ロコアテープ

CTD 第 2 部

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

大正製薬株式会社

目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 5
2.7.1.1 背景及び概観 5
2.7.1.1.1 製剤開発過程 5
2.7.1.1.2 分析法の概観 6
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 7
2.7.1.2.1 SFPP-1 と SFPP-2 の薬物動態パラメーター比較 7
2.7.1.2.2 SFPP-3 と SFPP-4 の生物学的同等性 9
2.7.1.2.2.1 *in vitro* 放出試験 9
2.7.1.2.2.2 *in vitro* 透過試験 10
2.7.1.2.3 製剤間の用量比例性 11
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 11
2.7.1.4 付録 11
2.7.1.5 参考文献 11

表

表 2.7.1-1 使用製剤の一覧 5
表 2.7.1-2 生体試料中の薬物濃度測定法及びバリデーション結果の要約 6
表 2.7.1-3 薬物動態パラメーターの比較（反復貼付試験①と反復貼付試験②） 8
表 2.7.1-4 SFPP-3 に対する SFPP-4 の平均放出率の比及び放出率のばらつき（40 mg の例） 9
表 2.7.1-5 SFPP-3 に対する SFPP-4 の平均透過率の比及び透過率のばらつき（40 mg の例） 10

図

図 2.7.1-1 血漿中未変化体濃度推移の比較（反復貼付試験①と反復貼付試験②） 8
図 2.7.1-2 SFPP-3 と SFPP-4 からのエスフルルビプロフェンの放出率（40 mg の例） 9
図 2.7.1-3 SFPP-3 と SFPP-4 をヘアレスラット腹部摘出皮膚に適用後の エスフルルビプロフェンの透過率（40 mg の例） 10

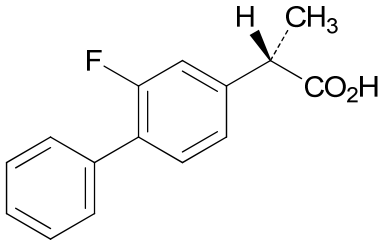
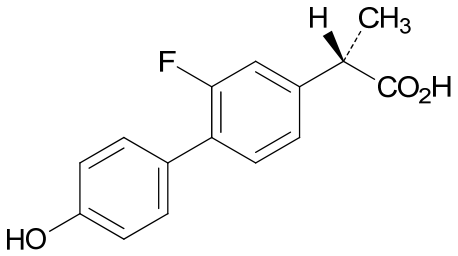
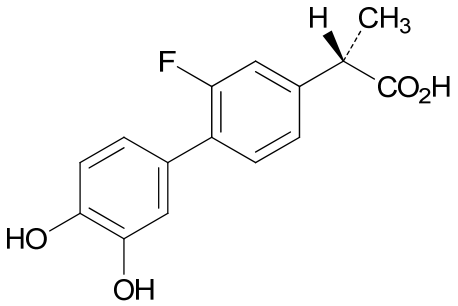
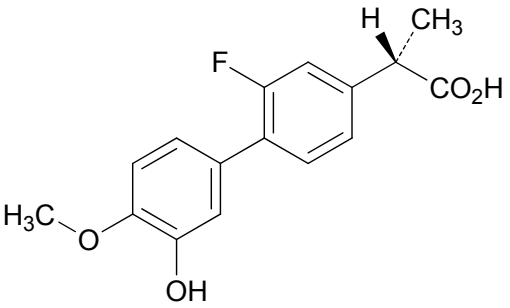
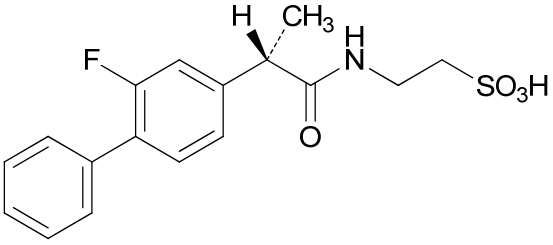
略号一覧

略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度時間曲線下面積
AUC_{0-t}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to t hours	0 時間から t 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	area under the plasma concentration-time curve extrapolated to infinity	0 時間から無限大（∞）時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
LC-MS/MS	high performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry	高速液体クロマトグラフィー／タンデムマススペクトロメトリー
SFP	esflurbiprofen	エスフルルビプロフェン
SFPP	esflurbiprofen plaster	エスフルルビプロフェンを含有するテープ剤又は治験コード
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
t_{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間

試験略名一覧

略名	治験課題名（治験実施計画書番号）
最終製剤 PK 試験	SFPP の薬物動態試験（最終製剤）（SFPP-03-CP01）
皮膚安全性試験	SFPP の臨床第 I 相試験―皮膚安全性試験―（2119-01-600）
単回貼付試験	SFPP の臨床第 I 相試験―単回（24 時間）貼付試験―（2119-02-601）
反復貼付試験①	SFPP の臨床第 I 相試験―反復貼付試験―（2119-03-602）
反復貼付試験②	SFPP の臨床第 I 相試験―反復貼付試験②―（2119-04-602）
高用量安全性試験	SFPP の高用量安全性試験（SFPP-01-CP01）
組織移行性試験	SFPP の組織移行性試験（SFPP-02-LPK01）
P2a 試験	変形性膝関節症に対する SFPP の第Ⅱ相試験（2119-06-641）
P2b 試験①	SFPP の変形性膝関節症を対象とした第Ⅱ相用量設定二重盲検比較試験（SFPP-02-OA02）
P2b 試験②	SFPP の変形性膝関節症を対象とした第Ⅱ相用量設定二重盲検比較試験②（SFPP-02-OA03）
P3 比較試験（OA）	SFPP の変形性膝関節症を対象とした第Ⅲ相試験 ―フルルビプロフェン水性貼付剤を対照とした無作為化比較試験―（SFPP-03-OA01）
P3 試験（長期）	SFPP の変形性関節症を対象とした長期投与試験（SFPP-03-OA02）
P[redacted]試験（[redacted]）	SFPP の[redacted]を対象とした第[redacted]相試験 ―フルルビプロフェン水性貼付剤を対照とした無作為化比較試験―（SFPP-[redacted]）

化学構造式一覧

一般名又は略号	化学構造式	由来
エスフルルビプロフェン		原薬
M1 （4'-ヒドロキシ体）		代謝物
M2 （3', 4'-ジヒドロキシ体）		代謝物
M3 （3'-ヒドロキシ-4'-メトキシ体）		代謝物
M4 （未変化体タウリン抱合体）		代謝物

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 製剤開発過程

4 種類の製剤を用いて臨床試験を実施した。使用した製剤と臨床試験の一覧を表 2.7.1-1 に示した。

表 2.7.1-1 使用製剤の一覧

使用製剤	臨床試験	製剤中の SFP 含量	製剤サイズ	前の製剤からの変更点
SFPP-1	皮膚安全性試験	基剤、5 mg、10 mg、20 mg	7 cm×10 cm	—
	単回貼付試験	基剤、2 mg、5 mg、10 mg、20 mg		
	反復貼付試験①	基剤、20 mg		
SFPP-2	反復貼付試験②	基剤、20 mg		[redacted]の変更
	P2a 試験	基剤、5 mg、10 mg、20 mg		
SFPP-3	P2b 試験①	基剤、10 mg、20 mg、40 mg	10 cm×14 cm	[redacted]の変更
	P[redacted] 試験（[redacted]）	40 mg		
	組織移行性試験	20 mg		
	P2b 試験②	基剤、10 mg、20 mg、40 mg		
	高用量安全性試験	基剤、40 mg		
SFPP-4（申請製剤）	P3 比較試験（OA）	40 mg		[redacted]の変更
	P3 試験（長期）	40 mg		
	最終製剤 PK 試験	40 mg		

初期製剤である SFPP-1 を用いた単回貼付試験及び反復貼付試験①では、基剤群を含む各群で貼付部位の皮膚症状として主に紅斑が認められ、反復貼付試験①では基剤群の 6 例中 2 例に貼付部位の変更を要する皮膚症状（浮腫を伴う紅斑、浮腫と小水疱を伴う紅斑）が認められた。この皮膚症状の原因として[redacted]が考えられたため、皮膚に対する安全性向上のために[redacted]（[redacted]）を変更し、SFPP-1 に比べて[redacted]SFPP-2 を開発した。SFPP-2 を用いた反復貼付試験②では、貼付部位の変更を要する皮膚症状の発現は認められず、皮膚に対する安全性は向上したと考えられた。その後、P2b 試験①の試験計画において 40 mg 製剤が必要となったが、SFPP-2（[redacted]）では、[redacted]から、[redacted]SFPP-3（[redacted]）を開発した。さらに、[redacted]のため、[redacted]SFPP-4 を開発した。

これら製剤変更による薬物動態への影響を評価するために、製剤間の薬物動態パラメーター比較及び生物学的同等性の検討を行った。SFPP-1 と SFPP-2 については、反復貼付試験①と反復貼付試験②の各試験で得られた反復貼付時の血漿中未変化体の薬物動態パラメーターを比較した。SFPP-2 と SFPP-3 については、[redacted]であり、単回貼付試験において[redacted]ため〔2.7.2.2.2.2 項〕、製剤変更による薬物動態への影響はないと判断し、血漿中未変化体濃度の比較及び生物学的同等性に関する検討は行わなかった。SFPP-3 と SFPP-4 については、治験相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]）の助言を踏まえ、「局所皮膚適用製剤（半固形製剤及び貼付剤）の処方変更のための生物学的同等性試験ガイドライン」（薬食審査発 1101 第 1 号、平成 22 年 11 月 1 日）（以下、生物学的同等性試験ガイドライン）に従い、*in vitro* 放出試験

及び動物の皮膚を用いた *in vitro* 透過試験を行い、生物学的同等性を検討した。また、SFPP-1、SFPP-3 及び SFPP-4 を単回貼付した時の血漿中未変化体濃度の用量比例性を検討した。

2.7.1.1.2 分析法の概観

ヒト生体試料中薬物濃度測定法及びバリデーション結果の要約を表 2.7.1-2 に示した。

各臨床試験において、ヒト血漿中及び尿中のエスフルルビプロフェン、代謝物である M1、M2、M3、エスフルルビプロフェン抱合体、M1 抱合体、M2 抱合体、M3 抱合体、M4 及び R-(-)-フルルビプロフェン濃度は HPLC-蛍光検出法により測定した。また、SFPP の組織移行性試験においては、ヒト血漿中、滑膜中及び関節液中エスフルルビプロフェン濃度を LC-MS/MS 法により測定した。

表 2.7.1-2 生体試料中の薬物濃度測定法及びバリデーション結果の要約

生体試料	測定法	測定対象	定量範囲 (ng/mL)	真度 [a] (%)	精度 [a] (%)	資料番号 (試験番号)	臨床試験
血漿	HPLC (蛍光)	エスフルルビプロフェン	2～800	-6.2～10.0 -4.3～6.7	0.0～4.8 2.1～4.8	5.3.1.4-01 ([redacted]0141)	単回貼付試験 反復貼付試験① 反復貼付試験② 高用量安全性試験 P3 試験（長期） 最終製剤 PK 試験
		M1	20～500	-12.7～2.6 -9.2～1.0	1.3～14.4 3.0～12.2		単回貼付試験
		M2	20～500	-5.8～15.5 -3.3～12.2	0.9～4.6 2.6～4.0		単回貼付試験
		M3	20～500	-8.0～2.2 -3.8～0.2	1.2～12.4 3.0～9.4		単回貼付試験
		エスフルルビプロフェン抱合体	5～800 [b]	-0.4～10.2 ―	1.7～4.9 ―	5.3.1.4-02 ([redacted]058)	単回貼付試験
		M1 抱合体	50～500 [b]	-3.6～3.5 ―	1.3～7.7 ―		単回貼付試験
		M2 抱合体	50～500 [b]	5.2～13.9 ―	3.3～9.4 ―		単回貼付試験
		M3 抱合体	50～500 [b]	-1.0～6.8 ―	1.3～10.5 ―		単回貼付試験
		M4（エスフルルビプロフェンタウリン抱合体）	20～500	-18.6～13.7 -10.2～5.8	2.5～5.9 7.8～12.2	5.3.1.4-03 ([redacted]007)	単回貼付試験
		エスフルルビプロフェン [c]	2～400	-7.0～11.0 -2.7～4.3	1.8～18.2 5.0～14.3	5.3.1.4-04 ([redacted]028)	―
		R-(-)-フルルビプロフェン [c]	2～400	-7.3～8.0 -2.7～3.3	1.9～20.0 5.0～14.3		単回貼付試験
	LC-MS/MS	エスフルルビプロフェン	0.5～1000	101.2～111.6 99.6～101.8	0.3～4.7 1.2～3.9	5.3.1.4-05 (K00857)	組織移行性試験

測定実施施設：HPLC-蛍光検出法は株式会社[redacted]、LC-MS/MS 法は大正製薬株式会社

―：実施せず

a) 上段：日内再現性、下段：日間再現性

b) 非抱合体としての濃度を表示

c) 光学分割

表 2.7.1-2 生体試料中の薬物濃度測定法及びバリデーション結果の要約 （続き）

生体試料	測定法	測定対象	定量範囲 (ng/mL)	真度 a) (%)	精度 a) (%)	資料番号 (試験番号)	臨床試験
滑膜	LC-MS/MS	エスフルルビプロフェン	5～10000 d)	97.5～106.1 94.9～98.9	0.7～3.3 1.5～6.0	5.3.1.4-05 (K00857)	組織移行性試験
関節液			0.5～1000	95.4～101.7 94.2～96.6	1.6～4.4 2.8～5.3		組織移行性試験
尿	HPLC (蛍光)	エスフルルビプロフェン	5～1000	-9.4～14.7 0.1～6.5	1.1～10.6 5.8～12.2	5.3.1.4-06 ([redacted]040)	単回貼付試験 反復貼付試験① 高用量安全性試験
		M1	100～5000	-1.3～5.5 -0.6～4.1	0.2～4.2 1.1～3.9		単回貼付試験 反復貼付試験① 高用量安全性試験
		M2	100～5000	-2.0～16.4 -1.5～12.5	0.2～5.7 0.9～5.3		単回貼付試験
		M3	100～5000	-1.1～15.2 -0.9～10.3	0.3～3.3 0.8～4.6		単回貼付試験
		エスフルルビプロフェン抱合体	5～1000 b)	-9.6～6.9 ―	0.8～11.8 ―	5.3.1.4-07 ([redacted]059)	単回貼付試験 反復貼付試験① 高用量安全性試験
		M1 抱合体	100～5000 b)	-11.0～0.0 ―	0.7～10.2 ―		単回貼付試験 反復貼付試験① 高用量安全性試験
		M2 抱合体	500～5000 b)	-8.1～2.6 ―	0.5～3.5 ―		単回貼付試験
		M3 抱合体	100～5000 b)	-14.8～12.5 ―	1.0～8.6 ―		単回貼付試験
		M4 (エスフルルビプロフェンタウリン抱合体)	100～5000	-17.6～3.4 -7.6～1.3	0.7～2.4 1.8～8.1	5.3.1.4-03 ([redacted]007)	単回貼付試験
		エスフルルビプロフェン c)	10～1000	-2.4～13.0 0.1～4.9	0.4～12.5 1.6～11.4	5.3.1.4-04 ([redacted]028)	―
		R-(-)-フルルビプロフェン c)	10～1000	-0.8～15.6 0.1～14.6	0.4～10.6 1.6～8.0		単回貼付試験

測定実施施設：HPLC-蛍光検出法は株式会社[redacted]、LC-MS/MS 法は大正製薬株式会社

―：実施せず

a) 上段：日内再現性、下段：日間再現性

b) 非抱合体としての濃度を表示

c) 光学分割

d) 単位 ng/g

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1 SFPP-1 と SFPP-2 の薬物動態パラメーター比較

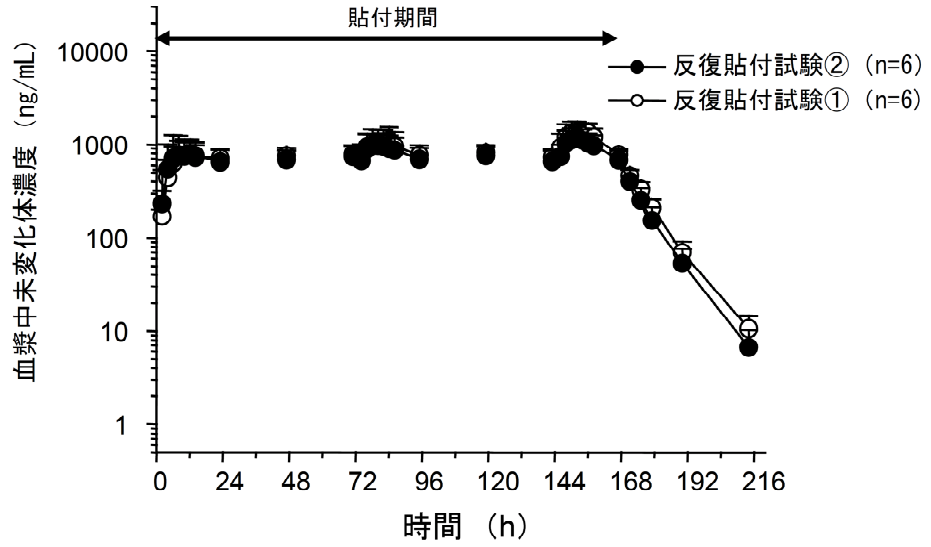
資料番号 5.3.3.1-05

反復貼付試験①及び反復貼付試験②において、SFPP-1（20 mg）及び SFPP-2（20 mg）を各 2 枚（40 mg）7 日間反復貼付した時の血漿中未変化体濃度を比較した。

各試験における血漿中未変化体濃度推移を図 2.7.1-1 に、薬物動態パラメーターを表 2.7.1-3 に示した。血漿中未変化体濃度は、SFPP-1 と SFPP-2 でほぼ同様の推移を示し、これらの製剤を用いた試験

で得られた全ての薬物動態パラメーターについて有意差は認められなかった。また、経皮吸収率は、反復貼付試験①で 52.9～70.8%、反復貼付試験②で 56.0～70.2%であり、両試験で同程度であった。

上記の結果から、SFPP-1 と SFPP-2 の薬物動態に製剤変更による影響はないと考えられた。



平均値＋標準偏差、貼付時間：1 日 23 時間（7 日間）
製剤：反復貼付試験①［SFPP-1（20 mg）］、反復貼付試験②［SFPP-2（20 mg）］
用量：40 mg

図 2.7.1-1 血漿中未変化体濃度推移の比較（反復貼付試験①と反復貼付試験②）
（引用元：5.3.3.1-05 11.4.4.2 項）

表 2.7.1-3 薬物動態パラメーターの比較（反復貼付試験①と反復貼付試験②）

		反復貼付試験① （40 mg、n＝6）	反復貼付試験② （40 mg、n＝6）	検定
C_{max}（ng/mL）	1 日目	821.7 ± 302.9	877.6 ± 486.0	N.S.
	4 日目	1104.4 ± 430.1	1007.7 ± 441.4	N.S.
	7 日目	1392.0 ± 388.6	1175.6 ± 379.2	N.S.
t_{max}（h）	1 日目	16.8 ± 6.9	15.0 ± 6.8	N.S.
	4 日目	12.2 ± 5.9	8.7 ± 1.6	N.S.
	7 日目	8.3 ± 2.0	8.3 ± 0.8	N.S.
$t_{1/2}$（h）	7 日目	7.8 ± 0.5	7.2 ± 0.5	N.S.
$AUC_{0\text{-}23h}$（ng·h/mL）	1 日目	14338.3 ± 5468.7	14718.1 ± 7276.4	N.S.
	4 日目	20171.5 ± 7234.4	18691.7 ± 7310.2	N.S.
	7 日目	25073.0 ± 6349.8	20800.0 ± 6367.7	N.S.
$AUC_{0\text{-}\infty}$（ng·h/mL）	7 日目	32854.4 ± 7492.9	27027.4 ± 8432.4	N.S.

平均値±標準偏差、N.S.：有意差なし
検定：t 検定、有意水準 ＝0.05（両側）
製剤：反復貼付試験① SFPP-1（20 mg）、反復貼付試験② SFPP-2（20 mg）
（引用元：5.3.3.1-05 11.4.4.2 項改変）

2.7.1.2.2 SFPP-3 と SFPP-4 の生物学的同等性

SFPP-3 と SFPP-4 について、生物学的同等性試験ガイドラインに従い、*in vitro* 放出試験及び動物の皮膚を用いた *in vitro* 透過試験を行い、生物学的同等性を確認した。その結果、SFPP-4 の放出挙動及び透過挙動は SFPP-3 と同等であると判定されたことから、SFPP-3 と SFPP-4 は生物学的に同等であることが示された。

2.7.1.2.2.1 *in vitro* 放出試験

資料番号 3.2.P.2.2-05

[redacted]を用いた放出試験により、SFPP-3 と SFPP-4 の放出率の経時推移を比較した。SFPP-3 の放出率が 70%を超えた時点である [redacted] 時間、及びその放出率の半分程度の放出が見られた [redacted] 分の 2 時点を選択し評価した（図 2.7.1-2）。その結果、SFPP-3 の平均放出率に対する SFPP-4 の平均放出率の比は、生物学的同等性試験ガイドラインで示されている放出挙動の同等性基準（0.8～1.2）を満たしていた（表 2.7.1-4）。また、上記 2 時点における放出率のばらつきについて、SFPP-4 の放出率の標準偏差は SFPP-3 と同程度かそれより小さいと判断した。

以上の結果から、SFPP-4 は生物学的同等性試験ガイドラインの *in vitro* 放出試験における同等性の基準を満たし、放出挙動において SFPP-3 と同等であることが示された。

[redacted]

図 2.7.1-2 SFPP-3 と SFPP-4 からのエスフルルビプロフェンの放出率（40 mg の例）
（引用元：3.2.P.2.2-05 図 1）

表 2.7.1-4 SFPP-3 に対する SFPP-4 の平均放出率の比及び放出率のばらつき（40 mg の例）

製剤	[redacted] 分		[redacted] 時間	
	放出率（%）	平均放出率の比	放出率（%）	平均放出率の比
SFPP-3（40 mg）	[redacted]	1.02	[redacted]	1.09
SFPP-4（40 mg）	[redacted]		[redacted]	

平均値±標準偏差（n = 12）
（引用元：3.2.P.2.2-05 表 4）

2.7.1.2.2.2 *in vitro* 透過試験

資料番号 4.2.2.2-07

縦型拡散セルを用いて、雄性ヘアレスラット腹部摘出皮膚に SFPP-3 及び SFPP-4 を適用後のエスフルルビプロフェンの透過率の経時推移を比較した。SFPP-3 の透過速度は試験開始 [redacted] 時間以降で定常状態であると判断した（図 2.7.1-3）。そこで、定常状態である [redacted] 時間、及び [redacted] 時間の透過率の半分程度透過した [redacted] 時間の 2 時点の SFPP-3 に対する SFPP-4 の平均透過率の比を比較した。その結果、SFPP-3 の平均透過率に対する SFPP-4 の平均透過率の比は、生物学的同等性試験ガイドラインで示されている透過挙動の同等性基準（0.7～1.3）の範囲内であった（表 2.7.1-5）。また、[redacted] 及び [redacted] 時間の透過率のばらつきについては、SFPP-4 の標準偏差はいずれの時点においても SFPP-3 の標準偏差と同程度かそれより小さいと判断した。

以上の結果から、SFPP-4 は生物学的同等性試験ガイドラインの動物の皮膚を用いた *in vitro* 透過試験における同等性の基準を満たし、透過挙動において SFPP-3 と同等であることが示された。

[redacted]

平均値±標準偏差（n＝6）
試験液：リン酸緩衝生理食塩液（pH 7.2）、液温度：32.0±0.5℃

図 2.7.1-3　SFPP-3 と SFPP-4 をヘアレスラット腹部摘出皮膚に適用後のエスフルルビプロフェンの透過率（40 mg の例）

（引用元：4.2.2.2-07 図 3）

表 2.7.1-5　SFPP-3 に対する SFPP-4 の平均透過率の比及び透過率のばらつき（40 mg の例）

製剤	[redacted] 時間		[redacted] 時間	
	透過率（%）	平均透過率の比	透過率（%）	平均透過率の比
SFPP-3（40 mg）	[redacted]	1.12	[redacted]	1.08
SFPP-4（40 mg）	[redacted]		[redacted]	

平均値±標準偏差（n＝6）
（引用元：4.2.2.2-07 表 4）

2.7.1.2.3 製剤間の用量比例性

資料番号 5.3.5.3-01

SFPP-1（単回貼付試験）、SFPP-3（高用量安全性試験）及び SFPP-4（最終製剤 PK 試験）を用いた臨床試験で得られた血漿中未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$について用量比例性を検討した（SFPP-1 の用量は 2、5、10、20、40 及び 60 mg、SFPP-3 の用量は 80 mg、SFPP-4 の用量は 40 mg）。その結果、使用製剤が異なっても C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は 2～80 mg の範囲でほぼ用量比例性を示した〔2.7.2.3.1.1 項〕。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

臨床試験に使用した 4 種類の製剤について、製剤変更による薬物動態への影響を評価するため、SFPP-1 と SFPP-2 の薬物動態パラメーター比較、及び SFPP-3 と SFPP-4 の生物学的同等性を検討した。また、SFPP-1、SFPP-3 及び SFPP-4 を単回貼付した時の用量比例性を検討した。

- [redacted]に実施した[redacted]変更の前後で、SFPP-1 と SFPP-2 は同様の血漿中濃度を示し、薬物動態パラメーターに有意差はなく、経皮吸収率も同程度であった。
- [redacted] SFPP-4（申請製剤）と[redacted] SFPP-3 について生物学的同等性試験を行った結果、*in vitro* 放出試験及び動物の皮膚を用いた *in vitro* 透過試験にて生物学的同等性が示された。
- SFPP-1、SFPP-3 及び SFPP-4 の血漿中未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は 2～80 mg の範囲でほぼ用量比例性を示した。

以上より、全ての臨床試験で使用された製剤において製剤間での生物薬剤学的な相違は認められず、これらの臨床試験における薬物動態に製剤変更による影響はないと考えられた。

2.7.1.4 付録

該当なし

2.7.1.5 参考文献

該当なし

ロコアテープ

CTD 第 2 部

2.7.2 臨床薬理試験

大正製薬株式会社

目次

2.7.2 臨床薬理試験 8
2.7.2.1 背景及び概観 8
2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた試験 8
2.7.2.1.2 臨床薬理試験 8
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 11
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた試験 11
2.7.2.2.1.1 *in vitro* 血漿蛋白結合 11
2.7.2.2.1.2 *in vitro* 血球移行性 11
2.7.2.2.1.3 *in vitro* 代謝 11
2.7.2.2.1.4 *in vitro* 薬物相互作用 11
2.7.2.2.2 臨床薬理試験 12
2.7.2.2.2.1 最終製剤 PK 試験 12
2.7.2.2.2.2 単回貼付試験 13
2.7.2.2.2.3 反復貼付試験① 16
2.7.2.2.2.4 反復貼付試験② 19
2.7.2.2.2.5 高用量安全性試験 21
2.7.2.2.2.6 組織移行性試験 24
2.7.2.2.2.7 長期投与試験における血漿中未変化体濃度 25
2.7.2.2.2.8 皮膚安全性試験 26
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 27
2.7.2.3.1 薬物動態 27
2.7.2.3.1.1 吸収 27
2.7.2.3.1.2 分布 28
2.7.2.3.1.3 代謝 28
2.7.2.3.1.4 排泄 29
2.7.2.3.1.5 生体内におけるキラル変換 30
2.7.2.3.1.6 SFPP 及びフルルビプロフェン製剤の全身曝露量 30
2.7.2.3.2 薬物動態に対する変動要因 31
2.7.2.3.2.1 性別 31
2.7.2.3.2.2 高齢者 31
2.7.2.3.2.3 肝障害 32
2.7.2.3.2.4 腎障害 32
2.7.2.3.3 薬物相互作用 34
2.7.2.3.3.1 *in vitro* における薬物相互作用 34
2.7.2.3.3.2 他剤との薬物相互作用 34
2.7.2.4 特別な試験 36
2.7.2.4.1 皮膚安全性試験 36
2.7.2.4.2 Thorough QT/QTc 試験 36

2.7.2.5 参考文献 37
2.7.2.6 付録 38

表

表 2.7.2-1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験一覧 8
表 2.7.2-2 臨床薬理試験一覧 8
表 2.7.2-3 フルルビプロフェンの薬物動態及び薬物相互作用に関する公表論文一覧（参考資料） 9
表 2.7.2-4 健康成人に SFPP 40 mg を単回貼付時の薬物動態パラメーター（最終製剤 PK 試験） 12
表 2.7.2-5 健康成人に SFPP 2～60 mg を単回貼付時の薬物動態パラメーター（単回貼付試験） 13
表 2.7.2-6 健康成人に SFPP 20 及び 40 mg を反復貼付時の薬物動態パラメーター（反復貼付試験①） 17
表 2.7.2-7 健康成人に SFPP 20 及び 40 mg を反復貼付時の経皮吸収率（反復貼付試験①） 18
表 2.7.2-8 健康成人に SFPP 20 及び 40 mg を反復貼付時の尿中排泄率（反復貼付試験①） 18
表 2.7.2-9 健康成人に SFPP 40 mg を反復貼付時の薬物動態パラメーター （反復貼付試験①及び反復貼付試験②） 20
表 2.7.2-10 健康成人に SFPP 40 mg を反復貼付時の経皮吸収率 （反復貼付試験①及び反復貼付試験②） 20
表 2.7.2-11 健康成人に SFPP 80 mg を反復貼付時の薬物動態パラメーター（高用量安全性試験） 22
表 2.7.2-12 健康成人に SFPP 80 mg を反復貼付時の経皮吸収率（高用量安全性試験） 22
表 2.7.2-13 健康成人に SFPP 80 mg を反復貼付時の尿中排泄率（高用量安全性試験） 23
表 2.7.2-14 人工膝関節置換術患者に SFPP 20 mg 及び FP 水性貼付剤 40 mg を単回貼付時の血漿、組織中エスフルルビプロフェン濃度及び経皮吸収率（組織移行性試験） 25
表 2.7.2-15 SFPP 及びフルルビプロフェン製剤の S 体全身曝露量 30
表 2.7.2-16 健康成人男性及び産後女性にフルルビプロフェン単回経口投与時の 薬物動態パラメーター 31
表 2.7.2-17 フルルビプロフェンを単回経口投与時の薬物動態パラメーター（年齢） 32
表 2.7.2-18 フルルビプロフェンを単回経口投与時のエスフルルビプロフェンの 薬物動態パラメーター（腎不全患者） 33
表 2.7.2-19 フルルビプロフェンを単回経口投与時のエスフルルビプロフェンの 薬物動態パラメーター（末期腎不全患者） 33
表 2.7.2-20 フルコナゾールとフルルビプロフェンを併用時のフルルビプロフェンの 薬物動態パラメーター 34
表 2.7.2-21 メトトレキサートとフルルビプロフェンを併用時のメトトレキサートの 薬物動態パラメーター 35
表 2.7.2-22 リチウムとフルルビプロフェンを併用時のリチウムの薬物動態パラメーター 35

表 2.7.2-23 フロセミドとフルルビプロフェンを併用時のフロセミドの 薬物動態パラメーターと利尿作用 36

図

図 2.7.2-1 健康成人に SFPP 40 mg を単回貼付時の血漿中未変化体濃度推移（最終製剤 PK 試験） 12
図 2.7.2-2 健康成人に SFPP 2～60 mg を単回貼付時の血漿中未変化体濃度推移（単回貼付試験） 13
図 2.7.2-3 SFPP の用量（2～60 mg）と C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ との関係（単回貼付試験） 14
図 2.7.2-4 健康成人に SFPP 20 mg を単回貼付時の未変化体及び代謝物の血漿中濃度推移（単回貼付試験） 15
図 2.7.2-5 健康成人に SFPP 20 mg を単回貼付時の未変化体及び代謝物の尿中累積排泄率（単回貼付試験） 15
図 2.7.2-6 健康成人に SFPP 20 及び 40 mg を反復貼付時の血漿中未変化体濃度推移 （反復貼付試験①） 17
図 2.7.2-7 健康成人に SFPP 40 mg を反復貼付時の血漿中未変化体濃度推移 （反復貼付試験①及び反復貼付試験②） 19
図 2.7.2-8 健康成人に SFPP 80 mg を単回貼付時の血漿中未変化体濃度推移（高用量安全性試験） 21
図 2.7.2-9 健康成人に SFPP 80 mg を反復貼付時の血漿中未変化体濃度推移（高用量安全性試験） 22
図 2.7.2-10 健康成人に SFPP 80 mg を単回貼付時の尿中累積排泄率（高用量安全性試験） 23
図 2.7.2-11 人工膝関節置換術患者に SFPP 20 mg 及び FP 水性貼付剤 40 mg を単回貼付時の血漿及び組織中エスフルルビプロフェン濃度（組織移行性試験） 24
図 2.7.2-12 SFPP 40 及び 80 mg を変形性関節症患者に長期投与時並びに健康成人に 反復貼付時の血漿中未変化体濃度 26
図 2.7.2-13 SFPP の用量（2～80 mg）と C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ との関係 27
図 2.7.2-14 ヒトにおけるエスフルルビプロフェンの推定代謝経路 29

付録（表）

表 2.7.2-付録-1 薬物動態試験の要約.....38

付録（図）

図 2.7.2-付録-1 長期投与試験における血漿中未変化体濃度（貼付期間別）.....41
図 2.7.2-付録-2 長期投与試験における血漿中未変化体濃度（性別）.....42
図 2.7.2-付録-3 長期投与試験における血漿中未変化体濃度（年齢別①）.....43
図 2.7.2-付録-4 長期投与試験における血漿中未変化体濃度（年齢別②）.....44
図 2.7.2-付録-5 長期投与試験における血漿中未変化体濃度（体重別）.....45
図 2.7.2-付録-6 長期投与試験における血漿中未変化体濃度（BMI 別）.....46
図 2.7.2-付録-7 長期投与試験における血漿中未変化体濃度（eGFR 別）.....47
図 2.7.2-付録-8 長期投与試験における血漿中未変化体濃度（貼付部位別）.....48

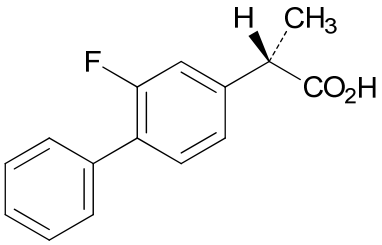
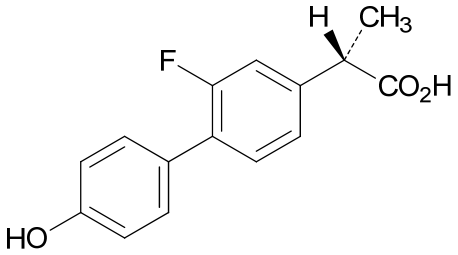
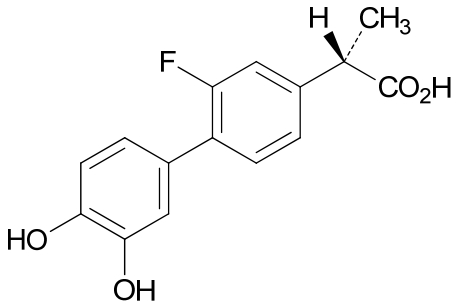
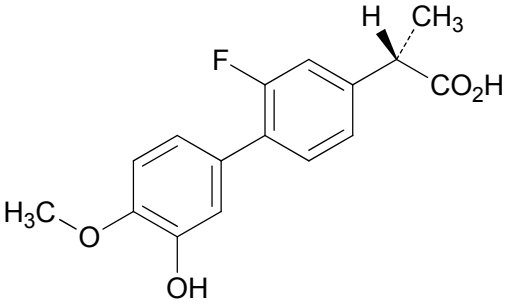
略号一覧

略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度時間曲線下面積
AUC_{0-t}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to t hours	0 時間から t 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	area under the plasma concentration-time curve extrapolated to infinity	0 時間から無限大（∞）時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
$(AUC_{0-24h})_{ss}$	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours at steady state	定常状態における 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
BMI	body mass index	体格指数
CL_{cr}	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL_{int}	intrinsic clearance	固有クリアランス
CL_{ren}	renal clearance	腎クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
$(C_{max})_{ss}$	maximum plasma concentration at steady state	定常状態における最高血漿中濃度
C_{min}	minimum plasma concentration	最低血漿中濃度
COX	cyclooxygenase	シクロオキシゲナーゼ
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EM	extensive metabolizer	代謝活性が正常な個体
FP	flurbiprofen	フルルビプロフェン
IC_{50}	half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
LC-MS/MS	high performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry	高速液体クロマトグラフィー／タンデムマススペクトロメトリー
N.C.	not calculated	算出せず
N.T.	not tested	実施せず
OA	osteoarthritis	変形性関節症
PG	prostaglandin	プロスタグランジン
PM	poor metabolizer	代謝活性が低い個体
QTc	corrected QT interval	補正した QT 間隔
SFPP	esflurbiprofen plaster	エスフルルビプロフェンを含有するテープ剤又は治験コード
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
t_{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
UV-A	ultraviolet A	紫外線 A 波

試験略名一覧

略名	治験課題名（治験実施計画書番号）
最終製剤 PK 試験	SFPP の薬物動態試験（最終製剤）（SFPP-03-CP01）
皮膚安全性試験	SFPP の臨床第 I 相試験―皮膚安全性試験―（2119-01-600）
単回貼付試験	SFPP の臨床第 I 相試験―単回（24 時間）貼付試験―（2119-02-601）
反復貼付試験①	SFPP の臨床第 I 相試験―反復貼付試験―（2119-03-602）
反復貼付試験②	SFPP の臨床第 I 相試験―反復貼付試験②―（2119-04-602）
高用量安全性試験	SFPP の高用量安全性試験（SFPP-01-CP01）
組織移行性試験	SFPP の組織移行性試験（SFPP-02-LPK01）
P3 試験（長期）	SFPP の変形性関節症を対象とした長期投与試験（SFPP-03-OA02）

化学構造式一覧

一般名又は略号	化学構造式	由来
エスフルルビプロフェン		原薬
M1 (4'-ヒドロキシ体)		代謝物
M2 (3', 4'-ジヒドロキシ体)		代謝物
M3 (3'-ヒドロキシ-4'-メトキシ体)		代謝物

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた試験

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の一覧を表 2.7.2-1 に示した。

表 2.7.2-1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験一覧

試験項目	ヒト生体試料	試験番号	資料番号
血漿蛋白結合	血漿	[redacted]	4.2.2.3-04
血球移行性	血液	[redacted]	4.2.2.3-04
肝ミクロソーム代謝（CYP2C9 遺伝子多型の影響）	肝ミクロソーム	[redacted]	4.2.2.4-04
ヒト CYP 阻害作用	肝ミクロソーム	[redacted]1117	4.2.2.6-01

2.7.2.1.2 臨床薬理試験

臨床薬理試験の一覧を表 2.7.2-2 に、薬物動態試験の要約を表 2.7.2-付録-1 に示した。治験相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]）での助言を踏まえ、[redacted]と判断し、[redacted]。参考資料として使用した論文の一覧を表 2.7.2-3 に示した。

表 2.7.2-2 臨床薬理試験一覧

試験の種類	試験略名 試験番号	対象	製剤	投与量	解析対象例数	貼付期間	資料番号
健康成人男性の薬物動態試験	最終製剤 PK 試験 SFPP-03-CP01	健康成人男性	SFPP-4 （申請製剤）	40 mg	7 例	24 時間	5.3.3.1-01
健康成人男性の薬物動態及び忍容性試験	単回貼付試験 2119-02-601	健康成人男性	SFPP-1	基剤 2 mg 5 mg 10 mg 20 mg 40 mg 60 mg	17 例 7 例 7 例 7 例 6 例 7 例 7 例	24 時間	5.3.3.1-03
	反復貼付試験① 2119-03-602	健康成人男性	SFPP-1	基剤 20 mg 40 mg	6 例 7 例 7 例	7 日間	5.3.3.1-04
	反復貼付試験② 2119-04-602	健康成人男性	SFPP-2	基剤 40 mg	6 例 6 例	7 日間	5.3.3.1-05
	高用量安全性試験 SFPP-01-CP01	健康成人男性	SFPP-3	基剤 80 mg	7 例 7 例	24 時間	5.3.3.1-06
				基剤 80 mg	7 例 6 例	7 日間	

表 2.7.2-2 臨床薬理試験一覧（続き）

試験の種類	試験略名 試験番号	対象	製剤	投与量	解析対象 例数	貼付期間	資料番号
患者の組織移行性試験	組織移行性試験 SFPP-02-LPK01	人工膝関節置換術予定の膝 OA	SFPP-3	20 mg	10 例	12 時間	5.3.3.2-01
			FP 水性貼付剤	40 mg	9 例		
長期投与試験（血漿中未変化体濃度）	P3 試験（長期） SFPP-03-OA02	OA	SFPP-4 （申請製剤）	40 mg 80 mg	101 例 99 例	52 週間	5.3.5.2-01
皮膚安全性試験	皮膚安全性試験 2119-01-600	健康成人男性	SFPP-1	基剤 [1)] 5 mg[1)] 10 mg[1)] 20 mg[1)]	30 例	単純パッチ 48 時間 光パッチ 24 時間	5.3.3.1-02
			ケトプロフェンテープ	20 mg[1)]			
			日局絆創膏	—[1)]			

