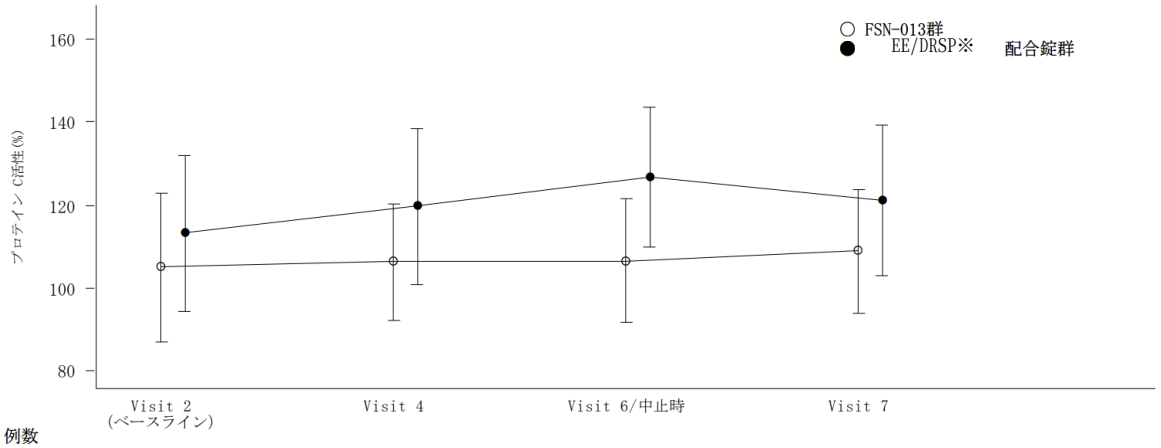
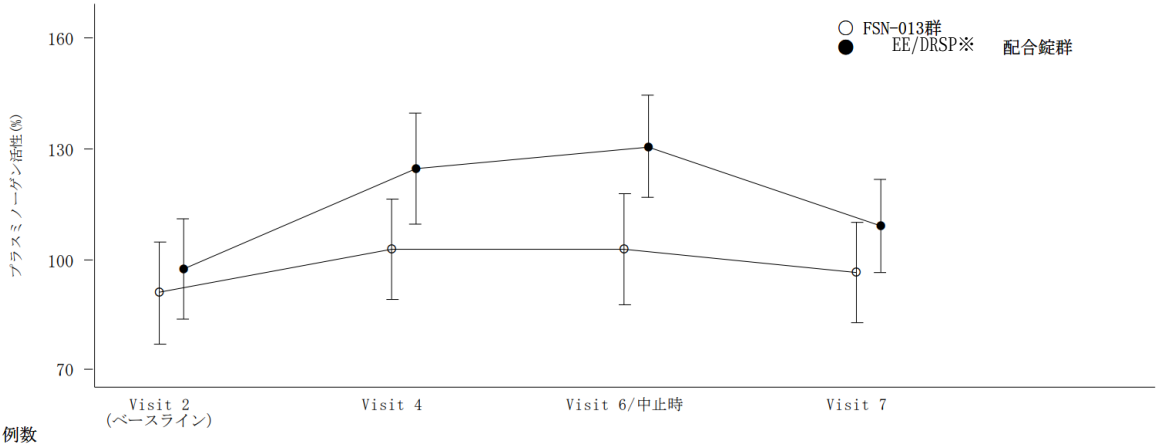
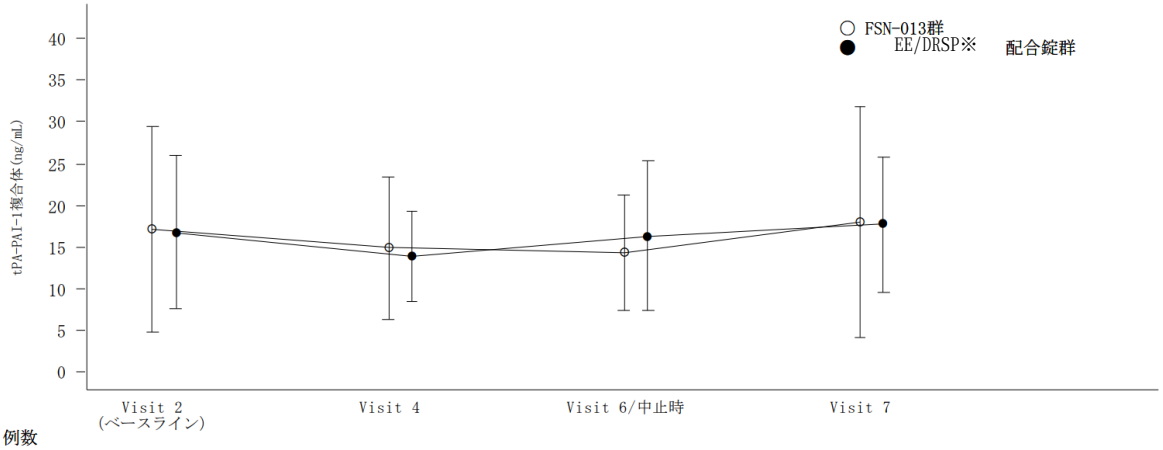


例数				
FSN-013群	45	42	44	44
EE/DRSP※配合錠群	40	38	37	39



例数				
FSN-013群	45	42	44	44
EE/DRSP※配合錠群	40	38	37	39



例数				
FSN-013群	45	42	44	44
EE/DRSP※配合錠群	40	38	37	39

図 2.7.6-25 血液凝固線溶系関連パラメータの推移図（測定値）（PPS）（続き）

※新薬承認情報提供時に置き換えた

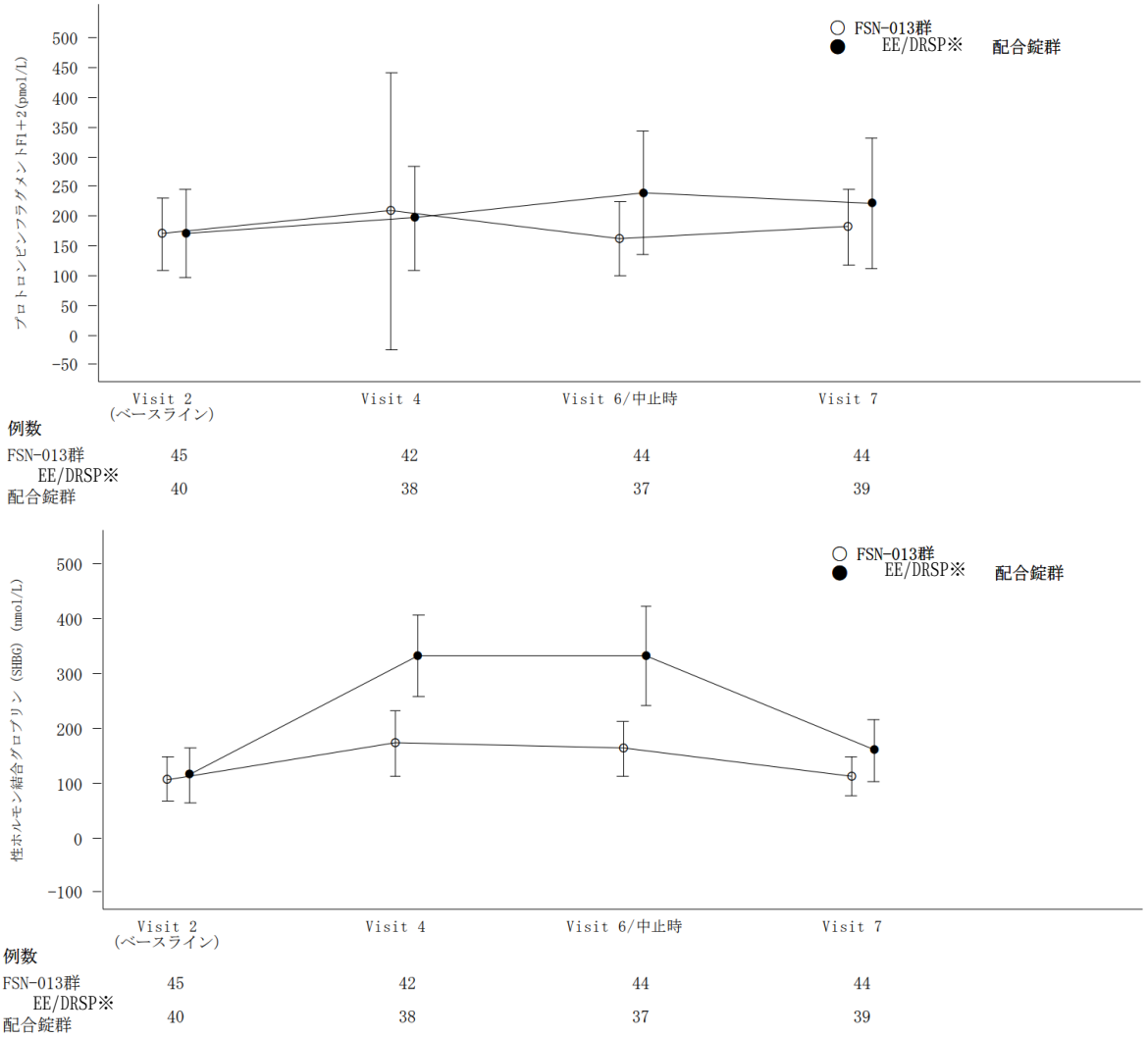


図 2.7.6-25 血液凝固線溶系関連パラメータの推移図（測定値）（PPS）（続き）

引用元：FSN-013P-05（資料番号 5.3.4.2-01）図 11.4-11 を引用

※新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.6-56 血液凝固線溶系関連パラメータ（分散分析 1）

検査項目 (単位)	評価期間		ベースラインからの変化率 FSN-013群 N=45	ベースラインからの変化率 EE/DRSP※ 配合錠群 N=40
アンチトロンビン活性 (%)	Visit 4	被験者数	42	38
		調整済み平均値 (95% CI)	2.8 (-1.2, 6.8)	-4.7 (-8.9, -0.4)
		群間差[a)] (95% CI)		7.5 (1.7, 13.3)
	Visit 6/中止時	被験者数	44	37
		調整済み平均値 (95% CI)	2.9 (-0.8, 6.5)	1.2 (-2.9, 5.2)
		群間差[a)] (95% CI)		1.7 (-3.8, 7.1)
	Visit 7	被験者数	44	39
		調整済み平均値 (95% CI)	5.7 (2.0, 9.3)	4.3 (0.4, 8.2)
		群間差[a)] (95% CI)		1.4 (-4.0, 6.7)
D-ダイマー (ug/mL)	Visit 4	被験者数	42	38
		調整済み平均値 (95% CI)	3.555 (-11.523, 18.633)	20.973 (5.121, 36.825)
		群間差[a)] (95% CI)		-17.418 (-39.296, 4.459)
	Visit 6/中止時	被験者数	44	37
		調整済み平均値 (95% CI)	16.457 (-21.372, 54.287)	75.927 (34.674, 117.180)
		群間差[a)] (95% CI)		-59.470 (-115.442, -3.498)
	Visit 7	被験者数	44	39
		調整済み平均値 (95% CI)	3.289 (-13.197, 19.775)	28.488 (10.978, 45.999)
		群間差[a)] (95% CI)		-25.200 (-49.250, -1.149)
フィブリノーゲン (mg/dL)	Visit 4	被験者数	42	38
		調整済み平均値 (95% CI)	10.2 (4.2, 16.2)	15.4 (9.1, 21.7)
		群間差[a)] (95% CI)		-5.2 (-13.9, 3.5)
	Visit 6/中止時	被験者数	44	37
		調整済み平均値 (95% CI)	11.2 (5.9, 16.4)	15.2 (9.4, 20.9)
		群間差[a)] (95% CI)		-4.0 (-11.8, 3.8)
	Visit 7	被験者数	44	39
		調整済み平均値 (95% CI)	3.2 (-1.0, 7.4)	-0.4 (-4.8, 4.1)
		群間差[a)] (95% CI)		3.6 (-2.6, 9.7)

※新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.6-56 血液凝固線溶系関連パラメータ（分散分析 1）（続き）

検査項目 (単位)	評価期間		ベースラインからの変化率 FSN-013群 N=45	ベースラインからの変化率 EE/DRSP※ 配合錠群 N=40
プロトロンビン時間 (秒)	Visit 4	被験者数	42	38
		調整済み平均値 (95% CI)	-0.67 (-2.45, 1.11)	-4.95 (-6.82, -3.08)
		群間差[a] (95% CI)		4.28 (1.69, 6.86)
	Visit 6/中止時	被験者数	44	37
		調整済み平均値 (95% CI)	-1.59 (-3.24, 0.05)	-4.91 (-6.71, -3.12)
		群間差[a] (95% CI)		3.32 (0.88, 5.76)
	Visit 7	被験者数	44	39
		調整済み平均値 (95% CI)	-1.87 (-3.52, -0.22)	-4.78 (-6.54, -3.03)
		群間差[a] (95% CI)		2.91 (0.50, 5.32)
プロトロンビン時間（PT-INR）	Visit 4	被験者数	42	38
		調整済み平均値 (95% CI)	-0.610 (-2.384, 1.164)	-4.786 (-6.652, -2.921)
		群間差[a] (95% CI)		4.177 (1.602, 6.751)
	Visit 6/中止時	被験者数	44	37
		調整済み平均値 (95% CI)	-1.561 (-3.176, 0.054)	-4.779 (-6.540, -3.018)
		群間差[a] (95% CI)		3.217 (0.828, 5.607)
	Visit 7	被験者数	44	39
		調整済み平均値 (95% CI)	-1.889 (-3.517, -0.262)	-4.687 (-6.416, -2.958)
		群間差[a] (95% CI)		2.798 (0.423, 5.172)
可溶性フィブリンモノマー複合体（定量） (ug/mL)	Visit 4	被験者数	42	38
		調整済み平均値 (95% CI)	121.75 (-0.71, 244.20)	13.70 (-115.04, 142.44)
		群間差[a] (95% CI)		108.05 (-69.63, 285.72)
	Visit 6/中止時	被験者数	44	37
		調整済み平均値 (95% CI)	1.06 (-5.84, 7.97)	8.84 (1.31, 16.37)
		群間差[a] (95% CI)		-7.78 (-18.00, 2.43)
	Visit 7	被験者数	44	39
		調整済み平均値 (95% CI)	0.00 (-3.22, 3.22)	2.58 (-0.84, 5.99)
		群間差[a] (95% CI)		-2.58 (-7.27, 2.11)

※新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.6-56 血液凝固線溶系関連パラメータ（分散分析 1）（続き）

検査項目 (単位)	評価期間		ベースラインからの変化率 FSN-013群 N=45	ベースラインからの変化率 EE/DRSP※ 配合錠群 N=40
活性化部分トロンボプラスチン時間 (秒)	Visit 4	被験者数	42	38
		調整済み平均値 (95% CI)	-6.14 (-8.64, -3.65)	-7.44 (-10.06, -4.81)
		群間差[a] (95% CI)		1.29 (-2.33, 4.91)
	Visit 6/中止時	被験者数	44	37
		調整済み平均値 (95% CI)	-8.00 (-9.75, -6.25)	-11.21 (-13.12, -9.30)
		群間差[a] (95% CI)		3.21 (0.62, 5.79)
	Visit 7	被験者数	44	39
		調整済み平均値 (95% CI)	-5.72 (-7.65, -3.80)	-7.40 (-9.44, -5.35)
		群間差[a] (95% CI)		1.68 (-1.13, 4.48)
活性化部分トロンボプラスチン時間（コントロール） (秒)	Visit 4	被験者数	42	38
		調整済み平均値 (95% CI)	-0.47 (-0.63, -0.31)	-0.46 (-0.63, -0.29)
		群間差[a] (95% CI)		-0.01 (-0.24, 0.23)
	Visit 6/中止時	被験者数	44	37
		調整済み平均値 (95% CI)	-0.63 (-0.78, -0.49)	-0.73 (-0.89, -0.56)
		群間差[a] (95% CI)		0.09 (-0.13, 0.31)
	Visit 7	被験者数	44	39
		調整済み平均値 (95% CI)	-0.63 (-0.78, -0.49)	-0.74 (-0.90, -0.59)
		群間差[a] (95% CI)		0.11 (-0.11, 0.32)
プロテイン S（総活性） (IU/mL)	Visit 4	被験者数	42	38
		調整済み平均値 (95% CI)	4.440 (0.420, 8.459)	-11.908 (-16.134, -7.682)
		群間差[a] (95% CI)		16.348 (10.516, 22.180)
	Visit 6/中止時	被験者数	44	37
		調整済み平均値 (95% CI)	8.707 (4.852, 12.562)	-10.992 (-15.196, -6.789)
		群間差[a] (95% CI)		19.699 (13.995, 25.402)
	Visit 7	被験者数	44	39
		調整済み平均値 (95% CI)	10.840 (6.496, 15.185)	4.706 (0.091, 9.321)
		群間差[a] (95% CI)		6.134 (-0.204, 12.472)

※新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.6-56 血液凝固線溶系関連パラメータ（分散分析 1）（続き）

検査項目 (単位)	評価期間		ベースラインからの変化率 FSN-013群 N=45	ベースラインからの変化率 EE/DRSP※ 配合錠群 N=40
プロテイン S（総抗原量） (IU/mL)	Visit 4	被験者数	42	38
		調整済み平均値 (95% CI)	-1.647 (-4.769, 1.474)	-14.514 (-17.795, -11.232)
		群間差[a] (95% CI)		12.866 (8.337, 17.395)
	Visit 6/中止時	被験者数	44	37
		調整済み平均値 (95% CI)	0.163 (-3.098, 3.425)	-16.554 (-20.110, -12.997)
		群間差[a] (95% CI)		16.717 (11.892, 21.543)
	Visit 7	被験者数	44	39
		調整済み平均値 (95% CI)	2.264 (-0.879, 5.407)	-2.975 (-6.314, 0.363)
		群間差[a] (95% CI)		5.239 (0.654, 9.824)
プロテイン S（比活性）	Visit 4	被験者数	42	38
		調整済み平均値 (95% CI)	6.325 (3.271, 9.380)	2.963 (-0.248, 6.174)
		群間差[a] (95% CI)		3.362 (-1.070, 7.794)
	Visit 6/中止時	被験者数	44	37
		調整済み平均値 (95% CI)	8.987 (5.810, 12.164)	6.728 (3.263, 10.192)
		群間差[a] (95% CI)		2.259 (-2.441, 6.960)
	Visit 7	被験者数	44	39
		調整済み平均値 (95% CI)	8.557 (5.085, 12.030)	8.140 (4.452, 11.828)
		群間差[a] (95% CI)		0.417 (-4.648, 5.483)
プロテイン S（遊離型抗原量） (%)	Visit 4	被験者数	42	38
		調整済み平均値 (95% CI)	7.1 (2.1, 12.0)	-3.7 (-8.9, 1.5)
		群間差[a] (95% CI)		10.7 (3.6, 17.9)
	Visit 6/中止時	被験者数	44	37
		調整済み平均値 (95% CI)	7.8 (3.0, 12.5)	-13.6 (-18.8, -8.4)
		群間差[a] (95% CI)		21.3 (14.3, 28.4)
	Visit 7	被験者数	44	39
		調整済み平均値 (95% CI)	3.9 (-0.6, 8.5)	-12.5 (-17.3, -7.7)
		群間差[a] (95% CI)		16.4 (9.8, 23.1)

※新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.6-56 血液凝固線溶系関連パラメータ（分散分析 1）（続き）

検査項目 (単位)	評価期間		ベースラインからの変化率 FSN-013群 N=45	ベースラインからの変化率 EE/DRSP※ 配合錠群 N=40
free TFPI（Tissue Factor Pathway Inhibitor）抗原量 (pg/mL)	Visit 4	被験者数	42	38
		調整済み平均値 (95% CI)	-21.7 (-25.4, -18.1)	-41.8 (-45.6, -38.0)
		群間差[a] (95% CI)		20.1 (14.8, 25.4)
	Visit 6/中止時	被験者数	44	37
		調整済み平均値 (95% CI)	-21.1 (-24.8, -17.4)	-47.2 (-51.2, -43.2)
		群間差[a] (95% CI)		26.1 (20.7, 31.6)
	Visit 7	被験者数	44	39
		調整済み平均値 (95% CI)	-1.9 (-6.2, 2.5)	-17.4 (-22.0, -12.8)
		群間差[a] (95% CI)		15.5 (9.2, 21.9)
APC感受性比（APTT） (APCR-V ratio)	Visit 4	被験者数	41	38
		調整済み平均値 (95% CI)	0.094 (-1.102, 1.290)	-1.736 (-2.978, -0.494)
		群間差[a] (95% CI)		1.830 (0.106, 3.554)
	Visit 6/中止時	被験者数	44	37
		調整済み平均値 (95% CI)	-1.650 (-2.593, -0.707)	-3.462 (-4.490, -2.434)
		群間差[a] (95% CI)		1.812 (0.417, 3.207)
	Visit 7	被験者数	44	39
		調整済み平均値 (95% CI)	-1.220 (-2.408, -0.031)	-2.015 (-3.278, -0.753)
		群間差[a] (95% CI)		0.796 (-0.938, 2.529)
APC感受性比（ETP） (nAPCsr)	Visit 4	被験者数	41	38
		調整済み平均値 (95% CI)	43.913 (21.314, 66.512)	117.293 (94.107, 140.479)
		群間差[a] (95% CI)		-73.380 (-105.757, -41.002)
	Visit 6/中止時	被験者数	44	37
		調整済み平均値 (95% CI)	41.544 (16.266, 66.822)	155.624 (128.374, 182.875)
		群間差[a] (95% CI)		-114.081 (-151.250, -76.911)
	Visit 7	被験者数	44	39
		調整済み平均値 (95% CI)	2.631 (-12.183, 17.444)	52.703 (37.148, 68.257)
		群間差[a] (95% CI)		-50.072 (-71.552, -28.592)

※新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.6-56 血液凝固線溶系関連パラメータ（分散分析 1）（続き）

検査項目 (単位)	評価期間		ベースラインからの変化率 FSN-013群 N=45	ベースラインからの変化率 EE/DRSP※配合錠群 N=40
第 V因子活性 (%)	Visit 4	被験者数	42	38
		調整済み平均値 (95% CI)	0.0 (-3.2, 3.1)	-8.9 (-12.2, -5.6)
		群間差[a)] (95% CI)		8.9 (4.3, 13.5)
	Visit 6/中止時	被験者数	44	37
		調整済み平均値 (95% CI)	-1.7 (-4.6, 1.2)	-8.9 (-12.1, -5.7)
		群間差[a)] (95% CI)		7.2 (2.9, 11.6)
	Visit 7	被験者数	44	39
		調整済み平均値 (95% CI)	3.3 (-0.3, 7.0)	2.5 (-1.4, 6.4)
		群間差[a)] (95% CI)		0.8 (-4.5, 6.1)
第 VII因子活性 (%)	Visit 4	被験者数	42	38
		調整済み平均値 (95% CI)	12.9 (5.9, 19.9)	45.2 (37.8, 52.5)
		群間差[a)] (95% CI)		-32.2 (-42.4, -22.1)
	Visit 6/中止時	被験者数	44	37
		調整済み平均値 (95% CI)	14.2 (7.6, 20.7)	53.0 (45.9, 60.2)
		群間差[a)] (95% CI)		-38.8 (-48.5, -29.2)
	Visit 7	被験者数	44	39
		調整済み平均値 (95% CI)	10.4 (5.3, 15.5)	26.4 (21.1, 31.8)
		群間差[a)] (95% CI)		-16.0 (-23.4, -8.7)
第 X因子活性 (%)	Visit 4	被験者数	42	38
		調整済み平均値 (95% CI)	13.1 (8.9, 17.2)	23.8 (19.4, 28.2)
		群間差[a)] (95% CI)		-10.7 (-16.7, -4.7)
	Visit 6/中止時	被験者数	44	37
		調整済み平均値 (95% CI)	17.4 (13.0, 21.8)	32.1 (27.3, 36.9)
		群間差[a)] (95% CI)		-14.7 (-21.2, -8.1)
	Visit 7	被験者数	44	39
		調整済み平均値 (95% CI)	13.4 (9.8, 17.1)	18.3 (14.4, 22.2)
		群間差[a)] (95% CI)		-4.9 (-10.2, 0.5)

※新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.6-56 血液凝固線溶系関連パラメータ（分散分析 1）（続き）

検査項目 (単位)	評価期間		ベースラインからの変化率 FSN-013群 N=45	ベースラインからの変化率 EE/DRSP※配合錠群 N=40
プロテイン C活性 (%)	Visit 4	被験者数	42	38
		調整済み平均値 (95% CI)	2.7 (-1.9, 7.3)	8.0 (3.2, 12.8)
		群間差[a] (95% CI)		-5.3 (-11.9, 1.3)
	Visit 6/中止時	被験者数	44	37
		調整済み平均値 (95% CI)	3.0 (-1.2, 7.2)	13.7 (9.1, 18.2)
		群間差[a] (95% CI)		-10.7 (-16.8, -4.5)
	Visit 7	被験者数	44	39
		調整済み平均値 (95% CI)	5.7 (1.6, 9.8)	6.7 (2.4, 11.1)
		群間差[a] (95% CI)		-1.0 (-6.9, 5.0)
プラスミノーゲン活性 (%)	Visit 4	被験者数	42	38
		調整済み平均値 (95% CI)	14.1 (9.4, 18.8)	30.1 (25.1, 35.1)
		群間差[a] (95% CI)		-16.0 (-22.9, -9.1)
	Visit 6/中止時	被験者数	44	37
		調整済み平均値 (95% CI)	14.1 (8.9, 19.2)	36.0 (30.4, 41.6)
		群間差[a] (95% CI)		-22.0 (-29.6, -14.4)
	Visit 7	被験者数	44	39
		調整済み平均値 (95% CI)	7.2 (3.5, 11.0)	12.0 (8.0, 16.0)
		群間差[a] (95% CI)		-4.8 (-10.2, 0.7)
tPA-PAI-1複合体 (ng/mL)	Visit 4	被験者数	42	38
		調整済み平均値 (95% CI)	-0.1 (-12.5, 12.2)	-9.3 (-22.4, 3.7)
		群間差[a] (95% CI)		9.2 (-8.8, 27.2)
	Visit 6/中止時	被験者数	44	37
		調整済み平均値 (95% CI)	0.9 (-17.6, 19.3)	8.9 (-11.2, 29.1)
		群間差[a] (95% CI)		-8.1 (-35.4, 19.3)
	Visit 7	被験者数	44	39
		調整済み平均値 (95% CI)	32.1 (1.1, 63.1)	12.2 (-20.7, 45.2)
		群間差[a] (95% CI)		19.8 (-25.4, 65.0)

※新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.6-56 血液凝固線溶系関連パラメータ（分散分析 1）（続き）

検査項目 (単位)	評価期間		ベースラインからの変化率 FSN-013群 N=45	ベースラインからの変化率 EE/DRSP※配合錠群 N=40
プロトロンビンフラグメントF1＋2 (pmol/L)	Visit 4	被験者数	42	38
		調整済み平均値 (95% CI)	29.6 (-4.6, 63.7)	21.5 (-14.4, 57.5)
		群間差[a)] (95% CI)		8.0 (-41.6, 57.6)
	Visit 6/中止時	被験者数	44	37
		調整済み平均値 (95% CI)	1.3 (-13.0, 15.6)	47.6 (32.0, 63.2)
		群間差[a)] (95% CI)		-46.3 (-67.5, -25.1)
	Visit 7	被験者数	44	39
		調整済み平均値 (95% CI)	10.9 (-0.6, 22.5)	36.2 (23.9, 48.4)
		群間差[a)] (95% CI)		-25.2 (-42.1, -8.4)
性ホルモン結合グロブリン（SHBG） (nmol/L)	Visit 4	被験者数	42	38
		調整済み平均値 (95% CI)	67.45 (46.19, 88.72)	215.41 (193.06, 237.77)
		群間差[a)] (95% CI)		-147.96 (-178.81, -117.11)
	Visit 6/中止時	被験者数	44	37
		調整済み平均値 (95% CI)	63.12 (42.18, 84.05)	210.40 (187.57, 233.23)
		群間差[a)] (95% CI)		-147.28 (-178.26, -116.31)
	Visit 7	被験者数	44	39
		調整済み平均値 (95% CI)	9.91 (0.66, 19.16)	46.39 (36.57, 56.21)
		群間差[a)] (95% CI)		-36.48 (-49.97, -22.99)

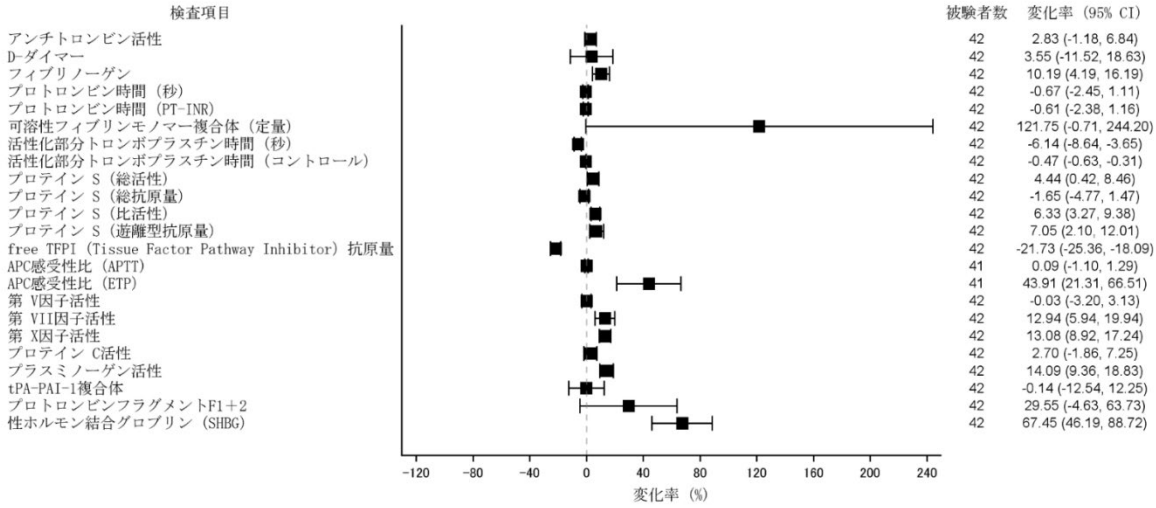
a) FSN-013群－ EE/DRSP※ 配合錠群

引用元：FSN-013P-05（資料番号 5.3.4.2-01）表 11.4-7 を引用

※新薬承認情報提供時に置き換えた

Visit 4

FSN-013群



Visit 4

EE/DRSP※ 配合錠群

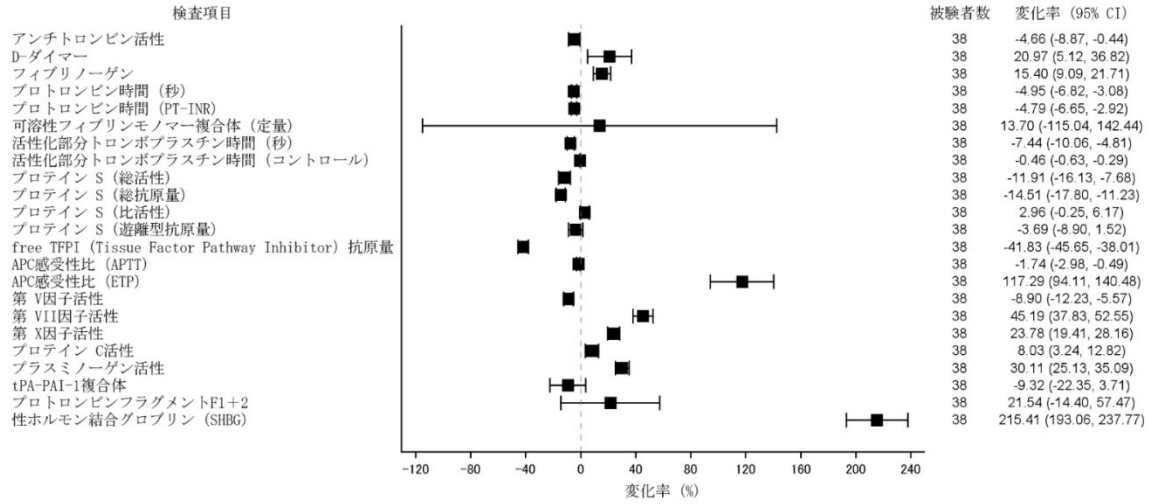


図 2.7.6-26 血液凝固線溶系関連パラメータの Forest plot（PPS）

※新薬承認情報提供時に置き換えた

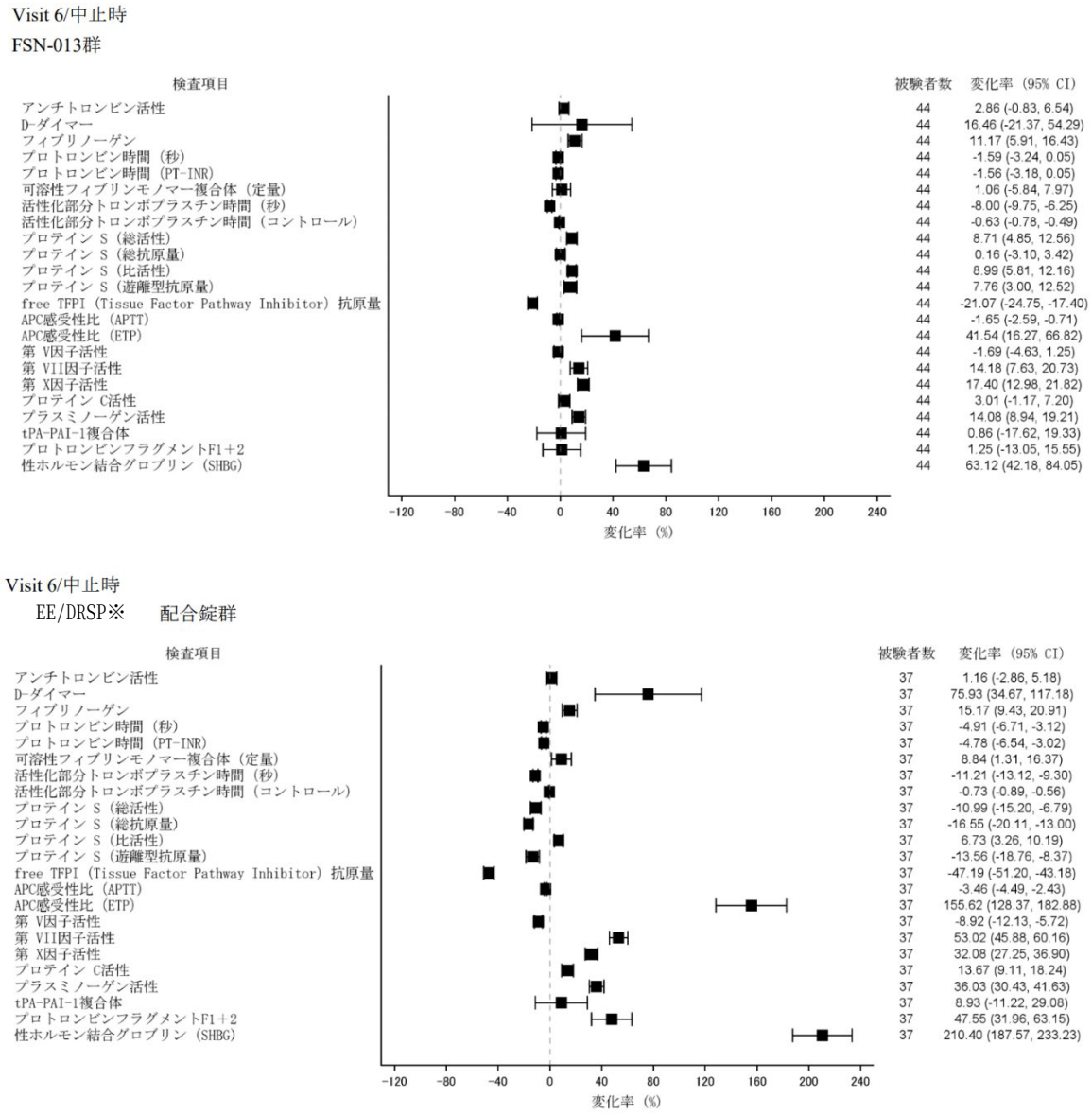


図 2.7.6-26 血液凝固線溶系関連パラメータの Forest plot（PPS）（続き）

※新薬承認情報提供時に置き換えた

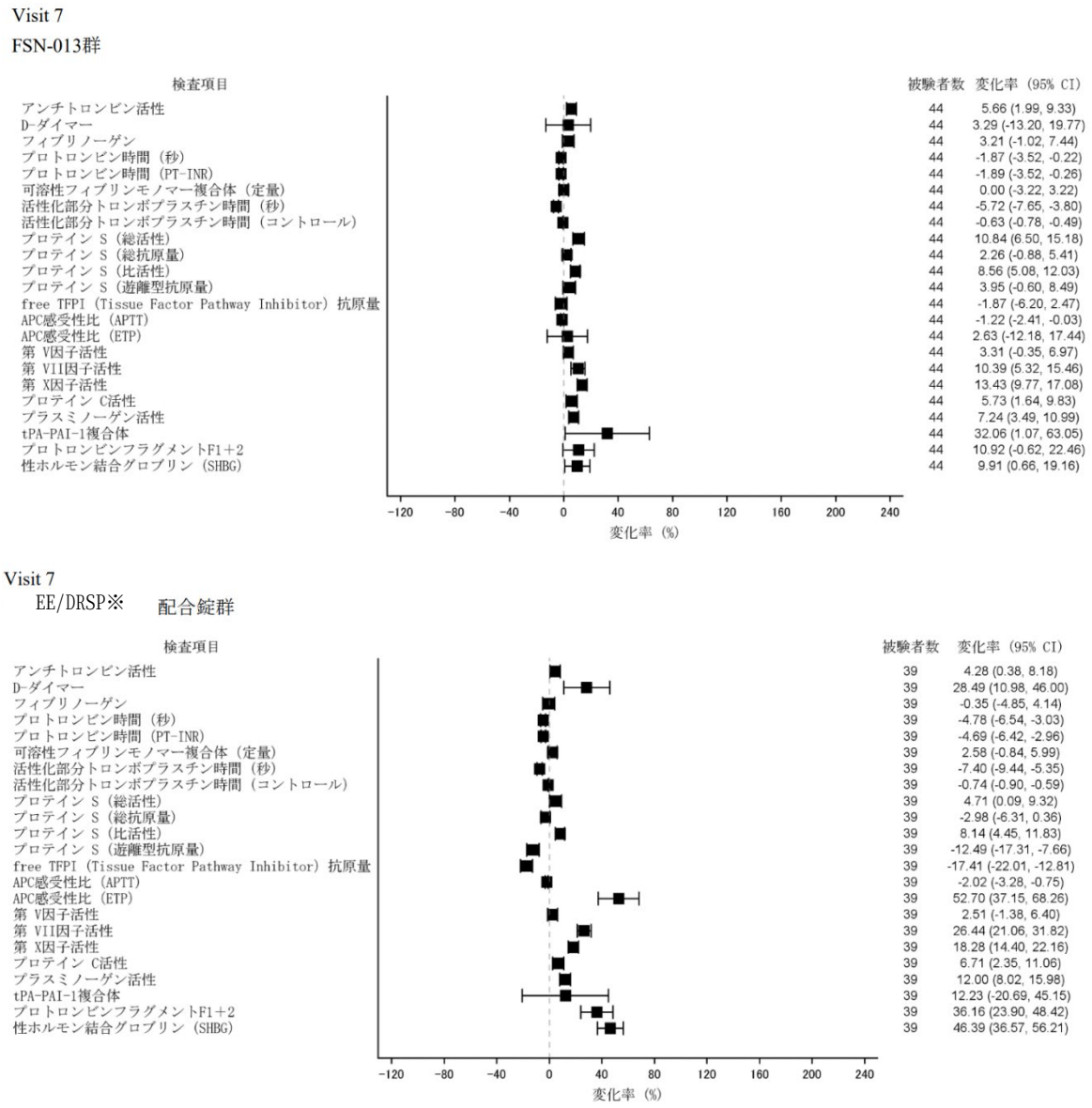


図 2.7.6-26 血液凝固線溶系関連パラメータの Forest plot（PPS）（続き）

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

2.7.6.26.2.4.1.11 内分泌系関連パラメータ

PPS における内分泌系関連パラメータについて、E2、LH、プロゲステロン及び FSH の各測定値の推移図を図 2.7.6-27 に示した。

FSN-013 群、 EE/DRSP※ 配合錠群とも、E2 、LH 及び FSH は Visit 4 及び Visit 6／中止時で低下が認められたが、Visit 7 では Visit 2 と同程度となった。これらの変化は両群で同様であった。プロゲステロンについては、FSN-013 群では Visit 4 及び Visit 6／中止時で増加が認められ Visit 7 では Visit 2 と同程度となったが、 EE/DRSP※ 配合錠群では、Visit 4、 Visit 6／中止時及び Visit 7 で増加が認められた。

※新薬承認情報提供時に置き換えた

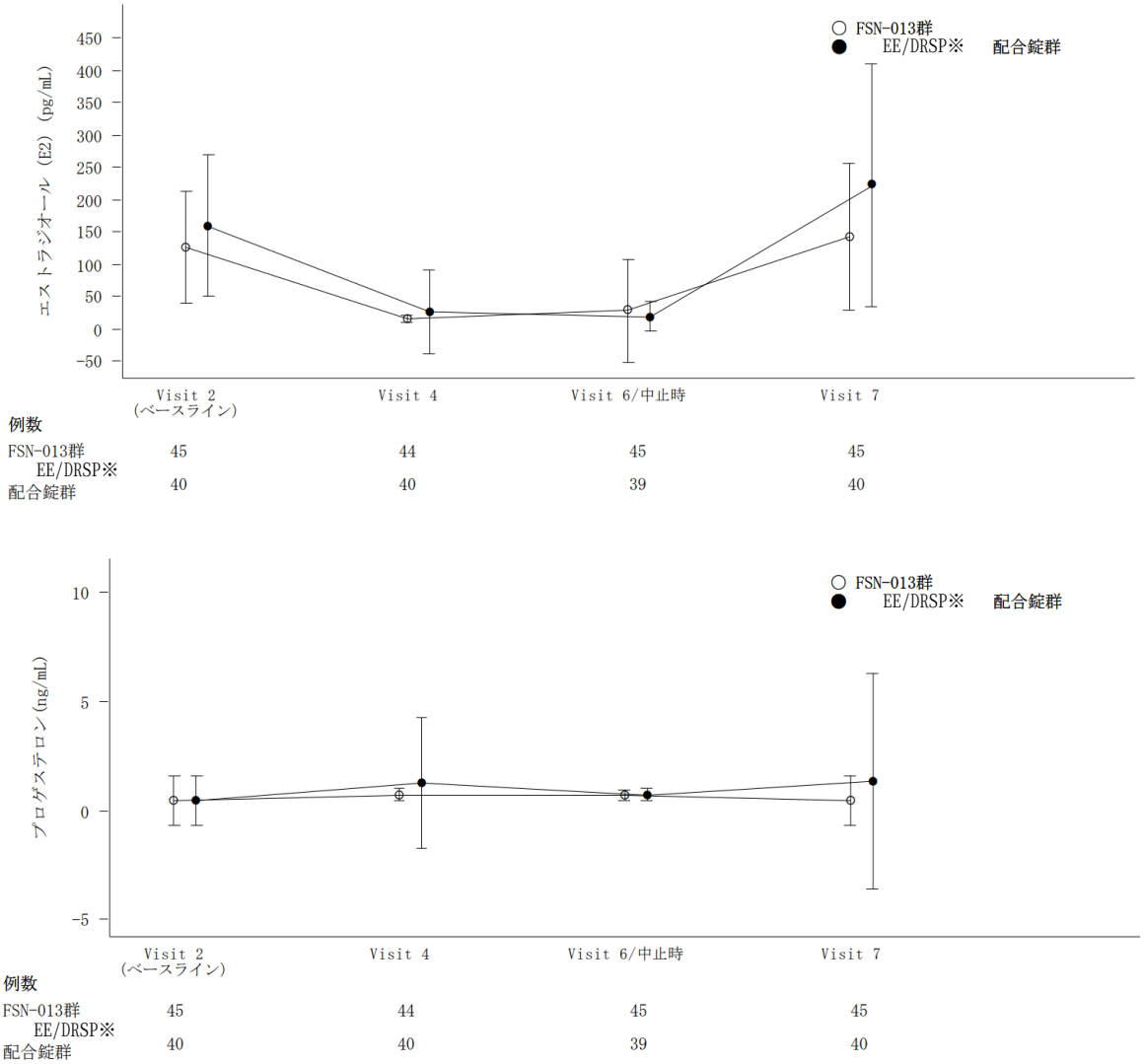
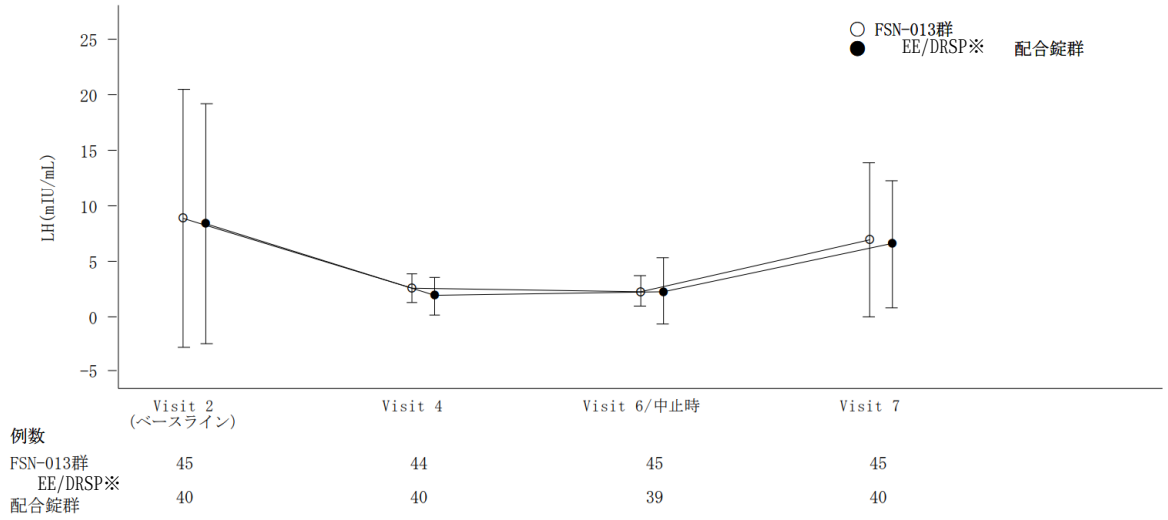


図 2.7.6-27 内分泌系関連パラメータの推移図（測定値）（PPS）

※新薬承認情報提供時に置き換えた



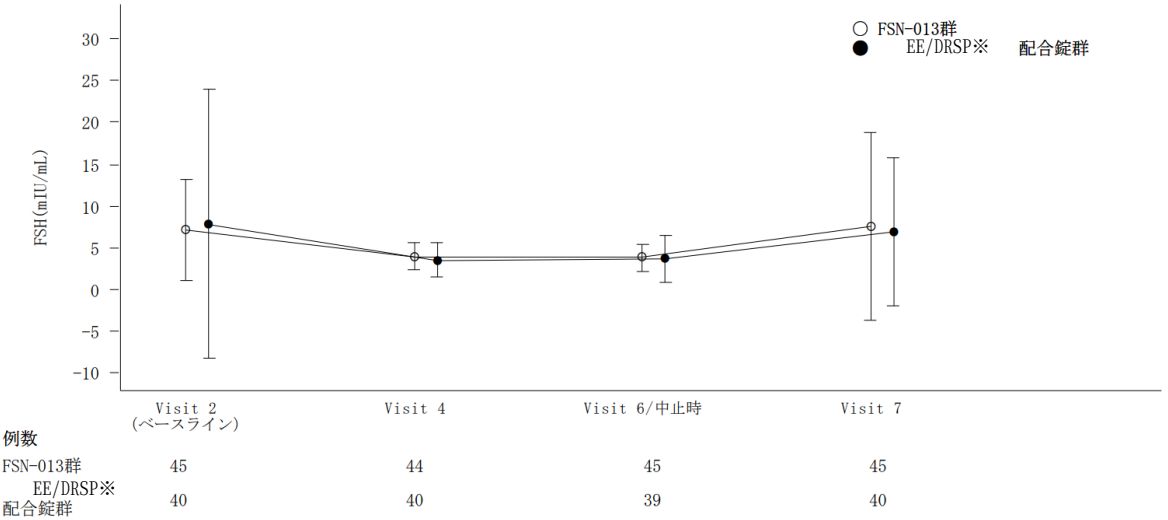


図 2.7.6-27 内分泌系関連パラメータの推移図（測定値）（PPS）（続き）

引用元：FSN-013P-05（資料番号 5.3.4.2-01）図 11.4-13 を引用

2.7.6.26.2.4.2 薬物動態の解析

薬物動態の解析は SAS 86 例（FSN-013 群 45 例、 EE/DRSP※ 配合錠群 41 例）を対象に行った。

2.7.6.26.2.4.2.1 血中薬物濃度

E4、EE、DRSP の血漿中未変化体濃度について、測定値の要約統計量を表 2.7.6-57 に示した。

E4 又は DRSP の各血漿中未変化体濃度について、FSN-013P-02 でのデータを併合の上、母集団薬物動態解析を実施した。

E4 及び DRSP の母集団推定値を表 2.7.6-58 及び表 2.7.6-59 に示した。

※新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.6-57 薬物濃度（SAS）

検査項目 (単位)	解析時点		FSN-013群 N=45	EE/DRSP※ 配合錠群 N=41
E4 (pg/mL)	投与前	サンプル数	17	
		平均値 (標準偏差)	1546.19 (983.328)	
		幾何平均値 (幾何標準偏差)	1111.31 (2.78)	
		CV	63.6	
		幾何CV	136.0	
		中央値	1620.00	
		Q1 - Q3	819.00 - 2030.00	
		最小値 - 最大値	78.2 - 3630.0	
	投与～投与後2時間	サンプル数	36	
		平均値 (標準偏差)	11945.56 (5865.262)	
		幾何平均値 (幾何標準偏差)	10208.67 (1.87)	
		CV	49.1	
		幾何CV	69.0	
		中央値	13100.00	
		Q1 - Q3	6345.00 - 16550.00	
		最小値 - 最大値	1780.0 - 26400.0	
	投与後2～6時間	サンプル数	8	
		平均値 (標準偏差)	4456.25 (4065.503)	
		幾何平均値 (幾何標準偏差)	3560.37 (1.90)	
		CV	91.2	
		幾何CV	71.4	
		中央値	3160.00	
		Q1 - Q3	2795.00 - 3965.00	
		最小値 - 最大値	1510.0 - 14300.0	
	投与後6～24時間	サンプル数	28	
		平均値 (標準偏差)	2625.11 (1309.012)	
		幾何平均値 (幾何標準偏差)	2267.47 (1.80)	
		CV	49.9	
		幾何CV	64.6	
		中央値	2390.00	
		Q1 - Q3	1685.00 - 3970.00	
		最小値 - 最大値	615.0 - 5120.0	

※新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.6-57 薬物濃度（SAS）（続き）

検査項目 (単位)	解析時点		FSN-013群 N=45	EE/DRSP※ 配合錠群 N=41
EE (pg/mL)	投与前	サンプル数		20
		平均値 (標準偏差)		11.928 (10.8298)
		幾何平均値 (幾何標準偏差)		11.344 (1.641)
		CV		90.8
		幾何CV		52.7
		中央値		9.320
		Q1 - Q3		7.735 - 12.950
		最小値 - 最大値		0.00 - 52.70
	投与～投与後2時間	サンプル数		31
		平均値 (標準偏差)		76.335 (42.0280)
		幾何平均値 (幾何標準偏差)		66.858 (1.688)
		CV		55.1
		幾何CV		56.2
		中央値		65.300
		Q1 - Q3		44.800 - 93.800
		最小値 - 最大値		25.30 - 220.00
	投与後2～6時間	サンプル数		8
		平均値 (標準偏差)		57.400 (14.3490)
		幾何平均値 (幾何標準偏差)		55.624 (1.323)
		CV		25.0
		幾何CV		28.5
		中央値		58.200
		Q1 - Q3		51.300 - 64.150
		最小値 - 最大値		31.00 - 80.90
	投与後6～24時間	サンプル数		21
		平均値 (標準偏差)		25.130 (15.1169)
		幾何平均値 (幾何標準偏差)		22.239 (1.895)
		CV		60.2
		幾何CV		71.0
		中央値		24.700
		Q1 - Q3		12.900 - 36.200
		最小値 - 最大値		0.00 - 53.30

※新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.6-57 薬物濃度（SAS）（続き）

検査項目 (単位)	解析時点		FSN-013群 N=45	EE/DRSP※ 配合錠群 N=41
DRSP (ng/mL)	投与前	サンプル数	17	20
		平均値 (標準偏差)	16.708 (8.1610)	22.087 (10.1871)
		幾何平均値 (幾何標準偏差)	14.646 (1.763)	21.015 (1.708)
		CV	48.8	46.1
		幾何CV	61.6	57.6
		中央値	15.600	23.350
		Q1 - Q3	11.600 - 20.700	17.200 - 26.900
		最小値 - 最大値	4.07 - 35.30	0.00 - 47.20
	投与～投与後2時間	サンプル数	36	31
		平均値 (標準偏差)	43.144 (22.1847)	63.100 (27.1540)
		幾何平均値 (幾何標準偏差)	38.155 (1.666)	57.126 (1.609)
		CV	51.4	43.0
		幾何CV	54.5	50.4
		中央値	39.300	60.200
		Q1 - Q3	25.050 - 56.200	36.300 - 82.500
		最小値 - 最大値	12.10 - 126.00	15.90 - 137.00
	投与後2～6時間	サンプル数	8	8
		平均値 (標準偏差)	44.000 (9.6726)	51.650 (8.0568)
		幾何平均値 (幾何標準偏差)	42.972 (1.270)	51.070 (1.177)
		CV	22.0	15.6
		幾何CV	24.3	16.4
		中央値	47.050	54.950
		Q1 - Q3	36.550 - 50.600	43.350 - 58.250
		最小値 - 最大値	27.60 - 56.00	40.10 - 60.00
	投与後6～24時間	サンプル数	28	21
		平均値 (標準偏差)	24.607 (17.4076)	35.676 (17.0595)
		幾何平均値 (幾何標準偏差)	21.799 (1.559)	34.232 (1.572)
		CV	70.7	47.8
		幾何CV	46.7	47.6
		中央値	22.600	36.600
		Q1 - Q3	16.300 - 24.500	20.700 - 45.500
		最小値 - 最大値	9.79 - 107.00	0.00 - 66.70

引用元：FSN-013P-05（資料番号 5.3.4.2-01）表 11.4-9 を引用

※新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.6-58 Population Parameter Estimates-Base Model（E4）

Parameter	Estimate	%RSE	95% Confidence Interval		
			Lower	Upper	
THETA					
KA1	3.04	0.405	3.02	3.06	-
RT	0.535	0.0750	0.534	0.536	-
V3	350	1.03	343	357	-
CL	285	0.281	283	287	-
Q	897	0.152	894	900	-
V4	7,010	0.205	6980	7040	-
FR	1.31	0.275	1.30	1.32	-
OMEGA					IIV (CV%)
2, 2 (V3/RT)	3.36	16.2	2.29	4.43	183
3, 3 (CL)	0.247	0.615	0.244	0.250	49.7
2, 3 (V3/RT – CL)	0.317	8.58	0.264	0.370	0.348 (r)
SIGMA					RSV (CV%)
1, 1	0.169	0.929	0.166	0.172	41.1

KA2 = RT X KA1 (=1.63), θ2 and θ3 estimated with common eta

*Indicates 95% confidence interval that includes zero, %RSE is percent relative standard error (100% x SE/EST)
Akaike Information Criterion: -105.235, Schwarz Bayesian Criterion: -41.4276
CONDITION NUMBER = 73628.3 (EXCEEDS 1000)

引用元：FSN-013P-05（資料番号 5.3.4.2-01）表 11.4-10 を引用

表 2.7.6-59 Population Parameter Estimates-Base Model（DRSP）

Parameter	Estimate	%RSE	95% Confidence Interval		
			Lower	Upper	
THETA					
KA	0.569	8.22	0.477	0.661	-
V2	14.8	18.7	9.37	20.2	-
F1	1 FIXED	-	-	-	-
CL	5.87	5.69	5.22	6.52	-
V3	196	8.21	164	228	-
Q	21.8	5.00	19.7	23.9	-
ALGA	0.232	2.39	0.221	0.243	-
OMEGA					IIV (CV%)
2, 2 (V2)	1.46	21.5	0.815	2.10	121
4, 4 (CL)	0.249	31.8	0.0936	0.404	49.9
SIGMA					RSV (CV%)
1, 1	0.0173	16.8	0.0116	0.0230	13.2

*Indicates 95% confidence interval that includes zero, %RSE is percent relative standard error (100% x SE/EST)
Akaike Information Criterion: -1043.14, Schwarz Bayesian Criterion: -975.075
CONDITION NUMBER = 22.1 (EXCEEDS 1000)

引用元：FSN-013P-05（資料番号 5.3.4.2-01）表 11.4-11 を引用

2.7.6.26.3 安全性の評価

2.7.6.26.3.1 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

治験薬が 1 回以上投与された 86 例（FSN-013 群 45 例、 EE/DRSP※ 配合錠群 41 例）を SAS として採用した。投与錠数による服薬率はいずれの群もほぼ 100%であった。

2.7.6.26.3.2 有害事象

2.7.6.26.3.2.1 有害事象の簡潔な要約

SAS 86 例における有害事象の発現率は FSN-013 群が 88.9%（40/45 例）、 EE/DRSP※ 配合錠群が 92.7%（38/41 例）であり、副作用の発現率は FSN-013 群が 77.8%（35/45 例）、 EE/DRSP※ 配合錠群が 90.2%（37/41 例）であった（表 2.7.6-60 及び表 2.7.6-61）。重篤な有害事象及び副作用の発現は FSN-013 群では認められず、 EE/DRSP※ 配合錠群で各 1 例に 1 件認められた（表 2.7.6-64 及び表 2.7.6-65）。重度の有害事象の発現は FSN-013 群では認められず、 EE/DRSP※ 配合錠群で 1 例に 1 件発現したが、重度の副作用の発現は両群とも認められなかった。中止に至った有害事象及び副作用の発現は FSN-013 群では認められず、 EE/DRSP※ 配合錠群で各 1 例に 2 件発現した（表 2.7.6-62）。死亡に至った有害事象は両群ともなかった。

2.7.6.26.3.2.2 有害事象の表示

本治験では同意取得から最終観察終了時までに発現した有害事象を解析の対象としたが、本報告書では特に断りのない限り SAS を対象とした治験薬投与後に発現した有害事象の結果を記載した。治験薬投与前に発現した有害事象については無作為化された被験者を対象に投与群を併合した上で別途集計した。

有害事象のうち、治験薬との因果関係が「関連あり」と判定されたものを副作用として取り扱った。同一症例で同一事象が複数回発現し、重篤度及び重症度が異なる場合には、重篤な事象及び最も重い重症度の事象を 1 例とした。また重篤な有害事象以外で、有害事象の発現のために治験薬の投与を中止、減量、又は重要な併用療法の追加をせざるを得なかった事象を、他の重要な有害事象と定義した。

症例報告書に記載された有害事象は MedDRA ver.24.0 を用いて読み替えた。

2.7.6.26.3.2.3 有害事象の分析

2.7.6.26.3.2.3.1 器官別大分類及び基本語別の有害事象発現状況

有害事象は FSN-013 群で 88.9%（40/45 例）、 EE/DRSP※ 配合錠群で 92.7%（38/41 例）に発現した。いずれかの群で 5%以上の頻度では発現した基本語別の有害事象の発現状況を表 2.7.6-60 に示した。

器官別大分類別の有害事象の内訳は発現率の高い順に、FSN-013 群では「生殖系および乳房障害」が 73.3%（33/45 例）、「感染症および寄生虫症」が 17.8%（8/45 例）、「神経系障害」が 17.8%（8/45 例）であり、 EE/DRSP※ 配合錠群では「生殖系および乳房障害」が 78.0%（32/41 例）、「胃腸障害」が 39.0%（16/41 例）、「神経系障害」が 31.7%（13/41 例）であった。

発現頻度の高い基本語別の有害事象は発現率の高い順に、FSN-013 群では「月経中間期出血」が 68.9%（31/45 例）、「頭痛」が 17.8%（8/45 例）、「腹部不快感」、「悪心」、「重度月経出血」が

※新薬承認情報提供時に置き換えた

各 6.7%（3/45 例）であり、 EE/DRSP※ 配合錠群では「月経中間期出血」が 73.2%（30/41 例）、「頭痛」が 26.8%（11/41 例）、「悪心」が 22.0%（9/41 例）、「重度月経出血」が 12.2%（5/41 例）、「倦怠感」、「浮腫」、「上咽頭炎」が各 7.3%（3/41 例）であった。

表 2.7.6-60 発現頻度の高い基本語別の有害事象発現状況（いずれかの群で発現率 5%以上）（SAS）

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	FSN-013群 N=45			EE/DRSP※配合錠群 N=41		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	40	88.9	142	38	92.7	150
胃腸障害	7	15.6	9	16	39.0	21
腹部不快感	3	6.7	3	0	0.0	0
悪心	3	6.7	3	9	22.0	10
一般・全身障害および投与部位の状態	6	13.3	6	6	14.6	7
倦怠感	1	2.2	1	3	7.3	3
浮腫	2	4.4	2	3	7.3	3
感染症および寄生虫症	8	17.8	11	6	14.6	6
上咽頭炎	2	4.4	2	3	7.3	3
神経系障害	8	17.8	13	13	31.7	22
頭痛	8	17.8	12	11	26.8	17
生殖系および乳房障害	33	73.3	83	32	78.0	69
月経中間期出血	31	68.9	71	30	73.2	62
重度月経出血	3	6.7	3	5	12.2	6

MedDRA/J Version 24.0

引用元：FSN-013P-05（資料番号 5.3.4.2-01）表 12.2-1 を引用

2.7.6.26.3.2.3.2 器官別大分類及び基本語別の副作用発現状況

副作用は FSN-013 群で 77.8%（35/45 例）、 EE/DRSP※ 配合錠群で 90.2%（37/41 例）に発現した。発現頻度の高い基本語別の副作用の発現状況を表 2.7.6-61 に示した。

器官別大分類別の副作用の内訳は発現率の高い順に、FSN-013 群では「生殖系および乳房障害」が 73.3%（33/45 例）、「胃腸障害」が 11.1%（5/45 例）、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「神経系障害」が各 6.7%（3/45 例）であり、 EE/DRSP※ 配合錠群では「生殖系および乳房障害」が 75.6%（31/41 例）、「胃腸障害」が 34.1%（14/41 例）、「神経系障害」が 14.6%（6/41 例）、「一般・全身障害および投与部位の状態」が 12.2%（5/41 例）であった。

発現頻度の高い基本語別の副作用は発現率の高い順に、FSN-013 群では「月経中間期出血」が 68.9%（31/45 例）、「頭痛」、「重度月経出血」が各 6.7%（3/45 例）であり、 EE/DRSP※ 配合錠群では「月経中間期出血」が 73.2%（30/41 例）、「悪心」が 22.0%（9/41 例）、「頭痛」、「重度月経出血」が各 9.8%（4/41 例）、浮腫が 7.3%（3/41 例）であった。

※新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.6-61 発現頻度の高い基本語別の副作用発現状況（いずれかの群で発現率 5%以上）（SAS）

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	FSN-013群 N=45			EE/DRSP※配合錠群 N=41		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	35	77.8	102	37	90.2	114
胃腸障害	5	11.1	6	14	34.1	16
悪心	2	4.4	2	9	22.0	10
一般・全身障害および投与部位の状態	3	6.7	3	5	12.2	6
浮腫	2	4.4	2	3	7.3	3
神経系障害	3	6.7	4	6	14.6	9
頭痛	3	6.7	4	4	9.8	4
生殖系および乳房障害	33	73.3	78	31	75.6	67
月経中間期出血	31	68.9	69	30	73.2	62
重度月経出血	3	6.7	3	4	9.8	4

MedDRA/J Version 24.0

引用元：FSN-013P-05（資料番号 5.3.4.2-01）表 12.2-2 を引用

2.7.6.26.3.2.3.3 重症度別の有害事象発現状況

FSN-013 群では重度の事象の発現はなかった。中等度の事象は 10 例に 16 件認められ、その内訳は頭痛が 3 例に 5 件、蜂巣炎が 1 例に 2 件、鉄欠乏性貧血、角膜炎、腹痛、上咽頭炎、外耳炎、咽頭炎、扁桃炎、外陰部腟カンジダ症、変形性関節症が各 1 例に 1 件であった。 EE/DRSP※配合錠群では重度の事象として血栓性痔核が 1 例に 1 件認められたが、重篤な事象ではなかった。中等度の事象は 8 例に 21 件認められ、その内訳は頭痛が 4 例に 9 件、悪心が 2 例に 2 件、食中毒、上咽頭炎、咽頭炎、外陰部腟カンジダ症、足底筋膜炎、不眠症、重度月経出血、接触皮膚炎、湿疹、深部静脈血栓症が各 1 例に 1 件であった。

2.7.6.26.3.2.3.4 重症度別の副作用発現状況

FSN-013 群では重度の副作用の発現はなかった。中等度の副作用は 2 例に 2 件認められ、その内訳は鉄欠乏性貧血、腹痛であった。 EE/DRSP※配合錠群では重度の副作用の発現はなかった。中等度の事象は 4 例 5 件認められ、その内訳は悪心が 2 例に 2 件、頭痛、不眠症、深部静脈血栓症が各 1 例に 1 件であった。

2.7.6.26.3.2.3.5 中止に至った有害事象発現状況

中止に至った有害事象発現状況を表 2.7.6-62 に示した。中止に至った有害事象は FSN-013 群では認められず、 EE/DRSP※配合錠群では 1 例に 2 件認められた。その内訳は倦怠感、食欲減退であった。

※新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.6-62 中止に至った有害事象（SAS）

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	FSN-013群 N=45			EE/DRSP※配合錠群 N=41		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	0	0.0	0	1	2.4	2
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0.0	0	1	2.4	1
倦怠感	0	0.0	0	1	2.4	1
代謝および栄養障害	0	0.0	0	1	2.4	1
食欲減退	0	0.0	0	1	2.4	1

MedDRA/J Version 24.0

引用元：FSN-013P-05（資料番号 5.3.4.2-01）表 12.2-3 を引用

2.7.6.26.3.2.3.6 中止に至った副作用発現状況

中止に至った副作用発現状況を表 2.7.6-63 に示した。中止に至った副作用は FSN-013 群では認められず、 EE/DRSP※ 配合錠群では 1 例に 2 件認められた。その内訳は倦怠感、食欲減退であった。

表 2.7.6-63 中止に至った副作用（SAS）

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	FSN-013群 N=45			EE/DRSP※配合錠群 N=41		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	0	0.0	0	1	2.4	2
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0.0	0	1	2.4	1
倦怠感	0	0.0	0	1	2.4	1
代謝および栄養障害	0	0.0	0	1	2.4	1
食欲減退	0	0.0	0	1	2.4	1

MedDRA/J Version 24.0

引用元：FSN-013P-05（資料番号 5.3.4.2-01）表 12.2-4 を引用

2.7.6.26.3.2.3.7 重篤な有害事象

本治験では重篤な有害事象は FSN-013 群では認められず、 EE/DRSP※ 配合錠群で深部静脈血栓症が 1 例に 1 件認められた（表 2.7.6-64）。

※新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.6-64 症状別重篤な有害事象 要約（SAS）

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	FSN-013群 N=45			EE/DRSP※配合錠群 N=41		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	0	0.0	0	1	2.4	1
血管障害	0	0.0	0	1	2.4	1
深部静脈血栓症	0	0.0	0	1	2.4	1

MedDRA/J Version 24.0

引用元：FSN-013P-05（資料番号 5.3.4.2-01）表 12.2-5 を引用

2.7.6.26.3.2.3.8 重篤な副作用

本治験では重篤な副作用は FSN-013 群では認められず、 EE/DRSP※ 配合錠群で深部静脈血栓症が 1 例に 1 件認められた（表 2.7.6-65）。

表 2.7.6-65 症状別重篤な副作用 要約（SAS）

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	FSN-013群 N=45			EE/DRSP※配合錠群 N=41		
	発現例数	発現率 (%)	発現件数	発現例数	発現率 (%)	発現件数
全体	0	0.0	0	1	2.4	1
血管障害	0	0.0	0	1	2.4	1
深部静脈血栓症	0	0.0	0	1	2.4	1

MedDRA/J Version 24.0

引用元：FSN-013P-05（資料番号 5.3.4.2-01）表 12.2-6 を引用

2.7.6.26.3.2.3.9 治験薬投与前の有害事象

無作為化された被験者 88 例において治験薬投与前に発現した有害事象について、同意取得後、治験薬投与前までに 39.8%（35/88 例）の被験者で有害事象が認められ、多く発現した事象は、頭痛が 8.0%（7/88 例）、上咽頭炎が 5.7%（5/88 例）、鉄欠乏性貧血、線維嚢胞性乳腺疾患が各 4.5%（4/88 例）であった。

2.7.6.26.3.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

2.7.6.26.3.3.1 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の一覧表

2.7.6.26.3.3.1.1 死亡

本治験では死亡は認められなかった。

追加集計

追跡調査において死亡は認められなかった。

※新薬承認情報提供時に置き換えた

2.7.6.26.3.3.1.2 その他の重篤な有害事象

本治験ではその他の重篤な有害事象は FSN-013 群では認められず、 EE/DRSP※ 配合錠群で深部静脈血栓症が 1 例に 1 件認められた。

追加集計

深部静脈血栓症 1 件についての追跡調査を行った。その他の重篤な有害事象は認められなかった。

2.7.6.26.3.3.1.3 他の重要な有害事象

重篤な有害事象以外で、有害事象の発現のために治験薬の投与を中止、減量、又は重要な併用療法の追加をせざるを得なかった事象を、他の重要な有害事象と定義した。

追加集計

追跡調査において重要な有害事象は認められなかった。

2.7.6.26.3.3.2 死亡、その他の重篤な有害事象及び他のいくつかの重要な有害事象の叙述

死亡に至った有害事象は発現しなかった。その他の重篤な有害事象は深部静脈血栓症が 1 例に 1 件（表 2.7.6-66）、他の重要な有害事象は倦怠感、食欲減退が 1 例に 2 件発現した。
重篤な有害事象（1 件）の詳細を 2.7.6.26.3.3.2.1 に示した。

表 2.7.6-66 重篤な有害事象

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日（投与●日目）	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤／非重篤	処置	転帰
EE/DRSP※ 配合錠群	[redacted]	日本人	1 錠／日	女性	[redacted]	深部静脈血栓症	18	397	あり	中等度	重篤	なし	軽快

引用元：FSN-013P-05（資料番号 5.3.4.2-01）表 12.3-1 を引用

2.7.6.26.3.3.2.1 被験者識別コード：[redacted] 重篤な有害事象：深部静脈血栓症

(1) 年齢：[redacted] 歳
(2) 原疾患・合併症・既往歴：子宮平滑筋種、鉄欠乏性貧血
(3) 投与群： EE/DRSP※ 群
(4) 治験薬の投与期間：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

※新薬承認情報提供時に置き換えた

(5) 中止日：なし

(6) 重篤な有害事象発現時の併用薬：

併用薬名	用法・用量	併用期間	併用理由
エドキサバントシル酸塩水和物※ OD 錠 30 mg	30 mg 1 日 1 回、内服	投与終了後121日目※ ～投与終了後222日目※	深部静脈血栓症
クエン酸第一鉄ナトリウム※ 錠 50 mg	100 mg 1 日 2 回、内服	投与終了後165日目※ ～投与終了後178日目※	重度月経出血
クエン酸第一鉄ナトリウム※ 錠 50 mg	50 mg 頓用、内服	投与終了後179日目※ ～投与終了後210日目※	重度月経出血
エドキサバントシル酸塩水和物※ OD 錠 30 mg	30 mg 頓用、内服	投与終了後235日目※ ～ 投与終了後256日目※	深部静脈血栓症
クエン酸第一鉄ナトリウム※ 錠 50 mg	50 mg 1 日 1 回、内服	投与終了後211日目※ ～投与終了後222日目※	重度月経出血
クエン酸第一鉄ナトリウム※ 錠 50 mg	50 mg 1 日 2 回、内服	投与終了後235日目※ ～ 投与終了後256日目※	重度月経出血

(7) 重篤な有害事象を評価するうえで重要と思われる過去の薬剤治療歴：なし

(8) 重篤な有害事象の発現状況

1) 重篤な有害事象（基本語）：深部静脈血栓症（報告事象名：深部静脈血栓症（両下肢））

2) 発現日： 投与18日目※

3) 重篤な有害事象の発現経緯

西暦年/月/日	内　　容
20[redacted]	同意説明、同意取得。
20[redacted]	治験薬投与開始。
投与18日目※	Visit4 実施。臨床検査の結果、D ダイマー値・プラスミノーゲン値・プロトロンビフラグメント F1＋2 値の高値を認めた。
投与49日目※	Visit5 実施。規定外検査として血液凝固線溶系検査（薬力学的検査項目を含む）を実施。 D ダイマー値、プラスミノーゲン値、プロトロンビフラグメント F1＋2 値の各高値を認めた。
投与77日目※	Visit6 実施。臨床検査の結果、D ダイマー値・プラスミノーゲン値・プロトロンビフラグメント F1＋2 値の高値を認めた。
投与80日目※	治験薬投与終了。
投与終了後14日目※	Visit7 実施。臨床検査の結果、プラスミノーゲン値は基準値内まで低下した。D ダイマー値・プロトロンビフラグメント F1＋2 値の高値を認めた。
投与終了後36日目※	Visit8 実施。規定外検査として血液凝固線溶系検査（薬力学的検査項目を含む）を実施。

※新薬承認情報提供時に置き換えた

	D ダイマー値・プロトロンビフラグメント F1＋2 値の高値を認めた。
投与終了後63日目※	規定外来院実施。規定外検査として血液凝固線溶系検査（薬力学的検査項目を含む）を実施。 D ダイマー値は基準外の値ではあるが軽快した。浮腫については軽快傾向にあるとのこと聴取。
投与終了後70日目※	投与終了後63日目※ の検査結果を確認。「プロトロンビンフラグメント F1＋2」の転帰は未回復であるが追跡を終了しても被験者の安全性に問題ないと判断し、追跡調査を終了した。 被験者へ、上記見解の伝達と専門医への紹介状提供の為に当院に来院するように指示。
投与終了後91日目※	被験者来院有り。医師見解の伝達と紹介状提供を行った。
投与終了後97日目※	被験者から連絡有り。投与終了後95日目※ 朝、脹脛に強い違和感が発現したこと聴取。両足ともに皮膚の上から血管に触れることができ著しい浮腫は見られず、その後は軽快していることを踏まえ、症状の経過を観察しながら、投与終了後105日目※ 来院予定の専門医に、来院時に上記症状についても報告するよう指示。
投与終了後105日目※	医療機関 A にて臨床検査及び下肢静脈超音波検査を実施。
投与終了後112日目※	医療機関 A にて深部静脈血栓症（ヒラメ静脈）（両）と診断されたとのことを被験者より聴取。 子宮筋腫が有ることから、専門医は抗凝固薬の投与開始の可否について婦人科医師の意向を汲みたいとのこと被験者より聴取。抗凝固薬の投与開始は問題ないが、著しく月経量の増加や体調に異常を認めた場合は再度検討すると判断。上記の意向を専門医に伝達するよう、被験者に指示。
投与終了後119日目※	医療機関 A より、紹介患者経過報告書を受領。 被験者より、投与終了後119日目※ 医療機関 A を受診し、抗凝固薬の投与開始に関する意向を専門医に伝え、抗凝固薬が処方された旨聴取。医療機関 A から処方された抗凝固薬の詳細については確認中。 専門医に連絡し、深部静脈血栓症の経過確認としては 1 ケ月後を目処に臨床検査及び下肢静脈超音波検査を実施予定であることを聴取。引き続き被験者の情報提供を依頼した。 同日、FAX にて投与終了後105日目※ に実施した臨床検査及び下肢静脈超音波検査報告書を入手した。
投与終了後120日目※	被験者から連絡有り。医療機関 A から処方された抗凝固薬は「エドキサバントシル酸塩水和物※ OD 錠 30mg」であり、1 日 1 回の服用であることを聴取。
投与終了後121日目※	被験者から連絡有り。医療機関 A から処方された抗凝固薬「エドキサバントシル酸塩水和物※ OD 錠 30mg」を 1 日 1 回 1 錠の用法用量で、投与終了後121日目※ より服薬開始したことを聴取。

※新薬承認情報提供時に置き換えた

投与終了後 126日目※	医療機関 A の専門医に、医師見解確認及び今後の検査依頼のため、レターを FAX にて送付。
投与終了後 128日目※	医療機関 A の専門医より紹介患者経過報告書の FAX を受領。医療機関 A での[redacted]月中の再検査が困難であるため、当院で[redacted]月中に血液検査を行うこととする。被験者に経緯を説明し、[redacted]月中に 1 度来院するように指示。血液検査実施項目については改めて専門医と相談するため、未定。
投与終了後 131日目※	医療機関 A の専門医に、医師見解確認のためレターを FAX にて送付。確認内容は、(1) 被験者の治療計画についての詳細聴取、(2) 血栓について緊急性が低いと判断された理由、(3) 実施が望ましい血液検査項目についてである。同日、紹介患者経過報告書の FAX を受領。
投与終了後 141日目※	被験者来院あり。プロトロンビン時間、APTT、D ダイマー、プロトロンビンフラグメント F1＋2 の血液検査を実施。被験者より、脹脛の違和感は投与終了後95日目※ 以降も度々認めることがあるが、投与終了後95日目※ 朝のような強い違和感は認めないとのこと聴取。また、投与終了後121日目※ に抗凝固薬の投与を開始してからは、その違和感を認める頻度が減少していること、及び、その他当該有害事象に関連する新たな自他覚症状は発現していないことを確認。
投与終了後 147日目※	投与終了後141日目※ に実施した血液検査結果を受領。同日、医療機関 A の専門医に血液検査結果と、血栓症に関する医師見解確認のためレターを FAX にて送付。確認内容は、（1）次回受診時の脹脛の違和感の経過を確認・血栓症に関連するような自他覚所見の有無の確認について、(2) コントロールが良好といえる血栓の状態についてである。
投与終了後 154日目※	被験者より医療機関 A を受診したと連絡あり。以下内容を聴取した。 - 下肢静脈超音波検査を実施。血栓の状態に変化は無く、引き続き抗凝固薬の服薬を継続するよう専門医より指示を受け、「エドキサバントシル酸塩水和物※ OD 錠 30mg」を 1 日 1 回 1 錠の用法用量で処方された。 - 脹脛の違和感は軽快し、違和感を認める頻度も減少している。 - 新たな自覚症状は発現していない。 - 投与終了後188日目※ に医療機関 A にて臨床検査及び下肢静脈超音波検査を実施予定。 同日、FAX にて医療機関 A の専門医より紹介患者経過報告書を受領医師見解では、左ヒラメ静脈血栓はエコー検査で認められず、現在は右ヒラメ静脈のみ血栓を認めることを確認した。 同日、医療機関 A の専門医に、医師見解確認のためレターを FAX にて送付。確認内容は右下肢に残存する血栓の状態についてである。

※新薬承認情報提供時に置き換えた

	同日、上記医師見解確認のためのレターに対して紹介患者経過報告書（2）の FAX を受領。 次回の臨床検査まで日があくため、当院で[redacted]月中に血液検査を行うこととする。被験者に[redacted]月中に 1 度来院するように指示。
投与終了後 162日目※	被験者来院あり。プロトロンビン時間、APTT、D ダイマー、プロトロンビンフラグメント F1＋2 の血液検査を実施。被験者より、脹脛の違和感は投与終了後 141日目※ 時点と比べ改善していることを確認。右はわずかに違和感が残っているが、左はほとんど症状が見られないほどに改善しており、違和感を認める頻度も減少していることを聴取。その他当該有害事象に関連する新たな自他覚症状は発現していないことを確認。
投与終了後 168日目※	投与終了後 162日目※ に実施した血液検査結果の速報 FAX を受領。同日、医療機関 A の専門医に血液検査結果の速報 FAX と、医師見解確認のためレターを FAX にて送付。医師見解確認の内容は、(1) 今回の検査結果に対する評価・治療方針変更の要否、(2) 血栓が器質化し凝固系検査値が改善しているが下肢の症状のみ残存した場合、当該血栓症の状態が安定しているといえるか、(3) 当該血栓症を回復／安定と判断するのに必要な“凝固系検査値が正常値を示す回数”として、1 回のみで判断可能か、若しくは、2 回連続で正常値を示す必要があるか、である。 同日、上記医師見解確認のためのレターに対して紹介患者経過報告書の FAX を受領。
投与終了後 189日目※ ～ 投与終了後 190日目※	被験者より、投与終了後 188日目※ に医療機関 A を受診したと連絡あり。以下内容を聴取した。 - 下肢静脈超音波検査と血液検査を実施。右下肢の血栓は残存しており、今後 1 箇月は抗凝固薬の服薬を継続するよう専門医より指示を受け、「エドキサバントシル酸 塩水和物※ OD 錠 30mg」を 1 日 1 回 1 錠の用法用量で処方された。 - 血液検査結果は良好であると言われた。 - 右の脹脛の違和感は未だ継続しており、投与終了後 162日目※ 時点と比べて症状の程度・頻度に変わりはない。 - 血栓に関連するような新たな自覚症状は発現していない。 - 投与終了後 233日目※ に医療機関 A にて血液検査及び下肢静脈超音波検査を実施予定。 医療機関 A の専門医からの診療情報提供は未受領であるため、血栓の詳細及び専門医の見解については未確認である。 次回の臨床検査まで日があくため、当院で 2 週間後を目安に血液検査を行うこととする。

※新薬承認情報提供時に置き換えた

	被験者に 2 週間後を目安に 1 度来院するように指示。
投与終了後 194日目※	医療機関 A の専門医より紹介患者経過報告書を受領 医師見解では、自覚症状は継続しているが当初より改善傾向、D ダイマーも改善傾向であること、及び右ヒラメ静脈に残存する血栓は狭小化傾向であることを確認。 同日、医療機関 A の専門医にレターを FAX にて送付。レターの内容は、(1) 投与終了後188日目※ 受診時の採血結果一覧と下肢静脈超音波検査報告書を FAX にて提供するよう依頼、(2) 血栓が狭小化したことによる新たなリスク発生の可能性はあるか、(3) 投与終了後223日目※ 専門医受診時に血栓が消失していなかった場合、抗凝固薬は 投与終了後223日目※ 以降も服用するかとその場合の服用期間についてである。
投与終了後 196日目※	投与終了後189日目※ ～投与終了後190日目※ 時点では、他院受診結果にて、D ダイマーは前回よりも低値ではあるものの血栓が残存しているとの情報を入手しており、画像所見及び専門医の見解は未入手であった。 血栓の状態が不明の為、念のため治験としてこまめに経過観察しておいた方がいいと考え、2 週間後に当院での血液検査を予定した。 しかし、以下追加情報を踏まえ再検討し、2 週間後の当院での採血は不要と判断した。 (1) 投与終了後194日目※ に他院受診時の医師見解を入手し、血栓が狭小傾向であり D ダイマーも改善傾向で、血栓症として経過が良好であることが確認できた。 (2) PT フラグメント F1＋2 は、当院の外注先及びその他検査機関においても測定を中止していることが判明した。
投与終了後 198日目※	医療機関 A の専門医より紹介患者経過報告書及び投与終了後188日目※ の検査結果報告書（血液検査)、下肢静脈超音波検査結果報告書を受領 同日、医療機関 A の専門医にレターを FAX にて送付。レターの内容は、(1) 投与終了後188日目※ 及び今後の PT フラグメント F1＋2 検査実施可否について、(2) 今後の PT フラグメント F1＋2 検査実施が不可である場合の血栓症の評価への影響と、追加検査予定について、(3) 投与終了後223日目※ の再診時の結果について当日若しくは翌日中の FAX 送付依頼である。
投与終了後 211日目※	他有害事象の治療薬処方の為、被験者来院あり。投与終了後189日目※ 時点と比べ右の脹脛の違和感の程度は改善しており、違和感を認める頻度も減少していることを聴取。その他当該有害事象に関連する新たな自他覚症状は発現していないことを確認。 同日、医療機関 A の専門医より紹介患者経過報告書を受領 投与終了後188日目※ の専門医での採血では PT フラグメント F1＋2 を測定していないこと、今後は D ダイマーなどの血栓マーカーで評価するという専門医の判断を確認。また、紹介患者経過報告書の医師記載欄に

※新薬承認情報提供時に置き換えた

	ついて（1）投与終了後198日目※ の～という記載があるが、投与終了後188日目※の誤記である。 上記専門医の判断に異論はないが、関連項目検査の追加要否については専門医の見解がレターから読み取れないため、近日中に専門医に改めて確認することとする。
投与終了後217日目※	医療機関 A の専門医に医師見解確認のため電話にて連絡。PT フラグメント F1＋2 の測定実施不可に伴う、関連項目検査の追加は不要であり、既存の測定項目での実施で問題ない旨を聴取。
投与終了後224日目※	医療機関 A の専門医より紹介患者経過報告書及び投与終了後223日目※ の血液検査結果、下肢静脈超音波検査結果報告書を FAX にて受領。また電話にて、血栓は血管壁に張り付いており、血管内に遊離していないことを確認。次回投与終了後258日目※ に再検査予定であり、血栓が安定したまま伸展が見られなければ、投与終了後258日目※ をもって最終来院とする方針とのこと聴取。紹介患者経過報告書には「一旦抗凝固薬は中止を指示致しました。」と記載があるが、当初の予定通り 3 箇月の抗凝固薬の治療を終了し、以降は投与継続不要と判断されていることを確認。 被験者より、右の脹脛の違和感は投与終了後211日目※ 来院時と比較し変わりないことと、「エドキサバントシル酸塩水和物※ OD 錠 30mg」は投与終了後222日目※ が最終服薬日で、以降服薬していない旨を聴取。
投与終了後235日目※	被験者より連絡あり。エドキサバントシル酸塩水和物※ 錠を服用終了してから右脹脛の違和感が気になりだしたが、エドキサバントシル酸塩水和物※ 錠の服用は必要かどうかの確認であった。いつと比べてどの程度の違和感があるのか、詳細については確認中。 同日、被験者にエドキサバントシル酸塩水和物※ 錠の服用再開と近日中の専門医受診を指示。同日よりエドキサバントシル酸塩水和物※ 錠を服用再開したことを確認した。専門医受診の日程は調整中である。
投与終了後259日目※	被験者より、投与終了後258日目※ に医療機関 A を受診したと連絡あり。都合がつかず投与終了後258日目※ 以前の医療機関 A 受診はできなかったことを確認。 以下内容を聴取した。 - 血栓症の悪化はなく、血栓の残りがある状態だと言われた。 - エコー検査と血液検査を実施した。他の要因の可能性があるため血液検査で追加の測定項目を実施した。投与終了後266日目※ に結果説明のため医療機関 A を受診する。 - 今後は薬剤治療無しで 2～3 箇月様子を見る予定であり、投与終了後335日目※ に医療機関 A を受診し、エコー検査と血液検査を実施し血栓症の悪化がみられなければ治療終了の目処が立つと言われた。 - エドキサバントシル酸塩水和物※ 錠の新たな処方なし。 医療機関 A の専門医からの診療情報提供は未受領であるため、血栓

※新薬承認情報提供時に置き換えた

	の詳細、血液検査結果、及び専門医の見解については未確認である。なお、実施した血液検査項目については被験者より入手した「診療明細書（投与終了後258日目※）」より確認したが、今回追加した測定項目は、何に対する「他の要因の可能性」を考慮して実施したのかは医療機関 A の専門医の見解待ちである。また、エドキサバントシル酸塩水和物※ 錠の服薬終了日及び脹脛の症状を含める現在の自覚症状については、被験者へ確認中である。
投与終了後264日目※	医療機関 A の専門医より紹介患者経過報告書を受領。 医学専門家より、血栓に伸展が無く、かつ D ダイマーが基準値以下になるまで経過を追った方が望ましいという意見が出ていることに対して紹介患者経過報告書の（1）の専門医見解を入手。 また、以下専門医の見解を確認した。 - 投与終了後258日目※ のエコー検査にて血栓の伸展が無いことを確認していた。 - 被験者の希望で 3 箇月後のエコー検査と外来フォローアップを予定した。 - 治験の他に血栓症の素因がないか評価するために血液検査に測定項目を追加した。 - 抗凝固薬の処方指示はしていない。 また、投与終了後235日目※ からの エドキサバントシル酸塩水和物※ 投与再開に対して服用終了から 1 箇月後に専門医を再受診、検査を実施する必要があるとの確認事項に対し、紹介患者経過報告書の（2）の専門医見解を入手。 なお、投与終了後258日目※の医療機関 A で実施した検査結果及び上記以外の専門医見解については、未受領である。 同日、医療機関 A の専門医に医師見解確認のためレターを FAX にて送付。医師見解確認の内容は、(1) 医学専門家の意見に対する質問の回答、(2) 投与終了後258日目※ 時点で血栓症は安定しており、安全性に問題なく、医学的判断による血栓症の経過観察は 投与終了後258日目※ で終了可能と判断しているのか、(3) 投与終了後258日目※ の患者様受診の際の自他覚所見について、及び所見があった場合の見解についてである。
投与終了後273日目※	医療機関 A の専門医より紹介患者経過報告書及び投与終了後258日目※ の血液検査結果、下肢静脈超音波検査報告書を FAX にて受領。 医師見解では、投与終了後264日目※ に問い合わせた（1）については、投与終了後258日目※ に実施した検査では他の血栓素因は陰性のためホルモン製剤を誘因とした血栓症であること、抗凝固薬の終生服用も必要ないこと、D ダイマーの陰性化及び血栓の伸展は見られないため 投与終了後258日目※ 時点で終診と考えたが、被験者希望で 投与終了後335日目※ に再診予定であることを確認。

※新薬承認情報提供時に置き換えた

	また、投与終了後264日目※ に問い合わせた（2）の脹脛の違和感については血栓症が原因とは考えにくいこと、その他に原因がないか評価してはどうか、との見解を得た。 エドキサバントシル酸塩水和物※ 錠の服薬終了日及び脹脛の症状を含める現在の自覚症状については、被験者へ再度確認中である。
投与終了後280日目※	被験者より連絡あり。以下内容を聴取した。 - エドキサバントシル酸塩水和物※ 錠は投与終了後235日目※ ～投与終了後256日目※ にかけて頓用で 5 錠服用した。自己判断で服用しなかった日が複数あった。 - 現在の自覚症状は右脹脛の違和感のみであり、悪化はしておらず、たまに気になる程度である。 また、[redacted]月中の当院への来院が可能か、被験者へ確認中である。
投与終了後303日目※	被験者より、本日横倉クリニックに訪問可能と連絡あり。 同日、被験者来院あり。以下内容を聴取した。 - 現在の自覚症状は右脹脛の違和感のみであり、起床時まれにかすかな違和感を感じる程度であり、ほぼ気にならない。 - 投与終了後256日目※ 以降に使用した薬剤はなく、他院受診も無い。
投与終了後341日目※	医療機関 A の専門医より紹介患者経過報告書及び投与終了後335日目※ の血液検査結果、下肢静脈超音波検査報告書を FAX にて受領。 以下専門医の見解を確認した。 - 右ヒラメ静脈に血栓は残存しているが安定している。 - 血栓症のリスクは低いと考えるため、今後のフォローアップや抗凝固薬の服用は不要。 - 医療機関 A は投与終了後335日目※ をもって終診とする。
投与終了後343日目※	深部静脈血栓症の追跡終了について、依頼者の合意を得られた旨、CRA より連絡を受けた。

4） 重篤な有害事象発現後の処置：該当せず

5） 重篤と判断した理由：その他重篤

6） 重症度：中等度

7） 転帰：軽快（転帰確認日：投与終了後335日目※)

8） 治験薬との因果関係：関連あり

(9） その他の有害事象（非重篤）の発現状況：

有害事象	発現時期	重症度	因果関係
浮腫	投与4日目※ ～投与終了後205日目※	軽度	関係あり
頭痛	投与19日目※ ～ 投与終了後211日目※	軽度	関係なし
体重減少	投与終了後14日目※ ～ 投与終了後303日目※	軽度	関係あり

※新薬承認情報提供時に置き換えた

上咽頭炎	投与終了後31日目※～投与終了後33日目※	軽度	関係なし
重度月経出血	投与終了後83日目※ ～投与終了後303日目※	中等度	関係なし
筋骨格硬直	投与終了後189日目※～投与終了後191日目※	軽度	関係なし

（10）治験責任医師の見解： 治験薬投与開始以降、プロトロンビンフラグメント F1＋2 上昇を認め、その後も高値が継続していた。上記の検査値と自覚症状の経過を総合的に判断し、本事象に関連する一連の事象と捉え、治験薬との因果関係は否定できないとする。

（11）治験依頼者の見解：因果関係については、治験責任医師の見解を支持した。

2.7.6.26.3.3.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の分析及び考察

本治験では死亡は認められず、重篤な有害事象は深部静脈血栓症が 1 例に 1 件発現した。

深部静脈血栓症の 1 例（被験者識別コード[redacted]）は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日の投薬開始後、 投与80日目※ まで EE/DRSP※ 錠を服薬した。服薬期間中は D ダイマー値、プラスミノーゲン値、プロトロンビフラグメント F1＋2 値の高値が認められていたものの、治験責任医師により血栓症と判断する程度の値ではなく、血栓症を疑う自覚所見もないことから経過観察とされていたが、投与終了後95日目※に臨床症状（脹脛の強い違和感）が認められたことから深部静脈血栓症と診断された。左脹脛の深部静脈血栓症は 投与終了後154日目※に消失したが、右脹脛の深部静脈血栓症は 投与終了後335日目※に治験責任医師及び専門医より、血栓は残存しているものの血栓症のリスクは低いと判断され、軽快での観察終了となった。本事象は治験責任医師により、治験薬投与後の発現であり、有害事象「プロトロンビンフラグメント F1＋2 値高値」と関連する一連の事象であり治験薬との関連性は否定できないと判断された。また、本事象はその性質や重症度が EE/DRSP※ 錠の副作用として既知の事象と判断された。

2.7.6.26.3.4 臨床検査値の評価

2.7.6.26.3.4.1 各臨床検査項目の評価

2.7.6.26.3.4.1.1 治験期間を通しての臨床検査値

血液学的検査値、生化学検査値、尿検査値、CA125 には、FSN-013 群、 EE/DRSP※ 配合錠群とも、治験期間を通じて特記すべき変動は認められなかった。

2.7.6.26.3.4.1.2 個々の臨床的に重要な異常

臨床検査値の異常変動のうち、有害事象と判定されたものは、FSN-013 群では血中コレステロール増加、血中トリグリセリド増加、低比重リポ蛋白増加、可溶性フィブリンモノマー複合体増加、プロトロンビンフラグメント 1・2 増加が各 1 例、 EE/DRSP※ 配合錠群では血圧上昇、フィブリン D ダイマー増加、体重減少、プロトロンビンフラグメント 1・2 増加が各 1 例であった。そのうち副作用と判定されたものは、FSN-013 群では血中コレステロール増加、血中トリグリセリド増加、低比重リポ蛋白増加であり、 EE/DRSP※ 配合錠群ではすべての有害事象が副作用と判定された。FSN-013 群、 EE/DRSP※ 配合錠群とも、治験期間を通じて特記すべき変動は認められなかった。

※新薬承認情報提供時に置き換えた

2.7.6.26.3.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.6.26.3.5.1 バイタルサイン

バイタルサインについて、 EE/DRSP※ 配合錠群では血圧上昇の有害事象が 1 例に認められた。

バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、体温）には、FSN-013 群、 EE/DRSP※ 配合錠群とも、治験期間を通じて特記すべき変動は認められなかった。

2.7.6.26.3.5.2 身長・体重・BMI

身長・体重・BMI について、 EE/DRSP※ 配合錠群では体重減少の有害事象が 1 例に認められた。

体重、BMI には、FSN-013 群、 EE/DRSP※ 配合錠群とも、治験期間を通じて特記すべき変動は認められなかった。

2.7.6.26.3.5.3 心電図

心電図パラメータについて異常所見の有無の結果を表 2.7.6-67 に示した。

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※ 配合錠群では 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※ 配合錠群で 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※ 配合錠群で 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※ 配合錠群とも、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 2.7.6-67 心電図異常所見の有無（SAS）

評価期間	異常所見の有無	FSN-013群 N=45 例数 (%)	EE/DRSP※ 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)

※新薬承認情報提供時に置き換えた

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

2.7.6.26.3.5.4 子宮内膜厚

子宮内膜厚について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 2.7.6-68 に示した。

Visit6／中止時での子宮内膜厚（平均値±標準偏差）は、FSN-013 群では 4.35±2.340 mm、EE/DRSP※ 配合錠群では 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※ 配合錠群では-5.54±2.902 mm であり、両群で同様の菲薄化が見られた。

表 2.7.6-68 子宮内膜厚

評価期間		測定値		変化量	
		FSN-013群	EE/DRSP※ 配合錠群	FSN-013群	EE/DRSP※ 配合錠群
		N=45	N=41	N=45	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

2.7.6.26.3.5.5 性器出血

治験薬投与期間中における性器出血（bleeding 又は spotting）の出血パターンに対して出血のあった日数及び出血事象の回数、平均期間、期間の範囲の要約統計量を表 2.7.6-69 に示した。

出血のあった日数は FSN-013 群が 30.4±14.58 日、EE/DRSP※ 配合錠群が 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※ 配合錠群が 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※ 配合錠群が 8.65±5.137 日であった。

※新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.7.6-69 性器出血パターン（bleeding 又は spotting）（SAS）

検査項目 (単位)		FSN-013群 N=45	EE/DRSP※ 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

なお、それぞれの検査項目の集計方法は下記の通り。

出血のあった日数（日）：被験者ごとに出血のあった日数を導出し、群ごとに導出された日数の要約統計量を算出した。

出血事象の回数（回）：被験者ごとに出血事象の回数を導出し、群ごとに導出された回数の要約統計量を算出した。

出血事象の平均期間（日）：被験者ごとに出血事象の平均期間を導出し、群ごとに導出された平均期間の要約統計量を算出した。

出血事象の最長期間（日）：被験者ごとに出血事象の最長期間を導出し、群ごとに導出された最長期間の要約統計量を算出した。

出血事象の期間の範囲（日）：被験者ごとに出血事象の期間の範囲を導出し、群ごとに導出された期間の範囲の要約統計量を算出した。

※新薬承認情報提供時に置き換えた

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）

FSN-013 群を対象として、有害事象で「不正子宮出血」に該当する事象の開始日～終了日までを不正子宮出血期間とし、その期間の出血状態をスコアリングして集計した結果を表 2.7.6-70 に示した。スコアリングは患者日誌の「なし」、「spotting」、「bleeding」とし、有害事象の発現日と患者日誌で不正子宮出血期間中のスコアを特定した。

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）について Spotting 割合及び bleeding 割合は、周期を経過するごとに減少した。

表 2.7.6-70 不正子宮出血の発現日数（患者日誌による出血の有無別）（SAS）

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

実薬（プラセボ除く）服薬期間中の出血の状況を患者日誌から特定し、スコアリングして集計した結果を表 2.7.6-71 に示した。スコアリングは患者日誌の「なし」、「spotting」、「bleeding」とした。

実薬（プラセボ除く）服薬期間中の性器出血について、spotting 割合で、FSN-013 群は周期 1 が 23.3%（251/1076 日）、周期 2 が 15.1%（159/1056 日）、周期 3 が 10.4%（110/1056 日）であり、 EE/DRSP※ 配合錠群は周期 1 が 22.9%（255/1113 日）、周期 2 が 10.6%（105/991 日）、周期 3 が 8.8%（74/840 日）、bleeding 割合で、FSN-013 群は周期 1 が 29.0%（312/1076 日）、周期 2 が 8.0%（85/1056 日）、周期 3 が 10.0%（106/1056 日）であり、 EE/DRSP※ 配合錠群は周期 1 が 27.9%（310/1113 日）、周期 2 が 7.6%（75/991 日）、周期 3 が 4.5%（38/840 日）であった。

表 2.7.6-71 実薬（プラセボ除く）服薬期間中の性器出血（SAS）

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	EE/DRSP※ 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)

※新薬承認情報提供時に置き換えた

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

休薬・プラセボ期間中の出血の状況を患者日誌から特定し、スコアリングして集計した結果を表 2.7.6-72 に示した。スコアリングは患者日誌の「なし」、「spotting」、「bleeding」とした。

休薬・プラセボ期間中の性器出血について、spotting 割合で、FSN-013 群は周期 1 が 12.5%（22/176）、周期 2 が 10.2%（18/176）、周期 3 が 11.4%（20/176）であり、EE/DRSP※ 配合錠群は周期 1 が 44.4%（4/9）、周期 2 が 27.5%（28/102）、周期 3 が 14.3%（32/224）であり、bleeding 割合で、FSN-013 群は周期 1 が 59.1%（104/176）、周期 2 が 46.0%（81/176）、周期 3 が 38.1%（67/176）であり、EE/DRSP※ 配合錠群は周期 1 が 55.6%（5/9）、周期 2 が 65.7%（67/102）、周期 3 が 45.1%（101/224）であった。

表 2.7.6-72 休薬・プラセボ期間中の性器出血（SAS）

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	EE/DRSP※ 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（有害事象の重症度によるスコアリング）

FSN-013 群を対象として、有害事象で「不正子宮出血」に該当する事象の開始日～終了日までを不正子宮出血期間とし、その期間の出血状態をスコアリングして集計した結果を表 2.7.6-73 に示した。スコアリングは有害事象の重症度「なし」、「軽度」、「中等度」「重度」とした。

不正子宮出血の程度別発現日数（有害事象の重症度によるスコアリング）について、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 2.7.6-73 不正子宮出血の発現日数（有害事象の重症度別）（SAS）

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)

※新薬承認情報提供時に置き換えた

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

FSN-013 群を対象に投薬期 1、投薬期 2、投薬期 3 における継続した出血パターンの集計結果を表 2.7.6-74、表 2.7.6-75 に示した。

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 2.7.6-74 性器出血パターンの時点別発現割合（SAS）

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 2.7.6-75 月経中間期出血日数、消退出血日数の時点別要約統計量（SAS）

	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

2.7.6.27 FSN-013P-03 試験（比較試験期）：

日本人月経困難症患者を対象に、FSN-013 を周期経口投与した際の有効性及び安全性を評価することを目的とした、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験

治験依頼者名： 富士製薬工業株式会社		
商品名： 未定		
有効成分名： Estetrol Hydrate（JAN） Drospirenone（JAN）		
治験の標題：日本人月経困難症患者を対象に、FSN-013 を周期経口投与した際の有効性及び安全性を評価することを目的とした、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験		
治験責任医師名：エナ大通クリニック　産婦人科　医師 [redacted]　他　計 17 名		
治験実施施設：エナ大通クリニック　産婦人科　他　計 17 施設		
公表文献：なし		
治験期間： 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最初の被験者の同意取得日）～ 長期安全性を目的とした継続投与期継続中 比較試験期データ固定日： 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日		開発のフェーズ： 第 III 相試験
目的： 日本人の月経困難症患者を対象に、FSN-013 を 24 日間、直後にプラセボを 4 日間投与する計 28 日間を 1 周期とし、4 周期（16 週間）投与した際の月経困難症に対する有効性について、プラセボに対する優越性を検証する。また、13 周期（52 週間）投与した際の長期安全性を検討する。		
治験方法： デザイン：多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間 投与方法：治験薬を 1 日 1 回 1 錠、毎日原則一定の時刻に経口投与する。 【FSN-013 群】 FSN-013 を 24 日間投与し、直後にプラセボを 4 日間投与する。計 28 日間を 1 周期とし、4 周期（比較試験期）と 9 周期（継続投与期）の計 13 周期投与とする。 【プラセボ群】 プラセボの 28 日間投与を 1 周期とし、4 周期（比較試験期）投与する。その後、FSN-013 の 24 日間投与直後に、プラセボを 4 日間投与する計 28 日間を 1 周期とし、9 周期（継続投与期）投与する。投与期間は計 13 周期とする。		

治験依頼者名： 富士製薬工業株式会社		
商品名： 未定		
有効成分名： Estetrol Hydrate（JAN） Drospirenone（JAN）		

被験者数（計画時及び解析時）：

計画時：150 例（FSN-013 群：75 例、プラセボ群：75 例）

解析時：無作為化された被験者　FSN-013 群 82 例、プラセボ群 80 例

主要な組入れ基準：

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

（1） 選択基準

1） 器質性月経困難症又は機能性月経困難症と診断された日本人患者

【器質性月経困難症】

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

【機能性月経困難症】

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

2） 同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者

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

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

5） BMI が 30 未満の患者

6） 本治験の内容を十分理解し、治験への参加を文書にて同意した患者

（2） 除外基準

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

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

3） 卵巣チョコレート嚢胞中に充実性像が認められる患者

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

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

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

治験依頼者名： 富士製薬工業株式会社		
商品名： 未定		
有効成分名： Estetrol Hydrate（JAN） Drospirenone（JAN）		

7） 治験責任医師又は治験分担医師により、器質的疾患の外科的治療が優先されると判断された患者
8） 悪性腫瘍（例：子宮頸部上皮内腫瘍、子宮頸癌、乳癌）の既往又は合併がある患者。ただし、非メラノーマ性皮膚癌は可とする。
9） 深部静脈血栓症、血栓性静脈炎（表在性を除く）、肺塞栓症、脳血管障害、冠動脈疾患等の既往、又は合併がある患者
10）同意取得時に 35 歳以上で 1 日 15 本以上の喫煙者
11）前兆（閃輝暗点、星型閃光等）を伴う片頭痛の患者
12）肺高血圧症又は心房細動を合併する心臓弁膜症の患者、亜急性細菌性心内膜炎の既往がある心臓弁膜症の患者
13）血管病変を伴う糖尿病（例：糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症）の患者
14）血栓性素因のある患者（例：アンチトロンビン欠乏症、プロテイン C 欠乏症、プロテイン S 欠乏症）
15）抗リン脂質抗体症候群の患者（例：抗リン脂質抗体が陽性又は不明の全身性エリテマトーデス）
16）同意取得後 4 週以内に手術を予定している患者又は同意取得前 2 週以内に手術を受けた患者、あるいは同意取得時に長期安静状態の患者
17）重篤な肝障害（例：急性ウイルス性肝炎、重症肝硬変）の合併がある患者
18）肝腫瘍のある患者
19）重篤な腎障害又は急性腎不全の患者
20）心疾患（例：合併のない心臓弁膜症）の既往又は合併がある患者
21）高血圧のある患者（軽度の高血圧の患者は除く）
22）重度の脂質代謝異常があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者（例：重度の家族性異常 β リポたん白血症）
23）耳硬化症の患者
24）コントロール不良な甲状腺障害のある患者
25）スクリーニング前過去 1 年間、又は現在、臨床的に重症なうつ病と診断された患者
26）妊娠中に黄疸、持続性そう痒症、又はヘルペスの既往がある患者
27）妊婦又は妊娠している可能性のある患者
28）スクリーニング前 6 週以内に、出産又は妊娠中期の流産を経験した患者
29）授乳婦
30）FSN-013 の成分に対し過敏性素因のある患者

治験依頼者名： 富士製薬工業株式会社		
商品名： 未定		
有効成分名： Estetrol Hydrate（JAN） Drospirenone（JAN）		

31）性ステロイドホルモン治療中に投与を中止せざるを得ないような副作用又は過敏症の既往がある患者

32）性ホルモンの分泌に影響を与えることが推測される薬剤及びその誘導体の投与を受けている患者

33）スクリーニング前の期間に以下のいずれかの薬剤を投与された患者

［スクリーニング前 1 ヶ月以内］

- 性ステロイドホルモン（黄体ホルモン、卵胞ホルモン、低用量経口避妊薬、黄体／卵胞ホルモン配合剤）
- テストステロン誘導体
- 卵胞ホルモン拮抗薬、アロマターゼ阻害薬
- 月経困難症、子宮内膜炎、月経痛の適応を有する漢方薬
- 抗不安薬、鎮痙薬

［スクリーニング前 2 ヶ月以内］

- GnRH アゴニスト・アンタゴニスト

34）スクリーニング時に以下のいずれかの薬剤、サプリメント、若しくは食品を継続使用している患者

- CYP3A4 誘導薬（例：カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、リファブチン、リファンピシン、セントジョーンズワート）
- CYP3A4 阻害薬（例：コビシスタット、インジナビル、イトラコナゾール、リトナビル、テラプレビル、ボリコナゾール、クラリスロマイシン、ネルフィナビル、サキナビル、グレープフルーツジュース）
- HIV プロテアーゼ阻害薬、HCV プロテアーゼ阻害薬、又は非核酸系逆転写酵素阻害薬

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

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

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

37）その他、治験責任医師又は治験分担医師が不適格と判断した患者

治験薬の用量及び投与方法、製造番号：

治験薬

治験依頼者名： 富士製薬工業株式会社		
商品名： 未定		
有効成分名： Estetrol Hydrate（JAN） Drospirenone（JAN）		

被験薬：FSN-013　E4 15 mg/ DRSP 3 mg 配合錠
対照薬：プラセボ

用量
E4 15 mg/ DRSP 3 mg 又はプラセボを 1 錠/日、経口投与

投与方法
適格と判定された被験者について、月経困難症の診断別カテゴリー（機能性、器質性）を層別因子とし、FSN-013 群、プラセボ群のいずれかに無作為に均等に割り付ける。
割付直後の月経開始日以降、治験薬を 1 日 1 回 1 錠、毎日原則一定の時刻に経口投与する。
【FSN-013 群】
FSN-013 を 24 日間投与し、直後にプラセボを 4 日間投与する。計 28 日間を 1 周期とし、4 周期（比較試験期）と 9 周期（継続投与期）の計 13 周期投与とする。
【プラセボ群】
プラセボの 28 日間投与を 1 周期とし、4 周期（比較試験期）投与する。その後、FSN-013 の 24 日間投与直後に、プラセボを 4 日間投与する計 28 日間を 1 周期とし、9 周期（継続投与期）投与する。投与期間は計 13 周期とする。

製造番号
被験薬：WFL007
対照薬：WFL007

治療期間：4 周期、計 16 週間

評価基準：
有効性
主要評価項目：
ベースライン観察期から比較試験期（4 周期、16 週間）までの月経困難症スコア合計値の変化量。
なお、ベースライン観察期は、治験薬投与開始前 2 回の月経周期とする。

副次評価項目：
（1） 月経困難症症状に対する VAS 値のベースライン観察期からの変化量
（2） 月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値

治験依頼者名： 富士製薬工業株式会社		
商品名： 未定		
有効成分名： Estetrol Hydrate（JAN） Drospirenone（JAN）		

（3） 月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛スコアのベースライン観察期からの変化量
（4） 月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値のベースライン観察期からの変化量
（5） 血清エストラジオール濃度
（6） 血清プロゲステロン濃度
（7） FSH 濃度
（8） LH 濃度
（9） TVUS による子宮内膜厚
（10）ダグラス窩の硬結
（11）子宮可動性の制限
（12）骨盤の圧痛
（13）TVUS によるチョコレート嚢胞の数・大きさ
（14）TVUS による子宮の大きさ
（15）鎮痛薬の使用
（16）日常活動に対する障害
（17）睡眠に対する障害
（18）労働生産性に対する障害
（19）治療が有効であった被験者の割合（計算項目）
（20）臨床的全般改善度
（21）臨床的全般満足度

安全性
有害事象、バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）、体重、血液学的検査、血液生化学検査、血液凝固線溶系検査、血清ホルモン検査（エストラジオール、プロゲステロン、LH、FSH）、尿検査、12 誘導心電図、再来月経までの日数、TVUS、内診又は直腸診、妊娠検査（尿）、乳房検査、子宮頸部細胞診、子宮内膜細胞診、月経／性器出血（頻度、程度）

薬物動態
E4 及び DRSP の血漿中未変化体濃度

統計手法：
（1） 解析対象集団
本治験では、解析対象集団として「最大の解析対象集団」、「治験実施計画書に適合

治験依頼者名： 富士製薬工業株式会社		
商品名： 未定		
有効成分名： Estetrol Hydrate（JAN） Drospirenone（JAN）		

した対象集団」及び「安全性解析対象集団」の 3 種類の解析対象集団を設ける。有効性の解析の主たる解析対象集団として用いる「最大の解析対象集団」は、「無作為化され、治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者」として定義する。「治験実施計画書に適合した対象集団」は、「最大の解析対象集団のうち、重大な治験実施計画書違反がなく、最低限の治験実施計画書規定を満たし、主要評価項目が評価可能な被験者」として定義する。また、「安全性解析対象集団」は、「治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者」として定義する。

（2） 主要評価項目

ベースライン観察期から比較試験期（4 周期、16 週間）までの月経困難症スコア合計値の変化量について、以下の解析を行う。

1） 主解析

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

治験薬投与開始後の当該評価時点に評価可能なデータが存在しない場合には last observation carried forward（LOCF）法を適用する。なお、本治験で適用する LOCF 法は、以下のとおりである。「治験薬投与開始後の当該評価時点に評価可能なデータが存在しない場合には、それ以前の評価可能なデータのうち、最も近いものを当該評価時点のデータとして採用する。ただし、治験薬投与開始前の評価時点のデータは、治験薬投与開始後の各評価時点のデータとして採用しない。」

2） 副解析

最大の解析対象集団を対象に、多重代入（MI）法により欠測値を補完した場合の感度分析を実施する。また、治験実施計画書に適合した対象集団を対象に、主解析と同様な解析を行い、結果の安定性を検討する。

3） 共変量による調整

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

治験依頼者名： 富士製薬工業株式会社		
商品名： 未定		
有効成分名： Estetrol Hydrate（JAN） Drospirenone（JAN）		

背景項目を説明変数に含めた共分散分析を行い、両群間の差（FSN-013 群－プラセボ群）の点推定値とその両側 95%信頼区間、並びに群間差の最小二乗平均値とその両側 95%信頼区間及び p 値を算出する。詳細は盲検下レビュー計画書に記載する。

（3） 副次評価項目

最大の解析対象集団を対象として、FSN-013 群及びプラセボ群の連続変数については、計量値及びベースラインからの変化量の要約統計量を投与群別に評価時点ごとに算出する。また、分類変数については、頻度集計を投与群ごとに行う。

（4） 有害事象

安全性データの解析対象集団を対象として、以下の解析を行う。

- 全ての治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）の頻度集計
- 治験薬との因果関係が「関連あり」である TEAE の頻度集計
- 全ての TEAE の重症度別頻度集計
- 治験薬との因果関係が「関連あり」である TEAE の重症度別頻度集計
- 治験薬に関する処置が「投与中止」である TEAE の頻度集計
- 重篤な TEAE の頻度集計
- 全ての TEAE の発現時期別頻度集計
- 特定有害事象（TEAE）についての頻度集計

なお、有害事象の読み替えには、MedDRA を用い、器官別大分類には MedDRA の SOC を、有害事象名には PT を用いて集計する。

（5） 有意水準、信頼係数

- ベースライン観察期から比較試験期（4 周期、16 週間）までの月経困難症スコア合計値の変化量に関する共分散分析（FSN-013 群－プラセボ群）における有意水準：2.5%（片側検定）
- 上記以外の検定の有意水準：5%（両側検定）
- 信頼係数：95%（両側推測）

要約‐結論：

有効性の結果

主要評価項目であるベースライン観察期から投与 4 周期目までの月経困難症スコア合計値の変化量［平均値±標準偏差（両側 95%信頼区間）］は、FSN-013 群で-2.3±1.59（-2.6～-1.9）、プラセボ群で-0.9±1.26（-1.1～-0.6）であった。共分散分析の結果、ベースラインからの変化量に関する FSN-013 群とプラセボ群との差（FSN-013 群－プラセボ群）の点推定値（両側 95%信頼区間）は、-1.4（-1.8～-1.0）であり、月経困難症スコア合計値における FSN-013 群のプラセ

治験依頼者名： 富士製薬工業株式会社		
商品名： 未定		
有効成分名： Estetrol Hydrate（JAN） Drospirenone（JAN）		

ボに対する優越性が検証された（$p < 0.001$）。また、副解析として実施した、欠測値に対するMI 法及びプラセボ MI 法を用いた感度分析、並びに治験実施計画書に適合した対象集団を対象とした共分散分析（LOCF 法）から、主解析の結果安定性が確認された。さらに、月経困難症スコア合計値の変化量の群間差（FSN-013 群－プラセボ群）は、機能性月経困難症患者と器質性月経困難症患者で同様であった。
ベースラインから投与 4 周期目までの月経困難症スコア合計値が 2 点以上改善した被験者の割合（両側 95%信頼区間）は、FSN-013 群で 64.3（51.9～75.4）%、プラセボ群で 28.4（18.5～40.1）%であり、FSN-013 群はプラセボ群に比べて治療が有効であった被験者の割合が明らかに高いことが示された。

ベースラインから投与 4 周期目までの変化量に関する群間差（FSN-013 群－プラセボ群）の点推定値（両側 95%信頼区間）は、月経困難症症状に対する VAS 値で-25.8（-33.6～-18.0）mm、月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値で-25.6（-33.7～-17.4）mm であり、いずれも FSN-013 群はプラセボ群に比較して統計学的に有意な改善を示した（$p < 0.001$）。また、変化量の群間差（FSN-013 群－プラセボ群）は、いずれの評価項目においても機能性月経困難症患者と器質性月経困難症患者で同様であった。
ベースラインから投与 4 周期目までの月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛スコア及び骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値の変化量は、FSN-013 群とプラセボ群で同程度であった。

器質性月経困難症の内診所見と考えられるダグラス窩の硬結が改善した被験者の割合は、FSN-013 群では 15.4%、プラセボ群では 10.2%であった。子宮可動性の制限が改善した被験者の割合は、FSN-013 群では 23.1%、プラセボ群では 6.1%、骨盤の圧痛が改善した被験者の割合は、FSN-013 群では 26.9%、プラセボ群では 10.2%であり、いずれの項目においても、FSN-013 群はプラセボ群に比べて数値的に改善した。
チョコレート嚢胞をベースライン時点で有する被験者は、FSN-013 群で 7 例、プラセボ群で 8 例であり、当該評価項目の対象例数が極めて少ないことから、チョコレート嚢胞の数及び大きさを十分に評価できなかった。また、FSN-013 群において、子宮の明らかな増大は認められなかった。

投与 4 周期目における血清エストラジオール濃度及び血清プロゲステロン濃度は、FSN-013 群ではプラセボ群と比較して明らかな低下がみられ、卵胞成熟、排卵の閾値未満である被験者の割合もプラセボ群と比較して数値的に高かった。また、血清 FSH 濃度は FSN-013 群ではプラ

治験依頼者名： 富士製薬工業株式会社		
商品名： 未定		
有効成分名： Estetrol Hydrate（JAN） Drospirenone（JAN）		

セボ群と比較して明らかな低下がみられ、血清 LH 濃度はプラセボ群と比較して数値的に低下がみられた。
ベースラインから投与 4 周期目までの子宮内膜厚の変化量の平均値（両側 95%信頼区間）は、FSN-013 群で-4.91（-5.76～-4.05）mm、プラセボ群で-1.40（-2.35～-0.45）mm であり、プラセボ群と比較して FSN-013 群で明らかな低下がみられた。

投与 1 周期から 4 周期における、月経困難症に伴う疼痛の緩和を目的とした鎮痛薬の使用累積日数（平均値±標準偏差）は、FSN-013 群で 10.54±11.957 日、プラセボ群で 11.34±8.857 日であり、中央値は FSN-013 群で 7.00 日、プラセボ群で 9.00 日であった。月経困難症に伴う疼痛の緩和を目的とした鎮痛薬の使用累積錠数（平均値±標準偏差）は、FSN-013 群で 15.21±17.601 錠、プラセボ群で 17.74±16.723 錠、中央値は FSN-013 群で 11.00 錠、プラセボ群で 12.00 錠であった。いずれの評価項目も FSN-013 群はプラセボ群に比べて数値的に低かった。

投与 4 周期目における日常活動が「極端に妨げられた」に該当する被験者は、FSN-013 群ではみられなかったことに対し、プラセボ群では 6.3%であった。「かなり妨げられた」に該当する被験者の割合も、FSN-013 群では 8.6%、プラセボ群では 24.1%であり、FSN-013 群ではプラセボ群に比べて数値的に低かった。また、「全く妨げられなかった／あまり妨げられなかった」に該当する被験者の割合は、FSN-013 群では 54.3%、プラセボ群では 29.1%であり、FSN-013 群ではプラセボ群に比べて数値的に高かった。追加解析で行った Fisher の正確検定から薬剤群間に統計学的有意差（p = 0.001）がみられた。投与 4 周期目に患者日誌にて連日収集した日常活動に対する障害の程度別日数も同様な傾向を示し、全く妨げられなかった日数は、FSN-013 群ではプラセボ群に比べて数値的に増加した。
投与 4 周期目における睡眠が「極端に妨げられた」に該当する被験者は、FSN-013 群ではみられなかったことに対し、プラセボ群では 5.1%であった。「かなり妨げられた」に該当する被験者の割合は、FSN-013 群では 4.9%、プラセボ群では 15.2%であり、FSN-013 群ではプラセボ群に比べて数値的に低かった。また、「全く妨げられなかった／あまり妨げられなかった」に該当する被験者は、FSN-013 群では 82.7%、プラセボ群では 54.4%であり、特に、「全く妨げられなかった」に該当する被験者の割合はプラセボ群での 11.4%に対し、FSN-013 群では 44.4%と数値的に高かった。追加解析で行った Fisher の正確検定から薬剤群間に統計学的有意差（p＜0.001）がみられた。投与 4 周期目に患者日誌にて連日収集した睡眠に対する障害の程度別日数も同様な傾向を示し、全く妨げられなかった日数は、FSN-013 群ではプラセボ群に比べて数値的に増加した。

治験依頼者名： 富士製薬工業株式会社		
商品名： 未定		
有効成分名： Estetrol Hydrate（JAN） Drospirenone（JAN）		

労働生産性に対する障害については、「過去 7 日間の就業効率への影響」及び「過去 7 日間の日常活動への影響」に関して、FSN-013 群はプラセボ群と同程度の減少であったが、「過去 7 日間の就労時間」は、FSN-013 群はプラセボ群と比較して、数値的な改善を示した。
投与 4 周期目の「臨床的全般改善度」が「著明な改善／改善」に該当する被験者の割合（両側 95%信頼区間）は FSN-013 群で 44.4（33.4～55.9）%、プラセボ群で 13.9（7.2～23.5）%であった。また「臨床的全般満足度」が「著しく満足／大変満足」に該当する被験者の割合（両側 95%信頼区間）は FSN-013 群で 49.4（38.1～60.7）%、プラセボ群で 10.1%（4.5～19.0）であった。FSN-013 群は、プラセボ群と比較して「著明な改善／改善」、「著しく満足／大変満足」に該当する被験者の割合が高いことが示され、また、いずれも Fisher の正確検定から薬剤群間に統計学的有意差（$p<0.001$）がみられた。

