ロコアテープ

CTD 第 2 部

2.7.4 臨床的安全性

大正製薬株式会社

目次

2.7.4 臨床的安全性 8
2.7.4.1 医薬品への曝露 8
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 8
2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた試験 8
2.7.4.1.1.2 安全性の評価 11
2.7.4.1.1.3 安全性の解析 13
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 15
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及び他の基準値の特性 16
2.7.4.1.3.1 治験対象集団の特徴 16
2.7.4.1.3.2 被験者の内訳 17
2.7.4.1.3.3 人口統計学的特性 18
2.7.4.2 有害事象 20
2.7.4.2.1 有害事象の解析 20
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 24
2.7.4.2.1.2 死亡 51
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 51
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 56
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 61
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 85
2.7.4.3 臨床検査値の評価 85
2.7.4.3.1 有害事象 85
2.7.4.3.2 シフトテーブル 87
2.7.4.3.3 臨床検査値の経時的推移 88
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 89
2.7.4.4.1 理学検査（血圧、脈拍数） 89
2.7.4.4.1.1 血圧 89
2.7.4.4.1.2 脈拍数 91
2.7.4.4.2 催不整脈作用に関する検討 93
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 96
2.7.4.5.1 内因性要因 96
2.7.4.5.2 外因性要因 105
2.7.4.5.3 薬物相互作用 106
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 110
2.7.4.5.5 過量投与 111
2.7.4.5.6 薬物乱用 113
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 113
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 114
2.7.4.6 市販後データ 114

2.7.4.7 ハッカ油の安全性について 115
2.7.4.8 参考文献 116

表

表 2.7.4-1 安全性評価に用いた臨床試験一覧 8
表 2.7.4-2 フルルビプロフェンの肝障害患者及び腎障害患者に関する公表論文一覧（参考資料） 10
表 2.7.4-3 重篤な有害事象の定義 11
表 2.7.4-4 程度の基準 12
表 2.7.4-5 転帰の基準 12
表 2.7.4-6 治験薬との因果関係判定基準 12
表 2.7.4-7 臨床検査項目 13
表 2.7.4-8 全般的な曝露状況［2 週間試験（OA）］ 15
表 2.7.4-9 全般的な曝露状況（長期投与試験） 16
表 2.7.4-10 被験者の内訳［2 週間試験（OA）］ 17
表 2.7.4-11 被験者の内訳（長期投与試験） 18
表 2.7.4-12 人口統計学的特性［用量別、2 週間試験（OA）］ 18
表 2.7.4-13 人口統計学的特性（用量別、長期投与試験） 19
表 2.7.4-14 有害事象発現状況［用量別、2 週間試験（OA）］ 20
表 2.7.4-15 有害事象の概要［統合解析、2 週間試験（OA）］ 21
表 2.7.4-16 有害事象の概要［貼付部位、貼付部位以外別、統合解析、2 週間試験（OA）］ 21
表 2.7.4-17 有害事象の概要（長期投与試験） 22
表 2.7.4-18 有害事象の概要（貼付部位、貼付部位以外別、長期投与試験） 22
表 2.7.4-19 単位時間当たりの有害事象発現件数 23
表 2.7.4-20 有害事象発現状況［貼付部位、2%以上、2 週間試験（OA）］ 24
表 2.7.4-21 有害事象発現状況（貼付部位、2%以上、長期投与試験） 24
表 2.7.4-22 有害事象発現状況［貼付部位以外、2%以上、2 週間試験（OA）］ 25
表 2.7.4-23 有害事象発現状況（貼付部位以外、2%以上、長期投与試験） 25
表 2.7.4-24 程度別有害事象発現状況［貼付部位、2%以上、2 週間試験（OA）］ 28
表 2.7.4-25 程度別有害事象発現状況（貼付部位、2%以上、長期投与試験） 29
表 2.7.4-26 程度別有害事象発現状況［貼付部位以外、2%以上、2 週間試験（OA）］ 29
表 2.7.4-27 程度別有害事象発現状況（貼付部位以外、2%以上、長期投与試験） 30
表 2.7.4-28 発現時期別有害事象発現状況［貼付部位、2%以上、2 週間試験（OA）］ 32
表 2.7.4-29 発現時期別有害事象発現状況（貼付部位、2%以上、長期投与試験） 33
表 2.7.4-30 発現時期別有害事象発現状況［貼付部位以外、2%以上、2 週間試験（OA）］ 34
表 2.7.4-31 発現時期別有害事象発現状況（貼付部位以外、2%以上、長期投与試験 40 mg 群） 35
表 2.7.4-32 発現時期別有害事象発現状況（貼付部位以外、2%以上、長期投与試験 80 mg 群） 39

表 2.7.4-33 持続期間別有害事象発現状況［貼付部位、2%以上、2 週間試験（OA）］ 44
表 2.7.4-34 持続期間別有害事象発現状況（貼付部位、2%以上、長期投与試験） 44
表 2.7.4-35 持続期間別有害事象発現状況［貼付部位以外、2%以上、2 週間試験（OA）］ 46
表 2.7.4-36 持続期間別有害事象発現状況（貼付部位以外、2%以上、長期投与試験） 46
表 2.7.4-37 副作用発現状況［貼付部位、2%以上、2 週間試験（OA）］ 50
表 2.7.4-38 副作用発現状況（貼付部位、2%以上、長期投与試験） 50
表 2.7.4-39 副作用発現状況（貼付部位以外、2%以上、長期投与試験） 51
表 2.7.4-40 その他の重篤な有害事象 52
表 2.7.4-41 その他の重要な有害事象 57
表 2.7.4-42 貼付中止に至った有害事象［貼付部位、2 週間試験（OA）］ 58
表 2.7.4-43 貼付中止に至った有害事象［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］ 59
表 2.7.4-44 貼付中止に至った有害事象（貼付部位、長期投与試験） 60
表 2.7.4-45 貼付中止に至った有害事象（貼付部位以外、長期投与試験） 60
表 2.7.4-46 器官別又は症候群別有害事象の定義 61
表 2.7.4-47 貼付部位における有害事象発現状況［2 週間試験（OA）］ 62
表 2.7.4-48 貼付部位における有害事象発現状況（長期投与試験） 63
表 2.7.4-49 貼付部位別有害事象発現状況（貼付部位、長期投与試験） 64
表 2.7.4-50 持続期間別貼付終了から回復までの期間［貼付部位、2 週間試験（OA）］ 66
表 2.7.4-51 持続期間別貼付終了から回復までの期間（貼付部位、長期投与試験） 67
表 2.7.4-52 初発時期別有害事象発現状況（貼付部位、SOC 別、長期投与試験） 68
表 2.7.4-53 胃腸障害発現状況［2 週間試験（OA）］ 70
表 2.7.4-54 胃腸障害発現状況（長期投与試験） 71
表 2.7.4-55 単位時間当たりの胃腸障害の有害事象発現件数 72
表 2.7.4-56 消化器の潰瘍等に関する有害事象発現状況［2 週間試験（OA）］ 73
表 2.7.4-57 消化器の潰瘍等に関する有害事象発現状況（長期投与試験） 73
表 2.7.4-58 単位時間当たりの消化器の潰瘍等に関する有害事象発現件数 74
表 2.7.4-59 腎機能に対する有害事象発現状況［2 週間試験（OA）］ 75
表 2.7.4-60 腎機能に対する有害事象発現状況（長期投与試験） 75
表 2.7.4-61 単位時間当たりの腎機能に対する有害事象発現件数 76
表 2.7.4-62 eGFR の推移（LT0421、LT0803） 77
表 2.7.4-63 心臓血管系に対する有害事象発現状況［2 週間試験（OA）］ 78
表 2.7.4-64 心臓血管系に対する有害事象発現状況（長期投与試験） 79
表 2.7.4-65 単位時間当たりの心臓血管系に対する有害事象発現件数 79
表 2.7.4-66 肝機能に対する有害事象発現状況［2 週間試験（OA）］ 80
表 2.7.4-67 肝機能に対する有害事象発現状況（長期投与試験） 81
表 2.7.4-68 単位時間当たりの肝機能に対する有害事象発現件数 81
表 2.7.4-69 めまいに関する有害事象発現状況［2 週間試験（OA)］ 82
表 2.7.4-70 めまいに関する有害事象状況（長期投与試験） 83
表 2.7.4-71 単位時間当たりのめまいに関する有害事象発現件数 83
表 2.7.4-72 貼付部位以外の皮膚障害の有害事象発現状況［2 週間試験（OA）］ 84

表 2.7.4-73 貼付部位以外の皮膚障害の有害事象発現状況（長期投与試験）....84
表 2.7.4-74 単位時間当たりの貼付部位以外の皮膚障害の有害事象発現件数....85
表 2.7.4-75 臨床検査の有害事象発現状況［2 週間試験（OA）］....86
表 2.7.4-76 臨床検査の有害事象発現状況（長期投与試験）....87
表 2.7.4-77 血圧異常変動［2 週間試験（OA）］....89
表 2.7.4-78 血圧異常変動（長期投与試験）....89
表 2.7.4-79 理学検査値の経時的推移（終了時、2 週間試験（OA））....90
表 2.7.4-80 脈拍数の経時的推移［2 週間試験（OA）］....92
表 2.7.4-81 臨床試験での心電図測定結果....93
表 2.7.4-82 QTc 間隔の変動が認められた被験者一覧....94
表 2.7.4-83 文献検索方法....95
表 2.7.4-84 性別の有害事象発現状況の概要［2 週間試験（OA）］....96
表 2.7.4-85 性別の有害事象発現状況の概要（長期投与試験）....97
表 2.7.4-86 年齢別の有害事象発現状況の概要［2 週間試験（OA）］....98
表 2.7.4-87 年齢別の有害事象発現状況の概要（長期投与試験）....99
表 2.7.4-88 体重別の有害事象発現状況の概要［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］....99
表 2.7.4-89 体重別の有害事象発現状況の概要（貼付部位以外、長期投与試験）....100
表 2.7.4-90 eGFR 別の有害事象発現状況の概要［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］....101
表 2.7.4-91 eGFR 別の有害事象発現状況の概要（貼付部位以外、長期投与試験）....101
表 2.7.4-92 肝機能異常の基準....102
表 2.7.4-93 肝機能異常有無別の有害事象発現状況の概要［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］....102
表 2.7.4-94 肝機能異常有無別の有害事象発現状況の概要（貼付部位以外、長期投与試験）....103
表 2.7.4-95 高血圧合併有無別の有害事象発現状況の概要［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］....104
表 2.7.4-96 高血圧合併有無別の有害事象発現状況の概要（貼付部位以外、長期投与試験）....104
表 2.7.4-97 NSAIDs（局所製剤を除く）使用有無別有害事象発現状況の概要....106
表 2.7.4-98 薬物相互作用に関する文献情報（ニューキノロン系抗菌薬）....107
表 2.7.4-99 薬物相互作用に関する文献情報（炭酸リチウム）....109
表 2.7.4-100 薬物相互作用に関する文献情報（メトトレキサート）....110
表 2.7.4-101 文献検索方法....111
表 2.7.4-102 フルルビプロフェン経口剤の過量投与時の副作用報告....112
表 2.7.4-103 ハッカ油の皮膚刺激性のまとめ....115

図

図 2.7.4-1 eGFR 変化量の経時的推移（長期投与試験）.....77
図 2.7.4-2 血圧変化量の経時的推移（長期投与試験）.....91
図 2.7.4-3 脈拍数変化量の経時的推移（長期投与試験）.....92

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）
ALP	alkaline phospatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMI	body mass index	体格指数〔体重（kg）／身長（m）^{2}〕
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
COX	cyclooxygenase	シクロオキシゲナーゼ
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DBP	diastolic blood pressure	拡張期血圧
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量（mL/min/1.73 m^2）
FP	flurbiprofen	フルルビプロフェン（ラセミ体）
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	MedDRA terminology bundled with Japanese translation	MedDRA 日本語版
MTX	methotrexate	メトトレキサート
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
OA	osteoarthritis	変形性関節症
PM	poor metabolizer	代謝活性の低い個体
PT	preferred term	MedDRA 基本語
QTc	corrected QT interval	補正した QT 間隔
SBP	systolic blood pressure	収縮期血圧
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
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	MedDRA 器官別大分類
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ

用語一覧

用語	定義
薬剤群	基剤、20 mg 以下、40 mg、FP なお、20 mg 以下は、5 mg、10 mg、20 mg を統合した群とする
用量群	基剤、2 mg、5 mg、10 mg、20 mg、40 mg、80 mg、FP なお、個々の試験ごとに集計・解析を行う場合、P[redacted] 試験（[redacted]）の 40 mg は SFPP と表示する
2 週間試験（OA）	変形性膝関節症を対象に 2 週間貼付した P2a 試験、P2b 試験①、P2b 試験②、P3 比較試験（OA）の 4 試験を統合したもの
OA 全試験	変形性関節症を対象とした P2a 試験、P2b 試験①、P2b 試験②、P3 比較試験（OA）、P3 試験（長期）の 5 試験を統合したもの

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた試験

健康成人を対象とした臨床薬理試験 6 試験、患者を対象とした臨床薬理試験 1 試験及び患者を対象とした臨床試験 6 試験の計 13 試験を安全性評価に用いた（表 2.7.4-1）。

膝 OA 患者を対象とした 2 週間貼付の P2a 試験、P2b 試験①、P2b 試験②及び P3 比較試験（OA）の 4 試験［2 週間試験（OA）］は統合解析を行った。なお、P[redacted] 試験（[redacted]）については試験デザイン及び被験者背景（性別、年齢）が他の試験と異なることから統合解析に含めなかった〔2.7.6.13.2(2)項〕。

2.7.4 項では主に 2 週間試験（OA）及び長期投与試験の成績を記述した。

なお、健康成人又は患者を対象とした臨床薬理試験で発現した有害事象を表 2.7.4-付録-1（貼付部位）及び表 2.7.4-付録-2（貼付部位以外）に示し、その詳細を 2.7.6 項に示した。また、P[redacted] 試験（[redacted]）における有害事象及び副作用発現状況を表 2.7.4-付録-3（貼付部位）及び表 2.7.4-付録-4（貼付部位以外）に示し、その詳細を 2.7.6 項に示した。

また、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]（表 2.7.4-2）。

表 2.7.4-1 安全性評価に用いた臨床試験一覧

試験の種類	試験略名 試験番号	健康被験者又は 患者の診断名	1 日用量	解析対象 例数	貼付期間	資料番号
臨床薬理試験	最終製剤 PK 試験 SFPP-03-CP01	健康成人男性	40 mg	7 例	24 時間	5.3.3.1-01
	皮膚安全性試験 2119-01-600	健康成人男性	基剤 1) 5 mg 1) 10 mg 1) 20 mg 1) ケトプロフェンテープ 20 mg 1) 日局絆創膏 1)	30 例	単純パッチ： 48 時間 光パッチ： 24 時間	5.3.3.1-02
	単回貼付試験 2119-02-601	健康成人男性	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

1) 0.28 cm^2 に裁断し貼付

表 2.7.4-1 安全性評価に用いた臨床試験一覧 （続き）

試験の種類	試験略名 試験番号	健康被験者又は 患者の診断名	1 日用量	解析対象 例数	貼付期間	資料番号
臨床薬理試験 （続き）	反復貼付試験① 2119-03-602	健康成人男性	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	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	基剤 80 mg	単回：7 例 反復：7 例 単回：7 例 反復：6 例	単回：24 時間 反復：7 日間	5.3.3.1-06
	組織移行性試験 SFPP-02-LPK01	膝 OA（人工膝関節置換術実施予定患者）	20 mg FP 水性貼付剤 40 mg	10 例 10 例	12 時間	5.3.3.2-01
2 週間試験（OA）	P2a 試験 2119-06-641	膝 OA	基剤 5 mg 10 mg 20 mg	63 例 63 例 62 例 60 例	2 週間	5.3.5.1-01
	P2b 試験① SFPP-02-OA02	膝 OA	基剤 10 mg 20 mg 40 mg	102 例 102 例 103 例 102 例	2 週間	5.3.5.1-02
	P2b 試験② SFPP-02-OA03	膝 OA	基剤 10 mg 20 mg 40 mg	127 例 121 例 127 例 134 例	2 週間	5.3.5.1-03
	P3 比較試験（OA） SFPP-03-OA01	膝 OA	40 mg FP 水性貼付剤 80 mg	316 例 317 例	2 週間	5.3.5.1-04
長期投与試験	P3 試験（長期） SFPP-03-OA02	OA	40mg 80 mg	101 例 100 例	52 週間	5.3.5.2-01
申請効能以外の有効性・安全性試験	P[redacted] 試験（[redacted]） SFPP-[redacted]01	[redacted]	40 mg FP 水性貼付剤 80 mg	41 例 41 例	2 週間	5.3.5.4-01

表 2.7.4-2　フルルビプロフェンの肝障害患者及び腎障害患者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
肝障害患者	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
腎障害患者	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
	Effects of flurbiprofen on renal function in patients with moderate renal insufficiency.	Murray MD. Greene PK.Brater DC. et al. Br J Clin Pharmacol. 1992;33:385-93.	5.3.3.3-07
	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

2.7.4.1.1.2 安全性の評価

各試験の治験実施計画書に従い、有害事象の観察、臨床検査及び理学検査を行った。

(1) 有害事象

有害事象とは、治験薬を貼付した被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上の意図しない徴候（臨床検査値などの異常変動を含む）、症状又は病気のことであり、治験薬との因果関係は問わないものと定義した。

P2a 試験、P2b 試験①では、治験薬貼付 1 週後、2 週後（又は中止時）の診察時に、治験薬剥離 5 分後の貼付部位の皮膚所見を観察した。また、長期投与試験では、消化器症状を統一して評価するため心窩部痛、心窩部不快感、嘔気等の消化器症状や消化管出血の兆候（便の色、吐血、貧血症状）について聴取した。

有害事象の評価方法及び基準を以下に示した。

1） 重篤性

有害事象の重篤性を表 2.7.4-3 に示した定義に従い評価した。

なお、P2a 試験の臨床検査値異常変動は、重篤性に関する情報がないため、集計に含めなかった。

表 2.7.4-3 重篤な有害事象の定義

P2a 試験	1) 死亡 2) 死亡につながる恐れのある症例 3) 治療のために病院又は診療所への入院又は入院期間の延長が必要とされる症例 4) 障害 5) 障害につながる恐れのある症例 6) 上記 1）～5）の症例に準じて重篤である症例 7) 後世代における先天性の疾病又は異常
P2b 試験① P2b 試験② P3 比較試験（OA） P3 試験（長期） P[redacted] 試験（[redacted]）	1) 死に至るもの（死亡） 2) 生命を脅かすもの（死亡につながるおそれのあるもの） 3) 治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの 4) 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの 5) 先天異常を来すもの 6) その他の重大な医学的事象。すなわち、即座に生命を脅かしたり死や入院には至らなくとも、患者を危機にさらしたり、上記 1)～5)のような結果に至らぬように処置を必要とするような重大な事象

2） 程度

有害事象の程度を表 2.7.4-4 に従って 3 分類で判定し、有害事象の程度が推移した場合は最も重症な程度で判定した。

なお、P2a 試験での臨床検査値異常変動について、程度に関する情報がないため、集計に含めなかった。

表 2.7.4-4　程度の基準

分類	基準
軽度	処置を必要としない程度
中等度	何らかの処置を必要とする程度
高度	特に緊急処置を必要とする程度

3）　転帰

有害事象の転帰を表 2.7.4-5 に従って 4 分類で判定した。

治験担当医師は、治験期間中に有害事象が発生した場合には、回復するまで追跡調査を行った。ただし、何らかの医学的に妥当な根拠に基づく場合はこの限りではないこととした。

なお、P2a 試験では、転帰の判断基準を規定せずに治験担当医師の判断で評価した。

表 2.7.4-5　転帰の基準

分類	基準
消失又は回復	症状・所見が消失あるいは回復したもの、臨床検査値などが基準範囲内あるいは貼付前値へ回復したもの
軽減	症状・所見がほぼ消失したもの、臨床検査値などが回復傾向を示したもの
不変	症状・所見又は臨床検査値などに改善が認められないもの
悪化	症状・所見又は臨床検査値などの一部あるいは全てが回復の見込めない症状・所見として認められるもの、さらに悪化したもの

4）　治験薬との因果関係

有害事象の治験薬との因果関係を表 2.7.4-6 に従って 4 分類で判定し、「関連なし」以外を副作用と定義した。

なお、P2a 試験では、治験薬との因果関係判定基準を規定せずに治験担当医師の判断で評価した。

表 2.7.4-6　治験薬との因果関係判定基準

分類	基準
関連あり	時間的な関連性（治験薬貼付中止後の経過も含む）があり、かつ次に示すような当該治験薬との関連性を強く示唆する事項に該当する場合 ・再貼付により同様の所見を認める ・薬剤感受性試験（リンパ球刺激試験、皮膚テスト他）陽性[*1] ・体液・血液内濃度測定により中毒量であることが認められる
おそらく関連あり	時間的な関連性（治験薬貼付中止後の経過も含む）があり、かつ原疾患、合併症、併用薬、併用処置など当該治験薬以外の要因がほぼ除外される場合
関連あるかもしれない	時間的な関連性（治験薬貼付中止後の経過も含む）があり、かつ原疾患、合併症、併用薬、併用処置など他の要因も推定されるが、当該治験薬による可能性も除外できない場合。例えば、類似化合物を含めて過去に同様の報告がある、あるいは薬理作用から推定される場合
関連なし	時間的な関連性がほとんどない場合。原疾患、合併症、併用薬、併用処置など他の要因の可能性が大きいと考えられる場合

*1：P3 試験（長期）では規定なし

(2) 臨床検査

2 週間試験（OA）、長期投与試験及び P[redacted] 試験（[redacted]）で実施した臨床検査項目を表 2.7.4-7 に示した。治験担当医師は、臨床検査値の変化が臨床的に意味のある推移か否かを考慮して異常変動の有無を判定し、異常変動ありと判定された場合は有害事象として扱った。

なお、P2a 試験では臨床検査値の異常変動と有害事象を分けて集計したが、本項では全て有害事象に含めて集計した。

表 2.7.4-7 臨床検査項目

一般血液検査	赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数、白血球分画（好中球[*1]、好酸球、好塩基球、リンパ球、単球）、血小板数
血液生化学検査	AST、ALT、γ-GTP、ALP、総ビリルビン、LDH、BUN、クレアチニン、総蛋白、電解質（Na、K、Cl、Ca[*2]）
尿検査（定性）	蛋白、糖、ウロビリノーゲン、潜血

*1：白血球分画の好中球が桿状核球（stab cell）及び分葉核球（segmented cell）で測定された場合、桿状核球と分葉核球を合算し、好中球として扱った。
*2：P2a 試験では実施せず。

(3) 理学検査

血圧（SBP/DBP）及び脈拍数を安静坐位で測定した。治験担当医師は、治験期間を通じて血圧及び脈拍数の変化が臨床的に意味のある推移か否かを考慮して異常変動の有無を判定し、異常変動ありと判定された場合は、有害事象として扱った。

なお、P2a 試験では血圧及び脈拍数の観察は実施しなかった。

2.7.4.1.1.3 安全性の解析

治験薬が 1 回でも貼付され、治験薬貼付後に安全性評価項目の検査・観察が 1 回でも行われた被験者の集団を安全性解析対象集団とした。

有害事象・副作用について、統合解析では各試験で治験担当医師によって症例報告書に記載された有害事象名を、MedDRA/J ver. 16.1（大分類 : SOC、小分類 : PT）に読み替えて、集計・解析を行った。

統合解析では、同一被験者に同一事象が同一カテゴリーで複数認められる場合は 1 例として集計した。また、同一被験者に同一事象が複数の異なるカテゴリーで認められる場合、程度別の集計では重い方を優先し、発現時期及び持続期間別の集計では各カテゴリーで 1 例として集計した。

有意水準は、特に定める場合を除いて 5%（両側）とした。

比較的よく見られる有害事象は、いずれかの群で 2%以上発現したものとした。

長期投与試験では 2 週間試験（OA）への参加歴のある被験者の組入れを可能とした。複数試験に組み入れられた被験者の一覧を表 2.7.4-付録-5 に示した。

(1) 2 週間試験（OA）

P2a 試験、P2b 試験①、P2b 試験②及び P3 比較試験（OA）は変形性膝関節症患者を対象とした試験であり、貼付期間はいずれも 2 週間で試験デザイン及び被験者背景が類似しているため（表 2.7.4-付録-6）、2 週間試験（OA）として各試験の安全性解析対象集団を統合して解析した。

1） 有害事象

2 週間試験（OA）では、主に以下の集計・解析を行った。

- 発症部位別（貼付部位、貼付部位以外）及び用量群別の頻度集計
- 発症部位別（貼付部位、貼付部位以外）及び薬剤群別の頻度集計
- 発症部位別（貼付部位、貼付部位以外）及び薬剤群別の項目別（程度、発現時期、持続期間）頻度集計
- 有害事象・副作用の発現例数及び発現率並びに死亡に至った有害事象、その他の重篤な有害事象、貼付中止に至った有害事象それぞれについて、薬剤群別の発現例数の集計

なお、P2a 試験は試験当時には臨床検査値異常変動を有害事象とは別に集計したが、本項では有害事象に含めて集計した。ただし、重篤性、程度及び転帰の情報を収集していないため、治験薬との因果関係以外の集計は行わなかった。また、P2a 試験では貼付中止に関する情報は中止理由から判断した。

2） 臨床検査・理学検査

計量値データは、開始時及び終了時の値並びに変化量について、薬剤群別に基本統計量を算出し、群内比較として 1 標本 t 検定、群間比較として 2 標本 t 検定を適用した。計数値データは、開始時及び終了時の値について、薬剤群別にクロス集計を行った。

個々の被験者の変化として、開始時と比較した終了時の値の正異判定について、薬剤群別に例数を集計した。

(2) 長期投与試験

1） 有害事象

長期投与試験では、主に以下の集計・解析を行った。

- 発症部位別（貼付部位、貼付部位以外）及び用量群別の頻度集計
- 発症部位別（貼付部位、貼付部位以外）及び用量群別（貼付部位以外）の項目別（程度、発現時期、持続期間）頻度集計
- 有害事象・副作用の発現例数及び発現率並びに死亡に至った有害事象、その他の重篤な有害事象、貼付中止に至った有害事象それぞれについて、用量群別の発現例数の集計

なお、長期投与試験の 40 mg 群では SFPP 40 mg を 1 部位に、80 mg 群では SFPP 40 mg を 2 部位（1 部位に 1 枚）に貼付した。貼付部位の有害事象は、局所への影響を検討するため評価部位数を分母とし、40 mg 群と 80 mg 群を合わせて 40 mg/部位群として主に集計した。貼付部位以外の有害事象は、解析対象例数を分母とし、40 mg 群及び 80 mg 群に分けて集計した。

2） 臨床検査・理学検査

計量値データの経時的推移では、開始時、各評価時期及び終了時の値並びに変化量について、用量群別に基本統計量を算出し、群内比較として 1 標本 t 検定を適用した。計数値データの経時的推移では、開始時、各評価時期及び終了時の値について、用量群別にクロス集計を行った。

個々の被験者の変化として、開始時と比較した各評価時期及び終了時の値の正異判定について、用量群別に例数を集計した。

(3) P[redacted] 試験（[redacted]）

1） 有害事象

P[redacted] 試験（[redacted]）では、主に以下の集計・解析を行った。

- 発症部位別（貼付部位、貼付部位以外）及び用量群別の頻度集計
- 発症部位別（貼付部位、貼付部位以外）及び用量群別の項目別（程度、発現時期、持続期間）頻度集計
- 有害事象・副作用の発現例数及び発現率並びに死亡に至った有害事象、その他の重篤な有害事象、貼付中止に至った有害事象それぞれについて、用量群別の発現例数の集計

2） 臨床検査・理学検査

計量値データは、開始時及び終了時の値並びに変化量について、用量群別に基本統計量を算出し、群内比較として 1 標本 t 検定を行った。また、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、BUN、クレアチニン及び総蛋白について、群間比較として 2 標本 t 検定を適用した。計数値データは、開始時及び終了時の値について、用量群別にクロス集計を行った。

個々の被験者の変化として、開始時と比較した終了時の値の正異判定について、用量群別に例数を集計した。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

(1) 2 週間試験（OA）

2 週間試験（OA）の被験者への曝露状況を表 2.7.4-8 に示した。

2 週間試験（OA）では 1190 例が SFPP を貼付し、そのうち申請用量である 40 mg を貼付した被験者は 552 例であった。いずれの用量群でも、95%以上の被験者で貼付期間が 12 日以上であった。

表 2.7.4-8 全般的な曝露状況［2 週間試験（OA）］

群		基剤	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	FP
治験薬割付例数		292	63	285	290	552	317
貼付期間（日）	＜3	1 (0.3)	1 (1.6)	3 (1.1)	1 (0.3)	3 (0.5)	0
	3≦ ＜7	6 (2.1)	0	2 (0.7)	3 (1.0)	4 (0.7)	1 (0.3)
	7≦ ＜12	6 (2.1)	2 (3.2)	2 (0.7)	4 (1.4)	9 (1.6)	4 (1.3)
	12≦	279 (95.5)	60 (95.2)	278 (97.5)	282 (97.2)	536 (97.1)	312 (98.4)
	中央値	14.0	14.0	14.0	14.0	14.0	14.0
	最小値	2	1	1	1	0	4
	最大値	15	14	15	14	15	15

例数（%）、貼付開始日を 0 日とした
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.2）

(2) 長期投与試験

長期投与試験の被験者への曝露状況を表 2.7.4-9 に示した。

201 例が SFPP を貼付し、そのうち 52 週以上貼付した被験者は 40 mg 群 81.2%（82/101 例）、80 mg 群 79.0%（79/100 例）であった。

表 2.7.4-9 全般的な曝露状況（長期投与試験）

群	40 mg		80 mg	
治験薬割付例数	101		100	
＜ 2 週 (0 – 12 日)	0		1	(1.0)
2 週～ (13 – 20 日)	0		0	
4 週～ (21 – 41 日)	1	(1.0)	0	
8 週～ (42 – 70 日)	3	(3.0)	2	(2.0)
12 週～ (71 – 98 日)	2	(2.0)	3	(3.0)
16 週～ (99 – 126 日)	3	(3.0)	4	(4.0)
20 週～ (127 – 154 日)	2	(2.0)	1	(1.0)
24 週～ (155 – 182 日)	0		5	(5.0)
28 週～ (183 – 210 日)	5	(5.0)	1	(1.0)
32 週～ (211 – 238 日)	0		0	
36 週～ (239 – 266 日)	1	(1.0)	0	
40 週～ (267 – 294 日)	0		2	(2.0)
44 週～ (295 – 322 日)	0		0	
48 週～ (323 – 350 日)	2	(2.0)	2	(2.0)
52 週～ (351 日以上)	82	(81.2)	79	(79.0)
中央値（週）	51.86		51.86	
最小値（週）	4.9		1.6	
最大値（週）	54.0		54.0	

例数（%）、貼付開始日を 0 日とした
（引用元：5.3.5.2-01 表 11-3 改変）

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及び他の基準値の特性

2.7.4.1.3.1 治験対象集団の特徴

2 週間試験（OA）及び長期投与試験のいずれも、同意取得時の年齢が 20 歳以上の OA 患者を対象とし、年齢の上限は設けず、性別は不問とした。また、安全性確保の点から以下の患者を試験の対象から除外した。

- 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）を合併している患者
- 消化性潰瘍を合併している患者
- 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
- NSAIDs に対する過敏症・アレルギーの既往のある患者
- 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
- 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

P3 比較試験（OA）及び P3 試験（長期）では、上記の患者に加え、以下の患者を試験の対象から除外した。

- 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
- 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）

2.7.4.1.3.2 被験者の内訳

(1) 2 週間試験（OA）

2 週間試験（OA）の被験者の内訳を表 2.7.4-10 に示した。

SFPP を貼付した被験者の中止率は 0.8～4.9%であった。最も多い中止理由は有害事象発現であった。

表 2.7.4-10 被験者の内訳［2 週間試験（OA）］

試験		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）

(2) 長期投与試験

長期投与試験の被験者の内訳を表 2.7.4-11 に示した。

完了例は 40 mg 群 82.2%（83/101 例）、80 mg 群 80.0%（80/100 例）であった。中止例は 40 mg 群 18 例、80 mg 群 20 例であり、主な中止理由は有害事象発現及び中止の申し出であった。

表 2.7.4-11 被験者の内訳（長期投与試験）

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）

2.7.4.1.3.3 人口統計学的特性

(1) 2 週間試験（OA）

2 週間試験（OA）の用量群別の人口統計学的特性を表 2.7.4-12 に示した。また、試験別の人口統計学的特性を表 2.7.4-付録-6 に示した。

65 歳以上の被験者が 62.1～69.8%であり、高齢者の割合が高かった。また、女性が 78.6～87.3%であり、女性の割合が高かった。群間で被験者背景に大きな違いは認められなかった。

表 2.7.4-12 人口統計学的特性［用量別、2 週間試験（OA）］

群		基剤	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	FP
解析対象例数		292	63	285	290	552	317
性別	男	47 (16.1)	8 (12.7)	61 (21.4)	49 (16.9)	93 (16.8)	51 (16.1)
	女	245 (83.9)	55 (87.3)	224 (78.6)	241 (83.1)	459 (83.2)	266 (83.9)
年齢（歳）	＜65	90 (30.8)	19 (30.2)	91 (31.9)	97 (33.4)	209 (37.9)	105 (33.1)
	65≦	202 (69.2)	44 (69.8)	194 (68.1)	193 (66.6)	343 (62.1)	212 (66.9)
	平均値±標準偏差	68.0 ± 9.3	67.6 ± 9.6	67.2 ± 10.1	67.8 ± 10.2	67.0 ± 9.1	67.6 ± 8.2
体重（kg）	＜50.0	46 (15.8)	12 (19.0)	35 (12.3)	46 (15.9)	68 (12.3)	41 (12.9)
	50.0≦ ＜60.0	126 (43.2)	19 (30.2)	120 (42.1)	96 (33.1)	217 (39.3)	131 (41.3)
	60.0≦ ＜70.0	88 (30.1)	23 (36.5)	83 (29.1)	104 (35.9)	173 (31.3)	91 (28.7)
	70.0≦	32 (11.0)	9 (14.3)	47 (16.5)	44 (15.2)	94 (17.0)	54 (17.0)
	平均値±標準偏差	58.86 ± 9.92	59.52 ± 10.90	60.15 ± 10.56	60.04 ± 10.93	60.79 ± 10.64	60.07 ± 10.50
BMI	＜25.0	163 (55.8)	36 (57.1)	149 (52.3)	146 (50.3)	286 (51.8)	164 (51.7)
	25.0≦	129 (44.2)	27 (42.9)	136 (47.7)	144 (49.7)	266 (48.2)	153 (48.3)
	平均値±標準偏差	24.83 ± 3.23	25.20 ± 3.63	25.09 ± 3.57	25.23 ± 3.82	25.29 ± 3.59	24.97 ± 3.56
合併症の有無	なし	56 (19.2)	9 (14.3)	54 (18.9)	71 (24.5)	115 (20.8)	74 (23.3)
	あり	236 (80.8)	54 (85.7)	231 (81.1)	219 (75.5)	437 (79.2)	243 (76.7)

例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.1-2）

(2) 長期投与試験

長期投与試験の人口統計学的特性を表 2.7.4-13 に示した。

長期投与試験では、65 歳以上の被験者が 62.0～64.4%であり、2 週間試験（OA）と同様に高齢者の割合が高かった。また、71.3～79.0%が女性であり、女性の割合が高かった。評価部位は膝が最も多かった。40 mg 群で 80 mg 群より評価部位が腰の被験者が多く、80 mg 群で 40 mg 群より評価部位が膝の被験者が多かったが、その他に 40 mg 群と 80 mg 群で被験者背景に大きな違いは認められなかった。

表 2.7.4-13 人口統計学的特性（用量別、長期投与試験）

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（歳）	＜ 65	36	(35.6)	38	(38.0)	74	(36.8)
	65 ～	65	(64.4)	62	(62.0)	127	(63.2)
	平均値±標準偏差	66.2 ± 12.1		66.4 ± 11.5		66.3 ± 11.8	
体重（kg）	＜ 50.0	17	(16.8)	16	(16.0)	33	(16.4)
	50.0 ～	44	(43.6)	36	(36.0)	80	(39.8)
	60.0 ～	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	59.11 ± 10.54		61.82 ± 12.38		60.46 ± 11.55	
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	24.21 ± 3.06		25.32 ± 4.48		24.76 ± 3.86	
合併症の有無	なし	15	(14.9)	11	(11.0)	26	(12.9)
	あり	86	(85.1)	89	(89.0)	175	(87.1)
SFPP 使用経験の有無	なし	93	(92.1)	92	(92.0)	185	(92.0)
	あり	8	(7.9)	8	(8.0)	16	(8.0)
評価部位数		101		200		301	
評価部位*	膝	46	(45.5)	146	(73.0)	192	(63.8)
	腰	39	(38.6)	27	(13.5)	66	(21.9)
	頚	11	(10.9)	15	(7.5)	26	(8.6)
	肩	3	(3.0)	6	(3.0)	9	(3.0)
	肘	1	(1.0)	2	(1.0)	3	(1.0)
	股	0		2	(1.0)	2	(0.7)
	足	0		1	(0.5)	1	(0.3)
	その他	1	(1.0)	1	(0.5)	2	(0.7)

例数（%）

*：評価部位は部位数（%）

（引用元：5.3.5.2-01 表 11-2 改変）

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

(1) 2 週間試験（OA）

1） 有害事象発現状況（用量別）

2 週間試験（OA）の貼付部位及び貼付部位以外の用量別有害事象発現状況の概要を表 2.7.4-14 に示した。また、貼付部位及び貼付部位以外の用量別有害事象及び副作用発現状況を表 2.7.4-付録-7、表 2.7.4-付録-8、表 2.7.4-付録-9 及び表 2.7.4-付録-10 に示した。

貼付部位の有害事象発現率は、基剤群 9.9%（29/292 例）、5 mg 群 6.3%（4/63 例）、10 mg 群 11.6%（33/285 例）、20 mg 群 7.9%（23/290 例）、40 mg 群 11.1%（61/552 例）であった。貼付部位以外の有害事象発現率は、基剤群 13.4%（39/292 例）、5 mg 群 14.3%（9/63 例）、10 mg 群 13.3%（38/285 例）、20 mg 群 10.7%（31/290 例）、40 mg 群 8.7%（48/552 例）であった。

貼付部位、貼付部位以外のいずれも用量依存的な有害事象発現率の増加は認められなかった。そのため、以降の有害事象発現状況の検討では、申請用量である 40 mg 群は単独で、5 mg 群、10 mg 群、20 mg 群を統合し、20 mg 以下群として解析した。

表 2.7.4-14 有害事象発現状況［用量別、2 週間試験（OA）］

群		基剤	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg
解析対象例数		292	63	285	290	552
貼付部位	発現例数	29 (9.9)	4 (6.3)	33 (11.6)	23 (7.9)	61 (11.1)
	発現件数	31	4	33	25	67
貼付部位以外	発現例数	39 (13.4)	9 (14.3)	38 (13.3)	31 (10.7)	48 (8.7)
	発現件数	48	12	50	38	64

例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-13-1-1 表 4.3.1-13-1-2）

2） 有害事象発現状況（統合解析）

2 週間試験（OA）の有害事象の概要を表 2.7.4-15 及び表 2.7.4-16 に示した。

2 週間試験（OA）の有害事象発現率は基剤群 22.6%（66/292 例）、20 mg 以下群 19.9%（127/638 例）、40 mg 群 18.5%（102/552 例）、FP 群 12.0%（38/317 例）であった。副作用発現率は基剤群 13.0%（38/292 例）、20 mg 以下群 12.5%（80/638 例）、40 mg 群 14.9%（82/552 例）、FP 群 3.8%（12/317 例）であった。有害事象、副作用ともに基剤群、20 mg 以下群、40 mg 群の発現率は同程度であったが、いずれの群も FP 群より高かった。死亡に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.4-15 有害事象の概要［統合解析、2 週間試験（OA）］

群		基剤	20 mg 以下	40 mg	FP	検定
解析対象例数		292	638	552	317	
合計	有害事象	66 (22.6)	127 (19.9)	102 (18.5)	38 (12.0)	X2 = 13.008 p = 0.005
	副作用	38 (13.0)	80 (12.5)	82 (14.9)	12 (3.8)	X2 = 25.291 p < 0.001
死亡に至った有害事象		0	0	0	0	―
死亡以外の重篤な有害事象		0	1	3	1	
貼付中止に至った有害事象		12	13	13	2	

例数（%）、－：該当なし
［検定］X2：χ^2検定（修正なし）、有意水準 =0.05
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.2-10）

表 2.7.4-16 有害事象の概要［貼付部位、貼付部位以外別、統合解析、2 週間試験（OA）］

群		基剤	20 mg 以下	40 mg	FP
解析対象例数		292	638	552	317
貼付部位	有害事象	29 (9.9)	60 (9.4)	61 (11.1)	5 (1.6)
	副作用	27 (9.2)	59 (9.2)	61 (11.1)	5 (1.6)
貼付部位以外	有害事象	39 (13.4)	78 (12.2)	48 (8.7)	33 (10.4)
	副作用	11 (3.8)	26 (4.1)	26 (4.7)	7 (2.2)

例数（%）、－：該当なし
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-13-2-1 表 4.3.1-13-2-2 表 4.3.1-13-2-3 表 4.3.1-13-2-4）

(2) 長期投与試験

長期投与試験の有害事象の概要を表 2.7.4-17 及び表 2.7.4-18 に示した。

長期投与試験の有害事象発現率は 40 mg 群 92.1%（93/101 例）、80 mg 群 95.0%（95/100 例）であった。副作用発現率は 40 mg 群 54.5%（55/101 例）、80 mg 群 52.0%（52/100 例）であり、いずれの群も同程度であった。死亡に至った有害事象は認められなかった。

貼付部位の有害事象発現率は 40 mg 群 54.5%（55/101 部位）、80 mg 群 44.0%（88/200 部位）、貼付部位以外の有害事象発現率は 40 mg 群 81.2%（82/101 例）、80 mg 群 86.0%（86/100 例）であり、用量依存的な有害事象発現率の増加は認められなかった。

表 2.7.4-17 有害事象の概要（長期投与試験）

群		40 mg	80 mg
解析対象例数		101	100
合計	有害事象	93 (92.1)	95 (95.0)
	副作用	55 (54.5)	52 (52.0)
死亡に至った有害事象		0	0
死亡以外の重篤な有害事象		3	5
貼付中止に至った有害事象		8	7

例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-32）

表 2.7.4-18 有害事象の概要（貼付部位、貼付部位以外別、長期投与試験）

群		40 mg/部位	40 mg	80 mg
解析対象例数		—	101	100
評価部位数		301	101	200
貼付部位	有害事象	143 (47.5)	55 (54.5)	88 (44.0)
	副作用	141 (46.8)	54 (53.5)	87 (43.5)
貼付部位以外	有害事象	— —	82 (81.2)	86 (86.0)
	副作用	— —	6 (5.9)	12 (12.0)

貼付部位：部位数（%）、貼付部位以外：例数（%）、—：該当なし
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-1-1 表 4.6-1-2 表 4.6-1-3 表 4.6-1-4）

(3) 単位時間当たりの有害事象発現状況

2 週間試験（OA）及び長期投与試験の単位時間当たりの有害事象発現件数を表 2.7.4-19 に示した。また、単位時間当たりの副作用発現件数を表 2.7.4-付録-11 に示した。

貼付部位の 40 mg 群での単位時間当たりの有害事象発現件数は 2 週間試験（OA）で 3.02 件/人年、長期投与試験で 0.74 件/評価部位年であった。貼付部位以外の 40 mg 群での単位時間当たりの有害事象発現件数は、2 週間試験（OA）で 2.88 件/人年、長期投与試験で 2.97 件/人年であった。

単位時間当たりの有害事象発現件数は、貼付部位は 2 週間試験（OA）と比較して長期投与試験で少なく、貼付部位以外は 2 週間試験（OA）と長期投与試験で同程度であった。

表 2.7.4-19 単位時間当たりの有害事象発現件数

試験		2 週間試験（OA）				長期投与試験		
群		基剤	20 mg 以下	40 mg	FP	40 mg/部位	40 mg	80 mg
解析対象例数		292	638	552	317	301	101	100
総曝露（人年）		11.68	25.68	22.21	12.89	264.94	89.93	87.90
貼付部位	有害事象発現件数（件）	31	62	67	5	196	－	－
	単位時間当たりの発現件数（件/人年）	2.65	2.41	3.02	0.39	0.74	－	－
貼付部位以外	有害事象発現件数（件）	48	100	64	44	－	267	245
	単位時間当たりの発現件数（件/人年）	4.11	3.89	2.88	3.41	－	2.97	2.79

P3 試験（長期）の貼付部位の有害事象では、「評価部位数」を分母とし、「件/評価部位年」を単位として算出した
－：該当なし
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-34-1 表 4.6-34-2）

(4) 統合解析に含めなかった臨床試験

1） 臨床薬理試験

臨床薬理試験で認められた有害事象を表 2.7.4-付録-1（貼付部位）及び表 2.7.4-付録-2（貼付部位以外）に示した。

主な有害事象は貼付部位の皮膚症状であった。また、SFPP を貼付した被験者で、グアヤック法での便潜血陽性反応が 6 例に認められたが、ラテックス法では全ての被験者で便潜血陽性反応は認められなかった。基剤群でも便潜血陽性反応が認められており、食事の影響などにより偽陽性が発現した可能性も考えられた。

2） P[redacted]試験（[redacted]）

P[redacted] 試験（[redacted]）で認められた有害事象及び副作用を表 2.7.4-付録-3（貼付部位）及び表 2.7.4-付録-4（貼付部位以外）に示した。

貼付部位の有害事象発現率は SFPP 群 14.6%（6/41 例）、FP 群 2.4%（1/41 例）であり、貼付部位以外の有害事象発現率は SFPP 群 7.3%（3/41 例）、FP 群 7.3%（3/41 例）であった。

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

(1) 有害事象

1) 有害事象発現状況

a) 貼付部位

2 週間試験（OA）のいずれかの群で 2%以上発現した貼付部位の有害事象の発現状況を表 2.7.4-20 に、長期投与試験で 2%以上発現した貼付部位の有害事象の発現状況を表 2.7.4-21 に示した。また、貼付部位の全有害事象の発現状況を表 2.7.4-47（2 週間）及び表 2.7.4-48（長期）に示した。

2 週間試験（OA）のいずれかの群で 2%以上発現した有害事象は適用部位皮膚炎及び適用部位紅斑であり、基剤群、20 mg 以下群、40 mg 群の発現率は同程度であったが、いずれも FP 群より高かった。

長期投与試験で 2%以上発現した有害事象は、適用部位皮膚炎、適用部位湿疹、適用部位紅斑及び適用部位そう痒感であった。

表 2.7.4-20 有害事象発現状況［貼付部位、2%以上、2 週間試験（OA）］

群	基剤		20 mg 以下		40 mg		FP	
解析対象例数	292		638		552		317	
一般・全身障害および投与部位の状態								
適用部位皮膚炎	11	(3.8)	25	(3.9)	25	(4.5)	2	(0.6)
適用部位紅斑	12	(4.1)	17	(2.7)	15	(2.7)		

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-35-2-1）

表 2.7.4-21 有害事象発現状況（貼付部位、2%以上、長期投与試験）

群	40 mg/部位	
評価部位数	301	
一般・全身障害および投与部位の状態		
適用部位皮膚炎	88	(29.2)
適用部位紅斑	17	(5.6)
適用部位そう痒感	10	(3.3)
適用部位湿疹	32	(10.6)

MedDRA/J ver. 16.1、部位数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-28-1）

b) 貼付部位以外

いずれかの群で 2%以上発現した貼付部位以外の有害事象の発現状況を表 2.7.4-22（2 週間）及び表 2.7.4-23（長期）に示した。また、貼付部位以外の全有害事象の発現状況を表 2.7.4-付録-12（2 週間）及び表 2.7.4-付録-13（長期）に示した。

2 週間試験（OA）のいずれかの群で 2%以上発現した有害事象は血中尿素増加のみであった。

長期投与試験のいずれかの群で 5%以上発現した有害事象は、鼻咽頭炎、挫傷、胃腸炎、腹部不快感、背部痛、変形性関節症、胃炎、筋肉痛及び変形性脊椎症であった。

表 2.7.4-22 有害事象発現状況［貼付部位以外、2%以上、2 週間試験（OA）］

群	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP
解析対象例数	292	638	552	317
臨床検査				
血中尿素増加	4 (1.4)	8 (1.3)	11 (2.0)	3 (0.9)

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-35-2-2）

表 2.7.4-23 有害事象発現状況（貼付部位以外、2%以上、長期投与試験）

群	40 mg	80 mg
解析対象例数	101	100
心臓障害		
動悸		2 (2.0)
耳および迷路障害		
回転性めまい	2 (2.0)	1 (1.0)
眼障害		
結膜炎	2 (2.0)	1 (1.0)
アレルギー性結膜炎	2 (2.0)	1 (1.0)
胃腸障害		
腹部不快感	6 (5.9)	6 (6.0)
上腹部痛	2 (2.0)	2 (2.0)
便秘	3 (3.0)	2 (2.0)
下痢	4 (4.0)	2 (2.0)
消化不良		2 (2.0)
胃炎	2 (2.0)	5 (5.0)
胃食道逆流性疾患		2 (2.0)
口内炎	3 (3.0)	2 (2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		
末梢性浮腫	2 (2.0)	
ポリープ		2 (2.0)
免疫系障害		
季節性アレルギー	2 (2.0)	1 (1.0)
感染症および寄生虫症		
気管支炎		2 (2.0)
膀胱炎	2 (2.0)	3 (3.0)
胃腸炎	8 (7.9)	3 (3.0)

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-28-2）

表 2.7.4-23　有害事象発現状況（貼付部位以外、2%以上、長期投与試験）（続き）

群	40 mg		80 mg	
解析対象例数	101		100	
感染症および寄生虫症（続き）				
インフルエンザ	3	(3.0)	1	(1.0)
鼻咽頭炎	42	(41.6)	35	(35.0)
歯周炎			3	(3.0)
腎盂腎炎			2	(2.0)
ノロウイルス性胃腸炎	2	(2.0)		
傷害、中毒および処置合併症				
節足動物刺傷	3	(3.0)		
靭帯捻挫	3	(3.0)	4	(4.0)
肋骨骨折	1	(1.0)	2	(2.0)
挫傷	13	(12.9)	8	(8.0)
創傷	1	(1.0)	4	(4.0)
靭帯損傷	2	(2.0)		
臨床検査				
血中クレアチニン増加	1	(1.0)	2	(2.0)
血中カリウム増加			2	(2.0)
血中尿素増加	1	(1.0)	3	(3.0)
尿中血陽性	3	(3.0)	2	(2.0)
尿中蛋白陽性			2	(2.0)
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	2	(2.0)	2	(2.0)
背部痛	6	(5.9)	6	(6.0)
滑液包炎	2	(2.0)		
筋骨格痛	2	(2.0)	2	(2.0)
筋肉痛	5	(5.0)		
変形性関節症	6	(5.9)	3	(3.0)
関節周囲炎	4	(4.0)	3	(3.0)
変形性脊椎症	5	(5.0)	3	(3.0)
滑液嚢腫	2	(2.0)	1	(1.0)
腱鞘炎	4	(4.0)		
弾発指	2	(2.0)		
筋骨格硬直	3	(3.0)	3	(3.0)
椎間板障害			2	(2.0)

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-28-2）

表 2.7.4-23 有害事象発現状況（貼付部位以外、2%以上、長期投与試験）（続き）

群	40 mg		80 mg	
解析対象例数	101		100	
神経系障害				
頚腕症候群			2	(2.0)
感覚鈍麻			2	(2.0)
坐骨神経痛	2	(2.0)	2	(2.0)
腎および尿路障害				
頻尿	2	(2.0)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
アレルギー性鼻炎	2	(2.0)	3	(3.0)
皮膚および皮下組織障害				
湿疹	3	(3.0)	4	(4.0)
皮下出血	1	(1.0)	2	(2.0)
嵌入爪			2	(2.0)

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-28-2）

2） 程度別有害事象発現状況

a) 貼付部位

2 週間試験（OA）のいずれかの群で 2%以上発現した貼付部位の有害事象の程度別発現状況を表 2.7.4-24 に、長期投与試験で 2%以上発現した貼付部位の有害事象の程度別発現状況を表 2.7.4-25 に示した。また、貼付部位の全有害事象の程度別発現状況を表 2.7.4-付録-14（2 週間）及び表 2.7.4-付録-15（長期）に示した。

2 週間試験（OA）で 2%以上発現した有害事象のほとんどが軽度であった。40 mg 群で中等度と判定された有害事象は適用部位皮膚炎 0.7%（4/552 例）のみであった。

長期投与試験で 2%以上発現した有害事象のほとんどが軽度であった。中等度と判定された有害事象は適用部位皮膚炎 4.3%（13/301 例）及び適用部位紅斑 0.7%（2/301 例）であった。

2 週間試験（OA）及び長期投与試験のいずれにおいても高度と判定されたものはなかった。

表 2.7.4-24　程度別有害事象発現状況［貼付部位、2%以上、2 週間試験（OA）］

群	基剤			20 mg 以下			40 mg			FP		
程度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
解析対象例数	292			638			552			317		
一般・全身障害および投与部位の状態												
適用部位皮膚炎	8 (2.7)	3 (1.0)		17 (2.7)	8 (1.3)		21 (3.8)	4 (0.7)		2 (0.6)		
適用部位紅斑	11 (3.8)	1 (0.3)		16 (2.5)	1 (0.2)		15 (2.7)					

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-36-1）

表 2.7.4-25 程度別有害事象発現状況（貼付部位、2%以上、長期投与試験）

群	40 mg/部位		
程度	軽度	中等度	高度
評価部位数	301		
一般・全身障害および投与部位の状態			
適用部位皮膚炎	75 (24.9)	13 (4.3)	
適用部位紅斑	15 (5.0)	2 (0.7)	
適用部位そう痒感	10 (3.3)		
適用部位湿疹	32 (10.6)		

MedDRA/J ver. 16.1、部位数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-29-1）

b) 貼付部位以外

いずれかの群で 2%以上発現した貼付部位以外の有害事象の程度別発現状況を表 2.7.4-26（2 週間）及び表 2.7.4-27（長期）に示した。また、貼付部位以外の全有害事象の程度別発現状況を表 2.7.4-付録-16（2 週間）及び表 2.7.4-付録-17（長期）に示した。

2 週間試験（OA）で 2%以上発現した有害事象は血中尿素増加のみであり、全て軽度であった。なお、P2a 試験の臨床検査値異常変動は程度に関する情報がないため、集計に含めなかった。

長期投与試験で 2%以上発現した有害事象のほとんどが軽度であり、中等度と判定された有害事象は、40 mg 群で回転性めまい、インフルエンザ、靭帯損傷及び変形性関節症がそれぞれ 1 例、80 mg 群で気管支炎、腎盂腎炎、靭帯捻挫、肋骨骨折、創傷及び背部痛がそれぞれ 1 例であった。高度と判定されたものはなかった。

表 2.7.4-26 程度別有害事象発現状況［貼付部位以外、2%以上、2 週間試験（OA）］

群	基剤			20 mg 以下			40 mg			FP		
程度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
解析対象例数	292			638			552			317		
臨床検査												
血中尿素増加	4 (1.4)			5 (0.8)			11 (2.0)			3 (0.9)		

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-36-2）

表 2.7.4-27 程度別有害事象発現状況（貼付部位以外、2%以上、長期投与試験）

群	40 mg			80 mg		
程度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
解析対象例数	101			100		
心臓障害						
動悸				2 (2.0)		
耳および迷路障害						
回転性めまい	1 (1.0)	1 (1.0)		1 (1.0)		
眼障害						
結膜炎	2 (2.0)			1 (1.0)		
アレルギー性結膜炎	2 (2.0)			1 (1.0)		
胃腸障害						
腹部不快感	6 (5.9)			6 (6.0)		
上腹部痛	2 (2.0)			2 (2.0)		
便秘	3 (3.0)			2 (2.0)		
下痢	4 (4.0)			2 (2.0)		
消化不良				2 (2.0)		
胃炎	2 (2.0)			5 (5.0)		
胃食道逆流性疾患				2 (2.0)		
口内炎	3 (3.0)			2 (2.0)		
一般・全身障害および投与部位の状態						
末梢性浮腫	2 (2.0)					
ポリープ				2 (2.0)		
免疫系障害						
季節性アレルギー	2 (2.0)			1 (1.0)		
感染症および寄生虫症						
気管支炎				1 (1.0)	1 (1.0)	
膀胱炎	2 (2.0)			3 (3.0)		
胃腸炎	8 (7.9)			3 (3.0)		
インフルエンザ	2 (2.0)	1 (1.0)		1 (1.0)		
鼻咽頭炎	42 (41.6)			35 (35.0)		
歯周炎				3 (3.0)		
腎盂腎炎				1 (1.0)	1 (1.0)	
ノロウイルス性胃腸炎	2 (2.0)					
傷害、中毒および処置合併症						
節足動物刺傷	3 (3.0)					
靭帯捻挫	3 (3.0)			3 (3.0)	1 (1.0)	
肋骨骨折	1 (1.0)			1 (1.0)	1 (1.0)	
挫傷	13 (12.9)			8 (8.0)		

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-29-2）

表 2.7.4-27 程度別有害事象発現状況（貼付部位以外、2%以上、長期投与試験）（続き）

群	40 mg			80 mg		
程度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
解析対象例数	101			100		
傷害、中毒および処置合併症（続き）						
創傷	1 (1.0)			3 (3.0)	1 (1.0)	
靭帯損傷	1 (1.0)	1 (1.0)				
臨床検査						
血中クレアチニン増加	1 (1.0)			2 (2.0)		
血中カリウム増加				2 (2.0)		
血中尿素増加	1 (1.0)			3 (3.0)		
尿中血陽性	3 (3.0)			2 (2.0)		
尿中蛋白陽性				2 (2.0)		
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	2 (2.0)			2 (2.0)		
背部痛	6 (5.9)			5 (5.0)	1 (1.0)	
滑液包炎	2 (2.0)					
筋骨格痛	2 (2.0)			2 (2.0)		
筋肉痛	5 (5.0)					
変形性関節症	5 (5.0)	1 (1.0)		3 (3.0)		
関節周囲炎	4 (4.0)			3 (3.0)		
変形性脊椎症	5 (5.0)			3 (3.0)		
滑液嚢腫	2 (2.0)			1 (1.0)		
腱鞘炎	4 (4.0)					
弾発指	2 (2.0)					
筋骨格硬直	3 (3.0)			3 (3.0)		
椎間板障害				2 (2.0)		
神経系障害						
頚腕症候群				2 (2.0)		
感覚鈍麻				2 (2.0)		
坐骨神経痛	2 (2.0)			2 (2.0)		
腎および尿路障害						
頻尿	2 (2.0)					
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
アレルギー性鼻炎	2 (2.0)			3 (3.0)		
皮膚および皮下組織障害						
湿疹	3 (3.0)			4 (4.0)		
皮下出血	1 (1.0)			2 (2.0)		
嵌入爪				2 (2.0)		

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-29-2）

3） 発現時期別有害事象発現状況

a) 貼付部位

2 週間試験（OA）のいずれかの群で 2%以上発現した貼付部位の有害事象の発現時期別発現状況を表 2.7.4-28 に、長期投与試験で 2%以上発現した貼付部位の有害事象の発現時期別発現状況を表 2.7.4-29 に示した。また、貼付部位の全有害事象の発現時期別発現状況を表 2.7.4-付録-18（2 週間）及び表 2.7.4-付録-19（長期）に示した。

2 週間試験（OA）では、全ての群で有害事象発現時期に一定の傾向は認められなかった。

長期投与試験では貼付 4～8 週後の発現率が他の時期より高かった。

また、貼付部位の有害事象を各 SOC の初発時期別に検討し、2.7.4.2.1.5(1)6）項に示した。貼付 12 週後までに約半数が発現し、特に貼付 4～8 週後で発現件数が多かった。貼付 36 週後以降は発現件数が減少した。

表 2.7.4-28 発現時期別有害事象発現状況［貼付部位、2%以上、2 週間試験（OA）］

群	基剤			20 mg 以下			40 mg			FP		
発現時期（日後）	＜3	3≦ ＜7	7≦	＜3	3≦ ＜7	7≦	＜3	3≦ ＜7	7≦	＜3	3≦ ＜7	7≦
解析対象例数	292	291	285	638	633	628	552	549	545	317	317	316
一般・全身障害および投与部位の状態												
適用部位皮膚炎	4 (1.4)	4 (1.4)	3 (1.1)	8 (1.3)	5 (0.8)	12 (1.9)	9 (1.6)	11 (2.0)	5 (0.9)		2 (0.6)	
適用部位紅斑	1 (0.3)	3 (1.0)	8 (2.8)	2 (0.3)	5 (0.8)	10 (1.6)		7 (1.3)	8 (1.5)			

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-37-1）

表 2.7.4-29　発現時期別有害事象発現状況（貼付部位、2%以上、長期投与試験）

群	40 mg/部位																					
発現時期（週後）	≦2		2< ≦4		4< ≦8		8< ≦12		12< ≦16		16< ≦20		20< ≦24		24< ≦28		28< ≦32		32< ≦36		36< ≦40		40< ≦44		44< ≦48		48< ≦52		52<
評価部位数	301		299		298		291		282		271		267		258		250		250		249		245		245		238		0
一般・全身障害および投与部位の状態																													
適用部位皮膚炎	3	(1.0)	9	(3.0)	17	(5.7)	17	(5.8)	10	(3.5)	9	(3.3)	6	(2.2)	11	(4.3)	9	(3.6)	8	(3.2)	1	(0.4)	3	(1.2)	3	(1.2)			
適用部位紅斑	4	(1.3)			7	(2.3)			1	(0.4)	2	(0.7)			2	(0.8)			2	(0.8)	3	(1.2)	2	(0.8)			1	(0.4)	
適用部位そう痒感	1	(0.3)			5	(1.7)	1	(0.3)			1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.8)													
適用部位湿疹	3	(1.0)	9	(3.0)	9	(3.0)	3	(1.0)	3	(1.1)	2	(0.7)	1	(0.4)	3	(1.2)					1	(0.4)	1	(0.4)					

MedDRA/J ver. 16.1、部位数（%）

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-30-1）

b) 貼付部位以外

いずれかの群で 2%以上発現した貼付部位以外の有害事象の発現時期別発現状況を表 2.7.4-30（2 週間）、表 2.7.4-31（長期 40 mg 群）及び表 2.7.4-32（長期 80 mg 群）に示した。また、貼付部位以外の全有害事象の発現時期別発現状況を表 2.7.4-付録-20（2 週間）、表 2.7.4-付録-21（長期 40 mg 群）及び表 2.7.4-付録-22（長期 80 mg 群）に示した。

2 週間試験（OA）で 2%以上認められた有害事象は血中尿素増加のみであった。臨床検査の実施が貼付 2 週後であったため、全て発現日が貼付開始から 7 日後以降となった。

長期投与試験では、特定の有害事象が特定の時期に発現する傾向は認められなかった。

表 2.7.4-30 発現時期別有害事象発現状況［貼付部位以外、2%以上、2 週間試験（OA）］

群	基剤			20 mg 以下			40 mg			FP		
発現時期（日後）	＜3	3≦ ＜7	7≦	＜3	3≦ ＜7	7≦	＜3	3≦ ＜7	7≦	＜3	3≦ ＜7	7≦
解析対象例数	292	291	285	638	633	628	552	549	545	317	317	316
臨床検査												
血中尿素増加			4 (1.4)			5 (0.8)			11 (2.0)			3 (0.9)

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-37-2）

表 2.7.4-31　発現時期別有害事象発現状況（貼付部位以外、2%以上、長期投与試験 40 mg 群）

群	40 mg														
発現時期（週後）	≦2	2< ≦4	4< ≦8	8< ≦12	12< ≦16	16< ≦20	20< ≦24	24< ≦28	28< ≦32	32< ≦36	36< ≦40	40< ≦44	44< ≦48	48< ≦52	52<
解析対象例数	101	101	100	97	95	92	90	90	85	85	84	84	84	82	0
心臓障害															
動悸															
耳および迷路障害															
回転性めまい			1 (1.0)				1 (1.1)								
眼障害															
結膜炎	1 (1.0)			1 (1.0)											
アレルギー性結膜炎			1 (1.0)			1 (1.1)									
胃腸障害															
腹部不快感	1 (1.0)		3 (3.0)			1 (1.1)							1 (1.2)		
上腹部痛		1 (1.0)			1 (1.1)										
便秘		3 (3.0)		1 (1.0)											
下痢		1 (1.0)	1 (1.0)				1 (1.1)				1 (1.2)		1 (1.2)		
消化不良															
胃炎										2 (2.4)					
胃食道逆流性疾患															
口内炎					1 (1.1)			1 (1.1)	2 (2.4)						
一般・全身障害および投与部位の状態															
末梢性浮腫			1 (1.0)									1 (1.2)			
ポリープ															
免疫系障害															
季節性アレルギー								1 (1.1)	1 (1.2)						

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-30-2）

表 2.7.4-31　発現時期別有害事象発現状況（貼付部位以外、2%以上、長期投与試験 40 mg 群）（続き）

群	40 mg														
発現時期（週後）	≦2	2< ≦4	4< ≦8	8< ≦12	12< ≦16	16< ≦20	20< ≦24	24< ≦28	28< ≦32	32< ≦36	36< ≦40	40< ≦44	44< ≦48	48< ≦52	52<
解析対象例数	101	101	100	97	95	92	90	90	85	85	84	84	84	82	0
感染症および寄生虫症															
気管支炎															
膀胱炎								1 (1.1)						1 (1.2)	
胃腸炎		1 (1.0)	1 (1.0)		1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)		2 (2.4)	1 (1.2)	1 (1.2)				
インフルエンザ					1 (1.1)					1 (1.2)	1 (1.2)				
鼻咽頭炎	4 (4.0)	6 (5.9)	6 (6.0)	8 (8.2)	5 (5.3)	7 (7.6)	4 (4.4)	8 (8.9)	7 (8.2)	1 (1.2)	2 (2.4)	2 (2.4)	2 (2.4)	1 (1.2)	
歯周炎															
腎盂腎炎															
ノロウイルス性胃腸炎			1 (1.0)				1 (1.1)								
傷害、中毒および処置合併症															
節足動物刺傷	1 (1.0)		1 (1.0)										1 (1.2)		
靭帯捻挫			1 (1.0)	2 (2.1)			1 (1.1)								
肋骨骨折							1 (1.1)								
挫傷		1 (1.0)	2 (2.0)	3 (3.1)		1 (1.1)	2 (2.2)		1 (1.2)			1 (1.2)	2 (2.4)	1 (1.2)	
創傷					1 (1.1)										
靭帯損傷	1 (1.0)									1 (1.2)					

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-30-2）

表 2.7.4-31　発現時期別有害事象発現状況（貼付部位以外、2%以上、長期投与試験 40 mg 群）（続き）

群	40 mg														
発現時期（週後）	≦2	2< ≦4	4< ≦8	8< ≦12	12< ≦16	16< ≦20	20< ≦24	24< ≦28	28< ≦32	32< ≦36	36< ≦40	40< ≦44	44< ≦48	48< ≦52	52<
解析対象例数	101	101	100	97	95	92	90	90	85	85	84	84	84	82	0
臨床検査															
血中クレアチニン増加					1 (1.1)										
血中カリウム増加															
血中尿素増加						1 (1.1)									
尿中血陽性				1 (1.0)						1 (1.2)			1 (1.2)		
尿中蛋白陽性															
筋骨格系および結合組織障害															
関節痛						1 (1.1)		1 (1.1)							
背部痛		3 (3.0)	1 (1.0)		1 (1.1)		1 (1.1)								
滑液包炎			1 (1.0)										1 (1.2)		
筋骨格痛					1 (1.1)		1 (1.1)								
筋肉痛			3 (3.0)	2 (2.1)											
変形性関節症			2 (2.0)		1 (1.1)					1 (1.2)		2 (2.4)			
関節周囲炎		1 (1.0)		1 (1.0)						1 (1.2)	1 (1.2)		1 (1.2)		
変形性脊椎症			1 (1.0)				1 (1.1)			2 (2.4)		1 (1.2)			
滑液嚢腫			1 (1.0)							1 (1.2)					
腱鞘炎	1 (1.0)				2 (2.1)	1 (1.1)									
弾発指			1 (1.0)		1 (1.1)										
筋骨格硬直					1 (1.1)			1 (1.1)	2 (2.4)						
椎間板障害															

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-30-2）

表 2.7.4-31　発現時期別有害事象発現状況（貼付部位以外、2%以上、長期投与試験 40 mg 群）（続き）

群	40 mg														
発現時期（週後）	≦2	2< ≦4	4< ≦8	8< ≦12	12< ≦16	16< ≦20	20< ≦24	24< ≦28	28< ≦32	32< ≦36	36< ≦40	40< ≦44	44< ≦48	48< ≦52	52<
解析対象例数	101	101	100	97	95	92	90	90	85	85	84	84	84	82	0
神経系障害															
頚腕症候群															
感覚鈍麻															
坐骨神経痛					1 (1.1)									1 (1.2)	
腎および尿路障害															
頻尿					2 (2.1)										
呼吸器、胸郭および縦隔障害															
アレルギー性鼻炎	1 (1.0)							1 (1.1)							
皮膚および皮下組織障害															
湿疹	1 (1.0)								1 (1.2)				1 (1.2)		
皮下出血			1 (1.0)												
嵌入爪															

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-30-2）

表 2.7.4-32　発現時期別有害事象発現状況（貼付部位以外、2%以上、長期投与試験 80 mg 群）

群	80 mg														
発現時期（週後）	≦2	2< ≦4	4< ≦8	8< ≦12	12< ≦16	16< ≦20	20< ≦24	24< ≦28	28< ≦32	32< ≦36	36< ≦40	40< ≦44	44< ≦48	48< ≦52	52<
解析対象例数	100	99	99	97	94	90	89	84	83	83	83	81	81	79	0
心臓障害															
動悸		1 (1.0)	1 (1.0)									1 (1.2)			
耳および迷路障害															
回転性めまい		1 (1.0)													
眼障害															
結膜炎								1 (1.2)							
アレルギー性結膜炎				1 (1.0)											
胃腸障害															
腹部不快感	1 (1.0)	1 (1.0)		1 (1.0)			1 (1.1)			2 (2.4)		1 (1.2)			
上腹部痛	2 (2.0)		1 (1.0)	1 (1.0)											
便秘			1 (1.0)									1 (1.2)			
下痢	1 (1.0)	1 (1.0)													
消化不良				1 (1.0)	1 (1.1)										
胃炎			1 (1.0)	1 (1.0)		1 (1.1)		1 (1.2)			1 (1.2)				
胃食道逆流性疾患					1 (1.1)	1 (1.1)									
口内炎			1 (1.0)								1 (1.2)				
一般・全身障害および投与部位の状態															
末梢性浮腫															
ポリープ										1 (1.2)				1 (1.3)	
免疫系障害															
季節性アレルギー										1 (1.2)					

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-30-2）

表 2.7.4-32　発現時期別有害事象発現状況（貼付部位以外、2%以上、長期投与試験 80 mg 群）（続き）

群	80 mg														
発現時期（週後）	≦2	2< ≦4	4< ≦8	8< ≦12	12< ≦16	16< ≦20	20< ≦24	24< ≦28	28< ≦32	32< ≦36	36< ≦40	40< ≦44	44< ≦48	48< ≦52	52<
解析対象例数	100	99	99	97	94	90	89	84	83	83	83	81	81	79	0
感染症および寄生虫症															
気管支炎		1 (1.0)					1 (1.1)								
膀胱炎				1 (1.0)							1 (1.2)		1 (1.2)	1 (1.3)	
胃腸炎	1 (1.0)		1 (1.0)						1 (1.2)						
インフルエンザ					1 (1.1)										
鼻咽頭炎	3 (3.0)	5 (5.1)	8 (8.1)	5 (5.2)	2 (2.1)	6 (6.7)	4 (4.5)	4 (4.8)	4 (4.8)	4 (4.8)	2 (2.4)	2 (2.5)	4 (4.9)	1 (1.3)	
歯周炎		2 (2.0)	1 (1.0)												
腎盂腎炎												1 (1.2)	1 (1.2)		
ノロウイルス性胃腸炎															
傷害、中毒および処置合併症															
節足動物刺傷															
靭帯捻挫			1 (1.0)				1 (1.1)						2 (2.5)		
肋骨骨折				1 (1.0)	1 (1.1)										
挫傷			1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.1)		1 (1.1)				3 (3.6)	1 (1.2)			
創傷	1 (1.0)				1 (1.1)		1 (1.1)					1 (1.2)			
靭帯損傷															

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-30-2）

表 2.7.4-32　発現時期別有害事象発現状況（貼付部位以外、2%以上、長期投与試験 80 mg 群）（続き）

群	80 mg														
発現時期（週後）	≦2	2< ≦4	4< ≦8	8< ≦12	12< ≦16	16< ≦20	20< ≦24	24< ≦28	28< ≦32	32< ≦36	36< ≦40	40< ≦44	44< ≦48	48< ≦52	52<
解析対象例数	100	99	99	97	94	90	89	84	83	83	83	81	81	79	0
臨床検査															
血中クレアチニン増加	1 (1.0)						1 (1.1)								
血中カリウム増加	1 (1.0)		1 (1.0)												
血中尿素増加			1 (1.0)									1 (1.2)		1 (1.3)	
尿中血陽性	1 (1.0)										1 (1.2)				
尿中蛋白陽性							1 (1.1)				1 (1.2)				
筋骨格系および結合組織障害															
関節痛											1 (1.2)		1 (1.2)		
背部痛			2 (2.0)	2 (2.1)		1 (1.1)				1 (1.2)					
滑液包炎															
筋骨格痛					2 (2.1)										
筋肉痛															
変形性関節症		1 (1.0)							1 (1.2)				1 (1.2)		
関節周囲炎	1 (1.0)	1 (1.0)			1 (1.1)			1 (1.2)		1 (1.2)			1 (1.2)		
変形性脊椎症						1 (1.1)					1 (1.2)	1 (1.2)			
滑液嚢腫									1 (1.2)						
腱鞘炎															
弾発指															
筋骨格硬直	2 (2.0)									1 (1.2)					
椎間板障害			1 (1.0)		1 (1.1)						1 (1.2)				

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-30-2）

表 2.7.4-32　発現時期別有害事象発現状況（貼付部位以外、2%以上、長期投与試験 80 mg 群）（続き）

群	80 mg														
発現時期（週後）	≦2	2＜ ≦4	4＜ ≦8	8＜ ≦12	12＜ ≦16	16＜ ≦20	20＜ ≦24	24＜ ≦28	28＜ ≦32	32＜ ≦36	36＜ ≦40	40＜ ≦44	44＜ ≦48	48＜ ≦52	52＜
解析対象例数	100	99	99	97	94	90	89	84	83	83	83	81	81	79	0
神経系障害															
頚腕症候群					1 (1.1)			1 (1.2)							
感覚鈍麻	1 (1.0)	1 (1.0)													
坐骨神経痛									1 (1.2)		1 (1.2)				
腎および尿路障害															
頻尿															
呼吸器、胸郭および縦隔障害															
アレルギー性鼻炎				2 (2.1)								1 (1.2)			
皮膚および皮下組織障害															
湿疹		2 (2.0)	1 (1.0)										1 (1.2)		
皮下出血	1 (1.0)											1 (1.2)			
嵌入爪		1 (1.0)		1 (1.0)											

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-30-2）

4） 持続期間別有害事象発現状況

a) 貼付部位

2 週間試験（OA）のいずれかの群で 2%以上発現した貼付部位の有害事象の持続期間別発現状況を表 2.7.4-33 に、長期投与試験で 2%以上発現した貼付部位の有害事象の持続期間別発現状況を表 2.7.4-34 に示した。また、貼付部位の全有害事象の持続期間別発現状況を表 2.7.4-付録-23（2 週間）及び表 2.7.4-付録-24（長期）に示した。

2 週間試験（OA）で 2%以上発現した有害事象の多くは持続期間が 15 日未満であった。

長期投与試験で 2%以上発現した有害事象は、持続期間が 2 週間以内のものが多かったが、一方で持続期間が長期に及ぶものも認められた。

表 2.7.4-33　持続期間別有害事象発現状況［貼付部位、2%以上、2 週間試験（OA）］

群	基剤				20 mg 以下				40 mg				FP			
持続期間（日間）	＜8	8≦ ＜15	15≦	その他	＜8	8≦ ＜15	15≦	その他	＜8	8≦ ＜15	15≦	その他	＜8	8≦ ＜15	15≦	その他
解析対象例数	292				638				552				317			
一般・全身障害および投与部位の状態																
適用部位皮膚炎		6 (2.1)	5 (1.7)		8 (1.3)	7 (1.1)	9 (1.4)	1 (0.2)	5 (0.9)	13 (2.4)	7 (1.3)		1 (0.3)		1 (0.3)	
適用部位紅斑	4 (1.4)	6 (2.1)	2 (0.7)		6 (0.9)	10 (1.6)	1 (0.2)		6 (1.1)	8 (1.4)	1 (0.2)					

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）、その他：転帰が消失又は回復、軽減以外の有害事象
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-38-1）

表 2.7.4-34　持続期間別有害事象発現状況（貼付部位、2%以上、長期投与試験）

群	40 mg/部位																
持続期間（週間）	≦2	2＜ ≦4	4＜ ≦8	8＜ ≦12	12＜ ≦16	16＜ ≦20	20＜ ≦24	24＜ ≦28	28＜ ≦32	32＜ ≦36	36＜ ≦40	40＜ ≦44	44＜ ≦48	48＜ ≦52	52＜	その他
評価部位数	301															
発現部位数	37 (12.3)	20 (6.6)	14 (4.7)	19 (6.3)	7 (2.3)	19 (6.3)	7 (2.3)	7 (2.3)	5 (1.7)	3 (1.0)	6 (2.0)	5 (1.7)	7 (2.3)	7 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態																
適用部位皮膚炎	20 (6.6)	15 (5.0)	8 (2.7)	14 (4.7)	4 (1.3)	13 (4.3)	4 (1.3)	3 (1.0)	5 (1.7)	3 (1.0)	4 (1.3)	3 (1.0)	3 (1.0)	3 (1.0)		
適用部位紅斑	10 (3.3)	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.7)			2 (0.7)								
適用部位そう痒感	6 (2.0)		3 (1.0)	2 (0.7)	1 (0.3)											
適用部位湿疹	4 (1.3)	3 (1.0)	2 (0.7)	1 (0.3)		6 (2.0)	3 (1.0)	2 (0.7)			2 (0.7)	2 (0.7)	4 (1.3)	4 (1.3)		

MedDRA/J ver. 16.1、部位数（%）、その他：転帰が消失又は回復、軽減以外の有害事象
（引用元：5.3.5.3-02 表 3.1.1-4-1）

b) 貼付部位以外

いずれかの群で 2%以上発現した貼付部位以外の有害事象の持続期間別発現状況を表 2.7.4-35（2 週間）及び表 2.7.4-36（長期）に示した。また、貼付部位以外の全有害事象の持続期間別発現状況を表 2.7.4-付録-25（2 週間）及び表 2.7.4-付録-26（長期）に示した。

2 週間試験（OA）で貼付部位以外に 2%以上認められた有害事象の多くは持続期間が 15 日以上であり、いずれの群でも同様の傾向であった。

長期投与試験で 2%以上発現した有害事象は、40 mg 群及び 80 mg 群ともに多くの持続期間が 2 週間以内であった。なお、80 mg 群で発現した胃食道逆流性疾患のうち 1 例の転帰が不変であり、治験薬貼付継続により悪化が認められなかったことから治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。また、80 mg 群で発現した胃炎のうち 1 例の転帰が不変であり、治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判定された。当該被験者は内視鏡検査で表層性胃炎が認められたものの、自覚症状が認められないことから追跡終了となった。

表 2.7.4-35　持続期間別有害事象発現状況［貼付部位以外、2%以上、2 週間試験（OA）］

群	基剤				20 mg 以下				40 mg				FP			
持続期間（日間）	＜8	8≦ ＜15	15≦	その他	＜8	8≦ ＜15	15≦	その他	＜8	8≦ ＜15	15≦	その他	＜8	8≦ ＜15	15≦	その他
解析対象例数	292				638				552				317			
臨床検査																
血中尿素増加		1 (0.3)	3 (1.0)			1 (0.2)	4 (0.6)			5 (0.9)	6 (1.1)		1 (0.3)		2 (0.6)	

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）、その他：転帰が消失又は回復、軽減以外の有害事象
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-38-2）

表 2.7.4-36　持続期間別有害事象発現状況（貼付部位以外、2%以上、長期投与試験）

群	40 mg						80 mg					
持続期間（週間）	≦2	2＜ ≦4	4＜ ≦8	8＜ ≦12	12＜	その他	≦2	2＜ ≦4	4＜ ≦8	8＜ ≦12	12＜	その他
解析対象例数	101						100					
心臓障害												
動悸							2 (2.0)					
耳および迷路障害												
回転性めまい		1 (1.0)			1 (1.0)					1 (1.0)		
眼障害												
結膜炎	1 (1.0)			1 (1.0)				1 (1.0)				
アレルギー性結膜炎	1 (1.0)				1 (1.0)				1 (1.0)			
胃腸障害												
腹部不快感	4 (4.0)	1 (1.0)			1 (1.0)		2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	
上腹部痛	1 (1.0)	1 (1.0)					2 (2.0)		1 (1.0)			
便秘	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)		1 (1.0)		1 (1.0)	1 (1.0)				
下痢	3 (3.0)		1 (1.0)				2 (2.0)					

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）、その他：転帰が消失又は回復、軽減以外の有害事象
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-31-2）

表 2.7.4-36　持続期間別有害事象発現状況（貼付部位以外、2%以上、長期投与試験）（続き）

群	40 mg						80 mg					
持続期間（週間）	≦2	2< ≦4	4< ≦8	8< ≦12	12<	その他	≦2	2< ≦4	4< ≦8	8< ≦12	12<	その他
解析対象例数	101						100					
胃腸障害（続き）												
消化不良									1 (1.0)		1 (1.0)	
胃炎		1 (1.0)		1 (1.0)			1 (1.0)	2 (2.0)			1 (1.0)	1 (1.0)
胃食道逆流性疾患											1 (1.0)	1 (1.0)
口内炎	1 (1.0)		2 (2.0)				1 (1.0)	1 (1.0)				
一般・全身障害および投与部位の状態												
末梢性浮腫	2 (2.0)											
ポリープ												2 (2.0)
免疫系障害												
季節性アレルギー			2 (2.0)					1 (1.0)				
感染症および寄生虫症												
気管支炎							1 (1.0)		1 (1.0)			
膀胱炎	1 (1.0)	1 (1.0)					1 (1.0)	2 (2.0)	1 (1.0)			
胃腸炎	8 (7.9)	1 (1.0)					1 (1.0)	2 (2.0)				
インフルエンザ	3 (3.0)						1 (1.0)					
鼻咽頭炎	30 (29.7)	12 (11.9)	5 (5.0)	2 (2.0)	1 (1.0)		31 (31.0)	6 (6.0)	1 (1.0)		1 (1.0)	
歯周炎							2 (2.0)			1 (1.0)		
腎盂腎炎							1 (1.0)	1 (1.0)				
ノロウイルス性胃腸炎	2 (2.0)											

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）、その他：転帰が消失又は回復、軽減以外の有害事象
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-31-2）

表 2.7.4-36　持続期間別有害事象発現状況（貼付部位以外、2%以上、長期投与試験）（続き）

群	40 mg						80 mg					
持続期間（週間）	≦2	2< ≦4	4< ≦8	8< ≦12	12<	その他	≦2	2< ≦4	4< ≦8	8< ≦12	12<	その他
解析対象例数	101						100					
傷害、中毒および処置合併症												
節足動物刺傷	2 (2.0)		1 (1.0)									
靭帯捻挫		2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)			1 (1.0)	2 (2.0)	1 (1.0)			
肋骨骨折		1 (1.0)						1 (1.0)			1 (1.0)	
挫傷	6 (5.9)	4 (4.0)	4 (4.0)				2 (2.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	2 (2.0)	1 (1.0)	
創傷			1 (1.0)				2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)			
靭帯損傷				1 (1.0)	1 (1.0)							
臨床検査												
血中クレアチニン増加		1 (1.0)					1 (1.0)	1 (1.0)				
血中カリウム増加								1 (1.0)	1 (1.0)			
血中尿素増加					1 (1.0)			1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)		
尿中血陽性	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)				1 (1.0)		1 (1.0)			
尿中蛋白陽性							1 (1.0)		1 (1.0)			
筋骨格系および結合組織障害												
関節痛		1 (1.0)	1 (1.0)				1 (1.0)				1 (1.0)	
背部痛	2 (2.0)	1 (1.0)		1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (3.0)		1 (1.0)		1 (1.0)	1 (1.0)
滑液包炎	2 (2.0)											
筋骨格痛			1 (1.0)			1 (1.0)	1 (1.0)			1 (1.0)		
筋肉痛	1 (1.0)		1 (1.0)	1 (1.0)		2 (2.0)						
変形性関節症		1 (1.0)	1 (1.0)		2 (2.0)	2 (2.0)	1 (1.0)			1 (1.0)		1 (1.0)
関節周囲炎	1 (1.0)	1 (1.0)		1 (1.0)	1 (1.0)		2 (2.0)	2 (2.0)	1 (1.0)			
変形性脊椎症		2 (2.0)	1 (1.0)		2 (2.0)				1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）、その他：転帰が消失又は回復、軽減以外の有害事象
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-31-2）

表 2.7.4-36　持続期間別有害事象発現状況（貼付部位以外、2%以上、長期投与試験）（続き）

群	40 mg						80 mg					
持続期間（週間）	≦2	2< ≦4	4< ≦8	8< ≦12	12<	その他	≦2	2< ≦4	4< ≦8	8< ≦12	12<	その他
解析対象例数	101						100					
筋骨格系および結合組織障害（続き）												
滑液嚢腫	1 (1.0)	1 (1.0)					1 (1.0)					
腱鞘炎				1 (1.0)	3 (3.0)							
弾発指	1 (1.0)					1 (1.0)						
筋骨格硬直	1 (1.0)		1 (1.0)		1 (1.0)	1 (1.0)		1 (1.0)				2 (2.0)
椎間板障害							1 (1.0)	1 (1.0)				
神経系障害												
頚腕症候群											1 (1.0)	1 (1.0)
感覚鈍麻											1 (1.0)	1 (1.0)
坐骨神経痛	1 (1.0)		1 (1.0)								2 (2.0)	
腎および尿路障害												
頻尿				1 (1.0)	1 (1.0)							
呼吸器、胸郭および縦隔障害												
アレルギー性鼻炎		1 (1.0)			1 (1.0)		2 (2.0)	1 (1.0)				
皮膚および皮下組織障害												
湿疹	1 (1.0)	2 (2.0)					2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)			
皮下出血	1 (1.0)						2 (2.0)					
嵌入爪							1 (1.0)				1 (1.0)	

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）、その他：転帰が消失又は回復、軽減以外の有害事象
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-31-2）

(2) 副作用

1) 貼付部位

2 週間試験（OA）のいずれかの群で 2%以上発現した貼付部位の副作用の発現状況を表 2.7.4-37 に、長期投与試験で 2%以上発現した貼付部位の副作用の発現状況を表 2.7.4-38 に示した。また、貼付部位の全副作用の発現状況を表 2.7.4-付録-27（2 週間）及び表 2.7.4-付録-28（長期）に示した。

2 週間試験（OA）のいずれかの群で 2%以上発現した副作用は適用部位皮膚炎及び適用部位紅斑であり、基剤群、20 mg 以下群、40 mg 群の発現率は同程度であったが、いずれも FP 群より高かった。

長期投与試験で 2%以上発現した副作用は、適用部位皮膚炎、適用部位湿疹、適用部位そう痒感及び適用部位紅斑であった。

貼付部位の副作用の程度別発現状況を表 2.7.4-付録-29（2 週間）及び表 2.7.4-付録-30（長期）に、発現時期別発現状況を表 2.7.4-付録-31（2 週間）及び表 2.7.4-付録-32（長期）に、持続期間別発現状況を表 2.7.4-付録-33（2 週間）及び表 2.7.4-付録-34（長期）に示した。程度別、発現時期別及び持続期間別のいずれも有害事象と同様の傾向であった。

表 2.7.4-37 副作用発現状況［貼付部位、2%以上、2 週間試験（OA）］

群	基剤		20 mg 以下		40 mg		FP	
解析対象例数	292		638		552		317	
一般・全身障害および投与部位の状態								
適用部位皮膚炎	11	(3.8)	25	(3.9)	25	(4.5)	2	(0.6)
適用部位紅斑	12	(4.1)	17	(2.7)	15	(2.7)		

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-35-2-3）

表 2.7.4-38 副作用発現状況（貼付部位、2%以上、長期投与試験）

群	40 mg/部位	
評価部位数	301	
一般・全身障害および投与部位の状態		
適用部位皮膚炎	88	(29.2)
適用部位紅斑	17	(5.6)
適用部位そう痒感	10	(3.3)
適用部位湿疹	32	(10.6)

MedDRA/J ver. 16.1、部位数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-28-3）

2) 貼付部位以外

2 週間試験（OA）ではいずれかの群で 2%以上発現した副作用は認められなかった。長期投与試験のいずれかの群で 2%以上発現した貼付部位以外の副作用の発現状況を表 2.7.4-39 に示した。また、貼付部位以外の全副作用の発現状況を表 2.7.4-付録-35（2 週間）及び表 2.7.4-付録-36（長期）に示した。

長期投与試験で 2%以上発現した副作用は胃炎、血中尿素増加及び尿中血陽性であった。

2 週間試験（OA）及び長期投与試験の貼付部位以外の副作用の程度別発現状況を表 2.7.4-付録-37 及び表 2.7.4-付録-38 に、発現時期別発現状況を表 2.7.4-付録-39、表 2.7.4-付録-40 及び表 2.7.4-付録-41 に、持続期間別発現状況を表 2.7.4-付録-42 及び表 2.7.4-付録-43 に示した。程度別の検討では、有害事象と同様に軽度の事象が多かった。発現時期別及び持続期間別の検討では、一定の傾向は認められなかった。

表 2.7.4-39　副作用発現状況（貼付部位以外、2%以上、長期投与試験）

群	40 mg		80 mg		合計	
解析対象例数	101		100		201	
胃腸障害						
胃炎	1	(1.0)	3	(3.0)	4	(2.0)
臨床検査						
血中尿素増加	1	(1.0)	3	(3.0)	4	(2.0)
尿中血陽性	1	(1.0)	2	(2.0)	3	(1.5)

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-28-4）

2.7.4.2.1.2　死亡

いずれの試験においても死亡例は認められなかった。

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

2 週間試験（OA）及び長期投与試験で発現したその他の重篤な有害事象を表 2.7.4-40 に示した。

その他の重篤な有害事象が 2 週間試験（OA）で 5 例 7 件、長期投与試験で 8 例 8 件認められた。

2 週間試験（OA）で発現したその他の重篤な有害事象のうち副作用と判定されたのは、40 mg 群で発現した回転性めまい 1 例であり、めまいの既往がなく治験薬貼付後に発現していることから「関連あるかもしれない」と判定された。

長期投与試験で発現したその他の重篤な有害事象のうち副作用と判定されたのは、40 mg 群で発現した出血性胃潰瘍 1 例であり、治験開始前より萎縮性胃炎を合併しており、ヘリコバクター・ピロリ菌陽性であったが、治験薬が本事象発現の引き金となった可能性が否定できないため「関連あるかもしれない」と判定された。

個々の事象の詳細については 2.7.6 項に示した。

表 2.7.4-40　その他の重篤な有害事象

試験番号	被験者識別コード	投与量	年齢（歳）	性別	報告事象名 MedDRA/J PT	発現時期	持続期間	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
2119-06-641	3008	5 mg	64	男	左足関節外顆骨折 足関節部骨折	貼付 8 日後	不明	関連なし	高度	重篤	中止	軽減
SFPP-02-OA03	SF4906	40 mg	68	女	末梢性めまい 回転性めまい	貼付 4 日後	7 日	関連なし	中等度	重篤	休薬	回復
					皮膚炎 接触性皮膚炎	貼付 1 日後	2 日	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	継続	回復
SFPP-03-OA01	OA6601	40 mg	72	女	眩暈 回転性めまい	貼付 2 日後	13 日	関連あるかもしれない	高度	重篤	中止	回復
					頭蓋骨骨折 頭蓋骨骨折	貼付 2 日後	26 日	関連なし	中等度	重篤	中止	回復
					外傷性くも膜下出血 くも膜下出血	貼付 2 日後	26 日	関連なし	中等度	重篤	中止	回復
	OA5004	40 mg	60	女	下血 メレナ	貼付 12 日後	4 日	関連なし	高度	重篤	中止	回復
	OA4313	FP 水性貼付剤 80 mg	56	女	右上腕骨近位端骨折 上腕骨骨折	貼付 12 日後	62 日	関連なし	中等度	重篤	中止	軽減
					発作性心房細動 心房細動	貼付 16 日後	58 日	関連なし	軽度	非重篤	貼付終了後	軽減
					皮膚掻痒感 そう痒症	貼付 22 日後	9 日	関連なし	軽度	非重篤	貼付終了後	回復
					便秘 便秘	貼付 22 日後	2 日	関連なし	軽度	非重篤	貼付終了後	回復
					尿路感染症 尿路感染	貼付 24 日後	32 日	関連なし	軽度	非重篤	貼付終了後	回復

MedDRA/J ver. 16.1
発現時期は、貼付開始日を 0 日後として起算
持続期間は、発現日を 1 日目として起算
（引用元：2.7.6.8.2(5)4）項、2.7.6.10.2(5)4）項、2.7.6.11.3(5)4）項、2.7.6.12.2(4)4）項）

表 2.7.4-40　その他の重篤な有害事象 （続き）

試験番号	被験者識別コード	投与量	年齢（歳）	性別	報告事象名 MedDRA/J PT	発現時期	持続期間	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
SFPP-03-OA02	LT0616	40 mg	78	男	出血性胃潰瘍 出血性胃潰瘍	貼付 129 日後	82 日	関連あるかもしれない	高度	重篤	中止	回復
	LT0214	40 mg	61	女	乳癌（右側） 乳癌	貼付 41 日後	160 日	関連なし	高度	重篤	中止	軽減
					熱傷（右前腕） 熱傷	貼付 11 日後	22 日	関連なし	軽度	非重篤	継続	回復
					胃痛 上腹部痛	貼付 23 日後	4 日	関連なし	軽度	非重篤	継続	回復
	LT0410	40 mg	69	女	良性発作性頭位眩暈症の悪化 頭位性回転性めまい	貼付 61 日後	6 日	関連なし	高度	重篤	継続	回復
					不眠 不眠症	貼付 62 日後	5 日	関連なし	軽度	非重篤	継続	回復
					かぶれ（頚） 適用部位皮膚炎	貼付 83 日後	282 日	関連あり	軽度	非重篤	休薬	回復
	LT0113	80 mg	53	男	下部消化管出血 下部消化管出血	貼付 127 日後	2 日	関連なし	中等度	重篤	中止	回復
					尿潜血陽性 尿中血陽性	貼付 14 日後	10 日	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	継続	回復
					貧血 貧血	貼付 127 日後	35 日	関連なし	軽度	非重篤	継続	回復
					逆流性食道炎の悪化 胃食道逆流性疾患	貼付 136 日後	33 日	関連なし	軽度	非重篤	継続	不変
	LT0211	80 mg	63	男	S状結腸癌 結腸癌	貼付 82 日後	246 日	関連なし	高度	重篤	中止	軽減
	LT0803	80 mg	75	女	腎盂腎炎 腎盂腎炎	貼付 303 日後	23 日	関連なし	中等度	重篤	継続	回復
					発赤（右膝） 適用部位紅斑	貼付 9 日後	8 日	おそらく関連あり	軽度	非重篤	継続	回復

MedDRA/J ver. 16.1
発現時期は、貼付開始日を 0 日後として起算
持続期間は、発現日を 1 日目として起算
（引用元：2.7.6.8.2(5)4）項、2.7.6.10.2(5)4）項、2.7.6.11.3(5)4）項、2.7.6.12.2(4)4）項）

表 2.7.4-40　その他の重篤な有害事象 （続き）

試験番号	被験者識別コード	投与量	年齢（歳）	性別	報告事象名 MedDRA/J PT	発現時期	持続期間	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
SFPP-03-OA02	LT0803（続き）	80 mg	75	女	発赤（左膝） 適用部位紅斑	貼付 9 日後	8 日	おそらく関連あり	軽度	非重篤	継続	回復
					薬剤性接触性皮膚炎（右膝） 適用部位皮膚炎	貼付 125 日後	72 日	おそらく関連あり	軽度	非重篤	継続	回復
					薬剤性接触性皮膚炎（左膝） 適用部位皮膚炎	貼付 125 日後	72 日	おそらく関連あり	軽度	非重篤	継続	回復
					便秘症 便秘	貼付 303 日後	22 日	関連なし	軽度	非重篤	継続	回復
					不眠 不眠症	貼付 309 日後	1 日	関連なし	軽度	非重篤	継続	回復
	LT0731	80 mg	56	女	悪性リンパ腫 リンパ腫	貼付 318 日後	159 日	関連なし	中等度	重篤	継続	不変
					腰痛症 背部痛	貼付 46 日後	431 日	関連なし	軽度	非重篤	継続	不変
					右第２指挫創 創傷	貼付 176 日後	14 日	関連なし	軽度	非重篤	継続	回復
					接触性皮膚炎（右膝） 適用部位皮膚炎	貼付 189 日後	199 日	関連あり	軽度	非重篤	休薬	回復
					接触性皮膚炎（左膝） 適用部位皮膚炎	貼付 189 日後	183 日	関連あり	軽度	非重篤	休薬	回復
					感冒 鼻咽頭炎	貼付 270 日後	18 日	関連なし	軽度	非重篤	継続	回復
					異常Q波 心電図異常Q波	貼付 264 日後	73 日	関連なし	軽度	非重篤	継続	不変
					大腸ポリープ（腺腫） 大腸腺腫	貼付 318 日後	1 日	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	継続	回復

MedDRA/J ver. 16.1
発現時期は、貼付開始日を 0 日後として起算
持続期間は、発現日を 1 日目として起算
（引用元：2.7.6.8.2(5)4）項、2.7.6.10.2(5)4）項、2.7.6.11.3(5)4）項、2.7.6.12.2(4)4）項）

表 2.7.4-40　その他の重篤な有害事象 （続き）

試験番号	被験者識別コード	投与量	年齢（歳）	性別	報告事象名 MedDRA/J PT	発現時期	持続期間	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
SFPP-03-OA02	LT0323	80 mg	76	女	恥骨骨折 恥骨骨折	貼付 358 日後	41 日	関連なし	軽度	重篤	継続	不変
					右肩関節周囲炎 関節周囲炎	貼付 21 日後	6 日	関連なし	軽度	非重篤	継続	回復
					右肩関節周囲炎 関節周囲炎	貼付 103 日後	3 日	関連なし	軽度	非重篤	継続	回復
					打撲（右膝・腰） 挫傷	貼付 126 日後	14 日	関連なし	軽度	非重篤	継続	回復
					右肩関節周囲炎 関節周囲炎	貼付 192 日後	16 日	関連なし	軽度	非重篤	継続	回復
					口内炎 口内炎	貼付 285 日後	15 日	関連なし	軽度	非重篤	継続	回復
					骨粗鬆症 骨粗鬆症	貼付 358 日後	41 日	関連なし	軽度	非重篤	継続	不変

MedDRA/J ver. 16.1

発現時期は、貼付開始日を 0 日後として起算

持続期間は、発現日を 1 日目として起算

（引用元：2.7.6.8.2(5)4）項、2.7.6.10.2(5)4）項、2.7.6.11.3(5)4）項、2.7.6.12.2(4)4）項）

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

(1) その他の重要な有害事象

「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」（薬安第 80 号、平成 4 年 6 月 29 日）のグレード 3 に該当する事象及び安全性上特に注意を要すると考えられる事象をその他の重要な有害事象とし、2 週間試験（OA）及び長期投与試験で発現したその他の重要な有害事象を表 2.7.4-41 に示した。

その他の重要な有害事象が 2 週間試験（OA）では 2 例 2 件、長期投与試験では 4 例 5 件認められた。

2 週間試験（OA）で発現したその他の重要な有害事象のうち副作用と判定されたのは、基剤群で発現した血中カリウム増加 1 例、20 mg 群で発現した胃潰瘍 1 例であった。基剤群で発現した血中カリウム増加について、臨床所見に異常を認めないが治験薬との関連を完全に否定できないため「関連あるかもしれない」と判定された。20 mg 群で発現した胃潰瘍について、ヘリコバクター・ピロリ菌の陽性が確認されたことから以前より潰瘍が存在していた可能性があるが、SFPP 貼付が潰瘍の増悪因子となったと考えられるため「おそらく関連あり」と判定された。

長期投与試験で発現したその他の重要な有害事象のうち副作用と判定されたのは、80 mg 群で発現した胃潰瘍 1 例及び十二指腸潰瘍 1 例であった。これらは同一の被験者に発現した事象であり、いずれも「関連あるかもしれない」と判定された。また、いずれも軽度の事象であり、有害事象発現確認時には本剤貼付中で消化性潰瘍治療薬の使用がなかったにもかかわらず、胃潰瘍は一部瘢痕、十二指腸潰瘍は瘢痕状態であった。なお、当該被験者は胃潰瘍及び十二指腸潰瘍の既往歴を有していた〔2.7.6.12.2(4)4）項〕。

