害群で約 2.0 倍、重度腎障害群で約 2.1 倍であった（2.7.2.3.1.8.4.1、2.7.6.18）。

E4 20 mg の単回経口投与は、腎機能正常群、軽度、中等度又は重度腎障害群で安全であり、十分な忍容性が認められた。

表 2.7.4-365 有害事象の要約（MIT-Do001-C103 試験）（安全性解析対象集団）

	Normal (N=10) n (%)	Mild (N=8) n (%)	Moderate (N=8) n (%)	Severe (N=8) n (%)	Total (N=34) n (%)
Subjects with at Least 1 AE	3 (30.0)	1 (12.5)	2 (25.0)	2 (25.0)	8 (23.5)
Subjects with at Least 1 TEAE	3 (30.0)	1 (12.5)	2 (25.0)	2 (25.0)	8 (23.5)
Subjects with at Least 1 SAE	0	0	0	0	0
Subjects with at Least 1 TEAE leading to Study Drug Discontinuation	0	0	0	0	0
Subjects with TEAEs by Maximum Severity					
Mild	2 (20.0)	1 (12.5)	2 (25.0)	2 (25.0)	7 (20.6)
Moderate	1 (10.0)	0	0	0	1 (2.9)
Severe	0	0	0	0	0
Subjects with TEAEs by Maximum Relationship to Study Drug					
Related	1 (10.0)	0	0	2 (25.0)	3 (8.8)
Not related	2 (20.0)	1 (12.5)	2 (25.0)	1 (12.5)	5 (14.7)

AE=adverse event; N=total number of subjects; n=number of subjects that experienced the AEs; SAE=serious adverse event; TEAE=treatment-emergent AEs
Note: Subjects are counted only once under the category of their most severe event.
Note: Subjects are counted only once under the category of their most drug-related event, regardless of how many drug-related events.

引用元：MIT-Do001-C103（資料番号 5.3.3.3-03）Table S5 を引用

2.7.4.5.2 外因性要因

比較的よくみられる TEAE の発現割合及び比較的よくみられる治験薬と因果関係が「関連あり」である TEAE の発現割合について、喫煙状況、原疾患に対する前治療薬の使用歴、併用薬、避妊法の併用歴及び食事の影響に関する層別解析を実施した。これらの外因性要因のうち、TEAE の発現割合に影響を及ぼすと考えられる要因は認められなかった。以下に詳細を示す。

2.7.4.5.2.1 喫煙状況

2.7.4.5.2.1.1 FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合

####### 2.7.4.5.2.1.1.1 24 週投与

投与 6 周期終了時点までの Primary Safety Population を対象とした、喫煙状況別の比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）を表 2.7.4-366 に、比較的よくみられる治験薬と因果関係が「関連あり」である TEAE（発現割合 2%以上）を表 2.7.4-367 に示す。

比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）の発現割合は、喫煙未経験者で 97.3%（109/112 例）、過去喫煙者で 100.0%（32/32 例）、現喫煙者で 93.8%（15/16 例）であった。比較的よくみられる治験薬と因果関係が「関連あり」である TEAE（発現割合 2%以上）の発現割合は、喫煙未経験者で 84.8%（95/112 例）、過去喫煙者で 87.5%（28/32 例）、現喫煙者で 75.0%（12/16 例）であった。

全体として、喫煙状況による TEAE の発現割合に特記すべき大差は認められなかった。

表 2.7.4-366 喫煙状況別の比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population）（24 週）

Table 4.4.1.1.16-6 Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by Smoking Status by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

System Organ Class Preferred Term		FSN-013 Pooled Smoking Status Never N=112 n Events	 n (%) Subjects	 Former N=32 n Events	 n (%) Subjects	 Current N=16 n Events	 n (%) Subjects
Any Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events		543	109 (97.3)	174	32 (100.0)	96	15 (93.8)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	41	26 (23.2)	13	6 (18.8)	10	8 (50.0)
Nausea	悪心	8	8 (7.1)	3	3 (9.4)	3	3 (18.8)
Abdominal pain upper	上腹部痛	2	2 (1.8)	6	2 (6.3)	3	3 (18.8)
Stomatitis	口内炎	7	4 (3.6)	0	0 (0.0)	1	1 (6.3)
Dental caries	齲歯	5	5 (4.5)	1	1 (3.1)	1	1 (6.3)
Toothache	歯痛	5	5 (4.5)	1	1 (3.1)	1	1 (6.3)
Diarrhoea	下痢	4	4 (3.6)	1	1 (3.1)	0	0 (0.0)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害及び投与部位の状態	46	38 (33.9)	17	13 (40.6)	7	6 (37.5)
Pyrexia	発熱	31	30 (26.8)	6	6 (18.8)	2	2 (12.5)
Vaccination site pain	ワクチン接種部位疼痛	10	10 (8.9)	7	6 (18.8)	0	0 (0.0)
Malaise	倦怠感	1	1 (0.9)	1	1 (3.1)	3	3 (18.8)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	41	33 (29.5)	19	11 (34.4)	21	10 (62.5)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	6	6 (5.4)	8	6 (18.8)	7	5 (31.3)
COVID-19	COVID-19	11	11 (9.8)	5	5 (15.6)	2	2 (12.5)
Vulvovaginal candidiasis	外陰部膣カンジダ症	3	3 (2.7)	2	2 (6.3)	1	1 (6.3)
Cystitis	膀胱炎	4	3 (2.7)	0	0 (0.0)	2	1 (6.3)
Injury, poisoning and procedural complications	障害、中毒および処置合併症	16	11 (9.8)	3	2 (6.3)	3	3 (18.8)
Procedural pain	処置による疼痛	8	4 (3.6)	2	2 (6.3)	2	2 (12.5)

MedDRA : Version 24.0

Program Name: t_4_4_1_1_16_6.sas / Output: t_4_4_1_1_16_6.rtf
Date of Table Generation: 2023-02-20 8:54
Data Source: adae

表 2.7.4-366 喫煙状況別の比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population）（24 週）（続き）

Table 4.4.1.1.16-6 Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by Smoking Status by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

		FSN-013 Pooled					
		Smoking Status					
		Never N=112		Former N=32		Current N=16	
System Organ Class Preferred Term		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	28	27 (24.1)	4	4 (12.5)	0	0 (0.0)
Arthralgia	関節痛	7	7 (6.3)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
Back pain	背部痛	6	6 (5.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
Neck pain	頚部痛	3	3 (2.7)	1	1 (3.1)	0	0 (0.0)
Nervous system disorders	神経系障害	50	32 (28.6)	9	7 (21.9)	7	5 (31.3)
Headache	頭痛	41	23 (20.5)	4	4 (12.5)	5	3 (18.8)
Somnolence	傾眠	4	4 (3.6)	2	2 (6.3)	1	1 (6.3)
Dizziness	浮動性めまい	2	2 (1.8)	1	1 (3.1)	1	1 (6.3)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	247	89 (79.5)	94	27 (84.4)	36	10 (62.5)
Intermenstrual bleeding	月経中間期出血	197	76 (67.9)	71	23 (71.9)	32	9 (56.3)
Heavy menstrual bleeding	重度月経出血	21	16 (14.3)	10	9 (28.1)	1	1 (6.3)
Breast pain	乳房痛	5	5 (4.5)	6	5 (15.6)	0	0 (0.0)
Abnormal uterine bleeding	異常子宮出血	10	5 (4.5)	1	1 (3.1)	0	0 (0.0)
Breast discomfort	乳房不快感	3	3 (2.7)	1	1 (3.1)	0	0 (0.0)
Pelvic pain	骨盤痛	3	3 (2.7)	0	0 (0.0)	1	1 (6.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦郭障害	6	6 (5.4)	7	2 (6.3)	3	3 (18.8)
Cough	咳嗽	2	2 (1.8)	2	1 (3.1)	1	1 (6.3)

Page 2 of 2

MedDRA : Version 24.0

Program Name: t_4_4_1_1_16_6.sas / Output: t_4_4_1_1_16_6.rtf
Date of Table Generation: 2023-02-20 8:54
Data Source: adae

FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合（資料番号 5.3.5.3-int01） 表 6-27 より作成

表 2.7.4-367 喫煙状況別の比較的よくみられる治験薬と因果関係が「関連あり」である TEAE（発現割合 2%以上）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population）（24 週）

Table 4.4.1.1.17-6 Relatively Common Drug-Related Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by Smoking Status by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

		FSN-013 Pooled					
		Smoking Status					
		Never N=112		Former N=32		Current N=16	
System Organ Class Preferred Term		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Any Relatively Common Drug-Related Treatment Emergent Adverse Events		305	95 (84 8)	109	28 (87 5)	50	12 (75 0)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	14	11 (9 8)	4	4 (12 5)	4	3 (18 8)
Nausea	悪心	7	7 (6 3)	3	3 (9 4)	3	3 (18 8)
Nervous system disorders	神経系障害	16	11 (9 8)	6	5 (15 6)	4	4 (25 0)
Headache	頭痛	9	4 (3 6)	3	3 (9 4)	2	2 (12 5)
Somnolence	傾眠	4	4 (3 6)	2	2 (6 3)	1	1 (6 3)
Reproductive system and breast disorders	生殖系及び乳房障害	245	88 (78 6)	92	26 (81 3)	35	10 (62 5)
Intermenstrual bleeding	月経中間期出血	197	76 (67 9)	70	22 (68 8)	32	9 (56 3)
Heavy menstrual bleeding	重度月経出血	21	16 (14 3)	10	9 (28 1)	1	1 (6 3)
Breast pain	乳房痛	5	5 (4 5)	6	5 (15 6)	0	0 (0 0)
Abnormal uterine bleeding	異常子宮出血	9	4 (3 6)	1	1 (3 1)	0	0 (0 0)
Breast discomfort	乳房不快感	3	3 (2 7)	1	1 (3 1)	0	0 (0 0)
Pelvic pain	骨盤痛	3	3 (2 7)	0	0 (0 0)	1	1 (6 3)

Page 1 of 1

MedDRA : Version 24 0

Program Name: t_4_4_1_1_17_6.sas / Output: t_4_4_1_1_17_6.rtf
Date of Table Generation: 2023-02-20 8:56
Data Source: adae

FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合（資料番号 5.3.5.3-int01） 表 6-28 より作成

2.7.4.5.2.1.1.2 52 週投与

投与 13 周期終了時点までの Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population を対象とした、喫煙状況別の比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）を表 2.7.4-368 に、比較的よくみられる治験薬と因果関係が「関連あり」である TEAE（発現割合 2%以上）を表 2.7.4-369 に示す。

Primary Safety Population において、比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）の発現割合は、喫煙未経験者で 100.0%（112/112 例）、過去喫煙者で 100.0%（32/32 例）、現喫煙者で 100.0%（16/16 例）であった。比較的よくみられる治験薬と因果関係が「関連あり」である TEAE（発現割合 2%以上）の発現割合は、喫煙未経験者で 92.9%（104/112 例）、過去喫煙者で 90.6%（29/32 例）、現喫煙者で 87.5%（14/16 例）であった。

Secondary Safety Population において、比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）の発現割合は、喫煙未経験者で 98.2%（217/221 例）、過去喫煙者で 98.3%（57/58 例）、現喫煙者で 100.0%（32/32 例）であった。比較的よくみられる治験薬と因果関係が「関連あり」である TEAE（発現割合 2%以上）の発現割合は、喫煙未経験者で 90.0%（199/221 例）、過去喫煙者で 89.7%（52/58 例）、現喫煙者で 90.6%（29/32 例）であった。

全体として、Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population で、喫煙状況による TEAE の発現割合に特記すべき大差は認められなかった。

表 2.7.4-368 喫煙状況別の比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）

Table 4.4.1.1.16-6 Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by Smoking Status by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

		Primary FSN-013 Pooled						Secondary FSN-013 Pooled					
		Smoking Status						Smoking Status					
		Never N=112		Former N=32		Current N=16		Never N=221		Former N=58		Current N=32	
System Organ Class Preferred Term		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Any Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events		1116	112 (100.0)	345	32 (100.0)	173	16 (100.0)	1812	217 (98.2)	496	57 (98.3)	296	32 (100.0)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	8	8 (7.1)	3	2 (6.3)	0	0 (0.0)	11	11 (5.0)	6	4 (6.9)	1	1 (3.1)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	3	3 (2.7)	2	1 (3.1)	0	0 (0.0)	5	5 (2.3)	2	1 (1.7)	0	0 (0.0)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	10	9 (8.0)	2	2 (6.3)	0	0 (0.0)	20	16 (7.2)	4	4 (6.9)	1	1 (3.1)
Vertigo	回転性めまい	4	4 (3.6)	1	1 (3.1)	0	0 (0.0)	9	7 (3.2)	1	1 (1.7)	1	1 (3.1)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	72	39 (34.8)	20	9 (28.1)	18	9 (56.3)	117	66 (29.9)	30	14 (24.1)	25	14 (43.8)
Nausea	悪心	10	10 (8.9)	3	3 (9.4)	4	4 (25.0)	17	16 (7.2)	10	6 (10.3)	6	6 (18.8)
Abdominal pain upper	上腹部痛	5	5 (4.5)	8	3 (9.4)	3	3 (18.8)	9	8 (3.6)	8	3 (5.2)	4	4 (12.5)
Diarrhoea	下痢	8	6 (5.4)	2	1 (3.1)	4	2 (12.5)	13	9 (4.1)	2	1 (1.7)	4	2 (6.3)
Stomatitis	口内炎	8	4 (3.6)	0	0 (0.0)	2	2 (12.5)	11	7 (3.2)	0	0 (0.0)	3	3 (9.4)
Dental caries	齲歯	6	6 (5.4)	2	2 (6.3)	1	1 (6.3)	11	11 (5.0)	3	3 (5.2)	1	1 (3.1)
Toothache	歯痛	6	6 (5.4)	1	1 (3.1)	2	2 (12.5)	11	11 (5.0)	2	2 (3.4)	2	2 (6.3)
Constipation	便秘	5	5 (4.5)	0	0 (0.0)	1	1 (6.3)	7	7 (3.2)	0	0 (0.0)	2	2 (6.3)
Abdominal pain	腹痛	4	4 (3.6)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	8	6 (2.7)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)

MedDRA : Version 24.0
Counted from the start of FSN-013 administration onwards.