1) 0.28 cm^2 に裁断し貼付。投与量は 7 cm×10 cm 換算。

表 2.7.2-3 フルルビプロフェンの薬物動態及び薬物相互作用に関する公表論文一覧（参考資料）

分類	標題	著者・雑誌名等	資料番号
薬物動態 （性別・高齢者）	Pharmacokinetics of flurbiprofen in man. I. Area/dose relationships.	Szpunar GJ, Albert KS, Bole GG, et al. Biopharm Drug Dispos. 1987;8:273-83.	5.3.3.3-01
薬物動態 （性別）	Excretion of flurbiprofen into breast milk.	Cox SR, Forbes KK. Pharmacotherapy. 1987;7:211-5.	5.3.3.3-02
薬物動態 （高齢者）	The pharmacokinetics of flurbiprofen in younger and elderly patients with rheumatoid arthritis.	Kean WF, Antal EJ, Grace EM, et al. J Clin Pharmacol. 1992;32:41-8.	5.3.3.3-03
薬物動態 （肝障害）	Drug metabolism of flurbiprofen enantiomers in liver disease.	Blouin RA, Foster TS, Wedlund PJ, et al. Pharm Res. 1988;5 Suppl:S220 PP1485.	5.3.3.3-04
薬物動態 （腎障害）	Stereoselective disposition of flurbiprofen in normal volunteers.	Knadler MP, Brater DC, Hall SD. Br J Clin Pharmacol. 1992;33:369-75.	5.3.3.3-05
	Stereoselective disposition of flurbiprofen in uraemic patients.	Knadler MP, Brater DC, Hall SD. Br J Clin Pharmacol. 1992;33:377-83.	5.3.3.3-06
	Pharmacokinetic comparison of flurbiprofen in end-stage renal disease subjects and subjects with normal renal function.	Cefali EA, Poynor WJ, Sica D, et al. J Clin Pharmacol. 1991;31:808-14.	5.3.3.3-08
	The effects of liver and renal disease on stereoselective serum binding of flurbiprofen	Blouin R, Chaudhary I, Nishihara K, et al. Br J Clin Pharmacol. 1993;35:62-4.	5.3.3.3-09
薬物相互作用 （フルコナゾール）	Evaluation of flurbiprofen urinary ratios as in vivo indices for CYP2C9 activity.	Zgheib NK, Frye RF, Tracy TS, et al. Br J Clin Pharmacol. 2007;63:477-87.	5.3.3.4-01
	Differential genotype dependent inhibition of CYP2C9 in humans.	Kumar V, Brundage RC, Oetting WS, et al. Drug Metab Dispos. 2008;36:1242-8.	5.3.3.4-02
薬物相互作用 （ワルファリン）	Characterization of an important drug binding area on human serum albumin including the high-affinity binding sites of warfarin and azapropazone.	Fehske KJ, Schläfer U, Wollert U, et al. Mol Pharmacol. 1982;21:387-93.	5.3.3.4-03

表 2.7.2-3　フルルビプロフェンの薬物動態及び薬物相互作用に関する公表論文一覧（参考資料）
（続き）

分類	標題	著者・雑誌名等	資料番号
薬物相互作用（メトトレキサート）	Lack of significant interaction between low dose methotrexate and ibuprofen or flurbiprofen in patients with arthritis.	Skeith KJ, Russell AS, Jamali F, et al. J Rheumatol. 1990;17:1008-10.	5.3.3.4-04
薬物相互作用（リチウム）	The effect of flurbiprofen on steady-state plasma lithium levels.	Hughes BM, Small RE, Brink D, et al. Pharmacotherapy. 1997;17:113-20.	5.3.3.4-05
薬物相互作用（フロセミド）	The effect of flurbiprofen on the responses to frusemide in healthy volunteers.	Symmons DP, Kendall MJ, Rees JA, et al. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol. 1983;21:350-4.	5.3.3.4-06
	The effects of selective and non-selective inhibition of cyclo-oxygenase on frusemide-stimulated natriuresis.	Wilkins MR, Woods KL, Kendall MJ. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol. 1986;24:55-7.	5.3.3.4-07

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

2.7.2.2.1.1 *in vitro* 血漿蛋白結合

資料番号 4.2.2.3-04

ヒト男性の血漿に ^{14}C 標識エスフルルビプロフェンを 10 μg/mL の濃度になるように添加し、血漿蛋白結合率を限外ろ過法により測定した。ヒト男性の血漿における蛋白結合率は 99.95%であった。

^{14}C 標識エスフルルビプロフェン（最終濃度：1 μg/mL）をヒト血清アルブミン溶液（蛋白濃度：40 mg/mL）、ヒト γ-グロブリン溶液（蛋白濃度：10 mg/mL）及びヒト α_1-酸性糖蛋白溶液（蛋白濃度：1 mg/mL）に添加して、各蛋白への結合率を測定した。エスフルルビプロフェンのヒト血清アルブミンへの結合率は 99.74%より高く、ヒト γ-グロブリン及びヒト α_1-酸性糖蛋白への結合率はそれぞれ 18.67 及び 32.88%であった。エスフルルビプロフェンの結合蛋白は、主にアルブミンと考えられた。

2.7.2.2.1.2 *in vitro* 血球移行性

資料番号 4.2.2.3-04

ヒト男性の血液に ^{14}C 標識エスフルルビプロフェンを 0.1～10 μg/mL となるように添加した時の放射能の血球移行性を検討した。放射能の血球移行率は、3.91～5.95%であり、血球移行性は低かった。

2.7.2.2.1.3 *in vitro* 代謝

(1) 肝ミクロソーム代謝（CYP2C9 遺伝子多型の影響）

資料番号 4.2.2.4-04

エスフルルビプロフェンは主として CYP2C9 で酸化代謝されることが報告されている [1]。CYP2C9 の EM（遺伝子型：*CYP2C9*1/*1*）及び PM（遺伝子型：*CYP2C9*3/*3*）より調製したヒト肝ミクロソームを用いてエスフルルビプロフェンの 4'-水酸化活性に対する CL_{int} を算出した。その結果、EM 及び PM の CL_{int} はそれぞれ 180 及び 2.6 μL/min/mg protein であり、PM における CL_{int} は EM に対して 1/69 であった。

2.7.2.2.1.4 *in vitro* 薬物相互作用

(1) ヒト CYP 阻害作用

資料番号 4.2.2.6-01

ヒト肝ミクロソームを用いて、エスフルルビプロフェン（最終濃度：0.8～500 μmol/L）のヒト CYP 分子種（CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4）に対する阻害能を検討した。その結果、CYP2C9 に対する阻害が最も強く、IC_{50} 値は 90.7 μmol/L であった。健康成人男性に SFPP 80 mg を反復貼付〔2.7.2.2.2.5 項〕した時の C_{max}（2710 ng/mL、11.1 μmol/L）及び *in vitro* 血漿蛋白結合率（99.95%）から算出したエスフルルビプロフェンの最高血漿中遊離型濃度（0.006 μmol/L）と比較すると、IC_{50} 値の方が 15000 倍以上高いことから、SFPP の貼付によりエスフルルビプロフェンの CYP 阻害作用に起因する薬物相互作用を発現する可能性は低いものと考えられた。

2.7.2.2.2 臨床薬理試験

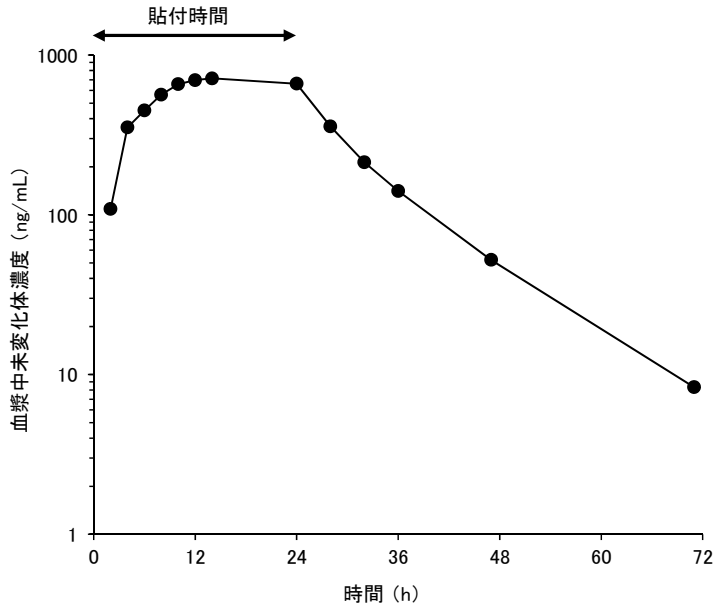
2.7.2.2.2.1 最終製剤 PK 試験

資料番号 5.3.3.1-01

健康成人男性 7 例を対象として、SFPP 40 mg（申請製剤）を 24 時間貼付した時の薬物動態を検討した。

SFPP 40 mg を 24 時間単回貼付時の血漿中未変化体濃度推移を図 2.7.2-1 に、薬物動態パラメーターを表 2.7.2-4 に示した。

SFPP 40 mg を単回貼付時の血漿中未変化体濃度は、貼付後 17.7 時間に C_{max} を示し、製剤除去後、8.60 時間の $t_{1/2}$ で消失した。C_{max} は 751 ng/mL、$AUC_{0-\infty}$は 19000 ng·h/mL であった。また、製剤中の薬物残存量から求めた経皮吸収率は 48.34%であった。



平均値、n = 7、貼付時間：24 時間

図 2.7.2-1 健康成人に SFPP 40 mg を単回貼付時の血漿中未変化体濃度推移（最終製剤 PK 試験）
（引用元：5.3.3.1-01 図 11-1）

表 2.7.2-4 健康成人に SFPP 40 mg を単回貼付時の薬物動態パラメーター（最終製剤 PK 試験）

	SFPP 40 mg（n = 7）
C_{max}（ng/mL）	751 ± 360
t_{max}（h）	17.7 ± 5.94
$t_{1/2}$（h）	8.60 ± 0.615
$AUC_{0-\infty}$（ng·h/mL）	19000 ± 9390
経皮吸収率（%）	48.34 ± 16.70

平均値±標準偏差
（引用元：5.3.3.1-01 表 11-4 表 11-5）

2.7.2.2.2.2 単回貼付試験

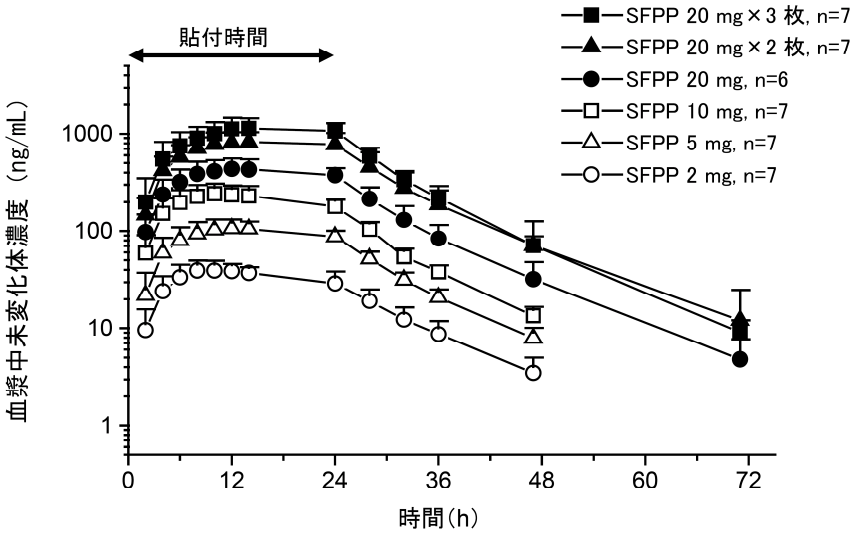
資料番号 5.3.3.1-03

健康成人男性 32 例（延べ 58 例）を対象として、SFPP 2、5、10、20、40、60 mg 及び基剤を 24 時間単回貼付し、安全性及び薬物動態を検討した。なお、40 及び 60 mg 群は 20 mg 製剤をそれぞれ 2 及び 3 枚貼付して検討した。

SFPP 2～60 mg を 24 時間単回貼付時の血漿中未変化体濃度推移を図 2.7.2-2 に、薬物動態パラメーターを表 2.7.2-5 に、投与量と C_{max}、$AUC_{0-\infty}$の用量比例性について検討した結果を図 2.7.2-3 に示した。

SFPP 2～60 mg を単回貼付時の血漿中未変化体濃度推移は、全ての用量間で類似のパターンを示し、t_{max} 及び $t_{1/2}$ に有意差は認められなかった。また、製剤中の薬物残存量から求めた経皮吸収率は 51.4～72.2%であった。

用量比例性に関して、C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の対数変換値を直線回帰分析した結果、傾きの推定値（95%信頼区間）はそれぞれ 0.9679（0.9076～1.0282）及び 0.9910（0.9303～1.0517）といずれも 95%信頼区間は 1 を含んでおり、2～60 mg の範囲で用量比例性を示した。また、C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は 2～20 mg では製剤中の薬物含量に、20～60 mg では貼付面積に比例した上昇が認められた。



平均値＋標準偏差、貼付時間：24 時間

図 2.7.2-2 健康成人に SFPP 2～60 mg を単回貼付時の血漿中未変化体濃度推移（単回貼付試験）
（引用元：5.3.3.1-03 11.4.4 項）

表 2.7.2-5 健康成人に SFPP 2～60 mg を単回貼付時の薬物動態パラメーター（単回貼付試験）

	2 mg (n = 7)	5 mg (n = 7)	10 mg (n = 7)	20 mg (n = 6)	40 mg (n = 7)	60 mg (n = 7)
C_{max}（ng/mL）	43.3 ± 7.1	114.5 ± 20.3	248.0 ± 63.5	444.1 ± 120.3	858.2 ± 235.8	1187.7 ± 294.6
t_{max}（h）	13.7 ± 7.2	15.1 ± 6.2	10.3 ± 1.4	14.7 ± 4.7	17.7 ± 6.0	16.3 ± 5.3
$t_{1/2}$（h）	8.3 ± 0.9	7.8 ± 1.2	7.8 ± 1.1	8.4 ± 0.5	8.4 ± 1.1	7.6 ± 0.4
$AUC_{0-\infty}$（ng･h/mL）	1051.0 ± 156.7	2801.4 ± 414.2	6055.8 ± 1422.8	11705.3 ± 3054.3	23129.8 ± 7854.7	30236.9 ± 7429.7
経皮吸収率（%）	61.2 ± 10.7	68.0 ± 12.4	72.2 ± 10.5	64.1 ± 10.5	57.5 ± 9.3	51.4 ± 7.9

平均値±標準偏差、t_{max}・$t_{1/2}$：有意差なし
［検定］Tukey 法、有意水準 ＝0.05（両側）
（引用元：5.3.3.1-03 11.4.4 項）

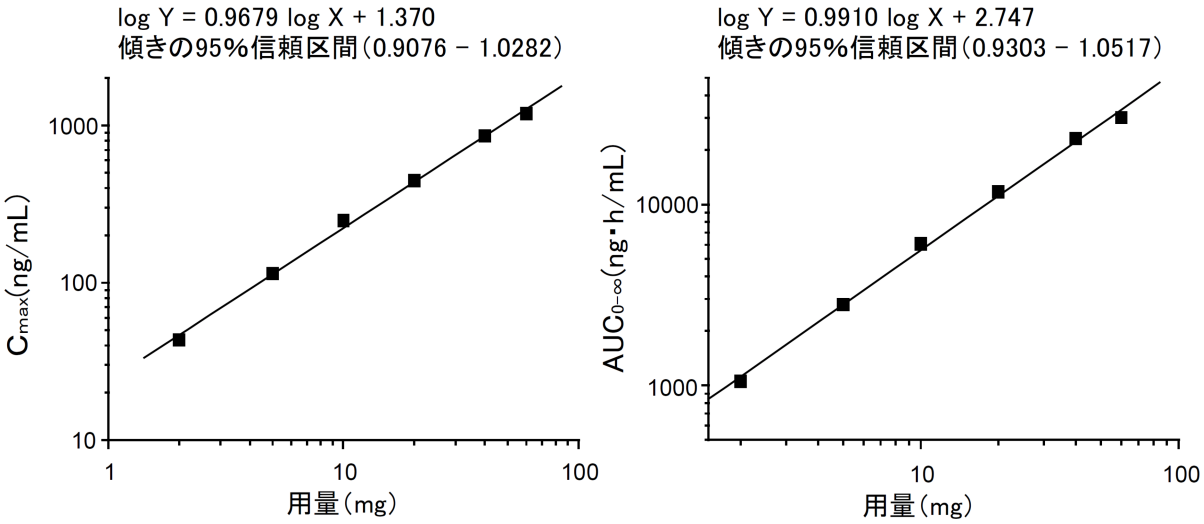


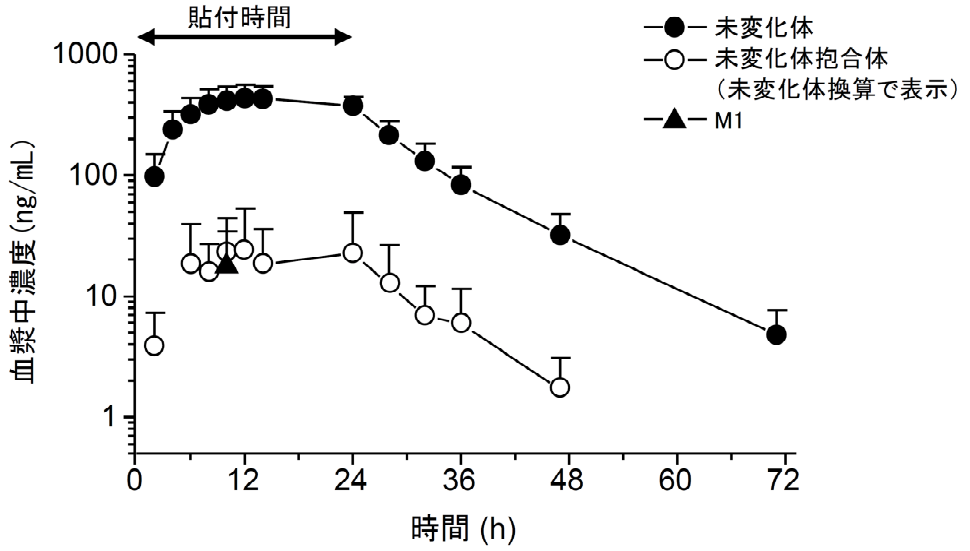
図 2.7.2-3　SFPP の用量（2～60 mg）と C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ との関係（単回貼付試験）
（引用元：5.3.3.1-03 11.4.4 項改変）

SFPP 20 mg を単回貼付時の未変化体及び代謝物の血漿中濃度推移を図 2.7.2-4 に、未変化体及び代謝物の尿中累積排泄率を図 2.7.2-5 に示した。

SFPP 20 mg を貼付時の血漿中には代謝物として未変化体抱合体及び M1 が認められた。未変化体抱合体の $AUC_{0\text{-}71h}$ は 610.5 ng·h/mL であり、未変化体の約 5%であった。M1 は貼付後 10 時間のみで検出され、同時点の未変化体濃度の約 4%であった。また、R-(-)-フルルビプロフェンは貼付後 8～24 時間においてわずかに認められ（2.0～2.5 ng/mL）、血漿中フルルビプロフェン濃度に対する比率は 0.5～0.7%であった。SFPP の原薬中に不純物として含まれる R-(-)-フルルビプロフェンの含量が 0.68%とほぼ同程度であること、またヒト体内においてエスフルルビプロフェンから R-(-)-フルルビプロフェンは生成されないことが報告されている [2] ことから、生体内での S 体から R 体へのキラル変換はないと考えられた。

SFPP 2～60 mg を単回貼付時の貼付開始後 72 時間までの未変化体の尿中排泄率は、投与量の 0.1～0.3%であり、尿中にはほとんど排泄されなかった。SFPP 20 mg を貼付時の尿中の主代謝物は M1 抱合体であり、尿中排泄率は投与量の 18.0%であった。その他には未変化体抱合体、M3 抱合体、M1 が認められた。未変化体及び各代謝物の総排泄率は投与量の 34.2%であった。また、β-グルクロニダーゼ／アリールスルファターゼ及びβ-グルクロニダーゼの阻害剤であるサッカリン酸 1,4-ラクトンを用いた検討の結果、M1 抱合体はグルクロン酸抱合体と硫酸抱合体がほぼ 1：1 の割合で存在し、未変化体抱合体及び M3 抱合体はグルクロン酸抱合体であることが推察された。

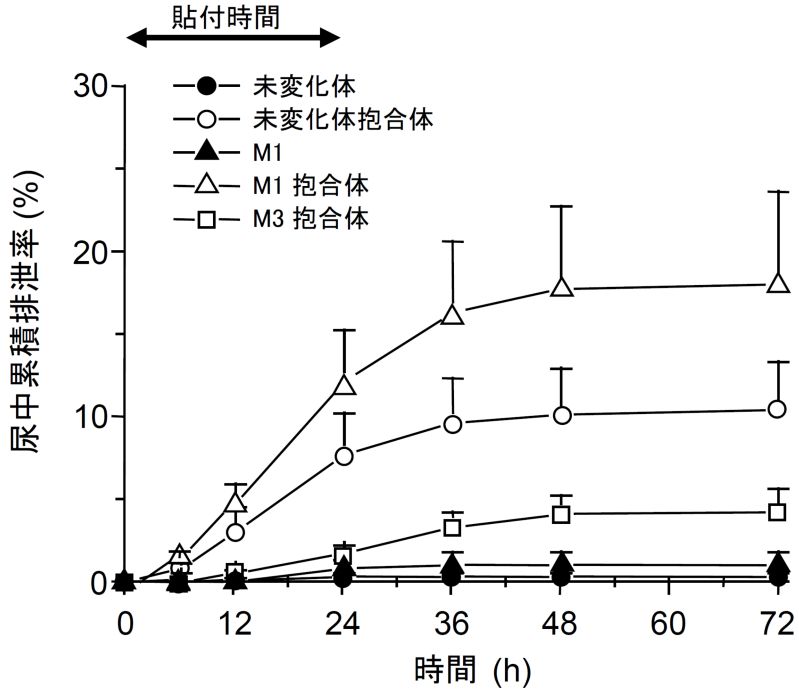
以上より、ヒトにおいてエスフルルビプロフェンはプロピオン酸基のグルクロン酸抱合あるいはビフェニル基の水酸化によって代謝された後、グルクロン酸抱合、硫酸抱合あるいはメチル抱合を受け、排泄されるものと推察された（図 2.7.2-14）。



平均値＋標準偏差、n＝6、貼付時間：24 時間

図 2.7.2-4　健康成人に SFPP 20 mg を単回貼付時の未変化体及び代謝物の血漿中濃度推移（単回貼付試験）

（引用元：5.3.3.1-03 11.4.4 項）



平均値＋標準偏差、n＝6、貼付時間：24 時間

図 2.7.2-5　健康成人に SFPP 20 mg を単回貼付時の未変化体及び代謝物の尿中累積排泄率（単回貼付試験）

（引用元：5.3.3.1-03 11.4.4 項）

2.7.2.2.2.3 反復貼付試験①

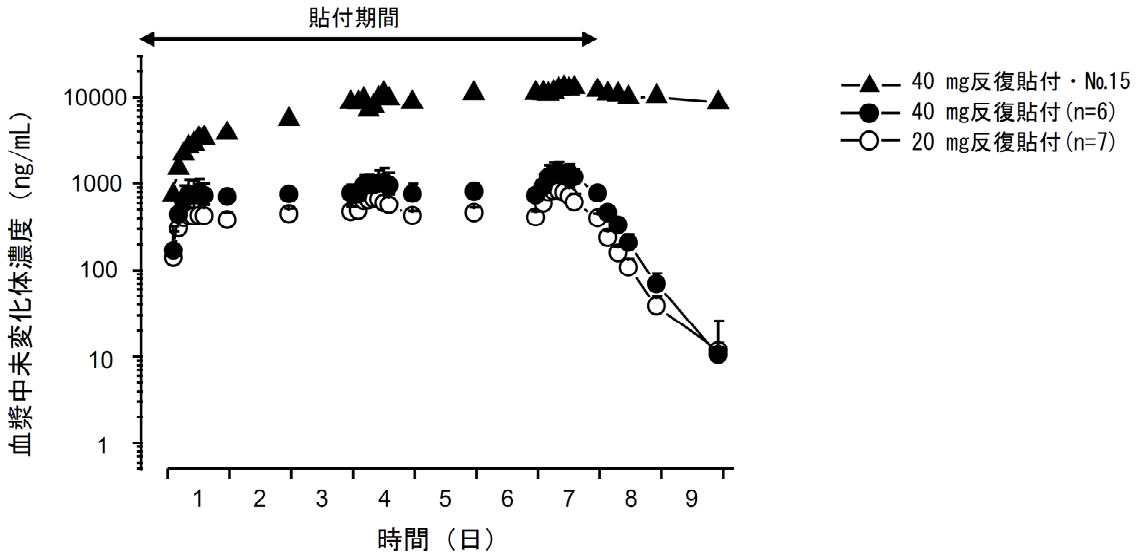
資料番号 5.3.3.1-04

健康成人男性 20 例を対象として、SFPP 20、40 mg（20 mg 製剤を 2 枚）及び基剤を 1 日 1 回（23 時間）7 日間反復貼付し、安全性及び薬物動態を検討した。

SFPP 20 及び 40 mg を 7 日間反復貼付時の血漿中未変化体濃度推移を図 2.7.2-6 に、薬物動態パラメーターを表 2.7.2-6 に、製剤中の薬物残存量から求めた経皮吸収率を表 2.7.2-7 に、未変化体及び代謝物の尿中排泄率を表 2.7.2-8 に示した。なお、40 mg 群の 1 例（被験者 No.15）の血漿中未変化体濃度が他の被験者と比べて約 10 倍高値を示したため、40 mg 群の血漿中未変化体濃度推移、薬物動態パラメーター、経皮吸収率及び尿中排泄率の基本統計量は、この被験者を除いた 6 例で算出した。被験者 No.15 に関して、エスフルルビプロフェンの代謝酵素である CYP2C9 の遺伝子型を検査した結果、代謝能が低い PM（遺伝子型：*CYP2C9*3/*3*）であった。

SFPP 20 及び 40 mg を反復貼付時の血漿中未変化体濃度は用量とともに増加が認められた。血漿中未変化体濃度のトラフ値は 20 及び 40 mg 群とも 3 日目でほぼ一定となり、蓄積率（3 日目のトラフ値／1 日目のトラフ値）は、20 mg 群では 1.23、40 mg 群では 1.10 であった。一方、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}23h}$ の 4 日目／1 日目比は 1.34～1.50、7 日目／1 日目比は 1.69～1.78 であり、トラフ値の蓄積率より大きな値を示した。t_{max} の 4 日目／1 日目比は 0.71～0.73、7 日目／1 日目比は 0.49～0.71 であり、反復貼付により t_{max} が早くなる傾向が認められた。貼付 7 日目の経皮吸収率は、20 及び 40 mg 群でそれぞれ 71.2、70.8%となり、貼付 1 日目（それぞれ 55.6、52.9%）に比べ増加傾向を示した。これらの現象は、SFPP を同一部位に反復貼付することにより角質層のバリア機能が低下し、経皮吸収速度及び吸収量が増加したことによるものと推察した。

未変化体及び代謝物について、1 日投与量に対する尿中排泄率を検討した結果、いずれの用量群においても 3 日目以降でほぼ一定となった。20 及び 40 mg 群の 3 日目の尿中排泄率は、未変化体でともに 0.3%、未変化体抱合体でそれぞれ 8.6 及び 6.4%、M1 でともに 0.9%、M1 抱合体でそれぞれ 20.1 及び 13.8%であり、主代謝物は M1 抱合体であった。被験者 No.15 の尿中排泄率は他の被験者と大きな差は認められなかったが、最終貼付日（7 日目）以降の尿中への排泄は他の被験者に比べて緩慢であった。



平均値＋標準偏差、貼付時間：1 日 23 時間、7 日間

図 2.7.2-6　健康成人に SFPP 20 及び 40 mg を反復貼付時の血漿中未変化体濃度推移（反復貼付試験①）

（引用元：5.3.3.1-04 11.4.4 項）

表 2.7.2-6　健康成人に SFPP 20 及び 40 mg を反復貼付時の薬物動態パラメーター（反復貼付試験①）

		20 mg（n = 7）	40 mg（n = 6）	40 mg（No. 15）
C_{max}（ng/mL）	1 日目	493.8 ± 239.7	821.7 ± 302.9	3822.4
	4 日目	689.6 ± 274.6	1104.4 ± 430.1	11221.3
	7 日目	880.5 ± 301.5	1392.0 ± 388.6	13179.6
t_{max}（h）	1 日目	14.3 ± 6.7	16.8 ± 6.9	23.0
	4 日目	10.1 ± 5.9	12.2 ± 5.9	12.0
	7 日目	10.1 ± 6.1	8.3 ± 2.0	10.0
$t_{1/2}$（h）	7 日目	9.5 ± 3.3	7.8 ± 0.5	143.4
$AUC_{0\text{-}23h}$（ng･h/mL）	1 日目	8332.7 ± 3428.9	14338.3 ± 5468.7	62659.2
	4 日目	12512.5 ± 4213.0	20171.5 ± 7234.4	201033.1
	7 日目	14307.7 ± 3905.2	25073.0 ± 6349.8	268419.3
$AUC_{0\text{-}\infty}$（ng･h/mL）	7 日目	18565.1 ± 4277.2	32854.4 ± 7492.9	2549386.1

平均値±標準偏差

（引用元：5.3.3.1-04 11.4.4 項改変）

表 2.7.2-7　健康成人に SFPP 20 及び 40 mg を反復貼付時の経皮吸収率（反復貼付試験①）

	1 日目	2 日目	3 日目	4 日目	5 日目	6 日目	7 日目
20 mg（n＝7）	55.6 ± 18.5	62.9 ± 15.9	61.6 ± 16.5	N.C.	65.7 ± 14.3	64.6 ± 15.3	71.2 ± 16.6
40 mg（n＝6）	52.9 ± 12.8	56.4 ± 14.0	55.7 ± 17.8	55.8 ± 15.7	60.1 ± 17.1	68.6 ± 16.0	70.8 ± 13.6
40 mg（No.15）	79.8	62.6	76.1	74.4	74.3	79.5	80.5

単位：%、平均値±標準偏差、

N.C.：20 mg 群の 4 日目において検体送付ミスが認められたため、4 日目のデータは算出しなかった。

（引用元：5.3.3.1-04 11.4.4 項）

表 2.7.2-8　健康成人に SFPP 20 及び 40 mg を反復貼付時の尿中排泄率（反復貼付試験①）

	用量（mg）	1 日目	2 日目	3 日目	4 日目	5 日目	6 日目	7 日目	8 日目	9 日目
未変化体	20（n＝7）	0.1 ± 0.1	0.2 ± 0.1	0.3 ± 0.2	0.3 ± 0.1	0.4 ± 0.3	0.3 ± 0.2	0.2 ± 0.1	0.1 ± 0.1	N.C.
	40（n＝6）	0.1 ± 0.1	0.3 ± 0.2	0.3 ± 0.2	0.3 ± 0.2	0.3 ± 0.1	0.3 ± 0.1	0.3 ± 0.1	0.1 ± 0.1	N.C.
	40（No.15）	0.1	0.1	0.2	0.3	0.4	0.4	0.6	0.3	0.3
未変化体抱合体	20（n＝7）	6.0 ± 2.9	7.7 ± 1.6	8.6 ± 1.5	8.1 ± 2.4	7.7 ± 2.2	7.6 ± 2.7	8.8 ± 1.9	1.7 ± 0.3	0.2 ± 0.1
	40（n＝6）	5.2 ± 2.4	6.4 ± 4.0	6.4 ± 2.8	5.8 ± 3.1	6.6 ± 2.8	7.0 ± 2.7	7.8 ± 2.3	1.4 ± 0.8	0.3 ± 0.2
	40（No.15）	2.9	4.0	6.2	8.2	8.7	11.1	11.9	8.2	8.9
M1	20（n＝7）	N.C.	0.9 ± 0.4	0.9 ± 0.6	0.9 ± 0.6	1.1 ± 0.8	1.3 ± 0.6	1.2 ± 0.6	N.C.	N.C.
	40（n＝6）	0.7 ± 0.4	0.9 ± 0.4	0.9 ± 0.3	1.0 ± 0.5	1.1 ± 0.5	1.3 ± 0.6	1.2 ± 0.4	0.4 ± 0.3	N.C.
	40（No.15）	N.C.	0.4	0.6	1.2	1.4	1.9	2.6	1.2	1.6
M1抱合体	20（n＝7）	11.4 ± 4.9	17.0 ± 3.3	20.1 ± 5.8	17.4 ± 4.7	16.7 ± 5.2	18.3 ± 5.8	20.0 ± 4.0	4.6 ± 0.6	N.C.
	40（n＝6）	11.4 ± 4.9	14.4 ± 8.5	13.8 ± 5.3	13.1 ± 6.6	15.2 ± 5.6	17.9 ± 6.8	18.9 ± 7.2	5.6 ± 2.5	1.6 ± 2.4
	40（No.15）	3.9	6.0	8.9	12.0	14.0	16.6	17.1	14.1	15.6

単位：%、平均値±標準偏差、N.C.：算出せず

（引用元：5.3.3.1-04 11.4.4 項）

2.7.2.2.2.4 反復貼付試験②

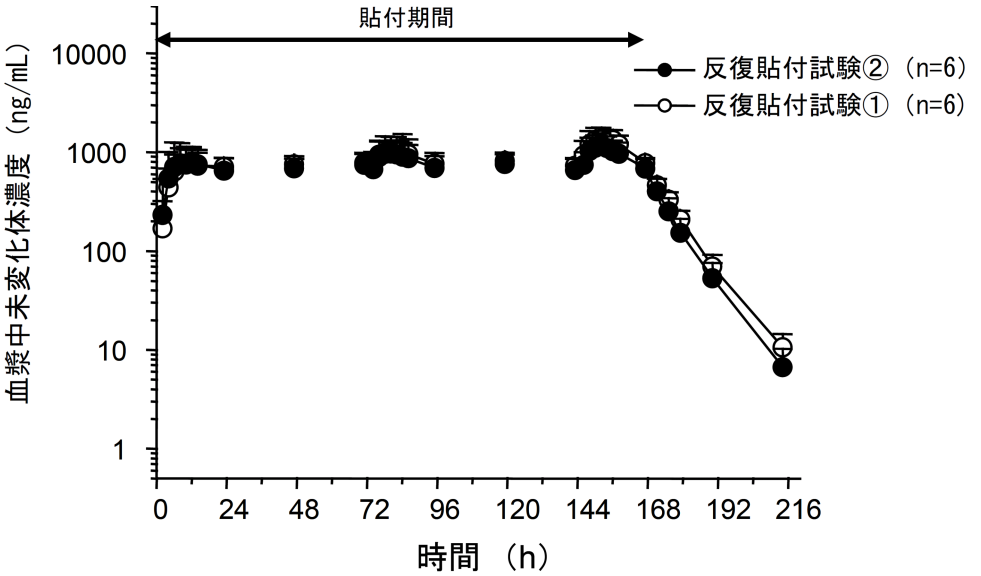
資料番号 5.3.3.1-05

健康成人男性 12 例を対象として、SFPP 40 mg（20 mg 製剤を 2 枚）及び基剤を 1 日 1 回（23 時間）7 日間反復貼付し、皮膚に対する安全性向上のため[redacted]製剤の安全性及び薬物動態を検討した。

SFPP 40 mg を 7 日間反復貼付時の血漿中未変化体濃度推移を図 2.7.2-7 に、薬物動態パラメーターを表 2.7.2-9 に、製剤中の薬物残存量から求めた経皮吸収率を表 2.7.2-10 に、それぞれ反復貼付試験①の成績とともに示した。

1 日目、4 日目及び 7 日目の血漿中未変化体濃度は、反復貼付試験①とほぼ同様の推移を示し、両試験で得られた薬物動態パラメーターに有意差は認められなかった。また、経皮吸収率（56.0～70.2%）は、反復貼付試験①（52.9～70.8%）と同程度であり、[redacted]による薬物動態への影響はないものと考えられた。

血漿中未変化体濃度のトラフ値は 3 日目でほぼ一定となり、蓄積率（3 日目のトラフ値／1 日目のトラフ値）は 1.15 であった。一方、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}23h}$ の 4 日目／1 日目比は 1.15 及び 1.27、7 日目／1 日目比は 1.34 及び 1.41 であり、反復貼付試験①と同様にトラフ値の蓄積率より大きな値を示した。t_{max} の 4 日目／1 日目比は 0.58、7 日目／1 日目比は 0.55 であり、反復貼付により t_{max} が早くなる傾向が認められた。経皮吸収率は貼付 1 日目で 56.7%、貼付 7 日目で 70.2%であり、反復貼付により増加傾向を示した。これらの現象は、反復貼付試験①と同様、SFPP を同一部位に反復貼付することにより角質層のバリア機能が低下し、経皮吸収速度及び吸収量が増加したことによるものと推察した。



平均値＋標準偏差、貼付時間：1 日 23 時間、7 日間

図 2.7.2-7 健康成人に SFPP 40 mg を反復貼付時の血漿中未変化体濃度推移（反復貼付試験①及び反復貼付試験②）

（引用元：5.3.3.1-05 11.4.4.2 項）

表 2.7.2-9 健康成人に SFPP 40 mg を反復貼付時の薬物動態パラメーター
（反復貼付試験①及び反復貼付試験②）

		反復貼付試験① （40 mg、n = 6）	反復貼付試験② （40 mg、n = 6）	検定
C_{max}（ng/mL）	1 日目	821.7 ± 302.9	877.6 ± 486.0	N.S.
	4 日目	1104.4 ± 430.1	1007.7 ± 441.4	N.S.
	7 日目	1392.0 ± 388.6	1175.6 ± 379.2	N.S.
t_{max}（h）	1 日目	16.8 ± 6.9	15.0 ± 6.8	N.S.
	4 日目	12.2 ± 5.9	8.7 ± 1.6	N.S.
	7 日目	8.3 ± 2.0	8.3 ± 0.8	N.S.
$t_{1/2}$（h）	7 日目	7.8 ± 0.5	7.2 ± 0.5	N.S.
$AUC_{0\text{-}23h}$（ng·h/mL）	1 日目	14338.3 ± 5468.7	14718.1 ± 7276.4	N.S.
	4 日目	20171.5 ± 7234.4	18691.7 ± 7310.2	N.S.
	7 日目	25073.0 ± 6349.8	20800.0 ± 6367.7	N.S.
$AUC_{0\text{-}\infty}$（ng·h/mL）	7 日目	32854.4 ± 7492.9	27027.4 ± 8432.4	N.S.

