

ネバナック懸濁性点眼液 0.1%

第2部 CTD の概要

2.7 臨床概要

2.7.1 - 2.7.5 項

日本アルコン株式会社

目 次

2.7.1	生物薬剤学及び関連する分析法の概要	1
2.7.1.1	背景及び概観	1
2.7.1.1.1	臨床薬理試験のストラテジー	1
2.7.1.1.2	分析法	1
2.7.1.2	個々の試験結果の要約	8
2.7.1.3	全試験を通しての結果の比較と解析	9
2.7.1.4	付録	9
2.7.2	臨床薬理の概要	10
2.7.2.1	背景及び概観	10
2.7.2.1.1	ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の概観	14
2.7.2.1.2	ヒト薬物動態試験概観	15
2.7.2.2	個々の試験結果の要約	17
2.7.2.2.1	健康被験者における薬物動態	17
2.7.2.2.2	患者を対象とした薬物動態試験	32
2.7.2.3	全試験を通しての結果の比較及び解析	35
2.7.2.3.1	性別の影響の検討	35
2.7.2.3.2	日本人と外国人の薬物動態の比較	37
2.7.2.3.3	点眼及び経口投与後の血漿中薬物動態の比較	39
2.7.2.3.4	総括結論	39
2.7.2.4	特殊試験	40
2.7.2.5	付録	41
2.7.3	臨床的有効性の概要	45
2.7.3.1	背景及び概観	45
2.7.3.1.1	背景	45
2.7.3.1.2	治験デザインの概観	47
2.7.3.1.2.1	国内で実施された臨床試験の要約	47
2.7.3.1.2.2	海外で実施された臨床試験の要約	49
2.7.3.1.2.3	日米の評価項目及び評価基準の比較	51
2.7.3.2	個々の試験の要約	54
2.7.3.2.1	国内で実施された臨床試験	54
2.7.3.2.2	海外で実施された臨床試験	65
2.7.3.3	全試験を通しての結果の比較と解析	84
2.7.3.3.1	試験対象集団	84
2.7.3.3.2	全有効性試験の結果の比較検討	85

2.7.3.3.2.1	国内及び海外で実施された臨床試験結果 (C-05*、C-06*、C-07*、C-08*、C-10*、C-12*、C-14*、C-13*)	85
2.7.3.3.2.2	有効性の結論	111
2.7.3.3.3	部分集団における結果の比較	113
2.7.3.4	推奨用法・用量に関する臨床情報の解析	153
2.7.3.5	効果の持続性、耐薬性	157
2.7.4	臨床的安全性の概要	158
2.7.4.1	医薬品への曝露	158
2.7.4.1.1	総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述	158
2.7.4.1.2	全般的な曝露状況	168
2.7.4.1.3	治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性	173
2.7.4.2	有害事象	183
2.7.4.2.1	有害事象の解析	183
2.7.4.2.1.1	比較的良好とみられる有害事象	188
2.7.4.2.1.2	死亡	191
2.7.4.2.1.3	その他の重篤な有害事象	191
2.7.4.2.1.4	その他の重要な有害事象	193
2.7.4.2.1.5	器官別又は症候群別有害事象の解析	201
2.7.4.2.2	個別有害事象の文章による説明	203
2.7.4.3	臨床検査値の評価	204
2.7.4.3.1	血液学的検査	204
2.7.4.3.2	血液生化学的検査	205
2.7.4.3.3	尿検査	207
2.7.4.4	バイタル、身体的所見及び安全性に関する他の観察項目	210
2.7.4.5	特別な患者集団及び状況下における安全性	235
2.7.4.5.1	内因性要因	235
2.7.4.5.2	外因性要因	238
2.7.4.5.3	薬物相互作用	238
2.7.4.5.4	妊娠及び授乳時の使用	238
2.7.4.5.5	過量投与	238
2.7.4.5.6	薬物乱用	238
2.7.4.5.7	離脱症状及び反跳現象	238
2.7.4.5.8	自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害	238
2.7.4.6	市販後データ	239
2.7.4.7	付録	247
2.7.5	参考文献	248

略号及び定義

略号（略称）	内 容
ACN	アセトニトリル
AIDS	後天性免疫不全症候群
A/G 比	アルブミン-グロブリン比
ALP	アルカリフォスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANOVA	分散分析
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-inf}	0 点から無限大までの濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-t}	0 点から最終検出可能時点（t）までの濃度－時間曲線下面積
BID	1 日 2 回投与
BLQ	定量下限未満
BMI	Body Mass Index
BUN	尿素窒素
¹⁴ C-	¹⁴ C-標識化合物
C/D 比	視神経乳頭陥凹比
CCC	連続環状囊切開
Ci	キュリー、放射能単位、1 Ci=3.7×10 ¹⁰ ベクレル（Bq）
CK	クレアチンキナーゼ
CI	信頼区間
C _{max}	薬物の最高濃度
CME	嚢胞様黄斑浮腫
C _{min}	薬物の最低濃度
CNV	脈絡膜新生血管
COX	シクロオキシゲナーゼ
CYP	チトクローム P450
DPM	壊変毎分
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
EU	欧州連合
FAG	フルオレセイン蛍光眼底造影
FDA	食品医薬品局（米国）
GCP	医薬品の臨床試験の実施に関する基準
h	時間
HbA1c	ヘモグロビン A1c
HIV	ヒト免疫不全ウイルス
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
HPLC/MS/MS	高速液体クロマトグラフィーを備えたタンデム質量分析（装置）
IC ₅₀	最大反応の 50%阻害濃度
INR	国際標準化比
IRB	治験審査委員会
ITT	Intention to Treat
LASIK	Laser in situ keratomileusis
LDH	乳酸脱水素酵素
LOCF	最終観測値延長法
LOCSIII	Lens Opacities Classification System III
Log MAR 視力	対数視力
LOQ	定量下限値
LSC	液体シンチレーションカウンター
LSMean	最小二乗平均
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	ICH 国際医薬用語集日本語版
Mp	血漿中代謝物
MRM	多チャンネル選択反応モニタリング装置

略号（略称）	内 容
Mu	尿中代謝物
N	数
N/A	該当なし
NSAID(s)	非ステロイド性抗炎症剤
OCT	光干渉断層計
OTC 薬	一般用医薬品
PDT	光線力学療法
PG	プロスタグランジン
PK	薬物動態
PP	Per Protocol
PRK	レーザー屈折矯正角膜切除術
PSUR	定期的安全性最新報告
PT	ICH 国際医薬用語集の基本語
PTK	治療的レーザー角膜切除術
QC	品質管理
QD	1 日 1 回投与
QID	1 日 4 回投与
RDW	赤血球分布幅
RK	放射状角膜切開術
RSD	相対標準偏差
SAS	Statistical Analysis System
SD	標準偏差
SOC	ICH 国際医薬用語集の器官別大分類
SOP	標準作業手順書
$t_{1/2}$	消失半減期
TID	1 日 3 回投与
T_{max}	最高濃度到達時間
VAS	Visual Analog Scale
WMA	世界医師会
γ -GTP	γ -グルタミルトランスペプチダーゼ

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 臨床薬理試験のストラテジー

ネパフェナクは、眼手術に伴う術後炎症及び眼痛の治療薬で、非ステロイド性抗炎症剤 (NSAID) であるアンフェナクのアミド誘導体プロドラッグである。点眼後ネパフェナクは、眼組織中の加水分解酵素によりアミド基が加水分解され、薬理活性を持つアンフェナクに変換される。

ネパフェナクのヒトにおける薬物動態及び体内動態を検討するため、4 つの臨床薬理試験 (C-02*、C-01*、C-04*、C-03*) を実施した。C-01* 試験では、日本人健康被験者を対象に、ネパフェナク点眼液 0.1% 又は 0.3% を単回及び反復点眼投与し、ネパフェナク及びアンフェナクの血漿中薬物動態と用量依存性 (直線性) を検討した。C-02* 試験では、外国人健康被験者を対象にネパフェナク点眼液 0.1% を単回及び反復点眼投与し、ネパフェナク及びその活性代謝物であるアンフェナクの血漿中薬物動態を検討した。また、この 2 つの試験において、薬物動態における性差についても検討を行った。C-03* 試験では、外国人健康男性を対象に¹⁴C-ネパフェナクを単回経口投与し、血漿中及び尿中への放射能の排泄及び代謝プロファイルを検討した。さらにC-04* 試験では、外国人の白内障手術施行予定患者に、ネパフェナク点眼液 0.1% 又はketorolac点眼液 0.4% を術前点眼し、投与後の房水中のネパフェナク、アンフェナク及びketorolac濃度を比較検討した。

2.7.1.1.2 分析法

2.7.1.1.2.1 ヒト血漿中におけるネパフェナクとアンフェナク分析法及びそのバリデーション RP-95*

(1) 分析法

血漿中ネパフェナク及びアンフェナク濃度は高速液体クロマトグラフ/タンデム質量分析 (HPLC-MS/MS) を用いて同時に測定した。血漿サンプルに内部標準物質として両被分析物の重水素化 (d5) 類縁体、1.0 M リン酸ナトリウム緩衝液 (pH 6.5) 及び 0.1 M ギ酸を添加し、遠心分離によりタンパク質を除去した後、得られた上清を固相抽出カートリッジに注入した。妨害物質を除去する目的で、メタノール/水 (5:95)、続いて n-ヘキサンで洗浄した後、メタノールで分析物を溶出し、溶出液を窒素気流下で蒸発乾固した。残渣をメタノール/水 (10:90) で再溶解した後、逆相 HPLC カラムに注入し、移動相を 5 mM ギ酸アンモニウム pH 8.0 及びメタノール (流量 0.2 mL/分、温度 35°C) で濃度勾配をつけ分離した。ネパフェナク及びアンフェナクの検出は、それぞれ正及び負のイオンモードを使用したエレクトロスプレーイオン化タンデム質量分析法により行った。すなわち、ネパフェナク及びアンフェナクそれぞれの M+H 及び M-H イオンを衝突分解させ、ネパフェナク、d5-ネパフェナク、アンフェナク及び d5-アンフェナクそれぞれの m/z 255.2 → 210.2、260.2 → 215.2、254.1 → 210.0 及び 259.1 → 215.0 の反応を MRM (multiple reaction monitoring) で測定し、定量を行った。本分析法により、ネパフェナク及びアンフェナクの測定範囲は、それぞれ 0.0250~20.0 ng/mL 及び 0.0500~20.0 ng/mL であった。

(2) バリデーション

1) 精度及び真度

ヒト血漿中のネパフェナク及びアンフェナクの測定についてバリデーションを行い、許容範囲内の真度、精度を検討した。表 2.7.1.1.2.1-1に結果を示す。

表 2.7.1.1.2.1-1 ヒト血漿中におけるネパフェナク及びアンフェナク検量標準品の日間及び日内真度と精度

		ネパフェナク (範囲)	アンフェナク (範囲)
日間	真度 (%)	97.4 – 104	98.7 – 102
	精度 (% RSD)	3.05 – 6.38	2.83 – 9.43
日内	真度 (%)	94.2 – 105	94.4 – 102
	精度 (% RSD)	2.26 – 6.91	3.03 – 7.78

ヒト血漿中ネパフェナク及びアンフェナク品質管理(QC)試料の精度を、それぞれ表 2.7.1.1.2.1-2及び表 2.7.1.1.2.1-3に示す。

表 2.7.1.1.2.1-2 ヒト血漿中におけるネパフェナク QC 試料の日内及び日間精度

	低 QC (0.0750 ng/mL)	中 QC (8.00 ng/mL)	高 QC (15.0 ng/mL)
日間			
平均濃度	0.0775	8.54	15.7
SD	0.00802	0.454	0.920
精度 (%RSD)	10.3	5.32	5.86
N	20	20	20
日内			
平均濃度	0.0700	8.25	15.1
SD	0.00313	0.0970	0.444
精度 (%RSD)	4.48	1.18	2.94
N	5	5	5

表 2.7.1.1.2.1-3 ヒト血漿中におけるアンフェナク QC 試料の日内及び日間精度

	低 QC (0.0750 ng/mL)	中 QC (8.00 ng/mL)	高 QC (15.0 ng/mL)
日間			
平均濃度	0.077	8.28	15.4
SD	0.009	0.177	0.454
精度 (%RSD)	11.9	2.14	2.96
N	20	20	20
日内			
平均濃度	0.0667	8.23	15.6
SD	0.00703	0.0853	0.577
精度 (%RSD)	10.5	1.04	3.71
N	5	5	5

2) 特異性

潜在的な内因性妨害物質に対する特異性は、10 例の対照血漿及び 3 ロットのプール血漿を用いて検討した。その結果、ネパフェナクの測定に対する干渉ピークは検出されなかった。一方、アンフェナク保持時間付近にいくつかの小さい内因性ピークが、血漿対照ロットのうち 3 つに検出されたが、ピーク高を用いて定量する時の定量下限値 (LOQ = 0.0500 ng/mL) への有意な影響は認められなかった。

3) 安定性

ヒト血漿中のネパフェナク及びアンフェナクの安定性は、凍結融解サイクルを最低 3 回、また、室温で最低 18 時間安定であった。再溶解検体の両分析物 (ネパフェナク及びアンフェナク) の安定性は、再注入検量線で定量を行い室温で最低 193 時間、また、元の検量線に対して定量を行い最低 195 時間安定である事が確認された。さらに、冷蔵下では最低 69 時間安定であることが示された。検体処理中の安定性について、両分析物とも、遠心分離前に最低 3 時間、乾固後には最低 1 時間の安定であった。長期冷凍保存安定性では、ネパフェナク及びアンフェナクは -20°C 及び -70°C においてそれぞれ最低 156 日間及び 297 日間の安定であることが示された。原液の安定性について、4°C でネパフェナクは最低 353 日間、アンフェナクは最低 342 日間、室温ではネパフェナク及びアンフェナクがともに最低 26 時間の安定であることが示された。調製溶液の安定性は、両分析物とも 4°C と室温で、それぞれ 35 日間及び 23 時間安定であることが示された。

4) 標識化合物を用いた試験における分析法及びバリデーション

C-03* 試験においては、全血液、血漿、尿、及び糞中の総放射能濃度を、液体シンチレーションカウンタ(LSC)によって定量した。¹⁴C-ネパフェナクの原液を添加して、各組織で 3 種類の既知放射能濃度のQCサンプルを作成し、それらを用いて精度、真度を確認した。糞及び血液検体は、乾燥後Packard Model 307 Oxidizerで燃焼させて、産生する¹⁴CO₂をトラップして放射能を測定した。

血漿と尿の放射能クロマトグラフィーは、インライン放射能クロマトグラム検出器付逆相 HPLC にて代謝物の分析を行った。詳細は 2.6.4.2 に記載した。

2.7.1.1.2.2 ヒト房水中におけるネパフェナクとアンフェナク分析法及びそのバリデーション

RP-96*

(1) 分析法

ヒト房水中ネパフェナク及びアンフェナクは、Alta Analytical Laboratory (El Dorado Hills, CA) が開発し、バリデートした HPLC-MS/MS により定量した。房水 50 µL を pH 6.5 のリン酸緩衝液で希釈し、内部標準物質としてネパフェナク及びアンフェナクの重水素化 (d5) 類縁体を加えた。さらに、この検体の pH をギ酸で酸性に調整した後、遠心分離によりタンパク質を除去した。得られた上清を逆相固相抽出カートリッジに注入し、カートリッジをメタノール/水 (5:95)、続いて n-ヘキサンでリンスした後、被分析物をメタノールで溶出した。得られた溶出液を乾固し、残渣をメタノール/水 (10:90) で溶解した後、逆相 HPLC カラムに注入し、メタノール/アセトニトリル/ギ酸の水溶液移動相で濃度勾配をつけ分離した。ネパフェナク及びアンフェナクを、窒素を用

いる衝突分解により、それぞれ正イオンエレクトロスプレー法及びプロトン化分子イオン法で検出した。ネパフェナク、d5-ネパフェナク、アンフェナク及び d5-アンフェナクそれぞれの m/z 255.2 $\rightarrow$ 210.1、260.2 $\rightarrow$ 215.1、256.2 $\rightarrow$ 210.1 及び 261.2 $\rightarrow$ 215.1 の反応を MRM で測定することにより選択的検出を行った。本分析法による測定範囲は、ネパフェナク、アンフェナクとも 0.200～50.0 ng/mL であった。限られた量の対照ヒト房水の使用量を節約するため、検量標準品調製には市販のウサギ房水を使用し、両組織間の同等性を確認するために、QC 検体の調製には対照ヒト房水も使用し、また安定性試験にも使用した。

(2) バリデーション

1) 真度及び精度

検量標準物質はウサギ房水で調製し、QC検体はウサギ及びヒト房水で調製した。得られた結果から、両組織間の濃度は同等であることが示された。ウサギ房水で調製した検量標準品における全般的な真度及び精度を下記の表 2.7.1.1.2.2-1に示す。

表 2.7.1.1.2.2-1 ウサギ房水中におけるネパフェナク及びアンフェナクの検量標準品の日間及び日内真度と精度

		ネパフェナク (範囲)	アンフェナク (範囲)
日間	真度 (%)	94.8 – 103	93.6 – 103
	精度 (% RSD)	3.34 – 7.99	2.73 – 7.03
日内	真度 (%)	96.4 – 103	94.8 – 104
	精度 (% RSD)	0.851 – 6.01	2.39 – 4.36

ヒト及びウサギ房水中のネパフェナク及びアンフェナクのQC検体の結果についての真度及び精度は、下記の表 2.7.1.1.2.2-2、表 2.7.1.1.2.2-3、表 2.7.1.1.2.2-4及び表 2.7.1.1.2.2-5に要約する。

表 2.7.1.1.2.2-2 ネパフェナクのヒト房水中濃度分析法の真度及び精度

	低 (0.600 ng/mL)	中 (20.0 ng/mL)	高 (40.0 ng/mL)
日間			
平均濃度	0.610	20.2	40.6
標準偏差	0.0382	1.21	1.62
精度 (%RSD)	6.26	6.01	3.98
真度 (%)	102	101	102
N	18	18	18
日内			
平均濃度	0.637	20.9	41.8
標準偏差	0.0112	0.931	0.928
精度 (%RSD)	1.76	4.46	2.22
真度 (%)	106	105	105
N	6	6	6

表 2.7.1.1.2.2-3 アンフェナクのヒト房水中濃度測定法の真度及び精度

	低 (0.600 ng/mL)	中 (20.0 ng/mL)	高 (40.0 ng/mL)
日間			
平均濃度	0.591	19.8	40.0
標準偏差	0.0449	1.03	1.98
精度 (%RSD)	7.60	5.22	4.94
真度 (%)	98.5	99.0	100
N	18	18	18
日内			
平均濃度	0.587	20.0	40.3
標準偏差	0.0267	0.547	1.83
精度 (%RSD)	4.55	2.74	4.54
真度 (%)	97.8	100	101
N	6	6	6

表 2.7.1.1.2.2-4 ネパフェナクのウサギ房水中濃度測定法の真度及び精度

	低 (0.600 ng/mL)	中 (20.0 ng/mL)	高 (40.0 ng/mL)
日間			
平均濃度	0.606	19.8	41.1
標準偏差	0.0358	0.964	2.11
精度 (%RSD)	5.91	4.87	5.13
真度 (%)	101	99.0	103
N	26	26	26
日内			
平均濃度	0.611	20.4	44.0
標準偏差	0.0319	0.900	1.44
精度 (%RSD)	5.22	4.41	3.27
真度 (%)	102	102	110
N	6	6	6

表 2.7.1.1.2.2-5 アンフェナクのウサギ房水中濃度測定の真度及び精度

	低 (0.600 ng/mL)	中 (20.0 ng/mL)	高 (40.0 ng/mL)
日間			
平均濃度	0.588	19.3	40.1
標準偏差	0.0346	0.725	1.42
精度 (%RSD)	5.88	3.76	3.54
真度 (%)	98.0	96.5	100
N	26	26	26
日内			
平均濃度	0.595	19.4	40.9
標準偏差	0.0475	0.761	1.59
精度 (%RSD)	7.99	3.91	3.88
真度 (%)	99.2	97.0	102
N	6	6	6

2) 特異性

特異性に関して対照ヒト及びウサギ房水を分析した結果、ネパフェナク、アンフェナク及び d5-アンフェナク内部標準には著しい妨害ピークは認められなかったが、d5-ネパフェナク内部標準には 10 ロットのうちの 1 ロットから、著しい妨害ピークが認められた。ヒト房水中ネパフェナク及びアンフェナクの平均回収率は、それぞれ 47.9% 及び 60.7% で、一方重水化内部標準の対応する回収率は、それぞれ 59.1% 及び 62.7% であった。両化合物とも、ヒトとウサギ房水間でそのイオン化の増強や抑制は認められず、測定範囲で一致していた。また、試験で得られた検体が高濃度薬物含有していた場合に対応するため、希釈に対する特異性を検討したところ、ヒト房水検体で最高 10 倍まで希釈しても、その妥当性が確立された。

3) 安定性

ヒト房水中のネパフェナク及びアンフェナクの安定性は、凍結融解サイクルを最低 3 回、また室温で最低 25 時間安定であることが示された。乾固残渣における両分析物は、室温で最低 1 時間安定であった。ヒト及びウサギ房水からの抽出物の再溶解検体におけるアンフェナクは、室温で最低 52 時間、4°C で 145 時間に渡り、許容範囲内の安定であることが示された。しかしながら、ヒト及びウサギ房水抽出物の再溶解検体のネパフェナクにおける室温、52 時間後の安定性は許容範囲内ではなかったことから、ネパフェナクについては、全て 4°C で冷蔵保存し、クロマトグラフ分析する際も冷却オートサンプラー (4°C) を用いて測定した。調製されたネパフェナク及びアンフェナクは、室温のオートサンプラー内で 35 時間安定であった。ヒト房水中の検体処理中の安定性を検討する目的で、遠心分離及び乾固の各手順が終了した時点で検体処理を中止したところ、1 時間安定であることが示された。4°C での原液はネパフェナクでは最低 353 日間、アンフェナクで最低 342 日間、また、室温ではネパフェナク及びアンフェナクとも最高 26 時間安定であった。調製溶液は、ネパフェナク及びアンフェナクはともに 4°C と室温でそれぞれ最低 35 日間と 23 時間安定であった。ヒト房水中検体の長期冷凍安定性は、-20°C と -70°C で、ネパフェナクで 114 日間、アンフェナクで 181 日間安定であった。

2.7.1.1.2.3 ketorolac 房水分析法及びバリデーション RP-97*

(1) 分析法

ヒト房水中 ketorolac を、Alta Analytical Laboratory (El Dorado Hills, CA) が開発しバリデートした HPLC-MS/MS 法により測定定量した。房水 25 µL に内部標準物質としてトルメチンを添加し、対照ウサギ血漿及びアセトニトリル/水 (1:1) で希釈した。さらに、この検体に 0.1N HCl を加えて pH を酸性にした後、酢酸エチル/n-ヘキサン (30:70) で抽出を行った。得られた有機層を蒸発乾固し、残渣をアセトニトリル/1 mg/mL ギ酸 (10:90) で再溶解した後、シアン結合順相 HPLC カラムで溶離し、溶出物を陽イオンエレクトロスプレーイオン化法でイオン化し、得られた陽子化分子イオンを窒素で衝突分解し、ketorolac 及び内部標準それぞれの m/z 256.2 → 105.0 及び 258.1 → 119.1 の反応を MRM で測定することにより選択的検出を行った。本分析法の測定範囲は 1.00~250 ng/mL であった。

(2) 房水中 ketorolac 分析法のバリデーション

1) 真度及び精度

対照ヒト房水は採取量が限られているため、節約する目的で検量標準品はウサギ房水で調製し、品質管理(QC)検体はウサギ及びヒト房水で調製した。得られた結果から、両組織の濃度は同等であることが示された。ウサギ房水で調製した検量標準における全般的な真度及び精度の一覧を表 2.7.1.1.2.3-1 に示す。

表 2.7.1.1.2.3-1 ketorolac のウサギ房水中における日間及び日内検量標準品の真度及び精度

		ketorolac (範囲)
日間	真度 (%)	98.2 – 101
	精度 (% RSD)	0.697 – 4.96
日内	真度 (%)	96.5 – 102
	精度 (% RSD)	0.794 – 5.58

ヒト及びウサギ房水中のketorolacのQC検体についての真度及び精度は、下記の表 2.7.1.1.2.3-2 及び表 2.7.1.1.2.3-3に要約する。

表 2.7.1.1.2.3-2 ヒト房水中 ketorolac 分析法バリデーション

	低 (3.00 ng/mL)	中 (100 ng/mL)	高 (200 ng/mL)
日間			
平均濃度	2.73	89.5	182
SD	0.130	2.77	11.7
精度 (%RSD)	4.77	3.10	6.46
真度 (%)	91.0	89.5	91.0
N	15	15	15
日内			
平均濃度	2.71	87.5	171
SD	0.111	1.34	3.66
精度 (%RSD)	4.09	1.53	2.14
真度 (%)	90.3	87.5	85.5
N	6	6	6

表 2.7.1.1.2.3-3 ウサギ房水中 ketorolac 分析法バリデーション

	低 (3.00 ng/mL)	中 (100 ng/mL)	高 (200 ng/mL)
日間			
平均濃度	2.67	90.9	184
SD	0.0945	3.20	8.07
精度 (%RSD)	3.54	3.52	4.39
真度 (%)	89.0	90.9	92.0
N	21	21	21
日内			
平均濃度	2.69	88.6	178
SD	0.101	2.46	2.66
精度 (%RSD)	3.76	2.77	1.50
真度 (%)	89.7	88.6	89.0
N	6	6	6

2) 特異性

対照ヒト及びウサギ房水を分析した結果、ketorolac 又は内部標準に対し、著しい妨害ピークは観察されなかった。ketorolac 及び内部標準の絶対回収率の平均値は、それぞれ 86.8%及び 94.2%で、試験で得られた検体の薬物濃度が高濃度であった場合に対応できるよう希釈による特異性を検討したところ、最高 10 倍までヒト房水で希釈した場合の妥当性も確立された。

3) 安定性

ヒト房水中 ketorolac は、凍結融解サイクルを最低 3 回、また、室温で最低 19 時間安定であった。ヒト及びウサギ房水抽出物の再溶解検体は、室温で最低 51 時間、4℃ で最低 49 時間安定であった。また、室温（オートサンプラー中）で最低 69 時間安定であることも示された。検体処理中の室温におけるヒト検体の安定性は、遠心分離及び乾固の各手順が終了した後、室温で検体処理を最低 1 時間中止したところ許容範囲を満たさなかったため、サンプルは抽出を開始したら最後まで検体処理を行うこととした。ketorolac の原液は、4℃ で最低 180 日間、室温で最高 25 時間まで安定であった。ketorolac の調整溶液（50:50ACN/水混液中の 0.001 µg/mL 溶液）は、4℃ で最高 21 日間安定であった。トルメチン原液は、4℃ 及び室温でそれぞれ最高 150 日間及び 23 時間安定であった。トルメチンのスパイク液（50:50ACN/水混液中の 0.02 µg/mL 溶液）は、室温で 23 時間安定であった。さらに、長期冷凍保存安定性については、ヒト房水中の場合-20℃ と-70℃ で 189 日間、ウサギ房水中の場合-70℃ で 192 日間安定であった。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

適用なし

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本剤は点眼剤であり、眼内のシクロオキシゲナーゼ活性を阻害する局所治療薬であるため、ネパフェナク点眼液 0.1%を用いるヒトの生物薬剤学/生物学的利用率試験は実施しなかった。

臨床薬理試験 (C-02*、C-01*、C-04*)、並びに安全性及び有効性を検討した臨床試験において、同じ製剤 (ネパフェナク点眼液 0.1%) を用いて実施したため、生物学的同等性試験を行う必要はないと判断した。但し、用量反応性及び点眼回数を検討した試験 (C-11* C-09* C-10*) で使用された製剤は、その後に実施された他の安全性及び有効性試験で使用された製剤と塩化ベンザルコニウム濃度のみ異なっていたが、その他の処方是不変わらなかった (2.3.P、表 2.3.P.2.2.1-2 及び表 2.3.P.2.2.1-3)。

2.7.1.4 付録

適用なし

2.7.2 臨床薬理の概要

2.7.2.1 背景及び概観

ネパフェナク点眼液は、眼手術後の炎症及び眼痛の治療薬で、非ステロイド性抗炎症剤 (NSAID) であるアンフェナクのアミド誘導体プロドラッグで、点眼後、眼組織中の加水分解酵素によりアミド基が加水分解され、薬理活性を持つアンフェナクに変換される。ネパフェナクは、シクロオキシゲナーゼ (COX) の弱い阻害剤であるが、アンフェナクは、COX に強い阻害活性を示す。

ネパフェナク 0.1%点眼液の申請に際して実施したヒト生体資料を用いた *in vitro* 試験及び臨床薬理試験の一覧を表 2.7.2.1-1 に示す。尚、*in vitro* 試験に関しては 2.6.4 に詳細が記載されているので、本項では参考資料として概観のみを記載する。

表 2.7.2.1-1 ネパフェナクの臨床薬理試験

試験名/目的	試験デザイン 及び対照	試験薬 投与方法	被験者数	対象	投与期間	試験番号 記載箇所
生物学的利用率:						
なし						
比較生物学的利用率及び生物学的同等性:						
なし						
In vitro—In vivo 相関性:						
なし						
血漿タンパク結合試験:						
ラット、サル、ヒト血漿における ¹⁴ C-ネパフェナクのタンパク結合	in vitro	該当せず	該当せず	該当せず	該当せず	RP-52* 5.3.2.1.1 (参考資料)
肝薬物代謝並びに薬物相互作用:						
ヒトチトクロム P450 (CYP) アイソザイム発現系でのネパフェナクの代謝活性阻害作用	in vitro	該当せず	該当せず	該当せず	該当せず	RP-60* 5.3.2.2.1 (参考資料)
ヒト肝ミクロソーム中 CYP アイソザイム特異基質代謝に及ぼすアンフェナクの阻害作用	in vitro	該当せず	該当せず	該当せず	該当せず	RP-61* 5.3.2.2.2 (参考資料)

表 2.7.2.1-1 ネパフエナクの臨床薬理試験（続き）

試験名/目的	試験デザイン 及び対照	試験薬 投与方法	被験者数	対象	投与期間	試験番号 記載箇所
健康被験者による薬物動態:						
日本人健康被験者によるネパフエナク 0.1%あるいは 0.3%点眼液単回及び反復投与後の血漿中ネパフエナク及びアンフェナクの安全性及び薬物動態試験	二重遮蔽 プラセボ対照 無作為化 並行群間比較	<u>ネパフエナク 0.1%:</u> 1回1滴1日3回両眼点眼 <u>ネパフエナク 0.3%:</u> 1回1滴1日3回両眼点眼 <u>プラセボ:</u> 1回1滴1日3回両眼点眼	19	日本人 健康男女 被験者	15 日間	C-01* 5.3.3.1.1
外国人健康被験者におけるネパフエナク点眼液 0.1%点眼後の安全性及び薬物動態試験	二重遮蔽 プラセボ対照 無作為化 並行群間比較	<u>ネパフエナク 0.1%:</u> 1回1滴1日3回両眼点眼 <u>プラセボ:</u> 1回1滴1日3回両眼点眼	20	外国人 健康男女 被験者	4 日間	C-02* 5.3.3.1.2
外国人健康被験者における放射標識ネパフエナクの単回経口投与後の排泄試験	オープン	<u>¹⁴C-ネパフエナク</u> : 10 mg /10 mL (98 µCi); 経口	8	外国人 健康男性 被験者	単回投与	C-03* 5.3.3.1.5

表 2.7.2.1-1 ネパフェナクの臨床薬理試験（続き）

試験名/目的	試験デザイン 及び対照	試験薬 投与方法	被験者数	対象	投与期間	試験番号 記載箇所
患者における薬物動態:						
ネパフェナク 0.1%点眼液又は ketorolac 0.4%点 眼液を点眼投与後の房水中ネパフェナク、アン フェナク又は ketorolac 濃度	多施設共同 オープン 実薬対照 無作為化 並行群間比較	ネパフェナク 0.1%: 白内障手術予定眼に 1 滴点 眼 <u>ketorolac 0.4%</u> 白内障手術予定眼に 1 滴点 眼	54	外国人 白内障手術 施行予定患者	単回投与	C-04* 5.3.3.2.1
ポピュレーション PK:						
なし						

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験の概観

ネパフェナクの眼組織透過性及び生体内代謝活性化 参考文献1)

ネパフェナクのヒト眼組織（死後 10 時間内）における透過性及びアンフェナクへの活性化を in vitro 試験にて検討した参考文献1)。本試験の詳細は 2.6.2.2 に記載する。

連続灌流下、ヒト角膜上皮におけるネパフェナクの浸透係数 ($k_p = 727 \times 10^{-6} \text{ min}^{-1}$) は、ジクロフェナク ($k_p = 127 \times 10^{-6} \text{ min}^{-1}$) の約 6 倍高かった。結膜及び強膜組織においても、ネパフェナクの浸透性はジクロフェナクより良好であった。角膜上皮に対し、ネパフェナク 0.1% を短期灌流（5 分間）したところ、角膜を透過する薬物は 6 時間後でも検出され、その結果、内皮側におけるネパフェナク蓄積はジクロフェナクの 5 倍高かった。

ネパフェナクのアンフェナクへの代謝活性化は、角膜、虹彩・毛様体及び網膜・脈絡膜組織内で認められた。虹彩・毛様体におけるネパフェナクの加水分解酵素活性は、角膜より高かった。いずれの組織においても、アンフェナクへの代謝活性は濃度及び時間依存的に増加した。アミド基の加水分解速度は、ネパフェナク濃度に依存して増加した。

タンパク結合 5.3.2.1.1 (RP-52*)

ネパフェナクのヒト血漿におけるタンパク結合を検討するため、10、30、100、300 及び 1000 ng/mL の ^{14}C -ネパフェナクを用いて in vitro 試験を実施した。ネパフェナクのタンパク結合性は中等度であり、濃度に依存しなかった。 ^{14}C -ネパフェナクのヒト血漿中におけるタンパク結合平均値は $83.5 \pm 0.8\%$ であった。アンフェナクは、アルブミンに高親和結合性を有すると報告されており、in vitro でヒトアルブミン及びヒト血清に対し、それぞれ 95.4% 及び 99.1% の結合率を示した参考文献2)。

アンフェナクの血球移行 参考文献2)

^{14}C -アンフェナクのヒト血球移行を検討したところ、血液対血漿中放射能の比は $0.2 \mu\text{g/mL}$ 及び $2.0 \mu\text{g/mL}$ でそれぞれ 0.09 及び 0.039 であった参考文献2)。この結果から、 ^{14}C -アンフェナクの赤血球への移行はごくわずかであることが推察された。検討された ^{14}C -アンフェナクの濃度範囲が限られていたためか、血球中への放射能の分配には濃度依存性は認められなかった。

薬物代謝及び薬物相互作用試験

5.3.3.1.5 (C-03*)、5.3.2.2.1 (RP-60*) (参考資料)、5.3.2.2.2 (RP-61*) (参考資料)

 ^{14}C -ネパフェナクを単回経口投与後の血漿中及び尿中代謝物 5.3.3.1.5 (C-03*)

外国人の健康男性被験者（8 例）に 10 mg ($98 \mu\text{Ci}$) の ^{14}C -ネパフェナクを単回経口投与した後、血漿中及び尿中ネパフェナク代謝物の放射能クロマトグラムを評価した。 β -グルクロニダーゼ処置前後に実施した放射能クロマトグラフィーから、ネパフェナクは大きく代謝を受けること、また、代謝物はグルクロン酸抱合体及び非抱合体（アンフェナク）として血漿中に存在することが示された。血漿中の 9 種類のアグリコン代謝物の定量が可能であったが、主な代謝物は血漿中総

放射能の約 13%を占めたアンフェナクであり、他の代謝物の占める率は 10%未満であった。アンフェナクに次いで高い濃度を示した血漿中代謝物は Mp6 と同定され、 $C_{\max}$ 時の総放射能の約 9.5%を占めた。尿中に最も高い濃度で検出された代謝物は Mu5 で、8 時間までに総回収放射能の 22%を占めた。次に多かった代謝物は Mu4 で、8 時間までに総回収放射能の 16.9%を占めた。尿中ネパフェナク及びアンフェナクは定量できなかった。

チトクロム P450 (CYP) アイソザイム代謝に及ぼす影響

.....5.3.2.2.1 (RP-60*) (参考資料)、5.3.2.2.2 (RP-61*) (参考資料)

CYP アイソザイム (CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4) の特異的基質代謝に対するネパフェナクの阻害作用を検討した結果、ネパフェナクは 1000 ng/mL まで、6 種類の CYP アイソザイムの特異的基質代謝活性を阻害しないことが示された。ネパフェナクは、3000 ng/mL で CYP2E1 を 36%阻害したが、他の CYP アイソザイムに対する阻害作用は認められなかった。1000 ng/mL はネパフェナク点眼液 0.1%を 1 日 3 回点眼された被験者における定常状態の平均 $C_{\max}$ 値 (0.310 ± 0.104 ng/mL) の約 3000 倍ある。本剤と併用される可能性のある薬剤が眼組織内において、ネパフェナクやアンフェナクと薬物相互作用を起こす可能性を評価検討した眼内薬物動態データはないが、ネパフェナク点眼液と併用薬の CYP を介した代謝に関わる薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。また、添付文書 (案) ではその他の注意欄に他剤との併用に際し、注意事項を記載している。

2.7.2.1.2 ヒト薬物動態試験概観

..... 5.3.3.1.2 (C-02*)、5.3.3.1.1 (C-01*)、5.3.3.2.1 (C-04*)、5.3.3.1.5 (C-03*

ネパフェナクの臨床薬物動態を検討するため、4 つの臨床試験 (C-02*、C-01*、C-04*、C-03*) を実施した。C-02* 及び C-01* 試験はそれぞれ外国人及び日本人健康被験者を対象とした試験であるが、C-02* 試験の後に実施された C-01* 試験のデザインは C-02* 試験と同様のものとした。C-02* 試験では、ネパフェナク点眼液 0.1%を単回及び反復点眼したときのネパフェナク及びその活性代謝物 (アンフェナク) の血漿中薬物動態を検討した。C-01* 試験では、ネパフェナク点眼液 0.1%又は 0.3%を単回及び反復点眼したときのネパフェナク及びアンフェナクの血漿中薬物動態と用量比例 (線形性) を検討した。外国人健康男性被験者を対象とした C-03* 試験では、 ^{14}C -ネパフェナクを単回経口投与したときの血漿中及び尿中の放射能の排泄並びに代謝プロファイルを検討した。外国人の白内障手術施行予定患者を対象とした C-04* 試験では、術前にネパフェナク点眼液 0.1%又は ketorolac 点眼液 0.4%を点眼し、房水中のネパフェナク、アンフェナク又は ketorolac の濃度を測定した。

ネパフェナク点眼液 0.1% (C-02*、C-01*) 又は 0.3% (C-01*) を両眼に 1 日 3 回点眼した後の血漿中ネパフェナク及びアンフェナクを測定したところ、ほとんどの被験者において、ネパフェナクは点眼後 2 時間まで、アンフェナクは点眼後 5 時間まで定量できるレベルで検出された。日本人健康被験者にネパフェナク 0.1%を単回点眼した後 (C-01*)、血漿中ネパフェナク濃度は平均 0.25 ± 0.12 時間に、血漿中アンフェナク濃度は 0.53 ± 0.09 時間にピークに達し、平均 $C_{\max}$ 値

はそれぞれ 0.164 ± 0.0810 ng/mL 及び 0.285 ± 0.143 ng/mL であった。また、ネパフェナク及びアンフェナクの平均消失半減期 ($t_{1/2}$) は、それぞれ 0.7 ± 0.2 時間及び 1.8 ± 1.5 時間であった。

ネパフェナク点眼液 0.1%又は 0.3%を 1 日 3 回点眼した後、ネパフェナク、アンフェナクともに血漿中平均濃度は 2 日目に定常状態に達し、両者とも蓄積は認められなかった。ネパフェナク点眼液 0.1%及び 0.3%を単回又は 1 日 3 回反復点眼した後、ネパフェナク及びアンフェナクの AUC 及び平均 $C_{\max}$ 値は用量に比例して増加した。ネパフェナク点眼液 0.1%を点眼した後 (C-01*) の定常状態における血漿中ネパフェナク濃度は、平均 0.31 ± 0.14 時間に、血漿中アンフェナク濃度は 0.60 ± 0.21 時間でピークに達し、平均 $C_{\max}$ はそれぞれ 0.203 ± 0.119 ng/mL 及び 0.382 ± 0.170 ng/mL であった。血漿中ネパフェナク及びアンフェナクの平均消失半減期 ($t_{1/2}$) は、それぞれ 0.7 ± 0.2 時間及び 3.3 ± 1.3 時間であった。定常状態で両眼にネパフェナク点眼液 0.1%を 1 日 3 回点眼した後 (C-01*) のアンフェナク平均 $C_{\max}$ 値は、アンフェナクナトリウム 50 mg を経口投与した後の平均 $C_{\max}$ 値 ($0.7 \mu\text{g/mL}$) ^{参考文献3)} の約 1/1800 であった。

^{14}C -ネパフェナクを 10 mg (98 μCi) 単回経口投与した後 (C-03*)、放射能はすばやく吸収され、血漿中最高放射能濃度は投与後 0.80 ± 0.18 時間で 230 ± 50 ng eq/mL であり、全血中の最高放射能濃度は投与後 0.84 ± 0.28 時間で 143 ± 34 ng eq/mL であった。それ以降、血漿中及び全血中の全放射能濃度は、一相性を示しながら減少し、血漿中消失半減期 ($t_{1/2}$) は 4.69 ± 2.70 時間であった。放射能のほとんどは 24 時間以内に尿中に回収され (累積回収率 82.6%)、投与後 168 時間まで平均 85.5%が累積回収された。また、投与後 168 時間までの糞中排泄率は 6.20%であった。放射能の尿中及び糞中からの総平均回収率は 91.7%であった。

ネパフェナク点眼液 0.1%又は ketorolac 点眼液 0.4%を白内障手術前の手術眼に単回点眼した後 (C-04*) の房水中ネパフェナク及びアンフェナクは投与後 1 時間で最高濃度に達し、平均 $C_{\max}$ はそれぞれ 177 ng/mL 及び 44.8 ng/mL であった。また、房水中 ketorolac は投与後 45 分で最高濃度に達し、平均 $C_{\max}$ は 37.4 ng/mL であった。房水中ネパフェナクの平均 $C_{\max}$ は、房水中アンフェナクや ketorolac 濃度の約 4 倍高かった。投与後 1 時間までの房水中 AUC_{0-1} を比較したところ、ネパフェナク (112 ng·h/mL) はアンフェナク (16.8 ng·h/mL) 又は ketorolac (17.8 ng·h/mL) の 6 倍以上高かった。

房水中ネパフェナク及びアンフェナク平均 $C_{\max}$ を、それぞれの COX-1 及び COX-2 の IC_{50} 値と比較した結果、アンフェナク $C_{\max}/\text{COX-1}$ の IC_{50} 及び $C_{\max}/\text{COX-2}$ の IC_{50} の平均比は、ともに ketorolac 及びネパフェナクの値より高かった。つまり、 $T_{\max}$ 時房水中平均 $C_{\max}$ の COX-1 及び COX-2 の IC_{50} 値に対する比率は、アンフェナクでそれぞれ 0.649 及び 1.07、ketorolac でそれぞれ 0.302 及び 0.116 と、アンフェナクは ketorolac に比べ、COX-1 で 2 倍、COX-2 で 9 倍上回っていた。一方、ネパフェナク濃度の COX-1 の IC_{50} 比は、アンフェナクの 1/50 未満とアンフェナクに比べて大幅に低かった。これらの結果から、ネパフェナク点眼液 0.1%の抗炎症作用は、ketorolac 0.4%点眼液より優れていることが示唆された。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 健康被験者における薬物動態

日本人健康被験者における単回及び反復点眼試験 5.3.3.1.1 (C-01*)

C-01* 試験では、日本人健康被験者にネパフェナク点眼液 0.1%又は 0.3%を両眼に 1 回 1 滴、1 日 3 回、15 日間反復点眼し（15 日目は 1 回目の点眼のみ）、単回及び反復（定常状態）点眼時の血漿中ネパフェナク及びアンフェナクの薬物動態を検討した。被験者は、年齢 21～64 歳の 19 例で、無作為に 2:2:1 の比でネパフェナク 0.1%群、ネパフェナク 0.3%群又はプラセボ群に割り付けられた。

採血ポイントは、1 日目（単回）及び 4 日目（定常状態）の 1 回目点眼前（時間 0）、点眼後 10、20、30、45 分及び 1、2、3、5、8 時間とした。さらに、定常状態到達時間を検討するため、2、3 日目の初回投与前に採血した。

試験結果

単回点眼薬物動態

最初のサンプリング時点（点眼後 10 分）における血漿中ネパフェナク及びアンフェナクの定量は、ネパフェナク 0.1%群の 1 例を除くネパフェナク点眼群全ての被験者で可能であった。投与 10 分後の定量が不可能であった 1 例の定量は、点眼後 20 分のみ可能であった。ネパフェナク点眼液 0.1%又は 0.3%の単回点眼後、ネパフェナクはすばやく全身に吸収され、血漿中ネパフェナク濃度はそれぞれ平均 0.25 ± 0.12 時間及び 0.36 ± 0.11 時間でピークに達した（図 2.7.2.2.1-1）。ネパフェナク 0.1%群及び 0.3%群の平均消失半減期（ $t_{1/2}$ ）は、それぞれ 0.7 ± 0.2 及び 0.7 ± 0.3 時間であった。

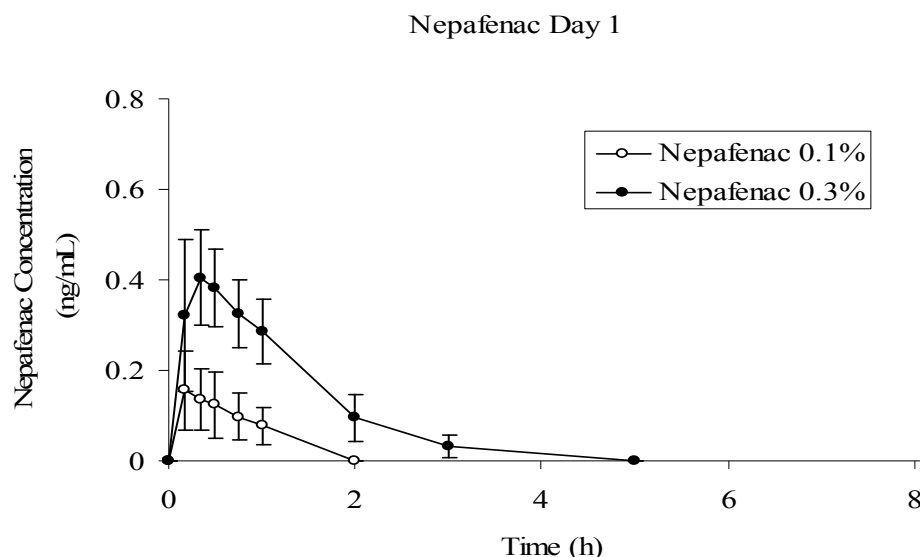


図 2.7.2.2.1-1 日本人健康被験者におけるネパフェナク点眼液 0.1%又は 0.3%単回点眼後の血漿中ネパフェナク濃度の経時変化（平均 ± SD）

ネパフェナク点眼液 0.1%及び 0.3%点眼後の血漿中ネパフェナクの平均 $C_{\max}$ は、それぞれ 0.164 ± 0.0810 ng/mL 及び 0.420 ± 0.126 ng/mL であり、平均 $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 0.220 ± 0.0735 ng·h/mL 及び 0.631 ± 0.192 ng·h/mL であった（表 2.7.2.2.1-1）。ネパフェナク点眼液 0.3%点眼後の血漿中ネパフェナクの平均 $C_{\max}$ はネパフェナク 0.1%群の約 2.6 倍、平均 $AUC_{0-\infty}$ は約 2.9 倍高かった。以上の結果から、血漿中ネパフェナク平均 $C_{\max}$ 及び平均 $AUC_{0-\infty}$ は、用量比例を示すと推察される。

表 2.7.2.2.1-1 ネパフェナク点眼液 0.1%又は 0.3%単回点眼後の血漿中ネパフェナク及び
アンフェナクの薬物動態パラメータ（平均±SD（範囲））

	血漿中ネパフェナク		血漿中アンフェナク	
	ネパフェナ 0.1% (N = 8)	ネパフェナ 0.3% (N = 7)	ネパフェナク 0.1% (N = 8)	ネパフェナク 0.3% (N = 7)
$C_{\max}$ (ng/mL)	0.164 ± 0.0810 (0.0254 – 0.308)	0.420 ± 0.126 (0.294 – 0.664)	0.285 ± 0.143 (0.120 – 0.578)	0.875 ± 0.257 (0.570 – 1.21)
$T_{\max}$ (h)	0.25 ± 0.12 (0.17 – 0.50)	0.36 ± 0.11 (0.17 – 0.50)	0.53 ± 0.09 (0.50 – 0.75)	0.68 ± 0.19 (0.50 – 1.00)
AUC_{0-8} (ng·h/mL)	0.143 ± 0.0922 (0.0020 – 0.315)	0.589 ± 0.193 (0.379 – 0.920)	0.559 ± 0.332 (0.0930 – 1.18)	2.09 ± 0.415 (1.65 – 2.77)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$0.220 \pm 0.0735^a)$ (0.156 – 0.353)	0.631 ± 0.192 (0.394 – 0.960)	0.718 ± 0.398 (0.209 – 1.35)	2.44 ± 0.446 (1.80 – 3.20)
$t_{1/2}$ (h)	$0.7 \pm 0.2^a)$ (0.5 – 1.1)	0.7 ± 0.3 (0.4 – 1.2)	1.8 ± 1.5 (0.9 – 5.5)	3.1 ± 1.3 (1.1 – 5.5)

a) : N = 7

ネパフェナク点眼液 0.1%又は 0.3%を単回点眼した後の血漿中アンフェナクの $T_{\max}$ は、それぞれ平均 0.53 ± 0.09 時間及び 0.68 ± 0.19 時間であった（表 2.7.2.2.1-1及び図 2.7.2.2.1-2）。アンフェナクの平均 $t_{1/2}$ は、ネパフェナク 0.1%群及び 0.3%群でそれぞれ 1.8 ± 1.5 時間及び 3.1 ± 1.3 時間であった。また同様に、血漿中アンフェナクの平均 $C_{\max}$ はそれぞれ 0.285 ± 0.143 ng/mL 及び 0.875 ± 0.257 ng/mL で、平均 $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 0.718 ± 0.398 ng·h/mL 及び 2.44 ± 0.446 ng·h/mL であった。ネパフェナク点眼液 0.3%を点眼した後の血漿中アンフェナク平均 $C_{\max}$ はネパフェナク 0.1%群の約 3.1 倍、平均 $AUC_{0-\infty}$ は約 3.4 倍高かった。血漿中ネパフェナク濃度と同様に、血漿中アンフェナクの平均 $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は、用量に比例して増加した。

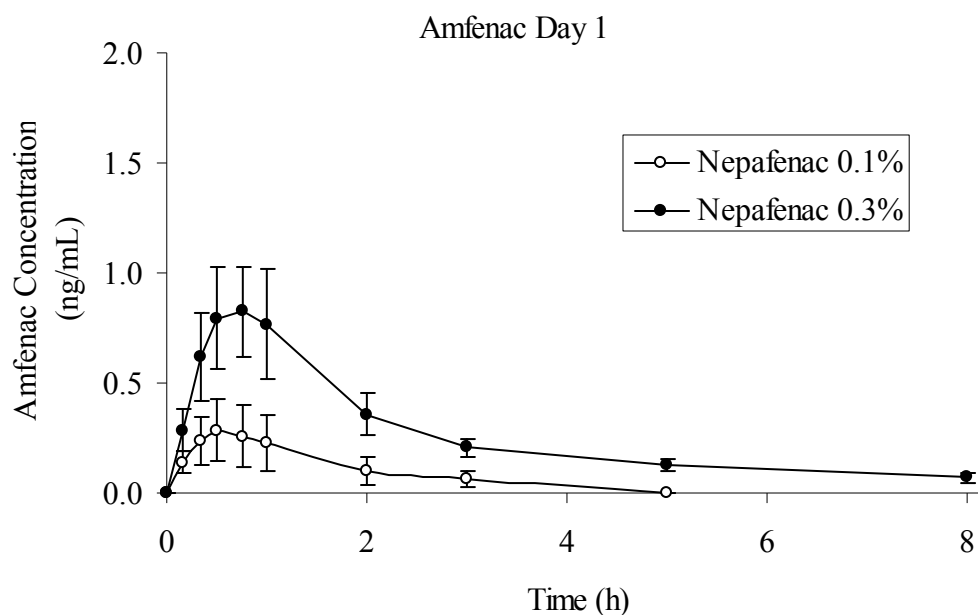


図 2.7.2.2.1-2 日本人健康被験者におけるネパフェナク 0.1%又は 0.3%単回点眼後の
血漿中アンフェナク濃度の経時変化（平均 ± SD）

定常状態薬物動態

ネパフェナクのトラフ値($C_{\min}$)は、60 サンプル中 53 サンプルにおいて定量下限値(0.025 ng/mL)未満であり、また、アンフェナクのトラフ値は 60 サンプル中 53 サンプルが定量可能(≥ 0.05 ng/mL)であったため、定常状態における薬物動態は、血漿中アンフェナクの $C_{\min}$ 値を用いて検討した。その結果、ネパフェナク点眼液 0.1%又は 0.3%を 1 日 3 回点眼したときの定常状態は、2 日目までに達したことが示唆された（図 2.7.2.2.1-3）。

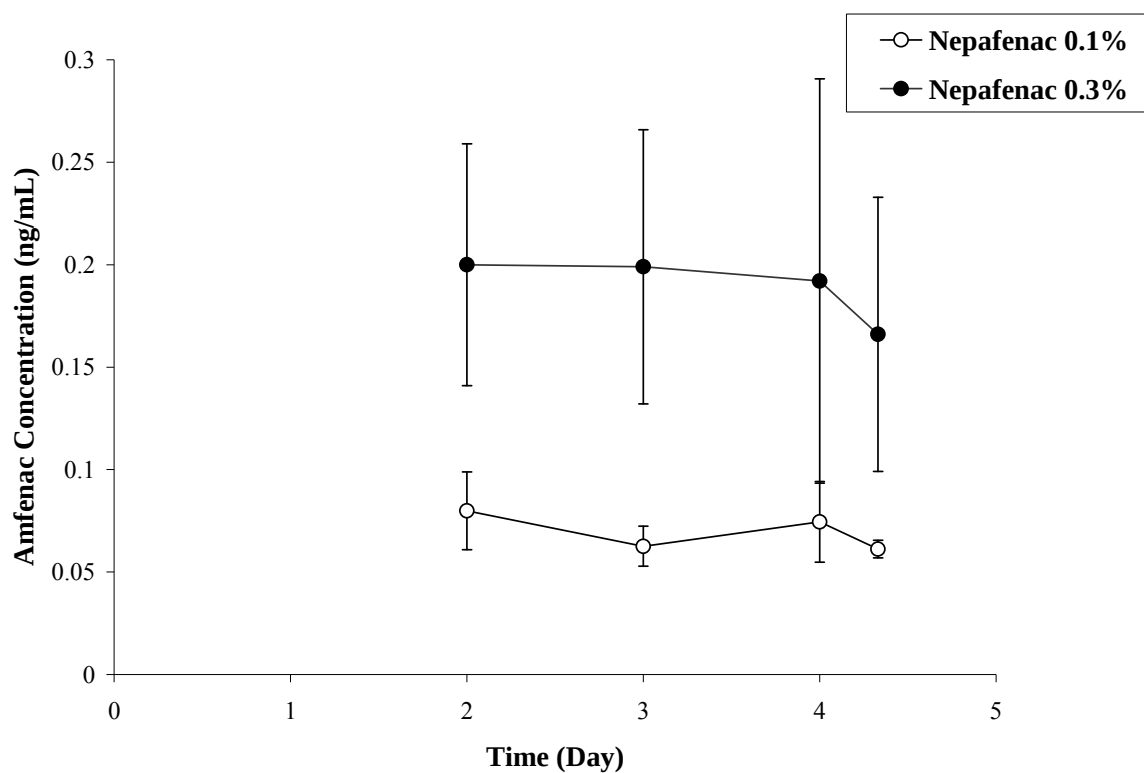


図 2.7.2.2.1-3 日本人健康被験者におけるネパフェナク 0.1%又は 0.3%反復点眼後の
血漿中アンフェナク濃度のトラフ値（平均 ± SD）

ネパフェナク点眼液 0.1%又は 0.3%点眼 4 日目の 1 回目の点眼後における血漿中ネパフェナクの平均 $T_{\max}$ は、それぞれ 0.31 ± 0.14 時間及び 0.47 ± 0.16 時間であり（図 2.7.2.2.1-4 及び表 2.7.2.2.1-2）、平均 $t_{1/2}$ はいずれの群も 0.7 ± 0.2 時間であった。

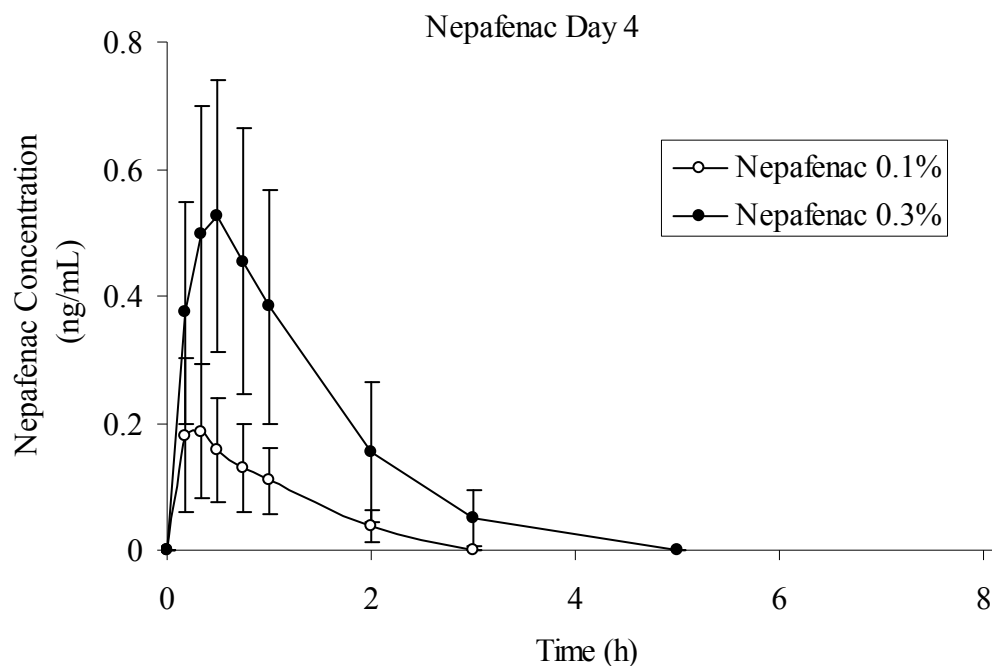


図 2.7.2.2.1-4 日本人健康被験者におけるネパフェナク 0.1%又は 0.3%反復点眼後（4 日目）の血漿中ネパフェナク濃度の経時変化（平均 ± SD）

表 2.7.2.2.1-2 日本人健康被験者におけるネパフェナク 0.1%又は 0.3%反復点眼後（4 日目）の血漿中ネパフェナク及びアンフェナクの薬物動態パラメータ（平均 ± SD(範囲)）

	血漿中ネパフェナク		血漿中アンフェナク	
	ネパフェナク 0.1% (N = 8)	ネパフェナク 0.3% (N = 7)	ネパフェナク 0.1% (N = 8)	ネパフェナク 0.3% (N = 7)
C_{max} (ng/mL)	0.203 ± 0.119 (0.0470 – 0.414)	0.572 ± 0.222 (0.290 – 0.883)	0.382 ± 0.170 (0.167 – 0.675)	1.29 ± 0.621 (0.596 – 2.43)
T_{max} (h)	0.31 ± 0.14 (0.17 – 0.50)	0.47 ± 0.16 (0.33 – 0.75)	0.60 ± 0.21 (0.33 – 1.00)	0.82 ± 0.19 (0.50 – 1.00)
AUC_{0-8} (ng·h/mL)	0.226 ± 0.128 (0.0495 – 0.399)	0.848 ± 0.429 (0.346 – 1.43)	1.06 ± 0.361 (0.581 – 1.48)	3.67 ± 1.81 (1.55 – 6.92)
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	$0.290 \pm 0.123^a)$ (0.0918 – 0.441)	0.902 ± 0.418 (0.410 – 1.46)	1.36 ± 0.396 (0.785 – 1.81)	4.53 ± 2.08 (2.08 – 8.10)
$t_{1/2}$ (h)	$0.7 \pm 0.2^a)$ (0.5 – 1.0)	0.7 ± 0.2 (0.6 – 1.0)	3.3 ± 1.3 (1.9 – 6.0)	3.7 ± 0.8 (2.8 – 4.8)

a) : N = 7

ネパフェナク点眼液 0.1%又は 0.3%点眼 4 日目の血漿中ネパフェナクの平均 C_{max} は、それぞれ 0.203 ± 0.119 ng/mL 及び 0.572 ± 0.222 ng/mL で、平均 AUC_{0-inf} はそれぞれ 0.290 ± 0.123 ng·h/mL 及び 0.902 ± 0.418 ng·h/mL であった（表 2.7.2.2.1-2）。ネパフェナク 0.3%群の血漿中ネパフェナクの平均 C_{max} はネパフェナク 0.1%群の約 2.8 倍、平均 AUC_{0-inf} は約 3.1 倍高かった。このことから、血漿中ネパフェナクの C_{max} 及び AUC_{0-inf} は用量比例を示すと推察された。

点眼 4 日目におけるネパフェナク 0.1%及び 0.3%群の血漿中アンフェナクの平均 T_{max} は、それ

ぞれ 0.60 ± 0.21 時間及び 0.82 ± 0.19 時間であった（表 2.7.2.2.1-2 及び図 2.7.2.2.1-5）。同様に平均 $t_{1/2}$ は、それぞれ 3.3 ± 1.3 時間及び 3.7 ± 0.8 時間、血漿中アンフェナクの平均 $C_{\max}$ は、それぞれ 0.382 ± 0.170 ng/mL 及び 1.29 ± 0.621 ng/mL で、平均 $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 1.36 ± 0.396 ng·h/mL 及び 4.53 ± 2.08 ng·h/mL であった。定常状態では、ネパフェナク 0.3% 群の血漿中アンフェナクの平均 $C_{\max}$ はネパフェナク 0.1% 群の約 3.4 倍、 $AUC_{0-\infty}$ は約 3.3 倍高かった。血漿中ネパフェナクと同様に、アンフェナクの $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は用量に比例して増加した。

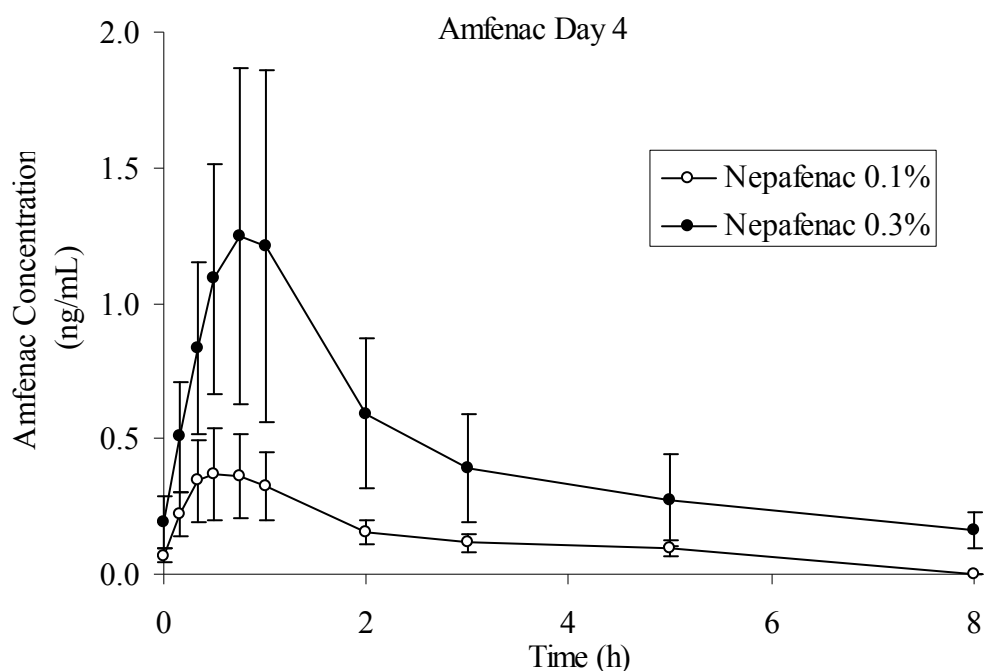


図 2.7.2.2.1-5 日本人健康被験者におけるネパフェナク 0.1%又は 0.3%反復点眼後（4 日目）の血漿中アンフェナク濃度の経時変化（平均 ± SD）

4 日目における 0.3% 群の血漿中ネパフェナク $T_{\max}$ （範囲：0.33～0.75 時間）が 0.1% 群 $T_{\max}$ （範囲：0.17～0.5 時間）と比較してわずかに遅くなったことに関しては、反復投与（1 日 3 回）後における吸収速度が 0.3% 群で遅くなったことを示唆している。また、本試験において、0.1% 群では反復投与時の活性代謝物アンフェナクの平均 $t_{1/2}$ （3.3 時間）は単回投与時（1.8 時間）と比較して延長しているが、0.3% 群での平均 $t_{1/2}$ は単回投与後（3.1 時間）と反復投与後（3.7 時間）で類似している。0.1% 群で反復投与時に延長が見られた理由は不明であるが、単回投与時に観察された被験者間での値のばらつき（CV%: 83%）が反復投与時（CV%: 39%）より大きかったことが主に関係していると思われる。本臨床試験で得られた有害事象成績において特に重篤な事象は認められず、また 0.3% 群では 0.1% 群と類似した有害事象は認められなかった^{注)} ことも、 $T_{\max}$ 遅延や $t_{1/2}$ 延長が本剤の安全性に影響をおよぼすとは考えられない。

注) 臨床概要文、付表 2.7.4.7-1

蓄積性評価

血漿中ネパフェナク及びアンフェナクのそれぞれについて、1日目（単回点眼）及び4日目（定常状態）の平均 $C_{\max}$ 比（4日目/1日目）を求めた。その結果、血漿中ネパフェナクの平均 $C_{\max}$ は、ネパフェナク 0.1%群で 1.47、ネパフェナク 0.3%群で 1.43 であった。また、血漿中アンフェナクの平均 $C_{\max}$ は、ネパフェナク 0.1%群で 1.43、ネパフェナク 0.3%群で 1.53 であった。定常状態における $C_{\max}$ 蓄積比及び1日目及び4日目における個々の血漿中ネパフェナク及びアンフェナク $C_{\max}$ 値の比較（図 2.7.2.2.1-6）からも、ネパフェナク点眼液 0.1%又は 0.3%1日3回点眼において、蓄積はないと推察された。

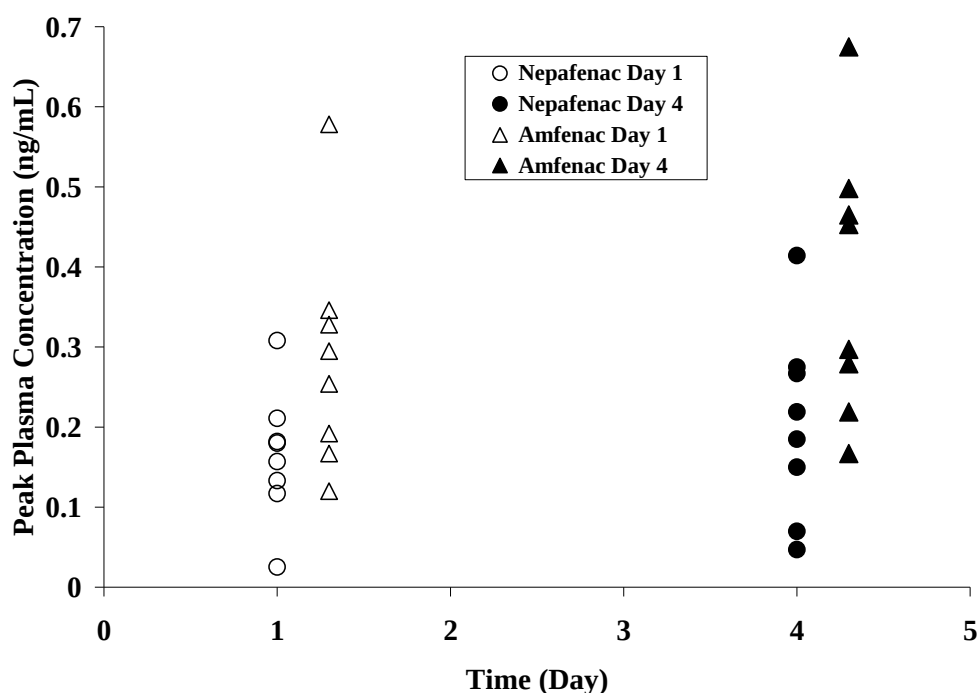


図 2.7.2.2.1-6 日本人健康被験者におけるネパフェナク 0.1%点眼 1日目及び4日目の個々の血漿中ネパフェナク及びアンフェナク $C_{\max}$ 値

日本人健康被験者において、ネパフェナク 0.1%を両眼に1日3回点眼した後の定常状態における血漿中アンフェナクの平均 $C_{\max}$ (0.382 ± 0.170 ng/mL) は、安全性がすでに確認されているアンフェナク 50 mg を経口投与時の被験者における血漿中 $C_{\max}$ (0.7 µg/mL) ^{参考文献3)} の約 1/1800 であった。

外国人健康被験者における単回及び反復点眼試験 5.3.3.1.2 (C-02*)

C-02* 試験では、外国人健康被験者（年齢 18～52 歳の 16 例がネパフェナク投与群、4 例がプラセボ投与群）にネパフェナク点眼液 0.1%を両眼に1日3回4日間反復点眼（4日目の朝が最終投与）し、単回及び反復（定常状態）点眼後の血漿中ネパフェナク及びアンフェナクの薬物動態を検討した。

1 日目（単回点眼）及び 4 日目の 1 回目投与前（0）及び投与後 10、20、30、45 分及び 1、2、3、5 と 8 時間に採血し、さらに、定常状態到達時間を検討するため、2 及び 3 日目朝に点眼前の採血を行った。

試験結果

単回投与薬物動態

ネパフェナク点眼液 0.1%を単回点眼した後の最初のサンプリング時点（点眼後 10 分）における血漿中ネパフェナク及びアンフェナクの定量は、ほとんどの被験者で可能であった（図 2.7.2.2.1-7）。血漿中ネパフェナク及びアンフェナクの $T_{\max}$ は、それぞれ 0.21 ± 0.08 時間及び 0.48 ± 0.10 時間であった（表 2.7.2.2.1-3）。平均 $C_{\max}$ 値は、ネパフェナクが 0.276 ± 0.146 ng/mL で、アンフェナクが 0.293 ± 0.107 ng/mL であった。ネパフェナク及びアンフェナクの平均 $t_{1/2}$ は、それぞれ 1.1 ± 0.4 時間及び 1.5 ± 0.5 時間であった。

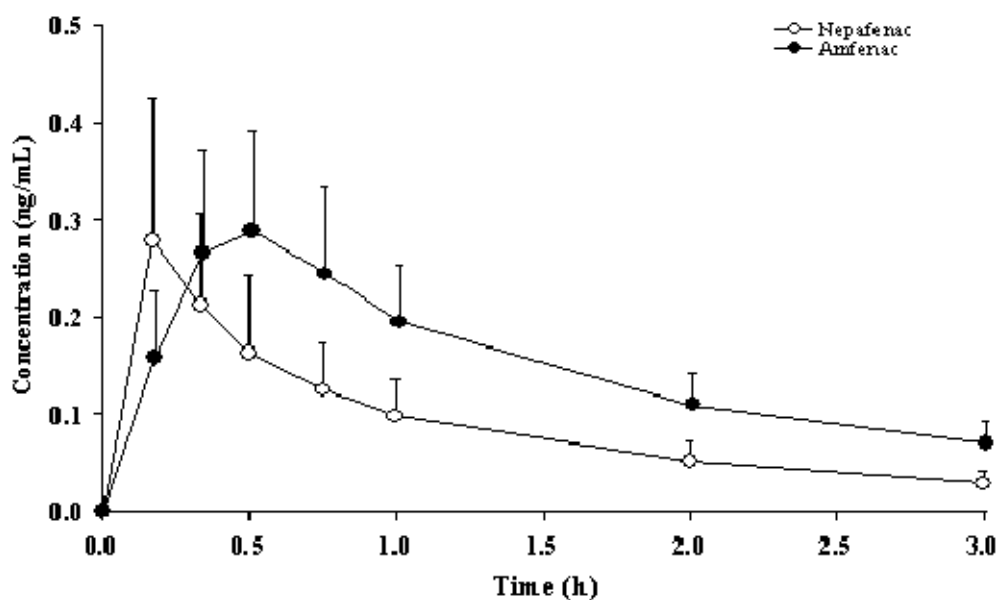


図 2.7.2.2.1-7 外国人健康被験者におけるネパフェナク 0.1%単回点眼後の血漿中ネパフェナク及びアンフェナク濃度の経時変化（平均 + SD）

表 2.7.2.2.1-3 外国人健康被験者におけるネパフェナク 0.1%単回点眼後の血漿中ネパフェナク及びアンフェナクの薬物動態パラメータ（平均 ± SD（範囲））

薬物動態パラメータ	ネパフェナク (N = 16)	アンフェナク (N = 16)
C _{max} (ng/mL)	0.276 ± 0.146 (0.077 – 0.608)	0.293 ± 0.107 (0.106 – 0.504)
T _{max} (h)	0.21 ± 0.08 (0.17 – 0.37)	0.48 ± 0.10 (0.33 – 0.75)
AUC _{0-t} (ng·h/mL)	0.241 ± 0.090 ^{a), b)} (0.111 – 0.406)	0.487 ± 0.117 ^{c), d)} (0.267 – 0.706)
AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	0.323 ± 0.126 (0.080 – 0.597)	0.611 ± 0.164 (0.214 – 0.837)
t _{1/2} (h)	1.1 ± 0.4 (0.4 – 2.1)	1.5 ± 0.5 (0.9 – 3.0)

a) : AUC₀₋₂, b) : N=15, c) : AUC₀₋₃, d) : N=14

定常状態薬物動態

ネパフェナクのトラフ値は、80 サンプル中 79 サンプルが定量下限値（0.025 ng/mL）未満で、また、アンフェナクのトラフ値は、80 サンプル中 61 サンプルが定量下限値（0.05 ng/mL）未満であった。定常状態における薬物動態は、2、3、4 日目の初回点眼前における定量可能であったトラフ値にもとづいて検討した（図 2.7.2.2.1-8）。その結果、定常状態は、1 日 3 回の点眼で点眼 2 日目までに達したことが示唆された。

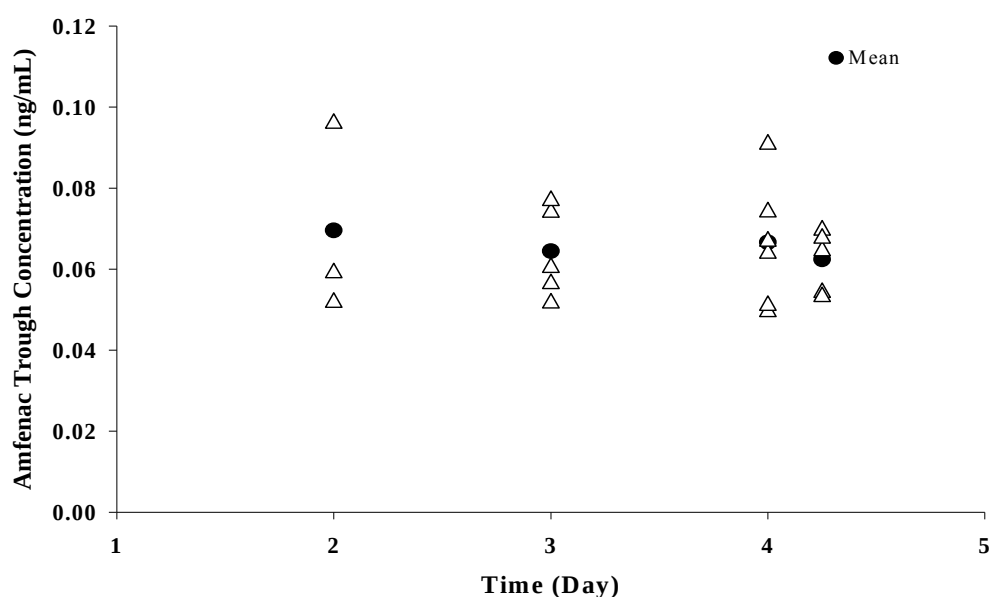


図 2.7.2.2.1-8 外国人健康被験者における投与 2、3、4 日目の血漿中アンフェナク濃度のトラフ値（定量可能であった場合のみ表示、△は個々の被験者の値、●は平均値）

最終点眼後の定常状態における平均血漿中ネパフェナク及びアンフェナク濃度の経時変化を図 2.7.2.2.1-9に示す。最初のサンプリング時点（点眼後 10 分）におけるネパフェナク及びアンフェナク濃度の定量は、ほとんどの被験者において可能であった。血漿中ネパフェナク及びアンフェ

ナクの平均 $T_{\max}$ は、それぞれ 0.25 ± 0.10 時間及び 0.55 ± 0.14 時間であり（表 2.7.2.2.1-4）、平均 $C_{\max}$ 値は、ネパフェナクが 0.310 ± 0.104 ng/mL、アンフェナクが 0.422 ± 0.121 ng/mL であった。ネパフェナク及びアンフェナクの平均 $t_{1/2}$ は、それぞれ 0.9 ± 0.2 及び 1.6 ± 0.3 時間であった。

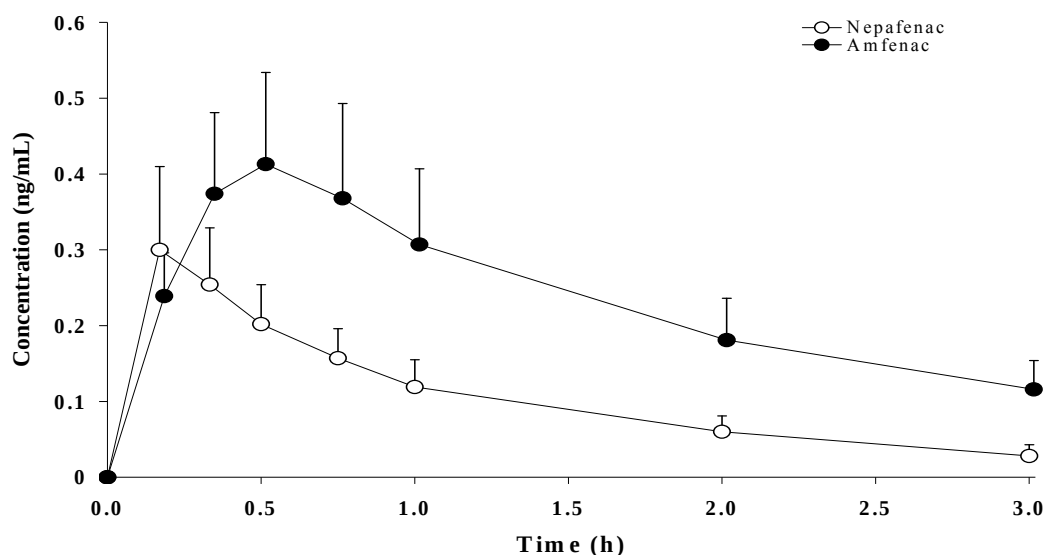


図 2.7.2.2.1-9 外国人健康被験者におけるネパフェナク 0.1% 1 日 3 回点眼後 4 日目の血漿中ネパフェナク及びアンフェナク濃度の経時変化（平均 + SD）

表 2.7.2.2.1-4 外国人健康被験者におけるネパフェナク 0.1%点眼後 4 日目の血漿中ネパフェナク及びアンフェナクの薬物動態パラメータ（平均 ± SD（範囲））

薬物動態パラメータ	ネパフェナク (N = 16)	アンフェナク (N = 16)
$C_{\max}$ (ng/mL)	0.310 ± 0.104 (0.140 – 0.523)	0.422 ± 0.121 (0.179 – 0.651)
$T_{\max}$ (h)	0.25 ± 0.10 (0.17 – 0.50)	0.55 ± 0.14 (0.33 – 0.83)
AUC_{0-8} (ng·h/mL)	0.368 ± 0.106 (0.200 – 0.546)	0.976 ± 0.284 (0.382 – 1.41)
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	0.371 ± 0.109 (0.201 – 0.548)	1.03 ± 0.314 (0.390 – 1.45)
$t_{1/2}$ (h)	0.9 ± 0.2 (0.7 – 1.6)	1.6 ± 0.3 (1.2 – 2.3)

蓄積性評価

定常状態におけるネパフェナクの平均血漿中プロファイルは、単回点眼後に観察されたものと類似していた。つまり、平均 $C_{\max}$ 値は、単回点眼後で 0.276 ± 0.146 ng/mL、定常状態で 0.310 ± 0.104 ng/mL であった。アンフェナクについては、単回点眼後に観察された平均 $C_{\max}$ 値（ 0.293 ± 0.107 ng/mL）より、定常状態での血漿中平均 $C_{\max}$ 値（ 0.422 ± 0.121 ng/mL）が高かった。

個々の被験者における単回点眼後（1 日目）及び定常状態（4 日目）の血漿中ネパフェナク及びアンフェナク $C_{\max}$ 値を図 2.7.2.2.1-10に示す。定常状態で観察されたネパフェナク及びアンフェ

ナクの C_{max} 値の範囲は、単回点眼後の範囲とほぼ同様であり、1 日 3 回点眼で定常状態を超える蓄積はないことが示唆された。

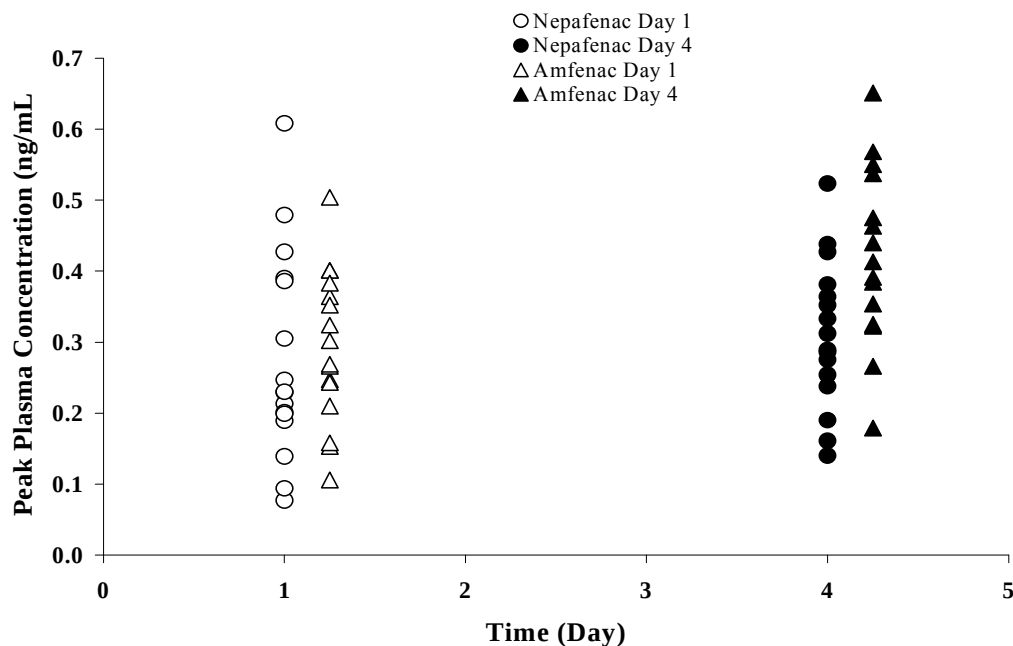


図 2.7.2.2.1-10 外国人健康被験者におけるネパフェナク 0.1%単回点眼（1 日目）後及び定常状態(4 日目)の血漿中ネパフェナク及びアンフェナクの個々の C_{max} 値

ネパフェナク及びアンフェナクの平均蓄積指数（定常状態 C_{max} / 単回点眼 C_{max} 比）は、それぞれ 1.34 ± 0.58 及び 1.61 ± 0.66 であった。また、1 日 3 回点眼では、ネパフェナク及びアンフェナクの T_{max} 又は $t_{1/2}$ に見かけの変化は認められなかった。全体としては、ネパフェナク点眼液 0.1% 反復点眼により、血漿中ネパフェナク又はアンフェナクの薬物動態に変化は認められなかった。

外国人健康被験者における単回経口投与試験 5.3.3.1.5 (C-03*)

C-03* 試験では、外国人健康被験者 8 例（年齢 19~36 歳）に ^{14}C -ネパフェナク（10 mg/10 mL [98 μCi]) を単回経口投与した後の放射能の排泄経路及び代謝プロファイル（血漿中及び尿中）を検討した。投与前（0）及び投与後 10、20、30、45、60、90 分及び 2、3、4、6、8、12 時間の時点で血液を採取し、血漿中薬物動態を検討した。また、全血中放射能は、投与後 20、45、90 分と 3、12 時間の時点で検討した。尿及び糞検体は 168 時間まで採取した。

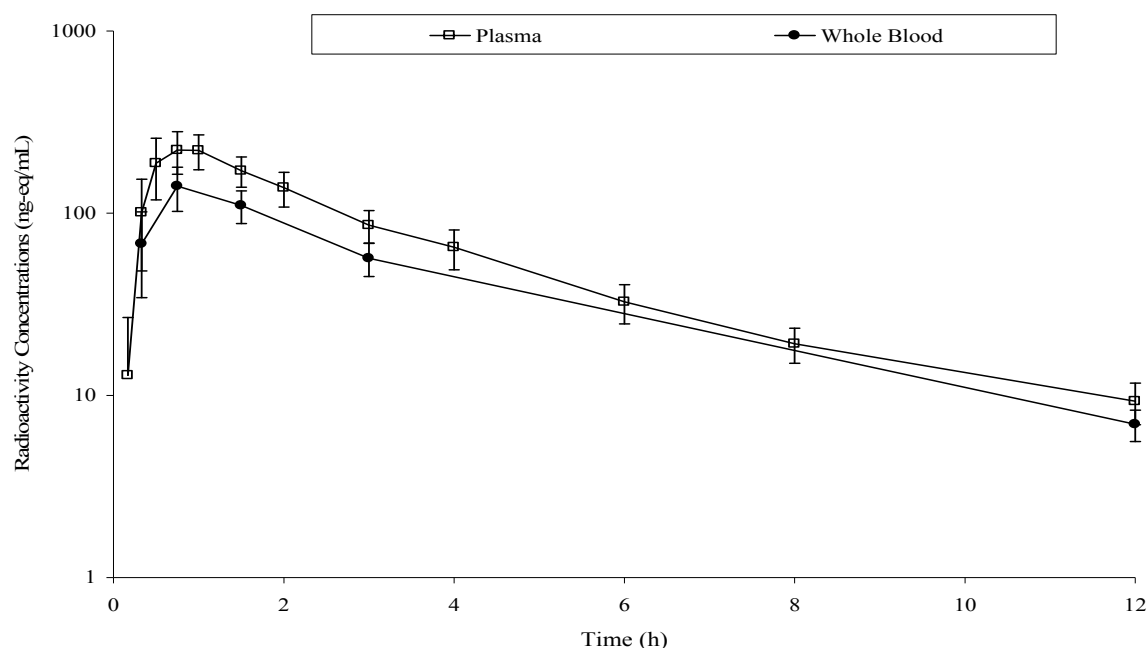
尚、代謝プロファイルに関しては、2.6.4 に詳細な記載を行う。

試験結果

血漿及び全血中全放射能濃度

血漿中及び全血中の総放射能平均濃度値の経時変化を図 2.7.2.2.1-11 に示す。 ^{14}C -ネパフェナクを経口投与した後、放射能はすばやく吸収され、血漿中及び全血中総放射能の平均 T_{max} はそれぞれ 0.80 ± 0.18 時間及び 0.84 ± 0.28 時間であった。それ以降、総放射能濃度は 1 相性を示して低下

した。



個々の血漿中、全血中液薬物濃度が定量下限未満（BLQ）の場合はゼロとして扱った

図 2.7.2.2.1-11 外国人健康被験者における ^{14}C ネパフェナク経口投与後の平均血漿及び全血液中濃度（N = 8、ng eq/mL）

血漿中放射能の平均値は、全ての時点で全血中レベルを上回った（血漿/全血分配比 >1 ）。これは、放射能の赤血球への吸収及び保持がわずかであることを示唆している。

全放射能に基づく薬物動態パラメータ

血漿中総放射能薬物動態パラメータの個別及び平均値を表 2.7.2.2.1-5に示す。血漿中平均 $C_{\max}$ は 230 ± 50 ng eq/mL で、平均 $T_{\max}$ は投与後 0.80 ± 0.18 時間であった。血漿中 AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ の平均値は、それぞれ 727 ± 156 ng eq·h/mL 及び 785 ± 163 ng eq·h/mL であり、血漿中放射能の消失半減期（ $t_{1/2}$ ）は平均 4.69 ± 2.70 時間であった。

全血中総放射能薬物動態パラメータの個別及び平均値を表 2.7.2.2.1-6に示す。全血中平均 $C_{\max}$ 値は 143 ± 34 ng eq/mL で、平均 $T_{\max}$ は 0.84 ± 0.28 時間であった。また、 AUC_{0-t} は 560 ± 112 ng eq·h/mL であった。サンプルの採取ポイントが少なかったため、全血中からの見かけの消失速度定数を求めることはできなかった。

表 2.7.2.2.1-5 ^{14}C -ネパフェナク単回経口投与後の個別及び平均血漿薬物動態パラメータ

被験者番号	$C_{\max}$ (ng eq/mL)	$T_{\max}$ (h)	AUC_{0-t} (ng eq·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng eq·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
5001	241.106	0.75	895.65	975.27	9.28
5002	150.299	0.98	518.39	589.45	4.75
5003	295.963	0.73	926.57	992.87	3.90
5004	269.798	0.73	708.11	733.70	2.63
5005	217.034	0.48	599.40	628.93	2.93
5006	249.062	0.73	659.50	686.35	2.73
5007	249.752	0.98	886.61	953.44	8.50
5008	166.310	0.98	619.36	723.42	2.79
平均 ± SD	230 ± 50	0.80 ± 0.18	727 ± 156	785 ± 163	4.69 ± 2.70
範囲	150 – 296	0.48 – 0.98	518 – 927	589 – 993	2.63 – 9.28

表 2.7.2.2.1-6 ^{14}C -ネパフェナク単回経口投与後の個別及び平均全血液薬物動態パラメータ

被験者番号	$C_{\max}$ (ng eq/mL)	$T_{\max}$ (h)	AUC_{0-t} (ng eq·h/mL)
5001	149.260	0.75	651.05
5002	100.250	0.75	436.72
5003	189.880	0.73	768.88
5004	168.240	0.73	561.69
5005	124.460	0.73	472.24
5006	169.700	0.73	535.74
5007	148.110	0.73	594.90
5008	93.260	1.5	455.87
平均 ± SD	143 ± 34	0.84 ± 0.28	560 ± 112
範囲	93.3 – 190	0.73 – 1.5	437 – 769

放射能の排泄及び回収

尿中排泄

投与された放射能のほとんどは投与後 24 時間までに尿中から回収され、平均尿中排泄は投与量の 82.6%であった。 ^{14}C -ネパフェナク経口投与後 168 時間までの平均尿中累積排泄率は 85.5%であり、各被験者の尿中累積排泄率は 82.1%～88.0%であった（表 2.7.2.2.1-7）。

糞中排泄

各被験者の投与後 24 時間内に糞中に排泄された放射能濃度は、全てごくわずかであった。糞中放射能は徐々に増加し、 ^{14}C -ネパフェナク経口投与 168 時間後までの平均累積排泄率は投与放射能の平均 6.20%（1.12%～8.62%の範囲）であった（表 2.7.2.2.1-7）。

表 2.7.2.2.1-7 ^{14}C -ネパフェナク単回経口投与後の尿及び糞中累積放射能排泄率 (%)

累積排泄率*										
	時間 (h)	被験者番号								平均 ± SD
		5001	5002	5003	5004	5005	5006	5007	5008	
尿	0-24	84.581	84.747	84.103	80.051	83.109	84.314	80.831	79.255	82.6 ± 2.2
	0-168	87.994	86.510	86.873	82.845	87.127	86.078	84.250	82.110	85.5 ± 2.1
糞	0-24	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.166	0.000	0.021 ± 0.059
	0-168	7.380	7.764	7.327	3.700	1.115	7.525	8.615	6.130	6.20 ± 2.53
	計	95.4	94.3	94.2	86.5	88.2	93.6	92.9	88.2	91.7 ± 3.4

* : Disintegrations per minute (DPM) から換算した投与量に対する割合 (%)

投与 168 時間までの尿中及び糞中から回収した総放射能の平均値 (表 2.7.2.2.1-7) は投与量の $91.7 \pm 3.4\%$ を占めた (範囲 : $86.5\% \sim 95.4\%$)。 ^{14}C -ネパフェナクを経口投与した後の主な放射能排泄経路は尿中であり、平均排泄率は $85.5\% \pm 2.1\%$ であった (範囲 : $82.1\% \sim 88.0\%$)。糞中排泄率は投与放射能量の $6.20\% \pm 2.5\%$ であった (範囲 : $1.12\% \sim 8.62\%$)。

ネパフェナク代謝産物の放射能クロマトグラフィープロファイル

血漿中からネパフェナク及び 9 種類の定量可能なアグリコン代謝物を検出し、保持時間順に Mp1～Mp9 と表記した (表 2.7.2.2.1-8)。β-グルクロニダーゼ処置後に、ネパフェナク、Mp1、Mp4 (アンフェナク)、Mp5 及び Mp8 の保持時間に変動は認められなかった。血漿中の代謝物のいくつかは、グルクロン酸抱合体であった。血漿中ネパフェナクは、ほとんどの被験者で投与後 2 時間まで検出されたが、低濃度であった。ネパフェナク濃度は、投与後 1 時間でピーク (平均 $C_{\max}$ 値 : 7.04 ng eq/mL) に達し、投与後 3 時間には定量下限値を下回った。血漿中の主な代謝物は Mp4 で、その保持時間はネパフェナクの活性代謝物であるアンフェナク合成標準品のものと同程度であった。アンフェナク濃度は、投与 1 時間で最高値である 29.9 ng eq/mL に達し、投与後 3 時間では 8.73 ng eq/mL に低下した。

表 2.7.2.2.1-8 ^{14}C -ネパフェナク経口投与後のヒト血漿中平均代謝物濃度 (ng eq/mL)
(β グルクロニダーゼ処置後)

ネパフェナク又は その代謝物 ^{a)}	時間 (hr)					
	0.5	0.75	1	1.5	2	3
血漿	188	222	221	171	138	85.9
Mp1	11.9	17.5	18.9	13.9	11.4	6.58
Mp2	7.04	8.77	9.66	6.60	5.63	2.36
Mp3	3.87	3.87	4.11	3.00	BLQ	BLQ
Mp4 ^{b)} (アンフェナク)	27.6	29.6	29.9	22.8	16.9	8.73
Mp5	3.39	4.35	4.02	5.01	4.85	4.47
Mp6	18.4	20.7	21.0	14.6	10.9	5.05
Mp7	5.51	7.21	8.02	7.93	6.21	3.05
Mp8	8.76	10.9	11.8	10.6	8.51	7.31
ネパフェナク ^{c)}	5.77	6.99	7.04	5.04	3.52	BLQ
Mp9 ^{d)}	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

a) : 平均値を算出するために数値化できる 4 例のデータが必要なため、定量下限値 (5.2 ng eq/mL) 未満の代謝物濃度は“定量下限値 (2.6 ng eq/mL) /2”を用いて計算した。

b) : 標準品の保持時間から、アンフェナク (AL-6295) とした。

c) : 標準品の保持時間から、ネパフェナク (AL-6515) とした。

d) : 標準品の保持時間から、アンフェナクラクタム (AL-12383) とした。

尿中では、ネパフェナク及びアンフェナクは検出されなかったが、8 種類のアグリコン代謝物が検出され、Mu1～Mu8 と表記した (表 2.7.2.2.1-9)。 β -グルクロニダーゼ処置前の尿中放射能クロマトグラフでは、早い保持時間にピークが数多く観察されたが、 β -グルクロニダーゼ処置後には、ほとんどのピークの保持時間がより遅い時間に推移したことから、尿中代謝物はグルクロン酸抱合体であることが示唆された。Mu4 及び Mu8 (アンフェナクラクタム) の保持時間は、 β -グルクロニダーゼ処置後も変動しなかった。主な尿中代謝物は Mu5 で、8 時間までに回収総放射能の 22.0% を占めた。次に量が多かった代謝物は Mu4 で、8 時間までに回収放射能の 16.9% を占めた。他の 6 種類の代謝物は、8 時間までに 0.99～9.34% が回収された。Mu6 の累積回収率 (0～8 時間) は、8 被験者のうち 4 例が他の被験者より有意に低かった ($2.8 \pm 1.4\%$ 対 $15.9 \pm 2.6\%$)。代謝物 Mu8 は、合成標準品アンフェナクラクタムと同じ保持時間に溶出し、投与後 8 時間まで回収放射能の 0.99% を占めた。

表 2.7.2.2.1-9 ヒト ^{14}C -ネパフェナク経口投与後の尿中代謝物の平均累積回収率
(回収放射能に対する比(%)) (β グルクロニダーゼ処理後)

代謝物	時間		
	0-2	0-4	0-8
尿	34.7 ± 4.78	56.4 ± 6.66	73.2 ± 3.55
Mu1	0.60 ± 1.05	1.40 ± 1.88	1.46 ± 1.90
Mu2	1.63 ± 0.85	2.84 ± 1.34	3.96 ± 1.49
Mu3	0.76 ± 0.26	1.42 ± 0.49	1.75 ± 0.43
Mu4	6.97 ± 2.78	12.4 ± 4.75	16.9 ± 5.53
Mu5	11.7 ± 3.28	17.7 ± 5.08	22.0 ± 5.42
Mu6	5.98 ± 4.45	8.02 ± 6.36	9.34 ± 7.23
Mu7	2.50 ± 0.88	4.48 ± 1.73	6.45 ± 2.74
Mu8 ^{a)}	0.78 ± 0.71	0.87 ± 0.91	0.99 ± 0.92

a)：標準品の保持時間から、アンフェナクラクタム (AL-12383)とした。

以上の結果より、 ^{14}C -ネパフェナクを経口投与した後、放射能は主に尿中に排泄されることが示された。尿中及び糞中から回収した総放射能の平均値は 91.7%であった。血漿及び尿中の代謝プロファイルを検討した結果、ネパフェナクは多くの代謝物に代謝され、アンフェナクを除くいくつかの代謝物は、グルクロン酸抱合体として循環血中に存在していることが明らかになった。

2.7.2.2.2 患者を対象とした薬物動態試験

白内障手術患者における単回点眼試験 5.3.3.2.1 (C-04*)

C-04* 試験では、白内障手術施行予定の患者を対象に、手術直前にネパフェナク点眼液 0.1%又は ketorolac 点眼液 0.4%を手術眼に点眼し、房水中ネパフェナク及びアンフェナク又は ketorolac 濃度を測定した。手術中、手術眼から、点眼後 15、30、45、60 分のうち、各被験者に割り当てられた 1 時点で房水サンプルを採取し、sparse sampling 法にて各化合物の $C_{\max}$ 、 $T_{\max}$ 及び $\text{AUC}_{0-1\text{h}}$ の薬物動態パラメータを推定した。sparse sampling 法では、1 被験者から 1 時点でしか採取しなくても複数の被験者からのサンプルを使う事により Bailer-Satterthwaite アルゴリズムを用いて一定時間の AUC を推定することができる^{参考文献4)}。

結果

ネパフェナク点眼液 0.1%又は ketorolac 点眼液 0.4%を点眼した後、房水中ネパフェナク及びアンフェナクは投与後 1 時間でピークに達し（平均値はそれぞれ 177 ng/mL 及び 44.8 ng/mL）、房水中 ketorolac は、投与後 45 分でピークに達した（平均値は 37.4 ng/mL）（図 2.7.2.2.2-1）。

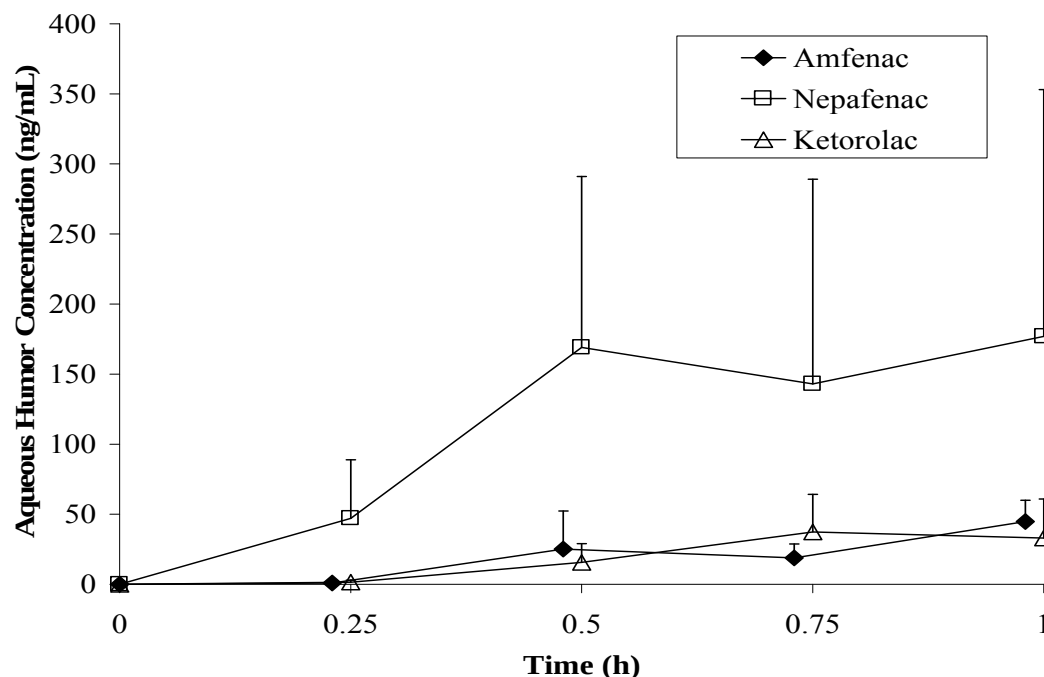


図 2.7.2.2.2-1 ネパフェナク 0.1%又は Ketorolac 0.4%を単回点眼後の房水中ネパフェナク、アンフェナク及び ketorolac 濃度の経時変化（平均 + SD）

房水中ネパフェナクの平均 C_{max} 値は、アンフェナク及び ketorolac の約 4 倍高かった。房水中 AUC_{0-1h} は、アンフェナクと ketorolac に大きな差はなかった（それぞれ 16.8 ng·h/mL 及び 17.8 ng·h/mL）。一方、ネパフェナクの AUC_{0-1h} 値（112 ng·h/mL）は、アンフェナク及び ketorolac の 6 倍以上高かった（表 2.7.2.2.2-1）。

表 2.7.2.2.2-1 ネパフェナク 0.1%又は ketorolac 0.4%を単回点眼後の房水中アンフェナク、ネパフェナク及び ketorolac の薬物動態パラメータ

被験薬	房水中薬物	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	AUC (ng·h/mL)			
				AUC_{0-1} *	標準誤差	95% 信頼限界	
						下限	上限
ネパフェナク 0.1%	アンフェナク	44.8	1.0	16.8	2.89	10.3	23.3
	ネパフェナク	177	1.0	112	12.4	84.6	139
ketorolac 0.4%	ketorolac	37.4	0.75	17.8	3.46	10.2	25.4

*：点眼 0 時間値を 0 ng/ml として AUC_{0-1} を算出した。

房水中ネパフェナク、アンフェナク又は ketorolac 濃度における COX 阻害の程度を評価する目的で、 T_{max} 時における個々の被験者の房水中各薬物濃度に対する COX の IC_{50} との比の平均値を比較した（表 2.7.2.2.2-2）^{参考文献5）6）}。房水中アンフェナクの C_{max} の COX-1 及び COX-2 の IC_{50} に対する比の平均値は、ともに ketorolac、ネパフェナクに比べて高かった（表 2.7.2.2.2-3）。つまり、アンフェナクの $C_{max}/COX-1 IC_{50}$ 及び $C_{max}/COX-2 IC_{50}$ は、それぞれ 0.649 及び 1.07 であり、 $C_{max}/COX-1 IC_{50}$ で ketorolac の約 2 倍、 $C_{max}/COX-2 IC_{50}$ で約 9 倍高かった。一方、ネパフェナクの

$C_{\max}$ の COX-1 IC_{50} に対する比は、アンフェナクを大幅に下回った (1/50 未満)。以上の結果から、ネパフェナク 0.1%点眼液の抗炎症活性は、ketorolac 点眼液 0.4%より優れていることが示唆された。

表 2.7.2.2.2-2 アンフェナク、ネパフェナク及び ketorolac の COX-1 及び COX-2 に対する IC_{50}

測定物質	IC_{50}			
	COX-1		COX-2	
	μM	ng/mL	μM	ng/mL
アンフェナク	0.25	69	0.15	42
ネパフェナク	64.3	16402	n/a	n/a
ketorolac	0.33	124	0.86	323

n/a : 測定不能

表 2.7.2.2.2-3 $T_{\max}$ における個々の被験者の房水中アンフェナク、ネパフェナク及び ketorolac 濃度に対する COX-1 IC_{50} 及び COX-2 IC_{50} 比の平均値

被験薬	房水中薬物	$T_{\max}$ (h)	$C_{\max} /$ COX-1 IC_{50}	$C_{\max} /$ COX-2 IC_{50}
ネパフェナク 0.1%	アンフェナク	1 hr	0.649	1.07
	ネパフェナク	1 hr	0.0108	n/a
ketorolac 0.4%	ketorolac	0.75 hr	0.302	0.116

n/a : 測定不能

眼手術施行患者以外から眼組織試料を採取することは不可能であることから、健康被験者での眼内動態を直接示すデータは得ていない。点眼後の薬物は、主として角膜を經由して房水中へ入ることが知られており、角膜に損傷のある患者では点眼後の薬物動態が健常人のそれと比較して差異が生じる可能性も考えられる。また、病態や手術が影響を及ぼす可能性も考えられる。しかし、本剤^{注1)}の1回当たり投与量は 0.05 mg で、既に承認・市販されているフェナゾックスカプセル (アンフェナク) を経口投与時 (50 mg/回) ^{参考文献3)} の約 1/1000 である。さらに、本剤を点眼投与後の全身曝露 (アンフェナク $C_{\max}$: 0.382±0.170 ng/mL、表 2.7.2.3.2-2) は、フェナゾックスカプセル (アンフェナク 50 mg) を経口投与後 ($C_{\max}$: 0.7 $\mu g/mL$) ^{参考文献3)} と比較して 1/1800 であり C-04* 試験で得られた有害事象成績にも特に重篤な事象は認められなかったことから、眼組織内での薬物動態の違いがあったとしても、本剤を点眼投与後の安全性に及ぼす影響は少ないと考えられる。

日本人被験者における房水中のネパフェナク及びアンフェナク濃度は測定していない。全身曝露レベルにおいて日本人及び外国人間のわずかな差が観察された^{注2)}のと同様に、眼組織内での曝露レベルにもわずかな違いがある可能性もある。しかし、日本人と外国人の安全性プロファイルに臨床的に問題となる差異は認められなかった^{注3)}ことから、安全性に影響は及ぼさないと考えられる。

注1)ネバナック懸濁性点眼液 0.1%推奨用法用量：1日3回、1回1滴（約 50 μL /滴）点眼する。但し、手術日には1日4回点眼する。

注2)臨床薬理概要文 2.7.2.3.2 日本人と外国人の薬物動態の比較の項。

注3)臨床概要文 2.7.4 臨床的安全性の項。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較及び解析

2.7.2.3.1 性別の影響の検討

日本人健康被験者における点眼試験 5.3.3.1.1 (C-01*)

C-01* 試験では、性差を検討するための試験デザインではなかったが、ネパフェナク 0.1%群では、男女各 4 例ずつの計 8 例、また 0.3%群では、男性 3 例、女性 4 例の計 7 例であったことから、サブグループ分析を実施し、血漿中ネパフェナク及びアンフェナクの定常状態薬物動態における性差を検討した。

定常状態薬物動態

ネパフェナク点眼液 0.1%反復点眼時の血漿中ネパフェナク又はアンフェナクの薬物動態パラメータについて男女間の比較を行ったところ、いずれのパラメータにも統計学的に有意な差は認められなかった ($p \geq 0.0571$) が (表 2.7.2.3.1-1)、男性被験者におけるネパフェナクの AUC_{0-inf} は、女性に比べて約 2 倍、アンフェナクは 1.4 倍高かった。しかし、対象集団のサイズが小さく、かつデータのばらつきが大きかったため、この差に臨床上の意義はないものと考えられた。

表 2.7.2.3.1-1 日本人健康被験者におけるネパフェナク 0.1%反復点眼後（4 日目）の
血漿中ネパフェナク及びアンフェナクの男女別薬物動態パラメータ

血漿中薬物	パラメータ	男性 (N = 4)	女性 (N = 4)	p 値 ^{a)}
ネパフェナク	C_{max} (ng/mL)	0.251 ± 0.152 (0.0470 – 0.414)	0.156 ± 0.0639 (0.0699 – 0.219)	0.3429
	T_{max} (h)	0.29 ± 0.16 (0.17 – 0.50)	0.33 ± 0.13 (0.17 – 0.50)	0.9143
	AUC_{0-8} (ng·h/mL)	0.301 ± 0.129 (0.111 – 0.399)	0.150 ± 0.0808 (0.0495 – 0.216)	0.2000
	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	$0.407 \pm 0.0296^b)$ (0.387 – 0.441)	0.201 ± 0.0747 (0.0918 – 0.258)	0.0571
	$t_{1/2}$ (h)	$0.8 \pm 0.2b$ (0.6 – 1.0)	0.7 ± 0.1 (0.5 – 0.8)	0.4286
アンフェナク	C_{max} (ng/mL)	0.405 ± 0.227 (0.167 – 0.675)	0.359 ± 0.120 (0.219 – 0.465)	0.8857
	T_{max} (h)	0.69 ± 0.24 (0.50 – 1.00)	0.52 ± 0.17 (0.33 – 0.75)	0.4857
	AUC_{0-8} (ng·h/mL)	1.23 ± 0.249 (0.904 – 1.48)	0.894 ± 0.411 (0.581 – 1.46)	0.3429
	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	1.57 ± 0.167 (1.45 – 1.81)	1.15 ± 0.465 (0.785 – 1.77)	0.2000
	$t_{1/2}$ (h)	4.0 ± 1.5 (2.3 – 6.0)	2.7 ± 0.8 (1.9 – 3.6)	0.2286

a) : Wilcoxon の順位和検定

b) : N=3

ネパフェナク点眼液 0.3%反復点眼のネパフェナク又はアンフェナクの薬物動態パラメータについて男女間の比較を行ったところ、いずれのパラメータにも統計学的に有意な差は認められなかった ($p \geq 0.0857$) (表 2.7.2.3.1-2)。

表 2.7.2.3.1-2 日本人健康被験者におけるネパフェナク 0.3%反復点眼後（4 日目）の
血漿中ネパフェナク及びアンフェナクの男女別薬物動態パラメータ

血漿中薬物	パラメータ	男性 (N = 3)	女性 (N = 4)	p 値 ^{a)}
ネパフェナク	C _{max} (ng/mL)	0.636 ± 0.173 (0.437 – 0.757)	0.525 ± 0.267 (0.290 – 0.883)	0.6286
	T _{max} (h)	0.47 ± 0.24 (0.33 – 0.75)	0.47 ± 0.10 (0.33 – 0.55)	0.8286
	AUC ₀₋₈ (ng·h/mL)	1.16 ± 0.337 (0.781 – 1.43)	0.617 ± 0.353 (0.346 – 1.11)	0.1143
	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	1.20 ± 0.332 (0.824 – 1.46)	0.680 ± 0.349 (0.410 – 1.15)	0.1143
	t _{1/2} (h)	0.9 ± 0.2 (0.7 – 1.0)	0.6 ± 0.1 (0.6 – 0.7)	0.0857
アンフェナク	C _{max} (ng/mL)	1.16 ± 0.405 (0.908 – 1.63)	1.38 ± 0.797 (0.596 – 2.43)	0.8571
	T _{max} (h)	0.92 ± 0.14 (0.75 – 1.00)	0.75 ± 0.20 (0.50 – 1.00)	0.4000
	AUC ₀₋₈ (ng·h/mL)	3.64 ± 1.18 (2.95 – 5.01)	3.68 ± 2.37 (1.55 – 6.92)	0.8571
	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	4.53 ± 1.31 (3.71 – 6.04)	4.53 ± 2.74 (2.08 – 8.10)	0.8571
	t _{1/2} (h)	3.3 ± 0.5 (2.8 – 3.8)	4.1 ± 0.9 (3.1 – 4.8)	0.3429

a) : Wilcoxon の順位和検定

以上の結果より、ネパフェナク点眼液 0.1%又は 0.3%を 1 日 3 回点眼したときの定常状態での血漿中ネパフェナク及びアンフェナクの薬物動態における性差を検討した結果、見かけの性差は小さく、かつ臨床上的意義はないものと考えられた。

外国人健康被験者における点眼試験 5.3.3.1.2 (C-02*)

C-02* 試験は性差を検討するための試験デザインではなかったが、ネパフェナク 0.1%群の被験者数が男女各 8 例ずつであったため、サブグループ分析を実施し、血漿中ネパフェナク及びアンフェナクの定常状態薬物動態についての性差を検討した。

定常状態では、女性におけるネパフェナク及びアンフェナクの平均 C_{max} は男性に比べて高かった（ネパフェナク p=0.0256、アンフェナク p=0.1268）。また、ネパフェナクにおける女性の AUC₀₋₈ も男性に比べて大きく、統計学的に有意（p=0.0022）な差が認められたが、体重 70kg で補正したところ、見かけ上の差は大幅に縮小した（補正後 p≥0.1912）（表 2.7.2.3.1-3）。

表 2.7.2.3.1-3 外国人健康被験者にネパフェナク 0.1%を 1 日 3 回点眼した後の定常状態における血漿中ネパフェナクの男女別薬物動態パラメータ（平均±SD（範囲））

パラメータ	男性 (N = 8)	女性 (N = 8)	p 値 ^{a)}
C _{max} (ng/mL)	0.254 ± 0.089 (0.140 – 0.381)	0.366 ± 0.090 (0.254 – 0.523)	0.0256
C _{max, norm} [*] (ng/mL)	0.305 ± 0.095 (0.190 – 0.432)	0.351 ± 0.093 (0.245 – 0.481)	0.3416
T _{max} (h)	0.27 ± 0.12 (0.17 – 0.5)	0.23 ± 0.08 (0.17 – 0.33)	0.4790
AUC ₀₋₈ (ng·h/mL)	0.295 ± 0.091 (0.200 – 0.459)	0.440 ± 0.062 (0.364 – 0.546)	0.0022
AUC _{0-8, norm} [*] (ng·h/mL)	0.357 ± 0.105 (0.224 – 0.538)	0.426 ± 0.097 (0.280 – 0.580)	0.1912
t _{1/2} (h)	0.9 ± 0.3 (0.7 – 1.6)	1.0 ± 0.1 (0.8 – 1.2)	0.2623

a) : 2 標本 t-検定

* : 体重 70kg で補正した値

血漿中アンフェナク薬物動態は、表 2.7.2.3.1-4に示すように、いずれのパラメータも体重 70kg で補正の有無にかかわらず有意な差を示さなかった（p≥0.1268）。

表 2.7.2.3.1-4 外国人健康被験者にネパフェナク 0.1%を 1 日 3 回点眼した後の定常状態における血漿中アンフェナクの男女別薬物動態パラメータ（平均±SD（範囲））

パラメータ	男性 (N = 8)	女性 (N = 8)	p 値 ^{a)}
C _{max} (ng/mL)	0.376 ± 0.122 (0.179 – 0.537)	0.469 ± 0.107 (0.354 – 0.651)	0.1268
C _{max, norm} [*] (ng/mL)	0.455 ± 0.145 (0.242 – 0.648)	0.455 ± 0.134 (0.281 – 0.679)	0.9951
T _{max} (h)	0.52 ± 0.13 (0.35 – 0.83)	0.57 ± 0.16 (0.33 – 0.75)	0.5069
AUC ₀₋₈ (ng·h/mL)	0.963 ± 0.327 (0.382 – 1.34)	0.989 ± 0.257 (0.698 – 1.41)	0.8622
AUC _{0-8, norm} [*] (ng·h/mL)	1.17 ± 0.39 (0.517 – 1.52)	0.959 ± 0.310 (0.570 – 1.47)	0.2595
t _{1/2} (h)	1.7 ± 0.4 (1.2 – 2.3)	1.5 ± 0.3 (1.2 – 2.0)	0.2084

a) : 2 標本 t-検定

* : 体重 70kg で補正した値

2.7.2.3.2 日本人と外国人の薬物動態の比較

C-02* 試験及びC-01* 試験は、ともに単回及び反復点眼時の薬物動態を検討するための試験であり C-02* 試験では、外国人健康被験者にネパフェナク点眼液 0.1%又はプラセボ点眼液を、C-01* 試験では、日本人健康被験者にネパフェナク点眼液 0.1%、ネパフェナク点眼液 0.3%又はプラセボ点眼液を点眼した。

単回点眼後の薬物動態パラメータの一覧を表 2.7.2.3.2-1に示す。血漿中ネパフェナクの $T_{\max}$ 及び $t_{1/2}$ 値は、比較的ばらつきが少なく、かつ、ネパフェナクの用量の影響を受けなかった。C-02* 試験におけるネパフェナク点眼液 0.1%単回点眼後の血漿中ネパフェナクの $C_{\max}$ は、C-01* 試験の値に比べて約 70%、 $AUC_{0-\infty}$ では約 50%高かった。ネパフェナク点眼液 0.1%点眼後の血漿中アンフェナクの $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は両試験とも同様の値であり（差は 18%未満）、アンフェナクの $T_{\max}$ についても両試験間の結果に大きな差は認められなかった。C-01* 試験における 0.3%群のアンフェナクの平均 $t_{1/2}$ （3.1 時間）は、0.1%群の平均 $t_{1/2}$ より大きかったが、 $t_{1/2}$ の範囲が 0.1%群（0.9～5.5 時間）と 0.3%群（1.1～5.5 時間）で重なっていた。また、C-01* 試験で得られた結果から、ネパフェナク点眼液 0.1%又は 0.3%単回点眼では、血漿中ネパフェナク及びアンフェナクの $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は用量に比例することが示された。以上の結果から、ネパフェナクの点眼後の薬物動態は線形性を示すことが示唆された。

表 2.7.2.3.2-1 ネパフェナク 0.1%又は 0.3% 単回点眼後の血漿中ネパフェナク及びアンフェナクの薬物動態パラメータ（平均±SD（範囲））

試験番号	投与薬物	血漿中薬物	$C_{\max}$ (ng/mL)	$T_{\max}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
C-02* (外国人)	ネパフェナク 0.1% (N=16)	ネパフェナク	0.276 ± 0.146 (0.077 – 0.608)	0.21 ± 0.08 (0.17 – 0.37)	0.323 ± 0.126 (0.080 – 0.597)	1.1 ± 0.4 (0.4 – 2.1)
		アンフェナク	0.293 ± 0.107 (0.106 – 0.504)	0.48 ± 0.10 (0.33 – 0.75)	0.611 ± 0.164 (0.214 – 0.837)	1.5 ± 0.5 (0.9 – 3.0)
C-01* (日本人)	ネパフェナク 0.1% (N=8)	ネパフェナク	0.164 ± 0.0810 (0.0254 – 0.308)	0.25 ± 0.12 (0.17 – 0.50)	0.220 ± 0.0735* (0.156 – 0.353)	0.7 ± 0.2 * (0.5 – 1.1)
		アンフェナク	0.285 ± 0.143 (0.120 – 0.578)	0.53 ± 0.09 (0.50 – 0.75)	0.718 ± 0.398 (0.209 – 1.35)	1.8 ± 1.5 (0.9 – 5.5)
	ネパフェナク 0.3% (N=7)	ネパフェナク	0.420 ± 0.126 (0.294 – 0.664)	0.36 ± 0.11 (0.17 – 0.50)	0.631 ± 0.192 (0.394 – 0.960)	0.7 ± 0.3 (0.4 – 1.2)
		アンフェナク	0.875 ± 0.257 (0.570 – 1.21)	0.68 ± 0.19 (0.50 – 1.00)	2.44 ± 0.446 (1.80 – 3.20)	3.1 ± 1.3 (1.1 – 5.5)

* : N=7

C-02* 試験及びC-01* 試験での定常状態における薬物動態データを表 2.7.2.3.2-2に要約する。定常状態における薬物動態のデータを比較した結果、ネパフェナク及びアンフェナクの $T_{\max}$ 及び $t_{1/2}$ は、両試験間で差が小さく、かつネパフェナクの用量に依存しないことが示された。ネパフェナク点眼液 0.1%点眼後の血漿中ネパフェナクの $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ について、C-02* 試験で得られた値とC-01* 試験の値を比較した結果、C-02* 試験の $C_{\max}$ はC-01* 試験に比べて約 50%、同様に $AUC_{0-\infty}$ は約 30%高かった。血漿中アンフェナクの $C_{\max}$ はC-02* 試験で約 10%高く、アンフェナク $AUC_{0-\infty}$ はC-01* 試験で約 30%高かった。 $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の範囲は、ネパフェナクとアンフェナクの間でかなりの部分重なり、試験間に大きな差は認められなかった。

日本人と外国人の間で AUC に差異があるが、これは各被験者間の値のばらつきが大きかったことと関係していると考えられる。また、日本人と外国人の安全性プロファイルに臨床的に問題と

なる差異は認められなかった^{注)}ことからこの差は本剤の安全性に影響を与えるものではないと考える。

これら試験の結果から、1日3回点眼では2日目に定常状態に達し、また血漿中薬物の蓄積はないことが示された。また、ネパフェナク点眼液 0.1%点眼後のネパフェナク又はアンフェナクへの全身曝露量には、臨床上意義のある人種差はないことが示された。

表 2.7.2.3.2-2 ネパフェナク 0.1%及び 0.3%反復点眼後の定常状態における血漿中ネパフェナク及びアンフェナクの薬物動態パラメータ（平均±SD（範囲））

試験番号	投与薬物	血漿中薬物	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
C-02* (外国人)	ネパフェナク 0.1% (N=16)	ネパフェナク	0.310 ± 0.104 (0.140 – 0.523)	0.25 ± 0.10 (0.17 – 0.50)	0.371 ± 0.109 (0.201 – 0.548)	0.9 ± 0.2 (0.7 – 1.6)
		アンフェナク	0.422 ± 0.121 (0.179 – 0.651)	0.55 ± 0.14 (0.33 – 0.83)	1.03 ± 0.314 (0.390 – 1.45)	1.6 ± 0.3 (1.2 – 2.3)
C-01* (日本人)	ネパフェナク 0.1% (N=8)	ネパフェナク	0.203 ± 0.119 (0.0470 – 0.414)	0.31 ± 0.14 (0.17 – 0.50)	0.290 ± 0.123 * (0.0918 – 0.441)	0.7 ± 0.2 * (0.5 – 1.0)
		アンフェナク	0.382 ± 0.170 (0.167 – 0.675)	0.60 ± 0.21 (0.33 – 1.00)	1.36 ± 0.396 (0.785 – 1.81)	3.3 ± 1.3 (1.9 – 6.0)
	ネパフェナク 0.3% (N=7)	ネパフェナク	0.572 ± 0.222 (0.290 – 0.883)	0.47 ± 0.16 (0.33 – 0.75)	0.902 ± 0.418 (0.410 – 1.46)	0.7 ± 0.2 (0.6 – 1.0)
		アンフェナク	1.29 ± 0.621 (0.596 – 2.43)	0.82 ± 0.19 (0.50 – 1.00)	4.53 ± 2.08 (2.08 – 8.10)	3.7 ± 0.8 (2.8 – 4.8)

* : N=7

2.7.2.3.3 点眼及び経口投与後の血漿中薬物動態の比較

アンフェナクナトリウムは、1986年にフェナゾックス®カプセル（アンフェナクナトリウム 50 mg、1日4回、明治製菓株式会社）として本邦で市販されている。健康被験者（n=4）に、アンフェナクナトリウムを 100 mg 単回経口投与した後の血漿中平均 C_{max} 及び AUC は、それぞれ 5.62 ± 4.14 µg/mL 及び 6.11 ± 5.12 µg·h/mL であった^{参考文献7)}。また、健康被験者にアンフェナク 50 mg 又は 100 mg を経口投与したところ、平均 C_{max} はそれぞれ 0.7 µg/mL 及び 0.8 µg/mL であった^{参考文献3)}。

日本人被験者（C-01*）にネパフェナク点眼液 0.1%を両眼に1日3回点眼した後の定常状態における血漿中アンフェナクの平均 C_{max}（0.382 ± 0.170 ng/mL）は、その安全性がすでに確立している 50 mg アンフェナクナトリウム経口投与時の平均 C_{max}（0.7 µg/mL）の約 1/1800 であった^{参考文献3)}。通常、白内障手術は片眼ずつ行われることから、ネパフェナク点眼液 0.1%は片眼に点眼となるため、本剤の安全性マージンは、C-01* 試験の 1800 倍よりも大きいと考えられる。

2.7.2.3.4 総括結論

ネパフェナク点眼液 0.1%又は 0.3%を用いた臨床薬理試験の結果より、下記の結論を得た。

注) 臨床概要文、2.7.4 臨床的安全性の項。

*新薬承認情報提供時に置き換え

- ・ ネパフェナクは、点眼後、眼組織中の加水分解酵素によりアミド基が加水分解され、薬理活性を持つアンフェナクに変換された（参考文献1、C-02*、C-01*、C-04*）。
- ・ 外国人健康被験者（C-02* 試験）における定常状態での血漿中ネパフェナクの平均 $C_{\max}$ (0.310 ± 0.104 ng/mL) より 3000 倍高い濃度まで CYP アイソザイムの特異的基質代謝阻害を検討したが、影響は認められなかった。このことから、ネパフェナクは、CYP 代謝に関わる併用薬と薬物相互作用を引き起こす可能性は低いことが示唆された（RP-61*）。
- ・ ネパフェナク点眼液 0.1%又は 0.3%を両眼に 1 日 3 回点眼したところ、日本人、外国人ともに血漿中薬物はほとんどの被験者において定量可能であり、低レベルの血漿中ネパフェナク及びアンフェナク濃度がそれぞれ投与後 2 時間及び 5 時間までに検出された（C-02*、C-01*）。
- ・ ネパフェナク点眼液 0.1%又は 0.3%を 1 日 3 回点眼した際、日本人、外国人ともに投与 2 日目までに定常状態に達し、ネパフェナク又はアンフェナクの血漿中への蓄積は認められなかった（C-02*、C-01*）。
- ・ ネパフェナク点眼液 0.1%又は 0.3%を日本人健康被験者に単回又は 1 日 3 回反復点眼した後の血漿中ネパフェナク及びアンフェナクの平均 AUC と $C_{\max}$ は、用量に比例して増加した（C-01*）。
- ・ ネパフェナク点眼液 0.1%を日本人健康被験者の両眼に 1 日 3 回点眼した際の定常状態における血漿中アンフェナクの平均 $C_{\max}$ (0.382 ± 0.170 ng/mL) は、アンフェナクナトリウム 50 mg 単回経口投与時の平均 $C_{\max}$ (0.7 µg/mL) の 1/1800 未満であった（C-01*）。
- ・ ネパフェナク点眼液 0.1%点眼後の血漿中ネパフェナク及びアンフェナクの薬物動態の性差は、日本人、外国人ともに小さく、臨床上の意義はないものと考えられた（C-02*、C-01*）。
- ・ ネパフェナク点眼液 0.1%又は ketorolac 点眼液 0.4%を外国人患者に点眼したときの房水中アンフェナクと ketorolac の AUC_{0-1} 及び $T_{\max}$ 時の濃度は類似していた。また、房水中ネパフェナクの AUC_{0-1} は、アンフェナク、ketorolac の 6 倍以上高かった（C-04*）。
- ・ 投与後 168 時間までの尿中及び糞中への総平均放射能回収率は 91.7%であった。尿中排泄が主な排出経路で 85.5%を占め、糞中排泄は 6.20%であった（C-03*）。
- ・ ^{14}C -ネパフェナクを単回経口投与した後、放射能はすばやく吸収された。最高総放射能濃度は、血漿中で投与後 0.80 ± 0.18 時間、全血中で 0.84 ± 0.28 時間で認められた（C-03*）。
- ・ 血漿中及び全血中の全放射能濃度は、1 相性で低下した。血漿中からの平均消失半減期 ($t_{1/2}$) は、 4.69 ± 2.70 時間であった（C-03*）。

2.7.2.4 特殊試験

特殊試験は実施しなかった。

2.7.2.5 付録

表 2.7.2.5-1 ネパフエナク点眼液単回点眼後のネパフエナクの血漿中薬物動態パラメータ（平均±SD（範囲））

試験番号	投与量	投与回数	被験者	N	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC ₀₋₈ (ng·h/mL)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	添付資料 番号
C-02*	ネパフエナク 0.1%	TID	全被験者	16	0.276 ± 0.146 (0.077 – 0.608)	0.21 ± 0.08 (0.17 – 0.37)	0.241 ± 0.090 ^{a), b)} (0.111 – 0.406)	0.323 ± 0.126 (0.080 – 0.597)	1.1 ± 0.4 (0.4 – 2.1)	5.3.3.1.2
			男性被験者	8	ND	ND	ND	ND	ND	
			女性被験者	8	ND	ND	ND	ND	ND	
C-01*	ネパフエナク 0.1%	TID	全被験者	8	0.164 ± 0.0810 (0.0254 – 0.308)	0.25 ± 0.12 (0.17 – 0.50)	0.143 ± 0.0922 (0.0020 – 0.315)	0.220 ± 0.0735 ^{c)} (0.156 – 0.353)	0.7 ± 0.2 ^{c)} (0.5 – 1.1)	5.3.3.1.1
			男性被験者	4	0.160 ± 0.0431 (0.117 – 0.211)	0.29 ± 0.16 (0.17 – 0.50)	0.146 ± 0.0543 (0.100 – 0.220)	0.198 ± 0.0565 (0.156 – 0.281)	0.8 ± 0.2 (0.6 – 1.1)	
			女性被験者	4	0.168 ± 0.116 (0.0254 – 0.308)	0.21 ± 0.08 (0.17 – 0.33)	0.139 ± 0.130 (0.0020 – 0.315)	0.249 ± 0.0959 ^{d)} (0.164 – 0.353)	0.6 ± 0.2 ^{d)} (0.5 – 0.8)	
	ネパフエナク 0.3%	TID	全被験者	7	0.420 ± 0.126 (0.294 – 0.664)	0.36 ± 0.11 (0.17 – 0.50)	0.589 ± 0.193 (0.379 – 0.920)	0.631 ± 0.192 (0.394 – 0.960)	0.7 ± 0.3 (0.4 – 1.2)	
			男性被験者	3	0.361 ± 0.078 (0.294 – 0.446)	0.39 ± 0.10 (0.33 – 0.50)	0.653 ± 0.234 (0.487 – 0.920)	0.692 ± 0.236 (0.513 – 0.960)	0.9 ± 0.3 (0.6 – 1.2)	
			女性被験者	4	0.464 ± 0.147 (0.333 – 0.664)	0.33 ± 0.13 (0.17 – 0.50)	0.542 ± 0.176 (0.379 – 0.783)	0.586 ± 0.173 (0.394 – 0.809)	0.5 ± 0.1 (0.4 – 0.6)	

a) : AUC₀₋₂, b) : N=15, c) : N=7, d) : N=3, ND : Not Determined

表 2.7.2.5-2 ネパフェナク点眼液反復点眼後のネパフェナクの血漿中薬物動態パラメータ（平均±SD（範囲））

試験番号	投与量	投与回数	被験者	N	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC ₀₋₈ (ng·h/mL)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	添付資料 番号
C-02*	ネパフェナク 0.1%	TID	全被験者	16	0.310 ± 0.104 (0.140 – 0.523)	0.25 ± 0.10 (0.17 – 0.50)	0.368 ± 0.106 (0.200 – 0.546)	0.371 ± 0.109 (0.201 – 0.548)	0.9 ± 0.2 (0.7 – 1.6)	5.3.3.1.2
			男性被験者	8	0.254 ± 0.089 (0.140 – 0.381)	0.27 ± 0.12 (0.17 – 0.50)	0.295 ± 0.091 (0.200 – 0.459)	ND	0.9 ± 0.3 (0.7 – 1.6)	
			女性被験者	8	0.366 ± 0.090 (0.254 – 0.523)	0.23 ± 0.08 (0.17 – 0.33)	0.440 ± 0.062 (0.364 – 0.546)	ND	1.0 ± 0.1 (0.8 – 1.2)	
C-01*	ネパフェナク 0.1%	TID	全被験者	8	0.203 ± 0.119 (0.0470 – 0.414)	0.31 ± 0.14 (0.17 – 0.50)	0.226 ± 0.128 (0.0495 – 0.399)	0.290 ± 0.123 ^{a)} (0.0918 – 0.441)	0.7 ± 0.2 ^{a)} (0.5 – 1.0)	5.3.3.1.1
			男性被験者	4	0.251 ± 0.152 (0.0470 – 0.414)	0.29 ± 0.16 (0.17 – 0.50)	0.301 ± 0.129 (0.111 – 0.399)	0.407 ± 0.0296 ^{b)} (0.387 - 0.441)	0.8 ± 0.2 ^{b)} (0.6 – 1.0)	
			女性被験者	4	0.156 ± 0.0639 (0.0699 – 0.219)	0.33 ± 0.13 (0.17 – 0.50)	0.150 ± 0.0808 (0.0495 – 0.216)	0.201 ± 0.0747 (0.0918 – 0.258)	0.7 ± 0.1 (0.5 – 0.8)	
	ネパフェナク 0.3%	TID	全被験者	7	0.572 ± 0.222 (0.290 – 0.883)	0.47 ± 0.16 (0.33 – 0.75)	0.848 ± 0.429 (0.346 – 1.43)	0.902 ± 0.418 (0.410 – 1.46)	0.7 ± 0.2 (0.6 – 1.0)	
			男性被験者	3	0.636 ± 0.173 (0.437 – 0.757)	0.47 ± 0.24 (0.33 – 0.75)	1.16 ± 0.337 (0.781 – 1.43)	1.20 ± 0.332 (0.824 – 1.46)	0.9 ± 0.2 (0.7 - 1.0)	
			女性被験者	4	0.525 ± 0.267 (0.290 – 0.883)	0.47 ± 0.10 (0.33 – 0.55)	0.617 ± 0.353 (0.346 – 1.11)	0.680 ± 0.349 (0.410 – 1.15)	0.6 ± 0.1 (0.6 – 0.7)	

a) : N=7; b) : N=3; ND : Not Determined

表 2.7.2.5-3 ネパフェナク点眼液単回投与後のアンフェナクの血漿中薬物動態パラメータ（平均±SD（範囲））

試験番号	投与量	投与回数	被験者	N	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC ₀₋₈ (ng·h/mL)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	添付資料 番号
C-02*	ネパフェナク 0.1%	TID	全被験者	16	0.293 ± 0.107 (0.106 – 0.504)	0.48 ± 0.10 (0.33 – 0.75)	0.487 ± 0.117 ^{a),b)} (0.267 – 0.706)	0.611 ± 0.164 (0.214 – 0.837)	1.5 ± 0.5 (0.9 – 3.0)	5.3.3.1.2
			男性被験者	8	ND	ND	ND	ND	ND	
			女性被験者	8	ND	ND	ND	ND	ND	
C-01*	ネパフェナク 0.1%	TID	全被験者	8	0.285 ± 0.143 (0.120 – 0.578)	0.53 ± 0.09 (0.50 – 0.75)	0.559 ± 0.332 (0.0930 – 1.18)	0.718 ± 0.398 (0.209 – 1.35)	1.8 ± 1.5 (0.9 – 5.5)	5.3.3.1.1
			男性被験者	4	0.261 ± 0.0696 (0.167 – 0.328)	0.56 ± 0.13 (0.50 – 0.75)	0.567 ± 0.128 (0.437 – 0.691)	0.762 ± 0.295 (0.511 – 1.14)	2.4 ± 2.2 (0.9 – 5.5)	
			女性被験者	4	0.309 ± 0.203 (0.120 – 0.578)	0.50 ± 0.0 (0.50 – 0.50)	0.551 ± 0.490 (0.0930 – 1.18)	0.675 ± 0.527 (0.209 – 1.35)	1.3 ± 0.4 (0.9 – 1.6)	
	ネパフェナク 0.3%	TID	全被験者	7	0.875 ± 0.257 (0.570 – 1.21)	0.68 ± 0.19 (0.50 – 1.00)	2.09 ± 0.415 (1.65 – 2.77)	2.44 ± 0.446 (1.80 – 3.20)	3.1 ± 1.3 (1.1 – 5.5)	
			男性被験者	3	0.619 ± 0.0667 (0.570 – 0.695)	0.67 ± 0.14 (0.50 – 0.75)	1.84 ± 0.167 (1.65 – 1.97)	2.29 ± 0.0833 (2.22 – 2.38)	3.7 ± 1.6 (2.6 – 5.5)	
			女性被験者	4	1.07 ± 0.119 (0.960 – 1.21)	0.69 ± 0.24 (0.50 – 1.00)	2.27 ± 0.467 (1.68 – 2.77)	2.56 ± 0.592 (1.80 – 3.20)	2.7 ± 1.0 (1.1 – 3.4)	

a) : AUC₀₋₃; b) : N=14; ND : Not Determined

表 2.7.2.5-4 ネパフェナク点眼液反復点眼後のアンフェナクの血漿中薬物動態パラメータ平均±SD (範囲)

試験番号	投与量	投与回数	被験者	N	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC ₀₋₈ (ng·h/mL)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	添付資料 番号
C-02*	ネパフェナク 0.1%	TID	全被験者	16	0.422 ± 0.121 (0.179 – 0.651)	0.55 ± 0.14 (0.33 – 0.83)	0.976 ± 0.284 (0.382 – 1.41)	1.03 ± 0.314 (0.390 – 1.45)	1.6 ± 0.3 (1.2 – 2.3)	5.3.3.1.2
			男性被験者	8	0.376 ± 0.122 (0.179 – 0.537)	0.52 ± 0.13 (0.35 – 0.83)	0.963 ± 0.327 (0.382 – 1.34)	ND	1.7 ± 0.4 (1.2 – 2.3)	
			女性被験者	8	0.469 ± 0.107 (0.354 – 0.651)	0.57 ± 0.16 (0.33 – 0.75)	0.989 ± 0.257 (0.698 – 1.41)	ND	1.5 ± 0.3 (1.2 – 2.0)	
C-01*	ネパフェナク 0.1%	TID	全被験者	8	0.382 ± 0.170 (0.167 – 0.675)	0.60 ± 0.21 (0.33 – 1.00)	1.06 ± 0.361 (0.581 – 1.48)	1.36 ± 0.396 (0.785 – 1.81)	3.3 ± 1.3 (1.9 – 6.0)	5.3.3.1.1
			男性被験者	4	0.405 ± 0.227 (0.167 – 0.675)	0.69 ± 0.24 (0.50 – 1.00)	1.23 ± 0.249 (0.904 – 1.48)	1.57 ± 0.167 (1.45 – 1.81)	4.0 ± 1.5 (2.3 – 6.0)	
			女性被験者	4	0.359 ± 0.120 (0.219 – 0.465)	0.52 ± 0.17 (0.33 – 0.75)	0.894 ± 0.411 (0.581 – 1.46)	1.15 ± 0.465 (0.785 – 1.77)	2.7 ± 0.8 (1.9 – 3.6)	
	ネパフェナク 0.3%	TID	全被験者	7	1.29 ± 0.621 (0.596 – 2.43)	0.82 ± 0.19 (0.50 – 1.00)	3.67 ± 1.81 (1.55 – 6.92)	4.53 ± 2.08 (2.08 – 8.10)	3.7 ± 0.8 (2.8 – 4.8)	
			男性被験者	3	1.16 ± 0.405 (0.908 – 1.63)	0.92 ± 0.14 (0.75 – 1.00)	3.64 ± 1.18 (2.95 – 5.01)	4.53 ± 1.31 (3.71 – 6.04)	3.3 ± 0.5 (2.8 – 3.8)	
			女性被験者	4	1.38 ± 0.797 (0.596 – 2.43)	0.75 ± 0.20 (0.50 – 1.00)	3.68 ± 2.37 (1.55 – 6.92)	4.53 ± 2.74 (2.08 – 8.10)	4.1 ± 0.9 (3.1 – 4.8)	

ND : Not Determined

2.7.3 臨床的有効性の概要

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 背景

有効性の評価に用いた 10 試験の概略を表 2.7.3.1.1-1 に示す。ネパフェナク点眼液 0.1%の眼科手術後における術後炎症及び眼痛に対する有効性の評価は、国内で実施された臨床試験 3 試験及び海外で実施された臨床試験 6 試験の結果を用いて行った。また、白内障術後に発症し、術後炎症に起因するとされている CME の防止効果を検討した国内試験についても併せて評価した。

国内でネパフェナク点眼液 0.1%の開発をするにあたり、これまでに米国で実施された臨床試験成績を精査し、国内における開発戦略及び臨床データパッケージの構成について検討した。そこで、第Ⅰ相試験開始前相談を実施し、国内における開発戦略及び臨床データパッケージの妥当性、並びに第Ⅱ相試験実施計画案について医薬品医療機器総合機構に助言を求め、助言をもとに国内ではプラセボ対照試験 (C-05*) から実施することとした。

国内における臨床データパッケージは、国内で実施された C-05* 試験、C-06* 試験、C-07* 試験、C-08* 試験及び海外で実施された C-11* 試験、C-09* 試験、C-10* 試験、C-12* 試験、C-14* 試験、C-13* 試験より構成する。

表 2.7.3.1.1-1 国内及び海外で実施された臨床試験の一覧表

試験番号 試験の種類	試験デザイン／データセット	対象	投与群	被験者数 ^a	用法・用量	点眼期間
C-11* 有効性 安全性	無作為化、二重遮蔽、 プラセボ対照、並行群間比較 ITT	外国人 白内障手術施行患者	ネパフエナク 0.03% ネパフエナク 0.1% ネパフエナク 0.3% プラセボ	70 70 68 72	1回1滴1日4回	14日間
C-09* 有効性 安全性	無作為化、二重遮蔽、 プラセボ対照、並行群間比較 ITT	外国人 白内障手術施行患者	ネパフエナク 0.003% ネパフエナク 0.01% ネパフエナク 0.03% ネパフエナク 0.1% プラセボ	40 41 37 40 39	1回1滴1日4回	14日間
C-10* 至適点眼回数 有効性 安全性	無作為化、二重遮蔽、 プラセボ対照、並行群間比較 ITT	外国人 白内障手術施行予定患者	ネパフエナク 0.1% プラセボ	154 58	1回1滴、1日1回 (N=48) 1回1滴、1日2回 (N=50) 1回1滴、1日3回 (N=56) 1回1滴、1日1、2、3回	16日間
C-12* 有効性 安全性	無作為化、二重遮蔽、 プラセボ対照、並行群間比較 ITT	外国人 白内障手術施行予定患者	ネパフエナク 0.1% プラセボ	243 233	1回1滴1日3回	16日間
C-05* 有効性 安全性	無作為化、二重遮蔽、 プラセボ対照、並行群間比較 ITT	日本人 白内障手術施行予定患者	ネパフエナク 0.1% プラセボ	106 105	1回1滴1日3回	16日間
C-13* 有効性 安全性	無作為化、評価者・患者遮蔽、 実薬・プラセボ対照、並行群 間比較 ITT	外国人 白内障手術施行予定患者	ネパフエナク 0.1% ketorolac 0.5% プラセボ	76 73 76	1回1滴1日3回	23日間
C-06* 有効性 安全性	無作為化、二重遮蔽、 実薬対照、並行群間比較 PP	日本人 白内障手術施行予定患者	ネパフエナク 0.1% ジクロフェナク 0.1%	232 235	1回1滴1日3回	16日間 15日間
C-08* 有効性 安全性	無作為化、二重遮蔽、 実薬対照、並行群間比較 ITT	日本人 白内障手術施行予定患者	ネパフエナク 0.1% フルオロメトロン 0.1%	30 29	1回1滴1日3回	37日間
C-14* 有効性 安全性	無作為化、評価者・患者遮蔽、 実薬対照、並行群間比較 PP	外国人 白内障手術施行予定患者	ネパフエナク 0.1% ketorolac 0.4%	127 129	1回1滴1日3回 1回1滴1日4回	16日～ 30日間
C-07* 有効性 安全性	オープン試験 ITT	日本人 眼科手術予定患者	ネパフエナク 0.1%	111	1回1滴1日3回	16日～30日間

a) 主要な解析に用いたデータセットの症例数

2.7.3.1.2 治験デザインの概観

2.7.3.1.2.1 国内で実施された臨床試験の要約

国内では白内障術後の炎症及び眼痛を検討した試験として、C-05* 試験及びC-06* 試験、白内障術後の CME の発症防止を検討した試験としてC-08* 試験の3試験が実施された。また、白内障手術以外の内眼手術及びレーザー手術後の炎症及び眼痛の検討をした C-07* 試験が実施された。

(1) 対象

C-05* 試験では、プラセボ対照試験であることから、強い炎症を引き起こす可能性のある術式を除外するため、比較的手術侵襲の少ない超音波乳化吸引術に限定し「超音波乳化吸引術による白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術施行予定患者」を対象とした。C-06* 試験では、市販後の臨床使用に近い有効性データを得るため、術式に関する制限は設けず、「水晶体再建術及び眼内レンズ挿入術施行予定の白内障患者」を対象とした。C-07* 試験では、術後炎症に対する治療が必要であり、かつ炎症の評価が可能な手術として内眼手術では硝子体手術及び線維柱帯切除術、レーザー手術ではレーザー虹彩切開術、レーザー線維柱帯形成術及びレーザー後囊切開術を選択した。C-08* 試験は、手術侵襲の程度により CME の発症率に影響が出る可能性があるため、術式を超音波乳化吸引術に限定し、「超音波乳化吸引術による水晶体再建術及び眼内レンズ挿入術施行予定の白内障患者」とした。

C-06* 試験では、対象患者を「水晶体再建術及び眼内レンズ挿入術施行予定患者」とし、白内障摘出術として行われる全ての術式を対象とした。ネパフェナク 0.1%群に 237 例及びジクロフェナク 0.1%群に 240 例の症例が登録された。このうち手術情報が得られた症例はネパフェナク 0.1%群 235 例、ジクロフェナク 0.1%群 237 例であった。ジクロフェナク 0.1%群の 237 例は全て超音波乳化吸引術で手術が施行された。ネパフェナク 0.1%群は、超音波乳化吸引術が 234 例、囊外白内障摘出術が 1 例（症例 0432）であった。

症例 0432 は、術中合併症として後囊破裂及び前房出血が生じ、治験が中止となった。治験が中止となった症例は、その時点で中止時検査を行うこととなっていたが、手術日に中止したため中止時検査が行えなかった。さらに、翌日以降は眼圧上昇が認められたため散瞳ができず、眼圧が正常域に戻るまで中止時検査は見送られた。手術後 56 日目に眼圧が正常域となり中止時検査が行われた。本症例は手術日から術後 56 日目まで有効性に関する検査観察が行われていないことから、有効性の解析対象例から除外された。

症例 0432 に有害事象の発現はなかった。術中術後に発現した症状としては、後囊破裂、前房出血、眼圧上昇であったが、これらは手術に起因するものであると考えられた。安全性に関する調査項目については、手術後 56 日目の検査であったため、異常所見は認められなかった。

以上のように、囊外白内障摘出術で手術が施行された症例は 1 例のみであったため、本試験からは術式と有効性及び安全性の関係を示すことはできなかった。

(2) 用法・用量、投与期間

国内及び海外で実施された臨床試験の一覧表（表 2.7.3.1.1-1）に、使用された点眼液の濃度、点眼回数、点眼期間を示す。国内で実施された 4 試験は全てネパフェナク点眼液 0.1%濃度を用い、1 回 1 滴、1 日 3 回を対象眼に点眼した。ただし、手術当日の点眼は 4 回とし、術前 3 回及び術後 1 回点眼することとした。投与期間は、白内障手術における術後炎症及び眼痛に対する試験（C-05*、C-06*）は手術前日から術後 14 日目まで、白内障手術以外の眼科手術における術後炎症及び眼痛に対する試験（C-07*）では、各種眼科手術による侵襲及び炎症の程度を考慮し、十分に評価可能な日数を設定し、手術前日から最長術後 28 日目までとした。ただし、C-07* 試験については、術後 14 日又は 21 日来院日の時点で炎症の治癒及び眼痛の消失が確認された場合は点眼を終了し、早期完了とした。白内障術後の CME の防止を検討した試験（C-08*）では、CME の発症は術後 5 週目が最も多いため^{参考文献8) 参考文献9)}、手術前日から術後 5 週目までとした。

(3) 対照薬

C-05* 試験では、対照薬としてプラセボ点眼液が用いられた。C-06* 試験ではジクロフェナクナトリウム点眼液 0.1%が対照薬として用いられた。

C-08* 試験の対照薬について、既存の点眼用 NSAIDs であるジクロフェナクナトリウム点眼液、インドメタシン点眼液、ブロムフェナク水和物点眼液及びプラノプロフェン点眼液の効能・効果は、術後の炎症症状、術後合併症の防止等であるが（表 2.7.3.1.2.1-1）、いずれも嚢胞様黄斑浮腫（CME）の発症が多く認められる術後 4～6 週目の観察は治験において行われておらず、術後の CME 防止効果も検討されていない。したがって、いずれの薬剤も効能・効果に CME 防止効果は含まれていないと判断した。このことから、本来ならば、術後の CME 防止効果を検討するためにプラセボを対照に優越性を検証する必要がある。しかしながら、術後 5 週間プラセボ投与を行うことによる被験者への倫理的な問題も懸念される。また、プラセボを用いた場合、術後炎症によって多くの中止例が出現し、CME の評価に支障を来すおそれがある。そのため、既報告^{参考文献10)}と同様に CME 発現防止効果は必ずしも高くはないが、ステロイド剤として抗炎症効果を有するフルオロメトロン点眼液 0.1%を対照薬として選択した。なお、フルオロメトロン点眼液はプラセボの代替の位置づけであることから、非劣性ではなく、優越性を検証することとした。

表 2.7.3.1.2.1-1 点眼用 NSAIDs の効能・効果名

薬剤名	効能・効果名
ジクロフェナクナトリウム点眼液	白内障手術時における下記症状の防止 術後の炎症症状、術中・術後合併症
インドメタシン点眼液	白内障手術時における下記症状の防止 術中の縮瞳、術後の炎症症状、術中・術後合併症
ブロムフェナクナトリウム水和物点眼液	外眼部及び前眼部の炎症性疾患の対症療法〔眼瞼炎、結膜炎、強膜炎（上強膜炎を含む）、術後炎症〕
プラノプロフェン点眼液	外眼部及び前眼部の炎症性疾患の対症療法（眼瞼炎、結膜炎、角膜炎、強膜炎、上強膜炎、前眼部ブドウ膜炎、術後炎症）

(4) 主要評価項目

表 2.7.3.1.2.3-1 に各試験の評価項目を示す。C-05* 試験、C-06* 試験及びC-07* 試験は、細隙灯顕微鏡を用いセル及びフレアを観察し、治癒率を算出した。C-05* 試験及びC-07* 試験は、治癒率及び眼無痛率を主要評価項目とした。C-06* 試験は、対照薬となるジクロフェナクナトリウム点眼液 0.1%に眼痛の適応症がないため、治癒率のみを主要評価項目とした。C-08* 試験は蛍光眼底造影による CME の発症率（三宅分類^{参考文献 10}）で I° 以上の割合）を主要評価項目とした。

(5) 非劣性限界値の設定根拠

C-06* 試験の実対照薬であるジクロフェナクには治癒率に対するプラセボと比較した成績がなかったため、C-06* 試験に先立ち国内で実施したプラセボ対照試験（C-05* ）におけるネパフェナク点眼液 0.1%とプラセボとの治癒率の差（術後 14 日目の治癒率 [Per protocol]：ネパフェナク群 74.2%、プラセボ群 34.6%）である 39.6%の 1/2（19.8%）より小さい^{参考文献11} 15%を非劣性限界値の大きさとして設定した。

2.7.3.1.2.2 海外で実施された臨床試験の要約

白内障患者を対象とした 6 試験（C-11* 、C-09* 、C-10* 、C-12* 、C-14* 、C-13* ）でネパフェナク点眼液 0.1%の有効性の評価を行った。

(1) 対象

C-11* 試験、C-09* 試験、C-10* 試験、C-12* 試験、C-14* 試験及びC-13* 試験は、白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術施行患者又は予定患者を対象に実施された。

(2) 用法・用量、投与期間

国内及び海外で実施された臨床試験の一覧表（表 2.7.3.1.1-1）に、使用された点眼液の濃度、点眼回数、点眼期間を示す。用量反応試験（C-11* 、C-09* ）では、0.003%から 0.3%までの濃度を用い、点眼回数を 1 日 4 回とした。点眼回数を検討した試験（C-10* ）では、0.1%点眼液が用いられ、点眼回数を 1 日 1 回から 3 回とした。他の試験（C-12* 、C-14* 、C-13* ）は 0.1%濃度を用い、点眼回数を 1 日 3 回とした。投与期間は、14 日から最長 30 日とした。

(3) 対照薬

C-14* 試験では ketorolac 点眼液 0.4%が用いられ、C-13* 試験ではプラセボ点眼液及び ketorolac 点眼液 0.5%が用いられた。他の試験についてはプラセボ点眼液が用いられた。

(4) 主要評価項目

表 2.7.3.1.2.3-1 に各試験の評価項目を示す。C-11* 試験及びC-09* 試験は、セルスコアの平

均値、フレアスコアの平均値及び炎症スコアの平均値のベースラインからの変化量を主要な評価とした。C-10* 試験は無効率、C-12* 試験及びC-13* 試験は治癒率、C-14* 試験は奏功率を主要評価項目とした。

2.7.3.1.2.3 日米の評価項目及び評価基準の比較

国内及び海外で実施された臨床試験の有効性に関する評価を細隙灯顕微鏡によるセルスコア、フレアスコア及び眼痛スコアを用いて評価した。国内ではこれらに加え、レーザーフレアセルメーターによる炎症の評価を行った。C-08* 試験では、CME の評価に蛍光眼底造影、光干渉断層計を用いた。国内におけるセル、フレア及び眼痛の評価は、海外で実施された臨床試験の評価法に準じたスコアを用いて評価した。眼痛に関しては眼無痛率として集計した。表 2.7.3.1.2.3-1、表 2.7.3.1.2.3-2、表 2.7.3.1.2.3-3、表 2.7.3.1.2.3-4 にそれぞれ各試験の主要評価項目及び副次評価項目、評価項目の説明、評価基準（セル、フレア、眼痛）、CME の評価基準を示す。

表 2.7.3.1.2.3-1 各試験の評価項目

	国内				海外					
	C-05* 第Ⅱ相	C-06* 第Ⅲ相	C-07* 第Ⅲ相	C-08* 第Ⅲ相	C-11* 第Ⅲ相	C-09* 第Ⅱ相	C-10* 第Ⅲ相	C-12* 第Ⅲ相	C-14* 第Ⅲ相	C-13* 第Ⅲ相
治癒率 1	●	●						●		●
治癒率 2			●							
治癒率 3					○	○				
各来院日における治癒率 1	△	△					△	△		△
各来院日における治癒率 2									○	
奏功率									●	△
各来院日における奏功率 1							○			
各来院日における奏功率 2									○	
無効率 1	○	○	○				●	○		○
無効率 2									○	
無効率 3					○	○				
重症率							○	○	○	○
セルスコア	○	○	○	○			○	△	○	△
フレアスコア	○	○	○	○			○	△	○	△
炎症スコア 1	○	○	○				○	△	○	△
炎症スコア 2										○
セルスコアの変化量					●	●				
フレアスコアの変化量					●	●				
炎症スコアの変化量					●	●				
レーザーフレアセルメーターによるセル数	△									
レーザーフレアセルメーターによるフレア値	△	○	○	○						
術後 5 週目までの CME の発症率				●						
中心窩網膜厚				○						
眼無痛率	●	○	●				△			
無痛率	△	△					△	○	○	○
眼痛スコア（医師評価）			○						○	○
眼痛 VAS スコア（患者評価）									○	△

●：主要評価項目、○：副次評価項目、△：探索的評価項目

表 2.7.3.1.2.3-2 評価項目の説明

評価項目	評価項目の説明
治癒率 1	術後 14 日目におけるセルスコア及びフレアスコアが 0 であった症例の割合
治癒率 2	術後 28 日目又は早期完了時におけるセルスコア及びフレアスコアが 0 であった症例の割合
治癒率 3	術後のいずれかの来院日でセルスコア及びフレアスコアが 0 であった症例の割合
各来院日における治癒率 1	各来院日においてセルスコア及びフレアスコアが 0 であった症例の割合
各来院日における治癒率 2	各来院日から治験終了までセルスコア及びフレアスコアが 0 であった症例の割合
奏功率	術後 14 日目から治験終了までセルスコアが 1 以下及びフレアスコアが 0 であった症例の割合
各来院日における奏功率 1	各来院日においてセルスコアが 1 以下及びフレアスコアが 0 であった症例の割合
各来院日における奏功率 2	各来院日から治験終了までセルスコアが 1 以下及びフレアスコアが 0 であった症例の割合
無効率 1	術後のセルスコア又はフレアスコアが 3 以上、又は、眼痛スコアが 4 以上であった累積症例の割合
無効率 2	セルスコア又はフレアスコアが 3 以上、又は、眼痛スコアが 4 以上となった症例の割合、又は術後 14 日目又は 21 日目で奏効したが、炎症が再発し治療が必要となった症例の割合
無効率 3	術後 8 日目又は 15 日目の炎症スコアがベースライン時と同程度以上となった累積症例の割合
重症率	各来院日におけるセルスコア+フレアスコアが 4 以上であった症例の割合
セルスコア	各来院日において観察されたセルスコアの評価基準に基づいたスコア
フレアスコア	各来院日において観察されたフレアスコアの評価基準に基づいたスコア
炎症スコア 1	各来院日におけるセルスコア+フレアスコア
炎症スコア 2	術後 21 日目におけるセルスコア+フレアスコア
セルスコアの変化量	ベースラインのセルスコアと各来院日のセルスコアの差
フレアスコアの変化量	ベースラインのフレアスコアと各来院日のフレアスコアの差
炎症スコアの変化量	ベースラインの炎症スコアと各来院日の炎症スコアの差
レーザーフレアセルメーターによるセル数	レーザーフレアセルメーターによるセル数の測定値
レーザーフレアセルメーターによるフレア値	レーザーフレアセルメーターによるフレア値の測定値
術後 5 週目までの CME の発症率	蛍光眼底造影による所見が三宅分類で I° 以上の割合
中心窩網膜厚	光干渉断層計による網膜の厚さ
眼無痛率	全ての術後検査において眼痛スコアが 0 であった症例の割合
無痛率	各来院日の術後検査において眼痛スコアが 0 であった症例の割合
眼痛スコア（医師評価）	各来院日において観察された眼痛の評価基準に基づいたスコア
眼痛 VAS スコア（患者評価）	VAS による眼痛評価の集計

表 2.7.3.1.2.3-3 評価基準（セル、フレア、眼痛）

試験番号	セル	フレア	眼痛
国内 C-05* C-06* C-07* 海外 C-10* C-12* C-14* C-13*	幅の狭い細隙灯ビーム（0.5mm 幅、8mm 長以上）を最大光度であてる。色素顆粒および赤血球成分は除外する。 0：なし 1：1～5 個 2：6～15 個 3：16～30 個 4：30 個を超える	瞳孔の中心に向けて 1mm 幅の細隙灯ビームをあてる。 0：フレアが認められない。 1：軽度－瞳孔を背景にするとフレアが観察されるが、虹彩を背景にした場合には観察されない。 2：中等度－虹彩を背景にした場合にもフレアが確認される（虹彩紋理は観察できる。）。 3：重度－非常に濃いフレア。細隙灯顕微鏡の倍率を下げてみると、前眼部が混濁したように見え、著明なチンダル現象が認められる（強い混濁あるいはフィブリンの析出が認められる。）。 0.5mm 幅で最大光度のビームをあてる 0：フレアが認められない。 1：フレアが僅かに認められる。 2：フレアが少し認められる。 3：多くのフレアが認められる。 4：非常に多くのフレアが認められる。	0：なし－痛みなし 1：軽微－わずかに感じる痛みまたは不快感 2：軽度－我慢できる程度の軽度な痛み 3：中等度－鎮痛薬を要するような中等度の持続性の痛み 4：やや重度－鎮痛薬を要する持続性の強い痛み 5：重度－眼や眼球周囲の持続性の鋭い痛み 眼痛の評価を行っていない。
国内 C-08* 海外 C-09* C-11*			

表 2.7.3.1.2.3-4 三宅分類による CME の評価基準（C-08*）

	FAG
C-08*	0°：蛍光像（後期、以下同じ）で色素の痕跡も認めない。 I°：蛍光像で僅かに嚢腫腔への色素の貯留をみるが、中心窩を囲む完全な輪状を呈さない。 II°：蛍光像でほぼ完全な輪状の嚢腫腔への色素の貯留を認め、その直径が2.0mmを越さない。 III°：輪状の蛍光像の直径が 2.0mm 以上

2.7.3.2 個々の試験の要約

ネパフェナク点眼液 0.1%の白内障手術又は白内障手術以外の眼科手術施行患者に対する有効性を検討した 9 試験並びに白内障術後に発症する嚢胞様黄斑浮腫（CME）の防止効果を検討した 1 試験の要約を以下に示す。

2.7.3.2.1 国内で実施された臨床試験

2.7.3.2.1.1 申請する適応症に関する比較対照試験（プラセボ対照） 5.3.5.1.5 (C-05*)

白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術施行予定患者を対象にネパフェナク点眼液 0.1%の有効性について、プラセボ点眼液を対照に検討した。ネパフェナク点眼液 0.1%又はプラセボ点眼液を対象眼に手術前日から術後 14 日目まで 1 日 3 回点眼した。ITT データセットは、211 例（ネパフェナク 0.1%群 106 例、プラセボ群 105 例）であった。

治癒率を表 2.7.3.2.1.1-1 に示す。術後 14 日目における治癒率は、プラセボ群の 28.6% (30/105) に比べ、ネパフェナク 0.1%群が 71.4% (75/105) と高く、有意な差が認められた。

表 2.7.3.2.1.1-1 治癒率（ITT）

	合計	治癒率	
		例数	%
ネパフェナク 0.1%	105 ^{a)}	75	71.4
プラセボ	105	30	28.6

χ^2 検定：p<0.0001

a)：症例番号 1109 は欠測

各来院日における治癒率を表 2.7.3.2.1.1-2 に示す。術後 3～14 日目において、ネパフェナク 0.1%群の治癒率は、プラセボ群より高く、術後 7 日目及び 14 日目で有意な差が認められた。

表 2.7.3.2.1.1-2 各来院日における治癒率（ITT）

	合計	術後 1 日目		術後 3 日目		術後 7 日目		術後 14 日目	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
ネパフェナク 0.1%	105 ^{a)}	2	1.9	22	21.0	53	50.5	75	71.4
プラセボ	105	2	1.9	16	15.2	20	19.0	30	28.6
p 値		1.0000		0.2822		<0.0001		<0.0001	

p 値： χ^2 検定（術後 1 日目は Fisher の正確な検定）

a)：症例番号 1109 は欠測

眼無痛率を表 2.7.3.2.1.1-3 に示す。眼無痛率は、プラセボ群の 67.6% (71/105) に比べ、ネパフェナク 0.1%群が 96.2% (102/106) と高く、有意な差が認められた。

表 2.7.3.2.1.1-3 眼無痛率 (ITT)

	合計	眼無痛率	
		例数	%
ネパフェナク 0.1%	106	102	96.2
プラセボ	105	71	67.6

χ^2 検定: $p < 0.0001$

無痛率を表 2.7.3.2.1.1-4 に示す。術後 1～14 日目における無痛率は、プラセボ群に比べネパフェナク 0.1%群が高く、全ての来院日で有意な差が認められた。

表 2.7.3.2.1.1-4 無痛率 (ITT)

	合計	術後 1 日目		術後 3 日目		術後 7 日目		術後 14 日目	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
ネパフェナク 0.1%	106	103	97.2	104	98.1	103	97.2	103	97.2
プラセボ	105	91	86.7	88	83.8	85	81.0	91	86.7
p 値		0.0051		0.0003		0.0002		0.0051	

p 値: χ^2 検定

セルスコアを表 2.7.3.2.1.1-5 に示す。術後 3～14 日目において、ネパフェナク 0.1%群のセルスコアの平均値はプラセボ群より低く、術後 7 日目及び 14 日目で有意な差が認められた。

表 2.7.3.2.1.1-5 セルスコア (ITT)

		ベースライン	術後 1 日目	術後 3 日目	術後 7 日目	術後 14 日目
ネパフェナク 0.1%	平均値	0.0	1.3	0.9	0.5	0.3
	標準偏差	0.0	0.6	0.7	0.6	0.6
	例数	106	105 ^{a)}	105 ^{a)}	105 ^{a)}	105 ^{a)}
	最小値	0	0	0	0	0
	最大値	0	4	4	4	4
プラセボ	平均値	0.0	1.2	1.0	1.0	0.9
	標準偏差	0.0	0.5	0.7	0.9	0.9
	例数	105	105	105	105	105
	最小値	0	0	0	0	0
	最大値	0	2	4	4	4
p 値		N/A	0.6905	0.1638	<0.0001	<0.0001

反復測定分散分析 (ベースライン以外の p 値: 来院日毎の最小二乗平均での対応のない t 検定)

治療の主効果 $p < 0.0001$ 、治療と来院日の交互作用 $p < 0.0001$

a): 症例番号 1109 は欠測

フレアスコアを表 2.7.3.2.1.1-6 に示す。術後 3～14 日目において、ネパフェナク 0.1%群のフレアスコアの平均値はプラセボ群より低く、有意な差が認められた。

表 2.7.3.2.1.1-6 フレアスコア (ITT)

		ベースライン	術後 1 日目	術後 3 日目	術後 7 日目	術後 14 日目
ネパフェナク 0.1%	平均値	0.0	0.9	0.5	0.3	0.1
	標準偏差	0.0	0.6	0.6	0.5	0.3
	例数	106	105 ^{a)}	105 ^{a)}	105 ^{a)}	105 ^{a)}
	最小値	0	0	0	0	0
	最大値	0	2	2	2	2
プラセボ	平均値	0.0	0.9	0.7	0.8	0.6
	標準偏差	0.0	0.5	0.7	0.8	0.8
	例数	105	105	105	105	105
	最小値	0	0	0	0	0
	最大値	0	2	3	3	3
p 値		N/A	0.5793	0.0041	<0.0001	<0.0001

反復測定分散分析（ベースライン以外の p 値：来院日毎の最小二乗平均での対応のない t 検定）

治療の主効果 p<0.0001、治療と来院日の交互作用 p<0.0001

a)：症例番号 1109 は欠測

無効率を表 2.7.3.2.1.1-7 に示す。術後 14 日目における無効率は、プラセボ群の 8.6% (9/105) に比べて、ネパフェナク 0.1%群が 1.9% (2/106) と低かったが、有意な差は認められなかった。

表 2.7.3.2.1.1-7 無効率 (ITT)

	合計	術後 1 日目		術後 3 日目		術後 7 日目		術後 14 日目	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
ネパフェナク 0.1%	106	2	1.9	2	1.9	2	1.9	2	1.9
プラセボ	105	0	0.0	1	1.0	9	8.6	9	8.6
p 値		0.5467		0.3974		0.2001		0.2236	

非線形混合モデル 治療の主効果 p=0.6151

2.7.3.2.1.2 申請する適応症に関する比較対照試験（実薬対照）・・・・・・5.3.5.1.8 (C-06*)

水晶体再建術及び眼内レンズ挿入術施行予定患者を対象にネパフェナク点眼液 0.1%の有効性について、ジクロフェナクナトリウム点眼液 0.1%を対照として検討した。対象眼にネパフェナク点眼液 0.1%を手術前日から術後 14 日目まで、又はジクロフェナクナトリウム点眼液 0.1%を手術日から術後 14 日目まで 1 日 3 回点眼した。PP データセットは 467 例（ネパフェナク 0.1%群 232 例、ジクロフェナクナトリウム 0.1%群 235 例）であった。

治癒率を表 2.7.3.2.1.2-1 に示す。術後 14 日目における治癒率は、ネパフェナク 0.1%群が 82.7% (187/226)、ジクロフェナク 0.1%群が 80.7% (184/228) であり、治癒率の群間差（ネパフェナク 0.1%群－ジクロフェナク 0.1%群）は 2.0%であった。群間差の 95%両側信頼区間の下限（-5.1%）が非劣性マージン（-15%）を上回っていたことから、ネパフェナク点眼液 0.1%のジクロフェナク

ナトリウム点眼液 0.1%に対する非劣性が示された。

表 2.7.3.2.1.2-1 治癒率 (PP)

	合計 ^{a)}	治癒率		95%両側信頼区間	
		例数	%	下限	上限
ネパフェナク 0.1%	226	187	82.7	77.8	87.7
ジクロフェナク 0.1%	228	184	80.7	75.6	85.8
差			2.0	-5.1	9.1

χ^2 検定: $p=0.5736$

a): ネパフェナク 0.1%群では中止により 4 例 (症例番号: 0204、0706、1213、1412)、規定範囲外の検査日により 1 例 (症例番号: 1601)、併用禁止薬使用により 1 例 (症例番号: 1104)、ジクロフェナク 0.1%群では中止により 3 例 (症例番号: 1513、1603、1618)、規定範囲外の検査日により 1 例 (症例番号: 1712)、併用禁止薬使用により 3 例 (症例番号: 1027、1223、1403) を欠測とした。

各来院日における治癒率を表 2.7.3.2.1.2-2 に示す。治癒率の群間差は術後 1 日目が 0.5%、術後 3 日目が 1.7%、術後 7 日目が 6.0%、術後 14 日目が 2.0%であり、各来院日のネパフェナク 0.1%群の治癒率はジクロフェナク 0.1%群に比べてわずかに高かった。両群間に有意な差は認められなかった。

表 2.7.3.2.1.2-2 各来院日における治癒率 (PP)