Program Name t 4 4 1 1 16 6.sas / Output t 4 4 1 1 16 6.rtf
Date of Table Generation 2023-10-27 22 33
Data Source adae

表 2.7.4-368 喫煙状況別の比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）（続き）

Table 4.4.1.1.16-6 Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by Smoking Status by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

		Primary FSN-013 Pooled						Secondary FSN-013 Pooled					
		Smoking Status						Smoking Status					
		Never N=112		Former N=32		Current N=16		Never N=221		Former N=58		Current N=32	
System Organ Class Preferred Term		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	76	51 (45.5)	26	18 (56.3)	11	7 (43.8)	124	83 (37.6)	38	25 (43.1)	14	10 (31.3)
Pyrexia	発熱	43	37 (33.0)	13	11 (34.4)	4	3 (18.8)	70	63 (28.5)	19	15 (25.9)	7	6 (18.8)
Vaccination site pain	ワクチン接種部位疼痛	18	16 (14.3)	8	7 (21.9)	0	0 (0.0)	26	24 (10.9)	8	7 (12.1)	0	0 (0.0)
Malaise	倦怠感	3	3 (2.7)	2	2 (6.3)	4	3 (18.8)	9	8 (3.6)	6	6 (10.3)	4	3 (9.4)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	108	64 (57.1)	50	19 (59.4)	34	13 (81.3)	181	115 (52.0)	58	27 (46.6)	59	24 (75.0)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	22	16 (14.3)	16	10 (31.3)	10	7 (43.8)	40	31 (14.0)	16	10 (17.2)	15	11 (34.4)
COVID-19	ＣＯＶＩＤ－１９	32	32 (28.6)	12	11 (34.4)	3	3 (18.8)	51	51 (23.1)	19	18 (31.0)	7	7 (21.9)
Coronavirus infection	コロナウイルス感染	10	10 (8.9)	2	2 (6.3)	2	2 (12.5)	13	13 (5.9)	2	2 (3.4)	4	4 (12.5)
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	8	8 (7.1)	3	3 (9.4)	2	2 (12.5)	12	12 (5.4)	3	3 (5.2)	4	4 (12.5)
Cystitis	膀胱炎	6	5 (4.5)	1	1 (3.1)	2	1 (6.3)	7	6 (2.7)	1	1 (1.7)	3	2 (6.3)
Gastroenteritis	胃腸炎	5	4 (3.6)	1	1 (3.1)	2	2 (12.5)	8	7 (3.2)	1	1 (1.7)	2	2 (6.3)
Tonsillitis	扁桃炎	5	4 (3.6)	0	0 (0.0)	2	2 (12.5)	5	4 (1.8)	0	0 (0.0)	2	2 (6.3)
Vulvitis	外陰部炎	2	2 (1.8)	1	1 (3.1)	1	1 (6.3)	2	2 (0.9)	1	1 (1.7)	7	4 (12.5)
Bacterial vulvovaginitis	細菌性外陰腟炎	1	1 (0.9)	0	0 (0.0)	3	1 (6.3)	7	6 (2.7)	0	0 (0.0)	5	3 (9.4)
Pharyngitis	咽頭炎	2	2 (1.8)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	8	8 (3.6)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)

MedDRA : Version 24.0
Counted from the start of FSN-013 administration onwards.

Program Name t_4_4_1_1_16_6.sas / Output t_4_4_1_1_16_6.rtf
Date of Table Generation 2023-10-27 22 33
Data Source adae

表 2.7.4-368 喫煙状況別の比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）（続き）

Table 4.4.1.1.16-6 Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by Smoking Status by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

		Primary FSN-013 Pooled						Secondary FSN-013 Pooled					
		Smoking Status						Smoking Status					
		Never N=112		Former N=32		Current N=16		Never N=221		Former N=58		Current N=32	
System Organ Class Preferred Term		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	36	22 (19.6)	4	3 (9.4)	3	3 (18.8)	47	32 (14.5)	7	5 (8.6)	6	6 (18.8)
Procedural pain	処置による疼痛	14	5 (4.5)	2	2 (6.3)	2	2 (12.5)	18	8 (3.6)	2	2 (3.4)	3	3 (9.4)
Ligament sprain	靭帯捻挫	5	5 (4.5)	1	1 (3.1)	0	0 (0.0)	6	6 (2.7)	3	2 (3.4)	0	0 (0.0)
Vaccination complication	ワクチン接種合併症	6	6 (5.4)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	6	6 (2.7)	0	0 (0.0)	1	1 (3.1)
Arthropod sting	節足動物刺傷	4	4 (3.6)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	4	4 (1.8)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
Investigations	臨床検査	26	15 (13.4)	11	6 (18.8)	4	4 (25.0)	36	22 (10.0)	14	8 (13.8)	7	7 (21.9)
Thrombin-antithrombin III complex increased	トロンビン・アンチトロンビンＩＩＩ複合体増加	4	4 (3.6)	2	2 (6.3)	0	0 (0.0)	5	5 (2.3)	2	2 (3.4)	0	0 (0.0)
Fibrin D dimer increased	フィブリンDダイマー増加	5	5 (4.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	8	8 (3.6)	2	2 (3.4)	2	2 (6.3)
Soluble fibrin monomer complex increased	可溶性フィブリンモノマー複合体増加	3	3 (2.7)	2	2 (6.3)	0	0 (0.0)	5	5 (2.3)	3	3 (5.2)	0	0 (0.0)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	1 (0.9)	1	1 (3.1)	2	2 (12.5)	1	1 (0.5)	1	1 (1.7)	2	2 (6.3)

MedDRA : Version 24.0
Counted from the start of FSN-013 administration onwards.

Program Name t_4_4_1_1_16_6.sas / Output t_4_4_1_1_16_6.rtf
Date of Table Generation 2023-10-27 22 33
Data Source adae

表 2.7.4-368 喫煙状況別の比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）（続き）

Table 4.4.1.1.16-6 Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by Smoking Status by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

		Primary FSN-013 Pooled						Secondary FSN-013 Pooled					
		Smoking Status						Smoking Status					
		Never N=112		Former N=32		Current N=16		Never N=221		Former N=58		Current N=32	
System Organ Class Preferred Term		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	46	35 (31.3)	11	9 (28.1)	2	2 (12.5)	68	55 (24.9)	16	12 (20.7)	4	3 (9.4)
Back pain	背部痛	9	7 (6.3)	3	3 (9.4)	1	1 (6.3)	19	17 (7.7)	4	4 (6.9)	3	2 (6.3)
Arthralgia	関節痛	8	8 (7.1)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	12	12 (5.4)	1	1 (1.7)	0	0 (0.0)
Neck pain	頚部痛	6	5 (4.5)	1	1 (3.1)	1	1 (6.3)	7	6 (2.7)	1	1 (1.7)	1	1 (3.1)
Myalgia	筋肉痛	3	3 (2.7)	2	2 (6.3)	0	0 (0.0)	5	5 (2.3)	2	2 (3.4)	0	0 (0.0)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	3	3 (2.7)	1	1 (3.1)	0	0 (0.0)	5	4 (1.8)	1	1 (1.7)	0	0 (0.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5	5 (4.5)	4	3 (9.4)	0	0 (0.0)	7	7 (3.2)	5	4 (6.9)	1	1 (3.1)
Uterine leiomyoma	子宮平滑筋腫	2	2 (1.8)	2	2 (6.3)	0	0 (0.0)	2	2 (0.9)	3	3 (5.2)	1	1 (3.1)
Nervous system disorders	神経系障害	128	46 (41.1)	19	12 (37.5)	10	7 (43.8)	207	88 (39.8)	25	18 (31.0)	22	10 (31.3)
Headache	頭痛	117	37 (33.0)	10	7 (21.9)	5	4 (25.0)	182	69 (31.2)	13	10 (17.2)	17	7 (21.9)
Somnolence	傾眠	4	4 (3.6)	2	2 (6.3)	2	2 (12.5)	9	9 (4.1)	4	4 (6.9)	2	2 (6.3)
Dizziness	浮動性めまい	3	3 (2.7)	1	1 (3.1)	2	1 (6.3)	5	5 (2.3)	1	1 (1.7)	2	1 (3.1)

MedDRA : Version 24.0
Counted from the start of FSN-013 administration onwards.

Program Name t 4 4 1 1 16 6.sas / Output t 4 4 1 1 16 6.rtf
Date of Table Generation 2023-10-27 22 33
Data Source adae

表 2.7.4-368 喫煙状況別の比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）（続き）

Table 4.4.1.1.16-6 Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by Smoking Status by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

		Primary FSN-013 Pooled						Secondary FSN-013 Pooled					
		Smoking Status						Smoking Status					
		Never N=112		Former N=32		Current N=16		Never N=221		Former N=58		Current N=32	
System Organ Class Preferred Term		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	515	103 (92.0)	169	30 (93.8)	70	13 (81.3)	857	195 (88.2)	252	51 (87.9)	127	26 (81.3)
Intermenstrual bleeding	月経中間期出血	429	88 (78.6)	138	28 (87.5)	59	12 (75.0)	711	165 (74.7)	199	44 (75.9)	113	25 (78.1)
Heavy menstrual bleeding	重度月経出血	34	20 (17.9)	11	9 (28.1)	4	2 (12.5)	47	29 (13.1)	22	16 (27.6)	5	3 (9.4)
Abnormal uterine bleeding	異常子宮出血	18	6 (5.4)	2	1 (3.1)	0	0 (0.0)	30	10 (4.5)	2	1 (1.7)	0	0 (0.0)
Breast pain	乳房痛	6	6 (5.4)	6	5 (15.6)	1	1 (6.3)	13	13 (5.9)	11	9 (15.5)	1	1 (3.1)
Pelvic pain	骨盤痛	5	4 (3.6)	0	0 (0.0)	2	1 (6.3)	9	8 (3.6)	0	0 (0.0)	2	1 (3.1)
Hypomenorrhoea	過少月経	3	3 (2.7)	2	2 (6.3)	0	0 (0.0)	7	6 (2.7)	2	2 (3.4)	0	0 (0.0)
Vulvovaginal pruritus	外陰腟そう痒症	3	3 (2.7)	1	1 (3.1)	1	1 (6.3)	3	3 (1.4)	1	1 (1.7)	1	1 (3.1)
Amenorrhoea	無月経	5	4 (3.6)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	5	4 (1.8)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
Oligomenorrhoea	希発月経	1	1 (0.9)	2	1 (3.1)	2	1 (6.3)	12	11 (5.0)	5	4 (6.9)	3	2 (6.3)
Breast discomfort	乳房不快感	3	3 (2.7)	1	1 (3.1)	0	0 (0.0)	7	7 (3.2)	1	1 (1.7)	1	1 (3.1)
Polymenorrhoea	頻発月経	2	2 (1.8)	1	1 (3.1)	1	1 (6.3)	3	3 (1.4)	2	2 (3.4)	1	1 (3.1)

MedDRA : Version 24.0
Counted from the start of FSN-013 administration onwards.

Program Name: t_4_4_1_1_16_6.sas / Output: t_4_4_1_1_16_6.rtf
Date of Table Generation: 2023-10-27 22:33
Data Source: adae

表 2.7.4-368 喫煙状況別の比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）（続き）

Table 4.4.1.1.16-6 Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by Smoking Status by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

		Primary FSN-013 Pooled						Secondary FSN-013 Pooled					
		Smoking Status						Smoking Status					
		Never N=112		Former N=32		Current N=16		Never N=221		Former N=58		Current N=32	
System Organ Class Preferred Term		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	18	16 (14.3)	11	5 (15.6)	5	4 (25.0)	36	28 (12.7)	19	9 (15.5)	7	6 (18.8)
Cough	咳嗽	4	4 (3.6)	5	3 (9.4)	1	1 (6.3)	9	9 (4.1)	6	4 (6.9)	1	1 (3.1)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	5	4 (3.6)	1	1 (3.1)	2	2 (12.5)	7	6 (2.7)	3	3 (5.2)	2	2 (6.3)
Cough variant asthma	咳喘息	2	2 (1.8)	4	2 (6.3)	0	0 (0.0)	2	2 (0.9)	4	2 (3.4)	0	0 (0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	37	24 (21.4)	7	7 (21.9)	4	3 (18.8)	51	35 (15.8)	10	9 (15.5)	7	6 (18.8)
Acne	ざ瘡	3	2 (1.8)	2	2 (6.3)	1	1 (6.3)	4	3 (1.4)	2	2 (3.4)	2	2 (6.3)
Urticaria	蕁麻疹	5	4 (3.6)	0	0 (0.0)	1	1 (6.3)	8	7 (3.2)	1	1 (1.7)	1	1 (3.1)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	4	4 (3.6)	1	1 (3.1)	0	0 (0.0)	5	5 (2.3)	1	1 (1.7)	0	0 (0.0)
Pruritus	そう痒症	4	4 (3.6)	1	1 (3.1)	0	0 (0.0)	4	4 (1.8)	1	1 (1.7)	0	0 (0.0)
Dermatitis	皮膚炎	4	3 (2.7)	1	1 (3.1)	0	0 (0.0)	4	3 (1.4)	1	1 (1.7)	0	0 (0.0)

Page 6 of 6

MedDRA : Version 24.0
Counted from the start of FSN-013 administration onwards.

Program Name: t 4 4 1 1 16 6.sas / Output: t 4 4 1 1 16 6.rtf
Date of Table Generation: 2023-10-27 22:33
Data Source: adae

FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合（52 週）（資料番号 5.3.5.3-int07） 表 6-27 より作成

表 2.7.4-369 喫煙状況別の比較的よくみられる治験薬と因果関係が「関連あり」である TEAE（発現割合 2%以上）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）

Table 4.4.1.1.17-6 Relatively Common Drug-Related Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by Smoking Status by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

		Primary FSN-013 Pooled						Secondary FSN-013 Pooled					
		Smoking Status						Smoking Status					
		Never N=112		Former N=32		Current N=16		Never N=221		Former N=58		Current N=32	
System Organ Class Preferred Term		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Any Relatively Common Drug-Related Treatment Emergent Adverse Events		601	104 (92.9)	189	29 (90.6)	90	14 (87.5)	987	199 (90.0)	294	52 (89.7)	157	29 (90.6)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	19	16 (14.3)	4	4 (12.5)	7	3 (18.8)	32	27 (12.2)	12	8 (13.8)	9	5 (15.6)
Nausea	悪心	7	7 (6.3)	3	3 (9.4)	3	3 (18.8)	13	13 (5.9)	10	6 (10.3)	5	5 (15.6)
Diarrhoea	下痢	3	3 (2.7)	1	1 (3.1)	3	1 (6.3)	4	4 (1.8)	1	1 (1.7)	3	1 (3.1)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	4	4 (3.6)	2	2 (6.3)	5	3 (18.8)	13	10 (4.5)	8	6 (10.3)	5	3 (9.4)
Malaise	倦怠感	0	0 (0.0)	1	1 (3.1)	3	2 (12 5)	4	4 (1.8)	5	5 (8.6)	3	2 (6.3)
Investigations	臨床検査	14	11 (9.8)	7	5 (15.6)	0	0 (0.0)	17	13 (5.9)	10	7 (12.1)	3	3 (9.4)
Fibrin D dimer increased	フィブリンDダイマー増加	5	5 (4.5)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	7	7 (3.2)	2	2 (3.4)	2	2 (6.3)
Thrombin-antithrombin III complex increased	トロンビン・アンチトロンビンＩＩＩ複合体増加	3	3 (2.7)	2	2 (6.3)	0	0 (0.0)	3	3 (1.4)	2	2 (3.4)	0	0 (0.0)
Soluble fibrin monomer complex increased	可溶性フィブリンモノマー複合体増加	2	2 (1.8)	2	2 (6.3)	0	0 (0.0)	3	3 (1.4)	3	3 (5.2)	0	0 (0.0)
Nervous system disorders	神経系障害	33	13 (11.6)	7	6 (18.8)	5	4 (25.0)	52	30 (13.6)	9	8 (13.8)	7	6 (18.8)
Headache	頭痛	26	6 (5.4)	4	4 (12.5)	2	2 (12 5)	36	15 (6.8)	5	5 (8.6)	4	4 (12.5)
Somnolence	傾眠	4	4 (3.6)	2	2 (6.3)	2	2 (12 5)	9	9 (4.1)	3	3 (5.2)	2	2 (6.3)

MedDRA : Version 24.0
Counted from the start of FSN-013 administration onwards.