平均値±標準偏差、N.S.：有意差なし
［検定］t 検定、有意水準 = 0.05（両側）
（引用元：5.3.3.1-05 11.4.4.2 項改変）

表 2.7.2-10 健康成人に SFPP 40 mg を反復貼付時の経皮吸収率
（反復貼付試験①及び反復貼付試験②）

	1 日目	2 日目	3 日目	4 日目	5 日目	6 日目	7 日目
反復貼付試験① （40 mg、n = 6）	52.9 ± 12.8	56.4 ± 14.0	55.7 ± 17.8	55.8 ± 15.7	60.1 ± 17.1	68.6 ± 16.0	70.8 ± 13.6
反復貼付試験② （40 mg、n = 6）	56.7 ± 18.5	56.0 ± 16.1	57.6 ± 17.3	60.1 ± 14.8	66.4 ± 13.9	67.8 ± 13.1	70.2 ± 10.9

単位：%、平均値±標準偏差
（引用元：5.3.3.1-05 11.4.4.1 項 5.3.3.1-04 11.4.4 項）

2.7.2.2.2.5 高用量安全性試験

資料番号 5.3.3.1-06

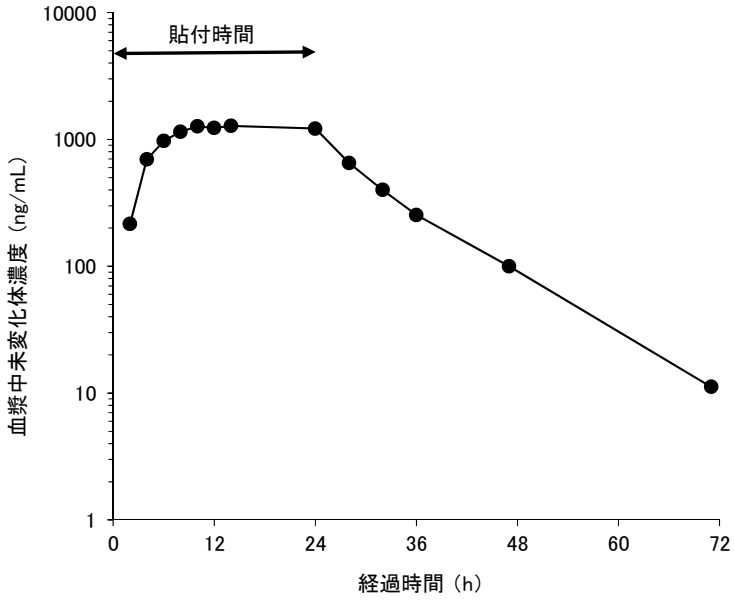
健康成人男性 14 例を対象として、SFPP 80 mg（40 mg 製剤を 2 枚）及び基剤を 24 時間単回貼付及び 1 日 1 回（23 時間）7 日間反復貼付した時の安全性及び薬物動態を検討した。なお、単回貼付終了後 13 例が反復貼付に移行した。

SFPP 80 mg 単回貼付時の血漿中未変化体濃度推移を図 2.7.2-8 に、反復貼付時の血漿中未変化体濃度推移を図 2.7.2-9 に、薬物動態パラメーターを表 2.7.2-11 に、製剤中の薬物残存量から求めた経皮吸収率を表 2.7.2-12 に示した。

SFPP 80 mg を単回貼付時及び反復貼付時の血漿中未変化体濃度推移は、単回貼付試験（図 2.7.2-2）、反復貼付試験①（図 2.7.2-6）及び反復貼付試験②（図 2.7.2-7）とほぼ同様のパターンを示した。

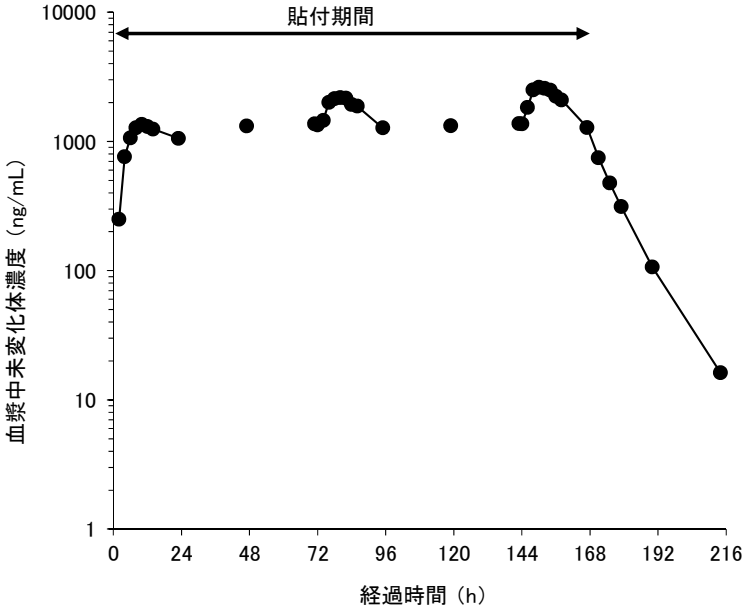
単回貼付時の血漿中未変化体濃度は、貼付後 17.7 時間に C_{max} を示し、製剤除去後、7.73 時間の $t_{1/2}$ で消失した。

反復貼付時の血漿中未変化体濃度のトラフ値（貼付後 23 時間の値）は 2 日目以降でほぼ一定となり、1 日目に対する 2 日目以降の比は 1.211～1.313 であった。7 日目以降の $t_{1/2}$ は 8.13 時間であり、単回貼付の $t_{1/2}$（7.73 時間）と同程度であった。一方、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}23h}$ の 4 日目／1 日目比は 1.681 及び 1.768、7 日目／1 日目比は 2.062 及び 2.069 であり、反復貼付により増加が認められた。t_{max} の 4 日目／1 日目比は 0.839、7 日目／1 日目比は 0.653 であり、反復貼付することにより t_{max} が早くなる傾向が認められた。経皮吸収率は、単回貼付では 52.81%、反復貼付 1 日目では 54.36%、反復貼付 7 日目では 73.24%となり、反復貼付により増加傾向を示した。これらの現象は、反復貼付試験①及び反復貼付試験②と同様、SFPP を同一部位に反復貼付することにより角質層のバリア機能が低下し、経皮吸収速度及び吸収量が増加したことによるものと推察した。



平均値、n＝7、貼付時間：24 時間

図 2.7.2-8 健康成人に SFPP 80 mg を単回貼付時の血漿中未変化体濃度推移（高用量安全性試験）
（引用元：5.3.3.1-06 図 11-1）



平均値、n＝6、貼付時間：1 日 23 時間、7 日間

図 2.7.2-9　健康成人に SFPP 80 mg を反復貼付時の血漿中未変化体濃度推移（高用量安全性試験）
（引用元：5.3.3.1-06 図 11-2）

表 2.7.2-11　健康成人に SFPP 80 mg を反復貼付時の薬物動態パラメーター（高用量安全性試験）

	単回貼付（n＝7）	反復貼付（n＝6）		
		1 日目	4 日目	7 日目
C_{max}（ng/mL）	1370 ±459	1360 ±551	2250 ±743	2710 ±669
t_{max}（h）	17.7 ±6.05	10.3 ±1.51	8.67 ±3.27	6.67 ±2.07
$t_{1/2}$（h）	7.73 ±0.343	－	－	8.13 ±0.503
$AUC_{0\text{-}23h}$（ng·h/mL）	－	23500 ±8530	41000 ±12200	47000 ±10100
$AUC_{0\text{-}\infty}$（ng·h/mL）	35400 ±10900	－	－	59200 ±12900

平均値±標準偏差、－：該当なし
（引用元：5.3.3.1-06 表 11-9 改変）

表 2.7.2-12　健康成人に SFPP 80 mg を反復貼付時の経皮吸収率（高用量安全性試験）

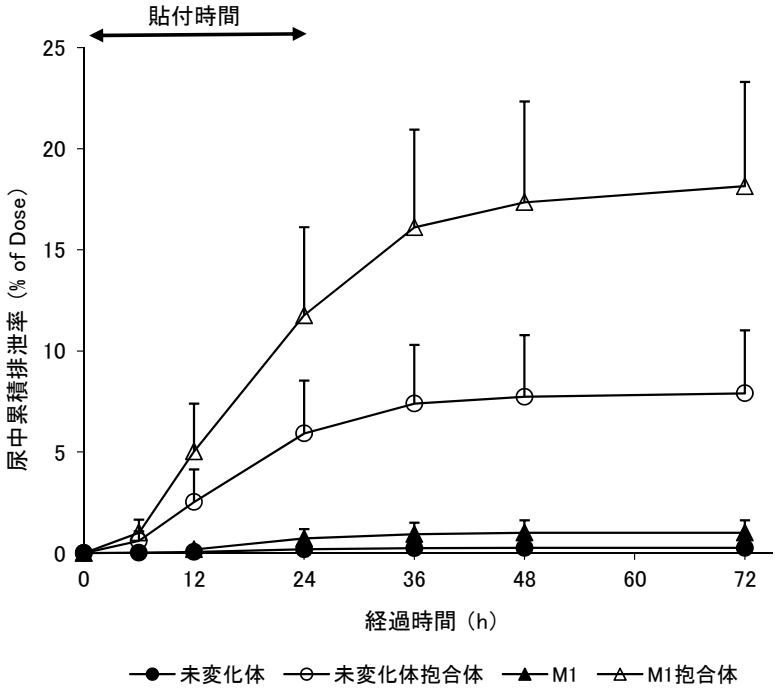
単回貼付（n＝7）	反復貼付（n＝6）						
	1 日目	2 日目	3 日目	4 日目	5 日目	6 日目	7 日目
52.81 ±14.48	54.36 ±14.19	55.63 ±14.15	58.81 ±15.20	65.77 ±14.76	68.13 ±14.60	70.39 ±16.22	73.24 ±11.58

単位：%、平均値±標準偏差
（引用元：5.3.3.1-06 表 11-6）

SFPP 80 mg を単回貼付時の未変化体及び代謝物の尿中累積排泄率を図 2.7.2-10 に、反復貼付時の未変化体及び代謝物の尿中排泄率を表 2.7.2-13 に示した。

単回貼付開始後 72 時間までの未変化体、未変化体抱合体、M1 及び M1 抱合体の尿中排泄率は、それぞれ 0.253、7.90、1.01 及び 18.1%であり、尿中の主代謝物は M1 抱合体であった。反復貼付においても尿中の主代謝物は M1 抱合体であり、1 日投与量に対する尿中排泄率は 4 日目以降でほぼ一定であった。これらの結果は単回貼付試験（図 2.7.2-5）、反復貼付試験①（表 2.7.2-8）における結果と同様であった。

また、血漿中及び尿中の M1 の立体化学的検討を LC-MS/MS を用いて行った結果、血漿中及び尿中の M1 は単一エナンチオマーで、その立体配置は S と推定された。



平均値＋標準偏差、n＝7、貼付時間：24 時間

図 2.7.2-10　健康成人に SFPP 80 mg を単回貼付時の尿中累積排泄率（高用量安全性試験）

（引用元：5.3.3.1-06 図 11-3）

表 2.7.2-13　健康成人に SFPP 80 mg を反復貼付時の尿中排泄率（高用量安全性試験）

		1 日目	2 日目	3 日目	4 日目	5 日目	6 日目	7 日目	8 日目	9 日目
未変化体	平均値	0.229	0.215	0.289	0.287	0.273	0.278	0.298	0.0541	N.C.
	標準偏差	0.105	0.0842	0.118	0.121	0.0967	0.0953	0.112	0.0160	
未変化体抱合体	平均値	5.71	8.22	8.60	9.83	10.0	10.2	10.8	1.96	0.188
	標準偏差	2.77	3.31	3.46	3.21	3.35	2.99	2.38	0.470	0.0619
M1	平均値	0.893	1.01	1.16	1.51	1.25	1.42	1.59	0.338	N.C.
	標準偏差	0.315	0.283	0.342	0.523	0.407	0.423	0.477	0.0502	
M1抱合体	平均値	13.0	20.0	20.7	26.3	26.1	27.7	30.2	7.78	1.04
	標準偏差	5.95	7.75	7.47	9.38	10.0	9.79	10.3	2.65	0.566

単位：%、n＝6、N.C.：算出せず

（引用元：5.3.3.1-06 表 11-15 改変）

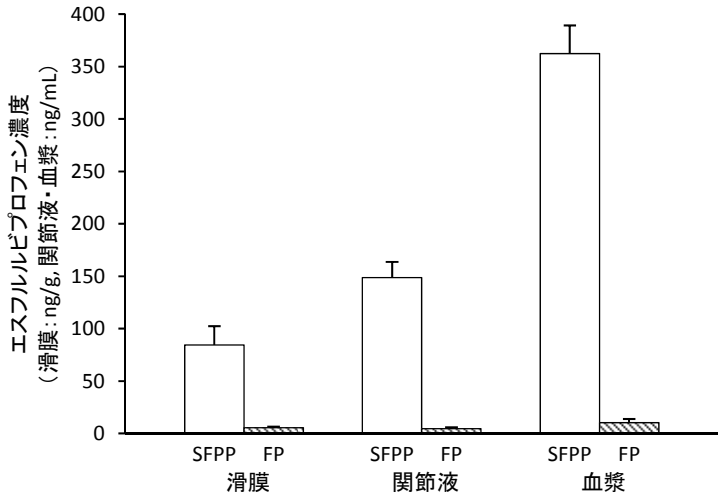
2.7.2.2.2.6 組織移行性試験

資料番号 5.3.3.2-01

人工膝関節置換術を予定している膝 OA 患者 20 例を対象に、フルルビプロフェン（FP）水性貼付剤 40 mg を対照として SFPP 20 mg 単回貼付時（手術前 12 時間貼付）の組織中及び血漿中エスフルルビプロフェン濃度を測定し、エスフルルビプロフェンの膝深部組織への移行性を検討した。

SFPP 20 mg 及び FP 水性貼付剤 40 mg を貼付後の血漿及び組織中エスフルルビプロフェン濃度を図 2.7.2-11 に、血漿、組織中エスフルルビプロフェン濃度及び製剤中の薬物残存量から求めた経皮吸収率を表 2.7.2-14 に示した。なお、FP 群の 1 例は除外基準違反及び併用治療違反により、薬物動態の解析対象から除外した。

SFPP 群の滑膜中濃度、関節液中濃度及び血漿中濃度はいずれも FP 群より有意に高く、それぞれ FP 群の 14.8、32.7 及び 34.5 倍（滑膜：$p = 0.002$、関節液・血漿：$p < 0.001$）であった。また、製剤中の薬物残存量から求めた経皮吸収率は SFPP 群で 44.46%、FP 群で 5.82%であった。



平均値＋標準誤差、貼付時間：12 時間、例数：SFPP 群 10 例（関節液のみ 9 例）、FP 群 9 例

図 2.7.2-11 人工膝関節置換術患者に SFPP 20 mg 及び FP 水性貼付剤 40 mg を単回貼付時の血漿及び組織中エスフルルビプロフェン濃度（組織移行性試験）

（引用元：5.3.5.3-02 図 4）

表 2.7.2-14 人工膝関節置換術患者に SFPP 20 mg 及び FP 水性貼付剤 40 mg を単回貼付時の血漿、組織中エスフルルビプロフェン濃度及び経皮吸収率（組織移行性試験）

	SFPP 群 (n = 10)	FP 群 (n = 9)	検定
滑膜 (ng/g)	84.5 ± 17.7	5.70 ± 0.700[1)]	T2 = 4.447 p = 0.002
関節液 (ng/mL)	149 ± 15.0[2)]	4.55 ± 1.22	T2 = 9.597 p < 0.001
血漿 (ng/mL)	362 ± 26.8	10.5 ± 3.38	T2 = 13.019 p < 0.001
経皮吸収率 (%)	44.46 ± 3.36	5.82 ± 0.55	N.T.

平均値±標準誤差、N.T.：実施せず
［検定］T2：2 標本 t 検定（Welch 検定）、有意水準 = 0.05（両側）
1) 定量下限未満の症例は、治験実施計画書に則り定量限界値（5.0 ng/g）を代入した
2) 関節液が採取できなかった 1 例を解析から除外したため 9 例で集計した
（引用元：5.3.3.2-01 表 11.4-1 表 11.4-4）

2.7.2.2.2.7 長期投与試験における血漿中未変化体濃度

資料番号 5.3.5.2-01

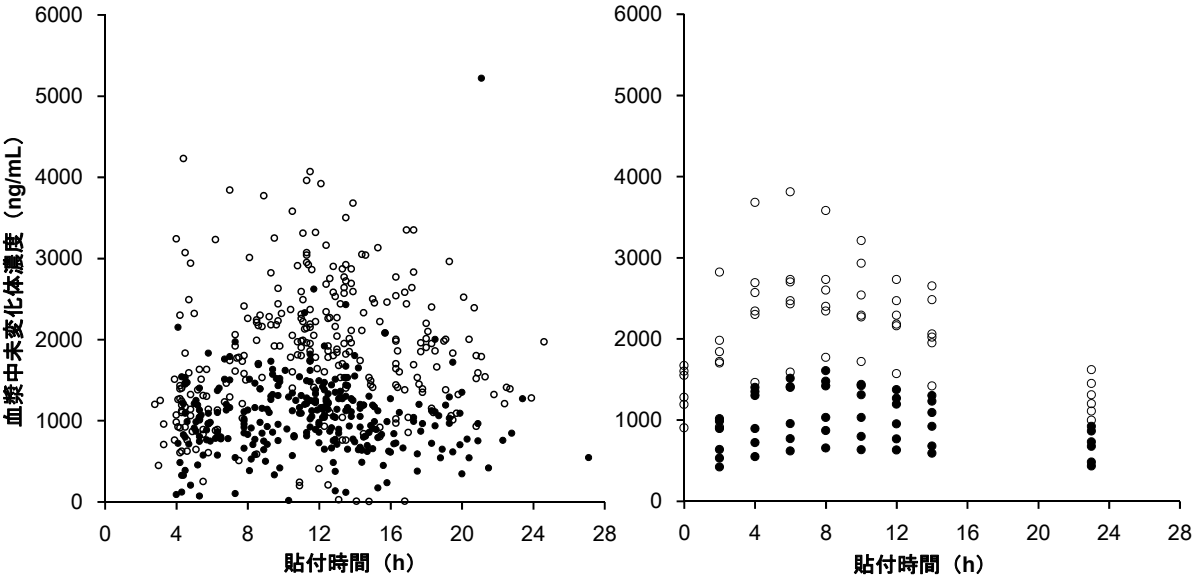
OA 患者 201 例を対象とし、SFPP を 1 日 1 回 1 枚（40 mg）及び 2 枚（80 mg）長期間貼付した際の薬物動態を確認するため、定常状態と推定される貼付 4 週後、8 週後及び 12 週後（又は治験薬貼付 12 週後より前の中止時）の血漿中未変化体濃度を測定した。

SFPP 40 及び 80 mg を貼付 4 週後、8 週後及び 12 週後における血漿中未変化体濃度（40 mg 群 101 例 284 時点、80 mg 群 99 例 281 時点）について、図 2.7.2-12（全期間、反復貼付試験①及び高用量安全性試験との比較）、図 2.7.2-付録-1（貼付期間別）、図 2.7.2-付録-2（性別）、図 2.7.2-付録-3（年齢別①）、図 2.7.2-付録-4（年齢別②）、図 2.7.2-付録-5（体重別）、図 2.7.2-付録-6（BMI 別）及び図 2.7.2-付録-7（eGFR 別）に示した。40 mg 群については貼付部位別の血漿中未変化体濃度を図 2.7.2-付録-8 に示した。なお、80 mg 群の 1 例は薬物動態評価が 1 回も行われなかったため、薬物動態の解析対象から除外した。

SFPP 40 及び 80 mg の貼付期間別（貼付 4 週後、8 週後及び 12 週後）の血漿中未変化体濃度は、各用量でいずれの貼付期間でも大きな違いはなく、定常状態であると考えられたため（図 2.7.2-付録-1）、各用量で全ての血漿中未変化体濃度を用いて以下の検討を行った。

SFPP 40 及び 80 mg を貼付 4 週後、8 週後及び 12 週後の血漿中未変化体濃度を、健康成人に同用量を 7 日間反復貼付した時の血漿中未変化体濃度（反復貼付試験②及び高用量安全性試験）と比較した結果、ばらつきが見られるものの大きな違いは認められなかった。また、各被験者背景別（性別、年齢、体重、BMI 及び eGFR）の血漿中未変化体濃度について、いずれも大きな違いは認められなかった。40 mg 群における貼付部位別（膝、腰、頚、肩、肘、母趾）の血漿中未変化体濃度も、大きな違いは認められなかった。

なお、40 mg 群の 1 例が、貼付 4 週後で 5220 ng/mL（貼付 21.1 時間）と他の症例より高値を示したが、貼付 8 週後及び 12 週後の血漿中未変化体濃度は他の症例と同程度であり［720 ng/mL（貼付 18.3 時間）及び 1030 ng/mL（貼付 19.3 時間）］、また CYP2C9 阻害薬及びフルルビプロフェン製剤の併用もなく、原因は不明であった。



●：40 mg 群、○：80 mg 群

左図：長期投与試験（貼付 4、8 及び 12 週後）、右図：反復貼付試験②及び高用量安全性試験（反復 7 日目）

図 2.7.2-12　SFPP 40 及び 80 mg を変形性関節症患者に長期投与時並びに健康成人に反復貼付時の血漿中未変化体濃度

（引用元：5.3.5.3-01 図 5.2）

2.7.2.2.2.8　　皮膚安全性試験

資料番号 5.3.3.1-02

健康成人男性 30 例を対象とし、SFPP（基剤、5、10 及び 20 mg）を 0.28 cm^2 に裁断して貼付し、単純パッチテスト及び光パッチテストにより貼付部位における皮膚安全性を検討した。なお、参照薬としてケトプロフェンテープ、日局絆創膏についても同様に検討した。

単純パッチテストでは、薬剤除去後 30 分及び 24 時間とも、いずれの用量群においても全例「反応なし」であり、皮膚刺激指数は 0 であった。

光パッチテストにおいて、UV-A 照射後 30 分における光蕁麻疹の発現について検討した結果、いずれの用量群においても全例「なし」と判定された。また UV-A 照射後 24 時間及び 47.5 時間における皮膚症状についても全例「反応なし」であり、光過敏反応は示さなかった。

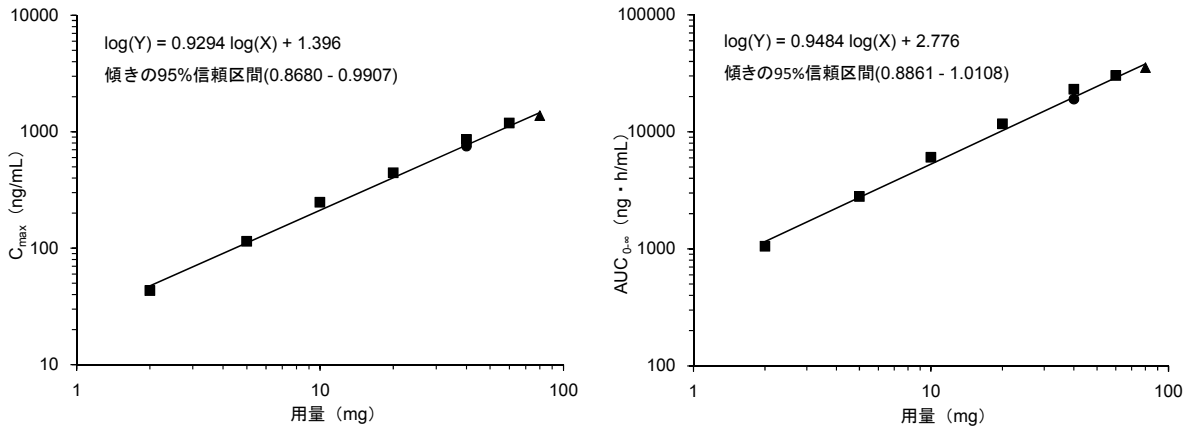
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 薬物動態

2.7.2.3.1.1 吸収

健康成人に SFPP 2、5、10、20、40、60 及び 80 mg を 24 時間単回貼付時の血漿中未変化体濃度は貼付後 10.3～17.7 時間に C_{max} を示し、製剤除去後、7.6～8.6 時間の $t_{1/2}$ で消失した。製剤中の薬物残存量から求めた経皮吸収率は 48.34～72.2%であった。用量比例性に関して、C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の対数変換値を直線回帰分析した結果、傾きの推定値（95%信頼区間）はそれぞれ 0.9294（0.8680～0.9907）及び 0.9484（0.8861～1.0108）であった。$AUC_{0-\infty}$の 95%信頼区間は 1 を含んでおり、C_{max} の 95%信頼区間は 1 を含んでいないものの上限値は 0.9907 と 1 に近いことから、2～80 mg の範囲でほぼ用量比例性を示すと考えられた（図 2.7.2-13）。また、人工膝関節置換術を予定している膝 OA 患者に SFPP 20 mg 及び FP 水性貼付剤 40 mg を単回貼付時（手術前 12 時間貼付）の経皮吸収率は、SFPP 群で 44.46%、FP 群で 5.82%であり、本剤は FP 水性貼付剤より高い経皮吸収率を示した。

健康成人に SFPP 20、40 及び 80 mg を 7 日間反復貼付時の血漿中未変化体濃度のトラフ値は 2～3 日目でほぼ一定となり、トラフ値の 3 日目／1 日目比は 1.10～1.290 であった。一方、C_{max} 及び AUC_{0-23h} の 4 日目／1 日目比は 1.15～1.768、7 日目／1 日目比は 1.34～2.069 であり、トラフ値の比より大きな値を示した。また、反復貼付に伴い t_{max} が早くなり、経皮吸収率が増加する傾向が認められた。これらの現象は、SFPP を同一部位に反復貼付することにより角質層のバリア機能が低下して経皮吸収速度及び吸収量が増加したことによるものと推察した。また、P3 試験（長期）において SFPP 40 及び 80 mg を貼付 4 週後、8 週後及び 12 週後の血漿中未変化体濃度は、健康成人に同用量を反復貼付した時の 7 日目の濃度と大きな違いは認められなかった。したがって、SFPP を反復貼付した時の血漿中未変化体濃度は 7 日で定常状態に達すると考えられた。



［■：単回貼付試験（2、5、10、20、40、60 mg）、▲：高用量安全性試験（80 mg）、●：最終製剤 PK 試験（40 mg）］

図 2.7.2-13 SFPP の用量（2～80 mg）と C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$との関係

（引用元：5.3.5.3-01 図 5.1 改変）

2.7.2.3.1.2 分布

^{14}C 標識エスフルルビプロフェン（最終濃度：10 μg/mL）をヒト血漿に添加した時の血漿蛋白結合率は 99.95%であった。エスフルルビプロフェンの結合蛋白は、主にアルブミンと考えられた。

^{14}C 標識エスフルルビプロフェンをヒト血液に 0.1～10 μg/mL となるように添加した時の血球移行率は 3.91～5.95%であった。

膝深部組織への移行性を検討するため、人工膝関節置換術を予定している膝 OA 患者を対象に、FP 水性貼付剤 40 mg を対照として SFPP 20 mg を 12 時間単回貼付時の組織中エスフルルビプロフェン濃度を測定した。その結果、SFPP 群の滑膜中濃度及び関節液中濃度はいずれも FP 群より有意に高く、それぞれ FP 群の 14.8 及び 32.7 倍（滑膜：$p = 0.002$、関節液：$p < 0.001$）であった。このことから、SFPP は FP 水性貼付剤に比べ、膝深部組織中の移行性に優れる薬剤であることが示された。また、最終製剤 PK 試験において、本剤 24 時間貼付時の血漿中濃度は 24 時間まで持続した推移を示しており（図 2.7.2-1）、本剤貼付中の滑膜及び関節液中濃度も同様に持続することが推察された。

2.7.2.3.1.3 代謝

健康成人に SFPP 20 mg を貼付した時の代謝物として、血漿中には未変化体のグルクロン酸抱合体及び M1 が、尿中には未変化体のグルクロン酸抱合体、M1、M1 のグルクロン酸又は硫酸抱合体及び M3 のグルクロン酸抱合体が認められた。したがって、ヒトにおいてエスフルルビプロフェンはプロピオン酸基のグルクロン酸抱合あるいはビフェニル基の水酸化によって代謝された後、グルクロン酸抱合、硫酸抱合あるいはメチル抱合を受け、排泄されるものと推察された（図 2.7.2-14）。

エスフルルビプロフェンは主として CYP2C9 で酸化代謝されることが報告されている[1]。CYP2C9 の PM（遺伝子型：*CYP2C9*3/*3*）より調製したヒト肝ミクロソームを用いて、エスフルルビプロフェンの 4'-水酸化活性に対する CL_{int} を算出した結果、EM（遺伝子型：*CYP2C9*1/*1*）の 1/69 となり、エスフルルビプロフェンの代謝には CYP2C9 の遺伝子多型による影響が認められた。また、反復貼付試験①において、PM の被験者の血漿中エスフルルビプロフェン濃度は、他の被験者に比べて約 10 倍高値を示し、CYP2C9 の遺伝子多型とエスフルルビプロフェンの体内動態との関連性が認められた。

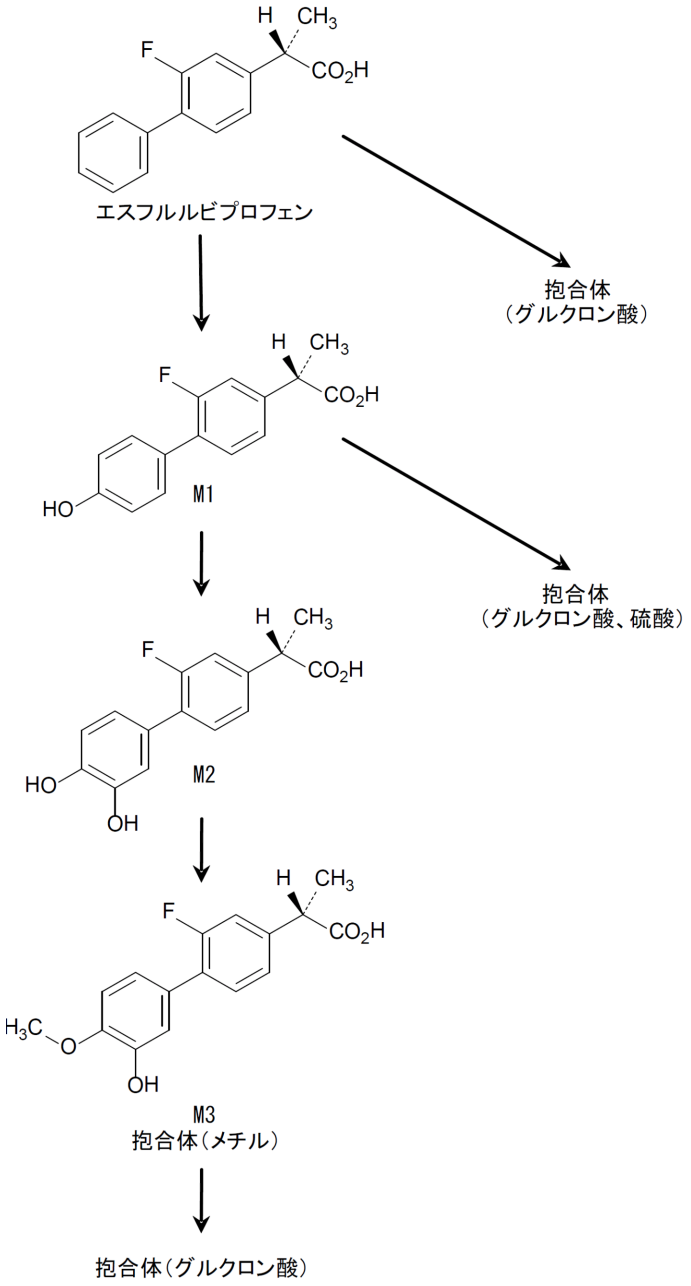


図 2.7.2-14　ヒトにおけるエスフルルビプロフェンの推定代謝経路

（引用元：5.3.3.1-03 薬物動態の検討に関する報告書）

2.7.2.3.1.4　　排泄

健康成人に SFPP 2～80 mg を 24 時間単回貼付時の未変化体の尿中排泄率は、貼付開始後 72 時間までで投与量の 0.1～0.3%であり、尿中にはほとんど排泄されなかった。SFPP 20 mg を貼付時の尿中の主代謝物は M1 のグルクロン酸又は硫酸抱合体であり、尿中排泄率は投与量の 18.0%であった。その他には未変化体のグルクロン酸抱合体、M3 のグルクロン酸抱合体、M1 が認められた。未変化体及び各代謝物の尿中総排泄率は投与量の 34.2%であった。SFPP 80 mg を単回貼付した場合もほぼ同様の結果であった。

2.7.2.3.1.5 生体内におけるキラル変換

ヒト体内においてエスフルルビプロフェンからR-(-)-フルルビプロフェンは生成されないことが報告されている[2]。健康成人にSFPP 20 mgを貼付後の血漿中にはR-(-)-フルルビプロフェンがわずかに認められたが、SFPPの原薬であるエスフルルビプロフェン中に不純物として含まれるR-(-)-フルルビプロフェン含量とほぼ同程度であった。また、SFPP 80 mgを貼付後の血漿中及び尿中の代謝物M1は単一エナンチオマーであることが確認され、その立体配置はSと推定された。これらのことから、ヒトにおいてはエスフルルビプロフェンのS体からR体へのキラル変換はないと考えられた。

2.7.2.3.1.6 SFPP及びフルルビプロフェン製剤の全身曝露量

SFPP 40及び80 mgと既存のフルルビプロフェン製剤[経口剤:フロベン錠[3]、Ansaid(米国)〔5.3.3.3-01（参考）〕、貼付剤：ステイバンパップ[4]、注射剤：ロピオン静注[5]]の健康成人での定常状態におけるS体の全身曝露量（既存のフルルビプロフェン製剤は推定値）を表2.7.2-15に示した。

SFPP 40 mgの2枚貼付時（反復貼付7日目）の全身曝露量（$AUC_{0\text{-}23h}$：47000 ng･h/mL）は、フルルビプロフェン経口剤であるフロベン錠（40 mg、1日3回）の定常状態の全身曝露量[$(AUC_{0\text{-}24h})_{ss}$：48000 ng･h/mL]と同程度であった。また、フロベン錠及びAnsaidにおける全身曝露量を本剤40 mgの曝露量に換算すると、フロベン錠は2枚相当、Ansaidは6枚相当であった。

表 2.7.2-15 SFPP及びフルルビプロフェン製剤のS体全身曝露量

製剤名	1日用量（mg）	用法	$(C_{max})_{ss}$（ng/mL）平均値 ± 標準偏差	$(AUC_{0\text{-}24h})_{ss}$（ng・h/mL）平均値 ± 標準偏差	t_{max}（h）平均値	$t_{1/2}$（h）平均値
SFPP（反復7日目）[1)]	40	1日1回 貼付	1175.6 ± 379.2	20800.0 ± 6367.7[3)]	8.3	7.2
SFPP（反復7日目）[2)]	80	1日1回 貼付	2710 ± 669	47000 ± 10100[3)]	6.67	8.13
フロベン錠[a)]	40×3	1日3回 経口	4100 ± 612	48000 ± 7760	1.89	2.92
Ansaid[b)]	100×3	1日3回 経口	13500 ± 4010	124000 ± 30600	1.90	7.41[4)]
ステイバンパップ[c)]	40×2	1日2回 貼付	35.0 ± 5.36[5)]	902 ± 157[5)]	13.8	10.4
ロピオン静注[d)]	50×2	1日2回 静注	5840 ± 263[5)]	35000 ± 3000[5)]	0.11	5.8

1) 反復貼付試験②、2) 高用量安全性試験、3) $AUC_{0\text{-}23h}$、4) 調和平均値、5) 平均値±標準誤差

a) フロベン錠：添付文書にAUCの記載がなかったことから、後発品であるアップノン錠40 mgの添付文書における標準製剤の薬物動態データを用いた。$(C_{max})_{ss}$は、単回のC_{max}に$t_{1/2}$より算出した蓄積率を乗じてラセミ体推定値とし、さらに1/2を乗じてS体推定値とした。$(AUC_{0\text{-}24h})_{ss}$は、単回の$AUC_{0\text{-}24h}$に1日投与回数3を乗じてラセミ体推定値とし、さらに1/2を乗じてS体推定値とした。

b) Ansaid：$(C_{max})_{ss}$は、単回のC_{max}に$t_{1/2}$より算出した蓄積率を乗じてラセミ体推定値とし、さらに1/2を乗じてS体推定値とした。$(AUC_{0\text{-}24h})_{ss}$は、単回の$AUC_{0\text{-}\infty}$に1日投与回数3を乗じてラセミ体推定値とし、さらに1/2を乗じてS体推定値とした。

c) ステイバンパップ：単回貼付時間が14時間貼付であったため、12時間貼付でも14時間貼付のC_{max}及びAUCと等しいと仮定して以下算出を行った。$(C_{max})_{ss}$は、単回のC_{max}に$t_{1/2}$より算出した蓄積率を乗じてラセミ体推定値とし、さらに1/2を乗じてS体推定値とした。 $(AUC_{0\text{-}24h})_{ss}$は、単回のAUCに1日投与回数2を乗じてラセミ体推定値とし、さらに1/2を乗じてS体推定値とした。

d) ロピオン静注：$(C_{max})_{ss}$は、単回のC_{max}に$t_{1/2}$より算出した蓄積率を乗じてラセミ体推定値とし、さらに1/2を乗じてS体推定値とした。$(AUC_{0\text{-}24h})_{ss}$は、単回の$AUC_{0\text{-}\infty}$に1日投与回数2を乗じてラセミ体推定値とし、さらに1/2を乗じてS体推定値とした。

2.7.2.3.2 薬物動態に対する変動要因

フルルビプロフェン経口剤等の公表論文及びP3試験（長期）における被験者背景別の血漿中未変化体濃度から薬物動態に対する変動要因について検討を行った。

2.7.2.3.2.1 性別

資料番号 5.3.3.3-01（参考）、5.3.3.3-02（参考）

フルルビプロフェン経口剤の公表論文において、健康成人女性の薬物動態が確認できなかったため、参考として産後女性の薬物動態をもとに評価した結果、産後女性（授乳婦、18～29歳、10例）と健康成人男性（平均29歳、18～40歳、15例）の血漿中フルルビプロフェン濃度に大きな差は認められなかった。

また、P3試験（長期）において、男性と女性の血漿中未変化体濃度に大きな違いは認められなかった（図 2.7.2-付録-2）。

以上より、SFPPを男性及び女性に貼付した時の血漿中濃度に大きな違いはないものと考えられた。

表 2.7.2-16 健康成人男性及び産後女性にフルルビプロフェン単回経口投与時の薬物動態パラメーター

	健康成人男性（100 mg、n = 15）	産後女性（100 mg、n = 10）
C_{max} (μg/mL)	14.2 ± 4.23[1)]	14.7 ± 1.1[2)]
t_{max} (h)	1.90 ± 1.51[1)]	1.5 ± 0.3[2)]
$t_{1/2}$ (h)	7.41[3)]	5.78[4)]
$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	82.74 ± 20.4[1)]	83.3[5)]
資料番号	5.3.3.3-01（参考）	5.3.3.3-02（参考）

1) 平均値±標準偏差
2) 平均値±標準誤差
3) 調和平均値
4) 消失速度定数（0.12 h^{-1}）より算出〔$t_{1/2}$ = 0.693 / 消失速度定数〕
5) クリアランス（20 mL/min）より算出〔$AUC_{0-\infty}$ = 用量 / クリアランス〕

2.7.2.3.2.2 高齢者

資料番号 5.3.3.3-01（参考）、5.3.3.3-03（参考）

健康成人男性（平均29歳、18～40歳、15例）、高齢リウマチ患者（平均73.1歳、65～83歳、13例）及び非高齢リウマチ患者（平均50.1歳、40～60歳、12例）にフルルビプロフェン（Ansaid）100 mgを単回経口投与後の血漿中フルルビプロフェン濃度に大きな違いは認められなかった（表 2.7.2-17）。

加齢に伴い皮膚角質の水分量・脂質量がともに減少することが知られており、高齢者では若齢者と比較して脂溶性の低い薬物の経皮吸収は低下するが、脂溶性の高い薬物の経皮吸収はほとんど変わらないことが報告されている[6]。エスフルルビプロフェンは脂溶性が高いため、高齢者における経皮吸収は大きく変わらない可能性が考えられた。

また、P3試験（長期）において、非高齢者（65歳未満）と高齢者（65歳以上）の血漿中未変化体濃度に大きな違いは認められず、高齢者のうち75歳未満と75歳以上で比較しても大きな違いは認められなかった（図 2.7.2-付録-3、図 2.7.2-付録-4）。さらに、健康成人の血漿中未変化体濃度［反復貼

付試験②（平均 23.0 歳）〔5.3.3.1-05 安全性に関する解析報告書 Table 1〕及び高用量安全性試験（平均25.6歳)〔5.3.3.1-06 表 11-3〕]と比較した場合においても大きな違いは認められなかった(図2.7.2-12)。

以上より、SFPP を高齢者及び非高齢者に貼付した時の血漿中濃度に大きな違いはないと考えられた。

表 2.7.2-17 フルルビプロフェンを単回経口投与時の薬物動態パラメーター（年齢）

	健康成人男性 （100 mg、平均 29 歳、n = 15）	非高齢リウマチ患者 （100 mg、平均 50.1 歳、n = 12）	高齢リウマチ患者 （100 mg、平均 73.1 歳、n = 13）
C_{max} (μg/mL)	14.2 ± 4.23	11.7 ± 3.9	12.7 ± 3.9
t_{max} (h)	1.90 ± 1.51	2.3 ± 1.6	1.7 ± 1.6
$t_{1/2}$ (h)	7.41[1)]	6.2 ± 1.6	5.6±1.6
$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	82.74 ± 20.4	58.3 ± 12.1	69.6 ± 23.0
資料番号	5.3.3.3-01（参考）	5.3.3.3-03（参考）	

平均値±標準偏差
1) 調和平均値

2.7.2.3.2.3 肝障害

資料番号 5.3.3.3-04（参考）

健康成人（8 例）及びアルコール性肝硬変患者（8 例）にフルルビプロフェン（Ansaid）200 mg を単回経口投与後の血漿中エスフルルビプロフェン及び M1 濃度を測定した結果、健康成人とアルコール性肝硬変患者においてエスフルルビプロフェンのクリアランス及び M1 の生成クリアランスに有意な差は認められていない。また、肝障害患者における肝代謝酵素活性の変動に関して、非アルコール性脂肪肝患者では CYP2C9 の酵素活性は上昇し[7]、肝硬変患者では CYP2C9 の酵素活性は変化しないと報告されている[8]。

したがって、肝障害患者においてフルルビプロフェンの代謝活性が低下するとの報告はなく、SFPP を貼付した場合に、健康成人に比べて血漿中エスフルルビプロフェン濃度が上昇する可能性は低いと考えられた。

2.7.2.3.2.4 腎障害

資料番号 5.3.3.3-05（参考）、5.3.3.3-06（参考）、5.3.3.3-08（参考）、5.3.3.3-09（参考）

健康成人（6 例）及び軽度～中等度の腎不全患者（8 例、イヌリンクリアランス：10.5～42.8 mL/min）にフルルビプロフェン（Ansaid）50 mg を単回経口投与後の血漿中エスフルルビプロフェン濃度を比較した結果、腎不全患者の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はいずれも健康成人の 0.6 倍に低下している(表2.7.2-18)。また、健康成人（9 例）及び持続的携帯型腹膜透析を受けている末期腎不全患者（8 例、クレアチニンクリアランス：3.5 mL/min 未満）にフルルビプロフェン 100 mg を単回経口投与後の血漿中エスフルルビプロフェン濃度を測定した結果、末期腎不全患者の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は健康成人の 0.5～0.7 倍に低下している（表 2.7.2-19）。これは、腎不全患者において血漿中アルブミン濃度が低下し、エスフルルビプロフェンの遊離型分率が上昇したため、エスフルルビプロフェンのクリアランスが増大したことが主な原因と考えられている。腎不全患者の血漿中エスフルルビプロフェン濃度は健康成人の 0.5～0.7 倍であるが、腎不全患者の遊離型分率は健康成人の 1.3～2.1 倍であることから、腎不全患者と健康成人の血漿中遊離型エスフルルビプロフェン濃度に大きな違いはないと考えられる。