個々の事象の詳細については 2.7.6 項に示した。

表 2.7.4-41　その他の重要な有害事象

試験番号	被験者 識別コード	投与量	年齢 （歳）	性別	報告事象名 MedDRA/J PT	発現時期	持続 期間	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬の 処置	転帰
2119-06-641	1611	基剤	84	女	K* 血中カリウム増加	貼付 14 日後	不明	関連あるかもしれない	不明	非重篤	不明	不明
SFPP-02-OA03	SF3611	20 mg	65	女	胃潰瘍悪化 胃潰瘍	貼付 14 日後	109 日	おそらく関連あり	中等度	非重篤	継続	回復
SFPP-03-OA02	LT0712	40 mg	76	男	うっ血性心不全 うっ血性心不全	貼付 179 日後	33 日	関連なし	中等度	非重篤	継続	回復
	LT0720	40 mg	74	女	肺気腫合併肺線維症 肺線維症	貼付 9 日後	132 日	関連なし	中等度	非重篤	継続	軽減
	LT0811	80 mg	64	女	脈拍上昇 心拍数増加	貼付 224 日後	3 日	関連なし	中等度	非重篤	継続	回復
	LT1124	80mg	72	男	胃潰瘍 胃潰瘍	貼付 56 日後	190 日	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	休薬	回復
					十二指腸潰瘍 十二指腸潰瘍	貼付 56 日後	85 日	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	休薬	回復

MedDRA/J ver. 16.1

*：臨床検査値異常変動項目

発現時期は、投与開始日を 0 日後として起算

持続期間は、発現日を 1 日目として起算

（引用元：2.7.6.8.2(5)6）項、2.7.6.10.2(5)6）項、2.7.6.12.2(4)6）項）

(2) 貼付中止に至った有害事象

2 週間試験（OA）で貼付中止に至った有害事象を表 2.7.4-42（貼付部位）及び表 2.7.4-43（貼付部位以外）に、貼付中止に至った副作用を表 2.7.4-付録-44（貼付部位）及び表 2.7.4-付録-45（貼付部位以外）に示した。また、長期投与試験で貼付中止に至った有害事象を表 2.7.4-44（貼付部位）及び表 2.7.4-45（貼付部位以外）に、貼付中止に至った副作用を表 2.7.4-付録-46（貼付部位）及び表 2.7.4-付録-47（貼付部位以外）に示した。

2 週間試験（OA）で有害事象発現により貼付中止に至ったのは、貼付部位の皮膚症状が最も多かった。貼付部位の貼付中止に至った有害事象発現率は、基剤群 2.7%（8/292 例）、20 mg 以下群 1.4%（9/638 例）、40 mg 群 1.4%（8/552 例）、FP 群 0.3%（1/317 例）であった。貼付部位以外の貼付中止に至った有害事象発現率は、基剤群 1.4%（4/292 例）、20 mg 以下群 0.6%（4/638 例）、40 mg 群 1.1%（6/552 例）、FP 群 0.3%（1/317 例）であった。貼付部位以外では貼付中止に至った有害事象の内容に一定の傾向はなかった。胃腸障害としておくび（基剤群）、悪心（20 mg 以下群）、メレナ（40 mg 群）、腹部不快感（40 mg 群）及び嘔吐（40 mg 群）がそれぞれ 1 例貼付中止に至った。また、その他に複数例認められた貼付中止に至った有害事象はめまいであり、浮動性めまい 2 例（いずれも 20 mg 以下群）及び回転性めまい 1 例（40 mg 群）が認められた。

長期投与試験で有害事象発現により貼付中止に至ったのは貼付部位の皮膚症状が最も多く、4.3%（13/301 部位）であった。貼付部位以外の貼付中止に至った有害事象発現率は、40 mg 群 3.0%（3/101 例）、80 mg 群 3.0%（3/100 例）であった。胃腸障害として出血性胃潰瘍 1 例（40 mg 群）及び下部消化管出血 1 例（80 mg 群）、腎機能関連検査値異常として血中尿素増加 1 例（80 mg 群）が貼付中止に至った。

表 2.7.4-42 貼付中止に至った有害事象［貼付部位、2 週間試験（OA）］

群	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP
解析対象例数	292	638	552	317
発現例数	8 (2.7)	9 (1.4)	8 (1.4)	1 (0.3)
発現件数	10	9	8	1
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (2.7)	9 (1.4)	7 (1.3)	1 (0.3)
適用部位皮膚炎	4 (1.4)	9 (1.4)	7 (1.3)	1 (0.3)
適用部位紅斑	3 (1.0)			
適用部位そう痒感	3 (1.0)			
皮膚および皮下組織障害			1 (0.2)	
発疹			1 (0.2)	

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-17-1）

表 2.7.4-43 貼付中止に至った有害事象［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］

群	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP
解析対象例数	292	638	552	317
発現例数	4 (1.4)	4 (0.6)	6 (1.1)	1 (0.3)
発現件数	4	6	9	1
心臓障害		1 (0.2)		
動悸		1 (0.2)		
耳および迷路障害			1 (0.2)	
回転性めまい			1 (0.2)	
胃腸障害	1 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.4)	
腹部不快感			1 (0.2)	
おくび	1 (0.3)			
メレナ			1 (0.2)	
悪心		1 (0.2)		
嘔吐			1 (0.2)	
一般・全身障害および投与部位の状態		1 (0.2)		
胸部不快感		1 (0.2)		
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.3)
足関節部骨折		1 (0.2)		
上腕骨骨折				1 (0.3)
挫傷	1 (0.3)			
頭蓋骨骨折			1 (0.2)	
半月板損傷			1 (0.2)	
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.7)		1 (0.2)	
関節炎	1 (0.3)			
頚部痛	1 (0.3)			
変形性脊椎症			1 (0.2)	
神経系障害		2 (0.3)	1 (0.2)	
浮動性めまい		2 (0.3)		
くも膜下出血			1 (0.2)	
皮膚および皮下組織障害			1 (0.2)	
発疹			1 (0.2)	

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-17-2）

表 2.7.4-44 貼付中止に至った有害事象（貼付部位、長期投与試験）

群	40 mg/部位	
評価部位数	301	
発現部位数	13	(4.3)
発現件数	13	
一般・全身障害および投与部位の状態	13	(4.3)
適用部位皮膚炎	10	(3.3)
適用部位湿疹	3	(1.0)

MedDRA/J ver. 16.1、部位数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-5-1）

表 2.7.4-45 貼付中止に至った有害事象（貼付部位以外、長期投与試験）

群	40 mg		80 mg	
解析対象例数	101		100	
発現例数	3	(3.0)	3	(3.0)
発現件数	3		3	
胃腸障害	1	(1.0)	1	(1.0)
出血性胃潰瘍	1	(1.0)		
下部消化管出血			1	(1.0)
傷害、中毒および処置合併症	1	(1.0)		
靭帯損傷	1	(1.0)		
臨床検査			1	(1.0)
血中尿素増加			1	(1.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(1.0)	1	(1.0)
乳癌	1	(1.0)		
結腸癌			1	(1.0)

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-5-2）

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

本剤の臨床試験、フルルビプロフェンの市販後の使用経験及び薬理作用から懸念されるリスクについて評価した。評価対象とした事象は、本剤が貼付剤であることから貼付部位における有害事象、既存の NSAIDs 全般で特徴的な有害事象、めまい及び貼付部位以外の皮膚障害に関する事象とした。

本項で取り上げる各事象の定義を表 2.7.4-46 に示した。

なお、消化器における安全性を詳細に検討するため、SOC「胃腸障害」に加え、より直接的なリスクと考えられる SMQ「消化管の穿孔、潰瘍、出血あるいは閉塞」に該当する事象での検討も行った。

表 2.7.4-46 器官別又は症候群別有害事象の定義

事象	定義
貼付部位における事象	貼付部位に発現した事象
消化器における事象 胃腸障害 消化器の潰瘍等に関する事象	 SOC「胃腸障害」に該当する事象 SMQ「消化管の穿孔、潰瘍、出血あるいは閉塞」に該当する事象
腎機能に対する事象	SMQ「急性腎不全」、「慢性腎臓病」に該当する事象、及び PT「尿中血陽性」
心臓血管系に対する事象	SMQ「心不全」、「虚血性心疾患」、「不整脈」に該当する事象
肝機能に対する事象	SMQ「薬剤に関連する肝障害―包括的検索」に該当する事象
めまいに関する事象	PT「回転性めまい」、「頭位性回転性めまい」、「浮動性めまい」
貼付部位以外の皮膚障害	SOC「皮膚および皮下組織障害」に該当する貼付部位以外に発現した事象

(1) 貼付部位における事象

1) 貼付部位における事象発現状況

貼付部位における有害事象の発現状況を表 2.7.4-47（2 週間）及び表 2.7.4-48（長期）に、副作用の発現状況を表 2.7.4-付録-27（2 週間）及び表 2.7.4-付録-28（長期）に示した。

2 週間試験（OA）での貼付部位における有害事象発現率は、基剤群 9.9%（29/292 例）、20 mg 以下群 9.4%（60/638 例）、40 mg 群 11.1%（61/552 例）、FP 群 1.6%（5/317 例）であった。基剤群、20 mg 以下群及び 40 mg 群の発現率は同程度であったが、いずれも FP 群より高かった。

SFPP はテープ剤、FP 水性貼付剤はパップ剤であり、剤形の違いから剥離力が異なるため、物理的刺激の強いテープ剤の貼付と剥離を繰り返すことによる皮膚へのダメージにより、基剤群、20 mg 以下群及び 40 mg 群の発現率が FP 群と比較して高くなったものと考えられた。

長期投与試験での貼付部位における有害事象発現率は 47.5%（143/301 部位）であった。

2 週間試験（OA）及び長期投与試験ともに軽度の事象が多く、高度の事象は認められなかった（表 2.7.4-付録-14、表 2.7.4-付録-15）。また、重篤な有害事象は認められなかった。

表 2.7.4-47　貼付部位における有害事象発現状況［2 週間試験（OA）］

群	基剤		20 mg 以下		40 mg		FP	
解析対象例数	292		638		552		317	
発現例数	29	(9.9)	60	(9.4)	61	(11.1)	5	(1.6)
発現件数	31		62		67		5	
一般・全身障害および投与部位の状態	29	(9.9)	60	(9.4)	60	(10.9)	5	(1.6)
適用部位皮膚炎	11	(3.8)	25	(3.9)	25	(4.5)	2	(0.6)
適用部位紅斑	12	(4.1)	17	(2.7)	15	(2.7)		
適用部位刺激感			1	(0.2)				
適用部位そう痒感	4	(1.4)	7	(1.1)	9	(1.6)	1	(0.3)
適用部位発疹	1	(0.3)	9	(1.4)	7	(1.3)	1	(0.3)
適用部位熱感	1	(0.3)						
適用部位湿疹	1	(0.3)	1	(0.2)	8	(1.4)	1	(0.3)
適用部位内出血	1	(0.3)	1	(0.2)	1	(0.2)		
適用部位出血			1	(0.2)	1	(0.2)		
皮膚および皮下組織障害					1	(0.2)		
発疹					1	(0.2)		

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-13-2-1）

表 2.7.4-48 貼付部位における有害事象発現状況（長期投与試験）

群	40 mg/部位	
評価部位数	301	
発現部位数	143	(47.5)
発現件数	196	
一般・全身障害および投与部位の状態	141	(46.8)
適用部位皮膚炎	88	(29.2)
適用部位紅斑	17	(5.6)
適用部位そう痒感	10	(3.3)
適用部位湿疹	32	(10.6)
適用部位蕁麻疹	3	(1.0)
適用部位変色	3	(1.0)
適用部位びらん	1	(0.3)
免疫系障害	2	(0.7)
食物アレルギー	2	(0.7)
感染症および寄生虫症	2	(0.7)
単純ヘルペス	2	(0.7)
傷害、中毒および処置合併症	1	(0.3)
擦過傷	1	(0.3)
皮膚および皮下組織障害	1	(0.3)
接触性皮膚炎	1	(0.3)

MedDRA/J ver. 16.1、部位数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-1-1）

2） 単位時間当たりの貼付部位の有害事象発現状況

2 週間試験（OA）及び長期投与試験の単位時間当たりの貼付部位の有害事象発現件数を表 2.7.4-19 に示した。また、単位時間当たりの貼付部位の副作用発現件数を表 2.7.4-付録-11 に示した。

単位時間当たりの有害事象発現件数は、貼付部位は 2 週間試験（OA）と比較して長期投与試験で少なかった。

3） 貼付部位別有害事象発現状況

長期投与試験の貼付部位別有害事象発現状況を表 2.7.4-49 に示した。

貼付部位の有害事象発現率は膝 50.0%（96/192 部位）、腰 45.5%（30/66 部位）、頚 42.3%（11/26 部位）、その他 35.3%（6/17 部位）であり、有害事象発現率に評価部位による違いは認められなかった。また、貼付中止に至った有害事象発現件数にも部位による違いは認められなかった。

表 2.7.4-49 貼付部位別有害事象発現状況（貼付部位、長期投与試験）

評価部位		膝	腰	頚	その他	全部位
評価部位数		192	66	26	17	301
有害事象	発現部位数	96	30	11	6	143
	発現率	(50.0)	(45.5)	(42.3)	(35.3)	(47.5)
	発現件数	128	41	18	9	196
	貼付中止に至った発現部位数	5	2	2	4	13
	貼付中止に至った発現件数	5	2	2	4	13
副作用	発現部位数	94	30	11	6	141
	発現率	(49.0)	(45.5)	(42.3)	(35.3)	(46.8)
	発現件数	123	34	18	8	183
	貼付中止に至った発現部位数	5	2	2	4	13
	貼付中止に至った発現件数	5	2	2	4	13

部位数（%）
（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-41-a）

4） 持続期間別有害事象発現状況

2 週間試験（OA）で発現した貼付部位の有害事象について、持続期間別の発現状況を表 2.7.4-付録-23 に示した。発現した有害事象の多くは持続期間が 15 日未満であった。

長期投与試験で発現した貼付部位の有害事象について、持続期間別の発現状況を表 2.7.4-付録-24 に示した。また、持続期間別及び処置別有害事象発現状況を表 2.7.4-付録-48 に示した。持続期間によらず貼付中止に至った貼付部位の有害事象は少なく、休薬や治療実施により治験継続が可能であった。

5） 貼付終了から回復までの期間

2 週間試験（OA）の貼付部位の有害事象について、持続期間別の貼付終了から回復までの期間を表 2.7.4-50 に、貼付終了までに回復しなかった貼付部位の有害事象発現状況を表 2.7.4-付録-49 に示した。多くの事象が貼付期間中若しくは貼付終了後 2 週間以内に速やかに回復した。

長期投与試験の貼付部位の有害事象について、持続期間別の貼付終了から回復までの期間を表 2.7.4-51 に示した。持続期間が長期に及ぶ事象も認められたが、半数以上は貼付期間中に回復した。貼付期間中に回復しなかった事象でも多くが貼付終了から 2 週間以内に回復し、持続期間によらず貼付を中止することで速やかに回復することが示唆された。また、貼付終了までに回復しなかった貼付部位の有害事象発現状況を表 2.7.4-付録-50 に、程度別の貼付終了から回復までの期間を表 2.7.4-付録-51 に、処置別の貼付終了から回復までの期間を表 2.7.4-付録-52 に示した。程度や処置によらず、多くの被験者が貼付終了から速やかに回復した。

表 2.7.4-50　持続期間別貼付終了から回復までの期間［貼付部位、2 週間試験（OA）］

群	基剤				20 mg 以下				40 mg				FP			
持続期間（日間）	＜8	8≦ ＜15	15≦	その他	＜8	8≦ ＜15	15≦	その他	＜8	8≦ ＜15	15≦	その他	＜8	8≦ ＜15	15≦	その他
解析対象例数	292				638				552				317			
貼付終了からの回復期間（週間）：																
≦0	4	7			13	11			18	17			1	1		
0＜ ≦1	5	5	3		9	7	2		7	5	3		1			
1＜ ≦2		1	1			4	2			7	8				2	
2＜ ≦4			3			1	12				2					
4＜			2													
その他								1								

件数、その他：転帰が消失又は回復、軽減以外の有害事象
（引用元：5.3.5.3-02 表 3.1.1-1-1）

表 2.7.4-51 持続期間別貼付終了から回復までの期間（貼付部位、長期投与試験）

評価部位	全部位					
持続期間（週間）	～ 2	～ 4	～ 8	～ 12	12 ＜	その他
評価部位数	301					
貼付終了からの回復期間（週間）：						
～ 0	52	15	15	13	31	
～ 1	3	2	2		12	
～ 2		5		3	14	
～ 4		2	3	1	5	
～ 8				4	13	
～ 12						
12 ＜					1	
その他						

件数、その他：転帰が消失又は回復、軽減以外の有害事象
（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-19）

6） 初発時期

長期投与試験で発現した貼付部位における有害事象の初発時期別有害事象発現状況を表 2.7.4-52 に、副作用発現状況を表 2.7.4-付録-53 に示した。貼付 12 週後までに約半数の 77 件が発現し、特に貼付 4～8 週後で発現件数が多かった。貼付 32 週後以降は発現件数が減少した。

表 2.7.4-52　初発時期別有害事象発現状況（貼付部位、SOC 別、長期投与試験）

評価部位	全部位															
発現時期（週後）	合計		～ 2	～ 4	～ 8	～ 12	～ 16	～ 20	～ 24	～ 28	～ 32	～ 36	～ 40	～ 44	～ 48	～ 52	52 ＜
評価部位数	301		301	299	298	291	282	271	267	258	250	250	249	245	245	238	0
一般・全身障害および投与部位の状態	141	(46.8)	11	18	34	14	11	13	6	16	9	3	3	2	1		
免疫系障害	2	(0.7)					2										
感染症および寄生虫症	2	(0.7)			2												
傷害、中毒および処置合併症	1	(0.3)							1								
皮膚および皮下組織障害	1	(0.3)					1										

MedDRA/J ver. 16.1、合計：部位数（%）、発現時期：件数
各 SOC の初発の有害事象を集計した
（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-8）

7） 貼付部位における事象の再発

長期投与試験で発現した貼付部位の有害事象が再発した症例一覧を表 2.7.4-付録-54 に示した。貼付部位の有害事象が発現した 143 部位のうち 34 部位で再発が認められたものの、再発時に程度の悪化が認められたのは 1 部位のみ（LT0418）であり、その他の部位で再発時に程度の悪化は認められなかった。また、再発までの期間に一定の傾向は認められなかった。

(2) 消化器における事象

1） 胃腸障害

a) 胃腸障害の有害事象発現状況

胃腸障害の有害事象の発現状況を表 2.7.4-53（2 週間）及び表 2.7.4-54（長期）に、副作用の発現状況を表 2.7.4-付録-55（2 週間）及び表 2.7.4-付録-56（長期）に示した。

2 週間試験（OA）での胃腸障害の有害事象発現率は、基剤群 1.4%（4/292 例）、20 mg 以下群 1.7%（11/638 例）、40 mg 群 2.0%（11/552 例）及び FP 群 0.9%（3/317 例）であり、いずれの群でも 2%以下と低かった。40 mg 群で発現した胃腸障害の有害事象は腹部不快感、便秘、下痢、消化不良、メレナ、嘔吐及び心窩部不快感であった。これらのうち中等度と判定されたのは腹部不快感 1 例及び嘔吐 1 例、高度と判定されたのはメレナ 1 例であり、その他の有害事象は全て軽度であった（表 2.7.4-付録-16）。

長期投与試験での胃腸障害の有害事象発現率は、40 mg 群 20.8%（21/101 例）、80 mg 群 23.0%（23/100 例）であり、いずれの群でも同程度であった。発現した胃腸障害の有害事象は、腹部不快感、胃炎、下痢、便秘、口内炎、上腹部痛、消化不良、胃食道逆流性疾患、齲歯、腹痛、十二指腸潰瘍、胃潰瘍、出血性胃潰瘍、びらん性胃炎、痔核、悪心、食道炎、歯周病、歯痛及び下部消化管出血であった。これらのうち中等度と判定されたのは 80 mg 群の下部消化管出血 1 例、高度と判定されたのは 40 mg 群の出血性胃潰瘍 1 例であり、その他の有害事象は全て軽度であった（表 2.7.4-付録-17）。

2 週間試験（OA）及び長期投与試験で認められた胃腸障害のその他の重篤な有害事象を 2.7.4.2.1.5(2)2）項に示した。

フルルビプロフェン経口剤（フロベン錠）の承認時までの胃腸系副作用発現率は 9.06%（218 件/2405 例）[1] であり、本剤の OA 全試験での胃腸障害の副作用発現率を件数換算すると 1.9%（27 件/1391 例）であり（表 2.7.4-付録-57）、本剤の胃腸障害の副作用発現率はフロベン錠より低かった。フルルビプロフェンアキセチル（ロピオン静注）の承認時までの消化器障害発現率は 1.0%（13/1300 例）[2] であり、本剤の OA 全試験での胃腸障害の副作用発現率は 1.4%（19/1391 例）であった（表 2.7.4-付録-58）。本剤の胃腸障害の副作用発現率はロピオン静注と同様に低かった。

また、セレコキシブ（セレコックス錠）の承認時までの消化管障害の副作用発現率は 20.9%（501/2398 例）[3] であり、他の NSAIDs 経口剤の承認時までの消化管障害の副作用発現率は、例数換算している薬剤では 5.05～10.55%[4,5,6]、件数換算している薬剤では 4.23～6.82%[7,8] であった。本剤の OA 全試験での胃腸障害の副作用発現率が例数換算では 1.4%（19/1391 例）、件数換算では 1.9%（27 件/1391 例）であったことを考慮すると、本剤は他の NSAIDs 経口剤より胃腸障害の発現率が低いことが示唆された。

表 2.7.4-53　胃腸障害発現状況［2 週間試験（OA）］

群	基剤		20 mg 以下		40 mg		FP	
解析対象例数	292		638		552		317	
発現例数	4	(1.4)	11	(1.7)	11	(2.0)	3	(0.9)
発現件数	4		11		12		3	
胃腸障害	4	(1.4)	11	(1.7)	11	(2.0)	3	(0.9)
腹部不快感			1	(0.2)	4	(0.7)		
腹部膨満			1	(0.2)				
腹痛	1	(0.3)						
便秘					2	(0.4)	1	(0.3)
下痢			2	(0.3)	2	(0.4)	1	(0.3)
消化不良			1	(0.2)	1	(0.2)		
腸炎	1	(0.3)						
おくび	1	(0.3)						
胃潰瘍			1	(0.2)				
歯肉痛			1	(0.2)				
メレナ					1	(0.2)		
悪心			1	(0.2)				
口内炎	1	(0.3)	2	(0.3)			1	(0.3)
歯痛			1	(0.2)				
嘔吐					1	(0.2)		
心窩部不快感					1	(0.2)		

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-18-1）

表 2.7.4-54　胃腸障害発現状況（長期投与試験）

群	40 mg		80 mg	
解析対象例数	101		100	
発現例数	21	(20.8)	23	(23.0)
発現件数	30		34	
胃腸障害	21	(20.8)	23	(23.0)
腹部不快感	6	(5.9)	6	(6.0)
腹痛	1	(1.0)		
上腹部痛	2	(2.0)	2	(2.0)
便秘	3	(3.0)	2	(2.0)
齲歯	1	(1.0)	1	(1.0)
下痢	4	(4.0)	2	(2.0)
十二指腸潰瘍			1	(1.0)
消化不良			2	(2.0)
胃潰瘍			1	(1.0)
出血性胃潰瘍	1	(1.0)		
胃炎	2	(2.0)	5	(5.0)
びらん性胃炎			1	(1.0)
胃食道逆流性疾患			2	(2.0)
痔核			1	(1.0)
悪心	1	(1.0)		
食道炎	1	(1.0)		
歯周病	1	(1.0)		
口内炎	3	(3.0)	2	(2.0)
歯痛	1	(1.0)		
下部消化管出血			1	(1.0)

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-7-1）

b)　単位時間当たりの胃腸障害の有害事象発現件数

2 週間試験（OA）及び長期投与試験における単位時間当たりの胃腸障害の有害事象発現件数を表 2.7.4-55 に、単位時間当たりの胃腸障害の副作用発現件数を表 2.7.4-付録-59 に示した。

単位時間当たりの胃腸障害の有害事象発現件数は、長期投与試験で 2 週間試験（OA）を上回ることはなく、貼付期間が長期化しても増加することはなかった。

表 2.7.4-55　単位時間当たりの胃腸障害の有害事象発現件数

	2 週間試験（OA）				長期投与試験	
群	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP	40 mg	80 mg
解析対象例数	292	638	552	317	101	100
総曝露（人年）	11.68	25.68	22.21	12.89	89.93	87.90
発現件数（件）	4	11	12	3	30	34
単位時間当たりの発現件数（件/人年）	0.34	0.43	0.54	0.23	0.33	0.39

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-24-1、表 4.6-13-1）

2）　消化器の潰瘍等に関する事象発現状況

a)　消化器の潰瘍等に関する事象発現状況

消化器の潰瘍等に関する有害事象の発現状況を表 2.7.4-56（2 週間）及び表 2.7.4-57（長期）に、副作用の発現状況を表 2.7.4-付録-60（2 週間）及び表 2.7.4-付録-61（長期）に示した。

2 週間試験（OA）での消化器の潰瘍等に関する有害事象発現率は、基剤群 0.3%（1/292 例）、20 mg 以下群 0.3%（2/638 例）、40 mg 群 1.1%（6/552 例）、FP 群 0%であり、いずれの群でも 2%以下と低かった。その他の重篤な有害事象として 40 mg 群でメレナ 1 例が認められた。発症時期から他院にて実施された下部内視鏡検査時の生検によるものと強く疑われるため、治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された〔2.7.6.11.3(5)4）項〕。また、その他の重要な有害事象として 20 mg 以下群で胃潰瘍 1 例が認められた。ヘリコバクター・ピロリ菌の陽性が確認されたことから以前より潰瘍が存在していた可能性があるが、SFPP 貼付が潰瘍の増悪因子となったと考えられるため「おそらく関連あり」と判定された〔2.7.6.10.2(5)6）項〕。

長期投与試験での消化器の潰瘍等に関する有害事象発現率は、40 mg 群 6.9%（7/101 例）、80 mg 群 9.0%（9/100 例）であり、発現率に大きな違いは認められなかった。発現した有害事象のうち、その他の重篤な有害事象は 40 mg 群で発現した出血性胃潰瘍 1 例及び 80 mg 群で発現した下部消化管出血 1 例であった。出血性胃潰瘍発現例は、萎縮性胃炎を合併しており、ヘリコバクター・ピロリ菌陽性であったが、本剤が本事象発現のきっかけとなった可能性があることから治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判定された。下部消化管出血は、上部及び下部内視鏡検査にて明らかな粘膜障害は認められなかったこと、当該被験者が大腸憩室炎の既往歴があること、及び痔に起因したものである可能性が高いと考えられること、事象発現後も治験薬貼付を継続し症状が回復したことから、「関連なし」と判定された〔2.7.6.12.2(4)4）項〕。また、その他の重要な有害事象として 80 mg 群で胃潰瘍 1 例及び十二指腸潰瘍 1 例が認められた。これらは同一の被験者に発現した事象であり、いずれも「関連あるかもしれない」と判定された。また、いずれも軽度の事象であり、有害事象発現確認時には、本剤貼付中で消化性潰瘍治療薬の使用がなかったにもかかわらず胃潰瘍は一部瘢痕、十二指腸潰瘍は瘢痕状態であった。なお、当該被験者は胃潰瘍及び十二指腸潰瘍の既往歴を有していた〔2.7.6.12.2(4)4）項〕。

表 2.7.4-56　消化器の潰瘍等に関する有害事象発現状況［2 週間試験（OA）］

群	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP
解析対象例数	292	638	552	317
発現例数	1 (0.3)	2 (0.3)	6 (1.1)	0 (0.0)
発現件数	1	2	6	0
胃腸障害	1 (0.3)	2 (0.3)	6 (1.1)	
腹部不快感		1 (0.2)	4 (0.7)	
腸炎	1 (0.3)			
胃潰瘍		1 (0.2)		
メレナ			1 (0.2)	
心窩部不快感			1 (0.2)	

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-18-3）

表 2.7.4-57　消化器の潰瘍等に関する有害事象発現状況（長期投与試験）

群	40 mg	80 mg
解析対象例数	101	100
発現例数	7 (6.9)	9 (9.0)
発現件数	7	11
胃腸障害	7 (6.9)	9 (9.0)
腹部不快感	6 (5.9)	6 (6.0)
十二指腸潰瘍		1 (1.0)
胃潰瘍		1 (1.0)
出血性胃潰瘍	1 (1.0)	
びらん性胃炎		1 (1.0)
下部消化管出血		1 (1.0)

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-7-3）

b) 単位時間当たりの消化器の潰瘍等に関する有害事象発現件数

2 週間試験（OA）及び長期投与試験における単位時間当たりの消化器の潰瘍等に関する有害事象発現件数を表 2.7.4-58 に示した。また、単位時間当たりの消化器の潰瘍等に関する副作用発現件数を表 2.7.4-付録-62 に示した。

単位時間当たりの消化器の潰瘍等に関する有害事象発現件数は、長期投与試験で 2 週間試験（OA）を上回ることはなく、貼付期間が長期化しても増加することはなかった。

表 2.7.4-58 単位時間当たりの消化器の潰瘍等に関する有害事象発現件数

	2 週間試験（OA）				長期投与試験	
群	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP	40 mg	80 mg
解析対象例数	292	638	552	317	101	100
総曝露（人年）	11.68	25.68	22.21	12.89	89.93	87.90
発現件数（件）	1	2	6	0	7	11
単位時間当たりの発現件数（件/人年）	0.09	0.08	0.27	0.00	0.08	0.13

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-24-3 表 4.6-13-3）

c) 消化器の潰瘍等に関する事象の既往歴を有する被験者での有害事象発現状況

長期投与試験で消化器の潰瘍等に関する事象の既往歴を有する被験者での有害事象発現状況を表 2.7.4-付録-63 に示した。

消化器の潰瘍等に関する事象の既往歴を有する 8 例中 1 例で胃潰瘍及び十二指腸潰瘍が認められ、いずれも治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判定された。これらはいずれも軽度の事象であり、有害事象発現確認時には、本剤貼付中で消化性潰瘍治療薬の使用がなかったにもかかわらず胃潰瘍は一部瘢痕、十二指腸潰瘍は瘢痕状態であった。また、他の被験者で消化器関連の有害事象は認められなかった。

(3) 腎機能に対する事象

1) 腎機能に対する事象発現状況

腎機能に対する有害事象の発現状況を表 2.7.4-59（2 週間）及び表 2.7.4-60（長期）に、副作用の発現状況を表 2.7.4-付録-64（2 週間）及び表 2.7.4-付録-65（長期）に示した。

2 週間試験（OA）での腎機能に対する有害事象発現率は、基剤群 3.8%（11/292 例）、20 mg 以下群 2.2%（14/638 例）、40 mg 群 2.7%（15/552 例）、FP 群 2.2%（7/317 例）であり、いずれの群でも同程度であった。40 mg 群で発現した有害事象は血中尿素増加、血中クレアチニン増加、尿中血陽性、尿中蛋白陽性と全て臨床検査値異常であり、軽度であった（表 2.7.4-付録-16）。

長期投与試験での腎機能に対する有害事象発現率は、40 mg 群 4.0%（4/101 例）、80 mg 群 8.0%（8/100 例）であり、80 mg 群の発現率が 40 mg 群と比較して高かった。発現した有害事象は尿中血陽性、血中尿素増加、血中クレアチニン増加、血中カリウム増加及び尿中蛋白陽性であり、2 週間試験（OA）と同様に全て臨床検査値異常であり、軽度であった（表 2.7.4-付録-17）。

2 週間試験（OA）及び長期投与試験ともに腎機能に対する重篤な有害事象は認められなかった。

表 2.7.4-59 腎機能に対する有害事象発現状況［2 週間試験（OA）］

群	基剤		20 mg 以下		40 mg		FP	
解析対象例数	292		638		552		317	
発現例数	11	(3.8)	14	(2.2)	15	(2.7)	7	(2.2)
発現件数	13		16		19		7	
臨床検査	11	(3.8)	14	(2.2)	15	(2.7)	7	(2.2)
血中クレアチニン増加	1	(0.3)	1	(0.2)	6	(1.1)		
血中カリウム増加	3	(1.0)	3	(0.5)			1	(0.3)
血中尿素増加	4	(1.4)	8	(1.3)	11	(2.0)	3	(0.9)
尿中血陽性	4	(1.4)	3	(0.5)	1	(0.2)	1	(0.3)
尿中蛋白陽性	1	(0.3)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.6)

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-19-1）

表 2.7.4-60 腎機能に対する有害事象発現状況（長期投与試験）

群	40 mg		80 mg	
解析対象例数	101		100	
発現例数	4	(4.0)	8	(8.0)
発現件数	5		11	
臨床検査	4	(4.0)	8	(8.0)
血中クレアチニン増加	1	(1.0)	2	(2.0)
血中カリウム増加			2	(2.0)
血中尿素増加	1	(1.0)	3	(3.0)
尿中血陽性	3	(3.0)	2	(2.0)
尿中蛋白陽性			2	(2.0)

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-8-1）

2） 単位時間当たりの腎機能に対する有害事象発現状況

2 週間試験（OA）及び長期投与試験での単位時間当たりの腎機能に対する有害事象発現件数を表 2.7.4-61 に示した。また、単位時間当たりの腎機能に対する副作用発現件数を表 2.7.4-付録-66 に示した。

単位時間当たりの腎機能に対する有害事象発現件数は、長期投与試験で 2 週間試験（OA）を上回ることはなく、貼付期間が長期化しても増加することはなかった。

表 2.7.4-61 単位時間当たりの腎機能に対する有害事象発現件数

	2 週間試験（OA）				長期投与試験	
群	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP	40 mg	80 mg
解析対象例数	292	638	552	317	101	100
総曝露（人年）	11.68	25.68	22.21	12.89	89.93	87.90
発現件数（件）	13	16	19	7	5	11
単位時間当たりの発現件数（件/人年）	1.11	0.62	0.86	0.54	0.06	0.13

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-25-1 表 4.6-14-1）

3） 腎機能に対する事象の既往歴を有する被験者での有害事象発現状況

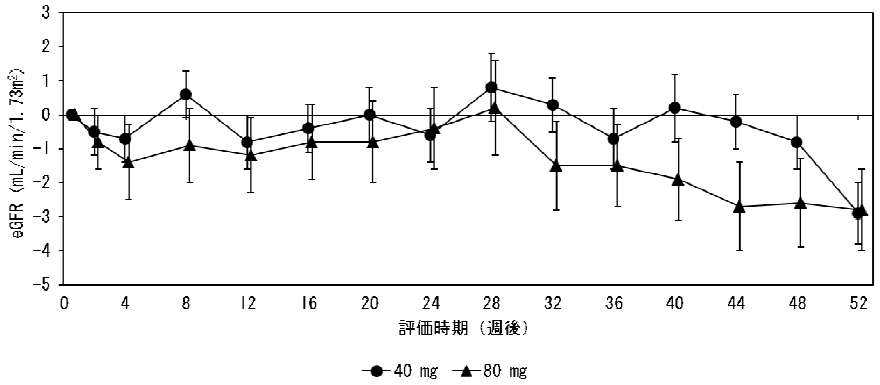
長期投与試験で腎機能に対する事象の既往歴を有する被験者は組み入れられなかった。

4） eGFR 変化量の経時的推移（長期投与試験）

長期投与試験での eGFR 変化量の経時的推移を図 2.7.4-1 に示した。

長期投与試験の 40 mg 群では貼付 52 週後に、80 mg 群では貼付 44 週後及び貼付 52 週後に貼付開始時と比較して eGFR の有意な低下が認められたが、いずれの群も変動は小さく、52 週間の貼付では大きな問題はないと考えられた。

貼付開始時と比較して、いずれかの評価時期に eGFR が 50%以上低下した被験者が 80 mg 群に 1 例（LT0421）認められた。当該被験者は貼付開始時のみが 140.71 mL/min/1.73 m^2 と高く、観察期開始時及び貼付 2 週後以降は同程度の値で推移した。eGFR の低下は貼付開始時の値が高かったことが要因であり、問題となる変化ではないと考えられた。また、80 mg 群の 1 例（LT0803）で腎盂腎炎発現後（貼付 44 週後）に eGFR の低下が認められたが、一過性の低下で回復傾向が認められた（表 2.7.4-62）。



平均値±標準誤差

図 2.7.4-1　eGFR 変化量の経時的推移（長期投与試験）

（引用元：5.3.5.2-01 図 14.2-1）

表 2.7.4-62　eGFR の推移（LT0421、LT0803）

	LT0421	LT0803
観察期開始時	76.76	72.61
開始時	140.71	68.84
2 週後	83.01*	60.40
4 週後	76.76	66.52
8 週後	84.14	64.35
12 週後	75.81	62.32
16 週後	73.97	62.32
20 週後	77.74	64.35
24 週後	75.81	64.35
28 週後	68.15	57.73
32 週後	79.77	60.40
36 週後	76.76	58.59
40 週後	70.53	66.52
44 週後	80.82	38.96
48 週後	72.21	42.45
52 週後	76.76	45.49

単位：mL/min/1.73 m^2

*貼付 7 日後に検査実施

(4) 心臓血管系に対する事象

1) 心臓血管系に対する事象発現状況

心臓血管系に対する有害事象の発現状況を表 2.7.4-63（2 週間）及び表 2.7.4-64（長期）に、副作用の発現状況を表 2.7.4-付録-67（2 週間）に示した。

2 週間試験（OA）での心臓血管系に対する有害事象発現率は、基剤群 0%、20 mg 以下群 0.2%（1/638 例）、40 mg 群 0.2%（1/552 例）、FP 群 0.3%（1/317 例）であった。2 週間試験（OA）での心臓血管系に対する有害事象発現率は、いずれの群でも 2%以下と低かった。40 mg 群では動悸が 1 例に発現したが、程度は軽度であり、治験薬との因果関係が否定された（表 2.7.4-付録-16）。なお、20 mg 以下群では治験薬との因果関係が否定されない動悸（軽度）が 1 例認められた（表 2.7.4-付録-37）。

長期投与試験での心臓血管系に対する有害事象発現率は、40 mg 群 4.0%（4/101 例）、80 mg 群 5.0%（5/100 例）であった。40 mg 群で発現した有害事象は末梢性浮腫、うっ血性心不全、期外収縮及び心筋虚血であり、全て治験薬との因果関係が否定された。発現した有害事象のうち、うっ血性心不全は中等度と判定され、その他の有害事象は全て軽度であった。80 mg 群で発現した有害事象は動悸、狭心症、心房細動、心拍数増加及び心電図異常 Q 波であり、全て治験薬との因果関係が否定された。発現した有害事象のうち、心拍数増加は中等度と判定され、その他の有害事象は全て軽度であった（表 2.7.4-付録-17）。

2 週間試験（OA）及び長期投与試験ともに心臓血管系に対する重篤な有害事象は認められなかった。

表 2.7.4-63 心臓血管系に対する有害事象発現状況［2 週間試験（OA）］

群	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP
解析対象例数	292	638	552	317
発現例数	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)
発現件数	0	1	1	1
心臓障害		1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)
心房細動				1 (0.3)
動悸		1 (0.2)	1 (0.2)	

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-21-1）

表 2.7.4-64　心臓血管系に対する有害事象発現状況（長期投与試験）

群	40 mg	80 mg
解析対象例数	101	100
発現例数	4 (4.0)	5 (5.0)
発現件数	6	7
心臓障害	2 (2.0)	3 (3.0)
狭心症		1 (1.0)
心房細動		1 (1.0)
うっ血性心不全	1 (1.0)	
期外収縮	1 (1.0)	
心筋虚血	1 (1.0)	
動悸		2 (2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (2.0)	
末梢性浮腫	2 (2.0)	
臨床検査		2 (2.0)
心拍数増加		1 (1.0)
心電図異常Q波		1 (1.0)

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-10-1）

2） 単位時間当たりの心臓血管系に対する有害事象発現状況

2 週間試験（OA）及び長期投与試験での単位時間当たりの心臓血管系に対する有害事象発現件数を表 2.7.4-65 に示した。また、単位時間当たりの心臓血管系に対する副作用発現件数を表 2.7.4-付録-68 に示した。

単位時間当たりの心臓血管系に対する有害事象発現件数は、2 週間試験（OA）と長期投与試験で同程度であり、貼付期間が長期化しても増加することはなかった。

表 2.7.4-65　単位時間当たりの心臓血管系に対する有害事象発現件数

	2 週間試験（OA）				長期投与試験	
群	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP	40 mg	80 mg
解析対象例数	292	638	552	317	101	100
総曝露（人年）	11.68	25.68	22.21	12.89	89.93	87.90
発現件数（件）	0	1	1	1	6	7
単位時間当たりの発現件数（件/人年）	0.00	0.04	0.05	0.08	0.07	0.08

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-27-1 表 4.6-16-1）

3） 心臓血管系に対する事象の既往歴を有する被験者での有害事象発現状況

長期投与試験で心臓血管系に対する事象の既往歴を有する被験者での有害事象発現状況を表 2.7.4-付録-69 に示した。

心臓血管系に対する事象の既往歴を有する被験者は 40 mg 群では認められず、80 mg 群は 4 例であった。そのうち、有害事象として動悸が 2 例、心房細動が 1 例に認められたが、いずれも軽度の事象であり、治験薬との因果関係が否定された。

(5) 肝機能に対する事象

1) 肝機能に対する事象発現状況

肝機能に対する有害事象の発現状況を表 2.7.4-66（2 週間）及び表 2.7.4-67（長期）に、副作用の発現状況を表 2.7.4-付録-70（2 週間）及び表 2.7.4-付録-71（長期）に示した。

2 週間試験（OA）での肝機能に対する有害事象の発現率は、基剤群 0.7%（2/292 例）、20 mg 以下群 1.3%（8/638 例）、40 mg 群 0.7%（4/552 例）、FP 群 0.9%（3/317 例）であり、いずれの群でも発現率は 2%以下と低かった。40 mg 群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中ビリルビン増加と全て臨床検査値異常であり、全て軽度であった（表 2.7.4-付録-16）。

長期投与試験での肝機能に対する有害事象の発現率は、40 mg 群 1.0%（1/101 例）、80 mg 群 1.0%（1/100 例）であり、いずれの群でも発現率は低く、同程度であった。40 mg 群では尿中ウロビリノーゲン増加が 1 例に認められ、程度は軽度であった（表 2.7.4-付録-17）。80 mg 群では肝機能異常及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加がそれぞれ 1 例に認められ、いずれも程度は軽度であった（表 2.7.4-付録-17）。

2 週間試験（OA）及び長期投与試験ともに肝機能に対する重篤な有害事象は認められなかった。

表 2.7.4-66 肝機能に対する有害事象発現状況［2 週間試験（OA）］

群	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP
解析対象例数	292	638	552	317
発現例数	2 (0.7)	8 (1.3)	4 (0.7)	3 (0.9)
発現件数	2	13	6	4
臨床検査	2 (0.7)	8 (1.3)	4 (0.7)	3 (0.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		4 (0.6)	2 (0.4)	2 (0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	4 (0.6)	2 (0.4)	2 (0.6)
血中ビリルビン増加		1 (0.2)	2 (0.4)	
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加		1 (0.2)		
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.3)	2 (0.3)		
尿中ウロビリノーゲン増加		1 (0.2)		

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-20-1）

表 2.7.4-67　肝機能に対する有害事象発現状況（長期投与試験）

群	40 mg	80 mg
解析対象例数	101	100
発現例数	1 (1.0)	1 (1.0)
発現件数	1	2
肝胆道系障害		1 (1.0)
肝機能異常		1 (1.0)
臨床検査	1 (1.0)	1 (1.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		1 (1.0)
尿中ウロビリノーゲン増加	1 (1.0)	

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-9-1）

2）　単位時間当たりの肝機能に対する有害事象発現状況

2 週間試験（OA）及び長期投与試験での単位時間当たりの肝機能に対する有害事象発現件数を表 2.7.4-68 に示した。また、単位時間当たりの肝機能に対する副作用発現件数を表 2.7.4-付録-72 に示した。

単位時間当たりの肝機能に対する有害事象発現件数は、長期投与試験で 2 週間試験（OA）を上回ることはなく、貼付期間が長期化しても増加することはなかった。

表 2.7.4-68　単位時間当たりの肝機能に対する有害事象発現件数

	2 週間試験（OA）				長期投与試験	
群	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP	40 mg	80 mg
解析対象例数	292	638	552	317	101	100
総曝露（人年）	11.68	25.68	22.21	12.89	89.93	87.90
発現件数（件）	2	13	6	4	1	2
単位時間当たりの発現件数（件/人年）	0.17	0.51	0.27	0.31	0.01	0.02

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-26-1 表 4.6-15-1）

3）　肝機能に対する既往歴を有する被験者での有害事象発現状況

長期投与試験で肝機能に対する事象の既往歴を有する被験者での有害事象発現状況を表 2.7.4-付録-73 に示した。

肝機能に対する事象の既往歴を有する被験者は 1 例のみであり、発現した有害事象は咳嗽、腹部不快感、外耳炎、上腹部痛及び筋肉痛であった。発現した有害事象は全て軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。

(6) めまいに関する事象

1) めまいに関する事象発現状況

めまいに関する有害事象の発現状況を表 2.7.4-69（2 週間）及び表 2.7.4-70（長期）に、副作用の発現状況を表 2.7.4-付録-74（2 週間）に示した。また、2 週間試験（OA）及び長期投与試験でめまいに関する事象を発現した症例一覧を表 2.7.4-付録-75 に示した。

2 週間試験（OA）でのめまいに関する有害事象発現率は、基剤群 0.3%（1/292 例）、20 mg 以下群 0.8%（5/638 例）、40 mg 群 0.4%（2/552 例）、FP 群 0%であった。めまいに関する有害事象発現率はいずれの群でも 2%以下と低かった。発現した有害事象のうち、40 mg 群の回転性めまい 1 例が高度と判定され、基剤群の浮動性めまい 1 例、20 mg 以下群の回転性めまい 1 例及び 40 mg 群の回転性めまい 1 例が中等度と判定された。その他の重篤な有害事象として、40 mg 群で回転性めまい 2 例が認められ、そのうちの 1 例は治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」と判定された。当該被験者は回転性めまいのため転倒し、頭蓋骨骨折及びくも膜下出血のため入院となった〔2.7.4.2.1.3 項〕。

長期投与試験でのめまいに関する有害事象発現率は、40 mg 群 3.0%（3/101 例）、80 mg 群 2.0%（2/100 例）であり、いずれの群でも発現率は同程度であった。40 mg 群では回転性めまいが 2 例及び頭位性回転性めまいが 1 例に発現し、発現した有害事象のうち頭位性回転性めまいが高度と判定され、回転性めまいのうち 1 例が中等度と判定された。80 mg 群では回転性めまい及び頭位性回転性めまいがそれぞれ 1 例に発現し、そのうち頭位性回転性めまいが中等度と判定された。また、全て治験薬との因果関係が否定された。その他の重篤な有害事象と判定されたのは、40 mg 群で発現した頭位性回転性めまい 1 例であった〔2.7.4.2.1.3 項〕。

表 2.7.4-69 めまいに関する有害事象発現状況［2 週間試験（OA)］

群	基剤			20 mg 以下			40 mg			FP		
解析対象例数	292			638			552			317		
発現例数	1 (0.3)			5 (0.8)			2 (0.4)			0 (0.0)		
発現件数	1			5			2			0		
程度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
耳および迷路障害 回転性めまい					1 (0.2)			1 (0.2)	1 (0.2)			
神経系障害 浮動性めまい		1 (0.3)		4 (0.6)								

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-14-2 表 4.3.1-22-1）

表 2.7.4-70 めまいに関する有害事象状況（長期投与試験）

群	40 mg			80 mg		
程度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
解析対象例数	101			100		
発現例数	3 (3.0)			2 (2.0)		
発現件数	3			2		
耳および迷路障害						
回転性めまい	1 (1.0)	1 (1.0)		1 (1.0)		
頭位性回転性めまい			1 (1.0)		1 (1.0)	

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-2.2 表 4.6-11-1）

2） 単位時間当たりのめまいに関する有害事象発現状況

2 週間試験（OA）及び長期投与試験での単位時間当たりのめまいに関する有害事象発現件数を表 2.7.4-71 に示した。また、単位時間当たりのめまいに関する副作用発現件数を表 2.7.4-付録-76 に示した。

単位時間当たりのめまいに関する有害事象発現件数は、長期投与試験で 2 週間試験（OA）を上回ることはなく、貼付期間が長期化しても増加することはなかった。

表 2.7.4-71 単位時間当たりのめまいに関する有害事象発現件数

	2 週間試験（OA）				長期投与試験	
群	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP	40 mg	80 mg
解析対象例数	292	638	552	317	101	100
総曝露（人年）	11.68	25.68	22.21	12.89	89.93	87.90
発現件数（件）	1	5	2	0	3	2
単位時間当たりの発現件数（件/人年）	0.09	0.19	0.09	0.00	0.03	0.02

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-28-1 表 4.6-17-1）

(7) 貼付部位以外の皮膚障害

1） 貼付部位以外の皮膚障害発現状況

貼付部位以外の皮膚障害の有害事象発現状況を表 2.7.4-72（2 週間）及び表 2.7.4-73（長期）に、副作用の発現状況を表 2.7.4-付録-77（2 週間）及び表 2.7.4-付録-78（長期）に示した。

2 週間試験（OA）での貼付部位以外の皮膚障害の有害事象発現率は、基剤群 1.4%（4/292 例）、20 mg 以下群 1.3%（8/638 例）、40 mg 群 0.5%（3/552 例）、FP 群 0.9%（3/317 例）であり、いずれの群でも 2%以下と低かった。40 mg 群ではアレルギー性皮膚炎、湿疹及び発疹がそれぞれ 1 例に認められ、いずれの事象も程度は軽度であった（表 2.7.4-付録-16）。そのうち発疹は治験薬との因果関係が否定されなかった。

長期投与試験での貼付部位以外の皮膚障害の有害事象発現率は、40 mg 群 8.9%（9/101 例）、80 mg 群 14.0%（14/100 例）であり、発現率は 40 mg 群と比較して 80 mg 群でやや高かった。80 mg 群の 1 例で光線過敏性反応が認められたが、症状が認められたのは左顔面のみであった。日焼けに起因する

事象であると判断され、治験薬との因果関係は否定された。また、治験薬貼付継続可能であり再発もしなかった。

表 2.7.4-72 貼付部位以外の皮膚障害の有害事象発現状況［2 週間試験（OA）］

群	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP
解析対象例数	292	638	552	317
発現例数	4 (1.4)	8 (1.3)	3 (0.5)	3 (0.9)
発現件数	4	8	3	3
皮膚および皮下組織障害	4 (1.4)	8 (1.3)	3 (0.5)	3 (0.9)
皮膚炎				1 (0.3)
アレルギー性皮膚炎			1 (0.2)	
接触性皮膚炎	3 (1.0)	2 (0.3)		
湿疹	1 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.2)	
紅斑				1 (0.3)
そう痒症		3 (0.5)		1 (0.3)
発疹			1 (0.2)	
全身性皮疹		1 (0.2)		

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-23-1）

表 2.7.4-73 貼付部位以外の皮膚障害の有害事象発現状況（長期投与試験）

群	40 mg	80 mg
解析対象例数	101	100
発現例数	9 (8.9)	14 (14.0)
発現件数	10	16
皮膚および皮下組織障害	9 (8.9)	14 (14.0)
皮膚炎	1 (1.0)	1 (1.0)
接触性皮膚炎	1 (1.0)	
異汗性湿疹	1 (1.0)	
湿疹	3 (3.0)	4 (4.0)
皮脂欠乏性湿疹		1 (1.0)
皮下出血	1 (1.0)	2 (2.0)
過角化	1 (1.0)	1 (1.0)
嵌入爪		2 (2.0)
光線過敏性反応		1 (1.0)
発疹	1 (1.0)	
全身性皮疹		1 (1.0)
皮膚びらん		1 (1.0)
蕁麻疹		1 (1.0)

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-12-1）

2） 単位時間当たりの貼付部位以外の皮膚障害の有害事象発現状況

2 週間試験（OA）及び長期投与試験での単位時間当たりの貼付部位以外の皮膚障害の有害事象発現件数を表 2.7.4-74 に示した。また、単位時間当たりの貼付部位以外の皮膚障害の副作用発現件数を表 2.7.4-付録-79 に示した。

単位時間当たりの貼付部位以外の皮膚障害の有害事象発現件数は、長期投与試験で 2 週間試験（OA）を上回ることはなく、貼付期間が長期化しても増加することはなかった。

表 2.7.4-74 単位時間当たりの貼付部位以外の皮膚障害の有害事象発現件数

	2 週間試験（OA）				長期投与試験	
群	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP	40 mg	80 mg
解析対象例数	292	638	552	317	101	100
総曝露（人年）	11.68	25.68	22.21	12.89	89.93	87.90
発現件数（件）	4	8	3	3	10	16
単位時間当たりの発現件数（件/人年）	0.34	0.31	0.14	0.23	0.11	0.18

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-29-1 表 4.6-18-1）

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

報告されたその他の重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象について、各試験の治験総括報告書及び 2.7.6 項に示した〔2.7.6.8.2(5)項、2.7.6.10.2(5)項、2.7.6.11.3(5)項、及び 2.7.6.12.2(4)項〕。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

P2b 試験①及び P2b 試験②では各医療機関の基準値を元に臨床検査値の評価を行い、P2a 試験、P3 比較試験（OA）及び P3 試験（長期）では中央測定を実施した。P3 比較試験（OA）及び P3 試験（長期）の中央測定で採用した基準値を表 2.7.4-付録-80 に示した。

2.7.4.3.1 有害事象

有害事象発現状況を表 2.7.4-75（2 週間）及び表 2.7.4-76（長期）に示した。

2 週間試験（OA）では、いずれの項目でも有害事象を発現した被験者は少なかった。いずれかの群で 2%以上発現した有害事象は血中尿素増加のみであり、その発現率は基剤群 1.4%（4/292 例）、20 mg 以下群 1.3%（8/638 例）、40 mg 群 2.0%（11/552 例）、FP 群 0.9%（3/317 例）であった。

長期投与試験では、いずれかの群で 2%以上発現した有害事象は血中尿素増加、尿中血陽性、血中クレアチニン増加、血中カリウム増加及び尿中蛋白陽性であった。

表 2.7.4-75　臨床検査の有害事象発現状況［2 週間試験（OA）］

群	基剤		20 mg 以下		40 mg		FP	
解析対象例数	292		638		552		317	
発現例数	18	(6.2)	28	(4.4)	21	(3.8)	13	(4.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加			4	(0.6)	2	(0.4)	2	(0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.3)	4	(0.6)	2	(0.4)	2	(0.6)
血中ビリルビン増加			1	(0.2)	2	(0.4)		
血中クレアチニン増加	1	(0.3)	1	(0.2)	6	(1.1)		
血中乳酸脱水素酵素増加	1	(0.3)	1	(0.2)	2	(0.4)	1	(0.3)
血中カリウム増加	3	(1.0)	3	(0.5)			1	(0.3)
血圧低下	1	(0.3)						
血圧上昇			1	(0.2)	1	(0.2)		
血中尿素増加	4	(1.4)	8	(1.3)	11	(2.0)	3	(0.9)
好酸球数増加					1	(0.2)		
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加			1	(0.2)				
尿中ブドウ糖陽性	2	(0.7)	4	(0.6)	2	(0.4)	2	(0.6)
尿中血陽性	4	(1.4)	3	(0.5)	1	(0.2)	1	(0.3)
リンパ球数減少	2	(0.7)	1	(0.2)			1	(0.3)
単球数増加					1	(0.2)		
好中球数増加	1	(0.3)	1	(0.2)			1	(0.3)
白血球数増加	3	(1.0)	1	(0.2)				
尿中蛋白陽性	1	(0.3)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(0.3)	2	(0.3)				
尿中ウロビリノーゲン増加			1	(0.2)				

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-13-2-2 改変）

表 2.7.4-76 臨床検査の有害事象発現状況（長期投与試験）

群	40 mg		80 mg	
解析対象例数	101		100	
発現例数	8	(7.9)	13	(13.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加			1	(1.0)
血中クレアチニン増加	1	(1.0)	2	(2.0)
血中乳酸脱水素酵素増加			1	(1.0)
血中カリウム増加			2	(2.0)
血圧上昇	1	(1.0)		
血中尿素増加	1	(1.0)	3	(3.0)
尿中ブドウ糖陽性	1	(1.0)	1	(1.0)
尿中血陽性	3	(3.0)	2	(2.0)
心拍数増加			1	(1.0)
白血球数増加	1	(1.0)		
心電図異常Q波			1	(1.0)
尿中蛋白陽性			2	(2.0)
便潜血			1	(1.0)
尿中ウロビリノーゲン増加	1	(1.0)		

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-1-2 改変）

2.7.4.3.2 シフトテーブル

各臨床検査項目のシフトテーブルを表 2.7.4-付録-81（2 週間）、表 2.7.4-付録-82（長期）に示した。

2 週間試験（OA）では、ヘモグロビン量、総蛋白及び Ca で正常から異常（低値）に変動した被験者が多かった。また、単球、LDH、BUN、Cl、尿糖及び尿潜血で正常から異常（高値）に変動した被験者が多かった。

長期投与試験では用量により各臨床検査項目の変動に異なる傾向は認められなかった。また、長期間貼付したことにより異常値を示す被験者が増加する傾向は認められなかった。

2.7.4.3.3 臨床検査値の経時的推移

各臨床検査項目の臨床検査値の経時的推移を表 2.7.4-付録-83（2 週間）、表 2.7.4-付録-84（長期）に示した。また、尿検査の経時的推移を表 2.7.4-付録-85（2 週間）、表 2.7.4-付録-86（長期）に示した。

2 週間試験（OA）の 40 mg 群で基剤群との群間比較において有意差があり、かつ、長期投与試験の貼付開始時と各評価時期の群内比較で、複数時期に 40 mg 群、80 mg 群ともに有意差が認められた項目は、ヘモグロビン量減少、ヘマトクリット値減少、好酸球増加、BUN 増加、総蛋白減少、Cl 増加及び Ca 減少であった。

(1) 一般血液検査

2 週間試験（OA）では、40 mg 群で基剤群と比較してヘモグロビン量及びヘマトクリット値の減少が認められた。長期投与試験では、40 mg 群及び 80 mg 群のいずれも貼付 2 週後にヘモグロビン量、ヘマトクリット値及び赤血球数で貼付開始時と比較して減少が認められた。しかし、いずれの項目も貼付 4 週後以降持続的な減少は認められなかった。2 週間試験（OA）及び長期投与試験のいずれも検査値がわずかに減少している程度であり、問題となる変化ではないと考えられた。

好酸球は 2 週間試験（OA）及び長期投与試験のいずれでも増加が認められたが、その変動はわずかであった。また、持続的な増加傾向は認められず、問題となる変化ではないと考えられた。

(2) 血液生化学検査

2 週間試験（OA）では、40 mg 群で基剤群と比較して BUN の増加が認められた。

長期投与試験でも同様に、40 mg 群及び 80 mg 群のいずれも貼付 2 週後以降に貼付開始時と比較して BUN の増加が認められた。長期投与試験の 40 mg 群及び 80 mg 群では同程度の BUN 増加が認められ、用量依存性は認められなかった。また、40 mg 群及び 80 mg 群のいずれも貼付 4 週後以降一定の値で推移し、経時的に増加する傾向は認められなかった。長期投与試験の 40 mg 群では貼付 52 週後、80 mg 群では貼付 44 週後以降に貼付開始時と比較してクレアチニン値が有意に増加したが、いずれの群も変動は小さかった。

2 週間試験（OA）では、40 mg 群で基剤群と比較して総蛋白の減少が認められた。長期投与試験では、40 mg 群及び 80 mg 群のいずれも貼付 2 週後に貼付開始時と比較して総蛋白の減少が認められた。しかし、貼付 8 週後以降は貼付開始時と同程度の値で推移し、持続的な減少傾向は認められなかった。

また、2 週間試験（OA）及び長期投与試験のいずれでも Cl 増加及び Ca 減少が認められたが、長期投与試験で有意な変化が認められた時期は 40 mg 群と 80 mg 群で異なっていた。Cl 及び Ca ともに持続的な変動は認められず、検査値がわずかに変動している程度であり、問題となる変化ではないと考えられた。

(3) 尿検査

2 週間試験（OA）及び長期投与試験ともに、貼付前後で特に問題となる変化は認められなかった。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 理学検査（血圧、脈拍数）

2.7.4.4.1.1 血圧

(1) 有害事象

有害事象の発現状況を表 2.7.4-77（2 週間）及び表 2.7.4-78（長期）に示した。

2 週間試験（OA）では、血圧上昇が 20 mg 以下群 0.2%（1/638 例）、40 mg 群 0.2%（1/552 例）、血圧低下が基剤群 0.3%（1/292 例）に認められた。FP 群では有害事象は認められなかった。

長期投与試験では、血圧上昇が 40 mg 群 1.0%（1/101 例）に認められ、80 mg 群では有害事象は認められなかった。

2 週間試験（OA）及び長期投与試験ともに発現した有害事象は全て軽度であった。

表 2.7.4-77 血圧異常変動［2 週間試験（OA）］

群	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP
解析対象例数	292	638	552	317
血圧低下	1 (0.3)			
血圧上昇		1 (0.2)	1 (0.2)	

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-13-2-2 改変）

表 2.7.4-78 血圧異常変動（長期投与試験）

群	40 mg	80 mg
解析対象例数	101	100
血圧上昇	1 (1.0)	

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-1-2 改変）

(2) 血圧の推移

2 週間試験（OA）での血圧の経時的推移を表 2.7.4-79 に、長期投与試験での血圧変化量の経時的推移を図 2.7.4-2 に示した。また、長期投与試験の全ての評価時期の血圧の経時的推移を表 2.7.4-付録-87 に示した。

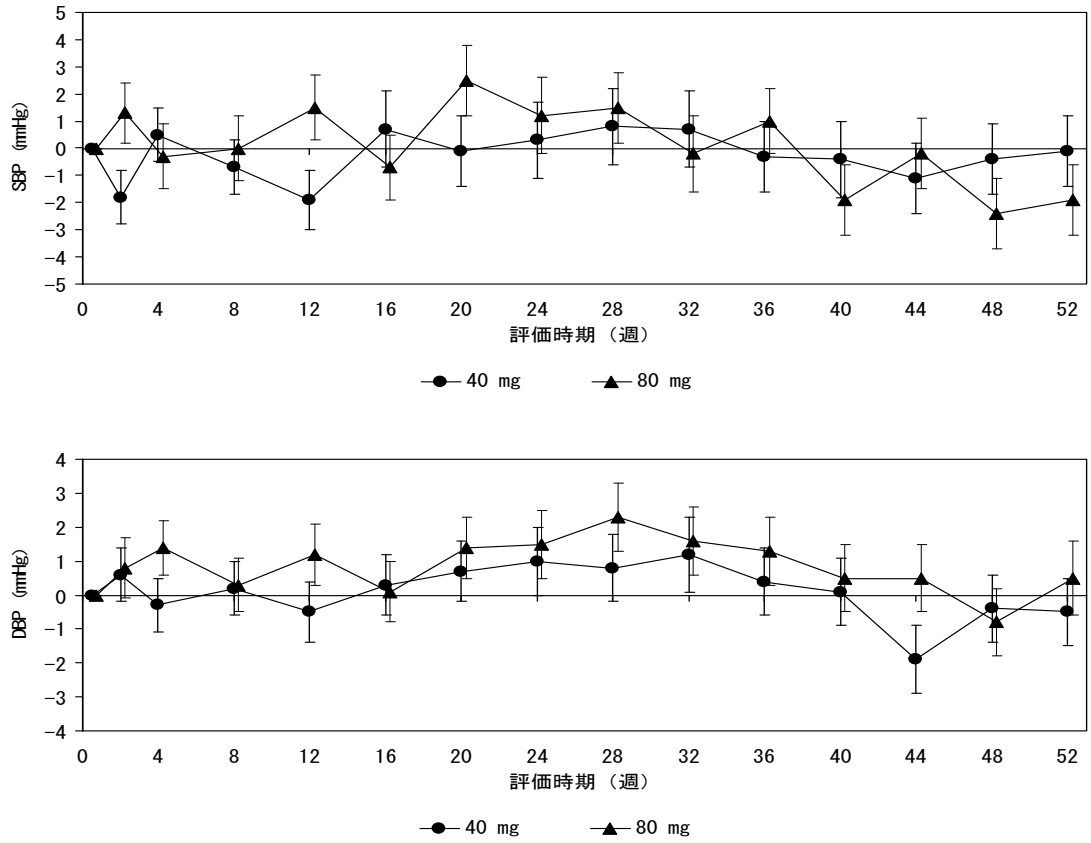
2 週間試験（OA）では、SBP で基剤群に比べて 20 mg 以下群及び 40 mg 群で貼付前後の変化量に有意差が認められたが、群内比較では有意差がなく問題となる変化は認められなかった。また、DBP で基剤群に比べて 40 mg 群で貼付前後の変化量に有意差が認められたが、群内比較では有意差がなく問題となる変化は認められなかった。

長期投与試験の SBP では、いずれの群でも貼付前後の変化量に差は認められなかった。80 mg 群の DBP で、貼付 28 週後に貼付開始時と比較して有意な上昇（$p = 0.025$）が認められたが、変化量の平均値は 2.3 mmHg と小さく、他の評価時期では貼付開始時と比較して DBP の変化量に差は認められなかった〔5.3.5.2-01 表 14.2-62〕。

表 2.7.4-79　理学検査値の経時的推移（終了時、2 週間試験（OA））

検査項目	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	群内比較	群間比較
SBP (mmHg)	基剤	開始時	227	133.3	15.9	|T1| = 3.214 p = 0.002	—
		終了時	227	130.3	16.4		
		変化量	227	-3.0	13.9		
	20 mg 以下	開始時	450	131.0	17.1	|T1| = 0.344 p = 0.731	|T2| = 3.076 p = 0.002
		終了時	450	131.2	16.4		
		変化量	450	0.2	11.9		
	40 mg	開始時	548	132.0	16.8	|T1| = 1.045 p = 0.296	|T2| = 3.377 p = 0.001
		終了時	548	132.6	16.5		
		変化量	548	0.6	13.1		
	FP	開始時	317	130.8	15.8	|T1| = 1.277 p = 0.202	|T2| = 1.927 p = 0.055
		終了時	317	129.9	15.6		
		変化量	317	-0.8	11.7		
DBP (mmHg)	基剤	開始時	227	77.1	10.0	|T1| = 2.995 p = 0.003	—
		終了時	227	75.4	10.0		
		変化量	227	-1.7	8.7		
	20 mg 以下	開始時	450	76.7	10.3	|T1| = 1.518 p = 0.130	|T2| = 1.617 p = 0.106
		終了時	450	76.0	10.7		
		変化量	450	-0.6	8.4		
	40 mg	開始時	548	76.1	10.9	|T1| = 0.706 p = 0.481	|T2| = 2.117 p = 0.035
		終了時	548	75.8	10.5		
		変化量	548	-0.3	8.8		
	FP	開始時	317	75.3	10.6	|T1| = 2.286 p = 0.023	|T2| = 0.938 p = 0.348
		終了時	317	74.3	9.5		
		変化量	317	-1.0	8.1		

－：該当なし
［検定］　T1：1 標本 t 検定　　T2：基剤との 2 標本 t 検定、有意水準 ＝0.05
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.5-1）



平均値±標準誤差

図 2.7.4-2　血圧変化量の経時的推移（長期投与試験）

（引用元：5.3.5.2-01 図 14.2-3）

(3)　部分集団解析

2 週間試験（OA）及び長期投与試験での貼付開始時の血圧による部分集団解析の結果をそれぞれ表 2.7.4-付録-88 及び表 2.7.4-付録-89 に示した。

貼付開始時の血圧による部分集団解析の結果、2 週間試験（OA）及び長期投与試験のいずれも、各カテゴリーの貼付開始前後の血圧の変化量は同程度であった。また、開始時の血圧が高い被験者群では血圧が低下する方向に変化しており、高血圧が悪化する傾向は認められなかった。

2.7.4.4.1.2　脈拍数

(1)　有害事象

2 週間試験（OA）で有害事象は認められなかった。

長期投与試験では、40 mg 群に有害事象は認められなかった。80 mg 群では心拍数増加が 1.0%（1/100 例）に認められ、程度は中等度であった（表 2.7.4-付録-17）。

(2) 脈拍数の経時的推移

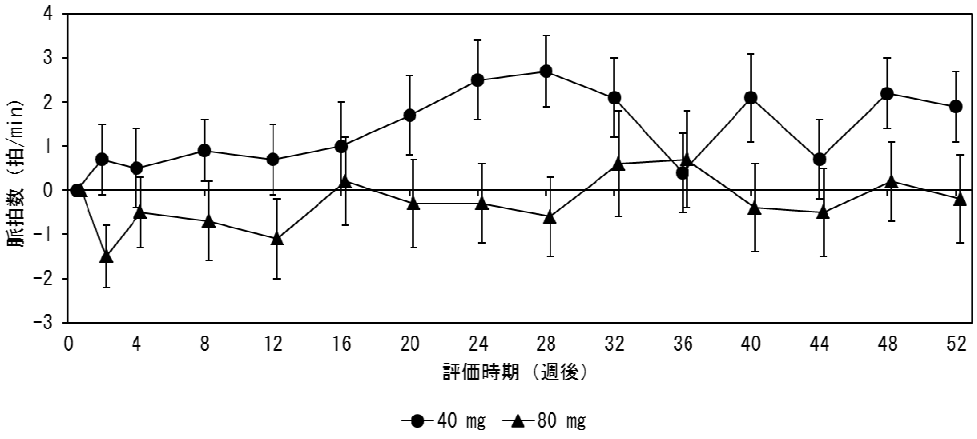
2 週間試験（OA）での脈拍数の経時的推移を表 2.7.4-80 に、長期投与試験での脈拍数変化量の経時的推移を図 2.7.4-3 に示した。また、長期投与試験の全ての評価時期の脈拍数の経時的推移を表 2.7.4-付録-90 に示した。

2 週間試験（OA）では基剤群と 20 mg 以下群及び 40 mg 群との間に有意差が認められなかった。長期投与試験ではいずれの群でも貼付前後で大きな変化は認められなかった。

表 2.7.4-80 脈拍数の経時的推移［2 週間試験（OA）］

検査項目	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	群内比較	群間比較
脈拍数 (拍/min)	基剤	開始時	227	72.7	10.1	|T1| = 0.477 p = 0.634	—
		終了時	227	72.5	9.7		
		変化量	227	-0.3	8.8		
	20 mg 以下	開始時	450	73.4	9.7	|T1| = 2.408 p = 0.016	|T2| = 0.963 p = 0.336
		終了時	450	72.4	9.3		
		変化量	450	-0.9	8.3		
	40 mg	開始時	548	73.2	9.8	|T1| = 2.783 p = 0.006	|T2| = 1.007 p = 0.314
		終了時	548	72.3	9.8		
		変化量	548	-0.9	7.7		
	FP	開始時	317	72.3	9.9	|T1| = 1.115 p = 0.266	|T2| = 1.071 p = 0.285
		終了時	317	72.7	9.8		
		変化量	317	0.5	7.7		

－：該当なし
［検定］ T1：1 標本 t 検定 T2：基剤との 2 標本 t 検定、有意水準 ＝0.05
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.5-1 改変）



平均値±標準誤差

図 2.7.4-3 脈拍数変化量の経時的推移（長期投与試験）
（引用元：5.3.5.2-01 図 14.2-3）

2.7.4.4.2 催不整脈作用に関する検討

催不整脈作用に関しては、新たな臨床試験を実施せず、これまでの臨床試験及び非臨床試験結果、並びにフルルビプロフェンの海外データ及び文献情報により評価した。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いない。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。これらのことから、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。

(1) 臨床試験

心電図測定を実施した全試験（単回貼付試験、反復貼付試験①、反復貼付試験②及び高用量安全性試験）の心電図測定結果を表 2.7.4-81 に、QTc 間隔の変動が認められた被験者一覧を表 2.7.4-82 に示した。

表 2.7.4-81 臨床試験での心電図測定結果

試験略名	投与量（mg）	被験者数	測定時間	結果
単回貼付試験	2、5、10、20、40、60	各 7 例（20 mg は 6 例）	貼付開始前 1 時間、貼付開始後 23 時間、治験薬除去後 23 及び 47 時間	①臨床的に問題となる心電図所見及び QT/QTc 間隔の延長は認められなかった。 ②血圧、心拍数に影響は認められなかった。 ③60 mg 貼付時の C_{max} は 1187.7 ± 294.6 ng/mL であった。
反復貼付試験①	20、40	各 7 例	貼付開始前 1 時間、3 及び 7 日目貼付開始後 23 時間、治験薬除去後 24 及び 48 時間	①臨床的に問題となる心電図所見及び QT/QTc 間隔の延長は認められなかった。 ②血圧、心拍数に影響は認められなかった。 ③40 mg 貼付時の C_{max} は 1392.0 ± 388.6 ng/mL であった。
反復貼付試験②	40	6 例	貼付開始前 1 時間、3 及び 7 日目貼付開始後 23 時間、治験薬除去後 24 及び 48 時間	①臨床的に問題となる心電図所見及び QT/QTc 間隔の延長は認められなかった。 ②血圧、心拍数に影響は認められなかった。 ③40 mg 貼付時の C_{max} は 1175.6 ± 379.2 ng/mL であった。
高用量安全性試験	80	単回：7 例 反復：6 例	単回： 貼付開始前 1 時間、貼付開始後 23 時間、治験薬除去後 23 及び 47 時間 反復： 貼付開始前 1 時間、3 及び 7 日目貼付開始後 23 時間、 治験薬除去後 23 及び 47 時間	①臨床的に問題となる心電図所見及び QT/QTc 間隔の延長は認められなかった。 ②血圧、心拍数に影響は認められなかった。 ③80 mg 貼付時の C_{max} は 2710 ± 669 ng/mL であった。

C_{max}：平均値±標準偏差

反復貼付試験①で 40 mg を貼付した被験者のうち 1 例で、3 日目貼付開始後 23 時間に 1 日目貼付開始前と比較して 31 ms の QTc 間隔の延長が認められた。しかし、3 日目貼付開始後 23 時間の測定値は 405 ms と懸念すべき値ではなく、貼付を継続しても懸念すべき測定値は認められなかった。なお、基剤を貼付した被験者のうち 1 例でも、7 日目貼付開始後 23 時間に 1 日目貼付開始前と比較して 30 ms の QTc 間隔の延長が認められた。

表 2.7.4-82　QTc 間隔の変動が認められた被験者一覧

試験略名	群	被験者 No.	1 日目 貼付開始前	3 日目 貼付開始後 23 時間	7 日目 貼付開始後 23 時間	7 日目 除去後 24 時間	7 日目 除去後 48 時間
反復貼付試験①	基剤	12	370	385	400	382	383
反復貼付試験①	40 mg	19	374	405	387	398	373

単位：ms
下線：1 日目貼付開始前と比較して 30 ms 以上の QTc 間隔延長
（引用元：5.3.3.1-04 安全性に関する解析報告書）

2 週間試験（OA）で SFPP を貼付した 1190 例のうち、心臓血管系に対する有害事象は 20 mg 以下群と 40 mg 群で動悸が 1 例ずつ認められたのみであった。20 mg 以下群で発現した事象は副作用と判定され、40 mg 群で発現した事象は治験薬との因果関係が否定された。また、長期投与試験で SFPP を貼付した 201 例のうち、心臓血管系に対する有害事象は 40 mg 群ではうっ血性心不全 1 例、期外収縮 1 例、心筋虚血 1 例及び末梢性浮腫 2 例が認められ、80 mg 群では狭心症 1 例、心房細動 1 例、動悸 2 例、心拍数増加 1 例及び心電図異常 Q 波 1 例が認められたが、全て治験薬との因果関係は否定された〔2.7.4.2.1.5(4)項〕。

(2)　非臨床試験

in vitro hERG 電流試験より、エスフルルビプロフェン（0.1、1 及び 10 μmol/L）の hERG チャネルへの影響は認められず〔2.6.2.4.2(1)項〕、安全域は約 1700 倍［80 mg 反復貼付 7 日目の C_{max}（2710 ng/mL、11.1 μmol/L）〔2.7.6.6.2(4)1）項〕、蛋白結合率 99.95%から求めた最高血漿中遊離型エスフルルビプロフェン濃度（0.006 μmol/L）より算出］であった。

また、雄性ビーグル犬にエスフルルビプロフェン 0.1、1 及び 10 mg/kg を単回静脈内投与した結果、血圧（収縮期、拡張期及び平均）、心拍数、心電図（波形、PR 間隔、QT 間隔及び QRS 間隔）及び血流量に影響を及ぼさなかった〔2.6.2.4.2(2)項〕。

(3)　フルルビプロフェンの安全性情報、文献情報

日本国内で販売されているフルルビプロフェン製剤（経口剤、貼付剤）、フルルビプロフェンを活性本体とする注射剤（ロピオン静注）の臨床試験成績及び市販後の安全性情報では、QT/QTc 間隔の延長を示唆する報告は認められていない。

フルルビプロフェン製剤又はフルルビプロフェンを活性本体とする製剤の添付文書[9]（米国）、副作用自発報告[10]（英国）、インタビューフォーム[1,2,11]（日本）並びに国内外の文献情報より、QT/QTc 間隔の延長を示唆する報告は認められていない。また、QT/QTc 間隔の延長を引き起こす可能性のある薬剤のリスト[12]にフルルビプロフェン製剤は掲載されていない。さらに、フルルビプロフェン製剤

は国内外において、2000～2013 年だけでも経口剤で約 2000 万人、外用貼付剤及びフルルビプロフェンを活性本体とする注射剤を含めると約 8 億人に使用されているが[注]、これまでの市販後安全性報告を通じて、torsades de pointes 等の致死性の催不整脈作用は報告されていない。

フルルビプロフェン製剤を表 2.7.4-83 に示す方法で文献情報を検索した結果、QT/QTc 間隔の延長を示唆する報告はなかった。

表 2.7.4-83　文献検索方法

<table>
<tr><td colspan="3">国内文献</td><td colspan="3">海外文献</td></tr>
<tr><td rowspan="2">データベース</td><td colspan="2">調査対象文献数（報）</td><td rowspan="2">データベース</td><td colspan="2">調査対象文献数（報）</td></tr>
<tr><td>(a)</td><td>(b)</td><td>(a)</td><td>(b)</td></tr>
<tr><td>JAPICDOC
（1983 年～2014 年 5 月 7 日）</td><td>82</td><td>457</td><td rowspan="2">MEDLINE 1950-2014/May 24
Derwent Drug File 1964-1982
Derwent Drug File
1983-2014/May 20
EMBASE 1974-2014/May 23</td><td rowspan="2">61</td><td rowspan="2">941</td></tr>
<tr><td>JMED Plus
（1981 年～2014 年 5 月 20 日）</td><td>49</td><td>215</td></tr>
<tr><td colspan="3">検索語①</td><td colspan="3">検索語①</td></tr>
<tr><td colspan="3">フルルビプロフェン、フロベン、アドフィード、ステイバン、ゼポラス、フルルバン、ヤクバン、flurbiprofen、Froben、Adofeed、Stayban、Zepolas、Fulruban、Yakuban</td><td colspan="3">flurbiprofen、Froben、Ropion、Adofeed、Stayban、Zepolas、Fulruban、Yakuban</td></tr>
<tr><td colspan="3">検索語②</td><td colspan="3">検索語②</td></tr>
<tr><td colspan="3">心肺停止、心停止、突然死、心臓死、意識消失、
意識喪失、失神、心室粗動、心房粗動、心房細動、
心室細動、心細動、心室性頻脈、心室性頻拍、
上室性頻脈、上室性頻拍、上室性不整脈、心室性不整脈、
頻脈、不整脈、トルサード、WPW 症候群、心電図異常
ECG 異常、QT 間隔、QT 延長、U 波、QT、心電図</td><td colspan="3">Electrocardiogram and Abnormal、ECG and Abnormal、
Electrocardiogram、 ECG、U Wave、QT Prolong、
QT interval、QT、Syncope、
Consciousness and Loss、Consciousness and Lost、Tachycard、
Arrhythm、Atrial and Flutter、Atrial and Fibrillat、Atrial and Arrhythm、Ventricul and Flutter、Ventricul and Fibrillat、
Ventricul and Arrhythm、Cardiac and Arrest、
Cardiac and Death、WPW Syndrome、
Torsade de Pointe、Sudden Death</td></tr>
<tr><td colspan="3">検索語③</td><td colspan="3">検索語③</td></tr>
<tr><td colspan="3">副作用、安全性、有害、毒性、中毒、アナフィラキシ、スチーブンス、スティーブンス、ライエル、
中毒性表皮壊死、Stevens、皮膚刺激、皮膚感受性</td><td colspan="3">副作用及び毒性を表す統制語を検索</td></tr>
</table>

(a) 検索語①のいずれか、及び検索語②のいずれかの語句を含む文献
(b) 検索語①のいずれか、及び検索語③のいずれかの語句を含む文献

注 Copyright 2013 IMS Health JPM（2000-2013年）及びIMS Health MIDAS（2000-2013）を元に作成　無断転載禁止
1人につき7日間使用したと仮定して算出した。また、1日用量は各国の承認用量（米国及び英国では200 mg/日、日本では錠剤120 mg/日、顆粒剤1.5 g/日、貼付剤2枚/日、注射剤1アンプル/日）を用いた。なお、点眼剤及びトローチ剤は計算に含めなかった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

(1) 性別

1) 2 週間試験（OA）

2 週間試験（OA）で発現した有害事象及び副作用について、性別の発現状況の概要を表 2.7.4-84 に示した。また、全有害事象の発現状況を表 2.7.4-付録-91（貼付部位）及び表 2.7.4-付録-92（貼付部位以外）に、副作用発現状況を表 2.7.4-付録-93（貼付部位）及び表 2.7.4-付録-94（貼付部位以外）に示した。

40 mg 群の貼付部位の有害事象発現率は、男性 10.8%（10/93 例）、女性 11.1%（51/459 例）であった。40 mg 群の貼付部位以外の有害事象発現率は、男性 7.5%（7/93 例）、女性 8.9%（41/459 例）であった。性別によらず有害事象発現率は同程度であった。

表 2.7.4-84 性別の有害事象発現状況の概要［2 週間試験（OA）］

	カテゴリー	群	解析対象例数	有害事象		副作用	
				例数	%	例数	%
貼付部位	男	基剤	47	2	(4.3)	2	(4.3)
		20 mg 以下	118	14	(11.9)	13	(11.0)
		40 mg	93	10	(10.8)	10	(10.8)
		FP	51	0	(0.0)	0	(0.0)
	女	基剤	245	27	(11.0)	25	(10.2)
		20 mg 以下	520	46	(8.8)	46	(8.8)
		40 mg	459	51	(11.1)	51	(11.1)
		FP	266	5	(1.9)	5	(1.9)
貼付部位以外	男	基剤	47	4	(8.5)	0	(0.0)
		20 mg 以下	118	9	(7.6)	4	(3.4)
		40 mg	93	7	(7.5)	5	(5.4)
		FP	51	6	(11.8)	2	(3.9)
	女	基剤	245	35	(14.3)	11	(4.5)
		20 mg 以下	520	69	(13.3)	22	(4.2)
		40 mg	459	41	(8.9)	21	(4.6)
		FP	266	27	(10.2)	5	(1.9)

例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.2-11-1 表 4.3.2-11-2）

2） 長期投与試験

長期投与試験で発現した有害事象及び副作用について、性別の発現状況の概要を表 2.7.4-85 に示した。また、全有害事象の発現状況を表 2.7.4-付録-95（貼付部位）及び表 2.7.4-付録-96（貼付部位以外）に、副作用発現状況を表 2.7.4-付録-97（貼付部位）及び表 2.7.4-付録-98（貼付部位以外）に示した。

貼付部位の有害事象発現率は、男性 43.7%（31/71 部位）、女性 48.7%（112/230 部位）であり、性別により有害事象発現率に大きな違いは認められなかった。また、貼付部位以外の有害事象発現率は、40 mg 群では男性 86.2%（25/29 例）、女性 79.2%（57/72 例）、80 mg 群では男性 81.0%（17/21 例）、女性 87.3%（69/79 例）であった。いずれの群でも性別により有害事象発現率に大きな違いは認められなかった。

表 2.7.4-85 性別の有害事象発現状況の概要（長期投与試験）

	カテゴリー	群	解析対象例数	有害事象		副作用	
				例数	%	例数	%
貼付部位	男	40 mg/部位	71	31	(43.7)	31	(43.7)
	女	40 mg/部位	230	112	(48.7)	110	(47.8)
貼付部位以外	男	40 mg	29	25	(86.2)	4	(13.8)
		80 mg	21	17	(81.0)	4	(19.0)
	女	40 mg	72	57	(79.2)	2	(2.8)
		80 mg	79	69	(87.3)	8	(10.1)

貼付部位は部位数（%）、貼付部位以外は例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-33-1 表 4.6-33-2）

(2) 年齢

1） 2 週間試験（OA）

2 週間試験（OA）で発現した有害事象及び副作用について、年齢別の発現状況の概要を表 2.7.4-86 に示した。また、全有害事象の発現状況を表 2.7.4-付録-99（貼付部位）及び表 2.7.4-付録-100（貼付部位以外）に、副作用の発現状況を表 2.7.4-付録-101（貼付部位）及び表 2.7.4-付録-102（貼付部位以外）に示した。

40 mg 群の貼付部位の有害事象発現率は、65 歳未満 11.5%（24/209 例）、65 歳以上 10.8%（37/343 例）であった。貼付部位以外の有害事象発現率は、65 歳未満 7.7%（16/209 例）、65 歳以上 9.3%（32/343 例）であった。

貼付部位、貼付部位以外ともに非高齢者と高齢者で有害事象発現率は同程度であった。また、年齢を 65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満及び 75 歳以上で区切った場合でも同様に、各カテゴリーの有害事象発現率は同程度であった（表 2.7.4-付録-103、表 2.7.4-付録-104）。

表 2.7.4-86　年齢別の有害事象発現状況の概要［2 週間試験（OA）］

	カテゴリー（歳）	群	解析対象例数	有害事象		副作用	
				例数	%	例数	%
貼付部位	＜65	基剤	90	11	(12.2)	11	(12.2)
		20 mg 以下	207	12	(5.8)	12	(5.8)
		40 mg	209	24	(11.5)	24	(11.5)
		FP	105	1	(1.0)	1	(1.0)
	65≦	基剤	202	18	(8.9)	16	(7.9)
		20 mg 以下	431	48	(11.1)	47	(10.9)
		40 mg	343	37	(10.8)	37	(10.8)
		FP	212	4	(1.9)	4	(1.9)
貼付部位以外	＜65	基剤	90	8	(8.9)	4	(4.4)
		20 mg 以下	207	24	(11.6)	6	(2.9)
		40 mg	209	16	(7.7)	7	(3.3)
		FP	105	10	(9.5)	4	(3.8)
	65≦	基剤	202	31	(15.3)	7	(3.5)
		20 mg 以下	431	54	(12.5)	20	(4.6)
		40 mg	343	32	(9.3)	19	(5.5)
		FP	212	23	(10.8)	3	(1.4)

例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.2-11-1 表 4.3.2-11-2）

2）　長期投与試験

長期投与試験で発現した有害事象及び副作用について、年齢別の発現状況の概要を表 2.7.4-87 に示した。また、全有害事象の発現状況を表 2.7.4-付録-105（貼付部位）及び表 2.7.4-付録-106（貼付部位以外）に、副作用の発現状況を表 2.7.4-付録-107（貼付部位）及び表 2.7.4-付録-108（貼付部位以外）に示した。

貼付部位の有害事象発現率は、65 歳未満 41.1%（46/112 部位）、65 歳以上 51.3%（97/189 部位）であり、65 歳以上の発現率がやや高かったものの、年齢を 65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満及び 75 歳以上で区切った場合では各カテゴリーの有害事象発現率に大きな違いは認められなかった（表 2.7.4-付録-109）。

40 mg 群の貼付部位以外の有害事象発現率は、65 歳未満 77.8%（28/36 例）、65 歳以上 83.1%（54/65 例）であった。80 mg 群の貼付部位以外の有害事象発現率は、65 歳未満 89.5%（34/38 例）、65 歳以上 83.9%（52/62 例）であった。いずれの群でも年齢により貼付部位以外の有害事象発現率に大きな違いは認められなかった。また、年齢を 65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満及び 75 歳以上で区切った場合でも同様に、各カテゴリーの有害事象発現率に大きな違いは認められなかった（表 2.7.4-付録-110）。

表 2.7.4-87 年齢別の有害事象発現状況の概要（長期投与試験）

	カテゴリー（歳）	群	解析対象例数	有害事象		副作用	
				例数	%	例数	%
貼付部位	＜65	40 mg/部位	112	46	(41.1)	44	(39.3)
	65≦	40 mg/部位	189	97	(51.3)	97	(51.3)
貼付部位以外	＜65	40 mg	36	28	(77.8)	2	(5.6)
		80 mg	38	34	(89.5)	7	(18.4)
	65≦	40 mg	65	54	(83.1)	4	(6.2)
		80 mg	62	52	(83.9)	5	(8.1)

貼付部位は部位数（%）、貼付部位以外は例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-33-1 表 4.6-33-2）

(3) 体重

1） 2 週間試験（OA）

2 週間試験（OA）で発現した貼付部位以外の有害事象及び副作用について、体重別の発現状況の概要を表 2.7.4-88 に示した。

2 週間試験（OA）の 40 mg 群の貼付部位以外の有害事象発現率は、50 kg 未満 10.3%（7/68 例）、50 kg 以上 60 kg 未満 10.1%（22/217 例）、60 kg 以上 70 kg 未満 6.9%（12/173 例）、70 kg 以上 7.4%（7/94 例）であった。体重によらず、有害事象発現率に一定の傾向は認められなかった。

表 2.7.4-88 体重別の有害事象発現状況の概要［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］

カテゴリー（kg）	群	解析対象例数	有害事象		副作用	
			例数	%	例数	%
＜50.0	基剤	46	6	(13.0)	2	(4.3)
	20 mg 以下	93	14	(15.1)	6	(6.5)
	40 mg	68	7	(10.3)	5	(7.4)
	FP	41	3	(7.3)	1	(2.4)
50.0≦ ＜60.0	基剤	126	15	(11.9)	6	(4.8)
	20 mg 以下	235	34	(14.5)	11	(4.7)
	40 mg	217	22	(10.1)	14	(6.5)
	FP	131	17	(13.0)	3	(2.3)
60.0≦ ＜70.0	基剤	88	13	(14.8)	3	(3.4)
	20 mg 以下	210	22	(10.5)	8	(3.8)
	40 mg	173	12	(6.9)	4	(2.3)
	FP	91	8	(8.8)	1	(1.1)
70.0≦	基剤	32	5	(15.6)	0	(0.0)
	20 mg 以下	100	8	(8.0)	1	(1.0)
	40 mg	94	7	(7.4)	3	(3.2)
	FP	54	5	(9.3)	2	(3.7)

例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.2-11-2）

2） 長期投与試験

長期投与試験で貼付部位以外に発現した有害事象及び副作用について、体重別の発現状況の概要を表 2.7.4-89 に示した。

40 mg 群の貼付部位以外の有害事象発現率は、50 kg 未満 82.4%（14/17 例）、50 kg 以上 60 kg 未満 81.8%（36/44 例）、60 kg 以上 70 kg 未満 80.8%（21/26 例）、70 kg 以上 78.6%（11/14 例）であった。80 mg 群の貼付部位以外の有害事象発現率は、50 kg 未満 81.3%（13/16 例）、50 kg 以上 60 kg 未満 94.4%（34/36 例）、60 kg 以上 70 kg 未満 76.9%（20/26 例）、70 kg 以上 86.4%（19/22 例）であった。

いずれの群でも、体重によらず、有害事象発現率に一定の傾向は認められなかった。

表 2.7.4-89 体重別の有害事象発現状況の概要（貼付部位以外、長期投与試験）

カテゴリー (kg)	群	解析対象例数	有害事象		副作用	
			例数	%	例数	%
＜50.0	40 mg	17	14	(82.4)	1	(5.9)
	80 mg	16	13	(81.3)	2	(12.5)
50.0≦ ＜60.0	40 mg	44	36	(81.8)	2	(4.5)
	80 mg	36	34	(94.4)	3	(8.3)
60.0≦ ＜70.0	40 mg	26	21	(80.8)	2	(7.7)
	80 mg	26	20	(76.9)	4	(15.4)
70.0≦	40 mg	14	11	(78.6)	1	(7.1)
	80 mg	22	19	(86.4)	3	(13.6)

例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-33-2）

(4) 腎機能

1） eGFR

腎機能低下が安全性に及ぼす影響について、観察期開始時の eGFR 別に検討を行った。

a) 2 週間試験（OA）

2 週間試験（OA）での eGFR 別の貼付部位以外の有害事象発現状況の概要を表 2.7.4-90 に示した。また、eGFR 別の貼付部位以外の有害事象の発現状況を表 2.7.4-付録-111 に、副作用の発現状況を表 2.7.4-付録-112 に示した。

40 mg 群の貼付部位以外の有害事象発現率は、eGFR 90 以上（腎機能正常）8.0%（7/87 例）、60 以上 90 未満（腎機能正常又は軽度低下）7.2%（26/362 例）、30 以上 60 未満（腎機能軽度～中等度低下）14.6%（15/103 例）であり、30 以上 60 未満での発現率が高かったが、30 以上 60 未満のカテゴリーでは基剤群と 40 mg 群で同程度の発現率であり、問題となる程度ではないと考えられた。また、他の群でも同様に eGFR の値による影響は認められなかった。なお、40 mg 群で eGFR 30 未満（腎機能高度低下又は末期腎不全）の被験者は組み入れられなかった。

さらに、eGFR 別の腎機能検査値（クレアチニン及び BUN）の変動について検討し、表 2.7.4-付録-113 に示した。eGFR によらず、貼付前後での腎機能検査値の変動は同程度であった。

表 2.7.4-90　eGFR 別の有害事象発現状況の概要［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］

群		基剤	20 mg 以下	40 mg	FP
90 以上	解析対象例数	28	69	87	51
	発現例数	2 (7.1)	7 (10.1)	7 (8.0)	4 (7.8)
60 以上 90 未満	解析対象例数	187	416	362	218
	発現例数	22 (11.8)	45 (10.8)	26 (7.2)	22 (10.1)
30 以上 60 未満	解析対象例数	77	152	103	47
	発現例数	15 (19.5)	26 (17.1)	15 (14.6)	6 (12.8)
30 未満	解析対象例数	0	1	0	1
	発現例数	—	0 (0.0)	—	1 (100.0)

例数（%）、—：該当なし
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-33-1 表 4.3.1-33-2 表 4.3.1-33-3 表 4.3.1-33-4）

b)　長期投与試験

長期投与試験での eGFR 別の貼付部位以外の有害事象発現状況の概要を表 2.7.4-91 に示した。また、貼付部位以外の有害事象の発現状況を表 2.7.4-付録-114 に、副作用の発現状況を表 2.7.4-付録-115 に示した。

40 mg 群の貼付部位以外の有害事象発現率は、eGFR 90 以上 82.4%（14/17 例）、60 以上 90 未満 79.4%（54/68 例）、30 以上 60 未満 87.5%（14/16 例）であった。80 mg 群の貼付部位以外の有害事象発現率は、eGFR 90 以上 83.3%（10/12 例）、60 以上 90 未満 84.5%（60/71 例）、30 以上 60 未満 94.1%（16/17 例）であった。いずれの群でも、eGFR 値によって有害事象発現率に一定の傾向は認められなかった。なお、長期投与試験で eGFR 30 未満の被験者は組み入れられなかった。

さらに、eGFR 別の腎機能検査値（クレアチニン及び BUN）の変動について検討し、表 2.7.4-付録-116 に示した。eGFR によらず、貼付前後での腎機能検査値の変動は同程度であった。

表 2.7.4-91　eGFR 別の有害事象発現状況の概要（貼付部位以外、長期投与試験）

群		40 mg	80 mg
90 以上	解析対象例数	17	12
	発現例数	14 (82.4)	10 (83.3)
60 以上 90 未満	解析対象例数	68	71
	発現例数	54 (79.4)	60 (84.5)
30 以上 60 未満	解析対象例数	16	17
	発現例数	14 (87.5)	16 (94.1)
30 未満	解析対象例数	0	0
	発現例数	—	—

例数（%）、—：該当なし
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-22-1 表 4.6-22-2 表 4.6-22-3 表 4.6-22-4）

2） 文献情報

腎障害患者を対象とした臨床薬理試験は実施せず、腎障害患者に関する報告から、安全性への影響を検討した。

文献では腎障害患者の臨床検査値の推移等が示されており、腎障害患者ではわずかな体重増加、血清カリウム値上昇及び血圧上昇等が認められた〔資料番号 5.3.3.3-07〕。その他に腎障害患者での安全性に関する報告は認められなかった〔資料番号 5.3.3.3-05、5.3.3.3-03、5.3.3.3-08〕。

(5) 肝機能

1） 肝機能異常患者

表 2.7.4-92 に示した基準に該当する被験者を肝機能異常ありとし、肝機能異常による安全性への影響について検討を行った。

表 2.7.4-92 肝機能異常の基準

以下のいずれかに該当する被験者 ・ SMQ「肝障害」に該当する合併症を有する患者 ・ 観察期開始時及び貼付開始時（P2b 試験①は観察期開始時）のいずれも、AST もしくは ALT が重篤副作用分類グレード 1 以上に該当する患者

a) 2 週間試験（OA）

2 週間試験（OA）での肝機能異常有無別の貼付部位以外の有害事象発現状況の概要を表 2.7.4-93 に示した。また、貼付部位以外の有害事象の発現状況を表 2.7.4-付録-117 に、副作用の発現状況を表 2.7.4-付録-118 に示した。

40 mg 群の貼付部位以外の有害事象発現率は、肝機能異常あり 9.5%（2/21 例）、肝機能異常なし 8.7%（46/531 例）であり、肝機能異常により有害事象発現率の増加は認められなかった。

さらに、肝機能異常有無別の肝機能検査値（AST 及び ALT）の変動について検討し、表 2.7.4-付録-119 に示した。肝機能異常の有無によらず、貼付前後での肝機能検査値の変動は同程度であった。

表 2.7.4-93 肝機能異常有無別の有害事象発現状況の概要［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］

群		基剤	20 mg 以下	40 mg	FP
肝機能異常あり	解析対象例数	16	22	21	15
	発現例数	1 (6.3)	1 (4.5)	2 (9.5)	0 (0.0)
肝機能異常なし	解析対象例数	276	616	531	302
	発現例数	38 (13.8)	77 (12.5)	46 (8.7)	33 (10.9)

例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-34-1 表 4.3.1-34-2）

b) 長期投与試験

長期投与試験での肝機能異常有無別の貼付部位以外の有害事象発現状況の概要を表 2.7.4-94 に示した。また、貼付部位以外の有害事象の発現状況を表 2.7.4-付録-120 に、副作用の発現状況を表 2.7.4-付録-121 に示した。

40 mg 群の貼付部位以外の有害事象発現率は、肝機能異常あり 87.5%（7/8 例）、肝機能異常なし 80.6%（75/93 例）であった。80 mg 群の貼付部位以外の有害事象発現率は、肝機能異常あり 72.7%（8/11 例）、肝機能異常なし 87.6%（78/89 例）であった。

肝機能異常有無別の肝機能検査値（AST 及び ALT）の変動について検討し、表 2.7.4-付録-122 に示した。肝機能異常の有無によらず、貼付前後での肝機能検査値の変動は同程度であった。

表 2.7.4-94 肝機能異常有無別の有害事象発現状況の概要（貼付部位以外、長期投与試験）

群		40 mg	80 mg
肝機能異常あり	解析対象例数	8	11
	発現例数	7 (87.5)	8 (72.7)
肝機能異常なし	解析対象例数	93	89
	発現例数	75 (80.6)	78 (87.6)

例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-23-1 表 4.6-23-2）

2） 文献情報

肝障害患者を対象とした臨床薬理試験を実施せず、肝障害患者に関する報告から安全性への影響を検討した。

文献では肝障害患者における体内動態についてのみで有害事象の報告は認められなかった〔資料番号 5.3.3.3-04〕。

(6) 高血圧

SMQ「高血圧」に該当する合併症を有する被験者を高血圧合併患者とし、高血圧合併の有無が安全性に及ぼす影響について検討を行った。

1） 2 週間試験（OA）

2 週間試験（OA）での高血圧合併有無別の貼付部位以外の有害事象発現状況の概要を表 2.7.4-95 に示した。また、貼付部位以外に発現した有害事象の発現状況を表 2.7.4-付録-123 に、副作用の発現状況を表 2.7.4-付録-124 に示した。

40 mg 群の有害事象発現率（貼付部位以外）は、高血圧合併あり 7.6%（18/238 例）、高血圧合併なし 9.6%（30/314 例）であり、高血圧合併の有無により一定の傾向は認められなかった。他の群でも同様に一定の傾向は認められなかった。

さらに、高血圧合併の有無による治験薬貼付前後の血圧及び脈拍数の変化量について検討し、表 2.7.4-付録-125 に示した。高血圧合併の有無により、血圧及び脈拍数の変動に対して影響は認められなかった。

表 2.7.4-95 高血圧合併有無別の有害事象発現状況の概要［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］

	群	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP
高血圧合併あり	解析対象例数	133	243	238	128
	発現例数	19 (14.3)	30 (12.3)	18 (7.6)	15 (11.7)
高血圧合併なし	解析対象例数	159	395	314	189
	発現例数	20 (12.6)	48 (12.2)	30 (9.6)	18 (9.5)

例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-32-1 表 4.3.1-32-2）

2） 長期投与試験

長期投与試験での高血圧合併有無別の貼付部位以外の有害事象発現状況の概要を表 2.7.4-96 に示した。また、貼付部位以外に発現した有害事象の発現状況を表 2.7.4-付録-126 に、副作用の発現状況を表 2.7.4-付録-127 に示した。

40 mg 群の貼付部位以外の有害事象発現率は、高血圧合併あり 79.5%（31/39 例）、高血圧合併なし 82.3%（51/62 例）であり、高血圧合併の有無によらず有害事象発現率は同程度であった。80 mg 群の貼付部位以外の有害事象発現率は、高血圧合併あり 85.4%（35/41 例）、高血圧合併なし 86.4%（51/59 例）であり、高血圧合併の有無により一定の傾向は認められなかった。