Program Name t 4 4 1 1 17 6.sas / Output t 4 4 1 1 17 6.rtf
Date of Table Generation 2023-10-27 22 34
Data Source adae

表 2.7.4-369 喫煙状況別の比較的よくみられる治験薬と因果関係が「関連あり」である TEAE（発現割合 2%以上）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）（続き）

Table 4.4.1.1.17-6 Relatively Common Drug-Related Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by Smoking Status by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

		Primary FSN-013 Pooled						Secondary FSN-013 Pooled					
		Smoking Status						Smoking Status					
		Never N=112		Former N=32		Current N=16		Never N=221		Former N=58		Current N=32	
System Organ Class Preferred Term		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	505	101 (90.2)	162	27 (84.4)	68	13 (81.3)	837	192 (86.9)	242	48 (82.8)	125	26 (81.3)
Intermenstrual bleeding	月経中間期出血	428	88 (78.6)	135	25 (78.1)	59	12 (75.0)	706	164 (74.2)	196	41 (70.7)	113	25 (78.1)
Heavy menstrual bleeding	重度月経出血	34	20 (17.9)	11	9 (28.1)	3	2 (12.5)	46	29 (13.1)	21	15 (25.9)	4	3 (9.4)
Abnormal uterine bleeding	異常子宮出血	15	4 (3.6)	2	1 (3.1)	0	0 (0.0)	27	8 (3.6)	2	1 (1.7)	0	0 (0.0)
Breast pain	乳房痛	5	5 (4.5)	6	5 (15.6)	1	1 (6.3)	12	12 (5.4)	11	9 (15.5)	1	1 (3.1)
Pelvic pain	骨盤痛	5	4 (3.6)	0	0 (0.0)	2	1 (6.3)	8	7 (3.2)	0	0 (0.0)	2	1 (3.1)
Hypomenorrhoea	過少月経	3	3 (2.7)	2	2 (6.3)	0	0 (0.0)	7	6 (2.7)	2	2 (3.4)	0	0 (0.0)
Amenorrhoea	無月経	5	4 (3.6)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	5	4 (1.8)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
Breast discomfort	乳房不快感	3	3 (2.7)	1	1 (3.1)	0	0 (0.0)	7	7 (3.2)	1	1 (1.7)	1	1 (3.1)
Oligomenorrhoea	希発月経	0	0 (0.0)	2	1 (3.1)	2	1 (6.3)	10	10 (4.5)	5	4 (6.9)	3	2 (6.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	7	6 (5.4)	2	2 (6.3)	3	2 (12.5)	11	10 (4.5)	3	3 (5.2)	5	4 (12.5)
Acne	ざ瘡	3	2 (1.8)	2	2 (6.3)	1	1 (6.3)	3	2 (0.9)	2	2 (3.4)	2	2 (6.3)

MedDRA : Version 24.0
Counted from the start of FSN-013 administration onwards.

Program Name t 4 4 1 1 17 6.sas / Output t 4 4 1 1 17 6.rtf
Date of Table Generation 2023-10-27 22 34
Data Source adae

FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合（52 週）（資料番号 5.3.5.3-int07） 表 6-28 より作成

2.7.4.5.2.1.2 海外 ISS

第 III 相試験及び第 II 相試験の統合データでの喫煙状況別の TEAE の解析を実施した（MIT-Es0001-C202 試験では喫煙状況を確認しなかったため、含まれていない）。

第 III 相試験及び第 II 相試験の統合データでの試験対象集団における各喫煙状況の被験者の分布は以下のとおりであった。

- 現喫煙者：n=544（14.7%）
- 過去喫煙者：n=322（8.7%）
- 喫煙未経験者：n=2845（76.7%）

第 III 相試験及び第 II 相試験の統合データでの、喫煙状況別の TEAE の要約を表 2.7.4-370 に示す。TEAE が報告された被験者の割合は 47.8～53.1%であり、現喫煙者、過去喫煙者、喫煙未経験者の間で明らかな差は認められなかった。現喫煙者及び過去喫煙者に該当する被験者数が少ないため、これらの結果の解釈には注意が必要である。

表 2.7.4-370 喫煙状況別の TEAE の要約（海外 ISS、第 III 相試験及び第 II 相試験）（安全性解析対象集団）

-	Phase 3 and 2 Studies E4/DRSP 15/3 mg (N=3711)*,**								
-	Current Smokers (N=544)			Former Smokers (N=322)			Never Smokers (N=2845)		
Adverse Event Category	n	%	m	n	%	m	n	%	m
Any TEAEs	260	47.8	749	171	53.1	490	1423	50.0	3761
Any TEAEs related to study drug	139	25.6	272	102	31.7	191	765	26.9	1568
Any serious TEAEs	12	2.2	14	4	1.2	4	25	0.9	27
Any serious TEAEs related to study drug**	2	0.4	2	1	0.3	1	1	0.0	1
Any severe TEAEs	27	5.0	40	18	5.6	25	83	2.9	123
Any severe TEAEs related to study drug	14	2.6	22	4	1.2	5	35	1.2	52
Any TEAEs leading to study discontinuation	51	9.4	59	35	10.9	38	266	9.3	292
Any serious TEAEs leading to study discontinuation	2	0.4	2	2	0.6	2	2	0.1	2
Any TEAEs leading to death	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.0	1
Any serious TEAEs leading to death	0	0.0	0	0	0.0	0	1	0.0	1

DRSP = drospirenone, E4 = estetrol, m = number of events, n = number of subjects, TEAE = treatment-emergent adverse event

* The smoking status was not collected in Study MIT-Es0001-C202, which explains why the total ISS Safety Population includes 3,711 subjects and not 3,790 subjects.

** The ISS Safety Population includes 3,575 subjects with confirmed exposure to E4/DRSP 15/3 mg and 215 subjects for whom neither exposure or non-exposure could be confirmed. All 215 subjects were included in Phase 3 studies.

** One subject reported a drug-related serious TEAE (acute pancreatitis) which was subsequently corrected into non-drug-related by the Investigator. See Section 2.7.4.2.1.3.6 for more information.

Additional Analyses for Estelle Clinical Program（資料番号 5.3.5.3-int05）Table 4.25 より作成

喫煙状況別の全 TEAE の一覧を 5.3.5.3-int02 Table14.3.4.4 に示す。SOC 別又は PT 別の TEAE の分布には喫煙状況による傾向は特に認められなかった。

喫煙状況別の重篤な TEAE の一覧を 5.3.5.3-int02 Table14.3.4.6 に示す。重篤な TEAE は、現喫煙者 2.2%（12/544 例）、過去喫煙者 1.2%（4/322 例）、喫煙未経験者 0.9%（25/2845 例）であった。最も高頻度に報告された重篤な TEAE は、自然流産であった［現喫煙者 0.6%（3/544 例）、喫煙未経験者 0.2%（6/2845 例）］。その他全ての重篤な TEAE は各カテゴリーとも 1 例以下であった。

喫煙状況別の試験中止に至った TEAE の解析結果を 5.3.5.3-int02-Section 8.5 に示す。TEAE のため試験中止に至った被験者の割合は喫煙状況のカテゴリー全体で 9.3～10.9%であり、過去喫煙者が最も割合が高かった。

2.7.4.5.2.2 原疾患に対する前治療薬の使用歴

2.7.4.5.2.2.1 FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合

2.7.4.5.2.2.1.1 24 週投与

投与 6 周期終了時点までの Primary Safety Population を対象とした、原疾患に対する前治療薬別の比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）を表 2.7.4-371 に、原疾患に対する前治療薬別の比較的よくみられる治験薬と因果関係が「関連あり」である TEAE（発現割合 2%以上）を表 2.7.4-372 に示す。

比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）の発現割合は、原疾患に対する前治療薬がある被験者で 97.2%（140/144 例）、原疾患に対する前治療薬がない被験者で 100.0%（16/16 例）であり、比較的よくみられる治験薬と因果関係が「関連あり」である TEAE（発現割合 2%以上）の発現割合は、原疾患に対する前治療薬がある被験者で 84.7%（122/144 例）、原疾患に対する前治療薬がない被験者で 81.3%（13/16 例）であった。

全体として、原疾患に対する前治療薬の服用の有無による TEAE の発現割合に特記すべき大差は認められなかった。

表 2.7.4-371 原疾患に対する前治療薬別の比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population）（24 週）

Table 4.4.1.1.16-7 Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by Prior Medications for Primary Disease by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

		FSN-013 Pooled			
		Presence of Prior Medications for Primary Disease			
		Yes		No	
		N=144		N=16	
System Organ Class Preferred Term		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Any Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events		756	140 (97 2)	57	16 (100 0)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	63	39 (27 1)	1	1 (6 3)
Nausea	悪心	14	14 (9 7)	0	0 (0 0)
Abdominal pain upper	上腹部痛	11	7 (4 9)	0	0 (0 0)
Stomatitis	口内炎	8	5 (3 5)	0	0 (0 0)
Dental caries	齲歯	7	7 (4 9)	0	0 (0 0)
Toothache	歯痛	6	6 (4 2)	1	1 (6 3)
Diarrhoea	下痢	5	5 (3 5)	0	0 (0 0)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害及び投与部位の状態	64	53 (36 8)	6	4 (25 0)
Pyrexia	発熱	36	35 (24 3)	3	3 (18 8)
Vaccination site pain	ワクチン接種部位疼痛	16	15 (10 4)	1	1 (6 3)
Malaise	倦怠感	4	4 (2 8)	1	1 (6 3)

Page 1 of 3

MedDRA : Version 24 0

Program Name: t_4_4_1_1_16_7.sas / Output: t_4_4_1_1_16_7.rtf
Date of Table Generation: 2023-02-20 8:54
Data Source: adae

表 2.7.4-371 原疾患に対する前治療薬別の比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population）（24 週）（続き）

Table 4.4.1.1.16-7 Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by Prior Medications for Primary Disease by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

		FSN-013 Pooled			
		Presence of Prior Medications for Primary Disease			
		Yes N=144		No N=16	
System Organ Class Preferred Term		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	80	53 (36 8)	1	1 (6 3)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	21	17 (11 8)	0	0 (0 0)
COVID-19	COVID-19	18	18 (12 5)	0	0 (0 0)
Vulvovaginal candidiasis	外陰部膣カンジダ症	6	6 (4 2)	0	0 (0 0)
Cystitis	膀胱炎	6	4 (2 8)	0	0 (0 0)
Injury, poisoning and procedural complications	障害、中毒および処置合併症	22	16 (11 1)	0	0 (0 0)
Procedural pain	処置による疼痛	12	8 (5 6)	0	0 (0 0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	27	26 (18 1)	5	5 (31 3)
Arthralgia	関節痛	6	6 (4 2)	1	1 (6 3)
Back pain	背部痛	6	6 (4 2)	0	0 (0 0)
Neck pain	頚部痛	3	3 (2 1)	1	1 (6 3)
Nervous system disorders	神経系障害	61	39 (27 1)	5	5 (31 3)
Headache	頭痛	49	29 (20 1)	1	1 (6 3)
Somnolence	傾眠	6	6 (4 2)	1	1 (6 3)
Dizziness	浮動性めまい	2	2 (1 4)	2	2 (12 5)

MedDRA : Version 24 0

Program Name: t_4_4_1_1_16_7.sas / Output: t_4_4_1_1_16_7.rtf
Date of Table Generation: 2023-02-20 8:54
Data Source: adae

表 2.7.4-371 原疾患に対する前治療薬別の比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population）（24 週）（続き）

Table 4.4.1.1.16-7 Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by Prior Medications for Primary Disease by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

		FSN-013 Pooled			
		Presence of Prior Medications for Primary Disease			
		Yes N=144		No N=16	
System Organ Class Preferred Term		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	342	114 (79 2)	35	12 (75 0)
Intermenstrual bleeding	月経中間期出血	266	96 (66 7)	34	12 (75 0)
Heavy menstrual bleeding	重度月経出血	32	26 (18 1)	0	0 (0 0)
Breast pain	乳房痛	10	9 (6 3)	1	1 (6 3)
Abnormal uterine bleeding	異常子宮出血	11	6 (4 2)	0	0 (0 0)
Breast discomfort	乳房不快感	4	4 (2 8)	0	0 (0 0)
Pelvic pain	骨盤痛	4	4 (2 8)	0	0 (0 0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦郭障害	16	11 (7 6)	0	0 (0 0)
Cough	咳嗽	5	4 (2 8)	0	0 (0 0)

Page 3 of 3

MedDRA : Version 24 0

Program Name: t_4_4_1_1_16_7.sas / Output: t_4_4_1_1_16_7.rtf
Date of Table Generation: 2023-02-20 8:54
Data Source: adae

FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合（資料番号 5.3.5.3-int01） 表 6-29 より作成

表 2.7.4-372 原疾患に対する前治療薬別の比較的よくみられる治験薬と因果関係が「関連あり」である TEAE（発現割合 2%以上）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population）（24 週）

Table 4.4.1.1.17-7 Relatively Common Drug-Related Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by Prior Medications for Primary Disease by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

		FSN-013 Pooled			
		Presence of Prior Medications for Primary Disease			
		Yes N=144		No N=16	
System Organ Class Preferred Term		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Any Relatively Common Drug-Related Treatment Emergent Adverse Events		424	122 (84 7)	40	13 (81 3)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	22	18 (12 5)	0	0 (0 0)
Nausea	悪心	13	13 (9 0)	0	0 (0 0)
Nervous system disorders	神経系障害	23	17 (11 8)	3	3 (18 8)
Headache	頭痛	14	9 (6 3)	0	0 (0 0)
Somnolence	傾眠	6	6 (4 2)	1	1 (6 3)
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	337	112 (77 8)	35	12 (75 0)
Intermenstrual bleeding	月経中間期出血	265	95 (66 0)	34	12 (75 0)
Heavy menstrual bleeding	重度月経出血	32	26 (18 1)	0	0 (0 0)
Breast pain	乳房痛	10	9 (6 3)	1	1 (6 3)
Abnormal uterine bleeding	異常子宮出血	10	5 (3 5)	0	0 (0 0)
Breast discomfort	乳房不快感	4	4 (2 8)	0	0 (0 0)
Pelvic pain	骨盤痛	4	4 (2 8)	0	0 (0 0)

Page 1 of 1

MedDRA : Version 24 0

Program Name: t_4_4_1_1_17_7.sas / Output: t_4_4_1_1_17_7.rtf
Date of Table Generation: 2023-02-20 8:56
Data Source: adae

FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合（資料番号 5.3.5.3-int01） 表 6-30 より作成

2.7.4.5.2.2.1.2 52 週投与

投与 13 周期終了時点までの Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population を対象とした、原疾患に対する前治療薬別の比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）を表 2.7.4-373 に、原疾患に対する前治療薬別の比較的よくみられる治験薬と因果関係が「関連あり」である TEAE（発現割合 2%以上）を表 2.7.4-374 に示す。

Primary Safety Population において、比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）の発現割合は、原疾患に対する前治療薬がある被験者で 100.0%（144/144 例）、原疾患に対する前治療薬がない被験者で 100.0%（16/16 例）であり、比較的よくみられる治験薬と因果関係が「関連あり」である TEAE（発現割合 2%以上）の発現割合は、原疾患に対する前治療薬がある被験者で 92.4%（133/144 例）、原疾患に対する前治療薬がない被験者で 87.5%（14/16 例）であった。

Secondary Safety Population において、比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）の発現割合は、原疾患に対する前治療薬がある被験者で 98.2%（270/275 例）、原疾患に対する前治療薬がない被験者で 100.0%（36/36 例）であり、比較的よくみられる治験薬と因果関係が「関連あり」である TEAE（発現割合 2%以上）の発現割合は、原疾患に対する前治療薬がある被験者で 89.5%（246/275 例）、原疾患に対する前治療薬がない被験者で 94.4%（34/36 例）であった。

全体として、Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population で、原疾患に対する前治療薬の服用の有無による TEAE の発現割合に特記すべき大差は認められなかった。

表 2.7.4-373 原疾患に対する前治療薬別の比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）

Table 4.4.1.1.16-7 Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by Prior Medications for Primary Disease by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

		Primary FSN-013 Pooled				Secondary FSN-013 Pooled			
		Presence of Prior Medications for Primary Disease				Presence of Prior Medications for Primary Disease			
		Yes N=144		No N=16		Yes N=275		No N=36	
System Organ Class Preferred Term		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Any Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events		1496	144 (100.0)	138	16 (100.0)	2285	270 (98.2)	319	36 (100.0)
Blood and lymphatic system disorders	血液およびリンパ系障害	11	10 (6.9)	0	0 (0.0)	17	15 (5.5)	1	1 (2.8)
Iron deficiency anaemia	鉄欠乏性貧血	5	4 (2.8)	0	0 (0.0)	6	5 (1.8)	1	1 (2.8)
Ear and labyrinth disorders	耳および迷路障害	11	10 (6.9)	1	1 (6.3)	21	19 (6.9)	4	2 (5.6)
Vertigo	回転性めまい	5	5 (3.5)	0	0 (0.0)	8	8 (2.9)	3	1 (2.8)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	109	56 (38.9)	1	1 (6.3)	163	90 (32.7)	9	4 (11.1)
Nausea	悪心	17	17 (11.8)	0	0 (0.0)	33	28 (10.2)	0	0 (0.0)
Abdominal pain upper	上腹部痛	16	11 (7.6)	0	0 (0.0)	20	14 (5.1)	1	1 (2.8)
Diarrhoea	下痢	14	9 (6.3)	0	0 (0.0)	18	11 (4.0)	1	1 (2.8)
Stomatitis	口内炎	10	6 (4.2)	0	0 (0.0)	14	10 (3.6)	0	0 (0.0)
Dental caries	齲歯	9	9 (6.3)	0	0 (0.0)	14	14 (5.1)	1	1 (2.8)
Toothache	歯痛	8	8 (5.6)	1	1 (6.3)	12	12 (4.4)	3	3 (8.3)
Constipation	便秘	6	6 (4.2)	0	0 (0.0)	9	9 (3.3)	0	0 (0.0)
Abdominal pain	腹痛	4	4 (2.8)	0	0 (0.0)	8	6 (2.2)	0	0 (0.0)

MedDRA : Version 24.0
Counted from the start of FSN-013 administration onwards.

Program Name t_4_4_1_1_16_7.sas / Output t_4_4_1_1_16_7.rtf
Date of Table Generation 2023-10-27 22 33
Data Source adae

表 2.7.4-373 原疾患に対する前治療薬別の比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）（続き）

Table 4.4.1.1.16-7 Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by Prior Medications for Primary Disease by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

		Primary FSN-013 Pooled				Secondary FSN-013 Pooled			
		Presence of Prior Medications for Primary Disease				Presence of Prior Medications for Primary Disease			
		Yes N=144		No N=16		Yes N=275		No N=36	
System Organ Class Preferred Term		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	104	71 (49.3)	9	5 (31.3)	157	107 (38.9)	19	11 (30.6)
Pyrexia	発熱	55	47 (32.6)	5	4 (25.0)	86	75 (27.3)	10	9 (25.0)
Vaccination site pain	ワクチン接種部位疼痛	24	22 (15.3)	2	1 (6.3)	29	27 (9.8)	5	4 (11 1)
Malaise	倦怠感	8	7 (4.9)	1	1 (6.3)	17	15 (5.5)	2	2 (5.6)
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	186	91 (63.2)	6	5 (31.3)	266	147 (53.5)	32	19 (52.8)
Nasopharyngitis	上咽頭炎	44	30 (20.8)	4	3 (18.8)	63	45 (16.4)	8	7 (19.4)
COVID-19	ＣＯＶＩＤ－１９	47	46 (31.9)	0	0 (0.0)	71	70 (25.5)	6	6 (16.7)
Coronavirus infection	コロナウイルス感染	14	14 (9.7)	0	0 (0.0)	19	19 (6.9)	0	0 (0.0)
Vulvovaginal candidiasis	外陰部腟カンジダ症	12	12 (8.3)	1	1 (6.3)	15	15 (5.5)	4	4 (11 1)
Cystitis	膀胱炎	9	7 (4.9)	0	0 (0.0)	11	9 (3.3)	0	0 (0.0)
Gastroenteritis	胃腸炎	8	7 (4.9)	0	0 (0.0)	11	10 (3.6)	0	0 (0.0)
Tonsillitis	扁桃炎	7	6 (4.2)	0	0 (0.0)	7	6 (2.2)	0	0 (0.0)
Vulvitis	外陰部炎	4	4 (2.8)	0	0 (0.0)	7	6 (2.2)	3	1 (2.8)
Bacterial vulvovaginitis	細菌性外陰腟炎	4	2 (1.4)	0	0 (0.0)	8	6 (2.2)	4	3 (8.3)
Pharyngitis	咽頭炎	1	1 (0.7)	1	1 (6.3)	4	4 (1.5)	4	4 (11 1)

MedDRA : Version 24.0
Counted from the start of FSN-013 administration onwards.

Program Name t 4 4 1 1 16 7.sas / Output t 4 4 1 1 16 7.rtf
Date of Table Generation 2023-10-27 22 33
Data Source adae

表 2.7.4-373 原疾患に対する前治療薬別の比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）（続き）

Table 4.4.1.1.16-7 Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by Prior Medications for Primary Disease by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

		Primary FSN-013 Pooled				Secondary FSN-013 Pooled			
		Presence of Prior Medications for Primary Disease				Presence of Prior Medications for Primary Disease			
		Yes N=144		No N=16		Yes N=275		No N=36	
System Organ Class Preferred Term		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Injury, poisoning and procedural complications	傷害、中毒および処置合併症	43	28 (19.4)	0	0 (0.0)	57	40 (14.5)	3	3 (8.3)
Procedural pain	処置による疼痛	18	9 (6.3)	0	0 (0.0)	23	13 (4.7)	0	0 (0.0)
Ligament sprain	靭帯捻挫	6	6 (4.2)	0	0 (0.0)	8	7 (2.5)	1	1 (2.8)
Vaccination complication	ワクチン接種合併症	6	6 (4.2)	0	0 (0.0)	7	7 (2.5)	0	0 (0.0)
Arthropod sting	節足動物刺傷	4	4 (2.8)	0	0 (0.0)	4	4 (1.5)	0	0 (0.0)
Investigations	臨床検査	38	23 (16.0)	3	2 (12.5)	52	33 (12.0)	5	4 (11 1)
Thrombin-antithrombin III complex increased	トロンビン・アンチトロンビンＩＩＩ複合体増加	6	6 (4.2)	0	0 (0.0)	7	7 (2.5)	0	0 (0.0)
Fibrin D dimer increased	フィブリンＤダイマー増加	4	4 (2.8)	1	1 (6.3)	10	10 (3.6)	2	2 (5.6)
Soluble fibrin monomer complex increased	可溶性フィブリンモノマー複合体増加	5	5 (3.5)	0	0 (0.0)	8	8 (2.9)	0	0 (0.0)
Blood creatine phosphokinase increased	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3	3 (2.1)	1	1 (6.3)	3	3 (1.1)	1	1 (2.8)

MedDRA : Version 24.0
Counted from the start of FSN-013 administration onwards.

Program Name t 4 4 1 1 16 7.sas / Output t 4 4 1 1 16 7.rtf
Date of Table Generation 2023-10-27 22 33
Data Source adae

表 2.7.4-373 原疾患に対する前治療薬別の比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）（続き）

Table 4.4.1.1.16-7 Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by Prior Medications for Primary Disease by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

		Primary FSN-013 Pooled				Secondary FSN-013 Pooled			
		Presence of Prior Medications for Primary Disease				Presence of Prior Medications for Primary Disease			
		Yes N=144		No N=16		Yes N=275		No N=36	
System Organ Class Preferred Term		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Musculoskeletal and connective tissue disorders	筋骨格系および結合組織障害	52	40 (27.8)	7	6 (37.5)	79	62 (22.5)	9	8 (22.2)
Back pain	背部痛	13	11 (7.6)	0	0 (0.0)	24	21 (7.6)	2	2 (5.6)
Arthralgia	関節痛	6	6 (4.2)	2	2 (12.5)	11	11 (4.0)	2	2 (5.6)
Neck pain	頚部痛	7	6 (4.2)	1	1 (6.3)	8	7 (2.5)	1	1 (2.8)
Myalgia	筋肉痛	4	4 (2.8)	1	1 (6.3)	6	6 (2.2)	1	1 (2.8)
Musculoskeletal stiffness	筋骨格硬直	4	4 (2.8)	0	0 (0.0)	6	5 (1.8)	0	0 (0.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	8	7 (4.9)	1	1 (6.3)	10	9 (3.3)	3	3 (8.3)
Uterine leiomyoma	子宮平滑筋腫	3	3 (2.1)	1	1 (6.3)	4	4 (1.5)	2	2 (5.6)
Nervous system disorders	神経系障害	145	57 (39.6)	12	8 (50.0)	226	101 (36.7)	28	15 (41.7)
Headache	頭痛	124	44 (30.6)	8	4 (25.0)	190	77 (28.0)	22	9 (25.0)
Somnolence	傾眠	7	7 (4.9)	1	1 (6.3)	14	14 (5.1)	1	1 (2.8)
Dizziness	浮動性めまい	4	3 (2.1)	2	2 (12.5)	5	4 (1.5)	3	3 (8.3)

MedDRA : Version 24.0
Counted from the start of FSN-013 administration onwards.

Program Name t 4 4 1 1 16 7.sas / Output t 4 4 1 1 16 7.rtf
Date of Table Generation 2023-10-27 22 33
Data Source adae

表 2.7.4-373 原疾患に対する前治療薬別の比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）（続き）

Table 4.4.1.1.16-7 Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by Prior Medications for Primary Disease by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

		Primary FSN-013 Pooled				Secondary FSN-013 Pooled			
		Presence of Prior Medications for Primary Disease				Presence of Prior Medications for Primary Disease			
		Yes N=144		No N=16		Yes N=275		No N=36	
System Organ Class Preferred Term		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	661	132 (91.7)	93	14 (87.5)	1040	238 (86.5)	196	34 (94.4)
Intermenstrual bleeding	月経中間期出血	537	114 (79.2)	89	14 (87.5)	841	200 (72.7)	182	34 (94.4)
Heavy menstrual bleeding	重度月経出血	48	30 (20.8)	1	1 (6.3)	66	44 (16.0)	8	4 (11.1)
Abnormal uterine bleeding	異常子宮出血	20	7 (4.9)	0	0 (0.0)	32	11 (4.0)	0	0 (0.0)
Breast pain	乳房痛	12	11 (7.6)	1	1 (6.3)	23	21 (7.6)	2	2 (5.6)
Pelvic pain	骨盤痛	7	5 (3.5)	0	0 (0.0)	11	9 (3.3)	0	0 (0.0)
Hypomenorrhoea	過少月経	5	5 (3.5)	0	0 (0.0)	9	8 (2.9)	0	0 (0.0)
Vulvovaginal pruritus	外陰腟そう痒症	4	4 (2.8)	1	1 (6.3)	4	4 (1.5)	1	1 (2.8)
Amenorrhoea	無月経	4	3 (2.1)	1	1 (6.3)	4	3 (1.1)	1	1 (2.8)
Oligomenorrhoea	希発月経	5	3 (2.1)	0	0 (0.0)	19	16 (5.8)	1	1 (2.8)
Breast discomfort	乳房不快感	4	4 (2.8)	0	0 (0.0)	9	9 (3.3)	0	0 (0.0)
Polymenorrhoea	頻発月経	4	4 (2.8)	0	0 (0.0)	6	6 (2.2)	0	0 (0.0)

MedDRA : Version 24.0
Counted from the start of FSN-013 administration onwards.

Program Name t_4_4_1_1_16_7.sas / Output t_4_4_1_1_16_7.rtf
Date of Table Generation 2023-10-27 22 33
Data Source adae

表 2.7.4-373 原疾患に対する前治療薬別の比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）（続き）

Table 4.4.1.1.16-7 Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by Prior Medications for Primary Disease by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

		Primary FSN-013 Pooled				Secondary FSN-013 Pooled			
		Presence of Prior Medications for Primary Disease				Presence of Prior Medications for Primary Disease			
		Yes N=144		No N=16		Yes N=275		No N=36	
System Organ Class Preferred Term		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	呼吸器、胸郭および縦隔障害	33	24 (16.7)	1	1 (6.3)	59	40 (14.5)	3	3 (8.3)
Cough	咳嗽	10	8 (5.6)	0	0 (0.0)	16	14 (5.1)	0	0 (0.0)
Oropharyngeal pain	口腔咽頭痛	7	6 (4.2)	1	1 (6.3)	10	9 (3.3)	2	2 (5.6)
Cough variant asthma	咳喘息	6	4 (2.8)	0	0 (0.0)	6	4 (1.5)	0	0 (0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	45	31 (21.5)	3	3 (18.8)	64	46 (16.7)	4	4 (11.1)
Acne	ざ瘡	6	5 (3.5)	0	0 (0.0)	8	7 (2.5)	0	0 (0.0)
Urticaria	蕁麻疹	6	5 (3.5)	0	0 (0.0)	10	9 (3.3)	0	0 (0.0)
Dermatitis contact	接触皮膚炎	5	5 (3.5)	0	0 (0.0)	5	5 (1.8)	1	1 (2.8)
Pruritus	そう痒症	5	5 (3.5)	0	0 (0.0)	5	5 (1.8)	0	0 (0.0)
Dermatitis	皮膚炎	5	4 (2.8)	0	0 (0.0)	5	4 (1.5)	0	0 (0.0)

Page 6 of 6

MedDRA : Version 24.0
Counted from the start of FSN-013 administration onwards.