	術後 1 日目		術後 3 日目		術後 7 日目		術後 14 日目	
	例数	% (95%信頼区間)	例数	% (95%信頼区間)	例数	% (95%信頼区間)	例数	% (95%信頼区間)
ネパフェナク 0.1%	8/ 232	3.4 (1.1 ~ 5.8)	56/ 228	24.6 (19.0 ~ 30.1)	111/ 227	48.9 (42.4 ~ 55.4)	187/ 226	82.7 (77.8 ~ 87.7)
ジクロフェナク 0.1%	7/ 235	3.0 (0.8 ~ 5.2)	53/ 232	22.8 (17.4 ~ 28.2)	99/ 231	42.9 (36.5 ~ 49.2)	184/ 228	80.7 (75.6 ~ 85.8)
差		0.5 (-2.7 ~ 3.7) $p=0.7735$		1.7 (-6.1 ~ 9.5) $p=0.6651$		6.0 (-3.1 ~ 15.2) $p=0.1945$		2.0 (-5.1 ~ 9.1) $p=0.5736$

p 値: χ^2 検定

眼無痛率を表 2.7.3.2.1.2-3 に示す。眼無痛率は、ネパフェナク 0.1%群が 98.7% (223/226)、ジクロフェナク 0.1%群が 98.2% (223/227) であった。眼無痛率の差は 0.4%であり、有意な差は認められなかった。

表 2.7.3.2.1.2-3 眼無痛率 (PP)

	合計 ^{a)}	眼無痛率		95%両側信頼区間	
		例数	%	下限	上限
ネパフェナク 0.1%	226	223	98.7	97.2	100.0
ジクロフェナク 0.1%	227	223	98.2	96.5	99.9
差			0.4	-1.8	2.7

Fisher の正確な検定 : p=1.0000

a) : ネパフェナク 0.1%群では中止により 4 例 (症例番号 : 0204、0706、1213、1412)、規定範囲外の検査日により 1 例 (症例番号 : 1601)、併用禁止薬使用により 1 例 (症例番号 : 1104)、ジクロフェナク 0.1%群では中止により 3 例 (症例番号 : 1513、1603、1618)、術後 7 日目の眼痛検査未実施により 1 例 (症例番号 : 0111)、規定範囲外の検査日により 1 例 (症例番号 : 1712)、併用禁止薬使用により 3 例 (症例番号 : 1027、1223、1403) を欠測とした。

無痛率を表 2.7.3.2.1.2-4 に示す。術後 1～14 日目における無痛率は、ネパフェナク 0.1%群とジクロフェナク 0.1%群の両群間に有意な差は認められなかった。

表 2.7.3.2.1.2-4 無痛率 (PP)

	術後 1 日目		術後 3 日目		術後 7 日目		術後 14 日目	
	例数	% (95%信頼区間)	例数	% (95%信頼区間)	例数	% (95%信頼区間)	例数	% (95%信頼区間)
ネパフェナク 0.1%	230/ 232	99.1 (97.9 ~ 100.0)	227/ 228	99.6 (98.7 ~ 100.0)	227/ 227	100.0 (100.0 ~ 100.0)	226/ 226	100.0
ジクロフェナク 0.1%	233/ 235	99.1 (98.0 ~ 100.0)	231/ 232	99.6 (98.7 ~ 100.0)	230/ 231	99.6 (98.7 ~ 100.0)	228/ 228	100.0
差		-0.0 (-1.7 ~ 1.7) p=1.00		-0.0 (-1.2 ~ 1.2) p=1.00		0.4 (-0.4 ~ 1.3) p=1.00		0.0 p=N/A

術後 1～7 日目の p 値 : Fisher の正確な検定

術後 14 日目の群間比較は実施せず

セルスコアを表 2.7.3.2.1.2-5 に示す。術後 1～14 日目におけるセルスコアの平均値は、両群とも術後 1 日目以降徐々に低下し、両群間に有意な差は認められなかった。

表 2.7.3.2.1.2-5 セルスコア (PP)

		術後 1 日目	術後 3 日目	術後 7 日目	術後 14 日目
ネパフェナク 0.1%	例数	232	228	227	226
	最小二乗平均	1.2	0.8	0.5	0.2
	95%信頼区間下限	1.1	0.7	0.4	0.1
	95%信頼区間上限	1.3	0.9	0.5	0.2
ジクロフェナク 0.1%	例数	235	232	231	228
	最小二乗平均	1.2	0.9	0.5	0.2
	95%信頼区間下限	1.2	0.8	0.4	0.1
	95%信頼区間上限	1.3	0.9	0.6	0.2
差	最小二乗平均	-0.0	-0.0	-0.0	-0.0
	95%信頼区間下限	-0.1	-0.1	-0.1	-0.1
	95%信頼区間上限	0.1	0.1	0.1	0.1
	p 値	0.5874	0.3986	0.3941	0.6146

反復測定分散分析 (p 値: 観察時期毎の最小二乗平均での対応のない t 検定)

治療の主効果: p=0.3649 治療と来院日の交互作用: p=0.9796

フレアスコアを表 2.7.3.2.1.2-6 に示す。術後 1～14 日目におけるフレアスコアの平均値は、両群とも術後 1 日目以降徐々に低下し、両群間に有意な差は認められなかった。

表 2.7.3.2.1.2-6 フレアスコア (PP)

		術後 1 日目	術後 3 日目	術後 7 日目	術後 14 日目
ネパフェナク 0.1%	例数	232	228	227	226
	最小二乗平均	0.8	0.5	0.3	0.1
	95%信頼区間下限	0.8	0.4	0.2	0.0
	95%信頼区間上限	0.9	0.5	0.3	0.1
ジクロフェナク 0.1%	例数	235	232	231	228
	最小二乗平均	0.9	0.5	0.4	0.1
	95%信頼区間下限	0.8	0.5	0.3	0.0
	95%信頼区間上限	0.9	0.6	0.4	0.1
差	最小二乗平均	-0.0	-0.0	-0.1	0.0
	95%信頼区間下限	-0.1	-0.1	-0.2	-0.1
	95%信頼区間上限	0.0	0.0	0.0	0.1
	p 値	0.3245	0.3489	0.1501	0.8313

反復測定分散分析 (p 値: 観察時期毎の最小二乗平均での対応のない t 検定)

治療の主効果: p=0.2859 治療と来院日の交互作用: p=0.4905

無効率を表 2.7.3.2.1.2-7 に示す。ネパフェナク 0.1%群とジクロフェナク 0.1%群の無効率は、術後 1 日目に 0.4%となり、その後に無効率が上がることはなかった。両群間に有意な差は認められなかった。

表 2.7.3.2.1.2-7 無効率 (PP)

	術後 1 日目		術後 3 日目		術後 7 日目		術後 14 日目	
	例数	% (95%信頼区間)	例数	% (95%信頼区間)	例数	% (95%信頼区間)	例数	% (95%信頼区間)
ネパフェナク 0.1%	1/ 232	0.4 (0.0 ~ 1.3)	1/ 228	0.4 (0.0 ~ 1.3)	1/ 227	0.4 (0.0 ~ 1.3)	1/ 226	0.4 (0.0 ~ 1.3)
ジクロフェナク 0.1%	1/ 235	0.4 (0.0 ~ 1.3)	1/ 232	0.4 (0.0 ~ 1.3)	1/ 231	0.4 (0.0 ~ 1.3)	1/ 228	0.4 (0.0 ~ 1.3)
差		0.0 (-1.2 ~ 1.2) p=1.00		0.0 (-1.2 ~ 1.2) p=1.00		0.0 (-1.2 ~ 1.2) p=1.00		0.0 (-1.2 ~ 1.2) p=1.00

p 値 : Fisher の正確な検定

2.7.3.2.1.3 申請する適応症に関する非遮蔽試験…………… 5.3.5.2.1 (C-07*)

内眼手術又はレーザー手術施行予定患者を対象にネパフェナク点眼液 0.1%の有効性を検討した。ネパフェナク点眼液 0.1%を対象眼に手術前日から術後 28 日目まで 1 日 3 回点眼した。なお、術後 14 日目又は 21 日目に炎症の治癒及び眼痛の消失が確認された場合にはその時点をもって点眼を終了した。ITT データセットは 111 例であった。

全眼科手術における治癒率を表 2.7.3.2.1.3-1 に示す。全眼科手術における治癒率は、85.6% (95/111) であった。

表 2.7.3.2.1.3-1 全眼科手術における治癒率 (ITT)

合計	治癒率		95%両側信頼区間	
	例数	%	下限	上限
111	95	85.6	79.1	92.1

内眼手術及びレーザー手術施行例における治癒率を表 2.7.3.2.1.3-2 に示す。内眼手術及びレーザー手術における治癒率は、それぞれ 79.3% (46/58) 及び 92.5% (49/53) であった。

表 2.7.3.2.1.3-2 内眼手術及びレーザー手術における治癒率 (ITT)

手術分類	合計	治癒率		95%両側信頼区間	
		例数	%	下限	上限
内眼手術	58	46	79.3	68.9	89.7
レーザー手術	53	49	92.5	85.3	99.6

全眼科手術における眼無痛率を表 2.7.3.2.1.3-3 に示す。全眼科手術における眼無痛率は、91.0% (101/111) であった。

表 2.7.3.2.1.3-3 全眼科手術における眼無痛率 (ITT)

合計	眼無痛率		95%両側信頼区間	
	例数	%	下限	上限
111	101	91.0	85.7	96.3

内眼手術及びレーザー手術における眼無痛率を表 2.7.3.2.1.3-4 に示す。内眼手術及びレーザー手術における眼無痛率は、それぞれ 86.2% (50/58) 及び 96.2% (51/53) であった。

表 2.7.3.2.1.3-4 内眼手術及びレーザー手術における眼無痛率 (ITT)

手術分類	合計	眼無痛率		95%両側信頼区間	
		例数	%	下限	上限
内眼手術	58	50	86.2	77.3	95.1
レーザー手術	53	51	96.2	91.1	100.0

全眼科手術におけるフレアスコアを表 2.7.3.2.1.3-5 に示す。全眼科手術における平均フレアスコアは、術後 1 日目に 0.9 に上昇したが、術後 28 日目には 0.1 に低下した。

表 2.7.3.2.1.3-5 全眼科手術におけるフレアスコア (ITT)

	ベースライン	術後 1 日目	術後 3 日目	術後 7 日目	術後 14 日目	術後 21 日目	術後 28 日目
平均値	0.0	0.9	0.8	0.6	0.3	0.2	0.1
標準偏差	0.0	0.8	0.7	0.6	0.5	0.4	0.4
例数	111	111	111	111	111	111	111
最小値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
最大値	0.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
95%信頼区間下限	N/A	0.7	0.6	0.4	0.2	0.1	0.1
95%信頼区間上限	N/A	1.0	0.9	0.7	0.4	0.2	0.2

内眼手術及びレーザー手術におけるフレアスコアを表 2.7.3.2.1.3-6 に示す。内眼手術における平均フレアスコアは、術後 1 日目に 1.4 に上昇したが、術後 28 日目には 0.2 に低下した。レーザー手術における平均フレアスコアは、術後 1 日目に 0.3 に上昇したが、術後 28 日目には 0.1 に低下した。

表 2.7.3.2.1.3-6 内眼手術及びレーザー手術におけるフレアスコア (ITT)

		ベースライン	術後 1 日目	術後 3 日目	術後 7 日目	術後 14 日目	術後 21 日目	術後 28 日目
内眼手術	平均値	0.0	1.4	1.2	0.9	0.6	0.2	0.2
	標準偏差	0.0	0.6	0.6	0.6	0.5	0.5	0.4
	例数	58	58	58	58	58	58	58
	最小値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	最大値	0.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
	95%信頼区間下限	N/A	1.2	1.0	0.7	0.4	0.1	0.1
	95%信頼区間上限	N/A	1.5	1.4	1.0	0.7	0.3	0.3
レーザー手術	平均値	0.0	0.3	0.3	0.2	0.1	0.1	0.1
	標準偏差	0.0	0.5	0.5	0.5	0.4	0.4	0.4
	例数	53	53	53	53	53	53	53
	最小値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	最大値	0.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
	95%信頼区間下限	N/A	0.2	0.1	0.1	-0.0	-0.0	-0.0
	95%信頼区間上限	N/A	0.5	0.4	0.3	0.2	0.2	0.2

全ての眼科手術におけるセルスコアの推移を表 2.7.3.2.1.3-7 に示す。全眼科手術における平均セルスコアは、術後 1 日目に 0.9 に上昇したが、術後 28 日目には 0.2 に低下した。

表 2.7.3.2.1.3-7 全眼科手術におけるセルスコア (ITT)

	ベースライン	術後 1 日目	術後 3 日目	術後 7 日目	術後 14 日目	術後 21 日目	術後 28 日目
平均値	0.0	0.9	0.7	0.5	0.4	0.2	0.2
標準偏差	0.0	0.7	0.7	0.6	0.6	0.5	0.5
例数	111	111	111	111	111	111	111
最小値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
最大値	0.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
95%信頼区間下限	N/A	0.8	0.6	0.4	0.2	0.1	0.1
95%信頼区間上限	N/A	1.0	0.8	0.6	0.5	0.3	0.2

内眼手術及びレーザー手術におけるセルスコアを表 2.7.3.2.1.3-8 に示す。内眼手術における平均セルスコアは、術後 1 日目に 1.3 に上昇したが、術後 28 日目には 0.2 に低下した。レーザー手術における平均セルスコアは、術後 1 日目に 0.5 に上昇したが、術後 28 日目には 0.1 に低下した。

表 2.7.3.2.1.3-8 内眼手術及びレーザー手術におけるセルスコア (ITT)

		ベースライン	術後 1 日目	術後 3 日目	術後 7 日目	術後 14 日目	術後 21 日目	術後 28 日目
内眼手術	平均値	0.0	1.3	1.1	0.8	0.5	0.3	0.2
	標準偏差	0.0	0.5	0.5	0.6	0.6	0.5	0.4
	例数	58	58	58	58	58	58	58
	最小値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	最大値	0.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
	95%信頼区間下限	N/A	1.1	0.9	0.6	0.4	0.2	0.1
	95%信頼区間上限	N/A	1.4	1.2	0.9	0.7	0.5	0.3
レーザー手術	平均値	0.0	0.5	0.3	0.2	0.2	0.1	0.1
	標準偏差	0.0	0.6	0.6	0.5	0.5	0.5	0.5
	例数	53	53	53	53	53	53	53
	最小値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	最大値	0.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
	95%信頼区間下限	N/A	0.3	0.1	0.0	0.0	-0.0	-0.0
	95%信頼区間上限	N/A	0.7	0.4	0.3	0.3	0.2	0.2

全眼科手術における無効率を表 2.7.3.2.1.3-9 に示す。無効例は、レーザー後囊切開術施行患者の 1 例のみであり、無効率は 0.9% (1/111) であった。

表 2.7.3.2.1.3-9 全眼科手術における無効率 (ITT)

合計	無効率		95%両側信頼区間	
	例数	%	下限	上限
111	1	0.9	0.0	2.7

2.7.3.2.1.4 申請する適応症に関する比較対照試験（実薬対照）・・・5.3.5.1.9 (C-08*)

水晶体再建術及び眼内レンズ挿入術施行予定患者を対象にネパフェナク点眼液 0.1%の CME の防止効果について、フルオロメトロン点眼液 0.1%を対照として検討した。ネパフェナク点眼液 0.1%又はフルオロメトロン点眼液 0.1%を対象眼に手術前日から術後 5 週目まで 1 日 3 回点眼した。ITT データセットは 59 例（ネパフェナク 0.1%群 30 例、フルオロメトロン 0.1%群 29 例）であった。

術後 5 週目までの CME の発症率（FAG による所見が三宅分類で I°以上の割合）を表 2.7.3.2.1.4-1 に、CME の重症度別の分布を表 2.7.3.2.1.4-2 に示す。CME の発症率は、ネパフェナク 0.1%群で 14.3% (4/28)、フルオロメトロン 0.1%群で 81.5% (22/27) とネパフェナク 0.1%群の方が低く、有意な差が認められた ($p<0.0001$)。また、CME の重症度による両群の比較において

も有意な差が認められた ($p<0.0001$)。最も重症とされるⅢ°の症例がフルオロメトロン 0.1%群に 5 例 (18.5%) 認められたが、ネパフェナク 0.1%群ではなかった。さらに、Ⅱ° 及びⅠ° の症例も、ネパフェナク 0.1%群の方が少なく、Ⅱ° の症例は、ネパフェナク 0.1%群で 14.3% (4/28)、フルオロメトロン 0.1%群で 40.7% (11/27)、Ⅰ° の症例は、ネパフェナク 0.1%群で 0.0%、フルオロメトロン 0.1%群で 22.2% (6/27) であった。

表 2.7.3.2.1.4-1 CME の発症率 (ITT)

	合計 ^{a)}	CME の発症率		両側 95%信頼区間	
		例数	%	下限	上限
ネパフェナク 0.1%	28	4	14.3	1.3	27.2
フルオロメトロン 0.1%	27	22	81.5	66.8	96.1

χ^2 検定 $p<0.0001$

a) : 4 症例が欠測

表 2.7.3.2.1.4-2 三宅分類による CME の重症度別の分布 (ITT)

	合計 ^{a)}	0°		Ⅰ°		Ⅱ°		Ⅲ°	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
ネパフェナク 0.1%	28	24	85.7	0	0.0	4	14.3	0	0.0
フルオロメトロン 0.1%	27	5	18.5	6	22.2	11	40.7	5	18.5

Wilcoxon の順位和検定 $p<0.0001$

a) : 4 症例が欠測

中心窩網膜厚を表 2.7.3.2.1.4-3 に示す。術後 1 週目～5 週目における中心窩網膜厚の平均値は、ネパフェナク 0.1%群がフルオロメトロン 0.1%群より薄く、術後 2 週目及び 5 週目で有意な差が認められた。

表 2.7.3.2.1.4-3 中心窩網膜厚 (ITT)

(単位 : μm)

		ベースライン	術後 1 週目	術後 2 週目	術後 5 週目
ネパフェナク 0.1%	例数	29	30	30	30
	最小二乗平均	188.0	190.4	191.2	194.3
	95%信頼区間下限	180.0	177.7	178.5	181.6
	95%信頼区間上限	196.0	203.1	203.9	206.9
フルオロメトロン 0.1%	例数	25	29	29	29
	最小二乗平均	190.6	193.0	211.7	220.1
	95%信頼区間下限	183.9	180.1	198.8	207.2
	95%信頼区間上限	197.2	205.9	224.6	233.0
差	最小二乗平均	-2.6	-2.6	-20.5	-25.9
	95%信頼区間下限	-12.9	-20.7	-38.6	-44.0
	95%信頼区間上限	7.8	15.5	-2.4	-7.8
	p 値	0.6216	0.7788	0.0266	0.0055

反復測定分散分析 (ベースラインの p 値 : 対応のない t 検定、p 値 : 来院日毎の最小二乗平均での対応のない t 検定)

治療の主効果 : $p=0.0447$ 治療と来院日の交互作用 : $p=0.0081$

2.7.3.2.2 海外で実施された臨床試験

2.7.3.2.2.1 申請する適応症に関する比較対照試験（プラセボ対照）（C-11*）

白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術施行患者を対象にネパフェナク点眼液 0.03%、0.1%及び0.3%の有効性についてプラセボ点眼液を対照として検討した。ネパフェナク点眼液 0.03%、0.1%及び0.3%又はプラセボ点眼液のいずれかを対象眼に術後1日目から14日間、1日4回点眼した。ITTデータセットは280例（ネパフェナク 0.03%群 70例、ネパフェナク 0.1%群 70例、ネパフェナク 0.3%群 68例、プラセボ群 72例）であった。

セルスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3.2.2.1-1 に示す。術後15日目におけるネパフェナク各群の変化量の平均値は、プラセボ群に比べて大きく減少し、有意な差が認められた。さらに、術後8日目において、ネパフェナク 0.03%群はプラセボ群に比べて大きく減少し、有意な差が認められた。

表 2.7.3.2.2.1-1 セルスコアの変化量（ITT）

		ベースライン	ベースラインからの変化量		
			術後4日目	術後8日目	術後15日目
ネパフェナク 0.03%	平均値	2.90	-0.78	-1.21*	-1.77*
	標準偏差	0.85	0.78	0.84	0.82
	例数	70	69	68	66
ネパフェナク 0.1%	平均値	2.87	-0.64	-1.10	-1.71*
	標準偏差	0.83	0.80	0.88	0.92
	例数	70	69	68	66
ネパフェナク 0.3%	平均値	2.94	-0.60	-1.07	-1.67*
	標準偏差	0.88	0.85	0.86	0.80
	例数	68	68	67	64
プラセボ	平均値	2.94	-0.61	-0.89	-1.38
	標準偏差	0.80	0.81	0.93	0.76
	例数	72	72	66 ^{a)}	55

a)：症例番号 420 は 8 日目の細隙灯顕微鏡検査未実施

*：来院日毎の対応のない t 検定によるネパフェナク各群とプラセボ群の比較 $p < 0.05$ （反復測定分散分析）

フレアスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3.2.2.1-2 に示す。ネパフェナク各群の変化量の平均値は、全ての来院日でプラセボ群に比べて大きく減少し、有意な差が認められた。

表 2.7.3.2.2.1-2 フレアスコアの変化量 (ITT)

		ベース ライン	ベースラインからの変化量		
			術後 4 日目	術後 8 日目	術後 15 日目
ネパフェナク 0.03%	平均値	2.09	-0.93*	-1.29*	-1.65*
	標準偏差	0.37	0.65	0.67	0.57
	例数	70	69	68	66
ネパフェナク 0.1%	平均値	2.16	-1.09*	-1.43*	-1.71*
	標準偏差	0.37	0.54	0.58	0.49
	例数	70	69	68	66
ネパフェナク 0.3%	平均値	2.16	-1.03*	-1.36*	-1.67*
	標準偏差	0.37	0.77	0.73	0.62
	例数	68	68	67	64
プラセボ	平均値	2.10	-0.50	-0.77	-1.20
	標準偏差	0.34	0.80	0.89	0.68
	例数	72	72	66 ^{a)}	55

a) : 症例番号 420 は 8 日目の細隙灯顕微鏡検査未実施

* : 来院日毎の対応のない t 検定によるネパフェナク各群とプラセボ群の比較 $p < 0.05$ (反復測定分散分析)

炎症スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3.2.2.1-3 に示す。ネパフェナク各群の変化量の平均値は、全ての来院日でプラセボ群に比べて大きく減少し、有意な差が認められた。

表 2.7.3.2.2.1-3 炎症スコアの変化量 (ITT)

		ベース ライン	ベースラインからの変化量		
			術後 4 日目	術後 8 日目	術後 15 日目
ネパフェナク 0.03%	平均値	4.99	-1.71*	-2.50*	-3.42*
	標準偏差	1.01	1.21	1.30	1.14
	例数値	70	69	68	66
ネパフェナク 0.1%	平均	5.03	-1.72*	-2.53*	-3.42*
	標準偏差	1.01	1.11	1.15	1.22
	例数	70	69	68	66
ネパフェナク 0.3%	平均値	5.10	-1.63*	-2.43*	-3.34*
	標準偏差	0.93	1.30	1.37	1.21
	例数	68	68	67	64
プラセボ	平均値	5.04	-1.11	-1.67	-2.58
	標準偏差	0.94	1.37	1.60	1.23
	例数	72	72	66 ^{a)}	55

a) : 症例番号 420 は 8 日目の細隙灯顕微鏡検査未実施

* : 来院日毎の対応のない t 検定によるネパフェナク各群とプラセボ群の比較 $p < 0.05$ (反復測定分散分析)

治癒率を表 2.7.3.2.2.1-4 に示す。ネパフェナク各群の治癒率はプラセボ群に比べて高かった。併合したネパフェナク群の治癒率はプラセボ群に比べて高く、有意な差が認められた。

表 2.7.3.2.2.1-4 治癒率 (ITT)

	合計	治癒率	
		例数	%
ネパフェナク 0.03%	70	24	34.3
ネパフェナク 0.1%	70	23	32.9
ネパフェナク 0.3%	68	18	26.5
プラセボ	72	13	18.1

Fisher の正確な検定: $p=0.033$

(併合したネパフェナク群 (31.3% : 65/208) とプラセボ群 (18.1% : 13/72) の比較)

2.7.3.2.2.2 申請する適応症に関する比較対照試験 (プラセボ対照) 5.3.5.1.2 (C-09*)

白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術施行患者を対象にネパフェナク点眼液 0.003%、0.01%、0.03%及び 0.1%の有効性についてプラセボ点眼液を対照として検討した。ネパフェナク点眼液 0.003%、0.01%、0.03%及び 0.1%又はプラセボ点眼液のいずれかを対象眼に術後 1 日目から 14 日間、1 日 4 回点眼した。ITT データセットは 197 例 (ネパフェナク 0.003%群 40 例、ネパフェナク 0.01%群 41 例、ネパフェナク 0.03%群 37 例、ネパフェナク 0.1%群 40 例、プラセボ群 39 例) であった。

セルスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3.2.2.2-1 に示す。術後 15 日目における変化量の平均値は、ネパフェナク各群がプラセボ群に比べて大きく減少し、有意な差が認められた。また、術後 8 日目において、ネパフェナク 0.03%及び 0.1%群はプラセボ群に比べて大きく減少し、有意な差が認められた。

表 2.7.3.2.2.2-1 セルスコアの変化量 (ITT)

		ベースライン	ベースラインからの変化量		
			術後 4 日目	術後 8 日目	術後 15 日目
ネパフェナク 0.003%	平均値	2.73	-0.48	-0.95	-1.45*
	標準偏差	0.72	0.91	0.90	1.13
	例数	40	40	40	40
ネパフェナク 0.01%	平均値	2.90	-0.53	-0.78	-1.45*
	標準偏差	0.78	0.93	1.00	1.15
	例数	40	40	40	40
ネパフェナク 0.03%	平均値	2.84	-0.46	-0.97*	-1.43*
	標準偏差	0.80	0.90	1.14	1.12
	例数	37	37	37	37
ネパフェナク 0.1%	平均値	2.75	-0.23	-0.97*	-1.35*
	標準偏差	0.84	0.58	0.81	0.77
	例数	40	39	39	40
プラセボ	平均値	2.95	-0.33	-0.54	-0.62
	標準偏差	0.76	0.87	1.00	0.96
	例数	39	39	39	39

* : $p < 0.05$ (反復測定分散分析 来院日毎の対応のない t 検定によるネパフェナク各群とプラセボ群の比較)

フレアスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3.2.2.2-2 に示す。術後 8 日目及び 15 日目における変化量の平均値は、ネパフェナク各群がプラセボ群に比べて大きく減少し、有意な差が認められた。また、術後 4 日目において、ネパフェナク 0.01%及び 0.03%群はプラセボ群に比べて大きく減少し、有意な差が認められた。

表 2.7.3.2.2.2-2 フレアスコアの変化量 (ITT)

		ベースライン	ベースラインからの変化量		
			術後 4 日目	術後 8 日目	術後 15 日目
ネパフェナク 0.003%	平均値	2.23	-0.60	-1.28*	-1.53*
	標準偏差	0.42	0.63	0.88	0.85
	例数	40	40	40	40
ネパフェナク 0.01%	平均値	2.33	-0.72*	-1.25*	-1.55*
	標準偏差	0.53	0.76	0.78	0.90
	例数	40	39	40	40
ネパフェナク 0.03%	平均値	2.35	-0.70*	-1.35*	-1.59*
	標準偏差	0.63	0.66	0.72	0.64
	例数	37	37	37	37
ネパフェナク 0.1%	平均値	2.28	-0.67	-1.28*	-1.68*
	標準偏差	0.55	0.66	0.86	0.66
	例数	40	39	39	40
プラセボ	平均値	2.28	-0.33	-0.54	-0.56
	標準偏差	0.51	0.70	1.14	1.10
	例数	39	39	39	39

* : $p < 0.05$ (反復測定分散分析 来院日毎の対応のない t 検定によるネパフェナク各群とプラセボ群の比較)

炎症スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3.2.2.2-3 に示す。術後 8 日目及び 15 日目における変化量の平均値は、ネパフェナク各群がプラセボ群に比べて大きく減少し、有意な差が認め

られた。

表 2.7.3.2.2-3 炎症スコアの変化量 (ITT)

		ベースライン	ベースラインからの変化量		
			術後 4 日目	術後 8 日目	術後 15 日目
ネパフェナク 0.003%	平均値	4.95	-1.08	-2.23*	-2.98*
	標準偏差	1.04	1.33	1.51	1.83
	例数	40	40	40	40
ネパフェナク 0.01%	平均値	5.23	-1.26	-2.03*	-3.00*
	標準偏差	1.19	1.46	1.49	1.84
	例数	40	39	40	40
ネパフェナク 0.03%	平均値	5.19	-1.16	-2.32*	-3.03*
	標準偏差	1.24	1.32	1.70	1.57
	例数	37	37	37	37
ネパフェナク 0.1%	平均値	5.03	-0.90	-2.26*	-3.03*
	標準偏差	1.31	0.94	1.43	1.25
	例数	40	39	39	40
プラセボ	平均値	5.23	-0.67	-1.08	-1.18
	標準偏差	1.11	1.38	1.91	1.83
	例数	39	39	39	39

* : $p < 0.05$ (反復測定分散分析 来院日毎の対応のない t 検定によるネパフェナク各群とプラセボ群の比較)

治癒率を表 2.7.3.2.2-4 に示す。ネパフェナク各群の治癒率は、プラセボ群に比べて高かった。併合したネパフェナク群 (0.003%、0.01%、0.03%、0.1%) の治癒率はプラセボ群より高く、有意な差が認められた。

表 2.7.3.2.2-4 治癒率 (ITT)

	合計	治癒率	
		例数	%
ネパフェナク 0.003%	40	11	27.5
ネパフェナク 0.01%	40	7	17.5
ネパフェナク 0.03%	37	12	32.4
ネパフェナク 0.1%	40	6	15.0
プラセボ	39	3	7.7

Fisher の正確な検定 $p = 0.0420$

(併合したネパフェナク群 (22.9% : 36/157) とプラセボ群 (7.7% : 3/39) の比較)

2.7.3.2.2.3 申請する適応症に関する比較対照試験 (プラセボ対照) (C-10*)

白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術施行予定患者を対象にネパフェナク点眼液 0.1%の有効性について、プラセボ点眼液を対照として検討した。ネパフェナク点眼液 0.1%又はプラセボ点眼液を手術前日から術後 14 日目まで 1 日 1 回、2 回又は 3 回対象眼に点眼した。ITT データセットは 212 例 (ネパフェナク 0.1% : 1 日 1 回群 48 例、ネパフェナク 0.1% : 1 日 2 回群 50 例、ネパフェナク 0.1% : 1 日 3 回群 56 例、プラセボ群 58 例) であった。

術後 14 日目における無効率を表 2.7.3.2.2.3-1 に示す。術後 14 日目におけるネパフェナク 0.1% 各群の無効率はプラセボ群より低く、有意な差が認められた。

表 2.7.3.2.2.3-1 術後 14 日目における無効率 (ITT)

	合計	無効率		Fishers p-value	Raw p-value	Hommel p-value
		例数	%			
ネパフェナク 0.1% 1 日 1 回	48	12	25.0	<0.0001	0.0004	0.0007
ネパフェナク 0.1% 1 日 2 回	50	15	30.0		0.0020	0.0020
ネパフェナク 0.1% 1 日 3 回	56	11	19.6		<0.0001	<0.0001
プラセボ	58	35	60.3			

Fishers p-value : Fisher の正確な検定による全群間の比較

Raw p-value : ネパフェナク 0.1%各群とプラセボ群の比較

Hommel p-value : 多重性を調整したネパフェナク 0.1%各群とプラセボ群の比較

C-10* 試験の治験実施計画書及び治験総括報告書によれば、プラセボ群 (1 日 1 回、1 日 2 回及び 1 日 3 回) を併合して解析する事は、試験開始前から計画されていた。

また、C-10* 試験の主要評価項目である術後 14 日目における無効率をプラセボ及びネパフェナク 0.1%の点眼回数別に表 2.7.3.2.2.3-2 にまとめ検討したところ、点眼回数毎のプラセボ群の無効率は、1 日 1 回群が 63.2%、1 日 2 回群が 57.1%及び 1 日 3 回群が 61.1%であり、プラセボ群間において有意な差は認められなかった (1 日 1 回群と 1 日 2 回群の比較 : $p=0.7553$ 、1 日 2 回群と 1 日 3 回群の比較 : $p=1.0000$ 、1 日 3 回群と 1 日 1 回群の比較 : $p=1.0000$ [Fisher の直接確率法])。

試験計画段階で取り決めていたことと、実際にプラセボの点眼回数間で差が認められなかったことから、解析においてプラセボ群を併合することは妥当であったと考える。

表 2.7.3.2.2.3-2 術後 14 日目における無効率 (ITT)

	合計	無効率	
		例数	%
ネパフェナク 0.1% 1 日 1 回	48	12	25.0
ネパフェナク 0.1% 1 日 2 回	50	15	30.0
ネパフェナク 0.1% 1 日 3 回	56	11	19.6
プラセボ 1 日 1 回	19	12	63.2
プラセボ 1 日 2 回	21	12	57.1
プラセボ 1 日 3 回	18	11	61.1

各来院日における治癒率を表 2.7.3.2.2.3-3 に示す。術後 14 日目におけるネパフェナク 0.1%各群の治癒率はプラセボ群より高く、有意な差が認められた。術後 7 日目における治癒率は、ネパフェナク 0.1%、1 日 3 回群がプラセボ群より高く、有意な差が認められた。

表 2.7.3.2.2.3-3 各来院日における治癒率 (ITT)

		合計	治癒率		LSMeans p-value	J-T p-value
			例数	%		
術後 1 日目	ネパフエナク 0.1% 1 日 1 回	48	1	2.1	0.7517	0.0741
	ネパフエナク 0.1% 1 日 2 回	50	0	0.0	1.0000	
	ネパフエナク 0.1% 1 日 3 回	56	3	5.4	0.5850	
	プラセボ	58	0	0.0		
術後 3 日目	ネパフエナク 0.1% 1 日 1 回	48	3	6.3	0.4627	0.0159
	ネパフエナク 0.1% 1 日 2 回	50	1	2.0	0.9610	
	ネパフエナク 0.1% 1 日 3 回	56	8	14.3	0.0602	
	プラセボ	58	1	1.7		
術後 7 日目	ネパフエナク 0.1% 1 日 1 回	48	8	16.7	0.4166	0.0106
	ネパフエナク 0.1% 1 日 2 回	50	7	14.0	0.6247	
	ネパフエナク 0.1% 1 日 3 回	56	17	30.4	0.0144	
	プラセボ	58	6	10.3		
術後 14 日目	ネパフエナク 0.1% 1 日 1 回	48	23	47.9	0.0083	0.0132
	ネパフエナク 0.1% 1 日 2 回	50	23	46.0	0.0133	
	ネパフエナク 0.1% 1 日 3 回	56	26	46.4	0.0092	
	プラセボ	58	13	22.4		

反復測定ロジスティック回帰分析：治療の主効果 $p=0.0128$ 、治療と来院日の交互作用 $p=0.6567$

LSMeans p-value：ネパフエナク 0.1%各群とプラセボ群の比較 (SAS GENMOD Procedure)

J-T p-value：Jonckheere-Terpstra 検定

セルスコアを表 2.7.3.2.2.3-4 に示す。術後 7 日目及び 14 日目におけるネパフエナク 0.1%各群のセルスコアの平均値はプラセボ群より低く、有意な差が認められた。術後 3 日目のネパフエナク 0.1%、1 日 3 回群のセルスコアは、プラセボ群より低く有意な差が認められた。

表 2.7.3.2.2.3-4 セルスコア (ITT)

		例数	平均 値	標準 偏差	最小 値	最大 値	LSMeans p-value	ANOVA p-value
ベースライン	ネパフェナク 0.1% 1日1回	48	0.0	0.1	0	1	0.2726	0.5078
	ネパフェナク 0.1% 1日2回	50	0.0	0.1	0	1	0.2868	
	ネパフェナク 0.1% 1日3回	56	0.0	0.0	0	0	1.0000	
	プラセボ	58	0.0	0.0	0	0		
術後1日目	ネパフェナク 0.1% 1日1回	48	1.8	0.8	0	3	0.7285	0.6429
	ネパフェナク 0.1% 1日2回	50	1.7	0.9	0	4	0.4921	
	ネパフェナク 0.1% 1日3回	56	1.6	0.9	0	4	0.2121	
	プラセボ	58	1.8	0.9	0	4		
術後3日目	ネパフェナク 0.1% 1日1回	48	1.7	1.0	0	3	0.0848	0.0504
	ネパフェナク 0.1% 1日2回	50	1.6	1.0	0	4	0.0617	
	ネパフェナク 0.1% 1日3回	56	1.5	1.0	0	4	0.0071	
	プラセボ	58	2.0	1.0	0	4		
術後7日目	ネパフェナク 0.1% 1日1回	48	1.5	1.1	0	3	0.0061	0.0003
	ネパフェナク 0.1% 1日2回	50	1.5	1.1	0	4	0.0098	
	ネパフェナク 0.1% 1日3回	56	1.2	1.2	0	4	<0.0001	
	プラセボ	58	2.1	1.2	0	4		
術後14日目	ネパフェナク 0.1% 1日1回	48	1.1	1.3	0	3	<0.0001	<0.0001
	ネパフェナク 0.1% 1日2回	50	1.2	1.3	0	4	0.0001	
	ネパフェナク 0.1% 1日3回	56	0.9	1.2	0	4	<0.0001	
	プラセボ	58	2.0	1.4	0	4		

ANOVA p-value：最小二乗平均による分散分析

LSMeans p-value：対応のないt検定によるネパフェナク 0.1%各群とプラセボ群の比較

ベースライン：分散分析

術後1～14日目：反復測定分散分析（治療の主効果 $p=0.0017$ 、治療と来院日の交互作用 $p<0.0001$ ）

フレアスコアを表 2.7.3.2.2.3-5 に示す。術後3日目におけるネパフェナク 0.1%、1日1回及び1日3回群のフレアスコアの平均値はプラセボ群より低く、有意な差が認められた。術後7日目及び14日目では、ネパフェナク 0.1%各群がプラセボ群より低く、有意な差が認められた。

表 2.7.3.2.2.3-5 フレアスコア (ITT)

		例数	平均 値	標準 偏差	最小 値	最大 値	LSMeans p-value	ANOVA p-value
ベースライン	ネパフェナク 0.1% 1日1回	48	0.0	0.0	0	0	N/A	N/A
	ネパフェナク 0.1% 1日2回	50	0.0	0.0	0	0	N/A	
	ネパフェナク 0.1% 1日3回	56	0.0	0.0	0	0	N/A	
	プラセボ	58	0.0	0.0	0	0		
術後1日目	ネパフェナク 0.1% 1日1回	48	0.8	0.8	0	3	0.2393	0.6886
	ネパフェナク 0.1% 1日2回	50	0.9	0.9	0	3	0.5761	
	ネパフェナク 0.1% 1日3回	56	1.0	0.8	0	3	0.7497	
	プラセボ	58	1.0	0.9	0	3		
術後3日目	ネパフェナク 0.1% 1日1回	48	0.7	0.8	0	3	0.0222	0.0277
	ネパフェナク 0.1% 1日2回	50	0.8	0.9	0	3	0.0581	
	ネパフェナク 0.1% 1日3回	56	0.7	0.9	0	3	0.0052	
	プラセボ	58	1.1	1.0	0	3		
術後7日目	ネパフェナク 0.1% 1日1回	48	0.6	0.8	0	3	0.0023	0.0023
	ネパフェナク 0.1% 1日2回	50	0.7	0.9	0	3	0.0305	
	ネパフェナク 0.1% 1日3回	56	0.5	0.9	0	3	0.0006	
	プラセボ	58	1.1	1.0	0	3		
術後14日目	ネパフェナク 0.1% 1日1回	48	0.4	0.7	0	3	0.0003	0.0002
	ネパフェナク 0.1% 1日2回	50	0.6	0.9	0	3	0.0037	
	ネパフェナク 0.1% 1日3回	56	0.4	0.8	0	3	<0.0001	
	プラセボ	58	1.1	1.1	0	3		

ANOVA p-value : 最小二乗平均による分散分析

LSMeans p-value : 対応のない t 検定によるネパフェナク 0.1%各群とプラセボ群の比較

ベースライン : 分散分析

術後1～14日目 : 反復測定分散分析 (治療の主効果 p=0.0085、治療と来院日の交互作用 p=0.0012)

眼無痛率を表 2.7.3.2.2.3-6 に示す。ネパフェナク 0.1%各群の眼無痛率はプラセボ群より高く、ネパフェナク 0.1%、1日2回及び1日3回の各群とプラセボ群の比較では有意な差が認められた。

表 2.7.3.2.2.3-6 眼無痛率 (ITT)

	合計	眼無痛率		Fisher の正確な検定 p-value
		例数	%	
ネパフェナク 0.1% 1日1回	48	30	62.5	0.0880
ネパフェナク 0.1% 1日2回	50	35	70.0	0.0004
ネパフェナク 0.1% 1日3回	56	43	76.8	<0.0001
プラセボ	58	23	39.7	

Fisher の正確な検定 : ネパフェナク 0.1%各群とプラセボ群の比較

無痛率を表 2.7.3.2.2.3-7 に示す。術後全ての来院日におけるネパフェナク 0.1%、1日2回及び1日3回群の無痛率はプラセボ群より高く、有意な差が認められた。また術後3～14日目においてネパフェナク 0.1%、1日1回群の無痛率はプラセボ群より高く、有意な差が認められた。

表 2.7.3.2.2.3-7 無痛率 (ITT)

		合計	無痛率		χ^2 検定 p-value
			例数	%	
ベースライン	ネパフェナク 0.1% 1 日 1 回	48	47	97.9	-
	ネパフェナク 0.1% 1 日 2 回	50	49	98.0	-
	ネパフェナク 0.1% 1 日 3 回	56	56	100.0	-
	プラセボ	58	58	100.0	-
術後 1 日目	ネパフェナク 0.1% 1 日 1 回	48	31	64.6	0.2468
	ネパフェナク 0.1% 1 日 2 回	50	38	76.0	0.0150
	ネパフェナク 0.1% 1 日 3 回	56	45	80.4	0.0023
	プラセボ	58	31	53.4	
術後 3 日目	ネパフェナク 0.1% 1 日 1 回	48	36	75.0	0.0220
	ネパフェナク 0.1% 1 日 2 回	50	42	84.0	0.0007
	ネパフェナク 0.1% 1 日 3 回	56	48	85.7	0.0002
	プラセボ	58	31	53.4	
術後 7 日目	ネパフェナク 0.1% 1 日 1 回	48	40	83.3	0.0011
	ネパフェナク 0.1% 1 日 2 回	50	43	86.0	0.0003
	ネパフェナク 0.1% 1 日 3 回	56	52	92.9	<0.0001
	プラセボ	58	31	53.4	
術後 14 日目	ネパフェナク 0.1% 1 日 1 回	48	42	87.5	0.0031
	ネパフェナク 0.1% 1 日 2 回	50	47	94.0	<0.0001
	ネパフェナク 0.1% 1 日 3 回	56	55	98.2	<0.0001
	プラセボ	58	36	62.1	

χ^2 検定：ネパフェナク 0.1%各群とプラセボ群の比較

2.7.3.2.2.4 申請する適応症に関する比較対照試験 (プラセボ対照) (C-12*)

白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術施行予定患者を対象にネパフェナク点眼液 0.1%の有効性について、プラセボ点眼液を対照として検討した。ネパフェナク点眼液 0.1%又はプラセボ点眼液を対象眼に手術前日から術後 14 日目まで 1 日 3 回点眼した。ITT データセットは 476 例 (ネパフェナク 0.1%群 243 例、プラセボ群 233 例) であった。

治癒率を表 2.7.3.2.2.4-1 に示す。術後 14 日目における治癒率は、ネパフェナク 0.1%群が 62.6% (152/243) とプラセボ群の 17.2% (40/233) に比べて高く、有意な差が認められた。

表 2.7.3.2.2.4-1 治癒率 (ITT)

	合計 ^{a)}	治癒率	
		例数	%
ネパフェナク 0.1%	243	152	62.6
プラセボ	233	40	17.2

Fisher の正確な検定：p<0.0001

a)：無効中止例を含む

各来院日における治癒率を表 2.7.3.2.2.4-2 に示す。術後 1～14 日目における治癒率は、ネパフェナク 0.1%群がプラセボ群に比べて高く、有意な差が認められた。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

表 2.7.3.2.2.4-2 各来院日における治癒率 (ITT)

	合計 ^{a)}	術後 1 日目		術後 3 日目		術後 7 日目		術後 14 日目	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
ネパフェナク 0.1%	243	1	0.4	16	6.6	72	29.6	152	62.6
プラセボ	233	0	0.0	7	3.0	7	3.0	40	17.2
p 値	-	p=0.0050		p=0.0012		p<0.0001		p<0.0001	

非線形混合モデルによる来院日毎の群間比較 治療の主効果 p=0.0038

a) : 無効中止例を含む

セルスコアを表 2.7.3.2.2.4-3 に示す。術後 1～14 日目におけるセルスコアの平均値は、ネパフェナク 0.1%群がプラセボ群より低く、有意な差が認められた。

表 2.7.3.2.2.4-3 セルスコア (ITT)

		ベースライン	術後 1 日目	術後 3 日目	術後 7 日目	術後 14 日目
ネパフェナク 0.1%	平均値	0.0	1.6	1.3	1.0	0.6
	標準偏差	0.0	0.6	0.8	0.9	1.0
	例数	243	243	243	243	243
プラセボ	平均値	0.0	1.9	2.0	2.1	2.0
	標準偏差	0.0	0.8	1.0	1.0	1.2
	例数	233	233	233	233	233
p 値		N/A	p=0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001

ベースラインの p 値 : 対応のない t 検定

ベースライン以外の p 値 : 来院日毎の最小二乗平均での対応のない t 検定

反復測定分散分析 治療の主効果 p<0.0001

フレアスコアを表 2.7.3.2.2.4-4 に示す。術後 1～14 日目におけるフレアスコアの平均値は、ネパフェナク 0.1%群がプラセボ群より低く、有意な差が認められた。

表 2.7.3.2.2.4-4 フレアスコア (ITT)

		ベースライン	術後 1 日目	術後 3 日目	術後 7 日目	術後 14 日目
ネパフェナク 0.1%	平均値	0.0	0.8	0.6	0.3	0.2
	標準偏差	0.0	0.5	0.6	0.5	0.5
	例数	243	243	243	243	243
プラセボ	平均値	0.0	1.1	1.2	1.2	1.1
	標準偏差	0.0	0.8	0.9	0.9	1.0
	例数	233	233	233	233	233
p 値		N/A	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001

ベースラインの p 値 : 対応のない t 検定

ベースライン以外の p 値 : 来院日毎の最小二乗平均での対応のない t 検定

反復測定分散分析 治療の主効果 p<0.0001

無効率を表 2.7.3.2.2.4-5 に示す。各来院日における無効率では、ネパフェナク 0.1%群はプラセボ群より低く、有意な差が認められた。術後 1 日目のネパフェナク 0.1%群の無効率は 4.5%とプラセボ群の 22.3%に比べて 4 倍低く、有意な差が認められた。術後 14 日目のネパフェナク 0.1%群の無効率は 8.2%とプラセボ群の 60.9%に比べて 7 倍低く、有意な差が認められた。

表 2.7.3.2.2.4-5 無効率 (ITT)

	合計	術後 1 日目		術後 3 日目		術後 7 日目		術後 14 日目	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
ネパフェナク 0.1%	243	11	4.5	15	6.2	19	7.8	20	8.2
プラセボ	233	52	22.3	100	42.9	133	57.1	142	60.9
p 値	-	p<0.0001		p<0.0001		p<0.0001		p<0.0001	

非線形混合モデルによる来院日毎の群間比較 治療の主効果 p<0.0001

無痛率を表 2.7.3.2.2.4-6 に示す。術後 1～14 日目における無痛率は、ネパフェナク 0.1%群はプラセボ群より高く、有意な差が認められた。

表 2.7.3.2.2.4-6 無痛率 (ITT)

	合計	術後 1 日目		術後 3 日目		術後 7 日目		術後 14 日目	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
ネパフェナク 0.1%	243	202	83.1	221	90.9	217	89.3	226	93.0
プラセボ	233	97	41.6	108	46.4	103	44.2	105	45.1
p 値	-	p<0.0001		p<0.0001		p<0.0001		p<0.0001	

非線形混合モデルによる来院日毎の群間比較 治療の主効果 p<0.0001

2.7.3.2.2.5 申請する適応症に関する比較対照試験（プラセボ対照） 5.3.5.1.6 (C-13*)

白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術施行予定患者を対象にネパフェナク点眼液 0.1%の有効性についてプラセボ点眼液及び ketorolac 点眼液 0.5%を対照として検討した。ネパフェナク点眼液 0.1%、プラセボ点眼液又は ketorolac 点眼液 0.5%のいずれかを対象眼に手術前日から術後 21 日目まで 1 日 3 回点眼した。ITT データセットは 225 例（ネパフェナク 0.1%群 76 例、プラセボ群 76 例、ketorolac 0.5%群 73 例）であった。

治癒率を表 2.7.3.2.2.5-1 に示す。ネパフェナク 0.1%群の治癒率 (76.3%) はプラセボ群 (59.2%) より高く、有意な差が認められた。

表 2.7.3.2.2.5-1 治癒率 (ITT)

	合計	治癒率		p 値 ^{a)}
		例数	%	
ネパフェナク 0.1%	76	58	76.3	0.0241
プラセボ	76	45	59.2	

a) : χ^2 検定

医師評価による眼痛スコアを表 2.7.3.2.2.5-2 に示す。術後 3 日目以降の各来院日において、ネパフェナク 0.1%群の眼痛スコアの平均値はプラセボ群より低く、有意な差が認められた。

表 2.7.3.2.2.5-2 眼痛スコア (ITT)

		平均値	標準偏差	例数	最小値	最大値	p 値
術後 1 日目	ネパフェナク 0.1%	0.4	0.6	76	0	2	0.1695 ^{a)} 0.3917 ^{b)}
	ketorolac0.5%	0.6	0.8	73	0	3	
	プラセボ	0.5	0.6	76	0	2	
術後 3 日目	ネパフェナク 0.1%	0.3	0.5	76	0	2	0.1126 ^{a)} 0.0002 ^{b)}
	ketorolac0.5%	0.4	0.5	73	0	1	
	プラセボ	0.6	0.8	76	0	3	
術後 7 日目	ネパフェナク 0.1%	0.2	0.4	76	0	1	0.3322 ^{a)} <0.0001 ^{b)}
	ketorolac0.5%	0.3	0.5	73	0	1	
	プラセボ	0.7	0.8	76	0	4	
術後 14 日目	ネパフェナク 0.1%	0.1	0.4	76	0	1	0.9336 ^{a)} <0.0001 ^{b)}
	ketorolac0.5%	0.1	0.3	73	0	1	
	プラセボ	0.5	0.9	76	0	4	
術後 21 日目	ネパフェナク 0.1%	0.0	0.2	76	0	1	0.6463 ^{a)} 0.0004 ^{b)}
	ketorolac0.5%	0.1	0.3	73	0	1	
	プラセボ	0.4	0.7	76	0	4	
術後 28 日目	ネパフェナク 0.1%	0.1	0.3	76	0	2	0.8556 ^{a)} 0.0103 ^{b)}
	ketorolac0.5%	0.1	0.3	73	0	1	
	プラセボ	0.3	0.7	76	0	4	

分散分析 (治療の主効果: $p < 0.0001$ 、治療と来院日の交互作用: $p = 0.0008$)

a) : ネパフェナク 0.1%群と ketorolac0.5%群の比較

b) : ネパフェナク 0.1%群とプラセボ群の比較

無痛率を表 2.7.3.2.2.5-3 に示す。術後 3 日目以降におけるネパフェナク 0.1%群の無痛率はプラセボ群より高く、有意な差が認められた。また、術後 3 日目におけるネパフェナク 0.1%群の無痛率は ketorolac0.5%群より高く、有意な差が認められた。

表 2.7.3.2.2.5-3 無痛率 (ITT)

		合計	無痛率		p 値 ^{a)}
			例数	%	
術後 1 日目	ネパフェナク 0.1%	76	44	57.9	0.9645 ^{b)} 0.6241 ^{c)}
	ketorolac0.5%	73	42	57.5	
	プラセボ	76	41	53.9	
術後 3 日目	ネパフェナク 0.1%	76	57	75.0	0.0366 ^{b)} 0.0067 ^{c)}
	ketorolac0.5%	73	43	58.9	
	プラセボ	76	41	53.9	
術後 7 日目	ネパフェナク 0.1%	76	61	80.3	0.1980 ^{b)} 0.0003 ^{c)}
	ketorolac0.5%	73	52	71.2	
	プラセボ	76	40	52.6	
術後 14 日目	ネパフェナク 0.1%	76	65	85.5	0.8919 ^{b)} 0.0016 ^{c)}
	ketorolac0.5%	73	63	86.3	
	プラセボ	76	48	63.2	
術後 21 日目	ネパフェナク 0.1%	76	73	96.1	0.3206 ^{b)} <0.0001 ^{c)}
	ketorolac0.5%	73	67	91.8	
	プラセボ	76	56	73.7	
術後 28 日目	ネパフェナク 0.1%	76	71	93.4	0.4997 ^{b)} 0.0033 ^{c)}
	ketorolac0.5%	73	66	90.4	
	プラセボ	76	58	76.3	

a) : χ^2 検定 (期待度数 5 未満のセルがある場合は Fisher の正確な検定)

b) : ネパフェナク 0.1%群と ketorolac 0.5%群の比較

c) : ネパフェナク 0.1%群とプラセボ群の比較

各来院日における治癒率を表 2.7.3.2.2.5-4 に示す。ネパフェナク 0.1%群の治癒率はプラセボ群より高く、有意な差が認められた。ネパフェナク 0.1%群と ketorolac0.5%群の治癒率は同程度であった。

表 2.7.3.2.2.5-4 各来院日における治癒率 (ITT)

		合計	治癒率		p 値 ^{a)}
			例数	%	
術後 1 日目	ネパフェナク 0.1%	76	11	14.5	0.9185 ^{b)} 0.5116 ^{c)}
	ketorolac0.5%	73	11	15.1	
	プラセボ	76	14	18.4	
術後 3 日目	ネパフェナク 0.1%	76	28	36.8	0.1075 ^{b)} 0.3003 ^{c)}
	ketorolac0.5%	73	18	24.7	
	プラセボ	76	22	28.9	
術後 7 日目	ネパフェナク 0.1%	76	41	53.9	0.9173 ^{b)} 0.1440 ^{c)}
	ketorolac0.5%	73	40	54.8	
	プラセボ	76	32	42.1	
術後 14 日目	ネパフェナク 0.1%	76	58	76.3	0.2851 ^{b)} 0.0241 ^{c)}
	ketorolac0.5%	73	50	68.5	
	プラセボ	76	45	59.2	
術後 21 日目	ネパフェナク 0.1%	76	66	86.8	0.8794 ^{b)} 0.0632 ^{c)}
	ketorolac0.5%	73	64	87.7	
	プラセボ	76	57	75.0	
術後 28 日目	ネパフェナク 0.1%	76	69	90.8	0.8303 ^{b)} 0.0999 ^{c)}
	ketorolac0.5%	73	67	91.8	
	プラセボ	76	62	81.6	

a) : χ^2 検定 (期待度数 5 未満のセルがある場合は Fisher の正確な検定)

b) : ネパフェナク 0.1%群と ketorolac0.5%群の比較

c) : ネパフェナク 0.1%群とプラセボ群の比較

セルスコアを表 2.7.3.2.2.5-5 に示す。術後 7 日目及び 14 日目において、ネパフェナク 0.1%群のセルスコアの平均値はプラセボ群より低く、有意な差が認められた。

表 2.7.3.2.2.5-5 セルスコア (ITT)

		平均値	標準偏差	例数	最小値	最大値	p 値
術後 1 日目	ネパフェナク 0.1%	1.1	0.7	76	0	2	
	ketorolac0.5%	1.0	0.8	73	0	3	0.3382 ^{a)}
	プラセボ	1.0	0.8	76	0	3	0.3819 ^{b)}
術後 3 日目	ネパフェナク 0.1%	0.7	0.8	76	0	2	
	ketorolac0.5%	0.7	0.7	73	0	3	0.5497 ^{a)}
	プラセボ	0.8	0.9	76	0	4	0.3819 ^{b)}
術後 7 日目	ネパフェナク 0.1%	0.4	0.7	76	0	3	
	ketorolac0.5%	0.5	0.8	73	0	4	0.7438 ^{a)}
	プラセボ	0.8	1.0	76	0	4	0.0050 ^{b)}
術後 14 日目	ネパフェナク 0.1%	0.3	0.7	76	0	4	
	ketorolac0.5%	0.3	0.7	73	0	4	0.7739 ^{a)}
	プラセボ	0.7	1.1	76	0	4	0.0050 ^{b)}
術後 21 日目	ネパフェナク 0.1%	0.2	0.7	76	0	4	
	ketorolac0.5%	0.2	0.7	73	0	4	0.9496 ^{a)}
	プラセボ	0.4	1.1	76	0	4	0.0807 ^{b)}
術後 28 日目	ネパフェナク 0.1%	0.2	0.7	76	0	4	
	ketorolac0.5%	0.2	0.7	73	0	4	0.8094 ^{a)}
	プラセボ	0.4	1.0	76	0	4	0.0990 ^{b)}

分散分析（治療の主効果：p=0.1220、治療と来院日の交互作用：p=0.0006）

a)：ネパフェナク 0.1%群と ketorolac0.5%群の比較

b)：ネパフェナク 0.1%群とプラセボ群の比較

フレアスコアを表 2.7.3.2.2.5-6 に示す。術後 7 日目、14 日目及び 21 日目において、ネパフェナク 0.1%群のフレアスコアの平均値はプラセボ群より低く、有意な差が認められた。

表 2.7.3.2.2.5-6 フレアスコア (ITT)

		平均値	標準偏差	例数	最小値	最大値	p 値
術後 1 日目	ネパフェナク 0.1%	0.7	0.7	76	0	2	
	ketorolac0.5%	0.7	0.7	73	0	2	0.7363 ^{a)}
	プラセボ	0.7	0.7	76	0	2	1.00 ^{b)}
術後 3 日目	ネパフェナク 0.1%	0.4	0.5	76	0	1	
	ketorolac0.5%	0.4	0.6	73	0	2	0.5088 ^{a)}
	プラセボ	0.5	0.6	76	0	3	0.1601 ^{b)}
術後 7 日目	ネパフェナク 0.1%	0.2	0.4	76	0	1	
	ketorolac0.5%	0.3	0.5	73	0	2	0.5589 ^{a)}
	プラセボ	0.5	0.7	76	0	3	0.0011 ^{b)}
術後 14 日目	ネパフェナク 0.1%	0.1	0.4	76	0	2	
	ketorolac0.5%	0.2	0.4	73	0	2	0.2392 ^{a)}
	プラセボ	0.4	0.6	76	0	3	0.0019 ^{b)}
術後 21 日目	ネパフェナク 0.1%	0.1	0.3	76	0	2	
	ketorolac0.5%	0.1	0.3	73	0	1	0.9747 ^{a)}
	プラセボ	0.3	0.6	76	0	3	0.0194 ^{b)}
術後 28 日目	ネパフェナク 0.1%	0.1	0.3	76	0	2	
	ketorolac0.5%	0.0	0.2	73	0	1	0.8922 ^{a)}
	プラセボ	0.2	0.5	76	0	3	0.0612 ^{b)}

分散分析（治療の主効果：p=0.0163、治療と来院日の交互作用：p=0.0653）

a)：ネパフェナク 0.1%群と ketorolac0.5%群の比較

b)：ネパフェナク 0.1%群とプラセボ群の比較

無効率を表 2.7.3.2.2.5-7 に示す。術後 3 日目及び 7 日目において、ネパフェナク 0.1%群の無効率（3 日目：0.0%、7 日目：2.6%）はプラセボ群（3 日目：7.9%、7 日目：10.5%）より低く、有意な差が認められた。

表 2.7.3.2.2.5-7 無効率（ITT）

		合計	無効率		p 値 ^{a)}
			例数	%	
術後 1 日目	ネパフェナク 0.1%	76	0	0.0	0.4899 ^{b)} 0.4967 ^{c)}
	ketorolac0.5%	73	1	1.4	
	プラセボ	76	2	2.6	
術後 3 日目	ネパフェナク 0.1%	76	0	0.0	0.4899 ^{b)} 0.0282 ^{c)}
	ketorolac0.5%	73	1	1.4	
	プラセボ	76	6	7.9	
術後 7 日目	ネパフェナク 0.1%	76	2	2.6	1.00 ^{b)} 0.0496 ^{c)}
	ketorolac0.5%	73	2	2.7	
	プラセボ	76	8	10.5	
術後 14 日目	ネパフェナク 0.1%	76	3	3.9	1.00 ^{b)} 0.0711 ^{c)}
	ketorolac0.5%	73	2	2.7	
	プラセボ	76	9	11.8	
術後 21 日目	ネパフェナク 0.1%	76	3	3.9	1.00 ^{b)} 0.0711 ^{c)}
	ketorolac0.5%	73	3	4.1	
	プラセボ	76	9	11.8	
術後 28 日目	ネパフェナク 0.1%	76	3	3.9	1.00 ^{b)} 0.0711 ^{c)}
	ketorolac0.5%	73	3	4.1	
	プラセボ	76	9	11.8	

a)： χ^2 検定（期待度数 5 未満のセルがある場合は Fisher の正確な検定）

b)：ネパフェナク 0.1%群と ketorolac 0.5%群の比較

c)：ネパフェナク 0.1%群とプラセボ群の比較

2.7.3.2.2.6 申請する適応症に関する比較対照試験（実薬対照）・・・5.3.5.1.10 (C-14*)

白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術施行予定患者を対象にネパフェナク点眼液 0.1%の有効性について、ketorolac 点眼液 0.4%を対照として検討した。ネパフェナク点眼液 0.1%は対象眼に手術前日から術後 14 日目まで 1 日 3 回点眼した。また、ketorolac 点眼液 0.4%は対象眼に手術前日から術後 14 日目まで 1 日 4 回点眼した。さらに、両群とも術後 14 又は 21 日目に奏効しなければ術後 28 日目まで点眼を継続した。PP データセットは 256 例（ネパフェナク 0.1%群 127 例、ketorolac0.4%群 129 例）であった。

奏効率を表 2.7.3.2.2.6-1 に示す。ネパフェナク 0.1%群と ketorolac0.4%群の奏効率の群間差（ネパフェナク 0.1%－ketorolac0.4%）の 95%両側信頼区間の下限があらかじめ設定したマージン（-20%）を上回ったことから、ネパフェナク点眼液 0.1%の ketorolac 点眼液 0.4%に対する非劣性が示された。

表 2.7.3.2.2.6-1 奏効率 (PP)

	合計	奏効率		群間差 ^{a)}	95%両側信頼区間 ^{a)}		p 値 ^{b)}
		例数	%		下限	上限	
ネパフェナク 0.1%	123	79	64.2	-0.5	-12.5	11.5	0.9314
ketorolac0.4%	122	79	64.8				

a) : 奏効率の差 (ネパフェナク 0.1%-ketorolac0.4%)

b) : χ^2 検定

各来院日における治癒率を表 2.7.3.2.2.6-2 に示す。全ての来院日においてネパフェナク 0.1%群と ketorolac0.4%群の間に有意な差は認められなかった。

表 2.7.3.2.2.6-2 各来院日における治癒率 (PP)

		術後 1 日目	術後 3 日目	術後 7 日目	術後 14 日目	術後 21 日目	術後 28 日目
ネパフェナク 0.1%	治癒例	0	3	28	53	72	88
	治癒率(%)	0.0	2.4	22.6	43.1	61.0	77.2
	合計	125	125	124	123	118	114
ketorolac0.4%	治癒例	1	5	21	44	69	88
	治癒率(%)	0.8	3.9	17.1	36.1	58.0	73.9
	合計	128	127	123	122	119	119
p 値 ^{a)}		1.00	0.7222	0.2778	0.2610	0.6343	0.5648

a) : 術後 7~28 日目は χ^2 検定、術後 1,3 日目は Fisher の正確な検定

無効率を表 2.7.3.2.2.6-3 に示す。全ての来院日においてネパフェナク 0.1%群と ketorolac0.4%群の間に有意な差は認められなかった。

表 2.7.3.2.2.6-3 無効率 (PP)

		術後 1 日目	術後 3 日目	術後 7 日目	術後 14 日目	術後 21 日目	術後 28 日目
ネパフェナク 0.1%	無効例	0	0	1	1	9	10
	無効率(%)	0.0	0.0	0.8	0.8	7.6	8.8
	合計	125	125	124	123	118	114
ketorolac0.4%	無効例	0	1	3	3	12	12
	無効率(%)	0.0	0.8	2.4	2.5	10.1	10.1
	合計	128	127	123	122	119	119
p 値 ^{a)}		N/A	1.00	0.3699	0.3699	0.5057	0.7321

a) : 術後 21,28 日目は χ^2 検定、術後 3~14 日目は Fisher の正確な検定

セルスコアを表 2.7.3.2.2.6-4 に示す。術後 1~28 日目のネパフェナク 0.1%群のセルスコアの平均値は ketorolac0.4%群と同程度もしくは低い値を示した。術後 7 日目のネパフェナク 0.1%群は ketorolac0.4%群より低く、有意な差が認められた。

表 2.7.3.2.2.6-4 セルスコア (PP)

		術後 1 日目	術後 3 日目	術後 7 日目	術後 14 日目	術後 21 日目	術後 28 日目
ネパフェナク 0.1%	平均値	1.4	1.2	0.7	0.6	0.4	0.3
	標準偏差	0.5	0.5	0.6	0.7	0.7	0.7
	例数	125	125	124	123	118	114
ketorolac0.4%	平均値	1.5	1.2	0.9	0.6	0.5	0.4
	標準偏差	0.5	0.6	0.7	0.7	0.8	0.8
	例数	128	127	123	122	119	119
p 値 ^{a)}		0.6841	0.8607	0.0332	0.7206	0.5086	0.4355

a) : 反復測定分散分析 (p 値は来院日毎の対応のない t 検定による群間比較)

治療の主効果 p=0.2594、治療と来院日の交互作用 p=0.5765

フレアスコアを表 2.7.3.2.2.6-5 に示す。術後 1～28 日目のフレアスコアの平均値はネパフェナク 0.1%群と ketorolac0.4%群の間に有意な差は認められなかった。

表 2.7.3.2.2.6-5 フレアスコア (PP)

		術後 1 日目	術後 3 日目	術後 7 日目	術後 14 日目	術後 21 日目	術後 28 日目
ネパフェナク 0.1%	平均値	0.8	0.6	0.4	0.2	0.2	0.1
	標準偏差	0.6	0.6	0.5	0.4	0.4	0.4
	例数	125	125	124	123	118	114
ketorolac0.4%	平均値	0.7	0.6	0.4	0.2	0.2	0.2
	標準偏差	0.6	0.6	0.6	0.5	0.5	0.5
	例数	128	127	123	122	119	119
p 値 ^{a)}		0.5320	0.6632	0.4918	0.8090	0.2003	0.6319

a) : 反復測定分散分析 (p 値は来院日毎の対応のない t 検定による群間比較)

治療の主効果 p=0.5137、治療と来院日の交互作用 p=0.7323

医師評価による眼痛スコアを表 2.7.3.2.2.6-6 に示す。各来院日の眼痛スコアの平均値はネパフェナク 0.1%群と ketorolac0.4%群の間に有意な差は認められなかった。

表 2.7.3.2.2.6-6 眼痛スコア (PP)

		術後 1 日目	術後 3 日目	術後 7 日目	術後 14 日目	術後 21 日目	術後 28 日目
ネパフェナク 0.1%	平均値	0.3	0.1	0.1	0.1	0.2	0.1
	標準偏差	0.7	0.4	0.2	0.3	0.5	0.4
	例数	125	125	124	123	118	114
ketorolac0.4%	平均値	0.2	0.1	0.1	0.1	0.2	0.1
	標準偏差	0.6	0.3	0.3	0.2	0.4	0.4
	例数	128	127	123	122	119	119
p 値 ^{a)}		0.4880	0.7726	0.5746	0.7002	0.4744	0.8915

a) : 反復測定分散分析 (p 値は来院日毎の対応のない t 検定による群間比較)

治療の主効果 p=0.7396、治療と来院日の交互作用 p=0.8981

無痛率を表 2.7.3.2.2.6-7 に示す。各来院日の無痛率はネパフェナク 0.1%群と ketorolac0.4%群の間に有意な差は認められなかった。

表 2.7.3.2.2.6-7 無痛率 (PP)

		術後 1 日目	術後 3 日目	術後 7 日目	術後 14 日目	術後 21 日目	術後 28 日目
ネパフェナク 0.1%	無痛例	104	118	117	113	101	102
	無痛率(%)	83.2	94.4	94.4	91.9	85.6	89.5
	合計	125	125	124	123	118	114
ketorolac0.4%	無痛例	107	114	112	114	102	107
	無痛率(%)	83.6	89.8	91.1	93.4	85.7	89.9
	合計	128	127	123	122	119	119
p 値 ^{a)}		0.9329	0.1734	0.3188	0.6371	0.9788	0.9116

a) : χ^2 検定

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

各試験の年齢、性別、人種、虹彩の色の分布を表 2.7.3.3.1-1 に示す。

表 2.7.3.3.1-1 試験別の患者背景

試験 試験番号 データセット	治療群	例数	年齢範囲		性別		人種						虹彩の色				
			64歳 以下	65歳 以上	男	女	白人	黒人	アジア人	ヒスパニック	その他	日本人	ブラウン	ヘゼル	グリーン	ブルー	グレー
			例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
C-11* ITT	ネバフェナク 0.03%	70	16 (22.9)	54 (77.1)	24 (34.3)	46 (65.7)	56 (80.0)	4 (5.7)	4 (5.7)	6 (8.6)	0 (0.0)	-	34 (48.6)	15 (21.4)	4 (5.7)	16 (22.9)	1 (1.4)
	ネバフェナク 0.1%	70	12 (17.1)	58 (82.9)	27 (38.6)	43 (61.4)	56 (80.0)	4 (5.7)	4 (5.7)	5 (7.1)	1 (1.4)	-	32 (45.7)	12 (17.1)	6 (8.6)	18 (25.7)	2 (2.9)
	ネバフェナク 0.3%	68	12 (17.6)	56 (82.4)	23 (33.8)	45 (66.2)	57 (83.8)	5 (7.4)	1 (1.5)	4 (5.9)	1 (1.5)	-	27 (39.7)	13 (19.1)	6 (8.8)	21 (30.9)	1 (1.5)
	プラセボ ^a	72	17 (23.6)	55 (76.4)	33 (45.8)	39 (54.2)	56 (77.8)	5 (6.9)	5 (6.9)	5 (6.9)	1 (1.4)	-	36 (50.0)	15 (20.8)	6 (8.3)	14 (19.4)	1 (1.4)
C-09* ITT	ネバフェナク 0.003%	40	15 (37.5)	25 (62.5)	16 (40.0)	24 (60.0)	32 (80.0)	4 (10.0)	1 (2.5)	-	3 (7.5)	-	15 (37.5)	1 (2.5)	3 (7.5)	20 (50.0)	1 (2.5)
	ネバフェナク 0.01%	41 ^{a)}	6 (14.6)	35 (85.4)	11 (26.8)	30 (73.2)	30 (73.2)	7 (17.1)	2 (4.9)	-	2 (4.9)	-	24 (60.0)	3 (7.5)	0 (0.0)	13 (32.5)	0 (0.0)
	ネバフェナク 0.03%	37	3 (8.1)	34 (91.9)	10 (27.0)	27 (73.0)	28 (75.7)	6 (16.2)	0 (0.0)	-	3 (8.1)	-	20 (54.1)	5 (13.5)	3 (8.1)	8 (21.6)	1 (2.7)
	ネバフェナク 0.1%	40 ^{b)}	11 (27.5)	29 (72.5)	22 (55.0)	18 (45.0)	31 (77.5)	4 (10.0)	3 (7.5)	-	2 (5.0)	-	22 (56.4)	4 (10.3)	1 (2.6)	12 (30.8)	0 (0.0)
	ネバフェナク 0.3%	39	8 (20.5)	31 (79.5)	18 (46.2)	21 (53.9)	21 (76.9)	6 (15.4)	1 (2.6)	-	2 (5.1)	-	19 (48.7)	5 (12.8)	2 (5.1)	12 (30.8)	1 (2.6)
	プラセボ ^a	39	8 (20.5)	31 (79.5)	18 (46.2)	21 (53.9)	21 (76.9)	6 (15.4)	1 (2.6)	-	2 (5.1)	-	19 (48.7)	5 (12.8)	2 (5.1)	12 (30.8)	1 (2.6)
C-10* ITT	ネバフェナク 1回/日	48	10 (20.8)	38 (79.2)	17 (35.4)	31 (64.6)	35 (72.9)	1 (2.1)	1 (2.1)	-	11 (22.9)	-	20 (41.7)	7 (14.6)	5 (10.4)	13 (27.1)	3 (6.3)
	ネバフェナク 2回/日	50	13 (26.0)	37 (74.0)	28 (56.0)	22 (44.0)	42 (84.0)	3 (6.0)	1 (2.0)	-	4 (8.0)	-	21 (42.0)	7 (14.0)	4 (8.0)	16 (32.0)	2 (4.0)
	ネバフェナク 3回/日	56	13 (23.2)	43 (76.8)	21 (37.5)	35 (62.5)	46 (82.1)	3 (5.4)	0 (0.0)	-	7 (12.5)	-	22 (39.3)	10 (17.9)	6 (10.7)	17 (30.4)	1 (1.8)
	プラセボ ^a	58	13 (22.4)	45 (77.6)	25 (43.1)	33 (56.9)	45 (77.6)	3 (5.2)	1 (1.7)	-	9 (15.5)	-	36 (62.1)	4 (6.9)	6 (10.3)	11 (19.0)	1 (1.7)
C-12* ITT	ネバフェナク 0.1%	243	59 (24.3)	184 (75.7)	109 (44.9)	134 (55.1)	219 (90.1)	8 (3.3)	3 (1.2)	12 (4.9)	1 (0.4)	-	92 (37.9)	46 (18.9)	20 (8.2)	80 (32.9)	5 (2.1)
	プラセボ ^a	233	54 (23.2)	179 (76.8)	100 (42.9)	133 (57.1)	207 (88.8)	11 (4.7)	1 (0.4)	13 (5.6)	1 (0.4)	-	97 (41.6)	39 (16.7)	13 (5.6)	79 (33.9)	5 (2.1)
C-14* PP	ネバフェナク 0.1%	127	31 (24.4)	96 (75.6)	54 (42.5)	73 (57.5)	116 (91.3)	7 (5.5)	0 (0.0)	4 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	44 (34.6)	25 (19.7)	5 (3.9)	51 (40.2)	2 (1.6)
	ketorolac 0.4%	129	35 (27.1)	94 (72.9)	55 (42.6)	74 (57.4)	119 (92.2)	5 (3.9)	1 (0.8)	4 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	40 (31.0)	25 (19.4)	4 (3.1)	58 (45.0)	2 (1.6)
C-13* ITT	ネバフェナク 0.1%	76	12 (15.8)	64 (84.2)	34 (44.7)	42 (55.3)	74 (97.4)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	-	-	48 (63.2)	3 (3.9)	7 (9.2)	13 (17.1)	5 (6.6)
	ketorolac 0.5%	73	10 (13.7)	63 (86.3)	28 (38.4)	45 (61.6)	70 (95.9)	2 (2.7)	0 (0.0)	1 (1.4)	-	-	44 (60.3)	1 (1.4)	8 (11.0)	14 (19.2)	6 (8.2)
	ネバフェナク 0.3%	76	14 (18.4)	62 (81.6)	28 (36.8)	48 (63.2)	73 (96.1)	1 (1.3)	2 (2.6)	0 (0.0)	-	-	42 (55.3)	2 (2.6)	10 (13.2)	17 (22.4)	5 (6.6)
	プラセボ ^a	76	14 (18.4)	62 (81.6)	28 (36.8)	48 (63.2)	73 (96.1)	1 (1.3)	2 (2.6)	0 (0.0)	-	-	42 (55.3)	2 (2.6)	10 (13.2)	17 (22.4)	5 (6.6)
C-05* ITT	ネバフェナク 0.1%	106	24 (22.6)	82 (77.4)	49 (46.2)	57 (53.8)	-	-	-	-	-	106 (100.0)	-	-	-	-	-
	プラセボ ^a	105	35 (33.3)	70 (66.7)	49 (46.7)	56 (53.3)	-	-	-	-	-	105 (100.0)	-	-	-	-	-
C-06* PP	ネバフェナク 0.1%	232	56 (24.1)	176 (75.9)	121 (52.2)	111 (47.8)	-	-	-	-	-	232 (100.0)	-	-	-	-	-
	ジクロフェナク	235	65 (27.7)	170 (72.3)	100 (42.6)	135 (57.4)	-	-	-	-	-	235 (100.0)	-	-	-	-	-
C-07* ITT	硝子体	56	13 (23.2)	43 (76.8)	19 (33.9)	37 (66.1)	-	-	-	-	-	56 (100.0)	-	-	-	-	-
	線維柱帯 切除術	2	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	1 (50.0)	-	-	-	-	-	2 (100.0)	-	-	-	-	-
	レーザー虹彩 切開術	15	4 (26.7)	11 (73.3)	3 (20.0)	12 (80.0)	-	-	-	-	-	15 (100.0)	-	-	-	-	-
	レーザー線維 柱帯形成術	1	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	-	-	-	-	-	1 (100.0)	-	-	-	-	-
	レーザー後囊 切開術	37	9 (24.3)	28 (75.7)	15 (40.5)	22 (59.5)	-	-	-	-	-	37 (100.0)	-	-	-	-	-
	ネバフェナク 0.1%	30	16 (53.3)	14 (46.7)	16 (53.3)	14 (46.7)	-	-	-	-	-	30 (100.0)	-	-	-	-	-
	フルオロトロン 0.1%	29	12 (41.4)	17 (58.6)	16 (55.2)	13 (44.8)	-	-	-	-	-	29 (100.0)	-	-	-	-	-
	フルオロトロン 0.1%	29	12 (41.4)	17 (58.6)	16 (55.2)	13 (44.8)	-	-	-	-	-	29 (100.0)	-	-	-	-	-

a) C-09* 試験の0.01%群及び0.1%群の虹彩の色は各1例ずつデータ欠測

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 国内及び海外で実施された臨床試験結果（治験 No. C-05*、C-06*、C-07*、C-08*、C-10*、C-12*、C-14*、C-13*）

国内で実施された 4 試験及び海外で実施された 4 試験について、治癒率、セルスコア、フレアスコア、眼無痛率、無効率、CME の発症率の結果を検討した。C-11* 試験及び C-09* 試験は術後からの投与であるため、比較検討は行わなかった。

(1) 治癒率

1) 白内障手術の治癒率

表 2.7.3.3.2.1-1 に各試験の治癒率を示す。海外で実施されたネパフェナク 0.1%群の治癒率は、C-10* 試験（1 日 3 回）が 46.4%、C-12* 試験が 62.6%、C-13* 試験が 76.3%、C-14* 試験が 43.1%であった。プラセボ点眼液を対象とした試験では、全ての試験で有意な差が認められた。国内で実施された試験のネパフェナク 0.1%群の治癒率は、C-05* 試験が 71.4%、C-06* 試験が 82.7%であった。C-05* 試験では、プラセボ群との有意な差が認められた。C-06* 試験では、ネパフェナク 0.1%群とジクロフェナク 0.1%群の非劣性が検証された。また、ネパフェナク 0.1%群の治癒率は、ジクロフェナク 0.1%群より 2.0%高かった。

表 2.7.3.3.2.1-1 白内障手術の治癒率

試験番号	投与群	点眼回数	評価日	治癒率		p 値 ^{a)}	2 群間の差 の CI	非劣性 マージン
				例数	%			
C-10* ITT	ネパフェナク 0.1%	1 回/日	14 日目	23/48	47.9	0.0083 ^{b)}		
	ネパフェナク 0.1%	2 回/日		23/50	46.0	0.0133 ^{b)}		
	ネパフェナク 0.1%	3 回/日		26/56	46.4	0.0092 ^{b)}		
	プラセボ	1、2、3 回/日		13/58	22.4			
C-12* ITT	ネパフェナク 0.1%	3 回/日	14 日目	152/243	62.6	<0.0001 ^{c)}		
	プラセボ			40/233	17.2			
C-13* ITT	ネパフェナク 0.1%	3 回/日	14 日目	58/76	76.3			
	ketorolac 0.5%			50/73	68.5	0.2851 ^{d)}		
	プラセボ			45/76	59.2	0.0241 ^{d)}		
C-14* PP	ネパフェナク 0.1%	3 回/日	14 日目	53/123	43.1			
	ketorolac 0.4%	4 回/日		44/122	36.1	0.2610 ^{d)}		
C-05* ITT	ネパフェナク 0.1%	3 回/日	14 日目	75/105	71.4	<0.0001 ^{d)}		
	プラセボ			30/105	28.6			
C-06* PP	ネパフェナク 0.1%	3 回/日	14 日目	187/226	82.7	0.5736 ^{d)}	-5.1－9.1	-15%
	ジクロフェナク 0.1%			184/228	80.7			

a) p 値は、各ネパフェナク点眼液群と対照薬群の検定

b) 反復測定ロジスティック回帰（SAS GENMOD Procedure）による来院日毎の群間比較

c) Fisher の正確な検定

d) χ^2 検定

2) 白内障手術以外の眼科手術の治癒率

表 2.7.3.3.2.1-2 に白内障手術以外の眼科手術の治癒率を示す。内眼手術に対する治癒率は 79.3%、レーザー手術に対する治癒率は 92.5%であった。全体の治癒率は 85.6%であった。

表 2.7.3.3.2.1-2 白内障手術以外の眼科手術の治癒率

試験番号	手術	投与群/ 点眼回数	評価日	合計 ^{a)}	治癒率		95%両側信頼区間	
					例数 ^{a)}	%	下限	上限
C-07* ITT	内眼手術	ネパフェナク 0.1% 3 回/日	28 日目	58	46	79.3	68.9	89.7
	レーザー手術			53	49	92.5	85.3	99.6
	合計			111	95	85.6	79.1	92.1

a)術後 14 日目又は 21 日目に治癒のため早期完了となった症例も含まれる。

(2) セルスコア

1) 白内障手術のセルスコア

表 2.7.3.3.2.1-3 に来院日毎のセルスコアを示す。海外で実施された各試験の術後 14 日目までのプラセボ群におけるセルスコアの平均値は、ほぼ不変であるのに対し、ネパフェナク 0.1%群のセルスコアの平均値は減少し、術後 14 日目にはプラセボ群と有意な差が認められた (C-10*、C-12*)。術後 28 日目における実薬群との差は認められなかった (C-13*、C-14*)。

国内で実施された臨床試験においては、C-05* 試験のネパフェナク 0.1%群のセルスコアの平均値は、術後 1 日目に 1.3 を示し、術後 14 日目には 0.3 となった。プラセボ群は、術後 1 日目に 1.2 を示し、術後 14 日目には 0.9 となった。また C-06* 試験のネパフェナク 0.1%群及びジクロフェナク 0.1%群は、術後 1 日目に 1.2 を示し、術後 14 日目には 0.2 となった。国内で実施された臨床試験でも、プラセボ点眼液に対して有意な差が認められ、ジクロフェナクナトリウム点眼液 0.1%に対しては有意な差が認められなかった。

表 2.7.3.3.2.1-3 白内障手術のセルスコア

試験番号	投与群	点眼回数	例数 ^{e)}	1日目	3日目	7日目	14日目	21日目	28日目	p ^{a)d)}
C-10* ITT	ネパフェナク 0.1%	1回/日	48	1.8	1.7	1.5	1.1	—	—	<0.0001
	ネパフェナク 0.1%	2回/日	50	1.7	1.6	1.5	1.2	—	—	0.0001
	ネパフェナク 0.1%	3回/日	56	1.6	1.5	1.2	0.9	—	—	<0.0001
	プラセボ	1、2、3回/日	58	1.8	2.0	2.1	2.0	—	—	
C-12* ITT	ネパフェナク 0.1%	3回/日	243	1.6	1.3	1.0	0.6	—	—	<0.0001
	プラセボ		233	1.9	2.0	2.1	2.0	—	—	
C-13* ITT	ネパフェナク 0.1%	3回/日	76	1.1	0.7	0.4	0.3	0.2	0.2	0.0990 ^{b)}
	ketorolac 0.5%		73	1.0	0.7	0.5	0.3	0.2	0.2	0.8094 ^{c)}
	プラセボ		76	1.0	0.8	0.8	0.7	0.4	0.4	
C-14* PP	ネパフェナク 0.1%	3回/日	114	1.4	1.2	0.7	0.6	0.4	0.3	0.4355
	ketorolac 0.4%	4回/日	119	1.5	1.2	0.9	0.6	0.5	0.4	
C-05* ITT	ネパフェナク 0.1%	3回/日	105	1.3	0.9	0.5	0.3	—	—	<0.0001
	プラセボ		105	1.2	1.0	1.0	0.9	—	—	
C-06* PP	ネパフェナク 0.1%	3回/日	226	1.2	0.8	0.5	0.2	—	—	0.6146
	ジクロフェナク 0.1%		228	1.2	0.9	0.5	0.2	—	—	

a) p値は最終来院日での対照薬との比較

b) ネパフェナク 0.1%群とプラセボ群の比較

c) ネパフェナク 0.1%群と ketorolac 0.5%群の比較

d) 来院日毎の対応のない t 検定

e) 最終観察日の例数

2) 白内障手術以外の眼科手術のセルスコア

表 2.7.3.3.2.1-4 に術式別のセルスコアの平均値の推移を示す。内眼手術のセルスコアの平均値は、術後1日目に1.3を示し、術後28日目には0.2となった。レーザー手術は、術後1日目に0.5を示し、術後28日目には0.1となった。全体のセルスコアの平均値は、術後1日目に0.9を示し、術後28日目には0.2となった。

表 2.7.3.3.2.1-4 白内障手術以外の眼科手術のセルスコア

試験番号	手術	投与群 点眼回数		1 日 目	3 日 目	7 日 目	14 日 目	21 日 目	28 日 目
C-07* ITT	内眼手術	ネバ [®] フェナク 0.1% 3 回/日	平均値	1.3	1.1	0.8	0.5	0.3	0.2
			例数	58	58	58	58	58	58
			95%信頼区間下限	1.1	0.9	0.6	0.4	0.2	0.1
			95%信頼区間上限	1.4	1.2	0.9	0.7	0.5	0.3
	レーザー手術		平均値	0.5	0.3	0.2	0.2	0.1	0.1
			例数	53	53	53	53	53	53
			95%信頼区間下限	0.3	0.1	0.0	0.0	-0.0	-0.0
			95%信頼区間上限	0.7	0.4	0.3	0.3	0.2	0.2
	全体		平均値	0.9	0.7	0.5	0.4	0.2	0.2
			例数	111	111	111	111	111	111
			95%信頼区間下限	0.8	0.6	0.4	0.2	0.1	0.1
			95%信頼区間上限	1.0	0.8	0.6	0.5	0.3	0.2

(3) フレアスコア

1) 白内障手術のフレアスコア

表 2.7.3.3.2.1-5 に来院日毎のフレアスコアを示す。海外で実施された各試験の術後 14 日目までのプラセボ群におけるフレアスコアの平均値は、ほぼ不変であるのに対し、ネパフェナク 0.1%の各群のフレアスコアの平均値は減少し、術後 14 日目にはプラセボ群と有意な差が認められた (C-10*、C-12*)。術後 28 日目における実薬群との差は認められなかった。(C-13* C-14*)

国内で実施された臨床試験においては、C-05* 試験のネパフェナク点眼液 0.1%のフレアスコアの平均値は、術後 1 日目に 0.9 を示し、術後 14 日目には 0.1 となった。プラセボ群は、術後 1 日目に 0.9 を示し、術後 14 日目には 0.6 となった。また C-06* 試験のネパフェナク 0.1%群は、術後 1 日目に 0.8 を示し、術後 14 日目には 0.1 となった。ジクロフェナク 0.1%群は、術後 1 日目に 0.9 を示し、術後 14 日目には 0.1 となった。C-05* 試験ではプラセボ点眼液に対して有意な差が認められ、C-06* 試験ではジクロフェナクナトリウム点眼液 0.1%に対して有意な差は認められなかった。

表 2.7.3.3.2.1-5 白内障手術のフレアスコア

試験番号	投与群	点眼回数	例数 ^{e)}	1 日目	3 日目	7 日目	14 日目	21 日目	28 日目	p 値 ^{a)d)}
C-10* ITT	ネパフェナク 0.1%	1 回/日	48	0.8	0.7	0.6	0.4	—	—	0.0003
	ネパフェナク 0.1%	2 回/日	50	0.9	0.8	0.7	0.6	—	—	0.0037
	ネパフェナク 0.1%	3 回/日	56	1.0	0.7	0.5	0.4	—	—	<0.0001
	プラセボ	1、2、3 回/日	58	1.0	1.1	1.1	1.1	—	—	
C-12* ITT	ネパフェナク 0.1%	3 回/日	243	0.8	0.6	0.3	0.2	—	—	<0.0001
	プラセボ		233	1.1	1.2	1.2	1.1	—	—	
C-13* ITT	ネパフェナク 0.1%	3 回/日	76	0.7	0.4	0.2	0.1	0.1	0.1	0.0612 ^{b)}
	ketorolac 0.5%		73	0.7	0.4	0.3	0.2	0.1	0.0	0.8922 ^{c)}
	プラセボ		76	0.7	0.5	0.5	0.4	0.3	0.2	
C-14* PP	ネパフェナク 0.1%	3 回/日	114	0.8	0.6	0.4	0.2	0.2	0.1	0.6319
	ketorolac 0.4%	4 回/日	119	0.7	0.6	0.4	0.2	0.2	0.2	
C-05* ITT	ネパフェナク 0.1%	3 回/日	105	0.9	0.5	0.3	0.1	—	—	<0.0001
	プラセボ		105	0.9	0.7	0.8	0.6	—	—	
C-06* PP	ネパフェナク 0.1%	3 回/日	226	0.8	0.5	0.3	0.1	—	—	0.8313
	ジクロフェナク 0.1%		228	0.9	0.5	0.4	0.1	—	—	

a) p 値は最終来院日での対照薬との比較

b) ネパフェナク 0.1%群とプラセボ群の比較

c) ネパフェナク 0.1%群と ketorolac 0.5%群の比較

d) 来院日毎の対応のない t 検定

e) 最終観察日の例数

2) 白内障手術以外の眼科手術のフレアスコア

表 2.7.3.3.2.1-6 に来院日毎のフレアスコアを示す。内眼手術のフレアスコアの平均値は、術後 1 日目に 1.4 を示し、術後 28 日目には 0.2 となった。レーザー手術は、術後 1 日目に 0.3 を示し、術後 28 日目には 0.1 となった。全体のフレアスコアの平均値は、術後 1 日目に 0.9 を示し、術後 28 日目には 0.1 となった。

表 2.7.3.3.2.1-6 白内障手術以外の眼科手術のフレアスコア

試験番号	手術	投与群 点眼回数		1 日 目	3 日 目	7 日 目	14 日 目	21 日 目	28 日 目
C-07* ITT	内眼手術	ネパ [®] フェナク 0.1% 3 回/日	平均値	1.4	1.2	0.9	0.6	0.2	0.2
			例数	58	58	58	58	58	58
			95%信頼区間下限	1.2	1.0	0.7	0.4	0.1	0.1
			95%信頼区間上限	1.5	1.4	1.0	0.7	0.3	0.3
	レーザー手術		平均値	0.3	0.3	0.2	0.1	0.1	0.1
			例数	53	53	53	53	53	53
			95%信頼区間下限	0.2	0.1	0.1	-0.0	-0.0	-0.0
			95%信頼区間上限	0.5	0.4	0.3	0.2	0.2	0.2
	全体		平均値	0.9	0.8	0.6	0.3	0.2	0.1
			例数	111	111	111	111	111	111
			95%信頼区間下限	0.7	0.6	0.4	0.2	0.1	0.1
			95%信頼区間上限	1.0	0.9	0.7	0.4	0.2	0.2

(4) 眼無痛率

1) 白内障手術の眼無痛率

表 2.7.3.3.2.1-7 に各試験の眼無痛率を示す。海外で実施されたネパフェナク 0.1%群の眼無痛率は、C-10* 試験（1 日 3 回）で 76.8%であった。また、試験終了時における無痛率は、C-12* 試験が 93.0%、C-13* 試験が 93.4%、C-14* 試験が 89.5%であった。プラセボ点眼液を対象とした試験では、プラセボ群と有意な差が認められた。国内で実施された試験では、C-05* 試験の眼無痛率は、ネパフェナク 0.1%群が 96.2%、プラセボ群が 67.6%であり両群間に有意な差 (<0.0001) が認められた。C-06* 試験では、ネパフェナク 0.1%群が 98.7%、ジクロフェナク 0.1%群が 98.2%で、差は認められなかった。

表 2.7.3.3.2.1-7 眼無痛率

試験番号	投与群	点眼回数	評価日	眼無痛率		p 値
				例数	%	
C-10* ITT	ネパフェナク 0.1%	1 回/日	14 日目	30/48	62.5	0.0880 ^{b)}
	ネパフェナク 0.1%	2 回/日		35/50	70.0	0.0004 ^{b)}
	ネパフェナク 0.1%	3 回/日		43/56	76.8	<0.0001 ^{b)}
	プラセボ	1、2、3 回/日		23/58	39.7	
C-12* ITT	ネパフェナク 0.1%	3 回/日	14 日目	226/243	93.0 ^{a)}	<0.0001 ^{c)}
	プラセボ			105/233	45.1 ^{a)}	
C-13* ITT	ネパフェナク 0.1%	3 回/日	28 日目	71/76	93.4 ^{a)}	0.0033 ^{d)e)}
	ketorolac 0.5%			66/73	90.4 ^{a)}	0.4997 ^{d)f)}
	プラセボ			58/76	76.3 ^{a)}	
C-14* PP	ネパフェナク 0.1%	3 回/日	28 日目	102/114	89.5 ^{a)}	0.9116 ^{d)}
	ketorolac 0.4%	4 回/日		107/119	89.9 ^{a)}	
C-05* ITT	ネパフェナク 0.1%	3 回/日	14 日目	102/106	96.2	<0.0001 ^{d)}
	プラセボ			71/105	67.6	
C-06* PP	ネパフェナク 0.1%	3 回/日	14 日目	223/226	98.7	1.0000 ^{b)}
	ジクロフェナク 0.1%			223/227	98.2	

a) 試験終了時における無痛率

b) Fisher の正確な検定

c) 非線形混合モデルによる来院日毎の群間比較

d) χ^2 検定

e) ネパフェナク 0.1%群とプラセボ群の比較

f) ネパフェナク 0.1%群と ketorolac 0.5%群の比較

2) 白内障手術以外の眼科手術の眼無痛率

表 2.7.3.3.2.1-8 に白内障手術以外の眼科手術に対する試験の眼無痛率を示す。

内眼手術の眼無痛率は 86.2%、レーザー手術は 96.2%であった。全体の眼無痛率は 91.0%であった。

表 2.7.3.3.2.1-8 白内障手術以外の眼科手術の眼無痛率

試験番号	手術	投与群/ 点眼回数	評価日	合計 ^{a)}	眼無痛率		95%両側信頼区間	
					例数 ^{a)}	%	下限	上限
C-07* ITT	内眼手術	ネパフェナク 0.1%	28 日目	58	50	86.2	77.3	95.1
	レーザー手術	3 回/日		53	51	96.2	91.1	100.0
	合計			111	101	91.0	85.7	96.3

a) 術後 14 日目又は 21 日目に治癒のため早期完了となった症例も含まれる。

3) 炎症の指標に関するスコアと眼痛との相関性の検討

術後のセルスコア、フレアスコア、炎症スコア及び眼痛スコアを測定している国内試験 (C-05*、C-06*、C-07*) 及び海外試験 (C-10*、C-12*、C-14*、C-13*) のネパフェナク 0.1%群 (1 日 3 回) を対象に検討し、その結果を(a)、(b)及び(c)に示す。

術後炎症及び眼痛には、プロスタグランジン (PG) が重要なケミカルメディエーターの 1 つとして関与している。アラキドン酸カスケードにおいて、ホスホリパーゼ A2 が、細胞膜のリン脂質からアラキドン酸を遊離する。遊離したアラキドン酸は、シクロオキシゲナーゼ (COX) によ

って、PG 等の様々な生理活性物質に変換される^{参考文献12)}。生合成された PG により、血液房水柵の破綻、痛覚閾値の減少等が引き起こされ、血液房水柵の破綻によるフレア及びセルの房水中浮遊が認められる^{参考文献13)}。ネパフェナクは眼組織内で加水分解され、活性を示すアンフェナクに変換されるプロドラッグである。アンフェナクは非ステロイド性抗炎症剤で、COX を阻害し PG の産生を抑制することにより抗炎症及び鎮痛効果があると考えられている^{参考文献14)}。

これらの病態生理学的側面及び本剤の薬理学的作用より、臨床試験においてもセルスコア、フレアスコア及び炎症スコアと眼痛スコアに相関性が認められると予測されたが、ネパフェナク 0.1%群（1 日 3 回）の術後の眼痛スコアが 0 である割合が、全試験 93.0%（3806/ 4094）、国内試験 98.6%（1790/ 1815）及び海外試験 88.5%（2016/ 2279）と高かったこともあり、相関性は認められなかった。

(a) セルスコアと眼痛スコアとの相関性

全試験の結果を表 2.7.3.3.2.1-9 及び図 2.7.3.3.2.1-1、国内試験の結果を表 2.7.3.3.2.1-10 及び図 2.7.3.3.2.1-2、海外試験の結果を表 2.7.3.3.2.1-11 及び図 2.7.3.3.2.1-3 に示す。全試験、国内試験及び海外試験の Spearman の相関係数は、0.1397、0.0969 及び 0.1404 であり、セルスコアと眼痛スコアとの相関性は認められなかった。

表 2.7.3.3.2.1-9 セルスコアと眼痛スコアの相関性（全試験 ネパフェナク 0.1% 1 日 3 回）

眼痛スコア		セルスコア					
		0	1	2	3	4	合計
合計	例数	1719	1762	574	30	9	4094
	%	42.0	43.0	14.0	0.7	0.2	100.0
0	例数	1652	1637	488	23	6	3806
	%	40.4	40.0	11.9	0.6	0.1	93.0
1	例数	63	103	71	5	3	245
	%	1.5	2.5	1.7	0.1	0.1	6.0
2	例数	1	14	10	2	0	27
	%	0.0	0.3	0.2	0.0	0.0	0.7
3	例数	2	8	5	0	0	15
	%	0.0	0.2	0.1	0.0	0.0	0.4
4	例数	1	0	0	0	0	1
	%	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

Spearman の相関係数：0.1397

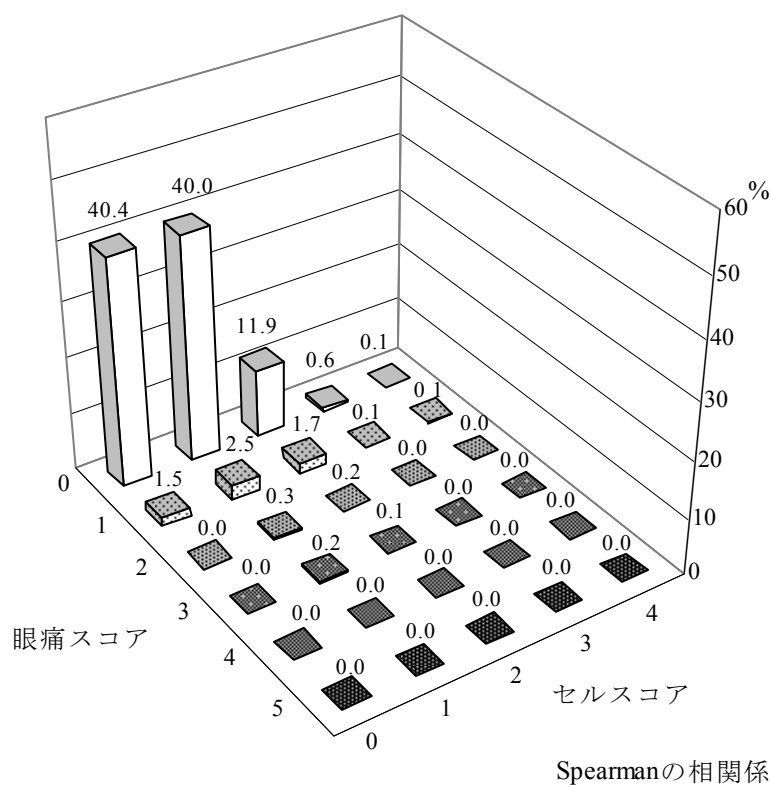


図 2.7.3.3.2.1-1 セルスコアと眼痛スコアの相関性（全試験 ネパフェナク 0.1% 1日3回）

表 2.7.3.3.2.1-10 セルスコアと眼痛スコアの相関性（国内試験 ネパフェナク 0.1% 1日3回）

眼痛スコア		セルスコア					
		0	1	2	3	4	合計
合計	例数	819	839	153	3	1	1815
	%	45.1	46.2	8.4	0.2	0.1	100.0
0	例数	817	822	148	3	0	1790
	%	45.0	45.3	8.2	0.2	0.0	98.6
1	例数	1	14	5	0	1	21
	%	0.1	0.8	0.3	0.0	0.1	1.2
2	例数	0	3	0	0	0	3
	%	0.0	0.2	0.0	0.0	0.0	0.2
3	例数	1	0	0	0	0	1
	%	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1

Spearman の相関係数：0.0969

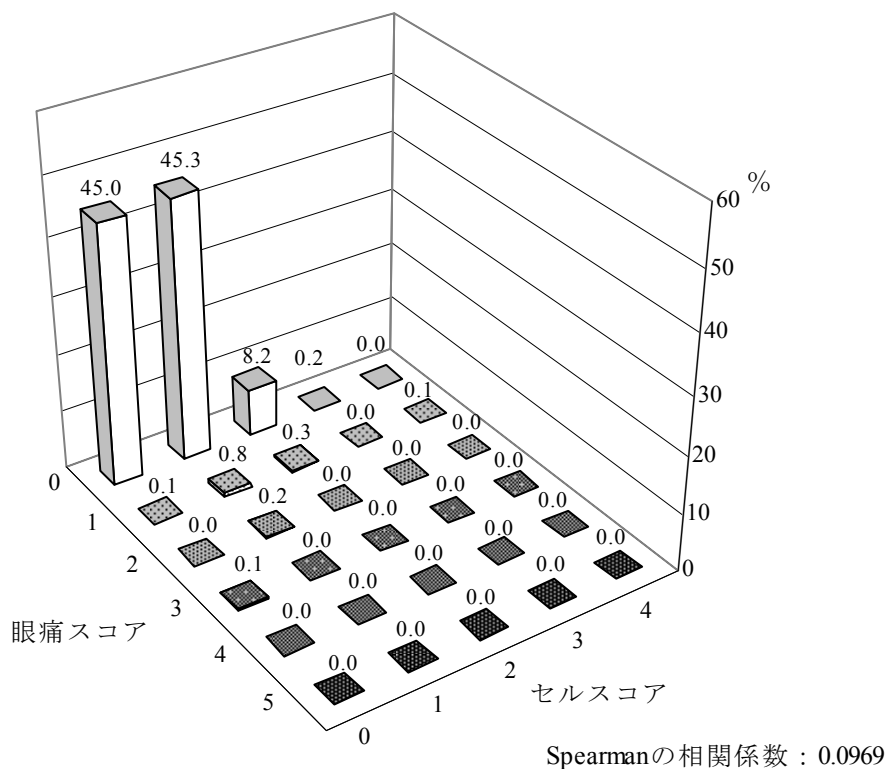


図 2.7.3.3.2.1-2 セルスコアと眼痛スコアの相関性（国内試験 ネパフェナク 0.1% 1日3回）

表 2.7.3.3.2.1-11 セルスコアと眼痛スコアの相関性（海外試験 ネパフェナク 0.1% 1日3回）

眼痛スコア		セルスコア					合計
		0	1	2	3	4	
合計	例数	900	923	421	27	8	2279
	%	39.5	40.5	18.5	1.2	0.4	100.0
0	例数	835	815	340	20	6	2016
	%	36.6	35.8	14.9	0.9	0.3	88.5
1	例数	62	89	66	5	2	224
	%	2.7	3.9	2.9	0.2	0.1	9.8
2	例数	1	11	10	2	0	24
	%	0.0	0.5	0.4	0.1	0.0	1.1
3	例数	1	8	5	0	0	14
	%	0.0	0.4	0.2	0.0	0.0	0.6
4	例数	1	0	0	0	0	1
	%	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

Spearman の相関係数：0.1404

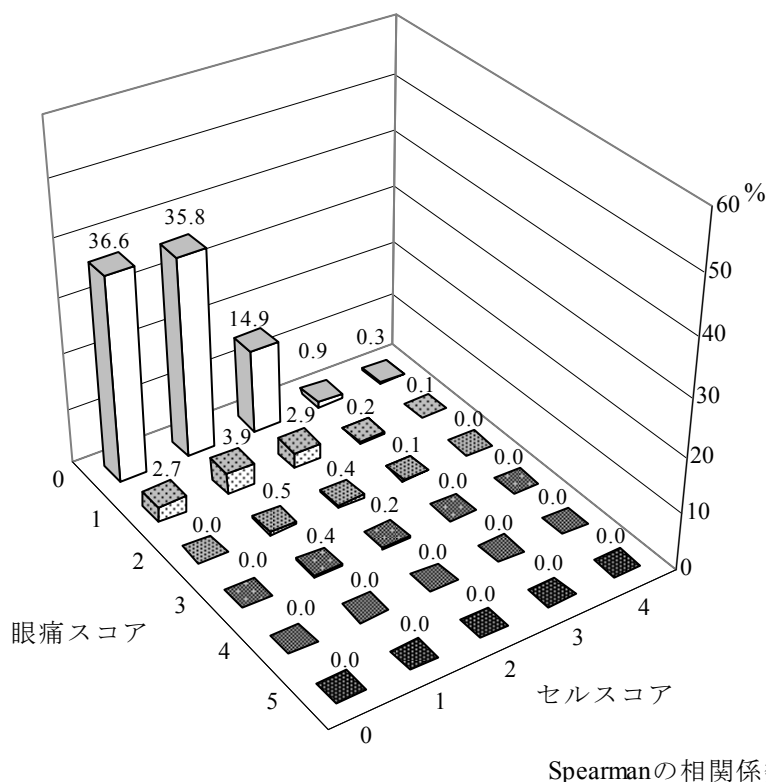


図 2.7.3.3.2.1-3 セルスコアと眼痛スコアの相関性（海外試験）

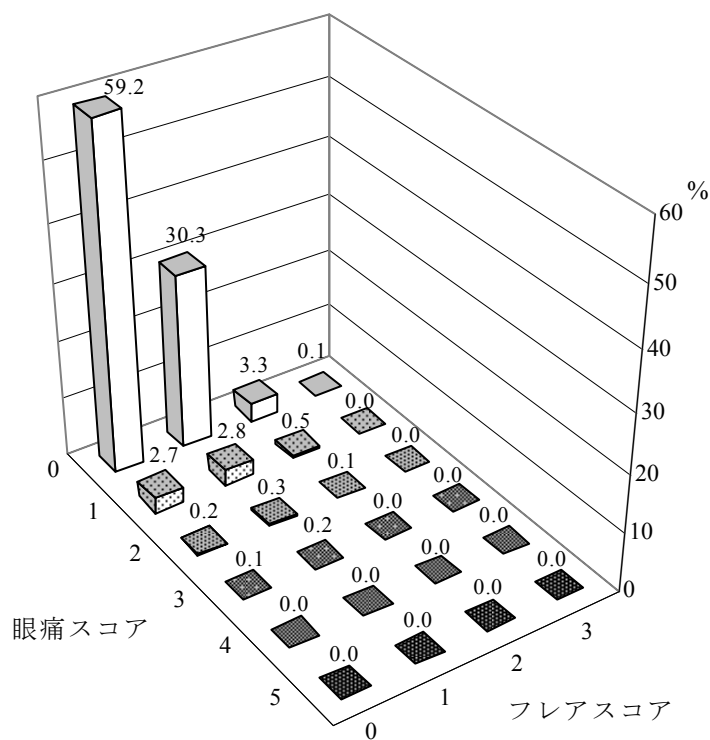
(b) フレアスコアと眼痛スコアとの相関性

全試験の結果を表 2.7.3.3.2.1-12 及び図 2.7.3.3.2.1-4、国内試験の結果を表 2.7.3.3.2.1-13 及び図 2.7.3.3.2.1-5、海外試験の結果を表 2.7.3.3.2.1-14 及び図 2.7.3.3.2.1-6 に示す。全試験、国内試験及び海外試験の Spearman の相関係数は、0.1110、0.0665 及び 0.1639 であり、フレアスコアと眼痛スコアとの相関性は認められなかった。

表 2.7.3.3.2.1-12 フレアスコアと眼痛スコアの相関性（全試験 ネパフェナク 0.1% 1日3回）

眼痛スコア		フレアスコア				
		0	1	2	3	合計
合計	例数	2551	1377	160	6	4094
	%	62.3	33.6	3.9	0.1	100.0
0	例数	2425	1241	134	6	3806
	%	59.2	30.3	3.3	0.1	93.0
1	例数	111	114	20	0	245
	%	2.7	2.8	0.5	0.0	6.0
2	例数	8	14	5	0	27
	%	0.2	0.3	0.1	0.0	0.7
3	例数	6	8	1	0	15
	%	0.1	0.2	0.0	0.0	0.4
4	例数	1	0	0	0	1
	%	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

Spearman の相関係数：0.1110



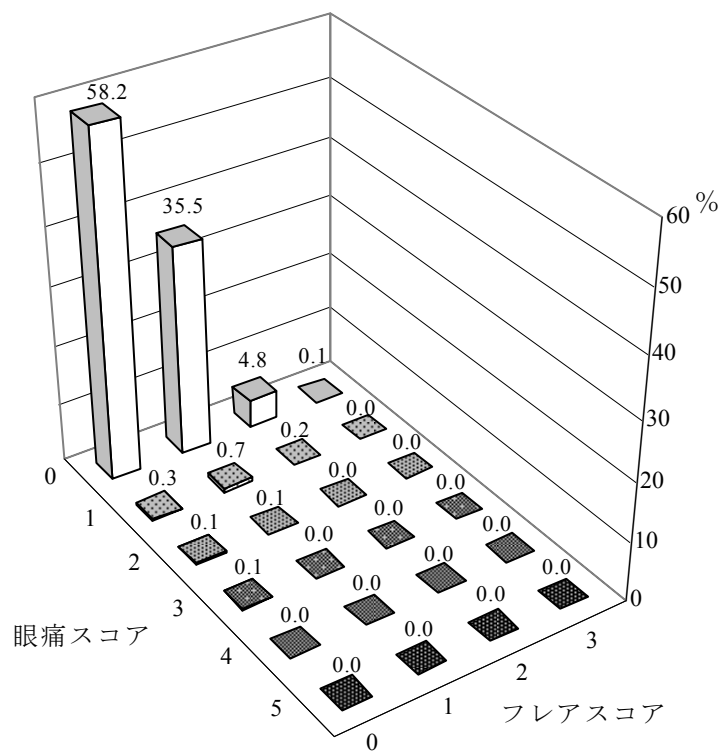
Spearmanの相関係数：0.1110

図 2.7.3.3.2.1-4 フレアスコアと眼痛スコアの相関性（全試験 ネパフェナク 0.1% 1日3回）

表 2.7.3.3.2.1-13 フレアスコアと眼痛スコアの相関性（国内試験 ネパフェナク 0.1% 1日3回）

眼痛スコア		フレアスコア				合計
		0	1	2	3	
合計	例数	1065	659	90	1	1815
	%	58.7	36.3	5.0	0.1	100.0
0	例数	1057	645	87	1	1790
	%	58.2	35.5	4.8	0.1	98.6
1	例数	5	13	3	0	21
	%	0.3	0.7	0.2	0.0	1.2
2	例数	2	1	0	0	3
	%	0.1	0.1	0.0	0.0	0.2
3	例数	1	0	0	0	1
	%	0.1	0.0	0.0	0.0	0.1

Spearman の相関係数：0.0665



Spearmanの相関係数：0.0665

図 2.7.3.3.2.1-5 フレアスコアと眼痛スコアの相関性（国内試験 ネパフェナク 0.1% 1日3回）

表 2.7.3.3.2.1-14 フレアスコアと眼痛スコアの相関性（海外試験 ネパフェナク 0.1% 1日3回）

眼痛スコア		フレアスコア				合計
		0	1	2	3	
合計	例数	1486	718	70	5	2279
	%	65.2	31.5	3.1	0.2	100.0
0	例数	1368	596	47	5	2016
	%	60.0	26.2	2.1	0.2	88.5
1	例数	106	101	17	0	224
	%	4.7	4.4	0.7	0.0	9.8
2	例数	6	13	5	0	24
	%	0.3	0.6	0.2	0.0	1.1
3	例数	5	8	1	0	14
	%	0.2	0.4	0.0	0.0	0.6
4	例数	1	0	0	0	1
	%	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

Spearman の相関係数：0.1639

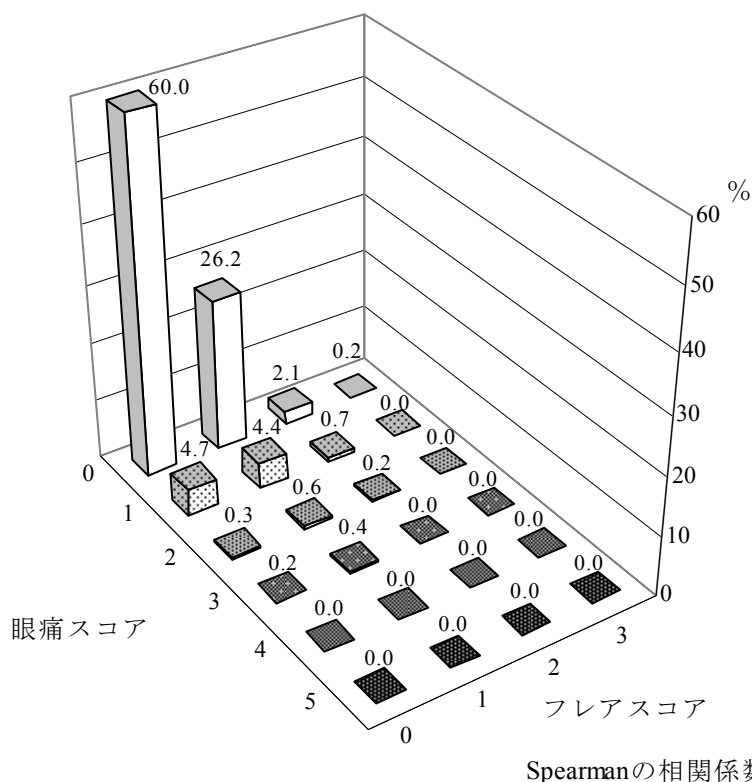


図 2.7.3.3.2.1-6 フレアスコアと眼痛スコアの相関性（海外試験 ネパフェナク 0.1% 1日3回）

(c) 炎症スコアと眼痛スコアとの相関性

全試験の結果を表 2.7.3.3.2.1-15 及び図 2.7.3.3.2.1-7、国内試験の結果を表 2.7.3.3.2.1-16 及び図 2.7.3.3.2.1-8、海外試験の結果を表 2.7.3.3.2.1-17 及び図 2.7.3.3.2.1-9 に示す。全試験、国内試験及び海外試験の Spearman の相関係数は、0.1403、0.0938 及び 0.1643 であり、炎症スコアと眼痛スコアとの相関性は認められなかった。

表 2.7.3.3.2.1-15 炎症スコアと眼痛スコアの相関性（全試験 ネパフェナク 0.1% 1日3回）

眼痛スコア		炎症スコア							
		0	1	2	3	4	5	6	合計
合計	例数	1589	914	1084	385	103	12	7	4094
	%	38.8	22.3	26.5	9.4	2.5	0.3	0.2	100.0
0	例数	1529	856	1000	327	81	6	7	3806
	%	37.3	20.9	24.4	8.0	2.0	0.1	0.2	93.0
1	例数	56	49	70	48	17	5	0	245
	%	1.4	1.2	1.7	1.2	0.4	0.1	0.0	6.0
2	例数	1	6	8	7	4	1	0	27
	%	0.0	0.1	0.2	0.2	0.1	0.0	0.0	0.7
3	例数	2	3	6	3	1	0	0	15
	%	0.0	0.1	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.4
4	例数	1	0	0	0	0	0	0	1
	%	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

Spearman の相関係数：0.1403

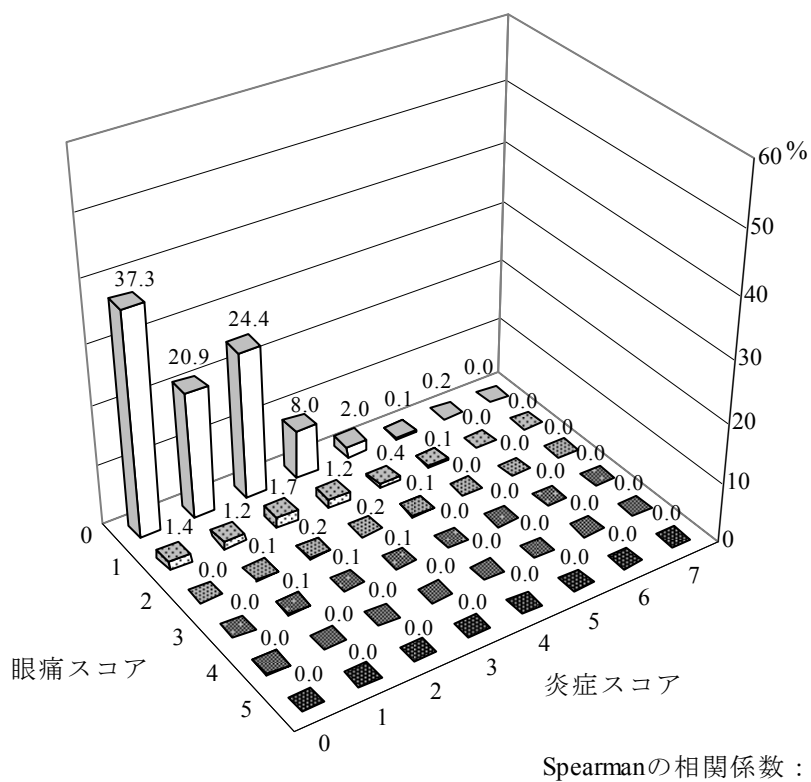
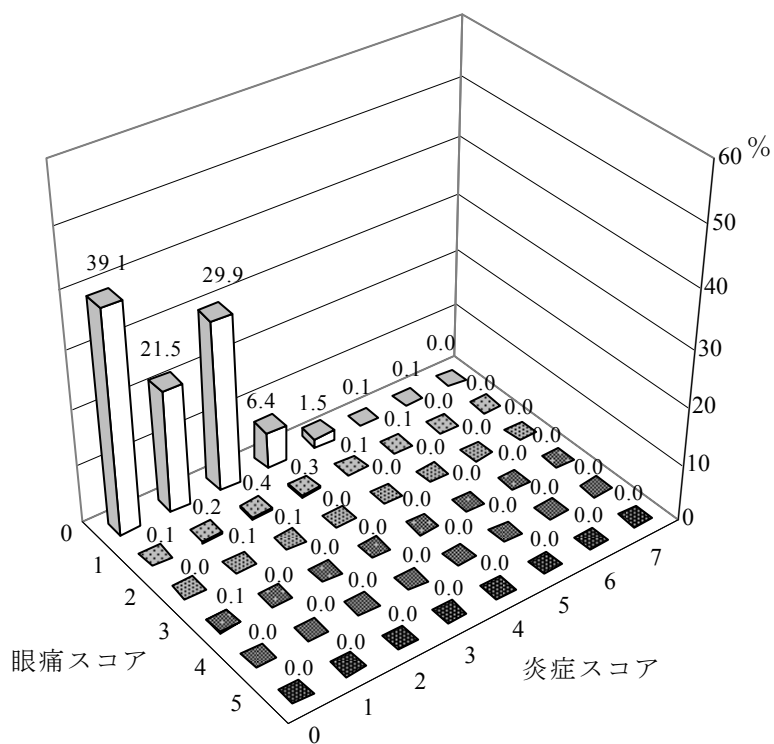


図 2.7.3.3.2.1-7 炎症スコアと眼痛スコアの相関性（全試験 ネパフェナク 0.1% 1日3回）

表 2.7.3.3.2.1-16 炎症スコアと眼痛スコアの相関性（国内試験 ネパフェナク 0.1% 1日3回）

眼痛スコア		炎症スコア							合計
		0	1	2	3	4	5	6	
合計	例数	712	397	551	123	29	2	1	1815
	%	39.2	21.9	30.4	6.8	1.6	0.1	0.1	100.0
0	例数	710	391	542	117	28	1	1	1790
	%	39.1	21.5	29.9	6.4	1.5	0.1	0.1	98.6
1	例数	1	4	8	6	1	1	0	21
	%	0.1	0.2	0.4	0.3	0.1	0.1	0.0	1.2
2	例数	0	2	1	0	0	0	0	3
	%	0.0	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.2
3	例数	1	0	0	0	0	0	0	1
	%	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1

Spearman の相関係数：0.0938



Spearmanの相関係数：0.0938

図 2.7.3.3.2.1-8 炎症スコアと眼痛スコアの相関性（国内試験 ネパフェナク 0.1% 1日3回）

表 2.7.3.3.2.1-17 炎症スコアと眼痛スコアの相関性（海外試験 ネパフェナク 0.1% 1日3回）

眼痛スコア		炎症スコア							合計
		0	1	2	3	4	5	6	
合計	例数	877	517	533	262	74	10	6	2279
	%	38.5	22.7	23.4	11.5	3.2	0.4	0.3	100.0
0	例数	819	465	458	210	53	5	6	2016
	%	35.9	20.4	20.1	9.2	2.3	0.2	0.3	88.5
1	例数	55	45	62	42	16	4	0	224
	%	2.4	2.0	2.7	1.8	0.7	0.2	0.0	9.8
2	例数	1	4	7	7	4	1	0	24
	%	0.0	0.2	0.3	0.3	0.2	0.0	0.0	1.1
3	例数	1	3	6	3	1	0	0	14
	%	0.0	0.1	0.3	0.1	0.0	0.0	0.0	0.6
4	例数	1	0	0	0	0	0	0	1
	%	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

Spearman の相関係数：0.1643

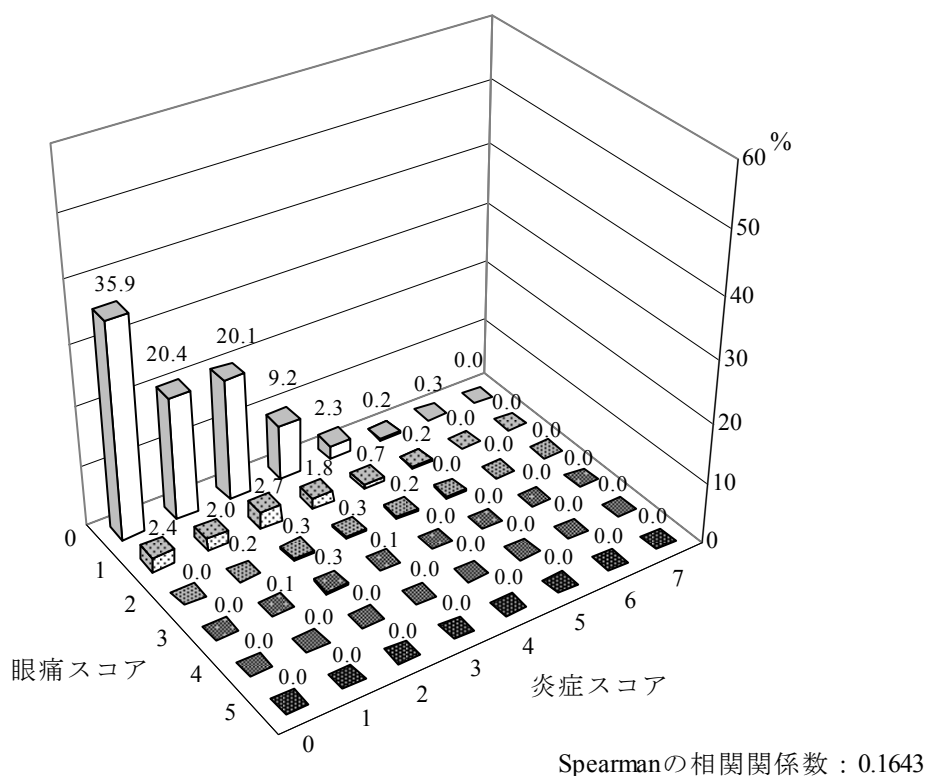


図 2.7.3.3.2.1-9 炎症スコアと眼痛スコアの相関性（海外試験 ネパフェナク 0.1% 1日3回）

(5) 無効率

1) 白内障手術の無効率

表 2.7.3.3.2.1-18 に白内障手術の無効率を示す。海外で実施された C-10* 試験（1日3回）のネパフェナク 0.1%群の術後14日目における無効率は19.6% C-12* 試験は8.2%であった C-13* 試験の術後28日目の無効率は3.9%、C-14* 試験は8.8%であった。国内で実施された C-05* 試験の術後14日目における無効率はネパフェナク 0.1%群が1.9%、プラセボ群が8.6%であった。両群間に統計的な差は認められなかったが、ネパフェナク 0.1%群の方がプラセボ群より低かった。また、C-06* 試験では、ネパフェナク 0.1%群が0.4%、ジクロフェナク 0.1%群が0.4%で両群間に統計的な差は認められなかった。

表 2.7.3.3.2.1-18 白内障手術の無効率

試験番号	投与群	点眼回数	評価日	無効率		p 値
				例数	%	
C-10* ITT	ネパフェナク 0.1%	1 回/日	14 日目	12/48	25.0	0.0004 ^{a)}
	ネパフェナク 0.1%	2 回/日		15/50	30.0	0.0020 ^{a)}
	ネパフェナク 0.1%	3 回/日		11/56	19.6	<0.0001 ^{a)}
	プラセボ	1、2、3 回/日		35/58	60.3	
C-12* ITT	ネパフェナク 0.1%	3 回/日	14 日目	20/243	8.2	<0.0001 ^{b)}
	プラセボ			142/233	60.9	
C-13* ITT	ネパフェナク 0.1%	3 回/日	28 日目	3/76	3.9	0.0711 ^{d)e)}
	ketorolac 0.5%			3/73	4.1	1.0000 ^{d)f)}
	プラセボ			9/76	11.8	
C-14* PP	ネパフェナク 0.1%	3 回/日	28 日目	10/114	8.8	0.7321 ^{d)}
	ketorolac	4 回/日		12/119	10.1	
C-05* ITT	ネパフェナク 0.1%	3 回/日	14 日目	2/106	1.9	0.2236 ^{b)}
	プラセボ			9/105	8.6	
C-06* PP	ネパフェナク 0.1%	3 回/日	14 日目	1/226	0.4	1.0000 ^{c)}
	ジクロフェナク			1/228	0.4	

a) ネパフェナク 0.1%各群とプラセボ群の比較 (Fisher の正確な検定)

b) 非線形混合モデルによる来院日毎の群間比較

c) Fisher の正確な検定

d) χ^2 検定

e) ネパフェナク 0.1%群とプラセボ群の比較

f) ネパフェナク 0.1%群と ketorolac 0.5%群の比較

2) 白内障手術以外の眼科手術の無効率

表 2.7.3.3.2.1-19 に白内障手術以外の眼科手術による無効率を示す。無効例は、レーザー後囊切開術を施行した 1 例のみであった。

表 2.7.3.3.2.1-19 白内障手術以外の眼科手術の無効率

試験番号	投与群	点眼回数	評価日	無効率	
				例数	%
C-07* ITT	ネパフェナク 0.1%	3 回/日	28 日目	1/111	0.9

3) 無効例の検討

海外で実施された 6 試験* (C-11*、C-09*、C-10*、C-12*、C-14*、C-13*) について無効例に関する集計を行った。集計は、主要なデータセットのネパフェナク 0.1%群のみで行った。C-10* 試験は、1 日 1 回群、2 回群、3 回群で治験が行われたが、本剤の申請用法である 1 日 3 回群のみを集計に加えた。総症例 612 例中、56 例が無効例であった。試験ごとの症例数及び無効例数を表 2.7.3.3.2.1-20 に示す。

患者背景では、年齢、性別、人種、虹彩色について全症例と無効例を比較した。全症例及び無効例において、70 歳代の症例が最も多く、次いで 60 歳代、80 歳代の順に多かった。年齢分布に、無効例特有の傾向はなかった。性別、人種、虹彩色についても無効例に特徴は認められなかった (表 2.7.3.3.2.1-22)。また、無効例となった要因として、手術の状況が影響する可能性があると考え

え、手術情報についても比較した。但し、試験ごとに調査項目が異なるため、試験ごとの手術状況の調査項目を表 2.7.3.3.2.1-21 にまとめた。その結果、術式、切開幅、切開創の縫合の有無、白内障摘出の容易性、レンズ挿入の容易性、手術全体の容易性のいずれの項目についても無効例に特有の傾向は認められなかった（表 2.7.3.3.2.1-23）。さらに、無効となった症例が、ある一定のリスクを負っていた可能性を考え、合併症についても集計し比較した。全症例のうち、特に多い合併症は高血圧症、高コレステロール血症、皮膚弛緩症、糖尿病であった。無効例についても同様に、特有の傾向は認められなかった（表 2.7.3.3.2.1-24）。

国内で実施された試験のネパフェナク 0.1%群の無効例は C-05* 試験 2 例 C-06* 試験 1 例、C-07* 試験 1 例であった。各症例の詳細を表 2.7.3.3.2.1-25～表 2.7.3.3.2.1-27 示す。白内障手術で無効となった症例は 3 例（C-05* C-06* ）であった。また、レーザー後囊切開術で 1 例（C-07* ）が無効となった。症例数が少ないため比較によって傾向を示すことはできないと考え、各要因の集計は行わなかった。各症例の患者背景、手術情報及び合併症（表 2.7.3.3.2.1-28）を見る限り、これらの要素が関連して無効例となったとは考えにくいと思われた。

以上のように、国内外で実施された試験の無効例において、共通する要因は認められなかった。

C-11 試験及びC-09* 試験は、術後炎症が発現した症例を治験に組入れたことなど、治験デザインが他の 4 試験とは異なるところはあるが、本集計の目的は無効率を比較するものではなく、点眼中に悪化した症例の特徴を知ることであったため、他の 4 試験と同等に集計に加えた。

表 2.7.3.3.2.1-20 試験ごとの症例数及び無効例の症例数

	全症例	無効例
C-11*	70 例	8 例
C-09*	40 例	4 例
C-10*	56 例	11 例
C-12*	243 例	20 例
C-14*	127 例	10 例
C-13*	76 例	3 例
合計	612 例	56 例

表 2.7.3.3.2.1-21 試験ごとの手術情報の調査項目

	術式	切開幅	切開創の縫合の有無	白内障摘出の容易性	レンズ挿入の容易性	手術全体の容易性
C-11*	○				○	
C-09*	○			○		
C-10*		○	○	○	○	○
C-12*		○	○	○	○	○
C-14*		○	○	○	○	○
C-13*		○	○	○	○	○

表 2.7.3.3.2.1-22 患者背景の無効例の比較

		全症例		無効例	
		例	%	例	%
年齢（歳）	30～39	0	0.0%	0	0.0%
	40～49	16	2.6%	2	3.6%
	50～59	70	11.4%	4	7.1%
	60～69	161	26.3%	15	26.8%
	70～79	274	44.8%	28	50.0%
	80～89	90	14.7%	7	12.5%
	90～100	1	0.2%	0	0.0%
性別	male	267	43.6%	23	41.1%
	female	345	56.4%	33	58.9%
人種	caucasian	542	88.6%	47	83.9%
	hispanic	17	2.8%	5	8.9%
	black	26	4.2%	2	3.6%
	asian	11	1.8%	0	0.0%
	other	16	2.6%	2	3.6%
虹彩色	brown	260	42.5%	22	39.3%
	hazel	100	16.3%	11	19.6%
	blue	191	31.2%	14	25.0%
	green	45	7.4%	7	12.5%
	grey	15	2.5%	1	1.8%
	missing	1	0.2%	1	1.8%
合計		612		56	

表 2.7.3.3.2.1-23 手術情報による無効例の比較

		全症例		無効例	
		例	%	例	%
術式	超音波乳化吸引術	107	97.3%	12	100.0%
	外摘出術	3	2.7%	0	0.0%
切開幅	2.0～2.9mm	158	31.5%	13	29.5%
	3.0～3.9mm	319	63.5%	31	70.5%
	4.0～4.9mm	11	2.2%	0	0.0%
	5.0～5.9mm	14	2.8%	0	0.0%
切開創の縫合の有無	自己閉鎖	463	92.2%	44	100.0%
	縫合	39	7.8%	0	0.0%
白内障摘出の容易性	easy	220	40.6%	22	45.8%
	average	269	49.6%	19	39.6%
	difficult	53	9.8%	7	14.6%
眼内レンズ挿入の容易性	easy	298	52.1%	25	48.1%
	average	255	44.6%	23	44.2%
	difficult	19	3.3%	4	7.7%
手術全体の容易性	easy	219	43.6%	21	47.7%
	average	253	50.4%	19	43.2%
	difficult	30	6.0%	4	9.1%

表 2.7.3.3.2.1-24 合併症

全症例 (612例中)			無効例 (56例中)		
合併症	例数	%	合併症	例数	%
白内障	503	82.19%	白内障	44	78.57%
高血圧症	281	45.92%	高血圧症	22	39.29%
高コレステロール血症	144	23.53%	糖尿病	8	14.29%
皮膚弛緩症	119	19.44%	関節炎	7	12.50%
糖尿病	109	17.81%	高コレステロール血症	7	12.50%
関節炎	104	16.99%	甲状腺機能低下症	6	10.71%
更年期障害	95	15.52%	更年期障害	6	10.71%

※ 表 2.7.3.3.2.1-22 には、10%以上の患者が有する合併症のみを示した。

表 2.7.3.3.2.1-25^{C-05*} 試験の無効例

症例 番号 (組番) 投与群	年齢 性別 診断名 E-L分類 手術眼	既往歴		合併症		併 用 薬	検査日	点 眼 状 況	有効性評価項目								安全性評価項目										手術情報		有害事象				有効性		備考								
									フ レ ア	セ ル	眼 痛	フ レ ア 値	セ ル 値	治療/ 未治療		術後の 眼痛		矯正 視力	眼 圧	網 膜	黄 斑	脈 絡 膜	視 神 経	球 結 膜 充 血	結 膜 浮 腫	角 膜 浮 腫	血圧		脈 拍 数	麻酔法		症 状	程 度	因 果 関 係		完 了 ・ 中 止	ITT	PP	安 全 性				
														ITT	PP	ITT	PP										切開部位			手術の容易性										術中合併症			

0415 (13-3) AL-6515 点眼液	66歳 男	無	無	有	有	有	BL	-6	3回	0	0	0	16.2		未 治 癒	未 治 癒	有	有	0.7	9	0	0	0	0	0	0	0	136	84	81	点眼、テノン囊	無				中 止	採 用	採 用	採 用
	手術日						0	4回	-	-	-	-	-	-					-	-	-	-	131	87	72	強角膜切開													
	中止時						1	1	1	4	1	57.8		1.0					14	0	0	0	0	1	0	0	129	82	86	容易									
																														無									
1105 (38-5) AL-6515 点眼液	43歳 男	無	無	有	有	有	BL	-6	3回	0	0	0	2.7		未 治 癒	-	無	-	0.04	6	0	0	0	0	0	0	0	108	60	70	点眼、球後	無				中 止	採 用	除 外	採 用
	手術日						0	4回	-	-	-	-	-	-					-	-	-	-	90	54	58	強角膜切開													
	1日目						1		1	3	0	7.3		1.0					9	-	-	-	-	1	1	0	96	60	60	容易									
	3日目						2	1	0	1	0	4.8		1.2					11	-	-	-	-	1	1	0	100	50	66	無									
	中止時						8		0	1	0	2.5		1.2					6	0	0	0	0	1	0	0	108	58	60										

表 2.7.3.3.2.1-26^{C-06*} 試験の無効例

症例 番号 (組番) 投与群	年齢		眼既往歴		検査日	点眼 状況	有効性評価項目												安全性評価項目																手術情報		
	性別		全身既往歴				フレア	セル	眼痛	レーザー		治療/ 未治療		術後の 眼痛		無効例		矯正 視力		眼圧		網膜		黄斑		脈絡膜		視神経		球結膜 充血		結膜浮腫		角膜浮腫		麻酔法	
	診断名		眼合併症							ITT	PP	ITT	PP	ITT	PP	術式																					
	Emery-Little分類		全身合併症													術中合併症																					
	対象眼		その他の 併用薬				右	左	右	左	ITT	PP	ITT	PP	ITT	PP	右	左	右	左	右	左	右	左	右	左	右	左	右	左	右	左	右	左	術中合併症		
0615 (26-3) AL-6515 点眼液	77歳		無		BL	-3	遵守	0	0	0	0	0							0.5	1.2	14.3	15.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	点眼、テノン囊	
	男		有		中止時	1		3	0	3	0	0	644.5						0.3	1.0	13.3	11.7	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	角膜切開	
	白内障		有											未治療	未治療		無	無																	超音波乳化吸引術		
	(加齢性)		有																																	無	
	2		有																																		
右眼																																					

表 2.7.3.3.2.1-27^{C-07*} 試験の無効例

症例 番号	年齢	眼既往歴	検査日	点 眼 状 況	有効性評価項目												安全性評価項目																				手術情報																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
	性別	全身既往歴			フレア	セル	眼痛	レーザー		治癒/ 未治癒		術後の 眼痛		無効例		矯正 視力	眼圧		網 膜	黄 斑	脈 絡 膜	視 神 経	球 結 膜 充 血	結 膜 浮 腫	角 膜 浮 腫	血圧		脈 拍 数	麻酔法																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																														
	手術名	眼合併症						フレア 値	セル 数	ITT	PP	ITT	PP	ITT	PP		右	左								右	左		右	左	右	左	右	左	収 縮 期	拡張 期	術式																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
	診断名	全身合併症																																			レーザーの種類																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
	対象眼	併用可能 ステロイド剤 その他の併用薬																																			術中合併症																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
																																					同時手術																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
																																					術後合併症																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
																																		術後合併症																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
0816	71歳	無	BL	7	3回	0	0	0	0	0	3.3							1.5	1.2	16	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	137	71	77	点眼																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																						
	男	無	手術日	0	前3、後1回													1.5	1.5	17	48	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	143	69	84	レーザー後囊切開術																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
	レーザー後囊切開術	有	中止時	1	1	0	2		3	0	116.8							1.5	1.5	17	48	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	140	77	73	Nd-YAGレーザー																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
	後発白内障 (後発白内障)	有	無																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								

表 2.7.3.3.2.1-28 国内試験の無効例の合併症

試験番号	C-05*		C-06*	C-07*
症例番号	415		1105	816
合併症	不眠症		高脂血症 うつ病	前立腺肥大症 高血圧症 高尿酸血症 脳梗塞後遺症 腰痛症 便秘症 不眠症
				眼内レンズ挿入眼 高血圧症 高尿酸血症 甲状腺機能低下症

(6) CME の発症率

表 2.7.3.3.2.1-29 に CME の発症率、表 2.7.3.3.2.1-30 に三宅分類による CME の重症度別の分布を示す。CME の発症率は、ネパフェナク 0.1%群が 14.3%、フルオロメトロン 0.1%群が 81.5%とネパフェナク 0.1%群の方が低く、両群間に有意な差が認められた ($p<0.0001$)。また、発症した CME の程度分類 (三宅分類) は、ネパフェナク 0.1%群はⅡ° の症例が 4 例、フルオロメトロン 0.1%群は、Ⅰ° の症例が 6 例、Ⅱ° の症例が 11 例、Ⅲ° の症例が 5 例であった。CME の重症度による両群の比較においても有意な差が認められた ($p<0.0001$)。

表 2.7.3.3.2.1-29 CME の発症率 (ITT)

	合計 ^{a)}	CME の発症率		両側 95%信頼区間	
		例数	%	下限	上限
ネパフェナク 0.1%	28	4	14.3	1.3	27.2
フルオロメトロン 0.1%	27	22	81.5	66.8	96.1

χ^2 検定 $p<0.0001$

a) : 4 症例が欠測

表 2.7.3.3.2.1-30 三宅分類による CME の重症度別の分布 (ITT)

	合計 ^{a)}	0°		Ⅰ°		Ⅱ°		Ⅲ°	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
ネパフェナク 0.1%	28	24	85.7	0	0.0	4	14.3	0	0.0
フルオロメトロン 0.1%	27	5	18.5	6	22.2	11	40.7	5	18.5

Wilcoxon の順位和検定 $p<0.0001$

a) : 4 症例が欠測

表 2.7.3.3.2.1-31 に C-08* 試験結果及び比較的最近公表された文献から囊胞様黄斑浮腫 (CME) 発現率の結果を示した^{参考文献 10), 15), 16)} C-08* 試験と 2008 年に公表された Asano らの報告^{参考文献 16)} を比較すると、NSAIDs の本剤とジクロフェナク群の CME 発現率はそれぞれ 14.3% (4/28)、18.8% (13/69) とほぼ同様の CME 発現率であった。一方、ステロイド剤においては、C-08* 試験の 0.1% フルオロメトロン群の CME 発現率は 81.5% (22/27) で、リン酸ベタメタゾンの CME 発現率 58.0% (40/69) と比べると高かった。これはベタメタゾンがフルオロメトロンの 5 倍の力価があり、また眼内への浸透、移行が優れている^{参考文献 17)} ため術後の抗炎症効果が強いと考えられ、また術後炎症と CME 発現率との相関が報告されている^{参考文献 10)} ことから、ステロイド剤の CME 発現率の差は薬剤の効果の違いによると考える。1998 年の三宅らの報告^{参考文献 10)} では CME 発現率は 0.1% ジクロフェナク群が 5.7% (3/53)、0.1% フルオロメトロン群が 54.7% (29/53)、と前述の 2 試験と比べ両群ともに低い結果であった。蛍光眼底造影による CME の評価は眼底カメラで撮影した写真をもとに評価者が判定を行ったが、近年の眼底カメラ (画素数等)、画像処理、プリント等の進歩による眼底造影写真の鮮明度等の違いが CME 発現率の差に現れたと考える。1993 年の太田らの報告^{参考文献 15)} では CME 発現率は 0.1% プラノプロフェン群が 6.8% (3/44)、0.1% フルオロメトロン群が 23.9% (11/46) と両群ともにもっとも低かったが、これは CME 発現率の評価時期が術後 3 ヶ月後であり、他の 3 試験が CME の術後の発現率がもっとも高いとされる 5 週後に^{参考文献 18)} に評価していることが原因と考えられる。

CME の診断は双眼鏡倒像鏡、細隙灯顕微鏡による眼底検査、フルオレセイン蛍光眼底造影 (FAG)、光干渉断層計 (OCT) 等が考えられるが^{参考文献19)}、その中で明確な定義、分類があるのが FAG による三宅分類^{参考文献20)}だけであり、また FAG は初期の症例や診断しにくい症例では非常に有効であることから^{参考文献21)}、本邦において最も標準的な CME の臨床分類、検査方法であると考えられる。

以上より、C-08* 試験は、ネパフェナク、フルオロメトロン両群が同一条件で比較検討され、ネパフェナクのフルオロメトロンに対する優越性が検証されたため、ネパフェナクの CME 発現予防効果が認められ、また公表文献との CME 発現率の違いは各々科学的に妥当な理由が考えられることから、今回の試験成績は CME 発現に対する最新の検討結果として一般化できるものであると考える。

表 2.7.3.3.2.1-31 CME 発現率

試験番号/著者	試験デザイン	対象	CME 発現率
C-08*	無作為化、二重遮蔽 並行群間 1 施設 5 週目 FAG	白内障手術施行患者 (PEA) 60 例	0.1% ネパフェナック 14.3% (4/28) 0.1% フルオロメトロン 81.5% (22/27) ※ITT 評価症例 (4 症例が欠測)
三宅ら ^{参考文献 10)}	無作為化、オープン (評価者遮蔽) 並行群間 8 施設 5 週目 FAG	白内障手術施行患者 (PEA) 118 例	0.1% ジクロフェナック 5.7% (3/53) 0.1% フルオロメトロン 54.7% (29/53) ※各群 6 例の除外症例
太田ら ^{参考文献 15)}	無作為化、並行群間 1 施設 3 ヶ月後 FAG	白内障手術施行患者 (PEA) 360 例	0.1% プラノプロフェン 6.8% (3/44) 0.1% フルオロメトロン 23.9% (11/46) ※登録症例のうち非ステロイド点眼群とステロイド点眼群の結果
Asano ら ^{参考文献 16)}	無作為化、二重遮蔽 並行群間 5 施設 5 週目 FAG	白内障手術施行患者 (PEA) 150 例	0.1% ジクロフェナック 18.8% (13/69) 0.1% リン酸ベタメタゾン 58.0% (40/69) ※各群 4 例の中止、各群 2 例が欠測

「科学的根拠に基づく白内障診療ガイドライン (2002)」^{参考文献22)}における白内障術後合併症としての術後蛍光眼底撮影による嚢胞様黄斑浮腫 3.5%は Powe らの報告^{参考文献23)}、²⁴⁾ から算出されているが、この報告は 9 つの臨床試験の結果^{参考文献25)}、²⁶⁾、²⁷⁾、²⁸⁾、²⁹⁾、³⁰⁾、³¹⁾、³²⁾、³³⁾にもとづいている。これらの 9 試験の結果を表 2.7.3.3.2.1-32 に示す。詳細が不明な試験もあるが下記のことが認められた。

1. C-08* 試験は CME 発現率が高い術後 5 週後に蛍光眼底造影を実施したが、試験 No.2、3、4、6、7、8 試験はほとんどが手術 2～6 ヶ月後に実施しており、CME の観察時期が異なる。
2. C-08* 試験は FAG 評価可能症例で CME 発現率を算出したが、Powe らの報告^{参考文献 23)} の各試験の CME 発現率は、蛍光眼底撮影未実施の症例が含まれている試験が多く (試験 No.3、5、7、8、9)、発現率が低くなる算出法が用いられていると考えられる。

また、術後嚢胞様黄斑浮腫 0.05-3.21%は Schein ら^{参考文献34)}及び Desai ら^{参考文献35)}の報告から算出されているが、この結果は蛍光眼底造影による評価ではない。

以上のことが、「科学的根拠に基づく白内障診療ガイドライン (2002)」に記載されている CME 発現率と C-08* 試験の結果が乖離している理由と考えられる。

表 2.7.3.3.2.1-32 CME 発現率

試験 No. 著者	症例数	ACME 発現率	FAG 評価時期	Powe らの報告参考文献 23) ACME 発現率
1.Kartz et al (1981) 参考文献 25)	IOL の種類 Two-loop : 320 Four-loop : 209 Choyce Mark VIII : 82 Shearing : 756	IOL の種類 Two-loop : 4.7% Four-loop : 3.4% Choyce Mark VIII : 7.3% Shearing : 2.1%	不明	2.1% (16/756)
2. Levy and Pisacano (1988) 参考文献 26)	Silicone IOL : 117 眼	Silicone IOL : 5.98% (7/117)	手術 2～3 カ月後以降	5.98% (7/117)
3. Kraff et al(1985) 参考文献 27)	Total : 301 眼 FAG 実施 : 244 眼 FAG 評価 : 228 眼	Non-UV-filtered IOL : 18.8% (21/112) UV-filtered IOL : 9.5% (11/116)	手術 1.8～15 カ月後	11.31% (32/283)
4. Komatsu et al (1989) 参考文献 28)	Total : 55 例 片眼 : UV 対側眼 : Non-UV	Non-UV-absorbing IOL : 5.5% (3/55) UV-absorbing IOL : 0% (0/55)	手術 6 カ月後以降	2.73% (3/110)
5. Harris et al (1981) 参考文献 29)	Total : 1,020 眼	ECCE+後囊切開 : 2.0% (3/150) ECCE : 1.2% (10/870) (FAG 未実施含む)	不明	0.69%
6. Kratz et al(1981) 参考文献 30)	Total : 1,000 眼	2.1%(21/1000)	手術 6 カ月後以降	2.10%(21/1000)
7. Kraff et al(1982) 参考文献 31)	Total : 500 眼 FAG 実施 : 390 眼 FAG 評価 : 306 眼	Indomethacin 群 : 9.6% (19/198) Placeco 群 : 18.5% (20/108) 60 歳未満 : 3.4% (2/59) 60 歳以上 : 15% (37/247)	手術 2.5～5 カ月後	7.8% (39/500)
8. Kraff et al(1984) 参考文献 32)	Total : 288 眼 FAG 実施 : 183 眼 FAG 評価 : 164 眼	ECCE+後囊切開 : 21.5% (20/93) ECCE : 5.6% (4/71)	手術 3～6 カ月後	5.64%
9. Wright et al(1988) 参考文献 33)	Total : 162 眼 6 週後評価 : 155 眼 6 ヶ月後評価 : 111 眼	6 週後 ECCE+後囊切開 : 24% (16/67) ECCE : 16% (11/69) Total : 18.7% (29/155) 6 カ月後 ECCE+後囊切開 : 4% (2/47) ECCE : 4% (2/49) Total : 3.6% (4/111)	手術 6 週後、6 カ月後	3.33%

ACME: 蛍光眼底造影による嚢胞様黄斑浮腫、FAG: フルオレセイン蛍光眼底造影、IOL: 眼内レンズ

(7) 白内障術後の中心窩網膜厚

中心窩網膜厚を表 2.7.3.3.2.1-33 に示す。術後 1 週目～5 週目における中心窩網膜厚の平均値は、ネパフェナク 0.1%群がフルオロメトロソ 0.1%群より薄く、術後 2 週目及び 5 週目で有意な差が認められた。

表 2.7.3.3.2.1-33 中心窩網膜厚 (ITT)

(単位：μm)

		ベースライン	術後 1 週目	術後 2 週目	術後 5 週目
ネパフェナク 0.1%	例数	29	30	30	30
	最小二乗平均	188.0	190.4	191.2	194.3
	95%信頼区間下限	180.0	177.7	178.5	181.6
	95%信頼区間上限	196.0	203.1	203.9	206.9
フルオロメトロソ 0.1%	例数	25	29	29	29
	最小二乗平均	190.6	193.0	211.7	220.1
	95%信頼区間下限	183.9	180.1	198.8	207.2
	95%信頼区間上限	197.2	205.9	224.6	233.0
差	最小二乗平均	-2.6	-2.6	-20.5	-25.9
	95%信頼区間下限	-12.9	-20.7	-38.6	-44.0
	95%信頼区間上限	7.8	15.5	-2.4	-7.8
	p 値	0.6216	0.7788	0.0266	0.0055

反復測定分散分析

ベースラインの p 値：対応のない t 検定

p 値：来院日毎の最小二乗平均での対応のない t 検定

治療の主効果：p=0.0447 治療と来院日の交互作用：p=0.0081

2.7.3.3.2.2 有効性の結論

(1) 治癒率

白内障手術患者を対象とした海外試験におけるネパフェナク 0.1%群の治癒率は、C-10* 試験 (1日3回点眼) 46.4% (26/56) C-12* 試験 62.6% (152/243) C-13* 試験 76.3% (58/76) C-14* 試験 43.1% (53/123) であった。プラセボ点眼液を対照とした試験では、全ての試験で有意な差が認められた。

白内障手術患者を対象とした国内における C-05* 試験の治癒率は、ネパフェナク 0.1%群が 71.4% (75/105)、プラセボ群が 28.6% (30/105) で両群間に有意な差が認められた。C-06* 試験では、ネパフェナク 0.1%群 82.7% (187/226)、ジクロフェナク 0.1%群 80.7% (184/228) で、非劣性が検証された。眼科手術患者を対象とした C-07* 試験では、内眼手術における治癒率は 79.3% (46/58)、レーザー手術における治癒率は 92.5% (49/53) であった。

(2) 眼無痛率

白内障手術患者を対象とした海外で実施された C-10* 試験 (1日3回点眼) におけるネパフェナク 0.1%群の眼無痛率は 76.8% (43/56) であった。また、試験終了時における無痛率は、C-12* 試験 93.0% (226/243)、C-13* 試験 93.4% (71/76)、C-14* 試験 89.5% (102/114) であった。プラセボ点眼液を対象とした試験では、プラセボ群と有意な差が認められた。

白内障手術患者を対象とした国内における C-05* 試験の眼無痛率は、ネパフェナク 0.1%群 96.2% (102/106)、プラセボ群 67.6% (71/105) で、両群間に有意な差が認められた。C-06* 試験では、ネパフェナク 0.1%群 98.7% (223/226)、ジクロフェナク 0.1%群 98.2% (223/227) で、統計的な差は認められなかった。眼科手術患者を対象とした C-07* 試験の眼無痛率は、内眼手術 86.2% (50/58)、レーザー手術 96.2% (51/53) であった。

(3) セルスコア及びフレアスコアの推移

国内及び海外で実施された各試験 (C-10*、C-12*、C-13*、C-14*、C-05*、C-06*、C-07*) におけるネパフェナク 0.1%群のセルスコア及びフレアスコアの平均値は術後1日目に上昇したが、その後時間の経過とともに低下した。各試験におけるプラセボ群のセルスコア及びフレアスコアの平均値は、不変又はやや低下した程度であった。C-06* 試験では、ネパフェナク 0.1%群とジクロフェナク 0.1%群の両群間に統計的な差は認められなかった。

(4) 無効率

海外で実施された試験におけるネパフェナク 0.1%群の無効率は、C-10* 試験 (1日3回点眼) 19.6% (11/56)、C-12* 試験 8.2% (20/243)、C-13* 試験 3.9% (3/76)、C-14* 試験 8.8% (10/114) であった。国内における C-05* 試験では、ネパフェナク 0.1%群 1.9% (2/106)、プラセボ群 8.6% (9/105) であった。C-06* 試験では、ネパフェナク 0.1%群 0.4% (1/226)、ジクロフェナク 0.1%群 0.4% (1/228) とともに 0.4% であった。C-07* 試験の無効例は、レーザー後囊切開術を施行した1例 (0.9%) のみであった。

(5) CME の発症防止に対する効果

白内障手術患者を対象とした C-08* 試験において、術後 5 週間までの CME の発症率はネパフェナク 0.1%群 14.3% (4/28)、フルオロメトロン 0.1%群 81.5% (22/27) であった。両群間に有意な差が認められ、ネパフェナク点眼液 0.1%の CME の発症防止効果は、フルオロメトロン点眼液 0.1%に比べて優れていることが示された。また、発症した CME の程度分類（三宅分類）を用いた程度ごとの例数は、ネパフェナク 0.1%群はⅡ° の症例が 4 例であったのに対し、フルオロメトロン 0.1%群はⅠ° の症例が 6 例、Ⅱ° の症例が 11 例、Ⅲ° の症例が 5 例であり、CME の重症度による両群の比較においても有意な差が認められた。また、白内障術後 1 週目～5 週目における中心窩網膜厚の平均値は、ネパフェナク 0.1%群がフルオロメトロン 0.1%群より薄く、術後 2 週目及び 5 週目で有意な差が認められた。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1 部分集団における比較

治癒率及び眼無痛率について年齢、性別、人種及び Emery Little 分類による部分集団の解析を行った。部分集団の解析では、治癒率又は眼無痛率を主要な評価項目としている試験について集計した。

(1) 治癒率

表 2.7.3.3.3.1-1 に部分集団（年齢、性別、Emery Little 分類及び人種）による層別解析の結果を示す。各部分集団でネパフェナク 0.1%群の治癒率に偏りは認められなかった。

表 2.7.3.3.3.1-1 部分集団の比較①（治癒率）

試験 番号	投与群	手術	性別		年齢		Emery Little 分類				
			男性	女性	65 歳 未満	65 歳 以上	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
			例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
C-12*	ネパフェナク 0.1%	白内障手術	67/109 (61.5)	85/134 (63.4)	37/59 (62.7)	115/184 (62.5)	—	—	—	—	—
	プロラセホ		21/100 (21.0)	19/133 (14.3)	8/54 (14.8)	32/179 (17.9)	—	—	—	—	—
C-13*	ネパフェナク 0.1%	白内障手術	28/34 (82.4)	30/42 (71.4)	9/12 (75.0)	49/64 (76.6)	—	—	—	—	—
	プロラセホ		16/28 (57.1)	29/48 (60.4)	11/14 (78.6)	34/62 (54.8)	—	—	—	—	—
C-05*	ネパフェナク 0.1%	白内障手術	35/48 (72.9)	40/57 (70.2)	19/23 (82.6)	56/82 (68.3)	17/28 (60.7)	58/77 (75.3)	—	—	—
	プロラセホ		15/49 (30.6)	15/56 (26.8)	12/35 (34.3)	18/70 (25.7)	0/22 (0.0)	30/83 (36.1)	—	—	—
C-06*	ネパフェナク 0.1%	白内障手術	102/120 (85.0)	85/106 (80.2)	46/54 (85.2)	141/172 (82.0)	48/58 (82.8)	107/126 (84.9)	28/38 (73.7)	3/3 (100)	1/1 (100)
	シクロフェナク 0.1%		75/97 (77.3)	109/131 (83.2)	43/63 (68.3)	141/165 (85.5)	41/55 (74.5)	117/142 (82.4)	25/29 (86.2)	1/2 (50.0)	0/0 (—)
C-07*	ネパフェナク 0.1%	内眼手術	17/20 (85.0)	29/38 (76.3)	12/14 (85.7)	34/44 (77.3)	—	—	—	—	—
		レーザー手術	17/19 (89.5)	32/34 (94.1)	12/13 (92.3)	37/40 (92.5)	—	—	—	—	—

表 2.7.3.3.3.1-1 部分集団の比較②（治癒率）

試験番号	投与群	手術	人種					
			白人	黒人	アジア人	ヒスパニック	その他	日本人
			例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
C-12*	ネパフェナク 0.1%	白内障	142/219 (64.8)	5/8 (62.5)	1/3 (33.3)	4/12 (33.3)	0/1 (0.0)	—
	プラセボ		37/207 (17.9)	0/11 (0.0)	0/1 (0.0)	2/13 (15.4)	1/1 (100)	—
C-13*	ネパフェナク 0.1%	白内障	57/74 (77.0)	0/0 (—)	0/1 (0.0)	1/1 (100)	—	—
	プラセボ		44/73 (60.3)	0/1 (0.0)	1/2 (50.0)	0/0 (—)	—	—
C-05*	ネパフェナク 0.1%	白内障	—	—	—	—	—	75/105 (71.4)
	プラセボ		—	—	—	—	—	30/105 (28.6)
C-06*	ネパフェナク 0.1%	白内障	—	—	—	—	—	187/226 (82.7)
	ジクロフェナク 0.1%		—	—	—	—	—	184/228 (80.7)
C-07*	ネパフェナク 0.1%	内眼手術	—	—	—	—	—	46/58 (79.3)
		レーザー手術	—	—	—	—	—	49/53 (92.5)

(2) 眼無痛率

眼無痛率は、海外で実施された試験では層別の解析が行われていないため、国内実施の臨床試験のみで検討した。なお、国内で実施された試験で眼無痛率を主要な評価としている試験は C-05* 試験及び C-07* 試験であるため、2 試験の結果を表 2.7.3.3.3.1-2 に示す。各部分集団でネパフェナク 0.1%群の眼無痛率に偏りは認められなかった。

表 2.7.3.3.3.1-2 部分集団の比較（眼無痛率）

試験番号	投与群	手術	性別		年齢		Emery Little 分類				
			男性	女性	65 歳未満	65 歳以上	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
			例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)
C-05*	ネパフェナク 0.1%	白内障手術	46/49 (93.9)	56/57 (98.2)	22/24 (91.7)	80/82 (97.6)	27/28 (96.4)	75/78 (96.2)	—	—	—
	プラセボ		38/49 (77.6)	33/56 (58.9)	24/35 (68.6)	47/70 (67.1)	18/22 (81.8)	53/83 (63.9)	—	—	—
C-07*	ネパフェナク 0.1%	内眼手術	17/20 (85.0)	33/38 (86.8)	13/14 (92.9)	37/44 (84.1)	—	—	—	—	—
		レーザー手術	18/19 (94.7)	33/34 (97.1)	12/13 (92.3)	39/40 (97.5)	—	—	—	—	—

2.7.3.3.3.2 施設間差の検討

国内プラセボ対照試験 (C-05*) 及び海外プラセボ対照試験 (C-11* C-09* C-10* C-12*)、

＊新薬承認情報提供時に置き換え

C-13*)における有効性の施設間差を検討した。C-05* 試験では主要評価項目である治癒率と眼無痛率、C-10* 試験では主要評価項目である無効率と探索的評価項目である治癒率と眼無痛率、C-12* 及びC-13* 試験では主要評価項目である治癒率と副次評価項目である術後の各来院日における無痛率、C-11* 及びC-09* 試験では主要評価項目であるセルスコアの変化量、フレアスコアの変化量及び炎症スコアの変化量と副次評価項目である治癒率を対象とした。なお、C-11* 試験及びC-09* 試験の治癒率は他の4試験と評価方法が異なる(CTD 2.7.3.1.2.3 参照)ため、分けて取り扱った。

ネパフェナク 0.1%群の治癒率はプラセボ群に比し、国内で実施されたC-05* 試験では全11施設、海外で実施されたC-10* 試験では10施設中6施設、C-12* 試験では21施設中20施設、C-13* 試験では14施設中8施設で高かった。ネパフェナク 0.1%群の眼無痛率はプラセボ群に比し、C-05* 試験では11施設中10施設、C-10* 試験では10施設中8施設で高かった。また、C-11* 及びC-09* 試験の主要評価項目であるセルスコアの変化量、フレアスコアの変化量及び炎症スコアの変化量については、術後8日目及び15日目にC-11* 試験は15施設のうち9施設以上、C-09* 試験では9施設のうち5施設以上で、ネパフェナク 0.1%群がプラセボ群に比べ減少させた。

海外で実施されたC-10* 、C-13* 、C-11* 、C-09* 試験では、1施設の各群の症例数が少ないことにより施設間の結果にばらつきがみられたが、国内で実施されたC-05* 試験と海外で実施されたC-12* 試験の結果からはプラセボ群に対するネパフェナク 0.1%群の有効性評価に施設間差の問題はないと考える。以下に、各試験の有効性評価項目について施設間差を検討した結果を記す。C-11* 及びC-09* 試験については、有効性評価項目が他の4試験と異なること、登録された施設の半数以上で1施設の各群の症例数が5例以下と少ないことから、各主要評価項目と治癒率についての施設毎の記述統計量のみを示した。

(1) 国内プラセボ対照試験 (C-05* 試験)

1) 治癒率

施設別の治癒率を表 2.7.3.3.2-1 に示す。11施設全てにおいて、ネパフェナク 0.1%群の治癒率はプラセボ群に比べ高かった。なお、全施設の合計ではネパフェナク 0.1%群の治癒率は71.4%とプラセボ群の28.6%に比べて高く、Cochran-Mantel-Haenszel 検定による施設の層を併合した解析で有意な差が認められた ($p<0.0001$)。

表 2.7.3.3.3.2-1 施設別の治癒率 (ITT)

施設番号	投与群	合計	治癒率	
			例数	%
合計	ネパフェナク 0.1%	105 ^{a)}	75	71.4
	プラセボ	105	30	28.6
142	ネパフェナク 0.1%	5	2	40.0
	プラセボ	6	1	16.7
157	ネパフェナク 0.1%	6	4	66.7
	プラセボ	6	0	0.0
269	ネパフェナク 0.1%	9	7	77.8
	プラセボ	9	5	55.6
270	ネパフェナク 0.1%	12	9	75.0
	プラセボ	12	1	8.3
281	ネパフェナク 0.1%	16	15	93.8
	プラセボ	16	10	62.5
291	ネパフェナク 0.1%	15	14	93.3
	プラセボ	15	7	46.7
299	ネパフェナク 0.1%	8	3	37.5
	プラセボ	8	1	12.5
318	ネパフェナク 0.1%	12	5	41.7
	プラセボ	12	2	16.7
319	ネパフェナク 0.1%	5	5	100.0
	プラセボ	6	1	16.7
320	ネパフェナク 0.1%	9	4	44.4
	プラセボ	6	0	0.0
321	ネパフェナク 0.1%	8	7	87.5
	プラセボ	9	2	22.2

Cochran-Mantel-Haenszel 検定 : $p < 0.0001$

a): 症例番号 1109 は欠測

2) 眼無痛率

施設別の眼無痛率を表 2.7.3.3.3.2-2 に示す。11 施設のうち 10 施設の眼無痛率は、ネパフェナク 0.1%群がプラセボ群に比べ高かったが、1 施設（施設番号：319）でネパフェナク 0.1%群の眼無痛率はプラセボ群に比べ低かった。なお、全施設の合計ではネパフェナク 0.1%群の眼無痛率は 96.2%とプラセボ群の 67.6%に比べて高く、Cochran-Mantel-Haenszel 検定による施設の層を併合した解析で有意な差が認められた ($p < 0.0001$)。

表 2.7.3.3.2-2 施設別の眼無痛率 (ITT)

施設番号	投与群	合計	眼無痛率	
			例数	%
合計	ネパフェナク 0.1%	106	102	96.2
	プラセボ	105	71	67.6
142	ネパフェナク 0.1%	6	6	100.0
	プラセボ	6	4	66.7
157	ネパフェナク 0.1%	6	6	100.0
	プラセボ	6	4	66.7
269	ネパフェナク 0.1%	9	9	100.0
	プラセボ	9	4	44.4
270	ネパフェナク 0.1%	12	12	100.0
	プラセボ	12	11	91.7
281	ネパフェナク 0.1%	16	16	100.0
	プラセボ	16	5	31.3
291	ネパフェナク 0.1%	15	14	93.3
	プラセボ	15	10	66.7
299	ネパフェナク 0.1%	8	7	87.5
	プラセボ	8	6	75.0
318	ネパフェナク 0.1%	12	12	100.0
	プラセボ	12	11	91.7
319	ネパフェナク 0.1%	5	4	80.0
	プラセボ	6	6	100.0
320	ネパフェナク 0.1%	9	8	88.9
	プラセボ	6	5	83.3
321	ネパフェナク 0.1%	8	8	100.0
	プラセボ	9	5	55.6

Cochran-Mantel-Haenszel 検定 : $p < 0.0001$

(2) 海外プラセボ対照試験 (C-10* 試験)

1) 無効率

施設別の無効率を表 2.7.3.3.2-3 に示す。10 施設のうち 8 施設の無効率は、ネパフェナク 0.1% 群がプラセボ群に比べ低かったが、1 施設（施設番号：350）では、ネパフェナク 0.1% 群の無効率がプラセボ群に比べ高かった。また、1 施設（施設番号：3725）ではネパフェナク 0.1% 群に評価された症例がなかった。なお、全施設の合計ではネパフェナク 0.1% 群の無効率は 19.6% とプラセボ群の 60.3% に比べて低く、Cochran-Mantel-Haenszel 検定による施設の層を併合した解析で有意な差が認められた ($p < 0.0001$)。

表 2.7.3.3.3.2-3 施設別の無効率 (ITT)

施設番号	投与群	合計	無効率	
			例数	%
合計	ネパフェナク 0.1% 1 日 3 回	56	11	19.6
	プラセボ	58	35	60.3
271	ネパフェナク 0.1% 1 日 3 回	11	2	18.2
	プラセボ	9	4	44.4
350	ネパフェナク 0.1% 1 日 3 回	4	3	75.0
	プラセボ	1	0	0.0
1007	ネパフェナク 0.1% 1 日 3 回	9	1	11.1
	プラセボ	9	8	88.9
1405	ネパフェナク 0.1% 1 日 3 回	7	2	28.6
	プラセボ	8	4	50.0
1434	ネパフェナク 0.1% 1 日 3 回	6	1	16.7
	プラセボ	6	4	66.7
1678	ネパフェナク 0.1% 1 日 3 回	3	2	66.7
	プラセボ	4	3	75.0
1806	ネパフェナク 0.1% 1 日 3 回	6	0	0.0
	プラセボ	7	4	57.1
2631	ネパフェナク 0.1% 1 日 3 回	4	0	0.0
	プラセボ	5	2	40.0
3725	ネパフェナク 0.1% 1 日 3 回	0	-	-
	プラセボ	2	0	0.0
3747	ネパフェナク 0.1% 1 日 3 回	6	0	0.0
	プラセボ	7	6	85.7

Cochran-Mantel-Haenszel 検定 : $p < 0.0001$

2) 治癒率

施設別の治癒率を表 2.7.3.3.3.2-4 に示す。10 施設のうち 6 施設でネパフェナク 0.1%群の治癒率はプラセボ群に比べて高く、2 施設（施設番号：350、1678）ではネパフェナク 0.1%群とプラセボ群の治癒率は同じであり、1 施設（施設番号：2631）ではネパフェナク 0.1%群の治癒率がプラセボ群に比べて低かった。また、1 施設（施設番号：3725）ではネパフェナク 0.1%群に評価された症例がなかった。なお、全施設の合計ではネパフェナク 0.1%群の治癒率は 46.4%とプラセボ群の 22.4%に比べて高く、Cochran-Mantel-Haenszel 検定による施設の層を併合した解析で有意な差が認められた ($p=0.0005$)。

表 2.7.3.3.3.2-4 施設別の治癒率 (ITT)

施設番号	投与群	合計	治癒率	
			例数	%
合計	ネパフェナク 0.1% 1 日 3 回	56	26	46.4
	プラセボ	58	13	22.4
271	ネパフェナク 0.1% 1 日 3 回	11	9	81.8
	プラセボ	9	5	55.6
350	ネパフェナク 0.1% 1 日 3 回	4	0	0.0
	プラセボ	1	0	0.0
1007	ネパフェナク 0.1% 1 日 3 回	9	1	11.1
	プラセボ	9	0	0.0
1405	ネパフェナク 0.1% 1 日 3 回	7	3	42.9
	プラセボ	8	1	12.5
1434	ネパフェナク 0.1% 1 日 3 回	6	2	33.3
	プラセボ	6	0	0.0
1678	ネパフェナク 0.1% 1 日 3 回	3	0	0.0
	プラセボ	4	0	0.0
1806	ネパフェナク 0.1% 1 日 3 回	6	3	50.0
	プラセボ	7	1	14.3
2631	ネパフェナク 0.1% 1 日 3 回	4	2	50.0
	プラセボ	5	3	60.0
3725	ネパフェナク 0.1% 1 日 3 回	0	-	-
	プラセボ	2	2	100.0
3747	ネパフェナク 0.1% 1 日 3 回	6	6	100.0
	プラセボ	7	1	14.3

Cochran-Mantel-Haenszel 検定 : $p = 0.0005$

3) 眼無痛率

施設別の眼無痛率を表 2.7.3.3.3.2-5 に示す。10 施設のうち 8 施設でネパフェナク 0.1% 群の眼無痛率はプラセボ群に比べ高かったが、1 施設（施設番号：1007）ではネパフェナク 0.1% 群とプラセボ群の眼無痛率は同じであった。また、1 施設（施設番号：3725）ではネパフェナク 0.1% 群に評価された症例がなかった。なお、全施設の合計ではネパフェナク 0.1% 群の眼無痛率は 76.8% とプラセボ群の 39.7% に比べて高く、Cochran-Mantel-Haenszel 検定による施設の層を併合した解析で有意な差が認められた ($p < 0.0001$)。

表 2.7.3.3.3.2-5 施設別の眼無痛率 (ITT)