さらに、高血圧合併の有無による貼付前後の血圧及び脈拍数の経時的推移を表 2.7.4-付録-128 に示した。高血圧合併の有無による血圧及び脈拍数の変動に対する影響は認められなかった。

表 2.7.4-96 高血圧合併有無別の有害事象発現状況の概要（貼付部位以外、長期投与試験）

群		40 mg	80 mg
高血圧合併あり	解析対象例数	39	41
	発現例数	31 (79.5)	35 (85.4)
高血圧合併なし	解析対象例数	62	59
	発現例数	51 (82.3)	51 (86.4)

例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-21-1 表 4.6-21-2）

(7) CYP2C9 遺伝子多型

反復貼付試験①の 40 mg 群のうち 1 名が CYP2C9 の PM（*CYP2C9*3/*3*）の被験者であり、他の被験者に比べて血漿中エスフルルビプロフェン濃度が 10 倍程度の高値を示した。本被験者の有害事象として、尿中血陽性、尿中赤血球陽性及び便潜血陽性が認められた。また事後検査時にも便潜血陽性が認められたが、親知らずが生えてきたことによる出血に起因するものと考えられた。いずれの項目も無処置にて回復し、臨床的に問題となるものはなかった〔2.7.6.4.2(6)項〕。

2.7.4.5.2 外因性要因

(1) NSAIDs 使用による影響

長期投与試験では、NSAIDs 経口剤・注射剤・坐剤は頭痛、歯痛、月経痛、有害事象などの治療目的に限り、連続 14 日以内の使用が可能とし、併用した被験者が一定数存在しているため、NSAIDs 使用有無別に有害事象発現状況を検討した。

長期投与試験での NSAIDs（局所製剤を除く）使用有無別の消化器における有害事象、腎機能に対する有害事象及び心臓血管系に対する有害事象発現状況の概要を表 2.7.4-97 に示した。また、有害事象発現状況を表 2.7.4-付録-129（貼付部位）、表 2.7.4-付録-130（貼付部位以外）、表 2.7.4-付録-131（胃腸障害）、表 2.7.4-付録-132（潰瘍）、表 2.7.4-付録-133（腎機能）及び表 2.7.4-付録-134（心臓血管系）に、副作用発現状況を表 2.7.4-付録-135（貼付部位）、表 2.7.4-付録-136（貼付部位以外）、表 2.7.4-付録-137（胃腸障害）、表 2.7.4-付録-138（潰瘍）及び表 2.7.4-付録-139（腎機能）に示した。なお、心臓血管系に対する副作用は NSAIDs あり、NSAIDs なしのいずれにも認められなかった。

胃腸障害の有害事象発現率は、40 mg 群では NSAIDs あり 27.9%（12/43 例）、NSAIDs なし 15.5%（9/58 例）、80 mg 群では NSAIDs あり 20.9%（9/43 例）、NSAIDs なし 24.6%（14/57 例）であった。消化器の潰瘍等に関する有害事象発現率は、40 mg 群では NSAIDs あり 9.3%（4/43 例）、NSAIDs なし 5.2%（3/58 例）、80 mg 群では NSAIDs あり 11.6%（5/43 例）、NSAIDs なし 7.0%（4/57 例）であった。消化器の潰瘍等に関する有害事象発現率が 40 mg 群及び 80 mg 群ともに NSAIDs ありでやや高い傾向が認められたものの、NSAIDs ありで発現した有害事象は全て軽度であり、大きな問題とはならないと考えられた。

腎機能に対する有害事象発現率は、40 mg 群では NSAIDs あり 2.3%（1/43 例）、NSAIDs なし 5.2%（3/58 例）、80 mg 群では NSAIDs あり 11.6%（5/43 例）、NSAIDs なし 5.3%（3/57 例）であり、一定の傾向は認められなかった。NSAIDs ありで発現した有害事象は全て軽度の事象であり、臨床上大きな問題は認められなかった。

心臓血管系に対する有害事象発現率は、40 mg 群では NSAIDs あり 9.3%（4/43 例）、NSAIDs なし 0%、80 mg 群では NSAIDs あり 9.3%（4/43 例）、NSAIDs なし 1.8%（1/57 例）であり、NSAIDs なしと比較して NSAIDs ありの発現率が高かったが、いずれの有害事象も治験薬との因果関係が否定された。

表 2.7.4-97　NSAIDs（局所製剤を除く）使用有無別有害事象発現状況の概要

		NSAIDs あり		NSAIDs なし	
群		40 mg	80 mg	40 mg	80 mg
解析対象例数		43	43	58	57
胃腸障害	発現例数	12 (27.9)	9 (20.9)	9 (15.5)	14 (24.6)
	発現件数	18	16	12	18
消化器の潰瘍等に関する事象	発現例数	4 (9.3)	5 (11.6)	3 (5.2)	4 (7.0)
	発現件数	4	7	3	4
腎機能に対する事象	発現例数	1 (2.3)	5 (11.6)	3 (5.2)	3 (5.3)
	発現件数	1	7	4	4
心臓血管系に対する事象	発現例数	4 (9.3)	4 (9.3)	0 (0.0)	1 (1.8)
	発現件数	6	6	0	1

例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-25-1 表 4.6-25-2 表 4.6-25-5 表 4.6-25-6 表 4.6-26-1 表 4.6-26-2 表 4.6-27-1 表 4.6-27-2）

(2)　低用量アスピリン使用による影響

全ての臨床試験で低用量アスピリンを治験薬貼付期間中に使用した症例の一覧を表 2.7.4-付録-140 に示した。

2 週間試験（OA）の 10 mg 群 1 例、40 mg 群 11 例、FP 群 10 例、長期投与試験の 40 mg 群 3 例、80 mg 群 6 例が治験薬貼付中に低用量アスピリンを使用した。2 週間試験（OA）、長期投与試験ともに低用量アスピリン併用により懸念される SOC「胃腸障害」に該当する有害事象は認められなかった。

2.7.4.5.3　薬物相互作用

薬物相互作用を検討した臨床試験を実施していないため、フルルビプロフェンと相互作用が認められる薬剤、及び CYP2C9 阻害作用を有する薬剤を本剤の臨床試験で使用した被験者の有害事象発現状況について検討した。フルルビプロフェンと相互作用が認められる薬剤及び CYP2C9 阻害作用を有する薬剤をそれぞれ表 2.7.4-付録-141 及び表 2.7.4-付録-142 に示した。また、薬物相互作用に関する文献より本剤と併用した場合の影響について検討した。

(1)　ニューキノロン系抗菌薬

1)　有害事象発現状況

ニューキノロン系抗菌薬を使用した症例一覧を表 2.7.4-付録-143 に示した。

2 週間試験（OA）の 40 mg 群 1 例、長期投与試験の 40 mg 群 7 例、80 mg 群 11 例がニューキノロン系抗菌薬を貼付期間中に使用したが、ニューキノロン系抗菌薬併用時に懸念される痙攣の発現は認められなかった。

2)　文献情報

ニューキノロン系抗菌薬とフルルビプロフェンの薬物相互作用に関する文献情報を表 2.7.4-98 に示した。

表 2.7.4-98　薬物相互作用に関する文献情報（ニューキノロン系抗菌薬）

対象	例数	用法・用量	結果	引用
①術後疼痛 ②癌性疼痛 他は不明	5	①エノキサシン［600 mg/日 2 日］ ＋フルルビプロフェンアキセチル ［50 mg（静注）1 回 ］ ②塩酸ロメフロキサシン［400 mg/日 約 1 ヵ月］ ＋フルルビプロフェンアキセチル［50～100 mg/日（静注）38 日］ 他の詳細は不明。	フルルビプロフェンアキセチルの投与で痙攣が 6 例発現し、この内 5 例でニューキノロン系抗菌薬を併用していた。発現時期までのフルルビプロフェンアキセチルの投与回数は初回投与 5 例、投与 38 日目 1 例(②)であり、いずれも投与とほぼ同時に発現した。	13
術後疼痛	1	エノキサシン［200 mg/日（経口）1 日］ +フルルビプロフェンアキセチル ［50 mg（静注）1 回］	エノキサシン投与翌日にフルルビプロフェンアキセチルを投与し、フルルビプロフェンアキセチル投与直後に痙攣が発現した。	14

ニューキノロン系抗菌薬との併用に関して、ニューキノロン系抗菌薬（エノキサシン、塩酸ロメフロキサシン及びノルフロキサシン）とフルルビプロフェンを活性本体とする注射剤（ロピオン静注）との併用により痙攣が発現したとの報告があるが[2]、ニューキノロン系抗菌薬とフルルビプロフェン経口剤（フロベン錠）又は貼付剤との併用による痙攣の報告事例はない[1,11]。また、ニューキノロン系抗菌薬とフルルビプロフェンの併用による痙攣には、R-(-)-フルルビプロフェンの関与が大きいことが示されている〔2.6.2.5.1(3)項〕。ニューキノロン系抗菌薬との併用で痙攣が認められているのがロピオン静注のみであること及び SFPP には R-(-)-フルルビプロフェンがほとんど含まれておらず、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しないことが示唆されていることから、ニューキノロン系抗菌薬と SFPP の併用下において痙攣が惹起される可能性は低いと考えられた。

(2)　ワルファリン

1)　有害事象発現状況

ワルファリンを使用した症例一覧を表 2.7.4-付録-144 に示した。

2 週間試験（OA）の基剤群 2 例、40 mg 群 5 例、FP 群 2 例、長期投与試験の 80 mg 群 1 例がワルファリンを治験薬貼付期間中に使用し、そのうちの長期投与試験の 80 mg 群 1 例で結膜出血及び皮下血腫が認められた。いずれの事象もワルファリンによる影響と担当医が判断し、治験薬との因果関係は否定された。また、他の被験者ではワルファリン使用時に懸念される出血を示唆する事象は認められなかった。

2)　文献情報

フルルビプロフェンとワルファリン併用時の副作用に関する報告は認められなかった。

(3) 副腎皮質ステロイド

1） 有害事象発現状況

副腎皮質ステロイド（外用剤を除く）を使用した症例一覧を表 2.7.4-付録-145 に示した。

2 週間試験（OA）で副腎皮質ステロイドを治験薬貼付期間中に使用した被験者は認められなかった。長期投与試験の 40 mg 群の 3 例、80 mg 群の 3 例が副腎皮質ステロイドを治験薬貼付期間中に使用した。SOC「胃腸障害」に該当する有害事象として 40 mg 群で下痢 1 例、80 mg 群で消化不良 1 例及び腹部不快感 1 例が認められ、80 mg 群で発現した消化不良を除き治験薬との因果関係が否定された。

2） 文献情報

フルルビプロフェンと副腎皮質ステロイド併用時の副作用に関する報告は認められなかった。

(4) 炭酸リチウム

1） 有害事象発現状況

2 週間試験（OA）及び長期投与試験で、炭酸リチウムを使用した被験者は認められなかった。

2） 文献情報

炭酸リチウムとフルルビプロフェンの薬物相互作用に関する文献情報を表 2.7.4-99 に示した。

表 2.7.4-99　薬物相互作用に関する文献情報（炭酸リチウム）

対象	例数	用法・用量	結果	引用
躁うつ病	1	炭酸リチウム（リーマス）：400～800 mg/日、約 3 ヵ月間、経口投与 FP 貼付剤（ステイバン）：120～280 mg（3～7 枚）/日、約 3 ヵ月間、その他併用薬あり	リチウムと FP 貼付剤を 1 週間併用後、リチウム中毒症状が認められ、血清リチウム濃度は 1.65 mEq/L であった。リチウムの投与量減量（800 mg→600 mg→400 mg/日）により血清リチウム濃度が低下し（0.62 mEq/L）、中毒症状は消失した。その後 FP 貼付剤の貼付中止により、血清リチウム濃度はさらに低下した（0.37 mEq/L）。 FP 貼付剤を大量に使用しており（多い時には 1 日平均 7 枚）、血中 FP 濃度の上昇によりリチウム中毒症状が発現した可能性が考えられている。	15 16
双極性感情障害	2	①炭酸リチウム（リーマス）：1200 mg /日（経口）、期間は詳細不明 ケトプロフェン（オルヂス）：75 mg/日（経口）、1 ヵ月 FP 貼付剤（ステイバン）：1 枚（40 mg）/日、長期（詳細不明）、その他併用薬あり ②炭酸リチウム（リーマス）：1800 mg/日（経口）、1 ヵ月間 ケトプロフェン（オルヂス）：450 mg/日（経口）、期間は詳細不明 FP 貼付剤（ステイバン）：用法・用量、貼付期間は不明、その他併用薬あり	炭酸リチウムにケトプロフェン経口剤及び FP 貼付剤を併用後、リチウム中毒症状を呈し、リチウムの血中濃度は①3.16 mEq/L、②2.44 mEq/L であった。いずれの症例も全ての薬剤を中止したことにより、中毒症状は消失した。 症例①、②に関し、経口剤は貼付剤に比べて血中濃度が高い傾向にあることから、リチウム血中濃度の上昇はケトプロフェンの寄与が大きいと推察されている。また、症例①では FP 貼付剤を長期に使用し、ケトプロフェンは副作用発現から約 1 ヵ月前より服用を開始していることから、ケトプロフェンの追加投与が副作用発現のきっかけとなった可能性が高いと考えられている。	17 18

(5) メトトレキサート

1) 有害事象発現状況

2 週間試験（OA）及び長期投与試験で、メトトレキサートを使用した被験者は認められなかった。

2) 文献情報

メトトレキサートとフルルビプロフェンの薬物相互作用に関する文献情報を表 2.7.4-100 に示した。

表 2.7.4-100 薬物相互作用に関する文献情報（メトトレキサート）

対象	例数	用法・用量	結果	引用
関節リウマチ患者	1 例	MTX：2.5 mg（3 回/週） 併用 FP：100 mg/日（1 日 1 回、1～2 週間） その他併用薬あり	3 年前より MTX を服用し、FP を 1～2 週併用したところ、急性胃腸出血が発現し、貧血・好中球減少・血小板減少等の副作用が認められた。 本症例は合併症もなく 3 年間 MTX を服用しており、FP の併用により MTX の作用が増幅した可能性が考えられている。	19

(6) チアジド系利尿薬及びループ利尿薬

フルルビプロフェンとチアジド系利尿薬並びにループ利尿薬を併用することにより、利尿薬の作用減弱が懸念される。2 週間試験（OA）の基剤群 9 例、20 mg 以下群 24 例、40 mg 群 25 例、FP 群 11 例、長期投与試験の 40 mg 群 3 例、80 mg 群 4 例がチアジド系利尿薬若しくはループ利尿薬を併用したが、これらの被験者に血圧上昇等の有害事象は認められなかった。

(7) CYP2C9 阻害作用を有する薬剤

1) 有害事象発現状況

CYP2C9 阻害作用を有する薬剤を使用した症例一覧を表 2.7.4-付録-146 に示した。

2 週間試験（OA）の基剤群 2 例、20 mg 以下群 9 例、40 mg 群 7 例、FP 群 4 例、長期投与試験の 80 mg 群 1 例が CYP2C9 阻害作用を有する薬剤を治験薬貼付期間中に使用した。発現した有害事象は、2 週間試験（OA）の 20 mg 以下群で胃腸炎 1 例、40 mg 群で適用部位そう痒感、適用部位発疹、適用部位紅斑及びアレルギー性皮膚炎が各 1 例、長期投与試験の 80 mg 群で背部痛 1 例であった。

2) 文献情報

フルルビプロフェンと CYP2C9 阻害作用を有する薬剤併用時の副作用に関する報告は認められなかった。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

本剤のいずれの臨床試験でも妊婦又は授乳中の女性を対象から除外したため、これらの患者に対する投与経験はない。

2.7.4.5.5 過量投与

これまでに SFPP を過量投与した経験はない。

フルルビプロフェン経口剤の過量投与時の副作用について文献調査を行った。文献検索方法及び文献調査結果をそれぞれ表 2.7.4-101 及び表 2.7.4-102 に示した。

文献調査の結果、国内では 320 mg/日投与時までの副作用報告があり、認められた事象はいずれも承認用量（120 mg/日）で報告されている事象と概ね同じであった。海外では死亡例も報告されているが、投与量の情報がなく、詳細は不明であった。

また、本剤の臨床試験結果、国内承認品目［フロベン錠（承認用量：120 mg/日）］のインタビューフォーム[1]及び海外承認品目［Ansaid（承認用量：300 mg/日）］の添付文書[9]から副作用発現状況を検討した。その結果、Ansaid で 1%以上発現している副作用のうち、本剤の臨床試験及びフロベン錠の副作用として認められていないものは体重変化及び中枢神経系刺激の緊張とその他の症状（不安、不眠症、反射増加、振戦）であり、副作用発現内容に大きな違いは認められなかった。

表 2.7.4-101 文献検索方法

国内文献		海外文献	
データベース	調査対象文献数（報）	データベース	調査対象文献数（報）
JAPICDOC（1983 年～2014 年 5 月 7 日）	457	MEDLINE 1946-2014/May 24 Derwent Drug File 1964-1982 Derwent Drug File 1983-2014/May 20 EMBASE 1947-2014/May 23	941
JMED Plus（1981 年～2014 年 5 月 20 日）	215		
検索語①		検索語①	
フルルビプロフェン、フロベン、アドフィード、ステイバン、ゼポラス、フルルバン、ヤクバン、flurbiprofen、Froben、Adofeed、Stayban、Zepolas、Fulruban、Yakuban		flurbiprofen、Froben、Ropion、Adofeed、Stayban、Zepolas、Fulruban、Yakuban	
検索語②		検索語②	
副作用、安全性、有害、毒性、中毒、アナフィラキシ、スチーブンス、スティーブンス、ライエル、中毒性表皮壊死、Stevens、皮膚刺激、皮膚感受性		副作用及び毒性を表す統制語を検索	

検索語①のいずれか、及び検索語②のいずれかの語句を含む文献

表 2.7.4-102　フルルビプロフェン経口剤の過量投与時の副作用報告

報告国	症例数	投与量	投与期間	副作用	引用
国内	22 例	①8 例 1～2 週：120 mg/日 2 週以降：120 mg/日 ②14 例 1～2 週：120 mg/日 2 週以降：240 mg/日	4～20 週 平均：6.8 週	①副作用の記載なし ②3 例 ・腹部症状（食欲減退、腹痛）：1 例 ・顔面浮腫：1 例 ・ALT 軽度上昇：1 例 いずれも 120 mg/日への減薬により改善した。	20
国内	20 例	240 mg/日	5 日	2 例 ・胃部不快感：1 例 ・軟便：1 例	21
国内	22 例	①120 mg/日：3 例 ②240 mg/日：16 例 ③320 mg/日：2 例 ④240～320 mg/日：1 例	2～116 日 平均：39.5 日	①副作用の記載なし ②1 例 ・便秘：1 例（因果関係不明） （5 日目に発現、7 日目に中止） ③副作用の記載なし ④1 例 ・吐血：1 例 （47 日間投与、発現日不明） ※膵癌の転移例。胃カメラにより胃潰瘍を認めたが、癌の浸潤によるものか、薬剤によるものかは不明。	22
国内	1 例	160～320 mg/日	約 2 年	急性間質性腎炎 ＜原疾患＞ 関節リウマチ ＜併用治療＞ 金製剤、ベノキサプロフェン ＜経緯＞ ・フロベン錠投与開始約 2 年後に蛋白尿、高窒素血症、肝障害、顔面及び末梢の浮腫、腹水の貯留等を発症。 ※検査値（乏尿：450 mL/日、尿蛋白：28.0 g/日、クレアチニン：2.5 mg/dL、BUN：38 mg/dL、総蛋白：4.9 g/dL、クレアチニンクリアランス：20.0 mL/min　等） ・フロベン錠を中止し、フロセミド、プレドニゾロンによる治療を行い軽快した。 ※検査値（尿蛋白：3.2 g/日、クレアチニン：1.7 mg/dL、BUN：18.8 mg/dL、総蛋白：6.6 g/dL、クレアチニンクリアランス：31.8 mL/min　等）	23

表 2.7.4-102 フルルビプロフェン経口剤の過量投与時の副作用報告 （続き）

報告国	症例数	投与量	投与期間	副作用	引用
海外	25 例	1 週目：400 mg/日、 2 週目：400 mg/日から 200 mg/日に減量 3 週以降：200 mg/日	4 週間	6 例 15 件 ・胃痛 8 件 ・頭痛 3 件 ・疲労感 3 件 ・めまい 1 件	24
海外	40 例	①300 mg/日：10 例 ②400 mg/日：20 例 ③500 mg/日：10 例	7 日間	①消化性潰瘍：1 例 ②消化性潰瘍：1 例 ③消化性潰瘍：4 例 （いずれも内視鏡検査での所見）	25
海外	25 例	子供：13 例 ①150～800 mg/日：3 例 ②200 mg～2.5 g/日：10 例 大人：12 例 ①情報なし ②3～6 g/日 ③2.5～5 g/日 ④3 g/日 ⑤2 g/日以下 ⑥1.5 g/日 ⑦1.0 g/日 ⑧3～5 g/日 ⑨FP 200～400 mg とフェノプロフェン 2.4 g の併用	-	＜子供＞ ①3 例 ・眠気：1 例 ・眠気、散瞳：1 例 ・眠気、半意識状態、縮瞳、肝酵素上昇：1 例（2 歳児） ②副作用なし：10 例 ＜大人＞ ① 死亡（70 歳、閉塞性気道疾患の病歴有、血中エタノール濃度 100 mg/dL）：1 例 ② 昏睡、呼吸抑制：頻度不明 ③ 眠気、悪心、心窩部痛：頻度不明 ④ 心窩部痛、めまい：頻度不明 ⑤ 頭痛、悪心：頻度不明 ⑥ 動揺：頻度不明 ⑦ 眠気：頻度不明 ⑧ 副作用なし：3 例 ⑨ 見当識障害、複視：1 例	26

2.7.4.5.6 薬物乱用

いずれの臨床試験でも、薬物乱用の誘発を示唆する所見は認められなかった。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

いずれの臨床試験でも、離脱症状及び反跳現象の誘発を示唆する所見は認められなかった。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

2 週間試験（OA）及び長期投与試験で SFPP を貼付した 1391 例中、回転性めまいが 6 例、浮動性めまいが 4 例、頭位性回転性めまいが 2 例に発現した。しかし、めまいの発現率は低く、用量依存性は認められなかった〔2.7.4.2.1.5(6)項〕。精神障害の有害事象として不眠症が 2 例に発現したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

また、フルルビプロフェンの文献情報で意識消失の報告が 1 例認められたが[27]、その他に自動車運転及び機械操作に対する影響が懸念される報告は認められなかった。

以上より、本剤の自動車運転及び機械操作能力に対する影響は少ないものと考えられた。

2.7.4.6 市販後データ

本剤は、剤形を問わず世界のいずれの国でも承認されておらず、市販後使用経験はない。しかし、エスフルルビプロフェンのラセミ体であるフルルビプロフェンは経口剤、貼付剤、注射剤が市販されているため、参考にフルルビプロフェン製剤の市販後データを示した。

国内で承認されたフルルビプロフェン貼付剤であるステイバンパップ（収集期間：1988 年 5 月～2014 年 7 月）、フルルバンパップ（収集期間：1992 年 8 月～2014 年 7 月）及びヤクバンテープ（収集期間：1998 年 7 月～2014 年 7 月）の市販後重篤副作用報告と、海外で承認されたフルルビプロフェン貼付剤である Transact LAT の副作用情報（海外自発報告）を確認し、その結果を表 2.7.4-付録-147 に示した。これらの報告の中に、海外で死亡例の報告が 1 件認められた。この症例は貼付初日に貼付部位の炎症性浮腫のためすぐに使用を中止し、その 4 日後、Stevens-Johnson 症候群のため入院加療した。数日後に回復して転院したものの、予期せぬ心停止のため死亡に至った。患者が一旦は回復し、少なくとも貼付から半月以上経過して死亡に至っていることから、フルルビプロフェン貼付剤とは多分関係ないと考察された[28]。

また、ステイバンパップの副作用一覧、フロベン錠の副作用一覧、ロピオン静注の項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧をそれぞれ表 2.7.4-付録-148、表 2.7.4-付録-149 及び表 2.7.4-付録-150 に示した。国内の市販後安全性調査で最も発現頻度の高かった有害事象は経口剤では胃部不快感（1.69%）、貼付剤ではかゆみ（1.14%）であった。海外のフルルビプロフェン製剤の副作用自発報告では本剤の安全性が懸念される情報は認められなかった。

2.7.4.7 ハッカ油の安全性について

エスフルルビプロフェンの[redacted]として用いたハッカ油について、[redacted]、[redacted]、[redacted]有効成分の扱い[redacted]。

ハッカ油（SFPP 中に約 2.1%含有）について公表論文を調査したが、安全性に関する報告は認められなかった。そこで、主成分のメントール含量がほぼ同じであり、その他の構成成分である menthone、isomenthone、menthyl acetate が同様に含まれているペパーミントオイル（セイヨウハッカ）の文献情報に基づき安全性を評価した。

ペパーミントオイルの 2%濃度におけるヒトパッチテストでは皮膚刺激性は認められなかった[29]。皮膚感作性については、皮膚炎患者において発現例数は少ないものの 2%濃度にて陽性との報告があるが（3/1200 例[30]、7/450 例[31]）、健康成人では 8%濃度においても認められていない[32]。

また、2 週間試験（OA）では、ハッカ油を含有する基剤群で問題となる有害事象は認められなかった〔2.7.4.2.1(1)項〕。

以上より、ハッカ油に安全性上の問題はないと考えられた。

表 2.7.4-103 ハッカ油の皮膚刺激性のまとめ

動物種、例数	投与経路	投与期間	投与量	結果	参考文献
スパイス工場労働者：25 例	経皮	単回（パッチテスト：閉塞）	ペパーミントオイル 2%（媒体：ワセリン）	皮膚反応なし	29
皮膚炎患者：1200 例（男性450例、女性750例）	経皮	単回（パッチテスト：閉塞）	ペパーミントオイル 2%（媒体：ワセリン）	投与 48、72、96 時間後に観察 1200 例中 3 例で陽性反応	30
皮膚炎患者：450 例	経皮	単回	ペパーミントオイル 2%（媒体：黄色軟パラフィン）	450 例中 7 例で陽性反応	31
健康成人：25 例	経皮	Maximization 法	ペパーミントオイル 8%（媒体：ワセリン）	陰性	32
皮膚炎患者：86 例	経皮	単回（閉塞）	ペパーミントオイル 100%	86 例中 6 例で陽性反応	33
慢性蕁麻疹患者：56 例	経皮	2 回投与（パッチテスト：閉塞） 1 回目投与：投与 1 時間後に除去 2 回目投与：投与 1 回目の 4～6 週後の訪院 48 時間前	ペパーミントオイル 1%	陰性	34

2.7.4.8 参考文献

[1] フロベン錠 40，フロベン顆粒 8% 医薬品インタビューフォーム，科研製薬株式会社，2012 年 5 月改訂（第 8 版）．

[2] ロピオン静注 50 mg 医薬品インタビューフォーム，科研製薬株式会社，2012 年 5 月改訂（第 8 版）．

[3] セレコキシブ臨床概要，アステラス製薬株式会社，ファイザー株式会社，2.7.4.2.1.5.1 項:96-8.

[4] ソレトン錠 80 医薬品インタビューフォーム，日本ケミファ株式会社，2010 年 3 月（改訂第 5 版）．

[5] ロキソニン錠 60 mg，ロキソニン細粒 10% 医薬品インタビューフォーム，第一三共株式会社，2013 年 8 月改訂（第 7 版）．

[6] モービック錠 5 mg，モービック錠 10 mg 医薬品インタビューフォーム，日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社，2011 年 8 月（改訂第 9 版）．

[7] ブルフェン錠 100，ブルフェン錠 200，ブルフェン顆粒 20% 医薬品インタビューフォーム，科研製薬株式会社，2012 年 5 月改訂（第 7 版）

[8] ニフラン錠 75 mg 医薬品インタビューフォーム，田辺三菱製薬株式会社，2013 年 9 月改訂（第 9 版）

[9] Ansaid 50 mg and 100 mg 添付文書，Pfizer，2010 年 7 月改訂．

[10] Drug analysis print（Drug name: Flurbiprofen），2012 年 7 月 19 日更新．

[11] 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）．

[12] Credible Meds ホームページ（URL: http://crediblemeds.org/）．

[13] 大学病院医療情報ネットワーク．フルルビプロフェンアキセチルと痙攣．

[14] 水野樹，杉本清治，金子昭，他．術前エノキサシン単回経口投与および術後フルルビプロフェンアキセチル単回静脈内投与により発症した痙攣の 1 症例．麻酔 2001;50:425-8.

[15] 宗岡克政，冨吉リカ，井料学，他．フルルビプロフェン含有貼付薬によりリチウム中毒を呈した 1 例．九州神経精神医学 1991;37:252-5.

[16] 医薬品副作用症例報告書．識別番号 C03-823．1991 年 12 月 25 日．株式会社トクホン．

[17] 医薬品副作用症例報告書．識別番号 2-04008944．2004 年 11 月 25 日．株式会社トクホン．

[18] 医薬品副作用症例報告書．識別番号 2-04026073．2005 年 4 月 12 日．株式会社トクホン．

[19] Frenia ML, Long KS. Methotrexate and nonsteroidal antiinflammatory drug interactions. The Annals of Pharmacotherapy. 1992;26:234-7.

[20] 佐竹成夫，佐藤光三，佐藤克己．変形性膝関節症に対する Flurbiprofen の使用経験．現代の診療 1981;23:343-7.

[21] 原徹, 佐野豊, 佐伯英明, 他. 形成外科領域における Froben の使用経験. 新薬と臨牀 1985;34:973-8.

[22] 小松原良雄，浜田博朗，辻本正記，他．転移性骨腫瘍の疼痛に対するフルルビプロフェンの効果について．医学と薬学 1985;13:653-6.

[23] Tazoe N, Ikezaki N, Ito J, et al. A case of acute interstitial nephritis induced by flurbiprofen. Jpn J Med. 1987;26:230-3.

[24] Rosenthal M. The efficacy of flurbiprofen versus piroxicam in the treatment of acute soft tissue rheumatism. Curr Med Res Opi. 1984;9:304-9.

[25] Lanza. FL, Royer GL. NSAID-induced gastric ulceration is dose related by weight: an endoscopic study with flurbiprofen. Am J Gastroenterol. 1993;88:683-6.

[26] Product information. Ansaid. Physician's desk reference 1996:2579-81.

[27] Memis D, Vatan L, Cakir U, et al. Loss of consciousness induced by a single dose flurbiprofen. J Clin Anal Med. 2012;3: 92-3.

[28] 医薬品副作用・感染症症例報告書. 識別番号 C99-189. 1999 年 4 月 5 日. 株式会社トクホン.

[29] Meding B. Skin symptoms among workers in a spice factory. Contact Dermatitis. 1993;29:202-5.

[30] Santucci B, Cristaudo A, Cannistraci C, et al. Contact dermatitis to fragrances. Contact Dermatitis. 1987;16:93-5.

[31] Rudzki E, Grzywa Z. Balsam of Peru as screening agent for essential oils sensitivity. Dermatologica. 1977;155:115-21.

[32] Bindu N. Final report on the safety assessment of mentha piperita(peppermint) oil, mentha piperita(peppermint) leaf extract, mentha piperita(peppermint) leaf, and mentha piperita(peppermin) leaf water. Int J Tox. 2001;20:61-73.

[33] Rudzki E, Grzywa Z. Allergy to perfume mixture. Contact Dermtitis 1986;15:115-6.

[34] Warin RP, Smith RJ. Chronic urticaria investigations with patch and challenge tests. Contact Dermatitis 1982;8:117-21.

2.7.4.9 付録

表 2.7.4-付録-1 臨床薬理試験で発現した貼付部位の有害事象.....123
表 2.7.4-付録-2 臨床薬理試験で発現した貼付部位以外の有害事象.....124
表 2.7.4-付録-3 有害事象及び副作用発現状況［貼付部位、P[redacted]試験（[redacted]）］.....126
表 2.7.4-付録-4 有害事象及び副作用発現状況［貼付部位以外、P[redacted]試験（[redacted]）］.....126
表 2.7.4-付録-5 複数試験に組み入れられた被験者一覧.....127
表 2.7.4-付録-6 人口統計学的特性（試験別）.....129
表 2.7.4-付録-7 有害事象発現状況［用量別、貼付部位、2 週間試験（OA）］.....131
表 2.7.4-付録-8 有害事象発現状況［用量別、貼付部位以外、2 週間試験（OA）］.....132
表 2.7.4-付録-9 副作用発現状況［用量別、貼付部位、2 週間試験（OA）］.....138
表 2.7.4-付録-10 副作用発現状況［用量別、貼付部位以外、2 週間試験（OA）］.....139
表 2.7.4-付録-11 単位時間当たりの副作用発現件数.....141
表 2.7.4-付録-12 有害事象発現状況［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］.....142
表 2.7.4-付録-13 有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験）.....146
表 2.7.4-付録-14 程度別有害事象発現状況［貼付部位、2 週間試験（OA）］.....152
表 2.7.4-付録-15 程度別有害事象発現状況（貼付部位、長期投与試験）.....153
表 2.7.4-付録-16 程度別有害事象発現状況［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］.....154
表 2.7.4-付録-17 程度別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験）.....159
表 2.7.4-付録-18 発現時期別有害事象発現状況［貼付部位、2 週間試験（OA）］.....165
表 2.7.4-付録-19 発現時期別有害事象発現状況（貼付部位、長期投与試験）.....166
表 2.7.4-付録-20 発現時期別有害事象発現状況［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］.....167
表 2.7.4-付録-21 発現時期別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験 40 mg 群）.....172
表 2.7.4-付録-22 発現時期別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験 80 mg 群）.....182
表 2.7.4-付録-23 持続期間別有害事象発現状況［貼付部位、2 週間試験（OA）］.....192
表 2.7.4-付録-24 持続期間別有害事象発現状況（貼付部位、長期投与試験）.....193
表 2.7.4-付録-25 持続期間別有害事象発現状況［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］.....194
表 2.7.4-付録-26 持続期間別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験）.....199
表 2.7.4-付録-27 副作用発現状況［貼付部位、2 週間試験（OA）］.....209
表 2.7.4-付録-28 副作用発現状況（貼付部位、長期投与試験）.....209
表 2.7.4-付録-29 程度別副作用発現状況［貼付部位、2 週間試験（OA）］.....210
表 2.7.4-付録-30 程度別副作用発現状況（貼付部位、長期投与試験）.....211
表 2.7.4-付録-31 発現時期別副作用発現状況［貼付部位、2 週間試験（OA）］.....212
表 2.7.4-付録-32 発現時期別副作用発現状況（貼付部位、長期投与試験）.....213
表 2.7.4-付録-33 持続期間別副作用発現状況［貼付部位、2 週間試験（OA）］.....214
表 2.7.4-付録-34 持続期間別副作用発現状況（貼付部位、長期投与試験）.....215
表 2.7.4-付録-35 副作用発現状況［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］.....216
表 2.7.4-付録-36 副作用発現状況（貼付部位以外、長期投与試験）.....218
表 2.7.4-付録-37 程度別副作用発現状況［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］.....219

表 2.7.4-付録-38 程度別副作用発現状況（貼付部位以外、長期投与試験）.....221
表 2.7.4-付録-39 発現時期別副作用発現状況［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］.....222
表 2.7.4-付録-40 発現時期別副作用発現状況（貼付部位以外、長期投与試験 40 mg 群）.....224
表 2.7.4-付録-41 発現時期別副作用発現状況（貼付部位以外、長期投与試験 80 mg 群）.....225
表 2.7.4-付録-42 持続期間別副作用発現状況［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］.....226
表 2.7.4-付録-43 持続期間別副作用発現状況（貼付部位以外、長期投与試験）.....228
表 2.7.4-付録-44 貼付中止に至った副作用［貼付部位、2 週間試験（OA）］.....229
表 2.7.4-付録-45 貼付中止に至った副作用［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］.....229
表 2.7.4-付録-46 貼付中止に至った副作用（貼付部位、長期投与試験）.....230
表 2.7.4-付録-47 貼付中止に至った副作用（貼付部位以外、長期投与試験）.....230
表 2.7.4-付録-48 持続期間及び処置別有害事象発現件数（貼付部位、長期投与試験）.....231
表 2.7.4-付録-49 貼付終了から回復までの期間［貼付部位、2 週間試験（OA）］.....232
表 2.7.4-付録-50 貼付終了から回復までの期間（貼付部位、長期投与試験）.....233
表 2.7.4-付録-51 貼付終了から回復までの期間及び程度別有害事象発現件数 （貼付部位、長期投与試験）.....233
表 2.7.4-付録-52 貼付終了から回復までの期間及び処置別有害事象発現件数 （貼付部位、長期投与試験）.....233
表 2.7.4-付録-53 初発時期別副作用発現状況（貼付部位、長期投与試験）.....234
表 2.7.4-付録-54 貼付部位の有害事象が再発した症例一覧（長期投与試験）.....235
表 2.7.4-付録-55 胃腸障害の副作用発現状況［2 週間試験（OA）］.....242
表 2.7.4-付録-56 胃腸障害の副作用発現状況（長期投与試験）.....242
表 2.7.4-付録-57 胃腸障害の副作用発現状況（件数集計、OA 全試験）.....243
表 2.7.4-付録-58 胃腸障害の副作用発現状況（例数集計、OA 全試験）.....243
表 2.7.4-付録-59 単位時間当たりの胃腸障害の副作用発現件数.....244
表 2.7.4-付録-60 消化管の潰瘍等に関する副作用発現状況［2 週間試験（OA）］.....244
表 2.7.4-付録-61 消化管の潰瘍等に関する副作用発現状況（長期投与試験）.....244
表 2.7.4-付録-62 単位時間当たりの消化管の潰瘍等に関する副作用発現件数.....245
表 2.7.4-付録-63 消化管の潰瘍等に関する事象の既往歴を有する患者で発現した有害事象（長期投与試験）.....246
表 2.7.4-付録-64 腎機能に対する副作用発現状況［2 週間試験（OA）］.....248
表 2.7.4-付録-65 腎機能に対する副作用発現状況（長期投与試験）.....248
表 2.7.4-付録-66 単位時間当たりの腎機能に対する副作用発現件数.....248
表 2.7.4-付録-67 心臓血管系に対する副作用発現状況［2 週間試験（OA）］.....249
表 2.7.4-付録-68 単位時間当たりの心臓血管系に対する副作用発現件数.....249
表 2.7.4-付録-69 心臓血管系に対する事象の既往歴を有する患者で発現した有害事象（長期投与試験）.....250
表 2.7.4-付録-70 肝機能に対する副作用発現状況［2 週間試験（OA）］.....251
表 2.7.4-付録-71 肝機能に対する副作用発現状況（長期投与試験）.....251
表 2.7.4-付録-72 単位時間当たりの肝機能に対する副作用発現件数.....251

表 2.7.4-付録-73 肝機能に対する事象の既往歴を有する患者で発現した有害事象（長期投与試験）.....252
表 2.7.4-付録-74 めまいに関する副作用発現状況［2 週間試験（OA）］.....253
表 2.7.4-付録-75 めまいに関する事象発現症例一覧.....254
表 2.7.4-付録-76 単位時間当たりのめまいに関する副作用発現件数.....255
表 2.7.4-付録-77 貼付部位以外の皮膚障害の副作用発現状況［2 週間試験（OA）］.....255
表 2.7.4-付録-78 貼付部位以外の皮膚障害の副作用発現状況（長期投与試験）.....255
表 2.7.4-付録-79 単位時間当たりの貼付部位以外の皮膚障害の副作用発現件数.....255
表 2.7.4-付録-80 臨床検査基準値［P3 比較試験（OA）及び長期投与試験］.....256
表 2.7.4-付録-81 臨床検査値シフトテーブル［2 週間試験（OA）］.....257
表 2.7.4-付録-82 臨床検査値シフトテーブル（長期投与試験）.....263
表 2.7.4-付録-83 臨床検査値の経時的推移［2 週間試験（OA）］.....317
表 2.7.4-付録-84 臨床検査値の経時的推移（長期投与試験）.....325
表 2.7.4-付録-85 尿検査の経時的推移［2 週間試験（OA）］.....373
表 2.7.4-付録-86 尿検査の経時的推移（長期投与試験）.....375
表 2.7.4-付録-87 血圧の経時的推移（長期投与試験）.....395
表 2.7.4-付録-88 血圧の部分集団解析［2 週間試験（OA）］.....399
表 2.7.4-付録-89 血圧の部分集団解析（長期投与試験）.....401
表 2.7.4-付録-90 脈拍数の経時的推移（長期投与試験）.....413
表 2.7.4-付録-91 性別有害事象発現状況［貼付部位、2 週間試験（OA）］.....415
表 2.7.4-付録-92 性別有害事象発現状況［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］.....416
表 2.7.4-付録-93 性別副作用発現状況［貼付部位、2 週間試験（OA）］.....422
表 2.7.4-付録-94 性別副作用発現状況［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］.....423
表 2.7.4-付録-95 性別有害事象発現状況（貼付部位、長期投与試験）.....425
表 2.7.4-付録-96 性別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験）.....426
表 2.7.4-付録-97 性別副作用発現状況（貼付部位、長期投与試験）.....432
表 2.7.4-付録-98 性別副作用発現状況（貼付部位以外、長期投与試験）.....433
表 2.7.4-付録-99 年齢別有害事象発現状況［貼付部位、2 週間試験（OA）］.....434
表 2.7.4-付録-100 年齢別有害事象発現状況［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］.....435
表 2.7.4-付録-101 年齢別副作用発現状況［貼付部位、2 週間試験（OA）］.....440
表 2.7.4-付録-102 年齢別副作用発現状況［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］.....441
表 2.7.4-付録-103 年齢別有害事象発現状況の概要［貼付部位、2 週間試験（OA）］.....443
表 2.7.4-付録-104 年齢別有害事象発現状況の概要［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］.....443
表 2.7.4-付録-105 年齢別有害事象発現状況（貼付部位、長期投与試験）.....444
表 2.7.4-付録-106 年齢別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験）.....445
表 2.7.4-付録-107 年齢別副作用発現状況（貼付部位、長期投与試験）.....451
表 2.7.4-付録-108 年齢別副作用発現状況（貼付部位以外、長期投与試験）.....452
表 2.7.4-付録-109 年齢別有害事象発現状況の概要（貼付部位、長期投与試験）.....453
表 2.7.4-付録-110 年齢別有害事象発現状況の概要（貼付部位以外、長期投与試験）.....453
表 2.7.4-付録-111 eGFR 別有害事象発現状況［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］.....454

表 2.7.4-付録-112 eGFR 別副作用発現状況［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］ 460
表 2.7.4-付録-113 eGFR 別臨床検査値（BUN、クレアチニン）経時的推移［2 週間試験（OA）］ 462
表 2.7.4-付録-114 eGFR 別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験） 466
表 2.7.4-付録-115 eGFR 別副作用発現状況（貼付部位以外、長期投与試験） 476
表 2.7.4-付録-116 eGFR 別臨床検査値（BUN、クレアチニン）経時的推移（長期投与試験） 477
表 2.7.4-付録-117 肝機能異常有無別有害事象発現状況［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］ 489
表 2.7.4-付録-118 肝機能異常有無別副作用発現状況［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］ 493
表 2.7.4-付録-119 肝機能異常有無別臨床検査値（AST、ALT）経時的推移［2 週間試験（OA）］ 495
表 2.7.4-付録-120 肝機能異常有無別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験） 497
表 2.7.4-付録-121 肝機能異常有無別副作用発現状況（貼付部位以外、長期投与試験） 503
表 2.7.4-付録-122 肝機能異常有無別臨床検査値（AST、ALT）経時的推移（長期投与試験） 504
表 2.7.4-付録-123 高血圧有無別有害事象発現状況［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］ 512
表 2.7.4-付録-124 高血圧有無別副作用発現状況［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］ 517
表 2.7.4-付録-125 高血圧有無別理学検査値（血圧、脈拍数）経時的推移［2 週間試験（OA）］ 519
表 2.7.4-付録-126 高血圧有無別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験） 522
表 2.7.4-付録-127 高血圧有無別副作用発現状況（貼付部位以外、長期投与試験） 528
表 2.7.4-付録-128 高血圧有無別理学検査値（血圧、脈拍数）経時的推移（長期投与試験） 529
表 2.7.4-付録-129 NSAIDs 使用有無別有害事象発現状況（貼付部位、長期投与試験） 541
表 2.7.4-付録-130 NSAIDs 使用有無別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験） 542
表 2.7.4-付録-131 NSAIDs 使用有無別有害事象発現状況（胃腸障害、長期投与試験） 548
表 2.7.4-付録-132 NSAIDs 使用有無別有害事象発現状況 （消化器の潰瘍等に関する事象、長期投与試験） 549
表 2.7.4-付録-133 NSAIDs 使用有無別有害事象発現状況（腎機能に対する事象、長期投与試験） 549
表 2.7.4-付録-134 NSAIDs 使用有無別有害事象発現状況（心臓血管系に対する事象、長期投与試験） 550
表 2.7.4-付録-135 NSAIDs 使用有無別副作用発現状況（貼付部位、長期投与試験） 550
表 2.7.4-付録-136 NSAIDs 使用有無別副作用発現状況（貼付部位以外、長期投与試験） 551
表 2.7.4-付録-137 NSAIDs 使用有無別副作用発現状況（胃腸障害、長期投与試験） 552
表 2.7.4-付録-138 NSAIDs 使用有無別副作用発現状況 （消化器の潰瘍等に関する事象、長期投与試験） 552
表 2.7.4-付録-139 NSAIDs 使用有無別副作用発現状況（腎機能に対する事象、長期投与試験） 553
表 2.7.4-付録-140 低用量アスピリン使用症例一覧 554
表 2.7.4-付録-141 フルルビプロフェンと相互作用が認められる薬剤一覧 557
表 2.7.4-付録-142 CYP2C9 阻害作用を有する薬剤一覧 558

表 2.7.4-付録-143 ニューキノロン系薬使用症例一覧 559
表 2.7.4-付録-144 ワルファリン使用症例一覧 562
表 2.7.4-付録-145 副腎皮質ステロイド使用症例一覧 563
表 2.7.4-付録-146 CYP2C9 阻害作用を有する薬剤使用症例一覧 565
表 2.7.4-付録-147 フルルビプロフェン貼付剤で市販後に自発報告された重篤な副作用一覧 566
表 2.7.4-付録-148 フルルビプロフェン水性貼付剤の項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧 566
表 2.7.4-付録-149 フロベン錠の項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧 567
表 2.7.4-付録-150 ロピオン静注の項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧 569

表 2.7.4-付録-1　臨床薬理試験で発現した貼付部位の有害事象

試験略名	最終製剤 PK 試験	皮膚安全性試験	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				合計
試験方法	非対照、非盲検	無作為割付、二重盲検	無作為割付、単盲検							無作為割付、単盲検			無作為割付、単盲検		無作為割付、単盲検				
貼付期間	単回	48 時間（単純パッチテスト） 24 時間（光パッチテスト）	単回							反復（7 日間）			反復（7 日間）		単回		反復（7 日間）		
群	40 mg		基剤	2 mg	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	60 mg	基剤	20 mg	40 mg	基剤	40 mg	基剤	80 mg	基剤	80 mg	
解析対象例数	7		17	7	7	7	6	7	7	6	7	7	6	6	7	7	7	6	53
一般・全身障害および投与部位の状態	2		7	1	2	1	2	4	5	6	5	5	5	4	1	3	5	3	37
適用部位紅斑	2		7	1	2	1	2	4	5	6	4	5	4	4	1	3	5	3	37
適用部位浮腫			1							2									3
適用部位そう痒感			2							2	1	1	2	1					8
適用部位反応		各薬剤とも有害事象なし											2						2
適用部位小水疱										1									1
適用部位乾燥										4	3		1						8
適用部位湿疹											1								1
適用部位変色										1	1	1	2						4
適用部位皮膚剥脱										1									1

MedDRA/J ver. 16.1

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-12-1）

表 2.7.4-付録-2　臨床薬理試験で発現した貼付部位以外の有害事象

試験略名	最終製剤 PK 試験	皮膚安全性試験	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				合計
試験方法	非対照、非盲検	無作為割付、二重盲検	無作為割付、単盲検							無作為割付、単盲検			無作為割付、単盲検		無作為割付、単盲検				
貼付期間	単回	48 時間（単純パッチテスト） 24 時間（光パッチテスト）	単回							反復（7 日間）			反復（7 日間）		単回		反復（7 日間）		
群	40 mg		基剤	2 mg	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	60 mg	基剤	20 mg	40 mg	基剤	40 mg	基剤	80 mg	基剤	80 mg	
解析対象例数	7		17	7	7	7	6	7	7	6	7	7	6	6	7	7	7	6	53
胃腸障害		各薬剤とも有害事象なし	1									2	1						4
腹部不快感												1							1
下腹部痛												1							1
腹部圧痛												1							1
下痢			1										1						2
硬便												1							1
一般・全身障害および投与部位の状態				1							1								2
悪寒											1								1
熱感				1															1
倦怠感											1								1
傷害、中毒および処置合併症																		1	1
関節脱臼																		1	1
臨床検査			1	1			1	1	2	4	2	5	2		2	1	3	3	21
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加			1							1	1	1			1		2		6
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加										1		1							2
体温上昇				1						1									2
ヘマトクリット減少												1	1						2
尿中血陽性												1							1

MedDRA/J ver. 16.1

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-12-2）

表 2.7.4-付録-2　臨床薬理試験で発現した貼付部位以外の有害事象（続き）

試験略名	最終製剤 PK 試験	皮膚安全性試験	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				合計
試験方法	非対照、非盲検	無作為割付、二重盲検	無作為割付、単盲検							無作為割付、単盲検			無作為割付、単盲検		無作為割付、単盲検				
貼付期間	単回	48 時間（単純パッチテスト） 24 時間（光パッチテスト）	単回							反復（7 日間）			反復（7 日間）		単回		反復（7 日間）		
群	40 mg		基剤	2 mg	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	60 mg	基剤	20 mg	40 mg	基剤	40 mg	基剤	80 mg	基剤	80 mg	
解析対象例数	7		17	7	7	7	6	7	7	6	7	7	6	6	7	7	7	6	53
臨床検査（続き）																			
ヘモグロビン減少												2							2
リンパ球数減少										1	1	1							3
好中球数増加										1	1	1							3
赤血球数減少												1	1						2
尿中赤血球陽性												1							1
白血球数減少								1											1
白血球数増加												2							2
尿中白血球陽性							1	1	1						1		1		3
便潜血陽性									1	3	1	1	1			1	1	3	11
神経系障害											1								1
頭痛											1								1
呼吸器、胸郭および縦隔障害				1	1														2
鼻出血					1														1
扁桃肥大				1															1
咽頭紅斑				1															1
皮膚および皮下組織障害										1									1
そう痒症										1									1
発疹										1									1

MedDRA/J ver. 16.1

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-12-2）

表 2.7.4-付録-3 有害事象及び副作用発現状況［貼付部位、P[redacted]試験（[redacted]）］

	有害事象		副作用	
群	SFPP	FP	SFPP	FP
解析対象例数	41	41	41	41
発現例数	6 (14.6)	1 (2.4)	6 (14.6)	1 (2.4)
発現件数	6	1	6	1
全身障害および投与局所様態	6 (14.6)	1 (2.4)	6 (14.6)	1 (2.4)
適用部位皮膚炎	1 (2.4)		1 (2.4)	
適用部位紅斑	1 (2.4)		1 (2.4)	
適用部位そう痒感	3 (7.3)		3 (7.3)	
適用部位発疹	1 (2.4)		1 (2.4)	
適用部位湿疹		1 (2.4)		1 (2.4)

MedDRA/J ver. 10.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-11-1 表 4.3.1-11-3）

表 2.7.4-付録-4 有害事象及び副作用発現状況［貼付部位以外、P[redacted]試験（[redacted]）］

	有害事象		副作用	
群	SFPP	FP	SFPP	FP
解析対象例数	41	41	41	41
発現例数	3 (7.3)	3 (7.3)	1 (2.4)	2 (4.9)
発現件数	4	3	2	2
感染症および寄生虫症	2 (4.9)			
鼻咽頭炎	1 (2.4)			
口腔ヘルペス	1 (2.4)			
臨床検査	1 (2.4)	3 (7.3)	1 (2.4)	2 (4.9)
血中ビリルビン増加		1 (2.4)		
血中クレアチニン増加	1 (2.4)		1 (2.4)	
血中乳酸脱水素酵素増加		1 (2.4)		1 (2.4)
血中尿素増加	1 (2.4)		1 (2.4)	
好酸球数増加		1 (2.4)		1 (2.4)

MedDRA/J ver. 10.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-11-2 表 4.3.1-11-4）

表 2.7.4-付録-5　複数試験に組み入れられた被験者一覧

P3 試験（長期）			2 週間試験（OA）			
群	被験者識別コード	MedDRA/J PT	試験略名	群	被験者識別コード	MedDRA/J PT
40 mg	LT0321	鼻咽頭炎 ノロウイルス性胃腸炎 鼻咽頭炎 関節周囲炎 腱鞘炎 肋骨骨折 滑液嚢腫 末梢性浮腫 挫傷	P2b 試験②	基剤	SF4311	－
	LT0730	腹部不快感 挫傷 適用部位皮膚炎	P2b 試験②	基剤	SF1107	－
	LT0208	靭帯捻挫 挫傷 靭帯捻挫 擦過傷 挫傷 筋骨格痛 靭帯損傷	P2b 試験②	10 mg	SF0304	－
	LT0712	適用部位皮膚炎 鼻咽頭炎 うっ血性心不全 鼻咽頭炎 心筋虚血	P2b 試験②	10 mg	SF1102	－
	LT0315	変形性関節症 変形性関節症 鼻咽頭炎 尿中ウロビリノーゲン増加	P2b 試験②	20 mg	SF4304	－
	LT1103	鼻咽頭炎 血中尿素増加 適用部位皮膚炎 インフルエンザ	P2b 試験②	20 mg	SF1506	－
	LT0602	鼻咽頭炎 変形性脊椎症 変形性関節症	P2b 試験②	40 mg	SF5301	－
	LT1004	適用部位皮膚炎 適用部位そう痒感 適用部位蕁麻疹 適用部位そう痒感 適用部位蕁麻疹 適用部位そう痒感 適用部位蕁麻疹	P2b 試験②	40 mg	SF1413	－

MedDRA/J ver. 16.1、－：該当なし

表 2.7.4-付録-5　複数試験に組み入れられた被験者一覧（続き）

P3 試験（長期）			2 週間試験（OA）			
群	被験者識別コード	MedDRA/J PT	試験略名	群	被験者識別コード	MedDRA/J PT
80 mg	LT0209	適用部位皮膚炎 適用部位皮膚炎	P2b 試験②	基剤	SF0303	－
	LT1002	変形性関節症 アレルギー性結膜炎 膝蓋骨骨折 鼻咽頭炎	P2b 試験②	基剤	SF1417	－
	LT0739	鼻咽頭炎 腹部不快感 鼻咽頭炎 適用部位皮膚炎 適用部位皮膚炎 湿疹	P2b 試験①	10 mg	SFOA0137	脊椎すべり症
	LT0207	挫傷	P2b 試験②	10 mg	SF0323	－
	LT0308	－	P2b 試験②	10 mg	SF4301	－
	LT0501	適用部位湿疹 適用部位湿疹 関節痛	P2b 試験②	10 mg	SF0603	血中ビリルビン増加
	LT1116	鼻咽頭炎 光線過敏性反応 背部痛	P2b 試験②	20 mg	SF1513	－
	LT0101	眼瞼下垂 適用部位皮膚炎 適用部位皮膚炎 適用部位皮膚炎 適用部位皮膚炎	P2b 試験②	40 mg	SF4210	－

MedDRA/J ver. 16.1、－：該当なし

表 2.7.4-付録-6　人口統計学的特性（試験別）

試験		P2a 試験	P2b 試験①	P2b 試験②	P3 比較試験（OA）	2 週間試験（OA）合計	P3 試験（長期）
解析対象例数		248	409	509	633	1799	201
性別	男	43 (17.3)	85 (20.8)	79 (15.5)	102 (16.1)	309 (17.2)	50 (24.9)
	女	205 (82.7)	324 (79.2)	430 (84.5)	531 (83.9)	1490 (82.8)	151 (75.1)
年齢	＜50	12 (4.8)	25 (6.1)	24 (4.7)	15 (2.4)	76 (4.2)	22 (10.9)
（歳）	50≦ ＜60	32 (12.9)	49 (12.0)	87 (17.1)	113 (17.9)	281 (15.6)	26 (12.9)
	60≦ ＜70	82 (33.1)	122 (29.8)	188 (36.9)	223 (35.2)	615 (34.2)	52 (25.9)
	70≦ ＜80	99 (39.9)	174 (42.5)	179 (35.2)	246 (38.9)	698 (38.8)	89 (44.3)
	80≦	23 (9.3)	39 (9.5)	31 (6.1)	36 (5.7)	129 (7.2)	12 (6.0)
	＜65	71 (28.6)	122 (29.8)	198 (38.9)	220 (34.8)	611 (34.0)	74 (36.8)
	65≦	177 (71.4)	287 (70.2)	311 (61.1)	413 (65.2)	1188 (66.0)	127 (63.2)
	＜65	71 (28.6)	122 (29.8)	198 (38.9)	220 (34.8)	611 (34.0)	74 (36.8)
	65≦ ＜75	113 (45.6)	164 (40.1)	207 (40.7)	285 (45.0)	769 (42.7)	68 (33.8)
	75≦	64 (25.8)	123 (30.1)	104 (20.4)	128 (20.2)	419 (23.3)	59 (29.4)
	平均値±標準偏差	68.3 ± 9.6	68.2 ± 10.5	66.6 ± 9.1	67.3 ± 8.6	67.5 ± 9.4	66.3 ± 11.8
	中央値　最小値－最大値	69.0　40 － 90	70.0　25 － 92	67.0　40 － 92	68.0　42 － 89	68.0　25 － 92	70.0　30 － 87
体重	＜50.0	43 (17.3)	55 (13.4)	69 (13.6)	81 (12.8)	248 (13.8)	33 (16.4)
（kg）	50.0≦ ＜60.0	90 (36.3)	161 (39.4)	204 (40.1)	254 (40.1)	709 (39.4)	80 (39.8)
	60.0≦ ＜70.0	82 (33.1)	135 (33.0)	155 (30.5)	190 (30.0)	562 (31.2)	52 (25.9)
	70.0≦	33 (13.3)	58 (14.2)	81 (15.9)	108 (17.1)	280 (15.6)	36 (17.9)
	平均値±標準偏差	59.18 ± 10.76	60.16 ± 10.82	60.15 ± 10.39	60.33 ± 10.42	60.08 ± 10.55	60.46 ± 11.55
	中央値　最小値－最大値	58.00　38.0 － 95.0	58.70　41.0 － 129.0	59.00　35.0 － 104.0	59.00　33.6 － 100.5	59.00　33.6 － 129.0	58.50　34.1 － 102.8

例数（%）

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.1-1）

表 2.7.4-付録-6　人口統計学的特性（試験別）（続き）

試験		P2a 試験	P2b 試験①	P2b 試験②	P3 比較試験（OA）	2 週間試験（OA）合計	P3 試験（長期）
解析対象例数		248	409	509	633	1799	201
BMI	＜25.0	132 (53.2)	215 (52.6)	267 (52.5)	330 (52.1)	944 (52.5)	119 (59.2)
	25.0≦	116 (46.8)	194 (47.4)	242 (47.5)	303 (47.9)	855 (47.5)	82 (40.8)
	平均値±標準偏差	25.14 ± 3.64	25.17 ± 3.52	25.13 ± 3.57	25.06 ± 3.56	25.11 ± 3.56	24.76 ± 3.86
	中央値　最小値－最大値	24.79　16.8 － 39.2	24.78　14.8 － 41.0	24.80　16.7 － 41.5	24.74　15.5 － 44.6	24.77　14.8 － 44.6	24.04　14.6 － 42.8
合併症の有無	なし	42 (16.9)	70 (17.1)	122 (24.0)	145 (22.9)	379 (21.1)	26 (12.9)
	あり	206 (83.1)	339 (82.9)	387 (76.0)	488 (77.1)	1420 (78.9)	175 (87.1)
合併症の分類	整形外科疾患		253 (61.9)	224 (44.0)	240 (37.9)		94 (46.8)
［重複あり］	内科疾患		241 (58.9)	288 (56.6)	355 (56.1)		121 (60.2)
	皮膚疾患		17 (4.2)	22 (4.3)	44 (7.0)		26 (12.9)
	その他		113 (27.6)	145 (28.5)	205 (32.4)		114 (56.7)

例数（%）

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.1-1）

表 2.7.4-付録-7　有害事象発現状況［用量別、貼付部位、2 週間試験（OA）］

群	基剤		5 mg		10 mg		20 mg		40 mg		FP	
解析対象例数	292		63		285		290		552		317	
発現例数	29	(9.9)	4	(6.3)	33	(11.6)	23	(7.9)	61	(11.1)	5	(1.6)
発現件数	31		4		33		25		67		5	
一般・全身障害および投与部位の状態	29	(9.9)	4	(6.3)	33	(11.6)	23	(7.9)	60	(10.9)	5	(1.6)
適用部位皮膚炎	11	(3.8)	2	(3.2)	12	(4.2)	11	(3.8)	25	(4.5)	2	(0.6)
適用部位紅斑	12	(4.1)	1	(1.6)	8	(2.8)	8	(2.8)	15	(2.7)		
適用部位刺激感					1	(0.4)						
適用部位そう痒感	4	(1.4)	1	(1.6)	4	(1.4)	2	(0.7)	9	(1.6)	1	(0.3)
適用部位発疹	1	(0.3)			5	(1.8)	4	(1.4)	7	(1.3)	1	(0.3)
適用部位熱感	1	(0.3)										
適用部位湿疹	1	(0.3)			1	(0.4)			8	(1.4)	1	(0.3)
適用部位内出血	1	(0.3)			1	(0.4)			1	(0.2)		
適用部位出血					1	(0.4)			1	(0.2)		
皮膚および皮下組織障害									1	(0.2)		
発疹									1	(0.2)		

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-13-1-1）

表 2.7.4-付録-8　有害事象発現状況［用量別、貼付部位以外、2 週間試験（OA）］

群	基剤		5 mg		10 mg		20 mg		40 mg		FP	
解析対象例数	292		63		285		290		552		317	
発現例数	39	(13.4)	9	(14.3)	38	(13.3)	31	(10.7)	48	(8.7)	33	(10.4)
発現件数	48		12		50		38		64		44	
心臓障害					1	(0.4)			1	(0.2)	1	(0.3)
心房細動											1	(0.3)
動悸					1	(0.4)			1	(0.2)		
耳および迷路障害							1	(0.3)	2	(0.4)		
回転性めまい							1	(0.3)	2	(0.4)		
眼障害							1	(0.3)			1	(0.3)
眼出血							1	(0.3)				
眼痛											1	(0.3)
胃腸障害	4	(1.4)	1	(1.6)	5	(1.8)	5	(1.7)	11	(2.0)	3	(0.9)
腹部不快感							1	(0.3)	4	(0.7)		
腹部膨満					1	(0.4)						
腹痛	1	(0.3)										
便秘									2	(0.4)	1	(0.3)
下痢					1	(0.4)	1	(0.3)	2	(0.4)	1	(0.3)
消化不良					1	(0.4)			1	(0.2)		
腸炎	1	(0.3)										
おくび	1	(0.3)										
胃潰瘍							1	(0.3)				
歯肉痛			1	(1.6)								
メレナ									1	(0.2)		

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-13-1-2）

表 2.7.4-付録-8　有害事象発現状況［用量別、貼付部位以外、2 週間試験（OA）］（続き）

群	基剤		5 mg		10 mg		20 mg		40 mg		FP	
解析対象例数	292		63		285		290		552		317	
発現例数	39	(13.4)	9	(14.3)	38	(13.3)	31	(10.7)	48	(8.7)	33	(10.4)
発現件数	48		12		50		38		64		44	
胃腸障害（続き）												
悪心					1	(0.4)						
口内炎	1	(0.3)			1	(0.4)	1	(0.3)			1	(0.3)
歯痛							1	(0.3)				
嘔吐									1	(0.2)		
心窩部不快感									1	(0.2)		
一般・全身障害および投与部位の状態					2	(0.7)	1	(0.3)				
胸部不快感					1	(0.4)						
胸痛					1	(0.4)						
異常感							1	(0.3)				
感染症および寄生虫症	4	(1.4)	3	(4.8)	9	(3.2)	5	(1.7)	3	(0.5)	8	(2.5)
気管支炎					1	(0.4)						
胃腸炎							1	(0.3)				
帯状疱疹											1	(0.3)
インフルエンザ					1	(0.4)	1	(0.3)				
鼻咽頭炎	4	(1.4)	1	(1.6)	6	(2.1)	3	(1.0)	3	(0.5)	6	(1.9)
咽頭炎			1	(1.6)	1	(0.4)						
尿路感染											1	(0.3)
口腔ヘルペス			1	(1.6)								

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-13-1-2）

表 2.7.4-付録-8　有害事象発現状況［用量別、貼付部位以外、2 週間試験（OA）］（続き）

群	基剤		5 mg		10 mg		20 mg		40 mg		FP	
解析対象例数	292		63		285		290		552		317	
発現例数	39	(13.4)	9	(14.3)	38	(13.3)	31	(10.7)	48	(8.7)	33	(10.4)
発現件数	48		12		50		38		64		44	
傷害、中毒および処置合併症	2	(0.7)	2	(3.2)	2	(0.7)	2	(0.7)	6	(1.1)	2	(0.6)
足関節部骨折			1	(1.6)								
節足動物咬傷									1	(0.2)		
節足動物刺傷					1	(0.4)			1	(0.2)		
上腕骨骨折											1	(0.3)
擦過傷	1	(0.3)			1	(0.4)						
挫傷	1	(0.3)					1	(0.3)	1	(0.2)	1	(0.3)
創傷			1	(1.6)					1	(0.2)		
熱傷							1	(0.3)				
頭蓋骨骨折									1	(0.2)		
半月板損傷									1	(0.2)		
臨床検査	18	(6.2)	1	(1.6)	15	(5.3)	12	(4.1)	21	(3.8)	13	(4.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加			1	(1.6)	1	(0.4)	2	(0.7)	2	(0.4)	2	(0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.3)	1	(1.6)	1	(0.4)	2	(0.7)	2	(0.4)	2	(0.6)
血中ビリルビン増加					1	(0.4)			2	(0.4)		
血中クレアチニン増加	1	(0.3)					1	(0.3)	6	(1.1)		
血中乳酸脱水素酵素増加	1	(0.3)					1	(0.3)	2	(0.4)	1	(0.3)
血中カリウム増加	3	(1.0)			2	(0.7)	1	(0.3)			1	(0.3)
血圧低下	1	(0.3)										
血圧上昇							1	(0.3)	1	(0.2)		

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-13-1-2）

表 2.7.4-付録-8　有害事象発現状況［用量別、貼付部位以外、2 週間試験（OA）］（続き）

群	基剤		5 mg		10 mg		20 mg		40 mg		FP	
解析対象例数	292		63		285		290		552		317	
発現例数	39	(13.4)	9	(14.3)	38	(13.3)	31	(10.7)	48	(8.7)	33	(10.4)
発現件数	48		12		50		38		64		44	
臨床検査（続き）												
血中尿素増加	4	(1.4)			3	(1.1)	5	(1.7)	11	(2.0)	3	(0.9)
好酸球数増加									1	(0.2)		
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加					1	(0.4)						
尿中ブドウ糖陽性	2	(0.7)			4	(1.4)			2	(0.4)	2	(0.6)
尿中血陽性	4	(1.4)			2	(0.7)	1	(0.3)	1	(0.2)	1	(0.3)
リンパ球数減少	2	(0.7)			1	(0.4)					1	(0.3)
単球数増加									1	(0.2)		
好中球数増加	1	(0.3)			1	(0.4)					1	(0.3)
白血球数増加	3	(1.0)			1	(0.4)						
尿中蛋白陽性	1	(0.3)			1	(0.4)			1	(0.2)	2	(0.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(0.3)	1	(1.6)			1	(0.3)				
尿中ウロビリノーゲン増加							1	(0.3)				
筋骨格系および結合組織障害	5	(1.7)			4	(1.4)			2	(0.4)	6	(1.9)
関節痛	1	(0.3)										
関節炎	2	(0.7)										
背部痛	1	(0.3)			1	(0.4)					3	(0.9)
滑液包炎					1	(0.4)						
筋炎											1	(0.3)
頚部痛	1	(0.3)										

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-13-1-2）

表 2.7.4-付録-8　有害事象発現状況［用量別、貼付部位以外、2 週間試験（OA）］（続き）

群	基剤		5 mg		10 mg		20 mg		40 mg		FP	
解析対象例数	292		63		285		290		552		317	
発現例数	39	(13.4)	9	(14.3)	38	(13.3)	31	(10.7)	48	(8.7)	33	(10.4)
発現件数	48		12		50		38		64		44	
筋骨格系および結合組織障害（続き）												
変形性脊椎症									1	(0.2)	1	(0.3)
腱鞘炎					1	(0.4)						
椎間板障害									1	(0.2)	1	(0.3)
脊椎すべり症					1	(0.4)						
神経系障害	2	(0.7)	2	(3.2)	3	(1.1)	1	(0.3)	2	(0.4)	2	(0.6)
頚腕症候群									1	(0.2)	1	(0.3)
浮動性めまい	1	(0.3)	1	(1.6)	2	(0.7)	1	(0.3)				
頭痛			1	(1.6)	1	(0.4)						
坐骨神経痛	1	(0.3)										
傾眠											1	(0.3)
くも膜下出血									1	(0.2)		
生殖系および乳房障害	1	(0.3)										
乳頭痛	1	(0.3)										
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(0.3)	1	(1.6)	2	(0.7)			1	(0.2)	2	(0.6)
上気道の炎症			1	(1.6)	2	(0.7)					2	(0.6)
口腔咽頭痛	1	(0.3)							1	(0.2)		

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-13-1-2）

表 2.7.4-付録-8　有害事象発現状況［用量別、貼付部位以外、2 週間試験（OA）］（続き）

群	基剤		5 mg		10 mg		20 mg		40 mg		FP	
解析対象例数	292		63		285		290		552		317	
発現例数	39	(13.4)	9	(14.3)	38	(13.3)	31	(10.7)	48	(8.7)	33	(10.4)
発現件数	48		12		50		38		64		44	
皮膚および皮下組織障害	4	(1.4)			2	(0.7)	6	(2.1)	3	(0.5)	3	(0.9)
皮膚炎											1	(0.3)
アレルギー性皮膚炎									1	(0.2)		
接触性皮膚炎	3	(1.0)					2	(0.7)				
湿疹	1	(0.3)					2	(0.7)	1	(0.2)		
紅斑											1	(0.3)
そう痒症					1	(0.4)	2	(0.7)			1	(0.3)
発疹									1	(0.2)		
全身性皮疹					1	(0.4)						

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-13-1-2）

表 2.7.4-付録-9　副作用発現状況［用量別、貼付部位、2 週間試験（OA）］

群	基剤		5 mg		10 mg		20 mg		40 mg		FP	
解析対象例数	292		63		285		290		552		317	
発現例数	27	(9.2)	4	(6.3)	32	(11.2)	23	(7.9)	61	(11.1)	5	(1.6)
発現件数	29		4		32		25		66		5	
一般・全身障害および投与部位の状態	27	(9.2)	4	(6.3)	32	(11.2)	23	(7.9)	60	(10.9)	5	(1.6)
適用部位皮膚炎	11	(3.8)	2	(3.2)	12	(4.2)	11	(3.8)	25	(4.5)	2	(0.6)
適用部位紅斑	12	(4.1)	1	(1.6)	8	(2.8)	8	(2.8)	15	(2.7)		
適用部位刺激感					1	(0.4)						
適用部位そう痒感	4	(1.4)	1	(1.6)	4	(1.4)	2	(0.7)	9	(1.6)	1	(0.3)
適用部位発疹	1	(0.3)			4	(1.4)	4	(1.4)	7	(1.3)	1	(0.3)
適用部位湿疹	1	(0.3)			1	(0.4)			8	(1.4)	1	(0.3)
適用部位内出血					1	(0.4)			1	(0.2)		
適用部位出血					1	(0.4)						
皮膚および皮下組織障害									1	(0.2)		
発疹									1	(0.2)		

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-13-1-3）

表 2.7.4-付録-10　副作用発現状況［用量別、貼付部位以外、2 週間試験（OA）］

群	基剤		5 mg		10 mg		20 mg		40 mg		FP	
解析対象例数	292		63		285		290		552		317	
発現例数	11	(3.8)	3	(4.8)	13	(4.6)	10	(3.4)	26	(4.7)	7	(2.2)
発現件数	12		5		19		15		38		9	
心臓障害					1	(0.4)						
動悸					1	(0.4)						
耳および迷路障害									1	(0.2)		
回転性めまい									1	(0.2)		
胃腸障害	2	(0.7)	1	(1.6)	2	(0.7)	2	(0.7)	5	(0.9)		
腹部不快感							1	(0.3)	4	(0.7)		
おくび	1	(0.3)										
胃潰瘍							1	(0.3)				
歯肉痛			1	(1.6)								
悪心					1	(0.4)						
口内炎	1	(0.3)			1	(0.4)						
嘔吐									1	(0.2)		
心窩部不快感									1	(0.2)		
臨床検査	9	(3.1)	1	(1.6)	10	(3.5)	8	(2.8)	19	(3.4)	6	(1.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加			1	(1.6)	1	(0.4)	2	(0.7)	2	(0.4)	2	(0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.3)	1	(1.6)	1	(0.4)	2	(0.7)	2	(0.4)	2	(0.6)
血中ビリルビン増加					1	(0.4)			2	(0.4)		
血中クレアチニン増加							1	(0.3)	6	(1.1)		
血中乳酸脱水素酵素増加	1	(0.3)					1	(0.3)	2	(0.4)		
血中カリウム増加	3	(1.0)			2	(0.7)						
血中尿素増加	3	(1.0)			3	(1.1)	4	(1.4)	10	(1.8)	1	(0.3)

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-13-1-4）

表 2.7.4-付録-10　副作用発現状況［用量別、貼付部位以外、2 週間試験（OA）］（続き）

群	基剤		5 mg		10 mg		20 mg		40 mg		FP	
解析対象例数	292		63		285		290		552		317	
発現例数	11	(3.8)	3	(4.8)	13	(4.6)	10	(3.4)	26	(4.7)	7	(2.2)
発現件数	12		5		19		15		38		9	
臨床検査（続き）												
好酸球数増加									1	(0.2)		
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加					1	(0.4)						
尿中ブドウ糖陽性					1	(0.4)			2	(0.4)		
尿中血陽性									1	(0.2)		
リンパ球数減少					1	(0.4)					1	(0.3)
単球数増加									1	(0.2)		
好中球数増加					1	(0.4)					1	(0.3)
白血球数増加	1	(0.3)			1	(0.4)						
尿中蛋白陽性					1	(0.4)			1	(0.2)	1	(0.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(0.3)	1	(1.6)			1	(0.3)				
尿中ウロビリノーゲン増加							1	(0.3)				
神経系障害			1	(1.6)	1	(0.4)	1	(0.3)			1	(0.3)
浮動性めまい			1	(1.6)	1	(0.4)	1	(0.3)				
傾眠											1	(0.3)
皮膚および皮下組織障害					1	(0.4)			1	(0.2)		
発疹									1	(0.2)		
全身性皮疹					1	(0.4)						

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-13-1-4）

表 2.7.4-付録-11　単位時間当たりの副作用発現件数

試験		2 週間試験（OA）				P3 試験（長期）		
群		基剤	20 mg 以下	40 mg	FP	40 mg/部位	40 mg	80 mg
解析対象例数		292	638	552	317	301	101	100
総曝露（人年）		11.68	25.68	22.21	12.89	264.94	89.93	87.90
貼付部位	発現件数（件）	29	61	66	5	183	－	－
	単位時間当たりの発現件数（件/人年）	2.48	2.37	2.97	0.39	0.69	－	－
貼付部位以外	発現件数（件）	12	39	38	9	－	7	22
	単位時間当たりの発現件数（件/人年）	1.03	1.52	1.71	0.70	－	0.08	0.25

P3 試験（長期）の貼付部位では、「評価部位数」を分母とし、「評価部位年」を単位として算出した

－：該当なし

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-34-1 表 4.6-34-2）

表 2.7.4-付録-12　有害事象発現状況［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］

群	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP
解析対象例数	292	638	552	317
発現例数	39 (13.4)	78 (12.2)	48 (8.7)	33 (10.4)
発現件数	48	100	64	44
心臓障害		1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)
心房細動				1 (0.3)
動悸		1 (0.2)	1 (0.2)	
耳および迷路障害		1 (0.2)	2 (0.4)	
回転性めまい		1 (0.2)	2 (0.4)	
眼障害		1 (0.2)		1 (0.3)
眼出血		1 (0.2)		
眼痛				1 (0.3)
胃腸障害	4 (1.4)	11 (1.7)	11 (2.0)	3 (0.9)
腹部不快感		1 (0.2)	4 (0.7)	
腹部膨満		1 (0.2)		
腹痛	1 (0.3)			
便秘			2 (0.4)	1 (0.3)
下痢		2 (0.3)	2 (0.4)	1 (0.3)
消化不良		1 (0.2)	1 (0.2)	
腸炎	1 (0.3)			
おくび	1 (0.3)			
胃潰瘍		1 (0.2)		
歯肉痛		1 (0.2)		
メレナ			1 (0.2)	
悪心		1 (0.2)		
口内炎	1 (0.3)	2 (0.3)		1 (0.3)
歯痛		1 (0.2)		
嘔吐			1 (0.2)	
心窩部不快感			1 (0.2)	
一般・全身障害および投与部位の状態		3 (0.5)		
胸部不快感		1 (0.2)		
胸痛		1 (0.2)		
異常感		1 (0.2)		

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-13-2-2）

表 2.7.4-付録-12　有害事象発現状況［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］（続き）

群	基剤		20 mg 以下		40 mg		FP	
解析対象例数	292		638		552		317	
発現例数	39	(13.4)	78	(12.2)	48	(8.7)	33	(10.4)
発現件数	48		100		64		44	
感染症および寄生虫症	4	(1.4)	17	(2.7)	3	(0.5)	8	(2.5)
気管支炎			1	(0.2)				
胃腸炎			1	(0.2)				
帯状疱疹							1	(0.3)
インフルエンザ			2	(0.3)				
鼻咽頭炎	4	(1.4)	10	(1.6)	3	(0.5)	6	(1.9)
咽頭炎			2	(0.3)				
尿路感染							1	(0.3)
口腔ヘルペス			1	(0.2)				
傷害、中毒および処置合併症	2	(0.7)	6	(0.9)	6	(1.1)	2	(0.6)
足関節部骨折			1	(0.2)				
節足動物咬傷					1	(0.2)		
節足動物刺傷			1	(0.2)	1	(0.2)		
上腕骨骨折							1	(0.3)
擦過傷	1	(0.3)	1	(0.2)				
挫傷	1	(0.3)	1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.3)
創傷			1	(0.2)	1	(0.2)		
熱傷			1	(0.2)				
頭蓋骨骨折					1	(0.2)		
半月板損傷					1	(0.2)		
臨床検査	18	(6.2)	28	(4.4)	21	(3.8)	13	(4.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加			4	(0.6)	2	(0.4)	2	(0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.3)	4	(0.6)	2	(0.4)	2	(0.6)
血中ビリルビン増加			1	(0.2)	2	(0.4)		
血中クレアチニン増加	1	(0.3)	1	(0.2)	6	(1.1)		
血中乳酸脱水素酵素増加	1	(0.3)	1	(0.2)	2	(0.4)	1	(0.3)
血中カリウム増加	3	(1.0)	3	(0.5)			1	(0.3)
血圧低下	1	(0.3)						
血圧上昇			1	(0.2)	1	(0.2)		
血中尿素増加	4	(1.4)	8	(1.3)	11	(2.0)	3	(0.9)
好酸球数増加					1	(0.2)		
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加			1	(0.2)				
尿中ブドウ糖陽性	2	(0.7)	4	(0.6)	2	(0.4)	2	(0.6)
尿中血陽性	4	(1.4)	3	(0.5)	1	(0.2)	1	(0.3)

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-13-2-2）

表 2.7.4-付録-12 有害事象発現状況［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］（続き）

群	基剤		20 mg 以下		40 mg		FP	
解析対象例数	292		638		552		317	
発現例数	39	(13.4)	78	(12.2)	48	(8.7)	33	(10.4)
発現件数	48		100		64		44	
臨床検査（続き）								
リンパ球数減少	2	(0.7)	1	(0.2)			1	(0.3)
単球数増加					1	(0.2)		
好中球数増加	1	(0.3)	1	(0.2)			1	(0.3)
白血球数増加	3	(1.0)	1	(0.2)				
尿中蛋白陽性	1	(0.3)	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(0.3)	2	(0.3)				
尿中ウロビリノーゲン増加			1	(0.2)				
筋骨格系および結合組織障害	5	(1.7)	4	(0.6)	2	(0.4)	6	(1.9)
関節痛	1	(0.3)						
関節炎	2	(0.7)						
背部痛	1	(0.3)	1	(0.2)			3	(0.9)
滑液包炎			1	(0.2)				
筋炎							1	(0.3)
頚部痛	1	(0.3)						
変形性脊椎症					1	(0.2)	1	(0.3)
腱鞘炎			1	(0.2)				
椎間板障害					1	(0.2)	1	(0.3)
脊椎すべり症			1	(0.2)				
神経系障害	2	(0.7)	6	(0.9)	2	(0.4)	2	(0.6)
頚腕症候群					1	(0.2)	1	(0.3)
浮動性めまい	1	(0.3)	4	(0.6)				
頭痛			2	(0.3)				
坐骨神経痛	1	(0.3)						
傾眠							1	(0.3)
くも膜下出血					1	(0.2)		
生殖系および乳房障害	1	(0.3)						
乳頭痛	1	(0.3)						
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(0.3)	3	(0.5)	1	(0.2)	2	(0.6)
上気道の炎症			3	(0.5)			2	(0.6)
口腔咽頭痛	1	(0.3)			1	(0.2)		

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-13-2-2）

表 2.7.4-付録-12　有害事象発現状況［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］（続き）

群	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP
解析対象例数	292	638	552	317
発現例数	39 (13.4)	78 (12.2)	48 (8.7)	33 (10.4)
発現件数	48	100	64	44
皮膚および皮下組織障害	4 (1.4)	8 (1.3)	3 (0.5)	3 (0.9)
皮膚炎				1 (0.3)
アレルギー性皮膚炎			1 (0.2)	
接触性皮膚炎	3 (1.0)	2 (0.3)		
湿疹	1 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.2)	
紅斑				1 (0.3)
そう痒症		3 (0.5)		1 (0.3)
発疹			1 (0.2)	
全身性皮疹		1 (0.2)		

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-13-2-2）

表 2.7.4-付録-13 有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験）

群	40 mg	80 mg	合計
解析対象例数	101	100	201
発現例数	82 (81.2)	86 (86.0)	168 (83.6)
発現件数	267	245	512
血液およびリンパ系障害		1 (1.0)	1 (0.5)
貧血		1 (1.0)	1 (0.5)
心臓障害	2 (2.0)	3 (3.0)	5 (2.5)
狭心症		1 (1.0)	1 (0.5)
心房細動		1 (1.0)	1 (0.5)
うっ血性心不全	1 (1.0)		1 (0.5)
期外収縮	1 (1.0)		1 (0.5)
心筋虚血	1 (1.0)		1 (0.5)
動悸		2 (2.0)	2 (1.0)
耳および迷路障害	3 (3.0)	5 (5.0)	8 (4.0)
伝音難聴		1 (1.0)	1 (0.5)
難聴		1 (1.0)	1 (0.5)
混合性難聴		1 (1.0)	1 (0.5)
回転性めまい	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
頭位性回転性めまい	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
眼障害	4 (4.0)	4 (4.0)	8 (4.0)
結膜出血		1 (1.0)	1 (0.5)
結膜炎	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
アレルギー性結膜炎	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
眼瞼下垂		1 (1.0)	1 (0.5)
胃腸障害	21 (20.8)	23 (23.0)	44 (21.9)
腹部不快感	6 (5.9)	6 (6.0)	12 (6.0)
腹痛	1 (1.0)		1 (0.5)
上腹部痛	2 (2.0)	2 (2.0)	4 (2.0)
便秘	3 (3.0)	2 (2.0)	5 (2.5)
齲歯	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
下痢	4 (4.0)	2 (2.0)	6 (3.0)
十二指腸潰瘍		1 (1.0)	1 (0.5)
消化不良		2 (2.0)	2 (1.0)
胃潰瘍		1 (1.0)	1 (0.5)
出血性胃潰瘍	1 (1.0)		1 (0.5)
胃炎	2 (2.0)	5 (5.0)	7 (3.5)
びらん性胃炎		1 (1.0)	1 (0.5)
胃食道逆流性疾患		2 (2.0)	2 (1.0)

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-1-2）

表 2.7.4-付録-13 有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験）（続き）

群	40 mg		80 mg		合計	
解析対象例数	101		100		201	
発現例数	82	(81.2)	86	(86.0)	168	(83.6)
発現件数	267		245		512	
胃腸障害（続き）						
痔核			1	(1.0)	1	(0.5)
悪心	1	(1.0)			1	(0.5)
食道炎	1	(1.0)			1	(0.5)
歯周病	1	(1.0)			1	(0.5)
口内炎	3	(3.0)	2	(2.0)	5	(2.5)
歯痛	1	(1.0)			1	(0.5)
下部消化管出血			1	(1.0)	1	(0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	5	(5.0)	3	(3.0)	8	(4.0)
無力症	1	(1.0)			1	(0.5)
胸部不快感	1	(1.0)			1	(0.5)
局所腫脹			1	(1.0)	1	(0.5)
末梢性浮腫	2	(2.0)			2	(1.0)
適用部位蕁麻疹	1	(1.0)			1	(0.5)
ポリープ			2	(2.0)	2	(1.0)
肝胆道系障害			1	(1.0)	1	(0.5)
肝機能異常			1	(1.0)	1	(0.5)
免疫系障害	2	(2.0)	2	(2.0)	4	(2.0)
食物アレルギー			1	(1.0)	1	(0.5)
季節性アレルギー	2	(2.0)	1	(1.0)	3	(1.5)
感染症および寄生虫症	49	(48.5)	45	(45.0)	94	(46.8)
気管支炎			2	(2.0)	2	(1.0)
気管支肺炎	1	(1.0)			1	(0.5)
膀胱炎	2	(2.0)	3	(3.0)	5	(2.5)
せつ	1	(1.0)			1	(0.5)
胃腸炎	8	(7.9)	3	(3.0)	11	(5.5)
ウイルス性胃腸炎			1	(1.0)	1	(0.5)
帯状疱疹			1	(1.0)	1	(0.5)
麦粒腫	1	(1.0)			1	(0.5)
感染			1	(1.0)	1	(0.5)
インフルエンザ	3	(3.0)	1	(1.0)	4	(2.0)
喉頭炎	1	(1.0)			1	(0.5)
鼻咽頭炎	42	(41.6)	35	(35.0)	77	(38.3)
爪真菌症	1	(1.0)	1	(1.0)	2	(1.0)

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-1-2）

表 2.7.4-付録-13 有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験）（続き）

群	40 mg	80 mg	合計
解析対象例数	101	100	201
発現例数	82 (81.2)	86 (86.0)	168 (83.6)
発現件数	267	245	512
感染症および寄生虫症（続き）			
外耳炎	1 (1.0)		1 (0.5)
爪囲炎	1 (1.0)		1 (0.5)
歯周炎		3 (3.0)	3 (1.5)
咽頭炎	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
腎盂腎炎		2 (2.0)	2 (1.0)
歯肉膿瘍	1 (1.0)		1 (0.5)
感染性腸炎	1 (1.0)		1 (0.5)
ノロウイルス性胃腸炎	2 (2.0)		2 (1.0)
傷害、中毒および処置合併症	20 (19.8)	22 (22.0)	42 (20.9)
動物咬傷	1 (1.0)		1 (0.5)
節足動物刺傷	3 (3.0)		3 (1.5)
足骨折		1 (1.0)	1 (0.5)
靭帯捻挫	3 (3.0)	4 (4.0)	7 (3.5)
膝蓋骨骨折		1 (1.0)	1 (0.5)
肋骨骨折	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
脊椎圧迫骨折		1 (1.0)	1 (0.5)
皮下血腫		1 (1.0)	1 (0.5)
擦過傷	1 (1.0)		1 (0.5)
肉離れ	1 (1.0)		1 (0.5)
挫傷	13 (12.9)	8 (8.0)	21 (10.4)
創傷	1 (1.0)	4 (4.0)	5 (2.5)
熱傷	1 (1.0)		1 (0.5)
挫滅		1 (1.0)	1 (0.5)
靭帯損傷	2 (2.0)		2 (1.0)
歯牙破折	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
恥骨骨折		1 (1.0)	1 (0.5)
筋挫傷	1 (1.0)		1 (0.5)
半月板損傷		1 (1.0)	1 (0.5)
臨床検査	8 (7.9)	13 (13.0)	21 (10.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		1 (1.0)	1 (0.5)
血中クレアチニン増加	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
血中乳酸脱水素酵素増加		1 (1.0)	1 (0.5)
血中カリウム増加		2 (2.0)	2 (1.0)

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-1-2）

表 2.7.4-付録-13 有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験）（続き）

群	40 mg	80 mg	合計
解析対象例数	101	100	201
発現例数	82 (81.2)	86 (86.0)	168 (83.6)
発現件数	267	245	512
臨床検査（続き）			
血圧上昇	1 (1.0)		1 (0.5)
血中尿素増加	1 (1.0)	3 (3.0)	4 (2.0)
尿中ブドウ糖陽性	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
尿中血陽性	3 (3.0)	2 (2.0)	5 (2.5)
心拍数増加		1 (1.0)	1 (0.5)
白血球数増加	1 (1.0)		1 (0.5)
心電図異常Q波		1 (1.0)	1 (0.5)
尿中蛋白陽性		2 (2.0)	2 (1.0)
便潜血		1 (1.0)	1 (0.5)
尿中ウロビリノーゲン増加	1 (1.0)		1 (0.5)
代謝および栄養障害	2 (2.0)	2 (2.0)	4 (2.0)
脱水		1 (1.0)	1 (0.5)
耐糖能障害	1 (1.0)		1 (0.5)
高コレステロール血症		1 (1.0)	1 (0.5)
高脂血症	1 (1.0)		1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	38 (37.6)	29 (29.0)	67 (33.3)
関節痛	2 (2.0)	2 (2.0)	4 (2.0)
関節炎		1 (1.0)	1 (0.5)
背部痛	6 (5.9)	6 (6.0)	12 (6.0)
滑液包炎	2 (2.0)		2 (1.0)
肋軟骨炎	1 (1.0)		1 (0.5)
腰部脊柱管狭窄症	1 (1.0)		1 (0.5)
筋痙縮	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
筋骨格痛	2 (2.0)	2 (2.0)	4 (2.0)
筋肉痛	5 (5.0)		5 (2.5)
頚部痛		1 (1.0)	1 (0.5)
結節性変形性関節症	1 (1.0)		1 (0.5)
変形性関節症	6 (5.9)	3 (3.0)	9 (4.5)
骨粗鬆症	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
四肢痛		1 (1.0)	1 (0.5)
関節周囲炎	4 (4.0)	3 (3.0)	7 (3.5)
関節リウマチ	1 (1.0)		1 (0.5)
肩回旋筋腱板症候群		1 (1.0)	1 (0.5)

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-1-2）

表 2.7.4-付録-13 有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験）（続き）

群	40 mg	80 mg	合計
解析対象例数	101	100	201
発現例数	82 (81.2)	86 (86.0)	168 (83.6)
発現件数	267	245	512
筋骨格系および結合組織障害（続き）			
変形性脊椎症	5 (5.0)	3 (3.0)	8 (4.0)
滑液嚢腫	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (1.5)
腱炎	1 (1.0)		1 (0.5)
腱鞘炎	4 (4.0)		4 (2.0)
弾発指	2 (2.0)		2 (1.0)
筋膜疼痛症候群	1 (1.0)		1 (0.5)
筋骨格硬直	3 (3.0)	3 (3.0)	6 (3.0)
椎間板障害		2 (2.0)	2 (1.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (2.0)	3 (3.0)	5 (2.5)
乳癌	1 (1.0)		1 (0.5)
結腸癌		1 (1.0)	1 (0.5)
リンパ腫		1 (1.0)	1 (0.5)
皮膚乳頭腫		1 (1.0)	1 (0.5)
大腸腺腫		1 (1.0)	1 (0.5)
モートン神経腫	1 (1.0)		1 (0.5)
神経系障害	3 (3.0)	7 (7.0)	10 (5.0)
手根管症候群	1 (1.0)		1 (0.5)
頚腕症候群		2 (2.0)	2 (1.0)
頭痛		1 (1.0)	1 (0.5)
感覚鈍麻		2 (2.0)	2 (1.0)
坐骨神経痛	2 (2.0)	2 (2.0)	4 (2.0)
精神障害	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
不眠症	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
腎および尿路障害	3 (3.0)	1 (1.0)	4 (2.0)
尿管結石		1 (1.0)	1 (0.5)
尿路結石	1 (1.0)		1 (0.5)
頻尿	2 (2.0)		2 (1.0)
生殖系および乳房障害		1 (1.0)	1 (0.5)
良性前立腺肥大症		1 (1.0)	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (8.9)	3 (3.0)	12 (6.0)
喘息	1 (1.0)		1 (0.5)
咳嗽	1 (1.0)		1 (0.5)
呼吸困難	1 (1.0)		1 (0.5)

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-1-2）

表 2.7.4-付録-13 有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験）（続き）

群	40 mg	80 mg	合計
解析対象例数	101	100	201
発現例数	82 (81.2)	86 (86.0)	168 (83.6)
発現件数	267	245	512
呼吸器、胸郭および縦隔障害（続き）			
過換気	1 (1.0)		1 (0.5)
肺線維症	1 (1.0)		1 (0.5)
アレルギー性鼻炎	2 (2.0)	3 (3.0)	5 (2.5)
声帯ポリープ	1 (1.0)		1 (0.5)
上気道の炎症	1 (1.0)		1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	9 (8.9)	14 (14.0)	23 (11.4)
皮膚炎	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
接触性皮膚炎	1 (1.0)		1 (0.5)
異汗性湿疹	1 (1.0)		1 (0.5)
湿疹	3 (3.0)	4 (4.0)	7 (3.5)
皮脂欠乏性湿疹		1 (1.0)	1 (0.5)
皮下出血	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)
過角化	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)
嵌入爪		2 (2.0)	2 (1.0)
光線過敏性反応		1 (1.0)	1 (0.5)
発疹	1 (1.0)		1 (0.5)
全身性皮疹		1 (1.0)	1 (0.5)
皮膚びらん		1 (1.0)	1 (0.5)
蕁麻疹		1 (1.0)	1 (0.5)

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-1-2）

表 2.7.4-付録-14　程度別有害事象発現状況［貼付部位、2 週間試験（OA）］

群	基剤			20 mg 以下			40 mg			FP		
程度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
解析対象例数	292			638			552			317		
発現例数	24 (8.2)	5 (1.7)	0 (0.0)	51 (8.0)	9 (1.4)	0 (0.0)	57 (10.3)	4 (0.7)	0 (0.0)	5 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	24 (8.2)	5 (1.7)		51 (8.0)	9 (1.4)		56 (10.1)	4 (0.7)		5 (1.6)		
適用部位皮膚炎	8 (2.7)	3 (1.0)		17 (2.7)	8 (1.3)		21 (3.8)	4 (0.7)		2 (0.6)		
適用部位紅斑	11 (3.8)	1 (0.3)		16 (2.5)	1 (0.2)		15 (2.7)					
適用部位刺激感				1 (0.2)								
適用部位そう痒感	3 (1.0)	1 (0.3)		7 (1.1)			9 (1.6)			1 (0.3)		
適用部位発疹	1 (0.3)			9 (1.4)			7 (1.3)			1 (0.3)		
適用部位熱感	1 (0.3)											
適用部位湿疹		1 (0.3)		1 (0.2)			8 (1.4)			1 (0.3)		
適用部位内出血	1 (0.3)			1 (0.2)			1 (0.2)					
適用部位出血				1 (0.2)			1 (0.2)					
皮膚および皮下組織障害							1 (0.2)					
発疹							1 (0.2)					

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-14-1）

表 2.7.4-付録-15　程度別有害事象発現状況（貼付部位、長期投与試験）

群	40 mg/部位					
程度	軽度		中等度		高度	
評価部位数	301					
発現部位数	127	(42.2)	17	(5.6)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	126	(41.9)	15	(5.0)		
適用部位皮膚炎	75	(24.9)	13	(4.3)		
適用部位紅斑	15	(5.0)	2	(0.7)		
適用部位そう痒感	10	(3.3)				
適用部位湿疹	32	(10.6)				
適用部位蕁麻疹	3	(1.0)				
適用部位変色	3	(1.0)				
適用部位びらん	1	(0.3)				
免疫系障害			2	(0.7)		
食物アレルギー			2	(0.7)		
感染症および寄生虫症			2	(0.7)		
単純ヘルペス			2	(0.7)		
傷害、中毒および処置合併症	1	(0.3)				
擦過傷	1	(0.3)				
皮膚および皮下組織障害	1	(0.3)				
接触性皮膚炎	1	(0.3)				

MedDRA/J ver. 16.1、部位数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-2-1）

表 2.7.4-付録-16　程度別有害事象発現状況［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］

群	基剤			20 mg 以下			40 mg			FP		
程度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
解析対象例数	292			638			552			317		
発現例数	27 (9.2)	10 (3.4)	0 (0.0)	48 (7.5)	21 (3.3)	1 (0.2)	41 (7.4)	8 (1.4)	2 (0.4)	31 (9.8)	3 (0.9)	0 (0.0)
心臓障害				1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.3)		
心房細動										1 (0.3)		
動悸				1 (0.2)			1 (0.2)					
耳および迷路障害					1 (0.2)			1 (0.2)	1 (0.2)			
回転性めまい					1 (0.2)			1 (0.2)	1 (0.2)			
眼障害				1 (0.2)						1 (0.3)		
眼出血				1 (0.2)								
眼痛										1 (0.3)		
胃腸障害	1 (0.3)	3 (1.0)		9 (1.4)	2 (0.3)		9 (1.6)	2 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.6)	1 (0.3)	
腹部不快感				1 (0.2)			3 (0.5)	1 (0.2)				
腹部膨満				1 (0.2)								
腹痛		1 (0.3)										
便秘							2 (0.4)			1 (0.3)		
下痢				2 (0.3)			2 (0.4)				1 (0.3)	
消化不良				1 (0.2)			1 (0.2)					
腸炎		1 (0.3)										
おくび	1 (0.3)											
胃潰瘍					1 (0.2)							
歯肉痛					1 (0.2)							
メレナ									1 (0.2)			
悪心				1 (0.2)								

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-14-2）

表 2.7.4-付録-16　程度別有害事象発現状況［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］（続き）

群	基剤			20 mg 以下			40 mg			FP		
程度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
解析対象例数	292			638			552			317		
発現例数	27 (9.2)	10 (3.4)	0 (0.0)	48 (7.5)	21 (3.3)	1 (0.2)	41 (7.4)	8 (1.4)	2 (0.4)	31 (9.8)	3 (0.9)	0 (0.0)
胃腸障害（続き）												
口内炎		1 (0.3)		2 (0.3)						1 (0.3)		
歯痛				1 (0.2)								
嘔吐								1 (0.2)				
心窩部不快感							1 (0.2)					
一般・全身障害および投与部位の状態				2 (0.3)	1 (0.2)							
胸部不快感				1 (0.2)								
胸痛					1 (0.2)							
異常感				1 (0.2)								
感染症および寄生虫症	4 (1.4)			8 (1.3)	9 (1.4)		2 (0.4)	1 (0.2)		7 (2.2)	1 (0.3)	
気管支炎				1 (0.2)								
胃腸炎				1 (0.2)								
帯状疱疹										1 (0.3)		
インフルエンザ					2 (0.3)							
鼻咽頭炎	4 (1.4)			6 (0.9)	4 (0.6)		2 (0.4)	1 (0.2)		5 (1.6)	1 (0.3)	
咽頭炎					2 (0.3)							
尿路感染										1 (0.3)		
口腔ヘルペス					1 (0.2)							
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.7)			4 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.5)	3 (0.5)		1 (0.3)	1 (0.3)	
足関節部骨折						1 (0.2)						
節足動物咬傷								1 (0.2)				

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-14-2）

表 2.7.4-付録-16　程度別有害事象発現状況［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］（続き）

群	基剤			20 mg 以下			40 mg			FP		
程度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
解析対象例数	292			638			552			317		
発現例数	27 (9.2)	10 (3.4)	0 (0.0)	48 (7.5)	21 (3.3)	1 (0.2)	41 (7.4)	8 (1.4)	2 (0.4)	31 (9.8)	3 (0.9)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症（続き）												
節足動物刺傷				1 (0.2)			1 (0.2)					
上腕骨骨折											1 (0.3)	
擦過傷	1 (0.3)			1 (0.2)								
挫傷	1 (0.3)				1 (0.2)		1 (0.2)			1 (0.3)		
創傷				1 (0.2)			1 (0.2)					
熱傷				1 (0.2)								
頭蓋骨骨折								1 (0.2)				
半月板損傷								1 (0.2)				
臨床検査	13 (4.5)	1 (0.3)		17 (2.7)			21 (3.8)	1 (0.2)		13 (4.1)		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加				2 (0.3)			2 (0.4)			2 (0.6)		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)			3 (0.5)			2 (0.4)			2 (0.6)		
血中ビリルビン増加				1 (0.2)			2 (0.4)					
血中クレアチニン増加	1 (0.3)			1 (0.2)			6 (1.1)					
血中乳酸脱水素酵素増加							2 (0.4)			1 (0.3)		
血中カリウム増加	2 (0.7)			2 (0.3)						1 (0.3)		
血圧低下	1 (0.3)											
血圧上昇				1 (0.2)			1 (0.2)					
血中尿素増加	4 (1.4)			5 (0.8)			11 (2.0)			3 (0.9)		
好酸球数増加							1 (0.2)					
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加				1 (0.2)								