Program Name t 4 4 1 1 16 7.sas / Output t 4 4 1 1 16 7.rtf
Date of Table Generation 2023-10-27 22 33
Data Source adae

FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合（52 週）（資料番号 5.3.5.3-int07） 表 6-29 より作成

表 2.7.4-374 原疾患に対する前治療薬別の比較的よくみられる治験薬と因果関係が「関連あり」である TEAE（発現割合 2%以上）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）

Table 4.4.1.1.17-7 Relatively Common Drug-Related Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by Prior Medications for Primary Disease by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

		Primary FSN-013 Pooled				Secondary FSN-013 Pooled			
		Presence of Prior Medications for Primary Disease				Presence of Prior Medications for Primary Disease			
		Yes N=144		No N=16		Yes N=275		No N=36	
System Organ Class Preferred Term		n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Any Relatively Common Drug-Related Treatment Emergent Adverse Events		777	133 (92.4)	103	14 (87.5)	1225	246 (89.5)	213	34 (94.4)
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	30	23 (16.0)	0	0 (0.0)	53	40 (14.5)	0	0 (0.0)
Nausea	悪心	13	13 (9.0)	0	0 (0.0)	28	24 (8.7)	0	0 (0.0)
Diarrhoea	下痢	7	5 (3.5)	0	0 (0.0)	8	6 (2.2)	0	0 (0.0)
General disorders and administration site conditions	一般・全身障害および投与部位の状態	11	9 (6.3)	0	0 (0.0)	25	18 (6.5)	1	1 (2.8)
Malaise	倦怠感	4	3 (2.1)	0	0 (0.0)	11	10 (3.6)	1	1 (2.8)
Investigations	臨床検査	20	15 (10.4)	1	1 (6.3)	29	22 (8.0)	1	1 (2.8)
Fibrin D dimer increased	フィブリンＤダイマー増加	4	4 (2.8)	1	1 (6.3)	10	10 (3.6)	1	1 (2.8)
Thrombin-antithrombin III complex increased	トロンビン・アンチトロンビンＩＩＩ複合体増加	5	5 (3.5)	0	0 (0.0)	5	5 (1.8)	0	0 (0.0)
Soluble fibrin monomer complex increased	可溶性フィブリンモノマー複合体増加	4	4 (2.8)	0	0 (0.0)	6	6 (2.2)	0	0 (0.0)
Nervous system disorders	神経系障害	40	19 (13.2)	5	4 (25.0)	58	36 (13.1)	10	8 (22.2)
Headache	頭痛	30	11 (7.6)	2	1 (6.3)	39	20 (7.3)	6	4 (11.1)
Somnolence	傾眠	7	7 (4.9)	1	1 (6.3)	13	13 (4.7)	1	1 (2.8)

MedDRA : Version 24.0
Counted from the start of FSN-013 administration onwards.

Program Name t 4 4 1 1 17 7.sas / Output t 4 4 1 1 17 7.rtf
Date of Table Generation 2023-10-27 22 34
Data Source adae

表 2.7.4-374 原疾患に対する前治療薬別の比較的よくみられる治験薬と因果関係が「関連あり」である TEAE（発現割合 2%以上）（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合）（Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population）（52 週）（続き）

Table 4.4.1.1.17-7 Relatively Common Drug-Related Treatment Emergent Adverse Events (=>2% incidence) by Prior Medications for Primary Disease by System Organ Class and Preferred Term (SAS)

	Primary FSN-013 Pooled				Secondary FSN-013 Pooled			
	Presence of Prior Medications for Primary Disease				Presence of Prior Medications for Primary Disease			
	Yes N=144		No N=16		Yes N=275		No N=36	
System Organ Class Preferred Term	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Reproductive system and breast disorders 生殖系および乳房障害	642	127 (88.2)	93	14 (87.5)	1010	232 (84.4)	194	34 (94.4)
Intermenstrual bleeding 月経中間期出血	533	111 (77.1)	89	14 (87.5)	833	196 (71.3)	182	34 (94.4)
Heavy menstrual bleeding 重度月経出血	47	30 (20.8)	1	1 (6.3)	64	43 (15.6)	7	4 (11.1)
Abnormal uterine bleeding 異常子宮出血	17	5 (3.5)	0	0 (0.0)	29	9 (3.3)	0	0 (0.0)
Breast pain 乳房痛	11	10 (6.9)	1	1 (6.3)	22	20 (7.3)	2	2 (5.6)
Pelvic pain 骨盤痛	7	5 (3.5)	0	0 (0.0)	10	8 (2.9)	0	0 (0.0)
Hypomenorrhoea 過少月経	5	5 (3.5)	0	0 (0.0)	9	8 (2.9)	0	0 (0.0)
Amenorrhoea 無月経	4	3 (2.1)	1	1 (6.3)	4	3 (1.1)	1	1 (2.8)
Breast discomfort 乳房不快感	4	4 (2.8)	0	0 (0.0)	9	9 (3.3)	0	0 (0.0)
Oligomenorrhoea 希発月経	4	2 (1.4)	0	0 (0.0)	17	15 (5.5)	1	1 (2.8)
Skin and subcutaneous tissue disorders 皮膚および皮下組織障害	10	8 (5.6)	2	2 (12.5)	17	15 (5.5)	2	2 (5.6)
Acne ざ瘡	6	5 (3.5)	0	0 (0.0)	7	6 (2.2)	0	0 (0.0)

MedDRA : Version 24.0
Counted from the start of FSN-013 administration onwards.

Program Name t_4_4_1_1_17_7.sas / Output t_4_4_1_1_17_7.rtf
Date of Table Generation 2023-10-27 22 34
Data Source adae

FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合（52 週）（資料番号 5.3.5.3-int07） 表 6-30 より作成

2.7.4.5.2.3 併用薬

2.7.4.5.2.3.1 FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合

2.7.4.5.2.3.1.1 24 週投与

投与 6 周期終了時点までの Primary Safety Population を対象とした、併用薬別の比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）を 5.3.5.3-int01 表 6-31～表 6-44 に、比較的よくみられる治験薬と因果関係が「関連あり」である TEAE（発現割合 2%以上）を 5.3.5.3-int01 表 6-45～表 6-58 に示す。

全体として、併用薬の服用の有無による TEAE の発現割合に特記すべき大差は認められなかった。

2.7.4.5.2.3.1.2 52 週投与

投与 13 周期終了時点までの Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population を対象とした、併用薬別の比較的よくみられる TEAE（発現割合 2%以上）を 5.3.5.3-int07 表 6-31～表 6-44 に、比較的よくみられる治験薬と因果関係が「関連あり」である TEAE（発現割合 2%以上）を 5.3.5.3-int07 表 6-45～表 6-58 に示す。

全体として、Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population で、併用薬の服用の有無による TEAE の発現割合に特記すべき大差は認められなかった。

2.7.4.5.2.3.2 海外臨床試験（MIT-Es0001-C110 試験）

海外 ISS には含めていないが、MIT-Es0001-C110 試験で健康女性被験者を対象としたエステトロール水和物／ドロスピレノン単回経口投与の薬物動態及び安全性に対するバルプロ酸（VAL）の反復投与の影響を検討した。

UDP-グルクロン酸転移酵素（UGT）2B7 阻害薬（UGT2B7 は E4 の代謝に関与する主な酵素）である VAL を E4/DRSP と併用投与した時の TEAE の要約を表 2.7.4-375 に示し、詳細は 5.3.3.4-01 を参照する。

TEAE 及び治験薬との関連性がある TEAE の発現件数の増加が認められたが、E4/DRSP のみと関連性がある（VAL との関連性なし）TEAE の発現割合は両群（E4/DRSP 群及び E4/DRSP/VAL 群）とも同様であった。

表 2.7.4-375 TEAE の要約（MIT-Es0001- C110 試験）（安全性解析対象集団）

	E4/DRSP 15/3 mg (N=24)		E4/DRSP 15/3 mg + VAL (N=24)	
Adverse event category	n	%	n	%
Any TEAEs	7	29.2	11	45.8
Any TEAEs related to study drug	3	12.5	7	29.2
Any TEAEs related to E4/DRSP	3	12.5	5	20.8
Any TEAEs related to VAL	-	-	6	25.0
Any TEAEs of severe intensity	0	0	0	0
Any Serious TEAEs	0	0	0	0
Any Serious TEAEs related to study drug	0	0	0	0
Any TEAEs leading to study discontinuation	0	0	3	12.5
Any TEAEs leading to death	0	0	0	0

DRSP = drospirenone, E4 = estetrol, n = number of subjects, TEAE = treatment emergent adverse event, VAL = valproic acid
MIT-Es0001-C110（資料番号 5.3.3.4-01）Table11 より作成

2.7.4.5.2.4 避妊法の使用歴

2.7.4.5.2.4.1 海外 ISS

第 III 相試験及び第 II 相試験の統合データでの避妊法の使用歴別（新規に COC を開始した被験者又は COC を切替えた被験者）の TEAE の解析を実施した（MIT-Es0001-C202 試験では避妊法の使用歴を確認しなかったため、含まれていない）。

第 III 相試験及び第 II 相試験の統合データでの試験対象集団における各種カテゴリーの被験者の分布は以下のとおりであった。

- COC を切替えた被験者：n=1814（48.9%）
- 新規に COC を開始した被験者：n=1897（51.1%）
- COC 未使用者：n=734（19.8%）

第 III 相試験及び第 II 相試験の統合データでの避妊法の使用歴別の TEAE の要約を表 2.7.4-376 に示す。

TEAE が報告された被験者の割合は 44.7～53.7%であり、COC を切り替えた被験者、新規に COC を開始した被験者、COC 未使用者の間で明らかな差は認められなかった。

表 2.7.4-376 避妊法の使用歴別の TEAE の要約（海外 ISS、第 III 相試験及び第 II 相試験）（安全性解析対象集団）

	Phase 3 and 2 Studies E4/DRSP 15/3 mg (N=3711)[a,b]								
	Switchers (N=1814)			Starters (N=1897)			True New Users (N=734)[c]		
Adverse Event Category	n	%	m	n	%	m	n	%	m
Any TEAEs	975	53.7	2832	879	46.3	2168	328	44.7	753
Any TEAEs related to study drug	525	28.9	1089	481	25.4	942	171	23.3	343
Any serious TEAEs	17	0.9	20	24	1.3	25	9	1.2	9
Any serious TEAEs related to study drug[d]	1	0.1	1	3	0.2	3	2	0.3	2
Any severe TEAEs	74	4.1	119	54	2.8	69			
Any severe TEAEs related to study drug	32	1.8	52	21	1.1	27			
Any TEAEs leading to study discontinuation	179	9.9	198	173	9.1	191	68	9.3	82
Any Serious TEAEs leading to study discontinuation	2	0.1	2	4	0.2	4	2	0.3	2
Any TEAEs leading to death	0	0.0	0	1	0.1	1	1	0.1	1
Any serious TEAEs leading to death	0	0.0	0	1	0.1	1	1	0.1	1

Drospirenone, E4 = estetrol, m = number of events, n = number of subjects, TEAE = treatment-emergent adverse event

[a] The use of previous contraceptive methods was not collected in Study MIT-Es0001-C202, which explains why the total Safety Population includes 3,711 subjects and not 3,790 subjects.

[b] The ISS Safety Population includes 3,575 subjects with confirmed exposure to E4/DRSP 15/3 mg and 215 subjects for whom neither exposure or non-exposure could be confirmed. All 215 subjects were included in Phase 3 studies.

[c] The category True New Users is a subcategory of Starters.

[d] One subject reported a drug-related serious TEAE (acute pancreatitis) which was subsequently corrected into non-drug-related by the Investigator. See Section 2.7.4.2.1.3.6 for more information.

Integrated Summary of Safety（資料番号 5.3.5.3-int02）Table 14.3.3.2 及び Additional Analyses for Estelle Clinical Program（資料番号 5.3.5.3-int05）Table 4.26 より作成

避妊法の使用歴別の全 TEAE の一覧を 5.3.5.3-int02 Table14.3.3.4 に示す。SOC 別又は PT 別の TEAE の分布では避妊法の使用歴による傾向は特に認められなかった。

避妊法の使用歴別の重篤な TEAE の一覧を 5.3.5.3-int02 Table14.3.3.6 に示す。重篤な TEAE は、COC を切替えた被験者 0.9%（17/1814 例）及び新規に COC を開始した被験者 1.3%（24/1897 例）［うち COC 未使用者 1.2%（9/734 例）］で報告された。最も高頻度に報告された重

篤な TEAE は、自然流産［COC を切替えた被験者 0.2%（4/1814 例）、新規に COC を開始した被験者 0.3%（5/1897 例）、COC 未使用者 0.3%（2/734 例）］、異所性妊娠［COC を切替えた被験者 0.1%（2/1814 例）］及びうつ病［新規に COC を開始した被験者 0.1%（2/1897 例）、COC 未使用者 0.3%（2/734 例）］であった。その他全ての重篤な TEAE は各カテゴリーとも 1 例以下であった。

避妊法の使用歴別の試験中止に至った TEAE の解析結果を 5.3.5.3-int02-Section 8.5 に示す。TEAE のため試験中止に至った被験者の割合はカテゴリー全体で 9.1～9.9%であり、COC を切替えた被験者で最も割合が高かった。

2.7.4.5.2.5 食事の影響

2.7.4.5.2.5.1 海外臨床試験（Es0001-C101 試験及び 0031CA002 試験）

海外 ISS には含めていないが、Es0001-C101 試験で健康女性被験者を対象とした E4/DRSP 15 mg/3 mg 錠剤のバイオアベイラビリティに対する食事の影響評価した。0031CA002 試験で健康女性被験者を対象とした E4/LNG 20 mg/0.15 mg 錠剤のバイオアベイラビリティに対する食事の影響を評価した。

Es0001-C101 試験及び 0031CA002 試験において、TEAE の要約を表 2.7.4-377 及び表 2.7.4-378 に示し、詳細はそれぞれ 5.3.1.2-04 及び 5.3.1.2-03 を参照する。

Es0001-C101 試験及び 0031CA002 試験では、E4＋プロゲスチン（DRSP 又は LNG）の併用投与時の安全性に対する食事（絶食下又は食後）の影響は認められなかった。

表 2.7.4-377 TEAE の要約（Es0001-C101 試験）（安全性解析対象集団）

	Fasting E4/DRSP 15 mg/3 mg (N=27)		Fed E4/DRSP 15 mg/3 mg (N=25)		Overall (N=28)	
Adverse event category	n	%	n	%	n	%
Any TEAEs	10	37	9	36	15	54
Any TEAEs related to study drug	9	33	5	20	12	43
Any serious TEAEs	0	0	0	0	0	0
Any serious TEAEs related to study drug	0	0	0	0	0	0
Any TEAEs leading to study discontinuation	1	4	1	4	2	7
Any TEAEs related to study drug and leading to study discontinuation	0	0	0	0	0	0
Any TEAEs of severe intensity	0	0	0	0	0	0