施設番号	投与群	合計	眼無痛率	
			例数	%
合計	ネパフェナク 0.1% 1 日 3 回	56	43	76.8
	プラセボ	58	23	39.7
271	ネパフェナク 0.1% 1 日 3 回	11	9	81.8
	プラセボ	9	4	44.4
350	ネパフェナク 0.1% 1 日 3 回	4	4	100.0
	プラセボ	1	0	0.0
1007	ネパフェナク 0.1% 1 日 3 回	9	1	11.1
	プラセボ	9	1	11.1
1405	ネパフェナク 0.1% 1 日 3 回	7	6	85.7
	プラセボ	8	6	75.0
1434	ネパフェナク 0.1% 1 日 3 回	6	6	100.0
	プラセボ	6	2	33.3
1678	ネパフェナク 0.1% 1 日 3 回	3	3	100.0
	プラセボ	4	3	75.0
1806	ネパフェナク 0.1% 1 日 3 回	6	4	66.7
	プラセボ	7	3	42.9
2631	ネパフェナク 0.1% 1 日 3 回	4	4	100.0
	プラセボ	5	3	60.0
3725	ネパフェナク 0.1% 1 日 3 回	0	-	-
	プラセボ	2	0	0.0
3747	ネパフェナク 0.1% 1 日 3 回	6	6	100.0
	プラセボ	7	1	14.3

Cochran-Mantel-Haenszel 検定 : $p < 0.0001$

(3) 海外プラセボ対照試験 (C-12* 試験)

1) 治癒率

施設別の治癒率を表 2.7.3.3.3.2-6 に示す。21 施設のうち 20 施設でネパフェナク 0.1% 群の治癒率はプラセボ群に比べ高かったが、1 施設（施設番号：1908）では、ネパフェナク 0.1% 群の治癒率はプラセボ群に比べ低かった。なお、全施設の合計ではネパフェナク 0.1% 群の治癒率は 62.6% とプラセボ群の 17.2% に比べて高く、Cochran-Mantel-Haenszel 検定による施設の層を併合した解析で有意な差が認められた ($p < 0.0001$)。

表 2.7.3.3.3.2-6 施設別の治癒率 (ITT)

施設番号	投与群	合計	治癒率	
			例数	%
合計	ネパフェナク 0.1%	243	152	62.6
	プラセボ	233	40	17.2
847	ネパフェナク 0.1%	7	7	100.0
	プラセボ	8	0	0.0
970	ネパフェナク 0.1%	24	15	62.5
	プラセボ	25	1	4.0
1204	ネパフェナク 0.1%	7	5	71.4
	プラセボ	7	1	14.3

表 2.7.3.3.2-6 施設別の治癒率（ITT）（続き）

施設番号	投与群	合計	治癒率	
			例数	%
1238	ネパフェナク 0.1%	5	3	60.0
	プラセボ	2	0	0.0
1908	ネパフェナク 0.1%	2	0	0.0
	プラセボ	2	1	50.0
2435	ネパフェナク 0.1%	5	1	20.0
	プラセボ	5	0	0.0
2666	ネパフェナク 0.1%	12	3	25.0
	プラセボ	11	2	18.2
2678	ネパフェナク 0.1%	11	8	72.7
	プラセボ	11	3	27.3
2902	ネパフェナク 0.1%	19	11	57.9
	プラセボ	16	4	25.0
3025	ネパフェナク 0.1%	10	10	100.0
	プラセボ	10	6	60.0
3471	ネパフェナク 0.1%	13	8	61.5
	プラセボ	12	3	25.0
3472	ネパフェナク 0.1%	6	4	66.7
	プラセボ	6	1	16.7
3481	ネパフェナク 0.1%	7	2	28.6
	プラセボ	5	1	20.0
3807	ネパフェナク 0.1%	8	4	50.0
	プラセボ	9	1	11.1
3828	ネパフェナク 0.1%	26	23	88.5
	プラセボ	24	0	0.0
3889	ネパフェナク 0.1%	14	9	64.3
	プラセボ	13	4	30.8
3899	ネパフェナク 0.1%	17	17	100.0
	プラセボ	17	11	64.7
3900	ネパフェナク 0.1%	11	4	36.4
	プラセボ	11	0	0.0
3901	ネパフェナク 0.1%	14	4	28.6
	プラセボ	16	1	6.3
3903	ネパフェナク 0.1%	13	8	61.5
	プラセボ	13	0	0.0
3904	ネパフェナク 0.1%	12	6	50.0
	プラセボ	10	0	0.0

Cochran-Mantel-Haenszel 検定 : $p < 0.0001$

2) 無痛率

施設別の術後1日目、3日目、7日目及び14日目における無痛率を表 2.7.3.3.3.2-7、表 2.7.3.3.3.2-8、表 2.7.3.3.3.2-9 及び表 2.7.3.3.3.2-10 に示す。21 施設のうち、術後1日目では19施設で、術後3日目以降では21施設全てでネパフェナク 0.1%群の無痛率はプラセボ群に比べ高かった。なお、術後の各検査日において、全施設の合計ではネパフェナク 0.1%群の無痛率はプラセボ群よりも高く、Cochran-Mantel-Haenszel 検定による施設の層を併合した解析で有意な差が認められた（術後1日目、3日目、7日目、14日目いずれも $p < 0.0001$ ）。

表 2.7.3.3.3.2-7 施設別の術後 1 日目における無痛率 (ITT)

施設番号	投与群	合計	無痛率	
			例数	%
合計	ネパフェナク 0.1%	243	202	83.1
	プラセボ	233	97	41.6
847	ネパフェナク 0.1%	7	5	71.4
	プラセボ	8	2	25.0
970	ネパフェナク 0.1%	24	20	83.3
	プラセボ	25	7	28.0
1204	ネパフェナク 0.1%	7	7	100.0
	プラセボ	7	1	14.3
1238	ネパフェナク 0.1%	5	1	20.0
	プラセボ	2	1	50.0
1908	ネパフェナク 0.1%	2	2	100.0
	プラセボ	2	2	100.0
2435	ネパフェナク 0.1%	5	4	80.0
	プラセボ	5	1	20.0
2666	ネパフェナク 0.1%	12	10	83.3
	プラセボ	11	8	72.7
2678	ネパフェナク 0.1%	11	10	90.9
	プラセボ	11	3	27.3
2902	ネパフェナク 0.1%	19	14	73.7
	プラセボ	16	7	43.8
3025	ネパフェナク 0.1%	10	6	60.0
	プラセボ	10	1	10.0
3471	ネパフェナク 0.1%	13	12	92.3
	プラセボ	12	7	58.3
3472	ネパフェナク 0.1%	6	5	83.3
	プラセボ	6	1	16.7
3481	ネパフェナク 0.1%	7	4	57.1
	プラセボ	5	1	20.0
3807	ネパフェナク 0.1%	8	7	87.5
	プラセボ	9	5	55.6
3828	ネパフェナク 0.1%	26	25	96.2
	プラセボ	24	7	29.2
3889	ネパフェナク 0.1%	14	13	92.9
	プラセボ	13	6	46.2
3899	ネパフェナク 0.1%	17	16	94.1
	プラセボ	17	11	64.7
3900	ネパフェナク 0.1%	11	8	72.7
	プラセボ	11	5	45.5
3901	ネパフェナク 0.1%	14	14	100.0
	プラセボ	16	9	56.3
3903	ネパフェナク 0.1%	13	8	61.5
	プラセボ	13	7	53.8
3904	ネパフェナク 0.1%	12	11	91.7
	プラセボ	10	5	50.0

Cochran-Mantel-Haenszel 検定 : $p < 0.0001$

表 2.7.3.3.3.2-8 施設別の術後 3 日目における無痛率 (ITT)

施設番号	投与群	合計	無痛率	
			例数	%
合計	ネパフェナク 0.1%	243	221	90.9
	プラセボ	233	108	46.4
847	ネパフェナク 0.1%	7	7	100.0
	プラセボ	8	3	37.5
970	ネパフェナク 0.1%	24	23	95.8
	プラセボ	25	6	24.0
1204	ネパフェナク 0.1%	7	7	100.0
	プラセボ	7	1	14.3
1238	ネパフェナク 0.1%	5	4	80.0
	プラセボ	2	1	50.0
1908	ネパフェナク 0.1%	2	2	100.0
	プラセボ	2	1	50.0
2435	ネパフェナク 0.1%	5	4	80.0
	プラセボ	5	2	40.0
2666	ネパフェナク 0.1%	12	11	91.7
	プラセボ	11	10	90.9
2678	ネパフェナク 0.1%	11	10	90.9
	プラセボ	11	3	27.3
2902	ネパフェナク 0.1%	19	18	94.7
	プラセボ	16	10	62.5
3025	ネパフェナク 0.1%	10	7	70.0
	プラセボ	10	2	20.0
3471	ネパフェナク 0.1%	13	11	84.6
	プラセボ	12	9	75.0
3472	ネパフェナク 0.1%	6	5	83.3
	プラセボ	6	2	33.3
3481	ネパフェナク 0.1%	7	6	85.7
	プラセボ	5	2	40.0
3807	ネパフェナク 0.1%	8	7	87.5
	プラセボ	9	7	77.8
3828	ネパフェナク 0.1%	26	26	100.0
	プラセボ	24	6	25.0
3889	ネパフェナク 0.1%	14	13	92.9
	プラセボ	13	7	53.8
3899	ネパフェナク 0.1%	17	16	94.1
	プラセボ	17	12	70.6
3900	ネパフェナク 0.1%	11	11	100.0
	プラセボ	11	4	36.4
3901	ネパフェナク 0.1%	14	12	85.7
	プラセボ	16	9	56.3
3903	ネパフェナク 0.1%	13	10	76.9
	プラセボ	13	7	53.8
3904	ネパフェナク 0.1%	12	11	91.7
	プラセボ	10	4	40.0

Cochran-Mantel-Haenszel 検定 : $p < 0.0001$

表 2.7.3.3.3.2-9 施設別の術後 7 日目における無痛率 (ITT)

施設番号	投与群	合計	無痛率	
			例数	%
合計	ネパフェナク 0.1%	243	217	89.3
	プラセボ	233	103	44.2
847	ネパフェナク 0.1%	7	7	100.0
	プラセボ	8	4	50.0
970	ネパフェナク 0.1%	24	23	95.8
	プラセボ	25	6	24.0
1204	ネパフェナク 0.1%	7	7	100.0
	プラセボ	7	2	28.6
1238	ネパフェナク 0.1%	5	3	60.0
	プラセボ	2	1	50.0
1908	ネパフェナク 0.1%	2	2	100.0
	プラセボ	2	1	50.0
2435	ネパフェナク 0.1%	5	4	80.0
	プラセボ	5	0	0.0
2666	ネパフェナク 0.1%	12	11	91.7
	プラセボ	11	10	90.9
2678	ネパフェナク 0.1%	11	10	90.9
	プラセボ	11	3	27.3
2902	ネパフェナク 0.1%	19	17	89.5
	プラセボ	16	11	68.8
3025	ネパフェナク 0.1%	10	5	50.0
	プラセボ	10	4	40.0
3471	ネパフェナク 0.1%	13	12	92.3
	プラセボ	12	8	66.7
3472	ネパフェナク 0.1%	6	5	83.3
	プラセボ	6	2	33.3
3481	ネパフェナク 0.1%	7	5	71.4
	プラセボ	5	1	20.0
3807	ネパフェナク 0.1%	8	8	100.0
	プラセボ	9	4	44.4
3828	ネパフェナク 0.1%	26	25	96.2
	プラセボ	24	6	25.0
3889	ネパフェナク 0.1%	14	12	85.7
	プラセボ	13	4	30.8
3899	ネパフェナク 0.1%	17	17	100.0
	プラセボ	17	12	70.6
3900	ネパフェナク 0.1%	11	10	90.9
	プラセボ	11	4	36.4
3901	ネパフェナク 0.1%	14	13	92.9
	プラセボ	16	10	62.5
3903	ネパフェナク 0.1%	13	12	92.3
	プラセボ	13	7	53.8
3904	ネパフェナク 0.1%	12	9	75.0
	プラセボ	10	3	30.0

Cochran-Mantel-Haenszel 検定 : $p < 0.0001$

表 2.7.3.3.3.2-10 施設別の術後 14 日目における無痛率 (ITT)

施設番号	投与群	合計	無痛率	
			例数	%
合計	ネパフェナク 0.1%	243	226	93.0
	プラセボ	233	105	45.1
847	ネパフェナク 0.1%	7	7	100.0
	プラセボ	8	4	50.0
970	ネパフェナク 0.1%	24	23	95.8
	プラセボ	25	6	24.0
1204	ネパフェナク 0.1%	7	7	100.0
	プラセボ	7	2	28.6
1238	ネパフェナク 0.1%	5	5	100.0
	プラセボ	2	1	50.0
1908	ネパフェナク 0.1%	2	2	100.0
	プラセボ	2	1	50.0
2435	ネパフェナク 0.1%	5	4	80.0
	プラセボ	5	1	20.0
2666	ネパフェナク 0.1%	12	11	91.7
	プラセボ	11	9	81.8
2678	ネパフェナク 0.1%	11	10	90.9
	プラセボ	11	3	27.3
2902	ネパフェナク 0.1%	19	16	84.2
	プラセボ	16	10	62.5
3025	ネパフェナク 0.1%	10	9	90.0
	プラセボ	10	5	50.0
3471	ネパフェナク 0.1%	13	12	92.3
	プラセボ	12	9	75.0
3472	ネパフェナク 0.1%	6	5	83.3
	プラセボ	6	2	33.3
3481	ネパフェナク 0.1%	7	5	71.4
	プラセボ	5	1	20.0
3807	ネパフェナク 0.1%	8	8	100.0
	プラセボ	9	4	44.4
3828	ネパフェナク 0.1%	26	26	100.0
	プラセボ	24	5	20.8
3889	ネパフェナク 0.1%	14	14	100.0
	プラセボ	13	5	38.5
3899	ネパフェナク 0.1%	17	17	100.0
	プラセボ	17	14	82.4
3900	ネパフェナク 0.1%	11	11	100.0
	プラセボ	11	5	45.5
3901	ネパフェナク 0.1%	14	14	100.0
	プラセボ	16	9	56.3
3903	ネパフェナク 0.1%	13	8	61.5
	プラセボ	13	6	46.2
3904	ネパフェナク 0.1%	12	12	100.0
	プラセボ	10	3	30.0

Cochran-Mantel-Haenszel 検定 : $p < 0.0001$

(4) 海外プラセボ対照試験 (C-13* 試験)

1) 治癒率

施設別の治癒率を表 2.7.3.3.3.2-11 に示す。14 施設のうち 8 施設でネパフェナク 0.1%群の治癒率はプラセボ群に比べ高かったが、5 施設（施設番号：2643、3128、3546、4528、4564）で両群の治癒率は同じで、1 施設（施設番号：3368）でネパフェナク 0.1%群の治癒率がプラセボ群に比べて低かった。なお、全施設の合計ではネパフェナク 0.1%群の治癒率は 76.3%とプラセボ群の 59.2%に比べて高く、Cochran-Mantel-Haenszel 検定による施設の層を併合した解析で有意な差が認められた ($p=0.0121$)。

表 2.7.3.3.3.2-11 施設別の治癒率 (ITT)

施設番号	投与群	合計	治癒率	
			例数	%
合計	ネパフェナク 0.1%	76	58	76.3
	プラセボ	76	45	59.2
1259	ネパフェナク 0.1%	6	3	50.0
	プラセボ	6	1	16.7
2156	ネパフェナク 0.1%	2	1	50.0
	プラセボ	3	1	33.3
2591	ネパフェナク 0.1%	1	1	100.0
	プラセボ	1	0	0.0
2643	ネパフェナク 0.1%	8	2	25.0
	プラセボ	8	2	25.0
2804	ネパフェナク 0.1%	8	8	100.0
	プラセボ	8	7	87.5
2843	ネパフェナク 0.1%	6	6	100.0
	プラセボ	6	5	83.3
3128	ネパフェナク 0.1%	4	3	75.0
	プラセボ	4	3	75.0
3368	ネパフェナク 0.1%	3	2	66.7
	プラセボ	2	2	100.0
3546	ネパフェナク 0.1%	6	6	100.0
	プラセボ	6	6	100.0
3839	ネパフェナク 0.1%	6	5	83.3
	プラセボ	5	1	20.0
3844	ネパフェナク 0.1%	7	6	85.7
	プラセボ	8	6	75.0
4526	ネパフェナク 0.1%	8	7	87.5
	プラセボ	8	3	37.5
4528	ネパフェナク 0.1%	3	1	33.3
	プラセボ	3	1	33.3
4564	ネパフェナク 0.1%	8	7	87.5
	プラセボ	8	7	87.5

Cochran-Mantel-Haenszel 検定 : $p=0.0121$

2) 無痛率

施設別の術後 1 日目、3 日目、7 日目、14 日目、21 日目及び 28 日目における無痛率を表

2.7.3.3.3.2-12、表 2.7.3.3.3.2-13、表 2.7.3.3.3.2-14、表 2.7.3.3.3.2-15、表 2.7.3.3.3.2-16 及び表 2.7.3.3.3.2-17 に示す。14 施設のうち術後 1 日目は 6 施設、術後 3 日目は 10 施設、術後 7 日目は 9 施設、術後 14 日目では 13 施設、術後 21 及び 28 日目では 9 施設でネパフェナク 0.1%群の無痛率がプラセボ群に比べ高かった。なお、術後の各検査日において全施設の合計ではネパフェナク 0.1%群の無痛率はプラセボ群よりも高く、Cochran-Mantel-Haenszel 検定による施設の層を併合した解析で術後 3 日目以降に有意な差が認められた（術後 1 日目 : $p=0.4905$ 、術後 3 日目 : $p=0.0045$ 、術後 7 日目 : $p=0.0001$ 、術後 14 日目 : $p=0.0010$ 、術後 21 日目 : $p=0.0001$ 、術後 28 日目 : $p=0.0021$ ）

表 2.7.3.3.3.2-12 施設別の術後 1 日目における無痛率（ITT）

施設番号	投与群	合計	無痛率	
			例数	%
合計	ネパフェナク 0.1%	76	44	57.9
	プラセボ	76	41	53.9
1259	ネパフェナク 0.1%	6	4	66.7
	プラセボ	6	2	33.3
2156	ネパフェナク 0.1%	2	2	100.0
	プラセボ	3	2	66.7
2591	ネパフェナク 0.1%	1	1	100.0
	プラセボ	1	0	0.0
2643	ネパフェナク 0.1%	8	6	75.0
	プラセボ	8	6	75.0
2804	ネパフェナク 0.1%	8	3	37.5
	プラセボ	8	3	37.5
2843	ネパフェナク 0.1%	6	3	50.0
	プラセボ	6	4	66.7
3128	ネパフェナク 0.1%	4	3	75.0
	プラセボ	4	4	100.0
3368	ネパフェナク 0.1%	3	3	100.0
	プラセボ	2	2	100.0
3546	ネパフェナク 0.1%	6	6	100.0
	プラセボ	6	6	100.0
3839	ネパフェナク 0.1%	6	2	33.3
	プラセボ	5	1	20.0
3844	ネパフェナク 0.1%	7	7	100.0
	プラセボ	8	7	87.5
4526	ネパフェナク 0.1%	8	1	12.5
	プラセボ	8	0	0.0
4528	ネパフェナク 0.1%	3	2	66.7
	プラセボ	3	2	66.7
4564	ネパフェナク 0.1%	8	1	12.5
	プラセボ	8	2	25.0

Cochran-Mantel-Haenszel 検定 : $p = 0.4905$

表 2.7.3.3.2-13 施設別の術後 3 日目における無痛率 (ITT)

施設番号	投与群	合計	無痛率	
			例数	%
合計	ネパフェナク 0.1%	76	57	75.0
	プラセボ	76	41	53.9
1259	ネパフェナク 0.1%	6	6	100.0
	プラセボ	6	1	16.7
2156	ネパフェナク 0.1%	2	2	100.0
	プラセボ	3	2	66.7
2591	ネパフェナク 0.1%	1	1	100.0
	プラセボ	1	0	0.0
2643	ネパフェナク 0.1%	8	4	50.0
	プラセボ	8	7	87.5
2804	ネパフェナク 0.1%	8	7	87.5
	プラセボ	8	3	37.5
2843	ネパフェナク 0.1%	6	4	66.7
	プラセボ	6	5	83.3
3128	ネパフェナク 0.1%	4	4	100.0
	プラセボ	4	3	75.0
3368	ネパフェナク 0.1%	3	3	100.0
	プラセボ	2	1	50.0
3546	ネパフェナク 0.1%	6	5	83.3
	プラセボ	6	3	50.0
3839	ネパフェナク 0.1%	6	4	66.7
	プラセボ	5	2	40.0
3844	ネパフェナク 0.1%	7	7	100.0
	プラセボ	8	4	50.0
4526	ネパフェナク 0.1%	8	2	25.0
	プラセボ	8	1	12.5
4528	ネパフェナク 0.1%	3	3	100.0
	プラセボ	3	3	100.0
4564	ネパフェナク 0.1%	8	5	62.5
	プラセボ	8	6	75.0

Cochran-Mantel-Haenszel 検定 : $p = 0.0045$

表 2.7.3.3.3.2-14 施設別の術後 7 日目における無痛率 (ITT)

施設番号	投与群	合計	無痛率	
			例数	%
合計	ネパフェナク 0.1%	76	61	80.3
	プラセボ	76	40	52.6
1259	ネパフェナク 0.1%	6	5	83.3
	プラセボ	6	2	33.3
2156	ネパフェナク 0.1%	2	2	100.0
	プラセボ	3	1	33.3
2591	ネパフェナク 0.1%	1	1	100.0
	プラセボ	1	0	0.0
2643	ネパフェナク 0.1%	8	8	100.0
	プラセボ	8	8	100.0
2804	ネパフェナク 0.1%	8	6	75.0
	プラセボ	8	0	0.0
2843	ネパフェナク 0.1%	6	5	83.3
	プラセボ	6	3	50.0
3128	ネパフェナク 0.1%	4	3	75.0
	プラセボ	4	3	75.0
3368	ネパフェナク 0.1%	3	3	100.0
	プラセボ	2	2	100.0
3546	ネパフェナク 0.1%	6	4	66.7
	プラセボ	6	3	50.0
3839	ネパフェナク 0.1%	6	5	83.3
	プラセボ	5	1	20.0
3844	ネパフェナク 0.1%	7	7	100.0
	プラセボ	8	6	75.0
4526	ネパフェナク 0.1%	8	3	37.5
	プラセボ	8	2	25.0
4528	ネパフェナク 0.1%	3	3	100.0
	プラセボ	3	3	100.0
4564	ネパフェナク 0.1%	8	6	75.0
	プラセボ	8	6	75.0

Cochran-Mantel-Haenszel 検定 : $p = 0.0001$

表 2.7.3.3.3.2-15 施設別の術後 14 日目における無痛率 (ITT)

施設番号	投与群	合計	無痛率	
			例数	%
合計	ネパフェナク 0.1%	76	65	85.5
	プラセボ	76	48	63.2
1259	ネパフェナク 0.1%	6	5	83.3
	プラセボ	6	2	33.3
2156	ネパフェナク 0.1%	2	2	100.0
	プラセボ	3	2	66.7
2591	ネパフェナク 0.1%	1	1	100.0
	プラセボ	1	0	0.0
2643	ネパフェナク 0.1%	8	8	100.0
	プラセボ	8	7	87.5
2804	ネパフェナク 0.1%	8	7	87.5
	プラセボ	8	4	50.0
2843	ネパフェナク 0.1%	6	6	100.0
	プラセボ	6	5	83.3
3128	ネパフェナク 0.1%	4	2	50.0
	プラセボ	4	1	25.0
3368	ネパフェナク 0.1%	3	3	100.0
	プラセボ	2	1	50.0
3546	ネパフェナク 0.1%	6	4	66.7
	プラセボ	6	3	50.0
3839	ネパフェナク 0.1%	6	5	83.3
	プラセボ	5	4	80.0
3844	ネパフェナク 0.1%	7	7	100.0
	プラセボ	8	7	87.5
4526	ネパフェナク 0.1%	8	5	62.5
	プラセボ	8	3	37.5
4528	ネパフェナク 0.1%	3	2	66.7
	プラセボ	3	3	100.0
4564	ネパフェナク 0.1%	8	8	100.0
	プラセボ	8	6	75.0

Cochran-Mantel-Haenszel 検定 : $p = 0.0010$

表 2.7.3.3.2-16 施設別の術後 21 日目における無痛率 (ITT)

施設番号	投与群	合計	無痛率	
			例数	%
合計	ネパフェナク 0.1%	76	73	96.1
	プラセボ	76	56	73.7
1259	ネパフェナク 0.1%	6	5	83.3
	プラセボ	6	2	33.3
2156	ネパフェナク 0.1%	2	2	100.0
	プラセボ	3	2	66.7
2591	ネパフェナク 0.1%	1	1	100.0
	プラセボ	1	0	0.0
2643	ネパフェナク 0.1%	8	8	100.0
	プラセボ	8	6	75.0
2804	ネパフェナク 0.1%	8	8	100.0
	プラセボ	8	6	75.0
2843	ネパフェナク 0.1%	6	6	100.0
	プラセボ	6	6	100.0
3128	ネパフェナク 0.1%	4	4	100.0
	プラセボ	4	2	50.0
3368	ネパフェナク 0.1%	3	3	100.0
	プラセボ	2	2	100.0
3546	ネパフェナク 0.1%	6	6	100.0
	プラセボ	6	3	50.0
3839	ネパフェナク 0.1%	6	5	83.3
	プラセボ	5	5	100.0
3844	ネパフェナク 0.1%	7	7	100.0
	プラセボ	8	8	100.0
4526	ネパフェナク 0.1%	8	8	100.0
	プラセボ	8	4	50.0
4528	ネパフェナク 0.1%	3	2	66.7
	プラセボ	3	3	100.0
4564	ネパフェナク 0.1%	8	8	100.0
	プラセボ	8	7	87.5

Cochran-Mantel-Haenszel 検定 : p=0.0001

表 2.7.3.3.2-17 施設別の術後 28 日目における無痛率 (ITT)

施設番号	投与群	合計	無痛率	
			例数	%
合計	ネパフェナク 0.1%	76	71	93.4
	プラセボ	76	58	76.3
1259	ネパフェナク 0.1%	6	5	83.3
	プラセボ	6	2	33.3
2156	ネパフェナク 0.1%	2	2	100.0
	プラセボ	3	2	66.7
2591	ネパフェナク 0.1%	1	1	100.0
	プラセボ	1	0	0.0
2643	ネパフェナク 0.1%	8	8	100.0
	プラセボ	8	6	75.0
2804	ネパフェナク 0.1%	8	8	100.0
	プラセボ	8	6	75.0
2843	ネパフェナク 0.1%	6	6	100.0
	プラセボ	6	6	100.0
3128	ネパフェナク 0.1%	4	4	100.0
	プラセボ	4	2	50.0
3368	ネパフェナク 0.1%	3	1	33.3
	プラセボ	2	2	100.0
3546	ネパフェナク 0.1%	6	6	100.0
	プラセボ	6	5	83.3
3839	ネパフェナク 0.1%	6	5	83.3
	プラセボ	5	5	100.0
3844	ネパフェナク 0.1%	7	7	100.0
	プラセボ	8	8	100.0
4526	ネパフェナク 0.1%	8	7	87.5
	プラセボ	8	4	50.0
4528	ネパフェナク 0.1%	3	3	100.0
	プラセボ	3	3	100.0
4564	ネパフェナク 0.1%	8	8	100.0
	プラセボ	8	7	87.5

Cochran-Mantel-Haenszel 検定 : $p = 0.0021$

(5) 海外プラセボ対照試験 (C-11* 試験)

1) セルスコアの変化量

施設別のセルスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3.3.3.2-18 に示す。

表 2.7.3.3.3.2-18 施設別のセルスコアの変化量 (ITT)

施設番号	投与群		ベースライン	術後 4 日目	術後 8 日目	術後 15 日目
479	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	平均値	2.7	-0.3	-1.0	-1.7
		標準偏差	0.6	0.6	1.0	1.2
		例数	3	3	3	3
		最小値	2	-1	-2	-3
		最大値	3	0	0	-1
	プラセボ	平均値	2.7	-0.3	-0.7	-0.5
		標準偏差	0.6	0.6	0.6	0.7
		例数	3	3	3	2
		最小値	2	-1	-1	-1
		最大値	3	0	0	0
770	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	平均値	2.7	-0.3	-0.7	-1.0
		標準偏差	0.6	0.6	1.2	1.0
		例数	3	3	3	3
		最小値	2	-1	-2	-2
		最大値	3	0	0	0
	プラセボ	平均値	3.0	-1.5	-	-
		標準偏差	0.0	0.7	-	-
		例数	2	2	0	0
		最小値	3	-2	-	-
		最大値	3	-1	-	-
847	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	平均値	2.2	-1.4	-1.4	-2.3
		標準偏差	0.4	0.9	1.5	0.5
		例数	5	5	5	4
		最小値	2	-2	-3	-3
		最大値	3	0	1	-2
	プラセボ	平均値	2.4	-0.6	-1.0	-2.0
		標準偏差	0.5	1.1	1.4	0.0
		例数	5	5	4	2
		最小値	2	-2	-2	-2
		最大値	3	1	1	-2
1076	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	平均値	3.8	-0.5	-1.5	-1.5
		標準偏差	0.5	0.6	1.3	1.3
		例数	4	4	4	4
		最小値	3	-1	-3	-3
		最大値	4	0	0	0
	プラセボ	平均値	4.0	-1.0	0.0	-1.0
		標準偏差	0.0	1.0	0.0	0.0
		例数	3	3	3	3
		最小値	4	-2	0	-1
		最大値	4	0	0	-1

表 2.7.3.3.3.2-18 施設別のセルスコアの変化量 (ITT) (続き)

施設番号	投与群		ベースライン	術後 4 日目	術後 8 日目	術後 15 日目
1204	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	平均値	3.5	-1.0	-3.0	-3.0
		標準偏差	0.7	-	-	1.4
		例数	2	1	1	2
		最小値	3	-1	-3	-4
		最大値	4	-1	-3	-2
	プラセボ	平均値	2.7	-0.7	0.0	-1.0
		標準偏差	0.6	0.6	0.0	0.0
		例数	3	3	3	2
		最小値	2	-1	0	-1
		最大値	3	0	0	-1
1253	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	平均値	2.0	-1.5	-2.0	-1.5
		標準偏差	0.0	0.7	0.0	0.7
		例数	2	2	2	2
		最小値	2	-2	-2	-2
		最大値	2	-1	-2	-1
	プラセボ	平均値	2.0	-2.0	-1.5	-1.0
		標準偏差	0.0	0.0	0.7	0.0
		例数	2	2	2	2
		最小値	2	-2	-2	-1
		最大値	2	-2	-1	-1
1254	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	平均値	2.0	-1.2	-0.8	-1.2
		標準偏差	0.0	0.8	0.4	0.4
		例数	5	5	5	5
		最小値	2	-2	-1	-2
		最大値	2	0	0	-1
	プラセボ	平均値	1.8	-0.6	-1.4	-1.2
		標準偏差	0.4	0.9	0.5	0.4
		例数	5	5	5	5
		最小値	1	-2	-2	-2
		最大値	2	0	-1	-1
1403	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	平均値	1.8	-0.6	-1.4	-1.4
		標準偏差	0.4	0.5	0.9	0.5
		例数	5	5	5	5
		最小値	1	-1	-2	-2
		最大値	2	0	0	-1
	プラセボ	平均値	2.2	-0.8	-1.0	-2.0
		標準偏差	0.4	0.8	0.7	0.7
		例数	5	5	5	5
		最小値	2	-2	-2	-3
		最大値	3	0	0	-1

表 2.7.3.3.3.2-18 施設別のセルスコアの変化量 (ITT) (続き)

施設番号	投与群		ベースライン	術後 4 日目	術後 8 日目	術後 15 日目
1434	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	平均値	2.7	-1.3	-0.7	-1.7
		標準偏差	0.6	1.2	0.6	0.6
		例数	3	3	3	3
		最小値	2	-2	-1	-2
		最大値	3	0	0	-1
	プラセボ	平均値	2.5	-0.5	0.0	-1.3
		標準偏差	0.6	0.6	0.8	1.0
		例数	4	4	4	4
		最小値	2	-1	-1	-2
		最大値	3	0	1	0
1499	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	平均値	2.4	-0.4	-1.1	-1.8
		標準偏差	0.5	1.2	0.4	1.0
		例数	8	8	7	6
		最小値	2	-2	-2	-3
		最大値	3	2	-1	0
	プラセボ	平均値	2.6	-0.8	-1.4	-1.6
		標準偏差	0.5	1.3	1.4	0.9
		例数	8	8	8	8
		最小値	2	-2	-3	-3
		最大値	3	1	1	0
1782	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	平均値	2.9	-0.7	-1.4	-2.0
		標準偏差	0.4	0.5	0.8	0.8
		例数	7	7	7	7
		最小値	2	-1	-2	-3
		最大値	3	0	0	-1
	プラセボ	平均値	3.1	-0.9	-1.4	-2.0
		標準偏差	0.4	0.6	0.7	0.5
		例数	8	8	8	8
		最小値	3	-2	-2	-3
		最大値	4	0	0	-1
1806	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	平均値	4.0	-0.3	-0.9	-1.8
		標準偏差	0.0	0.6	0.8	1.0
		例数	14	14	14	13
		最小値	4	-2	-2	-3
		最大値	4	0	0	0
	プラセボ	平均値	4.0	-0.2	-0.8	-1.2
		標準偏差	0.0	0.4	0.8	0.4
		例数	14	14	13	6
		最小値	4	-1	-2	-2
		最大値	4	0	0	-1

表 2.7.3.3.2-18 施設別のセルスコアの変化量 (ITT) (続き)

施設番号	投与群		ベースライン	術後 4 日目	術後 8 日目	術後 15 日目
1908	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	平均値	2.0	-0.5	-1.0	-2.0
		標準偏差	0.0	0.7	1.4	0.0
		例数	2	2	2	2
		最小値	2	-1	-2	-2
		最大値	2	0	0	-2
	プラセボ	平均値	2.0	-1.0	-1.5	-1.0
		標準偏差	0.0	0.0	0.7	1.4
		例数	2	2	2	2
		最小値	2	-1	-2	-2
		最大値	2	-1	-1	0
1971	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	平均値	3.0	-0.3	-0.7	-1.2
		標準偏差	0.0	0.8	0.8	1.2
		例数	6	6	6	6
		最小値	3	-1	-2	-3
		最大値	3	1	0	0
	プラセボ	平均値	3.2	0.0	-0.3	-0.5
		標準偏差	0.4	0.6	0.5	0.6
		例数	6	6	4	4
		最小値	3	-1	-1	-1
		最大値	4	1	0	0
2043	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	平均値	4.0	-1.0	-1.0	-3.0
		標準偏差	-	-	-	-
		例数	1	1	1	1
		最小値	4	-1	-1	-3
		最大値	4	-1	-1	-3
	プラセボ	平均値	3.5	-0.5	-1.0	-1.5
		標準偏差	0.7	0.7	0.0	0.7
		例数	2	2	2	2
		最小値	3	-1	-1	-2
		最大値	4	0	-1	-1

2) フレアスコアの変化量

施設別のフレアスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3.3.2-19 に示す。

表 2.7.3.3.2-19 施設別のフレアスコアの変化量 (ITT)

施設番号	投与群		ベースライン	術後 4 日目	術後 8 日目	術後 15 日目
479	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	平均値	2.3	-1.0	-1.7	-2.0
		標準偏差	0.6	0.0	0.6	0.0
		例数	3	3	3	3
		最小値	2	-1	-2	-2
		最大値	3	-1	-1	-2
	プラセボ	平均値	2.0	-0.3	-0.7	-1.0
		標準偏差	0.0	0.6	0.6	0.0
		例数	3	3	3	2
		最小値	2	-1	-1	-1
		最大値	2	0	0	-1

表 2.7.3.3.3.2-19 施設別のフレアスコアの変化量 (ITT) (続き)

施設番号	投与群		ベースライン	術後 4 日目	術後 8 日目	術後 15 日目
770	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	平均値	2.0	-1.3	-1.7	-2.0
		標準偏差	0.0	0.6	0.6	0.0
		例数	3	3	3	3
		最小値	2	-2	-2	-2
		最大値	2	-1	-1	-2
	プラセボ	平均値	2.0	-0.5	-	-
		標準偏差	0.0	0.7	-	-
		例数	2	2	0	0
		最小値	2	-1	-	-
		最大値	2	0	-	-
847	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	平均値	2.0	-1.8	-1.6	-2.0
		標準偏差	0.0	0.4	0.9	0.0
		例数	5	5	5	4
		最小値	2	-2	-2	-2
		最大値	2	-1	0	-2
	プラセボ	平均値	2.0	-0.6	-1.0	-1.5
		標準偏差	0.0	0.9	1.4	0.7
		例数	5	5	4	2
		最小値	2	-1	-2	-2
		最大値	2	1	1	-1
1076	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	平均値	2.8	-0.8	-1.8	-1.5
		標準偏差	0.5	1.0	0.5	0.6
		例数	4	4	4	4
		最小値	2	-2	-2	-2
		最大値	3	0	-1	-1
	プラセボ	平均値	2.0	0.3	0.3	-0.7
		標準偏差	0.0	0.6	0.6	0.6
		例数	3	3	3	3
		最小値	2	0	0	-1
		最大値	2	1	1	0
1204	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	平均値	2.0	-1.0	-1.0	-2.0
		標準偏差	0.0	-	-	0.0
		例数	2	1	1	2
		最小値	2	-1	-1	-2
		最大値	2	-1	-1	-2
	プラセボ	平均値	2.0	-0.3	-1.0	-1.0
		標準偏差	0.0	0.6	1.0	0.0
		例数	3	3	3	2
		最小値	2	-1	-2	-1
		最大値	2	0	0	-1

表 2.7.3.3.3.2-19 施設別のフレアスコアの変化量 (ITT) (続き)

施設番号	投与群		ベースライン	術後 4 日目	術後 8 日目	術後 15 日目
1253	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	平均値	2.0	-1.0	-2.0	-2.0
		標準偏差	0.0	0.0	0.0	0.0
		例数	2	2	2	2
		最小値	2	-1	-2	-2
		最大値	2	-1	-2	-2
	プラセボ	平均値	2.0	-2.0	-1.5	-1.5
		標準偏差	0.0	0.0	0.7	0.7
		例数	2	2	2	2
		最小値	2	-2	-2	-2
		最大値	2	-2	-1	-1
1254	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	平均値	2.0	-1.6	-1.2	-1.8
		標準偏差	0.0	0.5	0.8	0.4
		例数	5	5	5	5
		最小値	2	-2	-2	-2
		最大値	2	-1	0	-1
	プラセボ	平均値	1.8	-0.8	-1.2	-1.2
		標準偏差	0.4	1.1	0.8	0.8
		例数	5	5	5	5
		最小値	1	-2	-2	-2
		最大値	2	0	0	0
1403	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	平均値	2.0	-1.0	-1.6	-1.4
		標準偏差	0.0	0.0	0.5	0.9
		例数	5	5	5	5
		最小値	2	-1	-2	-2
		最大値	2	-1	-1	0
	プラセボ	平均値	2.0	-0.4	-1.0	-1.4
		標準偏差	0.0	1.1	0.0	0.5
		例数	5	5	5	5
		最小値	2	-2	-1	-2
		最大値	2	1	-1	-1
1434	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	平均値	2.0	-1.0	-1.3	-1.7
		標準偏差	0.0	0.0	0.6	0.6
		例数	3	3	3	3
		最小値	2	-1	-2	-2
		最大値	2	-1	-1	-1
	プラセボ	平均値	2.3	-0.3	-0.5	-1.5
		標準偏差	0.5	0.5	0.6	0.6
		例数	4	4	4	4
		最小値	2	-1	-1	-2
		最大値	3	0	0	-1

表 2.7.3.3.3.2-19 施設別のフレアスコアの変化量 (ITT) (続き)

施設番号	投与群		ベースライン	術後 4 日目	術後 8 日目	術後 15 日目
1499	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	平均値	2.0	-0.9	-1.7	-1.7
		標準偏差	0.0	0.6	0.5	0.5
		例数	8	8	7	6
		最小値	2	-2	-2	-2
		最大値	2	0	-1	-1
	プラセボ	平均値	2.1	-1.3	-1.4	-1.8
		標準偏差	0.4	0.5	0.9	0.9
		例数	8	8	8	8
		最小値	2	-2	-3	-3
		最大値	3	-1	0	0
1782	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	平均値	2.3	-1.1	-1.4	-1.4
		標準偏差	0.5	0.4	0.5	0.5
		例数	7	7	7	7
		最小値	2	-2	-2	-2
		最大値	3	-1	-1	-1
	プラセボ	平均値	2.3	-0.8	-1.1	-1.3
		標準偏差	0.5	0.5	0.6	0.5
		例数	8	8	8	8
		最小値	2	-1	-2	-2
		最大値	3	0	0	-1
1806	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	平均値	2.1	-1.1	-1.1	-1.8
		標準偏差	0.4	0.4	0.4	0.4
		例数	14	14	14	13
		最小値	2	-2	-2	-2
		最大値	3	-1	-1	-1
	プラセボ	平均値	2.0	0.0	0.0	-0.5
		標準偏差	0.0	0.7	0.6	0.5
		例数	14	14	13	6
		最小値	2	-1	-1	-1
		最大値	2	2	1	0
1908	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	平均値	2.0	-0.5	-1.5	-2.0
		標準偏差	0.0	0.7	0.7	0.0
		例数	2	2	2	2
		最小値	2	-1	-2	-2
		最大値	2	0	-1	-2
	プラセボ	平均値	2.0	-1.0	-1.5	-1.0
		標準偏差	0.0	0.0	0.7	0.0
		例数	2	2	2	2
		最小値	2	-1	-2	-1
		最大値	2	-1	-1	-1

表 2.7.3.3.2-19 施設別のフレアスコアの変化量 (ITT) (続き)

施設番号	投与群		ベースライン	術後 4 日目	術後 8 日目	術後 15 日目
1971	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	平均値	2.3	-0.7	-1.2	-1.5
		標準偏差	0.5	0.5	0.8	0.5
		例数	6	6	6	6
		最小値	2	-1	-2	-2
		最大値	3	0	0	-1
	プラセボ	平均値	2.3	0.0	-0.3	-0.8
		標準偏差	0.5	0.6	1.0	0.5
		例数	6	6	4	4
		最小値	2	-1	-1	-1
		最大値	3	1	1	0
2043	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	平均値	3.0	-1.0	-1.0	-2.0
		標準偏差	-	-	-	-
		例数	1	1	1	1
		最小値	3	-1	-1	-2
		最大値	3	-1	-1	-2
	プラセボ	平均値	3.0	-1.0	-1.5	-1.5
		標準偏差	0.0	0.0	0.7	0.7
		例数	2	2	2	2
		最小値	3	-1	-2	-2
		最大値	3	-1	-1	-1

3) 炎症スコアの変化量

施設別の炎症スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3.3.2-20 に示す。

表 2.7.3.3.2-20 施設別の炎症スコアの変化量 (ITT)

施設番号	投与群		ベースライン	術後 4 日目	術後 8 日目	術後 15 日目
479	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	平均値	5.0	-1.3	-2.7	-3.7
		標準偏差	1.0	0.6	1.2	1.2
		例数	3	3	3	3
		最小値	4	-2	-4	-5
		最大値	6	-1	-2	-3
	プラセボ	平均値	4.7	-0.7	-1.3	-1.5
		標準偏差	0.6	0.6	0.6	0.7
		例数	3	3	3	2
		最小値	4	-1	-2	-2
		最大値	5	0	-1	-1
770	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	平均値	4.7	-1.7	-2.3	-3.0
		標準偏差	0.6	1.2	0.6	1.0
		例数	3	3	3	3
		最小値	4	-3	-3	-4
		最大値	5	-1	-2	-2
	プラセボ	平均値	5.0	-2.0	-	-
		標準偏差	0.0	1.4	-	-
		例数	2	2	0	0
		最小値	5	-3	-	-
		最大値	5	-1	-	-

表 2.7.3.3.3.2-20 施設別の炎症スコアの変化量 (ITT) (続き)

施設番号	投与群		ベースライン	術後 4 日目	術後 8 日目	術後 15 日目
847	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	平均値	4.2	-3.2	-3.0	-4.3
		標準偏差	0.4	1.1	2.3	0.5
		例数	5	5	5	4
		最小値	4	-4	-5	-5
		最大値	5	-2	1	-4
	プラセボ	平均値	4.4	-1.2	-2.0	-3.5
		標準偏差	0.5	1.9	2.7	0.7
		例数	5	5	4	2
		最小値	4	-3	-4	-4
		最大値	5	2	2	-3
1076	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	平均値	6.5	-1.3	-3.3	-3.0
		標準偏差	0.6	1.0	1.3	1.8
		例数	4	4	4	4
		最小値	6	-2	-5	-5
		最大値	7	0	-2	-1
	プラセボ	平均値	6.0	-0.7	0.3	-1.7
		標準偏差	0.0	0.6	0.6	0.6
		例数	3	3	3	3
		最小値	6	-1	0	-2
		最大値	6	0	1	-1
1204	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	平均値	5.5	-2.0	-4.0	-5.0
		標準偏差	0.7	-	-	1.4
		例数	2	1	1	2
		最小値	5	-2	-4	-6
		最大値	6	-2	-4	-4
	プラセボ	平均値	4.7	-1.0	-1.0	-2.0
		標準偏差	0.6	1.0	1.0	0.0
		例数	3	3	3	2
		最小値	4	-2	-2	-2
		最大値	5	0	0	-2
1253	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	平均値	4.0	-2.5	-4.0	-3.5
		標準偏差	0.0	0.7	0.0	0.7
		例数	2	2	2	2
		最小値	4	-3	-4	-4
		最大値	4	-2	-4	-3
	プラセボ	平均値	4.0	-4.0	-3.0	-2.5
		標準偏差	0.0	0.0	1.4	0.7
		例数	2	2	2	2
		最小値	4	-4	-4	-3
		最大値	4	-4	-2	-2

表 2.7.3.3.3.2-20 施設別の炎症スコアの変化量 (ITT) (続き)

施設番号	投与群		ベースライン	術後 4 日目	術後 8 日目	術後 15 日目
1254	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	平均値	4.0	-2.8	-2.0	-3.0
		標準偏差	0.0	1.3	1.2	0.7
		例数	5	5	5	5
		最小値	4	-4	-3	-4
		最大値	4	-1	0	-2
	プラセボ	平均値	3.6	-1.4	-2.6	-2.4
		標準偏差	0.9	1.9	1.3	1.1
		例数	5	5	5	5
		最小値	2	-4	-4	-4
		最大値	4	0	-1	-1
1403	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	平均値	3.8	-1.6	-3.0	-2.8
		標準偏差	0.4	0.5	1.4	1.3
		例数	5	5	5	5
		最小値	3	-2	-4	-4
		最大値	4	-1	-1	-1
	プラセボ	平均値	4.2	-1.2	-2.0	-3.4
		標準偏差	0.4	1.6	0.7	1.1
		例数	5	5	5	5
		最小値	4	-3	-3	-5
		最大値	5	0	-1	-2
1434	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	平均値	4.7	-2.3	-2.0	-3.3
		標準偏差	0.6	1.2	0.0	0.6
		例数	3	3	3	3
		最小値	4	-3	-2	-4
		最大値	5	-1	-2	-3
	プラセボ	平均値	4.8	-0.8	-0.5	-2.8
		標準偏差	0.5	1.0	1.0	1.0
		例数	4	4	4	4
		最小値	4	-2	-2	-4
		最大値	5	0	0	-2
1499	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	平均値	4.4	-1.3	-2.9	-3.5
		標準偏差	0.5	1.5	0.4	1.4
		例数	8	8	7	6
		最小値	4	-3	-3	-5
		最大値	5	2	-2	-1
	プラセボ	平均値	4.8	-2.0	-2.8	-3.4
		標準偏差	0.7	1.5	2.1	1.7
		例数	8	8	8	8
		最小値	4	-4	-5	-5
		最大値	6	0	0	0

表 2.7.3.3.3.2-20 施設別の炎症スコアの変化量 (ITT) (続き)

施設番号	投与群		ベースライン	術後 4 日目	術後 8 日目	術後 15 日目
1782	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	平均値	5.1	-1.9	-2.9	-3.4
		標準偏差	0.7	0.7	1.1	1.1
		例数	7	7	7	7
		最小値	4	-3	-4	-5
		最大値	6	-1	-1	-2
	プラセボ	平均値	5.4	-1.6	-2.5	-3.3
		標準偏差	0.7	0.9	1.2	0.7
		例数	8	8	8	8
		最小値	5	-3	-4	-4
		最大値	7	0	-1	-2
1806	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	平均値	6.1	-1.4	-2.0	-3.6
		標準偏差	0.4	0.6	0.7	1.3
		例数	14	14	14	13
		最小値	6	-3	-3	-5
		最大値	7	-1	-1	-1
	プラセボ	平均値	6.0	-0.2	-0.8	-1.7
		標準偏差	0.0	0.8	1.2	0.8
		例数	14	14	13	6
		最小値	6	-1	-2	-3
		最大値	6	2	1	-1
1908	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	平均値	4.0	-1.0	-2.5	-4.0
		標準偏差	0.0	1.4	2.1	0.0
		例数	2	2	2	2
		最小値	4	-2	-4	-4
		最大値	4	0	-1	-4
	プラセボ	平均値	4.0	-2.0	-3.0	-2.0
		標準偏差	0.0	0.0	1.4	1.4
		例数	2	2	2	2
		最小値	4	-2	-4	-3
		最大値	4	-2	-2	-1
1971	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	平均値	5.3	-1.0	-1.8	-2.7
		標準偏差	0.5	1.3	1.0	1.6
		例数	6	6	6	6
		最小値	5	-2	-3	-5
		最大値	6	1	0	-1
	プラセボ	平均値	5.5	0.0	-0.5	-1.3
		標準偏差	0.8	0.9	1.3	1.0
		例数	6	6	4	4
		最小値	5	-1	-2	-2
		最大値	7	1	1	0

表 2.7.3.3.3.2-20 施設別の炎症スコアの変化量 (ITT) (続き)

施設番号	投与群	ベースライン	術後 4 日目	術後 8 日目	術後 15 日目
2043	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	平均値	7.0	-2.0	-2.0
		標準偏差	-	-	-
		例数	1	1	1
		最小値	7	-2	-2
		最大値	7	-2	-2
	プラセボ	平均値	6.5	-1.5	-2.5
		標準偏差	0.7	0.7	0.7
		例数	2	2	2
		最小値	6	-2	-3
		最大値	7	-1	-2

4) 治癒率

施設別の治癒率を表 2.7.3.3.3.2-21 に示す。

表 2.7.3.3.3.2-21 施設別の治癒率 (ITT)

施設番号	投与群	合計	治癒率	
			例数	%
合計	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	70	23	32.9
	プラセボ	72	13	18.1
479	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	3	1	33.3
	プラセボ	3	0	0.0
770	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	3	0	0.0
	プラセボ	2	0	0.0
847	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	5	5	100.0
	プラセボ	5	1	20.0
1076	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	4	0	0.0
	プラセボ	3	0	0.0
1204	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	2	1	50.0
	プラセボ	3	0	0.0
1253	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	2	2	100.0
	プラセボ	2	2	100.0
1254	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	5	3	60.0
	プラセボ	5	4	80.0
1403	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	5	4	80.0
	プラセボ	5	2	40.0
1434	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	3	0	0.0
	プラセボ	4	1	25.0
1499	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	8	3	37.5
	プラセボ	8	2	25.0
1782	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	7	1	14.3
	プラセボ	8	0	0.0
1806	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	14	0	0.0
	プラセボ	14	0	0.0
1908	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	2	2	100.0
	プラセボ	2	1	50.0

表 2.7.3.3.3.2-21 施設別の治癒率（ITT）（続き）

施設番号	投与群	合計	治癒率	
			例数	%
1971	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	6	1	16.7
	プラセボ	6	0	0.0
2043	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	1	0	0.0
	プラセボ	2	0	0.0

(6) 海外プラセボ対照試験（C-09* 試験）

1) セルスコアの変化量

施設別のセルスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3.3.3.2-22 に示す。

表 2.7.3.3.3.2-22 施設別のセルスコアの変化量（ITT）

施設番号	投与群		ベースライン	術後 4 日目	術後 8 日目	術後 15 日目
847	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	平均値	2.0	-0.3	-1.7	-2.0
		標準偏差	0.0	1.5	0.6	0.0
		例数	3	3	3	3
		最小値	2	-2	-2	-2
		最大値	2	1	-1	-2
	プラセボ	平均値	3.0	-1.3	-0.7	-0.7
		標準偏差	1.0	1.2	1.5	1.5
		例数	3	3	3	3
		最小値	2	-2	-2	-2
		最大値	4	0	1	1
970	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	平均値	2.5	-0.2	-1.3	-1.8
		標準偏差	0.8	0.4	0.5	1.0
		例数	6	6	6	6
		最小値	2	-1	-2	-3
		最大値	4	0	-1	-1
	プラセボ	平均値	2.7	0.5	0.3	0.2
		標準偏差	0.8	0.5	1.0	1.0
		例数	6	6	6	6
		最小値	2	0	-1	-1
		最大値	4	1	1	1
1007	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	平均値	2.3	-0.5	-1.2	-1.5
		標準偏差	0.5	0.5	0.8	0.5
		例数	6	6	6	6
		最小値	2	-1	-2	-2
		最大値	3	0	0	-1
	プラセボ	平均値	2.8	-0.5	-0.3	-0.2
		標準偏差	0.4	0.5	1.0	0.8
		例数	6	6	6	6
		最小値	2	-1	-2	-1
		最大値	3	0	1	1

表 2.7.3.3.3.2-22 施設別のセルスコアの変化量 (ITT) (続き)

施設番号	投与群		ベースライン	術後 4 日目	術後 8 日目	術後 15 日目
1229	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	平均値	2.0	0.0	0.0	-1.0
		標準偏差	0.0	0.0	0.0	0.0
		例数	2	2	2	2
		最小値	2	0	0	-1
		最大値	2	0	0	-1
	プラセボ	平均値	2.0	-1.0	-1.0	-1.5
		標準偏差	0.0	1.4	1.4	0.7
		例数	2	2	2	2
		最小値	2	-2	-2	-2
		最大値	2	0	0	-1
1300	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	平均値	2.0	0.0	0.0	-1.0
		標準偏差	0.0	1.4	-	0.0
		例数	2	2	1	2
		最小値	2	-1	0	-1
		最大値	2	1	0	-1
	プラセボ	平均値	2.0	0.0	-0.5	0.0
		標準偏差	0.0	0.0	0.7	0.0
		例数	2	2	2	2
		最小値	2	0	-1	0
		最大値	2	0	0	0
1405	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	平均値	2.7	-0.2	-1.0	-1.0
		標準偏差	0.8	0.4	0.6	0.6
		例数	6	6	6	6
		最小値	2	-1	-2	-2
		最大値	4	0	0	0
	プラセボ	平均値	2.8	0.2	-0.3	-0.3
		標準偏差	0.8	0.4	0.5	0.5
		例数	6	6	6	6
		最小値	2	0	-1	-1
		最大値	4	1	0	0
1499	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	平均値	2.5	0.0	-1.0	-0.8
		標準偏差	0.6	0.0	0.8	0.5
		例数	4	4	4	4
		最小値	2	0	-2	-1
		最大値	3	0	0	0
	プラセボ	平均値	3.0	-1.7	-2.0	-2.3
		標準偏差	1.0	0.6	1.0	0.6
		例数	3	3	3	3
		最小値	2	-2	-3	-3
		最大値	4	-1	-1	-2

表 2.7.3.3.2-22 施設別のセルスコアの変化量 (ITT) (続き)

施設番号	投与群		ベースライン	術後 4 日目	術後 8 日目	術後 15 日目
1806	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	平均値	4.0	-0.2	-0.8	-1.8
		標準偏差	0.0	0.4	1.2	0.8
		例数	6	5	6	6
		最小値	4	-1	-3	-3
		最大値	4	0	0	-1
	プラセボ	平均値	3.8	-0.3	-0.5	-0.8
		標準偏差	0.4	0.5	0.5	0.4
		例数	6	6	6	6
		最小値	3	-1	-1	-1
		最大値	4	0	0	0
1971	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	平均値	3.4	-0.4	-0.6	-0.8
		標準偏差	0.5	0.5	0.9	0.8
		例数	5	5	5	5
		最小値	3	-1	-2	-2
		最大値	4	0	0	0
	プラセボ	平均値	3.2	-0.2	-1.0	-1.0
		標準偏差	0.4	0.8	0.7	0.7
		例数	5	5	5	5
		最小値	3	-1	-2	-2
		最大値	4	1	0	0

2) フレアスコアの変化量

施設別のフレアスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3.3.2-23 に示す。

表 2.7.3.3.2-23 施設別のフレアスコアの変化量 (ITT)

施設番号	投与群		ベースライン	術後 4 日目	術後 8 日目	術後 15 日目
847	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	平均値	2.0	-1.7	-1.7	-2.0
		標準偏差	0.0	0.6	0.6	0.0
		例数	3	3	3	3
		最小値	2	-2	-2	-2
		最大値	2	-1	-1	-2
	プラセボ	平均値	1.7	-1.0	1.0	0.7
		標準偏差	0.6	0.0	2.0	2.5
		例数	3	3	3	3
		最小値	1	-1	-1	-2
		最大値	2	-1	3	3
970	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	平均値	2.2	-1.0	-2.0	-2.0
		標準偏差	0.4	0.0	0.0	0.0
		例数	6	6	6	6
		最小値	2	-1	-2	-2
		最大値	3	-1	-2	-2
	プラセボ	平均値	2.2	-0.2	0.2	0.3
		標準偏差	0.4	0.8	0.8	0.5
		例数	6	6	6	6
		最小値	2	-1	-1	0
		最大値	3	1	1	1

表 2.7.3.3.3.2-23 施設別のフレアスコアの変化量 (ITT) (続き)

施設番号	投与群		ベースライン	術後 4 日目	術後 8 日目	術後 15 日目
1007	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	平均値	2.0	-0.7	-1.2	-1.7
		標準偏差	0.0	0.5	1.0	0.5
		例数	6	6	6	6
		最小値	2	-1	-2	-2
		最大値	2	0	0	-1
	プラセボ	平均値	2.2	0.0	-0.5	-0.5
		標準偏差	0.4	0.6	0.8	0.8
		例数	6	6	6	6
		最小値	2	-1	-1	-1
		最大値	3	1	1	1
1229	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	平均値	2.0	-0.5	-1.0	-1.5
		標準偏差	0.0	0.7	0.0	0.7
		例数	2	2	2	2
		最小値	2	-1	-1	-2
		最大値	2	0	-1	-1
	プラセボ	平均値	2.5	-1.0	-2.0	-2.0
		標準偏差	0.7	0.0	0.0	0.0
		例数	2	2	2	2
		最小値	2	-1	-2	-2
		最大値	3	-1	-2	-2
1300	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	平均値	2.0	-0.5	-1.0	-2.0
		標準偏差	0.0	0.7	-	0.0
		例数	2	2	1	2
		最小値	2	-1	-1	-2
		最大値	2	0	-1	-2
	プラセボ	平均値	2.0	0.0	-1.0	-0.5
		標準偏差	0.0	0.0	1.4	0.7
		例数	2	2	2	2
		最小値	2	0	-2	-1
		最大値	2	0	0	0
1405	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	平均値	2.2	0.2	-0.5	-1.2
		標準偏差	0.8	0.4	0.5	0.4
		例数	6	6	6	6
		最小値	1	0	-1	-2
		最大値	3	1	0	-1
	プラセボ	平均値	2.3	0.2	-0.3	-0.3
		標準偏差	0.5	0.4	0.5	0.5
		例数	6	6	6	6
		最小値	2	0	-1	-1
		最大値	3	1	0	0

表 2.7.3.3.2-23 施設別のフレアスコアの変化量 (ITT) (続き)

施設番号	投与群		ベースライン	術後 4 日目	術後 8 日目	術後 15 日目
1499	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	平均値	2.0	-1.0	-1.5	-1.0
		標準偏差	0.0	0.0	0.6	0.8
		例数	4	4	4	4
		最小値	2	-1	-2	-2
		最大値	2	-1	-1	0
	プラセボ	平均値	2.0	-1.0	-1.7	-1.3
		標準偏差	0.0	1.0	0.6	0.6
		例数	3	3	3	3
		最小値	2	-2	-2	-2
		最大値	2	0	-1	-1
1806	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	平均値	2.8	-0.4	-1.7	-2.2
		標準偏差	0.4	0.9	1.0	0.8
		例数	6	5	6	6
		最小値	2	-2	-3	-3
		最大値	3	0	0	-1
	プラセボ	平均値	2.8	-0.5	-0.8	-1.5
		標準偏差	0.4	0.8	1.2	0.8
		例数	6	6	6	6
		最小値	2	-2	-3	-2
		最大値	3	0	0	0
1971	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	平均値	2.8	-0.8	-0.8	-1.6
		標準偏差	0.8	0.4	1.1	0.9
		例数	5	5	5	5
		最小値	2	-1	-2	-2
		最大値	4	0	1	0
	プラセボ	平均値	2.4	-0.4	-0.8	-0.6
		標準偏差	0.5	0.5	1.1	0.5
		例数	5	5	5	5
		最小値	2	-1	-2	-1
		最大値	3	0	0	0

3) 炎症スコアの変化量

施設別の炎症スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.3.3.2-24 に示す。

表 2.7.3.3.3.2-24 施設別の炎症スコアの変化量 (ITT)

施設番号	投与群		ベースライン	術後 4 日目	術後 8 日目	術後 15 日目
847	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	平均値	4.0	-2.0	-3.3	-4.0
		標準偏差	0.0	1.7	1.2	0.0
		例数	3	3	3	3
		最小値	4	-4	-4	-4
		最大値	4	-1	-2	-4
	プラセボ	平均値	4.7	-2.3	0.3	0.0
		標準偏差	1.2	1.2	3.2	3.6
		例数	3	3	3	3
		最小値	4	-3	-2	-3
		最大値	6	-1	4	4
970	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	平均値	4.7	-1.2	-3.3	-3.8
		標準偏差	1.2	0.4	0.5	1.0
		例数	6	6	6	6
		最小値	4	-2	-4	-5
		最大値	7	-1	-3	-3
	プラセボ	平均値	4.8	0.3	0.5	0.5
		標準偏差	1.2	1.2	1.6	1.4
		例数	6	6	6	6
		最小値	4	-1	-2	-1
		最大値	7	2	2	2
1007	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	平均値	4.3	-1.2	-2.3	-3.2
		標準偏差	0.5	0.8	1.6	0.8
		例数	6	6	6	6
		最小値	4	-2	-4	-4
		最大値	5	0	0	-2
	プラセボ	平均値	5.0	-0.5	-0.8	-0.7
		標準偏差	0.6	0.8	1.7	1.5
		例数	6	6	6	6
		最小値	4	-1	-3	-2
		最大値	6	1	2	2
1229	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	平均値	4.0	-0.5	-1.0	-2.5
		標準偏差	0.0	0.7	0.0	0.7
		例数	2	2	2	2
		最小値	4	-1	-1	-3
		最大値	4	0	-1	-2
	プラセボ	平均値	4.5	-2.0	-3.0	-3.5
		標準偏差	0.7	1.4	1.4	0.7
		例数	2	2	2	2
		最小値	4	-3	-4	-4
		最大値	5	-1	-2	-3

表 2.7.3.3.3.2-24 施設別の炎症スコアの変化量 (ITT) (続き)

施設番号	投与群		ベースライン	術後 4 日目	術後 8 日目	術後 15 日目
1300	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	平均値	4.0	-0.5	-1.0	-3.0
		標準偏差	0.0	2.1	-	0.0
		例数	2	2	1	2
		最小値	4	-2	-1	-3
		最大値	4	1	-1	-3
	プラセボ	平均値	4.0	0.0	-1.5	-0.5
		標準偏差	0.0	0.0	2.1	0.7
		例数	2	2	2	2
		最小値	4	0	-3	-1
		最大値	4	0	0	0
1405	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	平均値	4.8	0.0	-1.5	-2.2
		標準偏差	1.5	0.6	1.0	1.0
		例数	6	6	6	6
		最小値	3	-1	-3	-4
		最大値	7	1	0	-1
	プラセボ	平均値	5.2	0.3	-0.7	-0.7
		標準偏差	1.2	0.8	0.8	0.8
		例数	6	6	6	6
		最小値	4	0	-2	-2
		最大値	7	2	0	0
1499	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	平均値	4.5	-1.0	-2.5	-1.8
		標準偏差	0.6	0.0	1.3	1.3
		例数	4	4	4	4
		最小値	4	-1	-4	-3
		最大値	5	-1	-1	0
	プラセボ	平均値	5.0	-2.7	-3.7	-3.7
		標準偏差	1.0	1.5	1.5	0.6
		例数	3	3	3	3
		最小値	4	-4	-5	-4
		最大値	6	-1	-2	-3
1806	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	平均値	6.8	-0.6	-2.5	-4.0
		標準偏差	0.4	0.9	1.9	1.3
		例数	6	5	6	6
		最小値	6	-2	-6	-6
		最大値	7	0	-1	-3
	プラセボ	平均値	6.7	-0.8	-1.3	-2.3
		標準偏差	0.8	1.2	1.5	1.2
		例数	6	6	6	6
		最小値	5	-3	-4	-3
		最大値	7	0	0	0

表 2.7.3.3.3.2-24 施設別の炎症スコアの変化量 (ITT) (続き)

施設番号	投与群		ベースライン	術後 4 日目	術後 8 日目	術後 15 日目
1971	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	平均値	6.2	-1.2	-1.4	-2.4
		標準偏差	1.3	0.8	1.5	1.5
		例数	5	5	5	5
		最小値	5	-2	-3	-4
		最大値	8	0	1	0
	プラセボ	平均値	5.6	-0.6	-1.8	-1.6
		標準偏差	0.9	1.1	1.6	1.1
		例数	5	5	5	5
		最小値	5	-2	-4	-3
		最大値	7	1	0	0

4) 治癒率

施設別の治癒率を表 2.7.3.3.3.2-25 に示す。

表 2.7.3.3.3.2-25 施設別の治癒率 (ITT)

施設番号	投与群	合計	治癒率	
			例数	%
合計	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	40	6	15.0
	プラセボ	39	3	7.7
847	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	3	3	100.0
	プラセボ	3	0	0.0
970	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	6	2	33.3
	プラセボ	6	0	0.0
1007	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	6	1	16.7
	プラセボ	6	0	0.0
1229	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	2	0	0.0
	プラセボ	2	1	50.0
1300	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	2	0	0.0
	プラセボ	2	0	0.0
1405	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	6	0	0.0
	プラセボ	6	0	0.0
1499	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	4	0	0.0
	プラセボ	3	2	66.7
1806	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	6	0	0.0
	プラセボ	6	0	0.0
1971	ネパフェナク 0.1% 1 日 4 回	5	0	0.0
	プラセボ	5	0	0.0

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

米国で実施された非臨床試験及び臨床試験の結果を用いて用法・用量の検討を行った。米国における用法・用量の設定を精査し検討した結果、国内においても本剤の用法・用量は0.1%濃度の1回1滴、1日3回であると推測されたため、国内でC-05* 試験によって確認した。

2.7.3.4.1 米国における用法・用量の設定

2.7.3.4.1.1 米国における点眼液濃度の推定

ウサギの炎症モデルを用いた非臨床試験において、炎症に対する点眼液濃度の検討を行った。その結果、ネパフェナク点眼液はプロスタグランジン E₂ (PGE₂) 産生を阻害し、また濃度依存的に血管透過性（タンパク滲出）は抑制され、その作用は0.03%以上でプラトーに達した。(2.6.2.2)

一方、臨床試験で用いられた0.003%から0.03%濃度の点眼液は加速試験において、含量が90%を下回り安定性に問題が認められた。0.1%濃度の点眼液は、加速試験及び長期保存試験において、製剤の安定性が確認された。(2.3.P.2.2.1)

白内障手術患者を対象としたC-11* 試験(5.3.5.1.1)及びC-09* 試験(5.3.5.1.2)で点眼液濃度の検討を行った。セルスコア、フレアスコア及び炎症スコアの変化量は経時的に減少し、プラセボ群と比較して有意な差が認められた。しかし、各濃度群間でのセルスコア、フレアスコア及び炎症スコアの変化量に差は認められなかった(5.3.5.1.1、5.3.5.1.2)。以上の非臨床試験及び臨床試験の結果より、ネパフェナク点眼液の0.003%～0.3%までの有効性は確認されたが、各濃度間での用量反応性に統計学的な差が認められなかったため、安定性を確認した濃度のうち、最も低い0.1%濃度が臨床推奨用量（濃度）であると考えた。

2.7.3.4.1.2 手術前日からの点眼について

手術前日から点眼を開始し、シクロオキシゲナーゼの作用を阻害することで、術中術後の炎症性のプロスタグランジンの合成を阻害することができる。また、非ステロイド性抗炎症剤を術前から点眼することで、術後1日目のフレア値の上昇を軽減できることが報告されている(参考文献36)。以上のことから、本剤の点眼は手術の前日から行うこととした。

2.7.3.4.1.3 米国における点眼回数の推定

ウサギを用いた角膜穿孔モデルにより、炎症効果の持続時間について検討を行った。ネパフェナク点眼液0.1%は点眼15分後より炎症の抑制効果を示し、点眼8時間後でも約50%の抑制率を示した。また、ウサギにネパフェナク点眼液0.1%を単回点眼し、虹彩・毛様体中のPGE₂産生抑制作用を検討した結果、6時間にわたりPGE₂産生を有意に抑制した(2.6.2.2.2)。

白内障手術患者を対象としたC-10* 試験(5.3.5.1.3)で1回、2回、3回群を設け、ネパフェナク点眼液0.1%の至適点眼回数の検討を行った。術後3日目以降のネパフェナク点眼液0.1%の1日3回群はプラセボ群と比較して無効率が低く有意な差が認められた。また、いずれの評価時点においても1日1回群及び2回群と比較して、1日3回点眼群の無効率が最も低かった。術後14日目における治癒率についても1日3回群は高かった。

以上より、本剤の臨床推奨用法は1日3回であると考えた。

2.7.3.4.1.4 手術日の4回点眼の検討

ウサギを用いた非臨床試験（2.6.2.2.1、2.6.2.3）でネパフェナク点眼液 0.1%を単回点眼した後の虹彩・毛様体内のシクロオキシゲナーゼ阻害作用及び PGE₂ 産生抑制作用を検討した。その結果、いずれに対しても 60 分以内にその作用は最大に達した。また、術前に 1 回追加点眼することで、点眼液の薬効作用が最大に達したときに手術を行うことができ、効果的であると考えたため手術日は 4 回点眼することとした。

2.7.3.4.1.5 米国における用法・用量の検証

用量設定（C-11*、C-09*）及び用法設定（C-10*）の検討により、0.1%濃度、1日3回を手術前日から点眼し、手術当日のみ4回点眼することが本剤の臨床推奨用法・用量であると推定されたことから、白内障患者を対象にプラセボ点眼液を対照薬として用いた試験として C-12* 試験（5.3.5.1.4）を実施した。ネパフェナク 0.1%群の治癒率及び無痛率は、術後の全ての来院日においてプラセボ群との間に有意な差が認められた。また、術後のセルスコア、フレアスコアの推移及び各来院日における無効率にも有意な差が認められた。以上のように「1日3回、手術の前日から点眼を開始し、手術当日は4回点眼する」の用法・用量における術後炎症及び眼痛についてプラセボ点眼液に対する優越性が検証された。

2.7.3.4.2 国内における用法・用量の設定

米国で実施された薬物動態試験及び臨床試験結果より、国内においても点眼液濃度を 0.1%とし、1日3回、手術前日から点眼を開始し、手術当日は4回点眼することが本剤の臨床推奨用量であると予想された。そこで、国内においてもプラセボ点眼液を対照とした用法・用量の検証試験（C-05*）を行った（5.3.5.1.5）。

白内障手術患者を対象とした C-05* 試験では、治癒率及び眼無痛率を主要な評価項目として評価を行った。治癒率は、術後7日目以降にプラセボ群との間で有意な差が認められた。術後14日目の治癒率は、ネパフェナク 0.1%群が 71.4%（75/105）、プラセボ群が 28.6%（30/105）であった。眼無痛率についても有意な差が認められ、ネパフェナク 0.1%群が 96.2%（102/106）、プラセボ群が 67.6%（71/105）であった。この結果より、本剤の用法・用量は「通常、手術前日より、1回1滴、1日3回点眼する。但し、手術日は1日4回点眼する。」であると考えられた。

白内障手術以外の眼科手術（C-07*）に対しても、術後炎症及び眼痛に対する効果を確認するため、内眼手術及びレーザー手術患者を対象に有効性を検討した。内眼手術に対する治癒率は 79.3%（46/58）、レーザー手術に対する治癒率は 92.5%（49/53）であった。眼無痛率は、内眼手術 86.2%（50/58）、レーザー手術 96.2%（51/53）であった（5.3.5.2.1）。

以上の結果より、内眼手術及びレーザー手術に対しても高い治癒率及び眼無痛率が得られたことから、白内障手術以外の眼科手術による術後炎症及び眼痛に対しても、白内障手術時の用法・用量と同様であると考えられた。

2.7.3.4.3 用法・用量の妥当性（海外および日本における有効性の比較）

表 2.7.3.4.3-1～5 に海外で実施したプラセボ対照試験及び国内試験の治癒率、無効率、無痛率の結果を示す。

海外臨床試験C-11* 試験及びC-09* 試験のネパフェナク 0.1%群の治癒率は各々32.9%、15.0%と他の試験と比較して低かったが、これら2試験はベースライン時（術後1日目）のセルスコア＋フレアスコアが4以上（フレアスコア2以上）の症例を対象にして、術後1日目より投与を開始した試験である。一方、国内試験を含む他の試験は術前に炎症又は眼痛を有する患者（但し、海外で実施されたC-11*、C-09*、C-10* 及びC-12* 試験は眼痛スコア1まで登録可）は除外しており、また手術前日から投与開始した。このように2つの海外臨床試験C-11* 試験及びC-09* 試験では術後に炎症が認められる症例のみエントリーしており、また術前から投与を行っていないことが治癒率の低かった大きな原因と考えられる。

海外臨床試験のC-10* 試験及びC-12* 試験の治癒率及び無効率等の有効性は国内試験（C-05* 試験、C-06* 試験）と比較すると少し低く、また無痛率は海外臨床試験のC-10* 試験の結果は国内試験を含む他の試験に比べて低かった。このように全体的に海外試験成績が国内試験に比べて有効性においてばらつきがみられ、相対的に低い傾向がみられた。さらに5試験（C-10*、C-12*、C-13*、C-05* 及びC-06*）のうち初めに実施されたC-10* 試験の結果が3つの評価項目において最も有効性が低い結果になっており、新しくなるほど有効性が高い結果になっている。さらにプラセボ群も同様に新しい試験ほど有効率が高くなる傾向が認められた。

既に1990年代から海外・日本ともに白内障手術の術式は超音波乳化吸引術（PEA）が普及しており本剤の臨床試験のほとんどはPEAであることから術式による有効性評価への影響はないと考えられる。しかし、無縫合の小切開化、超音波白内障手術装置の進歩による超音波時間の短縮等最近の10年間で白内障の手技は進歩しており（参考文献37）、38）、39）、40）、41）、これらの進歩が術後の炎症、痛みを改善したと考えられ、このことが新しい試験ほど有効率が高くなった一因と考えられる。

このように初期の試験（C-11* 試験及びC-09* 試験）では選択・除外基準が異なり、また術後投与であったことより有効率が低かったと考えられたが、これら2試験においてプラセボを対照に点眼液濃度の検討を行い、0.003%～0.1%までの有効性が確認され、各濃度間で用量反応性に統計学的な差が認められなかった。また、点眼液の安定性試験の結果、0.1%より低い濃度では安定性が保てなかったため、0.1%が臨床推奨用量（濃度）であると考えられた。またC-10* 試験、C-12* 試験及びC-13* 試験において、手技等の進歩により試験間の治癒率、無効率、無痛率等のばらつきが認められるが、いずれの試験においてもプラセボと比較して同様の反応性を示していることから、各試験結果は妥当であると考ええる。

さらに、米国において本剤0.1%1日3回投与における術後炎症及び眼痛についてプラセボに対する優越性が検証され、日本人においても点眼液濃度0.1%、1日3回が本剤の臨床推奨用法・用量であると予想されたため、国内においてもプラセボを対照とした用法・用量の検証試験（C-05* 試験）を行い、治癒率及び眼無痛率においてプラセボに対する優越性が認められたことから、点

眼液濃度 0.1%、1 日 3 回投与が日本人における用法・用量として妥当であると考えた。

表 2.7.3.4.3-1 治癒率

	投与群	点眼回数	合計	治癒率	
				例数	%
C-11* ITT	ネパフェナク 0.1%	4 回/日	70	23	32.9
	プラセボ		72	13	18.1
C-09* ITT	ネパフェナク 0.1%	4 回/日	40	6	15.0
	プラセボ		39	3	7.7

a)C-11* Fisher の正確な検定：p=0.033

併合したネパフェナク群（31.3%：65/208）とプラセボ群（18.1%：13/72）の比較

b)C-09* Fisher の正確な検定：p=0.0420

併合したネパフェナク群（22.9%：36/157）とプラセボ群（7.7%：3/39）の比較

表 2.7.3.4.3-2 治癒率

試験番号	投与群	点眼回数	評価日	治癒率		P 値
				例数	%	
C-10* ITT	ネパフェナク 0.1%	3 回/日	14 日目	26/56	46.4	0.0092 ^{a)}
	プラセボ	1,2,3 回/日		13/58	22.4	
C-12* ITT	ネパフェナク 0.1%	3 回/日	14 日目	152/243	62.6	<0.0001 ^{b)}
	プラセボ			40/233	17.2	
C-13* ITT	ネパフェナク 0.1%	3 回/日	14 日目	58/76	76.3	0.0241 ^{c)}
	プラセボ			45/76	59.2	
C-05* ITT	ネパフェナク 0.1%	3 回/日	14 日目	75/105	71.4	<0.0001 ^{c)}
	プラセボ			30/105	28.6	
C-06* PP	ネパフェナク 0.1%	3 回/日	14 日目	187/226	82.7	0.5736 ^{c)}
	ジクロフェナク			184/228	80.7	

a) 反復測定ロジスティック回帰（SAS GENMOD Procedure）による来院日毎の群間比較

b) Fisher の正確な検定

c) χ^2 検定

表 2.7.3.4.3-3 無効率

試験番号	投与群	点眼回数	合計	無効率	
				例数	%
C-11* ITT	ネパフェナク 0.1%	4 回/日	70	8	11.4
	プラセボ		72	35	48.6
C-09* ITT	ネパフェナク 0.1%	4 回/日	40	4	10.0
	プラセボ		39	14	35.9

a)C-11* Fisher の正確な検定：p<0.0001

併合したネパフェナク群（17.3%：36/208）とプラセボ群（48.6%：35/72）の比較

b)C-09* Fisher の正確な検定：p=0.0001

併合したネパフェナク群（9.6%：15/157）とプラセボ群（35.9%：14/39）の比較

表 2.7.3.4.3-4 無効率

試験番号	投与群	点眼回数	評価日	無効率		P 値
				例数	%	
C-10* ITT	ネパフェナク 0.1%	3 回/日	14 日目	11/56	19.6	<0.0001 ^{a)}
	プラセボ	1,2,3 回/日		35/58	60.3	
C-12* ITT	ネパフェナク 0.1%	3 回/日	14 日目	20/243	8.2	<0.0001 ^{b)}
	プラセボ			142/233	60.9	
C-13* ITT	ネパフェナク 0.1%	3 回/日	28 日目	3/76	3.9	0.0711 ^{d)e)}
	プラセボ			9/76	11.8	
C-05* ITT	ネパフェナク 0.1%	3 回/日	14 日目	2/106	1.9	0.2236 ^{b)}
	プラセボ			9/105	8.6	
C-06* PP	ネパフェナク 0.1%	3 回/日	14 日目	1/226	0.4	1.0000 ^{c)}
	ジクロフェナク			1/228	0.4	

a) ネパフェナク 0.1%各群とプラセボ群の比較 (Fisher の正確な検定)

b) 非線形混合モデルによる来院日毎の群間比較

c) Fisher の正確な検定

d) χ^2 検定

e) ネパフェナク 0.1%群とプラセボ群の比較

表 2.7.3.4.3-5 眼無痛率

試験番号	投与群	点眼回数	評価日	眼無痛率		P 値
				例数	%	
C-10* ITT	ネパフェナク 0.1%	3 回/日	14 日目	43/56	76.8	<0.0001 ^{b)}
	プラセボ	1,2,3 回/日		23/58	39.7	
C-12* ITT	ネパフェナク 0.1%	3 回/日	14 日目	226/243	93.0 ^{a)}	<0.0001 ^{c)}
	プラセボ			105/233	45.1 ^{a)}	
C-13* ITT	ネパフェナク 0.1%	3 回/日	28 日目	71/76	93.4 ^{a)}	0.0033 ^{d)e)}
	プラセボ			58/76	76.3 ^{a)}	
C-05* ITT	ネパフェナク 0.1%	3 回/日	14 日目	102/106	96.2	<0.0001 ^{d)}
	プラセボ			71/105	67.6	
C-06* PP	ネパフェナク 0.1%	3 回/日	14 日目	223/226	98.7	1.0000 ^{b)}
	ジクロフェナク			223/227	98.2	

a) 試験終了時における無痛率

b) Fisher の正確な検定

c) 非線形混合モデルによる来院日毎の群間比較

d) χ^2 検定

e) ネパフェナク 0.1%群とプラセボ群の比較

2.7.3.5 効果の持続性、耐薬性

試験期間中は一定量 (1 日 3 回、手術日のみ 4 回) の点眼しか行っておらず、用量の変更による有効性への影響の検討は行っていない。また、耐薬性、投与終了後の炎症又は他の身体的影響に関する検討は行っていない。

2.7.4 臨床的安全性の概要

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた試験の概略

ネパフェナク点眼液を被験薬とした試験は、国内外において、日本人を対象とした 5 試験及び外国人を対象とした 17 試験の合計 22 試験が実施されている。それらの概略をそれぞれ表 2.7.4.1.1.1-1 及び表 2.7.4.1.1.1-2 に示す。

ネパフェナク点眼液の安全性の評価に際しては、対象被験者、対象疾患の相違を考慮し、各試験を以下のように合計 6 グループに分類し、グループごとに解析を行った。

健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験

- 1) 日本人健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験 (C-01*)
- 2) 外国人健康被験者を対象とした第Ⅰ相の 3 試験 (C-15* 、C-16* 、C-02*)

患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

- 1) 日本人の眼科手術予定患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相の 4 試験（白内障手術予定患者を対象としたC-05* 、C-06* 、C-08* の 3 試験及びその他の眼科手術予定患者を対象としたC-07* ）
- 2) 外国人の白内障手術予定又は施行患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相の 8 試験 (C-11* 、C-09* 、C-10* 、C-12* 、C-14* 、C-13* 、C-04* 、C-24*)

その他の試験

- 1) 外国人の各種黄斑疾患患者を対象とした第Ⅱ相の 4 試験 (C-17* 、C-18* 、C-19* 、C-20*)
- 2) 外国人のエキシマレーザー屈折矯正術予定患者を対象とした第Ⅱ相の 1 試験 (C-21*)

海外においては、ネパフェナク点眼液を白内障手術後の炎症及び眼痛の治療又は防止薬と位置づけて開発が進められ、主に白内障手術患者を対象とした試験が実施されたが、糖尿病黄斑浮腫など白内障手術患者とは異なる患者を対象とした試験も実施された。今般国内で申請したネパフェナク点眼液 0.1%の効能・効果は「眼手術における術後炎症・眼痛」であるが、これら白内障手術患者を対象とした試験以外の試験についても安全性の評価に含めた。この他、外国人健康被験者を対象として ¹⁴C-ネパフェナク懸濁液 0.1%経口投与時の薬物動態を検討したC-03* 試験が実施されているが、ネパフェナク点眼液 0.1%は点眼剤であり、点眼時の安全性について評価することが妥当と考え、経口投与で実施された C-03* 試験のデータは、本項では使用しなかった。なお、C-03* 試験の安全性については 2.7.6 個々の臨床試験のまとめの 2.7.6.1.5 及び第 5 部に添付した総括報告書 (5.3.3.1.5) を参照されたい。

国内においても白内障手術予定患者を対象とした試験を中心に実施し、4 試験のうちの 3 試験は白内障手術予定患者を対象に、1 試験は白内障手術予定患者以外の眼科手術予定患者を対象に実施した。前述のとおり、国内では、白内障手術のみでなく、眼手術における術後炎症及び眼痛を効能・効果とする計画のもとに開発を進めたことから、本項 2.7.4 においては、白内障手術予定

患者を含めた眼科手術予定患者における安全性を評価することが適当であると考え、主に 4 試験を併合した集団、すなわち白内障手術予定患者を含めた眼科手術予定患者の集団における解析結果を示した。

表 2.7.4.1.1.1-1 日本人を対象とした臨床試験の概略

試験番号 試験の種類	試験デザイン	対象	用法・用量・点眼期間	安全性評価 対象症例数	実施期間	実施 施設数
C-01* 第Ⅰ相試験	無作為化 二重遮蔽 プラセボ対照 並行群間比較	18 歳以上の健康被験者	ネパフェナク 0.1%群 1 回 1 滴、1 日 3 回、両眼に 15 日間点眼 ネパフェナク 0.3%群 1 回 1 滴、1 日 3 回、両眼に 15 日間点眼 プラセボ群 1 回 1 滴、1 日 3 回、両眼に 15 日間点眼	8 例 7 例 4 例	20██-20██	1 施設 (米国)
C-05* 第Ⅱ相試験	無作為化 二重遮蔽 プラセボ対照 並行群間比較	20 歳以上の超音波乳化吸引術 による白内障摘出術及び眼内 レンズ挿入術施行予定患者	ネパフェナク 0.1%群 1 回 1 滴、1 日 3 回、手術前日・手術日・術後 14 日間点眼 プラセボ群 1 回 1 滴、1 日 3 回、手術前日・手術日・術後 14 日間点眼	107 例 107 例	20██-20██	11 施設 (国内)
C-06* 第Ⅲ相試験	無作為化 二重遮蔽 実薬対照 並行群間比較	20 歳以上の水晶体再建術及び 眼内レンズ挿入術施行予定患 者	ネパフェナク 0.1%群 1 回 1 滴、1 日 3 回、手術前日・手術日・術後 14 日間点眼 ジクロフェナク 0.1%群 1 回 1 滴、1 日 3 回、手術日・術後 14 日間点眼	235 例 238 例	20██-20██	17 施設 (国内)
C-07* 第Ⅲ相試験	オープン	20 歳以上の眼科手術予定患者	ネパフェナク 0.1%群 1 回 1 滴、1 日 3 回、手術前日・手術日・ 術後 14～28 日間点眼	112 例	20██-20██	9 施設 (国内)
C-08* 第Ⅲ相試験	無作為化 二重遮蔽 実薬対照 並行群間比較	20 歳以上の超音波乳化吸引術 による水晶体再建術及び眼内 レンズ挿入術施行予定患者	ネパフェナク 0.1%群 1 回 1 滴、1 日 3 回、手術前日・手術日・術後 5 週間点眼 フルオロメトロン 0.1%群 1 回 1 滴、1 日 3 回、手術前日・手術日・術後 5 週間点眼	30 例 30 例	20██-20██	1 施設 (国内)

表 2.7.4.1.1.1-2 外国人を対象とした臨床試験の概略

試験番号 試験の種類	試験デザイン	対象	用法・用量・点眼期間	安全性評価 対象症例数	実施期間	実施 施設数
C-02* 第Ⅰ相試験	無作為化 二重遮蔽 プラセボ対照 並行群間比較	18 歳以上の健康被験者	ネパフエナク 0.1%群 1 回 1 滴、1 日 3 回、両眼に 4 日間点眼 プラセボ群 1 回 1 滴、1 日 3 回、両眼に 4 日間点眼	16 例 4 例	20███-20███	1 施設 (米国)
C-15* 第Ⅰ相試験	無作為化 二重遮蔽 4 期クロスオーバー	18 歳以上 75 歳以下の健康被験者	ネパフエナク 0.1% 1 回 1 滴、1 日 1 回点眼 ネパフエナク 0.3% 1 回 1 滴、1 日 1 回点眼 プラセボ 1 回 1 滴、1 日 1 回点眼 ジクロフェナク 0.1% 1 回 1 滴、1 日 1 回点眼	24 例 24 例 24 例 24 例	19███-19███	1 施設 (米国)
C-16* 第Ⅰ相試験	無作為化 二重遮蔽 プラセボ対照 並行群間比較	18 歳以上 65 歳以下の健康被験者	ネパフエナク 0.1%群 1 回 1～2 滴、1 日 4 回、両眼に 14 日間点眼 ネパフエナク 0.3%群 1 回 1～2 滴、1 日 4 回、両眼に 14 日間点眼 プラセボ群 1 回 1～2 滴、1 日 4 回、両眼に 14 日間点眼	10 例 10 例 10 例	19███-19███	1 施設 (米国)
C-03* 第Ⅰ相試験	オープン	19 歳以上の男性健康被験者	¹⁴ C-ネパフエナク懸濁液 0.1% 10mL、1 回経口投与	8 例	20███-20███	1 施設 (米国)
C-04* 第Ⅱ相試験	無作為化 オープン 実薬対照 並行群間比較	18 歳以上の白内障手術施行予定患者	ネパフエナク 0.1%群 1 滴、1 回点眼 ketorolac 0.4%群 1 滴、1 回点眼	25 例 29 例	20███-20███	7 施設 (米国)
C-11* 第Ⅲ相試験	無作為化 二重遮蔽 プラセボ対照 並行群間比較	18 歳以上の白内障摘出術及び 眼内レンズ挿入術施行予定患者 であり、術後 1 日目に炎症を 発現した患者	ネパフエナク 0.03%群 1 回 1 滴、1 日 4 回、術後 14 日間点眼 ネパフエナク 0.1%群 1 回 1 滴、1 日 4 回、術後 14 日間点眼 ネパフエナク 0.3%群 1 回 1 滴、1 日 4 回、術後 14 日間点眼 プラセボ群 1 回 1 滴、1 日 4 回、術後 14 日間点眼	70 例 70 例 68 例 72 例	19███-19███	15 施設 (米国)

表 2.7.4.1.1.1-2 外国人を対象とした臨床試験の概略（続き）

試験番号 試験の種類	試験デザイン	対象	用法・用量・点眼期間	安全性評価 対象症例数	実施期間	実施 施設数
C-09* 第Ⅱ相試験	無作為化 二重遮蔽 プラセボ対照 並行群間比較	18 歳以上の白内障摘出術及び 眼内レンズ挿入術施行予定患 者であり、術後 1 日目に炎症を 発現した患者	ネパフェナク 0.003%群 1 回 1 滴、1 日 4 回、術後 14 日間点眼 ネパフェナク 0.01%群 1 回 1 滴、1 日 4 回、術後 14 日間点眼 ネパフェナク 0.03%群 1 回 1 滴、1 日 4 回、術後 14 日間点眼 ネパフェナク 0.1%群 1 回 1 滴、1 日 4 回、術後 14 日間点眼 プラセボ群 1 回 1 滴、1 日 4 回、術後 14 日間点眼	40 例 41 例 37 例 40 例 39 例	19  19 	9 施設 (米国)
C-10* 第Ⅱ/Ⅲ相試験	無作為化 二重遮蔽 プラセボ対照 並行群間比較	18 歳以上の白内障摘出術及び 眼内レンズ挿入術施行予定患 者	ネパフェナク 0.1% 1 日 1 回群 1 回 1 滴、1 日 1 回、手術前日・手術日・術後 14 日間点眼 ネパフェナク 0.1% 1 日 2 回群 1 回 1 滴、1 日 2 回、手術前日・手術日・術後 14 日間点眼 ネパフェナク 0.1% 1 日 3 回群 1 回 1 滴、1 日 3 回、手術前日・手術日・術後 14 日間点眼 プラセボ群 1 回 1 滴、1 日 1～3 回、手術前日・手術日・術後 14 日間 点眼	50 例 53 例 58 例 59 例	20  20 	10 施設 (米国)
C-12* 第Ⅲ相試験	無作為化 二重遮蔽 プラセボ対照 並行群間比較	18 歳以上の白内障摘出術及び 眼内レンズ挿入術施行予定患 者	ネパフェナク 0.1%群 1 回 1 滴、1 日 3 回、手術前日・手術日・術後 14 日間点眼 プラセボ群 1 回 1 滴、1 日 3 回、手術前日・手術日・術後 14 日間点眼	247 例 240 例	20  20 	21 施設 (米国)
C-14* 第Ⅲ相試験	無作為化 評価者・患者遮蔽 実薬対照 並行群間比較	10 歳以上の白内障摘出術及び 眼内レンズ挿入術施行予定患 者	ネパフェナク 0.1%群 1 回 1 滴、1 日 3 回、手術前日・手術日・術後 14～28 日間 点眼 ketorolac 0.4%群 1 回 1 滴、1 日 4 回、手術前日・手術日・術後 14～28 日間 点眼	133 例 134 例	20  20 	10 施設 (米国)

表 2.7.4.1.1.1-2 外国人を対象とした臨床試験の概略（続き）

試験番号 試験の種類	試験デザイン	対象	用法・用量・点眼期間	安全性評価 対象症例数	実施期間	実施 施設数
C-13* 第Ⅲ相試験	無作為化 評価者・患者遮蔽 実薬・プラセボ対照 並行群間比較	18 歳以上の白内障摘出術及び 眼内レンズ挿入術施行予定患 者	ネパフェナク 0.1%群 1 回 1 滴、1 日 3 回、手術前日・手術日・術後 21 日間点眼 ketorolac 0.5%群 1 回 1 滴、1 日 3 回、手術前日・手術日・術後 21 日間点眼 プラセボ群 1 回 1 滴、1 日 3 回、手術前日・手術日・術後 21 日間点眼	77 例 73 例 77 例	2011-2011	15 施設 (欧州)
C-24* 第Ⅱ相試験	無作為化 二重遮蔽 実薬・プラセボ対照 並行群間比較	10 歳以上の白内障摘出術及び 眼内レンズ挿入術施行予定患 者	ネパフェナク 0.1%群 1 回 1 滴、1 日 4 回、手術前日・手術日・術後 90 日間点眼 ketorolac 0.4%群 1 回 1 滴、1 日 4 回、手術前日・手術日・術後 90 日間点眼 プラセボ群 1 回 1 滴、1 日 4 回、手術前日・手術日・術後 90 日間点眼 補助治療薬として酢酸プレドニゾロン 1%点眼液を 1 回 1 滴、 1 日 4 回、手術日から 2 週間点眼	51 例 50 例 48 例	2011-2011	8 施設 (米国)
C-17* 第Ⅱ相試験	無作為化 二重遮蔽 プラセボ対照 並行群間比較	18 歳以上の白内障手術後の囊 胞様黄斑浮腫を有する患者	ネパフェナク 0.1%群 1 回 1～2 滴、1 日 4 回、8 週間点眼 プラセボ群 1 回 1～2 滴、1 日 4 回、8 週間点眼	1 例 1 例	1999-1999	1 施設 (米国)
C-21* 第Ⅱ相試験	無作為化 二重遮蔽 実薬対照 並行群間比較	18 歳以上のエキシマレーザー 屈折矯正術施行予定患者	ネパフェナク 0.03%群 手術 1 時間前 2 滴、術後 1 時間以内 2 滴、4 時間後 1 滴、 8 時間後 1 滴、1 回 1 滴、1 日 4 回、術後 1 日間 ネパフェナク 0.1%群 手術 1 時間前 2 滴、術後 1 時間以内 2 滴、4 時間後 1 滴、 8 時間後 1 滴、1 回 1 滴、1 日 4 回、術後 1 日間 ジクロフェナク 0.1%群 手術 1 時間前 2 滴、術後 1 時間以内 2 滴、4 時間後 1 滴、 8 時間後 1 滴、1 回 1 滴、1 日 4 回、術後 1 日間	20 例 20 例 20 例	1999-1999	2 施設 (フランス)
C-18* 第Ⅱ相試験	無作為化 二重遮蔽 プラセボ対照 並行群間比較	40 歳以上 80 歳以下の中心窩に 糖尿病黄斑浮腫を有し、ETDRS logMAR 視力 0.3 から 1.3 の患 者	ネパフェナク 0.3%群 1 回 1 滴、1 日 3 回、12 週間点眼 プラセボ群 1 回 1 滴、1 日 3 回、12 週間点眼	13 例 12 例	2011-2011	2 施設 (米国/ カナダ)

表 2.7.4.1.1.1-2 外国人を対象とした臨床試験の概略（続き）

試験番号 試験の種類	試験デザイン	対象	用法・用量・点眼期間	安全性評価 対象症例数	実施期間	実施 施設数
C-19* 第Ⅱ相試験	無作為化 二重遮蔽 プラセボ対照 並行群間比較	40歳以上80歳以下の中心窩に 持続性又は再発性の糖尿病黄 斑浮腫を有し、ETDRS logMAR 視力 0.3 から 1.3 の患者	ネパフェナク 0.3%群 1回1滴、1日3回、3ヵ月間点眼 プラセボ群 1回1滴、1日3回、3ヵ月間点眼	7例 3例	20██-20██	1施設 (米国)
C-20* 第Ⅱ相試験	無作為化 二重遮蔽 プラセボ対照 並行群間比較	18歳以上の光線力学療法が適 応可能な中心窩下脈絡膜新生 血管を有する滲出型加齢黄斑 変性の患者	ネパフェナク 0.3%群 1回1滴、1日3回、6ヵ月間点眼 プラセボ群 1回1滴、1日3回、6ヵ月間点眼	12例 4例	20██-20██	2施設 (米国)

2.7.4.1.1.2 安全性評価項目

国内外の各試験における安全性評価項目を表 2.7.4.1.1.2-1 から表 2.7.4.1.1.2-5 に示す。各表に示した評価項目のほか、全ての試験で有害事象を調査した。有害事象の集計・解析に際しては、MedDRA/J (version 11.0) でコードした基本語 (PT) 及び器官別大分類 (SOC) を用いた。

表 2.7.4.1.1.2-1 日本人及び外国人健康被験者を対象とした第 I 相試験における安全性評価項目

安全性評価項目	試験番号			
	C-15*	C-16*	C-02*	C-01*
視力 logMAR Snellen	○	○	○	○
細隙灯顕微鏡検査				
眼瞼/結膜	○	○	○	○
角膜	○	○	○	○
虹彩/前房	○	○	○	○
水晶体		○	○	○
眼圧		○		○
眼底				
硝子体		○	○	○
視神経		○	○	○
網膜/黄斑/脈絡膜		○	○	○
乳頭蒼白		○		
C/D比			○	○
角膜厚		○		
瞳孔径/瞳孔反射		○		
フルオロセイン角膜染色		○		
身体所見			○	○
心血管系パラメータ				
脈拍数			○	○
収縮期血圧			○	○
拡張期血圧			○	○
臨床検査				
血液学的検査			○	○
血液生化学検査			○	○
尿検査			○	○

表 2.7.4.1.1.2-2 日本人患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験における安全性評価項目

安全性評価項目	試験番号			
	C-05*	C-06*	C-07*	C-08*
視力	○	○	○	○
細隙灯顕微鏡検査				
角膜浮腫	○	○	○	○
球結膜充血	○	○	○	○
結膜浮腫	○	○	○	○
眼圧	○	○	○	○
眼底検査				
視神経	○	○	○	○
網膜/黄斑/脈絡膜	○	○	○	○
心血管系パラメータ				
脈拍数	○		○	
収縮期血圧	○		○	
拡張期血圧	○		○	
臨床検査				
血液学的検査	○		○	
血液生化学検査	○		○	
尿検査	○		○	

表 2.7.4.1.1.2-3 外国人の白内障手術患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験における安全性評価項目

安全性評価項目	試験番号							
	C-11*	C-09*	C-10*	C-12*	C-14*	C-13*	C-04*	C-24*
視力								
logMAR		○	○	○	○	○	○	○
Snellen	○							
細隙灯顕微鏡検査								
眼瞼/結膜							○	
角膜							○	
虹彩/前房							○	
角膜浮腫			○	○	○	○		○
球結膜充血			○	○		○		○
結膜浮腫			○	○	○	○		○
フレア								○
セル								○
眼圧	○	○	○	○	○	○	○	○
眼底検査								
硝子体								
視神経	○	○	○	○	○	○		○
網膜/黄斑/脈絡膜	○	○	○	○	○	○		○
乳頭蒼白	○	○						
C/D比	○	○						
OCT								
網膜厚								○
コントラスト感度								○
フルオレセイン角膜染色								○
曝露期間								○

表 2.7.4.1.1.2-4 外国人の各種黄斑疾患患者を対象とした第Ⅱ相試験における安全性評価項目

安全性評価項目	試験番号			
	C-17*	C-18*	C-19*	C-20*
視力 logMAR Snellen	○		○	○
細隙灯顕微鏡検査				
眼瞼/結膜		○	○	○
角膜	○	○	○	○
虹彩/前房		○	○	○
水晶体		○	○	○
球結膜	○			
セル	○			
フレア	○			
眼圧	○	○	○	○
眼底検査				
硝子体		○	○	○
視神経	○	○	○	○
網膜/黄斑/脈絡膜	○			
乳頭蒼白	○			
C/D比	○			
前部硝子体	○			
後部硝子体	○			
黄斑浮腫	○			
角膜厚		○		
角膜内皮細胞密度		○		
心血管系パラメータ				
脈拍数		○	○	○
収縮期血圧		○	○	○
拡張期血圧		○	○	○
臨床検査				
血液学的検査		○		
血液生化学検査		○		
尿検査		○		

表 2.7.4.1.1.2-5 外国人のエキシマレーザー屈折矯正術患者を対象とした第Ⅱ相試験における安全性評価項目

安全性評価項目	試験番号
	C-21*
視力 Snellen	○
細隙灯顕微鏡検査	
角膜浮腫	○
セル	○
フレア	○
眼底検査	
視神経	○
網膜/黄斑/脈絡膜	○
乳頭蒼白	○
C/D比	○

*新薬承認情報提供時に置き換え

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

(1) 健康被験者を対象とした第 I 相試験

1) 日本人健康被験者を対象とした第 I 相試験

日本人健康被験者を対象とした試験（C-01*）の投与群別の曝露状況を表 2.7.4.1.2-1 に示す。
本試験の投与期間は 15 日間点眼（TID）であったが、中止例はなく、曝露期間は全例 15 日間であった。

表 2.7.4.1.2-1 日本人健康被験者における曝露状況

投与群		評価例数	1-3 日間		4-5 日間		6-9 日間		10-16 日間	
			N	%	N	%	N	%	N	%
合計		19	0	0.0	0	0.0	0	0.0	19	100.0
ネパフェナク 0.1%	TID	8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	8	100.0
ネパフェナク 0.3%	TID	7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	7	100.0
プラセボ	TID	4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	4	100.0

2) 外国人健康被験者を対象とした第 I 相試験

外国人健康被験者を対象とした 3 試験（C-15*、C-16*、C-02*）における投与群別の曝露期間を表 2.7.4.1.2-2 に示す。

国内の申請用量であるネパフェナク 0.1%群の曝露状況は、QD×1 日間 24 例、TID×4 日間 16 例、QID×14 日間 10 例であった。

表 2.7.4.1.2-2 外国人健康被験者における曝露期間

投与群		評価例数	1-3 日間		4-5 日間		6-9 日間		10-16 日間	
			N	%	N	%	N	%	N	%
合計		146	96	65.8	20	13.7	0	0.0	30	20.5
ネパフェナク 0.1%	合計	50	24	48.0	16	32.0	0	0.0	10	20.0
	QD	24	24	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	TID	16	0	0.0	16	100.0	0	0.0	0	0.0
	QID	10	0	0.0	0	0.0	0	0.0	10	100.0
ネパフェナク 0.3%	合計	34	24	70.6	0	0.0	0	0.0	10	29.4
	QD	24	24	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	QID	10	0	0.0	0	0.0	0	0.0	10	100.0
ジクロフェナク 0.1%	QD	24	24	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
プラセボ	合計	38	24	63.2	4	10.5	0	0.0	10	26.3
	QD	24	24	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	TID	4	0	0.0	4	100.0	0	0.0	0	0.0
	QID	10	0	0.0	0	0.0	0	0.0	10	100.0

(2) 患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

1) 日本人の眼科手術予定患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

日本人の眼科手術予定患者を対象とした4試験（C-05*、C-06*、C-07*、C-08*）における投与群別の曝露期間を表 2.7.4.1.2-3 に示す。

国内におけるネパフェナク 0.1%群の点眼回数は、TID のみであった。ネパフェナク 0.1%群の安全性評価対象例数は 484 例であり、曝露状況は、1-3 日間 14 例（2.9%）、6-9 日間 3 例（0.6%）、10-16 日間 299 例（61.8%）、17-30 日間 126 例（26.0%）、31-60 日間 42 例（8.7%）であった。

表 2.7.4.1.2-3 日本人の眼科手術患者における曝露期間

投与群		評価 例数	1-3 日間		4-5 日間		6-9 日間		10-16 日間		17-30 日間		31-60 日間	
			N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
合計		859	23	2.7	8	0.9	22	2.6	578	67.3	160	18.6	68	7.9
ネパフェナク 0.1%	TID	484	14	2.9	0	0.0	3	0.6	299	61.8	126	26.0	42	8.7
ジクロフェナク 0.1%	TID	238	4	1.7	0	0.0	2	0.8	211	88.7	21	8.8	0	0.0
フルオロメトロン 0.1%	TID	30	2	6.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	6.7	26	86.7
プラセボ	TID	107	3	2.8	8	7.5	17	15.9	68	63.6	11	10.3	0	0.0

2) 外国人の白内障手術予定又は施行患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

外国人の白内障手術予定又は施行患者を対象とした8試験（C-11*、C-09*、C-10*、C-12*、C-14*、C-13*、C-04*、C-24*）における投与群別の曝露期間を表 2.7.4.1.2-4 に示す。

ネパフェナク 0.1%群の安全性評価対象例数は 804 例であった。点眼回数別の内訳は、QD 75 例、BID 53 例、TID 515 例、QID 161 例であり、TID の症例数が最も多く、曝露期間は最長で 92 日間（C-24* の治験実施計画書上の投与期間）であった。

表 2.7.4.1.2-4 外国人の白内障手術患者における曝露期間

投与群		評価 例数	1-3 日間		4-5 日間		6-9 日間		10-16 日間		17-30 日間		31-60 日間		61-90 日間		91-180 日間	
			N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
合計		1881	197	10.5	76	4.0	97	5.2	793	42.2	567	30.1	15	0.8	43	2.3	93	4.9
ネパフエナク 0.003%	QID	40	0	0.0	0	0.0	2	5.0	38	95.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ネパフエナク 0.01%	QID	41	0	0.0	0	0.0	2	4.9	39	95.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ネパフエナク 0.03%	QID	107	2	1.9	0	0.0	2	1.9	97	90.7	6	5.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ネパフエナク 0.1%	合計	804	78	9.7	17	2.1	12	1.5	340	42.3	303	37.7	5	0.6	18	2.2	31	3.9
	QD	75	37	49.3	6	8.0	1	1.3	31	41.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	BID	53	12	22.6	4	7.5	3	5.7	33	62.3	1	1.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	TID	515	29	5.6	6	1.2	6	1.2	176	34.2	293	56.9	5	1.0	0	0.0	0	0.0
	QID	161	0	0.0	1	0.6	2	1.2	100	62.1	9	5.6	0	0.0	18	11.2	31	19.3
ネパフエナク 0.3%	QID	68	0	0.0	1	1.5	3	4.4	63	92.6	1	1.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ketorolac 0.4%	合計	213	30	14.1	3	1.4	3	1.4	46	21.6	78	36.6	7	3.3	14	6.6	32	15.0
	QD	29	29	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	QID	184	1	0.5	3	1.6	3	1.6	46	25.0	78	42.4	7	3.8	14	7.6	32	17.4
ketorolac 0.5%	TID	73	1	1.4	0	0.0	1	1.4	2	2.7	68	93.2	1	1.4	0	0.0	0	0.0
プラセボ	合計	535	86	16.1	55	10.3	72	13.5	168	31.4	111	20.7	2	0.4	11	2.1	30	5.6
	QD	19	6	31.6	3	15.8	1	5.3	9	47.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	BID	21	5	23.8	4	19.0	1	4.8	11	52.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	TID	336	70	20.8	45	13.4	52	15.5	63	18.8	106	31.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	QID	159	5	3.1	3	1.9	18	11.3	85	53.5	5	3.1	2	1.3	11	6.9	30	18.9

(3) その他の試験

1) 外国人の各種黄斑疾患患者を対象とした第Ⅱ相試験

外国人の各種黄斑疾患患者を対象とした試験（C-17*、C-18*、C-19*、C-20*）における投与群別の曝露期間を表 2.7.4.1.2-5 に示す。

これらの試験においては、ネパフェナク点眼液 0.1%（QID）及び 0.3%（TID）が用いられたが、ネパフェナク 0.1%群の症例数は 1 例のみであり、0.3%群の症例数は 32 例であった。

C-20* 試験はネパフェナク点眼液の試験の中で最も長い投与期間となる 6 ヶ月の試験であり、これら 4 試験の集団には、ネパフェナク点眼液 0.3%の曝露期間が 180 日間を超える症例 9 例が含まれる。

2) エキシマレーザー屈折矯正術予定患者を対象とした第Ⅱ相試験

外国人のエキシマレーザー屈折矯正術予定患者を対象とした試験（C-21*）における投与群別の曝露期間を表 2.7.4.1.2-6 に示す。

本試験においてはネパフェナク点眼液 0.03%及び 0.1%が用いられ、曝露期間は 2 日間であった。

表 2.7.4.1.2-5 外国人の各種黄斑疾患患者における曝露期間

投与群		評価 例数	1-3 日間		4-5 日間		6-9 日間		10-16 日間		17-30 日間		31-60 日間		61-90 日間		91-180 日間		>180 日間	
			N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
合計		53	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.9	6	11.3	27	50.9	6	11.3	13	24.5
ネパフェナク 0.1%	QID	1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ネパフェナク 0.3%	TID	32	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.1	3	9.4	14	43.8	5	15.6	9	28.1
プラセボ	合計	20	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	10.0	13	65.0	1	5.0	4	20.0
	TID	19	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.3	13	68.4	1	5.3	4	21.1
	QID	1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

表 2.7.4.1.2-6 外国人のエキシマレーザー屈折矯正術患者における曝露期間

投与群		評価例数	1-3 日間	
			N	%
合計		60	60	100.0
ネパフェナク 0.03%	QID	20	20	100.0
ネパフェナク 0.1%	QID	20	20	100.0
ジクロフェナク 0.1%	QID	20	20	100.0

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

(1) 健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験

1) 日本人健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験

日本人健康被験者の背景を表 2.7.4.1.3-1 に示す。

表 2.7.4.1.3-1 日本人健康被験者における背景

				年齢		性別				人種		虹彩の色	
試験番号／投与群		合計		65 歳未満		男性		女性		日本人		ブラウン	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
C-01*	ネパフェナク 0.1%	8	100.0	8	100.0	4	50.0	4	50.0	8	100.0	8	100.0
	ネパフェナク 0.3%	7	100.0	7	100.0	3	42.9	4	57.1	7	100.0	7	100.0
	プラセボ	4	100.0	4	100.0	2	50.0	2	50.0	4	100.0	4	100.0

2) 外国人健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験

外国人健康被験者の背景を表 2.7.4.1.3-2 に示す。

表 2.7.4.1.3-2 外国人健康被験者における背景

試験番号／投与群		合計		年齢				性別				人種								虹彩の色									
				65 歳未満		65 歳以上		男性		女性		白人		黒人又は アフリカ 系アメリカ 人		ヒスパ ニック		その他		ブルー		ブラウン		グリーン		ヘーゼル		不明	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
合計		146	100.0	142	97.3	4	2.7	42	28.8	104	71.2	122	83.6	17	11.6	2	1.4	5	3.4	29	19.9	43	29.5	28	19.2	26	17.8	20	13.7
合計	ネパフェナク 0.1%	50	100.0	49	98.0	1	2.0	15	30.0	35	70.0	38	76.0	7	14.0	2	4.0	3	6.0	6	12.0	13	26.0	7	14.0	8	16.0	16	32.0
	ネパフェナク 0.3%	34	100.0	33	97.1	1	2.9	8	23.5	26	76.5	31	91.2	2	5.9	0	0.0	1	2.9	10	29.4	11	32.4	7	20.6	6	17.6	0	0.0
	ジクロフェナク 0.1%	24	100.0	23	95.8	1	4.2	6	25.0	18	75.0	23	95.8	1	4.2	0	0.0	0	0.0	6	25.0	6	25.0	7	29.2	5	20.8	0	0.0
	プラセボ	38	100.0	37	97.4	1	2.6	13	34.2	25	65.8	30	78.9	7	18.4	0	0.0	1	2.6	7	18.4	13	34.2	7	18.4	7	18.4	4	10.5
C-02*	ネパフェナク 0.1%	16	32.0	16	100.0	0	0.0	8	50.0	8	50.0	10	62.5	2	12.5	2	12.5	2	12.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	16	100.0
	プラセボ	4	10.5	4	100.0	0	0.0	2	50.0	2	50.0	1	25.0	3	75.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	4	100.0
C-15*	ネパフェナク 0.1%	24	48.0	23	95.8	1	4.2	6	25.0	18	75.0	23	95.8	1	4.2	0	0.0	0	0.0	6	25.0	6	25.0	7	29.2	5	20.8	0	0.0
	ネパフェナク 0.3%	24	70.6	23	95.8	1	4.2	6	25.0	18	75.0	23	95.8	1	4.2	0	0.0	0	0.0	6	25.0	6	25.0	7	29.2	5	20.8	0	0.0
	ジクロフェナク 0.1%	24	100.0	23	95.8	1	4.2	6	25.0	18	75.0	23	95.8	1	4.2	0	0.0	0	0.0	6	25.0	6	25.0	7	29.2	5	20.8	0	0.0
	プラセボ	24	63.2	23	95.8	1	4.2	6	25.0	18	75.0	23	95.8	1	4.2	0	0.0	0	0.0	6	25.0	6	25.0	7	29.2	5	20.8	0	0.0
C-16*	ネパフェナク 0.1%	10	20.0	10	100.0	0	0.0	1	10.0	9	90.0	5	50.0	4	40.0	0	0.0	1	10.0	0	0.0	7	70.0	0	0.0	3	30.0	0	0.0
	ネパフェナク 0.3%	10	29.4	10	100.0	0	0.0	2	20.0	8	80.0	8	80.0	1	10.0	0	0.0	1	10.0	4	40.0	5	50.0	0	0.0	1	10.0	0	0.0
	プラセボ	10	26.3	10	100.0	0	0.0	5	50.0	5	50.0	6	60.0	3	30.0	0	0.0	1	10.0	1	10.0	7	70.0	0	0.0	2	20.0	0	0.0

(2) 患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

1) 日本人の眼科手術施行予定患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

日本人の眼科手術施行予定患者を対象とした試験における患者背景を表 2.7.4.1.3-3 に示す。

2) 外国人の白内障手術予定又は施行患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

外国人の白内障手術予定又は施行患者を対象とした試験における患者背景を表 2.7.4.1.3-4 に示す。

表 2.7.4.1.3-3 日本人の眼科手術患者における背景

試験番号／投与群		年齢						性別				人種		虹彩の色	
		合計		65 歳未満		65 歳以上		男性		女性		日本人		ブラウン	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
合計	合計	859	100.0	235	27.4	624	72.6	396	46.1	463	53.9	859	100.0	859	100.0
	ネパフェナク 0.1%	484	100.0	123	25.4	361	74.6	230	47.5	254	52.5	484	100.0	484	100.0
	ジクロフェナク 0.1%	238	100.0	65	27.3	173	72.7	100	42.0	138	58.0	238	100.0	238	100.0
	フルオロメトロシ 0.1%	30	100.0	12	40.0	18	60.0	16	53.3	14	46.7	30	100.0	30	100.0
	プラセボ	107	100.0	35	32.7	72	67.3	50	46.7	57	53.3	107	100.0	107	100.0
C-05*	ネパフェナク 0.1%	107	22.1	24	22.4	83	77.6	50	46.7	57	53.3	107	100.0	107	100.0
	プラセボ	107	100.0	35	32.7	72	67.3	50	46.7	57	53.3	107	100.0	107	100.0
C-06*	ネパフェナク 0.1%	235	48.6	56	23.8	179	76.2	124	52.8	111	47.2	235	100.0	235	100.0
	ジクロフェナク 0.1%	238	100.0	65	27.3	173	72.7	100	42.0	138	58.0	238	100.0	238	100.0
C-07*	ネパフェナク 0.1%	112	23.1	27	24.1	85	75.9	40	35.7	72	64.3	112	100.0	112	100.0
C-08*	ネパフェナク 0.1%	30	6.2	16	53.3	14	46.7	16	53.3	14	46.7	30	100.0	30	100.0
	フルオロメトロシ 0.1%	30	100.0	12	40.0	18	60.0	16	53.3	14	46.7	30	100.0	30	100.0

表 2.7.4.1.3-4 外国人の白内障手術患者における背景

試験番号／投与群		年齢						性別			
		合計		65 歳未満		65 歳以上		男性		女性	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
合計	合計	1881	100.0	424	22.5	1457	77.5	773	41.1	1108	58.9
	ネパフェナク 0.003%	40	100.0	15	37.5	25	62.5	16	40.0	24	60.0
	ネパフェナク 0.01%	41	100.0	6	14.6	35	85.4	11	26.8	30	73.2
	ネパフェナク 0.03%	107	100.0	19	17.8	88	82.2	34	31.8	73	68.2
	ネパフェナク 0.1%	804	100.0	186	23.1	618	76.9	343	42.7	461	57.3
	ネパフェナク 0.3%	68	100.0	12	17.6	56	82.4	23	33.8	45	66.2
	ketorolac 0.4%	213	100.0	57	26.8	156	73.2	89	41.8	124	58.2
	ketorolac 0.5%	73	100.0	10	13.7	63	86.3	28	38.4	45	61.6
	プラセボ	535	100.0	119	22.2	416	77.8	229	42.8	306	57.2
C-10*	ネパフェナク 0.1%	161	20.0	38	23.6	123	76.4	71	44.1	90	55.9
	プラセボ	59	11.0	13	22.0	46	78.0	25	42.4	34	57.6
C-12*	ネパフェナク 0.1%	247	30.7	60	24.3	187	75.7	111	44.9	136	55.1
	プラセボ	240	44.9	55	22.9	185	77.1	104	43.3	136	56.7
C-14*	ネパフェナク 0.1%	133	16.5	32	24.1	101	75.9	55	41.4	78	58.6
	ketorolac 0.4%	134	62.9	37	27.6	97	72.4	58	43.3	76	56.7
C-13*	ネパフェナク 0.1%	77	9.6	13	16.9	64	83.1	35	45.5	42	54.5
	ketorolac 0.5%	73	100.0	10	13.7	63	86.3	28	38.4	45	61.6
	プラセボ	77	14.4	14	18.2	63	81.8	28	36.4	49	63.6
C-04*	ネパフェナク 0.1%	25	3.1	8	32.0	17	68.0	8	32.0	17	68.0
	ketorolac 0.4%	29	13.6	8	27.6	21	72.4	13	44.8	16	55.2
C-24*	ネパフェナク 0.1%	51	6.3	12	23.5	39	76.5	14	27.5	37	72.5
	ketorolac 0.4%	50	23.5	12	24.0	38	76.0	18	36.0	32	64.0
	プラセボ	48	9.0	12	25.0	36	75.0	21	43.8	27	56.3
C-11*	ネパフェナク 0.03%	70	65.4	16	22.9	54	77.1	24	34.3	46	65.7
	ネパフェナク 0.1%	70	8.7	12	17.1	58	82.9	27	38.6	43	61.4
	ネパフェナク 0.3%	68	100.0	12	17.6	56	82.4	23	33.8	45	66.2
	プラセボ	72	13.5	17	23.6	55	76.4	33	45.8	39	54.2
C-09*	ネパフェナク 0.003%	40	100.0	15	37.5	25	62.5	16	40.0	24	60.0
	ネパフェナク 0.01%	41	100.0	6	14.6	35	85.4	11	26.8	30	73.2
	ネパフェナク 0.03%	37	34.6	3	8.1	34	91.9	10	27.0	27	73.0
	ネパフェナク 0.1%	40	5.0	11	27.5	29	72.5	22	55.0	18	45.0
	プラセボ	39	7.3	8	20.5	31	79.5	18	46.2	21	53.8

表 2.7.4.1.3-4 外国人の白内障手術患者における背景（続き）

試験番号／投与群		人種											
		白人		アメリカ インディ アン又は アラスカ ネイティ ブ		アジア人		黒人又は アフリカ 系アメリ カ人		ヒスパ ニック		その他	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
合計	合計	1627	86.5	1	0.1	36	1.9	100	5.3	47	2.5	70	3.7
	ネパフェナク 0.003%	32	80.0	0	0.0	1	2.5	4	10.0	0	0.0	3	7.5
	ネパフェナク 0.01%	30	73.2	0	0.0	2	4.9	7	17.1	0	0.0	2	4.9
	ネパフェナク 0.03%	84	78.5	0	0.0	4	3.7	10	9.3	0	0.0	9	8.4
	ネパフェナク 0.1%	703	87.4	0	0.0	15	1.9	30	3.7	23	2.9	33	4.1
	ネパフェナク 0.3%	57	83.8	0	0.0	1	1.5	5	7.4	0	0.0	5	7.4
	ketorolac 0.4%	188	88.3	0	0.0	3	1.4	13	6.1	9	4.2	0	0.0
	ketorolac 0.5%	70	95.9	0	0.0	0	0.0	2	2.7	1	1.4	0	0.0
C-10*	プラセボ	463	86.5	1	0.2	10	1.9	29	5.4	14	2.6	18	3.4
	ネパフェナク 0.1%	127	78.9	0	0.0	3	1.9	7	4.3	0	0.0	24	14.9
C-12*	プラセボ	46	78.0	0	0.0	1	1.7	3	5.1	0	0.0	9	15.3
	ネパフェナク 0.1%	223	90.3	0	0.0	3	1.2	8	3.2	12	4.9	1	0.4
C-14*	プラセボ	212	88.3	0	0.0	1	0.4	12	5.0	14	5.8	1	0.4
	ネパフェナク 0.1%	122	91.7	0	0.0	0	0.0	7	5.3	4	3.0	0	0.0
C-13*	ketorolac 0.4%	124	92.5	0	0.0	1	0.7	5	3.7	4	3.0	0	0.0
	ネパフェナク 0.1%	75	97.4	0	0.0	1	1.3	0	0.0	1	1.3	0	0.0
C-04*	ketorolac 0.5%	70	95.9	0	0.0	0	0.0	2	2.7	1	1.4	0	0.0
	プラセボ	74	96.1	0	0.0	2	2.6	1	1.3	0	0.0	0	0.0
	ネパフェナク 0.1%	19	76.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	6	24.0	0	0.0
C-24*	ketorolac 0.4%	22	75.9	0	0.0	1	3.4	1	3.4	5	17.2	0	0.0
	ネパフェナク 0.1%	50	98.0	0	0.0	1	2.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
C-11*	ketorolac 0.4%	42	84.0	0	0.0	1	2.0	7	14.0	0	0.0	0	0.0
	プラセボ	45	93.8	1	2.1	0	0.0	2	4.2	0	0.0	0	0.0
	ネパフェナク 0.03%	56	80.0	0	0.0	4	5.7	4	5.7	0	0.0	6	8.6
	ネパフェナク 0.1%	56	80.0	0	0.0	4	5.7	4	5.7	0	0.0	6	8.6
	ネパフェナク 0.3%	57	83.8	0	0.0	1	1.5	5	7.4	0	0.0	5	7.4
C-09*	プラセボ	56	77.8	0	0.0	5	6.9	5	6.9	0	0.0	6	8.3
	ネパフェナク 0.003%	32	80.0	0	0.0	1	2.5	4	10.0	0	0.0	3	7.5
	ネパフェナク 0.01%	30	73.2	0	0.0	2	4.9	7	17.1	0	0.0	2	4.9
	ネパフェナク 0.03%	28	75.7	0	0.0	0	0.0	6	16.2	0	0.0	3	8.1
	ネパフェナク 0.1%	31	77.5	0	0.0	3	7.5	4	10.0	0	0.0	2	5.0
	プラセボ	30	76.9	0	0.0	1	2.6	6	15.4	0	0.0	2	5.1

表 2.7.4.1.3-4 外国人の白内障手術患者における背景（続き）

試験番号／投与群		虹彩の色											
		ブルー		ブラウン		グリーン		グレイ		ヘーゼル		不明	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
合計	合計	565	30.0	849	45.1	139	7.4	50	2.7	276	14.7	2	0.1
	ネパフェナク 0.003%	20	50.0	15	37.5	3	7.5	1	2.5	1	2.5	0	0.0
	ネパフェナク 0.01%	13	31.7	24	58.5	0	0.0	0	0.0	3	7.3	1	2.4
	ネパフェナク 0.03%	24	22.4	54	50.5	7	6.5	2	1.9	20	18.7	0	0.0
	ネパフェナク 0.1%	244	30.3	347	43.2	62	7.7	22	2.7	128	15.9	1	0.1
	ネパフェナク 0.3%	21	30.9	27	39.7	6	8.8	1	1.5	13	19.1	0	0.0
	ketorolac 0.4%	80	37.6	78	36.6	12	5.6	5	2.3	38	17.8	0	0.0
	ketorolac 0.5%	14	19.2	44	60.3	8	11.0	6	8.2	1	1.4	0	0.0
	プラセボ	149	27.9	260	48.6	41	7.7	13	2.4	72	13.5	0	0.0
C-10*	ネパフェナク 0.1%	48	29.8	66	41.0	16	9.9	6	3.7	25	15.5	0	0.0
C-12*	プラセボ	11	18.6	36	61.0	7	11.9	1	1.7	4	6.8	0	0.0
	ネパフェナク 0.1%	80	32.4	95	38.5	20	8.1	6	2.4	46	18.6	0	0.0
C-14*	プラセボ	81	33.8	102	42.5	13	5.4	5	2.1	39	16.3	0	0.0
	ネパフェナク 0.1%	52	39.1	46	34.6	6	4.5	2	1.5	27	20.3	0	0.0
C-13*	ketorolac 0.4%	62	46.3	41	30.6	4	3.0	2	1.5	25	18.7	0	0.0
	ネパフェナク 0.1%	13	16.9	49	63.6	7	9.1	5	6.5	3	3.9	0	0.0
	ketorolac 0.5%	14	19.2	44	60.3	8	11.0	6	8.2	1	1.4	0	0.0
C-04*	プラセボ	17	22.1	42	54.5	11	14.3	5	6.5	2	2.6	0	0.0
	ネパフェナク 0.1%	9	36.0	12	48.0	2	8.0	0	0.0	2	8.0	0	0.0
	ketorolac 0.4%	5	17.2	12	41.4	4	13.8	2	6.9	6	20.7	0	0.0
C-24*	ネパフェナク 0.1%	12	23.5	25	49.0	4	7.8	1	2.0	9	17.6	0	0.0
	ketorolac 0.4%	13	26.0	25	50.0	4	8.0	1	2.0	7	14.0	0	0.0
	プラセボ	14	29.2	25	52.1	2	4.2	0	0.0	7	14.6	0	0.0
C-11*	ネパフェナク 0.03%	16	22.9	34	48.6	4	5.7	1	1.4	15	21.4	0	0.0
	ネパフェナク 0.1%	18	25.7	32	45.7	6	8.6	2	2.9	12	17.1	0	0.0
	ネパフェナク 0.3%	21	30.9	27	39.7	6	8.8	1	1.5	13	19.1	0	0.0
	プラセボ	14	19.4	36	50.0	6	8.3	1	1.4	15	20.8	0	0.0
C-09*	ネパフェナク 0.003%	20	50.0	15	37.5	3	7.5	1	2.5	1	2.5	0	0.0
	ネパフェナク 0.01%	13	31.7	24	58.5	0	0.0	0	0.0	3	7.3	1	2.4
	ネパフェナク 0.03%	8	21.6	20	54.1	3	8.1	1	2.7	5	13.5	0	0.0
	ネパフェナク 0.1%	12	30.0	22	55.0	1	2.5	0	0.0	4	10.0	1	2.5
	プラセボ	12	30.8	19	48.7	2	5.1	1	2.6	5	12.8	0	0.0

(3) その他の試験

1) 外国人の各種黄斑疾患患者を対象とした第Ⅱ相試験

各種黄斑疾患患者を対象とした試験における患者背景を表 2.7.4.1.3-5 に示す。

2) 外国人のエキシマレーザー屈折矯正術予定患者を対象とした第Ⅱ相試験

エキシマレーザー屈折矯正術予定患者を対象とした試験における患者背景を表 2.7.4.1.3-6 に示す。

表 2.7.4.1.3-5 外国人の各種黄斑疾患患者における背景

試験番号／投与群		合計		年齢				性別				人種								虹彩の色									
				65歳未満		65歳以上		男性		女性		白人		アジア人		黒人又は アフリカ 系アメリカ人		その他		ブルー		ブラウン		グリーン		グレイ		ヘーゼル	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
合計		53	100.0	25	47.2	28	52.8	34	64.2	19	35.8	42	79.2	5	9.4	1	1.9	5	9.4	16	30.2	25	47.2	3	5.7	3	5.7	6	11.3
合計	ネパフェナク 0.1%	1	100.0	0	0.0	1	100.0	1	100.0	0	0.0	1	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	ネパフェナク 0.3%	32	100.0	12	37.5	20	62.5	21	65.6	11	34.4	28	87.5	2	6.3	1	3.1	1	3.1	10	31.3	11	34.4	2	6.3	3	9.4	6	18.8
	プラセボ	20	100.0	13	65.0	7	35.0	12	60.0	8	40.0	13	65.0	3	15.0	0	0.0	4	20.0	6	30.0	13	65.0	1	5.0	0	0.0	0	0.0
C-18*	ネパフェナク 0.3%	13	40.6	7	53.8	6	46.2	7	53.8	6	46.2	9	69.2	2	15.4	1	7.7	1	7.7	0	0.0	6	46.2	1	7.7	3	23.1	3	23.1
	プラセボ	12	60.0	9	75.0	3	25.0	8	66.7	4	33.3	6	50.0	2	16.7	0	0.0	4	33.3	1	8.3	10	83.3	1	8.3	0	0.0	0	0.0
C-19*	ネパフェナク 0.3%	7	21.9	5	71.4	2	28.6	6	85.7	1	14.3	7	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	28.6	3	42.9	1	14.3	0	0.0	1	14.3
	プラセボ	3	15.0	3	100.0	0	0.0	2	66.7	1	33.3	2	66.7	1	33.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
C-20*	ネパフェナク 0.3%	12	37.5	0	0.0	12	100.0	8	66.7	4	33.3	12	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	8	66.7	2	16.7	0	0.0	0	0.0	2	16.7
	プラセボ	4	20.0	0	0.0	4	100.0	1	25.0	3	75.0	4	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	4	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
C-17*	ネパフェナク 0.1%	1	100.0	0	0.0	1	100.0	1	100.0	0	0.0	1	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	プラセボ	1	5.0	1	100.0	0	0.0	1	100.0	0	0.0	1	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

表 2.7.4.1.3-6 外国人のエキシマレーザー屈折矯正術患者における背景

試験番号／投与群		年齢				性別				人種				虹彩の色									
		合計		65 歳未満		男性		女性		白人		その他		ブルー		ブラウン		グリーン		グレイ		ヘーゼル	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
C-21*	ネパフェナク 0.03%	20	100.0	20	100.0	7	35.0	13	65.0	20	100.0	0	0.0	4	20.0	8	40.0	4	20.0	0	0.0	4	20.0
	ネパフェナク 0.1%	20	100.0	20	100.0	11	55.0	9	45.0	20	100.0	0	0.0	7	35.0	5	25.0	6	30.0	2	10.0	0	0.0
	ジクロフェナク 0.1%	20	100.0	20	100.0	8	40.0	12	60.0	18	90.0	2	10.0	5	25.0	6	30.0	4	20.0	0	0.0	5	25.0

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

(1) 健康被験者を対象とした第 I 相試験

1) 日本人健康被験者を対象とした第 I 相試験

日本人健康被験者を対象とした第 I 相試験 (C-01*) における有害事象の発現例数及び発現率を表 2.7.4.2.1-1 に示す。また、器官別程度別の有害事象を付表 2.7.4.7-1 に示した。

ネパフェナク 0.1%群、0.3%群及びプラセボ群の有害事象発現率はそれぞれ 62.5% (5/8)、100.0% (7/7) 及び 75.0% (3/4) であり、治験薬との因果関係が否定できない有害事象発現率は同様に 50.0% (4/8)、85.7% (6/7) 及び 50.0% (2/4) であった。

各群において認められた有害事象の多くは眼障害に分類されるものであった。ネパフェナク 0.1%群における主な有害事象は霧視及び眼痛（各 25.0%、2/8）であり、これらはいずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。ネパフェナク 0.3%群を含め、他の有害事象の発現例数は全て 1 例であり、著しく発現例数の多い有害事象はなかった。ネパフェナク各群に認められた有害事象の程度は、中等度と判定された 0.1%群の関節捻挫（因果関係なし）を除き、全て軽度であった。

表 2.7.4.2.1-1 日本人健康被験者における有害事象の発現例数及び発現率

		有害事象		因果関係の否定 できない有害事象	
投与群	評価例数	N	%	N	%
ネパフェナク 0.1%	8	5	62.5	4	50.0
ネパフェナク 0.3%	7	7	100.0	6	85.7
プラセボ	4	3	75.0	2	50.0

2) 外国人健康被験者を対象とした第 I 相試験

外国人健康被験者を対象とした第 I 相試験 3 試験 (C-15*、C-16*、C-02*) を併合して求めた有害事象の発現例数及び発現率を表 2.7.4.2.1-2 に示す。また、器官別程度別の有害事象を付表 2.7.4.7-2 に示した。

ネパフェナク 0.1%群及び 0.3%群における有害事象発現率は、それぞれ 30.0% (15/50) 及び 2.9% (1/34) であり、因果関係の否定できない有害事象発現率は同様に 22.0% (11/50) 及び 2.9% (1/34) であった。一方、対照薬として使用されたジクロフェナク 0.1%群における有害事象及び因果関係の否定できない有害事象発現率はともに 8.3% (2/24) であり、プラセボ群についても有害事象及び因果関係の否定できない有害事象発現率はともに 10.5% (4/38) であった。

ネパフェナク 0.1%群において最も高い発現率を示した有害事象は点状角膜炎 (8.0%、4/50) で、次いで頭痛 (6.0%、3/50) が多かった。点状角膜炎はいずれも治験薬との因果関係は否定されず、因果関係の否定できない有害事象のうちで最も発現率の高い有害事象であった。中等度と判定された血管迷走神経性失神（因果関係なし）が 1 例に認められたが、当該有害事象を除き、全て軽度であり、重度と判定されたものはなかった。

表 2.7.4.2.1-2 外国人健康被験者における有害事象の発現例数及び発現率

投与群	評価例数	有害事象		因果関係の否定 できない有害事象	
		N	%	N	%
ネパフェナク 0.1%	50	15	30.0	11	22.0
ネパフェナク 0.3%	34	1	2.9	1	2.9
ジクロフェナク 0.1%	24	2	8.3	2	8.3
プラセボ	38	4	10.5	4	10.5

(2) 患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

1) 日本人の眼科手術予定患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

日本人の眼科手術予定患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（C-05*、C-06*、C-07*、C-08*）を併合して求めた各群の有害事象の発現例数及び発現率を表 2.7.4.2.1-3に、ネパフェナク 0.1%群で認められた有害事象及び因果関係の否定できない有害事象を表 2.7.4.2.1-4に示す。また、器官別程度別の有害事象を付表 2.7.4.7-3 に示した。さらに、日本人の白内障手術予定患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験を併合して求めた有害事象発現率及び器官別程度別の有害事象をそれぞれ付表 2.7.4.7-4 及び 2.7.4.7-5 に示した。

各群の有害事象発現率は、ネパフェナク 0.1%群 16.5% (80/484)、ジクロフェナク 0.1%群 15.1% (36/238)、フルオロメトロン 0.1%群 26.7% (8/30)、プラセボ群 22.4% (24/107) であった。また、因果関係の否定できない有害事象の発現率は、同様に 2.1% (10/484)、5.5% (13/238)、0.0% (0/30)、5.6% (6/107) であった。ネパフェナク 0.1%群における有害事象発現率は、ジクロフェナク 0.1%群と同程度であったが、因果関係の否定できない有害事象の発現率については、ジクロフェナク 0.1%群に比べて低かった。

ネパフェナク 0.1%群において最も発現率の高かった有害事象はアレルギー性結膜炎、鼻咽頭炎、頭痛及び嘔吐であり、発現率はそれぞれ 1.2% (6/484) であった。最も高い発現率を示した因果関係の否定できない有害事象はアレルギー性結膜炎及び目の異物感であり、それぞれ 0.4% (2/484) に認められた。程度が中等度と判定された有害事象は、アレルギー性結膜炎、視力低下、角膜浮腫、嘔吐、接触性皮膚炎、関節周囲炎及び側腹部痛（各 0.2%、1/484）であり、このうち因果関係の否定できなかったものはアレルギー性結膜炎のみであった。他の有害事象は全て軽度であり、重度と判定されたものはなかった。

ジクロフェナク 0.1%群において最も高い発現率を示した有害事象は眼そう痒症（2.5%、6/238）であり、最も高い発現率を示した因果関係の否定できない有害事象も同様に眼そう痒症（1.7%、4/238）であった。程度が重度と判定された有害事象はなく、軽度のものが多かった。中等度と判定された有害事象は、角膜浮腫、痛風、上気道の炎症及び血圧上昇（各 0.4%、1/238）であり、このうち因果関係の否定できなかったものは角膜浮腫のみであった。

フルオロメトロン 0.1%群において認められた有害事象の発現率は全て 3.3% (1/30) であり、因果関係の否定できない有害事象はなかった。インフルエンザ及び上腕骨骨折が中等度と判定されたが、これらを除き全て軽度であった。

プラセボ群において最も高い発現率を示した有害事象は虹彩炎であり、4.7% (5/107) に認めら

れ、次いで眼内炎及び頭痛がそれぞれ 2.8% (3/107) に認められた。最も高い発現率を示した因果関係の否定できない有害事象は流涙増加及び眼刺激であり、それぞれ 1.9% (2/107) に認められた。各有害事象の程度は、軽度又は中等度であった。中等度と判定された有害事象は、眼内炎 (1.9%、2/107)、眼の異物感、視力低下、虹彩炎、不眠症、頭痛及び浮動性めまい (各 0.9%、1/107) であった。このうち因果関係の否定できなかったものは眼の異物感のみであった。

表 2.7.4.2.1-3 日本人の眼科手術患者における有害事象の発現例数及び発現率

投与群	評価例数	有害事象		因果関係の否定 できない有害事象	
		N	%	N	%
ネパフェナク 0.1%	484	80	16.5	10	2.1
ジクロフェナク 0.1%	238	36	15.1	13	5.5
フルオロメトロン 0.1%	30	8	26.7	0	0.0
プラセボ	107	24	22.4	6	5.6

表 2.7.4.2.1-4 日本人の眼科手術患者におけるネパフェナク 0.1%群 (N=484) の有害事象

有害事象名	有害事象		因果関係の否定 できない有害事象	
	N	%	N	%
アレルギー性結膜炎	6	1.2	2	0.4
頭痛	6	1.2	0	0.0
鼻咽頭炎	6	1.2	0	0.0
嘔吐	6	1.2	0	0.0
点状角膜炎	5	1.0	0	0.0
下痢	5	1.0	0	0.0
便秘	3	0.6	0	0.0
視力低下	3	0.6	0	0.0
眼の異物感	3	0.6	2	0.4
眼瞼炎	2	0.4	1	0.2
結膜炎	2	0.4	1	0.2
結膜沈着物	2	0.4	0	0.0
角膜浮腫	2	0.4	0	0.0
胃不快感	2	0.4	0	0.0
背部痛	2	0.4	0	0.0
尿中ブドウ糖陽性	2	0.4	0	0.0
眼そう痒症	2	0.4	1	0.2
眼脂	1	0.2	1	0.2
涙液分泌低下	1	0.2	0	0.0
角膜炎	1	0.2	1	0.2
角膜障害	1	0.2	1	0.2
眼瞼そう痒症	1	0.2	0	0.0
眼痛	1	0.2	0	0.0
結膜充血	1	0.2	0	0.0
霰粒腫	1	0.2	0	0.0
眼の異常感	1	0.2	0	0.0
上気道感染	1	0.2	0	0.0
肺炎	1	0.2	0	0.0

表 2.7.4.2.1-4 日本人の眼科手術患者におけるネパフェナク 0.1%群 (N=484) の有害事象 (続き)

有害事象名	有害事象		因果関係の否定 できない有害事象	
	N	%	N	%
麦粒腫	1	0.2	0	0.0
膀胱炎	1	0.2	0	0.0
痛風	1	0.2	0	0.0
高血圧	1	0.2	0	0.0
鼻漏	1	0.2	0	0.0
咽喉頭疼痛	1	0.2	0	0.0
喀血	1	0.2	0	0.0
上腹部痛	1	0.2	0	0.0
悪心	1	0.2	0	0.0
腹痛	1	0.2	0	0.0
発疹	1	0.2	0	0.0
皮下出血	1	0.2	0	0.0
紅斑	1	0.2	0	0.0
湿疹	1	0.2	0	0.0
接触性皮膚炎	1	0.2	0	0.0
四肢痛	1	0.2	0	0.0
筋骨格系胸痛	1	0.2	0	0.0
関節周囲炎	1	0.2	0	0.0
側腹部痛	1	0.2	0	0.0
良性前立腺肥大症	1	0.2	0	0.0
発熱	1	0.2	0	0.0
尿中蛋白陽性	1	0.2	0	0.0
虹彩炎	1	0.2	0	0.0
流涙増加	1	0.2	0	0.0
浮動性めまい	1	0.2	0	0.0
白血球数増加	1	0.2	0	0.0
尿中ウロビリゲン陽性	1	0.2	0	0.0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	0.2	0	0.0

2) 外国人の白内障手術予定又は施行患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

ネパフェナク 0.003～0.3%の用量が用いられた外国人の白内障手術予定又は施行患者を対象とした第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験 (C-11* C-09*、C-10* C-12* C-14*、C-13* C-04*、C-24*) を併合して求めた有害事象の発現例数及び発現率を表 2.7.4.2.1-5に示す。また、器官別程度別の有害事象を付表 2.7.4.7-6 に示した。

ネパフェナク 0.1%群における有害事象発現率は 26.0% (209/804) であり、他の用量群においては 0.003%群 35.0% (14/40)、0.01%群 12.2% (5/41)、0.03%群 31.8% (34/107)、0.3%群 27.9% (19/68) であった。対照薬の各群においては、ketorolac 0.4%群 31.5% (67/213)、ketorolac 0.5%群 23.3% (17/73)、プラセボ群 32.5% (174/535) であった。

ネパフェナク 0.1%群における因果関係の否定できない有害事象発現率は 2.2% (18/804) であり、他の用量群においては 0.003%群 5.0% (2/40)、0.01%群 2.4% (1/41)、0.03%群 7.5% (8/107)、0.3%群 11.8% (8/68) であった。対照薬の各群においては、ketorolac 0.4%群 3.8% (8/213)、ketorolac 0.5%

群 6.8% (5/73)、プラセボ群 5.6% (30/535) であった。

ネパフェナク 0.1%群で最も高い発現率を示した有害事象は視力低下 (3.6%、29/804) であり、次いで頭痛 (3.1%、25/804) が多かった。因果関係の否定できない有害事象において著しく高い発現率を示すものはなく、眼瞼縁痂皮 (0.5%、4/804) が最も多かった。ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であったが、一部に程度が重度と判定されたものが認められた。重度と判定されたものは、脳新生物、過敏症、片頭痛、胃炎、腸閉塞、嘔吐、悪心、体重減少及び血圧上昇であったが、全て因果関係は否定された。

表 2.7.4.2.1-5 外国人の白内障手術患者における有害事象の発現例数及び発現率

		有害事象		因果関係の否定 できない有害事象	
投与群	評価例数	N	%	N	%
ネパフェナク 0.003%	40	14	35.0	2	5.0
ネパフェナク 0.01%	41	5	12.2	1	2.4
ネパフェナク 0.03%	107	34	31.8	8	7.5
ネパフェナク 0.1%	804	209	26.0	18	2.2
ネパフェナク 0.3%	68	19	27.9	8	11.8
ketorolac 0.4%	213	67	31.5	8	3.8
ketorolac 0.5%	73	17	23.3	5	6.8
プラセボ	535	174	32.5	30	5.6

(3) その他の試験

1) 外国人の各種黄斑疾患患者を対象とした第Ⅱ相試験

外国人の白内障手術後の嚢胞様黄斑浮腫患者を対象とした第Ⅱ相試験 (C-17*)、糖尿病黄斑浮腫患者を対象とした第Ⅱ相試験 (C-18* 、C-19*)、及び滲出型加齢黄斑変性患者を対象とした第Ⅱ相試験 (C-20*) の4試験を併合して求めた有害事象の発現例数及び発現率を表 2.7.4.2.1-6 に示す。また、器官別程度別の有害事象を付表 2.7.4.7-7 に示した。

ネパフェナク点眼液 0.1%はC-17* 試験でのみ使用されたが、本試験は早期に中止され、登録された症例は2例 (ネパフェナク 0.1%群、プラセボ群各1例) のみであった。なお、ネパフェナク 0.1%群の1例に有害事象は認められなかった。

ネパフェナク 0.3%群及びプラセボ群における有害事象発現率は、それぞれ 75.0% (24/32) 及び 80.0% (16/20) であり、因果関係の否定できない有害事象発現率は同様に、15.6% (5/32) 及び 10.0% (2/20) であった。

ネパフェナク 0.3%群で最も発現率の高い有害事象は頭痛 (12.5%、4/32) であった。有害事象の程度は、一部に重度のものが認められたものの、多くは軽度又は中等度であった。因果関係の否定できない有害事象は、いずれも1例にのみ認められ、2例以上に発現したものはなく、また、重度と判定されたものはなかった。

表 2.7.4.2.1-6 外国人の各種黄斑浮腫患者における有害事象の発現例数及び発現率

		有害事象		因果関係の否定 できない有害事象	
投与群	評価例数	N	%	N	%
ネパフェナク 0.1%	1	0	0.0	0	0.0
ネパフェナク 0.3%	32	24	75.0	5	15.6
プラセボ	20	16	80.0	2	10.0

2) 外国人のエキシマレーザー屈折矯正術予定患者を対象とした第Ⅱ相試験

外国人のエキシマレーザー屈折矯正術予定患者を対象とした第Ⅱ相試験（C-21*）における有害事象の発現例数及び発現率を表 2.7.4.2.1-7 に示す。また、器官別程度別の有害事象を付表 2.7.4.7-8 に示した。

ネパフェナク 0.1%群における有害事象発現率は 15.0%（3/20）であり、他の群においてはネパフェナク 0.03%群 20.0%（4/20）、ジクロフェナク 0.1%群 10.0%（2/20）であった。因果関係の否定できない有害事象の発現率は、ネパフェナク 0.1%群、0.03%群ともに 5.0%（1/20）であり、ジクロフェナク 0.1%群に因果関係の否定できない有害事象は認められなかった。

ネパフェナク 0.1%群に認められた有害事象は、それぞれ 5.0%（1/20）に発現した眼刺激、インフルエンザ及び頭痛であった。眼刺激の治験薬との因果関係は否定されなかったが、インフルエンザ及び頭痛は否定された。眼刺激及びインフルエンザの程度は中等度であったが、頭痛は軽度であった。

表 2.7.4.2.1-7 外国人のエキシマレーザー屈折矯正術患者における有害事象の発現例数及び発現率

		有害事象		因果関係の否定 できない有害事象	
投与群	評価例数	N	%	N	%
ネパフェナク 0.03%	20	4	20.0	1	5.0
ネパフェナク 0.1%	20	3	15.0	1	5.0
ジクロフェナク 0.1%	20	2	10.0	0	0.0

2.7.4.2.1.1 比較的によくみられる有害事象

本項では、日本人の眼科手術予定患者及び外国人の白内障手術予定又は施行患者のそれぞれについて、発現率が 1%以上の有害事象について記述した。

(1) 日本人の眼科手術予定患者における発現率 1%以上の有害事象

日本人の眼科手術予定患者における発現率 1%以上の器官別の有害事象を付表 2.7.4.7-9 に示した。また、日本人の白内障手術予定患者における発現率 1%以上の器官別の有害事象を付表 2.7.4.7-10 に示した。

ネパフェナク 0.1%群における発現率 1%以上の有害事象は、アレルギー性結膜炎（1.2%、6/484）、鼻咽頭炎（1.2%、6/484）、頭痛（1.2%、6/484）、嘔吐（1.2%、6/484）、点状角膜炎（1.0%、5/484）

及び下痢（1.0%、5/484）であり、眼局所、全身ともに著しく高い発現率を示す有害事象はなかった。

因果関係の否定できない有害事象のうち、1%以上の発現率を示すものはなかった。

(2) 外国人の白内障手術予定又は施行患者における発現率 1%以上の有害事象

外国人の白内障手術予定又は施行患者における発現率 1%以上の器官別の有害事象を付表 2.7.4.7-11 に示した。

ネパフェナク 0.1%群において、1%以上の発現率を示した有害事象は、視力低下（3.6%、29/804）、頭痛（3.1%、25/804）、結膜浮腫（1.9%、15/804）、眼の異物感（1.7%、14/804）、及び後囊部混濁（1.7%、14/804）であり、頭痛を除き、いずれも眼障害に分類される有害事象であった。

因果関係の否定できない有害事象のうち、1%以上の発現率を示すものはなかった。

(3) 発現時期

国内外臨床試験で発現した有害事象及び副作用を、「1. 国内で実施された眼科手術予定患者を対象とした試験」及び「2. 海外で実施された白内障手術予定又は施行患者を対象とした試験」の 2 つのグループに分け、それぞれ発現時期（治験薬投与後 1-3 日、4-5 日、6-9 日、10-16 日及び 17 日以降）ごとに発現件数及び発現率を集計した。その結果、国内外臨床試験で発現した有害事象及び副作用は、いずれも発現件数が少なく、発現時期（投与期間）との関連性について一定の傾向は認められなかった。

1) 日本人の眼科手術予定患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

日本人の眼科手術予定患者を対象とした第Ⅱ相（C-05*）及び第Ⅲ相試験（C-06*、C-07*、C-08*）を併合して求めた、発現時期ごとの有害事象の発現件数及び発現率を付表 2.7.4.7-48 に、副作用の発現件数及び発現率を付表 2.7.4.7-49 示す。

ネパフェナク 0.1%群（N=484）に発現した有害事象の各発現時期における発現件数及び発現率は、最大でも 3 件（0.6%）であった。副作用は同様に、最大でも 2 件（0.4%）であった。

ジクロフェナク 0.1%群（N=238）に発現した有害事象の各発現時期における発現件数及び発現率は、最大でも 4 件（1.7%）であった。副作用は同様に、最大でも 3 件（1.3%）であった。

フルオロメトロロン 0.1%群（N=30）に発現した有害事象は全て 1 件であった。また、フルオロメトロロン 0.1%群では副作用は認められなかった。

プラセボ群（N=107）に発現した有害事象のうち、虹彩炎の 4 件（3.7%）が 6-9 日目に発現し、他の有害事象よりも高い傾向が認められたが、全て因果関係は否定された。また、その他の有害事象の各発現時期における発現件数及び発現率は最大でも 2 件（1.9%）であった。副作用は同様に、最大でも 2 件（1.9%）であった。

2) 外国人の白内障手術予定又は施行患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

外国人の白内障手術予定又は施行患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（C-11*、C-09*、

C-10*、C-12*、C-14*、C-13*、C-04*、C-24*）を併合して求めた、発現時期ごとの有害事象の発現件数及び発現率を付表 2.7.4.7-50 に、副作用の発現件数及び発現率を付表 2.7.4.7-51 示す。

ネパフェナク 0.003%群 (N=40) 及び 0.01%群 (N=41) において認められた有害事象及び副作用は全て 1 件であった。

ネパフェナク 0.03%群 (N=107) に発現した有害事象のうち、結膜充血の 4 件 (3.7%) が 4-5 日目に発現し、他の有害事象よりも高い傾向が認められたが、因果関係の認められたものは、2 件 (1.9%) であった。また、その他の有害事象の各発現時期における発現件数及び発現率は、最大でも 2 件 (1.9%) であった。副作用は同様に、最大でも 2 件 (1.9%) であった。

ネパフェナク 0.1%群 (N=804) に発現した有害事象の各発現時期における発現件数及び発現率は最大でも 12 件 (1.5%) であった。副作用は同様に、最大でも 2 件 (0.2%) であった。

ネパフェナク 0.3%群 (N=68) に発現した有害事象のうち、眼の異物感の 3 件 (4.4%) が 10-16 日目に発現し、他の有害事象よりも高い傾向が認められたが、因果関係の認められたものは 1 件 (1.5%) であった。また、その他の有害事象の各発現時期における発現件数及び発現率は全て 1 件 (1.5%) であった。副作用も同様に、全て 1 件 (1.5%) であった。

ketorolac 0.4%群 (N=213) に発現した有害事象のうち、頭痛の 7 件 (3.3%) が 1-3 日目に、結膜浮腫の 7 件 (3.3%) が 17 日目以降に発現した。これらの発現頻度は他の有害事象よりも高い傾向が認められたが、全て因果関係は否定された。また、その他の有害事象の各発現時期における発現件数及び発現率は最大でも 3 件 (1.4%) であった。副作用は同様に、最大でも 2 件 (0.9%) であった。

ketorolac 0.5%群 (N=73) に発現した有害事象のうち、結膜浮腫の 3 件 (4.1%) が 1-3 日目に発現し、他の有害事象よりも高い傾向が認められたが、全て因果関係は否定された。また、その他の有害事象の各発現時期における発現件数及び発現率は全て 1 件 (1.4%) であった。副作用も同様に、全て 1 件 (1.4%) であった。

プラセボ群 (N=535) に発現した有害事象の各発現時期における各発現時期における発現件数及び発現率は最大でも 9 件 (1.7%) であった。副作用は同様に、最大でも 3 件 (0.6%) であった。

2.7.4.2.1.2 死亡

ネパフェナクの試験において認められた死亡例の一覧を表 2.7.4.2.1.2-1に示す。

国内外を問わず、試験においてネパフェナク点眼液を点眼された後に死亡した症例はなかったが、海外の白内障手術予定患者を対象とした C-14* 試験において、対照薬として用いられた ketorolac 0.4%群の 1 例に肺炎球菌性肺炎（因果関係なし）による死亡例が認められた。

表 2.7.4.2.1.2-1 死亡例一覧

試験番号	症例番号	性別	年齢	投与群	有害事象名	発現日	程度	持続時間	因果関係
C-14*	501	男	76	ketorolac 0.4%	肺炎球菌性肺炎	36	重度	5 日	なし

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

死亡例を除く重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.2.1.3-1に示す。重篤な有害事象は全て海外の外国人を対象とした試験において認められており、国内の試験では認められなかった。

ネパフェナク点眼液を点眼された被験者に発現した重篤な有害事象は合計で 9 例 14 件に認められた。ネパフェナク 0.1%群においては 5 例 9 件に、他の用量群においては 0.03%群 1 例 1 件、0.3%群 3 例 4 件に認められた。

治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象として、C-20* 試験の 0.3%群の 1 例に潰瘍性角膜炎及びブドウ膜炎が認められた。これらは、投与開始 171 日後に認められたものであった。当該患者に対して中止の措置は行われなかったが、いずれも治療により 14 日間持続した後に消失した。

重篤な有害事象によって中止の措置がとられた症例数は、ネパフェナク 0.1%群の失語症による 1 例、及び損傷による 1 例の合計 2 例であった。

表 2.7.4.2.1.3-1 死亡例を除く重篤な有害事象一覧

試験番号	症例 番号	年 齢	性 別	投与群	有害事象名	発現日	程度	持続 時間	転帰	因果 関係	中止の 有無
白内障手術患者を対象とした試験											
C-11*	1614	87	女	ネバフェナク 0.1%	胃炎	15	重度	3 日	治療により消失	なし	なし
					悪心	15	重度	3 日	治療により消失	なし	なし
					嘔吐	15	重度	3 日	治療により消失	なし	なし
	1623	78	男	ネバフェナク 0.1%	細菌性関節炎	12	中等度	8 日	治療により消失	なし	なし
					腸閉塞	8	重度	13 日	治療により消失	なし	なし
					体重減少	8	重度	13 日	治療により消失	なし	なし
	1653	74	女	ネバフェナク 0.03%	膝炎	9	重度	6 日	治療により消失	なし	なし
	423	80	女	プラセボ	前房蓄膿	4	軽度	3 日	治療により消失	なし	なし
C-09*	927	59	女	プラセボ	ブドウ膜炎	4	重度	9 日	治療により消失	なし	あり
C-10*	1303	83	男	ネバフェナク 0.1%	失語症	3	中等度	N/A	無治療にて症状持続	なし	あり
C-12*	1712	69	男	プラセボ	ウイルス性脳炎	6	重度	7 日	治療により消失	なし	なし
C-14*	825	82	女	ネバフェナク 0.1%	損傷	25	中等度	4 日	治療により消失	なし	あり
	1006	69	女	ネバフェナク 0.1%	腸閉塞	35	重度	6 日	治療により消失	なし	なし
	728	78	女	ketorolac 0.4%	徐脈	5	中等度	1 日	無治療にて消失	なし	あり
C-13*	1602	79	女	プラセボ	コントロール不良の糖尿病	9	重度	9 日	治療により消失	なし	なし
	2012	71	男	プラセボ	網膜静脈閉塞	10	中等度	N/A	治療しながらも症状持続	なし	なし
C-24*	727	66	男	プラセボ	椎間板変性症	87	中等度	1 日	治療により消失	なし	なし
各種黄斑疾患患者を対象とした試験											
C-20*	307	87	男	ネバフェナク 0.3%	潰瘍性角膜炎	171	軽度	14 日	治療により消失	あり	なし
					ブドウ膜炎	171	軽度	14 日	治療により消失	あり	なし
C-18*	118	43	男	ネバフェナク 0.3%	高血糖	70	重度	12 日	治療により消失	なし	なし
	205	65	女	ネバフェナク 0.3%	低血糖症	17	重度	N/A	治療しながらも症状持続	なし	なし
	101	62	女	プラセボ	低血糖症	28	重度	17 日	治療により消失	なし	なし
					貧血	31	中等度	N/A	治療しながらも症状持続	なし	なし
	204	71	男	プラセボ	低血糖症	32	重度	3 日	治療により消失	なし	なし

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

(1) 中止に至った有害事象

本項では、患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験及びその他の試験のグループにおいて中止に至った有害事象について記述した。なお、健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験において、有害事象による中止例は認められなかった。

1) 患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

(a) 日本人の眼科手術予定患者を対象とした試験

日本人の眼科手術予定患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（C-05*、C-06*、C-07*、C-08*）における有害事象による中止例数及び中止率を表 2.7.4.2.1.4-1に、また、有害事象による中止例の一覧を表 2.7.4.2.1.4-2に示す。

ネパフェナク 0.1%群、ジクロフェナク 0.1%群、フルオロメトロロン 0.1%群及びプラセボ群における有害事象による中止率は、それぞれ 1.0% (5/484)、0.8% (2/238)、0.0% (0/30) 及び 7.5% (8/107) であり、いずれの群においても因果関係の否定できない有害事象による中止例はなかった。

ネパフェナク 0.1%群における中止例 5 例の内訳は、視力低下によるもの 1 例、接触性皮膚炎によるもの 1 例、角膜浮腫によるもの 1 例、角膜浮腫及び点状角膜炎によるもの 1 例、虹彩炎によるもの 1 例であった。いずれも軽度から中等度であり、重篤なものはなく、治療により消失し、持続したものはなかった。

2.7.4.2.1.1 (1) で示したネパフェナク 0.1%群における発現率 1%以上の比較的よくみられる有害事象のうち、中止に至った有害事象は点状角膜炎（中止例数 1 例）のみであった。

表 2.7.4.2.1.4-1 日本人の眼科手術患者における有害事象による中止例数及び中止率

		有害事象による中止		因果関係の否定できない有害事象による中止	
投与群	評価例数	N	%	N	%
ネパフェナク 0.1%	484	5	1.0	0	0.0
ジクロフェナク 0.1%	238	2	0.8	0	0.0
フルオロメトロロン 0.1%	30	0	0.0	0	0.0
プラセボ	107	8	7.5	0	0.0

表 2.7.4.2.1.4-2 日本人の眼科手術患者における有害事象による中止例一覧

試験番号	症例 番号 (組番)	年 齢	性 別	投与群	有害事象名	発現日	程度	転帰	重篤度	因果 関係
C-05*	0104 (1-4)	59	女	プラセボ	頭痛	2	中等度	治療により消失	非重篤	なし
					嘔吐	3	軽度	治療により消失	非重篤	なし
	0203 (3-3)	52	男	プラセボ	眼内炎	6	中等度	治療により消失	非重篤	なし
	0220 (6-2)	72	女	プラセボ	眼内炎	8	中等度	治療により消失	非重篤	なし
	0303 (7-3)	71	男	ネパフェナク 0.1%	視力低下	4	軽度	治療により消失	非重篤	なし
	0312 (8-6)	64	男	プラセボ	視力低下	4	軽度	治療により消失	非重篤	なし
	0402 (11-2)	68	女	プラセボ	虹彩炎	9	軽度	治療により消失	非重篤	なし
	0405 (11-5)	86	男	プラセボ	虹彩炎	9	軽度	治療により消失	非重篤	なし
	0406 (11-6)	67	女	プラセボ	虹彩炎	6	軽度	治療により消失	非重篤	なし
	0410 (12-4)	77	女	プラセボ	虹彩炎	9	軽度	治療により消失	非重篤	なし
	1008 (35-2)	66	女	ネパフェナク 0.1%	接触性皮膚炎	6	中等度	治療により消失	非重篤	なし
	1109 (39-3)	56	男	ネパフェナク 0.1%	角膜浮腫	3	中等度	治療により消失	非重篤	なし
C-06*	1026 (47-2)	70	女	ジクロフェナク 0.1%	過敏症	1	軽度	治療により消失	非重篤	なし
	1213 (55-1)	79	女	ネパフェナク 0.1%	角膜浮腫	3	軽度	治療により消失	非重篤	なし
					点状角膜炎	3	軽度	治療により消失	非重篤	なし
	1603 (70-3)	60	女	ジクロフェナク 0.1%	網膜裂孔	2	軽度	治療しながらも症状持続	非重篤	なし
C-07*	0109	63	女	ネパフェナク 0.1%	虹彩炎	17	軽度	治療により消失	非重篤	なし

(b) 外国人の白内障手術予定又は施行患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

外国人の白内障手術予定又は施行患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（C-11*、C-09*、C-10*、C-12*、C-14*、C-13*、C-04*、C-24*）における有害事象による中止例数及び中止率を表 2.7.4.2.1.4-3に、また、有害事象による中止例の一覧を表 2.7.4.2.1.4-4に示す。

ネパフェナク 0.1%群における有害事象による中止率は 1.6%（13/804）であり、他の用量群においては 0.003%群 0.0%（0/40）、0.01%群 0.0%（0/41）、0.03%群 0.9%（1/107）、0.1%群、0.3%群 1.5%（1/68）であった。0.1%群においては、0.6%（5/804）に因果関係の否定できない有害事象による中止例が認められた。対照薬群の有害事象による中止率は、ketorolac 0.4%群 2.3%（5/213）、ketorolac 0.5%群 2.7%（2/73）、プラセボ群 3.9%（21/535）であり、因果関係の否定できない有害事象による中止率は、ketorolac 0.4%群 0.5%（1/213）、ketorolac 0.5%群 1.4%（1/73）、プラセボ群 1.3%（7/535）であった。

ネパフェナク 0.1%群における有害事象による中止例の内訳は、眼圧上昇、アレルギー性結膜炎、失語症、副鼻腔炎、結膜充血、損傷又は角膜沈着物によるもの各 1 例、脈絡膜滲出及び血圧上昇によるもの 1 例、四肢痛及び背部痛によるもの 1 例、角膜浮腫又は角膜炎によるもの 2 例であつ

た。

2.7.4.2.1.1 (2) で示した発現率 1%以上の比較的良好とみられる有害事象による中止例はなかった。

表 2.7.4.2.1.4-3 外国人の白内障手術患者における有害事象による中止例数及び中止率

投与群	評価例数	有害事象による中止		因果関係の否定できない有害事象による中止	
		N	%	N	%
ネパフェナク 0.003%	40	0	0.0	0	0.0
ネパフェナク 0.01%	41	0	0.0	0	0.0
ネパフェナク 0.03%	107	1	0.9	0	0.0
ネパフェナク 0.1%	804	13	1.6	5	0.6
ネパフェナク 0.3%	68	1	1.5	0	0.0
ketorolac 0.4%	213	5	2.3	1	0.5
ketorolac 0.5%	73	2	2.7	1	1.4
プラセボ	535	21	3.9	7	1.3

表 2.7.4.2.1.4-4 外国人の白内障手術患者における有害事象による中止例一覧

試験番号	症例番号	年齢	性別	投与群	有害事象名	発現日	程度	転帰	重篤度	因果関係
C-11*	104	64	男	プラセボ	眼痛	4	中等度	無治療にて消失	非重篤	あり
					羞明	4	中等度	無治療にて消失	非重篤	あり
	420	86	女	プラセボ	角膜浮腫	8	中等度	治療により消失	非重篤	あり
	703	71	女	プラセボ	角膜浮腫	5	中等度	治療により消失	非重篤	あり
	708	45	男	プラセボ	虹彩炎	2	中等度	治療により消失	非重篤	あり
	801	60	男	ネパフェナク 0.1%	眼圧上昇	8	軽度	治療により消失	非重篤	なし
	1401	79	男	ネパフェナク 0.03%	網膜出血	11	中等度	治療しながらも症状持続	非重篤	なし
					視力低下	11	中等度	治療しながらも症状持続	非重篤	なし
					黄斑浮腫	11	中等度	治療しながらも症状持続	非重篤	なし
	1617	68	男	プラセボ	アレルギー性結膜炎	6	軽度	治療により消失	非重篤	あり
					結膜浮腫	6	軽度	治療により消失	非重篤	あり
	1632	70	女	ネパフェナク 0.1%	アレルギー性結膜炎	11	中等度	治療により消失	非重篤	あり
	1707	79	男	ネパフェナク 0.3%	角膜浮腫	5	軽度	治療により消失	非重篤	なし
C-09*	210	83	女	プラセボ	眼痛	4	中等度	無治療にて消失	非重篤	なし
					眼充血	4	中等度	無治療にて消失	非重篤	なし
	927	59	女	プラセボ	ブドウ膜炎	4	重度	治療により消失	重篤	なし
					眼充血	7	中等度	無治療にて消失	非重篤	なし
					流涙増加	7	中等度	無治療にて消失	非重篤	なし
C-10*	1016	79	女	ネパフェナク 0.1%	四肢痛	6	中等度	治療により消失	非重篤	なし
					背部痛	6	中等度	治療により消失	非重篤	なし
	1303	83	男	ネパフェナク 0.1%	失語症	3	中等度	無治療にて症状持続	重篤	なし
	1321	75	男	ネパフェナク 0.1%	副鼻腔炎	N/A	中等度	無治療にて消失	非重篤	なし
	1604	88	女	ネパフェナク 0.1%	角膜浮腫	4	軽度	治療により消失	非重篤	なし
	1915	74	女	ネパフェナク 0.1%	脈絡膜滲出	5	中等度	治療により消失	非重篤	あり
					血圧上昇	5	中等度	無治療にて消失	非重篤	なし
	2003	89	女	ネパフェナク 0.1%	角膜浮腫	3	中等度	治療により消失	非重篤	なし

表 2.7.4.2.1.4-4 外国人の白内障手術患者における有害事象による中止例一覧（続き）

試験番号	症例番号	年齢	性別	投与群	有害事象名	発現日	程度	転帰	重篤度	因果関係
C-12*	1309	53	男	ネパフェナク 0.1%	結膜充血	10	軽度	治療により消失	非重篤	なし
	1510	67	女	プラセボ	結膜充血	6	中等度	治療により消失	非重篤	なし
	1516	50	男	プラセボ	結膜充血	5	中等度	治療により消失	非重篤	なし
	1636	74	男	プラセボ	羞明	14	中等度	治療しながらも症状持続	非重篤	なし
	1801	72	女	プラセボ	角膜浮腫	5	軽度	治療により消失	非重篤	なし
	1808	69	男	プラセボ	結膜充血	8	中等度	治療しながらも症状持続	非重篤	なし
	2203	62	男	プラセボ	結膜充血	4	軽度	治療により消失	非重篤	なし
C-14*	418	57	女	ネパフェナク 0.1%	角膜炎	11	中等度	治療により消失	非重篤	あり
	501	76	男	ketorolac 0.4%	肺炎球菌性肺炎	36	重度	死亡	重篤	なし
	728	78	女	ketorolac 0.4%	徐脈	5	中等度	無治療にて消失	重篤	なし
	825	82	女	ネパフェナク 0.1%	損傷	25	中等度	治療により消失	重篤	なし
C-13*	1301	69	男	ネパフェナク 0.1%	角膜沈着物	9	中等度	治療により消失	非重篤	あり
	1306	80	男	プラセボ	毛様体充血	12	中等度	治療により消失	非重篤	あり
	1418	79	男	プラセボ	結膜浮腫	3	中等度	治療により消失	非重篤	なし
	1603	77	女	ketorolac 0.5%	角膜浮腫	16	重度	治療により消失	非重篤	なし
	1909	84	女	ketorolac 0.5%	結膜充血	10	重度	治療により消失	非重篤	あり
	2002	71	女	プラセボ	結膜充血	4	中等度	治療により消失	非重篤	なし
					結膜浮腫	4	中等度	治療により消失	非重篤	なし
C-24*	2323	73	女	プラセボ	過敏症	9	重度	治療により消失	非重篤	あり
	104	80	女	ketorolac 0.4%	前房の炎症	3	中等度	治療により消失	非重篤	なし
	118	83	女	ketorolac 0.4%	黄斑浮腫	10	軽度	治療しながらも症状持続	非重篤	なし
	420	74	女	プラセボ	虹彩炎	6	中等度	治療により消失	非重篤	なし
					角膜浮腫	6	中等度	治療により消失	非重篤	なし
	602	60	男	ketorolac 0.4%	蕁麻疹	30	中等度	治療により消失	非重篤	あり
	721	72	女	ネパフェナク 0.1%	角膜炎	28	軽度	治療により消失	非重篤	あり
	804	72	女	プラセボ	黄斑浮腫	34	軽度	治療により消失	非重篤	なし
	809	64	男	プラセボ	黄斑浮腫	31	軽度	治療により消失	非重篤	なし
	816	75	女	プラセボ	黄斑浮腫	30	軽度	治療により消失	非重篤	なし

2) その他の試験

(a) 外国人の各種黄斑疾患患者を対象とした第Ⅱ相試験

外国人の各種黄斑疾患患者を対象とした第Ⅱ相試験（C-17*、C-18*、C-19*、C-20*）における有害事象による中止例数及び中止率を表 2.7.4.2.1.4-5に、また、有害事象による中止例の一覧を表 2.7.4.2.1.4-6に示す。