薬物動態の結果
血漿中 E4 濃度及び血漿中 DRSP 濃度は、FSN-013 投与 0-2 時間後にそれぞれ最も高い濃度が認められた。

安全性の結果
安全性解析対象集団を対象とした TEAE は FSN-013 群で 92.6%（75/81 例）、プラセボ群で 78.5%（62/79 例）発現し、治験薬との因果関係が「関連あり」である TEAE は FSN-013 群で 79%（64/81 例）、プラセボ群で 35.4%（28/79 例）に発現した。
死亡、その他の重篤な有害事象として、治験薬投与前のベースライン観察期間中に虫垂炎が 1 例に 1 件認められた。他の重要な TEAE として PT 別で、FSN-013 群で、片頭痛が 1 例に 1 件認められた。プラセボ群で倦怠感が 1 例に 1 件、片頭痛が 1 例に 1 件認められた。治験薬に関する処置が「投与中止」である TEAE として、倦怠感がプラセボ群で 1 例に 1 件、片頭痛が FSN-013 群で 1 例に 1 件、プラセボ群で 1 例に 1 件認められた。特に注目すべき TEAE として、血栓症に関連する有害事象、DRSP 投与に関連すると考えられる有害事象及び器質性疾患に関連する有害事象は認められなかった。EP 配合剤投与に関連すると考えられる有害事象として PT 別で、FSN-013 群で、片頭痛が 1 例に 1 件認められた。プラセボ群で、片頭痛が 2 例に 2 件認められた。
FSN-013 群で、5%以上の頻度で発現した、治験薬との因果関係が「関連あり」の TEAE は、PT 別で発現割合の高い順に、「月経中間期出血」［FSN-013 群：60.5%（49/81 例）、プラセボ 16.5%（13/79 例）］、「重度月経出血」［FSN-013 群：14.8%（12/81 例）、プラセボ群 0.0%（0/79

治験依頼者名： 富士製薬工業株式会社		
商品名： 未定		
有効成分名： Estetrol Hydrate（JAN） Drospirenone（JAN）		

例)]、「悪心」[FSN-013 群：9.9%（8/81 例)、プラセボ群 0.0%（0/79 例)] 及び「乳房痛」[FSN-013 群：7.4%（6/81 例)、プラセボ群 1.3%（1/79 例)] であった。
血液学的検査値、血液生化学的検査値、尿検査値、血液凝固系検査値では、EP 配合剤の投与、FSN-013 に含まれる DRSP の作用、非臨床試験での E4 投与に伴い変化が認められた又は影響されると考えられる該当検査項目において、経時的推移は FSN-013 群及びプラセボ群で同様であった。
バイタルサイン、体重、12 誘導心電図、乳房検査では比較試験期を通して特記すべき異常又は異常変動は認められなかった。
被験者自身が患者日誌に入力した出血事象に関し、治験責任医師が月経中間期出血と判定した TEAE の発現割合は、FSN-013 群の投与 1 周期目に 39.5%［ごく少量（点状出血程度）19.8%、通常の月経量より少ない 14.8%、通常の月経量 3.7%及び通常の月経量より多い 1.2%］であったが、以降漸減し、投与 2 周期目～投与 4 周期目の発現頻度は 24.1%～27.0%、また、ごく少量（点状出血程度）は 8.8～14.1%であり、プラセボ群［月経中間期出血 6.8～11.8%、ごく少量（点状出血程度）5.4～9.2%］よりも多く認められた。

結論：
日本人の月経困難症患者を対象に、FSN-013 を 24 日間、直後にプラセボを 4 日間投与する計 28 日間を 1 周期とし、4 周期（16 週間）投与したとき、主要評価項目であるベースライン観察期から投与 4 周期目までの月経困難症スコア合計値の変化量は、FSN-013 群で-2.3±1.59（-2.6～-1.9)、プラセボ群で-0.9±1.26（-1.1～-0.6）であった。変化量に関する共分散分析の結果、FSN-013 群とプラセボ群との群間差の点推定値（両側 95%信頼区間）は、-1.4（-1.8～-1.0）であり、主要評価項目について FSN-013 群のプラセボ群に対する優越性が検証された（p< 0.001)。また、副解析としての感度分析（MI 法及びプラセボ MI 法）及び治験実施計画書に適合した対象集団を用いた共分散分析（LOCF 法による欠測値補完）の結果も同様であった。
月経困難症を効能・効果とする国内既承認薬（EE/NET 配合剤、EE/DRSP 配合剤及び EE/LNG 配合剤）に関するプラセボ対照検証試験における群間差（実薬群−プラセボ群）は−1.0～−0.9 と報告されており、FSN-013 においても同様、1 点以上の月経困難症スコア合計値の改善を認めた。同時に、投与 4 周期目までの月経困難症スコア合計値に関する投与前からの変化量が 2 点以上であった被験者の割合は 64.3%であり、多くの被験者で 2 点以上の改善がみられ、またプラセボ群での被験者割合（28.4%）の約 2.3 倍に相当した。なお、国内既承認薬当該試験における月経時の疼痛 VAS の投与前からの変化量は-20.6～-13.1 mm であり、疼痛スコア（NRS）の 1～2 段階の改善に相当する。

治験依頼者名： 富士製薬工業株式会社		
商品名： 未定		
有効成分名： Estetrol Hydrate（JAN） Drospirenone（JAN）		

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

月経困難症の主訴である疼痛に加えて症状の多様性に鑑み、月経困難症症状、月経時又は消退出血時の骨盤痛、並びに月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛についても VAS を用いた評価を行った。
投与 4 周期目までの投与前からの VAS 値変化量に関する群間差（FSN-013 群－プラセボ群）の点推定値（両側 95%信頼区間）は、月経困難症症状に対する VAS 値では-25.8（-33.6～-18.0）mm、月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値は-25.6（-33.7～-17.4）mm であり、いずれの評価項目においてもプラセボ群と比較して統計的に有意な改善が認められた（$p< 0.001$）。機能性月経困難症患者と器質性月経困難症患者に対しても、月経困難症症状に対する VAS 値、及び月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値の変化量は同様の結果であった。
なお、月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛については、両群間で差は認められなかったが、月経困難症症状は月経時において増悪することによると考えられる。

器質性月経困難症の原疾患である子宮筋腫、子宮内膜症及び子宮腺筋症と診断された被験者を対象に、子宮可動性制限、骨盤圧痛及びダグラス窩硬結の双合診を実施し、投与前後における変化を改善率（なし、軽度、中等度、高度の 4 段階評価から投与前後で 1 段階以上の改善）として評価した。ダグラス窩硬結、子宮可動性制限及び骨盤圧痛の各改善率は、FSN-013 群ではそれぞれ 15.4%、23.1%及び 26.9%であり、プラセボ群での改善率 6.1～10.2%に比較して、数値的に大きな改善が FSN-013 の 4 周期投与によりみられた。
一方、卵巣チョコレート嚢胞の数及び大きさについては、両群ともに被験者数が十分でなく、評価は困難であった。また、子宮の大きさについては、FSN-013 群において増大を示唆する所見はみられなかった。

エストラジオール、プロゲスチン、FSH 及び LH の血清中濃度に関する投与前後の比較から、視床下部－脳下垂体－卵巣軸に対する FSN-013 の有意な抑制がみられ、同時に子宮内膜の菲薄化も認められたことから、「卵胞成熟－排卵－黄体形成」の抑制効果が確認された。

治験依頼者名： 富士製薬工業株式会社		
商品名： 未定		
有効成分名： Estetrol Hydrate（JAN） Drospirenone（JAN）		

月経困難症に伴う疼痛緩和を目的に鎮痛薬が使用された日数・錠数は、プラセボ群と比較してFSN-013 群の方が少なかったことから、FSN-013 は月経困難症の改善により、月経困難症患者の鎮痛薬の使用日数及び使用錠数を減少させることが示された。
日常活動に対する障害、睡眠に対する障害及び労働生産性に対する障害に関する評価は、プラセボ群と比較して FSN-013 群で改善傾向が認められたと同様に、医師評価の臨床的全般改善度及び被験者評価の臨床的全般満足度のいずれもプラセボ群に比して改善がみられた。
以上の主要評価項目及び各副次評価項目の成績から、FSN-013 は月経困難症治療に対する有効性が確認された。

安全性に関しては、FSN-013 の投与中に治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された重篤な TEAE 及び重度の TEAE は認められなかった。FSN-013 の投与中に治験薬に関する処置が「投与中止」である TEAE として片頭痛が 1 例に認められたが、他の EP 配合剤投与でも報告されている有害事象であり、本治験では特に注目すべき有害事象とした。
FSN-013 群で 5%以上の頻度で発現した治験薬との因果関係ありと判定された TEAE は月経中間期出血［FSN-013 群：60.5%（49/81 例）、プラセボ 16.5%（13/79 例）］、重度月経出血［FSN-013 群：14.8%（12/81 例）、プラセボ群 0.0%（0/79 例）］、悪心［FSN-013 群：9.9%（8/81 例）、プラセボ群 0.0%（0/79 例）］、乳房痛［FSN-013 群：7.4%（6/81 例）、プラセボ群 1.3%（1/79 例）］であり、いずれも FSN-013 群で比較的多く認められたが、そのうち重度な TEAE は認められなかったこと、さらにいずれも他の EP 配合剤の服用に伴う発現が多くみられるものであったことから、これらの TEAE は忍容可能であると判断した。
臨床検査値、バイタルサイン、乳房検査、心電図検査では比較試験期間を通じて FSN-013 投与による影響は認められなかった。
被験者自身が患者日誌に入力した出血事象に関し、治験責任医師が月経中間期出血と判定した TEAE の発現割合は、FSN-013 群の投与 1 周期目に 39.5%（そのうち点状出血は 19.8%）であったが、以降漸減し、投与 2 周期目～投与 4 周期目の発現頻度は 24.1%～27.0%、また点状出血の発現割合は 8.8～14.1%であった。
この値はプラセボ群と比較して高かったが、OC・LEP ガイドライン 2020 年度版での記載「OC 服用者の 20%が異常子宮出血を経験する。」（OC・LEP ガイドライン, 2021d）から予測し得る範囲内であると考えられた。さらに、今回の試験で有害事象として報告された月経中間期出血は全て軽度であり、中止に至るものではなかった。以上のことから、FSN-013 によって発生した月経中間期出血は忍容可能であると判断した。

治験依頼者名： 富士製薬工業株式会社		
商品名： 未定		
有効成分名： Estetrol Hydrate（JAN） Drospirenone（JAN）		
結論として、FSN-013 を 4 周期（16 週間）投与した際、月経困難症に対する有効性が検証され、忍容性も良好であると考えられた。		

2.7.6.27.1 治験対象被験者

2.7.6.27.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6-28 に示す。162 例（FSN-013 群 82 例、プラセボ群 80 例）が無作為化され、160 例（FSN-013 群 81 例、プラセボ群 79 例）に治験薬が投与された。比較試験期の途中で 8 例（FSN-013 群 3 例、プラセボ群 5 例）が投与を中止し、比較試験期を完了したのは 152 例（FSN-013 群 78 例、プラセボ群 74 例）であった。

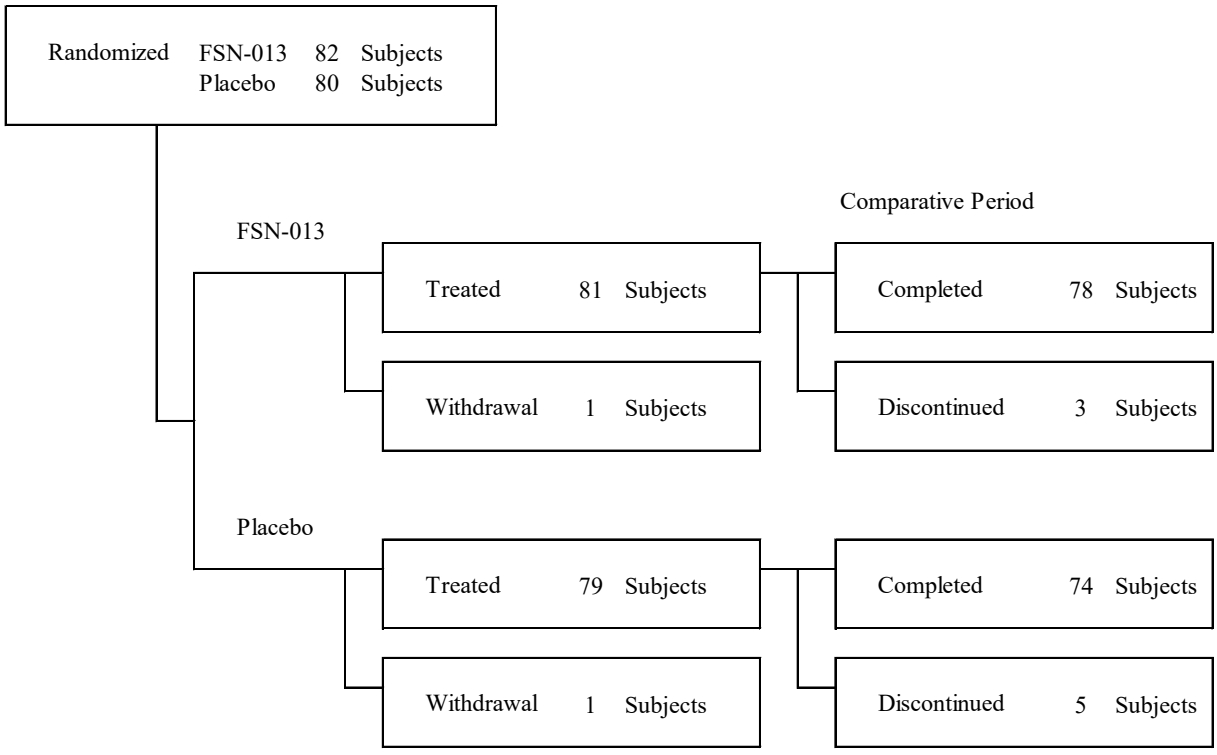


図 2.7.6-28 被験者の内訳（無作為化された被験者）

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

中止理由の内訳を表 2.7.6-76 に示す。

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

表 2.7.6-76 中止理由の内訳（無作為化された被験者）

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

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

2.7.6.27.1.2 治験実施計画書からの逸脱

治療方法や用量が不適切であった被験者は 8 例（FSN-013 群 4 例、プラセボ群 4 例）、禁止されている併用療法を受けた被験者は 21 例（FSN-013 群 8 例、プラセボ群 13 例）認められた。中止基準に該当しているが中止されていない被験者及び選択基準／除外基準を満たしていない被験者は認められなかった。

2.7.6.27.2 有効性の評価

2.7.6.27.2.1 解析したデータセット

解析したデータセットを表 2.7.6-77 に示す。

比較試験期の症例及び症例データの取扱いは 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施した症例検討会にて決定した。その後、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にデータを固定し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に開鍵した。

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

表 2.7.6-77 解析したデータセット（無作為化された被験者）

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

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

2.7.6.27.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

最大の解析対象集団における人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.7.6-78 及び表 2.7.6-79 に示す。

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

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

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

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

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

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

表 2.7.6-78 人口統計学的及び他の基準値の特性（連続量データ）（最大の解析対象集団）

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

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

表 2.7.6-78 人口統計学的及び他の基準値の特性（連続量データ）（最大の解析対象集団）（続き）

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

1) only "Current" subject

表 2.7.6-78 人口統計学的及び他の基準値の特性（連続量データ）（最大の解析対象集団）（続き）

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

表 2.7.6-78 人口統計学的及び他の基準値の特性（連続量データ）（最大の解析対象集団）（続き）

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

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

表 2.7.6-79 人口統計学的及び他の基準値の特性（カテゴリカルデータ）（最大の解析対象集団）

Characteristic	Category	FSN-013	Placebo	Total
		N = 81	N = 79	N = 160
		n (%)	n (%)	n (%)
Age	20 - 29	25 (30 9)	32 (40 5)	57 (35 6)
(year)	30 - 39	30 (37 0)	29 (36 7)	59 (36 9)
	40 - 49	26 (32 1)	18 (22 8)	44 (27 5)
	50 - 59	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)
	60 <=	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)
Weight	< 40	2 (2 5)	0 (0 0)	2 (1 3)
(kg)	40 <=, < 50	23 (28 4)	23 (29 1)	46 (28 8)
	50 <=, < 60	37 (45 7)	40 (50 6)	77 (48 1)
	60 <=, < 70	14 (17 3)	14 (17 7)	28 (17 5)
	70 <=, < 80	5 (6 2)	1 (1 3)	6 (3 8)
	80 <=	0 (0 0)	1 (1 3)	1 (0 6)
BMI	< 18 5	14 (17 3)	4 (5 1)	18 (11 3)
(kg/m^2)	18 5 <=, < 25	56 (69 1)	68 (86 1)	124 (77 5)
	25 <=	11 (13 6)	7 (8 9)	18 (11 3)
Complications / Medical History	No	5 (6 2)	5 (6 3)	10 (6 3)
	Yes	76 (93 8)	74 (93 7)	150 (93 8)
Prior Medications for Dysmenorrhea	No	6 (7 4)	8 (10 1)	14 (8 8)
	Yes	75 (92 6)	71 (89 9)	146 (91 3)
Smoking Status	Never	55 (67 9)	58 (73 4)	113 (70 6)
	Former	16 (19 8)	11 (13 9)	27 (16 9)
	Current	10 (12 3)	10 (12 7)	20 (12 5)
Drinking Status	Never	16 (19 8)	19 (24 1)	35 (21 9)
	Former	23 (28 4)	11 (13 9)	34 (21 3)
	Current	42 (51 9)	49 (62 0)	91 (56 9)
Gravidity	0	40 (49 4)	38 (48 1)	78 (48 8)
	1	12 (14 8)	12 (15 2)	24 (15 0)
	2	11 (13 6)	11 (13 9)	22 (13 8)
	3	9 (11 1)	10 (12 7)	19 (11 9)
	4 <=	9 (11 1)	8 (10 1)	17 (10 6)
Parity	0	45 (55 6)	42 (53 2)	87 (54 4)
	1	11 (13 6)	10 (12 7)	21 (13 1)
	2	15 (18 5)	17 (21 5)	32 (20 0)
	3	9 (11 1)	10 (12 7)	19 (11 9)
	4 <=	1 (1 2)	0 (0 0)	1 (0 6)

Weight measured at Visit 3

表 2.7.6-79 人口統計学的及び他の基準値の特性（カテゴリカルデータ）（最大の解析対象集団）（続き）

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

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

2.7.6.27.2.3 治療の遵守状況の測定

最大の解析対象集団における投与錠数、投与日数、投与期間、及び服薬率を表 2.7.6-80、投与錠数区分又は投与期間区分別頻度を表 2.7.6-81 に示す。休薬期間を含めた服薬率は FSN-013 群 99.90±0.700%、プラセボ群 99.84±0.763%、休薬期間を含めない場合の服薬率は FSN-013 群 99.87±0.807%、プラセボ群 99.87±0.794%、また比較試験期 4 周期（112 日間）のうち、服薬期間が 85～112 日である被験者の割合は FSN-013 群で 96.3%、プラセボ群で 93.7%であり、服薬状況は良好であった。服薬率は比較試験期を通して一定に保たれた。

治験実施計画書に適合した対象集団でも同様の結果であった。

表 2.7.6-80 投与錠数、投与日数、投与期間及び服薬率（最大の解析対象集団）

Parameter	Treatment	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Number of Tablets (tablets)	FSN-013	81	109.2	14.57	19	112.0	112.0	112.0	114
	Placebo	79	108.4	15.10	17	112.0	112.0	112.0	113
Days of Treatment (days)*	FSN-013	81	108.2	14.58	19	111.0	112.0	112.0	112
	Placebo	79	107.2	15.13	17	111.0	112.0	112.0	112
Duration of Treatment (days)**	FSN-013	81	109.2	14.56	19	112.0	112.0	112.0	112
	Placebo	79	108.4	15.10	17	112.0	112.0	112.0	112
Compliance Including 25-28 days (%)***	FSN-013	81	99.90	0.700	95.0	100.00	100.00	100.00	101.8
	Placebo	79	99.84	0.763	94.4	100.00	100.00	100.00	100.9
Compliance Excluding 25-28 days (%)****	FSN-013	81	99.87	0.807	95.0	100.00	100.00	100.00	102.1
	Placebo	79	99.87	0.794	94.4	100.00	100.00	100.00	101.0

Days of Treatment (days)* : Actual administration days (Excluding days with missed tablets).

Duration of Treatment (days)** : End date - Start date + 1 (Including placebo administration).

Compliance Including 25-28 days (%)*** : is defined as number of tablets taken / treatment period including hormone-free intervals.

Compliance Excluding 25-28 days (%)**** : is defined as number of tablets taken / treatment period excluding hormone-free intervals.

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-4 を引用

表 2.7.6-81 投与錠数区分又は投与期間区分別の頻度（最大の解析対象集団）

Parameter	Category	FSN-013	Placebo
		N = 81	N = 79
		n (%)	n (%)
Number of Tablets (tablets)	1 - 28	1 (1.2)	1 (1.3)
	29 - 56	1 (1.2)	2 (2.5)
	57 - 84	1 (1.2)	2 (2.5)
	85 - 112	76 (93.8)	73 (92.4)
	113 <=	2 (2.5)	1 (1.3)
Duration of Treatment (days)	1 - 28	1 (1.2)	1 (1.3)
	29 - 56	1 (1.2)	2 (2.5)
	57 - 84	1 (1.2)	2 (2.5)
	85 - 112	78 (96.3)	74 (93.7)
	113 <=	0 (0.0)	0 (0.0)

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-5 を引用

2.7.6.27.2.4 有効性に関する成績及び個別被験者データ一覧表

2.7.6.27.2.4.1 有効性の解析

2.7.6.27.2.4.1.1 主要評価項目の解析

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

（1） 主解析

最大の解析対象集団を対象に、月経困難症スコア合計値のベースラインからの変化量の推移図を図 2.7.6-29 に、月経困難症スコア合計値及びベースラインからの変化量に関する要約統計量を表 2.7.6-82 に、月経困難症スコア合計値のベースラインからの変化量に関する共分散分析結果を表 2.7.6-83 に示す。なお、ベースラインは Visit 2 若しくは Visit 3 において観察された月経困難症スコアの高い値とした。

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

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

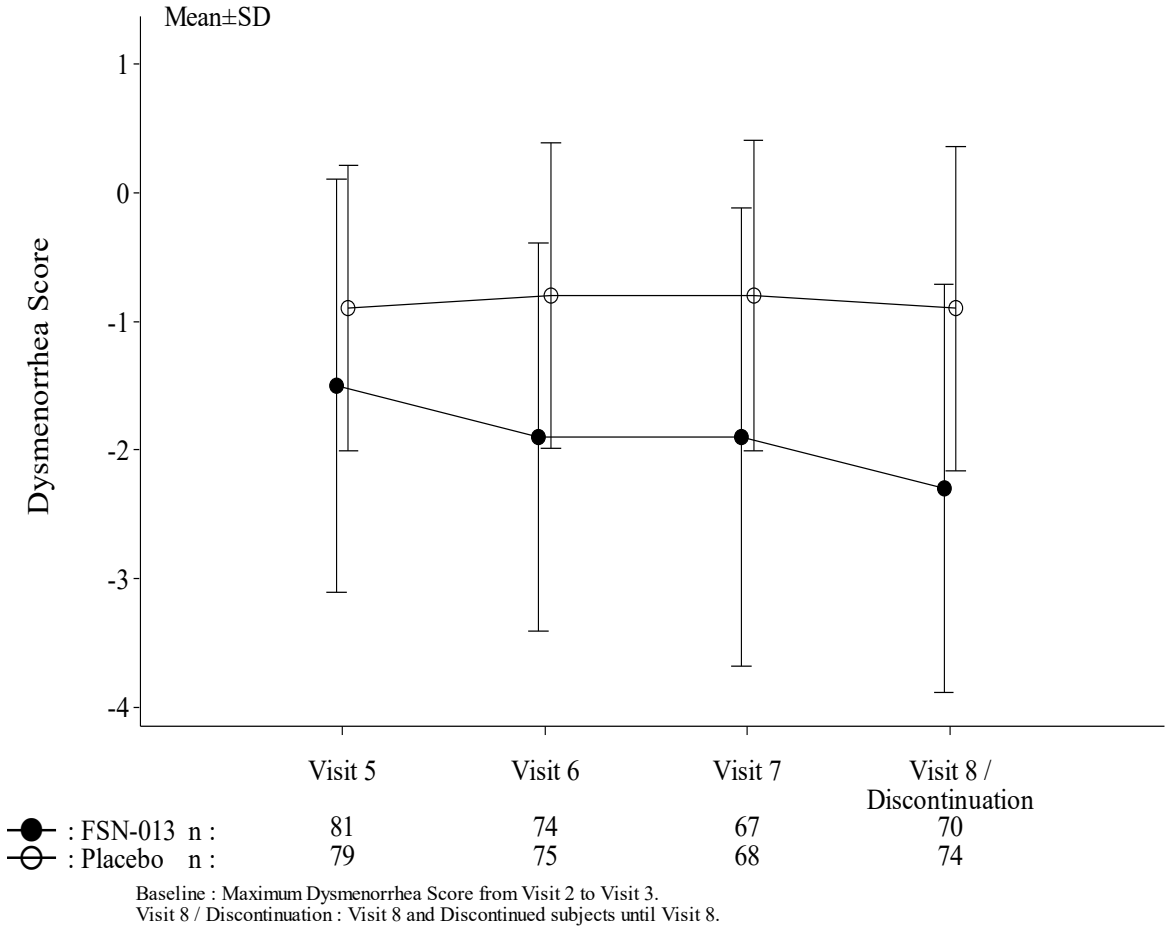


図 2.7.6-29 月経困難症スコア合計値のベースラインからの変化量の推移図（最大の解析対象集団）

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

表 2.7.6-82 月経困難症スコア合計値及びベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）

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

Baseline : Maximum Dysmenorrhea Score from Visit 2 to Visit 3

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

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

表 2.7.6-83 月経困難症スコア合計値のベースラインからの変化量に関する共分散分析結果（最大の解析対象集団）

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

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

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

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

（2） 副解析

1） MI 法による感度分析

最大の解析対象集団を対象に、MI 法による欠測値の補完を実施した場合の、月経困難症スコア合計値のベースラインからの変化量に関する共分散分析結果を表 2.7.6-84 及び表 2.7.6-85 に示す。なお、ベースラインは Visit 2 若しくは Visit 3 において観察された月経困難症スコアの高い値とした。

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

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

表 2.7.6-84 MI 法（FSN-013 群及びプラセボ群のデータを使用）による欠測値の補完を実施した場合の、月経困難症スコア合計値のベースラインからの変化量に関する共分散分析結果（最大の解析対象集団）

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

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

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

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

表 2.7.6-85 MI 法（プラセボ群のデータを使用）による欠測値の補完を実施した場合の、月経困難症スコア合計値のベースラインからの変化量に関する共分散分析結果（最大の解析対象集団）

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

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

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

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

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

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

2) 治験実施計画書に適合した対象集団を用いた共分散分析

治験実施計画書に適合した対象集団を対象に、主解析と同様な解析を行った結果を表 2.7.6-86 及び表 2.7.6-87 に示す。なお、ベースラインは Visit 2 若しくは Visit 3 において観察された月経困難症スコアの高い値とした。

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

表 2.7.6-86 月経困難症スコア合計値のベースラインからの変化量（治験実施計画書に適合した対象集団）

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

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

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

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

表 2.7.6-87 月経困難症スコア合計値のベースラインからの変化量に関する共分散分析結果（治験実施計画書に適合した対象集団）

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

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

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

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

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

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

（3） 共変量による調整

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

最大の解析対象集団での共分散分析結果を表 2.7.6-88 に示す。なお、ベースラインは Visit 2 若しくは Visit 3 において観察された月経困難症スコアの高い値とした。

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

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

表 2.7.6-88 説明変数を含めた月経困難症スコア合計値のベースラインからの変化量に関する共分散分析結果（最大の解析対象集団）

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

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

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

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

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

（4） 部分集団解析

1） 月経困難症診断カテゴリー（機能性、器質性）

追加解析

最大の解析対象集団を対象に、割付因子である月経困難症診断カテゴリー（機能性、器質性）ごとの月経困難症スコア合計値及びベースラインからの変化量に関する要約統計量を表 2.7.6-89 に、ベースラインからの変化量の群間差（FSN-013－プラセボ）を表 2.7.6-90 に示す。なお、ベースラインは Visit 2 若しくは Visit 3 において観察された月経困難症スコアの高い値とした。

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

表 2.7.6-89 月経困難症診断カテゴリー（機能性、器質性）ごとの月経困難症スコア合計値及びベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）

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

表 2.7.6-89 月経困難症診断カテゴリー（機能性、器質性）ごとの月経困難症スコア合計値及びベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）（続き）

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

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

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

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

表 2.7.6-90 月経困難症診断カテゴリー（機能性、器質性）ごとの月経困難症スコアのベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）

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

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

2.7.6.27.2.4.1.2 副次評価項目の解析

2.7.6.27.2.4.1.2.1 治療が有効であった被験者の割合（計算項目）

最大の解析対象集団を対象に、投与後の月経困難症スコア合計値が 2 点以上改善した被験者を有効例と定義し、当該被験者割合を算出した。以下、表 2.7.6-91 に結果を示す。なお、ベースラインは Visit 2 若しくは Visit 3 において観察された月経困難症スコアの高い値とした。

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

表 2.7.6-91 治療が有効であった被験者の割合（最大の解析対象集団）

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

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

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

追加解析

最大の解析対象集団を対象に、投与後の月経困難症スコア合計値が 2 点以上改善した被験者を有効例と定義し、当該被験者割合及び両側 95%信頼区間を算出した。以下、表 2.7.6-92 に結果を示す。なお、ベースラインは Visit 2 若しくは Visit 3 において観察された月経困難症スコアの高い値とした。

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

表 2.7.6-92 治療が有効であった被験者の割合及び両側 95%信頼区間（最大の解析対象集団）

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

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

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

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

最大の解析対象集団を対象に、月経困難症症状に対する VAS 値及びベースラインからの変化量に関する要約統計量を表 2.7.6-93 に、ベースラインからの変化量に関する共分散分析結果を表 2.7.6-94 に示す。なお、ベースラインは Visit 2 若しくは Visit 3 において観察された月経困難症症状に対する VAS 値の高い値とした。

欠測値補完法として FSN-013 群及びプラセボ群のデータを使用する MI 法、並びにプラセボ群のデータのみを使用したプラセボ MI 法を用いた共分散分析結果を表 2.7.6-95、表 2.7.6-96 に示す。

治験実施計画書に適合した対象集団におけるベースラインからの変化量に関する要約統計量を表 2.7.6-97 に、治験実施計画書に適合した対象集団を用いた共分散分析結果を表 2.7.6-98 に示す。

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

欠測値を LOCF 法により補完し、ベースライン観察期から投与 4 周期目（Visit8／中止時）までの月経困難症症状に対する VAS 値の変化量（投与後－ベースライン）を従属変数、投与群及び月経困難症診断カテゴリー（機能性、器質性）を固定効果、ベースライン観察期の月経困難症症状に対する VAS 値を共変量とする共分散分析に基づいて、両群間の差（FSN-013 群－プラセボ群）の点推定値及び標準誤差を算出し、有意水準を 2.5%（片側）として比較した。FSN-013 群とプラセボ群のベースラインから投与 4 周期目（Visit 8／中止時）までの変化量に関する群間差（FSN-013－プラセボ）の点推定値（両側 95%信頼区間）は、-25.8（-33.6～-18.0）mm であり、FSN-013 群はプラセボ群に比較して統計学的に有意な VAS 値の改善を示した（$p < 0.001$）。

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

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

表 2.7.6-93 月経困難症症状に対する VAS 値及びベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period			Comparative Period			
				Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8 / Discontinuation
VAS for Dysmenorrhea Symptoms	Value	FSN-013	n	81	81	0	81	74	67	70
			Mean	65 7	68 9	-	45 2	35 0	34 5	32 0
			SD	21 31	21 06	-	26 91	23 43	26 74	26 77
			Min	15	19	-	0	0	0	0
			Q1	52 0	57 0	-	22 0	16 0	12 0	9 0
			Median	66 0	70 0	-	46 0	30 5	28 0	25 5
			Q3	81 0	85 0	-	64 0	51 0	53 0	56 0
			Max	100	100	-	100	96	98	90
		Placebo	n	79	79	0	79	75	68	74
			Mean	70 5	69 9	-	64 1	64 6	61 1	61 1
			SD	18 28	21 20	-	24 43	24 97	25 41	26 77
			Min	19	14	-	0	3	0	7
			Q1	56 0	60 0	-	55 0	47 0	46 5	44 0
			Median	72 0	72 0	-	70 0	70 0	66 0	67 0
			Q3	85 0	84 0	-	84 0	82 0	78 0	79 0
			Max	100	100	-	100	100	100	100
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	-	81	74	67	70
			Mean	-	-	-	-28 1	-38 8	-37 5	-42 3
			SD	-	-	-	26 66	24 19	26 16	26 24
			Min	-	-	-	-98	-81	-93	-94
			Q1	-	-	-	-49 0	-61 0	-54 0	-66 0
			Median	-	-	-	-27 0	-37 5	-37 0	-42 0
			Q3	-	-	-	-8 0	-19 0	-15 0	-22 0
			Max	-	-	-	33	2	17	14
			95% CI Lower	-	-	-	-34 0	-44 4	-43 9	-48 5
			95% CI Upper	-	-	-	-22 2	-33 2	-31 1	-36 0
		Placebo	n	-	-	-	79	75	68	74
			Mean	-	-	-	-13 9	-13 3	-16 8	-16 3
			SD	-	-	-	19 49	22 39	22 66	22 47
			Min	-	-	-	-73	-97	-100	-74
			Q1	-	-	-	-22 0	-24 0	-26 0	-28 0
			Median	-	-	-	-9 0	-9 0	-10 0	-10 0
			Q3	-	-	-	-1 0	0 0	-2 0	-1 0
			Max	-	-	-	29	40	19	40
			95% CI Lower	-	-	-	-18 2	-18 5	-22 3	-21 5
			95% CI Upper	-	-	-	-9 5	-8 2	-11 3	-11 1

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

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

表 2.7.6-94 月経困難症症状に対する VAS 値のベースラインからの変化量に関する共分散分析結果 （最大の解析対象集団）

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

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

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

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

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

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

表 2.7.6-95 MI 法（FSN-013 群及びプラセボ群のデータを使用）による欠測値の補完を実施した場合の、月経困難症症状に対する VAS 値のベースラインからの変化量に関する共分散分析結果（最大の解析対象集団）

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

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

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

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

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

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

表 2.7.6-96 MI 法（プラセボ群のデータを使用）による欠測値の補完を実施した場合の月経困難症症状に対する VAS 値のベースラインからの変化量に関する共分散分析結果（最大の解析対象集団）

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

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

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

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

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

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

表 2.7.6-97 月経困難症症状に対する VAS 値のベースラインからの変化量（治験実施計画書に適合した対象集団）

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

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

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

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

表 2.7.6-98 月経困難症症状に対する VAS 値のベースラインからの変化量に関する共分散分析結果（治験実施計画書に適合した対象集団）

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

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

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

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

追加解析

最大の解析対象集団を対象に、割付因子である月経困難症診断カテゴリー（機能性、器質性）ごとの月経困難症症状に対する VAS 値及びベースラインからの変化量に関する要約統計量を表 2.7.6-99 に、ベースラインからの変化量の群間差（FSN-013－プラセボ）に関する要約統計量を表 2.7.6-100 に示す。なお、ベースラインは Visit 2 若しくは Visit 3 において観察された月経困難症症状に対する VAS 値の高い値とした。

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

表 2.7.6-99 月経困難症診断カテゴリー（機能性、器質性）ごとの月経困難症症状に対する VAS 値及びベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）

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

表 2.7.6-99 月経困難症診断カテゴリー（機能性、器質性）ごとの月経困難症症状に対する VAS 値及びベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）（続き）

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

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

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

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

表 2.7.6-100 月経困難症診断カテゴリー（機能性、器質性）ごとの月経困難症症状に対する VAS 値のベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）

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

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

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

最大の解析対象集団を対象に、月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値及びベースラインからの変化量に関する要約統計量を表 2.7.6-101 に、ベースラインからの変化量に関する共分散分析結果を表 2.7.6-102 に示す。なお、ベースラインは Visit 2 若しくは Visit 3 において観察された月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値の高い値とした。

欠測値補完法として FSN-013 群及びプラセボ群のデータを使用する MI 法、並びにプラセボ群のデータのみを使用したプラセボ MI 法を用いた共分散分析結果を表 2.7.6-103、表 2.7.6-104 に示す。

治験実施計画書に適合した対象集団におけるベースラインからの変化量に関する要約統計量を表 2.7.6-105 に、治験実施計画書に適合した対象集団を用いた共分散分析結果を表 2.7.6-106 に示す。

FSN-013 群での月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値は、投与 2 周期目（Visit 6）まで減少した後、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）までおおむねプラトーに推移した。投与 4 周期目（Visit 8／中止時）までの VAS 値の変化量の平均値（両側 95%信頼区間）は、FSN-013 群では-44.2（-50.4～-38.0）mm、プラセボ群では-16.9（-23.0～-10.8）mm であった。

欠測値を LOCF 法により補完し、ベースライン観察期から投与 4 周期目（Visit8／中止時）までの月経困難症症状に対する VAS 値の変化量（投与後－ベースライン）を従属変数、投与群及び月経困難症診断カテゴリー（機能性、器質性）を固定効果、ベースライン観察期の月経困難症症状に対する VAS 値を共変量とする共分散分析に基づいて、両群間の差（FSN-013 群－プラセボ群）の点推定値及び標準誤差を算出し、有意水準を 2.5%（片側）として比較した。

FSN-013 群とプラセボ群のベースラインから投与 4 周期目（Visit 8／中止時）までの変化量に関する群間差（FSN-013－プラセボ）の点推定値（両側 95%信頼区間）は、-25.6（-33.7～-17.4）mm であり、FSN-013 群はプラセボ群に比較して統計学的に有意な VAS 値の改善を示した（$p < 0.001$）。

FSN-013 群とプラセボ群のベースラインから投与 4 周期目（Visit 8／中止時）までの変化量に関する群間差（FSN-013－プラセボ）の点推定値（両側 95%信頼区間）は、FSN-013 群及びプラセボ群のデータを使用した MI 法では-26.4（-34.5～-18.3）mm、またプラセボ群のみのデータを使用したプラセボ MI 法では-25.3（-33.5～-17.1）mm であり、いずれも LOCF 法と同様な結果であった。

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

表 2.7.6-101 月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値及びベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period			Comparative Period			
				Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8 / Discontinuation
Pelvic Pain VAS	Value	FSN-013	n	81	81	0	81	74	67	70
			Mean	65 7	67 7	-	41 3	33 5	32 6	29 9
			SD	23 33	21 44	-	27 15	24 35	27 59	26 30
			Min	11	18	-	0	0	0	0
			Q1	47 0	54 0	-	19 0	13 0	11 0	8 0
			Median	68 0	69 0	-	41 0	28 5	27 0	23 5
			Q3	87 0	83 0	-	60 0	47 0	49 0	47 0
			Max	100	100	-	100	98	100	90
		Placebo	n	79	79	0	79	75	68	74
			Mean	67 6	67 2	-	61 2	60 9	55 6	57 6
			SD	19 85	22 41	-	25 68	26 48	26 37	28 87
			Min	24	8	-	3	0	0	0
			Q1	53 0	53 0	-	49 0	37 0	42 5	35 0
			Median	70 0	71 0	-	69 0	66 0	56 5	63 5
			Q3	81 0	84 0	-	79 0	81 0	78 5	80 0
			Max	100	100	-	100	100	100	100
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	-	81	74	67	70
			Mean	-	-	-	-32 0	-39 8	-40 4	-44 2
			SD	-	-	-	26 88	25 32	28 10	25 94
			Min	-	-	-	-96	-90	-92	-97
			Q1	-	-	-	-51 0	-60 0	-62 0	-63 0
			Median	-	-	-	-34 0	-39 0	-39 0	-41 0
			Q3	-	-	-	-11 0	-17 0	-18 0	-23 0
			Max	-	-	-	20	17	27	7
			95% CI Lower	-	-	-	-38 0	-45 7	-47 3	-50 4
			95% CI Upper	-	-	-	-26 1	-33 9	-33 6	-38 0
		Placebo	n	-	-	-	79	75	68	74
			Mean	-	-	-	-13 9	-14 1	-19 2	-16 9
			SD	-	-	-	19 69	23 81	25 23	26 36
			Min	-	-	-	-67	-100	-100	-86
			Q1	-	-	-	-24 0	-23 0	-33 0	-30 0
			Median	-	-	-	-9 0	-10 0	-14 0	-9 5
			Q3	-	-	-	0 0	-1 0	-1 5	0 0
			Max	-	-	-	23	34	27	43
			95% CI Lower	-	-	-	-18 3	-19 6	-25 3	-23 0
			95% CI Upper	-	-	-	-9 5	-8 7	-13 1	-10 8

Baseline : Maximum value of Pelvic Pain VAS from Visit 2 to Visit 3

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

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-25 を引用

表 2.7.6-102 月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値のベースラインからの変化量に関する共分散分析結果（最大の解析対象集団）

Difference of LSMeans (FSN-013 - Placebo)				
Estimated Value	Standard Error	95% Confidence Interval		p-Value
		Lower Limit	Upper Limit	
-25.6	4.12	-33.7	-17.4	< 0.001

Baseline : Maximum value of Pelvic Pain VAS from Visit 2 to Visit 3.

ANCOVA Model : Change of Pelvic Pain VAS at Visit 8 / Discontinuation as dependent variable.

Treatment group, Dysmenorrhea category as fixed effect. Baseline Pelvic Pain VAS as covariable.

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

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-26 を引用

表 2.7.6-103 MI 法（FSN-013 群及びプラセボ群のデータを使用）による欠測値の補完を実施した場合の、月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値のベースラインからの変化量に関する共分散分析結果（最大の解析対象集団）

Difference of LSMeans (FSN-013 - Placebo)				
Estimated Value	Standard Error	95% Confidence Interval		p-Value
		Lower Limit	Upper Limit	
-26.4	4.13	-34.5	-18.3	< 0.001

Baseline : Maximum value of Pelvic Pain VAS from Visit 2 to Visit 3.

ANCOVA Model : Change of Pelvic Pain VAS at Visit 8 as dependent variable.

Treatment group, Dysmenorrhea category as fixed effect. Baseline Pelvic Pain VAS as covariable.

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

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-27 を引用

表 2.7.6-104 MI 法（プラセボ群のデータを使用）による欠測値の補完を実施した場合の、月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値のベースラインからの変化量に関する共分散分析結果（最大の解析対象集団）

Difference of LSMeans (FSN-013 - Placebo)				
Estimated Value	Standard Error	95% Confidence Interval		p-Value
		Lower Limit	Upper Limit	
-25.3	4.19	-33.5	-17.1	< 0.001

Baseline : Maximum value of Pelvic Pain VAS from Visit 2 to Visit 3.

ANCOVA Model : Change of Pelvic Pain VAS at Visit 8 as dependent variable.

Treatment group, Dysmenorrhea category as fixed effect. Baseline Pelvic Pain VAS as covariable.

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

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-28 を引用

表 2.7.6-105 月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値のベースラインからの変化量（治験実施計画書に適合した対象集団）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Comparative Period			
				Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8 / Discontinuation
Pelvic Pain VAS	Change from Baseline	FSN-013	n	76	69	63	65
			Mean	-31.7	-40.0	-40.3	-43.8
			SD	27.37	25.84	28.64	26.56
			Min	-96	-90	-92	-97
			Q1	-51.5	-60.0	-62.0	-63.0
			Median	-33.5	-40.0	-39.0	-42.0
			Q3	-9.0	-17.0	-18.0	-22.0
			Max	20	17	27	7
			95% CI Lower	-38.0	-46.3	-47.5	-50.3
			95% CI Upper	-25.5	-33.8	-33.1	-37.2
		Placebo	n	76	72	65	71
			Mean	-14.1	-13.6	-20.1	-17.2
			SD	19.97	23.73	25.37	26.74
			Min	-67	-100	-100	-86
			Q1	-25.5	-23.0	-33.0	-31.0
			Median	-9.0	-9.0	-15.0	-10.0
			Q3	-0.5	-1.0	-2.0	0.0
			Max	23	34	27	43
			95% CI Lower	-18.7	-19.2	-26.4	-23.6
			95% CI Upper	-9.6	-8.1	-13.8	-10.9

Baseline : Maximum value of Pelvic Pain VAS from Visit 2 to Visit 3.

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

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-29 を引用

表 2.7.6-106 月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値のベースラインからの変化量に関する共分散分析結果（治験実施計画書に適合した対象集団）

Difference of LSMeans (FSN-013 - Placebo)				
Estimated Value	Standard Error	95% Confidence Interval		p-Value
		Lower Limit	Upper Limit	
-24.4	4.30	-32.9	-15.9	< 0.001

Baseline : Maximum value of Pelvic Pain VAS from Visit 2 to Visit 3.

ANCOVA Model : Change of Pelvic Pain VAS at Visit 8 / Discontinuation as dependent variable.

Treatment group, Dysmenorrhea category as fixed effect. Baseline Pelvic Pain VAS as covariable.

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

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-30 を引用

追加解析

最大の解析対象集団を対象に、割付因子である月経困難症診断カテゴリー（機能性、器質性）ごとの月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値及びベースラインからの変化量に関する要約統計量を表 2.7.6-107 に、ベースラインからの変化量の群間差（FSN-013－プラセボ）に関する要約統計量を表 2.7.6-108 に示す。なお、ベースラインは Visit 2 若しくは Visit 3 において観察された月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値の高い値とした。

FSN-013 群とプラセボ群のベースラインから投与 4 周期目（Visit 8／中止時）までの変化量に関する群間差（FSN-013－プラセボ）［平均値（両側 95%信頼区間）］は、機能性月経困難症患者で-22.5（-36.8～-8.2）、器質性月経困難症患者で-30.2（-41.2～-19.2）であり、同様の結果であった。

表 2.7.6-107 月経困難症診断カテゴリー（機能性、器質性）ごとの月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値及びベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）

Dysmenorrhea Category	Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period			Comparative Period			
					Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8 / Discontinuation
Primary Dysmenorrhea	Pelvic Pain VAS	Value	FSN-013	n	29	29	0	29	27	26	27
				Mean	63.4	69.6	-	40.9	33.9	30.3	33.0
				SD	23.44	22.03	-	21.42	22.03	26.05	27.08
				Min	16	30	-	2	0	0	0
				Q1	47.0	59.0	-	24.0	16.0	11.0	10.0
				Median	61.0	71.0	-	38.0	28.0	22.0	26.0
				Q3	82.0	82.0	-	55.0	55.0	48.0	52.0
				Max	100	100	-	85	72	98	84
			Placebo	n	30	30	0	30	29	25	27
				Mean	67.9	65.4	-	59.8	58.0	54.0	54.4
				SD	19.93	24.50	-	22.66	25.59	27.29	28.46
				Min	27	8	-	5	0	0	5
				Q1	48.0	55.0	-	49.0	44.0	43.0	35.0
				Median	74.5	72.5	-	61.0	62.0	51.0	58.0
				Q3	81.0	83.0	-	77.0	73.0	79.0	79.0
				Max	100	100	-	92	98	91	100
		Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	-	29	27	26	27
				Mean	-	-	-	-34.9	-41.4	-45.3	-42.0
				SD	-	-	-	22.12	24.22	28.77	23.91
				Min	-	-	-	-87	-86	-91	-92
				Q1	-	-	-	-43.0	-62.0	-64.0	-54.0
				Median	-	-	-	-38.0	-40.0	-48.0	-40.0
				Q3	-	-	-	-17.0	-17.0	-22.0	-21.0
				Max	-	-	-	14	1	27	7
				95% CI Lower	-	-	-	-43.3	-51.0	-57.0	-51.5
				95% CI Upper	-	-	-	-26.5	-31.8	-33.7	-32.5
			Placebo	n	-	-	-	30	29	25	27
				Mean	-	-	-	-15.5	-17.8	-22.7	-19.5
				SD	-	-	-	19.77	27.13	28.40	28.34
				Min	-	-	-	-67	-100	-100	-75
				Q1	-	-	-	-28.0	-23.0	-37.0	-30.0
				Median	-	-	-	-14.0	-10.0	-13.0	-10.0
				Q3	-	-	-	-2.0	-3.0	-1.0	4.0
				Max	-	-	-	21	26	10	19
				95% CI Lower	-	-	-	-22.9	-28.1	-34.4	-30.7
				95% CI Upper	-	-	-	-8.1	-7.4	-11.0	-8.3

表 2.7.6-107 月経困難症診断カテゴリー（機能性、器質性）ごとの月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値及びベースラインからの変化量（続き）

Dysmenorrhea Category	Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period			Comparative Period			
					Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8 / Discontinuation
Secondary Dysmenorrhea	Pelvic Pain VAS	Value	FSN-013	n	52	52	0	52	47	41	43
				Mean	67.0	66.7	-	41.5	33.3	34.0	28.0
				SD	23.40	21.26	-	30.08	25.81	28.75	25.93
				Min	11	18	-	0	0	0	0
				Q1	50.0	54.0	-	16.0	11.0	12.0	6.0
				Median	70.0	68.0	-	41.5	29.0	28.0	23.0
				Q3	87.0	83.5	-	69.5	47.0	49.0	40.0
				Max	100	100	-	100	98	100	90
			Placebo	n	49	49	0	49	46	43	47
				Mean	67.4	68.3	-	62.0	62.7	56.6	59.5
				SD	20.00	21.22	-	27.56	27.14	26.10	29.25
				Min	24	27	-	3	8	0	0
				Q1	54.0	53.0	-	49.0	36.0	36.0	31.0
				Median	67.0	70.0	-	70.0	70.5	58.0	68.0
				Q3	80.0	84.0	-	82.0	84.0	78.0	81.0
				Max	100	100	-	100	100	100	100
		Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	-	52	47	41	43
				Mean	-	-	-	-30.5	-38.9	-37.3	-45.6
				SD	-	-	-	29.28	26.15	27.55	27.32
				Min	-	-	-	-96	-90	-92	-97
				Q1	-	-	-	-52.5	-59.0	-55.0	-67.0
				Median	-	-	-	-26.5	-38.0	-38.0	-43.0
				Q3	-	-	-	-4.5	-17.0	-17.0	-24.0
				Max	-	-	-	20	17	18	-1
				95% CI Lower	-	-	-	-38.6	-46.6	-46.0	-54.0
				95% CI Upper	-	-	-	-22.3	-31.2	-28.6	-37.2
			Placebo	n	-	-	-	49	46	43	47
				Mean	-	-	-	-12.9	-11.8	-17.2	-15.4
				SD	-	-	-	19.77	21.46	23.31	25.35
				Min	-	-	-	-66	-62	-86	-86
				Q1	-	-	-	-17.0	-23.0	-30.0	-31.0
				Median	-	-	-	-9.0	-9.0	-14.0	-8.0
				Q3	-	-	-	0.0	1.0	-2.0	0.0
				Max	-	-	-	23	34	27	43
				95% CI Lower	-	-	-	-18.6	-18.2	-24.4	-22.8
				95% CI Upper	-	-	-	-7.2	-5.5	-10.0	-8.0

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

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

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-31 を引用

表 2.7.6-108 月経困難症診断カテゴリー（機能性、器質性）ごとの月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値のベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）

Parameter	Dysmenorrhea Category	Difference of Means (FSN-013 - Placebo)		
		Difference	95% Confidence Interval	
			Lower Limit	Upper Limit
Pelvic Pain VAS	Total	-27.3	-35.9	-18.7
	Primary Dysmenorrhea	-22.5	-36.8	-8.2
	Secondary Dysmenorrhea	-30.2	-41.2	-19.2

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-32 を引用

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

最大の解析対象集団を対象に、月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛スコア及びベースラインからの変化量に関する要約統計量を表 2.7.6-109 に、ベースラインからの変化量に関する共分散分析結果を表 2.7.6-110 に示す。なお、ベースラインは Visit 2 若しくは Visit 3 において観察された月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛スコアの高い値とした。

欠測値補完法として FSN-013 群及びプラセボ群のデータを使用した MI 法、並びにプラセボ群のみのデータを使用したプラセボ MI 法を用いた共分散分析結果を表 2.7.6-111、表 2.7.6-112 に示す。

治験実施計画書に適合した対象集団を対象に、ベースラインからの変化量に関する要約統計量を表 2.7.6-113 に、ベースラインからの変化量に関する共分散分析結果を表 2.7.6-114 に示す。

FSN-013 群での月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛スコアは、投与 1 周期目（Visit 5）でプラセボと同程度な減少を示した後、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）まで同様の推移を示した。

FSN-013 群とプラセボ群のベースラインから投与 4 周期目（Visit 8／中止時）までの変化量に関する群間差（FSN-013 群－プラセボ群）の点推定値（両側 95%信頼区間）は、-0.1（-0.5～0.4）であり、FSN-013 群のベースラインからの変化量はプラセボ群と比較して同程度であった。

FSN-013 群及びプラセボ群のデータを使用した MI 法、並びにプラセボ群のみのデータを使用したプラセボ MI 法を用いた共分散分析、また治験実施計画書に適合した対象集団を用いた共分散分析（LOCF 法）のいずれにおいても、FSN-013 群のベースラインからの変化量はプラセボ群と比較して同程度であった。

表 2.7.6-109 月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛スコア及びベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period		Comparative Period			
				Visit 2	Visit 3	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8 / Discontinuation
Pelvic Pain Score	Value	FSN-013	n	81	81	80	79	78	81
			Mean	1 2	1 1	1 0	0 8	0 7	1 0
			SD	1 49	1 46	1 35	1 35	1 33	1 59
			Min	0	0	0	0	0	0
			Q1	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
			Median	1 0	1 0	0 5	0 0	0 0	0 0
			Q3	2 0	1 0	1 5	1 0	1 0	1 0
			Max	5	5	5	5	5	5
		Placebo	n	79	79	79	77	74	78
			Mean	1 1	0 8	0 9	0 9	0 8	0 9
			SD	1 38	1 06	1 30	1 31	1 20	1 42
			Min	0	0	0	0	0	0
			Q1	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
			Median	1 0	1 0	0 0	0 0	0 0	0 0
			Q3	2 0	1 0	1 0	1 0	1 0	1 0
			Max	5	5	5	6	5	6
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	80	79	78	81
			Mean	-	-	-0 5	-0 6	-0 7	-0 5
			SD	-	-	1 16	1 52	1 40	1 73
			Min	-	-	-4	-4	-4	-4
			Q1	-	-	-1 0	-1 0	-1 0	-1 0
			Median	-	-	0 0	0 0	-0 5	0 0
			Q3	-	-	0 0	0 0	0 0	0 0
			Max	-	-	2	4	4	4
			95% CI Lower	-	-	-0 8	-1 0	-1 0	-0 9
			95% CI Upper	-	-	-0 3	-0 3	-0 4	-0 1
		Placebo	n	-	-	79	77	74	78
			Mean	-	-	-0 4	-0 4	-0 5	-0 4
			SD	-	-	1 06	1 18	1 24	1 30
			Min	-	-	-4	-4	-4	-4
			Q1	-	-	-1 0	-1 0	-1 0	-1 0
			Median	-	-	0 0	0 0	0 0	0 0
			Q3	-	-	0 0	0 0	0 0	0 0
			Max	-	-	2	3	2	5
			95% CI Lower	-	-	-0 7	-0 6	-0 8	-0 7
			95% CI Upper	-	-	-0 2	-0 1	-0 2	-0 1

Baseline : Maximum value of Pelvic Pain Score from Visit 2 to Visit 3
Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-33 を引用

表 2.7.6-110 月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛スコアのベースラインからの変化量に関する共分散分析結果（最大の解析対象集団）

Difference of LSMeans (FSN-013 - Placebo)				
Estimated Value	Standard Error	95% Confidence Interval		p-Value
		Lower Limit	Upper Limit	
-0.1	0.21	-0.5	0.4	0.771

Baseline : Maximum value of Pelvic Pain Score from Visit 2 to Visit 3.

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

Treatment group, Dysmenorrhea category as fixed effect. Baseline Pelvic Pain Score as covariable.

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

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-34 を引用

表 2.7.6-111 MI 法（FSN-013 群及びプラセボ群のデータを使用）による欠測値の補完を実施した場合の、月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛スコアのベースラインからの変化量に関する共分散分析結果（最大の解析対象集団）

Difference of LSMeans (FSN-013 - Placebo)				
Estimated Value	Standard Error	95% Confidence Interval		p-Value
		Lower Limit	Upper Limit	
-0.1	0.22	-0.5	0.3	0.719

Baseline : Maximum value of Pelvic Pain Score from Visit 2 to Visit 3.

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

Treatment group, Dysmenorrhea category as fixed effect. Baseline Pelvic Pain Score as covariable.

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

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-35 を引用

表 2.7.6-112 MI 法（プラセボ群のデータを使用）による欠測値の補完を実施した場合の、月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛スコアのベースラインからの変化量に関する共分散分析結果（最大の解析対象集団）

Difference of LSMeans (FSN-013 - Placebo)				
Estimated Value	Standard Error	95% Confidence Interval		p-Value
		Lower Limit	Upper Limit	
-0.1	0.22	-0.5	0.3	0.714

Baseline : Maximum value of Pelvic Pain Score from Visit 2 to Visit 3.

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

Treatment group, Dysmenorrhea category as fixed effect. Baseline Pelvic Pain Score as covariable.

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

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-36 を引用

表 2.7.6-113 月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛スコア（治験実施計画書に適合した対象集団）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Comparative Period			
				Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8 / Discontinuation
Pelvic Pain Score	Change from Baseline	FSN-013	n	75	74	73	76
			Mean	-0.5	-0.6	-0.8	-0.5
			SD	1.19	1.57	1.44	1.78
			Min	-4	-4	-4	-4
			Q1	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0
			Median	0.0	0.0	-1.0	0.0
			Q3	0.0	0.0	0.0	0.0
			Max	2	4	4	4
			95% CI Lower	-0.8	-1.0	-1.1	-0.9
			95% CI Upper	-0.3	-0.3	-0.4	-0.1
		Placebo	n	76	74	71	75
			Mean	-0.4	-0.4	-0.5	-0.4
			SD	1.07	1.20	1.26	1.32
			Min	-4	-4	-4	-4
			Q1	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0
			Median	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q3	0.0	0.0	0.0	0.0
			Max	2	3	2	5
			95% CI Lower	-0.6	-0.6	-0.8	-0.7
			95% CI Upper	-0.1	-0.1	-0.2	-0.1

Baseline : Maximum value of Pelvic Pain Score from Visit 2 to Visit 3.

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

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-37 を引用

表 2.7.6-114 月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛スコアのベースラインからの変化量に関する共分散分析結果（治験実施計画書に適合した対象集団）

Difference of LSMeans (FSN-013 - Placebo)				
Estimated Value	Standard Error	95% Confidence Interval		p-Value
		Lower Limit	Upper Limit	
0.0	0.22	-0.5	0.4	0.842

Baseline : Maximum value of Pelvic Pain Score from Visit 2 to Visit 3.

ANCOVA Model : Change of Pelvic Pain Score at Visit 8 / Discontinuation as dependent variable. Treatment group, Dysmenorrhea category as fixed effect. Baseline Pelvic Pain Score as covariable.

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

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-38 を引用

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

最大の解析対象集団を対象に、月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値及びベースラインからの変化量に関する要約統計量を表 2.7.6-115 に、ベースラインからの変化量に関する共分散分析結果を表 2.7.6-116 に示す。なお、ベースラインは Visit 2 若しくは Visit 3 において観察された月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値の高い値とした。

欠測値補完法として FSN-013 群及びプラセボ群のデータを使用した MI 法、並びにプラセボ群のみのデータを使用したプラセボ MI 法を用いた共分散分析結果を表 2.7.6-117、表 2.7.6-118 に示す。

治験実施計画書に適合した対象集団を対象に、ベースラインからの変化量に関する要約統計量を表 2.7.6-119 に、ベースラインからの変化量に関する共分散分析結果を表 2.7.6-120 に示す。

FSN-013 群での月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値は、投与 1 周期目（Visit 5）でプラセボと同程度な減少を示した後、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）まで同様の推移を示した。

FSN-013 群とプラセボ群のベースラインから投与 4 周期目（Visit 8／中止時）までの変化量に関する群間差（FSN-013 群－プラセボ群）の点推定値（両側 95%信頼区間）は、-3.0（-9.3～3.3）mm であり、FSN-013 群のベースラインからの変化量はプラセボ群と比較して同程度あった。

欠測値補完法として FSN-013 群及びプラセボ群のデータを使用した MI 法、並びにプラセボ群のみのデータを使用したプラセボ MI 法を用いた共分散分析、また治験実施計画書に適合した対象集団を用いた共分散分析（LOCF 法）のいずれにおいても FSN-013 群のベースラインからの変化量はプラセボ群と比較して同程度であった。

表 2.7.6-115 月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値及びベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period		Comparative Period			
				Visit 2	Visit 3	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8 / Discontinuation
Pelvic Pain VAS	Value	FSN-013	n	81	81	80	79	78	81
			Mean	17 3	18 9	13 1	11 7	8 4	12 0
			SD	24 07	22 81	22 61	21 47	19 50	22 91
			Min	0	0	0	0	0	0
			Q1	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
			Median	5 0	8 0	0 0	0 0	0 0	0 0
			Q3	26 0	32 0	14 0	15 0	4 0	10 0
			Max	100	76	96	92	95	91
		Placebo	n	79	79	79	77	74	79
			Mean	18 4	13 2	10 5	12 3	13 7	14 0
			SD	21 27	19 43	18 47	18 38	21 00	22 32
			Min	0	0	0	0	0	0
			Q1	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
			Median	11 0	1 0	0 0	0 0	0 0	0 0
			Q3	30 0	25 0	14 0	20 0	22 0	22 0
			Max	75	73	71	79	81	100
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	80	79	78	81
			Mean	-	-	-11 0	-12 3	-15 6	-12 6
			SD	-	-	23 55	22 06	24 07	25 29
			Min	-	-	-85	-67	-77	-81
			Q1	-	-	-20 0	-24 0	-28 0	-25 0
			Median	-	-	-4 0	-6 0	-7 5	-6 0
			Q3	-	-	0 0	0 0	0 0	0 0
			Max	-	-	37	49	55	68
			95% CI Lower	-	-	-16 2	-17 3	-21 0	-18 2
			95% CI Upper	-	-	-5 7	-7 4	-10 1	-7 1
		Placebo	n	-	-	79	77	74	79
			Mean	-	-	-11 9	-10 2	-9 4	-8 5
			SD	-	-	22 61	19 78	24 35	24 22
			Min	-	-	-75	-75	-75	-75
			Q1	-	-	-24 0	-23 0	-22 0	-23 0
			Median	-	-	-4 0	-4 0	-4 5	-6 0
			Q3	-	-	0 0	0 0	0 0	0 0
			Max	-	-	51	27	76	100
			95% CI Lower	-	-	-17 0	-14 7	-15 1	-13 9
			95% CI Upper	-	-	-6 9	-5 7	-3 8	-3 1

Baseline : Maximum value of Pelvic Pain VAS from Visit 2 to Visit 3
Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-39 を引用

表 2.7.6-116 月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値のベースラインからの変化量に関する共分散分析結果（最大の解析対象集団）

Difference of LSMeans (FSN-013 - Placebo)				
Estimated Value	Standard Error	95% Confidence Interval		p-Value
		Lower Limit	Upper Limit	
-3.0	3.21	-9.3	3.3	0.351

Baseline : Maximum value of Pelvic Pain VAS from Visit 2 to Visit 3.

ANCOVA Model : Change of Pelvic Pain VAS at Visit 8 / Discontinuation as dependent variable.

Treatment group, Dysmenorrhea category as fixed effect. Baseline Pelvic Pain VAS as covariable.

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

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-40 を引用

表 2.7.6-117 MI 法（FSN-013 群及びプラセボ群のデータを使用）による欠測値の補完を実施した場合の、月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値のベースラインからの変化量に関する共分散分析結果（最大の解析対象集団）

Difference of LSMeans (FSN-013 - Placebo)				
Estimated Value	Standard Error	95% Confidence Interval		p-Value
		Lower Limit	Upper Limit	
-2.9	3.19	-9.1	3.4	0.371

Baseline : Maximum value of Pelvic Pain VAS from Visit 2 to Visit 3.

ANCOVA Model : Change of Pelvic Pain VAS at Visit 8 as dependent variable.

Treatment group, Dysmenorrhea category as fixed effect. Baseline Pelvic Pain VAS as covariable.

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

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-41 を引用

表 2.7.6-118 MI 法（プラセボ群のデータを使用）による欠測値の補完を実施した場合の、月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値のベースラインからの変化量に関する共分散分析結果（最大の解析対象集団）

Difference of LSMeans (FSN-013 - Placebo)				
Estimated Value	Standard Error	95% Confidence Interval		p-Value
		Lower Limit	Upper Limit	
-2.8	3.19	-9.0	3.5	0.387

Baseline : Maximum value of Pelvic Pain VAS from Visit 2 to Visit 3.

ANCOVA Model : Change of Pelvic Pain VAS at Visit 8 as dependent variable.

Treatment group, Dysmenorrhea category as fixed effect. Baseline Pelvic Pain VAS as covariable.

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

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-42 を引用

表 2.7.6-119 月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値のベースラインからの変化量（治験実施計画書に適合した対象集団）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Comparative Period			
				Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8 / Discontinuation
Pelvic Pain VAS	Change from Baseline	FSN-013	n	75	74	73	76
			Mean	-11.3	-12.7	-16.1	-13.0
			SD	24.22	22.66	24.64	25.93
			Min	-85	-67	-77	-81
			Q1	-23.0	-25.0	-31.0	-25.5
			Median	-4.0	-6.5	-8.0	-6.0
			Q3	0.0	0.0	0.0	0.0
			Max	37	49	55	68
			95% CI Lower	-16.9	-18.0	-21.8	-18.9
			95% CI Upper	-5.8	-7.5	-10.3	-7.0
		Placebo	n	76	74	71	76
			Mean	-11.0	-9.3	-8.3	-8.0
			SD	22.19	19.24	23.73	24.47
			Min	-75	-75	-75	-75
			Q1	-24.0	-18.0	-19.0	-22.0
			Median	-2.0	-3.0	-4.0	-4.0
			Q3	0.0	0.0	0.0	0.0
			Max	51	27	76	100
			95% CI Lower	-16.1	-13.8	-13.9	-13.6
			95% CI Upper	-6.0	-4.9	-2.7	-2.4

Baseline : Maximum value of Pelvic Pain VAS from Visit 2 to Visit 3.

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

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-43 を引用

表 2.7.6-120 月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値のベースラインからの変化量に関する共分散分析結果（治験実施計画書に適合した対象集団）

Difference of LSMeans (FSN-013 - Placebo)				
Estimated Value	Standard Error	95% Confidence Interval		p-Value
		Lower Limit	Upper Limit	
-2.8	3.37	-9.5	3.9	0.409

Baseline : Maximum value of Pelvic Pain VAS from Visit 2 to Visit 3.

ANCOVA Model : Change of Pelvic Pain VAS at Visit 8 / Discontinuation as dependent variable.

Treatment group, Dysmenorrhea category as fixed effect. Baseline Pelvic Pain VAS as covariable.

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

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-44 を引用

2.7.6.27.2.4.1.2.6 ダグラス窩の硬結

最大の解析対象集団のうち器質性月経困難症の被験者を対象に、投与前後におけるダグラス窩の硬結の程度別被験者数及び割合を表 2.7.6-121 に示す。なお、ベースラインは Visit 4 とした。

ベースラインから投与 4 周期目（Visit 8／中止時）までに、ダグラス窩の硬結が改善した被験者の割合は、FSN-013 群では 15.4%（8/52 例）、プラセボ群では 10.2%（5/49 例）であり、FSN-013 群はプラセボ群に比べて数値的に改善した。悪化した被験者数は、FSN-013 群では 2/52 例、プラセボ群では 1/49 例であった。

表 2.7.6-121 ダグラス窩の硬結の程度別被験者数及び割合（最大の解析対象集団中の器質性月経困難症）

Parameter	Treatment	Period	Analysis Visit		Baseline			
					None	Mild	Moderate	Severe
Douglas Fossa Induration	FSN-013	Comparative Period	Visit 8 / Discontinuation (n = 52)	None	25 (48.1)	4 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
				Mild	2 (3.8)	6 (11.5)	4 (7.7)	0 (0.0)
				Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (21.2)	0 (0.0)
				Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Placebo	Comparative Period	Visit 8 / Discontinuation (n = 49)	None	21 (42.9)	2 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
				Mild	1 (2.0)	15 (30.6)	3 (6.1)	0 (0.0)
				Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (14.3)	0 (0.0)
				Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Only for subjects of secondary dysmenorrhoea.

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

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-45 を引用

2.7.6.27.2.4.1.2.7 子宮可動性の制限

最大の解析対象集団のうち器質性月経困難症の被験者を対象に、投与前後における子宮可動性の制限の程度別被験者数及び割合を表 2.7.6-122 に示す。なお、ベースラインは Visit 4 とした。

ベースラインから投与 4 周期目（Visit 8／中止時）までに、子宮可動性の制限が改善した被験者の割合は、FSN-013 群では 23.1%（12/52 例）、プラセボ群では 6.1%（3/49 例）であり、FSN-013 群はプラセボ群に比べて数値的に改善した。悪化した被験者数は、FSN-013 群では 1/52 例、プラセボ群では 2/49 例であった。

表 2.7.6-122 子宮可動性の制限の程度別被験者数及び割合（最大の解析対象集団中の器質性月経困難症）

Parameter	Treatment	Period	Analysis Visit		Baseline			
					None	Mild	Moderate	Severe
Limitation of Uterine Mobility	FSN-013	Comparative Period	Visit 8 / Discontinuation (n = 52)	None	13 (25.0)	7 (13.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
				Mild	0 (0.0)	14 (26.9)	5 (9.6)	0 (0.0)
				Moderate	0 (0.0)	1 (1.9)	12 (23.1)	0 (0.0)
				Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Placebo	Comparative Period	Visit 8 / Discontinuation (n = 49)	None	19 (38.8)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
				Mild	0 (0.0)	16 (32.7)	2 (4.1)	0 (0.0)
				Moderate	1 (2.0)	1 (2.0)	9 (18.4)	0 (0.0)
				Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Only for subjects of secondary dysmenorrhoea.

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

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-46 を引用

2.7.6.27.2.4.1.2.8 骨盤の圧痛

最大の解析対象集団のうち器質性月経困難症の被験者を対象に、投与前後における骨盤の圧痛の程度別被験者数及び割合を表 2.7.6-123 に示す。なお、ベースラインは Visit 4 とした。

ベースラインから投与 4 周期目（Visit 8／中止時）までに、骨盤の圧痛が改善した被験者の割合は、FSN-013 群では 26.9%（14/52 例）、プラセボ群では 10.2%（5/49 例）であり、FSN-013 群はプラセボ群に比べて数値的に改善した。悪化した被験者数は、FSN-013 群では 2/52 例、プラセボ群では 2/49 例であった。

表 2.7.6-123 骨盤の圧痛の程度別被験者数及び割合（最大の解析対象集団中の器質性月経困難症）

Parameter	Treatment	Period	Analysis Visit		Baseline			
					None	Mild	Moderate	Severe
Pelvic Tenderness	FSN-013	Comparative Period	Visit 8 / Discontinuation (n = 52)	None	16 (30.8)	6 (11.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
				Mild	1 (1.9)	10 (19.2)	8 (15.4)	0 (0.0)
				Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (17.3)	0 (0.0)
				Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.9)
	Placebo	Comparative Period	Visit 8 / Discontinuation (n = 49)	None	19 (38.8)	3 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
				Mild	0 (0.0)	13 (26.5)	2 (4.1)	0 (0.0)
				Moderate	0 (0.0)	2 (4.1)	9 (18.4)	0 (0.0)
				Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)

Only for subjects of secondary dysmenorrhoea.

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

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-47 を引用

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

最大の解析対象集団を対象に、チョコレート嚢胞の数、及びベースラインからの変化量に関する要約統計量を表 2.7.6-124 に、チョコレート嚢胞の交差する長径・短径、及びベースラインからの変化量並びに変化率に関する要約統計量を表 2.7.6-125 に、チョコレート嚢胞の体積、及びベースラインからの変化量並びに変化率に関する要約統計量を表 2.7.6-126 に示す。なお、ベースラインは Visit 4 とした。

ベースライン時点でチョコレート嚢胞を有する被験者は、FSN-013 群で 7 例、プラセボ群で 8 例であり、当該評価項目の対象例数が極めて少ないことから、チョコレート嚢胞の数及び大きさを十分に評価できなかった。

なお、これらの対象被験者におけるチョコレート嚢胞の交差する長径・短径及び体積のベースラインからの変化率を中央値も含め評価したところ、FSN-013 群において縮小する傾向がみられた。

表 2.7.6-124 チョコレート嚢胞の数、及びベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period		Comparative Period
				Visit 1	Visit 4	Visit 8 / Discontinuation
Number of Chocolate Cysts	Value	FSN-013	n	52	52	52
			Mean	0.1	0.1	0.1
			SD	0.34	0.34	0.34
			Min	0	0	0
			Q1	0.0	0.0	0.0
			Median	0.0	0.0	0.0
			Q3	0.0	0.0	0.0
			Max	1	1	1
		Placebo	n	49	49	49
			Mean	0.2	0.2	0.2
			SD	0.44	0.55	0.50
			Min	0	0	0
			Q1	0.0	0.0	0.0
			Median	0.0	0.0	0.0
			Q3	0.0	0.0	0.0
			Max	2	2	2
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	52
			Mean	-	-	0.0
			SD	-	-	0.00
			Min	-	-	0
			Q1	-	-	0.0
			Median	-	-	0.0
			Q3	-	-	0.0
			Max	-	-	0
			95% CI Lower	-	-	0.0
			95% CI Upper	-	-	0.0
		Placebo	n	-	-	49
			Mean	-	-	0.0
			SD	-	-	0.14
			Min	-	-	-1
			Q1	-	-	0.0
			Median	-	-	0.0
			Q3	-	-	0.0
			Max	-	-	0
			95% CI Lower	-	-	-0.1
			95% CI Upper	-	-	0.0

Only for subjects of secondary dysmenorrhoea.
If the number of chocolate cysts is 0, the long and short diameter of the chocolate cyst is treated as 0.
Volume : is defined as ((major axis[mm]/10 + minor axis[mm]/10) x (1/2))^3 x 1/2.
Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8.

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-48 を引用

表 2.7.6-125 チョコレート嚢胞の交差する長径・短径、及びベースラインからの変化量並びに変化率（最大の解析対象集団）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period		Comparative Period
				Visit 1	Visit 4	Visit 8 / Discontinuation
Major Axis of the Largest Chocolate Cyst (mm)	Value	FSN-013	n	52	52	52
			Mean	3.13	3.07	2.91
			SD	8.329	8.232	8.200
			Min	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.00
			Median	0.00	0.00	0.00
			Q3	0.00	0.00	0.00
			Max	30.7	34.0	39.4
		Placebo	n	49	49	49
			Mean	2.97	3.33	3.07
			SD	7.167	8.199	7.847
			Min	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.00
			Median	0.00	0.00	0.00
			Q3	0.00	0.00	0.00
			Max	30.4	35.1	35.6
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	52
			Mean	-	-	-0.16
			SD	-	-	3.469
			Min	-	-	-15.2
			Q1	-	-	0.00
			Median	-	-	0.00
			Q3	-	-	0.00
			Max	-	-	18.3
			95% CI Lower	-	-	-1.13
			95% CI Upper	-	-	0.81
		Placebo	n	-	-	49
			Mean	-	-	-0.26
			SD	-	-	1.547
			Min	-	-	-5.8
			Q1	-	-	0.00
			Median	-	-	0.00
			Q3	-	-	0.00
			Max	-	-	4.5
			95% CI Lower	-	-	-0.70
			95% CI Upper	-	-	0.19

Only for subjects of secondary dysmenorrhoea.
If the number of chocolate cysts is 0, the long and short diameter of the chocolate cyst is treated as 0.
Volume : is defined as $((\text{major axis[mm]}/10 + \text{minor axis[mm]}/10) \times (1/2))^3 \times 1/2$.
Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8.

表 2.7.6-125 チョコレート嚢胞の交差する長径・短径、及びベースラインからの変化量並びに変化率（最大の解析対象集団）（続き）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period		Comparative Period
				Visit 1	Visit 4	Visit 8 / Discontinuation
Major Axis of the Largest Chocolate Cyst (mm)	Percent Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	7
			Mean	-	-	-3.12
			SD	-	-	42.790
			Min	-	-	-44.7
			Q1	-	-	-29.84
			Median	-	-	-10.31
			Q3	-	-	1.05
			Max	-	-	86.7
			95% CI Lower	-	-	-42.70
			95% CI Upper	-	-	36.45
		Placebo	n	-	-	8
			Mean	-	-	-9.72
			SD	-	-	21.415
			Min	-	-	-42.4
			Q1	-	-	-23.59
			Median	-	-	-11.53
			Q3	-	-	5.59
			Max	-	-	23.7
			95% CI Lower	-	-	-27.62
			95% CI Upper	-	-	8.18

Only for subjects of secondary dysmenorrhoea.
If the number of chocolate cysts is 0, the long and short diameter of the chocolate cyst is treated as 0.
Volume : is defined as $((\text{major axis[mm]}/10 + \text{minor axis[mm]}/10) \times (1/2))^3 \times 1/2$.
Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8.

表 2.7.6-125 チョコレート嚢胞の交差する長径・短径、及びベースラインからの変化量並びに変化率（最大の解析対象集団）（続き）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period		Comparative Period
				Visit 1	Visit 4	Visit 8 / Discontinuation
Minor Axis of the Largest Chocolate Cyst (mm)	Value	FSN-013	n	52	52	52
			Mean	2.53	2.60	2.14
			SD	6.799	7.019	5.983
			Min	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.00
			Median	0.00	0.00	0.00
			Q3	0.00	0.00	0.00
			Max	28.7	30.6	26.1
		Placebo	n	49	49	49
			Mean	2.51	2.67	2.61
			SD	5.998	6.463	6.578
			Min	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.00
			Median	0.00	0.00	0.00
			Q3	0.00	0.00	0.00
			Max	22.2	26.6	26.7
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	52
			Mean	-	-	-0.46
			SD	-	-	2.909
			Min	-	-	-15.5
			Q1	-	-	0.00
			Median	-	-	0.00
			Q3	-	-	0.00
			Max	-	-	10.4
			95% CI Lower	-	-	-1.27
			95% CI Upper	-	-	0.35
		Placebo	n	-	-	49
			Mean	-	-	-0.06
			SD	-	-	1.578
			Min	-	-	-8.2
			Q1	-	-	0.00
			Median	-	-	0.00
			Q3	-	-	0.00
			Max	-	-	6.2
			95% CI Lower	-	-	-0.52
			95% CI Upper	-	-	0.39

Only for subjects of secondary dysmenorrhoea.
If the number of chocolate cysts is 0, the long and short diameter of the chocolate cyst is treated as 0.
Volume : is defined as $((\text{major axis[mm]}/10 + \text{minor axis[mm]}/10) \times (1/2))^3 \times 1/2$.
Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8.

表 2.7.6-125 チョコレート嚢胞の交差する長径・短径、及びベースラインからの変化量並びに変化率（最大の解析対象集団）（続き）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period		Comparative Period
				Visit 1	Visit 4	Visit 8 / Discontinuation
Minor Axis of the Largest Chocolate Cyst (mm)	Percent Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	7
			Mean	-	-	-14.51
			SD	-	-	38.851
			Min	-	-	-50.7
			Q1	-	-	-39.78
			Median	-	-	-28.14
			Q3	-	-	-1.96
			Max	-	-	66.2
			95% CI Lower	-	-	-50.44
			95% CI Upper	-	-	21.43
		Placebo	n	-	-	8
			Mean	-	-	-3.52
			SD	-	-	27.370
			Min	-	-	-50.6
			Q1	-	-	-16.97
			Median	-	-	1.56
			Q3	-	-	7.62
			Max	-	-	38.0
			95% CI Lower	-	-	-26.40
			95% CI Upper	-	-	19.36

Only for subjects of secondary dysmenorrhoea.
If the number of chocolate cysts is 0, the long and short diameter of the chocolate cyst is treated as 0.
Volume : is defined as ((major axis[mm]/10 + minor axis[mm]/10) x (1/2))^3 x 1/2.
Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8.

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-49 を引用

表 2.7.6-126 チョコレート嚢胞の体積、及びベースラインからの変化量並びに変化率（最大の解析対象集団）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period		Comparative Period
				Visit 1	Visit 4	Visit 8 / Discontinuation
Volume of Chocolate Cysts (cm^3)	Value	FSN-013	n	52	52	52
			Mean	0.75	0.80	0.69
			SD	2.334	2.813	2.791
			Min	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.00
			Median	0.00	0.00	0.00
			Q3	0.00	0.00	0.00
			Max	11.9	16.8	17.6
		Placebo	n	49	49	49
			Mean	0.49	0.70	0.69
			SD	1.573	2.410	2.465
			Min	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.00
			Median	0.00	0.00	0.00
			Q3	0.00	0.00	0.00
			Max	9.1	14.7	15.1
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	52
			Mean	-	-	-0.12
			SD	-	-	2.898
			Min	-	-	-14.4
			Q1	-	-	0.00
			Median	-	-	0.00
			Q3	-	-	0.00
			Max	-	-	14.4
			95% CI Lower	-	-	-0.92
			95% CI Upper	-	-	0.69
		Placebo	n	-	-	49
			Mean	-	-	-0.01
			SD	-	-	0.649
			Min	-	-	-2.1
			Q1	-	-	0.00
			Median	-	-	0.00
			Q3	-	-	0.00
			Max	-	-	3.3
			95% CI Lower	-	-	-0.20
			95% CI Upper	-	-	0.17

Only for subjects of secondary dysmenorrhoea.
If the number of chocolate cysts is 0, the long and short diameter of the chocolate cyst is treated as 0.
Volume : is defined as $((\text{major axis[mm]}/10 + \text{minor axis[mm]}/10) \times (1/2))^3 \times 1/2$.
Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8.

表 2.7.6-126 チョコレート嚢胞の体積、及びベースラインからの変化量並びに変化率（最大の解析対象集団）（続き）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period		Comparative Period
				Visit 1	Visit 4	Visit 8 / Discontinuation
Volume of Chocolate Cysts (cm^3)	Percent Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	7
			Mean	-	-	24.87
			SD	-	-	195.524
			Min	-	-	-85.5
			Q1	-	-	-64.28
			Median	-	-	-53.18
			Q3	-	-	-1.10
			Max	-	-	463.9
			95% CI Lower	-	-	-155.96
			95% CI Upper	-	-	205.70
		Placebo	n	-	-	8
			Mean	-	-	-7.01
			SD	-	-	63.303
			Min	-	-	-76.9
			Q1	-	-	-52.23
			Median	-	-	-12.00
			Q3	-	-	13.99
			Max	-	-	121.3
			95% CI Lower	-	-	-59.93
			95% CI Upper	-	-	45.91

Only for subjects of secondary dysmenorrhoea.
If the number of chocolate cysts is 0, the long and short diameter of the chocolate cyst is treated as 0.
Volume : is defined as ((major axis[mm]/10 + minor axis[mm]/10) x $(1/2))^3$ x 1/2.
Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8.

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-50 を引用

2.7.6.27.2.4.1.2.10TVUS による子宮の大きさ

最大の解析対象集団を対象に、子宮の交差する長径・短径、及びベースラインからの変化量に関する要約統計量を表 2.7.6-127 に示す。なお、ベースラインは Visit 4 とした。

投与 4 周期目（Visit 8／中止時）におけるベースラインからの、子宮の交差する長径の変化量の平均値（両側 95%信頼区間）は、FSN-013 群で-1.38（-3.06～0.31）mm、プラセボ群で-1.29（-3.05～0.47）mm であった。子宮の交差する短径の変化量の平均値（両側 95%信頼区間）は、FSN-013 群で-1.00（-2.40～0.40）mm、プラセボ群で 0.35（-0.77～1.46）mm であった。

長径及び短径のいずれも、FSN-013 群のベースラインからの変化量はプラセボ群と同程度であった。また、FSN-013 群で子宮の明らかな増大は認められなかった。

表 2.7.6-127 子宮の交差する長径・短径、及びベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period		Comparative Period
				Visit 1	Visit 4	Visit 8 / Discontinuation
Long Diameter of the Uterine (mm)	Value	FSN-013	n	81	81	81
			Mean	72.80	74.31	72.94
			SD	11.839	11.673	13.569
			Min	44.4	45.3	48.2
			Q1	65.50	66.80	65.40
			Median	71.20	73.50	70.80
			Q3	79.00	82.00	80.80
			Max	108.5	107.3	118.8
		Placebo	n	79	79	79
			Mean	71.41	72.23	70.94
			SD	12.945	12.841	13.898
			Min	40.3	44.7	45.2
			Q1	62.90	62.90	60.50
			Median	72.10	73.00	70.30
			Q3	80.10	80.90	78.90
			Max	106.7	107.9	113.9
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	81
			Mean	-	-	-1.38
			SD	-	-	7.638
			Min	-	-	-35.3
			Q1	-	-	-4.80
			Median	-	-	-1.20
			Q3	-	-	2.50
			Max	-	-	20.7
			95% CI Lower	-	-	-3.06
			95% CI Upper	-	-	0.31
		Placebo	n	-	-	79
			Mean	-	-	-1.29
			SD	-	-	7.846
			Min	-	-	-27.1
			Q1	-	-	-5.00
			Median	-	-	-1.70
			Q3	-	-	1.60
			Max	-	-	33.0
			95% CI Lower	-	-	-3.05
			95% CI Upper	-	-	0.47

表 2.7.6-127 子宮の交差する長径・短径、及びベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）（続き）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period		Comparative Period
				Visit 1	Visit 4	Visit 8 / Discontinuation
Short Diameter of the Uterine (mm)	Value	FSN-013	n	81	81	81
			Mean	44.52	46.51	45.52
			SD	12.269	12.312	12.418
			Min	25.3	23.9	26.5
			Q1	36.30	37.00	37.00
			Median	41.80	44.90	42.50
			Q3	48.90	50.90	48.50
			Max	84.1	79.6	89.5
		Placebo	n	79	79	79
			Mean	43.34	44.68	45.02
			SD	11.435	11.194	11.313
			Min	27.8	24.8	27.6
			Q1	34.70	37.60	37.60
			Median	42.70	44.20	42.90
			Q3	47.70	49.60	49.40
			Max	103.0	100.7	95.2
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	81
			Mean	-	-	-1.00
			SD	-	-	6.338
			Min	-	-	-21.8
			Q1	-	-	-4.60
			Median	-	-	-1.20
			Q3	-	-	2.00
			Max	-	-	15.8
			95% CI Lower	-	-	-2.40
			95% CI Upper	-	-	0.40
		Placebo	n	-	-	79
			Mean	-	-	0.35
			SD	-	-	4.992
			Min	-	-	-14.7
			Q1	-	-	-2.50
			Median	-	-	-0.10
			Q3	-	-	2.40
			Max	-	-	22.8
			95% CI Lower	-	-	-0.77
			95% CI Upper	-	-	1.46

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

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-51 を引用

2.7.6.27.2.4.1.2.11血清エストラジオール濃度

最大の解析対象集団を対象に、血清エストラジオール濃度及びベースラインからの変化量に関する要約統計量を表 2.7.6-128 に、卵胞成熟の閾値である 27.2 pg/mL 未満及び 27.2 pg/mL 以上の被験者の割合を表 2.7.6-129 に示す。なお、ベースラインは Visit 3 とした。

FSN-013 群における血清エストラジオール濃度は、投与 1 周期目（Visit 5）より漸減し、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）におけるベースラインからの変化量の平均値（両側 95%信頼区間）は、-118.9（-147.4～-90.3）pg/ml であり、プラセボ群での-18.4（-55.0～18.2）pg/ml と比較して明らかな低下がみられた。

投与 4 周期目（Visit 8／中止時）における血清エストラジオール濃度が 27.2 pg/mL 未満の被験者の割合は、FSN-013 群では 81.5%（66/81 例）であり、プラセボ群での 12.7%（10/79 例）と比較して数値的に高かった。

表 2.7.6-128 血清エストラジオール濃度及びベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period		Comparative Period	
				Visit 1	Visit 3	Visit 5	Visit 8 / Discontinuation
Serum E2 Concentration (pg/mL)	Value	FSN-013	n	81	81	80	81
			Mean	152 2	142 3	29 3	23 5
			SD	117 71	127 36	62 16	38 77
			Min	29	10	10	10
			Q1	63 0	52 0	10 0	10 0
			Median	119 0	103 0	10 5	13 0
			Q3	194 0	192 0	20 0	21 0
			Max	467	647	422	314
		Placebo	n	79	79	78	79
			Mean	124 9	146 5	143 9	128 1
			SD	97 42	129 46	77 94	90 72
			Min	10	10	10	10
			Q1	51 0	50 0	87 0	55 0
			Median	95 0	96 0	129 5	111 0
			Q3	173 0	225 0	193 0	181 0
			Max	457	643	330	411
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	80	81
			Mean	-	-	-114 2	-118 9
			SD	-	-	129 96	129 14
			Min	-	-	-479	-637
			Q1	-	-	-173 0	-171 0
			Median	-	-	-80 5	-68 0
			Q3	-	-	-36 0	-34 0
			Max	-	-	370	36
			95% CI Lower	-	-	-143 1	-147 4
			95% CI Upper	-	-	-85 2	-90 3
		Placebo	n	-	-	78	79
			Mean	-	-	0 3	-18 4
			SD	-	-	155 97	163 26
			Min	-	-	-628	-633
			Q1	-	-	-89 0	-120 0
			Median	-	-	23 5	0 0
			Q3	-	-	101 0	92 0
			Max	-	-	298	375
			95% CI Lower	-	-	-34 9	-55 0
			95% CI Upper	-	-	35 5	18 2

Measurements below the lower limit of quantitation (LLOQ) are substituted by the corresponding LLOQ
Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-52 を引用

表 2.7.6-129 血清エストラジオール濃度が 27.2 pg/mL 未満及び 27.2 pg/mL 以上の被験者の割合（最大の解析対象集団）

Parameter	Category	FSN-013				Placebo			
		Baseline Observation Period		Comparative Period		Baseline Observation Period		Comparative Period	
		Visit 1	Visit 3	Visit 5	Visit 8 / Discontinuation	Visit 1	Visit 3	Visit 5	Visit 8 / Discontinuation
		n = 81	n = 81	n = 80	n = 81	n = 79	n = 79	n = 78	n = 79
Serum E2	< 27.2 pg/mL	0 (0.0)	7 (8.6)	71 (88.8)	66 (81.5)	6 (7.6)	5 (6.3)	3 (3.8)	10 (12.7)
Concentration (pg/mL)	27.2 pg/mL <=	81 (100.0)	74 (91.4)	9 (11.3)	15 (18.5)	73 (92.4)	74 (93.7)	75 (96.2)	69 (87.3)

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

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-53 を引用

2.7.6.27.2.4.1.2.12血清プロゲステロン濃度

最大の解析対象集団を対象に、血清プロゲステロン濃度及びベースラインからの変化量に関する要約統計量を表 2.7.6-130 に、排卵の閾値である 1.57 ng/mL 未満及び 1.57 ng/mL 以上の被験者の割合を表 2.7.6-131 に示す。なお、ベースラインは Visit 4 とした。

FSN-013 群における血清プロゲステロン濃度は、投与 1 周期目（Visit 5）より漸減し、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）におけるベースラインからの変化量の平均値（両側 95%信頼区間）は、-8.68（-10.27～-7.09）ng/ml であり、プラセボ群での-2.56（-4.69～-0.44）ng/ml と比較して明らかな低下がみられた。

投与 4 周期目（Visit 8／中止時）における血清プロゲステロン濃度が 1.57 ng/mL 未満の被験者の割合は、FSN-013 群では 95.1%（77/81 例）であり、プラセボ群での 46.8%（37/79 例）と比較して数値的に高かった。

表 2.7.6-130 血清プロゲステロン濃度及びベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period		Comparative Period	
				Visit 1	Visit 4	Visit 5	Visit 8 / Discontinuation
Serum Progesterone Concentration (ng/mL)	Value	FSN-013	n	81	81	80	81
			Mean	4.82	9.66	0.90	0.98
			SD	6.170	7.244	1.467	0.366
			Min	0.1	0.1	0.3	0.3
			Q1	0.10	4.00	0.60	0.70
			Median	1.00	9.50	0.70	0.90
			Q3	9.50	14.20	0.90	1.20
			Max	22.2	30.8	13.7	2.6
		Placebo	n	79	79	78	79
			Mean	4.11	9.62	8.89	7.05
			SD	5.549	6.927	6.769	8.580
			Min	0.1	0.1	0.1	0.1
			Q1	0.10	3.90	1.80	0.30
			Median	0.80	10.00	9.15	1.90
			Q3	7.00	14.00	15.10	14.20
			Max	20.0	25.8	22.1	33.7
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	80	81
			Mean	-	-	-8.87	-8.68
			SD	-	-	7.324	7.201
			Min	-	-	-30.1	-29.5
			Q1	-	-	-13.50	-13.20
			Median	-	-	-8.65	-8.50
			Q3	-	-	-2.95	-3.00
			Max	-	-	1.4	1.1
			95% CI Lower	-	-	-10.50	-10.27
			95% CI Upper	-	-	-7.24	-7.09
		Placebo	n	-	-	78	79
			Mean	-	-	-0.76	-2.56
			SD	-	-	8.055	9.500
			Min	-	-	-21.2	-21.1
			Q1	-	-	-4.90	-8.00
			Median	-	-	-0.95	-2.90
			Q3	-	-	4.70	0.80
			Max	-	-	17.5	25.1
			95% CI Lower	-	-	-2.57	-4.69
			95% CI Upper	-	-	1.06	-0.44

Measurements below the lower limit of quantitation (LLOQ) are substituted by the corresponding LLOQ.
Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8.

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-54 を引用

表 2.7.6-131 血清プロゲステロン濃度が 1.57 pg/mL 未満及び 1.57 pg/mL 以上の被験者の割合（最大の解析対象集団）

Parameter	Category	FSN-013				Placebo			
		Baseline Observation Period		Comparative Period		Baseline Observation Period		Comparative Period	
		Visit 1	Visit 4	Visit 5	Visit 8 / Discontinuation	Visit 1	Visit 4	Visit 5	Visit 8 / Discontinuation
		n = 81	n = 81	n = 80	n = 81	n = 79	n = 79	n = 78	n = 79
Serum Progesterone Concentration (ng/mL)	< 1.57 ng/mL	44 (54.3)	15 (18.5)	79 (98.8)	77 (95.1)	45 (57.0)	18 (22.8)	19 (24.4)	37 (46.8)
	1.57 ng/mL <=	37 (45.7)	66 (81.5)	1 (1.3)	4 (4.9)	34 (43.0)	61 (77.2)	59 (75.6)	42 (53.2)

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

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-55 を引用用

2.7.6.27.2.4.1.2.13血清 FSH 濃度

最大の解析対象集団を対象に、血清 FSH 濃度及びベースラインからの変化量に関する要約統計量を表 2.7.6-132 に示す。なお、ベースラインは Visit 3 とした。

FSN-013 群における血清 FSH 濃度は、投与 1 周期目（Visit 5）より漸減し、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）におけるベースラインからの変化量の平均値（両側 95%信頼区間）は、-3.262（-4.606～-1.917）mIU/ml であり、プラセボ群での-0.853（-1.602～-0.104）mIU/ml と比較して明らかな低下がみられた。

表 2.7.6-132 血清 FSH 濃度及びベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period		Comparative Period	
				Visit 1	Visit 3	Visit 5	Visit 8 / Discontinuation
Serum FSH Concentration (mIU/mL)	Value	FSN-013	n	81	81	80	81
			Mean	5.634	6.911	3.709	3.649
			SD	3.4253	6.5872	1.7954	2.1005
			Min	1.63	2.33	0.53	0.35
			Q1	3.490	4.410	2.165	2.150
			Median	4.650	5.190	3.690	3.300
			Q3	6.450	6.660	4.950	5.030
			Max	17.87	48.33	7.24	10.34
		Placebo	n	79	79	78	79
			Mean	6.865	6.712	5.080	5.859
			SD	12.2208	13.3102	11.1984	14.6572
			Min	1.38	2.63	0.85	1.15
			Q1	3.280	3.880	2.280	2.580
			Median	5.020	4.950	2.875	3.970
			Q3	6.620	5.920	4.070	5.520
			Max	108.74	122.17	99.21	132.80
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	80	81
			Mean	-	-	-3.224	-3.262
			SD	-	-	6.6350	6.0802
			Min	-	-	-46.10	-43.10
			Q1	-	-	-3.355	-3.950
			Median	-	-	-1.735	-1.840
			Q3	-	-	-0.670	-0.820
			Max	-	-	3.27	2.80
			95% CI Lower	-	-	-4.701	-4.606
			95% CI Upper	-	-	-1.747	-1.917
		Placebo	n	-	-	78	79
			Mean	-	-	-1.567	-0.853
			SD	-	-	3.9870	3.3432
			Min	-	-	-22.96	-8.61
			Q1	-	-	-2.960	-2.930
			Median	-	-	-1.630	-0.910
			Q3	-	-	-0.420	0.440
			Max	-	-	11.63	10.63
			95% CI Lower	-	-	-2.466	-1.602
			95% CI Upper	-	-	-0.668	-0.104

Measurements below the lower limit of quantitation (LLOQ) are substituted by the corresponding LLOQ.
Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8.

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-56 を引用

2.7.6.27.2.4.1.2.14血清 LH 濃度

最大の解析対象集団を対象に、血清 LH 濃度及びベースラインからの変化量に関する要約統計量を表 2.7.6-133 に示す。なお、ベースラインは Visit 4 とした。

FSN-013 群における血清 LH 濃度は、投与 1 周期目（Visit 5）より漸減し、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）におけるベースラインからの変化量の平均値（両側 95%信頼区間）は、-3.218（-4.925～-1.512）mIU/mL であり、プラセボ群での-1.732（-3.813～0.349）mIU/mL と比較して数値的に低下がみられた。

表 2.7.6-133 血清 LH 濃度及びベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period		Comparative Period	
				Visit 1	Visit 4	Visit 5	Visit 8 / Discontinuation
Serum LH Concentration (mIU/mL)	Value	FSN-013	n	81	81	80	81
			Mean	7.837	5.340	2.554	2.122
			SD	10.0166	7.4953	1.7167	2.3167
			Min	0.81	0.52	0.23	0.10
			Q1	2.520	2.120	1.485	0.770
			Median	4.330	3.870	2.195	1.630
			Q3	7.140	5.490	3.255	2.680
			Max	44.93	59.21	8.63	17.74
		Placebo	n	79	79	78	79
			Mean	7.800	6.968	8.004	5.236
			SD	9.8018	9.3963	14.3097	6.4227
			Min	0.64	0.43	0.66	0.23
			Q1	2.990	2.070	2.160	2.210
			Median	4.680	3.790	3.885	3.650
			Q3	7.940	6.650	7.250	5.560
			Max	49.67	43.46	92.47	41.17
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	80	81
			Mean	-	-	-2.520	-3.218
			SD	-	-	7.3138	7.7160
			Min	-	-	-56.49	-57.63
			Q1	-	-	-3.445	-3.800
			Median	-	-	-1.300	-1.730
			Q3	-	-	0.500	-0.250
			Max	-	-	5.73	12.18
			95% CI Lower	-	-	-4.148	-4.925
			95% CI Upper	-	-	-0.893	-1.512
		Placebo	n	-	-	78	79
			Mean	-	-	0.977	-1.732
			SD	-	-	14.5279	9.2901
			Min	-	-	-34.29	-41.90
			Q1	-	-	-2.300	-2.480
			Median	-	-	0.160	-0.190
			Q3	-	-	2.680	1.680
			Max	-	-	81.81	36.61
			95% CI Lower	-	-	-2.298	-3.813
			95% CI Upper	-	-	4.253	0.349

Measurements below the lower limit of quantitation (LLOQ) are substituted by the corresponding LLOQ.
Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8.

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-57 を引用

2.7.6.27.2.4.1.2.15TVUS による子宮内膜厚

最大の解析対象集団を対象に、子宮内膜厚及びベースラインからの変化量に関する要約統計量を表 2.7.6-134 に示す。なお、ベースラインは Visit 4 とした。

投与 4 周期目（Visit 8／中止時）における子宮内膜厚（平均値±標準偏差）は、FSN-013 群で 4.88±2.245 mm、プラセボ群で 8.17±4.422 mm であった。

投与 4 周期目（Visit 8／中止時）におけるベースラインからの変化量の平均値（両側 95%信頼区間）は、FSN-013 群で-4.91（-5.76～-4.05）mm であり、プラセボ群の-1.40（-2.35～-0.45）mm と比較して明らかな低下がみられた。

表 2.7.6-134 子宮内膜厚及びベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period		Comparative Period
				Visit 1	Visit 4	Visit 8 / Discontinuation
Endometrial Thickness (mm)	Value	FSN-013	n	81	81	81
			Mean	8.24	9.79	4.88
			SD	3.640	3.336	2.245
			Min	0.7	1.5	0.6
			Q1	5.40	7.40	3.20
			Median	7.70	9.50	4.60
			Q3	10.50	11.60	6.00
			Max	17.2	23.0	12.0
		Placebo	n	79	79	79
			Mean	8.08	9.57	8.17
			SD	3.444	3.784	4.422
			Min	1.3	3.0	1.7
			Q1	5.40	6.30	4.20
			Median	7.30	9.00	7.90
			Q3	10.60	12.60	10.80
			Max	16.5	19.0	18.6
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	81
			Mean	-	-	-4.91
			SD	-	-	3.872
			Min	-	-	-17.4
			Q1	-	-	-7.60
			Median	-	-	-4.50
			Q3	-	-	-2.50
			Max	-	-	3.0
			95% CI Lower	-	-	-5.76
			95% CI Upper	-	-	-4.05
		Placebo	n	-	-	79
			Mean	-	-	-1.40
			SD	-	-	4.249
			Min	-	-	-11.0
			Q1	-	-	-4.40
			Median	-	-	-1.20
			Q3	-	-	1.10
			Max	-	-	10.5
			95% CI Lower	-	-	-2.35
			95% CI Upper	-	-	-0.45

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

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-58 を引用

2.7.6.27.2.4.1.2.16鎮痛薬の使用

最大の解析対象集団を対象に、鎮痛薬の使用日数を表 2.7.6-135 に、鎮痛薬の使用日数の累積日数を表 2.7.6-136 に、月経困難症に伴う疼痛の緩和を目的とした鎮痛薬の使用累積錠数を表 2.7.6-137 に示す。

28 日あたりの「月経困難症に伴う疼痛の緩和を目的とした使用日数」（平均値±標準偏差）は、FSN-013 群では投与 2 周期より減少を認め、Visit 1～2 で 4.36±3.282 日、Visit 2～3 で 3.49±2.926 日、投与 4 周期で 1.92±2.864 日であった。プラセボ群では Visit 1～2 で 4.55±3.789 日、Visit 2～3 で 3.30±3.275 日、投与 4 周期で 2.61±2.420 日であった。なお、中央値で比較したところ、FSN-013 群で Visit 1～2 で 3.36 日、Visit 2～3 で 2.55 日、投与 4 周期で 1.00 日、プラセボ群で Visit 1～2 で 3.29 日、Visit 2～3 で 2.63 日、投与 4 周期で 2.00 日であった。

投与 1 周期から 4 周期までの 28 日あたりの「月経困難症に伴う疼痛の緩和を目的とした使用累積日数」（平均値±標準偏差）は、FSN-013 群で 10.54±11.957 日、プラセボ群で 11.34±8.857 日であった。中央値は、FSN-013 群で 7.00 日、プラセボ群で 9.00 日であった。

投与 1 周期から 4 周期までの 28 日あたりの「月経困難症に伴う疼痛の緩和を目的とした使用累積錠数」（平均値±標準偏差）は、FSN-013 群で 15.21±17.601 錠、プラセボ群で 17.74±16.723 錠であった。中央値は、FSN-013 群で 11.00 錠、プラセボ群で 12.00 錠であった。

「月経困難症に伴う疼痛の緩和を目的とした使用累積日数」及び「月経困難症に伴う疼痛の緩和を目的とした使用累積錠数」は、FSN-013 群はプラセボ群に比べて数値的に低かった。

表 2.7.6-135 鎮痛薬の使用日数（最大の解析対象集団）

Parameter	Purpose	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period			Comparative Period				
				Visit 1 - 2	Visit 2 - 3	Visit 3 - 4	Treatment Cycle 1	Treatment Cycle 2	Treatment Cycle 3	Treatment Cycle 4	Treatment Cycle 1 - 4
Use of Analgesic (days)	For Dysmenorrhea	FSN-013	n	81	81	81	81	80	79	78	81
			Mean	4.36	3.49	1.10	4.20	2.45	2.24	1.92	2.75
			SD	3.282	2.926	3.779	3.756	3.955	3.187	2.864	3.046
			Min	0.9	0.9	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	2.24	1.81	0.00	2.00	0.00	0.00	0.00	1.00
			Median	3.36	2.55	0.00	3.00	1.00	1.00	1.00	1.75
			Q3	5.33	4.00	0.00	5.00	3.00	3.00	2.00	3.27
			Max	17.2	15.4	26.3	25.0	23.3	17.0	19.0	19.0
		Placebo	n	79	79	79	79	78	76	74	79
			Mean	4.55	3.30	0.91	3.19	2.81	2.61	2.61	2.80
			SD	3.789	3.275	2.925	2.604	2.460	2.319	2.420	2.180
			Min	0.8	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	2.24	1.70	0.00	2.00	1.00	1.00	1.00	1.50
			Median	3.29	2.63	0.00	3.00	2.00	2.00	2.00	2.25
			Q3	5.42	4.00	0.00	4.00	4.00	3.50	3.00	3.50
			Max	19.6	20.0	22.1	16.0	14.0	16.0	11.0	14.3
	Other	FSN-013	n	81	81	81	81	80	79	78	81
			Mean	1.16	1.41	1.37	1.47	1.98	1.66	1.44	1.65
			SD	1.854	2.067	2.083	1.969	2.508	2.611	2.350	1.877
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.25
			Median	0.00	0.00	0.00	1.00	1.00	0.00	0.00	0.75
			Q3	2.00	2.00	1.75	2.00	3.50	3.00	2.00	2.50
			Max	9.3	11.0	10.0	8.0	9.0	14.0	9.0	7.3
		Placebo	n	79	79	79	79	78	76	74	79
			Mean	0.92	1.15	1.35	1.08	1.29	1.16	1.04	1.13
			SD	2.103	1.962	2.348	1.608	2.065	2.092	1.839	1.481
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
			Median	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.50
			Q3	1.04	1.70	1.65	2.00	2.00	1.00	1.00	1.50
			Max	10.8	12.0	12.4	6.0	10.0	9.0	10.0	6.8

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-59 を引用

表 2.7.6-136 鎮痛薬の使用累積日数（最大の解析対象集団）

Parameter	Purpose	Treatment	Statistic	Comparative Period			
				Treatment Cycle 1	Treatment Cycle 1 - 2	Treatment Cycle 1 - 3	Treatment Cycle 1 - 4
Use of Analgesic (cumulative days)	For Dysmenorrhea	FSN-013	n	81	80	79	78
			Mean	4.20	6.65	8.59	10.54
			SD	3.756	7.092	9.428	11.957
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	2.00	3.00	3.00	4.00
			Median	3.00	5.00	6.00	7.00
			Q3	5.00	7.00	10.00	12.00
			Max	25.0	47.0	64.0	76.0
		Placebo	n	79	78	76	74
			Mean	3.19	5.98	8.66	11.34
			SD	2.604	4.723	6.658	8.857
			Min	0.0	0.0	0.0	1.0
			Q1	2.00	3.00	5.00	6.00
			Median	3.00	5.00	7.00	9.00
			Q3	4.00	7.00	10.50	14.00
			Max	16.0	30.0	46.0	57.0
	Other	FSN-013	n	81	80	79	78
			Mean	1.47	3.47	5.09	6.44
			SD	1.969	3.981	5.807	7.387
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.00	1.00
			Median	1.00	1.50	2.00	3.00
			Q3	2.00	6.00	9.00	10.00
			Max	8.0	13.0	22.0	29.0
		Placebo	n	79	78	76	74
			Mean	1.08	2.37	3.60	4.66
			SD	1.608	3.303	4.914	6.071
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.00	0.00
			Median	0.00	1.00	2.00	2.00
			Q3	2.00	3.00	4.50	6.00
			Max	6.0	13.0	21.0	27.0

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-60 を引用

表 2.7.6-137 月経困難症に伴う疼痛の緩和を目的とした鎮痛薬の使用累積錠数（最大の解析対象集団）

Parameter	Purpose	Treatment	Statistic	Comparative Period			
				Treatment Cycle 1	Treatment Cycle 1 - 2	Treatment Cycle 1 - 3	Treatment Cycle 1 - 4
Use of Analgesic (cumulative number of tablets)	For Dysmenorrhea	FSN-013	n	81	80	79	78
			Mean	6.14	9.67	12.35	15.21
			SD	5.512	10.650	13.865	17.601
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	3.00	4.00	5.00	5.00
			Median	5.00	7.00	9.00	11.00
			Q3	8.00	11.00	15.00	18.00
			Max	36.0	68.0	89.0	105.0
		Placebo	n	79	78	76	74
			Mean	4.73	9.00	13.26	17.74
			SD	4.782	8.691	12.379	16.723
			Min	0.0	0.0	0.0	1.0
			Q1	2.00	4.00	5.50	7.00
			Median	3.00	6.00	9.00	12.00
			Q3	7.00	11.00	18.00	25.00
			Max	29.0	49.0	77.0	100.0

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-61 を引用

2.7.6.27.2.4.1.2.17日常活動に対する障害

最大の解析対象集団を対象に、日常活動に対する障害の程度に関する被験者数の割合を表 2.7.6-138 に、日常活動に対する障害の程度別日数を表 2.7.6-139 に示す。なお、ベースラインは Visit 2～Visit 3 とした。

投与 4 周期目（Visit 8／中止時）で「日常活動に対する障害」が「極端に妨げられた（Extremely Disturbed）」に該当する被験者の割合は、FSN-013 群ではみられなかったことに対し、プラセボ群では 6.3%（5/79 例）であった。「かなり妨げられた（Quite Disturbed）」に該当する被験者の割合も、FSN-013 群では 8.6%（7/81 例）、プラセボ群では 24.1%（19/79 例）であり、FSN-013 群ではプラセボ群に比べて数値的に低かった。

また、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）での「全く妨げられなかった（Not disturbed at all）／あまり妨げられなかった（Not much disturbance）」に該当する被験者の割合は、FSN-013 群では 54.3%（44/81 例）、プラセボ群では 29.1%（23/79 例）であり、FSN-013 群ではプラセボ群に比べて数値的に高かった。

「全く妨げられなかった（Not disturbed at all）」に該当する日数（平均値±標準偏差）は、FSN-013 群ではベースライン時（Visit 2～Visit 3）で 19.90±6.128 日、投与 4 周期目（Visit 8）で 22.05±6.592 日、プラセボ群ではベースライン時（Visit 2～Visit 3）で 19.36±6.597 日、投与 4 周期目（Visit 8）で 20.24±6.901 日であり、FSN-013 群ではプラセボ群に比べて数値的に増加した。

表 2.7.6-138 日常活動に対する障害の程度に関する被験者数の割合（最大の解析対象集団）

Parameter	Category	FSN-013			Placebo		
		Baseline Observation Period		Comparative Period	Baseline Observation Period		Comparative Period
		Visit 2	Visit 3	Visit 8 / Discontinuation	Visit 2	Visit 3	Visit 8 / Discontinuation
		n = 81	n = 81	n = 81	n = 79	n = 79	n = 79
Obstacles to Daily Activities	Not disturbed at all	1 (1.2)	1 (1.2)	14 (17.3)	3 (3.8)	1 (1.3)	6 (7.6)
	Not much disturbance	11 (13.6)	6 (7.4)	30 (37.0)	9 (11.4)	8 (10.1)	17 (21.5)
	Disturbed	39 (48.1)	34 (42.0)	30 (37.0)	23 (29.1)	25 (31.6)	32 (40.5)
	Quite disturbed	26 (32.1)	31 (38.3)	7 (8.6)	40 (50.6)	37 (46.8)	19 (24.1)
	Extremely disturbed	4 (4.9)	9 (11.1)	0 (0.0)	4 (5.1)	8 (10.1)	5 (6.3)

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

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-62 を引用

表 2.7.6-139 日常活動に対する障害の程度別日数（最大の解析対象集団）

Parameter	Category	Treatment	Statistic	Baseline	Comparative Period
					Visit 8
Obstacles to Daily Activities (days)	Not disturbed at all	FSN-013	n	81	79
			Mean	19.90	22.05
			SD	6.128	6.592
			Min	0.0	0.0
			Q1	18.67	22.00
			Median	21.28	24.00
			Q3	24.00	26.00
			Max	26.5	28.0
		Placebo	n	79	76
			Mean	19.36	20.24
			SD	6.597	6.901
			Min	0.0	0.0
			Q1	16.97	19.00
			Median	22.00	23.00
			Q3	24.00	24.00
			Max	26.3	28.0
	Not much disturbance	FSN-013	n	81	79
			Mean	3.11	2.87
			SD	2.688	3.279
			Min	0.0	0.0
			Q1	1.12	1.00
			Median	2.55	2.00
			Q3	4.00	4.00
			Max	13.5	15.0
		Placebo	n	79	76
			Mean	3.74	3.42
			SD	3.538	4.240
			Min	0.0	0.0
			Q1	1.00	1.00
			Median	2.24	2.00
			Q3	5.60	4.00
			Max	16.2	21.0

表 2.7.6-139 日常活動に対する障害の程度別日数（最大の解析対象集団）（続き）

Parameter	Category	Treatment	Statistic	Baseline	Comparative Period
					Visit 8
Obstacles to Daily Activities (days)	Disturbed	FSN-013	n	81	79
			Mean	3.29	1.96
			SD	4.322	3.798
			Min	0.0	0.0
			Q1	1.08	0.00
			Median	2.24	1.00
			Q3	3.20	2.00
			Max	25.3	24.0
		Placebo	n	79	76
			Mean	2.77	2.71
			SD	2.607	3.294
			Min	0.0	0.0
			Q1	1.08	1.00
			Median	2.21	2.00
			Q3	3.11	3.00
			Max	16.8	25.0
	Quite disturbed	FSN-013	n	81	79
			Mean	1.16	0.33
			SD	2.416	0.746
			Min	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00
			Median	0.80	0.00
			Q3	1.56	0.00
			Max	19.0	4.0
		Placebo	n	79	76
			Mean	1.68	0.70
			SD	2.830	1.071
			Min	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00
			Median	0.97	0.00
			Q3	2.00	1.00
			Max	15.3	5.0

表 2.7.6-139 日常活動に対する障害の程度別日数（最大の解析対象集団）（続き）

Parameter	Category	Treatment	Statistic	Baseline	Comparative Period
					Visit 8
Obstacles to Daily Activities (days)	Extremely disturbed	FSN-013	n	81	79
			Mean	0.30	0.04
			SD	0.911	0.250
			Min	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00
			Median	0.00	0.00
			Q3	0.00	0.00
			Max	6.3	2.0
		Placebo	n	79	76
			Mean	0.25	0.46
			SD	0.703	2.666
			Min	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00
			Median	0.00	0.00
			Q3	0.00	0.00
			Max	5.1	23.0

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-63 を引用

追加解析

最大の解析対象集団を対象に、日常活動に対する障害の程度に関する被験者数の割合、及び Fisher の正確検定の結果を表 2.7.6-140 に示す。

FSN-013 群では、プラセボ群と比較して、日常活動が妨げられなかった被験者の割合が高く、また妨げられた被験者の割合の低いことが示され、Fisher の正確検定から薬剤群間に統計学的有意差（p = 0.001）がみられた。

表 2.7.6-140 日常活動に対する障害の程度に関する被験者数の割合及び Fisher の正確検定結果（最大の解析対象集団）

Parameter	Visit	Category	FSN-013 n = 81	Placebo n = 79	Fisher's exact test p-Value
Obstacles to Daily Activities	Visit 8 / Discontinuation	Not disturbed at all	14 (17.3)	6 (7.6)	0.001
		Not much disturbance	30 (37.0)	17 (21.5)	
		Disturbed	30 (37.0)	32 (40.5)	
		Quite disturbed	7 (8.6)	19 (24.1)	
		Extremely disturbed	0 (0.0)	5 (6.3)	

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-64 を引用

2.7.6.27.2.4.1.2.18睡眠に対する障害

最大の解析対象集団を対象に、睡眠に対する障害の程度に関する被験者数の割合を表 2.7.6-141 に、睡眠に対する障害の程度別日数を表 2.7.6-142 に示す。なお、ベースラインは Visit 2～ Visit 3 とした。

投与 4 周期目（Visit 8／中止時）で「睡眠に対する障害」が「極端に妨げられた（Extremely Disturbed）」に該当する被験者は、FSN-013 群ではみられなかったことに対し、プラセボ群では 5.1%（4/79 例）であった。「かなり妨げられた（Quite Disturbed）」に該当する被験者の割合は、FSN-013 群では 4.9%（4/81 例）、プラセボ群では 15.2%（12/79 例）であり、FSN-013 群ではプラセボ群に比べて数値的に低かった。

また、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）で「全く妨げられなかった（Not disturbed at all）／あまり妨げられなかった（Not much disturbance）」に該当する被験者は、FSN-013 群では 82.7%（67/81 例）、プラセボ群では 54.4%（43/79 例）であり、特に、「全く妨げられなかった（Not disturbed at all）」に該当する被験者の割合はプラセボ群での 11.4%（9/79 例）に対し、FSN-013 群では 44.4%（36/81 例）と数値的に高かった。

「全く妨げられなかった（Not disturbed at all）」に該当する日数（平均値±標準偏差）は、FSN-013 群ではベースライン時（Visit 2～Visit 3）で 21.72±6.218 日、投与 4 周期目（Visit 8）で 23.94±5.748 日、プラセボ群ではベースライン時（Visit 2～Visit 3）で 21.56±6.287 日、投与 4 周期目（Visit 8）で 21.43±6.830 日であり、FSN-013 群ではプラセボ群に比べて数値的に増加した。

表 2.7.6-141 睡眠に対する障害の程度に関する被験者数の割合（最大の解析対象集団）

Parameter	Category	FSN-013			Placebo		
		Baseline Observation Period		Comparative Period	Baseline Observation Period		Comparative Period
		Visit 2	Visit 3	Visit 8 / Discontinuation	Visit 2	Visit 3	Visit 8 / Discontinuation
		n = 81	n = 81	n = 81	n = 79	n = 79	n = 79
Sleep Disturbance	Not disturbed at all	6 (7.4)	8 (9.9)	36 (44.4)	12 (15.2)	11 (13.9)	9 (11.4)
	Not much disturbance	30 (37.0)	19 (23.5)	31 (38.3)	17 (21.5)	16 (20.3)	34 (43.0)
	Disturbed	25 (30.9)	33 (40.7)	10 (12.3)	27 (34.2)	27 (34.2)	20 (25.3)
	Quite disturbed	19 (23.5)	15 (18.5)	4 (4.9)	19 (24.1)	20 (25.3)	12 (15.2)
	Extremely disturbed	1 (1.2)	6 (7.4)	0 (0.0)	4 (5.1)	5 (6.3)	4 (5.1)

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

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-65 を引用

表 2.7.6-142 睡眠に対する障害の程度別日数（最大の解析対象集団）

Parameter	Category	Treatment	Statistic	Baseline	Comparative Period
					Visit 8
Sleep Disturbance (days)	Not disturbed at all	FSN-013	n	81	79
			Mean	21.72	23.94
			SD	6.218	5.748
			Min	0.0	0.0
			Q1	21.28	24.00
			Median	22.91	26.00
			Q3	25.13	27.00
			Max	28.0	28.0
		Placebo	n	79	76
			Mean	21.56	21.43
			SD	6.287	6.830
			Min	0.0	0.0
			Q1	21.00	21.00
			Median	23.00	24.00
			Q3	25.00	26.00
			Max	28.0	28.0
	Not much disturbance	FSN-013	n	81	79
			Mean	2.71	1.97
			SD	2.929	2.896
			Min	0.0	0.0
			Q1	1.00	0.00
			Median	1.81	1.00
			Q3	3.39	3.00
			Max	20.7	15.0
		Placebo	n	79	76
			Mean	2.83	3.39
			SD	2.466	4.112
			Min	0.0	0.0
			Q1	1.00	1.00
			Median	2.00	2.00
			Q3	4.00	4.00
			Max	10.0	20.0

表 2.7.6-142 睡眠に対する障害の程度別日数（最大の解析対象集団）（続き）

Parameter	Category	Treatment	Statistic	Baseline	Comparative Period
					Visit 8
Sleep Disturbance (days)	Disturbed	FSN-013	n	81	79
			Mean	2.28	0.82
			SD	4.239	1.796
			Min	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00
			Median	1.27	0.00
			Q3	2.24	1.00
			Max	26.2	14.0
		Placebo	n	79	76
			Mean	2.06	1.82
			SD	3.125	3.325
			Min	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00
			Median	1.12	1.00
			Q3	2.40	2.00
			Max	18.7	25.0
	Quite disturbed	FSN-013	n	81	79
			Mean	0.76	0.48
			SD	2.358	2.754
			Min	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00
			Median	0.00	0.00
			Q3	0.97	0.00
			Max	16.3	22.0
		Placebo	n	79	76
			Mean	1.18	0.43
			SD	2.611	0.789
			Min	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00
			Median	0.00	0.00
			Q3	1.08	1.00
			Max	16.1	4.0

表 2.7.6-142 睡眠に対する障害の程度別日数（最大の解析対象集団）（続き）

Parameter	Category	Treatment	Statistic	Baseline	Comparative Period
					Visit 8
Sleep Disturbance (days)	Extremely disturbed	FSN-013	n	81	79
			Mean	0.29	0.04
			SD	1.140	0.338
			Min	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00
			Median	0.00	0.00
			Q3	0.00	0.00
			Max	9.0	3.0
		Placebo	n	79	76
			Mean	0.17	0.45
			SD	0.595	2.665
			Min	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00
			Median	0.00	0.00
			Q3	0.00	0.00
			Max	4.2	23.0

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-66 を引用

追加解析

最大の解析対象集団を対象に、睡眠に対する障害の程度に関する被験者数の割合、及び Fisher の正確検定の結果を表 2.7.6-143 に示す。

FSN-013 群では、プラセボ群と比較して、睡眠が妨げられなかった被験者の割合が高く、また妨げられた被験者の割合の低いことが示され、Fisher の正確検定から薬剤群間に統計学的有意差（p＜0.001）がみられた。

表 2.7.6-143 睡眠に対する障害の程度に関する被験者数の割合及び Fisher の正確検定結果（最大の解析対象集団）

Parameter	Visit	Category	FSN-013 n = 81	Placebo n = 79	Fisher's exact test p-Value
Sleep Disturbance	Visit 8 / Discontinuation	Not disturbed at all	36 (44.4)	9 (11.4)	< 0.001
		Not much disturbance	31 (38.3)	34 (43.0)	
		Disturbed	10 (12.3)	20 (25.3)	
		Quite disturbed	4 (4.9)	12 (15.2)	
		Extremely disturbed	0 (0.0)	4 (5.1)	

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-67 を引用

2.7.6.27.2.4.1.2.19労働生産性に対する障害

最大の解析対象集団を対象に、「過去 7 日間の就業効率への影響」及び「過去 7 日間の日常活動への影響」を表 2.7.6-144 に、「過去 7 日間の就労時の欠務時間」及び「過去 7 日間の就労時間」を表 2.7.6-145 に示す。なお、ベースラインは Visit 3 とした。

「過去 7 日間の就業効率への影響」（平均値±標準偏差）は、FSN-013 群ではベースライン時で 4.1±2.73、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）で 1.7±2.59、プラセボ群ではベースライン時で 4.3±3.11、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）で 2.2±2.60 であった。なお、中央値で比較したところ、FSN-013 群ではベースライン時で 3.5、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）で 0.0、プラセボ群ではベースライン時で 4.0、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）で 1.0 であった。

「過去 7 日間の日常活動への影響」（平均値±標準偏差）は、FSN-013 群ではベースライン時で 4.2±2.79、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）で 1.8±2.56、プラセボ群ではベースライン時で 4.5±3.02、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）で 2.4±2.58 であった。中央値は、FSN-013 群ではベースライン時で 4.0、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）で 0.0、プラセボ群ではベースライン時で 5.0、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）で 2.0 であった。

「過去 7 日間の就労時の欠務時間」（平均値±標準偏差）は、FSN-013 群ではベースライン時で 1.19±3.103 時間、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）で 0.74±2.837 時間、プラセボ群ではベースライン時で 0.63±1.832 時間、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）で 0.66±3.848 時間であった。中央値は、FSN-013 群ではベースライン時及び投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でいずれも 0.0 時間、プラセボ群もベースライン時及び投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でいずれも 0.0 時間であった。

「過去 7 日間の就労時間」（平均値±標準偏差）は、FSN-013 群ではベースライン時で 33.63±13.160 時間、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）で 35.16±13.142 時間、プラセボ群ではベースライン時で 31.89±14.393 時間、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）で 32.28±15.642 時間であった。中央値は、FSN-013 群ではベースライン時で 34.75 時間、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）で 38.15 時間、プラセボ群ではベースライン時と投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でいずれも 35.00 時間であった。

「過去 7 日間の就業効率への影響」及び「過去 7 日間の日常活動への影響」に関して、FSN-013 群はプラセボ群と同程度の減少であったが、「過去 7 日間の就労時間」は、FSN-013 群はプラセボ群と比較して、数値的な改善を示した。

表 2.7.6-144 「過去 7 日間の就業効率への影響」及び「過去 7 日間の日常活動への影響」（最大の解析対象集団）

Parameter	Category	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period	Comparative Period
				Visit 3	Visit 8 / Discontinuation
Obstacle to Labor Productivity	Effect on working efficiency during the past 7 days	FSN-013	n	68	72
			Mean	4.1	1.7
			SD	2.73	2.59
			Min	0	0
			Q1	2.0	0.0
			Median	3.5	0.0
			Q3	7.0	3.0
			Max	10	9
		Placebo	n	59	60
			Mean	4.3	2.2
			SD	3.11	2.60
			Min	0	0
			Q1	2.0	0.0
			Median	4.0	1.0
			Q3	7.0	3.0
			Max	10	9
	Effect on daily activities during the past 7 days	FSN-013	n	81	81
			Mean	4.2	1.8
			SD	2.79	2.56
			Min	0	0
			Q1	2.0	0.0
			Median	4.0	0.0
			Q3	6.0	3.0
			Max	10	9
		Placebo	n	79	79
			Mean	4.5	2.4
			SD	3.02	2.58
			Min	0	0
			Q1	2.0	0.0
			Median	5.0	2.0
			Q3	7.0	4.0
			Max	10	9

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-68 を引用

表 2.7.6-145 「過去 7 日間の就労時の欠務時間」及び「過去 7 日間の就労時間」（最大の解析対象集団）

Parameter	Category	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period	Comparative Period
				Visit 3	Visit 8 / Discontinuation
Obstacle to Labor Productivity	Work time losed during past 7 days (Health Problems) (hr)	FSN-013	n	70	72
			Mean	1.19	0.74
			SD	3.103	2.837
			Min	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00
			Median	0.00	0.00
			Q3	0.00	0.00
			Max	16.0	16.0
		Placebo	n	60	64
			Mean	0.63	0.66
			SD	1.832	3.848
			Min	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00
			Median	0.00	0.00
			Q3	0.00	0.00
			Max	8.0	30.0
	Work time losed during past 7 days (Other Reasons) (hr)	FSN-013	n	70	72
			Mean	10.11	13.45
			SD	23.810	25.388
			Min	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00
			Median	0.00	0.00
			Q3	3.50	15.50
			Max	96.0	120.0
		Placebo	n	60	64
			Mean	9.78	16.41
			SD	22.633	33.829
			Min	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00
			Median	0.00	0.00
			Q3	2.50	16.00
			Max	96.0	168.0

表 2.7.6-145 「過去 7 日間の就労時の欠務時間」及び「過去 7 日間の就労時間」（最大の解析対象集団）（続き）

Parameter	Category	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period	Comparative Period
				Visit 3	Visit 8 / Discontinuation
Obstacle to Labor Productivity	Working time during the past 7 days (hr)	FSN-013	n	70	72
			Mean	33.63	35.16
			SD	13.160	13.142
			Min	0.0	1.0
			Q1	24.00	28.00
			Median	34.75	38.15
			Q3	40.00	44.00
			Max	62.0	63.0
		Placebo	n	60	64
			Mean	31.89	32.28
			SD	14.393	15.642
			Min	0.0	0.0
			Q1	23.00	20.25
			Median	35.00	35.00
			Q3	40.00	40.00
			Max	65.5	66.0

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

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-69 を引用

2.7.6.27.2.4.1.2.20臨床的全般改善度

最大の解析対象集団を対象に、臨床的全般改善度に関する被験者の割合を表 2.7.6-146 及び表 2.7.6-147 に示す。

投与 4 周期目（Visit 8／中止時）の「臨床的全般改善度」が「著明な改善（Very much improved）」、「改善（Much improved）」、「やや改善（Minimally improved）」に該当する被験者の割合は、FSN-013 群で 9.9%（8/81 例）、34.6%（28/81 例）、33.3%（27/81 例）、プラセボ群で 3.8%（3/79 例）、10.1%（8/79 例）、15.2%（12/79 例）であった。「臨床的全般改善度」が「著明な改善（Very much improved）／改善（Much improved）」に該当する被験者の割合は FSN-013 群で 44.4%（36/81 例）、プラセボ群で 13.9%（11/79 例）であり、FSN-013 群はプラセボ群と比較して数値的に高いことが示された。

また、プラセボ群では「変化なし（No change）」が 63.3%（50/79 例）、「やや悪化（Minimally worse）／悪化（Much worse）／著名な悪化（Very much worse）」が 7.6%（6/79 例）であったのに対し、FSN-013 群では 22.2%（18/81 例）、0%（0/81 例）であり、FSN-013 群はプラセボ群と比較して数値的に低いことが示された。

表 2.7.6-146 臨床的全般改善度ごとの被験者の割合（7 カテゴリー）（最大の解析対象集団）

Parameter	Category	FSN-013	Placebo
		Comparative Period	Comparative Period
		Visit 8 / Discontinuation	Visit 8 / Discontinuation
		n = 81	n = 79
Clinical Global Impression–Improvement	Very much improved	8 (9.9)	3 (3.8)
	Much improved	28 (34.6)	8 (10.1)
	Minimally improved	27 (33.3)	12 (15.2)
	No change	18 (22.2)	50 (63.3)
	Minimally worse	0 (0.0)	5 (6.3)
	Much worse	0 (0.0)	1 (1.3)
	Very much worse	0 (0.0)	0 (0.0)

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

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-70 を引用

表 2.7.6-147 臨床的全般改善度ごとの被験者の割合（3 カテゴリー）（最大の解析対象集団）

Parameter	Category	FSN-013	Placebo
		Comparative Period	Comparative Period
		Visit 8 / Discontinuation	Visit 8 / Discontinuation
		n = 81	n = 79
Clinical Global Impression–Improvement	Very much improved / Much improved	36 (44.4)	11 (13.9)
	Minimally improved / No change	45 (55.6)	62 (78.5)
	Minimally worse / Much worse / Very much worse	0 (0.0)	6 (7.6)

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

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-71 を引用

追加解析

最大の解析対象集団を対象に、臨床的全般改善度について、7 段階評価結果（1：著明な改善、2：改善、3：やや改善、4：変化なし、5：やや悪化、6：悪化、7：著明な悪化）に基づき、「1＋2」を「改善」、「3＋4＋5＋6＋7」を「不変・悪化」のカテゴリーと定義し、各カテゴリーの被験者数割合及び Fisher の正確検定の結果を表 2.7.6-148 に示す。

投与 4 周期目（Visit 8／中止時）における「著明な改善（Very much improved）／改善（Much improved）」に該当する被験者の割合（両側 95%信頼区間）は、FSN-013 群で 44.4（33.4～55.9）%、プラセボ群で 13.9（7.2～23.5）%であり、FSN-013 群は、プラセボ群と比較して「著明な改善（Very much improved）／改善（Much improved）」に該当する被験者の割合が高いことが示され、Fisher の正確検定から薬剤群間に統計学的有意差（$p<0.001$）がみられた。

表 2.7.6-148 臨床的全般改善度に関する被験者の割合及び Fisher の正確検定結果（最大の解析対象集団）

Parameter	Visit	Category	FSN-013 n = 81		Placebo n = 79		Fisher's exact test p-Value
			n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	
Clinical Global Impression–Improvement	Visit 8 / Discontinuation	Improved	36 (44.4)	(33.4 - 55.9)	11 (13.9)	(7.2 - 23.5)	< 0.001
		Stable / Worsened	45 (55.6)	-	68 (86.1)	-	

* : Based on 7-level rating scale results (1: Very much improved, 2: Much improved, 3: Minimally improved, 4: No change, 5: Minimally worse, 6: Much worse, 7: Very much worse), "1+ 2" (defined as "Improved") and "3 + 4 + 5 + 6 + 7" (defined as "Stable / Worsened")

Confidence limits are calculated using Clopper–Pearson exact method.