また、P3 試験（長期）において、被験者背景を eGFR で分類（30 未満、30 以上 60 未満、60 以上 90 未満、90 以上、単位：mL/min/1.73 m^2）した結果、被験者の多くが 60 以上 90 未満であり、最低値は 42.6 であった〔5.3.5.2-01　薬物濃度に関する症例一覧〕。各部分集団の血漿中未変化体濃度を比較した結果、eGFR が 30 以上 60 未満の部分集団において血漿中未変化体濃度の低下は認められず（図 2.7.2-付録-7）、これは文献報告例に比べて腎機能障害が軽度であったためと推察された。

以上より、血漿中アルブミン濃度の低下を伴う腎不全患者に SFPP を貼付した場合、健康成人に比べて血漿中エスフルルビプロフェン濃度が低下する可能性が考えられたが、遊離型濃度が大きく変動する可能性は低いと考えられた。

表 2.7.2-18　フルルビプロフェンを単回経口投与時のエスフルルビプロフェンの薬物動態パラメーター（腎不全患者）

	健康成人 （50 mg、n = 6）	腎不全患者 （50 mg、n = 8）
C_{max} (μg/mL)	4.2 ± 1.0	2.7 ± 0.8
t_{max} (h)	1.7 ± 0.8	2.4 ± 0.8
$t_{1/2}$ (h)	6.0 ± 1.4	5.9 ± 1.7
$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	27.0 ± 6.7	15.3 ± 6.7
資料番号	5.3.3.3-05（参考）	5.3.3.3-06（参考）

平均値±標準偏差

表 2.7.2-19　フルルビプロフェンを単回経口投与時のエスフルルビプロフェンの薬物動態パラメーター（末期腎不全患者）

	健康成人 （100 mg、n = 9）	末期腎不全患者 （100 mg、n = 8）
C_{max} (μg/mL)	7.3 ± 2.2	4.8 ± 1.6
t_{max} (h)	1.7 ± 0.9	2.3 ± 1.2
$t_{1/2}$ (h)	5.3[1)]	3.3[1)]
$AUC_{0-\infty}$ (μg·h/mL)	41.9 ± 12.8	21.9 ± 10.9
資料番号	5.3.3.3-08（参考）	

平均値±標準偏差
1)　調和平均値

2.7.2.3.3 薬物相互作用

2.7.2.3.3.1 *in vitro* における薬物相互作用

ヒト肝ミクロソームを用いて、エスフルルビプロフェンのヒト CYP 分子種に対する阻害能を検討した結果、CYP2C9 に対する阻害が最も強く、IC_{50} 値は 90.7 μmol/L であった。健康成人に SFPP 80 mg を反復貼付した時の C_{max}（2710 ng/mL、11.1 μmol/L）及び *in vitro* 血漿蛋白結合率（99.95%）から算出したエスフルルビプロフェンの最高血漿中遊離型濃度（0.006 μmol/L）と比較すると、IC_{50} 値の方が 15000 倍以上高い濃度であったことから、SFPP の貼付によりエスフルルビプロフェンの CYP 阻害作用に起因する薬物相互作用を発現する可能性は低いと考えられた。

2.7.2.3.3.2 他剤との薬物相互作用

本剤と他剤との薬物相互作用に関する臨床試験は行っていない。以下、フルルビプロフェンの公表論文等を基に本剤の薬物相互作用の影響について考察した。

(1) フルコナゾール

資料番号 5.3.3.4-01（参考）、5.3.3.4-02（参考）

CYP2C9 の阻害剤であるフルコナゾールとフルルビプロフェン経口剤を併用した際、フルルビプロフェンの血漿中濃度が上昇（$AUC_{0-\infty}$：2.0～3.0 倍）することが報告されている（表 2.7.2-20）。エスフルルビプロフェンはフルルビプロフェンと同様に主に CYP2C9 により代謝されることから、併用により血漿中濃度が上昇する可能性が考えられるため、併用する際には注意が必要と考えられた。

表 2.7.2-20 フルコナゾールとフルルビプロフェンを併用時のフルルビプロフェンの薬物動態パラメーター

対象	例数	用法・用量	結果	資料番号
健康成人	12	フルコナゾール：400 mg（1 日 1 回 7 日間、経口投与） フルルビプロフェン：50 mg（1 及び 7 日目に 1 回、経口投与）	フルコナゾール併用時（1 及び 7 日目）のフルルビプロフェンの C_{max}、$AUC_{0-\infty}$及び CL/F は、単独投与時に対してそれぞれ 1.2～1.4 倍、2.2～2.8 倍及び 0.3～0.5 倍であった。	5.3.3.4-01（参考）
健康成人	10	フルコナゾール： 200 又 400 mg（1 日 1 回 7 日間、経口投与） フルルビプロフェン：50 mg（7 日目に 1 回、経口投与）	フルコナゾール（200 又は 400 mg）併用時のフルルビプロフェンの C_{max}、$AUC_{0-\infty}$及び CL/F は、単独投与時に対してそれぞれ 0.8～1.0 倍、2.0～3.0 倍及び 0.3～0.5 倍であった。	5.3.3.4-02（参考）

(2) ワルファリン

資料番号 5.3.3.4-03（参考）

フルルビプロフェンのヒト血清アルブミンへの結合サイトは、ワルファリンの結合サイトと異なっていると報告されている。一方、フロベン錠の添付文書[9]において、ワルファリンとの併用により、ワルファリンの作用が増強するとの報告があり、これはフルルビプロフェンがワルファリンの血漿蛋白結合と競合し、遊離型ワルファリンが増加するためと考えられていることから、ワルファリンと SFPP を併用する際には、注意が必要と考えられた。

(3) メトトレキサート

資料番号 5.3.3.4-04（参考）

リウマチ患者におけるメトトレキサートとフルルビプロフェン経口剤の薬物相互作用試験において、フルルビプロフェンはメトトレキサートの薬物動態に影響を与えなかったと報告されている（表 2.7.2-21）。一方、メトトレキサートとフルルビプロフェン経口剤の併用により、メトトレキサートの作用が増強され、中毒症状（貧血、血小板減少等）が現れたとの報告がある〔2.7.4.5.3 (5)項〕。これはフルルビプロフェンの PG 合成阻害作用により腎血流が減少し、メトトレキサートの腎排泄が抑制されることにより、メトトレキサートの血中濃度が上昇するためと考えられていることから、メトトレキサートと SFPP を併用する際には、注意が必要であると考えられた。

表 2.7.2-21 メトトレキサートとフルルビプロフェンを併用時のメトトレキサートの薬物動態パラメーター

対象	例数	用法・用量	結果	資料番号
関節リウマチ又は血清反応陰性関節炎	6	メトトレキサート：10～25 mg（1 日 1 回、7 日目、経口投与） フルルビプロフェン：300 mg（100 mg を 1 日 3 回 7 日間、経口投与）	フルルビプロフェン併用時（7 日目）のメトトレキサートの C_{max}/Dose 及び $AUC_{0\text{-}24h}$/Dose は、メトトレキサート単独投与時に対して 0.8～0.9 倍であった。いずれのパラメーターにも有意な差はなかった。 試験期間中の臨床検査値に有意な変動はなく、CL_{cr} は基準範囲内であった。	5.3.3.4-04（参考）

(4) 炭酸リチウム

資料番号 5.3.3.4-05（参考）

炭酸リチウムとフルルビプロフェン経口剤との併用により、リチウムの薬物動態パラメーター（C_{min} 及び $AUC_{0\text{-}12h}$）がわずかに上昇したことが報告されている（表 2.7.2-22）。これはフルルビプロフェンの PG 合成阻害作用によりリチウムの腎排泄が低下し、リチウムの血中濃度が上昇するためと考えられている。炭酸リチウムとフルルビプロフェン貼付剤との併用によるリチウム中毒の報告があること〔2.7.4.5.3 (4)項〕から、SFPP との併用に際してはリチウムの血中濃度をモニターするなど観察を十分に行い、慎重に投与する必要があると考えられた。

表 2.7.2-22 リチウムとフルルビプロフェンを併用時のリチウムの薬物動態パラメーター

対象	例数	用法・用量	結果	資料番号
双極性障害又は統合失調性感情障害	11	炭酸リチウム：600～1200 mg（1 日 2 回 15 日間、経口投与） フルルビプロフェン：200 mg（1 日 2 回、9～15 日目、経口投与）	リチウム単独投与時（8 日目）とフルルビプロフェン併用投与時（15 日目）のリチウムの血漿中濃度を比較した。フルルビプロフェン併用投与時のリチウムの C_{min}、C_{max}、$AUC_{0\text{-}12h}$ 及び CL_{ren} は、リチウム単独投与時に対してそれぞれ 1.2、1.1、1.2 及び 0.9 倍となり、C_{min} 及び $AUC_{0\text{-}12h}$ に有意な差が認められた。	5.3.3.4-05（参考）

(5) フロセミド

資料番号 5.3.3.4-06（参考）、5.3.3.4-07（参考）

フロセミドとフルルビプロフェン経口剤との併用により、フロセミドの $AUC_{0\text{-}9h}$ がわずかに上昇するが、フロセミドの利尿作用は減弱することが報告されている（表 2.7.2-23）。フロセミドの利尿作

用の減弱は、フルルビプロフェンの PG 合成阻害作用により、水・塩類の体内貯留が生じるためと考えられており、併用の際には注意が必要と考えられた。

表 2.7.2-23 フロセミドとフルルビプロフェンを併用時のフロセミドの薬物動態パラメーターと利尿作用

対象	例数	用法・用量	結果	資料番号
健康成人	10	フロセミド：80 mg（1 日 1 回、単回経口投与） フルルビプロフェン：100 mg（1 日 1 回、単回経口投与）	フルルビプロフェン併用時のフロセミドの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}9h}$ は、フロセミド単独投与時に対して 1.2 及び 1.3 倍となり、$AUC_{0\text{-}9h}$ は有意な差が認められた（$p<0.05$）。 フロセミドの利尿作用（累積尿排泄量、累積尿中 Na 排泄量及び累積尿中 K 排泄量）は、減弱傾向を示したが、有意な差はなかった。	5.3.3.4-06（参考）
健康成人	6	フロセミド：20 mg（1 日 1 回、単回静脈内投与） フルルビプロフェン：100 mg（1 日 1 回、単回経口投与）	フルルビプロフェン併用により、フロセミドの利尿作用（累積尿中 Na 排泄量）は、有意に減少した（$p<0.01$）。	5.3.3.4-07（参考）

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 皮膚安全性試験

資料番号 5.3.3.1-02

単純パッチテスト及び光パッチテストにより SFPP（基剤、5、10 及び 20 mg）の皮膚安全性を検討した結果、問題となる所見は認められなかった（2.7.2.2.2.8 項）。

2.7.2.4.2 Thorough QT/QTc 試験

治験相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]）での助言を踏まえ、SFPP の QT/QTc 間隔の延長及び催不整脈作用については、[redacted]と判断したため、[redacted]。エスフルルビプロフェンで QT/QTc 間隔の延長及び不整脈を示唆する事象は認められておらず、フルルビプロフェンでも市販後安全性報告及び文献情報を通じて、torsades de pointes 等の致死性の催不整脈作用は報告されていないことから、エスフルルビプロフェンが QT/QTc 間隔延長及び催不整脈作用を示す可能性は低いと考えられた〔2.7.4.4.2 項〕。

2.7.2.5 参考文献

1 Tracy TS, Marra C, Wrighton SA, et al. Studies of flurbiprofen 4'-hydroxylation. Additional evidence suggesting the sole involvement of cytochrome P450 2C9. Biochem Pharmacol. 1996;52:1305-9.

2 Geisslinger G, Lotsch J, Menzel S, et al. Stereoselective disposition of flurbiprofen in healthy subjects following administration of the single enantiomers. Br J Clin Pharmacol. 1994;37:392-4.

3 アップノン錠 40 mg　添付文書，株式会社イセイ，2012 年 4 月改訂（第 15 版）．

4 ステイバンパップ 40 mg　医薬品インタビューフォーム，株式会社トクホン，2014 年 3 月作成（第 3 版）．

5 東野正男，小西与志昭，小嶋博，他．LFP83 単回および連続静脈内投与時のヒト血中濃度推移および代謝．基礎と臨床．1992;26:83-97.

6 Roskos KV, Maibach HI, Guy RH. The effect of aging on percutaneous absorption in man. J Pharmacokinet Biopharm. 1989;17:617-30.

7 Fisher CD, Lickteig AJ, Augustine LM, et al. Hepatic cytochrome P450 enzyme alterations in humans with progressive stages of nonalcoholic fatty liver disease. Drug Metab Dispos. 2009;37:2087-94.

8 George J, Murray M, Byth K, et al. Differential alterations of cytochrome P450 proteins in livers from patients with severe chronic liver disease. Hepatology. 1995;21:120-8.

9 フロベン錠，フロベン顆粒 8%　添付文書，科研製薬株式会社，2012 年 4 月改訂（第 13 版）．

2.7.2.6　付録

表 2.7.2-付録-1　薬物動態試験の要約

試験略名 試験番号	試験の目的	試験デザイン	対象	使用製剤、投与方法	投与量 (mg)	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	経皮吸収率 (%)	資料番号
最終製剤 PK 試験 SFPP-03-CP01	最終製剤の薬物動態を検討	非対照 非盲検	健康成人 男性	使用製剤 SFPP-4 投与方法 腰背部に 24 時間単回貼付	40	7	751 ± 360	17.7 ± 5.94	19000 ± 9390	8.6 ± 0.615	48.34 ± 16.70	5.3.3.1-01
単回貼付試験 2119-02-601	単回貼付時の安全性及び薬物動態を検討	プラセボ対照 無作為化 単盲検	健康成人 男性	使用製剤 SFPP-1 投与方法 腰背部に 24 時間単回貼付	2	7	43.3 ± 7.1	13.7 ± 7.2	1051.0 ± 156.7	8.3 ± 0.9	61.2 ± 10.7	5.3.3.1-03
					5	7	114.5 ± 20.3	15.1 ± 6.2	2801.4 ± 414.2	7.8 ± 1.2	68.0 ± 12.4	
					10	7	248.0 ± 63.5	10.3 ± 1.4	6055.8 ± 1422.8	7.8 ± 1.1	72.2 ± 10.5	
					20	6	444.1 ± 120.3	14.7 ± 4.7	11705.3 ± 3054.3	8.4 ± 0.5	64.1 ± 10.5	
					40	7	858.2 ± 235.8	17.7 ± 6.0	23129.8 ± 7854.7	8.4 ± 1.1	57.5 ± 9.3	
					60	7	1187.7 ± 294.6	16.3 ± 5.3	30236.9 ± 7429.7	7.6 ± 0.4	51.4 ± 7.9	
高用量安全性試験 SFPP-01-CP01	SFPP80 mg 貼付時の安全性及び薬物動態を検討	プラセボ対照 無作為化 単盲検	健康成人 男性	使用製剤 SFPP-3 投与方法 腰背部に 24 時間単回貼付	80	7	1370 ± 459	17.7 ± 6.05	35400 ± 10900	7.73 ± 0.343	52.81 ± 14.48	5.3.3.1-06

平均値±標準偏差

表 2.7.2-付録-1　薬物動態試験の要約 （続き）

試験略名 試験番号	試験の目的	試験デザイン	対象	使用製剤、投与方法	投与量 (mg)	例数	Day	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}23h}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	経皮吸収率 (%)	資料 番号
反復貼付試験 ① 2119-03-602	反復貼付時の安全性及び薬物動態を検討	プラセボ対照 無作為化 単盲検	健康成人 男性	使用製剤 SFPP-1 投与方法 腰背部に 1 日 1 回 23 時間 7 日間反復貼付	20	7	1	493.8 ± 239.7	14.3 ± 6.7	8332.7 ± 3428.9	—	—	55.6 ± 18.5	5.3.3.1-04
							4	689.6 ± 274.6	10.1 ± 5.9	12512.5 ± 4213.0	—	—	N.C.	
							7	880.5 ± 301.5	10.1 ± 6.1	14307.7 ± 3905.2	18565.1 ± 4277.2	9.5 ± 3.3	71.2 ± 16.6	
					40	6	1	821.7 ± 302.9	16.8 ± 6.9	14338.3 ± 5468.7	—	—	52.9 ± 12.8	
							4	1104.4 ± 430.1	12.2 ± 5.9	20171.5 ± 7234.4	—	—	55.8 ± 15.7	
							7	1392.0 ± 388.6	8.3 ± 2.0	25073.0 ± 6349.8	32854.4 ± 7492.9	7.8 ± 0.5	70.8 ± 13.6	
					40 (No.15)	1	1	3822.4	23.0	62659.2	—	—	79.8	
							4	11221.3	12.0	201033.1	—	—	74.4	
							7	13179.6	10.0	268419.3	2549386.1	143.4	80.5	
反復貼付試験 ② 2119-04-602	反復貼付時の安全性及び薬物動態を検討	プラセボ対照 無作為化 単盲検	健康成人 男性	使用製剤 SFPP-2 投与方法 腰背部に 1 日 1 回 23 時間 7 日間反復貼付	40	6	1	877.6 ± 486.0	15.0 ± 6.8	14718.1 ± 7276.4	—	—	56.7 ± 18.5	5.3.3.1-05
							4	1007.7 ± 441.4	8.7 ± 1.6	18691.7 ± 7310.2	—	—	60.1 ± 14.8	
							7	1175.6 ± 379.2	8.3 ± 0.8	20800.0 ± 6367.7	27027.4 ± 8432.4	7.2 ± 0.5	70.2 ± 10.9	
高用量安全性試験 SFPP-01-CP01	SFPP80 mg 貼付時の安全性及び薬物動態を検討	プラセボ対照 無作為化 単盲検	健康成人 男性	使用製剤 SFPP-3 投与方法 腰背部に 1 日 1 回 23 時間 7 日間反復貼付	80	6	1	1360 ± 551	10.3 ± 1.51	23500 ± 8530	—	—	54.36 ± 14.19	5.3.3.1-06
							4	2250 ± 743	8.67 ± 3.27	41000 ± 12200	—	—	65.77 ± 14.76	
							7	2710 ± 669	6.67 ± 2.07	47000 ± 10100	59200 ± 12900	8.13 ± 0.503	73.24 ± 11.58	

平均値±標準偏差、－：該当なし、N.C.：検体送付ミスのため、算出せず

表 2.7.2-付録-1　薬物動態試験の要約　（続き）

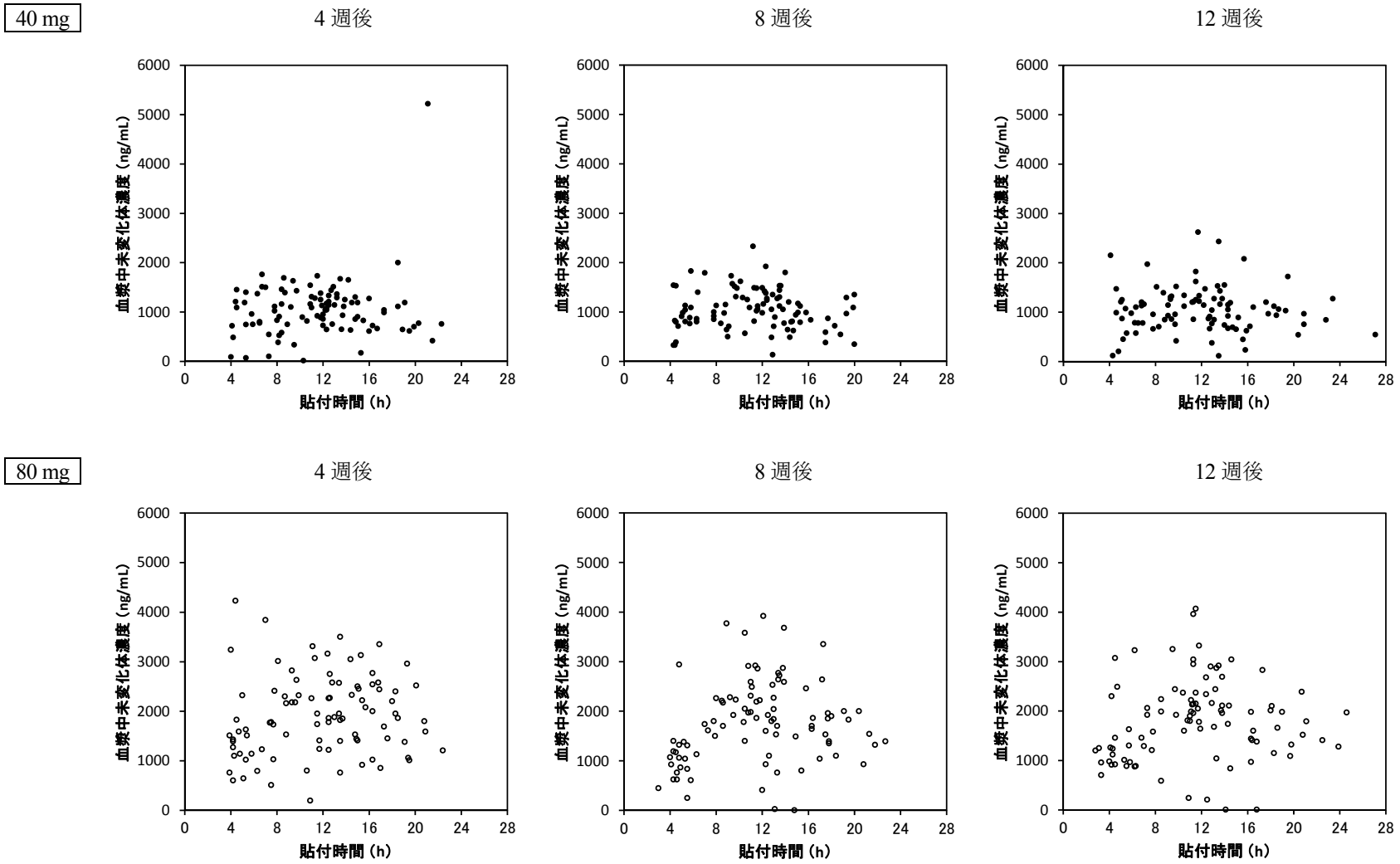
試験略名 試験番号	試験の目的	試験デザイン	対象	使用製剤、投与方法	投与群	投与量 (mg)	例数	組織/血漿	エスフルルビプロフェン濃度 (ng/mL or ng/g)	血漿中に対する濃度比	経皮吸収率 (%)	資料番号
組織移行性試験 SFPP-02-LPK01	組織移行性を検討	実薬対照 無作為化 非盲検	人工膝関節置換術施行を予定している膝 OA 患者	使用製剤 SFPP-3 FP 水性貼付剤 投与方法 人工膝関節置換術施行前に 12 時間、手術対象膝に単回貼付	SFPP	20	10	滑膜	84.5 ± 17.7	0.218	44.46 ± 3.36	5.3.3.2-01
								関節液	149 ± 15.0[1)]	0.415[1)]		
								血漿	362 ± 26.8	－		
					FP	40	9	滑膜	5.70 ± 0.700[2)]	0.323[3)]	5.82 ± 0.55	
								関節液	4.55 ± 1.22	0.473		
								血漿	10.5 ± 3.38	－		

平均値±標準誤差、－：該当なし

1) 1 例関節液が採取できなかったため、9 例で集計した

2) 定量下限未満の症例は、治験実施計画書に則り定量限界値（5.0 ng/g）を代入した

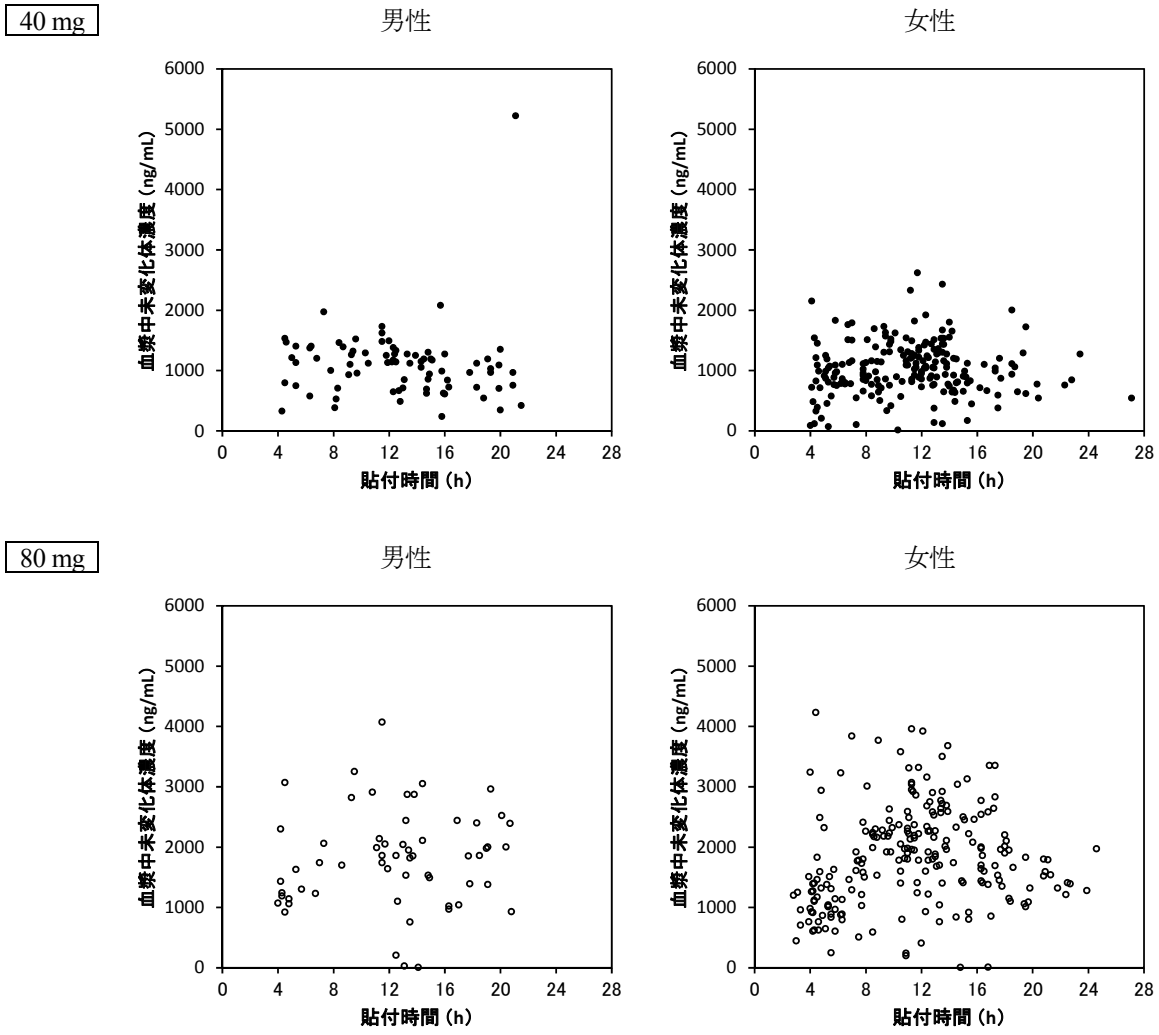
3) 定量下限未満の症例は、血漿中に対する各組織中濃度比を算出する際に解析から除外した