ネパフェナク 0.1%群、ネパフェナク 0.3%群及びプラセボ群における有害事象による中止率は、それぞれ 0.0% (0/1)、3.1% (1/32) 及び 0.0% (0/20) であった。ネパフェナク 0.3%群における有害事象による中止例は、鼻出血（因果関係なし）によるものであった。

表 2.7.4.2.1.4-5 外国人の各種黄斑浮腫患者における有害事象による中止例数及び中止率

		有害事象		因果関係の否定 できない有害事象	
投与群	評価例数	N	%	N	%
ネパフェナク 0.1%	1	0	0.0	0	0.0
ネパフェナク 0.3%	32	1	3.1	0	0.0
プラセボ	20	0	0.0	0	0.0

表 2.7.4.2.1.4-6 外国人の各種黄斑浮腫患者における有害事象による中止例一覧

試験番号	症例 番号	年 齢	性 別	投与群	有害事象名	発現日	程度	転帰	重篤度	因果 関係
C-19*	102	52	男	ネパフェナク 0.3%	鼻出血	20	中等度	無治療にて消失	非重篤	なし

(b) 外国人のエキシマレーザー屈折矯正術予定患者を対象とした第Ⅱ相試験

外国人のエキシマレーザー屈折矯正術予定患者を対象とした第Ⅱ相試験（C-21*）において、有害事象による中止例はなかった。

(2) 潰瘍性角膜、角膜穿孔及びその他の角膜に関する有害事象

非ステロイド性抗炎症点眼剤の安全性上の問題として、潰瘍性角膜炎及び角膜穿孔といった重大な副作用が発現することが知られている。日本人の眼科手術予定患者においては、前述のとおり点状角膜炎が1%に認められたが、日本人健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験を含め、潰瘍性角膜炎や角膜穿孔などの重大な事象に発展した例はなかった。

海外の試験においては、重大な副作用とされている潰瘍性角膜炎、角膜穿孔のうち、潰瘍性角膜炎が滲出型加齢黄斑変性患者を対象とした第Ⅱ相試験（C-20*）のネパフェナク 0.3%群の1例に認められた。当該有害事象は因果関係の否定できない重篤な有害事象と判断されたが、中止の措置は行われなかった。本有害事象は、治療により、14日間持続した後に消失した。なお、外国人の白内障手術予定又は施行患者を対象とした試験において、潰瘍性角膜炎及び角膜潰瘍は認められなかった。

角膜に関する有害事象（国内臨床試験）、角膜に関する有害事象（海外臨床試験）及び角膜に関する有害事象（海外市販後）を付表 2.7.4.7-52、付表 2.7.4.7-53 及び付表 2.7.4.7-54 に示す。これまでに実施された臨床試験及び市販後の調査において、角膜に関する有害事象が認められており、これらには重篤なものも含まれる。特に市販後の調査において認められた重篤な有害事象の多くは、屈折矯正術施行患者に認められたものであった。しかしながら、本剤 0.03%、0.1%及びジクロフェナクナトリウム点眼液を用いた屈折矯正術患者を対象としたC-21* 試験¹第2部 CTD の概要 2.7.6 個々の試験のまとめ p303 - 317) において、角膜に関する有害事象は本剤 0.03%群（N=20）の1例に中等度の角膜浸潤が認められたのみであり、細隙灯顕微鏡による角膜浮腫の観察においても、スコアの大きな上昇は認められなかった。

¹第2部 CTD の概要 2.7.6 個々の試験のまとめ 2.7.6.2.13 (p303-317)

現時点においては、本剤を屈折矯正術に適用することで、角膜に関する有害事象の発現が助長されるか否かについては明らかではないが、多くの重篤な角膜に関する有害事象が屈折矯正術に適用した後に発現していることから、その可能性を否定することはできないと考える。

本剤はプロドラッグとしたことで角膜透過性を高めることができ、活性代謝物であるアンフェナクを直接点眼し効果を示す濃度よりも低い濃度で同じ効果を得ることができるであろうと考えられ、安全性が優れているだろうという推測は、毒性試験の結果に基づくものである。

毒性試験では、臨床使用よりも高濃度、長期間に渡って点眼投与試験（ウサギ 6 ヶ月点眼投与試験では最高 1.5%で 1 日 3 回右眼投与、ウサギ 9 ヶ月点眼投与試験では最高 1.0%で 1 日 4 回両眼投与、サル 3 ヶ月点眼投与試験では最高 1.0%で 1 日 4 回右眼投与）を評価しており、いずれの試験においてもネパフェナクの毒性所見は認められなかったことから推奨使用用法用量の安全性を担保している。さらに、角膜切開術を施行したウサギを用いた最高 1.0%ネパフェナク点眼液の 34 日間反復投与試験（1 日 4 回）の結果でも本薬の角膜に対する安全性を示している。国内外の臨床試験では本薬の角膜に対する安全性が他剤と同等であり、本薬が角膜に対して特記すべき毒性を有するというデータも示されていない。また、市販後の使用経験から、重篤な有害事象として、因果関係の否定できない潰瘍性角膜炎や角膜穿孔の発現が認められているが、これらは他の NSAIDs 点眼薬でも発現しうるものであり、他剤に比べてこれらの発現率が高いという情報も得られていない。

ネパフェナク 0.1%群において、日本人及び外国人のいずれの被験者群でも角膜に関する有害事象及び副作用の発現時期に一定の傾向は認められなかった。プラセボ群及び実薬群の対照群についても同様の結果であった（付表 2.7.4.7-55～付表 2.7.4.7-66）。

(3) アレルギー性結膜炎

アレルギー性結膜炎は、国内及び海外臨床試験で計 12 件が認められた。国内及び海外臨床試験でアレルギー性結膜炎を発現した症例の一覧を表 2.7.4.2.1.4-7に示す。なお、海外市販後にアレルギー性結膜炎は報告されていない。

国内臨床試験では計 7 件のアレルギー性結膜炎が認められ、ネパフェナク 0.1%群で 6 件、フルオロメトロン 0.1%群で 1 件であった。このうち、治験薬との因果関係の否定できないものは 2 件であり、いずれもネパフェナク 0.1%群であった。

症例番号 4804 の因果関係の否定できないアレルギー性結膜炎の発現時期は投与 11 日目であり、持続時間 14 日間で治療により消失した。症例番号 113 の因果関係の否定できないアレルギー性結膜炎の発現時期は投与 31 日目であり、持続時間 8 日間で治療により消失した。治験担当医師によると、いずれも、治験薬との因果関係を否定する明確な根拠が認められなかったため、因果関係「あり」と判定された。

因果関係「なし」のアレルギー性結膜炎の 5 例の内訳は、通年性または季節性のアレルギーに

よるものが 2 例、散瞳剤によるものが 1 例、両眼に発現し、治験薬を投与中に消失したものが 2 例であり、それぞれ治験薬との因果関係が否定された。

海外臨床試験では計 5 件のアレルギー性結膜炎が認められ、ネパフェナク 0.1%群で 1 件、ネパフェナク 0.3%群で 1 件、ketorolac 0.4%群で 1 件、プラセボ群で 2 件であった。このうち、因果関係の否定できないものは、ネパフェナク 0.1%群、プラセボ群でそれぞれ 1 件であった。

ネパフェナク 0.1%群に発現した、治験薬との因果関係の否定できないアレルギー性結膜炎は、治験担当医師のコメントによると、「治験薬または GENTAMICIN、もしくはその両方によるアレルギー反応である」と考え治験薬との因果関係は「多分関連あり」と判定され、治験薬の投与を中止した。発現時期は投与 11 日目であり、持続時間 5 日で治療により消失した。

プラセボ群に発現した因果関係の否定できないアレルギー性結膜炎は、治験担当医師のコメントによると、「GENTAMICIN によるアレルギー反応である可能性」とあるものの、治験薬との因果関係を完全に否定できるものではなく、因果関係は「関連あるかもしれない」と判定された。発現時期は投与 6 日目であり、持続時間 8 日で治療により消失した。

因果関係のなかったアレルギー性結膜炎は、季節性のアレルギーなどの併発疾患（Intercurrent illness）によるものと判定され、治験薬との因果関係が否定された。

以上、国内・海外臨床試験において、ネパフェナック 0.1%群に認められた、因果関係の否定できないアレルギー性結膜炎は 3 例のみであり、国内で発現した 2 例は本剤との因果関係を否定する明確な根拠が認められなかった症例であり、海外で発現した 1 例は本剤または GENTAMICIN によるアレルギー反応と考えられ、明らかに本剤がアレルゲンだと考えられるアレルギー性結膜炎は認められなかった。

表 2.7.4.2.1.4-7 国内及び海外臨床試験でアレルギー性結膜炎を発現した症例の一覧

試験 番号	施設 番号	症例 番号	年 齢	性 別	投与群	有害事象名	発現日	程度	持続 時間	転帰	重篤度	因果 関係	中止の 有無
C0554	321	2806	58	女	ネバフエナク 0.1%	アレルギー性結膜炎	8	軽度	49 日	治療により消失	非重篤	なし	無
C0703	351	4804	79	女	ネバフエナク 0.1%	アレルギー性結膜炎	11	中等度	14 日	治療により消失	非重篤	あり	無
C0703	351	5204	85	男	ネバフエナク 0.1%	アレルギー性結膜炎	3	軽度	17 日	無治療にて消失	非重篤	なし	無
C0706	352	113	67	女	ネバフエナク 0.1%	アレルギー性結膜炎	31	軽度	8 日	治療により消失	非重篤	あり	無
C0706	353	207	74	女	ネバフエナク 0.1%	アレルギー性結膜炎	12	軽度	22 日	治療により消失	非重篤	なし	無
C0732	162	503	58	女	ネバフエナク 0.1%	アレルギー性結膜炎	9	軽度	29 日	無治療にて消失	非重篤	なし	無
C0732	162	601	53	男	フルオロメトロン 0.1%	アレルギー性結膜炎	37	軽度	N/A	追跡不能により不明	非重篤	なし	無
C9593	1806	1632	70	女	ネバフエナク 0.1%	アレルギー性結膜炎	11	中等度	5 日	治療により消失	非重篤	あり	有
C0061	2855	301	79	女	ネバフエナク 0.3%	アレルギー性結膜炎	114	軽度	51 日	治療により消失	非重篤	なし	無
C0441	1007	1203	55	女	ketorolac 0.4%	アレルギー性結膜炎	22	軽度	N/A	治療しながらも症状持続	非重篤	なし	無
C0332	3903	1920	66	女	ブラセボ	アレルギー性結膜炎	18	軽度	N/A	治療しながらも症状持続	非重篤	なし	無
C9593	1806	1617	68	男	ブラセボ	アレルギー性結膜炎	6	軽度	8 日	治療により消失	非重篤	あり	有

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では、日本人の眼科手術予定患者及び外国人の白内障手術予定又は施行患者のそれぞれにおける器官別の有害事象について記述した。

(1) 日本人の眼科手術予定患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

日本人の眼科手術予定患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（C-05*、C-06*、C-07*、C-08*）における眼障害及び眼障害以外の有害事象発現例数及び発現率を表 2.7.4.2.1.5-1 に示し、また、器官別程度別の有害事象を付表 2.7.4.7-3 に、発現率 1%以上の器官別の有害事象を付表 2.7.4.7-9 に示した。

ネパフェナク 0.1%群において、眼障害に分類される有害事象は 6.8%（33/484）に、因果関係の否定できない有害事象は 2.1%（10/484）に認められた。一方、眼障害以外の有害事象は 11.0%（53/484）に認められたが、因果関係の否定できない有害事象はなかった。

眼障害のうち最も高い発現率を示した有害事象はアレルギー性結膜炎（1.2%、6/484）であり、次いで点状角膜炎（1.0%、5/484）が多く認められたが、これらを除く有害事象発現率は全て 1%未満であった。最も高い発現率を示した因果関係の否定されなかった有害事象はアレルギー性結膜炎及び目の異物感で、それぞれの発現率は 0.4%（2/484）と特記すべき発現率ではなかった。

眼障害以外では、「感染症および寄生虫症」、「代謝および栄養障害」、「神経系障害」、「血管障害」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、「胃腸障害」、「皮膚および皮下組織障害」、「筋骨格系および結合組織障害」、「生殖系および乳房障害」、「全身障害および投与局所様態」、「臨床検査」に分類される有害事象が認められた。このうち、発現率 1%以上の有害事象が認められた器官は、鼻咽頭炎を含む「感染症および寄生虫症」、頭痛を含む「神経系障害」、嘔吐及び下痢を含む「胃腸障害」であった。なお、発現率 1%以上の因果関係の否定できない有害事象が認められた器官はなかった。

表 2.7.4.2.1.5-1 日本人の眼科手術予定患者における眼障害及び眼障害以外の有害事象発現例数及び発現率

		有害事象		因果関係の否定 できない有害事象	
投与群	評価例数	N	%	N	%
眼障害					
ネパフェナク 0.1%	484	33	6.8	10	2.1
眼障害以外					
ネパフェナク 0.1%	484	53	11.0	0	0.0

(2) 外国人の白内障手術予定又は施行患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

外国人の白内障手術予定又は施行患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（C-11*、C-09*、C-10*、C-12*、C-14*、C-13*、C-04*、C-24*）における眼障害及び眼障害以外の有害事象発現例数及び発現率を表 2.7.4.2.1.5-2 に示し、また、器官別程度別の有害事象を付表 2.7.4.7-6 に、発現率 1%以上の器官別の有害事象を付表 2.7.4.7-11 に示した。

ネパフェナク 0.1%群における眼障害に属する有害事象は 17.4% (140/804) であり、他の用量群においては 0.003%群 20.0% (8/40)、0.01%群 9.8% (4/41)、0.03%群 25.2% (27/107)、0.3%群 25.0% (17/68) であった。ネパフェナク 0.1%群における因果関係の否定できない有害事象は 2.0% (16/804) であり、他の用量群においては 0.003%群 5.0% (2/40)、0.01%群 0.0% (0/41)、0.03%群 7.5% (8/107)、0.3%群 10.3% (7/68) であった。ネパフェナク 0.1%群における眼障害以外の有害事象は 11.7% (94/804) であり、他の用量群においては 0.003%群 15.0% (6/40)、0.01%群 2.4% (1/41)、0.03%群 13.1% (14/107)、0.3%群 4.4% (3/68) であった。ネパフェナク 0.1%群における因果関係の否定できない有害事象は 0.4% (3/804)、他の用量群においては 0.003%群 0.0% (0/40)、0.01%群 2.4% (1/41)、0.03%群 0.0% (0/107)、0.3%群 1.5% (1/68) であった。

ネパフェナク 0.1%群に認められた眼障害のうち、最も高い発現率を示した有害事象は視力低下 (3.6%、29/804) であった。この他、結膜浮腫 (1.9%、15/804)、後囊部混濁 (1.7%、14/804) 及び眼の異物感 (1.7%、14/804) が 1%以上の発現率を示した。最も高い発現率を示した因果関係の否定されなかった有害事象は眼瞼縁痂皮 (0.5%、4/804) であり、1%以上の発現率を示したものはなかった。

ネパフェナク 0.1%群の眼障害以外の有害事象は、「感染症および寄生虫症」、「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)」、「免疫系障害」、「内分泌障害」、「代謝および栄養障害」、「精神障害」、「神経系障害」、「耳および迷路障害」、「心臓障害」、「血管障害」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、「胃腸障害」、「皮膚および皮下組織障害」、「筋骨格系および結合組織障害」、「全身障害および投与局所様態」、「臨床検査」、「傷害、中毒および処置合併症」、「外科および内科処置」に分類されるものであった。このうち、発現率 1%以上の有害事象が認められた器官は、頭痛を含む「神経系障害」のみであった。なお、発現率 1%以上の因果関係の否定できない有害事象が認められた器官はなかった。

表 2.7.4.2.1.5-2 外国人の白内障手術予定又は施行患者における器官別の有害事象発現率

		有害事象		因果関係の否定 できない有害事象	
投与群	評価例数	N	%	N	%
眼障害					
ネパフェナク 0.003%	40	8	20.0	2	5.0
ネパフェナク 0.01%	41	4	9.8	0	0.0
ネパフェナク 0.03%	107	27	25.2	8	7.5
ネパフェナク 0.1%	804	140	17.4	16	2.0
ネパフェナク 0.3%	68	17	25.0	7	10.3
眼障害以外					
ネパフェナク 0.003%	40	6	15.0	0	0.0
ネパフェナク 0.01%	41	1	2.4	1	2.4
ネパフェナク 0.03%	107	14	13.1	0	0.0
ネパフェナク 0.1%	804	94	11.7	3	0.4
ネパフェナク 0.3%	68	3	4.4	1	1.5

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

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個別の説明については、第 5 部 (5.3) に添付した治験総括報告書に示した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）は、日本人健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験（C-01*）、日本人患者を対象とした第Ⅱ相試験（C-05*）及び第Ⅲ相試験（C-07*）、外国人健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験（C-02*）及び外国人の糖尿病黄斑浮腫患者を対象とした第Ⅱ相試験（C-18*）で行われた。C-18*試験は、ベースライン、治験薬投与終了時（12週目）及び治験終了時（20週目）に臨床検査を行ったが、安全性評価は12週目のデータを用いて行った。本項では、試験ごとにシフトテーブル解析の結果及び臨床検査項目において報告された異常変動例を示す。

2.7.4.3.1 血液学的検査

2.7.4.3.1.1 日本人健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験

日本人健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験（C-01*）における投与群ごとの血液学的検査のシフトテーブルを付表 2.7.4.7-12 から付表 2.7.4.7-14 に示した。

ネパフェナク 0.1%群では、好酸球、MCH 及び血小板数に基準範囲内から基準範囲外への変動が認められた。ネパフェナク 0.3%群では、ヘマトクリット値、ヘモグロビン、赤血球数及びリンパ球に、プラセボ群では、好酸球に基準範囲内から基準範囲外への変動が認められた。

いずれの群においても、血液学的検査項目に異常変動を認めた症例はなかった。

2.7.4.3.1.2 日本人の眼科手術予定患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

日本人の眼科手術予定患者を対象とした試験（C-05*、C-07*）における、投与群ごとの血液学的検査のシフトテーブルを付表 2.7.4.7-15 から付表 2.7.4.7-17 に示した。

(1) C-05* 試験

ネパフェナク 0.1%群では、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、赤血球数及び白血球数に基準範囲内から基準範囲外への変動が認められた。プラセボ群では、ヘモグロビン、血小板数、白血球数、ヘマトクリット値及び赤血球数に基準範囲内から基準範囲外への変動が認められた。

表 2.7.4.3.1.2-1 に C-05* 試験における血液学的検査項目の異常変動例を示す。異常変動と判断された症例は2例であり、いずれも白血球数の増加であった。これらは有害事象として報告されたが、いずれも軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.4.3.1.2-1 C-05* 試験における血液学的検査項目の異常変動例

症例番号 (組番)	投与群	性別	年齢	有害事象名	検査項目 (基準範囲)	ベース ライン	中止/ 終了時	因果 関係
509 (16-2)	ネパフェナク 0.1%	男	77	白血球数増加	白血球数 (3600-9200 / μ L)	9100	10500	なし
517 (17-4)	プラセボ	男	78	白血球数増加	白血球数 (3600-9200 / μ L)	9500	12500	なし

(2) C-07* 試験

ネパフェナク 0.1%群で、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、赤血球数、白血球数、及び血小板数に基準範囲内から基準範囲外への変動が認められたが、異常変動例はなかった。

2.7.4.3.1.3 外国人健康被験者を対象とした第 I 相試験

外国人健康被験者を対象とした第 I 相試験 (C-02*) における、投与群ごとの血液学的検査のシフトテーブルを付表 2.7.4.7-18 及び付表 2.7.4.7-19 に示した。

ネパフェナク 0.1%群では、ヘマトクリット値、ヘモグロビン、赤血球数、MCV、単球及びリンパ球に基準範囲内から基準範囲外への変動が認められた。プラセボ群では、ヘモグロビン、MCHC、血小板数及び白血球数に基準範囲内から基準範囲外への変動が認められた。

いずれの群においても、血液学的検査項目の異常変動例はなかった。

2.7.4.3.1.4 外国人の糖尿病黄斑浮腫患者を対象とした第 II 相試験

外国人の糖尿病黄斑浮腫患者を対象とした第 II 相試験 (C-18*) における、投与群ごとの血液学的検査のシフトテーブルを付表 2.7.4.7-20 及び付表 2.7.4.7-21 に示した。

ネパフェナク 0.3%群では、赤血球数、ヘマトクリット値、MCV、白血球数及び好酸球に基準範囲内から基準範囲外への変動が認められた。プラセボ群では、赤血球数、ヘマトクリット値、単球、RDW、プロトロンビン時間に基準範囲内から基準範囲外への変動が認められた。

治験の点眼が終了する 12 週目の臨床検査の結果、いずれの群においても、血液学的検査項目の異常変動例はなかった。

2.7.4.3.2 血液生化学的検査

2.7.4.3.2.1 日本人健康被験者を対象とした第 I 相試験

日本人健康被験者を対象とした第 I 相試験 (C-01*) における、投与群ごとの血液生化学的検査のシフトテーブルを付表 2.7.4.7-22 から付表 2.7.4.7-24 に示した。

ネパフェナク 0.1%群では、グロブリン、鉄、LDH、ALT、総ビリルビン、グルコース、P 及びトリグリセリドに基準範囲内から基準範囲外への変動が認められた。ネパフェナク 0.3%群では、グロブリン、鉄、A/G 比、コレステロール、トリグリセリドに、プラセボ群では LDH、コレステロール及び P に基準範囲内から基準範囲外への変動が認められた。

いずれの群においても、血液生化学的検査項目の異常変動例はなかった。

2.7.4.3.2.2 日本人の眼科手術予定患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

日本人眼科手術予定患者を対象とした試験（C-05*、C-07*）における、投与群ごとの血液生化学的検査のシフトテーブルを付表 2.7.4.7-25 から付表 2.7.4.7-27 に示した。

(1) C-05* 試験

ネパフェナク 0.1%群では、ALP、BUN、クレアチニン、AST、ALT 及び総ビリルビンに基準範囲内から基準範囲外への変動が認められた。プラセボ群では、ALP、BUN、クレアチニン、AST 及び ALT に基準範囲内から基準範囲外への変動が認められた。

表 2.7.4.3.2.2-1 に C-05* 試験における血液生化学的検査項目の異常変動例を示す。異常変動と判断された症例は 2 例であり、いずれも ALT の増加であった。これらは有害事象として報告されたが、いずれも軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.4.3.2.2-1 C-05* 試験における血液生化学的検査項目の異常変動例

症例番号 (組番)	投与群	性別	年齢	有害事象名	検査項目 (基準範囲)	ベース ライン	中止/ 終了時	因果 関係
104 (1-4)	プラセボ	女	59	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	ALT (4-44 IU/L)	19	54	なし
713 (25-1)	ネパフェナク 0.1%	女	53	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	ALT (4-44 IU/L)	35	65	なし

(2) C-07* 試験

ネパフェナク 0.1%群で、AST、ALT、ALP、総ビリルビン、BUN 及びクレアチニンに基準範囲内から基準範囲外への変動が認められたが、異常変動例はなかった。

2.7.4.3.2.3 外国人健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験

外国人健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験（C-02*）における、投与群ごとの血液生化学的検査のシフトテーブルを付表 2.7.4.7-28 及び付表 2.7.4.7-29 に示した。

ネパフェナク 0.1%群では、アルブミン、ALP、 γ -GTP、Na、ALT、コレステロール、CO₂、LDH、尿酸、P 及びトリグリセリドに基準範囲内から基準範囲外への変動が認められた。プラセボ群では、グルコース、K、P 及びトリグリセリドに基準範囲内から基準範囲外への変動が認められた。

いずれの群においても、血液生化学的検査項目の異常変動例はなかった。

2.7.4.3.2.4 外国人の糖尿病黄斑浮腫患者を対象とした第Ⅱ相試験

外国人糖尿病黄斑浮腫患者を対象とした第Ⅱ相試験（C-18*）における、投与群ごとの血液生化学的検査のシフトテーブルを付表 2.7.4.7-30 及び付表 2.7.4.7-31 に示した。

ネパフェナク 0.3%群では、Ca、Na、Cl、BUN、CK、クレアチニン、HbA1c、K 及びグルコースに基準範囲内から基準範囲外への変動が認められた。プラセボ群では、アルブミン、Cl、P、

ALP、クレアチニン、尿酸、BUN、グルコース、総蛋白及びKに基準範囲内から基準範囲外への変動が認められた。

表 2.7.4.3.2.4-1 に C-18* 試験における血液生化学的検査項目の異常変動例を示す。症例番号 106 の LDH、尿酸及び P は基準範囲内であったが、治験担当医師により異常変動と判断された。また、症例番号 112 の中止/終了時の検査は、12 週目に無効例となり行われなかった。これらの異常変動は有害事象として報告されたが、全て軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.4.3.2.4-1 C-18* 試験における血液生化学的検査項目の異常変動例

症例番号	投与群	性別	年齢	有害事象名	検査項目 (基準範囲)	ベース ライン	12 週目	中止/ 終了時	因果 関係
106	ネパフェナク 0.3%	男	72	血中尿素増加	BUN (3-7 mmol/L)	13.9	18.9	19.4	なし
				血中クレアチニン 増加	クレアチニン ($<110\mu\text{mol/L}$)	172	217	190	なし
				血中カリウム増加	K (3.2-5.0 mmol/L)	5.3	6.1	5.3	なし
				血中乳酸脱水素酵 素増加	LDH ($<190\text{ U/L}$)	111	140	111	なし
				血中尿酸増加	尿酸 ($\leq 450\mu\text{mol/L}$)	373	418	392	なし
				血中リン増加	P (0.80-1.40 mmol/L)	1.08	1.31	1.02	なし
112	ネパフェナク 0.3%	女	73	血中クレアチニン 増加	クレアチニン ($<100\mu\text{mol/L}$)	160	208	N/A	なし
				血中カリウム増加	K (3.2-5.0 mmol/L)	4.9	5.4	N/A	なし
103	プラセボ	男	48	高蛋白血症	総蛋白 (65-80 g/L)	78	86	81	なし
105	プラセボ	男	51	血中クレアチニン 増加	クレアチニン ($<110\mu\text{mol/L}$)	92	147	97	なし
				血中ブドウ糖増加	グルコース (4.0-6.0 mmol/L)	8.5	17.4	10.8	なし

2.7.4.3.3 尿検査

2.7.4.3.3.1 日本人健康被験者を対象とした第 I 相試験

日本人健康被験者を対象とした第 I 相試験 (C-01*) における、投与群ごとの尿検査のシフトテーブルを付表 2.7.4.7-32 から付表 2.7.4.7-34 に示した。

ネパフェナク 0.1%群では、尿潜血、白血球エステラーゼに基準範囲内から基準範囲外への変動が認められた。ネパフェナク 0.3%群では、白血球エステラーゼに、プラセボ群では、尿潜血、白血球エステラーゼ及び尿蛋白に基準範囲内から基準範囲外への変動が認められた。

いずれの群においても、尿検査項目の異常変動例はなかった。

2.7.4.3.3.2 日本人の眼科手術予定患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

日本人の眼科手術予定患者を対象とした試験（C-05*、C-07*）における、投与群ごとの尿検査のシフトテーブルを付表 2.7.4.7-35 から付表 2.7.4.7-37 に示した。

(1) C-05* 試験

ネパフェナク 0.1%群では、蛋白定性、糖定性及びウロビリノゲン定性に基準範囲内から基準範囲外への変動が認められた。プラセボ群では、蛋白定性、糖定性及びウロビリノゲン定性に基準範囲内から基準範囲外への変動が認められた。

表 2.7.4.3.3.2-1 に C-05* 試験における尿検査項目の異常変動例を示す。異常変動と判断された症例は、ウロビリノゲン定性陽性の 2 例及び糖定性陽性の 1 例であった。これらは有害事象として報告されたが、全て軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.4.3.3.2-1 C-05* 試験における尿検査項目の異常変動例

症例番号 (組番)	投与群	性別	年齢	有害事象名	検査項目 (基準範囲)	ベース ライン	中止/ 終了時	因果 関係
107 (2-1)	プラセボ	女	78	尿中ウロビリ ン陽性	ウロビリノゲン定性 (±)	±	2+	なし
321 (10-3)	ネパフェナク 0.1%	女	65	尿中ブドウ糖 陽性	糖定性 (-)	±	3+	なし
1109 (39-3)	ネパフェナク 0.1%	男	56	尿中ウロビリ ン陽性	ウロビリノゲン定性 (±)	±	2+	なし

(2) C-07* 試験

ネパフェナク 0.1%群では、蛋白定性及び糖定性に基準範囲内から基準範囲外への変動が認められた。

表 2.7.4.3.3.2-2 に C-07* 試験における尿検査項目の異常変動例を示す。異常変動と判断された症例は、蛋白定性及び糖定性の各 1 例であった。これらは有害事象として報告されたが、いずれも軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.4.3.3.2-2 C-07* 試験における尿検査項目の異常変動例

症例 番号	投与群	性別	年齢	有害事象名	検査項目 (基準範囲)	ベー ス ライン	中止/ 終了時	因果 関係
613	ネパフェナク 0.1%	男	64	尿中蛋白陽性	蛋白定性 (-)	±	2+	なし
709	ネパフェナク 0.1%	女	68	尿中ブドウ糖 陽性	糖定性 (-)	-	3+	なし

2.7.4.3.3.3 外国人健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験

外国人健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験（C-02*）における、投与群ごとの尿検査のシフトテーブルを付表 2.7.4.7-38 及び付表 2.7.4.7-39 に示した。

ネパフェナク 0.1%群では、尿潜血に基準範囲内から基準範囲外への変動が認められたが、異常変動例はなかった。プラセボ群では基準範囲内から基準範囲外への変動は認められなかった。

2.7.4.3.3.4 外国人の糖尿病黄斑浮腫患者を対象とした第Ⅱ相試験

外国人糖尿病黄斑浮腫患者を対象とした第Ⅱ相試験（C-18*）における、投与群ごとの尿検査のシフトテーブルを付表 2.7.4.7-40 及び付表 2.7.4.7-41 に示した。

ネパフェナク 0.3%群では、尿潜血、尿糖及び尿中ケトン体に基準範囲内から基準範囲外への変動が認められた。プラセボ群では、尿糖、尿中ケトン体に基準範囲内から基準範囲外への変動が認められた。

表 2.7.4.3.3.4-1 に C-18* 試験における尿検査項目に関する異常変動例を示す。異常変動と判断された症例は、尿糖が陽性を示した 1 例であった。この 1 例の変動は有害事象として報告されたが、軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.4.3.3.4-1 C-18* 試験における尿検査項目の異常変動

症例 番号	投与群	性 別	年 齢	有害事象名	検査項目 (基準範囲)	ベース ライン	12週目	中止/ 終了時	因果 関係
113	ネパフェナク 0.3%	女	57	尿中ブドウ糖陽性	尿糖 (negative)	28	55	55	なし

2.7.4.4 バイタル、身体的所見及び安全性に関する他の観察項目

本項では、2.7.4.1.1.1 に示した試験グループのうち、日本人健康被験者を対象とした第 I 相試験 (C-01*)、外国人健康被験者を対象とした第 I 相試験 (C-16* 、C-02*)、日本人の眼科手術予定患者を対象とした第 II 相及び第 III 相試験 (C-05* 、C-06* 、C-07* 、C-08*)、外国人の白内障手術予定又は施行患者を対象とした第 II 相及び第 III 相試験 (C-11* 、C-09* 、C-10* 、C-12* 、C-14* 、C-13* 、C-04* 、C-24*) における視力、細隙灯顕微鏡検査、眼底所見、眼圧、脈拍数及び血圧に関する結果を示す。また、必要に応じて日本人の白内障手術予定患者を対象とした第 II 相及び第 III 相試験 (C-05* 、C-06* 、C-08*) における結果を示した。なお、外国人健康被験者を対象とした第 I 相試験のうち、C-15* 試験は 4 期クロスオーバー試験であり、各被験者はネパフェナク点眼液 0.1%、ネパフェナク点眼液 0.3%、ジクロフェナク点眼液 0.1%、プラセボ点眼液の 4 薬剤全てに曝露されているため、集計には含めなかった。

2.7.4.4.1 視力

視力については、治験期間中のベースラインからの変化を logMAR の変化に換算し、変化量ごとの症例数の割合を求めた。なお、小数視力での 1/2 以下への低下に相当する logMAR 視力表の 3 段階以上の低下を臨床的に重要な視力低下と定義した。

(1) 健康被験者を対象とした第 I 相試験

1) 日本人健康被験者を対象とした第 I 相試験

日本人健康被験者を対象とした第 I 相試験 (C-01*) における、投与群ごとの視力変化を表 2.7.4.4.1-1 に示す。

臨床的に重要な視力低下を示した症例の割合は、ネパフェナク 0.1%群 0.0% (0/8)、ネパフェナク 0.3%群 14.3% (1/7)、プラセボ群 0.0% (0/4) であった。

表 2.7.4.4.1-1 日本人健康被験者における視力変化

投与群	合計	上昇						変化なし		低下					
		≧3 Lines		2 Lines		1 Line				1 Line		2 Lines		≧3 Lines	
	N	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
ネパフェナク 0.1%	8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	5	62.5	3	37.5	0	0.0	0	0.0
ネパフェナク 0.3%	7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	5	71.4	1	14.3	0	0.0	1	14.3
プラセボ	4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	50.0	2	50.0	0	0.0	0	0.0

p = 0.8879 : Cochran-Mantel-Haenszel 検定 (順位スコアに基づく)

2) 外国人健康被験者を対象とした第 I 相試験

外国人健康被験者を対象とした第 I 相試験 (C-16* 、C-02*) における、投与群ごとの視力変化を表 2.7.4.4.1-2 に示す。

臨床的に重要な視力低下を示した症例はなかった。

表 2.7.4.4.1-2 外国人健康被験者における視力変化

投与群	合計	上昇						変化なし		低下					
		≥3 Lines		2 Lines		1 Line				1 Line		2 Lines		≥3 Lines	
	N	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
ネパフェナク 0.1%	26	0	0.0	1	3.8	1	3.8	22	84.6	2	7.7	0	0.0	0	0.0
ネパフェナク 0.3%	10	0	0.0	0	0.0	0	0.0	9	90.0	1	10.0	0	0.0	0	0.0
プラセボ	14	0	0.0	0	0.0	1	7.1	11	78.6	2	14.3	0	0.0	0	0.0

p = 0.7488 : Cochran-Mantel-Haenszel 検定 (順位スコアに基づく)

(2) 患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

1) 日本人の眼科手術予定患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

日本人の眼科手術予定患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験 (C-05*、C-06*、C-07*、C-08*) における、投与群ごとの視力変化を表 2.7.4.4.1-3 に示す。また、術後の視力の変動は、視力がほぼ確実に回復する白内障手術と他の眼科手術では大きく異なるため、日本人の白内障手術予定患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験 (C-05*、C-06*、C-08*) の結果についても示すこととした (表 2.7.4.4.1-4)。

眼科手術予定患者のネパフェナク 0.1%群における臨床的に重要な視力低下を示した症例の割合は、6.0% (29/483) であった。一方、白内障手術予定患者における割合は、0.8% (3/372) であった。眼科手術予定患者には、術後に視力の低下が高頻度で起こる硝子体手術症例が含まれているため、眼科手術予定患者における 3 Line 以上の視力低下例は白内障手術予定患者に比べて多かった。各対照薬群における 3 Line 以上の視力低下例の割合は、ジクロフェナク 0.1%群 1.3% (3/238)、フルオロメトロン 0.1%群 3.3% (1/30)、プラセボ群 5.6% (6/107) であった。

表 2.7.4.4.1-3 日本人の眼科手術患者における視力変化

投与群	合計	上昇						変化なし		低下					
	N	≥3 Lines		2 Lines		1 Line				1 Line		2 Lines		≥3 Lines	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
ネパフェナク 0.1%	483 ^{a)}	180	37.3	43	8.9	63	13.0	143	29.6	18	3.7	7	1.4	29	6.0
18 歳～64 歳	123	63	51.2	14	11.4	17	13.8	21	17.1	2	1.6	1	0.8	5	4.1
65 歳以上	360	117	32.5	29	8.1	46	12.8	122	33.9	16	4.4	6	1.7	24	6.7
ジクロフェナク 0.1%	238	109	45.8	32	13.4	28	11.8	56	23.5	7	2.9	3	1.3	3	1.3
18 歳～64 歳	65	42	64.6	5	7.7	4	6.2	13	20.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5
65 歳以上	173	67	38.7	27	15.6	24	13.9	43	24.9	7	4.0	3	1.7	2	1.2
フルオロメトロン0.1%	30	14	46.7	3	10.0	3	10.0	8	26.7	1	3.3	0	0.0	1	3.3
18 歳～64 歳	12	8	66.7	0	0.0	2	16.7	2	16.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
65 歳以上	18	6	33.3	3	16.7	1	5.6	6	33.3	1	5.6	0	0.0	1	5.6
プラセボ	107	43	40.2	9	8.4	14	13.1	33	30.8	2	1.9	0	0.0	6	5.6
18 歳～64 歳	35	18	51.4	4	11.4	6	17.1	4	11.4	0	0.0	0	0.0	3	8.6
65 歳以上	72	25	34.7	5	6.9	8	11.1	29	40.3	2	2.8	0	0.0	3	4.2

p = 0.0102 : Cochran-Mantel-Haenszel 検定 (順位スコアに基づく)

a) 1 例がベースライン又はフォローアップ時のデータが欠測

表 2.7.4.4.1-4 日本人の白内障手術患者における視力変化

投与群	合計	上昇						変化なし		低下					
		≥3 Lines		2 Lines		1 Line				1 Line		2 Lines		≥3 Lines	
	N	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
ネパフェナク 0.1%	372	166	44.6	39	10.5	52	14.0	103	27.7	8	2.2	1	0.3	3	0.8
18 歳～64 歳	96	58	60.4	12	12.5	13	13.5	13	13.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0
65 歳以上	276	108	39.1	27	9.8	39	14.1	90	32.6	8	2.9	1	0.4	3	1.1
ジクロフェナク 0.1%	238	109	45.8	32	13.4	28	11.8	56	23.5	7	2.9	3	1.3	3	1.3
18 歳～64 歳	65	42	64.6	5	7.7	4	6.2	13	20.0	0	0.0	0	0.0	1	1.5
65 歳以上	173	67	38.7	27	15.6	24	13.9	43	24.9	7	4.0	3	1.7	2	1.2
フルオロメトロン0.1%	30	14	46.7	3	10.0	3	10.0	8	26.7	1	3.3	0	0.0	1	3.3
18 歳～64 歳	12	8	66.7	0	0.0	2	16.7	2	16.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
65 歳以上	18	6	33.3	3	16.7	1	5.6	6	33.3	1	5.6	0	0.0	1	5.6
プラセボ	107	43	40.2	9	8.4	14	13.1	33	30.8	2	1.9	0	0.0	6	5.6
18 歳～64 歳	35	18	51.4	4	11.4	6	17.1	4	11.4	0	0.0	0	0.0	3	8.6
65 歳以上	72	25	34.7	5	6.9	8	11.1	29	40.3	2	2.8	0	0.0	3	4.2

p = 0.4407 : Cochran-Mantel-Haenszel 検定 (順位スコアに基づく)

2) 外国人の白内障手術予定又は施行患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

外国人の白内障手術予定又は施行患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験については、治験薬を術後から点眼した試験 (C-11* C-09*) 及び術前から点眼した試験 (C-10* C-12* C-14* 、C-13* 、C-04* 、C-24*) に分け、それぞれの投与群ごとの視力変化を表 2.7.4.4.1-5 及び表 2.7.4.4.1-6 に示す。

臨床的に重要な視力低下を示した症例の割合は、術後から点眼を開始した試験では、ネパフェナク 0.1%群 1.8% (2/110) であった。その他の用量群においては、ネパフェナク 0.003%群 0.0% (0/40)、ネパフェナク 0.01%群 2.6% (1/39)、ネパフェナク 0.03%群 3.8% (4/106)、ネパフェナク 0.3%群 0.0% (0/68)、プラセボ群 10.8% (12/111) であった。術前から点眼を開始した試験では、ネパフェナク 0.1%群 4.6% (31/676)、ketorolac 0.4%群 7.1% (15/212)、ketorolac 0.5%群 9.6% (7/73)、プラセボ群 7.2% (30/414) であった。

表 2.7.4.4.1-5 外国人の白内障手術患者における視力変化（術後点眼）

投与群	合計	上昇						変化なし		低下					
		≥3 Lines		2 Lines		1 Line				1 Line		2 Lines		≥3 Lines	
	N	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
ネパフェナク 0.003%	40	6	15.0	4	10.0	6	15.0	14	35.0	6	15.0	4	10.0	0	0.0
18 歳～64 歳	15	0	0.0	0	0.0	3	20.0	7	46.7	3	20.0	2	13.3	0	0.0
65 歳以上	25	6	24.0	4	16.0	3	12.0	7	28.0	3	12.0	2	8.0	0	0.0
ネパフェナク 0.01%	39 ^{a)}	3	7.7	5	12.8	8	20.5	15	38.5	6	15.4	1	2.6	1	2.6
18 歳～64 歳	6	1	16.7	0	0.0	2	33.3	2	33.3	1	16.7	0	0.0	0	0.0
65 歳以上	33	2	6.1	5	15.2	6	18.2	13	39.4	5	15.2	1	3.0	1	3.0
ネパフェナク 0.03%	106 ^{b)}	11	10.4	13	12.3	20	18.9	46	43.4	10	9.4	2	1.9	4	3.8
18 歳～64 歳	19	2	10.5	1	5.3	5	26.3	7	36.8	2	10.5	0	0.0	2	10.5
65 歳以上	87	9	10.3	12	13.8	15	17.2	39	44.8	8	9.2	2	2.3	2	2.3
ネパフェナク 0.1%	110	15	13.6	11	10.0	23	20.9	43	39.1	12	10.9	4	3.6	2	1.8
18 歳～64 歳	23	2	8.7	0	0.0	6	26.1	11	47.8	2	8.7	2	8.7	0	0.0
65 歳以上	87	13	14.9	11	12.6	17	19.5	32	36.8	10	11.5	2	2.3	2	2.3
ネパフェナク 0.3%	68	15	22.1	9	13.2	14	20.6	22	32.4	6	8.8	2	2.9	0	0.0
18 歳～64 歳	12	1	8.3	0	0.0	4	33.3	6	50.0	1	8.3	0	0.0	0	0.0
65 歳以上	56	14	25.0	9	16.1	10	17.9	16	28.6	5	8.9	2	3.6	0	0.0
プラセボ	111	8	7.2	6	5.4	11	9.9	43	38.7	20	18.0	11	9.9	12	10.8
18 歳～64 歳	25	1	4.0	0	0.0	3	12.0	10	40.0	4	16.0	4	16.0	3	12.0
65 歳以上	86	7	8.1	6	7.0	8	9.3	33	38.4	16	18.6	7	8.1	9	10.5

p < 0.0001 : Cochran-Mantel-Haenszel 検定（順位スコアに基づく）

a) 2 例がベースライン又はフォローアップ時のデータが欠測

b) 1 例がベースライン又はフォローアップ時のデータが欠測

表 2.7.4.4.1-6 外国人の白内障手術患者における視力変化（術前点眼）

投与群	合計	上昇						変化なし		低下					
	N	≥3 Lines		2 Lines		1 Line				1 Line		2 Lines		≥3 Lines	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
ネパフェナク 0.1%	676 ^{a)}	197	29.1	95	14.1	118	17.5	154	22.8	52	7.7	29	4.3	31	4.6
18 歳～64 歳	157	73	46.5	27	17.2	16	10.2	26	16.6	7	4.5	5	3.2	3	1.9
65 歳以上	519	124	23.9	68	13.1	102	19.7	128	24.7	45	8.7	24	4.6	28	5.4
ketorolac 0.4%	212 ^{b)}	55	25.9	30	14.2	30	14.2	55	25.9	16	7.5	11	5.2	15	7.1
18 歳～64 歳	57	20	35.1	11	19.3	7	12.3	10	17.5	3	5.3	1	1.8	5	8.8
65 歳以上	155	35	22.6	19	12.3	23	14.8	45	29.0	13	8.4	10	6.5	10	6.5
ketorolac 0.5%	73	26	35.6	5	6.8	6	8.2	19	26.0	3	4.1	7	9.6	7	9.6
18 歳～64 歳	10	6	60.0	0	0.0	1	10.0	2	20.0	1	10.0	0	0.0	0	0.0
65 歳以上	63	20	31.7	5	7.9	5	7.9	17	27.0	2	3.2	7	11.1	7	11.1
プラセボ	414 ^{c)}	132	31.9	47	11.4	62	15.0	90	21.7	37	8.9	16	3.9	30	7.2
18 歳～64 歳	93	45	48.4	16	17.2	6	6.5	15	16.1	5	5.4	4	4.3	2	2.2
65 歳以上	321	87	27.1	31	9.7	56	17.4	75	23.4	32	10.0	12	3.7	28	8.7

p = 0.4941 : Cochran-Mantel-Haenszel 検定（順位スコアに基づく）

a) 18 例がベースライン又はフォローアップ時のデータが欠測

b) 1 例がベースライン又はフォローアップ時のデータが欠測

c) 10 例がベースライン又はフォローアップ時のデータが欠測

2.7.4.4.2 細隙灯顕微鏡検査

(1) 健康被験者を対象とした第 I 相試験

1) 日本人健康被験者を対象とした第 I 相試験

日本人健康被験者を対象とした第 I 相試験 (C-01*) では、眼瞼/球結膜、角膜、虹彩/前房及び水晶体の観察を行った。各項目について、臨床的に重要な変化がみられた症例の割合を表 2.7.4.4.2-1 に示す。各項目のスコアがベースラインと比較して 1 以上悪化した場合を臨床的に重要な変化と定義した。

眼瞼/球結膜所見に臨床的に重要な変化のみられた症例の割合は、ネパフェナク 0.1%群 0.0% (0/8)、ネパフェナク 0.3%群 14.3% (1/7)、プラセボ群 0.0% (0/4) であった。

角膜所見に臨床的に重要な変化のみられた症例の割合は、ネパフェナク 0.1%群 0.0% (0/8)、ネパフェナク 0.3%群 14.3% (1/7)、プラセボ群 25.0% (1/4) であった。

虹彩/前房所見及び水晶体所見については、いずれの群においても臨床的に重要な変化のみられた症例はなかった。

表 2.7.4.4.2-1 日本人健康被験者における細隙灯顕微鏡検査に臨床的に重要な変化のみられた症例の割合

投与群	合計	眼瞼/球結膜		角膜		虹彩/前房		水晶体	
	N	N	%	N	%	N	%	N	%
ネパフェナク 0.1%	8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ネパフェナク 0.3%	7	1	14.3	1	14.3	0	0.0	0	0.0
プラセボ	4	0	0.0	1	25.0	0	0.0	0	0.0

p=0.5789 (眼瞼/球結膜) : Fisher の正確な検定

p=0.4854 (角膜) : Fisher の正確な検定

2) 外国人健康被験者を対象とした第 I 相試験

外国人健康被験者を対象とした第 I 相試験 (C-16*、C-02*) では、眼瞼/球結膜、角膜、虹彩/前房及び水晶体の観察を行った。各項目について、臨床的に重要な変化のみられた症例の割合を表 2.7.4.4.2-2 に示す。各項目のスコアがベースラインと比較して 1 以上悪化した場合を臨床的に重要な変化と定義した。

眼瞼/球結膜所見に臨床的に重要な変化のみられた症例の割合は、ネパフェナク 0.1%群 0.0% (0/26)、ネパフェナク 0.3%群 10.0% (1/10)、プラセボ群 7.1% (1/14) であった。

角膜所見に臨床的に重要な変化のみられた症例の割合は、ネパフェナク 0.1%群 15.4% (4/26)、ネパフェナク 0.3%群 0.0% (0/10)、プラセボ群 14.3% (2/14) であった。

虹彩/前房所見及び水晶体所見については、いずれの群においても臨床的に重要な変化のみられた症例はなかった。

表 2.7.4.4.2-2 外国人健康被験者における細隙灯顕微鏡検査に臨床的に重要な変化のみられた症例の割合

投与群	合計	眼瞼/球結膜		角膜		虹彩/前房		水晶体	
	N	N	%	N	%	N	%	N	%
ネパフェナク 0.1%	26	0	0.0	4	15.4	0	0.0	0	0.0
ネパフェナク 0.3%	10	1	10.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
プラセボ	14	1	7.1	2	14.3	0	0.0	0	0.0

p=0.2253 (眼瞼/球結膜) : Fisher の正確な検定

p=0.6163 (角膜) : Fisher の正確な検定

(2) 患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

1) 日本人の眼科手術予定患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

日本人の眼科手術予定患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験 (C-05*、C-06*、C-07*、C-08*) では、結膜浮腫、球結膜充血及び角膜浮腫の観察を行った。各項目で臨床的に重要な変化のみられた症例の割合を表 2.7.4.4.2-3 に示す。ベースライン後に対象眼の結膜浮腫、角膜浮腫スコアが 3 以上、球結膜充血スコアが 4 以上となった場合を臨床的に重要な変化と定義した。

ネパフェナク 0.1%群における結膜浮腫所見に臨床的に重要な変化のみられた症例はなかった。同様に対照群のジクロフェナク 0.1%群及びフルオロメトロン 0.1%群においても認められなかったが、プラセボ群においては 0.9% (1/107) に認められた。

ネパフェナク 0.1%群における角膜浮腫所見に臨床的に重要な変化のみられた症例の割合は、0.4% (2/484) であった。対照群において臨床的に重要な変化のみられた症例はなかった。

球結膜充血所見において臨床的に重要な変化のみられた症例は、いずれの群にもなかった。

表 2.7.4.4.2-3 日本人の眼科手術患者における対象眼の細隙灯顕微鏡検査に臨床的に重要な変化のみられた症例の割合

投与群	合計	結膜浮腫		球結膜充血		角膜浮腫	
	N	N	%	N	%	N	%
ネパフェナク 0.1%	484	0	0.0	0	0.0	2	0.4
18 歳～64 歳	123	0	0.0	0	0.0	1	0.8
65 歳以上	361	0	0.0	0	0.0	1	0.3
ジクロフェナク 0.1%	238	0	0.0	0	0.0	0	0.0
18 歳～64 歳	65	0	0.0	0	0.0	0	0.0
65 歳以上	173	0	0.0	0	0.0	0	0.0
フルオロメトロン 0.1%	30	0	0.0	0	0.0	0	0.0
18 歳～64 歳	12	0	0.0	0	0.0	0	0.0
65 歳以上	18	0	0.0	0	0.0	0	0.0
プラセボ	107	1	0.9	0	0.0	0	0.0
18 歳～64 歳	35	0	0.0	0	0.0	0	0.0
65 歳以上	72	1	1.4	0	0.0	0	0.0

p=0.1595 (結膜浮腫) : Fisher の正確な検定

p=1.0 (角膜浮腫) : Fisher の正確な検定

2) 外国人の白内障手術予定又は施行患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

外国人の白内障手術予定又は施行患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（C-11*、C-09*、C-10*、C-12*、C-14*、C-13*、C-04*、C-24*）では、試験ごとに細隙灯顕微鏡検査の観察項目が異なるため、項目ごとの成績を以下に記述する。なお、各試験の観察項目の一覧は2.7.4.1.1.2に示した。

(a) 結膜浮腫、角膜浮腫

結膜浮腫及び角膜浮腫所見は、C-10* 試験、C-12* 試験、C-14* 試験、C-13* 試験及びC-24* 試験において観察された。結膜浮腫及び角膜浮腫所見に臨床的に重要な変化のみられた症例の割合を表 2.7.4.4.2-4 に示す。ベースライン後に対象眼の各項目のスコアが3以上となった場合を臨床的に重要な変化と定義した。

結膜浮腫所見に臨床的に重要な変化のみられた症例の割合は、ネパフェナク 0.1%群 0.8% (5/655)、ketorolac 0.4%群 0.0% (0/183)、ketorolac 0.5%群 0.0% (0/73)、プラセボ群 1.9% (8/418)であった。

角膜浮腫所見に臨床的に重要な変化のみられた症例の割合は、ネパフェナク 0.1%群 0.6% (4/655)、ketorolac 0.4%群 0.5% (1/183)、ketorolac 0.5%群 1.4% (1/73)、プラセボ群 0.2% (1/418)であった。

表 2.7.4.4.2-4 外国人の白内障手術患者における結膜浮腫及び角膜浮腫所見に臨床的に重要な変化のみられた症例の割合

投与群	合計	結膜浮腫		角膜浮腫	
	N	N	%	N	%
ネパフェナク 0.1%	655 ^{a)}	5	0.8	4	0.6
18 歳～64 歳	151	3	2.0	0	0.0
65 歳以上	504	2	0.4	4	0.8
ketorolac 0.4%	183 ^{b)}	0	0.0	1	0.5
18 歳～64 歳	49	0	0.0	0	0.0
65 歳以上	134	0	0.0	1	0.7
ketorolac 0.5%	73	0	0.0	1	1.4
18 歳～64 歳	10	0	0.0	0	0.0
65 歳以上	63	0	0.0	1	1.6
プラセボ	418 ^{c)}	8	1.9	1	0.2
18 歳～64 歳	93	4	4.3	0	0.0
65 歳以上	325	4	1.2	1	0.3

p=0.1326（結膜浮腫）：Fisher の正確な検定

p=0.3729（角膜浮腫）：Fisher の正確な検定

a) 14 例がベースライン又はフォローアップ時のデータが欠測

b) 1 例がベースライン又はフォローアップ時のデータが欠測

c) 6 例がベースライン又はフォローアップ時のデータが欠測

(b) 球結膜充血

球結膜充血所見は、C-10* 試験、C-12* 試験、C-13* 試験及びC-24* 試験において観察された。球結膜充血所見に臨床的に重要な変化のみられた症例の割合を表 2.7.4.4.2-5 に示す。ベースライン後に対象眼の球結膜充血スコアが 4 以上となった場合を臨床的に重要な変化と定義した。

球結膜充血所見に臨床的に重要な変化のみられた症例の割合は、ネパフェナク 0.1%群 0.2% (1/524)、ketorolac 0.4%群 0.0% (0/49)、ketorolac 0.5%群 1.4% (1/73)、プラセボ群 2.6% (11/418) であった。

表 2.7.4.4.2-5 外国人の白内障手術患者における球結膜充血所見に臨床的に重要な変化のみられた症例の割合

投与群	合計	球結膜充血	
	N	N	%
ネパフェナク 0.1%	524 ^{a)}	1	0.2
18 歳～64 歳	119	1	0.8
65 歳以上	405	0	0.0
ketorolac 0.4%	49 ^{b)}	0	0.0
18 歳～64 歳	12	0	0.0
65 歳以上	37	0	0.0
ketorolac 0.5%	73	1	1.4
18 歳～64 歳	10	0	0.0
65 歳以上	63	1	1.6
プラセボ	418 ^{c)}	11	2.6
18 歳～64 歳	93	2	2.2
65 歳以上	325	9	2.8

p=0.0060 (球結膜充血) : Fisher の正確な検定

a) 12 例がベースライン又はフォローアップ時のデータが欠測

b) 1 例がベースライン又はフォローアップ時のデータが欠測

c) 6 例がベースライン又はフォローアップ時のデータが欠測

(c) 眼瞼/結膜、角膜及び虹彩/前房

眼瞼/結膜、角膜及び虹彩/前房所見は、C-04* 試験において観察された。眼瞼/結膜、角膜及び虹彩/前房所見に 1 段階以上のスコアの悪化が認められた症例の割合を表 2.7.4.4.2-6 に示す。

C-04* 試験では、臨床的に重要な変化とは、ベースライン時と比較して 1 段階以上のスコアの悪化が認められ、治験担当医師が臨床的に重要な変化と判断した場合と定義した。

眼瞼/結膜所見に 1 段階以上のスコアの悪化が認められた症例の割合は、ネパフェナク 0.1%群 4.0% (1/25)、ketorolac 0.4%群 3.4% (1/29) であった。

角膜所見に 1 段階以上のスコアの悪化が認められた症例の割合は、ネパフェナク 0.1%群 16.0% (4/25)、ketorolac 0.4%群で 13.8% (4/29) であった。

虹彩/前房所見に 1 段階以上のスコアの悪化が認められた症例の割合は、ネパフェナク 0.1%群 80.0% (20/25)、ketorolac 0.4%群 82.8% (24/29) であった。

これらのスコアの悪化は、全て臨床的に重要な変化とは判断されなかった。

表 2.7.4.4.2-6 外国人の白内障手術患者における眼瞼/結膜、角膜及び虹彩/前房所見にスコアが悪化した症例の割合

投与群	合計	眼瞼/結膜		角膜		虹彩/前房	
	N	N	%	N	%	N	%
ネパフエナク 0.1%	25	1	4.0	4	16.0	20	80.0
18 歳～64 歳	8	0	0.0	2	25.0	5	62.5
65 歳以上	17	1	5.9	2	11.8	15	88.2
ketorolac 0.4%	29	1	3.4	4	13.8	24	82.8
18 歳～64 歳	8	0	0.0	0	0.0	8	100.0
65 歳以上	21	1	4.8	4	19.0	16	76.2

p=1.0（眼瞼/結膜）：Fisher の正確な検定

p=1.0（角膜）：Fisher の正確な検定

p=1.0（虹彩/前房）：Fisher の正確な検定

2.7.4.4.3 眼圧

(1) 健康被験者を対象とした第 I 相試験

1) 日本人健康被験者を対象とした第 I 相試験

日本人健康被験者を対象とした第 I 相試験（C-01*）における臨床的に重要な眼圧の変動を認めた症例の割合を表 2.7.4.4.3-1 に示す。眼圧が 10mmHg 以上変動した場合を臨床的に重要な眼圧の変動と定義した。

ネパフエナク 0.1%群、0.3%群、プラセボ群いずれの群においても臨床的に重要な眼圧の変動のみられた症例はなかった。

表 2.7.4.4.3-1 日本人健康被験者における眼圧が 10mmHg 以上変動した症例の割合

投与群	合計	≥10mmHg	
	N	N	%
ネパフエナク 0.1%	8	0	0.0
ネパフエナク 0.3%	7	0	0.0
プラセボ	4	0	0.0

2) 外国人健康被験者を対象とした第 I 相試験

外国人健康被験者を対象とした第 I 相試験（C-16*）において、臨床的に重要な眼圧の変動を認めた症例の割合を表 2.7.4.4.3-2 に示す。眼圧が 10mmHg 以上変動した場合を臨床的に重要な眼圧の変動と定義した。

ネパフエナク 0.1%群、0.3%群、プラセボ群いずれの群においても臨床的に重要な眼圧の変動のみられた症例はなかった。

表 2.7.4.4.3-2 外国人健康被験者における眼圧が 10mmHg 以上変動した症例の割合

投与群	合計	≥10mmHg	
	N	N	%
ネパフェナク 0.1%	10	0	0.0
ネパフェナク 0.3%	10	0	0.0
プラセボ	10	0	0.0

(2) 患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

対象眼における治験薬点眼後の眼圧値が 40mmHg 以上になった場合を臨床的に重要な眼圧の上昇と定義した。

1) 日本人の眼科手術予定患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

日本人の眼科手術予定患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（C-05*、C-06*、C-07*、C-08*）において、術後の眼圧値が 40mmHg 以上となった症例の割合を表 2.7.4.4.3-3 に示す。

ネパフェナク 0.1%群において治験薬点眼後の眼圧値が 40mmHg 以上となった患者の割合は、0.4% (2/484) であった。対照薬として用いたジクロフェナク 0.1%群、フルオロメトロン 0.1%群、プラセボ群において、術後の眼圧値が 40mmHg 以上となった患者はなかった。

表 2.7.4.4.3-3 日本人の眼科手術患者における対象眼の眼圧値が 40mmHg 以上となった症例の割合

投与群	評価例数	≥40mmHg	
		N	%
ネパフェナク 0.1%	484	2	0.4
18 歳～64 歳	123	0	0.0
65 歳以上	361	2	0.6
ジクロフェナク 0.1%	238	0	0.0
18 歳～64 歳	65	0	0.0
65 歳以上	173	0	0.0
フルオロメトロン 0.1%	30	0	0.0
18 歳～64 歳	12	0	0.0
65 歳以上	18	0	0.0
プラセボ	107	0	0.0
18 歳～64 歳	35	0	0.0
65 歳以上	72	0	0.0

p=1.0 (≥40 mmHg) : Fisher の正確な検定

2) 外国人の白内障手術予定又は施行患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

外国人の白内障手術予定又は施行患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（C-11*、C-09*、C-10*、C-12*、C-14*、C-13*、C-04*、C-24*）において、術後の眼圧値が 40mmHg 以上となった症例の割合を表 2.7.4.4.3-4 に示す。

ネパフェナク 0.1%群において治験薬点眼後の眼圧値が 40mmHg 以上となった症例の割合は、0.5% (4/784) であった。その他の投与群においては、ネパフェナク 0.03%群 0.9% (1/106)、ketorolac 0.4%群 0.5% (1/213)、プラセボ群 0.6% (3/529) であった。ネパフェナク 0.003%群、0.01%群、0.3%群及び ketorolac 0.5%群では、眼圧値が 40 mmHg 以上となった例はなかった。

表 2.7.4.4.3-4 外国人の白内障手術患者における対象眼の眼圧値が 40mmHg 以上となった症例の割合

投与群	評価例数	≥40mmHg	
		N	%
ネパフェナク 0.003%	40	0	0.0
18 歳～64 歳	15	0	0.0
65 歳以上	25	0	0.0
ネパフェナク 0.01%	40 ^{a)}	0	0.0
18 歳～64 歳	6	0	0.0
65 歳以上	34	0	0.0
ネパフェナク 0.03%	106 ^{b)}	1	0.9
18 歳～64 歳	19	1	5.3
65 歳以上	87	0	0.0
ネパフェナク 0.1%	784 ^{c)}	4	0.5
18 歳～64 歳	181	2	1.1
65 歳以上	603	2	0.3
ネパフェナク 0.3%	68	0	0.0
18 歳～64 歳	12	0	0.0
65 歳以上	56	0	0.0
ketorolac 0.4%	213	1	0.5
18 歳～64 歳	57	1	1.8
65 歳以上	156	0	0.0
ketorolac 0.5%	73	0	0.0
18 歳～64 歳	10	0	0.0
65 歳以上	63	0	0.0
プラセボ	529 ^{d)}	3	0.6
18 歳～64 歳	118	1	0.8
65 歳以上	411	2	0.5

p=0.9528 (≥40 mmHg) : Fisher の正確な検定

a) 1 例がベースライン又はフォローアップ時のデータが欠測

b) 1 例がベースライン又はフォローアップ時のデータが欠測

c) 20 例がベースライン又はフォローアップ時のデータが欠測

d) 6 例がベースライン又はフォローアップ時のデータが欠測

2.7.4.4.4 眼底所見

2.7.4.4.4.1 網膜・黄斑・脈絡膜

(1) 健康被験者を対象とした第 I 相試験

1) 日本人健康被験者を対象とした第 I 相試験

日本人健康被験者を対象とした第 I 相試験 (C-01*) において、臨床的に重要な変化のみられた症例の割合を表 2.7.4.4.4.1-1 に示す。各スコアがベースラインと比較して 1 以上悪化した場合を臨床的に重要な変化と定義した。

網膜/黄斑/脈絡膜で、臨床的に重要な変化のみられた症例は、ネパフェナク 0.1%群、同 0.3%群、プラセボ群のいずれの群においても認められなかった。

表 2.7.4.4.4.1-1 日本人健康被験者における網膜、黄斑及び脈絡膜所見に臨床的に重要な変化のみられた症例の割合

投与群	合計	網膜/黄斑/脈絡膜	
	N	N	%
ネパフェナク 0.1%	8	0	0.0
ネパフェナク 0.3%	7	0	0.0
プラセボ	4	0	0.0

2) 外国人健康被験者を対象とした第 I 相試験

外国人健康被験者を対象とした第 I 相試験 (C-16*、C-02*) において臨床的に重要な変化のみられた症例の割合を表 2.7.4.4.4.1-2 に示す。各スコアがベースラインと比較して 1 以上悪化した場合を臨床的に重要な変化と定義した。

網膜/黄斑/脈絡膜で、臨床的に重要な変化のみられた症例は、ネパフェナク 0.1%群、同 0.3%群、プラセボ群のいずれの群においても認められなかった。

表 2.7.4.4.4.1-2 外国人健康被験者における網膜、黄斑及び脈絡膜所見に臨床的に重要な変化のみられた症例の割合

投与群	合計	網膜/黄斑/脈絡膜	
	N	N	%
ネパフェナク 0.1%	26	0	0.0
ネパフェナク 0.3%	10	0	0.0
プラセボ	14	0	0.0

(2) 患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

1) 日本人の眼科手術予定患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

日本人の眼科手術予定患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（C-05*、C-06*、C-07*、C-08*）において臨床的に重要な変化のみられた症例の割合を表 2.7.4.4.1-3 に示す。対象眼にベースライン時に認められなかった症状が治験薬点眼後に認められ、各スコアが 2 以上となった場合を臨床的に重要な変化と定義した。

ネパフェナク 0.1%群における網膜所見に臨床的に重要な変化のみられた症例はなかった。他の投与群における臨床的に重要な変化の見られた症例の割合は、ジクロフェナク 0.1%群 0.4% (1/238)、フルオロメトロン 0.1%群 0.0% (0/30)、プラセボ群 1.9% (2/107) であった。

ネパフェナク 0.1%群における黄斑所見に臨床的に重要な変化のみられた症例の割合は、0.2% (1/484) であった。他の投与群では、ジクロフェナク 0.1%群 0.4% (1/238)、フルオロメトロン 0.1%群 6.7% (2/30)、プラセボ群 0.9% (1/107) であった。

脈絡膜所見では、いずれの群においても臨床的に重要な変化のみられた症例はなかった。

表 2.7.4.4.1-3 日本人の眼科手術患者における網膜、黄斑及び脈絡膜所見に臨床的に重要な変化のみられた症例の割合

投与群	合計	網膜		黄斑		脈絡膜	
	N	N	%	N	%	N	%
ネパフェナク 0.1%	484	0	0.0	1	0.2	0	0.0
18 歳～64 歳	123	0	0.0	0	0.0	0	0.0
65 歳以上	361	0	0.0	1	0.3	0	0.0
ジクロフェナク 0.1%	238	1	0.4	1	0.4	0	0.0
18 歳～64 歳	65	1	1.5	0	0.0	0	0.0
65 歳以上	173	0	0.0	1	0.6	0	0.0
フルオロメトロン 0.1%	30	0	0.0	2	6.7	0	0.0
18 歳～64 歳	12	0	0.0	1	8.3	0	0.0
65 歳以上	18	0	0.0	1	5.6	0	0.0
プラセボ	107	2	1.9	1	0.9	0	0.0
18 歳～64 歳	35	1	2.9	0	0.0	0	0.0
65 歳以上	72	1	1.4	1	1.4	0	0.0

p = 0.0351（網膜）：Fisher の正確な検定

p = 0.0072（黄斑）：Fisher の正確な検定

2) 外国人の白内障手術予定又は施行患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

外国人の白内障手術予定又は施行患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（C-11*、C-09*、C-10*、C-12*、C-14*、C-13*、C-24*）において臨床的に重要な変化のみられた症例の割合を表 2.7.4.4.1-4 に示す。C-10* 試験、C-12* 試験、C-14* 試験、C-13* 試験、C-24* 試験においては、対象眼にベースライン時に認められなかった症状が治験薬点眼後に認められ、各スコアが 2 以上となった場合を臨床的に重要な変化と定義し、その他の試験においては、対象眼の各スコアがベースラインと比較して 1 以上悪化した場合を臨床的に重要な変化と定義した。

網膜/黄斑/脈絡膜所見に臨床的に重要な変化のみられた症例の割合は、ネパフェナク 0.1%群 0.3% (2/749)、ネパフェナク 0.03%群 2.0% (2/101)、ketorolac 0.4%群 0.6% (1/180)、プラセボ群 1.0% (5/490) であった。ネパフェナク 0.003%群、ネパフェナク 0.01%群、ネパフェナク 0.3%群及び ketorolac 0.5%群で臨床的に重要な変化のみられた症例はなかった。

表 2.7.4.4.1-4 外国人の白内障手術患者における網膜、黄斑及び脈絡膜所見に臨床的に重要な変化のみられた症例の割合

投与群	合計	網膜/黄斑/脈絡膜	
	N	N	%
ネパフェナク 0.003%	37 ^{a)}	0	0.0
18 歳～64 歳	13	0	0.0
65 歳以上	24	0	0.0
ネパフェナク 0.01%	38 ^{b)}	0	0.0
18 歳～64 歳	6	0	0.0
65 歳以上	32	0	0.0
ネパフェナク 0.03%	101 ^{c)}	2	2.0
18 歳～64 歳	19	0	0.0
65 歳以上	82	2	2.4
ネパフェナク 0.1%	749 ^{d)}	2	0.3
18 歳～64 歳	170	0	0.0
65 歳以上	579	2	0.3
ネパフェナク 0.3%	64 ^{e)}	0	0.0
18 歳～64 歳	11	0	0.0
65 歳以上	53	0	0.0
ketorolac 0.4%	180 ^{f)}	1	0.6
18 歳～64 歳	49	0	0.0
65 歳以上	131	1	0.8
ketorolac 0.5%	70 ^{g)}	0	0.0
18 歳～64 歳	10	0	0.0
65 歳以上	60	0	0.0
プラセボ	490 ^{h)}	5	1.0
18 歳～64 歳	103	1	1.0
65 歳以上	387	4	1.0

p = 0.3446 : Fisher の正確な検定

a) 3 例がベースライン又はフォローアップ時のデータが欠測

b) 3 例がベースライン又はフォローアップ時のデータが欠測

c) 6 例がベースライン又はフォローアップ時のデータが欠測

d) 30 例がベースライン又はフォローアップ時のデータが欠測

e) 4 例がベースライン又はフォローアップ時のデータが欠測

f) 4 例がベースライン又はフォローアップ時のデータが欠測

g) 3 例がベースライン又はフォローアップ時のデータが欠測

h) 45 例がベースライン又はフォローアップ時のデータが欠測

2.7.4.4.4.2 視神経

(1) 健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験

1) 日本人健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験

日本人健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験（C-01*）において、臨床的に重要な変化のみられた症例の割合を表 2.7.4.4.4.2-1 に示す。スコアがベースラインと比較して 1 以上悪化した場合を臨床的に重要な変化と定義した。

視神経所見で、臨床的に重要な変化がみられた症例はなかった。

表 2.7.4.4.4.2-1 日本人健康被験者における視神経所見に臨床的に重要な変化のみられた症例の割合

投与群	合計	視神経	
	N	N	%
ネパフェナク 0.1%	8	0	0.0
ネパフェナク 0.3%	7	0	0.0
プラセボ	4	0	0.0

2) 外国人健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験

外国人健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験（C-16*、C-02*）において、臨床的に重要な変化のみられた症例の割合を表 2.7.4.4.4.2-2 に示す。スコアがベースラインと比較して 1 以上悪化した場合を臨床的に重要な変化と定義した。

視神経所見で、臨床的に重要な変化がみられた症例はなかった。

表 2.7.4.4.4.2-2 外国人健康被験者における視神経所見に臨床的に重要な変化のみられた症例の割合

投与群	合計	視神経	
	N	N	%
ネパフェナク 0.1%	26	0	0.0
ネパフェナク 0.3%	10	0	0.0
プラセボ	14	0	0.0

(2) 患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

1) 日本人の眼科手術予定患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

日本人の眼科手術予定患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（C-05*、C-06*、C-07*、C-08*）において、臨床的に重要な変化のみられた症例の割合を表 2.7.4.4.4.2-3 に示す。スコアがベースラインと比較して 1 以上悪化した場合を臨床的に重要な変化と定義した。

視神経所見で、臨床的に重要な変化がみられた症例はなかった。

表 2.7.4.4.2-3 日本人の眼科手術患者における視神経所見に臨床的に重要な変化のみられた症例の割合

投与群	合計	視神経	
	N	N	%
ネパフェナク 0.1%	484	0	0.0
18 歳～64 歳	123	0	0.0
65 歳以上	361	0	0.0
ジクロフェナク 0.1%	238	0	0.0
18 歳～64 歳	65	0	0.0
65 歳以上	173	0	0.0
フルオロメトロシ 0.1%	30	0	0.0
18 歳～64 歳	12	0	0.0
65 歳以上	18	0	0.0
プラセボ	107	0	0.0
18 歳～64 歳	35	0	0.0
65 歳以上	72	0	0.0

2) 外国人の白内障手術予定又は施行患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

外国人の白内障手術予定又は施行患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（C-11*、C-09*、C-10*、C-12*、C-14*、C-13*、C-24*）において、臨床的に重要な変化のみられた症例の割合を表 2.7.4.4.2-4 に示す。対象眼のスコアがベースラインと比較して 1 以上悪化した場合を臨床的に重要な変化と定義した。

視神経所見で、臨床的に重要な変化のみられた症例はなかった。

表 2.7.4.4.2-4 外国人の白内障手術患者における視神経所見に臨床的に重要な変化のみられた症例の割合

投与群	合計	視神経	
	N	N	%
ネパフェナク 0.003%	37 ^{a)}	0	0.0
18 歳～64 歳	13	0	0.0
65 歳以上	24	0	0.0
ネパフェナク 0.01%	38 ^{b)}	0	0.0
18 歳～64 歳	6	0	0.0
65 歳以上	32	0	0.0
ネパフェナク 0.03%	101 ^{c)}	0	0.0
18 歳～64 歳	19	0	0.0
65 歳以上	82	0	0.0
ネパフェナク 0.1%	749 ^{d)}	0	0.0
18 歳～64 歳	170	0	0.0
65 歳以上	579	0	0.0
ネパフェナク 0.3%	64 ^{e)}	0	0.0
18 歳～64 歳	11	0	0.0
65 歳以上	53	0	0.0
ketorolac 0.4%	180 ^{f)}	0	0.0
18 歳～64 歳	49	0	0.0
65 歳以上	131	0	0.0
ketorolac 0.5%	70 ^{g)}	0	0.0
18 歳～64 歳	10	0	0.0
65 歳以上	60	0	0.0
プラセボ	490 ^{h)}	0	0.0
18 歳～64 歳	103	0	0.0
65 歳以上	387	0	0.0

a) 3 例がベースライン又はフォローアップ時のデータが欠測

b) 3 例がベースライン又はフォローアップ時のデータが欠測

c) 6 例がベースライン又はフォローアップ時のデータが欠測

d) 30 例がベースライン又はフォローアップ時のデータが欠測

e) 4 例がベースライン又はフォローアップ時のデータが欠測

f) 4 例がベースライン又はフォローアップ時のデータが欠測

g) 3 例がベースライン又はフォローアップ時のデータが欠測

h) 45 例がベースライン又はフォローアップ時のデータが欠測

2.7.4.4.3 硝子体

(1) 健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験

1) 日本人健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験

日本人健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験 (C-01*) において、臨床的に重要な変化のみられた症例の割合を表 2.7.4.4.3-1 に示す。スコアがベースラインと比較して 1 以上悪化した場合を臨床的に重要な変化と定義した。

硝子体所見に臨床的に重要な変化のみられた症例は、ネパフェナク 0.1%群及びプラセボ群ではなく、ネパフェナク 0.3%群では 14.3% (1/7) に認められた。

表 2.7.4.4.3-1 日本人健康被験者における硝子体所見に臨床的に重要な変化のみられた症例の割合

投与群	合計	硝子体	
	N	N	%
ネパフェナク 0.1%	8	0	0.0
ネパフェナク 0.3%	7	1	14.3
プラセボ	4	0	0.0

p = 0.5789 : Fisher の正確な検定

2) 外国人健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験

外国人健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験 (C-16*、C-02*) において、臨床的に重要な変化のみられた症例の割合を表 2.7.4.4.3-2 に示す。スコアがベースラインと比較して 1 以上悪化した場合を臨床的に重要な変化と定義した。

硝子体所見で、臨床的に重要な変化のみられた症例はなかった。

表 2.7.4.4.3-2 外国人健康被験者における硝子体所見に臨床的に重要な変化のみられた症例の割合 (C-16*、C-02*)

投与群	合計	硝子体	
	N	N	%
ネパフェナク 0.1%	26	0	0.0
ネパフェナク 0.3%	10	0	0.0
プラセボ	14	0	0.0

(2) 患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

患者を対象とした国内外の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では硝子体所見の観察は行わなかった。

2.7.4.4.4.4 乳頭蒼白

(1) 健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験

1) 日本人健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験

日本人健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験では乳頭蒼白所見の観察は行わなかった。

2) 外国人健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験

外国人健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験 (C-16*) において、臨床的に重要な変化のみられた症例の割合を表 2.7.4.4.4.4-1 に示す。スコアがベースラインと比較して 1 以上悪化した場合を臨床的に重要な変化と定義した。

乳頭蒼白所見で、臨床的に重要な変化のみられた症例はなかった。

表 2.7.4.4.4.4-1 外国人健康被験者における乳頭蒼白所見に臨床的に重要な変化のみられた症例の割合

投与群	合計	乳頭蒼白	
	N	N	%
ネパフェナク 0.1%	10	0	0.0
ネパフェナク 0.3%	10	0	0.0
プラセボ	10	0	0.0

(2) 患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

1) 日本人の眼科手術予定患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

日本人の眼科手術予定患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では乳頭蒼白所見の観察は行わなかった。

2) 外国人の白内障手術予定又は施行患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

外国人の白内障手術予定又は施行患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験 (C-11* 、C-09*) において、臨床的に重要な変化のみられた症例の割合を表 2.7.4.4.4.4-2 に示す。対象眼のスコアがベースラインと比較して 1 以上悪化した場合を臨床的に重要な変化と定義した。

乳頭蒼白所見で、臨床的に重要な変化のみられた症例はなかった。

表 2.7.4.4.4-2 外国人白内障患者における乳頭蒼白所見に臨床的に重要な変化のみられた症例の割合

投与群	合計	乳頭蒼白	
	N	N	%
ネパフェナク 0.003%	37 ^{a)}	0	0.0
18 歳～64 歳	13	0	0.0
65 歳以上	24	0	0.0
ネパフェナク 0.01%	38 ^{b)}	0	0.0
18 歳～64 歳	6	0	0.0
65 歳以上	32	0	0.0
ネパフェナク 0.03%	101 ^{c)}	0	0.0
18 歳～64 歳	19	0	0.0
65 歳以上	82	0	0.0
ネパフェナク 0.1%	103 ^{d)}	0	0.0
18 歳～64 歳	21	0	0.0
65 歳以上	82	0	0.0
ネパフェナク 0.3%	64 ^{e)}	0	0.0
18 歳～64 歳	11	0	0.0
65 歳以上	53	0	0.0
プラセボ	90 ^{f)}	0	0.0
18 歳～64 歳	16	0	0.0
65 歳以上	74	0	0.0

a) 3 例がベースライン又はフォローアップ時のデータが欠測

b) 3 例がベースライン又はフォローアップ時のデータが欠測

c) 6 例がベースライン又はフォローアップ時のデータが欠測

d) 7 例がベースライン又はフォローアップ時のデータが欠測

e) 4 例がベースライン又はフォローアップ時のデータが欠測

f) 21 例がベースライン又はフォローアップ時のデータが欠測

2.7.4.4.4.5 C/D 比

(1) 健康被験者を対象とした第 I 相試験

1) 日本人健康被験者を対象とした第 I 相試験

日本人健康被験者を対象とした第 I 相試験 (C-01*) における C/D 比のベースラインから治験終了時までの変化を表 2.7.4.4.4.5-1 に示す。

C/D 比に臨床的に重要な変化のみられた症例はなかった。

表 2.7.4.4.4.5-1 日本人健康被験者における C/D 比の変化

投与群		ベースライン	終了時	変化量
ネパフェナク 0.1%	平均	0.35	0.35	0.00
	標準偏差	0.11	0.11	0.00
	例数	8	8	8
	最小値	0.20	0.20	0.00
	最大値	0.50	0.50	0.00
ネパフェナク 0.3%	平均	0.37	0.37	0.00
	標準偏差	0.17	0.17	0.00
	例数	7	7	7
	最小値	0.20	0.20	0.00
	最大値	0.70	0.70	0.00
プラセボ	平均	0.38	0.38	0.00
	標準偏差	0.17	0.17	0.00
	例数	4	4	4
	最小値	0.20	0.20	0.00
	最大値	0.60	0.60	0.00

2) 外国人健康被験者を対象とした第 I 相試験

外国人健康被験者を対象とした第 I 相試験 (C-02*) における C/D 比のベースラインから治験終了時までの変化を表 2.7.4.4.4.5-2 に示す。

C/D 比に臨床的に重要な変化のみられた症例はなかった。

表 2.7.4.4.4.5-2 外国人健康被験者における C/D 比の変化

投与群		ベースライン	終了時	変化量
ネパフェナク 0.1%	平均	0.16	0.16	0.00
	標準偏差	0.07	0.07	0.00
	例数	16	16	16
	最小値	0.10	0.10	0.00
	最大値	0.30	0.30	0.00
プラセボ	平均	0.40	0.40	0.00
	標準偏差	0.14	0.14	0.00
	例数	4	4	4
	最小値	0.20	0.20	0.00
	最大値	0.50	0.50	0.00

(2) 患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

1) 日本人の眼科手術予定患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

日本人眼科手術患者を対象とした試験では C/D 比の観察は行わなかった。

2) 外国人の白内障手術予定又は施行患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

外国人の白内障手術予定又は施行患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験 (C-11*、C-09*) における C/D 比のベースラインから治験終了時までの変化量を表 2.7.4.4.4.5-3 に示す。

C/D 比に臨床的に重要な変化のみられた症例はなかった。

表 2.7.4.4.4.5-3 外国人白内障患者における C/D 比の変化量

投与群		ベースライン	終了時	変化量
ネパフェナク 0.003%	平均	0.30	0.31	0.00
	標準偏差	0.11	0.13	0.07
	例数 ^{a)}	40	37	37
	最小値	0.10	0.00	-0.20
	最大値	0.60	0.75	0.35
ネパフェナク 0.01%	平均	0.27	0.27	-0.00
	標準偏差	0.10	0.10	0.02
	例数 ^{b)}	39	39	38
	最小値	0.00	0.00	-0.10
	最大値	0.50	0.50	0.05
ネパフェナク 0.03%	平均	0.32	0.32	0.00
	標準偏差	0.15	0.15	0.05
	例数 ^{c)}	102	101	96
	最小値	0.10	0.10	-0.20
	最大値	0.80	0.80	0.30
ネパフェナク 0.1%	平均	0.31	0.31	-0.00
	標準偏差	0.12	0.12	0.07
	例数 ^{d)}	103	104	99
	最小値	0.10	0.10	-0.40
	最大値	0.70	0.70	0.40
ネパフェナク 0.3%	平均	0.32	0.32	-0.00
	標準偏差	0.14	0.13	0.02
	例数 ^{e)}	63	64	61
	最小値	0.00	0.00	-0.10
	最大値	0.70	0.70	0.10
プラセボ	平均	0.31	0.31	0.00
	標準偏差	0.13	0.13	0.05
	例数 ^{f)}	108	90	87
	最小値	0.01	0.10	-0.20
	最大値	0.80	0.80	0.30

p = 0.8594 : 分散分析

a) 3 例がベースライン又はフォローアップ時のデータが欠測

b) 3 例がベースライン又はフォローアップ時のデータが欠測

c) 11 例がベースライン又はフォローアップ時のデータが欠測

d) 11 例がベースライン又はフォローアップ時のデータが欠測

e) 7 例がベースライン又はフォローアップ時のデータが欠測

f) 24 例がベースライン又はフォローアップ時のデータが欠測

2.7.4.4.5 脈拍数・血圧

(1) 健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験

1) 日本人健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験

日本人健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験（C-01*）における脈拍数、血圧の変化を表 2.7.4.4.5-1 に示す。

臨床的に重要な変動のみられた症例はなかった。

表 2.7.4.4.5-1 日本人健康被験者における脈拍数及び血圧の変化量

	投与群	平均 変化量	例数
脈拍数 (拍/分)	ネパフェナク 0.1%	-2.4	8
	ネパフェナク 0.3%	-6.0	7
	プラセボ	-4.3	4
収縮期血圧 (mmHg)	ネパフェナク 0.1%	-2.4	8
	ネパフェナク 0.3%	-6.1	7
	プラセボ	-1.8	4
拡張期血圧 (mmHg)	ネパフェナク 0.1%	0.0	8
	ネパフェナク 0.3%	-4.3	7
	プラセボ	-0.8	4

2) 外国人健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験

外国人健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験（C-02*）における脈拍数、血圧の変化を表 2.7.4.4.5-2 に示す。

臨床的に重要な変動のみられた症例はなかった。

表 2.7.4.4.5-2 外国人健康被験者における脈拍数及び血圧の変化量

	投与群	平均 変化量	例数
脈拍数 (拍/分)	ネパフェナク 0.1%	-5.6	16
	プラセボ	-9.3	4
収縮期血圧 (mmHg)	ネパフェナク 0.1%	-0.9	16
	プラセボ	1.0	4
拡張期血圧 (mmHg)	ネパフェナク 0.1%	-3.9	16
	プラセボ	0.0	4

(2) 患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

1) 日本人の眼科手術予定患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

日本人の眼科手術予定患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（C-05*、C-07*）における脈拍数、血圧の変化を表 2.7.4.4.5-3 に示す。

臨床的に重要な変動のみられた症例はなかった。

表 2.7.4.4.5-3 日本人の眼科手術患者における脈拍数、血圧の変化量

	投与群	平均 変化量	例数
脈拍数 (拍/分)	ネパフェナク 0.1%	-1.2	219
	プラセボ	1.3	107
収縮期血圧 (mmHg)	ネパフェナク 0.1%	-3.6	219
	プラセボ	-0.6	107
拡張期血圧 (mmHg)	ネパフェナク 0.1%	-1.7	219
	プラセボ	-1.2	107

2) 外国人の白内障手術予定又は施行患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

外国人の白内障手術予定又は施行患者を対象とした試験では脈拍数、血圧の測定は行わなかった。

2.7.4.4.6 使用感

外国人健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験 (C-15*) において、ネパフェナク点眼液 0.1%、同 0.3%、ジクロフェナクナトリウム点眼液 0.1%又はプラセボ点眼液を非優位眼に 1 滴点眼し、単回点眼時の使用感及び安全性について、4 期クロスオーバー法（各期の間隔を 24 時間以上）による無作為化二重遮蔽試験により検討した。

表 2.7.4.4.6-1 に眼不快感合計スコアを示す。ネパフェナク 0.1%の眼不快感合計スコアは、ジクロフェナク 0.1%に比べて低く、治療間で有意な差が認められた。

表 2.7.4.4.6-1 眼不快感合計スコア

	平均値	標準偏差	例数
ネパフェナク 0.1%	18.63	33.99	24
ネパフェナク 0.3%	17.04	16.96	24
ジクロフェナク 0.1%	78.21 ^{a), b), c)}	55.07	24
プラセボ	14.58	18.16	24

a)反復測定分散分析 1 標本 t 検定によるネパフェナク 0.1%とジクロフェナク 0.1%の比較 (p=0.0001)

b)反復測定分散分析 1 標本 t 検定によるネパフェナク 0.3%とジクロフェナク 0.1%の比較 (p=0.0001)

c)反復測定分散分析 1 標本 t 検定によるプラセボとジクロフェナク 0.1%の比較 (p=0.0001)

表 2.7.4.4.6-2 に灼熱感スコアの経時変化を示す。ネパフェナク 0.1%の灼熱感スコアは点眼 0 から 180 秒までの間、終始ジクロフェナク 0.1%に比べて低く、点眼 0、30 及び 60 秒では治療間で有意な差が認められた。

表 2.7.4.4.6-2 灼熱感スコアの経時変化

		ネパフェナク 0.1%	ネパフェナク 0.3%	ジクロフェナク 0.1%	プラセボ
0 秒	平均値	5.17	7.83	9.50 ^{a),c)}	6.67
	標準偏差	8.35	9.82	13.48	10.40
	例数	24	24	24	24
30 秒	平均値	5.33	4.92	23.21 ^{a),b),c)}	4.88
	標準偏差	9.29	6.44	11.91	9.24
	例数	24	24	24	24
60 秒	平均値	3.63	2.42	10.58 ^{a),b),c)}	3.46
	標準偏差	8.26	4.54	10.38	6.19
	例数	24	24	24	24
90 秒	平均値	2.79	1.79	5.33 ^{b),c)}	2.00
	標準偏差	6.35	3.75	6.60	3.90
	例数	24	24	24	24
120 秒	平均値	2.29	1.46	3.33	1.67
	標準偏差	5.48	3.56	5.87	3.68
	例数	24	24	24	24
150 秒	平均値	2.21	1.17	2.54	1.42
	標準偏差	5.36	2.94	5.22	4.06
	例数	24	24	24	24
180 秒	平均値	2.21	1.00	2.25	1.71
	標準偏差	5.36	2.40	5.02	5.47
	例数	24	24	24	24

a)反復測定分散分析 1 標本 t 検定によるネパフェナク 0.1%とジクロフェナク 0.1%の比較 (p<0.05)

b)反復測定分散分析 1 標本 t 検定によるネパフェナク 0.3%とジクロフェナク 0.1%の比較 (p<0.05)

c)反復測定分散分析 1 標本 t 検定によるプラセボとジクロフェナク 0.1%の比較 (p<0.05)

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

2.7.4.5.1.1 年齢別

(1) 日本人の眼科手術予定患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

表 2.7.4.5.1.1-1にネパフェナク 0.1%群における年齢別の有害事象の発現例数及び発現率を示し、また、付表 2.7.4.7-42 に年齢分類別器官別の有害事象を示した。本評価対象集団の多くは加齢性の白内障患者であるため、疾患の特性上、65 歳以上の高齢者の例数（361 例）が 65 歳未満の非高齢者の例数（123 例）に比べて多かった。

65 歳未満及び 65 歳以上の各集団における有害事象発現率はそれぞれ 20.3%（25/123）、15.2%（55/361）であり、65 歳未満の発現率がやや高かったものの、顕著な差はなかった。因果関係を否定できない有害事象発現率は 65 歳未満 0.8%（1/123）、65 歳以上 2.5%（9/361）であり、65 歳以上でやや高かったが、いずれも特記すべき発現率ではなかった。

65 歳未満及び 65 歳以上の各集団における個々の有害事象について比較した。その結果、いずれか一方の集団に発現した有害事象も認められたが、各有害事象の発現率が両集団間で大きく異なるものはなく、一方の集団のみに特異的に高い発現率を示す有害事象はなかった。

表 2.7.4.5.1.1-1 日本人の眼科手術患者における年齢別の有害事象の発現例数及び発現率

			有害事象		因果関係を否定できない有害事象	
年齢	投与群	評価例数	N	%	N	%
65 歳未満	ネパフェナク 0.1%	123	25	20.3	1	0.8
65 歳以上	ネパフェナク 0.1%	361	55	15.2	9	2.5

(2) 外国人の白内障手術予定又は施行患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

表 2.7.4.5.1.1-2にネパフェナク各用量群における年齢別の有害事象の発現例数及び発現率を示し、また、付表 2.7.4.7-43 に年齢分類別器官別の有害事象を示した。日本人の眼科手術予定患者と同様に評価対象集団の多くは加齢性の白内障患者であるため、65 歳以上の高齢者の例数は、65 歳未満の非高齢者の例数に比べて多かった。

ネパフェナク 0.1%群における、65 歳未満及び 65 歳以上の各集団の有害事象発現率はそれぞれ 25.8%（48/186）、26.1%（161/618）であり、ほぼ同様の発現率であった。また、因果関係の否定できない有害事象発現率についても、65 歳未満 2.7%（5/186）、65 歳以上 2.1%（13/618）と、ほぼ同様であった。

65 歳未満及び 65 歳以上の各集団における個々の有害事象について比較した。その結果、いずれか一方の集団に発現した有害事象も認められたが、各有害事象の発現率が両集団間で大きく異なるものはなく、一方の集団のみに特異的に高い発現率を示す有害事象はなかった。

表 2.7.4.5.1.1-2 外国人の白内障手術患者における年齢別の有害事象の発現例数及び発現率

			有害事象		因果関係を否定できない有害事象	
年齢	投与群	評価例数	N	%	N	%
65 歳未満	ネパフェナク 0.003%	15	3	20.0	1	6.7
	ネパフェナク 0.01%	6	1	16.7	0	0.0
	ネパフェナク 0.03%	19	4	21.1	0	0.0
	ネパフェナク 0.1%	186	48	25.8	5	2.7
	ネパフェナク 0.3%	12	8	66.7	5	41.7
65 歳以上	ネパフェナク 0.003%	25	11	44.0	1	4.0
	ネパフェナク 0.01%	35	4	11.4	1	2.9
	ネパフェナク 0.03%	88	30	34.1	8	9.1
	ネパフェナク 0.1%	618	161	26.1	13	2.1
	ネパフェナク 0.3%	56	11	19.6	3	5.4

2.7.4.5.1.2 性別

(1) 日本人の眼科手術予定患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

表 2.7.4.5.1.2-1 にネパフェナク 0.1% 群における性別の有害事象の発現例数及び発現率を示し、また、付表 2.7.4.7-44 に性別器官別の有害事象を示した。

男性及び女性の各集団における有害事象発現率はそれぞれ 13.9% (32/230)、18.9% (48/254) と男性に比べてやや女性で高かったが、顕著な差ではなかった。因果関係を否定できない有害事象発現率は男性 3.0% (7/230)、女性 1.2% (3/254) と男性でやや高かったが、いずれも特記すべき発現率ではなかった。

男性及び女性の各集団における個々の有害事象について比較した。その結果、いずれか一方の集団に発現した有害事象も認められたが、各有害事象の発現率が両集団間で大きく異なるものはなく、一方の集団のみに特異的に高い発現率を示す有害事象はなかった。

表 2.7.4.5.1.2-1 日本人の眼科手術患者における性別の有害事象の発現例数及び発現率

			有害事象		因果関係を否定できない有害事象	
性別	投与群	評価例数	N	%	N	%
男性	ネパフェナク 0.1%	230	32	13.9	7	3.0
女性	ネパフェナク 0.1%	254	48	18.9	3	1.2

(2) 外国人の白内障手術予定又は施行患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

表 2.7.4.5.1.2-2 にネパフェナク各用量群における性別の有害事象の発現例数及び発現率を示し、また、付表 2.7.4.7-45 に性別器官別の有害事象を示した。

ネパフェナク 0.1% 群における、男性及び女性の各集団における有害事象発現率はそれぞれ 25.4% (87/343)、26.5% (122/461) であり、ほぼ同様の発現率であった。また、両集団の因果関係の否定できない有害事象発現率は男性 2.6% (9/343)、女性 2.0% (9/461) であり、ほぼ同様であった。

男性及び女性の各集団における個々の有害事象について比較した。その結果、いずれか一方の集団に発現した有害事象も認められたが、各有害事象の発現率が両集団間で大きく異なるものはなく、一方の集団のみに特異的に高い発現率を示す有害事象はなかった。

表 2.7.4.5.1.2-2 外国人の白内障手術患者における性別の有害事象の発現例数及び発現率

			有害事象		因果関係を否定できない有害事象	
性別	投与群	評価例数	N	%	N	%
男性	ネパフェナク 0.003%	16	4	25.0	1	6.3
	ネパフェナク 0.01%	11	0	0.0	0	0.0
	ネパフェナク 0.03%	34	11	32.4	2	5.9
	ネパフェナク 0.1%	343	87	25.4	9	2.6
	ネパフェナク 0.3%	23	8	34.8	4	17.4
女性	ネパフェナク 0.003%	24	10	41.7	1	4.2
	ネパフェナク 0.01%	30	5	16.7	1	3.3
	ネパフェナク 0.03%	73	23	31.5	6	8.2
	ネパフェナク 0.1%	461	122	26.5	9	2.0
	ネパフェナク 0.3%	45	11	24.4	4	8.9

2.7.4.5.1.3 人種

付表 2.7.4.7-4 に日本人の白内障手術患者における有害事象の発現例数及び発現率、付表 2.7.4.2.1-5 に外国人の白内障手術患者における有害事象の発現例数及び発現率、付表 2.7.4.7-5 に日本人の白内障手術患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験における器官別程度別の有害事象一覧を、また付表 2.7.4.7-6 に外国人の白内障手術患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験における器官別程度別の有害事象一覧を示した。

日本人の白内障手術患者に発現した有害事象の発現率は 15.6% (58/372) で外国人の白内障手術患者に発現した有害事象の発現率 26.0% (209/804) と比較して低かった。また因果関係を否定できない有害事象の発現率は日本人が 2.4% (9/372)、外国人は 2.2% (18/804) と同様であった。さらに有害事象を事象別に比較検討した。日本人における発現率 1%以上の事象はアレルギー性結膜炎 (1.1%、4/372)、鼻咽頭炎 (1.3%、5/372)、頭痛 (1.1%、4/372)、下痢 (1.3%、5/372)、嘔吐 (1.6%、6/372) であり、外国人における発現率 1%以上の事象は眼の異物感 (1.7%、14/804)、結膜浮腫 (1.9%、15/804)、視力低下 (3.6%、29/804)、後囊部混濁 (1.7%、14/804)、頭痛 (3.1%、25/804) であった。これらの事象は日本人のアレルギー性結膜炎の 1 件、外国人の眼の異物感の 2 件を除き因果関係が否定されている。このように、国内外において有害事象の種類、頻度には多少の違いがあるが、因果関係が否定できない有害事象の発現率は共に低く、国内外の安全性プロファイルに臨床的に問題となる差異は認められなかった。

以上、日本人と外国人との間でみられた血漿中のアンフェナクの AUC の約 30%の差 (2.7.2.3.2) に臨床的な意義はないと考えられ、また日本人患者の眼局所におけるネパフェナク及びアンフェナク濃度は不明ではあることを踏まえても、日本人における本剤の安全性は説明できるものと考えられた。

2.7.4.5.2 外因性要因

表 2.7.4.5.2-1に日本人の眼科手術予定患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（C-05*、C-06*、C-07*、C-08*）において実施された白内障手術、硝子体手術及びレーザー手術別のネパフェナク 0.1%群における有害事象の発現例数及び発現率を示す。また、白内障手術、硝子体手術及びレーザー手術における器官別程度別の有害事象をそれぞれ付表 2.7.4.7-5、2.7.4.7-46 及び 2.7.4.7-47 に示した。

手術による有害事象の発現率及び因果関係を否定できない有害事象の発現率に一定の傾向は認められず、有害事象発現率に手術による差異は認められなかった。

表 2.7.4.5.2-1 日本人における手術別の有害事象の発現例数及び発現率

ネパフェナク 0.1%		有害事象		因果関係を否定できない有害事象	
手術	評価例数	N	%	N	%
白内障手術	372	58	15.6	9	2.4
硝子体手術	57	10	17.5	1	1.8
レーザー手術	53	11	20.8	0	0.0

2.7.4.5.3 薬物相互作用

ネパフェナク点眼液 0.1%の薬物相互作用は報告されていない。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

ネパフェナク点眼液 0.1%の臨床試験では、「妊婦又は妊娠している可能性のある患者、又は授乳中の患者」を除外すべき患者と規定したため、妊娠及び授乳時における安全性についての成績は得られていない。

2.7.4.5.5 過量投与

ネパフェナク点眼液 0.1%の過量投与に関する情報は得られていない。

2.7.4.5.6 薬物乱用

ネパフェナク点眼液 0.1%における薬物依存性の検討は行っていない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象は報告されていない。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転に及び機械操作に影響を与えると考えられる有害事象並びに精神機能に障害を与えると考えられる有害事象は発現していない。

2.7.4.6 市販後データ

ネパフェナク点眼液 0.1%は、2005 年 8 月に米国で承認されて以来、最新の定期的安全性最新報告（PSUR：Periodic Safety Update Report）の報告終了月である 2009 年 11 月現在、白内障手術後の炎症及び眼痛の治療又は防止を適応として、71 カ国にて承認されている（2010 年 4 月現在の承認国数は 73 カ国）。2005 年 8 月から 2009 年 11 月までの期間における米国及び EU の市販後の PSUR を第 5.3.6 項に添付した。

PSUR で報告された有害事象の器官別の一覧を表 2.7.4.6-1 に、市販後に報告された重篤な有害事象の発現症例の一覧を表 2.7.4.6-2 に示す。2005 年 8 月 19 日から 2009 年 11 月 30 日までに販売された総本数は 4,989,406 本であるが、同期間での有害事象の報告件数は 612 件（約 0.012%）であった。また、2005 年 8 月から 2009 年 11 月の期間に報告された重篤な有害事象の発現例数は、27 例であった。重篤な有害事象が認められた報告のほとんどがネパフェナク点眼液 0.1%の適応外である屈折矯正術（PRK 及び LASIK）時の使用によるものであった。

これら市販後に得られた情報は、臨床試験で得られた安全性プロファイルと大きく変わるものではなく、臨床試験と比較して、著しく高い発現率を示した有害事象はない。また、安全性に関わる規制上の措置はとられていない。

表 2.7.4.6-1 器官別有害事象一覧

器官別大分類	有害事象名	N ^{a)}	報告率 (%) ^{b)}
眼障害	視力低下	28	0.000561
	霧視	24	0.000481
	眼痛	21	0.000421
	角膜障害	20	0.000401
	角膜混濁	19	0.000381
	眼刺激	18	0.000361
	眼充血	17	0.000341
	潰瘍性角膜炎	15	0.000301
	羞明	14	0.000281
	角膜上皮欠損	11	0.000220
	眼の異物感	10	0.000200
	点状角膜炎	10	0.000200
	視力障害	10	0.000200
	前房の炎症	9	0.000180
	眼そう痒症	8	0.000160
	眼部腫脹	8	0.000160
	角膜炎	6	0.000120
	流涙増加	6	0.000120
	眼乾燥	5	0.000100
	眼脂	5	0.000100
	眼瞼浮腫	5	0.000100
	眼部不快感	5	0.000100
	角膜菲薄化	4	0.000080
	眼の炎症	4	0.000080
	黄斑浮腫	4	0.000080
	眼の異常感	3	0.000060
	前房内細胞	3	0.000060

表 2.7.4.6-1 器官別有害事象一覧（続き）

器官別大分類	有害事象名	N ^{a)}	報告率 (%) ^{b)}
	角膜浸潤	3	0.000060
	角膜浮腫	3	0.000060
	グレア	3	0.000060
	乱視	2	0.000040
	複視	2	0.000040
	眼瞼紅斑	2	0.000040
	眼瞼縁痂皮	2	0.000040
	眼瞼下垂	2	0.000040
	黄斑症	2	0.000040
	強膜障害	2	0.000040
	前房のフレア	1	0.000020
	眼精疲労	1	0.000020
	眼瞼痙攣	1	0.000020
	失明	1	0.000020
	片側失明	1	0.000020
	白内障	1	0.000020
	霰粒腫	1	0.000020
	結膜出血	1	0.000020
	角膜びらん	1	0.000020
	角膜肥厚	1	0.000020
	角膜穿孔	1	0.000020
	外眼筋障害	1	0.000020
	眼のアレルギー	1	0.000020
	眼瞼機能障害	1	0.000020
	眼瞼刺激	1	0.000020
	眼瞼そう痒症	1	0.000020
	睫毛の成長	1	0.000020
	光輪視	1	0.000020
	虹彩炎	1	0.000020
	水晶体混濁	1	0.000020
	縮瞳	1	0.000020
	飛蚊症	1	0.000020
	黄疸眼	1	0.000020
	光視症	1	0.000020
	後囊部混濁	1	0.000020
	網膜浮腫	1	0.000020
全身障害および投与局所様態	治癒不良	17	0.000341
	薬効欠如	10	0.000200
	状態悪化	9	0.000180
	治療効果遅延	7	0.000140
	薬効低下	4	0.000080
	有害事象なし	3	0.000060
	無力症	2	0.000040
	胸痛	2	0.000040
	薬剤残留	2	0.000040
	疼痛	2	0.000040
	発熱	2	0.000040
	評価不能の事象	2	0.000040

表 2.7.4.6-1 器官別有害事象一覧（続き）

器官別大分類	有害事象名	N ^{a)}	報告率 (%) ^{b)}
神経系障害	不快感	1	0.000020
	顔面痛	1	0.000020
	熱感	1	0.000020
	倦怠感	1	0.000020
	末梢性浮腫	1	0.000020
	頭痛	13	0.000261
	浮動性めまい	10	0.000200
	味覚異常	3	0.000060
	脳血管発作	1	0.000020
	痙攣	1	0.000020
	感覚鈍麻	1	0.000020
	片頭痛	1	0.000020
	錯感覚	1	0.000020
	嗅覚錯誤	1	0.000020
	傾眠	1	0.000020
臨床検査	会話障害	1	0.000020
	振戦	1	0.000020
	血圧上昇	15	0.000301
	眼圧上昇	4	0.000080
	血中ブドウ糖増加	3	0.000060
	心拍数増加	3	0.000060
	心拍数不整	2	0.000040
	体重増加	2	0.000040
	血中クレアチニン増加	1	0.000020
	角膜着色	1	0.000020
皮膚および皮下組織障害	体重減少	1	0.000020
	紅斑	3	0.000060
	そう痒症	3	0.000060
	顔面腫脹	3	0.000060
	脱毛症	2	0.000040
	睫毛眉毛脱落症	2	0.000040
	皮膚剥脱	2	0.000040
	皮膚のつっぱり感	2	0.000040
	湿疹	1	0.000020
	毛髪変色	1	0.000020
	顔面感覚鈍麻	1	0.000020
	爪変色	1	0.000020
	眼窩周囲浮腫	1	0.000020
	光線過敏性反応	1	0.000020
	発疹	1	0.000020
	斑状丘疹状皮疹	1	0.000020
	癬痕	1	0.000020
	皮膚変色	1	0.000020
	皮膚病変	1	0.000020
	蕁麻疹	1	0.000020
胃腸障害	悪心	10	0.000200
	腹部不快感	2	0.000040
	便秘	2	0.000040

表 2.7.4.6-1 器官別有害事象一覧（続き）

器官別大分類	有害事象名	N ^{a)}	報告率 (%) ^{b)}
	口唇腫脹	2	0.000040
	嘔吐	2	0.000040
	異常便	1	0.000020
	下痢	1	0.000020
	口内乾燥	1	0.000020
	消化不良	1	0.000020
	変色便	1	0.000020
	血便排泄	1	0.000020
	口の錯感覚	1	0.000020
	舌苔	1	0.000020
傷害、中毒および処置合併症	角膜癒痕	8	0.000160
	角膜擦過傷	6	0.000120
	投薬過誤	3	0.000060
	挫傷	2	0.000040
	損傷	2	0.000040
	結膜癒痕	1	0.000020
	妊娠時の薬物曝露	1	0.000020
	母乳を介した薬物曝露	1	0.000020
	眼内異物	1	0.000020
	神経損傷	1	0.000020
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	6	0.000120
	咳嗽	2	0.000040
	鼻出血	2	0.000040
	喘息	1	0.000020
	鼻部不快感	1	0.000020
	鼻漏	1	0.000020
	くしゃみ	1	0.000020
	咽喉刺激感	1	0.000020
	喘鳴	1	0.000020
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	2	0.000040
	筋骨格硬直	2	0.000040
	四肢痛	2	0.000040
	顎障害	1	0.000020
	関節硬直	1	0.000020
	関節腫脹	1	0.000020
	運動性低下	1	0.000020
	筋力低下	1	0.000020
	筋骨格痛	1	0.000020
	筋痛	1	0.000020
	頸部痛	1	0.000020
感染症および寄生虫症	前房蓄膿	2	0.000040
	副鼻腔炎	2	0.000040
	創部膿瘍	2	0.000040
	膀胱炎	1	0.000020
	鼻咽頭炎	1	0.000020
免疫系障害	過敏症	4	0.000080
	アナフィラキシー反応	2	0.000040
心臓障害	動悸	2	0.000040

表 2.7.4.6-1 器官別有害事象一覧（続き）

器官別大分類	有害事象名	N ^{a)}	報告率 (%) ^{b)}
精神障害	不整脈	1	0.000020
	心障害	1	0.000020
	異常行動	1	0.000020
	激越	1	0.000020
	神経過敏	1	0.000020
血液およびリンパ系障害	リンパ節症	1	0.000020
耳および迷路障害	聴力低下	1	0.000020
代謝および栄養障害	食欲減退	1	0.000020
腎および尿路障害	尿臭異常	1	0.000020
血管障害	潮紅	1	0.000020
合計		612	0.012266

a) : 2005 年 8 月から 2009 年 11 月までに報告された有害事象の累積件数

b) : 期間中の販売本数 4,989,406 に基づいた報告率

表 2.7.4.6-2 市販後に報告された重篤な有害事象一覧

症例番号	国	情報源	報告時期	年齢/性別	対象手術又は疾患	用法・用量	発現日	投与期間	有害事象名	転帰
33406	米国	自発報告	2006 年 1 月	33/NR	PRK	1 回点眼	2005 年 11 月 14 日	1 日	角膜上皮欠損 角膜混濁	未回復
33423	米国	自発報告	2006 年 1 月	38/女	PRK	1 回点眼	2005 年 12 月 5 日	1 日	角膜上皮欠損 点状角膜炎	回復
33425	米国	自発報告	2006 年 1 月	24/女	PRK	1 回点眼	2005 年 12 月 5 日	NR	角膜上皮欠損 点状角膜炎 角膜混濁	未回復
33674	米国	自発報告	2006 年 1 月	39/男	PRK	1 回点眼	2005 年 11 月 25 日	1 日	治癒不良 角膜障害 点状角膜炎 角膜混濁	未回復
33847	米国	自発報告	2006 年 2 月	74/男	角膜移植術	点眼	NR	20 日	潰瘍性角膜炎 角膜障害	未回復
33930	米国	文献	2006 年 9 月	56/女	白内障手術	点眼	NR	4 週	潰瘍性角膜炎	不明
34403	米国	自発報告	2006 年 4 月	NR/女	PRK	点眼	NR	NR	角膜混濁	回復
34797	米国	自発報告	2006 年 6 月	41/女	LASIK	1 日 2 回点眼 (左眼)	2006 年 3 月 6 日	1 日	角膜障害 眼刺激 眼の異物感	回復
35162	米国	自発報告	2006 年 6 月	40/男	LASIK	1 日 3 回点眼 (両眼)	2006 年 1 月 13 日	9 日	角膜混濁 視力低下 羞明	軽快
35218	米国	自発報告	2006 年 6 月	60/女	PRK	1 日 4 回点眼 (右眼)	2006 年 2 月 3 日	5 日	角膜混濁 視力低下	軽快
35455	米国	自発報告	2006 年 6 月	40/男	LASIK	1 日 2 回点眼 (両眼)	2006 年 3 月 20 日	1 日	角膜障害	回復
35456	米国	自発報告	2006 年 6 月	33/女	LASIK	1 日 2 回点眼 (左眼)	2006 年 4 月 4 日	1 日	角膜障害 眼充血 眼刺激	回復
35457	米国	自発報告	2006 年 6 月	46/女	LASIK	1 日 2 回点眼 (左眼)	2006 年 3 月 15 日	1 日	角膜障害 霧視 グレア 眼痛	回復

表 2.7.4.6-2 市販後に報告された重篤な有害事象一覧（続き）

症例番号	国	情報源	報告時期	年齢/性別	対象手術又は疾患	用法・用量	発現日	投与期間	有害事象名	転帰
35458	米国	自発報告	2006 年 6 月	35/男	LASIK	1 日 2 回点眼（左眼）	2006 年 3 月 29 日	1 日	角膜障害 霧視 羞明	回復
35459	米国	自発報告	2006 年 6 月	42/女	LASIK	1 日 2 回点眼（左眼）	2006 年 3 月 2 日	1 日	眼の炎症 角膜障害 眼痛 眼充血	回復
35460	米国	自発報告	2006 年 6 月	37/女	LASIK	1 日 2 回点眼（左眼）	2006 年 3 月 2 日	1 日	角膜障害 眼内異物	回復
36002	米国	自発報告	2006 年 7 月	NR	CME	NR	NR	NR	角膜穿孔	不明
36204	米国	自発報告	2006 年 8 月	60/女	ドライアイ 眼アレルギー	点眼	NR	NR	潰瘍性角膜炎 角膜瘢痕 白内障 視力低下	未回復
US-1160230	米国	自発報告	2007 年 3 月	70/女	白内障手術	NR	NR	1 ヶ月	血圧上昇 脳血管発作 発熱	不明
US-1165830	米国	文献	2008 年 4 月	82/女	CME	1 日 3 回	NR	NR	潰瘍性角膜炎 角膜菲薄化 視力低下 眼痛 眼の異物感	軽快
US-1166447	米国	文献	2008 年 6 月	34/男	PRK	2 時間毎	2008 年 5 月 19 日	5 日	潰瘍性角膜炎 角膜障害 角膜瘢痕 角膜浸潤	回復したが 後遺症あり
US-1167507	米国	自発報告	2008 年 10 月	NR/男	PRK	NR	NR	NR	角膜混濁 角膜障害 乱視 視力低下	軽快

表 2.7.4.6-2 市販後に報告された重篤な有害事象一覧（続き）

症例番号	国	情報源	報告時期	年齢/性別	対象手術又は疾患	用法・用量	発現日	投与期間	有害事象名	転帰
US-1167558	米国	自発報告	2008 年 10 月	35/男	PRK	2 時間毎点眼（両眼） 4 時間毎点眼（両眼）	NR	3 日 2 日	潰瘍性角膜炎 霧視 角膜混濁 角膜浸潤 眼充血 羞明 角膜菲薄化	不明
US-1167977	米国	自発報告	2009 年 1 月	57/女	白内障手術	1 日 3 回点眼（右眼）	2008 年 10 月 21 日	8 日	潰瘍性角膜炎 角膜瘢痕 角膜菲薄化 羞明 眼痛 眼充血	軽快
US-1170104	米国	自発報告	2009 年 1 月	81/女	白内障手術 網膜手術	1 日 3 回点眼（右眼） 1 日 2 回点眼（右眼）	2009 年 6 月	9 日 27 日	鼻部不快感 頭痛 鼻出血 不快感	回復
BR-1170875	ブラジル	自発報告	2009 年 9 月	30/女	結膜移植術	1 日 2 回点眼	2009 年 5 月 18 日	8 日	強膜障害	回復
NL-1180024	オランダ	規制当局	2009 年 12 月	68/女	白内障手術	NR	2009 年 10 月 13 日	NR	一過性脳虚血発作 疲労 頭痛 口内乾燥	軽快

NR：情報なし

2.7.4.7 付録

第 2.7.4 項で参照した付表は別途添付する。

2.7.5 参考文献

- 1) Ke T, Graff G, Spellman JM, Yanni JM. Nepafenac, a unique nonsteroidal prodrug with potential utility in the treatment of trauma-induced ocular inflammation: II. In vitro bioactivation and permeation of external ocular barriers. *Inflammation*. 2000;24(4):371-84.
- 2) 村田信二郎, 藤垣正夫, 松元隆, 神義容, 江角凱夫, 大藪新太郎 他. Amfenac sodium の吸収, 分布, 代謝, 排泄に関する研究 (第 1 報) —ラットの吸収, 分布および排泄—. *基礎と臨床*. 1984;18(4):1376-88.
- 3) フェナゾックス®カプセル (アンフェナクナトリウムカプセル) 添付文書. 第 4 版. 明治製菓株式会社, 2006 年 12 月改訂.
- 4) Nedelman JR, Gibiansky E, Lau DTW. Applying Bailer's method for AUC confidence intervals to sparse sampling. *Pharmaceutical research*. 1995;12(1):124-8.
- 5) Gamache DA, Graff G, Brady MT, Spellman JM, Yanni JM. Nepafenac, a unique nonsteroidal prodrug with potential utility in the treatment of trauma-induced ocular inflammation: I. Assessment of anti-inflammatory efficacy. *Inflammation*. 2000;24(4):357-70.
- 6) Brideau C, Kargman S, Liu S, Dallob AL, Ehrich EW, Rodger IW, et al. A human whole blood assay for clinical evaluation of biochemical efficacy of cyclooxygenase inhibitors. *Inflammation research*. 1996;45(2):68-74.
- 7) Kato Y, Shimokawa M, Yokoyama T, Mohri K. Simultaneous determination of amfenac sodium and its metabolite (7-benzoyl-2-oxindole) in human plasma by high-performance liquid chromatography. *Journal of chromatography*. 1993;616(1):67-71.
- 8) Miyake K. Prevention of cystoid macular edema after lens extraction by topical indomethacin II: A control study in bilateral extractions. *Japanese journal of ophthalmology*. 1978;22(1):80-94.
- 9) Montes J, Erakgun T, Afrashi F, Kerici G. Incidence of cystoid macular edema after uncomplicated phacoemulsification. *Ophthalmologica*. 2003;217(6):408-12.
- 10) 三宅謙作, 増田寛次郎, 白土城照, 大鹿哲郎, 江口甲一郎, 星兵仁 他. ジクロフェナク点眼液の白内障手術後の嚢胞様黄斑浮腫の抑制効果. *日本眼科学会雑誌*. 1998;102(8):522-30.
- 11) Hwang IK, Morikawa T. Design Issues in Noninferiority/Equivalence Trials. *Drug Information Journal*. 1999;33:1205-18.
- 12) 室田誠逸, 柏崎禎夫. II 炎症で見られる病態. 3. 発熱・痛み. 炎症と抗炎症戦略. 医薬ジャーナル社, 大阪, 1997; pp75-83.
- 13) Simone JN, Whitacre MM. Effects of anti-inflammatory drugs following cataract extraction. *Current opinion in ophthalmology*. 2001;12(1):63-7.
- 14) Gamache DA, Graff G, Brady MT, Spellman JM, Yanni JM. Nepafenac, a unique nonsteroidal prodrug with potential utility in the treatment of trauma-induced ocular inflammation: I. Assessment of anti-inflammatory efficacy. *Inflammation*. 2000;24(4):357-70.
- 15) 太田一郎, 三宅千佳子, 三宅芳子, 三宅三平, 前久保久美子, 三宅謙作. 最近の術式と抗炎症治療方法における後房レンズ挿入術後炎症. *あたらしい眼科*. 1993;10(10):1773-8.
- 16) Asano S, Miyake K, Ota I, Sugita G, Kimura W, Sakka Y, et al. Reducing angiographic cystoid

- macular edema and blood-aqueous barrier disruption after small-incision phacoemulsification and foldable intraocular lens implantation. Multicenter prospective randomized comparison of topical diclofenac 0.1% and betamethasone 0.1%. *Journal of cataract and refractive surgery*. 2008; 34(1):57-63.
- 17) 高瀬博, 望月學. 特集 日常臨床での点眼薬の特徴とコツ 3. 副腎皮質ステロイド薬. *眼科*. 2009;51(2):143-7.
- 18) Miyake K. Prevention of cystoid macular edema after lens extraction by topical indomethacin. II. A control study in bilateral extraction. *Japanese journal of ophthalmology* 1978;22(1):80-94.
- 19) 鈴木俊光, 寺崎浩子. 特集/眼科画像診断-読影のノウハウ 各論 II. 眼内疾患 5. 黄斑疾患 A. 嚢胞様黄斑浮腫 (CME) . *眼科*. 2000;42(11):1481-7.
- 20) 三宅謙作. 8. 嚢腫状黄斑部浮腫. *眼科 Mook 17 白内障*. 金原出版, 東京, 1982; pp188-201.
- 21) 加藤聡, 大鹿哲郎. 3. 白内障術後黄斑浮腫. *眼科診療プラクティス 59*. 文光堂, 東京, 2000; pp 14-7.
- 22) 小原喜隆. 科学的根拠(evidence)に基づく白内障診療ガイドラインの策定に関する研究 (H13-21EBM-012). 2002; http://minds.jcqhc.or.jp/stc/0012/1/0012_G0000028_GL.html .
- 23) Powe NR, Schein OD, Gieser SC, Tielsch JM, Luthra R, Javitt J, Steinberg EP. Synthesis of the literature on visual acuity and complications following cataract extraction with intraocular lens implantation. Cataract Patient Outcome Research Team. *Arch Ophthalmol*. 1994;112 (2):239-52.
- 24) *Cataract in the adult eye* (2001, American academy of ophthalmology).
- 25) Kratz RP, Mazzocco TR, Davidson B, et al: A comparative analysis of anterior chamber, iris-supported, capsule-fixated, and Posterior Chamber Intraocular Lenses Following Cataract Extraction by Phacoemulsification. *Ophthalmology*. 1981;88 (1):56-8.
- 26) Levy JH, Pisacano AM. Initial clinical studies with silicone intraocular implants. *Journal of cataract and refractive surgery*. 1988;14(5):294-8.
- 27) Kraff MC, Sanders DR Jampol LM, Lieberman HL. Effect of an ultravioletfiltering intraocular lens on cystoid macular edema. *Ophthalmology*. 1985;92(3):366-9.
- 28) Komatsu M, Kanagmi S, Shimizu K. Ultraviolet-absorbing intraocular lens versus non UV-absorbing. *Journal of cataract and refractive surgery*. 1989;15(11):654-7.
- 29) Harris WS, Kogan I. Retrospective study of retinal complications with posterior chamber lenses. *Contact Intraocul Lens Med J*. 1981;7(4):341-4.
- 30) Kratz R Mazzocco T, Davidson B. The Shearing intraocular lens: a report of 1000 cases. *J Am Intraocul Implant Soc*. 1981;7(1):55-7.
- 31) Kraff M Sanders D, Jampol L. Prophylaxis of pseudophakic cystoid macular edema with topical indomethacin. *Ophthalmology*. 1982;89(8):885-90.
- 32) Kraff M. Sanders D, Jampol L. Effect of primary capsulotomy with extracapsular surgery on the incidence of pseudophakic cystoid macular edema. *American journal of ophthalmology*. 1984;98(2):166-70.
- 33) Wright P, Wilkinson C. Balyeat HD. Angiographic cystoid macular edema after posterior chamber lens

- implantation. Arch Ophthalmol. 1988;106(6):740-4.
- 34) Schein OD, Steinberg EP, Javitt JC, Cass, Variation in cataract surgery practice and clinical outcomes, Ophthalmology 1994;101(6):1142~52.
- 35) Desai P, Minassian DC, Reidy A. National cataract surgery survey 1997-8: a report of the results of the clinical outcomes; British journal of ophthalmology 1999;83(12):1336-40.
- 36) Roberts CW. Pretreatment with topical diclofenac sodium to decrease postoperative inflammation. Ophthalmology. 1996;103(4):636-9.
- 37) Leaming DV. Practice styles and preferences of ASCRS members- 1995 survey. Journal of cataract and refractive surgery. 1996;22(9): 931-9.
- 38) Leaming DV. Practice styles and preferences of ASCRS members- 2003 survey. Journal of cataract and refractive surgery. 2004;30(4):892-900.
- 39) 大鹿哲郎, 天野史郎, 新家眞, 三宅謙作. 2000 年日本眼内レンズ屈折手術学会会員アンケート. IOL&RS. 2001;15(3):241-60.
- 40) 佐藤正樹, 大鹿哲郎, 木下茂. 2004 年日本眼内レンズ屈折手術学会会員アンケート. IOL&RS. 2005;19(3): 339-60.
- 41) 佐藤正樹, 大鹿哲郎. 2007 年日本眼内レンズ屈折手術学会会員アンケート. IOL&RS. 2008;22(3):351-70.

ネバナック懸濁性点眼液 0.1%

第2部 CTD の概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

日本アルコン株式会社

目 次

2.7.6 個々の試験のまとめ	1
2.7.6.1 臨床薬物動態（PK）試験.....	5
2.7.6.1.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験 5.3.3.1.1 (C-01*)	5
2.7.6.1.2 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験 5.3.3.1.2 (C-02*)	18
2.7.6.1.3 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験 5.3.3.1.3 (C-15*)	30
2.7.6.1.4 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験 5.3.3.1.4 (C-16*)	38
2.7.6.1.5 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験 5.3.3.1.5 (C-03*)	42
2.7.6.1.6 患者におけるPK及び初期忍容性試験 5.3.3.2.1 (C-04*)	53
2.7.6.2 有効性及び安全性試験.....	60
2.7.6.2.1 申請する適応症に関する比較対照試験（プラセボ対照） 5.3.5.1.1 (C-11*) ...	60
2.7.6.2.2 申請する適応症に関する比較対照試験（プラセボ対照） 5.3.5.1.2 (C-09*) ...	84
2.7.6.2.3 申請する適応症に関する比較対照試験（プラセボ対照） 5.3.5.1.3 (C-10*) .	106
2.7.6.2.4 申請する適応症に関する比較対照試験（プラセボ対照） 5.3.5.1.4 (C-12*) .	134
2.7.6.2.5 申請する適応症に関する比較対照試験（プラセボ対照） 5.3.5.1.5 (C-05*) .	154
2.7.6.2.6 申請する適応症に関する比較対照試験（プラセボ対照） 5.3.5.1.6 (C-13*) .	176
2.7.6.2.7 申請する適応症に関する比較対照試験（プラセボ対照） 5.3.5.1.7 (C-24*) .	204
2.7.6.2.8 申請する適応症に関する比較対照試験（実薬対照） 5.3.5.1.8 (C-06*)	217
2.7.6.2.9 申請する適応症に関する比較対照試験（実薬対照） 5.3.5.1.9 (C-08*)	238
2.7.6.2.10 申請する適応症に関する比較対照試験（実薬対照） 5.3.5.1.10 (C-14*)	253
2.7.6.2.11 非対照試験 5.3.5.2.1 (C-07*)	279
2.7.6.2.12 その他の臨床試験 5.3.5.4.1 (C-17*)	300
2.7.6.2.13 その他の臨床試験 5.3.5.4.2 (C-21*)	303
2.7.6.2.14 その他の臨床試験 5.3.5.4.3 (C-18*)	318
2.7.6.2.15 その他の臨床試験 5.3.5.4.4 (C-19*)	330
2.7.6.2.16 その他の臨床試験 5.3.5.4.5 (C-20*)	338

略号及び定義

略号（略称）	内 容
ACN	アセトニトリル
AIDS	後天性免疫不全症候群
A/G 比	アルブミン-グロブリン比
ALP	アルカリフォスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANOVA	分散分析
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-inf}	0 点から無限大までの濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-t}	0 点から最終検出可能時点（t）までの濃度－時間曲線下面積
BID	1 日 2 回投与
BLQ	定量下限未満
BMI	Body Mass Index
BUN	尿素窒素
¹⁴ C-	¹⁴ C-標識化合物
C/D 比	視神経乳頭陥凹比
CCC	連続環状囊切開
Ci	キュリー、放射能単位、1 Ci=3.7×10 ¹⁰ ベクレル（Bq）
CK	クレアチンキナーゼ
CI	信頼区間
C _{max}	薬物の最高濃度
CME	嚢胞様黄斑浮腫
C _{min}	薬物の最低濃度
CNV	脈絡膜新生血管
COX	シクロオキシゲナーゼ
CYP	チトクローム P450
DPM	壊変毎分
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
EU	欧州連合
FAG	フルオレセイン蛍光眼底造影
FDA	食品医薬品局（米国）
GCP	医薬品の臨床試験の実施に関する基準
h	時間
HbA1c	ヘモグロビン A1c
HIV	ヒト免疫不全ウイルス
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
HPLC/MS/MS	高速液体クロマトグラフィーを備えたタンデム質量分析（装置）
IC ₅₀	最大反応の 50%阻害濃度
INR	国際標準化比
IRB	治験審査委員会
ITT	Intention to Treat
LASIK	Laser in situ keratomileusis
LDH	乳酸脱水素酵素
LOCF	最終観測値延長法
LOCSIII	Lens Opacities Classification System III
Log MAR 視力	対数視力
LOQ	定量下限値
LSC	液体シンチレーションカウンター
LSMean	最小二乗平均
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	ICH 国際医薬用語集日本語版
Mp	血漿中代謝物
MRM	多チャンネル選択反応モニタリング装置

略号（略称）	内 容
Mu	尿中代謝物
N	数
N/A	該当なし
NSAID(s)	非ステロイド性抗炎症剤
OCT	光干渉断層計
OTC 薬	一般用医薬品
PDT	光線力学療法
PG	プロスタグランジン
PK	薬物動態
PP	Per Protocol
PRK	レーザー屈折矯正角膜切除術
PSUR	定期的安全性最新報告
PT	ICH 国際医薬用語集の基本語
PTK	治療的レーザー角膜切除術
QC	品質管理
QD	1 日 1 回投与
QID	1 日 4 回投与
RDW	赤血球分布幅
RK	放射状角膜切開術
RSD	相対標準偏差
SAS	Statistical Analysis System
SD	標準偏差
SOC	ICH 国際医薬用語集の器官別大分類
SOP	標準作業手順書
$t_{1/2}$	消失半減期
TID	1 日 3 回投与
T_{max}	最高濃度到達時間
VAS	Visual Analog Scale
WMA	世界医師会
γ -GTP	γ -グルタミルトランスペプチダーゼ

2.7.6 個々の試験のまとめ

臨床データパッケージを構成する 22 試験（表 2.7.6 臨床試験一覧表）について個々の試験の概要を以下に示す。

表 2.7.6 臨床試験一覧表

試験の種類 実施国	試験番号	報告書の 添付場所	試験の目的	試験デザイン 及び対照	試験薬 投与方法	被験者数 ^{a)}	対象	投与 期間	試験の進行状況 報告書の種類	評価資料又は 参考資料の区分
第 I 相 米国	C-01* (5.3.3.1.1)	5.3.3.1	日本人健康被験者での 安全性及び薬物動態の 検討	無作為化 プラセボ対照 二重遮蔽 並行群間比較	・ネバフエナック点眼液 0.1% ・ネバフエナック点眼液 0.3% ・プラセボ点眼液 1 回 1 滴 1 日 3 回、両眼に点眼 (15 日目は 1 回)	19	日本人 健康被験者	15 日	完了 完全な報告書	評価資料
第 I 相 米国	C-02* (5.3.3.1.2)	5.3.3.1	外国人健康被験者での 安全性及び薬物動態の 検討	無作為化 プラセボ対照 二重遮蔽 並行群間比較	・ネバフエナック点眼液 0.1% ・プラセボ点眼液 1 回 1 滴 1 日 3 回、両眼に点眼 (4 日目は 1 回)	20	外国人 健康被験者	4 日	完了 完全な報告書	評価資料
第 I 相 米国	C-15* (5.3.3.1.3)	5.3.3.1	外国人健康被験者での 安全性及び使用感の検 討	無作為化 二重遮蔽 4 期クロスオーバー	・ネバフエナック点眼液 0.1% ・ネバフエナック点眼液 0.3% ・ジクロフェナクナトリウム点眼液 0.1% ・プラセボ点眼液 1 回 1 滴、非優位眼に単回点眼	24	外国人 健康被験者	各期 1 日	完了 完全な報告書	評価資料
第 I 相 米国	C-16* (5.3.3.1.4)	5.3.3.1	外国人健康被験者での 安全性の検討	無作為化 プラセボ対照 二重遮蔽 並行群間比較	・ネバフエナック点眼液 0.1% ・ネバフエナック点眼液 0.3% ・プラセボ点眼液 1 回 1～2 滴 1 日 4 回、両眼に点眼	30	外国人 健康被験者	14 日	完了 完全な報告書	評価資料
第 I 相 米国	C-03* (5.3.3.1.5)	5.3.3.1	外国人健康被験者での 薬物動態の検討	オープン	・ ¹⁴ C-ネバフエナック懸濁液 0.1% 10mL 単回経口投与	8	外国人 健康被験者	1 日	完了 完全な報告書	評価資料
第 II 相 米国	C-04* (5.3.3.2.1)	5.3.3.2	外国人患者での薬物動 態の検討	無作為化 実薬対照 オープン 並行群間比較	・ネバフエナック点眼液 0.1% ・ketorolac tromethamine 点眼液 0.4% 術前 1 回 1 滴、対象眼に単回点眼	54	外国人 白内障手術施行予定患者	1 日	完了 完全な報告書	評価資料
第 III 相 米国	C-11* (5.3.5.1.1)	5.3.5.1	外国人患者での有効性 及び安全性の検討	多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重遮蔽 並行群間比較	・ネバフエナック点眼液 0.03% ・ネバフエナック点眼液 0.1% ・ネバフエナック点眼液 0.3% ・プラセボ点眼液 1 回 1 滴 1 日 4 回、対象眼に点眼 (手術翌日より点眼開始)	280	外国人 白内障手術施行患者	14 日	完了 完全な報告書	評価資料
第 II 相 米国	C-09* (5.3.5.1.2)	5.3.5.1	外国人患者での有効性 及び安全性の検討	多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重遮蔽 並行群間比較	・ネバフエナック点眼液 0.003% ・ネバフエナック点眼液 0.01% ・ネバフエナック点眼液 0.03% ・ネバフエナック点眼液 0.1% ・プラセボ点眼液 1 回 1 滴 1 日 4 回、対象眼に点眼 (手術翌日より点眼開始)	197	外国人 白内障手術施行患者	14 日	完了 完全な報告書	評価資料

a) : 総登録症例数

表 2.7.6 臨床試験一覧表（続き）

試験の種類 実施国	試験番号	報告書の 添付場所	試験の目的	試験デザイン 及び対照	試験薬 投与方法	被験者数 ^{a)}	対象	投与 期間	試験の進行状況 報告書の種類	評価資料又は 参考資料の区分
第 II/III 相 米国	C-10* (5.3.5.1.3)	5.3.5.1	外国人患者での有効性 及び安全性の検討	多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重遮蔽 並行群間比較	・ネバフエック点眼液 0.1% 1 日 1 回 ・ネバフエック点眼液 0.1% 1 日 2 回 ・ネバフエック点眼液 0.1% 1 日 3 回 ・プラセボ点眼液 1 日 1, 2, 3 回 1 回 1 滴、対象眼に点眼 (手術前日より点眼開始、手術日は 1 回追加)	228	外国人 白内障手術施行予定患者	16 日	完了 完全な報告書	評価資料
第 III 相 米国	C-12* (5.3.5.1.4)	5.3.5.1	外国人患者での有効性 及び安全性の検討	多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重遮蔽 並行群間比較	・ネバフエック点眼液 0.1% ・プラセボ点眼液 1 回 1 滴 1 日 3 回、対象眼に点眼 (手術前日より点眼開始、手術日は 4 回)	522	外国人 白内障手術施行予定患者	16 日	完了 完全な報告書	評価資料
第 II 相 日本	C-05* (5.3.5.1.5)	5.3.5.1	日本人患者での有効性 及び安全性の検討	多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重遮蔽 並行群間比較	・ネバフエック点眼液 0.1% ・プラセボ点眼液 1 回 1 滴 1 日 3 回、対象眼に点眼 (手術前日より点眼開始、手術日は 4 回)	215	日本人 白内障手術施行予定患者	16 日	完了 完全な報告書	評価資料
第 III 相 欧州	C-13* (5.3.5.1.6)	5.3.5.1	外国人患者での有効性 及び安全性の検討	多施設共同 無作為化 プラセボ・実薬対照 評価者・患者遮蔽 並行群間比較	・ネバフエック点眼液 0.1% ・ketorolac trometamol 点眼液 0.5% ・プラセボ点眼液 1 回 1 滴 1 日 3 回、対象眼に点眼 (手術前日より点眼開始、手術日は 4 回)	227	外国人 白内障手術施行予定患者	23 日	完了 完全な報告書	評価資料
第 II 相 米国	C-24* (5.3.5.1.7)	5.3.5.1	外国人患者での安全性 の検討	多施設共同 無作為化 プラセボ・実薬対照 二重遮蔽 並行群間比較	・ネバフエック点眼液 0.1% ・ketorolac tromethamine 点眼液 0.4% ・プラセボ点眼液 1 回 1 滴 1 日 4 回、対象眼に点眼 (手術前日より点眼開始、手術日は 5 回)	160	外国人 白内障手術施行予定患者	92 日	完了 完全な報告書	評価資料
第 III 相 日本	C-06* (5.3.5.1.8)	5.3.5.1	日本人患者での有効性 及び安全性の検討	多施設共同 無作為化 実薬対照 二重遮蔽 並行群間比較	・ネバフエック点眼液 0.1% 1 回 1 滴 1 日 3 回、対象眼に点眼 (手術前日より点眼開始、手術日は 4 回) ・ジクロフェナクナトリウム点眼液 0.1% 1 回 1 滴 1 日 3 回、対象眼に点眼 (手術日より点眼開始、手術日は 4 回)	477	日本人 白内障手術施行予定患者	15～16 日	完了 完全な報告書	評価資料
第 III 相 日本	C-08* (5.3.5.1.9)	5.3.5.1	日本人患者での有効性 及び安全性の検討	無作為化 実薬対照 二重遮蔽 並行群間比較	・ネバフエック点眼液 0.1% ・フルオロメトロン点眼液 0.1% 1 回 1 滴 1 日 3 回、対象眼に点眼 (手術前日より点眼開始、手術日は 4 回)	60	日本人 白内障手術施行予定患者	37 日	完了 完全な報告書	評価資料

a) : 総登録症例数

表 2.7.6 臨床試験一覧表（続き）

試験の種類 実施国	試験番号	報告書の 添付場所	試験の目的	試験デザイン 及び対照	試験薬 投与方法	被験者数 ^{a)}	対象	投与 期間	試験の進行状況 報告書の種類	評価資料又は 参考資料の区分
第Ⅲ相 米国	C-14* (5.3.5.1.10)	5.3.5.1	外国人患者での有効性 及び安全性の検討	多施設共同 無作為化 実薬対照 評価者・患者遮蔽 並行群間比較	・ネバフエナク点眼液 0.1% 1回1滴1日3回、対象眼に点眼 (手術前日より点眼開始、手術日及び術 後7日目は4回) ・ketorolac tromethamine 点眼液 0.4% 1回1滴1日4回、対象眼に点眼 (手術前日より点眼開始、手術日及び術 後7日目は5回)	283	外国人 白内障手術施行予定患者	16～30日	完了 完全な報告書	評価資料
第Ⅲ相 日本	C-07* (5.3.5.2.1)	5.3.5.2	日本人患者での有効性 及び安全性の検討	多施設共同 オープン	・ネバフエナク点眼液 0.1% 1回1滴1日3回、対象眼に点眼 (手術前日より点眼開始、手術日は4回)	114	日本人 眼科手術予定患者	16～30日	完了 完全な報告書	評価資料
第Ⅱ相 米国	C-17* (5.3.5.4.1)	5.3.5.4	外国人患者での有効性 及び安全性の検討	多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重遮蔽 並行群間比較	・ネバフエナク点眼液 0.1% ・プラセボ点眼液 1回1～2滴1日4回、対象眼に点眼	2	外国人 白内障手術後の嚢胞様黄斑浮 腫を有する患者	8週	完了 完全な報告書	安全性：評価資料 有効性：非該当
第Ⅱ相 フランス	C-21* (5.3.5.4.2)	5.3.5.4	外国人患者での有効性 及び安全性の検討	多施設共同 無作為化 実薬対照 二重遮蔽 並行群間比較	・ネバフエナク点眼液 0.03% ・ネバフエナク点眼液 0.1% ・ジクロフェナクナトリウム点眼液 0.1% 1回1滴1日4回、対象眼に点眼 (手術日より点眼開始、手術1時間前及 び手術後1時間以内は2滴)	60	外国人 エキシマレーザー屈折矯正手 術施行予定患者	2日	完了 完全な報告書	安全性：評価資料 有効性：参考資料
第Ⅱ相 米国 カナダ	C-18* (5.3.5.4.3)	5.3.5.4	外国人患者での有効性 及び安全性の検討	多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重遮蔽 並行群間比較	・ネバフエナク点眼液 0.3% ・プラセボ点眼液 1回1滴1日3回、対象眼に点眼	25	外国人 糖尿病黄斑浮腫を有する患者	12週	完了 完全な報告書	安全性：評価資料 有効性：非該当
第Ⅱ相 米国	C-19* (5.3.5.4.4)	5.3.5.4	外国人患者での有効性 及び安全性の検討	無作為化 プラセボ対照 二重遮蔽 並行群間比較	・ネバフエナク点眼液 0.3% ・プラセボ点眼液 1回1滴1日3回、対象眼に点眼	10	外国人 糖尿病黄斑浮腫を有する患者	3ヵ月 (最長)	完了 完全な報告書	安全性：評価資料 有効性：非該当
第Ⅱ相 米国	C-20* (5.3.5.4.5)	5.3.5.4	外国人患者での有効性 及び安全性の検討	多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重遮蔽 並行群間比較	・ネバフエナク点眼液 0.3% ・プラセボ点眼液 1回1滴1日3回、対象眼に点眼	16	外国人 光線力学療法が適応可能な中 心窩下脈絡膜新生血管を有す る滲出型加齢黄斑変性の患者	6ヵ月	完了 完全な報告書	安全性：評価資料 有効性：非該当

a)：総登録症例数

2.7.6.1 臨床薬物動態（PK）試験

2.7.6.1.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験・・・・・・・・・・5.3.3.1.1 (C-01*)

第 I 相試験

健康被験者（日本人）に対するネパフェナク点眼液 0.1%及び 0.3%の反復点眼時の安全性及び体内動態試験（治験 No.C-01* ）

ネパフェナク点眼液 0.1%及び 0.3%の健康被験者を対象とした 15 日間点眼による安全性及び体内動態を検討した。試験の概略及び試験スケジュールを表 2.7.6.1.1-1及び表 2.7.6.1.1-2に示す。

表 2.7.6.1.1-1 C-01* 試験の概略

項 目	内 容
治験の目的	日本人健康被験者に対するネパフェナク点眼液 0.1%及び 0.3%の単回点眼及び 1 日 3 回反復点眼における安全性及び未変化体（ネパフェナク）及び活性代謝物（アンフェナク）の薬物動態を検討する。ネパフェナク点眼液 0.1%の日本人の薬物動態を白人（C-02* 試験）と比較検討する。
治験デザイン	無作為化、プラセボ対照、二重遮蔽、並行群間比較
対 象	健康被験者
選択基準	(1)IRB で承認された同意説明文書に基づいて同意が得られたもの (2)18 歳以上の健康な日本人（3 世まで）の男女 (3)妊娠可能な女性の場合、授乳中でなく、スクリーニング時の妊娠検査陰性、治験中の避妊に同意したもの (4)既往歴、身体的所見、心血管、臨床検査及び眼科評価に問題ないもの (5)治験参加時の指示に従い、宿泊することが可能であり、本試験の必要事項を遵守できるもの
除外基準	(1)両親又は両祖父母が日本人でないもの (2)妊婦、授乳婦又は妊娠可能な女性で適切な避妊方法を用いないもの (3)眼、神経、心血管、免疫、消化管、血液、肝臓、腎臓疾患の合併、既往（最近 6 ヶ月以内）、又はスクリーニング時の臨床検査で重篤な疾患を示唆する所見が認められたもの (4)非ステロイド性抗炎症剤又は治験薬成分に対する既知のアレルギー、過敏症を有するもの (5)治験中コンタクトレンズの装用を中断できないもの (6)両眼共に矯正 logMAR 視力が 0.6 より悪いもの (7)片眼の視機能がない患者、又は何らかの理由により片眼しか点眼ができないもの (8)治験前 2 ヶ月以内に内眼手術を施行したもの (9)ぶどう膜炎、眼外傷、感染症、鼻涙管排泄障害の既往（最近 12 ヶ月以内）を有するもの、現在涙点プラグを使用しているもの (10)外眼部疾患、眼、眼瞼の感染症又は炎症、眼の異常所見を有するもの (11)治験前 30 日以内に全血献血又は治験前 72 時間以内に血漿献血をしたもの又は出血性疾患の既往歴を有するもの (12)臨床検査（血液学、生化学、尿）基準値からの逸脱が担当医師により臨床的に重大と判断されたもの。スクリーニング時の肝機能値（AST、ALT、ALP、γ-GTP、総ビリルビン）が基準値の上限の 2 倍以上の場合は除外とする。 (13) HIV 又は B 型・C 型肝炎、活動性 A 型肝炎が陽性、薬物乱用検査が陽性のもの (14)Metropolitan Life Height and Weight Tables の標準体重より 25%以上逸脱するもの

表 2.7.6.1.1-1 C-01* 試験の概略（続き）

項 目	内 容
除外基準	(15)スクリーニング時又はチェックイン時の安静時脈拍数が 50 回/分未満、又は 110 回/分を超えるもの (16)スクリーニング時又はチェックイン時の安静時の収縮期血圧が 90～160mmHg、拡張期血圧が 60～95mmHg の範囲を逸脱するもの (17)治験の適正な実施に影響を与えると判断される全身状態又は危険因子を有するもの (18)全身性又は眼局所の処方薬又は市販薬をチェックイン前 14 日以内に使用したもの（ビタミン剤、避妊薬又はホルモン補充療法を継続使用している被験者は含まれない） (19)スクリーニング前 90 日以内に喫煙したもの (20)チェックイン前 24 時間以内に飲酒をしたもの (21)血圧測定の前 30 分前はカフェインの摂取を控えることができないもの (22)過去 5 年間に薬物又はアルコールの乱用歴のあったもの (23)スクリーニング前 30 日以内に他の治験に参加したもの (24)治験実施計画書又は記録類の閲覧が可能な治験実施施設関係者
使用薬剤	被験薬：ネパフェナク点眼液 0.1%：ロット番号 LN-10* ネパフェナク点眼液 0.3%：ロット番号 LN-11* 対照薬：プラセボ点眼液：ロット番号 LN-12*
投与群及び 目標症例数	目標症例数：20 例 ・ネパフェナク 0.1%群 ・ネパフェナク 0.3%群 ・プラセボ群
用法・用量	両眼に 1 回 1 滴 1 日 3 回点眼した（15 日目は朝 1 回のみ点眼）。
点眼期間	15 日間
観察時期	スクリーニング（－7 日～－2 日）、チェックイン（－1 日）、1～15 日目
検査・観察 項目	血漿中濃度、矯正 logMAR 視力、眼圧、眼底検査、細隙灯顕微鏡検査、身体的所見、血圧、脈拍数、臨床検査、有害事象
評価項目	薬物動態： ・未変化体及び活性代謝物の単回投与後及び定常状態（4 日目）における血漿中濃度 ・薬物動態パラメータ（ C_{max} 、 T_{max} 、AUC、 $t_{1/2}$ ） 安全性： 有害事象、矯正視力、眼圧、細隙灯顕微鏡検査（眼瞼/結膜、角膜、虹彩/前房、水晶体）、眼底検査（硝子体、網膜/黄斑/脈絡膜、視神経、C/D 比）、血圧、脈拍数、身体的所見（頭部/眼部/耳/鼻/咽喉、頸部、心血管、肺、腹部、皮膚及び四肢、神経系、リンパ節、筋骨格系、体温）、臨床検査（血液、生化学、尿）
データセット	Safety： 治験薬を投与された症例 ITT： 治験薬を投与され、少なくとも 1 回の採血により薬物動態データが得られた症例 PP： 治験薬を投与され、少なくとも 1 回の採血により薬物動態データが得られ、かつ治験実施計画書の選択基準、除外基準を満たした症例
解析方法	血漿中濃度、薬物動態パラメータの記述統計量（平均、標準偏差、例数、中央値、最小値、最大値、95%信頼区間）を算出した。
実施施設	米国、1 施設
治験実施期間	20 年 月 日～20 年 月 日
公表論文	なし

表 2.7.6.1.1-2 試験スケジュール

項 目	スクリーニング (-7 日～-2 日)	チェックイ ン(-1 日)	点眼期間						
			1 日目	2、3 日目	4 日目	5、6、7 日目	8 日目	9～14 日目	15 日目 (中止時 ^{a)})
同意取得/被験者背景	○								
既往歴/適格性確認	○	○							
合併症併用薬調査	○	○	○	○	○	○	○	○	○
身体的所見	○								○
バイタルサイン	○	○							○
視力検査 (logMAR)	○	○	○ ^{b)}				○ ^{b)}		○
細隙灯顕微鏡検査	○	○	○ ^{b)}				○ ^{b)}		○
眼圧	○								○
眼底検査	○								○
臨床検査	○								○
妊娠検査		○							○
夜間絶食 (10 時間)	○ ^{c)}							○ ^{c)}	
治験薬の点眼			○ ○ ○	○ ○ ○	○ ○ ○	○ ○ ○	○ ○ ○	○ ○ ○	○ ^{e)}
有害事象			○	○	○	○	○	○	○
薬物濃度測定用 採血 (点眼前)			○	○	○				
薬物濃度測定用採血 ^{d)} (点眼後～8 時間)			○		○				

a) : 中止時は治験薬の点眼及び薬物濃度測定用採血は未実施

b) : 点眼日の視力検査及び細隙灯顕微鏡検査は、2 回目点眼後 (3 回目点眼前) 及び最終点眼後に実施

c) : 夜間絶食は臨床検査のために実施

d) : 点眼後、10、20、30、45 分後、1、2、3、5、及び 8 時間後に採血を実施

e) : 朝 1 回のみ

(1) 症例の内訳

19 例が治験に組み入れられ、8 例がネパフェナク 0.1%群、7 例がネパフェナク 0.3%群、4 例がプラセボ群に割り付けられた。全例が治験実施計画書の基準を満たす適格例で、点眼後採血は少なくとも 1 回実施された。薬物動態解析にはプラセボ群を除く 15 例を、安全性評価には 19 例を用いた。

(2) 被験者背景

19 例の被験者背景を表 2.7.6.1.1-3 に示す。

表 2.7.6.1.1-3 被験者背景

背景因子	ネパフェナク 0.1%		ネパフェナク 0.3%		プラセボ		合計		p 値
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	
年齢：18～64 歳	8	100.0	7	100.0	4	100.0	19	100.0	---
性別：男性	4	50.0	3	42.9	2	50.0	9	47.4	1.0000 ^{a)}
女性	4	50.0	4	57.1	2	50.0	10	52.6	
人種：日本人	8	100.0	7	100.0	4	100.0	19	100.0	---
年齢(歳)：平均値	40.1		42.0		29.5				0.2713 ^{b)}
標準偏差	14.8		10.2		9.7				
最小値	22		30		21				
最大値	64		58		41				

a) : Fisher の正確な検定

b) : 分散分析

(3) 薬物動態

1) 初回単回投与後の体内動態

ネパフェナク各群における1日目(初回単回点眼時)の未変化体の血漿中濃度を図 2.7.6.1.1-1、活性代謝物の血漿中濃度を図 2.7.6.1.1-2、各々の薬物動態パラメータを表 2.7.6.1.1-4に示す。

ネパフェナク 0.1%群及び 0.3%群の1日目(単回点眼時)の血漿中未変化体の T_{max} は、それぞれ 0.25 ± 0.12 時間、 0.36 ± 0.11 時間であり、 $t_{1/2}$ は、それぞれ 0.7 ± 0.2 時間、 0.7 ± 0.3 時間であった。ネパフェナク群における未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-inf} を各濃度で比較すると、ネパフェナク 0.3%群の C_{max} は 0.420 ± 0.126 ng/mL と、ネパフェナク 0.1%群の 0.164 ± 0.0810 ng/mL に比べて 2.6 倍、ネパフェナク 0.3%群の AUC_{0-inf} は 0.631 ± 0.192 ng/mL と、ネパフェナク 0.1%群の 0.220 ± 0.0735 ng/mL に比べて 2.9 倍で用量比例性が認められた。

ネパフェナク 0.1%群及び 0.3%群の1日目(単回点眼時)の血漿中活性代謝物の T_{max} は、それぞれ 0.53 ± 0.09 時間、 0.68 ± 0.19 時間であり、 $t_{1/2}$ は、それぞれ 1.8 ± 1.5 時間、 3.1 ± 1.3 時間であった。

ネパフェナク群における活性代謝物の C_{max} 及び AUC_{0-inf} を各濃度で比較すると、ネパフェナク 0.3%群の C_{max} は 0.875 ± 0.257 ng/mL と、ネパフェナク 0.1%群の 0.285 ± 0.143 ng/mL に比べて 3.1 倍、ネパフェナク 0.3%群の AUC_{0-inf} は 2.44 ± 0.446 ng/mL と、ネパフェナク 0.1%群の 0.718 ± 0.398 ng/mL に比べて 3.4 倍で同様に用量比例性が認められた。

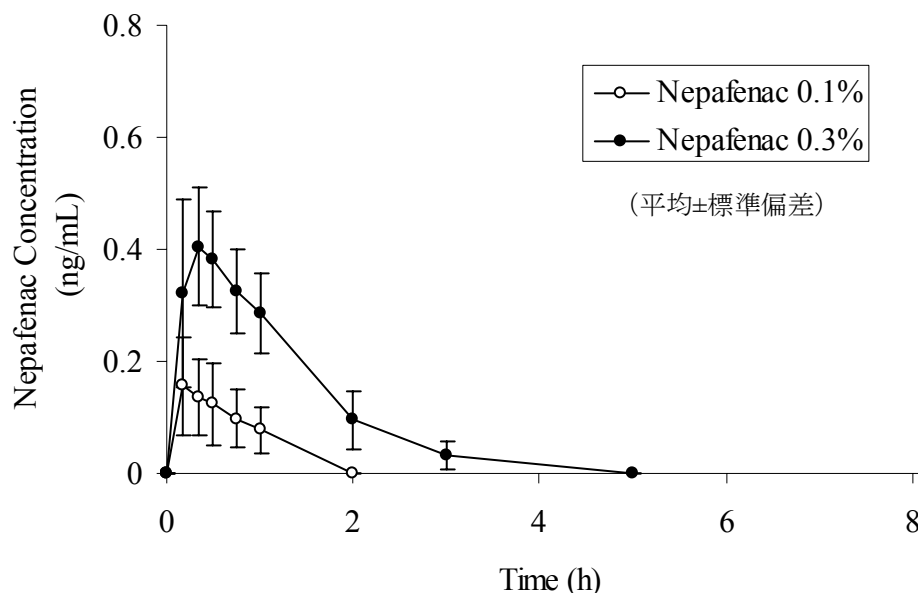


図 2.7.6.1.1-1 ネパフェナク 0.1%及び 0.3%点眼1日目(単回点眼時)の血漿中未変化体濃度

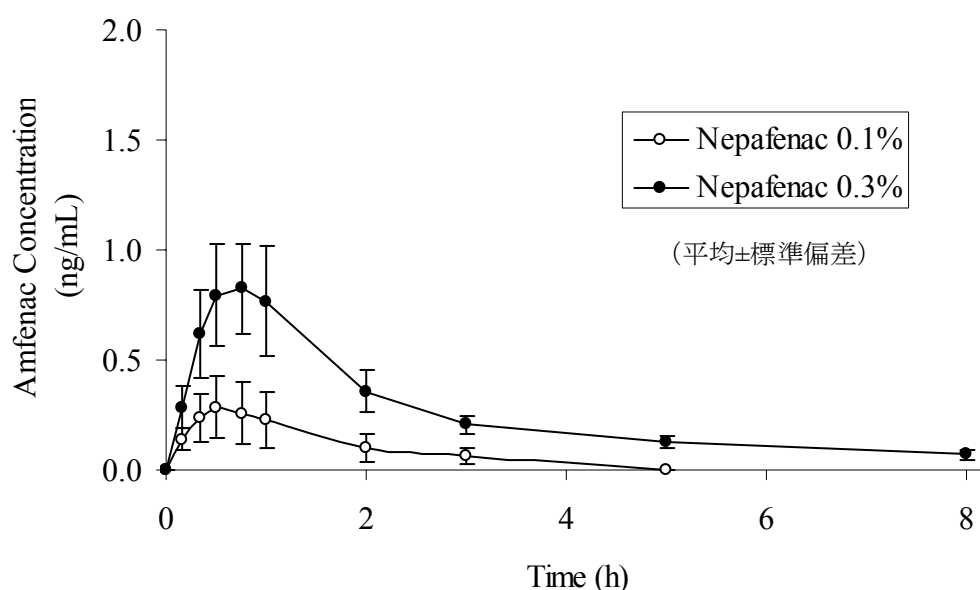


図 2.7.6.1.1-2 ネパフェナク 0.1%及び 0.3%点眼 1 日目（単回点眼時）の血漿中活性代謝物濃度

表 2.7.6.1.1-4 ネパフェナク 0.1%及び 0.3%点眼 1 日目（単回点眼時）の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ		未変化体		活性代謝物	
		ネパフェナク 0.1% (N=8)	ネパフェナク 0.3% (N=7)	ネパフェナク 0.1% (N=8)	ネパフェナク 0.3% (N=7)
$C_{\max}$ (ng/mL)	平均±標準偏差	0.164 ± 0.0810	0.420 ± 0.126	0.285 ± 0.143	0.875 ± 0.257
	最小値~最大値	0.0254 ~ 0.308	0.294 ~ 0.664	0.120 ~ 0.578	0.570 ~ 1.21
$T_{\max}$ (h)	平均±標準偏差	0.25 ± 0.12	0.36 ± 0.11	0.53 ± 0.09	0.68 ± 0.19
	最小値~最大値	0.17 ~ 0.50	0.17 ~ 0.50	0.50 ~ 0.75	0.50 ~ 1.00
AUC_{0-8} (ng·h/mL)	平均±標準偏差	0.143 ± 0.0922	0.589 ± 0.193	0.559 ± 0.332	2.09 ± 0.415
	最小値~最大値	0.0020 ~ 0.315	0.379 ~ 0.920	0.0930 ~ 1.18	1.65 ~ 2.77
AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	平均±標準偏差	0.220 ± 0.0735 ^{a)}	0.631 ± 0.192	0.718 ± 0.398	2.44 ± 0.446
	最小値~最大値	0.156 ~ 0.353	0.394 ~ 0.960	0.209 ~ 1.35	1.80 ~ 3.20
$t_{1/2}$ (h)	平均±標準偏差	0.7 ± 0.2 ^{a)}	0.7 ± 0.3	1.8 ± 1.5	3.1 ± 1.3
	最小値~最大値	0.5 ~ 1.1	0.4 ~ 1.2	0.9 ~ 5.5	1.1 ~ 5.5

a) : N = 7 (被験者番号 2003 はネパフェナク点眼液 0.1%点眼後、20 分時のみ採血)

2) 定常状態における体内動態

ネパフェナク各群における（1 日 3 回反復点眼時）の活性代謝物の血漿中濃度（トラフ濃度）を図 2.7.6.1.1-3に示す。定常状態の有無は、2～4 日目の朝点眼前、1 日目と 4 日目の昼点眼前（朝点眼 8 時間後）の血漿中濃度（トラフ濃度）をもとに検討した。この結果、1 日 3 回の反復点眼 2 日目で定常状態に達すると考えられた。

ネパフェナク各群における 4 日目（1 日 3 回反復点眼後）の未変化体の血漿中濃度を図 2.7.6.1.1-4、活性代謝物の血漿中濃度を図 2.7.6.1.1-5、各々の薬物動態パラメータを表 2.7.6.1.1-5に示す。

ネパフェナク 0.1%群及び 0.3%群の 4 日目（1 日 3 回反復点眼後）の血漿中未変化体の $T_{\max}$ は、

それぞれ 0.31 ± 0.14 時間、 0.47 ± 0.16 時間であり、 $t_{1/2}$ は、両群ともに 0.7 ± 0.2 時間であった。ネパフェナク群における未変化体の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ を各濃度で比較すると、ネパフェナク 0.3%群の $C_{\max}$ は 0.572 ± 0.222 ng/mL と、ネパフェナク 0.1%群の 0.203 ± 0.119 ng/mL に比べて 2.8 倍、ネパフェナク 0.3%群の $AUC_{0-\infty}$ は 0.902 ± 0.418 ng/mL と、ネパフェナク 0.1%群の 0.290 ± 0.123 ng/mL に比べて 3.1 倍で用量比例性が認められた。

ネパフェナク 0.1%群及び 0.3%群の 4 日目（1 日 3 回反復点眼後）の血漿中活性代謝物の $T_{\max}$ は、それぞれ 0.60 ± 0.21 時間、 0.82 ± 0.19 時間であり、 $t_{1/2}$ は、それぞれ 3.3 ± 1.3 時間、 3.7 ± 0.8 時間であった。ネパフェナク群における活性代謝物の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ を各濃度で比較すると、ネパフェナク 0.3%群の $C_{\max}$ は 1.29 ± 0.621 ng/mL と、ネパフェナク 0.1%群の 0.382 ± 0.170 ng/mL に比べて 3.4 倍、ネパフェナク 0.3%群の $AUC_{0-\infty}$ は 4.53 ± 2.08 ng/mL と、ネパフェナク 0.1%群の 1.36 ± 0.396 ng/mL に比べて 3.3 倍で同様に用量比例性が認められた。

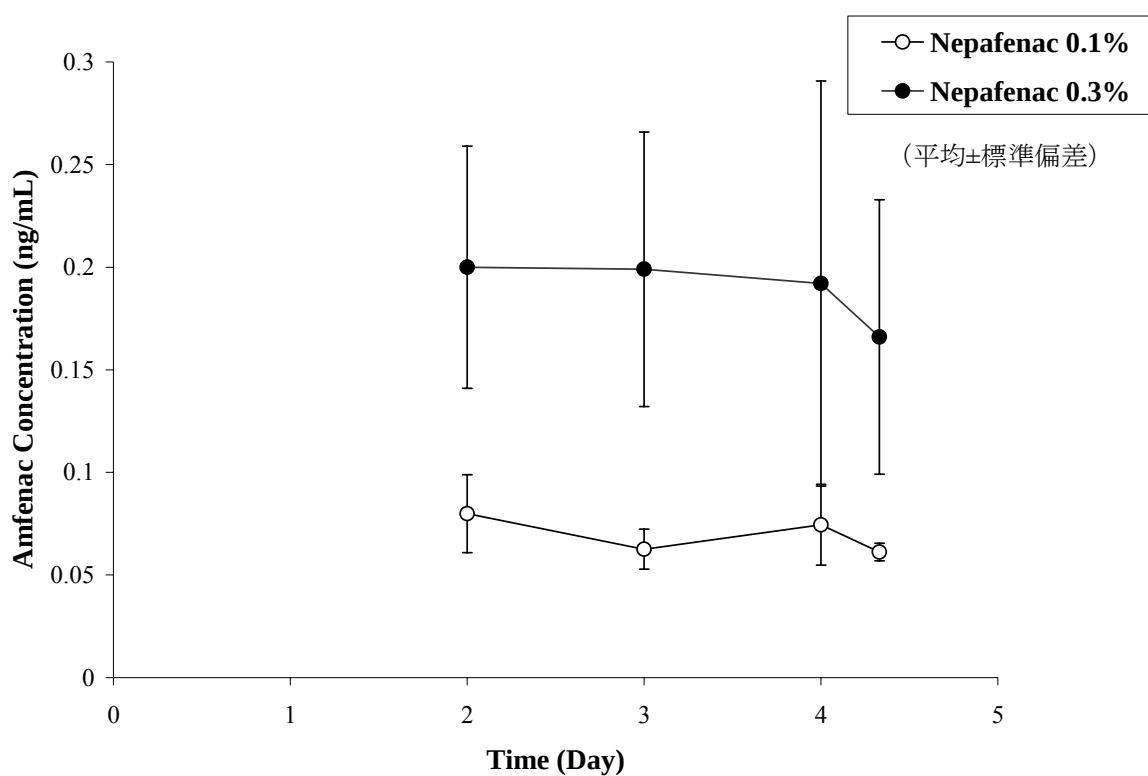


図 2.7.6.1.1-3 ネパフェナク 0.1%及び 0.3%（1 日 3 回反復点眼時）の
血漿中活性代謝物濃度（トラフ濃度）

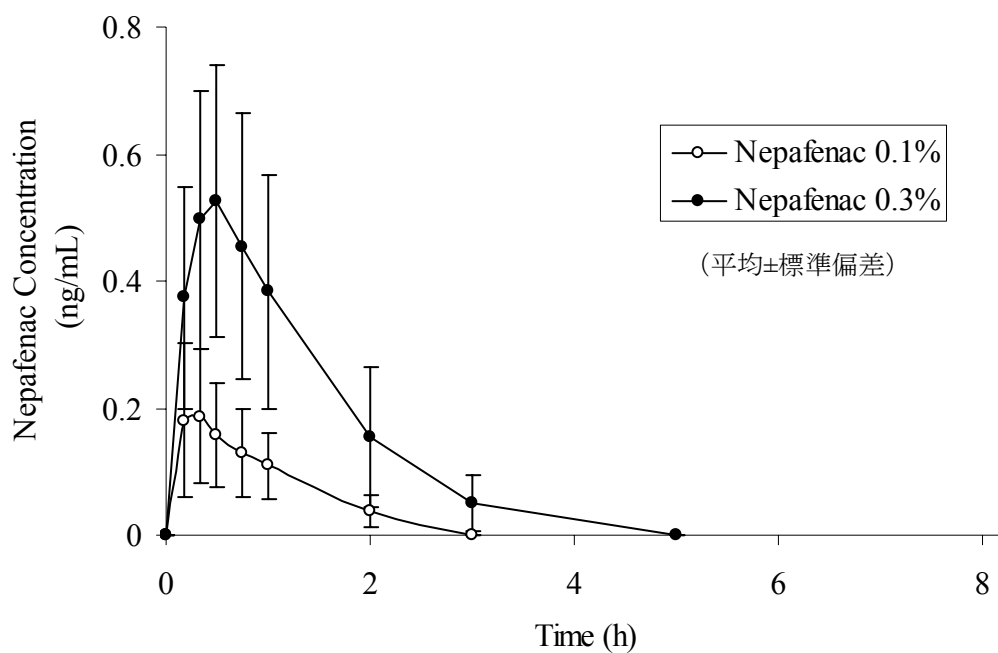


図 2.7.6.1.1-4 ネパフェナク 0.1%及び 0.3%点眼 4 日目（1 日 3 回反復点眼時）の
血漿中未変化体濃度

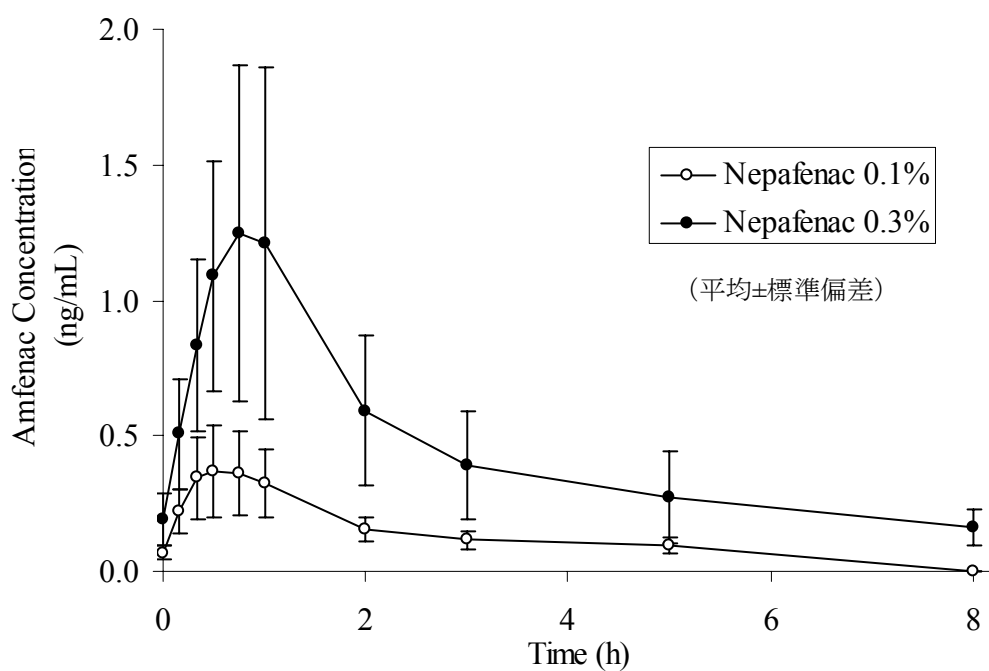


図 2.7.6.1.1-5 ネパフェナク 0.1%及び 0.3%点眼 4 日目（1 日 3 回反復点眼時）の
血漿中活性代謝物濃度

表 2.7.6.1.1-5 ネパフェナク 0.1%及び 0.3%点眼 4 日目（1 日 3 回反復点眼時）の
薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ		未変化体		活性代謝物	
		ネパフェナク 0.1% (N=8)	ネパフェナク 0.3% (N=7)	ネパフェナク 0.1% (N=8)	ネパフェナク 0.3% (N=7)
C _{max} (ng/mL)	平均±標準偏差	0.203 ± 0.119	0.572 ± 0.222	0.382 ± 0.170	1.29 ± 0.621
	最小値~最大値	0.0470 ~ 0.414	0.290 ~ 0.883	0.167 ~ 0.675	0.596 ~ 2.43
T _{max} (h)	平均±標準偏差	0.31 ± 0.14	0.47 ± 0.16	0.60 ± 0.21	0.82 ± 0.19
	最小値~最大値	0.17 ~ 0.50	0.33 ~ 0.75	0.33 ~ 1.00	0.50 ~ 1.00
AUC ₀₋₈ (ng·h/mL)	平均±標準偏差	0.226 ± 0.128	0.848 ± 0.429	1.06 ± 0.361	3.67 ± 1.81
	最小値~最大値	0.0495 ~ 0.399	0.346 ~ 1.43	0.581 ~ 1.48	1.55 ~ 6.92
AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	平均±標準偏差	0.290 ± 0.123 ^{a)}	0.902 ± 0.418	1.36 ± 0.396	4.53 ± 2.08
	最小値~最大値	0.0918 ~ 0.441	0.410 ~ 1.46	0.785 ~ 1.81	2.08 ~ 8.10
t _{1/2} (h)	平均±標準偏差	0.7 ± 0.2 ^{a)}	0.7 ± 0.2	3.3 ± 1.3	3.7 ± 0.8
	最小値~最大値	0.5 ~ 1.0	0.6 ~ 1.0	1.9 ~ 6.0	2.8 ~ 4.8

a) : N = 7（被験者番号 2003 はネパフェナク点眼液 0.1%点眼後、20 分時のみ採血）

3) 点眼 1 日目と 4 日目の薬物動態パラメータの比較

反復点眼時の薬物動態の蓄積性を検討するため、点眼 4 日目と 1 日目の C_{max} の比を求めた。ネパフェナク 0.1%群及びネパフェナク 0.3%群における未変化体は 1.47 及び 1.43、活性代謝物は 1.43 及び 1.53 で、反復点眼による蓄積性は認められなかった。

(4) 安全性

全ての有害事象を表 2.7.6.1.1-6に示す。死亡例、重篤な有害事象の発現はなかった。ネパフェナク 0.1%及び 0.3%群に有害事象は 12 例に認められた。中等度の有害事象（プラセボ群の頭痛、ネパフェナク 0.1%群の関節捻挫）が 2 例に認められたが、これ以外は、いずれも軽度で治療を必要としなかった。有害事象による中止例はなかった。発現頻度の高かった有害事象は霧視、眼痛で、ネパフェナク 0.1%群で各 2 例認められた。矯正視力、眼圧、眼底検査、細隙灯顕微鏡検査、身体的所見、血圧、脈拍数、臨床検査に関して臨床的に問題となる悪化は認められなかった。

(5) 結論

1) 薬物動態

- ・ ネパフェナク点眼液 0.1%及び 0.3%の 1 日 3 回両眼反復点眼時の血漿中濃度を測定し、体内動態を検討した。多くの被験者において未変化体及び活性代謝物の血漿中濃度は、それぞれ点眼後 2 時間後、5 時間後まで定量可能であった。
- ・ ネパフェナク点眼液 0.1%及び 0.3%を 1 日 3 回両眼反復点眼したときの定常状態は、点眼後 2 日目までに到達し、未変化体及び活性代謝物の蓄積性は認められなかった。
- ・ ネパフェナク点眼液 0.1%及び 0.3%を単回点眼又は 1 日 3 回反復点眼した場合、未変化体と活性代謝物の AUC 及び $C_{\max}$ は用量比例的に増加した。
- ・ ネパフェナク点眼液 0.1%を 1 日 3 回反復点眼したとき、定常状態にある活性代謝物の $C_{\max}$ (0.382 ± 0.170 ng/mL) は、アンフェナクを 50mg 経口投与した時の $C_{\max}$ (0.7 µg/mL) ^{注)} に比べ、約 1800 分の 1 であった。