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-72 を引用

2.7.6.27.2.4.1.2.21臨床的全般満足度

最大の解析対象集団を対象に、臨床的全般満足度に関する被験者の割合を表 2.7.6-149 及び表 2.7.6-150 に示す。

投与 4 周期目（Visit 8／中止時）の「臨床的全般満足度」が「著しく満足（Remarkably satisfied）」に該当する被験者の割合は FSN-013 群で 11.1%（9/81 例）、プラセボ群で 0.0%（0/79 例）、「大変満足（Very satisfied）」に該当する被験者の割合は FSN-013 群で 38.3%（31/81 例）、プラセボ群で 10.1%（8/79 例）、「やや満足（Somewhat satisfied）」に該当する被験者の割合は FSN-013 群で 28.4%（23/81 例）、プラセボ群で 21.5%（17/79 例）であった。

また、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）の「臨床的全般満足度」が「著しく満足（Remarkably satisfied）／大変満足（Very satisfied）」に該当する被験者の割合は FSN-013 群で 49.4%（40/81 例）、プラセボ群で 10.1%（8/79 例）であり、FSN-013 群はプラセボ群と比較して数値的に高いことが示された。

表 2.7.6-149 臨床的全般満足度ごとの被験者の割合（7 カテゴリー）（最大の解析対象集団）

Parameter	Category	FSN-013	Placebo
		Comparative Period	Comparative Period
		Visit 8 / Discontinuation	Visit 8 / Discontinuation
		n = 81	n = 79
Patient Global Impression-Improvement	Remarkably satisfied	9 (11.1)	0 (0.0)
	Very satisfied	31 (38.3)	8 (10.1)
	Somewhat satisfied	23 (28.4)	17 (21.5)
	Neither satisfied nor dissatisfied	11 (13.6)	36 (45.6)
	Somewhat dissatisfied	5 (6.2)	8 (10.1)
	Very dissatisfied	2 (2.5)	9 (11.4)
	Remarkably dissatisfied	0 (0.0)	1 (1.3)

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

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-73 を引用

表 2.7.6-150 臨床的全般満足度ごとの被験者の割合（3 カテゴリー）（最大の解析対象集団）

Parameter	Category	FSN-013	Placebo
		Comparative Period	Comparative Period
		Visit 8 / Discontinuation	Visit 8 / Discontinuation
		n = 81	n = 79
Patient Global Impression-Improvement	Remarkably satisfied / Very satisfied	40 (49.4)	8 (10.1)
	Somewhat satisfied / Neither satisfied nor dissatisfied	34 (42.0)	53 (67.1)
	Somewhat dissatisfied / Very dissatisfied / Remarkably dissatisfie	7 (8.6)	18 (22.8)

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

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-74 を引用

追加解析

最大の解析対象集団を対象に、臨床的全般満足度について、7 段階評価結果（1：著しく満足、2：大変満足、3：やや満足、4：満足でも不満でもない、5：やや不満、6：大変不満、7：著しく不満）に基づき、「1＋2」を「満足」、「3＋4＋5＋6＋7」を「不変・不満足」のカテゴリーと定義し、各カテゴリーに関する被験者の割合及び Fisher の正確検定の結果を表 2.7.6-151 に示す。

投与 4 周期目（Visit 8／中止時）における「著しく満足（Remarkably satisfied）／大変満足（Very satisfied）」に該当する被験者の割合（両側 95%信頼区間）は、FSN-013 群で 49.4（38.1～60.7）%、プラセボ群で 10.1（4.5～19.0）%であり、FSN-013 群は、プラセボ群と比較して「著しく満足（Remarkably satisfied）／大変満足（Very satisfied）」に該当する被験者の割合が高いことが示され、Fisher の正確検定から薬剤群間に統計学的有意差（$p<0.001$）がみられた。

表 2.7.6-151 臨床的全般満足度に関する被験者及び Fisher の正確検定結果（最大の解析対象集団）

Parameter	Visit	Category	FSN-013 n = 81		Placebo n = 79		Fisher's exact test p-Value
			n (%)	95% CI	n (%)	95% CI	
Patient Global Impression–Improvement	Visit 8 / Discontinuation	Satisfied	40 (49.4)	(38.1 - 60.7)	8 (10.1)	(4.5 - 19.0)	< 0.001
		Stable / Dissatisfied	41 (50.6)	-	71 (89.9)	-	

* : Based on 7-level rating scale results (1: Remarkably satisfied, 2: Very satisfied, 3: Somewhat satisfied, 4: Neither satisfied nor dissatisfied, 5: Somewhat dissatisfied, 6: Very dissatisfied, 7: Remarkably dissatisfied),
"1+ 2" (defined as "Satisfied") and "3 + 4 + 5 + 6 + 7" (defined as "Stable / Dissatisfied")
Confidence limits are calculated using Clopper–Pearson exact method.

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-75 を引用

2.7.6.27.2.4.2 薬物動態の解析

薬物動態の解析は安全性解析対象集団の FSN-013 群 81 例を対象に行った。

なお、薬物動態の解析のため、1 被験者あたり、Visit 5 又は Visit 6 の服薬直前（表 2.7.6-152 中では「Before administration」又は「6-24hr」に分類した）で 1 回、Visit 5 又は Visit 6 の服薬後 0.5～2 時間又は服薬後 2～6 時間のいずれかで 1 回の採血を行った。投与前では E4 測定用検体を 1 検体欠測したため、E4 は合計 80 検体、DRSP は合計 81 検体であった。投与後では E4 及び DRSP 測定用検体を 2 検体欠測したため、E4 及び DRSP はそれぞれ合計 79 検体であった。

2.7.6.27.2.4.2.1 薬物濃度

E4 及び DRSP の各未変化体血漿中濃度の要約統計量を表 2.7.6-152 に示した。

血漿中 E4 濃度及び血漿中 DRSP 濃度は、FSN-013 投与 0-2 時間後にそれぞれ最も高い濃度が認められた。

表 2.7.6-152 E4 及び DRSP の各未変化体血漿中濃度の要約統計量

Parameter	Treatment	Statistic	Before Administration	After Administration		
				0 - 2 hr	2 - 6 hr	6 - 24 hr
Serum E4 Concentration (pg/mL)	FSN-013	n	23	76	3	57
		Mean	2285.0	12749.5	2460.0	3616.1
		SD	2274.53	7264.03	1844.64	2987.11
		Geometric Mean	1634.4	10305.1	1600.6	2539.4
		Geometric SD	2.3	2.1	3.9	2.5
		Geometric CV (%)	101.6	87.2	234.3	115.4
		Min	276	690	330	249
		Q1	713.0	6720.0	330.0	1320.0
		Median	2140.0	12300.0	3520.0	2610.0
		Q3	2970.0	16150.0	3530.0	4950.0
		Max	11500	38500	3530	15200
Serum DRSP Concentration (ng/mL)	FSN-013	n	24	76	3	57
		Mean	18.055	44.461	40.733	25.379
		SD	12.4123	19.6002	11.0192	9.7265
		Geometric Mean	15.584	40.182	39.668	23.678
		Geometric SD	1.670	1.591	1.333	1.464
		Geometric CV (%)	54.9	49.1	29.4	39.6
		Min	6.34	12.40	28.90	7.09
		Q1	11.400	30.050	28.900	19.300
		Median	14.450	38.150	42.600	24.000
		Q3	18.000	59.950	50.700	29.000
		Max	64.90	89.20	50.70	59.20

Measurements below the lower limit of quantitation are substituted by 0.

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 11-76 を引用

2.7.6.27.2.4.2.2 薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータは、本治験では算出しなかった。

2.7.6.27.2.4.2.3 薬物動態の結論

血漿中 E4 濃度及び血漿中 DRSP 濃度は、FSN-013 投与 0-2 時間後にそれぞれ最も高い濃度が認められた。

2.7.6.27.3 安全性の評価

2.7.6.27.3.1 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

解析したデータセットを表 2.7.6-77 に示した。

治験に登録された被験者のうち、2 次登録された被験者で治験薬を少なくとも 1 回以上投与された 160 例（FSN-013 群：81 例、プラセボ群：79 例）を安全性解析対象集団として採用した。また、治験薬の投与錠数、投与日数、投与期間及び服薬率を表 2.7.6-153 に、投与錠数及び投与期間の区分別頻度を表 2.7.6-154 に示した。服薬率はいずれの群もほぼ 100%であった。

表 2.7.6-153 投与錠数、投与日数、投与期間及び服薬率（安全性解析対象集団）

Parameter	Treatment	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Number of Tablets (tablets)	FSN-013	81	109.2	14.57	19	112.0	112.0	112.0	114
	Placebo	79	108.4	15.10	17	112.0	112.0	112.0	113
Days of Treatment (days)*	FSN-013	81	108.2	14.58	19	111.0	112.0	112.0	112
	Placebo	79	107.2	15.13	17	111.0	112.0	112.0	112
Duration of Treatment (days)**	FSN-013	81	109.2	14.56	19	112.0	112.0	112.0	112
	Placebo	79	108.4	15.10	17	112.0	112.0	112.0	112
Compliance Including 25-28 days (%)***	FSN-013	81	99.90	0.700	95.0	100.00	100.00	100.00	101.8
	Placebo	79	99.84	0.763	94.4	100.00	100.00	100.00	100.9
Compliance Excluding 25-28 days (%)****	FSN-013	81	99.87	0.807	95.0	100.00	100.00	100.00	102.1
	Placebo	79	99.87	0.794	94.4	100.00	100.00	100.00	101.0

Days of Treatment (days)* : Actual administration days (Excluding days with missed tablets).

Duration of Treatment (days)** : End date - Start date + 1 (Including placebo administration).

Compliance Including 25-28 days (%)*** : is defined as number of tablets taken / treatment period including hormone-free intervals.

Compliance Excluding 25-28 days (%)**** : is defined as number of tablets taken / treatment period excluding hormone-free intervals.

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 12-1 を引用

表 2.7.6-154 投与錠数及び投与期間の区分別頻度（安全性解析対象集団）

Parameter	Category	FSN-013	Placebo
		N = 81	N = 79
		n (%)	n (%)
Number of Tablets (tablets)	1 - 28	1 (1.2)	1 (1.3)
	29 - 56	1 (1.2)	2 (2.5)
	57 - 84	1 (1.2)	2 (2.5)
	85 - 112	76 (93.8)	73 (92.4)
	113 <=	2 (2.5)	1 (1.3)
Duration of Treatment (days)	1 - 28	1 (1.2)	1 (1.3)
	29 - 56	1 (1.2)	2 (2.5)
	57 - 84	1 (1.2)	2 (2.5)
	85 - 112	78 (96.3)	74 (93.7)
	113 <=	0 (0.0)	0 (0.0)

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 12-2 を引用

2.7.6.27.3.2 有害事象

2.7.6.27.3.2.1 有害事象の簡潔な要約

安全性解析対象集団を対象とした TEAE は、FSN-013 群で 92.6%（75/81 例）、プラセボ群で 78.5%（62/79 例）に発現し（表 2.7.6-155）、治験薬との因果関係が「関連あり」である TEAE は FSN-013 群で 79.0%（64/81 例）、プラセボ群で 35.4%（28/79 例）に発現した（表 2.7.6-156）。

死亡は認められなかった。

その他の重篤な有害事象として PT 別で、治験薬投与前のベースライン観察期間中に虫垂炎が 1 例に 1 件認められた。

他の重要な TEAE として PT 別で、FSN-013 群で、片頭痛が 1 例に 1 件認められた。プラセボ群で倦怠感が 1 例に 1 件、片頭痛が 1 例に 1 件認められた（表 2.7.6-157）。

治験薬に関する処置が「投与中止」である TEAE として PT 別で、FSN-013 群で、片頭痛が 1 例に 1 件認められた。プラセボ群で、倦怠感が 1 例に 1 件、片頭痛が 1 例に 1 件認められた（表 2.7.6-158）。

特に注目すべき TEAE として PT 別で、血栓症に関連する有害事象、DRSP 投与に関連すると考えられる有害事象及び器質性疾患に関連する有害事象は認められなかった。EP 配合剤投与に関連すると考えられる有害事象として PT 別で、FSN-013 群で、片頭痛が 1 例に 1 件認められた。プラセボ群で、片頭痛が 2 例に 2 件認められた（表 2.7.6-159）。

2.7.6.27.3.2.2 有害事象の表示

症例報告書に記載された有害事象名は、MedDRA バージョン 24.0 を用い、器官系の分類には MedDRA の SOC を、有害事象名には PT を用いて読み替え、本文中の日本語訳に MedDRA/J バージョン 24.0 を用いた。

2.7.6.27.3.2.3 有害事象の分析

2.7.6.27.3.2.3.1 SOC 別、PT 別 TEAE の発現状況

安全性解析対象集団を対象とした、TEAE の SOC 別、PT 別の発現割合を表 2.7.6-155 に示した。

SOC 別で、FSN-013 群及びプラセボ群のいずれかで 5%以上の発現割合で認められた TEAE は、FSN-013 群の発現割合が高い順に、「生殖系および乳房障害」[FSN-013 群：72.8%（59/81 例）、プラセボ群：22.8%（18/79 例）]、「一般・全身障害および投与部位の状態」[FSN-013 群：28.4%（23/81 例）、プラセボ群：29.1%（23/79 例）]、「感染症および寄生虫症」[FSN-013 群：27.2%（22/81 例）、プラセボ群：25.3%（20/79 例）]、「胃腸障害」[FSN-013 群：23.5%（19/81 例）、プラセボ群：12.7%（10/79 例）]、「神経系障害」[FSN-013 群：21.0%（17/81 例）、プラセボ群：24.1%（19/79 例）]、「筋骨格系および結合組織障害」[FSN-013 群：11.1%（9/81 例）、プラセボ群：8.9%（7/79 例）]、「皮膚および皮下組織障害」[FSN-013 群：8.6%（7/81 例）、プラセボ群：5.1%（4/79 例）]、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」[FSN-013 群：7.4%（6/81 例）、プラセボ群：2.5%（2/79 例）] 及び「傷害、中毒および処置合併症」[FSN-013 群：6.2%（5/81 例）、プラセボ群：3.8%（3/79 例）] であった。

PT 別で、FSN-013 群及びプラセボ群のいずれかで 5%以上の発現割合で認められた TEAE は、FSN-013 群の発現割合が高い順に、「月経中間期出血」[FSN-013 群：61.7%（50/81 例）、プラセ

ボ群：16.5%（13/79 例）］、「発熱」［FSN-013 群：18.5%（15/81 例）、プラセボ群：26.6%（21/79 例）］、「重度月経出血」［FSN-013 群：14.8%（12/81 例）、プラセボ群：0.0%（0/79 例）］、「頭痛」［FSN-013 群：13.6%（11/81 例）、プラセボ群：17.7%（14/79 例）］、「悪心」［FSN-013 群：11.1%（9/81 例）、プラセボ群：0.0%（0/79 例）］、「上咽頭炎」［FSN-013 群：9.9%（8/81 例）、プラセボ群：7.6%（6/79 例）］、「乳房痛」［FSN-013 群：7.4%（6/81 例）、プラセボ群：1.3%（1/79 例）］、「COVID-19」［FSN-013 群：6.2%（5/81 例）、プラセボ群：3.8%（3/79 例）］及び「腹部不快感」［FSN-013 群：1.2%（1/81 例）、プラセボ群：5.1%（4/79 例）］であった。

表 2.7.6-155 TEAE の SOC 別、PT 別の発現割合（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	FSN-013 N = 81		Placebo N = 79	
	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Any Treatment Emergent Adverse Events	294	75 (92.6)	151	62 (78.5)
Blood and lymphatic system disorders	3	3 (3.7)	0	0 (0.0)
Lymphadenopathy	2	2 (2.5)	0	0 (0.0)
Iron deficiency anaemia	1	1 (1.2)	0	0 (0.0)
Cardiac disorders	2	2 (2.5)	0	0 (0.0)
Bradycardia	1	1 (1.2)	0	0 (0.0)
Sinus arrhythmia	1	1 (1.2)	0	0 (0.0)
Ear and labyrinth disorders	3	3 (3.7)	0	0 (0.0)
Ear pain	1	1 (1.2)	0	0 (0.0)
Tympanic membrane perforation	1	1 (1.2)	0	0 (0.0)
Vertigo	1	1 (1.2)	0	0 (0.0)
Eye disorders	3	2 (2.5)	1	1 (1.3)
Asthenopia	2	1 (1.2)	0	0 (0.0)
Keratitis	1	1 (1.2)	0	0 (0.0)
Conjunctivitis allergic	0	0 (0.0)	1	1 (1.3)
Gastrointestinal disorders	29	19 (23.5)	12	10 (12.7)
Nausea	9	9 (11.1)	0	0 (0.0)
Stomatitis	6	3 (3.7)	0	0 (0.0)
Abdominal pain upper	5	4 (4.9)	4	3 (3.8)
Diarrhoea	3	3 (3.7)	1	1 (1.3)
Toothache	2	2 (2.5)	2	2 (2.5)
Abdominal discomfort	1	1 (1.2)	4	4 (5.1)
Abdominal pain lower	1	1 (1.2)	0	0 (0.0)
Constipation	1	1 (1.2)	1	1 (1.3)
Dental caries	1	1 (1.2)	0	0 (0.0)
General disorders and administration site conditions	25	23 (28.4)	28	23 (29.1)
Pyrexia	15	15 (18.5)	21	21 (26.6)
Vaccination site pain	4	4 (4.9)	1	1 (1.3)
Malaise	2	2 (2.5)	1	1 (1.3)
Axillary pain	1	1 (1.2)	2	2 (2.5)
Chest discomfort	1	1 (1.2)	0	0 (0.0)
Oedema	1	1 (1.2)	1	1 (1.3)
Pain	1	1 (1.2)	0	0 (0.0)
Injection site pain	0	0 (0.0)	1	1 (1.3)
Oedema peripheral	0	0 (0.0)	1	1 (1.3)

表 2.7.6-155 TEAE の SOC 別、PT 別の発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	FSN-013 N = 81		Placebo N = 79	
	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Any Treatment Emergent Adverse Events	294	75 (92.6)	151	62 (78.5)
Immune system disorders	0	0 (0.0)	1	1 (1.3)
Seasonal allergy	0	0 (0.0)	1	1 (1.3)
Infections and infestations	30	22 (27.2)	23	20 (25.3)
Nasopharyngitis	10	8 (9.9)	7	6 (7.6)
COVID-19	5	5 (6.2)	3	3 (3.8)
Cystitis	3	2 (2.5)	3	3 (3.8)
Gastroenteritis	2	2 (2.5)	2	2 (2.5)
Vulvovaginal candidiasis	2	2 (2.5)	2	2 (2.5)
Bacterial vulvovaginitis	1	1 (1.2)	0	0 (0.0)
Bronchitis	1	1 (1.2)	0	0 (0.0)
Genital herpes	1	1 (1.2)	1	1 (1.3)
Herpes zoster	1	1 (1.2)	1	1 (1.3)
Herpes zoster meningomyelitis	1	1 (1.2)	0	0 (0.0)
Oral herpes	1	1 (1.2)	1	1 (1.3)
Periodontitis	1	1 (1.2)	0	0 (0.0)
Pharyngitis	1	1 (1.2)	0	0 (0.0)
Dermatitis infected	0	0 (0.0)	1	1 (1.3)
Pneumonia	0	0 (0.0)	1	1 (1.3)
Suspected COVID-19	0	0 (0.0)	1	1 (1.3)
Injury, poisoning and procedural complications	5	5 (6.2)	3	3 (3.8)
Procedural pain	3	3 (3.7)	2	2 (2.5)
Burn oral cavity	1	1 (1.2)	0	0 (0.0)
Vaccination complication	1	1 (1.2)	0	0 (0.0)
Contusion	0	0 (0.0)	1	1 (1.3)
Investigations	5	4 (4.9)	5	3 (3.8)
Carbohydrate antigen 125 increased	1	1 (1.2)	0	0 (0.0)
Electrocardiogram QT prolonged	1	1 (1.2)	1	1 (1.3)
Soluble fibrin monomer complex increased	1	1 (1.2)	2	2 (2.5)
Thrombin-antithrombin III complex increased	1	1 (1.2)	1	1 (1.3)
Weight decreased	1	1 (1.2)	0	0 (0.0)
Urine ketone body present	0	0 (0.0)	1	1 (1.3)
Metabolism and nutrition disorders	1	1 (1.2)	2	1 (1.3)
Increased appetite	1	1 (1.2)	0	0 (0.0)
Decreased appetite	0	0 (0.0)	1	1 (1.3)
Dyslipidaemia	0	0 (0.0)	1	1 (1.3)

表 2.7.6-155 TEAE の SOC 別、PT 別の発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	FSN-013 N = 81		Placebo N = 79	
	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Any Treatment Emergent Adverse Events	294	75 (92.6)	151	62 (78.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	9	9 (11.1)	7	7 (8.9)
Neck pain	3	3 (3.7)	0	0 (0.0)
Back pain	2	2 (2.5)	2	2 (2.5)
Arthralgia	1	1 (1.2)	3	3 (3.8)
Arthritis	1	1 (1.2)	0	0 (0.0)
Musculoskeletal stiffness	1	1 (1.2)	0	0 (0.0)
Myalgia	1	1 (1.2)	1	1 (1.3)
Intervertebral disc protrusion	0	0 (0.0)	1	1 (1.3)
Nervous system disorders	22	17 (21.0)	23	19 (24.1)
Headache	15	11 (13.6)	17	14 (17.7)
Dizziness	2	2 (2.5)	0	0 (0.0)
Somnolence	2	2 (2.5)	0	0 (0.0)
Migraine	1	1 (1.2)	2	2 (2.5)
Parosmia	1	1 (1.2)	1	1 (1.3)
Taste disorder	1	1 (1.2)	1	1 (1.3)
Intercostal neuralgia	0	0 (0.0)	1	1 (1.3)
Presyncope	0	0 (0.0)	1	1 (1.3)
Psychiatric disorders	3	3 (3.7)	1	1 (1.3)
Affect lability	1	1 (1.2)	0	0 (0.0)
Claustrophobia	1	1 (1.2)	0	0 (0.0)
Depressed mood	1	1 (1.2)	0	0 (0.0)
Discouragement	0	0 (0.0)	1	1 (1.3)
Reproductive system and breast disorders	138	59 (72.8)	39	18 (22.8)
Intermenstrual bleeding	105	50 (61.7)	33	13 (16.5)
Heavy menstrual bleeding	15	12 (14.8)	0	0 (0.0)
Breast pain	7	6 (7.4)	1	1 (1.3)
Pelvic pain	4	4 (4.9)	2	2 (2.5)
Abnormal uterine bleeding	4	2 (2.5)	0	0 (0.0)
Cervical polyp	1	1 (1.2)	1	1 (1.3)
Nipple pain	1	1 (1.2)	0	0 (0.0)
Ovarian cyst	1	1 (1.2)	0	0 (0.0)
Oligomenorrhoea	0	0 (0.0)	1	1 (1.3)
Vulvovaginal pruritus	0	0 (0.0)	1	1 (1.3)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	9	6 (7.4)	2	2 (2.5)
Oropharyngeal pain	3	3 (3.7)	1	1 (1.3)

表 2.7.6-155 TEAE の SOC 別、PT 別の発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	FSN-013 N = 81		Placebo N = 79	
	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Any Treatment Emergent Adverse Events	294	75 (92.6)	151	62 (78.5)
Cough variant asthma	3	2 (2.5)	0	0 (0.0)
Cough	1	1 (1.2)	1	1 (1.3)
Productive cough	1	1 (1.2)	0	0 (0.0)
Upper-airway cough syndrome	1	1 (1.2)	0	0 (0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	7	7 (8.6)	4	4 (5.1)
Acne	3	3 (3.7)	1	1 (1.3)
Urticaria	2	2 (2.5)	1	1 (1.3)
Seborrhoeic dermatitis	1	1 (1.2)	0	0 (0.0)
Skin mass	1	1 (1.2)	0	0 (0.0)
Eczema	0	0 (0.0)	2	2 (2.5)

MedDRA : Version 24.0

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 12-3 を引用

2.7.6.27.3.2.3.2 治験薬と因果関係ありと判定された TEAE の発現状況

安全性解析対象集団を対象とした、治験薬との因果関係が「関連あり」である TEAE の SOC 別、PT 別の発現割合を表 2.7.6-156 に示した。

SOC 別で、FSN-013 群及びプラセボ群のいずれかで 5%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 は、FSN-013 群の発現割合が高い順に、「生殖系および乳房障害」［FSN-013 群：71.6%（58/81 例）、プラセボ群：21.5%（17/79 例）］、「胃腸障害」［FSN-013 群：12.3%（10/81 例）、プラセボ群：2.5%（2/79 例）］、「神経障害」［FSN-013 群：9.9%（8/81 例）、プラセボ群：11.4%（9/79 例）］及び「一般・全身障害および投与部位の状態」［FSN-013 群：4.9%（4/81 例）、プラセボ群：5.1%（4/79 例）］であった。

PT 別で、FSN-013 群及びプラセボ群のいずれかで 5%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 は、FSN-013 群の発現割合が高い順に、「月経中間期出血」［FSN-013 群：60.5%（49/81 例）、プラセボ群：16.5%（13/79 例）］、「重度月経出血」［FSN-013 群：14.8%（12/81 例）、プラセボ群：0.0%（0/79 例）］、「悪心」［FSN-013 群：9.9%（8/81 例）、プラセボ群：0.0%（0/79 例）］、「乳房痛」［FSN-013 群：7.4%（6/81 例）、プラセボ群：1.3%（1/79 例）］及び「頭痛」［FSN-013 群：3.7%（3/81 例）、プラセボ群：8.9%（7/79 例）］であった。

表 2.7.6-156 治験薬との因果関係が「関連あり」である TEAE の SOC 別、PT 別の発現割合（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	FSN-013 N = 81		Placebo N = 79	
	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Any Drug-Related Treatment Emergent Adverse Events	176	64 (79.0)	58	28 (35.4)
Blood and lymphatic system disorders	1	1 (1.2)	0	0 (0.0)
Iron deficiency anaemia	1	1 (1.2)	0	0 (0.0)
Ear and labyrinth disorders	2	2 (2.5)	0	0 (0.0)
Ear pain	1	1 (1.2)	0	0 (0.0)
Vertigo	1	1 (1.2)	0	0 (0.0)
Gastrointestinal disorders	11	10 (12.3)	3	2 (2.5)
Nausea	8	8 (9.9)	0	0 (0.0)
Abdominal discomfort	1	1 (1.2)	1	1 (1.3)
Constipation	1	1 (1.2)	0	0 (0.0)
Diarrhoea	1	1 (1.2)	0	0 (0.0)
Abdominal pain upper	0	0 (0.0)	2	1 (1.3)
General disorders and administration site conditions	4	4 (4.9)	4	4 (5.1)
Malaise	2	2 (2.5)	1	1 (1.3)
Chest discomfort	1	1 (1.2)	0	0 (0.0)
Oedema	1	1 (1.2)	1	1 (1.3)
Oedema peripheral	0	0 (0.0)	1	1 (1.3)
Pyrexia	0	0 (0.0)	1	1 (1.3)
Infections and infestations	1	1 (1.2)	0	0 (0.0)
Cystitis	1	1 (1.2)	0	0 (0.0)
Investigations	4	3 (3.7)	2	1 (1.3)
Carbohydrate antigen 125 increased	1	1 (1.2)	0	0 (0.0)
Electrocardiogram QT prolonged	1	1 (1.2)	0	0 (0.0)
Soluble fibrin monomer complex increased	1	1 (1.2)	1	1 (1.3)
Thrombin-antithrombin III complex increased	1	1 (1.2)	1	1 (1.3)
Metabolism and nutrition disorders	1	1 (1.2)	0	0 (0.0)
Increased appetite	1	1 (1.2)	0	0 (0.0)
Nervous system disorders	9	8 (9.9)	9	9 (11.4)
Headache	4	3 (3.7)	7	7 (8.9)
Dizziness	2	2 (2.5)	0	0 (0.0)
Somnolence	2	2 (2.5)	0	0 (0.0)
Migraine	1	1 (1.2)	2	2 (2.5)
Psychiatric disorders	3	3 (3.7)	0	0 (0.0)
Affect lability	1	1 (1.2)	0	0 (0.0)
Claustrophobia	1	1 (1.2)	0	0 (0.0)

表 2.7.6-156 治験薬との因果関係が「関連あり」である TEAE の SOC 別、PT 別の発現割合（安全性解析対象集団）（続き）

System Organ Class Preferred Term	FSN-013 N = 81		Placebo N = 79	
	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Any Drug-Related Treatment Emergent Adverse Events	176	64 (79.0)	58	28 (35.4)
Depressed mood	1	1 (1.2)	0	0 (0.0)
Reproductive system and breast disorders	137	58 (71.6)	37	17 (21.5)
Intermenstrual bleeding	104	49 (60.5)	33	13 (16.5)
Heavy menstrual bleeding	15	12 (14.8)	0	0 (0.0)
Breast pain	7	6 (7.4)	1	1 (1.3)
Pelvic pain	4	4 (4.9)	2	2 (2.5)
Abnormal uterine bleeding	4	2 (2.5)	0	0 (0.0)
Cervical polyp	1	1 (1.2)	0	0 (0.0)
Nipple pain	1	1 (1.2)	0	0 (0.0)
Ovarian cyst	1	1 (1.2)	0	0 (0.0)
Oligomenorrhoea	0	0 (0.0)	1	1 (1.3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	3	3 (3.7)	3	3 (3.8)
Acne	3	3 (3.7)	1	1 (1.3)
Eczema	0	0 (0.0)	1	1 (1.3)
Urticaria	0	0 (0.0)	1	1 (1.3)

MedDRA : Version 24.0

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 12-4 を引用

2.7.6.27.3.2.3.3 重症度別の TEAE の発現状況

重症度が重度であった TEAE は、FSN-013 群又はプラセボ群で認められなかった。

重症度が中等度であった TEAE として PT 別で、FSN-013 群で 14 例に 25 件、プラセボ群で 10 例に 16 件認められた。そのうち、治験薬との因果関係が「関連あり」である TEAE は、FSN-013 群で、鉄欠乏性貧血（1 例に 1 件）、倦怠感（1 例に 1 件）、傾眠（1 例に 1 件）、片頭痛（1 例に 1 件）及び重度月経出血（1 例に 2 件）であり、プラセボ群で、倦怠感（1 例に 1 件）及び片頭痛（1 例に 1 件）であった。

2.7.6.27.3.2.3.4 投与周期別の TEAE の発現状況

「2.7.6.27.3.2.3.2 治験薬と因果関係ありと判定された TEAE の発現状況」に示した治験薬との因果関係が「関係あり」である TEAE のうち、PT 別で、FSN-013 群及びプラセボ群のいずれかで発現割合が 5%以上の TEAE について検討した。

月経中間期出血は、FSN-013 群及びプラセボ群で全ての投与周期を通じて発現したが、FSN-013 群では投与 1 周期目の発現割合が最も高かった。

重度月経出血は、FSN-013 群で、全ての投与周期を通じて発現したが、投与 1 周期目の発現割合が最も高かった。プラセボ群での発現は認められなかった。

悪心は、FSN-013 群の投与 1 周期目及び投与 2 周期目に発現し、投与 1 周期目で発現割合が最も高かった。プラセボ群での発現は認められなかった。

乳房痛は、FSN-013 群の投与 1 周期目及び投与 3~4 周期目に発現し、投与 1 周期目の発現割合が最も高かった。プラセボ群では投与 1 周期目のみに発現が認められた。

頭痛は、FSN-013 群の投与 2 周期目では発現しなかったが、プラセボ群も含め投与 3~4 周期目までの発現割合に大差は認められなかった。

2.7.6.27.3.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

2.7.6.27.3.3.1 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の一覧表

2.7.6.27.3.3.1.1 死亡

本治験で死亡は認められなかった。

2.7.6.27.3.3.1.2 その他の重篤な有害事象

治験薬投与前のベースライン観察期間中に重篤な有害事象は「虫垂炎」が 1 例 1 件認められたが、治験薬投与期間中に重篤な TEAE は認められなかった。

2.7.6.27.3.3.1.3 他の重要な有害事象

治験実施計画書に、有害事象の発現のために治験薬の投与を中止、減量、又は重要な併用療法の追加をせざるを得なかった事象を、他の重要な有害事象と定義した。

安全性解析対象集団を対象とした、他の重要な TEAE の SOC 別、PT 別の発現割合を表 2.7.6-157 に示した。

他の重要な TEAE として PT 別で、FSN-013 群で、片頭痛が 1 例に 1 件認められた。プラセボ群で倦怠感が 1 例に 1 件、片頭痛が 1 例に 1 件認められた。

表 2.7.6-157 他の重要な TEAE の SOC 別、PT 別の発現割合（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	FSN-013		Placebo	
	N = 81		N = 79	
	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Any Other Significant Treatment Emergent Adverse Events	1	1 (1.2)	2	1 (1.3)
General disorders and administration site conditions	0	0 (0.0)	1	1 (1.3)
Malaise	0	0 (0.0)	1	1 (1.3)
Nervous system disorders	1	1 (1.2)	1	1 (1.3)
Migraine	1	1 (1.2)	1	1 (1.3)

MedDRA : Version 24.0

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 12-5 を引用

2.7.6.27.3.3.1.3.1 中止に至った TEAE の発現状況

安全性解析対象集団を対象とした、治験薬に関する処置が「投与中止」である TEAE の SOC 別、PT 別の発現割合を表 2.7.6-158 に示した。

治験薬に関する処置が「投与中止」である TEAE として PT 別で、FSN-013 群で、片頭痛が 1 例に 1 件認められた。プラセボ群で、倦怠感が 1 例に 1 件、片頭痛が 1 例に 1 件認められた。

表 2.7.6-158 治験薬に関する処置が「投与中止」である TEAE の SOC 別、PT 別の発現割合（安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	FSN-013 N = 81		Placebo N = 79	
	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Any Treatment Emergent Adverse Events Leading to Study Treatment Discontinuation	1	1 (1.2)	2	1 (1.3)
General disorders and administration site conditions	0	0 (0.0)	1	1 (1.3)
Malaise	0	0 (0.0)	1	1 (1.3)
Nervous system disorders	1	1 (1.2)	1	1 (1.3)
Migraine	1	1 (1.2)	1	1 (1.3)

MedDRA : Version 24.0

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 12-6 を引用

2.7.6.27.3.3.1.4 特に注目すべき TEAE の発現状況

治験実施計画書で特に注目すべき TEAE として、血栓症（血栓塞栓症を含む）に関連する有害事象、EP 配合剤投与に関連すると考えられるその他の有害事象、DRSP 投与に関連すると考えられる有害事象、器質性疾患に関連する有害事象の 4 種類を設定した。

安全性解析対象集団を対象とした、特に注目すべき TEAE の SOC 別、PT 別の発現割合を表 2.7.6-159 に示した。

特に注目すべき TEAE のうち、血栓症に関連する有害事象、DRSP 投与に関連すると考えられる有害事象及び器質性疾患に関連する有害事象は認められなかった。EP 配合剤投与に関連すると考えられる有害事象として PT 別で、FSN-013 群で、片頭痛が 1 例に 1 件認められた。プラセボ群で、片頭痛が 2 例に 2 件認められた。

表 2.7.6-159 特に注目すべき TEAE の SOC 別、PT 別の発現割合（安全性解析対象集団）

TEAESI Grouping Preferred Term	FSN-013 N = 81		Placebo N = 79	
	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Any Treatment Emergent Adverse Events of Special Interest Specific for EP Product	1	1 (1.2)	2	2 (2.5)
AE Specific for EP Product	1	1 (1.2)	2	2 (2.5)
Migraine	1	1 (1.2)	2	2 (2.5)

MedDRA : Version 24.0

TEAESI : Treatment Emergent Adverse Event of Special Interest

引用元：FSN-013P-03 試験（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 12-7 を引用

2.7.6.27.3.3.2 死亡、その他の重篤な有害事象及び他のいくつかの重要な有害事象の叙述

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象として、PT 別で、「虫垂炎」が治験薬投与前のベースライン観察期間中に 1 例に 1 件認められた。[redacted] 歳の女性（[redacted]）で、Visit 3 の来院前に腹痛で近医受診したところ虫垂炎と診断され、即日緊急手術（腹腔鏡下虫垂切除術）を受けた。術後の経過も安定し、3 日後に退院したため、治験責任医師より当重篤な有害事象は「回復」と判断され、治験は継続された。

他の重要な TEAE として、PT 別で、倦怠感がプラセボ群で 1 例に 1 件、片頭痛が FSN-013 群で 1 例に 1 件、プラセボ群で 1 例に 1 件認められた（表 2.7.6-157）。倦怠感は、被験者（[redacted]）に発現し、治験薬投与開始日から 4 日目に発現し、発現日から 40 日後に回復が認められた。治験責任医師より、重症度は中等度であり、治験薬と因果関係はあると判定された。片頭痛は特に注目すべき TEAE として後述する。

特に注目すべき TEAE として、PT 別で、FSN-013 群で、片頭痛が 1 例に 1 件、プラセボ群で 2 例に 2 件認められた（医師報告用語別で片頭痛は 1 例に 1 件、慢性片頭痛は 1 例に 1 件）（表 2.7.6-159）。FSN-013 群の片頭痛は [redacted] 歳の女性（[redacted]）に認められ、20[redacted] 年より頭痛を、20[redacted] 年より貧血を合併していた。治験薬を 20[redacted] より服用し、投与30日目※ に片頭痛を発症した。これまでの頭痛より明らかに痛みが強く会話も困難な状態（重症度は中等度）であった。鎮痛薬（イブプロフェン）を服薬し、症状は治まった。当日以降も毎日頭痛が続いていたが、鎮痛薬（イブプロフェン）を服薬し、通常と同程度若しくは少し強い痛みであった。治験責任医師より、治験薬投与開始後の発現であり、治験薬と時間的な関連性があることから治験薬との因果関係ありと判断された。血栓症を疑う症状（下肢の浮腫など）は認められなかったが、治験薬投与開始後に過去には見られなかった片頭痛が発現したことから、被験者の安全性を考慮し、投与34日目※ 以降の治験薬投与を中止と判断された。

プラセボ群の片頭痛は、[redacted] 歳の女性（[redacted]）に認められ、19[redacted] 年より頭痛を合併していた。治験薬を 20[redacted] より服用し、投与13日目※ に片頭痛を発症し、発症当日に回復した。治験責任医師より、治験薬投与開始後の発現であり、治験薬と時間的な関連性があることから治験薬との因果関係あり、治験薬投与開始後に過去には見られなかった片頭痛が発現したこと及び投与4日目※ より倦怠感が継続していることから、被験者の安全性を考慮し、投与18日目※ より治験薬投与中止と判断した。投与終了後8日目※ に中止時検査が実施され、片頭痛の悪化や血栓を疑う症状などは認められず、倦怠感も軽減し、血液検査にも凝固線溶系の検査結果を含め、異常はなかった。

プラセボ群の慢性片頭痛は、[redacted] 歳の女性（[redacted]）に認められ、20[redacted] に治験薬投与を開始し、投与42日目※ に嘔気、腹痛や頭痛を伴う体調不良の訴えはあったが、血液検査に異常は認められなかった。投与105日目※ までに嘔気を伴う頭痛が月 2~3 回発現し、症状の悪化はなかったが、以前より頻度は多かったため、他院へ受診した。投与110日目※ の他院初診時に、MRI 検査施行も急性期所見も認めず、国際頭痛分類の診断基準に照らし、慢性片頭痛と診断した。治験責任医師より、時間的相関及び被験者の状態、治療薬投与以外の要因によるものと判断することに妥当性が低いことより、治験薬との因果関係ありと判断した。前兆の無い片頭痛であることから FSN-013 使用の禁忌には該当せず、被験者からの聴取や症状の経過を見ながら、治験薬投与を継続することで問題ないと判断し、治験を継続した。

※新薬承認情報提供時に置き換えた

2.7.6.27.3.3.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の分析及び考察

「2.7.6.27.3.3.2 死亡、その他の重篤な有害事象及び他のいくつかの重要な有害事象の叙述」に示した死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象のうち、FSN-013 の投与と因果関係が「関係あり」と判定された TEAE について考察する。

特に注目すべき TEAE として、片頭痛が 1 例に 1 件認められたが、片頭痛は以前から EP 配合剤投与により報告されていた有害事象であり、発現する可能性は予見できたことから、特に注目すべき有害事象（特定有害事象）として本治験で収集した事象である。

2.7.6.27.3.4 臨床検査値の評価

2.7.6.27.3.4.1 各臨床検査項目の評価

2.7.6.27.3.4.1.1 治験期間を通しての臨床検査値

EP 配合剤の投与に伴い糖代謝、脂質、凝固線溶系の変化が認められているが、治験薬投与期間中の該当検査項目について、いずれの項目も経時的推移は FSN-013 群、プラセボ群で同様であった。

FSN-013 に含まれる DRSP は、プロゲストゲン作用、抗アンドロゲン作用及び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が、治験薬投与期間中の該当検査項目について、経時的推移は FSN-013 群、プラセボ群で同様であった。

非臨床試験では E4 の投与に伴い高血糖や心臓機能の変化が認められたが、治験薬投与期間中のグルコース及び心機能パラメータ（LDH1、LDH2 及びトロポニン）について、いずれの項目も経時的推移は FSN-013 群、プラセボ群で同様であった。

2.7.6.27.3.4.1.2 個々の臨床的に重要な異常

個々の臨床的に重要な異常については、本治験の継続投与期にて解析、報告した。

2.7.6.27.3.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.6.27.3.5.1 バイタルサイン

比較試験期を通じてバイタルサイン［血圧（収縮期、拡張期）、脈拍数及び体温］に特記すべき異常変動は認められなかった。

2.7.6.27.3.5.2 体重

比較試験期を通じて体重に特記すべき異常変動は認められなかった。

2.7.6.27.3.5.3 12 誘導心電図

比較試験期を通じて 12 誘導心電図検査に特記すべき異常変動は認められなかった。

2.7.6.27.3.5.4 乳房検査

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、比較試験期の終了時点までに中止された被験者で、FSN-013 群の 0.0%（0/3 例）、プラセボ群の 20.0%（1/5 例）に異常所見が認められた。

2.7.6.27.3.5.5 再来月経までの日数

再来月経までの日数については、本治験の継続投与期にて解析、報告した。

2.7.6.27.3.5.6 月経／性器出血

被験者自身が患者日誌に入力した出血事象に関し、治験責任医師が月経中間期出血と判定したTEAE、投与期間中（24 日間）の出血事象及び休薬期間中（4 日間）の出血事象として投与群別・投与周期（28 日）ごとに、出血程度別発現例数を「2.7.6.27.3.5.6.1 各周期における出血の程度別発現例数」に、出血程度別発現日数を「2.7.6.27.3.5.6.2 各周期における出血の程度別発現日数」に示した。

2.7.6.27.3.5.6.1 各周期における出血の程度別発現例数

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 2.7.6-160 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 2.7.6-161 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 2.7.6-162 に示した。

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 周期目～投与 4 周期目の発現頻度は 24.1%～27.0%、また、ごく少量（点状出血程度）は 8.8～14.1%であり、プラセボ群［月経中間期出血 6.8～11.8%、ごく少量（点状出血程度）5.4～9.2%］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（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周期～投与4周期に一定に推移した。

各投与周期の休薬期間中については、FSN-013 群で比較試験期を通じて通常の月経量（Normal）未満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 2.7.6-160 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）（安全性解析対象集団）

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)
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)

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（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 12-8 を引用

表 2.7.6-161 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）（安全性解析対象集団）

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)
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)

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（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 12-9 を引用

表 2.7.6-162 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）（安全性解析対象集団）

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)
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)

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（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 12-10 を引用

2.7.6.27.3.5.6.2 各周期における出血の程度別発現日数

各投与周期における有害事象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。

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 2.7.6-163 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 2.7.6-164 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 2.7.6-165 に示した。

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（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 周期～投与 4 周期に一定に推移した。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）出血日数は比較試験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%)］。

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（0.2～0.4%)。

各投与周期の休薬期間中には、FSN-013 群では比較試験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。

表 2.7.6-163 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）（安全性解析対象集団）

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)
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)

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（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 12-11 を引用

表 2.7.6-164 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）（安全性解析対象集団）

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)
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)

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（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 12-12 を引用

表 2.7.6-165 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）（安全性解析対象集団）

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)
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)

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（比較試験期）（資料番号 5.3.5.1-dys01）表 12-13 を引用

2.7.6.27.3.5.6.3 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

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については、本治験の継続投与期にて解析、報告した。

2.7.6.28 FSN-013P-03 試験（継続投与期 24 週）:

日本人月経困難症患者を対象に、FSN-013 を周期経口投与した際の有効性及び安全性を評価することを目的とした、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験

治験依頼者名： 富士製薬工業株式会社		
商品名： 未定		
有効成分名： Estetrol Hydrate（JAN） Drospirenone（JAN）		
治験の標題：日本人月経困難症患者を対象に、FSN-013 を周期経口投与した際の有効性及び安全性を評価することを目的とした、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験		
治験責任医師名：エナ大通クリニック　産婦人科　医師 [redacted]　他　計 17 名		
治験実施施設：エナ大通クリニック　産婦人科　他　計 17 施設		
公表文献：なし		
治験期間： 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最初の被験者の同意取得日）～ 20[redacted] 年[redacted] 月終了予定 24 週データ固定日： 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日		開発のフェーズ： 第 III 相試験
目的： 日本人の月経困難症患者を対象に、FSN-013 を 24 日間、直後にプラセボを 4 日間投与する計 28 日間を 1 周期とし、4 周期（16 週間）投与した際の月経困難症に対する有効性について、プラセボに対する優越性を検証する。また、13 周期（52 週間）投与した際の長期安全性を検討する。		
治験方法： デザイン：多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間 投与方法：治験薬を 1 日 1 回 1 錠、毎日原則一定の時刻に経口投与する。 【FSN-013 群】 FSN-013 を 24 日間投与し、直後にプラセボを 4 日間投与する。計 28 日間を 1 周期とし、4 周期（比較試験期）と 9 周期（継続投与期）の計 13 周期投与とする。 【プラセボ群】 プラセボの 28 日間投与を 1 周期とし、4 周期（比較試験期）投与する。その後、FSN-013 の 24 日間投与直後に、プラセボを 4 日間投与する計 28 日間を 1 周期とし、9 周期（継続投与期）投与する。投与期間は計 13 周期とする。		

治験依頼者名： 富士製薬工業株式会社		
商品名： 未定		
有効成分名： Estetrol Hydrate（JAN） Drospirenone（JAN）		

被験者数（計画時及び解析時）：
計画時：150 例（FSN-013 群：75 例、プラセボ群：75 例）
解析時：無作為化された被験者　FSN-013 群 82 例、プラセボ群 80 例

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

（1） 選択基準

1） 器質性月経困難症又は機能性月経困難症と診断された日本人患者

【器質性月経困難症】

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

【機能性月経困難症】

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

2） 同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者

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

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

5） BMI が 30 未満の患者

6） 本治験の内容を十分理解し、治験への参加を文書にて同意した患者

（2） 除外基準

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

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

3） 卵巣チョコレート嚢胞中に充実性像が認められる患者

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

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

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

治験依頼者名： 富士製薬工業株式会社		
商品名： 未定		
有効成分名： Estetrol Hydrate（JAN） Drospirenone（JAN）		

7） 治験責任医師又は治験分担医師により、器質的疾患の外科的治療が優先されると判断された患者
8） 悪性腫瘍（例：子宮頸部上皮内腫瘍、子宮頸癌、乳癌）の既往又は合併がある患者。ただし、非メラノーマ性皮膚癌は可とする。
9） 深部静脈血栓症、血栓性静脈炎（表在性を除く）、肺塞栓症、脳血管障害、冠動脈疾患等の既往、又は合併がある患者
10）同意取得時に 35 歳以上で 1 日 15 本以上の喫煙者
11）前兆（閃輝暗点、星型閃光等）を伴う片頭痛の患者
12）肺高血圧症又は心房細動を合併する心臓弁膜症の患者、亜急性細菌性心内膜炎の既往がある心臓弁膜症の患者
13）血管病変を伴う糖尿病（例：糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症）の患者
14）血栓性素因のある患者（例：アンチトロンビン欠乏症、プロテイン C 欠乏症、プロテイン S 欠乏症）
15）抗リン脂質抗体症候群の患者（例：抗リン脂質抗体が陽性又は不明の全身性エリテマトーデス）
16）同意取得後 4 週以内に手術を予定している患者又は同意取得前 2 週以内に手術を受けた患者、あるいは同意取得時に長期安静状態の患者
17）重篤な肝障害（例：急性ウイルス性肝炎、重症肝硬変）の合併がある患者
18）肝腫瘍のある患者
19）重篤な腎障害又は急性腎不全の患者
20）心疾患（例：合併のない心臓弁膜症）の既往又は合併がある患者
21）高血圧のある患者（軽度の高血圧の患者は除く）
22）重度の脂質代謝異常があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者（例：重度の家族性異常βリポたん白血症）
23）耳硬化症の患者
24）コントロール不良な甲状腺障害のある患者
25）スクリーニング前過去 1 年間、又は現在、臨床的に重症なうつ病と診断された患者
26）妊娠中に黄疸、持続性そう痒症、又はヘルペスの既往がある患者
27）妊婦又は妊娠している可能性のある患者
28）スクリーニング前 6 週以内に、出産又は妊娠中期の流産を経験した患者
29）授乳婦
30）FSN-013 の成分に対し過敏性素因のある患者

治験依頼者名： 富士製薬工業株式会社		
商品名： 未定		
有効成分名： Estetrol Hydrate（JAN） Drospirenone（JAN）		

31）性ステロイドホルモン治療中に投与を中止せざるを得ないような副作用又は過敏症の既往がある患者

32）性ホルモンの分泌に影響を与えることが推測される薬剤及びその誘導体の投与を受けている患者

33）スクリーニング前の期間に以下のいずれかの薬剤を投与された患者

［スクリーニング前 1 ヶ月以内］

- 性ステロイドホルモン（黄体ホルモン、卵胞ホルモン、低用量経口避妊薬、黄体／卵胞ホルモン配合剤）
- テストステロン誘導体
- 卵胞ホルモン拮抗薬、アロマターゼ阻害薬
- 月経困難症、子宮内膜炎、月経痛の適応を有する漢方薬
- 抗不安薬、鎮痙薬

［スクリーニング前 2 ヶ月以内］

- GnRHアゴニスト・アンタゴニスト

34）スクリーニング時に以下のいずれかの薬剤、サプリメント、若しくは食品を継続使用している患者

- CYP3A4誘導薬（例：カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、リファブチン、リファンピシン、セントジョーンズワート）
- CYP3A4阻害薬（例：コビシスタット、インジナビル、イトラコナゾール、リトナビル、テラプレビル、ボリコナゾール、クラリスロマイシン、ネルフィナビル、サキナビル、グレープフルーツジュース）
- HIVプロテアーゼ阻害薬、HCVプロテアーゼ阻害薬、又は非核酸系逆転写酵素阻害薬

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

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

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

37）その他、治験責任医師又は治験分担医師が不適格と判断した患者

治験薬の用量及び投与方法、製造番号：

治験薬

治験依頼者名： 富士製薬工業株式会社		
商品名： 未定		
有効成分名： Estetrol Hydrate（JAN） Drospirenone（JAN）		

被験薬：FSN-013　E4 15 mg/ DRSP 3 mg 配合錠
対照薬：プラセボ

用量
E4 15 mg/ DRSP 3 mg 又はプラセボを 1 錠/日、経口投与

投与方法
適格と判定された被験者について、月経困難症の診断別カテゴリー（機能性、器質性）を層別因子とし、FSN-013 群、プラセボ群のいずれかに無作為に均等に割り付ける。
割付直後の月経開始日以降、治験薬を 1 日 1 回 1 錠、毎日原則一定の時刻に経口投与する。
【FSN-013 群】
FSN-013 を 24 日間投与し、直後にプラセボを 4 日間投与する。計 28 日間を 1 周期とし、4 周期（比較試験期）と 9 周期（継続投与期）の計 13 周期投与とする。
【プラセボ群】
プラセボの 28 日間投与を 1 周期とし、4 周期（比較試験期）投与する。その後、FSN-013 の 24 日間投与直後に、プラセボを 4 日間投与する計 28 日間を 1 周期とし、9 周期（継続投与期）投与する。投与期間は計 13 周期とする。
製造番号
被験薬：WFL007
対照薬：WFL007

治療期間：13 周期、計 52 週間（2023 年 4 月終了予定）

評価基準：
有効性
主要評価項目：
ベースライン観察期から比較試験期（4 周期、16 週間）までの月経困難症スコア合計値の変化量。
なお、ベースライン観察期は、治験薬投与開始前 2 回の月経周期とする。

副次評価項目：
（1） 月経困難症症状に対する VAS 値のベースライン観察期からの変化量
（2） 月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値
（3） 月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛スコアのベースライン観察期からの変化量

治験依頼者名： 富士製薬工業株式会社		
商品名： 未定		
有効成分名： Estetrol Hydrate（JAN） Drospirenone（JAN）		

（4） 月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値のベースライン観察期からの変化量
（5） 血清エストラジオール濃度
（6） 血清プロゲステロン濃度
（7） FSH 濃度
（8） LH 濃度
（9） TVUS による子宮内膜厚
（10）ダグラス窩の硬結
（11）子宮可動性の制限
（12）骨盤の圧痛
（13）TVUS によるチョコレート嚢胞の数・大きさ
（14）TVUS による子宮の大きさ
（15）鎮痛薬の使用
（16）日常活動に対する障害
（17）睡眠に対する障害
（18）労働生産性に対する障害
（19）治療が有効であった被験者の割合（計算項目）
（20）臨床的全般改善度
（21）臨床的全般満足度

安全性
有害事象、バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）、体重、血液学的検査、血液生化学検査、血液凝固線溶系検査、血清ホルモン検査（エストラジオール、プロゲステロン、LH、FSH）、尿検査、12 誘導心電図、再来月経までの日数、TVUS、内診又は直腸診、妊娠検査（尿）、乳房検査、子宮頸部細胞診、子宮内膜細胞診、月経／性器出血（頻度、程度）

薬物動態
E4 及び DRSP の血漿中未変化体濃度

統計手法：
本総括報告書は比較試験期を含めた長期安全性成績に関わる記述であり、以下にある有効性主解析は別途、比較試験期の総括報告書に記載した。

治験依頼者名： 富士製薬工業株式会社		
商品名： 未定		
有効成分名： Estetrol Hydrate（JAN） Drospirenone（JAN）		

（1） 解析対象集団

本治験では、解析対象集団として「最大の解析対象集団」、「治験実施計画書に適合した対象集団」及び「安全性解析対象集団」の 3 種類の解析対象集団を設ける。有効性の解析の主たる解析対象集団として用いる「最大の解析対象集団」は、「無作為化され、治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者」として定義する。「治験実施計画書に適合した対象集団」は、「最大の解析対象集団のうち、重大な治験実施計画書違反がなく、最低限の治験実施計画書規定を満たし、主要評価項目が評価可能な被験者」として定義する。また、「安全性解析対象集団」は、「治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者」として定義する。

（2） 主要評価項目

ベースライン観察期から比較試験期（4 周期、16 週間）までの月経困難症スコア合計値の変化量について、以下の解析を行う。

1） 主解析

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

治験薬投与開始後の当該評価時点に評価可能なデータが存在しない場合には LOCF 法を適用する。なお、本治験で適用する LOCF 法は、以下のとおりである。「治験薬投与開始後の当該評価時点に評価可能なデータが存在しない場合には、それ以前の評価可能なデータのうち、最も近いものを当該評価時点のデータとして採用する。ただし、治験薬投与開始前の評価時点のデータは、治験薬投与開始後の各評価時点のデータとして採用しない。」

2） 副解析

最大の解析対象集団を対象に、MI 法により欠測値を補完した場合の感度分析を実施する。また、治験実施計画書に適合した対象集団を対象に、主解析と同様な解析を行い、結果の安定性を検討する。

3） 共変量による調整

治験依頼者名： 富士製薬工業株式会社		
商品名： 未定		
有効成分名： Estetrol Hydrate（JAN） Drospirenone（JAN）		

最大の解析対象集団を対象に、主解析で記載した説明変数の他に、治験薬割付表開封前の盲検下レビューにおいて主要評価項目に影響を及ぼすことが示唆される被験者背景項目を説明変数に含めた共分散分析を行い、両群間の差（FSN-013 群－プラセボ群）の点推定値とその両側 95%信頼区間、並びに群間差の最小二乗平均値とその両側 95%信頼区間及び p 値を算出する。詳細は盲検下レビュー計画書に記載する。

（3） 副次評価項目

最大の解析対象集団を対象として、FSN-013 群及びプラセボ群の連続変数については、計量値及びベースラインからの変化量の要約統計量を投与群別に評価時点ごとに算出する。また、分類変数については、頻度集計を投与群ごとに行う。

（4） 有害事象

安全性データの解析対象集団を対象として、以下の解析を行う。

- 全ての TEAE の頻度集計
- 治験薬との因果関係が「関連あり」である TEAE の頻度集計
- 全ての TEAE の重症度別頻度集計
- 治験薬との因果関係が「関連あり」である TEAE の重症度別頻度集計
- 治験薬に関する処置が「投与中止」である TEAE の頻度集計
- 重篤な TEAE の頻度集計
- 全ての TEAE の発現時期別頻度集計
- 特定有害事象（TEAE）についての頻度集計

なお、有害事象の読み替えには、MedDRA を用い、器官別大分類には MedDRA の SOC を、有害事象名には PT を用いて集計する。

（5） 有意水準、信頼係数

- ベースライン観察期から比較試験期（4 周期、16 週間）までの月経困難症スコア合計値の変化量に関する共分散分析（FSN-013 群－プラセボ群）における有意水準：2.5%（片側検定）
- 上記以外の検定の有意水準：5%（両側検定）
- 信頼係数：95%（両側推測）

要約‐結論：

安全性の結果

投与 6 周期終了までの安全性解析対象集団を対象とした TEAE は、FSN-013 群で 97.5%（79/81 例）、プラセボ群（投与 5 周期目以降に FSN-013 投与に切替え）で 93.7%（74/79 例）

治験依頼者名： 富士製薬工業株式会社		
商品名： 未定		
有効成分名： Estetrol Hydrate（JAN） Drospirenone（JAN）		

に発現し、治験薬との因果関係が「関連あり」である TEAE は FSN-013 群で 85.2%（69/81 例）、プラセボ群で 77.2%（61/79 例）に発現した。

死亡、その他の重篤な有害事象として、治験薬投与前のベースライン観察期間中に虫垂炎が 1 例に 1 件認められた。他の重要な TEAE として PT 別で、FSN-013 群で、片頭痛が 1 例に 1 件認められた。プラセボ群で倦怠感が 1 例に 1 件、片頭痛が 1 例に 1 件認められた。治験薬に関する処置が「投与中止」である TEAE として、倦怠感がプラセボ群で 1 例に 1 件、片頭痛が FSN-013 群で 1 例に 1 件、プラセボ群で 1 例に 1 件認められた。特に注目すべき TEAE として、血栓症に関連する有害事象、DRSP 投与に関連すると考えられる有害事象及び器質性疾患に関連する有害事象は認められなかった。EP 配合剤投与に関連すると考えられる有害事象として PT 別で、FSN-013 群で、片頭痛が 1 例に 1 件認められた。プラセボ群で、片頭痛が 2 例に 2 件認められた。

投与 6 周期終了時点までの FSN-013 群で、5%以上の頻度で発現した、治験薬との因果関係が「関連あり」の TEAE を、PT 別で発現割合の高い順に、「月経中間期出血」［64.2%（52/81 例)］、「重度月経出血」［17.3%（14/81 例)］、「悪心」［9.9%（8/81 例)］及び「乳房痛」［7.4%（6/81 例)］であった。

血液学的検査値、血液生化学的検査値、尿検査値、血液凝固系検査値では、EP 配合剤の投与、FSN-013 に含まれる DRSP、非臨床試験で E4 の投与に伴い変化又は影響されると考えられる該当検査項目において、経時的推移は FSN-013 群、プラセボ群で同様であり、FSN-013 群及びプラセボ群の基準値上限超、基準値下限未満の頻度に大差は認められなかった。

バイタルサイン、体重、12 誘導心電図、乳房検査では特記すべき異常又は異常変動は認められなかった。

投与 6 周期終了時点までの治験中止に至った被験者において、全ての被験者に再来月経が認められた。

被験者自身が患者日誌に入力した出血事象に関し、治験責任医師が月経中間期出血と判定した TEAE の発現割合は、FSN-013 群の投与 1 周期目に 39.5%［ごく少量（点状出血程度）19.8%、通常の月経量より少ない 14.8%、通常の月経量 3.7%及び通常の月経量より多い 1.2%］であったが、以降漸減し、投与 2 周期目～投与 6 周期目の発現頻度は 19.5%～27.0%、またごく少量（点状出血程度）は 7.8～14.1%］であった。

治験実施計画書により、性器出血の発現期間に関する定義を満たした月経中間期出血を経験した被験者の割合は、FSN-013 群の投与 1 周期目に 38.3%認められたが、以降漸減し、投与 2 周期～投与 6 周期目では 12.7%～20.5%、また投与 2 周期～投与 6 周期目の点状出血の経験し

治験依頼者名： 富士製薬工業株式会社		
商品名： 未定		
有効成分名： Estetrol Hydrate（JAN） Drospirenone（JAN）		

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 周期～投与 6 周期目では 0.4±1.18 日～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 周期目～投与 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。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、投与 2 周期目～投与 6 周期目では減少傾向を示し、投与 6 周期目では 4.9±3.29 日であった。

有効性の結果

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

月経困難症症状に対する VAS 値、及び月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値に関して、比較試験期（投与 4 周期目）でみられた変化量は、継続投与期の投与 6 周期目でも同様であった。また、投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期（24 週）に移行したプラセボ群においても、いずれも変化量は FSN-013 群と同程度に減少した。

月経困難症に伴う疼痛の緩和を目的とした鎮痛薬の使用日数は、FSN-013 群では投与 4 周期まで減少が認められ、以降、おおむねプラトーに推移した。またプラセボ群では、FSN-013 投与に移行した継続投与期（24 週）の投与 5 周期から投与 6 周期にかけて、FSN-013 群と同様な使用日数の減少がみられた。

以下の項目に関しては、投与 6 周期目までの評価時点は投与 4 周期目（Visit 8）であり、比較試験期（16 週）の総括報告書に記載した。プラセボ群において FSN-013 投与の継続投与期（24 週）開始後、投与 4 周期目にあたる時点［初回投与後 8 周期目（Visit 12)］、並びに最終調査時期である投与 13 周期目（Visit 17）での評価を計画しており、継続投与期（52 週）の総括報告書に成績を記載する。

- 治療が有効であった被験者の割合
- ダグラス窩の硬結、子宮可動性の制限、骨盤の圧痛
- TVUS によるチョコレート嚢胞の数・大きさ、TVUS による子宮の大きさ
- 血清エストラジオール濃度、血清プロゲステロン濃度、血清 FSH 濃度、血清 LH 濃度

治験依頼者名： 富士製薬工業株式会社		
商品名： 未定		
有効成分名： Estetrol Hydrate（JAN） Drospirenone（JAN）		

- TVUS による子宮内膜厚
- 日常活動に対する障害、睡眠に対する障害、労働生産性に対する障害
- 臨床的全般改善度、臨床的全般満足度

結論：

日本人の月経困難症患者を対象に、FSN-013 群では FSN-013 を 24 日間、直後にプラセボを 4 日間投与する計 28 日間を 1 周期とし、6 周期（24 週間）投与した。プラセボ群ではプラセボの 28 日間投与を 1 周期とし、4 周期（比較試験期）投与し、その後、FSN-013 の 24 日間投与直後に、プラセボを 4 日間投与する計 28 日間を 1 周期とし、2 周期（継続投与期）投与した。

安全性に関しては、FSN-013 の投与中に治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された重篤な TEAE 及び重度の TEAE は認められなかった。FSN-013 の投与中に治験薬に関する処置が「投与中止」である TEAE として片頭痛が 1 例に認められたが、他の EP 配合剤投与でも報告されている有害事象であり、本治験では特に注目すべき有害事象とした。
また、投与 6 周期終了時点までの FSN-013 群で、5%以上の割合で発現した治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された TEAE として、PT 別で発現割合の高い順に、月経中間期出血［FSN-013 群：64.2%（52/81）例、プラセボ群：55.7%（44/79 例)］、重度月経出血［FSN-013 群：17.3%（14/81 例)、プラセボ群：2.5%（2/79 例)］、悪心［FSN-013 群：9.9%（8/81 例)、プラセボ群：8.9%（7/79 例)］及び乳房痛［FSN-013 群：7.4%（6/81 例)、プラセボ群：10.1%（8/79 例)］が認められた。そのうち重度の TEAE は認められなかったこと、さらにいずれも他の EP 配合剤でよく知られる TEAE であったことから、これらの TEAE は許容可能であると判断した。
臨床検査値、バイタルサイン、乳房検査、心電図検査では FSN-013 投与による影響は認められなかった。

被験者自身が患者日誌に入力した出血事象に関し、治験責任医師が月経中間期出血と判定した TEAE の発現割合は、FSN-013 群の投与 1 周期目に 39.5%（そのうち点状出血は 19.8%）であったが、以降漸減し、投与 2 周期目～投与 6 周期目の発現割合は 19.5%～27.0%、また点状出血の発現割合は 7.8%～14.1%であった。
また、治験実施計画書により、性器出血の発現期間に関する定義を満たした月経中間期出血を経験した被験者の割合は、FSN-013 群の投与 1 周期目に多く認められた（38.3%）が、以降

治験依頼者名： 富士製薬工業株式会社		
商品名： 未定		
有効成分名： Estetrol Hydrate（JAN） Drospirenone（JAN）		

漸減し、投与 2 周期～投与 6 周期目では 12.7%～20.5%、また投与 2 周期～投与 6 周期目の点状出血の発現割合は 6.3%～14.1%であった。
上記 2 つの方法を用いて算出した投与 2 周期～投与 6 周期目の月経中間期出血の発現割合についてはいずれも、OC・LEP ガイドライン 2020 年度版での記載「OC 服用者の 20%が異常子宮出血を経験する。」（OC・LEP ガイドライン, 2021d）から予測し得る範囲内であると考えられた。さらに、本治験で有害事象として報告された月経中間期出血は全て軽度であり、中止に至るものではなかった。以上のことから、FSN-013 によって発生した月経中間期出血は許容可能であると判断した。

有効性に関しては、月経困難症スコア、月経困難症症状に対する VAS 値、月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値、及び鎮痛薬の使用のいずれにおいても、FSN-013 群では比較試験期（投与 4 周期目）でプラセボ群と比較して減少したと認められた値は、投与 6 周期目でも同様であった。よって、月経困難症に対する効果は 4 周期以降も持続し、耐薬性は発現しないと考えられた。

結論として、FSN-013 を 6 周期（24 週間）投与した際、月経困難症に対する有効性は 4 周期以降も持続し、忍容性も良好であると考えられた。

2.7.6.28.1 治験対象被験者

2.7.6.28.1.1 被験者の内訳

投与 6 周期目（Visit10）時点での被験者の内訳を図 2.7.6-30 に示す。162 例（FSN-013 群 82 例、プラセボ群 80 例）が無作為化され、160 例（FSN-013 群 81 例、プラセボ群 79 例）に治験薬が投与された。比較試験期の途中で 8 例（FSN-013 群 3 例、プラセボ群 5 例）が投与を中止し、比較試験期（16 週）を完了したのは 152 例（FSN-013 群 78 例、プラセボ群 74 例）であった。そして継続投与期（投与 5 周期目）開始時、プラセボ群は FSN-013 投与に切替えられた。その後、継続投与期の途中で 3 例（FSN-013 群 2 例、プラセボ群 1 例）が投与を中止し、24 週の投与を完了したのは 149 例（FSN-013 群 76 例、プラセボ群 73 例）であった。なお、継続投与期における中止例のうち、FSN-013 群における 1 例は追跡不能となり、中止時検査を実施できなかった。

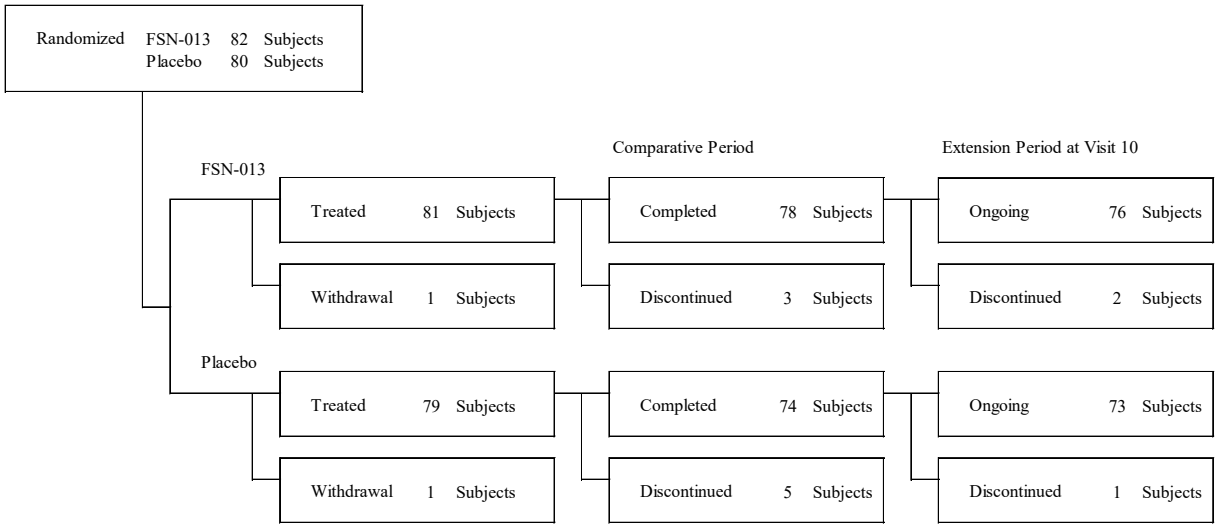


図 2.7.6-30 被験者の内訳（無作為化された被験者）（24 週）

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

投与 6 周期目（Visit10）時点での中止理由の内訳を表 2.7.6-166 に示す。

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

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

表 2.7.6-166 中止理由の内訳（無作為化された被験者）（24 週）

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

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

2.7.6.28.1.2 治験実施計画書からの逸脱

治療方法や用量が不適切であった被験者は 10 例（FSN-013 群 5 例、プラセボ群 5 例）、禁止されている併用療法を受けた被験者は 21 例（FSN-013 群 8 例、プラセボ群 13 例）認められた。中止基準に該当しているが中止されていない被験者及び選択基準／除外基準を満たしていない被験者は認められなかった。

2.7.6.28.2 有効性の評価

2.7.6.28.2.1 解析したデータセット

投与 6 周期目（Visit 10）時点での解析したデータセットを表 2.7.6-167 に示す。

24 週の症例及び症例データの取扱いは 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施した症例検討会にて決定した。その後、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にデータを固定し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に開鍵した。

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

表 2.7.6-167 解析したデータセット（無作為化された被験者）（24 週）

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

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

2.7.6.28.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

投与 6 周期目（Visit 10）時点での、最大の解析対象集団における人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.7.6-168 及び表 2.7.6-169 に示す。

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

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

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

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

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

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

表 2.7.6-168 人口統計学的及び他の基準値の特性（連続量データ）（最大の解析対象集団）（24週）

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

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

表 2.7.6-168 人口統計学的及び他の基準値の特性（連続量データ）（最大の解析対象集団）（24週）（続き）

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

1) only "Current" subject

表 2.7.6-168 人口統計学的及び他の基準値の特性（連続量データ）（最大の解析対象集団）（24週）（続き）

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

表 2.7.6-168 人口統計学的及び他の基準値の特性（連続量データ）（最大の解析対象集団）（24週）（続き）

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

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-dys01）表 11-2 を引用

表 2.7.6-169 人口統計学的及び他の基準値の特性（カテゴリカルデータ）（最大の解析対象集団）（24 週）

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

Weight measured at Visit 3

表 2.7.6-169 人口統計学的及び他の基準値の特性（カテゴリカルデータ）（最大の解析対象集団）（24 週）（続き）

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

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-dys01）表 11-3 を引用

2.7.6.28.2.3 治療の遵守状況の測定

投与 6 周期目（Visit 10）時点での、最大の解析対象集団における投与錠数、投与日数、投与期間、及び服薬率を表 2.7.6-170、投与錠数区分又は投与期間区分別の頻度を表 2.7.6-171 に示す。休薬期間を含めた服薬率は FSN-013 群 99.90±0.668%、プラセボ群 99.81±0.789%、休薬期間を含めない場合の服薬率は FSN-013 群 99.89±0.736%、プラセボ群 99.82±0.814%、また、6 周期（168 日間）のうち、服薬期間が 141～168 日である被験者の割合は FSN-013 群で 95.1%、プラセボ群で 92.4%であり、服薬状況は良好であった。また、服薬率は投与 6 周期目（Visit 10）終了時点まで一定に保たれた。

治験実施計画書に適合した対象集団でも同様の結果であった。

表 2.7.6-170 投与錠数、投与日数、投与期間及び服薬率（最大の解析対象集団）（24 週）

Parameter	Treatment	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Number of Tablets (tablets)	FSN-013	81	162.7	25.23	19	168.0	168.0	168.0	170
	Placebo	79	160.3	28.54	17	168.0	168.0	168.0	169
Days of Treatment (days)*	FSN-013	81	161.2	25.29	19	167.0	168.0	168.0	168
	Placebo	79	158.5	28.50	17	165.0	168.0	168.0	168
Duration of Treatment (days)**	FSN-013	81	162.7	25.23	19	168.0	168.0	168.0	168
	Placebo	79	160.4	28.51	17	168.0	168.0	168.0	168
Compliance Including 25-28 days (%)***	FSN-013	81	99.90	0.668	95.0	100.00	100.00	100.00	101.2
	Placebo	79	99.81	0.789	94.4	100.00	100.00	100.00	100.6
Compliance Excluding 25-28 days (%)****	FSN-013	81	99.89	0.736	95.0	100.00	100.00	100.00	101.4
	Placebo	79	99.82	0.814	94.4	100.00	100.00	100.00	100.7

Days of Treatment (days)* : Actual administration days (Excluding days with missed tablets).

Duration of Treatment (days)** : End date - Start date + 1 (Including placebo administration).

Compliance Including 25-28 days (%)*** : is defined as number of tablets taken / treatment period including hormone-free intervals.

Compliance Excluding 25-28 days (%)**** : is defined as number of tablets taken / treatment period excluding hormone-free intervals.

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-dys01）表 11-4 を引用

表 2.7.6-171 投与錠数区分又は投与期間区分別の頻度（最大の解析対象集団）（24 週）

Parameter	Category	FSN-013 N = 81 n (%)	Placebo N = 79 n (%)
Number of Tablets (tablets)	1 - 28	1 (1.2)	1 (1.3)
	29 - 56	1 (1.2)	2 (2.5)
	57 - 84	1 (1.2)	2 (2.5)
	85 - 112	0 (0.0)	0 (0.0)
	113 - 140	1 (1.2)	1 (1.3)
	141 - 168	75 (92.6)	72 (91.1)
	169 <=	2 (2.5)	1 (1.3)
Duration of Treatment (days)	1 - 28	1 (1.2)	1 (1.3)
	29 - 56	1 (1.2)	2 (2.5)
	57 - 84	1 (1.2)	2 (2.5)
	85 - 112	0 (0.0)	0 (0.0)
	113 - 140	1 (1.2)	1 (1.3)
	141 - 168	77 (95.1)	73 (92.4)
	169 <=	0 (0.0)	0 (0.0)

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-dys01）表 11-5 を引用

2.7.6.28.2.4 有効性に関する成績及び個別被験者データ一覧表

2.7.6.28.2.4.1 有効性の解析

2.7.6.28.2.4.1.1 月経困難症スコア

最大の解析対象集団を対象に、投与 6 周期（Visit 10）時点での、有効性の主要評価項目とした月経困難症スコア合計値のベースラインからの変化量の推移図を図 2.7.6-31 に、月経困難症スコア合計値及びベースラインからの変化量に関する要約統計量を表 2.7.6-172 に示す。なお、ベースラインは Visit 2 若しくは Visit 3 において観察された月経困難症スコア合計値の高い値とした。

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

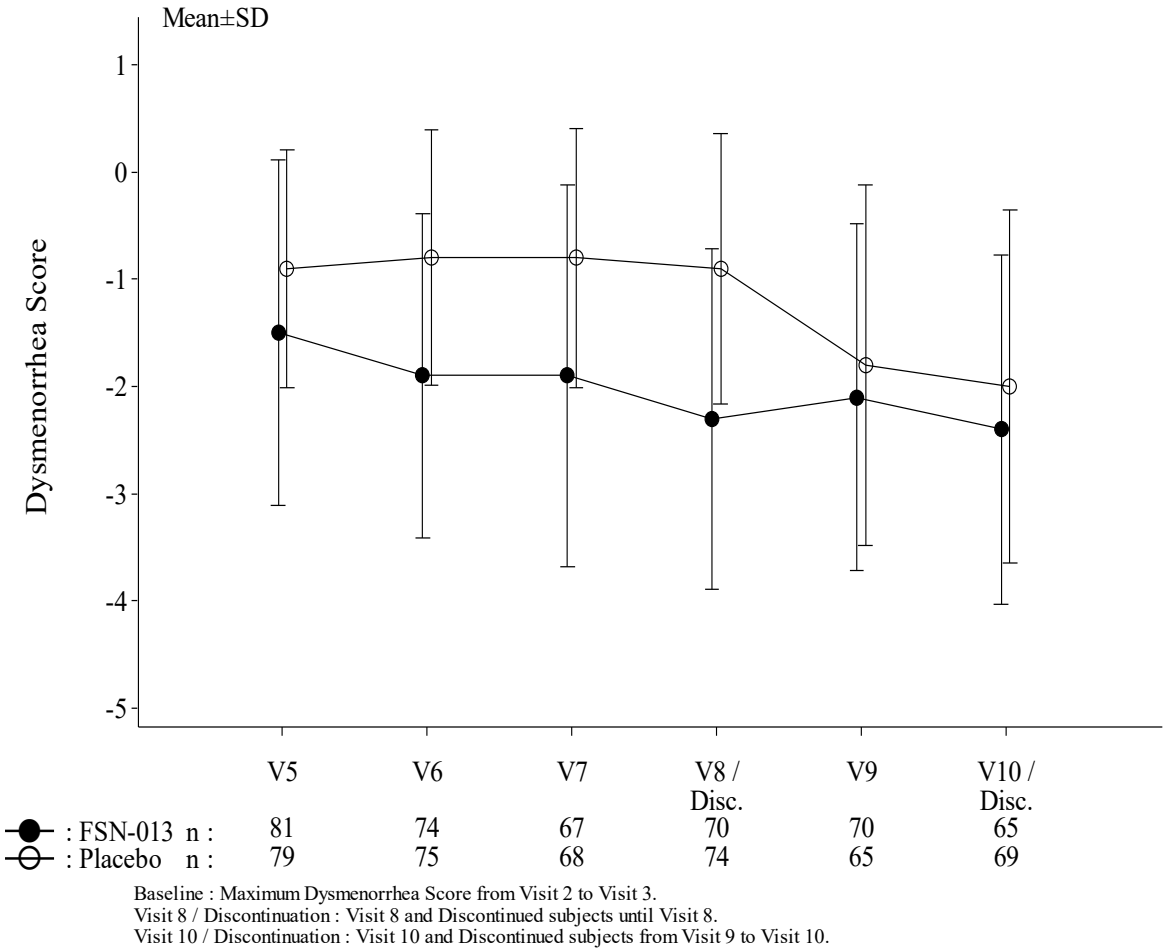


図 2.7.6-31 月経困難症スコア合計値のベースラインからの変化量の推移図（最大の解析対象集団）（24 週）

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

表 2.7.6-172 月経困難症スコア合計値及びベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）（24 週）

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

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

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

2.7.6.28.2.4.1.2 治療が有効であった被験者の割合（計算項目）

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

投与 6 周期目までの評価時点である投与 4 周期目（Visit 8）における有効例割合は、比較試験期（16 週）の総括報告書に記載した。以下、表 2.7.6-173 に結果を示す。なお、継続投与期（24 週）の開始及び終了時点である Visit 9～10（投与 5～6 周期）において、FSN-013 群で 2 例及びプラセボ群で 1 例が投与中止となったが、FSN-013 群のうち 1 例は追跡不能例であった（Visit 17／中止時）。

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

当該評価項目は、プラセボ群において FSN-013 投与の継続投与期（24 週）開始後、投与 4 周期目にあたる時点［初回投与後 8 周期目（Visit 12）］、並びに最終調査時期である投与 13 周期目（Visit 17）での評価を計画しており、継続投与期（52 週）の総括報告書に成績を記載する。

表 2.7.6-173 治療が有効であった被験者の割合（最大の解析対象集団）（24 週）

Parameter	Treatment	N	Comparative Period	Extension Period
			Visit 8 / Discontinuation	Visit 17 / Discontinuation
Subjects for whom Treatment is Effective*	FSN-013	81	45/70 (64.3)	0/1 (0.0)
	Placebo	79	21/74 (28.4)	0/1 (0.0)

* : Subjects for whom treatment is effective in improving the total dysmenorrhoea score by at least 2 points after treatment.

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

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

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 11-7 を引用

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

最大の解析対象集団を対象に、投与 6 周期目（Visit 10）時点での月経困難症症状に対する VAS 値及びベースラインからの変化量に関する要約統計量を表 2.7.6-174 に示す。なお、ベースラインは Visit 2 若しくは Visit 3 において観察された月経困難症症状に対する VAS 値の高い値とした。

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

表 2.7.6-174 月経困難症症状に対する VAS 値及びベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）（24 週）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period			Comparative Period				Extension Period	
				Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8 / Discontinuation	Visit 9	Visit 10 / Discontinuation
VAS for Dysmenorrhea Symptoms	Value	FSN-013	n	81	81	0	81	74	67	70	70	65
			Mean	65 7	68 9	-	45 2	35 0	34 5	32 0	34 5	29 7
			SD	21 31	21 06	-	26 91	23 43	26 74	26 77	27 18	24 92
			Min	15	19	-	0	0	0	0	0	0
			Q1	52 0	57 0	-	22 0	16 0	12 0	9 0	13 0	10 0
			Median	66 0	70 0	-	46 0	30 5	28 0	25 5	25 5	21 0
			Q3	81 0	85 0	-	64 0	51 0	53 0	56 0	53 0	51 0
			Max	100	100	-	100	96	98	90	100	97
		Placebo	n	79	79	0	79	75	68	74	65	69
			Mean	70 5	69 9	-	64 1	64 6	61 1	61 1	49 0	40 4
			SD	18 28	21 20	-	24 43	24 97	25 41	26 77	30 04	27 23
			Min	19	14	-	0	3	0	7	0	0
			Q1	56 0	60 0	-	55 0	47 0	46 5	44 0	26 0	14 0
			Median	72 0	72 0	-	70 0	70 0	66 0	67 0	49 0	37 0
			Q3	85 0	84 0	-	84 0	82 0	78 0	79 0	74 0	62 0
			Max	100	100	-	100	100	100	100	100	100
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	-	81	74	67	70	70	65
			Mean	-	-	-	-28 1	-38 8	-37 5	-42 3	-38 2	-42 1
			SD	-	-	-	26 66	24 19	26 16	26 24	26 57	27 95
			Min	-	-	-	-98	-81	-93	-94	-89	-98
			Q1	-	-	-	-49 0	-61 0	-54 0	-66 0	-58 0	-62 0
			Median	-	-	-	-27 0	-37 5	-37 0	-42 0	-37 0	-42 0
			Q3	-	-	-	-8 0	-19 0	-15 0	-22 0	-16 0	-22 0
			Max	-	-	-	33	2	17	14	6	13
			95% CI Lower	-	-	-	-34 0	-44 4	-43 9	-48 5	-44 6	-49 0
			95% CI Upper	-	-	-	-22 2	-33 2	-31 1	-36 0	-31 9	-35 1
		Placebo	n	-	-	-	79	75	68	74	65	69
			Mean	-	-	-	-13 9	-13 3	-16 8	-16 3	-30 5	-38 3
			SD	-	-	-	19 49	22 39	22 66	22 47	28 67	27 50
			Min	-	-	-	-73	-97	-100	-74	-94	-100
			Q1	-	-	-	-22 0	-24 0	-26 0	-28 0	-51 0	-57 0
			Median	-	-	-	-9 0	-9 0	-10 0	-10 0	-25 0	-35 0
			Q3	-	-	-	-1 0	0 0	-2 0	-1 0	-9 0	-17 0
			Max	-	-	-	29	40	19	40	25	9
			95% CI Lower	-	-	-	-18 2	-18 5	-22 3	-21 5	-37 6	-44 9
			95% CI Upper	-	-	-	-9 5	-8 2	-11 3	-11 1	-23 4	-31 7

Baseline : Maximum value of VAS for Dysmenorrhea Symptoms from Visit 2 to Visit 3
Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8
Visit 10 / Discontinuation : Visit 10 and Discontinued subjects from Visit 9 to Visit 10

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-dys01）表 11-8 を引用

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

最大の解析対象集団を対象に、投与 6 周期目（Visit 10）時点での月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値及びベースラインからの変化量に関する要約統計量を表 2.7.6-175 に示す。なお、ベースラインは Visit 2 若しくは Visit 3 において観察された月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値の高い値とした。

FSN-013 群での月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値は、投与 2 周期目（Visit 6）まで減少した後、投与 6 周期目（Visit 10／中止時）までおおむねプラトーに推移し、比較試験期［投与 4 周期目（Visit 8／中止時)］でみられた変化量は、継続投与期の投与 6 周期目（Visit 10／中止時）でも同様であった。また、投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期（24 週）に移行したプラセボ群においても、月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値の変化量は、FSN-013 群と同程度に減少した。

表 2.7.6-175 月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値及びベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）（24 週）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period			Comparative Period				Extension Period	
				Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8 / Discontinuation	Visit 9	Visit 10 / Discontinuation
Pelvic Pain VAS	Value	FSN-013	n	81	81	0	81	74	67	70	70	65
			Mean	65 7	67 7	-	41 3	33 5	32 6	29 9	30 7	28 8
			SD	23 33	21 44	-	27 15	24 35	27 59	26 30	27 62	24 82
			Min	11	18	-	0	0	0	0	0	0
			Q1	47 0	54 0	-	19 0	13 0	11 0	8 0	9 0	8 0
			Median	68 0	69 0	-	41 0	28 5	27 0	23 5	19 0	20 0
			Q3	87 0	83 0	-	60 0	47 0	49 0	47 0	47 0	47 0
			Max	100	100	-	100	98	100	90	100	98
		Placebo	n	79	79	0	79	75	68	74	65	69
			Mean	67 6	67 2	-	61 2	60 9	55 6	57 6	46 6	34 5
			SD	19 85	22 41	-	25 68	26 48	26 37	28 87	31 33	27 09
			Min	24	8	-	3	0	0	0	0	0
			Q1	53 0	53 0	-	49 0	37 0	42 5	35 0	19 0	11 0
			Median	70 0	71 0	-	69 0	66 0	56 5	63 5	45 0	33 0
			Q3	81 0	84 0	-	79 0	81 0	78 5	80 0	74 0	53 0
			Max	100	100	-	100	100	100	100	100	100
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	-	81	74	67	70	70	65
			Mean	-	-	-	-32 0	-39 8	-40 4	-44 2	-41 9	-42 9
			SD	-	-	-	26 88	25 32	28 10	25 94	27 81	28 39
			Min	-	-	-	-96	-90	-92	-97	-94	-96
			Q1	-	-	-	-51 0	-60 0	-62 0	-63 0	-63 0	-63 0
			Median	-	-	-	-34 0	-39 0	-39 0	-41 0	-41 5	-44 0
			Q3	-	-	-	-11 0	-17 0	-18 0	-23 0	-20 0	-20 0
			Max	-	-	-	20	17	27	7	27	6
			95% CI Lower	-	-	-	-38 0	-45 7	-47 3	-50 4	-48 6	-49 9
			95% CI Upper	-	-	-	-26 1	-33 9	-33 6	-38 0	-35 3	-35 9
		Placebo	n	-	-	-	79	75	68	74	65	69
			Mean	-	-	-	-13 9	-14 1	-19 2	-16 9	-30 2	-41 6
			SD	-	-	-	19 69	23 81	25 23	26 36	30 14	28 41
			Min	-	-	-	-67	-100	-100	-86	-93	-100
			Q1	-	-	-	-24 0	-23 0	-33 0	-30 0	-54 0	-61 0
			Median	-	-	-	-9 0	-10 0	-14 0	-9 5	-24 0	-42 0
			Q3	-	-	-	0 0	-1 0	-1 5	0 0	-9 0	-19 0
			Max	-	-	-	23	34	27	43	23	19
			95% CI Lower	-	-	-	-18 3	-19 6	-25 3	-23 0	-37 7	-48 4
			95% CI Upper	-	-	-	-9 5	-8 7	-13 1	-10 8	-22 8	-34 7

Baseline : Maximum value of Pelvic Pain VAS from Visit 2 to Visit 3

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

Visit 10 / Discontinuation : Visit 10 and Discontinued subjects from Visit 9 to Visit 10

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-dys01）表 11-9 を引用

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

最大の解析対象集団を対象に、投与 6 周期目（Visit 10）時点での月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛スコア及びベースラインからの変化量に関する要約統計量を表 2.7.6-176 に示す。なお、ベースラインは Visit 2 若しくは Visit 3 において観察された月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛スコアの高い値とした。

FSN-013 群での月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛スコアは、投与 1 周期目（Visit 5）でプラセボと同程度な減少を示した後、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）まで同様の推移を示した。投与 5 周期目（Visit 9）以降の変化量は、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）までの変化量と同様であった。また、投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期（24 週）に移行したプラセボ群においても同様な結果であった。

表 2.7.6-176 月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛スコア及びベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）（24 週）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period		Comparative Period				Extension Period	
				Visit 2	Visit 3	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8 / Discontinuation	Visit 9	Visit 10 / Discontinuation
Pelvic Pain Score	Value	FSN-013	n	81	81	80	79	78	81	77	77
			Mean	1 2	1 1	1 0	0 8	0 7	1 0	1 0	0 7
			SD	1 49	1 46	1 35	1 35	1 33	1 59	1 58	1 35
			Min	0	0	0	0	0	0	0	0
			Q1	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
			Median	1 0	1 0	0 5	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
			Q3	2 0	1 0	1 5	1 0	1 0	1 0	2 0	1 0
			Max	5	5	5	5	5	5	5	5
		Placebo	n	79	79	79	77	74	78	74	74
			Mean	1 1	0 8	0 9	0 9	0 8	0 9	1 1	0 9
			SD	1 38	1 06	1 30	1 31	1 20	1 42	1 37	1 35
			Min	0	0	0	0	0	0	0	0
			Q1	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
			Median	1 0	1 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1 0	0 0
			Q3	2 0	1 0	1 0	1 0	1 0	1 0	1 0	1 0
			Max	5	5	5	6	5	6	5	5
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	80	79	78	81	77	77
			Mean	-	-	-0 5	-0 6	-0 7	-0 5	-0 5	-0 7
			SD	-	-	1 16	1 52	1 40	1 73	1 63	1 51
			Min	-	-	-4	-4	-4	-4	-4	-4
			Q1	-	-	-1 0	-1 0	-1 0	-1 0	-1 0	-1 0
			Median	-	-	0 0	0 0	-0 5	0 0	0 0	-1 0
			Q3	-	-	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
			Max	-	-	2	4	4	4	4	4
			95% CI Lower	-	-	-0 8	-1 0	-1 0	-0 9	-0 8	-1 1
			95% CI Upper	-	-	-0 3	-0 3	-0 4	-0 1	-0 1	-0 4
		Placebo	n	-	-	79	77	74	78	74	74
			Mean	-	-	-0 4	-0 4	-0 5	-0 4	-0 2	-0 4
			SD	-	-	1 06	1 18	1 24	1 30	1 33	1 50
			Min	-	-	-4	-4	-4	-4	-4	-5
			Q1	-	-	-1 0	-1 0	-1 0	-1 0	-1 0	-1 0
			Median	-	-	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
			Q3	-	-	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
			Max	-	-	2	3	2	5	3	5
			95% CI Lower	-	-	-0 7	-0 6	-0 8	-0 7	-0 6	-0 8
			95% CI Upper	-	-	-0 2	-0 1	-0 2	-0 1	0 1	-0 1

Baseline : Maximum value of Pelvic Pain Score from Visit 2 to Visit 3
Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8
Visit 10 / Discontinuation : Visit 10 and Discontinued subjects from Visit 9 to Visit 10

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-dys01）表 11-10 を引用

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

最大の解析対象集団を対象に、投与 6 周期目（Visit 10）時点での月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値及びベースラインからの変化量に関する要約統計量を表 2.7.6-177 に示す。なお、ベースラインは Visit 2 若しくは Visit 3 において観察された月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値の高い値とした。

FSN-013 群での月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値は、投与 1 周期目（Visit 5）でプラセボと同程度な減少を示した後、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）まで同様の推移を示した。投与 5 周期目（Visit 9）以降の変化量は、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）までの変化量と同様であった。また、投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期（24 週）に移行したプラセボ群においても同様な結果であった。

表 2.7.6-177 月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値及びベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）（24 週）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period		Comparative Period				Extension Period	
				Visit 2	Visit 3	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8 / Discontinuation	Visit 9	Visit 10 / Discontinuation
Pelvic Pain VAS	Value	FSN-013	n	81	81	80	79	78	81	77	77
			Mean	17 3	18 9	13 1	11 7	8 4	12 0	12 2	10 6
			SD	24 07	22 81	22 61	21 47	19 50	22 91	22 23	21 02
			Min	0	0	0	0	0	0	0	0
			Q1	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
			Median	5 0	8 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
			Q3	26 0	32 0	14 0	15 0	4 0	10 0	15 0	8 0
			Max	100	76	96	92	95	91	89	94
		Placebo	n	79	79	79	77	74	79	74	74
			Mean	18 4	13 2	10 5	12 3	13 7	14 0	12 7	9 4
			SD	21 27	19 43	18 47	18 38	21 00	22 32	19 47	15 85
			Min	0	0	0	0	0	0	0	0
			Q1	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
			Median	11 0	1 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1 5	0 0
			Q3	30 0	25 0	14 0	20 0	22 0	22 0	20 0	13 0
			Max	75	73	71	79	81	100	100	62
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	80	79	78	81	77	77
			Mean	-	-	-11 0	-12 3	-15 6	-12 6	-12 1	-13 6
			SD	-	-	23 55	22 06	24 07	25 29	24 41	23 24
			Min	-	-	-85	-67	-77	-81	-86	-78
			Q1	-	-	-20 0	-24 0	-28 0	-25 0	-26 0	-26 0
			Median	-	-	-4 0	-6 0	-7 5	-6 0	-2 0	-5 0
			Q3	-	-	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
			Max	-	-	37	49	55	68	58	47
			95% CI Lower	-	-	-16 2	-17 3	-21 0	-18 2	-17 6	-18 9
			95% CI Upper	-	-	-5 7	-7 4	-10 1	-7 1	-6 6	-8 3
		Placebo	n	-	-	79	77	74	79	74	74
			Mean	-	-	-11 9	-10 2	-9 4	-8 5	-10 7	-14 0
			SD	-	-	22 61	19 78	24 35	24 22	22 51	21 98
			Min	-	-	-75	-75	-75	-75	-69	-75
			Q1	-	-	-24 0	-23 0	-22 0	-23 0	-24 0	-27 0
			Median	-	-	-4 0	-4 0	-4 5	-6 0	-5 5	-7 5
			Q3	-	-	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
			Max	-	-	51	27	76	100	69	62
			95% CI Lower	-	-	-17 0	-14 7	-15 1	-13 9	-15 9	-19 1
			95% CI Upper	-	-	-6 9	-5 7	-3 8	-3 1	-5 4	-8 9

Baseline : Maximum value of Pelvic Pain VAS from Visit 2 to Visit 3
Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8
Visit 10 / Discontinuation : Visit 10 and Discontinued subjects from Visit 9 to Visit 10

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

2.7.6.28.2.4.1.7 ダグラス窩の硬結

投与 6 周期目までの評価時点は投与 4 周期目（Visit 8）であり、比較試験期（16 週）の総括報告書に記載した。以下、表 2.7.6-178 に結果を示す。解析対象集団は「最大の解析対象集団中の器質性月経困難症」、ベースラインは Visit 4 とした。なお、継続投与期（24 週）の開始及び終了時点である Visit 9～10（投与 5～6 周期目）において、FSN-013 群で 2 例、またプラセボ群で 1 例が投与を中止した。うち 2 例は機能性月経困難症であり、当該検査の対象としなかった。また、FSN-013 群の残 1 例は器質性月経困難症であったが、追跡不能となり、中止時検査を実施できなかった（Visit 17／中止時）。

ベースラインから投与 4 周期目（Visit 8／中止時）までに、ダグラス窩の硬結が改善した被験者の割合は、FSN-013 群では 15.4%（8/52 例）、プラセボ群では 10.2%（5/49 例）であり、FSN-013 群はプラセボ群に比べて数値的に改善した。悪化した被験者数は、FSN-013 群では 2/52 例、プラセボ群では 1/49 例であった。

当該評価項目は、最終調査時点である投与 13 周期目（Visit 17）での評価を計画しており、継続投与期（52 週）の総括報告書に成績を記載する。

表 2.7.6-178 ダグラス窩の硬結の程度別被験者数及び割合（最大の解析対象集団中の器質性月経困難症）（24 週）

Parameter	Treatment	Period	Analysis Visit		Baseline			
					None	Mild	Moderate	Severe
Douglas Fossa Induration	FSN-013	Comparative Period	Visit 8 / Discontinuation (n = 52)	None	25 (48.1)	4 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
				Mild	2 (3.8)	6 (11.5)	4 (7.7)	0 (0.0)
				Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (21.2)	0 (0.0)
				Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Extension Period	Visit 17 / Discontinuation (n = 0)	None	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)
				Mild	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)
				Moderate	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)
				Severe	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)
	Placebo	Comparative Period	Visit 8 / Discontinuation (n = 49)	None	21 (42.9)	2 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
				Mild	1 (2.0)	15 (30.6)	3 (6.1)	0 (0.0)
				Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (14.3)	0 (0.0)
				Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Extension Period	Visit 17 / Discontinuation (n = 0)	None	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)
				Mild	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)
				Moderate	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)
				Severe	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)

Only for subjects of secondary dysmenorrhoea.

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 11-12 を引用

2.7.6.28.2.4.1.8 子宮可動性の制限

投与 6 周期目までの評価時点は投与 4 周期目（Visit 8）であり、比較試験期（16 週）の総括報告書に記載した。以下、表 2.7.6-179 に結果を示す。解析対象集団は「最大の解析対象集団中の器質性月経困難症」、ベースラインは Visit 4 とした。なお、継続投与期（24 週）の開始及び終了時点である Visit 9～10（投与 5～6 周期目）において、FSN-013 群で 2 例、またプラセボ群で 1 例が投与を中止した。うち 2 例は機能性月経困難症であり、当該検査の対象としなかった。また、FSN-013 群の残 1 例は器質性月経困難症であったが、追跡不能となり、中止時検査を実施できなかった（Visit 17／中止時）。

ベースラインから投与 4 周期目（Visit 8／中止時）までに、子宮可動性の制限が改善した被験者の割合は、FSN-013 群では 23.1%（12/52 例）、プラセボ群では 6.1%（3/49 例）であり、FSN-013 群はプラセボ群に比べて数値的に改善した。悪化した被験者数は、FSN-013 群では 1/52 例、プラセボ群では 2/49 例であった。

当該評価項目は、最終調査時点である投与 13 周期目（Visit 17）での評価を計画しており、継続投与期（52 週）の総括報告書に成績を記載する。

表 2.7.6-179 子宮可動性の制限の程度別被験者数及び割合（最大の解析対象集団中の器質性月経困難症）（24 週）

Parameter	Treatment	Period	Analysis Visit		Baseline			
					None	Mild	Moderate	Severe
Limitation of Uterine Mobility	FSN-013	Comparative Period	Visit 8 / Discontinuation (n = 52)	None	13 (25.0)	7 (13.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
				Mild	0 (0.0)	14 (26.9)	5 (9.6)	0 (0.0)
				Moderate	0 (0.0)	1 (1.9)	12 (23.1)	0 (0.0)
				Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Extension Period	Visit 17 / Discontinuation (n = 0)	None	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)
				Mild	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)
				Moderate	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)
				Severe	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)
	Placebo	Comparative Period	Visit 8 / Discontinuation (n = 49)	None	19 (38.8)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
				Mild	0 (0.0)	16 (32.7)	2 (4.1)	0 (0.0)
				Moderate	1 (2.0)	1 (2.0)	9 (18.4)	0 (0.0)
				Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Extension Period	Visit 17 / Discontinuation (n = 0)	None	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)
				Mild	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)
				Moderate	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)
				Severe	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)

Only for subjects of secondary dysmenorrhoea.

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 11-13 を引用

2.7.6.28.2.4.1.9 骨盤の圧痛

投与 6 周期目までの評価時点は投与 4 周期目（Visit 8）であり、比較試験期（16 週）の総括報告書に記載した。以下、表 2.7.6-180 に結果を示す。解析対象集団は「最大の解析対象集団中の器質性月経困難症」、ベースラインは Visit 4 とした。なお、継続投与期（24 週）の開始及び終了時点である Visit 9～10（投与 5～6 周期目）において、FSN-013 群で 2 例、またプラセボ群で 1 例が投与を中止した。うち 2 例は機能性月経困難症であり、当該検査の対象としなかった。また、FSN-013 群の残 1 例は器質性月経困難症であったが、追跡不能となり、中止時検査を実施できなかった（Visit 17／中止時）。

ベースラインから投与 4 周期目（Visit 8／中止時）までに、骨盤の圧痛が改善した被験者の割合は、FSN-013 群では 26.9%（14/52 例）、プラセボ群では 10.2%（5/49 例）であり、FSN-013 群はプラセボ群に比べて数値的に改善した。悪化した被験者数は、FSN-013 群では 2/52 例、プラセボ群では 2/49 例であった。

当該評価項目は、最終調査時点である投与 13 周期目（Visit 17）での評価を計画しており、継続投与期（52 週）の総括報告書に成績を記載する。

表 2.7.6-180 骨盤の圧痛の程度別被験者数及び割合（最大の解析対象集団中の器質性月経困難症）（24 週）

Parameter	Treatment	Period	Analysis Visit		Baseline			
					None	Mild	Moderate	Severe
Pelvic Tenderness	FSN-013	Comparative Period	Visit 8 / Discontinuation (n = 52)	None	16 (30.8)	6 (11.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
				Mild	1 (1.9)	10 (19.2)	8 (15.4)	0 (0.0)
				Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (17.3)	0 (0.0)
				Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.9)
		Extension Period	Visit 17 / Discontinuation (n = 0)	None	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)
				Mild	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)
				Moderate	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)
				Severe	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)
	Placebo	Comparative Period	Visit 8 / Discontinuation (n = 49)	None	19 (38.8)	3 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
				Mild	0 (0.0)	13 (26.5)	2 (4.1)	0 (0.0)
				Moderate	0 (0.0)	2 (4.1)	9 (18.4)	0 (0.0)
				Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
		Extension Period	Visit 17 / Discontinuation (n = 0)	None	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)
				Mild	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)
				Moderate	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)
				Severe	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)

Only for subjects of secondary dysmenorrhoea.