●：40 mg 群、○：80 mg 群

図 2.7.2-付録-1　長期投与試験における血漿中未変化体濃度（貼付期間別）

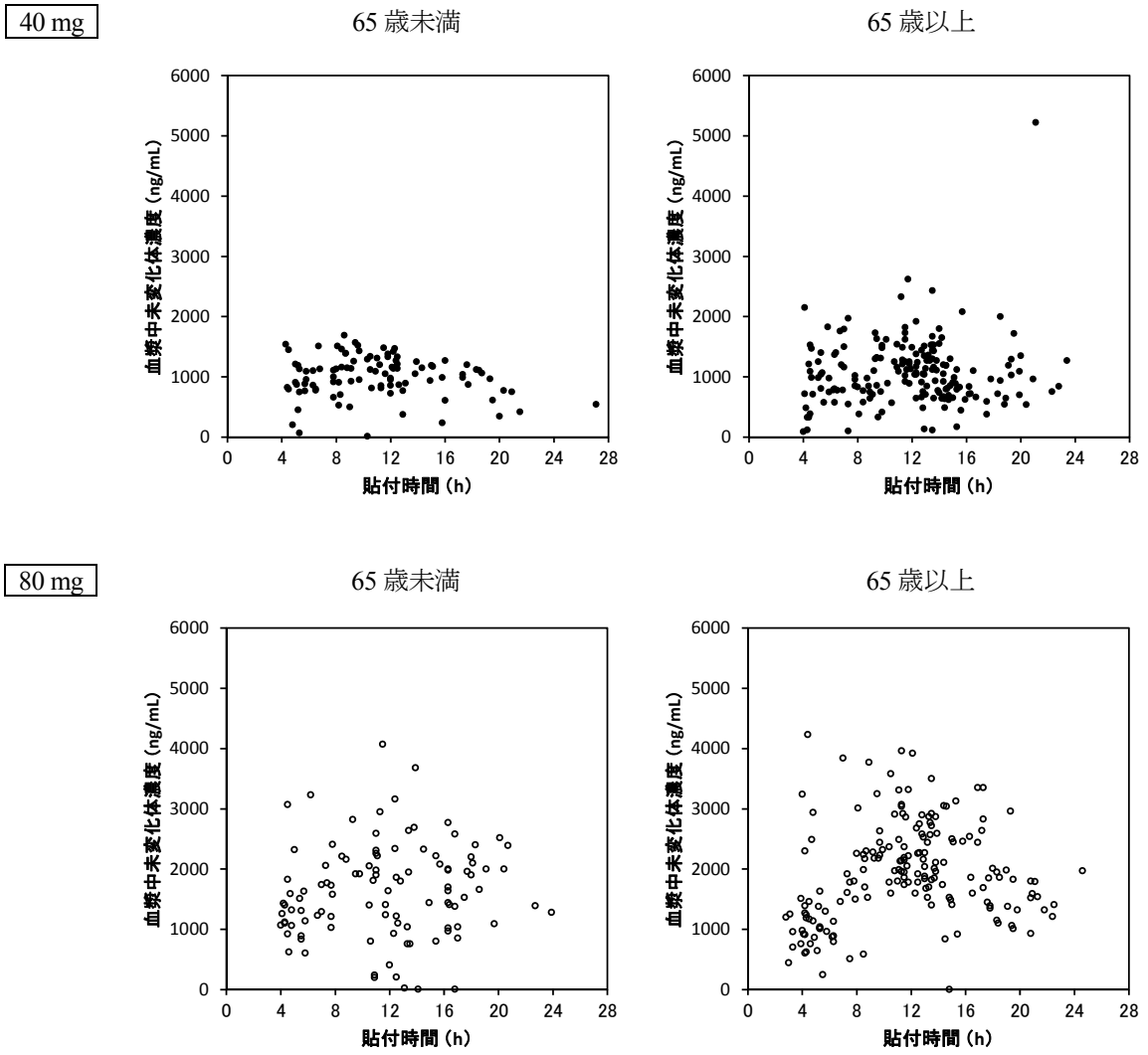
（引用元：5.3.5.2-01 図 11-2）



●：40 mg 群、○：80 mg 群

図 2.7.2-付録-2　長期投与試験における血漿中未変化体濃度（性別）

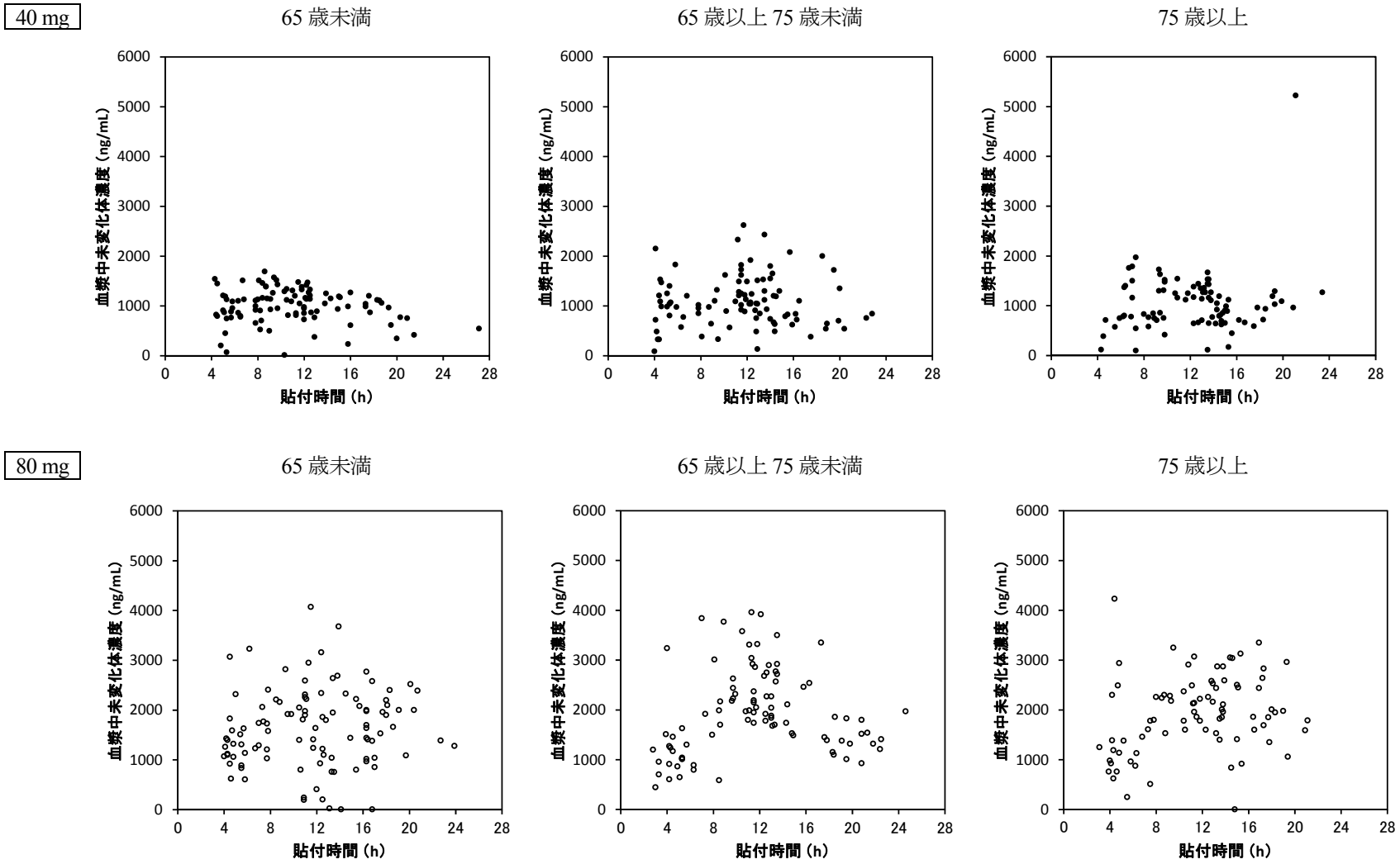
（引用元：5.3.5.2-01 図 14.2-5）



●：40 mg 群、○：80 mg 群

図 2.7.2-付録-3　長期投与試験における血漿中未変化体濃度（年齢別①）

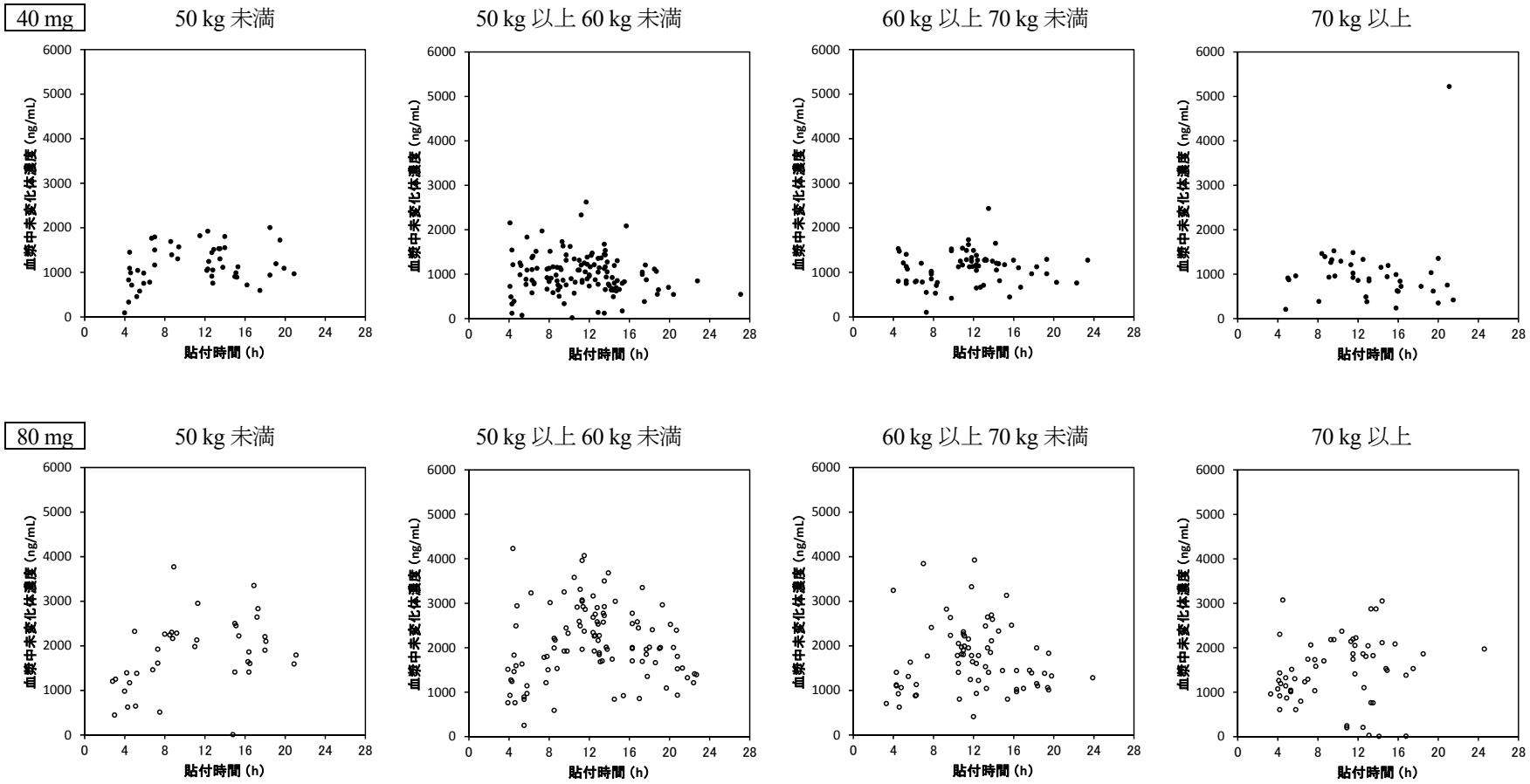
（引用元：5.3.5.2-01 図 14.2-6）



●：40 mg 群、○：80 mg 群

図 2.7.2-付録-4　長期投与試験における血漿中未変化体濃度（年齢別②）

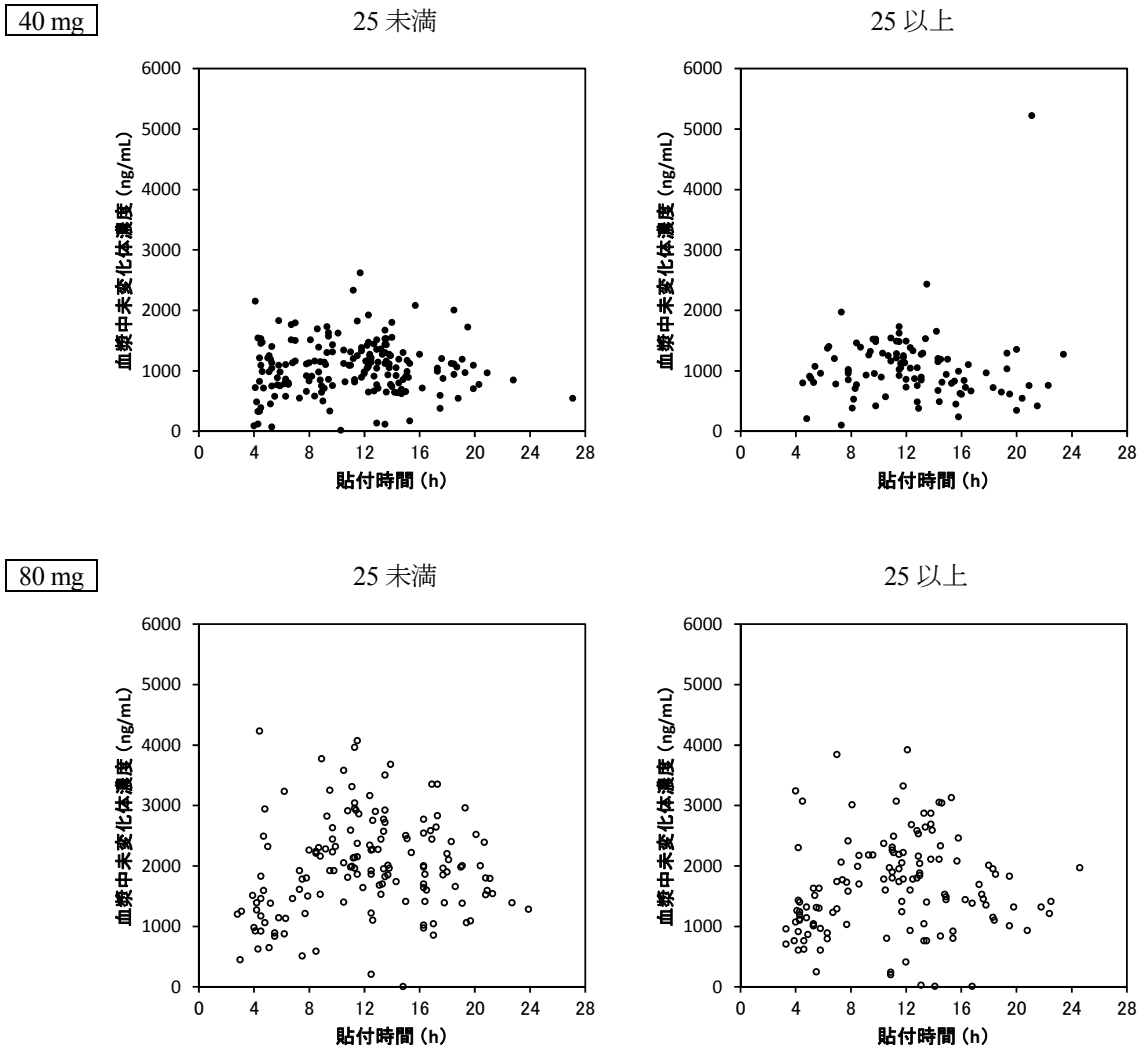
（引用元：5.3.5.2-01 図 14.2-7）



●：40 mg 群、○：80 mg 群

図 2.7.2-付録-5　長期投与試験における血漿中未変化体濃度（体重別）

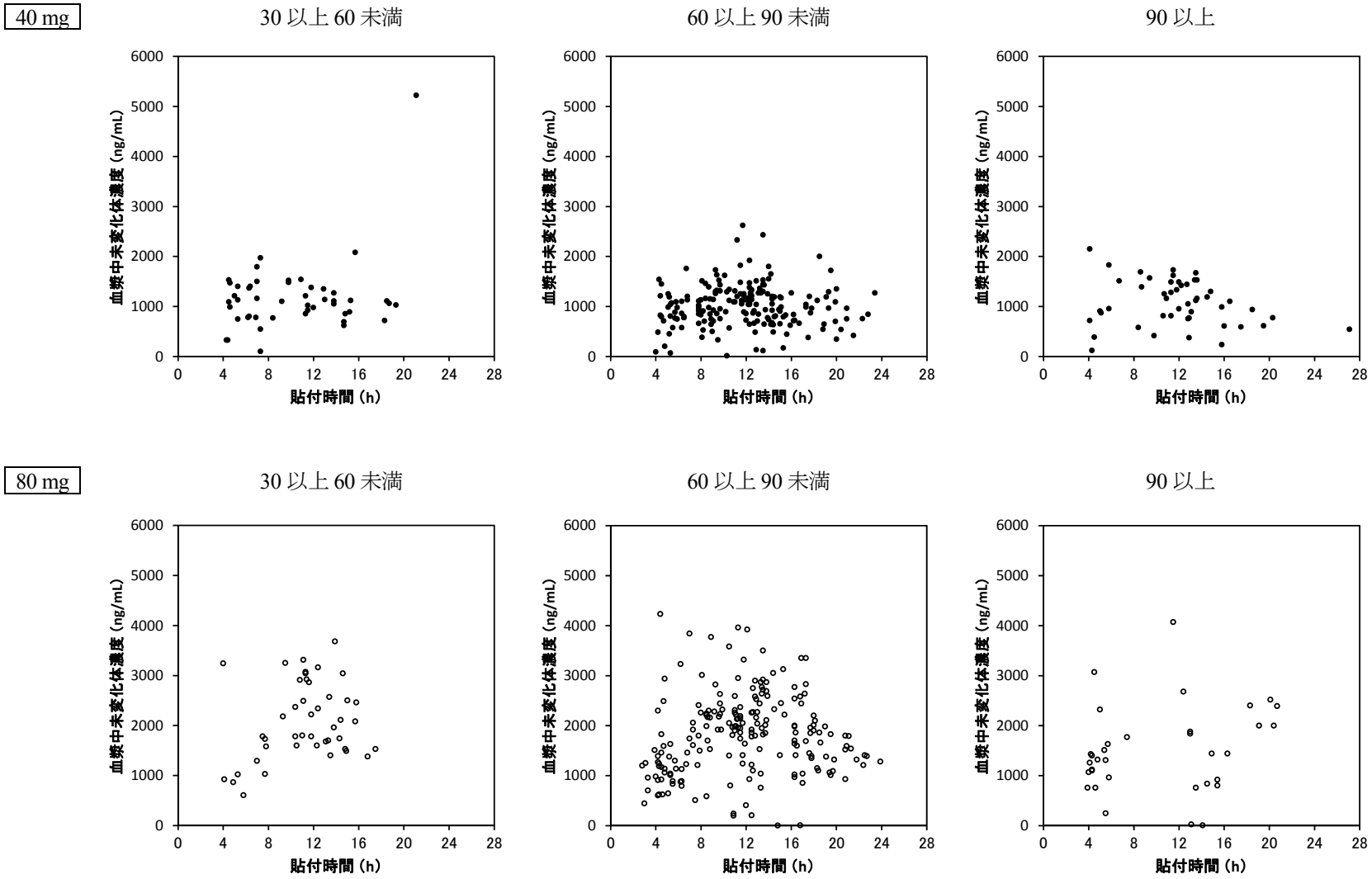
（引用元：5.3.5.2-01 図 14.2-8）



●：40 mg 群、○：80 mg 群

図 2.7.2-付録-6　長期投与試験における血漿中未変化体濃度（BMI 別）

（引用元：5.3.5.2-01 図 14.2-9）

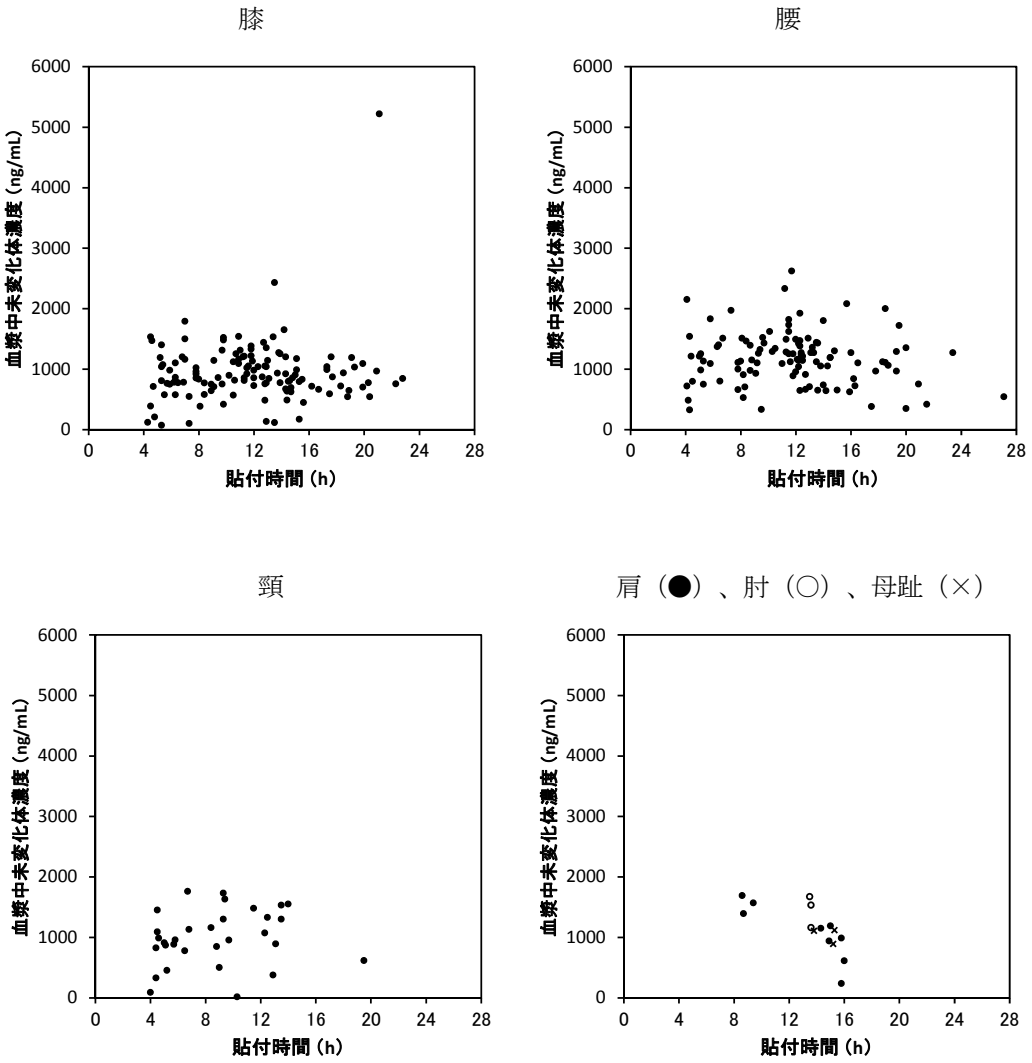


●：40 mg 群、○：80 mg 群、eGFR 単位：mL/min/1.73 m^2

図 2.7.2-付録-7　長期投与試験における血漿中未変化体濃度（eGFR 別）

（引用元：5.3.5.2-01 図 14.2-10）

40 mg



●、○、×：40 mg 群

図 2.7.2-付録-8　長期投与試験における血漿中未変化体濃度（貼付部位別）

（引用元：5.3.5.2-01 図 11-3）

ロコアテープ

CTD 第 2 部

2.7.3 臨床的有効性

大正製薬株式会社

目次

2.7.3 臨床的有効性 5
2.7.3.1 背景及び概観 5
2.7.3.1.1 試験デザイン 6
2.7.3.1.2 有効性の評価方法 10
2.7.3.1.3 統計解析方法 12
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 13
2.7.3.2.1 P2a 試験 15
2.7.3.2.2 P2b 試験① 15
2.7.3.2.3 P2b 試験② 18
2.7.3.2.4 P3 比較試験（OA） 19
2.7.3.2.5 P3 試験（長期） 21
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 26
2.7.3.3.1 試験対象集団 26
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 32
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 35
2.7.3.3.4 全試験を通しての有効性の結論 36
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 37
2.7.3.4.1 用法・用量の検討 37
2.7.3.4.2 用法・用量に関する結論 38
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 38
2.7.3.6 付録 39
2.7.3.7 参考文献 54

表

表 2.7.3-1 有効性を評価した臨床試験一覧 5
表 2.7.3-2 主な試験デザイン（比較対照試験） 6
表 2.7.3-3 主な試験デザイン［P3 試験（長期）］ 9
表 2.7.3-4 有効性の評価項目［比較対照試験及び P3 試験（長期）］ 10
表 2.7.3-5 有効性の評価・測定方法［比較対照試験及び P3 試験（長期）］ 11
表 2.7.3-6 有効性主要評価項目の統計解析方法（比較対照試験） 12
表 2.7.3-7 有効性試験（比較対照試験）の主な結果 14
表 2.7.3-8 臨床症状改善率（PPS、終了時、P2a 試験、再解析） 15
表 2.7.3-9 VAS（椅子）変化率（FAS、終了時、P2b 試験①） 16
表 2.7.3-10 VAS（椅子）変化率 （FAS、終了時、P2b 試験①片側及び片側優位かつ自動運動痛悪化集団） 17
表 2.7.3-11 VAS（椅子）変化量（FAS、終了時、P2b 試験①） 17
表 2.7.3-12 VAS（椅子）変化量（FAS、P2b 試験②） 19
表 2.7.3-13 臨床症状変化量（FAS、P2b 試験②） 19

表 2.7.3-14 VAS（椅子）変化量［FAS、P3 比較試験（OA）］ 20
表 2.7.3-15 臨床症状変化量［FAS、P3 比較試験（OA）］ 21
表 2.7.3-16 全般改善度［FAS、P3 試験（長期）］ 23
表 2.7.3-17 臨床症状推移［FAS、P3 試験（長期）］ 24
表 2.7.3-18 臨床症状の下位項目別クロス集計［FAS、終了時、P3 試験（長期）］ 25
表 2.7.3-19 評価部位別の臨床症状推移［FAS、P3 試験（長期）］ 25
表 2.7.3-20 主な選択・除外基準（比較対照試験） 26
表 2.7.3-21 被験者の内訳（比較対照試験） 27
表 2.7.3-22 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS、比較対照試験） 28
表 2.7.3-23 被験者の内訳［P3 試験（長期）］ 30
表 2.7.3-24 人口統計学的及び他の基準値の特性［FAS、P3 試験（長期）］ 31
表 2.7.3-25 評価部位数［FAS、P3 試験（長期）］ 31
表 2.7.3-26 VAS（椅子）変化量（比較対照試験） 32
表 2.7.3-27 臨床症状変化量（比較対照試験） 33
表 2.7.3-28 全般改善度（比較対照試験） 34
表 2.7.3-29 VAS（歩行）変化量（比較対照試験） 34
表 2.7.3-30 被験者の印象（比較対照試験） 35

図

図 2.7.3-1 VAS（歩行）の推移［FAS、P3 比較試験（OA）］ 21
図 2.7.3-2 全般改善度［FAS、P3 試験（長期）］ 23
図 2.7.3-3 臨床症状推移［FAS、P3 試験（長期）］ 24

付録（表）

表 2.7.3-付録-1 臨床的有効性及び安全性試験の要約 39
表 2.7.3-付録-2 選択基準・除外基準（比較対照試験） 40
表 2.7.3-付録-3 人口統計学的及び他の基準値の特性（40 mg 群、FAS、比較対照試験） 44
表 2.7.3-付録-4 選択基準・除外基準［P3 試験（長期）］ 46
表 2.7.3-付録-5 VAS（椅子）変化量の部分集団の検討（FAS、比較対照試験） 47
表 2.7.3-付録-6 臨床症状変化量の部分集団の検討［FAS、P3 試験（長期）］ 53

略号一覧

略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
ADL	activities of daily living	日常生活動作
BMI	body mass index	体格指数〔体重（kg）／身長（m）^{2}〕
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FP	flurbiprofen	フルルビプロフェン（ラセミ体）
KL 分類	Kellgren-Lawrence grading	ケルグレン・ローレンス分類
LOCF	last observation carried forward	－
N.C.	not calculated	算出せず
NSAIDs	non-steroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
N.T.	not tested	実施せず
OA	osteoarthritis	変形性関節症
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
SFPP	esflurbiprofen plaster	エスフルルビプロフェンを含有するテープ剤又は治験コード
VAS	visual analogue scale	視覚的評価スケール

用語一覧

<table>
<tr><th>用語</th><th>定義</th></tr>
<tr><td>比較対照試験</td><td>以下の試験を指す
P2a 試験、P2b 試験①、P2b 試験②、P3 比較試験（OA）</td></tr>
<tr><td>外皮用消炎鎮痛配合剤</td><td>P2a 試験の治験実施計画書別紙 3 に記載された貼付剤
（NSAIDs の成分を含まない局所抗炎症薬。主にパップ剤で、サリチル酸メチル、カンフル、メントール、ハッカ油、抗ヒスタミン薬など含む）</td></tr>
<tr><td>片側及び片側優位かつ自動運動痛悪化集団</td><td>P2b 試験①で検討した、以下の(a)及び(b)、かつ(c)の部分集団
<table>
<tr><th>部分集団名</th><th>定義</th></tr>
<tr><td>(a) 片側集団</td><td>罹患側が片側と判定された被験者の集団</td></tr>
<tr><td>(b) 片側優位集団</td><td>罹患側が両側と判定され、下記(1)又は(2)に該当する被験者の集団
(1) 観察期開始前 4 週間以内の NSAIDs による前治療として、評価膝へは外用剤のみを使用している（経口 NSAIDs 不使用かつ非評価膝へは NSAIDs 外用剤を使用していない）
(2) 非評価膝の貼付開始時の臨床症状（疼痛症状）が 1 点以下と判定された</td></tr>
<tr><td>(c) 自動運動痛悪化集団</td><td>観察期間中に、評価膝の臨床症状のうち自動運動痛*が悪化している被験者の集団</td></tr>
</table>
*自動運動痛：特に階段を下りる時の痛みを評価した</td></tr>
<tr><td>片側優位患者</td><td>膝 OA の罹患側が片側の患者
又は罹患側が両側の膝 OA 罹患患者のうち、非評価膝の症状の変動が評価膝の評価に影響を与えない患者</td></tr>
<tr><td>評価膝</td><td>変形性膝関節症による疼痛症状を有しており、評価に用いる側の膝</td></tr>
<tr><td>非評価膝</td><td>治験薬を貼付せず、評価膝決定後は評価を行わない膝</td></tr>
<tr><td>VAS（椅子）</td><td>椅子に座った状態から立ち上がる時の膝の痛みを被験者が評価した VAS</td></tr>
<tr><td>VAS（歩行）</td><td>歩行時の膝の痛みを被験者が評価した VAS</td></tr>
<tr><td>VAS（歩行開始時）</td><td>歩行開始時の膝の痛みを被験者が評価した VAS</td></tr>
</table>

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

有効性評価に用いた試験の一覧及び要約を、それぞれ表 2.7.3-1 及び表 2.7.3-付録-1 に示した。

P2a 試験、P2b 試験①、P2b 試験②にて膝 OA を対象に用量反応性を確認し、本剤の推奨用量を設定した。P3 比較試験（OA）では膝 OA を対象とした有効性について、FP 水性貼付剤に対する本剤の優越性を検証した。P3 試験（長期）では、OA 全般を対象に長期投与時の安全性及び有効性を非対照非盲検で検討した。

表 2.7.3-1 有効性を評価した臨床試験一覧

試験略名 試験番号 資料番号	目的	対象	デザイン	貼付 期間	治験薬 1 日用量	解析対象例数 [a)]	主要評価項目
比較対照試験							
P2a 試験 2119-06-641 5.3.5.1-01	有効性、安全性（探索的試験）	膝 OA	プラセボ対照、無作為化、二重盲検	2 週間	SFPP 基剤 5 mg 10 mg 20 mg	59 例 60 例 60 例 57 例	臨床症状改善率
P2b 試験① SFPP-02-OA02 5.3.5.1-02	有効性、安全性（至適用量設定）	膝 OA	プラセボ対照、無作為化、二重盲検	2 週間	SFPP 基剤 10 mg 20 mg 40 mg	102 例 102 例 103 例 102 例	VAS（椅子）変化率
P2b 試験② SFPP-02-OA03 5.3.5.1-03	有効性、安全性（至適用量設定）	膝 OA	プラセボ対照、無作為化、二重盲検	2 週間	SFPP 基剤 10 mg 20 mg 40 mg	127 例 121 例 127 例 134 例	VAS（椅子）変化量
P3 比較試験（OA） SFPP-03-OA01 5.3.5.1-04	有効性（優越性）、安全性	膝 OA	実薬対照、無作為化、非盲検 [b)]	2 週間	SFPP 40 mg FP 水性貼付剤 80 mg	316 例 317 例	VAS（椅子）変化量
非対照試験							
P3 試験（長期） SFPP-03-OA02 5.3.5.2-01	安全性、有効性（長期投与）	OA	非対照、非盲検	52 週間	SFPP 40 mg 80 mg	101 例 100 例	－

－：該当なし

a) P2a 試験は PPS、他の試験は FAS

b) 可能な限り盲検に近いデザイン（依頼者、治験担当医師及び被験者は盲検、治験協力者は非盲検）で実施した

2.7.3.1.1 試験デザイン

(1) 比較対照試験

比較対照試験の主な試験デザインを表 2.7.3-2 に示した。

表 2.7.3-2 主な試験デザイン（比較対照試験）

項目	P2a 試験	P2b 試験①	P2b 試験②	P3 比較試験（OA）
対象	膝 OA（両側患者を含む）	膝 OA（両側患者を含む）	膝 OA（片側及び片側優位患者）	膝 OA（片側及び片側優位患者）
用量	基剤 5 mg 10 mg 20 mg	基剤 10 mg 20 mg 40 mg	基剤 10 mg 20 mg 40 mg	40 mg FP 水性貼付剤 80 mg
用法	1 日 1 回	1 日 1 回	1 日 1 回	SFPP：1 日 1 回 FP 水性貼付剤：1 日 2 回
貼付期間	2 週間	2 週間	2 週間	2 週間
デザイン	プラセボ対照、無作為化、二重盲検	プラセボ対照、無作為化、二重盲検	プラセボ対照、無作為化、二重盲検	実薬対照、無作為化、非盲検 a)
主要評価項目	臨床症状改善率	VAS（椅子）変化率	VAS（椅子）変化量	VAS（椅子）変化量
観察期間	1 週間以上	1 週間	2 週間	2 週間
観察期間の治療	外皮用消炎鎮痛配合剤（1 週間以上）	無治療（1 週間）	無治療（1 週間）	無治療（1 週間）
計画例数	240 例(60 例／群)	400 例（100 例／群）	500 例（125 例／群）	620 例（310 例／群）
被験者数の設定根拠	患者における有効性を検討する最初の試験であるため、実施可能性を考慮して設定	VAS（椅子）改善率 基剤群 45.00%、 20mg 群 60.00%、 共通標準偏差 35.00% α=0.025（片側）、 検出力(1-β)=0.8	VAS（椅子）変化量 基剤群 30.1±17.9mm、 40mg 群 39.2±16.6mm、 α=0.025（片側）、 検出力(1-β)=0.9、 信頼係数=0.7（片側） とした二重信頼限界法	VAS（椅子）変化量 40mg 群 35.6mm、 FP 群 31.5mm、 共通標準偏差 18mm、 α=0.025（片側）、 検出力(1-β)=0.8

a) 可能な限り盲検に近いデザインで実施した

1） 対象

いずれの試験でも膝 OA を対象とした。

P2a 試験及び P2b 試験①では、両側罹患患者を含む膝 OA とし、X 線所見で骨棘形成、関節裂隙の狭小等が認められる被験者とした。本剤は外用貼付剤であることから治療は貼付部位（1 部位）に限定されるが、OA の罹患側（片側又は両側）は不問とした。

P2b 試験②及び P3 比較試験（OA）では、非評価膝の症状の変動が評価膝の評価に影響を与えない片側優位の膝 OA とし、X 線所見で KL 分類のⅡ度又はⅢ度に該当する被験者を中央判定により選択した。また、被験者が評価する VAS（椅子）とともに医師が評価する臨床症状（階段昇降時痛）が、NSAIDs の中止により悪化した被験者を組み入れた。

2） 用法、用量及び貼付期間

P2a 試験では、基剤を対照に 5、10 及び 20 mg を検討したが、20 mg を超える用量で更なる有効性が期待できると考えられたため、P2b 試験①及び P2b 試験②では、基剤を対照に 10、20 及び 40 mg を検討した。

P2b 試験①では基剤群と実薬群との有意差が認められなかったが、P2b 試験②において、FAS での VAS（椅子）変化量の基剤群との差（95%信頼区間）は、10 mg 群 1.9 mm（-2.2～6.0）、20 mg 群 2.5 mm（-1.5～6.5）、40 mg 群 6.1 mm（2.1～10.1）であり、基剤群に対する 40 mg 群の有意な改善が認められた（p＝0.001）。用量反応性については、対比係数（基剤群 10 mg 群 20 mg 群 40 mg 群）＝（-3 -1 1 3）に近似したパターンを示した。安全性では、問題となる副作用は認められなかった。以上より、SFPP の推奨用量は 40 mg と設定し P3 比較試験（OA）では 40 mg を検討した。

なお、[redacted]、治験相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]）での「[redacted]」との助言を踏まえ、[redacted]。

いずれの試験でも SFPP の用法は 1 日 1 回とした。

貼付期間は、既存 NSAIDs 貼付剤の臨床試験において主に 2 週間で評価されていること、膝 OA に対する治療効果が 2～4 週間で確認できない薬剤は臨床的な有用性に乏しいと考えられること、本剤は深部組織への移行性に優れることから、2 週間で十分効果を確認できると考え、いずれの試験でも 2 週間とした。

3） 対照薬

P2a 試験、P2b 試験①及び P2b 試験②は、基剤を対照に実施した。

P3 比較試験（OA）の対照薬は、治験相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]）での「[redacted]」との助言を踏まえ、[redacted]。

4） デザイン

P2a 試験、P2b 試験①及び P2b 試験②は基剤を対照とした二重盲検で実施した。

P3 比較試験（OA）では、治験相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]）での「[redacted]」との助言を踏まえ、[redacted]。また、治験薬（SFPP と FP 水性貼付剤）の用法、性状など製剤の性質上、治験薬自体を識別不能にすることができないため、無作為割付による非盲検試験とした。しかし、SFPP の有効性と安全性をより客観的に評価するため、可能な限り盲検に近いデザイン（依頼者、治験担当医師及び被験者は盲検、治験協力者は非盲検）で実施した。[redacted]、被験者に割り付けられた治験薬は治験担当医師の目に触れないようにするなど、評価者である治験担当医師及び被験者のバイアスを可能な限り取り除くことで試験の質を担保できるよう、詳細な手順を定めて盲検性維持に努めた〔2.7.6.11.2 項〕。

5） 主要評価項目

主要評価項目は、P2a 試験では臨床症状を、P2b 試験①、P2b 試験②及び P3 比較試験（OA）では、椅子から立ち上がる時の膝の痛みを被験者自身が評価する VAS を設定した。

VAS は、医師の主観を排除でき、患者の主観である「痛み」を定量化する方法であり、FDA ガイダンス（案）[1]で OA 治療の評価方法として推奨されている。また、椅子から立ち上がる時の膝の痛みは膝 OA 患者が日常支障を感じている疼痛のうち医療機関内で比較的簡便に評価でき、再現性も良いと考えられる。治験相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]）での「[redacted]」との助言及び治験相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]）での「[redacted]」との助言を踏まえ、P2b 試験①、P2b 試験②及び P3 比較試験（OA）では[redacted]。

6） 観察期間及び観察期間の治療

対象疾患の症状を確認するとともに直前治療の影響を除くため観察期間を設けた。

P2a 試験及び P2b 試験①では観察期間を 1 週間とした。P2b 試験②及び P3 比較試験（OA）は観察期間を、被験者の VAS 練習期間 1 週間及び休薬期間 1 週間の計 2 週間とした。

P2a 試験では、観察期間中は外皮用消炎鎮痛配合剤で治療し、P2b 試験①の観察期間及び P2b 試験②と P3 比較試験（OA）の休薬期間では、NSAIDs は中止とし一部の併用制限を除き無治療とした。

7） 計画例数

P2a 試験は、患者における有効性を検討する最初の試験であるため、実施可能性を考慮して 1 群 60 例と設定した。

P2b 試験①は、P2a 試験の結果を受け VAS（椅子）改善率を基剤群 45.00%、20 mg 群 60.00%、共通の標準偏差 35.00%、$\alpha = 0.025$（片側）、検出力（1-β）= 0.8 として 1 群 100 例と設定した。

P2b 試験②は、P2b 試験①の結果を受け VAS（椅子）変化量を基剤群 30.1 ± 17.9 mm、40 mg 群 39.2 ± 16.6 mm、$\alpha = 0.025$（片側）、検出力（1-β）= 0.9 で、信頼係数 = 0.7（片側）とした二重信頼限界法により 1 群 125 例と設定した。

P3 比較試験（OA）では、計画段階で膝 OA を対象に FP 水性貼付剤を VAS で評価した試験は存在せず、被験者数の算出に直接使用できる情報がなかった。FP 水性貼付剤（40 mg）のエスフルルビプロフェン含量は SFPP 20 mg と同等であるが、FP 水性貼付剤は SFPP より経皮吸収性が劣ることを考慮し、薬効は SFPP 20 mg よりも劣ると考えた。したがって、FP 水性貼付剤の VAS（椅子）変化量は P2b 試験②の 10 mg 群と同程度になると仮定し、40 mg 群 35.6 mm、FP 群 31.5 mm、共通標準偏差 18 mm、$\alpha = 0.025$（片側）、検出力（1-β）= 0.8 として 1 群 310 例と設定した。

(2) 長期投与試験（非対照試験）

長期投与試験の主な試験デザインを表 2.7.3-3 に示した。

表 2.7.3-3 主な試験デザイン［P3 試験（長期）］

項目	P3 試験（長期）
対象	OA
用量	40 mg（SFPP 40 mg を 1 枚）、80 mg（SFPP 40 mg を 2 枚）
用法	1 日 1 回 1 枚又は 2 枚（1 部位につき 1 枚）
貼付期間	52 週間
デザイン	非対照非盲検
計画例数	200 例（100 例／群）

1） 対象

対象疾患を OA 全般（膝関節、腰椎、頚椎など）とし、明らかな疼痛症状を有し長期間の NSAIDs 治療を必要とする患者を対象とした。治験相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]）での「[redacted]」との助言、及び治験相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]）での「[redacted]」との助言を踏まえ設定した。

2） 用法・用量及び貼付期間

SFPP 40 及び 80 mg を 1 日 1 回、52 週間貼付した。治験相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]）での「[redacted]」との助言を踏まえ、[redacted]に貼付した。[redacted]治験相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]）での「[redacted]」との助言を踏まえ設定した。

3） デザイン

デザインは非対照非盲検とした。

4） 計画例数

計画例数は 1 群 100 例とし、[redacted]週間以上の貼付症例を各群[redacted]例集積することを目標とした。治験相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]）での「[redacted]」との助言を踏まえ設定した。

5） 評価項目

OA 全般を対象としたことから、同一動作での VAS による疼痛評価は困難であるため実施せず、臨床症状、全般改善度及び被験者の印象により評価した。また、治験薬貼付開始前に NSAIDs の休薬期間は設けなかった。

2.7.3.1.2 有効性の評価方法

比較対照試験及び P3 試験（長期）の有効性評価項目を表 2.7.3-4 に、評価・測定方法を表 2.7.3-5 に示した。

VAS（椅子）については、P2b 試験①、P2b 試験②及び P3 比較試験（OA）では、測定方法を施設間で統一する目的で手順書を定めた。また、P2b 試験②及び P3 比較試験（OA）では、評価に用いる椅子を統一し、治験開始に先立ち勉強会を開催し測定手順の標準化を図った。

臨床症状については、P2b 試験②及び P3 比較試験（OA）で、治験担当医師を対象に臨床症状各項目の評価基準を標準化する目的で、治験開始に先立ち研究会を開催した。

表 2.7.3-4 有効性の評価項目［比較対照試験及び P3 試験（長期）］

評価項目	比較対照試験				非対照試験
	P2a 試験	P2b 試験①	P2b 試験②	P3 比較試験（OA）	P3 試験（長期）
VAS（椅子）	○	●	●	●	―
VAS（歩行開始時）	―	◎	―	―	―
VAS（歩行）	―	―	○	○	―
臨床症状（膝 OA）	●	◎	◎	◎	―
臨床症状（OA）	―	―	―	―	○
全般改善度（算出）	○	―	―	―	―
全般改善度（主観）	―	○	○	◎	―
全般改善度（長期）	―	―	―	―	○
被験者の印象	―	○	○	○	○

●：主要評価項目　◎：副次評価項目　○：その他の評価項目

表 2.7.3-5 有効性の評価・測定方法［比較対照試験及び P3 試験（長期）］

評価項目	評価・測定方法
VAS（椅子）	毎回同じ条件・環境下で椅子から立ち上がり、膝関節の疼痛（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）を 100 mm の VAS に被験者が評価した。
VAS（歩行開始時）	毎回同じ条件・環境下で歩行を行い、歩行開始時の膝関節の疼痛を 100 mm の VAS に被験者が評価した。
VAS（歩行）	毎日、歩行時の評価膝の疼痛を、100 mm の VAS に被験者が記録した。
臨床症状（膝 OA）	以下に示す各項目のスコアの合計を用いて評価した。 (1) 疼痛症状 1) 他動運動痛（可動運動域内の連続他動運動にて発現する痛みを評価する） 2) 自動運動痛 a)／階段昇降時痛 a)（特に階段を降りる時の痛みを評価する） 3) 安静時痛（関節に負担がかからない状態で評価する） 4) 圧痛（一つの圧痛点にて評価する） (2) 炎症症状 1) 膝関節軟部腫脹 2) 膝蓋骨跳動 (3) ADL 障害 1) しゃがみこみ動作 2) 立ち上がり動作 3) 歩行動作 ＜評価スケール＞ 0：なし、1：軽度、2：中等度、3：高度
臨床症状（OA）	以下に示す各項目のスコアの合計を用いて評価した。 (1) 疼痛症状 1) 運動痛 2) 安静時痛 3) 圧痛 (2) 炎症症状 1) 腫脹 2) 局所熱感 (3) 運動制限 (4) ADL 障害 ＜評価スケール＞ 0：なし、1：軽度、2：中等度、3：高度
全般改善度（算出）	臨床症状スコア（軽度 1 点、中等度 2 点、高度 3 点）より改善率（%）を算出し、5 段階で評価した。 改善率（%）＝（治験薬貼付開始時の臨床症状スコアの合計－評価日の臨床症状スコアの合計）×100／治験薬貼付開始時の臨床症状スコアの合計 1：著明改善 （改善率 75.0%≦ ≦100%） 2：中等度改善 （改善率 50.0%≦ ＜75.0%） 3：軽度改善 （改善率 25.0%≦ ＜50.0%） 4：不変 （改善率 0.0%≦ ＜25.0%） 5：悪化 （改善率 ＜ 0.0%）
全般改善度（主観）	VAS による疼痛評価、臨床症状を基に、治験薬貼付開始時と比較した膝 OA の改善度を、5 段階で評価した。 ＜評価スケール＞ 1：著明改善、2：中等度改善、3：軽度改善、4：不変、5：悪化
全般改善度（長期）	臨床症状を基に、変形性関節症の改善度を治験薬貼付開始時と比較して、5 段階で評価した。 ＜評価スケール＞ 1：著明改善、2：中等度改善、3：軽度改善、4：不変、5：悪化
被験者の印象	治験薬貼付開始時の自覚症状と比較した被験者の印象を、5 段階で聴取した。 ＜評価スケール＞ 1：非常に良くなった、2：良くなった、3：少し良くなった、4：変わらない、 5：悪くなった

a) P2a 試験及び P2b 試験①では自動運動痛、P2b 試験②及び P3 比較試験（OA）では階段昇降時痛

2.7.3.1.3 統計解析方法

(1) 比較対照試験

比較対照試験の主要評価項目に対する統計解析方法を表 2.7.3-6 に示した。副次評価項目、その他の評価項目については 2.7.6 項に示した。

表 2.7.3-6 有効性主要評価項目の統計解析方法（比較対照試験）

試験略名	P2a 試験	P2b 試験①	P2b 試験②	P3 比較試験（OA）
主要解析集団	PPS	FAS	FAS	FAS
主要評価項目（指標）	臨床症状改善率	VAS（椅子）変化率	VAS（椅子）変化量	VAS（椅子）変化量
検定方法	Jonckheere 検定で用量反応性が認められた場合は、高用量からの閉検定手順による群間比較（2 標本 Wilcoxon 検定）	・高用量からの閉検定手順による群間比較（2 標本 Wilcoxon 検定） ・対比を用いた用量反応性の検討	・高用量からの閉検定手順による群間比較（共分散分析） ・対比を用いた用量反応性の検討	群間比較（共分散分析）
有意水準	片側 2.5%	片側 2.5%	片側 2.5%	片側 2.5%
信頼係数	両側 95%	両側 95%	両側 95%	両側 95%
欠測値の取り扱い	各臨床症状の欠測は補完しなかった。臨床症状評価が欠測となった場合、スコアの合計点は欠測として取り扱った。	LOCF 法	LOCF 法	LOCF 法

主要解析集団は、P2a 試験では、初めて患者を対象とする探索的な試験であることから PPS とした。P2b 試験①、P2b 試験②及び P3 比較試験（OA）では、検証的試験であることから主要解析集団を FAS とした。

P2b 試験①では開鍵後に追加解析を実施した（2.7.3.2.2 項）。膝 OA 罹患側の両側・片側の別及び観察期間の臨床症状推移に着目し、部分集団の VAS（椅子）の変化率及び変化量について集計・解析を行った。

また、P2b 試験②及び P3 比較試験（OA）では治験相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]）での「[redacted]」との助言を踏まえ、[redacted]とした。[redacted]。このことから、[redacted]を用いることとした。

(2) 長期投与試験（非対照試験）

P3 試験（長期）では、FAS を対象に集計・解析を行った。全般改善度及び被験者の印象は用量群別及びその合計について頻度集計し、臨床症状は変化量の基本統計量を全部位及び評価部位別に算出した。いずれの項目も検定は実施しなかった。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

有効性を評価した比較対照試験の主な結果を表 2.7.3-7 に示した。また、各試験の詳細は 2.7.6 項に示した。

表 2.7.3-7　有効性試験（比較対照試験）の主な結果

試験略名 試験番号	解析 対象 集団	群	解析 対象 例数	VAS（椅子）					臨床症状				
				開始時 (mm)	終了時 (mm)	変化率(%) 中央値	変化量(mm) 最小二乗平均	検定	開始時	終了時	変化率(%) 中央値	変化量 最小二乗平均	検定
P2a 試験 2119-06-641	PPS	基剤	59 例	45.8	28.5	47.40		－	13.2	7.7	38.90		－
		5 mg	60 例	43.7	26.3	46.20		N.T.	12.7	7.6	44.95		N.T.
		10 mg	60 例	48.1	24.7	52.15		p=0.1255	12.9	7.2	48.35		N.T.
		20 mg	57 例	44.5	19.9	60.75		p=0.0059	12.9	6.4	50.00		N.T.
P2b 試験① SFPP-02-OA02	FAS	基剤	102 例	60.1	24.7	73.25		－	11.8	7.3	41.43		－
		10 mg	102 例	59.3	23.7	66.70		N.T.	11.7	6.5	44.44		N.T.
		20 mg	103 例	60.1	27.6	57.14		N.T.	11.8	7.2	42.86		N.T.
		40 mg	102 例	60.1	22.7	69.43		p=0.287	11.7	6.4	48.33		p=0.035
	FAS 片側及び片側優位かつ自動運動痛悪化集団	基剤	22 例	60.5	37.7	32.14		－	10.5	7.2	38.18		－
		10 mg	16 例	54.8	16.8	78.60		p=0.005	11.6	5.8	47.22		p=0.099
		20 mg	22 例	60.6	27.0	67.23		p=0.076	12.6	6.5	50.00		p=0.050
		40 mg	19 例	54.6	15.4	76.81		p=0.005	11.2	4.6	56.25		p=0.002
		基剤	22 例	60.5	37.7		21.9	－	10.5	7.2		3.5	－
		10 mg	16 例	54.8	16.8		39.2	p=0.003	11.6	5.8		5.8	p=0.013
		20 mg	22 例	60.6	27.0		32.7	p=0.030	12.6	6.5		5.9	p=0.007
		40 mg	19 例	54.6	15.4		40.5	p=0.001	11.2	4.6		6.6	p=0.001
P2b 試験② SFPP-02-OA03	FAS	基剤	127 例	58.4	28.4		29.5	－	12.1	6.7		5.3	－
		10 mg	121 例	57.8	26.1		31.5	N.T.	12.2	6.7		5.3	p=0.456
		20 mg	127 例	56.0	24.5		32.0	p=0.112	11.8	5.8		6.1	p=0.025
		40 mg	134 例	57.0	21.5		35.6	p=0.001	11.9	5.5		6.5	p=0.002
P3 比較試験（OA） SFPP-03-OA01	FAS	40 mg	315 例	59.5	18.5		40.9	p<0.001	12.5	5.2		7.3	p<0.001
		FP	317 例	59.3	28.8		30.6	－	12.4	7.1		5.3	－

太枠： 主要評価項目、－：該当なし、N.T.：実施せず、開始時及び終了時は平均値

検定： P2a 試験は Jonckheere 検定で用量反応性が認められた場合のみ 2 標本 Wilcoxon 検定（高用量からの閉検定手順）
P2b 試験①は 2 標本 Wilcoxon 検定（高用量からの閉検定手順）
P2b 試験①の片側及び片側優位かつ自動運動痛悪化集団は変化率は 2 標本 Wilcoxon 検定、変化量はベースラインを共変量とした共分散分析
P2b 試験②はベースラインを共変量とした共分散分析［VAS（椅子）のみ高用量からの閉検定手順］
P3 比較試験（OA）はベースラインを共変量とした共分散分析
いずれの試験も有意水準 ＝0.025（片側）

（引用元： 5.3.5.1-01 再解析報告書 表 3.4.1-3-1　5.3.5.3-01 表 3.2　5.3.5.1-02 表 11.4-a 表 11.4-t 表 14.2-73　5.3.5.1-03 表 11-5　5.3.5.1-04 表 11-6
5.3.5.1-01 再解析報告書 表 3.4.1-1-1　5.3.5.1-02 表 11.4-c 表 11.4-u 表 14.2-75　5.3.5.1-03 表 11-9　5.3.5.1-04 表 11-8）

2.7.3.2.1 P2a 試験

資料番号 5.3.5.1-01

膝 OA に対する SFPP の有効性及び安全性を検討し、用量反応性を検討することを目的とした。膝 OA 患者 248 例を対象に、SFPP 基剤、5、10 及び 20 mg を二重盲検下で 1 日 1 回、2 週間貼付した。