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-14-2）

表 2.7.4-付録-16　程度別有害事象発現状況［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］（続き）

群	基剤			20 mg 以下			40 mg			FP		
程度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
解析対象例数	292			638			552			317		
発現例数	27 (9.2)	10 (3.4)	0 (0.0)	48 (7.5)	21 (3.3)	1 (0.2)	41 (7.4)	8 (1.4)	2 (0.4)	31 (9.8)	3 (0.9)	0 (0.0)
臨床検査（続き）												
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.3)	1 (0.3)		3 (0.5)			1 (0.2)	1 (0.2)		2 (0.6)		
尿中血陽性	3 (1.0)			1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.3)		
リンパ球数減少	1 (0.3)									1 (0.3)		
単球数増加							1 (0.2)					
好中球数増加										1 (0.3)		
尿中蛋白陽性	1 (0.3)			1 (0.2)			1 (0.2)			2 (0.6)		
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.3)											
筋骨格系および結合組織障害	3 (1.0)	2 (0.7)		4 (0.6)			2 (0.4)			6 (1.9)		
関節痛		1 (0.3)										
関節炎	2 (0.7)											
背部痛	1 (0.3)			1 (0.2)						3 (0.9)		
滑液包炎				1 (0.2)								
筋炎										1 (0.3)		
頚部痛		1 (0.3)										
変形性脊椎症							1 (0.2)			1 (0.3)		
腱鞘炎				1 (0.2)								
椎間板障害							1 (0.2)			1 (0.3)		
脊椎すべり症				1 (0.2)								

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-14-2）

表 2.7.4-付録-16　程度別有害事象発現状況［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］（続き）

群	基剤			20 mg 以下			40 mg			FP		
程度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
解析対象例数	292			638			552			317		
発現例数	27 (9.2)	10 (3.4)	0 (0.0)	48 (7.5)	21 (3.3)	1 (0.2)	41 (7.4)	8 (1.4)	2 (0.4)	31 (9.8)	3 (0.9)	0 (0.0)
神経系障害		2 (0.7)		5 (0.8)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.2)		2 (0.6)		
頚腕症候群							1 (0.2)			1 (0.3)		
浮動性めまい		1 (0.3)		4 (0.6)								
頭痛				1 (0.2)	1 (0.2)							
坐骨神経痛		1 (0.3)										
傾眠										1 (0.3)		
くも膜下出血								1 (0.2)				
生殖系および乳房障害	1 (0.3)											
乳頭痛	1 (0.3)											
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.3)				3 (0.5)		1 (0.2)			2 (0.6)		
上気道の炎症					3 (0.5)					2 (0.6)		
口腔咽頭痛	1 (0.3)						1 (0.2)					
皮膚および皮下組織障害	2 (0.7)	2 (0.7)		4 (0.6)	4 (0.6)		3 (0.5)			3 (0.9)		
皮膚炎										1 (0.3)		
アレルギー性皮膚炎							1 (0.2)					
接触性皮膚炎	1 (0.3)	2 (0.7)			2 (0.3)							
湿疹	1 (0.3)			1 (0.2)	1 (0.2)		1 (0.2)					
紅斑										1 (0.3)		
そう痒症				3 (0.5)						1 (0.3)		
発疹							1 (0.2)					
全身性皮疹					1 (0.2)							

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-14-2）

表 2.7.4-付録-17　程度別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験）

群	40 mg			80 mg		
程度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
解析対象例数	101			100		
発現例数	79 (78.2)	9 (8.9)	3 (3.0)	82 (82.0)	16 (16.0)	1 (1.0)
血液およびリンパ系障害				1 (1.0)		
貧血				1 (1.0)		
心臓障害	2 (2.0)	1 (1.0)		3 (3.0)		
狭心症				1 (1.0)		
心房細動				1 (1.0)		
うっ血性心不全		1 (1.0)				
期外収縮	1 (1.0)					
心筋虚血	1 (1.0)					
動悸				2 (2.0)		
耳および迷路障害	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	4 (4.0)	1 (1.0)	
伝音難聴				1 (1.0)		
難聴				1 (1.0)		
混合性難聴				1 (1.0)		
回転性めまい	1 (1.0)	1 (1.0)		1 (1.0)		
頭位性回転性めまい			1 (1.0)		1 (1.0)	
眼障害	4 (4.0)			3 (3.0)	1 (1.0)	
結膜出血				1 (1.0)		
結膜炎	2 (2.0)			1 (1.0)		
アレルギー性結膜炎	2 (2.0)			1 (1.0)		
眼瞼下垂					1 (1.0)	
胃腸障害	20 (19.8)		1 (1.0)	23 (23.0)	1 (1.0)	
腹部不快感	6 (5.9)			6 (6.0)		
腹痛	1 (1.0)					
上腹部痛	2 (2.0)			2 (2.0)		
便秘	3 (3.0)			2 (2.0)		
齲歯	1 (1.0)			1 (1.0)		
下痢	4 (4.0)			2 (2.0)		
十二指腸潰瘍				1 (1.0)		
消化不良				2 (2.0)		
胃潰瘍				1 (1.0)		
出血性胃潰瘍			1 (1.0)			
胃炎	2 (2.0)			5 (5.0)		
びらん性胃炎				1 (1.0)		
胃食道逆流性疾患				2 (2.0)		
痔核				1 (1.0)		

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-2-2）

表 2.7.4-付録-17　程度別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験）（続き）

群	40 mg			80 mg		
程度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
解析対象例数	101			100		
発現例数	79 (78.2)	9 (8.9)	3 (3.0)	82 (82.0)	16 (16.0)	1 (1.0)
胃腸障害（続き）						
悪心	1 (1.0)					
食道炎	1 (1.0)					
歯周病	1 (1.0)					
口内炎	3 (3.0)			2 (2.0)		
歯痛	1 (1.0)					
下部消化管出血					1 (1.0)	
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (4.0)	1 (1.0)		3 (3.0)		
無力症		1 (1.0)				
胸部不快感	1 (1.0)					
局所腫脹				1 (1.0)		
末梢性浮腫	2 (2.0)					
適用部位蕁麻疹	1 (1.0)					
ポリープ				2 (2.0)		
肝胆道系障害				1 (1.0)		
肝機能異常				1 (1.0)		
免疫系障害	2 (2.0)			1 (1.0)	1 (1.0)	
食物アレルギー					1 (1.0)	
季節性アレルギー	2 (2.0)			1 (1.0)		
感染症および寄生虫症	49 (48.5)	1 (1.0)		43 (43.0)	2 (2.0)	
気管支炎				1 (1.0)	1 (1.0)	
気管支肺炎	1 (1.0)					
膀胱炎	2 (2.0)			3 (3.0)		
せつ	1 (1.0)					
胃腸炎	8 (7.9)			3 (3.0)		
ウイルス性胃腸炎				1 (1.0)		
帯状疱疹				1 (1.0)		
麦粒腫	1 (1.0)					
感染				1 (1.0)		
インフルエンザ	2 (2.0)	1 (1.0)		1 (1.0)		
喉頭炎	1 (1.0)					
鼻咽頭炎	42 (41.6)			35 (35.0)		
爪真菌症	1 (1.0)			1 (1.0)		
外耳炎	1 (1.0)					
爪囲炎	1 (1.0)					

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-2-2）

表 2.7.4-付録-17　程度別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験）（続き）

群	40 mg			80 mg		
程度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
解析対象例数	101			100		
発現例数	79 (78.2)	9 (8.9)	3 (3.0)	82 (82.0)	16 (16.0)	1 (1.0)
感染症および寄生虫症（続き）						
歯周炎				3 (3.0)		
咽頭炎	1 (1.0)			1 (1.0)		
腎盂腎炎				1 (1.0)	1 (1.0)	
歯肉膿瘍	1 (1.0)					
感染性腸炎	1 (1.0)					
ノロウイルス性胃腸炎	2 (2.0)					
傷害、中毒および処置合併症	20 (19.8)	2 (2.0)		17 (17.0)	6 (6.0)	
動物咬傷		1 (1.0)				
節足動物刺傷	3 (3.0)					
足骨折				1 (1.0)		
靭帯捻挫	3 (3.0)			3 (3.0)	1 (1.0)	
膝蓋骨骨折					1 (1.0)	
肋骨骨折	1 (1.0)			1 (1.0)	1 (1.0)	
脊椎圧迫骨折				1 (1.0)		
皮下血腫				1 (1.0)		
擦過傷	1 (1.0)					
肉離れ	1 (1.0)					
挫傷	13 (12.9)			8 (8.0)		
創傷	1 (1.0)			3 (3.0)	1 (1.0)	
熱傷	1 (1.0)					
挫滅					1 (1.0)	
靭帯損傷	1 (1.0)	1 (1.0)				
歯牙破折	1 (1.0)			1 (1.0)		
恥骨骨折				1 (1.0)		
筋挫傷	1 (1.0)					
半月板損傷					1 (1.0)	
臨床検査	8 (7.9)			12 (12.0)	1 (1.0)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加				1 (1.0)		
血中クレアチニン増加	1 (1.0)			2 (2.0)		
血中乳酸脱水素酵素増加				1 (1.0)		
血中カリウム増加				2 (2.0)		
血圧上昇	1 (1.0)					
血中尿素増加	1 (1.0)			3 (3.0)		
尿中ブドウ糖陽性	1 (1.0)			1 (1.0)		

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-2-2）

表 2.7.4-付録-17　程度別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験）（続き）

群	40 mg			80 mg		
程度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
解析対象例数	101			100		
発現例数	79 (78.2)	9 (8.9)	3 (3.0)	82 (82.0)	16 (16.0)	1 (1.0)
臨床検査（続き）						
尿中血陽性	3 (3.0)			2 (2.0)		
心拍数増加					1 (1.0)	
白血球数増加	1 (1.0)					
心電図異常Q波				1 (1.0)		
尿中蛋白陽性				2 (2.0)		
便潜血				1 (1.0)		
尿中ウロビリノーゲン増加	1 (1.0)					
代謝および栄養障害	2 (2.0)			2 (2.0)		
脱水				1 (1.0)		
耐糖能障害	1 (1.0)					
高コレステロール血症				1 (1.0)		
高脂血症	1 (1.0)					
筋骨格系および結合組織障害	36 (35.6)	2 (2.0)		27 (27.0)	2 (2.0)	
関節痛	2 (2.0)			2 (2.0)		
関節炎				1 (1.0)		
背部痛	6 (5.9)			5 (5.0)	1 (1.0)	
滑液包炎	2 (2.0)					
肋軟骨炎	1 (1.0)					
腰部脊柱管狭窄症	1 (1.0)					
筋痙縮	1 (1.0)			1 (1.0)		
筋骨格痛	2 (2.0)			2 (2.0)		
筋肉痛	5 (5.0)					
頚部痛				1 (1.0)		
結節性変形性関節症	1 (1.0)					
変形性関節症	5 (5.0)	1 (1.0)		3 (3.0)		
骨粗鬆症	1 (1.0)			1 (1.0)		
四肢痛				1 (1.0)		
関節周囲炎	4 (4.0)			3 (3.0)		
関節リウマチ	1 (1.0)					
肩回旋筋腱板症候群					1 (1.0)	
変形性脊椎症	5 (5.0)			3 (3.0)		
滑液嚢腫	2 (2.0)			1 (1.0)		
腱炎		1 (1.0)				
腱鞘炎	4 (4.0)					

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-2-2）

表 2.7.4-付録-17　程度別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験）（続き）

群	40 mg			80 mg		
程度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
解析対象例数	101			100		
発現例数	79 (78.2)	9 (8.9)	3 (3.0)	82 (82.0)	16 (16.0)	1 (1.0)
筋骨格系および結合組織障害（続き）						
弾発指	2 (2.0)					
筋膜疼痛症候群	1 (1.0)					
筋骨格硬直	3 (3.0)			3 (3.0)		
椎間板障害				2 (2.0)		
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.0)		1 (1.0)	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)
乳癌			1 (1.0)			
結腸癌						1 (1.0)
リンパ腫					1 (1.0)	
皮膚乳頭腫				1 (1.0)		
大腸腺腫				1 (1.0)		
モートン神経腫	1 (1.0)					
神経系障害	3 (3.0)			7 (7.0)		
手根管症候群	1 (1.0)					
頚腕症候群				2 (2.0)		
頭痛				1 (1.0)		
感覚鈍麻				2 (2.0)		
坐骨神経痛	2 (2.0)			2 (2.0)		
精神障害	1 (1.0)			1 (1.0)		
不眠症	1 (1.0)			1 (1.0)		
腎および尿路障害	3 (3.0)			1 (1.0)		
尿管結石				1 (1.0)		
尿路結石	1 (1.0)					
頻尿	2 (2.0)					
生殖系および乳房障害				1 (1.0)		
良性前立腺肥大症				1 (1.0)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (7.9)	1 (1.0)		3 (3.0)		
喘息	1 (1.0)					
咳嗽	1 (1.0)					
呼吸困難	1 (1.0)					
過換気	1 (1.0)					
肺線維症		1 (1.0)				
アレルギー性鼻炎	2 (2.0)			3 (3.0)		
声帯ポリープ	1 (1.0)					
上気道の炎症	1 (1.0)					

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-2-2）

表 2.7.4-付録-17　程度別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験）（続き）

群	40 mg			80 mg		
程度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
解析対象例数	101			100		
発現例数	79 (78.2)	9 (8.9)	3 (3.0)	82 (82.0)	16 (16.0)	1 (1.0)
皮膚および皮下組織障害	9 (8.9)			14 (14.0)		
皮膚炎	1 (1.0)			1 (1.0)		
接触性皮膚炎	1 (1.0)					
異汗性湿疹	1 (1.0)					
湿疹	3 (3.0)			4 (4.0)		
皮脂欠乏性湿疹				1 (1.0)		
皮下出血	1 (1.0)			2 (2.0)		
過角化	1 (1.0)			1 (1.0)		
嵌入爪				2 (2.0)		
光線過敏性反応				1 (1.0)		
発疹	1 (1.0)					
全身性皮疹				1 (1.0)		
皮膚びらん				1 (1.0)		
蕁麻疹				1 (1.0)		

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-2-2）

表 2.7.4-付録-18　発現時期別有害事象発現状況［貼付部位、2 週間試験（OA）］

群	基剤			20 mg 以下			40 mg			FP		
発現時期（日後）	＜3	3≦ ＜7	7≦	＜3	3≦ ＜7	7≦	＜3	3≦ ＜7	7≦	＜3	3≦ ＜7	7≦
解析対象例数	292	291	285	638	633	628	552	549	545	317	317	316
発現例数	7 (2.4)	7 (2.4)	16 (5.6)	12 (1.9)	16 (2.5)	33 (5.3)	10 (1.8)	33 (6.0)	20 (3.7)	2 (0.6)	3 (0.9)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (2.4)	7 (2.4)	16 (5.6)	12 (1.9)	16 (2.5)	33 (5.3)	10 (1.8)	32 (5.8)	20 (3.7)	2 (0.6)	3 (0.9)	
適用部位皮膚炎	4 (1.4)	4 (1.4)	3 (1.1)	8 (1.3)	5 (0.8)	12 (1.9)	9 (1.6)	11 (2.0)	5 (0.9)		2 (0.6)	
適用部位紅斑	1 (0.3)	3 (1.0)	8 (2.8)	2 (0.3)	5 (0.8)	10 (1.6)		7 (1.3)	8 (1.5)			
適用部位刺激感					1 (0.2)							
適用部位そう痒感	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.2)	3 (0.5)	3 (0.5)		7 (1.3)	2 (0.4)	1 (0.3)		
適用部位発疹			1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	7 (1.1)		3 (0.5)	4 (0.7)	1 (0.3)		
適用部位熱感	1 (0.3)											
適用部位湿疹			1 (0.4)			1 (0.2)	1 (0.2)	4 (0.7)	3 (0.6)		1 (0.3)	
適用部位内出血			1 (0.4)			1 (0.2)		1 (0.2)				
適用部位出血					1 (0.2)			1 (0.2)				
皮膚および皮下組織障害								1 (0.2)				
発疹								1 (0.2)				

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-15-1）

表 2.7.4-付録-19　発現時期別有害事象発現状況（貼付部位、長期投与試験）

群	40 mg/部位														
発現時期（週後）	≦2	2< ≦4	4< ≦8	8< ≦12	12< ≦16	16< ≦20	20< ≦24	24< ≦28	28< ≦32	32< ≦36	36< ≦40	40< ≦44	44< ≦48	48< ≦52	52<
評価部位数	301	299	298	291	282	271	267	258	250	250	249	245	245	238	0
発現部位数	11 (3.7)	18 (6.0)	40 (13.4)	21 (7.2)	17 (6.0)	14 (5.2)	9 (3.4)	20 (7.8)	9 (3.6)	10 (4.0)	5 (2.0)	6 (2.4)	3 (1.2)	1 (0.4)	
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (3.7)	18 (6.0)	38 (12.8)	21 (7.2)	14 (5.0)	14 (5.2)	8 (3.0)	20 (7.8)	9 (3.6)	10 (4.0)	5 (2.0)	6 (2.4)	3 (1.2)	1 (0.4)	
適用部位皮膚炎	3 (1.0)	9 (3.0)	17 (5.7)	17 (5.8)	10 (3.5)	9 (3.3)	6 (2.2)	11 (4.3)	9 (3.6)	8 (3.2)	1 (0.4)	3 (1.2)	3 (1.2)		
適用部位紅斑	4 (1.3)		7 (2.3)		1 (0.4)	2 (0.7)		2 (0.8)		2 (0.8)	3 (1.2)	2 (0.8)		1 (0.4)	
適用部位そう痒感	1 (0.3)		5 (1.7)	1 (0.3)		1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.8)							
適用部位湿疹	3 (1.0)	9 (3.0)	9 (3.0)	3 (1.0)	3 (1.1)	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (1.2)			1 (0.4)	1 (0.4)			
適用部位蕁麻疹						1 (0.4)	2 (0.7)	1 (0.4)							
適用部位変色								3 (1.2)							
適用部位びらん			1 (0.3)												
免疫系障害					2 (0.7)										
食物アレルギー					2 (0.7)										
感染症および寄生虫症			2 (0.7)												
単純ヘルペス			2 (0.7)												
傷害、中毒および処置合併症							1 (0.4)								
擦過傷							1 (0.4)								
皮膚および皮下組織障害					1 (0.4)										
接触性皮膚炎					1 (0.4)										

MedDRA/J ver. 16.1、部位数（%）

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-3-1）

表 2.7.4-付録-20　発現時期別有害事象発現状況［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］

群	基剤			20 mg 以下			40 mg			FP		
発現時期（日後）	＜3	3≦ ＜7	7≦	＜3	3≦ ＜7	7≦	＜3	3≦ ＜7	7≦	＜3	3≦ ＜7	7≦
解析対象例数	292	291	285	638	633	628	552	549	545	317	317	316
発現例数	6 (2.1)	10 (3.4)	20 (7.0)	10 (1.6)	19 (3.0)	44 (7.0)	9 (1.6)	8 (1.5)	32 (5.9)	4 (1.3)	4 (1.3)	26 (8.2)
心臓障害				1 (0.2)			1 (0.2)					1 (0.3)
心房細動												1 (0.3)
動悸				1 (0.2)			1 (0.2)					
耳および迷路障害						1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)				
回転性めまい						1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)				
眼障害					1 (0.2)					1 (0.3)		
眼出血					1 (0.2)							
眼痛										1 (0.3)		
胃腸障害	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.4)	3 (0.5)	3 (0.5)	5 (0.8)	4 (0.7)	2 (0.4)	6 (1.1)			3 (0.9)
腹部不快感				1 (0.2)			3 (0.5)	1 (0.2)				
腹部膨満					1 (0.2)							
腹痛	1 (0.3)											
便秘									2 (0.4)			1 (0.3)
下痢				1 (0.2)	1 (0.2)				2 (0.4)			1 (0.3)
消化不良						1 (0.2)	1 (0.2)					
腸炎			1 (0.4)									
おくび		1 (0.3)										
胃潰瘍						1 (0.2)						
歯肉痛						1 (0.2)						
メレナ									1 (0.2)			
悪心				1 (0.2)								

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-15-2）

表 2.7.4-付録-20　発現時期別有害事象発現状況［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］（続き）

群	基剤			20 mg 以下			40 mg			FP		
発現時期（日後）	＜3	3≦ ＜7	7≦	＜3	3≦ ＜7	7≦	＜3	3≦ ＜7	7≦	＜3	3≦ ＜7	7≦
解析対象例数	292	291	285	638	633	628	552	549	545	317	317	316
発現例数	6 (2.1)	10 (3.4)	20 (7.0)	10 (1.6)	19 (3.0)	44 (7.0)	9 (1.6)	8 (1.5)	32 (5.9)	4 (1.3)	4 (1.3)	26 (8.2)
胃腸障害（続き）												
口内炎		1 (0.3)			1 (0.2)	1 (0.2)						1 (0.3)
歯痛						1 (0.2)						
嘔吐								1 (0.2)				
心窩部不快感									1 (0.2)			
一般・全身障害および投与部位の状態				2 (0.3)		1 (0.2)						
胸部不快感				1 (0.2)								
胸痛				1 (0.2)								
異常感						1 (0.2)						
感染症および寄生虫症		3 (1.0)	1 (0.4)	1 (0.2)	10 (1.6)	6 (1.0)		2 (0.4)	1 (0.2)		3 (0.9)	5 (1.6)
気管支炎						1 (0.2)						
胃腸炎					1 (0.2)							
帯状疱疹											1 (0.3)	
インフルエンザ					2 (0.3)							
鼻咽頭炎		3 (1.0)	1 (0.4)	1 (0.2)	6 (0.9)	3 (0.5)		2 (0.4)	1 (0.2)		2 (0.6)	4 (1.3)
咽頭炎						2 (0.3)						
尿路感染												1 (0.3)
口腔ヘルペス					1 (0.2)							
傷害、中毒および処置合併症		2 (0.7)			1 (0.2)	5 (0.8)	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.6)		1 (0.3)	1 (0.3)
足関節部骨折						1 (0.2)						
節足動物咬傷							1 (0.2)					

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-15-2）

表 2.7.4-付録-20　発現時期別有害事象発現状況［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］（続き）

群	基剤			20 mg 以下			40 mg			FP		
発現時期（日後）	＜3	3≦ ＜7	7≦	＜3	3≦ ＜7	7≦	＜3	3≦ ＜7	7≦	＜3	3≦ ＜7	7≦
解析対象例数	292	291	285	638	633	628	552	549	545	317	317	316
発現例数	6 (2.1)	10 (3.4)	20 (7.0)	10 (1.6)	19 (3.0)	44 (7.0)	9 (1.6)	8 (1.5)	32 (5.9)	4 (1.3)	4 (1.3)	26 (8.2)
傷害、中毒および処置合併症（続き）												
節足動物刺傷					1 (0.2)				1 (0.2)			
上腕骨骨折												1 (0.3)
擦過傷		1 (0.3)				1 (0.2)						
挫傷		1 (0.3)				1 (0.2)			1 (0.2)		1 (0.3)	
創傷						1 (0.2)			1 (0.2)			
熱傷						1 (0.2)						
頭蓋骨骨折							1 (0.2)					
半月板損傷								1 (0.2)				
臨床検査			13 (4.6)			17 (2.7)			21 (3.9)			13 (4.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加						2 (0.3)			2 (0.4)			2 (0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加			1 (0.4)			3 (0.5)			2 (0.4)			2 (0.6)
血中ビリルビン増加						1 (0.2)			2 (0.4)			
血中クレアチニン増加			1 (0.4)			1 (0.2)			6 (1.1)			
血中乳酸脱水素酵素増加									2 (0.4)			1 (0.3)
血中カリウム増加			2 (0.7)			2 (0.3)						1 (0.3)
血圧低下			1 (0.4)									
血圧上昇						1 (0.2)			1 (0.2)			
血中尿素増加			4 (1.4)			5 (0.8)			11 (2.0)			3 (0.9)
好酸球数増加									1 (0.2)			
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加						1 (0.2)						

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-15-2）

表 2.7.4-付録-20　発現時期別有害事象発現状況［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］（続き）

群	基剤			20 mg 以下			40 mg			FP		
発現時期（日後）	＜3	3≦ ＜7	7≦	＜3	3≦ ＜7	7≦	＜3	3≦ ＜7	7≦	＜3	3≦ ＜7	7≦
解析対象例数	292	291	285	638	633	628	552	549	545	317	317	316
発現例数	6 (2.1)	10 (3.4)	20 (7.0)	10 (1.6)	19 (3.0)	44 (7.0)	9 (1.6)	8 (1.5)	32 (5.9)	4 (1.3)	4 (1.3)	26 (8.2)
臨床検査（続き）												
尿中ブドウ糖陽性			2 (0.7)			3 (0.5)			2 (0.4)			2 (0.6)
尿中血陽性			3 (1.1)			1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.3)
リンパ球数減少			1 (0.4)									1 (0.3)
単球数増加									1 (0.2)			
好中球数増加												1 (0.3)
尿中蛋白陽性			1 (0.4)			1 (0.2)			1 (0.2)			2 (0.6)
血中アルカリホスファターゼ増加			1 (0.4)									
筋骨格系および結合組織障害	3 (1.0)		2 (0.7)			4 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.2)			1 (0.3)	5 (1.6)
関節痛	1 (0.3)											
関節炎	1 (0.3)		1 (0.4)									
背部痛	1 (0.3)					1 (0.2)						3 (0.9)
滑液包炎						1 (0.2)						
筋炎												1 (0.3)
頚部痛			1 (0.4)									
変形性脊椎症							1 (0.2)					1 (0.3)
腱鞘炎						1 (0.2)						
椎間板障害								1 (0.2)			1 (0.3)	
脊椎すべり症						1 (0.2)						

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-15-2）

表 2.7.4-付録-20　発現時期別有害事象発現状況［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］（続き）

群	基剤			20 mg 以下			40 mg			FP		
発現時期（日後）	＜3	3≦ ＜7	7≦	＜3	3≦ ＜7	7≦	＜3	3≦ ＜7	7≦	＜3	3≦ ＜7	7≦
解析対象例数	292	291	285	638	633	628	552	549	545	317	317	316
発現例数	6 (2.1)	10 (3.4)	20 (7.0)	10 (1.6)	19 (3.0)	44 (7.0)	9 (1.6)	8 (1.5)	32 (5.9)	4 (1.3)	4 (1.3)	26 (8.2)
神経系障害		2 (0.7)		2 (0.3)	2 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.2)		1 (0.2)	1 (0.3)		1 (0.3)
頚腕症候群									1 (0.2)			1 (0.3)
浮動性めまい		1 (0.3)		2 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)						
頭痛					1 (0.2)	1 (0.2)						
坐骨神経痛		1 (0.3)										
傾眠										1 (0.3)		
くも膜下出血							1 (0.2)					
生殖系および乳房障害	1 (0.3)											
乳頭痛	1 (0.3)											
呼吸器、胸郭および縦隔障害			1 (0.4)		1 (0.2)	2 (0.3)			1 (0.2)	1 (0.3)		1 (0.3)
上気道の炎症					1 (0.2)	2 (0.3)				1 (0.3)		1 (0.3)
口腔咽頭痛			1 (0.4)						1 (0.2)			
皮膚および皮下組織障害	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.7)	3 (0.5)	2 (0.3)	3 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
皮膚炎											1 (0.3)	
アレルギー性皮膚炎									1 (0.2)			
接触性皮膚炎		1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.2)							
湿疹	1 (0.3)					2 (0.3)	1 (0.2)					
紅斑										1 (0.3)		
そう痒症				1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)						1 (0.3)
発疹								1 (0.2)				
全身性皮疹				1 (0.2)								

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-15-2）

表 2.7.4-付録-21　発現時期別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験 40 mg 群）

群	40 mg														
発現時期（週後）	≦2	2< ≦4	4< ≦8	8< ≦12	12< ≦16	16< ≦20	20< ≦24	24< ≦28	28< ≦32	32< ≦36	36< ≦40	40< ≦44	44< ≦48	48< ≦52	52<
解析対象例数	101	101	100	97	95	92	90	90	85	85	84	84	84	82	0
発現例数	15 (14.9)	18 (17.8)	34 (34.0)	19 (19.6)	22 (23.2)	17 (18.5)	16 (17.8)	18 (20.0)	12 (14.1)	11 (12.9)	9 (10.7)	11 (13.1)	10 (11.9)	5 (6.1)	
血液およびリンパ系障害															
貧血															
心臓障害							2 (2.2)	1 (1.1)							
狭心症															
心房細動															
うっ血性心不全							1 (1.1)								
期外収縮							1 (1.1)								
心筋虚血								1 (1.1)							
動悸															
耳および迷路障害			2 (2.0)				1 (1.1)								
伝音難聴															
難聴															
混合性難聴															
回転性めまい			1 (1.0)				1 (1.1)								
頭位性回転性めまい			1 (1.0)												
眼障害	1 (1.0)		1 (1.0)	1 (1.0)		1 (1.1)									
結膜出血															
結膜炎	1 (1.0)			1 (1.0)											
アレルギー性結膜炎			1 (1.0)			1 (1.1)									
眼瞼下垂															

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-3-2）

表 2.7.4-付録-21　発現時期別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験 40 mg 群）（続き）

群	40 mg													
発現時期（週後）	≦2	2< ≦4	4< ≦8	8< ≦12	12< ≦16	16< ≦20	20< ≦24	24< ≦28	28< ≦32	32< ≦36	36< ≦40	40< ≦44	44< ≦48	48< ≦52	52<
解析対象例数	101	101	100	97	95	92	90	90	85	85	84	84	84	82	0
発現例数	15 (14.9)	18 (17.8)	34 (34.0)	19 (19.6)	22 (23.2)	17 (18.5)	16 (17.8)	18 (20.0)	12 (14.1)	11 (12.9)	9 (10.7)	11 (13.1)	10 (11.9)	5 (6.1)	
胃腸障害	3 (3.0)	5 (5.0)	5 (5.0)	1 (1.0)	2 (2.1)	3 (3.3)	2 (2.2)	1 (1.1)	2 (2.4)	2 (2.4)	1 (1.2)		2 (2.4)		
腹部不快感	1 (1.0)		3 (3.0)			1 (1.1)							1 (1.2)		
腹痛	1 (1.0)														
上腹部痛		1 (1.0)			1 (1.1)										
便秘		3 (3.0)		1 (1.0)											
齲歯			1 (1.0)												
下痢		1 (1.0)	1 (1.0)				1 (1.1)				1 (1.2)		1 (1.2)		
十二指腸潰瘍															
消化不良															
胃潰瘍															
出血性胃潰瘍						1 (1.1)									
胃炎										2 (2.4)					
びらん性胃炎															
胃食道逆流性疾患															
痔核															
悪心	1 (1.0)														
食道炎										1 (1.2)					
歯周病							1 (1.1)								
口内炎					1 (1.1)			1 (1.1)	2 (2.4)						
歯痛						1 (1.1)									
下部消化管出血															

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-3-2）

表 2.7.4-付録-21　発現時期別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験 40 mg 群）（続き）

群	40 mg														
発現時期（週後）	≦2	2< ≦4	4< ≦8	8< ≦12	12< ≦16	16< ≦20	20< ≦24	24< ≦28	28< ≦32	32< ≦36	36< ≦40	40< ≦44	44< ≦48	48< ≦52	52<
解析対象例数	101	101	100	97	95	92	90	90	85	85	84	84	84	82	0
発現例数	15 (14.9)	18 (17.8)	34 (34.0)	19 (19.6)	22 (23.2)	17 (18.5)	16 (17.8)	18 (20.0)	12 (14.1)	11 (12.9)	9 (10.7)	11 (13.1)	10 (11.9)	5 (6.1)	
一般・全身障害および投与部位の状態			1 (1.0)	1 (1.0)			1 (1.1)					1 (1.2)		1 (1.2)	
無力症														1 (1.2)	
胸部不快感				1 (1.0)											
局所腫脹															
末梢性浮腫			1 (1.0)									1 (1.2)			
適用部位蕁麻疹							1 (1.1)								
ポリープ															
肝胆道系障害															
肝機能異常															
免疫系障害								1 (1.1)	1 (1.2)						
食物アレルギー															
季節性アレルギー								1 (1.1)	1 (1.2)						
感染症および寄生虫症	5 (5.0)	7 (6.9)	11 (11.0)	8 (8.2)	8 (8.4)	10 (10.9)	7 (7.8)	10 (11.1)	7 (8.2)	3 (3.5)	4 (4.8)	2 (2.4)	2 (2.4)	2 (2.4)	
気管支炎															
気管支肺炎			1 (1.0)												
膀胱炎								1 (1.1)						1 (1.2)	
せつ					1 (1.1)										
胃腸炎		1 (1.0)	1 (1.0)		1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)		2 (2.4)	1 (1.2)	1 (1.2)				
ウイルス性胃腸炎															
帯状疱疹															
麦粒腫						1 (1.1)	1 (1.1)								

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-3-2）

表 2.7.4-付録-21　発現時期別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験 40 mg 群）（続き）

群	40 mg														
発現時期（週後）	≦2	2< ≦4	4< ≦8	8< ≦12	12< ≦16	16< ≦20	20< ≦24	24< ≦28	28< ≦32	32< ≦36	36< ≦40	40< ≦44	44< ≦48	48< ≦52	52<
解析対象例数	101	101	100	97	95	92	90	90	85	85	84	84	84	82	0
発現例数	15 (14.9)	18 (17.8)	34 (34.0)	19 (19.6)	22 (23.2)	17 (18.5)	16 (17.8)	18 (20.0)	12 (14.1)	11 (12.9)	9 (10.7)	11 (13.1)	10 (11.9)	5 (6.1)	
感染症および寄生虫症（続き）															
感染															
インフルエンザ					1 (1.1)					1 (1.2)	1 (1.2)				
喉頭炎								1 (1.1)							
鼻咽頭炎	4 (4.0)	6 (5.9)	6 (6.0)	8 (8.2)	5 (5.3)	7 (7.6)	4 (4.4)	8 (8.9)	7 (8.2)	1 (1.2)	2 (2.4)	2 (2.4)	2 (2.4)	1 (1.2)	
爪真菌症			1 (1.0)												
外耳炎			1 (1.0)												
爪囲炎						1 (1.1)		1 (1.1)							
歯周炎															
咽頭炎	1 (1.0)														
腎盂腎炎															
歯肉膿瘍													1 (1.2)		
感染性腸炎						1 (1.1)									
ノロウイルス性胃腸炎			1 (1.0)				1 (1.1)								
傷害、中毒および処置合併症	3 (3.0)	1 (1.0)	4 (4.0)	5 (5.2)	1 (1.1)	1 (1.1)	3 (3.3)	2 (2.2)	1 (1.2)	1 (1.2)		3 (3.6)	3 (3.6)	1 (1.2)	
動物咬傷				1 (1.0)											
節足動物刺傷	1 (1.0)		1 (1.0)										1 (1.2)		
足骨折															
靭帯捻挫			1 (1.0)	2 (2.1)			1 (1.1)								
膝蓋骨骨折															
肋骨骨折							1 (1.1)								

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-3-2）

表 2.7.4-付録-21　発現時期別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験 40 mg 群）（続き）

群	40 mg														
発現時期（週後）	≦2	2< ≦4	4< ≦8	8< ≦12	12< ≦16	16< ≦20	20< ≦24	24< ≦28	28< ≦32	32< ≦36	36< ≦40	40< ≦44	44< ≦48	48< ≦52	52<
解析対象例数	101	101	100	97	95	92	90	90	85	85	84	84	84	82	0
発現例数	15 (14.9)	18 (17.8)	34 (34.0)	19 (19.6)	22 (23.2)	17 (18.5)	16 (17.8)	18 (20.0)	12 (14.1)	11 (12.9)	9 (10.7)	11 (13.1)	10 (11.9)	5 (6.1)	
傷害、中毒および処置合併症（続き）															
脊椎圧迫骨折															
皮下血腫															
擦過傷							1 (1.1)								
肉離れ								1 (1.1)				1 (1.2)			
挫傷		1 (1.0)	2 (2.0)	3 (3.1)		1 (1.1)	2 (2.2)		1 (1.2)			1 (1.2)	2 (2.4)	1 (1.2)	
創傷					1 (1.1)										
熱傷	1 (1.0)														
挫滅															
靭帯損傷	1 (1.0)									1 (1.2)					
歯牙破折								1 (1.1)							
恥骨骨折															
筋挫傷												1 (1.2)			
半月板損傷															
臨床検査		1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.1)	1 (1.1)				1 (1.2)		1 (1.2)	2 (2.4)		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加															
血中クレアチニン増加					1 (1.1)										
血中乳酸脱水素酵素増加															
血中カリウム増加															
血圧上昇		1 (1.0)													
血中尿素増加						1 (1.1)									

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-3-2）

表 2.7.4-付録-21　発現時期別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験 40 mg 群）（続き）

群	40 mg														
発現時期（週後）	≦2	2< ≦4	4< ≦8	8< ≦12	12< ≦16	16< ≦20	20< ≦24	24< ≦28	28< ≦32	32< ≦36	36< ≦40	40< ≦44	44< ≦48	48< ≦52	52<
解析対象例数	101	101	100	97	95	92	90	90	85	85	84	84	84	82	0
発現例数	15 (14.9)	18 (17.8)	34 (34.0)	19 (19.6)	22 (23.2)	17 (18.5)	16 (17.8)	18 (20.0)	12 (14.1)	11 (12.9)	9 (10.7)	11 (13.1)	10 (11.9)	5 (6.1)	
臨床検査（続き）															
尿中ブドウ糖陽性			1 (1.0)												
尿中血陽性				1 (1.0)						1 (1.2)			1 (1.2)		
心拍数増加															
白血球数増加													1 (1.2)		
心電図異常Q波															
尿中蛋白陽性															
便潜血															
尿中ウロビリノーゲン増加												1 (1.2)			
代謝および栄養障害						1 (1.1)		1 (1.1)							
脱水															
耐糖能障害								1 (1.1)							
高コレステロール血症															
高脂血症						1 (1.1)									
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.0)	6 (5.9)	11 (11.0)	3 (3.1)	8 (8.4)	3 (3.3)	3 (3.3)	3 (3.3)	2 (2.4)	4 (4.7)	3 (3.6)	3 (3.6)	2 (2.4)		
関節痛						1 (1.1)		1 (1.1)							
関節炎															
背部痛		3 (3.0)	1 (1.0)		1 (1.1)		1 (1.1)								
滑液包炎			1 (1.0)										1 (1.2)		
肋軟骨炎								1 (1.1)							

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-3-2）

表 2.7.4-付録-21　発現時期別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験 40 mg 群）（続き）

群	40 mg														
発現時期（週後）	≦2	2< ≦4	4< ≦8	8< ≦12	12< ≦16	16< ≦20	20< ≦24	24< ≦28	28< ≦32	32< ≦36	36< ≦40	40< ≦44	44< ≦48	48< ≦52	52<
解析対象例数	101	101	100	97	95	92	90	90	85	85	84	84	84	82	0
発現例数	15 (14.9)	18 (17.8)	34 (34.0)	19 (19.6)	22 (23.2)	17 (18.5)	16 (17.8)	18 (20.0)	12 (14.1)	11 (12.9)	9 (10.7)	11 (13.1)	10 (11.9)	5 (6.1)	
筋骨格系および結合組織障害（続き）															
腰部脊柱管狭窄症						1 (1.1)									
筋痙縮											1 (1.2)				
筋骨格痛					1 (1.1)		1 (1.1)								
筋肉痛			3 (3.0)	2 (2.1)											
頚部痛															
結節性変形性関節症											1 (1.2)				
変形性関節症			2 (2.0)		1 (1.1)					1 (1.2)		2 (2.4)			
骨粗鬆症			1 (1.0)												
四肢痛															
関節周囲炎		1 (1.0)		1 (1.0)						1 (1.2)	1 (1.2)		1 (1.2)		
関節リウマチ		1 (1.0)													
肩回旋筋腱板症候群															
変形性脊椎症			1 (1.0)				1 (1.1)			2 (2.4)		1 (1.2)			
滑液嚢腫			1 (1.0)							1 (1.2)					
腱炎		1 (1.0)													
腱鞘炎	1 (1.0)				2 (2.1)	1 (1.1)									
弾発指			1 (1.0)		1 (1.1)										
筋膜疼痛症候群					1 (1.1)										
筋骨格硬直					1 (1.1)			1 (1.1)	2 (2.4)						
椎間板障害															

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-3-2）

表 2.7.4-付録-21　発現時期別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験 40 mg 群）（続き）

群	40 mg														
発現時期（週後）	≦2	2< ≦4	4< ≦8	8< ≦12	12< ≦16	16< ≦20	20< ≦24	24< ≦28	28< ≦32	32< ≦36	36< ≦40	40< ≦44	44< ≦48	48< ≦52	52<
解析対象例数	101	101	100	97	95	92	90	90	85	85	84	84	84	82	0
発現例数	15 (14.9)	18 (17.8)	34 (34.0)	19 (19.6)	22 (23.2)	17 (18.5)	16 (17.8)	18 (20.0)	12 (14.1)	11 (12.9)	9 (10.7)	11 (13.1)	10 (11.9)	5 (6.1)	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）			1 (1.0)									1 (1.2)			
乳癌			1 (1.0)												
結腸癌															
リンパ腫															
皮膚乳頭腫															
大腸腺腫															
モートン神経腫												1 (1.2)			
神経系障害					1 (1.1)						1 (1.2)			1 (1.2)	
手根管症候群											1 (1.2)				
頚腕症候群															
頭痛															
感覚鈍麻															
坐骨神経痛					1 (1.1)									1 (1.2)	
精神障害			1 (1.0)												
不眠症			1 (1.0)												
腎および尿路障害				1 (1.0)	2 (2.1)										
尿管結石															
尿路結石				1 (1.0)											
頻尿					2 (2.1)										

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-3-2）

表 2.7.4-付録-21　発現時期別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験 40 mg 群）（続き）

群	40 mg														
発現時期（週後）	≦2	2< ≦4	4< ≦8	8< ≦12	12< ≦16	16< ≦20	20< ≦24	24< ≦28	28< ≦32	32< ≦36	36< ≦40	40< ≦44	44< ≦48	48< ≦52	52<
解析対象例数	101	101	100	97	95	92	90	90	85	85	84	84	84	82	0
発現例数	15 (14.9)	18 (17.8)	34 (34.0)	19 (19.6)	22 (23.2)	17 (18.5)	16 (17.8)	18 (20.0)	12 (14.1)	11 (12.9)	9 (10.7)	11 (13.1)	10 (11.9)	5 (6.1)	
生殖系および乳房障害															
良性前立腺肥大症															
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (2.0)		3 (3.0)	1 (1.0)	1 (1.1)			1 (1.1)		1 (1.2)					
喘息			1 (1.0)												
咳嗽			1 (1.0)												
呼吸困難				1 (1.0)											
過換気										1 (1.2)					
肺線維症	1 (1.0)														
アレルギー性鼻炎	1 (1.0)							1 (1.1)							
声帯ポリープ			1 (1.0)												
上気道の炎症					1 (1.1)										
皮膚および皮下組織障害	1 (1.0)	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.1)			1 (1.1)	1 (1.2)			1 (1.2)	1 (1.2)		
皮膚炎				1 (1.0)											
接触性皮膚炎					1 (1.1)										
異汗性湿疹		1 (1.0)													
湿疹	1 (1.0)								1 (1.2)				1 (1.2)		
皮脂欠乏性湿疹															
皮下出血			1 (1.0)												
過角化								1 (1.1)							
嵌入爪															
光線過敏性反応															
発疹		1 (1.0)										1 (1.2)			

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-3-2）

表 2.7.4-付録-21　発現時期別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験 40 mg 群）（続き）

群	40 mg														
発現時期（週後）	≦2	2< ≦4	4< ≦8	8< ≦12	12< ≦16	16< ≦20	20< ≦24	24< ≦28	28< ≦32	32< ≦36	36< ≦40	40< ≦44	44< ≦48	48< ≦52	52<
解析対象例数	101	101	100	97	95	92	90	90	85	85	84	84	84	82	0
発現例数	15 (14.9)	18 (17.8)	34 (34.0)	19 (19.6)	22 (23.2)	17 (18.5)	16 (17.8)	18 (20.0)	12 (14.1)	11 (12.9)	9 (10.7)	11 (13.1)	10 (11.9)	5 (6.1)	
皮膚および皮下組織障害（続き） 全身性皮疹 皮膚びらん 蕁麻疹															

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-3-2）

表 2.7.4-付録-22　発現時期別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験 80 mg 群）

群	80 mg														
発現時期（週後）	≦2	2< ≦4	4< ≦8	8< ≦12	12< ≦16	16< ≦20	20< ≦24	24< ≦28	28< ≦32	32< ≦36	36< ≦40	40< ≦44	44< ≦48	48< ≦52	52<
解析対象例数	100	99	99	97	94	90	89	84	83	83	83	81	81	79	0
発現例数	18 (18.0)	18 (18.2)	24 (24.2)	17 (17.5)	14 (14.9)	12 (13.3)	14 (15.7)	13 (15.5)	12 (14.5)	15 (18.1)	15 (18.1)	11 (13.6)	12 (14.8)	6 (7.6)	
血液およびリンパ系障害						1 (1.1)									
貧血						1 (1.1)									
心臓障害		1 (1.0)	1 (1.0)		1 (1.1)		1 (1.1)					1 (1.2)			
狭心症					1 (1.1)										
心房細動							1 (1.1)								
うっ血性心不全															
期外収縮															
心筋虚血															
動悸		1 (1.0)	1 (1.0)									1 (1.2)			
耳および迷路障害	1 (1.0)	1 (1.0)				1 (1.1)				1 (1.2)	1 (1.2)				
伝音難聴	1 (1.0)														
難聴						1 (1.1)									
混合性難聴											1 (1.2)				
回転性めまい		1 (1.0)													
頭位性回転性めまい										1 (1.2)					
眼障害				1 (1.0)			1 (1.1)	1 (1.2)				1 (1.2)			
結膜出血												1 (1.2)			
結膜炎								1 (1.2)							
アレルギー性結膜炎				1 (1.0)											
眼瞼下垂							1 (1.1)								

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-3-2）

表 2.7.4-付録-22　発現時期別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験 80 mg 群）（続き）

群	80 mg													
発現時期（週後）	≦2	2< ≦4	4< ≦8	8< ≦12	12< ≦16	16< ≦20	20< ≦24	24< ≦28	28< ≦32	32< ≦36	36< ≦40	40< ≦44	44< ≦48	48< ≦52	52<
解析対象例数	100	99	99	97	94	90	89	84	83	83	83	81	81	79	0
発現例数	18 (18.0)	18 (18.2)	24 (24.2)	17 (17.5)	14 (14.9)	12 (13.3)	14 (15.7)	13 (15.5)	12 (14.5)	15 (18.1)	15 (18.1)	11 (13.6)	12 (14.8)	6 (7.6)	
胃腸障害	4 (4.0)	2 (2.0)	5 (5.1)	4 (4.1)	2 (2.1)	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.2)	3 (3.6)	2 (2.4)	2 (2.5)			
腹部不快感	1 (1.0)	1 (1.0)		1 (1.0)			1 (1.1)			2 (2.4)		1 (1.2)			
腹痛															
上腹部痛	2 (2.0)		1 (1.0)	1 (1.0)											
便秘			1 (1.0)									1 (1.2)			
齲歯			1 (1.0)												
下痢	1 (1.0)	1 (1.0)													
十二指腸潰瘍			1 (1.0)												
消化不良				1 (1.0)	1 (1.1)										
胃潰瘍			1 (1.0)												
出血性胃潰瘍															
胃炎			1 (1.0)	1 (1.0)		1 (1.1)		1 (1.2)			1 (1.2)				
びらん性胃炎									1 (1.2)						
胃食道逆流性疾患					1 (1.1)	1 (1.1)									
痔核										1 (1.2)					
悪心															
食道炎															
歯周病															
口内炎			1 (1.0)								1 (1.2)				
歯痛															
下部消化管出血						1 (1.1)									

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-3-2）

表 2.7.4-付録-22　発現時期別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験 80 mg 群）（続き）

群	80 mg														
発現時期（週後）	≦2	2< ≦4	4< ≦8	8< ≦12	12< ≦16	16< ≦20	20< ≦24	24< ≦28	28< ≦32	32< ≦36	36< ≦40	40< ≦44	44< ≦48	48< ≦52	52<
解析対象例数	100	99	99	97	94	90	89	84	83	83	83	81	81	79	0
発現例数	18 (18.0)	18 (18.2)	24 (24.2)	17 (17.5)	14 (14.9)	12 (13.3)	14 (15.7)	13 (15.5)	12 (14.5)	15 (18.1)	15 (18.1)	11 (13.6)	12 (14.8)	6 (7.6)	
一般・全身障害および投与部位の状態		1 (1.0)								1 (1.2)				1 (1.3)	
無力症															
胸部不快感															
局所腫脹		1 (1.0)													
末梢性浮腫															
適用部位蕁麻疹															
ポリープ										1 (1.2)				1 (1.3)	
肝胆道系障害									1 (1.2)						
肝機能異常									1 (1.2)						
免疫系障害					1 (1.1)					1 (1.2)					
食物アレルギー					1 (1.1)										
季節性アレルギー										1 (1.2)					
感染症および寄生虫症	5 (5.0)	8 (8.1)	10 (10.1)	6 (6.2)	3 (3.2)	7 (7.8)	5 (5.6)	6 (7.1)	5 (6.0)	4 (4.8)	3 (3.6)	3 (3.7)	6 (7.4)	3 (3.8)	
気管支炎		1 (1.0)					1 (1.1)								
気管支肺炎															
膀胱炎				1 (1.0)							1 (1.2)		1 (1.2)	1 (1.3)	
せつ															
胃腸炎	1 (1.0)		1 (1.0)						1 (1.2)						
ウイルス性胃腸炎						1 (1.1)									
帯状疱疹														1 (1.3)	
麦粒腫															

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-3-2）

表 2.7.4-付録-22　発現時期別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験 80 mg 群）（続き）

群	80 mg														
発現時期（週後）	≦2	2< ≦4	4< ≦8	8< ≦12	12< ≦16	16< ≦20	20< ≦24	24< ≦28	28< ≦32	32< ≦36	36< ≦40	40< ≦44	44< ≦48	48< ≦52	52<
解析対象例数	100	99	99	97	94	90	89	84	83	83	83	81	81	79	0
発現例数	18 (18.0)	18 (18.2)	24 (24.2)	17 (17.5)	14 (14.9)	12 (13.3)	14 (15.7)	13 (15.5)	12 (14.5)	15 (18.1)	15 (18.1)	11 (13.6)	12 (14.8)	6 (7.6)	
感染症および寄生虫症（続き）															
感染								1 (1.2)							
インフルエンザ					1 (1.1)										
喉頭炎															
鼻咽頭炎	3 (3.0)	5 (5.1)	8 (8.1)	5 (5.2)	2 (2.1)	6 (6.7)	4 (4.5)	4 (4.8)	4 (4.8)	4 (4.8)	2 (2.4)	2 (2.5)	4 (4.9)	1 (1.3)	
爪真菌症								1 (1.2)							
外耳炎															
爪囲炎															
歯周炎		2 (2.0)	1 (1.0)												
咽頭炎	1 (1.0)														
腎盂腎炎												1 (1.2)	1 (1.2)		
歯肉膿瘍															
感染性腸炎															
ノロウイルス性胃腸炎															
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.0)		3 (3.0)	2 (2.1)	4 (4.3)		5 (5.6)		1 (1.2)	1 (1.2)	3 (3.6)	2 (2.5)	2 (2.5)	1 (1.3)	
動物咬傷															
節足動物刺傷															
足骨折			1 (1.0)												
靭帯捻挫			1 (1.0)				1 (1.1)						2 (2.5)		
膝蓋骨骨折							1 (1.1)								
肋骨骨折				1 (1.0)	1 (1.1)										

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-3-2）

表 2.7.4-付録-22　発現時期別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験 80 mg 群）（続き）

群	80 mg														
発現時期（週後）	≦2	2< ≦4	4< ≦8	8< ≦12	12< ≦16	16< ≦20	20< ≦24	24< ≦28	28< ≦32	32< ≦36	36< ≦40	40< ≦44	44< ≦48	48< ≦52	52<
解析対象例数	100	99	99	97	94	90	89	84	83	83	83	81	81	79	0
発現例数	18 (18.0)	18 (18.2)	24 (24.2)	17 (17.5)	14 (14.9)	12 (13.3)	14 (15.7)	13 (15.5)	12 (14.5)	15 (18.1)	15 (18.1)	11 (13.6)	12 (14.8)	6 (7.6)	
傷害、中毒および処置合併症（続き）															
脊椎圧迫骨折							1 (1.1)								
皮下血腫					1 (1.1)										
擦過傷															
肉離れ															
挫傷			1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.1)		1 (1.1)				3 (3.6)	1 (1.2)			
創傷	1 (1.0)				1 (1.1)		1 (1.1)					1 (1.2)			
熱傷															
挫滅			1 (1.0)												
靭帯損傷															
歯牙破折									1 (1.2)						
恥骨骨折														1 (1.3)	
筋挫傷															
半月板損傷										1 (1.2)					
臨床検査	4 (4.0)	1 (1.0)	2 (2.0)		1 (1.1)		2 (2.2)		1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)		1 (1.3)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.0)														
血中クレアチニン増加	1 (1.0)						1 (1.1)								
血中乳酸脱水素酵素増加		1 (1.0)													
血中カリウム増加	1 (1.0)		1 (1.0)												
血圧上昇															
血中尿素増加			1 (1.0)									1 (1.2)		1 (1.3)	

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-3-2）

表 2.7.4-付録-22　発現時期別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験 80 mg 群）（続き）

群	80 mg														
発現時期（週後）	≦2	2< ≦4	4< ≦8	8< ≦12	12< ≦16	16< ≦20	20< ≦24	24< ≦28	28< ≦32	32< ≦36	36< ≦40	40< ≦44	44< ≦48	48< ≦52	52<
解析対象例数	100	99	99	97	94	90	89	84	83	83	83	81	81	79	0
発現例数	18 (18.0)	18 (18.2)	24 (24.2)	17 (17.5)	14 (14.9)	12 (13.3)	14 (15.7)	13 (15.5)	12 (14.5)	15 (18.1)	15 (18.1)	11 (13.6)	12 (14.8)	6 (7.6)	
臨床検査（続き）															
尿中ブドウ糖陽性							1 (1.1)								
尿中血陽性	1 (1.0)										1 (1.2)				
心拍数増加									1 (1.2)						
白血球数増加															
心電図異常Q波										1 (1.2)					
尿中蛋白陽性							1 (1.1)				1 (1.2)				
便潜血					1 (1.1)										
尿中ウロビリノーゲン増加															
代謝および栄養障害		1 (1.0)				1 (1.1)									
脱水		1 (1.0)													
耐糖能障害															
高コレステロール血症						1 (1.1)									
高脂血症															
筋骨格系および結合組織障害	4 (4.0)	3 (3.0)	3 (3.0)	2 (2.1)	4 (4.3)	2 (2.2)		2 (2.4)	2 (2.4)	3 (3.6)	4 (4.8)	1 (1.2)	4 (4.9)	1 (1.3)	
関節痛											1 (1.2)		1 (1.2)		
関節炎	1 (1.0)														
背部痛			2 (2.0)	2 (2.1)		1 (1.1)				1 (1.2)					
滑液包炎															
肋軟骨炎															

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-3-2）

表 2.7.4-付録-22　発現時期別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験 80 mg 群）（続き）

群	80 mg														
発現時期（週後）	≦2	2< ≦4	4< ≦8	8< ≦12	12< ≦16	16< ≦20	20< ≦24	24< ≦28	28< ≦32	32< ≦36	36< ≦40	40< ≦44	44< ≦48	48< ≦52	52<
解析対象例数	100	99	99	97	94	90	89	84	83	83	83	81	81	79	0
発現例数	18 (18.0)	18 (18.2)	24 (24.2)	17 (17.5)	14 (14.9)	12 (13.3)	14 (15.7)	13 (15.5)	12 (14.5)	15 (18.1)	15 (18.1)	11 (13.6)	12 (14.8)	6 (7.6)	
筋骨格系および結合組織障害（続き）															
腰部脊柱管狭窄症															
筋痙縮		1 (1.0)													
筋骨格痛					2 (2.1)										
筋肉痛															
頚部痛											1 (1.2)				
結節性変形性関節症															
変形性関節症		1 (1.0)							1 (1.2)				1 (1.2)		
骨粗鬆症														1 (1.3)	
四肢痛								1 (1.2)							
関節周囲炎	1 (1.0)	1 (1.0)			1 (1.1)			1 (1.2)		1 (1.2)			1 (1.2)		
関節リウマチ															
肩回旋筋腱板症候群													1 (1.2)		
変形性脊椎症						1 (1.1)					1 (1.2)	1 (1.2)			
滑液嚢腫									1 (1.2)						
腱炎															
腱鞘炎															
弾発指															
筋膜疼痛症候群															
筋骨格硬直	2 (2.0)									1 (1.2)					
椎間板障害			1 (1.0)		1 (1.1)						1 (1.2)				

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-3-2）

表 2.7.4-付録-22　発現時期別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験 80 mg 群）（続き）

群	80 mg														
発現時期（週後）	≦2	2＜ ≦4	4＜ ≦8	8＜ ≦12	12＜ ≦16	16＜ ≦20	20＜ ≦24	24＜ ≦28	28＜ ≦32	32＜ ≦36	36＜ ≦40	40＜ ≦44	44＜ ≦48	48＜ ≦52	52＜
解析対象例数	100	99	99	97	94	90	89	84	83	83	83	81	81	79	0
発現例数	18 (18.0)	18 (18.2)	24 (24.2)	17 (17.5)	14 (14.9)	12 (13.3)	14 (15.7)	13 (15.5)	12 (14.5)	15 (18.1)	15 (18.1)	11 (13.6)	12 (14.8)	6 (7.6)	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）				1 (1.0)	1 (1.1)							1 (1.2)			
乳癌															
結腸癌				1 (1.0)											
リンパ腫												1 (1.2)			
皮膚乳頭腫					1 (1.1)										
大腸腺腫												1 (1.2)			
モートン神経腫															
神経系障害	1 (1.0)	1 (1.0)			1 (1.1)			2 (2.4)	2 (2.4)		1 (1.2)				
手根管症候群															
頚腕症候群					1 (1.1)			1 (1.2)							
頭痛								1 (1.2)	1 (1.2)						
感覚鈍麻	1 (1.0)	1 (1.0)													
坐骨神経痛									1 (1.2)		1 (1.2)				
精神障害												1 (1.2)			
不眠症												1 (1.2)			
腎および尿路障害										1 (1.2)					
尿管結石										1 (1.2)					
尿路結石															
頻尿															

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-3-2）

表 2.7.4-付録-22　発現時期別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験 80 mg 群）（続き）

群	80 mg														
発現時期（週後）	≦2	2＜ ≦4	4＜ ≦8	8＜ ≦12	12＜ ≦16	16＜ ≦20	20＜ ≦24	24＜ ≦28	28＜ ≦32	32＜ ≦36	36＜ ≦40	40＜ ≦44	44＜ ≦48	48＜ ≦52	52＜
解析対象例数	100	99	99	97	94	90	89	84	83	83	83	81	81	79	0
発現例数	18 (18.0)	18 (18.2)	24 (24.2)	17 (17.5)	14 (14.9)	12 (13.3)	14 (15.7)	13 (15.5)	12 (14.5)	15 (18.1)	15 (18.1)	11 (13.6)	12 (14.8)	6 (7.6)	
生殖系および乳房障害				1 (1.0)											
良性前立腺肥大症				1 (1.0)											
呼吸器、胸郭および縦隔障害				2 (2.1)								1 (1.2)			
喘息															
咳嗽															
呼吸困難															
過換気															
肺線維症															
アレルギー性鼻炎				2 (2.1)								1 (1.2)			
声帯ポリープ															
上気道の炎症															
皮膚および皮下組織障害	2 (2.0)	3 (3.0)	2 (2.0)	2 (2.1)		1 (1.1)		1 (1.2)	1 (1.2)		1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)		
皮膚炎						1 (1.1)									
接触性皮膚炎															
異汗性湿疹															
湿疹		2 (2.0)	1 (1.0)										1 (1.2)		
皮脂欠乏性湿疹			1 (1.0)												
皮下出血	1 (1.0)											1 (1.2)			
過角化	1 (1.0)														
嵌入爪		1 (1.0)		1 (1.0)											
光線過敏性反応									1 (1.2)						
発疹															

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-3-2）

表 2.7.4-付録-22　発現時期別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験 80 mg 群）（続き）

群	80 mg														
発現時期（週後）	≦2	2< ≦4	4< ≦8	8< ≦12	12< ≦16	16< ≦20	20< ≦24	24< ≦28	28< ≦32	32< ≦36	36< ≦40	40< ≦44	44< ≦48	48< ≦52	52<
解析対象例数	100	99	99	97	94	90	89	84	83	83	83	81	81	79	0
発現例数	18 (18.0)	18 (18.2)	24 (24.2)	17 (17.5)	14 (14.9)	12 (13.3)	14 (15.7)	13 (15.5)	12 (14.5)	15 (18.1)	15 (18.1)	11 (13.6)	12 (14.8)	6 (7.6)	
皮膚および皮下組織障害（続き）															
全身性皮疹								1 (1.2)							
皮膚びらん											1 (1.2)				
蕁麻疹				1 (1.0)											

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-3-2）

表 2.7.4-付録-23　持続期間別有害事象発現状況［貼付部位、2 週間試験（OA）］

群	基剤				20 mg 以下				40 mg				FP			
持続期間（日間）	＜8	8≦ ＜15	15≦	その他	＜8	8≦ ＜15	15≦	その他	＜8	8≦ ＜15	15≦	その他	＜8	8≦ ＜15	15≦	その他
解析対象例数	292				638				552				317			
発現例数	8 (2.7)	13 (4.5)	8 (2.7)	0 (0.0)	22 (3.4)	23 (3.6)	14 (2.2)	1 (0.2)	25 (4.5)	26 (4.7)	13 (2.4)	0 (0.0)	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.6)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (2.7)	13 (4.5)	8 (2.7)		22 (3.4)	23 (3.6)	14 (2.2)	1 (0.2)	25 (4.5)	25 (4.5)	13 (2.4)		2 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.6)	
適用部位皮膚炎		6 (2.1)	5 (1.7)		8 (1.3)	7 (1.1)	9 (1.4)	1 (0.2)	5 (0.9)	13 (2.4)	7 (1.3)		1 (0.3)		1 (0.3)	
適用部位紅斑	4 (1.4)	6 (2.1)	2 (0.7)		6 (0.9)	10 (1.6)	1 (0.2)		6 (1.1)	8 (1.4)	1 (0.2)					
適用部位刺激感							1 (0.2)									
適用部位そう痒感	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)		5 (0.8)	1 (0.2)	1 (0.2)		5 (0.9)	4 (0.7)			1 (0.3)			
適用部位発疹	1 (0.3)				3 (0.5)	3 (0.5)	3 (0.5)		3 (0.5)	1 (0.2)	3 (0.5)				1 (0.3)	
適用部位熱感	1 (0.3)															
適用部位湿疹			1 (0.3)				1 (0.2)		5 (0.9)	1 (0.2)	2 (0.4)			1 (0.3)		
適用部位内出血	1 (0.3)					1 (0.2)				1 (0.2)						
適用部位出血						1 (0.2)			1 (0.2)							
皮膚および皮下組織障害										1 (0.2)						
発疹										1 (0.2)						

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）、その他：転帰が消失又は回復以外の有害事象
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-16-1）

表 2.7.4-付録-24　持続期間別有害事象発現状況（貼付部位、長期投与試験）

群	40 mg/部位											
持続期間（週間）	≦2		2＜ ≦4		4＜ ≦8		8＜ ≦12		12＜		その他	
評価部位数	301											
発現部位数	41	(13.6)	21	(7.0)	14	(4.7)	21	(7.0)	76	(25.2)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	38	(12.6)	21	(7.0)	14	(4.7)	19	(6.3)	76	(25.2)		
適用部位皮膚炎	20	(6.6)	15	(5.0)	8	(2.7)	14	(4.7)	45	(15.0)		
適用部位紅斑	10	(3.3)	2	(0.7)	2	(0.7)	2	(0.7)	4	(1.3)		
適用部位そう痒感	6	(2.0)			3	(1.0)	2	(0.7)	1	(0.3)		
適用部位湿疹	4	(1.3)	3	(1.0)	2	(0.7)	1	(0.3)	23	(7.6)		
適用部位蕁麻疹	2	(0.7)	1	(0.3)	1	(0.3)						
適用部位変色									3	(1.0)		
適用部位びらん	1	(0.3)										
免疫系障害	2	(0.7)										
食物アレルギー	2	(0.7)										
感染症および寄生虫症							2	(0.7)				
単純ヘルペス							2	(0.7)				
傷害、中毒および処置合併症	1	(0.3)										
擦過傷	1	(0.3)										
皮膚および皮下組織障害	1	(0.3)										
接触性皮膚炎	1	(0.3)										

MedDRA/J ver. 16.1、部位数（%）、その他：転帰が消失又は回復、軽減以外の有害事象
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-4-1）

表 2.7.4-付録-25　持続期間別有害事象発現状況［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］

群	基剤				20 mg 以下				40 mg				FP			
持続期間（日間）	＜8	8≦ ＜15	15≦	その他	＜8	8≦ ＜15	15≦	その他	＜8	8≦ ＜15	15≦	その他	＜8	8≦ ＜15	15≦	その他
解析対象例数	292				638				552				317			
発現例数	8 (2.7)	11 (3.8)	15 (5.1)	3 (1.0)	25 (3.9)	15 (2.4)	28 (4.4)	4 (0.6)	14 (2.5)	20 (3.6)	18 (3.3)	0 (0.0)	7 (2.2)	12 (3.8)	17 (5.4)	1 (0.3)
心臓障害					1 (0.2)				1 (0.2)						1 (0.3)	
心房細動															1 (0.3)	
動悸					1 (0.2)				1 (0.2)							
耳および迷路障害						1 (0.2)			1 (0.2)	1 (0.2)						
回転性めまい						1 (0.2)			1 (0.2)	1 (0.2)						
眼障害					1 (0.2)										1 (0.3)	
眼出血					1 (0.2)											
眼痛															1 (0.3)	
胃腸障害	3 (1.0)	1 (0.3)			6 (0.9)	4 (0.6)	1 (0.2)		6 (1.1)	5 (0.9)	1 (0.2)		3 (0.9)			
腹部不快感						1 (0.2)				3 (0.5)	1 (0.2)					
腹部膨満						1 (0.2)										
腹痛		1 (0.3)														
便秘									1 (0.2)	1 (0.2)			1 (0.3)			
下痢					2 (0.3)				1 (0.2)	1 (0.2)			1 (0.3)			
消化不良						1 (0.2)			1 (0.2)							
腸炎	1 (0.3)															
おくび	1 (0.3)															
胃潰瘍							1 (0.2)									
歯肉痛					1 (0.2)											
メレナ									1 (0.2)							
悪心					1 (0.2)											

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）、その他：転帰が消失又は回復、軽減以外の有害事象

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-16-2）

表 2.7.4-付録-25　持続期間別有害事象発現状況［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］（続き）

群	基剤				20 mg 以下				40 mg				FP			
持続期間（日間）	＜8	8≦ ＜15	15≦	その他	＜8	8≦ ＜15	15≦	その他	＜8	8≦ ＜15	15≦	その他	＜8	8≦ ＜15	15≦	その他
解析対象例数	292				638				552				317			
発現例数	8 (2.7)	11 (3.8)	15 (5.1)	3 (1.0)	25 (3.9)	15 (2.4)	28 (4.4)	4 (0.6)	14 (2.5)	20 (3.6)	18 (3.3)	0 (0.0)	7 (2.2)	12 (3.8)	17 (5.4)	1 (0.3)
胃腸障害（続き）																
口内炎	1 (0.3)				1 (0.2)	1 (0.2)							1 (0.3)			
歯痛					1 (0.2)											
嘔吐									1 (0.2)							
心窩部不快感									1 (0.2)							
一般・全身障害および投与部位の状態					2 (0.3)	1 (0.2)										
胸部不快感					1 (0.2)											
胸痛						1 (0.2)										
異常感					1 (0.2)											
感染症および寄生虫症	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.3)		6 (0.9)	3 (0.5)	7 (1.1)	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)			1 (0.3)	4 (1.3)	3 (0.9)	
気管支炎						1 (0.2)										
胃腸炎					1 (0.2)											
帯状疱疹														1 (0.3)		
インフルエンザ							2 (0.3)									
鼻咽頭炎	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.3)		4 (0.6)	2 (0.3)	3 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)			1 (0.3)	3 (0.9)	2 (0.6)	
咽頭炎							2 (0.3)									
尿路感染															1 (0.3)	
口腔ヘルペス					1 (0.2)											
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.3)	1 (0.3)			2 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	2 (0.4)	2 (0.4)				2 (0.6)	
足関節部骨折								1 (0.2)								

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）、その他：転帰が消失又は回復、軽減以外の有害事象

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-16-2）

表 2.7.4-付録-25　持続期間別有害事象発現状況［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］（続き）

群	基剤				20 mg 以下				40 mg				FP			
持続期間（日間）	＜8	8≦ ＜15	15≦	その他	＜8	8≦ ＜15	15≦	その他	＜8	8≦ ＜15	15≦	その他	＜8	8≦ ＜15	15≦	その他
解析対象例数	292				638				552				317			
発現例数	8 (2.7)	11 (3.8)	15 (5.1)	3 (1.0)	25 (3.9)	15 (2.4)	28 (4.4)	4 (0.6)	14 (2.5)	20 (3.6)	18 (3.3)	0 (0.0)	7 (2.2)	12 (3.8)	17 (5.4)	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症（続き）																
節足動物咬傷										1 (0.2)						
節足動物刺傷					1 (0.2)				1 (0.2)							
上腕骨骨折															1 (0.3)	
擦過傷		1 (0.3)				1 (0.2)										
挫傷	1 (0.3)						1 (0.2)				1 (0.2)				1 (0.3)	
創傷					1 (0.2)					1 (0.2)						
熱傷						1 (0.2)										
頭蓋骨骨折											1 (0.2)					
半月板損傷									1 (0.2)							
臨床検査		4 (1.4)	8 (2.7)	2 (0.7)	1 (0.2)	3 (0.5)	13 (2.0)		1 (0.2)	7 (1.3)	14 (2.5)		1 (0.3)	3 (0.9)	8 (2.5)	1 (0.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加							2 (0.3)				2 (0.4)				2 (0.6)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加			1 (0.3)				3 (0.5)				2 (0.4)				2 (0.6)	
血中ビリルビン増加							1 (0.2)			1 (0.2)	1 (0.2)					
血中クレアチニン増加			1 (0.3)				1 (0.2)			1 (0.2)	5 (0.9)					
血中乳酸脱水素酵素増加										1 (0.2)	1 (0.2)				1 (0.3)	
血中カリウム増加			2 (0.7)				2 (0.3)									1 (0.3)
血圧低下		1 (0.3)														
血圧上昇					1 (0.2)						1 (0.2)					
血中尿素増加		1 (0.3)	3 (1.0)			1 (0.2)	4 (0.6)			5 (0.9)	6 (1.1)		1 (0.3)		2 (0.6)	

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）、その他：転帰が消失又は回復、軽減以外の有害事象

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-16-2）

表 2.7.4-付録-25　持続期間別有害事象発現状況［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］（続き）

群	基剤				20 mg 以下				40 mg				FP			
持続期間（日間）	＜8	8≦ ＜15	15≦	その他	＜8	8≦ ＜15	15≦	その他	＜8	8≦ ＜15	15≦	その他	＜8	8≦ ＜15	15≦	その他
解析対象例数	292				638				552				317			
発現例数	8 (2.7)	11 (3.8)	15 (5.1)	3 (1.0)	25 (3.9)	15 (2.4)	28 (4.4)	4 (0.6)	14 (2.5)	20 (3.6)	18 (3.3)	0 (0.0)	7 (2.2)	12 (3.8)	17 (5.4)	1 (0.3)
臨床検査（続き）																
好酸球数増加											1 (0.2)					
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加							1 (0.2)									
尿中ブドウ糖陽性		1 (0.3)	1 (0.3)			1 (0.2)	2 (0.3)			1 (0.2)	1 (0.2)			2 (0.6)		
尿中血陽性		1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)			1 (0.2)			1 (0.2)				1 (0.3)		
リンパ球数減少				1 (0.3)											1 (0.3)	
単球数増加											1 (0.2)					
好中球数増加															1 (0.3)	
尿中蛋白陽性				1 (0.3)		1 (0.2)			1 (0.2)						2 (0.6)	
血中アルカリホスファターゼ増加			1 (0.3)													
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.2)		1 (0.2)	2 (0.3)			2 (0.4)		1 (0.3)	2 (0.6)	3 (0.9)	
関節痛				1 (0.3)												
関節炎		1 (0.3)	1 (0.3)													
背部痛	1 (0.3)				1 (0.2)										3 (0.9)	
滑液包炎								1 (0.2)								
筋炎														1 (0.3)		
頚部痛			1 (0.3)													
変形性脊椎症											1 (0.2)			1 (0.3)		
腱鞘炎							1 (0.2)									
椎間板障害											1 (0.2)		1 (0.3)			
脊椎すべり症								1 (0.2)								

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）、その他：転帰が消失又は回復、軽減以外の有害事象

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-16-2）

表 2.7.4-付録-25　持続期間別有害事象発現状況［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］（続き）

群	基剤				20 mg 以下				40 mg				FP			
持続期間（日間）	＜8	8≦ ＜15	15≦	その他	＜8	8≦ ＜15	15≦	その他	＜8	8≦ ＜15	15≦	その他	＜8	8≦ ＜15	15≦	その他
解析対象例数	292				638				552				317			
発現例数	8 (2.7)	11 (3.8)	15 (5.1)	3 (1.0)	25 (3.9)	15 (2.4)	28 (4.4)	4 (0.6)	14 (2.5)	20 (3.6)	18 (3.3)	0 (0.0)	7 (2.2)	12 (3.8)	17 (5.4)	1 (0.3)
神経系障害	1 (0.3)		1 (0.3)		6 (0.9)					1 (0.2)	1 (0.2)				2 (0.6)	
頚腕症候群										1 (0.2)					1 (0.3)	
浮動性めまい	1 (0.3)				4 (0.6)											
頭痛					2 (0.3)											
坐骨神経痛			1 (0.3)													
傾眠															1 (0.3)	
くも膜下出血											1 (0.2)					
生殖系および乳房障害	1 (0.3)															
乳頭痛	1 (0.3)															
呼吸器、胸郭および縦隔障害		1 (0.3)					3 (0.5)		1 (0.2)					2 (0.6)		
上気道の炎症							3 (0.5)							2 (0.6)		
口腔咽頭痛		1 (0.3)							1 (0.2)							
皮膚および皮下組織障害		1 (0.3)	3 (1.0)		3 (0.5)	1 (0.2)	4 (0.6)			3 (0.5)			1 (0.3)	2 (0.6)		
皮膚炎														1 (0.3)		
アレルギー性皮膚炎										1 (0.2)						
接触性皮膚炎		1 (0.3)	2 (0.7)				2 (0.3)									
湿疹			1 (0.3)		1 (0.2)	1 (0.2)				1 (0.2)						
紅斑													1 (0.3)			
そう痒症					2 (0.3)		1 (0.2)							1 (0.3)		
発疹										1 (0.2)						
全身性皮疹							1 (0.2)									

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）、その他：転帰が消失又は回復、軽減以外の有害事象

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-16-2）

表 2.7.4-付録-26　持続期間別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験）

群	40 mg						80 mg					
持続期間（週間）	≦2	2< ≦4	4< ≦8	8< ≦12	12<	その他	≦2	2< ≦4	4< ≦8	8< ≦12	12<	その他
解析対象例数	101						100					
発現例数	55 (54.5)	34 (33.7)	30 (29.7)	18 (17.8)	25 (24.8)	12 (11.9)	61 (61.0)	29 (29.0)	20 (20.0)	11 (11.0)	19 (19.0)	14 (14.0)
血液およびリンパ系障害									1 (1.0)			
貧血									1 (1.0)			
心臓障害			1 (1.0)		1 (1.0)	1 (1.0)	2 (2.0)				1 (1.0)	
狭心症											1 (1.0)	
心房細動							1 (1.0)					
うっ血性心不全			1 (1.0)									
期外収縮					1 (1.0)							
心筋虚血						1 (1.0)						
動悸							2 (2.0)					
耳および迷路障害	1 (1.0)	1 (1.0)			1 (1.0)		2 (2.0)		1 (1.0)	2 (2.0)		
伝音難聴							1 (1.0)					
難聴									1 (1.0)			
混合性難聴										1 (1.0)		
回転性めまい		1 (1.0)			1 (1.0)					1 (1.0)		
頭位性回転性めまい	1 (1.0)						1 (1.0)					
眼障害	2 (2.0)			1 (1.0)	1 (1.0)		1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)			1 (1.0)
結膜出血							1 (1.0)					
結膜炎	1 (1.0)			1 (1.0)				1 (1.0)				
アレルギー性結膜炎	1 (1.0)				1 (1.0)				1 (1.0)			
眼瞼下垂												1 (1.0)

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）、その他：転帰が消失又は回復、軽減以外の有害事象

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-4-2）

表 2.7.4-付録-26　持続期間別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験）（続き）

群	40 mg												80 mg											
持続期間（週間）	≦2		2< ≦4		4< ≦8		8< ≦12		12<		その他		≦2		2< ≦4		4< ≦8		8< ≦12		12<		その他	
解析対象例数	101												100											
発現例数	55	(54.5)	34	(33.7)	30	(29.7)	18	(17.8)	25	(24.8)	12	(11.9)	61	(61.0)	29	(29.0)	20	(20.0)	11	(11.0)	19	(19.0)	14	(14.0)
胃腸障害	12	(11.9)	4	(4.0)	4	(4.0)	2	(2.0)	5	(5.0)			10	(10.0)	5	(5.0)	3	(3.0)	1	(1.0)	5	(5.0)	4	(4.0)
腹部不快感	4	(4.0)	1	(1.0)					1	(1.0)			2	(2.0)	1	(1.0)	1	(1.0)	1	(1.0)	1	(1.0)		
腹痛	1	(1.0)																						
上腹部痛	1	(1.0)	1	(1.0)									2	(2.0)			1	(1.0)						
便秘	1	(1.0)	1	(1.0)	1	(1.0)			1	(1.0)			1	(1.0)	1	(1.0)								
齲歯									1	(1.0)			1	(1.0)										
下痢	3	(3.0)			1	(1.0)							2	(2.0)										
十二指腸潰瘍																					1	(1.0)		
消化不良																	1	(1.0)			1	(1.0)		
胃潰瘍																					1	(1.0)		
出血性胃潰瘍							1	(1.0)																
胃炎			1	(1.0)			1	(1.0)					1	(1.0)	2	(2.0)					1	(1.0)	1	(1.0)
びらん性胃炎																							1	(1.0)
胃食道逆流性疾患																					1	(1.0)	1	(1.0)
痔核																							1	(1.0)
悪心	1	(1.0)																						
食道炎									1	(1.0)														
歯周病									1	(1.0)														
口内炎	1	(1.0)			2	(2.0)							1	(1.0)	1	(1.0)								
歯痛	1	(1.0)																						
下部消化管出血													1	(1.0)										

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）、その他：転帰が消失又は回復、軽減以外の有害事象

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-4-2）

表 2.7.4-付録-26　持続期間別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験）（続き）

群	40 mg						80 mg					
持続期間（週間）	≦2	2< ≦4	4< ≦8	8< ≦12	12<	その他	≦2	2< ≦4	4< ≦8	8< ≦12	12<	その他
解析対象例数	101						100					
発現例数	55 (54.5)	34 (33.7)	30 (29.7)	18 (17.8)	25 (24.8)	12 (11.9)	61 (61.0)	29 (29.0)	20 (20.0)	11 (11.0)	19 (19.0)	14 (14.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (4.0)			1 (1.0)							1 (1.0)	2 (2.0)
無力症				1 (1.0)								
胸部不快感	1 (1.0)											
局所腫脹											1 (1.0)	
末梢性浮腫	2 (2.0)											
適用部位蕁麻疹	1 (1.0)											
ポリープ												2 (2.0)
肝胆道系障害											1 (1.0)	
肝機能異常											1 (1.0)	
免疫系障害			2 (2.0)				1 (1.0)	1 (1.0)				
食物アレルギー							1 (1.0)					
季節性アレルギー			2 (2.0)					1 (1.0)				
感染症および寄生虫症	36 (35.6)	14 (13.9)	7 (6.9)	4 (4.0)	2 (2.0)		35 (35.0)	10 (10.0)	4 (4.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	
気管支炎							1 (1.0)		1 (1.0)			
気管支肺炎			1 (1.0)									
膀胱炎	1 (1.0)	1 (1.0)					1 (1.0)	2 (2.0)	1 (1.0)			
せつ			1 (1.0)									
胃腸炎	8 (7.9)	1 (1.0)					1 (1.0)	2 (2.0)				
ウイルス性胃腸炎							1 (1.0)					
帯状疱疹							1 (1.0)					

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）、その他：転帰が消失又は回復、軽減以外の有害事象

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-4-2）

表 2.7.4-付録-26　持続期間別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験）（続き）

群	40 mg						80 mg					
持続期間（週間）	≦2	2< ≦4	4< ≦8	8< ≦12	12<	その他	≦2	2< ≦4	4< ≦8	8< ≦12	12<	その他
解析対象例数	101						100					
発現例数	55 (54.5)	34 (33.7)	30 (29.7)	18 (17.8)	25 (24.8)	12 (11.9)	61 (61.0)	29 (29.0)	20 (20.0)	11 (11.0)	19 (19.0)	14 (14.0)
感染症および寄生虫症（続き）												
麦粒腫	1 (1.0)											
感染									1 (1.0)			
インフルエンザ	3 (3.0)						1 (1.0)					
喉頭炎	1 (1.0)											
鼻咽頭炎	30 (29.7)	12 (11.9)	5 (5.0)	2 (2.0)	1 (1.0)		31 (31.0)	6 (6.0)	1 (1.0)		1 (1.0)	
爪真菌症					1 (1.0)						1 (1.0)	
外耳炎				1 (1.0)								
爪囲炎	1 (1.0)			1 (1.0)								
歯周炎							2 (2.0)			1 (1.0)		
咽頭炎	1 (1.0)						1 (1.0)					
腎盂腎炎							1 (1.0)	1 (1.0)				
歯肉膿瘍	1 (1.0)											
感染性腸炎	1 (1.0)											
ノロウイルス性胃腸炎	2 (2.0)											
傷害、中毒および処置合併症	8 (7.9)	9 (8.9)	6 (5.9)	3 (3.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	6 (6.0)	6 (6.0)	7 (7.0)	2 (2.0)	3 (3.0)	2 (2.0)
動物咬傷			1 (1.0)									
節足動物刺傷	2 (2.0)		1 (1.0)									
足骨折									1 (1.0)			
靭帯捻挫		2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)			1 (1.0)	2 (2.0)	1 (1.0)			
膝蓋骨骨折									1 (1.0)			

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）、その他：転帰が消失又は回復、軽減以外の有害事象

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-4-2）

表 2.7.4-付録-26　持続期間別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験）（続き）

群	40 mg						80 mg					
持続期間（週間）	≦2	2< ≦4	4< ≦8	8< ≦12	12<	その他	≦2	2< ≦4	4< ≦8	8< ≦12	12<	その他
解析対象例数	101						100					
発現例数	55 (54.5)	34 (33.7)	30 (29.7)	18 (17.8)	25 (24.8)	12 (11.9)	61 (61.0)	29 (29.0)	20 (20.0)	11 (11.0)	19 (19.0)	14 (14.0)
傷害、中毒および処置合併症（続き）												
肋骨骨折		1 (1.0)						1 (1.0)			1 (1.0)	
脊椎圧迫骨折												1 (1.0)
皮下血腫								1 (1.0)				
擦過傷	1 (1.0)											
肉離れ	1 (1.0)	1 (1.0)										
挫傷	6 (5.9)	4 (4.0)	4 (4.0)				2 (2.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	2 (2.0)	1 (1.0)	
創傷			1 (1.0)				2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)			
熱傷		1 (1.0)										
挫滅							1 (1.0)					
靭帯損傷				1 (1.0)	1 (1.0)							
歯牙破折				1 (1.0)							1 (1.0)	
恥骨骨折												1 (1.0)
筋挫傷						1 (1.0)						
半月板損傷									1 (1.0)			
臨床検査	1 (1.0)	4 (4.0)	3 (3.0)		1 (1.0)		5 (5.0)	3 (3.0)	4 (4.0)	1 (1.0)		1 (1.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加							1 (1.0)					
血中クレアチニン増加		1 (1.0)					1 (1.0)	1 (1.0)				
血中乳酸脱水素酵素増加								1 (1.0)				
血中カリウム増加								1 (1.0)	1 (1.0)			
血圧上昇		1 (1.0)										

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）、その他：転帰が消失又は回復、軽減以外の有害事象

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-4-2）

表 2.7.4-付録-26　持続期間別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験）（続き）

群	40 mg						80 mg					
持続期間（週間）	≦2	2< ≦4	4< ≦8	8< ≦12	12<	その他	≦2	2< ≦4	4< ≦8	8< ≦12	12<	その他
解析対象例数	101						100					
発現例数	55 (54.5)	34 (33.7)	30 (29.7)	18 (17.8)	25 (24.8)	12 (11.9)	61 (61.0)	29 (29.0)	20 (20.0)	11 (11.0)	19 (19.0)	14 (14.0)
臨床検査（続き）												
血中尿素増加					1 (1.0)			1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)		
尿中ブドウ糖陽性			1 (1.0)						1 (1.0)			
尿中血陽性	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)				1 (1.0)		1 (1.0)			
心拍数増加							1 (1.0)					
白血球数増加		1 (1.0)										
心電図異常Q波												1 (1.0)
尿中蛋白陽性							1 (1.0)		1 (1.0)			
便潜血							1 (1.0)					
尿中ウロビリノーゲン増加			1 (1.0)									
代謝および栄養障害					1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)				
脱水							1 (1.0)					
耐糖能障害					1 (1.0)							
高コレステロール血症								1 (1.0)				
高脂血症						1 (1.0)						
筋骨格系および結合組織障害	10 (9.9)	6 (5.9)	7 (6.9)	5 (5.0)	10 (9.9)	9 (8.9)	10 (10.0)	6 (6.0)	5 (5.0)	4 (4.0)	3 (3.0)	5 (5.0)
関節痛		1 (1.0)	1 (1.0)				1 (1.0)				1 (1.0)	
関節炎										1 (1.0)		
背部痛	2 (2.0)	1 (1.0)		1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (3.0)		1 (1.0)		1 (1.0)	1 (1.0)
滑液包炎	2 (2.0)											
肋軟骨炎			1 (1.0)									

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）、その他：転帰が消失又は回復、軽減以外の有害事象

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-4-2）

表 2.7.4-付録-26　持続期間別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験）（続き）

群	40 mg						80 mg					
持続期間（週間）	≦2	2< ≦4	4< ≦8	8< ≦12	12<	その他	≦2	2< ≦4	4< ≦8	8< ≦12	12<	その他
解析対象例数	101						100					
発現例数	55 (54.5)	34 (33.7)	30 (29.7)	18 (17.8)	25 (24.8)	12 (11.9)	61 (61.0)	29 (29.0)	20 (20.0)	11 (11.0)	19 (19.0)	14 (14.0)
筋骨格系および結合組織障害（続き）												
腰部脊柱管狭窄症	1 (1.0)											
筋痙縮	1 (1.0)							1 (1.0)				
筋骨格痛			1 (1.0)			1 (1.0)	1 (1.0)			1 (1.0)		
筋肉痛	1 (1.0)		1 (1.0)	1 (1.0)		2 (2.0)						
頚部痛									1 (1.0)			
結節性変形性関節症					1 (1.0)							
変形性関節症		1 (1.0)	1 (1.0)		2 (2.0)	2 (2.0)	1 (1.0)			1 (1.0)		1 (1.0)
骨粗鬆症						1 (1.0)						1 (1.0)
四肢痛								1 (1.0)				
関節周囲炎	1 (1.0)	1 (1.0)		1 (1.0)	1 (1.0)		2 (2.0)	2 (2.0)	1 (1.0)			
関節リウマチ						1 (1.0)						
肩回旋筋腱板症候群									1 (1.0)			
変形性脊椎症		2 (2.0)	1 (1.0)		2 (2.0)				1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	
滑液嚢腫	1 (1.0)	1 (1.0)					1 (1.0)					
腱炎			1 (1.0)									
腱鞘炎				1 (1.0)	3 (3.0)							
弾発指	1 (1.0)					1 (1.0)						
筋膜疼痛症候群				1 (1.0)								
筋骨格硬直	1 (1.0)		1 (1.0)		1 (1.0)	1 (1.0)		1 (1.0)				2 (2.0)
椎間板障害							1 (1.0)	1 (1.0)				

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）、その他：転帰が消失又は回復、軽減以外の有害事象

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-4-2）

表 2.7.4-付録-26　持続期間別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験）（続き）

群	40 mg						80 mg					
持続期間（週間）	≦2	2< ≦4	4< ≦8	8< ≦12	12<	その他	≦2	2< ≦4	4< ≦8	8< ≦12	12<	その他
解析対象例数	101						100					
発現例数	55 (54.5)	34 (33.7)	30 (29.7)	18 (17.8)	25 (24.8)	12 (11.9)	61 (61.0)	29 (29.0)	20 (20.0)	11 (11.0)	19 (19.0)	14 (14.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）			1 (1.0)		1 (1.0)		2 (2.0)				1 (1.0)	1 (1.0)
乳癌					1 (1.0)							
結腸癌											1 (1.0)	
リンパ腫												1 (1.0)
皮膚乳頭腫							1 (1.0)					
大腸腺腫							1 (1.0)					
モートン神経腫			1 (1.0)									
神経系障害	1 (1.0)		1 (1.0)	1 (1.0)			1 (1.0)				4 (4.0)	2 (2.0)
手根管症候群				1 (1.0)								
頚腕症候群											1 (1.0)	1 (1.0)
頭痛							1 (1.0)					
感覚鈍麻											1 (1.0)	1 (1.0)
坐骨神経痛	1 (1.0)		1 (1.0)								2 (2.0)	
精神障害	1 (1.0)						1 (1.0)					
不眠症	1 (1.0)						1 (1.0)					
腎および尿路障害			1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)		1 (1.0)					
尿管結石							1 (1.0)					
尿路結石			1 (1.0)									
頻尿				1 (1.0)	1 (1.0)							
生殖系および乳房障害												1 (1.0)
良性前立腺肥大症												1 (1.0)

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）、その他：転帰が消失又は回復、軽減以外の有害事象

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-4-2）

表 2.7.4-付録-26　持続期間別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験）（続き）

群	40 mg						80 mg					
持続期間（週間）	≦2	2< ≦4	4< ≦8	8< ≦12	12<	その他	≦2	2< ≦4	4< ≦8	8< ≦12	12<	その他
解析対象例数	101						100					
発現例数	55 (54.5)	34 (33.7)	30 (29.7)	18 (17.8)	25 (24.8)	12 (11.9)	61 (61.0)	29 (29.0)	20 (20.0)	11 (11.0)	19 (19.0)	14 (14.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (4.0)	1 (1.0)			4 (4.0)		2 (2.0)	1 (1.0)				
喘息					1 (1.0)							
咳嗽	1 (1.0)											
呼吸困難	1 (1.0)											
過換気	1 (1.0)											
肺線維症					1 (1.0)							
アレルギー性鼻炎		1 (1.0)			1 (1.0)		2 (2.0)	1 (1.0)				
声帯ポリープ					1 (1.0)							
上気道の炎症	1 (1.0)											
皮膚および皮下組織障害	3 (3.0)	3 (3.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (2.0)		8 (8.0)	3 (3.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	1 (1.0)	
皮膚炎					1 (1.0)					1 (1.0)		
接触性皮膚炎	1 (1.0)											
異汗性湿疹		1 (1.0)										
湿疹	1 (1.0)	2 (2.0)					2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)			
皮脂欠乏性湿疹							1 (1.0)					
皮下出血	1 (1.0)						2 (2.0)					
過角化			1 (1.0)							1 (1.0)		
嵌入爪							1 (1.0)				1 (1.0)	
光線過敏性反応							1 (1.0)					
発疹				1 (1.0)	1 (1.0)							
全身性皮疹								1 (1.0)				

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）、その他：転帰が消失又は回復、軽減以外の有害事象

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-4-2）

表 2.7.4-付録-26　持続期間別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験）（続き）

群	40 mg						80 mg					
持続期間（週間）	≦2	2< ≦4	4< ≦8	8< ≦12	12<	その他	≦2	2< ≦4	4< ≦8	8< ≦12	12<	その他
解析対象例数	101						100					
発現例数	55 (54.5)	34 (33.7)	30 (29.7)	18 (17.8)	25 (24.8)	12 (11.9)	61 (61.0)	29 (29.0)	20 (20.0)	11 (11.0)	19 (19.0)	14 (14.0)
皮膚および皮下組織障害（続き）												
皮膚びらん								1 (1.0)				
蕁麻疹							1 (1.0)					

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）、その他：転帰が消失又は回復、軽減以外の有害事象

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-4-2）

表 2.7.4-付録-27　副作用発現状況［貼付部位、2 週間試験（OA）］

群	基剤		20 mg 以下		40 mg		FP	
解析対象例数	292		638		552		317	
発現例数	27	(9.2)	59	(9.2)	61	(11.1)	5	(1.6)
発現件数	29		61		66		5	
一般・全身障害および投与部位の状態	27	(9.2)	59	(9.2)	60	(10.9)	5	(1.6)
適用部位皮膚炎	11	(3.8)	25	(3.9)	25	(4.5)	2	(0.6)
適用部位紅斑	12	(4.1)	17	(2.7)	15	(2.7)		
適用部位刺激感			1	(0.2)				
適用部位そう痒感	4	(1.4)	7	(1.1)	9	(1.6)	1	(0.3)
適用部位発疹	1	(0.3)	8	(1.3)	7	(1.3)	1	(0.3)
適用部位湿疹	1	(0.3)	1	(0.2)	8	(1.4)	1	(0.3)
適用部位内出血			1	(0.2)	1	(0.2)		
適用部位出血			1	(0.2)				
皮膚および皮下組織障害					1	(0.2)		
発疹					1	(0.2)		

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-13-2-3）

表 2.7.4-付録-28　副作用発現状況（貼付部位、長期投与試験）

群	40 mg		80 mg		合計	
評価部位数	101		200		301	
発現部位数	54	(53.5)	87	(43.5)	141	(46.8)
発現件数	82		101		183	
一般・全身障害および投与部位の状態	54	(53.5)	87	(43.5)	141	(46.8)
適用部位皮膚炎	34	(33.7)	54	(27.0)	88	(29.2)
適用部位紅斑	5	(5.0)	12	(6.0)	17	(5.6)
適用部位そう痒感	9	(8.9)	1	(0.5)	10	(3.3)
適用部位湿疹	12	(11.9)	20	(10.0)	32	(10.6)
適用部位変色	1	(1.0)	2	(1.0)	3	(1.0)

MedDRA/J ver. 16.1、部位数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-1-3）

表 2.7.4-付録-29　程度別副作用発現状況［貼付部位、2 週間試験（OA）］

群	基剤			20 mg 以下			40 mg			FP		
程度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
解析対象例数	292			638			552			317		
発現例数	22 (7.5)	5 (1.7)	0 (0.0)	50 (7.8)	9 (1.4)	0 (0.0)	57 (10.3)	4 (0.7)	0 (0.0)	5 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	22 (7.5)	5 (1.7)		50 (7.8)	9 (1.4)		56 (10.1)	4 (0.7)		5 (1.6)		
適用部位皮膚炎	8 (2.7)	3 (1.0)		17 (2.7)	8 (1.3)		21 (3.8)	4 (0.7)		2 (0.6)		
適用部位紅斑	11 (3.8)	1 (0.3)		16 (2.5)	1 (0.2)		15 (2.7)					
適用部位刺激感				1 (0.2)								
適用部位そう痒感	3 (1.0)	1 (0.3)		7 (1.1)			9 (1.6)			1 (0.3)		
適用部位発疹	1 (0.3)			8 (1.3)			7 (1.3)			1 (0.3)		
適用部位湿疹		1 (0.3)		1 (0.2)			8 (1.4)			1 (0.3)		
適用部位内出血				1 (0.2)			1 (0.2)					
適用部位出血				1 (0.2)								
皮膚および皮下組織障害							1 (0.2)					
発疹							1 (0.2)					

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-14-3）

表 2.7.4-付録-30　程度別副作用発現状況（貼付部位、長期投与試験）

群	40 mg/部位					
程度	軽度		中等度		高度	
評価部位数	301					
発現部位数	126	(41.9)	15	(5.0)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	126	(41.9)	15	(5.0)		
適用部位皮膚炎	75	(24.9)	13	(4.3)		
適用部位紅斑	15	(5.0)	2	(0.7)		
適用部位そう痒感	10	(3.3)				
適用部位湿疹	32	(10.6)				
適用部位変色	3	(1.0)				

MedDRA/J ver. 16.1、部位数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-2-3）

表 2.7.4-付録-31　発現時期別副作用発現状況［貼付部位、2 週間試験（OA）］

群	基剤			20 mg 以下			40 mg			FP		
発現時期（日後）	＜3	3≦ ＜7	7≦	＜3	3≦ ＜7	7≦	＜3	3≦ ＜7	7≦	＜3	3≦ ＜7	7≦
解析対象例数	292	291	285	638	633	628	552	549	545	317	317	316
発現例数	6 (2.1)	7 (2.4)	15 (5.3)	12 (1.9)	16 (2.5)	32 (5.1)	10 (1.8)	32 (5.8)	20 (3.7)	2 (0.6)	3 (0.9)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (2.1)	7 (2.4)	15 (5.3)	12 (1.9)	16 (2.5)	32 (5.1)	10 (1.8)	31 (5.6)	20 (3.7)	2 (0.6)	3 (0.9)	
適用部位皮膚炎	4 (1.4)	4 (1.4)	3 (1.1)	8 (1.3)	5 (0.8)	12 (1.9)	9 (1.6)	11 (2.0)	5 (0.9)		2 (0.6)	
適用部位紅斑	1 (0.3)	3 (1.0)	8 (2.8)	2 (0.3)	5 (0.8)	10 (1.6)		7 (1.3)	8 (1.5)			
適用部位刺激感					1 (0.2)							
適用部位そう痒感	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.2)	3 (0.5)	3 (0.5)		7 (1.3)	2 (0.4)	1 (0.3)		
適用部位発疹			1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	6 (1.0)		3 (0.5)	4 (0.7)	1 (0.3)		
適用部位湿疹			1 (0.4)			1 (0.2)	1 (0.2)	4 (0.7)	3 (0.6)		1 (0.3)	
適用部位内出血						1 (0.2)		1 (0.2)				
適用部位出血					1 (0.2)							
皮膚および皮下組織障害								1 (0.2)				
発疹								1 (0.2)				

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-15-3）

表 2.7.4-付録-32　発現時期別副作用発現状況（貼付部位、長期投与試験）

群	40 mg/部位																					
発現時期（週後）	≦2		2< ≦4		4< ≦8		8< ≦12		12< ≦16		16< ≦20		20< ≦24		24< ≦28		28< ≦32		32< ≦36		36< ≦40		40< ≦44		44< ≦48		48< ≦52		52<
評価部位数	301		299		298		291		282		271		267		258		250		250		249		245		245		238		0
発現部位数	11	(3.7)	18	(6.0)	38	(12.8)	21	(7.2)	14	(5.0)	14	(5.2)	8	(3.0)	20	(7.8)	8	(3.2)	10	(4.0)	5	(2.0)	6	(2.4)	3	(1.2)	1	(0.4)	
一般・全身障害および投与部位の状態	11	(3.7)	18	(6.0)	38	(12.8)	21	(7.2)	14	(5.0)	14	(5.2)	8	(3.0)	20	(7.8)	8	(3.2)	10	(4.0)	5	(2.0)	6	(2.4)	3	(1.2)	1	(0.4)	
適用部位皮膚炎	3	(1.0)	9	(3.0)	17	(5.7)	17	(5.8)	10	(3.5)	9	(3.3)	6	(2.2)	11	(4.3)	8	(3.2)	8	(3.2)	1	(0.4)	3	(1.2)	3	(1.2)			
適用部位紅斑	4	(1.3)			7	(2.3)			1	(0.4)	2	(0.7)			2	(0.8)			2	(0.8)	3	(1.2)	2	(0.8)			1	(0.4)	
適用部位そう痒感	1	(0.3)			5	(1.7)	1	(0.3)			1	(0.4)	1	(0.4)	2	(0.8)													
適用部位湿疹	3	(1.0)	9	(3.0)	9	(3.0)	3	(1.0)	3	(1.1)	2	(0.7)	1	(0.4)	3	(1.2)					1	(0.4)	1	(0.4)					
適用部位変色															3	(1.2)													