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 11-14 を引用

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

投与 6 周期目までの評価時点は投与 4 周期目（Visit 8）であり、比較試験期（16 週）の総括報告書に記載した。以下、表 2.7.6-181～表 2.7.6-183 に結果を示す。解析対象集団は「最大の解析対象集団」、ベースラインは Visit 4 とした。なお、継続投与期（24 週）の開始及び終了時点である Visit 9～10（投与 5～6 周期目）において、FSN-013 群で 2 例、またプラセボ群で 1 例が投与を中止した。うち 2 例は機能性月経困難症であり、治験実施計画書に準じ、当該検査の対象としなかった。また、FSN-013 群の残 1 例は器質性月経困難症であったが、追跡不能となり、中止時検査を実施できなかった（Visit 17／中止時）。

ベースライン時点でチョコレート嚢胞を有する被験者は、FSN-013 群で 7 例、プラセボ群で 8 例であり、当該評価項目の対象例数が極めて少ないことから、チョコレート嚢胞の数及び大きさを十分に評価できなかった。

なお、これらの対象被験者におけるチョコレート嚢胞の交差する長径・短径及び体積のベースラインからの変化率を中央値も含め評価したところ、FSN-013 群において縮小する傾向がみられた。

当該評価項目は、最終調査時点である投与 13 周期目（Visit 17）での評価を計画しており、継続投与期（52 週）の総括報告書に成績を記載する。

表 2.7.6-181 チョコレート嚢胞の数、及びベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）（24 週）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period		Comparative Period	Extension Period
				Visit 1	Visit 4	Visit 8 / Discontinuation	Visit 17 / Discontinuation
Number of Chocolate Cysts	Value	FSN-013	n	52	52	52	0
			Mean	0 1	0 1	0 1	-
			SD	0 34	0 34	0 34	-
			Min	0	0	0	-
			Q1	0 0	0 0	0 0	-
			Median	0 0	0 0	0 0	-
			Q3	0 0	0 0	0 0	-
			Max	1	1	1	-
		Placebo	n	49	49	49	0
			Mean	0 2	0 2	0 2	-
			SD	0 44	0 55	0 50	-
			Min	0	0	0	-
			Q1	0 0	0 0	0 0	-
			Median	0 0	0 0	0 0	-
			Q3	0 0	0 0	0 0	-
			Max	2	2	2	-
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	52	0
			Mean	-	-	0 0	-
			SD	-	-	0 00	-
			Min	-	-	0	-
			Q1	-	-	0 0	-
			Median	-	-	0 0	-
			Q3	-	-	0 0	-
			Max	-	-	0	-
			95% CI Lower	-	-	0 0	-
			95% CI Upper	-	-	0 0	-
		Placebo	n	-	-	49	0
			Mean	-	-	0 0	-
			SD	-	-	0 14	-
			Min	-	-	-1	-
			Q1	-	-	0 0	-
			Median	-	-	0 0	-
			Q3	-	-	0 0	-
			Max	-	-	0	-
			95% CI Lower	-	-	-0 1	-
			95% CI Upper	-	-	0 0	-

Statistic : Only for subjects of secondary dysmenorrhoea Volume : is defined as ((major axis[mm]/10 + minor axis[mm]/10) x (1/2))^3 x 1/2
If the number of chocolate cysts is 0, the long and short diameter of the chocolate cyst is treated as 0
Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8 Visit 17 / Discontinuation : 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 11-15 を引用

表 2.7.6-182 チョコレート嚢胞の交差する長径・短径、及びベースラインからの変化量並びに変化率（最大の解析対象集団）（24 週）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period		Comparative Period	Extension Period
				Visit 1	Visit 4	Visit 8 / Discontinuation	Visit 17 / Discontinuation
Major Axis of the Largest Chocolate Cyst (mm)	Value	FSN-013	n	52	52	52	0
			Mean	3 13	3 07	2 91	-
			SD	8 329	8 232	8 200	-
			Min	0 0	0 0	0 0	-
			Q1	0 00	0 00	0 00	-
			Median	0 00	0 00	0 00	-
			Q3	0 00	0 00	0 00	-
			Max	30 7	34 0	39 4	-
		Placebo	n	49	49	49	0
			Mean	2 97	3 33	3 07	-
			SD	7 167	8 199	7 847	-
			Min	0 0	0 0	0 0	-
			Q1	0 00	0 00	0 00	-
			Median	0 00	0 00	0 00	-
			Q3	0 00	0 00	0 00	-
			Max	30 4	35 1	35 6	-
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	52	0
			Mean	-	-	-0 16	-
			SD	-	-	3 469	-
			Min	-	-	-15 2	-
			Q1	-	-	0 00	-
			Median	-	-	0 00	-
			Q3	-	-	0 00	-
			Max	-	-	18 3	-
			95% CI Lower	-	-	-1 13	-
			95% CI Upper	-	-	0 81	-
		Placebo	n	-	-	49	0
			Mean	-	-	-0 26	-
			SD	-	-	1 547	-
			Min	-	-	-5 8	-
			Q1	-	-	0 00	-
			Median	-	-	0 00	-
			Q3	-	-	0 00	-
			Max	-	-	4 5	-
			95% CI Lower	-	-	-0 70	-
			95% CI Upper	-	-	0 19	-

Statistic : Only for subjects of secondary dysmenorrhoea Volume : is defined as ((major axis[mm]/10 + minor axis[mm]/10) x (1/2))^3 x 1/2
If the number of chocolate cysts is 0, the long and short diameter of the chocolate cyst is treated as 0
Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8 Visit 17 / Discontinuation : Discontinued subjects from Visit 9 to Visit 10

表 2.7.6-182 チョコレート嚢胞の交差する長径・短径、及びベースラインからの変化量並びに変化率（最大の解析対象集団）（24 週）（続き）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period		Comparative Period	Extension Period
				Visit 1	Visit 4	Visit 8 / Discontinuation	Visit 17 / Discontinuation
Major Axis of the Largest Chocolate Cyst (mm)	Percent Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	7	0
			Mean	-	-	-3 12	-
			SD	-	-	42 790	-
			Min	-	-	-44 7	-
			Q1	-	-	-29 84	-
			Median	-	-	-10 31	-
			Q3	-	-	1 05	-
			Max	-	-	86 7	-
			95% CI Lower	-	-	-42 70	-
			95% CI Upper	-	-	36 45	-
		Placebo	n	-	-	8	0
			Mean	-	-	-9 72	-
			SD	-	-	21 415	-
			Min	-	-	-42 4	-
			Q1	-	-	-23 59	-
			Median	-	-	-11 53	-
			Q3	-	-	5 59	-
			Max	-	-	23 7	-
			95% CI Lower	-	-	-27 62	-
			95% CI Upper	-	-	8 18	-

Statistic : Only for subjects of secondary dysmenorrhoea Volume : is defined as ((major axis[mm]/10 + minor axis[mm]/10) x $(1/2))^3$ x 1/2
If the number of chocolate cysts is 0, the long and short diameter of the chocolate cyst is treated as 0
Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8 Visit 17 / Discontinuation : Discontinued subjects from Visit 9 to Visit 10

表 2.7.6-182 チョコレート嚢胞の交差する長径・短径、及びベースラインからの変化量並びに変化率（最大の解析対象集団）（24 週）（続き）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period		Comparative Period	Extension Period
				Visit 1	Visit 4	Visit 8 / Discontinuation	Visit 17 / Discontinuation
Minor Axis of the Largest Chocolate Cyst (mm)	Value	FSN-013	n	52	52	52	0
			Mean	2 53	2 60	2 14	-
			SD	6 799	7 019	5 983	-
			Min	0 0	0 0	0 0	-
			Q1	0 00	0 00	0 00	-
			Median	0 00	0 00	0 00	-
			Q3	0 00	0 00	0 00	-
			Max	28 7	30 6	26 1	-
		Placebo	n	49	49	49	0
			Mean	2 51	2 67	2 61	-
			SD	5 998	6 463	6 578	-
			Min	0 0	0 0	0 0	-
			Q1	0 00	0 00	0 00	-
			Median	0 00	0 00	0 00	-
			Q3	0 00	0 00	0 00	-
			Max	22 2	26 6	26 7	-
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	52	0
			Mean	-	-	-0 46	-
			SD	-	-	2 909	-
			Min	-	-	-15 5	-
			Q1	-	-	0 00	-
			Median	-	-	0 00	-
			Q3	-	-	0 00	-
			Max	-	-	10 4	-
			95% CI Lower	-	-	-1 27	-
			95% CI Upper	-	-	0 35	-
		Placebo	n	-	-	49	0
			Mean	-	-	-0 06	-
			SD	-	-	1 578	-
			Min	-	-	-8 2	-
			Q1	-	-	0 00	-
			Median	-	-	0 00	-
			Q3	-	-	0 00	-
			Max	-	-	6 2	-
			95% CI Lower	-	-	-0 52	-
			95% CI Upper	-	-	0 39	-

Statistic : Only for subjects of secondary dysmenorrhoea Volume : is defined as ((major axis[mm]/10 + minor axis[mm]/10) x (1/2))^3 x 1/2
If the number of chocolate cysts is 0, the long and short diameter of the chocolate cyst is treated as 0
Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8 Visit 17 / Discontinuation : Discontinued subjects from Visit 9 to Visit 10

表 2.7.6-182 チョコレート嚢胞の交差する長径・短径、及びベースラインからの変化量並びに変化率（最大の解析対象集団）（24 週）（続き）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period		Comparative Period	Extension Period
				Visit 1	Visit 4	Visit 8 / Discontinuation	Visit 17 / Discontinuation
Minor Axis of the Largest Chocolate Cyst (mm)	Percent Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	7	0
			Mean	-	-	-14 51	-
			SD	-	-	38 851	-
			Min	-	-	-50 7	-
			Q1	-	-	-39 78	-
			Median	-	-	-28 14	-
			Q3	-	-	-1 96	-
			Max	-	-	66 2	-
			95% CI Lower	-	-	-50 44	-
			95% CI Upper	-	-	21 43	-
		Placebo	n	-	-	8	0
			Mean	-	-	-3 52	-
			SD	-	-	27 370	-
			Min	-	-	-50 6	-
			Q1	-	-	-16 97	-
			Median	-	-	1 56	-
			Q3	-	-	7 62	-
			Max	-	-	38 0	-
			95% CI Lower	-	-	-26 40	-
			95% CI Upper	-	-	19 36	-

Statistic : Only for subjects of secondary dysmenorrhoea Volume : is defined as ((major axis[mm]/10 + minor axis[mm]/10) x (1/2))^3 x 1/2
If the number of chocolate cysts is 0, the long and short diameter of the chocolate cyst is treated as 0
Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8 Visit 17 / Discontinuation : 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 11-16 を引用

表 2.7.6-183 チョコレート嚢胞の体積、及びベースラインからの変化量並びに変化率（最大の解析対象集団）（24 週）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period		Comparative Period	Extension Period
				Visit 1	Visit 4	Visit 8 / Discontinuation	Visit 17 / Discontinuation
Volume of Chocolate Cysts (cm^3)	Value	FSN-013	n	52	52	52	0
			Mean	0 75	0 80	0 69	-
			SD	2 334	2 813	2 791	-
			Min	0 0	0 0	0 0	-
			Q1	0 00	0 00	0 00	-
			Median	0 00	0 00	0 00	-
			Q3	0 00	0 00	0 00	-
			Max	11 9	16 8	17 6	-
		Placebo	n	49	49	49	0
			Mean	0 49	0 70	0 69	-
			SD	1 573	2 410	2 465	-
			Min	0 0	0 0	0 0	-
			Q1	0 00	0 00	0 00	-
			Median	0 00	0 00	0 00	-
			Q3	0 00	0 00	0 00	-
			Max	9 1	14 7	15 1	-
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	52	0
			Mean	-	-	-0 12	-
			SD	-	-	2 898	-
			Min	-	-	-14 4	-
			Q1	-	-	0 00	-
			Median	-	-	0 00	-
			Q3	-	-	0 00	-
			Max	-	-	14 4	-
			95% CI Lower	-	-	-0 92	-
			95% CI Upper	-	-	0 69	-
		Placebo	n	-	-	49	0
			Mean	-	-	-0 01	-
			SD	-	-	0 649	-
			Min	-	-	-2 1	-
			Q1	-	-	0 00	-
			Median	-	-	0 00	-
			Q3	-	-	0 00	-
			Max	-	-	3 3	-
			95% CI Lower	-	-	-0 20	-
			95% CI Upper	-	-	0 17	-

Statistic : Only for subjects of secondary dysmenorrhoea Volume : is defined as ((major axis[mm]/10 + minor axis[mm]/10) x (1/2))^3 x 1/2
If the number of chocolate cysts is 0, the long and short diameter of the chocolate cyst is treated as 0
Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8 Visit 17 / Discontinuation : Discontinued subjects from Visit 9 to Visit 10

表 2.7.6-183 チョコレート嚢胞の体積、及びベースラインからの変化量並びに変化率（最大の解析対象集団）（24 週）（続き）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period		Comparative Period	Extension Period
				Visit 1	Visit 4	Visit 8 / Discontinuation	Visit 17 / Discontinuation
Volume of Chocolate Cysts (cm^3)	Percent Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	7	0
			Mean	-	-	24 87	-
			SD	-	-	195 524	-
			Min	-	-	-85 5	-
			Q1	-	-	-64 28	-
			Median	-	-	-53 18	-
			Q3	-	-	-1 10	-
			Max	-	-	463 9	-
			95% CI Lower	-	-	-155 96	-
			95% CI Upper	-	-	205 70	-
		Placebo	n	-	-	8	0
			Mean	-	-	-7 01	-
			SD	-	-	63 303	-
			Min	-	-	-76 9	-
			Q1	-	-	-52 23	-
			Median	-	-	-12 00	-
			Q3	-	-	13 99	-
			Max	-	-	121 3	-
			95% CI Lower	-	-	-59 93	-
			95% CI Upper	-	-	45 91	-

Statistic : Only for subjects of secondary dysmenorrhoea Volume : is defined as ((major axis[mm]/10 + minor axis[mm]/10) x $(1/2))^3$ x 1/2
If the number of chocolate cysts is 0, the long and short diameter of the chocolate cyst is treated as 0
Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8 Visit 17 / Discontinuation : 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 11-17 を引用

2.7.6.28.2.4.1.11 TVUS による子宮の大きさ

投与 6 周期目までの評価時点は投与 4 周期目（Visit 8）であり、比較試験期（16 週）の総括報告書に記載した。以下、表 2.7.6-184 に結果を示す。解析対象集団は「最大の解析対象集団」、ベースラインは Visit 4 とした。なお、継続投与期（24 週）の開始及び終了時点である Visit 9～10（投与 5～6 周期目）において、FSN-013 群で 2 例及びプラセボ群で 1 例が投与中止となったが、FSN-013 群のうち 1 例は追跡不能例であった（Visit 17／中止時）。

投与 4 周期目（Visit 8／中止時）におけるベースラインからの、子宮の交差する長径の変化量の平均値（両側 95%信頼区間）は、FSN-013 群で-1.38（-3.06～0.31）mm、プラセボ群で-1.29（-3.05～0.47）mm であった。子宮の交差する短径の変化量の平均値（両側 95%信頼区間）は、FSN-013 群で-1.00（-2.40～0.40）mm、プラセボ群で 0.35（-0.77～1.46）mm であった。

長径及び短径のいずれも、FSN-013 群のベースラインからの変化量はプラセボ群と同程度であると考えられた。また、FSN-013 群で子宮の明らかな増大は認められなかった。

当該評価項目は、最終調査時点である投与 13 周期目（Visit 17）での評価を計画しており、継続投与期（52 週）の総括報告書に成績を記載する。

表 2.7.6-184 子宮の交差する長径・短径、及びベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）（24 週）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period		Comparative Period	Extension Period
				Visit 1	Visit 4	Visit 8 / Discontinuation	Visit 17 / Discontinuation
Long Diameter of the Uterine (mm)	Value	FSN-013	n	81	81	81	1
			Mean	72 80	74 31	72 94	46 00
			SD	11 839	11 673	13 569	-
			Min	44 4	45 3	48 2	46 0
			Q1	65 50	66 80	65 40	46 00
			Median	71 20	73 50	70 80	46 00
			Q3	79 00	82 00	80 80	46 00
			Max	108 5	107 3	118 8	46 0
		Placebo	n	79	79	79	1
			Mean	71 41	72 23	70 94	92 80
			SD	12 945	12 841	13 898	-
			Min	40 3	44 7	45 2	92 8
			Q1	62 90	62 90	60 50	92 80
			Median	72 10	73 00	70 30	92 80
			Q3	80 10	80 90	78 90	92 80
			Max	106 7	107 9	113 9	92 8
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	81	1
			Mean	-	-	-1 38	0 70
			SD	-	-	7 638	-
			Min	-	-	-35 3	0 7
			Q1	-	-	-4 80	0 70
			Median	-	-	-1 20	0 70
			Q3	-	-	2 50	0 70
			Max	-	-	20 7	0 7
			95% CI Lower	-	-	-3 06	-
			95% CI Upper	-	-	0 31	-
		Placebo	n	-	-	79	1
			Mean	-	-	-1 29	-1 80
			SD	-	-	7 846	-
			Min	-	-	-27 1	-1 8
			Q1	-	-	-5 00	-1 80
			Median	-	-	-1 70	-1 80
			Q3	-	-	1 60	-1 80
			Max	-	-	33 0	-1 8
			95% CI Lower	-	-	-3 05	-
			95% CI Upper	-	-	0 47	-

表 2.7.6-184 子宮の交差する長径・短径、及びベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）（24 週）（続き）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period		Comparative Period	Extension Period
				Visit 1	Visit 4	Visit 8 / Discontinuation	Visit 17 / Discontinuation
Short Diameter of the Uterine (mm)	Value	FSN-013	n	81	81	81	1
			Mean	44 52	46 51	45 52	34 40
			SD	12 269	12 312	12 418	-
			Min	25 3	23 9	26 5	34 4
			Q1	36 30	37 00	37 00	34 40
			Median	41 80	44 90	42 50	34 40
			Q3	48 90	50 90	48 50	34 40
			Max	84 1	79 6	89 5	34 4
		Placebo	n	79	79	79	1
			Mean	43 34	44 68	45 02	57 00
			SD	11 435	11 194	11 313	-
			Min	27 8	24 8	27 6	57 0
			Q1	34 70	37 60	37 60	57 00
			Median	42 70	44 20	42 90	57 00
			Q3	47 70	49 60	49 40	57 00
			Max	103 0	100 7	95 2	57 0
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	81	1
			Mean	-	-	-1 00	-1 90
			SD	-	-	6 338	-
			Min	-	-	-21 8	-1 9
			Q1	-	-	-4 60	-1 90
			Median	-	-	-1 20	-1 90
			Q3	-	-	2 00	-1 90
			Max	-	-	15 8	-1 9
			95% CI Lower	-	-	-2 40	-
			95% CI Upper	-	-	0 40	-
		Placebo	n	-	-	79	1
			Mean	-	-	0 35	-5 60
			SD	-	-	4 992	-
			Min	-	-	-14 7	-5 6
			Q1	-	-	-2 50	-5 60
			Median	-	-	-0 10	-5 60
			Q3	-	-	2 40	-5 60
			Max	-	-	22 8	-5 6
			95% CI Lower	-	-	-0 77	-
			95% CI Upper	-	-	1 46	-

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 11-18 を引用

2.7.6.28.2.4.1.12 血清エストラジオール濃度

投与 6 周期目までの評価時点は投与 4 周期目（Visit 8）であり、比較試験期（16 週）の総括報告書に記載した。以下、表 2.7.6-185 及び表 2.7.6-186 に結果を示す。解析対象集団は「最大の解析対象集団」、ベースラインは Visit 3 とした。なお、継続投与期（24 週）の開始及び終了時点である Visit 9～10（投与 5～6 周期目）において、FSN-013 群で 2 例及びプラセボ群で 1 例が投与中止となったが、FSN-013 群のうち 1 例は追跡不能例であった（Visit 17／中止時）。

FSN-013 群における血清エストラジオール濃度は、投与 1 周期目（Visit 5）より漸減し、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）におけるベースラインからの変化量の平均値（両側 95%信頼区間）は、-118.9（-147.4～-90.3）pg/ml であり、プラセボ群での-18.4（-55.0～18.2）pg/ml と比較して明らかな低下がみられた。

投与 4 周期目（Visit 8／中止時）における血清エストラジオール濃度が 27.2 pg/mL 未満の被験者の割合は、FSN-013 群では 81.5%（66/81 例）であり、プラセボ群での 12.7%（10/79 例）と比較して数値的に高かった。

当該評価項目は、プラセボ群において FSN-013 投与の継続投与期（24 週）開始後、投与 4 周期目にあたる時点［初回投与後 8 周期目（Visit 12)］での評価を計画しており、継続投与期（52 週）の総括報告書に成績を記載する。

表 2.7.6-185 血清エストラジオール濃度及びベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）（24 週）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period		Comparative Period		Extension Period
				Visit 1	Visit 3	Visit 5	Visit 8 / Discontinuation	Discontinuation
Serum E2 Concentration (pg/mL)	Value	FSN-013	n	81	81	80	81	1
			Mean	152 2	142 3	29 3	23 5	10 0
			SD	117 71	127 36	62 16	38 77	-
			Min	29	10	10	10	10
			Q1	63 0	52 0	10 0	10 0	10 0
			Median	119 0	103 0	10 5	13 0	10 0
			Q3	194 0	192 0	20 0	21 0	10 0
			Max	467	647	422	314	10
		Placebo	n	79	79	78	79	1
			Mean	124 9	146 5	143 9	128 1	12 0
			SD	97 42	129 46	77 94	90 72	-
			Min	10	10	10	10	12
			Q1	51 0	50 0	87 0	55 0	12 0
			Median	95 0	96 0	129 5	111 0	12 0
			Q3	173 0	225 0	193 0	181 0	12 0
			Max	457	643	330	411	12
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	80	81	1
			Mean	-	-	-114 2	-118 9	-156 0
			SD	-	-	129 96	129 14	-
			Min	-	-	-479	-637	-156
			Q1	-	-	-173 0	-171 0	-156 0
			Median	-	-	-80 5	-68 0	-156 0
			Q3	-	-	-36 0	-34 0	-156 0
			Max	-	-	370	36	-156
			95% CI Lower	-	-	-143 1	-147 4	-
			95% CI Upper	-	-	-85 2	-90 3	-
		Placebo	n	-	-	78	79	1
			Mean	-	-	0 3	-18 4	-128 0
			SD	-	-	155 97	163 26	-
			Min	-	-	-628	-633	-128
			Q1	-	-	-89 0	-120 0	-128 0
			Median	-	-	23 5	0 0	-128 0
			Q3	-	-	101 0	92 0	-128 0
			Max	-	-	298	375	-128
			95% CI Lower	-	-	-34 9	-55 0	-
			95% CI Upper	-	-	35 5	18 2	-

Measurements below the lower limit of quantitation (LLOQ) are substituted by the corresponding LLOQ
Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8
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 11-19 を引用

表 2.7.6-186 血清エストラジオール濃度が 27.2 pg/mL 未満及び 27.2 pg/mL 以上の被験者の割合（最大の解析対象集団）（24 週）

Parameter	Category	FSN-013					Placebo				
		Baseline Observation Period		Comparative Period		Extension Period	Baseline Observation Period		Comparative Period		Extension Period
		Visit 1	Visit 3	Visit 5	Visit 8 / Discontinuation	Discontinuation	Visit 1	Visit 3	Visit 5	Visit 8 / Discontinuation	Discontinuation
		n = 81	n = 81	n = 80	n = 81	n = 1	n = 79	n = 79	n = 78	n = 79	n = 1
Serum E2	< 27.2 pg/mL	0 (0.0)	7 (8.6)	71 (88.8)	66 (81.5)	1 (100.0)	6 (7.6)	5 (6.3)	3 (3.8)	10 (12.7)	1 (100.0)
Concentration (pg/mL)	27.2 pg/mL <=	81 (100.0)	74 (91.4)	9 (11.3)	15 (18.5)	0 (0.0)	73 (92.4)	74 (93.7)	75 (96.2)	69 (87.3)	0 (0.0)

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

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 11-20 を引用

2.7.6.28.2.4.1.13 血清プロゲステロン濃度

投与 6 周期目までの評価時点は投与 4 周期目（Visit 8）であり、比較試験期（16 週）の総括報告書に記載した。以下、表 2.7.6-187 及び表 2.7.6-188 に結果を示す。解析対象集団は「最大の解析対象集団」、ベースラインは Visit 4 とした。なお、継続投与期（24 週）の開始及び終了時点である Visit 9～10（投与 5～6 周期目）において、FSN-013 群で 2 例及びプラセボ群で 1 例が投与中止となったが、FSN-013 群のうち 1 例は追跡不能例であった（Visit 17／中止時）。

FSN-013 群における血清プロゲステロン濃度は、投与 1 周期目（Visit 5）より漸減し、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）におけるベースラインからの変化量の平均値（両側 95%信頼区間）は、-8.68（-10.27～-7.09）ng/ml であり、プラセボ群での-2.56（-4.69～-0.44）ng/ml と比較して明らかな低下がみられた。

投与 4 周期目（Visit 8／中止時）における血清プロゲステロン濃度が 1.57 ng/mL 未満の被験者の割合は、FSN-013 群では 95.1%（77/81 例）であり、プラセボ群での 46.8%（37/79 例）と比較して数値的に高かった。

当該評価項目は、プラセボ群において FSN-013 投与の継続投与期（24 週）開始後、投与 4 周期目にあたる時点［初回投与後 8 周期目（Visit 12)］での評価を計画しており、継続投与期（52 週）の総括報告書に成績を記載する。

表 2.7.6-187 血清プロゲステロン濃度及びベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）（24 週）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period		Comparative Period		Extension Period
				Visit 1	Visit 4	Visit 5	Visit 8 / Discontinuation	Discontinuation
Serum Progesterone Concentration (ng/mL)	Value	FSN-013	n	81	81	80	81	1
			Mean	4 82	9 66	0 90	0 98	0 50
			SD	6 170	7 244	1 467	0 366	-
			Min	0 1	0 1	0 3	0 3	0 5
			Q1	0 10	4 00	0 60	0 70	0 50
			Median	1 00	9 50	0 70	0 90	0 50
			Q3	9 50	14 20	0 90	1 20	0 50
			Max	22 2	30 8	13 7	2 6	0 5
		Placebo	n	79	79	78	79	1
			Mean	4 11	9 62	8 89	7 05	0 50
			SD	5 549	6 927	6 769	8 580	-
			Min	0 1	0 1	0 1	0 1	0 5
			Q1	0 10	3 90	1 80	0 30	0 50
			Median	0 80	10 00	9 15	1 90	0 50
			Q3	7 00	14 00	15 10	14 20	0 50
			Max	20 0	25 8	22 1	33 7	0 5
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	80	81	1
			Mean	-	-	-8 87	-8 68	-9 10
			SD	-	-	7 324	7 201	-
			Min	-	-	-30 1	-29 5	-9 1
			Q1	-	-	-13 50	-13 20	-9 10
			Median	-	-	-8 65	-8 50	-9 10
			Q3	-	-	-2 95	-3 00	-9 10
			Max	-	-	1 4	1 1	-9 1
			95% CI Lower	-	-	-10 50	-10 27	-
			95% CI Upper	-	-	-7 24	-7 09	-
		Placebo	n	-	-	78	79	1
			Mean	-	-	-0 76	-2 56	-17 30
			SD	-	-	8 055	9 500	-
			Min	-	-	-21 2	-21 1	-17 3
			Q1	-	-	-4 90	-8 00	-17 30
			Median	-	-	-0 95	-2 90	-17 30
			Q3	-	-	4 70	0 80	-17 30
			Max	-	-	17 5	25 1	-17 3
			95% CI Lower	-	-	-2 57	-4 69	-
			95% CI Upper	-	-	1 06	-0 44	-

Measurements below the lower limit of quantitation (LLOQ) are substituted by the corresponding LLOQ
Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8
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 11-21 を引用

表 2.7.6-188 血清プロゲステロン濃度が 1.57 pg/mL 未満及び 1.57 pg/mL 以上の被験者の割合（最大の解析対象集団）（24 週）

Parameter	Category	FSN-013					Placebo				
		Baseline Observation Period		Comparative Period		Extension Period	Baseline Observation Period		Comparative Period		Extension Period
		Visit 1	Visit 4	Visit 5	Visit 8 / Discontinuation	Discontinuation	Visit 1	Visit 4	Visit 5	Visit 8 / Discontinuation	Discontinuation
		n = 81	n = 81	n = 80	n = 81	n = 1	n = 79	n = 79	n = 78	n = 79	n = 1
Serum Progesterone	< 1.57 ng/mL	44 (54.3)	15 (18.5)	79 (98.8)	77 (95.1)	1 (100.0)	45 (57.0)	18 (22.8)	19 (24.4)	37 (46.8)	1 (100.0)
Concentration (ng/mL)	1.57 ng/mL <=	37 (45.7)	66 (81.5)	1 (1.3)	4 (4.9)	0 (0.0)	34 (43.0)	61 (77.2)	59 (75.6)	42 (53.2)	0 (0.0)

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

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 11-22 を引用

2.7.6.28.2.4.1.14 血清 FSH 濃度

投与 6 周期目までの評価時点は投与 4 周期目（Visit 8）であり、比較試験期（16 週）の総括報告書に記載した。以下、表 2.7.6-189 に結果を示す。解析対象集団は「最大の解析対象集団」、ベースラインは Visit 3 とした。なお、継続投与期（24 週）の開始及び終了時点である Visit 9～10（投与 5～6 周期目）において、FSN-013 群で 2 例及びプラセボ群で 1 例が投与中止となったが、FSN-013 群のうち 1 例は追跡不能例であった（Visit 17／中止時）。

FSN-013 群における血清 FSH 濃度は、投与 1 周期目（Visit 5）より漸減し、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）におけるベースラインからの変化量の平均値（両側 95%信頼区間）は、-3.262（-4.606～-1.917）mIU/ml であり、プラセボ群での-0.853（-1.602～-0.104）mIU/ml と比較して明らかな低下がみられた。

当該評価項目は、プラセボ群において FSN-013 投与の継続投与期（24 週）開始後、投与 4 周期目にあたる時点［初回投与後 8 周期目（Visit 12）］での評価を計画しており、継続投与期（52 週）の総括報告書に成績を記載する。

表 2.7.6-189 血清 FSH 濃度及びベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）（24 週）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period		Comparative Period		Extension Period
				Visit 1	Visit 3	Visit 5	Visit 8 / Discontinuation	Discontinuation
Serum FSH Concentration (mIU/mL)	Value	FSN-013	n	81	81	80	81	1
			Mean	5 634	6 911	3 709	3 649	5 910
			SD	3 4253	6 5872	1 7954	2 1005	-
			Min	1 63	2 33	0 53	0 35	5 91
			Q1	3 490	4 410	2 165	2 150	5 910
			Median	4 650	5 190	3 690	3 300	5 910
			Q3	6 450	6 660	4 950	5 030	5 910
			Max	17 87	48 33	7 24	10 34	5 91
		Placebo	n	79	79	78	79	1
			Mean	6 865	6 712	5 080	5 859	6 830
			SD	12 2208	13 3102	11 1984	14 6572	-
			Min	1 38	2 63	0 85	1 15	6 83
			Q1	3 280	3 880	2 280	2 580	6 830
			Median	5 020	4 950	2 875	3 970	6 830
			Q3	6 620	5 920	4 070	5 520	6 830
			Max	108 74	122 17	99 21	132 80	6 83
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	80	81	1
			Mean	-	-	-3 224	-3 262	1 500
			SD	-	-	6 6350	6 0802	-
			Min	-	-	-46 10	-43 10	1 50
			Q1	-	-	-3 355	-3 950	1 500
			Median	-	-	-1 735	-1 840	1 500
			Q3	-	-	-0 670	-0 820	1 500
			Max	-	-	3 27	2 80	1 50
			95% CI Lower	-	-	-4 701	-4 606	-
			95% CI Upper	-	-	-1 747	-1 917	-
		Placebo	n	-	-	78	79	1
			Mean	-	-	-1 567	-0 853	2 540
			SD	-	-	3 9870	3 3432	-
			Min	-	-	-22 96	-8 61	2 54
			Q1	-	-	-2 960	-2 930	2 540
			Median	-	-	-1 630	-0 910	2 540
			Q3	-	-	-0 420	0 440	2 540
			Max	-	-	11 63	10 63	2 54
			95% CI Lower	-	-	-2 466	-1 602	-
			95% CI Upper	-	-	-0 668	-0 104	-

Measurements below the lower limit of quantitation (LLOQ) are substituted by the corresponding LLOQ
Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8
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 11-23 を引用

2.7.6.28.2.4.1.15 血清 LH 濃度

投与 6 周期目までの評価時点は投与 4 周期目（Visit 8）であり、比較試験期（16 週）の総括報告書に記載した。以下、表 2.7.6-190 に結果を示す。解析対象集団は「最大の解析対象集団」、ベースラインは Visit 4 とした。なお、継続投与期（24 週）の開始及び終了時点である Visit 9～10（投与 5～6 周期目）において、FSN-013 群で 2 例及びプラセボ群で 1 例が投与中止となったが、FSN-013 群のうち 1 例は追跡不能例であった（Visit 17／中止時）。

FSN-013 群における血清 LH 濃度は、投与 1 周期目（Visit 5）より漸減し、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）におけるベースラインからの変化量の平均値（両側 95%信頼区間）は、-3.218（-4.925～-1.512）mIU/mL であり、プラセボ群での-1.732（-3.813～0.349）mIU/mL と比較して数値的に低下がみられた。

当該評価項目は、プラセボ群において FSN-013 投与の継続投与期（24 週）開始後、投与 4 周期目にあたる時点［初回投与後 8 周期目（Visit 12）］での評価を計画しており、継続投与期（52 週）の総括報告書に成績を記載する。

表 2.7.6-190 血清 LH 濃度及びベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）（24 週）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period		Comparative Period		Extension Period
				Visit 1	Visit 4	Visit 5	Visit 8 / Discontinuation	Discontinuation
Serum LH Concentration (mIU/mL)	Value	FSN-013	n	81	81	80	81	1
			Mean	7 837	5 340	2 554	2 122	2 060
			SD	10 0166	7 4953	1 7167	2 3167	-
			Min	0 81	0 52	0 23	0 10	2 06
			Q1	2 520	2 120	1 485	0 770	2 060
			Median	4 330	3 870	2 195	1 630	2 060
			Q3	7 140	5 490	3 255	2 680	2 060
			Max	44 93	59 21	8 63	17 74	2 06
		Placebo	n	79	79	78	79	1
			Mean	7 800	6 968	8 004	5 236	3 680
			SD	9 8018	9 3963	14 3097	6 4227	-
			Min	0 64	0 43	0 66	0 23	3 68
			Q1	2 990	2 070	2 160	2 210	3 680
			Median	4 680	3 790	3 885	3 650	3 680
			Q3	7 940	6 650	7 250	5 560	3 680
			Max	49 67	43 46	92 47	41 17	3 68
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	80	81	1
			Mean	-	-	-2 520	-3 218	1 140
			SD	-	-	7 3138	7 7160	-
			Min	-	-	-56 49	-57 63	1 14
			Q1	-	-	-3 445	-3 800	1 140
			Median	-	-	-1 300	-1 730	1 140
			Q3	-	-	0 500	-0 250	1 140
			Max	-	-	5 73	12 18	1 14
			95% CI Lower	-	-	-4 148	-4 925	-
			95% CI Upper	-	-	-0 893	-1 512	-
		Placebo	n	-	-	78	79	1
			Mean	-	-	0 977	-1 732	2 050
			SD	-	-	14 5279	9 2901	-
			Min	-	-	-34 29	-41 90	2 05
			Q1	-	-	-2 300	-2 480	2 050
			Median	-	-	0 160	-0 190	2 050
			Q3	-	-	2 680	1 680	2 050
			Max	-	-	81 81	36 61	2 05
			95% CI Lower	-	-	-2 298	-3 813	-
			95% CI Upper	-	-	4 253	0 349	-

Measurements below the lower limit of quantitation (LLOQ) are substituted by the corresponding LLOQ
Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8
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 11-24 を引用

2.7.6.28.2.4.1.16 TVUS による子宮内膜厚

投与 6 周期目までの評価時点は投与 4 周期目（Visit 8）であり、比較試験期（16 週）の総括報告書に記載した。以下、表 2.7.6-191 に結果を示す。解析対象集団は「最大の解析対象集団」、ベースラインは Visit 4 とした。なお、継続投与期（24 週）の開始及び終了時点である Visit 9～10（投与 5～6 周期目）において、FSN-013 群で 2 例及びプラセボ群で 1 例が投与中止となったが、FSN-013 群のうち 1 例は追跡不能例であった（Visit 17／中止時）。

投与 4 周期目（Visit 8／中止時）における子宮内膜厚（平均値±標準偏差）は、FSN-013 群で 4.88±2.245 mm、プラセボ群で 8.17±4.422 mm であった。

投与 4 周期目（Visit 8／中止時）におけるベースラインからの変化量の平均値（両側 95%信頼区間）は、FSN-013 群で-4.91（-5.76～-4.05）mm であり、プラセボ群の-1.40（-2.35～-0.45）mm と比較して明らかな低下がみられた。

当該評価項目は、最終調査時点である投与 13 周期目（Visit 17）での評価を計画しており、継続投与期（52 週）の総括報告書に成績を記載する。

表 2.7.6-191 子宮内膜厚及びベースラインからの変化量（最大の解析対象集団）（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

2.7.6.28.2.4.1.17 鎮痛薬の使用

最大の解析対象集団を対象に、投与 6 周期目（Visit10）時点での鎮痛薬の使用日数を表 2.7.6-192 に、鎮痛薬の使用累積日数を表 2.7.6-193 に、月経困難症に伴う疼痛の緩和を目的とした使用累積錠数を表 2.7.6-194 に示す。

28 日あたりの「月経困難症に伴う疼痛の緩和を目的とした使用日数」は、FSN-013 群では投与 4 周期まで減少が認められ、以降、おおむねプラトーに推移した。またプラセボ群では、FSN-013 投与に移行した継続投与期（24 週）の投与 5 周期目から投与 6 周期にかけて、FSN-013 群と同様な使用日数の減少がみられた。

「月経困難症に伴う疼痛の緩和を目的とした使用累積日数」及び「月経困難症に伴う疼痛の緩和を目的とした使用累積錠数」は、投与 6 周期目において、FSN-013 群では、それぞれ 14.65±17.584 日（平均値±標準偏差、以下同様）、21.30±28.071 錠、またプラセボ群では、それぞれ 15.93±13.992 日、24.45±25.029 錠であった。

表 2.7.6-192 鎮痛薬の使用日数（最大の解析対象集団）（24 週）

Parameter	Purpose	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period			Comparative Period			
				Visit 1 - 2	Visit 2 - 3	Visit 3 - 4	Treatment Cycle 1	Treatment Cycle 2	Treatment Cycle 3	Treatment Cycle 4
Use of Analgesic (days)	For Dysmenorrhea	FSN-013	n	81	81	81	81	80	79	78
			Mean	4.36	3.49	1.10	4.20	2.45	2.24	1.92
			SD	3.282	2.926	3.779	3.756	3.955	3.187	2.864
			Min	0.9	0.9	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	2.24	1.81	0.00	2.00	0.00	0.00	0.00
			Median	3.36	2.55	0.00	3.00	1.00	1.00	1.00
			Q3	5.33	4.00	0.00	5.00	3.00	3.00	2.00
			Max	17.2	15.4	26.3	25.0	23.3	17.0	19.0
		Placebo	n	79	79	79	79	78	76	74
			Mean	4.55	3.30	0.91	3.19	2.81	2.61	2.61
			SD	3.789	3.275	2.925	2.604	2.460	2.319	2.420
			Min	0.8	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	2.24	1.70	0.00	2.00	1.00	1.00	1.00
			Median	3.29	2.63	0.00	3.00	2.00	2.00	2.00
			Q3	5.42	4.00	0.00	4.00	4.00	3.50	3.00
			Max	19.6	20.0	22.1	16.0	14.0	16.0	11.0
	Other	FSN-013	n	81	81	81	81	80	79	78
			Mean	1.16	1.41	1.37	1.47	1.98	1.66	1.44
			SD	1.854	2.067	2.083	1.969	2.508	2.611	2.350
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
			Median	0.00	0.00	0.00	1.00	1.00	0.00	0.00
			Q3	2.00	2.00	1.75	2.00	3.50	3.00	2.00
			Max	9.3	11.0	10.0	8.0	9.0	14.0	9.0
		Placebo	n	79	79	79	79	78	76	74
			Mean	0.92	1.15	1.35	1.08	1.29	1.16	1.04
			SD	2.103	1.962	2.348	1.608	2.065	2.092	1.839
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
			Median	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
			Q3	1.04	1.70	1.65	2.00	2.00	1.00	1.00
			Max	10.8	12.0	12.4	6.0	10.0	9.0	10.0

表 2.7.6-192 鎮痛薬の使用日数（最大の解析対象集団）（24 週）（続き）

Parameter	Purpose	Treatment	Statistic	Extension Period		Treatment Cycle 1 - 6
				Treatment Cycle 5	Treatment Cycle 6	
Use of Analgesic (days)	For Dysmenorrhea	FSN-013	n	78	77	81
			Mean	2.08	1.95	2.55
			SD	3.124	3.158	2.984
			Min	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.83
			Median	1.00	1.00	1.67
			Q3	2.00	3.00	3.00
			Max	16.0	18.0	16.8
		Placebo	n	74	73	79
			Mean	2.37	2.21	2.63
			SD	2.956	3.524	2.275
			Min	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	1.17
			Median	1.00	1.00	2.13
			Q3	4.00	3.00	3.50
			Max	15.0	21.0	15.5
	Other	FSN-013	n	78	77	81
			Mean	1.82	1.51	1.66
			SD	2.501	2.708	1.893
			Min	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.17
			Median	1.00	0.00	1.00
			Q3	3.00	2.00	2.33
			Max	10.0	15.0	7.0
		Placebo	n	74	73	79
			Mean	1.43	1.44	1.22
			SD	1.917	2.248	1.484
			Min	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.17
			Median	1.00	0.00	0.67
			Q3	3.00	2.00	1.67
			Max	8.0	9.0	6.2

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-dys01）表 11-26 を引用

表 2.7.6-193 鎮痛薬の使用累積日数（最大の解析対象集団）（24 週）

Parameter	Purpose	Treatment	Statistic	Comparative Period			
				Treatment Cycle 1	Treatment Cycle 1 - 2	Treatment Cycle 1 - 3	Treatment Cycle 1 - 4
Use of Analgesic (cumulative days)	For Dysmenorrhea	FSN-013	n	81	80	79	78
			Mean	4 20	6 65	8 59	10 54
			SD	3 756	7 092	9 428	11 957
			Min	0 0	0 0	0 0	0 0
			Q1	2 00	3 00	3 00	4 00
			Median	3 00	5 00	6 00	7 00
			Q3	5 00	7 00	10 00	12 00
			Max	25 0	47 0	64 0	76 0
		Placebo	n	79	78	76	74
			Mean	3 19	5 98	8 66	11 34
			SD	2 604	4 723	6 658	8 857
			Min	0 0	0 0	0 0	1 0
			Q1	2 00	3 00	5 00	6 00
			Median	3 00	5 00	7 00	9 00
			Q3	4 00	7 00	10 50	14 00
			Max	16 0	30 0	46 0	57 0
	Other	FSN-013	n	81	80	79	78
			Mean	1 47	3 47	5 09	6 44
			SD	1 969	3 981	5 807	7 387
			Min	0 0	0 0	0 0	0 0
			Q1	0 00	0 00	0 00	1 00
			Median	1 00	1 50	2 00	3 00
			Q3	2 00	6 00	9 00	10 00
			Max	8 0	13 0	22 0	29 0
		Placebo	n	79	78	76	74
			Mean	1 08	2 37	3 60	4 66
			SD	1 608	3 303	4 914	6 071
			Min	0 0	0 0	0 0	0 0
			Q1	0 00	0 00	0 00	0 00
			Median	0 00	1 00	2 00	2 00
			Q3	2 00	3 00	4 50	6 00
			Max	6 0	13 0	21 0	27 0

表 2.7.6-193 鎮痛薬の使用累積日数（最大の解析対象集団）（24 週）（続き）

Parameter	Purpose	Treatment	Statistic	Extension Period	
				Treatment Cycle 1 - 5	Treatment Cycle 1 - 6
Use of Analgesic (cumulative days)	For Dysmenorrhea	FSN-013	n	78	77
			Mean	12.62	14.65
			SD	14.821	17.584
			Min	0.0	0.0
			Q1	5.00	5.00
			Median	9.00	9.00
			Q3	14.00	17.00
			Max	92.0	101.0
		Placebo	n	74	73
			Mean	13.71	15.93
			SD	11.194	13.992
			Min	1.0	3.0
			Q1	7.00	7.00
			Median	10.50	11.00
			Q3	16.00	21.00
			Max	72.0	93.0
	Other	FSN-013	n	78	77
			Mean	8.26	9.83
			SD	9.369	11.235
			Min	0.0	0.0
			Q1	1.00	1.00
			Median	5.50	6.00
			Q3	12.00	13.00
			Max	36.0	42.0
		Placebo	n	74	73
			Mean	6.09	7.62
			SD	7.474	9.133
			Min	0.0	0.0
			Q1	1.00	1.00
			Median	3.00	4.00
			Q3	8.00	10.00
			Max	31.0	37.0

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-dys01）表 11-27 を引用

表 2.7.6-194 月経困難症に伴う疼痛の緩和を目的とした鎮痛薬の使用累積錠数（最大の解析対象集団）（24 週）

Parameter	Purpose	Treatment	Statistic	Comparative Period			
				Treatment Cycle 1	Treatment Cycle 1 - 2	Treatment Cycle 1 - 3	Treatment Cycle 1 - 4
Use of Analgesic (cumulative number of tablets)	For Dysmenorrhea	FSN-013	n	81	80	79	78
			Mean	6.14	9.67	12.35	15.21
			SD	5.512	10.650	13.865	17.601
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	3.00	4.00	5.00	5.00
			Median	5.00	7.00	9.00	11.00
			Q3	8.00	11.00	15.00	18.00
			Max	36.0	68.0	89.0	105.0
		Placebo	n	79	78	76	74
			Mean	4.73	9.00	13.26	17.74
			SD	4.782	8.691	12.379	16.723
			Min	0.0	0.0	0.0	1.0
			Q1	2.00	4.00	5.50	7.00
			Median	3.00	6.00	9.00	12.00
			Q3	7.00	11.00	18.00	25.00
			Max	29.0	49.0	77.0	100.0

表 2.7.6-194 月経困難症に伴う疼痛の緩和を目的とした鎮痛薬の使用累積錠数（最大の解析対象集団）（24 週）（続き）

Parameter	Purpose	Treatment	Statistic	Extension Period	
				Treatment Cycle 1 - 5	Treatment Cycle 1 - 6
Use of Analgesic (cumulative number of tablets)	For Dysmenorrhea	FSN-013	n	78	77
			Mean	18.37	21.30
			SD	22.933	28.071
			Min	0.0	0.0
			Q1	6.00	7.00
			Median	13.00	15.00
			Q3	21.00	25.00
			Max	129.0	174.0
		Placebo	n	74	73
			Mean	21.26	24.45
			SD	20.494	25.029
			Min	1.0	3.0
			Q1	7.00	8.00
			Median	14.00	15.00
			Q3	31.00	35.00
			Max	120.0	152.0

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-dys01）表 11-28 を引用

2.7.6.28.2.4.1.18 日常活動に対する障害

投与 6 周期目までの評価時点は投与 4 周期目（Visit 8）であり、比較試験期（16 週）の総括報告書に記載した。以下、表 2.7.6-195 及び表 2.7.6-196 に結果を示す。解析対象集団は「最大の解析対象集団」、ベースラインは Visit 2～3 とした。なお、継続投与期（24 週）の開始及び終了時点である Visit 9～10（投与 5～6 周期目）において、FSN-013 群で 2 例及びプラセボ群で 1 例が投与中止となったが、FSN-013 群のうち 1 例は追跡不能例であった（Visit 17／中止時）。

投与 4 周期目（Visit 8／中止時）で「日常活動に対する障害」が「極端に妨げられた（Extremely Disturbed）」に該当する被験者の割合は、FSN-013 群ではみられなかったことに対し、プラセボ群では 6.3%（5/79 例）であった。「かなり妨げられた（Quite Disturbed）」に該当する被験者の割合も、FSN-013 群では 8.6%（7/81 例）、プラセボ群では 24.1%（19/79 例）であり、FSN-013 群ではプラセボ群に比べて数値的に低かった。

また、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）での「全く妨げられなかった（Not disturbed at all）／あまり妨げられなかった（Not much disturbance）」に該当する被験者の割合は、FSN-013 群では 54.3%（44/81 例）、プラセボ群では 29.1%（23/79 例）であり、FSN-013 群ではプラセボ群に比べて数値的に高かった。

「全く妨げられなかった（Not disturbed at all）」に該当する日数（平均値±標準偏差）は、FSN-013 群ではベースライン時（Visit 2～Visit 3）で 19.90±6.128 日、投与 4 周期目（Visit 8）で 22.05±6.592 日、プラセボ群ではベースライン時（Visit 2～Visit 3）で 19.36±6.597 日、投与 4 周期目（Visit 8）で 20.24±6.901 日であり、FSN-013 群ではプラセボ群に比べて数値的に増加した。

当該評価項目は、プラセボ群において FSN-013 投与の継続投与期（24 週）開始後、投与 4 周期目にあたる時点［初回投与後 8 周期目（Visit 12）］、並びに最終調査時期である投与 13 周期目（Visit 17）での評価を計画しており、継続投与期（52 週）の総括報告書に成績を記載する。

表 2.7.6-195 日常活動に対する障害の程度に関する被験者数の割合（最大の解析対象集団）（24 週）

Parameter	Category	FSN-013				Placebo			
		Baseline Observation Period		Comparative Period	Extension Period	Baseline Observation Period		Comparative Period	Extension Period
		Visit 2	Visit 3	Visit 8 / Discontinuation	Visit 17 / Discontinuation	Visit 2	Visit 3	Visit 8 / Discontinuation	Visit 17 / Discontinuation
		n = 81	n = 81	n = 81	n = 1	n = 79	n = 79	n = 79	n = 1
Obstacles to Daily Activities	Not disturbed at all	1 (1.2)	1 (1.2)	14 (17.3)	1 (100.0)	3 (3.8)	1 (1.3)	6 (7.6)	0 (0.0)
	Not much disturbance	11 (13.6)	6 (7.4)	30 (37.0)	0 (0.0)	9 (11.4)	8 (10.1)	17 (21.5)	0 (0.0)
	Disturbed	39 (48.1)	34 (42.0)	30 (37.0)	0 (0.0)	23 (29.1)	25 (31.6)	32 (40.5)	1 (100.0)
	Quite disturbed	26 (32.1)	31 (38.3)	7 (8.6)	0 (0.0)	40 (50.6)	37 (46.8)	19 (24.1)	0 (0.0)
	Extremely disturbed	4 (4.9)	9 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (5.1)	8 (10.1)	5 (6.3)	0 (0.0)

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 11-29 を引用

表 2.7.6-196 日常活動に対する障害の程度別日数（最大の解析対象集団）（24 週）

Parameter	Category	Treatment	Statistic	Baseline	Comparative Period
					Visit 8
Obstacles to Daily Activities (days)	Not disturbed at all	FSN-013	n	81	79
			Mean	19.90	22.05
			SD	6.128	6.592
			Min	0.0	0.0
			Q1	18.67	22.00
			Median	21.28	24.00
			Q3	24.00	26.00
			Max	26.5	28.0
		Placebo	n	79	76
			Mean	19.36	20.24
			SD	6.597	6.901
			Min	0.0	0.0
			Q1	16.97	19.00
			Median	22.00	23.00
			Q3	24.00	24.00
			Max	26.3	28.0
	Not much disturbance	FSN-013	n	81	79
			Mean	3.11	2.87
			SD	2.688	3.279
			Min	0.0	0.0
			Q1	1.12	1.00
			Median	2.55	2.00
			Q3	4.00	4.00
			Max	13.5	15.0
		Placebo	n	79	76
			Mean	3.74	3.42
			SD	3.538	4.240
			Min	0.0	0.0
			Q1	1.00	1.00
			Median	2.24	2.00
			Q3	5.60	4.00
			Max	16.2	21.0

表 2.7.6-196 日常活動に対する障害の程度別日数（最大の解析対象集団）（24 週）（続き）

Parameter	Category	Treatment	Statistic	Baseline	Comparative Period
					Visit 8
Obstacles to Daily Activities (days)	Disturbed	FSN-013	n	81	79
			Mean	3.29	1.96
			SD	4.322	3.798
			Min	0.0	0.0
			Q1	1.08	0.00
			Median	2.24	1.00
			Q3	3.20	2.00
			Max	25.3	24.0
		Placebo	n	79	76
			Mean	2.77	2.71
			SD	2.607	3.294
			Min	0.0	0.0
			Q1	1.08	1.00
			Median	2.21	2.00
			Q3	3.11	3.00
			Max	16.8	25.0
	Quite disturbed	FSN-013	n	81	79
			Mean	1.16	0.33
			SD	2.416	0.746
			Min	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00
			Median	0.80	0.00
			Q3	1.56	0.00
			Max	19.0	4.0
		Placebo	n	79	76
			Mean	1.68	0.70
			SD	2.830	1.071
			Min	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00
			Median	0.97	0.00
			Q3	2.00	1.00
			Max	15.3	5.0

表 2.7.6-196 日常活動に対する障害の程度別日数（最大の解析対象集団）（24 週）（続き）

Parameter	Category	Treatment	Statistic	Baseline	Comparative Period
					Visit 8
Obstacles to Daily Activities (days)	Extremely disturbed	FSN-013	n	81	79
			Mean	0.30	0.04
			SD	0.911	0.250
			Min	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00
			Median	0.00	0.00
			Q3	0.00	0.00
			Max	6.3	2.0
		Placebo	n	79	76
			Mean	0.25	0.46
			SD	0.703	2.666
			Min	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00
			Median	0.00	0.00
			Q3	0.00	0.00
			Max	5.1	23.0

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-dys01）表 11-30 を引用

2.7.6.28.2.4.1.19 睡眠に対する障害

投与 6 周期目までの評価時点は投与 4 周期目（Visit 8）であり、比較試験期（16 週）の総括報告書に記載した。以下、表 2.7.6-197 及び表 2.7.6-198 に結果を示す。解析対象集団は「最大の解析対象集団」、ベースラインは Visit 2～3 とした。なお、継続投与期（24 週）の開始及び終了時点である Visit 9～10（投与 5～6 周期目）において、FSN-013 群で 2 例及びプラセボ群で 1 例が投与中止となったが、FSN-013 群のうち 1 例は追跡不能例であった（Visit 17／中止時）。

投与 4 周期目（Visit 8／中止時）で「睡眠に対する障害」が「極端に妨げられた（Extremely Disturbed）」に該当する被験者は、FSN-013 群ではみられなかったことに対し、プラセボ群では 5.1%（4/79 例）であった。「かなり妨げられた（Quite Disturbed）」に該当する被験者の割合は、FSN-013 群では 4.9%（4/81 例）、プラセボ群では 15.2%（12/79 例）であり、FSN-013 群ではプラセボ群に比べて数値的に低かった。

また、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）で「全く妨げられなかった（Not disturbed at all）／あまり妨げられなかった（Not much disturbance）」に該当する被験者は、FSN-013 群では 82.7%（67/81 例）、プラセボ群では 54.4%（43/79 例）であり、特に、「全く妨げられなかった（Not disturbed at all）」に該当する被験者の割合はプラセボ群での 11.4%（9/79 例）に対し、FSN-013 群では 44.4%（36/81 例）と数値的に高かった。

「全く妨げられなかった（Not disturbed at all）」に該当する日数（平均値±標準偏差）は、FSN-013 群ではベースライン時（Visit 2～Visit 3）で 21.72±6.218 日、投与 4 周期目（Visit 8）で 23.94±5.748 日、プラセボ群ではベースライン時（Visit 2～Visit 3）で 21.56±6.287 日、投与 4 周期目（Visit 8）で 21.43±6.830 日であり、FSN-013 群ではプラセボ群に比べて数値的に増加した。

当該評価項目は、プラセボ群において FSN-013 投与の継続投与期（24 週）開始後、投与 4 周期目にあたる時点［初回投与後 8 周期目（Visit 12）］、並びに最終調査時期である投与 13 周期目（Visit 17）での評価を計画しており、継続投与期（52 週）の総括報告書に成績を記載する。

表 2.7.6-197 睡眠に対する障害の程度に関する被験者数の割合（最大の解析対象集団）（24 週）

Parameter	Category	FSN-013				Placebo			
		Baseline Observation Period		Comparative Period	Extension Period	Baseline Observation Period		Comparative Period	Extension Period
		Visit 2	Visit 3	Visit 8 / Discontinuation	Visit 17 / Discontinuation	Visit 2	Visit 3	Visit 8 / Discontinuation	Visit 17 / Discontinuation
		n = 81	n = 81	n = 81	n = 1	n = 79	n = 79	n = 79	n = 1
Sleep Disturbance	Not disturbed at all	6 (7.4)	8 (9.9)	36 (44.4)	1 (100.0)	12 (15.2)	11 (13.9)	9 (11.4)	0 (0.0)
	Not much disturbance	30 (37.0)	19 (23.5)	31 (38.3)	0 (0.0)	17 (21.5)	16 (20.3)	34 (43.0)	1 (100.0)
	Disturbed	25 (30.9)	33 (40.7)	10 (12.3)	0 (0.0)	27 (34.2)	27 (34.2)	20 (25.3)	0 (0.0)
	Quite disturbed	19 (23.5)	15 (18.5)	4 (4.9)	0 (0.0)	19 (24.1)	20 (25.3)	12 (15.2)	0 (0.0)
	Extremely disturbed	1 (1.2)	6 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (5.1)	5 (6.3)	4 (5.1)	0 (0.0)

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 11-31 を引用

表 2.7.6-198 睡眠に対する障害の程度別日数（最大の解析対象集団）（24 週）

Parameter	Category	Treatment	Statistic	Baseline	Comparative Period
					Visit 8
Sleep Disturbance (days)	Not disturbed at all	FSN-013	n	81	79
			Mean	21.72	23.94
			SD	6.218	5.748
			Min	0.0	0.0
			Q1	21.28	24.00
			Median	22.91	26.00
			Q3	25.13	27.00
			Max	28.0	28.0
		Placebo	n	79	76
			Mean	21.56	21.43
			SD	6.287	6.830
			Min	0.0	0.0
			Q1	21.00	21.00
			Median	23.00	24.00
			Q3	25.00	26.00
			Max	28.0	28.0
	Not much disturbance	FSN-013	n	81	79
			Mean	2.71	1.97
			SD	2.929	2.896
			Min	0.0	0.0
			Q1	1.00	0.00
			Median	1.81	1.00
			Q3	3.39	3.00
			Max	20.7	15.0
		Placebo	n	79	76
			Mean	2.83	3.39
			SD	2.466	4.112
			Min	0.0	0.0
			Q1	1.00	1.00
			Median	2.00	2.00
			Q3	4.00	4.00
			Max	10.0	20.0

表 2.7.6-198 睡眠に対する障害の程度別日数（最大の解析対象集団）（24 週）続き）

Parameter	Category	Treatment	Statistic	Baseline	Comparative Period
					Visit 8
Sleep Disturbance (days)	Disturbed	FSN-013	n	81	79
			Mean	2.28	0.82
			SD	4.239	1.796
			Min	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00
			Median	1.27	0.00
			Q3	2.24	1.00
			Max	26.2	14.0
		Placebo	n	79	76
			Mean	2.06	1.82
			SD	3.125	3.325
			Min	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00
			Median	1.12	1.00
			Q3	2.40	2.00
			Max	18.7	25.0
	Quite disturbed	FSN-013	n	81	79
			Mean	0.76	0.48
			SD	2.358	2.754
			Min	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00
			Median	0.00	0.00
			Q3	0.97	0.00
			Max	16.3	22.0
		Placebo	n	79	76
			Mean	1.18	0.43
			SD	2.611	0.789
			Min	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00
			Median	0.00	0.00
			Q3	1.08	1.00
			Max	16.1	4.0

表 2.7.6-198 睡眠に対する障害の程度別日数（最大の解析対象集団）（24 週）（続き）

Parameter	Category	Treatment	Statistic	Baseline	Comparative Period
					Visit 8
Sleep Disturbance (days)	Extremely disturbed	FSN-013	n	81	79
			Mean	0.29	0.04
			SD	1.140	0.338
			Min	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00
			Median	0.00	0.00
			Q3	0.00	0.00
			Max	9.0	3.0
		Placebo	n	79	76
			Mean	0.17	0.45
			SD	0.595	2.665
			Min	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00
			Median	0.00	0.00
			Q3	0.00	0.00
			Max	4.2	23.0

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-dys01）表 11-32 を引用

2.7.6.28.2.4.1.20 労働生産性に対する障害

投与 6 周期目までの評価時点は投与 4 周期目（Visit 8）であり、比較試験期（16 週）の総括報告書に記載した。以下、表 2.7.6-199 及び表 2.7.6-200 に結果を示す。解析対象集団は「最大の解析対象集団」、ベースラインは Visit 3 とした。なお、継続投与期（24 週）の開始及び終了時点である Visit 9～10（投与 5～6 周期目）において、FSN-013 群で 2 例及びプラセボ群で 1 例が投与中止となったが、FSN-013 群のうち 1 例は追跡不能例であった（Visit 17／中止時）。

「過去 7 日間の就業効率への影響」（平均値±標準偏差）は、FSN-013 群ではベースライン時で 4.1±2.73、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）で 1.7±2.59、プラセボ群ではベースライン時で 4.3±3.11、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）で 2.2±2.60 であった。なお、中央値で比較したところ、FSN-013 群ではベースライン時で 3.5、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）で 0.0、プラセボ群ではベースライン時で 4.0、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）で 1.0 であった。

「過去 7 日間の日常活動への影響」（平均値±標準偏差）は、FSN-013 群ではベースライン時で 4.2±2.79、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）で 1.8±2.56、プラセボ群ではベースライン時で 4.5±3.02、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）で 2.4±2.58 であった。中央値は、FSN-013 群ではベースライン時で 4.0、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）で 0.0、プラセボ群ではベースライン時で 5.0、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）で 2.0 であった。

「過去 7 日間の就労時の欠務時間」（平均値±標準偏差）は、FSN-013 群ではベースライン時で 1.19±3.103 時間、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）で 0.74±2.837 時間、プラセボ群ではベースライン時で 0.63±1.832 時間、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）で 0.66±3.848 時間であった。中央値は、FSN-013 群ではベースライン時及び投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でいずれも 0.0 時間、プラセボ群もベースライン時及び投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でいずれも 0.0 時間であった。

「過去 7 日間の就労時間」（平均値±標準偏差）は、FSN-013 群ではベースライン時で 33.63±13.160 時間、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）で 35.16±13.142 時間、プラセボ群ではベースライン時で 31.89±14.393 時間、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）で 32.28±15.642 時間であった。中央値は、FSN-013 群ではベースライン時で 34.75 時間、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）で 38.15 時間、プラセボ群ではベースライン時と投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でいずれも 35.00 時間であった。

「過去 7 日間の就業効率への影響」及び「過去 7 日間の日常活動への影響」に関して、FSN-013 群はプラセボ群と同程度の減少であったが、「過去 7 日間の就労時間」は、FSN-013 群はプラセボ群と比較して、数値的な改善を示した。

当該評価項目は、プラセボ群において FSN-013 投与の継続投与期（24 週）開始後、投与 4 周期目にあたる時点［初回投与後 8 周期目（Visit 12）］、並びに最終調査時期である投与 13 周期目（Visit 17）での評価を計画しており、継続投与期（52 週）の総括報告書に成績を記載する。

表 2.7.6-199 「過去 7 日間の就業効率への影響」及び「過去 7 日間の日常活動への影響」（最大の解析対象集団）（24 週）

Parameter	Category	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period	Comparative Period	Extension Period
				Visit 3	Visit 8 / Discontinuation	Visit 17 / Discontinuation
Obstacle to Labor Productivity	Effect on working efficiency during the past 7 days	FSN-013	n	68	72	1
			Mean	4 1	1 7	0 0
			SD	2 73	2 59	-
			Min	0	0	0
			Q1	2 0	0 0	0 0
			Median	3 5	0 0	0 0
			Q3	7 0	3 0	0 0
			Max	10	9	0
		Placebo	n	59	60	1
			Mean	4 3	2 2	1 0
			SD	3 11	2 60	-
			Min	0	0	1
			Q1	2 0	0 0	1 0
			Median	4 0	1 0	1 0
			Q3	7 0	3 0	1 0
			Max	10	9	1
	Effect on daily activities during the past 7 days	FSN-013	n	81	81	1
			Mean	4 2	1 8	0 0
			SD	2 79	2 56	-
			Min	0	0	0
			Q1	2 0	0 0	0 0
			Median	4 0	0 0	0 0
			Q3	6 0	3 0	0 0
			Max	10	9	0
		Placebo	n	79	79	1
			Mean	4 5	2 4	1 0
			SD	3 02	2 58	-
			Min	0	0	1
			Q1	2 0	0 0	1 0
			Median	5 0	2 0	1 0
			Q3	7 0	4 0	1 0
			Max	10	9	1

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-dys01）表 11-33 を引用

表 2.7.6-200 「過去 7 日間の就労時の欠務時間」及び「過去 7 日間の就労時間」（最大の解析対象集団）（24 週）

Parameter	Category	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period	Comparative Period	Extension Period
				Visit 3	Visit 8 / Discontinuation	Visit 17 / Discontinuation
Obstacle to Labor Productivity	Work time losed during past 7 days (Health Problems) (hr)	FSN-013	n	70	72	1
			Mean	1 19	0 74	0 00
			SD	3 103	2 837	-
			Min	0 0	0 0	0 0
			Q1	0 00	0 00	0 00
			Median	0 00	0 00	0 00
			Q3	0 00	0 00	0 00
			Max	16 0	16 0	0 0
		Placebo	n	60	64	1
			Mean	0 63	0 66	0 00
			SD	1 832	3 848	-
			Min	0 0	0 0	0 0
			Q1	0 00	0 00	0 00
			Median	0 00	0 00	0 00
			Q3	0 00	0 00	0 00
			Max	8 0	30 0	0 0
	Work time losed during past 7 days (Other Reasons) (hr)	FSN-013	n	70	72	1
			Mean	10 11	13 45	8 00
			SD	23 810	25 388	-
			Min	0 0	0 0	8 0
			Q1	0 00	0 00	8 00
			Median	0 00	0 00	8 00
			Q3	3 50	15 50	8 00
			Max	96 0	120 0	8 0
		Placebo	n	60	64	1
			Mean	9 78	16 41	56 00
			SD	22 633	33 829	-
			Min	0 0	0 0	56 0
			Q1	0 00	0 00	56 00
			Median	0 00	0 00	56 00
			Q3	2 50	16 00	56 00
			Max	96 0	168 0	56 0

表 2.7.6-200 「過去 7 日間の就労時の欠務時間」及び「過去 7 日間の就労時間」（最大の解析対象集団）（24 週）（続き）

Parameter	Category	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period	Comparative Period	Extension Period
				Visit 3	Visit 8 / Discontinuation	Visit 17 / Discontinuation
Obstacle to Labor Productivity	Working time during the past 7 days (hr)	FSN-013	n	70	72	1
			Mean	33 63	35 16	34 00
			SD	13 160	13 142	-
			Min	0 0	1 0	34 0
			Q1	24 00	28 00	34 00
			Median	34 75	38 15	34 00
			Q3	40 00	44 00	34 00
			Max	62 0	63 0	34 0
		Placebo	n	60	64	1
			Mean	31 89	32 28	54 00
			SD	14 393	15 642	-
			Min	0 0	0 0	54 0
			Q1	23 00	20 25	54 00
			Median	35 00	35 00	54 00
			Q3	40 00	40 00	54 00
			Max	65 5	66 0	54 0

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 11-34 を引用

2.7.6.28.2.4.1.21 臨床的全般改善度

投与 6 周期目までの評価時点は投与 4 周期目（Visit 8）であり、比較試験期（16 週）の総括報告書に記載した。以下、表 2.7.6-201 及び表 2.7.6-202 に結果を示す。解析対象集団は「最大の解析対象集団」とした。なお、継続投与期（24 週）の開始及び終了時点である Visit 9～10（投与 5～6 周期目）において、FSN-013 群で 2 例及びプラセボ群で 1 例が投与中止となったが、FSN-013 群のうち 1 例は追跡不能例であった（Visit 17／中止時）。

投与 4 周期目（Visit 8／中止時）の「臨床的全般改善度」が「著明な改善（Very much improved）」、「改善（Much improved）」、「やや改善（Minimally improved）」に該当する被験者の割合は、FSN-013 群で 9.9%（8/81 例）、34.6%（28/81 例）、33.3%（27/81 例）、プラセボ群で 3.8%（3/79 例）、10.1%（8/79 例）、15.2%（12/79 例）であった。「臨床的全般改善度」が「著明な改善（Very much improved）／改善（Much improved）」に該当する被験者の割合は FSN-013 群で 44.4%（36/81 例）、プラセボ群で 13.9%（11/79 例）であり、FSN-013 群はプラセボ群と比較して数値的に高いことが示された。

また、プラセボ群では「変化なし（No change）」が 63.3%（50/79 例）、「やや悪化（Minimally worse）／悪化（Much worse）／著名な悪化（Very much worse）」が 7.6%（6/79 例）であったのに対し、FSN-013 群では 22.2%（18/81 例）、0%（0/81 例）であり、FSN-013 群はプラセボ群と比較して数値的に低いことが示された。

当該評価項目は、プラセボ群において FSN-013 投与の継続投与期（24 週）開始後、投与 4 周期目にあたる時点［初回投与後 8 周期目（Visit 12）］、並びに最終調査時期である投与 13 周期目（Visit 17）での評価を計画しており、継続投与期（52 週）の総括報告書に成績を記載する。

表 2.7.6-201 臨床的全般改善度ごとの被験者の割合（7 カテゴリー）（最大の解析対象集団）（24 週）

Parameter	Category	FSN-013		Placebo	
		Comparative Period	Extension Period	Comparative Period	Extension Period
		Visit 8 / Discontinuation	Visit 17 / Discontinuation	Visit 8 / Discontinuation	Visit 17 / Discontinuation
		n = 81	n = 1	n = 79	n = 1
Clinical Global Impression–Improvement	Very much improved	8 (9.9)	0 (0.0)	3 (3.8)	0 (0.0)
	Much improved	28 (34.6)	0 (0.0)	8 (10.1)	0 (0.0)
	Minimally improved	27 (33.3)	1 (100.0)	12 (15.2)	1 (100.0)
	No change	18 (22.2)	0 (0.0)	50 (63.3)	0 (0.0)
	Minimally worse	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (6.3)	0 (0.0)
	Much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
	Very much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

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

Visit 17 / Discontinuation : 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 11-35 を引用

表 2.7.6-202 臨床的全般改善度ごとの被験者の割合（3 カテゴリー）（最大の解析対象集団）（24 週）

Parameter	Category	FSN-013		Placebo	
		Comparative Period	Extension Period	Comparative Period	Extension Period
		Visit 8 / Discontinuation	Visit 17 / Discontinuation	Visit 8 / Discontinuation	Visit 17 / Discontinuation
		n = 81	n = 1	n = 79	n = 1
Clinical Global Impression–Improvement	Very much improved / Much improved	36 (44.4)	0 (0.0)	11 (13.9)	0 (0.0)
	Minimally improved / No change	45 (55.6)	1 (100.0)	62 (78.5)	1 (100.0)
	Minimally worse / Much worse / Very much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (7.6)	0 (0.0)

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 11-36 を引用

2.7.6.28.2.4.1.22 臨床的全般満足度

投与 6 周期目までの評価時点は投与 4 周期目（Visit 8）であり、比較試験期（16 週）の総括報告書に記載した。以下、表 2.7.6-203 及び表 2.7.6-204 に結果を示す。解析対象集団は「最大の解析対象集団」とした。なお、継続投与期（24 週）の開始及び終了時点である Visit 9～10（投与 5～6 周期目）において、FSN-013 群で 2 例及びプラセボ群で 1 例が投与中止となったが、FSN-013 群のうち 1 例は追跡不能例であった（Visit 17／中止時）。

投与 4 周期目（Visit 8／中止時）の「臨床的全般満足度」が「著しく満足（Remarkably satisfied）」に該当する被験者の割合は FSN-013 群で 11.1%（9/81 例）、プラセボ群で 0.0%（0/79 例）、「大変満足（Very satisfied）」に該当する被験者の割合は FSN-013 群で 38.3%（31/81 例）、プラセボ群で 10.1%（8/79 例）、「やや満足（Somewhat satisfied）」に該当する被験者の割合は FSN-013 群で 28.4%（23/81 例）、プラセボ群で 21.5%（17/79 例）であった。

また、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）の「臨床的全般満足度」が「著しく満足（Remarkably satisfied）／大変満足（Very satisfied）」に該当する被験者の割合は FSN-013 群で 49.4%（40/81 例）、プラセボ群で 10.1%（8/79 例）であり、FSN-013 群はプラセボ群と比較して数値的に高いことが示された。

当該評価項目は、プラセボ群において FSN-013 投与の継続投与期（24 週）開始後、投与 4 周期目にあたる時点［初回投与後 8 周期目（Visit 12）］、並びに最終調査時期である投与 13 周期目（Visit 17）での評価を計画しており、継続投与期（52 週）の総括報告書に成績を記載する。

表 2.7.6-203 臨床的全般満足度ごとの被験者の割合（7 カテゴリー）（最大の解析対象集団）（24 週）

Parameter	Category	FSN-013		Placebo	
		Comparative Period	Extension Period	Comparative Period	Extension Period
		Visit 8 / Discontinuation	Visit 17 / Discontinuation	Visit 8 / Discontinuation	Visit 17 / Discontinuation
		n = 81	n = 1	n = 79	n = 1
Patient Global Impression-Improvement	Remarkably satisfied	9 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Very satisfied	31 (38.3)	0 (0.0)	8 (10.1)	0 (0.0)
	Somewhat satisfied	23 (28.4)	0 (0.0)	17 (21.5)	0 (0.0)
	Neither satisfied nor dissatisfied	11 (13.6)	1 (100.0)	36 (45.6)	1 (100.0)
	Somewhat dissatisfied	5 (6.2)	0 (0.0)	8 (10.1)	0 (0.0)
	Very dissatisfied	2 (2.5)	0 (0.0)	9 (11.4)	0 (0.0)
	Remarkably dissatisfied	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)

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 11-37 を引用

表 2.7.6-204 臨床的全般満足度ごとの被験者の割合（3 カテゴリー）（最大の解析対象集団）（24 週）

Parameter	Category	FSN-013		Placebo	
		Comparative Period	Extension Period	Comparative Period	Extension Period
		Visit 8 / Discontinuation	Visit 17 / Discontinuation	Visit 8 / Discontinuation	Visit 17 / Discontinuation
		n = 81	n = 1	n = 79	n = 1
Patient Global Impression-Improvement	Remarkably satisfied / Very satisfied	40 (49.4)	0 (0.0)	8 (10.1)	0 (0.0)
	Somewhat satisfied / Neither satisfied nor dissatisfied	34 (42.0)	1 (100.0)	53 (67.1)	1 (100.0)
	Somewhat dissatisfied / Very dissatisfied / Remarkably dissatisfie	7 (8.6)	0 (0.0)	18 (22.8)	0 (0.0)

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 11-38 を引用

2.7.6.28.3 安全性の評価

2.7.6.28.3.1 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

解析したデータセットを表 2.7.6-167 に示した。

治験に登録された被験者のうち、2 次登録された被験者で治験薬を少なくとも 1 回以上投与された 160 例（FSN-013 群：81 例、プラセボ群：79 例）を安全性解析対象集団として採用した。また、治験薬の投与錠数、投与日数、投与期間及び服薬率を表 2.7.6-205 に、投与錠数及び投与期間の区分別頻度を表 2.7.6-206 に示した。服薬率はいずれの群もほぼ 100%であった。

表 2.7.6-205 投与錠数、投与日数、投与期間及び服薬率（安全性解析対象集団）（24 週）

Parameter	Treatment	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Number of Tablets (tablets)	FSN-013	81	162.7	25.23	19	168.0	168.0	168.0	170
	Placebo	79	160.3	28.54	17	168.0	168.0	168.0	169
Days of Treatment (days)*	FSN-013	81	161.2	25.29	19	167.0	168.0	168.0	168
	Placebo	79	158.5	28.50	17	165.0	168.0	168.0	168
Duration of Treatment (days)**	FSN-013	81	162.7	25.23	19	168.0	168.0	168.0	168
	Placebo	79	160.4	28.51	17	168.0	168.0	168.0	168
Compliance Including 25-28 days (%)***	FSN-013	81	99.90	0.668	95.0	100.00	100.00	100.00	101.2
	Placebo	79	99.81	0.789	94.4	100.00	100.00	100.00	100.6
Compliance Excluding 25-28 days (%)****	FSN-013	81	99.89	0.736	95.0	100.00	100.00	100.00	101.4
	Placebo	79	99.82	0.814	94.4	100.00	100.00	100.00	100.7

Days of Treatment (days)* : Actual administration days (Excluding days with missed tablets).

Duration of Treatment (days)** : End date - Start date + 1 (Including placebo administration).

Compliance Including 25-28 days (%)*** : is defined as number of tablets taken / treatment period including hormone-free intervals.

Compliance Excluding 25-28 days (%)**** : is defined as number of tablets taken / treatment period excluding hormone-free intervals.

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-dys01）表 12-1 を引用

表 2.7.6-206 投与錠数及び投与期間の区分別頻度（安全性解析対象集団）（24 週）

Parameter	Category	FSN-013	Placebo
		N = 81	N = 79
		n (%)	n (%)
Number of Tablets (tablets)	1 - 28	1 (1.2)	1 (1.3)
	29 - 56	1 (1.2)	2 (2.5)
	57 - 84	1 (1.2)	2 (2.5)
	85 - 112	0 (0.0)	0 (0.0)
	113 - 140	1 (1.2)	1 (1.3)
	141 - 168	75 (92.6)	72 (91.1)
	169 <=	2 (2.5)	1 (1.3)
Duration of Treatment (days)	1 - 28	1 (1.2)	1 (1.3)
	29 - 56	1 (1.2)	2 (2.5)
	57 - 84	1 (1.2)	2 (2.5)
	85 - 112	0 (0.0)	0 (0.0)
	113 - 140	1 (1.2)	1 (1.3)
	141 - 168	77 (95.1)	73 (92.4)
	169 <=	0 (0.0)	0 (0.0)

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-dys01）表 12-2 を引用

2.7.6.28.3.2 有害事象

2.7.6.28.3.2.1 有害事象の簡潔な要約

投与 6 周期終了までの安全性解析対象集団を対象とした TEAE は、FSN-013 群で 97.5%（79/81 例）、プラセボ群（投与 5 周期目以降に FSN-013 投与に切替え）で 93.7%（74/79 例）に発現し、治験薬との因果関係が「関連あり」である TEAE は FSN-013 群で 85.2%（69/81 例）、プラセボ群で 77.2%（61/79 例）に発現した。

死亡は認められなかった。

その他の重篤な有害事象として PT 別で、治験薬投与前のベースライン観察期間中に虫垂炎が 1 例に 1 件認められた。

他の重要な TEAE として PT 別で、FSN-013 群で、片頭痛が 1 例に 1 件認められた。プラセボ群で倦怠感が 1 例に 1 件、片頭痛が 1 例に 1 件認められた（表 2.7.6-209）。

治験薬に関する処置が「投与中止」である TEAE として PT 別で、FSN-013 群で、片頭痛が 1 例に 1 件認められた。プラセボ群で、倦怠感が 1 例に 1 件、片頭痛が 1 例に 1 件認められた（表 2.7.6-210）。

特に注目すべき TEAE として PT 別で、血栓症に関連する有害事象、DRSP 投与に関連すると考えられる有害事象及び器質性疾患に関連する有害事象は認められなかった。EP 配合剤投与に関連すると考えられる有害事象として PT 別で、FSN-013 群で、片頭痛が 1 例に 1 件認められた。プラセボ群で、片頭痛が 2 例に 2 件認められた（表 2.7.6-211）。

2.7.6.28.3.2.2 有害事象の表示

症例報告書に記載された有害事象名は、MedDRA バージョン 24.0 を用い、器官系の分類には MedDRA の SOC を、有害事象名には PT を用いて読み替え、本文中の日本語訳に MedDRA/J バージョン 24.0 を用いた。

2.7.6.28.3.2.3 有害事象の分析

2.7.6.28.3.2.3.1 SOC 別、PT 別 TEAE の発現状況

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、比較的よくみられる TEAE（いずれかの群で発現割合 2%以上）の SOC 別、PT 別の発現割合を表 2.7.6-207 に示した。

SOC 別で、FSN-013 群及びプラセボ群（投与 5 周期目以降に FSN-013 投与に切替え）のいずれかで 5%以上の発現割合で認められた TEAE は、FSN-013 群の発現割合が高い順に、「生殖系および乳房障害」［FSN-013 群：76.5%（62/81 例）、プラセボ群：65.8%（52/79 例）］、「感染症および寄生虫症」［FSN-013 群：38.3%（31/81 例）、プラセボ群：32.9%（26/79 例）］、「一般・全身障害および投与部位の状態」［FSN-013 群：34.6%（28/81 例）、プラセボ群：38.0%（30/79 例）］、「胃腸障害」［FSN-013 群：28.4%（23/81 例）、プラセボ群：26.6%（21/79 例）］、「神経系障害」［FSN-013 群：27.2%（22/81 例）、プラセボ群：38.0%（30/79 例）］、「筋骨格系および結合組織障害」［FSN-013 群：21.0%（17/81 例）、プラセボ群：10.1%（8/79 例）］、「皮膚および皮下組織障害」［FSN-013 群：11.1%（9/81 例）、プラセボ群：8.9%（7/79 例）］、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」［FSN-013 群：11.1%（9/81 例）、プラセボ群：6.3%（5/79 例）］、「臨床検査」［FSN-013 群：9.9%（8/81 例）、プラセボ群：6.3%（5/79 例）］、「傷害、中毒および処置合併症」［FSN-013 群：

7.4%（6/81 例）、プラセボ群：7.6%（6/79 例）］及び「耳および迷路障害」［FSN-013 群：6.2%（5/81 例）、プラセボ群：2.5%（2/79 例）］であった。

PT 別で、FSN-013 群及びプラセボ群のいずれかで 5%以上の発現割合で認められた TEAE は、FSN-013 群の発現割合が高い順に、「月経中間期出血」［FSN-013 群：65.4%（53/81 例）、プラセボ群：55.7%（44/79 例）］、「発熱」［FSN-013 群：23.5%（19/81 例）、プラセボ群：32.9%（26/79 例）］、「頭痛」［FSN-013 群：19.8%（16/81 例）、プラセボ群：26.6%（21/79 例）］、「重度月経出血」［FSN-013 群：17.3%（14/81 例）、プラセボ群：2.5%（2/79 例）］、「COVID-19」［FSN-013 群：13.6%（11/81 例）、プラセボ群：6.3%（5/79 例）］、「上咽頭炎」［FSN-013 群：12.3%（10/81 例）、プラセボ群：12.7%（10/79 例）］、「悪心」［FSN-013 群：11.1%（9/81 例）、プラセボ群：8.9%（7/79 例）］、「乳房痛」［FSN-013 群：7.4%（6/81 例）、プラセボ群：10.1%（8/79 例）］、「ワクチン接種部位疼痛」［FSN-013 群：7.4%（6/81 例）、プラセボ群：1.3%（1/79 例）］、「上腹部痛」［FSN-013 群：6.2%（5/81 例）、プラセボ群：3.8%（3/79 例）］、「倦怠感」［FSN-013 群：2.5%（2/81 例）、プラセボ群：5.1%（4/79 例）］、「希発月経」［FSN-013 群：1.2%（1/81 例）、プラセボ群：10.1%（8/79 例）］、「腹部不快感」［FSN-013 群：1.2%（1/81 例）、プラセボ群：5.1%（4/79 例）］であった。

表 2.7.6-207 比較的よくみられる TEAE（いずれかの群で発現割合 2%以上）の SOC 別、PT 別の発現割合（安全性解析対象集団）（24 週）

System Organ Class Preferred Term	FSN-013 N = 81		Placebo N = 79	
	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Any Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events	424	79 (97.5)	318	74 (93.7)
Blood and lymphatic system disorders	3	3 (3.7)	2	2 (2.5)
Lymphadenopathy	2	2 (2.5)	1	1 (1.3)
Ear and labyrinth disorders	6	5 (6.2)	2	2 (2.5)
Vertigo	2	2 (2.5)	0	0 (0.0)
Gastrointestinal disorders	40	23 (28.4)	26	21 (26.6)
Nausea	9	9 (11.1)	7	7 (8.9)
Abdominal pain upper	9	5 (6.2)	4	3 (3.8)
Stomatitis	7	4 (4.9)	0	0 (0.0)
Toothache	4	4 (4.9)	3	3 (3.8)
Dental caries	3	3 (3.7)	1	1 (1.3)
Diarrhoea	3	3 (3.7)	1	1 (1.3)
Abdominal discomfort	1	1 (1.2)	4	4 (5.1)
Constipation	1	1 (1.2)	3	3 (3.8)
General disorders and administration site conditions	32	28 (34.6)	37	30 (38.0)
Pyrexia	19	19 (23.5)	26	26 (32.9)
Vaccination site pain	7	6 (7.4)	1	1 (1.3)
Malaise	2	2 (2.5)	4	4 (5.1)
Axillary pain	1	1 (1.2)	2	2 (2.5)
Infections and infestations	47	31 (38.3)	32	26 (32.9)
Nasopharyngitis	14	10 (12.3)	12	10 (12.7)
COVID-19	11	11 (13.6)	5	5 (6.3)
Vulvovaginal candidiasis	4	4 (4.9)	2	2 (2.5)
Cystitis	4	3 (3.7)	3	3 (3.8)
Genital herpes	3	2 (2.5)	1	1 (1.3)
Gastroenteritis	2	2 (2.5)	2	2 (2.5)
Injury, poisoning and procedural complications	8	6 (7.4)	7	6 (7.6)
Procedural pain	5	4 (4.9)	4	3 (3.8)
Investigations	11	8 (9.9)	8	5 (6.3)
Soluble fibrin monomer complex increased	2	2 (2.5)	2	2 (2.5)
Thrombin-antithrombin III complex increased	2	2 (2.5)	1	1 (1.3)
Fibrin D dimer increased	1	1 (1.2)	3	3 (3.8)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	18	17 (21.0)	9	8 (10.1)
Neck pain	4	4 (4.9)	0	0 (0.0)

表 2.7.6-207 比較的よくみられる TEAE（いずれかの群で発現割合 2%以上）の SOC 別、PT 別の発現割合（安全性解析対象集団）（24 週）（続き）

System Organ Class Preferred Term	FSN-013 N = 81		Placebo N = 79	
	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Any Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events	424	79 (97.5)	318	74 (93.7)
Arthralgia	3	3 (3.7)	3	3 (3.8)
Back pain	3	3 (3.7)	3	3 (3.8)
Arthritis	2	2 (2.5)	0	0 (0.0)
Pain in extremity	2	2 (2.5)	0	0 (0.0)
Nervous system disorders	36	22 (27.2)	39	30 (38.0)
Headache	29	16 (19.8)	28	21 (26.6)
Dizziness	2	2 (2.5)	1	1 (1.3)
Somnolence	2	2 (2.5)	3	3 (3.8)
Migraine	1	1 (1.2)	2	2 (2.5)
Reproductive system and breast disorders	186	62 (76.5)	136	52 (65.8)
Intermenstrual bleeding	144	53 (65.4)	110	44 (55.7)
Heavy menstrual bleeding	17	14 (17.3)	2	2 (2.5)
Breast pain	7	6 (7.4)	8	8 (10.1)
Abnormal uterine bleeding	7	4 (4.9)	0	0 (0.0)
Pelvic pain	4	4 (4.9)	3	2 (2.5)
Cervical polyp	2	2 (2.5)	1	1 (1.3)
Oligomenorrhoea	1	1 (1.2)	9	8 (10.1)
Breast discomfort	0	0 (0.0)	2	2 (2.5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	14	9 (11.1)	6	5 (6.3)
Cough	4	3 (3.7)	2	2 (2.5)
Cough variant asthma	4	2 (2.5)	0	0 (0.0)
Oropharyngeal pain	3	3 (3.7)	1	1 (1.3)
Rhinitis allergic	0	0 (0.0)	2	2 (2.5)
Skin and subcutaneous tissue disorders	9	9 (11.1)	7	7 (8.9)
Acne	3	3 (3.7)	1	1 (1.3)
Urticaria	2	2 (2.5)	1	1 (1.3)
Eczema	0	0 (0.0)	3	3 (3.8)

MedDRA : Version 24.0

Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events : Treatment emergent adverse events with incidence of 2% or more in at least one of the groups.

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-dys01）表 12-3 を引用

2.7.6.28.3.2.3.2 治験薬と因果関係ありと判定された TEAE の発現状況

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、比較的よくみられる治験薬との因果関係が「関連あり」である TEAE（いずれかの群で発現割合 2%以上）の SOC 別、PT 別の発現割合を表 2.7.6-208 に示した。

SOC 別で、FSN-013 群及びプラセボ群（投与 5 周期目以降に FSN-013 投与に切替え）のいずれかで 5%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 は、

FSN-013 群の発現割合が高い順に、「生殖系および乳房障害」［FSN-013 群：76.5%（62/81 例）、プラセボ群：65.8%（52/79 例）］、「胃腸障害」［FSN-013 群：12.3%（10/81 例）、プラセボ群：15.2%（12/79 例）］、「神経系障害」［FSN-013 群：11.1%（9/81 例）、プラセボ群：22.8%（18/79 例）］、「一般・全身障害および投与部位の状態」［FSN-013 群：4.9%（4/81 例）、プラセボ群：7.6%（6/79 例）］及び「皮膚および皮下組織障害」［FSN-013 群：3.7%（3/81 例）、プラセボ群：7.6%（6/79 例）］であった。

PT 別で、FSN-013 群及びプラセボ群のいずれかで 5%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 は、FSN-013 群の発現割合が高い順に、「月経中間期出血」［FSN-013 群：64.2%（52/81 例）、プラセボ群：55.7%（44/79 例）］、「重度月経出血」［FSN-013 群：17.3%（14/81 例）、プラセボ群：2.5%（2/79 例）］、「悪心」［FSN-013 群：9.9%（8/81 例）、プラセボ群：8.9%（7/79 例）］、「乳房痛」［FSN-013 群：7.4%（6/81 例）、プラセボ群：10.1%（8/79 例）］、「頭痛」［FSN-013 群：4.9%（4/81 例）、プラセボ群：13.9%（11/79 例）］、「倦怠感」［FSN-013 群：2.5%（2/81 例）、プラセボ群：5.1%（4/79 例）］及び「希発月経」［FSN-013 群：1.2%（1/81 例）、プラセボ群：10.1%（8/79 例）］であった。

表 2.7.6-208 比較的よくみられる治験薬との因果関係が「関連あり」である TEAE（いずれかの群で発現割合 2%以上）の発現割合（安全性解析対象集団）（24 週）

System Organ Class Preferred Term	FSN-013 N = 81		Placebo N = 79	
	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Any Relatively Common Drug-Related Treatment Emergent Adverse Events	233	69 (85.2)	190	61 (77.2)
Ear and labyrinth disorders	4	3 (3.7)	1	1 (1.3)
Vertigo	2	2 (2.5)	0	0 (0.0)
Gastrointestinal disorders	11	10 (12.3)	14	12 (15.2)
Nausea	8	8 (9.9)	7	7 (8.9)
General disorders and administration site conditions	4	4 (4.9)	7	6 (7.6)
Malaise	2	2 (2.5)	4	4 (5.1)
Investigations	5	4 (4.9)	5	3 (3.8)
Fibrin D dimer increased	1	1 (1.2)	3	3 (3.8)
Nervous system disorders	14	9 (11.1)	19	18 (22.8)
Headache	9	4 (4.9)	12	11 (13.9)
Dizziness	2	2 (2.5)	1	1 (1.3)
Somnolence	2	2 (2.5)	3	3 (3.8)
Migraine	1	1 (1.2)	2	2 (2.5)
Reproductive system and breast disorders	184	62 (76.5)	134	52 (65.8)
Intermenstrual bleeding	143	52 (64.2)	110	44 (55.7)
Heavy menstrual bleeding	17	14 (17.3)	2	2 (2.5)
Breast pain	7	6 (7.4)	8	8 (10.1)
Abnormal uterine bleeding	7	4 (4.9)	0	0 (0.0)
Pelvic pain	4	4 (4.9)	3	2 (2.5)
Cervical polyp	2	2 (2.5)	0	0 (0.0)
Oligomenorrhoea	1	1 (1.2)	9	8 (10.1)
Breast discomfort	0	0 (0.0)	2	2 (2.5)
Skin and subcutaneous tissue disorders	3	3 (3.7)	6	6 (7.6)
Acne	3	3 (3.7)	1	1 (1.3)
Eczema	0	0 (0.0)	2	2 (2.5)

MedDRA : Version 24 0

Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events : Treatment emergent adverse events with incidence of 2% or more in at least one of the groups

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-dys01）表 12-4 を引用

2.7.6.28.3.2.3.3 重症度別の TEAE の発現状況

重症度が重度であった TEAE として PT 別で、FSN-013 群に、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（1 例に 1 件）が認められたが、治験薬との因果関係はないと判断された。プラセボ群（投与 5 周期目以降に FSN-013 投与に切替え）では認められなかった。

重症度が中等度であった TEAE として PT 別で、FSN-013 群で 17 例に 31 件、プラセボ群で 14 例に 27 件認められた。そのうち、治験薬との因果関係が「関連あり」である TEAE は、FSN-013 群で、鉄欠乏性貧血（1 例に 1 件）、倦怠感（1 例に 1 件）、傾眠（1 例に 1 件）、片頭痛（1 例に 1 件）及び重度月経出血（1 例に 2 件）であり、プラセボ群で、頭痛（2 例に 2 件）、貧血（1 例に 1 件）、倦怠感（1 例に 1 件）、浮動性めまい（1 例に 1 件）及び片頭痛（1 例に 1 件）であった。

2.7.6.28.3.2.3.4 投与周期別の TEAE の発現状況

「2.7.6.28.3.2.3.2 治験薬と因果関係ありと判定された TEAE の発現状況」に示した治験薬との因果関係が「関係あり」である TEAE のうち、PT 別で、FSN-013 群及びプラセボ群（投与 5 周期目以降に FSN-013 投与に切替え）のいずれかで発現割合が 5%以上の TEAE について検討した。

月経中間期出血は、FSN-013 群及びプラセボ群で全ての投与周期を通じて発現したが、FSN-013 群では投与 1 周期目の発現割合が最も高かった。

重度月経出血は、FSN-013 群において全ての投与周期を通じて発現した。最も多い発現割合は投与 1 周期目にみられた。プラセボ群では FSN-013 投与に切替えた後の投与 5~6 周期目のみでの発現がみられた。

悪心は、FSN-013 群の投与 1 周期目及び投与 2 周期目に発現し、投与 1 周期目で発現割合が最も高かった。プラセボ群では FSN-013 投与に切替えた後の投与 5~6 周期目のみでの発現がみられた。

乳房痛は、FSN-013 群の投与 1 周期目、投与 3~4 周期目に発現し、投与 1 周期目で頻度が高かった。プラセボ群では FSN-013 投与に切替えた後の投与 5~6 周期目に発現割合が最も多かった。

頭痛は、FSN-013 群の投与 2 周期目では発現しなかったが、プラセボ群も含め投与 3~4 周期目までの発現割合は時期によらず同様であった。プラセボ群で、FSN-013 投与に切替えた後の投与 5~6 周期目では、発現割合の上昇がみられた。

倦怠感は、FSN-013 群で投与 1 周期目のみに発現した。プラセボ群では FSN-013 投与に切替えた後の投与 5~6 周期目に発現割合が最も多かった。

希発月経は、FSN-013 群で投与 5~6 周期目のみに発現した。プラセボ群では FSN-013 投与に切替えた後の投与 5~6 周期目に発現割合が最も多かった。

2.7.6.28.3.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

2.7.6.28.3.3.1 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の一覧表

2.7.6.28.3.3.1.1 死亡

投与 6 周期終了時点までの死亡は認められなかった。

2.7.6.28.3.3.1.2 その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象として PT 別で、治験薬投与前のベースライン観察期間中に虫垂炎が 1 例に 1 件認められた。初回投与日から投与 6 周期終了時点までの重篤な TEAE は認められなかった。

2.7.6.28.3.3.1.3 他の重要な有害事象

治験実施計画書に、有害事象の発現のために治験薬の投与を中止、減量、又は重要な併用療法の追加をせざるを得なかった事象を、他の重要な有害事象と定義した。

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、他の重要な TEAE の SOC 別、PT 別の発現割合を表 2.7.6-209 に示した。

他の重要な TEAE として PT 別で、FSN-013 群で、片頭痛が 1 例に 1 件認められた。プラセボ群（投与 5 周期目以降に FSN-013 投与に切替え）で、倦怠感が 1 例に 1 件、片頭痛が 1 例に 1 件認められた。なお、倦怠感（治験薬の服用開始日から 4 日目に発現）及び片頭痛（治験薬の服用開始日から 13 日目に発現）はいずれもプラセボ投与中に認められた。

表 2.7.6-209 他の重要な TEAE の SOC 別、PT 別の発現割合（安全性解析対象集団）（24 週）

System Organ Class Preferred Term	FSN-013 N = 81		Placebo N = 79	
	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Any Other Significant Treatment Emergent Adverse Events	1	1 (1.2)	2	1 (1.3)
General disorders and administration site conditions	0	0 (0.0)	1	1 (1.3)
Malaise	0	0 (0.0)	1	1 (1.3)
Nervous system disorders	1	1 (1.2)	1	1 (1.3)
Migraine	1	1 (1.2)	1	1 (1.3)

MedDRA : Version 24.0

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-dys01）表 12-5 を引用

2.7.6.28.3.3.1.3.1 中止に至った TEAE の発現状況

安全性解析対象集団を対象とした、治験薬に関する処置が「投与中止」である TEAE の SOC 別、PT 別の発現割合を表 2.7.6-210 に示した。

治験薬に関する処置が「投与中止」である TEAE として PT 別で、FSN-013 群で、片頭痛が 1 例に 1 件認められた。プラセボ群（投与 5 周期目以降に FSN-013 投与に切替え）で、倦怠感が 1 例に 1 件、片頭痛が 1 例に 1 件認められた。なお、プラセボ群で発現した倦怠感（治験薬の服用開始日から 4 日目に発現）及び片頭痛（治験薬の服用開始日から 13 日目に発現）はいずれもプラセボ投与期間中に認められた。

表 2.7.6-210 治験薬に関する処置が「投与中止」である TEAE の SOC 別、PT 別の発現割合（安全性解析対象集団）（24 週）

System Organ Class Preferred Term	FSN-013		Placebo	
	N = 81		N = 79	
	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Any Treatment Emergent Adverse Events Leading to Study Treatment Discontinuation	1	1 (1.2)	2	1 (1.3)
General disorders and administration site conditions	0	0 (0.0)	1	1 (1.3)
Malaise	0	0 (0.0)	1	1 (1.3)
Nervous system disorders	1	1 (1.2)	1	1 (1.3)
Migraine	1	1 (1.2)	1	1 (1.3)

MedDRA : Version 24.0

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-dys01）表 12-6 を引用

2.7.6.28.3.3.1.4 特に注目すべき TEAE の発現状況

治験実施計画書で特に注目すべき TEAE として、血栓症（血栓塞栓症を含む）に関連する有害事象、EP 配合剤投与に関連すると考えられるその他の有害事象、DRSP 投与に関連すると考えられる有害事象、器質性疾患に関連する有害事象の 4 種類を設定した。

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、特に注目すべき TEAE の SOC 別、PT 別の発現割合を表 2.7.6-211 に示した。

特に注目すべき TEAE のうち、血栓症に関連する有害事象、DRSP 投与に関連すると考えられる有害事象及び器質性疾患に関連する有害事象は認められなかった。EP 配合剤投与に関連すると考えられる有害事象として PT 別で、FSN-013 群で、片頭痛が 1 例に 1 件認められた。プラセボ群（投与 5 周期目以降に FSN-013 投与に切替え）で、片頭痛が 2 例に 2 件認められた。なお、プラセボ群に発現した片頭痛はいずれもプラセボ投与中（それぞれ治験薬の服用開始日から 13 日目及び 30 日目に発現）に認められた。

表 2.7.6-211 特に注目すべき TEAE の SOC 別、PT 別の発現割合（安全性解析対象集団）（24 週）

TEAESI Grouping Preferred Term	FSN-013 N = 81		Placebo N = 79	
	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Any Treatment Emergent Adverse Events of Special Interest Specific for EP Product	1	1 (1.2)	2	2 (2.5)
AE Specific for EP Product	1	1 (1.2)	2	2 (2.5)
Migraine	1	1 (1.2)	2	2 (2.5)

MedDRA : Version 24.0

TEAESI : Treatment Emergent Adverse Event of Special Interest

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-dys01）表 12-7 を引用

2.7.6.28.3.3.2 死亡、その他の重篤な有害事象及び他のいくつかの重要な有害事象の叙述

投与 6 周期終了時点までの死亡は認められなかった。

投与 6 周期終了時点までの重篤な有害事象として、PT 別で、虫垂炎が治験薬投与前のベースライン観察期間中に 1 例に 1 件認められた。[redacted] 歳の女性（[redacted]）で、Visit 3 の来院前に腹痛で近医受診したところ虫垂炎と診断され、即日緊急手術（腹腔鏡下虫垂切除術）を受けた。術後の経過も安定し、3 日後に退院したため、治験責任医師より当重篤な有害事象は「回復」と判断され、治験は継続された。

投与 6 周期終了時点までの他の重要な TEAE として、PT 別で、FSN-013 群で、片頭痛が 1 例に 1 件認められた。プラセボ群（投与 5 周期目以降に FSN-013 投与に切替え）で、倦怠感が 1 例に 1 件、片頭痛が 1 例に 1 件認められた（表 2.7.6-209）。倦怠感は、被験者（[redacted]）に発現し、治験薬投与開始日から 4 日目に発現し、発現日から 40 日後に回復が認められた。治験責任医師より、重症度は中等度であり、治験薬と因果関係はあると判定された。片頭痛は特に注目すべき TEAE として後述する。

投与 6 周期終了時点までの特に注目すべき TEAE として、PT 別で、FSN-013 群で、片頭痛が 1 例に 1 件、プラセボ群で 2 例に 2 件認められた（医師報告用語別で片頭痛は 1 例に 1 件、慢性片頭痛は 1 例に 1 件）（表 2.7.6-211）。FSN-013 群の片頭痛は [redacted] 歳の女性（[redacted]）に認められ、20[redacted] 年より頭痛を、20[redacted] 年より貧血を合併していた。治験薬を 20[redacted] より服用し、投与30日目※ に片頭痛を発症した。これまでの頭痛より明らかに痛みが強く会話も困難な状態（重症度は中等度）であった。鎮痛薬（イブプロフェン）を服薬し、症状は治まった。当日以降も毎日頭痛が続いていたが、鎮痛薬（イブプロフェン）を服薬し、通常と同程度若しくは少し強い痛みであった。治験責任医師より、治験薬投与開始後の発現であり、治験薬と時間的な関連性があることから治験薬との因果関係ありと判断された。血栓症を疑う症状（下肢の浮腫など）は認められなかったが、治験薬投与開始後に過去には見られなかった片頭痛が発現したことから、被験者の安全性を考慮し、投与34日目※ 以降の治験薬投与を中止と判断された。

プラセボ群の片頭痛は、[redacted] 歳の女性（[redacted]）に認められ、19[redacted] 年より頭痛を合併していた。治験薬を 20[redacted] より服用し、投与13日目※ に片頭痛を発症し、発症当日に回復した。治験責任医師より、治験薬投与開始後の発現であり、治験薬と時間的な関連性があることから治験薬との因果関係あり、治験薬投与開始後に過去には見られなかった片頭痛が発現したこと及び投与4日目※ より倦怠感が継続していることから、被験者の安全性を考慮し、投与18日目※ より治験薬投与中止と判断した。投与終了後8日目※ に中止時検査が実施され、片頭痛の悪化や血栓を疑う症状などは認められず、倦怠感も軽減し、血液検査にも凝固線溶系の検査結果を含め、異常はなかった。

プラセボ群の慢性片頭痛は、[redacted] 歳の女性（[redacted]）に認められ、20[redacted] に治験薬投与を開始し、投与42日目※ に嘔気、腹痛や頭痛を伴う体調不良の訴えはあったが、血液検査に異常は認められなかった。投与105日目※ までに嘔気を伴う頭痛が月 2~3 回発現し、症状の悪化はなかったが、以前より頻度は多かったため、他院へ受診した。投与110日目※ の他院初診時に、MRI 検査施行も急性期所見も認めず、国際頭痛分類の診断基準に照らし、慢性片頭痛と診断した。治験責任医師より、時間的相関及び被験者の状態、治療薬投与以外の要因によるものと判断することに妥当性が低いことより、治験薬との因果関係ありと判断した。前兆の無い片頭痛であることから FSN-013 使用の禁忌には該当せず、被験者からの聴取や症状の経過を見ながら、治験薬投与を継続することで問題ないと判断し、治験を継続した。

※新薬承認情報提供時に置き換えた

2.7.6.28.3.3.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の分析及び考察

「2.7.6.28.3.3.2 死亡、その他の重篤な有害事象及び他のいくつかの重要な有害事象の叙述」に示した死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象のうち、FSN-013 の投与と因果関係が「関係あり」と判定された TEAE について考察する。

特に注目すべき TEAE として PT 別で、片頭痛が 1 例に 1 件認められたが、片頭痛は以前から EP 配合剤投与により報告されていた有害事象であり、発現する可能性は予見できたことから、特に注目すべき有害事象（特定有害事象）として本治験で収集した事象である。

2.7.6.28.3.4 臨床検査値の評価

2.7.6.28.3.4.1 各臨床検査項目の評価

2.7.6.28.3.4.1.1 治験期間を通しての臨床検査値

EP 配合剤の投与に伴い糖代謝、脂質、凝固線溶系の変化が認められているが、治験薬投与期間中の該当検査項目について、いずれの項目も経時的推移は FSN-013 群、プラセボ群（投与 5 周期目以降に FSN-013 投与に切替え）で同様であり、FSN-013 群及びプラセボ群の基準値上限超、基準値下限未満の頻度に大差は認められなかった。

FSN-013 に含まれる DRSP は、プロゲストゲン作用、抗アンドロゲン作用及び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が、治験薬投与期間中の該当検査項目について、経時的推移は FSN-013 群、プラセボ群で同様であり、FSN-013 群及びプラセボ群の基準値上限超、基準値下限未満の頻度に大差は認められなかった。

非臨床試験では E4 の投与に伴い高血糖や心臓機能の変化が認められたが、治験薬投与期間中のグルコース及び心機能パラメータ（LDH1、LDH2 及びトロポニン）について、いずれの項目も経時的推移は FSN-013 群、プラセボ群で同様であり、FSN-013 群及びプラセボ群の基準値上限超、基準値下限未満の頻度に大差は認められなかった。

2.7.6.28.3.4.1.2 個々の臨床的に重要な異常

「2.7.6.28.3.4.1.1 治験期間を通しての臨床検査値」に示したとおり、FSN-013 が影響を与える可能性がある検査項目について、いずれの項目も経時的推移は FSN-013 群、プラセボ群で同様であり、FSN-013 群及びプラセボ群の基準値上限超、基準値下限未満の頻度に大差は認められなかった。

各該当検査項目においても、臨床検査値の異常に伴い中止された被験者は認められなかった。

追加解析

プラセボ群は投与 5 周期目以降に FSN-013 投与に切替えているため、投与 4 周期（16 週）終了時点までの FSN-013 群とプラセボ群を比較した。

FSN-013 群及びプラセボ群の基準値上限超、基準値下限未満の頻度に大差は認められなかった。

2.7.6.28.3.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.6.28.3.5.1 バイタルサイン

投与 6 周期終了時点までのバイタルサイン［血圧（収縮期、拡張期）、脈拍数及び体温］に特記すべき異常変動は認められなかった。

2.7.6.28.3.5.2 体重

投与 6 周期終了時点までの体重に特記すべき異常変動は認められなかった。

2.7.6.28.3.5.2.1 12 誘導心電図

投与 6 周期終了時点までの 12 誘導心電図検査に特記すべき異常変動は認められなかった。

2.7.6.28.3.5.3 乳房検査

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%（0/4 例）、プラセボ群の 16.7%（1/6 例）に異常所見が認められた。

2.7.6.28.3.5.4 再来月経までの日数

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、再来月経までの日数を表 2.7.6-212 に示した。

再来月経までの日数は Visit 17/中止時に収集された評価項目であり、FSN-013 群で 4 例、プラセボ群（投与 5 周期目以降に FSN-013 投与に切替え）で 5 例を対象として解析した。その結果、再来月経までの日数（平均±標準偏差）は、FSN-013 群で 31.0±2.94 日及びプラセボ群（投与 5 周期目以降に FSN-013 投与に切替え）で 33.0±7.25 日であった。

表 2.7.6-212 再来月経までの日数（安全性解析対象集団）（24 週）

Parameter	Treatment	Statistic*	Follow-up Period
Number of Days Until the Return of Menstruation	FSN-013	n	4
		Mean	31.0
		SD	2.94
		Min	28
		Q1	28.5
		Median	31.0
		Q3	33.5
		Max	34
	Placebo	n	5
		Mean	33.0
		SD	7.25
		Min	24
		Q1	27.0
		Median	35.0
		Q3	38.0
		Max	41

Statistic* : For only subjects with the return of menstruation.

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-dys01）表 12-8 を引用

2.7.6.28.3.5.5 月経／性器出血

被験者自身が患者日誌に入力した出血事象に関し、治験責任医師が月経中間期出血と判定したTEAE、投与期間中（24 日間）の出血事象及び休薬期間中（4 日間）の出血事象として投与群別・投与周期（28 日）ごとに、出血程度別発現例数を「2.7.6.28.3.5.5.1 各周期における出血の程度別発現例数」に、出血程度別発現日数を「2.7.6.28.3.5.5.2 各周期における出血の程度別発現日数」に示した。

治験実施計画書により、性器出血の発現期間に関する定義を満たした月経中間期出血及び消退出血の発現例数を投与群別・投与周期（28 日）ごとに「2.7.6.28.3.5.5.3 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」に示した。

2.7.6.28.3.5.5.1 各周期における出血の程度別発現例数

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 2.7.6-213 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 2.7.6-214 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 2.7.6-215 に示した。

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 周期目～投与 6 周期目の発現頻度は 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 周期～投与 4 周期に一定に推移した。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 2.7.6-213 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）（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 2.7.6-214 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（発現割合発現割合）（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 2.7.6-215 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）（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

2.7.6.28.3.5.5.2 各周期における出血の程度別発現日数

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 2.7.6-216 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 2.7.6-217 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 2.7.6-218 に示した。

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 周期～投与 4 周期に一定に推移した。投与 4 周期では、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 周期目～投与 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%）。

各投与周期の休薬期間中には、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 周期目～投与 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 2.7.6-216 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）（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 2.7.6-217 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）（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 2.7.6-218 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）（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

2.7.6.28.3.5.5.3 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

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 2.7.6-219 に、月経中間期出血日数及び消退出血の発現日数を表 2.7.6-220 に示した。

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及び日数（平均値±標準偏差）は投与 1 周期で多く認められた（38.3%、1.7±3.18 日）が、投与 2 周期以降ではいずれも減少し、投与 6 周期では 14.1%、0.4±1.50 日であった。また、投与 6 周期を通じて、FSN-013 群での月経中間期出血を経験した被験者のうち、その半数以上が点状出血のみを経験した被験者であった。

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 周期目～投与 5 周期目で 1.3～6.4%であり、ほとんどの被験者に消退出血が認められた（投与 6 周期目の値については、投与 7 周期目の 1～3 日目に消退出血が開始した被験者のデータが 24 週時データに含まれていないことにより、消退出血が認められなかった被験者の割合が増加しているため、評価対象外とした）。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、投与 2 周期目以降減少し、投与 6 周期目では 4.9±3.29 日であった。

表 2.7.6-219 月経中間期出血及び消退出血の発現例数（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 2.7.6-220 月経中間期出血日数及び消退出血の発現日数（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

2.7.6.29 FSN-013P-03 試験（継続投与期 52 週）:

日本人月経困難症患者を対象に、FSN-013 を周期経口投与した際の有効性及び安全性を評価することを目的とした、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験

<table>
<tr><td>治験依頼者名：
富士製薬工業株式会社</td><td rowspan="3">各治験の要約表
申請資料中の該当箇所
分冊番号：
ページ：</td><td rowspan="3">（審査当局使用欄）</td></tr>
<tr><td>商品名：
未定</td></tr>
<tr><td>有効成分名：
Estetrol Hydrate（JAN）
Drospirenone（JAN）</td></tr>
<tr><td colspan="3">治験の標題：日本人月経困難症患者を対象に、FSN-013 を周期経口投与した際の有効性及び安全性を評価することを目的とした、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験</td></tr>
<tr><td colspan="3">治験責任医師名：エナ大通クリニック　産婦人科　医師 [redacted]　他　計 17 名</td></tr>
<tr><td colspan="3">治験実施施設：エナ大通クリニック　産婦人科　他　計 17 施設</td></tr>
<tr><td colspan="3">公表文献：なし</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験期間：
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最初の被験者の同意取得日）～
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［最終の被験者の観察（検査）が完了した日］</td><td>開発のフェーズ：
第 III 相試験</td></tr>
<tr><td colspan="3">目的：
日本人の月経困難症患者を対象に、FSN-013 を 24 日間、直後にプラセボを 4 日間投与する計 28 日間を 1 周期とし、4 周期（16 週間）投与した際の月経困難症に対する有効性について、プラセボに対する優越性を検証する。また、13 周期（52 週間）投与した際の長期安全性を検討する。</td></tr>
<tr><td colspan="3">治験方法：
デザイン：多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間
投与方法：治験薬を 1 日 1 回 1 錠、毎日原則一定の時刻に経口投与する。
【FSN-013 群】
FSN-013 を 24 日間投与し、直後にプラセボを 4 日間投与する。計 28 日間を 1 周期とし、4 周期（比較試験期）と 9 周期（継続投与期）の計 13 周期投与とする。
【プラセボ群】
プラセボの 28 日間投与を 1 周期とし、4 周期（比較試験期）投与する。その後、FSN-013 の 24 日間投与直後に、プラセボを 4 日間投与する計 28 日間を 1 周期とし、9 周期（継続投与期）投与する。投与期間は計 13 周期とする。</td></tr>
<tr><td colspan="3">被験者数（計画時及び解析時）：
計画時：150 例（FSN-013 群：75 例、プラセボ群：75 例）
解析時：無作為化された被験者　FSN-013 群 82 例、プラセボ群 80 例</td></tr>
<tr><td colspan="3">主要な組入れ基準：</td></tr>
</table>

治験依頼者名： 富士製薬工業株式会社	各治験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号： ページ：	（審査当局使用欄）
商品名： 未定		
有効成分名： Estetrol Hydrate（JAN） Drospirenone（JAN）		

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

（1） 選択基準

1） 器質性月経困難症又は機能性月経困難症と診断された日本人患者

【器質性月経困難症】

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

【機能性月経困難症】

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

2） 同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者

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

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

5） ボディマス指数（BMI）が 30 未満の患者

6） 本治験の内容を十分理解し、治験への参加を文書にて同意した患者

（2） 除外基準

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

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

3） 卵巣チョコレート嚢胞中に充実性像が認められる患者

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

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

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

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

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

治験依頼者名： 富士製薬工業株式会社	各治験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号： ページ：	（審査当局使用欄）
商品名： 未定		
有効成分名： Estetrol Hydrate（JAN） Drospirenone（JAN）		

9） 深部静脈血栓症、血栓性静脈炎（表在性を除く）、肺塞栓症、脳血管障害、冠動脈疾患等の既往、又は合併がある患者
10）同意取得時に 35 歳以上で 1 日 15 本以上の喫煙者
11）前兆（閃輝暗点、星型閃光等）を伴う片頭痛の患者
12）肺高血圧症又は心房細動を合併する心臓弁膜症の患者、亜急性細菌性心内膜炎の既往がある心臓弁膜症の患者
13）血管病変を伴う糖尿病（例：糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症）の患者
14）血栓性素因のある患者（例：アンチトロンビン欠乏症、プロテイン C 欠乏症、プロテイン S 欠乏症）
15）抗リン脂質抗体症候群の患者（例：抗リン脂質抗体が陽性又は不明の全身性エリテマトーデス）
16）同意取得後 4 週以内に手術を予定している患者又は同意取得前 2 週以内に手術を受けた患者、あるいは同意取得時に長期安静状態の患者
17）重篤な肝障害（例：急性ウイルス性肝炎、重症肝硬変）の合併がある患者
18）肝腫瘍のある患者
19）重篤な腎障害又は急性腎不全の患者
20）心疾患（例：合併のない心臓弁膜症）の既往又は合併がある患者
21）高血圧のある患者（軽度の高血圧の患者は除く）
22）重度の脂質代謝異常があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者（例：重度の家族性異常 β リポたん白血症）
23）耳硬化症の患者
24）コントロール不良な甲状腺障害のある患者
25）スクリーニング前過去 1 年間、又は現在、臨床的に重症なうつ病と診断された患者
26）妊娠中に黄疸、持続性そう痒症、又はヘルペスの既往がある患者
27）妊婦又は妊娠している可能性のある患者
28）スクリーニング前 6 週以内に、出産又は妊娠中期の流産を経験した患者
29）授乳婦
30）FSN-013 の成分に対し過敏性素因のある患者
31）性ステロイドホルモン治療中に投与を中止せざるを得ないような副作用又は過敏症の既往がある患者
32）性ホルモンの分泌に影響を与えることが推測される薬剤及びその誘導体の投与を受けている患者

治験依頼者名： 富士製薬工業株式会社	各治験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号： ページ：	（審査当局使用欄）
商品名： 未定		
有効成分名： Estetrol Hydrate（JAN） Drospirenone（JAN）		

33）スクリーニング前の期間に以下のいずれかの薬剤を投与された患者

［スクリーニング前 1 ヶ月以内］

- 性ステロイドホルモン（黄体ホルモン、卵胞ホルモン、低用量経口避妊薬、黄体／卵胞ホルモン配合剤）
- テストステロン誘導体
- 卵胞ホルモン拮抗薬、アロマターゼ阻害薬
- 月経困難症、子宮内膜炎、月経痛の適応を有する漢方薬
- 抗不安薬、鎮痙薬

［スクリーニング前 2 ヶ月以内］

- 性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）アゴニスト・アンタゴニスト

34）スクリーニング時に以下のいずれかの薬剤、サプリメント、もしくは食品を継続使用している患者

- チトクローム P450（CYP）3A4 誘導薬（例：カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、リファブチン、リファンピシン、セントジョーンズワート）
- CYP3A4 阻害薬（例：コビシスタット、インジナビル、イトラコナゾール、リトナビル、テラプレビル、ボリコナゾール、クラリスロマイシン、ネルフィナビル、サキナビル、グレープフルーツジュース）
- ヒト免疫不全ウイルス（HIV）プロテアーゼ阻害薬、C 型肝炎ウイルス（HCV）プロテアーゼ阻害薬、又は非核酸系逆転写酵素阻害薬

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

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

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

37）その他、治験責任医師又は治験分担医師が不適格と判断した患者

治験薬の用量及び投与方法、製造番号：

<u>治験薬</u>

被験薬：FSN-013　E4 15 mg/ DRSP 3 mg 配合錠

対照薬：プラセボ

<u>用量</u>

治験依頼者名： 富士製薬工業株式会社	各治験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号： ページ：	（審査当局使用欄）
商品名： 未定		
有効成分名： Estetrol Hydrate（JAN） Drospirenone（JAN）		

E4 15 mg/ DRSP 3 mg 又はプラセボを 1 錠/日、経口投与

投与方法

適格と判定された被験者について、月経困難症の診断別カテゴリー（機能性、器質性）を層別因子とし、FSN-013 群、プラセボ群のいずれかに無作為に均等に割り付ける。

割付直後の月経開始日以降、治験薬を 1 日 1 回 1 錠、毎日原則一定の時刻に経口投与する。

【FSN-013 群】

FSN-013 を 24 日間投与し、直後にプラセボを 4 日間投与する。計 28 日間を 1 周期とし、4 周期（比較試験期）と 9 周期（継続投与期）の計 13 周期投与とする。

【プラセボ群】

プラセボの 28 日間投与を 1 周期とし、4 周期（比較試験期）投与する。その後、FSN-013 の 24 日間投与直後に、プラセボを 4 日間投与する計 28 日間を 1 周期とし、9 周期（継続投与期）投与する。投与期間は計 13 周期とする。

製造番号

被験薬：WFL007

対照薬：WFL007

治療期間：13 周期、計 52 週間

評価基準：

有効性

（1） 月経困難症スコア合計値のベースライン観察期からの変化量

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

（3） 月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値

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

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

（6） 血清エストラジオール濃度

（7） 血清プロゲステロン濃度

（8） 血清卵胞刺激ホルモン（FSH）濃度

（9） 血清黄体形成ホルモン（LH）濃度

（10）TVUS による子宮内膜厚

（11）ダグラス窩の硬結

治験依頼者名： 富士製薬工業株式会社	各治験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号： ページ：	（審査当局使用欄）
商品名： 未定		
有効成分名： Estetrol Hydrate（JAN） Drospirenone（JAN）		

（12）子宮可動性の制限
（13）骨盤の圧痛
（14）TVUS によるチョコレート嚢胞の数・大きさ
（15）TVUS による子宮の大きさ
（16）鎮痛薬の使用
（17）日常活動に対する障害
（18）睡眠に対する障害
（19）労働生産性に対する障害
（20）治療が有効であった被験者の割合（計算項目）
（21）臨床的全般改善度
（22）臨床的全般満足度

安全性
有害事象、バイタルサイン、臨床検査、体重、12 誘導心電図、乳房検査、再来月経までの日数、月経／性器出血

統計手法：

(1) 解析対象集団

本治験では、解析対象集団として「最大の解析対象集団」及び「安全性解析対象集団」の 2 種類の解析対象集団を設ける。有効性の解析の主たる解析対象集団として用いる「最大の解析対象集団」は、「無作為化され、治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者」として定義する。また、「安全性解析対象集団」は、「治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者」として定義する。

(2) 有効性評価項目

最大の解析対象集団を対象として、FSN-013 群及びプラセボ群の連続変数については、計量値及びベースラインからの変化量の要約統計量を投与群別に評価時点ごとに算出する。また、分類変数については、頻度集計を投与群ごとに行う。

(3) 有害事象

安全性データの解析対象集団を対象として、以下の解析を行う。

- 全ての治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）の頻度集計
- 治験薬との因果関係が「関連あり」である TEAE の頻度集計
- 全ての TEAE の重症度別頻度集計

治験依頼者名： 富士製薬工業株式会社	各治験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号： ページ：	（審査当局使用欄）
商品名： 未定		
有効成分名： Estetrol Hydrate（JAN） Drospirenone（JAN）		

- 治験薬との因果関係が「関連あり」である TEAE の重症度別頻度集計
- 治験薬に関する処置が「投与中止」である TEAE の頻度集計
- 重篤な TEAE の頻度集計
- 全ての TEAE の発現時期別頻度集計
- 特定有害事象（TEAE）についての頻度集計

なお、有害事象の読み替えには、医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）を用い、器官別大分類には MedDRA の器官別大分類（SOC）を、有害事象名には基本語（PT）を用いて集計する。

（4） 有意水準、信頼係数

- 信頼係数：95%（両側推測）

要約 - 結論：

安全性の結果

投与 13 周期終了までの安全性解析対象集団を対象とした TEAE は、FSN-013 群で 100.0%（81/81 例）、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 95.9%（71/74 例）に発現し、治験薬との因果関係が「関連あり」である TEAE は FSN-013 群で 93.8%（76/81 例）、プラセボ群で 90.5%（67/74 例）に発現した。

死亡は認められなかった。その他の重篤な有害事象として、PT 別で、FSN-013 群で統合失調感情障害が 1 例に 1 件、物質使用障害が 1 例に 1 件、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）でトリプルネガティブ乳癌が 1 例に 1 件、治験薬投与前のベースライン観察期間中に虫垂炎が 1 例に 1 件認められた。また、治験薬投与前のベースライン観察期間中に虫垂炎が 1 例に 1 件、治験終了後に子宮平滑筋肉腫が 1 例に 1 件認められた。すべて治験薬との因果関係はなしと判断された。他の重要な TEAE として PT 別で、FSN-013 群で、片頭痛が 1 例に 1 件認められた。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）で貧血が 1 例に 1 件、フィブリン D ダイマー増加が 1 例に 1 件、可溶性フィブリンモノマー複合体増加が 1 例に 1 件、前兆を伴う片頭痛が 1 例に 1 件、月経中間期出血が 1 例に 1 件認められた。治験薬に関する処置が「投与中止」である TEAE として PT 別で、FSN-013 群で、片頭痛が 1 例に 1 件認められた。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、貧血が 1 例に 1 件、フィブリン D ダイマー増加が 1 例に 1 件、可溶性フィブリンモノマー複合体増加が 1 例に 1 件、前兆を伴う片頭痛が 1 例に 1 件、月経中間期出血が 1 例に 1 件認められた。すべて治験薬との因果関係はありと判断されたが、重症度は軽度又は中等度であった。特に注目すべき TEAE として、血栓症に関連する有害事象、DRSP 投与に関連すると考えられる有害事象及び器質性疾患に関連する有害事象は認められなかった。EP 配

治験依頼者名： 富士製薬工業株式会社	各治験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号： ページ：	（審査当局使用欄）
商品名： 未定		
有効成分名： Estetrol Hydrate（JAN） Drospirenone（JAN）		

合剤投与に関連すると考えられる有害事象として PT 別で、FSN-013 群で、片頭痛が 1 例に 1 件、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、前兆を伴う片頭痛が 1 例に 1 件認められた。

投与 13 周期終了時点までの FSN-013 群及びプラセボ群（FSN-013 投与に切り替えた 36 週間のデータのみを集計）のいずれかで 5%以上の頻度で発現した、治験薬との因果関係が「関連あり」の TEAE は、FSN-013 群の発現割合の高い順で、PT 別で、「月経中間期出血」［FSN-013 群：79.0%（64/81 例）、プラセボ群：70.3%（52/74 例）］、「重度月経出血」［FSN-013 群：23.5%（19/81 例）、プラセボ群：9.5%（7/74 例）］、「悪心」［FSN-013 群：9.9%（8/81 例）、プラセボ群：10.8%（8/74 例）］、「乳房痛」［FSN-013 群：7.4%（6/81 例）、プラセボ群：9.5%（7/74 例）］、「頭痛」［FSN-013 群：6.2%（5/81 例）、プラセボ群：12.2%（9/74 例）］、「骨盤痛」［FSN-013 群：6.2%（5/81 例）、プラセボ群：4.1%（3/74 例）］、「倦怠感」［FSN-013 群：2.5%（2/81 例）、プラセボ群：5.4%（4/74 例）］、「フィブリン D ダイマー増加」［FSN-013 群：2.5%（2/81 例）、プラセボ群：5.4%（4/74 例）］及び「希発月経」［FSN-013 群：1.2%（1/81 例）、プラセボ群：10.8%（8/74 例）］であった。

血液学的検査値、血液生化学的検査値、尿検査値、血液凝固系検査値では、EP 配合剤の投与、FSN-013 に含まれる DRSP、非臨床試験で E4 の投与に伴い変化又は影響されると考えられる該当検査項目において、経時的推移は FSN-013 群、プラセボ群で特記すべき異常及び異常変動は認められず、FSN-013 群（52 週投与）の基準値上限超、基準値下限未満の頻度は、FSN-013P-03 試験（24 週）の継続投与期における FSN-013 群（24 週投与）と比べて大差は認められなかった。

バイタルサイン及び体重では特記すべき異常又は異常変動は認められなかった。12 誘導心電図検査で異常が認められた全ての被験者において、12 誘導心電図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 群の 2 例（PT 別で、心電図 QT 延長が 1 例に 1 件、心電図 T 波逆転が 1 例 1 件）認められたが、いずれの TEAE も重症度は軽度であった。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、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。

再来月経までの日数は 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。血清ホルモン検査により閉経したことを確認し、再来月経の追跡を終了した 1 例を除き、全ての被験者に再来月経が認められた。

治験依頼者名： 富士製薬工業株式会社	各治験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号： ページ：	（審査当局使用欄）
商品名： 未定		
有効成分名： Estetrol Hydrate（JAN） Drospirenone（JAN）		

被験者自身が患者日誌に入力した出血事象に関し、治験責任医師が月経中間期出血と判定した TEAE の発現割合は、FSN-013 群の投与 1 周期目に 39.5%［ごく少量（点状出血程度）19.8%、通常の月経量より少ない 14.8%、通常の月経量 3.7%及び通常の月経量より多い 1.2%］であったが、以降漸減し、投与 2～13 周期目では 19.5～30.6%、またごく少量（点状出血程度）は 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 周期目で 46.0%（そのうち点状出血は 8.1%）、FSN-013 の投与 2～9 周期目は 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。

治験実施計画書により、性器出血の発現期間に関する定義を満たした月経中間期出血を経験した被験者の割合は、FSN-013 群の投与 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 日認められたが、以降漸減し、投与 2～13 周期目では 0.3±1.41～1.0±2.47 日認められた。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）の月経中間期出血は、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%、FSN-013 の投与 2～9 周期目の点状出血を経験した被験者の割合は 8.2～19.2%、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 周期目で 1.0±2.48 日、FSN-013 の投与 2～9 周期目で 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%、プラセボ群（継続投与期開始後のデータのみを集計 FSN-013 投与に切り替えた 36 週間のデータのみを集計）では投与 1～9 周期目で 0.0～4.5%であり、ほとんどの被験者に消退出血が認められた。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。プラセボ群での消退出血の日数（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。

有効性の結果

月経困難症スコア合計値は、FSN-013 群では投与開始してから投与 2 周期目まで減少した後、投与 13 周期目までおおむねプラトーに推移し、投与 4 周期目でみられた変化量［平均値±標準偏差（両側 95%信頼区間）：-2.3±1.59（-2.6～-1.9）、以下同様］は、投与 13 周期目

治験依頼者名： 富士製薬工業株式会社	各治験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号： ページ：	（審査当局使用欄）
商品名： 未定		
有効成分名： Estetrol Hydrate（JAN） Drospirenone（JAN）		

［-2.4±1.79（-2.8～-2.0)］でも同様であった。投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群での月経困難症スコア合計値は、投与周期に応じて漸減し、投与 6 周期目以降、おおむねプラトーに推移した。投与 13 周期目の変化量は-2.2±1.79（-2.7～-1.8）であり、投与 4 周期目でみられた変化量［-0.9±1.26（-1.1～-0.6)］に比べて有意に改善した。また、投与 13 周期目での変化量は、投与 8 周期目時点での FSN-013 群と同様であった。

投与前後で月経困難症スコア合計値が 2 点以上改善した被験者の割合（以下、「有効例割合」）は、FSN-013 群では投与 4 周期目（64.3%）と投与 13 周期目（64.8%）で同様であった。投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群では、投与 13 周期目の有効例割合は 64.6%であり、投与 4 周期目（28.4%）に比べて明らかに増加した。また、投与 13 周期目の有効例割合は、投与 8 周期目時点での FSN-013 群と同様であり、プラセボから FSN-013 への切り替えにより、月経困難症に対する有効例割合は明らかに改善した。

月経困難症症状に対する VAS 値に関して、FSN-013 群では投与 4 周期目でみられた変化量［-42.3±26.24（-48.5～-36.0）mm］は、投与 13 周期目［-47.0±27.92（-53.7～-40.3）mm］でも同様であった。投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群での VAS 値は、投与周期に応じて漸減し、投与 13 周期目の変化量は-41.2±28.27（-48.3～-34.1）mm であり、投与 4 周期目でみられた変化量［-16.3±22.47（-21.5～-11.1）mm］に比べて有意に改善した。また、投与 13 周期目での変化量は、投与 8 周期目時点での FSN-013 群と同様であった。

月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値に関して、FSN-013 群では投与 4 周期目でみられた変化量［-44.2±25.94（-50.4～-38.0）mm］は、投与 13 周期目［-48.4±28.09（-55.2～-41.7）mm］でも同様であった。投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群での VAS 値は、投与周期に応じて漸減し、投与 13 周期目の変化量は-43.2±29.55（-50.6～-35.7）mm であり、投与 4 周期目でみられた変化量［-16.9±26.36（-23.0～-10.8）mm］に比べて有意に改善した。また、投与 13 周期目での変化量は、投与 8 周期目時点での FSN-013 群と同様であった。

器質性月経困難症の内診所見と考えられるダグラス窩の硬結、子宮可動性の制限、骨盤の圧痛において、投与前後で 1 段階以上の改善がみられた被験者の割合は、FSN-013 群では投与 13 周期目でそれぞれ 20.9%（10/48 例)、29.2%（14/48 例)、43.8%（21/48 例）であり、投与 4 周期目［15.4%（8/52 例)、23.1%（12/52 例)、26.9%（14/52 例)］に比べて増加した。投与 5 周期

治験依頼者名： 富士製薬工業株式会社	各治験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号： ページ：	（審査当局使用欄）
商品名： 未定		
有効成分名： Estetrol Hydrate（JAN） Drospirenone（JAN）		

目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群では、投与 13 周期目でそれぞれ 10.4%（5/48 例）、6.3%（3/48 例）、16.7%（8/48 例）であった。

チョコレート嚢胞をベースライン時点で有する被験者は、FSN-013 群で 7 例、プラセボ群で 8 例であり、当該評価項目の対象例数が極めて少ないことから、チョコレート嚢胞の数及び大きさを十分に評価できなかった。

子宮の大きさは、FSN-013 群、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のいずれにおいても投与 13 周期目まで明らかな増大は認められなかった。

血清エストラジオール濃度、血清プロゲステロン濃度、血清 FSH 濃度及び血清 LH 濃度は、FSN-013 群では投与 4 周期目以降、投与 8 周期目まで変化はみられず、投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群では、投与 4 周期目に比べて投与 8 周期目で減少した。

子宮内膜厚は、FSN-013 群では投与 4 周期目以降、投与 13 周期目まで変化はみられず、投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群では、投与 4 周期目に比べて投与 13 周期目で菲薄化した。

月経困難症に伴う疼痛の緩和を目的に鎮痛薬が使用された日数は、FSN-013 群では投与 4 周期目以降、投与 13 周期目まで変化はみられず、投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群では、投与 4 周期目に比べて継続投与期で改善がみられた。

月経困難症に伴う疼痛緩和を目的に鎮痛薬が使用された錠数は、FSN-013 群では比較試験期以降、投与 13 周期目まで変化はみられず、投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群では、投与 5 周期において減少がみられた。

日常活動に対する障害は、FSN-013 群では投与 4 周期目に比べて投与 13 周期目で「妨げられた」と回答した被験者の割合の減少を反映して「全く妨げられなかった」と回答した被験者の割合が増加した。投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群では、投与 4 周期目に比べて投与 13 周期目で「かなり妨げられた」、「極端に妨げられた」と回答した被験者の割合の減少を反映して、「全く妨げられなかった」、「あまり妨げられなかった」と回答した被験者の割合が増加した。

睡眠に対する障害は、FSN-013 群では投与 4 周期目に比べて投与 13 周期目で「妨げられた」と回答した被験者の割合の減少を反映して、「あまり妨げられなかった」と回答した被験

治験依頼者名： 富士製薬工業株式会社	各治験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号： ページ：	（審査当局使用欄）
商品名： 未定		
有効成分名： Estetrol Hydrate（JAN） Drospirenone（JAN）		

者の割合が増加した。投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群では、投与 4 周期目に比べて投与 13 周期目で「かなり妨げられた」、「極端に妨げられた」と回答した被験者の割合の減少を反映して、「全く妨げられなかった」と回答した被験者の割合が増加した。

過去 7 日間の就業効率への影響及び過去 7 日間の日常活動への影響は、FSN-013 群では投与 4 周期目以降、投与 13 周期目まで変化はみられず、投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群では、投与 4 周期目に比べて投与 13 周期目で過去 7 日間の就業効率への影響及び過去 7 日間の日常活動への影響の改善を示した。また、過去 7 日間の就労時の欠務時間及び過去 7 日間の就労時間は、FSN-013 群では投与 4 周期目以降、投与 13 周期目まで変化はみられず、投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群では、比較試験期及び継続投与期を通じて一定の変化を示さなかった。

臨床的全般改善度は、FSN-013 群では投与 13 周期目で「著明な改善／改善」に該当する被験者の割合は 70.1%であり、投与 4 周期目（44.4%）に比べて増加した。投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群では、投与 13 周期目で「著明な改善／改善」に該当する被験者の割合は 55.4%であり、投与 4 周期目（13.9%）に比べて増加した。

臨床的全般満足度は、FSN-013 群では投与 13 周期目で「著しく満足／大変満足」と回答した被験者の割合は 61.0%であり、投与 4 周期目（49.4%）に比べて増加した。投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群では、投与 13 周期目で「著しく満足／大変満足」と回答した被験者の割合は 55.4%であり、投与 4 周期目（10.1%）に比べて増加した。

結論：

日本人の月経困難症患者を対象に、FSN-013 群では FSN-013 を 24 日間、直後にプラセボを 4 日間投与する計 28 日間を 1 周期とし、13 周期（52 週間）投与した。プラセボ群ではプラセボの 28 日間投与を 1 周期として 4 周期投与、その後、FSN-013 を 24 日間投与し、直後にプラセボを 4 日間投与する計 28 日間を 1 周期として 9 周期投与した。

安全性に関しては、FSN-013 の投与中に治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された重篤な TEAE 及び重度の TEAE は認められなかった。FSN-013 の投与中に治験薬に関する処置が「投与中止」である TEAE として PT 別で、FSN-013 群で、片頭痛が 1 例に 1 件認められた。

治験依頼者名： 富士製薬工業株式会社	各治験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号： ページ：	（審査当局使用欄）
商品名： 未定		
有効成分名： Estetrol Hydrate（JAN） Drospirenone（JAN）		

プラセボ群で、貧血が 1 例に 1 件、フィブリン D ダイマー増加が 1 例に 1 件、可溶性フィブリンモノマー複合体増加が 1 例に 1 件、前兆を伴う片頭痛、月経中間期出血が 1 例に 1 件認められた。全て FSN-013 の投与と因果関係は「関係あり」と判定された。片頭痛及び前兆を伴う片頭痛は、以前から EP 配合剤投与により報告されていた有害事象であり、発現する可能性は予見できたことから、本治験では特に注目すべき有害事象とした。フィブリン D ダイマー増加及び可溶性フィブリンモノマー複合体増加の重症度はいずれも軽度であり、同一被験者で認められ、いずれの事象も治験期間内に回復が認められた。月経中間期出血及び貧血の重症度はそれぞれ軽度及び中等度であり、同一被験者で認められ、いずれも治験期間内に回復が認められた。

また、投与 13 周期終了時点までの FSN-013 群及びプラセボ群のいずれかで、5%以上の割合で発現した治験薬との因果関係が「関連あり」の TEAE は、FSN-013 群の発現割合の高い順で、PT 別で、「月経中間期出血」［FSN-013 群：79.0%（64/81 例）、プラセボ群：70.3%（52/74 例）］、「重度月経出血」［FSN-013 群：23.5%（19/81 例）、プラセボ群：9.5%（7/74 例）］、「悪心」［FSN-013 群：9.9%（8/81 例）、プラセボ群：10.8%（8/74 例）］、「乳房痛」［FSN-013 群：7.4%（6/81 例）、プラセボ群：9.5%（7/74 例）］、「頭痛」［FSN-013 群：6.2%（5/81 例）、プラセボ群：12.2%（9/74 例）］、「骨盤痛」［FSN-013 群：6.2%（5/81 例）、プラセボ群：4.1%（3/74 例）］、「倦怠感」［FSN-013 群：2.5%（2/81 例）、プラセボ群：5.4%（4/74 例）］、「フィブリン D ダイマー増加」［FSN-013 群：2.5%（2/81 例）、プラセボ群：5.4%（4/74 例）］及び「希発月経」［FSN-013 群：1.2%（1/81 例）、プラセボ群：10.8%（8/74 例）］であった。そのうち重度の TEAE は認められなかったこと、さらにいずれも他の EP 配合剤でよく知られる TEAE であったことから、これらの TEAE は許容可能であると判断した。

臨床検査値において、プラセボ群で、臨床検査値の異常に伴い中止された被験者が 1 例 2 件（フィブリン D ダイマー増加及び可溶性フィブリンモノマー複合体増加）認められたが、いずれも軽度であった。臨床検査値についてその他特記すべき異常変動はなかった。

バイタルサイン及び体重では FSN-013 投与による影響は認められなかった。12 誘導心電図検査で異常が認められた被験者のうち、FSN-013 投与の影響が認められた被験者数は、FSN-013 群で 2 例であり、いずれも軽度であった。乳房検査で異常が認められた被験者のうち、FSN-013 投与の影響が認められた被験者数はプラセボ群で 3 例であり、いずれも軽度であった。

評価できた全ての被験者に再来月経が認められたことから、排卵機能の回復を確認した。

被験者自身が患者日誌に入力した出血事象に関し、治験責任医師が月経中間期出血と判定した TEAE の発現割合は、FSN-013 群の投与 1 周期目に 39.5%（そのうち点状出血は 19.8%）で

治験依頼者名： 富士製薬工業株式会社	各治験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号： ページ：	（審査当局使用欄）
商品名： 未定		
有効成分名： Estetrol Hydrate（JAN） Drospirenone（JAN）		

あったが、以降漸減し、投与 2 周～13 周期目は 19.5～30.6%、また点状出血は投与 2～9 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 周期目で 46.0%（そのうち点状出血は 8.1%）、FSN-013 の投与 2～9 周期目で 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。

治験実施計画書により、性器出血の発現期間に関する定義を満たした月経中間期出血を経験した被験者の割合は、FSN-013 群の投与 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。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）の月経中間期出血は、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%、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 12.3～22.4%であった。

上記 2 つの方法を用いて算出した投与 2～13 周期目の月経中間期出血の発現割合についてはいずれも、OC・LEP ガイドライン 2020 年度版での記載「OC 服用者の 20%が異常子宮出血を経験する。」（OC・LEP ガイドライン, 2021d）から予測し得る範囲内であると考えられた。さらに、本治験で有害事象として報告された月経中間期出血は中等度 1 例（プラセボ群）を除き全て軽度であり、中止に至るものはなかった。以上のことから、FSN-013 によって発生した月経中間期出血は許容可能であると判断した。

有効性に関しては、比較試験期にてプラセボに対する優越性の検証として主要評価項目として設定した月経困難症スコア合計値について、FSN-013 群では投与開始してから投与 2 周期目まで減少が認められ、投与 13 周期目までおおむねプラトーに推移し、投与 13 周期目でのベースラインからの変化量［平均値±標準偏差（両側 95%信頼区間）、以下同様］は-2.4±1.79（-2.8～-2.0）であった。投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群での月経困難症スコア合計値は、投与周期に応じて漸減し、投与 6 周期目以降、おおむねプラトーに推移した。投与 13 周期目の変化量は-2.2±1.79（-2.7～-1.8）であり、投与 4 周期目に比べて改善した。また、投与 13 周期目での変化量は、投与 8 周期目時点での FSN-013 群と同様であった。

治療が有効であった被験者の割合（以下、「有効例割合」）は、FSN-013 群では投与 4 周期目と投与 13 周期目（64.8%）で同様であった。プラセボ群では、投与 13 周期目の有効例割合は 64.6%であり、投与 4 周期目に比べて明らかに増加した。また、投与 13 周期目の有効例割合は

治験依頼者名： 富士製薬工業株式会社	各治験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号： ページ：	（審査当局使用欄）
商品名： 未定		
有効成分名： Estetrol Hydrate（JAN） Drospirenone（JAN）		

投与 8 周期目時点での FSN-013 群と同様であり、プラセボから FSN-013 への切り替えにより、月経困難症に対する有効例割合は明らかに改善した。

月経困難症症状に対する VAS 値及び月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値の変化量は、FSN-013 群では投与 13 周期目でそれぞれ-47.0±27.92（-53.7～-40.3）mm 及び-48.4±28.09（-55.2～-41.7）mm であり、投与 4 周期目と同様であった。プラセボ群では、月経困難症症状に対する VAS 値及び月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値の変化量は、投与 13 周期目でそれぞれ-41.2±28.27（-48.3～-34.1）mm 及び-43.2±29.55（-50.6～-35.7）mm であり、プラセボから FSN-013 への切り替えにより改善がみられた。また、投与 13 周期目での変化量は、投与 8 周期目時点での FSN-013 群と同様であった。

以下の有効性評価項目において、FSN-013 群では、投与 13 周期の長期的な FSN-013 投与により、比較試験期（投与 4 周期）に比べて薬剤効果の増大が示され、プラセボ群においても FSN-013 投与に切り替えた後に改善がみられた。

- 生活の質（日常活動に対する障害、睡眠に対する障害）
- 臨床的全般改善度
- 臨床的全般満足度

結論として、FSN-013 を 13 周期投与した場合でも薬剤効果に減弱はなく、耐薬性が発現しないことが確認された。また、忍容性も良好であると考えられた。

2.7.6.29.1 治験対象被験者

2.7.6.29.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6-32 に示す。

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

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

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

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

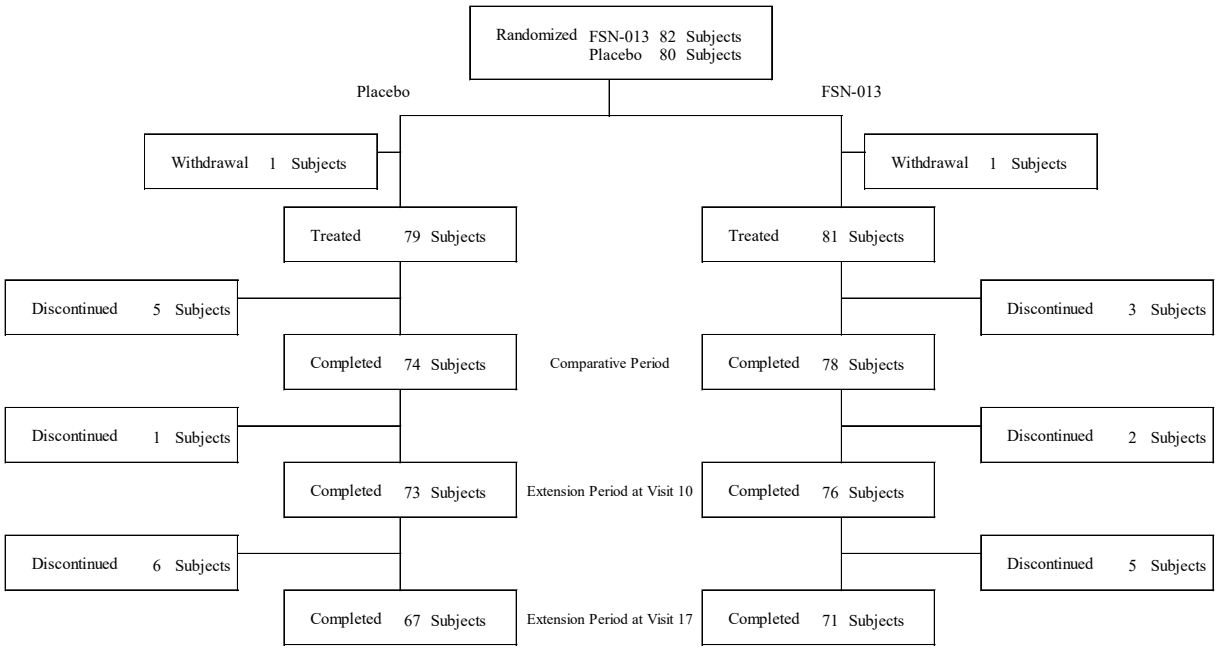


図 2.7.6-32 被験者の内訳（無作為化された被験者）（52 週）

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

中止理由の内訳を表 2.7.6-221 に示す。

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

があった場合」が 4 例（FSN-013 群 1 例、プラセボ群 3 例）、「有害事象が認められ、治験継続が好ましくないと判断される場合」が 2 例（FSN-013 群 1 例、プラセボ群 1 例）、「治験責任医師又は治験分担医師が不適当と判断した場合」が 2 例（FSN-013 群 1 例、プラセボ群 1 例）であった。

プラセボ群も FSN-013 投与に切り替えた継続投与期（36 週間）における中止例の中止理由は、「被験者から中止の申し出があった場合」が 6 例（FSN-013 群 3 例、プラセボ群 3 例）、「有害事象が認められ、治験継続が好ましくないと判断される場合」が 3 例（プラセボ群 3 例）、「フォローアップ検査が未実施であった場合」が 1 例（FSN-013 群 1 例）、「治験責任医師又は治験分担医師が不適当と判断した場合」が 4 例（FSN-013 群 3 例、プラセボ群 1 例）であった。

表 2.7.6-221 中止理由の内訳（無作為化された被験者）（52 週）

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

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

2.7.6.29.1.2 治験実施計画書からの逸脱

治療方法や用量が不適切であった被験者は 12 例（FSN-013 群 7 例、プラセボ群 6 例）、併用禁止薬・併用禁止療法を受けた被験者は 33 例（FSN-013 群 17 例、プラセボ群 16 例）であった。中止基準に該当しているが中止されていない被験者及び選択基準／除外基準を満たしていない被験者は認められなかった。

2.7.6.29.2 有効性の評価

2.7.6.29.2.1 解析したデータセット

解析したデータセットを表 2.7.6-222 に示す。

24 週までの症例及び症例データの取扱いは 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施した症例検討会にて決定し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にデータを固定した。52 週までの症例及び症例データの取扱いは 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日～[redacted] 日に実施した症例検討会にて決定し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にデータを固定した。

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

表 2.7.6-222 解析したデータセット（無作為化された被験者）（52 週）

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

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

2.7.6.29.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

最大の解析対象集団における人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6-223 及び表 2.7.6-224 に示す。

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

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

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

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

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

安全性解析対象集団における人口統計学的及び他の基準値の特性について、最大の解析対象集団における人口統計学的及び他の基準値の特性と同様であった。

表 2.7.6-223 人口統計学的及び他の基準値の特性（連続量データ）（最大の解析対象集団）（52週）

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

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

表 2.7.6-223 人口統計学的及び他の基準値の特性（連続量データ）（最大の解析対象集団）（52週）（続き）

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

1) only "Current" subject

表 2.7.6-223 人口統計学的及び他の基準値の特性（連続量データ）（最大の解析対象集団）（52週）（続き）

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

表 2.7.6-223 人口統計学的及び他の基準値の特性（連続量データ）（最大の解析対象集団）（52週）（続き）

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

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 11-2 を引用

表 2.7.6-224 人口統計学的及び他の基準値の特性（カテゴリカルデータ）（最大の解析対象集団）（52 週）

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

Weight measured at Visit 3.