DRSP = drospirenone, E4 = estetrol, n = number of subjects, TEAE = treatment-emergent adverse event

MIT-Es0001-C101（資料番号 5.3.1.2-04）Table15 より作成

表 2.7.4-378 TEAE の要約（0031CA002 試験）（安全性解析対象集団）

	Fasting E4/LNG 20 mg/0.15 mg (N=27)		Fed E4/LNG 20 mg/0.15 mg (N=27)		Overall N=28	
Adverse event category	n	%	n	%	n	%
Any TEAEs	12	44.4	14	54.9	20	71.4
Any TEAEs related to study drug	4	14.8	7	25.9	10	35.7
Any TEAEs of severe intensity	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Any serious TEAEs	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Any TEAE leading to study discontinuation	1	3.7	0	0.0	1	3.6
Any TEAEs leading to death	0	0.0	0	0.0	0	0.0

E4 = estetrol, LNG = levonorgestrel, n = number of subjects, TEAE = treatment-emergent adverse event

0031CA002（資料番号 5.3.1.2-03）Table 14.3.1.1 より作成

2.7.4.5.3 薬物相互作用

薬物相互作用試験の薬物動態の結果の詳細な要約は 2.7.2.3.1.9.1 に示す。

2.7.4.5.3.1 併用薬剤による FSN-013 の薬物動態への影響

2.7.4.5.3.1.1 UGT2B7 による E4 の薬物動態への影響

E4 のヒト肝代謝におけるチトクローム P450（CYP）の関与は小さく、主代謝物である直接グルクロン酸抱合体の生成には主に UGT2B7 が関与していると考えられる。

FSN-013 と強力な UGT2B7 阻害薬であるバルプロ酸を 12 日間併用投与した結果、E4 の時間 0 から無限大までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}inf}$）及び最高血漿中濃度（C_{max}）は、FSN-013 単独投与時と比較して、それぞれ 1.13 倍及び 1.28 倍上昇したが、この変化は臨床的に問題にならないと考えられた（2.7.2.2.2.1.2.2.4）。

2.7.4.5.3.1.2 CYP による DRSP の薬物動態への影響

DRSP は CYP3A4 により代謝される（2.7.2.3.1.9.1.2）。

- CYP450 阻害薬

  EE/DRSP 0.02 mg/3 mg を CYP3A4 阻害剤であるボセプレビル 800 mg との併用で反復経口投与した時の DRSP の C_{max} 及び AUC は、EE/DRSP 単独投与時と比較して、1.57 及び 1.99 倍であった。また、EE/DRSP 0.02 mg/3 mg 又は E2/DRSP 1.5 mg/3 mg を CYP3A4 の強い阻害薬であるケトコナゾール 400 mg/day との併用で反復投与した時の DRSP の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は、EE/DRSP 単独投与時に対し 1.97 及び 2.68 倍、並びに E2/DRSP 単独投与時に対し 1.66 及び 2.30 倍の幾何平均比を示した。よって、DRSP は CYP3A4 阻害薬との併用により薬物相互作用を受けると考えられた（2.7.2.3.1.9.1.2）。

  以上のことから、CYP3A4 阻害剤を併用注意とした。

- CYP450 誘導薬

  CYP3A4 の強い誘導薬であるリファンピシン 10 mg/day 及び 600 mg/day の反復経口投与中に、EE/DRSP 0.03 mg/3 mg（[redacted]）を単回経口投与したとき、DRSP の $AUC_{0\text{-}inf}$ は EE/DRSP 0.02 mg/3 mg 単独投与時と比較してそれぞれ 0.701 及び 0.139 倍を示したことから、DRSP は CYP3A4 の強い誘導薬との併用により薬物相互作用を受けると考えられた（2.7.2.3.1.9.1.2）。

  以上のことから、リファンピシン 、バルビツール酸系製剤（フェノバルビタール等）、ヒダントイン系製剤（フェニトインナトリウム等）、カルバマゼピン、ボセンタン、モダフィニル、トピラマート、セイヨウオトギリソウ（St. John’s Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品を併用注意とした（Back, 1988, Robertson, 2002）。

2.7.4.5.3.1.3 その他 FSN-013 の薬物動態に影響を及ぼす可能性のある物質

COC と併用投与した場合、多くの組み合わせのヒト免疫不全ウイルス（HIV）プロテアーゼ阻害薬及び非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬［C 型肝炎ウイルス（HCV）阻害薬との併用を含

む)］はエストロゲン及びプロゲスチンの血漿中濃度を上昇又は低下させる可能性がある。このような変化は、場合によって臨床的に問題となる可能性がある。

2.7.4.5.3.2 FSN-013 が他の医薬品に及ぼす影響

E4 15 mg と他の有効成分の代謝との間に相互作用が生じる可能性は低く（2.7.2.3.1.9.1.1）、DRSP 3 mg と他の有効成分の代謝との間で相互作用がある可能性も低い（2.7.2.3.1.9.1.2）と考えられる。

2.7.4.5.3.3 DRSP がカリウムに及ぼす影響

FSN-013 に含まれる DRSP は抗ミネラルコルチコイド作用を有し、血清カリウム上昇のリスクが考えられるため、カリウム製剤、ACE 阻害剤、アンジオテンシン II 受容体拮抗剤、カリウム保持性利尿薬、NSAIDs を併用注意とした。特に、腎障害患者、血清カリウムの高い患者は危険因子である。

2.7.4.5.3.4 FSN-013 が ALT に及ぼす影響

COC などの EE 含有配合剤と、オムビタスビル／パリタプレビル／リトナビル含有製剤（ダサブビルの配合の有無を問わない）との併用は、女性で ALT 増加のリスクを上昇させる可能性がある。E2 などの EE 以外のエストロゲンを含有する医薬品を使用中の女性は、エストロゲンを投与されていない女性と比較して、ALT 増加の発現割合は同程度であった。しかし、このような EE 以外のエストロゲンを服用中の女性の数が少ないため、解釈には注意が必要である。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

妊娠中はエストロゲン及びプロゲスチンを使用すべきではない。E4/DRSP 15 mg/3 mg の服用中に妊娠した場合は、以後の服用を中止しなければならない。広範な疫学研究により、妊娠前に COC を使用していた女性から出生した児の出生時欠損のリスク上昇及び妊娠早期に誤って COC を服用した場合の催奇形性はいずれも認められていない（Harlap, 1980, Savolainen, 1981, Janerich, 1980, Ferencz, 1980, Rothman, 1979）。

動物試験では、妊娠中及び授乳中に望ましくない影響が認められている（2.6.6.6.1.2、2.6.6.6.1.3 及び 2.6.6.6.2.3）。これらの動物データに基づき、有効成分のホルモン作用に起因する望ましくない影響は否定できない。しかし、妊娠中に COC を服用したデータより、ヒトでの実際の有害作用を裏付けるエビデンスは得られなかった（Harlap, 1980, Savolainen, 1981, Ferencz, 1980, Rothman, 1979）。

妊娠中の限られた使用例数に関する臨床データ（2.7.4.4.10.1）から、胎児又は新生児に対する E4/DRSP 15 mg/3 mg による悪影響は指摘されていない。

E4/DRSP 15 mg/3 mg の使用を再開する際には、産褥期では VTE のリスクが上昇すること（OC・LEP ガイドライン 2020 年度版, 2021a）を考慮すべきである。

少量のエストロゲンやプロゲスチンとそれぞれの代謝物が母乳中に移行する可能性がある（2.6.4.6.1.2）が、これによって乳幼児の健康に悪影響が及ぶことを示すエビデンスはない（Nilsson, 1986, Lopez, 2015）。

COC は母乳の量を減少させ、母乳の組成を変化させる可能性がある（Corfman, 1988）ため、授乳中は COC の影響を受ける可能性がある。したがって、完全に離乳するまでは授乳中の女性には FSN-013 の使用を推奨すべきでなく、授乳を希望する女性には別の避妊法を提案すべきである。

2.7.4.5.5 過量投与

国内臨床試験において、FSN-013P-03 試験では FSN-013 群で 2 例、プラセボ群で 1 例、FSN-013P-04 試験ではプラセボ群の 3 例で、1 日 2 錠を服用された過量投与が認められたが、過量投与に伴い悪心、嘔吐又は腟出血などの臨床的重要と考えられる症状は認められなかった。

2.7.4.5.6 薬物乱用

収集された臨床試験のデータより、薬物乱用を疑う有害事象や処置などの報告は認められなかった。配合成分である DRSP 及び E4 の非臨床試験において依存性を示すデータは無かった。

FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合解析で、投与 6 周期終了時点までの Primary Safety Population、投与 13 周期終了時点までの Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population で、PT 別で、薬物乱用の報告は認められなかった。また、PT 別で、薬物乱用の報告は認められなかった。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

FSN-013 で離脱症状及び反跳現象は報告されなかった。投与中止後の離脱症状及び反跳現象について、第 III 相試験（FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験）及び第 II 相試験（FSN-013P-02 試験及び FSN-013P-05 試験）で、治験薬の服用中止に伴う離脱症状や反跳現象を疑う有害事象は認められなかった。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

FSN-013 の服用により、自動車運転及び機械操作に対する影響を検討することを目的とした臨床試験は実施しなかった。

FSN-013P-03 試験及び FSN-013P-04 試験の併合解析で、投与 6 周期終了時点までの Primary Safety Population、投与 13 周期終了時点までの Primary Safety Population 及び Secondary Safety Population で、PT 別で、2%以上の発現割合で認められた、治験薬との因果関係が「関連あり」である TEAE として、精神機能低下に関連する事象（錯乱状態、失見当識及び意識障害）、協調に関連する事象（小脳性運動失調、協調運動異常、平衡障害及び回転性めまい）、視覚障害に関連する事象（視覚障害）及び事故に関連する事象（事故、労働災害、家庭内事故、交通事故及び転倒）は認められなかった（表 2.7.4-66 及び表 2.7.4-67）。

2.7.4.6 市販後データ

2.7.4.6.1 国内の副作用

本邦において FSN-013 は承認を取得していない。

2.7.4.6.2 外国の重篤な副作用

本邦での初回治験届提出日（2018 年 5 月 28 日）以降、2023 年 4 月 21 日までに海外提携企業などから入手した、FSN-013 と同一成分である E4/DRSP 製剤あるいは FSN-013 の有効成分の一つである E4 又は DRSP を含有する製剤による重篤な副作用（海外臨床試験、自発報告など）の一覧を示す（盲検化症例含む）（表 2.7.4-379）。

表 2.7.4-379 外国の重篤な副作用一覧（2018 年 5 月 28 日～2023 年 4 月 21 日）（件数）（盲検化症例含む）

器官別大分類/副作用名 基本語	件数
感染症および寄生虫症	2
膿疱	1
外陰腟真菌感染	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5
乳癌	1
子宮内膜癌	1
卵巣嚢胞破裂	1
子宮平滑筋腫	1
子宮ポリープ	1
血液およびリンパ系障害	1
貧血	1
免疫系障害	4
過敏症	2
乾癬	1
蕁麻疹	1
精神障害	11
急性精神病	1
抑うつ気分	2
うつ病	1
リビドー減退	1
リビドー消失	1
パーソナリティ障害	1
自殺念慮	1
感情不安定	1
大うつ病	2

表 2.7.4-379 外国の重篤な副作用一覧（2018 年 5 月 28 日～2023 年 4 月 21 日）（件数）（盲検化症例含む）（続き）

器官別大分類/副作用名 基本語	件数
神経系障害	10
脳血管発作	1
頭痛	3
意識消失	1
片頭痛	2
血栓性脳卒中	1
一過性脳虚血発作	1
横静脈洞血栓症	1
眼障害	5
一過性失明	1
結膜炎	1
視神経炎	1
視神経乳頭浮腫	1
網膜静脈閉塞	1
耳および迷路障害	1
突発性難聴	1
心臓障害	9
急性心筋梗塞	1
狭心症	1
心原性ショック	1
浮動性めまい	1
呼吸困難	1
動悸	1
頻脈	1
末梢腫脹	1
急性冠動脈症候群	1
血管障害	18
動脈硬化症	1
骨盤静脈血栓症	1
血栓症	3
静脈血栓症	1
深部静脈血栓症	7
出血	1
塞栓症	1
四肢静脈血栓症	1
表在性静脈血栓症	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8
肺塞栓症	8

表 2.7.4-379 外国の重篤な副作用一覧（2018 年 5 月 28 日～2023 年 4 月 21 日）（件数）（盲検化症例含む）（続き）

器官別大分類/副作用名 基本語	件数
胃腸障害	4
下腹部痛	1
憩室炎	1
悪心	1
胃腸の炎症	1
肝胆道系障害	1
急性胆嚢炎	1
皮膚および皮下組織障害	7
ざ瘡	3
皮膚乾燥	1
そう痒症	1
発疹	1
色素沈着障害	1
筋骨格系および結合組織障害	5
筋力低下	1
四肢痛	2
筋骨格硬直	1
四肢不快感	1
腎および尿路障害	1
腎梗塞	1
妊娠、産褥および周産期の状態	20
自然流産	2
切迫流産	1
異所性妊娠	1
妊娠	1
経口避妊薬服用中の妊娠	14
ホルモン製剤による避妊中の異所性妊娠	1
生殖系および乳房障害	133
萎縮性外陰腟炎	1
乳房痛	3
子宮内膜障害	85
子宮内膜増殖症	23
卵管水腫	1
月経中間期出血	1
子宮出血	1
腟出血	9
外陰腟乾燥	1
性器出血	2
子宮内膜化生	1
卵巣静脈血栓症	1
重度月経出血	3
異常子宮出血	1

表 2.7.4-379 外国の重篤な副作用一覧（2018 年 5 月 28 日～2023 年 4 月 21 日）（件数）（盲検化症例含む）（続き）

器官別大分類/副作用名 基本語	件数
一般・全身障害および投与部位の状態	12
無力症	1
泣き	3
薬効欠如	6
歩行障害	1
腋窩痛	1
臨床検査	8
血中トリグリセリド増加	1
心拍数増加	1
低比重リポ蛋白増加	1
妊娠反応陽性	1
体重増加	2
リポ蛋白（a）増加	1
肝酵素異常	1
社会環境	1
教育問題	1
総計	266

MedDRA 26.0/J にて集計

2.7.4.6.3 研究報告

本邦での初回治験届提出日（2018 年 5 月 28 日）以降、2023 年 4 月 21 日までに入手した、FSN-013 と同一成分である E4/DRSP のうち、FSN-013 の有効成分の一つである DRSP に関する研究報告を以下に示す。FSN-013 の有効成分の一つである E4 に関する研究報告は入手していない。

文献 1（長谷川, 2018）

独立行政法人医薬品医療機器総合機構が公開している市販後医薬品の「医薬品副作用データベース」の解析にてエストロゲン・DRSP 配合剤と血栓塞栓症の関連性が示唆された。また、貧血患者ではエストロゲン・プロゲステロン配合剤による血栓塞栓症発現の潜在的リスクが高いことが示唆された。