MedDRA/J ver. 16.1、部位数（%）

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-3-3）

表 2.7.4-付録-33　持続期間別副作用発現状況［貼付部位、2 週間試験（OA）］

群	基剤				20 mg 以下				40 mg				FP			
持続期間（日間）	＜8	8≦ ＜15	15≦	その他	＜8	8≦ ＜15	15≦	その他	＜8	8≦ ＜15	15≦	その他	＜8	8≦ ＜15	15≦	その他
解析対象例数	292				638				552				317			
発現例数	6 (2.1)	13 (4.5)	8 (2.7)	0 (0.0)	22 (3.4)	23 (3.6)	13 (2.0)	1 (0.2)	24 (4.3)	26 (4.7)	13 (2.4)	0 (0.0)	2 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.6)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (2.1)	13 (4.5)	8 (2.7)		22 (3.4)	23 (3.6)	13 (2.0)	1 (0.2)	24 (4.3)	25 (4.5)	13 (2.4)		2 (0.6)	1 (0.3)	2 (0.6)	
適用部位皮膚炎		6 (2.1)	5 (1.7)		8 (1.3)	7 (1.1)	9 (1.4)	1 (0.2)	5 (0.9)	13 (2.4)	7 (1.3)		1 (0.3)		1 (0.3)	
適用部位紅斑	4 (1.4)	6 (2.1)	2 (0.7)		6 (0.9)	10 (1.6)	1 (0.2)		6 (1.1)	8 (1.4)	1 (0.2)					
適用部位刺激感							1 (0.2)									
適用部位そう痒感	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)		5 (0.8)	1 (0.2)	1 (0.2)		5 (0.9)	4 (0.7)			1 (0.3)			
適用部位発疹	1 (0.3)				3 (0.5)	3 (0.5)	2 (0.3)		3 (0.5)	1 (0.2)	3 (0.5)				1 (0.3)	
適用部位湿疹			1 (0.3)				1 (0.2)		5 (0.9)	1 (0.2)	2 (0.4)			1 (0.3)		
適用部位内出血						1 (0.2)				1 (0.2)						
適用部位出血						1 (0.2)										
皮膚および皮下組織障害										1 (0.2)						
発疹										1 (0.2)						

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）、その他：転帰が消失又は回復、軽減以外の有害事象

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-16-3）

表 2.7.4-付録-34　持続期間別副作用発現状況（貼付部位、長期投与試験）

群	40 mg/部位											
持続期間（週間）	≦2		2＜ ≦4		4＜ ≦8		8＜ ≦12		12＜		その他	
評価部位数	301											
発現部位数	37	(12.3)	19	(6.3)	14	(4.7)	19	(6.3)	76	(25.2)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	37	(12.3)	19	(6.3)	14	(4.7)	19	(6.3)	76	(25.2)		
適用部位皮膚炎	20	(6.6)	14	(4.7)	8	(2.7)	14	(4.7)	45	(15.0)		
適用部位紅斑	10	(3.3)	2	(0.7)	2	(0.7)	2	(0.7)	4	(1.3)		
適用部位そう痒感	6	(2.0)			3	(1.0)	2	(0.7)	1	(0.3)		
適用部位湿疹	4	(1.3)	3	(1.0)	2	(0.7)	1	(0.3)	23	(7.6)		
適用部位変色									3	(1.0)		

MedDRA/J ver. 16.1、部位数（%）、その他：転帰が消失又は回復、軽減以外の有害事象
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-4-3）

表 2.7.4-付録-35　副作用発現状況［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］

群	基剤		20 mg 以下		40 mg		FP	
解析対象例数	292		638		552		317	
発現例数	11	(3.8)	26	(4.1)	26	(4.7)	7	(2.2)
発現件数	12		39		38		9	
心臓障害			1	(0.2)				
動悸			1	(0.2)				
耳および迷路障害					1	(0.2)		
回転性めまい					1	(0.2)		
胃腸障害	2	(0.7)	5	(0.8)	5	(0.9)		
腹部不快感			1	(0.2)	4	(0.7)		
おくび	1	(0.3)						
胃潰瘍			1	(0.2)				
歯肉痛			1	(0.2)				
悪心			1	(0.2)				
口内炎	1	(0.3)	1	(0.2)				
嘔吐					1	(0.2)		
心窩部不快感					1	(0.2)		
臨床検査	9	(3.1)	19	(3.0)	19	(3.4)	6	(1.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加			4	(0.6)	2	(0.4)	2	(0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.3)	4	(0.6)	2	(0.4)	2	(0.6)
血中ビリルビン増加			1	(0.2)	2	(0.4)		
血中クレアチニン増加			1	(0.2)	6	(1.1)		
血中乳酸脱水素酵素増加	1	(0.3)	1	(0.2)	2	(0.4)		
血中カリウム増加	3	(1.0)	2	(0.3)				
血中尿素増加	3	(1.0)	7	(1.1)	10	(1.8)	1	(0.3)
好酸球数増加					1	(0.2)		
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加			1	(0.2)				
尿中ブドウ糖陽性			1	(0.2)	2	(0.4)		
尿中血陽性					1	(0.2)		
リンパ球数減少			1	(0.2)			1	(0.3)
単球数増加					1	(0.2)		
好中球数増加			1	(0.2)			1	(0.3)
白血球数増加	1	(0.3)	1	(0.2)				
尿中蛋白陽性			1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(0.3)	2	(0.3)				
尿中ウロビリノーゲン増加			1	(0.2)				

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-13-2-4）

表 2.7.4-付録-35　副作用発現状況［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］（続き）

群	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP
解析対象例数	292	638	552	317
発現例数	11 (3.8)	26 (4.1)	26 (4.7)	7 (2.2)
発現件数	12	39	38	9
神経系障害		3 (0.5)		1 (0.3)
浮動性めまい		3 (0.5)		
傾眠				1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害		1 (0.2)	1 (0.2)	
発疹			1 (0.2)	
全身性皮疹		1 (0.2)		

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-13-2-4）

表 2.7.4-付録-36　副作用発現状況（貼付部位以外、長期投与試験）

群	40 mg		80 mg		合計	
解析対象例数	101		100		201	
発現例数	6	(5.9)	12	(12.0)	18	(9.0)
発現件数	7		22		29	
胃腸障害	3	(3.0)	6	(6.0)	9	(4.5)
腹部不快感	1	(1.0)	1	(1.0)	2	(1.0)
上腹部痛			1	(1.0)	1	(0.5)
十二指腸潰瘍			1	(1.0)	1	(0.5)
消化不良			1	(1.0)	1	(0.5)
胃潰瘍			1	(1.0)	1	(0.5)
出血性胃潰瘍	1	(1.0)			1	(0.5)
胃炎	1	(1.0)	3	(3.0)	4	(2.0)
胃食道逆流性疾患			1	(1.0)	1	(0.5)
肝胆道系障害			1	(1.0)	1	(0.5)
肝機能異常			1	(1.0)	1	(0.5)
臨床検査	2	(2.0)	5	(5.0)	7	(3.5)
血中クレアチニン増加	1	(1.0)			1	(0.5)
血中尿素増加	1	(1.0)	3	(3.0)	4	(2.0)
尿中血陽性	1	(1.0)	2	(2.0)	3	(1.5)
尿中蛋白陽性			1	(1.0)	1	(0.5)
便潜血			1	(1.0)	1	(0.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）			1	(1.0)	1	(0.5)
大腸腺腫			1	(1.0)	1	(0.5)
皮膚および皮下組織障害	1	(1.0)			1	(0.5)
皮膚炎	1	(1.0)			1	(0.5)

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-1-4）

表 2.7.4-付録-37　程度別副作用発現状況［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］

群	基剤			20 mg 以下			40 mg			FP		
程度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
解析対象例数	292			638			552			317		
発現例数	7 (2.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	15 (2.4)	3 (0.5)	0 (0.0)	24 (4.3)	3 (0.5)	1 (0.2)	7 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害				1 (0.2)								
動悸				1 (0.2)								
耳および迷路障害									1 (0.2)			
回転性めまい									1 (0.2)			
胃腸障害	1 (0.3)	1 (0.3)		3 (0.5)	2 (0.3)		4 (0.7)	2 (0.4)				
腹部不快感				1 (0.2)			3 (0.5)	1 (0.2)				
おくび	1 (0.3)											
胃潰瘍					1 (0.2)							
歯肉痛					1 (0.2)							
悪心				1 (0.2)								
口内炎		1 (0.3)		1 (0.2)								
嘔吐								1 (0.2)				
心窩部不快感							1 (0.2)					
臨床検査	6 (2.1)			10 (1.6)			19 (3.4)	1 (0.2)		6 (1.9)		
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加				2 (0.3)			2 (0.4)			2 (0.6)		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)			3 (0.5)			2 (0.4)			2 (0.6)		
血中ビリルビン増加				1 (0.2)			2 (0.4)					
血中クレアチニン増加				1 (0.2)			6 (1.1)					
血中乳酸脱水素酵素増加							2 (0.4)					
血中カリウム増加	2 (0.7)			1 (0.2)								

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-14-4）

表 2.7.4-付録-37　程度別副作用発現状況［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］（続き）

群	基剤			20 mg 以下			40 mg			FP		
程度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
解析対象例数	292			638			552			317		
発現例数	7 (2.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	15 (2.4)	3 (0.5)	0 (0.0)	24 (4.3)	3 (0.5)	1 (0.2)	7 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査（続き）												
血中尿素増加	3 (1.0)			4 (0.6)			10 (1.8)			1 (0.3)		
好酸球数増加							1 (0.2)					
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加				1 (0.2)								
尿中ブドウ糖陽性							1 (0.2)	1 (0.2)				
尿中血陽性							1 (0.2)					
リンパ球数減少										1 (0.3)		
単球数増加							1 (0.2)					
好中球数増加										1 (0.3)		
尿中蛋白陽性				1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.3)		
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.3)											
神経系障害				3 (0.5)						1 (0.3)		
浮動性めまい				3 (0.5)								
傾眠										1 (0.3)		
皮膚および皮下組織障害					1 (0.2)		1 (0.2)					
発疹							1 (0.2)					
全身性皮疹					1 (0.2)							

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-14-4）

表 2.7.4-付録-38　程度別副作用発現状況（貼付部位以外、長期投与試験）

群	40 mg			80 mg		
程度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
解析対象例数	101			100		
発現例数	5 (5.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	12 (12.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	2 (2.0)		1 (1.0)	6 (6.0)		
腹部不快感	1 (1.0)			1 (1.0)		
上腹部痛				1 (1.0)		
十二指腸潰瘍				1 (1.0)		
消化不良				1 (1.0)		
胃潰瘍				1 (1.0)		
出血性胃潰瘍			1 (1.0)			
胃炎	1 (1.0)			3 (3.0)		
胃食道逆流性疾患				1 (1.0)		
肝胆道系障害				1 (1.0)		
肝機能異常				1 (1.0)		
臨床検査	2 (2.0)			5 (5.0)		
血中クレアチニン増加	1 (1.0)					
血中尿素増加	1 (1.0)			3 (3.0)		
尿中血陽性	1 (1.0)			2 (2.0)		
尿中蛋白陽性				1 (1.0)		
便潜血				1 (1.0)		
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）				1 (1.0)		
大腸腺腫				1 (1.0)		
皮膚および皮下組織障害	1 (1.0)					
皮膚炎	1 (1.0)					

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-2-4）

表 2.7.4-付録-39　発現時期別副作用発現状況［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］

群	基剤			20 mg 以下			40 mg			FP		
発現時期（日後）	＜3	3≦ ＜7	7≦	＜3	3≦ ＜7	7≦	＜3	3≦ ＜7	7≦	＜3	3≦ ＜7	7≦
解析対象例数	292	291	285	638	633	628	552	549	545	317	317	316
発現例数	0 (0.0)	2 (0.7)	6 (2.1)	4 (0.6)	2 (0.3)	11 (1.8)	4 (0.7)	3 (0.5)	20 (3.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	6 (1.9)
心臓障害				1 (0.2)								
動悸				1 (0.2)								
耳および迷路障害							1 (0.2)					
回転性めまい							1 (0.2)					
胃腸障害		2 (0.7)		2 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.3)	3 (0.5)	2 (0.4)	1 (0.2)			
腹部不快感				1 (0.2)			3 (0.5)	1 (0.2)				
おくび		1 (0.3)										
胃潰瘍						1 (0.2)						
歯肉痛						1 (0.2)						
悪心				1 (0.2)								
口内炎		1 (0.3)			1 (0.2)							
嘔吐								1 (0.2)				
心窩部不快感									1 (0.2)			
臨床検査			6 (2.1)			10 (1.6)			19 (3.5)			6 (1.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加						2 (0.3)			2 (0.4)			2 (0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加			1 (0.4)			3 (0.5)			2 (0.4)			2 (0.6)
血中ビリルビン増加						1 (0.2)			2 (0.4)			
血中クレアチニン増加						1 (0.2)			6 (1.1)			
血中乳酸脱水素酵素増加									2 (0.4)			
血中カリウム増加			2 (0.7)			1 (0.2)						
血中尿素増加			3 (1.1)			4 (0.6)			10 (1.8)			1 (0.3)

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-15-4）

表 2.7.4-付録-39　発現時期別副作用発現状況［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］（続き）

群	基剤			20 mg 以下			40 mg			FP		
発現時期（日後）	＜3	3≦ ＜7	7≦	＜3	3≦ ＜7	7≦	＜3	3≦ ＜7	7≦	＜3	3≦ ＜7	7≦
解析対象例数	292	291	285	638	633	628	552	549	545	317	317	316
発現例数	0 (0.0)	2 (0.7)	6 (2.1)	4 (0.6)	2 (0.3)	11 (1.8)	4 (0.7)	3 (0.5)	20 (3.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	6 (1.9)
臨床検査（続き）												
好酸球数増加									1 (0.2)			
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加						1 (0.2)						
尿中ブドウ糖陽性									2 (0.4)			
尿中血陽性									1 (0.2)			
リンパ球数減少												1 (0.3)
単球数増加									1 (0.2)			
好中球数増加												1 (0.3)
尿中蛋白陽性						1 (0.2)			1 (0.2)			1 (0.3)
血中アルカリホスファターゼ増加			1 (0.4)									
神経系障害				2 (0.3)	1 (0.2)					1 (0.3)		
浮動性めまい				2 (0.3)	1 (0.2)							
傾眠										1 (0.3)		
皮膚および皮下組織障害				1 (0.2)				1 (0.2)				
発疹								1 (0.2)				
全身性皮疹				1 (0.2)								

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-15-4）

表 2.7.4-付録-40　発現時期別副作用発現状況（貼付部位以外、長期投与試験 40 mg 群）

群	40 mg														
発現時期（週後）	≦2	2< ≦4	4< ≦8	8< ≦12	12< ≦16	16< ≦20	20< ≦24	24< ≦28	28< ≦32	32< ≦36	36< ≦40	40< ≦44	44< ≦48	48< ≦52	52<
解析対象例数	101	101	100	97	95	92	90	90	85	85	84	84	84	82	0
発現例数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.1)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	
胃腸障害						1 (1.1)				1 (1.2)			1 (1.2)		
腹部不快感													1 (1.2)		
上腹部痛															
十二指腸潰瘍															
消化不良															
胃潰瘍															
出血性胃潰瘍						1 (1.1)									
胃炎										1 (1.2)					
胃食道逆流性疾患															
肝胆道系障害															
肝機能異常															
臨床検査					1 (1.1)	1 (1.1)				1 (1.2)					
血中クレアチニン増加					1 (1.1)										
血中尿素増加						1 (1.1)									
尿中血陽性										1 (1.2)					
尿中蛋白陽性															
便潜血															
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）															
大腸腺腫															
皮膚および皮下組織障害				1 (1.0)											
皮膚炎				1 (1.0)											

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-3-4）

表 2.7.4-付録-41　発現時期別副作用発現状況（貼付部位以外、長期投与試験 80 mg 群）

群	80 mg														
発現時期（週後）	≦2	2< ≦4	4< ≦8	8< ≦12	12< ≦16	16< ≦20	20< ≦24	24< ≦28	28< ≦32	32< ≦36	36< ≦40	40< ≦44	44< ≦48	48< ≦52	52<
解析対象例数	100	99	99	97	94	90	89	84	83	83	83	81	81	79	0
発現例数	2 (2.0)	0 (0.0)	3 (3.0)	2 (2.1)	3 (3.2)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.2)	2 (2.5)	0 (0.0)	1 (1.3)	
胃腸障害	1 (1.0)		2 (2.0)	2 (2.1)	2 (2.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.2)							
腹部不快感							1 (1.1)								
上腹部痛	1 (1.0)		1 (1.0)	1 (1.0)											
十二指腸潰瘍			1 (1.0)												
消化不良					1 (1.1)										
胃潰瘍			1 (1.0)												
出血性胃潰瘍															
胃炎				1 (1.0)		1 (1.1)		1 (1.2)							
胃食道逆流性疾患					1 (1.1)										
肝胆道系障害									1 (1.2)						
肝機能異常									1 (1.2)						
臨床検査	1 (1.0)		1 (1.0)		1 (1.1)						1 (1.2)	1 (1.2)		1 (1.3)	
血中クレアチニン増加															
血中尿素増加			1 (1.0)									1 (1.2)		1 (1.3)	
尿中血陽性	1 (1.0)										1 (1.2)				
尿中蛋白陽性											1 (1.2)				
便潜血					1 (1.1)										
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）												1 (1.2)			
大腸腺腫												1 (1.2)			
皮膚および皮下組織障害															
皮膚炎															

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-3-4）

表 2.7.4-付録-42　持続期間別副作用発現状況［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］

群	基剤				20 mg 以下				40 mg				FP			
持続期間（日間）	＜8	8≦ ＜15	15≦	その他	＜8	8≦ ＜15	15≦	その他	＜8	8≦ ＜15	15≦	その他	＜8	8≦ ＜15	15≦	その他
解析対象例数	292				638				552				317			
発現例数	2 (0.7)	1 (0.3)	5 (1.7)	0 (0.0)	4 (0.6)	3 (0.5)	10 (1.6)	0 (0.0)	3 (0.5)	12 (2.2)	13 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (2.2)	0 (0.0)
心臓障害					1 (0.2)											
動悸					1 (0.2)											
耳および迷路障害										1 (0.2)						
回転性めまい										1 (0.2)						
胃腸障害	2 (0.7)				2 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.2)		2 (0.4)	3 (0.5)	1 (0.2)					
腹部不快感						1 (0.2)				3 (0.5)	1 (0.2)					
おくび	1 (0.3)															
胃潰瘍							1 (0.2)									
歯肉痛					1 (0.2)											
悪心					1 (0.2)											
口内炎	1 (0.3)					1 (0.2)										
嘔吐									1 (0.2)							
心窩部不快感									1 (0.2)							
臨床検査		1 (0.3)	5 (1.7)			1 (0.2)	9 (1.4)		1 (0.2)	7 (1.3)	12 (2.2)				6 (1.9)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加							2 (0.3)				2 (0.4)				2 (0.6)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加			1 (0.3)				3 (0.5)				2 (0.4)				2 (0.6)	
血中ビリルビン増加							1 (0.2)			1 (0.2)	1 (0.2)					
血中クレアチニン増加							1 (0.2)			1 (0.2)	5 (0.9)					
血中乳酸脱水素酵素増加										1 (0.2)	1 (0.2)					
血中カリウム増加			2 (0.7)				1 (0.2)									

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）、その他：転帰が消失又は回復、軽減以外の有害事象

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-16-4）

表 2.7.4-付録-42　持続期間別副作用発現状況［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］（続き）

群	基剤				20 mg 以下				40 mg				FP			
持続期間（日間）	＜8	8≦ ＜15	15≦	その他	＜8	8≦ ＜15	15≦	その他	＜8	8≦ ＜15	15≦	その他	＜8	8≦ ＜15	15≦	その他
解析対象例数	292				638				552				317			
発現例数	2 (0.7)	1 (0.3)	5 (1.7)	0 (0.0)	4 (0.6)	3 (0.5)	10 (1.6)	0 (0.0)	3 (0.5)	12 (2.2)	13 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (2.2)	0 (0.0)
臨床検査（続き）																
血中尿素増加		1 (0.3)	2 (0.7)				4 (0.6)			5 (0.9)	5 (0.9)				1 (0.3)	
好酸球数増加											1 (0.2)					
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加							1 (0.2)									
尿中ブドウ糖陽性										1 (0.2)	1 (0.2)					
尿中血陽性										1 (0.2)						
リンパ球数減少															1 (0.3)	
単球数増加											1 (0.2)					
好中球数増加															1 (0.3)	
尿中蛋白陽性						1 (0.2)			1 (0.2)						1 (0.3)	
血中アルカリホスファターゼ増加			1 (0.3)													
神経系障害					3 (0.5)										1 (0.3)	
浮動性めまい					3 (0.5)											
傾眠															1 (0.3)	
皮膚および皮下組織障害							1 (0.2)			1 (0.2)						
発疹										1 (0.2)						
全身性皮疹							1 (0.2)									

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）、その他：転帰が消失又は回復、軽減以外の有害事象

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-16-4）

表 2.7.4-付録-43　持続期間別副作用発現状況（貼付部位以外、長期投与試験）

群	40 mg						80 mg					
持続期間（週間）	≦2	2＜ ≦4	4＜ ≦8	8＜ ≦12	12＜	その他	≦2	2＜ ≦4	4＜ ≦8	8＜ ≦12	12＜	その他
解析対象例数	101						100					
発現例数	1 (1.0)	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	4 (4.0)	1 (1.0)	4 (4.0)	1 (1.0)	4 (4.0)	1 (1.0)
胃腸障害	1 (1.0)	1 (1.0)		1 (1.0)			2 (2.0)		2 (2.0)		3 (3.0)	1 (1.0)
腹部不快感	1 (1.0)						1 (1.0)					
上腹部痛							1 (1.0)		1 (1.0)			
十二指腸潰瘍											1 (1.0)	
消化不良									1 (1.0)			
胃潰瘍											1 (1.0)	
出血性胃潰瘍				1 (1.0)								
胃炎		1 (1.0)					1 (1.0)				1 (1.0)	1 (1.0)
胃食道逆流性疾患											1 (1.0)	
肝胆道系障害											1 (1.0)	
肝機能異常											1 (1.0)	
臨床検査		1 (1.0)	1 (1.0)		1 (1.0)		2 (2.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	1 (1.0)		
血中クレアチニン増加		1 (1.0)										
血中尿素増加					1 (1.0)			1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)		
尿中血陽性			1 (1.0)				1 (1.0)		1 (1.0)			
尿中蛋白陽性									1 (1.0)			
便潜血							1 (1.0)					
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）							1 (1.0)					
大腸腺腫							1 (1.0)					
皮膚および皮下組織障害					1 (1.0)							
皮膚炎					1 (1.0)							

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）、その他：転帰が消失又は回復、軽減以外の有害事象
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-4-4）

表 2.7.4-付録-44　貼付中止に至った副作用［貼付部位、2 週間試験（OA）］

群	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP
解析対象例数	292	638	552	317
発現例数	8 (2.7)	9 (1.4)	8 (1.4)	1 (0.3)
発現件数	10	9	8	1
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (2.7)	9 (1.4)	7 (1.3)	1 (0.3)
適用部位皮膚炎	4 (1.4)	9 (1.4)	7 (1.3)	1 (0.3)
適用部位紅斑	3 (1.0)			
適用部位そう痒感	3 (1.0)			
皮膚および皮下組織障害			1 (0.2)	
発疹			1 (0.2)	

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-17-3）

表 2.7.4-付録-45　貼付中止に至った副作用［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］

群	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP
解析対象例数	292	638	552	317
発現例数	1 (0.3)	2 (0.3)	3 (0.5)	0 (0.0)
発現件数	1	4	4	0
心臓障害		1 (0.2)		
動悸		1 (0.2)		
耳および迷路障害			1 (0.2)	
回転性めまい			1 (0.2)	
胃腸障害	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)	
腹部不快感			1 (0.2)	
おくび	1 (0.3)			
悪心		1 (0.2)		
嘔吐			1 (0.2)	
神経系障害		2 (0.3)		
浮動性めまい		2 (0.3)		
皮膚および皮下組織障害			1 (0.2)	
発疹			1 (0.2)	

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-17-4）

表 2.7.4-付録-46　貼付中止に至った副作用（貼付部位、長期投与試験）

群	40 mg/部位	
評価部位数	301	
発現部位数	13	(4.3)
発現件数	13	
一般・全身障害および投与部位の状態	13	(4.3)
適用部位皮膚炎	10	(3.3)
適用部位湿疹	3	(1.0)

MedDRA/J ver. 16.1、部位数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-5-3）

表 2.7.4-付録-47　貼付中止に至った副作用（貼付部位以外、長期投与試験）

群	40 mg		80 mg	
解析対象例数	101		100	
発現例数	1	(1.0)	1	(1.0)
発現件数	1		1	
胃腸障害	1	(1.0)		
出血性胃潰瘍	1	(1.0)		
臨床検査			1	(1.0)
血中尿素増加			1	(1.0)

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-5-4）

表 2.7.4-付録-48　持続期間及び処置別有害事象発現件数（貼付部位、長期投与試験）

評価部位	全部位					
持続期間（週間）	～ 2	～ 4	～ 8	～ 12	12 ＜	その他
評価部位数	301					
処置：						
無処置	17	6	4	3	8	
治療実施	18	5	4	9	30	
治験薬休薬	8	1	4	1	7	
治療実施＋治験薬休薬	10	8	5	7	28	
治験薬中止		2		1		
治療実施＋治験薬中止	2	2	3		3	

件数、その他：転帰が消失又は回復、軽減以外の有害事象

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-14）

表 2.7.4-付録-49　貼付終了から回復までの期間［貼付部位、2 週間試験（OA）］

群	基剤						20 mg 以下					
貼付終了からの回復期間（週間）	合計	0< ≦1	1< ≦2	2< ≦4	4 <	その他	合計	0< ≦1	1< ≦2	2< ≦4	4 <	その他
解析対象例数	292						638					
一般・全身障害および投与部位の状態	18 (6.2)	13	2	3	2		36 (5.6)	18	6	13		1
適用部位皮膚炎	9 (3.1)	5	2		2		21 (3.3)	9	3	8		1
適用部位紅斑	6 (2.1)	5		1			8 (1.3)	6	1	1		
適用部位刺激感							1 (0.2)	1				
適用部位そう痒感	4 (1.4)	3		1			1 (0.2)			1		
適用部位発疹							5 (0.8)	2	1	2		
適用部位湿疹	1 (0.3)			1			1 (0.2)			1		
適用部位内出血							1 (0.2)		1			
皮膚および皮下組織障害												
発疹												

群	40 mg						FP					
貼付終了からの回復期間（週間）	合計	0< ≦1	1< ≦2	2< ≦4	4 <	その他	合計	0< ≦1	1< ≦2	2< ≦4	4 <	その他
解析対象例数	552						317					
一般・全身障害および投与部位の状態	31 (5.6)	15	14	2			3 (0.9)	1	2			
適用部位皮膚炎	17 (3.1)	7	8	2			2 (0.6)	1	1			
適用部位紅斑	4 (0.7)	2	2									
適用部位刺激感												
適用部位そう痒感	1 (0.2)	1										
適用部位発疹	4 (0.7)	2	2				1 (0.3)		1			
適用部位湿疹	5 (0.9)	3	2									
適用部位内出血												
皮膚および皮下組織障害	1 (0.2)		1									
発疹	1 (0.2)		1									

MedDRA/J ver. 16.1、合計：例数（%）、貼付終了からの回復期間：件数
その他：転帰が消失又は回復、軽減以外の有害事象
（引用元：5.3.5.3-02 表 3.1.1-2 改変）

表 2.7.4-付録-50 貼付終了から回復までの期間（貼付部位、長期投与試験）

評価部位	全部位								
貼付終了からの回復期間（週間）	合計		～ 1	～ 2	～ 4	～ 8	～ 12	12 ＜	その他
評価部位数	301								
一般・全身障害および投与部位の状態	68	(22.6)	19	22	11	15		1	
適用部位皮膚炎	47	(15.6)	10	22	7	7		1	
適用部位紅斑	4	(1.3)	3			1			
適用部位湿疹	15	(5.0)	6		4	5			
適用部位変色	2	(0.7)				2			
感染症および寄生虫症	2	(0.7)				2			
単純ヘルペス	2	(0.7)				2			

MedDRA/J ver. 16.1、合計：部位数（%）、貼付終了からの回復期間：件数
その他：転帰が消失又は回復、軽減以外の有害事象
（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-16 改変）

表 2.7.4-付録-51 貼付終了から回復までの期間及び程度別有害事象発現件数
（貼付部位、長期投与試験）

評価部位	全部位						
貼付終了からの回復期間（週間）	～ 1	～ 2	～ 4	～ 8	～ 12	12 ＜	その他
評価部位数	301						
程度：							
軽度	16	16	9	12		1	
中等度	3	6	2	5			
高度							

件数、その他：転帰が消失又は回復、軽減以外の有害事象
（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-17）

表 2.7.4-付録-52 貼付終了から回復までの期間及び処置別有害事象発現件数
（貼付部位、長期投与試験）

評価部位	全部位						
貼付終了からの回復期間（週間）	～ 1	～ 2	～ 4	～ 8	～ 12	12 ＜	その他
評価部位数	301						
処置：							
無処置	2	4		3			
治療実施	3	7	3	8			
治験薬休薬	2	1		1			
治療実施＋治験薬休薬	7	8	3	4		1	
治験薬中止			2	1			
治療実施＋治験薬中止	5	2	3				

件数、その他：転帰が消失又は回復、軽減以外の有害事象
（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-18）

表 2.7.4-付録-53　初発時期別副作用発現状況（貼付部位、長期投与試験）

評価部位	全部位															
発現時期（週後）	合計（副作用）	～ 2	～ 4	～ 8	～ 12	～ 16	～ 20	～ 24	～ 28	～ 32	～ 36	～ 40	～ 44	～ 48	～ 52	52 ＜
評価部位数	301	301	299	298	291	282	271	267	258	250	250	249	245	245	238	0
一般・全身障害および投与部位の状態	141　(46.8)	11	18	34	14	11	13	6	16	8	4	3	2	1		

MedDRA/J ver. 16.1、件数（%）
（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-8）

表 2.7.4-付録-54　貼付部位の有害事象が再発した症例一覧（長期投与試験）

被験者識別コード	性別	年齢	評価部位	報告事象名	有害事象名（MedDRA/PT）	発現日	持続期間	再発までの期間*	処置（治験薬）	処置（治療）	治験薬との因果関係	重篤性	程度	転帰
LT0102	男	54 歳	左膝	掻痒感（左膝）	適用部位そう痒感	貼付 50 日後	2 日間	-	無	無	おそらく関連あり	非重篤	軽度	回復
				接触性皮膚炎（左膝）	適用部位皮膚炎	貼付 95 日後	14 日間	44 日	休薬	有	関連あり	非重篤	軽度	回復
LT0105	男	72 歳	左膝	接触性皮膚炎（左膝）	適用部位皮膚炎	貼付 49 日後	35 日間	-	休薬	有	関連あり	非重篤	中等度	回復
				接触性皮膚炎（左膝）	適用部位皮膚炎	貼付 85 日後	31 日間	2 日	中止	有	関連あり	非重篤	軽度	回復
LT0107	女	56 歳	右膝	発赤（右膝）	適用部位紅斑	貼付 128 日後	12 日間	-	無	無	関連あり	非重篤	軽度	回復
				発赤（右膝）	適用部位紅斑	貼付 191 日後	22 日間	52 日	無	無	関連あり	非重篤	軽度	回復
				発赤（右膝）	適用部位紅斑	貼付 250 日後	22 日間	38 日	無	無	関連あり	非重篤	軽度	回復
				発赤（右膝）	適用部位紅斑	貼付 289 日後	4 日間	18 日	無	無	関連あり	非重篤	軽度	回復
				発赤（右膝）	適用部位紅斑	貼付 307 日後	8 日間	15 日	無	無	関連あり	非重篤	軽度	回復
				発赤（右膝）	適用部位紅斑	貼付 322 日後	6 日間	8 日	無	無	関連あり	非重篤	軽度	回復
				発赤（右膝）	適用部位紅斑	貼付 361 日後	9 日間	34 日	無	無	関連あり	非重篤	軽度	回復
LT0213	男	64 歳	腰	接触性皮膚炎（全身）	接触性皮膚炎	貼付 110 日後	6 日間	-	無	有	関連なし	非重篤	軽度	回復
				接触性皮膚炎（腰）	適用部位皮膚炎	貼付 127 日後	225 日間	12 日	休薬	有	関連あり	非重篤	軽度	回復

*前回事象回復日から事象発現日までの期間、－：該当なし、年齢：同意取得時の年齢
MedDRA/J ver. 16.1
（引用元：5.3.7.2-12）

表 2.7.4-付録-54　貼付部位の有害事象が再発した症例一覧（長期投与試験）（続き）

被験者識別コード	性別	年齢	評価部位	報告事象名	有害事象名（MedDRA/PT）	発現日	持続期間	再発までの期間*	処置（治験薬）	処置（治療）	治験薬との因果関係	重篤性	程度	転帰
LT0216	女	73 歳	頚	掻痒感（頚）	適用部位そう痒感	貼付 91 日後	57 日間	-	無	無	関連あり	非重篤	軽度	回復
				接触性皮膚炎（頚）	適用部位皮膚炎	貼付 171 日後	132 日間	24 日	無	有	関連あり	非重篤	軽度	回復
LT0218	女	53 歳	右膝	接触性皮膚炎（右膝）	適用部位皮膚炎	貼付 294 日後	12 日間	-	休薬	無	関連あり	非重篤	軽度	回復
				接触性皮膚炎（右膝）	適用部位皮膚炎	貼付 335 日後	19 日間	30 日	休薬	有	関連あり	非重篤	軽度	回復
LT0405	女	39 歳	頚	接触性皮膚炎（頚）	適用部位皮膚炎	貼付 28 日後	5 日間	-	無	無	関連あるかもしれない	非重篤	軽度	回復
				かぶれ（頚）	適用部位皮膚炎	貼付 109 日後	37 日間	77 日	無	無	関連あり	非重篤	軽度	回復
				発赤（頚）	適用部位紅斑	貼付 279 日後	10 日間	134 日	休薬	無	関連あり	非重篤	軽度	回復
LT0408	女	46 歳	頚	掻痒性発赤（頚）	適用部位紅斑	貼付 65 日後	111 日間	-	休薬	無	おそらく関連あり	非重篤	軽度	回復
				掻痒性発赤（頚）	適用部位紅斑	貼付 320 日後	51 日間	145 日	無	無	関連あるかもしれない	非重篤	軽度	回復
LT0418	女	71 歳	頚	かぶれ（頚）	適用部位皮膚炎	貼付 18 日後	39 日間	-	休薬	無	おそらく関連あり	非重篤	軽度	回復
				かぶれ（頚）	適用部位皮膚炎	貼付 64 日後	29 日間	8 日	中止	有	関連あり	非重篤	中等度	回復
LT0419	女	79 歳	右膝	発赤（右膝）	適用部位紅斑	貼付 116 日後	11 日間	-	無	無	関連あるかもしれない	非重篤	軽度	回復
				発赤（右膝）	適用部位紅斑	貼付 208 日後	86 日間	82 日	休薬	無	おそらく関連あり	非重篤	軽度	回復

*前回事象回復日から事象発現日までの期間、－：該当なし、年齢：同意取得時の年齢
MedDRA/J ver. 16.1
（引用元：5.3.7.2-12）

表 2.7.4-付録-54　貼付部位の有害事象が再発した症例一覧（長期投与試験）（続き）

被験者識別コード	性別	年齢	評価部位	報告事象名	有害事象名（MedDRA/PT）	発現日	持続期間	再発までの期間*	処置（治験薬）	処置（治療）	治験薬との因果関係	重篤性	程度	転帰
LT0503	男	70 歳	右膝	湿疹（右膝）	適用部位湿疹	貼付 52 日後	12 日間	-	無	無	おそらく関連あり	非重篤	軽度	回復
				湿疹（右膝）	適用部位湿疹	貼付 74 日後	293 日間	11 日	休薬	有	関連あり	非重篤	軽度	回復
LT0705	女	65 歳	右膝	接触性皮膚炎（右膝）	適用部位皮膚炎	貼付 66 日後	11 日間	-	休薬	無	関連あり	非重篤	軽度	回復
				接触性皮膚炎（右膝）	適用部位皮膚炎	貼付 133 日後	18 日間	57 日	休薬	無	関連あり	非重篤	軽度	回復
LT0711	女	57 歳	左膝	接触性皮膚炎（左膝）	適用部位皮膚炎	貼付 46 日後	18 日間	-	無	無	関連あり	非重篤	軽度	回復
				接触性皮膚炎（左膝）	適用部位皮膚炎	貼付 93 日後	103 日間	30 日	休薬	有	関連あり	非重篤	軽度	回復
LT1004	女	69 歳	左膝	接触性皮膚炎（左膝）	適用部位皮膚炎	貼付 114 日後	31 日間	-	無	有	関連あり	非重篤	軽度	回復
				かゆみ（左膝）	適用部位そう痒感	貼付 155 日後	3 日間	11 日	休薬	有	関連あり	非重篤	軽度	回復
				膨疹（左膝）	適用部位蕁麻疹	貼付 155 日後	16 日間	11 日	休薬	有	関連なし	非重篤	軽度	回復
				かゆみ（左膝）	適用部位そう痒感	貼付 176 日後	30 日間	6 日	休薬	有	関連あり	非重篤	軽度	回復
				膨疹（左膝）	適用部位蕁麻疹	貼付 176 日後	30 日間	6 日	休薬	有	関連なし	非重篤	軽度	回復
				かゆみ（左膝）	適用部位そう痒感	貼付 209 日後	29 日間	4 日	休薬	有	関連あり	非重篤	軽度	回復
				膨疹（左膝）	適用部位蕁麻疹	貼付 209 日後	29 日間	4 日	休薬	有	関連なし	非重篤	軽度	回復

*前回事象回復日から事象発現日までの期間、－：該当なし、年齢：同意取得時の年齢
MedDRA/J ver. 16.1
（引用元：5.3.7.2-12）

表 2.7.4-付録-54　貼付部位の有害事象が再発した症例一覧（長期投与試験）（続き）

被験者識別コード	性別	年齢	評価部位	報告事象名	有害事象名（MedDRA/PT）	発現日	持続期間	再発までの期間*	処置（治験薬）	処置（治療）	治験薬との因果関係	重篤性	程度	転帰
LT1005	女	76 歳	頚	かゆみ（頚）	適用部位そう痒感	貼付 9 日後	3 日間	-	休薬	無	関連あり	非重篤	軽度	回復
				接触性皮膚炎（頚）	適用部位皮膚炎	貼付 66 日後	14 日間	55 日	休薬	有	関連あり	非重篤	軽度	回復
				接触性皮膚炎（頚）	適用部位皮膚炎	貼付 81 日後	122 日間	2 日	中止	有	関連あり	非重篤	軽度	回復
LT1007	女	59 歳	腰	腰部接触皮膚炎	適用部位皮膚炎	貼付 217 日後	21 日間	-	無	有	関連なし	非重篤	軽度	回復
				腰部接触皮膚炎	適用部位皮膚炎	貼付 244 日後	128 日間	7 日	無	有	関連あり	非重篤	軽度	回復
LT1009	男	70 歳	腰	腰部接触皮膚炎	適用部位皮膚炎	貼付 186 日後	13 日間	-	無	有	関連あり	非重篤	軽度	回復
				腰部かゆみ	適用部位そう痒感	貼付 202 日後	32 日間	4 日	無	有	関連あり	非重篤	軽度	回復
LT1010	男	77 歳	腰	腰部接触性皮膚炎	適用部位皮膚炎	貼付 161 日後	13 日間	-	無	有	関連あり	非重篤	軽度	回復
				腰部接触性皮膚炎	適用部位皮膚炎	貼付 186 日後	11 日間	13 日	無	有	関連あり	非重篤	軽度	回復
				腰部発赤	適用部位紅斑	貼付 245 日後	19 日間	49 日	無	有	関連あり	非重篤	軽度	回復
LT1019	女	52 歳	腰	かゆみ（腰）	適用部位そう痒感	貼付 127 日後	11 日間	-	無	有	関連あり	非重篤	軽度	回復
				膨疹（腰）	適用部位蕁麻疹	貼付 127 日後	11 日間	-	無	有	関連なし	非重篤	軽度	回復
				かゆみ（腰）	適用部位そう痒感	貼付 149 日後	43 日間	12 日	無	有	関連あり	非重篤	軽度	回復

*前回事象回復日から事象発現日までの期間、－：該当なし、年齢：同意取得時の年齢
MedDRA/J ver. 16.1
（引用元：5.3.7.2-12）

表 2.7.4-付録-54　貼付部位の有害事象が再発した症例一覧（長期投与試験）（続き）

被験者識別コード	性別	年齢	評価部位	報告事象名	有害事象名（MedDRA/PT）	発現日	持続期間	再発までの期間*	処置（治験薬）	処置（治療）	治験薬との因果関係	重篤性	程度	転帰
LT1120	女	78 歳	左膝	かぶれ（左膝）	適用部位皮膚炎	貼付 49 日後	155 日間	-	無	有	関連あり	非重篤	軽度	回復
				かぶれ（左膝）	適用部位皮膚炎	貼付 304 日後	67 日間	101 日	無	有	関連あり	非重篤	軽度	回復
LT0101	女	76 歳	左膝 右膝	接触性皮膚炎（左膝）	適用部位皮膚炎	貼付 168 日後	32 日間	-	休薬	無	関連あり	非重篤	軽度	回復
				接触性皮膚炎（左膝）	適用部位皮膚炎	貼付 264 日後	16 日間	65 日	休薬	有	関連あり	非重篤	軽度	回復
				接触性皮膚炎（右膝）	適用部位皮膚炎	貼付 168 日後	32 日間	-	休薬	無	関連あり	非重篤	軽度	回復
				接触性皮膚炎（右膝）	適用部位皮膚炎	貼付 264 日後	16 日間	65 日	休薬	有	関連あり	非重篤	軽度	回復
LT0104	女	70 歳	左膝 右膝	接触性皮膚炎（左膝）	適用部位皮膚炎	貼付 40 日後	14 日間	-	休薬	有	関連あり	非重篤	軽度	回復
				接触性皮膚炎（左膝）	適用部位皮膚炎	貼付 78 日後	17 日間	25 日	中止	有	関連あり	非重篤	軽度	回復
				接触性皮膚炎（右膝）	適用部位皮膚炎	貼付 40 日後	14 日間	-	休薬	有	関連あり	非重篤	軽度	回復
				接触性皮膚炎（右膝）	適用部位皮膚炎	貼付 78 日後	17 日間	25 日	中止	有	関連あり	非重篤	軽度	回復

*前回事象回復日から事象発現日までの期間、－：該当なし、年齢：同意取得時の年齢
MedDRA/J ver. 16.1
（引用元：5.3.7.2-12）

表 2.7.4-付録-54　貼付部位の有害事象が再発した症例一覧（長期投与試験）（続き）

被験者識別コード	性別	年齢	評価部位	報告事象名	有害事象名（MedDRA/PT）	発現日	持続期間	再発までの期間*	処置（治験薬）	処置（治療）	治験薬との因果関係	重篤性	程度	転帰
LT0310	女	84 歳	左肩 右肩	接触性皮膚炎（左肩）	適用部位皮膚炎	貼付 36 日後	8 日間	-	休薬	有	関連あり	非重篤	中等度	回復
				接触性皮膚炎（左肩）	適用部位皮膚炎	貼付 45 日後	11 日間	2 日	中止	有	関連あり	非重篤	中等度	回復
				接触性皮膚炎（右肩）	適用部位皮膚炎	貼付 36 日後	8 日間	-	休薬	有	関連あり	非重篤	中等度	回復
				接触性皮膚炎（右肩）	適用部位皮膚炎	貼付 45 日後	11 日間	2 日	中止	有	関連あり	非重篤	中等度	回復
LT0414	女	39 歳	腰 右膝	食物アレルギー（そば茶）（全身）	食物アレルギー	貼付 116 日後	4 日間	-	無	有	関連なし	非重篤	中等度	回復
				発赤（腰）	適用部位紅斑	貼付 294 日後	4 日間	175 日	休薬	無	関連あるかもしれない	非重篤	軽度	回復
LT0420	女	78 歳	左膝 右膝	かぶれ（左膝）	適用部位皮膚炎	貼付 196 日後	69 日間	-	休薬	有	おそらく関連あり	非重篤	中等度	回復
				かぶれ（左膝）	適用部位皮膚炎	貼付 265 日後	15 日間	1 日	休薬	有	関連あり	非重篤	中等度	回復
				かぶれ（右膝）	適用部位皮膚炎	貼付 196 日後	69 日間	-	休薬	有	おそらく関連あり	非重篤	中等度	回復
				かぶれ（右膝）	適用部位皮膚炎	貼付 265 日後	15 日間	1 日	休薬	有	関連あり	非重篤	中等度	回復

*前回事象回復日から事象発現日までの期間、－：該当なし、年齢：同意取得時の年齢
MedDRA/J ver. 16.1
（引用元：5.3.7.2-12）

表 2.7.4-付録-54　貼付部位の有害事象が再発した症例一覧（長期投与試験）（続き）

被験者識別コード	性別	年齢	評価部位	報告事象名	有害事象名（MedDRA/PT）	発現日	持続期間	再発までの期間*	処置（治験薬）	処置（治療）	治験薬との因果関係	重篤性	程度	転帰
LT0610	女	67 歳	左膝 右膝	湿疹（左膝）	適用部位湿疹	貼付 27 日後	23 日間	-	休薬	有	関連あり	非重篤	軽度	回復
				湿疹（左膝）	適用部位湿疹	貼付 58 日後	26 日間	9 日	中止	無	関連あり	非重篤	軽度	回復
				湿疹（右膝）	適用部位湿疹	貼付 27 日後	23 日間	-	休薬	有	関連あり	非重篤	軽度	回復
				湿疹（右膝）	適用部位湿疹	貼付 58 日後	26 日間	9 日	中止	無	関連あり	非重篤	軽度	回復
LT0701	女	68 歳	左膝 右膝	接触性皮膚炎（左膝）	適用部位皮膚炎	貼付 128 日後	48 日間	-	無	無	関連あり	非重篤	軽度	回復
				接触性皮膚炎（左膝）	適用部位皮膚炎	貼付 301 日後	4 日間	126 日	無	有	関連あり	非重篤	軽度	回復
				接触性皮膚炎（左膝）	適用部位皮膚炎	貼付 328 日後	12 日間	24 日	無	有	関連あり	非重篤	軽度	回復
LT0803	女	75 歳	右膝 左膝	発赤（右膝）	適用部位紅斑	貼付 9 日後	8 日間	-	無	有	おそらく関連あり	非重篤	軽度	回復
				薬剤性接触性皮膚炎（右膝）	適用部位皮膚炎	貼付 125 日後	72 日間	109 日	無	有	おそらく関連あり	非重篤	軽度	回復
				発赤（左膝）	適用部位紅斑	貼付 9 日後	8 日間	-	無	有	おそらく関連あり	非重篤	軽度	回復
				薬剤性接触性皮膚炎（左膝）	適用部位皮膚炎	貼付 125 日後	72 日間	109 日	無	有	おそらく関連あり	非重篤	軽度	回復

*前回事象回復日から事象発現日までの期間、－：該当なし、年齢：同意取得時の年齢
MedDRA/J ver. 16.1
（引用元：5.3.7.2-12）

表 2.7.4-付録-55　胃腸障害の副作用発現状況［2 週間試験（OA）］

群	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP
解析対象例数	292	638	552	317
発現例数	2 (0.7)	5 (0.8)	5 (0.9)	0 (0.0)
発現件数	2	5	6	0
胃腸障害	2 (0.7)	5 (0.8)	5 (0.9)	
腹部不快感		1 (0.2)	4 (0.7)	
おくび	1 (0.3)			
胃潰瘍		1 (0.2)		
歯肉痛		1 (0.2)		
悪心		1 (0.2)		
口内炎	1 (0.3)	1 (0.2)		
嘔吐			1 (0.2)	
心窩部不快感			1 (0.2)	

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-18-2）

表 2.7.4-付録-56　胃腸障害の副作用発現状況（長期投与試験）

群	40 mg	80 mg
解析対象例数	101	100
発現例数	3 (3.0)	6 (6.0)
発現件数	3	13
胃腸障害	3 (3.0)	6 (6.0)
腹部不快感	1 (1.0)	1 (1.0)
上腹部痛		1 (1.0)
十二指腸潰瘍		1 (1.0)
消化不良		1 (1.0)
胃潰瘍		1 (1.0)
出血性胃潰瘍	1 (1.0)	
胃炎	1 (1.0)	3 (3.0)
胃食道逆流性疾患		1 (1.0)

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-7-2）

表 2.7.4-付録-57　胃腸障害の副作用発現状況（件数集計、OA 全試験）

解析対象例数	1391
発現件数	27
胃腸障害	27
腹部不快感	7
上腹部痛	5
十二指腸潰瘍	1
消化不良	1
胃潰瘍	2
出血性胃潰瘍	1
胃炎	4
胃食道逆流性疾患	1
歯肉痛	1
悪心	1
口内炎	1
嘔吐	1
心窩部不快感	1

MedDRA/J ver. 16.1、件数
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-46-1）

表 2.7.4-付録-58　胃腸障害の副作用発現状況（例数集計、OA 全試験）

解析対象例数	1391	
発現例数	19	(1.4)
胃腸障害	19	(1.4)
腹部不快感	7	(0.5)
上腹部痛	1	(0.1)
十二指腸潰瘍	1	(0.1)
消化不良	1	(0.1)
胃潰瘍	2	(0.1)
出血性胃潰瘍	1	(0.1)
胃炎	4	(0.3)
胃食道逆流性疾患	1	(0.1)
歯肉痛	1	(0.1)
悪心	1	(0.1)
口内炎	1	(0.1)
嘔吐	1	(0.1)
心窩部不快感	1	(0.1)

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-44-2 改変）

表 2.7.4-付録-59　単位時間当たりの胃腸障害の副作用発現件数

	2 週間試験（OA）				長期投与試験	
群	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP	40 mg	80 mg
解析対象例数	292	638	552	317	101	100
総曝露（人年）	11.68	25.68	22.21	12.89	89.93	87.90
発現件数（件）	2	5	6	0	3	13
単位時間当たりの発現件数（件/人年）	0.17	0.19	0.27	0.00	0.03	0.15

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-24-2 表 4.6-13-2）

表 2.7.4-付録-60　消化管の潰瘍等に関する副作用発現状況［2 週間試験（OA）］

群	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP
解析対象例数	292	638	552	317
発現例数	0 (0.0)	2 (0.3)	5 (0.9)	0 (0.0)
発現件数	0	2	5	0
胃腸障害		2 (0.3)	5 (0.9)	
腹部不快感		1 (0.2)	4 (0.7)	
胃潰瘍		1 (0.2)		
心窩部不快感			1 (0.2)	

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-18-4）

表 2.7.4-付録-61　消化管の潰瘍等に関する副作用発現状況（長期投与試験）

群	40 mg	80 mg
解析対象例数	101	100
発現例数	2 (2.0)	2 (2.0)
発現件数	2	3
胃腸障害	2 (2.0)	2 (2.0)
腹部不快感	1 (1.0)	1 (1.0)
十二指腸潰瘍		1 (1.0)
胃潰瘍		1 (1.0)
出血性胃潰瘍	1 (1.0)	

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-7-4）

表 2.7.4-付録-62　単位時間当たりの消化管の潰瘍等に関する副作用発現件数

	2 週間試験（OA）				長期投与試験	
群	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP	40 mg	80 mg
解析対象例数	292	638	552	317	101	100
総曝露（人年）	11.68	25.68	22.21	12.89	89.93	87.90
発現件数（件）	0	2	5	0	2	3
単位時間当たりの発現件数（件/人年）	0.00	0.08	0.23	0.00	0.02	0.03

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-24-4 表 4.6-13-4）

表 2.7.4-付録-63　消化管の潰瘍等に関する事象の既往歴を有する患者で発現した有害事象（長期投与試験）

群	被験者識別コード	性別	年齢（歳）	既往歴	報告事象名	MedDRA/J PT	因果関係	程度	重篤性	転帰
40 mg	LT0504	男	70	十二指腸潰瘍	感冒	鼻咽頭炎	関連なし	軽度	非重篤	回復
					感冒	鼻咽頭炎	関連なし	軽度	非重篤	回復
					上室性二段脈悪化	期外収縮	関連なし	軽度	非重篤	回復
					湿疹（腰）	適用部位湿疹	おそらく関連あり	軽度	非重篤	回復
					蕁麻疹（全身）	適用部位蕁麻疹	関連なし	軽度	非重篤	回復
					鶏眼（左足底部）	過角化	関連なし	軽度	非重篤	回復
					感冒	鼻咽頭炎	関連なし	軽度	非重篤	回復
	LT0613	女	55	十二指腸潰瘍	－	－	－	－	－	－
	LT0807	女	73	胃潰瘍	感染性外耳道湿疹	湿疹	関連なし	軽度	非重篤	回復
					腰痛	背部痛	関連なし	軽度	非重篤	回復
					頻尿	頻尿	関連なし	軽度	非重篤	回復
	LT0813	女	67	胃部不快感	右肋軟骨炎	肋軟骨炎	関連なし	軽度	非重篤	回復
					左変形性膝関節症の悪化	変形性関節症	関連なし	軽度	非重篤	不変
80 mg	LT0908	女	55	胃良性びらん	ＢＵＮ上昇	血中尿素増加	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	回復
					慢性胃炎	胃炎	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	回復
					便潜血	便潜血	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	回復
					感冒	鼻咽頭炎	関連なし	軽度	非重篤	回復
	LT1014	女	83	十二指腸潰瘍	左肋骨打撲	挫傷	関連なし	軽度	非重篤	回復
					右第３趾挫創	創傷	関連なし	軽度	非重篤	回復
					急性項部痛	頚部痛	関連なし	軽度	非重篤	回復

MedDRA/J ver. 16.1
年齢：同意取得時の年齢

表 2.7.4-付録-63　消化管の潰瘍等に関する事象の既往歴を有する患者で発現した有害事象（長期投与試験）（続き）

群	被験者識別コード	性別	年齢（歳）	既往歴	報告事象名	MedDRA/J PT	因果関係	程度	重篤性	転帰
80 mg	LT1116	女	71	十二指腸潰瘍 胃潰瘍	感冒	鼻咽頭炎	関連なし	軽度	非重篤	回復
					光線過敏性皮膚炎（左顔面）	光線過敏性反応	関連なし	軽度	非重篤	回復
					腰痛症	背部痛	関連なし	軽度	非重篤	回復
	LT1124	男	72	十二指腸潰瘍 胃潰瘍	十二指腸潰瘍	十二指腸潰瘍	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	回復
					胃潰瘍	胃潰瘍	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	回復
					かぶれ（左膝）	適用部位皮膚炎	関連あり	軽度	非重篤	回復
					かぶれ（右膝）	適用部位皮膚炎	関連あり	軽度	非重篤	回復
					感冒	鼻咽頭炎	関連なし	軽度	非重篤	回復
					前立腺肥大症	良性前立腺肥大症	関連なし	軽度	非重篤	不変

MedDRA/J ver. 16.1
年齢：同意取得時の年齢

表 2.7.4-付録-64　腎機能に対する副作用発現状況［2 週間試験（OA）］

群	基剤		20 mg 以下		40 mg		FP	
解析対象例数	292		638		552		317	
発現例数	5	(1.7)	9	(1.4)	14	(2.5)	2	(0.6)
発現件数	6		11		18		2	
臨床検査	5	(1.7)	9	(1.4)	14	(2.5)	2	(0.6)
血中クレアチニン増加			1	(0.2)	6	(1.1)		
血中カリウム増加	3	(1.0)	2	(0.3)				
血中尿素増加	3	(1.0)	7	(1.1)	10	(1.8)	1	(0.3)
尿中血陽性					1	(0.2)		
尿中蛋白陽性			1	(0.2)	1	(0.2)	1	(0.3)

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-19-2）

表 2.7.4-付録-65　腎機能に対する副作用発現状況（長期投与試験）

群	40 mg		80 mg	
解析対象例数	101		100	
発現例数	2	(2.0)	5	(5.0)
発現件数	3		6	
臨床検査	2	(2.0)	5	(5.0)
血中クレアチニン増加	1	(1.0)		
血中尿素増加	1	(1.0)	3	(3.0)
尿中血陽性	1	(1.0)	2	(2.0)
尿中蛋白陽性			1	(1.0)

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-8-2）

表 2.7.4-付録-66　単位時間当たりの腎機能に対する副作用発現件数

	2 週間試験（OA）				長期投与試験	
群	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP	40 mg	80 mg
解析対象例数	292	638	552	317	101	100
総曝露（人年）	11.68	25.68	22.21	12.89	89.93	87.90
発現件数（件）	6	11	18	2	3	6
単位時間当たりの発現件数（件/人年）	0.51	0.43	0.81	0.16	0.03	0.07

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-25-2 表 4.6-14-2）

表 2.7.4-付録-67　心臓血管系に対する副作用発現状況［2 週間試験（OA）］

群	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP
解析対象例数	292	638	552	317
発現例数	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
発現件数	0	1	0	0
心臓障害		1 (0.2)		
動悸		1 (0.2)		

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-21-2）

表 2.7.4-付録-68　単位時間当たりの心臓血管系に対する副作用発現件数

	2 週間試験（OA）				長期投与試験	
群	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP	40 mg	80 mg
解析対象例数	292	638	552	317	101	100
総曝露（人年）	11.68	25.68	22.21	12.89	89.93	87.90
発現件数（件）	0	1	0	0	0	0
単位時間当たりの発現件数（件/人年）	0.00	0.04	0.00	0.00	0.00	0.00

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-27-2 表 4.6-16-2）

表 2.7.4-付録-69　心臓血管系に対する事象の既往歴を有する患者で発現した有害事象（長期投与試験）

群	被験者識別コード	性別	年齢（歳）	既往歴	報告事象名	有害事象名 (MedDRA/J PT)	因果関係	程度	重篤性	転帰
80 mg	LT0901	女	52	大動脈弁閉鎖不全症	感冒	鼻咽頭炎	関連なし	軽度	非重篤	回復
				発作性心房細動に対するアブレーション	両伝音性難聴	伝音難聴	関連なし	軽度	非重篤	回復
				大動脈弁置換	巻き爪（右第二趾）	嵌入爪	関連なし	軽度	非重篤	回復
					皮下血腫（左上腕）	皮下血腫	関連なし	軽度	非重篤	回復
					感冒	鼻咽頭炎	関連なし	軽度	非重篤	回復
					ウイルス性胃腸炎	ウイルス性胃腸炎	関連なし	軽度	非重篤	回復
					結膜下出血	結膜出血	関連なし	軽度	非重篤	回復
					腎盂腎炎	腎盂腎炎	関連なし	軽度	非重篤	回復
					動悸	動悸	関連なし	軽度	非重篤	回復
					右変形性股関節症	変形性関節症	関連なし	軽度	非重篤	回復
					膀胱炎	膀胱炎	関連なし	軽度	非重篤	回復
	LT0707	女	77	胸痛	動悸	動悸	関連なし	軽度	非重篤	回復
				動悸	動悸	動悸	関連なし	軽度	非重篤	回復
				胃炎	胃炎	胃炎	おそらく関連あり	軽度	非重篤	回復
				大腸ポリープ	発作性心房細動	心房細動	関連なし	軽度	非重篤	回復
					感冒	鼻咽頭炎	関連なし	軽度	非重篤	回復
					クレアチニン上昇	血中クレアチニン増加	関連なし	軽度	非重篤	回復
					尿タンパク陽性	尿中蛋白陽性	関連なし	軽度	非重篤	回復
	LT0717	女	85	狭心症	接触性皮膚炎（右膝）	適用部位皮膚炎	関連あり	軽度	非重篤	回復
					接触性皮膚炎（左膝）	適用部位皮膚炎	関連あり	軽度	非重篤	回復
					感冒	鼻咽頭炎	関連なし	軽度	非重篤	回復
	LT0719	女	74	狭心症	右大腿部腫脹	局所腫脹	関連なし	軽度	非重篤	回復
				胆石症	接触性皮膚炎（右膝）	適用部位皮膚炎	関連あり	軽度	非重篤	回復
					接触性皮膚炎（左膝）	適用部位皮膚炎	関連あり	軽度	非重篤	回復

MedDRA/J ver.16.1、年齢：同意取得時の年齢

表 2.7.4-付録-70　肝機能に対する副作用発現状況［2 週間試験（OA）］

群	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP
解析対象例数	292	638	552	317
発現例数	2 (0.7)	8 (1.3)	4 (0.7)	3 (0.9)
発現件数	2	13	6	4
臨床検査	2 (0.7)	8 (1.3)	4 (0.7)	3 (0.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		4 (0.6)	2 (0.4)	2 (0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	4 (0.6)	2 (0.4)	2 (0.6)
血中ビリルビン増加		1 (0.2)	2 (0.4)	
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加		1 (0.2)		
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.3)	2 (0.3)		
尿中ウロビリノーゲン増加		1 (0.2)		

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-20-2）

表 2.7.4-付録-71　肝機能に対する副作用発現状況（長期投与試験）

群	40 mg	80 mg
解析対象例数	101	100
発現例数	0 (0.0)	1 (1.0)
発現件数	0	1
肝胆道系障害		1 (1.0)
肝機能異常		1 (1.0)

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-9-2）

表 2.7.4-付録-72　単位時間当たりの肝機能に対する副作用発現件数

	2 週間試験（OA）				長期投与試験	
群	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP	40 mg	80 mg
解析対象例数	292	638	552	317	101	100
総曝露（人年）	11.68	25.68	22.21	12.89	89.93	87.90
発現件数（件）	2	13	6	4	0	1
単位時間当たりの発現件数（件/人年）	0.17	0.51	0.27	0.31	0.00	0.01

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-26-2 表 4.6-15-2）

表 2.7.4-付録-73　肝機能に対する事象の既往歴を有する患者で発現した有害事象（長期投与試験）

群	被験者識別コード	性別	年齢（歳）	既往歴	報告事象名	有害事象名 (MedDRA/J PT)	因果関係	程度	重篤性	転帰
40 mg	LT0710	女	75	脂肪肝	咳嗽	咳嗽	関連なし	軽度	非重篤	回復
				心窩部痛	胃もたれ	腹部不快感	関連なし	軽度	非重篤	回復
					左外耳道炎	外耳炎	関連なし	軽度	非重篤	回復
					胃痛	上腹部痛	関連なし	軽度	非重篤	回復
					右腓腹筋痛	筋肉痛	関連なし	軽度	非重篤	不変

MedDRA/J ver.16.1、年齢：同意取得時の年齢

表 2.7.4-付録-74　めまいに関する副作用発現状況［2 週間試験（OA）］

群	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP
解析対象例数	292	638	552	317
発現例数	0 (0.0)	3 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)
発現件数	0	3	1	0
耳および迷路障害			1 (0.2)	
回転性めまい			1 (0.2)	
神経系障害		3 (0.5)		
浮動性めまい		3 (0.5)		

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-22-2）

表 2.7.4-付録-75　めまいに関する事象発現症例一覧

試験番号	群	被験者 識別コード	性別	年齢 （歳）	報告事象名 MedDRA/J PT	発現 時期	持続 期間	因果関係	程度	重篤性	転帰
2119-06-641	基剤	2905	男	65	めまい 浮動性めまい	5	5	関連なし	中等度	非重篤	回復
	5 mg	1408	女	77	めまい 浮動性めまい	0	2	おそらく関連あり	軽度	非重篤	回復
	20 mg	2701	女	60	眩暈 回転性めまい	7	13	関連なし	中等度	非重篤	回復
SFPP-02-OA02	10 mg	SFOA0913	女	83	めまい 浮動性めまい	1	2	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	回復
SFPP-02-OA03	10 mg	SF0107	女	64	浮動性めまい 浮動性めまい	10	4	関連なし	軽度	非重篤	回復
	20 mg	SF5901	女	65	浮動感 浮動性めまい	4	3	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	回復
	40 mg	SF4906	女	68	末梢性めまい 回転性めまい	4	7	関連なし	中等度	重篤	回復
SFPP-03-OA01	40 mg	OA6601	女	72	眩暈 回転性めまい	2	13	関連あるかもしれない	高度	重篤	回復
SFPP-03-OA02	40 mg	LT0410	女	69	良性発作性頭位眩暈症の悪化 頭位性回転性めまい	61	6	関連なし	高度	重篤	回復
		LT0623	女	82	回転性めまい 回転性めまい	51	20	関連なし	軽度	非重篤	回復
		LT0723	女	74	回転性めまいの悪化 回転性めまい	155	147	関連なし	中等度	非重篤	回復
	80 mg	LT0815	女	69	良性発作性頭位めまい症 頭位性回転性めまい	266	2	関連なし	中等度	非重篤	回復
		LT1111	女	71	回転性めまい 回転性めまい	27	68	関連なし	軽度	非重篤	回復

MedDRA/J ver.16.1、年齢：同意取得時の年齢
発現時期（日後）：貼付開始日を 0 日後として起算
持続期間（日）：発現日を 1 日目として起算

表 2.7.4-付録-76　単位時間当たりのめまいに関する副作用発現件数

	2 週間試験（OA）				長期投与試験	
群	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP	40 mg	80 mg
解析対象例数	292	638	552	317	101	100
総曝露（人年）	11.68	25.68	22.21	12.89	89.93	87.90
発現件数（件）	0	3	1	0	0	0
単位時間当たりの発現件数（件/人年）	0.00	0.12	0.05	0.00	0.00	0.00

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-28-2 表 4.6-17-2）

表 2.7.4-付録-77　貼付部位以外の皮膚障害の副作用発現状況［2 週間試験（OA）］

群	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP
解析対象例数	292	638	552	317
発現例数	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)
発現件数	0	1	1	0
皮膚および皮下組織障害		1 (0.2)	1 (0.2)	
発疹			1 (0.2)	
全身性皮疹		1 (0.2)		

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-23-2）

表 2.7.4-付録-78　貼付部位以外の皮膚障害の副作用発現状況（長期投与試験）

群	40 mg	80 mg
解析対象例数	101	100
発現例数	1 (1.0)	0 (0.0)
発現件数	1	0
皮膚および皮下組織障害	1 (1.0)	
皮膚炎	1 (1.0)	

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-12-2）

表 2.7.4-付録-79　単位時間当たりの貼付部位以外の皮膚障害の副作用発現件数

	2 週間試験（OA）				長期投与試験	
群	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP	40 mg	80 mg
解析対象例数	292	638	552	317	101	100
総曝露（人年）	11.68	25.68	22.21	12.89	89.93	87.90
発現件数（件）	0	1	1	0	1	0
単位時間当たりの発現件数（件/人年）	0.00	0.04	0.05	0.00	0.01	0.00

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-29-2 表 4.6-18-2）

表 2.7.4-付録-80　臨床検査基準値［P3 比較試験（OA）及び長期投与試験］

項目	男性		女性	
	基準値	単位	基準値	単位
赤血球数（RBC）	427 ～ 570	$\times 10^4/\mu L$	376 ～ 500	$\times 10^4/\mu L$
ヘモグロビン量（Hb）	13.5 ～ 17.6	g/dL	11.3 ～ 15.2	g/dL
ヘマトクリット値（Ht）	39.8 ～ 51.8	%	33.4 ～ 44.9	%
白血球数（WBC）	3900 ～ 9800	/μL	3500 ～ 9100	/μL
血液像 5 分画				
好中球	40.0 ～ 74.0	%	40.0 ～ 74.0	%
好酸球	0.0 ～ 6.0	%	0.0 ～ 6.0	%
好塩基球	0.0 ～ 2.0	%	0.0 ～ 2.0	%
リンパ球	18.0 ～ 59.0	%	18.0 ～ 59.0	%
単球	0.0 ～ 8.0	%	0.0 ～ 8.0	%
血小板数	13.1 ～ 36.2	$\times 10^4/\mu L$	13.0 ～ 36.9	$\times 10^4/\mu L$
AST（GOT）	10 ～ 40	U/L	10 ～ 40	U/L
ALT（GPT）	5 ～ 40	U/L	5 ～ 40	U/L
γ-GTP	70 ≧	U/L	30 ≧	U/L
ALP	115 ～ 359	U/L	115 ～ 359	U/L
総ビリルビン	0.2 ～ 1.0	mg/dL	0.2 ～ 1.0	mg/dL
LD（LDH）	115 ～ 245	U/L	115 ～ 245	U/L
尿素窒素	6 ～ 20	mg/dL	6 ～ 20	mg/dL
クレアチニン	0.61 ～ 1.04	mg/dL	0.47 ～ 0.79	mg/dL
総蛋白（TP）	6.7 ～ 8.3	g/dL	6.7 ～ 8.3	g/dL
ナトリウム（Na）	136 ～ 147	mEq/L	136 ～ 147	mEq/L
カリウム（K）	3.6 ～ 5.0	mEq/L	3.6 ～ 5.0	mEq/L
クロール（Cl）	98 ～ 109	mEq/L	98 ～ 109	mEq/L
カルシウム（Ca）	8.7 ～ 10.1	mg/dL	8.7 ～ 10.1	mg/dL
蛋白定性	－ ～ ±		－ ～ ±	
糖定性	－ ～ ±		－ ～ ±	
ウロビリノーゲン定性	±		±	
潜血反応	－		－	

表 2.7.4-付録-81　臨床検査値シフトテーブル［2 週間試験（OA）］

検査項目	群	正常→正常	異常→正常[*1]	異常→異常[*2]	異常（高値）→異常（低値）	異常（低値）→異常（高値）	正常→異常（低値）	正常→異常（高値）	不明	合計
赤血球数	基剤	238	10	32			12			292
	20 mg 以下	540	29	50			18	1		638
	40 mg	477	12	44			14	4	1	552
	FP	280	7	18			7	4	1	317
ヘモグロビン量	基剤	243	15	29			5			292
	20 mg 以下	537	17	63			20	1		638
	40 mg	483	17	36			12	3	1	552
	FP	291	6	14			4	1	1	317
ヘマトクリット値	基剤	243	15	22			8	4		292
	20 mg 以下	551	27	40			11	9		638
	40 mg	480	22	35			10	4	1	552
	FP	282	11	12			1	10	1	317
白血球数	基剤	271	6	7			4	4		292
	20 mg 以下	578	19	18			16	7		638
	40 mg	513	15	9			12	2	1	552
	FP	289	9	5			9	4	1	317
好中球	基剤	276		7		1	3	5		292
	20 mg 以下	589	18	14			8	9		638
	40 mg	508	22	8			5	8	1	552
	FP	295	9	6			3	3	1	317

例数

*1：「異常（低値）→正常」又は「異常（高値）→正常」、*2：「異常（低値）→異常（低値）」又は「異常（高値）→異常（高値）」

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.4.2）

表 2.7.4-付録-81　臨床検査値シフトテーブル［2 週間試験（OA）］　（続き）

検査項目	群	正常→正常	異常→正常[*1]	異常→異常[*2]	異常（高値）→異常（低値）	異常（低値）→異常（高値）	正常→異常（低値）	正常→異常（高値）	不明	合計
好酸球	基剤	274	6	5	1			6		292
	20 mg 以下	592	16	15			1	14		638
	40 mg	491	15	24			2	19	1	552
	FP	291	5	14				6	1	317
好塩基球	基剤	287	4					1		292
	20 mg 以下	627	7	2				2		638
	40 mg	544	2	4				1	1	552
	FP	313	2					1	1	317
リンパ球	基剤	269	9	8			3	3		292
	20 mg 以下	565	37	12			12	12		638
	40 mg	522	15	7			7		1	552
	FP	304	5	1			5	1	1	317
単球	基剤	276	3	5				8		292
	20 mg 以下	601	12	12			1	12		638
	40 mg	501	14	11			2	23	1	552
	FP	293	9	5				9	1	317
血小板数	基剤	278	7	3				4		292
	20 mg 以下	606	6	18			2	6		638
	40 mg	532	5	8			2	3	2	552
	FP	304	3	6			1	2	1	317

例数

*1：「異常（低値）→正常」又は「異常（高値）→正常」、*2：「異常（低値）→異常（低値）」又は「異常（高値）→異常（高値）」

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.4.2）

表 2.7.4-付録-81　臨床検査値シフトテーブル［2 週間試験（OA）］　（続き）

検査項目	群	正常→正常	異常→正常[*1]	異常→異常[*2]	異常（高値）→異常（低値）	異常（低値）→異常（高値）	正常→異常（低値）	正常→異常（高値）	不明	合計
AST	基剤	272	2	10				8		292
	20 mg 以下	608	6	8				15	1	638
	40 mg	524	7	11				9	1	552
	FP	302	1	8				5	1	317
ALT	基剤	276	4	6				6		292
	20 mg 以下	598	12	14				13	1	638
	40 mg	514	5	22				10	1	552
	FP	293	3	12				8	1	317
γ-GTP	基剤	232	9	45			4	2		292
	20 mg 以下	511	21	82			13	10	1	638
	40 mg	461	9	72				9	1	552
	FP	242	3	64				7	1	317
Al-P	基剤	248	9	28				7		292
	20 mg 以下	547	17	53			3	17	1	638
	40 mg	491	20	30				10	1	552
	FP	293	3	12			1	7	1	317
総ビリルビン	基剤	280	4	3			2	3		292
	20 mg 以下	615	8	7			1	6	1	638
	40 mg	516	13	13			1	8	1	552
	FP	304	6	4				2	1	317

例数
*1：「異常（低値）→正常」又は「異常（高値）→正常」、*2：「異常（低値）→異常（低値）」又は「異常（高値）→異常（高値）」
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.4.2）

表 2.7.4-付録-81　臨床検査値シフトテーブル［2 週間試験（OA）］　（続き）

検査項目	群	正常→正常	異常→正常[*1]	異常→異常[*2]	異常（高値）→異常（低値）	異常（低値）→異常（高値）	正常→異常（低値）	正常→異常（高値）	不明	合計
LDH	基剤	242	20	19				11		292
	20 mg 以下	549	19	49			1	19	1	638
	40 mg	454	23	39				35	1	552
	FP	293	9	7			1	6	1	317
BUN	基剤	229	22	19			1	21		292
	20 mg 以下	494	36	37			2	68	1	638
	40 mg	409	28	44				70	1	552
	FP	260	21	15			1	19	1	317
クレアチニン	基剤	258	6	17			6	5		292
	20 mg 以下	564	17	32			10	14	1	638
	40 mg	452	29	38			17	15	1	552
	FP	269	11	25			5	6	1	317
総蛋白	基剤	254	15	13			10			292
	20 mg 以下	564	22	22			27	2	1	638
	40 mg	461	17	29			44		1	552
	FP	254	25	22			13	2	1	317
Na	基剤	285	4					3		292
	20 mg 以下	623	6	1			2	5	1	638
	40 mg	545	3					3	1	552
	FP	312	3				1		1	317

例数
*1：「異常（低値）→正常」又は「異常（高値）→正常」、*2：「異常（低値）→異常（低値）」又は「異常（高値）→異常（高値）」
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.4.2）

表 2.7.4-付録-81　臨床検査値シフトテーブル［2 週間試験（OA）］　（続き）

検査項目	群	正常→正常	異常→正常[*1]	異常→異常[*2]	異常（高値）→異常（低値）	異常（低値）→異常（高値）	正常→異常（低値）	正常→異常（高値）	不明	合計
K	基剤	267	10	5			2	8		292
	20 mg 以下	571	23	13			16	14	1	638
	40 mg	498	23	10			8	12	1	552
	FP	294	11	3			4	4	1	317
Cl	基剤	263	14	7			1	7		292
	20 mg 以下	585	17	10			2	23	1	638
	40 mg	471	24	15				41	1	552
	FP	254	29	16			1	16	1	317
Ca	基剤	217	4	3			2	3		229
	20 mg 以下	421	12	3			9	7	1	453
	40 mg	492	18	15			21	5	1	552
	FP	277	10	10			17	2	1	317
尿蛋白	基剤	254	11	14				12	1	292
	20 mg 以下	578	23	21				16		638
	40 mg	499	11	25				16	1	552
	FP	304	3	4				5	1	317
尿糖	基剤	263	8	15				5	1	292
	20 mg 以下	583	15	18				22		638
	40 mg	515	15	12				9	1	552
	FP	289	4	13				10	1	317

例数

*1：「異常（低値）→正常」又は「異常（高値）→正常」、*2：「異常（低値）→異常（低値）」又は「異常（高値）→異常（高値）」

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.4.2）

表 2.7.4-付録-81　臨床検査値シフトテーブル［2 週間試験（OA）］　（続き）

検査項目	群	正常→正常	異常→正常[*1]	異常→異常[*2]	異常（高値）→異常（低値）	異常（低値）→異常（高値）	正常→異常（低値）	正常→異常（高値）	不明	合計
尿ウロビリノーゲン	基剤	286	2	2				1	1	292
	20 mg 以下	626	6	1				5		638
	40 mg	533	3	2				13	1	552
	FP	309	4	1				2	1	317
尿潜血	基剤	188	23	56				24	1	292
	20 mg 以下	434	39	103				62		638
	40 mg	398	30	85				38	1	552
	FP	227	23	38				28	1	317

例数

*1：「異常（低値）→正常」又は「異常（高値）→正常」、*2：「異常（低値）→異常（低値）」又は「異常（高値）→異常（高値）」

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.4.2）

表 2.7.4-付録-82　臨床検査値シフトテーブル（長期投与試験）

検査項目	群	評価時期	正常→正常	異常→正常[*1]	異常→異常[*2]	異常（高値）→異常（低値）	異常（低値）→異常（高値）	正常→異常（低値）	正常→異常（高値）	不明	合計
赤血球数	40 mg	2 週後	85		8			7		1	101
		4 週後	91	1	6			2		1	101
		8 週後	85	3	5			6	1		100
		12 週後	88	3	5			1		1	98
		16 週後	82	1	6			4	1	1	95
		20 週後	81	2	5			3	1		92
		24 週後	76	2	5			3	3	1	90
		28 週後	79	2	5			3	1		90
		32 週後	74	2	5			3	1		85
		36 週後	73	3	3			4	1	1	85
		40 週後	74	3	4			3			84
		44 週後	73	2	5			3	1		84
		48 週後	72	2	5			3	2		84
		52 週後	70	3	4			2	2	2	83
		終了時	87	4	4			4	2		101

例数
*1：「異常（低値）→正常」又は「異常（高値）→正常」、*2：「異常（低値）→異常（低値）」又は「異常（高値）→異常（高値）」
（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-55）

表 2.7.4-付録-82　臨床検査値シフトテーブル（長期投与試験）　（続き）

検査項目	群	評価時期	正常→正常	異常→正常[*1]	異常→異常[*2]	異常（高値）→異常（低値）	異常（低値）→異常（高値）	正常→異常（低値）	正常→異常（高値）	不明	合計
赤血球数	80 mg	2 週後	80	1	13			2	1	3	100
		4 週後	80	2	12			3	1	1	99
		8 週後	79	3	11			4	2		99
		12 週後	78	3	10			3	2	2	98
		16 週後	77	2	11			2	2	2	96
		20 週後	75	2	8			2	2	2	91
		24 週後	73	2	8			3	2	2	90
		28 週後	70	4	6			2	1	3	86
		32 週後	72	2	8			1		1	84
		36 週後	70	3	7			2	1		83
		40 週後	68	4	6			3	1	1	83
		44 週後	70	1	9			1			81
		48 週後	70	1	9				1		81
		52 週後	64	3	7			3	2	1	80
		終了時	78	4	10			5	3		100

例数

*1：「異常（低値）→正常」又は「異常（高値）→正常」、*2：「異常（低値）→異常（低値）」又は「異常（高値）→異常（高値）」

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-55）

表 2.7.4-付録-82　臨床検査値シフトテーブル（長期投与試験）　（続き）

検査項目	群	評価時期	正常→正常	異常→正常[*1]	異常→異常[*2]	異常（高値）→異常（低値）	異常（低値）→異常（高値）	正常→異常（低値）	正常→異常（高値）	不明	合計
ヘモグロビン量	40 mg	2 週後	89	4	4			3		1	101
		4 週後	89	1	6			4		1	101
		8 週後	91	1	7			1			100
		12 週後	87	4	4			1	1	1	98
		16 週後	84	2	6			2		1	95
		20 週後	80	3	5			4			92
		24 週後	80	4	4			1		1	90
		28 週後	80	3	5			2			90
		32 週後	76	4	4			1			85
		36 週後	73	3	5			3		1	85
		40 週後	73	5	3			3			84
		44 週後	71	3	5			5			84
		48 週後	73	3	5			3			84
		52 週後	71	1	7			2		2	83
		終了時	89	1	7			4			101

例数

*1：「異常（低値）→正常」又は「異常（高値）→正常」、*2：「異常（低値）→異常（低値）」又は「異常（高値）→異常（高値）」

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-55）

表 2.7.4-付録-82　臨床検査値シフトテーブル（長期投与試験）　（続き）

検査項目	群	評価時期	正常→正常	異常→正常[*1]	異常→異常[*2]	異常（高値）→異常（低値）	異常（低値）→異常（高値）	正常→異常（低値）	正常→異常（高値）	不明	合計
ヘモグロビン量	80 mg	2 週後	84		12			1		3	100
		4 週後	82	2	11			2	1	1	99
		8 週後	81	2	11			3	2		99
		12 週後	81	2	11			1	1	2	98
		16 週後	78	3	10			3		2	96
		20 週後	78	2	8				1	2	91
		24 週後	75	2	8			2	1	2	90
		28 週後	72	2	7			2		3	86
		32 週後	72	2	7			1	1	1	84
		36 週後	72	2	7			2			83
		40 週後	71	2	7			2		1	83
		44 週後	71	2	7			1			81
		48 週後	72	1	8						81
		52 週後	66	2	7			3	1	1	80
		終了時	81	2	11			3	3		100

例数

*1：「異常（低値）→正常」又は「異常（高値）→正常」、*2：「異常（低値）→異常（低値）」又は「異常（高値）→異常（高値）」

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-55）

表 2.7.4-付録-82　臨床検査値シフトテーブル（長期投与試験）　（続き）

検査項目	群	評価時期	正常→正常	異常→正常*1	異常→異常*2	異常（高値）→異常（低値）	異常（低値）→異常（高値）	正常→異常（低値）	正常→異常（高値）	不明	合計
ヘマトクリット値	40 mg	2 週後	94	4				2		1	101
		4 週後	90		4			4	2	1	101
		8 週後	95	1	3			1			100
		12 週後	91	1	3			1	1	1	98
		16 週後	88	1	3			1	1	1	95
		20 週後	86	1	3			2			92
		24 週後	81	2	2			1	3	1	90
		28 週後	85	1	3			1			90
		32 週後	79	1	3			1	1		85
		36 週後	76	2	2			2	2	1	85
		40 週後	76	1	3			3	1		84
		44 週後	76	2	2			3	1		84
		48 週後	75	2	2			3	2		84
		52 週後	71	1	3			5	1	2	83
		終了時	90	1	3			6	1		101

例数

*1：「異常（低値）→正常」又は「異常（高値）→正常」、*2：「異常（低値）→異常（低値）」又は「異常（高値）→異常（高値）」

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-55）

表 2.7.4-付録-82　臨床検査値シフトテーブル（長期投与試験）　（続き）

検査項目	群	評価時期	正常→正常	異常→正常[*1]	異常→異常[*2]	異常（高値）→異常（低値）	異常（低値）→異常（高値）	正常→異常（低値）	正常→異常（高値）	不明	合計
ヘマトクリット値	80 mg	2 週後	79	4	6			5	3	3	100
		4 週後	79	4	7			5	3	1	99
		8 週後	83	5	6			3	2		99
		12 週後	81	4	7			2	2	2	98
		16 週後	75	5	6			4	4	2	96
		20 週後	74	4	5			3	3	2	91
		24 週後	73	4	4			3	4	2	90
		28 週後	72	5	3			1	2	3	86
		32 週後	68	4	4			5	2	1	84
		36 週後	71	4	4			3	1		83
		40 週後	68	4	4			5	1	1	83
		44 週後	68	4	4			4	1		81
		48 週後	69	3	5			4			81
		52 週後	65	6	2			5	1	1	80
		終了時	81	7	4			6	2		100

例数
*1：「異常（低値）→正常」又は「異常（高値）→正常」、*2：「異常（低値）→異常（低値）」又は「異常（高値）→異常（高値）」
（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-55）

表 2.7.4-付録-82　臨床検査値シフトテーブル（長期投与試験）　（続き）

検査項目	群	評価時期	正常→正常	異常→正常[*1]	異常→異常[*2]	異常（高値）→異常（低値）	異常（低値）→異常（高値）	正常→異常（低値）	正常→異常（高値）	不明	合計
白血球数	40 mg	2 週後	95		3			2		1	101
		4 週後	96		3				1	1	101
		8 週後	97		3						100
		12 週後	92	1	2			1	1	1	98
		16 週後	89	2	1				2	1	95
		20 週後	86		3			3			92
		24 週後	83	1	2			2	1	1	90
		28 週後	85		3			1	1		90
		32 週後	81		2			2			85
		36 週後	82	1	1					1	85
		40 週後	80		2			1	1		84
		44 週後	79		2			2	1		84
		48 週後	80		2				2		84
		52 週後	78		2			1		2	83
		終了時	97		3			1			101

例数

*1：「異常（低値）→正常」又は「異常（高値）→正常」、*2：「異常（低値）→異常（低値）」又は「異常（高値）→異常（高値）」

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-55）

表 2.7.4-付録-82　臨床検査値シフトテーブル（長期投与試験）　（続き）

検査項目	群	評価時期	正常→正常	異常→正常[*1]	異常→異常[*2]	異常（高値）→異常（低値）	異常（低値）→異常（高値）	正常→異常（低値）	正常→異常（高値）	不明	合計
白血球数	80 mg	2 週後	89	3	2			1	2	3	100
		4 週後	91	2	3				2	1	99
		8 週後	89	3	2			3	2		99
		12 週後	84	5				5	2	2	98
		16 週後	83	5				4	2	2	96
		20 週後	81	1	3			3	1	2	91
		24 週後	81	3	1			2	1	2	90
		28 週後	75	2	2			2	2	3	86
		32 週後	75	3	1			2	2	1	84
		36 週後	79	2	2						83
		40 週後	76	2	2			2		1	83
		44 週後	74	2	2			3			81
		48 週後	73	3	1			2	2		81
		52 週後	70	3	1			2	3	1	80
		終了時	89	4	1			3	3		100

例数

*1：「異常（低値）→正常」又は「異常（高値）→正常」、*2：「異常（低値）→異常（低値）」又は「異常（高値）→異常（高値）」

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-55）

表 2.7.4-付録-82　臨床検査値シフトテーブル（長期投与試験）　（続き）

検査項目	群	評価時期	正常→正常	異常→正常[*1]	異常→異常[*2]	異常（高値）→異常（低値）	異常（低値）→異常（高値）	正常→異常（低値）	正常→異常（高値）	不明	合計
好中球	40 mg	2 週後	91	4	3				2	1	101
		4 週後	92	5	2				1	1	101
		8 週後	90	6	1				3		100
		12 週後	90	5	2					1	98
		16 週後	84	5	2				3	1	95
		20 週後	84	5	2				1		92
		24 週後	81	4	2				2	1	90
		28 週後	80	6	1				3		90
		32 週後	76	5	1			2	1		85
		36 週後	75	5	1				3	1	85
		40 週後	78	4	2						84
		44 週後	77	5	1				1		84
		48 週後	76	5	1				2		84
		52 週後	76	4	1					2	83
		終了時	93	6	1				1		101

例数

*1：「異常（低値）→正常」又は「異常（高値）→正常」、*2：「異常（低値）→異常（低値）」又は「異常（高値）→異常（高値）」

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-55）

表 2.7.4-付録-82　臨床検査値シフトテーブル（長期投与試験）　（続き）

検査項目	群	評価時期	正常→正常	異常→正常[*1]	異常→異常[*2]	異常（高値）→異常（低値）	異常（低値）→異常（高値）	正常→異常（低値）	正常→異常（高値）	不明	合計
好中球	80 mg	2 週後	92	3				1	1	3	100
		4 週後	91	3	1				3	1	99
		8 週後	92	3	1				3		99
		12 週後	89	3	1				3	2	98
		16 週後	85	4				3	2	2	96
		20 週後	81	3	1			1	3	2	91
		24 週後	81	2	2			1	2	2	90
		28 週後	77	2	1			1	2	3	86
		32 週後	78	2	1			1	1	1	84
		36 週後	75	2	1			2	3		83
		40 週後	74	3				4	1	1	83
		44 週後	76	3				1	1		81
		48 週後	74	3				4			81
		52 週後	73	3				1	2	1	80
		終了時	91	3	1			2	3		100

例数
*1：「異常（低値）→正常」又は「異常（高値）→正常」、*2：「異常（低値）→異常（低値）」又は「異常（高値）→異常（高値）」
（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-55）

表 2.7.4-付録-82　臨床検査値シフトテーブル（長期投与試験）　（続き）

検査項目	群	評価時期	正常→正常	異常→正常[*1]	異常→異常[*2]	異常（高値）→異常（低値）	異常（低値）→異常（高値）	正常→異常（低値）	正常→異常（高値）	不明	合計
好酸球	40 mg	2 週後	94		5				1	1	101
		4 週後	93	5					2	1	101
		8 週後	90	3	2				5		100
		12 週後	89	2	3				3	1	98
		16 週後	88	2	3				1	1	95
		20 週後	84	4	1				3		92
		24 週後	82	3	2				2	1	90
		28 週後	83	4	1				2		90
		32 週後	79	3	1				2		85
		36 週後	79	3	1				1	1	85
		40 週後	77	2	2				3		84
		44 週後	78	2	2				2		84
		48 週後	80	2	2						84
		52 週後	75	2	2				2	2	83
		終了時	94	2	3				2		101

例数

*1：「異常（低値）→正常」又は「異常（高値）→正常」、*2：「異常（低値）→異常（低値）」又は「異常（高値）→異常（高値）」

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-55）

表 2.7.4-付録-82　臨床検査値シフトテーブル（長期投与試験）　（続き）

検査項目	群	評価時期	正常→正常	異常→正常[*1]	異常→異常[*2]	異常（高値）→異常（低値）	異常（低値）→異常（高値）	正常→異常（低値）	正常→異常（高値）	不明	合計
好酸球	80 mg	2 週後	85		5				7	3	100
		4 週後	86	1	4				7	1	99
		8 週後	85	2	3				9		99
		12 週後	87	3	1				5	2	98
		16 週後	85	3	1				5	2	96
		20 週後	81	4					4	2	91
		24 週後	79	4					5	2	90
		28 週後	74	2	2				5	3	86
		32 週後	76	2	2				3	1	84
		36 週後	76	2	2				3		83
		40 週後	70	2	1				9	1	83
		44 週後	73	3					5		81
		48 週後	76	3					2		81
		52 週後	73	3					3	1	80
		終了時	88	5					7		100

例数
*1：「異常（低値）→正常」又は「異常（高値）→正常」、*2：「異常（低値）→異常（低値）」又は「異常（高値）→異常（高値）」
（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-55）

表 2.7.4-付録-82　臨床検査値シフトテーブル（長期投与試験）　（続き）

検査項目	群	評価時期	正常→正常	異常→正常[*1]	異常→異常[*2]	異常（高値）→異常（低値）	異常（低値）→異常（高値）	正常→異常（低値）	正常→異常（高値）	不明	合計
好塩基球	40 mg	2 週後	100							1	101
		4 週後	100							1	101
		8 週後	100								100
		12 週後	97							1	98
		16 週後	94							1	95
		20 週後	92								92
		24 週後	88						1	1	90
		28 週後	90								90
		32 週後	85								85
		36 週後	84							1	85
		40 週後	84								84
		44 週後	84								84
		48 週後	84								84
		52 週後	81							2	83
		終了時	101								101

例数

*1：「異常（低値）→正常」又は「異常（高値）→正常」、*2：「異常（低値）→異常（低値）」又は「異常（高値）→異常（高値）」

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-55）

表 2.7.4-付録-82　臨床検査値シフトテーブル（長期投与試験）　（続き）

検査項目	群	評価時期	正常→正常	異常→正常[*1]	異常→異常[*2]	異常（高値）→異常（低値）	異常（低値）→異常（高値）	正常→異常（低値）	正常→異常（高値）	不明	合計
好塩基球	80 mg	2 週後	96						1	3	100
		4 週後	97	1						1	99
		8 週後	96	1					2		99
		12 週後	94	1					1	2	98
		16 週後	92	1					1	2	96
		20 週後	87	1					1	2	91
		24 週後	86	1					1	2	90
		28 週後	82	1						3	86
		32 週後	81	1					1	1	84
		36 週後	82		1						83
		40 週後	81	1						1	83
		44 週後	80	1							81
		48 週後	80	1							81
		52 週後	78	1						1	80
		終了時	98	1					1		100

例数

*1：「異常（低値）→正常」又は「異常（高値）→正常」、*2：「異常（低値）→異常（低値）」又は「異常（高値）→異常（高値）」

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-55）

表 2.7.4-付録-82　臨床検査値シフトテーブル（長期投与試験）　（続き）

検査項目	群	評価時期	正常→正常	異常→正常[*1]	異常→異常[*2]	異常（高値）→異常（低値）	異常（低値）→異常（高値）	正常→異常（低値）	正常→異常（高値）	不明	合計
リンパ球	40 mg	2 週後	95	3				2		1	101
		4 週後	96	3				1		1	101
		8 週後	96	3				1			100
		12 週後	94	3						1	98
		16 週後	89	3				2		1	95
		20 週後	88	3				1			92
		24 週後	84	3				2		1	90
		28 週後	86	3				1			90
		32 週後	82	3							85
		36 週後	78	3				3		1	85
		40 週後	80	2	1				1		84
		44 週後	79	3				2			84
		48 週後	78	3				3			84
		52 週後	78	3						2	83
		終了時	98	3							101

例数

*1：「異常（低値）→正常」又は「異常（高値）→正常」、*2：「異常（低値）→異常（低値）」又は「異常（高値）→異常（高値）」

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-55）

表 2.7.4-付録-82　臨床検査値シフトテーブル（長期投与試験）　（続き）

検査項目	群	評価時期	正常→正常	異常→正常*1	異常→異常*2	異常（高値）→異常（低値）	異常（低値）→異常（高値）	正常→異常（低値）	正常→異常（高値）	不明	合計
リンパ球	80 mg	2 週後	96					1		3	100
		4 週後	97					1		1	99
		8 週後	96					3			99
		12 週後	92					4		2	98
		16 週後	91					3		2	96
		20 週後	86					3		2	91
		24 週後	86					2		2	90
		28 週後	81					2		3	86
		32 週後	81					2		1	84
		36 週後	80					3			83
		40 週後	81					1		1	83
		44 週後	79					2			81
		48 週後	80					1			81
		52 週後	77					2		1	80
		終了時	96					4			100

例数
*1：「異常（低値）→正常」又は「異常（高値）→正常」、*2：「異常（低値）→異常（低値）」又は「異常（高値）→異常（高値）」
（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-55）

表 2.7.4-付録-82　臨床検査値シフトテーブル（長期投与試験）　（続き）

検査項目	群	評価時期	正常→正常	異常→正常*1	異常→異常*2	異常（高値）→異常（低値）	異常（低値）→異常（高値）	正常→異常（低値）	正常→異常（高値）	不明	合計
単球	40 mg	2 週後	92	4	2				2	1	101
		4 週後	92	2	4				2	1	101
		8 週後	92	4	2				2		100
		12 週後	86	5	1				5	1	98
		16 週後	84	3	3				4	1	95
		20 週後	82	3	2				5		92
		24 週後	79	3	2				5	1	90
		28 週後	79	3	2				6		90
		32 週後	78	3	1				3		85
		36 週後	79	3	1				1	1	85
		40 週後	80	3	1						84
		44 週後	79	3	1				1		84
		48 週後	76	4					4		84
		52 週後	76	2	2				1	2	83
		終了時	92	4	2				3		101

例数

*1：「異常（低値）→正常」又は「異常（高値）→正常」、*2：「異常（低値）→異常（低値）」又は「異常（高値）→異常（高値）」

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-55）

表 2.7.4-付録-82　臨床検査値シフトテーブル（長期投与試験）　（続き）

検査項目	群	評価時期	正常→正常	異常→正常[*1]	異常→異常[*2]	異常（高値）→異常（低値）	異常（低値）→異常（高値）	正常→異常（低値）	正常→異常（高値）	不明	合計
単球	80 mg	2 週後	88	5	2				2	3	100
		4 週後	89	4	3				2	1	99
		8 週後	87	4	3				5		99
		12 週後	84	5	2				5	2	98
		16 週後	84	4	3				3	2	96
		20 週後	82	3	3				1	2	91
		24 週後	80	5	1				2	2	90
		28 週後	76	4	2				1	3	86
		32 週後	74	4	2				3	1	84
		36 週後	73	3	3				4		83
		40 週後	71	4	2				5	1	83
		44 週後	73	4	2				2		81
		48 週後	73	4	2				2		81
		52 週後	71	2	3				3	1	80
		終了時	89	3	4				4		100

例数
*1：「異常（低値）→正常」又は「異常（高値）→正常」、*2：「異常（低値）→異常（低値）」又は「異常（高値）→異常（高値）」
（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-55）

表 2.7.4-付録-82　臨床検査値シフトテーブル（長期投与試験）　（続き）

検査項目	群	評価時期	正常→正常	異常→正常[*1]	異常→異常[*2]	異常（高値）→異常（低値）	異常（低値）→異常（高値）	正常→異常（低値）	正常→異常（高値）	不明	合計
血小板数	40 mg	2 週後	98	1	1					1	101
		4 週後	98	2						1	101
		8 週後	97	2					1		100
		12 週後	95	2						1	98
		16 週後	91	1	1				1	1	95
		20 週後	90	2							92
		24 週後	87	2						1	90
		28 週後	86	2				1	1		90
		32 週後	82	2					1		85
		36 週後	82	2						1	85
		40 週後	81	1	1				1		84
		44 週後	81	2					1		84
		48 週後	81	1	1				1		84
		52 週後	79	1					1	2	83
		終了時	98	2					1		101

例数

*1：「異常（低値）→正常」又は「異常（高値）→正常」、*2：「異常（低値）→異常（低値）」又は「異常（高値）→異常（高値）」

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-55）

表 2.7.4-付録-82　臨床検査値シフトテーブル（長期投与試験）　（続き）

検査項目	群	評価時期	正常→正常	異常→正常[*1]	異常→異常[*2]	異常（高値）→異常（低値）	異常（低値）→異常（高値）	正常→異常（低値）	正常→異常（高値）	不明	合計
血小板数	80 mg	2 週後	91	1	2			2	1	3	100
		4 週後	93	2	1			1	1	1	99
		8 週後	94	2	1			2			99
		12 週後	91	1	2			1	1	2	98
		16 週後	89	2	1			1	1	2	96
		20 週後	83	2	1			2	1	2	91
		24 週後	82	2	1			2	1	2	90
		28 週後	78	2	1				2	3	86
		32 週後	76		3			2	2	1	84
		36 週後	76	1	2			2	2		83
		40 週後	77	2	1			2		1	83
		44 週後	76	1	2			1	1		81
		48 週後	76		3			2			81
		52 週後	73	2	1			1	2	1	80
		終了時	94	2	1			1	2		100

例数
*1：「異常（低値）→正常」又は「異常（高値）→正常」、*2：「異常（低値）→異常（低値）」又は「異常（高値）→異常（高値）」
（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-55）

表 2.7.4-付録-82　臨床検査値シフトテーブル（長期投与試験）　（続き）

検査項目	群	評価時期	正常→正常	異常→正常*1	異常→異常*2	異常（高値）→異常（低値）	異常（低値）→異常（高値）	正常→異常（低値）	正常→異常（高値）	不明	合計
AST	40 mg	2 週後	93	3	3				1	1	101
		4 週後	93	3	3				1	1	101
		8 週後	94	2	4						100
		12 週後	88	3	3				3	1	98
		16 週後	87	3	2				2	1	95
		20 週後	85	2	3				2		92
		24 週後	82	3	2				2	1	90
		28 週後	84	3	2				1		90
		32 週後	81	3	1						85
		36 週後	80	1	3					1	85
		40 週後	80	2	2						84
		44 週後	80	1	3						84
		48 週後	80	1	3						84
		52 週後	77	2	2					2	83
		終了時	95	3	3						101

例数

*1：「異常（低値）→正常」又は「異常（高値）→正常」、*2：「異常（低値）→異常（低値）」又は「異常（高値）→異常（高値）」

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-55）

表 2.7.4-付録-82　臨床検査値シフトテーブル（長期投与試験）　（続き）

検査項目	群	評価時期	正常→正常	異常→正常[*1]	異常→異常[*2]	異常（高値）→異常（低値）	異常（低値）→異常（高値）	正常→異常（低値）	正常→異常（高値）	不明	合計
AST	80 mg	2 週後	92	2	2				1	3	100
		4 週後	92	1	4				1	1	99
		8 週後	94	3	2						99
		12 週後	91	3	2					2	98
		16 週後	89	4	1				1	1	96
		20 週後	85	3	2					1	91
		24 週後	82	4	1				1	2	90
		28 週後	76	4	1				2	3	86
		32 週後	78	3	2					1	84
		36 週後	78	1	4						83
		40 週後	75	3	2				2	1	83
		44 週後	75	4	1				1		81
		48 週後	74	4	1				2		81
		52 週後	71	2	2				4	1	80
		終了時	91	3	2				4		100

例数
*1：「異常（低値）→正常」又は「異常（高値）→正常」、*2：「異常（低値）→異常（低値）」又は「異常（高値）→異常（高値）」
（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-55）

表 2.7.4-付録-82　臨床検査値シフトテーブル（長期投与試験）　（続き）

検査項目	群	評価時期	正常→正常	異常→正常[*1]	異常→異常[*2]	異常（高値）→異常（低値）	異常（低値）→異常（高値）	正常→異常（低値）	正常→異常（高値）	不明	合計
ALT	40 mg	2 週後	90	2	7				1	1	101
		4 週後	89	2	7				2	1	101
		8 週後	90	4	5				1		100
		12 週後	84	5	4				4	1	98
		16 週後	84	3	5				2	1	95
		20 週後	82	4	4				2		92
		24 週後	79	5	3				2	1	90
		28 週後	81	2	6				1		90
		32 週後	78	6	1						85
		36 週後	77	4	3					1	85
		40 週後	77	2	5						84
		44 週後	77	4	3						84
		48 週後	77	4	3						84
		52 週後	74	3	4					2	83
		終了時	92	3	6						101

例数
*1：「異常（低値）→正常」又は「異常（高値）→正常」、*2：「異常（低値）→異常（低値）」又は「異常（高値）→異常（高値）」
（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-55）