2) 安全性

- ・ 日本人健康被験者に対し、ネパフェナク点眼液 0.1%、0.3%及びプラセボを 1 日 3 回両眼に 15 日間点眼した場合、有害事象、眼所見、臨床検査、血圧、脈拍数、身体的所見の結果から安全性と忍容性が認められた。
- ・ 有害事象は全て非重篤で中等度の有害事象（プラセボ群の頭痛、ネパフェナク 0.1%群の関節捻挫）が 2 例に認められたが、これ以外は、いずれも軽度で治療を必要としなかった。有害事象による中止例はなかった。
- ・ 血液学、生化学、尿検査の臨床検査結果から安全性に問題はなかった。また、臨床検査結果から、ネパフェナク 0.1%及び 0.3%群間において、臨床的に意義のある差は認められなかった。
- ・ 矯正 logMAR 視力、眼圧、眼所見、眼底検査、血圧、脈拍数、身体的所見において、安全性に問題となる変化は認められなかった。

注) フェナゾックス®カプセル（アンフェナクナトリウムカプセル）添付文書、第 4 版、明治製菓株式会社、2006 年 12 月改訂。

表 2.7.6.1.1-6 有害事象一覧表（ネパフェナク 0.1%）

	ネパフェナク 0.1% (N=8)															
	全ての有害事象								因果関係を否定できない有害事象							
有害事象	軽度		中等度		重度		計		軽度		中等度		重度		計	
Safety データセット : N=19																
有害事象発現症例数	4		1		0		5		4		0		0		4	
有害事象発現率 (%)	50.0		12.5		0		62.5		50.0		0		0		50.0	
有害事象発現件数	13		1		0		14		10		0		0		10	
有害事象項目	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
眼局所																
霧視	2	25.0					2	25.0	2	25.0					2	25.0
眼痛	2	25.0					2	25.0	2	25.0					2	25.0
眼の異物感	1	12.5					1	12.5	1	12.5					1	12.5
眼そう痒症	1	12.5					1	12.5	1	12.5					1	12.5
眼乾燥	1	12.5					1	12.5	1	12.5					1	12.5
羞明	1	12.5					1	12.5	1	12.5					1	12.5
流涙増加	1	12.5					1	12.5	1	12.5					1	12.5
点状角膜炎																
硝子体浮遊物																
視覚障害																
視力低下																
眼瞼浮腫																
眼脂																
瞼裂斑																
眼充血																
眼局所以外																
感染症および寄生虫症																
インフルエンザ																
神経系障害																
頭痛	1	12.5					1	12.5	1	12.5					1	12.5
味覚異常																
浮動性めまい																
呼吸器、胸郭および縦隔障害																
咽喉頭疼痛	1	12.5					1	12.5								
胃腸障害																
便秘																
全身障害および投与局所様態																
疲労	1	12.5					1	12.5								
傷害、中毒および処置合併症																
損傷	1	12.5					1	12.5								
関節捻挫			1	12.5			1	12.5								

[illegible]

[illegible]

2.7.6.1.2 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験 5.3.3.1.2 (C-02*)

第 I 相試験

健康被験者（外国人）に対するネパフェナク点眼液 0.1%の反復点眼時の安全性及び体内動態試験
（治験 No.C-02* ）

ネパフェナク点眼液 0.1%の健康被験者を対象とした 4 日間点眼による安全性及び体内動態を検討した。試験の概略及び試験スケジュールを表 2.7.6.1.2-1及び表 2.7.6.1.2-2に示す。

表 2.7.6.1.2-1 C-02* 試験の概略

項 目	内 容
治験の目的	ネパフェナク点眼液 0.1%の 1 日 3 回反復点眼後の定常状態における未変化体（ネパフェナク）及び活性代謝物（アンフェナク）の薬物動態を検討する。
治験デザイン	無作為化、プラセボ対照、二重遮蔽、並行群間比較
対 象	健康被験者
選択基準	(1)IRB で承認された同意説明文書にもとづいて同意が得られたもの (2)18 歳以上の健康な男女 (3)妊娠可能な女性の場合、授乳中でなく、スクリーニング時の妊娠検査陰性、治験中の適切な避妊に同意したもの (4)本試験に関する指示に従い、必要とされる来院が可能なもの (5)既往歴、身体的所見、バイタルサイン及び臨床検査の評価に問題がないもの
除外基準	(1)眼、神経、心血管、免疫、消化管、血液、肝臓、腎臓疾患の合併、既往（最近 6 ヶ月以内）、又はスクリーニング時の臨床検査で重篤な疾患を示唆する所見が認められたもの (2)非ステロイド性抗炎症剤による既知のアレルギー又は過敏症を有するもの (3)治験参加の 2 ヶ月以内に内眼手術を施行したもの (4)治験中コンタクトレンズの装用を中断できないもの (5)両眼共に矯正 logMAR 視力が 0.6 より悪いもの (6)ぶどう膜炎、眼外傷、感染症又は鼻涙管排泄障害の既往（最近 12 ヶ月以内）を有するもの (7)外眼部疾患、眼又は眼瞼の感染症又は炎症、眼の異常所見を有するもの (8)現在、涙点プラグを使用しているもの (9)HIV 又は B 型・C 型肝炎、活動性 A 型肝炎抗原が陽性のもの (10)チェックイン時の安静時脈拍数が 55 回/分未満又は 100 回/分を超えるもの (11)チェックイン時の安静時の収縮期血圧が 90～160mmHg、拡張期血圧が 60～95mmHg の範囲を逸脱するもの (12)BMIが 18kg/m ² 未満又は 30kg/m ² を超えるもの (13)全身性又は眼局所の処方薬又は市販薬を治験薬点眼開始前 14 日以内に使用したもの（避妊薬服用又はホルモン補充療法を行っている女性は含まれない） (14)過去 5 年間に薬物又はアルコールの乱用歴があるもの (15)臨床検査（血液学、生化学、尿）基準値からの逸脱が、担当医師により臨床的に重大と判断されたもの (16)スクリーニング前 30 日以内に他の治験に参加したもの (17)出血性疾患の既往を有するもの (18)治験薬点眼開始前 30 日以内に献血（全血）をしたもの (19)治験薬点眼開始前 72 時間以内に献血（血漿）をしたもの (20)治験の適正な実施に影響を与える全身状態又は危険因子を有すると担当医師により判断されたもの

表 2.7.6.1.2-1 C-02* 試験の概略（続き）

項 目	内 容
除外基準 （続き）	(21)治験薬成分に対する過敏症を有するもの (22)スクリーニング時に薬物乱用検査が陽性のもの (23)スクリーニング前 90 日以内に喫煙をしたもの
使用薬剤	被験薬：ネパフェナク点眼液 0.1%：ロット番号 LN-13* 対照薬：プラセボ点眼液：ロット番号 LN-14*
投与群及び 目標症例数	目標症例数：20 例 ・ネパフェナク 0.1%群 ・プラセボ群
用法・用量	両眼に 1 回 1 滴 1 日 3 回点眼した（4 日目は朝 1 回のみ点眼）。
点眼期間	4 日間
観察時期	スクリーニング（－14 日～－1 日）、チェックイン（－1 日）、1～4 日目
検査・観察 項目	血漿中濃度、矯正 logMAR 視力、眼底検査、細隙灯顕微鏡検査、身体的所見、血圧、脈拍数、臨床検査、有害事象
評価項目	薬物動態： ・未変化体及び活性代謝物の血漿中濃度 ・薬物動態パラメータ（ C_{max} 、 T_{max} 、AUC、 $t_{1/2}$ ） 安全性： 有害事象、矯正視力、細隙灯顕微鏡検査（眼瞼/結膜、角膜、虹彩/前房、水晶体）、眼底検査（硝子体、網膜/黄斑/脈絡膜、視神経、C/D 比）、血圧、脈拍数、身体的所見（頭部/眼部/耳/鼻/咽喉、頸部、心臓、肺、腹部、皮膚/四肢、神経系、リンパ節、筋骨格系、体温）、臨床検査（血液学、生化学、尿）
データセット	Safety： 治験薬を投与された症例 ITT： 治験薬を投与され、適切な薬物動態データが得られた症例 PP： 治験薬を投与され、適切な薬物動態データが得られ、かつ治験実施計画書の選択基準、除外基準を満たした症例
解析方法	血漿中薬物濃度、薬物動態パラメータの記述統計量（平均値、標準偏差、例数、最小値、最大値、95%信頼区間）を算出した。
実施施設	米国、1 施設
治験実施期間	20 年 月 日～20 年 月 日
公表論文	なし

表 2.7.6.1.2-2 試験スケジュール

項 目	スクリーニング (-14 日～-1 日)	チェックイン -1 日	点眼 1 日目	点眼 2 日目	点眼 3 日目	点眼 4 日目 (中止時 ^{a)})
同意の取得	○					
適格性確認	○	○				
既往歴	○					
被験者背景	○					
身体的所見	○					○
バイタルサイン	○	○				○
視力検査 (logMAR)	○	○				○
細隙灯顕微鏡検査	○	○				○
眼底検査	○					○
併用薬調査	○	○	○	○	○	○
有害事象			○	○	○	○
治験薬の点眼			○	○	○	○ ^{b)}
妊娠検査 ^{c)}	○	○				○
血清検査 (A、B、C 型肝炎、HIV)	○					
薬物乱用スクリーニング	○					
血液検査 (血液学、生化学)	○					○
尿検査	○					○
薬物濃度測定用採血 ^{d)}			○	○	○	○

a) : 中止時は治験薬の点眼及び血漿中薬物濃度測定用採血を除いた検査項目を実施

b) : 朝 1 回のみ点眼

c) : 妊娠可能な女性患者のみ実施

d) : 各来院日の点眼前採血、及び 1 日目、4 日目の 1 回目点眼 10、20、30、45 分後、1、2、3、5 及び 8 時間後に採血

(1) 症例の内訳

20 例が治験に組み入れられ、16 例がネパフェナク 0.1%群、4 例がプラセボ群に割り付けられた。全例が治験実施計画書の基準を満たす適格例で、点眼後採血は少なくとも 1 回実施された。薬物動態解析にはプラセボ群を除く 16 例を、安全性評価には 20 例を用いた。

(2) 被験者背景

20 例の被験者背景を表 2.7.6.1.2-3に示す。

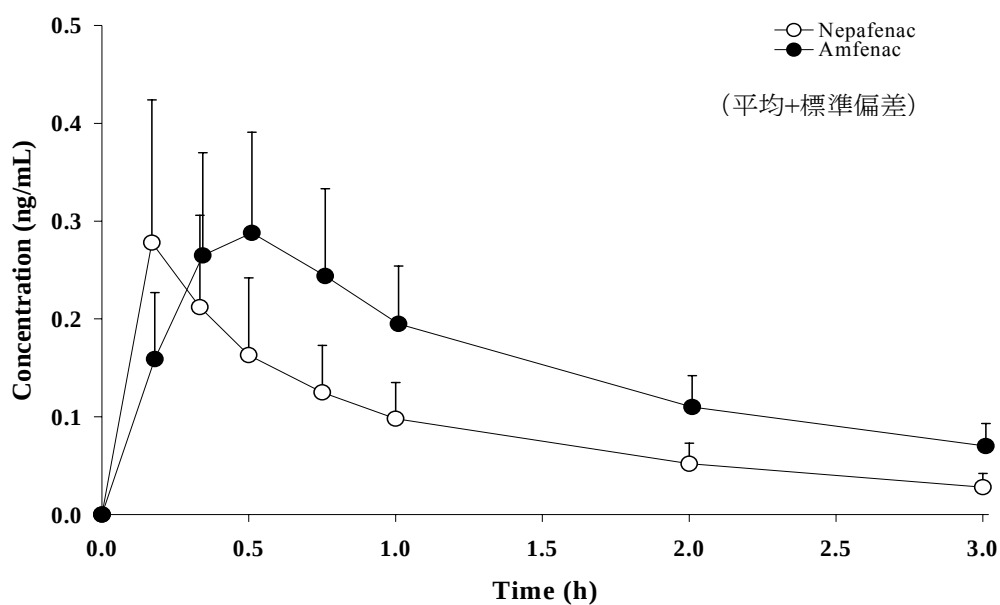
表 2.7.6.1.2-3 被験者背景

背景因子	ネパフェナク 0.1%		プラセボ		合計	
	例数	%	例数	%	例数	%
症例数	16	80.0	4	20.0	20	100.0
性別：男性	8	50.0	2	50.0	10	50.0
女性	8	50.0	2	50.0	10	50.0
年齢：18～64 歳	16	100.0	4	100.0	20	100.0
人種：白人	10	62.5	1	25.0	11	55.0
黒人	2	12.5	3	75.0	5	25.0
ヒスパニック	2	12.5	0	0.0	2	10.0
ネイティブアメリカン	2	12.5	0	0.0	2	10.0

(3) 薬物動態

1) 初回単回点眼後の体内動態

ネパフェナク 0.1%群における 1 日目 (初回単回点眼時) の血漿中薬物濃度の推移を図 2.7.6.1.2-1、薬物動態パラメータを表 2.7.6.1.2-4に示す。ネパフェナク 0.1%群の 1 日目 (単回点眼時) の血漿中未変化体及び活性代謝物の $T_{\max}$ は、それぞれ 0.21 ± 0.08 時間、 0.48 ± 0.10 時間、 $C_{\max}$ は、それぞれ 0.276 ± 0.146 ng/mL、 0.293 ± 0.107 ng/mL、 $t_{1/2}$ は、それぞれ 1.1 ± 0.4 時間、 1.5 ± 0.5 時間であった。



定量下限未満 (BLQ) の薬物濃度は、定量下限値/2 に置き換えて集計した。3 時間目以降の平均薬物濃度は BLQ であるためプロットしていない (N=16)

図 2.7.6.1.2-1 ネパフェナク 0.1%点眼 1 日目 (単回点眼時) の血漿中薬物濃度

表 2.7.6.1.2-4 ネパフェナク 0.1%点眼 1 日目（単回点眼時）の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ		未変化体 (N=16)	活性代謝物 (N=16)
C _{max} (ng/mL)	平均±標準偏差	0.276 ± 0.146	0.293 ± 0.107
	最小値~最大値	0.077 ~ 0.608	0.106 ~ 0.504
T _{max} (h)	平均±標準偏差	0.21 ± 0.08	0.48 ± 0.10
	最小値~最大値	0.17 ~ 0.37	0.33 ~ 0.75
AUC _{0-t} (ng·h/mL)	平均±標準偏差	0.241 ± 0.090 ^{a), b)}	0.487 ± 0.117 ^{c), d)}
	最小値~最大値	0.111 ~ 0.406	0.267 ~ 0.706
AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	平均±標準偏差	0.323 ± 0.126	0.611 ± 0.164
	最小値~最大値	0.080 ~ 0.597	0.214 ~ 0.837
t _{1/2} (h)	平均±標準偏差	1.1 ± 0.4	1.5 ± 0.5
	最小値~最大値	0.4 ~ 2.1	0.9 ~ 3.0

a) : AUC₀₋₂

b) : N = 15 (103 は欠測)

c) : AUC₀₋₃

d) : N = 14 (106 及び 208 は欠測)

2) 定常状態における体内動態

1 日 3 回反復点眼したときの活性代謝物の血漿中濃度（トラフ濃度）を図 2.7.6.1.2-2に示す。定常状態の有無は、2～4 日目の朝点眼前、1 日目と 4 日目の昼点眼前（朝点眼 8 時間後）の血漿中薬物濃度（トラフ濃度）をもとに検討した。この結果、1 日 3 回 2 日間の反復点眼で定常状態に達すると考えられた。

1 日 3 回 4 日間反復点眼したときの血漿中薬物濃度の推移を図 2.7.6.1.2-3、薬物動態パラメータを表 2.7.6.1.2-5に示す。ネパフェナク 0.1%群の 4 日目（1 日 3 回 4 日間反復点眼時）の血漿中未変化体及び活性代謝物のT_{max}は、それぞれ 0.25 ± 0.10 時間、0.55 ± 0.140 時間、C_{max}は、それぞれ 0.310 ± 0.104 ng/mL、0.422 ± 0.121 ng/mL、t_{1/2}は、それぞれ 0.9 ± 0.2 時間、1.6 ± 0.3 時間であった。

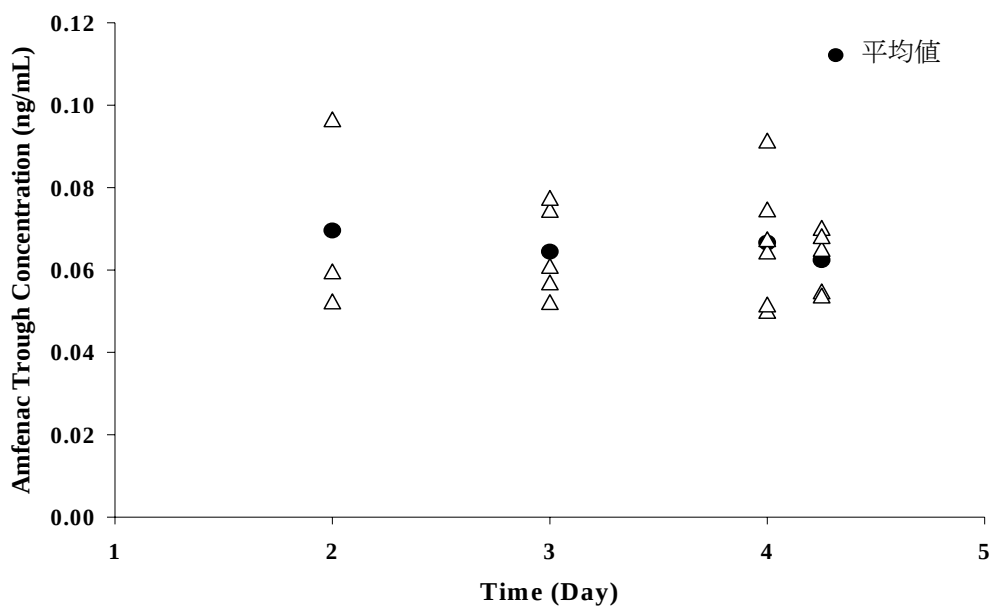
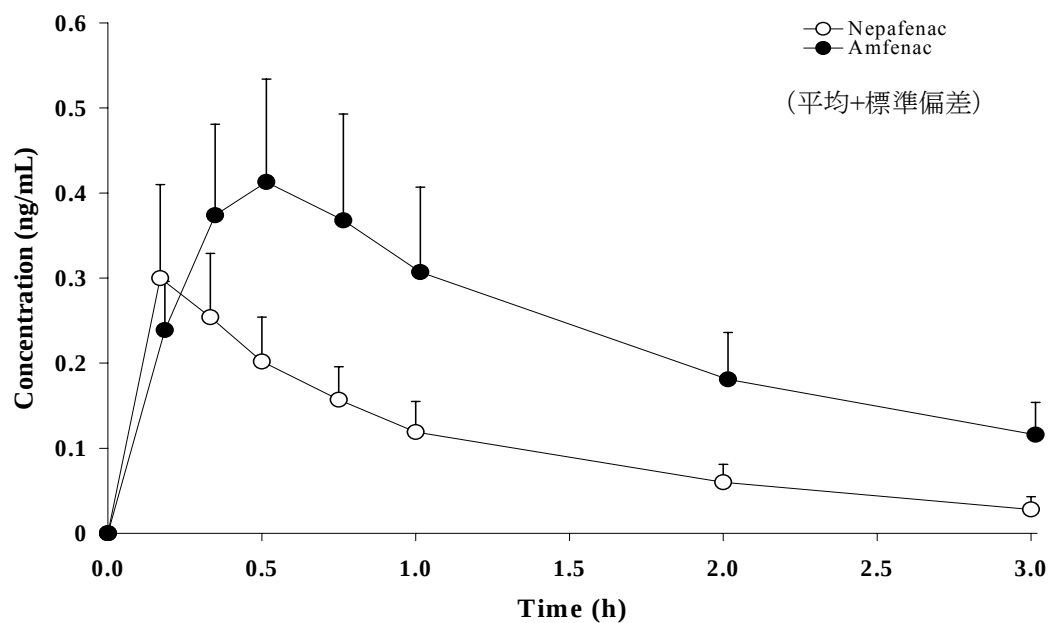


図 2.7.6.1.2-2 ネパフェナク 0.1% (1 日 3 回反復点眼時) の
血漿中活性代謝物濃度 (トラフ濃度)



定量下限未満 (BLQ) の薬物濃度は、定量下限値/2 に置き換えて集計した。3 時間目以降の平均薬物濃度は BLQ であるためプロットしていない (N=16)

図 2.7.6.1.2-3 ネパフェナク 0.1%点眼 4 日目 (1 日 3 回反復点眼時) の
血漿中薬物濃度

表 2.7.6.1.2-5 ネパフェナク 0.1%点眼 4 日目（1 日 3 回反復点眼時）の
薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ		未変化体 (N=16)	活性代謝物 (N=16)
C _{max} (ng/mL)	平均±標準偏差	0.310 ± 0.104	0.422 ± 0.121
	最小値~最大値	0.140 ~ 0.523	0.179 ~ 0.651
T _{max} (h)	平均±標準偏差	0.25 ± 0.10	0.55 ± 0.14
	最小値~最大値	0.17 ~ 0.50	0.33 ~ 0.83
AUC ₀₋₈ (ng·h/mL)	平均±標準偏差	0.368 ± 0.106	0.976 ± 0.284
	最小値~最大値	0.200 ~ 0.546	0.382 ~ 1.41
AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	平均±標準偏差	0.371 ± 0.109	1.03 ± 0.314
	最小値~最大値	0.201 ~ 0.548	0.390 ~ 1.45
t _{1/2} (h)	平均±標準偏差	0.9 ± 0.2	1.6 ± 0.3
	最小値~最大値	0.7 ~ 1.6	1.2 ~ 2.3

また、未変化体の薬物動態パラメータの性別による比較を表 2.7.6.1.2-6、活性代謝物の薬物動態パラメータの性別による比較を表 2.7.6.1.2-7に示す。未変化体のC_{max}及びAUC₀₋₈において、男女間に有意な差が認められたが、これらは体重の違いによるものであった。

表 2.7.6.1.2-6 ネパフェナク 0.1%点眼 4 日目（1 日 3 回反復点眼時）の
薬物動態パラメータの性別による比較（未変化体）

薬物動態パラメータ		男性 (N = 8)	女性 (N = 8)	p値 ^{a)}
C _{max} (ng/mL)	平均±標準偏差	0.254 ± 0.089	0.366 ± 0.090	0.0256
	最小値~最大値	0.140 ~ 0.381	0.254 ~ 0.523	
C _{max, norm} (ng/mL)	平均±標準偏差	0.305 ± 0.095	0.351 ± 0.093	0.3416
	最小値~最大値	0.190 ~ 0.432	0.245 ~ 0.481	
T _{max} (h)	平均±標準偏差	0.27 ± 0.12	0.23 ± 0.08	0.4790
	最小値~最大値	0.17 ~ 0.50	0.17 ~ 0.33	
AUC ₀₋₈ (ng·h/mL)	平均±標準偏差	0.295 ± 0.091	0.440 ± 0.062	0.0022
	最小値~最大値	0.200 ~ 0.459	0.364 ~ 0.546	
AUC _{0-8, norm} (ng·h/mL)	平均±標準偏差	0.357 ± 0.105	0.426 ± 0.097	0.1912
	最小値~最大値	0.224 ~ 0.538	0.280 ~ 0.580	
t _{1/2} (h)	平均±標準偏差	0.9 ± 0.3	1.0 ± 0.1	0.2623
	最小値~最大値	0.7 ~ 1.6	0.8 ~ 1.2	

a) : 2 標本 t 検定

表 2.7.6.1.2-7 ネパフェナク 0.1%点眼 4 日目（1 日 3 回反復点眼時）の
薬物動態パラメータの性別による比較（活性代謝物）

薬物動態パラメータ		男性 (N = 8)	女性 (N = 8)	p値 ^{a)}
C _{max} (ng/mL)	平均±標準偏差	0.376 ± 0.122	0.469 ± 0.107	0.1268
	最小値~最大値	0.179 ~ 0.537	0.354 ~ 0.651	
C _{max, norm} (ng/mL)	平均±標準偏差	0.455 ± 0.145	0.455 ± 0.134	0.9951
	最小値~最大値	0.242 ~ 0.648	0.281 ~ 0.679	
T _{max} (h)	平均±標準偏差	0.52 ± 0.13	0.57 ± 0.16	0.5069
	最小値~最大値	0.35 ~ 0.83	0.33 ~ 0.75	
AUC ₀₋₈ (ng·h/mL)	平均±標準偏差	0.963 ± 0.327	0.989 ± 0.257	0.8622
	最小値~最大値	0.382 ~ 1.34	0.698 ~ 1.41	
AUC _{0-8, norm} (ng·h/mL)	平均±標準偏差	1.17 ± 0.39	0.959 ± 0.310	0.2595
	最小値~最大値	0.517 ~ 1.52	0.570 ~ 1.47	
t _{1/2} (h)	平均±標準偏差	1.7 ± 0.4	1.5 ± 0.3	0.2084
	最小値~最大値	1.2 ~ 2.3	1.2 ~ 2.0	

a) : 2 標本 t 検定

3) 点眼 1 日目及び 4 日目の薬物動態パラメータの比較

ネパフェナク点眼液 0.1%反復点眼時のネパフェナクの蓄積性を、点眼 1 日目及び 4 日目の C_{max} を比較することによって検討した。その結果、点眼 4 日目の 1 日目に対する C_{max} の比は、未変化体 1.34 ± 0.58 (0.60 ~ 2.70)、活性代謝物 1.61 ± 0.66 (0.66 ~ 3.03) で、反復点眼による蓄積がごくわずかに認められた。

(4) 安全性

全ての有害事象を表 2.7.6.1.2-8に示す。20 例をSafetyデータセットに組み入れた。死亡例及び重篤な有害事象の発現はなかった。ネパフェナク 0.1%群の有害事象は 10 例に認められ、中等度の 1 例以外、いずれも軽度で治療を必要としなかった。10 例のうち、6 例が治験薬との因果関係を否定できない有害事象で、全例軽度であった。治験薬との因果関係が否定された有害事象は 4 例で、このうち 1 例は中等度の有害事象（血管迷走神経性失神）が含まれた。有害事象による中止例はなかった。視力、細隙灯顕微鏡検査、眼底検査、臨床検査、バイタルサイン及び身体的所見に関して臨床的に意味のある変化が認められた被験者はなかった。プラセボ群には有害事象の発現はなかった。

(5) 結論

1) 薬物動態

- ・ ネパフェナク点眼液 0.1 %を 1 日 3 回両眼へ反復点眼した結果、多くの被験者の血漿中濃度が定量下限値をわずかに超えた。未変化体及び活性代謝物の血漿中濃度は、それぞれ 2 時間後、3 時間後まで定量可能であった。
- ・ ネパフェナク点眼液 0.1 %の 1 日 3 回両眼反復点眼により、血漿中に未変化体及び活性代謝物のごくわずかな蓄積が認められた。
- ・ ネパフェナク点眼液 0.1 %を 1 日 3 回両眼へ反復点眼した後の定常状態における活性代謝物の $C_{\max}$ (0.422 ± 0.121 ng/mL)は、アンフェナク 50mg経口投与時の $C_{\max}$ (0.7 µg/mL)^{注)} の 1659 分の 1 よりも低かった。
- ・ 未変化体及び活性代謝物の血漿中薬物動態の性差は少なく、臨床的に意義のあるものではなかった。

2) 安全性

- ・ 死亡例及び重篤な有害事象の報告はなかった。また、治験の中止に至った有害事象もなかった。有害事象はいずれも非重篤なものであり、中等度の 1 例を除き軽度で、治療又は無治療にて消失した。
- ・ 健康被験者に対してネパフェナク点眼液 0.1%を 1 日 3 回の点眼したとき、有害事象、眼所見、心血管、身体的所見及び臨床検査の結果から安全性が認められた。

注) フェナゾックス®カプセル (アンフェナクナトリウムカプセル) 添付文書. 第 4 版. 明治製菓株式会社, 2006 年 12 月改訂.

表 2.7.6.1.2-8 有害事象一覧表（ネパフェナク 0.1%）

	ネパフェナク 0.1% (N=16)															
	全ての有害事象								因果関係を否定できない有害事象							
有害事象	軽度		中等度		重度		計		軽度		中等度		重度		計	
Safety データセット：N=20																
有害事象発現症例数	10		1		0		10		6		0		0		6	
有害事象発現率 (%)	62.5		6.3		0		62.5		37.5		0		0		37.5	
有害事象発現件数	15		1		0		16		11		0		0		11	
有害事象項目	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
眼局所																
眼そう痒症	2	12.5					2	12.5	2	12.5					2	12.5
眼乾燥	2	12.5					2	12.5	2	12.5					2	12.5
霧視	1	6.3					1	6.3	1	6.3					1	6.3
眼瞼縁痂皮	1	6.3					1	6.3	1	6.3					1	6.3
眼瞼障害	1	6.3					1	6.3	1	6.3					1	6.3
眼刺激	1	6.3					1	6.3	1	6.3					1	6.3
眼精疲労	1	6.3					1	6.3								
眼局所以外																
神経系障害																
頭痛	3	18.8					3	18.8	2	12.5					2	12.5
血管迷走神経性失神			1	6.3			1	6.3								
血管障害																
血腫	1	6.3					1	6.3								
胃腸障害																
口内乾燥	1	6.3					1	6.3	1	6.3					1	6.3
腎および尿路障害																
頻尿	1	6.3					1	6.3								

[illegible]

2.7.6.1.3 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験・・・・・・・・・・5.3.3.1.3 (C-15*)

第 I 相試験

健康被験者（外国人）を対象としたネパフェナク点眼液 0.1%及び 0.3%（単回点眼）のジクロフェナクナトリウム点眼液 0.1%及びプラセボ点眼液との使用感及び安全性比較試験（治験 No.C-15* ）

ネパフェナク点眼液 0.1%及び 0.3%の健康被験者を対象とした単回点眼による使用感及び安全性について、ジクロフェナクナトリウム点眼液 0.1%及びプラセボ点眼液を対照に検討した。試験の概略及び試験スケジュールを表 2.7.6.1.3-1及び表 2.7.6.1.3-2に示す。

表 2.7.6.1.3-1 C-15* 試験の概略

項 目	内 容
治験の目的	ネパフェナク点眼液のジクロフェナクナトリウム点眼液 0.1%及びプラセボ点眼液を対照として使用感及び安全性を比較検討する。
治験デザイン	無作為化、二重遮蔽、4 期クロスオーバー
対 象	健康被験者
選択基準	(1)18 歳以上 75 歳以下の健康被験者 (2)眼科所見は正常、両眼の矯正視力（Snellen）がともに 20/50 以上で、急性、亜急性又は慢性の眼科疾患がないもの (3)いかなる点眼剤（OTC 又は処方薬）も使用していないか又は登録前少なくとも 3 日間中断できるもの (4)妊娠していない（スクリーニング時に妊娠検査が陰性）授乳中ではない女性、適切な避妊方法を用いている、不妊手術受けた又は閉経後の女性
除外基準	下記以外に、被験者の異常所見が本治験の結果に影響を与える可能性があれば除外する。 (1)心血管、肺疾患、喘息、冠不全、心筋梗塞、脳血管障害、第 1 度より重度の心ブロック又は臨床的に問題となる徐脈の既往を有するもの (2)片眼の視機能がないもの。または、両眼のいずれかの矯正視力が 20/50（Snellen）未満のもの (3)過去 6 ヶ月以内に眼外傷、ぶどう膜炎、感染性又は炎症性疾患の既往を有するもの (4)重度の網膜疾患（例：網膜変性、糖尿病網膜症、網膜剥離又は進行性の網膜疾患）の既往を有するもの (5)非ステロイド性抗炎症剤又は治験薬成分に対する既知の過敏症を有するもの (6)治験中コンタクトレンズを装用するもの (7)妊婦、授乳婦又は妊娠可能な女性で適切な避妊方法を用いない女性 (8)過去 30 日以内に他の治験薬の投与を受けているもの
使用薬剤	被験薬：ネパフェナク点眼液 0.1%：ロット番号 LN-15* ネパフェナク点眼液 0.3%：ロット番号 LN-16* 対照薬：ジクロフェナクナトリウム点眼液 0.1%：ロット番号 LN-17* プラセボ点眼液：ロット番号 LN-18*
投与群及び 目標症例数	目標症例数：24 例（各グループ 6 例） ・グループ 1（第 1 期：B 第 2 期：A 第 3 期：C 第 4 期：D） ・グループ 2（第 1 期：C 第 2 期：B 第 3 期：D 第 4 期：A） ・グループ 3（第 1 期：D 第 2 期：C 第 3 期：A 第 4 期：B） ・グループ 4（第 1 期：A 第 2 期：D 第 3 期：B 第 4 期：C） ※ A：ネパフェナク 0.1%、B：ネパフェナク 0.3%、C：ジクロフェナク 0.1%、D：プラセボ

表 2.7.6.1.3-1 C-15* 試験の概略（続き）

項 目	内 容
用法・用量	利き眼ではない眼に 1 回 1 滴点眼した。
点眼期間	各期 1 日
観察時期	スクリーニング、ベースライン、第 1 期～第 4 期、点眼後検査
検査・観察項目	矯正視力、細隙灯顕微鏡検査、使用感、有害事象
評価項目	有効性： ・眼不快感合計スコア（灼熱感、刺激感、不快感、流涙及び再点眼希望スコアの合計） ・異物感/ 眼瞼刺激感/ 乾燥感合計スコア ・視覚明瞭感スコア ・灼熱感スコアの経時変化 ※各スコアの評価には 0（なし等）～50（重度等）の VAS（visual analog scale）が用いられた。 安全性： 有害事象、矯正視力、細隙灯顕微鏡検査（眼瞼/ 結膜、角膜、虹彩/ 前房）
データセット	安全性：治験薬が点眼された症例 有効性：治験薬が点眼され、選択基準、除外基準を満たした症例
解析方法	各有効性評価項目について、反復測定分散分析を用い治療効果を比較した。
目標症例数の設定根拠	24 例とした場合、95%の検出力で眼不快感合計スコアにおける 25 ポイントの治療間の差を検出できる（標準偏差は 32 ポイント、1 標本 t 検定、両側 $\alpha=0.05$ ）。
実施施設	米国、1 施設
治験実施期間	19 年 月 日～19 年 月 日
公表論文	なし

表 2.7.6.1.3-2 試験スケジュール

項 目	スクリーニング	ベースライン	第 1 期	第 2～4 期	終了時
被験者候補の特定	○				
患者背景	○				
使用感評価の説明	○				
同意の取得	○				
矯正視力（Snellen）		○			○
細隙灯顕微鏡検査		○			○
妊娠検査（女性被験者）		○			○
使用感評価（点眼前）			○		
治験薬点眼			○	○	
使用感評価（点眼後）			○	○	
終了時調査表					○
中止症例					○

(1) 症例の内訳

24 例が本治験に無作為に割り付けられ、全例が安全性及び有効性データセットに組み入れられた。

(2) 被験者背景

24 例の被験者背景を表 2.7.6.1.3-3 に示す。

表 2.7.6.1.3-3 被験者背景

年齢（歳）	平均値	38.3
	標準偏差	9.78
	例数	24
	最小値	22
	最大値	69
年齢（%）	0 ～12 歳	0 例（0.0%）
	13～64 歳	23 例（95.8%）
	65 歳以上	1 例（4.2%）
性別（%）	男	6 例（25.0%）
	女	18 例（75.0%）
人種（%）	白人	23 例（95.8%）
	黒人	1 例（4.2%）
虹彩の色（%）	ブラウン	6 例（25.0%）
	ヘーゼル	5 例（20.8%）
	ブルー	6 例（25.0%）
	グリーン	7 例（29.2%）

(3) 有効性

眼不快感合計スコア、異物感/ 眼瞼刺激感/ 乾燥感合計スコア、視覚明瞭感スコア及び灼熱感スコアの経時変化を表 2.7.6.1.3-4、表 2.7.6.1.3-5、表 2.7.6.1.3-6及び表 2.7.6.1.3-7に示す。ネパフェナク 0.1%及びネパフェナク 0.3%の眼不快感合計スコアは、ジクロフェナク 0.1%に比べて低く、有意な差が認められた。異物感/ 眼瞼刺激感/ 乾燥感合計スコアについては、治療間の差は有意ではなかった。視覚明瞭感スコアについても、治療間の差は有意ではなかった。灼熱感スコアについては、ネパフェナク 0.1%が点眼 0、30、60 秒後で、ネパフェナク 0.3%が点眼 30、60、90 秒後で、ジクロフェナク 0.1%に比べて低く、有意な差が認められた。

表 2.7.6.1.3-4 眼不快感合計スコア

	平均値	標準偏差	例数
ネパフェナク 0.1%	18.63	33.99	24
ネパフェナク 0.3%	17.04	16.96	24
ジクロフェナク 0.1%	78.21 ^{a), b), c)}	55.07	24
プラセボ	14.58	18.16	24

a) : 反復測定分散分析 1 標本 t 検定によるネパフェナク 0.1%とジクロフェナク 0.1%の比較 (p=0.0001)

b) : 反復測定分散分析 1 標本 t 検定によるネパフェナク 0.3%とジクロフェナク 0.1%の比較 (p=0.0001)

c) : 反復測定分散分析 1 標本 t 検定によるプラセボとジクロフェナク 0.1%の比較 (p=0.0001)

表 2.7.6.1.3-5 異物感/ 眼瞼刺激感/ 乾燥感合計スコア

	平均値	標準偏差	例数
ネパフェナク 0.1%	8.08	19.26	24
ネパフェナク 0.3%	8.25	13.81	24
ジクロフェナク 0.1%	8.71 ^{a), b), c)}	13.68	24
プラセボ	6.33	12.92	24

a) : 反復測定分散分析 1 標本 t 検定によるネパフェナク 0.1%とジクロフェナク 0.1%の比較 (p=0.8164)

b) : 反復測定分散分析 1 標本 t 検定によるネパフェナク 0.3%とジクロフェナク 0.1%の比較 (p=0.7913)

c) : 反復測定分散分析 1 標本 t 検定によるプラセボとジクロフェナク 0.1%の比較 (p=0.2219)

表 2.7.6.1.3-6 視覚明瞭感スコア

	平均値	標準偏差	例数
ネパフェナク 0.1%	8.79	10.13	24
ネパフェナク 0.3%	8.92	10.01	24
ジクロフェナク 0.1%	6.79 ^{a), b), c)}	8.11	24
プラセボ	5.38	6.11	24

a) : 反復測定分散分析 1 標本 t 検定によるネパフェナク 0.1%とジクロフェナク 0.1%の比較 (p=0.3735)

b) : 反復測定分散分析 1 標本 t 検定によるネパフェナク 0.3%とジクロフェナク 0.1%の比較 (p=0.3463)

c) : 反復測定分散分析 1 標本 t 検定によるプラセボとジクロフェナク 0.1%の比較 (p=0.4647)

表 2.7.6.1.3-7 灼熱感スコアの経時変化

		ネパフェナク 0.1%	ネパフェナク 0.3%	ジクロフェナク 0.1%	プラセボ
0 秒	平均値	5.17	7.83	9.50 ^{a),c)}	6.67
	標準偏差	8.35	9.82	13.48	10.40
	例数	24	24	24	24
30 秒	平均値	5.33	4.92	23.21 ^{a),b),c)}	4.88
	標準偏差	9.29	6.44	11.91	9.24
	例数	24	24	24	24
60 秒	平均値	3.63	2.42	10.58 ^{a),b),c)}	3.46
	標準偏差	8.26	4.54	10.38	6.19
	例数	24	24	24	24
90 秒	平均値	2.79	1.79	5.33 ^{b),c)}	2.00
	標準偏差	6.35	3.75	6.60	3.90
	例数	24	24	24	24
120 秒	平均値	2.29	1.46	3.33	1.67
	標準偏差	5.48	3.56	5.87	3.68
	例数	24	24	24	24
150 秒	平均値	2.21	1.17	2.54	1.42
	標準偏差	5.36	2.94	5.22	4.06
	例数	24	24	24	24
180 秒	平均値	2.21	1.00	2.25	1.71
	標準偏差	5.36	2.40	5.02	5.47
	例数	24	24	24	24

a) : 反復測定分散分析 1 標本 t 検定によるネパフェナク 0.1%とジクロフェナク 0.1%の比較 (p<0.05)

b) : 反復測定分散分析 1 標本 t 検定によるネパフェナク 0.3%とジクロフェナク 0.1%の比較 (p<0.05)

c) : 反復測定分散分析 1 標本 t 検定によるプラセボとジクロフェナク 0.1%の比較 (p<0.05)

(4) 安全性

全ての有害事象を表 2.7.6.1.3-8に示す。24 例をSafetyデータセットに組み入れた。ネパフェナク 0.1%、ネパフェナク 0.3%、ジクロフェナク 0.1%、プラセボの単回点眼ではいずれも治験薬との因果関係を否定できない有害事象の発現は低頻度で、ほとんどが軽度で、無治療にて消失し、中止に至る症例はなかった。重篤な有害事象及び有害事象による中止例はなかった。また、視力及び眼科所見に関して臨床的に問題となる悪化はなかった。

(5) 結論

1) 有効性

- ・ ネパフェナク点眼液 0.1%及び 0.3%の眼不快感合計スコアは、ジクロフェナクナトリウム点眼液 0.1%に比べて低く、有意な差が認められた。
- ・ ネパフェナク点眼液 0.1%及び 0.3%の灼熱感スコアは、ジクロフェナクナトリウム点眼液 0.1%に比べて低く、有意な差が認められた。

2) 安全性

- ・ ネパフェナク点眼液 0.1%、ネパフェナク点眼液 0.3%、プラセボ点眼液及びジクロフェナクナトリウム点眼液 0.1%の各薬剤を 24 時間間隔で健常者に対し単回点眼したときの安全性が示された。

表 2.7.6.1.3-8 有害事象一覧表（ネパフェナク 0.1%）

[illegible]

表 2.7.6.1.3-8 有害事象一覧表（ネパフェナク 0.3%）

[illegible]

表 2.7.6.1.3-8 有害事象一覧表（ジクロフェナク 0.1%）

	ジクロフェナク 0.1% (N=24)															
	全ての有害事象								因果関係を否定できない有害事象							
有害事象	軽度		中等度		重度		計		軽度		中等度		重度		計	
Safety データセット : N=24																
有害事象発現症例数	2		1		0		2		2		0		0		2	
有害事象発現率 (%)	8.3		4.2		0		8.3		8.3		0		0		8.3	
有害事象発現件数	2		1		0		3		2		0		0		2	
有害事象項目	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
眼局所																
霧視																
眼刺激	2	8.3					2	8.3	2	8.3					2	8.3
眼の異物感																
眼局所以外																
感染症および寄生虫症																
胃腸炎			1	4.2			1	4.2								

表 2.7.6.1.3-8 有害事象一覧表（プラセボ）

[illegible]

2.7.6.1.4 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験・・・5.3.3.1.4 (C-16*)

第 I 相試験

健康被験者（外国人）を対象としたネパフェナク点眼液 0.1%及び 0.3%（1 日 4 回点眼）のプラセボ点眼液との安全性比較試験（治験 No.C-16* ）

ネパフェナク点眼液 0.1%及び 0.3%の健康被験者を対象とした 14 日間点眼による安全性について、プラセボ点眼液を対照に検討した。試験の概略及び試験スケジュールを表 2.7.6.1.4-1及び表 2.7.6.1.4-2に示す。

表 2.7.6.1.4-1 C-16* 試験の概略

項 目	内 容
治験の目的	ネパフェナク点眼液の安全性をプラセボ点眼液を対照として比較評価する。
治験デザイン	無作為化、プラセボ対照、二重遮蔽、並行群間比較
対 象	健康被験者
選択基準	(1)同意が得られたもの (2)18 歳から 65 歳までのもの (3)性別及び人種は問わない (4)所定日の受診が可能なもの (5)治験の指示事項に従うもの (6)治験期間中に禁止薬剤を使用しないもの (7)妊娠可能な女性の場合、スクリーニング時に妊娠検査が陰性。治験期間中の適切な避妊に同意したもの。 (8)眼所見が年齢に応じた正常範囲であるもの (9)治験参加前に両眼の矯正視力（Snellen）が 20/50 以上のもの
除外基準	(1)妊婦、授乳婦又は妊娠可能な女性で適切な避妊方法を用いないもの (2)治験中コンタクトレンズを装用するもの (3)臨床的に問題となる外眼部疾患、眼又は眼瞼の炎症又は感染症を有するもの (4)評価に影響を及ぼす可能性のある全身又は局所投与薬剤を使用しているもの（例：アスピリン含有製剤、ステロイド剤、非ステロイド性抗炎症剤、鎮痛剤、抗コリン剤、肥満細胞抑制剤、免疫抑制剤、抗ヒスタミン剤、抗コリン剤及び血管収縮剤） (5)点眼薬を治験中又は治験前 2 週間以内に使用したもの（人工涙液を含む） (6)抗ヒスタミン剤（眼局所投与又は全身投与）を治験前 2 週間以内に使用したもの (7)治験薬点眼開始前 30 日以内に他の治験薬の経口又は局所投与を行ったもの (8)臨床的に問題となる心血管系、肝又は腎の疾患の既往を有するもの (9)眼科用薬剤（保存剤を含む）に対するアレルギー又は過敏症の既往を有するもの (10)アルコール又は薬物の乱用歴があるもの (11)コントロール不良の全身性疾患（例：高血圧、糖尿病又は甲状腺機能亢進症）を有するもの (12)眼付属器の異常、又は内眼手術の既往を有するもの (13)再発性角膜びらん症（特発性又は過去の角膜外傷による続発性）を有するもの (14)視力に影響を及ぼす白内障、角膜混濁又は黄斑症を有するもの (15)各眼の矯正視力（Snellen）が 20/50 より悪いもの
使用薬剤	被験薬：ネパフェナク点眼液 0.1%：ロット番号 LN-15* ネパフェナク点眼液 0.3%：ロット番号 LN-16* 対照薬：プラセボ点眼液：ロット番号 LN-18*

表 2.7.6.1.4-1 C-16* 試験の概略（続き）

項 目	内 容
投与群及び 目標症例数	目標症例数：30 例 ・ネパフェナク 0.1%群：10 例 ・ネパフェナク 0.3%群：10 例 ・プラセボ群：10 例
用法・用量	両眼に 1 回 1～2 滴、1 日 4 回点眼した。
点眼期間	14 日間
観察時期	ベースライン前（－3 日）、点眼開始日（0 日）、3、7 及び 14 日目
検査・観察 項目	矯正視力、眼圧、眼底検査、細隙灯顕微鏡検査、瞳孔径測定、瞳孔反射、フルオレ セイン角膜染色、角膜厚測定、有害事象
評価項目	安全性： 有害事象、矯正視力、眼圧、眼所見（眼瞼/ 結膜、角膜、虹彩/ 前房）、眼底検査（水 晶体、硝子体、網膜/ 黄斑/ 脈絡膜、視神経、乳頭蒼白）、瞳孔径、瞳孔反射、フル オレセイン角膜染色、角膜厚測定
データセット	Safety：治験薬が投与された症例
解析方法	眼圧、瞳孔径：反復測定分散分析 角膜厚：分散分析 矯正視力：Cochran-Mantel Haenszel 検定 眼所見：Fisher の正確な検定
実施施設	米国、1 施設
治験実施期間	19 年 月 日～19 年 月 日
公表論文	なし

表 2.7.6.1.4-2 試験スケジュール

項 目	ベースライン (-3～-1 日)	0 日目 (ベースライン 後1～3 日)	3 日目 (2～4 日)	7 日目 (6～8 日)	14 日目 (13～15 日)
被験者背景	○				
既往歴	○				
同意の取得	○				
妊娠検査（女性被験者）	○				○
矯正視力（Snellen）	○		○	○	○
細隙灯顕微鏡検査	○	○ ^{a)}	○	○	○
瞳孔径測定	○	○ ^{a)}	○	○	○
瞳孔反射	○		○	○	○
眼圧	○		○	○	○
フルオレセイン角膜染色	○				○
眼底検査	○				○
角膜厚測定	○				○
治験薬処方		○	○	○	
治験薬残薬回収			○	○	○
有害事象		○	○	○	○
終了時調査表					○

a)：点眼 15、60 分後に実施

(1) 症例の内訳

割り付けられた 30 例全例に治験薬が点眼され、選択除外基準など治験実施計画書を遵守して治験を完了した。

(2) 被験者背景

30 例の被験者背景を表 2.7.6.1.4-3に示す。

表 2.7.6.1.4-3 被験者背景

背景因子	ネパフェナク		プラセボ	p 値
	0.1%	0.3%		
被験者数	10 例	10 例	10 例	—
年齢(歳)：平均±標準偏差 最小値～最大値	33.40±10.39 22～54	43.40±11.02 24～56	37.50±7.74 26～49	p=0.091 ^{a)}
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	
性別：男性	1 (10.0)	2 (20.0)	5 (50.0)	p=0.192 ^{b)}
女性	9 (90.0)	8 (80.0)	5 (50.0)	
人種：白人	5 (50.0)	8 (80.0)	6 (60.0)	p=0.704 ^{b)}
黒人	4 (40.0)	1 (10.0)	3 (30.0)	
その他	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	
虹彩の色：ブラウン	7 (70.0)	5 (50.0)	7 (70.0)	p=0.236 ^{b)}
ヘーゼル	3 (30.0)	1 (10.0)	2 (20.0)	
ブルー	0 (0.0)	4 (40.0)	1 (10.0)	

a)：分散分析

b)：Fisher の正確な検定

(3) 安全性

全ての有害事象を表 2.7.6.1.4-4に示す。30 例をSafetyデータセットに組み入れた。2 種類の濃度のネパフェナク点眼液に発現した有害事象はすべて治験薬との因果関係を否定できなかったが、重篤なものではなく、軽度であった。また、無治療で消失し、治験の中止には至らなかった。また、治験薬との因果関係にかかわらず重篤な有害事象もなく、治験の中止に至った症例もなかった。治験中に測定した視力、眼圧、眼所見、眼底検査、フルオレセイン角膜染色、瞳孔径、瞳孔反射、角膜厚において、臨床的に問題となる変化はなかった。健康被験者にネパフェナク点眼液 0.1%及び 0.3%を 1 日 4 回 14 日間両眼に点眼したときの安全性及び忍容性が示された。

(4) 結論

- ・ ネパフェナク点眼液 0.1%及び 0.3%を 1 日 4 回 14 日間点眼したときの安全性及び忍容性が示された。

表 2.7.6.1.4-4 有害事象一覧表（ネパフェナク 0.1%）

	ネパフェナク 0.1% (N=10)															
	全ての有害事象								因果関係を否定できない有害事象							
有害事象	軽度		中等度		重度		計		軽度		中等度		重度		計	
Safety データセット：N=30																
有害事象発現症例数	4		0		0		4		4		0		0		4	
有害事象発現率 (%)	40.0		0		0		40.0		40.0		0		0		40.0	
有害事象発現件数	4		0		0		4		4		0		0		4	
有害事象項目	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
眼局所																
点状角膜炎	4	40.0					4	40.0	4	40.0					4	40.0
結膜充血																

表 2.7.6.1.4-4 有害事象一覧表（ネパフェナク 0.3%）

	ネパフェナク 0.3% (N=10)															
	全ての有害事象								因果関係を否定できない有害事象							
有害事象	軽度		中等度		重度		計		軽度		中等度		重度		計	
Safety データセット：N=30																
有害事象発現症例数	1		0		0		1		1		0		0		1	
有害事象発現率 (%)	10.0		0		0		10.0		10.0		0		0		10.0	
有害事象発現件数	1		0		0		1		1		0		0		1	
有害事象項目	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
眼局所																
点状角膜炎																
結膜充血	1	10.0					1	10.0	1	10.0					1	10.0

表 2.7.6.1.4-4 有害事象一覧表（プラセボ）

	プラセボ (N=10)															
	全ての有害事象								因果関係を否定できない有害事象							
有害事象	軽度		中等度		重度		計		軽度		中等度		重度		計	
Safety データセット：N=30																
有害事象発現症例数	3		0		0		3		3		0		0		3	
有害事象発現率 (%)	30.0		0		0		30.0		30.0		0		0		30.0	
有害事象発現件数	3		0		0		3		3		0		0		3	
有害事象項目	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
眼局所																
点状角膜炎	2	20.0					2	20.0	2	20.0					2	20.0
結膜充血	1	10.0					1	10.0	1	10.0					1	10.0

2.7.6.1.5 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験・・・5.3.3.1.5 (C-03*)

第 I 相試験

健康被験者（外国人）に対する¹⁴C-ネパフェナク懸濁液 0.1%の単回経口投与後の薬物動態（排泄）試験（治験No.C-03* ）

¹⁴C-ネパフェナク懸濁液 0.1%の健康被験者を対象とした単回経口投与後の排泄経路を検討した。試験の概略及び試験スケジュールを表 2.7.6.1.5-1及び表 2.7.6.1.5-2に示す。

表 2.7.6.1.5-1 C-03* 試験の概略

項 目	内 容
治験の目的	健康被験者を対象とし、 ¹⁴ C-ネパフェナク懸濁液 0.1%の単回経口投与後の排泄経路を検討する。また、副次的に血漿中及び尿中のネパフェナクの代謝プロファイルを検討する。
治験デザイン	オープン
対 象	健康被験者（男性）
選択基準	(1)IRB で承認された同意説明文書にもとづいて本人又は代理人の同意が得られたもの (2)19 歳以上の男性 (3)既往歴、身体的所見、血圧、脈拍数及び臨床検査より健康と判定されたもの (4)治験薬投与前 72 時間内の禁酒及び 24 時間内のカフェイン類の摂取禁止が可能なもの (5)治験薬投与前 10 時間内の絶食が可能なもの
除外基準	(1)治験薬成分又は非ステロイド性抗炎症剤に対する既知の過敏症を有するもの (2)スクリーニング前 60 日以内に著明な体重変化（10 ポンド超）があったもの (3)BMIが 18.5kg/m ² 未満又は 30kg/m ² を超えるもの (4)慢性的なアルコール摂取又は薬物依存症の既往を有するもの、又はスクリーニング時又はチェックイン時に薬物（アンフェタミン、バルビツレート、ベンゾジアゼピン、アヘン、エタノール、カンナビノイド、コカイン）反応陽性であったもの (5)過去 5 年間に発作性疾患の既往があるもの (6)既往歴又は臨床検査により HIV、B 型・C 型肝炎陽性、又は活動性 A 型肝炎抗原陽性と判定されたもの (7)神経、心血管、免疫、消化管、血液、肝臓、腎臓疾患の合併、既往（最近 6 ヶ月以内）、又はスクリーニング時の身体的所見、臨床検査で治験担当医師が本試験に適当でないと判断したもの（重篤な疾患を示唆する所見が認められたもの） (8)スクリーニング時又はチェックイン時の安静時脈拍数が 50 回/分未満、又は 110 回/分を超えるもの (9)スクリーニング時又はチェックイン時の安静時の収縮期血圧が 90～160mmHg、拡張期血圧が 60～95mmHg の範囲を逸脱するもの (10)チェックイン時の臨床検査（血液学、生化学、尿）基準値からの逸脱が、治験担当医師により臨床的に重大と判断されたもの (11)処方薬、OTC 又はハーブ製品の内服（全身投与）が治験薬投与前 14 日以内より治験期間中に及ぶもの (12)チェックイン前 90 日以内に喫煙をしたもの (13)チェックイン前 56 日以内に全血献血をしたもの (14)チェックイン前 7 日以内に血漿献血をしたもの (15)治験の適正な実施に影響を与えると判断される全身状態あるいは危険因子を有するもの

表 2.7.6.1.5-1 C-03* 試験の概略（続き）

項 目	内 容
除外基準（続き）	(16)スクリーニング前 30 日以内に他の治験に参加したもの (17)60 日以内に放射性同位体薬物の治験に参加して、放射能濃度が平常時の 2 倍の尿中及び血漿中濃度を有するもの (18)本試験実施計画書の閲覧が可能な治験実施関係者
使用薬剤	^{14}C -ネパフェナク懸濁液 0.1%（10mL 中 ^{14}C -ネパフェナク 100 μCi 含有） ：ロット番号 LN-19*
投与群及び 目標症例数	目標症例数：8 例 ・ ^{14}C -ネパフェナク 0.1%群
用法・用量	^{14}C -ネパフェナク懸濁液 0.1%を 10mL（10mg）単回経口投与した。
投与期間	1 日（7 日間フォローアップ）
観察時期	スクリーニング（-21 日～-2 日）、チェックイン（-1 日）、1 日目、2～6 日目、7 日目
検査・観察 項目	血圧、脈拍数、身体的所見、薬物曝露量、血漿及び全血中放射能濃度、尿中・糞中排泄率、臨床検査、有害事象
評価項目	薬物動態： ・ 放射能薬物動態パラメータ（ $C_{\max}$ 、 $T_{\max}$ 、 AUC 、 $t_{1/2}$ ） ・ 放射能薬物の尿中及び糞中排泄率、 ・ 血漿中及び尿中の代謝物のプロファイル 安全性 ・ 有害事象、薬物曝露量、血圧、脈拍数、臨床検査（血液学、生化学、尿）、身体的所見
データセット	薬物動態： 治験薬を投与された症例（ITT） 治験薬を投与され、治験実施計画書の選択基準、除外基準を満たした症例（PP） 安全性： 治験薬を投与された症例
解析方法	代謝物を含めた全放射能（累積濃度、累積排泄率）：記述統計量 薬物動態パラメータ：記述統計量
実施施設	米国、1 施設
治験実施期間	20 年 月 日～20 年 月 日
公表論文	なし

表 2.7.6.1.5-2 試験スケジュール

項 目	スクリーニング (-21 日～-2 日)	チェックイン (-1 日)	投与日 (1 日目)	フォローアップ (2,3,4,5,6 日目)	終了 7 日目 ^{a),d)}	中止 ^{a),d)}
同意取得/被験者背景	○					
既往歴/適格性確認	○	○				
身体的所見/体温	○				○	○
身長/体重	○					
脈拍数/血圧	○	○			○	○
薬物スクリーニング	○	○				
血清学検査	○					
血液検査(血液学、生化学)	○	○			○	○
尿検査	○	○			○	○
併用薬調査	○	○	○	○	○	○
治験薬投与			○			
有害事象調査			○	○	○	○
薬物動態用採血			○ ^{b)}	○ ^{c)}	○ ^{c)}	○ ^{c)}
放射能測定用採血			○ ^{b)}			
採尿		○	○	○ ^{d)}	○ ^{d)}	○ ^{d)}
採便			○	○	○	○

a) : 完了例は終了時観察検査項目を実施（未完了・早期中止例は中止時観察検査項目を実施）

b) : 薬物動態解析用の採血は投与前、投与後 10、20、30、45、60、90 分、及び 2、3、4、6、8、12 時間後に実施、全血及び血漿中の放射能測定は投与後 20、45、90 分、及び 3、12 時間後に実施

c) : 採血は、午前中 1 回目の投与時刻の 1 時間以内に実施

d) : 治験薬由来の放射能の尿中排泄率が 2 回連続で 0.5%未満を示した被験者は、治験依頼者の許可により、所定の観察検査を実施し治験を終了した。

(1) 症例の内訳

8 例が治験に組み入れられ、全例、Safety、ITT、PP のデータセットに含められた。

(2) 被験者背景

8 例の被験者背景を表 2.7.6.1.5-3 に示す。

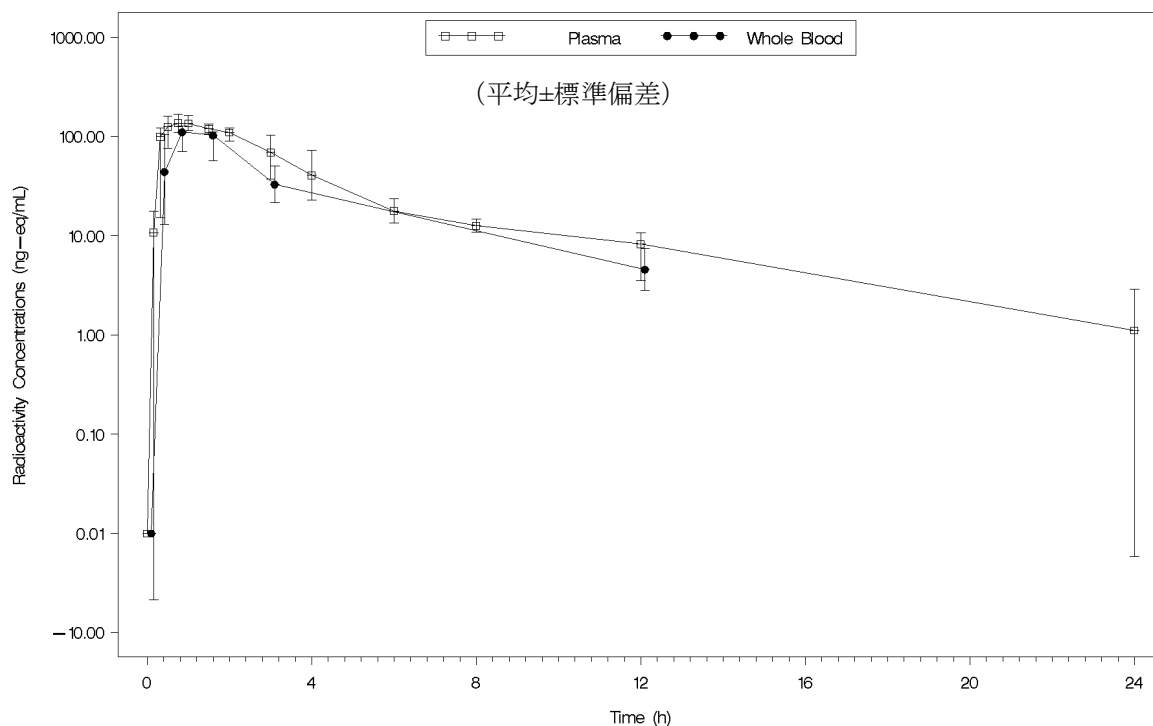
表 2.7.6.1.5-3 被験者背景 (ITT)

年齢 (歳)	体重 (ポンド)	性別 (%)	人種 (%)
平均値 : 27.9	平均値 : 187.31	男 : 8 (100.0)	白人 : 7 (87.5)
標準偏差 : 6.6	標準偏差 : 36.31		黒人 : 1 (12.5)
最小値 : 19	最小値 : 115.7		
最大値 : 36	最大値 : 222.6		

(3) 薬物動態

1) 単回投与後の放射能薬物動態

^{14}C -ネパフェナク懸濁液 0.1 %の単回経口投与後の血中（血漿及び全血）における放射能濃度の推移を図 2.7.6.1.5-1、血漿中及び全血における薬物動態パラメータを表 2.7.6.1.5-4及び表 2.7.6.1.5-5に示す。血漿及び全血中における放射能濃度はそれぞれ、 0.80 ± 0.18 時間で、血漿中 $C_{\max}$ (230 ± 50 ng eq/mL)、 0.84 ± 0.28 時間で、全血中 $C_{\max}$ (143 ± 34 ng eq/mL) であり、ピークに達した後一相性に低下した。血漿中 AUC_{0-t} 及び $\text{AUC}_{0-\infty}$ はそれぞれ 727 ± 156 ng eq·h/mL及び 785 ± 163 ng eq·h/mLであり、全血中 AUC_{0-t} は、 560 ± 112 ng eq·h/mLであった。薬物由来放射能の血漿中半減期 4.69 ± 2.70 時間であった。なお、全血中における薬物由来放射能の半減期は、8 例の被験者から得たサンプルのばらつきが大きく、正確性を欠いたため定量不可であった。



個々の血漿中、全血中液薬物濃度が定量下限未満（BLQ）の場合はゼロとして扱った。

図 2.7.6.1.5-1 ^{14}C -ネパフェナク 0.1%単回経口投与後の放射能濃度の推移

表 2.7.6.1.5-4 ^{14}C -ネパフェナク 0.1%単回経口投与後の血漿中の薬物動態パラメータ

被験者 No.	$C_{\max}$ (ng eq/mL)	$T_{\max}$ (h)	AUC_{0-t} (ng eq·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng eq·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
5001	241.106	0.75	895.65	975.27	9.28
5002	150.299	0.98	518.39	589.45	4.75
5003	295.963	0.73	926.57	992.87	3.90
5004	269.798	0.73	708.11	733.70	2.63
5005	217.034	0.48	599.40	628.93	2.93
5006	249.062	0.73	659.50	686.35	2.73
5007	249.752	0.98	886.61	953.44	8.50
5008	166.310	0.98	619.36	723.42	2.79
平均値	230	0.80	727	785	4.69
標準偏差	50	0.18	156	163	2.70
例数	8	8	8	8	8
最小値	150	0.48	518	589	2.63
最大値	296	0.98	927	993	9.28

表 2.7.6.1.5-5 ^{14}C -ネパフェナク 0.1%単回経口投与後の全血中の薬物動態パラメータ

被験者 No.	$C_{\max}$ (ng eq/mL)	$T_{\max}$ (h)	AUC_{0-t} (ng eq·h/mL)
5001	149.260	0.75	651.05
5002	100.250	0.75	436.72
5003	189.880	0.73	768.88
5004	168.240	0.73	561.69
5005	124.460	0.73	472.24
5006	169.700	0.73	535.74
5007	148.110	0.73	594.90
5008	93.260	1.5	455.87
平均値	143	0.84	560
標準偏差	34	0.28	112
例数	8	8	8
最小値	93.3	0.73	437
最大値	190	1.5	769

2) 放射能尿中・糞中排泄率

^{14}C -ネパフェナク 0.1%単回経口投与による薬物由来の全放射能が尿及び糞中へ回収された割合（排泄率）を表 2.7.6.1.5-6に示す。投与後 24 時間までに累積尿中排泄率は 82.6%に達し、以後 72 時間までの尿中排泄率はごくわずかであった。投与後 168 時間までの累積尿中排泄率は 85.5%に達した。投与後 24 時間までの累積糞中排泄率はごくわずかで、投与後 168 時間までの累積糞中排泄率は 6.20%に達した。尿及び糞中への排泄率は 91.7%で、大部分の放射能は尿中に排泄（85.5%）されたことから、 ^{14}C -ネパフェナク 0.1%の主な排泄経路は尿であることが確認された。

表 2.7.6.1.5-6 ^{14}C -ネパフェナク 0.1%単回経口投与後の全放射能の平均累積排泄率

被験者 No.	5001	5002	5003	5004	5005	5006	5007	5008	平均± 標準偏差
尿中累積排泄率 (%) ^{a)}									
投与前	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.00 ± 0.0
0～2 時間	36.162	36.297	40.291	36.693	33.106	0.000	35.413	24.981	30.4 ± 13.0
2～4 時間	55.752	61.483	62.483	58.576	49.776	62.491	56.631	43.712	56.4 ± 6.7
4～8 時間	71.205	76.802	76.468	72.559	73.426	77.135	70.985	66.927	73.2 ± 3.5
8～12 時間	76.536	81.853	80.014	76.484	78.672	81.394	75.491	74.420	78.1 ± 2.8
12～24 時間	84.581	84.747	84.103	80.051	83.109	84.314	80.831	79.255	82.6 ± 2.2
24～36 時間	86.163	85.665	85.751	81.308	85.299	85.245	82.862	80.792	84.1 ± 2.2
36～48 時間	86.755	85.927	86.255	81.791	85.578	85.510	83.396	81.308	84.6 ± 2.1
48～60 時間	87.136	86.078	86.499	82.141	86.146	85.681	83.778	81.616	84.9 ± 2.1
60～72 時間	87.373	86.153	86.593	82.360	86.443	85.782	83.923	81.761	85.0 ± 2.1
72～84 時間	87.560	86.219	86.662	82.524	86.660	85.865	84.018	81.878	85.2 ± 2.1
84～96 時間	87.680	86.269	86.707	82.594	86.786	85.921	84.082	81.943	85.2 ± 2.1
96～120 時間	87.863	86.445	86.822	82.727	86.981	86.018	84.169	82.037	85.4 ± 2.1
120～144 時間	87.984	86.502	86.872	82.828	87.108	86.068	84.241	82.102	85.5 ± 2.1
144～168 時間	87.994	86.510	86.873	82.845	87.127	86.078	84.250	82.110	85.5 ± 2.1
糞中累積排泄率 (%) ^{a)}									
0～24 時間	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.166	0.000	0.021 ± 0.059
24～48 時間	0.000	4.004	0.018	0.000	0.000	7.525	0.166	0.030	1.47 ± 2.81
48～72 時間	0.053	5.849	7.327	0.031	0.000	7.525	8.078	2.439	3.91 ± 3.65
72～96 時間	1.750	7.608	7.327	3.700	0.000	7.525	8.078	4.244	5.03 ± 3.07
96～120 時間	1.750	7.608	7.327	3.700	1.115	7.525	8.078	6.130	5.40 ± 2.81
120～144 時間	7.380	7.727	7.327	3.700	1.115	7.525	8.615	6.130	6.19 ± 2.53
144～168 時間	7.380	7.764	7.327	3.700	1.115	7.525	8.615	6.130	6.20 ± 2.53
計	95.4	94.3	94.2	86.5	88.2	93.6	92.9	88.2	91.7 ± 3.4

a) : DPM (disintegration per minute) から換算した投与量に対する割合 (%)

3) 代謝物のプロファイル

(a) 代謝物の放射能血漿中濃度

^{14}C -ネパフェナク 0.1%単回経口投与後の血漿中の代謝物の平均濃度及び ^{14}C -ネパフェナク 0.1%単回経口投与後の血漿中の代謝物の割合を表 2.7.6.1.5-7及び表 2.7.6.1.5-8に示す。血漿中にはネパフェナク（未変化体）、アンフェナク（活性代謝物）をはじめ、他にいくつかの代謝物が確認された。ネパフェナク、アンフェナク以外の代謝物は、血漿中でグルクロン酸抱合体として存在し、ネパフェナク及びアンフェナクは非抱合体であった。グルクロニダーゼ処理後の血漿サンプルから、ネパフェナク及びアンフェナクに加えて、アグリコン代謝物が8種確認された。

ネパフェナクの $C_{\max}$ は投与1時間後に7.04 ng eq/mLを示し、3時間後には定量下限未満（BLQ）となった。アンフェナクが最も多く血漿中に存在し、 $C_{\max}$ は投与1時間後に29.9 ng eq/mLを示した。

血漿中の各種代謝物は経時的に一定の比で存在した。すなわち、全放射能のうちアンフェナクに由来する放射能は全体の約13%で、約3%のネパフェナクを含めた他の代謝物は10%未満であった。

表 2.7.6.1.5-7 ^{14}C -ネパフェナク 0.1%単回経口投与後の血漿中の代謝物の平均濃度 (ng eq/mL)

ネパフェナク又は その代謝物 ^{a)}	時間 (h)					
	0.5	0.75	1	1.5	2	3
血漿	188	222	221	171	138	85.9
Mp1	11.9	17.5	18.9	13.9	11.4	6.58
Mp2	7.04	8.77	9.66	6.60	5.63	2.36
Mp3	3.87	3.87	4.11	3.00	BLQ	BLQ
Mp4 ^{b)}	27.6	29.6	29.9	22.8	16.9	8.73
Mp5	3.39	4.35	4.02	5.01	4.85	4.47
Mp6	18.4	20.7	21.0	14.6	10.9	5.05
Mp7	5.51	7.21	8.02	7.93	6.21	3.05
Mp8	8.76	10.9	11.8	10.6	8.51	7.31
ネパフェナク ^{c)}	5.77	6.99	7.04	5.04	3.52	BLQ
Mp9 ^{d)}	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

a) : 平均値を算出するために数値化できる 4 例のデータが必要なため、定量下限値 (5.2 ng eq/ mL) 未満の代謝物濃度は“定量下限値/ 2 (2.6 ng eq/ mL)”を用いた。

b) : 標準品の保持時間から、アンフェナクとした。

c) : 標準品の保持時間から、ネパフェナクとした。

d) : 標準品の保持時間から、アンフェナクラクタムとした。

表 2.7.6.1.5-8 ^{14}C -ネパフェナク 0.1%単回経口投与後の血漿中の代謝物の割合 (%)

ネパフェナク又は その代謝物	時間 (h)						平均値
	0.5	0.75	1	1.5	2	3	
Mp1	6.3	7.9	8.5	8.1	8.2	7.7	7.8
Mp2	3.7	4.0	4.4	3.9	4.1	2.7	3.8
Mp3	3.7	4.0	4.4	3.9	4.1	2.7	3.8
Mp4 ^{a)}	14.7	13.3	13.5	13.4	12.2	10.2	12.9
Mp5	1.8	2.0	1.8	2.9	3.5	5.2	2.9
Mp6	9.8	9.3	9.5	8.5	7.9	5.9	8.5
Mp7	2.9	3.3	3.6	4.6	4.5	3.6	3.8
Mp8	4.7	4.9	5.3	6.2	6.2	8.5	6.0
ネパフェナク ^{b)}	3.1	3.2	3.2	3.0	2.5	<2.0	2.8
Mp9 ^{c)}	<2.0	<2.0	<2.0	<2.0	<2.0	<2.0	<2.0

a) : 標準品の保持時間から、アンフェナクとした。

b) : 標準品の保持時間から、ネパフェナクとした。

c) : 標準品の保持時間から、アンフェナクラクタムとした。

(b) 代謝物の放射能尿中排泄

^{14}C -ネパフェナク 0.1%単回経口投与後の尿中の代謝物の割合を表 2.7.6.1.5-9に示す。尿中にネパフェナク及びアンフェナクは検出されなかった。尿中の全ての代謝物は主にグルクロン酸抱合体として存在することが、 β -グルクロニダーゼ処理にて確認された。アグリコン代謝物としてネパフェナク及びアンフェナクの他に、8 種が確認された。このうち、存在比の高い代謝物はMu5 及びMu4 で、各々投与後 8 時間までに 22%及び 17%が排泄された。

表 2.7.6.1.5-9 ^{14}C -ネパフェナク 0.1%単回経口投与後の尿中の代謝物の割合 (%)

代謝物	時間 (h)		
	0-2	0-4	0-8
尿	34.7 ± 4.78	56.4 ± 6.66	73.2 ± 3.55
Mu1	0.60 ± 1.05	1.40 ± 1.88	1.46 ± 1.90
Mu2	1.63 ± 0.85	2.84 ± 1.34	3.96 ± 1.49
Mu3	0.76 ± 0.26	1.42 ± 0.49	1.75 ± 0.43
Mu4	6.97 ± 2.78	12.4 ± 4.75	16.9 ± 5.53
Mu5	11.7 ± 3.28	17.7 ± 5.08	22.0 ± 5.42
Mu6	5.98 ± 4.45	8.02 ± 6.36	9.34 ± 7.23
Mu7	2.50 ± 0.88	4.48 ± 1.73	6.45 ± 2.74
Mu8 ^{a)}	0.78 ± 0.71	0.87 ± 0.91	0.99 ± 0.92

a) : 標準品の保持時間から、アンフェナクラクタムとした。

(4) 安全性

全ての有害事象を表 2.7.6.1.5-10に示す。死亡例、重篤な有害事象の発現はなかった。全ての有害事象（頭痛、下痢、浮動性めまい、鼻閉）は、いずれも 1 件の報告であり、治験薬との因果関係は否定された。 ^{14}C -ネパフェナク懸濁液 0.1%を 10mg単回経口投与後、有害事象、臨床検査、血圧、脈拍数及び身体的所見の調査から安全性に関する問題は認められなかった。

(5) 結論

1) 薬物動態

- ・ ^{14}C -ネパフェナク懸濁液 0.1%を 10 mL (10 mg) 単回経口投与後、速やかに血中に吸収され、総放射能濃度の最高濃度は、血漿中で約 0.8 時間後に $230 \pm 50 \text{ ng eq/mL}$ 、全血中に約 0.84 時間後に $143 \pm 34 \text{ ng eq/mL}$ が検出された。その後、総放射能濃度（血漿中及び全血中）は一相性で低下した。
- ・ 薬物由来放射能の血漿中半減期は 4.69 ± 2.7 時間であった。
- ・ 薬物由来放射能の回収率より、尿中が主な排泄経路で、尿及び糞への排泄率は 85.5%及び 6.20%であった。
- ・ 尿及び糞への総排泄率は約 91.7%であった。
- ・ 血漿中において、ネパフェナクは大部分が代謝を受け、遊離のアンフェナク及びグルクロン酸抱合体として存在した。尿中からネパフェナク及びアンフェナクの他に 8 種の代謝物が確認された。
- ・ 8 種のアグリコン代謝物が尿中に認められ、大部分がグルクロン酸抱合体であった。尿中にネパフェナク及びアンフェナクは認められなかった。

2) 安全性

- ・ ^{14}C -ネパフェナク懸濁液 0.1%を 10mg単回経口投与後、有害事象、臨床検査、血圧、脈拍数及び身体的所見において、安全性に問題はなかった。

表 2.7.6.1.5-10 有害事象一覧表 (¹⁴C-ネパフェナク 0.1%)

[illegible]

2.7.6.1.6 患者における PK 及び初期忍容性試験・・・・・・・・・・5.3.3.2.1 (C-04*)

第Ⅱ相試験

白内障手術の施行予定患者（外国人）に対するネパフェナク点眼液 0.1%及び ketorolac tromethamine 点眼液 0.4%（以下、ketorolac 点眼液 0.4%）の単回点眼時の房水中薬物動態試験（治験 No.C-04* ）

ネパフェナク点眼液 0.1%の白内障手術施行予定患者を対象とした単回点眼時の房水中薬物動態をketorolac点眼液 0.4%を対照に検討した。試験の概略及び試験スケジュールを表 2.7.6.1.6-1及び表 2.7.6.1.6-2に示す。

表 2.7.6.1.6-1 C-04* 試験の概略

項 目	内 容
治験の目的	白内障手術施行予定患者を対象として、ネパフェナク点眼液 0.1%単回点眼時の未変化体（ネパフェナク）及び活性代謝物（アンフェナク）の房水中薬物動態をketorolac 点眼液 0.4%を対照として検討する。
治験デザイン	無作為化、実薬対照、オープン、並行群間比較
対 象	白内障手術施行予定患者
選択基準	(1)白内障手術を予定している患者。18 歳以上、性別及び人種は問わない。 (2)妊娠可能な女性の場合、授乳中でなく、スクリーニング時の妊娠検査陰性、治験中の適切な避妊に同意した患者 (3)既往歴、身体的所見、臨床検査、眼所見から健康であるとみなされ、治験への参加に影響を与えず、健康上のリスクが顕在しないと担当医師により判断された患者 (4)所定の観察日に来院が可能で、指示を遵守する患者
除外基準	(1)治験薬成分に対する既知のアレルギー、過敏症を有する患者又はその疑いがある患者 (2)治験参加の 4 ヶ月以内に対象眼に内眼手術を施行した患者 (3)スクリーニング前 7 日以内に未変化体、活性代謝物又は ketorolac を含有する製剤をスクリーニング前 7 日以内に使用した患者 (4)術前 7 日以内及び治験期間中に非ステロイド性抗炎症剤の眼局所点眼を行う患者 (5)術前 2 日以内及び治験期間中にコンタクトレンズを装用する患者 (6)眼外傷、眼感染症又は鼻涙管排泄障害の既往（過去 3 ヶ月以内）を有する患者 (7)ぶどう膜炎の既往（過去 12 ヶ月以内）を有する患者 (8)スクリーニング時に外眼部疾患、眼又は眼瞼の感染症又は炎症と診断された患者（軽度の眼瞼炎は除く） (9)視力検査の信頼性に影響を及ぼす角膜異常を有する患者 (10)対象眼に角膜疾患又は上皮障害を併発している患者 (11)涙点プラグを使用している患者 (12)過度の出血傾向を有する患者 (13)非対象眼が治験中の患者又は以前治験に組み入れられた患者 (14)非対象眼に視機能がない（矯正 logMAR 視力が 1.0 以上）患者（潜在視機能で 20/60 以上が確認された矯正 logMAR 視力 1.0 以上の白内障患者は除く） (15)HIV、B 型・C 型肝炎又は活動性 A 型肝炎の既往を有する患者 (16)過去 5 年間に薬物又はアルコールの乱用歴がある患者 (17)スクリーニング前 30 日以内に他の治験に参加した患者 (18)担当医師により治験の適正な実施に影響を及ぼすと判断された全身状態又は危険因子を有する患者

表 2.7.6.1.6-1 C-04* 試験の概略（続き）

項 目	内 容
使用薬剤	被験薬：ネパフェナク点眼液 0.1%：ロット番号 LN-10* 対照薬：ketorolac 点眼液 0.4%：ロット番号 LN-20*
投与群及び 目標症例数	目標症例数：48 例 ネパフェナク 0.1%群：24 例 ketorolac 0.4%群：24 例
用法・用量	白内障手術の術前に治験薬を 1 滴単回点眼した。
点眼期間	1 日
観察時期	スクリーニング（-8 日～-1 日）、手術日（1 日目）、2 日目
検査・観察項目	矯正 logMAR 視力、眼圧、細隙灯顕微鏡検査、房水中濃度、有害事象
評価項目	薬物動態： ・未変化体、活性代謝物及び ketorolac の房水中濃度 ・薬物動態パラメータ（ C_{max} 、 T_{max} 、AUC） 安全性： 有害事象、矯正 logMAR 視力、眼圧、細隙灯顕微鏡検査（眼瞼/結膜、角膜、虹彩/前房）
データセット	Safety：治験薬を投与された症例 ITT（PK）：治験薬を投与され、房水が適切に採取された症例 PP（PK）：治験薬を投与され、房水が適切に採取され、選択基準、除外基準を満たした症例
解析方法	房水中薬物濃度の記述統計量（平均、標準偏差、例数、最小値、最大値）を算出し、薬物動態パラメータ（ C_{max} 、 T_{max} 、AUC）を房水中薬物濃度から推定した。
実施施設	米国、7 施設
治験実施期間	20 年 月 日～20 年 月 日
公表論文	なし

表 2.7.6.1.6-2 試験スケジュール

項 目	スクリーニング (-8~-1 日)	手術日 1 日目	2 日目 (術後 1~2 日目)
同意の取得	○		
適格性確認	○	○	
患者背景	○		
既往歴調査	○	○	
併用薬調査	○	○ ^{a)}	
妊娠検査 ^{b)}	○		
視力検査	○		○
細隙灯顕微鏡検査	○		○
眼圧測定	○		○
眼底検査	○		
房水採取 ^{c), e)}	○	○	
治験薬点眼		○	
併用薬変更調査		○ ^{d)}	○
有害事象		○ ^{d)}	○

a)：治験薬点眼前までの併用薬を調査

b)：妊娠可能な女性のみ実施

c)：スクリーニング時（-8~-1 日）はいつでも可

d)：治験薬点眼後に実施

e)：点眼後 15、30、45 又は 60 分の中で 1 回採取

(1) 症例の内訳

除外症例の内訳を表 2.7.6.1.6-3に示す。54 例が治験に組み入れられ、全例がSafety及びITTデータセットに組み入れられた。点眼 1 時間後の房水採取時期の逸脱があったketorolac0.4%群の 2 例は、PP PKデータセット（薬物動態解析対象）から除外された。

表 2.7.6.1.6-3 除外症例の内訳

除外理由	ネパフェナク 0.1%群	ketorolac 0.4%群	合計
PP PK データセットから除外 房水採取時期不遵守	0	2	2

(2) 患者背景

52 例の患者背景を表 2.7.6.1.6-4に示す。群間に偏りのある背景因子はなかった。

表 2.7.6.1.6-4 患者背景（PP）

背景因子	ネパフェナク 0.1%	ketorolac0.4%	合計	p 値
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	
症例数	25 例	27 例	52 例	—
年齢（歳）：18～64 歳	8 (32.0)	7 (25.9)	15	p=0.6291 ^{a)}
65 歳以上	17 (68.0)	20 (74.1)	37	
性別：男性	8 (32.0)	12 (44.4)	20	p=0.3567 ^{a)}
女性	17 (68.0)	15 (55.6)	32	
人種：白人	19 (76.0)	20 (74.1)	39	p=1.0000 ^{b)}
黒人	0 (0.0)	1 (3.7)	1	
アジア人	0 (0.0)	1 (3.7)	1	
ヒスパニック	6 (24.0)	5 (18.5)	11	
虹彩の色：ブラウン	12 (48.0)	12 (44.4)	24	p=0.3448 ^{b)}
ヘーゼル	2 (8.0)	6 (22.2)	8	
グリーン	2 (8.0)	2 (7.4)	4	
ブルー	9 (36.0)	5 (18.5)	14	
グレー	0 (0.0)	2 (7.4)	2	

a)： χ^2 検定

b)：Fisher の正確な検定

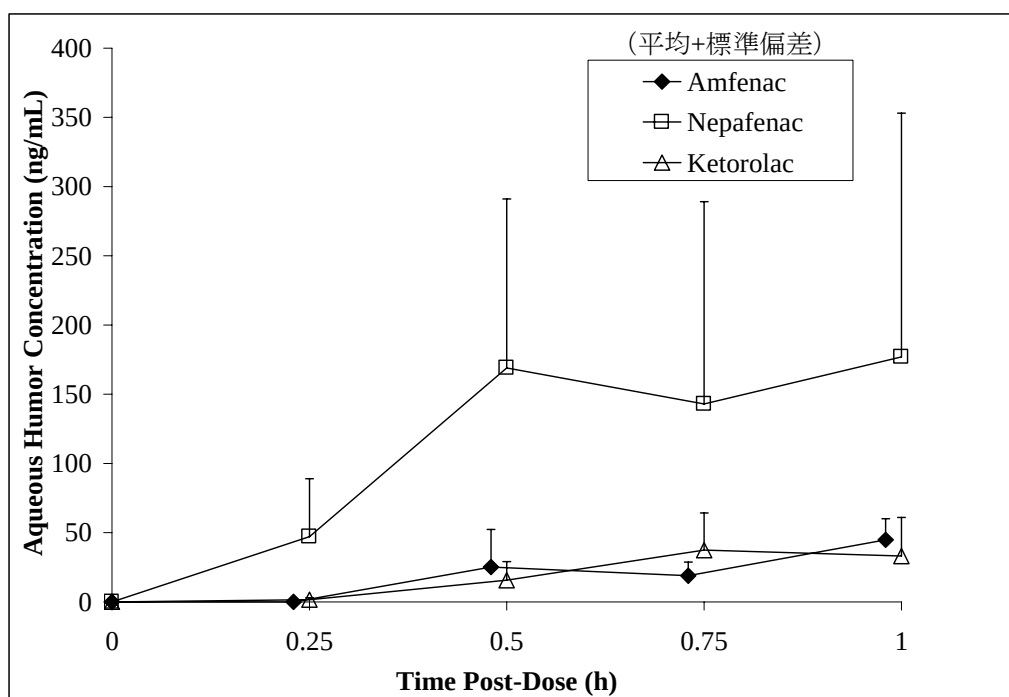
(3) 薬物動態

房水中薬物濃度の推移を表 2.7.6.1.6-5及び図 2.7.6.1.6-1、薬物動態パラメータを表 2.7.6.1.6-6に示す。ネパフェナク 0.1%群の房水中の未変化体及び活性代謝物濃度は、点眼後 1 時間まで徐々に増加し、未変化体の最高濃度は 177 ng/mL で、活性代謝物の 44.8 ng/mL に対し約 4 倍高濃度であった。ketorolac 0.4%群では点眼後 45 分で最高濃度 (37.4 ng/mL) に達し、点眼後 1 時間値は 33.1 ng/mL であった。

房水中薬物の 50%COX-1 及びCOX-2 阻害濃度を表 2.7.6.1.6-7、房水中薬物C_{max}のCOX-1 IC₅₀及びCOX-2 IC₅₀に対する比を表 2.7.6.1.6-8に示す。活性代謝物、未変化体及びketorolacの房水中C_{max}をCOX-1 IC₅₀及びCOX-2 IC₅₀の各値に対する比により、COX-1 及びCOX-2 への抑制効果を検討した。活性代謝物C_{max}のCOX-1 IC₅₀及びCOX-2 IC₅₀に対する比は、ketorolac及び未変化体よりも高い値を示した。それらの比は活性代謝物では (0.649、1.07) であり、ketorolac (0.302、0.116) のそれぞれ約 2 倍、約 9 倍に相当した。未変化体C_{max}のCOX-1 IC₅₀に対する比では活性代謝物の 50 分の 1 にも満たなかった。

表 2.7.6.1.6-5 房水中薬物濃度の推移 (PP PK)

薬物/ 投与群	時間	房水中薬物濃度 (ng/mL)					
		平均値	中央値	標準偏差	例数	最小値	最大値
未変化体 / ネパフェナク 0.1%	15 分	47.1	41.8	19.0	6	29.0	69.5
	30 分	169	122	90.1	7	92.8	342
	45 分	143	146	75.0	5	32.7	232
	60 分	177	176	61.1	7	95.2	250
活性代謝物 / ネパフェナク 0.1%	15 分	0.896	1.14	0.570	5	BLQ	1.40
	30 分	25.1	8.82	27.3	7	1.39	66.2
	45 分	18.9	19.5	9.86	5	4.83	32.2
	60 分	44.8	42.6	15.2	7	22.2	68.3
ketorolac / ketorolac 0.4%	15 分	1.59	1.40	1.33	7	BLQ	4.38
	30 分	15.6	13.5	15.3	7	1.53	48.4
	45 分	37.4	26.8	30.4	7	17.5	103
	60 分	33.1	27.9	24.7	6	7.28	64.7



Times staggered for presentation

図 2.7.6.1.6-1 房水中薬物濃度の推移 (PP PK)

表 2.7.6.1.6-6 薬物動態パラメータ (PP PK)

薬物/ 投与群	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC (ng·h/mL)			
			AUC ₀₋₁ ^{a)}	標準誤差	95%信頼区間 (下限)	95%信頼区間 (上限)
活性代謝物 / ネパフェナク 0.1%	44.8	1.0	16.8	2.89	10.3	23.3
未変化体 / ネパフェナク 0.1%	177	1.0	112	12.4	84.6	139
ketorolac / ketorolac0.4%	37.4	0.75	17.8	3.46	10.2	25.4

a) : 点眼 0 時間値を 0 ng/mL として AUC₀₋₁ を算出した。表 2.7.6.1.6-7 房水中薬物の COX-1 IC₅₀ 及び COX-2 IC₅₀ (PP PK)

薬物	COX-1 IC ₅₀ (ng/mL)	COX-2 IC ₅₀ (ng/mL)
活性代謝物	69	42
未変化体	16402	n/a
ketorolac	124	323

n/a : 測定不能

表 2.7.6.1.6-8 房水中薬物 C_{max} の COX-1 IC₅₀ 及び COX-2 IC₅₀ に対する比 (PP PK)

投与群	薬物	T _{max} (h)	C _{max} /COX-1 IC ₅₀	C _{max} /COX-2 IC ₅₀
ネパフェナク 0.1%	活性代謝物	1.0	0.649	1.07
ネパフェナク 0.1%	未変化体	1.0	0.0108	n/a
ketorolac 0.4%	ketorolac	0.75	0.302	0.116

n/a : COX-2 IC₅₀ は測定不能

(4) 安全性

全ての有害事象を表 2.7.6.1.6-9に示す。死亡例及び重篤な有害事象の発現はなかった。有害事象は3例に認められ、内訳はネパフェナク 0.1%群 1例(処置による悪心)、ketorolac 0.4%群 2例(眼そう痒症、浮動性めまい各 1例)で、いずれも治験薬との因果関係を否定できる有害事象で、中止例はなかった。また、視力、細隙灯顕微鏡検査、眼圧に関して臨床的に問題となる変化はなかった。

(5) 結論

1) 薬物動態

- ・ネパフェナク点眼液 0.1%又はketorolac点眼液 0.4%を単回点眼した後の房水中活性代謝物及びketorolacのAUC₀₋₁及び濃度は同程度であった。
- ・活性代謝物(アンフェナク)及びketorolacのCOX-1 及びCOX-2 に対する抑制効果をIC₅₀により検討した結果、活性代謝物はketorolacに対して抑制効果が高く、抗炎症作用については、ネパフェナク点眼液 0.1%のketorolac点眼液 0.4%に対する優越性が示唆された。
- ・ネパフェナク点眼液 0.1%又はketorolac点眼液 0.4%を単回点眼 1 時間後では、ネパフェナク点眼液 0.1%の未変化体のT_{max}時の房水中薬物濃度は、その活性代謝物及びketorolacのAUC₀₋₁及び濃度の約 4 倍以上であった。

2) 安全性

- ・ネパフェナク点眼液 0.1%を術前に単回点眼し、有害事象及び眼所見の結果、安全性に問題はなかった。

表 2.7.6.1.6-9 有害事象一覽表 (ketorolac 0.4%)

2.7.6.2 有効性及び安全性試験

2.7.6.2.1 申請する適応症に関する比較対照試験（プラセボ対照）・・・・・・5.3.5.1.1 (C-11*)

第Ⅲ相試験

白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術の施行患者(外国人)を対象としたネパフェナク点眼液 0.03%、0.1%及び 0.3%のプラセボ点眼液との有効性及び安全性比較試験（治験 No.C-11* ）

ネパフェナク点眼液 0.03%、0.1%及び 0.3%の白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術の術後炎症に対する有効性及び安全性について、プラセボ点眼液を対照に検討した。試験の概略及び試験スケジュールを表 2.7.6.2.1-1及び表 2.7.6.2.1-2に示す。

表 2.7.6.2.1-1 C-11* 試験の概略

項 目	内 容
治験の目的	白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術の炎症発現症例に対するネパフェナク点眼液 0.03%、0.1%及び 0.3%の有効性についてプラセボ点眼液を対照として検討する。
治験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重遮蔽、並行群間比較
対 象	白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術施行患者
選択基準	(1)年齢 18 歳以上の白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術（眼内レンズの毛様体溝又は囊内固定）施行予定患者。人種及び性別は問わない。 (2)検眼鏡（直像、倒像）での眼底所見が正常（C/D 比 0.8 未満）の患者。または、小血管瘤、出血、軟性白斑、網膜内細小血管異常はあるが、微小血管無灌流域を認めない軽度の非増殖糖尿病網膜症患者 (3)手術前の対象眼の眼圧が治療の有無に関わらず 24mmHg 以下の患者。または、眼圧下降剤によって眼圧がコントロールされている緑内障患者 (4)ベースライン時（術後 22 から 34 時間）の細隙灯顕微鏡検査でセルスコア＋フレアスコアが 4 以上（フレアスコアは 2 以上）の患者 (5)妊娠可能な女性の場合、妊娠検査が陰性の患者
除外基準	(1)前房出血、後囊破裂、硝子体脱出、チン小帯断裂などの術中合併症を認めた患者。 (2)対象眼に白内障摘出術を実施したことがある患者。対象眼に眼内レンズの二次挿入、又は、レンズ置換術が実施された患者 (3)治験中、対象眼にコンタクトレンズを装用する患者 (4)治験参加に影響を及ぼす可能性のある眼疾患又は全身疾患の既往がある患者。または、罹患している患者 (5)片眼の視機能がない患者 (6)炎症性眼疾患、眼ヘルペス感染症、虹彩炎、ぶどう膜炎又はシェーグレン症候群の既往がある患者。または、罹患している患者 (7)治験参加前 1 ヶ月以内に眼感染症の治療を受けた患者 (8)未承認の眼内レンズを使用する患者 (9)局所又は全身投与で保存剤、ステロイド剤、非ステロイド性抗炎症剤、麻酔剤、又は治験薬成分に対するアレルギー、過敏症を有する患者又はその疑いがある患者。 (10)術後 14 日間に、治験実施計画書に規定された高眼圧治療剤、局所投与の抗生物質以外の眼科用剤を使用する患者 (11)治験参加 30 日前より 14 日目来院日までの間に、ステロイド剤を眼局所、又は結膜下に投与する患者。または、全身投与する患者 (12)治験参加 14 日前から 14 日目来院日までの間に、局所性の抗炎症剤を使用する患者

表 2.7.6.2.1-1 C-11* 試験の概略（続き）

項 目	内 容
除外基準 （続き）	(13)治験参加 14 日前から 14 日目来院日までの間に、全身性の非ステロイド性抗炎症剤を使用する患者（アセトアミノフェンは併用可能） (14)女性で避妊処置をしていない患者、避妊手術（卵管結紮術又は子宮摘出術）をしていない患者、妊婦又は授乳婦 (15)選択基準(2)に規定される軽度の非増殖糖尿病網膜症より重度の患者 (16)30 日以内に他の治験に参加した患者
使用薬剤	被験薬：ネパフェナク点眼液 0.03%：ロット番号 LN-21* ネパフェナク点眼液 0.1%：ロット番号 LN-22* ネパフェナク点眼液 0.3%：ロット番号 LN-23* 対照薬：プラセボ点眼液：ロット番号 LN-24*
投与群及び 目標症例数	目標症例数：275 例（各群に均等に割り付けた。） ・ネパフェナク 0.03%群 ・ネパフェナク 0.1%群 ・ネパフェナク 0.3%群 ・プラセボ群
用法・用量	対象眼に白内障手術の翌日から 1 回 1 滴、1 日 4 回、14 日間点眼した。
点眼期間	14 日間
観察時期	スクリーニング、手術日、術後 1 日目（ベースライン）、術後 4、8 及び 15 日目に経過観察及び有害事象の評価を行った。
検査・観察 項目	Snellen 視力、眼圧、眼底検査、細隙灯顕微鏡検査、レーザーフレアセルメーター、有害事象
評価項目	有効性： 主要評価項目： ・セルスコアの変化量 ・フレアスコアの変化量 ・炎症スコア（セルスコア＋フレアスコア）の変化量 副次評価項目： ・治癒率（術後のいずれかの来院日にセルスコア及びフレアスコアが 0 であった症例の割合） ・無効率（術後 8 又は 15 日目に炎症スコアがベースライン時と同程度以上になった累積症例の割合） 安全性の評価項目： 有害事象、Snellen 視力、眼圧、眼底検査（網膜/ 黄斑/ 脈絡膜、視神経、乳頭蒼白、C/D 比）
データセット	Safety：治験薬が投与された症例 ITT：治験薬が投与された症例 PP：治験薬が投与され、選択・除外基準を満たした症例
解析方法	有効性の主要評価項目：反復測定分散分析 有効性の副次評価項目： χ^2 検定又は Fisher の正確な検定
目標症例数の 設定根拠	標準偏差を 1.0 と仮定し両側有意水準 5%で対応のない t 検定を用いた場合、各群 60 例であれば、検出力 90%で、ネパフェナク群とプラセボ群のセル又はフレアスコアの 0.6 の差を検出できる。
実施施設	米国、15 施設
治験実施期間	19 年 月 日～19 年 月 日
公表論文	なし

表 2.7.6.2.1-2 試験スケジュール

項 目	スクリーニング (-30~-1 日) ^{a)}	術後 1 日目 (ベースライン) 術後 22-34 時間	術後 4 日目 (±1 日)	術後 8 日目 (±1 日)	術後 15 日目 (±1 日)
背景情報	○				
妊娠検査 (妊娠可能女性) ^{b)}	○				○
同意の取得	○				
治験薬処方		○ ^{c)}	○	○	
細隙灯顕微鏡検査		○	○	○	○
眼底検査	○				○
眼圧	○	○	○	○	○
視力	○	○	○	○	○
有害事象			○	○	○
終了時調査表 ^{b)}					○

a) : 手術前 30 日以内に実施

b) : 中止時又は完了時に実施

c) : ベースライン評価が終了した患者のみ治験薬を処方

(1) 症例の内訳

症例の内訳を図 2.7.6.2.1-1、除外症例の内訳を表 2.7.6.2.1-3に示す。280 例が本治験に無作為に組み入れられた。内訳は、ネパフェナク 0.03%群 70 例、0.1%群 70 例、0.3%群 68 例、プラセボ群 72 例であった。280 例全例に治験薬が投与され、Safety及びITTデータセットに組み入れられた。ベースライン以後のデータがない患者は無効例に含めた。治験薬の投与を受け、選択除外基準に合致し、ベースラインと以後の来院があった（早期中止例を含む）256 例がPPデータセットに組み入れられた。PPデータセットから除外された 24 例の除外理由は治験実施計画書からの逸脱（併用禁止薬使用、ベースライン時の炎症スコアの不足）であった。

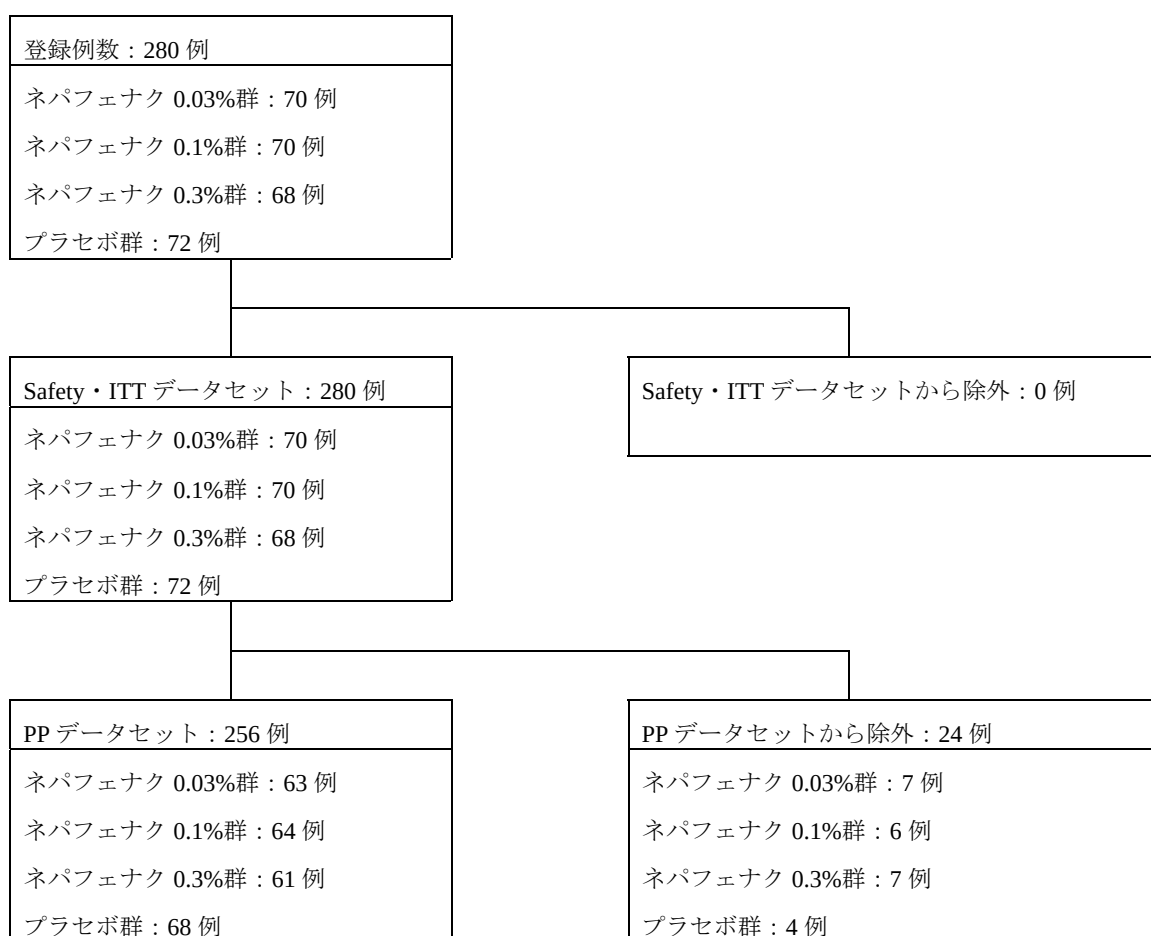


図 2.7.6.2.1-1 症例の内訳

表 2.7.6.2.1-3 除外症例の内訳

除外理由	ネパフェナク			プラセボ群	合計
	0.03%群	0.1%群	0.3%群		
PP データセットからの除外					
併用禁止/制限薬不遵守	5	5	6	3	19
ベースライン時のスコア不足	2	0	1	1	4
併用禁止/制限薬不遵守、ベースライン時のスコア不足	0	1	0	0	1

(2) 患者背景

ITTデータセット 280 例における患者背景を表 2.7.6.2.1-4に示す。

表 2.7.6.2.1-4 患者背景 (ITT)

背景因子	ネパフェナク			プラセボ	合計
	0.03%	0.1%	0.3%		
症例数	70 例	70 例	68 例	72 例	280 例
年齢(歳)：平均値	69.77	72.51	72.44	70.15	71.20
標準偏差	10.78	9.63	10.13	11.42	10.54
最小値	27	41	41	38	27
最大値	91	88	91	92	92
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数
年齢：13～64 歳	16 (22.86)	12 (17.14)	12 (17.65)	17 (23.61)	57
65 歳以上	54 (77.14)	58 (82.86)	56 (82.35)	55 (76.39)	223
性別：男性	24 (34.29)	27 (38.57)	23 (33.82)	33 (45.83)	107
女性	46 (65.71)	43 (61.43)	45 (66.18)	39 (54.17)	173
人種：白人	56 (80.00)	56 (80.00)	57 (83.82)	56 (77.78)	225
ヒスパニック	6 (8.57)	5 (7.14)	4 (5.88)	5 (6.94)	20
黒人	4 (5.71)	4 (5.71)	5 (7.35)	5 (6.94)	18
アジア人	4 (5.71)	4 (5.71)	1 (1.47)	5 (6.94)	14
その他	0 (0.00)	1 (1.43)	1 (1.47)	1 (1.39)	3
虹彩の色：ブラウン	34 (48.57)	32 (45.71)	27 (39.71)	36 (50.00)	129
ヘーゼル	15 (21.43)	12 (17.14)	13 (19.12)	15 (20.83)	55
グリーン	4 (5.71)	6 (8.57)	6 (8.82)	6 (8.33)	22
ブルー	16 (22.86)	18 (25.71)	21 (30.88)	14 (19.44)	69
グレー	1 (1.43)	2 (2.86)	1 (1.47)	1 (1.39)	5

(3) 有効性

1) セルスコアの変化量

セルスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.2.1-5及び図 2.7.6.2.1-2に示す。術後 15 日目におけるネパフェナク各群の変化量の平均値は、プラセボ群に比べて大きく減少し、有意な差が認められた。さらに、術後 8 日目において、ネパフェナク 0.03%群はプラセボ群に比べて大きく減少し、有意な差が認められた。

表 2.7.6.2.1-5 セルスコアの変化量 (ITT)

		ベースライン	ベースラインからの変化量		
			術後 4 日目	術後 8 日目	術後 15 日目
ネパフェナク 0.03%	平均値	2.90	-0.78	-1.21*	-1.77*
	標準偏差	0.85	0.78	0.84	0.82
	例数	70	69	68	66
ネパフェナク 0.1%	平均値	2.87	-0.64	-1.10	-1.71*
	標準偏差	0.83	0.80	0.88	0.92
	例数	70	69	68	66
ネパフェナク 0.3%	平均値	2.94	-0.60	-1.07	-1.67*
	標準偏差	0.88	0.85	0.86	0.80
	例数	68	68	67	64
プラセボ	平均値	2.94	-0.61	-0.89	-1.38
	標準偏差	0.80	0.81	0.93	0.76
	例数	72	72	66 ^{a)}	55

a) : 症例番号 420 は 8 日目の細隙灯顕微鏡検査未実施

*: 来院日毎の対応のない t 検定によるネパフェナク各群とプラセボ群の比較 $p < 0.05$ (反復測定分散分析)

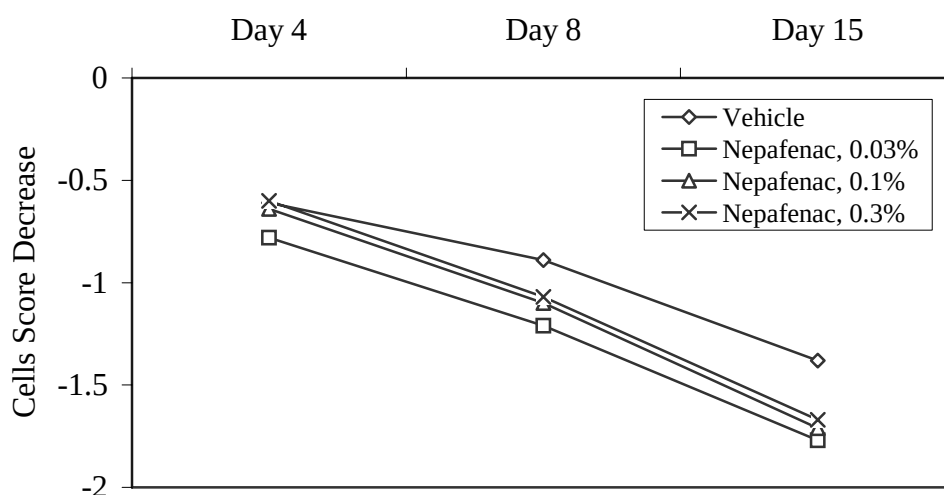


図 2.7.6.2.1-2 セルスコアの変化量 (ITT)

2) フレアスコアの変化量

フレアスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.2.1-6及び図 2.7.6.2.1-3に示す。ネパフェ

ナク各群の変化量の平均値は、全ての来院日でプラセボ群に比べて大きく減少し、有意な差が認められた。

表 2.7.6.2.1-6 フレアスコアの変化量 (ITT)

		ベース ライン	ベースラインからの変化量		
			術後 4 日目	術後 8 日目	術後 15 日目
ネパフェナク 0.03%	平均値	2.09	-0.93*	-1.29*	-1.65*
	標準偏差	0.37	0.65	0.67	0.57
	例数	70	69	68	66
ネパフェナク 0.1%	平均値	2.16	-1.09*	-1.43*	-1.71*
	標準偏差	0.37	0.54	0.58	0.49
	例数	70	69	68	66
ネパフェナク 0.3%	平均値	2.16	-1.03*	-1.36*	-1.67*
	標準偏差	0.37	0.77	0.73	0.62
	例数	68	68	67	64
プラセボ	平均値	2.10	-0.50	-0.77	-1.20
	標準偏差	0.34	0.80	0.89	0.68
	例数	72	72	66 ^{a)}	55

a) : 症例番号 420 は 8 日目の細隙灯顕微鏡検査未実施

* : 来院日毎の対応のない t 検定によるネパフェナク各群とプラセボ群の比較 $p < 0.05$ (反復測定分散分析)

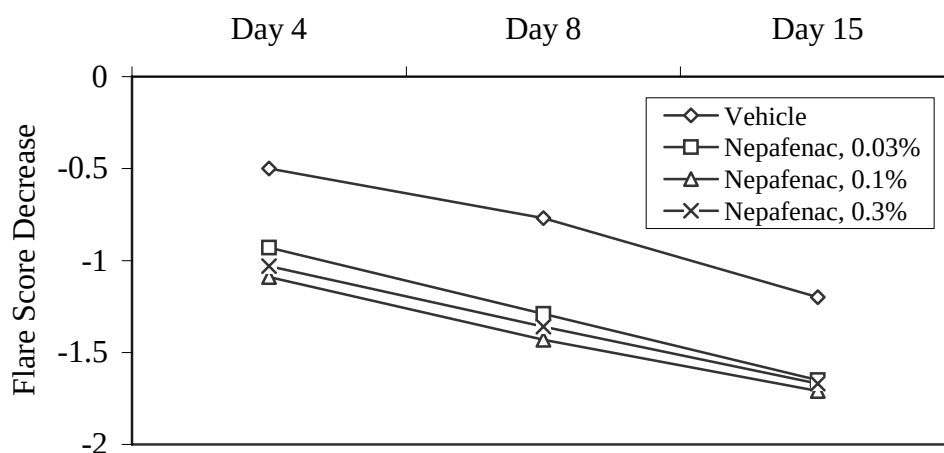


図 2.7.6.2.1-3 フレアスコアの変化量 (ITT)

3) 炎症スコアの変化量

炎症スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.2.1-7及び図 2.7.6.2.1-4に示す。ネパフェナク各群の変化量の平均値は、全ての来院日でプラセボ群に比べて大きく減少し、有意な差が認められた。

表 2.7.6.2.1-7 炎症スコアの変化量 (ITT)

		ベース ライン	ベースラインからの変化量		
			術後 4 日目	術後 8 日目	術後 15 日目
ネパフェナク 0.03%	平均値	4.99	-1.71*	-2.50*	-3.42*
	標準偏差	1.01	1.21	1.30	1.14
	例数値	70	69	68	66
ネパフェナク 0.1%	平均	5.03	-1.72*	-2.53*	-3.42*
	標準偏差	1.01	1.11	1.15	1.22
	例数	70	69	68	66
ネパフェナク 0.3%	平均値	5.10	-1.63*	-2.43*	-3.34*
	標準偏差	0.93	1.30	1.37	1.21
	例数	68	68	67	64
プラセボ	平均値	5.04	-1.11	-1.67	-2.58
	標準偏差	0.94	1.37	1.60	1.23
	例数	72	72	66 ^{a)}	55

a) : 症例番号 420 は 8 日目の細隙灯顕微鏡検査未実施

* : 来院日毎の対応のない t 検定によるネパフェナク各群とプラセボ群の比較 $p < 0.05$ (反復測定分散分析)

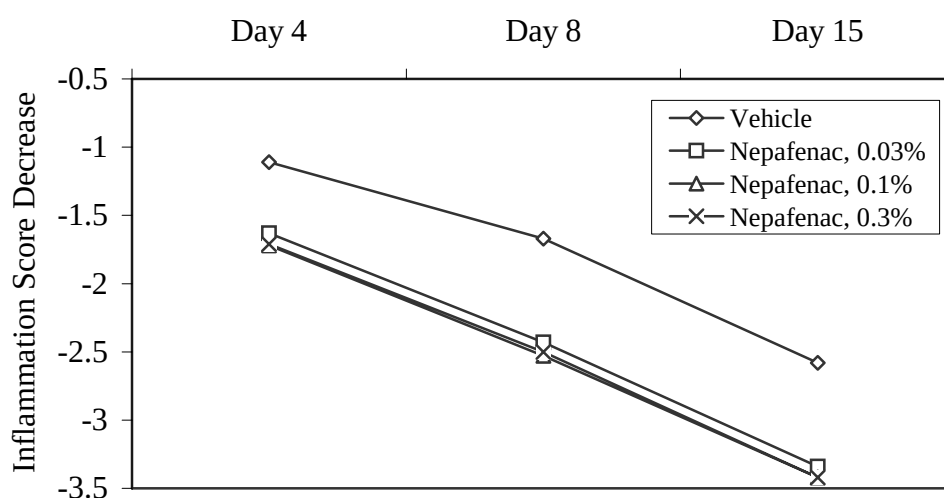


図 2.7.6.2.1-4 炎症スコアの変化量 (ITT)

4) 治癒率

治癒率を表 2.7.6.2.1-8に示す。ネパフェナク各群の治癒率はプラセボ群に比べて高かった。併合したネパフェナク群の治癒率はプラセボ群に比べて高く、有意な差が認められた。

表 2.7.6.2.1-8 治癒率 (ITT)

	合計	治癒率	
		例数	%
ネパフェナク 0.03%	70	24	34.3
ネパフェナク 0.1%	70	23	32.9
ネパフェナク 0.3%	68	18	26.5
プラセボ	72	13	18.1

Fisher の正確な検定 : $p=0.033$

(併合したネパフェナク群 (31.3% : 65/208)とプラセボ群 (18.1% : 13/72)の比較)

5) 無効率

無効率を表 2.7.6.2.1-9に示す。ネパフェナク各群の無効率はプラセボ群に比べて低かった。併合したネパフェナク群の無効率はプラセボ群に比べて低く、有意な差が認められた。

表 2.7.6.2.1-9 無効率 (ITT)

	合計	無効率	
		例数	%
ネパフェナク 0.03%	70	12	17.1
ネパフェナク 0.1%	70	8	11.4
ネパフェナク 0.3%	68	16	23.5
プラセボ	72	35	48.6

Fisher の正確な検定 : $p<0.0001$

(併合したネパフェナク群 (17.3% : 36/208)とプラセボ群 (48.6% : 35/72)の比較)

(4) 安全性

1) 有害事象

全ての有害事象を表 2.7.6.2.1-12に示す。組み入れられた白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術患者 280 例 (27 歳から 92 歳) が安全性評価対象となった。重篤な有害事象は、ネパフェナク 0.03% 群に 1 例、ネパフェナク 0.1% 群に 2 例、プラセボ群に 1 例認められたが、ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であり、その多くが治療又は無治療にて消失した。死亡例、治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象、重篤な有害事象による中止例はなかった。

発現率の高い有害事象は、ネパフェナク 0.03% 群 (N=70) で結膜充血 3 例 (4.3%) であり、その他の群では、ネパフェナク 0.1% 群で 7.1% (5/70)、ネパフェナク 0.3% 群で 11.8% (8/68)、プラセボ群で 9.7% (7/72) に認められた眼の異物感であった。

2) 因果関係を否定できない有害事象 (副作用)

因果関係を否定できない有害事象を表 2.7.6.2.1-12に示す。発現率の高い副作用は、ネパフェナク 0.03% 群で、結膜充血及び眼痛が各 2 例 (2.9%) であり、その他の群では、ネパフェナク 0.1% 群で 2.9% (2/70)、ネパフェナク 0.3% 群で 4.4% (3/68)、プラセボ群で 8.3% (6/72) に認められた眼の異物感であった。プラセボ群において認められた眼充血 1 例を除いて、いずれの副作用も治療又は無治療により消失した。

3) 死亡及びその他の重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.2.1-10に示す。4 例に重篤な有害事象が認められたが、いずれも治験薬との因果関係はなく、死亡例はなかった。ネパフェナク 0.1% 群に認められた中等度の細菌性関節炎、プラセボ群に認められた軽度の前房蓄膿以外は重度であったが、いずれも治療により消失し、重篤な有害事象による中止例はなかった。

表 2.7.6.2.1-10 重篤な有害事象

症例番号	投与群	有害事象名 (MedDRA Term)	転帰	治験薬との 因果関係	中止の有無
1614	ネパフェナク 0.1%	胃炎	治療により消失	関連なし	なし
		悪心	治療により消失	関連なし	なし
		嘔吐	治療により消失	関連なし	なし
1623	ネパフェナク 0.1%	細菌性関節炎	治療により消失	関連なし	なし
		腸閉塞	治療により消失	関連なし	なし
		体重減少	治療により消失	関連なし	なし
1653	ネパフェナク 0.03%	膝炎	治療により消失	関連なし	なし
423	プラセボ	前房蓄膿	治療により消失	関連なし	なし

4) その他の重要な有害事象 (有害事象による中止例)

有害事象による中止例を表 2.7.6.2.1-11に示す。有害事象による中止例は 9 例であった。のうち治験薬との因果関係を否定できない有害事象による中止例は 6 例で、ネパフェナク 0.1% 群で 1

例、プラセボ群で 5 例認められた。

表 2.7.6.2.1-11 有害事象による中止例

症例番号	投与群	有害事象名 (MedDRA Term)	転帰	治験薬との 因果関係	重篤性
104	プラセボ	眼痛	無治療にて消失	関連あり	重篤でない
		羞明	無治療にて消失	関連あり	重篤でない
703	プラセボ	角膜浮腫	治療により消失	関連あり	重篤でない
708	プラセボ	虹彩炎	治療により消失	関連あり	重篤でない
1401	ネパフェナク 0.03%	黄斑浮腫	治療しながらも症状持続	関連なし	重篤でない
		網膜出血	治療しながらも症状持続	関連なし	重篤でない
		視力低下	治療しながらも症状持続	関連なし	重篤でない
1707	ネパフェナク 0.3%	角膜浮腫	治療により消失	関連なし	重篤でない
801	ネパフェナク 0.1%	眼圧上昇	治療により消失	関連なし	重篤でない
1617	プラセボ	結膜浮腫	治療により消失	関連あり	重篤でない
		アレルギー性結膜炎	治療により消失	関連あり	重篤でない
1632	ネパフェナク 0.1%	アレルギー性結膜炎	治療により消失	関連あり	重篤でない
420	プラセボ	角膜浮腫	治療により消失	関連あり	重篤でない

5) 安全性に関する観察項目

視力、眼圧、眼底検査（網膜/ 黄斑/ 脈絡膜、視神経、乳頭蒼白、C/D 比）において、治験薬との因果関係を否定できない、臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。

(5) 結論

1) 有効性

- ・ ネパフェナク点眼液 0.03%、0.1%及び 0.3%は、白内障手術後の炎症の治療効果に関して、プラセボ点眼液より優れていることが示唆された。
 - セルスコアのベースラインからの変化量が大きく減少し、有意な差が認められた。
 - フレアスコアのベースラインからの変化量が大きく減少し、有意な差が認められた。
 - 炎症スコアのベースラインからの変化量が大きく減少し、有意な差が認められた。
- ・ ネパフェナク点眼液 0.03%、0.1%及び 0.3%は、プラセボ点眼液に比べて、白内障手術後の治癒率では高く、無効率では低かった。

2) 安全性

- ・ 有害事象及び眼科所見から、白内障摘出術施行患者におけるネパフェナク点眼液 0.03%、0.1%及び 0.3%、1日4回点眼の安全性及び忍容性が示された。
- ・ 多くの有害事象は重篤でなく、軽度又は中等度であり、治療の有無に関わらず消失し、治験を中止することなく終了した。死亡例及び治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象は認められなかった。また、重篤な有害事象による中止例はなかった。
- ・ 視力、眼圧、眼底検査（網膜/黄斑/脈絡膜、視神経、乳頭蒼白、C/D比）において、治験薬との因果関係を否定できない臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

表 2.7.6.2.1-12 有害事象一覧表（ネパフェナク 0.1%）（続き）

[illegible]

[illegible]

表 2.7.6.2.1-12 有害事象一覧表（ネパフェナク 0.3%）（続き）

	ネパフェナク 0.3% (N=68)															
	全ての有害事象								因果関係を否定できない有害事象							
有害事象	軽度		中等度		重度		計		軽度		中等度		重度		計	
Safety データセット：N=280																
有害事象発現症例数	19						19		8						8	
有害事象発現率 (%)	27.9						27.9		11.8						11.8	
有害事象発現件数	23						23		9						9	
有害事象項目	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
眼局所以外																
感染症および寄生虫症																
鼻咽頭炎																
細菌性関節炎																
前房蓄膿																
神経系障害																
浮動性めまい																
頭痛																
副鼻腔炎に伴う頭痛																
耳および迷路障害																
乗物酔い																
呼吸器、胸郭および縦隔障害																
咳嗽																
アレルギー性鼻炎	1	1.5					1	1.5								
胃腸障害																
消化不良																
歯の脱落																
膵炎																
悪心																
嘔吐																
腸閉塞																
胃炎																
上腹部痛																
皮膚および皮下組織障害																
皮膚弛緩症	1	1.5					1	1.5	1	1.5					1	1.5
発疹																
筋骨格系および結合組織障害																
四肢痛																
先天性、家族性および遺伝性障害																
角膜ジストロフィー	1	1.5					1	1.5								

[illegible]

表 2.7.6.2.1-12 有害事象一覧表（プラセボ）

	プラセボ(N=72)															
	全ての有害事象								因果関係を否定できない有害事象							
有害事象	軽度		中等度		重度		計		軽度		中等度		重度		計	
Safety データセット：N=280																
有害事象発現症例数	28		6				31		12		6				15	
有害事象発現率 (%)	38.9		8.3				43.1		16.7		8.3				20.8	
有害事象発現件数	43		11				54		20		11				31	
有害事象項目	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
眼局所																
結膜充血	4	5.6					4	5.6	3	4.2					3	4.2
眼の異物感	7	9.7					7	9.7	6	8.3					6	8.3
眼そう痒症	3	4.2					3	4.2								
角膜線条	4	5.6					4	5.6								
眼痛	1	1.4	2	2.8			3	4.2			2	2.8			2	2.8
霧視																
結膜浮腫	2	2.8					2	2.8	1	1.4					1	1.4
角膜浮腫			2	2.8			2	2.8			2	2.8			2	2.8
視力低下																
流涙増加	2	2.8					2	2.8	1	1.4					1	1.4
虹彩炎			1	1.4			1	1.4			1	1.4			1	1.4
眼充血	3	4.2					3	4.2	3	4.2					3	4.2
網膜血管閉塞																
網膜出血																
黄斑浮腫																
硝子体浮遊物	2	2.8					2	2.8								
眼部不快感	1	1.4	1	1.4			2	2.8			1	1.4			1	1.4
アレルギー性結膜炎	1	1.4					1	1.4	1	1.4					1	1.4
視覚障害																
眼瞼縁痂皮																
眼脂																
眼瞼痙攣																
羞明	2	2.8	2	2.8			4	5.6			2	2.8			2	2.8
乾性角結膜炎																
眼部腫脹																
角膜障害																
眼の異常感																
眼乾燥	2	2.8					2	2.8	1	1.4					1	1.4
結膜炎	2	2.8					2	2.8	2	2.8					2	2.8
硝子体剥離	1	1.4					1	1.4								
眼球浮腫	1	1.4					1	1.4								
眼刺激	1	1.4					1	1.4	1	1.4					1	1.4
角膜浸潤	1	1.4					1	1.4	1	1.4					1	1.4
瞼板腺炎			1	1.4			1	1.4			1	1.4			1	1.4

[illegible]

[illegible]

2.7.6.2.2 申請する適応症に関する比較対照試験（プラセボ対照）・・・・・・5.3.5.1.2 (C-09*)

第Ⅱ相試験

白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術の施行患者（外国人）を対象としたネパフェナク点眼液 0.003%、0.01%、0.03%及び 0.1%のプラセボ点眼液との有効性及び安全性比較試験（治験 No.C-09* ）

ネパフェナク点眼液 0.003%、0.01%、0.03%及び 0.1%の白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術の術後炎症に対する有効性及び安全性について、プラセボ点眼液を対照に検討した。試験の概略及び試験スケジュールを表 2.7.6.2.2-1及び表 2.7.6.2.2-2に示す。

表 2.7.6.2.2-1 C-09* 試験の概略

項 目	内 容
治験の目的	白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術の術後炎症に対するネパフェナク点眼液 0.003%、0.01%、0.03%及び 0.1%の有効性及び安全性をプラセボ点眼液と比較検討する。
治験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重遮蔽、並行群間比較
対 象	白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術施行患者
選択基準	(1)年齢 18 歳を超える白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術（眼内レンズの毛様体溝又は水晶体嚢固定）施行予定患者。人種及び性別を問わない。 (2)検眼鏡（直像及び倒像）による眼底所見が正常（C/D 比 0.8 未満）、又は軽度の非増殖糖尿病網膜症（孤立した微細動脈瘤、出血、綿花状白斑、網膜内細小血管異常を認めるが、微小血管無灌流域を認めない）の患者 (3)術前の対象眼の眼圧が 24mmHg 以下の患者。眼圧が上昇傾向の場合、眼圧下降剤によってコントロールされた患者 (4)術後のベースラインの細隙灯顕微鏡検査でセル＋フレアスコアが 4 以上（フレアスコアは 2 以上）の患者 (5)妊娠可能な女性の場合、妊娠検査が陰性の患者 (6)患者本人又は適格な代諾者により同意が得られた患者
除外基準	(1)術中合併症（前房出血、後嚢破損、硝子体脱出、チン小帯断裂）を有する患者 (2)以前に対象眼に白内障摘出術、眼内レンズ挿入術が施行された患者、二次挿入又はレンズ置換された患者 (3)治験中に対象眼にコンタクトレンズを装用する患者 (4)治験参加を妨げる眼疾患又は全身疾患を有する又はその既往を有する患者 (5)片眼の視機能がない患者（矯正 logMAR 視力が 1.0 以上） (6)炎症性眼疾患、眼ヘルペス感染症、虹彩炎、ぶどう膜炎又はシェーグレン症候群を有する又はその既往を有する患者 (7)治験参加の 1 ヶ月以内に眼感染症を治療した患者 (8)未承認の眼内レンズを使用する患者 (9)保存剤、ステロイド剤、非ステロイド性抗炎症剤、麻酔薬、又は治験薬成分に対する既知のアレルギー、過敏症を有する患者又はその疑いがある患者 (10)治験中 14 日間に治験実施計画書に規定される眼圧下降剤及び抗生物質の眼局所投与以外の眼科用剤を使用する患者 (11)治験参加の 30 日以内及び治験中 14 日間にステロイド剤の眼局所、結膜下又は全身投与を行う患者 (12)治験参加の 14 日以内及び治験中 14 日間に抗炎症剤の眼局所投与を行う患者 (13)治験参加の 14 日以内及び治験中 14 日間に非ステロイド性抗炎症剤の全身投与を行う患者（アセトアミノフェンを除く）

表 2.7.6.2.2-1 C-09* 試験の概略（続き）

項 目	内 容
除外基準 （続き）	(14)適切な避妊方法を用いない女性、妊婦又は授乳婦 (15)選択基準(2)に規定される軽度の非増殖糖尿病網膜症より重度の患者 (16)治験参加の30日以内に他の治験に参加した患者 (17)非対象眼が本治験に組み入れられた患者
使用薬剤	被験薬：ネバフェナク点眼液 0.003%：ロット番号 LN-25* ネバフェナク点眼液 0.01%：ロット番号 LN-26* ネバフェナク点眼液 0.03%：ロット番号 LN-27* ネバフェナク点眼液 0.1%：ロット番号 LN-28* 対照薬：プラセボ点眼液：ロット番号 LN-24*
投与群及び 目標症例数	目標症例数：150 例 ・ネバフェナク 0.003%群：30 例 ・ネバフェナク 0.01%群：30 例 ・ネバフェナク 0.03%群：30 例 ・ネバフェナク 0.1%群：30 例 ・プラセボ群：30 例
用法・用量	対象眼に白内障手術の翌日から1回1滴、1日4回、14日間点眼した。
点眼期間	14 日間
観察時期	来院日を術前（スクリーニング）、ベースライン（術後1日目）、術後4、8及び15日目とし、検査・観察及び有害事象の評価を行った。
検査・観察項目	視力、眼圧、眼底検査、細隙灯顕微鏡検査、有害事象
評価項目	有効性： 主要評価項目： ・セルスコアの変化量 ・フレアスコアの変化量 ・炎症スコア（セルスコア＋フレアスコア）の変化量 副次評価項目： ・治癒率（術後のいずれかの来院日にセルスコア及びフレアスコアが0であった症例の割合） ・無効率（術後8日目又は15日目に炎症スコアがベースライン時と同程度等以上になった累積症例の割合） 安全性： 有害事象、視力、眼圧、眼底検査（網膜/ 黄斑/ 脈絡膜、視神経、乳頭蒼白、C/D 比）
データセット	Safety： 治験薬が投与された症例 ITT： 治験薬が投与された症例 PP： 治験薬投与後に少なくとも1回の検査が実施され、選択基準、除外基準を満たした症例
解析方法	主要評価項目については、反復測定分散分析、副次評価項目については、 χ^2 検定を用いた。
目標症例数の 設定根拠	標準偏差 1.0 と仮定し両側有意水準 5%で対応のない t 検定を用いた場合、各群 30 例であれば、80%の検出力で、ネバフェナク群とプラセボ群のセル又はフレアスコアの 0.75 ポイント以上の差を検出できる。
実施施設	米国、9 施設
治験実施期間	19 年 月 日～19 年 月 日
公表論文	なし

表 2.7.6.2.2-2 試験スケジュール

項 目	術前	術後			
	スクリーニング (-30~-1 日)	ベースライン (1 日目) (術後 22~34 時間後)	4 日目 (3~5 日)	8 日目 (7~9 日)	15 日目 (14~16 日)
患者背景	○				
妊娠検査 (妊娠可能な女性) ^{a)}	○				○
同意の取得	○				
治験薬処方		○ ^{b)}	○	○	
細隙灯顕微鏡検査		○	○	○	○
眼底検査 ^{a)}	○				○
眼圧	○	○	○	○	○
logMAR 視力 (ETDRS)	○	○	○	○	○
有害事象			○	○	○
終了時調査表 ^{a)}					○

a) : 中止時又は完了時は実施

b) : ベースラインの炎症を評価後、治験薬処方

(1) 症例の内訳

症例の内訳を図 2.7.6.2.2-1、除外症例の内訳を表 2.7.6.2.2-3に示す。197 例が本治験に無作為に組み入れられた。197 例は、すべて治験薬が投与され、Safety及びITTデータセットとなった。このうち、選択除外基準不適合、データ欠測、治験実施計画書逸脱の合計 28 例が、PPデータセットから除外された。

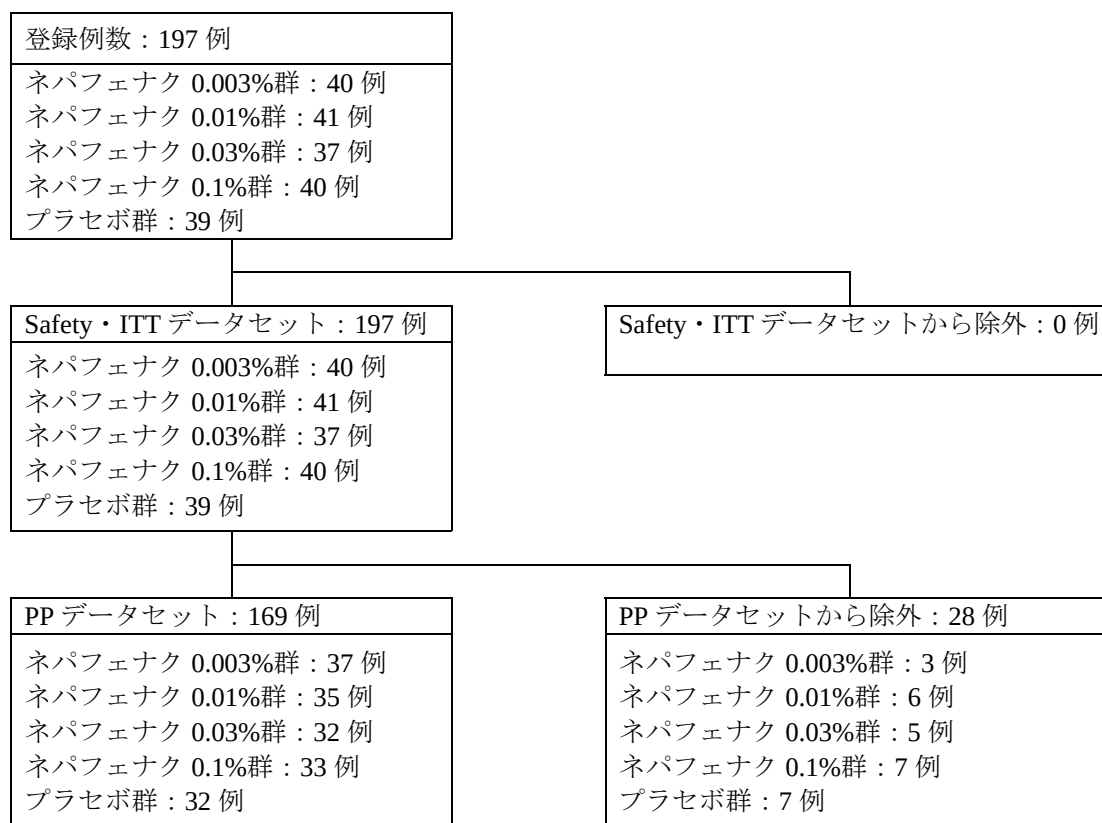


図 2.7.6.2.2-1 症例の内訳

表 2.7.6.2.2-3 除外症例の内訳

除外理由	ネパフェナク				プラセボ群	合計
	0.003%群	0.01%群	0.03%群	0.1%群		
PP データセットから除外						
選択除外基準不適合	2	5	4	5	6	22
データ欠測	0	1	1	1	1	4
治験実施計画書逸脱	1	0	0	1	0	2

(2) 患者背景

ITTデータセットの患者背景を表 2.7.6.2.2-4に示す。年齢区分及び性別について群間に有意な差が認められたが、他の項目では群間に偏りはなかった。

表 2.7.6.2.2-4 患者背景 (ITT)

背景因子	ネパフェナク				プラセボ	合計	p 値
	0.003%	0.01%	0.03%	0.1%			
症例数	40 例	41 例	37 例	40 例	39 例	197 例	
年齢(歳)：平均値	67.70	69.39	71.38	69.13	72.28	69.94	0.159 ^{a)}
標準偏差	10.36	8.97	7.83	10.05	6.73	8.98	
最小値	36	41	40	44	57	36	
最大値	85	82	88	88	84	88	
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数	
年齢：18～64 歳	15 (37.50)	6 (14.63)	3 (8.11)	11 (27.50)	8 (20.51)	43	0.018 ^{b)}
65 歳以上	25 (62.50)	35 (85.37)	34 (91.89)	29 (72.50)	31 (79.49)	154	
性別：男性	16 (40.00)	11 (26.83)	10 (27.03)	22 (55.00)	18 (46.15)	77	0.042 ^{b)}
女性	24 (60.00)	30 (73.17)	27 (72.97)	18 (45.00)	21 (53.85)	120	
人種：白人	32 (80.00)	30 (73.17)	28 (75.68)	31 (77.50)	30 (76.92)	151	0.933 ^{b)}
黒人	4 (10.00)	7 (17.07)	6 (16.22)	4 (10.00)	6 (15.38)	27	
アジア人	1 (2.50)	2 (4.88)	0 (0.00)	3 (7.50)	1 (2.56)	7	
その他	3 (7.50)	2 (4.88)	3 (8.11)	2 (5.00)	2 (5.13)	12	
虹彩の色：ブラウン	15 (37.50)	24 (60.00)	20 (54.05)	22 (56.41)	19 (48.72)	100	0.400 ^{b)}
ヘーゼル	1 (2.50)	3 (7.50)	5 (13.51)	4 (10.26)	5 (12.82)	18	
グリーン	3 (7.50)	0 (0.00)	3 (8.11)	1 (2.56)	2 (5.13)	9	
ブルー	20 (50.00)	13 (32.50)	8 (21.62)	12 (30.77)	12 (30.77)	65	
グレー	1 (2.50)	0 (0.00)	1 (2.70)	0 (0.00)	1 (2.56)	3	

a)：対応のない t-検定

b)： χ^2 検定

(3) 有効性

1) セルスコアの変化量

セルスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.2.2-5及び図 2.7.6.2.2-2に示す。術後 15 日目における変化量の平均値では、ネパフェナク各群はプラセボ群に比べて大きく減少し、有意な差が認められた。また、術後 8 日目において、ネパフェナク 0.03%及び 0.1%群はプラセボ群に比べて大きく減少し、有意な差が認められた。

表 2.7.6.2.2-5 セルスコアの変化量 (ITT)

		ベースライン	ベースラインからの変化量		
			術後 4 日目	術後 8 日目	術後 15 日目
ネパフェナク 0.003%	平均値	2.73	-0.48	-0.95	-1.45*
	標準偏差	0.72	0.91	0.90	1.13
	例数	40	40	40	40
ネパフェナク 0.01%	平均値	2.90	-0.53	-0.78	-1.45*
	標準偏差	0.78	0.93	1.00	1.15
	例数	40	40	40	40
ネパフェナク 0.03%	平均値	2.84	-0.46	-0.97*	-1.43*
	標準偏差	0.80	0.90	1.14	1.12
	例数	37	37	37	37
ネパフェナク 0.1%	平均値	2.75	-0.23	-0.97*	-1.35*
	標準偏差	0.84	0.58	0.81	0.77
	例数	40	39	39	40
プラセボ	平均値	2.95	-0.33	-0.54	-0.62
	標準偏差	0.76	0.87	1.00	0.96
	例数	39	39	39	39

* : $p < 0.05$ (反復測定分散分析 来院日毎の対応のない t 検定によるネパフェナク各群とプラセボ群の比較)

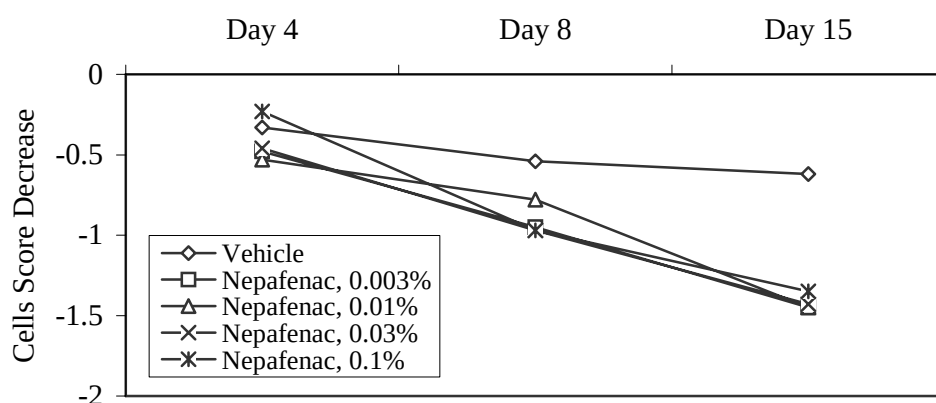


図 2.7.6.2.2-2 セルスコアの変化量 (ITT)

2) フレアスコアの変化量

フレアスコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.2.2-6及び図 2.7.6.2.2-3に示す。術後 8 日

目及び 15 日目における変化量の平均値では、ネパフェナク各群はプラセボ群に比べて大きく減少し、有意な差が認められた。また、術後 4 日目において、ネパフェナク 0.01%及び 0.03%群はプラセボ群に比べて大きく減少し、有意な差が認められた。

表 2.7.6.2.2-6 フレアスコアの変化量 (ITT)

		ベースライン	ベースラインからの変化量		
			術後 4 日目	術後 8 日目	術後 15 日目
ネパフェナク 0.003%	平均値	2.23	-0.60	-1.28*	-1.53*
	標準偏差	0.42	0.63	0.88	0.85
	例数	40	40	40	40
ネパフェナク 0.01%	平均値	2.33	-0.72*	-1.25*	-1.55*
	標準偏差	0.53	0.76	0.78	0.90
	例数	40	39	40	40
ネパフェナク 0.03%	平均値	2.35	-0.70*	-1.35*	-1.59*
	標準偏差	0.63	0.66	0.72	0.64
	例数	37	37	37	37
ネパフェナク 0.1%	平均値	2.28	-0.67	-1.28*	-1.68*
	標準偏差	0.55	0.66	0.86	0.66
	例数	40	39	39	40
プラセボ	平均値	2.28	-0.33	-0.54	-0.56
	標準偏差	0.51	0.70	1.14	1.10
	例数	39	39	39	39

* : $p < 0.05$ (反復測定分散分析 来院日毎の対応のない t 検定によるネパフェナク各群とプラセボ群の比較)

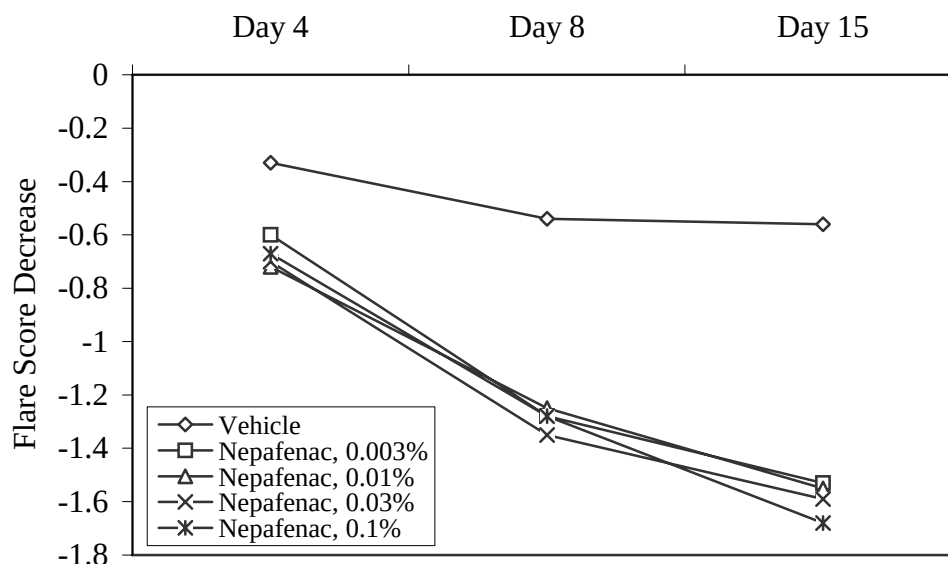


図 2.7.6.2.2-3 フレアスコアの変化量 (ITT)

3) 炎症スコアの変化量

炎症スコアのベースラインからの変化量を表 2.7.6.2.2-7及び図 2.7.6.2.2-4に示す。術後 8 日目及び 15 日目における変化量の平均値では、ネパフェナク各群はプラセボ群に比べて大きく減少し、

有意な差が認められた。

表 2.7.6.2.2-7 炎症スコアの変化量 (ITT)

		ベースライン	ベースラインからの変化量		
			術後 4 日目	術後 8 日目	術後 15 日目
ネパフェナク 0.003%	平均値	4.95	-1.08	-2.23*	-2.98*
	標準偏差	1.04	1.33	1.51	1.83
	例数	40	40	40	40
ネパフェナク 0.01%	平均値	5.23	-1.26	-2.03*	-3.00*
	標準偏差	1.19	1.46	1.49	1.84
	例数	40	39	40	40
ネパフェナク 0.03%	平均値	5.19	-1.16	-2.32*	-3.03*
	標準偏差	1.24	1.32	1.70	1.57
	例数	37	37	37	37
ネパフェナク 0.1%	平均値	5.03	-0.90	-2.26*	-3.03*
	標準偏差	1.31	0.94	1.43	1.25
	例数	40	39	39	40
プラセボ	平均値	5.23	-0.67	-1.08	-1.18
	標準偏差	1.11	1.38	1.91	1.83
	例数	39	39	39	39

* : $p < 0.05$ (反復測定分散分析 来院日毎の対応のない t 検定によるネパフェナク各群とプラセボ群の比較)

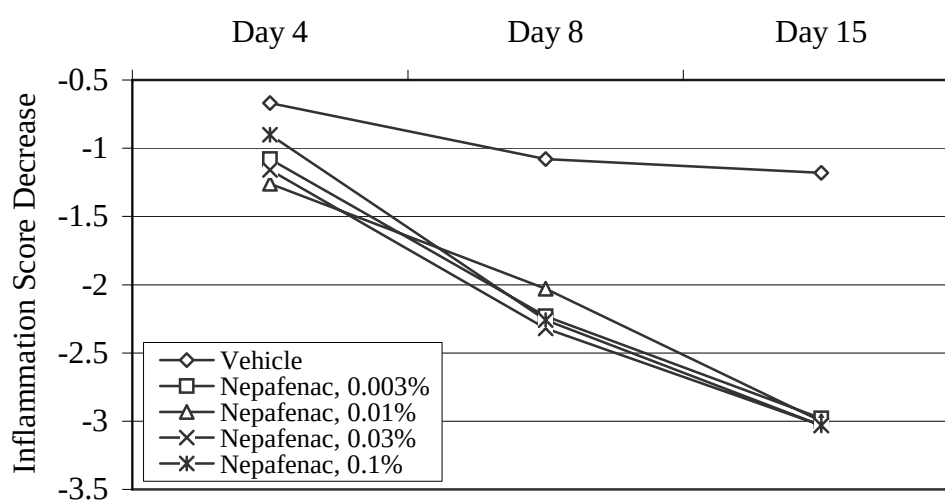


図 2.7.6.2.2-4 炎症スコアの変化量 (ITT)

4) 治癒率

治癒率を表 2.7.6.2.2-8に示す。ネパフェナク各群の治癒率は、プラセボ群に比べて高かった。併合したネパフェナク群 (0.003%、0.01%、0.03%、0.1%) の治癒率はプラセボ群より高く、有意な差が認められた。

表 2.7.6.2.2-8 治癒率 (ITT)

	合計	治癒率	
		例数	%
ネパフェナク 0.003%	40	11	27.5
ネパフェナク 0.01%	40	7	17.5
ネパフェナク 0.03%	37	12	32.4
ネパフェナク 0.1%	40	6	15.0
プラセボ	39	3	7.7

Fisher の正確な検定 $p=0.0420$

(併合したネパフェナク群 (22.9% : 36/157)とプラセボ群 (7.7% : 3/39)の比較)

5) 無効率

無効率を 表 2.7.6.2.2-9に示す。ネパフェナク各群の無効率は、プラセボ群に比べて低かった。併合したネパフェナク群 (0.003%、0.01%、0.03%、0.1%) の無効率はプラセボ群より低く、有意な差が認められた。

表 2.7.6.2.2-9 無効率 (ITT)

	合計	無効率	
		例数	%
ネパフェナク 0.003%	40	4	10.0
ネパフェナク 0.01%	40	4	10.0
ネパフェナク 0.03%	37	3	8.1
ネパフェナク 0.1%	40	4	10.0
プラセボ	39	14	35.9

Fisher の正確な検定 $p=0.0001$

(併合したネパフェナク群 (9.6% : 15/157)とプラセボ群 (35.9% : 14/39)の比較)

(4) 安全性

1) 有害事象

全ての有害事象を表 2.7.6.2.2-12に示す。197 例をSafetyデータセットに組み入れた。

有害事象の発現率は低頻度で、重篤な有害事象は、プラセボ群においてブドウ膜炎 1 例が認められたが、ほとんどの有害事象が重篤でなく、軽度で、その多くが治療又は無治療にて消失し、中止には至らなかった。死亡例又は治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象はなかった。ネパフェナクの濃度に依存して増加する、臨床的に問題となる有害事象はなかった。

ネパフェナク 0.003%群 (N=40) で発現率の高い有害事象は、頭痛 3 例 (7.5%)、眼そう痒症 2 例 (5.0%)、眼痛 2 例 (5.0%) であった。ネパフェナク 0.01%群 (N=41) で認められた有害事象は、眼そう痒症、眼の異物感、視力低下、霧視及び着色尿が各 1 例 (2.4%) であった。ネパフェナク 0.03%群 (N=37) で発現率の高い有害事象は、流涙増加 3 例 (8.1%)、硝子体剥離 2 例 (5.4%)、副鼻腔炎 2 例 (5.4%)、眼圧上昇 2 例 (5.4%) であった。ネパフェナク 0.1%群 (N=40) で発現率の高い有害事象は、眼圧上昇 3 例 (7.5%)、眼の異常感 2 例 (5.0%) であった。プラセボ群 (N=39) で発現率の高い有害事象は、眼の異物感 4 例 (10.3%)、羞明 4 例 (10.3%)、眼痛 3 例 (7.7%)、眼充血 3 例 (7.7%) であった。

2) 因果関係を否定できない有害事象 (副作用)

因果関係を否定できない有害事象を表 2.7.6.2.2-12に示す。ネパフェナク 0.003%群において副作用は、眼痛、眼の異物感及び眼刺激が各 1 例 (2.5%) であった。ネパフェナク 0.01%群において副作用は、着色尿 1 例 (2.4%) であった。ネパフェナク 0.03%群において副作用は、眼脂及び流涙増加が各 1 例 (2.7%) であった。ネパフェナク 0.1%群において副作用は、流涙増加、虹彩炎及び眼瞼縁痂皮が各 1 例 (2.5%) であった。プラセボ群において副作用は、眼痛、虹彩炎及び羞明が各 2 例 (5.1%)、眼の異物感、眼刺激及び眼充血が各 1 例 (2.6%) であった。

3) 死亡及びその他の重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.2.2-10に示す。ネパフェナク各群において重篤な有害事象はなかった。プラセボ群の 1 例に治験薬との因果関係を否定できる重篤な有害事象 (ブドウ膜炎) が認められた。本事象の程度は重度であったが、治療により消失した。死亡例はなかった。

表 2.7.6.2.2-10 重篤な有害事象

症例番号	投与群	有害事象名 (MedDRA Term)	転帰	治験薬との 因果関係	中止の有無
927	プラセボ	ブドウ膜炎	治療により消失	関連なし	あり

4) その他の重要な有害事象 (有害事象による中止例)

有害事象による中止例を表 2.7.6.2.2-11に示す。有害事象による中止例は、ネパフェナク各群ではなかったが、プラセボ群で 2 例あった。プラセボ群の有害事象による中止例は、眼痛及び眼

充血による 1 例、流涙増加、眼充血及びブドウ膜炎による 1 例であった。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6.2.2-11 有害事象による中止例

症例番号	投与群	有害事象名 (MedDRA Term)	転帰	治験薬との 因果関係	重篤性
210	プラセボ	眼痛	無治療にて消失	関連なし	重篤でない
		眼充血	無治療にて消失	関連なし	重篤でない
927	プラセボ	流涙増加	無治療にて消失	関連なし	重篤でない
		眼充血	無治療にて消失	関連なし	重篤でない
		ブドウ膜炎	治療により消失	関連なし	重篤

5) 安全性に関する観察項目

視力、眼圧、眼底検査（網膜/ 黄斑/ 脈絡膜、視神経、乳頭蒼白、C/D 比）に関して、因果関係を否定できない、臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。治験薬との因果関係を否定された、臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められたが、いずれも軽度で、ほとんどが無治療にて消失し、中止には至らなかった。

(5) 結論

1) 有効性

- ・ ネパフェナク点眼液 0.003%、0.01%、0.03%及び 0.1%は、白内障手術後の炎症の治療効果に関して、プラセボ点眼液より優れていることが示唆された。
 - セルスコアのベースラインからの変化量が大きく減少し、有意な差が認められた。
 - フレアスコアのベースラインからの変化量が大きく減少し、有意な差が認められた。
 - 炎症スコアのベースラインからの変化量が大きく減少し、有意な差が認められた。
- ・ ネパフェナク点眼液 0.003%、0.01%、0.03%及び 0.1%は、プラセボ点眼液に比べて、白内障手術後における治癒率は高く、無効率は低かった。

2) 安全性

- ・ ネパフェナク点眼液 0.003%、0.01%、0.03%及び 0.1%の 1 日 4 回点眼の白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術を施行した患者に対する安全性と忍容性が示唆された。
- ・ 有害事象の発現率は低頻度で、ほとんどの有害事象が重篤でなく、軽度であり、治療又は無治療にて消失し、中止に至らなかった。ネパフェナク 0.003%、0.01%、0.03%及び 0.1%のいずれの群も、死亡例又は治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象はなかった。
- ・ 視力、眼圧、散瞳眼底検査（網膜/ 黄斑/ 脈絡膜、視神経、乳頭蒼白、C/D 比）に関して、因果関係を否定できない、臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

	ネパフェナク 0.03% （N=37）															
	全ての有害事象								因果関係を否定できない有害事象							
有害事象	軽度		中等度		重度		計		軽度		中等度		重度		計	
Safety データセット：N=197																
有害事象発現症例数	11		3		1		13		2						2	
有害事象発現率（％）	29.7		8.1		2.7		35.1		5.4						5.4	
有害事象発現件数	16		3		2		21		2						2	
有害事象項目	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
免疫系障害																
季節性アレルギー																
神経系障害																
頭痛																
呼吸器、胸郭および縦隔障害																
咽喉頭疼痛																
皮膚および皮下組織障害																
全身性そう痒症																
発疹																
筋骨格系および結合組織障害																
背部痛			1	2.7			1	2.7								
腎および尿路障害																
着色尿																
全身障害および投与局所状態																
発熱																
臨床検査																
眼圧上昇	2	5.4					2	5.4								
傷害、中毒および処置合併症																
角膜擦過傷																
外科および内科処置																
白内障手術					1	2.7	1	2.7								

表 2.7.6.2.2-12 有害事象一覧表（ネパフェナク 0.1%）

	ネパフェナク 0.1% (N=40)															
	全ての有害事象								因果関係を否定できない有害事象							
有害事象	軽度		中等度		重度		計		軽度		中等度		重度		計	
Safety データセット : N=197																
有害事象発現症例数	11		2				12		1		1				2	
有害事象発現率 (%)	27.5		5.0				30.0		2.5		2.5				5.0	
有害事象発現件数	12		4				16		2		1				3	
有害事象項目	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
眼局所																
眼そう痒症	1	2.5					1	2.5								
眼痛																
眼の異物感																
眼脂																
眼刺激																
視覚障害																
眼精疲労																
視力低下	1	2.5					1	2.5								
霧視																
流涙増加	1	2.5					1	2.5	1	2.5					1	2.5
硝子体剥離	1	2.5					1	2.5								
結膜充血																
硝子体浮遊物																
網膜末梢血管拡張																
黄斑浮腫																
眼瞼そう痒症																
角膜浮腫																
白内障																
眼の異常感	2	5.0					2	5.0								
虹彩炎			1	2.5			1	2.5			1	2.5			1	2.5
眼瞼縁痂皮	1	2.5					1	2.5	1	2.5					1	2.5
点状角膜炎	1	2.5					1	2.5								
羞明																
眼充血																
眼瞼下垂																
眼瞼浮腫																
糖尿病性網膜症																
角膜線条																
硝子体障害																
瞳孔障害																
ブドウ膜炎																
眼局所以外																
感染症および寄生虫症																
副鼻腔炎																
上気道感染																
鼻咽頭炎			1	2.5			1	2.5								

表 2.7.6.2.2-12 有害事象一覧表（ネパフェナク 0.1%）（続き）

[illegible]

表 2.7.6.2.2-12 有害事象一覧表（プラセボ）

	プラセボ (N=39)															
	全ての有害事象								因果関係を否定できない有害事象							
有害事象	軽度		中等度		重度		計		軽度		中等度		重度		計	
Safety データセット : N=197																
有害事象発現症例数	18		6		1		21		4		1				5	
有害事象発現率 (%)	46.2		15.4		2.6		53.8		10.3		2.6				12.8	
有害事象発現件数	27		12		1		40		7		2				9	
有害事象項目	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
眼局所																
眼そう痒症	1	2.6					1	2.6								
眼痛	1	2.6	2	5.1			3	7.7	1	2.6	1	2.6			2	5.1
眼の異物感	4	10.3					4	10.3	1	2.6					1	2.6
眼脂																
眼刺激	1	2.6					1	2.6	1	2.6					1	2.6
視覚障害																
眼精疲労																
視力低下	2	5.1					2	5.1								
霧視	1	2.6					1	2.6								
流涙増加	1	2.6	1	2.6			2	5.1								
硝子体剥離																
結膜充血			1	2.6			1	2.6								
硝子体浮遊物																
網膜末梢血管拡張																
黄斑浮腫																
眼瞼そう痒症																
角膜浮腫																
白内障																
眼の異常感																
虹彩炎	2	5.1					2	5.1	2	5.1					2	5.1
眼瞼縁痂皮	1	2.6					1	2.6								
点状角膜炎																
羞明	2	5.1	2	5.1			4	10.3	1	2.6	1	2.6			2	5.1
眼充血	1	2.6	2	5.1			3	7.7	1	2.6					1	2.6
眼瞼下垂	1	2.6					1	2.6								
眼瞼浮腫	1	2.6					1	2.6								
糖尿病性網膜症	1	2.6					1	2.6								
角膜線条	1	2.6					1	2.6								
硝子体障害			1	2.6			1	2.6								
瞳孔障害			1	2.6			1	2.6								
ブドウ膜炎					1	2.6	1	2.6								
眼局所以外																
感染症および寄生虫症																
副鼻腔炎																
上気道感染																
鼻咽頭炎	1	2.6					1	2.6								

[illegible]

2.7.6.2.3 申請する適応症に関する比較対照試験（プラセボ対照）・・・・・・5.3.5.1.3 (C-10*)

第Ⅱ/Ⅲ相試験

白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術の施行予定患者（外国人）を対象としたネパフェナク点眼液 0.1%（1 日 1 回、2 回又は 3 回点眼）のプラセボ点眼液との有効性及び安全性比較試験（治験 No.C-10* ）

ネパフェナク点眼液 0.1%（1 日 1 回、2 回又は 3 回点眼）の白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術の術後炎症に対する有効性及び安全性について、プラセボ点眼液を対照に検討した。試験の概略及び試験スケジュールを表 2.7.6.2.3-1及び表 2.7.6.2.3-2に示す。

表 2.7.6.2.3-1 C-10* 試験の概略

項 目	内 容
治験の目的	白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術の前日、手術日及び術後 14 日間にネパフェナク点眼液 0.1%を継続投与し、術後の炎症に対する有効性及び安全性を検討する。
治験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重遮蔽、並行群間比較
対 象	白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術施行予定患者
選択基準	(1)年齢 18 歳以上、人種及び性別は問わない。 (2)白内障患者 (3)白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術施行予定患者 (4)治験内容を理解し、治験参加の同意が本人の意思により文書にて得られた患者 (5)妊娠可能な女性の場合、授乳婦ではない、スクリーニング時の妊娠検査が陰性で、治験中の妊娠検査の実施及び適切な避妊に同意している患者
除外基準	(1)Goldmann 圧平眼圧計による眼圧測定の信頼性に影響を及ぼす眼の異常所見を有する患者 (2)白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術施行時に他の内眼手術（線維柱帯形成術、角膜移植等）を予定している患者（乱視矯正のための角膜切開は可） (3)術前の 7 日以内に非ステロイド性抗炎症剤の眼局所又は全身投与を行った患者（低用量アスピリン製剤（81mg/日）の使用は認める） (4)術後 14 日目の来院日までに非対象眼の白内障手術を予定している患者 (5)術前の 14 日以内にステロイド剤の眼局所又は全身投与を行った患者 (6)対象眼に緑内障又は脆弱なチン小帯を伴う水晶体落屑症候群を有する患者 (7)対象眼に外傷歴を有する患者（内眼手術歴及び外傷性白内障） (8)対象眼に慢性又は再発性の炎症性眼疾患歴（虹彩炎、強膜炎、ぶどう膜炎、虹彩毛様体炎、虹彩ルペオオーシス等）を有する患者 (9)術前（スクリーニング時）の細隙灯顕微鏡検査で対象眼に炎症又は眼痛を有する患者（セル又はフレアのスコアが 0 を超えるか、又は眼痛スコアが 1 を超える） (10)対象眼に増殖糖尿病網膜症を有する患者 (11)コントロール不良の糖尿病を有する患者 (12)先天性の眼の奇形（無虹彩、先天性白内障等）を有する患者 (13)対象眼に虹彩萎縮を有する患者 (14)非対象眼に視機能障害を有する患者 (15)未承認の眼内レンズを使用する患者 (16)術前の 30 日以内に他の治験に参加した患者 (17)妊婦、授乳婦又は適切な避妊方法を用いない女性 (18)非ステロイド性抗炎症剤又は治験薬成分に対する既知のアレルギー、過敏症を有する患者又はその疑いがある患者

表 2.7.6.2.3-1 C-10* 試験の概略（続き）

項 目	内 容
除外基準 （続き）	(19)出血傾向を有する患者又は出血時間を延長させる可能性のある薬剤を投与している患者 (20)非対象眼が本治験に組み入れられた患者 (21)術前の4日間及び治験中にプロスタグランジン系緑内障治療薬を使用した患者 (22)非ステロイド性抗炎症剤の眼局所投与で合併症の悪化が予測される患者
使用薬剤	被験薬：ネバフェナク点眼液 0.1%：ロット番号 LN-29*、LN-30* 対照薬：プラセボ点眼液：ロット番号 LN-31*
投与群及び 目標症例数	目標症例数：192 例 ・ネバフェナク 0.1% 1日1回群：48 例 ・ネバフェナク 0.1% 1日2回群：48 例 ・ネバフェナク 0.1% 1日3回群：48 例 ・プラセボ群：48 例（1日1回群：16 例、1日2回群：16 例 1日3回群：16 例）
用法・用量	1回1滴、1日1回、2回又は3回、手術前日から術後14日まで対象眼に点眼した。さらに手術日は、手術の30分～2時間前に追加点眼（1滴）した。
点眼期間	16日間
観察時期	来院日を術前（ベースライン）、手術日（0日目）、術後1、3、7及び14日目とし、検査・観察及び有害事象の評価を行う。
検査・観察項目	矯正 logMAR 視力、眼圧、眼底検査、細隙灯顕微鏡検査、眼痛、有害事象
評価項目	有効性： 主要評価項目： ・無効率（術後のセルスコア又はフレアスコアが3以上、又は、眼痛スコアが4以上であった累積症例の割合） 副次評価項目： ・セルスコア ・フレアスコア ・炎症スコア（各来院日におけるセルスコア＋フレアスコア） ・重症率（各来院日におけるセルスコア＋フレアスコアが4以上であった症例の割合） ・各来院日における奏効率（各来院日においてセルスコアが1以下及びフレアスコアが0であった症例の割合） 探索的評価項目： ・各来院日における治癒率（各来院日においてセルスコア及びフレアスコアが0であった症例の割合） ・無痛率（各来院日の術後検査において眼痛スコアが0であった症例の割合） ・眼無痛率（全ての術後検査において眼痛スコアが0であった症例の割合） 安全性： 有害事象、矯正 logMAR 視力、眼圧、眼底検査（網膜/ 黄斑/ 脈絡膜、視神経）、細隙灯顕微鏡検査（結膜浮腫、球結膜充血、角膜浮腫）
データセット	Safety： 治験薬を投与された症例又は投与された可能性がある症例 ITT： 治験薬が投与され、白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術後に少なくとも1回来院した症例 PP： 治験薬が投与され、白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術が完了し、治験実施計画書の規定に遵守しかつ選択基準、除外基準を満たした症例

表 2.7.6.2.3-1 C-10* 試験の概略（続き）

項 目	内 容
解析方法	無効率については、ネパフェナクの各群とプラセボ群を Fisher の正確な検定を用いて比較した。セルスコア、フレアスコア、炎症スコアについては反復測定分散分析を、各来院日における無効率、重症率及び奏効率についてはロジスティック回帰分析を用いた。探索的評価項目である治癒率、無痛率及び眼無痛率については、計画されていた解析と類似の検定を行った。
目標症例数の設定根拠	ネパフェナク群の無効率を 32.6%、プラセボ群の無効率を 63%と仮定した場合、各群 48 例であれば、80%の検出力で群間差が検出される。
実施施設	米国、10 施設
治験実施期間	20 年 月 日～20 年 月 日
公表論文	W Andrew Maxwell, Harvey J Reiser, Robert H Stewart, H Dwight Cavanagh, Thomas R Walters, Dana P Sager, et al. Nepafenac dosing frequency for ocular pain and inflammation associated with cataract surgery. Journal of ocular pharmacology and therapeutics. 2008;24(6):593-9.