表 2.7.6-224 人口統計学的及び他の基準値の特性（カテゴリカルデータ）（最大の解析対象集団）（52 週）（続き）

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

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 11-3 を引用

2.7.6.29.2.3 治療の遵守状況の測定

最大の解析対象集団において、FSN-013 群は比較試験期以降、プラセボ群は継続投与期以降に治験薬を少なくとも 1 回投与された 155 例（FSN-013 群：81 例、プラセボ群：74 例）の投与錠数、投与日数、投与期間、及び服薬率を表 2.7.6-225 に示す。また、最大の解析対象集団における投与錠数区分又は投与期間区分別頻度を表 2.7.6-226 に示す。

平均投与日数は、FSN-013 群で 338.7±71.76 日、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 235.3±47.03 日、平均投与錠数は、FSN-013 群で 342.2±72.05 錠、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 237.5±47.15 錠であった。

休薬期間を含めた服薬率は、FSN-013 群で 99.87±0.655%、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 99.71±1.765%であった。また、FSN-013 群では、13 周期（364 日間）の FSN-013 投与のうち、FSN-013 の服薬期間が 337～364 日である被験者の割合は 86.4%、プラセボ群では、9 周期（252 日）の FSN-013 投与のうち、FSN-013 の服薬期間が 225～252 日である被験者の割合は 84.8%であり、服薬状況は良好であった。服薬率は投与 13 周期目（Visit 17）終了時点まで一定に保たれた。

表 2.7.6-225 投与錠数、投与日数、投与期間及び服薬率（最大の解析対象集団のうち FSN-013 を少なくとも 1 回投与された集団）（52 週）

Parameter	Treatment	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Number of Tablets (tablets)*	FSN-013	81	342.2	72.05	19	364.0	364.0	364.0	366
	Placebo	74	237.5	47.15	17	252.0	252.0	252.0	252
Days of Treatment (days)**	FSN-013	81	338.7	71.76	19	355.0	364.0	364.0	364
	Placebo	74	235.3	47.03	16	248.0	252.0	252.0	252
Duration of Treatment (days)***	FSN-013	81	342.2	72.04	19	364.0	364.0	364.0	365
	Placebo	74	237.5	47.02	19	252.0	252.0	252.0	252
Compliance Including 25-28 days (%)****	FSN-013	81	99.87	0.655	95.0	100.00	100.00	100.00	100.5
	Placebo	74	99.71	1.765	85.0	100.00	100.00	100.00	100.0
Compliance Excluding 25-28 days (%)*****	FSN-013	81	99.86	0.688	95.0	100.00	100.00	100.00	100.6
	Placebo	74	99.73	1.778	85.0	100.00	100.00	100.00	100.5

Number of Tablets (tablets)* : FSN-013 group is counted from the comparative period onward, and placebo group is counted from extension period onward.

Days of Treatment (days)**

FSN-013 : Actual administration days (Excluding days with missed tablets).

Placebo : Actual administration days during the extension period (Excluding days with missed tablets).

Duration of Treatment (days)***

FSN-013 : End date of administration - Start date of administration + 1 (Including placebo administration).

Placebo : End date of administration - Start date of extension period + 1 (Including placebo administration).

Compliance Including 25-28 days (%)**** : is defined as number of tablets taken / treatment period including hormone-free intervals.

Compliance Excluding 25-28 days (%)***** : is defined as number of tablets taken / treatment period excluding hormone-free intervals.

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 11-4 を引用

表 2.7.6-226 投与錠数区分又は投与期間区分別の頻度（最大の解析対象集団）（52 週）

Parameter	Category	FSN-013 N = 81 n (%)	Placebo N = 79 n (%)
Number of Tablets (tablets)	Discontinued before Extension Period	-	5 (6.3)
	1 - 28	1 (1.2)	1 (1.3)
	29 - 56	1 (1.2)	0 (0.0)
	57 - 84	1 (1.2)	1 (1.3)
	85 - 112	0 (0.0)	3 (3.8)
	113 - 140	1 (1.2)	1 (1.3)
	141 - 168	1 (1.2)	1 (1.3)
	169 - 196	1 (1.2)	0 (0.0)
	197 - 224	0 (0.0)	0 (0.0)
	225 - 252	0 (0.0)	67 (84.8)
	253 - 280	0 (0.0)	0 (0.0)
	281 - 308	0 (0.0)	0 (0.0)
	309 - 336	4 (4.9)	0 (0.0)
	337 - 364	69 (85.2)	0 (0.0)
	365 <=	2 (2.5)	0 (0.0)
Duration of Treatment (days)	Discontinued before Extension Period	-	5 (6.3)
	1 - 28	1 (1.2)	1 (1.3)
	29 - 56	1 (1.2)	0 (0.0)
	57 - 84	1 (1.2)	1 (1.3)
	85 - 112	0 (0.0)	3 (3.8)
	113 - 140	1 (1.2)	1 (1.3)
	141 - 168	1 (1.2)	1 (1.3)
	169 - 196	1 (1.2)	0 (0.0)
	197 - 224	0 (0.0)	0 (0.0)
	225 - 252	0 (0.0)	67 (84.8)
	253 - 280	0 (0.0)	0 (0.0)
	281 - 308	0 (0.0)	0 (0.0)
	309 - 336	4 (4.9)	0 (0.0)
	337 - 364	70 (86.4)	0 (0.0)
	365 <=	1 (1.2)	0 (0.0)

FSN-013 group is counted from the comparative period onward, and placebo group is counted from extension period onward.
In the placebo group, subjects who discontinued before entering the extension period are counted as Discontinued before Extension Period.

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 11-5 を引用

2.7.6.29.2.4 有効性に関する成績及び個別被験者データ一覧表

2.7.6.29.2.4.1 有効性の解析

2.7.6.29.2.4.1.1 月経困難症スコア

最大の解析対象集団を対象とした、投与前及び投与後における各時点の月経困難症スコア合計値のベースライン（治験薬投与開始前 2 回の月経周期の最大値）からの変化量の推移図を図 2.7.6-33 に、月経困難症スコア合計値及びベースラインからの変化量の要約統計量を表 2.7.6-227 に示す。

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

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

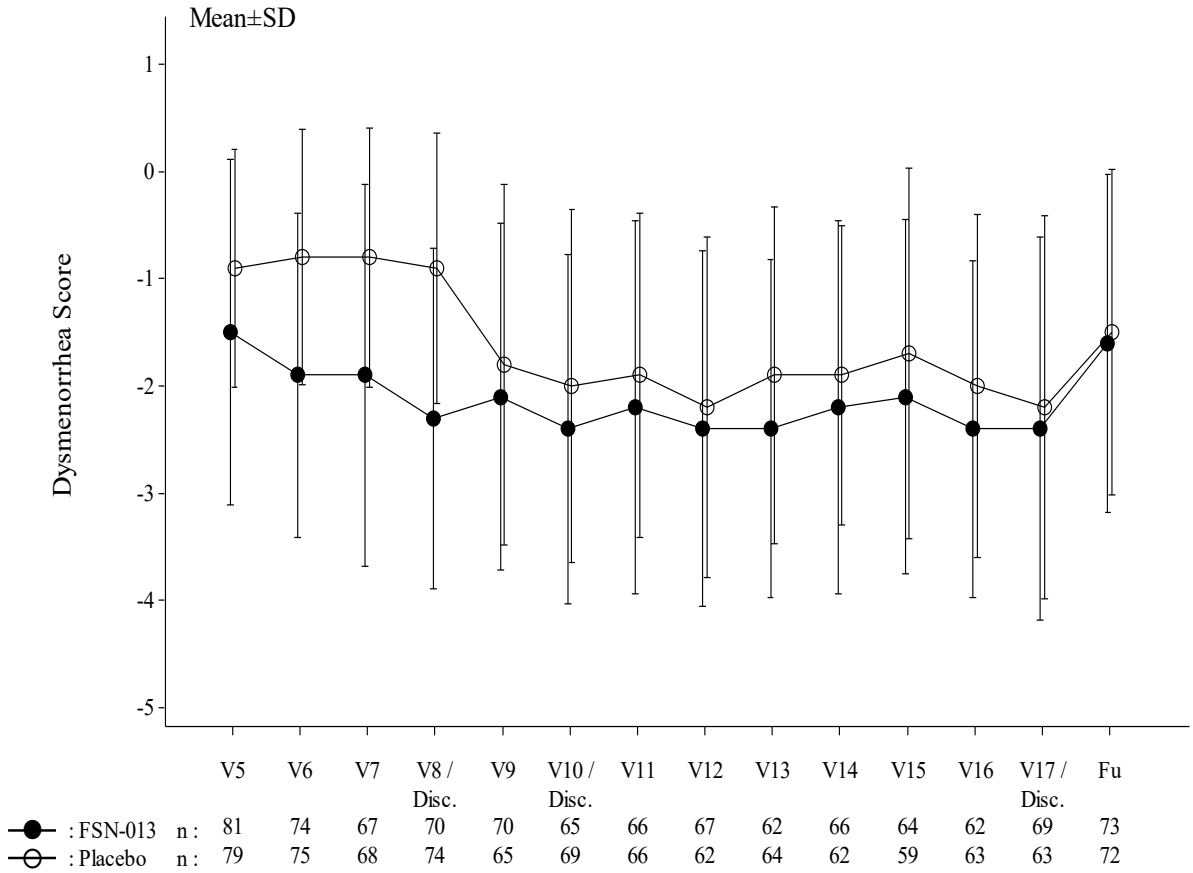


図 2.7.6-33 月経困難症スコア合計値のベースラインからの変化量の推移図（最大の解析対象集団）（52 週）

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

表 2.7.6-227 月経困難症スコア合計値及びベースラインからの変化量の要約統計量（最大の解析対象集団）（52 週）

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

表 2.7.6-227 月経困難症スコア合計値及びベースラインからの変化量の要約統計量（最大の解析対象集団）（52 週）（続き）

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

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

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

2.7.6.29.2.4.1.2 治療が有効であった被験者の割合

最大の解析対象集団を対象とした、ベースライン（治験薬投与開始前 2 回の月経周期の最大値）から投与後の月経困難症スコア合計値が 2 点以上改善した被験者を有効例と定義し、当該被験者割合を算出した。以下、表 2.7.6-228 に結果を示す。

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

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

表 2.7.6-228 治療が有効であった被験者の割合（最大の解析対象集団）（52 週）

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

* : Subjects for whom treatment is effective in improving the total dysmenorrhea score by at least 2 points after treatment

Baseline : Maximum Dysmenorrhea Score from Visit 2 to Visit 3

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

Visit 17 / Discontinuation : Visit 17 and Discontinued subjects from Visit 9 to Visit 17

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

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

最大の解析対象集団を対象とした、投与前及び投与後における各時点の月経困難症症状に対する VAS 値及びベースライン（治験薬投与開始前 2 回の月経周期の最大値）からの変化量の要約統計量を表 2.7.6-229 に示す。

FSN-013 群での VAS 値は、投与開始してから投与 2 周期目（Visit 6）まで減少した後、投与 13 周期目（Visit 17／中止時）までおおむねプラトーに推移し、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた変化量［平均値±標準偏差（両側 95%信頼区間）：-42.3±26.24（-48.5～-36.0）mm、以下同様］は、投与 13 周期目（Visit 17／中止時）［-47.0±27.92（-53.7～-40.3）mm］でも同様であった。

投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群での VAS 値は、投与周期に応じて漸減し、投与 13 周期目（Visit 17／中止時）の変化量は-41.2±28.27（-48.3～-34.1）mm であり、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた変化量［-16.3±22.47（-21.5～-11.1）mm］に比べて有意に改善した。また、投与 13 周期目（Visit 17／中止時）での変化量は、投与 8 周期目（Visit 12）時点での FSN-013 群と同様であった。

表 2.7.6-229 月経困難症症状に対する VAS 値及びベースラインからの変化量の要約統計量（最大の解析対象集団）（52 週）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period			Comparative Period				Extension Period	
				Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8 / Discontinuation	Visit 9	Visit 10 / Discontinuation
VAS for Dysmenorrhea Symptoms	Value	FSN-013	n	81	81	0	81	74	67	70	70	65
			Mean	65 7	68 9	-	45 2	35 0	34 5	32 0	34 5	29 7
			SD	21 31	21 06	-	26 91	23 43	26 74	26 77	27 18	24 92
			Min	15	19	-	0	0	0	0	0	0
			Q1	52 0	57 0	-	22 0	16 0	12 0	9 0	13 0	10 0
			Median	66 0	70 0	-	46 0	30 5	28 0	25 5	25 5	21 0
			Q3	81 0	85 0	-	64 0	51 0	53 0	56 0	53 0	51 0
			Max	100	100	-	100	96	98	90	100	97
		Placebo	n	79	79	0	79	75	68	74	65	69
			Mean	70 5	69 9	-	64 1	64 6	61 1	61 1	49 0	40 4
			SD	18 28	21 20	-	24 43	24 97	25 41	26 77	30 04	27 23
			Min	19	14	-	0	3	0	7	0	0
			Q1	56 0	60 0	-	55 0	47 0	46 5	44 0	26 0	14 0
			Median	72 0	72 0	-	70 0	70 0	66 0	67 0	49 0	37 0
			Q3	85 0	84 0	-	84 0	82 0	78 0	79 0	74 0	62 0
			Max	100	100	-	100	100	100	100	100	100
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	-	81	74	67	70	70	65
			Mean	-	-	-	-28 1	-38 8	-37 5	-42 3	-38 2	-42 1
			SD	-	-	-	26 66	24 19	26 16	26 24	26 57	27 95
			Min	-	-	-	-98	-81	-93	-94	-89	-98
			Q1	-	-	-	-49 0	-61 0	-54 0	-66 0	-58 0	-62 0
			Median	-	-	-	-27 0	-37 5	-37 0	-42 0	-37 0	-42 0
			Q3	-	-	-	-8 0	-19 0	-15 0	-22 0	-16 0	-22 0
			Max	-	-	-	33	2	17	14	6	13
			95% CI Lower	-	-	-	-34 0	-44 4	-43 9	-48 5	-44 6	-49 0
			95% CI Upper	-	-	-	-22 2	-33 2	-31 1	-36 0	-31 9	-35 1
		Placebo	n	-	-	-	79	75	68	74	65	69
			Mean	-	-	-	-13 9	-13 3	-16 8	-16 3	-30 5	-38 3
			SD	-	-	-	19 49	22 39	22 66	22 47	28 67	27 50
			Min	-	-	-	-73	-97	-100	-74	-94	-100
			Q1	-	-	-	-22 0	-24 0	-26 0	-28 0	-51 0	-57 0
			Median	-	-	-	-9 0	-9 0	-10 0	-10 0	-25 0	-35 0
			Q3	-	-	-	-1 0	0 0	-2 0	-1 0	-9 0	-17 0
			Max	-	-	-	29	40	19	40	25	9
			95% CI Lower	-	-	-	-18 2	-18 5	-22 3	-21 5	-37 6	-44 9
			95% CI Upper	-	-	-	-9 5	-8 2	-11 3	-11 1	-23 4	-31 7

表 2.7.6-229 月経困難症症状に対する VAS 値及びベースラインからの変化量の要約統計量（最大の解析対象集団）（52 週）（続き）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Extension Period							Follow-up Period
				Visit 11	Visit 12	Visit 13	Visit 14	Visit 15	Visit 16	Visit 17 / Discontinuatio	
VAS for Dysmenorrhea Symptoms	Value	FSN-013	n	66	67	62	66	64	62	69	73
			Mean	29.3	29.9	29.0	30.3	29.5	26.8	25.5	41.0
			SD	24.21	25.32	27.32	26.46	23.88	24.23	27 22	30.89
			Min	0	0	0	0	0	0	0	0
			Q1	10.0	8.0	5.0	10.0	11.0	6.0	4.0	13.0
			Median	22.5	21.0	22.5	25.0	24.5	22.5	14.0	32.0
			Q3	47.0	51.0	49.0	47.0	44.5	43.0	44.0	71.0
			Max	100	100	100	100	91	100	100	100
		Placebo	n	66	62	64	62	59	63	63	72
			Mean	43.0	38.5	42.7	40.7	40.4	38.7	36.9	45.6
			SD	27.44	29.42	25.43	27.78	26.79	27.22	27 27	25.83
			Min	0	0	0	0	0	0	0	0
			Q1	21.0	14.0	21.0	18.0	20.0	18.0	14.0	26.0
			Median	45.5	31.5	46.0	39.0	36.0	37.0	32.0	46.0
			Q3	70.0	63.0	61.0	62.0	60.0	61.0	60.0	60.5
			Max	97	100	100	98	100	100	100	97
	Change from Baseline	FSN-013	n	66	67	62	66	64	62	69	73
			Mean	-43.5	-42.5	-44.9	-42.3	-42.1	-45.6	-47.0	-31.8
			SD	25.40	27.02	26.10	27.43	25.27	27.41	27 92	27.50
			Min	-97	-95	-94	-95	-94	-98	-98	-90
			Q1	-63.0	-64.0	-65.0	-66.0	-60.5	-68.0	-64.0	-49.0
			Median	-40.0	-38.0	-46.5	-40.5	-38.0	-43.5	-49.0	-30.0
			Q3	-28.0	-27.0	-27.0	-24.0	-23.5	-26.0	-26.0	-13.0
			Max	7	4	4	9	6	3	2	23
			95% CI	-49.8	-49.1	-51.5	-49.1	-48.5	-52.5	-53.7	-38.3
			95% CI Upper	-37.3	-35.9	-38.3	-35.6	-35.8	-38.6	-40.3	-25.4
		Placebo	n	66	62	64	62	59	63	63	72
			Mean	-35.5	-40.5	-36.1	-38.1	-39.0	-40.2	-41.2	-32.3
			SD	26.45	29.06	25.35	26.70	26.82	27.63	28 27	25.84
			Min	-98	-92	-94	-94	-94	-100	-100	-93
			Q1	-49.0	-70.0	-54.5	-59.0	-55.0	-63.0	-63.0	-50.5
			Median	-29.5	-40.0	-34.0	-41.0	-35.0	-39.0	-38.0	-32.0
			Q3	-17.0	-17.0	-16.0	-18.0	-17.0	-16.0	-19.0	-11.0
			Max	17	14	16	12	14	9	14	13
			95% CI	-42.0	-47.8	-42.4	-44.9	-46.0	-47.2	-48.3	-38.4
			95% CI Upper	-29.0	-33.1	-29.7	-31.3	-32.0	-33.3	-34.1	-26.2

Baseline : Maximum value of VAS for Dysmenorrhea Symptoms from Visit 2 to Visit 3.
Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8. Visit 10 / Discontinuation : Visit 10 and Discontinued subjects from Visit 9 to Visit 10.
Visit 17 / Discontinuation : Visit 17 and Discontinued subjects from Visit 11 to Visit 17.

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 11-8 を引用

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

最大の解析対象集団を対象とした、投与前及び投与後における各時点の月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値及びベースライン（治験薬投与開始前 2 回の月経周期の最大値）からの変化量の要約統計量を表 2.7.6-230 に示す。

FSN-013 群での VAS 値は、投与開始してから投与 2 周期目（Visit 6）まで減少した後、投与 13 周期目（Visit 17／中止時）までおおむねプラトーに推移し、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた変化量［平均値±標準偏差（両側 95%信頼区間）：-44.2±25.94（-50.4～-38.0）mm、以下同様］は、投与 13 周期目（Visit 17／中止時）［-48.4±28.09（-55.2～-41.7）mm］でも同様であった。

投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群での VAS 値は、投与周期に応じて漸減し、投与 13 周期目（Visit 17／中止時）の変化量［平均値±標準偏差（両側 95%信頼区間）］は-43.2±29.55（-50.6～-35.7）mm であり、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた変化量［-16.9±26.36（-23.0～-10.8）mm］に比べて有意に改善した。また、投与 13 周期目（Visit 17／中止時）での変化量は、投与 8 周期目（Visit 12）時点での FSN-013 群と同様であった。

表 2.7.6-230 月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値及びベースラインからの変化量の要約統計量（最大の解析対象集団）（52 週）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period			Comparative Period				Extension Period	
				Visit 2	Visit 3	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8 / Discontinuation	Visit 9	Visit 10 / Discontinuation
Pelvic Pain VAS	Value	FSN-013	n	81	81	0	81	74	67	70	70	65
			Mean	65 7	67 7	-	41 3	33 5	32 6	29 9	30 7	28 8
			SD	23 33	21 44	-	27 15	24 35	27 59	26 30	27 62	24 82
			Min	11	18	-	0	0	0	0	0	0
			Q1	47 0	54 0	-	19 0	13 0	11 0	8 0	9 0	8 0
			Median	68 0	69 0	-	41 0	28 5	27 0	23 5	19 0	20 0
			Q3	87 0	83 0	-	60 0	47 0	49 0	47 0	47 0	47 0
			Max	100	100	-	100	98	100	90	100	98
		Placebo	n	79	79	0	79	75	68	74	65	69
			Mean	67 6	67 2	-	61 2	60 9	55 6	57 6	46 6	34 5
			SD	19 85	22 41	-	25 68	26 48	26 37	28 87	31 33	27 09
			Min	24	8	-	3	0	0	0	0	0
			Q1	53 0	53 0	-	49 0	37 0	42 5	35 0	19 0	11 0
			Median	70 0	71 0	-	69 0	66 0	56 5	63 5	45 0	33 0
			Q3	81 0	84 0	-	79 0	81 0	78 5	80 0	74 0	53 0
			Max	100	100	-	100	100	100	100	100	100
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	-	81	74	67	70	70	65
			Mean	-	-	-	-32 0	-39 8	-40 4	-44 2	-41 9	-42 9
			SD	-	-	-	26 88	25 32	28 10	25 94	27 81	28 39
			Min	-	-	-	-96	-90	-92	-97	-94	-96
			Q1	-	-	-	-51 0	-60 0	-62 0	-63 0	-63 0	-63 0
			Median	-	-	-	-34 0	-39 0	-39 0	-41 0	-41 5	-44 0
			Q3	-	-	-	-11 0	-17 0	-18 0	-23 0	-20 0	-20 0
			Max	-	-	-	20	17	27	7	27	6
			95% CI Lower	-	-	-	-38 0	-45 7	-47 3	-50 4	-48 6	-49 9
			95% CI Upper	-	-	-	-26 1	-33 9	-33 6	-38 0	-35 3	-35 9
		Placebo	n	-	-	-	79	75	68	74	65	69
			Mean	-	-	-	-13 9	-14 1	-19 2	-16 9	-30 2	-41 6
			SD	-	-	-	19 69	23 81	25 23	26 36	30 14	28 41
			Min	-	-	-	-67	-100	-100	-86	-93	-100
			Q1	-	-	-	-24 0	-23 0	-33 0	-30 0	-54 0	-61 0
			Median	-	-	-	-9 0	-10 0	-14 0	-9 5	-24 0	-42 0
			Q3	-	-	-	0 0	-1 0	-1 5	0 0	-9 0	-19 0
			Max	-	-	-	23	34	27	43	23	19
			95% CI Lower	-	-	-	-18 3	-19 6	-25 3	-23 0	-37 7	-48 4
			95% CI Upper	-	-	-	-9 5	-8 7	-13 1	-10 8	-22 8	-34 7

表 2.7.6-230 月経時又は消退出血時の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値及びベースラインからの変化量の要約統計量（最大の解析対象集団）（52 週）（続き）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Extension Period							Follow-up Period
				Visit 11	Visit 12	Visit 13	Visit 14	Visit 15	Visit 16	Visit 17 / Discontinuatio	
Pelvic Pain VAS	Value	FSN-013	n	66	67	62	66	64	62	69	73
			Mean	28.3	27.0	26.7	27.7	28.1	23.8	23.7	37.7
			SD	24.41	25.76	26.93	26.57	23.64	23.06	26.63	29.91
			Min	0	0	0	0	0	0	0	0
			Q1	10.0	5.0	4.0	6.0	9.5	6.0	3.0	12.0
			Median	19.5	20.0	20.5	21.5	23.5	17.0	12.0	25.0
			Q3	48.0	48.0	48.0	43.0	43.5	36.0	32.0	60.0
			Max	100	100	100	100	95	100	100	100
		Placebo	n	66	62	64	62	59	63	63	72
			Mean	37.5	34.2	35.2	37.3	35.8	33.5	32.7	40.8
			SD	28 53	27.81	25.60	28.24	27.90	26.91	26.59	25.73
			Min	0	0	0	0	0	0	0	0
			Q1	17.0	12.0	14.5	11.0	12.0	12.0	10.0	16.5
			Median	31.5	26.5	31.0	32.5	31.0	27.0	26.0	41.5
			Q3	63.0	58.0	52.0	59.0	57.0	55.0	54.0	58.5
			Max	99	100	100	100	100	100	100	98
	Change from Baseline	FSN-013	n	66	67	62	66	64	62	69	73
			Mean	-44 3	-45.6	-47.2	-44.4	-42.8	-48.4	-48.4	-35.4
			SD	26 54	27.74	25.03	27.82	24.62	27.25	28.09	25.01
			Min	-98	-96	-94	-96	-94	-94	-96	-93
			Q1	-60.0	-68.0	-65.0	-67.0	-60.0	-71.0	-66.0	-50.0
			Median	-43.0	-41.0	-46.5	-41.5	-42.0	-49.5	-50.0	-35.0
			Q3	-27.0	-23.0	-30.0	-25.0	-25.0	-28.0	-30.0	-17.0
			Max	32	15	2	9	29	20	27	12
			95% CI	-50.8	-52.4	-53.6	-51.2	-48.9	-55.3	-55.2	-41.2
			95% CI Upper	-37.8	-38.8	-40.9	-37.6	-36.6	-41.5	-41.7	-29.6
		Placebo	n	66	62	64	62	59	63	63	72
			Mean	-38.7	-42.0	-41.0	-38.9	-41.0	-42.3	-43.2	-34.0
			SD	29 59	29.24	27.82	29.31	29.74	28.64	29.55	26.47
			Min	-98	-90	-93	-93	-93	-93	-100	-94
			Q1	-63.0	-70.0	-64.5	-60.0	-64.0	-63.0	-72.0	-55.0
			Median	-36.0	-40.5	-38.5	-40.5	-45.0	-41.0	-40.0	-31.0
			Q3	-18.0	-21.0	-18.0	-15.0	-15.0	-19.0	-20.0	-16.5
			Max	23	19	19	39	19	19	19	22
			95% CI	-45 9	-49.5	-47.9	-46.3	-48.7	-49.5	-50.6	-40.2
			95% CI Upper	-31.4	-34.6	-34.0	-31.5	-33.2	-35.0	-35.7	-27.8

Baseline : Maximum value of Pelvic Pain VAS from Visit 2 to Visit 3.
Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8. Visit 10 / Discontinuation : Visit 10 and Discontinued subjects from Visit 9 to Visit 10.
Visit 17 / Discontinuation : Visit 17 and Discontinued subjects from Visit 11 to Visit 17.

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 11-9 を引用

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

最大の解析対象集団を対象とした、月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛スコアについて、投与前及び投与後における各時点の骨盤痛スコア及びベースライン（治験薬投与開始前 2 回の月経周期の最大値）からの変化量の要約統計量を表 2.7.6-231 に示す。

FSN-013 群では骨盤痛スコアは投与 1 周期目（Visit 5）でやや減少した後、投与 13 周期目（Visit 17／中止時）まで同様に推移した。

投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群では、投与 13 周期目（Visit 17／中止時）の骨盤痛スコアの変化量は投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた変化量と同様であり、プラセボから FSN-013 投与への切り替え後においても骨盤痛スコアにほとんど変化はみられなかった。

表 2.7.6-231 月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛スコア及びベースラインからの変化量の要約統計量（最大の解析対象集団）（52 週）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period		Comparative Period				Extension Period	
				Visit 2	Visit 3	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8 / Discontinuation	Visit 9	Visit 10 / Discontinuation
Pelvic Pain Score	Value	FSN-013	n	81	81	80	79	78	81	77	77
			Mean	1 2	1 1	1 0	0 8	0 7	1 0	1 0	0 7
			SD	1 49	1 46	1 35	1 35	1 33	1 59	1 58	1 35
			Min	0	0	0	0	0	0	0	0
			Q1	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
			Median	1 0	1 0	0 5	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
			Q3	2 0	1 0	1 5	1 0	1 0	1 0	2 0	1 0
			Max	5	5	5	5	5	5	5	5
		Placebo	n	79	79	79	77	74	78	74	74
			Mean	1 1	0 8	0 9	0 9	0 8	0 9	1 1	0 9
			SD	1 38	1 06	1 30	1 31	1 20	1 42	1 37	1 35
			Min	0	0	0	0	0	0	0	0
			Q1	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
			Median	1 0	1 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1 0	0 0
			Q3	2 0	1 0	1 0	1 0	1 0	1 0	1 0	1 0
			Max	5	5	5	6	5	6	5	5
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	80	79	78	81	77	77
			Mean	-	-	-0 5	-0 6	-0 7	-0 5	-0 5	-0 7
			SD	-	-	1 16	1 52	1 40	1 73	1 63	1 51
			Min	-	-	-4	-4	-4	-4	-4	-4
			Q1	-	-	-1 0	-1 0	-1 0	-1 0	-1 0	-1 0
			Median	-	-	0 0	0 0	-0 5	0 0	0 0	-1 0
			Q3	-	-	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
			Max	-	-	2	4	4	4	4	4
			95% CI Lower	-	-	-0 8	-1 0	-1 0	-0 9	-0 8	-1 1
			95% CI Upper	-	-	-0 3	-0 3	-0 4	-0 1	-0 1	-0 4
		Placebo	n	-	-	79	77	74	78	74	74
			Mean	-	-	-0 4	-0 4	-0 5	-0 4	-0 2	-0 4
			SD	-	-	1 06	1 18	1 24	1 30	1 33	1 50
			Min	-	-	-4	-4	-4	-4	-4	-5
			Q1	-	-	-1 0	-1 0	-1 0	-1 0	-1 0	-1 0
			Median	-	-	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
			Q3	-	-	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
			Max	-	-	2	3	2	5	3	5
			95% CI Lower	-	-	-0 7	-0 6	-0 8	-0 7	-0 6	-0 8
			95% CI Upper	-	-	-0 2	-0 1	-0 2	-0 1	0 1	-0 1

表 2.7.6-231 月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛スコア及びベースラインからの変化量の要約統計量（最大の解析対象集団）（52 週）（続き）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Extension Period							Follow-up Period	
				Visit 11	Visit 12	Visit 13	Visit 14	Visit 15	Visit 16	Visit 17 / Discontinuatio	Visit 18	Visit 19
Pelvic Pain Score	Value	FSN-013	n	75	75	75	75	75	71	77	80	79
			Mean	0.7	0.7	0.7	0.6	0.7	0.6	0.5	0.4	0.7
			SD	1.30	1.38	1.44	1.20	1.21	1.08	0.97	0.88	1.24
			Min	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			Q1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q3	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
			Max	5	5	5	6	5	4	5	5	5
		Placebo	n	72	71	69	67	67	67	73	77	75
			Mean	0.7	0.6	0.9	0.7	0.7	0.8	0.7	0.7	0.9
			SD	1.10	1.02	1.36	1.10	1.27	1 27	1.24	1.04	1.13
			Min	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			Q1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0
			Q3	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
			Max	4	5	5	5	5	5	5	5	5
	Change from Baseline	FSN-013	n	75	75	75	75	75	71	77	80	79
			Mean	-0.8	-0.8	-0.8	-0.9	-0.8	-1.0	-0.9	-1.1	-0.8
			SD	1.59	1.64	1.43	1.56	1.46	1.61	1.48	1.42	1.60
			Min	-5	-5	-4	-4	-5	-5	-5	-5	-5
			Q1	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	-2.0	-1.0	-2.0	-2.0
			Median	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0
			Q3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Max	4	4	3	5	2	3	1	2	4
			95% CI	-1.1	-1.2	-1.1	-1.2	-1 1	-1.3	-1.3	-1.4	-1.2
			95% CI Upper	-0.4	-0.4	-0.5	-0.5	-0 5	-0.6	-0.6	-0.8	-0.5
		Placebo	n	72	71	69	67	67	67	73	77	75
			Mean	-0.7	-0.7	-0.5	-0.7	-0.6	-0.6	-0.6	-0.6	-0.5
			SD	1.48	1.40	1.60	1.47	1.42	1 57	1.48	1.33	1.23
			Min	-5	-5	-5	-4	-5	-5	-5	-4	-5
			Q1	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0
			Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Max	3	2	5	2	3	4	2	2	3
			95% CI	-1.0	-1.0	-0.9	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	-0.8
			95% CI Upper	-0.3	-0.4	-0.1	-0.3	-0 3	-0.2	-0.3	-0.3	-0.2

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

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 11-10 を引用

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

最大の解析対象集団を対象とした、月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値について、投与前及び投与後における各時点の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値及びベースライン（治験薬投与開始前 2 回の月経周期の最大値）からの変化量の要約統計量を表 2.7.6-232 に示す。

FSN-013 群では骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値は投与 1 周期目（Visit 5）でやや減少を示した後、投与 13 周期目（Visit 17／中止時）まで同様に推移した。

投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期（52 週）に移行したプラセボ群では、投与 13 周期目（Visit 17／中止時）の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値の変化量［平均値±標準偏差（両側 95%信頼区間）］は-14.6±23.25（-20.0～-9.2）mm であり、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた変化量［-8.5±24.22（-13.9～-3.1）mm］に比べてやや改善した。また、投与 13 周期目（Visit 17／中止時）での変化量は、投与 8 周期目（Visit 12）時点での FSN-013 群と同様であった。

表 2.7.6-232 月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値及びベースラインからの変化量の要約統計量（最大の解析対象集団）（52 週）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period		Comparative Period				Extension Period	
				Visit 2	Visit 3	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8 / Discontinuation	Visit 9	Visit 10 / Discontinuation
Pelvic Pain VAS	Value	FSN-013	n	81	81	80	79	78	81	77	77
			Mean	17 3	18 9	13 1	11 7	8 4	12 0	12 2	10 6
			SD	24 07	22 81	22 61	21 47	19 50	22 91	22 23	21 02
			Min	0	0	0	0	0	0	0	0
			Q1	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
			Median	5 0	8 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
			Q3	26 0	32 0	14 0	15 0	4 0	10 0	15 0	8 0
			Max	100	76	96	92	95	91	89	94
		Placebo	n	79	79	79	77	74	79	74	74
			Mean	18 4	13 2	10 5	12 3	13 7	14 0	12 7	9 4
			SD	21 27	19 43	18 47	18 38	21 00	22 32	19 47	15 85
			Min	0	0	0	0	0	0	0	0
			Q1	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
			Median	11 0	1 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1 5	0 0
			Q3	30 0	25 0	14 0	20 0	22 0	22 0	20 0	13 0
			Max	75	73	71	79	81	100	100	62
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	80	79	78	81	77	77
			Mean	-	-	-11 0	-12 3	-15 6	-12 6	-12 1	-13 6
			SD	-	-	23 55	22 06	24 07	25 29	24 41	23 24
			Min	-	-	-85	-67	-77	-81	-86	-78
			Q1	-	-	-20 0	-24 0	-28 0	-25 0	-26 0	-26 0
			Median	-	-	-4 0	-6 0	-7 5	-6 0	-2 0	-5 0
			Q3	-	-	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
			Max	-	-	37	49	55	68	58	47
			95% CI Lower	-	-	-16 2	-17 3	-21 0	-18 2	-17 6	-18 9
			95% CI Upper	-	-	-5 7	-7 4	-10 1	-7 1	-6 6	-8 3
		Placebo	n	-	-	79	77	74	79	74	74
			Mean	-	-	-11 9	-10 2	-9 4	-8 5	-10 7	-14 0
			SD	-	-	22 61	19 78	24 35	24 22	22 51	21 98
			Min	-	-	-75	-75	-75	-75	-69	-75
			Q1	-	-	-24 0	-23 0	-22 0	-23 0	-24 0	-27 0
			Median	-	-	-4 0	-4 0	-4 5	-6 0	-5 5	-7 5
			Q3	-	-	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
			Max	-	-	51	27	76	100	69	62
			95% CI Lower	-	-	-17 0	-14 7	-15 1	-13 9	-15 9	-19 1
			95% CI Upper	-	-	-6 9	-5 7	-3 8	-3 1	-5 4	-8 9

表 2.7.6-232 月経時以外又は消退出血時以外の骨盤痛（下腹部痛・腰痛）VAS 値及びベースラインからの変化量の要約統計量（最大の解析対象集団）（52 週）（続き）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Extension Period							Follow-up Period	
				Visit 11	Visit 12	Visit 13	Visit 14	Visit 15	Visit 16	Visit 17 / Discontinuatio	Visit 18	Visit 19
Pelvic Pain VAS	Value	FSN-013	n	75	75	75	75	75	71	77	80	79
			Mean	9.7	9.8	7.6	8.5	8.8	8.1	8.3	6.8	8.9
			SD	19.90	20.08	17.69	20.78	18.63	17.30	19.05	16.59	18.87
			Min	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			Q1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q3	10.0	7.0	2.0	6.0	6.0	8.0	5.0	3.5	5.0
			Max	94	98	94	100	89	94	99	97	94
		Placebo	n	72	71	69	67	67	67	73	77	75
			Mean	6.2	7.0	11.0	9.3	9.8	8.4	9.1	7.5	11.7
			SD	10.65	13.73	20.49	15.18	17.69	16.53	19.35	14.09	18.10
			Min	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			Q1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Median	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q3	7.0	7.0	13.0	15.0	13.0	10.0	9.0	9.0	21.0
			Max	40	66	97	69	76	71	94	69	76
	Change from Baseline	FSN-013	n	75	75	75	75	75	71	77	80	79
			Mean	-15.2	-15.1	-17.3	-16.3	-16.1	-17.0	-15.9	-18.1	-16.3
			SD	27.77	27.09	23.04	23.10	22.36	22.20	24.66	23.49	25.29
			Min	-98	-76	-75	-74	-75	-76	-80	-76	-77
			Q1	-31.0	-31.0	-28.0	-31.0	-28.0	-32.0	-31.0	-32.0	-31.0
			Median	-9.0	-6.0	-10.0	-9.0	-6.0	-9.0	-5.0	-12.0	-10.0
			Q3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Max	58	39	27	39	26	25	40	27	41
			95% CI	-21.6	-21.3	-22.6	-21.7	-21.2	-22.2	-21.5	-23.3	-22.0
			95% CI Upper	-8.8	-8.9	-12.0	-11.0	-10.9	-11.7	-10.3	-12.9	-10.7
		Placebo	n	72	71	69	67	67	67	73	77	75
			Mean	-17.7	-16.9	-13.1	-15.0	-14.5	-15.9	-14.6	-15.2	-11.2
			SD	20.59	21.55	24.87	22.74	22.59	21.44	23.25	20.66	24.60
			Min	-75	-75	-75	-75	-75	-75	-75	-75	-69
			Q1	-30.0	-33.0	-28.0	-29.0	-29.0	-28.0	-28.0	-28.0	-27.0
			Median	-12.5	-6.0	-7.0	-7.0	-9.0	-10.0	-8.0	-7.0	-6.0
			Q3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Max	16	16	67	36	29	21	64	30	76
			95% CI	-22.5	-22.0	-19.0	-20.5	-20.0	-21.1	-20.0	-19.9	-16.9
			95% CI Upper	-12.8	-11.8	-7.1	-9.4	-9.0	-10.7	-9.2	-10.5	-5.5

Baseline : Maximum value of Pelvic Pain VAS from Visit 2 to Visit 3.
Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8. Visit 10 / Discontinuation : Visit 10 and Discontinued subjects from Visit 9 to Visit 10.
Visit 17 / Discontinuation : Visit 17 and Discontinued subjects from Visit 11 to Visit 17.

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

2.7.6.29.2.4.1.7 ダグラス窩の硬結

最大の解析対象集団のうちの器質性月経困難症の被験者を対象とした、投与前後におけるダグラス窩の硬結の程度別被験者数及び割合を表 2.7.6-233 に示す。

4 段階評価結果（なし、軽度、中等度、高度）に基づき、FSN-013 群でのダグラス窩の硬結が投与前（Visit 4）後（Visit 17／中止時）で 1 段階以上の改善がみられた被験者の割合は 20.9%（10/48 例）であり、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた割合［15.4%（8/52 例)］より数値的に増加した。悪化した被験者の割合は 4.2%（2/48 例）であり、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）と同様であった。

投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群において、ダグラス窩の硬結が FSN-013 投与前（Visit 8）後（Visit 17／中止時）で 1 段階以上の改善がみられた被験者の割合は 10.4%（5/48 例)、悪化した被験者の割合は 4.2%（2/48 例）であった。

表 2.7.6-233 ダグラス窩の硬結の程度別被験者数及び割合（最大の解析対象集団中の器質性月経困難症）（52 週）

Parameter	Treatment	Period	Analysis Visit		Baseline			
					None	Mild	Moderate	Severe
Douglas Fossa Induration	FSN-013	Comparative Period	Visit 8 / Discontinuation (n = 52)	None	25 (48.1)	4 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
				Mild	2 (3.8)	6 (11.5)	4 (7.7)	0 (0.0)
				Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (21.2)	0 (0.0)
				Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Extension Period	Visit 17 / Discontinuation (n = 48)	None	25 (52.1)	7 (14.6)	2 (4.2)	0 (0.0)
				Mild	2 (4.2)	3 (6.3)	1 (2.1)	0 (0.0)
				Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (16.7)	0 (0.0)
				Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Placebo	Comparative Period	Visit 8 / Discontinuation (n = 49)	None	21 (42.9)	2 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
				Mild	1 (2.0)	15 (30.6)	3 (6.1)	0 (0.0)
				Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (14.3)	0 (0.0)
				Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Extension Period	Visit 17 / Discontinuation (n = 48)	None	22 (45.8)	5 (10.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
				Mild	1 (2.1)	13 (27.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
				Moderate	0 (0.0)	1 (2.1)	6 (12.5)	0 (0.0)
				Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Only for subjects of secondary dysmenorrhea.

Baseline

FSN-013 : Value evaluated in Visit 4.

Placebo : Value evaluated in Visit 4 if Visit 8 / Discontinuation is post-dose visit or in Visit 8 if Visit 17 / Discontinuation is post-dose visit.

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

Visit 17 / Discontinuation : Visit 17 and Discontinued subjects from Visit 9 to Visit 17.

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 11-12 を引用

2.7.6.29.2.4.1.8 子宮可動性の制限

最大の解析対象集団のうちの器質性月経困難症の被験者を対象とした、投与前後における子宮可動性の制限の程度別被験者数及び割合を表 2.7.6-234 に示す。

4 段階評価結果（なし、軽度、中等度、高度）に基づき、FSN-013 群での子宮可動性の制限が投与前（Visit 4）後（Visit 17／中止時）で 1 段階以上の改善がみられた被験者の割合は 29.2%（14/48 例）であり、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた割合［23.1%（12/52 例)］より数値的に増加した。悪化した被験者の割合は 8.3%（4/48 例）であった。

投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群において、子宮可動性の制限が FSN-013 投与前（Visit 8）後（Visit 17／中止時）で 1 段階以上の改善がみられた被験者の割合は 6.3%（3/48 例)、悪化した被験者の割合は 4.2%（2/48 例）であった。

表 2.7.6-234 子宮可動性の制限の程度別被験者数及び割合（最大の解析対象集団中の器質性月経困難症）（52 週）

Parameter	Treatment	Period	Analysis Visit		Baseline			
					None	Mild	Moderate	Severe
Limitation of Uterine Mobility	FSN-013	Comparative Period	Visit 8 / Discontinuation (n = 52)	None	13 (25.0)	7 (13.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
				Mild	0 (0.0)	14 (26.9)	5 (9.6)	0 (0.0)
				Moderate	0 (0.0)	1 (1.9)	12 (23.1)	0 (0.0)
				Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Extension Period	Visit 17 / Discontinuation (n = 48)	None	10 (20.8)	9 (18.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
				Mild	3 (6.3)	12 (25.0)	5 (10.4)	0 (0.0)
				Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (16.7)	0 (0.0)
				Severe	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Placebo	Comparative Period	Visit 8 / Discontinuation (n = 49)	None	19 (38.8)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
				Mild	0 (0.0)	16 (32.7)	2 (4.1)	0 (0.0)
				Moderate	1 (2.0)	1 (2.0)	9 (18.4)	0 (0.0)
				Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Extension Period	Visit 17 / Discontinuation (n = 48)	None	18 (37.5)	2 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
				Mild	2 (4.2)	16 (33.3)	1 (2.1)	0 (0.0)
				Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (18.8)	0 (0.0)
				Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Only for subjects of secondary dysmenorrhea.

Baseline

FSN-013 : Value evaluated in Visit 4.

Placebo : Value evaluated in Visit 4 if Visit 8 / Discontinuation is post-dose visit or in Visit 8 if Visit 17 / Discontinuation is post-dose visit.

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

Visit 17 / Discontinuation : Visit 17 and Discontinued subjects from Visit 9 to Visit 17.

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 11-13 を引用

2.7.6.29.2.4.1.9 骨盤の圧痛

最大の解析対象集団のうちの器質性月経困難症の被験者を対象とした、投与前後における骨盤の圧痛の程度別被験者数及び割合を表 2.7.6-235 に示す。

4 段階評価結果（なし、軽度、中等度、高度）に基づき、FSN-013 群での骨盤の圧痛が投与前（Visit 4）後（Visit 17／中止時）で 1 段階以上の改善がみられた被験者の割合は 43.8%（21/48 例）であり、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた割合［26.9%（14/52 例）］より数値的に増加した。悪化した被験者の割合は 6.3%（3/48 例）であった。

投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群において、骨盤の圧痛が FSN-013 投与前（Visit 8）後（Visit 17／中止時）で 1 段階以上の改善がみられた被験者の割合は 16.7%（8/48 例）、また悪化した被験者はみられなかった。

表 2.7.6-235 骨盤の圧痛の程度別被験者数及び割合（最大の解析対象集団中の器質性月経困難症）（52 週）

Parameter	Treatment	Period	Analysis Visit		Baseline			
					None	Mild	Moderate	Severe
Pelvic Tenderness	FSN-013	Comparative Period	Visit 8 / Discontinuation (n = 52)	None	16 (30.8)	6 (11.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
				Mild	1 (1.9)	10 (19.2)	8 (15.4)	0 (0.0)
				Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (17.3)	0 (0.0)
				Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (1.9)
		Extension Period	Visit 17 / Discontinuation (n = 48)	None	14 (29.2)	12 (25.0)	1 (2.1)	0 (0.0)
				Mild	2 (4.2)	4 (8.3)	7 (14.6)	0 (0.0)
				Moderate	1 (2.1)	0 (0.0)	6 (12.5)	1 (2.1)
				Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Placebo	Comparative Period	Visit 8 / Discontinuation (n = 49)	None	19 (38.8)	3 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
				Mild	0 (0.0)	13 (26.5)	2 (4.1)	0 (0.0)
				Moderate	0 (0.0)	2 (4.1)	9 (18.4)	0 (0.0)
				Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)
		Extension Period	Visit 17 / Discontinuation (n = 48)	None	22 (45.8)	5 (10.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
				Mild	0 (0.0)	10 (20.8)	2 (4.2)	0 (0.0)
				Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (16.7)	1 (2.1)
				Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Only for subjects of secondary dysmenorrhea.

Baseline

FSN-013 : Value evaluated in Visit 4.

Placebo : Value evaluated in Visit 4 if Visit 8 / Discontinuation is post-dose visit or in Visit 8 if Visit 17 / Discontinuation is post-dose visit.

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

Visit 17 / Discontinuation : Visit 17 and Discontinued subjects from Visit 9 to Visit 17.

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 11-14 を引用

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

最大の解析対象集団のうちの器質性月経困難症の被験者を対象とした、チョコレート嚢胞の数、交差する長径・短径及び体積について、測定値、ベースラインからの変化量及び変化率の要約統計量を表 2.7.6-236～表 2.7.6-238 に示す。なお、ベースライン時点でチョコレート嚢胞の数が 0 の場合、長径・短径は「0」として取り扱い、測定値及び変化量はベースライン時点でチョコレート嚢胞を有しない被験者を含めて算出した。変化率は、ベースライン時点でチョコレート嚢胞を有する被験者のみで算出した。

ベースライン時点でチョコレート嚢胞を有する被験者は、FSN-013 群で 7 例、プラセボ群で 8 例であり、当該評価項目の対象例数が極めて少ないことから、チョコレート嚢胞の数及び大きさを十分に評価できなかった。

なお、これらの対象被験者におけるチョコレート嚢胞の交差する長径・短径及び体積の変化率を中央値も含め評価したところ、FSN-013 群でのベースライン（Visit 4）から投与 13 周期目（Visit 17／中止時）までの変化率は、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）までの変化率に比べて数値的に改善した。

投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群では、ベースライン［投与 4 周期目（Visit 8／中止時）］から投与 13 周期目（Visit 17／中止時）までの変化率を中央値も含め評価したところ、数値的に改善した。

表 2.7.6-236 チョコレート嚢胞の数、及びベースラインからの変化量の要約統計量（最大の解析対象集団中の器質性月経困難症）（52 週）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period		Comparative Period	Extension Period
				Visit 1	Visit 4	Visit 8 / Discontinuation	Visit 17 / Discontinuation
Number of Chocolate Cysts	Value	FSN-013	n	52	52	52	48
			Mean	0 1	0 1	0 1	0 1
			SD	0 34	0 34	0 34	0 33
			Min	0	0	0	0
			Q1	0 0	0 0	0 0	0 0
			Median	0 0	0 0	0 0	0 0
			Q3	0 0	0 0	0 0	0 0
			Max	1	1	1	1
		Placebo	n	49	49	49	48
			Mean	0 2	0 2	0 2	0 2
			SD	0 44	0 55	0 50	0 50
			Min	0	0	0	0
			Q1	0 0	0 0	0 0	0 0
			Median	0 0	0 0	0 0	0 0
			Q3	0 0	0 0	0 0	0 0
			Max	2	2	2	2
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	52	48
			Mean	-	-	0 0	0 0
			SD	-	-	0 00	0 14
			Min	-	-	0	-1
			Q1	-	-	0 0	0 0
			Median	-	-	0 0	0 0
			Q3	-	-	0 0	0 0
			Max	-	-	0	0
			95% CI Lower	-	-	0 0	-0 1
			95% CI Upper	-	-	0 0	0 0
		Placebo	n	-	-	-	48
			Mean	-	-	-	0 0
			SD	-	-	-	0 21
			Min	-	-	-	-1
			Q1	-	-	-	0 0
			Median	-	-	-	0 0
			Q3	-	-	-	0 0
			Max	-	-	-	1
			95% CI Lower	-	-	-	-0 1
			95% CI Upper	-	-	-	0 1

Statistic : Only for subjects of secondary dysmenorrhea

Volume : is defined as ((major axis[mm]/10 + minor axis[mm]/10) x (1/2))^3 x 1/2

Baseline

FSN-013 : Value evaluated in Visit 4

Placebo : Value evaluated in Visit 8

If the number of chocolate cysts is 0, the long and short diameter of the chocolate cyst is treated as 0

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

Visit 17 / Discontinuation : Visit 17 and Discontinued subjects from Visit 9 to Visit 17

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 11-15 を引用

表 2.7.6-237 チョコレート嚢胞の交差する長径・短径、及びベースラインからの変化量並びに変化率の要約統計量（最大の解析対象集団中の器質性月経困難症）（52 週）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period		Comparative Period	Extension Period
				Visit 1	Visit 4	Visit 8 / Discontinuation	Visit 17 / Discontinuation
Major Axis of the Largest Chocolate Cyst (mm)	Value	FSN-013	n	52	52	52	48
			Mean	3 13	3 07	2 91	2 34
			SD	8 329	8 232	8 200	6 796
			Min	0 0	0 0	0 0	0 0
			Q1	0 00	0 00	0 00	0 00
			Median	0 00	0 00	0 00	0 00
			Q3	0 00	0 00	0 00	0 00
			Max	30 7	34 0	39 4	29 0
		Placebo	n	49	49	49	48
			Mean	2 97	3 33	3 07	2 55
			SD	7 167	8 199	7 847	6 738
			Min	0 0	0 0	0 0	0 0
			Q1	0 00	0 00	0 00	0 00
			Median	0 00	0 00	0 00	0 00
			Q3	0 00	0 00	0 00	0 00
			Max	30 4	35 1	35 6	34 9
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	52	48
			Mean	-	-	-0 16	-0 98
			SD	-	-	3 469	4 153
			Min	-	-	-15 2	-24 5
			Q1	-	-	0 00	0 00
			Median	-	-	0 00	0 00
			Q3	-	-	0 00	0 00
			Max	-	-	18 3	2 8
			95% CI Lower	-	-	-1 13	-2 19
			95% CI Upper	-	-	0 81	0 22
		Placebo	n	-	-	-	48
			Mean	-	-	-	-0 59
			SD	-	-	-	1 878
			Min	-	-	-	-9 2
			Q1	-	-	-	0 00
			Median	-	-	-	0 00
			Q3	-	-	-	0 00
			Max	-	-	-	0 9
			95% CI Lower	-	-	-	-1 13
			95% CI Upper	-	-	-	-0 04

表 2.7.6-237 チョコレート嚢胞の交差する長径・短径、及びベースラインからの変化量並びに変化率の要約統計量（最大の解析対象集団中の器質性月経困難症）（52 週）（続き）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period		Comparative Period	Extension Period
				Visit 1	Visit 4	Visit 8 / Discontinuation	Visit 17 / Discontinuation
Major Axis of the Largest Chocolate Cyst (mm)	Percent Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	7	7
			Mean	-	-	-3 12	-31 74
			SD	-	-	42 790	41 518
			Min	-	-	-44 7	-100 0
			Q1	-	-	-29 84	-72 06
			Median	-	-	-10 31	-19 91
			Q3	-	-	1 05	3 43
			Max	-	-	86 7	10 7
			95% CI Lower	-	-	-42 70	-70 14
			95% CI Upper	-	-	36 45	6 66
		Placebo	n	-	-	-	8
			Mean	-	-	-	-18 50
			SD	-	-	-	20 118
			Min	-	-	-	-46 1
			Q1	-	-	-	-34 81
			Median	-	-	-	-18 68
			Q3	-	-	-	-4 07
			Max	-	-	-	13 2
			95% CI Lower	-	-	-	-35 31
			95% CI Upper	-	-	-	-1 68

表 2.7.6-237 チョコレート嚢胞の交差する長径・短径、及びベースラインからの変化量並びに変化率の要約統計量（最大の解析対象集団中の器質性月経困難症）（52 週）（続き）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period		Comparative Period	Extension Period
				Visit 1	Visit 4	Visit 8 / Discontinuation	Visit 17 / Discontinuation
Minor Axis of the Largest Chocolate Cyst (mm)	Value	FSN-013	n	52	52	52	48
			Mean	2 53	2 60	2 14	1 74
			SD	6 799	7 019	5 983	5 224
			Min	0 0	0 0	0 0	0 0
			Q1	0 00	0 00	0 00	0 00
			Median	0 00	0 00	0 00	0 00
			Q3	0 00	0 00	0 00	0 00
			Max	28 7	30 6	26 1	24 9
		Placebo	n	49	49	49	48
			Mean	2 51	2 67	2 61	2 10
			SD	5 998	6 463	6 578	5 613
			Min	0 0	0 0	0 0	0 0
			Q1	0 00	0 00	0 00	0 00
			Median	0 00	0 00	0 00	0 00
			Q3	0 00	0 00	0 00	0 00
			Max	22 2	26 6	26 7	29 8
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	52	48
			Mean	-	-	-0 46	-1 08
			SD	-	-	2 909	4 029
			Min	-	-	-15 5	-23 6
			Q1	-	-	0 00	0 00
			Median	-	-	0 00	0 00
			Q3	-	-	0 00	0 00
			Max	-	-	10 4	2 2
			95% CI Lower	-	-	-1 27	-2 24
			95% CI Upper	-	-	0 35	0 09
		Placebo	n	-	-	-	48
			Mean	-	-	-	-0 56
			SD	-	-	-	2 119
			Min	-	-	-	-9 8
			Q1	-	-	-	0 00
			Median	-	-	-	0 00
			Q3	-	-	-	0 00
			Max	-	-	-	3 1
			95% CI Lower	-	-	-	-1 17
			95% CI Upper	-	-	-	0 06

表 2.7.6-237 チョコレート嚢胞の交差する長径・短径、及びベースラインからの変化量並びに変化率の要約統計量（最大の解析対象集団中の器質性月経困難症）（52 週）（続き）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period		Comparative Period	Extension Period
				Visit 1	Visit 4	Visit 8 / Discontinuation	Visit 17 / Discontinuation
Minor Axis of the Largest Chocolate Cyst (mm)	Percent Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	7	7
			Mean	-	-	-14 51	-39 95
			SD	-	-	38 851	40 520
			Min	-	-	-50 7	-100 0
			Q1	-	-	-39 78	-77 12
			Median	-	-	-28 14	-31 21
			Q3	-	-	-1 96	-2 35
			Max	-	-	66 2	12 2
			95% CI Lower	-	-	-50 44	-77 42
			95% CI Upper	-	-	21 43	-2 47
		Placebo	n	-	-	-	8
			Mean	-	-	-	-20 40
			SD	-	-	-	24 249
			Min	-	-	-	-51 0
			Q1	-	-	-	-41 35
			Median	-	-	-	-22 42
			Q3	-	-	-	0 94
			Max	-	-	-	13 4
			95% CI Lower	-	-	-	-40 67
			95% CI Upper	-	-	-	-0 13

Statistic : Only for subjects of secondary dysmenorrhea

Volume : is defined as $((\text{major axis[mm]}/10 + \text{minor axis[mm]}/10) \times (1/2))^3 \times 1/2$

Baseline

FSN-013 : Value evaluated in Visit 4

Placebo : Value evaluated in Visit 8

If the number of chocolate cysts is 0, the long and short diameter of the chocolate cyst is treated as 0

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

Visit 17 / Discontinuation : Visit 17 and Discontinued subjects from Visit 9 to Visit 17

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 11-16 を引用

表 2.7.6-238 チョコレート嚢胞の体積、及びベースラインからの変化量並びに変化率の要約統計量（最大の解析対象集団中の器質性月経困難症）（52 週）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period		Comparative Period	Extension Period
				Visit 1	Visit 4	Visit 8 / Discontinuation	Visit 17 / Discontinuation
Volume of Chocolate Cysts (cm^3)	Value	FSN-013	n	52	52	52	48
			Mean	0 75	0 80	0 69	0 43
			SD	2 334	2 813	2 791	1 695
			Min	0 0	0 0	0 0	0 0
			Q1	0 00	0 00	0 00	0 00
			Median	0 00	0 00	0 00	0 00
			Q3	0 00	0 00	0 00	0 00
			Max	11 9	16 8	17 6	9 0
		Placebo	n	49	49	49	48
			Mean	0 49	0 70	0 69	0 49
			SD	1 573	2 410	2 465	2 464
			Min	0 0	0 0	0 0	0 0
			Q1	0 00	0 00	0 00	0 00
			Median	0 00	0 00	0 00	0 00
			Q3	0 00	0 00	0 00	0 00
			Max	9 1	14 7	15 1	16 9
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	52	48
			Mean	-	-	-0 12	-0 44
			SD	-	-	2 898	2 444
			Min	-	-	-14 4	-16 6
			Q1	-	-	0 00	0 00
			Median	-	-	0 00	0 00
			Q3	-	-	0 00	0 00
			Max	-	-	14 4	2 1
			95% CI Lower	-	-	-0 92	-1 15
			95% CI Upper	-	-	0 69	0 27
		Placebo	n	-	-	-	48
			Mean	-	-	-	-0 21
			SD	-	-	-	0 962
			Min	-	-	-	-4 5
			Q1	-	-	-	0 00
			Median	-	-	-	0 00
			Q3	-	-	-	0 00
			Max	-	-	-	1 8
			95% CI Lower	-	-	-	-0 49
			95% CI Upper	-	-	-	0 07

表 2.7.6-238 チョコレート嚢胞の体積、及びベースラインからの変化量並びに変化率の要約統計量（最大の解析対象集団中の器質性月経困難症）（52 週）（続き）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period		Comparative Period	Extension Period
				Visit 1	Visit 4	Visit 8 / Discontinuation	Visit 17 / Discontinuation
Volume of Chocolate Cysts (cm^3)	Percent Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	7	7
			Mean	-	-	24 87	-48 44
			SD	-	-	195 524	52 034
			Min	-	-	-85 5	-100 0
			Q1	-	-	-64 28	-98 33
			Median	-	-	-53 18	-57 35
			Q3	-	-	-1 10	-8 61
			Max	-	-	463 9	37 8
			95% CI Lower	-	-	-155 96	-96 57
			95% CI Upper	-	-	205 70	-0 32
		Placebo	n	-	-	-	8
			Mean	-	-	-	-37 73
			SD	-	-	-	46 744
			Min	-	-	-	-86 3
			Q1	-	-	-	-76 14
			Median	-	-	-	-49 44
			Q3	-	-	-	-4 97
			Max	-	-	-	45 6
			95% CI Lower	-	-	-	-76 80
			95% CI Upper	-	-	-	1 35

Statistic : Only for subjects of secondary dysmenorrhea

Volume : is defined as ((major axis[mm]/10 + minor axis[mm]/10) x (1/2))^3 x 1/2

Baseline

FSN-013 : Value evaluated in Visit 4

Placebo : Value evaluated in Visit 8

If the number of chocolate cysts is 0, the long and short diameter of the chocolate cyst is treated as 0

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

Visit 17 / Discontinuation : Visit 17 and Discontinued subjects from Visit 9 to Visit 17

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 11-17 を引用

2.7.6.29.2.4.1.11 TVUS による子宮の大きさ

最大の解析対象集団を対象とした、子宮の交差する長径及び短径の測定値並びにベースラインからの変化量の要約統計量を表 2.7.6-239 に示す。

FSN-013 群での交差する長径及び短径の変化量［平均値±標準偏差（両側 95%信頼区間）、以下同様］は、投与 13 周期目（Visit 17／中止時）でそれぞれ-2.36±8.261（-4.24～-0.49）mm 及び-1.92±6.673（-3.44～-0.41）mm であり、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた変化量［-1.38±7.638（-3.06～0.31）mm 及び-1.00±6.338（-2.40～0.40）mm］に比べて数値的に増加し、子宮の明らかな増大は認められなかった。

投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群では、投与 13 周期目（Visit 17／中止時）の長径及び短径の変化量は投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた変化量と同様であり、プラセボから FSN-013 投与への切り替え後においても長径及び短径にほとんど変化はみられず、子宮の明らかな増大は認められなかった。

表 2.7.6-239 子宮の交差する長径・短径、及びベースラインからの変化量の要約統計量（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
Long Diameter of the Uterine (mm)	Value	FSN-013	n	81	81	81	77
			Mean	72 80	74 31	72 94	71 54
			SD	11 839	11 673	13 569	14 064
			Min	44 4	45 3	48 2	46 0
			Q1	65 50	66 80	65 40	61 40
			Median	71 20	73 50	70 80	69 50
			Q3	79 00	82 00	80 80	80 20
			Max	108 5	107 3	118 8	133 9
		Placebo	n	79	79	79	74
			Mean	71 41	72 23	70 94	71 23
			SD	12 945	12 841	13 898	14 853
			Min	40 3	44 7	45 2	41 3
			Q1	62 90	62 90	60 50	61 90
			Median	72 10	73 00	70 30	70 60
			Q3	80 10	80 90	78 90	81 60
			Max	106 7	107 9	113 9	107 6
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	81	77
			Mean	-	-	-1 38	-2 36
			SD	-	-	7 638	8 261
			Min	-	-	-35 3	-28 4
			Q1	-	-	-4 80	-7 40
			Median	-	-	-1 20	-3 70
			Q3	-	-	2 50	2 00
			Max	-	-	20 7	29 9
			95% CI Lower	-	-	-3 06	-4 24
			95% CI Upper	-	-	0 31	-0 49
		Placebo	n	-	-	79	74
			Mean	-	-	-1 29	-1 03
			SD	-	-	7 846	8 887
			Min	-	-	-27 1	-19 2
			Q1	-	-	-5 00	-6 50
			Median	-	-	-1 70	-2 10
			Q3	-	-	1 60	3 00
			Max	-	-	33 0	26 7
			95% CI Lower	-	-	-3 05	-3 09
			95% CI Upper	-	-	0 47	1 03

表 2.7.6-239 子宮の交差する長径・短径、及びベースラインからの変化量の要約統計量（最大の解析対象集団）（52 週）（続き）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period		Comparative Period	Extension Period
				Visit 1	Visit 4	Visit 8 / Discontinuation	Visit 17 / Discontinuation
Short Diameter of the Uterine (mm)	Value	FSN-013	n	81	81	81	77
			Mean	44 52	46 51	45 52	44 17
			SD	12 269	12 312	12 418	12 383
			Min	25 3	23 9	26 5	23 1
			Q1	36 30	37 00	37 00	35 90
			Median	41 80	44 90	42 50	42 40
			Q3	48 90	50 90	48 50	49 40
			Max	84 1	79 6	89 5	90 6
		Placebo	n	79	79	79	74
			Mean	43 34	44 68	45 02	45 14
			SD	11 435	11 194	11 313	13 071
			Min	27 8	24 8	27 6	26 4
			Q1	34 70	37 60	37 60	36 90
			Median	42 70	44 20	42 90	42 40
			Q3	47 70	49 60	49 40	53 00
			Max	103 0	100 7	95 2	94 3
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	81	77
			Mean	-	-	-1 00	-1 92
			SD	-	-	6 338	6 673
			Min	-	-	-21 8	-21 8
			Q1	-	-	-4 60	-5 50
			Median	-	-	-1 20	-2 10
			Q3	-	-	2 00	1 20
			Max	-	-	15 8	16 9
			95% CI Lower	-	-	-2 40	-3 44
			95% CI Upper	-	-	0 40	-0 41
		Placebo	n	-	-	79	74
			Mean	-	-	0 35	0 11
			SD	-	-	4 992	6 980
			Min	-	-	-14 7	-16 4
			Q1	-	-	-2 50	-4 00
			Median	-	-	-0 10	-0 35
			Q3	-	-	2 40	3 90
			Max	-	-	22 8	18 6
			95% CI Lower	-	-	-0 77	-1 51
			95% CI Upper	-	-	1 46	1 72

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

Visit 17 / Discontinuation : Visit 17 and Discontinued subjects from Visit 9 to Visit 17

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 11-18 を引用

2.7.6.29.2.4.1.12 血清エストラジオール濃度

最大の解析対象集団を対象とした、血清エストラジオール濃度について、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 2.7.6-240 に、卵胞成熟の閾値である 27.2 pg/mL 未満及び 27.2 pg/mL 以上の被験者の割合を表 2.7.6-241 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）：-118.9±129.14（-147.4～-90.3）pg/mL、以下同様］は、投与 8 周期目（Visit 12）［-119.5±137.93（-151.2～-87.7）pg/mL］でも同様であった。

投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群での変化量は、投与 8 周期目（Visit 12）で-112.6±138.42（-145.4～-79.8）pg/mL であり、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた変化量［-18.4±163.26（-55.0～18.2）pg/mL］に比べて有意に増加した。また、投与 8

周期目（Visit 12）での変化量は、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）時点での FSN-013 群と同様であった。

FSN-013 群での投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた 27.2 pg/mL 未満の被験者の割合［81.5%（66/81 例）］は、投与 8 周期目（Visit 12）［86.7%（65/75 例）］でも同様であった。

投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群での 27.2 pg/mL 未満の被験者の割合は、投与 8 周期目（Visit 12）で 78.9%（56/71 例）であり、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた割合［12.7%（10/79 例）］に比べて数値的に増加した。また、投与 8 周期時点（Visit 12）での 27.2 pg/mL 未満の被験者の割合は、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）時点での FSN-013 群と同様であった。

表 2.7.6-240 血清エストラジオール濃度及びベースラインからの変化量の要約統計量（最大の解析対象集団）（52 週）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period		Comparative Period		Extension Period		Follow-up Period
				Visit 1	Visit 3	Visit 5	Visit 8 / Discontinuation	Visit 12	Discontinuation	Visit 19
Serum E2 Concentration (pg/mL)	Value	FSN-013	n	81	81	80	81	75	5	79
			Mean	152 2	142 3	29 3	23 5	22 6	12 0	147 0
			SD	117 71	127 36	62 16	38 77	36 80	2 83	125 89
			Min	29	10	10	10	10	10	11
			Q1	63 0	52 0	10 0	10 0	10 0	10 0	55 0
			Median	119 0	103 0	10 5	13 0	10 0	10 0	113 0
			Q3	194 0	192 0	20 0	21 0	17 0	14 0	190 0
			Max	467	647	422	314	225	16	656
		Placebo	n	79	79	78	79	71	7	75
			Mean	124 9	146 5	143 9	128 1	28 8	30 0	116 8
			SD	97 42	129 46	77 94	90 72	56 30	35 64	101 30
			Min	10	10	10	10	10	10	10
			Q1	51 0	50 0	87 0	55 0	10 0	11 0	55 0
			Median	95 0	96 0	129 5	111 0	10 0	17 0	80 0
			Q3	173 0	225 0	193 0	181 0	19 0	32 0	149 0
			Max	457	643	330	411	420	109	592
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	80	81	75	5	79
			Mean	-	-	-114 2	-118 9	-119 5	-285 8	3 9
			SD	-	-	129 96	129 14	137 93	247 84	152 99
			Min	-	-	-479	-637	-637	-637	-506
			Q1	-	-	-173 0	-171 0	-186 0	-448 0	-57 0
			Median	-	-	-80 5	-68 0	-76 0	-156 0	8 0
			Q3	-	-	-36 0	-34 0	-39 0	-147 0	79 0
			Max	-	-	370	36	155	-41	501
			95% CI Lower	-	-	-143 1	-147 4	-151 2	-593 5	-30 4
			95% CI Upper	-	-	-85 2	-90 3	-87 7	21 9	38 1
		Placebo	n	-	-	78	79	71	7	75
			Mean	-	-	0 3	-18 4	-112 6	-191 7	-31 0
			SD	-	-	155 97	163 26	138 42	168 05	148 24
			Min	-	-	-628	-633	-630	-420	-576
			Q1	-	-	-89 0	-120 0	-190 0	-346 0	-92 0
			Median	-	-	23 5	0 0	-59 0	-128 0	-1 0
			Q3	-	-	101 0	92 0	-32 0	-41 0	42 0
			Max	-	-	298	375	261	-20	311
			95% CI Lower	-	-	-34 9	-55 0	-145 4	-347 1	-65 1
			95% CI Upper	-	-	35 5	18 2	-79 8	-36 3	3 1

Measurements below the lower limit of quantitation (LLOQ) are substituted by the corresponding LLOQ
Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8
Discontinuation : Discontinued subjects from Visit 9 to Visit 17

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 11-19 を引用

表 2.7.6-241 血清エストラジオール濃度が 27.2 pg/mL 未満及び 27.2 pg/mL 以上の被験者の割合（最大の解析対象集団）（52 週）

Parameter	Category	FSN-013						
		Baseline Observation Period		Comparative Period		Extension Period		Follow-up Period
		Visit 1	Visit 3	Visit 5	Visit 8 / Discontinuation	Visit 12	Discontinuation	Visit 19
		n = 81	n = 81	n = 80	n = 81	n = 75	n = 5	n = 79
Serum E2 Concentration (pg/mL)	< 27.2 pg/mL	0 (0.0)	7 (8.6)	71 (88.8)	66 (81.5)	65 (86.7)	5 (100.0)	5 (6.3)
	27.2 pg/mL <=	81 (100.0)	74 (91.4)	9 (11.3)	15 (18.5)	10 (13.3)	0 (0.0)	74 (93.7)

Parameter	Category	Placebo						
		Baseline Observation Period		Comparative Period		Extension Period		Follow-up Period
		Visit 1	Visit 3	Visit 5	Visit 8 / Discontinuation	Visit 12	Discontinuation	Visit 19
		n = 79	n = 79	n = 78	n = 79	n = 71	n = 7	n = 75
Serum E2 Concentration (pg/mL)	< 27.2 pg/mL	6 (7.6)	5 (6.3)	3 (3.8)	10 (12.7)	56 (78.9)	5 (71.4)	3 (4.0)
	27.2 pg/mL <=	73 (92.4)	74 (93.7)	75 (96.2)	69 (87.3)	15 (21.1)	2 (28.6)	72 (96.0)

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

Discontinuation : Discontinued subjects from Visit 9 to Visit 17.

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 11-20 を引用

2.7.6.29.2.4.1.13 血清プロゲステロン濃度

最大の解析対象集団を対象とした、血清プロゲステロン濃度について、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 2.7.6-242 に、排卵の閾値である 1.57 ng/mL 未満及び 1.57 ng/mL 以上の被験者の割合を表 2.7.6-243 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）：-8.68±7.201（-10.27～-7.09）ng/mL、以下同様］は、投与 8 周期目（Visit 12）［-8.80±7.727（-10.58～-7.02）ng/mL］でも同様であった。

投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群での変化量は、投与 8 周期目（Visit 12）で-8.45±6.553（-10.00～-6.90）ng/mL であり、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた変化量［-2.56±9.500（-4.69～-0.44）ng/mL］に比べて有意に増加した。また、投与 8 周期目（Visit 12）での変化量は、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）時点での FSN-013 群と同様であった。

FSN-013 群での投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた 1.57 ng/mL 未満の被験者の割合［95.1%（77/81 例)］は、投与 8 周期目（Visit 12）［96.0%（72/75 例)］でも同様であった。

投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群での 1.57 ng/mL 未満の被験者の割合は、投与 8 周期目（Visit 12）で 100.0%（71/71 例）であり、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた割合［46.8%（37/79 例)］に比べて数値的に増加した。また、投与 8 周期時点（Visit 12）での 1.57 ng/mL 未満の被験者の割合は、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）時点での FSN-013 群と同様であった。

表 2.7.6-242 血清プロゲステロン濃度及びベースラインからの変化量の要約統計量（最大の解析対象集団）（52 週）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period		Comparative Period		Extension Period		Follow-up Period
				Visit 1	Visit 4	Visit 5	Visit 8 / Discontinuation	Visit 12	Discontinuation	Visit 19
Serum Progesterone Concentration (ng/mL)	Value	FSN-013	n	81	81	80	81	75	5	79
			Mean	4 82	9 66	0 90	0 98	1 08	0 46	0 77
			SD	6 170	7 244	1 467	0 366	1 798	0 261	1 658
			Min	0 1	0 1	0 3	0 3	0 2	0 3	0 1
			Q1	0 10	4 00	0 60	0 70	0 60	0 30	0 10
			Median	1 00	9 50	0 70	0 90	0 80	0 30	0 10
			Q3	9 50	14 20	0 90	1 20	1 00	0 50	0 40
			Max	22 2	30 8	13 7	2 6	14 0	0 9	9 8
		Placebo	n	79	79	78	79	71	7	75
			Mean	4 11	9 62	8 89	7 05	0 80	0 44	1 02
			SD	5 549	6 927	6 769	8 580	0 208	0 299	2 380
			Min	0 1	0 1	0 1	0 1	0 4	0 1	0 1
			Q1	0 10	3 90	1 80	0 30	0 60	0 10	0 10
			Median	0 80	10 00	9 15	1 90	0 80	0 50	0 10
			Q3	7 00	14 00	15 10	14 20	0 90	0 70	0 40
			Max	20 0	25 8	22 1	33 7	1 4	0 9	11 9
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	80	81	75	5	79
			Mean	-	-	-8 87	-8 68	-8 80	-11 90	-8 92
			SD	-	-	7 324	7 201	7 727	9 843	7 183
			Min	-	-	-30 1	-29 5	-29 6	-26 9	-28 9
			Q1	-	-	-13 50	-13 20	-13 40	-16 20	-14 10
			Median	-	-	-8 65	-8 50	-8 70	-9 10	-8 50
			Q3	-	-	-2 95	-3 00	-2 80	-3 80	-3 50
			Max	-	-	1 4	1 1	13 8	-3 5	6 0
			95% CI Lower	-	-	-10 50	-10 27	-10 58	-24 12	-10 53
			95% CI Upper	-	-	-7 24	-7 09	-7 02	0 32	-7 31
		Placebo	n	-	-	78	79	71	7	75
			Mean	-	-	-0 76	-2 56	-8 45	-17 24	-8 54
			SD	-	-	8 055	9 500	6 553	5 299	7 427
			Min	-	-	-21 2	-21 1	-25 2	-23 0	-25 7
			Q1	-	-	-4 90	-8 00	-12 70	-22 70	-13 50
			Median	-	-	-0 95	-2 90	-8 90	-17 30	-8 50
			Q3	-	-	4 70	0 80	-3 30	-11 00	-2 10
			Max	-	-	17 5	25 1	0 9	-10 6	10 4
			95% CI Lower	-	-	-2 57	-4 69	-10 00	-22 14	-10 25
			95% CI Upper	-	-	1 06	-0 44	-6 90	-12 34	-6 84

Measurements below the lower limit of quantitation (LLOQ) are substituted by the corresponding LLOQ
Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8
Discontinuation : Discontinued subjects from Visit 9 to Visit 17

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 11-21 を引用

表 2.7.6-243 血清プロゲステロン濃度が 1.57 ng/mL 未満及び 1.57 ng/mL 以上の被験者の割合（最大の解析対象集団）（52 週）

Parameter	Category	FSN-013						
		Baseline Observation Period		Comparative Period		Extension Period		Follow-up Period
		Visit 1	Visit 4	Visit 5	Visit 8 / Discontinuation	Visit 12	Discontinuation	Visit 19
		n = 81	n = 81	n = 80	n = 81	n = 75	n = 5	n = 79
Serum Progesterone Concentration (ng/mL)	< 1.57 ng/mL	44 (54.3)	15 (18.5)	79 (98.8)	77 (95.1)	72 (96.0)	5 (100.0)	66 (83.5)
	1.57 ng/mL <=	37 (45.7)	66 (81.5)	1 (1.3)	4 (4.9)	3 (4.0)	0 (0.0)	13 (16.5)

Parameter	Category	Placebo						
		Baseline Observation Period		Comparative Period		Extension Period		Follow-up Period
		Visit 1	Visit 4	Visit 5	Visit 8 / Discontinuation	Visit 12	Discontinuation	Visit 19
		n = 79	n = 79	n = 78	n = 79	n = 71	n = 7	n = 75
Serum Progesterone Concentration (ng/mL)	< 1.57 ng/mL	45 (57.0)	18 (22.8)	19 (24.4)	37 (46.8)	71 (100.0)	7 (100.0)	65 (86.7)
	1.57 ng/mL <=	34 (43.0)	61 (77.2)	59 (75.6)	42 (53.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (13.3)

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

Discontinuation : Discontinued subjects from Visit 9 to Visit 17.

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 11-22 を引用

2.7.6.29.2.4.1.14 血清 FSH 濃度

最大の解析対象集団を対象とした、血清 FSH 濃度について、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 2.7.6-244 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）：-3.262±6.0802（-4.606～-1.917）mIU/mL、以下同様］は、投与 8 周期目（Visit 12）［-3.264±6.4044（-4.738～-1.790）mIU/mL］でも同様であった。

投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群での変化量は、投与 8 周期目（Visit 12）で-3.140±14.1524（-6.490～0.210）mIU/mL であり、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた変化量［-0.853±3.3432（-1.602～-0.104）mIU/mL］に比べて数値的に増加した。また、投与 8 周期目（Visit 12）での変化量は、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）時点での FSN-013 群と同様であった。

表 2.7.6-244 血清 FSH 濃度及びベースラインからの変化量の要約統計量（最大の解析対象集団）（52 週）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period		Comparative Period		Extension Period		Follow-up Period
				Visit 1	Visit 3	Visit 5	Visit 8 / Discontinuation	Visit 12	Discontinuation	Visit 19
Serum FSH Concentration (mIU/mL)	Value	FSN-013	n	81	81	80	81	75	5	79
			Mean	5 634	6 911	3 709	3 649	3 877	4 594	8 074
			SD	3 4253	6 5872	1 7954	2 1005	2 5584	2 4606	8 4510
			Min	1 63	2 33	0 53	0 35	0 39	2 04	1 88
			Q1	3 490	4 410	2 165	2 150	2 050	2 490	4 550
			Median	4 650	5 190	3 690	3 300	3 830	4 540	5 770
			Q3	6 450	6 660	4 950	5 030	4 990	5 910	7 710
			Max	17 87	48 33	7 24	10 34	15 81	7 99	58 28
		Placebo	n	79	79	78	79	71	7	75
			Mean	6 865	6 712	5 080	5 859	3 640	7 050	8 805
			SD	12 2208	13 3102	11 1984	14 6572	2 0256	3 0826	13 8847
			Min	1 38	2 63	0 85	1 15	0 10	1 95	2 11
			Q1	3 280	3 880	2 280	2 580	2 140	4 880	4 670
			Median	5 020	4 950	2 875	3 970	3 660	7 310	5 600
			Q3	6 620	5 920	4 070	5 520	4 910	9 150	7 350
			Max	108 74	122 17	99 21	132 80	9 03	11 69	107 95
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	80	81	75	5	79
			Mean	-	-	-3 224	-3 262	-3 264	-3 136	1 054
			SD	-	-	6 6350	6 0802	6 4044	7 1506	8 9021
			Min	-	-	-46 10	-43 10	-44 38	-15 80	-25 82
			Q1	-	-	-3 355	-3 950	-3 980	-1 270	-1 310
			Median	-	-	-1 735	-1 840	-2 340	-0 360	0 630
			Q3	-	-	-0 670	-0 820	-0 230	0 250	2 740
			Max	-	-	3 27	2 80	4 68	1 50	51 78
			95% CI Lower	-	-	-4 701	-4 606	-4 738	-12 015	-0 940
			95% CI Upper	-	-	-1 747	-1 917	-1 790	5 743	3 048
		Placebo	n	-	-	78	79	71	7	75
			Mean	-	-	-1 567	-0 853	-3 140	1 834	2 032
			SD	-	-	3 9870	3 3432	14 1524	3 0021	7 6450
			Min	-	-	-22 96	-8 61	-118 66	-2 43	-14 22
			Q1	-	-	-2 960	-2 930	-3 490	-2 040	-0 360
			Median	-	-	-1 630	-0 910	-1 450	2 540	0 840
			Q3	-	-	-0 420	0 440	0 540	4 530	2 070
			Max	-	-	11 63	10 63	4 01	5 23	44 60
			95% CI Lower	-	-	-2 466	-1 602	-6 490	-0 942	0 273
			95% CI Upper	-	-	-0 668	-0 104	0 210	4 611	3 791

Measurements below the lower limit of quantitation (LLOQ) are substituted by the corresponding LLOQ
Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8
Discontinuation : Discontinued subjects from Visit 9 to Visit 17

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 11-23 を引用

2.7.6.29.2.4.1.15 血清 LH 濃度

最大の解析対象集団を対象とした、血清 LH 濃度について、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 2.7.6-245 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）：-3.218±7.7160（-4.925～-1.512）mIU/mL、以下同様］は、投与 8 周期目（Visit 12）［-3.083±7.2408（-4.749～-1.417）mIU/mL］でも同様であった。

投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群での変化量は、投与 8 周期目（Visit 12）で-4.942±9.4349（-7.176～-2.709）mIU/mL であり、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）の変化量［-1.732±9.2901（-3.813～0.349）mIU/mL］に比べて数値的に増加した。

表 2.7.6-245 血清 LH 濃度及びベースラインからの変化量の要約統計量（最大の解析対象集団）（52 週）

Parameter	Value	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period		Comparative Period		Extension Period		Follow-up Period
				Visit 1	Visit 4	Visit 5	Visit 8 / Discontinuation	Visit 12	Discontinuation	Visit 19
Serum LH Concentration (mIU/mL)	Value	FSN-013	n	81	81	80	81	75	5	79
			Mean	7 837	5 340	2 554	2 122	1 924	1 832	6 848
			SD	10 0166	7 4953	1 7167	2 3167	1 5888	0 3552	5 6482
			Min	0 81	0 52	0 23	0 10	0 10	1 21	1 03
			Q1	2 520	2 120	1 485	0 770	0 680	1 910	3 320
			Median	4 330	3 870	2 195	1 630	1 480	1 920	5 000
			Q3	7 140	5 490	3 255	2 680	2 950	2 060	8 250
			Max	44 93	59 21	8 63	17 74	8 26	2 06	30 82
		Placebo	n	79	79	78	79	71	7	75
			Mean	7 800	6 968	8 004	5 236	2 155	2 924	6 963
			SD	9 8018	9 3963	14 3097	6 4227	1 5535	1 5422	7 5616
			Min	0 64	0 43	0 66	0 23	0 10	0 57	1 69
			Q1	2 990	2 070	2 160	2 210	0 890	1 830	3 350
			Median	4 680	3 790	3 885	3 650	1 760	3 680	4 850
			Q3	7 940	6 650	7 250	5 560	3 120	3 800	6 960
			Max	49 67	43 46	92 47	41 17	6 02	5 01	47 62
	Change from Baseline	FSN-013	n	-	-	80	81	75	5	79
			Mean	-	-	-2 520	-3 218	-3 083	-2 506	1 440
			SD	-	-	7 3138	7 7160	7 2408	3 8099	9 4241
			Min	-	-	-56 49	-57 63	-55 94	-6 72	-54 70
			Q1	-	-	-3 445	-3 800	-3 890	-5 760	-1 730
			Median	-	-	-1 300	-1 730	-2 040	-2 730	1 070
			Q3	-	-	0 500	-0 250	-0 020	1 140	3 850
			Max	-	-	5 73	12 18	3 03	1 54	26 97
			95% CI Lower	-	-	-4 148	-4 925	-4 749	-7 237	-0 671
			95% CI Upper	-	-	-0 893	-1 512	-1 417	2 225	3 551
		Placebo	n	-	-	78	79	71	7	75
			Mean	-	-	0 977	-1 732	-4 942	-0 601	0 137
			SD	-	-	14 5279	9 2901	9 4349	3 0960	10 9065
			Min	-	-	-34 29	-41 90	-40 65	-5 08	-38 03
			Q1	-	-	-2 300	-2 480	-5 240	-4 230	-2 140
			Median	-	-	0 160	-0 190	-1 670	0 810	0 570
			Q3	-	-	2 680	1 680	-0 270	2 050	3 220
			Max	-	-	81 81	36 61	4 48	2 30	44 76
			95% CI Lower	-	-	-2 298	-3 813	-7 176	-3 465	-2 373
			95% CI Upper	-	-	4 253	0 349	-2 709	2 262	2 646

Measurements below the lower limit of quantitation (LLOQ) are substituted by the corresponding LLOQ
Visit 8 / Discontinuation : Visit 8 and Discontinued subjects until Visit 8
Discontinuation : Discontinued subjects from Visit 9 to Visit 17

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 11-24 を引用

2.7.6.29.2.4.1.16 TVUS による子宮内膜厚

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 2.7.6-246 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 2.7.6-246 子宮内膜厚及びベースラインからの変化量の要約統計量（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）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 11-25 を引用

2.7.6.29.2.4.1.17 鎮痛薬の使用

最大の解析対象集団を対象とした、鎮痛薬の使用日数の要約統計量を表 2.7.6-247 に、使用日数の累積日数の要約統計量を表 2.7.6-248 に、月経困難症に伴う疼痛の緩和を目的とした投与累積錠数の要約統計量を表 2.7.6-249 に示す。

FSN-013 群での投与周期（28 日）ごとの月経困難症に伴う疼痛の緩和を目的とした使用日数は、投与 4 周期まで減少が認められ、それ以降はおおむねプラトーに推移し、投与 4 周期目でみられた使用日数（平均値±標準偏差：1.92±2.864 日、以下同様）は、投与 13 周期目（1.58±2.617 日）でも同様であった。

投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群での投与周期（28 日）ごとの月経困難症に伴う疼痛の緩和を目的とした使用日数は、投与周期に応じて漸減し、投与 13 周期目の使用日数は 1.72±2.901 日であり、投与 4 周期目の使用日数（2.61±2.420 日）に比べて数値的な減少を示した。また、投与 13 周期目での使用日数は、投与 9 周期目での FSN-013 群と同様であった。

FSN-013 群での比較試験期でみられた投与周期（28 日）ごとの月経困難症に伴う疼痛の緩和を目的とした投与錠数の変化は、継続投与期以降も同様であった。

投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群では、投与周期（28 日）ごとの月経困難症に伴う疼痛の緩和を目的とした投与錠数の変化は、投与 5 周期において減少し、以降ほぼ一定に推移した。

表 2.7.6-247 鎮痛薬の使用日数の要約統計量（最大の解析対象集団）（52 週）

Parameter	Purpose	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period			Comparative Period			
				Visit 1 - 2	Visit 2 - 3	Visit 3 - 4	Treatment Cycle 1	Treatment Cycle 2	Treatment Cycle 3	Treatment Cycle 4
Use of Analgesic (days)	For Dysmenorrhea	FSN-013	n	81	81	81	81	80	79	78
			Mean	4.36	3.49	1.10	4.20	2.45	2.24	1.92
			SD	3.282	2.926	3.779	3.756	3.955	3.187	2.864
			Min	0.9	0.9	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	2.24	1.81	0.00	2.00	0.00	0.00	0.00
			Median	3.36	2.55	0.00	3.00	1.00	1.00	1.00
			Q3	5.33	4.00	0.00	5.00	3.00	3.00	2.00
			Max	17.2	15.4	26.3	25.0	23.3	17.0	19.0
		Placebo	n	79	79	79	79	78	76	74
			Mean	4.55	3.30	0.91	3.19	2.81	2.61	2.61
			SD	3.789	3.275	2.925	2.604	2.460	2.319	2.420
			Min	0.8	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	2.24	1.70	0.00	2.00	1.00	1.00	1.00
			Median	3.29	2.63	0.00	3.00	2.00	2.00	2.00
			Q3	5.42	4.00	0.00	4.00	4.00	3.50	3.00
			Max	19.6	20.0	22.1	16.0	14.0	16.0	11.0
	Other	FSN-013	n	81	81	81	81	80	79	78
			Mean	1.16	1.41	1.37	1.47	1.98	1.66	1.44
			SD	1.854	2.067	2.083	1.969	2.508	2.611	2.350
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
			Median	0.00	0.00	0.00	1.00	1.00	0.00	0.00
			Q3	2.00	2.00	1.75	2.00	3.50	3.00	2.00
			Max	9.3	11.0	10.0	8.0	9.0	14.0	9.0
		Placebo	n	79	79	79	79	78	76	74
			Mean	0.92	1.15	1.35	1.08	1.29	1.16	1.04
			SD	2.103	1.962	2.348	1.608	2.065	2.092	1.839
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
			Median	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
			Q3	1.04	1.70	1.65	2.00	2.00	1.00	1.00
			Max	10.8	12.0	12.4	6.0	10.0	9.0	10.0

表 2.7.6-247 鎮痛薬の使用日数の要約統計量（最大の解析対象集団）（52 週）（続き）

Parameter	Purpose	Treatment	Statistic	Extension Period						
				Treatment Cycle 5	Treatment Cycle 6	Treatment Cycle 7	Treatment Cycle 8	Treatment Cycle 9	Treatment Cycle 10	Treatment Cycle 11
Use of Analgesic (days)	For Dysmenorrhea	FSN-013	n	78	77	76	75	75	75	75
			Mean	2.08	1.95	1.82	1.64	1.60	1.67	1.79
			SD	3.124	3.158	2.662	2.305	2.455	2.338	2.274
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
			Median	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
			Q3	2.00	3.00	2.00	2.00	2.00	3.00	2.00
			Max	16.0	18.0	13.0	10.0	13.0	12.0	12.0
		Placebo	n	74	73	73	72	69	68	67
			Mean	2.37	2.21	1.96	1.96	1.90	1.78	2.04
			SD	2.956	3.524	3.565	3.242	2.875	2.350	2.513
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
			Median	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
			Q3	4.00	3.00	2.00	2.00	2.00	3.00	3.00
			Max	15.0	21.0	25.0	22.0	15.0	14.0	12.0
	Other	FSN-013	n	78	77	76	75	75	75	75
			Mean	1.82	1.51	1.48	1.39	1.79	1.37	1.61
			SD	2.501	2.708	2.036	2.229	2.462	2.180	2.259
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
			Median	1.00	0.00	1.00	0.00	1.00	0.00	0.00
			Q3	3.00	2.00	2.50	2.00	3.00	2.00	3.00
			Max	10.0	15.0	9.0	12.0	12.0	9.0	9.0
		Placebo	n	74	73	73	72	69	68	67
			Mean	1.43	1.44	1.47	1.27	1.23	1.30	1.30
			SD	1.917	2.248	2.141	1.883	2.122	2.524	2.174
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
			Median	1.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
			Q3	3.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
			Max	8.0	9.0	10.0	8.0	9.0	16.0	10.0

表 2.7.6-247 鎮痛薬の使用日数の要約統計量（最大の解析対象集団）（52 週）（続き）

Parameter	Purpose	Treatment	Statistic	Extension Period		Follow-up Period		Treatment Cycle 1 - 13
				Treatment Cycle 12	Treatment Cycle 13	Follow-up - Visit 18	Visit 18 - Visit 19	
Use of Analgesic (days)	For Dysmenorrhea	FSN-013	n	75	71	80	80	81
			Mean	1.43	1.58	2.59	1.88	2.13
			SD	2.054	2.617	3.799	1.849	2.544
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1
			Q1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.62
			Median	1.00	1.00	0.00	1.70	1.46
			Q3	2.00	2.00	4.49	2.63	2.46
			Max	11.0	16.0	14.0	7.8	13.8
		Placebo	n	67	67	77	76	79
			Mean	2.37	1.72	3.32	1.78	2.33
			SD	4.030	2.901	4.753	1.758	2.252
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.00	0.00	1.00
			Median	1.00	1.00	0.00	1.22	1.62
			Q3	3.00	2.00	5.60	2.71	3.11
			Max	27.0	21.0	18.7	7.6	13.8
	Other	FSN-013	n	75	71	80	80	81
			Mean	1.53	1.42	1.19	1.18	1.59
			SD	2.332	2.322	3.768	1.530	1.655
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.34
			Median	0.00	0.00	0.00	0.77	0.92
			Q3	2.00	2.00	0.00	1.89	2.31
			Max	10.0	12.0	28.0	6.1	6.4
		Placebo	n	67	67	77	76	79
			Mean	1.33	1.25	1.42	1.18	1.25
			SD	2.543	2.218	3.027	2.235	1.472
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.15
			Median	0.00	0.00	0.00	0.00	0.69
			Q3	1.00	2.00	0.00	1.75	1.77
			Max	14.0	12.0	14.0	11.6	6.0

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 11-26 を引用

表 2.7.6-248 鎮痛薬の使用日数の累積日数の要約統計量（最大の解析対象集団）（52 週）

Parameter	Purpose	Treatment	Statistic	Comparative Period			
				Treatment Cycle 1	Treatment Cycle 1 - 2	Treatment Cycle 1 - 3	Treatment Cycle 1 - 4
Use of Analgesic (cumulative days)	For Dysmenorrhea	FSN-013	n	81	80	79	78
			Mean	4.20	6.65	8.59	10.54
			SD	3.756	7.092	9.428	11.957
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	2.00	3.00	3.00	4.00
			Median	3.00	5.00	6.00	7.00
			Q3	5.00	7.00	10.00	12.00
			Max	25.0	47.0	64.0	76.0
		Placebo	n	79	78	76	74
			Mean	3.19	5.98	8.66	11.34
			SD	2.604	4.723	6.658	8.857
			Min	0.0	0.0	0.0	1.0
			Q1	2.00	3.00	5.00	6.00
			Median	3.00	5.00	7.00	9.00
			Q3	4.00	7.00	10.50	14.00
			Max	16.0	30.0	46.0	57.0
	Other	FSN-013	n	81	80	79	78
			Mean	1.47	3.47	5.09	6.44
			SD	1.969	3.981	5.807	7.387
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.00	1.00
			Median	1.00	1.50	2.00	3.00
			Q3	2.00	6.00	9.00	10.00
			Max	8.0	13.0	22.0	29.0
		Placebo	n	79	78	76	74
			Mean	1.08	2.37	3.60	4.66
			SD	1.608	3.303	4.914	6.071
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.00	0.00
			Median	0.00	1.00	2.00	2.00
			Q3	2.00	3.00	4.50	6.00
			Max	6.0	13.0	21.0	27.0

表 2.7.6-248 鎮痛薬の使用日数の累積日数の要約統計量（最大の解析対象集団）（52 週）（続き）

Parameter	Purpose	Treatment	Statistic	Extension Period				
				Treatment Cycle 1 - 5	Treatment Cycle 1 - 6	Treatment Cycle 1 - 7	Treatment Cycle 1 - 8	Treatment Cycle 1 - 9
Use of Analgesic (cumulative days)	For Dysmenorrhea	FSN-013	n	78	77	76	75	75
			Mean	12.62	14.65	16.58	18.40	20.00
			SD	14.821	17.584	19.944	21.873	24.036
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0
			Q1	5.00	5.00	6.00	6.00	7.00
			Median	9.00	9.00	11.50	12.00	14.00
			Q3	14.00	17.00	18.00	20.00	22.00
			Max	92.0	101.0	112.0	120.0	131.0
		Placebo	n	74	73	73	72	69
			Mean	13.71	15.93	17.89	19.99	21.44
			SD	11.194	13.992	17.080	19.778	21.278
			Min	1.0	3.0	3.0	3.0	3.0
			Q1	7.00	7.00	8.00	8.00	9.00
			Median	10.50	11.00	11.00	14.00	14.00
			Q3	16.00	21.00	24.00	26.00	28.00
			Max	72.0	93.0	118.0	140.0	155.0
	Other	FSN-013	n	78	77	76	75	75
			Mean	8.26	9.83	11.42	12.88	14.67
			SD	9.369	11.235	12.521	14.193	15.759
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	1.00	1.00	1.00	1.00	2.00
			Median	5.50	6.00	8.50	9.00	10.00
			Q3	12.00	13.00	16.00	18.00	20.00
			Max	36.0	42.0	46.0	55.0	61.0
		Placebo	n	74	73	73	72	69
			Mean	6.09	7.62	9.08	10.45	11.17
			SD	7.474	9.133	10.535	11.812	12.941
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	1.00	1.00	1.00	1.50	1.00
			Median	3.00	4.00	5.00	6.00	6.00
			Q3	8.00	10.00	12.00	15.00	16.00
			Max	31.0	37.0	43.0	48.0	54.0

表 2.7.6-248 鎮痛薬の使用日数の累積日数の要約統計量（最大の解析対象集団）（52 週）（続き）

Parameter	Purpose	Treatment	Statistic	Extension Period			
				Treatment Cycle 1 - 10	Treatment Cycle 1 - 11	Treatment Cycle 1 - 12	Treatment Cycle 1 - 13
Use of Analgesic (cumulative days)	For Dysmenorrhea	FSN-013	n	75	75	75	71
			Mean	21.67	23.45	24.88	27.04
			SD	25.914	27.889	29.623	32.674
			Min	1.0	1.0	1.0	1.0
			Q1	7.00	7.00	8.00	8.00
			Median	15.00	17.00	18.00	19.00
			Q3	24.00	26.00	28.00	32.00
			Max	143.0	155.0	163.0	179.0
		Placebo	n	68	67	67	67
			Mean	23.14	24.85	27.22	28.94
			SD	23.044	24.485	27.032	28.923
			Min	3.0	3.0	3.0	3.0
			Q1	9.50	10.00	11.00	12.00
			Median	15.00	16.00	17.00	18.00
			Q3	30.50	32.00	35.00	36.00
			Max	163.0	167.0	176.0	180.0
	Other	FSN-013	n	75	75	75	71
			Mean	16.04	17.65	19.18	20.68
			SD	17.119	18.462	19.805	21.174
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	2.00	4.00	4.00	4.00
			Median	11.00	12.00	12.00	13.00
			Q3	26.00	27.00	28.00	30.00
			Max	63.0	69.0	72.0	83.0
		Placebo	n	68	67	67	67
			Mean	12.45	13.66	14.99	16.24
			SD	14.914	16.565	18.319	19.581
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	2.00	2.00	2.00	2.00
			Median	6.50	7.00	7.00	8.00
			Q3	18.30	20.00	23.00	23.00
			Max	61.0	66.0	72.0	78.0

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 11-27 を引用

表 2.7.6-249 月経困難症に伴う疼痛の緩和を目的とした鎮痛薬の投与累積錠数の要約統計量（最大の解析対象集団）（52 週）

Parameter	Purpose	Treatment	Statistic	Comparative Period			
				Treatment Cycle 1	Treatment Cycle 1 - 2	Treatment Cycle 1 - 3	Treatment Cycle 1 - 4
Use of Analgesic (cumulative number of tablets)	For Dysmenorrhea	FSN-013	n	81	80	79	78
			Mean	6.14	9.67	12.35	15.21
			SD	5.512	10.650	13.865	17.601
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	3.00	4.00	5.00	5.00
			Median	5.00	7.00	9.00	11.00
			Q3	8.00	11.00	15.00	18.00
			Max	36.0	68.0	89.0	105.0
		Placebo	n	79	78	76	74
			Mean	4.73	9.00	13.26	17.74
			SD	4.782	8.691	12.379	16.723
			Min	0.0	0.0	0.0	1.0
			Q1	2.00	4.00	5.50	7.00
			Median	3.00	6.00	9.00	12.00
			Q3	7.00	11.00	18.00	25.00
			Max	29.0	49.0	77.0	100.0

表 2.7.6-249 月経困難症に伴う疼痛の緩和を目的とした鎮痛薬の投与累積錠数の要約統計量（最大の解析対象集団）（52 週）（続き）

Parameter	Purpose	Treatment	Statistic	Extension Period				
				Treatment Cycle 1 - 5	Treatment Cycle 1 - 6	Treatment Cycle 1 - 7	Treatment Cycle 1 - 8	Treatment Cycle 1 - 9
Use of Analgesic (cumulative number of tablets)	For Dysmenorrhea	FSN-013	n	78	77	76	75	75
			Mean	18.37	21.30	23.89	26.47	28.81
			SD	22.933	28.071	31.611	34.762	39.239
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0	1.0
			Q1	6.00	7.00	7.00	8.00	8.00
			Median	13.00	15.00	17.00	17.00	18.00
			Q3	21.00	25.00	27.00	29.00	32.00
			Max	129.0	174.0	198.0	216.0	255.0
		Placebo	n	74	73	73	72	69
			Mean	21.26	24.45	27.36	30.28	32.06
			SD	20.494	25.029	29.642	33.351	34.866
			Min	1.0	3.0	3.0	3.0	3.0
			Q1	7.00	8.00	9.00	9.00	11.00
			Median	14.00	15.00	15.00	16.00	17.00
			Q3	31.00	35.00	39.00	42.50	45.00
			Max	120.0	152.0	186.0	216.0	235.0

表 2.7.6-249 月経困難症に伴う疼痛の緩和を目的とした鎮痛薬の投与累積錠数の要約統計量（最大の解析対象集団）（52 週）（続き）

Parameter	Purpose	Treatment	Statistic	Extension Period			
				Treatment Cycle 1 - 10	Treatment Cycle 1 - 11	Treatment Cycle 1 - 12	Treatment Cycle 1 - 13
Use of Analgesic (cumulative number of tablets)	For Dysmenorrhea	FSN-013	n	75	75	75	71
			Mean	30.96	33.49	35.77	39.13
			SD	41.306	44.585	48.428	53.723
			Min	1.0	1.0	1.0	1.0
			Q1	8.00	8.00	9.00	9.00
			Median	20.00	22.00	23.00	25.00
			Q3	35.00	39.00	42.00	46.00
			Max	263.0	287.0	317.0	347.0
		Placebo	n	68	67	67	67
			Mean	34.70	36.97	40.21	42.46
			SD	37.447	39.486	42.999	45.403
			Min	3.0	3.0	3.0	3.0
			Q1	11.50	12.00	13.00	14.00
			Median	17.50	19.00	21.00	22.00
			Q3	50.50	50.00	60.00	64.00
			Max	244.0	249.0	262.0	267.0

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 11-28 を引用

2.7.6.29.2.4.1.18 日常活動に対する障害

最大の解析対象集団を対象とした、日常活動に対する障害の程度に関する被験者数の割合を表 2.7.6-250 に、日常活動に対する障害の程度別日数の要約統計量を表 2.7.6-251 に示す。

FSN-013 群での投与 13 周期目（Visit 17／中止時）の日常活動に対する障害が「全く妨げられなかった（Not disturbed at all）」と回答した被験者の割合は、26.0%（20/77 例）であり、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた割合［17.3%（14/81 例）］に比べて数値的に増加した。一方、「妨げられた（Disturbed）」と回答した被験者の割合は 26.0%（20/77 例）であり、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた割合［37.0%（30/81 例）］より数値的に減少した。

投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群では、投与 13 周期目（Visit 17／中止時）で「全く妨げられなかった（Not disturbed at all）」及び「あまり妨げられなかった（Not much disturbance）」と回答した被験者の割合は、それぞれ 17.6%（13/74 例）及び 31.1%（23/74 例）であり、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた割合［7.6%（6/79 例）及び 21.5%（17/79 例）］に比べていずれの割合も数値的に増加した。一方、投与 13 周期目（Visit 17／中止時）で「かなり妨げられた（Quite Disturbed）」及び「極端に妨げられた（Extremely Disturbed）」と回答した被験者の割合は、それぞれ 12.2%（9/74 例）及び 2.7%（2/74 例）であり、投与 4 周期目（Visit 8）でみられた割合［24.1%（19/79 例）及び 6.3%（5/79 例）］に比べて、いずれの割合も数値的に減少した。

FSN-013 群での投与 4 周期目（Visit 8）でみられた日常活動に対する障害の程度別日数は、全てのカテゴリーにおいて投与 13 周期目（Visit 17）でも同様であった。

投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群では、投与 13 周期目（Visit 17）で「妨げられた（Disturbed）」、「かなり妨げられた（Quite Disturbed）」及び「極端に妨げられた（Extremely Disturbed）」に該当した日数（平均値±標準偏差、以下同様）は、それぞれ 2.00±3.802 日、0.40±0.906 日及び 0.04±0.272 日であり、投与 4 周期目（Visit 8）でみられた日数（2.71±3.294 日、0.70±1.071 日及び 0.46±2.666 日）に比べて数値的に減少した。

表 2.7.6-250 日常活動に対する障害の程度に関する被験者数の割合（最大の解析対象集団）（52 週）

Parameter	Category	FSN-013					Placebo				
		Baseline Observation Period		Comparative Period	Extension Period		Baseline Observation Period		Comparative Period	Extension Period	
		Visit 2	Visit 3	Visit 8 / Discontinuation	Visit 12	Visit 17 / Discontinuation	Visit 2	Visit 3	Visit 8 / Discontinuation	Visit 12	Visit 17 / Discontinuation
		n = 81	n = 81	n = 81	n = 75	n = 77	n = 79	n = 79	n = 79	n = 71	n = 74
Obstacles to Daily Activities	Not disturbed at all	1 (1.2)	1 (1.2)	14 (17.3)	18 (24.0)	20 (26.0)	3 (3.8)	1 (1.3)	6 (7.6)	16 (22.5)	13 (17.6)
	Not much disturbance	11 (13.6)	6 (7.4)	30 (37.0)	27 (36.0)	31 (40.3)	9 (11.4)	8 (10.1)	17 (21.5)	25 (35.2)	23 (31.1)
	Disturbed	39 (48.1)	34 (42.0)	30 (37.0)	23 (30.7)	20 (26.0)	23 (29.1)	25 (31.6)	32 (40.5)	22 (31.0)	27 (36.5)
	Quite disturbed	26 (32.1)	31 (38.3)	7 (8.6)	7 (9.3)	5 (6.5)	40 (50.6)	37 (46.8)	19 (24.1)	7 (9.9)	9 (12.2)
	Extremely disturbed	4 (4.9)	9 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	4 (5.1)	8 (10.1)	5 (6.3)	1 (1.4)	2 (2.7)