表 2.7.4-付録-82　臨床検査値シフトテーブル（長期投与試験）　（続き）

検査項目	群	評価時期	正常→正常	異常→正常[*1]	異常→異常[*2]	異常（高値）→異常（低値）	異常（低値）→異常（高値）	正常→異常（低値）	正常→異常（高値）	不明	合計
ALT	80 mg	2 週後	93	1	3					3	100
		4 週後	91	1	4				2	1	99
		8 週後	93	1	4				1		99
		12 週後	90	1	4				1	2	98
		16 週後	87	1	4				3	1	96
		20 週後	84	2	3				1	1	91
		24 週後	80	2	3				3	2	90
		28 週後	73	2	3				5	3	86
		32 週後	76	1	4				2	1	84
		36 週後	74		5				4		83
		40 週後	75	1	4				2	1	83
		44 週後	72	1	4				4		81
		48 週後	71	1	4				5		81
		52 週後	71	1	3				4	1	80
		終了時	90	1	4				5		100

例数
*1：「異常（低値）→正常」又は「異常（高値）→正常」、*2：「異常（低値）→異常（低値）」又は「異常（高値）→異常（高値）」
（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-55）

表 2.7.4-付録-82　臨床検査値シフトテーブル（長期投与試験）　（続き）

検査項目	群	評価時期	正常→正常	異常→正常*1	異常→異常*2	異常（高値）→異常（低値）	異常（低値）→異常（高値）	正常→異常（低値）	正常→異常（高値）	不明	合計
γ-GTP	40 mg	2 週後	75	2	22				1	1	101
		4 週後	74	5	19				2	1	101
		8 週後	75	6	17				2		100
		12 週後	72	7	16				2	1	98
		16 週後	69	8	15				2	1	95
		20 週後	68	9	14				1		92
		24 週後	66	8	14				1	1	90
		28 週後	65	8	14				3		90
		32 週後	61	8	14				2		85
		36 週後	61	8	14				1	1	85
		40 週後	62	8	14						84
		44 週後	60	9	13				2		84
		48 週後	59	9	13				3		84
		52 週後	59	8	13				1	2	83
		終了時	74	10	14				3		101

例数
*1：「異常（低値）→正常」又は「異常（高値）→正常」、*2：「異常（低値）→異常（低値）」又は「異常（高値）→異常（高値）」
（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-55）

表 2.7.4-付録-82　臨床検査値シフトテーブル（長期投与試験）　（続き）

検査項目	群	評価時期	正常→正常	異常→正常[*1]	異常→異常[*2]	異常（高値）→異常（低値）	異常（低値）→異常（高値）	正常→異常（低値）	正常→異常（高値）	不明	合計
γ-GTP	80 mg	2 週後	82		13				2	3	100
		4 週後	82	2	12				2	1	99
		8 週後	81	2	12				4		99
		12 週後	78	2	11				5	2	98
		16 週後	75	1	12				7	1	96
		20 週後	72		13				5	1	91
		24 週後	70	1	11				6	2	90
		28 週後	68		10				5	3	86
		32 週後	67	3	7				6	1	84
		36 週後	68	2	8				5		83
		40 週後	67	4	6				5	1	83
		44 週後	66	3	7				5		81
		48 週後	65		10				6		81
		52 週後	64	1	9				5	1	80
		終了時	81	1	13				5		100

例数
*1：「異常（低値）→正常」又は「異常（高値）→正常」、*2：「異常（低値）→異常（低値）」又は「異常（高値）→異常（高値）」
（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-55）

表 2.7.4-付録-82　臨床検査値シフトテーブル（長期投与試験）　（続き）

検査項目	群	評価時期	正常→正常	異常→正常[*1]	異常→異常[*2]	異常（高値）→異常（低値）	異常（低値）→異常（高値）	正常→異常（低値）	正常→異常（高値）	不明	合計
Al-P	40 mg	2 週後	91	1	7				1	1	101
		4 週後	91	2	6				1	1	101
		8 週後	92	3	5						100
		12 週後	86	4	4			1	2	1	98
		16 週後	84	1	7			1	1	1	95
		20 週後	83	3	5				1		92
		24 週後	76	6	2			1	4	1	90
		28 週後	80	4	4				2		90
		32 週後	77	4	3				1		85
		36 週後	77	5	2					1	85
		40 週後	76	5	2				1		84
		44 週後	77	5	2						84
		48 週後	77	3	4						84
		52 週後	74	5	2					2	83
		終了時	93	5	3						101

例数
*1：「異常（低値）→正常」又は「異常（高値）→正常」、*2：「異常（低値）→異常（低値）」又は「異常（高値）→異常（高値）」
（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-55）

表 2.7.4-付録-82　臨床検査値シフトテーブル（長期投与試験）　（続き）

検査項目	群	評価時期	正常→正常	異常→正常[*1]	異常→異常[*2]	異常（高値）→異常（低値）	異常（低値）→異常（高値）	正常→異常（低値）	正常→異常（高値）	不明	合計
Al-P	80 mg	2 週後	88	1	4			2	2	3	100
		4 週後	90	1	4			1	2	1	99
		8 週後	89	1	4			2	3		99
		12 週後	88	2	3			1	2	2	98
		16 週後	85	1	4			2	3	1	96
		20 週後	83	2	3			1	1	1	91
		24 週後	80	2	3			1	2	2	90
		28 週後	72	2	2			2	5	3	86
		32 週後	75	3	1			2	2	1	84
		36 週後	75	1	3			1	3		83
		40 週後	72	1	3			3	3	1	83
		44 週後	70	2	2			4	3		81
		48 週後	70	2	2			3	4		81
		52 週後	66	1	3			1	8	1	80
		終了時	85	2	3			2	8		100

例数
*1：「異常（低値）→正常」又は「異常（高値）→正常」、*2：「異常（低値）→異常（低値）」又は「異常（高値）→異常（高値）」
（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-55）

表 2.7.4-付録-82　臨床検査値シフトテーブル（長期投与試験）　（続き）

検査項目	群	評価時期	正常→正常	異常→正常*1	異常→異常*2	異常（高値）→異常（低値）	異常（低値）→異常（高値）	正常→異常（低値）	正常→異常（高値）	不明	合計
総ビリルビン	40 mg	2 週後	93	2	4				1	1	101
		4 週後	94	2	3				1	1	101
		8 週後	93	4	2				1		100
		12 週後	89	3	3				2	1	98
		16 週後	86	3	3				2	1	95
		20 週後	85	3	2				2		92
		24 週後	84	3	1				1	1	90
		28 週後	85	1	3				1		90
		32 週後	81	2	2						85
		36 週後	78	2	2				2	1	85
		40 週後	79	3	1				1		84
		44 週後	79	1	3				1		84
		48 週後	79	2	2				1		84
		52 週後	75	3	1				2	2	83
		終了時	93	5	1				2		101

例数
*1：「異常（低値）→正常」又は「異常（高値）→正常」、*2：「異常（低値）→異常（低値）」又は「異常（高値）→異常（高値）」
（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-55）

表 2.7.4-付録-82　臨床検査値シフトテーブル（長期投与試験）　（続き）

検査項目	群	評価時期	正常→正常	異常→正常[*1]	異常→異常[*2]	異常（高値）→異常（低値）	異常（低値）→異常（高値）	正常→異常（低値）	正常→異常（高値）	不明	合計
総ビリルビン	80 mg	2 週後	93	1	2				1	3	100
		4 週後	93	2	1				2	1	99
		8 週後	95	2	1				1		99
		12 週後	93	1	2					2	98
		16 週後	92	2	1					1	96
		20 週後	86	2	1				1	1	91
		24 週後	84	2	1				1	2	90
		28 週後	80	2	1					3	86
		32 週後	78	1	2				2	1	84
		36 週後	80	2	1						83
		40 週後	79	2	1					1	83
		44 週後	78	1	2						81
		48 週後	77	2	1				1		81
		52 週後	76	1	2					1	80
		終了時	95	1	3				1		100

例数
*1：「異常（低値）→正常」又は「異常（高値）→正常」、*2：「異常（低値）→異常（低値）」又は「異常（高値）→異常（高値）」
（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-55）

表 2.7.4-付録-82　臨床検査値シフトテーブル（長期投与試験）　（続き）

検査項目	群	評価時期	正常→正常	異常→正常[*1]	異常→異常[*2]	異常（高値）→異常（低値）	異常（低値）→異常（高値）	正常→異常（低値）	正常→異常（高値）	不明	合計
LDH	40 mg	2 週後	93	1	3				3	1	101
		4 週後	91	2	2			1	4	1	101
		8 週後	94	1	3			1	1		100
		12 週後	91	3	1			1	1	1	98
		16 週後	85	3	1				5	1	95
		20 週後	88	3	1						92
		24 週後	84	2	2				1	1	90
		28 週後	85	3	1				1		90
		32 週後	79	2	2				2		85
		36 週後	79	2	2				1	1	85
		40 週後	78	4					2		84
		44 週後	78	2	2				2		84
		48 週後	77	3	1				3		84
		52 週後	77	2	2					2	83
		終了時	97	2	2						101

例数

*1：「異常（低値）→正常」又は「異常（高値）→正常」、*2：「異常（低値）→異常（低値）」又は「異常（高値）→異常（高値）」

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-55）

表 2.7.4-付録-82　臨床検査値シフトテーブル（長期投与試験）　（続き）

検査項目	群	評価時期	正常→正常	異常→正常[*1]	異常→異常[*2]	異常（高値）→異常（低値）	異常（低値）→異常（高値）	正常→異常（低値）	正常→異常（高値）	不明	合計
LDH	80 mg	2 週後	86	2	3			1	5	3	100
		4 週後	87	2	3			1	5	1	99
		8 週後	88	2	4			1	4		99
		12 週後	86	3	3			1	3	2	98
		16 週後	88	4	2				1	1	96
		20 週後	82	4	2			1	1	1	91
		24 週後	79	1	5			1	2	2	90
		28 週後	75	3	3			1	1	3	86
		32 週後	72	4	2			1	4	1	84
		36 週後	73	2	4			1	3		83
		40 週後	72	3	3			1	3	1	83
		44 週後	73	2	4				2		81
		48 週後	72	2	4				3		81
		52 週後	73	2	3				1	1	80
		終了時	93	3	3				1		100

例数
*1：「異常（低値）→正常」又は「異常（高値）→正常」、*2：「異常（低値）→異常（低値）」又は「異常（高値）→異常（高値）」
（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-55）

表 2.7.4-付録-82　臨床検査値シフトテーブル（長期投与試験）　（続き）

検査項目	群	評価時期	正常→正常	異常→正常[*1]	異常→異常[*2]	異常（高値）→異常（低値）	異常（低値）→異常（高値）	正常→異常（低値）	正常→異常（高値）	不明	合計
BUN	40 mg	2 週後	80	3	8			1	8	1	101
		4 週後	77	2	8			1	12	1	101
		8 週後	82	4	7			1	6		100
		12 週後	73	4	7				13	1	98
		16 週後	74	5	6				9	1	95
		20 週後	78	5	5				4		92
		24 週後	68	3	7				11	1	90
		28 週後	71	4	6				9		90
		32 週後	66	3	6				10		85
		36 週後	68	4	4				8	1	85
		40 週後	67	3	5				9		84
		44 週後	69	3	5				7		84
		48 週後	67	4	4				9		84
		52 週後	60	1	7				13	2	83
		終了時	77	2	9				13		101

例数
*1：「異常（低値）→正常」又は「異常（高値）→正常」、*2：「異常（低値）→異常（低値）」又は「異常（高値）→異常（高値）」
（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-55）

表 2.7.4-付録-82　臨床検査値シフトテーブル（長期投与試験）　（続き）

検査項目	群	評価時期	正常→正常	異常→正常[*1]	異常→異常[*2]	異常（高値）→異常（低値）	異常（低値）→異常（高値）	正常→異常（低値）	正常→異常（高値）	不明	合計
BUN	80 mg	2 週後	70	3	13				11	3	100
		4 週後	70	5	11				12	1	99
		8 週後	76	5	11				7		99
		12 週後	69	8	8				11	2	98
		16 週後	61	10	6				18	1	96
		20 週後	62	4	9				15	1	91
		24 週後	65	6	6			1	10	2	90
		28 週後	55	6	6				16	3	86
		32 週後	55	3	9				16	1	84
		36 週後	53	3	9				18		83
		40 週後	58	4	8				12	1	83
		44 週後	53	5	7				16		81
		48 週後	55	1	11				14		81
		52 週後	57	6	6				10	1	80
		終了時	73	7	9				11		100

例数
*1：「異常（低値）→正常」又は「異常（高値）→正常」、*2：「異常（低値）→異常（低値）」又は「異常（高値）→異常（高値）」
（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-55）

表 2.7.4-付録-82　臨床検査値シフトテーブル（長期投与試験）　（続き）

検査項目	群	評価時期	正常→正常	異常→正常[*1]	異常→異常[*2]	異常（高値）→異常（低値）	異常（低値）→異常（高値）	正常→異常（低値）	正常→異常（高値）	不明	合計
クレアチニン	40 mg	2 週後	82	2	10			4	2	1	101
		4 週後	82	3	9			1	5	1	101
		8 週後	87	2	10			1			100
		12 週後	82	3	9			1	2	1	98
		16 週後	79	4	8			1	2	1	95
		20 週後	81	2	8			1			92
		24 週後	76	6	4			1	2	1	90
		28 週後	75	3	7			2	3		90
		32 週後	75	3	6				1		85
		36 週後	73	2	7				2	1	85
		40 週後	72	3	6			2	1		84
		44 週後	72	2	7			3			84
		48 週後	73	4	5				2		84
		52 週後	70	4	5			1	1	2	83
		終了時	85	5	7			2	2		101

例数

*1：「異常（低値）→正常」又は「異常（高値）→正常」、*2：「異常（低値）→異常（低値）」又は「異常（高値）→異常（高値）」

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-55）

表 2.7.4-付録-82　臨床検査値シフトテーブル（長期投与試験）　（続き）

検査項目	群	評価時期	正常→正常	異常→正常[*1]	異常→異常[*2]	異常（高値）→異常（低値）	異常（低値）→異常（高値）	正常→異常（低値）	正常→異常（高値）	不明	合計
クレアチニン	80 mg	2 週後	81	4	6			1	5	3	100
		4 週後	78	5	7			4	4	1	99
		8 週後	81	5	7			3	3		99
		12 週後	81	7	5			1	2	2	98
		16 週後	78	6	6			2	3	1	96
		20 週後	71	8	4			4	3	1	91
		24 週後	71	7	5			1	4	2	90
		28 週後	69	7	5				2	3	86
		32 週後	64	6	6			2	5	1	84
		36 週後	64	6	6			2	5		83
		40 週後	67	3	9				3	1	83
		44 週後	64	7	5			1	4		81
		48 週後	63	5	7			1	5		81
		52 週後	62	6	6				5	1	80
		終了時	80	6	6			1	7		100

例数
*1：「異常（低値）→正常」又は「異常（高値）→正常」、*2：「異常（低値）→異常（低値）」又は「異常（高値）→異常（高値）」
（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-55）

表 2.7.4-付録-82　臨床検査値シフトテーブル（長期投与試験）　（続き）

検査項目	群	評価時期	正常→正常	異常→正常[*1]	異常→異常[*2]	異常（高値）→異常（低値）	異常（低値）→異常（高値）	正常→異常（低値）	正常→異常（高値）	不明	合計
総蛋白	40 mg	2 週後	70	3	16			10	1	1	101
		4 週後	73	7	11			9		1	101
		8 週後	69	5	14			11	1		100
		12 週後	72	4	14			6	1	1	98
		16 週後	72	6	12			4		1	95
		20 週後	68	10	8			5	1		92
		24 週後	68	9	9			3		1	90
		28 週後	62	13	5			10			90
		32 週後	60	6	11			7	1		85
		36 週後	61	5	11			7		1	85
		40 週後	65	6	10			3			84
		44 週後	61	9	7			5	2		84
		48 週後	59	6	10			9			84
		52 週後	62	7	9			3		2	83
		終了時	77	9	10			5			101

例数

*1：「異常（低値）→正常」又は「異常（高値）→正常」、*2：「異常（低値）→異常（低値）」又は「異常（高値）→異常（高値）」

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-55）

表 2.7.4-付録-82　臨床検査値シフトテーブル（長期投与試験）　（続き）

検査項目	群	評価時期	正常→正常	異常→正常[*1]	異常→異常[*2]	異常（高値）→異常（低値）	異常（低値）→異常（高値）	正常→異常（低値）	正常→異常（高値）	不明	合計
総蛋白	80 mg	2 週後	69	5	10			12	1	3	100
		4 週後	74	3	11			9	1	1	99
		8 週後	66	5	10			17	1		99
		12 週後	70	7	7			12		2	98
		16 週後	70	5	9			11		1	96
		20 週後	68	6	8			8		1	91
		24 週後	67	2	12			7		2	90
		28 週後	62	6	8			7		3	86
		32 週後	63	3	11			5	1	1	84
		36 週後	62	5	9			7			83
		40 週後	63	6	8			4	1	1	83
		44 週後	59	3	11			8			81
		48 週後	60	6	8			6	1		81
		52 週後	60	6	7			6		1	80
		終了時	75	7	8			10			100

例数
*1：「異常（低値）→正常」又は「異常（高値）→正常」、*2：「異常（低値）→異常（低値）」又は「異常（高値）→異常（高値）」
（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-55）

表 2.7.4-付録-82　臨床検査値シフトテーブル（長期投与試験）　（続き）

検査項目	群	評価時期	正常→正常	異常→正常[*1]	異常→異常[*2]	異常（高値）→異常（低値）	異常（低値）→異常（高値）	正常→異常（低値）	正常→異常（高値）	不明	合計
Na	40 mg	2 週後	100							1	101
		4 週後	100							1	101
		8 週後	99						1		100
		12 週後	97							1	98
		16 週後	94							1	95
		20 週後	92								92
		24 週後	89							1	90
		28 週後	90								90
		32 週後	85								85
		36 週後	84							1	85
		40 週後	84								84
		44 週後	84								84
		48 週後	83						1		84
		52 週後	81							2	83
		終了時	101								101

例数

*1：「異常（低値）→正常」又は「異常（高値）→正常」、*2：「異常（低値）→異常（低値）」又は「異常（高値）→異常（高値）」

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-55）

表 2.7.4-付録-82　臨床検査値シフトテーブル（長期投与試験）　（続き）

検査項目	群	評価時期	正常→正常	異常→正常[*1]	異常→異常[*2]	異常（高値）→異常（低値）	異常（低値）→異常（高値）	正常→異常（低値）	正常→異常（高値）	不明	合計
Na	80 mg	2 週後	96					1		3	100
		4 週後	97						1	1	99
		8 週後	98					1			99
		12 週後	95					1		2	98
		16 週後	95							1	96
		20 週後	89					1		1	91
		24 週後	87					1		2	90
		28 週後	83							3	86
		32 週後	82					1		1	84
		36 週後	82					1			83
		40 週後	81					1		1	83
		44 週後	81								81
		48 週後	80					1			81
		52 週後	79							1	80
		終了時	100								100

例数

*1：「異常（低値）→正常」又は「異常（高値）→正常」、*2：「異常（低値）→異常（低値）」又は「異常（高値）→異常（高値）」

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-55）

表 2.7.4-付録-82　臨床検査値シフトテーブル（長期投与試験）　（続き）

検査項目	群	評価時期	正常→正常	異常→正常*1	異常→異常*2	異常（高値）→異常（低値）	異常（低値）→異常（高値）	正常→異常（低値）	正常→異常（高値）	不明	合計
K	40 mg	2 週後	93	3	1			2	1	1	101
		4 週後	91	4				2	3	1	101
		8 週後	93	2	1	1		3			100
		12 週後	88	2	2			2	3	1	98
		16 週後	87	2	2			2	1	1	95
		20 週後	83	4				2	3		92
		24 週後	83	4				2		1	90
		28 週後	83	4				2	1		90
		32 週後	79	3	1				2		85
		36 週後	77	3	1			2	1	1	85
		40 週後	77	2	2			3			84
		44 週後	78	3	1			1	1		84
		48 週後	77	4				2	1		84
		52 週後	76	4				1		2	83
		終了時	96	4				1			101

例数

*1：「異常（低値）→正常」又は「異常（高値）→正常」、*2：「異常（低値）→異常（低値）」又は「異常（高値）→異常（高値）」

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-55）

表 2.7.4-付録-82　臨床検査値シフトテーブル（長期投与試験）　（続き）

検査項目	群	評価時期	正常→正常	異常→正常[*1]	異常→異常[*2]	異常（高値）→異常（低値）	異常（低値）→異常（高値）	正常→異常（低値）	正常→異常（高値）	不明	合計
K	80 mg	2 週後	90	3				2	2	3	100
		4 週後	86	3				1	8	1	99
		8 週後	93	3				1	2		99
		12 週後	90	3				2	1	2	98
		16 週後	86	2	1			4	2	1	96
		20 週後	85	2	1				2	1	91
		24 週後	80	3				1	4	2	90
		28 週後	77	3				2	1	3	86
		32 週後	77	3				1	2	1	84
		36 週後	76	3				3	1		83
		40 週後	77	3					2	1	83
		44 週後	73	3				2	3		81
		48 週後	77	3				1			81
		52 週後	76	3						1	80
		終了時	97	3							100

例数
*1：「異常（低値）→正常」又は「異常（高値）→正常」、*2：「異常（低値）→異常（低値）」又は「異常（高値）→異常（高値）」
（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-55）

表 2.7.4-付録-82　臨床検査値シフトテーブル（長期投与試験）　（続き）

検査項目	群	評価時期	正常→正常	異常→正常*1	異常→異常*2	異常（高値）→異常（低値）	異常（低値）→異常（高値）	正常→異常（低値）	正常→異常（高値）	不明	合計
Cl	40 mg	2 週後	82	8	5				5	1	101
		4 週後	76	9	4				11	1	101
		8 週後	77	11	3				9		100
		12 週後	77	10	4				6	1	98
		16 週後	76	11	3				4	1	95
		20 週後	76	9	5				2		92
		24 週後	70	9	5				5	1	90
		28 週後	71	11	3				5		90
		32 週後	66	11	2				6		85
		36 週後	63	10	3				8	1	85
		40 週後	61	10	3				10		84
		44 週後	51	10	3				20		84
		48 週後	60	6	7				11		84
		52 週後	61	8	5				7	2	83
		終了時	78	9	5				9		101

例数

*1：「異常（低値）→正常」又は「異常（高値）→正常」、*2：「異常（低値）→異常（低値）」又は「異常（高値）→異常（高値）」

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-55）

表 2.7.4-付録-82　臨床検査値シフトテーブル（長期投与試験）　（続き）

検査項目	群	評価時期	正常→正常	異常→正常[*1]	異常→異常[*2]	異常（高値）→異常（低値）	異常（低値）→異常（高値）	正常→異常（低値）	正常→異常（高値）	不明	合計
Cl	80 mg	2 週後	81	2	10				4	3	100
		4 週後	74	5	7				12	1	99
		8 週後	80	4	8				7		99
		12 週後	78	7	5				6	2	98
		16 週後	80	10	2				3	1	96
		20 週後	76	6	4				4	1	91
		24 週後	72	6	4				6	2	90
		28 週後	67	7	3				6	3	86
		32 週後	66	6	4				7	1	84
		36 週後	66	8	2				7		83
		40 週後	63	7	3				9	1	83
		44 週後	58	6	4				13		81
		48 週後	56	4	6				15		81
		52 週後	59	1	9			1	9	1	80
		終了時	77	2	10			1	10		100

例数
*1：「異常（低値）→正常」又は「異常（高値）→正常」、*2：「異常（低値）→異常（低値）」又は「異常（高値）→異常（高値）」
（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-55）

表 2.7.4-付録-82　臨床検査値シフトテーブル（長期投与試験）　（続き）

検査項目	群	評価時期	正常→正常	異常→正常*1	異常→異常*2	異常（高値）→異常（低値）	異常（低値）→異常（高値）	正常→異常（低値）	正常→異常（高値）	不明	合計
Ca	40 mg	2 週後	91	2	1			6		1	101
		4 週後	93	3				4		1	101
		8 週後	90	2	1			7			100
		12 週後	91	2	1			3		1	98
		16 週後	85	3				6		1	95
		20 週後	86	3				3			92
		24 週後	79	2	1			7		1	90
		28 週後	81	2	1			6			90
		32 週後	72	1	1			11			85
		36 週後	74	2				8		1	85
		40 週後	76	1	1			6			84
		44 週後	73	1	1			9			84
		48 週後	76		2			6			84
		52 週後	71	1	1			7	1	2	83
		終了時	89	2	1			8	1		101

例数
*1：「異常（低値）→正常」又は「異常（高値）→正常」、*2：「異常（低値）→異常（低値）」又は「異常（高値）→異常（高値）」
（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-55）

表 2.7.4-付録-82　臨床検査値シフトテーブル（長期投与試験）　（続き）

検査項目	群	評価時期	正常→正常	異常→正常[*1]	異常→異常[*2]	異常（高値）→異常（低値）	異常（低値）→異常（高値）	正常→異常（低値）	正常→異常（高値）	不明	合計
Ca	80 mg	2 週後	81	4	3			8	1	3	100
		4 週後	87	4	3			4		1	99
		8 週後	84	4	3			7	1		99
		12 週後	82	4	3			5	2	2	98
		16 週後	83	5	2			4	1	1	96
		20 週後	81	3	2			3	1	1	91
		24 週後	73	2	3			10		2	90
		28 週後	77	3	2			1		3	86
		32 週後	71	3	2			7		1	84
		36 週後	71	2	3			7			83
		40 週後	69	2	2			9		1	83
		44 週後	68	1	3			8	1		81
		48 週後	72	3	1			5			81
		52 週後	69	2	2			5	1	1	80
		終了時	86	3	4			6	1		100

例数
*1：「異常（低値）→正常」又は「異常（高値）→正常」、*2：「異常（低値）→異常（低値）」又は「異常（高値）→異常（高値）」
（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-55）

表 2.7.4-付録-82　臨床検査値シフトテーブル（長期投与試験）　（続き）

検査項目	群	評価時期	正常→正常	異常→正常[*1]	異常→異常[*2]	異常（高値）→異常（低値）	異常（低値）→異常（高値）	正常→異常（低値）	正常→異常（高値）	不明	合計
尿蛋白	40 mg	2 週後	95	1	3				1	1	101
		4 週後	94	1	3				2	1	101
		8 週後	93	1	3				3		100
		12 週後	91	2	2				2	1	98
		16 週後	88	2	2				2	1	95
		20 週後	87	2	2				1		92
		24 週後	82	2	2				3	1	90
		28 週後	84	2	2				2		90
		32 週後	80	2	2				1		85
		36 週後	76	2	2				4	1	85
		40 週後	76	3	1				4		84
		44 週後	78	2	2				2		84
		48 週後	74	2	2				6		84
		52 週後	71	3	1				6	2	83
		終了時	91	3	1				6		101

例数
*1：「異常（低値）→正常」又は「異常（高値）→正常」、*2：「異常（低値）→異常（低値）」又は「異常（高値）→異常（高値）」
（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-55）

表 2.7.4-付録-82　臨床検査値シフトテーブル（長期投与試験）　（続き）

検査項目	群	評価時期	正常→正常	異常→正常[*1]	異常→異常[*2]	異常（高値）→異常（低値）	異常（低値）→異常（高値）	正常→異常（低値）	正常→異常（高値）	不明	合計
尿蛋白	80 mg	2 週後	94		1				2	3	100
		4 週後	96	1					1	1	99
		8 週後	97	1					1		99
		12 週後	92		1				3	2	98
		16 週後	91	1					3	1	96
		20 週後	88	1					1	1	91
		24 週後	86		1				1	2	90
		28 週後	80		1				2	3	86
		32 週後	79	1					3	1	84
		36 週後	82	1							83
		40 週後	78	1					3	1	83
		44 週後	79	1					1		81
		48 週後	78		1				2		81
		52 週後	74		1				4	1	80
		終了時	94		1				5		100

例数
*1：「異常（低値）→正常」又は「異常（高値）→正常」、*2：「異常（低値）→異常（低値）」又は「異常（高値）→異常（高値）」
（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-55）

表 2.7.4-付録-82　臨床検査値シフトテーブル（長期投与試験）　（続き）

検査項目	群	評価時期	正常→正常	異常→正常[*1]	異常→異常[*2]	異常（高値）→異常（低値）	異常（低値）→異常（高値）	正常→異常（低値）	正常→異常（高値）	不明	合計
尿糖	40 mg	2 週後	94		4				2	1	101
		4 週後	95	2	2				1	1	101
		8 週後	93	2	2				3		100
		12 週後	92	4					1	1	98
		16 週後	89	4					1	1	95
		20 週後	87	4					1		92
		24 週後	85	4						1	90
		28 週後	85	3	1				1		90
		32 週後	80	3	1				1		85
		36 週後	79	4					1	1	85
		40 週後	79	4					1		84
		44 週後	78	3	1				2		84
		48 週後	78	2	2				2		84
		52 週後	74	2	2				3	2	83
		終了時	94	2	2				3		101

例数
*1：「異常（低値）→正常」又は「異常（高値）→正常」、*2：「異常（低値）→異常（低値）」又は「異常（高値）→異常（高値）」
（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-55）

表 2.7.4-付録-82　臨床検査値シフトテーブル（長期投与試験）　（続き）

検査項目	群	評価時期	正常→正常	異常→正常[*1]	異常→異常[*2]	異常（高値）→異常（低値）	異常（低値）→異常（高値）	正常→異常（低値）	正常→異常（高値）	不明	合計
尿糖	80 mg	2 週後	89	2	3				3	3	100
		4 週後	92	1	4				1	1	99
		8 週後	93	2	3				1		99
		12 週後	90	1	4				1	2	98
		16 週後	87	1	4				3	1	96
		20 週後	83	1	4				2	1	91
		24 週後	81	2	3				2	2	90
		28 週後	76	2	3				2	3	86
		32 週後	72	3	2				6	1	84
		36 週後	77	2	3				1		83
		40 週後	73	2	3				4	1	83
		44 週後	76	3	2						81
		48 週後	74	2	3				2		81
		52 週後	72	2	3				2	1	80
		終了時	92	2	3				3		100

例数
*1：「異常（低値）→正常」又は「異常（高値）→正常」、*2：「異常（低値）→異常（低値）」又は「異常（高値）→異常（高値）」
（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-55）

表 2.7.4-付録-82　臨床検査値シフトテーブル（長期投与試験）　（続き）

検査項目	群	評価時期	正常→正常	異常→正常[*1]	異常→異常[*2]	異常（高値）→異常（低値）	異常（低値）→異常（高値）	正常→異常（低値）	正常→異常（高値）	不明	合計
尿ウロビリノーゲン	40 mg	2 週後	95	1	3				1	1	101
		4 週後	94	3	1				2	1	101
		8 週後	96	1	3						100
		12 週後	93	2	2					1	98
		16 週後	89	3	1				1	1	95
		20 週後	89	2	1						92
		24 週後	84	2	1				2	1	90
		28 週後	86	2	1				1		90
		32 週後	82	2					1		85
		36 週後	80	2					2	1	85
		40 週後	80	2					2		84
		44 週後	79	2					3		84
		48 週後	79	2					3		84
		52 週後	77	2					2	2	83
		終了時	95	4					2		101

例数
*1：「異常（低値）→正常」又は「異常（高値）→正常」、*2：「異常（低値）→異常（低値）」又は「異常（高値）→異常（高値）」
（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-55）

表 2.7.4-付録-82　臨床検査値シフトテーブル（長期投与試験）　（続き）

検査項目	群	評価時期	正常→正常	異常→正常[*1]	異常→異常[*2]	異常（高値）→異常（低値）	異常（低値）→異常（高値）	正常→異常（低値）	正常→異常（高値）	不明	合計
尿ウロビリノーゲン	80 mg	2 週後	96	1						3	100
		4 週後	94	1					3	1	99
		8 週後	97	1					1		99
		12 週後	93	1					2	2	98
		16 週後	93	1					1	1	96
		20 週後	89	1						1	91
		24 週後	87	1						2	90
		28 週後	82	1						3	86
		32 週後	82	1						1	84
		36 週後	82		1						83
		40 週後	80	1					1	1	83
		44 週後	79	1					1		81
		48 週後	80		1						81
		52 週後	78		1					1	80
		終了時	98		1				1		100

例数
*1：「異常（低値）→正常」又は「異常（高値）→正常」、*2：「異常（低値）→異常（低値）」又は「異常（高値）→異常（高値）」
（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-55）

表 2.7.4-付録-82　臨床検査値シフトテーブル（長期投与試験）　（続き）

検査項目	群	評価時期	正常→正常	異常→正常*1	異常→異常*2	異常（高値）→異常（低値）	異常（低値）→異常（高値）	正常→異常（低値）	正常→異常（高値）	不明	合計
尿潜血	40 mg	2 週後	82	4	7				7	1	101
		4 週後	78	4	8				10	1	101
		8 週後	78	4	8				10		100
		12 週後	74	2	9				12	1	98
		16 週後	76	4	7				7	1	95
		20 週後	74	4	7				7		92
		24 週後	72	4	7				6	1	90
		28 週後	71	5	6				8		90
		32 週後	66	5	6				8		85
		36 週後	62	3	8				11	1	85
		40 週後	66	4	7				7		84
		44 週後	65	2	9				8		84
		48 週後	65	5	6				8		84
		52 週後	64	3	8				6	2	83
		終了時	83	3	9				6		101

例数

*1：「異常（低値）→正常」又は「異常（高値）→正常」、*2：「異常（低値）→異常（低値）」又は「異常（高値）→異常（高値）」

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-55）

表 2.7.4-付録-82　臨床検査値シフトテーブル（長期投与試験）　（続き）

検査項目	群	評価時期	正常→正常	異常→正常[*1]	異常→異常[*2]	異常（高値）→異常（低値）	異常（低値）→異常（高値）	正常→異常（低値）	正常→異常（高値）	不明	合計
尿潜血	80 mg	2 週後	78	8	7				4	3	100
		4 週後	79	9	5				5	1	99
		8 週後	79	8	7				5		99
		12 週後	75	8	6				7	2	98
		16 週後	76	11	3				5	1	96
		20 週後	70	10	3				7	1	91
		24 週後	71	6	7				4	2	90
		28 週後	66	9	4				4	3	86
		32 週後	65	8	5				5	1	84
		36 週後	67	6	7				3		83
		40 週後	63	7	6				6	1	83
		44 週後	64	9	4				4		81
		48 週後	62	10	3				6		81
		52 週後	61	4	8				6	1	80
		終了時	78	6	9				7		100

例数
*1：「異常（低値）→正常」又は「異常（高値）→正常」、*2：「異常（低値）→異常（低値）」又は「異常（高値）→異常（高値）」
（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-55）

表 2.7.4-付録-83 臨床検査値の経時的推移［2 週間試験（OA）］

検査項目	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	群内比較	群間比較
赤血球数	基剤	開始時	291	432.8	40.2	434.0	309	579	|T1| = 2.115	－
(*10^4/μL)		終了時	291	430.8	39.4	433.0	307	550	P = 0.035 *	
		変化量	291	-2.0	16.0	-2.0	-68	46		
	20 mg 以下	開始時	638	437.6	38.5	438.0	315	560	|T1| = 3.824	|T2| = 0.455
		終了時	638	435.1	38.0	435.0	261	572	P < 0.001 *	P = 0.649
		変化量	638	-2.5	16.6	-3.0	-81	61		
	40 mg	開始時	551	439.2	37.9	439.0	331	548	|T1| = 6.600	|T2| = 1.953
		終了時	551	435.1	37.3	434.0	324	553	P < 0.001 *	P = 0.051
		変化量	551	-4.1	14.7	-3.0	-81	41		
	FP	開始時	315	440.5	34.8	440.0	340	532	|T1| = 0.321	|T2| = 1.405
		終了時	315	440.3	34.4	440.0	349	538	P = 0.749	P = 0.160
		変化量	315	-0.3	14.2	0.0	-47	57		
ヘモグロビン量	基剤	開始時	291	13.17	1.24	13.10	9.5	17.2	|T1| = 1.604	－
(g/dL)		終了時	291	13.12	1.16	13.10	9.8	16.8	P = 0.110	
		変化量	291	-0.05	0.51	-0.10	-2.4	1.6		
	20 mg 以下	開始時	638	13.29	1.23	13.20	7.8	17.2	|T1| = 4.263	|T2| = 1.001
		終了時	638	13.20	1.24	13.10	6.1	17.7	P < 0.001 *	P = 0.317
		変化量	638	-0.08	0.49	-0.10	-2.2	2.0		
	40 mg	開始時	551	13.36	1.19	13.40	9.5	18.1	|T1| = 6.496	|T2| = 2.354
		終了時	551	13.23	1.17	13.20	9.0	18.4	P < 0.001 *	P = 0.019 *
		変化量	551	-0.13	0.47	-0.10	-2.5	1.5		
	FP	開始時	315	13.49	1.07	13.40	9.2	16.6	|T1| = 0.667	|T2| = 0.812
		終了時	315	13.47	1.05	13.50	9.1	16.5	P = 0.505	P = 0.417
		変化量	315	-0.02	0.44	0.00	-1.5	1.6		
ヘマトクリット値	基剤	開始時	291	40.76	3.53	40.60	30.3	50.4	|T1| = 1.373	－
(%)		終了時	291	40.63	3.41	40.60	30.2	50.8	P = 0.171	
		変化量	291	-0.13	1.63	-0.20	-5.7	4.8		
	20 mg 以下	開始時	638	41.11	3.48	41.00	27.0	52.7	|T1| = 2.673	|T2| = 0.392
		終了時	638	40.93	3.47	40.90	21.5	54.6	P = 0.008 *	P = 0.695
		変化量	638	-0.18	1.68	-0.20	-7.0	5.8		
	40 mg	開始時	551	41.26	3.43	41.20	29.6	54.0	|T1| = 6.829	|T2| = 2.692
		終了時	551	40.83	3.35	40.80	28.7	56.4	P < 0.001 *	P = 0.007 *
		変化量	551	-0.43	1.48	-0.40	-7.6	4.4		
	FP	開始時	315	41.28	3.00	41.30	32.0	50.3	|T1| = 0.045	|T2| = 1.044
		終了時	315	41.28	2.95	41.30	31.6	49.2	P = 0.964	P = 0.297
		変化量	315	0.00	1.38	0.00	-5.5	5.1		

［検定］T1：1 標本 t 検定、T2：基剤群との 2 標本 t 検定

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.4.1-1）

表 2.7.4-付録-83 臨床検査値の経時的推移［2 週間試験（OA）］ （続き）

検査項目	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	群内比較	群間比較
白血球数	基剤	開始時	291	5861.5	1381.3	5700.0	2500	13300	|T1| = 0.949	－
(/μL)		終了時	291	5914.8	1527.6	5710.0	2600	14300	P = 0.343	
		変化量	291	53.3	957.6	70.0	-3920	5510		
	20 mg 以下	開始時	638	5888.6	1576.2	5750.0	2330	13600	|T1| = 2.856	|T2| = 2.378
		終了時	638	5768.4	1497.8	5700.0	2300	13560	P = 0.004 *	P = 0.018 *
		変化量	638	-120.3	1063.6	-100.0	-7900	4100		
	40 mg	開始時	551	5835.7	1396.8	5600.0	3200	13200	|T1| = 2.738	|T2| = 2.377
		終了時	551	5726.3	1348.4	5600.0	2000	14400	P = 0.006 *	P = 0.018 *
		変化量	551	-109.4	937.9	-100.0	-3400	4400		
	FP	開始時	315	5793.7	1406.0	5700.0	2500	13500	|T1| = 1.002	|T2| = 1.379
		終了時	315	5738.7	1360.0	5600.0	3000	10900	P = 0.317	P = 0.169
		変化量	315	-54.9	972.6	0.0	-7700	3100		
好中球	基剤	開始時	292	56.6	7.8	57.0	31	81	|T1| = 0.843	－
(%)		終了時	292	56.3	8.5	56.1	34	87	P = 0.400	
		変化量	292	-0.3	6.7	-0.6	-27	19		
	20 mg 以下	開始時	638	57.2	9.2	57.0	33	93	|T1| = 2.160	|T2| = 0.587
		終了時	638	56.6	8.8	56.0	34	85	P = 0.031 *	P = 0.558
		変化量	638	-0.6	7.3	-0.5	-30	28		
	40 mg	開始時	551	56.3	8.4	56.0	30	84	|T1| = 0.754	|T2| = 0.281
		終了時	551	56.1	8.2	55.8	34	89	P = 0.451	P = 0.779
		変化量	551	-0.2	6.2	-0.3	-25	23		
	FP	開始時	315	56.6	8.2	57.5	31	79	|T1| = 0.089	|T2| = 0.575
		終了時	315	56.6	8.3	56.8	32	81	P = 0.929	P = 0.566
		変化量	315	0.0	6.1	0.1	-30	26		
好酸球	基剤	開始時	292	2.7	2.1	2.0	0	15	|T1| = 0.845	－
(%)		終了時	292	2.6	2.1	2.0	0	17	P = 0.399	
		変化量	292	-0.1	1.9	0.0	-8	17		
	20 mg 以下	開始時	638	2.6	1.9	2.0	0	12	|T1| = 2.628	|T2| = 2.165
		終了時	638	2.8	2.0	2.2	0	13	P = 0.009 *	P = 0.031 *
		変化量	638	0.2	1.5	0.0	-7	8		
	40 mg	開始時	551	2.9	2.1	2.5	0	16	|T1| = 3.179	|T2| = 2.436
		終了時	551	3.1	2.1	2.6	0	13	P = 0.002 *	P = 0.015 *
		変化量	551	0.2	1.3	0.1	-6	6		
	FP	開始時	315	2.9	2.0	2.4	0	15	|T1| = 0.294	|T2| = 0.641
		終了時	315	2.9	2.1	2.4	0	17	P = 0.769	P = 0.522
		変化量	315	0.0	1.0	-0.1	-3	6		

［検定］T1：1 標本 t 検定、T2：基剤群との 2 標本 t 検定

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.4.1-1）

表 2.7.4-付録-83 臨床検査値の経時的推移［2 週間試験（OA）］ （続き）

検査項目	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	群内比較	群間比較
好塩基球	基剤	開始時	292	0.6	0.5	0.4	0	3	|T1| = 0.791	－
(%)		終了時	292	0.5	0.5	0.5	0	3	P = 0.430	
		変化量	292	0.0	0.6	0.0	-2	3		
	20 mg 以下	開始時	638	0.5	0.5	0.5	0	3	|T1| = 1.253	|T2| = 1.363
		終了時	638	0.6	0.5	0.5	0	3	P = 0.211	P = 0.173
		変化量	638	0.0	0.6	0.0	-2	2		
	40 mg	開始時	551	0.6	0.6	0.5	0	13	|T1| = 2.894	|T2| = 0.452
		終了時	551	0.5	0.6	0.5	0	13	P = 0.004 *	P = 0.652
		変化量	551	0.0	0.3	0.0	-2	1		
	FP	開始時	315	0.6	0.4	0.5	0	2	|T1| = 0.974	|T2| = 0.312
		終了時	315	0.6	0.3	0.5	0	2	P = 0.331	P = 0.755
		変化量	315	0.0	0.3	0.0	-1	1		
リンパ球	基剤	開始時	292	34.7	7.5	34.0	12	57	|T1| = 0.929	－
(%)		終了時	292	35.0	8.1	35.0	8	58	P = 0.354	
		変化量	292	0.3	6.3	0.5	-24	24		
	20 mg 以下	開始時	638	34.2	8.7	34.0	4	60	|T1| = 1.784	|T2| = 0.296
		終了時	638	34.7	8.3	35.0	12	57	P = 0.075	P = 0.767
		変化量	638	0.5	6.8	1.0	-23	28		
	40 mg	開始時	551	34.6	8.0	34.8	7	60	|T1| = 0.069	|T2| = 0.780
		終了時	551	34.6	7.7	35.0	6	54	P = 0.945	P = 0.436
		変化量	551	0.0	5.5	0.1	-21	20		
	FP	開始時	315	34.3	7.8	33.4	14	60	|T1| = 0.378	|T2| = 0.460
		終了時	315	34.5	7.9	34.3	12	60	P = 0.706	P = 0.645
		変化量	315	0.1	5.6	-0.1	-22	27		
単球	基剤	開始時	292	5.4	1.6	5.3	2	10	|T1| = 1.107	－
(%)		終了時	292	5.5	1.7	5.2	2	12	P = 0.269	
		変化量	292	0.1	1.6	0.0	-5	7		
	20 mg 以下	開始時	638	5.4	1.8	5.2	1	14	|T1| = 0.486	|T2| = 1.094
		終了時	638	5.4	1.7	5.1	1	13	P = 0.627	P = 0.274
		変化量	638	0.0	1.9	0.0	-6	8		
	40 mg	開始時	551	5.6	1.5	5.4	2	14	|T1| = 0.790	|T2| = 0.528
		終了時	551	5.6	1.6	5.4	1	13	P = 0.430	P = 0.598
		変化量	551	0.0	1.4	0.0	-7	7		
	FP	開始時	315	5.6	1.4	5.4	3	13	|T1| = 0.895	|T2| = 1.437
		終了時	315	5.5	1.3	5.3	3	10	P = 0.371	P = 0.151
		変化量	315	-0.1	1.1	-0.1	-5	6		

［検定］T1：1 標本 t 検定、T2：基剤群との 2 標本 t 検定

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.4.1-1）

表 2.7.4-付録-83 臨床検査値の経時的推移［2 週間試験（OA）］ （続き）

検査項目	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	群内比較	群間比較
血小板数	基剤	開始時	291	23.41	5.45	22.70	10.7	41.7	|T1| = 0.165	－
(*10^4/μL)		終了時	291	23.39	5.37	23.00	11.7	44.7	P = 0.869	
		変化量	291	-0.02	2.45	-0.10	-9.6	9.0		
	20 mg 以下	開始時	635	23.86	5.56	23.40	8.1	47.5	|T1| = 2.645	|T2| = 1.376
		終了時	635	23.58	5.47	23.10	7.8	47.7	P = 0.008 *	P = 0.169
		変化量	635	-0.27	2.59	-0.30	-17.1	14.4		
	40 mg	開始時	550	23.48	5.43	22.85	9.4	62.2	|T1| = 3.278	|T2| = 1.788
		終了時	550	23.14	5.37	22.65	8.8	66.0	P = 0.001 *	P = 0.074
		変化量	550	-0.34	2.43	-0.20	-12.5	10.3		
	FP	開始時	315	23.59	5.58	22.90	10.5	63.2	|T1| = 0.892	|T2| = 0.757
		終了時	315	23.73	5.71	23.30	8.7	63.3	P = 0.373	P = 0.449
		変化量	315	0.13	2.68	0.10	-11.0	19.4		
AST	基剤	開始時	292	24.4	18.0	22.0	13	300	|T1| = 0.129	－
(IU/L)		終了時	292	24.3	14.1	22.0	11	217	P = 0.897	
		変化量	292	-0.1	7.3	0.0	-83	43		
	20 mg 以下	開始時	637	23.1	7.1	22.0	9	77	|T1| = 2.502	|T2| = 1.429
		終了時	637	23.7	8.1	22.0	10	115	P = 0.013 *	P = 0.153
		変化量	637	0.6	6.0	0.0	-46	87		
	40 mg	開始時	551	23.1	12.2	21.0	11	235	|T1| = 1.514	|T2| = 1.052
		終了時	551	23.7	9.9	22.0	11	132	P = 0.131	P = 0.293
		変化量	551	0.6	9.7	1.0	-138	107		
	FP	開始時	316	23.3	19.2	21.0	10	338	|T1| = 0.502	|T2| = 0.391
		終了時	316	22.9	8.2	21.0	12	80	P = 0.616	P = 0.696
		変化量	316	-0.5	16.4	0.0	-280	42		
ALT	基剤	開始時	292	21.7	16.9	18.0	8	234	|T1| = 0.973	－
(IU/L)		終了時	292	21.2	12.7	18.0	8	127	P = 0.331	
		変化量	292	-0.5	8.4	0.0	-107	24		
	20 mg 以下	開始時	637	20.9	11.8	18.0	4	138	|T1| = 1.455	|T2| = 1.673
		終了時	637	21.3	11.1	19.0	5	118	P = 0.146	P = 0.095
		変化量	637	0.4	6.9	0.0	-70	76		
	40 mg	開始時	551	21.4	21.0	17.0	4	399	|T1| = 0.648	|T2| = 0.943
		終了時	551	21.8	13.5	18.0	5	142	P = 0.517	P = 0.346
		変化量	551	0.4	14.9	1.0	-274	71		
	FP	開始時	316	21.0	13.0	18.0	4	165	|T1| = 0.605	|T2| = 1.167
		終了時	316	21.2	13.2	18.0	7	158	P = 0.546	P = 0.244
		変化量	316	0.2	4.6	0.0	-21	20		

［検定］T1：1 標本 t 検定、T2：基剤群との 2 標本 t 検定

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.4.1-1）

表 2.7.4-付録-83 臨床検査値の経時的推移［2 週間試験（OA）］ （続き）

検査項目	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	群内比較	群間比較
γ-GTP	基剤	開始時	292	34.2	49.1	21.5	9	692	|T1| = 0.938	－
(IU/L)		終了時	292	33.7	45.4	22.0	8	627	P = 0.349	
		変化量	292	-0.5	9.0	0.0	-65	47		
	20 mg 以下	開始時	637	29.1	26.5	21.0	5	328	|T1| = 2.816	|T2| = 0.706
		終了時	637	28.2	24.4	21.0	8	313	P = 0.005 *	P = 0.480
		変化量	637	-0.9	8.3	0.0	-87	57		
	40 mg	開始時	551	29.5	43.8	20.0	7	887	|T1| = 2.891	|T2| = 1.175
		終了時	551	28.1	35.5	20.0	6	669	P = 0.004 *	P = 0.240
		変化量	551	-1.4	11.4	0.0	-218	27		
	FP	開始時	316	31.3	35.5	23.0	9	356	|T1| = 0.258	|T2| = 0.852
		終了時	316	31.4	37.5	22.0	8	413	P = 0.797	P = 0.395
		変化量	316	0.1	9.2	0.0	-90	79		
Al-P	基剤	開始時	292	250.2	79.6	244.0	81	563	|T1| = 0.326	－
(IU/L)		終了時	292	249.6	80.5	242.5	74	622	P = 0.744	
		変化量	292	-0.5	27.6	-2.0	-128	96		
	20 mg 以下	開始時	637	247.4	73.4	239.0	61	529	|T1| = 0.215	|T2| = 0.142
		終了時	637	247.1	74.7	240.0	60	633	P = 0.830	P = 0.887
		変化量	637	-0.2	28.6	-1.0	-131	144		
	40 mg	開始時	551	247.3	74.6	237.0	100	609	|T1| = 4.187	|T2| = 2.244
		終了時	551	242.1	72.4	235.0	95	683	P < 0.001 *	P = 0.025 *
		変化量	551	-5.1	28.8	-5.0	-175	107		
	FP	開始時	316	241.2	71.0	231.0	101	731	|T1| = 0.308	|T2| = 0.036
		終了時	316	240.7	70.2	228.0	102	627	P = 0.758	P = 0.971
		変化量	316	-0.4	26.0	-2.0	-104	109		
総ビリルビン	基剤	開始時	292	0.55	0.23	0.50	0.2	1.7	|T1| = 0.360	－
(mg/dL)		終了時	292	0.54	0.24	0.50	0.1	1.9	P = 0.719	
		変化量	292	0.00	0.14	0.00	-0.4	0.5		
	20 mg 以下	開始時	637	0.55	0.23	0.50	0.2	2.0	|T1| = 2.568	|T2| = 1.209
		終了時	637	0.53	0.22	0.50	0.2	2.0	P = 0.010 *	P = 0.227
		変化量	637	-0.02	0.16	0.00	-0.7	0.6		
	40 mg	開始時	551	0.54	0.24	0.50	0.2	1.9	|T1| = 0.354	|T2| = 0.476
		終了時	551	0.54	0.23	0.50	0.2	1.8	P = 0.724	P = 0.634
		変化量	551	0.00	0.17	0.00	-1.0	1.0		
	FP	開始時	316	0.54	0.23	0.50	0.2	2.7	|T1| = 0.724	|T2| = 0.299
		終了時	316	0.54	0.19	0.50	0.2	1.9	P = 0.469	P = 0.765
		変化量	316	-0.01	0.16	0.00	-0.9	0.6		

［検定］T1：1 標本 t 検定、T2：基剤群との 2 標本 t 検定

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.4.1-1）

表 2.7.4-付録-83　臨床検査値の経時的推移［2 週間試験（OA）］　（続き）

検査項目	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	群内比較	群間比較
LDH	基剤	開始時	292	243.6	84.3	214.0	137	541	|T1| = 1.730	－
(IU/L)		終了時	292	241.0	84.9	213.0	134	534	P = 0.085	
		変化量	292	-2.6	25.8	-3.0	-116	203		
	20 mg 以下	開始時	637	250.4	89.1	216.0	129	857	|T1| = 2.244	|T2| = 2.806
		終了時	637	252.2	93.5	217.0	101	952	P = 0.025 *	P = 0.005 *
		変化量	637	1.9	20.9	1.0	-134	111		
	40 mg	開始時	551	200.9	44.4	196.0	107	499	|T1| = 3.231	|T2| = 3.249
		終了時	551	205.1	43.9	199.0	115	483	P = 0.001 *	P = 0.001 *
		変化量	551	4.2	30.5	3.0	-272	329		
	FP	開始時	316	191.7	35.7	188.0	101	429	|T1| = 0.723	|T2| = 0.686
		終了時	316	190.6	31.3	189.0	114	335	P = 0.470	P = 0.493
		変化量	316	-1.1	27.6	-1.0	-217	202		
BUN	基剤	開始時	292	16.7	4.3	16.5	9	36	|T1| = 1.485	－
(mg/dL)		終了時	292	16.4	4.2	16.0	8	34	P = 0.139	
		変化量	292	-0.3	3.5	-0.4	-19	12		
	20 mg 以下	開始時	637	16.1	4.0	15.7	7	36	|T1| = 7.398	|T2| = 5.342
		終了時	637	17.0	4.0	16.8	7	32	P < 0.001 *	P < 0.001 *
		変化量	637	0.9	3.2	1.0	-10	12		
	40 mg	開始時	551	16.0	3.9	15.5	8	32	|T1| = 10.482	|T2| = 7.282
		終了時	551	17.4	4.1	17.0	8	34	P < 0.001 *	P < 0.001 *
		変化量	551	1.5	3.2	1.4	-10	14		
	FP	開始時	316	15.7	3.7	15.3	7	32	|T1| = 0.218	|T2| = 0.992
		終了時	316	15.7	3.6	15.5	5	29	P = 0.828	P = 0.321
		変化量	316	0.0	3.1	0.0	-9	16		
クレアチニン	基剤	開始時	292	0.70	0.16	0.68	0.4	1.3	|T1| = 0.766	－
(mg/dL)		終了時	292	0.71	0.16	0.69	0.3	1.3	P = 0.444	
		変化量	292	0.00	0.08	0.00	-0.3	0.3		
	20 mg 以下	開始時	637	0.71	0.17	0.70	0.3	2.0	|T1| = 1.108	|T2| = 0.011
		終了時	637	0.71	0.18	0.70	0.3	2.0	P = 0.268	P = 0.991
		変化量	637	0.00	0.08	0.00	-0.3	0.4		
	40 mg	開始時	551	0.66	0.14	0.64	0.4	1.3	|T1| = 0.613	|T2| = 0.342
		終了時	551	0.66	0.15	0.64	0.4	1.5	P = 0.540	P = 0.732
		変化量	551	0.00	0.07	0.00	-0.2	0.4		
	FP	開始時	316	0.65	0.15	0.62	0.4	2.0	|T1| = 1.097	|T2| = 1.322
		終了時	316	0.65	0.13	0.62	0.4	1.2	P = 0.273	P = 0.187
		変化量	316	-0.01	0.09	0.00	-1.3	0.2		

［検定］T1：1 標本 t 検定、T2：基剤群との 2 標本 t 検定

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.4.1-1）

表 2.7.4-付録-83 臨床検査値の経時的推移［2 週間試験（OA）］ （続き）

検査項目	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	群内比較	群間比較
総蛋白	基剤	開始時	292	7.16	0.45	7.10	6.0	8.9	|T1| = 0.935	－
(g/dL)		終了時	292	7.14	0.42	7.10	5.9	8.4	P = 0.351	
		変化量	292	-0.02	0.31	0.00	-1.1	0.7		
	20 mg 以下	開始時	637	7.14	0.43	7.10	5.7	9.7	|T1| = 4.626	|T2| = 1.784
		終了時	637	7.08	0.42	7.10	5.6	9.9	P < 0.001 *	P = 0.075
		変化量	637	-0.05	0.30	-0.10	-1.0	1.3		
	40 mg	開始時	551	7.18	0.41	7.20	6.0	9.8	|T1| = 8.292	|T2| = 4.010
		終了時	551	7.08	0.41	7.10	5.7	9.4	P < 0.001 *	P < 0.001 *
		変化量	551	-0.10	0.29	-0.10	-1.2	1.2		
	FP	開始時	316	7.14	0.43	7.10	6.0	8.3	|T1| = 1.084	|T2| = 0.026
		終了時	316	7.12	0.41	7.10	6.0	8.4	P = 0.279	P = 0.979
		変化量	316	-0.02	0.29	0.00	-0.6	1.2		
Na	基剤	開始時	292	141.7	2.1	142.0	136	148	|T1| = 0.862	－
(mEq/L)		終了時	292	141.6	2.1	142.0	136	148	P = 0.389	
		変化量	292	-0.1	2.0	0.0	-5	6		
	20 mg 以下	開始時	637	141.9	1.9	142.0	136	148	|T1| = 0.173	|T2| = 0.829
		終了時	637	141.9	1.9	142.0	134	148	P = 0.863	P = 0.408
		変化量	637	0.0	1.9	0.0	-6	5		
	40 mg	開始時	551	142.2	1.9	142.0	136	148	|T1| = 0.947	|T2| = 1.279
		終了時	551	142.3	1.9	142.0	137	147	P = 0.344	P = 0.201
		変化量	551	0.1	1.8	0.0	-5	7		
	FP	開始時	316	142.3	1.9	142.0	127	149	|T1| = 2.672	|T2| = 2.468
		終了時	316	142.6	1.8	143.0	131	147	P = 0.008 *	P = 0.014 *
		変化量	316	0.3	2.0	0.0	-9	14		
K	基剤	開始時	292	4.21	0.45	4.20	3.0	7.2	|T1| = 0.316	－
(mEq/L)		終了時	292	4.21	0.42	4.16	2.9	6.1	P = 0.752	
		変化量	292	-0.01	0.39	0.00	-2.5	1.1		
	20 mg 以下	開始時	637	4.19	0.41	4.10	1.9	5.9	|T1| = 1.473	|T2| = 1.079
		終了時	637	4.21	0.43	4.20	2.8	5.9	P = 0.141	P = 0.281
		変化量	637	0.02	0.35	0.00	-1.5	1.4		
	40 mg	開始時	551	4.18	0.38	4.10	3.3	5.9	|T1| = 1.936	|T2| = 1.378
		終了時	551	4.21	0.40	4.20	3.2	5.8	P = 0.053	P = 0.168
		変化量	551	0.03	0.36	0.00	-1.2	1.7		
	FP	開始時	316	4.20	0.36	4.20	3.4	5.4	|T1| = 0.107	|T2| = 0.184
		終了時	316	4.20	0.35	4.20	3.2	5.5	P = 0.915	P = 0.854
		変化量	316	0.00	0.32	0.00	-1.2	1.0		

［検定］T1：1 標本 t 検定、T2：基剤群との 2 標本 t 検定

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.4.1-1）

表 2.7.4-付録-83 臨床検査値の経時的推移［2 週間試験（OA）］ （続き）

検査項目	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	群内比較	群間比較
Cl	基剤	開始時	292	104.5	2.5	104.0	95	111	|T1| = 0.334	－
(mEq/L)		終了時	292	104.4	2.5	104.0	95	111	P = 0.738	
		変化量	292	0.0	2.1	0.0	-7	7		
	20 mg 以下	開始時	637	104.5	2.5	104.0	83	112	|T1| = 1.363	|T2| = 1.040
		終了時	637	104.6	2.5	105.0	91	113	P = 0.173	P = 0.298
		変化量	637	0.1	2.0	0.0	-8	8		
	40 mg	開始時	551	105.6	2.6	106.0	97	112	|T1| = 6.193	|T2| = 3.997
		終了時	551	106.2	2.5	106.0	98	113	P < 0.001 *	P < 0.001 *
		変化量	551	0.6	2.2	1.0	-6	7		
	FP	開始時	316	106.4	2.6	106.0	92	114	|T1| = 2.858	|T2| = 2.373
		終了時	316	106.8	2.4	107.0	97	114	P = 0.005 *	P = 0.018 *
		変化量	316	0.4	2.5	0.0	-7	14		
Ca	基剤	開始時	16	6.49	2.31	4.85	4.6	9.7	|T1| = 0.969	－
(mEq/L)		終了時	16	6.43	2.29	4.85	4.5	9.5	P = 0.348	
		変化量	16	-0.06	0.26	-0.05	-0.6	0.4		
	20 mg 以下	開始時	36	6.42	2.47	4.80	4.4	10.9	|T1| = 3.214	|T2| = 0.660
		終了時	36	6.31	2.45	4.70	4.4	11.0	P = 0.003 *	P = 0.512
		変化量	36	-0.11	0.20	-0.10	-0.7	0.3		
	40 mg	開始時	18	6.27	2.28	4.85	4.4	9.8	|T1| = 1.042	|T2| = 0.158
		終了時	18	6.22	2.35	4.75	4.4	10.0	P = 0.312	P = 0.876
		変化量	18	-0.05	0.20	0.00	-0.4	0.3		
Ca	基剤	開始時	213	9.31	0.50	9.30	8.1	12.0	|T1| = 0.260	－
(mg/dL)		終了時	213	9.30	0.44	9.30	8.3	10.9	P = 0.795	
		変化量	213	-0.01	0.37	0.00	-1.8	1.0		
	20 mg 以下	開始時	416	9.27	0.44	9.25	8.0	10.5	|T1| = 2.026	|T2| = 0.952
		終了時	416	9.23	0.43	9.20	7.6	10.6	P = 0.043 *	P = 0.341
		変化量	416	-0.04	0.36	0.00	-1.1	1.0		
	40 mg	開始時	533	9.22	0.40	9.20	8.2	11.5	|T1| = 4.713	|T2| = 2.112
		終了時	533	9.16	0.39	9.20	8.2	11.5	P < 0.001 *	P = 0.035 *
		変化量	533	-0.06	0.30	-0.10	-1.2	0.8		
	FP	開始時	316	9.19	0.36	9.20	8.2	10.6	|T1| = 0.990	|T2| = 0.341
		終了時	316	9.17	0.37	9.20	8.2	10.4	P = 0.323	P = 0.733
		変化量	316	-0.02	0.30	0.00	-1.0	0.9		

［検定］T1：1 標本 t 検定、T2：基剤群との 2 標本 t 検定

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.4.1-1）

表 2.7.4-付録-84　臨床検査値の経時的推移（長期投与試験）

検査項目	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	検定	
									検定統計量	P 値
赤血球数	40 mg	開始時	101	436.5	38.9	432.0	355	538		
(X10^4/μL)		2 週後	100	433.2	39.8	428.0	366	537		
		4 週後	100	433.2	40.7	427.5	330	556		
		8 週後	100	434.4	42.6	431.0	349	558		
		12 週後	97	437.8	39.4	440.0	342	543		
		16 週後	94	440.4	39.8	436.0	348	552		
		20 週後	92	441.3	40.0	442.5	345	539		
		24 週後	89	443.0	40.7	445.0	327	531		
		28 週後	90	443.9	40.8	443.5	348	537		
		32 週後	85	440.4	41.1	440.0	322	552		
		36 週後	84	439.6	41.7	432.0	307	552		
		40 週後	84	440.6	42.5	445.0	302	532		
		44 週後	84	437.9	44.3	439.0	266	541		
		48 週後	84	438.4	44.1	433.5	275	554		
		52 週後	81	438.6	44.2	438.0	286	543		
		終了時	101	437.2	43.0	436.0	286	543		
		変化量（2 週後）	100	-3.1	12.9	-3.0	-35	33	|T1| = 2.424	P = 0.017 *
		変化量（4 週後）	100	-3.8	14.3	-2.0	-38	28	|T1| = 2.664	P = 0.009 *
		変化量（8 週後）	100	-2.1	16.7	-3.0	-47	43	|T1| = 1.255	P = 0.212
		変化量（12 週後）	97	0.6	19.4	1.0	-51	45	|T1| = 0.313	P = 0.755
		変化量（16 週後）	94	2.7	18.3	4.0	-54	41	|T1| = 1.412	P = 0.161
		変化量（20 週後）	92	3.3	21.1	4.5	-109	41	|T1| = 1.520	P = 0.132
		変化量（24 週後）	89	4.6	21.3	4.0	-84	47	|T1| = 2.052	P = 0.043 *
		変化量（28 週後）	90	6.2	19.1	6.5	-52	48	|T1| = 3.060	P = 0.003 *
		変化量（32 週後）	85	3.1	21.5	2.0	-44	56	|T1| = 1.348	P = 0.181
		変化量（36 週後）	84	2.2	20.8	4.5	-48	53	|T1| = 0.972	P = 0.334
		変化量（40 週後）	84	3.4	20.7	6.0	-59	58	|T1| = 1.510	P = 0.135
		変化量（44 週後）	84	0.7	20.9	1.5	-89	60	|T1| = 0.313	P = 0.755
		変化量（48 週後）	84	1.2	21.4	3.0	-80	54	|T1| = 0.531	P = 0.597
		変化量（52 週後）	81	1.3	18.4	3.0	-69	42	|T1| = 0.639	P = 0.524
		変化量（終了時）	101	0.7	23.7	4.0	-129	42	|T1| = 0.306	P = 0.760

［検定］T1：1 標本 t 検定

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-52）

表 2.7.4-付録-84 臨床検査値の経時的推移（長期投与試験） （続き）

検査項目	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	検定	
									検定統計量	P 値
赤血球数	80 mg	開始時	100	432.6	42.8	430.0	307	555		
(X10^4/μL)		2 週後	97	425.3	40.6	423.0	281	527		
		4 週後	98	425.3	42.8	424.0	276	536		
		8 週後	99	426.2	40.7	426.0	321	531		
		12 週後	96	431.5	40.6	430.0	334	532		
		16 週後	94	432.2	41.6	431.5	298	537		
		20 週後	89	435.8	39.1	431.0	348	541		
		24 週後	88	436.6	37.0	433.5	345	531		
		28 週後	83	438.7	37.8	431.0	353	548		
		32 週後	83	437.6	38.5	431.0	339	530		
		36 週後	83	437.1	37.4	431.0	362	526		
		40 週後	82	435.9	37.2	431.0	371	525		
		44 週後	81	435.5	36.4	433.0	363	523		
		48 週後	81	435.9	37.9	432.0	349	522		
		52 週後	79	436.2	41.1	433.0	327	546		
		終了時	100	433.9	45.3	432.0	298	546		
		変化量（2 週後）	97	-6.1	15.4	-8.0	-35	45	|T1| = 3.894	P < 0.001 *
		変化量（4 週後）	98	-5.5	15.9	-7.0	-45	43	|T1| = 3.451	P = 0.001 *
		変化量（8 週後）	99	-5.3	19.2	-7.0	-61	58	|T1| = 2.735	P = 0.007 *
		変化量（12 週後）	96	-0.7	20.1	-2.0	-47	57	|T1| = 0.360	P = 0.720
		変化量（16 週後）	94	0.2	19.2	0.0	-45	51	|T1| = 0.124	P = 0.902
		変化量（20 週後）	89	0.4	20.7	2.0	-107	50	|T1| = 0.164	P = 0.870
		変化量（24 週後）	88	1.1	19.0	2.0	-45	42	|T1| = 0.549	P = 0.584
		変化量（28 週後）	83	3.5	19.6	4.0	-37	61	|T1| = 1.629	P = 0.107
		変化量（32 週後）	83	2.4	19.9	1.0	-48	50	|T1| = 1.111	P = 0.270
		変化量（36 週後）	83	2.0	21.2	3.0	-45	69	|T1| = 0.840	P = 0.403
		変化量（40 週後）	82	0.2	21.4	-2.0	-62	68	|T1| = 0.098	P = 0.922
		変化量（44 週後）	81	0.0	18.8	-1.0	-47	58	|T1| = 0.006	P = 0.995
		変化量（48 週後）	81	0.4	20.3	-2.0	-45	60	|T1| = 0.180	P = 0.857
		変化量（52 週後）	79	2.6	21.5	1.0	-53	71	|T1| = 1.061	P = 0.292
		変化量（終了時）	100	1.4	21.5	1.0	-53	71	|T1| = 0.627	P = 0.532

［検定］T1：1 標本 t 検定

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-52）

表 2.7.4-付録-84　臨床検査値の経時的推移（長期投与試験）　（続き）

検査項目	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	検定	
									検定統計量	P 値
ヘモグロビン量	40 mg	開始時	101	13.54	1.25	13.40	11.1	17.7		
(g/dL)		2 週後	100	13.42	1.24	13.30	10.5	17.3		
		4 週後	100	13.44	1.29	13.20	11.0	18.0		
		8 週後	100	13.46	1.34	13.20	10.8	18.3		
		12 週後	97	13.52	1.26	13.50	10.6	17.8		
		16 週後	94	13.54	1.27	13.50	10.5	18.0		
		20 週後	92	13.52	1.28	13.40	10.3	17.2		
		24 週後	89	13.61	1.28	13.40	10.3	17.6		
		28 週後	90	13.54	1.28	13.40	10.2	17.4		
		32 週後	85	13.48	1.34	13.40	10.1	18.0		
		36 週後	84	13.42	1.29	13.30	10.6	17.6		
		40 週後	84	13.46	1.32	13.40	9.5	17.4		
		44 週後	84	13.39	1.41	13.30	9.7	17.7		
		48 週後	84	13.40	1.33	13.25	10.1	17.3		
		52 週後	81	13.42	1.37	13.30	9.7	17.9		
		終了時	101	13.37	1.33	13.30	9.7	17.9		
		変化量（2 週後）	100	-0.12	0.44	-0.15	-1.5	0.9	|T1| = 2.820	P = 0.006 *
		変化量（4 週後）	100	-0.11	0.46	-0.10	-1.2	1.3	|T1| = 2.371	P = 0.020 *
		変化量（8 週後）	100	-0.08	0.51	-0.10	-1.5	1.1	|T1| = 1.632	P = 0.106
		変化量（12 週後）	97	-0.04	0.63	0.00	-1.5	1.7	|T1| = 0.628	P = 0.532
		変化量（16 週後）	94	-0.02	0.58	0.00	-1.8	1.3	|T1| = 0.302	P = 0.764
		変化量（20 週後）	92	-0.06	0.69	-0.05	-3.8	1.3	|T1| = 0.787	P = 0.433
		変化量（24 週後）	89	0.01	0.75	0.00	-3.6	2.9	|T1| = 0.085	P = 0.932
		変化量（28 週後）	90	-0.04	0.65	0.00	-3.9	1.0	|T1| = 0.580	P = 0.564
		変化量（32 週後）	85	-0.06	0.63	-0.10	-1.5	1.5	|T1| = 0.946	P = 0.347
		変化量（36 週後）	84	-0.12	0.59	-0.10	-1.4	1.5	|T1| = 1.786	P = 0.078
		変化量（40 週後）	84	-0.09	0.61	0.00	-2.0	1.7	|T1| = 1.311	P = 0.193
		変化量（44 週後）	84	-0.15	0.58	-0.20	-1.9	1.5	|T1| = 2.406	P = 0.018 *
		変化量（48 週後）	84	-0.15	0.57	-0.10	-1.8	1.3	|T1| = 2.344	P = 0.021 *
		変化量（52 週後）	81	-0.12	0.48	-0.10	-1.4	1.1	|T1| = 2.311	P = 0.023 *
		変化量（終了時）	101	-0.18	0.77	-0.10	-4.6	1.1	|T1| = 2.313	P = 0.023 *

［検定］T1：1 標本 t 検定

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-52）

表 2.7.4-付録-84　臨床検査値の経時的推移（長期投与試験）　（続き）

検査項目	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	検定	
									検定統計量	P 値
ヘモグロビン量 (g/dL)	80 mg	開始時	100	13.27	1.35	13.20	9.6	17.6		
		2 週後	97	13.08	1.24	13.10	9.4	16.7		
		4 週後	98	13.07	1.35	12.90	9.1	17.0		
		8 週後	99	13.07	1.29	13.00	9.0	16.6		
		12 週後	96	13.20	1.31	13.10	9.4	17.3		
		16 週後	94	13.11	1.29	13.10	9.4	16.9		
		20 週後	89	13.20	1.25	13.10	9.7	17.3		
		24 週後	88	13.19	1.21	13.05	9.1	16.7		
		28 週後	83	13.23	1.22	13.00	8.9	17.1		
		32 週後	83	13.22	1.28	13.10	9.3	16.6		
		36 週後	83	13.18	1.19	13.00	9.6	17.2		
		40 週後	82	13.15	1.16	13.00	9.5	16.1		
		44 週後	81	13.14	1.17	13.00	9.4	16.4		
		48 週後	81	13.17	1.26	13.00	9.4	16.7		
		52 週後	79	13.22	1.33	13.00	9.8	17.3		
		終了時	100	13.20	1.44	13.10	9.4	17.3		
		変化量（2 週後）	97	-0.15	0.49	-0.20	-1.3	1.5	|T1| = 3.024	P = 0.003 *
		変化量（4 週後）	98	-0.16	0.56	-0.20	-1.3	2.7	|T1| = 2.764	P = 0.007 *
		変化量（8 週後）	99	-0.17	0.63	-0.20	-1.7	1.7	|T1| = 2.659	P = 0.009 *
		変化量（12 週後）	96	-0.05	0.69	-0.10	-1.7	2.8	|T1| = 0.669	P = 0.505
		変化量（16 週後）	94	-0.11	0.63	-0.15	-1.7	2.4	|T1| = 1.730	P = 0.087
		変化量（20 週後）	89	-0.13	0.68	-0.10	-3.5	1.5	|T1| = 1.756	P = 0.083
		変化量（24 週後）	88	-0.11	0.62	-0.10	-1.5	2.0	|T1| = 1.744	P = 0.085
		変化量（28 週後）	83	-0.07	0.64	-0.10	-1.5	2.3	|T1| = 1.060	P = 0.292
		変化量（32 週後）	83	-0.09	0.63	-0.10	-1.6	2.4	|T1| = 1.278	P = 0.205
		変化量（36 週後）	83	-0.13	0.66	-0.10	-1.8	2.0	|T1| = 1.720	P = 0.089
		変化量（40 週後）	82	-0.17	0.75	-0.20	-2.3	3.1	|T1| = 1.991	P = 0.050 *
		変化量（44 週後）	81	-0.17	0.60	-0.20	-1.6	2.1	|T1| = 2.529	P = 0.013 *
		変化量（48 週後）	81	-0.14	0.66	-0.20	-1.6	2.7	|T1| = 1.872	P = 0.065
		変化量（52 週後）	79	-0.04	0.71	-0.10	-1.6	2.6	|T1| = 0.553	P = 0.582
		変化量（終了時）	100	-0.08	0.71	-0.20	-1.7	2.6	|T1| = 1.079	P = 0.283

［検定］T1：1 標本 t 検定

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-52）

表 2.7.4-付録-84 臨床検査値の経時的推移（長期投与試験） （続き）

検査項目	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	検定	
									検定統計量	P 値
ヘマトクリット値 (%)	40 mg	開始時	101	41.58	3.49	41.20	33.1	52.1		
		2 週後	100	41.31	3.59	40.75	32.8	51.7		
		4 週後	100	41.29	3.74	40.70	33.0	54.2		
		8 週後	100	41.33	3.78	40.55	31.9	54.2		
		12 週後	97	41.55	3.60	41.50	32.8	53.6		
		16 週後	94	41.59	3.68	41.30	32.2	53.5		
		20 週後	92	41.65	3.77	41.30	31.1	51.9		
		24 週後	89	41.91	3.72	41.70	30.4	52.7		
		28 週後	90	41.82	3.82	41.40	30.5	52.4		
		32 週後	85	41.57	3.80	41.70	30.4	53.7		
		36 週後	84	41.40	3.76	40.90	32.1	53.1		
		40 週後	84	41.36	3.87	41.20	28.2	52.0		
		44 週後	84	41.06	4.00	40.80	28.7	51.0		
		48 週後	84	40.95	3.84	40.85	29.2	52.7		
		52 週後	81	40.93	4.01	40.80	29.4	53.0		
		終了時	101	40.89	3.89	40.80	29.4	53.0		
		変化量（2 週後）	100	-0.27	1.24	-0.35	-3.1	2.7	|T1| = 2.181	P = 0.032 *
		変化量（4 週後）	100	-0.29	1.30	-0.30	-3.3	2.8	|T1| = 2.210	P = 0.029 *
		変化量（8 週後）	100	-0.25	1.54	-0.25	-4.6	3.4	|T1| = 1.586	P = 0.116
		変化量（12 週後）	97	-0.05	1.75	0.00	-4.4	4.0	|T1| = 0.308	P = 0.759
		変化量（16 週後）	94	-0.02	1.66	-0.10	-5.6	3.6	|T1| = 0.143	P = 0.887
		変化量（20 週後）	92	-0.04	2.00	-0.10	-11.1	3.9	|T1| = 0.213	P = 0.831
		変化量（24 週後）	89	0.20	2.10	0.20	-9.2	7.2	|T1| = 0.879	P = 0.382
		変化量（28 週後）	90	0.14	1.87	0.30	-9.6	4.1	|T1| = 0.734	P = 0.465
		変化量（32 週後）	85	0.02	1.79	-0.20	-4.2	4.7	|T1| = 0.127	P = 0.899
		変化量（36 週後）	84	-0.13	1.78	0.05	-3.8	3.5	|T1| = 0.685	P = 0.495
		変化量（40 週後）	84	-0.19	2.00	0.00	-5.5	5.3	|T1| = 0.865	P = 0.389
		変化量（44 週後）	84	-0.49	2.07	-0.45	-6.6	5.7	|T1| = 2.158	P = 0.034 *
		変化量（48 週後）	84	-0.60	1.85	-0.50	-5.7	3.8	|T1| = 2.951	P = 0.004 *
		変化量（52 週後）	81	-0.59	1.62	-0.70	-4.9	3.4	|T1| = 3.264	P = 0.002 *
		変化量（終了時）	101	-0.69	2.34	-0.60	-14.3	3.4	|T1| = 2.965	P = 0.004 *

［検定］T1：1 標本 t 検定

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-52）

表 2.7.4-付録-84 臨床検査値の経時的推移（長期投与試験） （続き）

検査項目	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	検定	
									検定統計量	P 値
ヘマトクリット値 (%)	80 mg	開始時	100	40.93	3.63	40.55	29.9	53.9		
		2 週後	97	40.31	3.40	40.10	29.0	50.3		
		4 週後	98	40.35	3.61	39.75	29.4	50.6		
		8 週後	99	40.39	3.51	40.20	29.3	50.0		
		12 週後	96	40.67	3.44	40.55	30.5	51.4		
		16 週後	94	40.59	3.45	40.40	29.9	50.7		
		20 週後	89	40.81	3.44	40.70	30.9	51.8		
		24 週後	88	40.91	3.38	40.55	31.0	51.5		
		28 週後	83	41.08	3.33	40.70	30.4	52.6		
		32 週後	83	40.86	3.55	40.60	31.4	50.8		
		36 週後	83	40.70	3.23	40.30	33.2	50.9		
		40 週後	82	40.53	3.10	40.20	32.1	48.3		
		44 週後	81	40.53	2.97	40.20	32.6	49.0		
		48 週後	81	40.50	3.27	40.40	32.2	48.8		
		52 週後	79	40.39	3.58	40.20	31.6	51.2		
		終了時	100	40.36	3.77	40.25	29.9	51.2		
		変化量（2 週後）	97	-0.54	1.52	-0.60	-3.6	4.2	|T1| = 3.511	P = 0.001 *
		変化量（4 週後）	98	-0.46	1.66	-0.50	-3.9	7.8	|T1| = 2.761	P = 0.007 *
		変化量（8 週後）	99	-0.45	1.89	-0.60	-5.6	5.3	|T1| = 2.396	P = 0.018 *
		変化量（12 週後）	96	-0.17	1.99	-0.15	-4.8	7.7	|T1| = 0.830	P = 0.408
		変化量（16 週後）	94	-0.18	1.95	-0.15	-5.0	8.2	|T1| = 0.879	P = 0.382
		変化量（20 週後）	89	-0.23	2.03	-0.20	-10.7	5.4	|T1| = 1.047	P = 0.298
		変化量（24 週後）	88	-0.09	1.87	-0.10	-4.0	6.5	|T1| = 0.450	P = 0.654
		変化量（28 週後）	83	0.06	1.79	0.20	-3.7	6.8	|T1| = 0.313	P = 0.755
		変化量（32 週後）	83	-0.17	1.96	-0.10	-5.6	6.0	|T1| = 0.772	P = 0.442
		変化量（36 週後）	83	-0.32	2.04	-0.10	-5.5	5.9	|T1| = 1.426	P = 0.158
		変化量（40 週後）	82	-0.52	2.22	-0.60	-6.8	8.8	|T1| = 2.112	P = 0.038 *
		変化量（44 週後）	81	-0.49	2.00	-0.50	-5.6	5.9	|T1| = 2.217	P = 0.029 *
		変化量（48 週後）	81	-0.52	2.10	-0.80	-5.2	7.9	|T1| = 2.220	P = 0.029 *
		変化量（52 週後）	79	-0.52	2.23	-0.60	-5.9	6.3	|T1| = 2.067	P = 0.042 *
		変化量（終了時）	100	-0.56	2.17	-0.70	-5.9	6.3	|T1| = 2.589	P = 0.011 *

［検定］T1：1 標本 t 検定

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-52）

表 2.7.4-付録-84　臨床検査値の経時的推移（長期投与試験）　（続き）

検査項目	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	検定	
									検定統計量	P 値
白血球数	40 mg	開始時	101	5802.0	1256.7	5600.0	3000	9100		
(/μL)		2 週後	100	5703.0	1265.8	5700.0	2600	9600		
		4 週後	100	5705.0	1234.1	5700.0	2600	9900		
		8 週後	100	5565.0	1221.3	5550.0	2600	8100		
		12 週後	97	5522.7	1357.3	5500.0	2300	11800		
		16 週後	94	5755.3	1479.4	5600.0	2700	11500		
		20 週後	92	5512.0	1300.9	5300.0	2500	9000		
		24 週後	89	5706.7	1442.8	5500.0	2600	10700		
		28 週後	90	5651.1	1326.7	5500.0	2800	9300		
		32 週後	85	5591.8	1229.4	5600.0	2800	8900		
		36 週後	84	5422.6	1022.9	5400.0	3200	7600		
		40 週後	84	5654.8	1320.1	5500.0	2900	10400		
		44 週後	84	5588.1	1239.5	5500.0	2900	9600		
		48 週後	84	5751.2	1350.1	5700.0	3100	10700		
		52 週後	81	5571.6	1233.7	5500.0	2900	9100		
		終了時	101	5593.1	1200.9	5600.0	2900	9100		
		変化量（2 週後）	100	-106.0	803.8	-200.0	-2400	2100	|T1| = 1.319	P = 0.190
		変化量（4 週後）	100	-92.0	844.8	-50.0	-2700	2800	|T1| = 1.089	P = 0.279
		変化量（8 週後）	100	-225.0	935.0	-250.0	-3200	2100	|T1| = 2.406	P = 0.018 *
		変化量（12 週後）	97	-257.7	1250.2	-100.0	-2900	6700	|T1| = 2.030	P = 0.045 *
		変化量（16 週後）	94	-34.0	1176.8	0.0	-2700	3500	|T1| = 0.280	P = 0.780
		変化量（20 週後）	92	-273.9	1073.2	-300.0	-3900	2800	|T1| = 2.448	P = 0.016 *
		変化量（24 週後）	89	-84.3	1244.3	0.0	-3700	4300	|T1| = 0.639	P = 0.525
		変化量（28 週後）	90	-147.8	1166.0	-200.0	-3300	4300	|T1| = 1.202	P = 0.232
		変化量（32 週後）	85	-245.9	1167.4	-200.0	-3000	2200	|T1| = 1.942	P = 0.055
		変化量（36 週後）	84	-410.7	988.5	-200.0	-3400	1500	|T1| = 3.808	P < 0.001 *
		変化量（40 週後）	84	-200.0	1057.5	-200.0	-2900	3500	|T1| = 1.733	P = 0.087
		変化量（44 週後）	84	-266.7	1019.7	-200.0	-2800	4000	|T1| = 2.397	P = 0.019 *
		変化量（48 週後）	84	-103.6	1118.5	-100.0	-2100	4000	|T1| = 0.849	P = 0.398
		変化量（52 週後）	81	-203.7	1028.9	-100.0	-3500	2800	|T1| = 1.782	P = 0.079
		変化量（終了時）	101	-208.9	1041.5	-200.0	-3500	2800	|T1| = 2.016	P = 0.046 *

［検定］T1：1 標本 t 検定

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-52）

表 2.7.4-付録-84 臨床検査値の経時的推移（長期投与試験） （続き）

検査項目	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	検定	
									検定統計量	P 値
白血球数	80 mg	開始時	100	5888.0	1377.0	5650.0	3400	10800		
(/μL)		2 週後	97	5913.4	1436.4	5700.0	3100	10300		
		4 週後	98	5949.0	1482.1	5700.0	3500	11100		
		8 週後	99	5792.9	1461.0	5500.0	3100	10800		
		12 週後	96	5879.2	1405.2	5800.0	3400	10100		
		16 週後	94	5830.9	1438.2	5650.0	3400	11100		
		20 週後	89	5857.3	1543.8	5600.0	3200	10900		
		24 週後	88	5736.4	1379.9	5350.0	3100	9500		
		28 週後	83	5920.5	1544.3	5600.0	3600	11000		
		32 週後	83	5937.3	1458.5	5700.0	3000	9700		
		36 週後	83	5810.8	1503.7	5400.0	3300	11600		
		40 週後	82	5792.7	1404.0	5600.0	3300	11000		
		44 週後	81	5913.6	1644.5	5700.0	3200	11300		
		48 週後	81	5821.0	1636.4	5600.0	3400	12100		
		52 週後	79	5789.9	1442.9	5500.0	3300	10400		
		終了時	100	5730.0	1473.2	5500.0	3100	10400		
		変化量（2 週後）	97	45.4	880.6	100.0	-2200	3700	|T1| = 0.507	P = 0.613
		変化量（4 週後）	98	69.4	1094.4	-50.0	-4000	3200	|T1| = 0.628	P = 0.532
		変化量（8 週後）	99	-92.9	1058.8	-100.0	-4400	3300	|T1| = 0.873	P = 0.385
		変化量（12 週後）	96	-15.6	1256.1	0.0	-4500	4800	|T1| = 0.122	P = 0.903
		変化量（16 週後）	94	-83.0	1113.7	-100.0	-3600	4800	|T1| = 0.722	P = 0.472
		変化量（20 週後）	89	-121.3	1102.9	0.0	-4900	3200	|T1| = 1.038	P = 0.302
		変化量（24 週後）	88	-229.5	1091.4	0.0	-3800	3000	|T1| = 1.973	P = 0.052
		変化量（28 週後）	83	-61.4	1213.9	-100.0	-4700	4200	|T1| = 0.461	P = 0.646
		変化量（32 週後）	83	-44.6	1096.4	-100.0	-2800	4200	|T1| = 0.370	P = 0.712
		変化量（36 週後）	83	-171.1	1049.2	-200.0	-3200	3200	|T1| = 1.486	P = 0.141
		変化量（40 週後）	82	-174.4	1069.6	-200.0	-3200	2600	|T1| = 1.476	P = 0.144
		変化量（44 週後）	81	-50.6	1223.5	-200.0	-4300	2500	|T1| = 0.372	P = 0.711
		変化量（48 週後）	81	-143.2	1252.5	-100.0	-4400	2800	|T1| = 1.029	P = 0.307
		変化量（52 週後）	79	-143.0	1208.3	0.0	-4700	3800	|T1| = 1.052	P = 0.296
		変化量（終了時）	100	-158.0	1164.1	-100.0	-4700	3800	|T1| = 1.357	P = 0.178

［検定］T1：1 標本 t 検定

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-52）

表 2.7.4-付録-84 臨床検査値の経時的推移（長期投与試験） （続き）

検査項目	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	検定	
									検定統計量	P 値
好中球	40 mg	開始時	101	57.18	9.56	57.20	27.9	78.3		
(%)		2 週後	100	57.27	8.86	57.15	31.8	76.8		
		4 週後	100	57.20	8.66	56.85	32.9	80.8		
		8 週後	100	57.44	8.13	58.30	32.9	76.7		
		12 週後	97	56.92	8.58	57.30	33.2	72.3		
		16 週後	94	58.37	8.80	58.55	32.2	79.4		
		20 週後	92	57.34	8.41	57.45	33.8	74.1		
		24 週後	89	57.80	9.42	56.70	34.2	86.5		
		28 週後	90	57.85	8.32	57.85	34.0	77.6		
		32 週後	85	56.91	8.22	57.20	31.0	76.6		
		36 週後	84	57.46	8.61	57.40	32.8	91.7		
		40 週後	84	57.72	8.41	56.70	29.4	73.7		
		44 週後	84	57.36	8.09	57.45	32.2	80.3		
		48 週後	84	57.95	8.68	57.80	33.4	79.0		
		52 週後	81	56.95	7.68	57.20	39.8	72.1		
		終了時	101	57.19	8.12	57.40	39.8	74.1		
		変化量（2 週後）	100	0.14	5.84	0.35	-14.2	19.4	|T1| = 0.240	P = 0.811
		変化量（4 週後）	100	-0.02	6.17	0.20	-17.5	15.1	|T1| = 0.034	P = 0.973
		変化量（8 週後）	100	0.37	7.40	-0.25	-19.8	23.1	|T1| = 0.500	P = 0.618
		変化量（12 週後）	97	-0.31	7.84	-0.30	-19.2	26.8	|T1| = 0.394	P = 0.695
		変化量（16 週後）	94	1.24	8.28	1.20	-20.7	27.8	|T1| = 1.452	P = 0.150
		変化量（20 週後）	92	0.26	7.26	0.30	-20.2	17.8	|T1| = 0.343	P = 0.732
		変化量（24 週後）	89	1.02	7.22	1.30	-17.9	18.6	|T1| = 1.332	P = 0.186
		変化量（28 週後）	90	0.87	8.31	0.50	-21.8	24.7	|T1| = 0.988	P = 0.326
		変化量（32 週後）	85	-0.41	8.08	-0.30	-22.6	24.5	|T1| = 0.467	P = 0.642
		変化量（36 週後）	84	0.07	8.48	-0.05	-19.2	37.0	|T1| = 0.075	P = 0.941
		変化量（40 週後）	84	0.43	7.31	1.15	-19.8	14.1	|T1| = 0.533	P = 0.596
		変化量（44 週後）	84	0.07	7.15	0.70	-15.9	22.6	|T1| = 0.086	P = 0.932
		変化量（48 週後）	84	0.66	8.13	1.05	-18.9	21.3	|T1| = 0.741	P = 0.461
		変化量（52 週後）	81	0.08	7.60	0.60	-20.3	15.1	|T1| = 0.089	P = 0.929
		変化量（終了時）	101	0.01	7.89	0.40	-20.3	20.8	|T1| = 0.013	P = 0.990

［検定］T1：1 標本 t 検定

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-52）

表 2.7.4-付録-84 臨床検査値の経時的推移（長期投与試験） （続き）

検査項目	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	検定	
									検定統計量	P 値
好中球	80 mg	開始時	100	56.34	9.00	56.90	33.0	75.8		
(%)		2 週後	97	56.35	8.34	56.10	39.1	84.1		
		4 週後	98	56.32	8.26	55.95	34.9	80.9		
		8 週後	99	55.82	8.39	54.90	38.7	78.8		
		12 週後	96	57.03	8.93	56.00	36.7	76.5		
		16 週後	94	56.12	8.70	55.55	35.7	77.5		
		20 週後	89	56.70	8.37	56.60	36.5	75.4		
		24 週後	88	56.30	9.33	55.10	38.2	82.8		
		28 週後	83	56.79	9.29	57.10	38.9	89.2		
		32 週後	83	57.13	9.23	56.70	39.4	88.9		
		36 週後	83	56.22	9.42	56.30	36.3	77.0		
		40 週後	82	56.45	9.80	56.60	31.7	75.1		
		44 週後	81	57.33	8.83	58.00	34.5	78.3		
		48 週後	81	56.02	9.44	56.40	32.8	73.6		
		52 週後	79	56.25	9.14	56.00	37.2	81.4		
		終了時	100	56.33	9.59	55.05	33.4	82.8		
		変化量（2 週後）	97	0.22	6.58	0.40	-15.2	22.8	|T1| = 0.325	P = 0.746
		変化量（4 週後）	98	0.11	7.41	-0.85	-21.2	26.8	|T1| = 0.151	P = 0.880
		変化量（8 週後）	99	-0.44	6.64	0.00	-24.0	16.2	|T1| = 0.664	P = 0.508
		変化量（12 週後）	96	0.82	7.72	0.65	-25.1	25.7	|T1| = 1.038	P = 0.302
		変化量（16 週後）	94	-0.12	7.17	1.05	-28.2	13.7	|T1| = 0.157	P = 0.876
		変化量（20 週後）	89	0.37	7.00	0.00	-31.4	14.1	|T1| = 0.492	P = 0.624
		変化量（24 週後）	88	0.14	6.23	0.55	-22.3	13.0	|T1| = 0.204	P = 0.839
		変化量（28 週後）	83	0.79	7.23	0.50	-21.4	22.7	|T1| = 1.000	P = 0.320
		変化量（32 週後）	83	1.13	7.29	1.50	-14.2	32.4	|T1| = 1.414	P = 0.161
		変化量（36 週後）	83	0.22	7.41	0.00	-28.8	16.1	|T1| = 0.271	P = 0.787
		変化量（40 週後）	82	0.37	7.01	0.25	-16.8	17.8	|T1| = 0.476	P = 0.635
		変化量（44 週後）	81	1.07	6.43	0.90	-15.5	16.6	|T1| = 1.498	P = 0.138
		変化量（48 週後）	81	-0.24	6.94	0.60	-22.0	13.2	|T1| = 0.314	P = 0.754
		変化量（52 週後）	79	0.11	7.48	0.70	-21.2	16.3	|T1| = 0.128	P = 0.899
		変化量（終了時）	100	-0.01	7.56	0.45	-21.2	16.3	|T1| = 0.013	P = 0.989

［検定］T1：1 標本 t 検定

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-52）

表 2.7.4-付録-84 臨床検査値の経時的推移（長期投与試験） （続き）

検査項目	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	検定	
									検定統計量	P 値
好酸球	40 mg	開始時	101	2.52	1.54	2.10	0.5	8.3		
(%)		2 週後	100	2.71	1.58	2.35	0.6	7.7		
		4 週後	100	2.73	1.70	2.35	0.4	10.3		
		8 週後	100	2.90	1.88	2.40	0.3	9.8		
		12 週後	97	2.70	1.56	2.20	0.6	8.9		
		16 週後	94	2.61	1.71	2.20	0.6	9.5		
		20 週後	92	2.72	1.68	2.30	0.2	8.0		
		24 週後	89	2.67	1.60	2.20	0.4	8.4		
		28 週後	90	2.72	1.59	2.50	0.2	8.4		
		32 週後	85	2.79	1.67	2.40	0.0	8.0		
		36 週後	84	2.80	1.54	2.55	0.5	7.8		
		40 週後	84	2.50	1.59	2.30	0.3	8.1		
		44 週後	84	2.67	1.62	2.25	0.5	7.9		
		48 週後	84	2.56	1.44	2.40	0.4	7.8		
		52 週後	81	2.68	2.08	2.30	0.4	15.6		
		終了時	101	2.70	1.99	2.40	0.3	15.6		
		変化量（2 週後）	100	0.17	0.93	0.20	-2.7	3.3	|T1| = 1.857	P = 0.066
		変化量（4 週後）	100	0.21	1.26	0.10	-2.7	6.9	|T1| = 1.623	P = 0.108
		変化量（8 週後）	100	0.37	1.33	0.30	-2.5	6.0	|T1| = 2.796	P = 0.006 *
		変化量（12 週後）	97	0.20	1.17	0.20	-3.4	5.3	|T1| = 1.685	P = 0.095
		変化量（16 週後）	94	0.11	1.22	0.20	-2.9	6.1	|T1| = 0.872	P = 0.385
		変化量（20 週後）	92	0.25	1.17	0.20	-2.4	4.1	|T1| = 2.032	P = 0.045 *
		変化量（24 週後）	89	0.16	1.31	0.10	-3.4	5.5	|T1| = 1.122	P = 0.265
		変化量（28 週後）	90	0.23	1.31	0.20	-3.3	5.2	|T1| = 1.653	P = 0.102
		変化量（32 週後）	85	0.37	1.24	0.30	-2.5	4.8	|T1| = 2.735	P = 0.008 *
		変化量（36 週後）	84	0.38	1.21	0.30	-3.0	5.3	|T1| = 2.843	P = 0.006 *
		変化量（40 週後）	84	0.08	1.34	0.10	-3.3	6.1	|T1| = 0.521	P = 0.604
		変化量（44 週後）	84	0.24	1.37	0.10	-3.2	5.2	|T1| = 1.619	P = 0.109
		変化量（48 週後）	84	0.14	1.01	0.15	-2.8	2.6	|T1| = 1.267	P = 0.209
		変化量（52 週後）	81	0.25	1.82	0.10	-3.6	13.1	|T1| = 1.243	P = 0.217
		変化量（終了時）	101	0.18	1.73	0.10	-3.6	13.1	|T1| = 1.030	P = 0.306

［検定］T1：1 標本 t 検定

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-52）

表 2.7.4-付録-84 臨床検査値の経時的推移（長期投与試験） （続き）

検査項目	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	検定	
									検定統計量	P 値
好酸球	80 mg	開始時	100	2.70	1.72	2.50	0.4	10.3		
(%)		2 週後	97	3.02	1.93	2.50	0.4	8.9		
		4 週後	98	3.12	2.27	2.55	0.2	14.6		
		8 週後	99	3.21	2.04	2.60	0.3	10.5		
		12 週後	96	2.93	1.71	2.55	0.1	7.7		
		16 週後	94	3.00	1.98	2.60	0.3	14.1		
		20 週後	89	2.86	1.52	2.50	0.4	7.2		
		24 週後	88	2.93	1.80	2.55	0.1	9.9		
		28 週後	83	2.97	1.83	2.50	0.2	10.0		
		32 週後	83	2.74	1.62	2.50	0.2	7.7		
		36 週後	83	2.79	1.69	2.40	0.3	8.6		
		40 週後	82	3.06	2.34	2.20	0.2	13.7		
		44 週後	81	2.82	1.59	2.50	0.4	6.9		
		48 週後	81	2.71	1.49	2.40	0.2	7.8		
		52 週後	79	2.80	1.66	2.30	0.1	6.9		
		終了時	100	3.07	1.92	2.60	0.1	9.6		
		変化量（2 週後）	97	0.31	1.13	0.30	-3.9	4.7	|T1| = 2.710	P = 0.008 *
		変化量（4 週後）	98	0.42	1.28	0.30	-4.2	4.3	|T1| = 3.276	P = 0.001 *
		変化量（8 週後）	99	0.51	1.47	0.30	-2.8	5.8	|T1| = 3.466	P = 0.001 *
		変化量（12 週後）	96	0.30	1.47	0.30	-7.0	5.7	|T1| = 2.016	P = 0.047 *
		変化量（16 週後）	94	0.37	1.71	0.10	-7.2	11.1	|T1| = 2.073	P = 0.041 *
		変化量（20 週後）	89	0.25	1.43	0.40	-7.1	4.2	|T1| = 1.664	P = 0.100
		変化量（24 週後）	88	0.33	1.39	0.35	-4.3	4.0	|T1| = 2.235	P = 0.028 *
		変化量（28 週後）	83	0.38	1.21	0.20	-3.7	4.5	|T1| = 2.829	P = 0.006 *
		変化量（32 週後）	83	0.14	1.14	0.10	-3.2	3.9	|T1| = 1.134	P = 0.260
		変化量（36 週後）	83	0.19	1.34	0.20	-4.2	3.4	|T1| = 1.302	P = 0.197
		変化量（40 週後）	82	0.51	1.95	0.30	-4.4	10.0	|T1| = 2.384	P = 0.019 *
		変化量（44 週後）	81	0.29	1.34	0.30	-5.0	3.9	|T1| = 1.909	P = 0.060
		変化量（48 週後）	81	0.18	1.14	0.10	-4.5	4.8	|T1| = 1.429	P = 0.157
		変化量（52 週後）	79	0.28	1.33	0.30	-4.3	3.3	|T1| = 1.889	P = 0.063
		変化量（終了時）	100	0.37	1.51	0.30	-4.3	5.8	|T1| = 2.458	P = 0.016 *