表 2.7.6.2.3-2 試験スケジュール

項 目	術前		手術日 (0 日)	術後			
	(-6 週～-1 日)	-1 日目		1 日目 (24±8 時間)	3 日目 (2～4 日)	7 日目 (5～9 日)	14 日目 中止時 ^{d)} (13～19 日)
同意の取得	○						
患者背景	○						
矯正 logMAR 視力	○ ^{a)}			○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{a)}
眼圧	○ ^{a)}			○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{a)}
細隙灯顕微鏡検査	○ ^{a)}			○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{a)}
眼痛評価	○ ^{a)}			○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{a)}
眼底検査	○ ^{a)}						○ ^{a)}
併用薬の調査	○						
合併症の調査	○						
妊娠検査 ^{c)}	○						○
治験薬点眼開始		○					
合併症/ 併用薬変更の調査			○	○	○	○	○
手術時データの記録			○				
手術用薬の記録			○				
手術用薬変更の調査				○	○	○	○
有害事象			○	○	○	○	○
終了時調査表							○

a) : 両眼

b) : 対象眼

c) : 妊娠可能な女性のみ実施

d) : 1, 3, 7, 14 日目に中止、終了又は予定外来院はこの調査表を使用

(1) 症例の内訳

症例の内訳を図 2.7.6.2.3-1、除外症例の内訳を表 2.7.6.2.3-3に示す。228 例が本治験に無作為に組み入れられた。このうち、8 例が治験薬の投与がなかったため、Safetyデータセットから除外された。220 例のSafetyデータセットのうち 8 例は術後の来院検査が全くなかったため、ITTデータセットから除外された。212 例のITTデータセットのうち 14 例がPPデータセットから除外された。この 14 例の内訳は、併用禁止/制限薬不遵守が 7 例、選択除外基準不適合が 5 例、治験薬の点眼指示不遵守が 2 例であった。

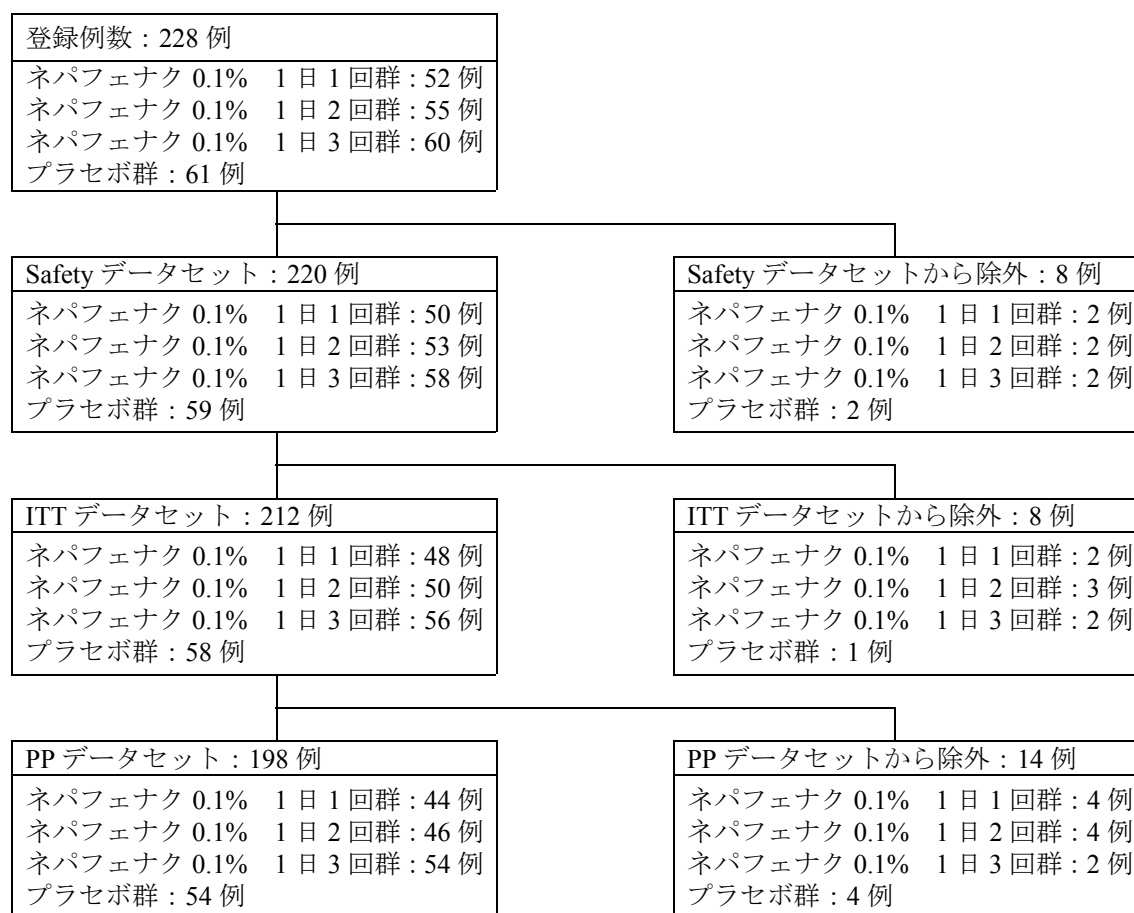


図 2.7.6.2.3-1 症例の内訳

表 2.7.6.2.3-3 除外症例の内訳

除外理由	ネパフェナク 0.1%			プラセボ群	合計
	1 日 1 回群	1 日 2 回群	1 日 3 回群		
Safety データセットから除外 治験薬の投与なし	2	2	2	2	8
ITT データセットから除外 術後の来院検査なし	2	3	2	1	8
PP データセットから除外 選択除外基準不適合	3	1	1	0	5
併用禁止/制限薬不遵守	1	3	1	2	7
点眼指示不遵守	0	0	0	2	2

(2) 患者背景

ITTデータセットの患者背景を 表 2.7.6.2.3-4に示す。群間に大きな偏りのある背景因子はなかった。

表 2.7.6.2.3-4 患者背景 (ITT)

背景因子	ネパフェナク 0.1%			プラセボ	合計	p 値
	1 日 1 回	1 日 2 回	1 日 3 回			
症例数	48 例	50 例	56 例	58 例	212 例	—
年齢(歳)：平均値	71.4	69.3	70.4	70.3	70.3	p=0.7748 ^{a)}
標準偏差	9.7	10.7	10.6	8.8	9.9	
最小値	51	47	48	50	47	
最大値	89	86	91	90	91	
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	
年齢分類 1：18～64 歳	10 (20.8)	13 (26.0)	13 (23.2)	13 (22.4)	49 (23.1)	p=0.9421 ^{b)}
65 歳以上	38 (79.2)	37 (74.0)	43 (76.8)	45 (77.6)	163 (76.9)	
年齢分類 2：65～74 歳	20 (52.6)	18 (48.6)	23 (53.5)	26 (57.8)	87 (53.4)	p=0.8015 ^{c)}
75～84 歳	15 (39.5)	15 (40.5)	16 (37.2)	18 (40.0)	64 (39.3)	
85～94 歳	3 (7.9)	4 (10.8)	4 (9.3)	1 (2.2)	12 (7.4)	
性別：男性	17 (35.4)	28 (56.0)	21 (37.5)	25 (43.1)	91 (42.9)	p=0.1533 ^{b)}
女性	31 (64.6)	22 (44.0)	35 (62.5)	33 (56.9)	121 (57.1)	
人種：白人	35 (72.9)	42 (84.0)	46 (82.1)	45 (77.6)	168 (79.2)	p=0.6204 ^{c)}
黒人	1 (2.1)	3 (6.0)	3 (5.4)	3 (5.2)	10 (4.7)	
アジア人	1 (2.1)	1 (2.0)	0 (0)	1 (1.7)	3 (1.4)	
その他	11 (22.9)	4 (8.0)	7 (12.5)	9 (15.5)	31 (14.6)	
虹彩の色：ブラウン	20 (41.7)	21 (42.0)	22 (39.3)	36 (62.1)	99 (46.7)	p=0.4868 ^{c)}
ヘーゼル	7 (14.6)	7 (14.0)	10 (17.9)	4 (6.9)	28 (13.2)	
グリーン	5 (10.4)	4 (8.0)	6 (10.7)	6 (10.3)	21 (9.9)	
ブルー	13 (27.1)	16 (32.0)	17 (30.4)	11 (19.0)	57 (26.9)	
グレー	3 (6.3)	2 (4.0)	1 (1.8)	1 (1.7)	7 (3.3)	

a)：分散分析

b)： χ^2 検定

c)：Fisher の正確な検定

(3) 有効性

1) 術後 14 日目における無効率

術後 14 日目における無効率を表 2.7.6.2.3-5 及び 図 2.7.6.2.3-2 に示す。術後 14 日目におけるネパフェナク 0.1% 各群の無効率はプラセボ群より低く、有意な差が認められた。

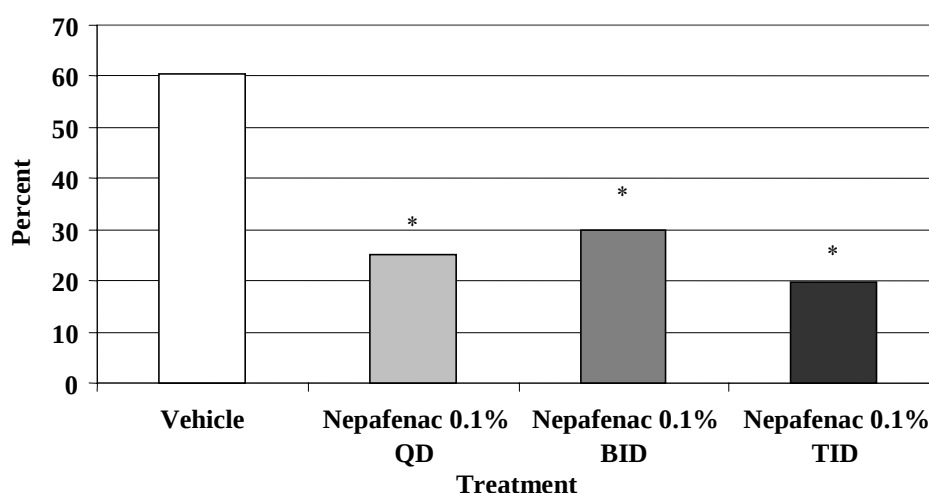
表 2.7.6.2.3-5 術後 14 日目における無効率 (ITT)

	合計	無効率		Fishers p-value	Raw p-value	Hommel p-value
		例数	%			
ネパフェナク 0.1% 1 日 1 回	48	12	25.0	<0.0001	0.0004	0.0007
ネパフェナク 0.1% 1 日 2 回	50	15	30.0		0.0020	0.0020
ネパフェナク 0.1% 1 日 3 回	56	11	19.6		<0.0001	<0.0001
プラセボ	58	35	60.3			

Fishers p-value : Fisher の正確な検定による全群間の比較

Raw p-value : ネパフェナク 0.1% 各群とプラセボ群の比較

Hommel p-value : 多重性を調整したネパフェナク 0.1% 各群とプラセボ群の比較



* : 全群間の比較 : Fisher の正確な検定 $p < 0.0001$

ネパフェナク 0.1% 各群とプラセボ群の比較 : Raw p-values ≤ 0.0020

図 2.7.6.2.3-2 術後 14 日目における無効率 (ITT)

2) 各来院日における無効率

各来院日における無効率を表 2.7.6.2.3-6 及び 図 2.7.6.2.3-3 に示す。術後 3 日目におけるネパフェナク 0.1% 各群の無効率はプラセボ群より低く、1 日 1 回群と 1 日 2 回群では有意な差の傾向が認められ、1 日 3 回群では有意な差が認められた。術後 7 日目及び 14 日目におけるネパフェナク 0.1% 各群の無効率はプラセボ群より低く、有意な差が認められた。

Jonckheere-Terpstra 検定では術後 3 日目以降で有意になり、点眼回数の効果があることを示した。特に、用量反応型の効果は、最も高いプラセボ群の無効率と最も低いネパフェナク 0.1% 1 日 3 回群の無効率によりみられた。さらに、ネパフェナク 0.1% 1 日 3 回群は、術後 3 日目の無効率 (17.9%) がプラセボ群 (39.7%) より低く有意な差がみられたことと、全ての来院日で他のネパフェナク 0.1%

群に比べて無効率が低かったことから、最も早期に効果があることを示した。

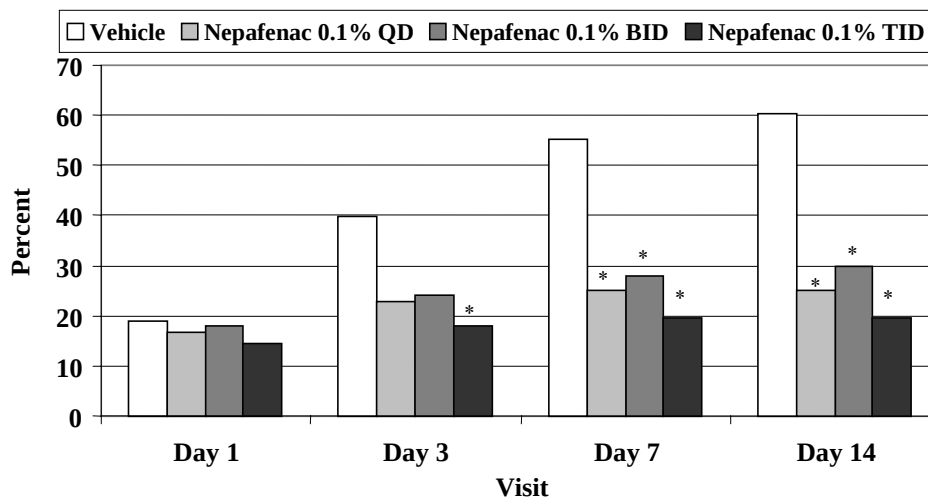
表 2.7.6.2.3-6 各来院日における無効率 (ITT)

			合計	無効率		LSMeans p-value	J-T p-value
				例数	%		
術後 1 日目	ネパフェナク 0.1% 1 日 1 回		48	8	16.7	0.7575	0.5582
	ネパフェナク 0.1% 1 日 2 回		50	9	18.0	0.8974	
	ネパフェナク 0.1% 1 日 3 回		56	8	14.3	0.5010	
	プラセボ		58	11	19.0		
術後 3 日目	ネパフェナク 0.1% 1 日 1 回		48	11	22.9	0.0582	0.0122
	ネパフェナク 0.1% 1 日 2 回		50	12	24.0	0.0758	
	ネパフェナク 0.1% 1 日 3 回		56	10	17.9	0.0080	
	プラセボ		58	23	39.7		
術後 7 日目	ネパフェナク 0.1% 1 日 1 回		48	12	25.0	0.0008	0.0001
	ネパフェナク 0.1% 1 日 2 回		50	14	28.0	0.0029	
	ネパフェナク 0.1% 1 日 3 回		56	11	19.6	<0.0001	
	プラセボ		58	32	55.2		
術後 14 日目	ネパフェナク 0.1% 1 日 1 回		48	12	25.0	<0.0001	<0.0001
	ネパフェナク 0.1% 1 日 2 回		50	15	30.0	0.0009	
	ネパフェナク 0.1% 1 日 3 回		56	11	19.6	<0.0001	
	プラセボ		58	35	60.3		

反復測定ロジスティック回帰分析：治療の主効果 $p=0.0026$ 、治療と来院日の交互作用 $p=0.0011$

LSMeans p-value：ネパフェナク 0.1%各群とプラセボ群の比較 (SAS GENMOD Procedure)

J-T p-value：Jonckheere-Terpstra 検定



*：ネパフェナク 0.1%各群とプラセボ群の比較： $p \leq 0.0080$

Jonckheere-Terpstra 検定 $p \leq 0.0122$ (術後 3、7 及び 14 日目)

図 2.7.6.2.3-3 各来院日における無効率 (ITT)

3) セルスコア

セルスコアを表 2.7.6.2.3-7及び図 2.7.6.2.3-4に示す。術後 7 日目及び 14 日目におけるネパフェナク 0.1%各群のセルスコアの平均値はプラセボ群より低く、有意な差が認められた。術後 3 日目では、ネパフェナク 0.1% 1 日 3 回群はプラセボ群より低く、有意な差が認められた。

表 2.7.6.2.3-7 セルスコア (ITT)

		例数	平均 値	標準 偏差	最小 値	最大 値	LSMeans p-value	ANOVA p-value
ベースライン	ネパフェナク 0.1% 1日1回	48	0.0	0.1	0	1	0.2726	0.5078
	ネパフェナク 0.1% 1日2回	50	0.0	0.1	0	1	0.2868	
	ネパフェナク 0.1% 1日3回	56	0.0	0.0	0	0	1.0000	
	プラセボ	58	0.0	0.0	0	0		
術後1日目	ネパフェナク 0.1% 1日1回	48	1.8	0.8	0	3	0.7285	0.6429
	ネパフェナク 0.1% 1日2回	50	1.7	0.9	0	4	0.4921	
	ネパフェナク 0.1% 1日3回	56	1.6	0.9	0	4	0.2121	
	プラセボ	58	1.8	0.9	0	4		
術後3日目	ネパフェナク 0.1% 1日1回	48	1.7	1.0	0	3	0.0848	0.0504
	ネパフェナク 0.1% 1日2回	50	1.6	1.0	0	4	0.0617	
	ネパフェナク 0.1% 1日3回	56	1.5	1.0	0	4	0.0071	
	プラセボ	58	2.0	1.0	0	4		
術後7日目	ネパフェナク 0.1% 1日1回	48	1.5	1.1	0	3	0.0061	0.0003
	ネパフェナク 0.1% 1日2回	50	1.5	1.1	0	4	0.0098	
	ネパフェナク 0.1% 1日3回	56	1.2	1.2	0	4	<0.0001	
	プラセボ	58	2.1	1.2	0	4		
術後14日目	ネパフェナク 0.1% 1日1回	48	1.1	1.3	0	3	<0.0001	<0.0001
	ネパフェナク 0.1% 1日2回	50	1.2	1.3	0	4	0.0001	
	ネパフェナク 0.1% 1日3回	56	0.9	1.2	0	4	<0.0001	
	プラセボ	58	2.0	1.4	0	4		

ANOVA p-value : 最小二乗平均による分散分析

LSMeans p-value : 対応のないt検定によるネパフェナク 0.1%各群とプラセボ群の比較

ベースライン : 分散分析

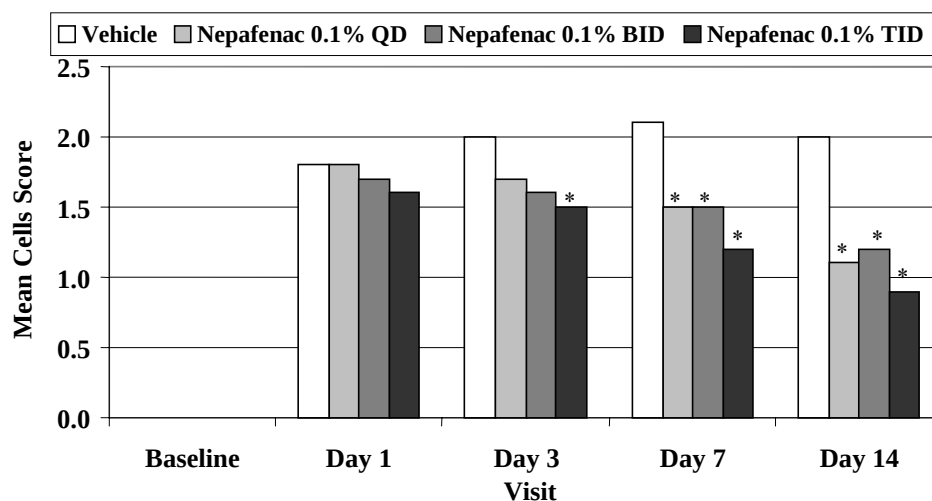
術後1~14日目 : 反復測定分散分析 (治療の主効果 $p=0.0017$ 、治療と来院日の交互作用 $p<0.0001$)* : ネパフェナク 0.1%各群とプラセボ群の比較 : $p\leq 0.0098$ 反復測定分散分析 治療と来院日の交互作用 $p<0.0001$

図 2.7.6.2.3-4 セルスコア (ITT)

4) フレアスコア

フレアスコアを表 2.7.6.2.3-8及び図 2.7.6.2.3-5に示す。術後3日目におけるネパフェナク 0.1%

1 日 1 回及び 1 日 3 回群のフレアスコアの平均値はプラセボ群より低く、有意な差が認められた。
術後 7 日目及び 14 日目では、ネパフェナク 0.1%各群がプラセボ群より低く、有意な差が認められた。

表 2.7.6.2.3-8 フレアスコア (ITT)

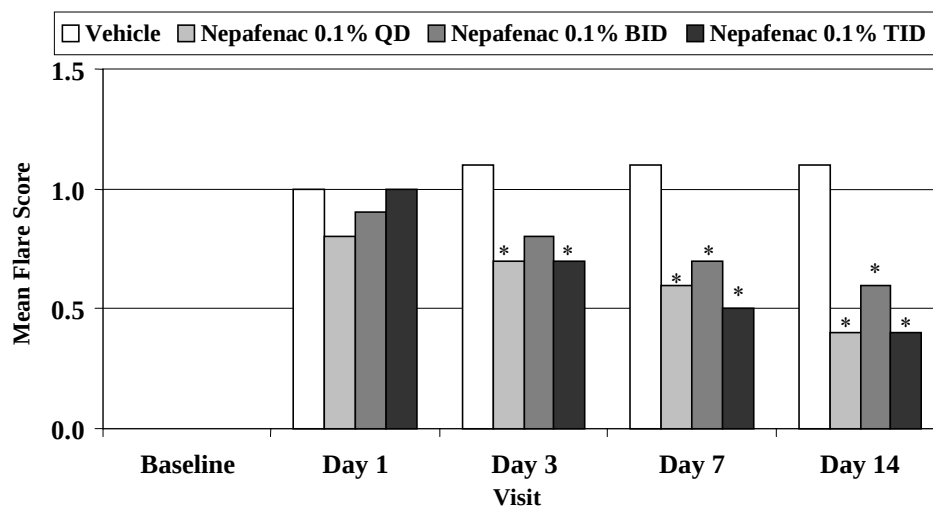
		例数	平均 値	標準 偏差	最小 値	最大 値	LSMeans p-value	ANOVA p-value
ベースライン	ネパフェナク 0.1% 1 日 1 回	48	0.0	0.0	0	0	N/A	N/A
	ネパフェナク 0.1% 1 日 2 回	50	0.0	0.0	0	0	N/A	
	ネパフェナク 0.1% 1 日 3 回	56	0.0	0.0	0	0	N/A	
	プラセボ	58	0.0	0.0	0	0		
術後 1 日目	ネパフェナク 0.1% 1 日 1 回	48	0.8	0.8	0	3	0.2393	0.6886
	ネパフェナク 0.1% 1 日 2 回	50	0.9	0.9	0	3	0.5761	
	ネパフェナク 0.1% 1 日 3 回	56	1.0	0.8	0	3	0.7497	
	プラセボ	58	1.0	0.9	0	3		
術後 3 日目	ネパフェナク 0.1% 1 日 1 回	48	0.7	0.8	0	3	0.0222	0.0277
	ネパフェナク 0.1% 1 日 2 回	50	0.8	0.9	0	3	0.0581	
	ネパフェナク 0.1% 1 日 3 回	56	0.7	0.9	0	3	0.0052	
	プラセボ	58	1.1	1.0	0	3		
術後 7 日目	ネパフェナク 0.1% 1 日 1 回	48	0.6	0.8	0	3	0.0023	0.0023
	ネパフェナク 0.1% 1 日 2 回	50	0.7	0.9	0	3	0.0305	
	ネパフェナク 0.1% 1 日 3 回	56	0.5	0.9	0	3	0.0006	
	プラセボ	58	1.1	1.0	0	3		
術後 14 日目	ネパフェナク 0.1% 1 日 1 回	48	0.4	0.7	0	3	0.0003	0.0002
	ネパフェナク 0.1% 1 日 2 回	50	0.6	0.9	0	3	0.0037	
	ネパフェナク 0.1% 1 日 3 回	56	0.4	0.8	0	3	<0.0001	
	プラセボ	58	1.1	1.1	0	3		

ANOVA p-value : 最小二乗平均による分散分析

LSMeans p-value : 対応のない t 検定によるネパフェナク 0.1%各群とプラセボ群の比較

ベースライン : 分散分析

術後 1～14 日目 : 反復測定分散分析 (治療の主効果 $p=0.0085$ 、治療と来院日の交互作用 $p=0.0012$)



* : ネパフェナク 0.1%各群とプラセボ群の比較 $p \leq 0.0305$

反復測定分散分析 治療と来院日の交互作用 $p = 0.0012$

図 2.7.6.2.3-5 フレアスコア (ITT)

5) 炎症スコア

炎症スコアを表 2.7.6.2.3-9及び図 2.7.6.2.3-6に示す。術後全ての来院日で、ネパフェナク 0.1%各群の炎症スコアの平均値はプラセボ群より低かった。術後3～14日目では、ネパフェナク 0.1%各群がプラセボ群より低く、有意な差が認められた。

表 2.7.6.2.3-9 炎症スコア (ITT)

			例数	平均 値	標準 偏差	最小 値	最大 値	LSMeans p-value	ANOVA p-value
ベースライン	ネパフェナク 0.1% 1 日 1 回	48	0.0	0.1	0	1	0.2726	0.5078	
	ネパフェナク 0.1% 1 日 2 回	50	0.0	0.1	0	1	0.2868		
	ネパフェナク 0.1% 1 日 3 回	56	0.0	0.0	0	0	1.0000		
	プラセボ	58	0.0	0.0	0	0			
術後 1 日目	ネパフェナク 0.1% 1 日 1 回	48	2.6	1.3	0	6	0.4165	0.7761	
	ネパフェナク 0.1% 1 日 2 回	50	2.6	1.6	0	7	0.4748		
	ネパフェナク 0.1% 1 日 3 回	56	2.6	1.5	0	6	0.3437		
	プラセボ	58	2.9	1.5	0	7			
術後 3 日目	ネパフェナク 0.1% 1 日 1 回	48	2.4	1.5	0	6	0.0252	0.0138	
	ネパフェナク 0.1% 1 日 2 回	50	2.4	1.6	0	7	0.0330		
	ネパフェナク 0.1% 1 日 3 回	56	2.1	1.6	0	6	0.0019		
	プラセボ	58	3.2	1.7	0	7			
術後 7 日目	ネパフェナク 0.1% 1 日 1 回	48	2.1	1.6	0	6	0.0011	<0.0001	
	ネパフェナク 0.1% 1 日 2 回	50	2.3	1.8	0	7	0.0066		
	ネパフェナク 0.1% 1 日 3 回	56	1.7	1.8	0	6	<0.0001		
	プラセボ	58	3.2	2.0	0	7			
術後 14 日目	ネパフェナク 0.1% 1 日 1 回	48	1.6	1.8	0	6	<0.0001	<0.0001	
	ネパフェナク 0.1% 1 日 2 回	50	1.8	2.1	0	7	0.0001		
	ネパフェナク 0.1% 1 日 3 回	56	1.3	1.8	0	6	<0.0001		
	プラセボ	58	3.1	2.2	0	7			

ANOVA p-value : 最小二乗平均による分散分析

LSMeans p-value : 対応のない t 検定によるネパフェナク 0.1%各群とプラセボ群の比較

ベースライン : 分散分析

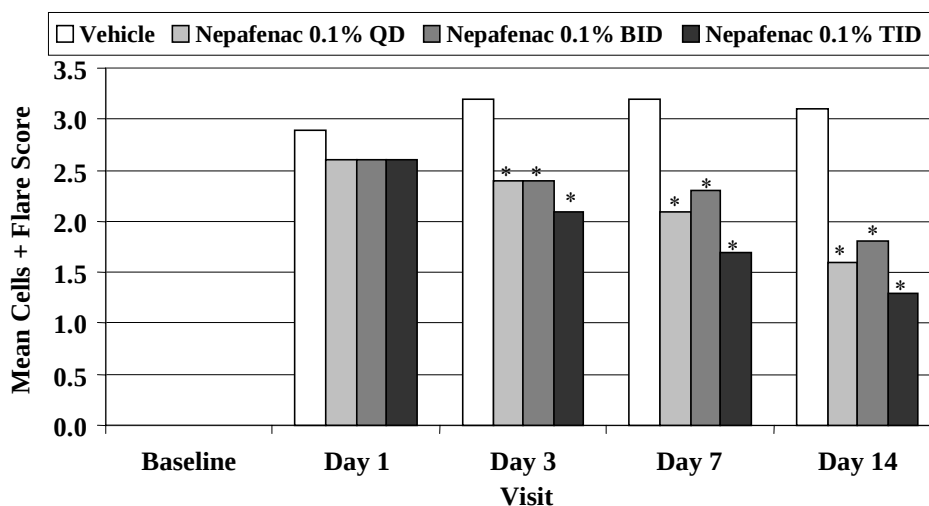
術後1～14日目 : 反復測定分散分析 (治療の主効果 $p=0.0007$ 、治療と来院日の交互作用 $p\leq 0.0001$)*: ネパフェナク 0.1%各群とプラセボ群の比較 $p\leq 0.0330$ 反復測定分散分析 治療と来院日の交互作用 $p<0.0001$

図 2.7.6.2.3-6 炎症スコア (ITT)

6) 重症率

重症率を 表 2.7.6.2.3-10及び 図 2.7.6.2.3-7に示す。術後7日目及び14日目におけるネパフェナ

ク 0.1%1 日 1 回群の重症率はプラセボ群より低く、有意な差が認められた。術後 3、7 及び 14 日目におけるネパフェナク 0.1%1 日 2 回及び 1 日 3 回群の重症率はプラセボ群より低く、有意な差が認められた。

Jonckheere-Terpstra 検定では術後 3 日目以降で有意になり、点眼回数の効果があることを示した。特に用量反応型の効果は、術後 3～14 日目での最も高いプラセボ群の重症率と最も低いネパフェナク 0.1%1 日 3 回群の重症率によりみられた。

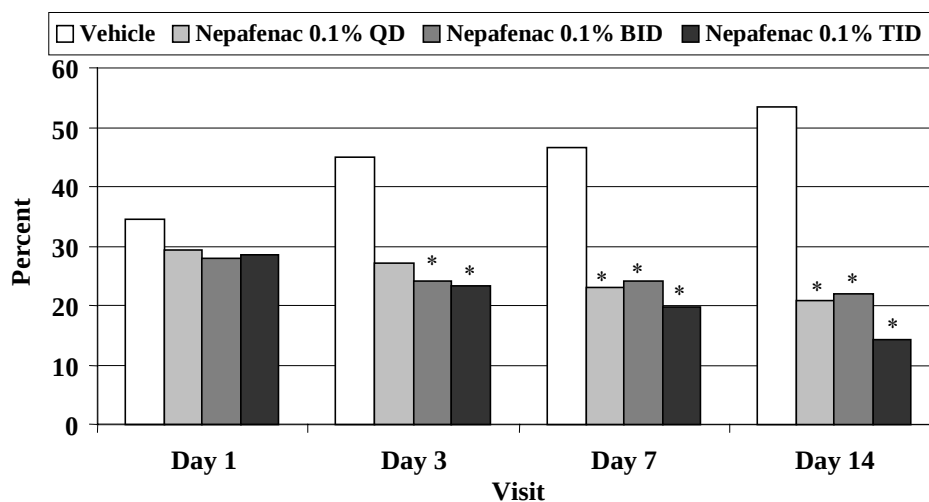
表 2.7.6.2.3-10 重症率 (ITT)

		合計	重症率		LSMeans p-value	J-T p-value
			例数	%		
術後 1 日目	ネパフェナク 0.1% 1 日 1 回	48	14	29.2	0.5571	0.4835
	ネパフェナク 0.1% 1 日 2 回	50	14	28.0	0.4665	
	ネパフェナク 0.1% 1 日 3 回	56	16	28.6	0.4960	
	プラセボ	58	20	34.5		
術後 3 日目	ネパフェナク 0.1% 1 日 1 回	48	13	27.1	0.0526	0.0117
	ネパフェナク 0.1% 1 日 2 回	50	12	24.0	0.0192	
	ネパフェナク 0.1% 1 日 3 回	56	13	23.2	0.0123	
	プラセボ	58	26	44.8		
術後 7 日目	ネパフェナク 0.1% 1 日 1 回	48	11	22.9	0.0081	0.0025
	ネパフェナク 0.1% 1 日 2 回	50	12	24.0	0.0114	
	ネパフェナク 0.1% 1 日 3 回	56	11	19.6	0.0014	
	プラセボ	58	27	46.6		
術後 14 日目	ネパフェナク 0.1% 1 日 1 回	48	10	20.8	0.0002	<0.0001
	ネパフェナク 0.1% 1 日 2 回	50	11	22.0	0.0003	
	ネパフェナク 0.1% 1 日 3 回	56	8	14.3	<0.0001	
	プラセボ	58	31	53.4		

反復測定ロジスティック回帰分析：治療の主効果 $p=0.0058$ 、治療と来院日の交互作用 $p=0.0450$

LSMeans p-value：ネパフェナク 0.1%各群とプラセボ群の比較 (SAS GENMOD Procedure)

J-T p-value：Jonckheere-Terpstra 検定



* : ネパフェナク 0.1%各群とプラセボ群の比較 $p \leq 0.0192$

Jonckheere-Terpstra 検定 $p \leq 0.0117$ (術後 3、7 及び 14 日目)

図 2.7.6.2.3-7 重症率 (ITT)

7) 各来院日における奏効率

各来院日における奏効率を表 2.7.6.2.3-11及び図 2.7.6.2.3-8に示す。術後 3～14 日目におけるネパフェナク 0.1%1 日 3 回群の奏効率はプラセボ群より高く、有意な差が認められた。また術後 7 日目及び 14 日目におけるネパフェナク 0.1%1 日 1 回及び 1 日 2 回群の奏効率はプラセボ群より高く、有意な差が認められた。

Jonckheere-Terpstra 検定では術後 3 日目以降で有意になり、点眼回数の効果があることを示した。特に用量反応型の効果は、最も少ないプラセボ群の奏効率と最も大きなネパフェナク 0.1% 1 日 3 回群の奏効率によりみられた。ネパフェナク 0.1% 1 日 3 回群は、術後 3 日目の奏効率 (41.1%) がプラセボ群 (19.0%) より大きく有意差が認められたことと、全ての来院日で他のネパフェナク 0.1%群に比べて奏効率が高かったことから、最も早期に効果があることを示した。

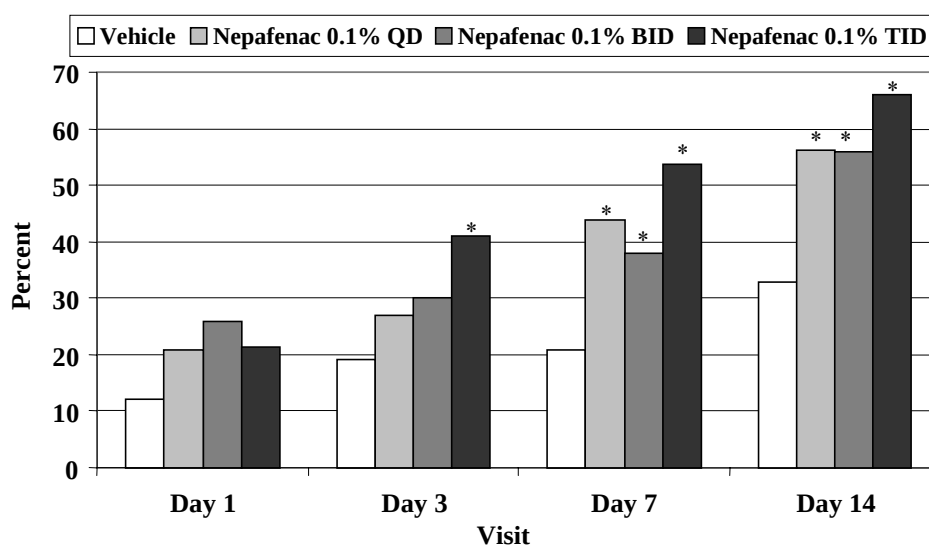
表 2.7.6.2.3-11 各来院日における奏効率 (ITT)

		合計	奏効率		LSMeans p-value	J-T p-value
			例数	%		
術後 1 日目	ネパフェナク 0.1% 1 日 1 回	48	10	20.8	0.2271	0.1618
	ネパフェナク 0.1% 1 日 2 回	50	13	26.0	0.0645	
	ネパフェナク 0.1% 1 日 3 回	56	12	21.4	0.1783	
	プラセボ	58	7	12.1		
術後 3 日目	ネパフェナク 0.1% 1 日 1 回	48	13	27.1	0.3236	0.0102
	ネパフェナク 0.1% 1 日 2 回	50	15	30.0	0.1824	
	ネパフェナク 0.1% 1 日 3 回	56	23	41.1	0.0081	
	プラセボ	58	11	19.0		
術後 7 日目	ネパフェナク 0.1% 1 日 1 回	48	21	43.8	0.0097	0.0010
	ネパフェナク 0.1% 1 日 2 回	50	19	38.0	0.0462	
	ネパフェナク 0.1% 1 日 3 回	56	30	53.6	0.0001	
	プラセボ	58	12	20.7		
術後 14 日目	ネパフェナク 0.1% 1 日 1 回	48	27	56.3	0.0129	0.0006
	ネパフェナク 0.1% 1 日 2 回	50	28	56.0	0.0128	
	ネパフェナク 0.1% 1 日 3 回	56	37	66.1	0.0002	
	プラセボ	58	19	32.8		

反復測定ロジスティック回帰分析：治療の主効果 $p=0.0005$ 、治療と来院日の交互作用 $p=0.2749$

LSMeans p-value：ネパフェナク 0.1%各群とプラセボ群の比較 (SAS GENMOD Procedure)

J-T p-value：Jonckheere-Terpstra 検定



*：ネパフェナク 0.1%各群とプラセボ群の比較 $p \leq 0.0462$

Jonckheere-Terpstra 検定 $p \leq 0.0102$ (術後 3、7 及び 14 日目)

図 2.7.6.2.3-8 各来院日における奏効率 (ITT)

8) 各来院日における治癒率

各来院日における治癒率を表 2.7.6.2.3-12及び図 2.7.6.2.3-9に示す。術後 14 日目におけるネパフェナク 0.1%各群の治癒率はプラセボ群より高く、有意な差が認められた。術後 7 日目における治癒率は、ネパフェナク 0.1%1 日 3 回群がプラセボ群より高く、有意な差が認められた。

Jonckheere-Terpstra 検定で術後 1 日目に有意な傾向がみられ、術後 3 日目以降では有意になったことから、点眼回数の効果が示された。

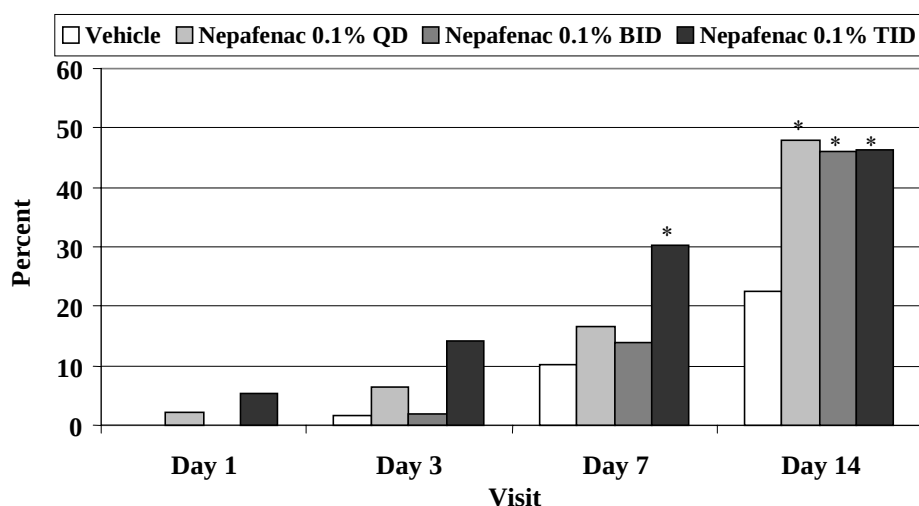
表 2.7.6.2.3-12 各来院日における治癒率 (ITT)

		合計	治癒率		LSMeans p-value	J-T p-value
			例数	%		
術後 1 日目	ネパフェナク 0.1% 1 日 1 回	48	1	2.1	0.7517	0.0741
	ネパフェナク 0.1% 1 日 2 回	50	0	0.0	1.0000	
	ネパフェナク 0.1% 1 日 3 回	56	3	5.4	0.5850	
	プラセボ	58	0	0.0		
術後 3 日目	ネパフェナク 0.1% 1 日 1 回	48	3	6.3	0.4627	0.0159
	ネパフェナク 0.1% 1 日 2 回	50	1	2.0	0.9610	
	ネパフェナク 0.1% 1 日 3 回	56	8	14.3	0.0602	
	プラセボ	58	1	1.7		
術後 7 日目	ネパフェナク 0.1% 1 日 1 回	48	8	16.7	0.4166	0.0106
	ネパフェナク 0.1% 1 日 2 回	50	7	14.0	0.6247	
	ネパフェナク 0.1% 1 日 3 回	56	17	30.4	0.0144	
	プラセボ	58	6	10.3		
術後 14 日目	ネパフェナク 0.1% 1 日 1 回	48	23	47.9	0.0083	0.0132
	ネパフェナク 0.1% 1 日 2 回	50	23	46.0	0.0133	
	ネパフェナク 0.1% 1 日 3 回	56	26	46.4	0.0092	
	プラセボ	58	13	22.4		

反復測定ロジスティック回帰分析：治療の主効果 $p=0.0128$ 、治療と来院日の交互作用 $p=0.6567$

LSMeans p-value：ネパフェナク 0.1%各群とプラセボ群の比較 (SAS GENMOD Procedure)

J-T p-value：Jonckheere-Terpstra 検定



*：ネパフェナク 0.1%各群とプラセボ群の比較 $p \leq 0.0114$

Jonckheere-Terpstra 検定 $p \leq 0.0159$ (術後 3、7 及び 14 日目)

図 2.7.6.2.3-9 各来院日における治癒率 (ITT)

9) 無痛率

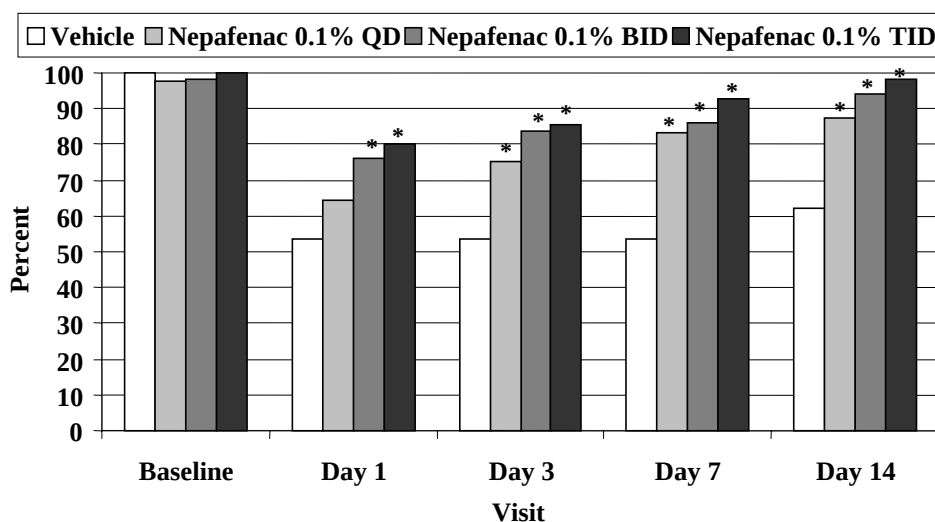
無痛率を表 2.7.6.2.3-13及び図 2.7.6.2.3-10に示す。術後全ての来院日におけるネパフェナク 0.1%1 日 2 回及び 1 日 3 回群の無痛率はプラセボ群より高く、有意な差が認められた。また術後 3

～14日目においてネパフェナク 0.1% 1日1回群の無痛率はプラセボ群より高く、有意な差が認められた。

表 2.7.6.2.3-13 無痛率 (ITT)

		合計	無痛率		χ^2 検定 p-value
			例数	%	
ベースライン	ネパフェナク 0.1% 1日1回	48	47	97.9	-
	ネパフェナク 0.1% 1日2回	50	49	98.0	-
	ネパフェナク 0.1% 1日3回	56	56	100.0	-
	プラセボ	58	58	100.0	-
術後1日目	ネパフェナク 0.1% 1日1回	48	31	64.6	0.2468
	ネパフェナク 0.1% 1日2回	50	38	76.0	0.0150
	ネパフェナク 0.1% 1日3回	56	45	80.4	0.0023
	プラセボ	58	31	53.4	
術後3日目	ネパフェナク 0.1% 1日1回	48	36	75.0	0.0220
	ネパフェナク 0.1% 1日2回	50	42	84.0	0.0007
	ネパフェナク 0.1% 1日3回	56	48	85.7	0.0002
	プラセボ	58	31	53.4	
術後7日目	ネパフェナク 0.1% 1日1回	48	40	83.3	0.0011
	ネパフェナク 0.1% 1日2回	50	43	86.0	0.0003
	ネパフェナク 0.1% 1日3回	56	52	92.9	<0.0001
	プラセボ	58	31	53.4	
術後14日目	ネパフェナク 0.1% 1日1回	48	42	87.5	0.0031
	ネパフェナク 0.1% 1日2回	50	47	94.0	<0.0001
	ネパフェナク 0.1% 1日3回	56	55	98.2	<0.0001
	プラセボ	58	36	62.1	

χ^2 検定：ネパフェナク 0.1%各群とプラセボ群の比較



* : χ^2 検定 p<0.0220

図 2.7.6.2.3-10 無痛率 (ITT)

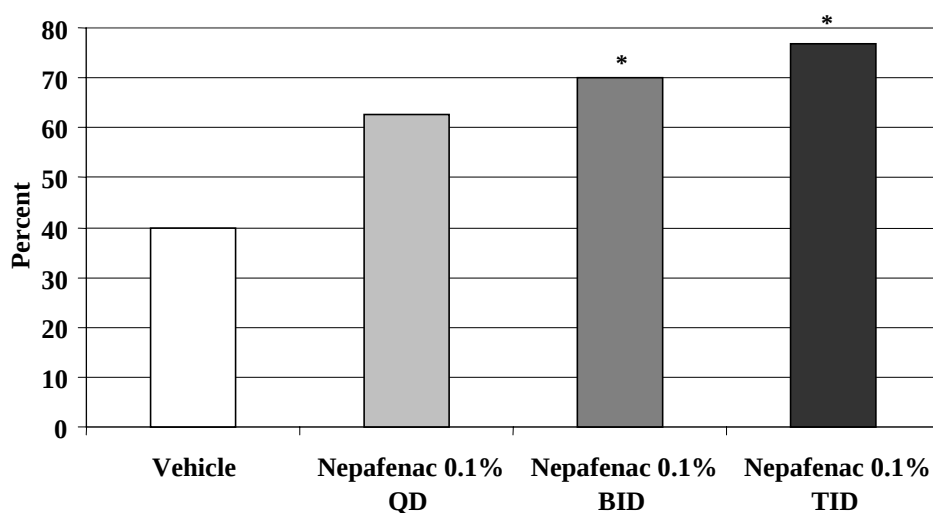
10) 眼無痛率

眼無痛率を表 2.7.6.2.3-14及び図 2.7.6.2.3-11に示す。ネパフェナク 0.1%各群の眼無痛率はプラセボ群より高く、ネパフェナク 0.1%1 日 2 回及び 1 日 3 回の各群とプラセボ群の比較では有意な差が認められた。

表 2.7.6.2.3-14 眼無痛率 (ITT)

	合計	眼無痛率		Fisher の正確な検定 p-value
		例数	%	
ネパフェナク 0.1% 1 日 1 回	48	30	62.5	0.0880
ネパフェナク 0.1% 1 日 2 回	50	35	70.0	0.0004
ネパフェナク 0.1% 1 日 3 回	56	43	76.8	<0.0001
プラセボ	58	23	39.7	

Fisher の正確な検定：ネパフェナク 0.1%各群とプラセボ群の比較



* : Fisher の正確な検定 $p \leq 0.0004$

図 2.7.6.2.3-11 眼無痛率 (ITT)

(4) 安全性

1) 有害事象

全ての有害事象を表 2.7.6.2.3-17に示す。220 例をSafetyデータセットに組み入れた。

重篤な有害事象は、ネパフェナク 0.1%の 1 日 2 回群において失語症 1 例が認められたが、ほとんどの有害事象が重篤でなく、軽度又は中等度であり、その多くが治療又は無治療にて消失し、中止には至らなかった。死亡例又は治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象はなかった。

ネパフェナク 0.1%の 1 日 1 回群 (N=50) で発現率の高い有害事象は、視力低下 3 例 (6.0%)、後囊部混濁 3 例 (6.0%)、角膜浮腫 2 例 (4.0%)、副鼻腔炎 2 例 (4.0%) であった。ネパフェナク 0.1%の 1 日 2 回群 (N=53) で発現率の高い有害事象は、視力低下 6 例 (11.3%)、後囊部混濁 2 例 (3.8%) であった。ネパフェナク 0.1%の 1 日 3 回群 (N=58) で発現率の高い有害事象は、視力低下 4 例 (6.9%)、後囊部混濁 4 例 (6.9%)、結膜浮腫 4 例 (6.9%) であった。プラセボ群 (N=59) で発現率の高い有害事象は、後囊部混濁 6 例 (10.2%)、結膜浮腫 5 例 (8.5%)、羞明 5 例 (8.5%)、視力低下 3 例 (5.1%)、頭痛 3 例 (5.1%) であった。

2) 因果関係を否定できない有害事象 (副作用)

因果関係を否定できない有害事象を表 2.7.6.2.3-17に示す。ネパフェナク 0.1%の 1 日 1 回群における副作用は、眼部不快感及び脈絡膜滲出が各 1 例 (2.0%) であった。ネパフェナク 0.1%の 1 日 2 回群における副作用は、眼痛 1 例 (1.9%) であった。ネパフェナク 0.1%の 1 日 3 回群における副作用はなかった。プラセボ群における副作用は、後囊部混濁、眼痛、前房出血及び黄斑浮腫が各 1 例 (1.7%) であった。

3) 死亡及びその他の重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.2.3-15に示す。ネパフェナク 0.1%の 1 日 2 回群の 1 例に、治験薬との因果関係を否定できる重篤な有害事象 (失語症) が認められ、中止に至った。死亡例はなかった。

表 2.7.6.2.3-15 重篤な有害事象

症例番号	投与群	有害事象名 (MedDRA Term)	転帰	治験薬との 因果関係	中止の有無
1303	ネパフェナク 0.1% 1 日 2 回	失語症	無治療にて症状持続	関連なし	あり

4) その他の重要な有害事象 (有害事象による中止例)

有害事象による中止例を表 2.7.6.2.3-16に示す。有害事象による中止例は、ネパフェナク 0.1%の 1 日 1 回群で 5 例、ネパフェナク 0.1%の 1 日 2 回群で 1 例であった。ネパフェナク 0.1%の 1 日 1 回群の治験薬との因果関係を否定できない有害事象による中止例は、脈絡膜滲出による 1 例、治験薬との因果関係を否定された有害事象による中止例は、角膜浮腫による 2 例、背部痛及び四

肢痛、副鼻腔炎、血圧上昇による各 1 例であった。ネパフェナク 0.1%の 1 日 2 回群の治験薬との因果関係を否定された有害事象による中止例は、失語症による 1 例であった。

表 2.7.6.2.3-16 有害事象による中止例

症例番号	投与群	有害事象名 (MedDRA Term)	転帰	治験薬との 因果関係	重篤性
1016	ネパフェナク 0.1% 1 日 1 回	背部痛	治療により消失	関連なし	重篤でない
		四肢痛	治療により消失	関連なし	重篤でない
2003	ネパフェナク 0.1% 1 日 1 回	角膜浮腫	治療により消失	関連なし	重篤でない
1303	ネパフェナク 0.1% 1 日 2 回	失語症	無治療にて症状持続	関連なし	重篤
1321	ネパフェナク 0.1% 1 日 1 回	副鼻腔炎	無治療にて消失	関連なし	重篤でない
1604	ネパフェナク 0.1% 1 日 1 回	角膜浮腫	治療により消失	関連なし	重篤でない
1915	ネパフェナク 0.1% 1 日 1 回	血圧上昇	無治療にて消失	関連なし	重篤でない
		脈絡膜滲出	治療により消失	関連あり	重篤でない

5) 安全性に関する観察項目

視力、眼圧、眼底検査（視神経）、細隙灯顕微鏡検査（角膜浮腫、球結膜充血、結膜浮腫）に関して、治験薬との因果関係が否定できない、臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。また、眼底検査（網膜/ 黄斑/ 脈絡膜）に関して、安全性上の問題は認められなかった。

(5) 結論

1) 有効性

- ネパフェナク点眼液 0.1%の白内障手術後の炎症に対する治療効果が示唆された。
 - 術後 14 日目における無効率がプラセボ群より低く、有意な差が認められた。
 - 術後の早期である 3 日目の無効率がプラセボ群より低く、有意な差が認められた。
 - 治癒率がプラセボ群より高く、有意な差が認められた。
 - セルスコアがプラセボ群より低く、有意な差が認められた。
 - フレアスコアがプラセボ群より低く、有意な差が認められた。
 - 炎症スコアがプラセボ群より低く、有意な差が認められた。
 - 重症率がプラセボ群より低く、有意な差が認められた。
 - 奏効率がプラセボ群より高く、有意な差が認められた。
- ネパフェナク点眼液 0.1%の白内障手術後の眼痛に対する治療効果が示唆された。
 - 術後の各来院日の無痛率がプラセボ群より高く、有意な差が認められた。
 - 眼無痛率がプラセボ群より高く、有意な差が認められた。
- ネパフェナク点眼液 0.1%の 1 日 3 回点眼が白内障手術後の炎症及び眼痛に対して最も有効であることが示唆された。
 - 点眼回数の効果（用量反応性）に関して、無効率、重症率、奏効率及び治癒率で有意性が認められた。

- 術後の各来院日の無痛率がプラセボ群より高く、有意な差が認められた。
- ・ 他のネパフェナク点眼回数群に比し、ネパフェナク点眼液 0.1% 1 日 3 回点眼の白内障手術後の炎症及び眼痛に対する予防効果が示唆された。
 - 術後早期である 3 日目の治癒率がプラセボ群より高く、有意な差のある傾向がみられた。
 - 術後早期である 1 日目及び 3 日目の無痛率がプラセボ群より高く、有意な差が認められた。
 - 術後早期である 3 日目のセルスコア、フレアスコア及び炎症スコアがプラセボ群より低く、有意な差が認められた。
 - 術後早期である 3 日目の重症率がプラセボ群より低く、有意な差が認められた。
 - 術後の早期である 3 日目の無効率がプラセボ群より低く、有意な差が認められた。

2) 安全性

- ・ ネパフェナク点眼液 0.1% (1 日 1 回、1 日 2 回又は 1 日 3 回点眼) の白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術を施行する患者に対する安全性と忍容性が示唆された。
- ・ 有害事象は、ほとんどが重篤でなく、軽度又は中等度であり、その多くが治療又は無治療にて消失し、中止には至らなかった。死亡例又は治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象はなかった。
- ・ 視力、眼圧、眼底検査 (視神経)、細隙灯顕微鏡検査 (角膜浮腫、球結膜充血、結膜浮腫) に関して、治験薬との因果関係が否定できない、臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。また眼底検査 (網膜/ 黄斑/ 脈絡膜) に関して、安全性上の問題は認められなかった。

[illegible]

[illegible]

表 2.7.6.2.3-17 有害事象一覧表（ネパフェナク 0.1% 1日2回）

[illegible]

[illegible]

[illegible]

表 2.7.6.2.3-17 有害事象一覧表（ネパフェナク 0.1% 1日3回）（続き）

[illegible]

表 2.7.6.2.3-17 有害事象一覧表（プラセボ）

	プラセボ (N=59)															
	全ての有害事象								因果関係を否定できない有害事象							
有害事象	軽度		中等度		重度		計		軽度		中等度		重度		計	
Safety データセット : N=220																
有害事象発現症例数	18		9				24		1		3				4	
有害事象発現率 (%)	30.5		15.3				40.7		1.7		5.1				6.8	
有害事象発現件数	26		10				36		1		3				4	
有害事象項目	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
眼局所																
視力低下	3	5.1					3	5.1								
後囊部混濁	5	8.5	1	1.7			6	10.2			1	1.7			1	1.7
角膜浮腫																
結膜浮腫			5	8.5			5	8.5								
眼そう痒症	1	1.7					1	1.7								
硝子体浮遊物																
眼の異物感	1	1.7					1	1.7								
眼部不快感																
眼瞼下垂																
角膜色素沈着																
脈絡膜滲出																
眼痛			1	1.7			1	1.7			1	1.7			1	1.7
黄斑変性																
白内障																
眼脂	1	1.7					1	1.7								
硝子体剥離																
結膜充血																
羞明	5	8.5					5	8.5								
前房出血	1	1.7					1	1.7	1	1.7					1	1.7
角膜沈着物	1	1.7					1	1.7								
角膜変性	1	1.7					1	1.7								
眼瞼炎	1	1.7					1	1.7								
点状角膜炎			1	1.7			1	1.7								
黄斑浮腫			1	1.7			1	1.7			1	1.7			1	1.7
眼局所以外																
感染症および寄生虫症																
副鼻腔炎																
免疫系障害																
季節性アレルギー																
過敏症																
代謝および栄養障害																
高コレステロール血症	1	1.7					1	1.7								

表 2.7.6.2.3-17 有害事象一覧表（プラセボ）（続き）

[illegible]

2.7.6.2.4 申請する適応症に関する比較対照試験（プラセボ対照）・・・・・・5.3.5.1.4 (C-12*)

第Ⅲ相試験

白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術の施行予定患者（外国人）を対象としたネパフェナク点眼液 0.1%のプラセボ点眼液との有効性及び安全性比較試験（治験 No.C-12* ）

ネパフェナク点眼液 0.1%の白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術の術後炎症及び眼痛に対する有効性及び安全性について、プラセボ点眼液を対照に検討した。試験の概略及び試験スケジュールを表 2.7.6.2.4-1及び表 2.7.6.2.4-2に示す。

表 2.7.6.2.4-1 C-12* 試験の概略

項 目	内 容
治験の目的	白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術の前日、手術日、及び術後 14 日間にネパフェナク点眼液 0.1%を継続投与し、術後の炎症及び眼痛の発現頻度と重症度をプラセボ点眼液と比較検討する。
治験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重遮蔽、並行群間比較
対 象	白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術施行予定患者
選択基準	(1)白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術施行予定患者。人種や性別は問わない。 (2)治験内容を理解し、治験参加の同意が本人の意思により文書にて得られた患者
除外基準	(1)年齢 17 歳以下の患者 (2)術前の 14 日以内にステロイド剤の眼局所又は全身投与を行った患者 (3)術前の 7 日以内に非ステロイド性抗炎症剤の眼局所又は全身投与を行った患者（低用量アスピリン製剤（81mg/日）の使用は認める） (4)術後 14 日目の来院日まで非対象眼の白内障手術を予定している患者 (5)術前（スクリーニング時）の細隙灯顕微鏡検査で対象眼に炎症又は眼痛を有する患者（セル又はフレアのスコアが 0 を超えるか、又は眼痛スコアが 1 を超える） (6)妊婦、授乳婦、妊娠検査を拒否又は避妊に同意しない妊娠可能な女性又は治験中妊娠を予定している女性 (7)Goldmann 圧平眼圧計による眼圧測定の信頼性に影響しうる眼の異常所見を有する患者 (8)白内障摘出術・眼内レンズ挿入術施行時に他の内眼手術（線維柱帯形成術、角膜移植等）を予定している患者（乱視矯正のための角膜切開は可） (9)対象眼に緑内障又は脆弱なチン小帯を伴う水晶体落屑症候群を有する患者 (10)対象眼に外傷歴を有する患者（レーザー治療を除く、外傷性白内障及び内眼手術歴） (11)対象眼に慢性又は再発性の炎症性眼疾患歴（虹彩炎、強膜炎、ぶどう膜炎、虹彩毛様体炎、虹彩ルベオーシス等）を有する患者 (12)対象眼に増殖糖尿病網膜症を有する患者 (13)コントロール不良の糖尿病を有する患者 (14)先天性の眼の奇形（無虹彩、先天性白内障等）を有する患者 (15)対象眼に虹彩萎縮を有する患者 (16)非対象眼に視機能障害を有する患者 (17)未承認の眼内レンズを使用する患者 (18)術前 30 日以内に他の治験に参加した患者 (19)非ステロイド性抗炎症剤又は治験薬成分に対する既知のアレルギー、過敏症を有する患者又はその疑いがある患者 (20)出血傾向を有する患者又は出血時間を延長させる可能性のある薬剤を投与している患者

表 2.7.6.2.4-1 C-12* 試験の概略（続き）

項 目	内 容
除外基準 （続き）	(21)非対象眼が治験中の患者又は以前治験に組み入れられた患者 (22)術前の4日間及び治験中にプロスタグランジン系緑内障治療薬を使用した患者 (23)非ステロイド性抗炎症剤の眼局所投与で合併症の悪化が予測される患者
使用薬剤	被験薬：ネパフェナク点眼液 0.1%：ロット番号 LN-13* 対照薬：プラセボ点眼液：ロット番号 LN-14*
投与群及び 目標症例数	目標症例数：490 例 ・ネパフェナク 0.1%群：245 例 ・プラセボ群：245 例
用法・用量	1回1滴、1日3回、手術前日から術後14日まで対象眼に点眼した。さらに手術日は、手術の30分～2時間前に追加点眼（1滴）した。
点眼期間	16日間
観察時期	来院日を術前（ベースライン）、手術日（0日目）、術後1、3、7及び14日目とし、検査・観察及び有害事象の評価を行う。
検査・観察項目	矯正 logMAR 視力、眼圧、眼底検査、細隙灯顕微鏡検査、眼痛、有害事象
評価項目	有効性： 主要評価項目： ・治癒率（術後14日目にセルスコア及びフレアスコアが0であった症例の割合） 副次評価項目： ・無効率（術後のセルスコア又はフレアスコアが3以上、又は、眼痛スコアが4以上であった累積症例の割合） ・無痛率（各来院日の術後検査において眼痛スコアが0であった症例の割合） ・重症率（各来院日におけるセルスコア＋フレアスコアが4以上であった症例の割合） 探索的評価項目： ・各来院日における治癒率（各来院日においてセルスコア及びフレアスコアが0であった症例の割合） ・セルスコア ・フレアスコア ・炎症スコア（各来院日におけるセルスコア＋フレアスコア） 安全性： 有害事象、矯正 logMAR 視力、眼圧、眼底検査（網膜/ 黄斑/ 脈絡膜、視神経）、細隙灯顕微鏡検査（結膜浮腫、球結膜充血、角膜浮腫）
データセット	Safety： 治験薬が投与された症例 ITT： 治験薬が投与され、白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術完了後に少なくとも1回の有効性評価に関する検査が実施された症例 PP： 治験薬が投与され、白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術完了後に少なくとも1回の有効性評価に関する検査が実施され、治験実施計画書の規定に遵守しかつ選択基準、除外基準を満たした症例
解析方法	ネパフェナク 0.1%群とプラセボ群の術後14日目の治癒率を Fisher の正確な検定を用いて比較した。無効率、重症率、無痛率の群間比較にはロジスティック回帰分析（非線形混合モデル[SAS:NLMIXED Procedure]）を用いた。探索的評価項目の群間比較では、副次評価項目と同様の方法又は反復測定分散分析を用いた。
目標症例数の 設定根拠	ネパフェナク点眼液 0.1%、プラセボ点眼液の治癒率をそれぞれ 38.99%、24.14%と仮定した場合、各群の解析対象例が 218 例あれば 90%の検出力で両群間の差が検出される。なお、ネパフェナク 0.1%群の治癒率はC-10* 試験の片側 80%信頼区間の下限値を基とした。

表 2.7.6.2.4-1 C-12* 試験の概略（続き）

項 目	内 容
実施施設	米国、21 施設
治験実施期間	20 年 月 日～20 年 月 日
公表論文	Lane SS, Modi SS, Lehmann RP, Holland EJ. Nepafenac ophthalmic suspension 0.1% for the prevention and treatment of ocular inflammation associated with cataract surgery. Journal of cataract and refractive surgery. 2007;33(1):53-8.

表 2.7.6.2.4-2 試験スケジュール

項 目	術前		手術日 0 日目	術後				
	ベースライン (-6 週～-2 日)	-1 日目		1 日目	3 日目 (2～4 日)	7 日目 (5～9 日)	14 日目 (13～19 日)	早期完了 ^{d)}
同意の取得	○							
患者背景	○							
矯正 logMAR 視力	○ ^{a)}			○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{a)}	○ ^{a)}
眼圧	○ ^{a)}			○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{a)}	○ ^{a)}
細隙灯顕微鏡検査	○ ^{a)}			○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{a)}	○ ^{a)}
眼痛評価	○ ^{b)}			○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}	
眼底検査	○ ^{a)}						○ ^{a)}	○ ^{a)}
併用薬の調査	○							
合併症の調査	○							
妊娠検査 ^{c)}	○						○	○
治験薬処方	○							
治験薬点眼開始		○						
併用薬変更の調査			○	○	○	○	○	
手術時データ			○					
手術用薬			○					
手術用薬変更の調査				○	○	○	○	
有害事象			○	○	○	○	○	
終了時調査表								○

a) : 両眼

b) : 対象眼

c) : 妊娠可能な女性のみ実施

d) : 必要に応じ両眼で実施

(1) 症例の内訳

症例の内訳を図 2.7.6.2.4-1、除外症例の内訳を表 2.7.6.2.4-3に示す。522 例が本治験に無作為に組み入れられた。35 例が治験薬の投与がなかったため、Safetyデータセットから除外された。Safetyデータセットは、治験薬を使用した患者に加えて、治験薬点眼開始以前に中止したものの治験薬を開封した状態で返却した患者、及び治験薬を返却しなかった患者が含まれ、これらは合計で 487 例であった。Safetyデータセットのうち、11 例がITTデータセットから除外された。11 例の内訳は、術後の来院検査なし（10 例）、追跡不能（1 例）であった。ITTデータセット 476 例のうち、併用禁止/制限薬不遵守（26 例）、治験薬の点眼指示不遵守（1 例）、他の内眼手術又は困難な手術（6 例）の合計 33 例が、PPデータセットから除外された。

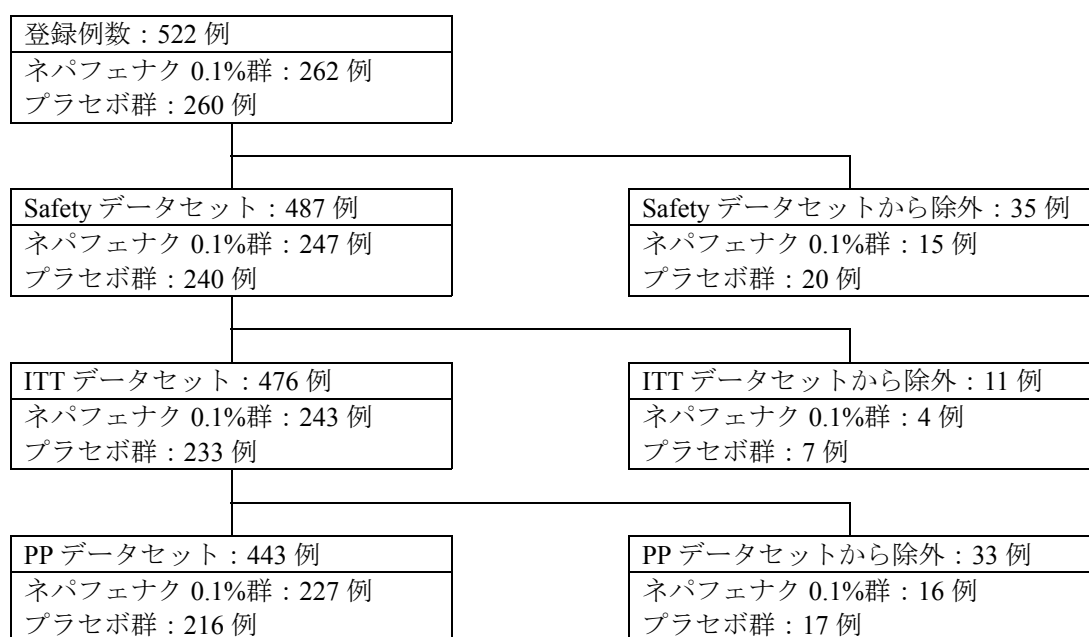


図 2.7.6.2.4-1 症例の内訳

表 2.7.6.2.4-3 除外症例の内訳

除外理由	ネパフェナク 0.1%群	プラセボ群	合計
Safety データセットから除外 治験薬の投与なし	15	20	35
ITT データセットから除外 術後の来院検査なし	4	6	10
追跡不能	0	1	1
PP データセットから除外 併用禁止/制限薬不遵守	12	14	26
点眼指示不遵守	1	0	1
他の内眼手術又は困難な手術	3	3	6

(2) 患者背景

ITTデータセットの患者背景を 表 2.7.6.2.4-4に示す。群間に大きな偏りのある背景因子はなかった。

表 2.7.6.2.4-4 患者背景 (ITT)

背景因子	ネパフェナク 0.1%	プラセボ	合計	p 値
症例数	243 例	233 例	476 例	—
年齢 (歳) : 平均値	70.0	69.8	69.9	p=0.7496 ^{a)}
標準偏差	9.2	10.0	9.6	
最小値	41	27	27	
最大値	89	90	90	
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	
年齢分類 1 : 18~64 歳	59 (24.3)	54 (23.2)	113 (23.7)	p=0.7772 ^{b)}
65 歳以上	184 (75.7)	179 (76.8)	363 (76.3)	
年齢分類 2 : 65~74 歳	97 (52.7)	97 (54.2)	194 (53.4)	p=0.9535 ^{b)}
75~84 歳	78 (42.4)	74 (41.3)	152 (41.9)	
85~94 歳	9 (4.9)	8 (4.5)	17 (4.7)	
性別 : 男性	109 (44.9)	100 (42.9)	209 (43.9)	p=0.6703 ^{b)}
女性	134 (55.1)	133 (57.1)	267 (56.1)	
人種 : 白人	219 (90.1)	207 (88.8)	426 (89.5)	p=0.8265 ^{c)}
黒人	8 (3.3)	11 (4.7)	19 (4.0)	
アジア人	3 (1.2)	1 (0.4)	4 (0.8)	
ヒスパニック	12 (4.9)	13 (5.6)	25 (5.3)	
その他	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)	
虹彩の色 : ブラウン	92 (37.9)	97 (41.6)	189 (39.7)	p=0.7375 ^{b)}
ヘーゼル	46 (18.9)	39 (16.7)	85 (17.9)	
グリーン	20 (8.2)	13 (5.6)	33 (6.9)	
ブルー	80 (32.9)	79 (33.9)	159 (33.4)	
グレー	5 (2.1)	5 (2.1)	10 (2.1)	

a) : 分散分析

b) : χ^2 検定

c) : Fisher の正確な検定

(3) 有効性

1) 治癒率

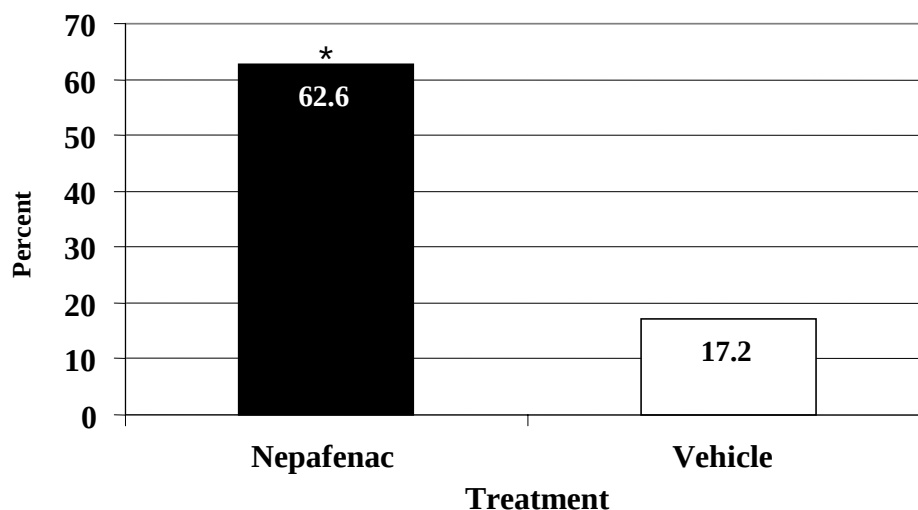
治癒率を表 2.7.6.2.4-5及び図 2.7.6.2.4-2に示す。術後 14 日目における治癒率では、ネパフェナク 0.1%群が 62.6% (152/243) とプラセボ群の 17.2% (40/233) に比べて高く、有意な差が認められた ($p<0.0001$)。

表 2.7.6.2.4-5 治癒率 (ITT)

	合計 ^{a)}	治癒率	
		例数	%
ネパフェナク 0.1%	243	152	62.6
プラセボ	233	40	17.2

Fisher の正確な検定 : $p<0.0001$

a) : 無効中止例を含む



* : Fisher の正確な検定 $p<0.0001$

図 2.7.6.2.4-2 治癒率 (ITT)

2) 各来院日における治癒率

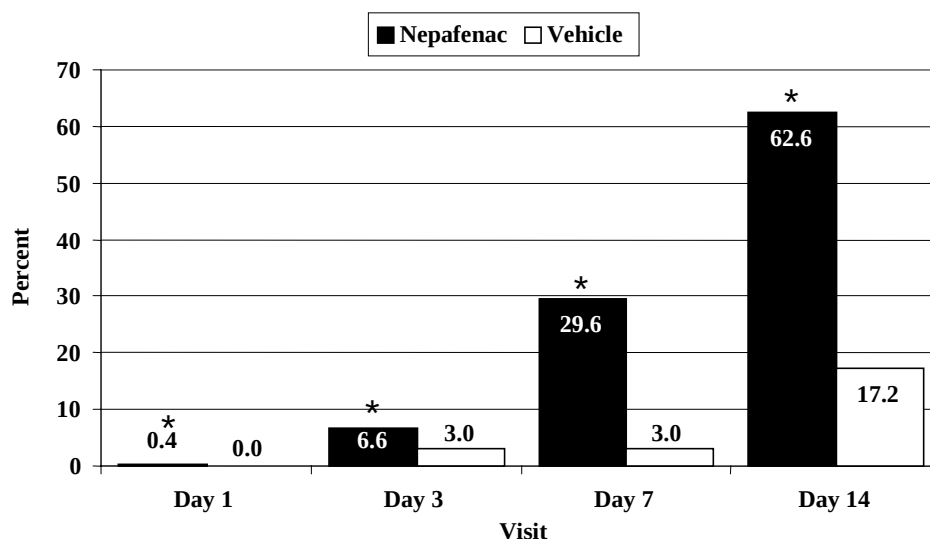
各来院日における治癒率を表 2.7.6.2.4-6及び図 2.7.6.2.4-3に示す。術後 1~14 日目における治癒率では、ネパフェナク 0.1%群はプラセボ群に比べて高く、有意な差が認められた (1 日目 : $p=0.0050$ 、3 日目 : $p=0.0012$ 、7 日目 : $p<0.0001$ 、14 日目 : $p<0.0001$)。

表 2.7.6.2.4-6 各来院日における治癒率 (ITT)

	合計 ^{a)}	術後 1 日目		術後 3 日目		術後 7 日目		術後 14 日目	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
ネパフェナク 0.1%	243	1	0.4	16	6.6	72	29.6	152	62.6
プラセボ	233	0	0.0	7	3.0	7	3.0	40	17.2
p 値	-	p=0.0050		p=0.0012		p<0.0001		p<0.0001	

非線形混合モデルによる来院日毎の群間比較 治療の主効果 p=0.0038

a) : 無効中止例を含む



* : 非線形混合モデルによる来院日毎の群間比較 p<0.0050

図 2.7.6.2.4-3 各来院日における治癒率 (ITT)

3) セルスコア

セルスコアを表 2.7.6.2.4-7及び図 2.7.6.2.4-4に示す。術後 1～14 日目におけるセルスコアの平均値では、ネパフェナク 0.1%群はプラセボ群より低く、有意な差が認められた (1 日目 : p=0.0001、3 日目 : p<0.0001、7 日目 : p<0.0001、14 日目 : p<0.0001)。

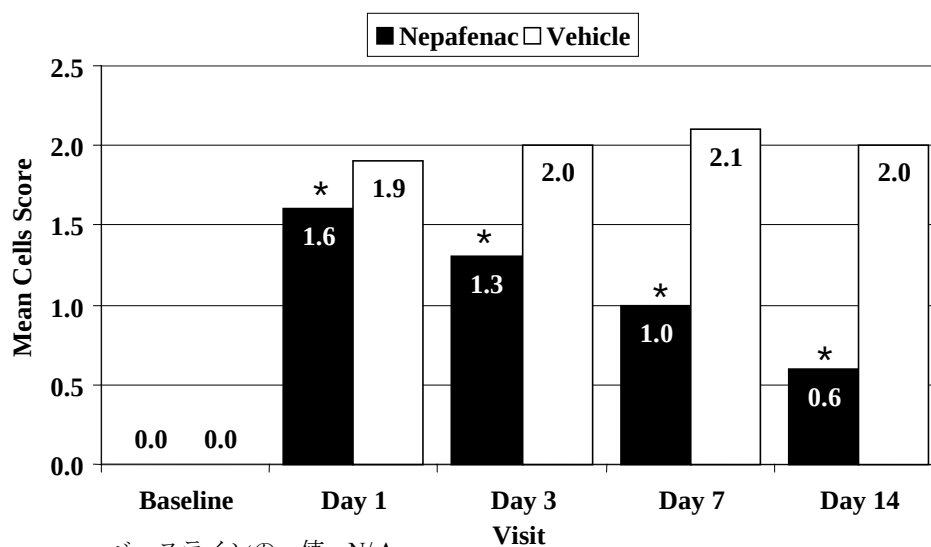
表 2.7.6.2.4-7 セルスコア (ITT)

		ベースライン	術後 1 日目	術後 3 日目	術後 7 日目	術後 14 日目
ネパフェナク 0.1%	平均値	0.0	1.6	1.3	1.0	0.6
	標準偏差	0.0	0.6	0.8	0.9	1.0
	例数	243	243	243	243	243
プラセボ	平均値	0.0	1.9	2.0	2.1	2.0
	標準偏差	0.0	0.8	1.0	1.0	1.2
	例数	233	233	233	233	233
p 値		N/A	p=0.0001	p<0.0001	p<0.0001	p<0.0001

ベースラインの p 値 : 対応のない t 検定

ベースライン以外の p 値 : 来院日毎の最小二乗平均での対応のない t 検定

反復測定分散分析 治療の主効果 p<0.0001



ベースラインの p 値 N/A

* : 来院日毎の最小二乗平均での対応のない t 検定 $p < 0.0001$

図 2.7.6.2.4-4 セルスコア (ITT)

4) フレアスコア

フレアスコアを表 2.7.6.2.4-8及び図 2.7.6.2.4-5に示す。術後 1～14 日目におけるフレアスコアの平均値では、ネパフェナク 0.1%群はプラセボ群より低く、有意な差が認められた (1 日目 : $p < 0.0001$ 、3 日目 : $p < 0.0001$ 、7 日目 : $p < 0.0001$ 、14 日目 : $p < 0.0001$)。

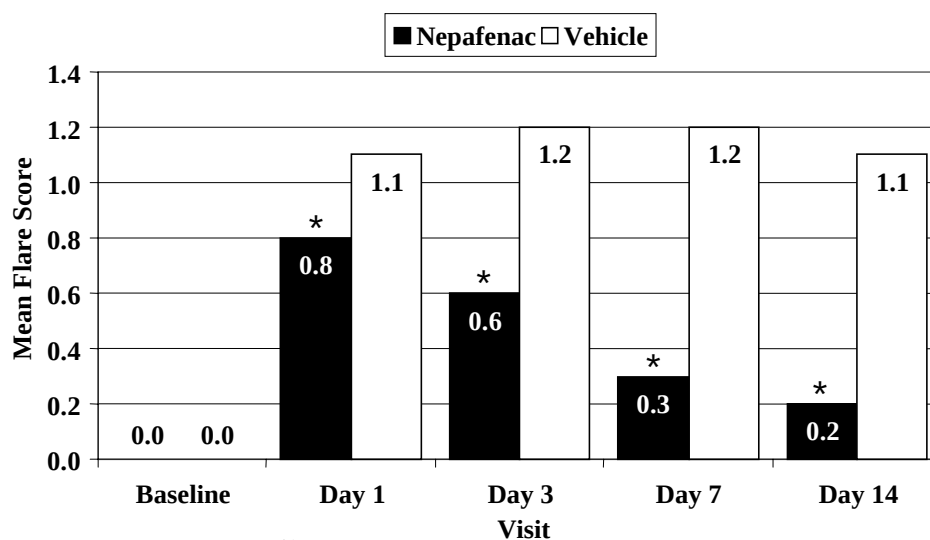
表 2.7.6.2.4-8 フレアスコア (ITT)

		ベースライン	術後 1 日目	術後 3 日目	術後 7 日目	術後 14 日目
ネパフェナク 0.1%	平均値	0.0	0.8	0.6	0.3	0.2
	標準偏差	0.0	0.5	0.6	0.5	0.5
	例数	243	243	243	243	243
プラセボ	平均値	0.0	1.1	1.2	1.2	1.1
	標準偏差	0.0	0.8	0.9	0.9	1.0
	例数	233	233	233	233	233
p 値		N/A	$p < 0.0001$	$p < 0.0001$	$p < 0.0001$	$p < 0.0001$

ベースラインの p 値 : 対応のない t 検定

ベースライン以外の p 値 : 来院日毎の最小二乗平均での対応のない t 検定

反復測定分散分析 治療の主効果 $p < 0.0001$



ベースラインの p 値 N/A

* : 来院日毎の最小二乗平均での対応のない t 検定 $p<0.0001$

図 2.7.6.2.4-5 フレアスコア (ITT)

5) 炎症スコア

炎症スコアを表 2.7.6.2.4-9及び図 2.7.6.2.4-6に示す。術後 1～14 日目における炎症スコアの平均値では、ネパフェナク 0.1%群はプラセボ群より低く、有意な差が認められた (1 日目 : $p<0.0001$ 、3 日目 : $p<0.0001$ 、7 日目 : $p<0.0001$ 、14 日目 : $p<0.0001$)。

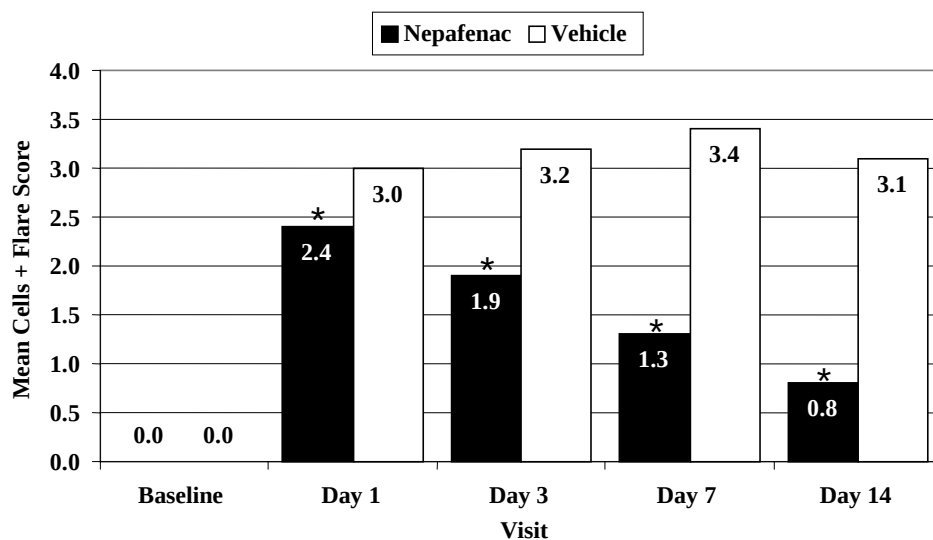
表 2.7.6.2.4-9 炎症スコア (ITT)

		ベースライン	術後 1 日目	術後 3 日目	術後 7 日目	術後 14 日目
ネパフェナク 0.1%	平均値	0.0	2.4	1.9	1.3	0.8
	標準偏差	0.0	1.0	1.2	1.3	1.4
	例数	243	243	243	243	243
プラセボ	平均値	0.0	3.0	3.2	3.4	3.1
	標準偏差	0.0	1.2	1.5	1.6	2.0
	例数	233	233	233	233	233
p 値		N/A	$p<0.0001$	$p<0.0001$	$p<0.0001$	$p<0.0001$

ベースラインの p 値 : 対応のない t 検定

ベースライン以外の p 値 : 来院日毎の最小二乗平均での対応のない t 検定

反復測定分散分析 治療の主効果 $p<0.0001$



ベースラインの p 値 N/A

* : 来院日毎の最小二乗平均での対応のない t 検定 $p < 0.0001$

図 2.7.6.2.4-6 炎症スコア (ITT)

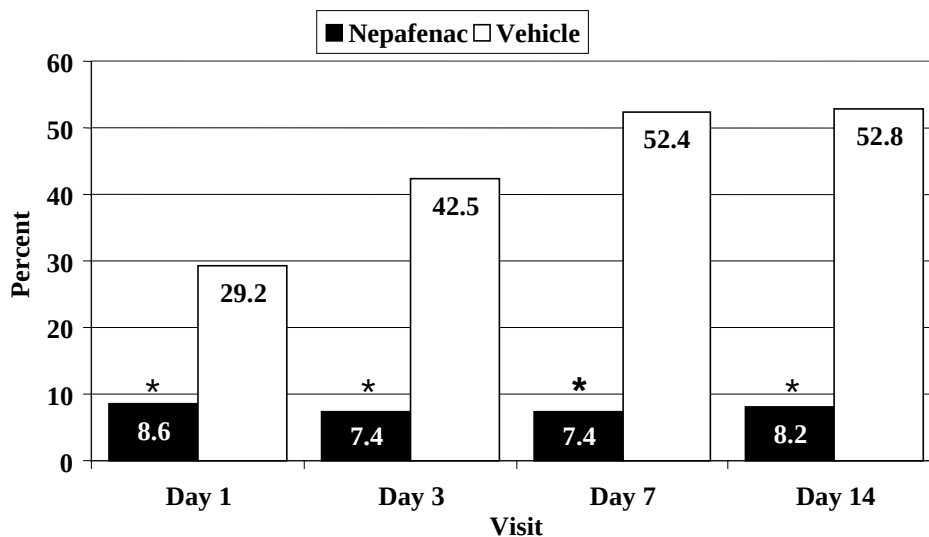
6) 重症率

重症率を表 2.7.6.2.4-10及び図 2.7.6.2.4-7に示す。術後 1～14 日目における重症率では、ネパフェナク 0.1%群はプラセボ群より低く、有意な差が認められた(1 日目 : $p < 0.0001$ 、3 日目 : $p < 0.0001$ 、7 日目 : $p < 0.0001$ 、14 日目 : $p < 0.0001$)。

表 2.7.6.2.4-10 重症率 (ITT)

	合計	術後 1 日目		術後 3 日目		術後 7 日目		術後 14 日目	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
ネパフェナク 0.1%	243	21	8.6	18	7.4	18	7.4	20	8.2
プラセボ	233	68	29.2	99	42.5	122	52.4	123	52.8
p 値	-	$p < 0.0001$		$p < 0.0001$		$p < 0.0001$		$p < 0.0001$	

非線形混合モデルによる来院日毎の群間比較 治療の主効果 $p < 0.0001$



* : 非線形混合モデルによる来院日毎の群間比較 $p < 0.0001$

図 2.7.6.2.4-7 重症率 (ITT)

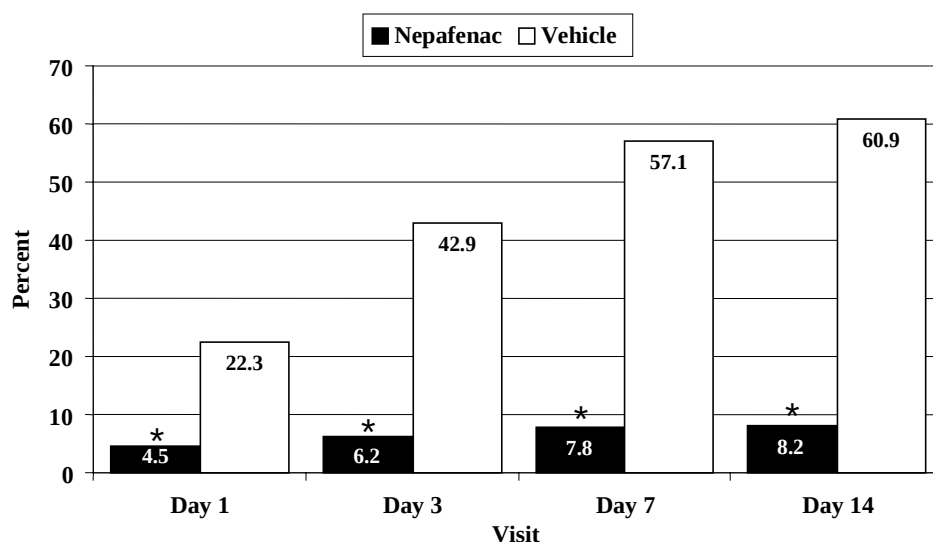
7) 無効率

無効率を 表 2.7.6.2.4-11 及び 図 2.7.6.2.4-8 に示す。各来院日における無効率では、ネパフェナク 0.1% 群はプラセボ群より低く、有意な差が認められた (1 日目 : $p < 0.0001$ 、3 日目 : $p < 0.0001$ 、7 日目 : $p < 0.0001$ 、14 日目 : $p < 0.0001$)。術後 1 日目では、ネパフェナク 0.1% 群の無効率 4.5% はプラセボ群 22.3% の約 1/4 となり、有意な差が認められた。最後の来院日である術後 14 日目では、ネパフェナク 0.1% 群の無効率 8.2% はプラセボ群 60.9% の約 1/7 となり、有意な差が認められた。

表 2.7.6.2.4-11 無効率 (ITT)

	合計	術後 1 日目		術後 3 日目		術後 7 日目		術後 14 日目	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
ネパフェナク 0.1%	243	11	4.5	15	6.2	19	7.8	20	8.2
プラセボ	233	52	22.3	100	42.9	133	57.1	142	60.9
p 値	-	$p < 0.0001$		$p < 0.0001$		$p < 0.0001$		$p < 0.0001$	

非線形混合モデルによる来院日毎の群間比較 治療の主効果 $p < 0.0001$



* : 非線形混合モデルによる来院日毎の群間比較 $p<0.0001$

図 2.7.6.2.4-8 無効率 (ITT)

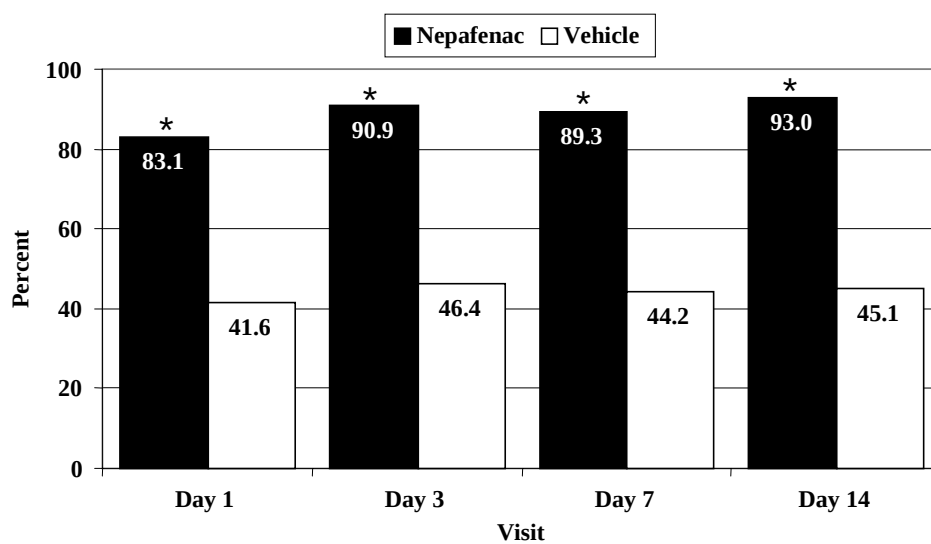
8) 無痛率

無痛率を表 2.7.6.2.4-12及び図 2.7.6.2.4-9に示す。術後 1～14 日目における無痛率は、ネパフェナク 0.1%群はプラセボ群より高く、有意な差が認められた(1 日目 : $p<0.0001$ 、3 日目 : $p<0.0001$ 、7 日目 : $p<0.0001$ 、14 日目 : $p<0.0001$)。

表 2.7.6.2.4-12 無痛率 (ITT)

	合計	術後 1 日目		術後 3 日目		術後 7 日目		術後 14 日目	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
ネパフェナク 0.1%	243	202	83.1	221	90.9	217	89.3	226	93.0
プラセボ	233	97	41.6	108	46.4	103	44.2	105	45.1
p 値	-	$p<0.0001$		$p<0.0001$		$p<0.0001$		$p<0.0001$	

非線形混合モデルによる来院日毎の群間比較 治療の主効果 $p<0.0001$



* : 非線形混合モデルによる来院日毎の群間比較 $p < 0.0001$

図 2.7.6.2.4-9 無痛率 (ITT)

(4) 安全性

1) 有害事象

全ての有害事象を表 2.7.6.2.4-15に示す。無作為に組み入れられた 522 例のうち、術前に中止（治験薬未開封で返却）した 35 例を除外し、残る 487 例（年齢 27～93 歳）をSafetyデータセットに組み入れた。

重篤な有害事象は、プラセボ群においてウイルス性脳炎 1 例が認められたが、ほとんどの有害事象が軽度又は中等度であり、その多くが治療又は無治療にて消失し、中止には至らなかった。死亡例、治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象、又は重篤な有害事象による中止例はなかった。

ネパフェナク 0.1%群（N=247）で発現率の高い有害事象は、視力低下 8 例（3.2%）、眼の異物感 6 例（2.4%）、頭痛 6 例（2.4%）、後囊部混濁 5 例（2.0%）、羞明 3 例（1.2%）、眼そう痒症 3 例（1.2%）、眼部不快感 3 例（1.2%）、眼乾燥 3 例（1.2%）であった。プラセボ群（N=240）で発現率の高い有害事象は、視力低下 10 例（4.2%）、羞明 9 例（3.8%）、結膜充血 9 例（3.8%）、後囊部混濁 6 例（2.5%）、眼の異物感 5 例（2.1%）、眼そう痒症 3 例（1.3%）、霧視 3 例（1.3%）、頭痛 3 例（1.3%）、眼圧上昇 3 例（1.3%）であった。

2) 因果関係を否定できない有害事象（副作用）

因果関係を否定できない有害事象を表 2.7.6.2.4-15に示す。ネパフェナク 0.1%群において副作用はなかったが、プラセボ群において、胃不快感 1 例（0.4%）があった。

3) 死亡及びその他の重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.2.4-13に示す。プラセボ群の 1 例に、治験薬との因果関係を否定できる重篤な有害事象（ウイルス性脳炎）が認められた。本事象の程度は重度であったが、治療により消失し治験は継続された。死亡例はなかった。

表 2.7.6.2.4-13 重篤な有害事象

症例番号	投与群	有害事象名 (MedDRA Term)	転帰	治験薬との 因果関係	中止の有無
1712	プラセボ	ウイルス性脳炎	治療により消失	関連なし	なし

4) その他の重要な有害事象（有害事象による中止例）

有害事象による中止例を表 2.7.6.2.4-14に示す。有害事象による中止例は、ネパフェナク 0.1%群で 1 例、プラセボ群で 6 例であった。ネパフェナク 0.1%群の有害事象による中止例は、結膜充血によるもの 1 例であった。軽度で、治療により消失した。プラセボ群の有害事象による中止例は、結膜充血によるもの 4 例、角膜浮腫又は羞明によるものが各 1 例であった。いずれも軽度又は中等度であった。全ての有害事象による中止例は、治験薬との因果関係が否定された。

表 2.7.6.2.4-14 有害事象による中止例

症例番号	投与群	有害事象名 (MedDRA Term)	転帰	治験薬との 因果関係	重篤性
1636	プラセボ	羞明	治療しながらも症状持続	関連なし	重篤でない
1309	ネパフエナク 0.1%	結膜充血	治療により消失	関連なし	重篤でない
2203	プラセボ	結膜充血	治療により消失	関連なし	重篤でない
1801	プラセボ	角膜浮腫	治療により消失	関連なし	重篤でない
1808	プラセボ	結膜充血	治療しながらも症状持続	関連なし	重篤でない
1510	プラセボ	結膜充血	治療により消失	関連なし	重篤でない
1516	プラセボ	結膜充血	治療により消失	関連なし	重篤でない

5) 安全性に関する観察項目

矯正 logMAR 視力、眼圧、眼底検査（網膜/ 黄斑/ 脈絡膜、視神経）、細隙灯顕微鏡検査（角膜浮腫、球結膜充血、結膜浮腫）に関して、治験薬との因果関係を否定できない、臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。

(5) 結論

1) 有効性

- ・ ネパフェナク点眼液 0.1%の白内障手術後の炎症に対する治療効果が示唆された。
 - 術後 14 日目における治癒率がプラセボ群より高く、有意な差が認められた。
 - 術後全ての来院日における治癒率がプラセボ群より高く、有意な差が認められた。
 - 術後全ての来院日におけるセルスコア、フレアスコア及び炎症スコアがプラセボ群より低く、有意な差が認められた。
 - 術後全ての来院日における重症率がプラセボ群より低く、有意な差が認められた。
 - 術後全ての来院日における無効率がプラセボ群より低く、有意な差が認められた。
- ・ ネパフェナク点眼液 0.1%の白内障手術後の眼痛に対する治療効果が示唆された。
 - 術後全ての来院日における無痛率がプラセボ群より高く、有意な差が認められた。
- ・ ネパフェナク点眼液 0.1%の白内障手術後の炎症及び眼痛に対する予防効果が示唆された。
 - 術後早期である 1 日目及び 3 日目の治癒率がプラセボ群より高く、有意な差が認められた。
 - 術後早期である 1 日目及び 3 日目のセルスコア、フレアスコア及び炎症スコアがプラセボ群より低く、有意な差が認められた。
 - 術後早期である 1 日目及び 3 日目の重症率がプラセボ群より低く、有意な差が認められた。
 - 術後早期である 1 日目及び 3 日目の無効率がプラセボ群より低く、有意な差が認められた。
 - 術後早期である 1 日目及び 3 日目の無痛率がプラセボ群より高く、有意な差が認められた。

2) 安全性

- ・ ネパフェナク点眼液 0.1%（1 日 3 回点眼）の白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術を施行した患者に対する安全性と忍容性が示唆された。
- ・ 有害事象は、プラセボ群の 1 例（ウイルス性脳炎：治験薬との因果関係「関連なし」）を除いて、重篤なものはなく、ほとんどが軽度又は中等度で、その多くが治療又は無治療にて消失し、中止には至らなかった。死亡例及び治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象はなく、重篤な有害事象による中止例もなかった。
- ・ 矯正 logMAR 視力、眼圧、眼底検査（網膜/ 黄斑/ 脈絡膜、視神経）、細隙灯顕微鏡検査（結膜浮腫、球結膜充血、角膜浮腫）に関して、治験薬との因果関係を否定できない、臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。

表 2.7.6.2.4-15 有害事象一覧表（ネパフェナク 0.1%）

	ネパフェナク 0.1% (N=247)															
	全ての有害事象								因果関係を否定できない有害事象							
有害事象	軽度		中等度		重度		計		軽度		中等度		重度		計	
Safety データセット : N=487																
有害事象発現症例数	38		8		2		46									
有害事象発現率 (%)	15.4		3.2		0.8		18.6									
有害事象発現件数	56		10		2		68									
有害事象項目	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
眼局所																
視力低下	8	3.2					8	3.2								
目の異物感	6	2.4					6	2.4								
後嚢部混濁	5	2.0					5	2.0								
羞明	3	1.2					3	1.2								
眼そう痒症	3	1.2					3	1.2								
眼部不快感	3	1.2					3	1.2								
眼乾燥	3	1.2					3	1.2								
硝子体剥離	1	0.4	1	0.4			2	0.8								
結膜充血	1	0.4					1	0.4								
霧視	1	0.4					1	0.4								
硝子体浮遊物	1	0.4					1	0.4								
眼瞼下垂	1	0.4					1	0.4								
眼瞼縁痂皮	1	0.4					1	0.4								
眼脂	1	0.4					1	0.4								
複視	1	0.4					1	0.4								
角膜上皮欠損	1	0.4					1	0.4								
水晶体色素沈着																
眼痛																
黄斑浮腫																
眼充血																
眼刺激																
角膜浮腫																
アレルギー性結膜炎																
眼局所以外																
感染症および寄生虫症																
副鼻腔炎	1	0.4					1	0.4								
ウイルス性結膜炎			1	0.4			1	0.4								
感染性結膜炎																
ウイルス性脳炎																
神経系障害																
頭痛	3	1.2	3	1.2			6	2.4								
副鼻腔炎に伴う頭痛	2	0.8					2	0.8								
浮動性めまい	1	0.4					1	0.4								
緊張性頭痛	1	0.4					1	0.4								
片頭痛					1	0.4	1	0.4								

表 2.7.6.2.4-15 有害事象一覧表（ネパフェナク 0.1%）（続き）

[illegible]

表 2.7.6.2.4-15 有害事象一覧表（プラセボ）

[illegible]

表 2.7.6.2.4-15 有害事象一覧表（プラセボ）（続き）

[illegible]

2.7.6.2.5 申請する適応症に関する比較対照試験（プラセボ対照）・・・・・・5.3.5.1.5 (C-05*)

第Ⅱ相試験

白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術の施行予定患者（日本人）を対象としたネパフェナク点眼液 0.1%のプラセボ点眼液との有効性及び安全性比較試験（治験 No.C-05* ）

ネパフェナク点眼液 0.1%の白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術の術後炎症及び眼痛に対する有効性及び安全性について、プラセボ点眼液を対照に検討した。試験の概略及び試験スケジュールを表 2.7.6.2.5-1及び表 2.7.6.2.5-2に示す。

表 2.7.6.2.5-1 C-05* 試験の概略

項 目	内 容
治験の目的	術後炎症及び術後の眼痛に対するネパフェナク点眼液 0.1%の有効性及び安全性をプラセボ点眼液と比較検討する。
治験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重遮蔽、並行群間比較
対 象	超音波乳化吸引術による白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術施行予定患者
選択基準	(1)超音波乳化吸引術による白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術施行予定患者 (2)20 歳以上の患者、性別は問わない (3)治験内容を理解し、治験参加の同意が本人の意思により文書にて得られた患者
除外基準	(1)術前の 14 日以内にステロイド剤の全身投与又は点眼液、眼軟膏を使用した患者 (2)術前の 7 日以内に非ステロイド性抗炎症薬の全身投与又は点眼を行った患者（ただし、血栓形成抑制等の目的で使用される低用量アスピリン製剤の使用は認める。） (3)術後 14 日目来院日より前に非対象眼に白内障摘出術等の手術を予定している患者 (4)対象眼のベースラインのセルスコア、フレアスコア又は眼痛スコアが 1 以上を有する患者 (5)妊娠又は妊娠している可能性のある患者、又は授乳中の患者 (6)白内障摘出術・眼内レンズ挿入術施行時に他の眼部手術も予定している患者（非対象眼を含む） (7)水晶体落屑症候群がある患者 (8)対象眼に外傷歴がある患者（外傷性白内障及び眼部手術歴） (9)対象眼に慢性又は再発性の炎症性眼疾患歴（ぶどう膜炎、強膜炎など）を有する患者 (10)治療を要する増殖糖尿病網膜症を合併している患者 (11)先天性の眼の奇形（無虹彩、先天性白内障など）を有する患者 (12)対象眼に虹彩萎縮を有する患者 (13)非対象眼に視機能がない患者 (14)術前 30 日以内に他の治験に参加した患者 (15)非ステロイド性抗炎症薬又はアンフェナクに対する既知のアレルギー又は過敏症のある患者、又はその疑いがある患者 (16)対象眼に角膜上皮障害を有する患者 (17)出血傾向を有する患者、又は出血時間を延長させる可能性のある薬剤を投与している患者 (18)非対象眼が本治験に組み入れられていた患者 (19)術前の 4 日間にプロスタグランジン系緑内障治療薬を使用した患者 (20)水晶体核の硬度が Emery-Little 分類でグレード 3 以上の患者

表 2.7.6.2.5-1 C-05* 試験の概略（続き）

項 目	内 容
除外基準 (続き)	(21)眼底に視機能の改善を見込めない疾患を有する患者 (22)コントロール不良な糖尿病を有する患者 (23)重篤な肝障害、腎障害、心機能不全のある患者 (24)眼感染症のある患者 (25)その他、治験責任医師又は治験分担医師が、本治験に適当でないと判断した患者
使用薬剤	被験薬：ネパフェナク点眼液 0.1%：ロット番号 LN-32* 対照薬：プラセボ点眼液：ロット番号 LN-33*
投与群及び 目標症例数	目標症例数：200 例 ・ネパフェナク 0.1%群：100 例 ・プラセボ群：100 例
用法・用量	手術前日から術後 14 日目まで、1 回 1 滴、1 日 3 回、手術施行予定眼に点眼した。 ただし、手術当日の点眼は原則 4 回とし、術前及び術後は必ず 1 回点眼した。
点眼期間	16 日間
観察時期	来院日を術前（ベースライン）、手術日（0 日目）、術後 1、3、7 及び 14 日目とし、 検査・観察及び有害事象の評価を行った。
検査・観察項目	矯正視力、眼圧、眼底検査、細隙灯顕微鏡検査、眼痛、レーザーフレアセルメーター、血圧、脈拍数、臨床検査、有害事象
評価項目	有効性： 主要評価項目： ・治癒率（術後 14 日目にセルスコア及びフレアスコアが 0 であった症例の割合） ・眼無痛率（全ての術後検査において眼痛スコアが 0 であった症例の割合） 副次評価項目： ・セルスコア ・フレアスコア ・炎症スコア（各来院日におけるセルスコア＋フレアスコア） ・無効率（術後のセルスコア又はフレアスコアが 3 以上、又は、眼痛スコアが 4 以上であった累積症例の割合） 探索的評価項目： ・各来院日における治癒率（各来院日においてセルスコア及びフレアスコアが 0 であった症例の割合） ・無痛率（各来院日の術後検査において眼痛スコアが 0 であった症例の割合） ・レーザーフレアセルメーターによるセル数及びフレア値 安全性： 有害事象、矯正視力、眼圧、細隙灯顕微鏡検査（球結膜充血、結膜浮腫、角膜浮腫）、眼底検査（網膜、黄斑、脈絡膜、視神経）、血圧、脈拍数、臨床検査
データセット	Safety： 治験薬を投与された症例又は投与された可能性がある症例 ITT： 治験薬が投与され、白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術完了後に少なくとも 1 回の有効性評価に関する検査が実施された症例 PP： 治験薬が投与され、白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術完了後に少なくとも 1 回の有効性評価に関する検査が実施され、治験実施計画書の規定に遵守しかつ選択基準、除外基準を満たした症例
解析方法	術後 14 日目における治癒率及び術後 14 日間における眼無痛率について、 χ^2 検定を用い両側有意水準 5%にてネパフェナク点眼液 0.1%とプラセボ点眼液を比較した。なお、固定順序による逐次検定（Sequential Testing with Fixed Sequences）を用い、1) 術後 14 日目の治癒率、2) 術後 14 日間の眼無痛率の順で検定し、主要評価項目の多重性を調整した。

表 2.7.6.2.5-1 C-05* 試験の概略（続き）

項 目	内 容
解析方法 （続き）	セルスコア、フレアスコア、炎症スコア、フレア値、セル数については反復測定分散分析を用い群間比較を行った。術後の各来院日における治癒率、無痛率については、 χ^2 検定もしくはFisherの正確な検定を用いて群間比較を行った。無効率については、非線形混合モデルを用いて群間比較を行った。
目標症例数の 設定根拠	2つの母比率の差の検定を用いて両側有意水準5%、検出力90%における必要症例数を算出すると、治癒率をネパフェナク点眼液0.1%は50.0%、プラセボ点眼液は25.0%とした場合には1群85例となる。また、眼無痛率をネパフェナク点眼液0.1%は67.0%、プラセボ点眼液は38.0%とした場合には1群67例となる。なお、各群の治癒率、眼無痛率は、海外で実施したC-10* 試験及びC-12* 試験の結果から想定した。手術後の中止・脱落症例を考慮して目標症例数を1群100例とした。
実施施設	国内、11施設
試験実施期間	20 年 月 日～20 年 月 日
公表論文	なし

表 2.7.6.2.5-2 試験スケジュール

検査・観察項目	術前		手術日 (0 日)	術後				
	ベースライン (-7～-1 日)			1 日目	3 日目 (2～4 日)	7 日目 (5～9 日)	14 日目 (13～19 日)	中止時
同意の取得 ^{c)}	○							
患者背景の調査	○							
矯正視力の測定	○ ^{a)}			○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{a)}	○ ^{a)}
眼圧の測定	○ ^{a)}			○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{a)}	○ ^{a)}
眼底検査 ^{d)}	○ ^{a)}					○ ^{b)}	○ ^{a)}	○ ^{a)}
細隙灯顕微鏡検査 ^{e)}	○ ^{a)}			○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{a)}	○ ^{a)}
眼痛の評価	○ ^{b)}			○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}
レーザーフレアセル メーター	○ ^{b)}			○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}
血圧、脈拍数の測定	○		○	○	○	○	○	○
臨床検査	○						○	○
治験薬の処方	○					○		
治験薬の点眼		← (手術前日～術後 14 日目) →						
併用薬の調査	○		○	○	○	○	○	○
点眼状況の確認			○	○	○	○	○	○
有害事象の調査			○	○	○	○	○	○

a)：両眼

b)：対象（手術）眼

c)：同意取得は手術 6 週間前から手術 2 日前の間に行う

d)：眼底検査は散瞳後に行う

e)：細隙灯顕微鏡の観察項目：セル、フレア、球結膜充血、結膜浮腫、角膜浮腫

(1) 症例の内訳

本治験で登録された症例の内訳を図 2.7.6.2.5-1、除外症例の内訳を表 2.7.6.2.5-3に示す。安全性の解析にはSafetyデータセットを用いた。有効性の解析には、ITT、PPデータセットを用い、主要な解析はITTデータセットで行った。登録された症例は、ネパフェナク 0.1%群、プラセボ群で、それぞれ 108 例、107 例であり、Safetyデータセットは両群とも 107 例であった。ITTデータセットは、ネパフェナク 0.1%群、プラセボ群で、それぞれ 106 例、105 例であり、PPデータセットは、同様に 104 例、105 例であった。Safety除外例の 1 例は、治験薬の点眼をすることなく中止となった症例であり、ITT除外例は、手術日に中止となった症例の 3 例であった。PP除外例は、併用禁止薬を使用した症例 1 例、選択基準違反の症例 1 例であった。

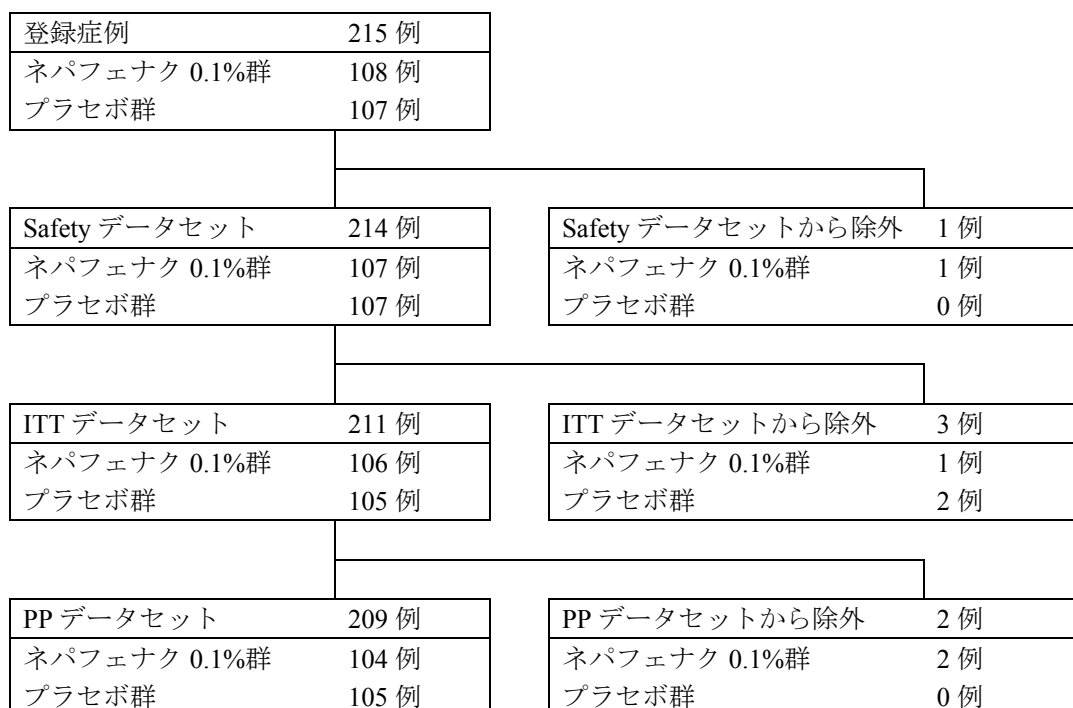


図 2.7.6.2.5-1 症例の内訳

表 2.7.6.2.5-3 除外症例の内訳

除外理由	ネパフェナク 0.1%群	プラセボ群	合計
Safety データセットから除外 治験薬の投与なし	1	0	1
ITT データセットから除外 手術日に中止	1	2	3
PP データセットから除外 併用禁止/制限薬不遵守	1	0	1
選択基準違反	1	0	1

(2) 患者背景

ITTデータセットの患者背景を 表 2.7.6.2.5-4に示す。群間に大きな偏りのある背景因子はなかった。また、PPデータセットでも同様であった。

表 2.7.6.2.5-4 患者背景 (ITT)

背景因子	ネバフェナク 0.1%		プラセボ		合計		p 値
	例数	%	例数	%	例数	%	
症例数	106	50.2	105	49.8	211	100.0	
性別：男性	49	46.2	49	46.7	98	46.4	0.9489 ^{a)}
女性	57	53.8	56	53.3	113	53.6	
白内障の種類：白内障（加齢性）	103	97.2	103	98.1	206	97.6	1.0000 ^{b)}
白内障（その他）	3	2.8	2	1.9	5	2.4	
Emery-Little 分類：grade 1	28	26.4	22	21.0	50	23.7	0.3508 ^{a)}
grade 2	78	73.6	83	79.0	161	76.3	
年齢分類 1：18～64 歳	24	22.6	35	33.3	59	28.0	0.0836 ^{a)}
65 歳～	82	77.4	70	66.7	152	72.0	
年齢分類 2：65～74 歳	55	67.1	37	52.9	92	60.5	0.0652 ^{b)}
75～84 歳	25	30.5	26	37.1	51	33.6	
85～94 歳	2	2.4	7	10.0	9	5.9	

a)： χ^2 検定

b)：Fisher の正確な検定

(3) 有効性

1) 治癒率

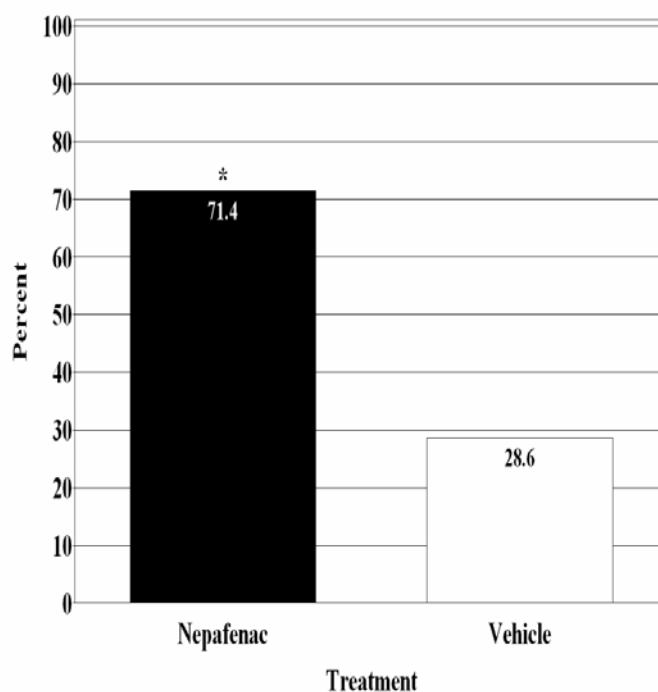
治癒率の結果を表 2.7.6.2.5-5及び図 2.7.6.2.5-2に示す。術後 14 日目における治癒率は、プラセボ群の 28.6% (30/105) に比べてネパフェナク 0.1%群が 71.4% (75/105) と高く、有意な差が認められた ($p<0.0001$)。

表 2.7.6.2.5-5 治癒率 (ITT)

	合計	治癒率	
		例数	%
ネパフェナク 0.1%	105 ^{a)}	75	71.4
プラセボ	105	30	28.6

χ^2 検定: $p<0.0001$

a): 症例番号 1109 は欠測



*Test=Chi-square (Fishers Exact test if $N<5$), P-value <.0001

図 2.7.6.2.5-2 治癒率 (ITT)

2) 各来院日における治癒率

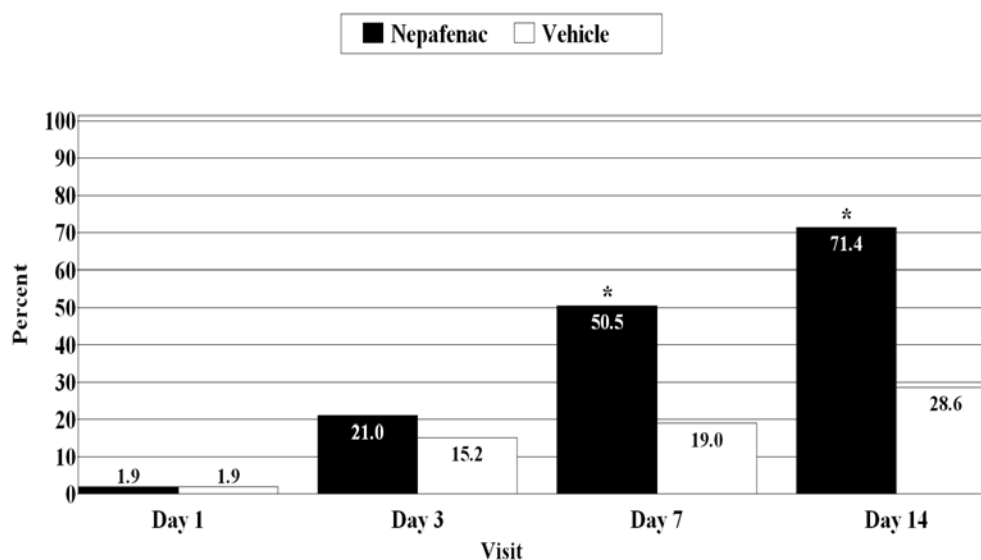
各来院日における治癒率を表 2.7.6.2.5-6及び図 2.7.6.2.5-3に示す。術後 3～14 日目において、ネパフェナク 0.1%群の治癒率は、プラセボ群より高く、術後 7 日目及び 14 日目で有意な差が認められた ($p<0.0001$)。

表 2.7.6.2.5-6 各来院日における治癒率 (ITT)

	合計	術後 1 日目		術後 3 日目		術後 7 日目		術後 14 日目	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
ネパフェナク 0.1%	105 ^{a)}	2	1.9	22	21.0	53	50.5	75	71.4
プラセボ	105	2	1.9	16	15.2	20	19.0	30	28.6
p 値		1.0000		0.2822		<0.0001		<0.0001	

p 値: χ^2 検定 (術後 1 日目は Fisher の正確な検定)

a): 症例番号 1109 は欠測



*Test=Chi-square (Fishers Exact test if N<5) p-values <.0001

図 2.7.6.2.5-3 各来院日における治癒率 (ITT)

3) 眼無痛率

眼無痛率を表 2.7.6.2.5-7及び図 2.7.6.2.5-4に示す。眼無痛率は、プラセボ群の 67.6% (71/105) に比べてネパフェナク 0.1%群が 96.2% (102/106) と高く、有意な差が認められた ($p<0.0001$)。

表 2.7.6.2.5-7 眼無痛率 (ITT)

	合計	眼無痛率	
		例数	%
ネパフェナク 0.1%	106	102	96.2
プラセボ	105	71	67.6

 χ^2 検定: $p<0.0001$

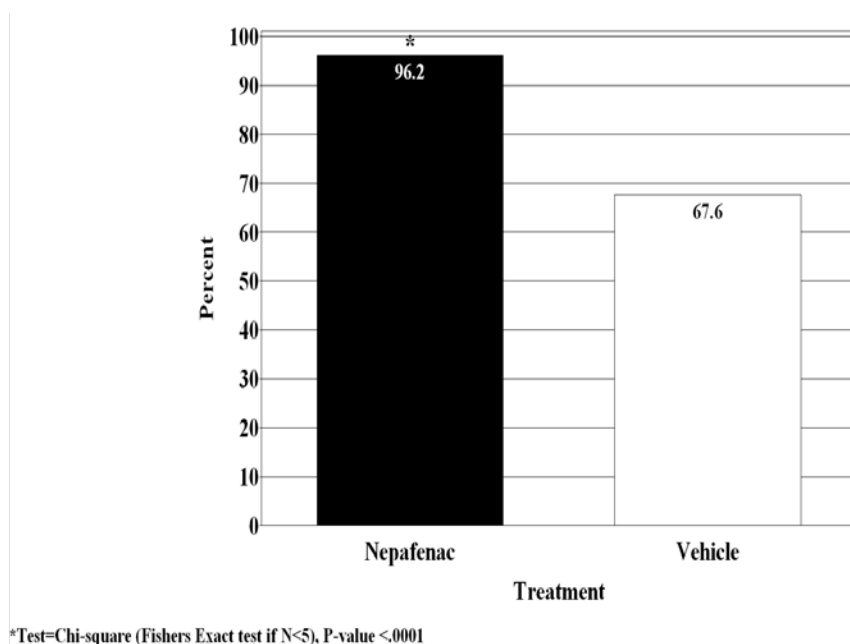


図 2.7.6.2.5-4 眼無痛率 (ITT)

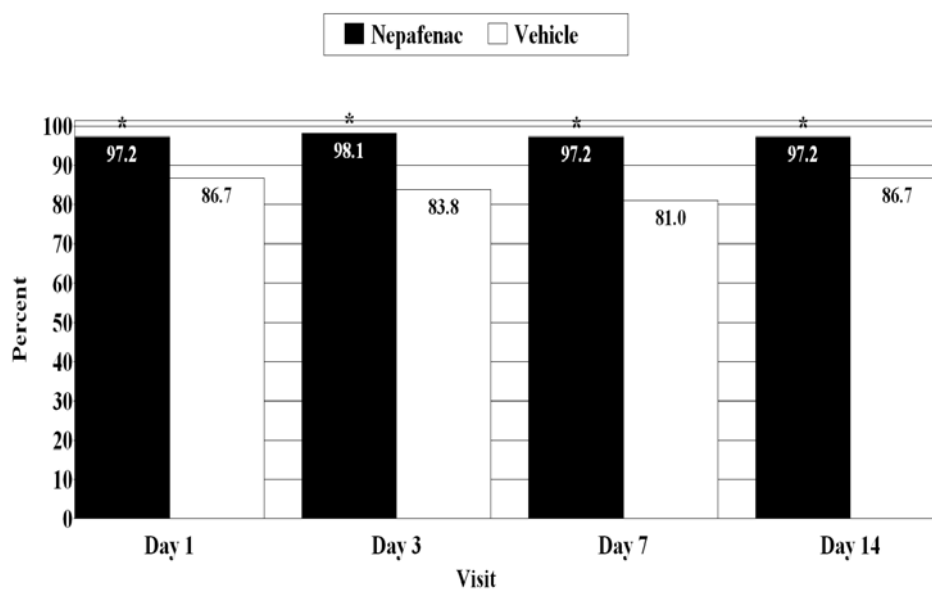
4) 無痛率

無痛率を表 2.7.6.2.5-8及び図 2.7.6.2.5-5に示す。術後 1～14 日目における無痛率は、プラセボ群に比べてネパフェナク 0.1%群が高く、全ての来院日で有意な差が認められた(1 日目 : $p=0.0051$ 、3 日目 : $p=0.0003$ 、7 日目 : $p=0.0002$ 、14 日目 : $p=0.0051$)。

表 2.7.6.2.5-8 無痛率 (ITT)

	合計	術後 1 日目		術後 3 日目		術後 7 日目		術後 14 日目	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
ネパフェナク 0.1%	106	103	97.2	104	98.1	103	97.2	103	97.2
プラセボ	105	91	86.7	88	83.8	85	81.0	91	86.7
p 値		0.0051		0.0003		0.0002		0.0051	

p 値 : χ^2 検定



*Test=Chi-square (Fishers Exact test if N<5) p-values <= 0.0051

図 2.7.6.2.5-5 無痛率 (ITT)

5) セルスコア

セルスコアを表 2.7.6.2.5-9及び図 2.7.6.2.5-6に示す。術後3～14日目において、ネパフェナク0.1%群のセルスコアの平均値はプラセボ群より低く、術後7日目及び14日目で有意な差が認められた（7日目： $p<0.0001$ 、14日目： $p<0.0001$ ）。

表 2.7.6.2.5-9 セルスコア (ITT)

		ベースライン	術後1日目	術後3日目	術後7日目	術後14日目
ネパフェナク 0.1%	平均値	0.0	1.3	0.9	0.5	0.3
	標準偏差	0.0	0.6	0.7	0.6	0.6
	例数	106	105 ^{a)}	105 ^{a)}	105 ^{a)}	105 ^{a)}
	最小値	0	0	0	0	0
	最大値	0	4	4	4	4
プラセボ	平均値	0.0	1.2	1.0	1.0	0.9
	標準偏差	0.0	0.5	0.7	0.9	0.9
	例数	105	105	105	105	105
	最小値	0	0	0	0	0
	最大値	0	2	4	4	4
p 値		N/A	0.6905	0.1638	<0.0001	<0.0001

反復測定分散分析

ベースライン以外の p 値：来院日毎の最小二乗平均での対応のない t 検定

治療の主効果 $p<0.0001$ 、治療と来院日の交互作用 $p<0.0001$

a)：症例番号 1109 は欠測

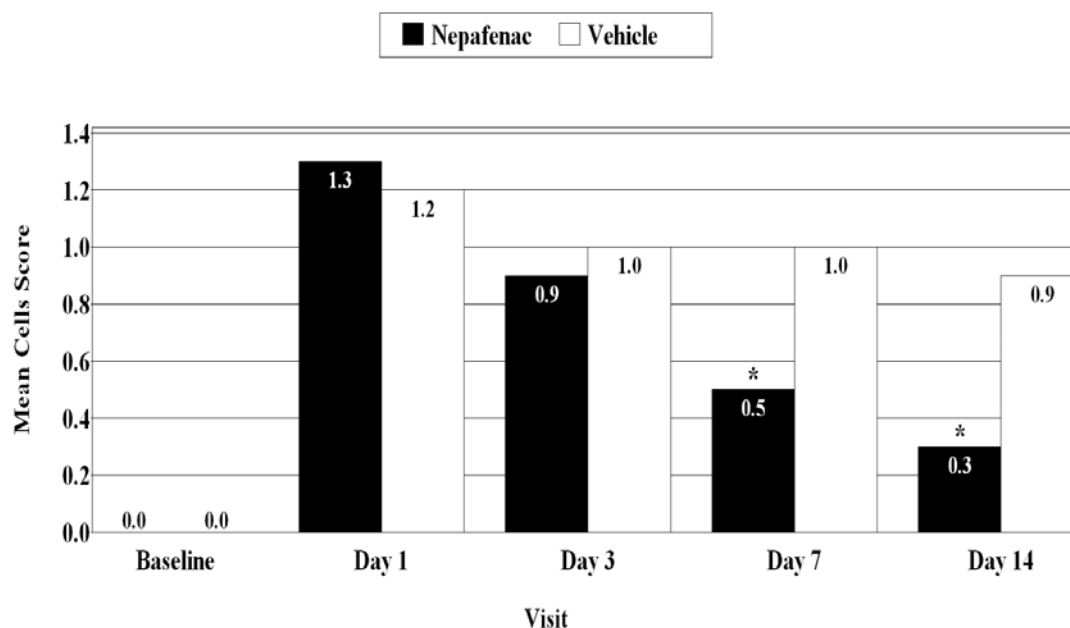


図 2.7.6.2.5-6 セルスコア (ITT)

6) フレアスコア

フレアスコアを表 2.7.6.2.5-10及び図 2.7.6.2.5-7に示す。術後 3～14 日目において、ネパフェナク 0.1%群のフレアスコアの平均値はプラセボ群より低く、有意な差が認められた（3 日目： $p=0.0041$ 、7 日目： $p<0.0001$ 、14 日目： $p<0.0001$ ）。

表 2.7.6.2.5-10 フレアスコア (ITT)

		ベースライン	術後 1 日目	術後 3 日目	術後 7 日目	術後 14 日目
ネパフェナク 0.1%	平均値	0.0	0.9	0.5	0.3	0.1
	標準偏差	0.0	0.6	0.6	0.5	0.3
	例数	106	105 ^{a)}	105 ^{a)}	105 ^{a)}	105 ^{a)}
	最小値	0	0	0	0	0
	最大値	0	2	2	2	2
プラセボ	平均値	0.0	0.9	0.7	0.8	0.6
	標準偏差	0.0	0.5	0.7	0.8	0.8
	例数	105	105	105	105	105
	最小値	0	0	0	0	0
	最大値	0	2	3	3	3
p 値		N/A	0.5793	0.0041	<0.0001	<0.0001

反復測定分散分析

ベースライン以外の p 値：来院日毎の最小二乗平均での対応のない t 検定

治療の主効果 $p<0.0001$ 、治療と来院日の交互作用 $p<0.0001$

a)：症例番号 1109 は欠測

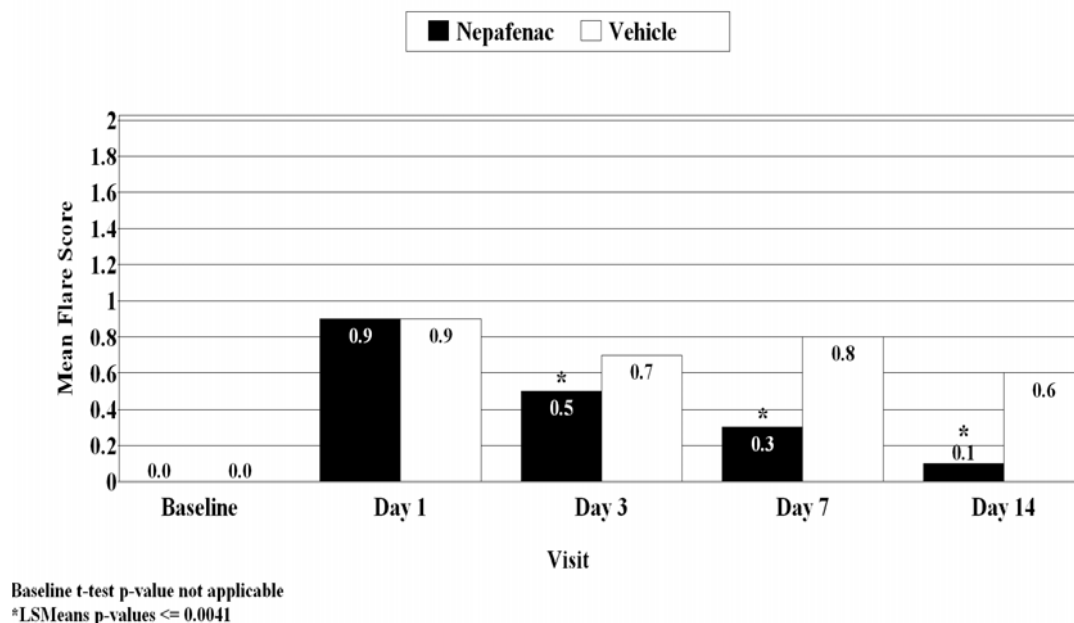


図 2.7.6.2.5-7 フレアスコア (ITT)

7) 炎症スコア

炎症スコアを表 2.7.6.2.5-11及び図 2.7.6.2.5-8に示す。術後3～14日目において、ネパフェナク 0.1%群の炎症スコアの平均値はプラセボ群より低く、有意な差が認められた（3日目： $p=0.0131$ 、7日目： $p<0.0001$ 、14日目： $p<0.0001$ ）。

表 2.7.6.2.5-11 炎症スコア (ITT)

		ベースライン	術後1日目	術後3日目	術後7日目	術後14日目
ネパフェナク 0.1%	平均値	0.0	2.1	1.4	0.7	0.4
	標準偏差	0.0	0.8	1.0	0.9	0.8
	例数	106	105 ^{a)}	105 ^{a)}	105 ^{a)}	105 ^{a)}
	最小値	0	0	0	0	0
	最大値	0	5	5	5	5
プラセボ	平均値	0.0	2.1	1.7	1.8	1.5
	標準偏差	0.0	0.8	1.2	1.5	1.6
	例数	105	105	105	105	105
	最小値	0	0	0	0	0
	最大値	0	4	7	7	7
p 値		N/A	0.9504	0.0131	<0.0001	<0.0001

反復測定分散分析

ベースライン以外の p 値：来院日毎の最小二乗平均での対応のない t 検定

治療の主効果： $p<0.0001$ 、治療と来院日の交互作用： $p<0.0001$

a)：症例番号 1109 は欠測

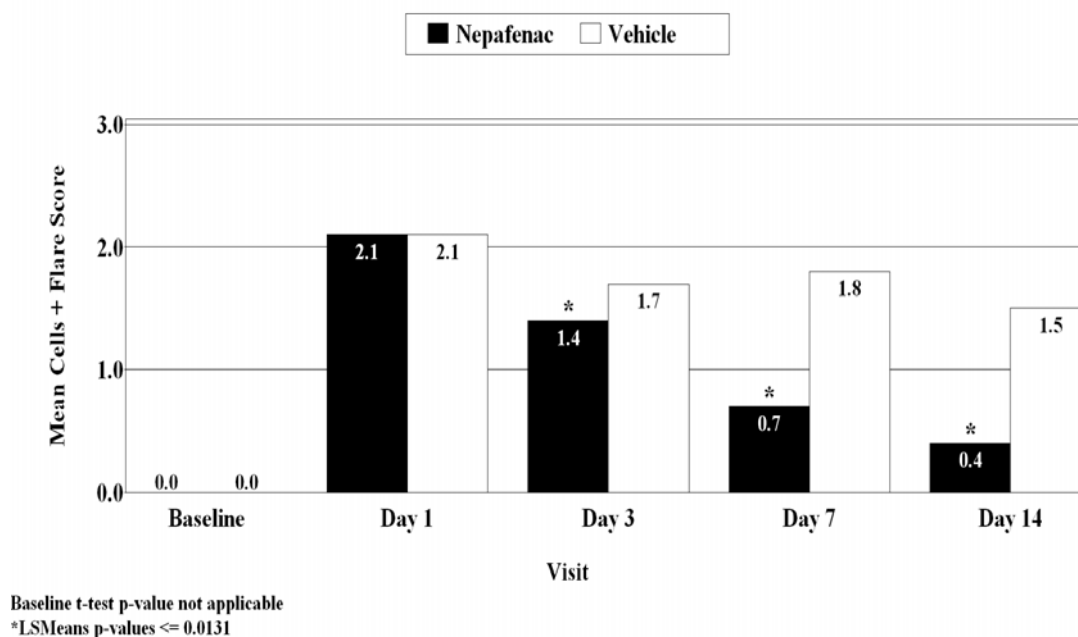


図 2.7.6.2.5-8 炎症スコア (ITT)

8) 無効率

無効率を表 2.7.6.2.5-12及び図 2.7.6.2.5-9に示す。術後 14 日目における無効率は、プラセボ群の 8.6% (9/105) に比べてネパフェナク 0.1%群が 1.9% (2/106) と低かったが、有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.2.5-12 無効率 (ITT)

	合計	術後 1 日目		術後 3 日目		術後 7 日目		術後 14 日目	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
ネパフェナク 0.1%	106	2	1.9	2	1.9	2	1.9	2	1.9
プラセボ	105	0	0.0	1	1.0	9	8.6	9	8.6
p 値		0.5467		0.3974		0.2001		0.2236	

非線形混合モデル 治療の主効果 p=0.6151

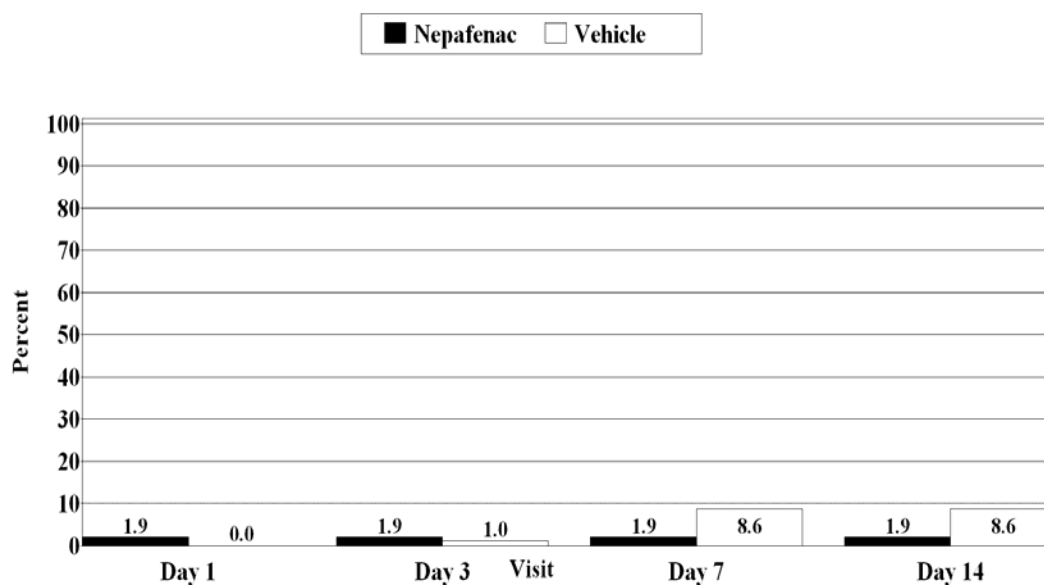


図 2.7.6.2.5-9 無効率 (ITT)

9) レーザーフレアセルメーター

レーザーフレアセルメーターによるセル数を表 2.7.6.2.5-13a及び図 2.7.6.2.5-10aに示す。術後 1～14 日目におけるセル数の平均値は、プラセボ群に比べてネパフェナク 0.1%群が低く、術後 3～14 日目では有意な差が認められた (3 日目 : $p<0.0001$ 、7 日目 : $p=0.0107$ 、14 日目 : $p=0.0394$)。

表 2.7.6.2.5-13a セル数 (レーザーフレアセルメーター) (ITT)

		単位 : /0.5mm ³			
		術後 1 日目	術後 3 日目	術後 7 日目	術後 14 日目
ネパフェナク 0.1%	平均値	39.2	19.8	9.7	6.0
	標準偏差	79.2	25.1	11.2	9.8
	例数	54	54	54	54
	最小値	0.0	0.0	0.0	0.0
	最大値	428.7	116.4	52.7	65.3
プラセボ	平均値	40.4	55.3	32.2	24.1
	標準偏差	52.8	66.2	37.3	31.4
	例数	53	54	54	54
	最小値	0.0	0.0	0.0	0.0
	最大値	312.2	311.2	177.3	128.0
p 値		0.8738	<0.0001	0.0107	0.0394

反復測定分散分析

p 値 : 来院日毎の最小二乗平均での対応のない t 検定

治療の主効果 $p=0.0011$ 、治療と来院日の交互作用 $p=0.0186$

11 施設中 6 施設でセル数を測定

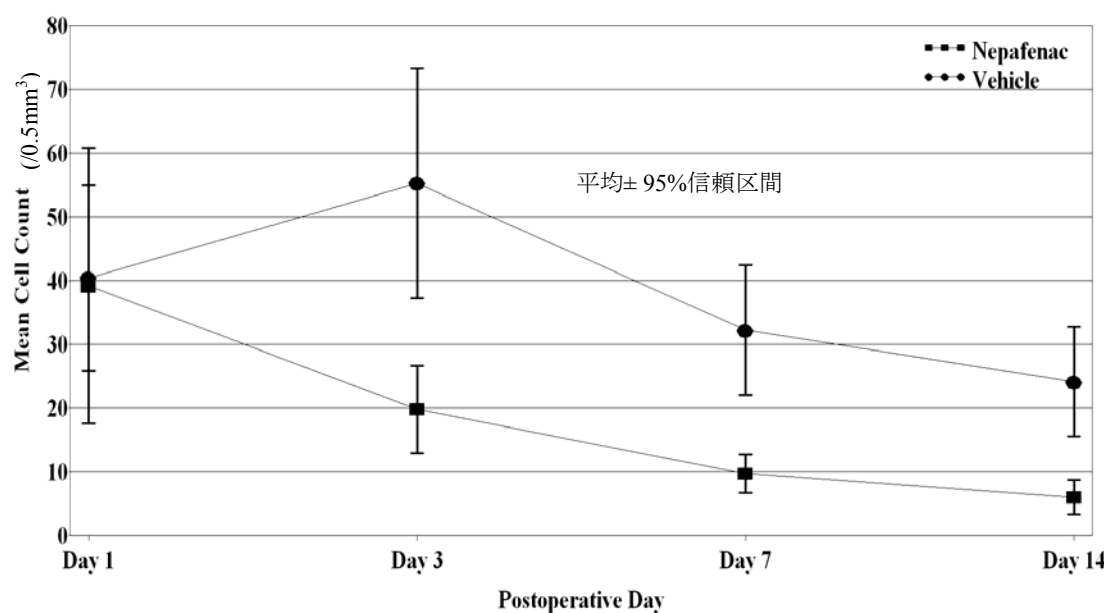


図 2.7.6.2.5-10a セル数（レーザーフレアセルメーター）（ITT）

レーザーフレアセルメーターによるフレア値を表 2.7.6.2.5-13b及び図 2.7.6.2.5-10bに示す。術後1～14日目におけるフレア値の平均値は、プラセボ群に比べてネパフェナク 0.1%群が低く、術後3～14日目では有意な差が認められた（3日目： $p<0.0001$ 、7日目： $p<0.0001$ 、14日目： $p<0.0001$ ）。

表 2.7.6.2.5-13b フレア値（レーザーフレアセルメーター）（ITT）

		単位： photon c./msec			
		術後1日目	術後3日目	術後7日目	術後14日目
ネパフェナク 0.1%	平均値	20.6	20.6	13.4	11.4
	標準偏差	24.6	40.9	12.2	9.1
	例数	101	103	103	103
	最小値	0.5	0.3	0.4	0.3
	最大値	153.2	396.7	57.8	57.8
プラセボ	平均値	24.3	47.5	65.6	52.0
	標準偏差	34.4	49.8	77.7	69.9
	例数	101	104	104	104
	最小値	1.8	2.5	2.5	1.5
	最大値	307.6	333.9	479.7	479.7
p 値		0.6201	<0.0001	<0.0001	<0.0001

反復測定分散分析

p 値：来院日毎の最小二乗平均での対応のない t 検定

治療の主効果 $p<0.0001$ 、治療と来院日の交互作用 $p<0.0001$

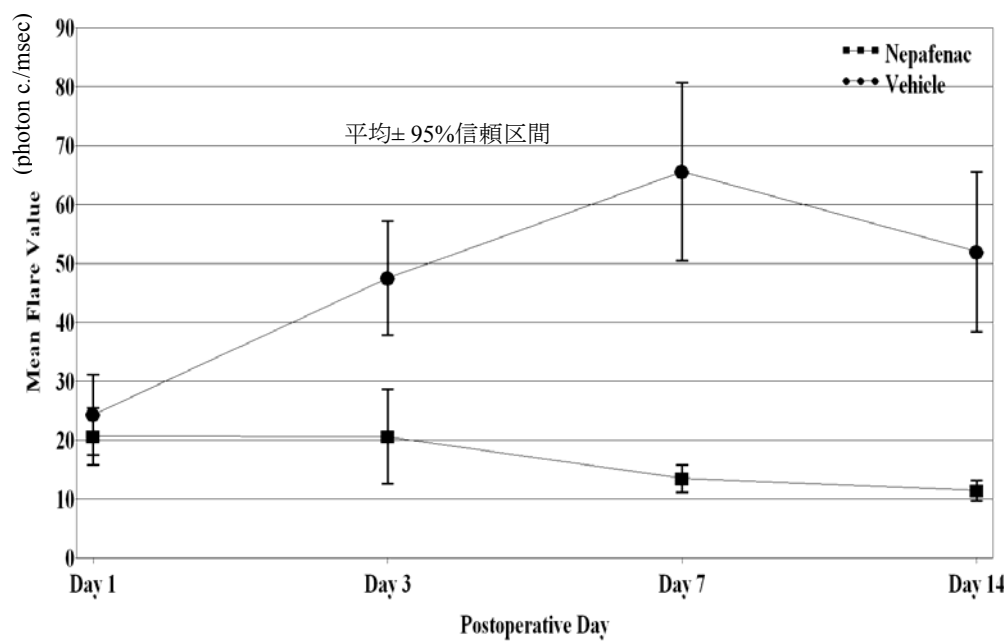


図 2.7.6.2.5-10b フレア値（レーザーフレアセルメーター）（ITT）

(4) 安全性

1) 有害事象

全ての有害事象を表 2.7.6.2.5-15に示す。Safetyデータセットの症例数は、両群とも 107 例であった。ネパフェナク 0.1%群で 21 例 (19.6%) 26 件、プラセボ群で 24 例 (22.4%) 31 件の有害事象が報告された。死亡例、重篤な有害事象はなかった。ネパフェナク 0.1%群で最も発現率の高い有害事象は鼻咽頭炎 4 例 (3.7%) であった。眼局所において最も発現率の高い有害事象は視力低下 2 例 (1.9%) であったが、プラセボ群においても同様であった。プラセボ群で最も発現率の高い有害事象は、眼局所で虹彩炎 5 例 (4.7%)、眼局所以外で頭痛 3 例 (2.8%) であった。

2) 因果関係を否定できない有害事象 (副作用)

因果関係を否定できない有害事象を表 2.7.6.2.5-15に示す。報告された副作用は全て眼局所に認められ、眼局所以外の副作用はなかった。ネパフェナク 0.1%群において、副作用は 2 例 (1.9%) に認められ、内訳は眼の異物感 1 例 (0.9%) 及び眼脂 1 例 (0.9%) であった。これらの副作用は、いずれも軽度で、治療を要することなく消失した。プラセボ群において、副作用は 6 例 (5.6%) に認められ、内訳は眼そう痒症 1 例 (0.9%)、眼の異物感 1 例 (0.9%)、眼刺激 2 例 (1.9%) 及び流涙増加 2 例 (1.9%) であった。これらの副作用のうち、眼の異物感は中等度で薬物治療を要し、5 日後に消失した。他の副作用は、いずれも軽度で治療を要することなく消失した。

3) 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡例及び重篤な有害事象はなかった。

4) その他の重要な有害事象 (有害事象による中止例)

有害事象による中止例を表 2.7.6.2.5-14に示す。有害事象による中止例は、ネパフェナク 0.1%群で 3 例、プラセボ群で 8 例であった。ネパフェナク 0.1%群の有害事象による中止例は、角膜浮腫、接触性皮膚炎又は視力低下によるものが各 1 例であった。接触性皮膚炎及び角膜浮腫は中等度、視力低下は軽度で、全て治療により消失した。プラセボ群では、虹彩炎によるもの 4 例、眼内炎によるもの 2 例、頭痛、嘔吐又は視力低下によるものが各 1 例であった。中等度の眼内炎 2 例及び頭痛 1 例を除き、全て軽度であった。いずれも治療により消失した。

表 2.7.6.2.5-14 有害事象による中止例

症例番号 (組番)	投与群	有害事象名 (MedDRA Term)	転帰	治験薬との 因果関係	重篤性
1109 (3903)	ネパフェナク 0.1%	角膜浮腫	治療により消失	関連なし	重篤でない
0104 (104)	プラセボ	頭痛	治療により消失	関連なし	重篤でない
		嘔吐	治療により消失	関連なし	重篤でない
1008 (3502)	ネパフェナク 0.1%	接触性皮膚炎	治療により消失	関連なし	重篤でない
0303 (703)	ネパフェナク 0.1%	視力低下	治療により消失	関連なし	重篤でない
0312 (806)	プラセボ	視力低下	治療により消失	関連なし	重篤でない
0402 (1102)	プラセボ	虹彩炎	治療により消失	関連なし	重篤でない
0405 (1105)	プラセボ	虹彩炎	治療により消失	関連なし	重篤でない
0406 (1106)	プラセボ	虹彩炎	治療により消失	関連なし	重篤でない
0410 (1204)	プラセボ	虹彩炎	治療により消失	関連なし	重篤でない
0203 (303)	プラセボ	眼内炎	治療により消失	関連なし	重篤でない
0220 (602)	プラセボ	眼内炎	治療により消失	関連なし	重篤でない

5) 安全性に関する観察項目

矯正視力、眼圧、細隙灯顕微鏡検査（球結膜充血、結膜浮腫、角膜浮腫）、眼底検査（網膜、黄斑、脈絡膜、視神経）、血圧、脈拍数、臨床検査において、ネパフェナク 0.1%群及びプラセボ群に治験薬との因果関係を否定できない有害事象は認められなかった。

(5) 結論

1) 有効性

- ・ 術後 14 日目における治癒率は、ネパフェナク 0.1%群で 71.4% (75/105)、プラセボ群で 28.6% (30/105) とネパフェナク 0.1%群で高く、治癒率に有意な差が認められ ($p<0.0001$)、ネパフェナク点眼液 0.1%の術後炎症に対する効果が検証された。
- ・ 術後 3～14 日目において、ネパフェナク 0.1%群の治癒率は、プラセボ群より高く、術後 7 日目及び 14 日目において有意な差が認められた ($p<0.0001$)。
- ・ 眼無痛率は、ネパフェナク 0.1%群で 96.2% (102/106)、プラセボ群で 67.6% (71/105) とネパフェナク 0.1%群で高く、有意な差が認められ ($p<0.0001$)、ネパフェナク点眼液 0.1%の眼痛に対する効果が検証された。
- ・ 術後 1～14 日目における無痛率は、全ての来院日において、両群間に有意な差が認められ ($p\leq 0.0051$)、ネパフェナク点眼液 0.1%の眼痛に対する効果が検証された。

2) 安全性

- ・ ネパフェナク 0.1%群で報告された治験薬との因果関係を否定できない有害事象は、眼の異物感 1 例 (0.9%) 及び眼脂 1 例 (0.9%) であった。これらの有害事象は、いずれも重篤なものではなく、軽度で治療を要することなく消失した。また、治験薬との因果関係を否定できない有害事象によって中止した症例はなかった。
- ・ 矯正視力、眼圧、細隙灯顕微鏡検査 (球結膜充血、結膜浮腫、角膜浮腫)、眼底検査 (網膜、黄斑、脈絡膜、視神経)、血圧、脈拍数、臨床検査において、ネパフェナク 0.1%群及びプラセボ群に治験薬との因果関係を否定できない有害事象は認められなかった。
- ・ ネパフェナク点眼液 0.1%は、全身に対する影響もなく、高い安全性を有することが示唆された。

表 2.7.6.2.5-15 有害事象一覧表（ネパフェナク 0.1%）

	ネパフェナク 0.1% (N=107)															
	全ての有害事象								因果関係を否定できない有害事象							
有害事象	軽度		中等度		重度		計		軽度		中等度		重度		計	
Safety データセット : N=214																
有害事象発現症例数	20		2				21		2						2	
有害事象発現率 (%)	18.7		1.9				19.6		1.9						1.9	
有害事象発現件数	24		2				26		2						2	
有害事象項目	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
眼局所																
視力低下	2	1.9					2	1.9								
目の異物感	1	0.9					1	0.9	1	0.9					1	0.9
眼脂	1	0.9					1	0.9	1	0.9					1	0.9
アレルギー性結膜炎	1	0.9					1	0.9								
結膜沈着物	1	0.9					1	0.9								
角膜浮腫			1	0.9			1	0.9								
虹彩炎																
眼内炎																
流涙増加																
眼刺激																
硝子体浮遊物																
網膜滲出物																
眼そう痒症																
眼局所以外																
感染症および寄生虫症																
鼻咽喉炎	4	3.7					4	3.7								
精神障害																
初期不眠症																
不眠症																
神経系障害																
頭痛	1	0.9					1	0.9								
浮動性めまい																
胃腸障害																
下痢	3	2.8					3	2.8								
嘔吐	1	0.9					1	0.9								
皮膚および皮下組織障害																
発疹	1	0.9					1	0.9								
皮下出血	1	0.9					1	0.9								
接触性皮膚炎			1	0.9			1	0.9								
筋骨格系および結合組織障害																
背部痛	1	0.9					1	0.9								

[illegible]

表 2.7.6.2.5-15 有害事象一覧表（プラセボ）

[illegible]

表 2.7.6.2.5-15 有害事象一覧表（プラセボ）（続き）

	プラセボ (N=107)															
	全ての有害事象								因果関係を否定できない有害事象							
有害事象	軽度		中等度		重度		計		軽度		中等度		重度		計	
Safety データセット : N=214																
有害事象発現症例数	19		8				24		5		1				6	
有害事象発現率 (%)	17.8		7.5				22.4		4.7		0.9				5.6	
有害事象発現件数	23		8				31		5		1				6	
有害事象項目	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
生殖系および乳房障害																
良性前立腺肥大症																
全身障害および投与局所様態																
発熱																
臨床検査																
白血球数増加	1	0.9					1	0.9								
尿中ウロビリן陽性	1	0.9					1	0.9								
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	0.9					1	0.9								
尿中ブドウ糖陽性																
傷害、中毒および処置合併症																
挫傷	1	0.9					1	0.9								

2.7.6.2.6 申請する適応症に関する比較対照試験（プラセボ対照）・・・5.3.5.1.6 (C-13*)

第Ⅲ相試験

白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術施行予定患者（外国人）を対象としたネパフェナク点眼液 0.1%のプラセボ点眼液及び ketorolac trometamol 点眼液 0.5%（以下、ketorolac 点眼液 0.5%）との有効性及び安全性比較試験（治験 No.C-13* ）

ネパフェナク点眼液 0.1%の白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術後の炎症症状に対する有効性及び安全性についてプラセボ点眼液及びketorolac点眼液 0.5%を対照として検討した。試験の概略及び試験スケジュールを表 2.7.6.2.6-1及び表 2.7.6.2.6-2に示す。

表 2.7.6.2.6-1 C-13* 試験の概略

項 目	内 容
治験の目的	白内障摘出術後の眼痛及び炎症に対するネパフェナク点眼液 0.1%の有効性と安全性について ketorolac 点眼液 0.5%及びプラセボ点眼液を対照として検討する。
治験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ及び実薬対照、評価者・患者遮蔽、並行群間比較
対 象	白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術施行予定患者
選択基準	(1)超音波水晶体乳化吸引術による白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術施行予定患者。人種や性別を問わない。 (2)IRB で承認された同意説明文書に基づいて治験への参加に同意した患者
除外基準	(1)17 歳以下の患者 (2)術前 14 日以内より治験終了まで、眼局所、吸入又は全身投与のステロイド剤を使用する患者 (3)術前の 7 日以内より治験終了まで、眼局所、吸入又は全身投与の非ステロイド性抗炎症剤を使用する患者（低用量アスピリン製剤(100mg まで)の使用は認める） (4)治験終了（術後 28 日目）までに、非対象眼に白内障手術が予定されている患者 (5)対象眼にベースライン時に眼炎症（セルスコア及びフレアスコアが 0 を超える）、又は眼痛（眼痛スコアが 1 を超える）を有する患者。 (6) 妊婦、授乳婦、妊娠検査を拒否又は避妊に同意しない妊娠可能な女性又は治験中妊娠を予定している女性 (7)Goldmann 圧平眼圧計による眼圧測定の信頼性に影響しうる角膜異常を有する患者 (8)白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術施行時に他の内眼手術（線維柱帯形成術、角膜移植等）も予定している患者。ただし、乱視矯正のための角膜切開術は可能とする。 (9)対象眼に緑内障又は脆弱なチン小帯を伴う水晶体落屑症候群を有する患者 (10)対象眼に外傷歴を有する患者（切開を伴わないレーザー治療を除く、外傷性白内障及び内眼手術歴） (11)スクリーニング前 60 日以内に非対象眼に白内障手術の既往を有する患者 (12)対象眼に慢性又は再発性の炎症性眼疾患歴（虹彩炎、強膜炎、ぶどう膜炎、虹彩毛様体炎、虹彩ルベオーシス等）を有する患者 (13)対象眼に増殖糖尿病網膜症又は中等度から重度の非増殖糖尿病網膜症を有する患者 (14)コントロール不良の糖尿病を有する患者 (15)先天性の眼の奇形（無虹彩、先天性白内障）を有する患者 (16)対象眼に虹彩萎縮を有する患者 (17)非対象眼に視機能障害（矯正 logMAR 視力が 1.0 を超える）を有する患者 (18)未承認の眼内レンズを使用している患者

表 2.7.6.2.6-1 C-13* 試験の概略（続き）

項 目	内 容
除外基準 (続き)	(19)スクリーニング前 30 日以内に他の治験に参加した患者 (20)非ステロイド性抗炎症剤又は治験薬成分に対する既知のアレルギー、過敏症を有する患者又はその疑いがある患者 (21)出血傾向を有する患者又は出血時間を延長させる可能性のある薬剤を投与している患者。これらの薬剤を継続する場合は慎重に組み入れる (22)非対象眼で過去に本剤の治験に参加したことのある患者 (23)術前の 4 日間及び治験中にプロスタグランジン系緑内障治療薬を対象眼に使用する患者 (24)非ステロイド性抗炎症剤の局所投与で合併症の悪化が予測される患者
使用薬剤	被験薬：ネパフェナク点眼液 0.1%：ロット番号 LN-34* 対照薬：ketorolac 点眼液 0.5%：ロット番号 LN-35* 対照薬：プラセボ点眼液：ロット番号 LN-36*
投与群及び 目標症例数	目標症例数：225 例 ・ネパフェナク 0.1%群：75 例 ・プラセボ群：75 例 ・ketorolac0.5%群：75 例
用法・用量	各群とも、1 回 1 滴、1 日 3 回、手術前日から術後 21 日目まで点眼した。手術日は、手術の 30 分～2 時間前に追加点眼（1 滴）した。
点眼期間	23 日間
観察時期	来院日を術前（ベースライン）、手術日（0 日目）、術後 1、3、7、14、21 及び 28 日目とし、検査・観察及び有害事象の評価を行った。
検査・観察 項目	矯正視力、眼圧、眼底検査、細隙灯顕微鏡検査、眼痛、使用感、有害事象
評価項目	有効性： 主要評価－プラセボ群に対する優越性： ・治癒率（術後 14 日目にセルスコア及びフレアスコアが 0 であった症例の割合） 副次評価－ketorolac0.5%群に対する非劣性： ・術後 21 日目における炎症スコア（術後 21 日目におけるセルスコア＋フレアスコア） プラセボ群及び ketorolac0.5%群との比較： ・無効率（術後のセルスコア又はフレアスコアが 3 以上、又は、眼痛スコアが 4 以上であった累積症例の割合） ・眼痛スコア（医師評価） ・無痛率（医師評価による眼痛スコアが 0（なし）であった症例の割合） ・重症率（各来院日におけるセルスコア＋フレアスコアが 4 以上であった症例の割合） ・点眼時の使用感スコア 探索的評価－プラセボ群及び ketorolac0.5%群との比較： ・各来院日における治癒率（各来院日においてセルスコア及びフレアスコアが 0 であった症例の割合） ・セルスコア ・フレアスコア ・炎症スコア（各来院日におけるセルスコア＋フレアスコア） ・奏効率（術後 14 日目から治験終了までセルスコアが 1 以下及びフレアスコアが 0 であった症例の割合） ・眼痛 VAS（visual analog scale）スコア（患者評価） 安全性： 有害事象、矯正 logMAR 視力、眼圧、細隙灯顕微鏡検査（結膜浮腫、球結膜充血、角膜浮腫）、眼底検査（網膜/ 黄斑/ 脈絡膜、視神経）

表 2.7.6.2.6-1 C-13* 試験の概略（続き）

項 目	内 容
データセット	Safety : 治験薬が投与された症例 ITT : 治験薬が投与され、白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術が完了し、少なくとも1回は術後の来院があった症例 PP : 治験薬が投与され、白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術が完了し、少なくとも1回は術後の来院があり、選択・除外基準を満たした症例
解析方法	治癒率を有効性の主要評価項目とし、ネパフェナク 0.1%群に対するプラセボ群の優越性を χ^2 検定により検証した。
目標症例数の設定根拠	主要評価—プラセボ群に対する優越性 : 先行実施されたプラセボ対照試験 (C-12* 試験) でのネパフェナク点眼液 0.1%の治癒率の 95%信頼区間下限は 56.52%、プラセボ点眼液の治癒率の 95%信頼区間上限は 22.05%であった。これらの数値から推定した 2 群間の差は、各群 46 例とすれば検出力 90%で有意になる。 副次評価—ketorolac0.5%群に対する非劣性 : C-12* 試験のネパフェナク 0.1%群の標準偏差=1.4 の 95%信頼区間上限から各群の標準偏差を 1.54、ネパフェナク群と ketorolac0.5%群の炎症スコアの平均値は同等と仮定し、各群 62 例とした場合に、群間差 (ネパフェナク 0.1%—ketorolac0.5%群) の 95%信頼区間上限が非劣性マージン 1.0 より下回る確率は 90%である。 本試験の有効性では主要評価と副次評価を検討するのが目的であることから、各群の必要症例数を 62 例とした。
実施施設	欧州、15 施設
治験実施期間	20 年 月 日～20 年 月 日
公表論文	Nardi M, Lobo C, Bereczki A, Cano J, Zagato E, Potts S, et al. Analgesic and anti-inflammatory effectiveness of nepafenac 0.1% for cataract surgery. Clinical ophthalmology. 2007;1(4):527-33.