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

Visit 17 / Discontinuation : Visit 17 and Discontinued subjects from Visit 9 to Visit 17

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 11-29 を引用

表 2.7.6-251 日常活動に対する障害の程度別日数の要約統計量（最大の解析対象集団）（52 週）

Parameter	Category	Treatment	Statistic	Baseline	Comparative Period	Extension Period	
					Visit 8	Visit 12	Visit 17
Obstacles to Daily Activities (days)	Not disturbed at all	FSN-013	n	81	79	77	75
			Mean	19.90	22.05	22.74	22.28
			SD	6.128	6.592	6.422	6.124
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	18.67	22.00	23.00	21.00
			Median	21.28	24.00	25.00	24.00
			Q3	24.00	26.00	26.00	26.00
			Max	26.5	28.0	28.0	28.0
		Placebo	n	79	76	73	67
			Mean	19.36	20.24	20.45	21.79
			SD	6.597	6.901	7.284	7.102
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	16.97	19.00	19.00	21.00
			Median	22.00	23.00	23.00	24.00
			Q3	24.00	24.00	25.00	26.00
			Max	26.3	28.0	28.0	28.0
	Not much disturbance	FSN-013	n	81	79	77	75
			Mean	3.11	2.87	2.34	2.75
			SD	2.688	3.279	2.588	3.353
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	1.12	1.00	1.00	0.00
			Median	2.55	2.00	1.00	2.00
			Q3	4.00	4.00	3.00	4.00
			Max	13.5	15.0	10.0	15.0
		Placebo	n	79	76	73	67
			Mean	3.74	3.42	4.21	3.39
			SD	3.538	4.240	5.341	4.945
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	1.00	1.00	1.00	1.00
			Median	2.24	2.00	3.00	2.00
			Q3	5.60	4.00	5.00	4.00
			Max	16.2	21.0	26.0	26.0

表 2.7.6-251 日常活動に対する障害の程度別日数の要約統計量（最大の解析対象集団）（52 週）（続き）

Parameter	Category	Treatment	Statistic	Baseline	Comparative Period	Extension Period	
					Visit 8	Visit 12	Visit 17
Obstacles to Daily Activities (days)	Disturbed	FSN-013	n	81	79	77	75
			Mean	3.29	1.96	1.83	1.67
			SD	4.322	3.798	3.122	3.422
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	1.08	0.00	0.00	0.00
			Median	2.24	1.00	1.00	1.00
			Q3	3.20	2.00	2.00	2.00
			Max	25.3	24.0	18.0	19.0
		Placebo	n	79	76	73	67
			Mean	2.77	2.71	2.36	2.00
			SD	2.607	3.294	3.580	3.802
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	1.08	1.00	1.00	0.00
			Median	2.21	2.00	1.00	1.00
			Q3	3.11	3.00	3.00	2.00
			Max	16.8	25.0	26.0	22.0
	Quite disturbed	FSN-013	n	81	79	77	75
			Mean	1.16	0.33	0.47	0.37
			SD	2.416	0.746	1.917	1.402
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.00	0.00
			Median	0.80	0.00	0.00	0.00
			Q3	1.56	0.00	0.00	0.00
			Max	19.0	4.0	16.0	11.0
		Placebo	n	79	76	73	67
			Mean	1.68	0.70	0.47	0.40
			SD	2.830	1.071	0.914	0.906
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.00	0.00
			Median	0.97	0.00	0.00	0.00
			Q3	2.00	1.00	1.00	1.00
			Max	15.3	5.0	4.0	6.0

表 2.7.6-251 日常活動に対する障害の程度別日数の要約統計量（最大の解析対象集団）（52 週）（続き）

Parameter	Category	Treatment	Statistic	Baseline	Comparative Period	Extension Period	
					Visit 8	Visit 12	Visit 17
Obstacles to Daily Activities (days)	Extremely disturbed	FSN-013	n	81	79	77	75
			Mean	0.30	0.04	0.10	0.05
			SD	0.911	0.250	0.640	0.364
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.00	0.00
			Median	0.00	0.00	0.00	0.00
			Q3	0.00	0.00	0.00	0.00
			Max	6.3	2.0	4.0	3.0
		Placebo	n	79	76	73	67
			Mean	0.25	0.46	0.23	0.04
			SD	0.703	2.666	1.875	0.272
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.00	0.00
			Median	0.00	0.00	0.00	0.00
			Q3	0.00	0.00	0.00	0.00
			Max	5.1	23.0	16.0	2.0

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 11-30 を引用

2.7.6.29.2.4.1.19 睡眠に対する障害

最大の解析対象集団を対象とした、睡眠に対する障害の程度に関する被験者数の割合を表 2.7.6-252 に、睡眠に対する障害の程度別日数の要約統計量を表 2.7.6-253 に示す。

FSN-013 群での投与 13 周期目（Visit 17／中止時）の睡眠に対する障害が「あまり妨げられなかった（Not much disturbance）」と回答した被験者の割合は 49.4%（38/77 例）であり、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた割合［38.3%（31/81 例）］に比べて数値的に増加した。一方、「妨げられた（Disturbed）」と回答した被験者の割合は 3.9%（3/77 例）であり、投与 4 周期目（Visit 8）でみられた割合［12.3%（10/81 例）］より数値的に減少した。

投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群では、投与 13 周期目（Visit 17／中止時）で「全く妨げられなかった（Not disturbed at all）」と回答した被験者の割合は 31.1%（23/74 例）であり、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた割合［11.4%（9/79 例）］に比べて数値的に増加した。一方、投与 13 周期目（Visit 17／中止時）で「かなり妨げられた（Quite Disturbed）」及び「極端に妨げられた（Extremely Disturbed）」と回答した被験者の割合は、それぞれ 6.8%（5/74 例）及び 1.4%（1/74 例）であり、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた割合［15.2%（12/79 例）及び 5.1%（4/79 例）］に比べて、いずれの割合も数値的に減少した。

FSN-013 群での投与 4 周期目（Visit 8）でみられた「全く妨げられなかった（Not disturbed at all）」及び「あまり妨げられなかった（Not much disturbance）」に該当する日数は、継続投与期の投与 13 周期目（Visit 17）でも同様であった。

投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群では、投与 13 周期目（Visit 17／中止時）で「妨げられた（Disturbed）」、「かなり妨げられた（Quite Disturbed）」及び「極端に妨げられた（Extremely Disturbed）」に該当した日数（平均値±標準偏差、以下同様）は、それぞれ 1.37±3.009 日、0.36±0.933 日及び 0.03±0.244 日であり、投与 4 周期目（Visit 8）でみられた日数（1.82±3.325 日、0.43±0.789 日及び 0.45±2.665 日）に比べて数値的に減少した。

表 2.7.6-252 睡眠に対する障害の程度に関する被験者数の割合（最大の解析対象集団）（52 週）

Parameter	Category	FSN-013					Placebo				
		Baseline Observation Period		Comparative Period	Extension Period		Baseline Observation Period		Comparative Period	Extension Period	
		Visit 2	Visit 3	Visit 8 / Discontinuation	Visit 12	Visit 17 / Discontinuation	Visit 2	Visit 3	Visit 8 / Discontinuation	Visit 12	Visit 17 / Discontinuation
		n = 81	n = 81	n = 81	n = 75	n = 77	n = 79	n = 79	n = 79	n = 71	n = 74
Sleep Disturbance	Not disturbed at all	6 (7.4)	8 (9.9)	36 (44.4)	37 (49.3)	33 (42.9)	12 (15.2)	11 (13.9)	9 (11.4)	29 (40.8)	23 (31.1)
	Not much disturbance	30 (37.0)	19 (23.5)	31 (38.3)	24 (32.0)	38 (49.4)	17 (21.5)	16 (20.3)	34 (43.0)	25 (35.2)	31 (41.9)
	Disturbed	25 (30.9)	33 (40.7)	10 (12.3)	11 (14.7)	3 (3.9)	27 (34.2)	27 (34.2)	20 (25.3)	12 (16.9)	14 (18.9)
	Quite disturbed	19 (23.5)	15 (18.5)	4 (4.9)	3 (4.0)	2 (2.6)	19 (24.1)	20 (25.3)	12 (15.2)	4 (5.6)	5 (6.8)
	Extremely disturbed	1 (1.2)	6 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	4 (5.1)	5 (6.3)	4 (5.1)	1 (1.4)	1 (1.4)

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

Visit 17 / Discontinuation : Visit 17 and Discontinued subjects from Visit 9 to Visit 17

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 11-31 を引用

表 2.7.6-253 睡眠に対する障害の程度別日数の要約統計量（最大の解析対象集団）（52 週）

Parameter	Category	Treatment	Statistic	Baseline	Comparative Period	Extension Period	
					Visit 8	Visit 12	Visit 17
Sleep Disturbance (days)	Not disturbed at all	FSN-013	n	81	79	77	75
			Mean	21.72	23.94	24.19	23.77
			SD	6.218	5.748	5.889	6.039
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	21.28	24.00	23.00	23.00
			Median	22.91	26.00	26.00	26.00
			Q3	25.13	27.00	27.00	27.00
			Max	28.0	28.0	28.0	28.0
		Placebo	n	79	76	73	67
			Mean	21.56	21.43	22.41	22.85
			SD	6.287	6.830	6.361	6.255
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	21.00	21.00	20.00	22.00
			Median	23.00	24.00	24.00	24.00
			Q3	25.00	26.00	27.00	27.00
			Max	28.0	28.0	28.0	28.0
	Not much disturbance	FSN-013	n	81	79	77	75
			Mean	2.71	1.97	1.86	2.12
			SD	2.929	2.896	2.496	3.624
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	1.00	0.00	0.00	0.00
			Median	1.81	1.00	1.00	1.00
			Q3	3.39	3.00	3.00	3.00
			Max	20.7	15.0	13.0	20.0
		Placebo	n	79	76	73	67
			Mean	2.83	3.39	3.21	3.01
			SD	2.466	4.112	4.096	4.216
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	1.00	1.00	1.00	0.00
			Median	2.00	2.00	2.00	2.00
			Q3	4.00	4.00	4.00	4.00
			Max	10.0	20.0	24.0	20.0

表 2.7.6-253 睡眠に対する障害の程度別日数の要約統計量（最大の解析対象集団）（52 週）（続き）

Parameter	Category	Treatment	Statistic	Baseline	Comparative Period	Extension Period	
					Visit 8	Visit 12	Visit 17
Sleep Disturbance (days)	Disturbed	FSN-013	n	81	79	77	75
			Mean	2.28	0.82	0.97	0.68
			SD	4.239	1.796	2.960	2.157
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.00	0.00
			Median	1.27	0.00	0.00	0.00
			Q3	2.24	1.00	1.00	1.00
			Max	26.2	14.0	21.0	16.0
		Placebo	n	79	76	73	67
			Mean	2.06	1.82	1.55	1.37
			SD	3.125	3.325	3.456	3.009
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.00	0.00
			Median	1.12	1.00	0.00	0.00
			Q3	2.40	2.00	2.00	2.00
			Max	18.7	25.0	27.0	22.0
	Quite disturbed	FSN-013	n	81	79	77	75
			Mean	0.76	0.48	0.32	0.37
			SD	2.358	2.754	2.099	1.769
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.00	0.00
			Median	0.00	0.00	0.00	0.00
			Q3	0.97	0.00	0.00	0.00
			Max	16.3	22.0	18.0	11.0
		Placebo	n	79	76	73	67
			Mean	1.18	0.43	0.30	0.36
			SD	2.611	0.789	0.828	0.933
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.00	0.00
			Median	0.00	0.00	0.00	0.00
			Q3	1.08	1.00	0.00	0.00
			Max	16.1	4.0	5.0	6.0

表 2.7.6-253 睡眠に対する障害の程度別日数の要約統計量（最大の解析対象集団）（52 週）（続き）

Parameter	Category	Treatment	Statistic	Baseline	Comparative Period	Extension Period	
					Visit 8	Visit 12	Visit 17
Sleep Disturbance (days)	Extremely disturbed	FSN-013	n	81	79	77	75
			Mean	0.29	0.04	0.13	0.17
			SD	1.140	0.338	0.695	0.991
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.00	0.00
			Median	0.00	0.00	0.00	0.00
			Q3	0.00	0.00	0.00	0.00
			Max	9.0	3.0	5.0	8.0
		Placebo	n	79	76	73	67
			Mean	0.17	0.45	0.25	0.03
			SD	0.595	2.665	1.877	0.244
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.00	0.00
			Median	0.00	0.00	0.00	0.00
			Q3	0.00	0.00	0.00	0.00
			Max	4.2	23.0	16.0	2.0

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 11-32 を引用

2.7.6.29.2.4.1.20 労働生産性に対する障害

最大の解析対象集団を対象とした、過去 7 日間の就業効率への影響及び過去 7 日間の日常活動への影響の要約統計量を表 2.7.6-254 に、過去 7 日間の就労時の欠務時間及び過去 7 日間の就労時間の要約統計量を表 2.7.6-255 に示す。

FSN-013 群での投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた 0 から 10 段階で評価した過去 7 日間の就業効率への影響及び過去 7 日間の日常活動への影響（平均値±標準偏差：1.7±2.59 及び 1.8±2.56、以下同様）は、投与 13 周期目（Visit 17／中止時）［1.6±2.19 及び 1.8±2.40］でも同様であった。

投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群での過去 7 日間の就業効率への影響及び過去 7 日間の日常活動への影響は、投与 13 周期目（Visit 17／中止時）でそれぞれ 1.5±2.00 及び 1.6±2.20 であり、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた過去 7 日間の就業効率への影響及び過去 7 日間の日常活動への影響（2.2±2.60 及び 2.4±2.58）に比べて数値的に改善した。また、投与 13 周期（Visit 17／中止時）での過去 7 日間の就業効率への影響及び過去 7 日間の日常活動への影響は、投与 8 周期目（Visit 12）時点での FSN-013 群と同様であった。

FSN-013 群での投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた過去 7 日間の就労時の欠務時間及び過去 7 日間の就労時間は、投与 13 周期目（Visit 17／中止時）でも同様であった。

投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群での過去 7 日間の就労時の欠務時間及び過去 7 日間の就労時間は、比較試験期及び継続投与期を通じて一定の変化を示さなかった。

表 2.7.6-254 過去 7 日間の就業効率への影響及び過去 7 日間の日常活動への影響の要約統計量（最大の解析対象集団）（52 週）

Parameter	Category	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period	Comparative Period	Extension Period	
				Visit 3	Visit 8 / Discontinuation	Visit 12	Visit 17 / Discontinuation
Obstacle to Labor Productivity	Effect on working efficiency during the past 7 days	FSN-013	n	68	72	60	61
			Mean	4 1	1 7	1 7	1 6
			SD	2 73	2 59	2 36	2 19
			Min	0	0	0	0
			Q1	2 0	0 0	0 0	0 0
			Median	3 5	0 0	1 0	1 0
			Q3	7 0	3 0	3 0	3 0
			Max	10	9	9	9
		Placebo	n	59	60	59	60
			Mean	4 3	2 2	1 3	1 5
			SD	3 11	2 60	1 78	2 00
			Min	0	0	0	0
			Q1	2 0	0 0	0 0	0 0
			Median	4 0	1 0	0 0	0 5
			Q3	7 0	3 0	3 0	3 0
			Max	10	9	7	8
	Effect on daily activities during the past 7 days	FSN-013	n	81	81	75	77
			Mean	4 2	1 8	1 5	1 8
			SD	2 79	2 56	2 32	2 40
			Min	0	0	0	0
			Q1	2 0	0 0	0 0	0 0
			Median	4 0	0 0	0 0	1 0
			Q3	6 0	3 0	2 0	3 0
			Max	10	9	8	10
		Placebo	n	79	79	71	74
			Mean	4 5	2 4	1 5	1 6
			SD	3 02	2 58	2 12	2 20
			Min	0	0	0	0
			Q1	2 0	0 0	0 0	0 0
			Median	5 0	2 0	0 0	0 5
			Q3	7 0	4 0	3 0	3 0
			Max	10	9	8	10

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 11-33 を引用

表 2.7.6-255 過去 7 日間の就労時の欠務時間及び過去 7 日間の就労時間の要約統計量（最大の解析対象集団）（52 週）

Parameter	Category	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period	Comparative Period	Extension Period	
				Visit 3	Visit 8 / Discontinuation	Visit 12	Visit 17 / Discontinuation
Obstacle to Labor Productivity	Work time losed during past 7 days (Health Problems) (hr)	FSN-013	n	70	72	62	63
			Mean	1.19	0.74	1.10	1.78
			SD	3.103	2.837	7.144	5.145
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.00	0.00
			Median	0.00	0.00	0.00	0.00
			Q3	0.00	0.00	0.00	0.00
			Max	16.0	16.0	56.0	32.0
		Placebo	n	60	64	59	61
			Mean	0.63	0.66	0.00	1.15
			SD	1.832	3.848	0.000	4.578
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.00	0.00
			Median	0.00	0.00	0.00	0.00
			Q3	0.00	0.00	0.00	0.00
			Max	8.0	30.0	0.0	30.0
	Work time losed during past 7 days (Other Reasons) (hr)	FSN-013	n	70	72	62	63
			Mean	10.11	13.45	17.14	15.25
			SD	23.810	25.388	31.290	26.598
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.00	0.00
			Median	0.00	0.00	0.00	0.00
			Q3	3.50	15.50	24.00	24.00
			Max	96.0	120.0	136.0	96.0
		Placebo	n	60	64	59	61
			Mean	9.78	16.41	11.42	15.61
			SD	22.633	33.829	27.253	27.385
			Min	0.0	0.0	0.0	0.0
			Q1	0.00	0.00	0.00	0.00
			Median	0.00	0.00	0.00	0.00
			Q3	2.50	16.00	5.00	24.00
			Max	96.0	168.0	138.0	120.0

表 2.7.6-255 過去 7 日間の就労時の欠務時間及び過去 7 日間の就労時間の要約統計量（最大の解析対象集団）（52 週）（続き）

Parameter	Category	Treatment	Statistic	Baseline Observation Period	Comparative Period	Extension Period	
				Visit 3	Visit 8 / Discontinuation	Visit 12	Visit 17 / Discontinuation
Obstacle to Labor Productivity	Working time during the past 7 days (hr)	FSN-013	n	70	72	62	64
			Mean	33.63	35.16	32.19	32.40
			SD	13.160	13.142	13.952	14.352
			Min	0.0	1.0	0.0	0.0
			Q1	24.00	28.00	20.00	23.25
			Median	34.75	38.15	33.00	35.00
			Q3	40.00	44.00	40.00	40.00
			Max	62.0	63.0	66.0	59.0
		Placebo	n	60	64	59	61
			Mean	31.89	32.28	34.53	31.72
			SD	14.393	15.642	11.242	12.532
			Min	0.0	0.0	8.0	0.0
			Q1	23.00	20.25	28.00	21.00
			Median	35.00	35.00	35.00	33.00
			Q3	40.00	40.00	40.00	40.00
			Max	65.5	66.0	58.0	54.0

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

Visit 17 / Discontinuation : Visit 17 and Discontinued subjects from Visit 9 to Visit 17.

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 11-34 を引用

2.7.6.29.2.4.1.21 臨床的全般改善度

最大の解析対象集団を対象とした、臨床的全般改善度ごとの被験者の割合を表 2.7.6-256 及び表 2.7.6-257 に示す。

FSN-013 群での投与 13 周期目（Visit 17／中止時）の臨床的全般改善度が「著明な改善（Very much improved）」に該当する被験者の割合は 29.9%（23/77 例）であり、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた割合［9.9%（8/81 例）］に比べて数値的に増加した。一方、「変化なし（No change）」に該当する被験者の割合は 1.3%（1/77 例）であり、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた割合［22.2%（18/81 例）］に比べて数値的に減少した。また、「著明な改善（Very much improved）／改善（Much improved）」に該当する被験者の割合は 70.1%（54/77 例）であり、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた割合［44.4%（36/81 例）］に比べて数値的に増加した。

投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群では、投与 13 周期目（Visit 17／中止時）で「著明な改善（Very much improved）」、「改善（Much improved）」及び「やや改善（Minimally improved）」に該当する被験者の割合は、それぞれ 23.0%（17/74 例）、32.4%（24/74 例）及び 29.7%（22/74 例）であり、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた割合［3.8%（3/79 例）、10.1%（8/79 例）及び 15.2%（12/79 例）］に比べて、いずれの割合も数値的に増加した。一方、「変化なし（No change）」及び「やや悪化（Minimally worse）」に該当する被験者の割合は、それぞれ 13.5%（10/74 例）及び 1.4%（1/74 例）であり、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた割合［63.3%（50/79 例）及び 6.3%（5/79 例）］に比べて数値的に減少した。投与 13 周期目（Visit 17／中止時）で「著明な改善（Very much improved）／改善（Much improved）」に該当する被験者の割合は 55.4%（41/74 例）であり、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた割合［13.9%（11/79 例）］に比べて数値的に増加した。また、投与 13 周期（Visit 17／中止時）での 3 カテゴリーの被験者の割合は、全てのカテゴリーにおいて投与 8 周期目（Visit 12）時点での FSN-013 群と同様であった。

表 2.7.6-256 臨床的全般改善度ごとの被験者の割合（7 カテゴリー）（最大の解析対象集団）（52 週）

Parameter	Category	FSN-013			Placebo		
		Comparative Period	Extension Period		Comparative Period	Extension Period	
		Visit 8 / Discontinuation	Visit 12	Visit 17 / Discontinuation	Visit 8 / Discontinuation	Visit 12	Visit 17 / Discontinuation
		n = 81	n = 75	n = 77	n = 79	n = 71	n = 74
Clinical Global Impression–Improvement	Very much improved	8 (9.9)	14 (18.7)	23 (29.9)	3 (3.8)	14 (19.7)	17 (23.0)
	Much improved	28 (34.6)	29 (38.7)	31 (40.3)	8 (10.1)	18 (25.4)	24 (32.4)
	Minimally improved	27 (33.3)	26 (34.7)	22 (28.6)	12 (15.2)	23 (32.4)	22 (29.7)
	No change	18 (22.2)	6 (8.0)	1 (1.3)	50 (63.3)	13 (18.3)	10 (13.5)
	Minimally worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (6.3)	3 (4.2)	1 (1.4)
	Much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Very much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

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

Visit 17 / Discontinuation : Visit 17 and Discontinued subjects from Visit 9 to Visit 17.

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 11-35 を引用

表 2.7.6-257 臨床的全般改善度ごとの被験者の割合（3 カテゴリー）（最大の解析対象集団）（52 週）

Parameter	Category	FSN-013			Placebo		
		Comparative Period	Extension Period		Comparative Period	Extension Period	
		Visit 8 / Discontinuation	Visit 12	Visit 17 / Discontinuation	Visit 8 / Discontinuation	Visit 12	Visit 17 / Discontinuation
		n = 81	n = 75	n = 77	n = 79	n = 71	n = 74
Clinical Global Impression–Improvement	Very much improved / Much improved	36 (44.4)	43 (57.3)	54 (70.1)	11 (13.9)	32 (45.1)	41 (55.4)
	Minimally improved / No change	45 (55.6)	32 (42.7)	23 (29.9)	62 (78.5)	36 (50.7)	32 (43.2)
	Minimally worse / Much worse / Very much worse	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (7.6)	3 (4.2)	1 (1.4)

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

Visit 17 / Discontinuation : Visit 17 and Discontinued subjects from Visit 9 to Visit 17

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 11-36 を引用

2.7.6.29.2.4.1.22 臨床的全般満足度

最大の解析対象集団を対象とした、臨床的全般満足度ごとの被験者の割合を表 2.7.6-258 及び表 2.7.6-259 に示す。

FSN-013 群での投与 13 周期目（Visit 17／中止時）の臨床的全般満足度が「著しく満足（Remaekably satisfied）」と回答した被験者の割合は 19.5%（15/77 例）であり、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた割合［11.1%（9/81 例）］に比べて数値的に増加した。一方、「満足でも不満でもない（Neither satisfied nor dissatisfied）」及び「やや不満（Somewhat dissatisfied）」と回答した被験者の割合は、それぞれ 5.2%（4/77 例）及び 1.3%（1/77 例）であり、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた割合［13.6%（11/81 例）及び 6.2%（5/81 例）］に比べて数値的に減少した。また、「著しく満足（Remarkably satisfied）／大変満足（Very satisfied）」と回答した被験者の割合は、61.0%（47/77 例）であり、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた割合［49.4%（40/81 例）］に比べて数値的に増加した。

投与 5 周期目に FSN-013 投与の継続投与期に移行したプラセボ群では、投与 13 周期目（Visit 17／中止時）で「著しく満足（Remarkably satisfied）」及び「大変満足（Very satisfied）」に該当する被験者の割合は、それぞれ 9.5%（7/74 例）及び 45.9%（34/74 例）であり、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた割合［0.0%（0/79 例）及び 10.1%（8/79 例）］に比べて数値的に増加した。一方、「満足でも不満でもない（Neither satisfied nor dissatisfied）」、「やや不満（Somewhat dissatisfied）」及び「大変不満（Very dissatisfied）」と回答した被験者の割合は、それぞれ 8.1%（6/74 例）、6.8%（5/74 例）及び 5.4%（4/74 例）であり、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた割合［45.6%（36/79 例）、10.1%（8/79 例）及び 11.4%（9/79 例）］に比べて数値的に減少した。投与 13 周期目（Visit 17／中止時）で「著しく満足（Remaekably satisfied）／大変満足（Very satisdied）」と回答した被験者の割合は 55.4%（41/74 例）であり、投与 4 周期目（Visit 8／中止時）でみられた割合［10.1%（8/79 例）］に比べて数値的に増加した。

表 2.7.6-258 臨床的全般満足度ごとの被験者の割合（7 カテゴリー）（最大の解析対象集団）（52 週）

Parameter	Category	FSN-013			Placebo		
		Comparative Period	Extension Period		Comparative Period	Extension Period	
		Visit 8 / Discontinuation	Visit 12	Visit 17 / Discontinuation	Visit 8 / Discontinuation	Visit 12	Visit 17 / Discontinuation
		n = 81	n = 75	n = 77	n = 79	n = 71	n = 74
Patient Global Impression-Improvement	Remarkably satisfied	9 (11.1)	12 (16.0)	15 (19.5)	0 (0.0)	4 (5.6)	7 (9.5)
	Very satisfied	31 (38.3)	32 (42.7)	32 (41.6)	8 (10.1)	19 (26.8)	34 (45.9)
	Somewhat satisfied	23 (28.4)	20 (26.7)	23 (29.9)	17 (21.5)	29 (40.8)	17 (23.0)
	Neither satisfied nor dissatisfied	11 (13.6)	8 (10.7)	4 (5.2)	36 (45.6)	13 (18.3)	6 (8.1)
	Somewhat dissatisfied	5 (6.2)	2 (2.7)	1 (1.3)	8 (10.1)	5 (7.0)	5 (6.8)
	Very dissatisfied	2 (2.5)	1 (1.3)	2 (2.6)	9 (11.4)	1 (1.4)	4 (5.4)
	Remarkably dissatisfied	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.4)

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

Visit 17 / Discontinuation : Visit 17 and Discontinued subjects from Visit 9 to Visit 17.

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 11-37 を引用

表 2.7.6-259 臨床的全般満足度ごとの被験者の割合（3 カテゴリー）（最大の解析対象集団）（52 週）

Parameter	Category	FSN-013			Placebo		
		Comparative Period	Extension Period		Comparative Period	Extension Period	
		Visit 8 / Discontinuation	Visit 12	Visit 17 / Discontinuation	Visit 8 / Discontinuation	Visit 12	Visit 17 / Discontinuation
		n = 81	n = 75	n = 77	n = 79	n = 71	n = 74
Patient Global Impression-Improvement	Remarkably satisfied / Very satisfied	40 (49.4)	44 (58.7)	47 (61.0)	8 (10.1)	23 (32.4)	41 (55.4)
	Somewhat satisfied / Neither satisfied nor dissatisfied	34 (42.0)	28 (37.3)	27 (35.1)	53 (67.1)	42 (59.2)	23 (31.1)
	Somewhat dissatisfied / Very dissatisfied / Remarkably dissatisfie	7 (8.6)	3 (4.0)	3 (3.9)	18 (22.8)	6 (8.5)	10 (13.5)

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

Visit 17 / Discontinuation : Visit 17 and Discontinued subjects from Visit 9 to Visit 17

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 11-38 を引用

2.7.6.29.3 安全性の評価

「2.7.6.29.3 安全性の評価」では、FSN-013 群は投与 13 周期（52 週）の安全性を評価した。プラセボ群は投与 5 周期目以降に FSN-013 投与に切替えたため、「2.7.6.29.3.1 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量」、「2.7.6.29.3.2 有害事象」、「2.7.6.29.3.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象」、「2.7.6.29.3.5.6 月経／性器出血」及び「2.7.6.29.3.4.1.1 治験期間を通しての臨床検査値」の基準値上限超、基準値下限未満の頻度は投与 9 周期（36 週）、それ以外は投与 13 周期（52 週）の安全性を評価した。

2.7.6.29.3.1 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

解析したデータセットを表 2.7.6-222 に示した。

治験に登録された被験者のうち、2 次登録された被験者で治験薬を少なくとも 1 回以上投与された 160 例（FSN-013 群：81 例、プラセボ群：79 例）を安全性解析対象集団として採用した。そのうち、FSN-013 群は比較試験期以降、プラセボ群は継続投与期以降に治験薬を少なくとも 1 回投与された 155 例（FSN-013 群：81 例、プラセボ群：74 例）を集計対象とした（図 2.7.6-32）。また、治験薬の投与錠数、投与日数、投与期間及び服薬率を表 2.7.6-260 に、投与錠数及び投与期間の区分別頻度を表 2.7.6-261 に示した。服薬率はいずれの群もほぼ 100%であった。

表 2.7.6-260 投与錠数、投与日数、投与期間及び服薬率（安全性解析対象集団）（52 週）

Parameter	Treatment	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Number of Tablets	FSN-013	81	342.2	72.05	19	364.0	364.0	364.0	366
(tablets)*	Placebo	74	237.5	47.15	17	252.0	252.0	252.0	252
Days of Treatment	FSN-013	81	338.7	71.76	19	355.0	364.0	364.0	364
(days)**	Placebo	74	235.3	47.03	16	248.0	252.0	252.0	252
Duration of Treatment	FSN-013	81	342.2	72.04	19	364.0	364.0	364.0	365
(days)***	Placebo	74	237.5	47.02	19	252.0	252.0	252.0	252
Compliance Including	FSN-013	81	99.87	0.655	95.0	100.00	100.00	100.00	100.5
25-28 days (%)****	Placebo	74	99.71	1.765	85.0	100.00	100.00	100.00	100.0
Compliance Excluding	FSN-013	81	99.86	0.688	95.0	100.00	100.00	100.00	100.6
25-28 days (%)*****	Placebo	74	99.73	1.778	85.0	100.00	100.00	100.00	100.5

Number of Tablets (tablets)* : FSN-013 group is counted from the comparative period onward, and placebo group is counted from extension period onward.

Days of Treatment (days)**

FSN-013 : Actual administration days (Excluding days with missed tablets).

Placebo : Actual administration days during the extension period (Excluding days with missed tablets).

Duration of Treatment (days)***

FSN-013 : End date of administration - Start date of administration + 1 (Including placebo administration).

Placebo : End date of administration - Start date of extension period + 1 (Including placebo administration).

Compliance Including 25-28 days (%)**** : is defined as number of tablets taken / treatment period including hormone-free intervals.

Compliance Excluding 25-28 days (%)***** : is defined as number of tablets taken / treatment period excluding hormone-free intervals.

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 12-1 を引用

表 2.7.6-261 投与錠数及び投与期間の区分別頻度（安全性解析対象集団）（52 週）

Parameter	Category	FSN-013	Placebo
		N = 81	N = 79
		n (%)	n (%)
Number of Tablets	Discontinued before Extension Period	-	5 (6.3)
(tablets)	1 - 28	1 (1.2)	1 (1.3)
	29 - 56	1 (1.2)	0 (0.0)
	57 - 84	1 (1.2)	1 (1.3)
	85 - 112	0 (0.0)	3 (3.8)
	113 - 140	1 (1.2)	1 (1.3)
	141 - 168	1 (1.2)	1 (1.3)
	169 - 196	1 (1.2)	0 (0.0)
	197 - 224	0 (0.0)	0 (0.0)
	225 - 252	0 (0.0)	67 (84.8)
	253 - 280	0 (0.0)	0 (0.0)
	281 - 308	0 (0.0)	0 (0.0)
	309 - 336	4 (4.9)	0 (0.0)
	337 - 364	69 (85.2)	0 (0.0)
	365 <=	2 (2.5)	0 (0.0)
Duration of Treatment	Discontinued before Extension Period	-	5 (6.3)
(days)	1 - 28	1 (1.2)	1 (1.3)
	29 - 56	1 (1.2)	0 (0.0)
	57 - 84	1 (1.2)	1 (1.3)
	85 - 112	0 (0.0)	3 (3.8)
	113 - 140	1 (1.2)	1 (1.3)
	141 - 168	1 (1.2)	1 (1.3)
	169 - 196	1 (1.2)	0 (0.0)
	197 - 224	0 (0.0)	0 (0.0)
	225 - 252	0 (0.0)	67 (84.8)
	253 - 280	0 (0.0)	0 (0.0)
	281 - 308	0 (0.0)	0 (0.0)
	309 - 336	4 (4.9)	0 (0.0)
	337 - 364	70 (86.4)	0 (0.0)
	365 <=	1 (1.2)	0 (0.0)

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

In the placebo group, subjects who discontinued before entering the extension period are counted as Discontinued before Extension Period.

引用元：FSN-013P-03 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 12-2 を引用

2.7.6.29.3.2 有害事象

2.7.6.29.3.2.1 有害事象の簡潔な要約

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 TEAE は、FSN-013 群で 100.0%（81/81 例）、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 95.9%（71/74 例）に発現し、治験薬との因果関係が「関連あり」である TEAE は FSN-013 群で 93.8%（76/81 例）、プラセボ群で 90.5%（67/74 例）に発現した。

死亡は認められなかった。

その他の重篤な有害事象として PT 別で、FSN-013 群で統合失調感情障害が 1 例に 1 件、物質使用障害が 1 例に 1 件、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）でトリプルネガティブ乳癌が 1 例に 1 件認められた（表 2.7.6-264）。また、治験薬投与前のベースライン観察期間中に虫垂炎が 1 例に 1 件、治験終了後に子宮平滑筋肉腫が 1 例に 1 件認められた。

他の重要な TEAE として PT 別で、FSN-013 群で、片頭痛が 1 例に 1 件、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）で貧血が 1 例に 1 件、フィブリン D ダイマー増加が 1 例に 1 件、可溶性フィブリンモノマー複合体増加が 1 例に 1 件、前兆を伴う片頭痛が 1 例に 1 件、月経中間期出血が 1 例に 1 件認められた（表 2.7.6-265）。

治験薬に関する処置が「投与中止」である TEAE として PT 別で、FSN-013 群で、片頭痛が 1 例に 1 件、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、貧血が 1 例に 1 件、フィブリン D ダイマー増加が 1 例に 1 件、可溶性フィブリンモノマー複合体増加が 1 例に 1 件、前兆を伴う片頭痛が 1 例に 1 件、月経中間期出血が 1 例に 1 件認められた（表 2.7.6-266）。

特に注目すべき TEAE として PT 別で、血栓症に関連する有害事象、DRSP 投与に関連すると考えられる有害事象及び器質性疾患に関連する有害事象は認められなかった。EP 配合剤投与に関連すると考えられるその他の有害事象として PT 別で、FSN-013 群で、片頭痛が 1 例に 1 件、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、前兆を伴う片頭痛が 1 例に 1 件認められた（表 2.7.6-267）。

2.7.6.29.3.2.2 有害事象の表示

症例報告書に記載された有害事象名は、MedDRA バージョン 24.0 を用い、器官系の分類には MedDRA の SOC を、有害事象名には PT を用いて読み替え、本文中の日本語訳に MedDRA/J バージョン 24.0 を用いた。

2.7.6.29.3.2.3 有害事象の分析

2.7.6.29.3.2.3.1 SOC 別、PT 別 TEAE の発現状況

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、比較的よくみられる TEAE（いずれかの群で発現割合 2%以上）の SOC 別、PT 別の発現割合を表 2.7.6-262 に示した。

SOC 別で、FSN-013 群及びプラセボ群（FSN-013 投与に切り替えた 36 週間のデータのみを集計）のいずれかで 5%以上の発現割合で認められた TEAE は、FSN-013 群の発現割合が高い順に、「生殖系および乳房障害」［FSN-013 群：91.4%（74/81 例）、プラセボ群：82.4%（61/74 例）］、「感染症および寄生虫症」［FSN-013 群：59.3%（48/81 例）、プラセボ群：54.1%（40/74

例)]、「一般・全身障害および投与部位の状態」[FSN-013 群：46.9%（38/81 例)、プラセボ群：28.4%（21/74 例)]、「胃腸障害」[FSN-013 群：42.0%（34/81 例)、プラセボ群：23.0%（17/74 例)]、「神経系障害」[FSN-013 群：42.0%（34/81 例)、プラセボ群：37.8%（28/74 例)]、「筋骨格系および結合組織障害」[FSN-013 群：29.6%（24/81 例)、プラセボ群：13.5%（10/74 例)]、「皮膚および皮下組織障害」[FSN-013 群：23.5%（19/81 例)、プラセボ群：16.2%（12/74 例)]、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」[FSN-013 群：21.0%（17/81 例)、プラセボ群：13.5%（10/74 例)]、「臨床検査」[FSN-013 群：16.0%（13/81 例)、プラセボ群：8.1%（6/74 例)]、「傷害、中毒および処置合併症」[FSN-013 群：12.3%（10/81 例)、プラセボ群：14.9%（11/74 例)]、「耳および迷路障害」[FSN-013 群：11.1%（9/81 例)、プラセボ群：6.8%（5/74 例)]、「精神障害」[FSN-013 群：8.6%（7/81 例)、プラセボ群：4.1%（3/74 例)]、「血液およびリンパ系障害」[FSN-013 群：7.4%（6/81 例)、プラセボ群：4.1%（3/74 例)] 及び「眼障害」「FSN-013 群：6.2%（5/81 例)、プラセボ群：4.1%（3/74 例)」であった。

PT 別で、FSN-013 群及びプラセボ群（FSN-013 投与に切り替えた 36 週間のデータのみを集計）のいずれかで 5%以上の発現割合で認められた TEAE は、FSN-013 群の発現割合が高い順に、「月経中間期出血」[FSN-013 群：81.5%（66/81 例)、プラセボ群：71.6%（53/74 例)]、「COVID-19」[FSN-013 群：33.3%（27/81 例)、プラセボ群：23.0%（17/74 例)]、「頭痛」[FSN-013 群：32.1%（26/81 例)、プラセボ群：29.7%（22/74 例)]、「発熱」[FSN-013 群：30.9%（25/81 例)、プラセボ群：23.0%（17/74 例)]、「重度月経出血」[FSN-013 群：23.5%（19/81 例)、プラセボ群：10.8%（8/74 例)]、「上咽頭炎」[FSN-013 群：21.0%（17/81 例)、プラセボ群：13.5%（10/74 例)]、「悪心」[FSN-013 群：13.6%（11/81 例)、プラセボ群：10.8%（8/74 例)]、「ワクチン接種部位疼痛」[FSN-013 群：12.3%（10/81 例)、プラセボ群：2.7%（2/74 例)]、「外陰部腟カンジダ症」[FSN-013 群：9.9%（8/81 例)、プラセボ群：8.1%（6/74 例)]、「口腔咽頭痛」[FSN-013 群：8.6%（7/81 例)、プラセボ群：2.7%（2/74 例)]、「上腹部痛」[FSN-013 群：8.6%（7/81 例)、プラセボ群：1.4%（1/74 例)]、「乳房痛」[FSN-013 群：7.4%（6/81 例)、プラセボ群：9.5%（7/74 例)]、「下痢」[FSN-013 群：7.4%（6/81 例)、プラセボ群：1.4%（1/74 例)]、「膀胱炎」[FSN-013 群：7.4%（6/81 例)、プラセボ群：1.4%（1/74 例)]、「倦怠感」[FSN-013 群：6.2%（5/81 例)、プラセボ群：6.8%（5/74 例)]、「骨盤痛」[FSN-013 群：6.2%（5/81 例)、プラセボ群：5.4%（4/74 例)]、「歯痛」[FSN-013 群：6.2%（5/81 例)、プラセボ群：5.4%（4/74 例)]、「背部痛」[FSN-013 群：6.2%（5/81 例)、プラセボ群：5.4%（4/74 例)]、「コロナウイルス感染」[FSN-013 群：6.2%（5/81 例)、プラセボ群：4.1%（3/74 例)]、「回転性めまい」[FSN-013 群：6.2%（5/81 例)、プラセボ群：2.7%（2/74 例)]、「咳嗽」[FSN-013 群：6.2%（5/81 例)、プラセボ群：1.4%（1/74 例)]、「胃腸炎」[FSN-013 群：6.2%（5/81 例)、プラセボ群：1.4%（1/74 例)]、「頚部痛」[FSN-013 群：6.2%（5/81 例)、プラセボ群：0.0%（0/74 例)]、「傾眠」[FSN-013 群：3.7%（3/81 例)、プラセボ群：5.4%（4/74 例)]、「希発月経」[FSN-013 群：1.2%（1/81 例)、プラセボ群：10.8%（8/74 例)]、「細菌性外陰腟炎」[FSN-013 群：1.2%（1/81 例)、プラセボ群：6.8%（5/74 例)]、「フィブリン D ダイマー増加」[FSN-013 群：2.5%（2/81 例)、プラセボ群：5.4%（4/74 例)]、「咽頭炎」[FSN-013 群：1.2%（1/81 例)、プラセボ群：5.4%（4/74 例)] 及び「上気道の炎症」[FSN-013 群：0.0%（0/81 例)、プラセボ群：5.4%（4/74 例)] であった。

表 2.7.6-262 比較的よくみられる TEAE（いずれかの群で発現割合 2%以上）の SOC 別、PT 別の発現割合（安全性解析対象集団）（52 週）

System Organ Class Preferred Term	FSN-013 N = 81		Placebo N = 74	
	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Any Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events	859	81 (100.0)	550	71 (95.9)
Blood and lymphatic system disorders	6	6 (7.4)	3	3 (4.1)
Lymphadenopathy	2	2 (2.5)	1	1 (1.4)
Anaemia	1	1 (1.2)	2	2 (2.7)
Ear and labyrinth disorders	10	9 (11.1)	6	5 (6.8)
Vertigo	5	5 (6.2)	2	2 (2.7)
Vertigo positional	0	0 (0.0)	2	2 (2.7)
Gastrointestinal disorders	70	34 (42.0)	29	17 (23.0)
Abdominal pain upper	12	7 (8.6)	1	1 (1.4)
Nausea	11	11 (13.6)	9	8 (10.8)
Diarrhoea	10	6 (7.4)	3	1 (1.4)
Stomatitis	7	4 (4.9)	0	0 (0.0)
Toothache	5	5 (6.2)	4	4 (5.4)
Dental caries	4	4 (4.9)	2	2 (2.7)
Abdominal pain	3	3 (3.7)	3	1 (1.4)
Constipation	3	3 (3.7)	2	2 (2.7)
Gastritis	3	2 (2.5)	0	0 (0.0)
Abdominal discomfort	2	2 (2.5)	1	1 (1.4)
Anal fissure	2	2 (2.5)	0	0 (0.0)
Enterocolitis	2	2 (2.5)	0	0 (0.0)
Vomiting	2	2 (2.5)	0	0 (0.0)
Abdominal distension	1	1 (1.2)	2	2 (2.7)
General disorders and administration site conditions	54	38 (46.9)	30	21 (28.4)
Pyrexia	30	25 (30.9)	17	17 (23.0)
Vaccination site pain	11	10 (12.3)	2	2 (2.7)
Malaise	5	5 (6.2)	6	5 (6.8)
Fatigue	2	2 (2.5)	1	1 (1.4)
Immune system disorders	2	2 (2.5)	0	0 (0.0)
Seasonal allergy	2	2 (2.5)	0	0 (0.0)
Infections and infestations	109	48 (59.3)	63	40 (54.1)
COVID-19	27	27 (33.3)	17	17 (23.0)
Nasopharyngitis	27	17 (21.0)	12	10 (13.5)
Genital herpes	9	2 (2.5)	0	0 (0.0)
Vulvovaginal candidiasis	8	8 (9.9)	6	6 (8.1)
Cystitis	7	6 (7.4)	1	1 (1.4)

表 2.7.6-262 比較的よくみられる TEAE（いずれかの群で発現割合 2%以上）の SOC 別、PT 別の発現割合（安全性解析対象集団）（52 週）（続き）

System Organ Class Preferred Term	FSN-013 N = 81		Placebo N = 74	
	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Any Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events	859	81 (100.0)	550	71 (95.9)
Gastroenteritis	6	5 (6.2)	1	1 (1.4)
Coronavirus infection	5	5 (6.2)	3	3 (4.1)
Tonsillitis	4	3 (3.7)	0	0 (0.0)
Gingivitis	2	2 (2.5)	3	3 (4.1)
Influenza	2	2 (2.5)	1	1 (1.4)
Periodontitis	2	2 (2.5)	0	0 (0.0)
Bacterial vulvovaginitis	1	1 (1.2)	6	5 (6.8)
Pharyngitis	1	1 (1.2)	4	4 (5.4)
Vulvitis	1	1 (1.2)	3	2 (2.7)
Pericoronitis	0	0 (0.0)	2	2 (2.7)
Injury, poisoning and procedural complications	12	10 (12.3)	13	11 (14.9)
Procedural pain	5	4 (4.9)	4	3 (4.1)
Arthropod sting	2	2 (2.5)	0	0 (0.0)
Ligament sprain	2	2 (2.5)	3	2 (2.7)
Contusion	0	0 (0.0)	2	2 (2.7)
Investigations	21	13 (16.0)	9	6 (8.1)
Soluble fibrin monomer complex increased	4	4 (4.9)	2	2 (2.7)
Thrombin-antithrombin III complex increased	4	4 (4.9)	1	1 (1.4)
Blood creatine phosphokinase increased	2	2 (2.5)	0	0 (0.0)
Fibrin D dimer increased	2	2 (2.5)	4	4 (5.4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	29	24 (29.6)	13	10 (13.5)
Neck pain	6	5 (6.2)	0	0 (0.0)
Back pain	5	5 (6.2)	4	4 (5.4)
Arthralgia	3	3 (3.7)	2	2 (2.7)
Musculoskeletal stiffness	3	3 (3.7)	2	1 (1.4)
Myalgia	3	3 (3.7)	1	1 (1.4)
Arthritis	2	2 (2.5)	0	0 (0.0)
Osteoarthritis	2	2 (2.5)	0	0 (0.0)
Pain in extremity	2	2 (2.5)	0	0 (0.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	3	2 (2.5)	3	3 (4.1)
Uterine leiomyoma	2	2 (2.5)	1	1 (1.4)
Nervous system disorders	88	34 (42.0)	60	28 (37.8)
Headache	74	26 (32.1)	51	22 (29.7)
Dizziness	4	3 (3.7)	1	1 (1.4)

表 2.7.6-262 比較的よくみられる TEAE（いずれかの群で発現割合 2%以上）の SOC 別、PT 別の発現割合（安全性解析対象集団）（52 週）（続き）

System Organ Class Preferred Term	FSN-013 N = 81		Placebo N = 74	
	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Any Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events	859	81 (100.0)	550	71 (95.9)
Somnolence	3	3 (3.7)	4	4 (5.4)
Parosmia	2	2 (2.5)	1	1 (1.4)
Taste disorder	2	2 (2.5)	1	1 (1.4)
Psychiatric disorders	9	7 (8.6)	3	3 (4.1)
Depression	2	2 (2.5)	0	0 (0.0)
Insomnia	1	1 (1.2)	2	2 (2.7)
Reproductive system and breast disorders	375	74 (91.4)	281	61 (82.4)
Intermenstrual bleeding	297	66 (81.5)	235	53 (71.6)
Heavy menstrual bleeding	30	19 (23.5)	12	8 (10.8)
Abnormal uterine bleeding	15	4 (4.9)	7	1 (1.4)
Breast pain	7	6 (7.4)	8	7 (9.5)
Pelvic pain	7	5 (6.2)	4	4 (5.4)
Hypomenorrhoea	3	3 (3.7)	3	2 (2.7)
Polymenorrhoea	3	3 (3.7)	1	1 (1.4)
Vulvovaginal pruritus	3	3 (3.7)	0	0 (0.0)
Cervical polyp	2	2 (2.5)	0	0 (0.0)
Oligomenorrhoea	2	1 (1.2)	8	8 (10.8)
Breast discomfort	0	0 (0.0)	2	2 (2.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	25	17 (21.0)	15	10 (13.5)
Oropharyngeal pain	8	7 (8.6)	2	2 (2.7)
Cough	7	5 (6.2)	1	1 (1.4)
Cough variant asthma	4	2 (2.5)	0	0 (0.0)
Rhinitis allergic	2	2 (2.5)	3	2 (2.7)
Productive cough	1	1 (1.2)	2	2 (2.7)
Upper respiratory tract inflammation	0	0 (0.0)	5	4 (5.4)
Skin and subcutaneous tissue disorders	26	19 (23.5)	14	12 (16.2)
Acne	5	4 (4.9)	1	1 (1.4)
Dermatitis contact	3	3 (3.7)	1	1 (1.4)
Urticaria	3	3 (3.7)	2	2 (2.7)
Dermatitis	2	2 (2.5)	0	0 (0.0)
Miliaria	2	2 (2.5)	0	0 (0.0)
Pruritus	2	2 (2.5)	0	0 (0.0)
Eczema	1	1 (1.2)	4	3 (4.1)

MedDRA : Version 24.0

Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events : Treatment emergent adverse events with incidence of 2% or more in at least one of the groups.

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）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 12-3 を引用

2.7.6.29.3.2.3.2 治験薬と因果関係ありと判定された TEAE の発現状況

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、比較的よくみられる治験薬との因果関係が「関連あり」である TEAE（いずれかの群で発現割合 2%以上）の SOC 別、PT 別の発現割合を表 2.7.6-263 に示した。

SOC 別で、FSN-013 群及びプラセボ群（FSN-013 投与に切り替えた 36 週間のデータのみを集計）のいずれかで 5%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 は、FSN-013 群の発現割合が高い順に、「生殖系および乳房障害」[FSN-013 群：90.1%（73/81 例）、プラセボ群：82.4%（61/74 例）]、「胃腸障害」[FSN-013 群：18.5%（15/81 例）、プラセボ群：16.2%（12/74 例）]、「神経系障害」[FSN-013 群：12.3%（10/81 例）、プラセボ群：18.9%（14/74 例）]、「臨床検査」[FSN-013 群：9.9%（8/81 例）、プラセボ群：5.4%（4/74 例）]、「一般・全身障害および投与部位の状態」[FSN-013 群：7.4%（6/81 例）、プラセボ群：6.8%（5/74 例）] 及び「皮膚および皮下組織障害」[FSN-013 群：6.2%（5/81 例）、プラセボ群：9.5%（7/74 例）] であった。

PT 別で、FSN-013 群及びプラセボ群（FSN-013 投与に切り替えた 36 週間のデータのみを集計）のいずれかで 5%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 は、FSN-013 群の発現割合が高い順に、「月経中間期出血」[FSN-013 群：79.0%（64/81 例）、プラセボ群：70.3%（52/74 例）]、「重度月経出血」[FSN-013 群：23.5%（19/81 例）、プラセボ群：9.5%（7/74 例）]、「悪心」[FSN-013 群：9.9%（8/81 例）、プラセボ群：10.8%（8/74 例）]、「乳房痛」[FSN-013 群：7.4%（6/81 例）、プラセボ群：9.5%（7/74 例）]、「頭痛」[FSN-013 群：6.2%（5/81 例）、プラセボ群：12.2%（9/74 例）]、「骨盤痛」[FSN-013 群：6.2%（5/81 例）、プラセボ群：4.1%（3/74 例）]、「倦怠感」[FSN-013 群：2.5%（2/81 例）、プラセボ群：5.4%（4/74 例）]、「フィブリン D ダイマー増加」[FSN-013 群：2.5%（2/81 例）、プラセボ群：5.4%（4/74 例）] 及び「希発月経」[FSN-013 群：1.2%（1/81 例）、プラセボ群：10.8%（8/74 例）] であった。

表 2.7.6-263 比較的よくみられる治験薬との因果関係が「関連あり」である TEAE（いずれかの群で発現割合 2%以上）の発現割合（安全性解析対象集団）（52 週）

System Organ Class Preferred Term	FSN-013 N = 81		Placebo N = 74	
	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Any Relatively Common Drug-Related Treatment Emergent Adverse Events	451	76 (93.8)	331	67 (90.5)
Blood and lymphatic system disorders	1	1 (1.2)	2	2 (2.7)
Anaemia	0	0 (0.0)	2	2 (2.7)
Ear and labyrinth disorders	4	3 (3.7)	1	1 (1.4)
Vertigo	2	2 (2.5)	1	1 (1.4)
Gastrointestinal disorders	19	15 (18.5)	14	12 (16.2)
Nausea	8	8 (9.9)	8	8 (10.8)
Diarrhoea	5	3 (3.7)	0	0 (0.0)
Constipation	2	2 (2.5)	1	1 (1.4)
Abdominal distension	1	1 (1.2)	2	2 (2.7)
General disorders and administration site conditions	6	6 (7.4)	6	5 (6.8)
Malaise	2	2 (2.5)	4	4 (5.4)
Investigations	11	8 (9.9)	5	4 (5.4)
Soluble fibrin monomer complex increased	3	3 (3.7)	1	1 (1.4)
Thrombin-antithrombin III complex increased	3	3 (3.7)	0	0 (0.0)
Fibrin D dimer increased	2	2 (2.5)	4	4 (5.4)
Nervous system disorders	30	10 (12.3)	16	14 (18.9)
Headache	24	5 (6.2)	10	9 (12.2)
Somnolence	3	3 (3.7)	3	3 (4.1)
Dizziness	2	2 (2.5)	1	1 (1.4)
Reproductive system and breast disorders	364	73 (90.1)	274	61 (82.4)
Intermenstrual bleeding	294	64 (79.0)	232	52 (70.3)
Heavy menstrual bleeding	29	19 (23.5)	10	7 (9.5)
Abnormal uterine bleeding	14	4 (4.9)	7	1 (1.4)
Breast pain	7	6 (7.4)	8	7 (9.5)
Pelvic pain	7	5 (6.2)	3	3 (4.1)
Hypomenorrhoea	3	3 (3.7)	3	2 (2.7)
Cervical polyp	2	2 (2.5)	0	0 (0.0)
Polymenorrhoea	2	2 (2.5)	1	1 (1.4)
Oligomenorrhoea	2	1 (1.2)	8	8 (10.8)
Breast discomfort	0	0 (0.0)	2	2 (2.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	6	5 (6.2)	7	7 (9.5)
Acne	5	4 (4.9)	1	1 (1.4)
Eczema	1	1 (1.2)	3	3 (4.1)

MedDRA : Version 24.0

Relatively Common Drug-Related Treatment Emergent Adverse Events : Drug-related treatment emergent adverse events with incidence of 2% or more in at least one of the groups.

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）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 12-4 を引用

2.7.6.29.3.2.3.3 重症度別の TEAE の発現状況

重症度が重度であった TEAE として PT 別で、FSN-013 群に、血中クレアチンホスホキナーゼ増加（1 例に 1 件）、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）にトリプルネガティブ乳癌（1 例に 1 件）が認められたが、治験薬との因果関係はないと判断された。

重症度が中等度であった TEAE として PT 別で、FSN-013 群で 27 例に 65 件、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 18 例に 51 件認められた。そのうち、治験薬との因果関係が「関連あり」である TEAE は、FSN-013 群で、鉄欠乏性貧血（1 例に 1 件）、倦怠感（1 例に 1 件）、子宮平滑筋腫（1 例に 1 件）、傾眠（1 例に 1 件）、片頭痛（1 例に 1 件）及び重度月経出血（1 例に 2 件）であり、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、頭痛（2 例に 2 件）、貧血（1 例に 1 件）、浮動性めまい（1 例に 1 件）、前兆を伴う片頭痛（1 例に 1 件）及び月経中間期出血（1 例に 1 件）であった。

2.7.6.29.3.2.3.4 投与周期別の TEAE の発現状況

「2.7.6.29.3.2.3.2 治験薬と因果関係ありと判定された TEAE の発現状況」に示した治験薬との因果関係が「関係あり」である TEAE のうち、PT 別で、FSN-013 群及びプラセボ群（FSN-013 投与に切り替えた 36 週間のデータのみを集計）のいずれかで発現割合が 5%以上の TEAE について検討した。

月経中間期出血は、FSN-013 群で投与 1 周期目の発現割合が比較的高く、投与 2 周期目で減少し、その後顕著な変動はなかった。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）でも FSN-013 の投与 1 周期目の発現割合が比較的高く、FSN-013 の投与 2 周期目で減少し、その後顕著な変動はなかった。

重度月経出血は、FSN-013 群では投与 1 周期目の発現割合が最も高く、投与 2 周期目以降は減少した。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）では投与期間に伴う発現割合の顕著な変動は認められず、投与期間と発現割合との明らかな関係は認められなかった。

悪心及び乳房痛は、FSN-013 群で投与 1 周期目の発現割合が最も高く、投与継続とともに減少した。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）でも FSN-013 の投与 1 周期目の発現割合が最も高く、投与継続とともに減少した。

頭痛、骨盤痛、倦怠感及びフィブリン D ダイマー増加は、FSN-013 群及びプラセボ群（FSN-013 投与に切り替えた 36 週間のデータのみを集計）で投与期間に伴う発現割合の顕著な変動は認められず、投与期間と発現割合との明らかな関係は認められなかった。

希発月経は、FSN-013 群で投与期間に伴う発現割合の顕著な変動は認められず、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 FSN-013 の投与 1 周期目の発現割合が最も高かった。

2.7.6.29.3.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

2.7.6.29.3.3.1 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の一覧表

2.7.6.29.3.3.1.1 死亡

投与 13 周期終了時点までの死亡は認められなかった。

2.7.6.29.3.3.1.2 その他の重篤な有害事象

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、その他の重篤な TEAE の SOC 別、PT 別の発現割合を表 2.7.6-264 に示した。

その他の重篤な TEAE として PT 別で、FSN-013 群で、統合失調感情障害が 1 例に 1 件、物質使用障害が 1 例に 1 件認められた。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、トリプルネガティブ乳癌が 1 例に 1 件認められた。その他の重篤な有害事象として PT 別で、治験薬投与前のベースライン観察期間中に虫垂炎が 1 例に 1 件、治験終了後に子宮平滑筋肉腫が 1 例に 1 件認められた。

表 2.7.6-264 その他の重篤な TEAE の SOC 別、PT 別の発現割合（安全性解析対象集団）（52 週）

System Organ Class Preferred Term	FSN-013		Placebo	
	N = 81		N = 74	
	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Any Serious Treatment Emergent Adverse Events	2	1 (1.2)	1	1 (1.4)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	0 (0.0)	1	1 (1.4)
Triple negative breast cancer	0	0 (0.0)	1	1 (1.4)
Psychiatric disorders	2	1 (1.2)	0	0 (0.0)
Schizoaffective disorder	1	1 (1.2)	0	0 (0.0)
Substance use disorder	1	1 (1.2)	0	0 (0.0)

MedDRA : Version 24.0

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）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 12-5 を引用

2.7.6.29.3.3.1.3 他の重要な有害事象

治験実施計画書に、有害事象の発現のために治験薬の投与を中止、減量、又は重要な併用療法の追加をせざるを得なかった事象を、他の重要な有害事象と定義した。

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、他の重要な TEAE の SOC 別、PT 別の発現割合を表 2.7.6-265 に示した。

他の重要な TEAE として PT 別で、FSN-013 群で、片頭痛が 1 例に 1 件認められた。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、貧血が 1 例に 1 件、フィブリン D ダイマー増加が 1 例に 1 件、可溶性フィブリンモノマー複合体増加が 1 例に 1 件、前兆を伴う片頭痛が 1 例に 1 件、月経中間期出血が 1 例に 1 件認められた。

表 2.7.6-265 他の重要な TEAE の SOC 別、PT 別の発現割合（安全性解析対象集団）（52 週）

System Organ Class Preferred Term	FSN-013 N = 81		Placebo N = 74	
	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Any Other Significant Treatment Emergent Adverse Events	1	1 (1.2)	5	3 (4.1)
Blood and lymphatic system disorders	0	0 (0.0)	1	1 (1.4)
Anaemia	0	0 (0.0)	1	1 (1.4)
Investigations	0	0 (0.0)	2	1 (1.4)
Fibrin D dimer increased	0	0 (0.0)	1	1 (1.4)
Soluble fibrin monomer complex increased	0	0 (0.0)	1	1 (1.4)
Nervous system disorders	1	1 (1.2)	1	1 (1.4)
Migraine	1	1 (1.2)	0	0 (0.0)
Migraine with aura	0	0 (0.0)	1	1 (1.4)
Reproductive system and breast disorders	0	0 (0.0)	1	1 (1.4)
Intermenstrual bleeding	0	0 (0.0)	1	1 (1.4)

MedDRA : Version 24.0

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）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 12-6 を引用

2.7.6.29.3.3.1.3.1 中止に至った TEAE の発現状況

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、治験薬に関する処置が「投与中止」である TEAE の SOC 別、PT 別の発現割合を表 2.7.6-266 に示した。

治験薬に関する処置が「投与中止」である TEAE として PT 別で、FSN-013 群で、片頭痛が 1 例に 1 件認められた。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、貧血が 1 例に 1 件、フィブリン D ダイマー増加が 1 例に 1 件、可溶性フィブリンモノマー複合体増加が 1 例に 1 件、前兆を伴う片頭痛が 1 例に 1 件、月経中間期出血が 1 例に 1 件認められた。

表 2.7.6-266 治験薬に関する処置が「投与中止」である TEAE の SOC 別、PT 別の発現割合（安全性解析対象集団）（52 週）

System Organ Class Preferred Term	FSN-013 N = 81		Placebo N = 74	
	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Any Treatment Emergent Adverse Events Leading to Study Treatment Discontinuation	1	1 (1.2)	5	3 (4.1)
Blood and lymphatic system disorders	0	0 (0.0)	1	1 (1.4)
Anaemia	0	0 (0.0)	1	1 (1.4)
Investigations	0	0 (0.0)	2	1 (1.4)
Fibrin D dimer increased	0	0 (0.0)	1	1 (1.4)
Soluble fibrin monomer complex increased	0	0 (0.0)	1	1 (1.4)
Nervous system disorders	1	1 (1.2)	1	1 (1.4)
Migraine	1	1 (1.2)	0	0 (0.0)
Migraine with aura	0	0 (0.0)	1	1 (1.4)
Reproductive system and breast disorders	0	0 (0.0)	1	1 (1.4)
Intermenstrual bleeding	0	0 (0.0)	1	1 (1.4)

MedDRA : Version 24.0

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）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 12-7 を引用

2.7.6.29.3.3.1.4 特に注目すべき TEAE の発現状況

治験実施計画書で特に注目すべき TEAE として、血栓症（血栓塞栓症を含む）に関連する有害事象、EP 配合剤投与に関連すると考えられるその他の有害事象、DRSP 投与に関連すると考えられる有害事象、器質性疾患に関連する有害事象の 4 種類を設定した。

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、特に注目すべき TEAE の SOC 別、PT 別の発現割合を表 2.7.6-267 に示した。

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、特に注目すべき TEAE のうち、血栓症に関連する有害事象、DRSP 投与に関連すると考えられる有害事象及び器質性疾患に関連する有害事象は認められなかった。EP 配合剤投与に関連すると考えられるその他の有害事象として PT 別で、FSN-013 群で、片頭痛が 1 例に 1 件認められた。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、前兆を伴う片頭痛が 1 例に 1 件認められた。

表 2.7.6-267 特に注目すべき TEAE の SOC 別、PT 別の発現割合（安全性解析対象集団）（52 週）

TEAESI Grouping Preferred Term	FSN-013 N = 81		Placebo N = 74	
	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Any Treatment Emergent Adverse Events of Special Interest Specific for EP Product	1	1 (1.2)	1	1 (1.4)
AE Specific for EP Product	1	1 (1.2)	1	1 (1.4)
Migraine	1	1 (1.2)	0	0 (0.0)
Migraine with aura	0	0 (0.0)	1	1 (1.4)

MedDRA : Version 24.0

TEAESI : Treatment Emergent Adverse Event of Special Interest

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）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 12-8 を引用

2.7.6.29.3.3.2 死亡、その他の重篤な有害事象及び他のいくつかの重要な有害事象の叙述

投与 13 周期終了時点までの死亡は認められなかった。

投与 13 周期終了時点までのその他の重篤な TEAE として、PT 別で、FSN-013 群で、統合失調感情障害が 1 例に 1 件、物質使用障害が 1 例に 1 件認められた。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、トリプルネガティブ乳癌が 1 例に 1 件認められた。その他の重篤な有害事象として、虫垂炎が治験薬投与前のベースライン観察期間中に 1 例に 1 件、治験終了後に子宮平滑筋肉腫が 1 例に 1 件認められた。

FSN-013 群の統合失調感情障害、物質使用障害は、[redacted] 歳の女性（[redacted]）に認められた。治験薬投与終了後、Vsit 19 の来院前に錯乱状態となり、翌日医療保護入院となった。尿検査でベンゾジアゼピン及び大麻が陽性であったが、本人は違法薬物の使用は否定し、カンナビノイドリキッドを吸引したことを認めた。症状が落ち着き、退院したことから転帰は「軽快」とした。当該事象は回復には至っていないものの症状は落ち着いており、他院通院中であったことから、安全性も確保されていると治験責任医師より判断され、重篤な有害事象としてのフォローを終了することとした。本人が吸引を認めている、カンナビノイドリキッドでも大麻が擬陽性に出る可能性があるとの精神科医のコメントから、当該事象は何らかの物質摂取をしたことが原因と考えられるため、治験薬との関連はなしと判断された。

プラセボ群のトリプルネガティブ乳癌は[redacted] 歳の女性（[redacted]）に認められた。継続投与期間中に被験者が左乳房のしこりに気づき他院を受診したところトリプルネガティブ乳癌（ステージ II-a）と診断された。被験者からの申し出により治験を中止した。他院での治療により腫瘍の縮小が認められているが軽快とは言い難く、転帰は「未回復」と判断された。プロトコールに従い追跡調査をしていたが、回復の見込みは長期に渡ること、悪化はしておらず他院で継続してフォローされており安全性にも問題ないことから、重篤な有害事象の追跡調査は終了と判断された。治験薬服薬期間が 7 ヶ月であること、トリプルネガティブ乳癌は遺伝的要因が強く女性ホルモン依存性の疾患ではないことから、治験薬との関連はなしと治験責任医師より判断された。

虫垂炎は、治験薬投与前のベースライン観察期間中に、[redacted] 歳の女性（[redacted]）で認められた。Visit 3 の来院前に腹痛で近医受診したところ虫垂炎と診断され、即日緊急手術（腹腔鏡下虫垂切除術）を受けた。術後の経過も安定し、3 日後に退院したため、治験責任医師より当重篤な有害事象は「回復」と判断され、治験は継続された。治験薬投与開始前に発現したため、治験薬との関連なしと判断された。

子宮平滑筋肉腫は[redacted] 歳の女性（[redacted]）で認められた。継続投与期間中に、MRI にて子宮平滑筋腫が認められた。肉腫を疑う所見は認められなかったが、被験者の申し出により治験が中止され、経過観察を行うこととした。後観察期終了まで肉腫は認められなかったが、治験終了後に他院を受診し病理組織診断にて子宮平滑筋肉腫（IB 期）と診断された。子宮平滑筋肉腫は生命予後に係るため重篤と判断した。悪性病変であることから術後も 5 年の経過観察が必要であり、転帰は「軽快」とした。治験開始前から存在し、画像診断困難であった初期の子宮肉腫が増大した可能性が高く、治験薬との関連はなしと判断された。

投与 13 周期終了時点までの他の重要な TEAE として、PT 別で、FSN-013 群で、片頭痛が 1 例に 1 件認められた。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、貧血が 1 例に 1 件、フィブリン D ダイマー増加が 1 例に 1 件、可溶性フィブリンモノマー複合体増加が 1 例に 1 件、前兆を伴う片頭痛が 1 例に 1 件、月経中間期出血が 1 例に 1 件認められた

（表 2.7.6-265）。貧血及び月経中間期出血は被験者（[redacted]）に発現し、有害事象の発現のために当該被験者の治験薬の投与は中止された。貧血は、プラセボ投与開始から 167 日目、FSN-013 投与開始から 55 日目に発現し、発現日から 91 日目に回復が認められた。治験責任医師より、重症度は中等度であり、治験薬との因果関係ありと判定された。月経中間期出血は、プラセボ投与開始から 142 日目、FSN-013 投与開始から 30 日目に発現し、発現日から 85 日目に回復が認められた。治験責任医師より、重症度は軽度であり、治験薬との因果関係ありと判定された。フィブリン D ダイマー増加及び可溶性フィブリンモノマー複合体増加は被験者（[redacted]）に発現し、有害事象の発現のために当該被験者の治験薬の投与は中止された。フィブリン D ダイマー増加は、プラセボ投与開始から 217 日目、FSN-013 投与開始から 105 日目に発現し、発現日から 61 日目に回復が認められた。治験責任医師より、重症度は軽度であり、治験薬との因果関係ありと判定された。可溶性フィブリンモノマー複合体増加は、プラセボ投与開始から 217 日目、FSN-013 投与開始から 105 日目に発現し、発現日から 4 日後に回復が認められた。治験責任医師より、重症度は軽度であり、治験薬との因果関係ありと判定された。片頭痛及び前兆を伴う片頭痛は特に注目すべき TEAE として後述する。

投与 13 周期終了時点までの治験薬に関する処置が「投与中止」である TEAE として PT 別で、FSN-013 群で、片頭痛が 1 例に 1 件認められた。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、貧血が 1 例に 1 件、フィブリン D ダイマー増加が 1 例に 1 件、可溶性フィブリンモノマー複合体増加が 1 例に 1 件、前兆を伴う片頭痛が 1 例に 1 件、月経中間期出血が 1 例に 1 件認められた（表 2.7.6-266）。投与 13 周期終了時点までの他の重要な TEAE として上述した被験者と同一被験者、同一 TEAE であり、叙述を省略する。

投与 13 周期終了時点までの特に注目すべき TEAE として、PT 別で、FSN-013 群で、片頭痛が 1 例に 1 件認められた。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、前兆を伴う片頭痛が 1 例に 1 件認められた（表 2.7.6-267）。FSN-013 群の片頭痛は[redacted]歳の女性（[redacted]）に認められ、20[redacted]年より頭痛を、20[redacted]年より貧血を合併していた。治験薬を20[redacted]より服用し、投与30日目※に片頭痛を発症した。これまでの頭痛より明らかに痛みが強く会話も困難な状態（重症度は中等度）であった。鎮痛薬（イブプロフェン）を服薬し、症状は治まった。当日以降も毎日頭痛が続いていたが、鎮痛薬（イブプロフェン）を服薬し、通常と同程度もしくは少し強い痛みであった。治験責任医師より、治験薬投与開始後の発現であり、治験薬と時間的な関連性があることから治験薬との因果関係ありと判断された。血栓症を疑う症状（下肢の浮腫など）は認められなかったが、治験薬投与開始後に過去には見られなかった片頭痛が発現したことから、被験者の安全性を考慮し、投与34日目※以降の治験薬投与を中止と判断された。プラセボ群の前兆を伴う片頭痛は、[redacted]歳の女性（[redacted]）に認められ、プラセボを20[redacted]より、FSN-013 を20[redacted]より服用し、FSN-013投与136日目※の Visit 13 の来院で、FSN-013投与117日目※に前兆を伴う片頭痛を 1 回発症した旨を聴取した。前兆を伴う片頭痛は FSN-013 使用の禁忌に該当するため、FSN-013投与135日目※を治験薬最終投与日として治験を中止した。後観察期中に症状の再発現がなく、発現日同日に症状が消失しているため転帰を回復とした（回復日：FSN-013投与117日目※）。治験責任医師より、治験薬投与開始後に発現した事象であり、投与終了後に症状の再発現がないことから、治験薬との因果関係ありと判断された。

叙述したいずれの事象における治験責任医師の判断に対し、治験依頼者として因果関係の判定結果を含め、適切と判断した。

※新薬承認情報提供時に置き換えた

2.7.6.29.3.3.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の分析及び考察

「2.7.6.29.3.3.2 死亡、その他の重篤な有害事象及び他のいくつかの重要な有害事象の叙述」に示した死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象のうち、その他の重篤な TEAE として PT 別で、FSN-013 群で、統合失調感情障害が 1 例に 1 件、物質使用障害が 1 例に 1 件認められた。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、トリプルネガティブ乳癌が 1 例に 1 件認められたが、治験薬との因果関係は認められなかった。

他の重要な TEAE として PT 別で、FSN-013 の投与と因果関係が「関係あり」と判定された TEAE として FSN-013 群で、片頭痛が 1 例に 1 件、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、貧血が 1 例に 1 件、フィブリン D ダイマー増加が 1 例に 1 件、可溶性フィブリンモノマー複合体増加が 1 例に 1 件、前兆を伴う片頭痛が 1 例に 1 件、月経中間期出血が 1 例に 1 件認められた。そのうち片頭痛及び前兆を伴う片頭痛は以前から EP 配合剤投与により報告されていた有害事象であり、発現する可能性は予見できたことから、特に注目すべき有害事象（特定有害事象）として本治験で収集した事象である。フィブリン D ダイマー増加及び可溶性フィブリンモノマー複合体増加は、EP 配合剤の服用に伴う凝固線溶系マーカーへの影響は想定されており、発現する可能性は予見できた。月経中間期出血及び貧血についても、EP 配合剤投与により既に報告されている有害事象である。いずれも治験期間内に回復が認められ、重症度は軽度又は中等度であった。

2.7.6.29.3.4 臨床検査値の評価

2.7.6.29.3.4.1 各臨床検査項目の評価

2.7.6.29.3.4.1.1 治験期間を通しての臨床検査値

EP 配合剤の投与に伴い糖代謝（Klipping, 2021）、脂質（Mawet, 2015）、凝固線溶系（Douxfils, 2020）の変化が報告されているが、治験薬投与期間中の該当検査項目について、いずれの項目も経時的推移は FSN-013 群及びプラセボ群で特記すべき異常及び異常変動は認められず、FSN-013 群（52 週投与）の基準値上限超、基準値下限未満の頻度は、FSN-013P-03 試験（24 週）の継続投与期における FSN-013 群（24 週投与）と比べて大差は認められなかった。

FSN-013 に含まれる DRSP は、プロゲストゲン作用、抗アンドロゲン作用及び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が、治験薬投与期間中の該当検査項目について、経時的推移は FSN-013 群及びプラセボ群で特記すべき異常及び異常変動は認められず、FSN-013 群（52 週投与）の基準値上限超、基準値下限未満の頻度は、FSN-013P-03 試験（24 週）の継続投与期における FSN-013 群（24 週投与）と比べて大差は認められなかった。

非臨床試験では E4 の投与に伴い高血糖や心臓機能の変化が認められたが、治験薬投与期間中のグルコース及び心機能パラメータ（LDH1、LDH2 及びトロポニン）について、いずれの項目も経時的推移は FSN-013 群及びプラセボ群で特記すべき異常及び異常変動は認められず、FSN-013 群（52 週投与）の基準値上限超、基準値下限未満の頻度は、FSN-013P-03 試験（24 週）の継続投与期における FSN-013 群（24 週投与）と比べて大差は認められなかった。

尿検査及び血液凝固系検査を含むその他臨床検査項目について、FSN-013 群及びプラセボ群に特記すべき異常又は異常変動は認められなかった。

2.7.6.29.3.4.1.2 個々の臨床的に重要な異常

「2.7.6.29.3.4.1.1 治験期間を通しての臨床検査値」に示したとおり、FSN-013 が影響を与える可能性がある検査項目について、いずれの項目も経時的推移は FSN-013 群及びプラセボ群で特記すべき異常変動は認められず、FSN-013 群及びプラセボ群（FSN-013 投与に切り替えた 36 週間のデータのみを集計）の基準値上限超、基準値下限未満の頻度に FSN-013P-03 試験（24 週）の継続投与期におけるプラセボ群と比べて特記すべき異常変動は認められなかった。

各該当検査項目については、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、臨床検査値の異常に伴い中止された被験者が 1 例に 2 件（フィブリン D ダイマー増加及び可溶性フィブリンモノマー複合体増加）認められたが、いずれも重症度は軽度であった。

2.7.6.29.3.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.6.29.3.5.1 バイタルサイン

投与 13 周期終了時点までのバイタルサイン［血圧（収縮期、拡張期）、脈拍数及び体温］に特記すべき異常変動は認められなかった。

2.7.6.29.3.5.2 体重

投与 13 周期終了時点までの体重に特記すべき異常変動は認められなかった。

2.7.6.29.3.5.3 12 誘導心電図

投与 13 周期終了時点までに 12 誘導心電図検査に異常が認められた全ての被験者において、12 誘導心電図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 群のみで 2 例（PT 別で、心電図 QT 延長が 1 例に 1 件、心電図 T 波逆転が 1 例 1 件）認められたが、いずれの TEAE も重症度は軽度であった。

2.7.6.29.3.5.4 乳房検査

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、プラセボ群のみで 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。

2.7.6.29.3.5.5 再来月経までの日数

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 2.7.6-268 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。

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 2.7.6-268 再来月経までの日数（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）（資料番号5.3.5.2-dys02）表12-9を引用

2.7.6.29.3.5.6 月経／性器出血

被験者自身が患者日誌に入力した出血事象に関し、治験責任医師が月経中間期出血と判定したTEAE、投与期間中（24 日間）の出血事象及び休薬期間中（4 日間）の出血事象として投与群別・投与周期（28 日）ごとに、出血程度別発現例数を「2.7.6.29.3.5.6.1 各周期における出血の程度別発現例数」に、出血程度別発現日数を「2.7.6.29.3.5.6.2 各周期における出血の程度別発現日数」に示した。

治験実施計画書により、性器出血の発現期間に関する定義を満たした月経中間期出血及び消退出血の発現例数を投与群別・投与周期（28 日）ごとに「2.7.6.29.3.5.6.3 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」に示した。

2.7.6.29.3.5.6.1 各周期における出血の程度別発現例数

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 2.7.6-269 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 2.7.6-270 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 2.7.6-271 に示した。

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 2.7.6-269 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）（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）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 12-10 を引用

表 2.7.6-270 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）（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）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 12-11 を引用

表 2.7.6-271 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）（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）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 12-12 を引用

2.7.6.29.3.5.6.2 各周期における出血の程度別発現日数

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 2.7.6-272 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 2.7.6-273 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 2.7.6-274 に示した。

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 2.7.6-272 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）（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）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 12-13 を引用

表 2.7.6-273 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）（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）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 12-14 を引用

表 2.7.6-274 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）（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）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 12-15 を引用

2.7.6.29.3.5.6.3 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

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 2.7.6-275 に、月経中間期出血日数及び消退出血の発現日数を表 2.7.6-276 に示した。

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 2.7.6-275 月経中間期出血及び消退出血の発現例数（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）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 12-16 を引用

表 2.7.6-276 月経中間期出血日数及び消退出血の発現日数（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）（資料番号 5.3.5.2-dys02）表 12-17 を引用

2.7.6.30 FSN-013P-04 試験（継続投与期 24 週）:

日本人子宮内膜症患者を対象に、FSN-013 を周期経口投与した際の有効性及び安全性を評価することを目的とした、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験

治験依頼者名： 富士製薬工業株式会社		
商品名： 未定		
有効成分名： Estetrol Hydrate（JAN） Drospirenone（JAN）		
治験の標題：日本人子宮内膜症患者を対象に、FSN-013 を周期経口投与した際の有効性及び安全性を評価することを目的とした、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験		
治験責任医師名：エナ大通クリニック　産婦人科 [redacted] 他　計 25 名		
治験実施施設：エナ大通クリニック　産婦人科　他　計 25 施設		
公表文献：なし		
治験期間： 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最初の被験者の同意取得日）～ 20[redacted] 年[redacted] 月終了予定 24 週データ固定日： 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日		開発のフェーズ： 第 III 相試験
目的： 日本人の子宮内膜症患者を対象に、FSN-013 を 24 日間、直後にプラセボを 4 日間投与する計 28 日間を 1 周期とし、[redacted]。また、13 周期（52 週間）投与した際の長期安全性を検討する。		
治験方法： デザイン：多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間 投与方法：治験薬を 1 日 1 回 1 錠、毎日原則一定の時刻に経口投与する。 【FSN-013 群】 FSN-013 を 24 日間投与し、直後にプラセボを 4 日間投与する。計 28 日間を 1 周期とし、6 周期（比較試験期）と 7 周期（継続投与期）の計 13 周期投与とする。 【プラセボ群】 プラセボの 28 日間投与を 1 周期とし、6 周期（比較試験期）投与する。その後、FSN-013 を 24 日間投与し、直後にプラセボを 4 日間投与する計 28 日間を 1 周期とし、7 周期（継続投与期）投与する。投与期間は計 13 周期とする。		

治験依頼者名： 富士製薬工業株式会社		
商品名： 未定		
有効成分名： Estetrol Hydrate（JAN） Drospirenone（JAN）		

被験者数（計画時及び解析時）：
計画時：150 例（FSN-013 群：75 例、プラセボ群：75 例）
解析時：無作為化された被験者　FSN-013 群 79 例、プラセボ群 83 例

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

（23）選択基準
38）以下のいずれかにより子宮内膜症と診断された日本人患者
(a) 開腹又は腹腔鏡検査により子宮内膜症と確定診断された患者
(b) TVUS 又は MRI により子宮内膜症（卵巣チョコレート嚢胞を認める）と診断された患者
(c) 内診又は直腸診により、ダグラス窩の硬結、子宮可動性の制限又は骨盤の圧痛のいずれかが認められる臨床的に子宮内膜症と診断された患者
39）同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者
40）Visit 1 から無作為割付（Visit 4）前の 2 回の月経周期中に骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の VAS の最高値がそれぞれ 40 mm 以上であることが確認された患者
41）無作為割付（Visit 4）前、直前 2 回の月経周期が 25～38 日の患者
42）BMI が 30 未満の患者
43）本治験の内容を十分理解し、治験への参加を文書にて同意した患者

（24）除外基準
1） スクリーニング前 6 ヶ月以内に診断の確定していない異常性器出血を認めた患者
2） 年齢 40 歳以上で卵巣チョコレート嚢胞の長径が 10 cm を超える患者
3） 卵巣チョコレート嚢胞中に充実性像が認められる患者
4） スクリーニング前 2 ヶ月以内に、嚢胞穿刺（経腟アルコール固定等）、開腹又は腹腔鏡検査による子宮内膜症、子宮腺筋症、子宮筋腫に対する外科治療を受けた患者
5） 子宮内膜症症状（中等度、高度の痛み）の治療で経口避妊薬やプロゲスチンを含むホルモン治療が無効であった患者
6） 本治験期間中に子宮内膜症に伴う疼痛の治療目的以外に鎮痛薬を常用する可能性のある患者

治験依頼者名： 富士製薬工業株式会社		
商品名： 未定		
有効成分名： Estetrol Hydrate（JAN） Drospirenone（JAN）		

7） 治験責任医師又は治験分担医師により、器質的疾患の外科的治療が優先されると判断された患者
8） 悪性腫瘍（例：子宮頸部上皮内腫瘍、子宮頸癌、乳癌）の既往又は合併がある患者。ただし、非メラノーマ性皮膚癌は可とする。
9） 深部静脈血栓症、血栓性静脈炎（表在性を除く）、肺塞栓症、脳血管障害、冠動脈疾患等の既往、又は合併がある患者
10）同意取得時に 35 歳以上で 1 日 15 本以上の喫煙者
11）前兆（閃輝暗点、星型閃光等）を伴う片頭痛の患者
12）肺高血圧症又は心房細動を合併する心臓弁膜症の患者、亜急性細菌性心内膜炎の既往がある心臓弁膜症の患者
13）血管病変を伴う糖尿病（例：糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症）の患者
14）血栓性素因のある患者（例：アンチトロンビン欠乏症、プロテイン C 欠乏症、プロテイン S 欠乏症）
15）抗リン脂質抗体症候群の患者（例：抗リン脂質抗体が陽性又は不明の全身性エリテマトーデス）
16）同意取得後 4 週以内に手術を予定している患者又は同意取得前 2 週以内に手術を受けた患者、あるいは同意取得時に長期安静状態の患者
17）重篤な肝障害（例：急性ウイルス性肝炎、重症肝硬変）の合併がある患者
18）肝腫瘍のある患者
19）重篤な腎障害又は急性腎不全の患者
20）心疾患（例：合併のない心臓弁膜症）の既往又は合併がある患者
21）高血圧のある患者（軽度の高血圧の患者は除く）
22）重度の脂質代謝異常があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者（例：重度の家族性異常 β リポたん白血症）
23）耳硬化症の患者
24）コントロール不良な甲状腺障害のある患者
25）スクリーニング前過去 1 年間、又は現在、臨床的に重症なうつ病と診断された患者
26）妊娠中に黄疸、持続性そう痒症、又はヘルペスの既往がある患者
27）妊婦又は妊娠している可能性のある患者
28）スクリーニング前 6 週以内に、出産又は妊娠中期の流産を経験した患者
29）授乳婦
30）FSN-013 の成分に対し過敏性素因のある患者

治験依頼者名： 富士製薬工業株式会社		
商品名： 未定		
有効成分名： Estetrol Hydrate（JAN） Drospirenone（JAN）		

31）性ステロイドホルモン治療中に投与を中止せざるを得ないような副作用又は過敏症の既往がある患者

32）性ホルモンの分泌に影響を与えることが推測される薬剤及びその誘導体の投与を受けている患者

33）スクリーニング前の期間に以下のいずれかの薬剤を投与された患者

［スクリーニング前 1 ヶ月以内］

- 性ステロイドホルモン（黄体ホルモン、卵胞ホルモン、低用量経口避妊薬、黄体／卵胞ホルモン配合剤）
- テストステロン誘導体
- 卵胞ホルモン拮抗薬、アロマターゼ阻害薬
- 月経困難症、子宮内膜炎、月経痛の適応を有する漢方薬
- 抗不安薬、鎮痙薬

［スクリーニング前 2 ヶ月以内］

- GnRH アゴニスト・アンタゴニスト

34）スクリーニング時に以下のいずれかの薬剤、サプリメント、若しくは食品を継続使用している患者

- CYP3A4 誘導薬（例：カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、リファブチン、リファンピシン、セントジョーンズワート）
- CYP3A4 阻害薬（例：コビシスタット、インジナビル、イトラコナゾール、リトナビル、テラプレビル、ボリコナゾール、クラリスロマイシン、ネルフィナビル、サキナビル、グレープフルーツジュース）
- HIV プロテアーゼ阻害薬、HCV プロテアーゼ阻害薬、又は非核酸系逆転写酵素阻害薬

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

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

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

37）その他、治験責任医師又は治験分担医師が不適格と判断した患者

治験薬の用量及び投与方法、製造番号：

治験薬

治験依頼者名： 富士製薬工業株式会社		
商品名： 未定		
有効成分名： Estetrol Hydrate（JAN） Drospirenone（JAN）		

被験薬：FSN-013　E4 15 mg/ DRSP 3 mg 配合錠
対照薬：プラセボ

用量
E4 15 mg/ DRSP 3 mg 又はプラセボを 1 錠/日、経口投与

投与方法
適格と判定された被験者について、ベースライン観察期における VAS 値（60 mm 未満、60 mm 以上）及び合併症（子宮筋腫の有無、子宮腺筋症の有無）を層別因子とし、FSN-013 群、プラセボ群のいずれかに無作為に均等に割り付ける。
割付直後の月経開始日以降、治験薬を 1 日 1 回 1 錠、毎日原則一定の時刻に経口投与する。
【FSN-013 群】
FSN-013 を 24 日間投与し、直後にプラセボを 4 日間投与する。計 28 日間を 1 周期とし、6 周期（比較試験期）と 7 周期（継続投与期）の計 13 周期投与とする。
【プラセボ群】
プラセボの 28 日間投与を 1 周期とし、6 周期（比較試験期）投与する。その後、FSN-013 を 24 日間投与し、直後にプラセボを 4 日間投与する計 28 日間を 1 周期とし、7 周期（継続投与期）投与する。投与期間は計 13 周期とする。

製造番号
被験薬：WFL007
対照薬：WFL007

治療期間：6 周期、計 24 週間

評価基準：
[redacted]

治験依頼者名： 富士製薬工業株式会社		
商品名： 未定		
有効成分名： Estetrol Hydrate（JAN） Drospirenone（JAN）		

[redacted]

安全性

有害事象、バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）、体重、血液学的検査、血液生化学検査、血液凝固線溶系検査、血清ホルモン検査（エストラジオール、プロゲステロン、LH、FSH）、尿検査、12 誘導心電図、再来月経までの日数、TVUS、内診又は直腸診、妊娠検査（尿）、乳房検査、子宮頸部細胞診、子宮内膜細胞診、月経／性器出血（頻度、程度）

治験依頼者名： 富士製薬工業株式会社		
商品名： 未定		
有効成分名： Estetrol Hydrate（JAN） Drospirenone（JAN）		

薬物動態

E4 及び DRSP の血漿中未変化体濃度

統計手法：

(1) 解析対象集団

本治験では、解析対象集団として「最大の解析対象集団」、「治験実施計画書に適合した対象集団」及び「安全性解析対象集団」の 3 種類の解析対象集団を設ける。有効性の解析の主たる解析対象集団として用いる「最大の解析対象集団」は、「無作為化され、治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者」として定義する。「治験実施計画書に適合した対象集団」は、「最大の解析対象集団のうち、重大な治験実施計画書違反がなく、最低限の治験実施計画書規定を満たし、主要評価項目が評価可能な被験者」として定義する。また、「安全性解析対象集団」は、「治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者」として定義する。

(2) 主要評価項目

[redacted]

1) [redacted]

[redacted]

2) [redacted]

[redacted]

治験依頼者名： 富士製薬工業株式会社		
商品名： 未定		
有効成分名： Estetrol Hydrate（JAN） Drospirenone（JAN）		

[redacted]

3） [redacted]

[redacted]

（3） 副次評価項目

[redacted]

（4） 有害事象

安全性データの解析対象集団を対象として、以下の解析を行う。

- 全ての TEAE の頻度集計
- 治験薬との因果関係が「関連あり」である TEAE の頻度集計
- 全ての TEAE の重症度別頻度集計
- 治験薬との因果関係が「関連あり」である TEAE の重症度別頻度集計
- 治験薬に関する処置が「投与中止」である TEAE の頻度集計
- 重篤な TEAE の頻度集計
- 全ての TEAE の発現時期別頻度集計
- 特定有害事象（TEAE）についての頻度集計

なお、有害事象の読み替えには、MedDRA を用い、器官分類には MedDRA の SOC を、有害事象名には PT を用いて集計する。

（5） 有意水準、信頼係数

- 検定の有意水準：5%（両側検定）
- 信頼係数：95%（両側推測）

要約‐結論：

安全性の結果

治験依頼者名： 富士製薬工業株式会社		
商品名： 未定		
有効成分名： Estetrol Hydrate（JAN） Drospirenone（JAN）		

投与 6 周期終了時点までに、TEAE は FSN-013 群で 97.5%（77/79 例）、プラセボ群で 86.7%（72/83 例）に発現し、治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された TEAE は FSN-013 群で 83.5%（66/79 例）、プラセボ群で 36.1%（30/83 例）に発現した。

死亡、その他の重篤な有害事象及び特に注目すべき TEAE は認められなかった。他の重要な TEAE として PT 別で、FSN-013 群で認められなかったが、プラセボ群で D ダイマー上昇が 1 例に 1 件認められた。治験薬に関する処置が「投与中止」である TEAE として PT 別で、FSN-013 群で認められなかったが、プラセボ群で D ダイマー上昇が 1 例に 1 件認められた。

投与 6 周期終了時点までの FSN-013 群で、5%以上の頻度で発現した、治験薬との因果関係が「関連あり」の TEAE を、PT 別で発現割合の高い順に、「月経中間期出血」［FSN-013 群：69.6%（55/79 例）］、「重度月経出血」［FSN-013 群：15.2%（12/79 例）］、「頭痛」［FSN-013 群：6.3%（5/79 例）］、「悪心」［FSN-013 群：6.3%（5/79 例）］、「傾眠」［FSN-013 群：6.3%（5/79 例）］、「乳房不快感」［FSN-013 群：5.1%（4/79 例）］及び「乳房痛」［FSN-013 群：5.1%（4/79 例）］であった。

血液学的検査値、血液生化学的検査値、尿検査値、血液凝固系検査値では、EP 配合剤の投与、FSN-013 に含まれる DRSP の作用、非臨床試験での E4 投与に伴い変化が認められた又は影響されると考えられる該当検査項目において、経時的推移は FSN-013 群及びプラセボ群で同様であり、FSN-013 群及びプラセボ群の基準値上限超、基準値下限未満の頻度に大差は認められなかった。

バイタルサイン、体重、12 誘導心電図、乳房検査では特記すべき異常又は異常変動は認められなかった。

投与 6 周期終了時点までの治験中止に至った被験者において、全ての被験者に再来月経が認められた。

被験者自身が患者日誌に入力した出血事象に関し、治験責任医師が月経中間期出血と判定した TEAE の発現割合は、FSN-013 群の投与 1 周期目に 52.0%［ごく少量（点状出血程度）16.5%、通常の月経量より少ない 19.0%、通常の月経量 11.4%及び通常の月経量より多い 5.1%］であったが、以降漸減し、投与 2 周期目～投与 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%であった。

治験実施計画書により、性器出血の発現期間に関する定義を満たした月経中間期出血を経験した被験者の割合は、FSN-013 群の投与 1 周期目に 39.2%認められたが、以降漸減し、投与 2 周期～投与 6 周期目では 14.1～22.1%、また投与 2 周期～投与 6 周期目の点状出血の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 周期～投与 6 周

治験依頼者名： 富士製薬工業株式会社		
商品名： 未定		
有効成分名： Estetrol Hydrate（JAN） Drospirenone（JAN）		

期目では 0.7±1.81 日～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 周期目～投与 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。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、投与 2 周期目～投与 6 周期目では減少傾向を示し、投与 6 周期目では 3.2±3.49 日であった。

[redacted]

結論：

治験依頼者名： 富士製薬工業株式会社		
商品名： 未定		
有効成分名： Estetrol Hydrate（JAN） Drospirenone（JAN）		

日本人の子宮内膜症患者を対象に、FSN-013 群では FSN-013 を 24 日間、直後にプラセボを 4 日間投与する計 28 日間を 1 周期とし、6 周期（24 週間）投与、プラセボ群ではプラセボの 28 日間投与を 1 周期とし、6 周期投与した。
安全性に関しては、FSN-013 の投与中に治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された重篤な TEAE 及び重度の TEAE は認められなかった。FSN-013 の投与中に治験薬に関する処置が「投与中止」である TEAE は認められなかった。
また、投与 6 周期終了時点までの FSN-013 群で、5%以上の頻度で発現した治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された TEAE として、PT 別で発現割合の高い順に、「月経中間期出血」［69.6%（55/79 例）］、「重度月経出血」［15.2%（12/79 例）］、「頭痛」［6.3%（5/79 例）］、「悪心」［6.3%（5/79 例）］、「傾眠」［6.3%（5/79 例）］、「乳房不快感」［5.1%（4/79 例）］及び「乳房痛」［5.1%（4/79 例）］であった。そのうち重度な TEAE は認められなかったこと、さらにいずれも他の EP 配合剤でよく知られるものであったことから、これらの TEAE は忍容可能であると判断した。
臨床検査値、バイタルサイン、体重、12 誘導心電図、乳房検査では FSN-013 投与による影響は認められなかった。

被験者自身が患者日誌に入力した出血事象に関し、治験責任医師が月経中間期出血と判定した TEAE の発現割合は、FSN-013 群の投与 1 周期目に 52.0%（そのうち点状出血は 16.5%）であったが、以降漸減し、投与 2 周期目～投与 6 周期目の発現割合は 24.3～32.8%、また点状出血の発現割合は 11.5～19.2%であった。
治験実施計画書により、性器出血の発現期間に関する定義を満たした月経中間期出血を経験した被験者の割合は、FSN-013 群の投与 1 周期目に 39.2%認められたが、以降漸減し、投与 2 周期目～投与 6 周期目では 14.1～22.1%、また投与 2 周期～投与 6 周期目の点状出血の経験した被験者の割合は 9.0～20.5%であった。
上記 2 つの方法を用いて算出した投与 2 周期～投与 6 周期目の月経中間期出血の発現割合についてはいずれも、OC・LEP ガイドライン 2020 年度版での記載「OC 服用者の 20%が異常子宮出血を経験する。」（OC・LEP ガイドライン, 2021d）から予測し得る範囲内であると考えられた。さらに、本治験で有害事象として報告された月経中間期出血は全て軽度であり、中止に至るものではなかった。以上のことから、FSN-013 によって発生した月経中間期出血は忍容可能であると判断した。

治験依頼者名： 富士製薬工業株式会社		
商品名： 未定		
有効成分名： Estetrol Hydrate（JAN） Drospirenone（JAN）		
[redacted] 結論として、FSN-013 を 6 周期（24 週間）投与した際、[redacted]、忍容性も良好であると考えられた。		

2.7.6.30.1 治験対象被験者

2.7.6.30.1.1 被験者の内訳

投与 6 周期目（Visit10）時点での被験者の内訳を図 2.7.6-34 に示す。

162 例（FSN-013 群 79 例、プラセボ群 83 例）が無作為化され、79 例が FSN-013 群に、また 83 例がプラセボ群に割付けられた。10 例（FSN-013 群 4 例、プラセボ群 6 例）が投与を中止し、24 週の投与を完了したのは 152 例（FSN-013 群 75 例、プラセボ群 77 例）であった。

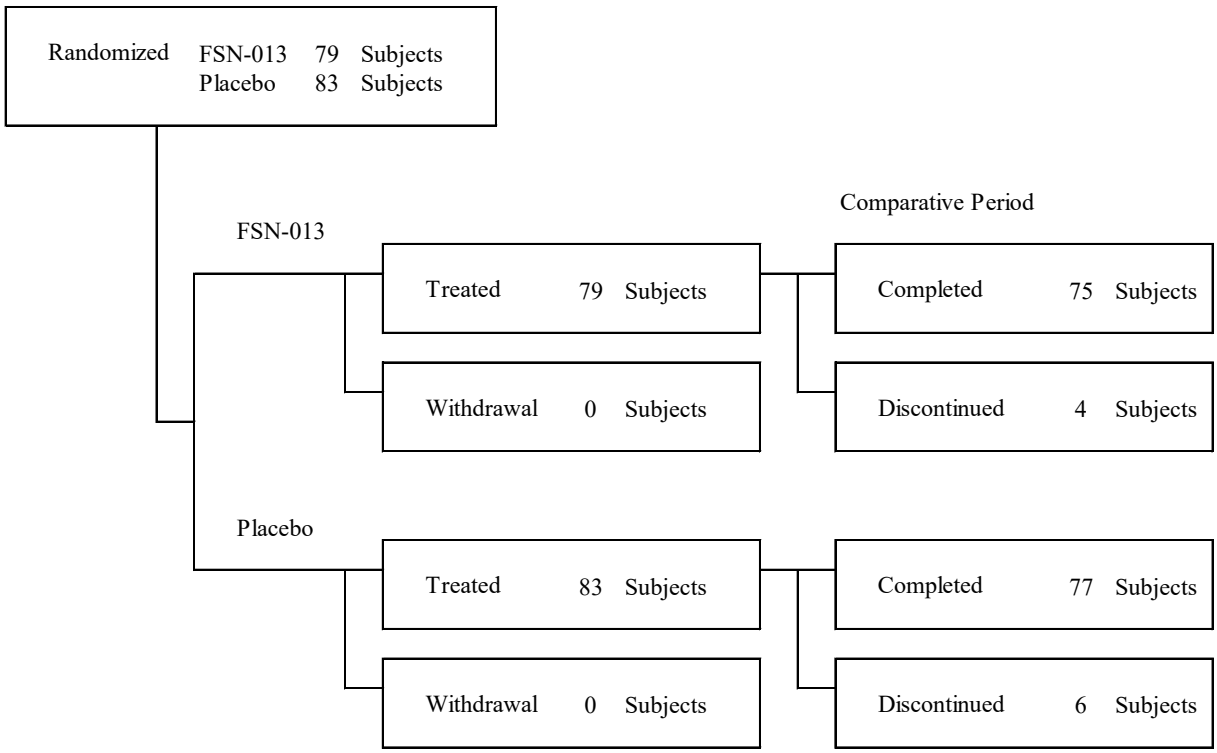


図 2.7.6-34 被験者の内訳（無作為化された被験者）（24 週）

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-end01）図 10-1 を引用

投与 6 周期目（Visit10）時点での中止理由の内訳を表 2.7.6-277 に示す。

中止例の中止理由は、治験薬投与後において「被験者から中止の申し出があった場合」が 7 例（FSN-013 群 4 例、プラセボ群 3 例）、「有害事象が認められ、治験継続が好ましくないと判断される場合」が 1 例（プラセボ群）、「治験責任医師又は治験分担医師が不適当と判断した場合」が 2 例（プラセボ群）であった。

表 2.7.6-277 中止理由の内訳（無作為化された被験者）（24 週）

	Before Treatment			After Treatment		
	FSN-013	Placebo	Total	FSN-013	Placebo	Total
	N = 79	N = 83	N = 162	N = 79	N = 83	N = 162
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Completed	79 (100.0)	83 (100.0)	162 (100.0)	75 (94.9)	77 (92.8)	152 (93.8)
Discontinued	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (5.1)	6 (7.2)	10 (6.2)
Withdrawal by Subject	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (5.1)	3 (3.6)	7 (4.3)
Adverse Event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)
Failure to Meet Randomization Criteria	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lost to Follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Study Terminated by Sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Physician Decision	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)	2 (1.2)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-end01）表 10-1 を引用

2.7.6.30.1.2 治験実施計画書からの逸脱

治療方法や用量が不適切である被験者は 19 例（FSN-013 群 5 例、プラセボ群 14 例）、併用禁止薬・併用禁止療法を受けた被験者は 11 例（FSN-013 群 3 例、プラセボ群 8 例）であった。中止基準に該当しているが中止されていない被験者及び選択基準／除外基準を満たしていない被験者は認められなかった。

2.7.6.30.2 有効性の評価

2.7.6.30.2.1 解析したデータセット

投与 6 周期目（Visit 10）時点での解析したデータセットを表 2.7.6-278 に示す。

24 週の症例及び症例データの取扱いは 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施した症例検討会にて決定した。その後、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にデータを固定し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に開鍵した。

無作為化された被験者 162 例（FSN-013 群 79 例、プラセボ群 83 例）全例が安全性解析対象集団となった。安全性解析対象集団 162 例全例で適切な有効性評価が行われ、最大の解析対象集団として採用された。「治験薬投与違反」の 6 例（FSN-013 群 2 例、プラセボ群 4 例）、「併用禁止薬／併用禁止療法違反」の 3 例（プラセボ群 3 例）、「主要評価項目に関するデータ欠測」の 1 例（FSN-013 群 1 例）、「その他の逸脱」の 1 例（プラセボ群 1 例）が治験実施計画書に適合した対象集団から除外され、治験実施計画書に適合した対象集団は 151 例（FSN-013 群 76 例、プラセボ群 75 例）となった。

表 2.7.6-278 解析したデータセット（無作為化された被験者）（24 週）

Analysis Set		Exclusion Reason	FSN-013 N = 79 n (%)	Placebo N = 83 n (%)	Total N = 162 n (%)
Safety Analysis Set (SAS)	Included		79 (100.0)	83 (100.0)	162 (100.0)
	Excluded		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Full Analysis Set (FAS)	Included		79 (100.0)	83 (100.0)	162 (100.0)
	Excluded		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Per Protocol Set (PPS)	Included		76 (96.2)	75 (90.4)	151 (93.2)
	Excluded		3 (3.8)	8 (9.6)	11 (6.8)
		IP Administration Violation	2 (2.5)	4 (4.8)	6 (3.7)
		Concomitant Med/Therapy Violation	0 (0.0)	3 (3.6)	3 (1.9)
		No Primary Endpoint Data	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)
		Other Deviation	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-end01）表 11-1 を引用

2.7.6.30.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

投与 6 周期目（Visit10）時点での最大の解析対象集団における人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.7.6-279 及び表 2.7.6-280 に、追加解析による人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.7.6-281 に示す。

被験者の年齢（平均値±標準偏差、以下同様）は、FSN-013 群で 34.6±6.89 歳、プラセボ群で 34.8±7.48 歳、BMI は、FSN-013 群で 21.31±2.369 kg/m^2、プラセボ群で 21.47±2.805 kg/m^2 であった。

ベースライン観察期における骨盤痛（下腹部痛、腰痛）（平均値±標準偏差）は、FSN-013 群で 80.0±14.93 mm、プラセボ群で 76.4±14.70 mm であった。子宮腺筋症を合併している被験者は、FSN-013 群で 34.2%、プラセボ群で 36.1%、子宮筋腫を合併している被験者は、FSN-013 群で 24.1%、プラセボ群で 24.1%であった。開腹又は腹腔鏡検査による子宮内膜症が認められた被験者は、FSN-013 群で 5.1%、プラセボ群で 4.8%、TVUS 又は MRI による卵巣チョコレート嚢胞が認められた被験者は、FSN-013 群で 89.9%、プラセボ群で 91.6%、内診又は直腸診によるダグラス窩の硬結、子宮可動性の制限、骨盤の圧痛のいずれかが認められた被験者は、FSN-013 群で 86.1%、プラセボ群で 92.8%であった。臨床子宮内膜症の被験者は、FSN-013 群で 8.9%、プラセボ群で 6.0%であった。

その他の項目に関しても両群で同様であり、FSN-013 群とプラセボ群の間に大きな差は認められなかった。

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

表 2.7.6-279 人口統計学的及び他の基準値の特性（連続量データ）（最大の解析対象集団）（24週）

Characteristic	Statistic	FSN-013	Placebo	Total
		N = 79	N = 83	N = 162
		n (%)	n (%)	n (%)
Age	n	79	83	162
(years)	Mean	34.6	34.8	34.7
	SD	6.89	7.48	7.17
	Min	21	21	21
	Q1	28.0	28.0	28.0
	Median	35.0	35.0	35.0
	Q3	41.0	41.0	41.0
	Max	46	48	48
Height	n	79	83	162
(cm)	Mean	159.44	160.45	159.96
	SD	5.238	5.171	5.212
	Min	147.0	144.0	144.0
	Q1	156.00	157.20	156.70
	Median	159.50	160.80	160.15
	Q3	161.90	164.00	163.00
	Max	177.3	173.8	177.3
Weight	n	79	83	162
(kg)	Mean	54.31	55.43	54.88
	SD	6.444	7.836	7.191
	Min	40.7	40.4	40.4
	Q1	49.80	49.40	49.80
	Median	53.40	54.80	54.00
	Q3	58.50	60.80	58.80
	Max	68.4	80.7	80.7
BMI	n	79	83	162
(kg/m^2)	Mean	21.31	21.47	21.39
	SD	2.369	2.805	2.595
	Min	16.5	16.7	16.5
	Q1	19.60	19.60	19.60
	Median	20.90	21.00	21.00
	Q3	22.90	23.30	23.10
	Max	28.1	29.6	29.6

Height measured at Visit 1 and Weight measured at Visit 3

表 2.7.6-279 人口統計学的及び他の基準値の特性（連続量データ）（最大の解析対象集団）（24週）（続き）

Characteristic	Statistic	FSN-013	Placebo	Total
		N = 79	N = 83	N = 162
		n (%)	n (%)	n (%)
Daily Cigarettes[1)] (CIGARETTE)	n	6	6	12
	Mean	9.5	6.0	7.8
	SD	3.27	3.46	3.70
	Min	5	1	1
	Q1	8.0	5.0	5.0
	Median	9.5	5.0	8.5
	Q3	10.0	10.0	10.0
	Max	15	10	15
Daily Alcohol Intake[1)] (UNIT)	n	51	59	110
	Mean	0.475	0.544	0.512
	SD	0.6301	0.9435	0.8105
	Min	0.01	0.01	0.01
	Q1	0.070	0.070	0.070
	Median	0.170	0.140	0.145
	Q3	1.000	0.400	0.500
	Max	3.00	5.00	5.00
Menstrual Cycle (days)	n	79	83	162
	Mean	28.78	28.97	28.88
	SD	2.672	2.863	2.764
	Min	25.0	25.0	25.0
	Q1	26.50	27.00	27.00
	Median	28.50	28.00	28.00
	Q3	30.50	30.00	30.50
	Max	36.0	36.5	36.5
eGFR ($mL/min/1.73\ m^2$)	n	79	83	162
	Mean	92.02	92.27	92.15
	SD	14.708	17.875	16.357
	Min	62.6	64.0	62.6
	Q1	82.70	78.20	80.60
	Median	91.30	90.10	91.20
	Q3	101.80	98.40	101.40
	Max	122.9	149.3	149.3

1) only "Current" subject

表 2.7.6-279 人口統計学的及び他の基準値の特性（連続量データ）（最大の解析対象集団）（24週）（続き）

Characteristic	Statistic	FSN-013 N = 79 n (%)	Placebo N = 83 n (%)	Total N = 162 n (%)
CCr (mL/min)	n	79	83	162
	Mean	113.25	115.72	114.51
	SD	20.634	26.653	23.866
	Min	71.7	73.8	71.7
	Q1	96.43	97.75	97.73
	Median	111.56	109.04	109.92
	Q3	128.55	127.36	127.71
	Max	169.6	206.8	206.8
Systolic Blood Pressure (mmHg)	n	79	83	162
	Mean	107.9	107.6	107.7
	SD	10.71	10.13	10.39
	Min	90	87	87
	Q1	99.0	100.0	100.0
	Median	107.0	107.0	107.0
	Q3	116.0	115.0	116.0
	Max	131	140	140
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	n	79	83	162
	Mean	67.1	66.5	66.8
	SD	8.45	9.31	8.88
	Min	46	44	44
	Q1	60.0	60.0	60.0
	Median	67.0	66.0	66.0
	Q3	72.0	72.0	72.0
	Max	85	90	90
Pelvic Pain (Lower Abdominal Pain, Back Pain) VAS in Baseline Observation Period[2)] (mm)	n	79	83	162
	Mean	80.0	76.4	78.2
	SD	14.93	14.70	14.87
	Min	52	43	43
	Q1	69.0	66.0	68.0
	Median	82.0	78.0	79.0
	Q3	93.0	87.0	91.0
	Max	100	100	100

2) Maximum value during the two menstrual cycles prior to the start of study drug administration

表 2.7.6-279 人口統計学的及び他の基準値の特性（連続量データ）（最大の解析対象集団）（24週）（続き）

Characteristic	Statistic	FSN-013	Placebo	Total
		N = 79	N = 83	N = 162
		n (%)	n (%)	n (%)
Number of Spotting or Bleeding Days in Baseline Observation Period	n	79	83	162
	Mean	6.77	6.75	6.76
	SD	1.940	1.968	1.948
	Min	3.5	3.5	3.5
	Q1	5.50	5.50	5.50
	Median	6.00	6.50	6.50
	Q3	7.50	7.50	7.50
	Max	13.5	14.0	14.0
Number of Bleeding Days in Baseline Observation Period	n	79	83	162
	Mean	4.96	4.89	4.92
	SD	1.208	1.495	1.359
	Min	2.5	2.0	2.0
	Q1	4.00	4.00	4.00
	Median	5.00	4.50	4.50
	Q3	5.50	5.50	5.50
	Max	8.5	13.0	13.0
Number of Spotting Days in Baseline Observation Period	n	79	83	162
	Mean	1.80	1.87	1.84
	SD	1.362	1.465	1.412
	Min	0.0	0.0	0.0
	Q1	1.00	1.00	1.00
	Median	1.50	1.50	1.50
	Q3	2.50	2.50	2.50
	Max	7.5	7.0	7.5

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-end01）表 11-2 を引用

表 2.7.6-280 人口統計学的及び他の基準値の特性（カテゴリカルデータ）（最大の解析対象集団）（24 週）

Characteristic	Category	FSN-013	Placebo	Total
		N = 79	N = 83	N = 162
		n (%)	n (%)	n (%)
Age	20 - 29	23 (29 1)	25 (30 1)	48 (29 6)
(year)	30 - 39	31 (39 2)	33 (39 8)	64 (39 5)
	40 - 49	25 (31 6)	25 (30 1)	50 (30 9)
	50 - 59	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)
	60 <=	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)
Weight	< 40	0 (0 0)	0 (0 0)	0 (0 0)
(kg)	40 <=, < 50	22 (27 8)	21 (25 3)	43 (26 5)
	50 <=, < 60	44 (55 7)	40 (48 2)	84 (51 9)
	60 <=, < 70	13 (16 5)	18 (21 7)	31 (19 1)
	70 <=, < 80	0 (0 0)	3 (3 6)	3 (1 9)
	80 <=	0 (0 0)	1 (1 2)	1 (0 6)
BMI	< 18 5	7 (8 9)	10 (12 0)	17 (10 5)
(kg/m^2)	18 5 <=, < 25	66 (83 5)	65 (78 3)	131 (80 9)
	25 <=	6 (7 6)	8 (9 6)	14 (8 6)
Complications / Medical History	No	3 (3 8)	7 (8 4)	10 (6 2)
	Yes	76 (96 2)	76 (91 6)	152 (93 8)
Prior Medications for Endometriosis	No	10 (12 7)	14 (16 9)	24 (14 8)
	Yes	69 (87 3)	69 (83 1)	138 (85 2)
Smoking Status	Never	57 (72 2)	58 (69 9)	115 (71 0)
	Former	16 (20 3)	19 (22 9)	35 (21 6)
	Current	6 (7 6)	6 (7 2)	12 (7 4)
Drinking Status	Never	8 (10 1)	11 (13 3)	19 (11 7)
	Former	20 (25 3)	13 (15 7)	33 (20 4)
	Current	51 (64 6)	59 (71 1)	110 (67 9)
Gravidity	0	47 (59 5)	45 (54 2)	92 (56 8)
	1	12 (15 2)	15 (18 1)	27 (16 7)
	2	13 (16 5)	15 (18 1)	28 (17 3)
	3	4 (5 1)	5 (6 0)	9 (5 6)
	4 <=	3 (3 8)	3 (3 6)	6 (3 7)
Parity	0	48 (60 8)	53 (63 9)	101 (62 3)
	1	12 (15 2)	15 (18 1)	27 (16 7)
	2	15 (19 0)	12 (14 5)	27 (16 7)
	3	2 (2 5)	3 (3 6)	5 (3 1)
	4 <=	2 (2 5)	0 (0 0)	2 (1 2)
Dysmenorrhea	No	1 (1 3)	0 (0 0)	1 (0 6)
	Yes	78 (98 7)	83 (100 0)	161 (99 4)

Weight measured at Visit 3

表 2.7.6-280 人口統計学的及び他の基準値の特性（カテゴリカルデータ）（最大の解析対象集団）（24 週）（続き）

Characteristic		Category	FSN-013 N = 79 n (%)	Placebo N = 83 n (%)	Total N = 162 n (%)
Adenomyosis		No	52 (65.8)	53 (63.9)	105 (64.8)
		Yes	27 (34.2)	30 (36.1)	57 (35.2)
Uterine Fibroid		No	60 (75.9)	63 (75.9)	123 (75.9)
		Yes	19 (24.1)	20 (24.1)	39 (24.1)
Diagnosis of Endometriosis		No	75 (94.9)	79 (95.2)	154 (95.1)
		Yes	4 (5.1)	4 (4.8)	8 (4.9)
If yes, Endometriosis		No	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Yes	4 (100.0)	4 (100.0)	8 (100.0)
Ovarian Chocolate Cysts		No	8 (10.1)	7 (8.4)	15 (9.3)
		Yes	71 (89.9)	76 (91.6)	147 (90.7)
Douglas Fossa Induration, Limitation of Uterine Mobility, or Pelvic Tenderness		No	11 (13.9)	6 (7.2)	17 (10.5)
		Yes	68 (86.1)	77 (92.8)	145 (89.5)
Cytology	Cervical Cytology	No	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Yes	79 (100.0)	83 (100.0)	162 (100.0)
	Diagnosis by Cervical Cytology	Normal	78 (98.7)	82 (98.8)	160 (98.8)
		Abnormal	1 (1.3)	1 (1.2)	2 (1.2)
	Endometrial Cytology	No	79 (100.0)	82 (98.8)	161 (99.4)
		Yes	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)
	If yes, Diagnosis by Endometrial Cytology	Normal	0 (-)	1 (100.0)	1 (100.0)
		Abnormal	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)
Breast Examination		Normal	69 (87.3)	77 (92.8)	146 (90.1)
		Abnormal	10 (12.7)	6 (7.2)	16 (9.9)
Pelvic Pain (Lower Abdominal Pain, Back Pain) VAS in Baseline Observation Period (mm)[1)]		< 60	12 (15.2)	13 (15.7)	25 (15.4)
		60 <=	67 (84.8)	70 (84.3)	137 (84.6)
Complications		With Uterine Fibroid and Adenomyosis	5 (6.3)	8 (9.6)	13 (8.0)
		With Uterine Fibroid, without Adenomyosis	14 (17.7)	12 (14.5)	26 (16.0)
		Without Uterine Fibroid, with Adenomyosis	22 (27.8)	22 (26.5)	44 (27.2)
		Without Uterine Fibroid and Adenomyosis	38 (48.1)	41 (49.4)	79 (48.8)
Anti-phospholipid Antibody Syndrome		Negative	79 (100.0)	83 (100.0)	162 (100.0)
Maximum Intensity of Bleeding in Baseline Observation Peric		None	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Spotting	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Light	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Normal	24 (30.4)	39 (47.0)	63 (38.9)
		Heavy	55 (69.6)	44 (53.0)	99 (61.1)

1) Maximum value during the two menstrual cycles before randomization (Visit 4)

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-end01）表 11-3 を引用

表 2.7.6-281 人口統計学的及び他の基準値の特性（カテゴリカルデータ）（最大の解析対象集団）（24 週）／追加解析

Characteristic	Category	FSN-013	Placebo	Total
		N = 79	N = 83	N = 162
		n (%)	n (%)	n (%)
Clinical diagnosis of endometriosis	No	72(91.1)	78(94.0)	150(92.6)
	Yes	7(8.9)	5(6.0)	12(7.4)

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-end01）表 11-4 を引用

2.7.6.30.2.3 治療の遵守状況の測定

投与 6 周期目（Visit10）時点での最大の解析対象集団における投与錠数、投与日数、投与期間、及び服薬率を表 2.7.6-282 に、投与錠数区分又は投与期間区分別頻度を表 2.7.6-283 に示す。

平均投与日数は、FSN-013 群で 164.3±18.43 日、プラセボ群で 161.1±24.98 日、平均投与錠数は、FSN-013 群で 165.1±18.34 錠、プラセボ群で 162.5±24.71 錠であった。

休薬期間を含めた服薬率は、FSN-013 群で 99.52±3.750%、プラセボ群で 99.77±0.811%、休薬期間を含めない場合の服薬率は、FSN-013 群で 99.57±3.752%、プラセボ群で 99.78±0.913%、服薬期間が 141～168 日である被験者の割合は、FSN-013 群で 96.2%、プラセボ群で 94.0%であり、服薬状況は良好であった。服薬率は投与 6 周期目（Visit10）終了時点まで一定に保たれた。

治験実施計画書に適合した対象集団でも同様の結果であった。

表 2.7.6-282 投与錠数、投与日数、投与期間、及び服薬率（最大の解析対象集団）（24 週）

Parameter	Treatment	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Number of Tablets (tablets)	FSN-013	79	165.1	18.34	10	168.0	168.0	168.0	168
	Placebo	83	162.5	24.71	1	168.0	168.0	168.0	170
Days of Treatment (days)*	FSN-013	79	164.3	18.43	10	167.0	168.0	168.0	168
	Placebo	83	161.1	24.98	1	166.0	168.0	168.0	168
Duration of Treatment (days)**	FSN-013	79	165.1	18.35	10	168.0	168.0	168.0	168
	Placebo	83	162.7	24.58	1	168.0	168.0	168.0	168
Compliance Including 25-28 days (%)***	FSN-013	79	99.52	3.750	66.7	100.00	100.00	100.00	100.0
	Placebo	83	99.77	0.811	94.0	100.00	100.00	100.00	101.2
Compliance Excluding 25-28 days (%)****	FSN-013	79	99.57	3.752	66.7	100.00	100.00	100.00	100.7
	Placebo	83	99.78	0.913	93.2	100.00	100.00	100.00	101.4

Days of Treatment (days)* : Actual administration days (Excluding days with missed tablets).

Duration of Treatment (days)** : End date - Start date + 1 (Including placebo administration).

Compliance Including 25-28 days (%)*** : is defined as number of tablets taken / treatment period including hormone-free intervals.

Compliance Excluding 25-28 days (%)**** : is defined as number of tablets taken / treatment period excluding hormone-free intervals.