［検定］T1：1 標本 t 検定

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-52）

表 2.7.4-付録-84 臨床検査値の経時的推移（長期投与試験） （続き）

検査項目	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	検定	
									検定統計量	P 値
好塩基球	40 mg	開始時	101	0.47	0.27	0.40	0.0	1.7		
(%)		2 週後	100	0.50	0.29	0.45	0.0	1.5		
		4 週後	100	0.48	0.28	0.40	0.1	1.7		
		8 週後	100	0.51	0.29	0.50	0.0	1.6		
		12 週後	97	0.51	0.29	0.40	0.1	1.6		
		16 週後	94	0.53	0.31	0.45	0.1	1.5		
		20 週後	92	0.50	0.30	0.45	0.0	1.8		
		24 週後	89	0.52	0.32	0.40	0.1	2.1		
		28 週後	90	0.52	0.27	0.50	0.1	1.5		
		32 週後	85	0.56	0.32	0.50	0.2	1.7		
		36 週後	84	0.49	0.28	0.40	0.0	1.4		
		40 週後	84	0.53	0.28	0.50	0.2	1.6		
		44 週後	84	0.56	0.31	0.50	0.0	1.7		
		48 週後	84	0.50	0.29	0.50	0.0	1.5		
		52 週後	81	0.53	0.25	0.50	0.0	1.1		
		終了時	101	0.54	0.25	0.50	0.0	1.4		
		変化量（2 週後）	100	0.03	0.20	0.00	-0.6	0.8	|T1| = 1.573	P = 0.119
		変化量（4 週後）	100	0.02	0.25	0.00	-0.9	0.6	|T1| = 0.592	P = 0.555
		変化量（8 週後）	100	0.04	0.28	0.00	-1.2	0.9	|T1| = 1.476	P = 0.143
		変化量（12 週後）	97	0.05	0.26	0.00	-0.7	1.0	|T1| = 1.768	P = 0.080
		変化量（16 週後）	94	0.07	0.25	0.00	-0.6	0.9	|T1| = 2.690	P = 0.008 *
		変化量（20 週後）	92	0.03	0.24	0.00	-0.7	0.8	|T1| = 1.392	P = 0.167
		変化量（24 週後）	89	0.05	0.27	0.00	-0.6	0.9	|T1| = 1.754	P = 0.083
		変化量（28 週後）	90	0.06	0.24	0.00	-0.7	0.6	|T1| = 2.286	P = 0.025 *
		変化量（32 週後）	85	0.11	0.26	0.10	-0.7	1.1	|T1| = 3.815	P < 0.001 *
		変化量（36 週後）	84	0.04	0.24	0.00	-0.6	0.6	|T1| = 1.419	P = 0.160
		変化量（40 週後）	84	0.08	0.26	0.10	-0.7	1.0	|T1| = 2.762	P = 0.007 *
		変化量（44 週後）	84	0.10	0.27	0.10	-0.6	1.0	|T1| = 3.522	P = 0.001 *
		変化量（48 週後）	84	0.05	0.29	0.00	-0.8	0.9	|T1| = 1.460	P = 0.148
		変化量（52 週後）	81	0.08	0.20	0.10	-0.6	0.6	|T1| = 3.508	P = 0.001 *
		変化量（終了時）	101	0.07	0.20	0.10	-0.6	0.6	|T1| = 3.442	P = 0.001 *

［検定］T1：1 標本 t 検定

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-52）

表 2.7.4-付録-84 臨床検査値の経時的推移（長期投与試験） （続き）

検査項目	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	検定	
									検定統計量	P 値
好塩基球	80 mg	開始時	100	0.58	0.38	0.50	0.1	2.3		
(%)		2 週後	97	0.55	0.35	0.50	0.2	2.4		
		4 週後	98	0.57	0.36	0.50	0.1	1.8		
		8 週後	99	0.60	0.39	0.50	0.1	2.2		
		12 週後	96	0.55	0.36	0.50	0.1	2.2		
		16 週後	94	0.60	0.41	0.50	0.2	3.0		
		20 週後	89	0.60	0.38	0.50	0.1	2.5		
		24 週後	88	0.61	0.40	0.50	0.1	2.1		
		28 週後	83	0.56	0.36	0.50	0.1	1.9		
		32 週後	83	0.57	0.37	0.50	0.1	2.3		
		36 週後	83	0.57	0.33	0.50	0.2	2.3		
		40 週後	82	0.59	0.35	0.50	0.1	1.9		
		44 週後	81	0.57	0.27	0.50	0.1	1.6		
		48 週後	81	0.61	0.33	0.50	0.1	1.6		
		52 週後	79	0.57	0.30	0.50	0.1	1.7		
		終了時	100	0.59	0.36	0.50	0.1	2.2		
		変化量（2 週後）	97	-0.02	0.26	0.00	-0.7	0.9	|T1| = 0.634	P = 0.527
		変化量（4 週後）	98	-0.02	0.31	0.00	-1.4	0.7	|T1| = 0.481	P = 0.631
		変化量（8 週後）	99	0.02	0.28	0.00	-0.9	1.2	|T1| = 0.675	P = 0.502
		変化量（12 週後）	96	-0.03	0.31	0.00	-1.8	0.7	|T1| = 0.793	P = 0.430
		変化量（16 週後）	94	0.01	0.32	0.00	-1.1	1.5	|T1| = 0.444	P = 0.658
		変化量（20 週後）	89	0.02	0.29	0.00	-1.1	1.0	|T1| = 0.623	P = 0.535
		変化量（24 週後）	88	0.03	0.33	0.00	-1.2	1.2	|T1| = 0.754	P = 0.453
		変化量（28 週後）	83	-0.02	0.29	0.00	-1.0	0.9	|T1| = 0.563	P = 0.575
		変化量（32 週後）	83	0.00	0.33	0.00	-1.2	0.8	|T1| = 0.132	P = 0.895
		変化量（36 週後）	83	0.00	0.26	0.00	-0.9	0.6	|T1| = 0.126	P = 0.900
		変化量（40 週後）	82	0.02	0.30	0.00	-1.0	0.7	|T1| = 0.514	P = 0.609
		変化量（44 週後）	81	-0.01	0.27	0.00	-0.8	0.7	|T1| = 0.208	P = 0.836
		変化量（48 週後）	81	0.03	0.32	0.00	-1.0	1.1	|T1| = 0.901	P = 0.370
		変化量（52 週後）	79	-0.01	0.30	0.00	-1.0	0.6	|T1| = 0.260	P = 0.796
		変化量（終了時）	100	0.01	0.31	0.00	-1.0	1.2	|T1| = 0.161	P = 0.873

［検定］T1：1 標本 t 検定

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-52）

表 2.7.4-付録-84 臨床検査値の経時的推移（長期投与試験） （続き）

検査項目	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	検定	
									検定統計量	P 値
リンパ球	40 mg	開始時	101	34.15	8.76	34.60	15.7	56.5		
(%)		2 週後	100	33.84	8.02	33.90	12.7	51.9		
		4 週後	100	33.83	7.95	34.50	12.9	53.0		
		8 週後	100	33.49	7.45	32.30	17.6	52.1		
		12 週後	97	34.08	7.93	34.40	18.7	52.6		
		16 週後	94	32.64	8.00	32.35	13.3	54.9		
		20 週後	92	33.67	7.79	33.45	16.6	50.6		
		24 週後	89	33.23	8.57	34.10	5.6	52.9		
		28 週後	90	33.18	7.49	33.30	17.2	51.6		
		32 週後	85	33.95	7.39	33.90	18.3	54.8		
		36 週後	84	33.53	8.05	33.25	6.5	53.0		
		40 週後	84	33.77	7.57	34.75	17.6	59.8		
		44 週後	84	33.69	7.39	33.55	15.1	54.1		
		48 週後	84	33.21	8.02	33.10	15.2	53.1		
		52 週後	81	34.27	7.24	33.70	18.7	47.3		
		終了時	101	33.90	7.70	33.20	18.1	50.1		
		変化量（2 週後）	100	-0.35	5.22	-0.55	-17.9	12.7	|T1| = 0.669	P = 0.505
		変化量（4 週後）	100	-0.29	5.27	0.00	-12.6	13.3	|T1| = 0.543	P = 0.588
		変化量（8 週後）	100	-0.75	6.20	-0.55	-20.4	16.7	|T1| = 1.207	P = 0.230
		変化量（12 週後）	97	-0.02	6.97	0.50	-28.4	16.7	|T1| = 0.028	P = 0.978
		変化量（16 週後）	94	-1.59	7.45	-1.95	-24.7	18.9	|T1| = 2.066	P = 0.042 *
		変化量（20 週後）	92	-0.67	6.30	-0.90	-16.2	16.6	|T1| = 1.014	P = 0.313
		変化量（24 週後）	89	-1.38	6.15	-1.40	-17.3	13.8	|T1| = 2.121	P = 0.037 *
		変化量（28 週後）	90	-1.26	7.32	-0.70	-22.9	18.2	|T1| = 1.630	P = 0.107
		変化量（32 週後）	85	-0.31	6.98	-0.30	-19.4	17.1	|T1| = 0.404	P = 0.687
		変化量（36 週後）	84	-0.64	7.68	-0.90	-33.0	16.7	|T1| = 0.760	P = 0.449
		変化量（40 週後）	84	-0.49	6.39	-1.30	-12.0	17.9	|T1| = 0.707	P = 0.482
		変化量（44 週後）	84	-0.58	6.35	-0.90	-20.3	14.0	|T1| = 0.835	P = 0.406
		変化量（48 週後）	84	-1.06	7.29	-0.80	-21.6	17.3	|T1| = 1.331	P = 0.187
		変化量（52 週後）	81	-0.40	6.60	-0.90	-13.0	19.6	|T1| = 0.542	P = 0.589
		変化量（終了時）	101	-0.25	6.91	-0.70	-19.3	19.6	|T1| = 0.370	P = 0.712

［検定］T1：1 標本 t 検定

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-52）

表 2.7.4-付録-84 臨床検査値の経時的推移（長期投与試験） （続き）

検査項目	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	検定	
									検定統計量	P 値
リンパ球	80 mg	開始時	100	34.69	8.35	34.85	18.5	54.3		
(%)		2 週後	97	34.27	7.99	35.60	9.7	52.4		
		4 週後	98	34.29	7.98	34.45	15.2	52.8		
		8 週後	99	34.56	7.82	35.00	15.5	51.6		
		12 週後	96	33.86	8.35	34.80	16.0	51.0		
		16 週後	94	34.69	8.28	35.35	13.6	55.7		
		20 週後	89	34.23	7.96	34.40	16.3	52.5		
		24 週後	88	34.52	8.64	35.40	12.3	54.2		
		28 週後	83	34.09	8.67	33.60	7.1	49.7		
		32 週後	83	33.95	8.52	35.20	7.8	53.5		
		36 週後	83	34.66	8.61	35.20	12.8	53.8		
		40 週後	82	34.26	9.06	33.50	15.9	58.2		
		44 週後	81	33.76	8.42	34.10	14.0	51.5		
		48 週後	81	35.02	9.11	34.50	17.9	56.3		
		52 週後	79	34.75	8.62	34.80	11.6	54.7		
		終了時	100	34.29	9.15	34.70	11.6	54.7		
		変化量（2 週後）	97	-0.59	5.81	-0.80	-20.0	12.2	|T1| = 1.005	P = 0.317
		変化量（4 週後）	98	-0.52	6.68	0.35	-25.3	15.2	|T1| = 0.768	P = 0.444
		変化量（8 週後）	99	-0.19	5.61	-0.70	-15.6	20.6	|T1| = 0.346	P = 0.730
		変化量（12 週後）	96	-1.01	6.67	-0.25	-24.4	15.0	|T1| = 1.476	P = 0.143
		変化量（16 週後）	94	-0.12	5.96	-1.45	-12.9	22.0	|T1| = 0.203	P = 0.840
		変化量（20 週後）	89	-0.63	6.09	-0.60	-16.3	25.9	|T1| = 0.971	P = 0.334
		変化量（24 週後）	88	-0.51	5.67	-0.95	-12.9	19.7	|T1| = 0.841	P = 0.403
		変化量（28 週後）	83	-1.05	6.62	-1.60	-19.5	18.8	|T1| = 1.450	P = 0.151
		変化量（32 週後）	83	-1.20	6.42	-1.30	-29.7	12.4	|T1| = 1.695	P = 0.094
		変化量（36 週後）	83	-0.49	6.67	0.00	-14.2	23.5	|T1| = 0.663	P = 0.509
		変化量（40 週後）	82	-0.84	6.10	-0.95	-16.0	16.3	|T1| = 1.248	P = 0.216
		変化量（44 週後）	81	-1.17	5.55	-0.50	-13.4	12.9	|T1| = 1.889	P = 0.062
		変化量（48 週後）	81	0.10	6.23	-0.70	-12.2	16.1	|T1| = 0.146	P = 0.884
		変化量（52 週後）	79	-0.34	6.63	-0.60	-13.1	18.0	|T1| = 0.457	P = 0.649
		変化量（終了時）	100	-0.40	6.66	-0.25	-15.6	18.0	|T1| = 0.599	P = 0.550

［検定］T1：1 標本 t 検定

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-52）

表 2.7.4-付録-84 臨床検査値の経時的推移（長期投与試験） （続き）

検査項目	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	検定	
									検定統計量	P 値
単球	40 mg	開始時	101	5.68	1.31	5.60	3.5	8.9		
(%)		2 週後	100	5.68	1.24	5.75	3.4	9.9		
		4 週後	100	5.77	1.29	5.70	3.1	9.8		
		8 週後	100	5.66	1.29	5.50	3.3	10.5		
		12 週後	97	5.79	1.50	5.40	3.1	12.1		
		16 週後	94	5.85	1.54	5.70	2.9	10.7		
		20 週後	92	5.78	1.45	5.60	2.8	10.6		
		24 週後	89	5.78	1.47	5.60	3.2	10.6		
		28 週後	90	5.73	1.46	5.55	3.0	9.8		
		32 週後	85	5.80	1.20	5.70	3.5	9.7		
		36 週後	84	5.71	1.21	5.65	1.1	8.7		
		40 週後	84	5.48	1.13	5.30	3.3	8.5		
		44 週後	84	5.73	1.31	5.50	3.4	11.1		
		48 週後	84	5.78	1.34	5.75	3.2	9.7		
		52 週後	81	5.57	1.25	5.40	3.5	9.2		
		終了時	101	5.67	1.29	5.40	3.5	9.4		
		変化量（2 週後）	100	0.00	1.23	-0.10	-2.8	4.4	|T1| = 0.033	P = 0.974
		変化量（4 週後）	100	0.09	1.14	0.00	-3.0	4.3	|T1| = 0.761	P = 0.448
		変化量（8 週後）	100	-0.03	1.16	-0.20	-3.4	3.3	|T1| = 0.294	P = 0.770
		変化量（12 週後）	97	0.09	1.22	0.00	-2.5	4.4	|T1| = 0.691	P = 0.491
		変化量（16 週後）	94	0.17	1.37	-0.10	-2.6	5.7	|T1| = 1.185	P = 0.239
		変化量（20 週後）	92	0.12	1.27	0.00	-2.8	5.2	|T1| = 0.925	P = 0.358
		変化量（24 週後）	89	0.16	1.35	-0.10	-3.0	5.5	|T1| = 1.110	P = 0.270
		変化量（28 週後）	90	0.11	1.40	0.20	-2.6	5.7	|T1| = 0.720	P = 0.473
		変化量（32 週後）	85	0.24	1.26	0.10	-2.8	5.4	|T1| = 1.736	P = 0.086
		変化量（36 週後）	84	0.15	1.09	0.10	-2.7	3.5	|T1| = 1.298	P = 0.198
		変化量（40 週後）	84	-0.09	1.01	-0.20	-3.5	2.6	|T1| = 0.792	P = 0.431
		変化量（44 週後）	84	0.17	1.12	0.20	-2.1	3.9	|T1| = 1.349	P = 0.181
		変化量（48 週後）	84	0.22	1.13	0.40	-2.3	3.1	|T1| = 1.749	P = 0.084
		変化量（52 週後）	81	-0.01	1.12	0.00	-3.3	2.7	|T1| = 0.050	P = 0.961
		変化量（終了時）	101	0.00	1.11	0.00	-3.3	2.7	|T1| = 0.018	P = 0.986

［検定］T1：1 標本 t 検定

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-52）

表 2.7.4-付録-84　臨床検査値の経時的推移（長期投与試験）　（続き）

検査項目	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	検定	
									検定統計量	P 値
単球	80 mg	開始時	100	5.69	1.57	5.50	2.5	11.3		
(%)		2 週後	97	5.81	1.49	5.60	3.7	13.7		
		4 週後	98	5.70	1.32	5.70	2.9	11.1		
		8 週後	99	5.82	1.39	5.60	2.5	9.1		
		12 週後	96	5.63	1.41	5.40	3.3	9.4		
		16 週後	94	5.59	1.38	5.45	2.9	9.4		
		20 週後	89	5.62	1.48	5.30	3.3	11.8		
		24 週後	88	5.64	1.22	5.70	3.4	9.2		
		28 週後	83	5.58	1.38	5.40	2.8	9.7		
		32 週後	83	5.61	1.47	5.50	2.5	10.0		
		36 週後	83	5.76	1.69	5.40	3.2	14.1		
		40 週後	82	5.64	1.49	5.35	3.0	10.0		
		44 週後	81	5.53	1.34	5.30	3.2	9.9		
		48 週後	81	5.64	1.33	5.40	3.4	9.6		
		52 週後	79	5.63	1.37	5.50	2.8	9.3		
		終了時	100	5.72	1.37	5.55	2.8	9.3		
		変化量（2 週後）	97	0.08	1.09	0.00	-3.0	2.7	|T1| = 0.736	P = 0.464
		変化量（4 週後）	98	0.00	1.14	0.05	-3.7	3.6	|T1| = 0.018	P = 0.986
		変化量（8 週後）	99	0.11	1.22	0.20	-2.8	4.1	|T1| = 0.880	P = 0.381
		変化量（12 週後）	96	-0.09	1.27	0.00	-4.6	4.1	|T1| = 0.699	P = 0.486
		変化量（16 週後）	94	-0.14	1.17	-0.10	-4.3	3.9	|T1| = 1.162	P = 0.248
		変化量（20 週後）	89	-0.01	1.28	-0.10	-4.2	3.9	|T1| = 0.066	P = 0.947
		変化量（24 週後）	88	0.02	1.16	0.00	-3.2	3.5	|T1| = 0.128	P = 0.898
		変化量（28 週後）	83	-0.10	1.33	0.00	-4.6	3.4	|T1| = 0.679	P = 0.499
		変化量（32 週後）	83	-0.07	1.28	0.00	-3.8	3.2	|T1| = 0.522	P = 0.603
		変化量（36 週後）	83	0.08	1.45	-0.10	-3.9	6.5	|T1| = 0.483	P = 0.630
		変化量（40 週後）	82	-0.06	1.28	0.00	-3.7	3.1	|T1| = 0.404	P = 0.687
		変化量（44 週後）	81	-0.18	1.05	-0.30	-2.8	2.8	|T1| = 1.580	P = 0.118
		変化量（48 週後）	81	-0.07	1.04	-0.10	-3.6	2.9	|T1| = 0.620	P = 0.537
		変化量（52 週後）	79	-0.04	1.19	-0.20	-2.4	4.1	|T1| = 0.313	P = 0.755
		変化量（終了時）	100	0.03	1.31	0.00	-3.2	4.7	|T1| = 0.261	P = 0.795

［検定］T1：1 標本 t 検定

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-52）

表 2.7.4-付録-84 臨床検査値の経時的推移（長期投与試験） （続き）

検査項目	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	検定	
									検定統計量	P 値
血小板数	40 mg	開始時	101	23.36	5.01	22.90	11.8	38.2		
(X10^4/μL)		2 週後	100	23.56	5.27	22.55	10.9	36.7		
		4 週後	100	23.64	4.86	22.95	13.9	36.2		
		8 週後	100	23.50	4.71	22.95	14.7	38.7		
		12 週後	97	23.35	4.64	22.40	15.1	35.8		
		16 週後	94	23.48	5.13	22.65	12.7	43.0		
		20 週後	92	23.42	4.46	23.35	14.0	34.2		
		24 週後	89	23.27	4.72	23.00	13.3	36.4		
		28 週後	90	23.47	5.27	23.25	10.6	37.1		
		32 週後	85	23.69	5.80	22.40	14.9	52.4		
		36 週後	84	23.33	4.84	22.80	13.2	35.0		
		40 週後	84	23.53	5.34	22.90	12.4	37.9		
		44 週後	84	23.44	5.15	22.75	13.9	38.5		
		48 週後	84	23.46	5.15	22.80	12.1	39.3		
		52 週後	81	23.27	5.22	22.70	14.2	38.4		
		終了時	101	23.67	5.31	22.80	14.2	38.4		
		変化量（2 週後）	100	0.30	2.43	0.00	-6.0	10.7	|T1| = 1.212	P = 0.228
		変化量（4 週後）	100	0.22	1.79	0.15	-3.5	5.2	|T1| = 1.237	P = 0.219
		変化量（8 週後）	100	0.26	2.20	0.25	-6.6	5.1	|T1| = 1.177	P = 0.242
		変化量（12 週後）	97	0.22	2.08	0.10	-5.6	7.9	|T1| = 1.019	P = 0.311
		変化量（16 週後）	94	0.32	2.37	0.15	-4.7	12.0	|T1| = 1.321	P = 0.190
		変化量（20 週後）	92	0.37	2.89	0.45	-7.7	13.2	|T1| = 1.225	P = 0.224
		変化量（24 週後）	89	0.30	2.82	0.70	-7.6	6.9	|T1| = 1.000	P = 0.320
		変化量（28 週後）	90	0.41	2.41	0.40	-8.3	7.7	|T1| = 1.631	P = 0.106
		変化量（32 週後）	85	0.54	3.95	-0.20	-6.0	24.6	|T1| = 1.270	P = 0.208
		変化量（36 週後）	84	0.21	2.44	0.30	-7.2	6.5	|T1| = 0.787	P = 0.434
		変化量（40 週後）	84	0.38	2.16	0.40	-5.4	5.7	|T1| = 1.605	P = 0.112
		変化量（44 週後）	84	0.28	2.15	0.05	-5.0	5.3	|T1| = 1.215	P = 0.228
		変化量（48 週後）	84	0.31	2.19	-0.10	-5.2	6.1	|T1| = 1.287	P = 0.202
		変化量（52 週後）	81	0.42	2.68	0.10	-4.9	9.6	|T1| = 1.421	P = 0.159
		変化量（終了時）	101	0.30	2.58	-0.20	-4.9	9.6	|T1| = 1.189	P = 0.237

［検定］T1：1 標本 t 検定

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-52）

表 2.7.4-付録-84 臨床検査値の経時的推移（長期投与試験） （続き）

検査項目	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	検定	
									検定統計量	P 値
血小板数	80 mg	開始時	100	23.88	5.47	23.45	10.1	38.3		
(X10^4/μL)		2 週後	97	23.75	5.66	22.80	11.0	40.7		
		4 週後	98	24.23	5.39	23.70	10.8	38.6		
		8 週後	99	23.99	5.44	22.90	9.9	36.8		
		12 週後	96	23.98	5.82	22.95	10.4	47.1		
		16 週後	94	24.19	5.44	23.25	10.8	37.6		
		20 週後	89	24.01	5.63	23.00	10.7	39.0		
		24 週後	88	24.20	5.72	23.70	10.7	46.5		
		28 週後	83	24.00	5.87	22.90	10.8	47.6		
		32 週後	83	24.01	6.11	23.70	9.8	45.7		
		36 週後	83	23.88	5.87	22.60	10.5	38.6		
		40 週後	82	23.39	5.60	23.45	10.5	36.3		
		44 週後	81	23.80	6.10	23.50	11.0	51.9		
		48 週後	81	23.62	5.41	23.50	11.9	37.7		
		52 週後	79	23.57	5.65	23.20	11.4	40.9		
		終了時	100	23.96	5.67	23.25	11.4	40.9		
		変化量（2 週後）	97	-0.11	2.17	0.00	-8.1	5.6	|T1| = 0.492	P = 0.624
		変化量（4 週後）	98	0.37	2.60	0.60	-10.4	6.5	|T1| = 1.416	P = 0.160
		変化量（8 週後）	99	0.03	2.88	0.30	-11.9	7.3	|T1| = 0.119	P = 0.906
		変化量（12 週後）	96	0.10	3.46	0.05	-12.2	19.6	|T1| = 0.283	P = 0.778
		変化量（16 週後）	94	0.19	2.77	0.25	-8.9	9.3	|T1| = 0.648	P = 0.518
		変化量（20 週後）	89	0.18	2.75	0.30	-14.8	8.3	|T1| = 0.617	P = 0.539
		変化量（24 週後）	88	0.18	2.89	0.50	-12.7	9.7	|T1| = 0.580	P = 0.564
		変化量（28 週後）	83	0.09	3.33	0.00	-12.2	15.5	|T1| = 0.254	P = 0.801
		変化量（32 週後）	83	0.10	3.07	0.30	-12.9	8.9	|T1| = 0.304	P = 0.762
		変化量（36 週後）	83	-0.02	3.20	0.10	-12.9	9.4	|T1| = 0.065	P = 0.948
		変化量（40 週後）	82	-0.51	2.82	-0.55	-12.3	5.0	|T1| = 1.630	P = 0.107
		変化量（44 週後）	81	-0.15	3.45	-0.10	-12.4	21.8	|T1| = 0.402	P = 0.688
		変化量（48 週後）	81	-0.34	2.55	-0.30	-10.6	8.2	|T1| = 1.191	P = 0.237
		変化量（52 週後）	79	-0.22	2.68	0.00	-10.7	11.3	|T1| = 0.738	P = 0.463
		変化量（終了時）	100	0.07	2.64	0.10	-10.7	11.3	|T1| = 0.280	P = 0.780

［検定］T1：1 標本 t 検定

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-52）

表 2.7.4-付録-84 臨床検査値の経時的推移（長期投与試験） （続き）

検査項目	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	検定	
									検定統計量	P 値
AST	40 mg	開始時	101	23.1	8.8	22.0	12	69		
(U/L)		2 週後	100	23.6	10.5	21.5	13	95		
		4 週後	100	23.3	9.0	21.0	12	60		
		8 週後	100	23.7	8.3	22.0	12	57		
		12 週後	97	22.9	8.0	21.0	13	55		
		16 週後	94	23.6	9.3	21.0	13	70		
		20 週後	92	22.6	7.6	21.0	14	59		
		24 週後	89	23.4	8.6	22.0	12	64		
		28 週後	90	22.9	7.1	21.0	13	54		
		32 週後	85	21.7	5.8	20.0	12	44		
		36 週後	84	22.1	7.1	21.0	12	50		
		40 週後	84	22.4	7.6	21.0	14	61		
		44 週後	84	22.7	8.2	20.0	12	70		
		48 週後	84	22.8	8.1	20.5	12	63		
		52 週後	81	22.3	7.5	21.0	13	63		
		終了時	101	22.6	7.7	21.0	13	63		
		変化量（2 週後）	100	0.5	6.5	0.0	-20	49	|T1| = 0.719	P = 0.474
		変化量（4 週後）	100	0.1	5.0	0.0	-19	22	|T1| = 0.239	P = 0.811
		変化量（8 週後）	100	0.5	4.6	1.0	-18	12	|T1| = 1.074	P = 0.285
		変化量（12 週後）	97	-0.4	6.8	0.0	-34	19	|T1| = 0.616	P = 0.540
		変化量（16 週後）	94	0.5	6.6	1.0	-31	24	|T1| = 0.777	P = 0.439
		変化量（20 週後）	92	-0.5	6.4	0.0	-42	14	|T1| = 0.718	P = 0.474
		変化量（24 週後）	89	0.2	7.1	1.0	-36	28	|T1| = 0.311	P = 0.756
		変化量（28 週後）	90	-0.2	6.1	0.0	-34	15	|T1| = 0.343	P = 0.732
		変化量（32 週後）	85	-1.1	5.0	-1.0	-25	12	|T1| = 2.004	P = 0.048 *
		変化量（36 週後）	84	-0.8	4.8	0.0	-19	11	|T1| = 1.456	P = 0.149
		変化量（40 週後）	84	-0.5	5.4	-1.0	-24	15	|T1| = 0.790	P = 0.432
		変化量（44 週後）	84	-0.1	3.8	0.0	-14	12	|T1| = 0.285	P = 0.776
		変化量（48 週後）	84	-0.1	4.8	0.0	-16	17	|T1| = 0.115	P = 0.909
		変化量（52 週後）	81	-0.6	3.9	0.0	-15	6	|T1| = 1.441	P = 0.153
		変化量（終了時）	101	-0.6	4.8	0.0	-26	12	|T1| = 1.192	P = 0.236

［検定］T1：1 標本 t 検定

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-52）

表 2.7.4-付録-84 臨床検査値の経時的推移（長期投与試験） （続き）

検査項目	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	検定	
									検定統計量	P 値
AST	80 mg	開始時	100	23.2	8.9	21.0	13	87		
(U/L)		2 週後	97	23.6	7.5	22.0	15	70		
		4 週後	98	24.2	8.6	22.0	15	80		
		8 週後	99	23.8	9.0	22.0	15	93		
		12 週後	96	23.2	6.5	22.0	13	63		
		16 週後	95	23.6	7.3	22.0	14	69		
		20 週後	90	23.4	6.5	22.5	15	59		
		24 週後	88	24.4	14.1	22.0	15	141		
		28 週後	83	24.1	8.4	22.0	13	70		
		32 週後	83	23.0	7.2	21.0	15	64		
		36 週後	83	23.8	8.3	21.0	14	66		
		40 週後	82	23.4	7.3	21.5	14	56		
		44 週後	81	23.3	7.7	21.0	14	61		
		48 週後	81	23.6	7.4	21.0	15	52		
		52 週後	79	23.7	9.5	21.0	14	71		
		終了時	100	23.5	8.6	21.0	14	71		
		変化量（2 週後）	97	0.9	5.4	1.0	-13	42	|T1| = 1.638	P = 0.105
		変化量（4 週後）	98	0.9	4.6	0.5	-12	23	|T1| = 1.949	P = 0.054
		変化量（8 週後）	99	0.5	4.4	0.0	-21	12	|T1| = 1.064	P = 0.290
		変化量（12 週後）	96	-0.3	4.9	0.0	-24	11	|T1| = 0.498	P = 0.620
		変化量（16 週後）	95	0.1	4.6	0.0	-18	17	|T1| = 0.177	P = 0.860
		変化量（20 週後）	90	-0.2	5.8	1.0	-28	13	|T1| = 0.309	P = 0.758
		変化量（24 週後）	88	0.9	14.2	0.0	-25	123	|T1| = 0.617	P = 0.539
		変化量（28 週後）	83	0.5	6.6	0.0	-17	24	|T1| = 0.651	P = 0.517
		変化量（32 週後）	83	-0.6	5.0	0.0	-23	14	|T1| = 1.014	P = 0.314
		変化量（36 週後）	83	0.2	5.6	0.0	-21	19	|T1| = 0.273	P = 0.786
		変化量（40 週後）	82	-0.2	7.8	0.5	-46	36	|T1| = 0.185	P = 0.854
		変化量（44 週後）	81	-0.3	8.2	0.0	-37	41	|T1| = 0.352	P = 0.726
		変化量（48 週後）	81	-0.1	7.2	0.0	-37	28	|T1| = 0.078	P = 0.938
		変化量（52 週後）	79	0.4	6.2	0.0	-16	29	|T1| = 0.579	P = 0.564
		変化量（終了時）	100	0.3	6.1	0.0	-22	29	|T1| = 0.477	P = 0.634

［検定］T1：1 標本 t 検定

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-52）

表 2.7.4-付録-84 臨床検査値の経時的推移（長期投与試験） （続き）

検査項目	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	検定	
									検定統計量	P 値
ALT	40 mg	開始時	101	22.0	13.8	18.0	6	82		
(U/L)		2 週後	100	21.8	13.0	18.5	7	85		
		4 週後	100	21.3	12.5	18.0	6	72		
		8 週後	100	21.4	11.5	18.0	6	76		
		12 週後	97	21.0	11.0	18.0	8	65		
		16 週後	94	20.9	11.5	17.0	7	68		
		20 週後	92	20.2	10.7	17.5	7	64		
		24 週後	89	20.6	11.5	18.0	6	90		
		28 週後	90	20.7	10.3	18.0	7	62		
		32 週後	85	18.6	8.0	17.0	7	54		
		36 週後	84	19.4	9.2	17.5	6	61		
		40 週後	84	19.7	10.1	18.0	6	63		
		44 週後	84	19.6	11.4	17.0	6	93		
		48 週後	84	19.5	10.4	17.0	7	71		
		52 週後	81	19.6	10.2	17.0	5	72		
		終了時	101	20.0	10.8	17.0	5	72		
		変化量（2 週後）	100	-0.3	6.3	0.0	-36	35	|T1| = 0.478	P = 0.633
		変化量（4 週後）	100	-0.8	6.1	0.0	-27	24	|T1| = 1.305	P = 0.195
		変化量（8 週後）	100	-0.7	5.6	0.0	-32	9	|T1| = 1.224	P = 0.224
		変化量（12 週後）	97	-1.4	7.8	0.0	-34	21	|T1| = 1.776	P = 0.079
		変化量（16 週後）	94	-0.9	7.7	0.0	-35	22	|T1| = 1.145	P = 0.255
		変化量（20 週後）	92	-1.6	7.7	-1.0	-47	17	|T1| = 1.982	P = 0.051
		変化量（24 週後）	89	-1.4	7.7	-1.0	-40	25	|T1| = 1.757	P = 0.082
		変化量（28 週後）	90	-1.2	7.0	0.0	-39	20	|T1| = 1.588	P = 0.116
		変化量（32 週後）	85	-2.7	6.4	-2.0	-28	18	|T1| = 3.881	P < 0.001 *
		変化量（36 週後）	84	-2.0	7.0	-1.0	-27	23	|T1| = 2.580	P = 0.012 *
		変化量（40 週後）	84	-1.6	5.6	-1.0	-22	10	|T1| = 2.608	P = 0.011 *
		変化量（44 週後）	84	-1.7	4.9	-1.0	-23	11	|T1| = 3.235	P = 0.002 *
		変化量（48 週後）	84	-1.8	4.8	-1.0	-25	11	|T1| = 3.433	P = 0.001 *
		変化量（52 週後）	81	-2.1	4.8	-1.0	-21	8	|T1| = 3.914	P < 0.001 *
		変化量（終了時）	101	-2.0	6.1	-1.0	-31	20	|T1| = 3.331	P = 0.001 *

［検定］T1：1 標本 t 検定

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-52）

表 2.7.4-付録-84 臨床検査値の経時的推移（長期投与試験） （続き）

検査項目	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	検定	
									検定統計量	P 値
ALT	80 mg	開始時	100	21.2	15.7	17.5	9	134		
(U/L)		2 週後	97	21.3	13.0	19.0	10	125		
		4 週後	98	21.7	12.7	18.0	9	100		
		8 週後	99	21.2	11.6	18.0	8	76		
		12 週後	96	20.9	10.2	19.0	7	72		
		16 週後	95	21.0	11.1	19.0	9	82		
		20 週後	90	20.6	9.3	18.0	10	61		
		24 週後	88	21.3	11.3	17.0	9	69		
		28 週後	83	21.8	13.6	17.0	9	87		
		32 週後	83	20.3	10.4	17.0	10	58		
		36 週後	83	21.5	14.1	17.0	9	77		
		40 週後	82	20.7	12.1	18.0	9	87		
		44 週後	81	21.1	12.8	17.0	10	90		
		48 週後	81	21.2	12.2	17.0	9	66		
		52 週後	79	21.3	13.5	17.0	9	98		
		終了時	100	21.1	13.3	17.5	9	98		
		変化量（2 週後）	97	0.6	5.1	1.0	-28	18	|T1| = 1.146	P = 0.255
		変化量（4 週後）	98	0.4	6.4	0.5	-34	23	|T1| = 0.614	P = 0.541
		変化量（8 週後）	99	-0.1	8.2	0.0	-58	20	|T1| = 0.074	P = 0.941
		変化量（12 週後）	96	-0.6	9.2	0.0	-62	23	|T1| = 0.675	P = 0.501
		変化量（16 週後）	95	-0.6	9.5	0.0	-52	26	|T1| = 0.585	P = 0.560
		変化量（20 週後）	90	-1.3	10.6	0.0	-73	22	|T1| = 1.132	P = 0.261
		変化量（24 週後）	88	-0.5	10.6	0.0	-65	34	|T1| = 0.432	P = 0.667
		変化量（28 週後）	83	-0.2	10.3	0.0	-47	46	|T1| = 0.171	P = 0.865
		変化量（32 週後）	83	-1.7	10.8	0.0	-76	24	|T1| = 1.454	P = 0.150
		変化量（36 週後）	83	-0.5	12.0	-1.0	-64	42	|T1| = 0.384	P = 0.702
		変化量（40 週後）	82	-1.4	12.9	0.0	-73	58	|T1| = 0.948	P = 0.346
		変化量（44 週後）	81	-1.0	14.5	0.0	-85	61	|T1| = 0.652	P = 0.516
		変化量（48 週後）	81	-1.0	12.4	-1.0	-68	35	|T1| = 0.720	P = 0.474
		変化量（52 週後）	79	0.4	11.3	-1.0	-39	69	|T1| = 0.349	P = 0.728
		変化量（終了時）	100	-0.1	12.4	-1.0	-70	69	|T1| = 0.097	P = 0.923

［検定］T1：1 標本 t 検定

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-52）

表 2.7.4-付録-84　臨床検査値の経時的推移（長期投与試験）　（続き）

検査項目	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	検定	
									検定統計量	P 値
γ-GTP	40 mg	開始時	101	34.4	43.9	21.0	9	377		
(U/L)		2 週後	100	33.4	44.8	21.5	9	402		
		4 週後	100	31.9	39.2	20.5	10	345		
		8 週後	100	31.4	37.2	20.5	10	330		
		12 週後	97	32.0	45.4	21.0	9	414		
		16 週後	94	32.8	42.6	21.5	10	349		
		20 週後	92	31.5	37.9	20.5	9	309		
		24 週後	89	30.9	34.3	22.0	9	287		
		28 週後	90	30.2	28.6	21.5	10	205		
		32 週後	85	30.0	32.4	21.0	8	244		
		36 週後	84	31.2	39.3	21.0	9	326		
		40 週後	84	30.0	28.9	20.0	9	182		
		44 週後	84	29.6	25.4	20.0	9	154		
		48 週後	84	29.4	24.6	22.5	8	162		
		52 週後	81	29.1	24.5	22.0	10	140		
		終了時	101	29.4	23.5	22.0	10	140		
		変化量（2 週後）	100	-1.2	7.3	0.0	-33	25	|T1| = 1.596	P = 0.114
		変化量（4 週後）	100	-2.6	9.3	-1.0	-46	14	|T1| = 2.800	P = 0.006 *
		変化量（8 週後）	100	-2.7	11.8	0.0	-73	17	|T1| = 2.319	P = 0.022 *
		変化量（12 週後）	97	-2.7	14.7	-1.0	-87	44	|T1| = 1.812	P = 0.073
		変化量（16 週後）	94	-2.0	18.3	-1.0	-84	92	|T1| = 1.055	P = 0.294
		変化量（20 週後）	92	-3.6	16.9	-1.0	-96	48	|T1| = 2.026	P = 0.046 *
		変化量（24 週後）	89	-3.6	15.4	-1.0	-90	35	|T1| = 2.205	P = 0.030 *
		変化量（28 週後）	90	-4.0	22.0	-1.0	-172	49	|T1| = 1.712	P = 0.090
		変化量（32 週後）	85	-4.7	18.2	-1.0	-133	35	|T1| = 2.365	P = 0.020 *
		変化量（36 週後）	84	-3.7	12.9	-1.0	-56	23	|T1| = 2.612	P = 0.011 *
		変化量（40 週後）	84	-4.8	23.1	-1.0	-195	26	|T1| = 1.916	P = 0.059
		変化量（44 週後）	84	-5.2	31.5	-1.0	-280	33	|T1| = 1.520	P = 0.132
		変化量（48 週後）	84	-5.4	31.7	0.0	-281	24	|T1| = 1.568	P = 0.121
		変化量（52 週後）	81	-5.8	31.2	0.0	-273	10	|T1| = 1.670	P = 0.099
		変化量（終了時）	101	-5.0	30.6	0.0	-273	49	|T1| = 1.635	P = 0.105

［検定］T1：1 標本 t 検定

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-52）

表 2.7.4-付録-84 臨床検査値の経時的推移（長期投与試験） （続き）

検査項目	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	検定	
									検定統計量	P 値
γ-GTP	80 mg	開始時	100	25.1	14.0	20.0	10	68		
(U/L)		2 週後	97	24.8	14.9	20.0	10	91		
		4 週後	98	25.5	15.0	21.0	10	85		
		8 週後	99	25.4	15.0	21.0	10	75		
		12 週後	96	25.3	14.8	21.0	9	74		
		16 週後	95	26.2	17.7	21.0	10	101		
		20 週後	90	25.7	15.9	20.5	10	85		
		24 週後	88	25.5	15.4	20.5	9	81		
		28 週後	83	25.0	13.9	20.0	9	83		
		32 週後	83	25.0	14.6	20.0	10	97		
		36 週後	83	25.8	18.0	20.0	9	115		
		40 週後	82	25.6	17.8	20.0	10	137		
		44 週後	81	27.4	23.0	20.0	10	190		
		48 週後	81	27.5	22.7	20.0	9	186		
		52 週後	79	27.8	21.8	21.0	9	160		
		終了時	100	27.6	21.3	21.0	9	160		
		変化量（2 週後）	97	-0.1	4.4	0.0	-12	29	|T1| = 0.209	P = 0.835
		変化量（4 週後）	98	0.4	6.3	0.0	-18	34	|T1| = 0.702	P = 0.484
		変化量（8 週後）	99	0.4	6.7	0.0	-22	34	|T1| = 0.542	P = 0.589
		変化量（12 週後）	96	0.3	8.2	-1.0	-27	58	|T1| = 0.360	P = 0.720
		変化量（16 週後）	95	1.1	9.9	0.0	-26	55	|T1| = 1.098	P = 0.275
		変化量（20 週後）	90	0.1	7.6	-1.0	-18	45	|T1| = 0.139	P = 0.890
		変化量（24 週後）	88	0.1	6.7	-0.5	-20	23	|T1| = 0.079	P = 0.937
		変化量（28 週後）	83	0.1	5.5	0.0	-15	17	|T1| = 0.161	P = 0.872
		変化量（32 週後）	83	0.0	7.5	0.0	-18	29	|T1| = 0.044	P = 0.965
		変化量（36 週後）	83	0.9	9.4	-1.0	-26	50	|T1| = 0.888	P = 0.377
		変化量（40 週後）	82	0.6	11.0	0.0	-22	69	|T1| = 0.490	P = 0.625
		変化量（44 週後）	81	2.2	16.8	0.0	-29	122	|T1| = 1.190	P = 0.237
		変化量（48 週後）	81	2.3	15.2	0.0	-18	118	|T1| = 1.357	P = 0.179
		変化量（52 週後）	79	3.2	14.1	0.0	-26	92	|T1| = 2.022	P = 0.047 *
		変化量（終了時）	100	2.5	12.9	0.0	-26	92	|T1| = 1.965	P = 0.052

［検定］T1：1 標本 t 検定

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-52）

表 2.7.4-付録-84 臨床検査値の経時的推移（長期投与試験） （続き）

検査項目	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	検定	
									検定統計量	P 値
Al-P	40 mg	開始時	101	223.7	68.1	208.0	89	467		
(U/L)		2 週後	100	226.7	71.1	213.5	99	442		
		4 週後	100	226.7	69.8	217.0	86	453		
		8 週後	100	225.4	67.6	215.0	86	422		
		12 週後	97	223.8	67.2	221.0	85	393		
		16 週後	94	228.2	74.4	220.0	82	533		
		20 週後	92	226.4	68.1	219.5	91	412		
		24 週後	89	225.8	74.3	218.0	90	515		
		28 週後	90	224.7	68.8	218.0	89	427		
		32 週後	85	222.3	65.5	218.0	90	401		
		36 週後	84	215.3	57.7	215.5	115	393		
		40 週後	84	220.8	64.1	208.5	119	427		
		44 週後	84	217.5	59.2	205.5	120	387		
		48 週後	84	220.8	63.6	213.0	102	401		
		52 週後	81	218.7	59.8	211.0	111	375		
		終了時	101	225.3	63.1	220.0	111	413		
		変化量（2 週後）	100	3.7	20.8	0.5	-29	81	|T1| = 1.767	P = 0.080
		変化量（4 週後）	100	2.8	27.9	0.5	-102	131	|T1| = 1.004	P = 0.318
		変化量（8 週後）	100	3.0	28.8	1.5	-114	113	|T1| = 1.054	P = 0.295
		変化量（12 週後）	97	2.1	34.5	-1.0	-133	104	|T1| = 0.594	P = 0.554
		変化量（16 週後）	94	4.5	41.2	0.0	-90	325	|T1| = 1.056	P = 0.294
		変化量（20 週後）	92	3.8	35.5	3.0	-109	119	|T1| = 1.035	P = 0.303
		変化量（24 週後）	89	4.0	47.3	-1.0	-96	232	|T1| = 0.792	P = 0.431
		変化量（28 週後）	90	3.4	38.2	2.0	-128	140	|T1| = 0.833	P = 0.407
		変化量（32 週後）	85	4.9	35.9	3.0	-128	114	|T1| = 1.270	P = 0.208
		変化量（36 週後）	84	-1.3	29.9	1.0	-122	59	|T1| = 0.391	P = 0.697
		変化量（40 週後）	84	4.0	31.6	1.0	-116	88	|T1| = 1.168	P = 0.246
		変化量（44 週後）	84	0.8	33.3	-0.5	-113	76	|T1| = 0.206	P = 0.837
		変化量（48 週後）	84	4.1	33.7	2.5	-93	150	|T1| = 1.112	P = 0.269
		変化量（52 週後）	81	2.2	31.0	3.0	-115	81	|T1| = 0.638	P = 0.526
		変化量（終了時）	101	1.6	34.4	2.0	-115	140	|T1| = 0.474	P = 0.636

［検定］T1：1 標本 t 検定

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-52）

表 2.7.4-付録-84 臨床検査値の経時的推移（長期投与試験） （続き）

検査項目	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	検定	
									検定統計量	P 値
Al-P	80 mg	開始時	100	227.2	69.4	225.0	114	451		
(U/L)		2 週後	97	224.6	74.1	217.0	112	527		
		4 週後	98	231.2	77.9	217.5	103	511		
		8 週後	99	231.1	83.7	216.0	106	600		
		12 週後	96	237.3	87.9	222.0	106	587		
		16 週後	95	234.6	80.8	224.0	103	566		
		20 週後	90	233.7	74.3	225.5	113	453		
		24 週後	88	233.6	78.6	219.5	102	453		
		28 週後	83	236.1	76.7	232.0	98	440		
		32 週後	83	229.4	68.4	222.0	99	450		
		36 週後	83	232.3	78.7	225.0	96	455		
		40 週後	82	228.6	76.3	225.0	99	434		
		44 週後	81	226.4	78.1	206.0	107	451		
		48 週後	81	229.9	80.4	215.0	108	464		
		52 週後	79	235.1	84.5	224.0	114	522		
		終了時	100	233.2	79.3	223.5	108	522		
		変化量（2 週後）	97	-0.5	24.3	-4.0	-65	76	|T1| = 0.213	P = 0.832
		変化量（4 週後）	98	3.7	34.5	3.0	-58	223	|T1| = 1.074	P = 0.285
		変化量（8 週後）	99	4.7	35.6	-3.0	-51	149	|T1| = 1.327	P = 0.187
		変化量（12 週後）	96	8.5	38.6	1.0	-59	214	|T1| = 2.161	P = 0.033 *
		変化量（16 週後）	95	6.2	31.8	3.0	-56	132	|T1| = 1.896	P = 0.061
		変化量（20 週後）	90	5.0	26.9	5.5	-71	97	|T1| = 1.759	P = 0.082
		変化量（24 週後）	88	3.8	30.5	1.0	-66	86	|T1| = 1.163	P = 0.248
		変化量（28 週後）	83	8.5	43.3	4.0	-85	226	|T1| = 1.787	P = 0.078
		変化量（32 週後）	83	1.8	33.7	2.0	-88	130	|T1| = 0.492	P = 0.624
		変化量（36 週後）	83	4.7	33.3	10.0	-90	107	|T1| = 1.297	P = 0.198
		変化量（40 週後）	82	2.1	28.1	-0.5	-84	82	|T1| = 0.687	P = 0.494
		変化量（44 週後）	81	0.4	32.3	0.0	-86	134	|T1| = 0.100	P = 0.921
		変化量（48 週後）	81	3.8	35.8	-1.0	-88	129	|T1| = 0.955	P = 0.343
		変化量（52 週後）	79	7.9	36.7	5.0	-113	161	|T1| = 1.923	P = 0.058
		変化量（終了時）	100	6.0	34.9	5.0	-113	161	|T1| = 1.718	P = 0.089

［検定］T1：1 標本 t 検定

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-52）

表 2.7.4-付録-84 臨床検査値の経時的推移（長期投与試験） （続き）

検査項目	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	検定	
									検定統計量	P 値
総ビリルビン (mg/dL)	40 mg	開始時	101	0.61	0.30	0.50	0.3	2.3		
		2 週後	100	0.57	0.25	0.50	0.2	1.8		
		4 週後	100	0.57	0.25	0.50	0.2	1.9		
		8 週後	100	0.56	0.20	0.50	0.3	1.3		
		12 週後	97	0.58	0.25	0.50	0.2	1.7		
		16 週後	94	0.58	0.27	0.50	0.2	2.2		
		20 週後	92	0.54	0.26	0.50	0.2	1.8		
		24 週後	89	0.58	0.24	0.50	0.2	1.7		
		28 週後	90	0.56	0.22	0.50	0.2	1.5		
		32 週後	85	0.53	0.20	0.50	0.2	1.2		
		36 週後	84	0.58	0.25	0.50	0.2	1.8		
		40 週後	84	0.58	0.21	0.50	0.3	1.3		
		44 週後	84	0.60	0.27	0.55	0.2	2.1		
		48 週後	84	0.57	0.25	0.50	0.2	1.6		
		52 週後	81	0.60	0.24	0.60	0.2	1.7		
		終了時	101	0.60	0.23	0.60	0.2	1.7		
		変化量（2 週後）	100	-0.04	0.17	0.00	-0.5	0.4	|T1| = 2.253	P = 0.026 *
		変化量（4 週後）	100	-0.03	0.18	0.00	-0.5	0.5	|T1| = 1.582	P = 0.117
		変化量（8 週後）	100	-0.05	0.22	0.00	-1.0	0.5	|T1| = 2.209	P = 0.029 *
		変化量（12 週後）	97	-0.03	0.21	0.00	-0.6	0.7	|T1| = 1.473	P = 0.144
		変化量（16 週後）	94	-0.03	0.18	0.00	-0.5	0.5	|T1| = 1.787	P = 0.077
		変化量（20 週後）	92	-0.07	0.21	-0.10	-0.5	0.5	|T1| = 2.958	P = 0.004 *
		変化量（24 週後）	89	-0.03	0.19	0.00	-0.6	0.3	|T1| = 1.314	P = 0.192
		変化量（28 週後）	90	-0.04	0.22	0.00	-1.0	0.5	|T1| = 1.931	P = 0.057
		変化量（32 週後）	85	-0.07	0.21	-0.10	-1.1	0.5	|T1| = 3.147	P = 0.002 *
		変化量（36 週後）	84	-0.02	0.20	0.00	-0.7	0.4	|T1| = 0.959	P = 0.340
		変化量（40 週後）	84	-0.02	0.24	0.00	-1.0	0.5	|T1| = 0.733	P = 0.466
		変化量（44 週後）	84	-0.01	0.19	0.00	-0.4	0.5	|T1| = 0.396	P = 0.693
		変化量（48 週後）	84	-0.03	0.22	0.00	-1.1	0.5	|T1| = 1.289	P = 0.201
		変化量（52 週後）	81	-0.01	0.19	0.00	-0.6	0.4	|T1| = 0.348	P = 0.729
		変化量（終了時）	101	-0.01	0.19	0.00	-0.6	0.4	|T1| = 0.622	P = 0.535

［検定］T1：1 標本 t 検定

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-52）

表 2.7.4-付録-84 臨床検査値の経時的推移（長期投与試験） （続き）

検査項目	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	検定	
									検定統計量	P 値
総ビリルビン (mg/dL)	80 mg	開始時	100	0.55	0.24	0.50	0.2	1.5		
		2 週後	97	0.54	0.20	0.50	0.2	1.2		
		4 週後	98	0.53	0.19	0.50	0.3	1.3		
		8 週後	99	0.51	0.20	0.50	0.3	1.6		
		12 週後	96	0.52	0.20	0.50	0.2	1.4		
		16 週後	95	0.49	0.16	0.50	0.2	1.1		
		20 週後	90	0.52	0.20	0.50	0.2	1.4		
		24 週後	88	0.53	0.20	0.50	0.3	1.3		
		28 週後	83	0.54	0.19	0.50	0.3	1.2		
		32 週後	83	0.54	0.24	0.50	0.2	1.4		
		36 週後	83	0.54	0.19	0.50	0.3	1.3		
		40 週後	82	0.53	0.18	0.50	0.2	1.3		
		44 週後	81	0.54	0.19	0.50	0.2	1.2		
		48 週後	81	0.55	0.20	0.50	0.2	1.4		
		52 週後	79	0.53	0.20	0.50	0.2	1.2		
		終了時	100	0.54	0.21	0.50	0.2	1.2		
		変化量（2 週後）	97	0.00	0.14	0.00	-0.3	0.5	|T1| = 0.000	P = 1.000
		変化量（4 週後）	98	-0.01	0.17	0.00	-0.7	0.5	|T1| = 0.721	P = 0.473
		変化量（8 週後）	99	-0.03	0.17	0.00	-0.8	0.4	|T1| = 1.896	P = 0.061
		変化量（12 週後）	96	-0.03	0.16	0.00	-0.5	0.4	|T1| = 1.758	P = 0.082
		変化量（16 週後）	95	-0.05	0.19	0.00	-0.8	0.3	|T1| = 2.783	P = 0.007 *
		変化量（20 週後）	90	-0.04	0.16	0.00	-0.5	0.4	|T1| = 2.105	P = 0.038 *
		変化量（24 週後）	88	-0.02	0.21	0.00	-1.0	0.6	|T1| = 0.817	P = 0.416
		変化量（28 週後）	83	-0.01	0.19	0.00	-0.6	0.5	|T1| = 0.403	P = 0.688
		変化量（32 週後）	83	-0.01	0.19	0.00	-0.6	0.5	|T1| = 0.284	P = 0.777
		変化量（36 週後）	83	0.00	0.16	0.00	-0.3	0.6	|T1| = 0.277	P = 0.782
		変化量（40 週後）	82	-0.02	0.17	0.00	-0.7	0.2	|T1| = 1.070	P = 0.288
		変化量（44 週後）	81	-0.01	0.16	0.00	-0.4	0.4	|T1| = 0.572	P = 0.569
		変化量（48 週後）	81	0.00	0.18	0.00	-0.5	0.8	|T1| = 0.061	P = 0.952
		変化量（52 週後）	79	-0.02	0.17	0.00	-0.5	0.3	|T1| = 1.266	P = 0.209
		変化量（終了時）	100	-0.01	0.17	0.00	-0.5	0.3	|T1| = 0.785	P = 0.434

［検定］T1：1 標本 t 検定

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-52）

表 2.7.4-付録-84 臨床検査値の経時的推移（長期投与試験） （続き）

検査項目	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	検定	
									検定統計量	P 値
LDH	40 mg	開始時	101	186.4	31.7	185.0	122	281		
(U/L)		2 週後	100	186.1	34.2	178.5	116	283		
		4 週後	100	186.6	42.3	179.5	102	433		
		8 週後	100	182.4	32.1	179.0	110	260		
		12 週後	97	181.1	31.5	180.0	111	257		
		16 週後	94	184.9	32.8	182.0	116	267		
		20 週後	92	179.9	31.5	174.5	120	253		
		24 週後	89	184.3	33.0	185.0	116	284		
		28 週後	90	185.1	30.6	186.0	129	259		
		32 週後	85	181.2	33.6	179.0	123	270		
		36 週後	84	182.3	32.6	179.5	120	264		
		40 週後	84	183.1	32.4	181.5	121	261		
		44 週後	84	187.2	36.1	187.5	121	309		
		48 週後	84	186.5	34.2	187.5	117	275		
		52 週後	81	183.3	32.9	186.0	115	263		
		終了時	101	184.8	32.0	186.0	115	263		
		変化量（2 週後）	100	-0.2	19.8	0.0	-68	69	|T1| = 0.121	P = 0.904
		変化量（4 週後）	100	0.1	30.9	-1.5	-73	209	|T1| = 0.039	P = 0.969
		変化量（8 週後）	100	-4.0	20.2	-5.5	-51	69	|T1| = 1.992	P = 0.049 *
		変化量（12 週後）	97	-5.6	22.2	-2.0	-78	60	|T1| = 2.503	P = 0.014 *
		変化量（16 週後）	94	-1.6	21.6	0.0	-59	56	|T1| = 0.703	P = 0.484
		変化量（20 週後）	92	-6.6	24.2	-6.0	-70	58	|T1| = 2.610	P = 0.011 *
		変化量（24 週後）	89	-2.2	22.5	-2.0	-83	50	|T1| = 0.917	P = 0.362
		変化量（28 週後）	90	-0.9	19.9	-1.0	-57	53	|T1| = 0.445	P = 0.657
		変化量（32 週後）	85	-4.6	20.9	-4.0	-68	51	|T1| = 2.052	P = 0.043 *
		変化量（36 週後）	84	-3.4	20.5	-4.0	-60	71	|T1| = 1.519	P = 0.132
		変化量（40 週後）	84	-2.4	20.6	0.5	-69	47	|T1| = 1.080	P = 0.283
		変化量（44 週後）	84	1.6	24.0	-2.0	-61	70	|T1| = 0.623	P = 0.535
		変化量（48 週後）	84	1.0	23.9	1.0	-56	58	|T1| = 0.375	P = 0.709
		変化量（52 週後）	81	-2.8	20.4	0.0	-53	62	|T1| = 1.218	P = 0.227
		変化量（終了時）	101	-1.5	22.7	-1.0	-53	62	|T1| = 0.676	P = 0.501

［検定］T1：1 標本 t 検定

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-52）

表 2.7.4-付録-84 臨床検査値の経時的推移（長期投与試験） （続き）

検査項目	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	検定	
									検定統計量	P 値
LDH (U/L)	80 mg	開始時	100	193.1	39.6	188.0	117	325		
		2 週後	97	195.4	38.7	193.0	113	320		
		4 週後	98	195.6	41.6	193.5	114	338		
		8 週後	99	191.2	37.8	185.0	112	341		
		12 週後	96	190.1	38.1	185.5	109	359		
		16 週後	95	192.8	34.8	192.0	115	356		
		20 週後	90	193.1	34.9	193.5	104	314		
		24 週後	88	197.2	52.1	196.0	107	521		
		28 週後	83	194.3	37.9	194.0	99	339		
		32 週後	83	193.5	37.8	191.0	97	355		
		36 週後	83	194.5	39.8	192.0	100	370		
		40 週後	82	194.1	37.8	192.5	112	342		
		44 週後	81	192.8	38.6	194.0	128	347		
		48 週後	81	193.7	37.6	192.0	115	336		
		52 週後	79	191.4	36.2	188.0	131	331		
		終了時	100	192.0	34.4	191.0	128	331		
		変化量（2 週後）	97	2.1	20.8	0.0	-52	109	|T1| = 0.970	P = 0.335
		変化量（4 週後）	98	2.4	26.5	2.0	-85	94	|T1| = 0.908	P = 0.366
		変化量（8 週後）	99	-2.6	23.5	-1.0	-77	80	|T1| = 1.096	P = 0.276
		変化量（12 週後）	96	-3.7	23.9	0.5	-99	64	|T1| = 1.529	P = 0.129
		変化量（16 週後）	95	-0.7	24.0	4.0	-90	42	|T1| = 0.265	P = 0.792
		変化量（20 週後）	90	-0.8	26.3	-1.5	-100	82	|T1| = 0.305	P = 0.761
		変化量（24 週後）	88	3.4	45.8	0.0	-63	371	|T1| = 0.696	P = 0.489
		変化量（28 週後）	83	0.6	23.5	1.0	-68	62	|T1| = 0.243	P = 0.809
		変化量（32 週後）	83	-0.1	23.8	0.0	-79	46	|T1| = 0.055	P = 0.956
		変化量（36 週後）	83	0.9	25.1	2.0	-72	54	|T1| = 0.328	P = 0.743
		変化量（40 週後）	82	0.5	23.0	-2.0	-72	78	|T1| = 0.197	P = 0.845
		変化量（44 週後）	81	-0.2	22.2	0.0	-63	64	|T1| = 0.080	P = 0.937
		変化量（48 週後）	81	0.7	23.7	0.0	-79	76	|T1| = 0.268	P = 0.790
		変化量（52 週後）	79	-0.4	22.4	-4.0	-79	85	|T1| = 0.160	P = 0.873
		変化量（終了時）	100	-1.1	22.0	-4.0	-79	85	|T1| = 0.491	P = 0.624

［検定］T1：1 標本 t 検定

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-52）

表 2.7.4-付録-84 臨床検査値の経時的推移（長期投与試験） （続き）

検査項目	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	検定	
									検定統計量	P 値
BUN	40 mg	開始時	101	15.11	3.62	14.60	7.2	24.9		
(mg/dL)		2 週後	100	16.17	4.00	16.10	4.9	26.5		
		4 週後	100	16.56	4.26	15.90	5.5	29.1		
		8 週後	100	16.19	4.27	15.60	5.2	31.2		
		12 週後	97	16.46	3.86	16.00	7.0	25.0		
		16 週後	94	15.92	3.84	15.30	8.6	27.0		
		20 週後	92	15.86	3.44	15.60	7.6	24.4		
		24 週後	89	16.46	4.55	15.90	7.8	35.9		
		28 週後	90	16.73	4.04	16.25	9.9	32.3		
		32 週後	85	16.41	3.91	16.00	7.4	28.4		
		36 週後	84	16.21	3.53	15.50	8.5	27.2		
		40 週後	84	16.45	3.84	15.90	10.3	30.6		
		44 週後	84	16.60	3.68	16.20	9.9	27.6		
		48 週後	84	16.58	4.24	16.00	8.7	31.0		
		52 週後	81	16.97	4.59	16.20	9.7	32.4		
		終了時	101	16.67	4.57	16.00	7.0	32.4		
		変化量（2 週後）	100	1.05	2.97	0.95	-8.3	7.3	|T1| = 3.547	P = 0.001 *
		変化量（4 週後）	100	1.50	2.80	1.50	-5.9	9.4	|T1| = 5.341	P < 0.001 *
		変化量（8 週後）	100	1.04	3.00	0.90	-7.0	8.7	|T1| = 3.454	P = 0.001 *
		変化量（12 週後）	97	1.25	3.03	1.70	-7.7	8.0	|T1| = 4.045	P < 0.001 *
		変化量（16 週後）	94	0.63	2.97	0.95	-6.5	7.6	|T1| = 2.068	P = 0.041 *
		変化量（20 週後）	92	0.60	3.11	0.60	-7.7	9.4	|T1| = 1.838	P = 0.069
		変化量（24 週後）	89	1.21	3.43	1.00	-7.7	11.0	|T1| = 3.332	P = 0.001 *
		変化量（28 週後）	90	1.47	2.85	1.50	-5.4	9.5	|T1| = 4.893	P < 0.001 *
		変化量（32 週後）	85	1.17	3.25	1.10	-7.3	9.3	|T1| = 3.314	P = 0.001 *
		変化量（36 週後）	84	1.08	2.97	1.30	-7.6	9.2	|T1| = 3.336	P = 0.001 *
		変化量（40 週後）	84	1.29	3.28	1.10	-7.2	9.4	|T1| = 3.609	P = 0.001 *
		変化量（44 週後）	84	1.44	2.97	1.35	-7.3	8.2	|T1| = 4.443	P < 0.001 *
		変化量（48 週後）	84	1.43	3.39	1.00	-7.0	9.3	|T1| = 3.856	P < 0.001 *
		変化量（52 週後）	81	1.91	3.46	1.20	-5.6	11.2	|T1| = 4.967	P < 0.001 *
		変化量（終了時）	101	1.56	3.35	1.00	-5.6	11.2	|T1| = 4.681	P < 0.001 *

［検定］T1：1 標本 t 検定

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-52）

表 2.7.4-付録-84 臨床検査値の経時的推移（長期投与試験） （続き）

検査項目	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	検定	
									検定統計量	P 値
BUN	80 mg	開始時	100	16.12	3.74	15.25	8.2	25.3		
(mg/dL)		2 週後	97	17.39	4.20	17.30	9.2	28.8		
		4 週後	98	17.70	4.40	17.30	9.8	33.8		
		8 週後	99	17.28	3.52	16.90	11.0	27.4		
		12 週後	96	17.13	3.38	17.30	9.3	24.6		
		16 週後	95	17.16	3.86	17.40	7.0	27.2		
		20 週後	90	17.15	4.28	16.70	9.7	27.7		
		24 週後	88	16.44	3.92	16.15	5.5	23.6		
		28 週後	83	17.18	3.59	17.10	9.7	24.8		
		32 週後	83	17.23	4.18	17.20	7.5	25.5		
		36 週後	83	17.61	4.61	17.80	10.1	31.3		
		40 週後	82	17.58	4.06	17.50	8.8	28.5		
		44 週後	81	17.66	4.23	17.00	9.1	31.3		
		48 週後	81	17.86	4.57	17.80	9.1	27.4		
		52 週後	79	16.70	4.01	16.30	10.0	28.4		
		終了時	100	16.56	4.00	16.20	8.2	28.4		
		変化量（2 週後）	97	1.19	2.85	1.50	-7.7	7.3	|T1| = 4.109	P < 0.001 *
		変化量（4 週後）	98	1.56	3.60	1.40	-8.5	11.6	|T1| = 4.283	P < 0.001 *
		変化量（8 週後）	99	1.17	3.13	1.20	-9.6	7.9	|T1| = 3.704	P < 0.001 *
		変化量（12 週後）	96	1.04	3.30	1.10	-7.5	8.7	|T1| = 3.094	P = 0.003 *
		変化量（16 週後）	95	1.06	3.72	0.90	-9.7	10.9	|T1| = 2.776	P = 0.007 *
		変化量（20 週後）	90	1.25	3.97	1.20	-14.4	15.1	|T1| = 2.986	P = 0.004 *
		変化量（24 週後）	88	0.61	3.76	0.90	-9.6	12.0	|T1| = 1.534	P = 0.129
		変化量（28 週後）	83	1.22	3.70	1.10	-7.5	11.6	|T1| = 3.001	P = 0.004 *
		変化量（32 週後）	83	1.27	3.90	1.70	-7.3	9.8	|T1| = 2.974	P = 0.004 *
		変化量（36 週後）	83	1.65	4.62	1.90	-13.0	12.2	|T1| = 3.258	P = 0.002 *
		変化量（40 週後）	82	1.60	3.78	1.45	-7.4	9.7	|T1| = 3.839	P < 0.001 *
		変化量（44 週後）	81	1.68	4.23	1.30	-9.4	11.7	|T1| = 3.586	P = 0.001 *
		変化量（48 週後）	81	1.89	3.57	1.60	-10.8	10.6	|T1| = 4.774	P < 0.001 *
		変化量（52 週後）	79	0.59	3.85	0.50	-8.2	12.1	|T1| = 1.368	P = 0.175
		変化量（終了時）	100	0.44	3.64	0.30	-8.2	12.1	|T1| = 1.219	P = 0.226

［検定］T1：1 標本 t 検定

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-52）

表 2.7.4-付録-84 臨床検査値の経時的推移（長期投与試験） （続き）

検査項目	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	検定	
									検定統計量	P 値
クレアチニン (mg/dL)	40 mg	開始時	101	0.678	0.156	0.640	0.43	1.11		
		2 週後	100	0.681	0.150	0.640	0.45	1.10		
		4 週後	100	0.682	0.159	0.650	0.42	1.12		
		8 週後	100	0.671	0.146	0.630	0.43	1.08		
		12 週後	97	0.687	0.150	0.650	0.44	1.12		
		16 週後	94	0.685	0.153	0.650	0.44	1.08		
		20 週後	92	0.681	0.154	0.635	0.40	1.09		
		24 週後	89	0.683	0.150	0.650	0.46	1.09		
		28 週後	90	0.674	0.148	0.635	0.43	1.05		
		32 週後	85	0.673	0.144	0.630	0.40	1.01		
		36 週後	84	0.681	0.145	0.660	0.42	1.03		
		40 週後	84	0.676	0.147	0.660	0.43	1.09		
		44 週後	84	0.680	0.153	0.655	0.43	1.12		
		48 週後	84	0.684	0.150	0.680	0.41	1.15		
		52 週後	81	0.697	0.145	0.660	0.43	1.15		
		終了時	101	0.692	0.148	0.660	0.43	1.15		
		変化量（2 週後）	100	0.002	0.057	0.010	-0.18	0.11	|T1| = 0.383	P = 0.702
		変化量（4 週後）	100	0.006	0.054	0.010	-0.16	0.18	|T1| = 1.094	P = 0.277
		変化量（8 週後）	100	-0.008	0.057	0.000	-0.16	0.10	|T1| = 1.360	P = 0.177
		変化量（12 週後）	97	0.005	0.065	0.020	-0.19	0.17	|T1| = 0.692	P = 0.491
		変化量（16 週後）	94	0.002	0.060	0.010	-0.14	0.23	|T1| = 0.274	P = 0.784
		変化量（20 週後）	92	-0.002	0.056	0.000	-0.16	0.12	|T1| = 0.336	P = 0.738
		変化量（24 週後）	89	0.000	0.064	0.000	-0.20	0.22	|T1| = 0.050	P = 0.960
		変化量（28 週後）	90	-0.009	0.075	0.000	-0.20	0.18	|T1| = 1.151	P = 0.253
		変化量（32 週後）	85	-0.005	0.060	0.000	-0.17	0.10	|T1| = 0.814	P = 0.418
		変化量（36 週後）	84	0.004	0.069	0.005	-0.21	0.27	|T1| = 0.472	P = 0.638
		変化量（40 週後）	84	-0.004	0.075	0.010	-0.22	0.16	|T1| = 0.437	P = 0.663
		変化量（44 週後）	84	0.001	0.061	0.010	-0.18	0.14	|T1| = 0.090	P = 0.929
		変化量（48 週後）	84	0.004	0.063	0.010	-0.13	0.18	|T1| = 0.538	P = 0.592
		変化量（52 週後）	81	0.019	0.066	0.020	-0.17	0.15	|T1| = 2.626	P = 0.010 *
		変化量（終了時）	101	0.014	0.063	0.020	-0.17	0.15	|T1| = 2.275	P = 0.025 *

［検定］T1：1 標本 t 検定

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-52）

表 2.7.4-付録-84 臨床検査値の経時的推移（長期投与試験） （続き）

検査項目	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	検定	
									検定統計量	P 値
クレアチニン (mg/dL)	80 mg	開始時	100	0.678	0.134	0.670	0.38	1.10		
		2 週後	97	0.684	0.140	0.670	0.44	1.24		
		4 週後	98	0.690	0.145	0.680	0.43	1.18		
		8 週後	99	0.682	0.127	0.670	0.43	1.12		
		12 週後	96	0.685	0.126	0.690	0.47	1.06		
		16 週後	95	0.685	0.133	0.670	0.45	1.11		
		20 週後	90	0.683	0.132	0.685	0.46	1.08		
		24 週後	88	0.683	0.143	0.670	0.47	1.11		
		28 週後	83	0.675	0.139	0.650	0.46	1.16		
		32 週後	83	0.691	0.144	0.680	0.45	1.13		
		36 週後	83	0.689	0.133	0.680	0.43	1.07		
		40 週後	82	0.692	0.134	0.690	0.44	1.10		
		44 週後	81	0.701	0.147	0.700	0.44	1.06		
		48 週後	81	0.701	0.151	0.670	0.45	1.15		
		52 週後	79	0.701	0.141	0.690	0.43	1.15		
		終了時	100	0.701	0.143	0.690	0.43	1.15		
		変化量（2 週後）	97	0.008	0.066	0.010	-0.15	0.23	|T1| = 1.215	P = 0.227
		変化量（4 週後）	98	0.012	0.081	0.010	-0.17	0.37	|T1| = 1.490	P = 0.139
		変化量（8 週後）	99	0.005	0.075	0.000	-0.19	0.30	|T1| = 0.666	P = 0.507
		変化量（12 週後）	96	0.006	0.077	0.000	-0.18	0.38	|T1| = 0.741	P = 0.460
		変化量（16 週後）	95	0.005	0.076	0.000	-0.20	0.40	|T1| = 0.604	P = 0.547
		変化量（20 週後）	90	0.003	0.084	-0.005	-0.16	0.36	|T1| = 0.363	P = 0.717
		変化量（24 週後）	88	0.002	0.093	-0.010	-0.19	0.50	|T1| = 0.228	P = 0.820
		変化量（28 週後）	83	-0.006	0.097	-0.020	-0.20	0.47	|T1| = 0.519	P = 0.605
		変化量（32 週後）	83	0.011	0.088	0.000	-0.15	0.34	|T1| = 1.115	P = 0.268
		変化量（36 週後）	83	0.008	0.080	0.000	-0.15	0.37	|T1| = 0.960	P = 0.340
		変化量（40 週後）	82	0.012	0.080	0.005	-0.19	0.44	|T1| = 1.345	P = 0.182
		変化量（44 週後）	81	0.022	0.098	0.010	-0.19	0.43	|T1| = 2.017	P = 0.047 *
		変化量（48 週後）	81	0.022	0.096	0.020	-0.16	0.42	|T1| = 2.021	P = 0.047 *
		変化量（52 週後）	79	0.020	0.082	0.010	-0.16	0.37	|T1| = 2.131	P = 0.036 *
		変化量（終了時）	100	0.023	0.094	0.010	-0.19	0.50	|T1| = 2.450	P = 0.016 *

［検定］T1：1 標本 t 検定

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-52）

表 2.7.4-付録-84 臨床検査値の経時的推移（長期投与試験） （続き）

検査項目	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	検定	
									検定統計量	P 値
総蛋白	40 mg	開始時	101	7.02	0.41	7.00	6.1	8.1		
(g/dL)		2 週後	100	6.96	0.42	7.00	6.1	8.4		
		4 週後	100	6.97	0.39	6.95	6.2	8.0		
		8 週後	100	6.97	0.43	6.95	6.1	8.7		
		12 週後	97	6.99	0.43	7.00	6.1	8.4		
		16 週後	94	7.00	0.38	7.00	6.3	8.0		
		20 週後	92	7.03	0.44	7.00	6.0	8.6		
		24 週後	89	7.00	0.38	6.90	6.2	8.0		
		28 週後	90	6.99	0.41	7.00	6.1	8.2		
		32 週後	85	6.99	0.47	7.00	6.2	8.4		
		36 週後	84	6.99	0.42	6.90	6.0	8.2		
		40 週後	84	7.08	0.41	7.10	6.2	8.3		
		44 週後	84	7.03	0.47	7.00	6.2	9.4		
		48 週後	84	7.04	0.46	7.05	6.2	8.2		
		52 週後	81	7.01	0.40	7.00	5.9	8.0		
		終了時	101	7.03	0.40	7.00	5.9	8.0		
		変化量（2 週後）	100	-0.06	0.30	-0.10	-0.8	0.8	|T1| = 2.030	P = 0.045 *
		変化量（4 週後）	100	-0.06	0.26	-0.05	-0.9	0.5	|T1| = 2.366	P = 0.020 *
		変化量（8 週後）	100	-0.05	0.28	-0.05	-0.6	1.0	|T1| = 1.749	P = 0.083
		変化量（12 週後）	97	-0.03	0.33	-0.10	-0.9	0.9	|T1| = 0.948	P = 0.346
		変化量（16 週後）	94	-0.01	0.31	0.00	-1.1	0.7	|T1| = 0.468	P = 0.641
		変化量（20 週後）	92	0.02	0.35	0.10	-1.0	1.2	|T1| = 0.599	P = 0.551
		変化量（24 週後）	89	-0.01	0.32	0.00	-1.2	0.7	|T1| = 0.163	P = 0.871
		変化量（28 週後）	90	-0.01	0.33	0.00	-1.2	0.7	|T1| = 0.378	P = 0.706
		変化量（32 週後）	85	0.00	0.36	0.00	-1.1	0.8	|T1| = 0.122	P = 0.903
		変化量（36 週後）	84	-0.01	0.31	0.00	-1.3	0.7	|T1| = 0.422	P = 0.674
		変化量（40 週後）	84	0.07	0.29	0.10	-0.9	0.6	|T1| = 2.284	P = 0.025 *
		変化量（44 週後）	84	0.03	0.38	0.00	-0.7	1.7	|T1| = 0.661	P = 0.510
		変化量（48 週後）	84	0.04	0.35	0.05	-0.8	1.0	|T1| = 1.070	P = 0.288
		変化量（52 週後）	81	0.02	0.32	0.00	-0.9	0.9	|T1| = 0.455	P = 0.650
		変化量（終了時）	101	0.01	0.36	0.00	-1.2	0.9	|T1| = 0.223	P = 0.824

［検定］T1：1 標本 t 検定

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-52）

表 2.7.4-付録-84 臨床検査値の経時的推移（長期投与試験） （続き）

検査項目	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	検定	
									検定統計量	P 値
総蛋白	80 mg	開始時	100	7.03	0.41	7.00	6.0	8.1		
(g/dL)		2 週後	97	6.94	0.44	6.90	5.9	8.4		
		4 週後	98	6.99	0.40	7.00	6.0	8.4		
		8 週後	99	6.92	0.44	6.90	6.0	8.7		
		12 週後	96	7.01	0.42	6.90	6.2	8.1		
		16 週後	95	7.01	0.43	7.00	5.9	8.1		
		20 週後	90	7.03	0.39	7.00	6.2	7.9		
		24 週後	88	6.97	0.42	6.90	6.1	8.0		
		28 週後	83	7.02	0.38	7.00	6.1	7.9		
		32 週後	83	7.06	0.46	7.00	6.0	8.4		
		36 週後	83	7.05	0.42	7.00	6.3	8.1		
		40 週後	82	7.06	0.46	7.10	6.1	8.7		
		44 週後	81	7.03	0.45	7.00	6.1	8.2		
		48 週後	81	7.06	0.44	7.00	6.2	8.5		
		52 週後	79	7.05	0.43	7.00	6.0	8.3		
		終了時	100	7.04	0.43	7.00	6.0	8.3		
		変化量（2 週後）	97	-0.09	0.29	-0.10	-0.7	0.7	|T1| = 3.047	P = 0.003 *
		変化量（4 週後）	98	-0.05	0.26	-0.10	-0.8	0.6	|T1| = 2.010	P = 0.047 *
		変化量（8 週後）	99	-0.12	0.29	-0.10	-0.9	0.6	|T1| = 4.027	P < 0.001 *
		変化量（12 週後）	96	-0.04	0.35	-0.10	-0.9	0.9	|T1| = 1.095	P = 0.276
		変化量（16 週後）	95	-0.03	0.32	-0.10	-0.7	0.8	|T1| = 1.003	P = 0.318
		変化量（20 週後）	90	-0.02	0.31	-0.05	-0.6	0.7	|T1| = 0.538	P = 0.592
		変化量（24 週後）	88	-0.08	0.29	-0.10	-0.7	1.0	|T1| = 2.455	P = 0.016 *
		変化量（28 週後）	83	-0.03	0.33	-0.10	-0.7	0.8	|T1| = 0.834	P = 0.407
		変化量（32 週後）	83	0.01	0.33	0.00	-0.8	0.9	|T1| = 0.361	P = 0.719
		変化量（36 週後）	83	0.00	0.34	0.00	-0.8	1.0	|T1| = 0.096	P = 0.924
		変化量（40 週後）	82	0.01	0.35	0.00	-0.8	1.1	|T1| = 0.254	P = 0.800
		変化量（44 週後）	81	-0.02	0.33	0.00	-0.7	1.0	|T1| = 0.574	P = 0.567
		変化量（48 週後）	81	0.01	0.37	0.00	-0.8	1.0	|T1| = 0.181	P = 0.857
		変化量（52 週後）	79	0.01	0.31	0.00	-0.7	0.8	|T1| = 0.183	P = 0.855
		変化量（終了時）	100	0.00	0.30	0.00	-0.7	0.8	|T1| = 0.133	P = 0.895

［検定］T1：1 標本 t 検定

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-52）

表 2.7.4-付録-84 臨床検査値の経時的推移（長期投与試験） （続き）

検査項目	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	検定	
									検定統計量	P 値
Na	40 mg	開始時	101	142.5	1.9	142.0	137	147		
(mEq/L)		2 週後	100	142.4	1.9	142.0	137	146		
		4 週後	100	142.5	1.8	142.0	138	147		
		8 週後	100	142.4	2.0	142.0	138	148		
		12 週後	97	142.4	1.9	142.0	137	147		
		16 週後	94	142.1	1.8	142.0	138	147		
		20 週後	92	142.1	1.8	142.0	137	146		
		24 週後	89	142.3	1.6	142.0	139	146		
		28 週後	90	142.6	1.7	143.0	138	146		
		32 週後	85	142.1	1.8	142.0	138	146		
		36 週後	84	142.3	1.7	143.0	137	147		
		40 週後	84	142.6	1.5	143.0	139	146		
		44 週後	84	142.4	1.8	143.0	137	146		
		48 週後	84	142.5	1.8	143.0	138	149		
		52 週後	81	142.3	1.9	142.0	138	146		
		終了時	101	142.3	1.9	142.0	138	147		
		変化量（2 週後）	100	-0.1	1.4	0.0	-3	4	|T1| = 0.702	P = 0.484
		変化量（4 週後）	100	0.0	1.9	0.0	-4	4	|T1| = 0.053	P = 0.958
		変化量（8 週後）	100	-0.1	1.8	0.0	-5	5	|T1| = 0.281	P = 0.779
		変化量（12 週後）	97	-0.1	2.0	0.0	-5	5	|T1| = 0.256	P = 0.798
		変化量（16 週後）	94	-0.3	2.0	0.0	-6	5	|T1| = 1.469	P = 0.145
		変化量（20 週後）	92	-0.4	1.8	0.0	-5	4	|T1| = 1.988	P = 0.050 *
		変化量（24 週後）	89	-0.2	1.7	0.0	-5	5	|T1| = 1.202	P = 0.232
		変化量（28 週後）	90	0.1	1.9	0.0	-4	4	|T1| = 0.499	P = 0.619
		変化量（32 週後）	85	-0.3	1.9	0.0	-4	5	|T1| = 1.696	P = 0.094
		変化量（36 週後）	84	-0.1	1.9	0.0	-4	4	|T1| = 0.589	P = 0.557
		変化量（40 週後）	84	0.2	2.0	0.0	-6	5	|T1| = 0.866	P = 0.389
		変化量（44 週後）	84	0.0	1.9	0.0	-5	6	|T1| = 0.056	P = 0.955
		変化量（48 週後）	84	0.1	1.7	0.0	-5	4	|T1| = 0.504	P = 0.616
		変化量（52 週後）	81	-0.2	1.7	0.0	-3	5	|T1| = 0.970	P = 0.335
		変化量（終了時）	101	-0.2	1.7	0.0	-4	5	|T1| = 1.104	P = 0.272

［検定］T1：1 標本 t 検定

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-52）

表 2.7.4-付録-84 臨床検査値の経時的推移（長期投与試験） （続き）

検査項目	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	検定	
									検定統計量	P 値
Na	80 mg	開始時	100	142.3	2.1	142.0	137	147		
(mEq/L)		2 週後	97	142.5	2.0	142.0	135	147		
		4 週後	98	142.3	2.2	143.0	136	149		
		8 週後	99	142.0	2.2	142.0	133	147		
		12 週後	96	142.0	2.0	142.0	134	145		
		16 週後	95	141.9	1.9	142.0	137	147		
		20 週後	90	142.2	1.9	142.0	134	147		
		24 週後	88	142.3	1.9	143.0	134	146		
		28 週後	83	142.2	1.6	142.0	139	147		
		32 週後	83	142.0	1.8	142.0	134	147		
		36 週後	83	142.1	1.9	142.0	134	146		
		40 週後	82	142.1	2.2	142.0	135	146		
		44 週後	81	142.4	1.9	143.0	136	146		
		48 週後	81	142.2	2.1	143.0	134	147		
		52 週後	79	141.8	2.2	142.0	137	146		
		終了時	100	141.9	2.1	142.0	137	146		
		変化量（2 週後）	97	0.2	1.9	0.0	-4	5	|T1| = 1.092	P = 0.277
		変化量（4 週後）	98	-0.1	1.6	0.0	-4	5	|T1| = 0.307	P = 0.760
		変化量（8 週後）	99	-0.3	1.8	0.0	-8	4	|T1| = 1.653	P = 0.101
		変化量（12 週後）	96	-0.3	1.8	0.0	-5	5	|T1| = 1.854	P = 0.067
		変化量（16 週後）	95	-0.5	1.9	0.0	-5	4	|T1| = 2.275	P = 0.025 *
		変化量（20 週後）	90	-0.1	1.8	0.0	-4	4	|T1| = 0.408	P = 0.684
		変化量（24 週後）	88	0.1	1.9	0.0	-5	5	|T1| = 0.559	P = 0.578
		変化量（28 週後）	83	0.0	2.0	0.0	-5	6	|T1| = 0.055	P = 0.956
		変化量（32 週後）	83	-0.2	1.9	0.0	-6	6	|T1| = 0.742	P = 0.460
		変化量（36 週後）	83	-0.1	2.0	0.0	-6	7	|T1| = 0.323	P = 0.748
		変化量（40 週後）	82	0.0	2.4	0.0	-6	6	|T1| = 0.046	P = 0.964
		変化量（44 週後）	81	0.3	2.0	0.0	-5	7	|T1| = 1.146	P = 0.255
		変化量（48 週後）	81	0.0	2.1	0.0	-5	6	|T1| = 0.208	P = 0.836
		変化量（52 週後）	79	-0.4	1.6	0.0	-4	3	|T1| = 1.977	P = 0.052
		変化量（終了時）	100	-0.4	1.7	0.0	-4	3	|T1| = 2.542	P = 0.013 *

［検定］T1：1 標本 t 検定

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-52）

表 2.7.4-付録-84 臨床検査値の経時的推移（長期投与試験） （続き）

検査項目	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	検定	
									検定統計量	P 値
K	40 mg	開始時	101	4.21	0.37	4.20	3.5	5.3		
(mEq/L)		2 週後	100	4.21	0.36	4.20	3.5	5.3		
		4 週後	100	4.22	0.40	4.20	3.3	5.5		
		8 週後	100	4.19	0.36	4.15	3.5	5.5		
		12 週後	97	4.28	0.37	4.20	3.3	5.4		
		16 週後	94	4.23	0.36	4.20	3.3	5.2		
		20 週後	92	4.26	0.36	4.30	3.4	5.1		
		24 週後	89	4.24	0.33	4.20	3.3	5.0		
		28 週後	90	4.30	0.39	4.30	3.4	5.3		
		32 週後	85	4.29	0.35	4.30	3.6	5.2		
		36 週後	84	4.26	0.37	4.30	3.0	5.3		
		40 週後	84	4.25	0.38	4.25	3.1	5.1		
		44 週後	84	4.23	0.35	4.20	3.3	5.3		
		48 週後	84	4.18	0.32	4.20	3.4	5.4		
		52 週後	81	4.18	0.32	4.10	3.3	4.9		
		終了時	101	4.22	0.32	4.10	3.3	4.9		
		変化量（2 週後）	100	0.00	0.32	0.00	-1.2	0.8	|T1| = 0.092	P = 0.927
		変化量（4 週後）	100	0.01	0.38	0.00	-1.5	1.3	|T1| = 0.182	P = 0.856
		変化量（8 週後）	100	-0.03	0.35	0.00	-1.7	0.7	|T1| = 0.733	P = 0.466
		変化量（12 週後）	97	0.06	0.35	0.00	-1.1	0.9	|T1| = 1.705	P = 0.091
		変化量（16 週後）	94	0.01	0.34	0.00	-1.1	0.6	|T1| = 0.246	P = 0.806
		変化量（20 週後）	92	0.04	0.37	0.10	-1.0	0.9	|T1| = 1.126	P = 0.263
		変化量（24 週後）	89	0.04	0.41	0.10	-1.6	0.8	|T1| = 0.881	P = 0.381
		変化量（28 週後）	90	0.09	0.42	0.10	-1.3	1.1	|T1| = 2.087	P = 0.040 *
		変化量（32 週後）	85	0.08	0.31	0.10	-0.6	0.9	|T1| = 2.266	P = 0.026 *
		変化量（36 週後）	84	0.05	0.35	0.10	-0.7	0.9	|T1| = 1.381	P = 0.171
		変化量（40 週後）	84	0.04	0.36	0.00	-0.8	1.0	|T1| = 0.977	P = 0.331
		変化量（44 週後）	84	0.02	0.35	0.00	-0.9	1.0	|T1| = 0.554	P = 0.581
		変化量（48 週後）	84	-0.03	0.34	0.00	-1.3	0.7	|T1| = 0.739	P = 0.462
		変化量（52 週後）	81	-0.01	0.35	0.00	-0.9	0.7	|T1| = 0.318	P = 0.751
		変化量（終了時）	101	0.01	0.36	0.00	-0.9	1.2	|T1| = 0.192	P = 0.848

［検定］T1：1 標本 t 検定

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-52）

表 2.7.4-付録-84 臨床検査値の経時的推移（長期投与試験） （続き）

検査項目	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	検定	
									検定統計量	P 値
K	80 mg	開始時	100	4.20	0.36	4.20	3.3	5.2		
(mEq/L)		2 週後	97	4.23	0.34	4.20	3.5	5.5		
		4 週後	98	4.27	0.41	4.20	3.5	5.5		
		8 週後	99	4.25	0.35	4.20	3.5	5.7		
		12 週後	96	4.30	0.38	4.30	3.4	5.1		
		16 週後	95	4.25	0.35	4.30	3.4	5.4		
		20 週後	90	4.27	0.34	4.30	3.4	5.3		
		24 週後	88	4.26	0.38	4.20	3.4	5.3		
		28 週後	83	4.23	0.33	4.20	3.4	5.3		
		32 週後	83	4.20	0.31	4.20	3.3	5.2		
		36 週後	83	4.20	0.37	4.20	3.2	5.4		
		40 週後	82	4.20	0.31	4.20	3.7	5.2		
		44 週後	81	4.20	0.35	4.20	3.4	5.1		
		48 週後	81	4.20	0.31	4.10	3.5	5.0		
		52 週後	79	4.15	0.27	4.10	3.6	4.7		
		終了時	100	4.21	0.30	4.20	3.6	4.9		
		変化量（2 週後）	97	0.02	0.40	0.00	-0.8	1.3	|T1| = 0.535	P = 0.594
		変化量（4 週後）	98	0.07	0.42	0.10	-0.9	1.6	|T1| = 1.722	P = 0.088
		変化量（8 週後）	99	0.05	0.34	0.10	-1.1	1.1	|T1| = 1.350	P = 0.180
		変化量（12 週後）	96	0.11	0.43	0.15	-1.3	1.1	|T1| = 2.473	P = 0.015 *
		変化量（16 週後）	95	0.06	0.38	0.10	-0.9	1.5	|T1| = 1.557	P = 0.123
		変化量（20 週後）	90	0.10	0.40	0.10	-1.0	1.1	|T1| = 2.268	P = 0.026 *
		変化量（24 週後）	88	0.09	0.36	0.05	-0.7	1.0	|T1| = 2.388	P = 0.019 *
		変化量（28 週後）	83	0.07	0.38	0.10	-1.1	0.9	|T1| = 1.766	P = 0.081
		変化量（32 週後）	83	0.04	0.34	0.10	-1.2	0.9	|T1| = 1.147	P = 0.255
		変化量（36 週後）	83	0.05	0.39	0.10	-1.3	0.9	|T1| = 1.093	P = 0.278
		変化量（40 週後）	82	0.04	0.37	0.00	-1.3	1.2	|T1| = 0.972	P = 0.334
		変化量（44 週後）	81	0.04	0.34	0.00	-1.0	1.0	|T1| = 1.114	P = 0.269
		変化量（48 週後）	81	0.04	0.36	0.00	-1.2	1.1	|T1| = 0.887	P = 0.378
		変化量（52 週後）	79	-0.01	0.38	0.00	-1.0	0.7	|T1| = 0.120	P = 0.905
		変化量（終了時）	100	0.01	0.36	0.00	-1.0	0.7	|T1| = 0.224	P = 0.824

［検定］T1：1 標本 t 検定

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-52）

表 2.7.4-付録-84 臨床検査値の経時的推移（長期投与試験） （続き）

検査項目	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	検定	
									検定統計量	P 値
Cl	40 mg	開始時	101	106.8	2.2	107.0	100	112		
(mEq/L)		2 週後	100	106.9	2.4	107.0	98	113		
		4 週後	100	107.2	2.4	107.0	100	114		
		8 週後	100	106.9	2.5	107.0	101	114		
		12 週後	97	106.7	2.4	107.0	101	113		
		16 週後	94	106.4	2.3	106.0	99	111		
		20 週後	92	106.5	2.3	107.0	100	113		
		24 週後	89	106.5	2.4	107.0	100	112		
		28 週後	90	106.8	2.2	107.0	99	113		
		32 週後	85	106.7	2.6	107.0	100	113		
		36 週後	84	107.0	2.4	107.0	99	111		
		40 週後	84	107.3	2.5	107.5	100	114		
		44 週後	84	107.7	2.4	108.0	100	112		
		48 週後	84	108.0	2.3	108.0	99	113		
		52 週後	81	107.5	2.4	108.0	100	114		
		終了時	101	107.4	2.4	107.0	100	114		
		変化量（2 週後）	100	0.1	2.2	0.0	-6	5	|T1| = 0.593	P = 0.554
		変化量（4 週後）	100	0.4	2.4	0.0	-5	5	|T1| = 1.721	P = 0.088
		変化量（8 週後）	100	0.1	2.3	0.0	-4	6	|T1| = 0.300	P = 0.765
		変化量（12 週後）	97	-0.1	2.4	0.0	-5	5	|T1| = 0.292	P = 0.771
		変化量（16 週後）	94	-0.4	2.3	-1.0	-4	5	|T1| = 1.641	P = 0.104
		変化量（20 週後）	92	-0.3	2.3	0.0	-5	6	|T1| = 1.388	P = 0.169
		変化量（24 週後）	89	-0.4	2.5	-1.0	-5	7	|T1| = 1.627	P = 0.107
		変化量（28 週後）	90	-0.1	2.4	0.0	-7	7	|T1| = 0.220	P = 0.827
		変化量（32 週後）	85	-0.2	2.6	0.0	-6	6	|T1| = 0.623	P = 0.535
		変化量（36 週後）	84	0.1	2.4	0.0	-5	6	|T1| = 0.226	P = 0.822
		変化量（40 週後）	84	0.5	2.6	0.0	-5	7	|T1| = 1.609	P = 0.111
		変化量（44 週後）	84	0.9	2.7	1.0	-5	7	|T1| = 2.921	P = 0.004 *
		変化量（48 週後）	84	1.1	2.4	1.0	-4	7	|T1| = 4.228	P < 0.001 *
		変化量（52 週後）	81	0.6	2.1	1.0	-5	8	|T1| = 2.442	P = 0.017 *
		変化量（終了時）	101	0.6	2.1	1.0	-5	8	|T1| = 2.601	P = 0.011 *

［検定］T1：1 標本 t 検定

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-52）

表 2.7.4-付録-84 臨床検査値の経時的推移（長期投与試験） （続き）

検査項目	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	検定	
									検定統計量	P 値
Cl	80 mg	開始時	100	106.8	2.5	107.0	100	113		
(mEq/L)		2 週後	97	107.1	2.4	107.0	100	113		
		4 週後	98	107.1	2.7	107.0	101	115		
		8 週後	99	106.8	2.8	107.0	98	114		
		12 週後	96	106.7	2.5	107.0	98	114		
		16 週後	95	106.2	2.3	106.0	101	113		
		20 週後	90	106.4	2.4	107.0	98	112		
		24 週後	88	106.7	2.3	107.0	99	113		
		28 週後	83	106.7	2.1	107.0	101	113		
		32 週後	83	106.7	2.5	107.0	100	114		
		36 週後	83	106.6	2.5	107.0	98	112		
		40 週後	82	106.9	2.4	107.0	102	112		
		44 週後	81	107.4	2.4	107.0	102	112		
		48 週後	81	107.8	2.7	108.0	100	116		
		52 週後	79	107.2	3.1	108.0	97	112		
		終了時	100	107.1	2.9	108.0	97	112		
		変化量（2 週後）	97	0.3	2.1	0.0	-4	7	|T1| = 1.521	P = 0.132
		変化量（4 週後）	98	0.2	2.1	0.0	-5	4	|T1| = 0.995	P = 0.322
		変化量（8 週後）	99	0.0	2.2	0.0	-9	6	|T1| = 0.045	P = 0.964
		変化量（12 週後）	96	-0.1	2.4	0.0	-5	6	|T1| = 0.598	P = 0.551
		変化量（16 週後）	95	-0.7	2.5	-1.0	-7	6	|T1| = 2.702	P = 0.008 *
		変化量（20 週後）	90	-0.4	2.3	0.0	-7	6	|T1| = 1.701	P = 0.092
		変化量（24 週後）	88	-0.1	2.5	0.0	-6	6	|T1| = 0.429	P = 0.669
		変化量（28 週後）	83	-0.1	2.5	0.0	-5	6	|T1| = 0.484	P = 0.629
		変化量（32 週後）	83	0.0	2.8	0.0	-7	7	|T1| = 0.157	P = 0.876
		変化量（36 週後）	83	-0.2	2.2	0.0	-5	6	|T1| = 0.883	P = 0.380
		変化量（40 週後）	82	0.1	2.9	0.0	-6	8	|T1| = 0.341	P = 0.734
		変化量（44 週後）	81	0.7	2.5	0.0	-4	7	|T1| = 2.426	P = 0.018 *
		変化量（48 週後）	81	1.1	2.6	1.0	-4	8	|T1| = 3.722	P < 0.001 *
		変化量（52 週後）	79	0.4	2.1	1.0	-5	6	|T1| = 1.780	P = 0.079
		変化量（終了時）	100	0.3	2.2	0.0	-5	6	|T1| = 1.264	P = 0.209

［検定］T1：1 標本 t 検定

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-52）

表 2.7.4-付録-84 臨床検査値の経時的推移（長期投与試験） （続き）

検査項目	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	検定	
									検定統計量	P 値
Ca	40 mg	開始時	101	9.21	0.33	9.10	8.6	10.1		
(mg/dL)		2 週後	100	9.12	0.34	9.10	8.2	10.1		
		4 週後	100	9.15	0.30	9.10	8.6	9.8		
		8 週後	100	9.12	0.33	9.10	8.4	9.9		
		12 週後	97	9.18	0.32	9.20	8.1	10.0		
		16 週後	94	9.17	0.33	9.10	8.5	10.1		
		20 週後	92	9.13	0.29	9.10	8.5	9.9		
		24 週後	89	9.10	0.29	9.10	8.4	9.9		
		28 週後	90	9.10	0.32	9.10	8.6	9.9		
		32 週後	85	9.04	0.37	9.00	8.4	9.9		
		36 週後	84	9.07	0.35	9.10	8.4	10.1		
		40 週後	84	9.10	0.35	9.10	8.1	10.0		
		44 週後	84	9.01	0.33	9.00	8.4	9.8		
		48 週後	84	9.07	0.37	9.00	8.3	10.0		
		52 週後	81	9.06	0.34	9.00	8.3	10.2		
		終了時	101	9.09	0.35	9.00	8.3	10.2		
		変化量（2 週後）	100	-0.10	0.32	-0.10	-1.1	0.6	|T1| = 3.105	P = 0.002 *
		変化量（4 週後）	100	-0.07	0.30	-0.10	-0.7	0.7	|T1| = 2.403	P = 0.018 *
		変化量（8 週後）	100	-0.10	0.31	-0.10	-0.9	0.7	|T1| = 3.080	P = 0.003 *
		変化量（12 週後）	97	-0.03	0.35	0.00	-0.8	0.6	|T1| = 0.899	P = 0.371
		変化量（16 週後）	94	-0.03	0.32	0.00	-1.1	0.6	|T1| = 0.990	P = 0.325
		変化量（20 週後）	92	-0.07	0.32	0.00	-1.0	0.6	|T1| = 2.155	P = 0.034 *
		変化量（24 週後）	89	-0.10	0.33	-0.10	-1.0	0.5	|T1| = 2.758	P = 0.007 *
		変化量（28 週後）	90	-0.10	0.32	-0.10	-0.9	0.7	|T1| = 2.928	P = 0.004 *
		変化量（32 週後）	85	-0.16	0.35	-0.20	-0.9	0.7	|T1| = 4.187	P < 0.001 *
		変化量（36 週後）	84	-0.14	0.31	-0.10	-0.9	0.5	|T1| = 3.988	P < 0.001 *
		変化量（40 週後）	84	-0.10	0.32	-0.10	-0.8	0.7	|T1| = 2.924	P = 0.004 *
		変化量（44 週後）	84	-0.19	0.31	-0.20	-0.9	0.5	|T1| = 5.647	P < 0.001 *
		変化量（48 週後）	84	-0.13	0.34	-0.10	-1.2	0.7	|T1| = 3.538	P = 0.001 *
		変化量（52 週後）	81	-0.15	0.32	-0.10	-1.1	0.7	|T1| = 4.242	P < 0.001 *
		変化量（終了時）	101	-0.12	0.33	-0.10	-1.1	0.7	|T1| = 3.598	P = 0.001 *