文献 2（Dragoman, 2018）

PubMed 及び Cochrane Library を使用して、COCs と VTE の関連文献（2016 年 9 月まで）を検索し計 22 文献（ケースコントロール：17 報、コホート：5 報）を抽出した。それに対するメタアナリシスにて、低用量 EE（<50 μg）と各種プロゲスチンを配合した COCs のうち、シプロテロン、デソゲストレル、DRSP、ゲストデン含有 COCs がレボノルゲストレル含有 COCs と比較して、VTE の発症リスクが有意に高かった。

文献 3（Swanepoel, 2017）

In vitro 試験にて、プロゲステロン及び合成プロゲスチン（LNG、DRSP、メドロキシプロゲステロン）が、凝固血塊形成速度、赤血球の形状及び膜構造に影響を及ぼし血栓形成の可能性を示し、静脈血栓症のリスク増加の可能性を示唆した。

文献 4（Hugon, 2018）

VTE を発症した女性におけるケースオンリー研究にて、凝固第 V 因子遺伝子変異である第 V 因子ライデンを有する患者において、DRSP を含む配合型ホルモン避妊剤が VTE リスクを高めることが示唆された。

文献 5（Oliveira, 2019）

経口避妊薬が血糖に及ぼす影響を検証するために、雌マウスに EE 及び DRSP の COC を投与した動物実験において、DRSP 及び EE の連続投与はグルコース誘導インスリン分泌の促進及びインスリンクリアランスの低下により高インスリン血症を招き、インスリン抵抗性を引き起こす可能性があることが示唆された。

文献 6（和泉, 2020）

血栓症を生じやすい女性ホルモン製剤を明らかにすることを目的に、医薬品副作用データベースを用いて疫学調査を行った結果、DRSP・EE ベータデクス、クロルマジノン酢酸エステルでシグナルが検出された。

文献 7（Sugiura, 2021）

COC 投与患者における血栓塞栓症の特徴を調査した疫学調査において、DRSP/EE 混合製剤は、ノルエチステロン/EE 混合製剤、LNG/EE 混合製剤ならびに DSG/EE 混合製剤を含む異なるタイプの COC と比べ、最も高い血栓塞栓症の発現割合を示した。

文献 8（Gérardin, 2022）

WHO のグローバルな個別症例安全性報告データベースである VigiBase を用いたレトロスペクティブ観察研究において、EE、DRSP を配合するホルモン製剤、アレンドロン酸、ミノサイクリンを含む薬剤において薬剤誘発性抗リン脂質抗体症候群のシグナルが検出された。

2.7.4.6.4 外国の措置情報

本邦での初回治験届提出日（2018 年 5 月 28 日）以降、2023 年 4 月 21 日までに入手した、FSN-013 と同一成分である E4/DRSP のうち、FSN-013 の有効成分の一つである DRSP に関する措置報告を以下に示す。FSN-013 の有効成分の一つである E4 に関する措置報告は入手していない。

2.7.4.6.4.1 EMA における添付文書等の改訂に関する情報

＜要点＞

EMA/Pharmacovigilance Risk Assessment Committee （PRAC）により、ホルモン性避妊薬の添付文書（Summary of product characteristics）及び製品情報（Package leaflet）にうつ病ならびにうつ病に伴う自殺行為の発現に関する注意喚起を行うよう勧告がされた。

ドイツにおいては当該内容についてドクターレターが配信された。

＜概略＞

（1） 背景

PRAC は、公表文献等にもとづきホルモン性避妊薬による自殺傾向を検討した。PRAC は、入手可能なデータが限られているため、ホルモン性避妊薬の使用に関連して自殺念慮及び自殺行為のリスクが上昇するかどうかを明確に立証することはできないとみなした。しかし、ホルモン性避妊薬の使用と関連して抑うつ気分及びうつ病を発現することが知られている。うつ病は深刻であり、自殺念慮につながることがあるため、ホルモン性避妊薬の製品情報において本疾患の潜在的な重篤度を反映することが重要であると判断された。そのため PRAC は、ホルモン性避妊薬の製造販売業者（Marketing Authorisation Holder）が製品情報を改訂するため、2 ヵ月以内に改定案を提出すべきであることに合意した。

（2） 勧告された改訂内容

1） Summary of product characteristics

4.4. Special warnings and precautions for use の項

抑うつ気分及びうつ病は、ホルモン避妊薬使用時のよく知られた望ましくない作用である（Summary of product characteristics のセクション 4.8 を参照）。うつ病は重篤となりうることがあり、自殺行為や自殺の周知の危険因子である。女性は気分変化や抑うつ症状が生じた場合には、治療開始直後を含めて、医師に連絡するように勧めるべきである。

2） Package leaflet

Warnings and precautions の項

精神障害：

「該当製品名」を含むホルモン避妊薬を使用している女性の一部は、うつ病や抑うつ気分を報告している。うつ病は重篤となりうることがあり、時には自殺念慮を引き起こす。あなたが気分変化や抑うつ症状に気付いた場合には、できるだけ早く医師に相談すること。

（3） 対象となる薬剤

Chlormadinone, estradiol; chlormadinone acetate, ethinylestradiol ; conjugated estrogens, medrogestone ; conjugated estrogens, medroxyprogesterone acetate; conjugated estrogens, norgestrel; cyproterone, ethinylestradiol; cyproterone acetate, estradiol valerate; desogestrel; desogestrel ,ethinylestradiol; dienogest, estradiol; dienogest, ethinylestradiol; drospirenone, estradiol; drospirenone, ethinylestradiol; estradiol, estriol, levonorgestrel; estradiol, gestodene; estradiol, levonorgestrel; estradiol, medroxyprogesterone acetate; estradiol, nomegestrol acetate; estradiol, norethisterone; estradiol, norgestimate; estradiol (17-beta), progesterone; estradiol (17-beta), trimegestone; estradiol valerate, norgestrel; ethinylestradiol, etonogestrel; ethinylestradiol, etynodiol; ethinylestradiol, gestodene; ethinylestradiol, gestodene; ethinylestradiol,

levonorgestrel; ethinylestradiol, lynestrenol; ethinylestradiol, norethisterone; ethinylestradiol, norgestimate; ethinylestradiol, norgestrel; levonorgestrel, ethinylestradiol; ethinylestradiol; levonorgestrel; medroxyprogesterone; mestranol, norethisterone; nomegestrol; nomegestrol acetate, estradiol; norelgestromin, ethinyl estradiol; norethisterone

（4） 追加情報

ドイツにおいては、ホルモン性避妊薬の医薬品製造販売承認取得者は、ドイツ規制当局（BfArM）と協力し、医療関係者に対してドクターレターによる注意喚起を行った。

2.7.4.6.4.2 ドイツにおける緊急安全性情報の発出に関する情報

＜要点＞

混合ホルモン性避妊薬について緊急安全性情報（Rote-Hand-Brief）が発出され VTE に対する注意喚起がされた。

＜概略＞

BfArM より医療関係者に対して、混合ホルモン性避妊薬の VTE について、以下の注意喚起がされた。

（1） 混合ホルモン性避妊薬の種類

- 各種プロゲスチン［LNG、norgestimate、norethisterone、LNG in the long cycle（製品名：Seasonique）、DNG、gestodene、DSG、DRSP、etonogestrel、norelgestromin、chlormadinone］＋EE との配合剤
- NOMAC＋estradiol との配合剤

（2） 内容

- 静脈血栓塞栓症リスクの最も低い薬剤は、プロゲスチンとして LNG、norethisterone、norgestimate のいずれかを含有する混合ホルモン性避妊薬であり、これらを投与すべき
- 血栓塞栓症について、患者の個々の危険因子を定期的にチェックし、適切な避妊法を選択すること
- 避妊薬を処方する際に静脈又は動脈血栓塞栓症の徴候及び症状について患者に知らせること
- 患者向けトレーニング資料として患者カードの配布を義務化したこと

2.7.4.6.4.3 ニュージーランドにおける緊急安全性情報の発出に関する情報

＜要点＞

COC 使用者に対して、VTE の徴候及び症状について助言するよう、処方者に再度注意喚起がされた。

＜概略＞

COC を使用していた若い女性での肺塞栓症による死亡例の報告を受けて、ニュージーランド規制当局の諮問機関である Medicines Adverse Reactions Committee は、New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority に対して、VTE の症状及び徴候について COC 服用患者が高い認識を持てるよう処方者に注意喚起を要求した。

＜主な内容＞

(1) キーメッセージ

- COC 処方時に、VTE の症状及び徴候について患者に助言するよう、処方者に再度注意喚起する。
- 処方者は、COC 使用者が VTE の症状や兆候を経験した場合は、医師の診察を受けさせるようにする。
- 処方者は、リスク因子は時間とともに変化する可能性があるため、COC 使用中は定期的に VTE のリスクを再評価する。
- 処方者は、非特異的な症状を呈する COC 使用者における VTE の可能性を考慮する。

(2) 具体的な内容

1) 処方時の注意喚起

- 特に VTE は COC 開始 1 年あるいは 4 週間以上の休薬後に VTE が発現しやすいこと。
- COC 使用中は繰り返し患者に注意喚起を行うこと。
- 患者が脚の熱感、腫れ、又は痛みを伴う場合、及び/又は胸痛、咳、又は息切れを経験した場合、医師の診察を受けさせること。

2) 定期的なベネフィット-リスクバランスの評価

- COC による VTE リスクは progestogen の種類によって異なることを考慮する（以下参照）。

Progestogen type	Estimated risk of developing VTE in a year (incidence per 10,000 women)
LNG, Norethisterone	: 5 - 7
DSG, DRSP, Cyproterone	: 9 -12

*COC：いずれも<50 μg EE を含有

- COC の VTE リスクを高める要因には、VTE の合併・既往歴、遺伝性又は後天性の血栓性素因（例、抗リン脂質抗体症候群）、大手術、外傷、長期の不動、分娩後、喫煙、肥満及び高齢者などがあることを考慮する。

3) COC 使用者での VTE を疑うための高度な指標の維持

- VTE 患者は無症状のこともあれば、ふくらはぎの圧迫感、胸痛、咳などの非特異的症状を呈することもある。COC 使用者における VTE の可能性に常に留意し、必要に応じて、疑わしい VTE の調査と管理に関する地域のガイドラインに従うこと。

2.7.4.7 付録

表 2.7.4-380 MedDRA 読み替え前の比較的よくみられる TEAE（いずれかの統合データ発現割合 2%以上）の SOC 別、PT 別の発現割合（海外 ISS、第 III 相試験のみ、第 III 相試験及び第 II 相試験）（安全性解析対象集団）

		Phase 3 Studies (N=3632)*			Phase 3 and 2 Studies (N=3790)*		
System Organ Class Preferred Term		n	%	M	n	%	m
Any TEAE		1803	49.6	4877	1924	50.8	5323
Infections and infestations	感染症および寄生虫症	738	20.3	1114	804	21.2	1213
Viral upper respiratory tract infection	ウイルス性上気道感染	120	3.3	147	148	3.9	180
Urinary tract infection	尿路感染	94	2.6	106	95	2.5	107
Reproductive system and breast disorders	生殖系および乳房障害	680	18.7	1094	721	19.0	1161
Metrorrhagia	不正子宮出血	172	4.7	245	174	4.6	247
Dysmenorrhea	月経困難症	113	3.1	143	124	3.3	158
Vaginal hemorrhage	膣出血	117	3.2	198	117	3.1	198
Breast pain	乳房痛	68	1.9	78	89	2.3	110
Gastrointestinal disorders	胃腸障害	342	9.4	535	377	9.9	591
Nausea	悪心	92	2.5	101	101	2.7	110
Abdominal pain	腹痛	77	2.1	93	81	2.1	98
Nervous system disorders	神経系障害	310	8.5	424	344	9.1	497
Headache	頭痛	214	5.9	271	241	6.4	333
Skin and subcutaneous tissue disorders	皮膚および皮下組織障害	215	5.9	252	241	6.4	280
Acne	ざ瘡	128	3.5	138	140	3.7	151
Investigations	臨床検査	192	5.3	235	195	5.1	238
Weight increased	体重増加	99	2.7	99	100	2.6	100

m = number of events, n = number of subjects, TEAE = treatment-emergent adverse event

* The ISS Safety Population includes 3,575 subjects with confirmed exposure to E4/DRSP 15/3 mg and 215 subjects for whom neither exposure nor non-exposure could be confirmed. All 215 subjects were included in Phase 3 studies.

Note: Adverse events were coded using MedDRA version 20.0.

Note: For each category, subjects were only counted once but subjects with multiple events of a specific type were counted once for each occurrence in the number of events column.

Integrated Summary of Safety（資料番号 5.3.5.3-int02）Table 14.2.1.2.7 より作成

2.7.4.8 参考文献

Back DJ, Grimmer SF, Orme ML, Proudlove C, Mann RD, Breckenridge AM. Evaluation of Committee on Safety of Medicines yellow card reports on oral contraceptive-drug interactions with anticonvulsants and antibiotics. Br J Clin Pharmacol. 1988 May;25(5):527-32.

Corfman PA. Labeling guidance for combination oral contraceptives. Contraception. 1988;37(5):433-55.

Dragoman MV, Tepper NK, Fu R, Curtis KM, Chou R, Gaffield ME. A systematic review and meta-analysis of venous thrombosis risk among users of combined oral contraception. Int J Gynaecol Obstet. 2018 Jun;141(3):287-294.

Ferencz C, Matanoski GM, Wilson PD, Rubin JD, Neill CA, Gutberlet R. Maternal hormone therapy and congenital heart disease. Teratology. 1980 Apr;21(2):225-39.

Gérardin C, Bihan K, Salem JE, Khachatryan H, Gerotziafas G, Fain O, et al. Drug-induced antiphospholipid syndrome: Analysis of the WHO international database. Autoimmun Rev. 2022 May;21(5):103060.

原田省. 子宮内膜症の診かた, 考えかた. 中外医学社; 2019a. p.1-20.

Harlap S, Eldor J. Births following oral contraceptive failures. Obstet Gynecol. 1980 Apr;55(4):447-52.

長谷川栞, 松井利亘, 羽根由基, 阿部純子, 畠平春奈, 元岡佑美, 他. JADER を用いたエストロゲン・プロゲステロン配合剤の有害事象のアソシエーション分析. 第 21 回日本医薬品情報学会総会・学術大会抄録. 2018;132.

Hugon-Rodin J, Horellou MH, Conard J, Gompel A, Plu-Bureau G. Type of Combined Contraceptives, Factor V Leiden Mutation and Risk of Venous Thromboembolism. Thromb Haemost. 2018 May;118(5):922-928.

和泉静佳, 三原潔, 小川ゆかり, 小清水治太, 田島純一, 西牟田章戸, 他. 月経困難症治療に用いられる女性ホルモン製剤と血栓症との関連性－JADER による検討－. 日本薬学会第 140 年会. 2020 Mar 25-28.

Janerich DT, Piper JM, Glebatis DM. Oral contraceptives and birth defects. Am J Epidemiol. 1980 Jul;112(1):73-9.