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-end01）表 11-5 を引用

表 2.7.6-283 投与錠数区分又は投与期間区分別頻度（最大の解析対象集団）（24 週）

Parameter	Category	FSN-013	Placebo
		N = 79	N = 83
		n (%)	n (%)
Number of Tablets (tablets)	1 - 28	1 (1.3)	1 (1.2)
	29 - 56	0 (0.0)	1 (1.2)
	57 - 84	0 (0.0)	0 (0.0)
	85 - 112	0 (0.0)	0 (0.0)
	113 - 140	2 (2.5)	3 (3.6)
	141 - 168	76 (96.2)	76 (91.6)
	169 <=	0 (0.0)	2 (2.4)
Duration of Treatment (days)	1 - 28	1 (1.3)	1 (1.2)
	29 - 56	0 (0.0)	1 (1.2)
	57 - 84	0 (0.0)	0 (0.0)
	85 - 112	0 (0.0)	0 (0.0)
	113 - 140	2 (2.5)	3 (3.6)
	141 - 168	76 (96.2)	78 (94.0)
	169 <=	0 (0.0)	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 11-6 を引用

2.7.6.30.2.4 有効性に関する成績及び個別被験者データ一覧表

2.7.6.30.2.4.1 有効性の解析

[redacted]

2.7.6.30.2.4.1.1 [redacted]

[redacted]

表 2.7.6-284 [redacted]



引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-end01）表 11-7 を引用



図 2.7.6-35

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-end01）図 11-1 を引用

2.7.6.30.2.4.1.2

表 2.7.6-285 [redacted]

[redacted]

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-end01）表 11-8 を引用

2.7.6.30.2.4.1.3 [redacted]

表 2.7.6-286 [redacted]

[redacted]

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-end01）表 11-9 を引用



図 2.7.6-36

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-end01）図 11-2 を引用

2.7.6.30.2.4.1.4

表 2.7.6-287 [redacted]

[redacted]

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-end01）表 11-10 を引用



図 2.7.6-37

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-end01）図 11-3 を引用

2.7.6.30.2.4.1.5

表 2.7.6-288 [redacted]

[redacted]

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

[redacted]

表 2.7.6-289 [redacted]

[redacted]

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

[redacted]

表 2.7.6-290 [redacted]

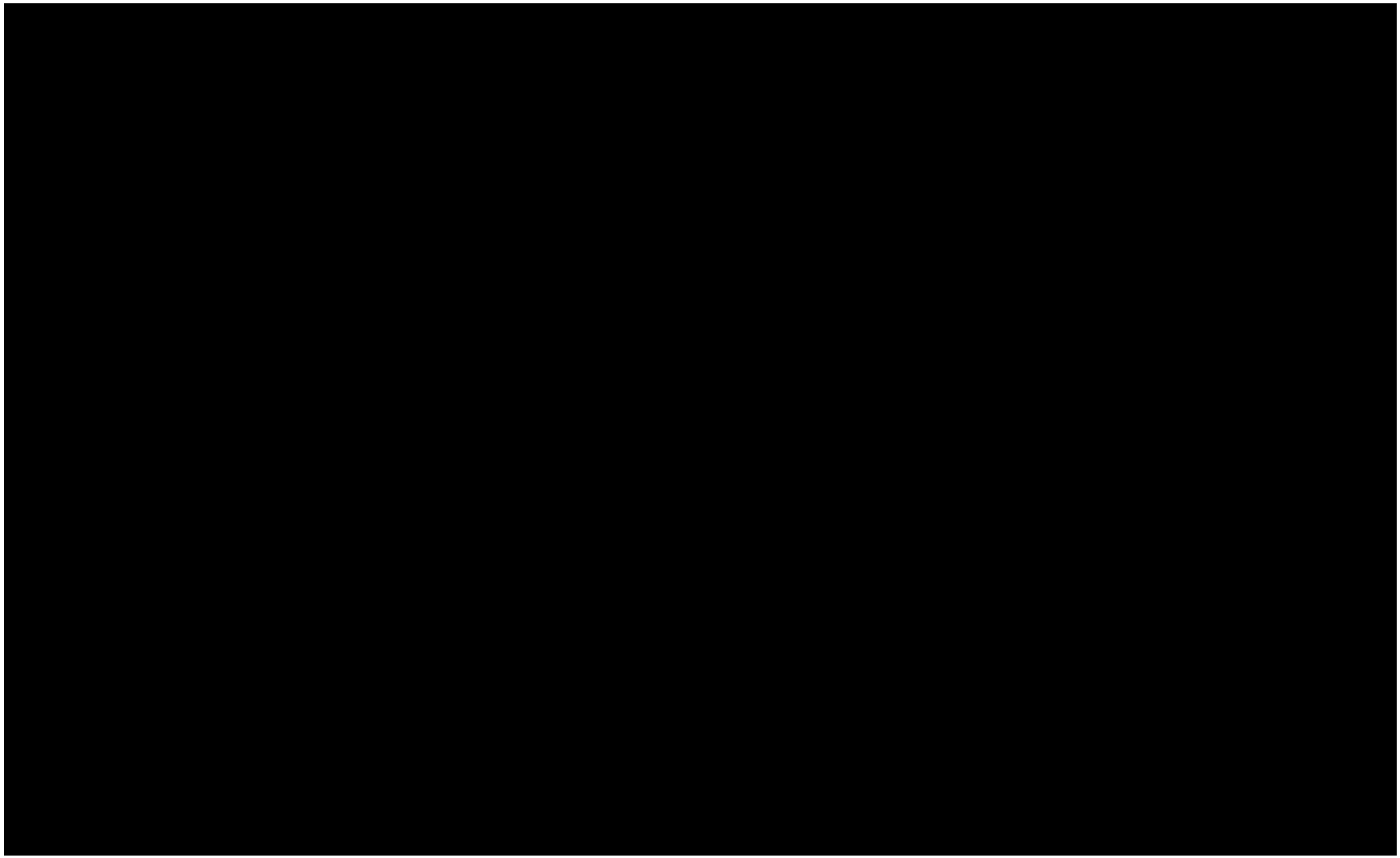
[redacted]

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-end01）表 11-13 を引用

2.7.6.30.2.4.1.6 [redacted]

[redacted]

表 2.7.6-291 [redacted]



引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-end01）表 11-14 を引用

[redacted]

表 2.7.6-292 [redacted]

[redacted]

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-end01）表 11-15 を引用

[redacted]

表 2.7.6-293 [redacted]

[redacted]

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-end01）表 11-16 を引用

2.7.6.30.2.4.1.7 [redacted]

表 2.7.6-294 [redacted]

[redacted]

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-end01）表 11-17 を引用



図 2.7.6-38

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-end01）図 11-4 を引用

表 2.7.6-295 [redacted]

[redacted]

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-end01）表 11-18 を引用

[redacted]

表 2.7.6-296 [redacted]

[redacted]

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-end01）表 11-19 を引用

2.7.6.30.2.4.1.8 [redacted]

表 2.7.6-297 [redacted]



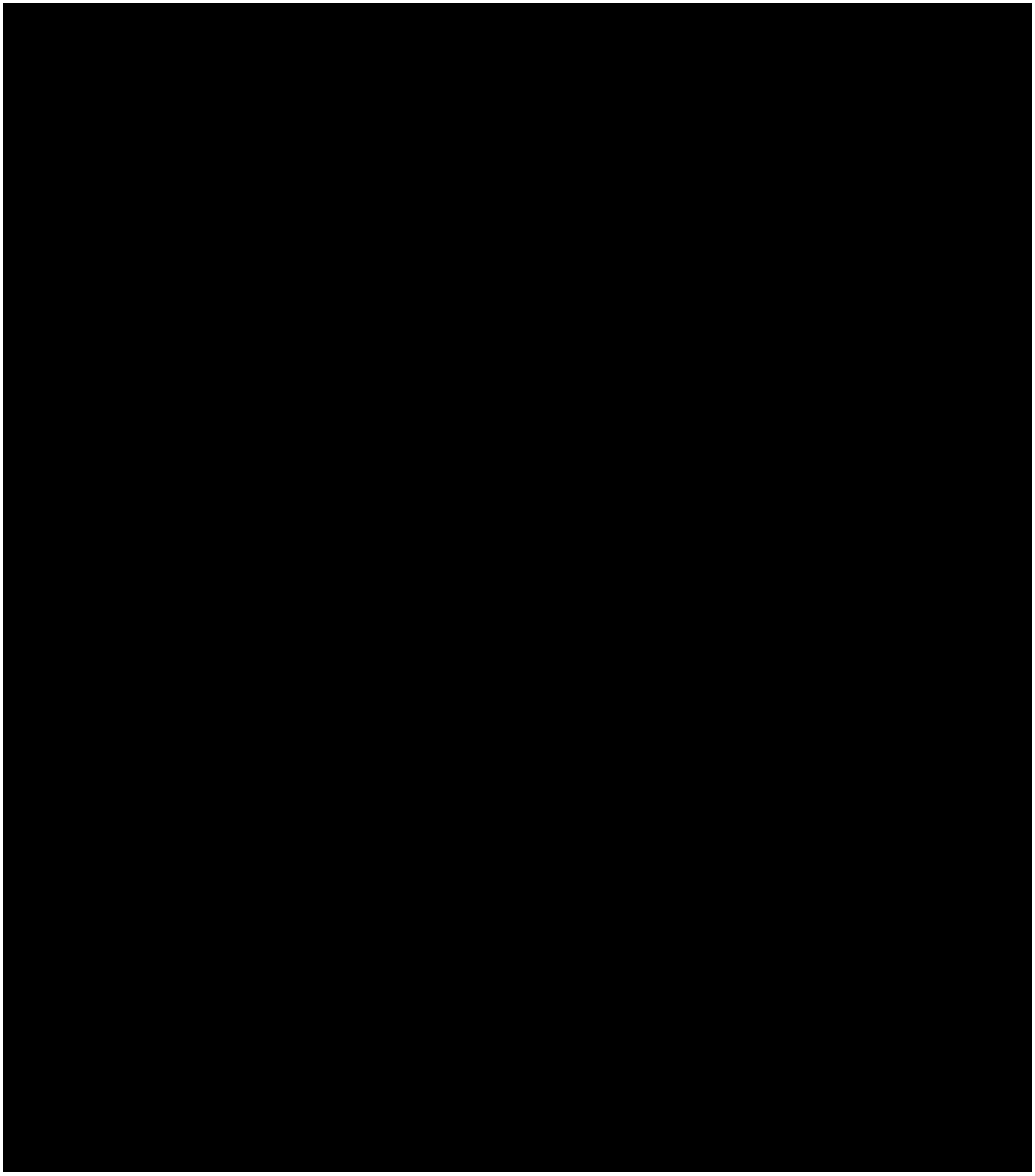
引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-end01）表 11-20 を引用



図 2.7.6-39

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-end01）図 11-5 を引用

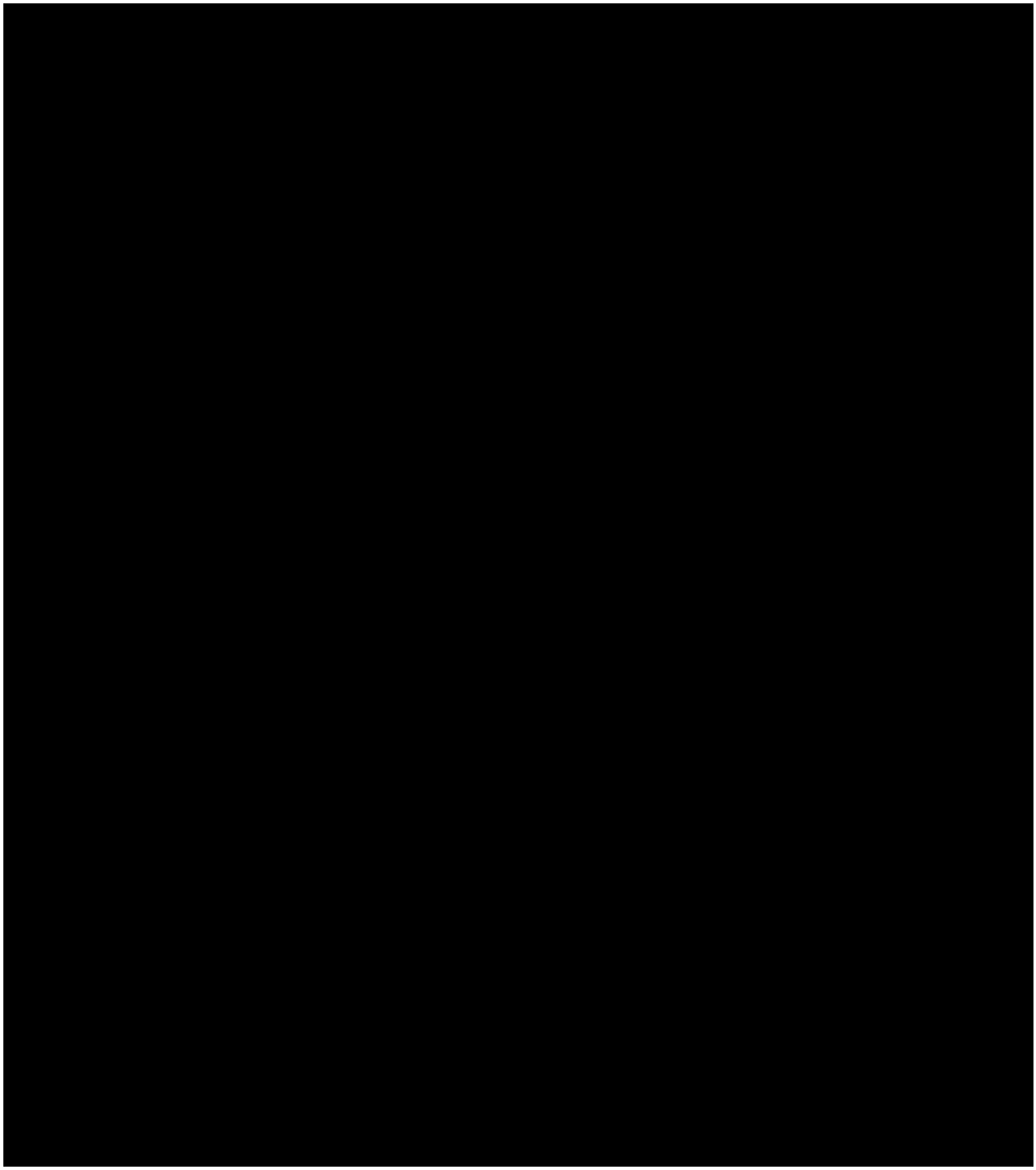
表 2.7.6-298 [redacted]



引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-end01）表 11-21 を引用

[redacted]

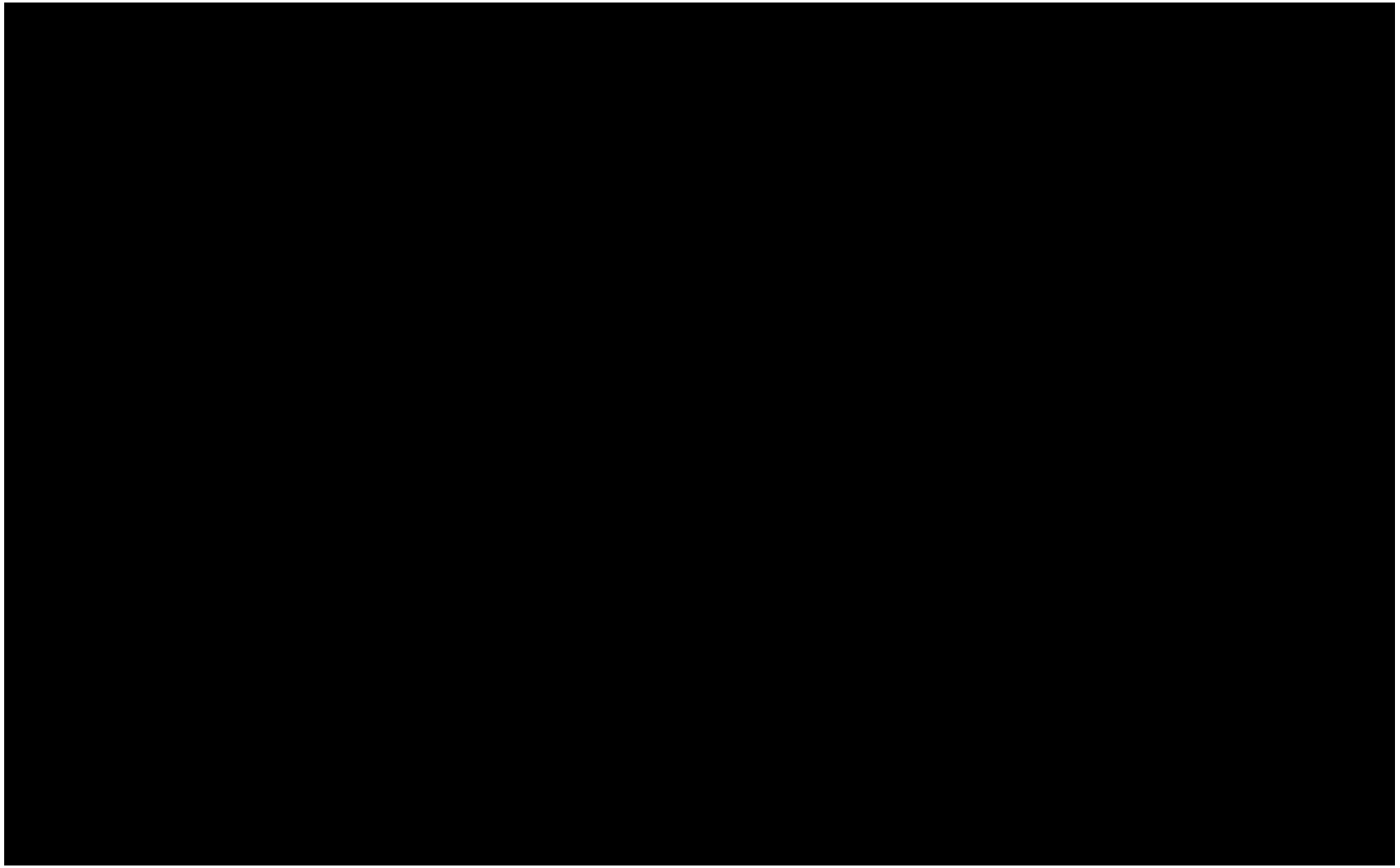
表 2.7.6-299 [redacted]



引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-end01）表 11-22 を引用

2.7.6.30.2.4.1.9 [redacted]

表 2.7.6-300 [redacted]



引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-end01）表 11-23 を引用



図 2.7.6-40

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-end01）図 11-6 を引用

表 2.7.6-301 [redacted]

[redacted]

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-end01）表 11-24 を引用

[redacted]

[redacted]

表 2.7.6-302 [redacted]

[redacted]

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-end01）表 11-25 を引用

2.7.6.30.2.4.1.10 [redacted]

[redacted]

表 2.7.6-303 [redacted]

[redacted]

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-end01）表 11-26 を引用

[redacted]

2.7.6.30.2.4.1.11 [redacted]

[redacted]

表 2.7.6-304 [redacted]

[redacted]

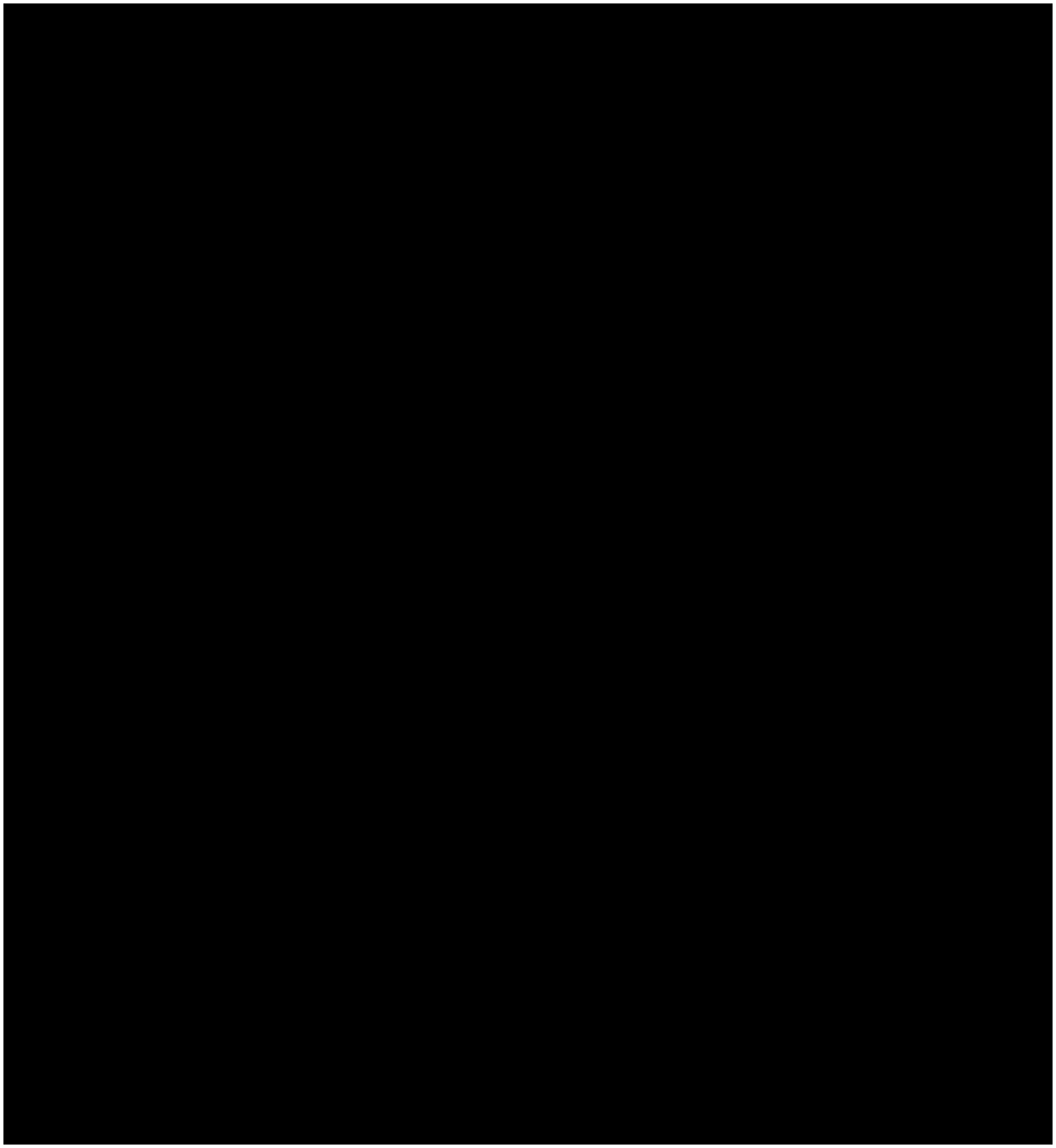
引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-end01）表 11-27 を引用

表 2.7.6-305 [redacted]

[redacted]

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-end01）表 11-28 を引用

表 2.7.6-306 [redacted]



引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-end01）表 11-29 を引用

2.7.6.30.2.4.1.12 [redacted]

[redacted]

[redacted]

表 2.7.6-307 [redacted]

[redacted]

表 2.7.6-307 [redacted] （続き）

[redacted]

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-end01）表 11-30 を引用

表 2.7.6-308 [redacted]

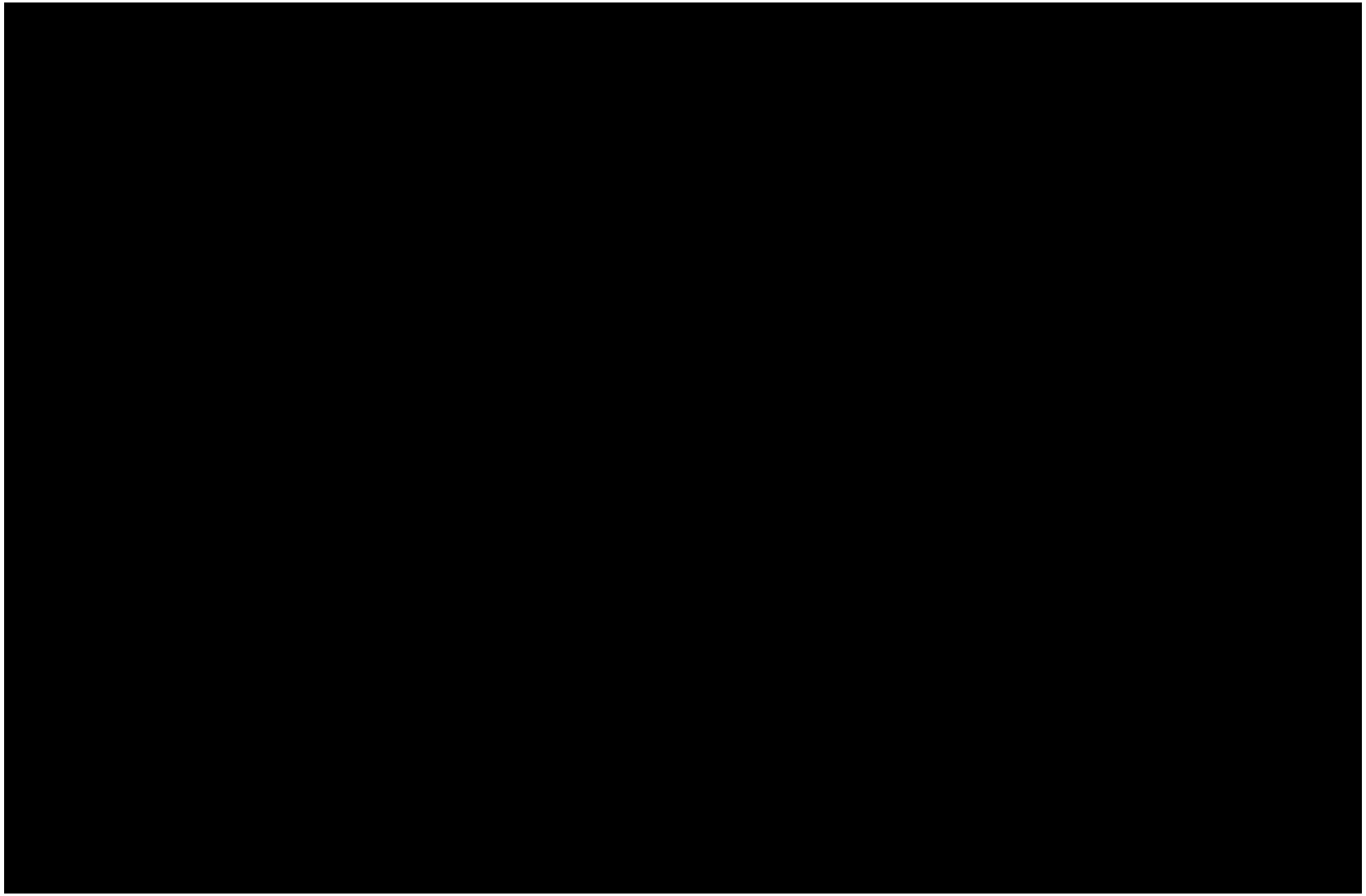


表 2.7.6-308 [redacted] （続き）

[redacted]

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-end01）表 11-31 を引用

表 2.7.6-309 [redacted]

[redacted]

表 2.7.6-309 [redacted] （続き）

[redacted]

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-end01）表 11-32 を引用

2.7.6.30.2.4.1.13 [redacted]

表 2.7.6-310 [redacted]

[redacted]

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-end01）表 11-33 を引用



図 2.7.6-41

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-end01）図 11-7 を引用

2.7.6.30.2.4.1.14

表 2.7.6-311

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-end01）表 11-34 を引用

2.7.6.30.2.4.1.15 [redacted]

[redacted]

表 2.7.6-312 [redacted]

[redacted]

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-end01）表 11-35 を引用

2.7.6.30.2.4.1.16 [redacted]

[redacted]

表 2.7.6-313 [redacted]

[redacted]

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-end01）表 11-36 を引用

2.7.6.30.2.4.1.17 [redacted]

[redacted]

表 2.7.6-314 [redacted]

[redacted]

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-end01）表 11-37 を引用

表 2.7.6-315 [redacted]

[redacted]

表 2.7.6-315 [redacted] （続き）

[redacted]

表 2.7.6-315 [redacted] （続き）

[redacted]

表 2.7.6-315 [redacted]（続き）



引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-end01）表 11-38 を引用

表 2.7.6-316 [redacted]

[redacted]

表 2.7.6-316 （続き）



引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-end01）表 11-39 を引用

2.7.6.30.2.4.1.18

表 2.7.6-317 [redacted]

[redacted]

表 2.7.6-317 （続き）

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-end01）表 11-40 を引用

2.7.6.30.2.4.1.19

表 2.7.6-318 [redacted]

[redacted]

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-end01）表 11-41 を引用

表 2.7.6-319 [redacted]

[redacted]

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-end01）表 11-42 を引用

2.7.6.30.2.4.1.20 [redacted]

[redacted]

表 2.7.6-320 [redacted]

[redacted]

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-end01）表 11-43 を引用

表 2.7.6-321 [redacted]

[redacted]

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-end01）表 11-44 を引用

2.7.6.30.2.4.1.21 [redacted]

[redacted]

表 2.7.6-322 [redacted]

[redacted]

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-end01）表 11-45 を引用

2.7.6.30.2.4.1.22 [redacted]

[redacted]

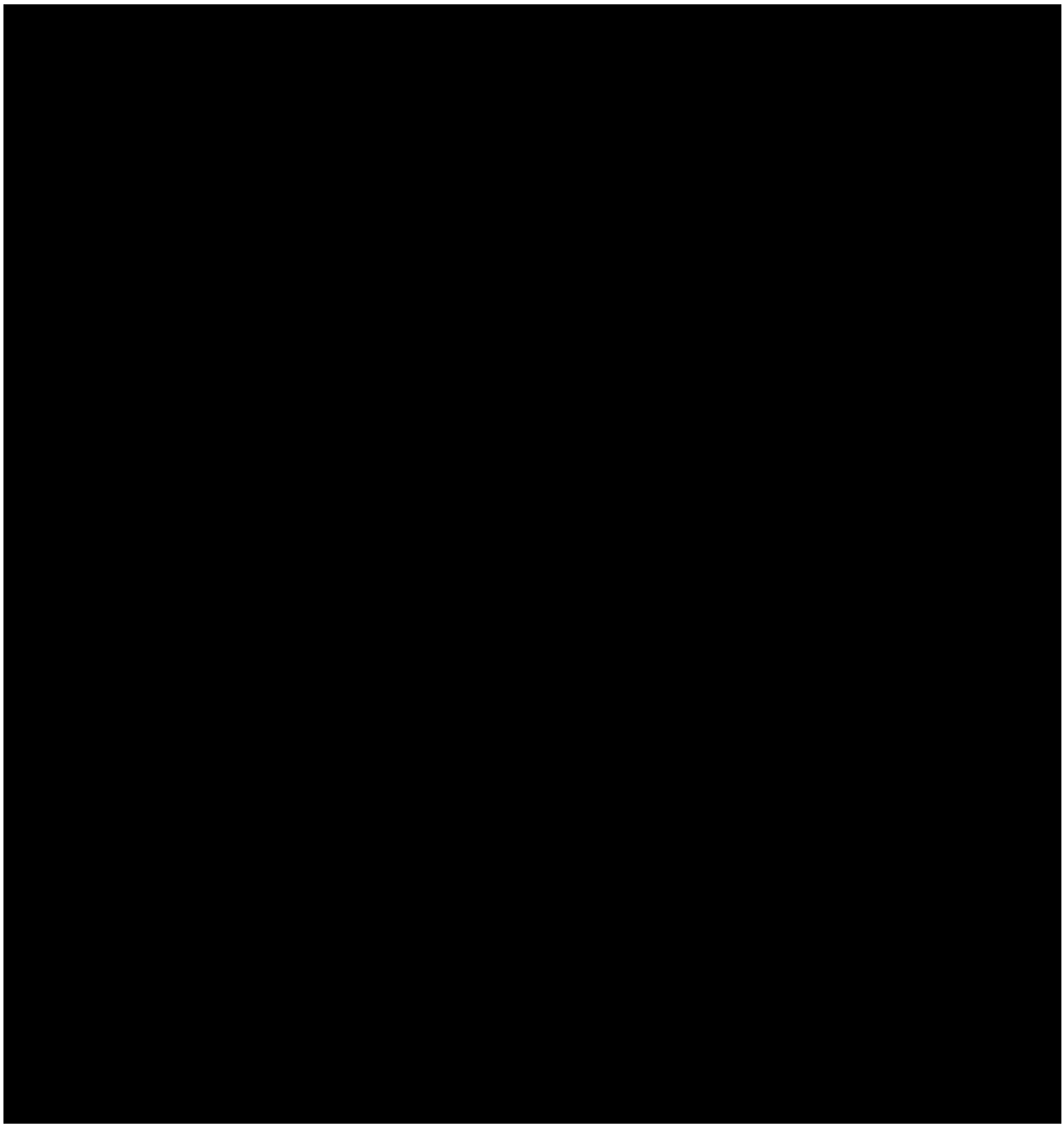
表 2.7.6-323 [redacted]



引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-end01）表 11-46 を引用

2.7.6.30.2.4.1.23 [redacted]

表 2.7.6-324 [redacted]



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

2.7.6.30.2.4.1.24 [redacted]

[redacted]

表 2.7.6-325 [redacted]

[redacted]

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-end01）表 11-48 を引用

表 2.7.6-326 [redacted]

[redacted]

表 2.7.6-326 [redacted]

[redacted]（続き）

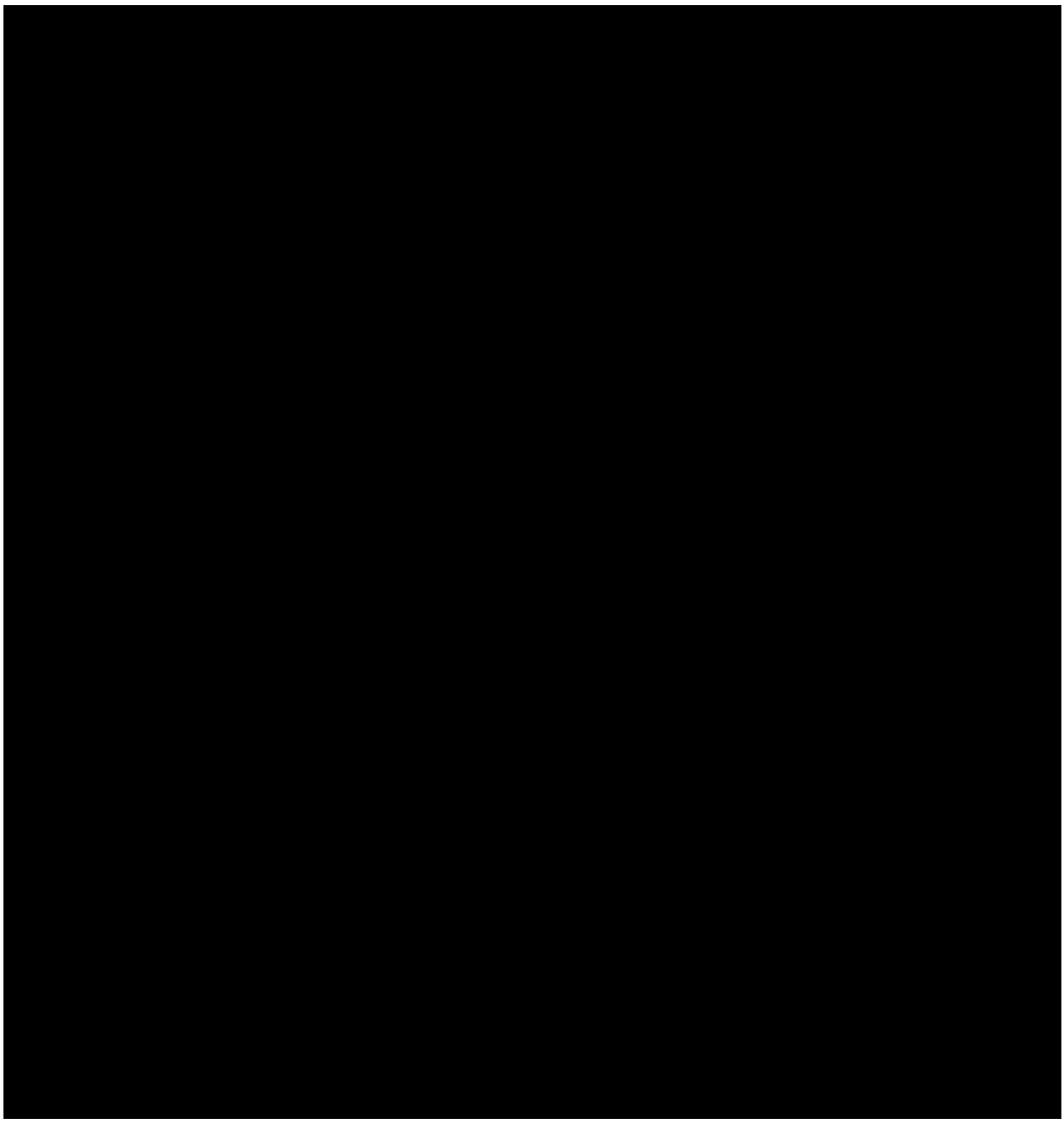


表 2.7.6-326 [redacted]

[redacted]（続き）

[redacted]

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-end01）表 11-49 を引用

2.7.6.30.2.4.1.25[redacted]

[redacted]

表 2.7.6-327 [redacted]

[redacted]

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-end01）表 11-50 を引用

表 2.7.6-328 [redacted]

[redacted]

表 2.7.6-328 [redacted] （続き）

[redacted]

表 2.7.6-328 [redacted]（続き）

[redacted]

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-end01）表 11-51 を引用

2.7.6.30.2.4.1.26 [redacted]

表 2.7.6-329 [redacted]

[redacted]

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-end01）表 11-52 を引用

表 2.7.6-330 [redacted]

[redacted]

表 2.7.6-330 （続き）



引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-end01）表 11-53 を引用

2.7.6.30.2.4.1.27

表 2.7.6-331



引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-end01）表 11-54 を引用

表 2.7.6-332 [redacted]

[redacted]

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-end01）表 11-55 を引用

2.7.6.30.2.4.1.28 [redacted]

表 2.7.6-333 [redacted]

[redacted]

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-end01）表 11-56 を引用

表 2.7.6-334 [redacted]

[redacted]

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-end01）表 11-57 を引用

2.7.6.30.3 安全性の評価

2.7.6.30.3.1 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

解析したデータセットを表 2.7.6-278 に示した。

治験に登録された被験者のうち、2 次登録された被験者で治験薬を少なくとも 1 回以上投与された 162 例（FSN-013 群：79 例、プラセボ群：83 例）を安全性解析対象集団として採用した。また、治験薬の投与錠数、投与日数、投与期間及び投薬率を表 2.7.6-335 に、投与錠数及び投与期間の区分別頻度を表 2.7.6-336 に示した。服薬率はいずれの群もほぼ 100%であった。

表 2.7.6-335 投与錠数、投与日数、投与期間及び投薬率（安全性解析対象集団）（24 週）

Parameter	Treatment	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Number of Tablets (tablets)	FSN-013	79	165.1	18.34	10	168.0	168.0	168.0	168
	Placebo	83	162.5	24.71	1	168.0	168.0	168.0	170
Days of Treatment (days)*	FSN-013	79	164.3	18.43	10	167.0	168.0	168.0	168
	Placebo	83	161.1	24.98	1	166.0	168.0	168.0	168
Duration of Treatment (days)**	FSN-013	79	165.1	18.35	10	168.0	168.0	168.0	168
	Placebo	83	162.7	24.58	1	168.0	168.0	168.0	168
Compliance Including 25-28 days (%)***	FSN-013	79	99.52	3.750	66.7	100.00	100.00	100.00	100.0
	Placebo	83	99.77	0.811	94.0	100.00	100.00	100.00	101.2
Compliance Excluding 25-28 days (%)****	FSN-013	79	99.57	3.752	66.7	100.00	100.00	100.00	100.7
	Placebo	83	99.78	0.913	93.2	100.00	100.00	100.00	101.4

Days of Treatment (days)* : Actual administration days (Excluding days with missed tablets).

Duration of Treatment (days)** : End date - Start date + 1 (Including placebo administration).

Compliance Including 25-28 days (%)*** : is defined as number of tablets taken / treatment period including hormone-free intervals.

Compliance Excluding 25-28 days (%)**** : is defined as number of tablets taken / treatment period excluding hormone-free intervals.

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-end01）表 12-1 を引用

表 2.7.6-336 投与錠数及び投与期間の区分別頻度（安全性解析対象集団）（24 週）

Parameter	Category	FSN-013	Placebo
		N = 79	N = 83
		n (%)	n (%)
Number of Tablets (tablets)	1 - 28	1 (1.3)	1 (1.2)
	29 - 56	0 (0.0)	1 (1.2)
	57 - 84	0 (0.0)	0 (0.0)
	85 - 112	0 (0.0)	0 (0.0)
	113 - 140	2 (2.5)	3 (3.6)
	141 - 168	76 (96.2)	76 (91.6)
	169 <=	0 (0.0)	2 (2.4)
Duration of Treatment (days)	1 - 28	1 (1.3)	1 (1.2)
	29 - 56	0 (0.0)	1 (1.2)
	57 - 84	0 (0.0)	0 (0.0)
	85 - 112	0 (0.0)	0 (0.0)
	113 - 140	2 (2.5)	3 (3.6)
	141 - 168	76 (96.2)	78 (94.0)
	169 <=	0 (0.0)	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 12-2 を引用

2.7.6.30.3.2 有害事象

2.7.6.30.3.2.1 有害事象の簡潔な要約

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 TEAE は、FSN-013 群で 97.5%（77/79 例）、プラセボ群で 86.7%（72/83 例）に発現し、治験薬との因果関係が「関連あり」である TEAE は FSN-013 群で 83.5%（66/79 例）、プラセボ群で 36.1%（30/83 例）に発現した。

死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

他の重要な TEAE として PT 別で、FSN-013 群で認められなかったが、プラセボ群で D ダイマー上昇が 1 例に 1 件認められた（表 2.7.6-339）。

治験薬に関する処置が「投与中止」である TEAE として PT 別で、FSN-013 群で認められなかったが、プラセボ群で D ダイマー上昇が 1 例に 1 件認められた（表 2.7.6-340）。

特に注目すべき TEAE は FSN-013 群及びプラセボ群で認められなかった。

2.7.6.30.3.2.2 有害事象の表示

症例報告書に記載された有害事象名は、MedDRA バージョン 24.0 を用い、器官系の分類には MedDRA の SOC を、有害事象名には PT を用いて読み替え、本文中の日本語訳に MedDRA/J バージョン 24.0 を用いた。

2.7.6.30.3.2.3 有害事象の分析

2.7.6.30.3.2.3.1 SOC 別、PT 別 TEAE の発現状況

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、比較的よくみられる TEAE（いずれかの群で発現割合 2%以上）の SOC 別、PT 別の発現割合を表 2.7.6-337 に示した。

SOC 別で、FSN-013 群及びプラセボ群のいずれかで 5%以上の発現割合で認められた TEAE は、FSN-013 群の発現割合が高い順に、「生殖系および乳房障害」[FSN-013 群：81.0%（64/79 例）、プラセボ群：31.3%（26/83 例）]、「一般・全身障害および投与部位の状態」[FSN-013 群：36.7%（29/79 例）、プラセボ群：26.5%（22/83 例）]、「感染症および寄生虫症」[FSN-013 群：29.1%（23/79 例）、プラセボ群：31.3%（26/83 例）]、「神経系障害」[FSN-013 群：27.8%（22/79 例）、プラセボ群：26.5%（22/83 例）]、「胃腸障害」[FSN-013 群：21.5%（17/79 例）、プラセボ群：24.1%（20/83 例）]、「筋骨格系および結合組織障害」[FSN-013 群：17.7%（14/79 例）、プラセボ群：7.2%（6/83 例）]、「皮膚および皮下組織障害」[FSN-013 群：12.7%（10/79 例）、プラセボ群：12%（10/83 例）]、「傷害、中毒および処置合併症」[FSN-013 群：12.7%（10/79 例）、プラセボ群：7.2%（6/83 例）]、「臨床検査」[FSN-013 群：7.6%（6/79 例）、プラセボ群：7.2%（6/83 例）]、「血液およびリンパ系障害」[FSN-013 群：2.5%（2/79 例）、プラセボ群：6.0%（5/83 例）]及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」[FSN-013 群：2.5%（2/79 例）、プラセボ群：6.0%（5/83 例）]であった。

PT 別で、FSN-013 群及びプラセボ群のいずれかで 5%以上の発現割合で認められた TEAE は、FSN-013 群の発現割合が高い順に、「月経中間期出血」[FSN-013 群：69.6%（55/79 例）、プラセボ群：15.7%（13/83 例）]、「発熱」[FSN-013 群：24.1%（19/79 例）、プラセボ群：24.1%（20/83 例）]、「頭痛」[FSN-013 群：17.7%（14/79 例）、プラセボ群：22.9%（19/83 例）]、「重度月経出血」[FSN-013 群：15.2%（12/79 例）、プラセボ群：7.2%（6/83 例）]、「ワクチン接種部位疼痛」[FSN-013 群：12.7%（10/79 例）、プラセボ群：6.0%（5/83 例）]、「上咽頭炎」[FSN-013 群：

8.9%（7/79 例）、プラセボ群：12.0%（10/83 例）］、「COVID-19」［FSN-013 群：8.9%（7/79 例）、プラセボ群：12.0%（10/83 例）］、「悪心」［FSN-013 群：6.3%（5/79 例）、プラセボ群：6.0%（5/83 例）］、「傾眠」［FSN-013 群：6.3%（5/79 例）、プラセボ群：2.4%（2/83 例）］、「齲歯」［FSN-013 群：5.1%（4/79 例）、プラセボ群：4.8%（4/83 例）］、「関節痛」［FSN-013 群：5.1%（4/79 例）、プラセボ群：2.4%（2/83 例）］、「処置による疼痛」［FSN-013 群：5.1%（4/79 例）、プラセボ群：1.2%（1/83 例）］、「乳房不快感」［FSN-013 群：5.1%（4/79 例）、プラセボ群：1.2%（1/83 例）］、「乳房痛」［FSN-013 群：5.1%（4/79 例）、プラセボ群：1.2%（1/83 例）］及び「ざ瘡」［FSN-013 群：0.0%（0 例）、プラセボ群：7.2%（6/83 例）］であった。

表 2.7.6-337 比較的よくみられる TEAE（いずれかの群で発現割合 2%以上）の SOC 別、PT 別の発現割合（安全性解析対象集団）（24 週）

System Organ Class Preferred Term	FSN-013 N = 79		Placebo N = 83	
	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Any Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events	389	77 (97.5)	235	72 (86.7)
Blood and lymphatic system disorders	2	2 (2.5)	5	5 (6.0)
Iron deficiency anaemia	2	2 (2.5)	3	3 (3.6)
Ear and labyrinth disorders	1	1 (1.3)	3	3 (3.6)
Vertigo	0	0 (0.0)	2	2 (2.4)
Gastrointestinal disorders	24	17 (21.5)	26	20 (24.1)
Nausea	5	5 (6.3)	5	5 (6.0)
Dental caries	4	4 (5.1)	4	4 (4.8)
Toothache	3	3 (3.8)	3	3 (3.6)
Abdominal pain upper	2	2 (2.5)	1	1 (1.2)
Constipation	2	2 (2.5)	2	2 (2.4)
Diarrhoea	2	2 (2.5)	2	2 (2.4)
Large intestine polyp	0	0 (0.0)	2	2 (2.4)
General disorders and administration site conditions	38	29 (36.7)	31	22 (26.5)
Pyrexia	20	19 (24.1)	20	20 (24.1)
Vaccination site pain	10	10 (12.7)	5	5 (6.0)
Malaise	3	3 (3.8)	2	2 (2.4)
Infections and infestations	34	23 (29.1)	43	26 (31.3)
COVID-19	7	7 (8.9)	10	10 (12.0)
Nasopharyngitis	7	7 (8.9)	11	10 (12.0)
Tonsillitis	3	3 (3.8)	0	0 (0.0)
Coronavirus infection	2	2 (2.5)	1	1 (1.2)
Vulvovaginal candidiasis	2	2 (2.5)	1	1 (1.2)
Cystitis	2	1 (1.3)	3	3 (3.6)
Bacterial vulvovaginitis	1	1 (1.3)	3	3 (3.6)
Gastroenteritis	1	1 (1.3)	4	2 (2.4)
Injury, poisoning and procedural complications	14	10 (12.7)	7	6 (7.2)
Procedural pain	7	4 (5.1)	1	1 (1.2)
Contusion	2	2 (2.5)	0	0 (0.0)
Vaccination complication	2	2 (2.5)	4	4 (4.8)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	14	14 (17.7)	6	6 (7.2)
Arthralgia	4	4 (5.1)	2	2 (2.4)
Back pain	3	3 (3.8)	1	1 (1.2)

表 2.7.6-337 比較的よくみられる TEAE（いずれかの群で発現割合 2%以上）の SOC 別、PT 別の発現割合（安全性解析対象集団）（24 週）（続き）

System Organ Class Preferred Term	FSN-013 N = 79		Placebo N = 83	
	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Any Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events	389	77 (97.5)	235	72 (86.7)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2	2 (2.5)	0	0 (0.0)
Uterine leiomyoma	2	2 (2.5)	0	0 (0.0)
Nervous system disorders	30	22 (27.8)	46	22 (26.5)
Headache	21	14 (17.7)	36	19 (22.9)
Somnolence	5	5 (6.3)	2	2 (2.4)
Dizziness	2	2 (2.5)	3	3 (3.6)
Parosmia	0	0 (0.0)	2	2 (2.4)
Taste disorder	0	0 (0.0)	2	2 (2.4)
Psychiatric disorders	3	3 (3.8)	3	3 (3.6)
Insomnia	0	0 (0.0)	2	2 (2.4)
Reproductive system and breast disorders	191	64 (81.0)	39	26 (31.3)
Intermenstrual bleeding	156	55 (69.6)	20	13 (15.7)
Heavy menstrual bleeding	15	12 (15.2)	8	6 (7.2)
Breast discomfort	4	4 (5.1)	1	1 (1.2)
Breast pain	4	4 (5.1)	1	1 (1.2)
Abnormal uterine bleeding	4	2 (2.5)	0	0 (0.0)
Hypomenorrhoea	2	2 (2.5)	0	0 (0.0)
Oligomenorrhoea	2	2 (2.5)	5	4 (4.8)
Vulvovaginal pruritus	0	0 (0.0)	2	2 (2.4)
Skin and subcutaneous tissue disorders	14	10 (12.7)	11	10 (12.0)
Pruritus	3	3 (3.8)	2	2 (2.4)
Alopecia	2	2 (2.5)	0	0 (0.0)
Dermatitis contact	2	2 (2.5)	0	0 (0.0)
Rash pruritic	2	2 (2.5)	0	0 (0.0)
Acne	0	0 (0.0)	6	6 (7.2)
Eczema	0	0 (0.0)	2	2 (2.4)

MedDRA : Version 24 0

Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events : Treatment emergent adverse events with incidence of 2% or more in at least one of the groups

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-end01）表 12-3 を引用

2.7.6.30.3.2.3.2 治験薬と因果関係ありと判定された TEAE の発現状況

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、比較的よくみられる治験薬との因果関係が「関連あり」である TEAE（いずれかの群で発現割合 2%以上）の SOC 別、PT 別の発現割合を表 2.7.6-338 に示した。

SOC 別で、FSN-013 群及びプラセボ群のいずれかで 5%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 は、FSN-013 群の発現割合が高い順に、「生殖系および乳房障害」［FSN-013 群：78.5%（62/79 例）、プラセボ群：24.1%（20/83 例）］、「神経系障害」［FSN-013 群：13.9%（11/79 例）、プラセボ群：6.0%（5/83 例）］、「皮膚および皮下組織障害」［FSN-013 群：3.8%（3/79 例）、プラセボ群：6.0%（5/83 例）］、「胃腸障害」［FSN-013 群：10.1%（8/79 例）、プラセボ群：4.8%（4/83 例）］及び「臨床検査」［FSN-013 群：5.1%（4/79 例）、プラセボ群：3.6%（3/83 例）］であった。

PT 別で、FSN-013 群及びプラセボ群のいずれかで 5%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 は、FSN-013 群の発現割合が高い順に、「月経中間期出血」［FSN-013 群：69.6%（55/79 例）、プラセボ群：14.5%（12/83 例）］、「重度月経出血」［FSN-013 群：15.2%（12/79 例）、プラセボ群：7.2%（6/83 例）］、「頭痛」［FSN-013 群：6.3%（5/79 例）、プラセボ群：3.6%（3/83 例）］、「悪心」［FSN-013 群：6.3%（5/79 例）、プラセボ群：2.4%（2/83 例）］、「傾眠」［FSN-013 群：6.3%（5/79 例）、プラセボ群：2.4%（2/83 例）］、「乳房不快感」［FSN-013 群：5.1%（4/79 例）、プラセボ群：1.2%（1/83 例）］、「乳房痛」［FSN-013 群：5.1%（4/79 例）、プラセボ群：1.2%（1/83 例）］及び「ざ瘡」［FSN-013 群：0.0%（0 例）、プラセボ群：6.0%（5/83 例）］であった。

表 2.7.6-338 比較的よくみられる治験薬との因果関係が「関連あり」である TEAE（いずれかの群で発現割合 2%以上）の発現割合（安全性解析対象集団）（24 週）

System Organ Class Preferred Term	FSN-013 N = 79		Placebo N = 83	
	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Any Relatively Common Drug-Related Treatment Emergent Adverse Events	231	66 (83.5)	61	30 (36.1)
Gastrointestinal disorders	11	8 (10.1)	5	4 (4.8)
Nausea	5	5 (6.3)	2	2 (2.4)
Abdominal pain upper	2	2 (2.5)	0	0 (0.0)
Diarrhoea	2	2 (2.5)	0	0 (0.0)
Constipation	0	0 (0.0)	2	2 (2.4)
Nervous system disorders	12	11 (13.9)	9	5 (6.0)
Headache	5	5 (6.3)	6	3 (3.6)
Somnolence	5	5 (6.3)	2	2 (2.4)
Reproductive system and breast disorders	188	62 (78.5)	32	20 (24.1)
Intermenstrual bleeding	156	55 (69.6)	19	12 (14.5)
Heavy menstrual bleeding	15	12 (15.2)	8	6 (7.2)
Breast discomfort	4	4 (5.1)	1	1 (1.2)
Breast pain	4	4 (5.1)	1	1 (1.2)
Hypomenorrhoea	2	2 (2.5)	0	0 (0.0)
Oligomenorrhoea	1	1 (1.3)	3	3 (3.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders	3	3 (3.8)	6	5 (6.0)
Alopecia	2	2 (2.5)	0	0 (0.0)
Acne	0	0 (0.0)	5	5 (6.0)

MedDRA : Version 24.0

Relatively Common Drug-Related Treatment Emergent Adverse Events : Drug-related treatment emergent adverse events with incidence of 2% or more in at least one of the groups.

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-end01）表 12-4 を引用

2.7.6.30.3.2.3.3 重症度別の TEAE 発現状況

重症度が重度であった TEAE は、FSN-013 群及びプラセボ群で認められなかった。

重症度が中等度であった TEAE として PT 別で、FSN-013 群で 17 例に 26 件、プラセボ群で 18 例に 37 件認められた。そのうち、治験薬との因果関係が「関連あり」である TEAE は、FSN-013 群で、悪心（1 例に 1 件）、夜間頻尿（1 例に 1 件）及び発疹（1 例に 1 件）であり、プラセボ群では認められなかった。

2.7.6.30.3.2.3.4 投与周期別の TEAE の発現状況

「2.7.6.30.3.2.3.2 治験薬と因果関係ありと判定された TEAE の発現状況」に示した治験薬との因果関係が「関係あり」である TEAE のうち、PT 別で、FSN-013 群及びプラセボ群のいずれかで発現割合が 5%以上の TEAE について検討した。

月経中間期出血は、FSN-013 群及びプラセボ群で全ての投与周期を通じて発現した。FSN-013 群では投与 1 周期目の発現割合が最も高かった。

重度月経出血は、FSN-013 群で、全ての投与周期を通じて発現したが、投与 1 周期目の発現割合が最も高かった。プラセボ群では投与 3～4 周期目の発現割合が最も高かった。

頭痛は、FSN-013 群の投与 2 周期目で発現しなかったが、プラセボ群も含め投与 3~4 周期目までの発現割合に大差は認められなかった。投与 5～6 周期目で、FSN-013 群では発現割合の減少、プラセボ群では発現割合の上昇がみられた。

悪心は、FSN-013 群の投与 1 周期目及び投与 5～6 周期目に発現し、投与 1 周期目の発現割合が最も高かった。プラセボ群では全ての投与周期を通じて発現した。

傾眠は FSN-013 群で、投与 3～4 周期目までの投与周期を通じて発現し、投与 1 周期目の発現割合が最も高かった。プラセボ群では投与 1 周期目及び投与 2 周期目に発現がみられた。

乳房不快感は FSN-013 群で投与 1 周期目のみに、プラセボ群では投与 5～6 周期目のみに発現がみられた。

乳房痛は、FSN-013 群で、投与 3～4 周期目までの投与周期を通じて発現し、投与 1 周期目の発現割合が最も高かった。プラセボ群では投与 1 周期目のみに発現がみられた。

ざ瘡は FSN-013 群での発現はみられなかった。プラセボ群では投与 3～4 周期目での発現はみられなかったが、その他の投与周期での発現割合に大差は認められなかった。

2.7.6.30.3.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

2.7.6.30.3.3.1 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の一覧表

2.7.6.30.3.3.1.1 死亡

投与 6 周期終了時点までの死亡は認められなかった。

2.7.6.30.3.3.1.2 その他の重篤な有害事象

投与 6 周期終了時点までのその他の重篤な TEAE は認められなかった。

2.7.6.30.3.3.1.3 他の重要な有害事象

治験実施計画書に、有害事象の発現のために治験薬の投与を中止、減量、又は重要な併用療法の追加をせざるを得なかった事象を、他の重要な有害事象と定義した。

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、他の重要な TEAE の SOC 別、PT 別の発現割合を表 2.7.6-339 に示した。

他の重要な TEAE として PT 別で、FSN-013 群で認められなかったが、プラセボ群で D ダイマー上昇が 1 例に 1 件認められた。

表 2.7.6-339 他の重要な TEAE の SOC 別、PT 別の発現割合（安全性解析対象集団）（24 週）

System Organ Class Preferred Term	FSN-013 N = 79		Placebo N = 83	
	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Any Other Significant Treatment Emergent Adverse Events	0	0 (0.0)	1	1 (1.2)
Investigations	0	0 (0.0)	1	1 (1.2)
Fibrin D dimer increased	0	0 (0.0)	1	1 (1.2)

MedDRA : Version 24.0

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-end01）表 12-5 を引用

2.7.6.30.3.3.1.3.1 中止に至った TEAE の発現状況

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、治験薬に関する処置が「投与中止」である TEAE の SOC 別、PT 別の発現割合を表 2.7.6-340 に示した。

治験薬に関する処置が「投与中止」である TEAE として PT 別で、FSN-013 群では認められなかったが、プラセボ群で D ダイマー上昇が 1 例に 1 件認められた。

表 2.7.6-340 治験薬に関する処置が「投与中止」である TEAE の SOC 別、PT 別の発現割合（安全性解析対象集団）（24 週）

System Organ Class Preferred Term	FSN-013 N = 79		Placebo N = 83	
	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Any Treatment Emergent Adverse Events Leading to Study Treatment Discontinuation	0	0 (0.0)	1	1 (1.2)
Investigations	0	0 (0.0)	1	1 (1.2)
Fibrin D dimer increased	0	0 (0.0)	1	1 (1.2)

MedDRA : Version 24.0

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-end01）表 12-6 を引用

2.7.6.30.3.3.1.3.2 特に注目すべき TEAE の発現状況

治験実施計画書で特に注目すべき TEAE として、血栓症（血栓塞栓症を含む）に関連する有害事象、EP 配合剤投与に関連すると考えられるその他の有害事象、DRSP 投与に関連すると考えられる有害事象、器質性疾患に関連する有害事象の 4 種類を設定した。

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、特に注目すべき TEAE は FSN-013 群及びプラセボ群で認められなかった。

2.7.6.30.3.3.2 死亡、その他の重篤な有害事象及び他のいくつかの重要な有害事象の叙述

投与 6 周期終了時点までの死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

投与 6 周期終了時点までの他の重要な TEAE として PT 別で、FSN-013 群で認められなかったが、プラセボ群で D ダイマー上昇が 1 例に 1 件認められた（表 2.7.6-339）。 D ダイマー上昇は、被験者（[redacted]）に発現し、治験薬投与開始日から 158 日目に発現し、発現日から 48 日後に回復が認められた。治験責任医師より、重症度は軽度、治験薬との因果関係ありと判定された。

投与 6 周期終了時点までの特に注目すべき TEAE は FSN-013 群及びプラセボ群で認められなかった。

2.7.6.30.3.3.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の分析及び考察

「2.7.6.30.3.3.2 死亡、その他の重篤な有害事象及び他のいくつかの重要な有害事象の叙述」に示した死亡、その他の重篤な有害事象、他の重要な有害事象及び特に注目すべき TEAE のうち、FSN-013 の投与と因果関係が「関係あり」と判定された TEAE は認められなかった。

2.7.6.30.3.4 臨床検査値の評価

2.7.6.30.3.4.1 各臨床検査項目の評価

2.7.6.30.3.4.1.1 治験期間を通しての臨床検査値

EP 配合剤の投与に伴い糖代謝、脂質、凝固線溶系の変化が認められているが、治験薬投与期間中の該当検査項目について、いずれの項目も経時的推移は FSN-013 群、プラセボ群で同様であり、FSN-013 群及びプラセボ群の基準値上限超、基準値下限未満の頻度に大差は認められなかった。

FSN-013 に含まれる DRSP は、プロゲストゲン作用、抗アンドロゲン作用及び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が、治験薬投与期間中の該当検査項目について、経時的推移は FSN-013 群、プラセボ群で同様であり、FSN-013 群及びプラセボ群の基準値上限超、基準値下限未満の頻度に大差は認められなかった。

非臨床試験では E4 の投与に伴い高血糖や心臓機能の変化が認められたが、治験薬投与期間中のグルコース及び心機能パラメータ（LDH1、LDH2 及びトロポニン）について、いずれの項目も経時的推移は FSN-013 群、プラセボ群で同様であり、FSN-013 群及びプラセボ群の基準値上限超、基準値下限未満の頻度に大差は認められなかった。

2.7.6.30.3.4.1.2 個々の臨床的に重要な異常

「2.7.6.30.3.4.1.1 治験期間を通しての臨床検査値」に示したとおり、FSN-013 が影響を与える可能性がある検査項目について、いずれの項目も経時的推移は FSN-013 群、プラセボ群で同様であり、FSN-013 群及びプラセボ群の基準値上限超、基準値下限未満の頻度に大差は認められなかった。

各該当検査項目においても、FSN-013 群で、臨床検査値の異常に伴い中止された被験者は認められなかった。

2.7.6.30.3.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.6.30.3.5.1 バイタルサイン

投与 6 周期終了時点までのバイタルサイン［血圧（収縮期、拡張期）、脈拍数及び体温］に特記すべき異常変動は認められなかった。

2.7.6.30.3.5.2 体重

投与 6 周期終了時点までに、体重に特記すべき異常変動は認められなかった。

2.7.6.30.3.5.3 12 誘導心電図

投与 6 周期終了時点までに、12 誘導心電図検査に特記すべき異常変動は認められなかった。

2.7.6.30.3.5.4 乳房検査

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）。

2.7.6.30.3.5.5 再来月経までの日数

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、再来月経までの日数を表 2.7.6-341 に示した。

再来月経までの日数は Visit 17 又は中止後に収集された評価項目であり、Visit 17 又は中止後に再来月経が認められた被験者（FSN-013 群：2 例、プラセボ群：4 例）を対象として解析した。その結果、再来月経までの日数（平均±標準偏差）は、FSN-013 群で 38.0±7.07 日及びプラセボ群で 37.3±15.44 日であった。

投与 6 周期終了時点までの治験中止に至った被験者において、FSN-013 群で 2 例、プラセボ群で 2 例は同意撤回となり、再来月経の評価を実施できなかったが、それ以外の評価できた全ての被験者に再来月経が認められた。

表 2.7.6-341 再来月経までの日数（安全性解析対象集団）（24 週）

Parameter	Treatment	Statistic*	Follow-up Period
Number of Days Until the Return of Menstruation	FSN-013	n	2
		Mean	38.0
		SD	7.07
		Min	33
		Q1	33.0
		Median	38.0
		Q3	43.0
		Max	43
	Placebo	n	4
		Mean	37.3
		SD	15.44
		Min	18
		Q1	25.5
		Median	38.5
		Q3	49.0
		Max	54

Statistic* : For only subjects with the return of menstruation.

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期）（資料番号 5.3.5.2-end01）表 12-7 を引用

2.7.6.30.3.5.6 月経／性器出血

被験者自身が患者日誌に入力した出血事象に関し、治験責任医師が月経中間期出血と判定したTEAE、投与期間中（24 日間）の出血事象及び休薬期間中（4 日間）の出血事象として投与群別・投与周期（28 日）ごとに、出血程度別発現例数を「2.7.6.30.3.5.6.1 各周期における出血の程度別発現例数」に、出血程度別発現日数を「2.7.6.30.3.5.6.2 各周期における出血の程度別発現日数」に示した。

治験実施計画書により、性器出血の発現期間に関する定義を満たした月経中間期出血及び消退出血の発現例数を投与群別・投与周期（28 日）ごとに「2.7.6.30.3.5.6.3 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」に示した。

2.7.6.30.3.5.6.1 各周期における出血の程度別発現例数

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 2.7.6-342 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 2.7.6-343 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 2.7.6-344 に示した。

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 周期目～投与 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 周期～投与 6 周期で 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 2.7.6-342 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）（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 2.7.6-343 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）（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 2.7.6-344 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）（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

2.7.6.30.3.5.6.2 各周期における出血の程度別発現日数

各投与周期における有害事象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 2.7.6-345 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 2.7.6-346 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 2.7.6-347 に示した。

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 周期～投与 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%）。

各投与周期の休薬期間中では、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 2.7.6-345 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）（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 2.7.6-346 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）（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 2.7.6-347 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）（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

2.7.6.30.3.5.6.3 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

投与 6 周期終了時点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 2.7.6-348 に、月経中間期出血日数及び消退出血日数を表 2.7.6-349 に示した。

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及び日数（平均値±標準偏差）は投与 1 周期で多く認められた（39.2%、2.4±3.75 日）が、投与 2 周期以降ではいずれも減少し、投与 6 周期では 22.1%、1.0±2.46 日であった。また、投与 6 周期を通じて、FSN-013 群での月経中間期出血を経験した被験者のうち、その半数以上が点状出血のみを経験した被験者であった。

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 周期目～投与 5 周期目で 2.5～5.1%であり、ほとんどの被験者に消退出血が認められた（投与 6 周期目の値については、投与 7 周期目の 1～3 日目に消退出血が開始した被験者のデータが 24 週時データに含まれていないことにより、消退出血が認められなかった被験者の割合が増加しているため、評価対象外とした）。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、投与 2 周期目以降減少し、投与 6 周期目では 3.2±3.49 日であった。

表 2.7.6-348 月経中間期出血及び消退出血の発現例数（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 2.7.6-349 月経中間期出血日数及び消退出血日数（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

2.7.6.31 FSN-013P-04 試験（継続投与期 52 週）：

日本人子宮内膜症患者を対象に、FSN-013 を周期経口投与した際の有効性及び安全性を評価することを目的とした、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験

<table>
<tr><td>治験依頼者名：
富士製薬工業株式会社
商品名：
未定
有効成分名：
Estetrol Hydrate（JAN）
Drospirenone（JAN）</td><td>各治験の要約表
申請資料中の該当箇所
分冊番号：
ページ：</td><td>（審査当局使用欄）</td></tr>
<tr><td colspan="3">治験の標題：日本人子宮内膜症患者を対象に、FSN-013 を周期経口投与した際の有効性及び安全性を評価することを目的とした、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験</td></tr>
<tr><td colspan="3">治験責任医師名：エナ大通クリニック　産婦人科　医師 [redacted]　他　計 25 名</td></tr>
<tr><td colspan="3">治験実施施設：エナ大通クリニック　産婦人科　他　計 25 施設</td></tr>
<tr><td colspan="3">公表文献：なし</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験期間：
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（最初の被験者の同意取得日）～
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日［最終の被験者の観察（検査）が完了した日］</td><td>開発のフェーズ：
第 III 相試験</td></tr>
<tr><td colspan="3">目的：
日本人の子宮内膜症患者を対象に、FSN-013 を 24 日間、直後にプラセボを 4 日間投与する計 28 日間を 1 周期とし、[redacted]。また、13 周期（52 週間）投与した際の長期安全性を検討する。</td></tr>
<tr><td colspan="3">治験方法：
デザイン：多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間
投与方法：治験薬を 1 日 1 回 1 錠、毎日原則一定の時刻に経口投与する。
【FSN-013 群】
FSN-013 を 24 日間投与し、直後にプラセボを 4 日間投与する。計 28 日間を 1 周期とし、6 周期（比較試験期）と 7 周期（継続投与期）の計 13 周期投与とする。
【プラセボ群】
プラセボの 28 日間投与を 1 周期とし、6 周期（比較試験期）投与する。その後、FSN-013 を 24 日間投与し、直後にプラセボを 4 日間投与する計 28 日間を 1 周期とし、7 周期（継続投与期）投与する。投与期間は計 13 周期とする。</td></tr>
<tr><td colspan="3">被験者数（計画時及び解析時）：
計画時：150 例（FSN-013 群：75 例、プラセボ群：75 例）
解析時：無作為化された被験者　FSN-013 群 79 例、プラセボ群 83 例</td></tr>
</table>

治験依頼者名： 富士製薬工業株式会社	各治験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号： ページ：	（審査当局使用欄）
商品名： 未定		
有効成分名： Estetrol Hydrate（JAN） Drospirenone（JAN）		

主要な組入れ基準：

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

（1） 選択基準

1） 以下のいずれかにより子宮内膜症と診断された日本人患者
   (a) 開腹又は腹腔鏡検査により子宮内膜症と確定診断された患者
   (b) 経腟超音波検査（TVUS）又は MRI により子宮内膜症（卵巣チョコレート嚢胞を認める）と診断された患者
   (c) 内診又は直腸診により、ダグラス窩の硬結、子宮可動性の制限又は骨盤の圧痛のいずれかが認められる臨床的に子宮内膜症と診断された患者
2） 同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者
3） Visit 1 から無作為割付（Visit 4）前の 2 回の月経周期中に骨盤痛（下腹部痛・腰痛）の視覚的アナログスケール（VAS）の最高値がそれぞれ 40 mm 以上であることが確認された患者
4） 無作為割付（Visit 4）前、直前 2 回の月経周期が 25～38 日の患者
5） ボディマス指数（BMI）が 30 未満の患者
6） 本治験の内容を十分理解し、治験への参加を文書にて同意した患者

（2） 除外基準

1） スクリーニング前 6 ヶ月以内に診断の確定していない異常性器出血を認めた患者
2） 年齢 40 歳以上で卵巣チョコレート嚢胞の長径が 10 cm を超える患者
3） 卵巣チョコレート嚢胞中に充実性像が認められる患者
4） スクリーニング前 2 ヶ月以内に、嚢胞穿刺（経腟アルコール固定等）、開腹又は腹腔鏡検査による子宮内膜症、子宮腺筋症、子宮筋腫に対する外科治療を受けた患者
5） 子宮内膜症症状（中等度、高度の痛み）の治療で経口避妊薬やプロゲスチンを含むホルモン治療が無効であった患者
6） 本治験期間中に子宮内膜症に伴う疼痛の治療目的以外に鎮痛薬を常用する可能性のある患者
7） 治験責任医師又は治験分担医師により、器質的疾患の外科的治療が優先されると判断された患者

治験依頼者名： 富士製薬工業株式会社	各治験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号： ページ：	（審査当局使用欄）
商品名： 未定		
有効成分名： Estetrol Hydrate（JAN） Drospirenone（JAN）		

8） 悪性腫瘍（例：子宮頸部上皮内腫瘍、子宮頸癌、乳癌）の既往又は合併がある患者。ただし、非メラノーマ性皮膚癌は可とする。
9） 深部静脈血栓症、血栓性静脈炎（表在性を除く）、肺塞栓症、脳血管障害、冠動脈疾患等の既往、又は合併がある患者
10）同意取得時に 35 歳以上で 1 日 15 本以上の喫煙者
11）前兆（閃輝暗点、星型閃光等）を伴う片頭痛の患者
12）肺高血圧症又は心房細動を合併する心臓弁膜症の患者、亜急性細菌性心内膜炎の既往がある心臓弁膜症の患者
13）血管病変を伴う糖尿病（例：糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症）の患者
14）血栓性素因のある患者（例：アンチトロンビン欠乏症、プロテイン C 欠乏症、プロテイン S 欠乏症）
15）抗リン脂質抗体症候群の患者（例：抗リン脂質抗体が陽性又は不明の全身性エリテマトーデス）
16）同意取得後 4 週以内に手術を予定している患者又は同意取得前 2 週以内に手術を受けた患者、あるいは同意取得時に長期安静状態の患者
17）重篤な肝障害（例：急性ウイルス性肝炎、重症肝硬変）の合併がある患者
18）肝腫瘍のある患者
19）重篤な腎障害又は急性腎不全の患者
20）心疾患（例：合併のない心臓弁膜症）の既往又は合併がある患者
21）高血圧のある患者（軽度の高血圧の患者は除く）
22）重度の脂質代謝異常があると治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者（例：重度の家族性異常 β リポたん白血症）
23）耳硬化症の患者
24）コントロール不良な甲状腺障害のある患者
25）スクリーニング前過去 1 年間、又は現在、臨床的に重症なうつ病と診断された患者
26）妊娠中に黄疸、持続性そう痒症、又はヘルペスの既往がある患者
27）妊婦又は妊娠している可能性のある患者
28）スクリーニング前 6 週以内に、出産又は妊娠中期の流産を経験した患者
29）授乳婦
30）FSN-013 の成分に対し過敏性素因のある患者
31）性ステロイドホルモン治療中に投与を中止せざるを得ないような副作用又は過敏症の既往がある患者

治験依頼者名： 富士製薬工業株式会社	各治験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号： ページ：	（審査当局使用欄）
商品名： 未定		
有効成分名： Estetrol Hydrate（JAN） Drospirenone（JAN）		

32）性ホルモンの分泌に影響を与えることが推測される薬剤及びその誘導体の投与を受けている患者

33）スクリーニング前の期間に以下のいずれかの薬剤を投与された患者

［スクリーニング前 1 ヶ月以内］

- 性ステロイドホルモン（黄体ホルモン、卵胞ホルモン、低用量経口避妊薬、黄体／卵胞ホルモン配合剤）
- テストステロン誘導体
- 卵胞ホルモン拮抗薬、アロマターゼ阻害薬
- 月経困難症、子宮内膜炎、月経痛の適応を有する漢方薬
- 抗不安薬、鎮痙薬

［スクリーニング前 2 ヶ月以内］

- 性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）アゴニスト・アンタゴニスト

34）スクリーニング時に以下のいずれかの薬剤、サプリメント、もしくは食品を継続使用している患者

- チトクローム P450（CYP）3A4 誘導薬（例：カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、リファブチン、リファンピシン、セントジョーンズワート）
- CYP3A4 阻害薬（例：コビシスタット、インジナビル、イトラコナゾール、リトナビル、テラプレビル、ボリコナゾール、クラリスロマイシン、ネルフィナビル、サキナビル、グレープフルーツジュース）
- ヒト免疫不全ウイルス（HIV）プロテアーゼ阻害薬、C 型肝炎ウイルス（HCV）プロテアーゼ阻害薬、又は非核酸系逆転写酵素阻害薬

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

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

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

37）その他、治験責任医師又は治験分担医師が不適格と判断した患者

治験薬の用量及び投与方法、製造番号：

<u>治験薬</u>

被験薬：FSN-013　E4 15 mg/ DRSP 3 mg 配合錠

対照薬：プラセボ

治験依頼者名： 富士製薬工業株式会社	各治験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号： ページ：	（審査当局使用欄）
商品名： 未定		
有効成分名： Estetrol Hydrate（JAN） Drospirenone（JAN）		

用量

E4 15 mg/ DRSP 3 mg 又はプラセボを 1 錠/日、経口投与

投与方法

適格と判定された被験者について、ベースライン観察期における VAS 値（60 mm 未満、60 mm 以上）及び合併症（子宮筋腫の有無、子宮腺筋症の有無）を層別因子とし、FSN-013 群、プラセボ群のいずれかに無作為に均等に割り付ける。

割付直後の月経開始日以降、治験薬を 1 日 1 回 1 錠、毎日原則一定の時刻に経口投与する。

【FSN-013 群】

FSN-013 を 24 日間投与し、直後にプラセボを 4 日間投与する。計 28 日間を 1 周期とし、6 周期（比較試験期）と 7 周期（継続投与期）の計 13 周期投与とする。

【プラセボ群】

プラセボの 28 日間投与を 1 周期とし、6 周期（比較試験期）投与する。その後、FSN-013 を 24 日間投与し、直後にプラセボを 4 日間投与する計 28 日間を 1 周期とし、7 周期（継続投与期）投与する。投与期間は計 13 周期とする。

製造番号

被験薬：WFL007

対照薬：WFL007

治療期間：13 周期、計 52 週間

評価基準：

治験依頼者名： 富士製薬工業株式会社	各治験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号： ページ：	（審査当局使用欄）
商品名： 未定		
有効成分名： Estetrol Hydrate（JAN） Drospirenone（JAN）		



安全性

有害事象、バイタルサイン、臨床検査、体重、12 誘導心電図、乳房検査、再来月経までの日数、月経／性器出血

統計手法：

（1） 解析対象集団

本治験では、解析対象集団として「最大の解析対象集団」及び「安全性解析対象集団」の 2 種類の解析対象集団を設ける。有効性の解析の主たる解析対象集団として用いる「最大の解析対象集団」は、「無作為化され、治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者」として定義する。また、「安全性解析対象集団」は、「治験薬を少なくとも 1 回以上投与された被験者」として定義する。

（2） 有効性評価項目

治験依頼者名： 富士製薬工業株式会社	各治験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号： ページ：	（審査当局使用欄）
商品名： 未定		
有効成分名： Estetrol Hydrate（JAN） Drospirenone（JAN）		

[redacted]

（3） 有害事象

安全性データの解析対象集団を対象として、以下の解析を行う。

- 全ての治験薬投与後に発現した有害事象（TEAE）の頻度集計
- 治験薬との因果関係が「関連あり」である TEAE の頻度集計
- 全ての TEAE の重症度別頻度集計
- 治験薬との因果関係が「関連あり」である TEAE の重症度別頻度集計
- 治験薬に関する処置が「投与中止」である TEAE の頻度集計
- 重篤な TEAE の頻度集計
- 全ての TEAE の発現時期別頻度集計
- 特定有害事象（TEAE）についての頻度集計

なお、有害事象の読み替えには、医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）を用い、器官分類には MedDRA の器官別大分類（SOC）を、有害事象名には基本語（PT）を用いて集計する。

（4） 信頼係数

- 信頼係数：95%（両側推測）

要約 - 結論：

安全性の結果

投与 13 周期終了時点までに、TEAE は FSN-013 群で 100%（79/79 例）、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 97.4%（75/77 例）に発現し、治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された TEAE は FSN-013 群で 89.9%（71/79 例）、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 85.7%（66/77 例）に発現した。

死亡は認められなかった。その他の重篤な TEAE として PT 別で、FSN-013 群で中咽頭癌が 1 例に 1 件認められたが、治験薬との因果関係なしと判定された。他の重要な TEAE として PT 別で、FSN-013 群で認められなかったが、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）でフィブリン D ダイマー増加が 1 例に 1 件認められた。特に注目すべき TEAE は FSN-013 群で認められなかったが、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 EP 配合剤投与に関連すると考えられるその他の有害事象として片頭痛が 1 例に 1 件認められた。治験薬に関する処置が「投与中止」である TEAE として PT 別で、FSN-013 群で中咽頭癌が 1 例に 1 件、プラセボ群（FSN-013 投与に切り替えた 28 週間のデータ

治験依頼者名： 富士製薬工業株式会社	各治験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号： ページ：	（審査当局使用欄）
商品名： 未定		
有効成分名： Estetrol Hydrate（JAN） Drospirenone（JAN）		

のみを集計）でフィブリンDダイマー増加が1例に1件、甲状腺機能検査異常が1例に1件認められた。中咽頭癌及び甲状腺機能異常は治験薬との因果関係なしと判定され、重症度はそれぞれ重度及び中等度であった。フィブリンDダイマー増加は治験薬との因果関係ありと判定されたが、重症度は軽度であった。

投与13周期終了時点まで、FSN-013群及びプラセボ群（FSN-013投与に切り替えた28週間のデータのみを集計）のいずれかで5%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、PT別でFSN-013群の発現割合が高い順に、「月経中間期出血」［FSN-013群：77.2%（61/79例）、プラセボ群：68.8%（53/77例）］、「重度月経出血」［FSN-013群：15.2%（12/79例）、プラセボ群：11.7%（9/77例）］、「頭痛」［FSN-013群：8.9%（7/79例）、プラセボ群：3.9%（3/77例）］、「乳房痛」［FSN-013群：6.3%（5/79例）、プラセボ群：5.2%（4/77例）］、「悪心」［FSN-013群：6.3%（5/79例）、プラセボ群：3.9%（3/77例）］、「傾眠」［FSN-013群：6.3%（5/79例）、プラセボ群：3.9%（3/77例）］、「乳房不快感」［FSN-013群：5.1%（4/79例）、プラセボ群：3.9%（3/77例）］、「希発月経」［FSN-013群：1.3%（1/79例）、プラセボ群：7.8%（6/77例）］及び「倦怠感」［FSN-013群：1.3%（1/79例）、プラセボ群：5.2%（4/77例）］であった。

血液学的検査値、血液生化学的検査値、血液凝固系検査値及び尿検査値では、EP配合剤の投与、FSN-013に含まれるDRSPの作用、非臨床試験でのE4投与に伴い変化が認められた又は影響されると考えられる該当検査項目において、経時的推移はFSN-013群及びプラセボ群で特記すべき異常又は異常変動は認められず、FSN-013群（52週投与）の基準値上限超、基準値下限未満の頻度は、FSN-013P-04試験（24週）の継続投与期におけるFSN-013群（24週投与）と比べて大差は認められなかった。

バイタルサイン、体重及び12誘導心電図に特記すべき異常又は異常変動は認められなかった。

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。

再来月経までの日数は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。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、全ての被験者に再来月経が認められた。

治験依頼者名： 富士製薬工業株式会社	各治験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号： ページ：	（審査当局使用欄）
商品名： 未定		
有効成分名： Estetrol Hydrate（JAN） Drospirenone（JAN）		

被験者自身が患者日誌に入力した出血事象に関し、治験責任医師が月経中間期出血と判定した TEAE の発現割合は、FSN-013 群の投与 1 周期目に 52.0%［ごく少量（点状出血程度）16.5%、通常の月経量より少ない 19.0%、通常の月経量 11.4%及び通常の月経量より多い 5.1%］認められたが、以降漸減し、投与 2～13 周期目では 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 11.5～22.9%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）の発現割合は、FSN-013 の投与 1 周期目で 41.6%（そのうち点状出血は 15.6%）認められたが、以降漸減し、FSN-013 の投与 2～7 周期目で 18.3～36.4%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）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。

治験実施計画書により、性器出血の発現期間に関する定義を満たした月経中間期出血を経験した被験者の割合は、FSN-013 群の投与 1 周期目に 39.2%（そのうち点状出血のみは 25.3%）認められたが、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%認められた。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 2～13 周期目では 0.3±1.10～1.0±2.46 日認められた。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）の月経中間期出血は、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%）認められたが、以降漸減し、FSN-013 の投与 2～7 周期目で 9.9～21.1%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、点状出血のみを経験した被験者の割合は FSN-013 の投与 2～7 周期目で 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 日認められたが、以降漸減し、FSN-013 の投与 2～7 周期目で 0.3±1.16～0.8±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 1～13 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。FSN-013 群で、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、投与 2～13 周期目では減少傾向を示し、5.8±3.77～8.1±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、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 日認められたが、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 日認められた。

治験依頼者名： 富士製薬工業株式会社	各治験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号： ページ：	（審査当局使用欄）
商品名： 未定		
有効成分名： Estetrol Hydrate（JAN） Drospirenone（JAN）		

[redacted]

治験依頼者名： 富士製薬工業株式会社	各治験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号： ページ：	（審査当局使用欄）
商品名： 未定		
有効成分名： Estetrol Hydrate（JAN） Drospirenone（JAN）		

[redacted]

治験依頼者名： 富士製薬工業株式会社	各治験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号： ページ：	（審査当局使用欄）
商品名： 未定		
有効成分名： Estetrol Hydrate（JAN） Drospirenone（JAN）		

[redacted]

治験依頼者名： 富士製薬工業株式会社	各治験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号： ページ：	（審査当局使用欄）
商品名： 未定		
有効成分名： Estetrol Hydrate（JAN） Drospirenone（JAN）		

結論：

日本人の子宮内膜症患者を対象に、FSN-013 群では FSN-013 を 24 日間、直後にプラセボを 4 日間投与する計 28 日間を 1 周期とし、13 周期（52 週間）投与した。プラセボ群ではプラセボの 28 日間投与を 1 周期として 6 周期投与、その後、FSN-013 を 24 日間投与し、直後にプラセボを 4 日間投与する計 28 日間を 1 周期として 7 周期投与した。

安全性に関しては、FSN-013 の投与中に治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された TEAE のうち、重篤な TEAE 及び重度の TEAE は認められず、治験薬に関する処置が「投与中止」である TEAE として、PT 別でフィブリン D ダイマー増加が 1 例に 1 件認められたが、重症度は軽度であった。特に注目すべき TEAE として片頭痛 1 例に 1 件（治験薬との因果関係あり）が認められた。

また、投与 13 周期終了時点までの FSN-013 群及びプラセボ群（FSN-013 投与に切り替えた 28 週間のデータのみを集計）のいずれかで 5%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、PT 別で FSN-013 群の発現割合が高い順に、「月経中間期出血」［FSN-013 群：77.2%（61/79 例）、プラセボ群：68.8%（53/77 例）］、「重度月経出血」［FSN-013 群：15.2%（12/79 例）、プラセボ群：11.7%（9/77 例）］、「頭痛」［FSN-013 群：8.9%（7/79 例）、プラセボ群：3.9%（3/77 例）］、「乳房痛」［FSN-013 群：6.3%（5/79 例）、プラセボ群：5.2%（4/77 例）］、「悪心」［FSN-013 群：6.3%（5/79 例）、プラセボ群：3.9%（3/77 例）］、「傾眠」［FSN-013 群：6.3%（5/79 例）、プラセボ群：3.9%（3/77 例）］、「乳房不快感」［FSN-013 群：5.1%（4/79 例）、プラセボ群：3.9%（3/77 例）］、「希発月経」［FSN-013 群：1.3%（1/79 例）、プラセボ群：7.8%（6/77 例）］及び「倦怠感」［FSN-013 群：1.3%（1/79 例）、プラセボ群：5.2%（4/77 例）］であった。そのうち、重度な TEAE は認められなかったこと、さらにいずれも他の EP 配合剤でよく知られるものであったことから、これらの TEAE は忍容可能であると判断した。

臨床検査値において、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、臨床検査値の異常に伴い中止された被験者が 1 例 1 件（フィブリン D ダイマー増加）認められたが、軽度であった。臨床検査値についてその他特記すべき異常変動はなかった。

バイタルサイン、体重及び 12 誘導心電図では FSN-013 投与による影響はほとんど認められなかった。乳房検査で異常が認められた被験者のうち、FSN-013 投与の影響が認められた被験者数は FSN-013 群で 2 例であり、いずれも軽度であった。

評価できた全ての被験者に再来月経が認められたことから、排卵機能の回復を確認した。

治験依頼者名： 富士製薬工業株式会社	各治験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号： ページ：	（審査当局使用欄）
商品名： 未定		
有効成分名： Estetrol Hydrate（JAN） Drospirenone（JAN）		

被験者自身が患者日誌に入力した出血事象に関し、治験責任医師が月経中間期出血と判定した TEAE の発現割合は、FSN-013 群の投与 1 周期目に 52.0%（そのうち点状出血は 16.5%）であったが、以降漸減し、投与 2～13 周期目では 24.3～32.8%、また点状出血の発現割合は投与 2～13 周期目で 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）で、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 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）の点状出血の発現割合は、FSN-013 の投与 2～7 周期目で 9.9～15.6%であった。

治験実施計画書により、性器出血の発現期間に関する定義を満たした月経中間期出血を経験した被験者の割合は、FSN-013 群の投与 1 周期目に 39.2%（そのうち点状出血のみは 25.3%）認められたが、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。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）の月経中間期出血は、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%）認められたが、以降漸減し、FSN-013 の投与 2～7 周期目で 9.9～21.1%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）で、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。

上記 2 つの方法を用いて算出した投与 2～13 周期目の月経中間期出血の発現割合についてはいずれも、OC・LEP ガイドライン 2020 年度版での記載「OC 服用者の 20%が異常子宮出血を経験する。」（OC・LEP ガイドライン, 2021d）から予測し得る範囲内であると考えられた。さらに、本治験で有害事象として報告された月経中間期出血は、ほとんどが軽度（中等度は FSN-013 群で 1 例のみ）であり、中止に至るものはなかった。以上のことから、FSN-013 によって発生した月経中間期出血は忍容可能であると判断した。

[redacted]

治験依頼者名： 富士製薬工業株式会社	各治験の要約表 申請資料中の該当箇所 分冊番号： ページ：	（審査当局使用欄）
商品名： 未定		
有効成分名： Estetrol Hydrate（JAN） Drospirenone（JAN）		

[redacted]

結論として、FSN-013 を 13 周期投与した場合でも[redacted]。また、忍容性も良好であると考えられた。

2.7.6.31.1 治験対象被験者

2.7.6.31.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳を図 2.7.6-42 に示す。

162 例（FSN-013 群 79 例、プラセボ群 83 例）が無作為化され、162 例（FSN-013 群 79 例、プラセボ群 83 例）に治験薬が投与された。比較試験期の途中で 10 例（FSN-013 群 4 例、プラセボ群 6 例）が投与を中止し、比較試験期を完了したのは 152 例（FSN-013 群 75 例、プラセボ群 77 例）であった。

継続投与期（投与 7 周期目）開始時、プラセボ群は FSN-013 投与に切替えられた。継続投与期の途中で 11 例（FSN-013 群 5 例、プラセボ群 6 例）が投与を中止し、52 週の投与を完了したのは 141 例（FSN-013 群 70 例、プラセボ群 71 例）であった。

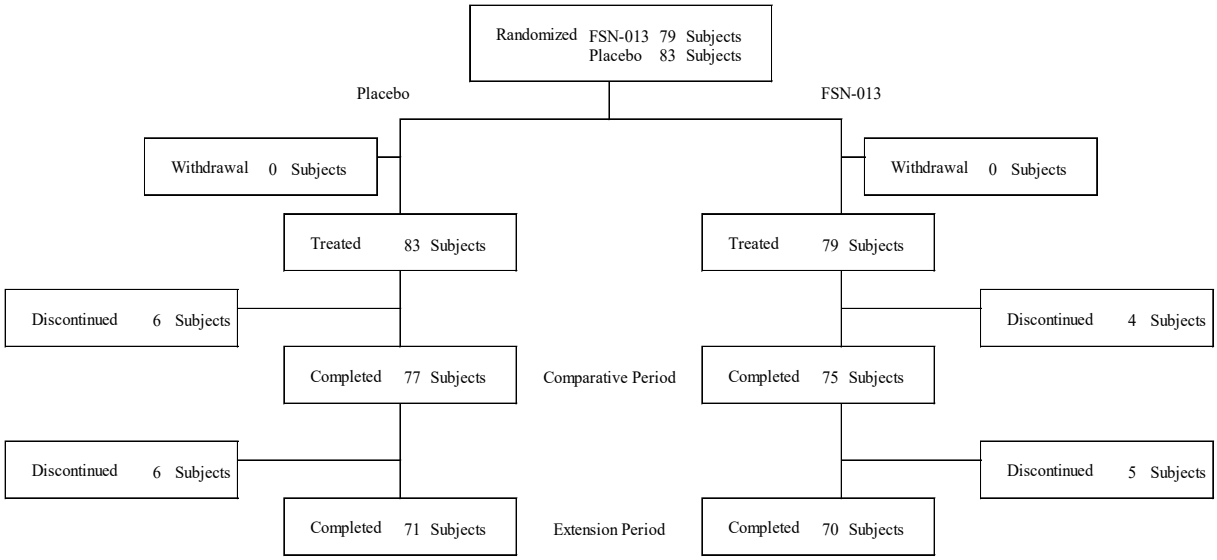


図 2.7.6-42 被験者の内訳（無作為化された被験者）（52 週）

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期 52 週）（資料番号 5.3.5.2-end02）図 10-1 を引用

投与前ならびに投与後（後観察期中の中止症例を除く）の中止理由の内訳（52 週）を表 2.7.6-350 に示す。

比較試験期（24 週間）における中止例の中止理由は、治験薬投与後において「被験者から中止の申し出があった場合」が 7 例（FSN-013 群 4 例、プラセボ群 3 例）、「有害事象が認められ、治験継続が好ましくないと判断される場合」が 1 例（プラセボ群）、「治験責任医師又は治験分担医師が不適当と判断した場合」が 2 例（プラセボ群）であった。

プラセボ群も FSN-013 投与に切り替えた継続投与期（28 週間）における中止例の中止理由は、「被験者から中止の申し出があった場合」が 5 例（FSN-013 群 2 例、プラセボ群 3 例）、「有害事象が認められ、治験継続が好ましくないと判断される場合」が 3 例（FSN-013 群 1 例、プラセボ群 2 例）、「治験責任医師又は治験分担医師が不適当と判断した場合」が 3 例（FSN-013 群 2 例、プラセボ群 1 例）であった。

また、後観察期における中止例の中止理由は、「その他の場合」が 1 例（FSN-013 群）であった。

表 2.7.6-350 投与前ならびに投与後（後観察期中の中止症例を除く）の中止理由の内訳（無作為化された被験者）（52 週）

	Before Treatment			After Treatment		
	FSN-013	Placebo	Total	FSN-013	Placebo	Total
	N = 79	N = 83	N = 162	N = 79	N = 83	N = 162
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Completed	79 (100.0)	83 (100.0)	162 (100.0)	70 (88.6)	71 (85.5)	141 (87.0)
Discontinued	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (11.4)	12 (14.5)	21 (13.0)
Withdrawal by Subject	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (7.6)	6 (7.2)	12 (7.4)
Adverse Event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	3 (3.6)	4 (2.5)
Failure to Meet Randomization Criteria	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lost to Follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Study Terminated by Sponsor	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Pregnancy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Physician Decision	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	3 (3.6)	5 (3.1)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

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 10-1 を引用

2.7.6.31.1.2 治験実施計画書からの逸脱

治療方法や用量が不適切である被験者は 23 例（FSN-013 群 8 例、プラセボ群 15 例）、併用禁止薬・併用禁止療法を受けた被験者は 21 例（FSN-013 群 9 例、プラセボ群 12 例）であった。中止基準に該当しているが中止されていない被験者及び選択基準／除外基準を満たしていない被験者は認められなかった。

2.7.6.31.2 有効性の評価

2.7.6.31.2.1 解析したデータセット

解析したデータセットを表 2.7.6-351 に示す。

24 週までの症例及び症例データの取扱いは 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施した症例検討会にて決定し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にデータを固定した。52 週までの症例及び症例データの取扱いは 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日及び 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施した症例検討会にて決定し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にデータを固定した。52 週までのデータの固定後、[redacted]及び[redacted]を逆転して症例報告書へ入力しているデータがあることが発覚した。明らかな誤入力であることから、該当データを修正した。[redacted]及び[redacted]の修正のみであり安全性データ及びデータ採否に変更はないことから症例検討会は実施せず、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日にデータを固定した。

無作為化された被験者 162 例（FSN-013 群 79 例、プラセボ群 83 例）全例が安全性解析対象集団となった。安全性解析対象集団 162 例全例で適切な有効性評価が行われ、最大の解析対象集団として採用された。

表 2.7.6-351 解析したデータセット（無作為化された被験者）（52 週）

Analysis Set	Exclusion Reason	FSN-013 N = 79 n (%)	Placebo N = 83 n (%)	Total N = 162 n (%)
Safety Analysis Set (SAS)	Included	79 (100.0)	83 (100.0)	162 (100.0)
	Excluded	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Full Analysis Set (FAS)	Included	79 (100.0)	83 (100.0)	162 (100.0)
	Excluded	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

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 11-1 を引用

2.7.6.31.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

最大の解析対象集団における人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6-352 及び表 2.7.6-353 に示す。

被験者の年齢（平均値±標準偏差、以下同様）は、FSN-013 群で 34.6±6.89 歳、プラセボ群で 34.8±7.48 歳、BMI は、FSN-013 群で 21.31±2.369 kg/m^2、プラセボ群で 21.47±2.805 kg/m^2 であった。

ベースライン観察期における骨盤痛（下腹部痛、腰痛）（平均値±標準偏差）は、FSN-013 群で 80.0±14.93 mm、プラセボ群で 76.4±14.70 mm であった。子宮腺筋症を合併している被験者は、FSN-013 群で 34.2%、プラセボ群で 36.1%、子宮筋腫を合併している被験者は、FSN-013 群で 24.1%、プラセボ群で 24.1%であった。開腹又は腹腔鏡検査による子宮内膜症が認められた被験者は、FSN-013 群で 5.1%、プラセボ群で 4.8%、TVUS 又は MRI による卵巣チョコレート嚢胞が認められた被験者は、FSN-013 群で 89.9%、プラセボ群で 91.6%、内診又は直腸診によるダグラス窩の硬結、子宮可動性の制限、骨盤の圧痛のいずれかが認められた被験者は、FSN-013 群で 86.1%、プラセボ群で 92.8%であった。臨床子宮内膜症の被験者は、FSN-013 群で 8.9%、プラセボ群で 6.0%であった。

その他の項目に関しても両群で同様であり、FSN-013 群とプラセボ群の間に大きな差は認められなかった。

安全性解析対象集団における人口統計学的及び他の基準値の特性について、最大の解析対象集団における人口統計学的及び他の基準値の特性と同様であった。

表 2.7.6-352 人口統計学的及び他の基準値の特性（連続量データ）（最大の解析対象集団）（52週）

Characteristic	Statistic	FSN-013 N = 79 n (%)	Placebo N = 83 n (%)	Total N = 162 n (%)
Age (years)	n	79	83	162
	Mean	34.6	34.8	34.7
	SD	6.89	7.48	7.17
	Min	21	21	21
	Q1	28.0	28.0	28.0
	Median	35.0	35.0	35.0
	Q3	41.0	41.0	41.0
	Max	46	48	48
Height (cm)	n	79	83	162
	Mean	159.44	160.45	159.96
	SD	5.238	5.171	5.212
	Min	147.0	144.0	144.0
	Q1	156.00	157.20	156.70
	Median	159.50	160.80	160.15
	Q3	161.90	164.00	163.00
	Max	177.3	173.8	177.3
Weight (kg)	n	79	83	162
	Mean	54.31	55.43	54.88
	SD	6.444	7.836	7.191
	Min	40.7	40.4	40.4
	Q1	49.80	49.40	49.80
	Median	53.40	54.80	54.00
	Q3	58.50	60.80	58.80
	Max	68.4	80.7	80.7
BMI (kg/m^2)	n	79	83	162
	Mean	21.31	21.47	21.39
	SD	2.369	2.805	2.595
	Min	16.5	16.7	16.5
	Q1	19.60	19.60	19.60
	Median	20.90	21.00	21.00
	Q3	22.90	23.30	23.10
	Max	28.1	29.6	29.6

Height measured at Visit 1 and Weight measured at Visit 3

表 2.7.6-352 人口統計学的及び他の基準値の特性（連続量データ）（最大の解析対象集団）（52週）（続き）

Characteristic	Statistic	FSN-013 N = 79 n (%)	Placebo N = 83 n (%)	Total N = 162 n (%)
Daily Cigarettes[1)] (CIGARETTE)	n	6	6	12
	Mean	9.5	6.0	7.8
	SD	3.27	3.46	3.70
	Min	5	1	1
	Q1	8.0	5.0	5.0
	Median	9.5	5.0	8.5
	Q3	10.0	10.0	10.0
	Max	15	10	15
Daily Alcohol Intake[1)] (UNIT)	n	51	59	110
	Mean	0.475	0.544	0.512
	SD	0.6301	0.9435	0.8105
	Min	0.01	0.01	0.01
	Q1	0.070	0.070	0.070
	Median	0.170	0.140	0.145
	Q3	1.000	0.400	0.500
	Max	3.00	5.00	5.00
Menstrual Cycle (days)	n	79	83	162
	Mean	28.78	28.97	28.88
	SD	2.672	2.863	2.764
	Min	25.0	25.0	25.0
	Q1	26.50	27.00	27.00
	Median	28.50	28.00	28.00
	Q3	30.50	30.00	30.50
	Max	36.0	36.5	36.5
eGFR ($mL/min/1.73\ m^2$)	n	79	83	162
	Mean	92.02	92.27	92.15
	SD	14.708	17.875	16.357
	Min	62.6	64.0	62.6
	Q1	82.70	78.20	80.60
	Median	91.30	90.10	91.20
	Q3	101.80	98.40	101.40
	Max	122.9	149.3	149.3

1) only "Current" subject

表 2.7.6-352 人口統計学的及び他の基準値の特性（連続量データ）（最大の解析対象集団）（52週）（続き）

Characteristic	Statistic	FSN-013 N = 79 n (%)	Placebo N = 83 n (%)	Total N = 162 n (%)
CCr (mL/min)	n	79	83	162
	Mean	113.25	115.72	114.51
	SD	20.634	26.653	23.866
	Min	71.7	73.8	71.7
	Q1	96.43	97.75	97.73
	Median	111.56	109.04	109.92
	Q3	128.55	127.36	127.71
	Max	169.6	206.8	206.8
Systolic Blood Pressure (mmHg)	n	79	83	162
	Mean	107.9	107.6	107.7
	SD	10.71	10.13	10.39
	Min	90	87	87
	Q1	99.0	100.0	100.0
	Median	107.0	107.0	107.0
	Q3	116.0	115.0	116.0
	Max	131	140	140
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	n	79	83	162
	Mean	67.1	66.5	66.8
	SD	8.45	9.31	8.88
	Min	46	44	44
	Q1	60.0	60.0	60.0
	Median	67.0	66.0	66.0
	Q3	72.0	72.0	72.0
	Max	85	90	90
Pelvic Pain (Lower Abdominal Pain, Back Pain) VAS in Baseline Observation Period[2)] (mm)	n	79	83	162
	Mean	80.0	76.4	78.2
	SD	14.93	14.70	14.87
	Min	52	43	43
	Q1	69.0	66.0	68.0
	Median	82.0	78.0	79.0
	Q3	93.0	87.0	91.0
	Max	100	100	100

2) Maximum value during the two menstrual cycles prior to the start of study drug administration

表 2.7.6-352 人口統計学的及び他の基準値の特性（連続量データ）（最大の解析対象集団）（52週）（続き）

Characteristic	Statistic	FSN-013 N = 79 n (%)	Placebo N = 83 n (%)	Total N = 162 n (%)
Number of Spotting or Bleeding Days in Baseline Observation Period	n	79	83	162
	Mean	6.77	6.75	6.76
	SD	1.940	1.968	1.948
	Min	3.5	3.5	3.5
	Q1	5.50	5.50	5.50
	Median	6.00	6.50	6.50
	Q3	7.50	7.50	7.50
	Max	13.5	14.0	14.0
Number of Bleeding Days in Baseline Observation Period	n	79	83	162
	Mean	4.96	4.89	4.92
	SD	1.208	1.495	1.359
	Min	2.5	2.0	2.0
	Q1	4.00	4.00	4.00
	Median	5.00	4.50	4.50
	Q3	5.50	5.50	5.50
	Max	8.5	13.0	13.0
Number of Spotting Days in Baseline Observation Period	n	79	83	162
	Mean	1.80	1.87	1.84
	SD	1.362	1.465	1.412
	Min	0.0	0.0	0.0
	Q1	1.00	1.00	1.00
	Median	1.50	1.50	1.50
	Q3	2.50	2.50	2.50
	Max	7.5	7.0	7.5

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 11-2 を引用

表 2.7.6-353 人口統計学的及び他の基準値の特性（カテゴリカルデータ）（最大の解析対象集団）（52 週）

Characteristic	Category	FSN-013	Placebo	Total
		N = 79	N = 83	N = 162
		n (%)	n (%)	n (%)
Age	20 - 29	23 (29.1)	25 (30.1)	48 (29.6)
(year)	30 - 39	31 (39.2)	33 (39.8)	64 (39.5)
	40 - 49	25 (31.6)	25 (30.1)	50 (30.9)
	50 - 59	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	60 <=	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Weight	< 40	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
(kg)	40 <=, < 50	22 (27.8)	21 (25.3)	43 (26.5)
	50 <=, < 60	44 (55.7)	40 (48.2)	84 (51.9)
	60 <=, < 70	13 (16.5)	18 (21.7)	31 (19.1)
	70 <=, < 80	0 (0.0)	3 (3.6)	3 (1.9)
	80 <=	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)
BMI	< 18.5	7 (8.9)	10 (12.0)	17 (10.5)
(kg/m^2)	18.5 <=, < 25	66 (83.5)	65 (78.3)	131 (80.9)
	25 <=	6 (7.6)	8 (9.6)	14 (8.6)
Complications / Medical History	No	3 (3.8)	7 (8.4)	10 (6.2)
	Yes	76 (96.2)	76 (91.6)	152 (93.8)
Prior Medications for Endometriosis	No	10 (12.7)	14 (16.9)	24 (14.8)
	Yes	69 (87.3)	69 (83.1)	138 (85.2)
Smoking Status	Never	57 (72.2)	58 (69.9)	115 (71.0)
	Former	16 (20.3)	19 (22.9)	35 (21.6)
	Current	6 (7.6)	6 (7.2)	12 (7.4)
Drinking Status	Never	8 (10.1)	11 (13.3)	19 (11.7)
	Former	20 (25.3)	13 (15.7)	33 (20.4)
	Current	51 (64.6)	59 (71.1)	110 (67.9)
Gravidity	0	47 (59.5)	45 (54.2)	92 (56.8)
	1	12 (15.2)	15 (18.1)	27 (16.7)
	2	13 (16.5)	15 (18.1)	28 (17.3)
	3	4 (5.1)	5 (6.0)	9 (5.6)
	4 <=	3 (3.8)	3 (3.6)	6 (3.7)
Parity	0	48 (60.8)	53 (63.9)	101 (62.3)
	1	12 (15.2)	15 (18.1)	27 (16.7)
	2	15 (19.0)	12 (14.5)	27 (16.7)
	3	2 (2.5)	3 (3.6)	5 (3.1)
	4 <=	2 (2.5)	0 (0.0)	2 (1.2)
Dysmenorrhea	No	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.6)
	Yes	78 (98.7)	83 (100.0)	161 (99.4)

Weight measured at Visit 3.

表 2.7.6-353 人口統計学的及び他の基準値の特性（カテゴリカルデータ）（最大の解析対象集団）（52 週）（続き）

Characteristic		Category	FSN-013 N = 79 n (%)	Placebo N = 83 n (%)	Total N = 162 n (%)
Adenomyosis		No	52 (65.8)	53 (63.9)	105 (64.8)
		Yes	27 (34.2)	30 (36.1)	57 (35.2)
Uterine Fibroid		No	60 (75.9)	63 (75.9)	123 (75.9)
		Yes	19 (24.1)	20 (24.1)	39 (24.1)
Diagnosis of Endometriosis		No	75 (94.9)	79 (95.2)	154 (95.1)
		Yes	4 (5.1)	4 (4.8)	8 (4.9)
If yes, Endometriosis		No	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Yes	4 (100.0)	4 (100.0)	8 (100.0)
Ovarian Chocolate Cysts		No	8 (10.1)	7 (8.4)	15 (9.3)
		Yes	71 (89.9)	76 (91.6)	147 (90.7)
Douglas Fossa Induration, Limitation of Uterine Mobility, or Pelvic Tenderness		No	11 (13.9)	6 (7.2)	17 (10.5)
		Yes	68 (86.1)	77 (92.8)	145 (89.5)
Clinical Diagnosis of Endometriosis		No	72 (91.1)	78 (94.0)	150 (92.6)
		Yes	7 (8.9)	5 (6.0)	12 (7.4)
Cytology	Cervical Cytology	No	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Yes	79 (100.0)	83 (100.0)	162 (100.0)
	Diagnosis by Cervical Cytology	Normal	78 (98.7)	82 (98.8)	160 (98.8)
		Abnormal	1 (1.3)	1 (1.2)	2 (1.2)
	Endometrial Cytology	No	79 (100.0)	82 (98.8)	161 (99.4)
		Yes	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (0.6)
	If yes, Diagnosis by Endometrial Cytology	Normal	0 (-)	1 (100.0)	1 (100.0)
		Abnormal	0 (-)	0 (0.0)	0 (0.0)
Breast Examination		Normal	69 (87.3)	77 (92.8)	146 (90.1)
		Abnormal	10 (12.7)	6 (7.2)	16 (9.9)
Pelvic Pain (Lower Abdominal Pain, Back Pain) VAS in Baseline Observation Period (mm)[1)]		< 60	12 (15.2)	13 (15.7)	25 (15.4)
		60 <=	67 (84.8)	70 (84.3)	137 (84.6)
Complications		With Uterine Fibroid and Adenomyosis	5 (6.3)	8 (9.6)	13 (8.0)
		With Uterine Fibroid, without Adenomyosis	14 (17.7)	12 (14.5)	26 (16.0)
		Without Uterine Fibroid, with Adenomyosis	22 (27.8)	22 (26.5)	44 (27.2)
		Without Uterine Fibroid and Adenomyosis	38 (48.1)	41 (49.4)	79 (48.8)
Anti-phospholipid Antibody Syndrome		Negative	79 (100.0)	83 (100.0)	162 (100.0)
Maximum Intensity of Bleeding in Baseline Observation Peric		None	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Spotting	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Light	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Normal	24 (30.4)	39 (47.0)	63 (38.9)
		Heavy	55 (69.6)	44 (53.0)	99 (61.1)

1) Maximum value during the two menstrual cycles before randomization (Visit 4)

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 11-3 を引用

2.7.6.31.2.3 治療の遵守状況の測定

最大の解析対象集団において、FSN-013 群は比較試験期以降、プラセボ群は継続投与期以降に治験薬を少なくとも 1 回投与された 156 例（FSN-013 群：79 例、プラセボ群：77 例）の投与錠数、投与日数、投与期間、及び服薬率を表 2.7.6-354 に示す。また、最大の解析対象集団における投与錠数区分又は投与期間区分別頻度を表 2.7.6-355 に示す。

平均投与日数は、FSN-013 群で 341.9±62.32 日、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 186.7±26.49 日、平均投与錠数は、FSN-013 群で 343.9±62.55 錠、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 188.7±26.48 錠であった。

休薬期間を含めた服薬率は、FSN-013 群で 99.52±3.749%、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 99.90±0.384%であった。また、FSN-013 群では、13 周期（364 日間）の FSN-013 投与のうち、FSN-013 の服薬期間が 337～364 日である被験者の割合は 88.6%、プラセボ群では、7 周期（196 日）の FSN-013 投与のうち、FSN-013 の服薬期間が 169～196 日である被験者の割合は 84.3%であり、服薬状況は良好であった。服薬率は投与 13 周期目（Visit17）終了時点まで一定に保たれた。

表 2.7.6-354 FSN-013 の投与錠数、投与日数、投与期間、及び服薬率（最大の解析対象集団のうち FSN-013 を少なくとも 1 回投与された集団）（52 週）

Parameter	Treatment	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Number of Tablets (tablets)*	FSN-013	79	343.9	62.55	10	364.0	364.0	364.0	364
	Placebo	77	188.7	26.48	50	196.0	196.0	196.0	197
Days of Treatment (days)**	FSN-013	79	341.9	62.32	10	362.0	363.0	364.0	364
	Placebo	77	186.7	26.49	50	194.0	196.0	196.0	196
Duration of Treatment (days)***	FSN-013	79	344.0	62.59	10	364.0	364.0	364.0	364
	Placebo	77	188.8	26.47	50	196.0	196.0	196.0	197
Compliance Including 25-28 days (%)****	FSN-013	79	99.52	3.749	66.7	100.00	100.00	100.00	100.0
	Placebo	77	99.90	0.384	98.0	100.00	100.00	100.00	100.5
Compliance Excluding 25-28 days (%)*****	FSN-013	79	99.55	3.750	66.7	100.00	100.00	100.00	100.3
	Placebo	77	99.88	0.550	97.9	100.00	100.00	100.00	100.6

Number of Tablets (tablets)* : FSN-013 group is counted from the comparative period onward, and placebo group is counted from extension period onward.

Days of Treatment (days)**

FSN-013 : Actual administration days (Excluding days with missed tablets).

Placebo : Actual administration days during the extension period (Excluding days with missed tablets).

Duration of Treatment (days)***

FSN-013 : End date of administration - Start date of administration + 1 (Including placebo administration).

Placebo : End date of administration - Start date of extension period + 1 (Including placebo administration).

Compliance Including 25-28 days (%)**** : is defined as number of tablets taken / treatment period including hormone-free intervals.

Compliance Excluding 25-28 days (%)***** : is defined as number of tablets taken / treatment period excluding hormone-free intervals.

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 11-4 を引用

表 2.7.6-355 FSN-013 の投与錠数区分又は投与期間区分別頻度（最大の解析対象集団）（52 週）

Parameter	Category	FSN-013 N = 79 n (%)	Placebo N = 83 n (%)
Number of Tablets (tablets)	Discontinued before Extension Period	-	6 (7.2)
	1 - 28	1 (1.3)	0 (0.0)
	29 - 56	0 (0.0)	1 (1.2)
	57 - 84	0 (0.0)	1 (1.2)
	85 - 112	0 (0.0)	1 (1.2)
	113 - 140	2 (2.5)	3 (3.6)
	141 - 168	1 (1.3)	0 (0.0)
	169 - 196	0 (0.0)	70 (84.3)
	197 - 224	1 (1.3)	1 (1.2)
	225 - 252	2 (2.5)	0 (0.0)
	253 - 280	1 (1.3)	0 (0.0)
	281 - 308	1 (1.3)	0 (0.0)
	309 - 336	0 (0.0)	0 (0.0)
	337 - 364	70 (88.6)	0 (0.0)
	365 <=	0 (0.0)	0 (0.0)
Duration of Treatment (days)	Discontinued before Extension Period	-	6 (7.2)
	1 - 28	1 (1.3)	0 (0.0)
	29 - 56	0 (0.0)	1 (1.2)
	57 - 84	0 (0.0)	1 (1.2)
	85 - 112	0 (0.0)	1 (1.2)
	113 - 140	2 (2.5)	3 (3.6)
	141 - 168	1 (1.3)	0 (0.0)
	169 - 196	0 (0.0)	70 (84.3)
	197 - 224	1 (1.3)	1 (1.2)
	225 - 252	2 (2.5)	0 (0.0)
	253 - 280	1 (1.3)	0 (0.0)
	281 - 308	1 (1.3)	0 (0.0)
	309 - 336	0 (0.0)	0 (0.0)
	337 - 364	70 (88.6)	0 (0.0)
	365 <=	0 (0.0)	0 (0.0)

FSN-013 group is counted from the comparative period onward, and placebo group is counted from extension period onward.
In the placebo group, subjects who discontinued before entering the extension period are counted as Discontinued before Extension Period.