表 2.7.6.2.6-2 試験スケジュール

項 目	術前		手術日	術後					
	スクリーニン グ/ベースライ ン (-6 週～-2 日)	-1 日 目	0 日目 ^{b)}	1 日 目 (24±4 時間)	3 日 目 (±1 日)	7 日 目 (±2 日)	14 日目 ^{c)} (-1～+5 日)	21 日目 ^{c)} (±2 日)	28 日目 (-1～+5 日)/ 終了時 ^{d)}
同意の取得	○								
患者背景	○								
妊娠検査 ^{e)}	○								○
ベースライン時及び術後の 合併症の調査 (全身、前眼部、後眼部)	○		○	○	○	○	○	○	○
手術薬以外の併用薬の調査	○		○	○	○	○	○	○	○
矯正 logMAR 視力	○ ^{a)}			○	○	○	○	○	○ ^{a)}
眼圧	○ ^{a)}			○	○	○	○	○	○ ^{a)}
細隙灯顕微鏡検査 ^{f)}	○ ^{a)}			○	○	○	○	○	○ ^{a)}
眼底検査	○ ^{a)}								○ ^{a)}
眼痛 VAS スコア	○			○	○	○	○	○	○
眼痛スコア	○			○	○	○	○	○	○
治験薬の処方	○								
治験薬の点眼開始		○							
治験薬の使用感調査						○			
手術時データ・手術用薬の 調査			○	○	○	○	○	○	○
手術に起因する眼症状の 調査				○	○	○	○	○	○
有害事象の調査 ^{g)}			○	○	○	○	○	○	○
終了時調査表									○

a) : 両眼 (表記のない眼検査項目は対象眼)

b) : 手術日の追加点眼は手術 30 分～2 時間前に実施

c) : 14 日目と 21 日目の来院は、同じ来院日 (19 日目) に実施しない

d) : 終了時調査表は 28 日目又は治験中止時に実施

e) : 妊娠可能な女性のみ実施。

f) : 治験薬の点眼は細隙灯顕微鏡検査の 1～4 時間前に行う。

g) : 有害事象調査票は有害事象が初めて認められた時もしくは治験担当医師に報告された時に作成する。有害事象が治験来院日以外に認められた場合には予定外来院日のフォームに記載する。

(1) 症例の内訳

症例の内訳を図 2.7.6.2.6-1、除外症例の内訳を表 2.7.6.2.6-3に示す。227 例が本治験に無作為に組み入れられ、すべての症例が治験薬を投与された。227 例全例がSafetyデータセットとなった（ネパフェナク 0.1%群 77 例、ketorolac0.5%群 73 例、プラセボ群 77 例）。このうち、治験薬投与後の来院が 1 度もなかった 2 例がITTデータセットから除外され、ITTデータセットには 225 例（ネパフェナク 0.1%群 76 例、ketorolac0.5%群 73 例、プラセボ群 76 例）となった。ITTデータセット 225 例のうち、評価に影響する併用禁止薬を使用した 2 例がPPデータセットから除外されたため、PPデータセットは 223 例（ネパフェナク 0.1%群 76 例、ketorolac0.5%群 72 例、プラセボ群 75 例）となった。

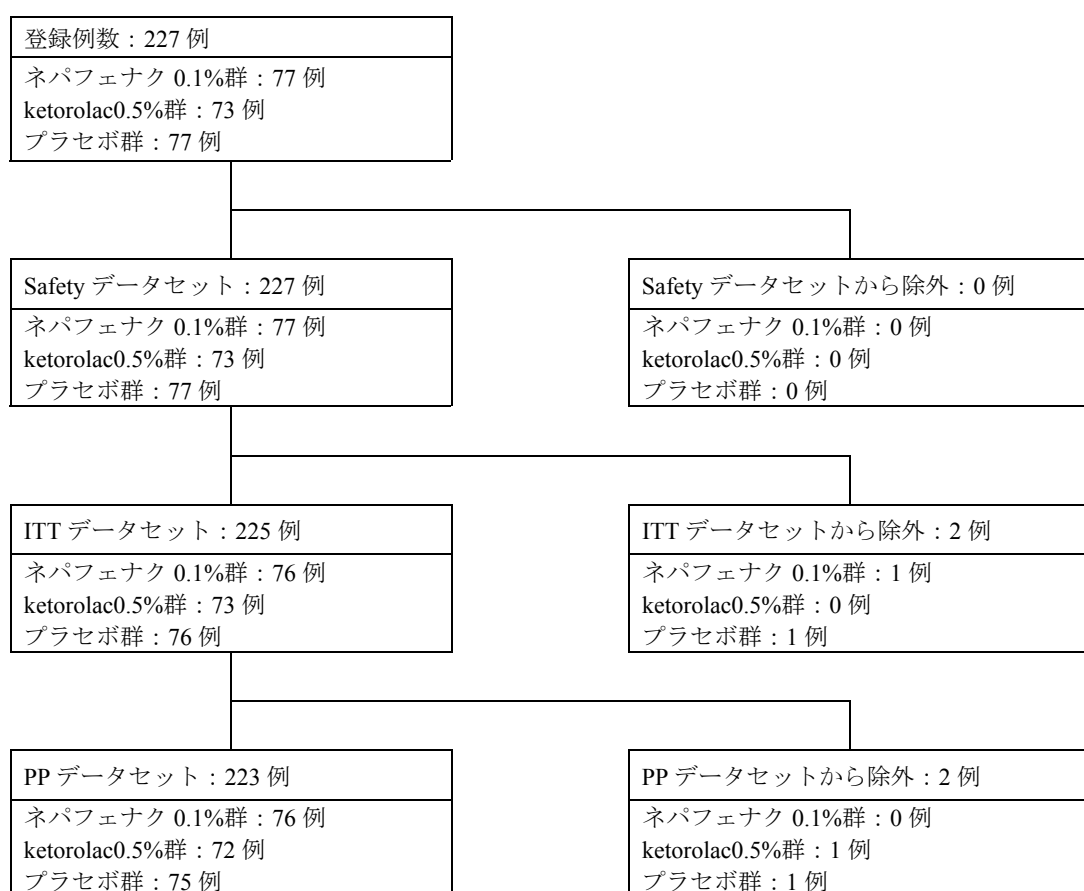


図 2.7.6.2.6-1 症例の内訳

表 2.7.6.2.6-3 除外症例の内訳

除外理由	ネパフェナク 0.1%群	ketorolac0.5%群	プラセボ群	合計
ITT データセットから除外 治験薬投与後の来院なし	1	0	1	2
PP データセットから除外 併用禁止/制限薬不遵守	0	1	1	2

(2) 患者背景

ITTデータセット 225 例における患者背景を表 2.7.6.2.6-4に示す。群間に大きな偏りのある背景因子はなかった。また、PPデータセットでも同様であった。

表 2.7.6.2.6-4 患者背景 (ITT)

背景因子	ネパフェナク 0.1%	ketorolac 0.5%	プラセボ	合計	p 値
症例数	76 例	73 例	76 例	225	—
年齢 (歳) : 平均値	71.7	72.9	71.6	72.1	p=0.5892 ^{a)}
標準偏差	8.3	9.4	8.4	8.7	
最小値	42	46	50	42	
最大値	86	87	90	90	
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	
年齢 : 18~64 歳	12 (15.8)	10 (13.7)	14 (18.4)	36 (16.0)	p=0.7328 ^{b)}
65 歳以上	64 (84.2)	63 (86.3)	62 (81.6)	189 (84.0)	
性別 : 男性	34 (44.7)	28 (38.4)	28 (36.8)	90 (40.0)	p=0.5745 ^{b)}
女性	42 (55.3)	45 (61.6)	48 (63.2)	135 (60.0)	
人種 : 白人	74 (97.4)	70 (95.9)	73 (96.1)	217 (96.4)	p=0.5917 ^{c)}
黒人	0 (0.0)	2 (2.7)	1 (1.3)	3 (1.3)	
アジア人	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (2.6)	3 (1.3)	
ヒスパニック	1 (1.3)	1 (1.4)	0 (0.0)	2 (0.9)	
虹彩の色 : ブラウン	48 (63.2)	44 (60.3)	42 (55.3)	134 (59.6)	p=0.9567 ^{b)}
ヘーゼル	3 (3.9)	1 (1.4)	2 (2.6)	6 (2.7)	
グリーン	7 (9.2)	8 (11.0)	10 (13.2)	25 (11.1)	
ブルー	13 (17.1)	14 (19.2)	17 (22.4)	44 (19.6)	
グレー	5 (6.6)	6 (8.2)	5 (6.6)	16 (7.1)	

a) : 分散分析

b) : χ^2 検定

c) : Fisher の正確な検定

(3) 有効性

1) 治癒率

治癒率を表 2.7.6.2.6-5及び図 2.7.6.2.6-2に示す。ネパフェナク 0.1%群の治癒率は76.3%で、プラセボ群（59.2%）より高く、有意な差が認められた。

表 2.7.6.2.6-5 治癒率（ITT）

	合計	治癒率		p 値 ^{a)}
		例数	%	
ネパフェナク 0.1%	76	58	76.3	0.0241
プラセボ	76	45	59.2	

a) : χ^2 検定

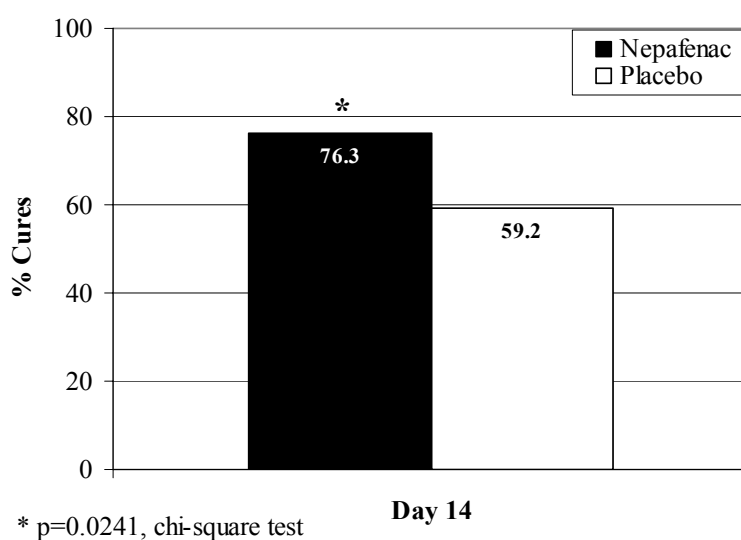


図 2.7.6.2.6-2 治癒率（ITT）

2) 術後 21 日目における炎症スコア

術後 21 日目における炎症スコアを表 2.7.6.2.6-6及び図 2.7.6.2.6-3に示す。ネパフェナク 0.1%群とketorolac0.5%群の術後 21 日目の炎症スコアの平均値はいずれも 0.3 であった。群間差の 95% 両側信頼区間の上限は 0.3 で、非劣性マージン（1.0）を下回ったことから、ネパフェナク 0.1%群のketorolac0.5%群に対する非劣性が示された。

表 2.7.6.2.6-6 術後 21 日目における炎症スコア（PP）

	平均値	標準偏差	例数	最小値	最大値	群間差		
						95%信頼区間		p 値 ^{a)}
						下限	上限	
ネパフェナク 0.1%	0.3	1.0	73	0	6	-0.3	0.3	0.9443
ketorolac0.5%	0.3	0.9	70	0	5			
合計 ^{b)}	0.3	0.9	143	0	6			

a) : 分散分析

b) : 3 例欠測

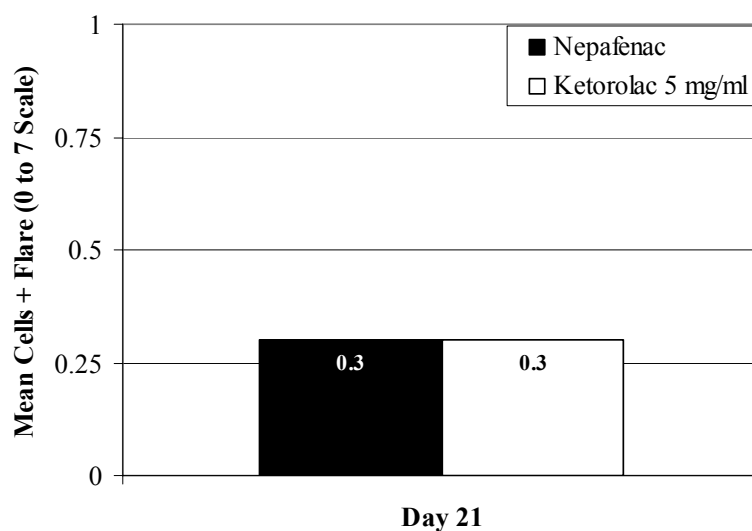


図 2.7.6.2.6-3 術後 21 日目における炎症スコア (PP)

3) 無効率

無効率を表 2.7.6.2.6-7及び図 2.7.6.2.6-4に示す。術後 3 日目及び 7 日目において、ネパフェナク 0.1%群の無効率 (3 日目: 0.0%、7 日目: 2.6%) はプラセボ群 (3 日目: 7.9%、7 日目: 10.5%) より低く、有意な差が認められた。

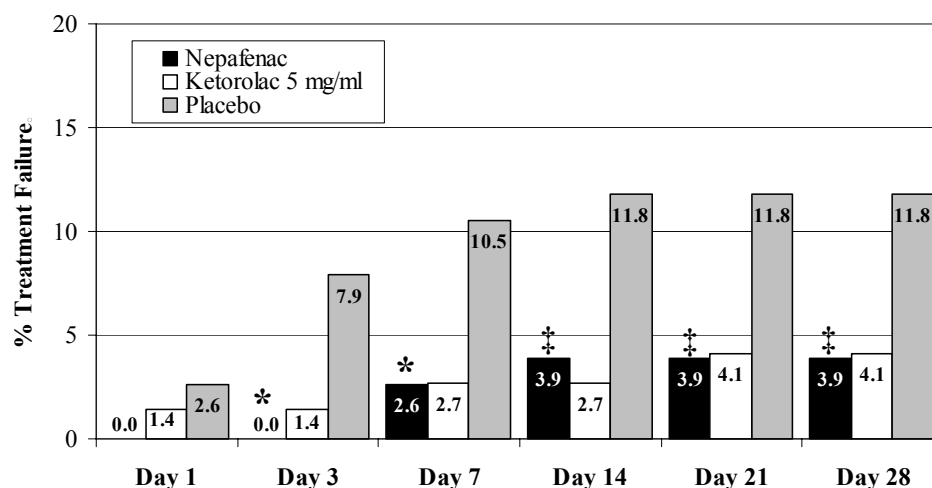
表 2.7.6.2.6-7 無効率 (ITT)

		合計	無効率		p 値 ^{a)}
			例数	%	
術後 1 日目	ネパフェナク 0.1%	76	0	0.0	0.4899 ^{b)} 0.4967 ^{c)}
	ketorolac0.5%	73	1	1.4	
	プラセボ	76	2	2.6	
術後 3 日目	ネパフェナク 0.1%	76	0	0.0	0.4899 ^{b)} 0.0282 ^{c)}
	ketorolac0.5%	73	1	1.4	
	プラセボ	76	6	7.9	
術後 7 日目	ネパフェナク 0.1%	76	2	2.6	1.00 ^{b)} 0.0496 ^{c)}
	ketorolac0.5%	73	2	2.7	
	プラセボ	76	8	10.5	
術後 14 日目	ネパフェナク 0.1%	76	3	3.9	1.00 ^{b)} 0.0711 ^{c)}
	ketorolac0.5%	73	2	2.7	
	プラセボ	76	9	11.8	
術後 21 日目	ネパフェナク 0.1%	76	3	3.9	1.00 ^{b)} 0.0711 ^{c)}
	ketorolac0.5%	73	3	4.1	
	プラセボ	76	9	11.8	
術後 28 日目	ネパフェナク 0.1%	76	3	3.9	1.00 ^{b)} 0.0711 ^{c)}
	ketorolac0.5%	73	3	4.1	
	プラセボ	76	9	11.8	

a): χ^2 検定 (期待度数 5 未満のセルがある場合は Fisher の正確な検定)

b): ネパフェナク 0.1%群と ketorolac 0.5%群の比較

c): ネパフェナク 0.1%群とプラセボ群の比較



* $p < 0.05$ Nepafenac vs. Placebo, Fisher's exact test

† $0.05 \leq p < 0.10$ Nepafenac vs. Placebo, Fisher's exact test

図 2.7.6.2.6-4 無効率 (ITT)

4) 眼痛スコア (医師評価)

医師評価による眼痛スコアを表 2.7.6.2.6-8及び図 2.7.6.2.6-5に示す。眼痛の程度を医師が0 (なし) ～5 (重度) の6段階のスコアで評価した。術後3日目以降の各来院日において、ネパフェナク 0.1%群の眼痛スコアの平均値はプラセボ群より低く、有意な差が認められた。

表 2.7.6.2.6-8 眼痛スコア (ITT)

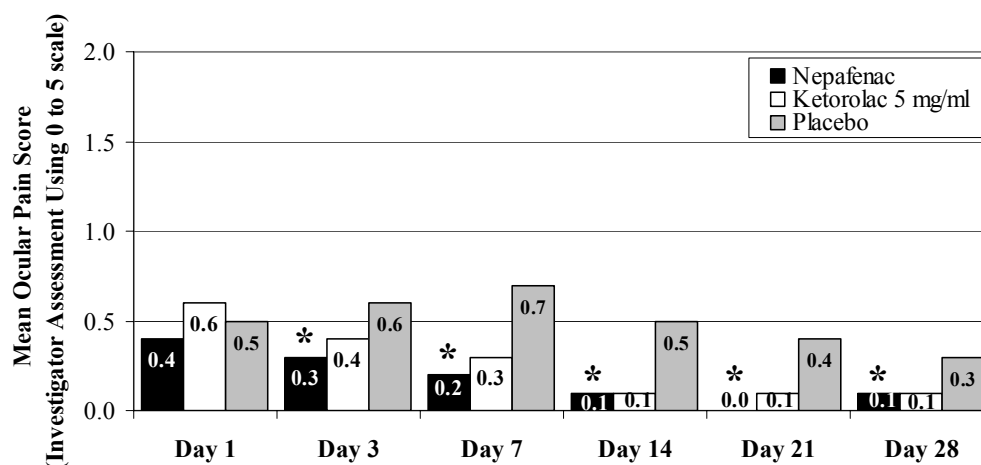
		平均値	標準偏差	例数	最小値	最大値	p 値
術後 1 日目	ネパフェナク 0.1%	0.4	0.6	76	0	2	0.1695 ^{a)} 0.3917 ^{b)}
	ketorolac0.5%	0.6	0.8	73	0	3	
	プラセボ	0.5	0.6	76	0	2	
術後 3 日目	ネパフェナク 0.1%	0.3	0.5	76	0	2	0.1126 ^{a)} 0.0002 ^{b)}
	ketorolac0.5%	0.4	0.5	73	0	1	
	プラセボ	0.6	0.8	76	0	3	
術後 7 日目	ネパフェナク 0.1%	0.2	0.4	76	0	1	0.3322 ^{a)} <0.0001 ^{b)}
	ketorolac0.5%	0.3	0.5	73	0	1	
	プラセボ	0.7	0.8	76	0	4	
術後 14 日目	ネパフェナク 0.1%	0.1	0.4	76	0	1	0.9336 ^{a)} <0.0001 ^{b)}
	ketorolac0.5%	0.1	0.3	73	0	1	
	プラセボ	0.5	0.9	76	0	4	
術後 21 日目	ネパフェナク 0.1%	0.0	0.2	76	0	1	0.6463 ^{a)} 0.0004 ^{b)}
	ketorolac0.5%	0.1	0.3	73	0	1	
	プラセボ	0.4	0.7	76	0	4	
術後 28 日目	ネパフェナク 0.1%	0.1	0.3	76	0	2	0.8556 ^{a)} 0.0103 ^{b)}
	ketorolac0.5%	0.1	0.3	73	0	1	
	プラセボ	0.3	0.7	76	0	4	

分散分析

治療の主効果: $p < 0.0001$ 、治療と来院日の交互作用: $p = 0.0008$

a): ネパフェナク 0.1%群と ketorolac0.5%群の比較

b): ネパフェナク 0.1%群とプラセボ群の比較



* $p < 0.05$ Nepafenac vs. Placebo, ANOVA

図 2.7.6.2.6-5 眼痛スコア (ITT)

無痛率を表 2.7.6.2.6-9及び図 2.7.6.2.6-6に示す。医師による評価で眼痛の程度が 0 (なし) であった症例を無痛とした。術後 3 日目以降におけるネパフェナク 0.1%群の無痛率はプラセボ群より高く、有意な差が認められた。また、術後 3 日目におけるネパフェナク 0.1%群の無痛率は ketorolac 0.5%群より高く、有意な差が認められた。

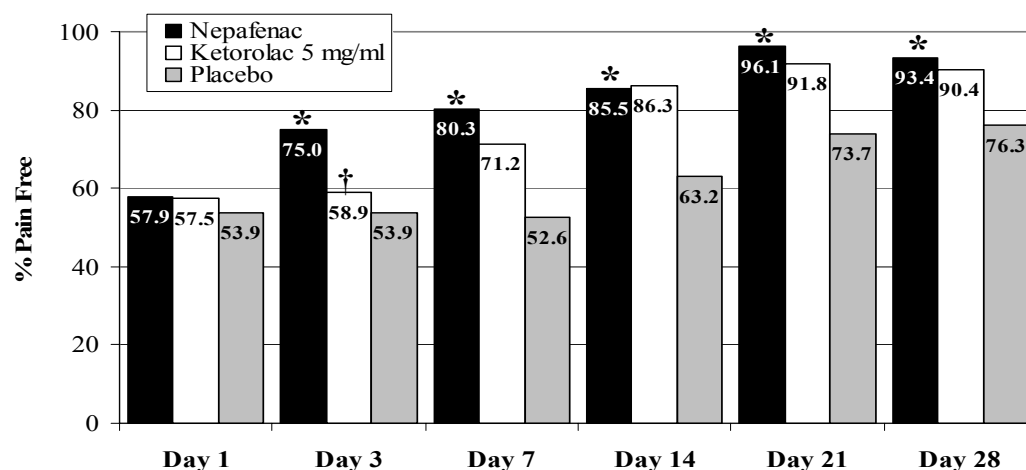
表 2.7.6.2.6-9 無痛率 (ITT)

		合計	無痛率		p 値 ^{a)}
			例数	%	
術後 1 日目	ネパフェナク 0.1%	76	44	57.9	0.9645 ^{b)} 0.6241 ^{c)}
	ketorolac 0.5%	73	42	57.5	
	プラセボ	76	41	53.9	
術後 3 日目	ネパフェナク 0.1%	76	57	75.0	0.0366 ^{b)} 0.0067 ^{c)}
	ketorolac 0.5%	73	43	58.9	
	プラセボ	76	41	53.9	
術後 7 日目	ネパフェナク 0.1%	76	61	80.3	0.1980 ^{b)} 0.0003 ^{c)}
	ketorolac 0.5%	73	52	71.2	
	プラセボ	76	40	52.6	
術後 14 日目	ネパフェナク 0.1%	76	65	85.5	0.8919 ^{b)} 0.0016 ^{c)}
	ketorolac 0.5%	73	63	86.3	
	プラセボ	76	48	63.2	
術後 21 日目	ネパフェナク 0.1%	76	73	96.1	0.3206 ^{b)} <0.0001 ^{c)}
	ketorolac 0.5%	73	67	91.8	
	プラセボ	76	56	73.7	
術後 28 日目	ネパフェナク 0.1%	76	71	93.4	0.4997 ^{b)} 0.0033 ^{c)}
	ketorolac 0.5%	73	66	90.4	
	プラセボ	76	58	76.3	

a) : χ^2 検定 (期待度数 5 未満のセルがある場合は Fisher の正確な検定)

b) : ネパフェナク 0.1%群と ketorolac 0.5%群の比較

c) : ネパフェナク 0.1%群とプラセボ群の比較



* $p < 0.05$ Nepafenac vs. Vehicle, chi-square test

† $p < 0.05$ Nepafenac vs. Ketorolac 5 mg/ml, chi-square

図 2.7.6.2.6-6 無痛率 (ITT)

5) 重症率

重症率を表 2.7.6.2.6-10及び図 2.7.6.2.6-7に示す。術後3日目及び7日目において、ネパフェナク 0.1%群の重症率 (3日目: 0.0%、7日目: 2.6%) はプラセボ群 (3日目: 10.5%、7日目: 11.8%) より低く、有意な差が認められた。

表 2.7.6.2.6-10 重症率 (ITT)

		合計	重症率		p 値 ^{a)}
			例数	%	
術後1日目	ネパフェナク 0.1%	76	8	10.5	0.9321 ^{b)} 1.00 ^{c)}
	ketorolac0.5%	73	8	11.0	
	プラセボ	76	8	10.5	
術後3日目	ネパフェナク 0.1%	76	0	0.0	0.2383 ^{b)} 0.0064 ^{c)}
	ketorolac0.5%	73	2	2.7	
	プラセボ	76	8	10.5	
術後7日目	ネパフェナク 0.1%	76	2	2.6	0.4358 ^{b)} 0.0284 ^{c)}
	ketorolac0.5%	73	4	5.5	
	プラセボ	76	9	11.8	
術後14日目	ネパフェナク 0.1%	76	3	3.9	1.00 ^{b)} 0.1175 ^{c)}
	ketorolac0.5%	73	3	4.1	
	プラセボ	76	8	10.5	
術後21日目	ネパフェナク 0.1%	76	3	3.9	1.00 ^{b)} 0.1175 ^{c)}
	ketorolac0.5%	73	2	2.7	
	プラセボ	76	8	10.5	
術後28日目	ネパフェナク 0.1%	76	3	3.9	1.00 ^{b)} 0.1175 ^{c)}
	ketorolac0.5%	73	2	2.7	
	プラセボ	76	8	10.5	

a): χ^2 検定 (期待度数5未満のセルがある場合はFisherの正確な検定)

b): ネパフェナク 0.1%群と ketorolac0.5%群の比較

c): ネパフェナク 0.1%群とプラセボ群の比較

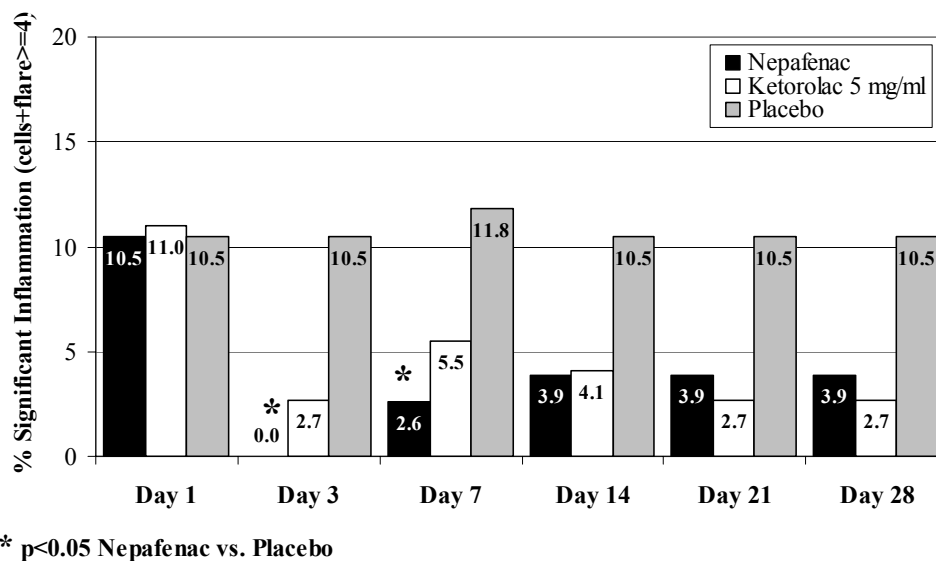


図 2.7.6.2.6-7 重症率 (ITT)

6) 点眼時の使用感スコア

点眼時の使用感スコアを表 2.7.6.2.6-11及び図 2.7.6.2.6-8に示す。術後 7 日目における点眼時の使用感を 0 (なし) ～4 (とても不快) の 5 段階で評価した。ネパフェナク 0.1%群の使用感スコアの平均値はketorolac0.5%群より低く、有意な差が認められた。

表 2.7.6.2.6-11 点眼時の使用感スコア (ITT)

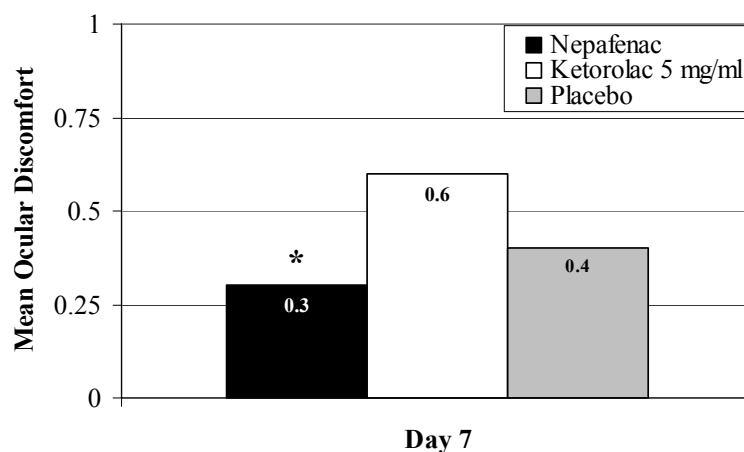
	平均値	標準偏差	例数	最小値	最大値	p 値
ネパフェナク 0.1%	0.3	0.6	74	0	2	
ketorolac0.5%	0.6	0.6	71	0	2	0.0158 ^{a)}
プラセボ	0.4	0.6	64	0	2	0.3996 ^{b)}

対応のない t-検定

16 症例の点眼時使用感スコアが欠測

a) : ネパフェナク 0.1%群と ketorolac0.5%群の比較

b) : ネパフェナク 0.1%群とプラセボ群の比較



* $p=0.0158$, Nepafenac vs. Ketorolac 5 mg/ml, t -test

図 2.7.6.2.6-8 点眼時の使用感スコア (ITT)

7) 各来院日における治癒率

各来院日における治癒率を表 2.7.6.2.6-12及び図 2.7.6.2.6-9に示す。術後 3 日目以降のネパフェナク 0.1%群の治癒率はプラセボ群に比べ約 8%以上高かった。術後 14 日目におけるネパフェナク 0.1%群の治癒率はプラセボ群より高く、有意な差が認められた。ネパフェナク 0.1%群と ketorolac0.5%群の治癒率は同程度であった。

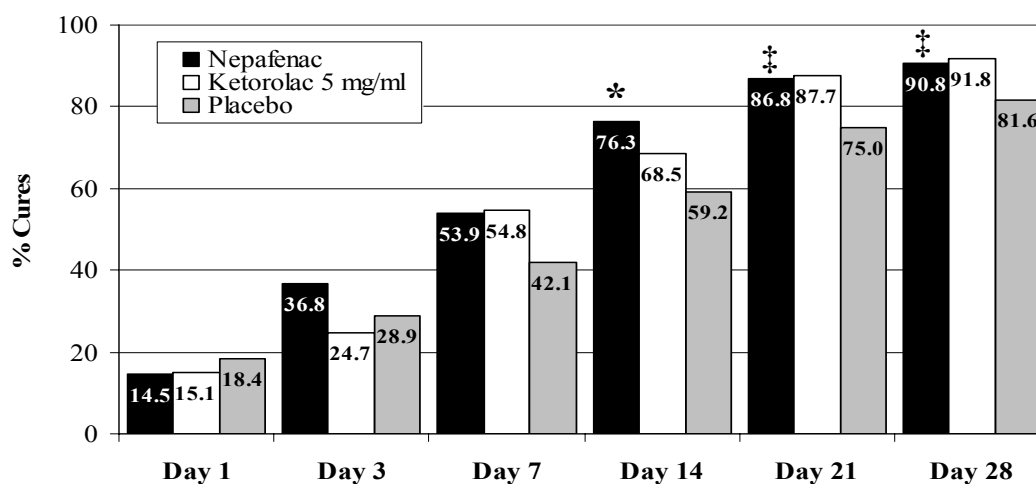
表 2.7.6.2.6-12 各来院日における治癒率 (ITT)

		合計	治癒率		p 値 ^{a)}
			例数	%	
術後 1 日目	ネパフェナク 0.1%	76	11	14.5	0.9185 ^{b)} 0.5116 ^{c)}
	ketorolac0.5%	73	11	15.1	
	プラセボ	76	14	18.4	
術後 3 日目	ネパフェナク 0.1%	76	28	36.8	0.1075 ^{b)} 0.3003 ^{c)}
	ketorolac0.5%	73	18	24.7	
	プラセボ	76	22	28.9	
術後 7 日目	ネパフェナク 0.1%	76	41	53.9	0.9173 ^{b)} 0.1440 ^{c)}
	ketorolac0.5%	73	40	54.8	
	プラセボ	76	32	42.1	
術後 14 日目	ネパフェナク 0.1%	76	58	76.3	0.2851 ^{b)} 0.0241 ^{c)}
	ketorolac0.5%	73	50	68.5	
	プラセボ	76	45	59.2	
術後 21 日目	ネパフェナク 0.1%	76	66	86.8	0.8794 ^{b)} 0.0632 ^{c)}
	ketorolac0.5%	73	64	87.7	
	プラセボ	76	57	75.0	
術後 28 日目	ネパフェナク 0.1%	76	69	90.8	0.8303 ^{b)} 0.0999 ^{c)}
	ketorolac0.5%	73	67	91.8	
	プラセボ	76	62	81.6	

a) : χ^2 検定 (期待度数 5 未満のセルがある場合は Fisher の正確な検定)

b) : ネパフェナク 0.1%群と ketorolac0.5%群の比較

c) : ネパフェナク 0.1%群とプラセボ群の比較



* $p < 0.05$ Nepafenac vs. Vehicle, chi-square test

‡ $0.05 \leq p < 0.10$ Nepafenac vs. Vehicle, chi-square test

図 2.7.6.2.6-9 各来院日における治癒率 (ITT)

8) セルスコア

セルスコアを表 2.7.6.2.6-13及び図 2.7.6.2.6-10に示す。術後7日目及び14日目において、ネパフェナク 0.1%群のセルスコアの平均値はプラセボ群より低く、有意な差が認められた。

表 2.7.6.2.6-13 セルスコア (ITT)

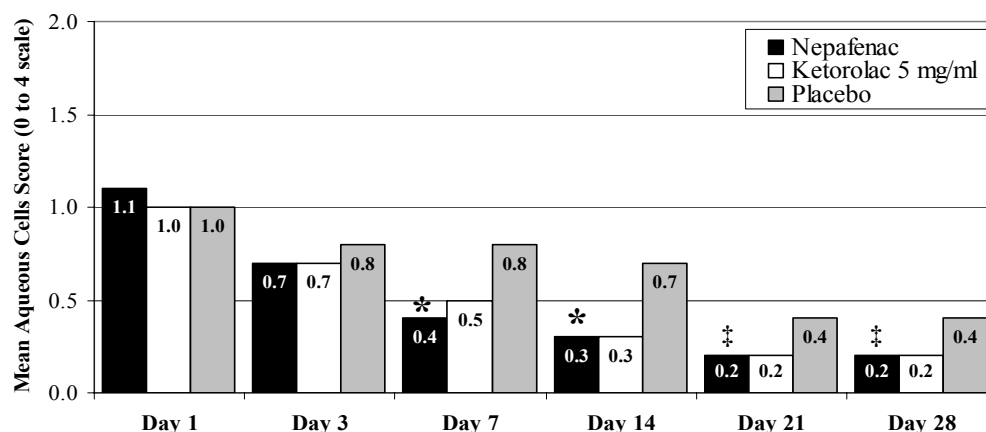
		平均値	標準偏差	例数	最小値	最大値	p 値
術後 1 日目	ネパフェナク 0.1%	1.1	0.7	76	0	2	0.3382 ^{a)} 0.3819 ^{b)}
	ketorolac0.5%	1.0	0.8	73	0	3	
	プラセボ	1.0	0.8	76	0	3	
術後 3 日目	ネパフェナク 0.1%	0.7	0.8	76	0	2	0.5497 ^{a)} 0.3819 ^{b)}
	ketorolac0.5%	0.7	0.7	73	0	3	
	プラセボ	0.8	0.9	76	0	4	
術後 7 日目	ネパフェナク 0.1%	0.4	0.7	76	0	3	0.7438 ^{a)} 0.0050 ^{b)}
	ketorolac0.5%	0.5	0.8	73	0	4	
	プラセボ	0.8	1.0	76	0	4	
術後 14 日目	ネパフェナク 0.1%	0.3	0.7	76	0	4	0.7739 ^{a)} 0.0050 ^{b)}
	ketorolac0.5%	0.3	0.7	73	0	4	
	プラセボ	0.7	1.1	76	0	4	
術後 21 日目	ネパフェナク 0.1%	0.2	0.7	76	0	4	0.9496 ^{a)} 0.0807 ^{b)}
	ketorolac0.5%	0.2	0.7	73	0	4	
	プラセボ	0.4	1.1	76	0	4	
術後 28 日目	ネパフェナク 0.1%	0.2	0.7	76	0	4	0.8094 ^{a)} 0.0990 ^{b)}
	ketorolac0.5%	0.2	0.7	73	0	4	
	プラセボ	0.4	1.0	76	0	4	

分散分析

治療の主効果： $p=0.1220$ 、治療と来院日の交互作用： $p=0.0006$

a)：ネパフェナク 0.1%群と ketorolac0.5%群の比較

b)：ネパフェナク 0.1%群とプラセボ群の比較



* $p < 0.05$ Nepafenac vs. Placebo, ANOVA

‡ $0.05 \leq p < 0.10$ Nepafenac vs. Placebo, ANOVA

図 2.7.6.2.6-10 セルスコア (ITT)

9) フレアスコア

フレアスコアを表 2.7.6.2.6-14及び図 2.7.6.2.6-11に示す。術後7日目、14日目及び21日目において、ネパフェナク 0.1%群のフレアスコアの平均値はプラセボ群より低く、有意な差が認められた。

表 2.7.6.2.6-14 フレアスコア (ITT)

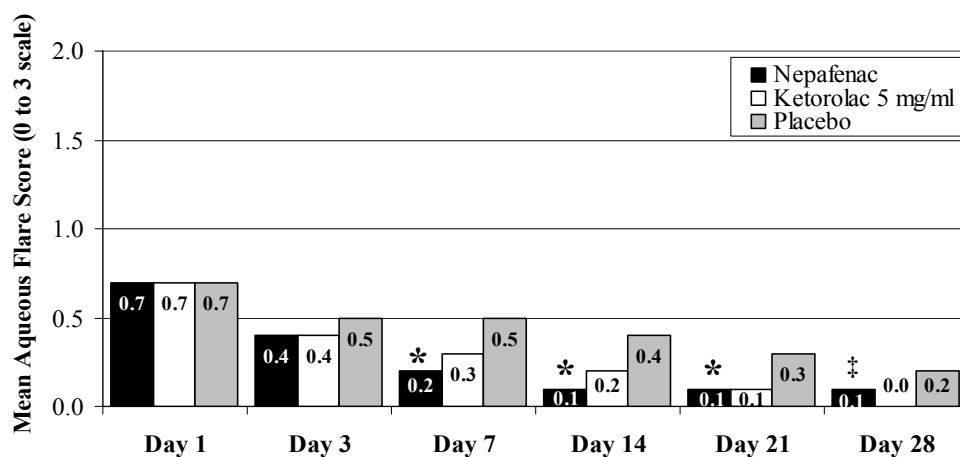
		平均値	標準偏差	例数	最小値	最大値	p 値
術後 1 日目	ネパフェナク 0.1%	0.7	0.7	76	0	2	0.7363 ^{a)} 1.00 ^{b)}
	ketorolac0.5%	0.7	0.7	73	0	2	
	プラセボ	0.7	0.7	76	0	2	
術後 3 日目	ネパフェナク 0.1%	0.4	0.5	76	0	1	0.5088 ^{a)} 0.1601 ^{b)}
	ketorolac0.5%	0.4	0.6	73	0	2	
	プラセボ	0.5	0.6	76	0	3	
術後 7 日目	ネパフェナク 0.1%	0.2	0.4	76	0	1	0.5589 ^{a)} 0.0011 ^{b)}
	ketorolac0.5%	0.3	0.5	73	0	2	
	プラセボ	0.5	0.7	76	0	3	
術後 14 日目	ネパフェナク 0.1%	0.1	0.4	76	0	2	0.2392 ^{a)} 0.0019 ^{b)}
	ketorolac0.5%	0.2	0.4	73	0	2	
	プラセボ	0.4	0.6	76	0	3	
術後 21 日目	ネパフェナク 0.1%	0.1	0.3	76	0	2	0.9747 ^{a)} 0.0194 ^{b)}
	ketorolac0.5%	0.1	0.3	73	0	1	
	プラセボ	0.3	0.6	76	0	3	
術後 28 日目	ネパフェナク 0.1%	0.1	0.3	76	0	2	0.8922 ^{a)} 0.0612 ^{b)}
	ketorolac0.5%	0.0	0.2	73	0	1	
	プラセボ	0.2	0.5	76	0	3	

分散分析

治療の主効果： $p=0.0163$ 、治療と来院日の交互作用： $p=0.0653$

a)：ネパフェナク 0.1%群と ketorolac0.5%群の比較

b)：ネパフェナク 0.1%群とプラセボ群の比較



* $p < 0.05$ Nepafenac vs. Placebo, ANOVA

‡ $0.05 \leq p < 0.10$ Nepafenac vs. Placebo, ANOVA

図 2.7.6.2.6-11 フレアスコア (ITT)

10) 炎症スコア

炎症スコアを表 2.7.6.2.6-15及び図 2.7.6.2.6-12に示す。術後7日目、14日目及び21日目において、ネパフェナク 0.1%群の炎症スコアの平均値はプラセボ群より低く、有意な差が認められた。

表 2.7.6.2.6-15 炎症スコア (ITT)

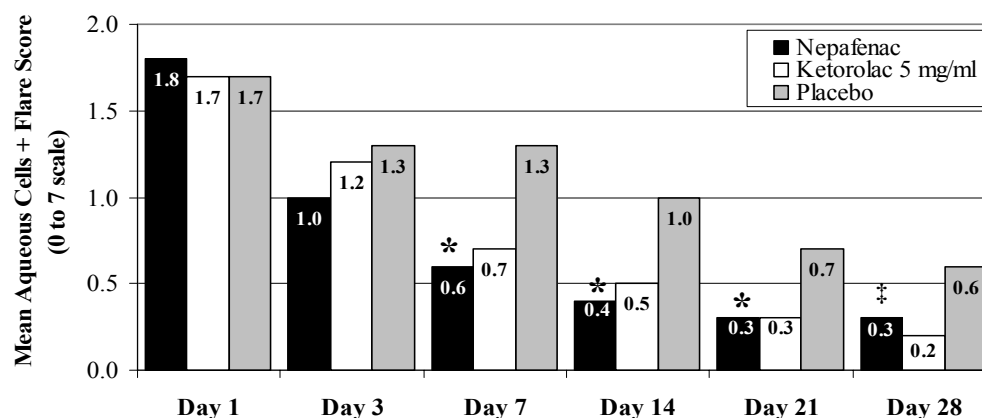
		平均値	標準偏差	例数	最小値	最大値	p 値
術後 1 日目	ネパフェナク 0.1%	1.8	1.2	76	0	4	0.6083 ^{a)} 0.5493 ^{b)}
	ketorolac0.5%	1.7	1.3	73	0	4	
	プラセボ	1.7	1.3	76	0	4	
術後 3 日目	ネパフェナク 0.1%	1.0	1.0	76	0	3	0.4895 ^{a)} 0.2313 ^{b)}
	ketorolac0.5%	1.2	1.0	73	0	4	
	プラセボ	1.3	1.4	76	0	7	
術後 7 日目	ネパフェナク 0.1%	0.6	0.9	76	0	4	0.6364 ^{a)} 0.0009 ^{b)}
	ketorolac0.5%	0.7	1.1	73	0	5	
	プラセボ	1.3	1.6	76	0	7	
術後 14 日目	ネパフェナク 0.1%	0.4	1.1	76	0	6	0.4850 ^{a)} 0.0012 ^{b)}
	ketorolac0.5%	0.5	1.0	73	0	5	
	プラセボ	1.0	1.6	76	0	7	
術後 21 日目	ネパフェナク 0.1%	0.3	1.0	76	0	6	0.9547 ^{a)} 0.0285 ^{b)}
	ketorolac0.5%	0.3	0.9	73	0	5	
	プラセボ	0.7	1.6	76	0	7	
術後 28 日目	ネパフェナク 0.1%	0.3	1.0	76	0	6	0.8236 ^{a)} 0.0541 ^{b)}
	ketorolac0.5%	0.2	0.8	73	0	5	
	プラセボ	0.6	1.6	76	0	7	

分散分析

治療の主効果： $p=0.0400$ 、治療と来院日の交互作用： $p=0.0008$

a)：ネパフェナク 0.1%群と ketorolac0.5%群の比較

b)：ネパフェナク 0.1%群とプラセボ群の比較



* $p < 0.05$ Nepafenac vs. Placebo, ANOVA

‡ $0.05 \leq p < 0.10$ Nepafenac vs. Placebo, ANOVA

図 2.7.6.2.6-12 炎症スコア (ITT)

11) 奏効率

各来院日における奏効率を表 2.7.6.2.6-16及び図 2.7.6.2.6-13に示す。術後 14 日目において、ネパフェナク 0.1%群の奏効率はketorolac0.5%群より高く、有意な差が認められた。術後 14 日以外の来院日では、ネパフェナク 0.1%群とketorolac0.5%群の奏効率は同程度であった。プラセボ群との比較では、術後 7 日目以降の奏効率がネパフェナク 0.1%で高く、有意な差が認められた。

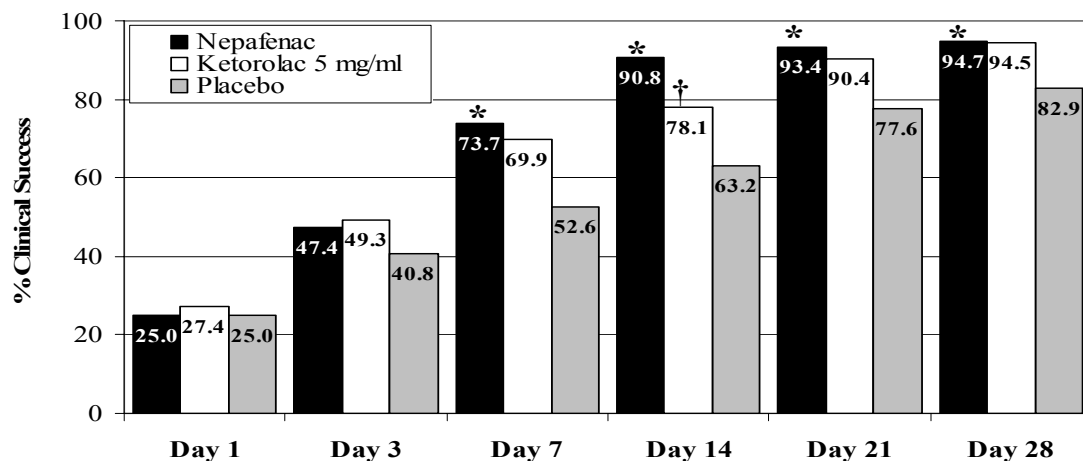
表 2.7.6.2.6-16 各来院日における奏効率 (ITT)

		合計	奏効率		p 値 ^{a)}
			例数	%	
術後 1 日目	ネパフェナク 0.1%	76	19	25.0	0.7393 ^{b)} 1.00 ^{c)}
	ketorolac0.5%	73	20	27.4	
	プラセボ	76	19	25.0	
術後 3 日目	ネパフェナク 0.1%	76	36	47.4	0.8121 ^{b)} 0.4140 ^{c)}
	ketorolac0.5%	73	36	49.3	
	プラセボ	76	31	40.8	
術後 7 日目	ネパフェナク 0.1%	76	56	73.7	0.6043 ^{b)} 0.0071 ^{c)}
	ketorolac0.5%	73	51	69.9	
	プラセボ	76	40	52.6	
術後 14 日目	ネパフェナク 0.1%	76	69	90.8	0.0319 ^{b)} <0.0001 ^{c)}
	ketorolac0.5%	73	57	78.1	
	プラセボ	76	48	63.2	
術後 21 日目	ネパフェナク 0.1%	76	71	93.4	0.4997 ^{b)} 0.0057 ^{c)}
	ketorolac0.5%	73	66	90.4	
	プラセボ	76	59	77.6	
術後 28 日目	ネパフェナク 0.1%	76	72	94.7	1.00 ^{b)} 0.0205 ^{c)}
	ketorolac0.5%	73	69	94.5	
	プラセボ	76	63	82.9	

a): χ^2 検定 (期待度数 5 未満のセルがある場合は Fisher の正確な検定)

b): ネパフェナク 0.1%群と ketorolac0.5%群の比較

c): ネパフェナク 0.1%群とプラセボ群の比較



* $p < 0.05$ Nepafenac vs. Placebo, chi-square test

† $p < 0.05$, Nepafenac vs. Ketorolac 5 mg/ml, chi-square

図 2.7.6.2.6-13 各来院日における奏効率 (ITT)

12) 眼痛 VAS スコア (患者評価)

患者評価による眼痛VASスコアを表 2.7.6.2.6-17及び図 2.7.6.2.6-14に示す。患者による眼痛の評価には0 (なし) ~9 (重度) のVAS (visual analog scale) が用いられた。術後3日目、7日目、14日目及び21日目において、ネパフェナク 0.1%群の眼痛VASスコアの平均値はプラセボ群より低く、有意な差が認められた。

表 2.7.6.2.6-17 眼痛 VAS スコア (ITT)

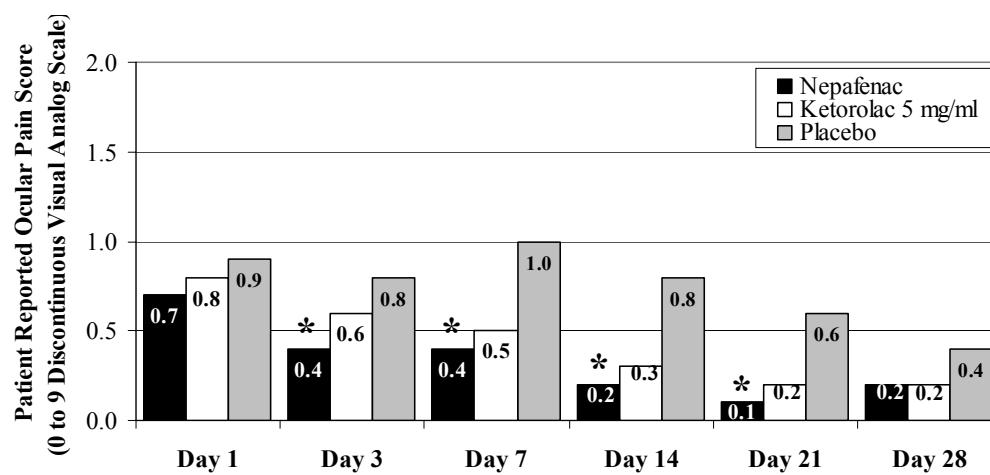
		平均値	標準偏差	例数	最小値	最大値	p 値
術後 1 日目	ネパフェナク 0.1%	0.7	1.0	76	0	6	0.4820 ^{a)} 0.2537 ^{b)}
	ketorolac0.5%	0.8	1.1	73	0	4	
	プラセボ	0.9	1.1	76	0	6	
術後 3 日目	ネパフェナク 0.1%	0.4	0.8	76	0	4	0.2278 ^{a)} 0.0044 ^{b)}
	ketorolac0.5%	0.6	0.8	73	0	3	
	プラセボ	0.8	1.0	76	0	5	
術後 7 日目	ネパフェナク 0.1%	0.4	0.7	76	0	3	0.3700 ^{a)} <0.0001 ^{b)}
	ketorolac0.5%	0.5	0.7	73	0	3	
	プラセボ	1.0	1.0	76	0	4	
術後 14 日目	ネパフェナク 0.1%	0.2	0.6	76	0	3	0.6469 ^{a)} <0.0001 ^{b)}
	ketorolac0.5%	0.3	0.6	73	0	2	
	プラセボ	0.8	1.3	76	0	8	
術後 21 日目	ネパフェナク 0.1%	0.1	0.3	76	0	1	0.5408 ^{a)} 0.0002 ^{b)}
	ketorolac0.5%	0.2	0.5	73	0	3	
	プラセボ	0.6	1.0	76	0	4	
術後 28 日目	ネパフェナク 0.1%	0.2	0.7	76	0	5	0.5888 ^{a)} 0.1060 ^{b)}
	ketorolac0.5%	0.2	0.7	73	0	4	
	プラセボ	0.4	0.8	76	0	3	

分散分析

治療の主効果: $p < 0.0001$ 、治療と来院日の交互作用: $p = 0.0281$

a): ネパフェナク 0.1%群と ketorolac0.5%群の比較

b): ネパフェナク 0.1%群とプラセボ群の比較



* $p < 0.05$ Nepafenac vs. Placebo, ANOVA

図 2.7.6.2.6-14 眼痛 VAS スコア (ITT)

(4) 安全性

1) 有害事象

全ての有害事象を表 2.7.6.2.6-20に示す。組み入れられた白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術患者 227 例（42 歳から 90 歳）が安全性評価対象となった。ネパフェナク 0.1%群で 22 例（28.6%）27 件、ketorolac0.5%群で 17 例（23.3%）26 件、プラセボ群で 35 例（45.5%）57 件の有害事象が報告された。重篤な有害事象はプラセボ群に 2 例認められたが、重篤な有害事象による中止例はなかった。発現率の高い有害事象はネパフェナク 0.1%群で結膜浮腫 5 例（6.5%）、視力低下 4 例（5.2%）、ketorolac0.5%群でも同様に、結膜浮腫 4 例（5.5%）、視力低下 4 例（5.5%）、プラセボ群では結膜浮腫 10 例（13.0%）、毛様体充血 8 例（10.4%）、視力低下 6 例（7.8%）であった。

2) 因果関係を否定できない有害事象（副作用）

治験薬との因果関係を否定できない有害事象を表 2.7.6.2.6-20に示す。副作用のほとんどが眼局所に認められ、発現率の高い副作用はプラセボ群の毛様体充血 4 例（5.2%）とネパフェナク 0.1%群の眼瞼縁痂皮 2 例（2.6%）であった。すべての副作用は治療もしくは無治療にて消失した。

3) 死亡及びその他の重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.2.6-18に示す。重篤な有害事象はプラセボ群で 2 例報告されたが、治験薬との因果関係は否定され、治験を中止した症例はなかった。また、死亡例は認められなかった。

表 2.7.6.2.6-18 重篤な有害事象

症例番号	投与群	有害事象名 (MedDRA Term)	転帰	治験薬との 因果関係	中止の有無
1602	プラセボ	コントロール不良の糖尿病	治療により消失	関連なし	なし
2012	プラセボ	網膜静脈閉塞	治療しながらも症状持続	関連なし	なし

4) その他の重要な有害事象（有害事象による中止例）

有害事象による中止例を表 2.7.6.2.6-19に示す。7 例が有害事象のため治験を中止した。ネパフェナク 0.1%群に 1 例、ketorolac0.5%群に 2 例、プラセボ群に 4 例認められたが、いずれも治療により消失した。

表 2.7.6.2.6-19 有害事象による中止例

症例番号	投与群	有害事象名 (MedDRA Term)	転帰	治験薬との 因果関係	重篤性
1301	ネパフェナク 0.1%	角膜沈着物	治療により消失	関連あり	重篤でない
1306	プラセボ	毛様体充血	治療により消失	関連あり	重篤でない
1418	プラセボ	結膜浮腫	治療により消失	関連なし	重篤でない
1603	ketorolac0.5%	角膜浮腫	治療により消失	関連なし	重篤でない
1909	ketorolac0.5%	結膜充血	治療により消失	関連あり	重篤でない
2002	プラセボ	結膜充血	治療により消失	関連なし	重篤でない
		結膜浮腫	治療により消失	関連なし	重篤でない
2323	プラセボ	過敏症	治療により消失	関連あり	重篤でない

5) 安全性に関する観察項目

視力、眼圧、細隙灯顕微鏡検査、眼底所見のベースラインからの変化に関して、安全性上の問題は認められなかった。

(5) 結論

1) 有効性

- ・ ネパフェナク点眼液 0.1%は、白内障手術後の眼痛及び炎症の予防及び治療効果に関して、ketorolac 点眼液 0.5%より同程度以上であり、プラセボ点眼液より優れていることが示唆された。
 - 術後 14 日目の治癒率はプラセボ点眼液と比べて高く、有意な差が認められた ($p=0.0241$)
 - ネパフェナク 0.1%群と ketorolac0.5%群の術後 21 日目の炎症スコアにおいて、群間差の 95%両側信頼区間の上限が非劣性マージン (1.0) を下回ったことから、ネパフェナク 0.1%群の ketorolac0.5%群に対する非劣性が示された。
 - 術後 7 日目以降のネパフェナク 0.1%群の奏効率はプラセボ群と比べて高く、有意な差が認められた。また、術後 14 日目におけるネパフェナク 0.1%群の奏効率は ketorolac0.5%群と比べて高く、有意な差が認められた。($p\leq 0.0319$)
 - 術後 3 日目及び 7 日目において、ネパフェナク 0.1%群の重症率はプラセボ群よりも低く、有意な差が認められた。($p\leq 0.0284$)
 - 術後 7 日目及び 14 日目において、ネパフェナク 0.1%群のセルスコアはプラセボ群よりも低く、有意な差が認められた。また、術後 7 日目、14 日目及び 21 日目において、ネパフェナク 0.1%群のフレアスコア及び炎症スコアはプラセボ群よりも低く、有意な差が認められた。($p\leq 0.0285$)
 - 術後 3～21 日目の患者評価による眼痛 VAS スコア及び術後 3～28 日目の医師評価による眼痛スコアにおいて、ネパフェナク 0.1%群はプラセボ群よりも低く、有意な差が認められた。($p\leq 0.0103$)
 - 術後 3 日目以降のネパフェナク 0.1%群の無痛率においてはプラセボ群よりと比べて低く、有意な差が認められた。また、術後 3 日目においてネパフェナク 0.1%群の無痛率は ketorolac0.5%群と比べて低く、有意な差が認められた。($p\leq 0.0366$)
 - 術後 3 日目及び 7 日目において、ネパフェナク 0.1%群の無効率はプラセボ群と比べて低く、有意な差が認められた。($p\leq 0.0496$)
- ・ ネパフェナク点眼液 0.1%は、点眼時の使用感に関して、ketorolac 点眼液 0.5%より優れている事が示唆された。
 - ネパフェナク 0.1%群の使用感は ketorolac0.5%群と比べて優れており、有意な差が認められた。($p=0.0158$)

2) 安全性

- ・ ネパフェナク点眼液 0.1%は、1 日 3 回、術前、手術日及び術後 21 日目までの点眼に関して、安全性上の問題は認められなかった。

表 2.7.6.2.6-20 有害事象一覧表（ネパフェナク 0.1%）

	ネパフェナク 0.1% (N=77)															
	全ての有害事象								因果関係を否定できない有害事象							
有害事象	軽度		中等度		重度		計		軽度		中等度		重度		計	
Safety データセット : N=227																
有害事象発現例数	20		3				22		3		1				4	
有害事象発現率 (%)	26.0		3.9				28.6		3.9		1.3				5.2	
有害事象発現件数	24		3				27		3		1				4	
有害事象項目	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
眼局所																
結膜浮腫	5	6.5					5	6.5								
視力低下	4	5.2					4	5.2								
眼瞼縁痂皮	2	2.6					2	2.6	2	2.6					2	2.6
角膜沈着物			2	2.6			2	2.6			1	1.3			1	1.3
毛様体充血	1	1.3					1	1.3								
羞明	1	1.3					1	1.3								
点状角膜炎	1	1.3					1	1.3								
角膜上皮欠損	1	1.3					1	1.3								
眼乾燥	1	1.3					1	1.3								
眼そう痒症	1	1.3					1	1.3								
硝子体剥離	1	1.3					1	1.3								
高眼圧症	1	1.3					1	1.3								
角膜症	1	1.3					1	1.3								
角膜障害			1	1.3			1	1.3								
結膜充血																
結膜炎																
角膜浮腫																
光視症																
眼瞼浮腫																
白内障																
黄斑変性																
黄斑浮腫																
水晶体色素沈着																
角膜色素沈着																
眼瞼炎																
睫毛乱生																
網膜静脈閉塞																
瞳孔障害																
虹彩炎																
前房のフィブリン																
角膜炎																
眼局所以外																
感染症および寄生虫症																
細菌性結膜炎	1	1.3					1	1.3								
気管支炎	1	1.3					1	1.3								

[illegible]

[illegible]

[illegible]

表 2.7.6.2.6-20 有害事象一覧表（プラセボ）

[illegible]

[illegible]

2.7.6.2.7 申請する適応症に関する比較対照試験（プラセボ対照）・・・・・・5.3.5.1.7 (C-24*)

第Ⅱ相試験

白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術の施行予定患者（外国人）を対象としたネパフェナク点眼液 0.1%の ketorolac tromethamine 点眼液 0.4%（以下、ketorolac 点眼液 0.4%）及びプラセボ点眼液との 3 ヶ月間安全性比較試験（治験 No.C-24* ）

ネパフェナク点眼液 0.1%の白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術後の長期間点眼（3 ヶ月間）の安全性について、ketorolac点眼液 0.4%及びプラセボ点眼液を対照に検討した。試験の概略及び試験スケジュールを表 2.7.6.2.7-1及び表 2.7.6.2.7-2に示す。

表 2.7.6.2.7-1 C-24* 試験の概略

項 目	内 容
治験の目的	白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術の前日及び術後約 90 日間にネパフェナク点眼液 0.1%を投与し、安全性を ketorolac 点眼液 0.4%及びプラセボ点眼液と比較検討する。
治験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ及び実薬対照、二重遮蔽、並行群間比較
対 象	超音波乳化吸引術による白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術施行予定患者
選択基準	(1)超音波乳化吸引術による白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術施行予定患者。人種及び性別は問わない。 (2)IRB で承認された同意説明文書にもとづいて治験への参加に同意した患者（18 歳未満の患者の場合、法定代理人（親権者）から同意を得る）
除外基準	(1)10 歳未満の患者 (2)手術 7 日前より治験終了まで非ステロイド性抗炎症剤の全身投与を行った患者（低用量アスピリン製剤（81mg/日）の使用は認める） (3)手術 14 日前より治験終了までステロイド剤の全身投与を行った患者 (4)治験中に非対象眼に非ステロイド抗炎症剤の眼局所投与を行う患者（手術前日までに中止する） (5)術前の 7 日以内に対象眼に非ステロイド抗炎症剤の眼局所投与を行った患者 (6)本治験中に非対象眼にステロイド剤の眼局所投与を行う患者（手術の 1 日前までに中止する） (7)術前の 14 日以内に対象眼にステロイド剤の眼局所投与を行った患者 (8)妊婦（妊娠検査陽性を含む）、授乳婦、妊娠検査を拒否又は避妊に同意しない妊娠可能な女性又は治験中妊娠を予定している女性 (9)Goldmann 圧平眼圧計による眼圧測定の信頼性に影響を及ぼす角膜異常所見を有する患者 (10)術後 90 日目の来院日までに非対象眼に白内障手術の施行が予定されている患者 (11)白内障摘出術・眼内レンズ挿入術施行時に他の内眼手術（線維柱帯形成術、角膜移植等）を予定している患者（乱視矯正のための角膜切開は可） (12)対象眼に緑内障又は脆弱なチン小帯を伴う水晶体落屑症候群を有する患者 (13)対象眼に外傷歴を有する患者（外傷性白内障及びレーザー治療を除く内眼手術歴を含む） (14)対象眼に慢性又は再発性の炎症性眼疾患歴（虹彩炎、強膜炎、ぶどう膜炎、虹彩毛様体炎、虹彩ルベオース等）を有する患者 (15)糖尿病を有する患者（既往を含む） (16)先天性の眼の奇形（無虹彩、先天性白内障等）を有する患者 (17)対象眼に虹彩萎縮を有する患者

表 2.7.6.2.7-1 C-24* 試験の概略（続き）

項 目	内 容
除外基準 （続き）	(18)非対象眼に矯正 logMAR 視力が 1.0 以上の視機能障害を有する患者（潜在視力計で 20/60 以上が確認された矯正 logMAR 視力 1.0 以上の白内障患者は除く） (19)未承認の眼内レンズを使用する患者 (20)ベースライン検査の 30 日以内に他の治験に参加した患者 (21)非ステロイド性抗炎症剤、副腎皮質ステロイド剤又は治験薬成分に対する既知のアレルギー、過敏症を有する患者又はその疑いがある患者 (22)出血傾向を有する患者又は出血時間を延長させる可能性のある薬剤を投与している患者 (23)非対象眼が治験中又は以前に本治験に組み入れられた患者 (24)非ステロイド性抗炎症剤の眼局所投与で合併症の悪化が予測される患者
使用薬剤	被験薬：ネパフェナク点眼液 0.1%：ロット番号 LN-10* 対照薬：プラセボ点眼液：ロット番号 LN-12* 対照薬：ketorolac 点眼液 0.4%：ロット番号 LN-20* 及び LN-37* 追加治療薬：Econopred Plus® (prednisolone acetate ophthalmic suspension) 点眼液 1%
投与群及び 目標症例数	目標症例数：150 例 ・ネパフェナク 0.1%群：50 例 ・プラセボ群：50 例 ・ketorolac0.4%群：50 例
用法・用量	ネパフェナク点眼液 0.1%、プラセボ点眼液、ketorolac 点眼液 0.4%： 手術前日から術後 90 日目まで、1 回 1 滴 1 日 4 回点眼した。手術日は、手術の 30 分～2 時間前に追加点眼（1 滴）した。 Econopred Plus®点眼液 1%： 手術日より 14 日間、1 回 1 滴 1 日 4 回点眼した。
点眼期間	92 日間
観察時期	来院日を術前（ベースライン）、手術日（0 日目）、術後 1、7、14、30、60 及び 90 日目とし、検査・観察及び有害事象の評価を行った。
検査・観察項目	矯正 logMAR 視力、眼圧、眼底検査、細隙灯顕微鏡検査、光干渉断層法（OCT）、フルオレセイン角膜染色、コントラスト感度、有害事象
評価項目	有効性： 該当しない。 安全性： 主要評価項目： ・光干渉断層法（OCT）による黄斑部網膜厚のベースラインからの変化（30 日目） その他の評価項目： 有害事象、曝露の期間、矯正 logMAR 視力、眼圧、眼底検査（網膜/ 黄斑/ 脈絡膜、視神経）、細隙灯顕微鏡検査（セル、フレア、結膜浮腫、球結膜充血、角膜浮腫）、コントラスト感度、フルオレセイン角膜染色
データセット	Safety：治験薬を投与された症例又は投与された可能性がある症例
解析方法	安全性評価項目の記述統計量は各変数の属性に従った。離散変数は N、発現例数及び発現率（%）を、連続変数は N、平均、標準偏差、最小値、最大値を示した。
目標症例数の 設定根拠	安全性を検討する試験であるため、該当しない。
実施施設	米国、8 施設
治験実施期間	20 年 月 日～20 年 月 日
公表論文	なし

表 2.7.6.2.7-2 試験スケジュール

項 目	術前		手術日	術後					
	ベースライン (-6 週～-2 日)	-1 日目	0 日目	1 日目	7 日目 (5～9 日)	14 日目 (13～18 日)	30 日目 (27～33 日)	60 日目 (57～63 日)	90 日目 (83～97 日)
同意の取得	○								
患者背景	○								
妊娠検査 ^{a)}	○ ^{a)}								○ ^{a)}
併用療法調査 (全身、眼局所)	○								
併用療法変更調査 (全身、眼局所)			○	○	○	○	○	○	○
開始時併用薬調査	○								
併用薬変更調査			○	○	○	○	○	○	○
光干渉断層法 (OCT)	○ ^{b)}				○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}
フルオレセイン角膜 染色	○				○	○	○	○	○
コントラスト感度	○				○	○	○	○	○
矯正 logMAR 視力	○ ^{b)}			○ ^{c)}	○	○	○	○	○ ^{b)}
眼圧	○ ^{b)}			○	○	○	○	○	○ ^{b)}
細隙灯顕微鏡検査	○ ^{b)}			○	○	○	○	○	○ ^{b)}
眼底検査	○ ^{b)}								○ ^{b)}
治験薬処方、点眼説明	○								
治験薬点眼開始		○							
手術日の術前点眼			○ ^{d)}						
Econopred Plus® 点眼開始			○						
手術関連眼所見調査				○	○	○	○	○	○
手術時データ			○						
治験薬点眼状況調査			○ ^{e)}	○	○	○	○	○	○
手術関連併用薬変更 調査				○	○	○	○	○	○
有害事象 ^{f)}			○	○	○	○	○	○	○
治験薬等回収						○ ^{g)}			○
終了時調査表 ^{h)}									○

a) : 妊娠可能な女性のみ実施

b) : 両眼

c) : ピンホール矯正 logMAR 視力による測定は 1 日目のみ可とする。

d) : 手術日における追加点眼は手術 30～120 分前に行う。

e) : 手術日又は手術前日における治験薬の投与を行わなかった場合、当該患者は手術までに治験を中止する。

f) : 有害事象は治験薬初回投与時から記録する。

g) : Econopred Plus®点眼液 1% (併用薬 : prednisolone acetate ophthalmic suspension) の回収

h) : 術後 90 日目又は中止した場合も記載する。

(1) 症例の内訳

症例の内訳を図 2.7.6.2.7-1、除外症例の内訳を表 2.7.6.2.7-3に示す。160 例が本治験に無作為に組み入れられた。このうち、治験薬が投与された 149 例が、Safetyデータセットとなった。



図 2.7.6.2.7-1 症例の内訳

表 2.7.6.2.7-3 除外症例の内訳

除外理由	ネパフェナク 0.1%群	ketorolac0.4%群	プラセボ群	合計
Safety データセットから除外 治験薬の投与なし	2	3	6	11

(2) 患者背景

Safetyデータセットの患者背景を表 2.7.6.2.7-4に示す。人種に関して有意な差 ($p=0.0096$) が認められたが、白人以外の登録例が少ないことに起因するもので、重大な影響はないと考えられた。

表 2.7.6.2.7-4 患者背景 (Safety)

背景因子	ネパフェナク 0.1%	ketorolac 0.4%	プラセボ	合計	p 値
症例数	51 例	50 例	48 例	149 例	—
年齢 (歳) : 平均値	71.5	70.8	69.3	70.6	$p=0.4816^a$
標準偏差	9.9	8.4	9.8	9.4	
最小値	48	42	43	42	
最大値	86	86	85	86	
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	例数	
年齢 : 18~64 歳	12 (23.5)	12 (24.0)	12 (25.0)	36	$p=0.9850^b$
65 歳以上	39 (76.5)	38 (76.0)	36 (75.0)	113	
性別 : 男性	14 (27.5)	18 (36.0)	21 (43.8)	53	$p=0.2378^b$
女性	37 (72.5)	32 (64.0)	27 (56.3)	96	
民族性 : ラテン系民族	3 (5.9)	1 (2.0)	3 (6.3)	7	$p=0.6306^b$
上記以外	48 (94.1)	49 (98.0)	45 (93.8)	142	
人種 : 白人	50 (98.0)	42 (84.0)	45 (93.8)	137	$p=0.0096^b$
黒人	0 (0.0)	7 (14.0)	2 (4.2)	9	
アジア人	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2	
ハワイ人	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0	
アメリカインディアン	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1	
虹彩の色 : ブラウン	25 (49.0)	25 (50.0)	25 (52.1)	75	$p=0.9866^b$
ヘーゼル	9 (17.6)	7 (14.0)	7 (14.6)	23	
グリーン	4 (7.8)	4 (8.0)	2 (4.2)	10	
ブルー	12 (23.5)	13 (26.0)	14 (29.2)	39	
グレー	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2	

a) : 分散分析

b) : χ^2 検定 (Fisher の正確な検定 : $N<5$)

(3) 有効性

本試験の目的が、長期点眼におけるネパフェナク点眼液 0.1%の安全性の検討であるため、該当しない。

(4) 安全性

1) 有害事象

全ての有害事象を表 2.7.6.2.7-7に示す。149 例をSafetyデータセットに組み入れた。

重篤な有害事象として、プラセボ群において椎間板変性症 1 例が認められた。死亡例、治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象はなかった。

発現率の高い有害事象は、プラセボ群の黄斑浮腫 4 例 (8.3%) で ketorolac0.4%群の 2 例 (4.0%) に比べて高頻度であったが、ネパフェナク 0.1%群で黄斑浮腫はなかった。その他では、プラセボ群で前房内細胞 2 例 (4.2%) があつた。

2) 死亡及び重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.2.7-5に示す。プラセボ群の 1 例に、重篤な有害事象 (椎間板変性症) が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。死亡例はなかった。

表 2.7.6.2.7-5 重篤な有害事象

症例番号	投与群	有害事象名 (MedDRA Term)	転帰	治験薬との 因果関係	中止の有無
727	プラセボ	椎間板変性症	治療により消失	関連なし	なし

3) その他の有害事象 (有害事象による中止例)

有害事象による中止例を表 2.7.6.2.7-6に示す。治験薬との因果関係を否定できない有害事象による中止例は、ネパフェナク 0.1%群で角膜炎によるもの 1 例、ketorolac0.4%群で蕁麻疹によるもの 1 例であった。治験薬との因果関係が否定された有害事象による中止例は、ketorolac0.4%群で前房の炎症又は黄斑浮腫によるもの各 1 例、プラセボ群で角膜浮腫及び虹彩炎によるもの 1 例、黄斑浮腫によるもの 3 例であった。これらの有害事象による中止例において、各投与群で安全性上の問題となる特別な要因は認められなかった。

表 2.7.6.2.7-6 有害事象による中止例

症例番号	投与群	有害事象名 (MedDRA Term)	転帰	治験薬との 因果関係	重篤性
721	ネパフェナク 0.1%	角膜炎	治療により消失	関連あり	重篤でない
602	ketorolac 0.4%	蕁麻疹	治療により消失	関連あり	重篤でない
420	プラセボ	角膜浮腫	治療により消失	関連なし	重篤でない
		虹彩炎	治療により消失	関連なし	重篤でない
104	ketorolac 0.4%	前房の炎症	治療により消失	関連なし	重篤でない
118	ketorolac 0.4%	黄斑浮腫	治療しながらも症状持続	関連なし	重篤でない
804	プラセボ	黄斑浮腫	治療により消失	関連なし	重篤でない
809	プラセボ	黄斑浮腫	治療により消失	関連なし	重篤でない
816	プラセボ	黄斑浮腫	治療により消失	関連なし	重篤でない

4) 安全性に関するその他の観察項目

黄斑部網膜厚、矯正 logMAR 視力、眼圧、眼底検査（網膜/ 黄斑/ 脈絡膜、視神経）、細隙灯顕微鏡検査（セル、フレア、結膜浮腫、球結膜充血、角膜浮腫）、コントラスト感度、フルオレセイン角膜染色に関して、各治験薬の長期点眼に対する安全性上の問題は認められなかった。

(5) 結論

1) 有効性

- ・ 本治験の目的が、長期点眼におけるネパフェナク点眼液 0.1%の安全性の検討であるため、該当しない。

2) 安全性

- ・ ネパフェナク 0.1%群と ketorolac0.4%群の安全性プロファイルは類似していたが、眼局所の有害事象の発現率は、ketorolac0.4%群がネパフェナク 0.1%群より高かった。
- ・ ネパフェナク点眼液 0.1%（1 日 4 回 90 日点眼）の白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術を施行する患者に対する安全性上の問題は認められなかった。

[illegible]

[illegible]

表 2.7.6.2.7-7 有害事象一覧表 (ketorolac 0.4%)

	ketorolac 0.4% (N=50)															
	全ての有害事象								因果関係を否定できない有害事象							
有害事象	軽度		中等度		重度		計		軽度		中等度		重度		計	
Safety データセット : N=149																
有害事象発現症例数	9		4				13		2		1				3	
有害事象発現率 (%)	18.0		8.0				26.0		4.0		2.0				6.0	
有害事象発現件数	9		4				13		2		1				3	
有害事象項目	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
眼局所																
虹彩炎	1	2.0					1	2.0								
角膜炎																
前房のフレア																
黄斑浮腫	2	4.0					2	4.0								
眼部不快感	1	2.0					1	2.0	1	2.0					1	2.0
眼瞼縁痂皮	1	2.0					1	2.0								
眼刺激	1	2.0					1	2.0	1	2.0					1	2.0
前房の炎症			1	2.0			1	2.0								
前房内細胞																
視力低下																
後囊部混濁																
結膜出血																
眼瞼炎																
角膜浮腫																
眼局所以外																
感染症および寄生虫症																
限局性感染																
肺炎																
気管支炎																
副鼻腔炎	1	2.0					1	2.0								
感染																
神経系障害																
頭痛	1	2.0					1	2.0								
坐骨神経痛																
血管障害																
高血圧			1	2.0			1	2.0								
呼吸器、胸郭および縦隔障害																
胸膜炎																
皮膚および皮下組織障害																
蕁麻疹			1	2.0			1	2.0			1	2.0			1	2.0

[illegible]

表 2.7.6.2.7-7 有害事象一覧表（プラセボ）

[illegible]

[illegible]

2.7.6.2.8 申請する適応症に関する比較対照試験（実薬対照）・・・・・・5.3.5.1.8 (C-06*)

第Ⅲ相試験

水晶体再建術及び眼内レンズ挿入術の施行予定患者（日本人）を対象としたネパフェナク点眼液 0.1%のジクロフェナクナトリウム点眼液 0.1%との有効性及び安全性比較試験（治験 No.C-06* ）

ネパフェナク点眼液 0.1%の水晶体再建術及び眼内レンズ挿入術後の術後炎症に対する有効性及び安全性について、ジクロフェナクナトリウム点眼液 0.1%を対照に検討した。試験の概略及び試験スケジュールを表 2.7.6.2.8-1 及び表 2.7.6.2.8-2 に示す。

表 2.7.6.2.8-1 C-06* 試験の概略

項 目	内 容
治験の目的	ネパフェナク点眼液 0.1%の水晶体再建術及び眼内レンズ挿入術後の術後炎症に対する有効性及び安全性をジクロフェナクナトリウム点眼液 0.1%を対照薬として検討する。
治験デザイン	多施設共同、無作為化、実薬対照、二重遮蔽、並行群間比較
対 象	水晶体再建術及び眼内レンズ挿入術施行予定の白内障患者
選択基準	(1)水晶体再建術及び眼内レンズ挿入術施行予定の白内障患者 (2) 20 歳以上の患者、性別は問わない (3) 治験内容を理解し、治験参加の同意が本人の意思により文書にて得られた患者
除外基準	(1)術前 14 日以内にステロイド剤の全身投与、眼内注射、点眼又は眼軟膏塗布を行った患者 (2)術前 7 日以内に非ステロイド性抗炎症薬の全身投与又は点眼を行った患者（ただし、血栓形成抑制等の目的で使用される低用量アスピリン製剤の使用は認める） (3)術前 7 日以内に鎮痛薬の全身投与を行った患者 (4)対象眼に関して以下の項目に該当する患者 ・ベースラインのセルスコア、フレアスコア又は眼痛スコアが 1 以上を有する患者 ・本治験の評価に影響を及ぼすと考えられる眼手術歴（レーザー手術を含む）又は眼外傷を有する患者 ・水晶体落屑症候群がある患者 ・慢性又は再発性の炎症性眼疾患歴（ぶどう膜炎、強膜炎など）を有する患者 ・治療を要する増殖糖尿病網膜症を合併している患者 ・先天性の眼の奇形（無虹彩、先天性白内障など）を有する患者 ・虹彩萎縮を有する患者 ・眼底に視機能の改善を見込めない疾患を有する患者 (5)非対象眼に視機能のない患者 (6)ベースラインから術後 14 日目来院日までの間に他の眼科手術を予定している患者 (7)水晶体再建術及び眼内レンズ挿入術施行時に他の眼科手術も予定している患者（非対象眼を含む） (8)IOL 二次挿入及び縫着再手術を行う患者 (9)非ステロイド性抗炎症薬、アンフェナク又はジクロフェナクナトリウムに対する既知のアレルギー又は過敏症のある患者、又はその疑いがある患者 (10)出血傾向を有する患者、又は出血時間を延長させる可能性のある薬剤を投与している患者 (11)術前 4 日間にプロスタグランジン系緑内障治療薬を使用した患者 (12)本剤の治験に組み入れられたことのある患者

表 2.7.6.2.8-1 C-06* 試験の概略（続き）

項 目	内 容
除外基準 （続き）	(13)術前 30 日以内に他の治験に参加した患者 (14)眼感染症のある患者 (15)コントロール不良の糖尿病を有する患者 (16)重篤な肝障害、腎障害、心機能不全のある患者 (17)妊娠又は妊娠している可能性のある患者、又は授乳中の患者 (18)その他、治験責任医師又は治験分担医師が、本治験に適当でないと判断した患者
使用薬剤	被験薬：ネパフェナク点眼液 0.1%：ロット番号 LN-38* 対照薬：ジクロフェナクナトリウム点眼液 0.1%：ロット番号 LN-39*
投与群及び 目標症例数	目標症例数：440 例 ・ネパフェナク 0.1%群：220 例 ・ジクロフェナク 0.1%群：220 例
用法・用量	ネパフェナク 0.1%群：手術前日から術後 14 日目まで、1 回 1 滴、1 日 3 回、対象眼に点眼した。ただし、手術当日の点眼は 4 回とし、術前 3 回及び術後 1 回点眼した。ジクロフェナク 0.1%群：手術日から術後 14 日目まで、1 回 1 滴、1 日 3 回、対象眼に点眼した。ただし、手術日は手術の前に 1 回 1 滴、4 回点眼した。
点眼期間	ネパフェナク 0.1%群：16 日間、ジクロフェナク 0.1%群：15 日間
観察時期	来院日を術前（ベースライン）、手術日（0 日目）、術後 1、3、7 及び 14 日目とし、検査・観察及び有害事象の評価を行った。
検査・観察項目	矯正視力、眼圧、眼底検査、細隙灯顕微鏡検査、眼痛、レーザーフレアセルメーター、有害事象
評価項目	有効性： 主要評価項目： ・治癒率（術後 14 日目にセルスコア及びフレアスコアが 0 であった症例の割合） 副次評価項目： ・セルスコア ・フレアスコア ・炎症スコア（各来院日におけるセルスコア＋フレアスコア） ・レーザーフレアセルメーターによるフレア値 ・眼無痛率（全ての術後検査において眼痛スコアが 0 であった症例の割合） ・無効率（術後のセルスコア又はフレアスコアが 3 以上、又は、眼痛スコアが 4 以上であった累積症例の割合） 探索的評価項目： ・各来院日における治癒率（各来院日においてセルスコア及びフレアスコアが 0 であった症例の割合） ・無痛率（各来院日の術後検査において眼痛スコアが 0 であった症例の割合） 安全性： 有害事象、矯正視力、眼圧、細隙灯顕微鏡検査（球結膜充血、結膜浮腫、角膜浮腫）、眼底検査（網膜、黄斑、脈絡膜、視神経）
データセット	Safety： 治験薬を投与された症例又は投与された可能性がある症例 ITT： 治験薬が投与され、水晶体再建術及び眼内レンズ挿入術完了後に少なくとも 1 回の有効性評価に関する検査が実施された症例 PP： 治験薬が投与され、水晶体再建術及び眼内レンズ挿入術完了後に少なくとも 1 回の有効性評価に関する検査が実施され、治験実施計画書の規定に遵守しかつ選択基準を満たし、除外基準に該当しない症例

表 2.7.6.2.8-1 C-06* 試験の概略（続き）

項 目	内 容
解析方法	主要評価項目である術後 14 日目における治癒率（セルスコア=0、フレアスコア=0 である症例の割合）について、95%両側信頼区間を用いてネパフェナク点眼液 0.1%のジクロフェナクナトリウム点眼液 0.1%に対する非劣性を検証した。非劣性マージン Δ は 15%とし、治癒率の群間差（ネパフェナク点眼液 0.1%－ジクロフェナクナトリウム点眼液 0.1%）の 95%両側信頼区間の下限が-15%を上回っていれば非劣性が示せるとした。 セルスコア、フレアスコア、炎症スコア、フレア値については反復測定分散分析を用い群間比較を行った。術後 14 日目の治癒率、術後 14 日間における眼無痛率と術後の各来院日における治癒率、無痛率、無効率については、 χ^2 検定もしくは Fisher の正確な検定を用いて群間比較を行った。
目標症例数の設定根拠	国内で実施したプラセボ対照試験（C-05*）より、ネパフェナク点眼液 0.1%の治癒率は 70%と仮定した。ジクロフェナクナトリウム点眼液 0.1%の治癒率も同等と仮定し、各群 202 例とした場合に治癒率の群間差（ネパフェナク点眼液 0.1%－ジクロフェナクナトリウム点眼液）の 95%両側信頼区間の下限が-15%を上回る確率は 90%である。
実施施設	国内、17 施設
治験実施期間	20 年 月 日～20 年 月 日
公表論文	なし

表 2.7.6.2.8-2 試験スケジュール

検査・観察項目	術前		手術日 (0 日)	術後				中止時
	ベースライン (-7~-1 日)			1 日目	3 日目 (2~4 日)	7 日目 (5~9 日)	14 日目 (13~19 日)	
同意の取得 ^{c)}	○							
患者背景の調査	○							
矯正視力の測定	○ ^{a)}		○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{a)}	○ ^{a)}	
眼圧の測定	○ ^{a)}		○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{a)}	○ ^{a)}	
眼底検査 ^{d)}	○ ^{a)}				○ ^{b)}	○ ^{a)}	○ ^{a)}	
細隙灯顕微鏡検査 ^{e)}	○ ^{a)}		○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{a)}	○ ^{a)}	
眼痛の評価	○ ^{b)}		○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}	
レーザーフレアセルメーター			○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}	
治験薬の処方 ^{f)}	○				○ ^{f)}			
治験薬の点眼 (ネパフェナク 0.1%群)		◀──▶ (手術前日~術後 14 日目)						
治験薬の点眼 (ジクロフェナク 0.1%群)		◀──▶ (手術当日~術後 14 日目)						
併用薬の調査	○		○	○	○	○	○	
点眼状況の確認			○	○	○	○	○	
有害事象の調査			○	○	○	○	○	

a) : 両眼

b) : 対象眼

c) : 同意取得は手術 6 週間前から手術 2 日前の間に行う

d) : 眼底検査は散瞳後に行う

e) : 細隙灯顕微鏡の観察項目：セル、フレア、球結膜充血、結膜浮腫、角膜浮腫

f) : 治験薬の処方時期は、使用状況に応じて変更することができる

(1) 症例の内訳

本治験で登録された症例の内訳を図 2.7.6.2.8-1、除外症例の内訳を表 2.7.6.2.8-3 に示す。安全性の解析にはSafetyデータセットを用いた。有効性の解析には、ITT、PPデータセットを用い、主要な解析はPPデータセットで行った。登録された症例は、ネパフェナク 0.1%群、ジクロフェナク 0.1%群で、それぞれ 237 例、240 例であり、Safetyデータセットはそれぞれ 235 例、238 例であった。ITTデータセットは、ネパフェナク 0.1%群、ジクロフェナク 0.1%群で、それぞれ 234 例、237 例であり、PPデータセットは、同様に 232 例、235 例であった。Safety除外例の 4 例は、治験薬の点眼をすることなく中止となった症例であり、ITT除外例は、術後の有効性データがなかった症例の 2 例であった。PP除外例は、併用禁止薬を使用した症例 3 例、中止基準違反の症例 1 例であった。

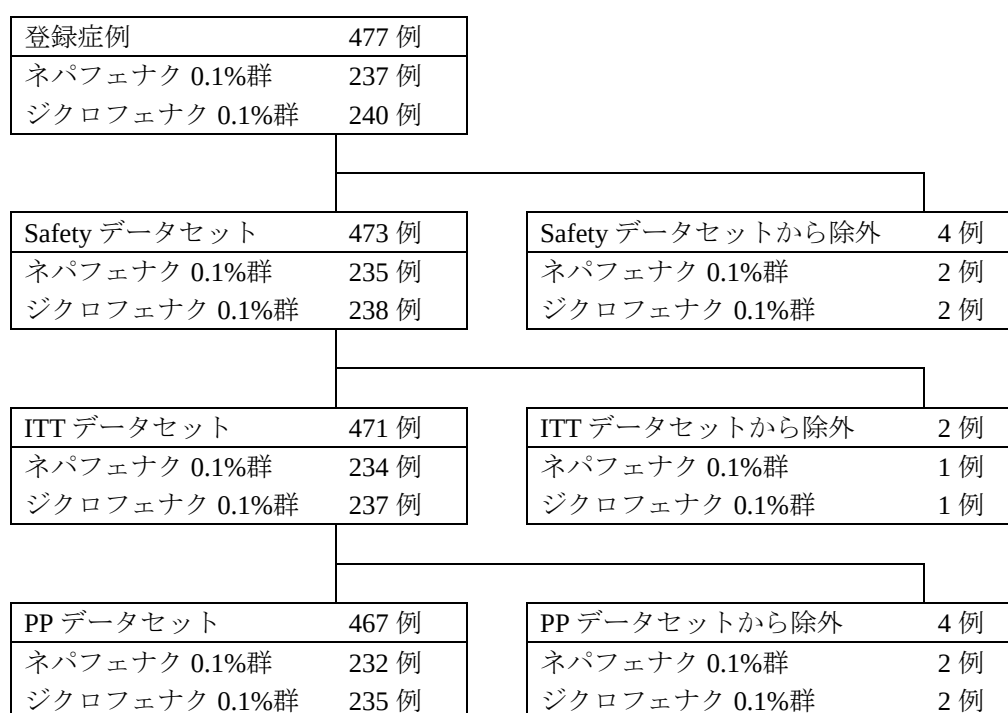


図 2.7.6.2.8-1 症例の内訳

表 2.7.6.2.8-3 除外症例の内訳

除外理由	ネパフェナク 0.1%群	ジクロフェナク 0.1%群	合計
Safety データセットから除外 治験薬の投与なし	2	2	4
ITT データセットから除外 術後の来院検査なし	1	1	2
PP データセットから除外 併用禁止/制限薬不遵守	1	2	3
中止基準違反	1	0	1

(2) 患者背景

PPデータセットの患者背景を表 2.7.6.2.8-4 に示す。性別では群間差が認められたが、その他の背景因子では群間に大きな偏りはなかった。また、ITTデータセットでも同様であった。

表 2.7.6.2.8-4 患者背景 (PP)

背景因子	ネパフェナク 0.1%		ジクロフェナク 0.1%		合計		p 値
	例数	%	例数	%	例数	%	
症例数	232	49.7	235	50.3	467	100.0	
性別：男性	121	52.2	100	42.6	221	47.3	0.0377 ^{a)}
女性	111	47.8	135	57.4	246	52.7	
白内障の種類：白内障（加齢性）	228	98.3	233	99.1	461	98.7	0.4476 ^{b)}
白内障（その他）	4	1.7	2	0.9	6	1.3	
Emery-Little 分類：grade 1	59	25.4	56	23.8	115	24.6	0.5494 ^{b)}
grade 2	130	56.0	146	62.1	276	59.1	
grade 3	39	16.8	31	13.2	70	15.0	
grade 4	3	1.3	2	0.9	5	1.1	
grade 5	1	0.4	0	0.0	1	0.2	
年齢分類 1：18～64 歳	56	24.1	65	27.7	121	25.9	0.3851 ^{a)}
65 歳～	176	75.9	170	72.3	346	74.1	
年齢分類 2：65～74 歳	110	62.5	88	51.8	198	57.2	0.1294 ^{a)}
75～84 歳	60	34.1	74	43.5	134	38.7	
85～95 歳	6	3.4	8	4.7	14	4.0	

a)： χ^2 検定

b)：Fisher の正確な検定

(3) 有効性

1) 治癒率

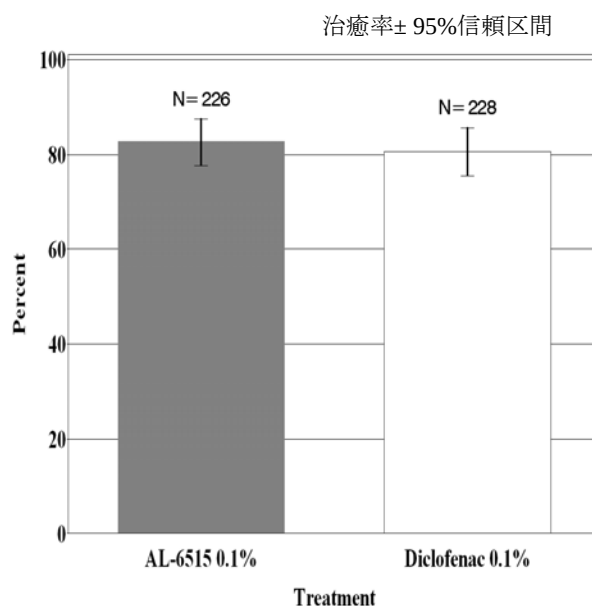
治癒率の結果を表 2.7.6.2.8-5 及び図 2.7.6.2.8-2 に示す。術後 14 日目における治癒率は、ネパフェナク 0.1%群で 82.7% (187/226)、ジクロフェナク 0.1%群で 80.7% (184/228) であり、治癒率の群間差 (ネパフェナク 0.1%群－ジクロフェナク 0.1%群) は 2.0%であった。群間差の 95%両側信頼区間の下限が-5.1%であり、非劣性マージン (-15%) を上回っていたことから、ネパフェナク点眼液 0.1%のジクロフェナクナトリウム点眼液 0.1%に対する非劣性が示された。

表 2.7.6.2.8-5 治癒率 (PP)

	合計 ^{a)}	治癒率		95%両側信頼区間	
		例数	%	下限	上限
ネパフェナク 0.1%	226	187	82.7	77.8	87.7
ジクロフェナク 0.1%	228	184	80.7	75.6	85.8
差			2.0	-5.1	9.1

χ^2 検定: $p=0.5736$

a): ネパフェナク 0.1%群では中止により 4 例 (症例番号: 0204、0706、1213、1412)、規定範囲外の検査日により 1 例 (症例番号: 1601)、併用禁止薬使用により 1 例 (症例番号: 1104)、ジクロフェナク 0.1%群では中止により 3 例 (症例番号: 1513、1603、1618)、規定範囲外の検査日により 1 例 (症例番号: 1712)、併用禁止薬使用により 3 例 (症例番号: 1027、1223、1403) を欠測とした。



Test=Chi-square (Fishers Exact test if $N<5$), P -value=0.5736

図 2.7.6.2.8-2 治癒率 (PP)

2) 各来院日における治癒率

各来院日における治癒率を表 2.7.6.2.8-6 及び図 2.7.6.2.8-3 に示す。治癒率の群間差は術後 1 日目で 0.5%、術後 3 日目で 1.7%、術後 7 日目で 6.0%、術後 14 日目で 2.0%であり、両群間に有

意な差は認められなかった。

表 2.7.6.2.8-6 各来院日における治癒率（PP）

	術後 1 日目		術後 3 日目		術後 7 日目		術後 14 日目	
	例数	% (95%信頼区間)	例数	% (95%信頼区間)	例数	% (95%信頼区間)	例数	% (95%信頼区間)
ネパフェナク 0.1%	8/ 232	3.4 (1.1 ~ 5.8)	56/ 228	24.6 (19.0 ~ 30.1)	111/ 227	48.9 (42.4 ~ 55.4)	187/ 226	82.7 (77.8 ~ 87.7)
ジクロフェナク 0.1%	7/ 235	3.0 (0.8 ~ 5.2)	53/ 232	22.8 (17.4 ~ 28.2)	99/ 231	42.9 (36.5 ~ 49.2)	184/ 228	80.7 (75.6 ~ 85.8)
差		0.5 (-2.7 ~ 3.7) p=0.7735		1.7 (-6.1 ~ 9.5) p=0.6651		6.0 (-3.1 ~ 15.2) p=0.1945		2.0 (-5.1 ~ 9.1) p=0.5736

p 値： χ^2 検定

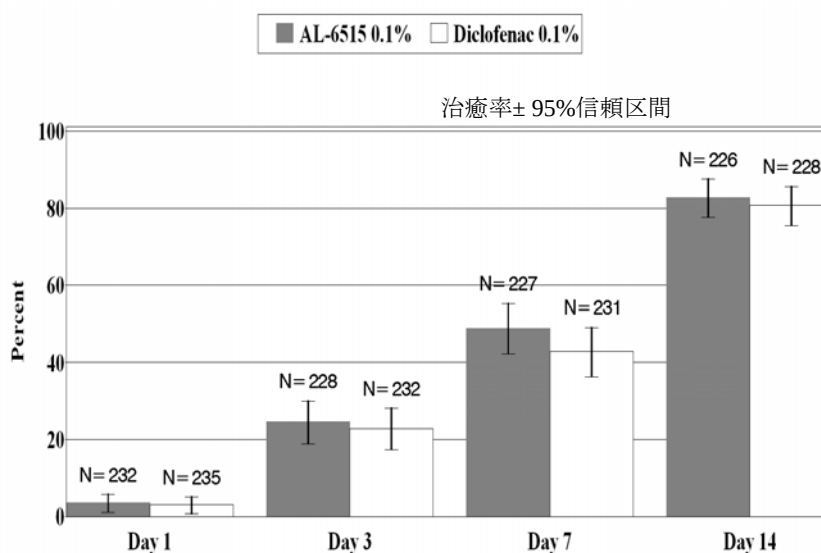


図 2.7.6.2.8-3 各来院日における治癒率（PP）

3) 眼無痛率

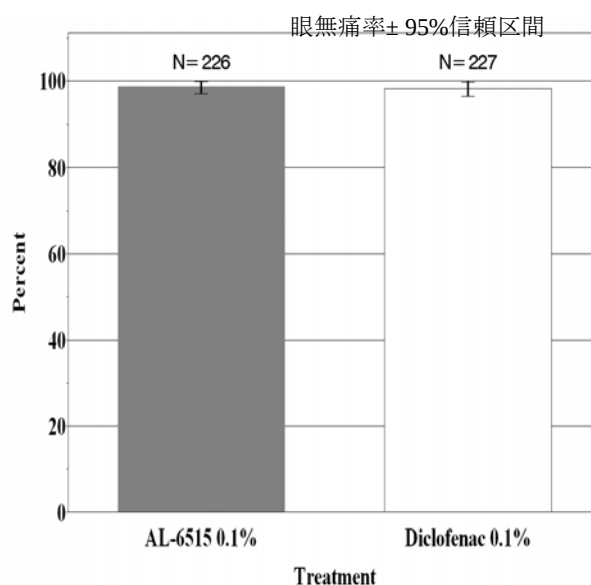
眼無痛率を表 2.7.6.2.8-7 及び図 2.7.6.2.8-4 に示す。眼無痛率は、ネパフェナク 0.1%で 98.7% (223/226)、ジクロフェナク 0.1%群で 98.2% (223/227) であった。眼無痛率の差は 0.4%であり、有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.2.8-7 眼無痛率 (PP)

	合計 ^{a)}	眼無痛率		95%両側信頼区間	
		例数	%	下限	上限
ネパフェナク 0.1%	226	223	98.7	97.2	100.0
ジクロフェナク 0.1%	227	223	98.2	96.5	99.9
差			0.4	-1.8	2.7

Fisher の正確な検定 : $p=1.0000$

a) : ネパフェナク 0.1%群では中止により 4 例 (症例番号 : 0204、0706、1213、1412)、規定範囲外の検査日により 1 例 (症例番号 : 1601)、併用禁止薬使用により 1 例 (症例番号 : 1104)、ジクロフェナク 0.1%群では中止により 3 例 (症例番号 : 1513、1603、1618)、術後 7 日目の眼痛検査未実施により 1 例 (症例番号 : 0111)、規定範囲外の検査日により 1 例 (症例番号 : 1712)、併用禁止薬使用により 3 例 (症例番号 : 1027、1223、1403) を欠測とした。



Test=Chi-square (Fishers Exact test if $N<5$), $P\text{-value}=1.00$

図 2.7.6.2.8-4 眼無痛率 (PP)

4) 無痛率

無痛率を表 2.7.6.2.8-8 及び図 2.7.6.2.8-5 に示す。術後 1～14 日目における無痛率は、ネパフェナク 0.1%群とジクロフェナク 0.1%群の両群間に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.2.8-8 無痛率 (PP)

	術後 1 日目		術後 3 日目		術後 7 日目		術後 14 日目	
	例数	% (95%信頼区間)	例数	% (95%信頼区間)	例数	% (95%信頼区間)	例数	% (95%信頼区間)
ネパフェナク 0.1%	230/ 232	99.1 (97.9 ~ 100.0)	227/ 228	99.6 (98.7 ~ 100.0)	227/ 227	100.0 (100.0 ~ 100.0)	226/ 226	100.0
ジクロフェナク 0.1%	233/ 235	99.1 (98.0 ~ 100.0)	231/ 232	99.6 (98.7 ~ 100.0)	230/ 231	99.6 (98.7 ~ 100.0)	228/ 228	100.0
差		-0.0 (-1.7 ~ 1.7) p=1.00		-0.0 (-1.2 ~ 1.2) p=1.00		0.4 (-0.4 ~ 1.3) p=1.00		0.0 p=N/A

術後 1～7 日目の p 値：Fisher の正確な検定

術後 14 日目の群間比較は実施せず

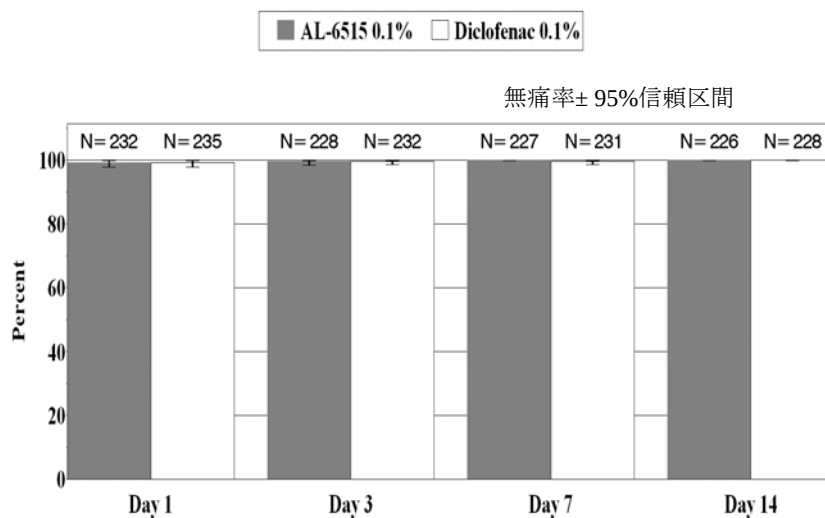


図 2.7.6.2.8-5 無痛率 (PP)

5) セルスコア

セルスコアを表 2.7.6.2.8-9 及び図 2.7.6.2.8-6 に示す。術後 1～14 日目におけるセルスコアの平均値は、両群とも術後 1 日目以降徐々に低下し、両群間に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.2.8-9 セルスコア (PP)

		術後 1 日目	術後 3 日目	術後 7 日目	術後 14 日目
ネパフェナク 0.1%	例数	232	228	227	226
	最小二乗平均	1.2	0.8	0.5	0.2
	95%信頼区間下限	1.1	0.7	0.4	0.1
	95%信頼区間上限	1.3	0.9	0.5	0.2
ジクロフェナク 0.1%	例数	235	232	231	228
	最小二乗平均	1.2	0.9	0.5	0.2
	95%信頼区間下限	1.2	0.8	0.4	0.1
	95%信頼区間上限	1.3	0.9	0.6	0.2
差	最小二乗平均	-0.0	-0.0	-0.0	-0.0
	95%信頼区間下限	-0.1	-0.1	-0.1	-0.1
	95%信頼区間上限	0.1	0.1	0.1	0.1
	p 値	0.5874	0.3986	0.3941	0.6146

反復測定分散分析

p 値：観察時期毎の最小二乗平均での対応のない t 検定

治療の主効果：p=0.3649 治療と来院日の交互作用：p=0.9796

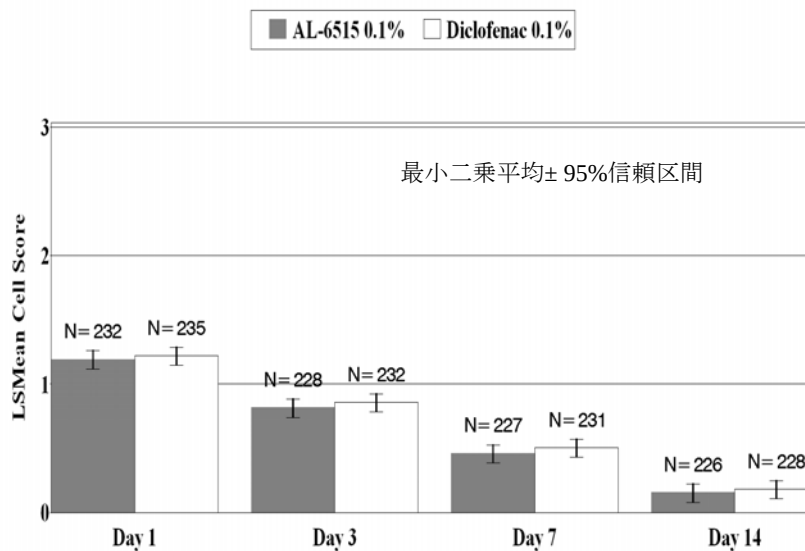


図 2.7.6.2.8-6 セルスコア (PP)

6) フレアスコア

フレアスコアを表 2.7.6.2.8-10 及び図 2.7.6.2.8-7 に示す。術後 1～14 日目におけるフレアスコアの平均値は、両群とも術後 1 日目以降徐々に低下し、両群間に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.2.8-10 フレアスコア (PP)

		術後 1 日目	術後 3 日目	術後 7 日目	術後 14 日目
ネパフェナク 0.1%	例数	232	228	227	226
	最小二乗平均	0.8	0.5	0.3	0.1
	95%信頼区間下限	0.8	0.4	0.2	0.0
	95%信頼区間上限	0.9	0.5	0.3	0.1
ジクロフェナク 0.1%	例数	235	232	231	228
	最小二乗平均	0.9	0.5	0.4	0.1
	95%信頼区間下限	0.8	0.5	0.3	0.0
	95%信頼区間上限	0.9	0.6	0.4	0.1
差	最小二乗平均	-0.0	-0.0	-0.1	0.0
	95%信頼区間下限	-0.1	-0.1	-0.2	-0.1
	95%信頼区間上限	0.0	0.0	0.0	0.1
	p 値	0.3245	0.3489	0.1501	0.8313

反復測定分散分析

p 値：観察時期毎の最小二乗平均での対応のない t 検定

治療の主効果：p=0.2859 治療と来院日の交互作用：p=0.4905

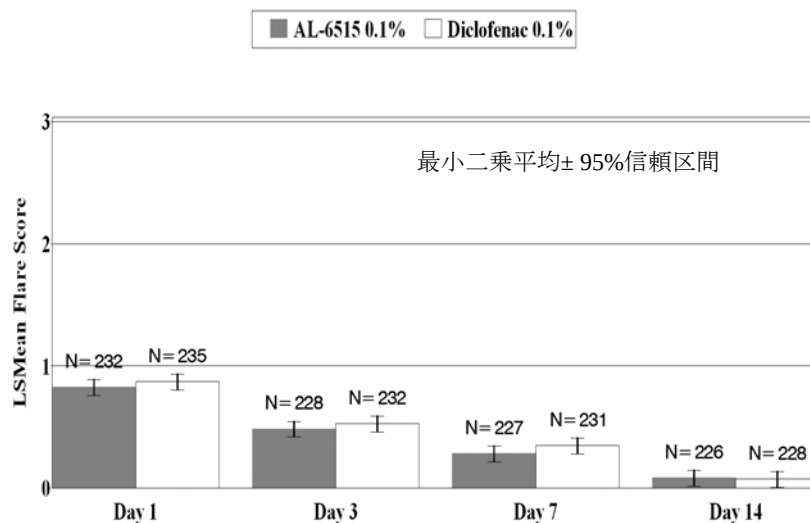


図 2.7.6.2.8-7 フレアスコア (PP)

7) 炎症スコア

炎症スコアを表 2.7.6.2.8-11 及び図 2.7.6.2.8-8 に示す。術後 1～14 日目における炎症スコアの平均値は、両群とも術後 1 日目以降徐々に低下し、両群間に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.2.8-11 炎症スコア (PP)

		術後 1 日目	術後 3 日目	術後 7 日目	術後 14 日目
ネパフェナク 0.1%	例数	232	228	227	226
	最小二乗平均	2.0	1.3	0.7	0.2
	95%信頼区間下限	1.9	1.2	0.6	0.1
	95%信頼区間上限	2.1	1.4	0.9	0.3
ジクロフェナク 0.1%	例数	235	232	231	228
	最小二乗平均	2.1	1.4	0.9	0.3
	95%信頼区間下限	2.0	1.3	0.7	0.1
	95%信頼区間上限	2.2	1.5	1.0	0.4
差	最小二乗平均	-0.1	-0.1	-0.1	-0.0
	95%信頼区間下限	-0.2	-0.2	-0.3	-0.2
	95%信頼区間上限	0.1	0.1	0.0	0.1
	p 値	0.3455	0.2633	0.1545	0.8330

反復測定分散分析

p 値：観察時期毎の最小二乗平均での対応のない t 検定

治療の主効果：p=0.2072 治療と来院日の交互作用：p=0.7348

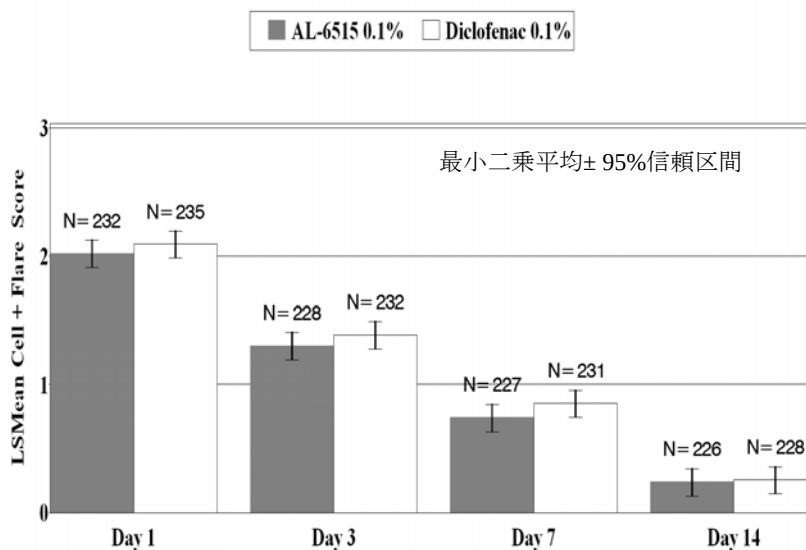


図 2.7.6.2.8-8 炎症スコア (PP)

8) 無効率

無効率を表 2.7.6.2.8-12 及び図 2.7.6.2.8-9 に示す。無効率は術後 1 日目にネパフェナク 0.1% 群とジクロフェナク 0.1% 群のそれぞれで 0.4% となり、その後に無効率が上がることはなかった。両群間に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.2.8-12 無効率 (PP)

	術後 1 日目		術後 3 日目		術後 7 日目		術後 14 日目	
	例数	% (95%信頼区間)	例数	% (95%信頼区間)	例数	% (95%信頼区間)	例数	% (95%信頼区間)
ネパフェナク 0.1%	1/ 232	0.4 (0.0 ~ 1.3)	1/ 228	0.4 (0.0 ~ 1.3)	1/ 227	0.4 (0.0 ~ 1.3)	1/ 226	0.4 (0.0 ~ 1.3)
ジクロフェナク 0.1%	1/ 235	0.4 (0.0 ~ 1.3)	1/ 232	0.4 (0.0 ~ 1.3)	1/ 231	0.4 (0.0 ~ 1.3)	1/ 228	0.4 (0.0 ~ 1.3)
差		0.0 (-1.2 ~ 1.2) p=1.00		0.0 (-1.2 ~ 1.2) p=1.00		0.0 (-1.2 ~ 1.2) p=1.00		0.0 (-1.2 ~ 1.2) p=1.00

p 値 : Fisher の正確な検定

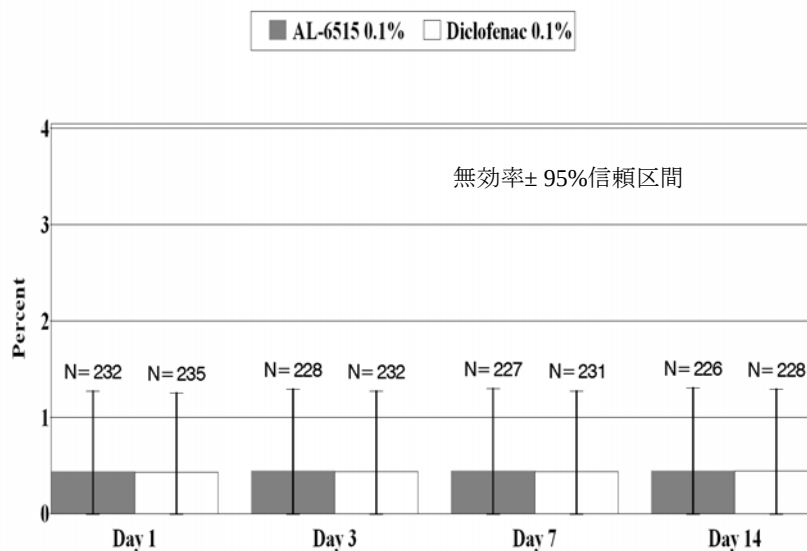


図 2.7.6.2.8-9 無効率 (PP)

9) レーザーフレアセルメーター

レーザーフレアセルメーターによるフレア値を表 2.7.6.2.8-13 及び図 2.7.6.2.8-10 に示す。術後 1~14 日目におけるフレア値の平均値は、両群とも術後 1 日目以降徐々に低下し、両群間に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.2.8-13 フレア値（レーザーフレアセルメーター）（PP）

単位： photon c./msec

		術後 1 日目	術後 3 日目	術後 7 日目	術後 14 日目
ネパフェナク 0.1%	例数	232	227	227	226
	最小二乗平均	24.9	20.8	17.2	15.6
	95%信頼区間下限	19.9	15.8	12.2	10.6
	95%信頼区間上限	29.8	25.8	22.2	20.6
ジクロフェナク 0.1%	例数	233	230	232	227
	最小二乗平均	24.9	20.4	15.5	13.3
	95%信頼区間下限	20.0	15.5	10.5	8.4
	95%信頼区間上限	29.9	25.4	20.4	18.3
差	最小二乗平均	-0.1	0.4	1.7	2.2
	95%信頼区間下限	-7.1	-6.7	-5.3	-4.8
	95%信頼区間上限	7.0	7.4	8.7	9.3
	p 値	0.9858	0.9205	0.6329	0.5342

反復測定分散分析

p 値：観察時期毎の最小二乗平均での対応のない t 検定

治療の主効果：p=0.7416 治療と来院日の交互作用：p=0.7872

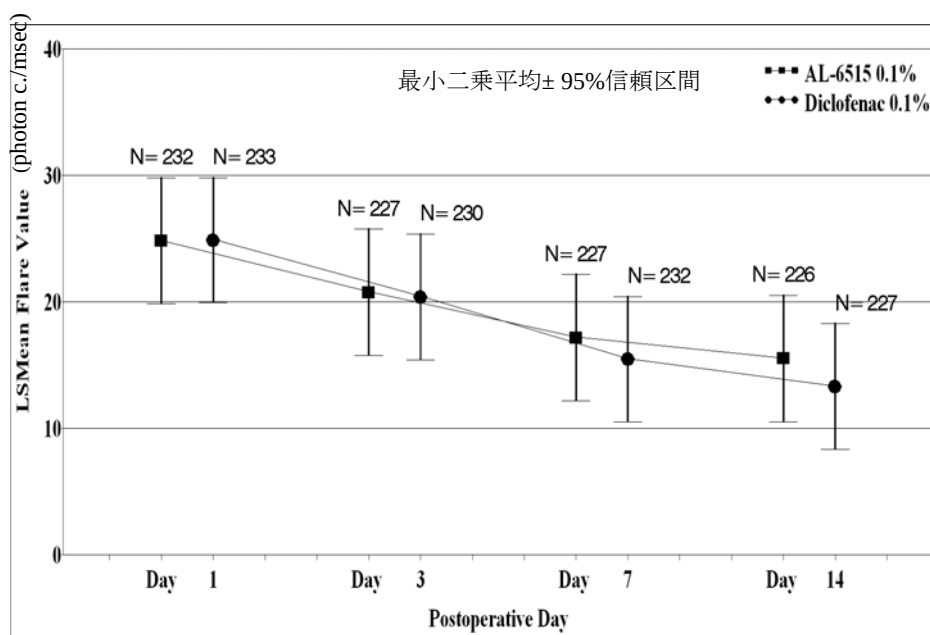


図 2.7.6.2.8-10 フレア値（レーザーフレアセルメーター）（PP）

(4) 安全性

1) 有害事象

全ての有害事象を表 2.7.6.2.8-15 に示す。Safetyデータセットの症例数は、ネパフェナク 0.1%群が 235 例、ジクロフェナク 0.1%群が 238 例であった。

ネパフェナク 0.1%群で 31 例 (13.2%) 43 件、ジクロフェナク 0.1%群で 36 例 (15.1%) 41 件の有害事象が報告された。死亡例及び重篤な有害事象はなかった。ネパフェナク 0.1%群で最も発現率の高い有害事象は頭痛及び嘔吐がそれぞれ 3 例 (1.3%) であった。眼局所において最も発現率の高い有害事象は結膜炎、アレルギー性結膜炎、眼そう痒症、眼の異物感及び点状角膜炎がそれぞれ 2 例 (0.9%) であった。ジクロフェナク 0.1%群で眼局所において最も発現率の高い有害事象は眼そう痒症 6 例 (2.5%) であった。

2) 因果関係を否定できない有害事象 (副作用)

因果関係を否定できない有害事象を表 2.7.6.2.8-15 に示す。報告された副作用は全て眼局所に認められ、眼局所以外の副作用はなかった。

ネパフェナク 0.1%群に認められた副作用の内訳は、眼瞼炎、結膜炎、アレルギー性結膜炎、角膜障害、眼そう痒症、眼の異物感及び角膜炎がそれぞれ 1 例 (0.4%) であった。これらの副作用のうちアレルギー性結膜炎のみ中等度であり、その他は全て軽度であった。結膜炎、アレルギー性結膜炎は治療により消失し、その他の副作用は無治療にて消失した。ジクロフェナク 0.1%群に認められた副作用の内訳は、眼そう痒症が 4 例 (1.7%)、点状角膜炎が 3 例 (1.3%)、眼刺激及び眼の異物感がそれぞれ 2 例 (0.8%)、角膜浮腫及び眼脂がそれぞれ 1 例 (0.4%) であった。これらの副作用のうち角膜浮腫のみ中等度であり、その他は全て軽度であった。また、眼そう痒症の 4 例中 1 例、点状角膜炎の 3 例中 1 例及び角膜浮腫は治療により消失したが、その他の副作用は無治療にて消失した。

3) 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡例及び重篤な有害事象はなかった。

4) その他の重要な有害事象 (有害事象による中止例)

有害事象による中止例を表 2.7.6.2.8-14 に示す。有害事象による中止例数は、ネパフェナク 0.1%群 1 例、ジクロフェナク 0.1%群 2 例であった。ネパフェナク 0.1%群の 1 例は角膜浮腫及び点状角膜炎により中止された。ジクロフェナク 0.1%群においては、1 例が過敏症、他の 1 例は網膜裂孔により中止された。

表 2.7.6.2.8-14 有害事象による中止例

症例番号 (組番)	投与群	有害事象名 (MedDRA Term)	転帰	治験薬との 因果関係	重篤性
1026 (4702)	ジクロフェナク 0.1%	過敏症	治療により消失	関連なし	重篤でない
1213 (5501)	ネパフェナク 0.1%	角膜浮腫	治療により消失	関連なし	重篤でない
		点状角膜炎	治療により消失	関連なし	重篤でない
1603 (7003)	ジクロフェナク 0.1%	網膜裂孔	治療しながらも症状持続	関連なし	重篤でない

5) 安全性に関する観察項目

矯正視力、眼圧、細隙灯顕微鏡検査（球結膜充血、結膜浮腫、角膜浮腫）、眼底検査（網膜、黄斑、脈絡膜、視神経）において、ネパフェナク 0.1%群及びジクロフェナク 0.1%群に治験薬との因果関係を否定できない有害事象は認められなかった。

(5) 結論

1) 有効性

- ・ 有効性の主要評価項目である術後 14 日目の治癒率（95%信頼区間）は、ネパフェナク 0.1%群、ジクロフェナク 0.1%群でそれぞれ 82.7%（77.8%～87.7%）、80.7%（75.6%～85.8%）であり、群間差（ネパフェナク点眼液 0.1%－ジクロフェナクナトリウム点眼液 0.1%）は 2.0%であった。群間差の 95%両側信頼区間の下限（-5.1%）が非劣性マージン△である-15%を上回っていたことから、ネパフェナク点眼液 0.1%のジクロフェナクナトリウム点眼液 0.1%に対する非劣性が示された。
- ・ 術後 14 日間における眼無痛率は、ネパフェナク 0.1%群では 98.7%、ジクロフェナク 0.1%群では 98.2%であった。眼無痛率の群間差は 0.4%（95%信頼区間：-1.8%～2.7%）であり、有意な差は認められなかった。各来院日の無痛率でのネパフェナク 0.1%群とジクロフェナク 0.1%群の比較においても、有意な差は認められなかった。
- ・ 手術後の炎症の指標であるフレアスコア、セルスコア、炎症スコア、フレア値において、各来院日のネパフェナク 0.1%群とジクロフェナク 0.1%群の平均が同程度であり、有意な差は認められなかった。
- ・ 無効率は、術後 1 日目にネパフェナク 0.1%群とジクロフェナク 0.1%群のそれぞれで 0.4%となった。その後、各群の無効率が上がることはなかった。

2) 安全性

- ・ ネパフェナク 0.1%群で報告された治験薬との因果関係を否定できない有害事象は、眼瞼炎、結膜炎、アレルギー性結膜炎、角膜障害、眼そう痒症、目の異物感及び角膜炎がそれぞれ 1 例（0.4%）であった。これらの副作用のうちアレルギー性結膜炎のみ中等度であり、その他は全て軽度であった。また、結膜炎及びアレルギー性結膜炎は治療により消失したが、その他の副作用は無治療にて消失した。また、治験薬との因果関係を否定できない有害事象によって中止した症例はなかった。
- ・ 矯正視力、眼圧、細隙灯顕微鏡検査（球結膜充血、結膜浮腫、角膜浮腫）、眼底検査（網膜、黄斑、脈絡膜、視神経）において、両群ともに治験薬との因果関係を否定できない有害事象は認められなかった。
- ・ ネパフェナク点眼液 0.1%は、全身に対する影響もなく、高い安全性を有することが示唆された。

表 2.7.6.2.8-15 有害事象一覧表（ネパフェナク 0.1%）

[illegible]

[illegible]

表 2.7.6.2.8-15 有害事象一覧表（ジクロフェナク 0.1%）

	ジクロフェナク 0.1% (N=238)															
	全ての有害事象								因果関係を否定できない有害事象							
有害事象	軽度		中等度		重度		計		軽度		中等度		重度		計	
Safety データセット : N=473																
有害事象発現症例数	32		4				36		12		1				13	
有害事象発現率 (%)	13.4		1.7				15.1		5.0		0.4				5.5	
有害事象発現件数	37		4				41		12		1				13	
有害事象項目	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
眼局所																
眼そう痒症	6	2.5					6	2.5	4	1.7					4	1.7
点状角膜炎	4	1.7					4	1.7	3	1.3					3	1.3
眼の異物感	3	1.3					3	1.3	2	0.8					2	0.8
結膜炎																
アレルギー性結膜炎																
眼瞼炎	2	0.8					2	0.8								
角膜浮腫			1	0.4			1	0.4			1	0.4			1	0.4
流涙増加																
角膜炎																
眼痛																
角膜障害																
結膜充血																
結膜沈着物																
霰粒腫																
視力低下																
眼刺激	2	0.8					2	0.8	2	0.8					2	0.8
網膜裂孔	1	0.4					1	0.4								
網膜出血	1	0.4					1	0.4								
後囊部混濁	1	0.4					1	0.4								
眼脂	1	0.4					1	0.4	1	0.4					1	0.4
眼局所以外																
感染症および寄生虫症																
肺炎																
鼻咽頭炎																
麦粒腫																
単純ヘルペス	1	0.4					1	0.4								
胃腸炎	1	0.4					1	0.4								
免疫系障害																
過敏症	1	0.4					1	0.4								
代謝および栄養障害																
痛風			1	0.4			1	0.4								
精神障害																
不眠症	1	0.4					1	0.4								

表 2.7.6.2.8-15 有害事象一覧表（ジクロフェナク 0.1%）（続き）

	ジクロフェナク 0.1% (N=238)															
	全ての有害事象								因果関係を否定できない有害事象							
有害事象	軽度		中等度		重度		計		軽度		中等度		重度		計	
Safety データセット：N=473																
有害事象発現症例数	32		4				36		12		1				13	
有害事象発現率 (%)	13.4		1.7				15.1		5.0		0.4				5.5	
有害事象発現件数	37		4				41		12		1				13	
有害事象項目	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
神経系障害																
頭痛	3	1.3					3	1.3								
浮動性めまい	1	0.4					1	0.4								
感覚鈍麻	1	0.4					1	0.4								
血管障害																
高血圧																
呼吸器、胸郭および縦隔障害																
鼻漏	1	0.4					1	0.4								
喀血																
上気道の炎症			1	0.4			1	0.4								
胃腸障害																
嘔吐																
下痢	3	1.3					3	1.3								
上腹部痛	1	0.4					1	0.4								
胃不快感																
悪心																
腹痛																
皮膚および皮下組織障害																
湿疹																
筋骨格系および結合組織障害																
四肢痛																
筋骨格系胸痛																
側腹部痛																
全身障害および投与局所様態																
発熱	1	0.4					1	0.4								
臨床検査																
血圧上昇			1	0.4			1	0.4								
傷害、中毒および処置合併症																
擦過傷	1	0.4					1	0.4								

2.7.6.2.9 申請する適応症に関する比較対照試験（実薬対照）・・・・・・5.3.5.1.9 (C-08*)

第Ⅲ相試験

水晶体再建術及び眼内レンズ挿入術の施行予定患者（日本人）を対象としたネパフェナク点眼液 0.1%のフルオロメトロン点眼液 0.1%との有効性及び安全性比較試験（治験 No.C-08* ）

ネパフェナク点眼液 0.1%の水晶体再建術及び眼内レンズ挿入術の嚢胞様黄斑浮腫（CME）の防止効果及び安全性について、フルオロメトロン点眼液 0.1%を対照に検討した。試験の概略及び試験スケジュールを表 2.7.6.2.9-1及び表 2.7.6.2.9-2に示す。

表2.7.6.2.9-1 C-08* 試験の概略

項 目	内 容
治験の目的	ネパフェナク点眼液 0.1%の水晶体再建術及び眼内レンズ挿入術後に発現する嚢胞様黄斑浮腫（CME）の防止効果及び安全性についてフルオロメトロン点眼液 0.1%と比較検討する。
治験デザイン	無作為化、実薬対照、二重遮蔽、並行群間比較
対 象	超音波乳化吸引術による水晶体再建術及び眼内レンズ挿入術施行予定の白内障患者
選択基準	(1)超音波乳化吸引術による水晶体再建術及び眼内レンズ挿入術施行予定の白内障患者 (2)20 歳以上の患者、性別は問わない (3)治験内容を理解し、治験参加の同意が本人の意思により文書にて得られた患者
除外基準	(1)術前の 14 日以内にステロイド剤の全身投与、点眼又は眼軟膏塗布を行った患者 (2)術前の 90 日以内にステロイド剤の眼内注射又は眼周囲注射を行った患者 (3)術前の 7 日以内に非ステロイド性抗炎症薬の全身投与又は点眼を行った患者（ただし、血栓形成抑制等の目的で使用される低用量アスピリン製剤の使用は認める。） (4)対象眼に関して以下の項目に該当する患者 ・本治験の評価に影響を及ぼすと考えられる眼手術歴（レーザー手術を含む）又は眼外傷を有する患者 ・水晶体落屑症候群を有する患者 ・慢性又は再発性の炎症性眼疾患歴（ぶどう膜炎、強膜炎など）を有する患者 ・糖尿病網膜症を合併している患者 ・先天性の眼の奇形（無虹彩、先天性白内障など）を有する患者 ・虹彩萎縮を有する患者 ・眼底に視機能の改善を見込めない疾患を有する患者 ・黄斑部に浮腫が疑われる眼疾患を有する患者 ・角膜潰瘍等の重度の角膜上皮障害を有する患者 (5)非対象眼に視機能がない患者 (6)ベースラインから術後 5 週目検査までの間に対象眼の水晶体再建術・眼内レンズ挿入術以外の眼部手術を予定している患者（非対象眼を含む） (7)IOL 二次挿入及び縫着再手術を行う患者 (8)非ステロイド性抗炎症薬、アンフェナク又はフルオロメトロンに対する既知のアレルギー又は過敏症のある患者、又はその疑いがある患者 (9)フルオレセインの皮膚反応が陽性の患者 (10)出血傾向を有する患者、又は出血時間を延長させる可能性のある薬剤を投与している患者 (11)術前の 4 日間にプロスタグランジン系緑内障治療薬を使用した患者 (12)本剤の治験（本治験も含む）に組み入れられたことのある患者

表 2.7.6.2.9-1 C-08* 試験の概略（続き）

項 目	内 容
除外基準 （続き）	(13)術前 30 日以内に他の治験に参加した患者 (14)眼感染症のある患者 (15)コントロール不良の糖尿病を有する患者 (16)重篤な肝障害、腎障害、心機能不全のある患者 (17)妊娠又は妊娠している可能性のある患者、又は授乳中の患者 (18)その他、治験責任医師又は治験分担医師が、本治験に適切でないと判断した患者
使用薬剤	被験薬：ネパフェナク点眼液 0.1%：ロット番号LN-38* 対照薬：フルオロメトロン点眼液 0.1%：ロット番号LN-40*
投与群及び 目標症例数	目標症例数：60 例 ・ネパフェナク 0.1%群：30 例 ・フルオロメトロン 0.1%群：30 例
用法・用量	手術前日から術後 5 週目まで、1 回 1 滴、1 日 3 回、対象眼に点眼した。ただし、手術当日の点眼は 4 回とし、術前 3 回及び術後 1 回点眼した。
点眼期間	37 日間
観察時期	来院日を術前（ベースライン）、手術日（0 日目）、術後 1 日目、術後 1 週、2 週及び 5 週目とし、検査・観察及び有害事象の評価を行った。
検査・観察項目	矯正視力、眼圧、眼底検査、細隙灯顕微鏡検査、レーザーフレアメーター、蛍光眼底造影 (FAG)、光干渉断層計 (OCT)、有害事象
評価項目	有効性： 主要評価項目： ・術後 5 週目までのCMEの発症率（FAGによる所見が三宅分類 ^{注)} で I° 以上の割合） 副次評価項目： ・中心窩網膜厚 ・セルスコア ・フレアスコア ・レーザーフレアメーターによるフレア値 探索的評価項目： ・矯正視力 安全性： 有害事象、矯正視力、眼圧、細隙灯顕微鏡検査（球結膜充血、結膜浮腫、角膜浮腫）、眼底検査（網膜、黄斑、脈絡膜、視神経）
データセット	Safety： 治験薬を投与された症例 ITT： 治験薬が投与され、水晶体再建術及び眼内レンズ挿入術完了後に少なくとも 1 回の有効性評価に関する検査が実施された症例 PP： 治験薬が投与され、水晶体再建術及び眼内レンズ挿入術完了後に少なくとも 1 回の有効性評価に関する検査が実施され、治験実施計画書の規定を遵守しかつ選択基準を満たし、除外基準に該当しない症例
解析方法	ネパフェナク点眼液 0.1%とフルオロメトロン点眼液 0.1%の術後 5 週目までのCMEの発症率について、独立性の χ^2 検定を用いて比較した。中心窩網膜厚、セルスコア、フレアスコア、レーザーフレアメーターの測定によるフレア値は反復測定分散分析を用いて群間比較を行った。視力については、ベースラインからの対数視力の変化値を分類した上で、Wilcoxonの順位和検定を用いて群間比較を行った。

注) 三宅謙作, 増田寛次郎, 白土城照, 大鹿哲郎, 江口甲一郎, 星兵仁 他. ジクロフェナク点眼液の白内障手術後の嚢胞様黄斑浮腫の抑制効果. 日本眼科学会雑誌. 1998;102(8):522-30.

表 2.7.6.2.9-1 C-08* 試験の概略（続き）

項 目	内 容
目標症例数の設定根拠	2つの母比率の差の検定を用いて両側有意水準 5%、検出力 90%における必要症例数を算出すると、CME発症率をネパフェナク 0.1%群は 10.0%、フルオロメトロン 0.1%群は 55.0%とした場合には 1 群 25 例となる。なお、各群のCME発症率は、対照薬を用いて実施した過去の試験 ^{注)} を参考に仮定した。解析対象外となる症例を考慮して目標登録症例数を 1 群 30 例とした。
実施施設	国内、1 施設
治験実施期間	20 年 月 日～20 年 月 日
公表論文	なし

表2.7.6.2.9-2 試験スケジュール

検査・観察項目	術前		手術日 (0日)	術後				
	スクリーニング ^{a)} 手術6週間前～2日	ベースライン -7～-2日		1日目	1週目 (5～9日)	2週目 (11～17日)	5週目 (31～39日)	中止時
同意の取得 ^{b)}	○							
患者背景の調査	○	○ ^{a)}						
フルオレセイン皮膚反応		○						
矯正視力の測定		○ ^{c)}		○ ^{d)}	○ ^{d)}	○ ^{d)}	○ ^{c)}	○ ^{c)}
眼圧測定		○ ^{c)}		○ ^{d)}	○ ^{d)}	○ ^{d)}	○ ^{c)}	○ ^{c)}
眼底検査 ^{e)}		○ ^{c)}			○ ^{d)}	○ ^{d)}	○ ^{c)}	○ ^{c)}
細隙灯顕微鏡検査 ^{f)}		○ ^{c)}		○ ^{d)}	○ ^{d)}	○ ^{d)}	○ ^{c)}	○ ^{c)}
光干渉断層計 (OCT) ^{e)}		○ ^{d)}			○ ^{d)}	○ ^{d)}	○ ^{d)}	○ ^{d)}
蛍光眼底造影 (FAG) ^{e)}					△ ^{d), g)}	△ ^{d), g)}	○ ^{d)}	○ ^{d)}
レーザーフレアメーター				○ ^{d)}	○ ^{d)}	○ ^{d)}	○ ^{d)}	○ ^{d)}
治験薬の処方 ^{h)}		○				○		
治験薬の点眼			(手術前日～術後 5 週目)					
併用薬の調査	○	○	○	○	○	○	○	○
点眼状況の確認			○		○	○	○	○
有害事象の調査			○	○	○	○	○	○

a) : 術前 7 日前から術前 2 日の間に術前のスクリーニングを実施する場合、ベースラインと同日でもよい

なお、術前のスクリーニングを手術 8 日以上前に実施した場合、ベースラインで患者背景の変更事項を確認する

b) : 同意取得は手術 6 週間前から手術 2 日前の間に行う

c) : 両眼

d) : 対象眼

e) : 散瞳後に行う

f) : 細隙灯顕微鏡の観察項目 : セル、フレア、球結膜充血、結膜浮腫、角膜浮腫

g) : OCT 画像により CME が疑われた場合には、FAG を実施する

h) : 治験薬の処方時期は、使用状況に応じて変更することができる

注) 三宅謙作, 増田寛次郎, 白土城照, 大鹿哲郎, 江口甲一郎, 星兵仁 他. ジクロフェナク点眼液の白内障手術後の嚢胞様黄斑浮腫の抑制効果. 日本眼科学会雑誌. 1998;102(8):522-30.

(1) 症例の内訳

本治験で登録された症例の内訳を図 2.7.6.2.9-1、除外症例の内訳を表 2.7.6.2.9-3に示す。安全性の解析にはSafetyデータセットを用いた。有効性の解析には、ITT、PPデータセットを用い、主要な解析はITTデータセットで行った。登録症例 60 例（ネパフェナク 0.1%群：30 例、フルオロメトロン 0.1%群：30 例）のうち、Safetyデータセットから除外された症例はなかった。またITTデータセットは、ネパフェナク 0.1%群 30 例、フルオロメトロン 0.1%群 29 例で、PPデータセットは、それぞれ 30 例、28 例であった。ITTデータセットからの除外は、手術日（術前）に中止された 1 例で、PPデータセットからの除外は、手術中に中止され併用禁止薬が使用された 1 例であった。

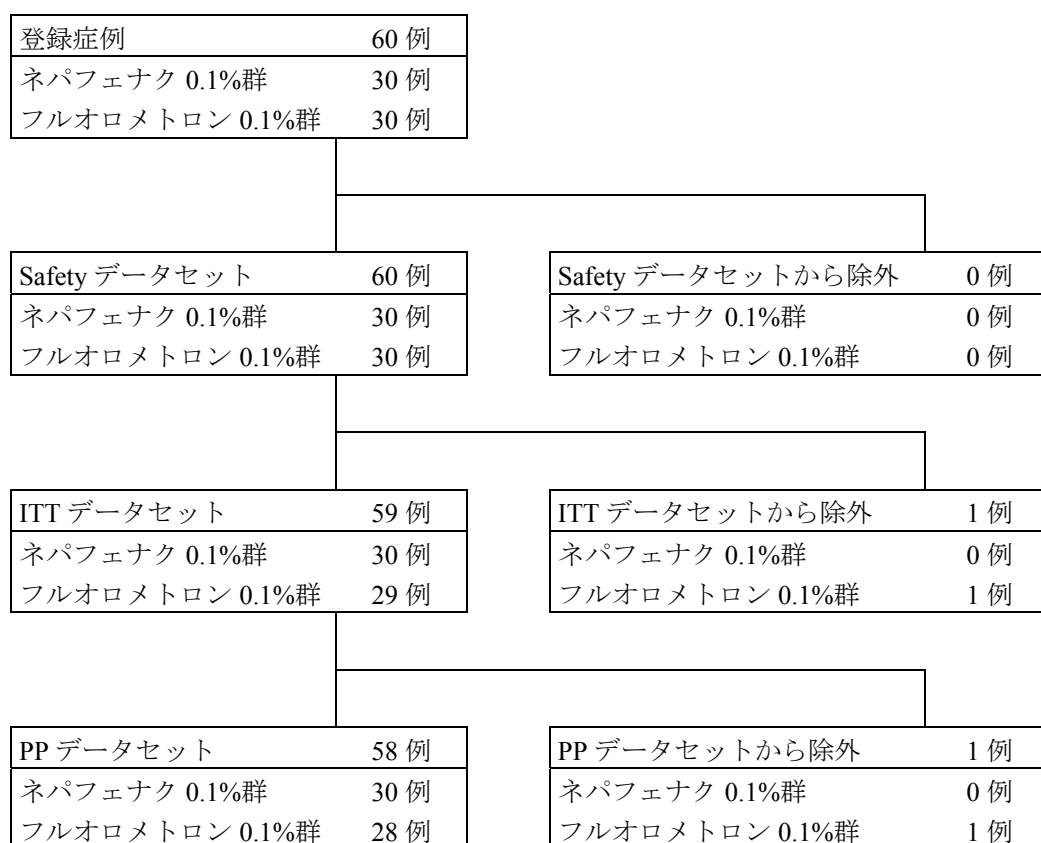


図2.7.6.2.9-1 症例の内訳

表 2.7.6.2.9-3 除外症例の内訳

除外理由	ネパフェナク 0.1%群	フルオロメトロン 0.1%群	合計
ITT データセットから除外 術前の中止	0	1	1
PP データセットから除外 併用禁止/制限薬不遵守	0	1	1

(2) 患者背景

ITTデータセットの患者背景を表 2.7.6.2.9-4に示す。群間に大きな偏りのある背景因子はなかった。また、PPデータセットでも同様であった。

表2.7.6.2.9-4 患者背景 (ITT)

背景因子	ネパフェナク 0.1%		フルオロメトロン 0.1%		合計		p 値
	例数	%	例数	%	例数	%	
症例数	30	50.8	29	49.2	59	100.0	
性別：男性	16	53.3	16	55.2	32	54.2	0.8873 ^{a)}
女性	14	46.7	13	44.8	27	45.8	
白内障の種類：白内障（加齢性）	30	100.0	28	96.6	58	98.3	0.4915 ^{b)}
白内障（その他）	0	0.0	1	3.4	1	1.7	
Emery-Little 分類：grade 1	2	6.7	2	6.9	4	6.8	0.6947 ^{b)}
grade 2	25	83.3	21	72.4	46	78.0	
grade 3	2	6.7	4	13.8	6	10.2	
grade 4	1	3.3	2	6.9	3	5.1	
年齢分類 1：18～64 歳	16	53.3	12	41.4	28	47.5	0.3580 ^{a)}
65 歳以上	14	46.7	17	58.6	31	52.5	
年齢分類 2：65～74 歳	11	78.6	10	58.8	21	67.7	0.2802 ^{b)}
75～84 歳	3	21.4	7	41.2	10	32.3	
85～94 歳	0	0.0	0	0.0	0	0.0	

a)： χ^2 検定

b)：Fisher の正確な検定

(3) 有効性

1) CME の発症率

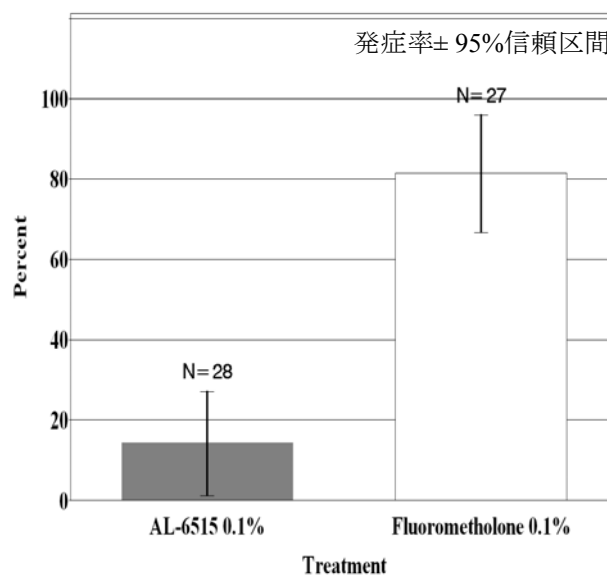
術後 5 週目までの CME の発症率 (FAG による所見が三宅分類で I° 以上の割合) を表 2.7.6.2.9-5 及び図 2.7.6.2.9-2 に、CME の重症度別の分布を表 2.7.6.2.9-6 に示す。CME の発症率は、ネパフェナク 0.1% 群で 14.3% (4/28)、フルオロメトロン 0.1% 群で 81.5% (22/27) とネパフェナク 0.1% 群の方が低く、有意な差が認められた ($p < 0.0001$)。また、CME の重症度による両群の比較においても有意な差が認められた ($p < 0.0001$)。最も重症とされる III° の症例がフルオロメトロン 0.1% 群に 5 例 (18.5%) 認められたが、ネパフェナク 0.1% 群ではなかった。さらに、II° 及び I° の症例も、ネパフェナク 0.1% 群の方が少なく、II° の症例は、ネパフェナク 0.1% 群で 14.3% (4/28)、フルオロメトロン 0.1% 群で 40.7% (11/27)、I° の症例は、ネパフェナク 0.1% 群で 0.0%、フルオロメトロン 0.1% 群で 22.2% (6/27) であった。

表 2.7.6.2.9-5 CME の発症率 (ITT)

	合計 ^{a)}	CME の発症率		両側 95%信頼区間	
		例数	%	下限	上限
ネパフェナク 0.1%	28	4	14.3	1.3	27.2
フルオロメトロン 0.1%	27	22	81.5	66.8	96.1

χ^2 検定 $p < 0.0001$

a) : 4 症例が欠測



Test=Chi-square (Fishers Exact test if $N < 5$), P -value= $< .0001$

図 2.7.6.2.9-2 CME 発症率 (ITT)

表2.7.6.2.9-6 三宅分類による CME の重症度別の分布 (ITT)

	合計 ^{a)}	0°		I°		II°		III°	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
ネパフェナク 0.1%	28	24	85.7	0	0.0	4	14.3	0	0.0
フルオロメトロン 0.1%	27	5	18.5	6	22.2	11	40.7	5	18.5

Wilcoxon の順位和検定 $p < 0.0001$

a) : 4 症例が欠測

2) 中心窩網膜厚

中心窩網膜厚を表 2.7.6.2.9-7及び図 2.7.6.2.9-3に示す。術後 1 週目～5 週目における中心窩網膜厚の平均値は、ネパフェナク 0.1%群がフルオロメトロン 0.1%群より薄く、術後 2 週目及び 5 週目で有意な差が認められた (2 週目 : $p=0.0266$ 、5 週目 : $p=0.0055$)。

表2.7.6.2.9-7 中心窩網膜厚 (ITT)

単位 : μm

		ベースライン	術後 1 週目	術後 2 週目	術後 5 週目
ネパフェナク 0.1%	例数	29	30	30	30
	最小二乗平均	188.0	190.4	191.2	194.3
	95%信頼区間下限	180.0	177.7	178.5	181.6
	95%信頼区間上限	196.0	203.1	203.9	206.9
フルオロメトロン 0.1%	例数	25	29	29	29
	最小二乗平均	190.6	193.0	211.7	220.1
	95%信頼区間下限	183.9	180.1	198.8	207.2
	95%信頼区間上限	197.2	205.9	224.6	233.0
差	最小二乗平均	-2.6	-2.6	-20.5	-25.9
	95%信頼区間下限	-12.9	-20.7	-38.6	-44.0
	95%信頼区間上限	7.8	15.5	-2.4	-7.8
	p 値	0.6216	0.7788	0.0266	0.0055

反復測定分散分析

ベースラインの p 値 : 対応のない t 検定

p 値 : 来院日毎の最小二乗平均での対応のない t 検定

治療の主効果 : $p=0.0447$ 治療と来院日の交互作用 : $p=0.0081$

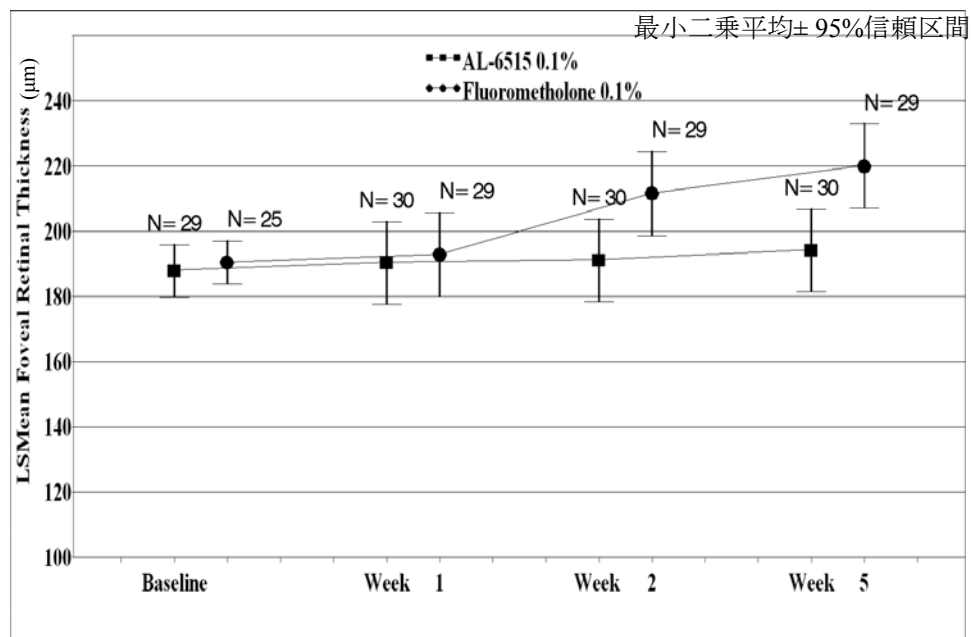


図2.7.6.2.9-3 中心窩網膜厚 (ITT)

3) セルスコア

セルスコアを表 2.7.6.2.9-8及び図 2.7.6.2.9-4に示す。術後1日目～5週目のセルスコアの平均値は、ネパフェナク 0.1%群とフルオロメトロン 0.1%群の両群間に有意な差は認められなかった。

表2.7.6.2.9-8 セルスコア (ITT)

		術後1日目	術後1週目	術後2週目	術後5週目
ネパフェナク 0.1%	例数	30	30	30	30
	最小二乗平均	1.2	0.8	0.7	0.3
	95%信頼区間下限	1.0	0.7	0.5	0.1
	95%信頼区間上限	1.3	1.0	0.9	0.4
フルオロメトロン 0.1%	例数	28	29	29	29
	最小二乗平均	1.1	0.9	0.7	0.2
	95%信頼区間下限	1.0	0.7	0.5	0.1
	95%信頼区間上限	1.3	1.0	0.9	0.4
差	最小二乗平均	0.0	-0.0	0.0	0.0
	95%信頼区間下限	-0.2	-0.3	-0.2	-0.2
	95%信頼区間上限	0.3	0.2	0.3	0.3
	p 値	0.8793	0.8160	0.9332	0.8377

反復測定分散分析

p 値：来院日毎の最小二乗平均での対応のない t 検定

治療の主効果：p=0.9310 治療と来院日の交互作用：p=0.9872

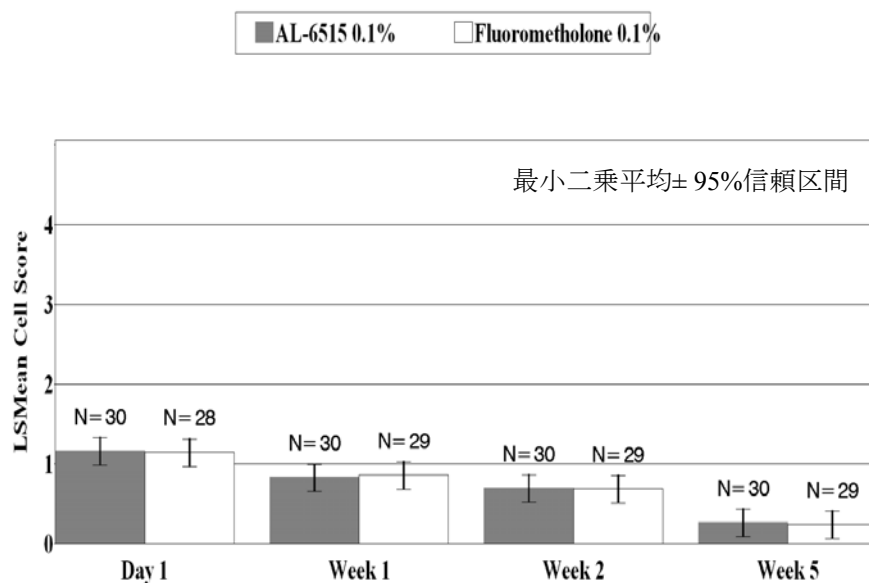


図2.7.6.2.9-4 セルスコア (ITT)

4) フレアスコア

フレアスコアを表 2.7.6.2.9-9及び図 2.7.6.2.9-5に示す。術後1日目～5週目のフレアスコアの平均値は、ネパフェナク 0.1%群とフルオロメトロン 0.1%群の両群間に有意な差は認められなかった。

表2.7.6.2.9-9 フレアスコア (ITT)

		術後1日目	術後1週目	術後2週目	術後5週目
ネパフェナク 0.1%	例数	30	30	30	30
	最小二乗平均	0.5	0.4	0.2	0.0
	95%信頼区間下限	0.3	0.2	0.0	-0.1
	95%信頼区間上限	0.7	0.6	0.4	0.2
フルオロメトロン 0.1%	例数	28	29	29	29
	最小二乗平均	0.5	0.6	0.3	0.1
	95%信頼区間下限	0.4	0.4	0.1	-0.1
	95%信頼区間上限	0.7	0.7	0.4	0.2
差	最小二乗平均	-0.0	-0.2	-0.1	-0.0
	95%信頼区間下限	-0.3	-0.4	-0.3	-0.3
	95%信頼区間上限	0.2	0.1	0.2	0.2
	p 値	0.7959	0.2078	0.5282	0.7669

反復測定分散分析

p 値：来院日毎の最小二乗平均での対応のない t 検定

治療の主効果：p=0.3311 治療と来院日の交互作用：p=0.8509

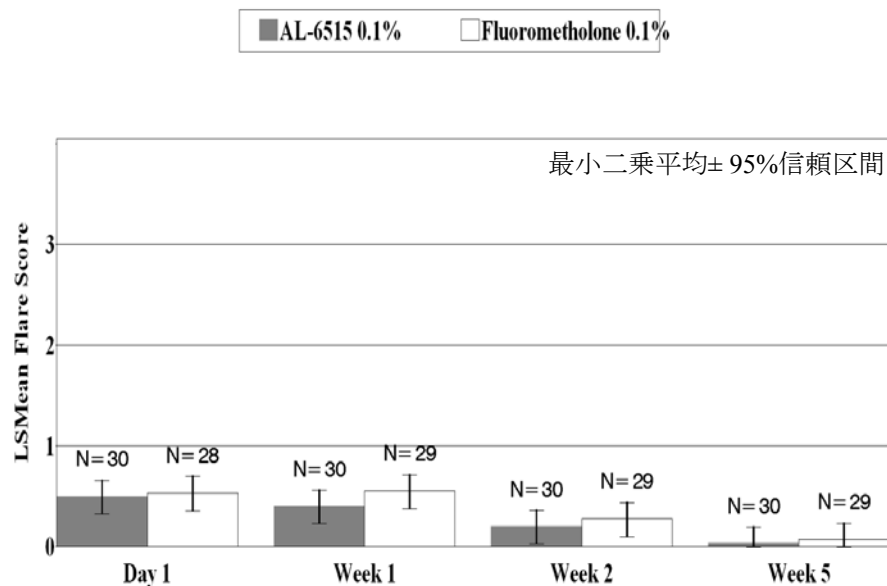


図2.7.6.2.9-5 フレアスコア (ITT)

5) フレア値 (レーザーフレアメーター)

レーザーフレアメーターによるフレア値を表 2.7.6.2.9-10及び図 2.7.6.2.9-6に示す。術後 1 日目～5 週目のフレア値の平均値は、ネパフェナク 0.1%群がフルオロメトロン 0.1%群より低く、有意な差が認められた (1 週目 : $p<0.0001$ 、2 週目 : $p<0.0001$ 、5 週目 : $p=0.0304$)。

表2.7.6.2.9-10 フレア値 (レーザーフレアメーター) (ITT)

単位 : photon c./msec

		術後1日目	術後1週目	術後2週目	術後5週目
ネパフェナク 0.1%	例数	30	30	30	30
	最小二乗平均	16.7	12.9	12.9	12.0
	95%信頼区間下限	12.0	8.2	8.3	7.3
	95%信頼区間上限	21.3	17.5	17.6	16.6
フルオロメトロン 0.1%	例数	28	29	29	29
	最小二乗平均	21.6	48.3	29.0	19.3
	95%信頼区間下限	16.8	43.6	24.2	14.6
	95%信頼区間上限	26.4	53.1	33.7	24.0
差	最小二乗平均	-4.9	-35.5	-16.0	-7.3
	95%信頼区間下限	-11.6	-42.1	-22.7	-13.9
	95%信頼区間上限	1.8	-28.9	-9.4	-0.7
	p 値	0.1479	<0.0001	<0.0001	0.0304

反復測定分散分析

p 値 : 来院日毎の最小二乗平均での対応のない t 検定

治療の主効果 : $p<0.0001$ 治療と来院日の交互作用 : $p<0.0001$

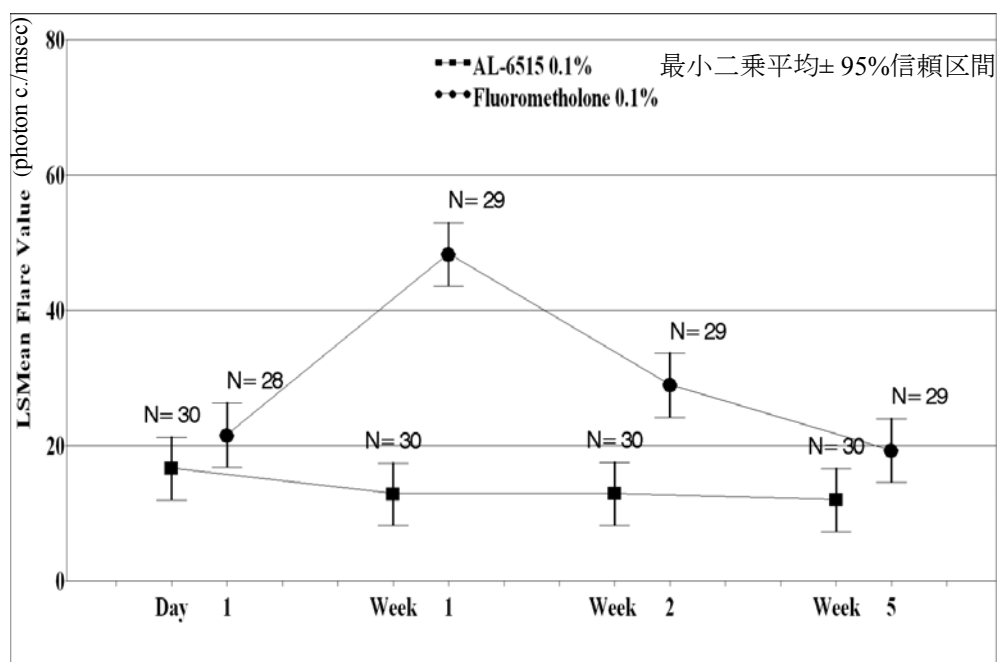


図2.7.6.2.9-6 フレア値（レーザーフレアメーター）（ITT）

6) 矯正視力

最終観察時における対象眼の術前（ベースライン）からの矯正視力変化を表 2.7.6.2.9-11に示す。なお、小数視力をLogMARに変換した上で変化値を7分類（LogMARが0.1増加した場合は「1段階低下」、0.1減少した場合は「1段階向上」）し、両群間の比較を行った。最終観察時のベースラインからの矯正視力変化において、両群間に有意差が認められた（ $p=0.0395$ ）。ネパフェナク 0.1%群の方が、フルオロメトロン 0.1%群よりも、術後の矯正視力が向上した症例が多く、3段階以上向上した症例は、ネパフェナク 0.1%群で 80.0% (24/30)、フルオロメトロン 0.1%群で 55.2% (16/29) であった。

表2.7.6.2.9-11 矯正視力（ITT）

	合計	3段階以上向上		2段階向上		1段階向上		不変		1段階低下		2段階低下		3段階以上低下	
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
ネパフェナク 0.1%	30	24	80.0	4	13.3	0	0.0	2	6.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
フルオロメトロン 0.1%	29	16	55.2	7	24.1	1	3.4	5	17.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0

Wilcoxon の順位和検定 $p=0.0395$

(4) 安全性

1) 有害事象

全ての有害事象を表 2.7.6.2.9-12に示す。Safetyデータセットの症例数は、両群とも 30 例であった。ネパフェナク 0.1%群で 6 例 (20.0%) 6 件、フルオロメトロン 0.1%群で 8 例 (26.7%) 9 件の有害事象が報告された。死亡例、重篤な有害事象はなかった。両群とも報告された有害事象のほぼ半数が眼局所に発現したものであった。報告された有害事象のうち、各群で 2 例以上報告された症状はネパフェナク 0.1%群の嘔吐 2 例 (6.7%) のみであり、その他の有害事象は、各群とも 1 例であった。多くの有害事象は無治療又は治療により消失し、有害事象より中止した症例はなかった。

2) 因果関係を否定できない有害事象（副作用）

治験薬との因果関係を否定できない有害事象（副作用）はなかった。

3) 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡例及び重篤な有害事象はなかった。

4) その他の重要な有害事象（有害事象による中止例）

有害事象により中止した症例はなかった。

5) 安全性に関する観察項目

矯正視力、眼圧、細隙灯顕微鏡検査（球結膜充血、結膜浮腫、角膜浮腫）、眼底検査（網膜、黄斑、脈絡膜、視神経）において、ネパフェナク 0.1%群に臨床上重要なベースラインからの変動は認められず、ネパフェナク点眼液 0.1%の安全性上の問題は検出されなかった。

(5) 結論

1) 有効性

- ・ 主要評価項目の術後 5 週目までの CME 発症率は、ネパフェナク 0.1%群で 14.3% (4/28 例)、フルオロメトロン 0.1%群で 81.5% (22/27) とネパフェナク 0.1%群の方が低く、有意な差が認められた ($p<0.0001$)。また、CME の重症度による両群の比較においても有意な差が認められた ($p<0.0001$)。最も重症とされるⅢ°の症例がフルオロメトロン 0.1%群で 5 例 (18.5%) 認められたが、ネパフェナク 0.1%群ではなかった。水晶体再建術及び眼内レンズ挿入術後の CME の防止効果は、フルオロメトロン点眼液 0.1%よりネパフェナク点眼液 0.1%の方が高く、ネパフェナク点眼液 0.1%は、水晶体再建術及び眼内レンズ挿入術後の CME に対する優れた防止効果を有することが確認された。
- ・ 術後 1 週目～5 週目の平均中心窩網膜厚は、ネパフェナク 0.1%群がフルオロメトロン 0.1%群より薄く、術後 2 週目及び 5 週目に有意な差が認められた (2 週目 : $p=0.0266$ 、5 週目 : $p=0.0055$)。CME が発現した場合に中心窩網膜厚が厚くなることから、フルオロメトロン点眼液 0.1%よりネパフェナク点眼液 0.1%の方が水晶体再建術及び眼内レンズ挿入術後の CME の防止効果が高いことが示唆された。
- ・ 術後 1 日目～5 週目のフレア値は、ネパフェナク 0.1%群がフルオロメトロン 0.1%群より低く、術後 1 週目から有意な差が認められた (1 週目 : $p<0.0001$ 、2 週目 : $p<0.0001$ 、5 週目 : $p=0.0304$)。フルオロメトロン 0.1%群よりネパフェナク 0.1%群の方が、水晶体再建術及び眼内レンズ挿入術後のフレア値の上昇を抑制した。
- ・ 術後のセルスコア及びフレアスコアとも、いずれの来院日においても両群間に有意な差は認められなかった。
- ・ 最終観察時のベースラインからの矯正視力変化において、両群間に有意な差が認められた ($p=0.0395$)。ネパフェナク 0.1%群の方が、フルオロメトロン 0.1%群よりも、術後の矯正視力が向上した症例が多く、LogMAR 視力表で 3 段階以上向上した症例は、ネパフェナク 0.1%群で 80.0% (24/30)、フルオロメトロン 0.1%群で 55.2% (16/29) であった。

2) 安全性

- ・ ネパフェナク 0.1%群において報告された有害事象は、眼局所が 3 例 3 件、眼局所以外が 3 例 3 件の合計 6 例 6 件 (20.0%) であった。いずれも重篤なものではなく治験薬との因果関係が否定された。また、全て軽度で、その多くが無治療又は治療によって消失し、有害事象により中止した症例もなく、臨床上重要な有害事象はなかった。
- ・ 矯正視力、眼圧、細隙灯顕微鏡検査 (球結膜充血、結膜浮腫、角膜浮腫) 及び眼底検査 (網膜、黄斑、脈絡膜、視神経) において、ネパフェナク 0.1%群に臨床上重要なベースラインからの変動は認められず、ネパフェナク点眼液 0.1%の安全性上の問題は検出されなかった。

[illegible]

[illegible]

2.7.6.2.10 申請する適応症に関する比較対照試験（実薬対照）・・・5.3.5.1.10 (C-14*)

第Ⅲ相試験

白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術の施行予定患者（外国人）を対象としたネパフェナク点眼液 0.1%の ketorolac tromethamine 点眼液 0.4%（以下、ketorolac 点眼液 0.4%）を対照とした有効性及び安全性比較試験（治験 No.C-14* ）

ネパフェナク点眼液 0.1%の白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術の術後炎症及び眼痛に対する有効性及び安全性について、ketorolac点眼液 0.4%を対照に検討した。試験の概略及び試験スケジュールを表 2.7.6.2.10-1及び表 2.7.6.2.10-2に示す。

表 2.7.6.2.10-1 C-14* 試験の概略

項 目	内 容
治験の目的	白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術の術後炎症及び眼痛に対するネパフェナク点眼液 0.1%の有効性及び安全性について、ketorolac 点眼液 0.4%を対照として検討する。
治験デザイン	多施設共同、無作為化、実薬対照、評価者・患者遮蔽、並行群間比較
対 象	白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術施行予定患者
選択基準	(1)超音波乳化吸引術による白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術施行予定患者。人種及び性別は問わない。 (2)IRB で承認された同意説明文書にもとづいて治験への参加に同意した患者
除外基準	(1)10 歳未満の患者 (2)術前 14 日前より治験終了までに、眼局所又は全身投与のステロイド剤を使用する患者 (3)術前 7 日前より治験終了までに、眼局所又は全身投与の非ステロイド性抗炎症剤を使用する患者（低用量アスピリン製剤（81mg/日）の使用は認める） (4)術前 4 日前より治験終了までに、プロスタグランジン系緑内障治療薬を対象眼に使用する患者 (5)術後 28 日目までに、非対象眼に白内障手術の施行が予定されている患者 (6)ベースライン時に対象眼に眼内炎症（セルスコア及びフレアスコアが 0 を超える）、又は眼痛を有する患者。アレルギーやドライアイ等による軽度の眼痛（眼痛スコアが 1 を超えないもの）を有する患者は組入れ可能。 (7)白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術施行時に他の内眼手術（線維柱帯形成術、角膜移植等）を予定している患者（乱視矯正のための角膜切開は可） (8)妊婦、授乳婦、妊娠検査又は避妊に同意しない妊娠可能な女性又は治験中妊娠を予定している女性 (9)Goldmann 圧平眼圧計による眼圧測定に影響しうる角膜異常を有する患者 (10)対象眼に緑内障又は脆弱なチン小帯を伴う水晶体落屑症候群を有する患者 (11)対象眼に外傷歴を有する患者（外傷性白内障及びレーザー治療を除く内眼手術歴を含む） (12)対象眼に慢性又は再発性の炎症性眼疾患歴（虹彩炎、強膜炎、ぶどう膜炎、虹彩毛様体炎、虹彩ルベオオーシス等）を有する患者 (13)対象眼に増殖糖尿病網膜症を有する患者 (14)コントロール不良の糖尿病を有する患者 (15)先天性の眼の奇形（無虹彩、先天性白内障等）を有する患者 (16)対象眼に虹彩萎縮を有する患者

表 2.7.6.2.10-1 C-14* 試験の概略（続き）

項 目	内 容
除外基準 （続き）	(17)非対象眼に視機能障害（矯正 logMAR 視力が 1.0 以上）を有する患者（潜在視機能測定で視力 20/60 以上に相当する視力が確認された、矯正 logMAR 視力 1.0 以上の白内障患者は組入れ可能） (18)未承認の眼内レンズを使用する患者 (19)ベースライン検査前 30 日以内に他の治験に参加した患者 (20)非ステロイド性抗炎症剤又は治験薬成分に対する既知のアレルギー、過敏症を有する患者又はその疑いがある患者 (21)出血傾向を有する患者又は出血時間を延長させる可能性のある薬剤を投与している患者 (22)非対象眼で過去に本剤の治験に参加したことのある患者 (23)非ステロイド性抗炎症剤の眼局所投与で合併症の悪化が予測される患者
使用薬剤	被験薬：ネパフェナク点眼液 0.1%：ロット番号 LN-41* 対照薬：ketorolac 点眼液 0.4%：ロット番号 LN-42*
投与群及び 目標症例数	目標症例数：260 例 ・ネパフェナク 0.1%群 130 例 ・ketorolac 0.4%群 130 例
用法・用量	ネパフェナク点眼液 0.1%：1 回 1 滴、1 日 3 回、手術前日から術後 14 日目まで点眼した。手術の 30 分～2 時間前及び術後 7 日目に追加点眼（1 滴）した。さらに術後 14 又は 21 日目に奏効しなければ、28 日目まで点眼を継続することとした。 ketorolac 点眼液 0.4%：1 回 1 滴、1 日 4 回、手術前日から術後 14 日目まで点眼した。手術の 30 分～2 時間前ならびに術後 7 日目に追加点眼（1 滴）した。さらに術後 14 又は 21 日目に奏効しなければ、28 日目まで点眼を継続することとした。
点眼期間	16～30 日間
観察時期	来院日を術前（ベースライン）、手術日（0 日目）、術後 1、3、7、14、21 及び 28 日目とし、検査・観察及び有害事象の評価を行った。
検査・観察 項目	矯正 logMAR 視力、眼圧、眼底検査、細隙灯顕微鏡検査、眼痛、フルオレセイン角膜染色、羞明、使用感、満足度、創傷治癒、有害事象
評価項目	有効性： 主要評価項目： ・奏効率（術後 14 日目から治験終了までセルスコアが 1 以下及びフレアスコアが 0 であった症例の割合） 副次評価項目： ・各来院日における治癒率（各来院日から治験終了までセルスコア及びフレアスコアが 0 であった症例の割合） ・各来院日における奏効率（各来院日から治験終了までセルスコアが 1 以下及びフレアスコアが 0 であった症例の割合） ・無効率（セルスコア又はフレアスコアが 3 以上、又は、眼痛スコアが 4 以上となった症例の割合、又は術後 14 日目又は 21 日目で奏効したが、炎症が再発し治療が必要となった症例の割合） ・重症率（各来院日におけるセルスコア＋フレアスコアが 4 以上であった症例の割合） ・セルスコア ・フレアスコア ・炎症スコア（各来院日におけるセルスコア＋フレアスコア） ・眼痛スコア（医師評価） ・無痛率（医師評価による眼痛スコアが 0（なし）であった症例の割合） ・眼痛 VAS（visual analog scale）スコア（患者評価） ・羞明スコア（リッカート尺度） ・角膜ステイニング ・点眼時の使用感スコア（リッカート尺度）

表 2.7.6.2.10-1 C-14* 試験の概略（続き）

項 目	内 容
評価項目 (続き)	・満足度(治験薬に関する全般的な満足度、リッカート尺度) 探索的評価項目： ・球結膜充血 ・創傷治癒 ・散瞳維持 安全性： 有害事象、矯正 logMAR 視力、眼圧、細隙灯顕微鏡検査（結膜浮腫、角膜浮腫）、眼底検査（網膜/ 黄斑/ 脈絡膜、視神経）
データセット	Safety : 治験薬が投与された症例 ITT : 治験薬が投与され、白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術が完了し、少なくとも 1 回は術後に来院があった患者 PP : 治験薬が投与され、白内障摘出術及び眼内レンズ挿入術が完了し、少なくとも 1 回は術後に来院があり、治験実施計画書の規定に遵守しかつ選択基準、除外基準を満たした症例
解析方法	術後 14 日目における奏効率を有効性の主要評価項目とし、ネパフェナク 0.1%群の ketorolac0.4%群に対する非劣性を検証した。PP データセットの奏効率において、群間差（ネパフェナク 0.1%－ketorolac0.4%）の 95%両側信頼区間の下限が-20%を上回っている場合に非劣性が示せるとした。奏効率の差の 95%信頼区間の下限が 0%を超える場合、ITT データセットで優越性の検証を行うこととした。
目標症例数の 設定根拠	ネパフェナク 0.1%群と ketorolac0.4%群の奏効率を 60%と仮定し、各群 130 例とした場合に、群間差（ネパフェナク 0.1%－ketorolac0.4%）の 95%両側信頼区間下限が-20%を上回る確率は 80%以上である。
実施施設	米国、10 施設
治験実施期間	20 年 月 日～20 年 月 日
公表論文	なし

表 2.7.6.2.10-2 試験スケジュール

項 目	術前		手術日	術後					
	ベースライン (-6 週～-2 日)	-1 日目	0 日目	1 日目	3 日目 (±1 日)	7 日目 (±2 日)	14 日目 (-1/+4 日)	21 日目 (±2 日)	28 日目 (±2 日) /終了時 ^{e)}
同意の取得	○								
背景調査	○								
妊娠検査 ^{d)}	○ ^{d)}								○ ^{d)}
合併症・既往歴の調査	○								
併用薬の調査	○								
治験薬の処方と説明	○								
治験薬の点眼開始		○ ^{b)}							
治験薬使用感の調査		○ ^{b)}				○ ^{b)}			
治験薬点眼状況の確認 ^{e)}			○ ^{e)}	○	○	○	○	○	○
手術 30 分～2 時間前に追加点眼 (1 滴)			○ ^{b)}						
手術時データ			○						
手術用薬の調査			○	○	○	○	○	○	○
合併症の症状変化の調査			○	○	○	○	○	○	○
手術薬以外の併用薬調査			○	○	○	○	○	○	○
眼痛 VAS スコア	○ ^{b)}			○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}
羞明(リッカー尺度)	○ ^{b)}			○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}
治験薬の満足度(リッカー尺度)							○		
矯正 logMAR 視力 ^{f)}	○ ^{a)}			○ ^{b), f)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{a)}
眼痛スコア	○ ^{b)}			○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}
創傷治癒 (再上皮化)				○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}
細隙灯顕微鏡検査	○ ^{a)}			○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{a)}
無効率				○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}
奏効率							○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b), c)}
フルオレセイン角膜染色	○ ^{b)}					○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b), c)}
眼圧	○ ^{a)}			○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{a)}
眼底検査	○ ^{a)}								○ ^{a)}
手術に起因する眼症状の調査				○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}
有害事象の調査 ^{g)}			○	○	○	○	○	○	○
治験薬の回収 ^{h)}			○ ^{h)}	○ ^{h)}	○ ^{h)}	○ ^{h)}	○ ^{h)}	○ ^{h)}	○ ^{h)}
終了時調査表									○

a) : 両眼

b) : 対象眼

c) : 終了時検査は術後 28 日目又は早期完了 (奏効、中止) 時に実施。ただし、治験薬投与開始前に中止した被験者は終了時検査不要。奏効率の調査は術後 14、21 及び 28 日目、フルオレセイン角膜染色は術後 7、14、21 及び 28 日目に実施し、他の来院日では終了時検査としては実施しない。

d) : 妊娠検査は妊娠可能な女性に実施。

e) : 手術前日又は手術日に被験者が治験薬の点眼を行っていない場合には、追加点眼をせずに治験を中止する。(手術日の再調整ができない場合のみ)

f) : 術後 1 日目の視力検査は顕性屈折 logMAR 視力にて実施する。ただし、ピンホール矯正 logMAR 視力も可能とする。

g) : 有害事象調査票は有害事象が初めて認められた時もしくは治験担当医師に報告された時に作成する。有害事象が治験来院日以外に認められた場合には予定外来院日のフォームに記載する。

h) : 治験薬回収時期

(i) 手術前の治験薬のコンプライアンスが悪かった場合は手術日

(ii) 無効例と判断された場合

(iii) 奏効例と判断された場合

(iv) 治験終了時

(1) 症例の内訳

症例の内訳を図 2.7.6.2.10-1、除外症例の内訳を表 2.7.6.2.10-3に示す。283 例が本治験に無作為に組み入れられた。このうち、16 例は治験薬が投与されず、術前に治験を中止したため、Safety データセットから除外された。治験薬が使用された患者 267 例（ネパフェナク 0.1%群 133 例、ketorolac0.4%群 134 例）をSafetyデータセットとした。Safetyデータセットのうち、3 例は術前に治験中止され、術後の来院検査がなかったため、ITTデータセットから除外された。ITTデータセット 264 例のうち 8 例は、併用禁止薬使用による治験実施計画書逸脱のためPPデータセットから除外された。PPデータセットは 256 例となった。

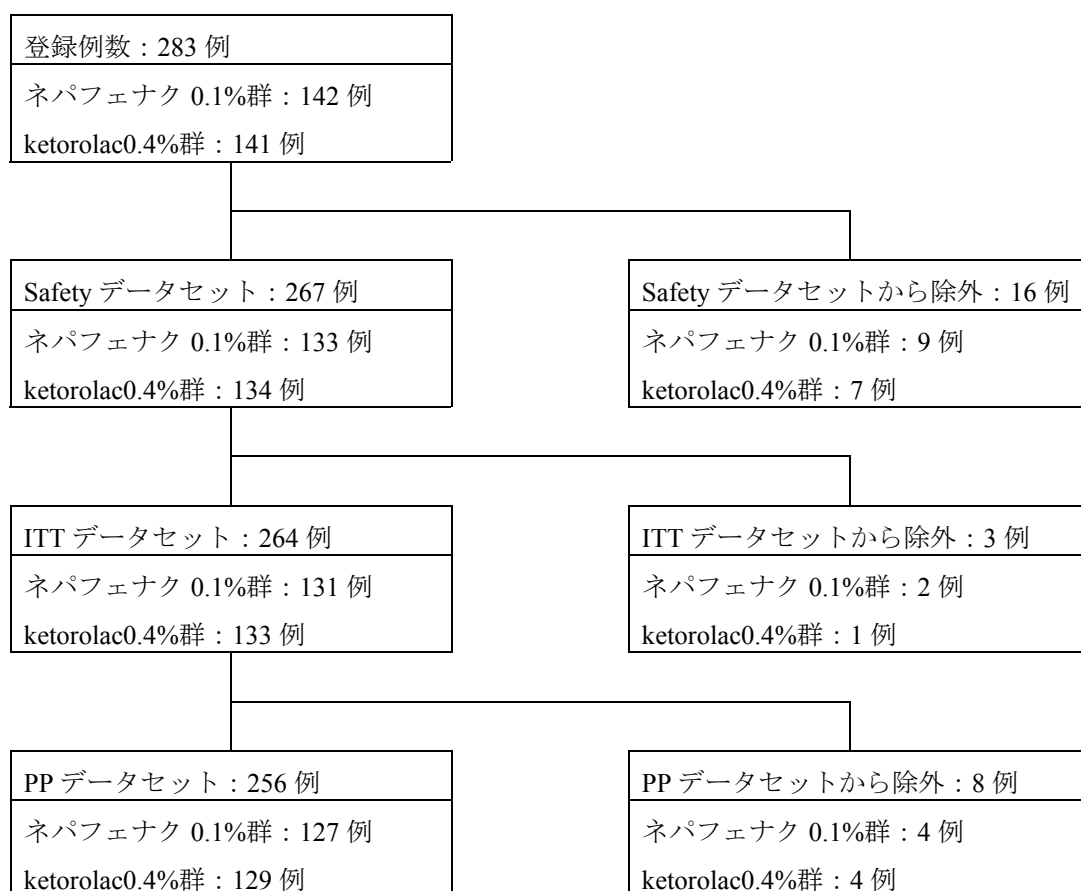


図 2.7.6.2.10-1 症例の内訳

表 2.7.6.2.10-3 除外症例の内訳

除外理由	ネパフェナク 0.1%群	ketorolac0.4%群	合計
Safety データセットから除外 治験薬の投与なし	9	7	16
ITT データセットから除外 術後の来院検査なし	2	1	3
PP データセットから除外 併用禁止/制限薬不遵守	4	4	8

(2) 患者背景

PPデータセット 256 例における患者背景を 表 2.7.6.2.10-4に示す。群間に大きな偏りのある背景因子はなかった。

表 2.7.6.2.10-4 患者背景 (PP)

背景因子	ネパフェナク 0.1%	ketorolac 0.4%	合計	p 値
症例数	127 例	129 例	256 例	—
年齢 (歳) : 平均±標準偏差 最小値~最大値	70.1±8.8 46~89	68.9±9.7 32~87	69.5±9.2 32~89	p=0.3015 ^{a)}
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	
年齢 : 18~64 歳 65 歳以上	31 (24.4) 96 (75.6)	35 (27.1) 94 (72.9)	66 (25.8) 190 (74.2)	p=0.6186 ^{b)}
性別 : 男性 女性	54 (42.5) 73 (57.5)	55 (42.6) 74 (57.4)	109 (42.6) 147 (57.4)	p=0.9850 ^{b)}
人種 : 白人 黒人 アジア人 日本人 ヒスパニック その他	116 (91.3) 7 (5.5) 0 (0.0) 0 (0.0) 4 (3.1) 0 (0.0)	119 (92.2) 5 (3.9) 1 (0.8) 0 (0.0) 4 (3.1) 0 (0.0)	235 (91.8) 12 (4.7) 1 (0.4) 0 (0.0) 8 (3.1) 0 (0.0)	p=0.8803 ^{c)}
虹彩の色 : ブラウン ヘーゼル グリーン ブルー グレー	44 (34.6) 25 (19.7) 5 (3.9) 51 (40.2) 2 (1.6)	40 (31.0) 25 (19.4) 4 (3.1) 58 (45.0) 2 (1.6)	84 (32.8) 50 (19.5) 9 (3.5) 109 (42.6) 4 (1.6)	p=0.9492 ^{c)}

a) : 対応のない t 検定

b) : χ^2 検定

c) : Fisher の正確な検定

(3) 有効性

1) 奏効率

奏効率を 表 2.7.6.2.10-5 に示す。ネパフェナク 0.1%群とketorolac0.4%群の奏効率の群間差（ネパフェナク 0.1%－ketorolac0.4%）の 95%両側信頼区間の下限があらかじめ設定したマージン（-20%）を上回ったことから、ネパフェナク 0.1%点眼液のketorolac0.4%点眼液に対する非劣性が示された。

表 2.7.6.2.10-5 奏効率（PP）

	合計	奏効率		群間差 ^{a)}	95%両側信頼区間 ^{a)}		p 値 ^{b)}
		例数	%		下限	上限	
ネパフェナク 0.1%	123	79	64.2	-0.5	-12.5	11.5	0.9314
ketorolac0.4%	122	79	64.8				

a) : 奏効率の差（ネパフェナク 0.1%-ketorolac0.4%）

b) : χ^2 検定

2) 各来院日における治癒率

各来院日における治癒率を 表 2.7.6.2.10-6 に示す。全ての来院日においてネパフェナク 0.1%群とketorolac0.4%群の間に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.2.10-6 各来院日における治癒率（PP）

		術後 1 日目	術後 3 日目	術後 7 日目	術後 14 日目	術後 21 日目	術後 28 日目
ネパフェナク 0.1%	治癒例	0	3	28	53	72	88
	治癒率(%)	0.0	2.4	22.6	43.1	61.0	77.2
	合計	125	125	124	123	118	114
ketorolac0.4%	治癒例	1	5	21	44	69	88
	治癒率(%)	0.8	3.9	17.1	36.1	58.0	73.9
	合計	128	127	123	122	119	119
p 値 ^{a)}		1.00	0.7222	0.2778	0.2610	0.6343	0.5648

a) : 術後 7～28 日目は χ^2 検定、術後 1, 3 日目は Fisher の正確な検定

3) 各来院日における奏効率

各来院日における奏効率を 表 2.7.6.2.10-7 に示す。全ての来院日においてネパフェナク 0.1%群とketorolac0.4%群の間に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.2.10-7 各来院日における奏効率 (PP)

		術後 1 日目	術後 3 日目	術後 7 日目	術後 14 日目	術後 21 日目	術後 28 日目
ネパフェナク 0.1%	奏効例	13	33	62	79	90	95
	奏効率(%)	10.4	26.4	50.0	64.2	76.3	83.3
	合計	125	125	124	123	118	114
ketorolac0.4%	奏効例	14	34	62	79	91	102
	奏効率(%)	10.9	26.8	50.4	64.8	76.5	85.7
	合計	128	127	123	122	119	119
p 値 ^{a)}		0.8899	0.9468	0.9491	0.9314	0.9712	0.6152

a) : χ^2 検定

4) 無効率

無効率を 表 2.7.6.2.10-8 に示す。全ての来院日においてネパフェナク 0.1%群とketorolac0.4%群の間に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.2.10-8 無効率 (PP)

		術後 1 日目	術後 3 日目	術後 7 日目	術後 14 日目	術後 21 日目	術後 28 日目
ネパフェナク 0.1%	無効例	0	0	1	1	9	10
	無効率(%)	0.0	0.0	0.8	0.8	7.6	8.8
	合計	125	125	124	123	118	114
ketorolac0.4%	無効例	0	1	3	3	12	12
	無効率(%)	0.0	0.8	2.4	2.5	10.1	10.1
	合計	128	127	123	122	119	119
p 値 ^{a)}		N/A	1.00	0.3699	0.3699	0.5057	0.7321

a) : 術後 21, 28 日目は χ^2 検定、術後 3~14 日目は Fisher の正確な検定

5) 重症率

重症率を 表 2.7.6.2.10-9 に示す。全ての来院日においてネパフェナク 0.1%群とketorolac0.4%群の間に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.2.10-9 重症率 (PP)