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. 2021a. p.11-2.

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

Kurman RJ. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. 5th ed. New York:Springer-Verlag;2002. p.561-615.

Li C, Zhao WH, Zhu Q, Cao SJ, Ping H, Xi X, et al. Risk factors for ectopic pregnancy: a multi-center case-control study. BMC Pregnancy Childbirth. 2015 Aug 22;15:187.

Lopez LM, Grey TW, Stuebe AM, Chen M, Truitt ST, Gallo MF. Combined hormonal versus nonhormonal versus progestin-only contraception in lactation. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Mar 20;(3):CD003988.

Mawet M, Maillard C, Klipping C, Zimmerman Y, Foidart JM, Coelingh Bennink HJ. Unique effects on hepatic function, lipid metabolism, bone and growth endocrine parameters of estetrol in combined oral contraceptives. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2015;20(6):463-75.

Mishell Jr DR, Guillebaud J, Westhoff C, Nelson AL, Kaunitz AM, Trussell J, et al. Recommendations for standardization of data collection and analysis of bleeding in combined hormone contraceptive trials. Contraception. 2007 Jan;75(1):11-5.

Nilsson S, Mellbin T, Hofvander Y, Sundelin C, Valentin J, Nygren KG. Long-term follow-up of children breast-fed by mothers using oral contraceptives. Contraception. 1986 Nov;34(5):443-57.

Oliveira CAR, Dos Reis Araujo T, Aguiar GS, da Silva Junior JA, Vettorazzi JF, Freitas IN, et al. Combined oral contraceptive in female mice causes hyperinsulinemia due to β-cell hypersecretion and reduction in insulin clearance. J Steroid Biochem Mol Biol. 2019 Jun;190:54-63.

Parashi S, Moukhah S, Ashrafi M. Main risk factors for ectopic pregnancy: a case-control study in a sample of Iranian women. Int J Fertil Steril. 2014 Jul;8(2):147-54.

Preston RA, Norris PM, Alonso AB, Ni P, Hanes V, Karara AH. Randomized, placebo-controlled trial of the effects of drospirenone-estradiol on blood pressure and potassium balance in hypertensive postmenopausal women receiving hydrochlorothiazide. Menopause. 2007 May-Jun;14(3 Pt 1):408-14.

Rafique Z, Chouihed T, Mebazaa A, Frank Peacock W. Current treatment and unmet needs of hyperkalaemia in the emergency department. Eur Heart J Suppl. 2019 Feb;21(Suppl A):A12-A19.

Renata RU, Susan DR. Endometrial Hyperplasia: Management and Prognosis [Internet]. UpToDate, Inc.;2023 [cited 2023 Sep 8]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/endometrial-

hyperplasia-management-and-prognosis?search=endometrial%20hyperplasia%20management&source=search_result&selectedTitle=1~140&usage_type=default&display_rank=1

Robertson P Jr, Hellriegel ET, Arora S, Nelson M. Effect of modafinil on the pharmacokinetics of ethinyl estradiol and triazolam in healthy volunteers. Clin Pharmacol Ther. 2002 Jan;71(1):46-56.

Rothman KJ, Fyler DC, Goldblatt A, Kreidberg MB. Exogenous hormones and other drug exposures of children with congenital heart disease. Am J Epidemiol. 1979 Apr;109(4):433-9.

Savolainen E, Saksela E, Saxén L. Teratogenic hazards of oral contraceptives analyzed in a national malformation register. Am J Obstet Gynecol. 1981 Jul 1;140(5):521-4.

Sugiura K, Kobayashi T, Ojima T. The epidemiological characteristics of thromboembolism related to oral contraceptives in Japan: Results of a national survey. J Obstet Gynaecol Res. 2021 Jan;47(1):198-207.

Swanepoel AC, Emmerson O, Pretorius E. Effect of Progesterone and Synthetic Progestins on Whole Blood Clot Formation and Erythrocyte Structure. Microsc Microanal. 2017 Jun;23(3):607-617.

武谷雄二．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．総括研究報告書．東京: 厚生労働省，平成 12 年度厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）;2001．文献番号: 200000351A.

Tay JI, Moore J, Walker JJ. Ectopic pregnancy. BMJ. 2000 Apr 1;320(7239):916-9.

Thorburn J, Berntsson C, Philipson M, Lindblom B. Background factors of ectopic pregnancy. I. Frequency distribution in a case-control study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1986 Dec;23(5-6):321-31.

Truhlář A, Deakin CD, Soar J, Khalifa GE, Alfonzo A, Bierens JJ, et al. European resuscitation council guidelines for resuscitation 2015: section 4. Cardiac arrest in special circumstances. Resuscitation. 2015 Oct;95:148-201. US Department of Health and Human Services;2003 Jan.

US Food and Drug Administration. Guidance for industry: estrogen and estrogen/progestin drug products to treat vasomotor symptoms and vulvar and vaginal atrophy symptoms—recommendations for clinical evaluation. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services;2003 Jan.

US Food and Drug Administration. Guidance for industry: Labeling for combined hormonal contraceptives, draft guidance. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services;2017 Dec.

FSN-013

2.7.5　参考文献

富士製薬工業株式会社

目次

2.7.5 参考文献 3
2.7.5.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要（2.7.1 項）の参考文献 3
2.7.5.2 臨床薬理の概要（2.7.2 項）の参考文献 3
2.7.5.3 臨床的有効性の概要（2.7.3 項）の参考文献 7
2.7.5.4 臨床的安全性の概要（2.7.4 項）の参考文献 8
2.7.5.5 個々の試験のまとめ（2.7.6 項）の参考文献 11

2.7.5 参考文献

2.7.5.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要（2.7.1 項）の参考文献

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.

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.

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

Kundu N, Wachs M, Iverson GB, Petersen LP. Comparison of serum unconjugated estriol and estetrol in normal and complicated pregnancies. Obstet Gynecol. 1981 Sep;58(3):276-81.

Studd J, Pornel B, Marton I, Bringer J, Varin C, Tsouderos Y, Christiansen C. Efficacy and acceptability of intranasal 17 beta-oestradiol for menopausal symptoms: randomised dose-response study. Aerodiol Study Group. Lancet. 1999 May 8;353(9164):1574-8.

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.

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

Visser M, Foidart J-M, Coelingh Bennink HJT. In vitro effecys of estetrol on receptor binding, drug targets and human liver cell metabolism. Climacteric 2008;11(Suppl 1):64-8.

2.7.5.2 臨床薬理の概要（2.7.2 項）の参考文献

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.

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.

2.7.5.3 臨床的有効性の概要（2.7.3 項）の参考文献

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.

2.7.5.4 臨床的安全性の概要（2.7.4 項）の参考文献

Back DJ, Grimmer SF, Orme ML, Proudlove C, Mann RD, Breckenridge AM. Evaluation of Committee on Safety of Medicines yellow card reports on oral contraceptive-drug interactions with anticonvulsants and antibiotics. Br J Clin Pharmacol. 1988 May;25(5):527-32.

Corfman PA. Labeling guidance for combination oral contraceptives. Contraception. 1988;37(5):433-55.

Dragoman MV, Tepper NK, Fu R, Curtis KM, Chou R, Gaffield ME. A systematic review and meta-analysis of venous thrombosis risk among users of combined oral contraception. Int J Gynaecol Obstet. 2018 Jun;141(3):287-294.

Ferencz C, Matanoski GM, Wilson PD, Rubin JD, Neill CA, Gutberlet R. Maternal hormone therapy and congenital heart disease. Teratology. 1980 Apr;21(2):225-39.

Gérardin C, Bihan K, Salem JE, Khachatryan H, Gerotziafas G, Fain O, et al. Drug-induced antiphospholipid syndrome: Analysis of the WHO international database. Autoimmun Rev. 2022 May;21(5):103060.

原田省. 子宮内膜症の診かた，考えかた. 中外医学社; 2019a. p.1-20.

Harlap S, Eldor J. Births following oral contraceptive failures. Obstet Gynecol. 1980 Apr;55(4):447-52.

長谷川栞，松井利亘，羽根由基，阿部純子，畠平春奈，元岡佑美，他. JADER を用いたエストロゲン・プロゲステロン配合剤の有害事象のアソシエーション分析. 第 21 回日本医薬品情報学会総会・学術大会抄録. 2018;132.

Hugon-Rodin J, Horellou MH, Conard J, Gompel A, Plu-Bureau G. Type of Combined Contraceptives, Factor V Leiden Mutation and Risk of Venous Thromboembolism. Thromb Haemost. 2018 May;118(5):922-928.

和泉静佳，三原潔，小川ゆかり，小清水治太，田島純一，西牟田章戸，他. 月経困難症治療に用いられる女性ホルモン製剤と血栓症との関連性－JADER による検討－. 日本薬学会第 140 年会. 2020 Mar 25-28.

Janerich DT, Piper JM, Glebatis DM. Oral contraceptives and birth defects. Am J Epidemiol. 1980 Jul;112(1):73-9.

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. 2021a. p.11-2.

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

Kurman RJ. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. 5th ed. New York:Springer-Verlag;2002. p.561-615.

Li C, Zhao WH, Zhu Q, Cao SJ, Ping H, Xi X, et al. Risk factors for ectopic pregnancy: a multi-center case-control study. BMC Pregnancy Childbirth. 2015 Aug 22;15:187.

Lopez LM, Grey TW, Stuebe AM, Chen M, Truitt ST, Gallo MF. Combined hormonal versus nonhormonal versus progestin-only contraception in lactation. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Mar 20;(3):CD003988.

Mawet M, Maillard C, Klipping C, Zimmerman Y, Foidart JM, Coelingh Bennink HJ. Unique effects on hepatic function, lipid metabolism, bone and growth endocrine parameters of estetrol in combined oral contraceptives. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2015;20(6):463-75.

Mishell Jr DR, Guillebaud J, Westhoff C, Nelson AL, Kaunitz AM, Trussell J, et al. Recommendations for standardization of data collection and analysis of bleeding in combined hormone contraceptive trials. Contraception. 2007 Jan;75(1):11-5.

Nilsson S, Mellbin T, Hofvander Y, Sundelin C, Valentin J, Nygren KG. Long-term follow-up of children breast-fed by mothers using oral contraceptives. Contraception. 1986 Nov;34(5):443-57.

Oliveira CAR, Dos Reis Araujo T, Aguiar GS, da Silva Junior JA, Vettorazzi JF, Freitas IN, et al. Combined oral contraceptive in female mice causes hyperinsulinemia due to β-cell hypersecretion and reduction in insulin clearance. J Steroid Biochem Mol Biol. 2019 Jun;190:54-63.

Parashi S, Moukhah S, Ashrafi M. Main risk factors for ectopic pregnancy: a case-control study in a sample of Iranian women. Int J Fertil Steril. 2014 Jul;8(2):147-54.

Preston RA, Norris PM, Alonso AB, Ni P, Hanes V, Karara AH. Randomized, placebo-controlled trial of the effects of drospirenone-estradiol on blood pressure and potassium balance in hypertensive postmenopausal women receiving hydrochlorothiazide. Menopause. 2007 May-Jun;14(3 Pt 1):408-14.

Rafique Z, Chouihed T, Mebazaa A, Frank Peacock W. Current treatment and unmet needs of hyperkalaemia in the emergency department. Eur Heart J Suppl. 2019 Feb;21(Suppl A):A12-A19.

Renata RU, Susan DR. Endometrial Hyperplasia: Management and Prognosis [Internet]. UpToDate, Inc.;2023 [cited 2023 Sep 8]. Available from: http://www.uptodate.com/contents/endometrial-hyperplasia-management-and-prognosis?search=endometrial%20hyperplasia%20management&source=search_result&selectedTitle=1~140&usage_type=default&display_rank=1

Robertson P Jr, Hellriegel ET, Arora S, Nelson M. Effect of modafinil on the pharmacokinetics of ethinyl estradiol and triazolam in healthy volunteers. Clin Pharmacol Ther. 2002 Jan;71(1):46-56.

Rothman KJ, Fyler DC, Goldblatt A, Kreidberg MB. Exogenous hormones and other drug exposures of children with congenital heart disease. Am J Epidemiol. 1979 Apr;109(4):433-9.

Savolainen E, Saksela E, Saxén L. Teratogenic hazards of oral contraceptives analyzed in a national malformation register. Am J Obstet Gynecol. 1981 Jul 1;140(5):521-4.

Sugiura K, Kobayashi T, Ojima T. The epidemiological characteristics of thromboembolism related to oral contraceptives in Japan: Results of a national survey. J Obstet Gynaecol Res. 2021 Jan;47(1):198-207.

Swanepoel AC, Emmerson O, Pretorius E. Effect of Progesterone and Synthetic Progestins on Whole Blood Clot Formation and Erythrocyte Structure. Microsc Microanal. 2017 Jun;23(3):607-617.

武谷雄二. 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. 総括研究報告書. 東京: 厚生労働省，平成 12 年度厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）;2001. 文献番号: 200000351A.

Tay JI, Moore J, Walker JJ. Ectopic pregnancy. BMJ. 2000 Apr 1;320(7239):916-9.

Thorburn J, Berntsson C, Philipson M, Lindblom B. Background factors of ectopic pregnancy. I. Frequency distribution in a case-control study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1986 Dec;23(5-6):321-31.

Truhlář A, Deakin CD, Soar J, Khalifa GE, Alfonzo A, Bierens JJ, et al. European resuscitation council guidelines for resuscitation 2015: section 4. Cardiac arrest in special circumstances. Resuscitation. 2015 Oct;95:148-201. US Department of Health and Human Services;2003 Jan.

US Food and Drug Administration. Guidance for industry: estrogen and estrogen/progestin drug products to treat vasomotor symptoms and vulvar and vaginal atrophy symptoms—recommendations for clinical evaluation. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services;2003 Jan.

US Food and Drug Administration. Guidance for industry: Labeling for combined hormonal contraceptives, draft guidance. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services;2017 Dec.

2.7.5.5 個々の試験のまとめ（2.7.6 項）の参考文献

Douxfils J, Klipping C, Duijkers I, Kinet V, Mawet M, Maillard C, et al. Evaluation of the effect of a new oral contraceptive containing estetrol and drospirenone on hemostasis parameters. Contraception. 2020 Dec;102(6):396-402.

Klipping C, Duijkers I, Mawet M, Maillard C, Bastidas A, Jost M, et al. Endocrine and metabolic effects of an oral contraceptive containing estetrol and drospirenone. Contraception. 2021 Apr;103(4):213-221.

Mawet M, Maillard C, Klipping C, Zimmerman Y, Foidart JM, Coelingh Bennink HJ. Unique effects on hepatic function, lipid metabolism, bone and growth endocrine parameters of estetrol in combined oral contraceptives. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2015; 20(6): 463-75.

Mishell DR Jr, Guillebaud J, Westhoff C, et al. Recommendations for standardization of data collection and analysis of bleeding in combined hormone contraceptive trials. Contraception. 2007 Jan;75(1):11-5.

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. 2021d. p.55-6.