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 11-5 を引用

2.7.6.31.2.4 有効性に関する成績及び個別被験者データ一覧表

2.7.6.31.2.4.1 有効性の解析

2.7.6.31.2.4.1.1 [redacted]

表 2.7.6-356 [redacted]



表 2.7.6-356 [redacted]（続き）

[redacted]

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 11-6 を引用



図 2.7.6-43

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期 52 週）（資料番号 5.3.5.2-end02）図 11-1 を引用

2.7.6.31.2.4.1.2

[redacted]

表 2.7.6-357 [redacted]

[redacted]

表 2.7.6-357 [redacted] （続き）

[redacted]

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 11-7 を引用

2.7.6.31.2.4.1.3 [redacted]

表 2.7.6-358 [redacted]

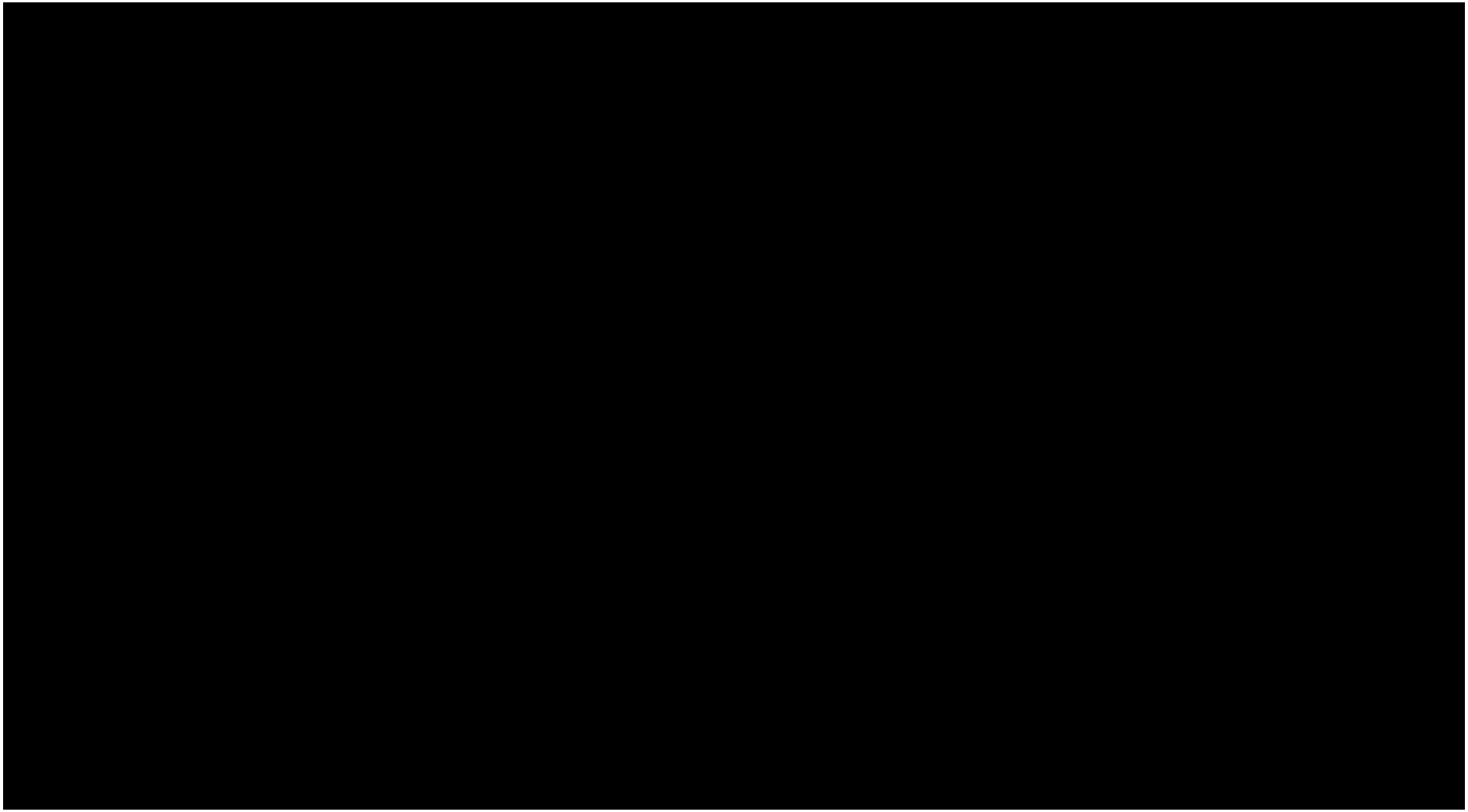


表 2.7.6-358 [redacted]

[redacted]（続き）

[redacted]

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 11-8 を引用



図 2.7.6-44

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期 52 週）（資料番号 5.3.5.2-end02）図 11-2 を引用

2.7.6.31.2.4.1.4

[redacted]

表 2.7.6-359 [redacted]



表 2.7.6-359 [redacted]

[redacted] （続き）

[redacted]

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 11-9 を引用



図 2.7.6-45

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期 52 週）（資料番号 5.3.5.2-end02）図 11-3 を引用

2.7.6.31.2.4.1.5

表 2.7.6-360 [redacted]

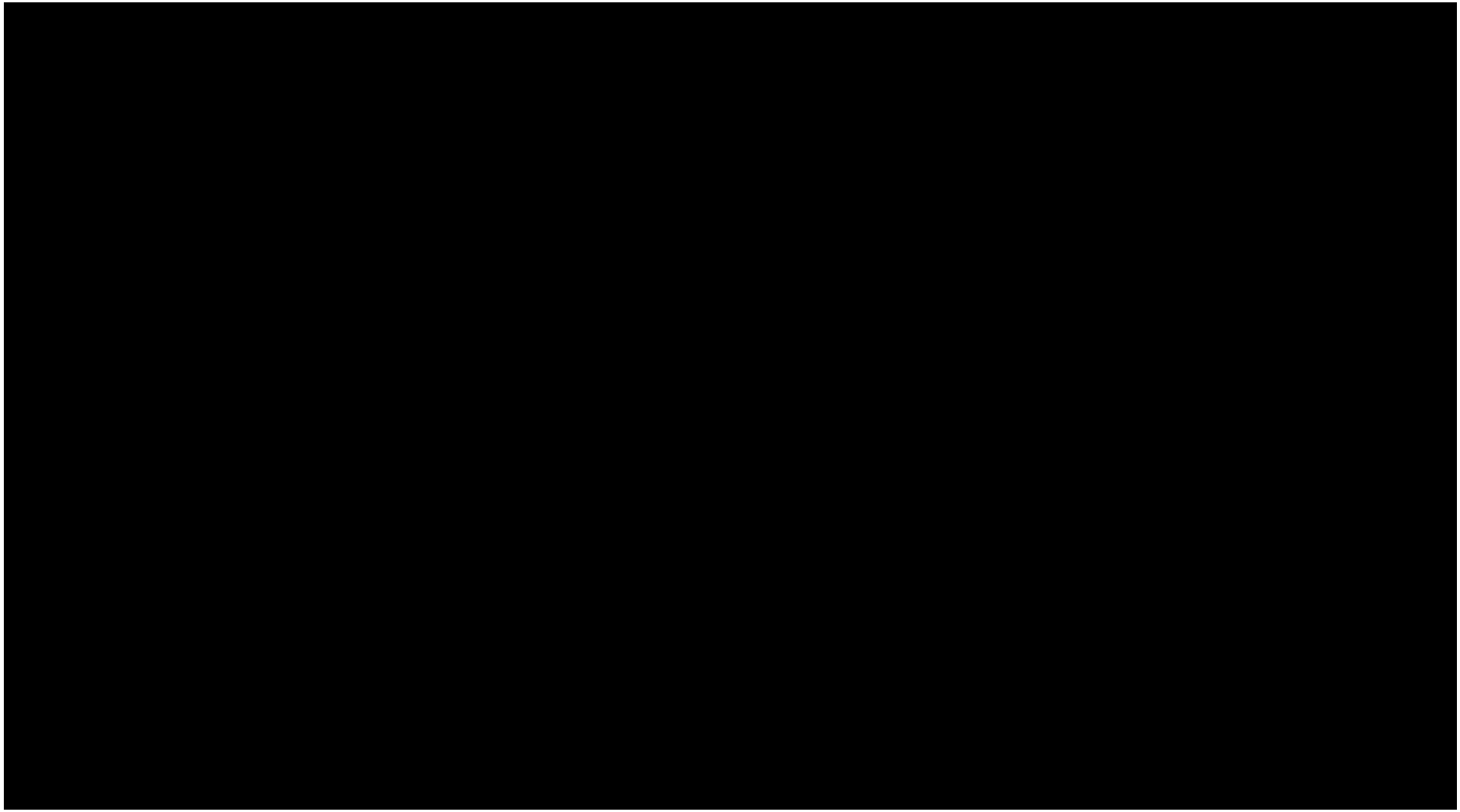


表 2.7.6-360 [redacted] （続き）

[redacted]

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 11-10 を引用

[redacted]

表 2.7.6-361 [redacted]

[redacted]

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 11-11 を引用



図 2.7.6-46

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期 52 週）（資料番号 5.3.5.2-end02）図 11-4 を引用

表 2.7.6-362 [redacted]

[redacted]

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 11-12 を引用



図 2.7.6-47 [redacted]

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期 52 週）（資料番号 5.3.5.2-end02）図 11-5 を引用

2.7.6.31.2.4.1.6 [redacted]

[redacted]

表 2.7.6-363 [redacted]

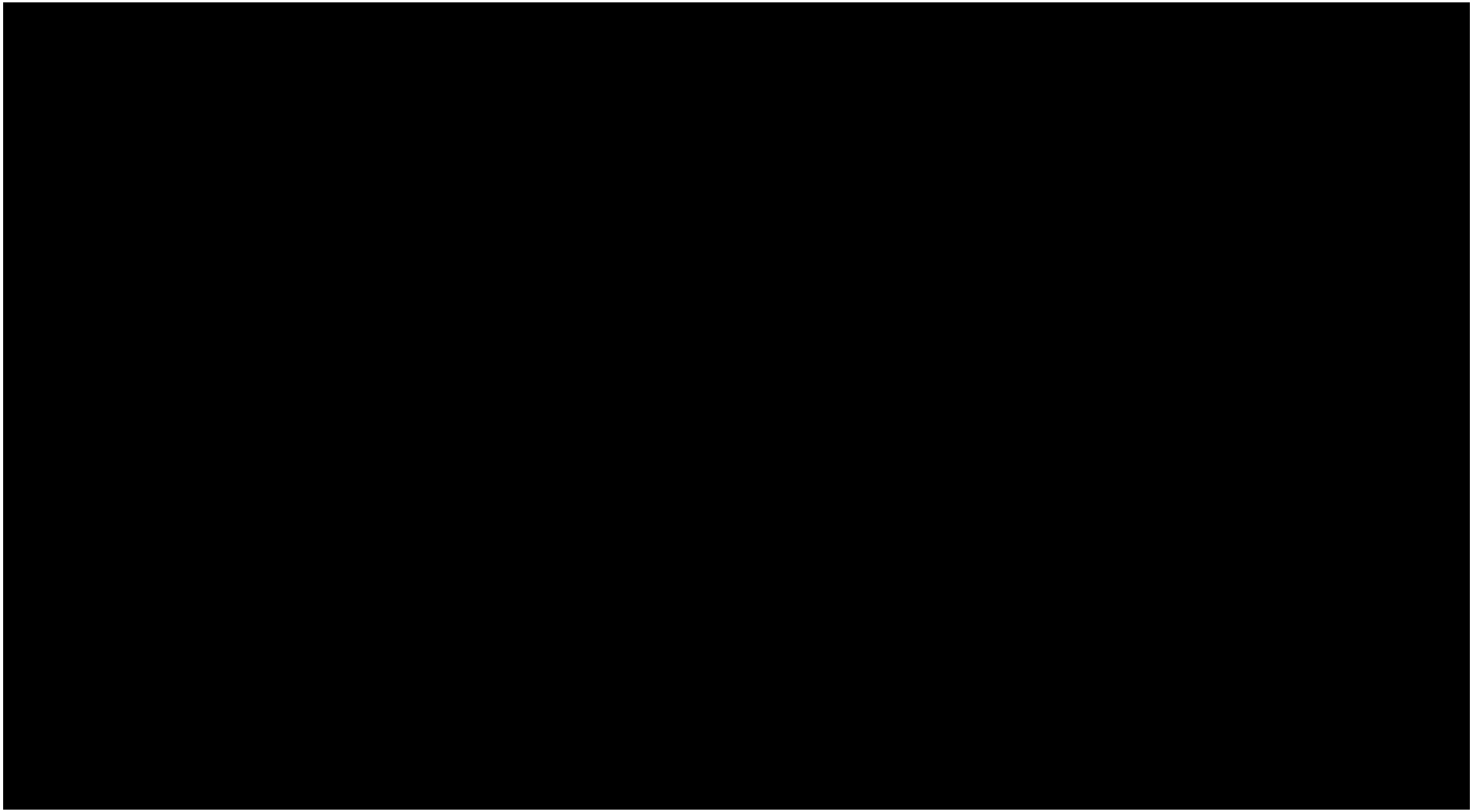


表 2.7.6-363 [redacted] （続き）

[redacted]

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 11-13 を引用

表 2.7.6-364

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 11-14 を引用



図 2.7.6-48

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期 52 週）（資料番号 5.3.5.2-end02）図 11-6 を引用

表 2.7.6-365 [redacted]

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 11-15 を引用



図 2.7.6-49

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期 52 週）（資料番号 5.3.5.2-end02）図 11-7 を引用

2.7.6.31.2.4.1.7

[redacted]

表 2.7.6-366 [redacted]



表 2.7.6-366 [redacted]（続き）

[redacted]

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 11-16 を引用



図 2.7.6-50 [redacted]

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期 52 週）（資料番号 5.3.5.2-end02）図 11-8 を引用

[redacted]

表 2.7.6-367 [redacted]

[redacted]

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 11-17 を引用



図 2.7.6-51

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期 52 週）（資料番号 5.3.5.2-end02）図 11-9 を引用

表 2.7.6-368 [redacted]

[redacted]

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 11-18 を引用



図 2.7.6-52

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期 52 週）（資料番号 5.3.5.2-end02）図 11-10 を引用

2.7.6.31.2.4.1.8

表 2.7.6-369 [redacted]

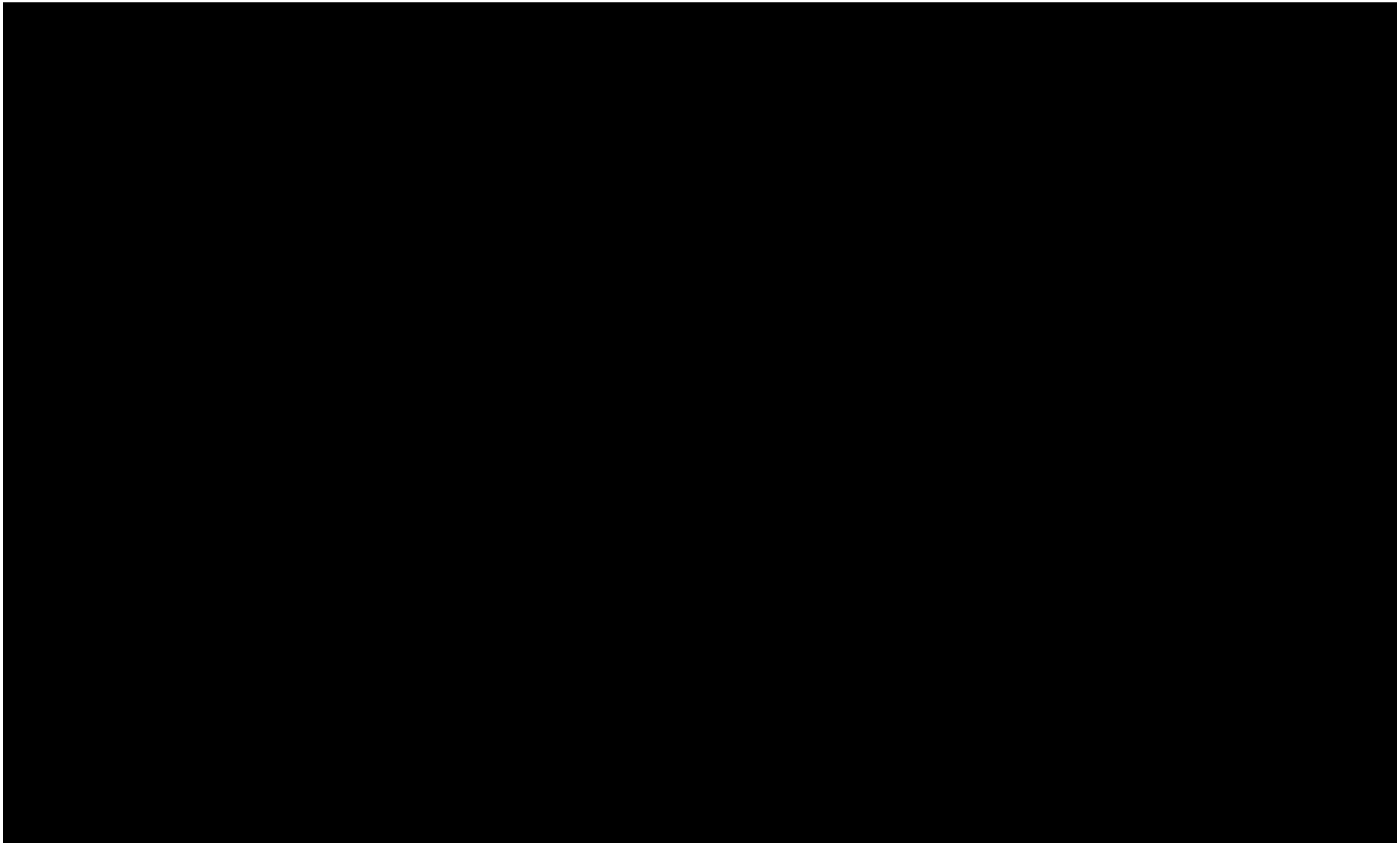


表 2.7.6-369 [redacted] （続き）

[redacted]

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 11-19 を引用



図 2.7.6-53 [redacted]

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

[redacted]

表 2.7.6-370 [redacted]

[redacted]

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 11-20 を引用



図 2.7.6-54

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

表 2.7.6-371 [redacted]

[redacted]

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 11-21 を引用



図 2.7.6-55

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期 52 週）（資料番号 5.3.5.2-end02）図 11-13 を引用

2.7.6.31.2.4.1.9

表 2.7.6-372 [redacted]

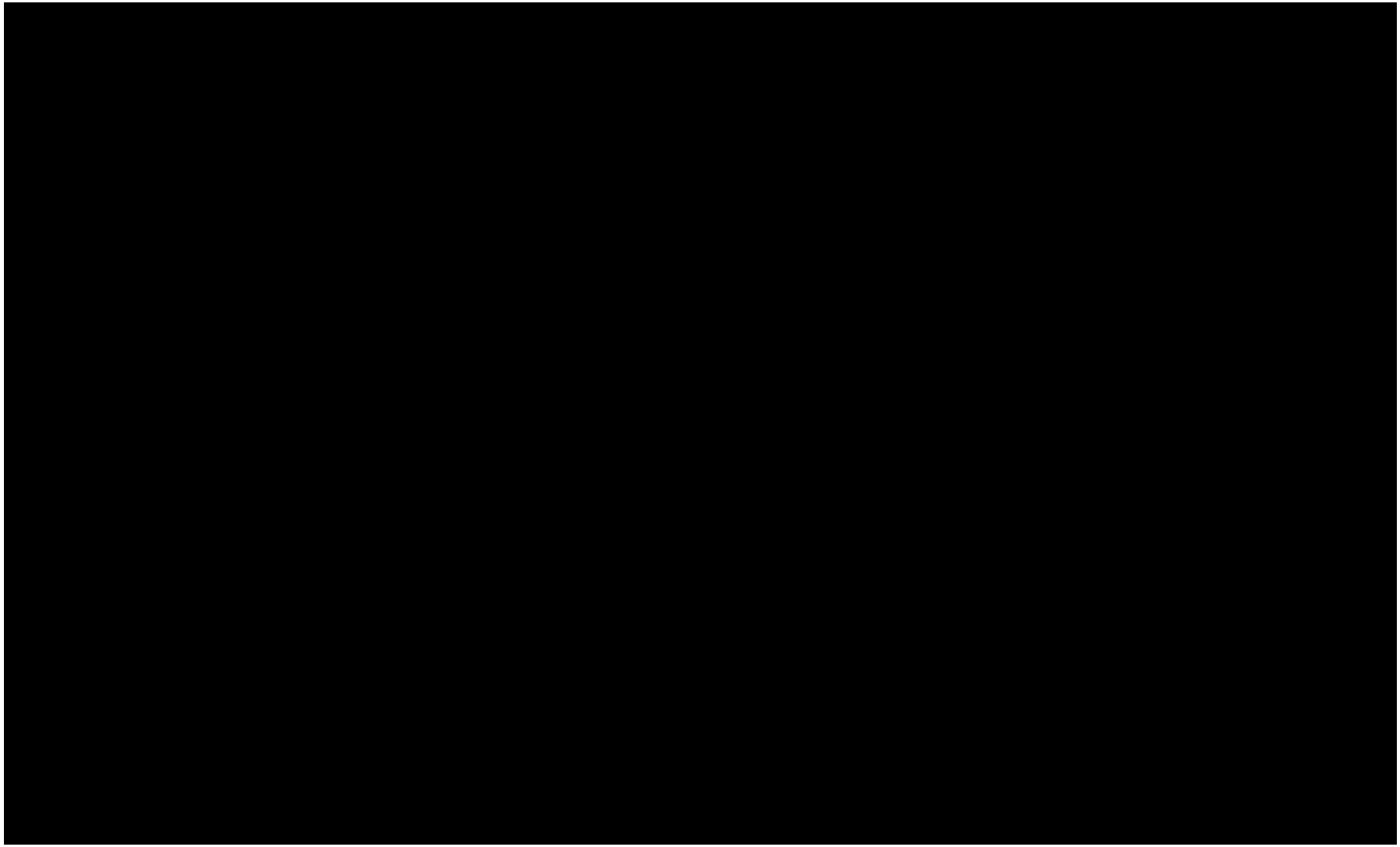


表 2.7.6-372 [redacted] （続き）

[redacted]

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 11-22 を引用



図 2.7.6-56

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期 52 週）（資料番号 5.3.5.2-end02）図 11-14 を引用

[redacted]

表 2.7.6-373 [redacted]

[redacted]

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 11-23 を引用



図 2.7.6-57

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期 52 週）（資料番号 5.3.5.2-end02）図 11-15 を引用

表 2.7.6-374 [redacted]



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 11-24 を引用



図 2.7.6-58

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期 52 週）（資料番号 5.3.5.2-end02）図 11-16 を引用

2.7.6.31.2.4.1.10

表 2.7.6-375 [redacted]

[redacted]

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 11-25 を引用



図 2.7.6-59

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期 52 週）（資料番号 5.3.5.2-end02）図 11-17 を引用

2.7.6.31.2.4.1.11

[redacted]

表 2.7.6-376 [redacted]

[redacted]

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 11-26 を引用

表 2.7.6-377 [redacted]



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 11-27 を引用

表 2.7.6-378 [redacted]



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 11-28 を引用



図 2.7.6-60 [redacted]

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期 52 週）（資料番号 5.3.5.2-end02）図 11-18 を引用



図 2.7.6-61 [redacted]

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期 52 週）（資料番号 5.3.5.2-end02）図 11-19 を引用



図 2.7.6-62

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期 52 週）（資料番号 5.3.5.2-end02）図 11-20 を引用

2.7.6.31.2.4.1.12

表 2.7.6-379 [redacted]

[redacted]

表 2.7.6-379 [redacted] （続き）

[redacted]

表 2.7.6-379 [redacted] （続き）

[redacted]

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 11-29 を引用

表 2.7.6-380 [redacted]

[redacted]

表 2.7.6-380 [redacted] （続き）

[redacted]

表 2.7.6-380 [redacted] （続き）

[redacted]

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 11-30 を引用

表 2.7.6-381 [redacted]

[redacted]

表 2.7.6-381 [redacted] （続き）

[redacted]

表 2.7.6-381 [redacted] （続き）

[redacted]

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 11-31 を引用

2.7.6.31.2.4.1.13 [redacted]

[redacted]

表 2.7.6-382 [redacted]

[redacted]

表 2.7.6-382 [redacted] （続き）

[redacted]

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 11-32 を引用



図 2.7.6-63

引用元：FSN-013P-04 試験（継続投与期 52 週）（資料番号 5.3.5.2-end02）図 11-21 を引用

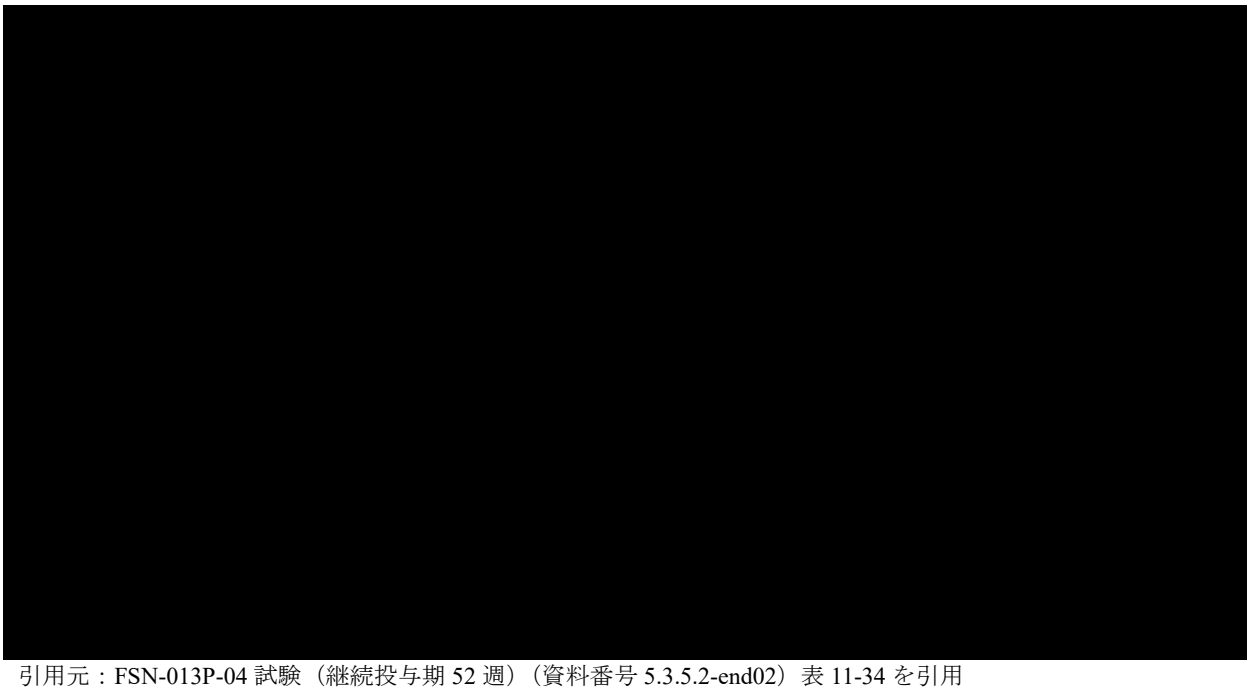
2.7.6.31.2.4.1.14

表 2.7.6-383

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 11-33 を引用

2.7.6.31.2.4.1.15

表 2.7.6-384 [redacted]



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 11-34 を引用

2.7.6.31.2.4.1.16 [redacted]

表 2.7.6-385



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 11-35 を引用

2.7.6.31.2.4.1.17

表 2.7.6-386 [redacted]

[redacted]

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 11-36 を引用

表 2.7.6-387 [redacted]



表 2.7.6-387 [redacted]
（続き）

[redacted]

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 11-37 を引用

表 2.7.6-388 [redacted]



表 2.7.6-388 [redacted]
（続き）

[redacted]

表 2.7.6-388 [redacted]（続き）

[redacted]

表 2.7.6-388 （続き）



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 11-38 を引用

2.7.6.31.2.4.1.18

表 2.7.6-389 [redacted]

[redacted]

表 2.7.6-389 （続き）

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 11-39 を引用

2.7.6.31.2.4.1.19

[redacted]

表 2.7.6-390 [redacted]



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 11-40 を引用

表 2.7.6-391 [redacted]

[redacted]

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 11-41 を引用

2.7.6.31.2.4.1.20 [redacted]

[redacted]

表 2.7.6-392 [redacted]

[redacted]

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 11-42 を引用

表 2.7.6-393 [redacted]

[redacted]

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 11-43 を引用

2.7.6.31.2.4.1.21 [redacted]

表 2.7.6-394 [redacted]



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 11-44 を引用

2.7.6.31.2.4.1.22[redacted]

[redacted]

表 2.7.6-395 [redacted]

[redacted]

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 11-45 を引用

2.7.6.31.2.4.1.23 [redacted]

[redacted]

表 2.7.6-396 [redacted]

[redacted]

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

2.7.6.31.2.4.1.24 [redacted]

[redacted]

表 2.7.6-397 [redacted]

[redacted]

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 11-47 を引用

表 2.7.6-398 [redacted]

[redacted]

表 2.7.6-398 [redacted] （続き）

[redacted]

表 2.7.6-398 [redacted] （続き）

[redacted]

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 11-48 を引用

2.7.6.31.2.4.1.25

表 2.7.6-399 [redacted]

[redacted]

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 11-49 を引用

表 2.7.6-400 [redacted]

[redacted]

表 2.7.6-400 [redacted] （続き）

[redacted]

表 2.7.6-400 [redacted] （続き）

[redacted]

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 11-50 を引用

2.7.6.31.2.4.1.26

表 2.7.6-401 [redacted]

[redacted]

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 11-51 を引用

表 2.7.6-402 [redacted]

[redacted]

表 2.7.6-402 [redacted] （続き）

[redacted]

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 11-52 を引用

2.7.6.31.2.4.1.27

表 2.7.6-403 [redacted]

[redacted]

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 11-53 を引用

表 2.7.6-404 [redacted]

[redacted]

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 11-54 を引用

2.7.6.31.2.4.1.28 [redacted]

表 2.7.6-405 [redacted]

[redacted]

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 11-55 を引用

表 2.7.6-406 [redacted]

[redacted]

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 11-56 を引用

2.7.6.31.3 安全性の評価

「2.7.6.31.3 安全性の評価」では、FSN-013 群は投与 13 周期（52 週）の安全性を評価した。プラセボ群は投与 7 周期目に FSN-013 投与に切替えたため、「2.7.6.31.3.1 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量」、「2.7.6.31.3.2 有害事象」、「2.7.6.31.3.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象」、「2.7.6.31.3.4.1.1 治験期間を通しての臨床検査値」の基準値上限超、基準値下限未満の頻度及び「2.7.6.31.3.5.6 月経／性器出血」は投与 7 周期（28 週）、それ以外は投与 13 周期（52 週）の安全性を評価した。

2.7.6.31.3.1 治験薬が投与された被験者数、期間及び用量

解析したデータセットを表 2.7.6-351 に示した。

治験に登録された被験者のうち、2 次登録された被験者で治験薬を少なくとも 1 回以上投与された 162 例（FSN-013 群：79 例、プラセボ群：83 例）を安全性解析対象集団として採用した。そのうち、FSN-013 群は比較試験期以降、プラセボ群は継続投与期以降に治験薬を少なくとも 1 回投与された 156 例（FSN-013 群：79 例、プラセボ群：77 例）を集計対象とした（図 2.7.6-42）。また、治験薬の投与錠数、投与日数、投与期間及び投薬率を表 2.7.6-407 に、投与錠数及び投与期間の区分別頻度を表 2.7.6-408 に示した。服薬率はいずれの群もほぼ 100%であった。

表 2.7.6-407 投与錠数、投与日数、投与期間及び投薬率（安全性解析対象集団）（52 週）

Parameter	Treatment	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Number of Tablets (tablets)*	FSN-013	79	343.9	62.55	10	364.0	364.0	364.0	364
	Placebo	77	188.7	26.48	50	196.0	196.0	196.0	197
Days of Treatment (days)**	FSN-013	79	341.9	62.32	10	362.0	363.0	364.0	364
	Placebo	77	186.7	26.49	50	194.0	196.0	196.0	196
Duration of Treatment (days)***	FSN-013	79	344.0	62.59	10	364.0	364.0	364.0	364
	Placebo	77	188.8	26.47	50	196.0	196.0	196.0	197
Compliance Including 25-28 days (%)****	FSN-013	79	99.52	3.749	66.7	100.00	100.00	100.00	100.0
	Placebo	77	99.90	0.384	98.0	100.00	100.00	100.00	100.5
Compliance Excluding 25-28 days (%)*****	FSN-013	79	99.55	3.750	66.7	100.00	100.00	100.00	100.3
	Placebo	77	99.88	0.550	97.9	100.00	100.00	100.00	100.6

Number of Tablets (tablets)* : FSN-013 group is counted from the comparative period onward, and placebo group is counted from extension period onward.

Days of Treatment (days)**

FSN-013 : Actual administration days (Excluding days with missed tablets).

Placebo : Actual administration days during the extension period (Excluding days with missed tablets).

Duration of Treatment (days)***

FSN-013 : End date of administration - Start date of administration + 1 (Including placebo administration).

Placebo : End date of administration - Start date of extension period + 1 (Including placebo administration).

Compliance Including 25-28 days (%)**** : is defined as number of tablets taken / treatment period including hormone-free intervals.

Compliance Excluding 25-28 days (%)***** : is defined as number of tablets taken / treatment period excluding hormone-free intervals.

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 12-1 を引用

表 2.7.6-408 投与錠数及び投与期間の区分別頻度（安全性解析対象集団）（52 週）

Parameter	Category	FSN-013	Placebo
		N = 79	N = 83
		n (%)	n (%)
Number of Tablets	Discontinued before Extension Period	-	6 (7.2)
(tablets)	1 - 28	1 (1.3)	0 (0.0)
	29 - 56	0 (0.0)	1 (1.2)
	57 - 84	0 (0.0)	1 (1.2)
	85 - 112	0 (0.0)	1 (1.2)
	113 - 140	2 (2.5)	3 (3.6)
	141 - 168	1 (1.3)	0 (0.0)
	169 - 196	0 (0.0)	70 (84.3)
	197 - 224	1 (1.3)	1 (1.2)
	225 - 252	2 (2.5)	0 (0.0)
	253 - 280	1 (1.3)	0 (0.0)
	281 - 308	1 (1.3)	0 (0.0)
	309 - 336	0 (0.0)	0 (0.0)
	337 - 364	70 (88.6)	0 (0.0)
	365 <=	0 (0.0)	0 (0.0)
Duration of Treatment	Discontinued before Extension Period	-	6 (7.2)
(days)	1 - 28	1 (1.3)	0 (0.0)
	29 - 56	0 (0.0)	1 (1.2)
	57 - 84	0 (0.0)	1 (1.2)
	85 - 112	0 (0.0)	1 (1.2)
	113 - 140	2 (2.5)	3 (3.6)
	141 - 168	1 (1.3)	0 (0.0)
	169 - 196	0 (0.0)	70 (84.3)
	197 - 224	1 (1.3)	1 (1.2)
	225 - 252	2 (2.5)	0 (0.0)
	253 - 280	1 (1.3)	0 (0.0)
	281 - 308	1 (1.3)	0 (0.0)
	309 - 336	0 (0.0)	0 (0.0)
	337 - 364	70 (88.6)	0 (0.0)
	365 <=	0 (0.0)	0 (0.0)

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

In the placebo group, subjects who discontinued before entering the extension period are counted as Discontinued before Extension Period.

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 12-2 を引用

2.7.6.31.3.2 有害事象

2.7.6.31.3.2.1 有害事象の簡潔な要約

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 TEAE は、FSN-013 群で 100%（79/79 例）、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 97.4%（75/77 例）に発現し、治験薬との因果関係が「関連あり」である TEAE は FSN-013 群で 89.9%（71/79 例）、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 85.7%（66/77 例）に発現した。

死亡は認められなかった。

その他の重篤な有害事象として PT 別で、FSN-013 群のみで中咽頭癌が 1 例に 1 件認められた（表 2.7.6-411）。

他の重要な TEAE として PT 別で、FSN-013 群で認められなかったが、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）でフィブリン D ダイマー増加が 1 例に 1 件、甲状腺機能検査異常が 1 例に 1 件認められた（表 2.7.6-412）。

治験薬に関する処置が「投与中止」である TEAE として PT 別で、FSN-013 群で中咽頭癌が 1 例に 1 件、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）でフィブリン D ダイマー増加が 1 例に 1 件及び甲状腺機能検査異常が 1 例に 1 件認められた（表 2.7.6-413）。

特に注目すべき TEAE はプラセボ群（FSN-013 投与に切り替えた 28 週間のデータのみを集計）のみで、EP 配合剤投与に関連すると考えられるその他の有害事象として片頭痛が 1 例に 1 件認められた（表 2.7.6-414）。

2.7.6.31.3.2.2 有害事象の表示

症例報告書に記載された有害事象名は、MedDRA バージョン 24.0 を用い、器官系の分類には MedDRA の SOC を、有害事象名には PT を用いて読み替え、本文中の日本語訳に MedDRA/J バージョン 24.0 を用いた。

2.7.6.31.3.2.3 有害事象の分析

2.7.6.31.3.2.3.1 SOC 別、PT 別 TEAE の発現状況

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、比較的よくみられる TEAE（いずれかの群で発現割合 2%以上）の SOC 別、PT 別の発現割合を表 2.7.6-409 に示した。

SOC 別で、FSN-013 群及びプラセボ群（FSN-013 投与に切り替えた 28 週間のデータのみを集計）のいずれかで 5%以上の発現割合で認められた TEAE は、FSN-013 群の発現割合が高い順に、「生殖系および乳房障害」［FSN-013 群：91.1%（72/79 例）、プラセボ群：84.4%（65/77 例）］、「感染症および寄生虫症」［FSN-013 群：60.8%（48/79 例）、プラセボ群：39.0%（30/77 例）］、「一般・全身障害および投与部位の状態」［FSN-013 群：48.1%（38/79 例）、プラセボ群：27.3%（21/77 例）］、「神経系障害」［FSN-013 群：39.2%（31/79 例）、プラセボ群：29.9%（23/77 例）］、「胃腸障害」［FSN-013 群：29.1%（23/79 例）、プラセボ群：26.0%（20/77 例）］、「筋骨格系および結合組織障害」［FSN-013 群：27.8%（22/79 例）、プラセボ群：18.2%（14/77 例）］、「傷害、中毒および処置合併症」［FSN-013 群：22.8%（18/79 例）、プラセボ群：5.2%（4/77 例）］、「皮膚および皮下組織障害」［FSN-013 群：19.0%（15/79 例）、プラセボ群：5.2%（4/77 例）］、「臨床検査」［FSN-013 群：15.2%（12/79 例）、プラセボ群：7.8%（6/77 例）］、「呼吸器、胸郭お

よび縦隔障害」［FSN-013 群：10.1%（8/79 例）、プラセボ群：10.4%（8/77 例）］、「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）」［FSN-013 群：7.6%（6/79 例）、プラセボ群：1.3%（1/77 例）］、「血液およびリンパ系障害」［FSN-013 群：5.1%（4/79 例）、プラセボ群：3.9%（3/77 例）］、「眼障害」［FSN-013 群：5.1%（4/79 例）、プラセボ群：2.6%（2/77 例）］及び「耳および迷路障害」［FSN-013 群：2.5%（2/79 例）、プラセボ群：6.5%（5/77 例）］であった。

PT 別で、FSN-013 群及びプラセボ群（FSN-013 投与に切り替えた 28 週間のデータのみを集計）のいずれかで 5%以上の発現割合で認められた TEAE は、FSN-013 群の発現割合が高い順に、「月経中間期出血」［FSN-013 群：78.5%（62/79 例）、プラセボ群：68.8%（53/77 例）］、「発熱」［FSN-013 群：32.9%（26/79 例）、プラセボ群：20.8%（16/77 例）］、「頭痛」［FSN-013 群：27.8%（22/79 例）、プラセボ群：20.8%（16/77 例）］、「COVID-19」［FSN-013 群：24.1%（19/79 例）、プラセボ群：16.9%（13/77 例）］、「上咽頭炎」［FSN-013 群：20.3%（16/79 例）、プラセボ群：11.7%（9/77 例）］、「ワクチン接種部位疼痛」［FSN-013 群：16.5%（13/79 例）、プラセボ群：7.8%（6/77 例）］、「重度月経出血」［FSN-013 群：15.2%（12/79 例）、プラセボ群：11.7%（9/77 例）］、「コロナウイルス感染」［FSN-013 群：11.4%（9/79 例）、プラセボ群：2.6%（2/77 例）］、「背部痛」［FSN-013 群：7.6%（6/79 例）、プラセボ群：10.4%（8/77 例）］、「乳房痛」［FSN-013 群：7.6%（6/79 例）、プラセボ群：5.2%（4/77 例）］、「悪心」［FSN-013 群：7.6%（6/79 例）、プラセボ群：3.9%（3/77 例）］、「齲歯」［FSN-013 群：6.3%（5/79 例）、プラセボ群：5.2%（4/77 例）］、「関節痛」［FSN-013 群：6.3%（5/77 例）、プラセボ群：3.9%（3/77 例）］、「傾眠」［FSN-013 群：6.3%（5/79 例）、プラセボ群：3.9%（3/77 例）］、「処置による疼痛」［FSN-013 群：6.3%（5/79 例）、プラセボ群：1%（1.3/77 例）］、「外陰部腟カンジダ症」［FSN-013 群：6.3%（5/79 例）、プラセボ群：0%（0/77 例）］、「ワクチン接種関連合併症」［FSN-013 群：6.3%（5/79 例）、プラセボ群：0%（0/77 例）］、「上腹部痛」［FSN-013 群：5.1%（4/79 例）、プラセボ群：3.9%（3/77 例）］、「乳房不快感」［FSN-013 群：5.1%（4/79 例）、プラセボ群：3.9%（3/77 例）］、「歯痛」［FSN-013 群：5.1%（4/79 例）、プラセボ群：2.6%（2/77 例）］、「靭帯捻挫」［FSN-013 群：5.1%（4/79 例）、プラセボ群：0%（0/77 例）］、「咳嗽」［FSN-013 群：3.8%（3/79 例）、プラセボ群：6.5%（5/77 例）］、「倦怠感」［FSN-013 群：3.8%（3/79 例）、プラセボ群：5.2%（4/77 例）］、「希発月経」［FSN-013 群：2.5%（2/79 例）、プラセボ群：7.8%（6/77 例）］及び「口内炎」［FSN-013 群：2.5%（2/79 例）、プラセボ群：5.2%（4/77 例）］であった。

表 2.7.6-409 比較的よくみられる TEAE（いずれかの群で発現割合 2%以上）の SOC 別、PT 別の発現割合（安全性解析対象集団）（52 週）

System Organ Class Preferred Term	FSN-013 N = 79		Placebo N = 77	
	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Any Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events	775	79 (100.0)	420	75 (97.4)
Blood and lymphatic system disorders	5	4 (5.1)	4	3 (3.9)
Iron deficiency anaemia	4	3 (3.8)	2	2 (2.6)
Cardiac disorders	3	2 (2.5)	2	2 (2.6)
Palpitations	3	2 (2.5)	1	1 (1.3)
Ear and labyrinth disorders	2	2 (2.5)	7	5 (6.5)
Vertigo	0	0 (0.0)	4	2 (2.6)
Eye disorders	5	4 (5.1)	3	2 (2.6)
Dry eye	0	0 (0.0)	2	2 (2.6)
Gastrointestinal disorders	40	23 (29.1)	33	20 (26.0)
Nausea	6	6 (7.6)	7	3 (3.9)
Dental caries	5	5 (6.3)	4	4 (5.2)
Abdominal pain upper	4	4 (5.1)	4	3 (3.9)
Toothache	4	4 (5.1)	2	2 (2.6)
Diarrhoea	4	3 (3.8)	2	2 (2.6)
Constipation	3	3 (3.8)	1	1 (1.3)
Stomatitis	3	2 (2.5)	4	4 (5.2)
Gastrooesophageal reflux disease	2	2 (2.5)	0	0 (0.0)
General disorders and administration site conditions	59	38 (48.1)	33	21 (27.3)
Pyrexia	30	26 (32.9)	19	16 (20.8)
Vaccination site pain	15	13 (16.5)	6	6 (7.8)
Malaise	4	3 (3.8)	4	4 (5.2)
Oedema peripheral	3	3 (3.8)	2	2 (2.6)
Infections and infestations	83	48 (60.8)	43	30 (39.0)
Nasopharyngitis	21	16 (20.3)	11	9 (11.7)
COVID-19	20	19 (24.1)	13	13 (16.9)
Coronavirus infection	9	9 (11.4)	2	2 (2.6)
Vulvovaginal candidiasis	5	5 (6.3)	0	0 (0.0)
Tonsillitis	3	3 (3.8)	0	0 (0.0)
Vulvitis	3	3 (3.8)	3	1 (1.3)
Bacterial vulvovaginitis	3	1 (1.3)	2	2 (2.6)
Gastroenteritis	2	2 (2.5)	2	2 (2.6)
Herpes zoster	2	2 (2.5)	0	0 (0.0)
Pharyngitis	1	1 (1.3)	2	2 (2.6)
Helicobacter gastritis	0	0 (0.0)	2	2 (2.6)

表 2.7.6-409 比較的よくみられる TEAE（いずれかの群で発現割合 2%以上）の SOC 別、PT 別の発現割合（安全性解析対象集団）（52 週）（続き）

System Organ Class Preferred Term	FSN-013 N = 79		Placebo N = 77	
	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Injury, poisoning and procedural complications	31	18 (22.8)	4	4 (5.2)
Procedural pain	13	5 (6.3)	1	1 (1.3)
Vaccination complication	5	5 (6.3)	0	0 (0.0)
Ligament sprain	4	4 (5.1)	0	0 (0.0)
Contusion	3	2 (2.5)	0	0 (0.0)
Arthropod sting	2	2 (2.5)	0	0 (0.0)
Investigations	20	12 (15.2)	7	6 (7.8)
Fibrin D dimer increased	3	3 (3.8)	3	3 (3.9)
Blood creatine phosphokinase increased	2	2 (2.5)	0	0 (0.0)
Gamma-glutamyltransferase increased	2	2 (2.5)	0	0 (0.0)
Thrombin-antithrombin III complex increased	2	2 (2.5)	0	0 (0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	30	22 (27.8)	16	14 (18.2)
Back pain	8	6 (7.6)	9	8 (10.4)
Arthralgia	5	5 (6.3)	3	3 (3.9)
Myalgia	2	2 (2.5)	1	1 (1.3)
Neck pain	2	2 (2.5)	1	1 (1.3)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	6	6 (7.6)	1	1 (1.3)
Uterine leiomyoma	2	2 (2.5)	1	1 (1.3)
Nervous system disorders	69	31 (39.2)	37	23 (29.9)
Headache	58	22 (27.8)	29	16 (20.8)
Somnolence	5	5 (6.3)	3	3 (3.9)
Dizziness	2	2 (2.5)	1	1 (1.3)
Hypoaesthesia	2	2 (2.5)	2	2 (2.6)
Reproductive system and breast disorders	379	72 (91.1)	201	65 (84.4)
Intermenstrual bleeding	329	62 (78.5)	162	53 (68.8)
Heavy menstrual bleeding	19	12 (15.2)	13	9 (11.7)
Breast pain	6	6 (7.6)	4	4 (5.2)
Abnormal uterine bleeding	5	3 (3.8)	5	3 (3.9)
Breast discomfort	4	4 (5.1)	3	3 (3.9)
Amenorrhoea	4	3 (3.8)	0	0 (0.0)
Oligomenorrhoea	3	2 (2.5)	7	6 (7.8)
Breast disorder	2	2 (2.5)	0	0 (0.0)
Hypomenorrhoea	2	2 (2.5)	1	1 (1.3)
Vulvovaginal pruritus	2	2 (2.5)	0	0 (0.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	9	8 (10.1)	13	8 (10.4)

表 2.7.6-409 比較的よくみられる TEAE（いずれかの群で発現割合 2%以上）の SOC 別、PT 別の発現割合（安全性解析対象集団）（52 週）（続き）

System Organ Class Preferred Term	FSN-013 N = 79		Placebo N = 77	
	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Cough	3	3 (3.8)	5	5 (6.5)
Cough variant asthma	2	2 (2.5)	0	0 (0.0)
Oropharyngeal pain	0	0 (0.0)	2	2 (2.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders	22	15 (19.0)	6	4 (5.2)
Pruritus	3	3 (3.8)	0	0 (0.0)
Dermatitis	3	2 (2.5)	0	0 (0.0)
Urticaria	3	2 (2.5)	2	2 (2.6)
Alopecia	2	2 (2.5)	0	0 (0.0)
Dermatitis contact	2	2 (2.5)	0	0 (0.0)
Hand dermatitis	2	2 (2.5)	0	0 (0.0)
Rash pruritic	2	2 (2.5)	0	0 (0.0)
Drug eruption	0	0 (0.0)	2	2 (2.6)
Vascular disorders	2	1 (1.3)	2	2 (2.6)
Hot flush	2	1 (1.3)	2	2 (2.6)

MedDRA: Version 24.0

Relatively Common Treatment Emergent Adverse Events: Treatment emergent adverse events with incidence of 2% or more in at least one of the groups.

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 12-3 を引用

2.7.6.31.3.2.3.2 治験薬と因果関係ありと判定された TEAE の発現状況

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、比較的よくみられる治験薬との因果関係が「関連あり」である TEAE（いずれかの群で発現割合 2%以上）の SOC 別、PT 別の発現割合を表 2.7.6-410 に示した。

SOC 別で、FSN-013 群及びプラセボ群（FSN-013 投与に切り替えた 28 週間のデータのみを集計）のいずれかで 5%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 は、FSN-013 群の発現割合が高い順に、「生殖系および乳房障害」［FSN-013 群：86.1%（68/79 例）、プラセボ群：83.1%（64/77 例）］、「神経系障害」［FSN-013 群：16.5%（13/79 例）、プラセボ群：9.1%（7/77 例）］、「胃腸障害」［FSN-013 群：10.1%（8/79 例）、プラセボ群：6.5%（5/77 例）］、「臨床検査」［FSN-013 群：10.1%（8/79 例）、プラセボ群：3.9%（3/77 例）］及び「皮膚および皮下組織障害」［FSN-013 群：6.3%（5/79 例）、プラセボ群：0%（0/77 例）］、「一般・全身障害および投与部位の状態」［FSN-013 群：3.8%（3/79 例）、プラセボ群：6.5%（5/77 例）］であった。

PT 別で、FSN-013 群及びプラセボ群（FSN-013 投与に切り替えた 28 週間のデータのみを集計）のいずれかで 5%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 は、FSN-013 群の発現割合が高い順に、「月経中間期出血」［FSN-013 群：77.2%（61/79

例)、プラセボ群：68.8%（53/77 例)]、「重度月経出血」[FSN-013 群：15.2%（12/79 例)、プラセボ群：11.7%（9/77 例)]、「頭痛」[FSN-013 群：8.9%（7/79 例)、プラセボ群：3.9%（3/77 例)]、「乳房痛」[FSN-013 群：6.3%（5/79 例)、プラセボ群：5.2%（4/77 例)]、「悪心」[FSN-013 群：6.3%（5/79 例)、プラセボ群：3.9%（3/77 例)]、「傾眠」[FSN-013 群：6.3%（5/79 例)、プラセボ群：3.9%（3/77 例)]、「乳房不快感」[FSN-013 群：5.1%（4/79 例)、プラセボ群：3.9%（3/77 例)]、「希発月経」[FSN-013 群：1.3%（1/79 例)、プラセボ群：7.8%（6/77 例)] 及び「倦怠感」[FSN-013 群：1.3%（1/79 例)、プラセボ群：5.2%（4/77 例)] であった。

表 2.7.6-410 比較的よくみられる治験薬との因果関係が「関連あり」である TEAE（いずれかの群で発現割合 2%以上）の発現割合（安全性解析対象集団）（52 週）

System Organ Class Preferred Term	FSN-013 N = 79		Placebo N = 77	
	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Any Relatively Common Drug-Related Treatment Emergent Adverse Events	429	71 (89.9)	227	66 (85.7)
Gastrointestinal disorders	11	8 (10.1)	9	5 (6.5)
Nausea	5	5 (6.3)	7	3 (3.9)
Abdominal pain upper	2	2 (2.5)	0	0 (0.0)
Diarrhoea	2	2 (2.5)	1	1 (1.3)
General disorders and administration site conditions	5	3 (3.8)	9	5 (6.5)
Oedema peripheral	2	2 (2.5)	1	1 (1.3)
Malaise	2	1 (1.3)	4	4 (5.2)
Pyrexia	0	0 (0.0)	2	2 (2.6)
Investigations	10	8 (10.1)	4	3 (3.9)
Fibrin D dimer increased	3	3 (3.8)	2	2 (2.6)
Thrombin-antithrombin III complex increased	2	2 (2.5)	0	0 (0.0)
Nervous system disorders	15	13 (16.5)	7	7 (9.1)
Headache	8	7 (8.9)	3	3 (3.9)
Somnolence	5	5 (6.3)	3	3 (3.9)
Reproductive system and breast disorders	371	68 (86.1)	195	64 (83.1)
Intermenstrual bleeding	328	61 (77.2)	161	53 (68.8)
Heavy menstrual bleeding	19	12 (15.2)	13	9 (11.7)
Breast pain	5	5 (6.3)	4	4 (5.2)
Breast discomfort	4	4 (5.1)	3	3 (3.9)
Amenorrhoea	4	3 (3.8)	0	0 (0.0)
Abnormal uterine bleeding	3	1 (1.3)	5	3 (3.9)
Breast disorder	2	2 (2.5)	0	0 (0.0)
Hypomenorrhoea	2	2 (2.5)	1	1 (1.3)
Oligomenorrhoea	2	1 (1.3)	6	6 (7.8)
Skin and subcutaneous tissue disorders	6	5 (6.3)	0	0 (0.0)
Alopecia	2	2 (2.5)	0	0 (0.0)

MedDRA: Version 24.0

Relatively Common Drug-RelatedTreatment Emergent Adverse Events: Drug-related treatment emergent adverse events with incidence of 2% or more in at least one of the groups.

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 12-4 を引用

2.7.6.31.3.2.3.3 重症度別の TEAE 発現状況

重症度が重度であった TEAE として PT 別で、FSN-013 群のみで中咽頭癌が 1 例に 1 件認められたが、治験薬との因果関係はないと判断された。

重症度が中等度であった TEAE として PT 別で、FSN-013 群で 26 例に 70 件、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 21 例に 39 件認められた。そのうち、治験薬との因果関係が「関連あり」である TEAE は、FSN-013 群で、悪心（1 例に 1 件）、夜間頻尿（1 例に 1 件）、月経中間期出血（1 例に 1 件）及び発疹（1 例に 1 件）であり、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）では倦怠感（1 例に 1 件）、頭痛（2 例に 2 件）及び片頭痛（1 例に 1 件）が認められた。

2.7.6.31.3.2.3.4 投与周期別の TEAE の発現状況

「2.7.6.31.3.2.3.2 治験薬と因果関係ありと判定された TEAE の発現状況」に示した治験薬との因果関係が「関係あり」である TEAE のうち、PT 別で、FSN-013 群及びプラセボ群（FSN-013 投与に切り替えた 28 週間のデータのみを集計）のいずれかで発現割合が 5%以上の TEAE について検討した。

月経中間期出血、重度月経出血及び悪心は、FSN-013 群で投与 1 周期目の発現割合が最も高く、投与継続とともに減少した。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 FSN-013 の投与 1 周期目の発現割合が最も高く、投与継続とともに減少した。

頭痛は、FSN-013 群及びプラセボ群（FSN-013 投与に切り替えた 28 週間のデータのみを集計）で投与期間に伴う発現割合の顕著な変動は認められず、投与期間と発現割合との明らかな関係は認められなかった。

乳房痛は、FSN-013 群で投与期間に伴う発現割合の顕著な変動は認められず、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 FSN-013 の投与 1～2 周期目のみに発現が認められ、いずれの投与群で投与期間と発現割合との明らかな関係は認められなかった。

傾眠は、FSN-013 群で、投与 1～4 周期目のみに発現し、投与 1 周期目の発現割合が最も高かったが、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 FSN-013 の投与 1 周期目のみに発現が認められ、いずれの投与群で投与期間と発現割合との明らかな関係は認められなかった。

乳房不快感は、FSN-013 群で投与 1 周期目のみに発現が認められ、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）でも FSN-013 の投与 1 周期目のみに発現が認められ、いずれの投与群で投与期間と発現割合との明らかな関係は認められなかった。

希発月経は、FSN-013 群で投与期間に伴う発現割合の顕著な変動は認められず、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 FSN-013 の投与 1 周期目、投与 3～4 周期目及び後観察期に発現し、FSN-013 の投与 1 周期目の発現割合が最も高かった。いずれの投与群で投与期間と発現割合との明らかな関係は認められなかった。

倦怠感は、FSN-013 群で投与期間に伴う発現割合の顕著な変動は認められず、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 FSN-013 の投与 1 周期のみに発現が認められ、いずれの投与群で投与期間と発現割合との明らかな関係は認められなかった。

2.7.6.31.3.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

2.7.6.31.3.3.1 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の一覧表

2.7.6.31.3.3.1.1 死亡

投与 13 周期終了時点までの死亡は認められなかった。

2.7.6.31.3.3.1.2 その他の重篤な有害事象

投与 13 周期終了時点までのその他の重篤な TEAE の SOC 別、PT 別の発現割合を表 2.7.6-411 に示した。

その他の重篤な TEAE として PT 別で、FSN-013 群で中咽頭癌が 1 例に 1 件認められた。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）では認められなかった。

表 2.7.6-411 その他の重篤な TEAE の SOC 別、PT 別の発現割合（安全性解析対象集団）（52 週）

System Organ Class Preferred Term	FSN-013 N = 79		Placebo N = 77	
	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Any Serious Treatment Emergent Adverse Events	1	1 (1.3)	0	0 (0.0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1	1 (1.3)	0	0 (0.0)
Oropharyngeal cancer	1	1 (1.3)	0	0 (0.0)

MedDRA: Version 24.0

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 12-5 を引用

2.7.6.31.3.3.1.3 他の重要な有害事象

治験実施計画書に、有害事象の発現のために治験薬の投与を中止、減量、又は重要な併用療法の追加をせざるを得なかった事象を、他の重要な有害事象と定義した。

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、他の重要な TEAE の SOC 別、PT 別の発現割合を表 2.7.6-412 に示した。

他の重要な TEAE として PT 別で、FSN-013 群で認められなかったが、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）でフィブリン D ダイマー増加が 1 例に 1 件、甲状腺機能検査異常が 1 例に 1 件認められた。

表 2.7.6-412 他の重要な TEAE の SOC 別、PT 別の発現割合（安全性解析対象集団）（52 週）

System Organ Class Preferred Term	FSN-013 N = 79		Placebo N = 77	
	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Any Other Significant Treatment Emergent Adverse Events	0	0 (0.0)	2	2 (2.6)
Investigations	0	0 (0.0)	2	2 (2.6)
Fibrin D dimer increased	0	0 (0.0)	1	1 (1.3)
Thyroid function test abnormal	0	0 (0.0)	1	1 (1.3)

MedDRA: Version 24.0

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 12-6 を引用

2.7.6.31.3.3.1.3.1 中止に至った TEAE の発現状況

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、治験薬に関する処置が「投与中止」である TEAE の SOC 別、PT 別の発現割合を表 2.7.6-413 に示した。

治験薬に関する処置が「投与中止」である TEAE として PT 別で、FSN-013 群で中咽頭癌が 1 例に 1 件、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）でフィブリン D ダイマー増加が 1 例に 1 件、甲状腺機能検査異常が 1 例に 1 件認められた。

表 2.7.6-413 治験薬に関する処置が「投与中止」である TEAE の SOC 別、PT 別の発現割合（安全性解析対象集団）（52 週）

System Organ Class Preferred Term	FSN-013 N = 79		Placebo N = 77	
	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Any Treatment Emergent Adverse Events Leading to Study Treatment Discontinuation	1	1 (1.3)	2	2 (2.6)
Investigations	0	0 (0.0)	2	2 (2.6)
Fibrin D dimer increased	0	0 (0.0)	1	1 (1.3)
Thyroid function test abnormal	0	0 (0.0)	1	1 (1.3)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1	1 (1.3)	0	0 (0.0)
Oropharyngeal cancer	1	1 (1.3)	0	0 (0.0)

MedDRA: Version 24.0

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 12-7 を引用

2.7.6.31.3.3.1.3.2 特に注目すべき TEAE の発現状況

治験実施計画書で特に注目すべき TEAE として、血栓症（血栓塞栓症を含む）に関連する有害事象、EP 配合剤投与に関連すると考えられるその他の有害事象、DRSP 投与に関連すると考えられる有害事象、器質性疾患に関連する有害事象の 4 種類を設定した。

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、特に注目すべき TEAE の SOC 別、PT 別の発現割合を表 2.7.6-414 に示した。

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、特に注目すべき TEAE のうち、血栓症に関連する有害事象、DRSP 投与に関連すると考えられる有害事象及び器質性疾患に関連する有害事象は認められなかった。EP 配合剤投与に関連すると考えられるその他の有害事象として PT 別で、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）のみで片頭痛が 1 例に 1 件（FSN-013 の服用開始日から 84 日目に発現）認められた。

表 2.7.6-414 特に注目すべき TEAE として EP 配合剤投与に関連すると考えられるその他の有害事象の SOC 別、PT 別の発現割合（安全性解析対象集団）（52 週）

TEAESI Grouping Preferred Term	FSN-013 N = 79		Placebo N = 77	
	n Events	n (%) Subjects	n Events	n (%) Subjects
Any Treatment Emergent Adverse Events of Special Interest Specific for EP Product	0	0 (0.0)	1	1 (1.3)
AE Specific for EP Product	0	0 (0.0)	1	1 (1.3)
Migraine	0	0 (0.0)	1	1 (1.3)

MedDRA: Version 24.0

TEAESI: Treatment Emergent Adverse Event of Special Interest

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 12-8 を引用

2.7.6.31.3.3.2 死亡、その他の重篤な有害事象及び他のいくつかの重要な有害事象の叙述

投与 13 周期終了時点までの死亡は認められなかった。

投与 13 周期終了時点までのその他の重篤な有害事象として PT 別で、FSN-013 群で中咽頭癌が 1 例に 1 件認められた（表 2.7.6-411）。中咽頭癌は、発現時に[redacted] 歳の女性（[redacted]）に認められた。被験者は継続投与期用治験薬服用開始後 6 日目に右頚部の腫瘤に気付き、病院で精密検査（CT 及びリンパ節の細胞診検査）を受け、咽頭癌の疑いで咽頭組織診検査を実施した結果、中咽頭癌と確定診断され、治験中止となった。中咽頭癌は治験薬投与開始日から 175 日目に発現したが、治験責任医師より、被験者の背景として喫煙歴、飲酒歴の既往があり、ホルモンの影響は低く、重症度は重度であったが、治験薬との因果関係なしと判定された。治験中止後、被験者はがんセンターに入院し、化学療法併用放射線療法を受け、退院した。治験責任医師より、回復までには長期にわたること、症状は軽快であり、他院で経過観察をする予定であり被験者の安全性も問題ないことから、治験としての追跡調査は終了と判断された。

投与 13 周期終了時点までの他の重要な TEAE として PT 別で、FSN-013 群で認められなかったが、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）でフィブリン D ダイマー増加が 1 例に 1 件、甲状腺機能検査異常が 1 例に 1 件認められた（表 2.7.6-412）。フィブリン D ダイマー増加は、同意取得時に[redacted] 歳の女性（[redacted]）に認められた。FSN-013 投与開始日から 106 日目に発現し、治験責任医師より、重症度は軽度、治験薬との因果関係ありと判定された。甲状腺機能検査異常は、同意取得時に[redacted] 歳の女性（[redacted]）に認められた。FSN-013 投与開始日から 100 日目に発現し、治験責任医師より、重症度は中等度、治験薬との因果関係なしと判定された。

投与 13 周期終了時点までの治験薬に関する処置が「投与中止」である TEAE として PT 別で、FSN-013 群で中咽頭癌が 1 例に 1 件、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）でフィブリン D ダイマー増加が 1 例に 1 件、甲状腺機能検査異常が 1 例に 1 件認められた（表 2.7.6-413）。中咽頭癌の被験者（[redacted]）、フィブリン D ダイマー増加の被験者（[redacted]）及び甲状腺機能検査異常の被験者（[redacted]）は上述した被験者と同一被験者、同一 TEAE であり、叙述を省略する。

投与 13 周期終了時点までの特に注目すべき TEAE は FSN-013 群で認められなかったが、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 EP 配合剤投与に関連すると考えられるその他の有害事象として、PT 別で、片頭痛が 1 例に 1 件認められた（表 2.7.6-414）。片頭痛は、発現時に[redacted] 歳の女性（[redacted]）に認められ、頭痛や片頭痛の既往歴はなく、比較試験期へ移行後に頭痛が生じ、鎮痛薬（ロキソニン）を服用し症状は軽快した。FSN-013 投与開始日から 84 日目より約 3 回の片頭痛（片側こめかみあたりのズキズキとした痛み、胸のムカつき、体動時の痛み増強から比較試験期に生じた頭痛とは異なる症状であると判断）があり、いずれも鎮痛薬（ロキソニン）の服用で症状が軽快した。発現日から 14 日目に回復が認められ、治験責任医師より、重症度は中等度で、片頭痛の既往歴はなく、治験薬以外に片頭痛が生じる要因が考えられず、EP 配合剤に関連する薬理作用として起こる可能性ありとして、治験薬との因果関係ありと判定された。片頭痛に前兆は伴わず、ロキソニンにて症状がコントロール出来ていること、血栓によって生じた事象でもないことから治験継続と判断された。

叙述したいずれの事象における治験責任医師の判断に対し、治験依頼者として因果関係の判定結果を含め、適切と判断した。

2.7.6.31.3.3.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の分析及び考察

「2.7.6.31.3.3.2 死亡、その他の重篤な有害事象及び他のいくつかの重要な有害事象の叙述」に示した死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象のうち、その他の重篤な TEAE として PT 別で、FSN-013 群で中咽頭癌が 1 例に 1 件認められたが、被験者背景（喫煙歴、飲酒歴）による影響が考えられ、治験薬との因果関係は認められなかった。

他の重要な TEAE として PT 別で、FSN-013 の投与と因果関係が「関係あり」と判定された TEAE としてフィブリン D ダイマー増加が 1 例に 1 件認められたが、EP 配合剤の服用に伴う凝固線溶系マーカーへの影響に加え、被験者の年齢による影響も考えられる。また、甲状腺機能検査異常が 1 例に 1 件認められたが、治験薬との因果関係なしと判定された。

特に注目すべき TEAE として PT 別で、FSN-013 の投与と因果関係が「関係あり」と判定された TEAE として片頭痛が 1 例に 1 件認められたが、片頭痛は以前から EP 配合剤投与により報告されていた有害事象であり、発現する可能性は予見できたことから、特に注目すべき有害事象（特定有害事象）として本治験で収集した事象である。

2.7.6.31.3.4 臨床検査値の評価

2.7.6.31.3.4.1 各臨床検査項目の評価

2.7.6.31.3.4.1.1 治験期間を通しての臨床検査値

EP 配合剤の投与に伴い糖代謝（Klipping, 2021）、脂質（Mawet, 2015）、凝固線溶系（Douxfils, 2020）の変化が報告されているが、治験薬投与期間中の該当検査項目について、いずれの項目も経時的推移は FSN-013 群及びプラセボ群で特記すべき異常又は異常変動は認められず、FSN-013 群（52 週投与）の基準値上限超、基準値下限未満の頻度は、FSN-013P-04 試験（24 週）の継続投与期における FSN-013 群（24 週投与）と比べて大差は認められなかった。

FSN-013 に含まれる DRSP は、プロゲストゲン作用、抗アンドロゲン作用及び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が、治験薬投与期間中の該当検査項目について、経時的推移は FSN-013 群及びプラセボ群で特記すべき異常又は異常変動は認められず、FSN-013 群（52 週投与）の基準値上限超、基準値下限未満の頻度は、FSN-013P-04 試験（24 週）の継続投与期における FSN-013 群（24 週投与）と比べて大差は認められなかった。

非臨床試験では E4 の投与に伴い高血糖や心臓機能の変化が認められたが、治験薬投与期間中のグルコース及び心機能パラメータ（LDH1、LDH2 及びトロポニン）について、いずれの項目も経時的推移は FSN-013 群及びプラセボ群で特記すべき異常又は異常変動は認められず、FSN-013 群（52 週投与）の基準値上限超、基準値下限未満の頻度は、FSN-013P-04 試験（24 週）の継続投与期における FSN-013 群（24 週投与）と比べて大差は認められなかった。

尿検査及び血液凝固系検査を含むその他臨床検査項目について、FSN-013 群及びプラセボ群に特記すべき異常又は異常変動は認められなかった。

2.7.6.31.3.4.1.2 個々の臨床的に重要な異常

「2.7.6.31.3.4.1.1 治験期間を通しての臨床検査値」に示したとおり、FSN-013 が影響を与える可能性がある検査項目について、いずれの項目も経時的推移は FSN-013 群及びプラセボ群で特記すべき異常変動は認められず、FSN-013 群及びプラセボ群（FSN-013 投与に切り替えた 28 週間のデータのみを集計）の基準値上限超、基準値下限未満の頻度に FSN-013P-04 試験（24 週）の継続投与期におけるプラセボ群と比べて特記すべき異常変動は認められなかった。

各該当検査項目においても、FSN-013 群及びプラセボ群（FSN-013 投与に切り替えた 28 週間のデータのみを集計）で、治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された臨床検査値の異常に伴う治験中止の被験者は 1 例に 1 件（フィブリン D ダイマー増加）あったが、重症度は軽度であった。

2.7.6.31.3.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.6.31.3.5.1 バイタルサイン

投与 13 周期終了時点までのバイタルサイン［血圧（収縮期、拡張期）、脈拍数及び体温］に特記すべき異常変動は認められなかった。

2.7.6.31.3.5.2 体重

投与 13 周期終了時点までに、体重に特記すべき異常変動は認められなかった。

2.7.6.31.3.5.3 12 誘導心電図

投与 13 周期終了時点までに、FSN-013 群及びプラセボ群で、12 誘導心電図検査に異常があった被験者は認められたが、治験薬と因果関係ありと判定された有害事象はなく、特記すべき異常変動は認められなかった。

2.7.6.31.3.5.4 乳房検査

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 群のみで 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。

2.7.6.31.3.5.5 再来月経までの日数

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 2.7.6-415 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。

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 2.7.6-415 再来月経までの日数（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

2.7.6.31.3.5.6 月経／性器出血

被験者自身が患者日誌に入力した出血事象に関し、治験責任医師が月経中間期出血と判定したTEAE、投与期間中（24 日間）の出血事象及び休薬期間中（4 日間）の出血事象として投与群別・投与周期（28 日）ごとに、出血程度別発現例数を「2.7.6.31.3.5.6.1 各周期における出血の程度別発現例数」に、出血程度別発現日数を「2.7.6.31.3.5.6.2 各周期における出血の程度別発現日数」に示した。

治験実施計画書により、性器出血の発現期間に関する定義を満たした月経中間期出血及び消退出血の発現例数を投与群別・投与周期（28 日）ごとに「2.7.6.31.3.5.6.3 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」に示した。

2.7.6.31.3.5.6.1 各周期における出血の程度別発現例数

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 2.7.6-416 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 2.7.6-417 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 2.7.6-418 に示した。

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 2.7.6-416 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）（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 2.7.6-417 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）（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 2.7.6-418 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）（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

2.7.6.31.3.5.6.2 各周期における出血の程度別発現日数

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 2.7.6-419 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 2.7.6-420 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 2.7.6-421 に示した。

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 2.7.6-419 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）（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 2.7.6-420 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）（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 2.7.6-421 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）（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

2.7.6.31.3.5.6.3 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

投与 13 周期終了時点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 2.7.6-422 に、月経中間期出血日数及び消退出血日数を表 2.7.6-423 に示した。

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 2.7.6-422 月経中間期出血及び消退出血の発現例数（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 2.7.6-423 月経中間期出血日数及び消退出血日数（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

2.7.6.32 MIT-Es0001-C301 試験：

エステトロール水和物 15 mg 及びドロスピレノン 3 mg を含有する複合経口避妊薬の避妊効果及び安全性を評価した、多施設共同、非盲検、単群試験［E4 FREEDOM：Female Response concerning Efficacy and safety of Estetrol/Drospirenone as Oral contraceptive in a Multicentric study（多施設共同試験における経口避妊薬としてのエステトロール水和物／ドロスピレノンの有効性及び安全性に関する女性の反応)］

治験依頼者／会社名 Estetra SPRL	**最終製品名** エステトロール水和物 15 mg /ドロスピレノン 3 mg	**有効成分名** エステトロール /ドロスピレノン
治験実施計画書番号：MIT-Es0001-C301		
治験責任医師及び治験実施施設：本試験は欧州の登録施設 69 施設で実施した［ベルギー（8 施設)、チェコ共和国（12 施設)、フィンランド（8 施設)、ドイツ（7 施設)、ハンガリー（11 施設)、ノルウェー（4 施設)、ポーランド（6 施設）及びスウェーデン（3 施設)］及びロシア（10 施設)。		
公表文献（参考文献）：該当なし		
治験期間：22 ヵ月 初回スクリーニング日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 最終完了日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日		**開発の相：** 第 III 相
目的： 本試験の主要目的は、スクリーニング時点で 18 歳以上 35 歳以下の被験者を対象として E4 15 mg/DRSP 3 mg の避妊効果についてパール指数を用いて評価することであった。 本試験の副次目的は以下の通りであった： - スクリーニング時点で 18 歳以上 35 歳以下の被験者を対象として、治験薬を正しく服用した場合のパール指数及び生命表解析を用いて E4 15 mg/DRSP 3 mg の避妊効果を評価すること - 試験対象集団全体を対象として、パール指数、治験薬を正しく服用した場合のパール指数及び生命表解析を用いて E4 15 mg/DRSP 3 mg の避妊効果を評価すること その他の副次目的は以下の通りであった： - E4 15 mg/DRSP 3 mg に関連する周期コントロール及び出血パターンを評価すること - E4 15 mg/DRSP 3 mg の全般的な安全性を評価すること - 身体的、心理学的及び社会的機能並びに全般的な健康に対する E4 15 mg/DRSP 3 mg の影響を評価すること - スクリーニング時点で 18 歳以上 50 歳以下の被験者サブセットを対象として、子宮内膜生検検体の組織学的評価を用いて子宮内膜の安全性を評価すること（子宮内膜安全性サブスタディ）		
試験方法：本試験は多施設共同、非盲検、単群試験であった。 本試験に適格な被験者に対し、E4 15 mg/DRSP 3 mg を最大 13 周期連続して投与することとした。治験薬の投与は 1 日 1 回ほぼ同一時刻に、24／4 日投与法、すなわち実薬錠剤 24 錠を服用後にプラセボ錠剤 4 錠を服用する（4 日間のホルモン薬の無投与期間を設ける）レジメンにて実施することとした。 本試験に参加する被験者は、毎日の治験薬の服用、その他の避妊法の使用、性交の有無、及び毎日の出血／点状出血エピソードを被験者日誌に記録することとした。新規 COC の避妊効果を、パール指数、治験薬を正しく服用した場合のパール指数及び生命表解析を用いて算出する		

こととした。
全般的な安全性を、通常の臨床検査パラメータ、バイタルサイン、身体検査、婦人科検査及び乳房検査の所見の評価、並びに有害事象及び SAE の件数、頻度、種類及び重症度の記録によって評価することとした。また、被験薬に関連する身体的、心理学的及び社会的機能並びに全般的な健康を、十分に確立された質問票を用いて評価することとした。
被験者が妊娠希望のため治験薬の投与を中止した場合は、最長で投与後の自然月経かつ妊娠又は新規避妊法の開始のいずれか早い方まで追跡調査を実施することとした。

子宮内膜安全性サブスタディを、フィンランド、ドイツ及びポーランドの選定された治験実施施設の、本サブスタディに同意した被験者を対象として実施した。これらの被験者においてスクリーニング来院及び被験者が 10 投与周期以上を完了した場合は Visit 7a に子宮内膜生検検体を採取した。

被験者数（計画時及び解析時）：18 歳以上 50 歳以下（スクリーニング時）の健康女性被験者約 1550 例を本試験に登録することとした。このうち計 1350 例を 18 歳以上 35 歳以下とすることとした。主要解析の必要例数（35 歳以下の年齢群 1350 例）に達した場合は、1550 例を登録した時点で募集停止可能とした。35 歳超の年齢群の募集は、200 例を登録した時点で停止とした。
合計スクリーニング例：1744 例（18～35 歳 1515 例及び 35 歳超 229 例）
合計登録例：1577 例（18～35 歳以上 1373 例及び 35 歳超 204 例）
合計被験薬投与開始例：1553 例（18～35 歳以上 1353 例及び 35 歳超 200 例）
これらの被験者は ITT 及び安全性解析対象集団に含めた。
子宮内膜安全性サブスタディの対象例合計：108 例

診断基準及び主な選択基準：妊娠リスクがあり、18 歳以上 50 歳以下（スクリーニング時点）で、避妊を要する健康女性被験者について、以下の選択基準を全て満たす場合に本試験に登録した：

(1) 妊娠のリスクがあり避妊を要する、異性と性的関係を持つ女性
(2) 被験者登録時の血清妊娠検査が陰性である
(3) 同意書への署名時点で 18 歳以上 50 歳以下である
(4) 連続 13 周期にわたり主要な避妊法として被験薬を使用する意思がある
(5) 病歴、手術歴及び婦人科既往歴、身体検査、婦人科検査、臨床検査値、及びバイタルサインに基づき身体的及び精神的な健康状態が良好である
(6) BMI 35.0 kg/m^2 以下
(7) 治験実施計画書の要件を満たす能力があり、書面による同意書の提示により本試験への参加の意思を示している
(8) 日誌及び質問票に記入する意思及び能力がある

子宮内膜安全性サブスタディ：

(9) 子宮内膜安全性サブスタディについての同意を提示し子宮内膜安全性サブスタディに参加する意思がある、主試験の被験者サブセット
(10) スクリーニング時に採取した子宮内膜生検検体に異常な結果が認められない、すなわち過形成（異型の有無を問わず単純型又は複雑型）又は癌が認められない

また、主な除外基準は以下の通りであった（詳細な除外基準は報告書の本文を参照）：

(1) スクリーニング時にホルモン避妊法を使用していなかった被験者で月経周期の長さが 21 日未満又は 35 日超の場合
(2) 現在授乳中である、又は治験薬投与開始前に授乳中止後の自然月経が 2 回みられていない場合

(3) 直近の分娩／妊娠中期の妊娠中絶から 6 週未満で、分娩又は妊娠中期の妊娠中絶後に自然月経がみられていない場合
(4) 35 歳以上の被験者でニコチン含有製品を喫煙している場合
(5) 異常リポ蛋白血症で脂質異常症治療薬による積極的な治療を要する場合
(6) 糖尿病で血管病変を伴う（腎症、網膜症、神経障害、その他）、又は糖尿病の罹患期間が 20 年超の場合
(7) 動脈性高血圧症（コントロール良好及び不良）
(8) 深部静脈血栓症又は肺塞栓症の既往歴
(9) 既知の凝固亢進障害又は血栓形成変異
(10) 動脈血栓塞栓症の現病歴又は既往歴（例：狭心症、虚血性心疾患、脳卒中又は一過性脳虚血発作）
(11) 年齢を問わない前兆を伴う片頭痛、又は 35 歳以上で前兆を伴わない片頭痛の現病歴又は既往歴
(12) 過去 6 ヵ月以内に（原因不明の）不正出血と診断された、又は本試験中に再発が予想される異常出血がある（例：頸管ポリープからの出血、性交後の再発性の出血）場合
(13) パパニコロウ検査で異常が認められた場合（過去の検査又はスクリーニング時検査の記録）
(14) 診断未確定の乳房腫瘤
(15) 重度の肝疾患の現病歴又は既往歴があり、肝機能検査値が正常に回復しなかった場合
(16) 腎機能障害（推算糸球体ろ過量 60 ml/min/1.73m^2 未満）
(17) 高カリウム血症又は高カリウム血症が生じやすい状態である場合
(18) ホルモンに関連する悪性疾患の現病歴又は既往歴
(19) スクリーニング前 5 年以内のホルモンに関連しない悪性疾患の既往歴。ただし、非メラノーマ性皮膚癌の被験者は本試験に登録可能とした。
(20) COC との相互作用を誘発する可能性のある薬剤を現在定期的に使用している又は被験者登録前 1 ヵ月以内に定期的に使用していた場合［チトクローム P450 3A4 誘導剤を含む（ただしこれに限定されない）］
(21) ホルモン注射剤による避妊法を最近使用した場合
(22) スクリーニング前 12 ヵ月以内のアルコール又は薬物乱用歴（下剤を含む）
(23) 本試験への組入れ前 1 ヵ月（30 日）以内に別の被験薬の臨床試験に参加した、又は過去 3 ヵ月（90 日）以内に被験薬の投与を受けた場合

子宮内膜安全性サブスタディ：

(24) 治験薬投与開始直前のホルモン放出型子宮内器具の使用
(25) 治験責任医師の判断で急性性器感染症と診断された場合

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：
被験薬である E4 15 mg/DRSP 3 mg は錠剤として供給され、E4 15 mg/DRSP 3 mg を含有するピンク色の実薬錠剤 24 錠及び白色のプラセボ錠剤 4 錠がブリスター包装で供給された。
被験者に対し、24／4 日投与法、すなわち E4 15 mg/DRSP 3 mg 実薬錠剤 1 錠を 1 日 1 回 24 日間連日服用後にプラセボ錠剤 1 錠を 1 日 1 回 4 日間連日服用する投与法に従って、被験薬を 1 日 1 回ほぼ同一時刻に経口服用するよう指導した。
使用したロット番号（及び使用期限）：E148329-0004L（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日；20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日まで延長）、E148329-0006L002（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）及び E148329-0006L003（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）
これらのロットは、被験薬である E4 15 mg/DRSP 3 mg（ピンク色のフィルムコーティング錠）についてはロット番号 H1581、プラセボ（白色のフィルムコーティング錠）についてはロット番号 H1578 として製造された。

投与期間：28 日周期の投与レジメン（24／4 日投与法）を最大 13 周期連続で実施することとした。

対照治療、用量及び投与方法、ロット番号：該当なし

評価基準：
主要変数：
主要有効性変数は、妊娠リスクがある周期［すなわち、被験者日誌の記載から被験者が他の避妊法（コンドームを含む）を使用しなかったことが確認され、かつ被験者日誌に被験者が投与周期中に性交渉を持ったことが記録されている周期］のデータが得られた、スクリーニング時に 18 歳以上 35 歳以上の女性で構成された ITT 解析対象集団を対象とした、パール指数により評価した投与期間中の妊娠件数とした。

副次変数：
- スクリーニング時に 18 歳以上 35 歳以上の女性における、治験薬を正しく服用した場合のパール指数及び累積妊娠率で評価した投与期間中の妊娠件数
- 試験対象集団全体における、パール指数、治験薬を正しく服用した場合のパール指数及び累積妊娠率で評価した投与期間中の妊娠件数

その他の副次変数：
- 被験者が日誌に毎日記録した腟出血の情報に基づく周期コントロール及び出血パターン
- TEAE 及び SAE の件数、頻度、種類及び重症度で評価した、通常の臨床検査パラメータ、バイタルサイン、身体検査、婦人科検査及び乳房検査から得られた試験対象集団全体の安全性データ
- 身体的、心理学的及び社会的機能並びに全般的な健康を評価する十分に確立された質問票の各種項目におけるベースラインから投与終了時の変化
- 10 投与周期以上を完了した被験者の子宮内膜組織学的検査のベースラインから投与終了時までの変化

統計手法：
本試験は単群試験のため正式な統計解析は実施しなかった。全ての連続変数について記述統計量として平均値、中央値、25 パーセンタイル、75 パーセンタイル、標準偏差、標準誤差、最小値、最大値、及び被験者数を提示した。分類変数は度数及び割合を用いて要約した。
主要変数を、妊娠リスクがある周期を有する 18～35 歳の女性で構成された ITT 解析対象集団においてパール指数を用いて要約した。パール指数はポアソン分布を用いて対応する 95% CI と併せて提示した。副次変数についても同じ手法を用いて、パール指数及び治験薬を正しく服用した場合のパール指数を、全ての被験者について、異なる周期の定義（全ての周期、妊娠リスクがある周期、治験実施計画書を遵守した妊娠リスクがある周期）を分母として提示した。
生命表による 1 年間の妊娠率を用いた生命表解析を、各有効性変数について（すなわち、パール指数で使用した全ての妊娠について、及び治験薬を正しく服用した場合のパール指数で使用した治験薬を正しく服用した場合の妊娠について）提示した。
出血／点状出血データを、Mishell ら（Mishell, 2007）が提案した方法に従って要約した。周期解析を ITT 及び PP 解析対象集団において古典的周期解析及び修正周期解析の 2 種類のアプローチに従って実施した。出血解析に使用した第 13 周期の最後の 3 日間（すなわち第 14 周期の 1～3 日目）のデータは、被験者日誌は第 13 周期の 28 日目に記入を終了するため、日誌では収集されなかった。第 13 周期の最後の 3 日間のデータは、第 13 周期の出血データのある最終日からデータを補完した。その結果、第 13 周期の解析は異なるパターンを示す場合がしばしばあり、それはこの補完ルールのためであることから、アーチファクトとみなすこととした。この理由から、第 13 周期は周期解析の結果に記載しない。また、各基準期間（RP）を 91 日とした RP 別の解析も ITT 解析対象集団のみで実施した。
生活の質データを、ITT 解析対象集団を用いて要約した。
パール指数の算出及び腟出血データ（具体的には月経中間期出血及び点状出血、ならびに消退出血がみられないこと）について、サブグループ解析を以下の区分で実施した：ベースライン時の BMI（30 kg/m^2 未満、30 kg/m^2 以上）、人種、新規に COC を開始した被験者（COC 未使用者を含む）／COC を切り替えた被験者、ベースライン時の喫煙者／非喫煙者、及びベースライン時の年齢（18 歳以上 25 歳以下；25 歳超 35 歳以下；及び 35 歳超）。生活の質データは、全体並びに COC を切り替えた被験者及び新規に COC を開始した被験者について個別に要約した。
安全性変数は記述統計及び度数分布を用いて安全性解析対象集団について要約した。

被験者の内訳：登録した被験者の大部分（98.5%）が E4 15 mg/DRSP 3 mg の治験薬投与を開始し（18～50 歳の被験者 1577 例中 1553 例、18～35 歳の被験者 1373 例中 1353 例）、大半（78%）が本試験を完了した（18～50 歳の被験者 1553 例中 1218 例、18～35 歳の被験者 1353 例中 1052 例）。
治験薬投与開始後に本試験を中止した理由として最も多かったのは出血に関連しない有害事象（6.0%）、同意撤回（4.9%）及び出血に関連する有害事象（3.1%）であった。中止の理由として、妊娠の希望は 0.9%、妊娠は 0.6%の被験者により報告された。14 例（0.8%）が治験実施計画書からの逸脱により本試験を中止した。

主な人口統計学的特性：本試験の被験者は全て女性であった。被験者の大部分（98.6%）が白人であった。平均年齢は 18～35 歳の被験者では 25 歳、全ての被験者集団（範囲 18～49 歳）では 27.1 歳であった。被験者の半数以上（全ての被験者の 51.1%及び 18～35 歳の被験者の 58.6%）は 25 歳以下で、35 歳超の被験者は 12.9%のみであった。被験者の大部分（94.3%）は BMI が 30 kg/m^2 未満であった。被験者の約 60%がそれまでの避妊法から切り替えた被験者で、40%は新規に COC を開始した被験者であり、約 25%が COC 未使用者であった。被験者の大部分（全ての被験者の 79.6%及び 18～35 歳の被験者の 77.8%）はこれまで喫煙歴がなく、20%未満が喫煙者であった。

有効性の結果：

E4 15 mg/DRSP 3 mg の有効性解析の結果に基づき以下の結論が得られた：

- 投与中の妊娠が 5 件報告され、このうち 2 件は被験者の不遵守によると判定された。
- 主要変数は妊娠リスクがある周期として計 13692 周期のデータが得られた 18～35 歳の被験者 1313 例に基づき評価し、投与中の妊娠は 5 件で、パール指数は 0.47（95% CI：0.15～1.11）であった。
- パール指数の対応する両側 95% CI の上限値と点推定値との差は 1 未満（1.11－0.47＝0.64）で、本試験は EMA の「Guideline on Clinical Investigation of Steroid Contraceptives in Women」で求められている推定値の精度を達成したことが確認された。これらの結果は E4 15 mg/DRSP 3 mg を含有する COC の高い避妊効果と一致する。
- 妊娠リスクがある周期として計 15849 周期のデータが得られた 18～50 歳の被験者 1510 例では、投与中の妊娠は 5 件認められ、パール指数は 0.41（95% CI：0.13～0.96）であった。
- 計 15343 周期（全ての周期を含む）のデータが得られた 18～35 歳の被験者 1353 例では、投与中の妊娠は 5 件認められ、「通常使用時」のパール指数は 0.42（95% CI：0.14～0.99）であった。
- 計 17684 周期（全ての周期を含む）のデータが得られた 18～50 歳の被験者 1553 例では、投与中の妊娠は 5 件認められ、「通常使用時」のパール指数は 0.37（95% CI：0.12～0.86）であった。
- 妊娠リスクがある周期として計 13692 周期のデータが得られた 18～35 歳の被験者 1313 例では、治験薬を正しく服用した場合の投与中の妊娠は 3 件認められ、治験薬を正しく服用した場合のパール指数は 0.29（95% CI：0.06～0.83）であった。
- 妊娠リスクがある周期として計 15849 周期のデータが得られた 18～50 歳の被験者 1510 例では、治験薬を正しく服用した場合の投与中の妊娠は 3 件認められ、治験薬を正しく服用した場合のパール指数は 0.25（95% CI：0.05～0.72）であった。
- 妊娠リスクがある周期のうち、他の避妊法（コンドームを含む）を使用しなかった周期として計 14759 周期のデータが得られた 18～35 歳の被験者 1343 例では、投与中の妊娠は 5 件認められ、パール指数は 0.44（95% CI：0.14～1.03）であった。パール指数の対応する両側 95% CI の上限値と点推定値との差は 1 未満（1.03－0.44＝0.59）であった。
- 妊娠リスクがある周期のうち、他の避妊法（コンドームを含む）を使用しなかった周期として計 17037 周期のデータが得られた 18～50 歳の被験者 1542 例では、投与中の妊娠は 5 件認められ、パール指数は 0.38（95% CI：0.12～0.89）であった。
- 治験実施計画書を遵守した妊娠リスクがある周期として計 13053 周期のデータが得られた 18～35 歳の被験者 1303 例では、治験薬を正しく服用した場合の投与中の妊娠は 3 件認められ、治験薬を正しく服用した場合のパール指数は 0.30（95% CI：0.06～0.87）であった。
- 治験実施計画書を遵守した妊娠リスクがある周期として計 15131 周期のデータが得られた 18～50 歳の被験者 1499 例では、治験薬を正しく服用した場合の投与中の妊娠は 3 件で、治験薬を正しく服用した場合のパール指数は 0.26（95% CI：0.05～0.75）であった。

- 13 周期後の投与中累積妊娠率は、18～35 歳の被験者では 0.45（95% CI：0.19～1.09）、18～50 歳の被験者では 0.39（95% CI：0.16～0.94）であり、最長 1 年間の避妊法の使用後の妊娠抑制率は 99.6%と推定された。
- 13 周期後の治験薬を正しく服用した場合の投与中の累積妊娠率は、18～35 歳の被験者では 0.28（95% CI：0.09～0.86）、18～50 歳の被験者では 0.24（95% CI：0.08～0.74）であった。
- 消退出血は全般的に各周期の 26 日目から次の周期の 3 日目に発現した。
- 出血パターン及び周期コントロールについて、早期かつ持続的な消退出血／点状出血を消退出血／点状出血として分類する古典的解析に従い、周期別に解析した：
  - ITT 解析対象集団における月経中間期出血／点状出血の発現率は第 1 周期（被験者の 23.5%）から第 2 周期（19.2%）まで著明に低下し、以降の周期では低値を維持した。月経中間期出血のみの発現率は周期全体で被験者の 1.5%未満であった。
  - PP 解析対象集団及び実薬の飲み忘れが 1 回以上あった周期を除いた PP 解析対象集団における月経中間期出血／点状出血の発現率は、ITT 解析対象集団でみられた結果と同様の結果であった。
  - ITT 解析対象集団における消退出血／点状出血がみられなかった被験者の割合は、第 1 周期から第 12 周期まで 5.6%～8.1%の範囲であった。PP 解析対象集団では、消退出血／点状出血がみられなかった被験者の割合は ITT 解析対象集団で認められた割合より全般的にわずかに低かった。
  - 1 周期以上で消退出血がみられなかった（無月経であった）被験者の割合は 38.1%で、累積 10 周期以上で消退出血が認められなかった被験者の割合は 1%未満であった。
  - 消退出血／点状出血がみられた平均日数は第 1 周期の 6.1 日から第 2 周期の 5.3 日及び第 4 周期の 5 日以下まで減少した。出血及び／又は点状出血がみられた日のうち約半数は点状出血のみであった。
- 出血パターン及び周期コントロールについて、早期かつ持続性の消退出血／点状出血を月経中間期出血／点状出血として分類する修正解析に従った周期別解析も実施した：
  - ITT 解析対象集団における月経中間期出血／点状出血の発現率は第 1 周期（被験者の 60.6%）から第 2 周期（54.5%）まで大幅に低下し、第 4 周期以降は 50%未満であった。
  - PP 解析対象集団及び実薬の飲み忘れが 1 回以上あった周期を除いた PP 解析対象集団における月経中間期出血／点状出血エピソードの発現率は、ITT 解析対象集団でみられた結果と同様の結果であった。
  - ITT 解析対象集団における消退出血／点状出血がみられなかった被験者の割合は、第 1 周期の 53.0%から第 2 周期の 48.8%まで低下し、以降の周期では低値を維持した。PP 解析対象集団では、消退出血／点状出血エピソードがみられなかった被験者の割合は ITT 解析対象集団で認められた割合と同様であった。
  - 1 周期以上で消退出血がみられなかった被験者の割合は 87.3%で、累積 12 周期以上で消退出血がみられなかった被験者の割合は 7.6%であった。

- 消退出血／点状出血がみられた平均日数は第 1 周期の 1.8 日から第 2 周期の 2.0 日に増加し、以降の周期では 2 日以上を維持した。

- 各 RP を 91 日間として計 4RP とし、腟出血の RP 別の解析も実施した：
  - 出血／点状出血の平均件数は、RP1 及び RP2 は 3.5 件、RP3 は 3.4 件、RP4 は 4.0 件であった。出血／点状出血件数の中央値は、RP1～RP3 は 3 件、RP4 は 4 件であった。
  - 出血／点状出血の平均持続期間は、RP1 の 5.4 日から RP4 の 4.3 日まで減少した。出血／点状出血持続期間の中央値は、RP1 の 4.7 日から RP4 の 4.0 日まで減少した。
  - 出血／点状出血のない日が 2 日以上継続する件数は、RP1 の 4.5 件から RP4 の 3.3 件まで減少した。出血／点状出血のない日が 2 日以上継続する件数の中央値は RP1 では 4 件、RP1 から RP4 までは 3 件であった。
  - 出血／点状出血のない日の平均持続期間は、全ての RP で 21 日超であった。出血／点状出血のない日の持続期間の中央値は RP1、RP2 及び RP3 は 22.3 日、RP4 は 23.0 日であった。
  - 出血／点状出血がみられた合計日数の平均値は、RP1 の 18.7 日から RP3 の 16.3 日まで減少したが、RP4 には 17.4 日まで増加した。出血がみられた合計日数の平均値は RP1 の 9.1 日から RP3 の 7.9 日まで減少したが、RP4 には 8.4 日まで増加した。点状出血がみられた合計日数の平均値は RP1 の 9.6 日から RP3 の 8.5 日まで減少したが、RP4 には 9.0 日まで増加した。出血／点状出血がみられた合計日数が RP4 の方がそれ以前の RP より多かった理由は、各周期終了時の出血が予想される期間のうち 4 期間が RP4 に含まれており、一方で他の RP では 3 期間が含まれていたためである。
- 全ての被験者において、Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire - Short Form の様々なカテゴリーについて投与終了時のベースラインからの重要な変化は認められなかった（平均スコア 4、平均最高割合は約 73.5%）。
- 全体として、全ての被験者における MDQ の各ドメインについて平均スコアのベースラインから投与終了までに認められた変化は、月経期の痛み（平均-0.4 の低下）、月経前及び月経期の負の感情（それぞれ平均-0.3 及び-0.4 の低下）及び覚醒（月経中間期、月経前及び月経期に平均-0.3 の低下）を除き、軽微であった。全般的に、新規に COC を開始した被験者の方が、COC を切り替えた被験者の集団より顕著な変化を示した。

安全性の結果：

安全性解析の結果に基づき、以下の結論が得られた：

- TEAE の発現率は 50.5%で、被験薬に関連する TEAE の発現率は 28.5%であった。
  - 最も報告頻度が高かった TEAE は頭痛（被験者の 7.7%）で、次に頻度が高かった TEAE は月経不順（不正子宮出血が被験者の 5.5%、膣出血 4.8%、月経過多 1.0%、無月経 0.2%、並びに異常消退出血、機能不全性子宮出血、過長過多不規則月経及び子宮出血が被験者の各 0.1%）、又は乳房関連症状（乳房痛が被験者の 2.7%、並びに乳房不快感、乳房圧痛、乳房腫脹、乳房腫大、乳房うっ滞、乳房変色及び乳房浮腫が被験者の各 1%未満）であった。
  - ざ瘡は被験者の 4.2%で TEAE として報告された。
  - リビドーに関連する TEAE としてリビドー減退（被験者の 2.4%）及びリビドー消失（0.4%）が報告された。
  - 体重増加は被験者の 2.3%で TEAE として報告された。
  - 気分及びうつ病に関連する TEAE として、気分変化、易刺激性及び気分動揺（被験者の各 1.2%）、うつ病（0.5%）、並びに不安、抑うつ気分、神経過敏及びストレス、涙ぐむ、感情不安定、怒り、双極 1 型障害及び情動障害（被験者の各 0.5%未満）が報告された。
  - 最も報告頻度が高かった（被験者の 2.5%超で報告された）被験薬に関連する TEAE は、不正子宮出血（被験者の 5.0%）及び膣出血（4.3%）を含む月経不順に関連する事象、ざ瘡（3.8%）及び頭痛（2.8%）であった。
- TEAE の大部分は軽度であった（2276 件中 1436 件）。最大の重症度である重度であった TEAE の発現率は被験者の 4.1%であった。最も報告頻度が高かった重度の TEAE は頭痛で、7 例（0.5%）で報告された。
- 本試験中に死亡は認められなかった。
- 重篤な TEAE の発現率は低く、被験者の 0.8%で報告された。本試験中に以下の重篤な TEAE が報告された：脊柱損傷、回転性めまい、静脈血栓症、四肢膿瘍、発熱、大腸炎、脳振盪、腹痛、出血性卵巣嚢胞、前兆を伴わない片頭痛、上肢骨折、自然流産及び虫垂炎。そのうち静脈血栓症のみが被験薬と関連ありと判定され、試験中止に至った。
- 試験の早期中止に至った TEAE の発現率は被験者の 10.2%であった。試験の早期中止に至った被験薬に関連する TEAE の発現率は被験者の 9.1%であった。最も報告頻度が高かった（被験者の 1%以上で報告された）試験の早期中止に至った被験薬に関連する TEAE は、不正子宮出血（被験者の 1.5%）及び膣出血（1.0%）を含む月経不順に関連する事象、並びにざ瘡（1.3%）であった。
- 血液学的検査、生化学検査及び脂質プロファイルパラメータのいずれにおいても本試験の経過における重要な又は臨床的関連性のある平均値の変化は認められなかった。特に心臓パラメータ（LDH 1 及び LDH 2）、糖代謝パラメータ（糖化ヘモグロビン及び空腹時血漿グルコース）及びカリウム値は投与中一定に維持された。
- 本試験中に血圧及び心拍数における重要な又は臨床的関連性のある平均値の変化は認められなかった。バイタルサインに関連する有害事象として 14 例（0.9%）で軽度の低血圧が、中等度の高血圧が 1 例（0.1%）で報告された。

- 体重のベースラインからの平均値の変化は第 6 周期（Visit 5）まで 0.1 kg 未満、試験終了時には 0.68 kg で、BMI のベースラインからの平均値の変化は第 6 周期（Visit 5）まで 0.1 kg/m^2 未満、試験終了時には 0.25 kg/m^2 であった。
- スクリーニング時、子宮内膜安全性サブスタディの被験者の大部分が子宮内膜生検で増殖性（70.4%）と分類され、次に多い分類は分泌性（20.4%）であった。Visit 7a では被験者の大部分が子宮内膜生検で非活動性（56.5%）と分類され、次に多い分類は増殖性（20.4%）及び萎縮性（10.2%）であった。このことから、E4 15 mg/DRSP 3 mg は子宮内膜に対して安全であり、子宮内膜の増殖性、非活動性又は萎縮性への移行に効果的であることが確認された。
- 被験者計 14 例を、月経再開及び妊娠確認又は新たな避妊法の開始のいずれか早い方まで最長 1 年間にわたり追跡調査した。
  - これらの 14 例のうち、11 例で投与後の自然月経がみられ、3 例ではみられなかった（2 例は被験薬投与中止後の周期で妊娠し、1 例は月経再開がみられないまま被験薬の投与中止 56 日後に新たな避妊法を開始した）。被験薬の最終投与から月経再開までの平均期間は 38 日であった。
  - これらの 14 例のうち、4 例が妊娠し、6 例は新たな避妊法を開始し、4 例は 1 年間の追跡調査期間内に新たな避妊法を開始せず妊娠もしなかった。被験薬の最終投与から、推定受胎日までの平均期間は 30.3 日であった。被験薬の最終投与から、新たな避妊法の開始に戻るまでの平均期間は 100.8 日であった。

結論：

- 35 歳以下の被験者におけるパール指数は 0.47（95% CI：0.15～1.11）であり、E4 15 mg/DRSP 3 mg の頑健な避妊効果が認められた。
- E4 15 mg/DRSP 3 mg の避妊効果はパール指数についてのその他の解析方法によっても確認された。
- 月経中間期出血／点状出血の発現率は被験者女性の 20%未満であること、消退出血／点状出血がみられない割合が被験者女性の 10%未満であること、及び出血／点状出血がみられた日数が 1 周期当たり約 5 日であったことから、E4 15 mg/DRSP 3 mg の投与による出血パターンは許容可能な周期コントロールを示した。
- E4 15 mg/DRSP 3 mg は良好な忍容性で、本試験中に安全性上の懸念は生じなかった。
- 本試験中の子宮内膜の変化は、COC の使用により予想される変化と一致した。
- 本試験中の被験者の身体的、心理学的及び社会的機能並びに全般的な健康に対する被験者自身の認識に対する影響は軽微であった、又は認められなかった。

報告日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日

2.7.6.33 MIT-Es0001-C302 試験：

エステトロール水和物 15 mg 及びドロスピレノン 3 mg を含有する複合経口避妊薬の避妊効果及び安全性を評価した、多施設共同、非盲検、単群試験［E4 FREEDOM：Female Response concerning Efficacy and safety of Estetrol/Drospirenone as Oral contraceptive in a Multicentric study（多施設共同試験における経口避妊薬としてのエステトロール水和物／ドロスピレノンの有効性及び安全性に関する女性の反応）］

治験責任医師及び治験実施施設：本試験は北米の 77 施設で実施した：米国 70 施設及びカナダ 7 施設。

公表文献（参考文献）：該当なし

治験期間：27 ヵ月
初回スクリーニング日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
最後の被験者の完了日： 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

開発の相：第 III 相

目的：
本試験の主要目的は、スクリーニング時に 16 歳以上 35 歳以下である被験者を対象として E4 15 mg/DRSP 3 mg の避妊効果を、パール指数を用いて評価することであった。
本試験の副次目的は以下の通りであった：

- スクリーニング時に 16 歳以上 35 歳以下である被験者を対象として E4 15 mg/DRSP 3 mg の避妊効果を、治験薬を正しく服用した場合のパール指数及び生命表解析を用いて評価すること
- E4 15 mg/DRSP 3 mg の避妊効果を、試験対象集団全体においてパール指数、治験薬を正しく服用した場合のパール指数及び生命表解析を用いて評価すること

その他の副次目的は以下の通りであった：

- E4 15 mg/DRSP 3 mg に関連する周期コントロール及び出血パターンを評価すること
- E4 15 mg/DRSP 3 mg の全般的な安全性を評価すること
- E4 15 mg/DRSP 3 mg の身体的、心理学的及び社会的機能並びに全般的な健康に対する影響を評価すること
- E4 15 mg/DRSP 3 mg の PK に対する様々な個々の特性／共変量（例：体重、人種、喫煙、及び食後／空腹時）の影響を評価すること（母集団 PK サブスタディ）

試験方法：本試験は多施設共同、非盲検、単群試験であった。
本試験に適格な被験者に対し、E4 15 mg/DRSP 3 mg を最大 13 周期連続して投与することとした。治験薬の投与は 1 日 1 回ほぼ同一時刻に、24／4 日投与法、すなわち実薬錠剤 24 錠を服用後にプラセボ錠剤 4 錠を服用する（4 日間のホルモン薬の無投与期間を設ける）投与法にて実施することとした。
本試験に参加する被験者は、毎日の治験薬の服用、その他の避妊法の使用、性交の有無、及び毎日の出血／点状出血の発現を被験者日誌に記録することとした。

避妊効果をパール指数、飲み忘れがない場合のパール指数及び生命表解析を用いて算出した。全般的な安全性を、通常の臨床検査パラメータ、バイタルサイン、身体検査、婦人科検査及び乳房検査の所見の評価、並びに AE 及び SAE の件数、頻度、種類及び重症度の記録によって評価した。被験薬に関連する身体的、心理学的及び社会的機能並びに全般的な健康を、十分に確立された質問票を用いて評価した。
被験者が投与を中止し妊娠を希望した場合は、治験薬投与中止後最長 1 年間、投与後の自然月経の再開及び妊娠又は避妊法の開始のいずれか早い方まで追跡調査することとした。

母集団 PK 解析を実施し、MIT-Es0001-C302 試験の被験者サブセットから得られた血漿中 E4 及び DRSP 濃度データを過去に実施した第 I 相試験で得られた PK データと併せて評価し、E4 及び DRSP の PK パラメータを推定して PK に影響し得る様々な共変量を特定した（例：体重、人種、喫煙状況及び食後／空腹時）。MIT-Es0001-C302 試験の被験者約 500 例を本解析に含める計画とした。PK 解析用の血液検体を第 2 周期の 10～14 日目（Visit 3）及び第 4 周期の 10～14 日目（Visit 4）に採取した。母集団 PK サブスタディの結果を本報告書に添付する。

被験者数（計画時及び解析時）：本試験では 16 歳以上 50 歳以下（スクリーニング時）で妊娠リスクがあり避妊を要する約 2000 例の健康女性被験者の登録を予定した。計 1800 例が 16 歳以上 35 歳以下であることとした。主要解析に必要な被験者数（35 歳以下の年齢群の被験者 1800 例）に達した場合は、被験者 2000 例が被験薬の投与を開始した時点で募集を停止可能とした。36～50 歳の年齢群の女性の募集は、この年齢範囲の被験者 200 例が被験薬の投与を開始した時点で停止することとした。
合計スクリーニング例：2918 例（16～35 歳 2623 例及び 35 歳超 295 例）
合計登録例：2148 例（16～35 歳 1939 例及び 35 歳超 209 例）
被験薬の投与を開始した被験者の合計：1864 例（16～35 歳 1674 例及び 35 歳超 190 例）
母集団 PK サブスタディ合計：600 例が参加に同意し、455 例が投与を受けて PK サブスタディ用検体を 1 件以上有していた；最終的に母集団 PK 解析に含めた被験者数は母集団 PK サブスタディ報告書に記載する。

診断基準及び主な選択基準：16 歳以上 50 歳以下（スクリーニング時）で妊娠のリスクがあり避妊を要する健康女性被験者が以下の選択基準を全て満たす場合、本試験に登録した：

(1) 妊娠のリスクがあり避妊を要する、異性と性的関係を持つ女性
(2) 被験者登録時の血清妊娠検査が陰性である
(3) 同意書への署名時点で 16 歳以上 50 歳以下である
(4) 13 周期連続で主な避妊法として被験薬を使用する意思がある
(5) 病歴、手術歴、婦人科既往歴、身体検査、婦人科検査、臨床検査及びバイタルサインに基づき、身体的及び精神的な健康状態が良好である
(6) BMI が 35.0 kg/m^2 以下である
(7) 治験実施計画書の要件を満たす能力があり、書面による同意の提示により本試験への参加の意思を示している
(8) 日誌及び質問票に記入する意思及び能力がある

また、主な除外基準は以下の通りであった（詳細な除外基準は報告書の本文を参照）：

(1) スクリーニング時にホルモン避妊法を使用していなかった被験者で月経周期の長さが 21 日未満又は 35 日超の場合
(2) 現在授乳中である、又は治験薬投与開始前に授乳中止後の自然月経が 2 回みられていない場合
(3) 直近の分娩／妊娠中期の妊娠中絶から 6 週未満で、分娩又は妊娠中期の妊娠中絶後に自然月経がみられていない場合
(4) 35 歳以上の被験者でニコチン含有製品を喫煙している場合
(5) 異常リポ蛋白血症で脂質異常症治療薬による積極的な治療を要する場合
(6) 糖尿病で血管病変を伴う（腎症、網膜症、神経障害、その他）、又は糖尿病の罹患期間が 20 年超の場合
(7) 動脈性高血圧症（コントロール良好及び不良）
(8) 深部静脈血栓症又は肺塞栓症の既往歴
(9) 既知の凝固亢進障害又は血栓形成変異

（10）動脈血栓塞栓症の現病歴又は既往歴（例：狭心症、虚血性心疾患、脳卒中又は一過性脳虚血発作）
（11）年齢を問わず前兆を伴う片頭痛又は 35 歳以上で前兆を伴わない片頭痛の現病歴又は既往歴
（12）過去 6 ヵ月以内に（原因不明の）不正出血と診断された、又は本試験中に再発が予想される異常出血がある（例：頸管ポリープからの出血、性交後の再発性の出血）場合
（13）パパニコロウ検査で異常が認められた場合（過去の検査又はスクリーニング時検査の記録）
（14）診断未確定の乳房腫瘤
（15）重度の肝疾患の現病歴又は既往歴があり、肝機能検査値が正常に回復しなかった場合
（16）腎機能障害（推算糸球体ろ過量 60 mL/min/1.73m^2 未満）
（17）高カリウム血症又は高カリウム血症が生じやすい状態である場合
（18）ホルモンに関連する悪性疾患の現病歴又は既往歴
（19）スクリーニング前 5 年以内のホルモンに関連しない悪性疾患の既往歴。非黒色腫皮膚癌の被験者は本試験に登録可能とした。
（20）COC との相互作用を誘発する可能性のある薬剤を現在定期的に使用している又は被験者登録前 1 ヵ月以内に定期的に使用していた場合［チトクローム P450 3A4 誘導剤を含む（ただしこれに限定されない）］
（21）ホルモン注射剤による避妊法を最近使用した場合
（22）スクリーニング前 12 ヵ月以内のアルコール又は薬物乱用歴（下剤を含む）
（23）本試験への組入れ前 1 ヵ月（30 日）以内に別の被験薬の臨床試験に参加した、又は過去 3 ヵ月（90 日）以内に被験薬の投与を受けた場合

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号：
被験薬である E4 15 mg/DRSP 3 mg は錠剤として供給され、E4 15 mg/DRSP 3 mg を含有するピンク色の実薬錠剤 24 錠及び白色のプラセボ錠剤 4 錠がブリスター包装で供給された。
被験者に対し、24／4 日投与法、すなわち E4 15 mg/DRSP 3 mg 実薬錠剤 1 錠を 1 日 1 回 24 日間連日服用後にプラセボ錠剤 1 錠を 1 日 1 回 4 日間連日服用する投与法に従って、被験薬を 1 日 1 回ほぼ同一時刻に経口服用するよう指導した。
ロット番号：E4 15 mg/DRSP 3 mg（ピンク色のフィルムコーティング錠）については H1582、プラセボ（白色のフィルムコーティング錠）については H1580 であった。これらはロット E148329（使用期限 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日；20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に延長後、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に延長）のブリスターとして供給された。

投与期間：28 日周期の投与法（24／4 日投与法）を最大 13 周期連続で実施することとした。

対照治療、用量及び投与方法、ロット番号：該当なし

評価基準：
主要評価項目：
主要有効性評価項目は、妊娠リスクがある投与周期［すなわち、被験者日誌の記載から被験者が他の避妊法（コンドーム及び緊急避妊薬を含む）を使用しなかったことが確認され、かつ被験者日誌に被験者が投与周期中に性交渉を持ったことが記録されている周期］を有し、スクリーニング時に 16 歳以上 35 歳以下の女性で構成された ITT 解析対象集団における、パール指数で評価した投与期間中の妊娠件数とした。

副次評価項目：

- スクリーニング時に 16 歳以上 35 歳以下の女性における、治験薬を正しく服用した場合のパール指数及び累積妊娠率で評価した投与期間中の妊娠件数
- 試験対象集団全体における、パール指数、治験薬を正しく服用した場合のパール指数及び累積妊娠率で評価した投与期間中の妊娠件数

その他の副次評価項目：

- 被験者が日誌に毎日記録した腟出血の情報に基づく周期コントロール及び出血パターン
- TEAE 及び SAE の件数、頻度、種類及び重症度で評価した、通常の臨床検査パラメータ、バイタルサイン、身体検査、婦人科検査及び乳房検査から得られた試験対象集団全体の安全性データ
- 身体的、心理学的及び社会的機能並びに全般的な健康を評価する十分に確立された質問票の各種項目におけるベースラインから投与終了時の変化
- 母集団 PK モデル作成のため約 500 例のサブセットから得られた血漿中 E4 及び DRSP 濃度データ（母集団 PK サブスタディ）

統計手法：

本試験は単群試験のため正式な統計解析は実施しなかった。全ての連続変数について記述統計量として平均値、中央値、25 パーセンタイル、75 パーセンタイル、標準偏差、標準誤差、最小値、最大値、及び被験者数を提示した。分類変数は度数及び割合を用いて要約した。

主要評価項目である、妊娠リスクがある投与周期を有する 16～35 歳の女性で構成された ITT 解析対象集団におけるパール指数を、ポアソン分布を用いて算出した対応する 95% CI と併せて提示した。副次評価項目についても同じ手法を用いて、パール指数及び治験薬を正しく服用した場合のパール指数を、全ての被験者について、異なる周期の定義（全ての投与周期、妊娠リスクがある投与周期、治験実施計画書を遵守した妊娠リスクがある投与周期）を分母として提示した。生命表による 1 年間の妊娠率を用いた生命表解析を、各有効性変数について（すなわち、パール指数で使用した全ての妊娠について、及び治験薬を正しく服用した場合のパール指数で使用した全ての飲み忘れがない場合の妊娠について）提示した。
出血／点状出血データを、Mishell ら（Mishell, 2007）が提案した方法に従って要約した。周期解析を ITT 及び PP 解析対象集団において古典的周期解析及び修正周期解析の 2 種類のアプローチに従って実施した。出血解析に使用した第 13 周期の最後の 3 日間（すなわち第 14 周期の 1～3 日目）のデータは、被験者日誌は第 13 周期の 28 日目に記入を終了するため、日誌では収集されなかった。第 13 周期の最後の 3 日間のデータは、第 13 周期の出血データのある最終日からデータを補完した。その結果、第 13 周期の解析は異なるパターンを示す場合がしばしばあり、それはこの補完ルールのためであることから、アーチファクトとみなすこととした。この理由から、第 13 周期は周期解析の結果に記載しない。また、RP を 91 日とした RP 別の解析も ITT 解析対象集団のみで実施した。
生活の質データを、ITT 解析対象集団を用いて要約した。
パール指数の算出及び腟出血データ（具体的には不定期な出血及び点状出血、ならびに定期出血がみられないこと）について、サブグループ解析を以下の区分で実施した：ベースライン時の BMI（30 kg/m^2 未満、30 kg/m^2 以上）、人種、新規に COC を開始した被験者（COC 未使用者を含む）／COC を切り替えた被験者、ベースライン時の喫煙者／非喫煙者、及びベースライン時の年齢（16 歳以上 25 歳以下；25 歳超 35 歳以下；及び 35 歳超）。生活の質データは、全体並びに薬剤を切り替えた被験者及び新規に開始した被験者について個別に要約した。
安全性変数は記述統計及び度数分布を用いて安全性解析対象集団について要約した。

被験者の内訳：全体として、登録した被験者 2148 例中 1864 例（86.7%）が E4 15 mg/DRSP 3 mg の治験薬投与を開始し、このうち 16～35 歳の有効性解析対象集団の被験者は 1939 例中

1674 例（86.3%）であった。全体コホートでは投与を受けた被験者 1864 例中 1016 例（54.5%）が本試験を完了し、このうち 16～35 歳の被験者は投与を受けた 1674 例中 899 例（53.7%）が本試験を完了した。
全ての被験者で治験薬の投与を中止した理由として最も多かったのは追跡不能（453 例、15.5%）、同意撤回（214 例、7.3%）出血に関連しない有害事象（136 例、4.7%）及び治験実施計画書からの逸脱（125 例、4.3%）であった。治験薬の投与中止の理由が出血に関連する有害事象であった被験者は 53 例（1.8%）、妊娠は 49 例（1.7%）、妊娠希望は 18 例（0.6%）であった。妊娠希望のため治験を中止した被験者 18 例のうち 1 例は治験薬投与開始前に中止したため、追跡調査評価は 17 例を対象に実施した。

主な人口統計学的特性：本試験の被験者は全て女性であった。被験者の大部分（70%）が白人、20%が黒人、5%未満がアジア人であった。平均年齢は 16～35 歳の被験者では 25.8 歳、全ての被験者集団（範囲 16～50 歳）では 27.3 歳であった。16～35 歳の被験者の半数（50.1%）及び 16～50 歳の被験者の 45.0%が 25 歳未満で、被験者の 10.2%のみが 35 歳超であった。平均 BMI は 16～35 歳の被験者では 25.8 kg/m^2、16～50 歳の被験者では 25.9 kg/m^2 で、被験者の 23%は BMI が 30 kg/m^2 以上であった。
被験者の半数以上（58%）が新規に COC を開始した被験者で、約 17%が COC 未使用者と分類され、被験者の 42%はそれまでの COC から切り替えた被験者であった。被験者の大部分（16～35 歳の被験者の 75.4%及び 16～50 歳の被験者の 76.2%）はこれまで喫煙歴がなく、15%未満が喫煙者であった。

有効性の結果：
E4 15 mg/DRSP 3 mg の有効性解析の結果に基づき以下の結論が得られた：

- 16～35 歳の被験者において投与中の妊娠が 26 件報告され、このうち 12 件は被験者の不遵守と判定された。36～50 歳の女性では投与中の妊娠が 2 件報告され、いずれも被験者の不遵守ではないと判定された。
- 主要評価項目は、妊娠リスクがある周期として計 12763 周期のデータが得られた 16～35 歳の被験者 1524 例における投与中の妊娠 26 件に基づき評価し、パール指数は 2.65（95% CI：1.73～3.88）であった。
- 妊娠リスクがある周期として計 14437 周期のデータが得られた 16～50 歳の被験者 1705 例では、投与中の妊娠は 28 件認められ、パール指数は 2.52（95% CI：1.68～3.64）であった。
- 計 15467 周期（全ての周期を含む）のデータが得られた 16～35 歳の被験者 1673 例では、投与中の妊娠は 26 件認められ、「通常使用時」のパール指数は 2.19（95% CI：1.43～3.20）であった。
- 計 17393 周期（全ての周期を含む）のデータが得られた 16～50 歳の被験者 1863 例では、投与中の妊娠は 28 件認められ、「通常使用時」のパール指数は 2.09（95% CI：1.39～3.03）であった。
- 妊娠リスクがある周期として計 12763 周期のデータが得られた 16～35 歳の被験者 1524 例では、治験薬を正しく服用した場合の投与中の妊娠は 14 件認められ、治験薬を正しく服用した場合のパール指数は 1.43（95% CI：0.78～2.39）であった。
- 妊娠リスクがある周期として計 14437 周期のデータが得られた 16～50 歳の被験者 1705 例では、治験薬を正しく服用した場合の投与中の妊娠は 16 件認められ、治験薬を正しく服用した場合のパール指数は 1.44（95% CI：0.82～2.34）であった。

- 妊娠リスクがある周期のうち他の避妊法（コンドーム及び緊急避妊薬を含む）を不使用であった計 13979 周期のデータが得られた 16～35 歳の被験者 1592 例では、投与中の妊娠は 26 件認められ、パール指数は 2.42（95% CI：1.58～3.54）であった。
- 妊娠リスクがある周期のうち他の避妊法（コンドーム及び緊急避妊薬を含む）を不使用であった計 15797 周期のデータが得られた 16～50 歳の被験者 1777 例では、投与中の妊娠は 28 件認められ、パール指数は 2.30（95% CI：1.53～3.33）であった。
- 治験実施計画書を遵守した妊娠リスクがある周期として計 11743 周期のデータが得られた 16～35 歳の被験者 1469 例では、治験薬を正しく服用した場合の投与中の妊娠は 14 件認められ、治験薬を正しく服用した場合のパール指数は 1.55（95% CI：0.85～2.60）であった。
- 治験実施計画書を遵守した妊娠リスクがある周期として計 13328 周期のデータが得られた 16～50 歳の被験者 1645 例では、治験薬を正しく服用した場合の投与中の妊娠は 16 件認められ、治験薬を正しく服用した場合のパール指数は 1.56（95% CI：0.89～2.53）であった。
- 13 周期後の投与中の累積妊娠率は、16～35 歳の被験者では 2.06%（95% CI：1.40～3.04%）、16～50 歳の被験者では 2.00%（95% CI：1.38～2.91%）であり、すなわち最長 1 年間の避妊法の使用後の妊娠抑制率は約 98%であった。
- 13 周期後の治験薬を正しく服用した場合の投与中累積妊娠率は、16～35 歳の被験者では 1.18% （95% CI：0.69～2.01%）、16～50 歳の被験者では 1.22%（95% CI：0.74～1.99%）であり、すなわち最長 1 年間の避妊法の使用後の妊娠抑制率は約 99%であった。
- 出血パターン及び周期コントロールについて、早期かつ持続性の消退出血／点状出血を消退出血／点状出血として分類する古典的解析に従い、周期別に解析した：
  - ITT 解析対象集団における月経中間期出血／点状出血の発現率は第 1 周期（被験者の 30.3%）から第 2 周期（21.8%）まで著明に低下し、第 5 周期から第 12 周期までは 20%未満であった。
  - 月経中間期出血のみの発現率は第 1 周期の 2.0%から第 2 周期の 1.6%まで低下し、第 12 周期まで 0.8%～1.5%を維持した。
  - PP 解析対象集団及び実薬の飲み忘れが 1 回以上あった周期を除いた PP 解析対象集団における月経中間期出血／点状出血の発現率は、ITT 解析対象集団でみられた結果と同様の結果であった。
  - 最も多く報告された消退出血の開始日は 27 日目（周期全体で被験者の 16.3%～20.1%）で、以下多い順に 26 日目、25 日目、28 日目及び次の周期の 1 日目であった。
  - 消退出血／点状出血がみられた平均日数は第 1 周期の 6.1 日から第 2 周期の 4.7 日まで減少し、第 4 周期から第 12 周期まで 5 日以下を維持した。出血／点状出血がみられた日のうち約半数は点状出血のみであった。
- 出血パターン及び周期コントロールについて、早期かつ持続性の消退出血／点状出血を月経中間期出血／点状出血として分類する修正解析に従った周期別解析も実施した：

- ITT 解析対象集団における月経中間期出血／点状出血の発現率は第 1 周期（63.8%）から第 2 周期（53.3%）まで低下した後、各周期で第 5 周期（46.4%）まで低下し、第 12 周期まで 50%未満を維持した。
- PP 解析対象集団及び実薬の飲み忘れが 1 回以上あった周期を除いた PP 解析対象集団における月経中間期出血／点状出血の発現率は、ITT 解析対象集団でみられた結果と同様の結果であった。
- 最も多く報告された消退出血の開始日は 27 日目で、以下多い順に 26 日目及び 25 日目であった。
- 消退出血／点状出血がみられた平均日数は、第 1 周期が 1.5 日、第 2 周期が 1.8 日で、第 12 周期まで 1.7～2.1 日を維持した。

- ITT 解析対象集団における消退出血／点状出血がみられなかった被験者の割合は、第 1 周期から第 12 周期まで 13.0%～18.0%であった。PP 解析対象集団では、消退出血／点状出血がみられなかった被験者の割合は ITT 解析対象集団で認められた割合と比較してわずかに低かった。
- 1 周期以上で消退出血がみられなかった（無月経であった）被験者の割合は 56.3%で、累積 9 周期以上で消退出血がみられなかった被験者の割合は低かった（5%未満）。
- ITT 解析対象集団で周期別にいかなる出血／点状出血（定期又は不定期）もみられなかった被験者の割合は全般的に 10%以下であった。
- 各 RP を 91 日間として計 4RP とし、腟出血の RP 別の解析も実施した。各周期終了時の出血が予想される期間のうち 4 期間が RP4 に含まれており、一方で他の RP では 3 期間のみであったため、出血／点状出血がみられた合計日数は RP4 の方がそれ以前の RP より多いと予想された。
  - 出血／点状出血の平均件数は、RP1 では 3.6 件で、RP2 及び RP3 では 3.3 件に減少し、RP4 では 3.9 件に増加した。出血／点状出血エピソード件数の中央値は、RP1～RP3 では 3 件、RP4 では 4 件であった。
  - 出血／点状出血の平均持続期間は、RP1 の 5.8 日から RP4 の 4.4 日まで減少した。出血／点状出血エピソード持続期間の中央値は、RP1 の 4.8 日から RP4 の 4.0 日まで減少した。
  - 出血／点状出血のない日が 2 日以上継続する件数は、RP1 の 4.5 件から以降の RP では 3.3 件まで減少した。出血／点状出血のない日が 2 日以上継続する件数の中央値は RP1 では 4 件、RP1 から RP4 までは 3 件であった。
  - 出血／点状出血のない日の平均持続期間は、全ての RP で 21 日超であった。出血／点状出血のない日の持続期間の中央値は RP1 が 21 日、RP2 が 22.3 日、RP3 及び RP4 が 22.7 日であった。
  - 出血／点状出血がみられた合計日数の平均値は、RP1 の 19.6 日から RP2 では 16.6 日、RP3 では 16.2 日まで減少し、RP4 には 16.9 日とわずかに増加した。出血がみられた合計日数の平均値は RP1 の 9.5 日から RP2 では 8.3 日、RP3 では 8.1 日まで減少し、RP4 には 8.5 日とわずかに増加した。点状出血がみられた合計日数の平均値は

RP1 の 10.0 日から RP2 では 8.3 日、RP3 では 8.1 日まで減少したが、RP4 には 8.4 日とわずかに増加した。

- 全ての被験者において、Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire - Short Form の様々なカテゴリについて投与終了時にベースラインからの重要な変化は認められなかった（平均スコア 4 超、平均最高割合は約 75%）。
- 全体として、全ての被験者における MDQ ドメインについて平均スコアのベースラインから投与終了までに認められた変化は、月経期及び月経中間期の痛み（それぞれ平均-0.6 及び-0.3 の低下）並びに月経前及び月経期の負の感情（それぞれ平均-0.4 及び-0.3 の低下）を除き、軽微であった。

安全性の結果：

安全性解析の結果に基づき、以下の結論が得られた：

- TEAE は被験者の 53.8%で報告され、被験薬に関連する TEAE は被験者の 28.9%で報告された。
  - 最も報告頻度が高かった TEAE は頭痛（被験者の 5.0%）及び不規則な月経期出血（不正子宮出血が被験者の 4.6%、腟出血 2.2%及び月経過多 2.1%）であった。その他の報告頻度が高かった TEAE は月経困難症（被験者の 3.5%）及び乳房関連症状（乳房圧痛 2.9%及び乳房痛 1.4%を含む）であった。
  - ざ瘡は被験者の 3.4%で TEAE として報告された。
  - リビドーに関連する TEAE としてリビドー減退（被験者の 1.3%）及びリビドー消失（0.1%）が報告された。
  - 体重増加は被験者の 3.3%で TEAE として報告された。
  - 被験者の 1%以上で報告された気分及びうつ病に関連する TEAE は、不安（被験者の 2.4%）、気分動揺（2.0%）、うつ病（1.9%）、気分変化（1.0%）及び易刺激性（1.0%）であった。
  - 最も報告頻度が高かった（被験者の 2.5%超で報告された）被験薬に関連する TEAE は、不正子宮出血（被験者の 4.4%）、頭痛（3.5%）、月経困難症及びざ瘡（被験者の各 2.8%）、乳房圧痛（2.7%）及び体重増加（2.5%）であった。
- TEAE の大部分は軽度であった［TEAE 2585 件中 1588 件（61.4%）］。最大の重症度である重度であった TEAE の発現率は被験者の 3.1%であった。最も報告頻度が高かった重度の TEAE は月経困難症で、7 例（0.4%）で報告された。
- 本試験中、偶発的過量投与（フェンタニル及びアルプラゾラム併用）による死亡が 1 件報告され、被験薬と関連する可能性は低いと判定された。
- 重篤な TEAE は被験者の 1.3%で報告された。本試験中に以下の重篤な TEAE が報告された：自然流産（7 例）、異所性妊娠（2 例）、うつ病（2 例）、胃腸炎（同一被験者で 2 件）、カンピロバクター胃腸炎、甲状腺新生物、自殺念慮、肝血腫、肋骨骨折、胆嚢炎、寄生虫感染、双極 1 型障害、精神病、感情障害、急性膵炎、急性骨髄性白血病、急性虫垂炎、細菌性腎盂腎炎、薬物過敏症及び気縦隔症。うつ病 1 件及び異所性妊娠 1 件の計 2 件の SAE のみが治験責任医師により被験薬と関連ありと判定された。
- 試験の早期中止に至った TEAE が被験者の 9.5%で報告された。試験の早期中止に至った被験薬に関連する TEAE は被験者の 7.1%で報告された。最も報告頻度が高かった（被験者の 0.5%以上で報告された）試験の早期中止に至った被験薬に関連する TEAE は、不正子宮出血（被験者の 0.9%）、月経過多（0.8%）、腟出血（0.5%）及び体重増加（0.5%）であった。

- 血液学的検査、生化学検査及び脂質プロファイルパラメータのいずれにおいても本試験の経過における重要な又は臨床的関連性のある平均変化は認められなかった。特に心臓パラメータ（LDH 1 及び LDH 2）、糖代謝パラメータ（糖化ヘモグロビン及び空腹時血漿グルコース）及びカリウム値は投与中に安定を維持した。
- 本試験中に血圧及び心拍数における重要な又は臨床的関連性のある平均変化は認められなかった。
- 体重のベースラインからの平均変化は第 6 周期（Visit 5）まで 0.5 kg 未満、試験終了時には 1.2 kg で、BMI のベースラインからの平均変化は第 6 周期（Visit 5）まで 0.1 kg/m^2 未満、試験終了時（Visit 7）には 0.4 kg/m^2 であった。留意すべき点として、Visit 7 には全ての被験者が治験薬投与を完了しており、一部の被験者は別の経口避妊薬を開始していた可能性があることから、Visit 7 の結果は慎重に解釈すべきである。
- 自然月経の再開及び妊孕性の回復の追跡調査を、まず 17 例を対象に実施した。
  - 自然月経の再開について、11 例が適切な追跡調査及び投与後の自然月経の評価を受け、このうち 10 例で月経再開の正確な日付が報告された。被験薬の最終投与から月経再開までの期間の平均値は 43 日、中央値は 39 日であった。
  - 妊孕性の回復について、4 例が妊娠し、残りの被験者のうち 1 例のみが避妊せず 1 年間にわたり妊娠を試みたと考えられた。その他の 12 例は新たな避妊法を開始、妊娠の試みを中止、又は 1 年間の妊娠の試みを完了する前に追跡調査不能となった。妊娠した女性における被験薬の最終投与から推定受胎日までの平均期間は 171 日であった。

結論:

- 35 歳以下の被験者におけるパール指数が 2.65（95% CI：1.73～3.88）であり、13 周期後の投与中の累積妊娠率が 2.06%（95% CI：1.40～3.04%）、すなわち避妊法の妊娠抑制率が約 98%であったことから、E4 15 mg/DRSP 3 mg の避妊効果が確認された。
- E4 15 mg/DRSP 3 mg の避妊効果はパール指数のその他の解析によっても確認された。
- 月経中間期出血／点状出血発現率が第 1 周期後に被験者女性の 20%未満であったこと、消退出血／点状出血がみられなかった発現率が全般に被験者女性の 20%未満であったこと、及び出血／点状出血がみられた期間が 1 周期当たり約 5 日であったことから、E4 15 mg/DRSP 3 mg の投与による出血パターンは良好な周期コントロールを示した。
- E4 15 mg/DRSP 3 mg は、第 I 相及び第 II 相試験に基づき予測されたように、良好な忍容性かつ優れた安全性プロファイルを示した。
- 本試験中の被験者の身体的、心理学的及び社会的機能並びに全般的な健康に対する被験者自身の認識に対する影響は軽微であった、又は認められなかった。

報告日：20■年■月■日

2.7.6.34 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.