主要な解析対象集団である PPS は基剤群 59 例、5 mg 群 60 例、10 mg 群 60 例、20 mg 群 57 例であった。

主要評価項目の臨床症状改善率を表 2.7.3-8 に示した。臨床症状改善率の中央値（25%点、75%点）は基剤群 38.90%（23.10、63.20）、5 mg 群 44.95%（18.35、61.50）、10 mg 群 48.35%（25.00、69.20）、20 mg 群 50.00%（38.90、66.70）であり、用量反応性は認められなかった。このため群間比較は実施しなかった。

副次評価項目の全般改善度は、有意な用量反応性が認められたが（p = 0.0202）、基剤群と 20 mg 群との間に有意差は認められなかった。

参考評価項目の VAS（椅子）改善率の中央値（25%点、75%点）は、基剤群 47.40%（15.10、69.50）、5 mg 群 46.20%（15.30、68.60）、10 mg 群 52.15%（21.85、70.95）、20 mg 群 60.75%（37.35、83.30）であり、有意な用量反応性が認められ（p = 0.0040）、基剤群と 20 mg 群に群間差も認められた（p = 0.0059）。

表 2.7.3-8 臨床症状改善率（PPS、終了時、P2a 試験、再解析）

群	例数	臨床症状改善率（%）			Jonckheere 検定
		25%点	中央値	75%点	
基剤	59	23.10	38.90	63.20	p = 0.0355
5 mg	60	18.35	44.95	61.50	
10 mg	60	25.00	48.35	69.20	
20 mg	57	38.90	50.00	66.70	

［検定］Jonckheere 検定で用量反応性が認められた場合のみ 2 標本 Wilcoxon 検定（高用量からの閉検定手順）、有意水準 = 0.025（片側）

（引用元：5.3.5.1-01 再解析報告書 表 3.4.1-1-1）

2.7.3.2.2 P2b 試験①

資料番号 5.3.5.1-02

膝 OA に対する SFPP の有効性及び安全性を検討し、用量反応性を確認するとともに至適用量を設定することを目的とした。膝 OA 患者 409 例を対象に、SFPP 基剤、10、20 及び 40 mg を二重盲検下で 1 日 1 回、2 週間貼付した。観察期間に NSAIDs を中止した結果、VAS（椅子）が悪化した患者を対象とした。

主要な解析対象集団である FAS は基剤群 102 例、10 mg 群 102 例、20 mg 群 103 例、40 mg 群 102 例であった。

主要評価項目の VAS（椅子）変化率を表 2.7.3-9 に示した。VAS（椅子）変化率の中央値（95%信頼区間）は、基剤群 73.25%（60.87～76.67）、10 mg 群 66.70%（57.33～75.38）、20 mg 群 57.14%（50.00～70.51）、40 mg 群 69.43%（58.00～77.97）であった。基剤群と 40 mg 群に群間差は認められず、用量反応性も認められなかった。

副次評価項目の VAS（歩行開始時）変化率の中央値（95%信頼区間）は、基剤群 64.00%（52.63～71.43）、10 mg 群 60.92%（53.13～73.49）、20 mg 群 57.89%（46.34～67.16）、40 mg 群 64.75%（58.00～76.56）であった。基剤群と 40 mg 群に群間差は認められず、用量反応性も認められなかった。

同じく副次評価項目の臨床症状変化率の中央値（95%信頼区間）は、基剤群 41.43%（37.50～46.15）、10 mg 群 44.44%（40.00～50.00）、20 mg 群 42.86%（36.36～50.00）、40 mg 群 48.33%（40.00～52.63）であった。基剤群と 40 mg 群に群間差は認められず、用量反応性も認められなかった。

被験者の印象、全般改善度は、いずれの項目も基剤群と 40 mg 群に有意差は認められなかった。用量反応性の検討でも有意差は認められなかった。

表 2.7.3-9　VAS（椅子）変化率（FAS、終了時、P2b 試験①）

群	例数	VAS（mm） 平均値±標準偏差		VAS 変化率（%） 中央値の点推定値（95%信頼区間）				検定
		開始時	終了時	変化率		基剤群との差		
基剤	102	60.1 ± 14.0	24.7 ± 21.7	73.25	（60.87～76.67）	－		－
10 mg	102	59.3 ± 14.9	23.7 ± 20.5	66.70	（57.33～75.38）	0.49	（-6.87～7.91）	N.T.
20 mg	103	60.1 ± 15.5	27.6 ± 21.4	57.14	（50.00～70.51）	-4.88	（-12.79～2.89）	N.T.
40 mg	102	60.1 ± 13.7	22.7 ± 19.0	69.43	（58.00～77.97）	1.88	（-5.19～8.92）	p = 0.287

－：該当なし、N.T.：実施せず
［検定］2 標本 Wilcoxon 検定（高用量からの閉検定手順）、有意水準 ＝0.025（片側）
（引用元：5.3.5.1-02 表 11.4-a 表 14.2-2）

いずれの評価項目でも基剤群と 40 mg 群に群間差が認められなかったことから、開鍵後、非評価膝の症状が評価に影響する可能性等に着目し、適切な評価対象を検討するため追加解析を行った〔2.7.6.9.2(4) 4）項〕。

部分集団の検討

膝 OA 罹患側の両側・片側の別及び観察期間の臨床症状推移について、VAS（椅子）変化率を指標として、部分集団の検討を実施した。片側集団及び片側優位集団、並びに、自動運動痛悪化集団を対象として部分集団解析を行った結果、いずれの部分集団でも基剤群と 40 mg 群で有意差が認められた。解析対象を片側及び片側優位かつ自動運動痛悪化集団とした場合には、VAS（椅子）変化率の中央値（95%信頼区間）は、基剤群 32.14%（18.06～80.00）、10 mg 群 78.60%（51.52～93.02）、20 mg 群 67.23%（22.73～87.50）、40 mg 群 76.81%（59.18～87.76）で、基剤群と 40 mg 群、及び基剤群と 10 mg 群に有意差が認められた（いずれも p = 0.005）。

この結果から以下のように考察した。

- 膝 OA 罹患側の両側・片側は問わないとしていたが、両側罹患患者では治験期間中に無治療（一部の併用制限を除く）となる非評価膝の症状の変動が、評価膝の症状の評価に影響した。
- 観察期に NSAIDs を中止したことによって被験者の評価する VAS（椅子）は悪化したにも関わらず、医師の評価する自動運動痛が悪化しなかった患者では、医師の評価と被験者の評価が矛盾しており適切に評価できなかった。

表 2.7.3-10 VAS（椅子）変化率
（FAS、終了時、P2b 試験①片側及び片側優位かつ自動運動痛悪化集団）

群	例数	VAS（mm） 平均値±標準偏差		VAS 変化率（%） 中央値の点推定値（95%信頼区間）				検定
		開始時	終了時	変化率		基剤群との差		
基剤	22	60.5 ± 14.7	37.7 ± 26.3	32.14	（18.06～80.00）	—		—
10 mg	16	54.8 ± 12.6	16.8 ± 18.3	78.60	（51.52～93.02）	33.27	（7.76～57.45）	p = 0.005
20 mg	22	60.6 ± 16.4	27.0 ± 22.2	67.23	（22.73～87.50）	12.11	（-6.12～40.70）	p = 0.076
40 mg	19	54.6 ± 11.0	15.4 ± 10.1	76.81	（59.18～87.76）	31.57	（4.74～55.85）	p = 0.005

－：該当なし
［検定］2 標本 Wilcoxon 検定、有意水準 ＝0.025（片側）
（引用元：5.3.5.1-02 表 11.4-t 表 14.2-69）

評価指標の検討

パラメトリックな解析により検出力向上及び例数設計の精度向上を期待できることから、今後の試験では主要評価項目の VAS（椅子）の主解析を変化率から変化量に変更することを検討した〔2.7.6.9.2 (4) 5）項〕。表 2.7.3-11 に示したように、片側及び片側優位かつ自動運動痛悪化集団での VAS（椅子）変化量の最小二乗平均（95%信頼区間）は、基剤群 21.9 mm（14.0～29.9）、10 mg 群 39.2 mm（29.8～48.5）、20 mg 群 32.7 mm（24.7～40.6）、40 mg 群 40.5 mm（31.9～49.1）であった。基剤群と 40 mg 群、及び基剤群と 10 mg 群に有意差が認められ（それぞれ p = 0.001、p = 0.003）、評価指標を変化量に変えても変化率と同様の結果を得た。

表 2.7.3-11 VAS（椅子）変化量（FAS、終了時、P2b 試験①）

群	例数	VAS（mm） 平均値±標準偏差		VAS 変化量（mm） 最小二乗平均の点推定値（95%信頼区間）				検定
		開始時	終了時	変化量		基剤群との差		
P2b 試験①								
基剤	102	60.1 ± 14.0	24.7 ± 21.7	35.4	（31.7～39.1）	—		—
10 mg	102	59.3 ± 14.9	23.7 ± 20.5	35.9	（32.2～39.5）	0.5	（-4.8～5.7）	p = 0.431
20 mg	103	60.1 ± 15.5	27.6 ± 21.4	32.4	（28.7～36.1）	-3.0	（-8.2～2.2）	p = 0.129
40 mg	102	60.1 ± 13.7	22.7 ± 19.0	37.3	（33.7～41.0）	2.0	（-3.3～7.2）	p = 0.231
P2b 試験①片側及び片側優位かつ自動運動痛悪化集団								
基剤	22	60.5 ± 14.7	37.7 ± 26.3	21.9	（14.0～29.9）	—		—
10 mg	16	54.8 ± 12.6	16.8 ± 18.3	39.2	（29.8～48.5）	17.2	（4.9～29.6）	p = 0.003
20 mg	22	60.6 ± 16.4	27.0 ± 22.2	32.7	（24.7～40.6）	10.7	（-0.5～21.9）	p = 0.030
40 mg	19	54.6 ± 11.0	15.4 ± 10.1	40.5	（31.9～49.1）	18.5	（6.8～30.3）	p = 0.001

－：該当なし
［検定］ベースラインを共変量とした共分散分析、有意水準 ＝0.025（片側）
（引用元：5.3.5.1-02 表 14.2-50 表 14.2-73）

2.7.3.2.3 P2b 試験②

資料番号 5.3.5.1-03

膝 OA に対する SFPP の有効性及び安全性を検討し、用量反応性を確認するとともに至適用量を設定することを目的とした試験を再度実施した。膝 OA 患者 509 例を対象に、SFPP 基剤、10、20 及び 40 mg を二重盲検下で 1 日 1 回、2 週間貼付した。P2b 試験①の追加解析の結果を踏まえ、非評価膝の症状の変動が評価膝の評価に影響を与えず、かつ医師の評価と被験者自身の評価が矛盾しない患者を選択する基準を追加した。

主要な解析対象集団である FAS は基剤群 127 例、10 mg 群 121 例、20 mg 群 127 例、40 mg 群 134 例であった。

主要評価項目の VAS（椅子）変化量を表 2.7.3-12 に示した。VAS（椅子）変化量の最小二乗平均（95%信頼区間）は、終了時に基剤群 29.5 mm（26.7～32.4）、10 mg 群 31.5 mm（28.5～34.4）、20 mg 群 32.0 mm（29.2～34.9）、40 mg 群 35.6 mm（32.9～38.4）であり、基剤群との差は、10 mg 群 1.9 mm（-2.2～6.0）、20 mg 群 2.5 mm（-1.5～6.5）、40 mg 群 6.1 mm（2.1～10.1）であった。基剤群と 40 mg 群に有意差が認められたが（p＝0.001）、基剤群と 20 mg 群には有意差は認められなかった。用量反応性については、対比係数（基剤群 10 mg 群 20 mg 群 40 mg 群）＝（-3 -1 1 3）に近似したパターンを示した（p＝0.004）。また、40 mg 群は基剤群に対し貼付 1 週後から有意に改善した（p＝0.002）。

副次評価項目の臨床症状変化量を表 2.7.3-13 に示した。臨床症状変化量の最小二乗平均（95%信頼区間）は、終了時に基剤群 5.3（4.7～5.9）、10 mg 群 5.3（4.7～5.9）、20 mg 群 6.1（5.5～6.7）、40 mg 群 6.5（5.9～7.0）であり、基剤群との差は、10 mg 群 0.0（-0.8～0.9）、20 mg 群 0.8（0.0～1.6）、40 mg 群 1.2（0.4～2.0）であり、基剤群と 40 mg 群に有意差が認められた（p＝0.002）。用量反応性については、対比係数（基剤群 10 mg 群 20 mg 群 40 mg 群）＝（-3 -3 1 5）に近似したパターンを示した（p＝0.001）。また、40 mg 群は基剤群に対し貼付 1 週後から有意に改善した（p＝0.002）。

全般改善度、被験者の印象及び VAS（歩行）変化量でも、40 mg 群は基剤群に対し有意な改善を示した（それぞれ p＝0.003、p＝0.003 及び p＝0.005）。VAS（歩行）では、貼付 1 週後から有意な改善が認められた（p＝0.005）。

一方、20 mg 群では被験者の印象で基剤群との間に有意な改善を示したが（p＝0.045）、VAS（椅子）変化量、臨床症状変化量、全般改善度及び VAS（歩行）では、基剤群に対する有意差は認められなかった。

以上より、本剤の推奨用量を 40 mg と判断した。

表 2.7.3-12 VAS（椅子）変化量（FAS、P2b 試験②）

群	例数	VAS（mm） 平均値±標準偏差		VAS 変化量（mm） 最小二乗平均の点推定値（95%信頼区間）				検定
		開始時	終了時 又は 1 週後	変化量		基剤群との差		
終了時								
基剤	126	58.4 ± 13.5	28.4 ± 18.9	29.5	(26.7～32.4)	－		－
10 mg	121	57.8 ± 12.3	26.1 ± 17.5	31.5	(28.5～34.4)	1.9	(-2.2～6.0)	N.T.
20 mg	127	56.0 ± 12.5	24.5 ± 17.6	32.0	(29.2～34.9)	2.5	(-1.5～6.5)	p = 0.112
40 mg	134	57.0 ± 12.4	21.5 ± 16.7	35.6	(32.9～38.4)	6.1	(2.1～10.1)	p = 0.001
1 週後								
基剤	126	58.4 ± 13.5	32.9 ± 17.0	25.0	(22.3～27.8)	－		－
10 mg	121	57.8 ± 12.3	31.2 ± 17.3	26.4	(23.6～29.2)	1.4	(-2.6～5.3)	p = 0.248
20 mg	126	56.1 ± 12.5	27.5 ± 17.3	29.2	(26.4～32.0)	4.2	(0.2～8.1)	p = 0.019
40 mg	130	57.2 ± 12.5	26.6 ± 17.3	30.7	(28.0～33.5)	5.7	(1.8～9.6)	p = 0.002

－：該当なし、N.T.：実施せず
［検定］ベースラインを共変量とした共分散分析（高用量からの閉検定手順）、有意水準 ＝0.025（片側）
（引用元：5.3.5.1-03 表 11-5）

表 2.7.3-13 臨床症状変化量（FAS、P2b 試験②）

群	例数	臨床症状 平均値±標準偏差		臨床症状変化量 最小二乗平均の点推定値（95%信頼区間）				検定
		開始時	終了時 又は 1 週後	変化量		基剤群との差		
終了時								
基剤	127	12.1 ± 4.2	6.7 ± 4.0	5.3	(4.7～5.9)	－		－
10 mg	121	12.2 ± 3.9	6.7 ± 4.1	5.3	(4.7～5.9)	0.0	(-0.8～0.9)	p = 0.456
20 mg	127	11.8 ± 4.3	5.8 ± 3.9	6.1	(5.5～6.7)	0.8	(0.0～1.6)	p = 0.025
40 mg	134	11.9 ± 4.2	5.5 ± 3.4	6.5	(5.9～7.0)	1.2	(0.4～2.0)	p = 0.002
1 週後								
基剤	126	12.1 ± 4.2	8.3 ± 4.1	3.7	(3.2～4.3)	－		－
10 mg	121	12.2 ± 3.9	8.2 ± 4.2	3.9	(3.3～4.4)	0.1	(-0.6～0.9)	p = 0.369
20 mg	126	11.7 ± 4.3	7.2 ± 3.9	4.7	(4.1～5.2)	0.9	(0.2～1.7)	p = 0.008
40 mg	130	11.9 ± 4.2	7.1 ± 3.6	4.9	(4.3～5.4)	1.1	(0.4～1.9)	p = 0.002

－：該当なし
［検定］ベースラインを共変量とした共分散分析、有意水準= 0.025（片側）
（引用元：5.3.5.1-03 表 11-9）

2.7.3.2.4 P3 比較試験（OA）

資料番号 5.3.5.1-04

膝 OA を対象とした有効性について、FP 水性貼付剤に対する SFPP の優越性を検証するとともに、安全性を検討することを目的とした。膝 OA 患者 633 例を対象に、SFPP 40 mg（1 日 1 回）及び FP 水性貼付剤 80 mg（40 mg を 1 日 2 回）を 2 週間貼付した。なお、本試験は非盲検試験であるが、可能な限り盲検に近いデザイン（依頼者、治験担当医師及び被験者は盲検、治験協力者は非盲検）で実施した。

主要な解析対象集団である FAS は SFPP 群 316 例、FP 群 317 例であった。

主要評価項目の VAS（椅子）変化量を表 2.7.3-14 に示した。VAS（椅子）変化量の最小二乗平均（95%信頼区間）は、終了時に SFPP 群 40.9 mm（39.3～42.6）、FP 群 30.6 mm（28.9～32.2）、群間差 10.4 mm（8.0～12.7）であり、FP 群に対する SFPP 群の優越性が検証された（p＜0.001）。また、FP 群に対する SFPP 群の有意な改善は貼付 1 週後から認められた（p＜0.001）。

副次評価項目の臨床症状変化量を表 2.7.3-15 に示した。臨床症状変化量の最小二乗平均（95%信頼区間）は、終了時に SFPP 群 7.3（6.9～7.6）、FP 群 5.3（5.0～5.6）、群間差 2.0（1.5～2.4）であり、SFPP 群は FP 群に対し有意に改善した（p＜0.001）。また、FP 群に対する SFPP 群の有意な改善は貼付 1 週後から認められた（p＜0.001）。

同じく副次評価項目の全般改善度は、SFPP 群、FP 群それぞれ著明改善 137 例（43.4%）、47 例（14.8%）、中等度改善 116 例（36.7%）、92 例（29.0%）、軽度改善 54 例（17.1%）、126 例（39.7%）、不変 7 例（2.2%）、46 例（14.5%）、悪化 0 例、3 例（0.9%）であり、SFPP 群は FP 群に対し有意に改善した（p＜0.001）。SFPP 群では 4 割以上の被験者が著明改善であり悪化は認められなかった。中等度改善以上の被験者は 253 例（80.1%）で、FP 群の 139 例（43.8%）のおよそ 2 倍であり、SFPP の高い有効性が示された。

被験者の印象は、SFPP 群、FP 群それぞれ非常に良くなった 99 例（31.3%）、38 例（12.0%）、良くなった 163 例（51.6%）、106 例（33.4%）であり、SFPP 群は FP 群に対し有意に改善した（p＜0.001）。

VAS（歩行）の推移を図 2.7.3-1 に示した。貼付開始直後より VAS の改善が認められ、終了時の変化量の最小二乗平均（95%信頼区間）は SFPP 群 24.5 mm（22.9～26.1）、FP 群 16.8 mm（15.2～18.3）、群間差 7.8 mm（5.5～10.0）であり、SFPP 群は FP 群に対し有意に改善した（p＜0.001）。また、FP 群に対する SFPP 群の有意な改善は貼付 1 週後から認められた（p＜0.001）。

以上より、SFPP 群は主要評価項目である VAS（椅子）変化量だけでなく、臨床症状及び全般改善度など他の評価項目も全て、FP 群に対し有意に改善し、本剤は既存 FP 水性貼付剤に比し優れた有効性を示した。

表 2.7.3-14　VAS（椅子）変化量［FAS、P3 比較試験（OA）］

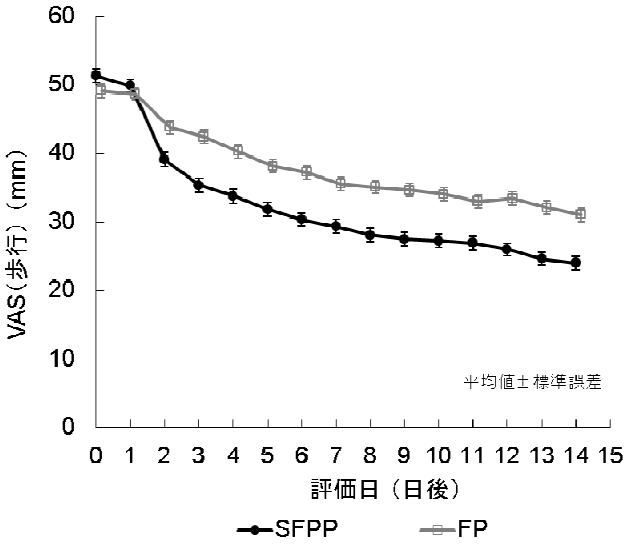
群	例数	VAS（mm） 平均値±標準偏差		VAS 変化量（mm） 最小二乗平均の点推定値（95%信頼区間）		検定
		開始時	終了時 又は 1 週後	変化量	FP 群との差	
終了時						
SFPP[a)]	315	59.5 ± 12.7	18.5 ± 15.3	40.9 (39.3～42.6)	10.4 (8.0～12.7)	p < 0.001
FP	317	59.3 ± 12.5	28.8 ± 18.1	30.6 (28.9～32.2)	－	－
1 週後						
SFPP	314	59.4 ± 12.7	24.3 ± 15.9	35.1 (33.5～36.7)	9.5 (7.2～11.8)	p < 0.001
FP	316	59.3 ± 12.5	33.7 ± 17.7	25.6 (24.0～27.3)	－	－

－：該当なし
［検定］ベースラインを共変量とした共分散分析、有意水準 ＝0.025（片側）
a) SFPP 群の 1 例は欠測のため解析から除外した
（引用元：5.3.5.1-04 表 11-6）

表 2.7.3-15 臨床症状変化量［FAS、P3 比較試験（OA）］

群	例数	臨床症状 平均値±標準偏差		臨床症状変化量 最小二乗平均の点推定値（95%信頼区間）				検定
		開始時	終了時 又は 1 週後	変化量		基剤群との差		
終了時								
SFPP[a)]	315	12.5 ± 3.6	5.2 ± 2.9	7.3	(6.9～7.6)	2.0	(1.5～2.4)	p < 0.001
FP	317	12.4 ± 3.7	7.1 ± 3.6	5.3	(5.0～5.6)	－		－
1 週後								
SFPP	314	12.5 ± 3.6	7.1 ± 3.2	5.3	(5.0～5.6)	1.5	(1.1～2.0)	p < 0.001
FP	316	12.4 ± 3.6	8.6 ± 3.7	3.8	(3.5～4.1)	－		－

－：該当なし
［検定］ベースラインを共変量とした共分散分析、有意水準= 0.025（片側）
a) SFPP 群の 1 例は欠測のため解析から除外した
（引用元： 5.3.5.1-04 表 11-8）



貼付開始日を 1 とした

図 2.7.3-1 VAS（歩行）の推移［FAS、P3 比較試験（OA）］
（引用元：5.3.5.3-02 図 2.1-3）

2.7.3.2.5 P3 試験（長期）

資料番号 5.3.5.2-01

対象疾患を OA 全般（膝関節、腰椎、頚椎など）とし、SFPP を長期間貼付した時の安全性及び有効性の検討を目的とした。明らかな疼痛症状を有し長期間の NSAIDs 治療を必要とする OA 患者 201 例を対象に、SFPP 40 及び 80 mg を 1 日 1 回、52 週間貼付した。80 mg 群では 40 mg 製剤を 2 部位（1 部位につき 1 枚）に貼付した。全般改善度及び被験者の印象は被験者ごとに、臨床症状は部位ごとに評価した。

有効性解析対象集団である FAS は 40 mg 群 101 例、80 mg 群 100 例であった。部位別の評価数は、膝関節 192（63.8%）、腰椎 66（21.9%）、頚椎 26（8.6%）、その他 17（5.6%）［肩関節 9（3.0%）、

肘関節 3（1.0%）、股関節 2（0.7%）、足関節 1（0.3%）、母趾関節 1（0.3%）、胸椎 1（0.3%）］の順であった。

40 mg 群（1 部位）と 80 mg 群（2 部位）は、いずれも 40 mg 製剤を 1 部位につき 1 枚貼付し評価部位ごとの用量は同じであることから、群別ではなく全体（40 mg 及び 80 mg 群を合算）の結果を以下に示した。

全般改善度について、40 mg 群及び 80 mg 群を合算した全体での結果を図 2.7.3-2 及び表 2.7.3-16 に示した。終了時の全般改善度は、著明改善 83 例（41.3%）、中等度改善 64 例（31.8%）、軽度改善 43 例（21.4%）、不変 10 例（5.0%）、悪化 1 例（0.5%）であり、中等度改善以上の割合は 73.1%（147 例）であった。貼付期間が長くなるとともに著明改善の割合が増加し、終了時には著明改善が 4 割以上を占めた。

臨床症状の推移を図 2.7.3-3 及び表 2.7.3-17 に、臨床症状の下位項目別クロス集計（終了時）を表 2.7.3-18 に、評価部位別の臨床症状の推移を表 2.7.3-19 に示した。

全部位の臨床症状の平均値は、貼付開始時 6.2、終了時 2.2 であり、貼付開始時からの変化量は、12 週後 3.1、24 週後 3.7、36 週後 3.8、52 週後 4.4、終了時 4.0 であった。観察期開始時から貼付開始時までは薬剤の使用制限はなく前治療を継続したため、臨床症状は変動しなかったが、SFPP の貼付 2 週後から大きく改善した。貼付期間が長くなるとともに更なる改善が認められ、それに伴い症状消失例が経時的に増加し、終了時の症状消失率は 27.6%（83/301 部位）であった。

臨床症状の各下位項目（運動痛、圧痛、安静時痛、腫脹、局所熱感、運動制限及び ADL 障害）は、いずれの項目も合計の推移と同様に貼付 2 週後より改善が認められ、貼付期間が長くなるとともに更なる改善が認められた。運動痛では、貼付開始時に症状が認められた評価部位のうち 42.6%（126/296 部位）で症状が消失した。同様に、圧痛 72.8%（171/235 部位）、運動制限 53.5%（106/198 部位）、ADL 障害 48.3%（116/240 部位）の症状消失が認められた。

評価部位別の臨床症状の推移及び変化量は全体での結果と同様であり、終了時の変化量の平均値は、膝関節 4.2、腰椎 3.5、頚椎 3.6、その他 4.2 であった。いずれの評価部位でも改善が認められ、OA の罹患部位に関わらず有効性が示された。

被験者の印象は、終了時に非常に良くなった 80 例（39.8%）、良くなった 62 例（30.8%）、少し良くなった 46 例（22.9%）、変わらない 10 例（5.0%）、悪くなった 3 例（1.5%）であり、良くなった以上の割合は 70.6%（142 例）であった。貼付期間が長くなるとともに非常に良くなったの割合が増加し、終了時には約 4 割を占めた。

以上より、本剤は貼付 2 週後より改善を示し、長期投与（最大 52 週間）において効果の持続が認められた。いずれの部位でも貼付期間が長くなるともに症状を改善し、52 週にわたって優れた有効性を示した。

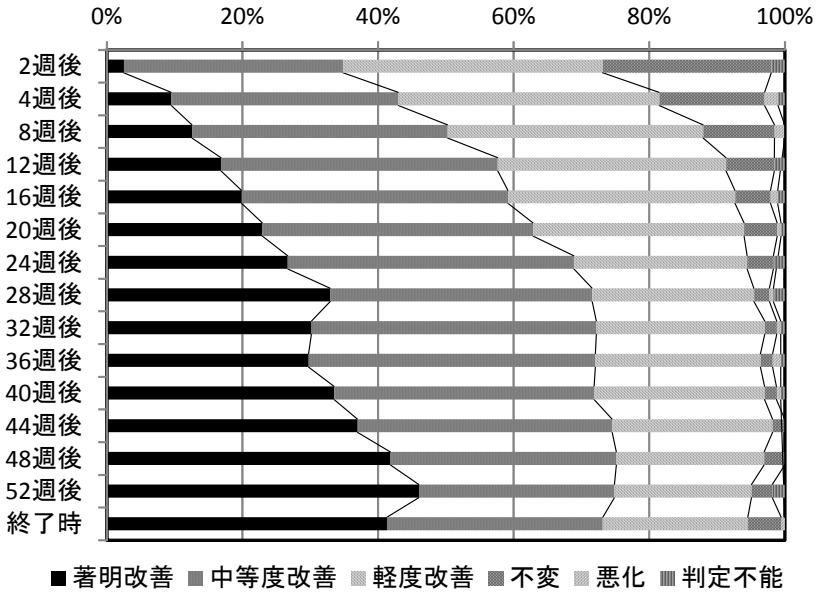


図 2.7.3-2 全般改善度［FAS、P3 試験（長期）］

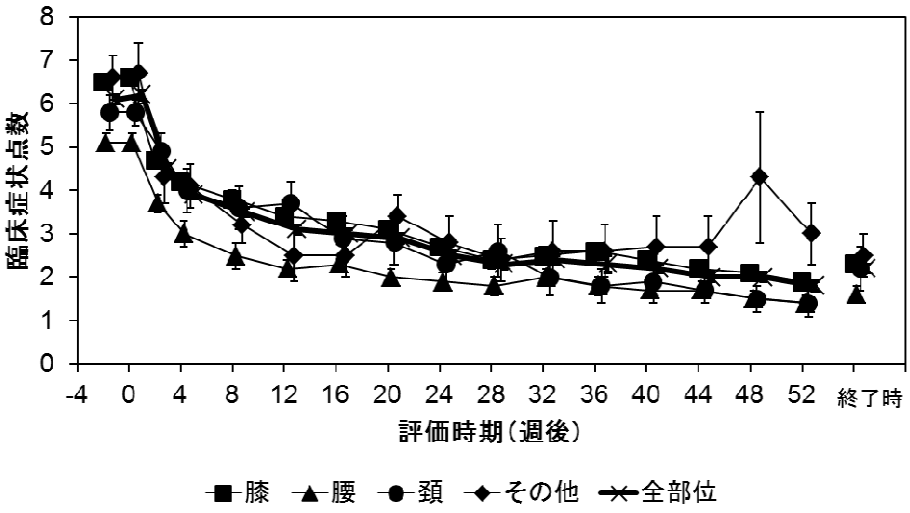
（引用元：5.3.5.2-01 図 12-1）

表 2.7.3-16 全般改善度［FAS、P3 試験（長期）］

評価時期	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	判定不能	合計
12 週後	33 (16.8)	80 (40.8)	66 (33.7)	14 (7.1)	0	3 (1.5)	196
24 週後	48 (26.7)	76 (42.2)	46 (25.6)	7 (3.9)	0	3 (1.7)	180
36 週後	50 (29.8)	71 (42.3)	41 (24.4)	3 (1.8)	2 (1.2)	1 (0.6)	168
52 週後	75 (46.0)	47 (28.8)	33 (20.2)	5 (3.1)	0	3 (1.8)	163
終了時	83 (41.3)	64 (31.8)	43 (21.4)	10 (5.0)	1 (0.5)	0	201

例数（%）

（引用元：5.3.5.2-01 表 12-1 改変）



平均値±標準誤差

図 2.7.3-3 臨床症状推移［FAS、P3 試験（長期）］

（引用元：5.3.5.2-01 図 12-2）

表 2.7.3-17 臨床症状推移［FAS、P3 試験（長期）］

評価時期	部位数	臨床症状点数	貼付開始時からの変化量
観察期開始時	299	6.1 ± 2.1	－
貼付開始時	301	6.2 ± 2.1	－
2 週後	294	4.5 ± 2.2	1.7 ± 1.8
12 週後	289	3.1 ± 2.2	3.1 ± 2.2
24 週後	264	2.5 ± 1.9	3.7 ± 2.2
36 週後	249	2.3 ± 2.4	3.8 ± 2.6
52 週後	237	1.8 ± 2.0	4.4 ± 2.3
終了時	301	2.2 ± 2.4	4.0 ± 2.5

平均値±標準偏差、－：該当なし

（引用元：5.3.5.2-01 表 12-2 表 14.3-5）

表 2.7.3-18 臨床症状の下位項目別クロス集計［FAS、終了時、P3 試験（長期）］

疼痛

評価項目	運動痛						安静時痛						圧痛					
前 / 後	0	1	2	3	不明	合計	0	1	2	3	不明	合計	0	1	2	3	不明	合計
0	1	6	117	3		127	159	94	10	1		264	59	125	44	2		230
1	3	10	121	8		142	10	22	2			34	6	29	26	1		62
2	1	2	24	3		30		1		1		2	1		7			8
3			1	1		2		1				1			1			1
不明																		
合計	5	18	263	15		301	169	118	12	2		301	66	154	78	3		301

炎症

評価項目	腫脹						局所熱感					
前 / 後	0	1	2	3	不明	合計	0	1	2	3	不明	合計
0	146	90	14			250	271	25				296
1	2	16	19	1		38	2	1	1			4
2			11	1		12						
3		1				1		1				1
不明												
合計	148	107	44	2		301	273	27	1			301

運動制限、ADL 障害

評価項目	運動制限						ADL 障害					
前 / 後	0	1	2	3	不明	合計	0	1	2	3	不明	合計
0	99	93	12	1		205	61	89	27			177
1	4	59	22			85		59	47	3		109
2		2	5			7		1	12	1		14
3		3		1		4		1				1
不明												
合計	103	157	39	2		301	61	150	86	4		301

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.3-18）

表 2.7.3-19 評価部位別の臨床症状推移［FAS、P3 試験（長期）］

	膝関節			腰椎			頚椎			その他		
評価時期	部位数	点数	変化量	部位数	点数	変化量	部位数	点数	変化量	部位数	点数	変化量
観察期 [a)]	190	6.5 ± 2.1	－	66	5.1 ± 1.5	－	26	5.8 ± 1.8	－	17	6.6 ± 2.1	－
開始時 [b)]	192	6.6 ± 2.1	－	66	5.1 ± 1.4	－	26	5.8 ± 1.5	－	17	6.7 ± 2.8	－
2 週後	189	4.7 ± 2.3	1.8 ± 1.9	65	3.7 ± 1.9	1.4 ± 1.4	24	4.9 ± 1.9	1.0 ± 1.2	16	4.3 ± 2.4	2.4 ± 2.6
12 週後	189	3.4 ± 2.2	3.2 ± 2.2	61	2.2 ± 1.8	2.9 ± 1.8	25	3.7 ± 2.4	2.1 ± 2.0	14	2.5 ± 2.2	4.4 ± 3.5
24 週後	173	2.7 ± 2.0	3.8 ± 2.3	58	1.9 ± 1.6	3.2 ± 1.6	22	2.3 ± 2.3	3.5 ± 1.6	11	2.8 ± 2.1	4.9 ± 3.4
36 週後	164	2.6 ± 2.7	3.9 ± 2.8	55	1.8 ± 1.5	3.2 ± 1.8	20	1.8 ± 1.8	3.8 ± 1.4	10	2.6 ± 2.0	5.3 ± 2.9
52 週後	154	1.9 ± 2.1	4.6 ± 2.4	54	1.4 ± 1.5	3.6 ± 1.8	19	1.4 ± 1.5	4.1 ± 1.4	10	3.0 ± 2.2	4.9 ± 3.5
終了時	192	2.3 ± 2.6	4.2 ± 2.6	66	1.6 ± 1.8	3.5 ± 1.9	26	2.2 ± 2.4	3.6 ± 2.1	17	2.5 ± 2.1	4.2 ± 3.0

平均値±標準偏差、a) 観察期開始時、b) 貼付開始時、点数：臨床症状点数、
変化量：貼付開始時からの変化量、－：該当なし
（引用元：5.3.5.2-01 表 12-2 表 14.3-5）

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

(1) 比較対照試験

1) 選択基準・除外基準

比較対照試験で評価対象とした被験者の主な選択・除外基準を表 2.7.3-20 に示した。全ての選択・除外基準は表 2.7.3-付録-2 に示した。

P2a 試験及び P2b 試験①では、両側罹患患者を含む膝 OA とし、X 線所見で骨棘形成、関節裂隙の狭小等が認められる被験者とした。P2b 試験②及び P3 比較試験（OA）では、非評価膝の症状の変動が評価膝の評価に影響を与えない片側優位の膝 OA とし、X 線所見で KL 分類のⅡ度又はⅢ度に該当する被験者を中央判定により選択した。また、被験者が評価する VAS（椅子）とともに医師が評価する臨床症状（階段昇降時痛）が、NSAIDs の中止により悪化した被験者を組み入れた。

表 2.7.3-20 主な選択・除外基準（比較対照試験）

	P2a 試験	P2b 試験①	P2b 試験②	P3 比較試験（OA）
主な選択基準				
X 線所見で骨棘、関節裂隙の狭小、骨硬化	○	○	－	－
X 線所見で KL 分類Ⅱ～Ⅲ、grade は評価膝≧非評価膝（中央判定）	－	－	○	○
NSAIDs による前治療	－	○	○	○
中等度以上の疼痛、軽度以上の炎症及び ADL 障害	○	－	－	－
VAS：休薬開始時 80 mm 未満、貼付開始時 40 mm 以上、NSAIDs 中止により 15 mm 以上悪化	－	○	○	○
NSAIDs 中止により階段昇降時痛が 1 段階以上悪化	－	－	○	○
観察期間中、常に評価膝の症状が非評価膝の症状より重い	－	－	○	○
主な除外基準				
評価膝に手術を施行している	－	○	－	－
評価膝、非評価膝のいずれかに手術を施行している	－	○[a)]	○	○
貼付開始前 4 週間以内に、副腎皮質ホルモン薬、膝関節の穿刺排液・関節保護薬を実施している[b)]	○	○	○	○
関節リウマチ、化膿性関節炎、外傷性関節炎などを合併している	－	○	○	○
消化性潰瘍、重症高血圧症、気管支喘息又はアスピリン喘息を合併している	○	○	○	○
貼付剤により治療を要する皮膚炎の既往がある	○	○	○	○
重篤な肝疾患、腎疾患、心疾患、血液疾患及び悪性腫瘍を合併している	○[c)]	○	○	○

○：該当、－：該当なし
a) 評価膝に手術を施行した患者を除外した
b) 関節保護薬は、P2a 試験及び P2b 試験①では貼付開始前 2 週間以内、P2b 試験②では貼付開始前 3 週間以内、P3 比較試験（OA）では貼付開始前 4 週間以内に実施した被験者を除外した
c) 治験責任医師又は治験分担医師が医学的に重篤な合併症を有すると判断した症例を除外した

2） 被験者の内訳

比較対照試験の被験者の内訳を表 2.7.3-21 に示した。

中止例数は P2a 試験 9 例、P2b 試験①20 例、P2b 試験②11 例、P3 比較試験（OA）13 例であった。P2b 試験①の基剤群を除き、いずれの試験、用量群でも治験薬を割り付けられた被験者の 95%以上が治験を完了し、中止率は低かった。中止理由は有害事象が最も多く、次いで中止の申し出であり、試験間及び用量群間で相違は認められなかった。効果不十分による中止は P2b 試験②の 1 例（症状悪化）のみであった。

表 2.7.3-21 被験者の内訳（比較対照試験）

試験略名	P2a 試験				P2b 試験①				P2b 試験②				P3 比較試験（OA）	
群	基剤	5 mg	10 mg	20 mg	基剤	10 mg	20 mg	40 mg	基剤	10 mg	20 mg	40 mg	40 mg	FP
治験薬割付例数	63	63	62	60	102	102	103	102	127	121	127	134	316	317
完了例数	60 (95.2)	60 (95.2)	61 (98.4)	58 (96.7)	95 (93.1)	98 (96.1)	98 (95.1)	98 (96.1)	124 (97.6)	120 (99.2)	125 (98.4)	129 (96.3)	307 (97.2)	313 (98.7)
中止例数	3 (4.8)	3 (4.8)	1 (1.6)	2 (3.3)	7 (6.9)	4 (3.9)	5 (4.9)	4 (3.9)	3 (2.4)	1 (0.8)	2 (1.6)	5 (3.7)	9 (2.8)	4 (1.3)
中止理由														
症状悪化	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
有害事象発現	3	3	0	2	6	1	3	2	2	1	1	1	8	2
中止の申し出	0	0	1	0	1	2	1	2	0	0	1	3	0	0
その他	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1	2

例数（%）

（引用元：5.3.5.3-01 表 2.1-1）

3） 人口統計学的及び他の基準値の特性

比較対照試験の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3-22 に示した。なお、P2b 試験①開鍵後の追加解析で検討した片側及び片側優位かつ自動運動痛悪化集団の結果も併せて示した。また、推奨用量である 40 mg 群の人口統計学的特性（比較対照試験）を表 2.7.3-付録-3 に示した。

比較対照試験では、女性の割合が 79.2～84.5%（全体で 82.8%）、年齢の平均値は 66.6～68.3 歳（全体で 67.5 歳）で、いずれの試験でも男性より女性が多く、65 歳以上の高齢者が 6 割以上組み入れられた。貼付開始時の VAS（椅子）の値は、他の 3 試験に比べて P2a 試験で低かった。P2b 試験①、P2b 試験②及び P3 比較試験（OA）では選択基準にて VAS 値が 40 mm 以上であることを規定したが、P2a 試験では VAS 値に関する選択基準は設定していなかったためと考えられた。その他に試験間で特筆すべき相違はなかった。