		術後 1 日目	術後 3 日目	術後 7 日目	術後 14 日目	術後 21 日目	術後 28 日目
ネパフェナク 0.1%	重症例	11	4	2	1	3	2
	重症率(%)	8.8	3.2	1.6	0.8	2.5	1.8
	合計	125	125	124	123	118	114
ketorolac0.4%	重症例	12	7	7	4	7	8
	重症率(%)	9.4	5.5	5.7	3.3	5.9	6.7
	合計	128	127	123	122	119	119
p 値 ^{a)}		0.8736	0.3692	0.1023	0.2130	0.3332	0.1026

a) : 術後 1, 3 日目は χ^2 検定、術後 7~28 日目は Fisher の正確な検定

6) セルスコア

セルスコアを表 2.7.6.2.10-10に示す。術後 1～28 日目のネパフェナク 0.1%群のセルスコアの平均値はketorolac0.4%群と同程度もしくは低い値を示した。術後 7 日目では、ネパフェナク 0.1%群がketorolac0.4%群より低く、有意な差が認められた。

表 2.7.6.2.10-10 セルスコア (PP)

		術後 1 日目	術後 3 日目	術後 7 日目	術後 14 日目	術後 21 日目	術後 28 日目
ネパフェナク 0.1%	平均値	1.4	1.2	0.7	0.6	0.4	0.3
	標準偏差	0.5	0.5	0.6	0.7	0.7	0.7
	例数	125	125	124	123	118	114
ketorolac0.4%	平均値	1.5	1.2	0.9	0.6	0.5	0.4
	標準偏差	0.5	0.6	0.7	0.7	0.8	0.8
	例数	128	127	123	122	119	119
p 値 ^{a)}		0.6841	0.8607	0.0332	0.7206	0.5086	0.4355

a) : 反復測定分散分析 (p 値は来院日毎の対応のない t 検定による群間比較)

治療の主効果 p=0.2594、治療と来院日の交互作用 p=0.5765

7) フレアスコア

フレアスコアを表 2.7.6.2.10-11に示す。術後 1～28 日目のフレアスコアの平均値はネパフェナク 0.1%群とketorolac0.4%群の間に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.2.10-11 フレアスコア (PP)

		術後 1 日目	術後 3 日目	術後 7 日目	術後 14 日目	術後 21 日目	術後 28 日目
ネパフェナク 0.1%	平均値	0.8	0.6	0.4	0.2	0.2	0.1
	標準偏差	0.6	0.6	0.5	0.4	0.4	0.4
	例数	125	125	124	123	118	114
ketorolac0.4%	平均値	0.7	0.6	0.4	0.2	0.2	0.2
	標準偏差	0.6	0.6	0.6	0.5	0.5	0.5
	例数	128	127	123	122	119	119
p 値 ^{a)}		0.5320	0.6632	0.4918	0.8090	0.2003	0.6319

a) : 反復測定分散分析 (p 値は来院日毎の対応のない t 検定による群間比較)

治療の主効果 p=0.5137、治療と来院日の交互作用 p=0.7323

8) 炎症スコア

炎症スコアを表 2.7.6.2.10-12に示す。術後 1～28 日目の炎症スコアの平均値はネパフェナク 0.1%群とketorolac0.4%群の間に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.2.10-12 炎症スコア (PP)

		術後 1 日目	術後 3 日目	術後 7 日目	術後 14 日目	術後 21 日目	術後 28 日目
ネパフェナク 0.1%	平均値	2.2	1.8	1.1	0.8	0.6	0.5
	標準偏差	0.9	0.9	1.0	1.0	1.0	1.0
	例数	125	125	124	123	118	114
ketorolac0.4%	平均値	2.2	1.9	1.3	0.9	0.7	0.6
	標準偏差	0.9	1.0	1.2	1.1	1.3	1.3
	例数	128	127	123	122	119	119
p 値 ^{a)}		0.9573	0.7382	0.0831	0.7201	0.2786	0.4529

a) : 反復測定分散分析 (p 値は来院日毎の対応のない t 検定による群間比較)

治療の主効果 p=0.2888、治療と来院日の交互作用 p=0.6884

9) 眼痛スコア (医師評価)

医師評価による眼痛スコアを表 2.7.6.2.10-13に示す。眼痛の程度を医師が 0 (なし) ~5 (重度) の 6 段階のスコアで評価した。各来院日の眼痛スコアの平均値はネパフェナク 0.1%群と ketorolac0.4%群の間に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.2.10-13 眼痛スコア (PP)

		術後 1 日目	術後 3 日目	術後 7 日目	術後 14 日目	術後 21 日目	術後 28 日目
ネパフェナク 0.1%	平均値	0.3	0.1	0.1	0.1	0.2	0.1
	標準偏差	0.7	0.4	0.2	0.3	0.5	0.4
	例数	125	125	124	123	118	114
ketorolac0.4%	平均値	0.2	0.1	0.1	0.1	0.2	0.1
	標準偏差	0.6	0.3	0.3	0.2	0.4	0.4
	例数	128	127	123	122	119	119
p 値 ^{a)}		0.4880	0.7726	0.5746	0.7002	0.4744	0.8915

a) : 反復測定分散分析 (p 値は来院日毎の対応のない t 検定による群間比較)

治療の主効果 p=0.7396、治療と来院日の交互作用 p=0.8981

無痛率を表 2.7.6.2.10-14に示す。各来院日の無痛率はネパフェナク 0.1%群と ketorolac0.4%群の間に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.2.10-14 無痛率 (PP)

		術後 1 日目	術後 3 日目	術後 7 日目	術後 14 日目	術後 21 日目	術後 28 日目
ネパフェナク 0.1%	無痛例	104	118	117	113	101	102
	無痛率(%)	83.2	94.4	94.4	91.9	85.6	89.5
	合計	125	125	124	123	118	114
ketorolac0.4%	無痛例	107	114	112	114	102	107
	無痛率(%)	83.6	89.8	91.1	93.4	85.7	89.9
	合計	128	127	123	122	119	119
p 値 ^{a)}		0.9329	0.1734	0.3188	0.6371	0.9788	0.9116

a) : χ^2 検定

10) 眼痛 VAS スコア（患者評価）

患者評価による眼痛VASスコアを表 2.7.6.2.10-15に示す。患者による眼痛の評価には0（なし）～9（重度）のVAS（visual analog scale）が用いられた。各来院日の眼痛VASスコアの平均値はネパフェナク 0.1%群とketorolac0.4%群の間に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.2.10-15 眼痛 VAS スコア（PP）

		術後 1 日目	術後 3 日目	術後 7 日目	術後 14 日目	術後 21 日目	術後 28 日目
ネパフェナク 0.1%	平均値	0.3	0.2	0.1	0.1	0.4	0.2
	標準偏差	0.9	0.6	0.3	0.5	1.2	0.8
	例数	125	121	123	122	114	103
ketorolac0.4%	平均値	0.4	0.2	0.2	0.2	0.4	0.2
	標準偏差	0.9	0.6	0.7	0.9	1.0	0.6
	例数	127	127	122	119	114	107
p 値 ^{a)}		0.1205	0.7827	0.3647	0.3478	0.7293	0.2638

a)：反復測定分散分析（p 値は来院日毎の対応のない t 検定による群間比較）

治療の主効果 p=0.5658、治療と来院日の交互作用 p=0.3065

11) 差明スコア(リッカート尺度)

屋内の差明スコアを表 2.7.6.2.10-16、屋外の差明スコアを表 2.7.6.2.10-17に示す。差明の程度の評価には1（なし）～5（強度）の5段階のリッカート尺度を用い、屋内及び屋外のそれぞれについて、患者による評価を行った。屋内の評価では、ネパフェナク 0.1%群の差明スコアの平均値は、全ての来院日でketorolac0.4%群よりも低い又は同程度であり、術後 1 日目において有意な差が認められた。屋外の評価では、ネパフェナク 0.1%群の差明スコアの平均値は、全ての来院日でketorolac0.4%群より低く、術後 1 日目及び7 日目で有意な差が認められた。

表 2.7.6.2.10-16 屋内の差明スコア（PP）

		術後 1 日目	術後 3 日目	術後 7 日目	術後 14 日目	術後 21 日目	術後 28 日目
ネパフェナク 0.1%	平均値	1.8	1.7	1.7	1.6	1.7	1.7
	標準偏差	1.0	1.0	0.9	0.9	1.0	1.0
	例数	125	121	123	122	114	103
ketorolac0.4%	平均値	2.1	1.8	1.8	1.7	1.7	1.7
	標準偏差	1.1	1.0	0.9	0.9	1.0	1.0
	例数	127	127	122	119	114	107
p 値 ^{a)}		0.0294	0.4418	0.4290	0.6033	0.5154	0.9221

a)：反復測定分散分析（p 値は来院日毎の対応のない t 検定による群間比較）

治療の主効果 p=0.3086、治療と来院日の交互作用 p=0.3118

表 2.7.6.2.10-17 屋外の差明スコア (PP)

		術後 1 日目	術後 3 日目	術後 7 日目	術後 14 日目	術後 21 日目	術後 28 日目
ネパフェナク 0.1%	平均値	2.5	2.1	2.0	2.0	2.0	2.0
	標準偏差	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
	例数	125	121	123	122	114	103
ketorolac0.4%	平均値	2.9	2.4	2.3	2.2	2.2	2.1
	標準偏差	1.4	1.2	1.3	1.2	1.2	1.3
	例数	127	127	122	119	114	107
p 値 ^{a)}		0.0020	0.0947	0.0495	0.2159	0.1753	0.3815

a) : 反復測定分散分析 (p 値は来院日毎の対応のない t 検定による群間比較)

治療の主効果 p=0.0381、治療と来院日の交互作用 p=0.2102

12) 角膜ステイニング

角膜ステイニングの重症度を表 2.7.6.2.10-18に示す。角膜ステイニングの重症度は 0 (なし) ~4 (1mm以上の斑点状) の 5 段階で評価され、各来院日において、ネパフェナク 0.1%群と ketorolac0.4%群に有意な差は認められなかった。

角膜ステイニング面積の割合を表 2.7.6.2.10-19示す。術後 7 日目において、ネパフェナク 0.1%群が ketorolac 0.4%群より低く、有意な差が認められたが、臨床的に意味のある差ではなかった。その他の来院日においては、ネパフェナク 0.1%群と ketorolac0.4%群に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.2.10-18 角膜ステイニングの重症度 (PP)

		術後 7 日目	術後 14 日目	術後 21 日目	術後 28 日目
ネパフェナク 0.1%	平均値	0.1	0.1	0.1	0.0
	標準偏差	0.5	0.3	0.4	0.3
	例数	124	122	115	105
	最小値	0	0	0	0
	最大値	4	2	3	3
ketorolac0.4%	平均値	0.3	0.2	0.1	0.1
	標準偏差	0.9	0.6	0.5	0.8
	例数	122	119	115	107
	最小値	0	0	0	0
	最大値	6	4	3	8
p 値 ^{a)}		0.0941	0.2338	0.8136	0.3679

a) : 反復測定分散分析 (p 値は来院日毎の対応のない t 検定による群間比較)

治療の主効果 p=0.1319、治療と来院日の交互作用 p=0.7138

表 2.7.6.2.10-19 角膜ステインの面積の割合 (%) (PP)

		術後 7 日目	術後 14 日目	術後 21 日目	術後 28 日目
ネパフェナク 0.1%	平均値	0.2	0.3	0.2	0.0
	標準偏差	0.9	1.3	0.9	0.3
	例数	123	120	114	105
	最小値	0	0	0	0
	最大値	7	10	6	3
ketorolac0.4%	平均値	1.0	0.5	0.2	0.3
	標準偏差	4.1	1.9	1.0	2.2
	例数	118	115	114	106
	最小値	0	0	0	0
	最大値	36	16	8	22
p 値 ^{a)}		0.0079	0.3689	0.5789	0.2664

a) : 反復測定分散分析 (p 値は来院日毎の対応のない t 検定による群間比較)

治療の主効果 p=0.0947、治療と来院日の交互作用 p=0.1901

13) 点眼時の使用感スコア

点眼時の使用感スコアを表 2.7.6.2.10-20に示す。手術前日及び術後 7 日目における点眼時の使用感を 0 (なし) ~4 (とても不快) の 5 段階で評価した。ネパフェナク 0.1%群の使用感スコアの平均値は、手術前日及び術後 7 日目においてketorolac 0.4%群より低く、有意な差が認められた。

表 2.7.6.2.10-20 点眼時の使用感スコア (PP)

		平均値	標準偏差	例数	最小値	最大値	p 値 ^{a)}
手術前日	ネパフェナク 0.1%	0.2	0.4	127	0	2	0.0003
	ketorolac0.4%	0.4	0.6	128	0	3	
	合計	0.3	0.5	255	0	3	
術後 7 日目	ネパフェナク 0.1%	0.1	0.3	123	0	1	<0.0001
	ketorolac0.4%	0.5	0.6	121	0	3	
	合計	0.3	0.5	244	0	3	

a) : 対応のない t 検定

14) 満足度(リッカート尺度)

治験薬に関する全般的な満足度を表 2.7.6.2.10-21に示す。術後 14 日目に患者による治験薬の満足度評価 (12 項目) が行われ、各項目は、1 : 完全に否定、2 : ほぼ否定、3 : どちらともいえない、4 : ほぼ肯定、5 : 完全に肯定、の 5 段階で評価された。Q2 (burning)、Q3 (stinging) 及びQ6 (redness) に関しては、ネパフェナク 0.1%群はketorolac0.4%群より低く、有意な差が認められた。Q4 (soothing) に関しては、ネパフェナク 0.1%群はketorolac0.4%群より高く、有意な差が認められた。その他の項目に関しては、有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.2.10-21 満足度 (PP)

患者への質問 (評価項目)		平均値	標準偏差	例数	最小値	最大値	p 値 ^{a)}
Q1 : convenience (利便性)	ネパフェナク 0.1%	4.0	1.0	121	1	5	0.2133
	ketorolac0.4%	4.1	0.9	118	1	5	
Q2 : burning (灼熱感)	ネパフェナク 0.1%	1.5	0.8	121	1	5	<0.0001
	ketorolac0.4%	2.6	1.2	118	1	5	
Q3 : stinging (刺痛感)	ネパフェナク 0.1%	1.6	1.0	121	1	5	<0.0001
	ketorolac0.4%	2.7	1.2	118	1	5	
Q4 : soothing (鎮痛効果)	ネパフェナク 0.1%	3.7	0.8	121	1	5	0.0067
	ketorolac0.4%	3.3	1.0	118	1	5	
Q5 : comfort (快適性)	ネパフェナク 0.1%	4.1	0.7	122	1	5	0.0588
	ketorolac0.4%	3.9	0.8	119	1	5	
Q6 : redness (充血)	ネパフェナク 0.1%	1.6	0.8	122	1	5	0.0479
	ketorolac0.4%	1.8	0.8	119	1	5	
Q7 : less irritation (刺激感緩和)	ネパフェナク 0.1%	3.4	1.1	122	1	5	0.0766
	ketorolac0.4%	3.2	1.0	119	1	5	
Q8 : less scratchy (ゴロゴロ感軽減)	ネパフェナク 0.1%	3.5	1.0	122	1	5	0.2838
	ketorolac0.4%	3.4	0.9	119	1	5	
Q9 : controlling eye pain (疼痛緩和効果)	ネパフェナク 0.1%	3.9	1.0	122	1	5	0.6325
	ketorolac0.4%	3.8	1.0	119	1	5	
Q10 : less sensitive to light (まぶしさの減少)	ネパフェナク 0.1%	3.2	0.9	122	1	5	0.8708
	ketorolac0.4%	3.2	0.9	119	1	5	
Q11 : satisfaction (満足感)	ネパフェナク 0.1%	4.3	0.7	122	1	5	0.2794
	ketorolac0.4%	4.2	0.8	119	1	5	
Q12 : use again (再使用希望)	ネパフェナク 0.1%	4.4	0.7	122	1	5	0.0738
	ketorolac0.4%	4.2	0.9	119	1	5	

a) : 対応のない t 検定

15) 球結膜充血

各来院日における球結膜充血を表 2.7.6.2.10-22に示す。球結膜充血は 0 (なし) ~ 4 (重度) の 5 段階で評価した。術後の各来院日での球結膜充血において、両群間に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.2.10-22 球結膜充血 (PP)

		術後 1 日目	術後 3 日目	術後 7 日目	術後 14 日目	術後 21 日目	術後 28 日目
ネパフェナク 0.1%	平均値	0.6	0.3	0.2	0.1	0.2	0.0
	標準偏差	0.6	0.6	0.4	0.4	0.4	0.2
	例数	125	125	124	122	116	105
	最小値	0	0	0	0	0	0
	最大値	2	2	2	2	2	1
ketorolac0.4%	平均値	0.6	0.4	0.2	0.2	0.2	0.1
	標準偏差	0.6	0.5	0.4	0.4	0.5	0.2
	例数	128	127	122	119	115	107
	最小値	0	0	0	0	0	0
	最大値	2	2	1	1	2	1
p 値 ^{a)}		0.4450	0.4911	0.9426	0.7650	0.6146	0.9095

a) : 反復測定分散分析 (p 値は来院日毎の対応のない t 検定による群間比較)

治療の主効果 p=0.8022、治療と来院日の交互作用 p=0.8835

16) 創傷治癒

各来院日における創傷治癒を表 2.7.6.2.10-23に示す。創傷治癒は 1 (100%)、2 (99~76%)、3 (75~51%) 4 (50~0%) の 4 段階で評価した。術後の各来院日での創傷治癒において、両群間に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.2.10-23 創傷治癒 (PP)

		術後 1 日目	術後 3 日目	術後 7 日目	術後 14 日目	術後 21 日目	術後 28 日目
ネパフェナク 0.1%	平均値	2.6	1.5	1.2	1.0	1.0	1.0
	標準偏差	1.2	0.9	0.4	0.2	0.1	0.0
	例数	125	125	124	122	116	105
	最小値	1	1	1	1	1	1
	最大値	4	4	3	3	2	1
ketorolac0.4%	平均値	2.7	1.5	1.2	1.0	1.0	1.0
	標準偏差	1.1	0.9	0.5	0.2	0.1	0.0
	例数	128	127	122	119	115	107
	最小値	1	1	1	1	1	1
	最大値	4	4	4	2	2	1
p 値 ^{a)}		0.4105	0.7712	0.6928	0.9141	0.9753	0.8883

a) : 反復測定分散分析 (p 値は来院日毎の対応のない t 検定による群間比較)

治療の主効果 p=0.6837、治療と来院日の交互作用 p=0.9820

17) 散瞳維持

手術中の散瞳維持の結果を表 2.7.6.2.10-24、表 2.7.6.2.10-25及び表 2.7.6.2.10-26に示す。超音波乳化吸引術中、超音波乳化吸引術後及び眼内レンズ挿入時の散瞳維持について評価した。評価されたいずれの時点においても、両群間に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.2.10-24 超音波乳化吸引術中の散瞳維持 (PP)

	無効		有効		p 値 ^{a)}
	例数	%	例数	%	
ネパフェナク 0.1%	5	3.9	122	96.1	0.2848
ketorolac0.4%	9	7.0	120	93.0	

a) : χ^2 検定

表 2.7.6.2.10-25 超音波乳化吸引術後の散瞳維持 (PP)

	無効		有効		p 値 ^{a)}
	例数	%	例数	%	
ネパフェナク 0.1%	4	3.1	123	96.9	0.2481
ketorolac0.4%	8	6.2	121	93.8	

a) : χ^2 検定

表 2.7.6.2.10-26 眼内レンズ挿入時の散瞳維持 (PP)

	無効		有効		p 値 ^{a)}
	例数	%	例数	%	
ネパフェナク 0.1%	4	3.1	123	96.9	0.2481
ketorolac0.4%	8	6.2	121	93.8	

a) : χ^2 検定

(4) 安全性

1) 有害事象

全ての有害事象を表 2.7.6.2.10-29に示す。本治験に組み入れられた 267 例が安全性評価対象となった。ネパフェナク 0.1%群で 52 例 (39.1%) 76 件、ketorolac0.4%群で 52 例 (38.8%) 74 件の有害事象が報告された。重篤な有害事象は、ネパフェナク 0.1%群、ketorolac0.4%群ともに 2 例に認められ、ketorolac0.4%群の 1 例は死亡例であった。発現率の高い有害事象はネパフェナク 0.1%群で頭痛 13 例 (9.8%)、結膜浮腫 5 例 (3.8%) であり、ketorolac0.4%群でも同様に、頭痛 8 例 (6.0%)、結膜浮腫 8 例 (6.0%) であった。

2) 因果関係を否定できない有害事象 (副作用)

因果関係を否定できない有害事象を表 2.7.6.2.10-29に示す。報告された副作用は全て眼局所に認められ、眼局所以外の副作用はなかった。ネパフェナク 0.1%群において認められた副作用は 1 例に発現した中等度の角膜炎 (0.8%) のみで、治療により消失した。ketorolac0.4%群では眼痛が 4 例 (3.0%)、眼刺激が 1 例 (0.7%) 認められたが、いずれも軽度であった。

3) 死亡及びその他の重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.2.10-27に示す。4 例に重篤な有害事象が認められ、ketorolac0.4%群で死亡例が 1 例報告された。いずれも治験薬との因果関係はなかった。

表 2.7.6.2.10-27 重篤な有害事象

症例番号	投与群	有害事象名 (MedDRA Term)	転帰	治験薬との 因果関係	中止の有無
501	ketorolac0.4%	肺炎球菌性肺炎	死亡	関連なし	あり
825	ネパフェナク 0.1%	損傷	治療により消失	関連なし	あり
1006	ネパフェナク 0.1%	腸閉塞	治療により消失	関連なし	なし
728	ketorolac0.4%	徐脈	無治療にて消失	関連なし	あり

4) その他の重要な有害事象 (有害事象による中止例)

有害事象による中止例を表 2.7.6.2.10-28に示す。ネパフェナク 0.1%群、ketorolac0.4%群とも 2 例が有害事象により中止した。

表 2.7.6.2.10-28 有害事象による中止例

症例番号	投与群	有害事象名 (MedDRA Term)	転帰	治験薬との 因果関係	重篤性
501	ketorolac0.4%	肺炎球菌性肺炎	死亡	関連なし	重篤
418	ネパフェナク 0.1%	角膜炎	治療により消失	関連あり	重篤でない
825	ネパフェナク 0.1%	損傷	治療により消失	関連なし	重篤
728	ketorolac0.4%	徐脈	無治療にて消失	関連なし	重篤

5) 安全性に関する観察項目

矯正 logMAR 視力、細隙灯顕微鏡検査（角膜浮腫、結膜浮腫）、眼圧及び眼底検査（網膜/ 黄斑 / 脈絡膜、視神経）において、治験薬との因果関係を否定できない、臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。

(5) 結論

1) 有効性

- ・ ネパフェナク点眼液 0.1%は、点眼時の使用感及び患者の全般的な満足度において ketorolac 点眼液 0.4%より優れていることが示唆された。また、白内障手術後の眼痛及び炎症の予防及び治療に関して、ketorolac 点眼液 0.4%と同程度又はそれより優れていることが示唆された。
- ・ ネパフェナク 0.1%点眼液は、白内障手術後の炎症の予防及び治療に関して、ketorolac 点眼液 0.4%と同程度の奏効率を示し、セルスコア及び差明スコアが低いことから、ketorolac 点眼液 0.4%と同程度又はそれより優れていることが示唆された。
 - 主要評価項目である術後 14 日目の奏効率において、ネパフェナク点眼液 0.1%と ketorolac 点眼液 0.4%の群間差の 95%両側信頼区間の下限は-12.5%となり、非劣性マージン (-20%) を上回ったことから、ネパフェナク点眼液 0.1%の ketorolac 点眼液 0.4%に対する非劣性を示すことができた。
 - 術後 14 日目の奏効率は、ネパフェナク点眼液 0.1%が 64.2%、ketorolac 点眼液 0.4%が 64.8%であった。
 - 術後 7 日目において、ネパフェナク点眼液 0.1%のセルスコアは、ketorolac 点眼液 0.4%より低く、有意な差が認められた ($p=0.0332$)。
 - 術後 1 日目において、ネパフェナク点眼液 0.1%の屋内での差明スコアは、ketorolac 点眼液 0.4%より低く、有意な差が認められた ($p=0.0294$)。
 - 術後 1 日目及び 7 日目において、ネパフェナク点眼液 0.1%の屋外での差明スコアは、ketorolac 点眼液 0.4%より低く、有意な差が認められた (術後 1 日目 : $p=0.0020$ 、術後 7 日目 : $p=0.0495$)。
- ・ ネパフェナク点眼液 0.1%の白内障手術前後の点眼時の使用感は、ketorolac 点眼液 0.4%より優れていることが示唆された。
 - 手術前日及び術後 7 日目において、ネパフェナク点眼液 0.1%の点眼時の使用感スコアは、ketorolac 点眼液 0.4%より優れており、有意な差が認められた ($p\leq 0.0003$)。
- ・ ネパフェナク点眼液 0.1%は、患者による治験薬の全般的な満足度に関して、ketorolac 点眼液 0.4%より優れていることが示唆された。術後 14 日目に治験薬に対する 12 項目の患者評価が行われた。Q2 (burning)、Q3 (stinging) 及び Q6 (redness) の各スコアにおいて、ネパフェナク点眼液 0.1%は ketorolac 点眼液 0.4%より低く、有意な差が認められた。Q4 (soothing) のスコアにおいて、ネパフェナク点眼液 0.1%は ketorolac 点眼液 0.4%より高く、有意な差が認められた。その他の項目に関しては、有意な差は認められなかった。
- ・ ネパフェナク点眼液 0.1%は、各来院日における治癒率、奏効率、無効率、重症率、フレアスコア、炎症スコア、眼痛及び角膜ステイニングに関して、ketorolac 点眼液 0.4%と同程度であった。
- ・ 探索的評価項目である球結膜充血、創傷治癒、散瞳維持については、計画されたすべての観察時期でネパフェナク点眼液 0.1%と ketorolac 点眼液 0.4%は同程度の効果であった。

2) 安全性

- ・ 有害事象及び眼所見の評価の結果、ネパフェナク点眼液 0.1%を 1 日 3 回、手術前日から術後 28 日目まで点眼した時の安全性に問題は認められなかった。
- ・ 眼痛、眼刺激に係る有害事象について評価した結果、ネパフェナク 0.1%点眼液は ketorolac0.4% 点眼液に比べ、使用感に優れていることが示唆された。

表 2.7.6.2.10-29 有害事象一覧表（ネパフェナク 0.1%）

	ネパフェナク 0.1% (N=133)															
	全ての有害事象								因果関係を否定できない有害事象							
有害事象	軽度		中等度		重度		計		軽度		中等度		重度		計	
Safety データセット : N=267																
有害事象発現例数	44		10		2		52				1				1	
有害事象発現率 (%)	33.1		7.5		1.5		39.1				0.8				0.8	
有害事象発現件数	62		12		2		76				1				1	
有害事象項目	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
眼局所																
結膜浮腫	5	3.8					5	3.8								
視力低下	3	2.3					3	2.3								
眼瞼炎	3	2.3					3	2.3								
毛様体充血	2	1.5					2	1.5								
眼乾燥	2	1.5					2	1.5								
眼の異物感	2	1.5					2	1.5								
硝子体剥離	2	1.5					2	1.5								
瞼板腺炎	2	1.5					2	1.5								
黄斑浮腫			1	0.8			1	0.8								
点状角膜炎	1	0.8					1	0.8								
眼瞼浮腫	1	0.8					1	0.8								
眼精疲労	1	0.8					1	0.8								
角膜炎			1	0.8			1	0.8			1	0.8			1	0.8
結膜炎	1	0.8					1	0.8								
睫毛乱生			1	0.8			1	0.8								
網膜出血			1	0.8			1	0.8								
眼痛																
流涙増加																
眼刺激																
アレルギー性結膜炎																
眼局所以外																
感染症および寄生虫症																
鼻咽頭炎	3	2.3					3	2.3								
膀胱炎			1	0.8			1	0.8								
気管支炎			1	0.8			1	0.8								
インフルエンザ																
麦粒腫																
肺炎球菌性肺炎																
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）																
脳新生物					1	0.8	1	0.8								
免疫系障害																
季節性アレルギー	1	0.8					1	0.8								
過敏症	1	0.8					1	0.8								

表 2.7.6.2.10-29 有害事象一覧表（ネパフェナク 0.1%）（続き）

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

2.7.6.2.11 非対照試験・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 5.3.5.2.1 (C-07*)

第Ⅲ相試験

眼科手術予定患者（日本人）を対象としたネパフェナク点眼液 0.1%のオープン試験（治験 No.C-07* ）

ネパフェナク点眼液 0.1%の眼科手術後の炎症及び眼痛に対する有効性及び安全性を検討した。試験の概略及び試験スケジュールを表 2.7.6.2.11-1 及び表 2.7.6.2.11-2 に示す。

表 2.7.6.2.11-1 C-07* 試験の概略

項 目	内 容
治験の目的	ネパフェナク点眼液 0.1%の眼科手術後の炎症及び眼痛に対する有効性及び安全性を検討する。
治験デザイン	多施設共同、オープン
対 象	眼科手術予定患者
選択基準	(1)以下の眼科手術予定患者 内眼手術 ・硝子体手術（眼内レンズ挿入術を施行する水晶体再建術との同時手術を含む） ・線維柱帯切除術（眼内レンズ挿入術を施行する水晶体再建術との同時手術を含む） レーザー手術 ・レーザー虹彩切開術 ・レーザー線維柱帯形成術 ・レーザー後囊切開術 (2)20 歳以上の患者、性別は問わない (3)治験内容を理解し、治験参加の同意が本人の意思により文書にて得られた患者
除外基準	(1)タンポナーデを必要とする硝子体手術予定患者 (2)急性緑内障発作に対するレーザー虹彩切開術予定患者 (3)手術前の 14 日以内にステロイド剤の全身投与、眼内注射、点眼又は眼軟膏塗布を行った患者 (4)手術前の 7 日以内に非ステロイド性抗炎症薬の全身投与又は点眼を行った患者（ただし、血栓形成抑制等の目的で使用される低用量アスピリン製剤の使用は認める） (5)手術前の 7 日以内に鎮痛薬の全身投与を行った患者 (6)対象眼に関して以下の項目に該当する患者 ・ベースラインのセルスコア、フレアスコア又は眼痛スコアが 1 以上の患者 ・本治験の評価に影響を及ぼすと考えられる眼手術歴（レーザー手術を含む）又は眼外傷を有する患者 ・水晶体落屑症候群がある患者 ・慢性又は再発性の炎症性眼疾患歴（ぶどう膜炎、強膜炎など）を有する患者 ・先天性の眼の奇形（無虹彩、先天性白内障など）を有する患者 ・虹彩萎縮を有する患者 (7)非対象眼に視機能のない患者 (8)ベースラインから術後 28 日目来院日までの間に他の眼科手術を予定している患者 (9)非ステロイド性抗炎症薬又はアンフェナクに対する既知のアレルギー又は過敏症のある患者、又はその疑いがある患者 (10)出血傾向を有する患者、又は出血時間を延長させる可能性のある薬剤を投与している患者

表 2.7.6.2.11-1^{C-07*} 試験の概略（続き）

項 目	内 容
除外基準 (続き)	(11)本剤の治験に組み入れられたことのある患者 (12)手術前 30 日以内に他の治験に参加した患者 (13)増殖糖尿病網膜症患者 (14)網膜静脈閉塞症患者 (15)眼感染症のある患者 (16)コントロール不良の糖尿病を有する患者 (17)重篤な肝障害、腎障害、心機能不全のある患者 (18)妊娠又は妊娠している可能性のある患者、又は授乳中の患者 (19)その他、治験責任医師又は治験分担医師が、本治験に適当でないと判断した患者
使用薬剤	ネパフェナク点眼液 0.1%：ロット番号 LN-38*
投与群及び 目標症例数	目標症例数：110 例 ・ネパフェナク 0.1%群：110 例
用法・用量	1 回 1 滴、1 日 3 回、対象眼に点眼した。ただし、手術当日の点眼は原則 4 回とし、術前 3 回及び術後 1 回点眼した。点眼は手術前日に開始し、最長で術後 28 日目までとしたが、術後 14 日目又は 21 日目に炎症の治癒及び眼痛の消失が確認された症例については、その時点をもって点眼を終了した。
点眼期間	16～30 日間
観察時期	来院日を術前（ベースライン）、手術日（0 日目）、術後 1、3、7、14、21 及び 28 日目とし、検査・観察及び有害事象の評価を行った。なお、術後 14 日目又は 21 日目に炎症の治癒及び眼痛の消失が確認された場合、その時点をもって点眼を終了し、早期完了とした。
検査・観察項目	矯正視力、眼圧、眼底検査、細隙灯顕微鏡検査、眼痛、レーザーフレアセルメーター、血圧、脈拍数、臨床検査、有害事象
評価項目	有効性： 主要評価項目： ・治癒率（術後 28 日目又は早期完了時にセルスコア及びフレアスコアが 0 であった症例の割合） ・眼無痛率（全ての術後検査において眼痛スコアが 0 であった症例の割合） 副次評価項目： ・セルスコア ・フレアスコア ・炎症スコア（各来院日におけるセルスコア＋フレアスコア） ・眼痛スコア ・レーザーフレアセルメーターによるフレア値 ・無効率（術後のセルスコア又はフレアスコアが 3 以上、又は、眼痛スコアが 4 以上であった累積症例の割合） 安全性： 有害事象、矯正視力、眼圧、細隙灯顕微鏡検査（球結膜充血、結膜浮腫、角膜浮腫）、眼底検査（網膜、黄斑、脈絡膜、視神経）、血圧、脈拍数、臨床検査
データセット	Safety： 治験薬を投与された症例 ITT： 治験薬が投与され、眼科手術完了後に少なくとも 1 回の有効性評価に関する検査が実施された症例 PP： 治験薬が投与され、眼科手術完了後に少なくとも 1 回の有効性評価に関する検査が実施され、治験実施計画書の規定に遵守しかつ選択基準を満たし、除外基準に該当しない症例

表 2.7.6.2.11-1^{C-07*} 試験の概略（続き）

項 目	内 容
解析方法	治癒率、眼無痛率及び無効率については、頻度、割合及び割合の 95%信頼区間を算出した。フレアスコア、セルスコア、炎症スコア、眼痛スコア及びフレア値については平均値、標準偏差、例数、最小値、最大値及び平均値の 95%信頼区間を算出した。また、各項目について、内眼手術・レーザー手術別と術式（硝子体手術、線維柱帯切除術、レーザー虹彩切開術、レーザー線維柱帯形成術、レーザー後囊切開術）別の記述統計量を算出した。
目標症例数の設定根拠	国内で実施した水晶体再建術及び眼内レンズ挿入術後の術後炎症に対するプラセボ対照試験のネパフェナク点眼液 0.1%の治癒率は 71.4%であった。本試験は眼内レンズ挿入術を含む水晶体再建術のみ予定している患者は除く眼科手術予定患者を対象とした試験であることから治癒率を 50%と仮定した。治癒率 50%の 95%両側信頼区間が±10%以内（40.2%～59.8%）に含まれるときの症例数は 100 例となる。
実施施設	国内、9 施設
治験実施期間	20 年 月 日～20 年 月 日
公表論文	なし

表 2.7.6.2.11-2 試験スケジュール

検 査 ・ 観 察 項 目	手術前	手術日	手術後						
	ベースライン (-7～-1 日)	0 日	1 日目	3 日目 (2～4 日)	7 日目 (5～9 日)	14 日目 (11～17 日)	21 日目 (18～24 日)	28 日目 (25～31 日)	早期完了/ 中止時
同意の取得 ^{a)}	○								
患者背景の調査	○								
矯正視力の測定	○ ^{a)}		○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{a)}	○ ^{a)}
眼圧の測定	○ ^{a)}		○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{a)}	○ ^{a)}
眼底検査 ^{d)}	○ ^{a)}				○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{a)}	○ ^{a)}
細隙灯顕微鏡検査 ^{e)}	○ ^{a)}		○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{a)}	○ ^{a)}
眼痛の評価	○ ^{b)}		○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}
レーザーフレア (セル) メーター	○ ^{b)}		○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}
血圧、脈拍数の測定	○	○						○	○
臨床検査	○							○	○
治験薬の処方 ^{f)}	○				○		○		
治験薬の点眼 ^{g)}		← (手術前日～手術後 28 日目) →							
併用薬の調査	○	○	○	○	○	○	○	○	○
点眼状況の確認		○	○	○	○	○	○	○	○
有害事象の調査		○	○	○	○	○	○	○	○

a) : 両眼

b) : 対象眼

c) : 同意取得は手術 6 週間前から手術 2 日前の間に行う

d) : 眼底検査は散瞳後に行うものとするが、緑内障及び狭隅角や前房が浅いなどの眼圧上昇の素因のある患者に対しては、無散瞳下での実施も可能とする

e) : 細隙灯顕微鏡の観察項目：セル、フレア、球結膜充血、結膜浮腫、角膜浮腫

f) : 治験薬の処方時期は、使用状況に応じて変更することができる

g) : 術後 14 日目又は 21 日目において、炎症の治癒及び眼痛の消失が確認された時点をもって点眼を終了する

(1) 症例の内訳

本治験で登録された症例の内訳を図 2.7.6.2.11-1、除外症例の内訳を表 2.7.6.2.11-3 に示す。安全性の解析にはSafetyデータセットを用いた。有効性の解析には、ITT、PPデータセットを用い、主要な解析はITTデータセットで行った。登録された症例は、114 例であり、Safetyデータセットは 112 例であった。ITTデータセットは、111 例であり、PPデータセットは、104 例であった。Safety除外例の 2 例は、治験薬の点眼をすることなく中止となった症例であり、ITT除外例は、術後の有効性データがなかった症例 1 例であった。PP除外例は、除外基準違反の症例 4 例、併用禁止薬を使用した症例 3 例であった。

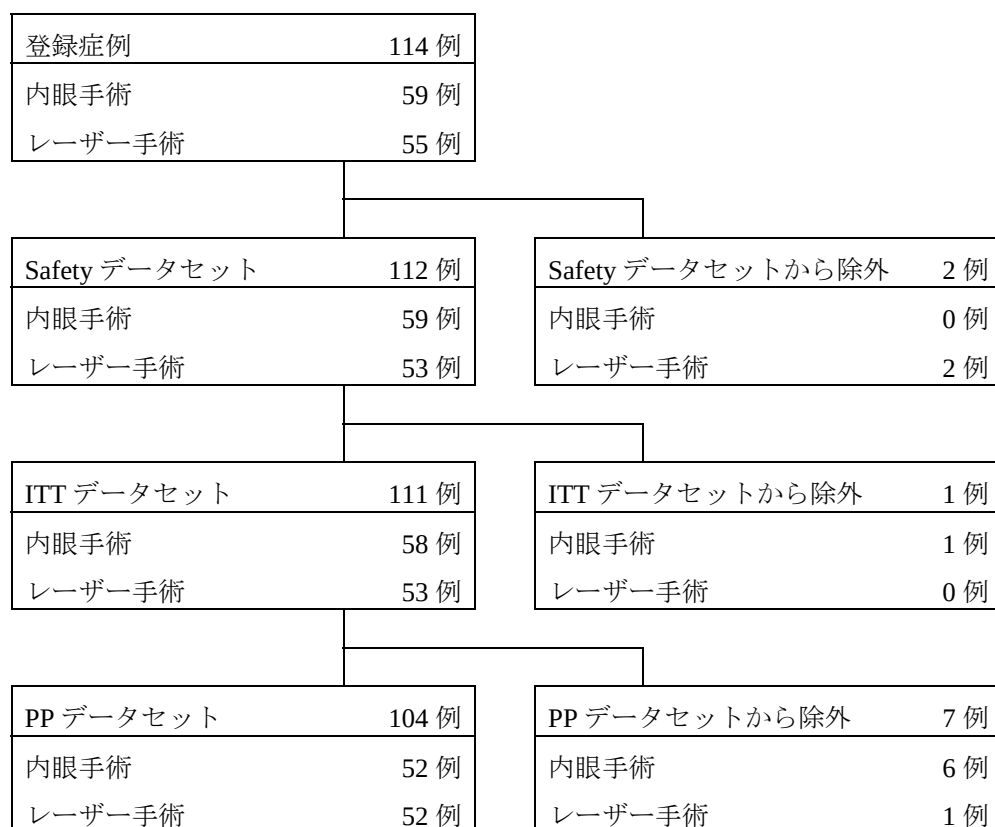


図 2.7.6.2.11-1 症例の内訳

表 2.7.6.2.11-3 除外症例の内訳

除外理由	内眼手術	レーザー手術	合計
Safety データセットから除外 治験薬の投与なし	0	2	2
ITT データセットから除外 術後の来院検査なし	1	0	1
PP データセットから除外 除外基準違反	3	1	4
併用禁止/制限薬不遵守	3	0	3

(2) 患者背景

ITTデータセットの患者背景を表 2.7.6.2.11-4 に示す。ITTデータセットとPPデータセットの患者背景に大きな差異はなかった。

表 2.7.6.2.11-4 患者背景 (ITT)

背景因子	内眼手術		レーザー手術		合計	
	例数	%	例数	%	例数	%
症例数	58	52.3	53	47.7	111	100.0
性別：男性	20	34.5	19	35.8	39	35.1
女性	38	65.5	34	64.2	72	64.9
年齢分類 1：18～64 歳	14	24.1	13	24.5	27	24.3
65 歳以上	44	75.9	40	75.5	84	75.7
年齢分類 2：65～74 歳	30	68.2	24	60.0	54	64.3
75～84 歳	14	31.8	14	35.0	28	33.3
85～94 歳	0	0.0	2	5.0	2	2.4

(3) 有効性

1) 治癒率

(a) 眼科手術施行例における治癒率

本試験で規定した内眼手術及びレーザー手術全てを併合した全眼科手術における治癒率を表 2.7.6.2.11-5 及び図 2.7.6.2.11-2 に示す。全眼科手術における治癒率は、85.6% (95/111) であった。

表 2.7.6.2.11-5 全眼科手術における治癒率 (ITT)

合計	治癒率		95%両側信頼区間	
	例数	%	下限	上限
111	95	85.6	79.1	92.1

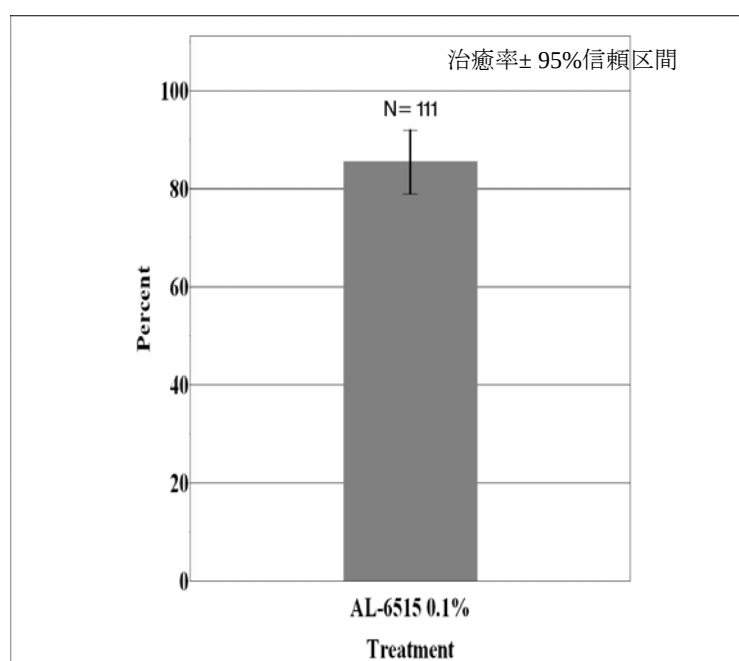


図 2.7.6.2.11-2 全眼科手術における治癒率 (ITT)

(b) 内眼手術及びレーザー手術における治癒率

内眼手術及びレーザー手術施行例における治癒率を表 2.7.6.2.11-6 及び図 2.7.6.2.11-3 に示す。内眼手術及びレーザー手術における治癒率は、それぞれ 79.3% (46/58) 及び 92.5% (49/53) であった。

表 2.7.6.2.11-6 内眼手術及びレーザー手術における治癒率 (ITT)

手術分類	合計	治癒率		95%両側信頼区間	
		例数	%	下限	上限
内眼手術	58	46	79.3	68.9	89.7
レーザー手術	53	49	92.5	85.3	99.6

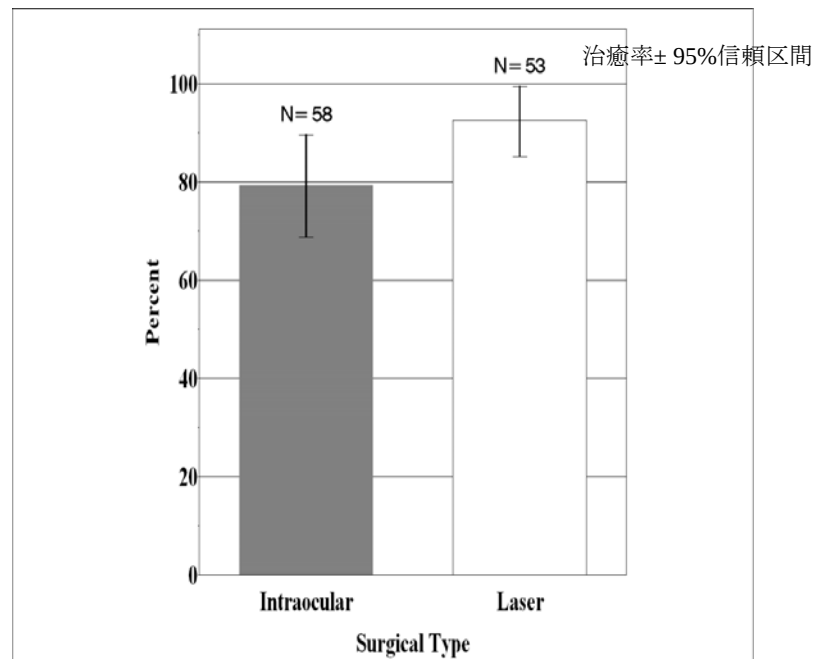


図 2.7.6.2.11-3 内眼手術及びレーザー手術における治癒率 (ITT)

2) 眼無痛率

(a) 全眼科手術における眼無痛率

全眼科手術における眼無痛率を表 2.7.6.2.11-7 及び 図 2.7.6.2.11-4 に示す。全眼科手術における眼無痛率は、91.0% (101/111) であった。

表 2.7.6.2.11-7 全眼科手術における眼無痛率 (ITT)

合計	眼無痛率		95%両側信頼区間	
	例数	%	下限	上限
111	101	91.0	85.7	96.3

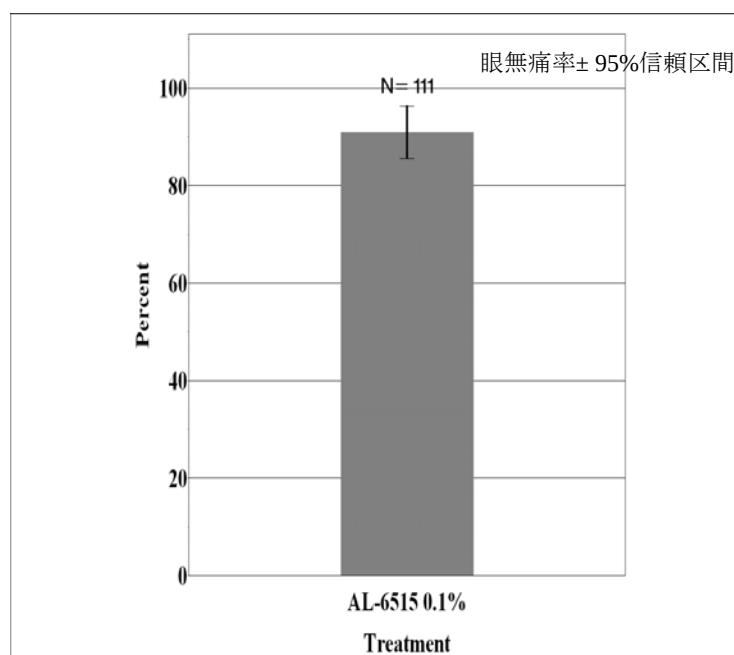


図 2.7.6.2.11-4 全眼科手術における眼無痛率 (ITT)

(b) 内眼手術及びレーザー手術における眼無痛率

内眼手術及びレーザー手術における眼無痛率を 表 2.7.6.2.11-8 及び 図 2.7.6.2.11-5 に示す。内眼手術及びレーザー手術における眼無痛率は、それぞれ 86.2% (50/58) 及び 96.2% (51/53) であった。

表 2.7.6.2.11-8 内眼手術及びレーザー手術における眼無痛率 (ITT)

手術分類	合計	眼無痛率		95%両側信頼区間	
		例数	%	下限	上限
内眼手術	58	50	86.2	77.3	95.1
レーザー手術	53	51	96.2	91.1	100.0

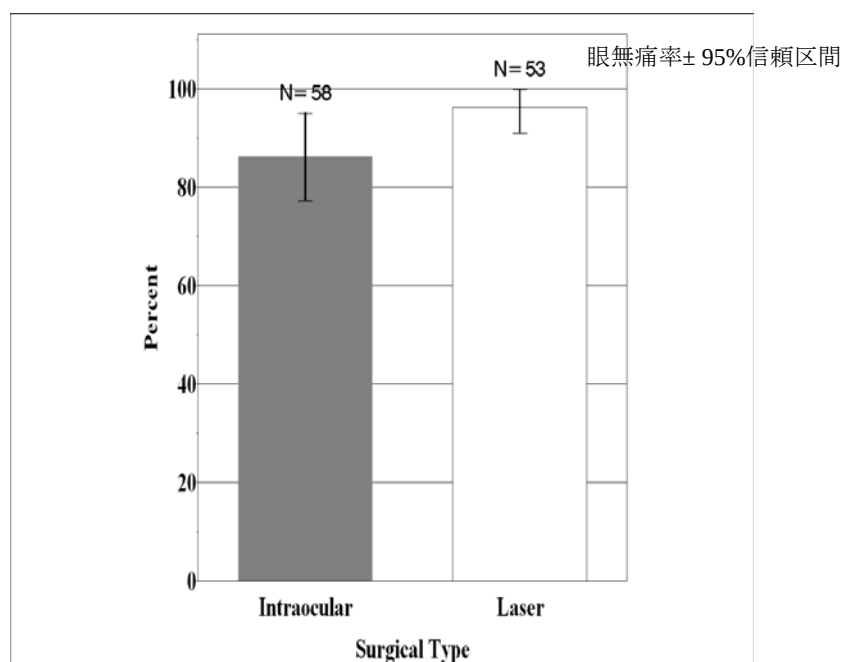


図 2.7.6.2.11-5 内眼手術及びレーザー手術における眼無痛率（ITT）

3) フレアスコア

(a) 全眼科手術におけるフレアスコア

全眼科手術におけるフレアスコアを表 2.7.6.2.11-9 及び 図 2.7.6.2.11-6 に示す。全眼科手術における平均フレアスコアは、術後 1 日目に 0.9 に上昇したが、術後 28 日目には 0.1 に低下した。

表 2.7.6.2.11-9 全眼科手術におけるフレアスコア（ITT）

	ベースライン	術後 1 日目	術後 3 日目	術後 7 日目	術後 14 日目	術後 21 日目	術後 28 日目
平均値	0.0	0.9	0.8	0.6	0.3	0.2	0.1
標準偏差	0.0	0.8	0.7	0.6	0.5	0.4	0.4
例数	111	111	111	111	111	111	111
最小値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
最大値	0.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
95%信頼区間下限	N/A	0.7	0.6	0.4	0.2	0.1	0.1
95%信頼区間上限	N/A	1.0	0.9	0.7	0.4	0.2	0.2

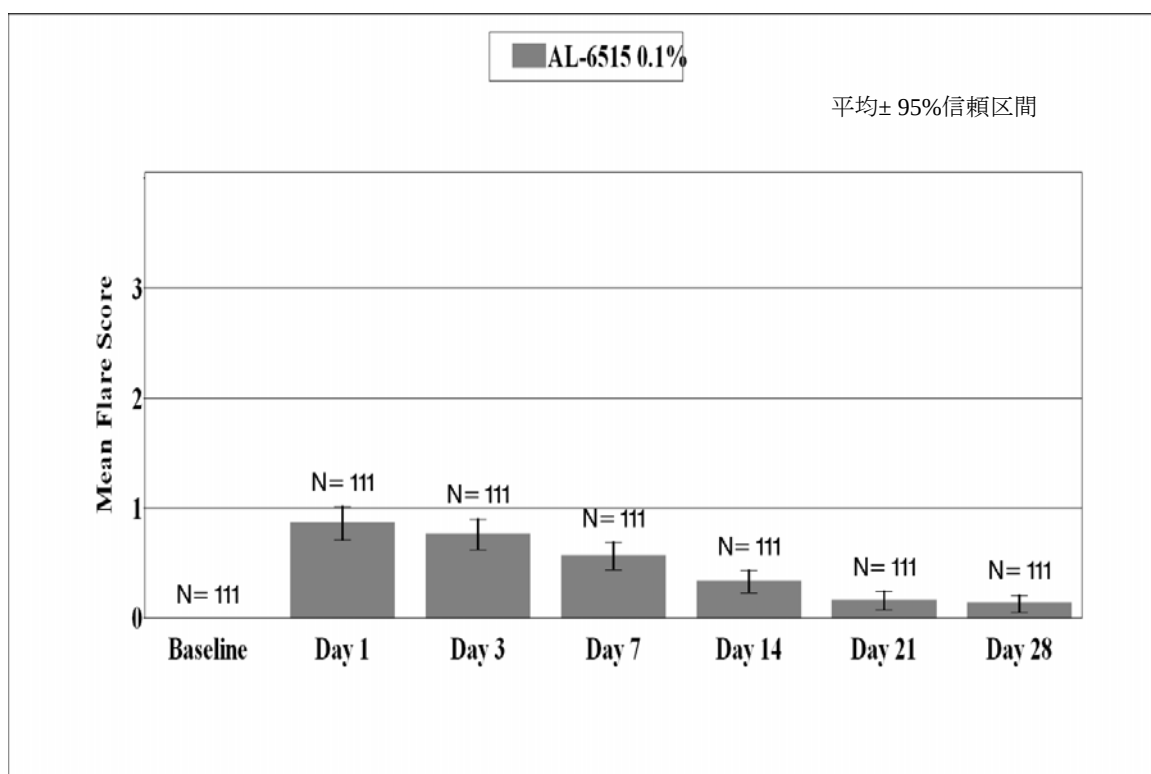


図 2.7.6.2.11-6 全眼科手術におけるフレアスコア (ITT)

(b) 内眼手術及びレーザー手術におけるフレアスコア

内眼手術及びレーザー手術におけるフレアスコアを表 2.7.6.2.11-10 及び図 2.7.6.2.11-7 に示す。内眼手術における平均フレアスコアは、術後 1 日目に 1.4 に上昇したが、術後 28 日目には 0.2 に低下した。レーザー手術における平均フレアスコアは、術後 1 日目に 0.3 に上昇したが、術後 28 日目には 0.1 に低下した。

表 2.7.6.2.11-10 内眼手術及びレーザー手術におけるフレアスコア (ITT)

		ベースライン	術後 1 日目	術後 3 日目	術後 7 日目	術後 14 日目	術後 21 日目	術後 28 日目
内眼手術	平均値	0.0	1.4	1.2	0.9	0.6	0.2	0.2
	標準偏差	0.0	0.6	0.6	0.6	0.5	0.5	0.4
	例数	58	58	58	58	58	58	58
	最小値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	最大値	0.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
	95%信頼区間下限	N/A	1.2	1.0	0.7	0.4	0.1	0.1
	95%信頼区間上限	N/A	1.5	1.4	1.0	0.7	0.3	0.3
レーザー手術	平均値	0.0	0.3	0.3	0.2	0.1	0.1	0.1
	標準偏差	0.0	0.5	0.5	0.5	0.4	0.4	0.4
	例数	53	53	53	53	53	53	53
	最小値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	最大値	0.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
	95%信頼区間下限	N/A	0.2	0.1	0.1	-0.0	-0.0	-0.0
	95%信頼区間上限	N/A	0.5	0.4	0.3	0.2	0.2	0.2

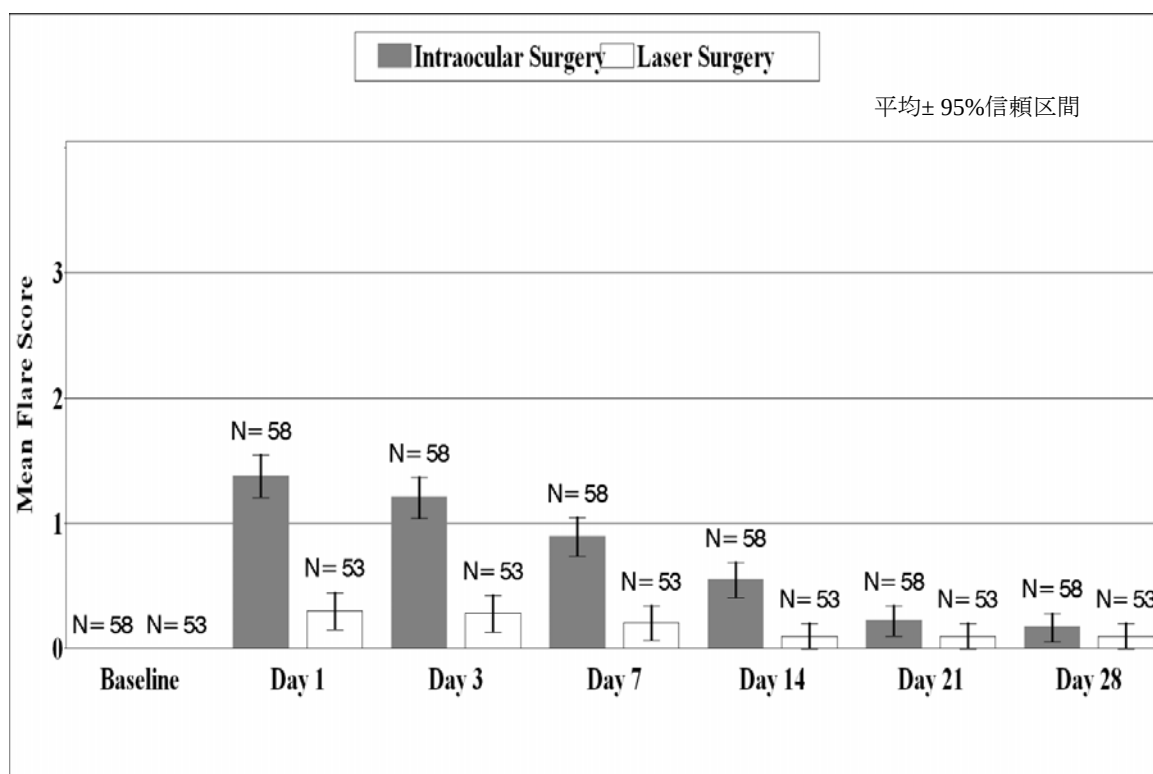


図 2.7.6.2.11-7 内眼手術及びレーザー手術におけるフレアスコア (ITT)

4) セルスコア

(a) 全眼科手術におけるセルスコア

全ての眼科手術におけるセルスコアの推移を表 2.7.6.2.11-11 及び図 2.7.6.2.11-8 に示す。全眼科手術における平均セルスコアは、術後 1 日目に 0.9 に上昇したが、術後 28 日目には 0.2 に低下した。

表 2.7.6.2.11-11 全眼科手術におけるセルスコア (ITT)

	ベースライン	術後 1 日目	術後 3 日目	術後 7 日目	術後 14 日目	術後 21 日目	術後 28 日目
平均値	0.0	0.9	0.7	0.5	0.4	0.2	0.2
標準偏差	0.0	0.7	0.7	0.6	0.6	0.5	0.5
例数	111	111	111	111	111	111	111
最小値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
最大値	0.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
95%信頼区間下限	N/A	0.8	0.6	0.4	0.2	0.1	0.1
95%信頼区間上限	N/A	1.0	0.8	0.6	0.5	0.3	0.2

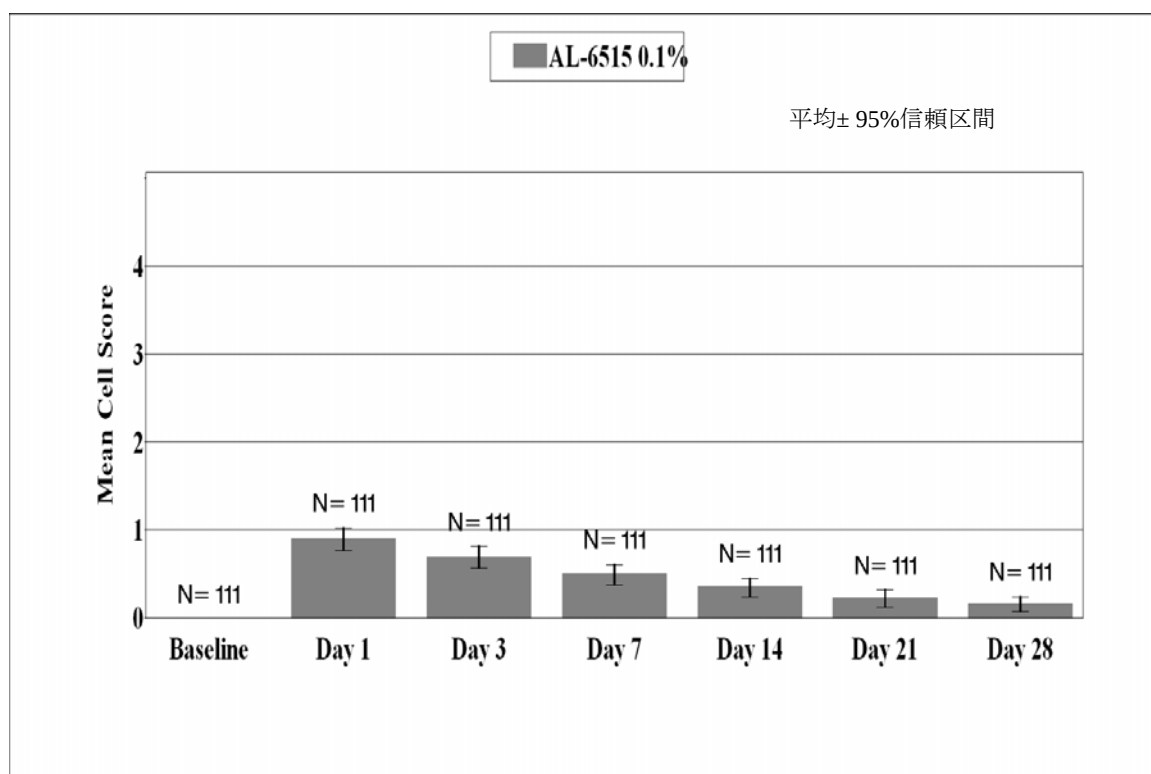


図 2.7.6.2.11-8 全眼科手術におけるセルスコア (ITT)

(b) 内眼手術及びレーザー手術におけるセルスコア

内眼手術及びレーザー手術におけるセルスコアを表 2.7.6.2.11-12 及び 図 2.7.6.2.11-9 に示す。内眼手術における平均セルスコアは、術後 1 日目に 1.3 に上昇したが、術後 28 日目には 0.2 に低下した。レーザー手術における平均セルスコアは、術後 1 日目に 0.5 に上昇したが、術後 28 日目には 0.1 に低下した。

表 2.7.6.2.11-12 内眼手術及びレーザー手術におけるセルスコア (ITT)

		ベースライン	術後 1 日目	術後 3 日目	術後 7 日目	術後 14 日目	術後 21 日目	術後 28 日目
内眼手術	平均値	0.0	1.3	1.1	0.8	0.5	0.3	0.2
	標準偏差	0.0	0.5	0.5	0.6	0.6	0.5	0.4
	例数	58	58	58	58	58	58	58
	最小値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	最大値	0.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
	95%信頼区間下限	N/A	1.1	0.9	0.6	0.4	0.2	0.1
	95%信頼区間上限	N/A	1.4	1.2	0.9	0.7	0.5	0.3
レーザー手術	平均値	0.0	0.5	0.3	0.2	0.2	0.1	0.1
	標準偏差	0.0	0.6	0.6	0.5	0.5	0.5	0.5
	例数	53	53	53	53	53	53	53
	最小値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	最大値	0.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
	95%信頼区間下限	N/A	0.3	0.1	0.0	0.0	-0.0	-0.0
	95%信頼区間上限	N/A	0.7	0.4	0.3	0.3	0.2	0.2

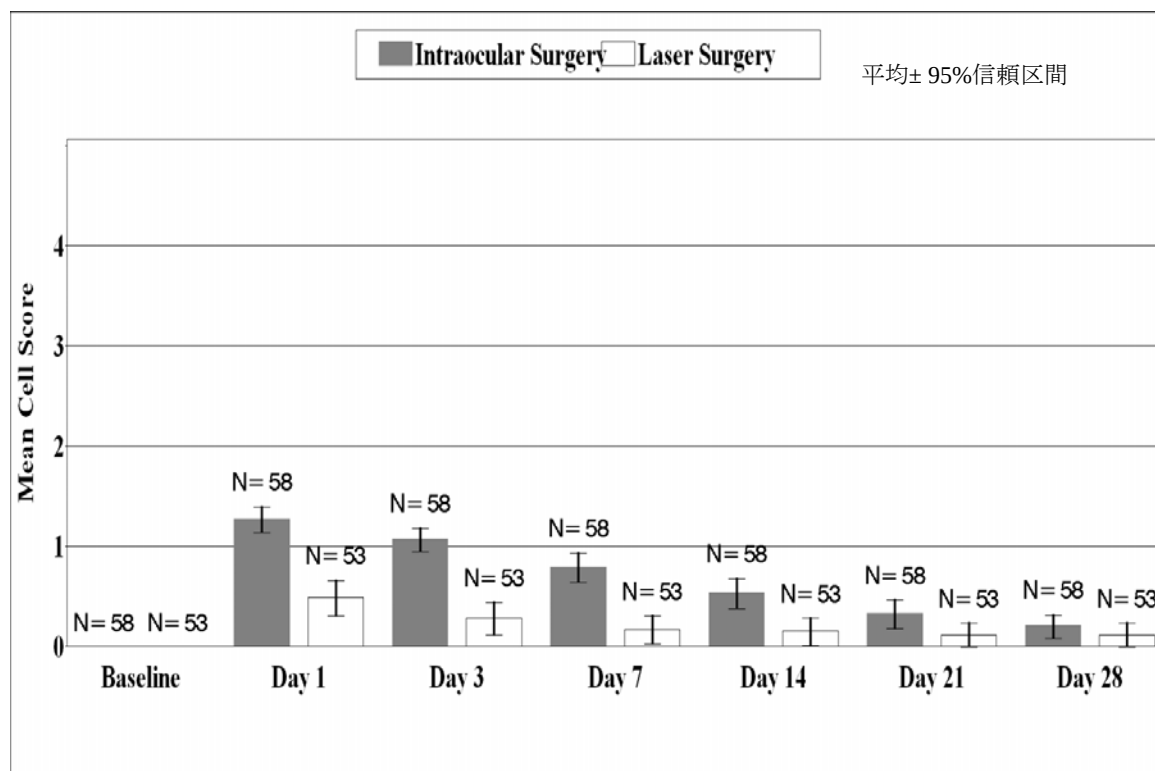


図 2.7.6.2.11-9 内眼手術及びレーザー手術におけるセルスコア (ITT)

5) 炎症スコア

(a) 全眼科手術における炎症スコア

全眼科手術における炎症スコアを表 2.7.6.2.11-13 及び 図 2.7.6.2.11-10 に示す。全眼科手術における平均炎症スコアは、術後 1 日目に 1.8 に上昇したが、術後 28 日目には 0.3 に低下した。

表 2.7.6.2.11-13 全眼科手術における炎症スコア (ITT)

	ベースライン	術後 1 日目	術後 3 日目	術後 7 日目	術後 14 日目	術後 21 日目	術後 28 日目
平均値	0.0	1.8	1.5	1.1	0.7	0.4	0.3
標準偏差	0.0	1.3	1.3	1.1	1.0	0.9	0.8
例数	111	111	111	111	111	111	111
最小値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
最大値	0.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
95%信頼区間下限	N/A	1.5	1.2	0.9	0.5	0.2	0.1
95%信頼区間上限	N/A	2.0	1.7	1.3	0.9	0.6	0.5

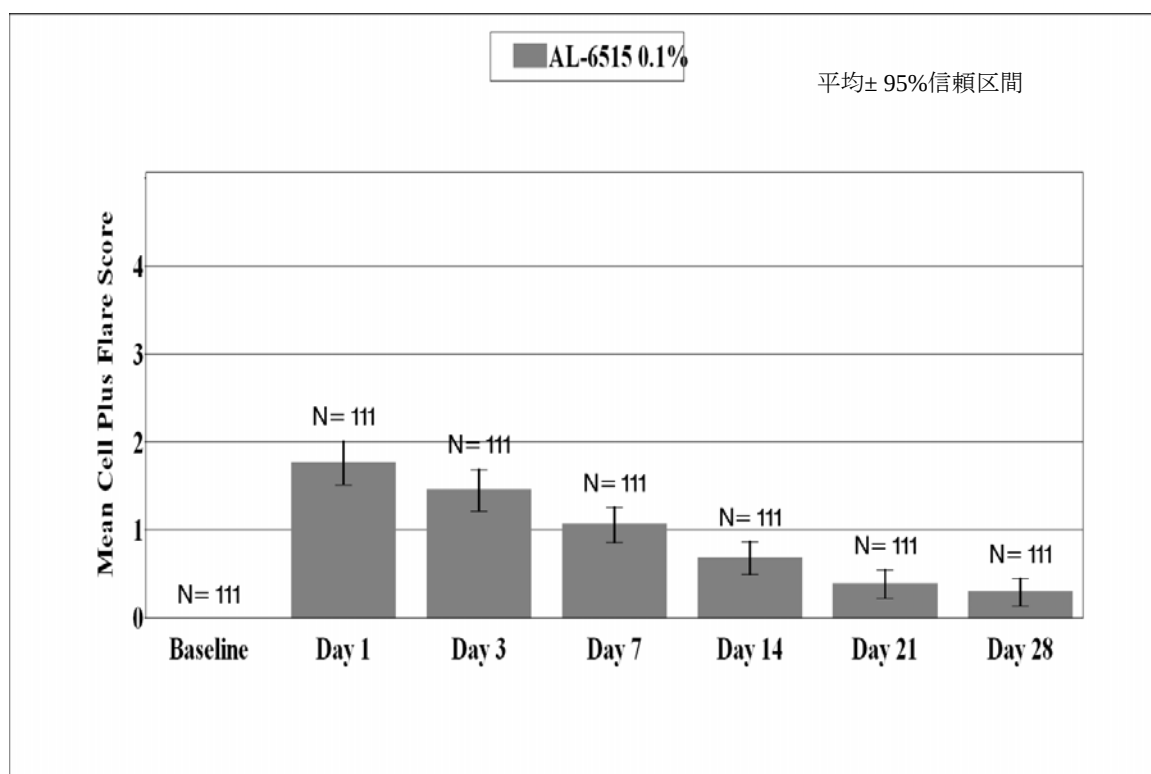


図 2.7.6.2.11-10 全眼科手術における炎症スコア (ITT)

(b) 内眼手術及びレーザー手術における炎症スコア

内眼手術及びレーザー手術における炎症スコアを表 2.7.6.2.11-14 及び図 2.7.6.2.11-11 に示す。内眼手術における平均炎症スコアは、術後 1 日目に 2.7 に上昇したが、術後 28 日目には 0.4 に低下した。レーザー手術における平均炎症スコアは、術後 1 日目に 0.8 に上昇したが、術後 28 日目には 0.2 に低下した。

表 2.7.6.2.11-14 内眼手術及びレーザー手術における炎症スコア (ITT)

		ベースライン	術後 1 日目	術後 3 日目	術後 7 日目	術後 14 日目	術後 21 日目	術後 28 日目
内眼手術	平均値	0.0	2.7	2.3	1.7	1.1	0.6	0.4
	標準偏差	0.0	0.8	0.8	0.8	0.9	0.9	0.8
	例数	58	58	58	58	58	58	58
	最小値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	最大値	0.0	4.0	4.0	4.0	3.0	3.0	3.0
	95%信頼区間下限	N/A	2.4	2.1	1.5	0.8	0.3	0.2
	95%信頼区間上限	N/A	2.9	2.5	1.9	1.3	0.8	0.6
レーザー手術	平均値	0.0	0.8	0.6	0.4	0.2	0.2	0.2
	標準偏差	0.0	1.0	1.0	0.9	0.9	0.8	0.8
	例数	53	53	53	53	53	53	53
	最小値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	最大値	0.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
	95%信頼区間下限	N/A	0.5	0.3	0.1	0.0	-0.0	-0.0
	95%信頼区間上限	N/A	1.1	0.9	0.6	0.5	0.4	0.4

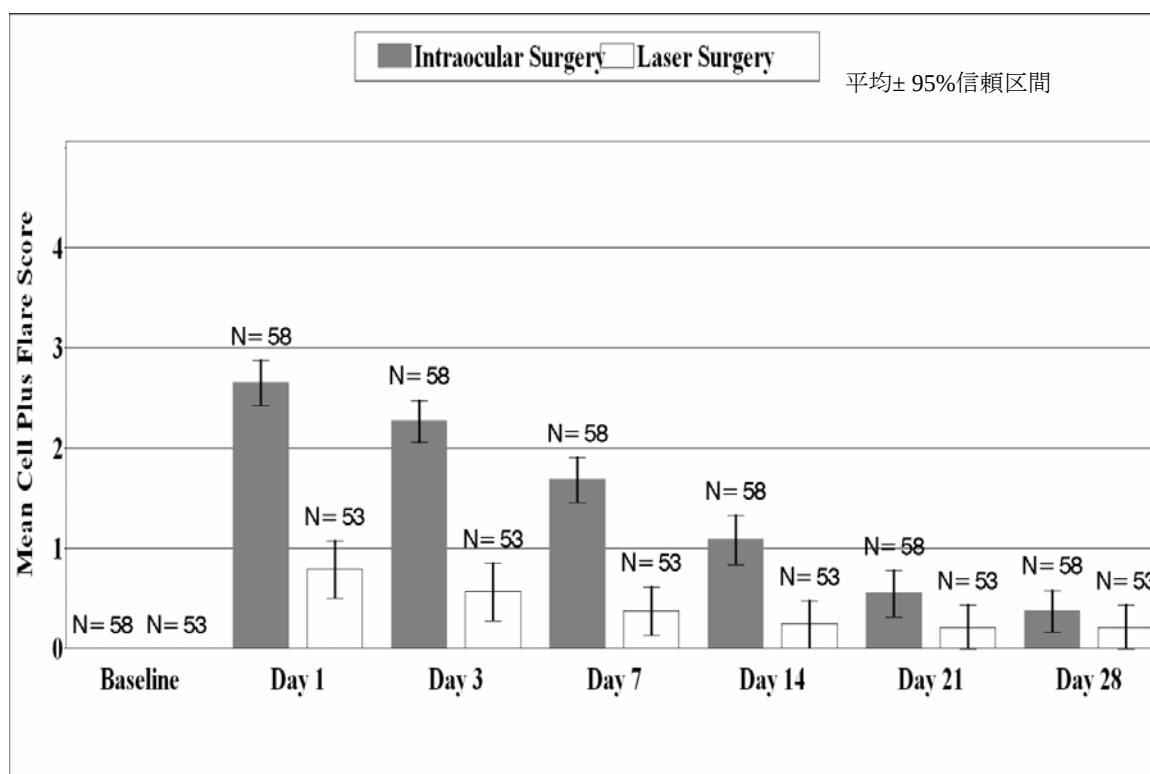


図 2.7.6.2.11-11 内眼手術及びレーザー手術における炎症スコア (ITT)

6) 眼痛スコア

(a) 全眼科手術における眼痛スコア

全眼科手術における眼痛スコアを表 2.7.6.2.11-15 に示す。全眼科手術における平均眼痛スコアは、術後 1 日目に 0.1 を示したが、術後 3 日目以降は 0.0 であった。

表 2.7.6.2.11-15 全眼科手術における眼痛スコア (ITT)

	ベースライン	術後 1 日目	術後 3 日目	術後 7 日目	術後 14 日目	術後 21 日目	術後 28 日目
平均値	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
標準偏差	0.0	0.3	0.1	0.2	0.1	0.0	0.1
例数	111	111	111	111	111	111	111
最小値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
最大値	0.0	2.0	1.0	1.0	1.0	0.0	1.0
95%信頼区間下限	N/A	0.0	-0.0	-0.0	-0.0	N/A	-0.0
95%信頼区間上限	N/A	0.1	0.0	0.1	0.0	N/A	0.0

(b) 内眼手術及びレーザー手術における眼痛スコア

内眼手術及びレーザー手術における眼痛スコアを表 2.7.6.2.11-16 に示す。内眼手術における平均眼痛スコアは、術後 1 日目に 0.1 を示したが、術後 3 日目以降は 0.0 であった。レーザー手術における平均眼痛スコアは、術後 1 日目から術後 28 日目まで 0.0 であった。

表 2.7.6.2.11-16 内眼手術及びレーザー手術における眼痛スコア (ITT)

		ベースライン	術後 1 日目	術後 3 日目	術後 7 日目	術後 14 日目	術後 21 日目	術後 28 日目
内眼手術	平均値	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	標準偏差	0.0	0.4	0.2	0.2	0.1	0.0	0.1
	例数	58	58	58	58	58	58	58
	最小値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	最大値	0.0	2.0	1.0	1.0	1.0	0.0	1.0
	95%信頼区間下限	N/A	0.0	-0.0	-0.0	-0.0	N/A	-0.0
	95%信頼区間上限	N/A	0.2	0.1	0.1	0.1	N/A	0.1
レーザー手術	平均値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	標準偏差	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0
	例数	53	53	53	53	53	53	53
	最小値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	最大値	0.0	1.0	0.0	1.0	0.0	0.0	0.0
	95%信頼区間下限	N/A	-0.0	N/A	-0.0	N/A	N/A	N/A
	95%信頼区間上限	N/A	0.1	N/A	0.1	N/A	N/A	N/A

7) 無効率

全眼科手術における無効率を表 2.7.6.2.11-17 に示す。無効例は、レーザー後嚢切開術施行患者の 1 例のみであり、無効率は 0.9% (1/111) であった。

表 2.7.6.2.11-17 全眼科手術における無効率 (ITT)

合計	無効率		95%両側信頼区間	
	例数	%	下限	上限
111	1	0.9	0.0	2.7

8) レーザーフレアセルメーターによるフレア値

(a) 全眼科手術におけるフレア値

全眼科手術におけるフレア値を表 2.7.6.2.11-18 及び図 2.7.6.2.11-12 に示す。全眼科手術における平均フレア値は、ベースラインの 12.3 photon c./msecから術後 1 日目に 29.8 photon c./msecに上昇したが、術後 28 日目には 18.2 photon c./msecに低下した。

表 2.7.6.2.11-18 全眼科手術におけるフレア値 (ITT)

(単位 : photon c./msec)

	ベースライン	術後 1 日目	術後 3 日目	術後 7 日目	術後 14 日目	術後 21 日目	術後 28 日目
平均値	12.3	29.8	26.5	21.7	20.2	19.1	18.2
標準偏差	19.1	49.5	54.2	37.8	38.5	35.1	29.2
例数	111	110	110	110	110	110	110
最小値	0.0	2.3	0.4	1.3	0.5	0.5	0.5
最大値	196.7	302.7	489.0	370.3	389.9	350.4	281.2
95%信頼区間下限	8.7	20.4	16.2	14.5	12.9	12.5	12.7
95%信頼区間上限	15.9	39.2	36.7	28.8	27.5	25.7	23.7

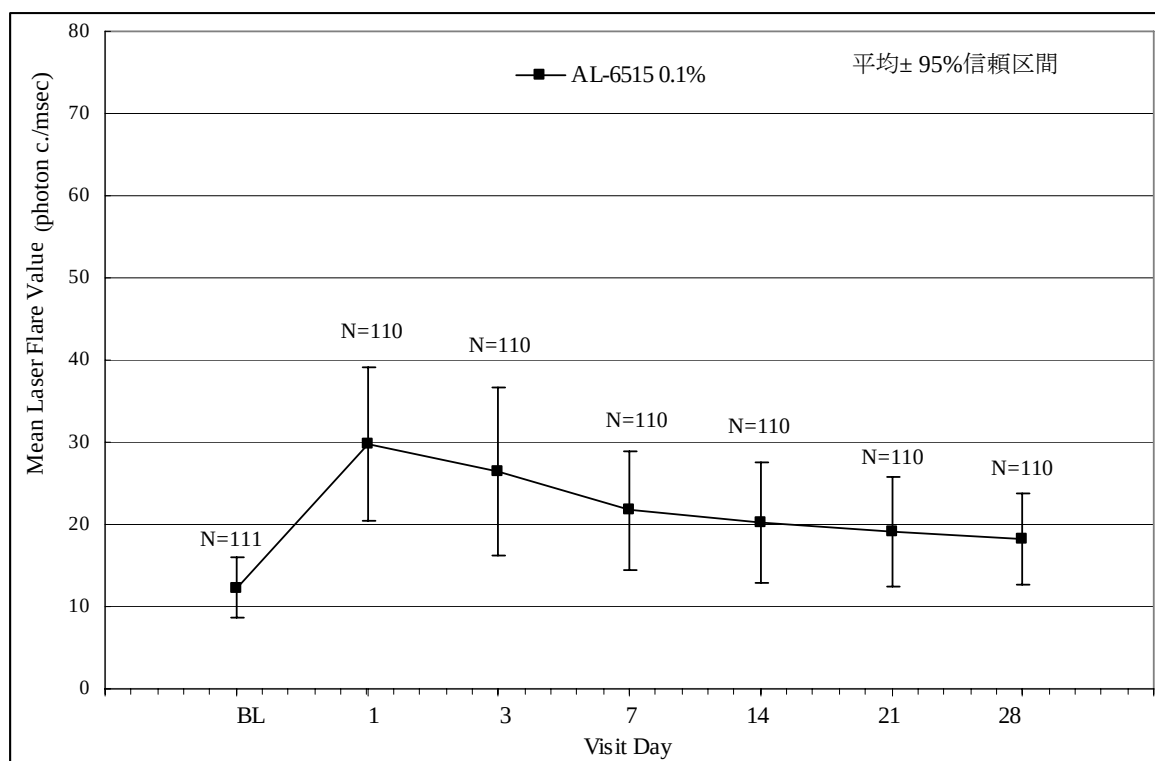


図 2.7.6.2.11-12 全眼科手術におけるフレア値 (ITT)

(b) 内眼手術及びレーザー手術におけるフレア値

内眼手術及びレーザー手術におけるフレア値を表 2.7.6.2.11-19 及び図 2.7.6.2.11-13 に示す。内眼手術における平均フレア値は、ベースラインの 13.5 photon c./msecから術後 1 日目に 39.8 photon c./msecに上昇したが、術後 28 日目には 21.2 photon c./msecに低下した。レーザー手術における平均フレア値は、ベースラインの 11.0 photon c./msecから術後 1 日目に 19.0 photon c./msecに上昇したが、術後 28 日目には 15.0 photon c./msecに低下した。

表 2.7.6.2.11-19 内眼手術及びレーザー手術におけるフレア値 (ITT)

(単位 : photon c./msec)

		ベースライン	術後 1日目	術後 3日目	術後 7日目	術後 14日目	術後 21日目	術後 28日目
内眼手術	平均値	13.5	39.8	35.9	27.8	24.9	22.9	21.2
	標準偏差	25.5	64.0	71.6	49.3	50.1	45.0	36.1
	例数	58	57	57	57	57	57	57
	最小値	0.0	2.6	4.1	2.8	2.4	4.2	4.2
	最大値	196.7	302.7	489.0	370.3	389.9	350.4	281.2
	95%信頼区間下限	6.8	22.8	16.9	14.8	11.6	10.9	11.6
	95%信頼区間上限	20.2	56.8	54.9	40.9	38.2	34.8	30.8
レーザー手術	平均値	11.0	19.0	16.4	15.0	15.1	15.0	15.0
	標準偏差	7.7	22.5	21.1	17.2	19.0	19.0	19.0
	例数	53	53	53	53	53	53	53
	最小値	2.8	2.3	0.4	1.3	0.5	0.5	0.5
	最大値	43.5	116.8	116.8	116.8	116.8	116.8	116.8
	95%信頼区間下限	8.9	12.8	10.6	10.3	9.9	9.8	9.8
	95%信頼区間上限	13.2	25.2	22.2	19.8	20.4	20.3	20.2

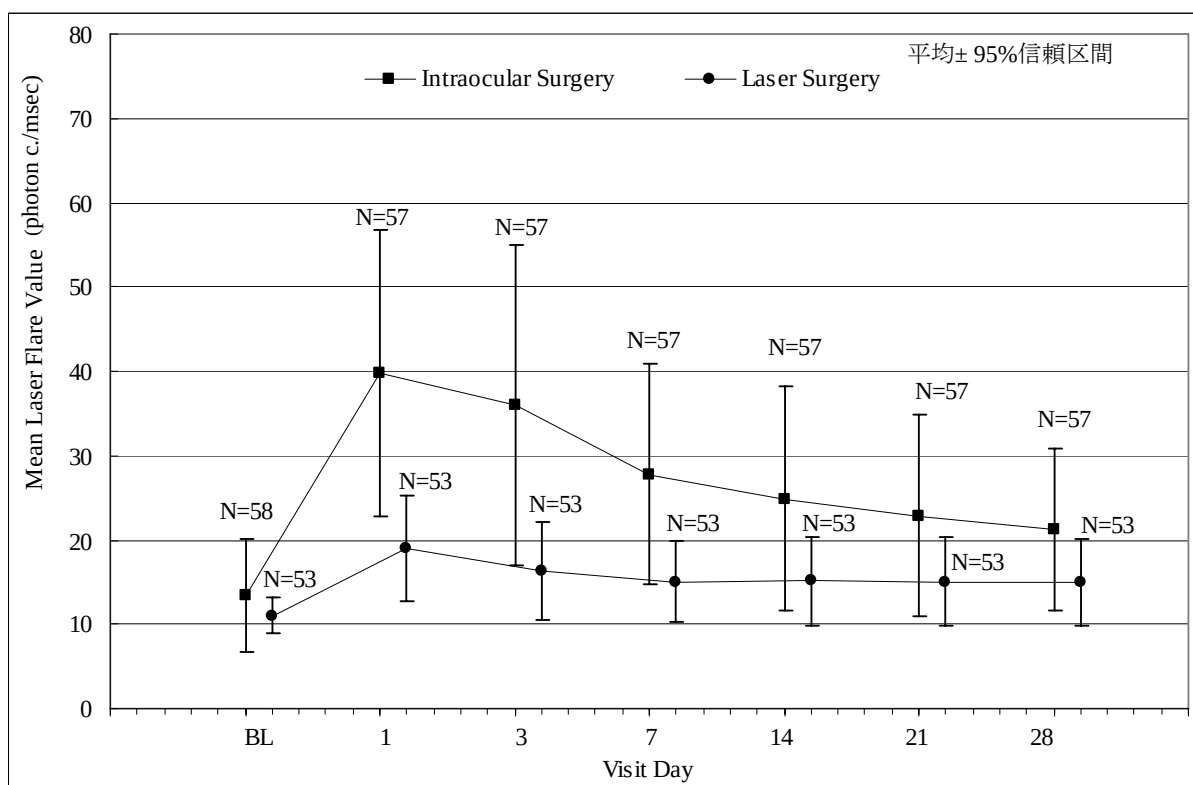


図 2.7.6.2.11-13 内眼手術及びレーザー手術におけるフレア値 (ITT)

(4) 安全性

1) 有害事象

全ての有害事象を表 2.7.6.2.11-21 に示す。Safetyデータセットの症例数は、112 例であった。有害事象は 22 例（19.6%）23 件が報告された。主な有害事象は、眼局所の点状角膜炎 3 例（2.7%）及びアレルギー性結膜炎 2 例（1.8%）、眼局所以外の頭痛 2 例（1.8%）及び便秘 2 例（1.8%）であった。

2) 因果関係を否定できない有害事象（副作用）

因果関係を否定できない有害事象を表 2.7.6.2.11-21 に示す。因果関係を否定できない有害事象（副作用）として、アレルギー性結膜炎が 1 例（0.9%）に認められた。副作用のアレルギー性結膜炎は軽度であり、治療により消失した。

3) 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡例及び重篤な有害事象はなかった。

4) その他の重要な有害事象（有害事象による中止例）

有害事象による中止例を表 2.7.6.2.11-20 に示す。

表 2.7.6.2.11-20 有害事象による中止例

症例番号	投与群	有害事象名 (MedDRA Term)	転帰	治験薬との 因果関係	重篤性
0109	ネパフェナク 0.1%	虹彩炎	治療により消失	関連なし	重篤でない

5) 安全性に関する観察項目

矯正視力、眼圧、細隙灯顕微鏡検査（球結膜充血、結膜浮腫、角膜浮腫）、眼底検査（網膜、黄斑、脈絡膜、視神経）、血圧、脈拍数、及び臨床検査において、治験薬との因果関係を否定できない臨床的重要な変化は認められなかった。

(5) 結論

1) 有効性

- ・ 内眼手術（硝子体手術、線維柱帯切除術）及びレーザー手術（レーザー虹彩切開術、レーザー線維柱帯形成術、レーザー後嚢切開術）患者全てを含む集団における治癒率は 85.6%（95/111）であった。眼科手術を内眼手術及びレーザー手術に分類して手術種類別に求めた治癒率は、それぞれ 79.3%（46/58）及び 92.5%（49/53）であった。
- ・ 内眼手術及びレーザー手術患者全てを含む集団における眼無痛率は 91.0%（101/111）であった。眼科手術を内眼手術及びレーザー手術に分類して手術種類別に求めた眼無痛率は、それぞれ 86.2%（50/58）及び 96.2%（51/53）であった。
- ・ 内眼手術、レーザー手術におけるフレアスコア、セルスコア、炎症スコアについて評価したところ、いずれのスコアも術後 1 日目に最も高い値を示し、その後低下していった。レーザーフレアメーターによるフレア値の推移も同様であった。レーザー後嚢切開術を受けた患者において、無効と判定されて中止に至った症例が 1 例認められ、無効率は 0.9%（1/111）であった。
- ・ 内眼手術における線維柱帯切除術及びレーザー手術におけるレーザー線維柱帯形成術の症例数は 1 から 2 例と非常に少なく、評価を行うのに十分な症例数を確保できなかった。しかしながら、本試験の結果、内眼手術の硝子体手術、レーザー手術のレーザー虹彩切開術、レーザー後嚢切開術において高い治癒率と眼無痛率が得られたことから、ネパフェナク点眼液 0.1%は眼科手術後の炎症及び眼痛に対して有効な薬剤であることが示唆された。

2) 安全性

- ・ 有害事象は 22 例（19.6%）23 件が報告された。このうち、因果関係を否定できない有害事象（副作用）として、アレルギー性結膜炎が 1 例（0.9%）に認められた。副作用のアレルギー性結膜炎は軽度であり、治療により消失した。本試験において中止に至った重要な有害事象として虹彩炎が 1 例（0.9%）に認められたが、試験薬との因果関係はないと判断された。死亡例、その他の重篤な有害事象はなかった。
- ・ その他、安全性に関する観察項目である矯正視力、眼圧、細隙灯顕微鏡検査、眼底検査、臨床検査、血圧、脈拍数についても、試験薬と関連のある臨床上重要な変化は認められなかった。
- ・ ネパフェナク点眼液 0.1%は、内眼手術又はレーザー手術施行患者に対して、安全性上問題のないことが確認された。

2.7.6.2.12 その他の臨床試験・・・・・・・・・・・・・・・・・・5.3.5.4.1 (C-17*)

第Ⅱ相試験

白内障手術後の嚢胞様黄斑浮腫を有する患者（外国人）を対象としたネパフェナク点眼液 0.1%のプラセボ点眼液との有効性及び安全性比較試験（治験 No.C-17* ）

ネパフェナク点眼液 0.1%の白内障手術後の嚢胞様黄斑浮腫に対する有効性及び安全性について、プラセボ点眼液を対照に検討した。試験の概略及び試験スケジュールを表 2.7.6.2.12-1及び表 2.7.6.2.12-2に示す。

表 2.7.6.2.12-1 C-17* 試験の概略

項 目	内 容
治験の目的	嚢胞様黄斑浮腫に対するネパフェナク点眼液 0.1%の有効性について検討する。
治験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重遮蔽、並行群間比較
対 象	白内障手術後の嚢胞様黄斑浮腫を有する患者
選択基準	(1)治験内容を理解し、治験参加の同意が本人の意思により文書にて得られた患者 (2)年齢 18 歳以上の患者 (3)所定の観察日に来院が可能で、指示を遵守する患者 (4)矯正視力(modified ETDRS)が、術後早期の矯正視力(modified ETDRS 又は Snellen)より 2 ライン以上低下している患者 (5)眼底検査及びフルオレセイン眼底造影において、嚢胞様黄斑浮腫と診断された患者
除外基準	(1)視野に異常がみられる視神経症、嚢胞様黄斑浮腫以外の網膜症、黄斑症又は軽度の非増殖糖尿病網膜症より重い患者（軽度の非増殖糖尿病網膜症：孤立した微細動脈瘤、出血、綿花状白斑、網膜内細小血管異常を認めるが、微小血管無灌流域を認めない。） (2)慢性の眼内炎、ヘルペス性角膜炎、角膜又は硝子体混濁の既往を有する患者 (3)眼圧が 24 mmHg を超える又は緑内障の点眼治療が必要な患者 (4)非対象眼の矯正視力が 20/ 100 未満の患者 (5)妊婦、授乳婦、妊娠予定の女性又は適切な避妊方法を用いていない女性 (6)治験薬交付の 30 日以内に他の治験に参加した患者 (7)治験中 8 週間にアスピリン、エピネフリンの局所投与、シクロオキシゲナーゼ阻害剤の全身又は局所投与又は副腎皮質ステロイドの経口投与を行う患者 (8)全身又は局所投与での防腐剤、シクロオキシゲナーゼ阻害剤又は非ステロイド性抗炎症剤に対する既知のアレルギー、過敏症を有する患者又はその疑いがある患者
使用薬剤	被験薬：ネパフェナク点眼液 0.1%：ロット番号 LN-22* 対照薬：プラセボ点眼液：ロット番号 LN-24*
投与群及び目標症例数	目標症例数：48 例 ・ネパフェナク 0.1%群：24 例 ・プラセボ群：24 例
用法・用量	1 回 1～2 滴、1 日 4 回、対象眼に点眼した。
点眼期間	8 週間
観察時期	来院日をスクリーニング（術後 30 日以内）、点眼開始日（0 日目）、点眼開始後 7、14、21、28、35、42、49 及び 56 日目とし、検査・観察及び有害事象の評価を行った。

表 2.7.6.2.12-1 C-17* 試験の概略（続き）

項 目	内 容
検査・観察項目	矯正視力（modified ETDRS）、眼圧、眼底検査、細隙灯顕微鏡検査、潜在視機能、コントラスト感度、フルオレセイン眼底造影、有害事象
評価項目	有効性： 主要評価項目：20/40 又は術後早期の視力までに回復を要した時間 安全性： 有害事象、視力、眼圧、眼底検査（網膜/ 黄斑/ 脈絡膜、視神経、乳頭蒼白、C/D 比、前部及び後部硝子体反応、黄斑浮腫）、細隙灯顕微鏡検査（球結膜、角膜、セル、フレア）
データセット	Safety： 治験薬を投与された症例又は投与された可能性がある症例 ITT： 治験薬が投与され、術後に少なくとも 1 回の有効性評価に関する検査が実施された症例 PP： 治験薬が投与され、術後に少なくとも 1 回の有効性評価に関する検査が実施され、治験実施計画書の規定に遵守しかつ選択基準、除外基準を満たした症例
解析方法	視力が回復した患者の割合についての群間比較は、 χ^2 検定を計画した。視力が規定した来院日とそれ以降全ての来院日で 20/40 又は上回った場合を回復とした。20/40 又は術後早期の視力までに回復した時間についての群間比較も解析を計画した。登録が遅く（2 例のみ登録）本治験を早期に中止したため、計画した有効性の解析は実施しなかった。
実施施設	米国、1 施設
治験実施期間	19 年 月 日～19 年 月 日
公表論文	なし

表 2.7.6.2.12-2 試験スケジュール

項 目	スクリーニング (術後 30 日以内)	点眼開始日 0 日目	7 日目 (5～9 日)	14 日目 (12～16 日)	21 日目 (19～23 日)	28 日目 (26～30 日)	35 日目 (33～37 日)	42 日目 (40～44 日)	49 日目 (47～51 日)	56 日目 (54～58 日)
同意の取得	○									
既往歴/ 薬歴	○									
嚢胞様黄斑浮腫の 診断		○								
矯正視力 (modified ETDRS)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
潜在視機能		○	○	○	○	○	○	○	○	○
コントラスト感度		○								○
細隙灯顕微鏡検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
眼圧	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
眼底検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
フルオレセイン 眼底造影		○								○
治験薬処方		○				○				
治験薬回収										○
妊娠検査 (該当する場合)	○									○
終了時調査表										○

(1) 症例の内訳

2 例のみ（ネパフェナク 0.1%群：1 例、プラセボ群：1 例）が登録された。この 2 例を Safety データセットに組み入れた。登録が遅く治験を早期に中止したため、ITT 及び PP データセットは定めなかった。

(2) 患者背景

登録が未完了（2 例のみ登録）で中止された。治験が早期に中止されたため、解析は実施されなかった。

(3) 有効性

登録が未完了（2 例のみの登録）で中止された。治験が早期に中止されたため、有効性の解析は実施されなかった。

(4) 安全性

有害事象は認められなかった。視力、眼圧、眼底検査、細隙灯顕微鏡検査に関して、安全性の問題は認められなかった。しかし、安全性評価症例が 2 例と限られているため、結論づけることはできない。

(5) 結論

データが限られているため、有効性及び安全性を結論づけることはできない。

2.7.6.2.13 その他の臨床試験・・・・・・・・・・・・・・・・・・5.3.5.4.2 (C-21*)

第Ⅱ相試験

エキシマレーザー屈折矯正手術施行予定患者（外国人）を対象としたネパフェナク点眼液 0.03% 及び 0.1%のジクロフェナクナトリウム点眼液 0.1%との有効性及び安全性比較試験（治験 No.C-21* ）

ネパフェナク点眼液 0.03%及び 0.1%のエキシマレーザー屈折矯正手術後の眼痛及び羞明に対する有効性及び安全性について、ジクロフェナクナトリウム点眼液 0.1%を対照に検討した。試験の概略及び試験スケジュールを表 2.7.6.2.13-1及び表 2.7.6.2.13-2に示す。

表 2.7.6.2.13-1 C-21* 試験の概略

項 目	内 容
治験の目的	ネパフェナク点眼液 0.03%及び 0.1%のエキシマレーザー屈折矯正手術後の眼痛及び羞明に対する有効性及び安全性をジクロフェナクナトリウム点眼液 0.1%と比較検討する。
治験デザイン	多施設共同、無作為化、実薬対照、二重遮蔽、並行群間比較
対 象	エキシマレーザー屈折矯正手術施行予定患者
選択基準	(1)年齢 18 歳以上のエキシマレーザー屈折矯正手術施行予定患者。人種は問わない (2)妊娠していない（スクリーニングにおいて妊娠検査が陰性）、授乳婦ではない、適切な避妊法を使用している、不妊手術を実施している又は閉経後の女性、妊娠可能な女性はスクリーニング調査において妊娠検査を実施。性別は問わない (3)顕性屈折検査において乱視が、-7.0D（球面）及び 3.0D を超えない近視の患者 (4)治験内容を理解し、治験参加の同意が本人の意思又は適格な代諾者により文書にて得られた患者 (5)検眼鏡（直像及び倒像）による眼底所見（視神経乳頭、脈管、黄斑）が正常（C/D 比 0.8 未満）な患者
除外基準	(1)非対象眼に視機能障害を有する（弱視又は矯正視力 20/ 80 未満）患者 (2)妊婦、授乳婦、妊娠を予定している又は適切な避妊方法を用いない妊娠可能な女性 (3)創傷治癒に影響を与える全身性又は眼局所性の疾患（AIDS、重篤な糖尿病、膠原病、ドライアイ、ケロイド形成）を有する患者 (4)6 ヶ月以内に、眼外傷、ぶどう膜炎、感染症又は炎症の既往を有する患者 (5)前眼部及びその関連部位に活動性の炎症又は感染症を有する患者 (6)対象眼に重度又は進行性の網膜疾患（増殖糖尿病網膜症、網膜変性、網膜剥離又は裂孔）を有する患者 (7)眼局所投与での保存剤、アスピリン、非ステロイド性抗炎症剤又は麻酔剤に対する既知のアレルギー又は過敏症を有する患者又はその疑いがある患者 (8)術前の 2 週間以内に治験実施計画書に規定される以外の鎮痛剤の局所又は全身投与又は潤滑剤及び調節麻痺剤を含む点眼を行った患者 (9)術前の 30 日以内及び治験中に局所性又は全身性のステロイド剤を使用した患者 (10)対象眼にエキシマレーザー（PRK 又は PTK）の手術歴を有する患者 (11)手術日又は 3 日以内に両眼にエキシマレーザーを施行する患者 (12)非対象眼が本治験に組み入れられた患者 (13)手術日の 30 日以内に他の治験に参加した患者

表 2.7.6.2.13-1 C-21* 試験の概略（続き）

項 目	内 容
除外基準 （続き）	(14)治験中にコンタクトレンズを装用する患者 (15)アスピリン又はその他のプロスタグランジン合成阻害剤の使用により喘息、蕁麻疹又はアレルギー性鼻炎の悪化が疑われる患者
使用薬剤	被験薬：ネパフェナク点眼液 0.03%：ロット番号 LN-27* 被験薬：ネパフェナク点眼液 0.1%：ロット番号 LN-28* 対照薬：ジクロフェナクナトリウム点眼液 0.1%：ロット番号 LN-43*
投与群及び 目標症例数	目標症例数：60 例 ・ネパフェナク 0.03%群：20 例 ・ネパフェナク 0.1%群：20 例 ・ジクロフェナク 0.1%群：20 例
用法・用量	手術日： 手術 1 時間前 2 滴、手術後 1 時間以内 2 滴、手術 4 時間後 1 滴、手術 8 時間後 1 滴、対象眼に点眼した。 術後 1 日目： 1 回 1 滴、1 日 4 回、対象眼に点眼した。
点眼期間	2 日間
観察時期	来院日を術前（スクリーニング）、手術日（0 日目）、術後 1、3 及び 7 日目とし、検査・観察及び有害事象の評価を行った。
検査・観察項目	矯正視力、眼底検査、細隙灯顕微鏡検査、屈折検査、角膜上皮、眼痛、羞明、有害事象
評価項目	有効性： 主要評価項目： ・眼痛 VAS（visual analog scale）スコア ・経口鎮痛剤を使用した患者の割合 副次的評価項目： ・羞明スコア 安全性： 有害事象、視力、眼底検査（網膜/ 黄斑/ 脈絡膜、視神経、乳頭蒼白、C/D 比）、細隙灯顕微鏡検査（角膜浮腫、セル、フレア）
データセット	Safety： 治験薬が投与された症例 ITT： 治験薬が投与され、術後に少なくとも 1 回の検査が実施された症例 PP： 治験薬が投与され、治験実施計画書の規定に遵守した症例
解析方法	性別、人種、虹彩、年齢の群間比較には、Fisher の正確な検定又は χ^2 検定を用いた。 年齢平均の群間比較には、分散分析を用いた。 眼痛 VAS スコアの群間比較には、反復測定分散分析を用いた。経口鎮痛剤を使用した患者の割合の群間比較には、Fisher の正確な検定を用いた。 羞明スコアの群間比較には、反復測定分散分析を用いた。
目標症例数の 設定根拠	標準偏差 2.25 と仮定した場合、各群 20 例であれば、群間差の 95%信頼区間の幅が ± 1.0 スコア以内になる。
実施施設	フランス、2 施設
治験実施期間	19■■ 年 ■■ 月 ■■ 日～19■■ 年 ■■ 月 ■■ 日
公表論文	Colin J, Raquette B. Comparison of the analgesic efficacy and safety of nepafenac ophthalmic suspension compared with diclofenac ophthalmic solution for ocular pain and photophobia after excimer laser surgery: A phase II, randomized, double-masked trial. Clinical therapeutics. 2006;28(4):527-36.

表 2.7.6.2.13-2 試験スケジュール

項 目	術前	手術日 0 日目	術後			
	スクリーニング (-30~-1 日)		1 日目	2 日目 ^{a)}	3 日目	7 日目 (6~8 日)
既往歴、手術歴	○					
同意の取得	○					
妊娠検査 (必要に応じて実施)	○					○
屈折検査	○					
矯正視力	○					○
細隙灯顕微鏡検査 ^{b)}	○		○		○	○
眼底検査 ^{b)}	○					○
角膜上皮					○	○
眼痛、羞明 (患者記録)		○ ^{c)}	○ ^{d)}	○ ^{d)}		
レーザー手術		○				
患者記録交付		○				
治験薬投与		○ ^{e)}	○ ^{f)}			
治験薬処方		○	○ ^{g)}			
有害事象		○	○		○	○
患者記録から症例報告書への 転記			○		○	
治験薬回収					○	
患者記録回収					○	
終了時調査表						○

a) : 2 日目、患者記録に本人が記入するが、来院なし

b) : 同一の治験担当医師が、眼科検査を実施

c) : 手術日、手術 1 時間前、手術 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 時間後に眼痛、手術 1 時間前、手術 4、8 時間後に羞明を本人が評価 (治験薬点眼前)

d) : 1 日目及び 2 日目、朝、昼、夕方、就寝時に、眼痛、羞明を評価 (1 日目は、治験薬点眼前)

e) : 手術 1 時間前 2 滴、手術 1 時間後 2 滴、手術 4 時間後 1 滴、手術 8 時間後 1 滴、術眼に点眼

f) : 1 日目、1 回 1 滴、1 日 4 回点眼、その後の点眼中止

g) : 必要に応じて実施

(1) 症例の内訳

症例の内訳を図 2.7.6.2.13-1に示す。60 例が本治験に無作為に組み入れられた。除外症例はなく、Safety、ITT及びPPデータセットの症例数は 60 例となった。中止例はなかったが、PPデータセット 60 例のうちの 2 例は、それぞれ 1 回の来院検査がPPデータセットから除外となった。

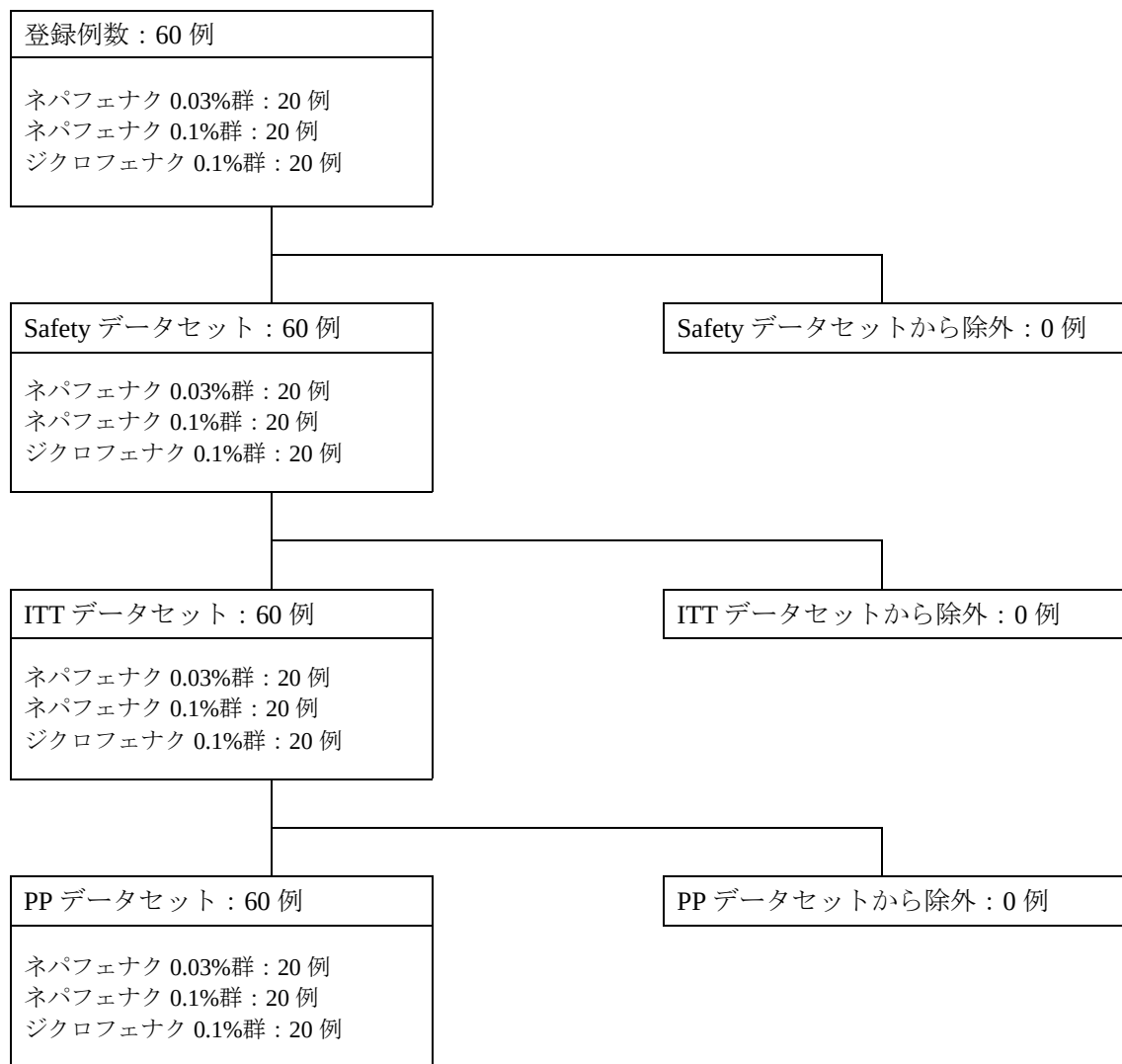


図 2.7.6.2.13-1 症例の内訳

(2) 患者背景

ITTデータセットの患者背景を 表 2.7.6.2.13-3に示す。群間に大きな偏りのある背景因子はなかった。

表 2.7.6.2.13-3 患者背景 (ITT)

背景因子	ネパフェナク 0.03%	ネパフェナク 0.1%	ジクロフェナク 0.1%	p 値
症例数	20 例	20 例	20 例	—
年齢 (歳) : 平均値	33.40	32.00	30.40	p=0.5092 ^{a)}
標準偏差	6.98	9.21	8.02	
最小値	20	20	19	
最大値	46	50	51	
	例数 (%)	例数 (%)	例数 (%)	
性別 : 男性	7 (35.0)	11 (55.0)	8 (40.0)	p=0.5151 ^{b)}
女性	13 (65.0)	9 (45.0)	12 (60.0)	
人種 : 白人	20 (100.0)	20 (100.0)	18 (90.0)	p=0.3220 ^{b)}
その他	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.0)	
虹彩の色 : ブラウン	8 (40.0)	5 (25.0)	6 (30.0)	p=0.2114 ^{b)}
ヘーゼル	4 (20.0)	0 (0.0)	5 (25.0)	
グリーン	4 (20.0)	6 (30.0)	4 (20.0)	
ブルー	4 (20.0)	7 (35.0)	5 (25.0)	
グレー	0 (0.0)	2 (10.0)	0 (0.0)	

a) : 分散分析

b) ; Fisher の正確な検定

(3) 有効性

眼痛は、10 段階（0=なし～9=重度）の VAS (visual analog scale)で患者自身が判定し、患者記録に記入した。羞明は、4 段階（0=なし～3=強度）で患者自身が判定し、患者記録に記入した。眼痛の評価は、手術 1 時間前（治験薬点眼前）、術直後、手術 10 時間後まで 1 時間おきに患者記録に記載することとし、術後 1 日目及び 2 日目には、朝、昼、夕方、就寝時の治験薬点眼前に判定した。羞明の評価は、手術 1 時間前、手術 4、8 時間後、術後 1 日目の朝、昼、夕方、就寝時の治験薬点眼前に判定した。

1) 手術日における眼痛 VAS スコア

手術日における眼痛VASスコアを表 2.7.6.2.13-4に示す。術前の眼痛VASスコアの平均値（ネパフェナク 0.03%群=0.9、ネパフェナク 0.1%群=1.0、ジクロフェナク 0.1%群=1.0）が比較的低く、手術 3～4 時間後に、次第に上昇した。

手術 3 時間後における眼痛 VAS スコアの平均値は、ネパフェナク 0.1%群の 3.0 に比べてネパフェナク 0.03%群で 4.0 と高く、有意な差が認められた ($p=0.0379$)。手術 4 時間後では、ジクロフェナク 0.1%群の 3.2 に比べてネパフェナク 0.03%群で 4.3 と高く、有意な傾向が認められた ($p=0.0510$)。手術 5 時間後では、各群が低下した。手術 0、1、2、5、6、7、8、9 及び 10 時間後では、有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.2.13-4 手術日における眼痛 VAS スコア (ITT)

			ネパフェナク 0.03%	ネパフェナク 0.1%	ジクロフェナク 0.1%
手術日	術前	平均値	0.9	1.0	1.0
		標準偏差	0.3	0.2	0.2
		例数	20	20	20
	0 時間後	平均値	1.1	1.1	1.1
		標準偏差	0.5	0.2	0.2
		例数	20	20	20
	1 時間後	平均値	2.9	2.2	2.4
		標準偏差	2.5	1.1	1.1
		例数	20	20	20
	2 時間後	平均値	3.6	3.0	3.1
		標準偏差	2.6	1.4	1.6
		例数	19	20	20
	3 時間後	平均値	4.0 ^{b)}	3.0	3.4
		標準偏差	2.6	1.4	1.8
		例数	19	20	20
	4 時間後 ^{a)}	平均値	4.3 ^{c)}	3.6	3.2
		標準偏差	2.1	1.5	1.4
		例数	20	20	20
	5 時間後	平均値	3.9	3.1	3.1
		標準偏差	2.2	1.6	1.4
		例数	18	19	20
	6 時間後	平均値	3.6	2.9	3.0
		標準偏差	1.9	1.6	1.5
		例数	17	19	20
	7 時間後	平均値	3.8	2.9	2.9
		標準偏差	1.9	1.6	1.0
		例数	18	19	20
	8 時間後 ^{a)}	平均値	3.4	3.4	3.1
		標準偏差	1.9	2.1	1.3
		例数	19	19	20
	9 時間後 ^{d)}	平均値	2.1	2.8	2.8
		標準偏差	1.6	1.8	1.9
		例数	8	10	9
	10 時間後 ^{d)}	平均値	2.5	2.7	3.0
		標準偏差	1.9	1.6	2.1
		例数	8	9	9

a) : 治験薬点眼前に患者が評価

b) : 反復測定分散分析による時点ごとの対応のない t 検定 $p=0.0379$ (ネパフェナク 0.03%群とネパフェナク 0.1%群の比較)c) : 反復測定分散分析による時点ごとの対応のない t 検定 $p=0.0510$ (ネパフェナク 0.03%群とジクロフェナク 0.1%群の比較)

d) : 手術 9、10 時間後は睡眠のため数症例の評価なし

2) 術後 1 日目及び 2 日目における眼痛 VAS スコア

術後 1 日目及び 2 日目における眼痛 VAS スコアを表 2.7.6.2.13-5 に示す。術後 1 日目における眼痛 VAS スコアの平均値では、有意な差は認められなかった。術後 1 日目及び術後 2 日目におけ

る群間差は、術後 2 日目が術後 1 日目より大きく、投与群と来院日の交互作用に有意な差が認められた ($p=0.0003$)。術後 1 日目の夕方では、ジクロフェナク 0.1%群の 2.6 に比べてネパフェナク 0.03%群は 3.5 と高く、有意な傾向が認められた ($p=0.0880$)。術後 2 日目の就寝時では、ジクロフェナク 0.1%群の 3.1 に比べてネパフェナク 0.1%群は 1.9 と低く、有意な差が認められた ($p=0.0234$)。

表 2.7.6.2.13-5 術後 1 日目及び 2 日目における眼痛 VAS スコア (ITT)

			ネパフェナク 0.03%	ネパフェナク 0.1%	ジクロフェナク 0.1%
1 日目	朝	平均値	4.2	4.2	4.3
		標準偏差	2.2	1.8	2.1
		例数	20	20	20
	昼	平均値	3.4	3.4	2.9
		標準偏差	2.0	2.0	1.7
		例数	20	20	20
	夕方	平均値	3.5 ^{a)}	3.0	2.6
		標準偏差	1.9	1.6	1.2
		例数	20	20	20
	就寝時	平均値	3.1	2.6	2.9
		標準偏差	2.0	1.5	1.7
		例数	20	20	20
2 日目	朝	平均値	2.1	2.0	2.7
		標準偏差	1.8	1.1	1.5
		例数	20	20	20
	昼	平均値	2.2	1.9	2.5
		標準偏差	1.6	1.1	1.4
		例数	20	20	20
	夕方	平均値	2.3	2.2	2.8
		標準偏差	1.6	1.4	1.5
		例数	20	20	20
	就寝時	平均値	2.5	1.9	3.1 ^{b)}
		標準偏差	1.7	1.0	1.9
		例数	20	20	20

a) : 反復測定分散分析による時点ごとの対応のない t 検定 $p=0.0880$ (ネパフェナク 0.03%群とジクロフェナク 0.1%群の比較)

b) : 反復測定分散分析による時点ごとの対応のない t 検定 $p=0.0234$ (ネパフェナク 0.1%群とジクロフェナク 0.1%群の比較)

3) 経口鎮痛剤を使用した患者の割合

経口鎮痛剤を使用した患者の割合を表 2.7.6.2.13-6に示す。耐えられない眼痛が発現した場合、パラセタモール (アセトアミノフェン) 500mg錠が服用でき、眼痛の判定時、前回の判定から経口鎮痛剤を服用したかどうかを患者記録に記入することとした。経口鎮痛剤を使用した割合について、有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.2.13-6 経口鎮痛剤を使用した患者の割合 (ITT)

			ネパフェナク 0.03%		ネパフェナク 0.1%		ジクロフェナク 0.1%		p 値 ^{a)}
			%	例数	%	例数	%	例数	
手術日	手術前	なし	100.0	20	100.0	20	100.0	20	-
	0 時間後	なし	100.0	20	95.0	19	90.0	18	0.766
		あり	0.0	0	5.0	1	10.0	2	
	1 時間後	なし	75.0	15	85.0	17	70.0	14	0.641
		あり	25.0	5	15.0	3	30.0	6	
	2 時間後	なし	85.0	17	65.0	13	85.0	17	0.248
		あり	15.0	3	35.0	7	15.0	3	
	3 時間後	なし	90.0	18	95.0	19	80.0	16	0.478
		あり	10.0	2	5.0	1	20.0	4	
	4 時間後	なし	75.0	15	75.0	15	85.0	17	0.789
		あり	25.0	5	25.0	5	15.0	3	
	5 時間後	なし	90.0	18	100.0	20	95.0	19	0.766
		あり	10.0	2	0.0	0	5.0	1	
	6 時間後	なし	85.0	17	90.0	18	95.0	19	0.863
		あり	15.0	3	10.0	2	5.0	1	
	7 時間後	なし	100.0	20	90.0	18	90.0	18	0.532
		あり	0.0	0	10.0	2	10.0	2	
	8 時間後	なし	70.0	14	65.0	13	90.0	18	0.169
		あり	30.0	6	35.0	7	10.0	2	
	9 時間後	なし	100.0	18	89.5	17	100.0	17	0.321
		あり	0.0	0	10.5	2	0.0	0	
	10 時間後	なし	94.4	17	100.0	19	100.0	17	0.648
		あり	5.6	1	0.0	0	0.0	0	
1 日目	朝	なし	40.0	8	45.0	9	55.0	11	0.725
		あり	60.0	12	55.0	11	45.0	9	
	昼	なし	85.0	17	80.0	16	80.0	16	1.000
		あり	15.0	3	20.0	4	20.0	4	
	夕方	なし	80.0	16	75.0	15	70.0	14	0.930
		あり	20.0	4	25.0	5	30.0	6	
2 日目	就寝時	なし	55.0	11	75.0	15	85.0	17	0.133
		あり	45.0	9	25.0	5	15.0	3	
	朝	なし	85.0	17	85.0	17	70.0	14	0.552
		あり	15.0	3	15.0	3	30.0	6	
	昼	なし	95.0	19	80.0	16	85.0	17	0.505
		あり	5.0	1	20.0	4	15.0	3	
	夕方	なし	90.0	18	85.0	17	75.0	15	0.572
		あり	10.0	2	15.0	3	25.0	5	
	就寝時	なし	80.0	16	90.0	18	75.0	15	0.589
		あり	20.0	4	10.0	2	25.0	5	

a) : Fisher の正確な検定

4) 差明スコア

差明スコアを表 2.7.6.2.13-7に示す。術後 1 日目における差明スコアの平均値は、3 群で類似

していたが、術後 1 日目に比べて術後 2 日目における群間差が大きく、投与群と来院日の交互作用に有意な差が認められた ($p=0.0038$)。術後 2 日目の朝では、ジクロフェナク 0.1%群の 1.8 に比べてネパフェナク 0.1%群で 1.2 と低く、有意な差が認められた ($p=0.0228$)。術後 2 日目の昼では、ジクロフェナク 0.1%群の 1.6 に比べてネパフェナク 0.1%群で 1.2 と低く、有意な傾向が認められた ($p=0.0828$)。

表 2.7.6.2.13-7 羞明スコア (ITT)

			ネパフェナク 0.03%	ネパフェナク 0.1%	ジクロフェナク 0.1%
手術日	手術前	平均値	0.1	0.2	0.1
		標準偏差	0.2	0.4	0.2
		例数	20	20	20
	4 時間後	平均値	1.8	1.8	2.0
		標準偏差	1.1	0.8	0.9
		例数	19	20	20
	8 時間後	平均値	1.9	2.0	1.8
		標準偏差	1.2	0.9	0.9
		例数	18	20	20
1 日目	朝	平均値	2.1	2.2	2.3
		標準偏差	1.0	0.9	0.9
		例数	19	20	20
	昼	平均値	2.0	1.8	1.9
		標準偏差	0.8	1.1	0.8
		例数	19	20	19
	夕方	平均値	1.7	1.8	1.7
		標準偏差	0.9	1.0	0.7
		例数	19	20	19
	就寝時	平均値	1.4	1.6	1.6
		標準偏差	1.1	0.9	0.8
		例数	18	20	19
2 日目	朝	平均値	1.6	1.2	1.8 ^{a)}
		標準偏差	0.9	0.6	0.9
		例数	20	20	19
	昼	平均値	1.5	1.2	1.6 ^{b)}
		標準偏差	1.1	0.6	0.9
		例数	20	20	19
	夕方	平均値	1.3	1.3	1.7
		標準偏差	1.1	0.8	0.8
		例数	20	20	19
	就寝時	平均値	1.3	1.2	1.4
		標準偏差	1.0	0.7	0.8
		例数	20	20	19

a) : 反復測定分散分析による時点ごとの対応のない t 検定 $p=0.0228$ (ネパフェナク 0.1%群とジクロフェナク 0.1%群の比較)

b) : 反復測定分散分析による時点ごとの対応のない t 検定 $p=0.0828$ (ネパフェナク 0.1%群とジクロフェナク 0.1%群の比較)

(4) 安全性

1) 有害事象

全ての有害事象を表 2.7.6.2.13-8に示す。60 例をSafetyデータセットに組み入れた。

有害事象は、1 例を除いて軽度又は中等度であり、治療又は無治療にて消失した。死亡例又は重篤な有害事象はなく、有害事象による中止例もなかった。

ネパフェナク 0.03%群 (N=20) で認められた有害事象は、インフルエンザ 2 例 (10.0%)、羞明、眼充血及び角膜浸潤が各 1 例 (5.0%) であった。ネパフェナク 0.1%群 (N=20) で認められた有害事象は、眼刺激、インフルエンザ及び頭痛が各 1 例 (5.0%) であった。ジクロフェナク 0.1%群 (N=20) で認められた有害事象は、インフルエンザ及び損傷が各 1 例 (5.0%) であった。

2) 因果関係を否定できない有害事象 (副作用)

因果関係を否定できない有害事象を表 2.7.6.2.13-8に示す。副作用は、ネパフェナク 0.03%群で角膜浸潤が 1 例 (5.0%)、ネパフェナク 0.1%群で眼刺激が 1 例 (5.0%) であった。ジクロフェナク 0.1%群において副作用はなかった。

3) 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡例及び重篤な有害事象はなかった。

4) その他の重要な有害事象 (有害事象による中止例)

有害事象による中止例はなかった。

5) 安全性に関する観察項目

視力、眼底検査 (網膜/ 黄斑/ 脈絡膜、視神経、乳頭蒼白、C/D 比)、細隙灯顕微鏡検査 (角膜浮腫、セル、フレア) に関して、臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。

(5) 結論

1) 有効性

- ・ ネパフェナク点眼液 0.1%のエキシマレーザー屈折矯正手術後の眼痛に対する有効性は、ジクロフェナク点眼液 0.1%に類似していることが示唆された。
 - 手術日及び術後 1 日目におけるネパフェナク 0.1%群とジクロフェナク 0.1%群の眼痛 VAS スコアは類似していた。
 - 経口鎮痛剤を使用した患者の割合は、ネパフェナク 0.1%群とジクロフェナク 0.1%群で同程度であった。
- ・ ネパフェナク点眼液 0.1%のエキシマレーザー屈折矯正手術後早期の眼痛緩和に対する有効性は、ジクロフェナク点眼液 0.1%と同程度以上であることが示唆された。
 - 術後 2 日目の就寝時におけるネパフェナク 0.1%群の眼痛 VAS スコアはジクロフェナク 0.1%群より低かった。
- ・ ネパフェナク点眼液 0.1%のエキシマレーザー屈折矯正手術後の羞明に対する有効性は、ジクロフェナク点眼液 0.1%に類似していることが示唆された。
 - 手術日及び術後 1 日目におけるネパフェナク 0.1%群とジクロフェナク 0.1%群の羞明スコアは類似していた。
 - 術後 2 日目の朝におけるネパフェナク 0.1%群の羞明スコアはジクロフェナク 0.1%群より低かった。

2) 安全性

- ・ ネパフェナク点眼液 0.03%及び0.1%のエキシマレーザー屈折矯正手術を施行した患者に対する安全性と忍容性が示唆された。
- ・ 有害事象は、1 例を除いて軽度又は中等度であり、治療又は無治療にて消失した。死亡例及び重篤な有害事象はなく、有害事象による中止例もなかった。
- ・ 視力、眼底検査（網膜/ 黄斑/ 脈絡膜、視神経、乳頭蒼白、C/D 比）、細隙灯顕微鏡検査（角膜浮腫、セル、フレア）に関して、臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。

[illegible]

[illegible]

[illegible]

2.7.6.2.14 その他の臨床試験・・・・・・・・・・・・・・・・・・5.3.5.4.3 (C-18*)

第Ⅱ相試験

糖尿病黄斑浮腫を有する患者（外国人）を対象としたネパフェナク点眼液 0.3%のプラセボ点眼液との有効性及び安全性比較試験（治験 No.C-18* ）

ネパフェナク点眼液 0.3%の糖尿病黄斑浮腫に対する有効性及び安全性について、プラセボ点眼液を対照に検討した。試験の概略及び試験スケジュールを表 2.7.6.2.14-1及び表 2.7.6.2.14-2に示す。

表 2.7.6.2.14-1 C-18* 試験の概略

項 目	内 容
治験の目的	(1)中心窩の糖尿病黄斑浮腫にレーザー光凝固術を施行した患者の視力及び網膜厚に対するネパフェナク点眼液 0.3%（1日3回点眼）の有効性及び安全性について検討する。 (2)中心窩の糖尿病黄斑浮腫にレーザー光凝固術を予定している患者の視力及び網膜厚に対するネパフェナク点眼液 0.3%（1日3回、1ヵ月間点眼）の有効性及び安全性について検討する。
治験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重遮蔽、並行群間比較
対 象	中心窩に糖尿病黄斑浮腫を有する患者
選択基準	(1)治験内容を理解し、治験参加の同意が本人の意思により文書にて得られた患者 (2)中心窩に糖尿病黄斑浮腫（黄斑中心から 500 μ m 以内の網膜肥厚がみられる）を有し、適格性調査 No.1 及び適格性調査 No.2 において、ETDRS による logMAR 視力 0.3（Snellen 20/ 40）～1.3（Snellen20/ 400）の患者。年齢 40～80 歳、性別及び人種は問わない。 (3)インスリン依存性又は非依存性 2 型糖尿病を有する患者 (4)妊娠可能な女性の場合、授乳婦ではない、適格性調査 No.1 において妊娠検査が陰性、治験中妊娠を予定していない、治験中の妊娠検査の実施及び適切な避妊に同意した女性
除外基準	(1)インスリン依存性 1 型糖尿病を有する患者 (2)対象眼に中心窩の糖尿病黄斑浮腫以外の臨床的に重要な黄斑浮腫を有する患者 (3)対象眼に嚢胞様黄斑浮腫を有する患者 (4)対象眼に非増殖糖尿病網膜症以外の臨床的に重要又は進行性の網膜疾患を有する患者 (5)対象眼に虚血性黄斑症を有する患者 (6)適格性調査 No.1 又は No.2 において、対象眼の ETDRS 視力が 0.3（Snellen 20/40）より良い又は ETDRS 視力が 1.3（ Snellen 20/400）より悪い患者 (7)過去 6 ヶ月以内に対象眼に重篤な外傷歴を有する患者 (8)過去 6 ヶ月以内に対象眼に内眼手術を施行した患者 (9)治験参加の 2 ヶ月以内に対象眼にレーザー施行歴のある患者 (10)対象眼に Lens Opacities Classification System III分類（以下、LOCSⅢ分類）における核の色調 NC3.5、核の混濁度 NO3.5、皮質 C3.5 又は後囊下 P2.5 より高い核混濁を有する患者 (11)対象眼に慢性又は再発性の重度の炎症性疾患（強膜炎、ぶどう膜炎等）を有する患者 (12)対象眼に眼圧下降薬の眼局所又は全身投与を行っている患者

表 2.7.6.2.14-1 C-18* 試験の概略（続き）

項 目	内 容
除外基準 （続き）	(13)アスピリン、非ステロイド性抗炎症剤又は治験薬成分に対する重度又は重篤な過敏症の既往を有する患者 (14)非ステロイド性抗炎症剤の眼局所又は全身投与を行っている患者 (15)適格性調査 No.1 の 6 週間以内に副腎皮質ステロイドの長期投与を行った患者 (16)プロスタグランジン系薬剤（ミソプロストール等）の眼局所又は全身投与を行っている患者 (17)適格性調査 No.1 において臨床的に重要な臨床検査値の異常が認められる患者 (18)適格性調査 No.1 の臨床検査において基準値（中央検査機関の基準）の上限より高く、国際標準比に基づいた血液凝固異常が認められる患者 (19)適格性調査 No.1 又は適格性調査 No.2 において安静時の収縮期血圧が 170 mmHg より高い又は拡張期血圧が 100 mmHg より高い（坐位）患者 (20)治験中にコンタクトレンズを装用する患者 (21)適格性調査 No.1 の 30 日以内に他の治験に参加した患者 (22)妊婦、授乳婦又は適切な避妊方法を用いない女性
使用薬剤	被験薬：ネパフェナク点眼液 0.3%：ロット番号 LN-44* 対照薬：プラセボ点眼液：ロット番号 LN-45*
投与群及び 目標症例数	目標症例数：50 例 ・ネパフェナク 0.3%群：25 例 ・プラセボ群：25 例
用法・用量	1 回 1 滴、1 日 3 回、対象眼に点眼した。
点眼期間	12 週間
観察時期	来院日を点眼開始前（適格性調査 No.1 及び適格性調査 No.2）、点眼期間中（4、6、8 及び 12 週目）及び点眼終了後（16 及び 20 週目）とし、検査・観察及び有害事象の評価を行った。
検査・観察項目	矯正 ETDRS 視力、眼圧、眼底検査、細隙灯顕微鏡検査、血圧、脈拍数、血液検査、血液生化学検査、尿検査、屈折検査、LOCSⅢ分類、スペキュラーマイクロスコープ、パキメータ、短波長自動視野計、網膜厚測定、同時立体撮影、フルオレセイン眼底造影、有害事象
評価項目	有効性： 主要評価項目： ・ETDRS 視力 副次的評価項目： ・網膜厚 ・低コントラスト視力 安全性： 眼圧、眼底検査（硝子体、視神経）、細隙灯顕微鏡検査（眼瞼/ 結膜、角膜、虹彩/ 前房、水晶体）、角膜内皮細胞密度、角膜厚、心血管系検査（血圧、脈拍数）、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）、有害事象
解析方法	登録が遅く試験が早期に中止されたため、ITT 及び PP データセットは定めなかった。全症例の記述統計量のみ示し、統計的推測による解析は実施しなかった。
実施施設	米国、1 施設 カナダ、1 施設
治験実施期間	20 年 月 日～20 年 月 日
公表論文	なし

表 2.7.6.2.14-2 試験スケジュール

項 目	点眼開始前		点眼期間中				点眼終了後		早期完了
	0 週目 適格性調査 No.1 (-7~-1 日)	0 週目 適格性調査 No.2 (0 日)	4 週目 (±3 日)	6 週目 (±3 日)	8 週目 (±3 日)	12 週目 (±3 日)	16 週目 (±3 日)	20 週目 (±3 日)	
同意の取得、患者背景	○								
既往歴、併用薬	○								
スクリーニング 選択基準/ 除外基準	○	○							
既往歴、併用薬の変更		○	○	○	○	○	○	○	○
血圧、脈拍数	○	○	○	○	○	○	○	○	○
妊娠検査	○ ^{a)}		○ ^{a)}		○ ^{a)}	○ ^{a)}	○ ^{a)}	○ ^{a)}	○ ^{a)}
血液検査、血液生化学検査、尿検査	○					○		○	○
屈折検査	○	○ ^{e)}	○ ^{e)}	○ ^{e)}	○ ^{e)}	○	○ ^{e)}	○	○
矯正 ETDRS 視力	○	○ ^{e)}	○ ^{e)}	○ ^{e)}	○ ^{e)}	○	○ ^{e)}	○	○
細隙灯顕微鏡検査	○		○ ^{e)}	○ ^{e)}	○ ^{e)}	○	○ ^{e)}	○	○
LOCSIII 分類	○								
眼底検査	○		○ ^{e)}	○ ^{e)}	○ ^{e)}	○	○ ^{e)}	○	○
眼圧	○					○		○	○
スペキュラーマイクロ スコープ (角膜内皮)	○ ^{e)}					○ ^{e)}		○ ^{e)}	○ ^{e)}
パキメータ	○ ^{e)}					○ ^{e)}		○ ^{e)}	○ ^{e)}
短波長自動視野計	○ ^{e)}	○ ^{e)}	○ ^{e)}			○ ^{e)}		○ ^{e)}	
網膜厚測定	○ ^{e)}		○ ^{e)}	○ ^{e)}	○ ^{e)}	○ ^{e)}	○ ^{e)}	○ ^{e)}	
同時立体撮影 (カラー)	○		○ ^{e)}	○ ^{e)}		○ ^{e)}		○ ^{e)}	
フルオレセイン眼底造影	○		○ ^{c)}					○	
グリッドレーザ光凝固			○						
治験薬処方		○	○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}				
有害事象			○	○	○	○	○	○	○
治験薬回収						○			○ ^{d)}
終了時調査表								○	○

a) : 妊娠可能な女性のみ実施

b) : 必要に応じて治験薬処方

c) : 治験医の必要に応じて実施

d) : 治験薬投与中に早期完了の場合

e) : 対象眼のみ実施

(1) 症例の内訳

登録が未完了で、本治験が早期に中止されたため、ITT 及び PP データセットは定めなかった。登録された全 25 例が、Safety データセットに組み入れられた。

(2) 患者背景

全 25 例の患者背景を表 2.7.6.2.14-3 に示す。

表 2.7.6.2.14-3 患者背景（登録症例）

背景因子	ネパフエナク 0.3%		プラセボ		計		p 値
症例数	13 例		12 例		25 例		—
年齢（歳）：平均値	61.3		58.1		59.8		p=0.3952
標準偏差	9.2		9.4		9.2		
最小値	43		45		43		
最大値	73		72		73		
	例数	%	例数	%	例数	%	
年齢分類 1：40～64 歳	7	53.8	9	75.0	16	64.0	—
65 歳以上	6	46.2	3	25.0	9	36.0	
年齢分類 2：65～74 歳	6	100.0	3	100.0	9	100.0	—
性別：男性	7	53.8	8	66.7	15	60.0	—
女性	6	46.2	4	33.3	10	40.0	
人種：白人	9	69.2	6	50.0	15	60.0	—
黒人	1	7.7	0	0.0	1	4.0	
アジア人	2	15.4	2	16.7	4	16.0	
その他	1	7.7	4	33.3	5	20.0	
虹彩：ブラウン	6	46.2	10	83.3	16	64.0	—
ヘーゼル	3	23.1	0	0.0	3	12.0	
グリーン	1	7.7	1	8.3	2	8.0	
ブルー	0	0.0	1	8.3	1	4.0	
グレー	3	23.1	0	0.0	3	12.0	

(3) 有効性

該当しない。本治験は、糖尿病黄斑浮腫を有する患者の視力及び網膜厚に対するネパフェナクの有効性を検討する探索的試験であり、前眼部手術に対する有効性を検討していない。

(4) 安全性

1) 有害事象

全ての有害事象を表 2.7.6.2.14-5に示す。Safetyデータセットの症例数は 25 例であった。

有害事象は、重篤の 4 例を除き、ほとんどが軽度又は中等度であり、その多くが治療又は無治療にて消失し、有害事象による中止例はなかった。死亡又は治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象はなかった。

ネパフェナク 0.3%群 (N=13) で発現率の高い有害事象は、頭痛 4 例 (30.8%)、血中カリウム増加 3 例 (23.1%)、黄斑浮腫 2 例 (15.4%)、硝子体浮遊物 2 例 (15.4%)、高血圧 2 例 (15.4%)、血中クレアチニン増加 2 例 (15.4%)、損傷 2 例 (15.4%) であった。プラセボ群 (N=12) で発現率の高い有害事象は、黄斑浮腫 3 例 (25.0%)、貧血 3 例 (25.0%)、高血圧 3 例 (25.0%)、尿中ケトン体陽性 3 例 (25.0%)、血中ブドウ糖増加 3 例 (25.0%)、低血糖症 2 例 (16.7%)、糖尿病 2 例 (16.7%) であった。

2) 因果関係を否定できない有害事象 (副作用)

因果関係を否定できない有害事象を表 2.7.6.2.14-5に示す。ネパフェナク 0.3%群に認められた副作用は、白内障及び頭痛が各 1 例 (7.7%) であった。いずれも軽度であり、無治療にて症状持続又は消失しているが、中止には至らなかった。プラセボ群において副作用はなかった。

3) 死亡及びその他の重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.2.14-4に示す。重篤な有害事象は 4 例 5 件認められたが、すべて治験薬との因果関係は否定された。ネパフェナク 0.3%群の重篤な有害事象は 2 例 (低血糖症 1 件、高血糖 1 件) であった。プラセボ群の重篤な有害事象は 2 例 (低血糖症 2 件、貧血 1 件) であった。中等度の貧血を除いていずれも重度であり、治療により消失又は治療しながらも症状持続しているが、中止には至らなかった。死亡例はなかった。

表 2.7.6.2.14-4 重篤な有害事象

症例番号	投与群	有害事象名 (MedDRA Term)	転帰	治験薬との 因果関係	中止の有無
204	プラセボ	低血糖症	治療により消失	関連なし	なし
205	ネパフェナク 0.3%	低血糖症	治療しながらも症状持続	関連なし	なし
101	プラセボ	貧血	治療しながらも症状持続	関連なし	なし
		低血糖症	治療により消失	関連なし	なし
118	ネパフェナク 0.3%	高血糖	治療により消失	関連なし	なし

4) その他の重要な有害事象 (有害事象による中止例)

有害事象による中止例はなかった。

5) 安全性に関する観察項目

眼圧、眼底検査（硝子体、視神経）、細隙灯顕微鏡検査（眼瞼/ 結膜、角膜、虹彩/ 前房）、角膜内皮細胞密度、角膜厚に関して、治験薬との因果関係が否定できない、臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。心血管系検査（血圧、脈拍数）に関して、治験薬との因果関係が否定できない、臨床的に意味のある変化は認められなかった。眼底検査及び細隙灯顕微鏡検査で有害事象とされた臨床的に意味のある変化が認められたが、すべて治験薬との因果関係が否定され、軽度であり、その多くが無治療にて持続しているが、中止には至らなかった。

(5) 結論

1) 有効性

- ・ 該当しない。本治験は、糖尿病黄斑浮腫を有する患者の視力及び網膜厚に対するネパフェナクの有効性を検討する探索的試験であり、前眼部手術に対する有効性を検討していない。

2) 安全性

- ・ ネパフェナク点眼液 0.3%（1 日 3 回点眼）の中心窩に糖尿病黄斑浮腫を有する患者に対する安全性と忍容性が示唆された。
- ・ 有害事象は、重篤の 4 例を除き、ほとんどが軽度又は中等度であり、その多くが治療又は無治療にて消失し、中止には至らなかった。
- ・ 血液学的検査、血液生化学検査、尿検査に関して、安全性上問題となる変化はなく、治験薬との因果関係が否定できない変化は認められなかった。
- ・ 眼圧、眼底検査（硝子体、視神経）、細隙灯顕微鏡検査（眼瞼/ 結膜、角膜、虹彩/ 前房）、角膜内皮細胞密度、角膜厚に関して、治験薬との因果関係が否定できない、臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。また心血管系検査（脈拍数、血圧）に関して、治験薬との因果関係が否定できない、臨床的に意味のある変化は認められなかった。
- ・ 細隙灯顕微鏡検査（水晶体）に関して、治験薬との因果関係が否定できない、臨床的に意味のあるベースラインからの変化が 1 例あったが、軽度で、無治療にて持続しているが、中止には至らず、安全性に問題は認められなかった。

[illegible]

表 2.7.6.2.14-5 有害事象一覧表（ネパフェナク 0.3%）（続き）

[illegible]

表 2.7.6.2.14-5 有害事象一覧表（プラセボ）

	プラセボ (N=12)															
	全ての有害事象								因果関係を否定できない有害事象							
有害事象	軽度		中等度		重度		計		軽度		中等度		重度		計	
Safety データセット : N=25																
有害事象発現症例数	11		4		2		11									
有害事象発現率 (%)	91.7		33.3		16.7		91.7									
有害事象発現件数	36		6		2		44									
有害事象項目	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
眼局所																
黄斑浮腫	3	25.0					3	25.0								
硝子体浮遊物																
白内障	1	8.3					1	8.3								
流涙増加	1	8.3					1	8.3								
硝子体剥離																
増殖性網膜症																
眼瞼縁痂皮																
眼精疲労																
眼の異物感																
眼刺激																
視覚障害	1	8.3					1	8.3								
網膜出血	1	8.3					1	8.3								
網膜血管瘤	1	8.3					1	8.3								
眼局所以外																
感染症および寄生虫症																
インフルエンザ			1	8.3			1	8.3								
胃腸炎																
せつ	1	8.3					1	8.3								
気管支炎	1	8.3					1	8.3								
血液およびリンパ系障害																
貧血	2	16.7	1	8.3			3	25.0								
免疫系障害																
季節性アレルギー	1	8.3					1	8.3								
内分泌障害																
性腺機能低下																
甲状腺機能低下症	1	8.3					1	8.3								

表 2.7.6.2.14-5 有害事象一覧表（プラセボ）（続き）

[illegible]

[illegible]

2.7.6.2.15 その他の臨床試験・・・・・・・・・・5.3.5.4.4 (C-19*)

第Ⅱ相試験

持続性又は再発性の糖尿病黄斑浮腫を有する患者（外国人）を対象としたネパフェナク点眼液 0.3%のプラセボ点眼液との有効性及び安全性比較試験（治験 No.C-19* ）

ネパフェナク点眼液 0.3%の持続性又は再発性の糖尿病黄斑浮腫に対する有効性及び安全性について、プラセボ点眼液を対照に検討した。試験の概略及び試験スケジュールを表 2.7.6.2.15-1及び表 2.7.6.2.15-2に示す。

表 2.7.6.2.15-1 C-19* 試験の概略

項 目	内 容
治験の目的	中心窩に持続性又は再発性の糖尿病黄斑浮腫を有する患者の視力、網膜厚及びレーザー光凝固術のタイミングに対するネパフェナク点眼液 0.3%（1日3回点眼）の有効性及び安全性をプラセボ点眼液と比較検討する。
治験デザイン	無作為化、プラセボ対照、二重遮蔽、並行群間比較
対 象	中心窩に持続性又は再発性の糖尿病黄斑浮腫を有する患者
選択基準	(1)治験内容を理解し、治験参加の同意が本人の意思により文書にて得られた患者 (2)非増殖糖尿病網膜症を有する患者。年齢 40～80 歳、人種及び性別は問わない。 (3)対象眼の中心窩に持続性又は再発性の糖尿病黄斑浮腫（黄斑中心から 500 μ m 以内の網膜肥厚がみられる）を有する患者。適格性調査において ETDRS による logMAR 視力 0.30（Snellen 20/ 40）～1.30（Snellen20/ 400）、治験参加の 8 週間以内にレーザー光凝固術を 1 回以上実施。 (4)インスリン依存性又は非依存性 2 型糖尿病を有する患者 (5) 妊娠可能な女性の場合、授乳婦ではない、適格性調査において妊娠検査が陰性、治験中妊娠を予定していない、治験中の妊娠検査の実施及び適切な避妊に同意した女性
除外基準	(1)インスリン依存性 1 型糖尿病を有する患者 (2)増殖糖尿病網膜症を有する患者 (3)対象眼の中心窩に糖尿病黄斑浮腫以外の臨床的に重要な黄斑浮腫を有する患者 (4)対象眼に嚢胞様黄斑浮腫を有する患者 (5)対象眼に非増殖糖尿病網膜症以外の臨床的に重要又は進行性の網膜疾患を有する患者 (6)対象眼に虚血性黄斑症を有する患者 (7)臨床的に重要な角膜障害を有する患者又は角膜手術歴（LASIK、PRK、RK、角膜移植等）を有する患者 (8)適格性調査において対象眼の ETDRS 視力が 0.30（Snellen 20/40）より良い又は ETDRS 視力が 1.30（Snellen 20/400）より悪い患者 (9)過去 6 ヶ月以内に対象眼に重篤な外傷歴を有する患者 (10)過去 6 ヶ月以内に対象眼に内眼手術を施行した患者 (11)対象眼に網膜浮腫の眼底検査の結果に影響を及ぼす水晶体混濁を有する患者 (12)対象眼に慢性又は再発性の重度の炎症性疾患（強膜炎、ぶどう膜炎等）を有する患者 (13)対象眼に眼圧下降薬の眼局所又は全身投与が必要な緑内障又は高眼圧症を有する患者 (14)アスピリン、非ステロイド性抗炎症剤又は治験薬成分に対する重度又は重篤な過敏症の既往を有する患者

表 2.7.6.2.15-1 C-19* 試験の概略（続き）

項 目	内 容
除外基準 （続き）	(15)治験参加の 6 週間以内及び治験中に治験実施計画書に規定される予防的治療（アスピリン等）以外の非ステロイド性抗炎症剤の全身又は眼局所投与を行う患者 (16)治験参加の 6 週間以内に副腎皮質ステロイドの長期又は短期投与を行った患者 (17)プロスタグランジン系薬剤（ミソプロストール等）の眼局所又は全身投与を行っている患者 (18)適格性調査において安静時の収縮期血圧が 170 mmHg より高い又は拡張期血圧が 100 mmHg より高い（坐位）患者 (19)治験中にコンタクトレンズを装用する患者 (20)適格性調査の 30 日以内に他の治験に参加した患者 (21)妊婦、授乳婦又は適切な避妊方法を用いない女性
使用薬剤	被験薬：ネパフェナク点眼液 0.3%：ロット番号 LN-44* 対照薬：プラセボ点眼液：ロット番号 LN-45*
投与群及び 目標症例数	目標症例数：9 例 ・ネパフェナク 0.3%群：6 例 ・プラセボ群：3 例
用法・用量	1 回 1 滴、1 日 3 回、対象眼に点眼した。
点眼期間	最長 3 ヶ月間
観察時期	来院日を適格性調査日（0 週目）、2、4、8 及び 12 週目とし、検査・観察及び有害事象の評価を行った。
検査・観察項目	矯正 logMAR 視力、眼圧、眼底検査、細隙灯顕微鏡検査、血圧、脈拍数、屈折検査、網膜厚測定、フルオレセイン眼底造影、有害事象
評価項目	有効性： 主要評価項目： ・ETDRS logMAR 視力 安全性： 有害事象、logMAR 視力、眼圧、眼底検査（視神経、硝子体）、細隙灯顕微鏡検査（眼瞼/ 結膜、角膜、虹彩/ 前房、水晶体）、血圧、脈拍数
解析方法	解析の目的はネパフェナク 0.3%点眼液の安全性及び有効性を記述することであり、統計的推測による解析は計画しなかった。
実施施設	米国、1 施設
治験実施期間	20 年 月 日～20 年 月 日
公表論文	なし

表 2.7.6.2.15-2 試験スケジュール

項 目	適格性調査 0 週目	2 週目 (±3 日)	4 週目 (±3 日)	8 週目 (±3 日)	12 週目 (±5 日)	早期 完了
同意の取得、スクリーニング、 既往歴調査、患者背景調査	○					
安静時血圧、安静時脈拍数	○	○	○	○	○	○
妊娠検査 ^{a)}	○		○	○	○	○
既往歴、併用薬の変更		○	○	○	○	○
屈折、矯正 logMAR 視力 (両眼)	○				○	○
屈折、矯正 logMAR 視力 (対象眼)		○	○	○		
細隙灯顕微鏡検査	○	○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}	○	○
眼圧	○				○	○
眼底検査	○	○ ^{b)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}	○	○
網膜厚測定	○	○	○	○	○	○
フルオレセイン眼底造影	○				○	○
レーザー光凝固		○ ^{c)}	○ ^{c)}	○ ^{c)}	○ ^{d)}	
治験薬処方	○	○ ^{e)}	○ ^{e)}	○ ^{e)}		
有害事象		○	○	○	○	○
治験薬回収					○	○
終了時調査表					○	○

a) : 妊娠可能な女性のみ実施

b) : 対象眼のみ実施

c) : 治験担当医師が黄斑浮腫の治療として必要と判断した場合は実施。実施した場合、無効例として治験を中止し、早期完了時の検査を行い、完了報告書を作成する。

d) : 治験担当医師が黄斑浮腫の治療として必要と判断した場合は実施。実施した場合、治験を中止し、完了報告書を作成する。

e) : 必要に応じて処方

(1) 症例の内訳

本治験に登録された全 10 例が、Safety データセットに組み入れられた。全 10 例が ITT 及び PP データセットに組み入れられた。

(2) 患者背景

全 10 例の患者背景を表 2.7.6.2.15-3 に示す。

表 2.7.6.2.15-3 患者背景（登録症例）

背景因子	ネパフェナク 0.3%		プラセボ		合計	
症例数	7 例		3 例		10 例	
	例数	%	例数	%	例数	%
年齢：65 歳未満	5	71.4	3	100.0	8	80.0
65 歳以上	2	28.6	0	0.0	2	20.0
性別：男性	6	85.7	2	66.7	8	80.0
女性	1	14.3	1	33.3	2	20.0
人種：白人	7	100.0	2	66.7	9	90.0
アジア人	0	0.0	1	33.3	1	10.0
虹彩：ブラウン	3	42.9	3	100.0	6	60.0
ヘーゼル	1	14.3	0	0.0	1	10.0
グリーン	1	14.3	0	0.0	1	10.0
ブルー	2	28.6	0	0.0	2	20.0

(3) 有効性

該当しない。本治験は、持続性又は再発性の糖尿病黄斑浮腫を有する患者の網膜浮腫の減少及び防止に対するネパフェナク 0.3%点眼液の有効性を検討する探索的試験であり、前眼部手術に対する有効性を検討していない。

(4) 安全性

1) 有害事象

全ての有害事象を表 2.7.6.2.15-5に示す。10 例がSafetyデータセットに組み入れられた。

有害事象は、いずれも軽度又は中等度であり、治療又は無治療にて消失した。また有害事象による中止例は、ネパフェナク 0.3%群の 1 例（鼻出血）のみであった。

ネパフェナク 0.3%群（N=7）で認められた有害事象は、網膜レーザー凝固 2 例（28.6%）、角膜障害 1 例（14.3%）、霧視 1 例（14.3%）、咽喉頭疼痛 1 例（14.3%）、鼻出血 1 例（14.3%）及び発熱 1 例（14.3%）であった。プラセボ群（N=3）で認められた有害事象は、角膜障害 1 例（33.3%）、精巣炎 1 例（33.3%）及び高血圧 1 例（33.3%）であった。

2) 因果関係を否定できない有害事象（副作用）

因果関係を否定できない有害事象を表 2.7.6.2.15-5に示す。ネパフェナク 0.3%群、プラセボ群の副作用は、いずれも角膜障害 1 例（14.3%及び 33.3%）であった。それらは、軽度であり、無治療にて消失し、中止には至らなかった。

3) 死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡例及び重篤な有害事象はなかった。

4) その他の重要な有害事象（有害事象による中止例）

有害事象による中止例を表 2.7.6.2.15-4に示す。ネパフェナク 0.3%群の 1 例に、有害事象（鼻出血）による中止例が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6.2.15-4 有害事象による中止例

症例番号	投与群	有害事象名 (MedDRA Term)	転帰	治験薬との 因果関係	重篤性
102	ネパフェナク 0.3%	鼻出血	無治療にて消失	関連なし	重篤でない

5) 安全性に関する観察項目

視力、眼圧、眼底検査に関して、臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。角膜に関して、ネパフェナク 0.3%群、プラセボ群で各 1 例に臨床的に意味のあるベースラインからの変化（いずれも角膜障害）が認められたが、いずれも軽度で、無治療にて消失し、中止には至らなかった。血圧、脈拍数に関して、治験薬との因果関係が否定できない、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

(5) 結論

1) 有効性

- ・ 該当しない。本治験は、持続性又は再発性の糖尿病黄斑浮腫を有する患者の網膜浮腫の減少及び防止に対するネパフェナク点眼液 0.3%の有効性を検討する探索的試験であり、前眼部手術に対する有効性を検討していない。

2) 安全性

- ・ ネパフェナク点眼液 0.3%（1 日 3 回点眼）の中心窩に持続性又は再発性の糖尿病黄斑浮腫を有する患者に対する安全性と忍容性が示唆された。
- ・ 有害事象は、軽度又は中等度であり、治療又は無治療にて消失し、ほとんどは中止に至らなかった。重篤な有害事象はなかった。
- ・ 視力、眼圧、眼底検査（視神経、硝子体）、細隙灯顕微鏡検査（眼瞼/ 結膜、虹彩/ 前房、水晶体）に関して、治験薬との因果関係が否定できない、臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。脈拍数、血圧に関して、臨床的に意味ある変化は認められなかった。
- ・ 角膜に関して、ネパフェナク 0.3%群、プラセボ群で各 1 例に治験薬との因果関係が否定できない、臨床的に意味のあるベースラインからの変化（いずれも角膜障害）が認められたが、いずれも軽度で、無治療にて消失し、中止には至らなかった。

表 2.7.6.2.15-5 有害事象一覧表（ネパフェナク 0.3%）

	ネパフェナク 0.3% (N=7)															
	全ての有害事象								因果関係を否定できない有害事象							
有害事象	軽度		中等度		重度		計		軽度		中等度		重度		計	
Safety データセット：N=10																
有害事象発現症例数	3		2				5		1						1	
有害事象発現率 (%)	42.9		28.6				71.4		14.3						14.3	
有害事象発現件数	5		2				7		1						1	
有害事象項目	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
眼局所																
角膜障害	1	14.3					1	14.3	1	14.3					1	14.3
霧視	1	14.3					1	14.3								
眼局所以外																
感染症および寄生虫症																
精巣炎																
血管障害																
高血圧																
呼吸器、胸郭および縦隔障害																
咽喉頭疼痛	1	14.3					1	14.3								
鼻出血			1	14.3			1	14.3								
全身障害および投与局所様態																
発熱	1	14.3					1	14.3								
外科および内科処置																
網膜レーザー凝固	1	14.3	1	14.3			2	28.6								

表 2.7.6.2.15-5 有害事象一覧表（プラセボ）

[illegible]

2.7.6.2.16 その他の臨床試験・・・・・・・・・・5.3.5.4.5 (C-20*)

第Ⅱ相試験

Visudyne®による光線力学療法が適応可能な黄斑浮腫を有する患者（外国人）を対象としたネパフェナク点眼液 0.3%のプラセボ点眼液との有効性及び安全性比較試験（治験 No.C-20* ）

ネパフェナク点眼液 0.3%のVisudyne®による光線力学療法が適応可能な黄斑浮腫に対する有効性及び安全性について、プラセボ点眼液を対照に検討した。試験の概略及び試験スケジュールを表 2.7.6.2.16-1及び表 2.7.6.2.16-2に示す。

表 2.7.6.2.16-1 C-20* 試験の概略

項 目	内 容
治験の目的	ネパフェナク点眼液 0.3%（1日3回点眼）の中心窩下脈絡膜新生血管に対してVisudyne®による初回光線力学療法（PDT）を施行した患者の黄斑浮腫及び視力に対する有効性及び安全性をプラセボ点眼液と比較検討する。
治験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重遮蔽、並行群間比較
対 象	光線力学療法が適応可能な中心窩下脈絡膜新生血管を有する滲出型加齢黄斑変性の患者
選択基準	(1)治験内容を理解し、治験参加の同意が本人又は適格な代諾者により文書にて得られた患者 (2)年齢 18 歳以上の患者 (3)対象眼に光線力学療法が適応可能な滲出型加齢黄斑変性で初期又は再発性の中心窩下脈絡膜新生血管の病変を有し、以下の条件を満たす患者 1)過去にその病変に対して光線力学療法を施行していない 2)脈絡膜新生血管（classic CNV 又は occult CNV）が病変の 50%以上 3)classic CNV が脈絡膜新生血管の 50%以上 (4)適格性調査において logMAR 視力 0.30（Snellen 20/ 40）～1.30（Snellen20/ 400）の患者 (5)人種及び性別は問わない。妊娠可能な女性の場合、授乳婦ではない、適格性調査において妊娠検査が陰性、治験中妊娠を予定していない、治験中の妊娠検査の実施及び適切な避妊に同意した女性
除外基準	(1)臨床的に重要な角膜障害の既往又は角膜手術歴（LASIK、PRK、RK、角膜移植、角膜ジストロフィ等）がある患者 (2)対象眼に滲出型加齢黄斑変性に対するレーザー光凝固術以外の治療歴（ビタミン又はミネラルの投与を除く）がある患者 (3)対象眼に光線力学療法の施行歴がある患者 (4)適格性調査において対象眼の logMAR 視力が 0.30（Snellen 20/ 40）より良い又は 1.30（Snellen 20/ 400）より悪い患者 (5)過去 6 ヶ月以内に対象眼に重篤な外傷歴を有する患者 (6)過去 2 ヶ月以内に対象眼に内眼手術を施行した患者 (7)対象眼に眼底検査による網膜判定に影響を及ぼす水晶体混濁を有する患者 (8)対象眼に慢性又は再発性の重度の炎症性疾患（強膜炎、ぶどう膜炎等）を有する患者 (9)眼圧下降薬の眼局所又は全身投与が必要な患者 (10)アスピリン、非ステロイド性抗炎症剤又は治験薬成分に対する重度又は重篤な過敏症の既往を有する患者

表 2.7.6.2.16-1 C-20* 試験の概略（続き）

項 目	内 容
除外基準 (続き)	(11)臨床的に重要なフルオレセイン又はインドシアニングリーンに対するアレルギー又は過敏症の既往を有する患者 (12)治験参加の 6 週間以内及び治験中に予防的治療（アスピリン等）以外の非ステロイド性抗炎症剤の全身又は眼局所投与を行う患者 (13)治験参加の 6 週間以内に副腎皮質ステロイドの全身又は眼局所投与を行った患者 (14)プロスタグランジン系薬剤（ミソプロストール等）の眼局所又は全身投与を行っている患者 (15)適格性調査において安静時の収縮期血圧 160 mmHg より高い又は拡張期血圧が 90 mmHg より高い（坐位）患者 (16)治験中にコンタクトレンズを装用する患者 (17)治験薬交付の 30 日以内に他の治験に参加した患者（ビタミン又はミネラルの投与を除く） (18)妊婦、授乳婦又は適切な避妊方法を用いない女性 (19)治験の実施に影響を及ぼす既往（不安定な心血管系疾患、不安定な肺疾患又は AIDS）を有する患者 (20)慢性肝炎の既往を有する患者
使用薬剤	被験薬：ネパフェナク点眼液 0.3%：ロット番号 LN-44* 対照薬：プラセボ点眼液：ロット番号 LN-45*
投与群及び 目標症例数	目標症例数：12 例 ・ネパフェナク 0.3%群：9 例 ・プラセボ群：3 例
用法・用量	1 回 1 滴、1 日 3 回、対象眼に点眼した。
点眼期間	6 ヶ月間
観察時期	来院日を術前（適格性調査）、手術日（0 日目）、術後 2 週目、1、3 及び 6 ヶ月目とし、検査・観察及び有害事象の評価を行った。
検査・観察項目	矯正 logMAR 視力、眼圧、眼底検査、細隙灯顕微鏡検査、血圧、脈拍数、網膜厚測定、フルオレセイン眼底造影、インドシアニンググリーン眼底造影、有害事象
評価項目	有効性： 主要評価項目： ・矯正 logMAR 視力 ・眼底造影及び細隙灯顕微鏡検査による黄斑浮腫の所見（網膜下液、網膜厚及び囊胞様浮腫） 安全性： 有害事象、矯正 logMAR 視力、眼圧、眼底検査（視神経、硝子体）、細隙灯顕微鏡検査（眼瞼/ 結膜、角膜、虹彩/ 前房、水晶体）、血圧、脈拍数
解析方法	解析の目的はネパフェナク点眼液 0.3%の安全性及び有効性を記述することとした。矯正 logMAR 視力、網膜厚、全病変サイズ、脈絡膜新生血管の病変サイズ、classic CNV の病変サイズ、眼圧、血圧、脈拍数、フルオレセイン眼底造影、網膜下液、囊胞様浮腫、眼底検査、細隙灯顕微鏡検査についてネパフェナク 0.3%群とプラセボ群の症例一覧を作成した。統計的推測による解析は計画しなかった。
実施施設	米国、2 施設
治験実施期間	20 年 月 日～20 年 月 日

表 2.7.6.2.16-2 試験スケジュール

項 目	適格性 調査	手術日 ^{e)} 0 日目 (±7 日)	2 週目 (±3 日)	1 ヶ月目 (±3 日)	3 ヶ月目 (±7 日)	6 ヶ月目 (±14 日)	早期 完了
同意の取得、スクリーニング、 既往歴、患者背景	○						
安静時血圧、安静時脈拍数	○		○	○	○	○	○
妊娠検査 ^{a)}	○					○	○
既往歴、併用薬の変更		○	○	○	○	○	○
矯正 logMAR 視力 (両眼)	○	○			○	○	○
矯正 logMAR 視力 (対象眼)			○	○			
細隙灯顕微鏡検査	○		○ ^{d)}	○ ^{d)}	○	○	○
眼圧 (両眼)	○					○	○
光干渉断層計による網膜厚測定 (対象眼)	○		○	○	○	○	○
眼底検査	○		○ ^{d)}	○ ^{d)}	○	○	○
フルオレセイン眼底造影 (対象眼)	○			○	○	○	○
インドシアニングリーン眼底造影 (対象眼)	○					○	○
光線力学療法	○	○			○ ^{b)}		
治験薬処方	○	○	○ ^{c)}	○ ^{c)}	○ ^{c)}		
有害事象	○	○	○	○	○	○	○
治験薬回収						○	○
終了時調査表						○	○

a) : 妊娠可能な女性のみ実施

b) : 治験担当医師が滲出型加齢黄斑変性治療に必要と判断した場合に実施

c) : 必要に応じて処方

d) : 対象眼のみ実施

e) : 可能であれば、適格性調査と光線力学療法を同時に実施

(1) 症例の内訳

本治験に登録された全 16 例が、Safety データセットに組み入れられた。全 16 例が ITT 及び PP データセットに組み入れられた。

(2) 患者背景

全 16 例の患者背景を表 2.7.6.2.16-3 に示す。

表 2.7.6.2.16-3 患者背景（登録症例）

背景因子	ネパフェナク 0.3%		プラセボ		合計	
	例数	%	例数	%	例数	%
年齢分類 1 : 18～64 歳	0	0.0	0	0.0	0	0.0
65 歳以上	12	100.0	4	100.0	16	100.0
年齢分類 2 : 65～74 歳	4	33.3	0	0.0	4	25.0
75～84 歳	7	58.3	1	25.0	8	50.0
85～94 歳	1	8.3	3	75.0	4	25.0
95 歳以上	0	0.0	0	0.0	0	0.0
性別 : 男性	8	66.7	1	25.0	9	56.3
女性	4	33.3	3	75.0	7	43.8
人種 : 白人	12	100.0	4	100.0	16	100.0
虹彩 : ブラウン	2	16.7	0	0.0	2	12.5
ヘーゼル	2	16.7	0	0.0	2	12.5
ブルー	8	66.7	4	100.0	12	75.0

(3) 有効性

該当しない。本治験は、中心窩下脈絡膜新生血管に対して Visudyne®による光線力学療法を施行した患者の黄斑浮腫及び視力に対するネパフェナクの有効性を検討する探索的試験であり、前眼部手術に対する有効性を検討していない。

(4) 安全性

1) 有害事象

全ての有害事象を表 2.7.6.2.16-5に示す。16 例がSafetyデータセットに組み入れられた。

重篤な有害事象はネパフェナク 0.3%群において1例（潰瘍性角膜炎1件、ブドウ膜炎1件）に認められたが、これらの重篤な有害事象以外は、重篤でなく、軽度又は中等度で、その多くが治療又は無治療にて消失した。

ネパフェナク 0.3%群（N=12）で最も発現率の高い有害事象は、視力低下2例（16.7%）であった。プラセボ群（N=4）で認められた有害事象は、結膜出血1例（25.0%）、白内障1例（25.0%）及び季節性アレルギー1例（25.0%）であった。

2) 因果関係を否定できない有害事象(副作用)

因果関係を否定できない有害事象を表 2.7.6.2.16-5に示す。副作用は全て眼局所に認められた。ネパフェナク 0.3%群において副作用は、ブドウ膜炎、潰瘍性角膜炎及び点状角膜炎の各1例（8.3%）であった。プラセボ群において副作用は、白内障1例（25.0%）であった。点状角膜炎は、重篤でなく、軽度で、無治療にて消失した。潰瘍性角膜炎及びブドウ膜炎は重篤、軽度で、ステロイド剤及び抗生物質の局所投与により消失した。

3) 死亡及びその他の重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.2.16-4に示す。ネパフェナク 0.3%群の1例に、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象（潰瘍性角膜炎1件、ブドウ膜炎1件）が認められた。それぞれ軽度で、ステロイド剤及び抗生物質の局所投与により消失した。死亡例はなかった。

表 2.7.6.2.16-4 重篤な有害事象

症例番号	投与群	有害事象名 (MedDRA Term)	転帰	治験薬との 因果関係	中止の有無
307	ネパフェナク 0.3%	潰瘍性角膜炎	治療により消失	関連あり	なし
		ブドウ膜炎	治療により消失	関連あり	なし

4) その他の重要な有害事象（有害事象による中止例）

有害事象による中止例はなかった。

5) 安全性に関する観察項目

眼圧、眼底検査、血圧、脈拍数に関して、臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。視力に関して、治験薬との因果関係が否定できない、臨床的に意味のある変化は認められなかった。細隙灯顕微鏡検査に関して、ネパフェナク 0.3%群で2例、プラセボ群で1例に治験薬との因果関係が否定できない、臨床的に意味のある変化（ネパフェナク 0.3%群：潰瘍性角膜炎1例及びブドウ膜炎1例、プラセボ群：白内障1例）が認められ、有害事象として報告さ

れた。

(5) 結論

1) 有効性

- ・ 該当しない。本治験は、中心窩下脈絡膜新生血管に対して Visudyne®による光線力学療法を施行した患者の黄斑浮腫及び視力に対するネパフェナクの有効性を検討する探索的試験であり、前眼部手術に対する有効性を検討していない。

2) 安全性

- ・ 多くの有害事象が、重篤でなく、軽度又は中等度で、その多くが治療又は無治療にて消失した。ネパフェナク 0.3%群の 6 ヶ月投与において 1 例に、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象（潰瘍性角膜炎 1 件、ブドウ膜炎 1 件）が認められた。非ステロイド性抗炎症剤の使用が、角膜障害（角膜上皮剥離、潰瘍形成、薄層化、穿孔等）発現の要因の 1 つになりえることは知られている。
- ・ 眼圧、眼底検査、血圧、脈拍数に関して、臨床的に意味のあるベースラインからの変化は認められなかった。視力に関して、治験薬との因果関係が否定できない、臨床的に意味のある変化は認められなかった。細隙灯顕微鏡検査に関して、ネパフェナク 0.3%群で 2 例、プラセボ群で 1 例に治験薬との因果関係が否定できない、臨床的に意味のある変化（ネパフェナク 0.3%群：潰瘍性角膜炎 1 例及びブドウ膜炎 1 例、プラセボ群：白内障 1 例）が認められ、有害事象として報告された。
- ・ 本治験は規模が小さいため、ネパフェナク点眼液 0.3%（1 日 3 回点眼）の中心窩下脈絡膜新生血管に対して Visudyne®による光線力学療法を施行した患者における安全性評価を結論づけることはできない。

表 2.7.6.2.16-5 有害事象一覧表（ネパフェナク 0.3%）

	ネパフェナク 0.3% (N=12)															
	全ての有害事象								因果関係を否定できない有害事象							
有害事象	軽度		中等度		重度		計		軽度		中等度		重度		計	
Safety データセット：N=16																
有害事象発現症例数	8		2				9		2						2	
有害事象発現率 (%)	66.7		16.7				75.0		16.7						16.7	
有害事象発現件数	16		2				18		3						3	
有害事象項目	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
眼局所																
視力低下	2	16.7					2	16.7								
結膜出血	1	8.3					1	8.3								
硝子体剥離	1	8.3					1	8.3								
ブドウ膜炎	1	8.3					1	8.3	1	8.3					1	8.3
潰瘍性角膜炎	1	8.3					1	8.3	1	8.3					1	8.3
点状角膜炎	1	8.3					1	8.3	1	8.3					1	8.3
眼充血	1	8.3					1	8.3								
流涙増加	1	8.3					1	8.3								
眼痛	1	8.3					1	8.3								
アレルギー性結膜炎	1	8.3					1	8.3								
結膜嚢胞	1	8.3					1	8.3								
白内障																
眼局所以外																
感染症および寄生虫症																
鼻咽喉頭炎	1	8.3					1	8.3								
麦粒腫	1	8.3					1	8.3								
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）																
基底細胞癌	1	8.3					1	8.3								
免疫系障害																
季節性アレルギー																
神経系障害																
手根管症候群			1	8.3			1	8.3								
呼吸器、胸郭および縦隔障害																
声帯障害			1	8.3			1	8.3								
筋骨格系および結合組織障害																
四肢痛	1	8.3					1	8.3								

表 2.7.6.2.16-5 有害事象一覧表（プラセボ）

[illegible]