表 2.7.3-22　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS、比較対照試験）

試験略名		P2a 試験	P2b 試験①	P2b 試験① 片側及び片側優位 かつ自動運動痛 悪化集団	P2b 試験②	P3 比較試験（OA）	合計
解析対象例数		248	409	79	509	633	1799
性別	男	43 (17.3)	85 (20.8)	10 (12.7)	79 (15.5)	102 (16.1)	309 (17.2)
	女	205 (82.7)	324 (79.2)	69 (87.3)	430 (84.5)	531 (83.9)	1490 (82.8)
年齢（歳）	＜65	71 (28.6)	122 (29.8)	29 (36.7)	198 (38.9)	220 (34.8)	611 (34.0)
	65≦ ＜70	55 (22.2)	74 (18.1)	15 (19.0)	101 (19.8)	131 (20.7)	361 (20.1)
	70≦ ＜75	58 (23.4)	90 (22.0)	18 (22.8)	106 (20.8)	154 (24.3)	408 (22.7)
	75≦	64 (25.8)	123 (30.1)	17 (21.5)	104 (20.4)	128 (20.2)	419 (23.3)
	平均値±標準偏差	68.3 ± 9.6	68.2 ± 10.5	66.0 ± 12.3	66.6 ± 9.1	67.3 ± 8.6	67.5 ± 9.4
	中央値　最小値－最大値	69.0　40 － 90	70.0　25 － 92	67.0　25 － 92	67.0　40 － 92	68.0　42 － 89	68.0　25 － 92
体重（kg）	＜50.0	43 (17.3)	55 (13.4)	15 (19.0)	69 (13.6)	81 (12.8)	248 (13.8)
	50.0≦ ＜60.0	90 (36.3)	161 (39.4)	31 (39.2)	204 (40.1)	254 (40.1)	709 (39.4)
	60.0≦ ＜70.0	82 (33.1)	135 (33.0)	26 (32.9)	155 (30.5)	190 (30.0)	562 (31.2)
	70.0≦	33 (13.3)	58 (14.2)	7 (8.9)	81 (15.9)	108 (17.1)	280 (15.6)
	平均値±標準偏差	59.18 ± 10.76	60.16 ± 10.82	58.03 ± 9.92	60.15 ± 10.39	60.33 ± 10.42	60.08 ± 10.55
	中央値　最小値－最大値	58.00　38.0 － 95.0	58.70　41.0 － 129.0	57.00　41.0 － 106.0	59.00　35.0 － 104.0	59.00　33.6 － 100.5	59.00　33.6 － 129.0
BMI	＜25.0	132 (53.2)	215 (52.6)	46 (58.2)	267 (52.5)	330 (52.1)	944 (52.5)
	25.0≦	116 (46.8)	194 (47.4)	33 (41.8)	242 (47.5)	303 (47.9)	855 (47.5)
	平均値±標準偏差	25.14 ± 3.64	25.17 ± 3.52	24.38 ± 3.18	25.13 ± 3.57	25.06 ± 3.56	25.11 ± 3.56
	中央値　最小値－最大値	24.79　16.8 － 39.2	24.78　14.8 － 41.0	24.65　18.2 － 36.9	24.80　16.7 － 41.5	24.74　15.5 － 44.6	24.77　14.8 － 44.6
KL 分類	Ⅱ	－	－	－	349 (68.6)	408 (64.5)	－
	Ⅲ				160 (31.4)	225 (35.5)	

例数（%）、－：該当なし
（引用元：5.3.5.3-01 表 3.1-1）

表 2.7.3-22　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（FAS、比較対照試験）（続き）

試験略名		P2a 試験	P2b 試験①	P2b 試験① 片側及び片側優位 かつ自動運動痛 悪化集団	P2b 試験②	P3 比較試験（OA）	合計
解析対象例数		248	409	79	509	633	1799
VAS（椅子）[a)]（mm）	＜40	99 (39.9)	0	0	0	0	99 (5.5)
	40≦ ＜60	82 (33.1)	221 (54.0)	48 (60.8)	312 (61.3)	335 (52.9)	950 (52.8)
	60≦ ＜80	60 (24.2)	140 (34.2)	23 (29.1)	167 (32.8)	253 (40.0)	620 (34.5)
	80≦	7 (2.8)	48 (11.7)	8 (10.1)	30 (5.9)	45 (7.1)	130 (7.2)
	平均値±標準偏差	45.2 ± 19.2	59.9 ± 14.5	58.0 ± 14.0	57.3 ± 12.7	59.4 ± 12.6	56.9 ± 14.9
	中央値　最小値－最大値	44.0　0 － 85	58.0　40 － 99	53.0　41 － 99	54.0　40 － 93	58.0　40 － 93	55.0　0 － 99
臨床症状[a)]	＜10	42 (16.9)	134 (32.8)	24 (30.4)	150 (29.5)	134 (21.2)	460 (25.6)
	10≦ ＜19	187 (75.4)	253 (61.9)	52 (65.8)	327 (64.2)	459 (72.5)	1226 (68.1)
	19≦	19 (7.7)	22 (5.4)	3 (3.8)	32 (6.3)	40 (6.3)	113 (6.3)
	平均値±標準偏差	12.9 ± 3.6	11.7 ± 4.0	11.5 ± 3.8	12.0 ± 4.1	12.5 ± 3.6	12.2 ± 3.9
	中央値　最小値－最大値	12.0　4 － 24	11.0　3 － 26	11.0　4 － 26	12.0　3 － 24	12.0　4 － 26	12.0　3 － 26

例数（%）、a) 貼付開始時
（引用元：5.3.5.3-01 表 3.1-1）

(2) 長期投与試験（非対照試験）

1） 選択基準・除外基準

P3 試験（長期）の選択基準及び除外基準を表 2.7.3-付録-4 に示した。

2） 被験者の内訳

P3 試験（長期）の被験者の内訳を表 2.7.3-23 に示した。

治験薬を貼付された 201 例（40 mg 群 101 例、80 mg 群 100 例）のうち、163 例（40 mg 群 83 例、80 mg 群 80 例）が治験を完了した。中止例は 38 例（40 mg 群 18 例、80 mg 群 20 例）であった。主な中止理由は有害事象発現（40 mg 群 8 例、80 mg 群 6 例）、被験者の中止の申し出（40 mg 群 6 例、80 mg 群 7 例）であった。効果不十分による中止は 80 mg 群の 1 例（症状悪化）のみであった。中止時期に一定の傾向は認められなかった〔2.7.6.12.2(1)1）項〕。

表 2.7.3-23 被験者の内訳［P3 試験（長期）］

群		40 mg	80 mg
治験薬割付例数		101	100
完了例数		83 (82.2)	80 (80.0)
中止例数		18 (17.8)	20 (20.0)
中止理由	症状消失	0	1
	症状悪化	0	1
	有害事象発現	8	6
	中止の申し出	6	7
	その他	4	5

例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 2.1-3）

3） 人口統計学的及び他の基準値の特性

P3 試験（長期）の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3-24 に、評価部位数を表 2.7.3-25 に示した。

男性 50 例（24.9%）、女性 151 例（75.1%）で、平均年齢は 66.3 歳であった。年齢の最小値は 30 歳で、若年の被験者も組み入れられた。

評価部位数は、膝関節 192（63.8%）、腰椎 66（21.9%）、頚椎 26（8.6%）、肩関節 9（3.0%）、肘関節 3（1.0%）、股関節 2（0.7%）、足関節 1（0.3%）、母趾関節 1（0.3%）、胸椎 1（0.3%）であり、比較対照試験で対象とした膝関節以外の関節の OA も広く組み入れられた。

表 2.7.3-24　人口統計学的及び他の基準値の特性［FAS、P3 試験（長期）］

群		40 mg	80 mg	合計
解析対象例数		101	100	201
性別	男	29 (28.7)	21 (21.0)	50 (24.9)
	女	72 (71.3)	79 (79.0)	151 (75.1)
年齢	＜ 65	36 (35.6)	38 (38.0)	74 (36.8)
（歳）	65≦ ＜70	16 (15.8)	10 (10.0)	26 (12.9)
	70≦ ＜75	19 (18.8)	23 (23.0)	42 (20.9)
	75≦	30 (29.7)	29 (29.0)	59 (29.4)
	平均値　標準偏差　標準誤差	66.2　12.1　1.2	66.4　11.5　1.2	66.3　11.8　0.8
	中央値　最小値－最大値	69.0　33 － 87	70.0　30 － 85	70.0　30 － 87
体重	＜50.0	17 (16.8)	16 (16.0)	33 (16.4)
（kg）	50.0≦ ＜60.0	44 (43.6)	36 (36.0)	80 (39.8)
	60.0≦ ＜70.0	26 (25.7)	26 (26.0)	52 (25.9)
	70.0≦	14 (13.9)	22 (22.0)	36 (17.9)
	平均値　標準偏差　標準誤差	59.11　10.54　1.05	61.82　12.38　1.24	60.46　11.55　0.81
	中央値　最小値－最大値	57.00　34.1 － 102.8	59.00　40.2 － 96.3	58.50　34.1 － 102.8
BMI	＜25.0	65 (64.4)	54 (54.0)	119 (59.2)
	25.0≦	36 (35.6)	46 (46.0)	82 (40.8)
	平均値　標準偏差　標準誤差	24.21　3.06　0.30	25.32　4.48　0.45	24.76　3.86　0.27
	中央値　最小値－最大値	23.89　14.6 － 32.7	24.17　17.3 － 42.8	24.04　14.6 － 42.8

例数（%）
（引用元：5.3.5.2-01 表 14.3-2 改変）

表 2.7.3-25　評価部位数［FAS、P3 試験（長期）］

評価部位数		301
評価部位	膝関節	192 (63.8)
	腰椎	66 (21.9)
	頚椎	26 (8.6)
	肩関節	9 (3.0)
	肘関節	3 (1.0)
	股関節	2 (0.7)
	足関節	1 (0.3)
	その他	2 (0.7)

部位数（%）
（引用元：5.3.5.2-01 表 14.3-2 改変）

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

SFPP の推奨用量である 40 mg を検討した比較対照試験［P2b 試験①、P2b 試験②及び P3 比較試験（OA）］及び P2b 試験①の部分集団（片側及び片側優位かつ自動運動痛悪化集団）の結果を併せて示した。P2a 試験は 40 mg を検討していないことから本項では除外した。

(1) VAS（椅子）

VAS（椅子）変化量を表 2.7.3-26 に示した。

P2b 試験①では、基剤群と SFPP 群との間に有意差は認められなかったが、片側及び片側優位かつ自動運動痛悪化集団では、基剤群に対する 40 mg 群の有意な改善が認められた（p＝0.001）。

P2b 試験②では、基剤群に対する 40 mg 群の優越性が認められ（p＝0.001）、P3 比較試験（OA）では、FP 群に対する 40 mg 群の優越性が認められた（p＜0.001）。

表 2.7.3-26 VAS（椅子）変化量（比較対照試験）

群	例数	VAS（mm） 平均値±標準偏差		VAS 変化量（mm） 最小二乗平均の点推定値（95%信頼区間）				検定
		開始時	終了時	変化量		対照群との差		
P2b 試験①								
基剤	102	60.1 ± 14.0	24.7 ± 21.7	35.4	(31.7～39.1)	—		—
10 mg	102	59.3 ± 14.9	23.7 ± 20.5	35.9	(32.2～39.5)	0.5	(-4.8～5.7)	p = 0.431
20 mg	103	60.1 ± 15.5	27.6 ± 21.4	32.4	(28.7～36.1)	-3.0	(-8.2～2.2)	p = 0.129
40 mg	102	60.1 ± 13.7	22.7 ± 19.0	37.3	(33.7～41.0)	2.0	(-3.3～7.2)	p = 0.231
P2b 試験①片側及び片側優位かつ自動運動痛悪化集団								
基剤	22	60.5 ± 14.7	37.7 ± 26.3	21.9	(14.0～29.9)	—		—
10 mg	16	54.8 ± 12.6	16.8 ± 18.3	39.2	(29.8～48.5)	17.2	(4.9～29.6)	p = 0.003
20 mg	22	60.6 ± 16.4	27.0 ± 22.2	32.7	(24.7～40.6)	10.7	(-0.5～21.9)	p = 0.030
40 mg	19	54.6 ± 11.0	15.4 ± 10.1	40.5	(31.9～49.1)	18.5	(6.8～30.3)	p = 0.001
P2b 試験②								
基剤	126	58.4 ± 13.5	28.4 ± 18.9	29.5	(26.7～32.4)	—		—
10 mg	121	57.8 ± 12.3	26.1 ± 17.5	31.5	(28.5～34.4)	1.9	(-2.2～6.0)	N.T.
20 mg	127	56.0 ± 12.5	24.5 ± 17.6	32.0	(29.2～34.9)	2.5	(-1.5～6.5)	p = 0.112
40 mg	134	57.0 ± 12.4	21.5 ± 16.7	35.6	(32.9～38.4)	6.1	(2.1～10.1)	p = 0.001
P3 比較試験（OA）								
40 mg	315	59.5 ± 12.7	18.5 ± 15.3	40.9	(39.3～42.6)	10.4	(8.0～12.7)	p < 0.001
FP	317	59.3 ± 12.5	28.8 ± 18.1	30.6	(28.9～32.2)	—		—

－：該当なし、N.T.：実施せず
［検定］ベースラインを共変量とした共分散分析（P2b 試験②は高用量からの閉検定手順）、
有意水準= 0.025（片側）
（引用元：5.3.5.1-02 表 14.2-50 表 14.2-73　5.3.5.1-03 表 11-5　5.3.5.1-04 表 11-6）

(2) 臨床症状

臨床症状変化量を表 2.7.3-27 に示した。

臨床症状変化量は、P2b 試験①、P2b 試験①の片側及び片側優位かつ自動運動痛悪化集団並びに P2b 試験②のいずれにおいても、基剤群に対する 40 mg 群の有意な改善が認められた（p = 0.021、p = 0.001 及び p = 0.002）。P3 比較試験（OA）では、FP 群に対する 40 mg 群の有意な改善が認められた（p＜0.001）。

P2b 試験①の主解析では変化率を評価指標とし、基剤群と 40 mg 群に有意差は認められなかったが、追加解析の変化量では基剤群と 40 mg 群に有意差が認められた。

表 2.7.3-27 臨床症状変化量（比較対照試験）

群	例数	臨床症状 平均値±標準偏差		臨床症状変化量 最小二乗平均の点推定値（95%信頼区間）				検定
		開始時	終了時	変化量		対照群との差		
P2b 試験①								
基剤	102	11.8 ± 4.3	7.3 ± 4.3	4.4	(3.8～5.1)	—		—
10 mg	102	11.7 ± 3.7	6.5 ± 3.6	5.2	(4.6～5.8)	0.8	(-0.1～1.6)	p = 0.042
20 mg	103	11.8 ± 3.7	7.2 ± 4.0	4.6	(4.0～5.2)	0.1	(-0.7～1.0)	p = 0.374
40 mg	102	11.7 ± 4.3	6.4 ± 4.1	5.3	(4.7～5.9)	0.9	(0.0～1.7)	p = 0.021
P2b 試験①片側及び片側優位かつ自動運動痛悪化集団								
基剤	22	10.5 ± 4.7	7.2 ± 5.9	3.5	(2.2～4.9)	—		—
10 mg	16	11.6 ± 3.7	5.8 ± 4.4	5.8	(4.3～7.4)	2.3	(0.3～4.3)	p = 0.013
20 mg	22	12.6 ± 2.8	6.5 ± 3.4	5.9	(4.6～7.2)	2.4	(0.5～4.3)	p = 0.007
40 mg	19	11.2 ± 3.7	4.6 ± 2.9	6.6	(5.2～8.1)	3.1	(1.2～5.0)	p = 0.001
P2b 試験②								
基剤	127	12.1 ± 4.2	6.7 ± 4.0	5.3	(4.7～5.9)	—		—
10 mg	121	12.2 ± 3.9	6.7 ± 4.1	5.3	(4.7～5.9)	0.0	(-0.8～0.9)	p = 0.456
20 mg	127	11.8 ± 4.3	5.8 ± 3.9	6.1	(5.5～6.7)	0.8	(0.0～1.6)	p = 0.025
40 mg	134	11.9 ± 4.2	5.5 ± 3.4	6.5	(5.9～7.0)	1.2	(0.4～2.0)	p = 0.002
P3 比較試験（OA）								
40 mg	315	12.5 ± 3.6	5.2 ± 2.9	7.3	(6.9～7.6)	2.0	(1.5～2.4)	p < 0.001
FP	317	12.4 ± 3.7	7.1 ± 3.6	5.3	(5.0～5.6)	—		—

—：該当なし
［検定］ベースラインを共変量とした共分散分析、有意水準= 0.025（片側）
（引用元：5.3.5.1-02 表 14.2-62 表 14.2-75 5.3.5.1-03 表 11-9 5.3.5.1-04 表 11-8）

(3) 全般改善度

全般改善度を表 2.7.3-28 に示した。

P2b 試験①では、基剤群と 40 mg 群に有意差は認められなかった。P2b 試験①の片側及び片側優位かつ自動運動痛悪化集団では検討していない。P2b 試験②では、基剤群に比し 40 mg 群で有意な改善が認められた（p = 0.003）。P3 比較試験（OA）では、FP 群に比し 40 mg 群で有意な改善が認められた（p＜0.001）。

いずれの試験でも、40 mg 群では他の群に比べて著明改善の割合が高かった。また、40 mg 群で悪化と判定された被験者は認められなかった。

表 2.7.3-28　全般改善度（比較対照試験）

	群	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	判定不能	合計	検定
P2b 試験①	基剤	11 (10.8)	43 (42.2)	29 (28.4)	14 (13.7)	5 (4.9)	0	102	―
	10 mg	15 (14.7)	43 (42.2)	30 (29.4)	14 (13.7)	0	0	102	N.T.
	20 mg	13 (12.6)	36 (35.0)	36 (35.0)	16 (15.5)	2 (1.9)	0	103	N.T.
	40 mg	19 (18.6)	44 (43.1)	29 (28.4)	10 (9.8)	0	0	102	p = 0.050
P2b 試験②	基剤	18 (14.2)	44 (34.6)	39 (30.7)	21 (16.5)	5 (3.9)	0	127	―
	10 mg	23 (19.0)	42 (34.7)	33 (27.3)	22 (18.2)	1 (0.8)	0	121	p = 0.329
	20 mg	29 (22.8)	43 (33.9)	36 (28.3)	18 (14.2)	1 (0.8)	0	127	p = 0.070
	40 mg	39 (29.1)	44 (32.8)	33 (24.6)	17 (12.7)	0	1 (0.7)	134	p = 0.003
P3 比較試験（OA）	40 mg	137 (43.4)	116 (36.7)	54 (17.1)	7 (2.2)	0	2 (0.6)	316	p < 0.001
	FP	47 (14.8)	92 (29.0)	126 (39.7)	46 (14.5)	3 (0.9)	3 (0.9)	317	―

例数（%）、―：該当なし、N.T.：実施せず
［検定］2 標本 Wilcoxon 検定（P2b 試験①は高用量からの閉検定手順）、有意水準 ＝0.05（両側）
（引用元：5.3.5.1-02 表 11.4-e　5.3.5.1-03 表 11-13　5.3.5.1-04 表 11-10）

(4)　VAS（歩行）

VAS（歩行）変化量を表 2.7.3-29 に示した。なお、VAS（歩行）は P2b 試験①では検討していない。

P2b 試験②では、基剤群に対する 40 mg 群の有意な改善が認められ（p = 0.005）、P3 比較試験（OA）では、FP 群に対する 40 mg 群の有意な改善が認められた（p＜0.001）。

表 2.7.3-29　VAS（歩行）変化量（比較対照試験）

群	例数	VAS（mm） 平均値±標準偏差		VAS 変化量（mm） 最小二乗平均の点推定値（95%信頼区間）				検定
		開始時	終了時	変化量		対照群との差		
P2b 試験②								
基剤	127	49.0 ± 14.6	33.4 ± 17.9	14.8	（12.2～17.5）	―		―
10 mg	121	47.1 ± 16.5	30.7 ± 16.9	16.4	（13.7～19.2）	1.6	（-2.2～5.4）	p = 0.201
20 mg	127	46.7 ± 16.4	30.8 ± 18.7	16.2	（13.5～18.8）	1.3	（-2.4～5.1）	p = 0.244
40 mg	132	46.1 ± 17.4	26.9 ± 16.6	19.7	（17.1～22.3）	4.9	（1.2～8.6）	p = 0.005
P3 比較試験（OA）								
40 mg	315	50.4 ± 16.4	25.3 ± 15.7	24.5	（22.9～26.1）	7.8	（5.5～10.0）	p < 0.001
FP	317	48.5 ± 15.8	32.3 ± 16.2	16.8	（15.2～18.3）	―		―

―：該当なし
［検定］ベースラインを共変量とした共分散分析、有意水準 ＝0.025（片側）
（引用元：5.3.5.1-03 表 11-14　5.3.5.1-04 表 11-12）

(5) 被験者の印象

被験者の印象を表 2.7.3-30 に示した。

P2b 試験①では、基剤群と 40 mg 群に有意差は認められなかった。P2b 試験①の片側及び片側優位かつ自動運動痛悪化集団では検討していない。

P2b 試験②では、40 mg 群に加えて、20 mg 群でも基剤群に対する有意な改善が認められた（それぞれ p = 0.003、p = 0.045）。P3 比較試験（OA）では、FP 群に比し 40 mg 群で有意な改善が認められた（p＜0.001）。

表 2.7.3-30 被験者の印象（比較対照試験）

	群	非常に良くなった	良くなった	少し良くなった	変わらない	悪くなった	判定不能	合計	検定
P2b 試験①	基剤	11 (10.8)	40 (39.2)	32 (31.4)	17 (16.7)	2 (2.0)	0	102	－
	10 mg	16 (15.7)	39 (38.2)	32 (31.4)	13 (12.7)	2 (2.0)	0	102	N.T.
	20 mg	13 (12.6)	34 (33.0)	35 (34.0)	21 (20.4)	0	0	103	N.T.
	40 mg	20 (19.6)	38 (37.3)	33 (32.4)	10 (9.8)	1 (1.0)	0	102	p = 0.087
P2b 試験②	基剤	12 (9.4)	51 (40.2)	40 (31.5)	19 (15.0)	5 (3.9)	0	127	－
	10 mg	13 (10.7)	51 (42.1)	40 (33.1)	14 (11.6)	3 (2.5)	0	121	p = 0.426
	20 mg	21 (16.5)	54 (42.5)	36 (28.3)	15 (11.8)	1 (0.8)	0	127	p = 0.045
	40 mg	30 (22.4)	56 (41.8)	30 (22.4)	17 (12.7)	1 (0.7)	0	134	p = 0.003
P3 比較試験（OA）	40 mg	99 (31.3)	163 (51.6)	46 (14.6)	6 (1.9)	1 (0.3)	1 (0.3)	316	p < 0.001
	FP	38 (12.0)	106 (33.4)	120 (37.9)	50 (15.8)	1 (0.3)	2 (0.6)	317	－

例数（%）、－：該当なし、N.T.：実施せず
［検定］2 標本 Wilcoxon 検定（P2b 試験①は高用量からの閉検定手順、有意水準= 0.05（両側）
（引用元：5.3.5.1-02 表 11.4-d 5.3.5.1-03 表 11-12 5.3.5.1-04 表 11-11）

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

比較対照試験［P2a 試験、P2b 試験①、P2b 試験②、P3 比較試験（OA）］を対象に、主要な被験者背景別［性別、年齢、BMI、KL 分類、貼付開始時の VAS（椅子）］の VAS（椅子）変化量への影響を検討した。膝 OA の重症度と関連する項目［KL 分類及び貼付開始時の VAS（椅子）］を含め、結果に著しく影響を及ぼす因子はないものと考えられた（表 2.7.3-付録-5）。

同様に、P3 試験（長期）を対象に、主要な被験者背景別（性別、年齢、BMI）の臨床症状変化量への影響を検討したが、結果に著しく影響を及ぼす因子はないものと考えられた（表 2.7.3-付録-6）。

2.7.3.3.4 全試験を通しての有効性の結論

臨床試験成績より、本剤の有効性に関し以下の結論を得た。

- 膝 OA 患者を対象とした P2b 試験②及び P3 比較試験（OA）より、本剤 40 mg は、VAS（椅子）による評価で、基剤及び FP 水性貼付剤に対して優越性を示した。臨床症状、全般改善度等他の評価項目でも同様に、基剤及び FP 水性貼付剤に対して有意な改善を示した。また、早期から鎮痛効果が認められた。
- OA 患者を対象とした P3 試験（長期）により、本剤 40 及び 80 mg（1 部位につき 1 枚で 2 部位）は全般改善度、臨床症状等による評価で、貼付 2 週後より改善を示し、長期投与（最大 52 週間）において効果は持続した。貼付期間が長くなるとともに更に改善し、鎮痛効果に加え運動制限や ADL 障害などの症状の改善又は消失が認められた。また、OA の罹患部位に関わらず有効性が認められた。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 用法・用量の検討

(1) 用法

非臨床試験（ラット硝酸銀関節炎に対する鎮痛作用〔2.6.2.2.4 項〕）において、12 時間ごとに 2 回貼付した場合と 24 時間 1 回貼付した場合の鎮痛作用が同程度であることを確認した。その上で単回貼付試験、反復貼付試験①及び反復貼付試験②を 1 日 1 回で実施し、以下の結果を得た。

- 血漿中未変化体濃度の結果より、貼付後 24 時間までの持続的な吸収が認められた。
- 接着性は 24 時間十分耐えうるものであった。
- 1 日 1 回 7 日間までの安全性・忍容性に臨床上問題となる所見は認められなかった。

このことから、比較対照試験 4 試験及び P3 試験（長期）では 1 日 1 回貼付にて有効性、安全性の検討を行った。その結果、有効性が示され、安全性についても臨床上大きな問題となる副作用は認められなかったことから、推奨用法は 1 日 1 回とした。

(2) 用量

1） 2 週間貼付時の有効性

P2b 試験②において SFPP 基剤、10、20 及び 40 mg を 1 日 1 回 1 枚、2 週間貼付した結果、VAS（椅子）変化量は、基剤群に対して 40 mg 群が有意に改善した。臨床症状及び全般改善度など他の評価項目でも全て基剤群に対する 40 mg 群の有意な改善が認められた。一方、20 mg 群では、被験者の印象で基剤群に対する有意な改善が認められたものの、VAS（椅子）では有意差が認められなかった。なお、40 mg を超える用量は[redacted]、検討しなかった。

以上より、推奨用量は確実かつ十分な効果を期待できる 40 mg とした。

P3 比較試験（OA）では、主要評価項目の VAS（椅子）変化量をはじめ全ての評価項目で、FP 水性貼付剤（80 mg/日）に対する本剤（40 mg/日）の有意な改善が示された。

2） 長期投与時の有効性

P3 試験（長期）では、全般改善度、臨床症状及び被験者の印象のいずれの評価項目でも貼付 2 週後より改善が認められ、貼付期間が長くなるとともに更に改善し、52 週にわたって優れた有効性を示した。

3） 安全性

P2b 試験②では、有害事象発現率に群間差は認められず、臨床上大きな問題となる副作用も認められなかった〔2.7.6.10.2(5)〕。また、P2a 試験、P2b 試験①、P2b 試験②及び P3 比較試験（OA）を統合し 2 週間貼付時の安全性を検討した結果、貼付部位の有害事象発現率は、基剤群 9.9%（29/292 例）、20 mg 以下群（5、10 及び 20 mg の統合）9.4%（60/638 例）、40 mg 群 11.1%（61/552 例）、FP 群 1.6%（5/317 例）、貼付部位以外の有害事象発現率は、基剤群 13.4%（39/292 例）、20 mg 以下群 12.2%（78/638 例）、40 mg 群 8.7%（48/552 例）、FP 群 10.4%（33/317 例）であった。貼付部位の有害事象が多く認められたものの、そのほとんどが軽度であり、40 mg 群の貼付部位の有害事象発現率は、基剤群、20 mg 以下群と同程度であった。そのため、エスフルルビプロフェンの成分によるものではなく、貼

付と剥離を繰り返すことによる皮膚へのダメージが主な要因と考えられた。SFPP（テープ剤）は FP 水性貼付剤（パップ剤）に比し、製剤の剥離力や粘着力が強いことから、貼付部位の有害事象が多く認められたと考えられた〔2.7.4.2.1 (1) 2)項〕。

P3 試験（長期）では SFPP 40 mg を 1 日 1 回 1 枚又は 2 枚（1 部位につき 1 枚）、52 週間貼付した結果、投与期間に伴って有害事象及び副作用の発現率が上昇する傾向は認められなかったことから、本剤の安全性は臨床使用上大きな問題はないと考えられた〔2.7.4.2.1 (2)項〕。

しかし、本剤 1 回 2 枚の全身曝露量は既承認の FP 経口剤の通常用量投与時と同程度であること〔2.7.2.3.1.6 項〕、臨床試験での検討は 1 回 2 枚までであることから、本剤を安全に使用するためには 1 回に貼付可能な枚数は 2 枚までであると考えられた。

2.7.3.4.2 用法・用量に関する結論

本剤 40 mg（1 日 1 回）は、膝 OA を対象とした 2 週間の比較対照試験において、基剤及び FP 水性貼付剤に対する優越性が検証された。また、安全性に特筆すべき問題は認められず、長期投与に伴って有害事象発現率が上昇する傾向も認められなかった。

以上より、OA に対する SFPP の推奨用法、用量を 40 mg、1 日 1 回と判断した。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

本剤の効果の持続性及び耐薬性は、P3 試験（長期）の結果より評価した。

OA 患者を対象に、本剤を 1 日 1 回、52 週間貼付したところ、全ての有効性評価項目で貼付 2 週後より改善が認められ、貼付期間が長くなるとともに更なる改善が認められ、効果は貼付 52 週後まで持続し、耐薬性は認められなかった。

2.7.3.6　付録

表 2.7.3-付録-1　臨床的有効性及び安全性試験の要約

試験略名 試験番号	試験施設数 実施国	試験開始日 登録状況 登録例数／ 計画例数	デザイン 対照の種類	目的	治験薬、比較対照薬 1 日用量、投与経路 投与方法	有効性評価対象 a) 例数／完了の 群別例数	貼付期間	有効性評価対象 a) 例の男性／女性、 年齢の平均値 ±標準偏差	対象	主要評価項目
P2a 試験 2119-06-641	27 施設 日本	[redacted]年[redacted]月開始 [redacted]年[redacted]月完了 256／240	プラセボ対照 無作為化 二重盲検	有効性 安全性	SFPP　基剤 5 mg 10 mg 20 mg 経皮投与、1 日 1 回	59／60 60／60 60／61 57／58	2 週間	41／195 68.0 ± 9.7	膝 OA	臨床症状改善率
P2b 試験① SFPP-02-OA02	17 施設 日本	[redacted]年[redacted]月開始 [redacted]年[redacted]月完了 409／400	プラセボ対照 無作為化 二重盲検	有効性 安全性	SFPP　基剤 10 mg 20 mg 40 mg 経皮投与、1 日 1 回	102／95 102／98 103／98 102／98	2 週間	85／324 68.2 ± 10.5	膝 OA	VAS（椅子）変化率
P2b 試験② SFPP-02-OA03	59 施設 日本	[redacted]年[redacted]月開始 [redacted]年[redacted]月完了 509／500	プラセボ対照 無作為化 二重盲検	有効性 安全性	SFPP　基剤 10 mg 20 mg 40 mg 経皮投与、1 日 1 回	127／124 121／120 127／125 134／129	2 週間	79／430 66.6 ± 9.1	膝 OA	VAS（椅子）変化量
P3 比較試験（OA） SFPP-03-OA01	70 施設 日本	[redacted]年[redacted]月開始 [redacted]年[redacted]月完了 633／620	実薬対照 無作為化 非盲検	有効性 安全性	SFPP　40 mg （1 日 1 回） FP 水性貼付剤 80 mg （1 日 2 回） 経皮投与	316／307 317／313	2 週間	102／531 67.3 ± 8.6	膝 OA	VAS（椅子）変化量
P3 試験（長期） SFPP-03-OA02	11 施設 日本	[redacted]年[redacted]月開始 [redacted]年[redacted]月完了 201／200	非対照 非盲検	安全性 有効性	SFPP　40 mg 80 mg 経皮投与、1 日 1 回	101／83 100／80	52 週間	50／151 66.3 ± 11.8	OA	－

a) P2a 試験は PPS、他の試験は FAS

表 2.7.3-付録-2　選択基準・除外基準（比較対照試験）

	P2a 試験	P2b 試験①	P2b 試験②	P3 比較試験（OA）
選択基準				
X線所見	1) 同意取得日前 1 年以内の X 線所見で、膝関節に以下の両所見が認められる症例 a) 骨棘形成 b) 関節裂隙の狭小、骨硬化あるいは軟骨下嚢胞のいずれか 1 つ以上	1) 観察期開始日前 90 日以内の X 線で、評価膝関節に以下の両所見が認められる患者 a) 骨棘形成 b) 関節裂隙の狭小、骨硬化あるいは軟骨下嚢胞のうち 1 つ以上	1) 観察期開始日前 90 日以内の立位荷重伸展位 X 線で、評価膝が Kellgren-Lawrence 分類の grade Ⅱ～Ⅲに該当し、かつ非評価膝の grade が評価膝の grade を超えない患者	1) 観察期開始日前 90 日以内の立位荷重伸展位 X 線で、評価膝が KL 分類の grade Ⅱ～Ⅲに該当し、かつ非評価膝の grade が評価膝の grade を超えない患者
前治療		2) 観察期開始日前 4 週間（28 日）以上、変形性膝関節症治療のために非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs）を使用している患者	2) 観察期開始日前 3 週間（21 日）以上、評価膝の変形性膝関節症治療のために NSAIDs を使用しており、その後も休薬開始時まで使用した患者	2) 観察期開始日前 3 週間（21 日）以上、評価膝の変形性膝関節症治療のために NSAIDs を使用しており、その後も休薬開始時まで使用した患者
臨床症状	4) 治験薬貼付開始時の疼痛症状の少なくとも 1 項目に中等度以上を認め、なおかつ炎症症状、日常生活動作障害のそれぞれに少なくとも 1 つの項目が軽度以上の症状を認める症例		4) 評価膝の臨床症状（階段昇降時痛）の値が、治験薬貼付開始時に休薬開始時より 1 段階以上悪化した患者	4) 評価膝の臨床症状（階段昇降時痛）の値が、治験薬貼付開始時に休薬開始時より 1 段階以上悪化した患者
VAS		3) VAS（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）が以下の疼痛程度を全て満たす患者 a) 観察期開始時 80 mm 未満 b) 治験薬貼付開始時 40 mm 以上 c) 観察期間に NSAIDs の使用を中止した結果、治験薬貼付開始時の VAS（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）が観察期開始時より 15 mm 以上悪化 なお、両側に変形性膝関節症を有する場合は、a)は両膝が、b)及び c)は貼付開始時に決定した評価膝が満たすこととする。	3) 評価膝の VAS（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）が以下の疼痛程度を全て満たす患者 a) 休薬開始時 80 mm 未満 b) 治験薬貼付開始時 40 mm 以上 c) NSAIDs の使用を中止した結果、治験薬貼付開始時が休薬開始時より 15 mm 以上悪化	3) 評価膝の VAS（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）が以下の疼痛程度を全て満たす患者 a) 休薬開始時 80 mm 未満 b) 治験薬貼付開始時 40 mm 以上 c) NSAIDs の使用を中止した結果、治験薬貼付開始時が休薬開始時より 15 mm 以上悪化
罹患側	5) 罹患側は問わない		5) 以下のいずれかの基準を満たす患者 a) 非評価膝に観察期開始日 3 週間（21 日）前から休薬開始時まで NSAIDs*を使用していない *経口剤・坐剤を使用している場合は、非評価膝への治療ありとみなす b) 非評価膝の臨床症状（疼痛症状の合計点）が観察期開始時から治験薬貼付開始時まで 1 点以下である 6) 観察期間を通して評価膝の症状が非評価膝の症状より常に重い*患者 *観察期間中、臨床症状（疼痛症状の合計点）	5) 以下のいずれかの基準を満たす患者 a) 非評価膝に観察期開始日 3 週間（21 日）前から休薬開始時まで NSAIDs などの鎮痛剤*を使用していない *経口剤・坐剤を使用している場合は、非評価膝への「治療あり」とみなす b) 非評価膝の臨床症状（疼痛症状の合計点）が観察期開始時から治験薬貼付開始時まで 1 点以下である 6) 観察期間を通して評価膝の症状が非評価膝の症状より常に重い*患者 *観察期間中、臨床症状（疼痛症状の合計点）

表 2.7.3-付録-2　選択基準・除外基準（比較対照試験）　（続き）

	P2a 試験	P2b 試験①	P2b 試験②	P3 比較試験（OA）
選択基準（続き）				
罹患側			及び患者日誌にてどちらの膝の症状が重いかを調査し、確認する	及び患者日誌にてどちらの膝の症状が重いかを調査し、確認する
その他	6) 同意取得時の年齢が 20 歳以上である症例 7) 外来の症例 8) 歩行可能な症例（杖等による歩行も可） 9) 本人より治験参加の文書同意が得られた症例	4) 補助なしで歩行可能な外来患者 5) 同意取得時の年齢が 20 歳以上である患者 6) 本人より治験参加の文書同意が得られた患者	7) VAS を理解し、適切に実施できる患者 8) 歩行可能な外来患者 9) 同意取得時の年齢が 20 歳以上である患者 10) 本人より治験参加の文書同意が得られた患者	7) VAS を理解し、適切に実施できる患者 8) 歩行可能な外来患者 9) 同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者 10) 本人より治験参加の文書同意が得られた患者
除外基準				
可動域			1) 膝の伸展障害、又は著しい可動域制限のある患者（10° を超える伸展障害、又は 120° 以上の屈曲ができない患者）	1) 膝の伸展障害、又は著しい可動域制限のある患者（10° を超える伸展障害、又は 120° 以上の屈曲ができない患者）
手術		1) 評価膝に手術を施行した患者	2) いずれかの膝に手術（関節鏡検査を含む）を施行した患者	2) 評価膝、非評価膝のいずれかの膝に手術（有効性評価に影響を及ぼすと考えられる関節鏡手術を含む）を施行した患者
前治療	[選択基準 2)] 治験薬貼付開始前 4 週間（28 日間）以内に以下の療法を実施していない症例 a) 副腎皮質ホルモン剤（経口剤、注射剤、坐剤）の投与 b) 膝関節の関節鏡検査 c) 膝関節の穿刺・廃液 d) 膝関節の手術療法 e) 経皮的通電神経刺激法（低周波治療）の新規開始又は中止 f) 磁気療法の新規開始又は中止 g) 理学療法や杖以外の補助具の新規開始又は中止	2) 治験薬貼付開始日前 4 週間（27 日）以内に以下の治療のいずれかを実施している患者 a) 副腎皮質ホルモン剤（経口剤、注射剤、坐剤）の投与 b) 膝関節の関節鏡検査 c) 膝関節の穿刺・排液 d) 膝関節の手術療法 e) 下肢及び腰に対する理学療法（物理療法、運動療法、装具療法）の新規開始又は中止	3) 観察期開始日 2 週間（13 日）前から治験薬貼付開始時までに以下の治療のいずれかを実施している患者 a) 副腎皮質ホルモン薬（経口剤、注射剤、坐剤及びプレドニゾロンファルネシル酸エステル外用剤）の投与 b) 膝関節の穿刺・排液 c) 下肢及び腰に対する理学療法［物理療法、運動療法、装具療法（硬性装具療法を除く）］又はマッサージの新規開始又は中止	3) 観察期開始日 2 週間（13 日）前から治験薬貼付開始時までに以下の治療のいずれかを実施している患者 a) 副腎皮質ホルモン薬（経口剤、注射剤、坐剤及びプレドニゾロンファルネシル酸エステル外用剤） b) 膝関節の穿刺排液 c) 膝関節内注射薬（関節保護薬、局所麻酔薬など） d) 神経ブロック療法（トリガーポイントを含む） e) 下肢及び腰に対する理学療法［物理療法、運動療法、装具療法（硬性装具療法を除く）］又はマッサージの新規開始又は中止
	[選択基準 3)] 治験薬貼付開始前 2 週間（14 日間）以内に膝関節への関節保護剤を使用していない症例	3) 治験薬貼付開始日前 2 週間（13 日）以内に膝関節への関節保護剤を使用している患者	4) 観察期開始日 1 週間（6 日）前から治験薬貼付開始時までに膝関節内注射薬（関節保護薬、局所麻酔薬等）又は神経ブロック療法（トリガーポイント含む）の治療を受けている患者	
	10) 観察期間中の別途規定した外皮用消炎鎮痛配合剤の貼付剤の貼付日数が 75%未満の症例			

表 2.7.3-付録-2　選択基準・除外基準（比較対照試験）　（続き）

	P2a 試験	P2b 試験①	P2b 試験②	P3 比較試験（OA）
除外基準（続き）				
前治療			5) 硬性装具療法、アヘンアルカロイド系麻薬、合成麻薬の治療を受けている患者及び必要と考えられる患者	4) 硬性装具療法、オピオイド鎮痛薬の治療を受けている患者及びこれらの治療が必要と考えられる患者
鑑別疾患		4) 関節リウマチ、化膿性関節炎、外傷性関節炎などの膝痛を発現する疾患を合併している患者（これまでの診療録、患者からの聴取及びリウマトイド因子、CRP の検査結果を踏まえて判断する）	6) 関節リウマチ、化膿性関節炎、外傷性関節炎などの膝痛を発現する疾患を合併している患者（これまでの診療録、患者からの聴取及びリウマトイド因子、CRP の検査結果を踏まえて判断する）	5) 関節リウマチ、化膿性関節炎、外傷性関節炎、骨壊死などの膝痛を発現する疾患を合併している患者（これまでの診療録、X 線画像、患者からの聴取及びリウマトイド因子、CRP の検査結果を踏まえて判断する）
合併症	1) 消化性潰瘍を合併している症例 4) 重症高血圧症（降圧剤の投与の有無に関わらず拡張期血圧 110 mmHg 又は収縮期血圧 180 mmHg 以上）を合併している症例 5) 気管支喘息の合併又はアスピリン喘息（非ステロイド性消炎鎮痛剤等による喘息発作の誘発）の既往又は合併のある症例 7) 過去に貼付剤使用により治療を要する皮膚炎が認められた症例 8) 治験薬貼付部位に皮膚炎又は創傷が認められる症例	5) うつ病、認知症などの精神神経疾患を合併している患者 6) 消化性潰瘍を合併している患者 7) 重症高血圧症（降圧剤の投与の有無に関わらず拡張期血圧 110 mmHg 又は収縮期血圧 180 mmHg 以上）を合併している患者 8) 気管支喘息の合併又はアスピリン喘息（NSAIDs などによる喘息発作の誘発）の既往又は合併のある患者 11) 貼付剤使用により治療を要する皮膚炎の既往が認められた患者 12) 治験薬貼付部位に皮膚炎又は創傷が認められる患者	7) 変形性膝関節症以外で ADL（しゃがみこみ動作、立ち上がり動作、歩行動作）などの有効性評価に影響を及ぼす可能性のある患者 8) うつ病、認知症、統合失調症、不安神経症などの精神神経疾患を合併している患者 9) 消化性潰瘍を合併している患者 10) 重症高血圧症（降圧薬の投与の有無に関わらず拡張期血圧 110 mmHg 又は収縮期血圧 180 mmHg 以上）を合併している患者 11) 気管支喘息の合併又はアスピリン喘息（NSAIDs などによる喘息発作の誘発）の既往又は合併のある患者 14) 貼付剤使用により治療を要する皮膚炎の既往が認められた患者 15) 治験薬貼付部位に皮膚炎又は創傷が認められる患者	6) 変形性膝関節症以外で ADL（しゃがみこみ動作、立ち上がり動作、歩行動作）などの有効性評価に影響を及ぼす可能性のある患者 7) うつ病、認知症、統合失調症、不安神経症などの精神神経疾患を合併している患者 9) 消化性潰瘍を合併している患者 8) Ⅲ度高血圧症（降圧薬の投与の有無に関わらず拡張期血圧 110 mmHg 以上又は収縮期血圧 180 mmHg 以上）を合併、又は血圧のコントロールが不十分などの安全性評価に影響を及ぼす可能性のある患者 10) 気管支喘息の合併又はアスピリン喘息（NSAIDs などによる喘息発作の誘発）の既往・合併のある患者 14) 貼付剤使用により治療を要する皮膚炎の既往のある患者 15) 治験薬貼付部位に皮膚炎又は創傷が認められる患者
その他	6) 非ステロイド性消炎鎮痛剤に対する過敏症・アレルギーの既往のある症例 2) 治験責任医師又は治験分担医師が医学的に重篤な合併症を有すると判断した症例	9) NSAIDs に対する過敏症・アレルギーの既往のある患者 10) 重篤な肝疾患、腎疾患、心疾患、血液疾患及び悪性腫瘍を合併している患者	12) NSAIDs に対する過敏症・アレルギーの既往のある患者 13) 重篤な肝疾患、腎疾患、心疾患、血液疾患及び悪性腫瘍を合併している患者	11) NSAIDs に対する過敏症・アレルギーの既往のある患者 12) 治験期間中にエノキサシン水和物、ロメフロキサシン、ノルフロキサシン、プルリフロキサシンの投与が必要と考えられる患者（点眼剤及び点耳剤は除く） 13) 重篤な肝疾患、腎疾患、心疾患、血液疾患及び悪性腫瘍を合併している患者

表 2.7.3-付録-2　選択基準・除外基準（比較対照試験）　（続き）

	P2a 試験	P2b 試験①	P2b 試験②	P3 比較試験（OA）
除外基準（続き）				
その他	3) 同意取得後の臨床検査で以下に該当する症例 赤血球数　：250 万/mm^3 未満 ヘモグロビン量　：8 g/dL 未満 白血球数　：2000/mm^3 未満 血小板数　：50000/mm^3 未満 AST (GOT)　：100 U/L 以上 ALT (GPT)　：100 U/L 以上 ALP　：845 U/L 以上 総ビリルビン　：3.0 mg/dL 以上 BUN　：40 mg/dL 以上 クレアチニン　：4 mg/dL 以上 K　：5.5 mEq/L 以上 尿蛋白　：3+を超える 9) 妊婦又は妊娠している可能性のある症例、治験期間中に妊娠を希望する症例あるいは授乳中の症例 11) 3 ヵ月以内に他の治験薬投与を受けた症例 12) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適当と判断した症例	13) 妊娠中、妊娠している可能性のある患者（閉経前の女性については妊娠検査にて確認）、治験期間中に妊娠を希望する患者あるいは授乳中の患者 14) 同意取得前 3 カ月以内に他の治験薬投与を受けた患者 15) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適当と判断した患者	16) 妊娠中、妊娠している可能性のある患者（閉経前の女性については妊娠検査にて確認）、治験期間中に妊娠を希望する患者あるいは授乳中の患者 17) 同意取得 3 ヵ月前から治験薬貼付開始時までに他の治験薬投与を受けた患者 18) 過去に SFPP を使用したことがある患者 19) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適当と判断した患者	16) 妊娠中の患者、妊娠している可能性のある患者（閉経前の女性については妊娠検査にて確認）、治験期間中に妊娠を希望する患者あるいは授乳中の患者 17) 同意取得 3 ヵ月前から治験薬貼付開始時までに他の治験薬投与を受けた患者 18) 過去に SFPP 治験に参加したことがある患者 19) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適当と判断した患者

表 2.7.3-付録-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（40 mg 群、FAS、比較対照試験）

試験略名		P2b 試験①	P2b 試験①（片側及び片側優位かつ自動運動痛悪化集団）	P2b 試験②	P3 比較試験（OA）	合計
解析対象例数		102	19	134	316	552
性別	男	22 (21.6)	2 (10.5)	20 (14.9)	51 (16.1)	93 (16.8)
	女	80 (78.4)	17 (89.5)	114 (85.1)	265 (83.9)	459 (83.2)
年齢（歳）	＜65	36 (35.3)	5 (26.3)	58 (43.3)	115 (36.4)	209 (37.9)
	65≦ ＜70	19 (18.6)	4 (21.1)	29 (21.6)	61 (19.3)	109 (19.7)
	70≦ ＜75	16 (15.7)	4 (21.1)	20 (14.9)	77 (24.4)	113 (20.5)
	75≦	31 (30.4)	6 (31.6)	27 (20.1)	63 (19.9)	121 (21.9)
	平均値±標準偏差	68.0 ± 10.1	68.9 ± 9.9	66.2 ± 8.6	67.1 ± 8.9	67.0 ± 9.1
	中央値　最小値－最大値	69.0　36－87	71.0　41－83	66.0　46－85	68.0　42－89	68.0　36－89
体重（kg）	＜50.0	13 (12.7)	3 (15.8)	15 (11.2)	40 (12.7)	68 (12.3)
	50.0≦ ＜60.0	40 (39.2)	8 (42.1)	54 (40.3)	123 (38.9)	217 (39.3)
	60.0≦ ＜70.0	29 (28.4)	5 (26.3)	45 (33.6)	99 (31.3)	173 (31.3)
	70.0≦	20 (19.6)	3 (15.8)	20 (14.9)	54 (17.1)	94 (17.0)
	平均値±標準偏差	61.67 ± 12.77	60.48 ± 13.13	60.58 ± 9.50	60.59 ± 10.35	60.79 ± 10.64
	中央値　最小値－最大値	59.10　43.2－129.0	58.00　45.0－106.0	59.50　39.0－89.7	59.15　36.6－98.8	59.40　36.6－129.0
BMI	＜25.0	54 (52.9)	12 (63.2)	66 (49.3)	166 (52.5)	286 (51.8)
	25.0≦	48 (47.1)	7 (36.8)	68 (50.7)	150 (47.5)	266 (48.2)
	平均値±標準偏差	25.59 ± 3.75	25.45 ± 4.05	25.38 ± 3.52	25.15 ± 3.57	25.29 ± 3.59
	中央値　最小値－最大値	24.81　18.8－40.6	24.78　19.2－36.9	25.02　18.7－36.6	24.64　16.8－44.6	24.80　16.8－44.6
KL 分類	Ⅱ			99 (73.9)	204 (64.6)	
	Ⅲ			35 (26.1)	112 (35.4)	
罹病期間（年）	＜1.0			49 (36.6)	147 (46.5)	
	1.0≦ ＜3.0			39 (29.1)	67 (21.2)	
	3.0≦ ＜5.0			19 (14.2)	37 (11.7)	
	5.0≦			27 (20.1)	65 (20.6)	
	平均値±標準偏差			2.88 ± 3.31	2.97 ± 4.10	
	中央値　最小値－最大値			1.58　0.1－17.1	1.08　0.0－30.2	
合併症の有無	なし	18 (17.6)	3 (15.8)	26 (19.4)	71 (22.5)	115 (20.8)
	あり	84 (82.4)	16 (84.2)	108 (80.6)	245 (77.5)	437 (79.2)
合併症の分類［重複あり］	整形外科疾患	61 (59.8)	10 (52.6)	66 (49.3)	114 (36.1)	241 (43.7)
	内科疾患	62 (60.8)	13 (68.4)	82 (61.2)	178 (56.3)	322 (58.3)
	皮膚疾患	6 (5.9)	1 (5.3)	6 (4.5)	17 (5.4)	29 (5.3)
	その他	34 (33.3)	7 (36.8)	45 (33.6)	105 (33.2)	184 (33.3)

例数（%）

（引用元：5.3.5.3-01 表 3.1-2）

表 2.7.3-付録-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（40 mg 群、FAS、比較対照試験）（続き）

試験略名		P2b 試験①	P2b 試験①（片側及び片側優位かつ自動運動痛悪化集団）	P2b 試験②	P3 比較試験（OA）	合計
解析対象例数		102	19	134	316	552
VAS（椅子）[a)]（mm）	＜40	0	0	0	0	0
	40≦ ＜60	54 (52.9)	13 (68.4)	86 (64.2)	165 (52.2)	305 (55.3)
	60≦ ＜80	38 (37.3)	6 (31.6)	41 (30.6)	129 (40.8)	208 (37.7)
	80≦	10 (9.8)	0	7 (5.2)	22 (7.0)	39 (7.1)
	平均値±標準偏差	60.1 ± 13.7	54.6 ± 11.0	57.0 ± 12.4	59.4 ± 12.7	59.0 ± 12.8
	中央値　最小値－最大値	59.0　40－95	49.0　41－73	54.0　40－90	59.0　40－93	57.0　40－95
臨床症状[a)]	＜10	37 (36.3)	7 (36.8)	41 (30.6)	66 (20.9)	144 (26.1)
	10≦ ＜19	57 (55.9)	12 (63.2)	83 (61.9)	230 (72.8)	370 (67.0)
	19≦	8 (7.8)	0	10 (7.5)	20 (6.3)	38 (6.9)
	平均値±標準偏差	11.7 ± 4.3	11.2 ± 3.7	11.9 ± 4.2	12.5 ± 3.6	12.2 ± 3.9
	中央値　最小値－最大値	12.0　4－21	11.0　4－18	12.0　3－23	12.0　4－26	12.0　3－26

例数（%）、a) 貼付開始時

（引用元：5.3.5.3-01 表 3.1-2）

表 2.7.3-付録-4　選択基準・除外基準［P3 試験（長期）］

選択基準	1) 観察期開始日前 90 日以内の X 線で、評価部位に変形性変化の所見が認められる患者 2) 評価部位に明らかな疼痛症状*を有し、長期間の NSAIDs 治療を必要とする患者 *：治験薬貼付開始時に、運動痛、安静時痛、圧痛のうち少なくとも 1 つの項目に中等度以上の症状を認める患者 3) 外来患者 4) 同意取得時の年齢が 20 歳以上である患者 5) 本人より治験参加の文書同意が得られた患者
除外基準	1) 治験期間中に何らかの手術が予定されている患者（抜歯、白内障手術などの安全性評価に影響を及ぼさないと考えられる手術を除く） 2) オピオイド鎮痛薬の治療を受けている患者及びこれらの治療が必要と考えられる患者 3) 観察期開始日 2 週間（13 日）前から治験薬貼付開始時までに、整形外科疾患治療のために NSAIDs の継続治療が必要な疼痛部位（評価部位を含む）を 3 部位以上有する患者 4) 関節リウマチなどの全身性疼痛疾患を合併している患者 5) うつ病、認知症、統合失調症、不安神経症などの精神神経疾患を合併している患者 6) 観察期開始日 2 週間（13 日）前から治験薬貼付開始時までに、以下の治療のいずれかを実施している患者 1）消化性潰瘍治療薬及び制酸薬（一般用医薬品を含む） 2）副腎皮質ホルモン薬［経口剤、注射剤及び坐剤（非評価部位への局所注射を除く）］ 7) Ⅲ度高血圧症（降圧薬の投与の有無に関わらず拡張期血圧 110 mmHg 以上又は収縮期血圧 180 mmHg 以上）を合併、又は血圧のコントロールが不十分などの安全性評価に影響を及ぼす可能性のある患者 8) 消化性潰瘍を合併している患者 9) 気管支喘息の合併又はアスピリン喘息（NSAIDs などによる喘息発作の誘発）の既往・合併のある患者 10) NSAIDs に対する過敏症・アレルギーの既往のある患者 11) 治験期間中にエノキサシン水和物、ロメフロキサシン、ノルフロキサシン、プルリフロキサシンの投与が必要と考えられる患者（点眼剤及び点耳剤は除く） 12) 貼付剤使用により治療を要する皮膚炎の既往のある患者 13) 治験薬貼付部位に皮膚炎又は創傷が認められる患者 14) 妊娠中の患者、妊娠している可能性のある患者（閉経前の女性については妊娠検査にて確認）、治験期間中に妊娠を希望する患者あるいは授乳中の患者 15) 重篤な肝疾患、腎疾患、心疾患、血液疾患及び悪性腫瘍を合併している患者 16) 同意取得 3 ヵ月前から治験薬貼付開始時までに他の治験薬投与を受けた患者 17) その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験の対象として不適当と判断した患者

表 2.7.3-付録-5 VAS（椅子）変化量の部分集団の検討（FAS、比較対照試験）

			開始時				終了時				変化量			
			例数	平均値	標準偏差	標準誤差	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
性別														
P2a試験	男	基剤	9	29.8	19.1	6.4	9	14.3	17.0	5.7	9	15.4	24.9	8.3
		5mg	8	37.3	20.4	7.2	8	18.6	16.8	5.9	8	18.6	26.1	9.2
		10mg	16	44.2	15.2	3.8	16	32.1	22.6	5.7	16	12.1	17.1	4.3
		20mg	10	37.7	21.8	6.9	10	17.8	13.9	4.4	10	19.9	10.3	3.3
	女	基剤	54	48.4	17.6	2.4	54	30.7	21.1	2.9	54	17.6	18.0	2.4
		5mg	55	43.9	19.8	2.7	55	27.4	21.8	2.9	55	16.4	19.9	2.7
		10mg	46	48.8	19.3	2.8	46	22.8	17.2	2.5	46	26.1	17.3	2.5
		20mg	50	45.6	19.6	2.8	50	20.8	19.2	2.7	50	24.8	17.3	2.4
P2b試験①	男	基剤	18	58.1	13.7	3.2	18	24.9	23.5	5.5	18	33.2	23.3	5.5
		10mg	23	58.5	14.6	3.0	23	21.0	21.9	4.6	23	37.5	20.7	4.3
		20mg	22	63.2	17.8	3.8	22	33.8	26.6	5.7	22	29.5	24.0	5.1
		40mg	22	58.2	13.0	2.8	22	26.4	18.0	3.8	22	31.9	18.8	4.0
	女	基剤	84	60.6	14.1	1.5	84	24.6	21.4	2.3	84	36.0	20.4	2.2
		10mg	79	59.6	15.1	1.7	79	24.5	20.1	2.3	79	35.1	20.0	2.3
		20mg	81	59.3	14.9	1.7	81	26.0	19.7	2.2	81	33.3	19.0	2.1
		40mg	80	60.6	13.9	1.6	80	21.7	19.2	2.1	80	38.9	18.4	2.1
P2b試験②	男	基剤	20	57.8	14.3	3.2	20	31.2	22.1	4.9	20	26.6	16.1	3.6
		10mg	22	53.2	11.7	2.5	22	25.1	17.7	3.8	22	28.1	13.8	2.9
		20mg	17	49.4	6.8	1.7	17	27.7	17.2	4.2	17	21.6	15.4	3.7
		40mg	20	54.7	9.6	2.1	20	22.6	20.5	4.6	20	32.1	18.1	4.1
	女	基剤	106	58.5	13.5	1.3	106	27.8	18.4	1.8	106	30.7	19.3	1.9
		10mg	99	58.8	12.3	1.2	99	26.3	17.5	1.8	99	32.5	17.7	1.8
		20mg	110	57.0	12.9	1.2	110	24.1	17.7	1.7	110	33.0	15.7	1.5
		40mg	114	57.4	12.8	1.2	114	21.3	16.0	1.5	114	36.1	16.9	1.6
P3 比較試験 (OA)	男	40mg	51	56.9	12.4	1.7	51	15.7	14.2	2.0	51	41.2	16.1	2.3
		FP	51	58.7	12.2	1.7	51	25.5	16.7	2.3	51	33.2	13.9	1.9
	女	40mg	264	60.0	12.7	0.8	264	19.0	15.5	1.0	264	40.9	15.4	0.9
		FP	266	59.5	12.5	0.8	266	29.4	18.3	1.1	266	30.0	16.2	1.0
年齢（歳）														
P2a試験	＜65	基剤	14	38.7	21.1	5.6	14	25.4	23.7	6.3	14	13.3	13.0	3.5
		5mg	19	46.7	21.4	4.9	19	28.8	21.2	4.9	19	17.8	22.8	5.2
		10mg	19	45.8	18.9	4.3	19	26.6	21.0	4.8	19	19.2	20.7	4.7
		20mg	19	46.2	21.1	4.8	19	20.6	19.0	4.4	19	25.5	18.3	4.2

単位：mm

（引用元：5.3.5.3-01 表 3.3）

表 2.7.3-付録-5 VAS（椅子）変化量の部分集団の検討（FAS、比較対照試験）（続き）

			開始時				終了時				変化量			
			例数	平均値	標準偏差	標準誤差	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
年齢（歳）（続き）														
P2a 試験（続き）	65≦ ＜70	基剤	13	58.4	20.2	5.6	13	34.5	24.8	6.9	13	23.8	22.8	6.3
		5mg	16	40.8	21.1	5.3	16	24.1	19.4	4.9	16	16.7	20.2	5.0
		10mg	14	47.7	18.2	4.9	14	29.9	22.6	6.0	14	17.9	20.7	5.5
		20mg	12	45.3	20.0	5.8	12	22.5	21.0	6.1	12	22.8	16.3	4.7
	70≦ ＜75	基剤	20	43.0	17.9	4.0	20	30.5	18.3	4.1	20	12.6	20.5	4.6
		5mg	10	38.2	17.0	5.4	10	21.5	15.4	4.9	10	16.7	14.4	4.6
		10mg	15	51.1	20.2	5.2	15	24.7	19.7	5.1	15	26.4	13.6	3.5
		20mg	13	43.7	20.2	5.6	13	18.6	13.7	3.8	13	25.1	12.7	3.5
	75≦	基剤	16	44.9	12.4	3.1	16	23.4	19.8	5.0	16	21.5	16.8	4.2
		5mg	18	43.9	19.1	4.5	18	28.3	26.4	6.2	18	15.6	22.9	5.4
		10mg	14	46.3	16.9	4.5	14	19.0	9.4	2.5	14	27.3	15.7	4.2
		20mg	16	41.8	20.1	5.0	16	19.7	20.3	5.1	16	22.1	17.7	4.4
P2b 試験①	＜65	基剤	30	59.9	13.0	2.4	30	26.6	18.2	3.3	30	33.3	21.4	3.9
		10mg	27	58.6	14.1	2.7	27	21.5	14.0	2.7	27	37.1	18.4	3.5
		20mg	29	56.7	13.9	2.6	29	31.3	23.2	4.3	29	25.4	18.7	3.5
		40mg	36	61.2	14.0	2.3	36	23.9	17.5	2.9	36	37.3	19.8	3.3
	65≦ ＜70	基剤	17	56.2	10.9	2.6	17	16.4	14.7	3.6	17	39.8	10.2	2.5
		10mg	19	62.6	13.7	3.1	19	28.6	21.6	5.0	19	34.0	19.2	4.4
		20mg	19	60.9	18.1	4.1	19	25.0	22.1	5.1	19	35.9	21.0	4.8
		40mg	19	63.4	12.8	2.9	19	23.2	17.2	3.9	19	40.3	21.6	5.0
	70≦ ＜75	基剤	25	58.3	12.5	2.5	25	18.3	17.0	3.4	25	40.0	20.2	4.0
		10mg	32	57.9	14.2	2.5	32	23.3	22.1	3.9	32	34.6	21.2	3.7
		20mg	17	60.4	17.3	4.2	17	25.9	20.9	5.1	17	34.5	19.4	4.7
		40mg	16	57.0	14.8	3.7	16	21.9	20.9	5.2	16	35.1	17.4	4.4
	75≦	基剤	30	64.2	16.9	3.1	30	32.7	28.4	5.2	30	31.4	24.6	4.5
		10mg	24	59.5	17.9	3.7	24	23.0	23.7	4.8	24	36.5	22.2	4.5
		20mg	38	62.2	14.7	2.4	38	26.9	20.4	3.3	38	35.3	20.5	3.3
		40mg	31	58.3	13.2	2.4	31	21.3	21.2	3.8	31	37.0	16.4	2.9
P2b 試験②	＜65	基剤	46	56.6	14.1	2.1	46	27.9	20.0	3.0	46	28.7	19.6	2.9
		10mg	45	59.2	11.5	1.7	45	23.2	17.7	2.6	45	36.1	17.2	2.6
		20mg	49	55.9	12.4	1.8	49	23.4	17.4	2.5	49	32.5	16.4	2.3
		40mg	58	59.1	12.5	1.6	58	24.6	15.8	2.1	58	34.5	16.4	2.2
	65≦ ＜70	基剤	22	57.5	12.1	2.6	22	20.8	16.6	3.5	22	36.7	19.2	4.1
		10mg	20	57.7	13.5	3.0	20	35.2	21.4	4.8	20	22.5	17.6	3.9
		20mg	29	56.2	12.1	2.2	29	22.2	16.0	3.0	29	34.0	14.1	2.6
		40mg	29	57.8	13.8	2.6	29	20.7	18.5	3.4	29	37.1	19.3	3.6

単位：mm

（引用元：5.3.5.3-01 表 3.3）

表 2.7.3-付録-5 VAS（椅子）変化量の部分集団の検討（FAS、比較対照試験）（続き）

			開始時				終了時				変化量			
			例数	平均値	標準偏差	標準誤差	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
年齢（歳）（続き）														
P2b 試験②（続き）	70≦	基剤	33	62.0	13.6	2.4	33	33.0	18.3	3.2	33	28.9	18.3	3.2
	＜75	10mg	30	54.6	11.3	2.1	30	23.7	13.5	2.5	30	30.9	15.3	2.8
		20mg	23	54.3	12.6	2.6	23	25.1	20.8	4.3	23	29.2	17.3	3.6
		40mg	20	51.8	9.0	2.0	20	15.6	16.4	3.7	20	36.2	16.8	3.8
	75≦	基剤	25	58.0	13.4	2.7	25	29.7	18.5	3.7	25	28.2	17.5	3.5
		10mg	26	59.0	13.9	2.7	26	27.0	16.3	3.2	26	32.0	16.2	3.2
		20mg	26	57.4	13.5	2.6	26	28.7	16.9	3.3	26	28.7	16.7	3.3
		40mg	27	55.5	12.1	2.3	27	20.1	16.2	3.1	27	35.4	16.9	3.3
P3 比較試験 (OA)	＜65	40mg	115	60.2	12.4	1.2	115	19.6	14.8	1.4	115	40.7	13.9	1.3
		FP	105	61.0	12.8	1.2	105	30.6	18.8	1.8	105	30.4	16.6	1.6
	65≦	40mg	61	59.9	11.6	1.5	61	17.5	17.3	2.2	61	42.4	15.9	2.0
	＜70	FP	70	57.7	12.3	1.5	70	26.4	16.2	1.9	70	31.3	14.3	1.7
	70≦	40mg	76	59.3	14.2	1.6	76	19.0	15.3	1.8	76	40.3	16.5	1.9
	＜75	FP	77	57.9	12.6	1.4	77	27.2	17.8	2.0	77	30.8	16.8	1.9
	75≦	40mg	63	57.8	12.4	1.6	63	17.0	14.5	1.8	63	40.9	16.9	2.1
		FP	65	60.1	11.8	1.5	65	30.5	19.2	2.4	65	29.6	15.6	1.9
BMI														
P2a 試験	＜25.0	基剤	33	44.5	18.0	3.1	33	26.8	20.1	3.5	33	17.7	15.8	2.7
		5mg	36	43.3	19.4	3.2	36	26.2	20.0	3.3	36	17.1	18.1	3.0
		10mg	30	42.1	17.1	3.1	30	20.9	18.4	3.4	30	21.2	19.0	3.5
		20mg	33	41.8	18.9	3.3	33	18.5	16.6	2.9	33	23.3	15.6	2.7
	25.0≦	基剤	30	47.0	20.0	3.6	30	30.1	22.8	4.2	30	16.9	22.1	4.0
		5mg	27	42.7	20.7	4.0	27	26.5	23.4	4.5	27	16.2	23.9	4.6
		10mg	32	52.8	18.2	3.2	32	29.2	18.9	3.3	32	23.6	17.6	3.1
		20mg	27	47.3	21.2	4.1	27	22.5	20.5	3.9	27	24.8	17.5	3.4
P2b 試験①	＜25.0	基剤	62	59.4	13.7	1.7	62	24.1	22.2	2.8	62	35.2	21.9	2.8
		10mg	54	57.1	13.6	1.9	54	20.4	18.1	2.5	54	36.7	19.1	2.6
		20mg	45	56.3	13.4	2.0	45	26.8	19.3	2.9	45	29.5	17.3	2.6
		40mg	54	61.5	13.8	1.9	54	21.9	18.5	2.5	54	39.6	19.1	2.6
	25.0≦	基剤	40	61.4	14.5	2.3	40	25.5	21.1	3.3	40	35.9	19.3	3.0
		10mg	48	61.9	16.0	2.3	48	27.5	22.4	3.2	48	34.4	21.3	3.1
		20mg	58	63.1	16.5	2.2	58	28.3	23.1	3.0	58	34.8	21.9	2.9
		40mg	48	58.5	13.4	1.9	48	23.5	19.7	2.8	48	35.0	18.0	2.6

単位：mm

（引用元：5.3.5.3-01 表 3.3）

表 2.7.3-付録-5 VAS（椅子）変化量の部分集団の検討（FAS、比較対照試験）（続き）

			開始時				終了時				変化量			
			例数	平均値	標準偏差	標準誤差	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
BMI（続き）														
P2b 試験②	＜25.0	基剤	68	58.5	14.0	1.7	68	26.7	18.7	2.3	68	31.9	17.8	2.2
		10mg	65	58.4	12.1	1.5	65	28.1	15.8	2.0	65	30.3	17.7	2.2
		20mg	68	55.1	12.7	1.5	68	22.1	16.8	2.0	68	33.0	15.9	1.9
		40mg	66	56.7	12.7	1.6	66	23.0	17.8	2.2	66	33.7	17.7	2.2
	25.0≦	基剤	58	58.3	13.1	1.7	58	30.3	19.2	2.5	58	28.0	20.0	2.6
		10mg	56	57.1	12.6	1.7	56	23.8	19.2	2.6	56	33.3	16.3	2.2
		20mg	59	57.0	12.3	1.6	59	27.4	18.2	2.4	59	29.7	16.2	2.1
		40mg	68	57.3	12.1	1.5	68	20.0	15.5	1.9	68	37.3	16.4	2.0
P3 比較試験 (OA)	＜25.0	40mg	166	58.5	12.5	1.0	166	17.5	14.7	1.1	166	41.1	14.9	1.2
		FP	164	58.1	11.7	0.9	164	28.0	18.5	1.4	164	30.1	15.5	1.2
	25.0≦	40mg	149	60.5	12.8	1.0	149	19.7	16.0	1.3	149	40.8	16.1	1.3
		FP	153	60.7	13.1	1.1	153	29.7	17.7	1.4	153	31.0	16.4	1.3
KL 分類														
P2b 試験②	Ⅱ	基剤	80	57.5	12.6	1.4	80	26.3	18.7	2.1	80	31.2	19.7	2.2
		10mg	87	57.6	11.8	1.3	87	26.2	16.5	1.8	87	31.4	18.0	1.9
		20mg	83	55.3	11.8	1.3	83	21.6	16.7	1.8	83	33.7	16.7	1.8
		40mg	99	56.8	12.2	1.2	99	20.8	15.8	1.6	99	36.0	16.0	1.6
	Ⅲ	基剤	46	60.1	15.0	2.2	46	32.0	19.0	2.8	46	28.1	17.3	2.6
		10mg	34	58.3	13.7	2.4	34	25.8	20.1	3.5	34	32.5	14.5	2.5
		20mg	44	57.3	13.8	2.1	44	30.2	18.0	2.7	44	27.2	14.0	2.1
		40mg	35	57.6	13.0	2.2	35	23.5	19.0	3.2	35	34.1	20.1	3.4
P3 比較試験 (OA)	Ⅱ	40mg	204	59.3	12.4	0.9	204	17.4	13.9	1.0	204	41.9	14.4	1.0
		FP	204	58.5	12.4	0.9	204	27.6	18.8	1.3	204	30.9	16.0	1.1
	Ⅲ	40mg	111	59.8	13.2	1.3	111	20.5	17.6	1.7	111	39.3	17.4	1.6
		FP	113	60.9	12.5	1.2	113	31.0	16.7	1.6	113	29.9	15.7	1.5
貼付開始時の VAS（椅子、mm）														
P2a 試験	＜40	基剤	25	27.4	8.2	1.6	25	16.2	15.1	3.0	25	11.2	15.0	3.0
		5mg	32	26.6	8.1	1.4	32	17.6	15.4	2.7	32	8.9	14.6	2.6
		10mg	20	26.8	7.9	1.8	20	12.4	9.3	2.1	20	14.4	10.8	2.4
		20mg	22	23.5	10.0	2.1	22	12.4	14.0	3.0	22	11.1	12.4	2.6
	40≦ ＜60	基剤	24	48.8	5.8	1.2	24	28.6	15.6	3.2	24	20.1	18.2	3.7
		5mg	14	48.1	4.0	1.1	14	28.6	22.3	6.0	14	19.5	22.7	6.1
		10mg	22	47.2	5.2	1.1	22	27.1	18.1	3.9	22	20.1	17.1	3.7
		20mg	22	46.3	4.9	1.0	22	13.3	10.2	2.2	22	33.0	11.7	2.5

単位：mm

（引用元：5.3.5.3-01 表 3.3）

表 2.7.3-付録-5 VAS（椅子）変化量の部分集団の検討（FAS、比較対照試験）（続き）

			開始時				終了時				変化量			
			例数	平均値	標準偏差	標準誤差	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
貼付開始時の VAS（椅子、mm）（続き）														
P2a 試験（続き）	60≦	基剤	12	71.8	6.3	1.8	12	48.6	20.6	5.9	12	23.2	22.0	6.4
	＜80	5mg	16	69.2	6.6	1.7	16	43.0	21.7	5.4	16	26.2	20.1	5.0
		10mg	18	67.6	5.5	1.3	18	35.2	21.2	5.0	18	32.4	21.4	5.0
		20mg	14	68.2	6.0	1.6	14	39.6	17.9	4.8	14	28.6	16.9	4.5
	80≦	基剤	2	81.0	0.0	0.0	2	56.5	46.0	32.5	2	24.5	46.0	32.5
		5mg	1	81.0	N.C.	N.C.	1	6.0	N.C.	N.C.	1	75.0	N.C.	N.C.
		10mg	2	81.5	2.1	1.5	2	41.5	10.6	7.5	2	40.0	12.7	9.0
		20mg	2	82.5	3.5	2.5	2	49.5	7.8	5.5	2	33.0	4.2	3.0
P2b 試験①	40≦	基剤	51	48.2	4.9	0.7	51	20.5	18.3	2.6	51	27.6	17.3	2.4
	＜60	10mg	59	48.7	5.7	0.7	59	18.3	14.6	1.9	59	30.4	13.9	1.8
		20mg	57	48.1	5.3	0.7	57	21.6	17.0	2.3	57	26.5	16.0	2.1
		40mg	54	49.4	5.4	0.7	54	18.3	14.7	2.0	54	31.1	15.0	2.0
	60≦	基剤	42	69.1	5.7	0.9	42	24.2	18.7	2.9	42	45.0	18.2	2.8
	＜80	10mg	31	68.4	5.4	1.0	31	27.9	19.9	3.6	31	40.5	19.7	3.5
		20mg	29	68.2	5.2	1.0	29	28.8	19.4	3.6	29	39.4	18.7	3.5
		40mg	38	68.1	5.4	0.9	38	24.5	19.3	3.1	38	43.6	17.7	2.9
	80≦	基剤	9	86.1	7.5	2.5	9	50.2	34.9	11.6	9	35.9	31.9	10.6
		10mg	12	88.4	5.8	1.7	12	39.5	34.1	9.8	12	48.9	35.1	10.1
		20mg	17	86.5	4.7	1.1	17	45.9	27.8	6.7	17	40.6	28.1	6.8
		40mg	10	87.2	4.5	1.4	10	39.3	28.2	8.9	10	47.9	27.3	8.6
P2b 試験②	40≦	基剤	72	48.2	5.3	0.6	72	23.6	15.9	1.9	72	24.6	15.6	1.8
	＜60	10mg	69	48.6	5.8	0.7	69	20.7	14.5	1.7	69	27.9	15.4	1.9
		20mg	84	48.2	5.3	0.6	84	20.3	15.2	1.7	84	27.9	14.0	1.5
		40mg	86	49.0	5.2	0.6	86	17.3	13.9	1.5	86	31.8	14.2	1.5
	60≦	基剤	44	69.1	5.4	0.8	44	32.8	18.6	2.8	44	36.4	19.0	2.9
	＜80	10mg	46	68.2	5.4	0.8	46	32.0	17.5	2.6	46	36.2	17.5	2.6
		20mg	36	68.9	4.5	0.8	36	30.5	16.3	2.7	36	38.4	15.5	2.6
		40mg	41	68.8	5.4	0.8	41	29.5	19.1	3.0	41	39.3	18.9	3.0
	80≦	基剤	10	84.8	4.2	1.3	10	43.3	28.3	9.0	10	41.5	26.5	8.4
		10mg	6	82.7	3.1	1.3	6	43.0	25.6	10.4	6	39.7	23.5	9.6
		20mg	7	83.7	3.5	1.3	7	45.0	28.5	10.8	7	38.7	28.0	10.6
		40mg	7	85.4	3.2	1.2	7	26.7	16.9	6.4	7	58.7	17.4	6.6
P3 比較試験 (OA)	40≦	40mg	164	49.0	5.2	0.4	164	14.0	11.9	0.9	164	35.0	12.5	1.0
	＜60	FP	170	49.5	5.6	0.4	170	22.5	14.8	1.1	170	27.0	13.5	1.0
	60≦	40mg	129	68.4	5.2	0.5	129	20.3	14.7	1.3	129	48.1	15.3	1.3
	＜80	FP	124	68.3	5.7	0.5	124	33.2	18.0	1.6	124	35.2	17.9	1.6

単位：mm、N.C.：算出せず
（引用元：5.3.5.3-01 表 3.3）

表 2.7.3-付録-5 VAS（椅子）変化量の部分集団の検討（FAS、比較対照試験）（続き）

			開始時				終了時				変化量			
			例数	平均値	標準偏差	標準誤差	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	例数	平均値	標準偏差	標準誤差
貼付開始時の VAS（椅子、mm）（続き）														
P3 比較試験（OA）（続き）	80≦	40mg	22	84.6	4.0	0.9	22	41.1	19.7	4.2	22	43.5	19.1	4.1
		FP	23	83.3	3.0	0.6	23	51.6	15.8	3.3	23	31.7	15.2	3.2

単位：mm

（引用元：5.3.5.3-01 表 3.3）

表 2.7.3-付録-6 臨床症状変化量の部分集団の検討［FAS、P3 試験（長期）］

			値			変化量		
		部位数	平均値	標準偏差	標準誤差	平均値	標準偏差	標準誤差
性別								
男	開始時	71	5.6	1.8	0.2	－		
	12 週後	69	2.5	1.8	0.2	3.1	1.9	0.2
	24 週後	63	2.2	1.7	0.2	3.5	1.9	0.2
	36 週後	58	1.9	1.9	0.2	3.7	2.1	0.3
	52 週後	56	1.7	1.8	0.2	3.9	2.2	0.3
	終了時	71	1.6	1.8	0.2	4.1	2.0	0.2
女	開始時	230	6.4	2.1	0.1	－		
	12 週後	220	3.3	2.3	0.2	3.1	2.3	0.2
	24 週後	201	2.6	2.0	0.1	3.7	2.3	0.2
	36 週後	191	2.5	2.5	0.2	3.8	2.7	0.2
	52 週後	181	1.9	2.0	0.1	4.5	2.3	0.2
	終了時	230	2.4	2.6	0.2	4.0	2.6	0.2
年齢								
＜65 歳	開始時	112	6.4	2.0	0.2	－		
	12 週後	106	2.8	2.1	0.2	3.6	2.5	0.2
	24 週後	99	2.3	1.6	0.2	4.1	2.3	0.2
	36 週後	92	2.2	2.8	0.3	4.2	3.1	0.3
	52 週後	87	1.7	2.0	0.2	4.7	2.4	0.3
	終了時	112	2.2	2.9	0.3	4.2	3.0	0.3
65 歳～	開始時	36	6.7	2.5	0.4	－		
	12 週後	33	4.0	2.8	0.5	2.8	2.2	0.4
	24 週後	30	2.7	2.2	0.4	3.8	2.5	0.5
	36 週後	29	2.3	1.9	0.4	4.2	2.5	0.5
	52 週後	27	1.5	1.4	0.3	5.2	2.3	0.4
	終了時	36	2.1	2.0	0.3	4.6	2.3	0.4
70 歳～	開始時	65	5.9	2.0	0.3	－		
	12 週後	64	3.2	2.0	0.3	2.7	2.0	0.2
	24 週後	52	2.6	2.2	0.3	3.2	2.1	0.3
	36 週後	50	2.4	2.2	0.3	3.3	2.0	0.3
	52 週後	50	1.6	2.0	0.3	4.0	2.0	0.3
	終了時	65	2.0	2.4	0.3	3.8	2.0	0.2
75 歳～	開始時	88	6.0	1.9	0.2	－		
	12 週後	86	3.2	2.2	0.2	2.8	1.9	0.2
	24 週後	83	2.6	2.0	0.2	3.3	1.9	0.2
	36 週後	78	2.5	2.2	0.3	3.5	2.2	0.3
	52 週後	73	2.1	2.1	0.2	3.9	2.2	0.3
	終了時	88	2.3	2.0	0.2	3.7	2.1	0.2

－：該当なし

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.3-24 表 14.3-25 表 14.3-27）

表 2.7.3-付録-6 臨床症状変化量の部分集団の検討［FAS、P3 試験（長期）］（続き）

	評価時期	部位数	値			変化量		
			平均値	標準偏差	標準誤差	平均値	標準偏差	標準誤差
BMI								
＜25.0	開始時	173	5.8	1.9	0.1	－		
	12 週後	164	3.1	2.0	0.2	2.8	2.0	0.2
	24 週後	146	2.5	1.9	0.2	3.4	2.0	0.2
	36 週後	134	2.3	2.4	0.2	3.4	2.4	0.2
	52 週後	125	1.7	1.7	0.2	4.1	2.1	0.2
	終了時	173	2.3	2.5	0.2	3.6	2.4	0.2
25.0≦	開始時	128	6.7	2.2	0.2	－		
	12 週後	125	3.2	2.5	0.2	3.5	2.4	0.2
	24 週後	118	2.5	2.0	0.2	4.0	2.3	0.2
	36 週後	115	2.4	2.4	0.2	4.2	2.7	0.3
	52 週後	112	1.9	2.2	0.2	4.6	2.5	0.2
	終了時	128	2.0	2.3	0.2	4.6	2.4	0.2

－：該当なし
（引用元：5.3.5.2-01 表 14.3-24 表 14.3-25 表 14.3-27）

2.7.3.7 参考文献

[1] U.S. department of health and human services food and drug administration. Guidance for Industry Clinical development programs for drugs, devices, and biological products intended for the treatment of osteoarthritis, draft guidance, 1999.