［検定］T1：1 標本 t 検定

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-52）

表 2.7.4-付録-84　臨床検査値の経時的推移（長期投与試験）　（続き）

検査項目	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	検定	
									検定統計量	P 値
Ca	80 mg	開始時	100	9.19	0.37	9.20	8.4	10.2		
(mg/dL)		2 週後	97	9.14	0.36	9.10	8.3	10.2		
		4 週後	98	9.16	0.35	9.20	8.3	10.1		
		8 週後	99	9.14	0.41	9.10	8.3	10.4		
		12 週後	96	9.21	0.39	9.20	8.5	10.5		
		16 週後	95	9.19	0.38	9.20	8.2	10.3		
		20 週後	90	9.15	0.38	9.10	8.4	10.4		
		24 週後	88	9.09	0.39	9.10	8.1	10.0		
		28 週後	83	9.15	0.33	9.10	8.3	9.9		
		32 週後	83	9.11	0.39	9.10	8.1	10.0		
		36 週後	83	9.10	0.38	9.10	8.2	10.1		
		40 週後	82	9.08	0.37	9.10	8.1	10.1		
		44 週後	81	9.09	0.39	9.10	8.3	10.7		
		48 週後	81	9.14	0.38	9.10	8.3	10.1		
		52 週後	79	9.12	0.36	9.10	8.5	10.2		
		終了時	100	9.14	0.39	9.10	8.5	10.2		
		変化量（2 週後）	97	-0.05	0.34	0.00	-0.9	1.0	|T1| = 1.420	P = 0.159
		変化量（4 週後）	98	-0.03	0.31	0.00	-0.9	0.8	|T1| = 1.024	P = 0.308
		変化量（8 週後）	99	-0.05	0.34	-0.10	-0.9	0.7	|T1| = 1.548	P = 0.125
		変化量（12 週後）	96	0.02	0.36	0.00	-0.8	0.9	|T1| = 0.455	P = 0.650
		変化量（16 週後）	95	0.00	0.32	0.00	-0.7	0.6	|T1| = 0.098	P = 0.922
		変化量（20 週後）	90	-0.05	0.36	-0.10	-0.8	0.7	|T1| = 1.333	P = 0.186
		変化量（24 週後）	88	-0.09	0.35	-0.10	-0.9	1.1	|T1| = 2.517	P = 0.014 *
		変化量（28 週後）	83	-0.05	0.35	0.00	-0.8	1.2	|T1| = 1.181	P = 0.241
		変化量（32 週後）	83	-0.09	0.41	-0.10	-1.1	0.8	|T1| = 1.950	P = 0.055
		変化量（36 週後）	83	-0.09	0.41	-0.10	-1.4	1.0	|T1| = 2.036	P = 0.045 *
		変化量（40 週後）	82	-0.12	0.35	-0.10	-1.0	0.8	|T1| = 3.137	P = 0.002 *
		変化量（44 週後）	81	-0.11	0.34	-0.10	-1.0	0.8	|T1| = 3.063	P = 0.003 *
		変化量（48 週後）	81	-0.07	0.39	-0.10	-1.2	0.9	|T1| = 1.524	P = 0.131
		変化量（52 週後）	79	-0.09	0.37	-0.10	-0.8	0.9	|T1| = 2.121	P = 0.037 *
		変化量（終了時）	100	-0.05	0.36	0.00	-0.8	0.9	|T1| = 1.341	P = 0.183

［検定］T1：1 標本 t 検定

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-52）

表 2.7.4-付録-84 臨床検査値の経時的推移（長期投与試験） （続き）

検査項目	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	検定	
									検定統計量	P 値
eGFR	40 mg	開始時	101	75.7	14.6	74.8	43	109		
(mL/min/1.73m^2)		2 週後	100	75.2	14.6	74.1	46	123		
		4 週後	100	75.1	14.8	73.7	45	113		
		8 週後	100	76.3	14.3	75.2	45	112		
		12 週後	97	74.7	14.5	73.1	45	109		
		16 週後	94	75.1	14.7	76.1	46	108		
		20 週後	92	75.6	14.4	74.5	43	116		
		24 週後	89	75.1	13.3	74.8	43	105		
		28 週後	90	76.4	14.9	74.5	49	109		
		32 週後	85	76.3	14.5	77.2	43	114		
		36 週後	84	75.3	14.9	73.8	46	109		
		40 週後	84	76.0	14.9	75.5	44	114		
		44 週後	84	75.7	14.8	74.9	44	116		
		48 週後	84	75.1	14.3	73.5	46	111		
		52 週後	81	73.2	13.7	72.9	48	104		
		終了時	101	73.6	13.8	73.0	48	108		
		変化量（2 週後）	100	-0.5	7.3	-1.5	-17	21	|T1| = 0.699	P = 0.486
		変化量（4 週後）	100	-0.7	6.7	-1.1	-14	21	|T1| = 0.977	P = 0.331
		変化量（8 週後）	100	0.6	7.1	0.0	-14	20	|T1| = 0.861	P = 0.391
		変化量（12 週後）	97	-0.8	7.5	-2.1	-24	24	|T1| = 1.037	P = 0.302
		変化量（16 週後）	94	-0.4	6.8	-1.2	-18	19	|T1| = 0.620	P = 0.537
		変化量（20 週後）	92	0.0	7.2	0.0	-19	19	|T1| = 0.050	P = 0.961
		変化量（24 週後）	89	-0.6	7.7	0.0	-23	26	|T1| = 0.761	P = 0.448
		変化量（28 週後）	90	0.8	9.2	0.0	-23	26	|T1| = 0.838	P = 0.404
		変化量（32 週後）	85	0.3	7.6	0.0	-19	21	|T1| = 0.395	P = 0.694
		変化量（36 週後）	84	-0.7	8.4	-0.4	-26	28	|T1| = 0.729	P = 0.468
		変化量（40 週後）	84	0.2	9.5	-1.6	-23	30	|T1| = 0.149	P = 0.882
		変化量（44 週後）	84	-0.2	7.4	-0.9	-19	23	|T1| = 0.267	P = 0.790
		変化量（48 週後）	84	-0.8	7.2	-1.2	-20	21	|T1| = 0.969	P = 0.335
		変化量（52 週後）	81	-2.9	8.1	-1.9	-22	18	|T1| = 3.178	P = 0.002 *
		変化量（終了時）	101	-2.1	8.1	-1.9	-22	18	|T1| = 2.582	P = 0.011 *

［検定］T1：1 標本 t 検定

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-52）

表 2.7.4-付録-84 臨床検査値の経時的推移（長期投与試験） （続き）

検査項目	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	検定	
									検定統計量	P 値
eGFR	80 mg	開始時	100	73.6	16.4	69.9	48	141		
(mL/min/1.73m^2)		2 週後	97	72.3	15.0	70.8	45	114		
		4 週後	98	72.1	15.4	69.3	36	118		
		8 週後	99	72.6	15.4	69.4	49	131		
		12 週後	96	72.3	14.6	70.7	47	121		
		16 週後	95	72.6	15.3	69.2	47	126		
		20 週後	90	72.6	15.0	69.6	47	124		
		24 週後	88	73.1	15.4	71.0	37	124		
		28 週後	83	73.8	15.0	71.9	43	114		
		32 週後	83	72.0	15.0	70.5	44	116		
		36 週後	83	72.0	15.1	70.3	50	112		
		40 週後	82	71.9	15.3	69.7	43	116		
		44 週後	81	71.2	15.9	67.7	39	129		
		48 週後	81	71.3	15.4	70.0	42	115		
		52 週後	79	70.6	14.1	68.5	45	106		
		終了時	100	70.9	14.9	69.1	37	116		
		変化量（2 週後）	97	-0.8	7.9	-0.9	-26	23	|T1| = 0.989	P = 0.325
		変化量（4 週後）	98	-1.4	10.5	-1.4	-64	27	|T1| = 1.308	P = 0.194
		変化量（8 週後）	99	-0.9	10.7	0.0	-57	35	|T1| = 0.863	P = 0.390
		変化量（12 週後）	96	-1.2	10.9	0.0	-65	29	|T1| = 1.062	P = 0.291
		変化量（16 週後）	95	-0.8	10.9	0.0	-67	31	|T1| = 0.715	P = 0.476
		変化量（20 週後）	90	-0.8	11.6	0.4	-63	19	|T1| = 0.675	P = 0.501
		変化量（24 週後）	88	-0.4	11.2	1.2	-65	21	|T1| = 0.346	P = 0.730
		変化量（28 週後）	83	0.2	12.5	2.5	-73	27	|T1| = 0.175	P = 0.861
		変化量（32 週後）	83	-1.5	11.7	0.0	-61	22	|T1| = 1.204	P = 0.232
		変化量（36 週後）	83	-1.5	11.3	0.0	-64	22	|T1| = 1.215	P = 0.228
		変化量（40 週後）	82	-1.9	10.7	-0.3	-70	20	|T1| = 1.579	P = 0.118
		変化量（44 週後）	81	-2.7	11.5	-1.4	-60	22	|T1| = 2.111	P = 0.038 *
		変化量（48 週後）	81	-2.6	11.9	-1.9	-68	20	|T1| = 1.953	P = 0.054
		変化量（52 週後）	79	-2.8	10.6	-0.9	-64	17	|T1| = 2.324	P = 0.023 *
		変化量（終了時）	100	-2.7	11.0	-1.0	-64	31	|T1| = 2.420	P = 0.017 *

［検定］T1：1 標本 t 検定

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-52）

表 2.7.4-付録-85　尿検査の経時的推移［2 週間試験（OA）］

群		基剤								20 mg 以下								40 mg								FP							
検査項目	前＼後	－	±	＋	2+	3+	4+	不明	合計	－	±	＋	2+	3+	4+	不明	合計	－	±	＋	2+	3+	4+	不明	合計	－	±	＋	2+	3+	4+	不明	合計
尿蛋白	－	248	11	3	1				263	555	26	4	1				586	447	26	2					475	253	21	1					275
	±	10	3	3					16	20	10	2					32	33	15	4					52	20	10	2					32
	＋	1	4	3	1				9	4	4	5					13	2	3	11	2				18	3	2	2					7
	2+		2	1					3			4	3				7	1		2	2				5				2				2
	3+																				1				1								
	4+																																
	不明	1							1									1							1	1							1
	合計	260	20	10	2				292	579	40	15	4				638	484	44	19	5				552	277	33	5	2				317
尿糖	－	263	1	3	2	1			270	578	3	3	5	2	2		593	504	4	8	1	3	1		521	278	4	2					284
	±					1			1	8					1		9	8	2	1					11	4	3	1	1				9
	＋	1	1	1	1		1		5	10	1	5	1				17	3		2	1	2			8	5	1	1	2				9
	2+	1				2			3	4		2		2			8	1		1					2	1		2	1				4
	3+	2	1			5			8	3			3	2	1		9	3	1		1	1			6	1				1	1		3
	4+				1		3		4						2		2			1			2		3	2				1	4		7
	不明				1				1												1				1		1						1
	合計	267	3	4	5	9	4		292	603	4	10	9	6	6		638	519	7	13	4	6	3		552	291	9	6	4	2	5		317
尿ウロビリノーゲン	－																																
	±		286	2					288		623	8					631	1	533	2					536		309	4					313
	＋		1	1	1				3		6						6		12	2					14		1	1					2
	2+											1					1		1						1		1						1
	3+																																
	4+																																
	不明		1						1										1						1		1						1
	合計		288	3	1				292		629	9					638	1	547	4					552		312	5					317

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.4.1-2）

表 2.7.4-付録-85　尿検査の経時的推移［2 週間試験（OA）］　（続き）

群		基剤								20 mg 以下								40 mg								FP							
検査項目	前＼後	－	±	＋	2+	3+	4+	不明	合計	－	±	＋	2+	3+	4+	不明	合計	－	±	＋	2+	3+	4+	不明	合計	－	±	＋	2+	3+	4+	不明	合計
尿潜血	－	188	17	3	1	2			211	434	31	4	3	1			473	398	27	3					428	227	17	5	1				250
	±	16	15	13					44	47	36	13	1				97	28	18	6	2				54	19	9	6	3				37
	＋	6	7	10	3				26	11	9	14	2	2			38	6	18	11	6				41	7	6	4	1				18
	2+	1	1	2	3				7		3	6	11				20	4	3	4	13	1			25	1	2	2	5				10
	3+	1		1		1			3	4		3		3			10		1	1	1				3	1							1
	4+																																
	不明		1						1									1							1	1							1
	合計	212	41	29	7	3			292	496	79	40	17	6			638	437	67	25	22	1			552	256	34	17	10				317

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.4.1-2）

表 2.7.4-付録-86　尿検査の経時的推移（長期投与試験）

群			40 mg									80 mg								
検査項目	評価時期	前＼後	－	±	＋	2+	3+	4+	不明	合計	検定	－	±	＋	2+	3+	4+	不明	合計	検定
尿蛋白	2 週後	－	79	5	1					85	P = 1.000	73	6						79	P = 0.500
		±	10	1						11		10	5						15	
		＋		1	1	2				4			2	1					3	
		2+																		
		3+																		
		4+																		
		不明	1							1		3							3	
		合計	90	7	2	2				101		86	13	1					100	
	4 週後	－	75	4	1					80	P = 1.000	78	8						86	P = 1.000
		±	13	2						15		6	4	1					11	
		＋	1	1	1	2				5			1						1	
		2+																		
		3+																		
		4+																		
		不明	1							1		1							1	
		合計	90	7	2	2				101		85	13	1					99	
	8 週後	－	69	5	1					75	P = 0.625	78	7						85	P = 1.000
		±	19							19		6	6	1					13	
		＋	1	2	1	2				6		1							1	
		2+																		
		3+																		
		4+																		
		不明																		
		合計	89	7	2	2				100		85	13	1					99	

［検定］McNemar 検定（正確）
（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-53）

表 2.7.4-付録-86　尿検査の経時的推移（長期投与試験）　（続き）

群			40 mg									80 mg								
検査項目	評価時期	前＼後	－	±	＋	2+	3+	4+	不明	合計	検定	－	±	＋	2+	3+	4+	不明	合計	検定
尿蛋白	12 週後	－	67	4	1					72	P = 1.000	72	9						81	P = 0.250
		±	18	2	1					21		8	3						11	
		＋		1		2				3		2	1	1					4	
		2+	1							1										
		3+																		
		4+																		
		不明	1							1		2							2	
		合計	87	7	2	2				98		84	13	1					98	
	16 週後	－	74	4	1					79	P = 1.000	75	8						83	P = 0.625
		±	9	1	1					11		4	4	1					9	
		＋		2		1				3		2	1						3	
		2+				1				1										
		3+																		
		4+																		
		不明	1							1		1							1	
		合計	84	7	2	2				95		82	13	1					96	
	20 週後	－	72	4	2					78	P = 1.000	70	8						78	P = 1.000
		±	8	3						11		6	4	1					11	
		＋	1			2				3		1							1	
		2+																		
		3+																		
		4+																		
		不明										1							1	
		合計	81	7	2	2				92		78	12	1					91	

［検定］McNemar 検定（正確）
（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-53）

表 2.7.4-付録-86　尿検査の経時的推移（長期投与試験）　（続き）

群			40 mg									80 mg								
検査項目	評価時期	前＼後	－	±	＋	2+	3+	4+	不明	合計	検定	－	±	＋	2+	3+	4+	不明	合計	検定
尿蛋白	24 週後	－	71	4	1					76	P = 1.000	67	8						75	P = 1.000
		±	6	1	1					8		8	3						11	
		＋	1	2		2				5				1					1	
		2+										1							1	
		3+																		
		4+																		
		不明	1							1		2							2	
		合計	79	7	2	2				90		78	11	1					90	
	28 週後	－	72	4	1					77	P = 1.000	64	8						72	P = 0.500
		±	6	2	1					9		6	2						8	
		＋	1	1		2				4		1		1					2	
		2+										1							1	
		3+																		
		4+																		
		不明										3							3	
		合計	79	7	2	2				90		75	10	1					86	
	32 週後	－	69	5	1					75	P = 1.000	63	9						72	P = 0.625
		±	5	1	1					7		6	1	1					8	
		＋		1		1				2		2							2	
		2+				1				1		1							1	
		3+																		
		4+																		
		不明										1							1	
		合計	74	7	2	2				85		73	10	1					84	

［検定］McNemar 検定（正確）
（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-53）

表 2.7.4-付録-86　尿検査の経時的推移（長期投与試験）　（続き）

群			40 mg									80 mg								
検査項目	評価時期	前＼後	－	±	＋	2+	3+	4+	不明	合計	検定	－	±	＋	2+	3+	4+	不明	合計	検定
尿蛋白	36 週後	－	67	5	1					73	P = 0.688	64	10						74	P = -
		±	3	1	1					5		8		1					9	
		＋	2	1		2				5										
		2+																		
		3+	1							1										
		4+																		
		不明	1							1										
		合計	74	7	2	2				85		72	10	1					83	
	40 週後	－	64	2	1					67	P = 1.000	64	9						73	P = 0.625
		±	7	3	1	1				12		4	1	1					6	
		＋	2	2		1				5		3							3	
		2+																		
		3+																		
		4+																		
		不明										1							1	
		合計	73	7	2	2				84		72	10	1					83	
	44 週後	－	63	5						68	P = 1.000	63	8						71	P = 1.000
		±	8	2	2					12		6	2	1					9	
		＋	2			1				3		1							1	
		2+				1				1										
		3+																		
		4+																		
		不明																		
		合計	73	7	2	2				84		70	10	1					81	

［検定］McNemar 検定（正確）
（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-53）

表 2.7.4-付録-86　尿検査の経時的推移（長期投与試験）　（続き）

群			40 mg									80 mg								
検査項目	評価時期	前 ＼ 後	－	±	＋	2+	3+	4+	不明	合計	検定	－	±	＋	2+	3+	4+	不明	合計	検定
尿蛋白	48 週後	－	61	5	1					67	P = 0.289	65	7						72	P = 0.500
		±	7	1	1					9		4	2						6	
		＋	5	1		1				7		1		1					2	
		2+				1				1			1						1	
		3+																		
		4+																		
		不明																		
		合計	73	7	2	2				84		70	10	1					81	
	52 週後	－	62	3						65	P = 0.508	60	7						67	P = 0.125
		±	5	1	2	1				9		4	3						7	
		＋	4	2		1				7		3							3	
		2+										1		1					2	
		3+																		
		4+																		
		不明	2							2		1							1	
		合計	73	6	2	2				83		69	10	1					80	
	終了時	－	79	4						83	P = 0.508	77	9						86	P = 0.063
		±	7	1	2	1				11		4	4						8	
		＋	4	2		1				7		3							3	
		2+										2		1					3	
		3+																		
		4+																		
		不明																		
		合計	90	7	2	2				101		86	13	1					100	

［検定］McNemar 検定（正確）
（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-53）

表 2.7.4-付録-86　尿検査の経時的推移（長期投与試験）　（続き）

群			40 mg									80 mg								
検査項目	評価時期	前＼後	－	±	＋	2+	3+	4+	不明	合計	検定	－	±	＋	2+	3+	4+	不明	合計	検定
尿糖	2 週後	－	92	1						93	P = 0.500	87	1			2			90	P = 1.000
		±		1						1			1						1	
		＋		1	1	1				3		1	1						2	
		2+		1						1					1				1	
		3+										1					1		2	
		4+				1		1		2				1					1	
		不明	1							1		3							3	
		合計	93	4	1	2		1		101		92	3	1	1	2	1		100	
	4 週後	－	91	4		1		1		97	P = 1.000	89	1			1			91	P = 1.000
		±											2						2	
		＋				1				1					1				1	
		2+	1		1					2		1				1	1		3	
		3+																		
		4+												1					1	
		不明	1							1		1							1	
		合計	93	4	1	2		1		101		91	3	1	1	2	1		99	
	8 週後	－	91	2		1		1		95	P = 1.000	89	3			1			93	P = 1.000
		±										1		1					2	
		＋	1							1		1							1	
		2+				1				1										
		3+			1					1						1			1	
		4+		2						2					1		1		2	
		不明																		
		合計	92	4	1	2		1		100		91	3	1	1	2	1		99	

［検定］McNemar 検定（正確）
（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-53）

表 2.7.4-付録-86　尿検査の経時的推移（長期投与試験）　（続き）

群			40 mg									80 mg								
検査項目	評価時期	前＼後	－	±	＋	2+	3+	4+	不明	合計	検定	－	±	＋	2+	3+	4+	不明	合計	検定
尿糖	12 週後	－	88	2	1			1		92	P = 0.375	87	2			1			90	P = 1.000
		±	1	1		2				4			1						1	
		＋										1							1	
		2+		1						1				1		1			2	
		3+																		
		4+													1		1		2	
		不明	1							1		2							2	
		合計	90	4	1	2		1		98		90	3	1	1	2	1		98	
	16 週後	－	85	2	1	2		1		91	P = 0.375	84	1			1			86	P = 0.625
		±	1	1						2		2							2	
		＋		1						1		1	2						3	
		2+														1			1	
		3+												1					1	
		4+													1		1		2	
		不明	1							1		1							1	
		合計	87	4	1	2		1		95		88	3	1	1	2	1		96	
	20 週後	－	84	3	1	2		1		91	P = 0.375	78	3				1		82	P = 1.000
		±										2							2	
		＋										1				1			2	
		2+		1						1					1				1	
		3+												1		1			2	
		4+										1							1	
		不明										1							1	
		合計	84	4	1	2		1		92		83	3	1	1	2	1		91	

［検定］McNemar 検定（正確）
（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-53）

表 2.7.4-付録-86　尿検査の経時的推移（長期投与試験）　（続き）

群			40 mg									80 mg								
検査項目	評価時期	前 ＼ 後	－	±	＋	2+	3+	4+	不明	合計	検定	－	±	＋	2+	3+	4+	不明	合計	検定
尿糖	24 週後	－	80	3	1	1		1		86	P = -	76	3			1	1		81	P = 1.000
		±	1	1		1				3		2							2	
		＋										1							1	
		2+										1		1					2	
		3+													1	1			2	
		4+																		
		不明	1							1		2							2	
		合計	82	4	1	2		1		90		82	3	1	1	2	1		90	
	28 週後	－	81	4	1	1		1		88	P = 0.625	73	3			1			77	P = 1.000
		±													1				1	
		＋	1							1		1							1	
		2+										1		1					2	
		3+				1				1										
		4+														1	1		2	
		不明										3							3	
		合計	82	4	1	2		1		90		78	3	1	1	2	1		86	
	32 週後	－	76	3	1	1		1		82	P = 0.625	68	2				1		71	P = 0.508
		±	1							1		1	1		1	1			4	
		＋	1							1		3							3	
		2+				1				1						1			1	
		3+										2		1					3	
		4+										1							1	
		不明										1							1	
		合計	78	3	1	2		1		85		76	3	1	1	2	1		84	

［検定］McNemar 検定（正確）
（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-53）

表 2.7.4-付録-86　尿検査の経時的推移（長期投与試験）　（続き）

群			40 mg									80 mg								
検査項目	評価時期	前＼後	－	±	＋	2+	3+	4+	不明	合計	検定	－	±	＋	2+	3+	4+	不明	合計	検定
尿糖	36 週後	－	74	2	1	2		1		80	P = 0.375	73	3			1	1		78	P = 1.000
		±	3							3		1							1	
		＋		1						1				1					1	
		2+										1				1			2	
		3+																		
		4+													1				1	
		不明	1							1										
		合計	78	3	1	2		1		85		75	3	1	1	2	1		83	
	40 週後	－	76	3	1	2		1		83	P = 0.375	71	1			1	1		74	P = 0.688
		±										1							1	
		＋											1		1				2	
		2+										2	1	1		1			5	
		3+	1							1										
		4+																		
		不明										1							1	
		合計	77	3	1	2		1		84		75	3	1	1	2	1		83	
	44 週後	－	74	3		1				78	P = 1.000	73	3	1		2			79	P = 0.250
		±	1		1	1				3										
		＋	1					1		2							1		1	
		2+													1				1	
		3+	1							1										
		4+																		
		不明																		
		合計	77	3	1	2		1		84		73	3	1	1	2	1		81	

［検定］McNemar 検定（正確）
（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-53）

表 2.7.4-付録-86　尿検査の経時的推移（長期投与試験）　（続き）

群			40 mg									80 mg								
検査項目	評価時期	前＼後	－	±	＋	2+	3+	4+	不明	合計	検定	－	±	＋	2+	3+	4+	不明	合計	検定
尿糖	48 週後	－	75	3	1	1				80	P = 1.000	71	3			1			75	P = 1.000
		±														1			1	
		＋	1			1				2		1			1				2	
		2+	1					1		2										
		3+												1					1	
		4+										1					1		2	
		不明																		
		合計	77	3	1	2		1		84		73	3	1	1	2	1		81	
	52 週後	－	71	2	1	1				75	P = 1.000	68	1	1		1			71	P = 1.000
		±		1						1		2	1						3	
		＋	1							1			1			1			2	
		2+	2					1		3										
		3+				1				1					1				1	
		4+										1					1		2	
		不明	2							2		1							1	
		合計	76	3	1	2		1		83		72	3	1	1	2	1		80	
	終了時	－	89	3	1	1				94	P = 1.000	87	1	1		1			90	P = 1.000
		±	1	1						2		3	1						4	
		＋	1							1		1	1			1			3	
		2+	2					1		3										
		3+				1				1					1				1	
		4+										1					1		2	
		不明																		
		合計	93	4	1	2		1		101		92	3	1	1	2	1		100	

［検定］McNemar 検定（正確）
（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-53）

表 2.7.4-付録-86　尿検査の経時的推移（長期投与試験）　（続き）

群			40 mg									80 mg								
検査項目	評価時期	前 ＼ 後	－	±	＋	2+	3+	4+	不明	合計	検定	－	±	＋	2+	3+	4+	不明	合計	検定
尿ウロビリノーゲン	2 週後	－									P = 1.000									P = -
		±		95	1					96			96	1					97	
		＋		1	3					4										
		2+																		
		3+																		
		4+																		
		不明		1						1			3						3	
		合計		97	4					101			99	1					100	
	4 週後	－									P = 1.000									P = 0.625
		±		94	3					97			94	1					95	
		＋		2	1					3			3						3	
		2+																		
		3+																		
		4+																		
		不明		1						1			1						1	
		合計		97	4					101			98	1					99	
	8 週後	－									P = 1.000									P = 1.000
		±		96	1					97			97	1					98	
		＋			2					2			1						1	
		2+			1					1										
		3+																		
		4+																		
		不明																		
		合計		96	4					100			98	1					99	

［検定］McNemar 検定（正確）
（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-53）

表 2.7.4-付録-86　尿検査の経時的推移（長期投与試験）　（続き）

群			40 mg									80 mg								
検査項目	評価時期	前 ＼ 後	－	±	＋	2+	3+	4+	不明	合計	検定	－	±	＋	2+	3+	4+	不明	合計	検定
尿ウロビリノーゲン	12 週後	－									P = 0.500									P = 1.000
		±		93	2					95			93	1					94	
		＋			1					1			2						2	
		2+																		
		3+			1					1										
		4+																		
		不明		1						1			2						2	
		合計		94	4					98			97	1					98	
	16 週後	－									P = 0.625									P = 1.000
		±		89	3					92			93	1					94	
		＋		1	1					2			1						1	
		2+																		
		3+																		
		4+																		
		不明		1						1			1						1	
		合計		91	4					95			95	1					96	
	20 週後	－									P = 0.500									P = -
		±		89	2					91			89	1					90	
		＋			1					1										
		2+																		
		3+																		
		4+																		
		不明											1						1	
		合計		89	3					92			90	1					91	

［検定］McNemar 検定（正確）
（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-53）

表 2.7.4-付録-86　尿検査の経時的推移（長期投与試験）　（続き）

群			40 mg									80 mg								
検査項目	評価時期	前 ＼ 後	－	±	＋	2+	3+	4+	不明	合計	検定	－	±	＋	2+	3+	4+	不明	合計	検定
尿ウロビリノーゲン	24 週後	－									P = 1.000									P = -
		±		84	2					86			87	1					88	
		＋		2						2										
		2+			1					1										
		3+																		
		4+																		
		不明		1						1			2						2	
		合計		87	3					90			89	1					90	
	28 週後	－									P = 1.000									P = -
		±		86	2					88			82	1					83	
		＋			1					1										
		2+		1						1										
		3+																		
		4+																		
		不明											3						3	
		合計		87	3					90			85	1					86	
	32 週後	－									P = 1.000									P = -
		±		82	2					84			82	1					83	
		＋		1						1										
		2+																		
		3+																		
		4+																		
		不明											1						1	
		合計		83	2					85			83	1					84	

［検定］McNemar 検定（正確）
（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-53）

表 2.7.4-付録-86　尿検査の経時的推移（長期投与試験）　（続き）

群			40 mg									80 mg								
検査項目	評価時期	前 ＼ 後	－	±	＋	2+	3+	4+	不明	合計	検定	－	±	＋	2+	3+	4+	不明	合計	検定
尿ウロビリノーゲン	36 週後	－									P = 1.000									P = -
		±		80	2					82			82						82	
		＋		2						2				1					1	
		2+																		
		3+																		
		4+																		
		不明		1						1										
		合計		83	2					85			82	1					83	
	40 週後	－									P = 1.000									P = 1.000
		±		80	2					82			80	1					81	
		＋		1						1			1						1	
		2+																		
		3+																		
		4+		1						1										
		不明											1						1	
		合計		82	2					84			82	1					83	
	44 週後	－									P = 1.000									P = 1.000
		±		79	2					81			79	1					80	
		＋		2						2			1						1	
		2+		1						1										
		3+																		
		4+																		
		不明																		
		合計		82	2					84			80	1					81	

［検定］McNemar 検定（正確）
（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-53）

表 2.7.4-付録-86　尿検査の経時的推移（長期投与試験）　（続き）

群			40 mg									80 mg								
検査項目	評価時期	前＼後	－	±	＋	2+	3+	4+	不明	合計	検定	－	±	＋	2+	3+	4+	不明	合計	検定
尿ウロビリノーゲン	48 週後	－									P = 1.000									P = -
		±		79	2					81			80						80	
		＋		2						2				1					1	
		2+																		
		3+																		
		4+		1						1										
		不明																		
		合計		82	2					84			80	1					81	
	52 週後	－									P = 1.000									P = -
		±		77	2					79			78						78	
		＋		2						2										
		2+												1					1	
		3+																		
		4+																		
		不明		2						2			1						1	
		合計		81	2					83			79	1					80	
	終了時	－									P = 0.688									P = 1.000
		±		95	4					99			98						98	
		＋		2						2			1						1	
		2+												1					1	
		3+																		
		4+																		
		不明																		
		合計		97	4					101			99	1					100	

［検定］McNemar 検定（正確）
（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-53）

表 2.7.4-付録-86　尿検査の経時的推移（長期投与試験）　（続き）

群			40 mg									80 mg								
検査項目	評価時期	前 ＼ 後	－	±	＋	2+	3+	4+	不明	合計	検定	－	±	＋	2+	3+	4+	不明	合計	検定
尿潜血	2 週後	－	82	4						86	P = 0.549	78	5	2		1			86	P = 0.388
		±	3	2	1					6		2	3	1					6	
		＋	3	1		1				5		1	1	1					3	
		2+	1			2				3		1	1						2	
		3+																		
		4+																		
		不明			1					1		3							3	
		合計	89	7	2	3				101		85	10	4		1			100	
	4 週後	－	78	4						82	P = 0.180	79	6	2		1			88	P = 0.424
		±	6	2	1	1				10		3	1	1					5	
		＋	1	1	1	2				5		2	2						4	
		2+	1							1				1					1	
		3+	2							2										
		4+																		
		不明	1							1			1						1	
		合計	89	7	2	3				101		84	10	4		1			99	
	8 週後	－	78	3	1					82	P = 0.180	79	5	2		1			87	P = 0.581
		±	5	2	1					8		4	4	1					9	
		＋	2	2		1				5			1	1					2	
		2+	2			2				4		1							1	
		3+	1							1										
		4+																		
		不明																		
		合計	88	7	2	3				100		84	10	4		1			99	

［検定］McNemar 検定（正確）
（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-53）

表 2.7.4-付録-86　尿検査の経時的推移（長期投与試験）　（続き）

群			40 mg									80 mg								
検査項目	評価時期	前 ＼ 後	－	±	＋	2+	3+	4+	不明	合計	検定	－	±	＋	2+	3+	4+	不明	合計	検定
尿潜血	12 週後	－	74	2						76	P = 0.013 *	75	5	2		1			83	P = 1.000
		±	7	4	1					12		3	3	1					7	
		＋	1		1	1				3		3	1	1					5	
		2+	1			2				3										
		3+	3							3		1							1	
		4+																		
		不明	1							1		2							2	
		合計	87	6	2	3				98		84	9	4		1			98	
	16 週後	－	76	3	1					80	P = 0.549	76	8	2		1			87	P = 0.210
		±	3	1		1				5		3		1					4	
		＋	2	2	1	1				6		1	1						2	
		2+	2			1				3				1					1	
		3+										1							1	
		4+																		
		不明	1							1		1							1	
		合計	84	6	2	3				95		82	9	4		1			96	
	20 週後	－	74	3	1					78	P = 0.549	70	6	3		1			80	P = 0.629
		±	4	1	1	1				7		4	2						6	
		＋	2	1		2				5		1							1	
		2+		1						1		2		1					3	
		3+	1							1										
		4+																		
		不明										1							1	
		合計	81	6	2	3				92		78	8	4		1			91	

［検定］McNemar 検定（正確）
（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-53）

表 2.7.4-付録-86　尿検査の経時的推移（長期投与試験）　（続き）

群			40 mg									80 mg								
検査項目	評価時期	前 ＼ 後	－	±	＋	2+	3+	4+	不明	合計	検定	－	±	＋	2+	3+	4+	不明	合計	検定
尿潜血	24 週後	－	72	2	1	1				76	P = 0.754	71	3	2		1			77	P = 0.754
		±	4	1						5		1	4	1					6	
		＋	1	2	1					4		1	1	1					3	
		2+	1	1		2				4		1							1	
		3+										1							1	
		4+																		
		不明	1							1		2							2	
		合計	79	6	2	3				90		77	8	4		1			90	
	28 週後	－	71	4	1					76	P = 0.581	66	5	3		1			75	P = 0.267
		±	7	2	1	1				11		3	2						5	
		＋	1							1										
		2+				2				2			1	1					2	
		3+										1							1	
		4+																		
		不明										3							3	
		合計	79	6	2	3				90		73	8	4		1			86	
	32 週後	－	66	4	1					71	P = 0.581	65	5	2		1			73	P = 0.581
		±	5	2	1					8		3	1						4	
		＋	2			1				3		2	2						4	
		2+				2				2				2					2	
		3+	1							1										
		4+																		
		不明										1							1	
		合計	74	6	2	3				85		71	8	4		1			84	

［検定］McNemar 検定（正確）
（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-53）

表 2.7.4-付録-86　尿検査の経時的推移（長期投与試験）　（続き）

群			40 mg									80 mg								
検査項目	評価時期	前／後	－	±	＋	2+	3+	4+	不明	合計	検定	－	±	＋	2+	3+	4+	不明	合計	検定
尿潜血	36 週後	－	62	3						65	P = 0.057	67	4	2					73	P = 0.508
		±	4	1	2	1				8		2	3						5	
		＋	3	1		1				5			1	1					2	
		2+	3	1		1				5				1		1			2	
		3+	1							1		1							1	
		4+																		
		不明	1							1										
		合計	74	6	2	3				85		70	8	4		1			83	
	40 週後	－	66	4						70	P = 0.549	63	3	3		1			70	P = 1.000
		±	3		2					5		2	2	1					5	
		＋	2	2		1				5		2	3						5	
		2+	2			2				4		1							1	
		3+										1							1	
		4+																		
		不明										1							1	
		合計	73	6	2	3				84		70	8	4		1			83	
	44 週後	－	65	2						67	P = 0.109	64	6	3					73	P = 0.267
		±	6	3	2					11		3	1						4	
		＋		1		3				4			1	1					2	
		2+	1							1										
		3+	1							1		1				1			2	
		4+																		
		不明																		
		合計	73	6	2	3				84		68	8	4		1			81	

［検定］McNemar 検定（正確）
（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-53）

表 2.7.4-付録-86　尿検査の経時的推移（長期投与試験）　（続き）

群			40 mg									80 mg								
検査項目	評価時期	前 ＼ 後	－	±	＋	2+	3+	4+	不明	合計	検定	－	±	＋	2+	3+	4+	不明	合計	検定
尿潜血	48 週後	－	65	4	1					70	P = 0.581	62	7	3					72	P = 0.454
		±	6	1	1	1				9		4	1						5	
		＋	1	1		1				3		2							2	
		2+	1			1				2				1		1			2	
		3+																		
		4+																		
		不明																		
		合計	73	6	2	3				84		68	8	4		1			81	
	52 週後	－	64	3						67	P = 0.508	61	3	1					65	P = 0.754
		±	4	2		1				7		5	3	1					9	
		＋	2	1	2					5			1	1					2	
		2+				2				2				1					1	
		3+										1				1			2	
		4+																		
		不明	2							2			1						1	
		合計	72	6	2	3				83		67	8	4		1			80	
	終了時	－	83	3						86	P = 0.508	78	5	1					84	P = 1.000
		±	4	2		1				7		6	4	1					11	
		＋	2	2	2					6			1	1					2	
		2+				2				2				1					1	
		3+										1				1			2	
		4+																		
		不明																		
		合計	89	7	2	3				101		85	10	4		1			100	

［検定］McNemar 検定（正確）
（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-53）

表 2.7.4-付録-87　血圧の経時的推移（長期投与試験）

検査項目	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	検定	
									検定統計量	P 値
SBP	40 mg	開始時	101	127.1	13.7	128.0	90	160		
(mmHg)		2 週後	100	125.3	14.6	124.5	90	164		
		4 週後	100	127.5	14.1	128.0	90	168		
		8 週後	100	126.2	13.8	125.5	89	165		
		12 週後	97	124.9	14.5	124.0	90	154		
		16 週後	94	127.2	15.5	125.0	95	180		
		20 週後	92	126.2	15.6	126.0	90	164		
		24 週後	89	126.7	15.5	126.0	92	161		
		28 週後	90	127.2	15.5	126.0	96	160		
		32 週後	85	127.0	15.0	126.0	90	166		
		36 週後	84	126.1	14.7	126.0	90	164		
		40 週後	84	125.8	14.5	127.5	92	165		
		44 週後	84	125.1	15.2	125.0	93	166		
		48 週後	84	125.8	15.1	127.0	90	164		
		52 週後	81	126.0	15.3	126.0	92	162		
		終了時	101	126.2	15.1	126.0	92	162		
		変化量（2 週後）	100	-1.8	10.1	-2.0	-28	32	|T1| = 1.789	P = 0.077
		変化量（4 週後）	100	0.5	9.6	0.0	-20	29	|T1| = 0.529	P = 0.598
		変化量（8 週後）	100	-0.7	10.2	0.0	-25	30	|T1| = 0.638	P = 0.525
		変化量（12 週後）	97	-1.9	11.2	0.0	-24	31	|T1| = 1.709	P = 0.091
		変化量（16 週後）	94	0.7	13.5	0.0	-30	58	|T1| = 0.520	P = 0.604
		変化量（20 週後）	92	-0.1	12.6	-1.0	-27	27	|T1| = 0.099	P = 0.921
		変化量（24 週後）	89	0.3	12.8	0.0	-29	34	|T1| = 0.232	P = 0.817
		変化量（28 週後）	90	0.8	13.7	0.0	-33	42	|T1| = 0.547	P = 0.586
		変化量（32 週後）	85	0.7	12.5	-2.0	-27	44	|T1| = 0.531	P = 0.597
		変化量（36 週後）	84	-0.3	12.0	0.5	-26	33	|T1| = 0.256	P = 0.799
		変化量（40 週後）	84	-0.4	12.4	-1.0	-34	27	|T1| = 0.298	P = 0.766
		変化量（44 週後）	84	-1.1	12.1	-4.0	-23	38	|T1| = 0.866	P = 0.389
		変化量（48 週後）	84	-0.4	11.7	-1.5	-24	41	|T1| = 0.337	P = 0.737
		変化量（52 週後）	81	-0.1	11.6	0.0	-26	36	|T1| = 0.096	P = 0.924
		変化量（終了時）	101	-0.8	11.7	0.0	-34	36	|T1| = 0.703	P = 0.483

［検定］T1：1 標本 t 検定

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-62）

表 2.7.4-付録-87　血圧の経時的推移（長期投与試験）　（続き）

検査項目	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	検定	
									検定統計量	P 値
SBP	80 mg	開始時	100	126.4	13.0	128.0	98	165		
(mmHg)		2 週後	97	127.6	13.0	128.0	101	160		
		4 週後	98	126.5	13.6	130.0	91	158		
		8 週後	99	126.6	15.9	126.0	96	170		
		12 週後	96	128.4	15.7	130.0	96	185		
		16 週後	95	126.3	13.0	124.0	100	160		
		20 週後	90	129.6	16.5	130.0	88	176		
		24 週後	88	128.5	12.9	130.0	94	162		
		28 週後	83	128.8	15.3	130.0	95	180		
		32 週後	83	127.1	15.2	130.0	90	162		
		36 週後	83	128.3	15.5	130.0	94	177		
		40 週後	82	125.3	14.7	127.5	83	161		
		44 週後	81	127.0	13.3	130.0	96	162		
		48 週後	81	124.8	15.2	125.0	87	171		
		52 週後	79	125.5	12.6	128.0	92	153		
		終了時	100	125.4	13.1	126.5	92	153		
		変化量（2 週後）	97	1.3	10.7	0.0	-25	29	|T1| = 1.200	P = 0.233
		変化量（4 週後）	98	-0.3	12.1	0.0	-35	24	|T1| = 0.217	P = 0.829
		変化量（8 週後）	99	0.0	11.5	0.0	-28	23	|T1| = 0.035	P = 0.972
		変化量（12 週後）	96	1.5	11.9	0.5	-34	24	|T1| = 1.214	P = 0.228
		変化量（16 週後）	95	-0.7	11.5	0.0	-24	26	|T1| = 0.624	P = 0.534
		変化量（20 週後）	90	2.5	12.3	2.5	-26	34	|T1| = 1.936	P = 0.056
		変化量（24 週後）	88	1.2	12.7	1.5	-40	25	|T1| = 0.900	P = 0.371
		変化量（28 週後）	83	1.5	11.4	0.0	-36	26	|T1| = 1.189	P = 0.238
		変化量（32 週後）	83	-0.2	13.0	1.0	-46	26	|T1| = 0.135	P = 0.893
		変化量（36 週後）	83	1.0	10.8	3.0	-26	30	|T1| = 0.847	P = 0.400
		変化量（40 週後）	82	-1.9	11.3	-2.0	-28	26	|T1| = 1.510	P = 0.135
		変化量（44 週後）	81	-0.2	12.1	0.0	-34	26	|T1| = 0.120	P = 0.905
		変化量（48 週後）	81	-2.4	12.0	-2.0	-38	21	|T1| = 1.764	P = 0.082
		変化量（52 週後）	79	-1.9	11.5	-2.0	-28	23	|T1| = 1.441	P = 0.154
		変化量（終了時）	100	-1.0	12.1	0.0	-28	23	|T1| = 0.808	P = 0.421

［検定］T1：1 標本 t 検定

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-62）

表 2.7.4-付録-87　血圧の経時的推移（長期投与試験）　（続き）

検査項目	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	検定	
									検定統計量	P 値
DBP	40 mg	開始時	101	73.4	9.8	73.0	50	100		
(mmHg)		2 週後	100	73.9	9.4	74.0	54	100		
		4 週後	100	73.1	9.6	72.0	54	100		
		8 週後	100	73.4	9.6	72.0	51	96		
		12 週後	97	72.6	9.4	72.0	49	93		
		16 週後	94	73.3	10.1	73.0	52	100		
		20 週後	92	73.7	9.9	72.0	54	103		
		24 週後	89	74.0	9.4	74.0	55	94		
		28 週後	90	73.9	10.5	74.5	56	107		
		32 週後	85	74.6	10.3	75.0	54	98		
		36 週後	84	73.8	8.9	74.0	55	96		
		40 週後	84	73.4	10.4	72.0	50	96		
		44 週後	84	71.4	10.1	71.0	50	95		
		48 週後	84	72.8	10.4	72.0	51	105		
		52 週後	81	72.7	9.7	73.0	50	96		
		終了時	101	73.0	10.0	74.0	50	104		
		変化量（2 週後）	100	0.6	7.7	-1.0	-15	19	|T1| = 0.804	P = 0.423
		変化量（4 週後）	100	-0.3	8.3	0.0	-28	18	|T1| = 0.349	P = 0.728
		変化量（8 週後）	100	0.2	7.6	0.0	-18	22	|T1| = 0.210	P = 0.834
		変化量（12 週後）	97	-0.5	9.0	0.0	-23	28	|T1| = 0.567	P = 0.572
		変化量（16 週後）	94	0.3	8.4	0.0	-18	28	|T1| = 0.358	P = 0.721
		変化量（20 週後）	92	0.7	8.4	0.0	-25	19	|T1| = 0.773	P = 0.442
		変化量（24 週後）	89	1.0	9.2	1.0	-20	21	|T1| = 0.983	P = 0.328
		変化量（28 週後）	90	0.8	9.2	0.0	-20	21	|T1| = 0.792	P = 0.431
		変化量（32 週後）	85	1.2	9.8	2.0	-24	30	|T1| = 1.143	P = 0.256
		変化量（36 週後）	84	0.4	8.9	1.5	-18	20	|T1| = 0.440	P = 0.661
		変化量（40 週後）	84	0.1	9.6	0.0	-23	21	|T1| = 0.137	P = 0.892
		変化量（44 週後）	84	-1.9	8.7	-2.0	-24	22	|T1| = 1.983	P = 0.051
		変化量（48 週後）	84	-0.4	9.6	-1.0	-26	23	|T1| = 0.421	P = 0.674
		変化量（52 週後）	81	-0.5	8.6	0.0	-20	21	|T1| = 0.505	P = 0.615
		変化量（終了時）	101	-0.3	8.8	0.0	-20	21	|T1| = 0.395	P = 0.694

［検定］T1：1 標本 t 検定

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-62）

表 2.7.4-付録-87　血圧の経時的推移（長期投与試験）　（続き）

検査項目	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	検定	
									検定統計量	P 値
DBP	80 mg	開始時	100	73.0	10.0	72.0	56	108		
(mmHg)		2 週後	97	73.5	9.5	72.0	53	94		
		4 週後	98	74.6	9.6	75.0	52	100		
		8 週後	99	73.4	10.5	72.0	50	102		
		12 週後	96	74.7	10.2	73.0	51	107		
		16 週後	95	73.7	9.4	72.0	50	108		
		20 週後	90	75.0	10.9	73.5	50	114		
		24 週後	88	75.1	9.7	75.5	50	100		
		28 週後	83	75.8	9.3	74.0	57	100		
		32 週後	83	75.2	8.9	75.0	55	104		
		36 週後	83	74.8	10.3	76.0	51	102		
		40 週後	82	74.0	9.2	74.5	51	105		
		44 週後	81	74.1	9.6	75.0	53	104		
		48 週後	81	72.8	10.3	72.0	50	104		
		52 週後	79	73.9	10.0	74.0	45	100		
		終了時	100	73.4	10.3	72.0	45	101		
		変化量（2 週後）	97	0.8	8.4	0.0	-24	24	|T1| = 0.967	P = 0.336
		変化量（4 週後）	98	1.4	7.5	2.0	-18	24	|T1| = 1.860	P = 0.066
		変化量（8 週後）	99	0.3	8.3	0.0	-22	21	|T1| = 0.364	P = 0.716
		変化量（12 週後）	96	1.2	9.1	0.0	-24	22	|T1| = 1.305	P = 0.195
		変化量（16 週後）	95	0.1	8.9	0.0	-30	26	|T1| = 0.138	P = 0.890
		変化量（20 週後）	90	1.4	8.9	1.0	-25	20	|T1| = 1.493	P = 0.139
		変化量（24 週後）	88	1.5	8.9	1.0	-20	24	|T1| = 1.614	P = 0.110
		変化量（28 週後）	83	2.3	9.0	2.0	-18	23	|T1| = 2.290	P = 0.025 *
		変化量（32 週後）	83	1.6	8.7	1.0	-20	21	|T1| = 1.684	P = 0.096
		変化量（36 週後）	83	1.3	9.2	2.0	-20	26	|T1| = 1.246	P = 0.216
		変化量（40 週後）	82	0.5	8.7	0.0	-20	20	|T1| = 0.481	P = 0.632
		変化量（44 週後）	81	0.5	9.3	0.0	-20	31	|T1| = 0.500	P = 0.619
		変化量（48 週後）	81	-0.8	9.4	-1.0	-28	20	|T1| = 0.806	P = 0.423
		変化量（52 週後）	79	0.5	9.9	0.0	-23	36	|T1| = 0.478	P = 0.634
		変化量（終了時）	100	0.4	9.9	0.0	-28	36	|T1| = 0.413	P = 0.681

［検定］T1：1 標本 t 検定

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-62）

表 2.7.4-付録-88　血圧の部分集団解析［2 週間試験（OA）］

検査項目	開始時（mmHg）	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
SBP (mmHg)	＜140	基剤	開始時	154	124.6	10.1	126.0	84	139
			終了時	154	124.9	14.0	126.0	80	166
			変化量	154	0.3	12.6	0.0	-28	35
		20 mg 以下	開始時	306	122.1	12.3	124.0	87	139
			終了時	306	125.0	14.1	126.5	83	164
			変化量	306	2.9	11.5	3.0	-32	36
		40 mg	開始時	366	122.9	11.5	124.0	82	139
			終了時	366	126.4	13.4	127.0	90	165
			変化量	366	3.5	12.0	4.0	-34	42
		FP	開始時	213	122.7	12.1	125.0	90	139
			終了時	213	124.3	13.9	125.0	84	159
			変化量	213	1.7	11.2	1.0	-26	37
	140≦ ＜160	基剤	開始時	58	148.4	5.2	148.0	140	159
			終了時	58	140.3	14.7	140.5	98	172
			変化量	58	-8.1	13.8	-8.0	-48	22
		20 mg 以下	開始時	123	147.2	5.6	147.0	140	159
			終了時	123	142.1	11.7	144.0	108	170
			変化量	123	-5.2	10.6	-3.0	-34	17
		40 mg	開始時	148	147.0	5.4	147.0	140	159
			終了時	148	141.8	13.1	140.0	104	186
			変化量	148	-5.3	12.7	-7.0	-36	31
		FP	開始時	97	146.1	5.0	145.0	140	159
			終了時	97	140.1	11.6	140.0	112	168
			変化量	97	-6.1	11.3	-5.0	-36	16
	160≦	基剤	開始時	15	164.5	4.9	163.0	160	174
			終了時	15	147.8	16.5	150.0	120	176
			変化量	15	-16.7	13.9	-16.0	-40	12
		20 mg 以下	開始時	21	165.0	5.6	163.0	160	178
			終了時	21	157.5	11.5	160.0	132	177
			変化量	21	-7.5	12.0	-6.0	-32	13
		40 mg	開始時	34	165.5	4.5	164.0	160	178
			終了時	34	159.6	14.8	161.5	125	194
			変化量	34	-5.9	15.1	-2.0	-43	27
		FP	開始時	7	165.0	5.0	164.0	161	176
			終了時	7	159.3	7.8	162.0	148	168
			変化量	7	-5.7	11.6	-2.0	-26	5

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.5-4-1）

表 2.7.4-付録-88 血圧の部分集団解析［2 週間試験（OA）］ （続き）

検査項目	開始時（mmHg）	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
DBP (mmHg)	＜90	基剤	開始時	206	75.4	8.6	76.0	50	89
			終了時	206	74.3	9.6	75.0	46	100
			変化量	206	-1.0	8.6	-0.5	-30	28
		20 mg 以下	開始時	403	74.5	8.5	75.0	50	89
			終了時	403	74.5	9.7	75.0	48	104
			変化量	403	-0.1	8.3	0.0	-27	26
		40 mg	開始時	485	73.7	9.1	74.0	48	89
			終了時	485	74.1	9.4	74.0	47	103
			変化量	485	0.4	8.3	0.0	-24	35
		FP	開始時	288	73.5	9.3	75.0	46	89
			終了時	288	73.0	8.7	72.5	51	96
			変化量	288	-0.6	8.0	-0.5	-22	28
	90≦ ＜100	基剤	開始時	20	94.5	2.8	95.0	90	99
			終了時	20	85.8	7.3	86.5	66	100
			変化量	20	-8.7	6.7	-7.0	-26	4
		20 mg 以下	開始時	42	93.8	3.1	94.0	90	99
			終了時	42	88.8	9.1	88.0	68	106
			変化量	42	-5.0	8.0	-4.0	-27	8
		40 mg	開始時	58	93.5	2.8	93.5	90	99
			終了時	58	88.8	9.4	89.0	58	110
			変化量	58	-4.7	9.7	-3.5	-40	18
		FP	開始時	28	92.3	2.9	91.5	90	98
			終了時	28	87.0	7.3	88.0	70	99
			変化量	28	-5.3	7.5	-4.0	-22	5
	100≦	基剤	開始時	1	100.0	NC	100.0	100	100
			終了時	1	90.0	NC	90.0	90	90
			変化量	1	-10.0	NC	-10.0	-10	-10
		20 mg 以下	開始時	5	103.2	4.4	100.0	100	108
			終了時	5	97.2	10.7	100.0	80	109
			変化量	5	-6.0	11.1	-7.0	-20	9
		40 mg	開始時	5	104.4	2.9	106.0	100	107
			終了時	5	86.4	8.4	82.0	79	97
			変化量	5	-18.0	8.2	-20.0	-27	-9
		FP	開始時	1	108.0	NC	108.0	108	108
			終了時	1	87.0	NC	87.0	87	87
			変化量	1	-21.0	NC	-21.0	-21	-21

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.5-4-1）

表 2.7.4-付録-89　血圧の部分集団解析（長期投与試験）

検査項目	開始時（mmHg）	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
SBP (mmHg)	＜140	40 mg	開始時	84	122.9	10.7	124.0	90	138
			2 週後	83	120.9	11.2	121.0	90	144
			4 週後	83	124.0	12.5	124.0	90	160
			8 週後	84	123.1	11.8	123.5	89	150
			12 週後	81	121.7	13.5	122.0	90	153
			16 週後	79	124.2	14.0	124.0	95	168
			20 週後	78	123.1	14.4	123.0	90	162
			24 週後	76	123.0	13.4	124.5	92	150
			28 週後	77	124.9	14.8	124.0	96	160
			32 週後	72	124.3	14.4	122.0	90	166
			36 週後	71	122.8	13.0	120.0	90	153
			40 週後	71	123.1	13.0	124.0	92	148
			44 週後	71	122.4	14.2	122.0	93	156
			48 週後	71	122.7	14.0	121.0	90	155
			52 週後	68	122.4	13.4	124.0	92	152
			終了時	84	123.0	13.7	124.0	92	153
			変化量（2 週後）	83	-2.0	10.1	-2.0	-28	32
			変化量（4 週後）	83	1.3	9.9	0.0	-20	29
			変化量（8 週後）	84	0.2	10.0	0.0	-24	30
			変化量（12 週後）	81	-1.1	11.6	0.0	-24	31
			変化量（16 週後）	79	1.7	13.6	2.0	-30	58
			変化量（20 週後）	78	0.5	13.0	-0.5	-27	27
			変化量（24 週後）	76	0.2	13.5	0.0	-29	34
			変化量（28 週後）	77	2.0	13.9	1.0	-33	42
			変化量（32 週後）	72	1.8	13.1	-0.5	-27	44
			変化量（36 週後）	71	0.2	12.4	0.0	-26	33
			変化量（40 週後）	71	0.8	12.3	0.0	-22	27
			変化量（44 週後）	71	0.0	12.5	-2.0	-23	38
			変化量（48 週後）	71	0.4	12.1	-1.0	-24	41
			変化量（52 週後）	68	0.3	12.1	0.0	-26	36
			変化量（終了時）	84	0.1	11.7	0.0	-26	36

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-36-1）

表 2.7.4-付録-89 血圧の部分集団解析（長期投与試験） （続き）

検査項目	開始時 (mmHg)	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
SBP (mmHg)	＜140	80 mg	開始時	85	122.9	10.4	125.0	98	138
			2 週後	83	125.2	11.9	126.0	101	152
			4 週後	83	124.5	13.5	128.0	91	149
			8 週後	84	123.4	13.9	124.5	96	151
			12 週後	81	125.1	12.8	128.0	96	150
			16 週後	80	123.3	11.0	122.0	100	154
			20 週後	76	126.4	14.7	128.0	88	162
			24 週後	74	126.0	11.6	127.0	94	151
			28 週後	70	124.9	11.9	128.5	95	146
			32 週後	70	123.9	13.6	127.0	90	152
			36 週後	70	124.8	13.2	127.0	94	149
			40 週後	69	122.5	13.8	124.0	83	161
			44 週後	68	124.8	12.7	128.0	96	154
			48 週後	68	122.3	13.7	123.5	87	156
			52 週後	66	122.8	11.5	124.0	92	143
			終了時	85	123.2	12.4	124.0	92	151
			変化量（2 週後）	83	2.2	10.7	2.0	-22	29
			変化量（4 週後）	83	1.3	11.6	2.0	-30	24
			変化量（8 週後）	84	0.3	11.2	0.0	-28	23
			変化量（12 週後）	81	1.8	11.5	1.0	-24	24
			変化量（16 週後）	80	-0.1	11.7	0.0	-24	26
			変化量（20 週後）	76	2.9	12.0	2.5	-26	34
			変化量（24 週後）	74	2.4	11.9	2.0	-24	25
			変化量（28 週後）	70	1.3	11.5	0.0	-36	26
			変化量（32 週後）	70	0.3	13.5	2.0	-46	26
			変化量（36 週後）	70	1.2	11.0	3.0	-26	30
			変化量（40 週後）	69	-0.9	11.6	-1.0	-28	26
			変化量（44 週後）	68	1.5	11.2	2.0	-26	26
			変化量（48 週後）	68	-1.0	10.4	-0.5	-26	21
			変化量（52 週後）	66	-0.6	11.3	0.0	-28	23
			変化量（終了時）	85	0.3	11.9	0.0	-28	23

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-36-1）

表 2.7.4-付録-89 血圧の部分集団解析（長期投与試験） （続き）

検査項目	開始時 (mmHg)	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
SBP (mmHg)	140≦ ＜160	40 mg	開始時	15	145.9	3.8	146.0	140	153
			2 週後	15	146.3	9.1	142.0	135	164
			4 週後	15	143.1	6.0	142.0	132	157
			8 週後	14	140.3	11.8	142.5	115	159
			12 週後	14	140.7	6.2	140.0	132	154
			16 週後	13	141.4	13.4	140.0	125	180
			20 週後	12	142.1	10.0	142.0	128	164
			24 週後	11	146.6	6.9	143.0	138	156
			28 週後	11	138.5	11.9	138.0	120	154
			32 週後	11	139.5	5.0	138.0	132	151
			36 週後	11	142.1	8.7	146.0	128	150
			40 週後	11	137.3	12.5	141.0	110	153
			44 週後	11	135.8	8.3	137.0	120	150
			48 週後	11	139.9	6.9	140.0	124	151
			52 週後	11	143.3	9.3	142.0	130	157
			終了時	15	140.5	10.9	140.0	114	157
			変化量（2 週後）	15	0.4	9.8	-2.0	-10	16
			変化量（4 週後）	15	-2.9	6.1	0.0	-16	7
			変化量（8 週後）	14	-5.4	10.6	-5.0	-25	9
			変化量（12 週後）	14	-4.9	7.0	-7.0	-13	8
			変化量（16 週後）	13	-3.9	12.6	-8.0	-20	32
			変化量（20 週後）	12	-3.0	9.9	-1.5	-20	16
			変化量（24 週後）	11	1.8	7.4	2.0	-11	14
			変化量（28 週後）	11	-6.4	10.9	-6.0	-26	10
			変化量（32 週後）	11	-5.4	5.3	-8.0	-12	4
			変化量（36 週後）	11	-2.7	9.2	1.0	-20	8
			変化量（40 週後）	11	-7.5	12.4	-6.0	-34	8
			変化量（44 週後）	11	-9.0	6.6	-10.0	-20	3
			変化量（48 週後）	11	-4.9	7.7	-3.0	-24	4
			変化量（52 週後）	11	-1.5	8.9	0.0	-16	10
			変化量（終了時）	15	-5.5	11.5	-7.0	-34	10

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-36-1）

表 2.7.4-付録-89 血圧の部分集団解析（長期投与試験） （続き）

検査項目	開始時 (mmHg)	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
SBP (mmHg)	140≦ ＜160	80 mg	開始時	14	145.0	5.1	144.0	140	154
			2 週後	13	142.3	9.4	143.0	127	160
			4 週後	14	138.2	8.3	140.0	124	158
			8 週後	14	143.6	14.3	145.0	120	170
			12 週後	14	143.5	14.7	145.0	110	169
			16 週後	14	141.0	11.1	140.5	116	160
			20 週後	13	145.4	15.2	144.0	128	176
			24 週後	13	142.5	11.6	140.0	114	162
			28 週後	12	147.5	11.9	144.5	128	172
			32 週後	12	143.8	11.0	140.0	130	162
			36 週後	12	144.7	10.3	141.0	128	167
			40 週後	12	139.0	9.5	138.5	128	159
			44 週後	12	138.9	10.6	139.0	120	162
			48 週後	12	138.3	16.8	138.0	112	171
			52 週後	12	138.8	8.9	140.0	124	153
			終了時	14	137.6	10.5	140.0	116	153
			変化量（2 週後）	13	-2.3	8.3	-2.0	-13	19
			変化量（4 週後）	14	-6.8	9.3	-10.0	-20	10
			変化量（8 週後）	14	-1.4	13.9	1.0	-24	22
			変化量（12 週後）	14	-1.5	13.3	-2.0	-34	22
			変化量（16 週後）	14	-4.0	10.1	-1.5	-24	10
			変化量（20 週後）	13	0.0	14.7	3.0	-26	26
			変化量（24 週後）	13	-2.9	13.0	-2.0	-40	10
			変化量（28 週後）	12	1.7	11.6	0.0	-14	24
			変化量（32 週後）	12	-2.0	10.0	-1.5	-14	18
			変化量（36 週後）	12	-1.2	9.5	-0.5	-16	19
			変化量（40 週後）	12	-6.8	8.3	-6.5	-20	6
			変化量（44 週後）	12	-6.9	11.4	-5.5	-34	14
			変化量（48 週後）	12	-7.5	16.5	-5.0	-38	17
			変化量（52 週後）	12	-7.1	10.1	-5.5	-26	4
			変化量（終了時）	14	-7.4	11.0	-5.5	-26	6

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-36-1）

表 2.7.4-付録-89 血圧の部分集団解析（長期投与試験） （続き）

検査項目	開始時 (mmHg)	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
SBP (mmHg)	160≦	40 mg	開始時	2	160.0	0.0	160.0	160	160
			2 週後	2	150.5	7.8	150.5	145	156
			4 週後	2	155.0	18.4	155.0	142	168
			8 週後	2	155.5	13.4	155.5	146	165
			12 週後	2	143.5	4.9	143.5	140	147
			16 週後	2	154.0	5.7	154.0	150	158
			20 週後	2	151.5	6.4	151.5	147	156
			24 週後	2	157.0	5.7	157.0	153	161
			28 週後	2	154.0	1.4	154.0	153	155
			32 週後	2	155.0	4.2	155.0	152	158
			36 週後	2	155.0	12.7	155.0	146	164
			40 週後	2	157.5	10.6	157.5	150	165
			44 週後	2	160.5	7.8	160.5	155	166
			48 週後	2	156.5	10.6	156.5	149	164
			52 週後	2	154.0	11.3	154.0	146	162
			終了時	2	154.0	11.3	154.0	146	162
			変化量（2 週後）	2	-9.5	7.8	-9.5	-15	-4
			変化量（4 週後）	2	-5.0	18.4	-5.0	-18	8
			変化量（8 週後）	2	-4.5	13.4	-4.5	-14	5
			変化量（12 週後）	2	-16.5	4.9	-16.5	-20	-13
			変化量（16 週後）	2	-6.0	5.7	-6.0	-10	-2
			変化量（20 週後）	2	-8.5	6.4	-8.5	-13	-4
			変化量（24 週後）	2	-3.0	5.7	-3.0	-7	1
			変化量（28 週後）	2	-6.0	1.4	-6.0	-7	-5
			変化量（32 週後）	2	-5.0	4.2	-5.0	-8	-2
			変化量（36 週後）	2	-5.0	12.7	-5.0	-14	4
			変化量（40 週後）	2	-2.5	10.6	-2.5	-10	5
			変化量（44 週後）	2	0.5	7.8	0.5	-5	6
			変化量（48 週後）	2	-3.5	10.6	-3.5	-11	4
			変化量（52 週後）	2	-6.0	11.3	-6.0	-14	2
			変化量（終了時）	2	-6.0	11.3	-6.0	-14	2

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-36-1）

表 2.7.4-付録-89 血圧の部分集団解析（長期投与試験） （続き）

検査項目	開始時 (mmHg)	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
SBP (mmHg)	160≦	80 mg	開始時	1	165.0	NC	165.0	165	165
			2 週後	1	140.0	NC	140.0	140	140
			4 週後	1	130.0	NC	130.0	130	130
			8 週後	1	162.0	NC	162.0	162	162
			12 週後	1	185.0	NC	185.0	185	185
			16 週後	1	158.0	NC	158.0	158	158
			20 週後	1	167.0	NC	167.0	167	167
			24 週後	1	130.0	NC	130.0	130	130
			28 週後	1	180.0	NC	180.0	180	180
			32 週後	1	153.0	NC	153.0	153	153
			36 週後	1	177.0	NC	177.0	177	177
			40 週後	1	153.0	NC	153.0	153	153
			44 週後	1	132.0	NC	132.0	132	132
			48 週後	1	133.0	NC	133.0	133	133
			52 週後	1	142.0	NC	142.0	142	142
			終了時	1	142.0	NC	142.0	142	142
			変化量（2 週後）	1	-25.0	NC	-25.0	-25	-25
			変化量（4 週後）	1	-35.0	NC	-35.0	-35	-35
			変化量（8 週後）	1	-3.0	NC	-3.0	-3	-3
			変化量（12 週後）	1	20.0	NC	20.0	20	20
			変化量（16 週後）	1	-7.0	NC	-7.0	-7	-7
			変化量（20 週後）	1	2.0	NC	2.0	2	2
			変化量（24 週後）	1	-35.0	NC	-35.0	-35	-35
			変化量（28 週後）	1	15.0	NC	15.0	15	15
			変化量（32 週後）	1	-12.0	NC	-12.0	-12	-12
			変化量（36 週後）	1	12.0	NC	12.0	12	12
			変化量（40 週後）	1	-12.0	NC	-12.0	-12	-12
			変化量（44 週後）	1	-33.0	NC	-33.0	-33	-33
			変化量（48 週後）	1	-32.0	NC	-32.0	-32	-32
			変化量（52 週後）	1	-23.0	NC	-23.0	-23	-23
			変化量（終了時）	1	-23.0	NC	-23.0	-23	-23

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-36-1）

表 2.7.4-付録-89 血圧の部分集団解析（長期投与試験） （続き）

検査項目	開始時 (mmHg)	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
DBP (mmHg)	＜90	40 mg	開始時	96	72.3	8.8	72.0	50	89
			2 週後	95	72.9	8.6	74.0	54	93
			4 週後	95	72.4	9.1	72.0	54	90
			8 週後	96	72.6	9.0	72.0	51	94
			12 週後	93	72.2	9.2	72.0	49	93
			16 週後	90	72.6	9.6	72.0	52	98
			20 週後	88	72.9	9.3	71.0	54	103
			24 週後	85	73.4	9.1	73.0	55	94
			28 週後	86	73.3	10.0	74.0	56	104
			32 週後	81	74.2	10.2	75.0	54	98
			36 週後	80	73.3	8.7	74.0	55	92
			40 週後	80	73.0	10.2	72.0	50	96
			44 週後	80	70.7	9.8	70.0	50	95
			48 週後	80	72.2	9.9	71.0	51	104
			52 週後	77	72.1	9.5	72.0	50	96
			終了時	96	72.5	9.9	73.0	50	104
			変化量（2 週後）	95	0.8	7.7	-1.0	-15	19
			変化量（4 週後）	95	0.1	8.2	0.0	-28	18
			変化量（8 週後）	96	0.3	7.7	0.0	-18	22
			変化量（12 週後）	93	0.0	8.6	0.0	-23	28
			変化量（16 週後）	90	0.7	8.2	0.0	-16	28
			変化量（20 週後）	88	0.9	8.4	0.0	-25	19
			変化量（24 週後）	85	1.4	9.1	1.0	-20	21
			変化量（28 週後）	86	1.2	9.0	0.0	-20	21
			変化量（32 週後）	81	1.9	9.3	2.0	-20	30
			変化量（36 週後）	80	1.1	8.6	2.0	-18	20
			変化量（40 週後）	80	0.8	9.3	0.0	-23	21
			変化量（44 週後）	80	-1.5	8.6	-1.0	-24	22
			変化量（48 週後）	80	0.0	9.2	-0.5	-21	23
			変化量（52 週後）	77	0.1	8.3	0.0	-20	21
			変化量（終了時）	96	0.2	8.6	0.0	-20	21

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-36-1）

表 2.7.4-付録-89 血圧の部分集団解析（長期投与試験） （続き）

検査項目	開始時 (mmHg)	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
DBP (mmHg)	＜90	80 mg	開始時	95	71.7	8.4	71.0	56	89
			2 週後	93	72.9	9.1	72.0	53	94
			4 週後	93	73.7	8.8	73.0	52	94
			8 週後	94	72.4	9.6	72.0	50	99
			12 週後	91	73.7	9.0	73.0	51	98
			16 週後	90	72.9	8.4	72.0	50	98
			20 週後	85	73.6	9.1	73.0	50	92
			24 週後	83	74.0	8.8	75.0	50	90
			28 週後	78	74.7	8.4	74.0	57	98
			32 週後	78	74.1	7.9	74.0	55	93
			36 週後	78	73.9	9.7	75.0	51	94
			40 週後	77	73.2	8.5	73.0	51	96
			44 週後	76	73.4	9.1	74.0	53	93
			48 週後	76	71.7	9.1	72.0	50	93
			52 週後	75	73.4	10.0	72.0	45	100
			終了時	95	72.7	9.9	72.0	45	100
			変化量（2 週後）	93	1.2	8.2	2.0	-24	24
			変化量（4 週後）	93	1.7	7.5	2.0	-18	24
			変化量（8 週後）	94	0.5	8.4	1.5	-22	21
			変化量（12 週後）	91	1.5	8.7	0.0	-22	22
			変化量（16 週後）	90	0.6	8.6	0.0	-30	26
			変化量（20 週後）	85	1.4	8.9	1.0	-25	20
			変化量（24 週後）	83	1.9	9.0	2.0	-20	24
			変化量（28 週後）	78	2.7	8.9	2.0	-18	23
			変化量（32 週後）	78	2.1	8.7	2.0	-20	21
			変化量（36 週後）	78	1.8	9.0	2.0	-20	26
			変化量（40 週後）	77	1.1	8.5	1.0	-20	20
			変化量（44 週後）	76	1.3	9.1	0.0	-20	31
			変化量（48 週後）	76	-0.4	9.0	-0.5	-20	20
			変化量（52 週後）	75	1.2	9.7	0.0	-23	36
			変化量（終了時）	95	1.0	9.8	0.0	-28	36

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-36-1）

表 2.7.4-付録-89 血圧の部分集団解析（長期投与試験）（続き）

検査項目	開始時 (mmHg)	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
DBP (mmHg)	90≦ ＜100	40 mg	開始時	4	92.5	3.8	91.0	90	98
			2 週後	4	89.0	5.3	88.0	84	96
			4 週後	4	83.0	9.5	86.0	70	90
			8 週後	3	90.7	1.2	90.0	90	92
			12 週後	3	80.3	9.5	80.0	71	90
			16 週後	3	88.0	13.1	90.0	74	100
			20 週後	3	91.0	4.6	90.0	87	96
			24 週後	3	86.3	6.4	90.0	79	90
			28 週後	3	80.7	1.2	80.0	80	82
			32 週後	3	80.0	12.0	80.0	68	92
			36 週後	3	78.7	2.3	80.0	76	80
			40 週後	3	79.3	9.0	80.0	70	88
			44 週後	3	82.0	5.3	80.0	78	88
			48 週後	3	79.3	8.1	78.0	72	88
			52 週後	3	81.7	5.7	80.0	77	88
			終了時	4	80.8	5.0	79.0	77	88
			変化量（2 週後）	4	-3.5	8.1	-4.0	-12	6
			変化量（4 週後）	4	-9.5	7.5	-8.0	-20	-2
			変化量（8 週後）	3	-2.7	4.6	0.0	-8	0
			変化量（12 週後）	3	-13.0	11.4	-18.0	-21	0
			変化量（16 週後）	3	-5.3	11.0	0.0	-18	2
			変化量（20 週後）	3	-2.3	7.4	-5.0	-8	6
			変化量（24 週後）	3	-7.0	6.6	-8.0	-13	0
			変化量（28 週後）	3	-12.7	4.6	-10.0	-18	-10
			変化量（32 週後）	3	-13.3	13.6	-18.0	-24	2
			変化量（36 週後）	3	-14.7	4.2	-16.0	-18	-10
			変化量（40 週後）	3	-14.0	8.7	-18.0	-20	-4
			変化量（44 週後）	3	-11.3	8.3	-14.0	-18	-2
			変化量（48 週後）	3	-14.0	12.0	-14.0	-26	-2
			変化量（52 週後）	3	-11.7	8.5	-15.0	-18	-2
			変化量（終了時）	4	-11.8	6.9	-13.5	-18	-2

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-36-1）

表 2.7.4-付録-89 血圧の部分集団解析（長期投与試験）（続き）

検査項目	開始時 (mmHg)	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
DBP (mmHg)	90≦ ＜100	80 mg	開始時	4	94.3	3.9	94.5	90	98
			2 週後	3	89.7	1.5	90.0	88	91
			4 週後	4	90.8	7.4	90.5	82	100
			8 週後	4	90.8	8.4	89.5	82	102
			12 週後	4	93.0	17.2	98.5	68	107
			16 週後	4	85.8	15.5	81.5	72	108
			20 週後	4	94.8	14.4	92.5	80	114
			24 週後	4	90.8	7.5	90.5	82	100
			28 週後	4	91.8	5.9	90.0	87	100
			32 週後	4	88.5	4.7	89.5	82	93
			36 週後	4	89.0	11.3	87.5	79	102
			40 週後	4	82.5	5.2	82.0	77	89
			44 週後	4	81.5	3.7	80.0	79	87
			48 週後	4	86.0	13.2	86.0	70	102
			52 週後	4	82.5	6.4	80.0	78	92
			終了時	4	82.5	6.4	80.0	78	92
			変化量（2 週後）	3	-3.3	3.1	-4.0	-6	0
			変化量（4 週後）	4	-3.5	5.5	-3.0	-10	2
			変化量（8 週後）	4	-3.5	6.0	-4.0	-10	4
			変化量（12 週後）	4	-1.3	15.8	4.5	-24	10
			変化量（16 週後）	4	-8.5	13.0	-12.0	-20	10
			変化量（20 週後）	4	0.5	11.6	-1.0	-12	16
			変化量（24 週後）	4	-3.5	5.3	-4.0	-8	2
			変化量（28 週後）	4	-2.5	7.4	-4.5	-9	8
			変化量（32 週後）	4	-5.8	4.0	-6.0	-10	-1
			変化量（36 週後）	4	-5.3	7.6	-6.5	-12	4
			変化量（40 週後）	4	-11.8	2.6	-12.5	-14	-8
			変化量（44 週後）	4	-12.8	3.6	-11.5	-18	-10
			変化量（48 週後）	4	-8.3	15.6	-7.5	-28	10
			変化量（52 週後）	4	-11.8	5.3	-12.0	-18	-5
			変化量（終了時）	4	-11.8	5.3	-12.0	-18	-5

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-36-1）

表 2.7.4-付録-89 血圧の部分集団解析（長期投与試験） （続き）

検査項目	開始時 (mmHg)	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
DBP (mmHg)	100≦	40 mg	開始時	1	100.0	NC	100.0	100	100
			2 週後	1	100.0	NC	100.0	100	100
			4 週後	1	100.0	NC	100.0	100	100
			8 週後	1	96.0	NC	96.0	96	96
			12 週後	1	90.0	NC	90.0	90	90
			16 週後	1	86.0	NC	86.0	86	86
			20 週後	1	93.0	NC	93.0	93	93
			24 週後	1	87.0	NC	87.0	87	87
			28 週後	1	107.0	NC	107.0	107	107
			32 週後	1	91.0	NC	91.0	91	91
			36 週後	1	96.0	NC	96.0	96	96
			40 週後	1	92.0	NC	92.0	92	92
			44 週後	1	93.0	NC	93.0	93	93
			48 週後	1	105.0	NC	105.0	105	105
			52 週後	1	90.0	NC	90.0	90	90
			終了時	1	90.0	NC	90.0	90	90
			変化量（2 週後）	1	0.0	NC	0.0	0	0
			変化量（4 週後）	1	0.0	NC	0.0	0	0
			変化量（8 週後）	1	-4.0	NC	-4.0	-4	-4
			変化量（12 週後）	1	-10.0	NC	-10.0	-10	-10
			変化量（16 週後）	1	-14.0	NC	-14.0	-14	-14
			変化量（20 週後）	1	-7.0	NC	-7.0	-7	-7
			変化量（24 週後）	1	-13.0	NC	-13.0	-13	-13
			変化量（28 週後）	1	7.0	NC	7.0	7	7
			変化量（32 週後）	1	-9.0	NC	-9.0	-9	-9
			変化量（36 週後）	1	-4.0	NC	-4.0	-4	-4
			変化量（40 週後）	1	-8.0	NC	-8.0	-8	-8
			変化量（44 週後）	1	-7.0	NC	-7.0	-7	-7
			変化量（48 週後）	1	5.0	NC	5.0	5	5
			変化量（52 週後）	1	-10.0	NC	-10.0	-10	-10
			変化量（終了時）	1	-10.0	NC	-10.0	-10	-10

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-36-1）

表 2.7.4-付録-89 血圧の部分集団解析（長期投与試験） （続き）

検査項目	開始時 (mmHg)	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
DBP (mmHg)	100≦	80 mg	開始時	1	108.0	NC	108.0	108	108
			2 週後	1	85.0	NC	85.0	85	85
			4 週後	1	98.0	NC	98.0	98	98
			8 週後	1	101.0	NC	101.0	101	101
			12 週後	1	92.0	NC	92.0	92	92
			16 週後	1	101.0	NC	101.0	101	101
			20 週後	1	110.0	NC	110.0	110	110
			24 週後	1	100.0	NC	100.0	100	100
			28 週後	1	96.0	NC	96.0	96	96
			32 週後	1	104.0	NC	104.0	104	104
			36 週後	1	90.0	NC	90.0	90	90
			40 週後	1	105.0	NC	105.0	105	105
			44 週後	1	104.0	NC	104.0	104	104
			48 週後	1	104.0	NC	104.0	104	104
			52 週後	0	NC	NC	NC	NC	NC
			終了時	1	101.0	NC	101.0	101	101
			変化量（2 週後）	1	-23.0	NC	-23.0	-23	-23
			変化量（4 週後）	1	-10.0	NC	-10.0	-10	-10
			変化量（8 週後）	1	-7.0	NC	-7.0	-7	-7
			変化量（12 週後）	1	-16.0	NC	-16.0	-16	-16
			変化量（16 週後）	1	-7.0	NC	-7.0	-7	-7
			変化量（20 週後）	1	2.0	NC	2.0	2	2
			変化量（24 週後）	1	-8.0	NC	-8.0	-8	-8
			変化量（28 週後）	1	-12.0	NC	-12.0	-12	-12
			変化量（32 週後）	1	-4.0	NC	-4.0	-4	-4
			変化量（36 週後）	1	-18.0	NC	-18.0	-18	-18
			変化量（40 週後）	1	-3.0	NC	-3.0	-3	-3
			変化量（44 週後）	1	-4.0	NC	-4.0	-4	-4
			変化量（48 週後）	1	-4.0	NC	-4.0	-4	-4
			変化量（52 週後）	0	NC	NC	NC	NC	NC
			変化量（終了時）	1	-7.0	NC	-7.0	-7	-7

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-36-1）

表 2.7.4-付録-90 脈拍数の経時的推移（長期投与試験）

検査項目	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	検定	
									検定統計量	P 値
脈拍数	40 mg	開始時	101	69.2	8.8	68.0	50	102		
(拍/min)		2 週後	100	70.0	8.7	68.5	48	92		
		4 週後	100	69.9	9.4	67.0	47	95		
		8 週後	100	70.2	9.1	70.5	44	93		
		12 週後	97	70.0	9.1	70.0	47	93		
		16 週後	94	70.4	9.2	71.0	45	94		
		20 週後	92	70.9	8.2	72.0	51	96		
		24 週後	89	71.2	9.0	72.0	53	96		
		28 週後	90	71.4	9.0	72.0	51	100		
		32 週後	85	70.9	9.0	71.0	48	90		
		36 週後	84	69.3	9.1	70.0	47	94		
		40 週後	84	70.9	9.4	70.0	45	104		
		44 週後	84	69.5	8.5	68.5	48	90		
		48 週後	84	71.0	9.2	70.0	52	90		
		52 週後	81	70.6	10.1	70.0	50	102		
		終了時	101	70.7	9.7	71.0	48	102		
		変化量（2 週後）	100	0.7	7.6	0.0	-20	24	|T1| = 0.979	P = 0.330
		変化量（4 週後）	100	0.5	8.5	0.0	-27	28	|T1| = 0.634	P = 0.528
		変化量（8 週後）	100	0.9	7.4	0.0	-25	18	|T1| = 1.257	P = 0.212
		変化量（12 週後）	97	0.7	8.3	0.0	-24	34	|T1| = 0.786	P = 0.434
		変化量（16 週後）	94	1.0	9.3	0.0	-34	32	|T1| = 1.050	P = 0.296
		変化量（20 週後）	92	1.7	8.9	2.0	-22	23	|T1| = 1.839	P = 0.069
		変化量（24 週後）	89	2.5	8.6	2.0	-23	30	|T1| = 2.774	P = 0.007 *
		変化量（28 週後）	90	2.7	8.1	1.0	-16	22	|T1| = 3.127	P = 0.002 *
		変化量（32 週後）	85	2.1	8.6	1.0	-20	30	|T1| = 2.217	P = 0.029 *
		変化量（36 週後）	84	0.4	8.5	-0.5	-21	28	|T1| = 0.462	P = 0.645
		変化量（40 週後）	84	2.1	8.8	2.0	-20	24	|T1| = 2.181	P = 0.032 *
		変化量（44 週後）	84	0.7	7.9	0.0	-19	22	|T1| = 0.786	P = 0.434
		変化量（48 週後）	84	2.2	7.7	2.0	-19	19	|T1| = 2.616	P = 0.011 *
		変化量（52 週後）	81	1.9	7.2	1.0	-11	26	|T1| = 2.337	P = 0.022 *
		変化量（終了時）	101	1.5	8.4	1.0	-34	26	|T1| = 1.760	P = 0.081

［検定］T1：1 標本 t 検定

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-62）

表 2.7.4-付録-90 脈拍数の経時的推移（長期投与試験） （続き）

検査項目	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	検定	
									検定統計量	P 値
脈拍数	80 mg	開始時	100	71.8	8.3	72.0	54	92		
(拍/min)		2 週後	97	70.4	8.3	69.0	52	96		
		4 週後	98	71.1	8.4	69.0	54	98		
		8 週後	99	71.1	8.8	72.0	55	103		
		12 週後	96	70.9	8.3	72.0	51	92		
		16 週後	95	72.2	8.8	72.0	52	94		
		20 週後	90	72.0	8.3	72.0	54	90		
		24 週後	88	72.0	9.8	71.5	52	98		
		28 週後	83	72.0	8.8	72.0	53	94		
		32 週後	83	73.2	10.4	72.0	52	130		
		36 週後	83	73.3	10.4	72.0	53	100		
		40 週後	82	72.0	7.8	72.0	51	90		
		44 週後	81	72.0	9.8	72.0	52	96		
		48 週後	81	72.7	8.9	72.0	55	95		
		52 週後	79	72.0	9.2	72.0	54	101		
		終了時	100	72.1	8.8	72.0	54	101		
		変化量（2 週後）	97	-1.5	7.1	-1.0	-27	17	|T1| = 2.020	P = 0.046 *
		変化量（4 週後）	98	-0.5	7.8	0.0	-22	18	|T1| = 0.662	P = 0.509
		変化量（8 週後）	99	-0.7	8.8	0.0	-24	20	|T1| = 0.756	P = 0.452
		変化量（12 週後）	96	-1.1	8.7	0.0	-27	18	|T1| = 1.236	P = 0.219
		変化量（16 週後）	95	0.2	9.5	0.0	-25	28	|T1| = 0.205	P = 0.838
		変化量（20 週後）	90	-0.3	9.6	0.0	-24	28	|T1| = 0.298	P = 0.767
		変化量（24 週後）	88	-0.3	8.7	0.0	-24	18	|T1| = 0.293	P = 0.770
		変化量（28 週後）	83	-0.6	8.6	-1.0	-22	22	|T1| = 0.603	P = 0.548
		変化量（32 週後）	83	0.6	10.6	0.0	-22	51	|T1| = 0.506	P = 0.615
		変化量（36 週後）	83	0.7	10.2	0.0	-24	27	|T1| = 0.656	P = 0.514
		変化量（40 週後）	82	-0.4	8.6	0.0	-21	17	|T1| = 0.410	P = 0.683
		変化量（44 週後）	81	-0.5	8.9	-1.0	-27	28	|T1| = 0.514	P = 0.609
		変化量（48 週後）	81	0.2	8.5	0.0	-26	29	|T1| = 0.223	P = 0.824
		変化量（52 週後）	79	-0.2	8.7	0.0	-24	26	|T1| = 0.169	P = 0.867
		変化量（終了時）	100	0.3	8.3	0.0	-24	26	|T1| = 0.372	P = 0.711

［検定］T1：1 標本 t 検定

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-62）

表 2.7.4-付録-91　性別有害事象発現状況［貼付部位、2 週間試験（OA）］

カテゴリー	男				女			
群	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP
解析対象例数	47	118	93	51	245	520	459	266
発現例数	2 (4.3)	14 (11.9)	10 (10.8)	0 (0.0)	27 (11.0)	46 (8.8)	51 (11.1)	5 (1.9)
発現件数	2	16	10	0	29	46	57	5
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (4.3)	14 (11.9)	10 (10.8)		27 (11.0)	46 (8.8)	50 (10.9)	5 (1.9)
適用部位皮膚炎	1 (2.1)	8 (6.8)	7 (7.5)		10 (4.1)	17 (3.3)	18 (3.9)	2 (0.8)
適用部位紅斑	1 (2.1)	5 (4.2)	2 (2.2)		11 (4.5)	12 (2.3)	13 (2.8)	
適用部位刺激感						1 (0.2)		
適用部位そう痒感		1 (0.8)			4 (1.6)	6 (1.2)	9 (2.0)	1 (0.4)
適用部位発疹		2 (1.7)	1 (1.1)		1 (0.4)	7 (1.3)	6 (1.3)	1 (0.4)
適用部位熱感					1 (0.4)			
適用部位湿疹					1 (0.4)	1 (0.2)	8 (1.7)	1 (0.4)
適用部位内出血					1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	
適用部位出血						1 (0.2)	1 (0.2)	
皮膚および皮下組織障害							1 (0.2)	
発疹							1 (0.2)	

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-30-1 表 4.3.1-30-2）

表 2.7.4-付録-92　性別有害事象発現状況［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］

カテゴリー	男				女			
群	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP
解析対象例数	47	118	93	51	245	520	459	266
発現例数	4 (8.5)	9 (7.6)	7 (7.5)	6 (11.8)	35 (14.3)	69 (13.3)	41 (8.9)	27 (10.2)
発現件数	4	11	14	7	44	89	50	37
心臓障害						1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.4)
心房細動								1 (0.4)
動悸						1 (0.2)	1 (0.2)	
耳および迷路障害						1 (0.2)	2 (0.4)	
回転性めまい						1 (0.2)	2 (0.4)	
眼障害						1 (0.2)		1 (0.4)
眼出血						1 (0.2)		
眼痛								1 (0.4)
胃腸障害	1 (2.1)				3 (1.2)	11 (2.1)	11 (2.4)	3 (1.1)
腹部不快感						1 (0.2)	4 (0.9)	
腹部膨満						1 (0.2)		
腹痛	1 (2.1)							
便秘							2 (0.4)	1 (0.4)
下痢						2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.4)
消化不良						1 (0.2)	1 (0.2)	
腸炎					1 (0.4)			
おくび					1 (0.4)			
胃潰瘍						1 (0.2)		
歯肉痛						1 (0.2)		

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-30-3 表 4.3.1-30-4）

表 2.7.4-付録-92　性別有害事象発現状況［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］（続き）

カテゴリー	男				女			
群	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP
解析対象例数	47	118	93	51	245	520	459	266
発現例数	4 (8.5)	9 (7.6)	7 (7.5)	6 (11.8)	35 (14.3)	69 (13.3)	41 (8.9)	27 (10.2)
発現件数	4	11	14	7	44	89	50	37
胃腸障害（続き）								
メレナ							1 (0.2)	
悪心						1 (0.2)		
口内炎					1 (0.4)	2 (0.4)		1 (0.4)
歯痛						1 (0.2)		
嘔吐							1 (0.2)	
心窩部不快感							1 (0.2)	
一般・全身障害および投与部位の状態						3 (0.6)		
胸部不快感						1 (0.2)		
胸痛						1 (0.2)		
異常感						1 (0.2)		
感染症および寄生虫症		1 (0.8)		2 (3.9)	4 (1.6)	16 (3.1)	3 (0.7)	6 (2.3)
気管支炎						1 (0.2)		
胃腸炎						1 (0.2)		
帯状疱疹								1 (0.4)
インフルエンザ						2 (0.4)		
鼻咽頭炎		1 (0.8)		2 (3.9)	4 (1.6)	9 (1.7)	3 (0.7)	4 (1.5)
咽頭炎						2 (0.4)		
尿路感染								1 (0.4)
口腔ヘルペス						1 (0.2)		

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-30-3 表 4.3.1-30-4）

表 2.7.4-付録-92　性別有害事象発現状況［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］（続き）

カテゴリー	男				女			
群	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP
解析対象例数	47	118	93	51	245	520	459	266
発現例数	4 (8.5)	9 (7.6)	7 (7.5)	6 (11.8)	35 (14.3)	69 (13.3)	41 (8.9)	27 (10.2)
発現件数	4	11	14	7	44	89	50	37
傷害、中毒および処置合併症		1 (0.8)	1 (1.1)		2 (0.8)	5 (1.0)	5 (1.1)	2 (0.8)
足関節部骨折		1 (0.8)						
節足動物咬傷							1 (0.2)	
節足動物刺傷			1 (1.1)			1 (0.2)		
上腕骨骨折								1 (0.4)
擦過傷					1 (0.4)	1 (0.2)		
挫傷					1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.4)
創傷						1 (0.2)	1 (0.2)	
熱傷						1 (0.2)		
頭蓋骨骨折							1 (0.2)	
半月板損傷							1 (0.2)	
臨床検査	1 (2.1)	6 (5.1)	5 (5.4)	4 (7.8)	17 (6.9)	22 (4.2)	16 (3.5)	9 (3.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		1 (0.8)	1 (1.1)			3 (0.6)	1 (0.2)	2 (0.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加			1 (1.1)	1 (2.0)	1 (0.4)	4 (0.8)	1 (0.2)	1 (0.4)
血中ビリルビン増加						1 (0.2)	2 (0.4)	
血中クレアチニン増加			3 (3.2)		1 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.7)	
血中乳酸脱水素酵素増加		1 (0.8)	1 (1.1)		1 (0.4)		1 (0.2)	1 (0.4)
血中カリウム増加				1 (2.0)	3 (1.2)	3 (0.6)		
血圧低下					1 (0.4)			
血圧上昇		1 (0.8)					1 (0.2)	

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-30-3 表 4.3.1-30-4）

表 2.7.4-付録-92　性別有害事象発現状況［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］（続き）

カテゴリー	男				女			
群	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP
解析対象例数	47	118	93	51	245	520	459	266
発現例数	4 (8.5)	9 (7.6)	7 (7.5)	6 (11.8)	35 (14.3)	69 (13.3)	41 (8.9)	27 (10.2)
発現件数	4	11	14	7	44	89	50	37
臨床検査（続き）								
血中尿素増加		2 (1.7)	4 (4.3)	1 (2.0)	4 (1.6)	6 (1.2)	7 (1.5)	2 (0.8)
好酸球数増加							1 (0.2)	
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加						1 (0.2)		
尿中ブドウ糖陽性			1 (1.1)	1 (2.0)	2 (0.8)	4 (0.8)	1 (0.2)	1 (0.4)
尿中血陽性	1 (2.1)	1 (0.8)			3 (1.2)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.4)
リンパ球数減少					2 (0.8)	1 (0.2)		1 (0.4)
単球数増加			1 (1.1)					
好中球数増加					1 (0.4)	1 (0.2)		1 (0.4)
白血球数増加		1 (0.8)			3 (1.2)			
尿中蛋白陽性					1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.8)
血中アルカリホスファターゼ増加					1 (0.4)	2 (0.4)		
尿中ウロビリノーゲン増加						1 (0.2)		
筋骨格系および結合組織障害			1 (1.1)	1 (2.0)	5 (2.0)	4 (0.8)	1 (0.2)	5 (1.9)
関節痛					1 (0.4)			
関節炎					2 (0.8)			
背部痛				1 (2.0)	1 (0.4)	1 (0.2)		2 (0.8)
滑液包炎						1 (0.2)		
筋炎								1 (0.4)
頚部痛					1 (0.4)			

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-30-3 表 4.3.1-30-4）

表 2.7.4-付録-92　性別有害事象発現状況［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］（続き）

カテゴリー	男				女			
群	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP
解析対象例数	47	118	93	51	245	520	459	266
発現例数	4 (8.5)	9 (7.6)	7 (7.5)	6 (11.8)	35 (14.3)	69 (13.3)	41 (8.9)	27 (10.2)
発現件数	4	11	14	7	44	89	50	37
筋骨格系および結合組織障害（続き）								
変形性脊椎症							1 (0.2)	1 (0.4)
腱鞘炎						1 (0.2)		
椎間板障害			1 (1.1)					1 (0.4)
脊椎すべり症						1 (0.2)		
神経系障害	1 (2.1)				1 (0.4)	6 (1.2)	2 (0.4)	2 (0.8)
頚腕症候群							1 (0.2)	1 (0.4)
浮動性めまい	1 (2.1)					4 (0.8)		
頭痛						2 (0.4)		
坐骨神経痛					1 (0.4)			
傾眠								1 (0.4)
くも膜下出血							1 (0.2)	
生殖系および乳房障害	1 (2.1)							
乳頭痛	1 (2.1)							
呼吸器、胸郭および縦隔障害					1 (0.4)	3 (0.6)	1 (0.2)	2 (0.8)
上気道の炎症						3 (0.6)		2 (0.8)
口腔咽頭痛					1 (0.4)		1 (0.2)	

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-30-3 表 4.3.1-30-4）

表 2.7.4-付録-92　性別有害事象発現状況［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］（続き）

カテゴリー	男				女			
群	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP
解析対象例数	47	118	93	51	245	520	459	266
発現例数	4 (8.5)	9 (7.6)	7 (7.5)	6 (11.8)	35 (14.3)	69 (13.3)	41 (8.9)	27 (10.2)
発現件数	4	11	14	7	44	89	50	37
皮膚および皮下組織障害		2 (1.7)			4 (1.6)	6 (1.2)	3 (0.7)	3 (1.1)
皮膚炎								1 (0.4)
アレルギー性皮膚炎							1 (0.2)	
接触性皮膚炎		1 (0.8)			3 (1.2)	1 (0.2)		
湿疹					1 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.2)	
紅斑								1 (0.4)
そう痒症		1 (0.8)				2 (0.4)		1 (0.4)
発疹							1 (0.2)	
全身性皮疹						1 (0.2)		

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-30-3 表 4.3.1-30-4）

表 2.7.4-付録-93　性別副作用発現状況［貼付部位、2 週間試験（OA）］

カテゴリー	男				女			
群	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP
解析対象例数	47	118	93	51	245	520	459	266
発現例数	2 (4.3)	13 (11.0)	10 (10.8)	0 (0.0)	25 (10.2)	46 (8.8)	51 (11.1)	5 (1.9)
発現件数	2	15	10	0	27	46	56	5
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (4.3)	13 (11.0)	10 (10.8)		25 (10.2)	46 (8.8)	50 (10.9)	5 (1.9)
適用部位皮膚炎	1 (2.1)	8 (6.8)	7 (7.5)		10 (4.1)	17 (3.3)	18 (3.9)	2 (0.8)
適用部位紅斑	1 (2.1)	5 (4.2)	2 (2.2)		11 (4.5)	12 (2.3)	13 (2.8)	
適用部位刺激感						1 (0.2)		
適用部位そう痒感		1 (0.8)			4 (1.6)	6 (1.2)	9 (2.0)	1 (0.4)
適用部位発疹		1 (0.8)	1 (1.1)		1 (0.4)	7 (1.3)	6 (1.3)	1 (0.4)
適用部位湿疹					1 (0.4)	1 (0.2)	8 (1.7)	1 (0.4)
適用部位内出血						1 (0.2)	1 (0.2)	
適用部位出血						1 (0.2)		
皮膚および皮下組織障害							1 (0.2)	
発疹							1 (0.2)	

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-30-5 表 4.3.1-30-6）

表 2.7.4-付録-94　性別副作用発現状況［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］

カテゴリー	男				女			
群	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP
解析対象例数	47	118	93	51	245	520	459	266
発現例数	0 (0.0)	4 (3.4)	5 (5.4)	2 (3.9)	11 (4.5)	22 (4.2)	21 (4.6)	5 (1.9)
発現件数	0	5	12	2	12	34	26	7
心臓障害						1 (0.2)		
動悸						1 (0.2)		
耳および迷路障害							1 (0.2)	
回転性めまい							1 (0.2)	
胃腸障害					2 (0.8)	5 (1.0)	5 (1.1)	
腹部不快感						1 (0.2)	4 (0.9)	
おくび					1 (0.4)			
胃潰瘍						1 (0.2)		
歯肉痛						1 (0.2)		
悪心						1 (0.2)		
口内炎					1 (0.4)	1 (0.2)		
嘔吐							1 (0.2)	
心窩部不快感							1 (0.2)	
臨床検査		4 (3.4)	5 (5.4)	2 (3.9)	9 (3.7)	15 (2.9)	14 (3.1)	4 (1.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		1 (0.8)	1 (1.1)			3 (0.6)	1 (0.2)	2 (0.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加			1 (1.1)	1 (2.0)	1 (0.4)	4 (0.8)	1 (0.2)	1 (0.4)
血中ビリルビン増加						1 (0.2)	2 (0.4)	
血中クレアチニン増加			3 (3.2)			1 (0.2)	3 (0.7)	
血中乳酸脱水素酵素増加		1 (0.8)	1 (1.1)		1 (0.4)		1 (0.2)	
血中カリウム増加					3 (1.2)	2 (0.4)		

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-30-7 表 4.3.1-30-8）

表 2.7.4-付録-94　性別副作用発現状況［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］（続き）

カテゴリー	男				女			
群	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP
解析対象例数	47	118	93	51	245	520	459	266
発現例数	0 (0.0)	4 (3.4)	5 (5.4)	2 (3.9)	11 (4.5)	22 (4.2)	21 (4.6)	5 (1.9)
発現件数	0	5	12	2	12	34	26	7
臨床検査（続き）								
血中尿素増加		2 (1.7)	4 (4.3)	1 (2.0)	3 (1.2)	5 (1.0)	6 (1.3)	
好酸球数増加							1 (0.2)	
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加						1 (0.2)		
尿中ブドウ糖陽性			1 (1.1)			1 (0.2)	1 (0.2)	
尿中血陽性							1 (0.2)	
リンパ球数減少						1 (0.2)		1 (0.4)
単球数増加			1 (1.1)					
好中球数増加						1 (0.2)		1 (0.4)
白血球数増加		1 (0.8)			1 (0.4)			
尿中蛋白陽性						1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.4)
血中アルカリホスファターゼ増加					1 (0.4)	2 (0.4)		
尿中ウロビリノーゲン増加						1 (0.2)		
神経系障害						3 (0.6)		1 (0.4)
浮動性めまい						3 (0.6)		
傾眠								1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害						1 (0.2)	1 (0.2)	
発疹							1 (0.2)	
全身性皮疹						1 (0.2)		

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-30-7 表 4.3.1-30-8）

表 2.7.4-付録-95　性別有害事象発現状況（貼付部位、長期投与試験）

カテゴリー	男		女	
群	40 mg/部位		40 mg/部位	
評価部位数	71		230	
発現部位数	31	(43.7)	112	(48.7)
発現件数	40		156	
一般・全身障害および投与部位の状態	31	(43.7)	110	(47.8)
適用部位皮膚炎	20	(28.2)	68	(29.6)
適用部位紅斑	5	(7.0)	12	(5.2)
適用部位そう痒感	4	(5.6)	6	(2.6)
適用部位湿疹	5	(7.0)	27	(11.7)
適用部位蕁麻疹	1	(1.4)	2	(0.9)
適用部位変色			3	(1.3)
適用部位びらん	1	(1.4)		
免疫系障害			2	(0.9)
食物アレルギー			2	(0.9)
感染症および寄生虫症			2	(0.9)
単純ヘルペス			2	(0.9)
傷害、中毒および処置合併症			1	(0.4)
擦過傷			1	(0.4)
皮膚および皮下組織障害	1	(1.4)		
接触性皮膚炎	1	(1.4)		

MedDRA/J ver.16.1、部位数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-19-1 表 4.6-19-2）

表 2.7.4-付録-96 性別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験）

カテゴリー	男		女	
群	40 mg	80 mg	40 mg	80 mg
解析対象例数	29	21	72	79
発現例数	25 (86.2)	17 (81.0)	57 (79.2)	69 (87.3)
発現件数	82	36	185	209
血液およびリンパ系障害		1 (4.8)		
貧血		1 (4.8)		
心臓障害	2 (6.9)			3 (3.8)
狭心症				1 (1.3)
心房細動				1 (1.3)
うっ血性心不全	1 (3.4)			
期外収縮	1 (3.4)			
心筋虚血	1 (3.4)			
動悸				2 (2.5)
耳および迷路障害			3 (4.2)	5 (6.3)
伝音難聴				1 (1.3)
難聴				1 (1.3)
混合性難聴				1 (1.3)
回転性めまい			2 (2.8)	1 (1.3)
頭位性回転性めまい			1 (1.4)	1 (1.3)
眼障害	2 (6.9)		2 (2.8)	4 (5.1)
結膜出血				1 (1.3)
結膜炎	1 (3.4)		1 (1.4)	1 (1.3)
アレルギー性結膜炎	1 (3.4)		1 (1.4)	1 (1.3)
眼瞼下垂				1 (1.3)
胃腸障害	9 (31.0)	4 (19.0)	12 (16.7)	19 (24.1)
腹部不快感	5 (17.2)	1 (4.8)	1 (1.4)	5 (6.3)
腹痛			1 (1.4)	
上腹部痛			2 (2.8)	2 (2.5)
便秘	1 (3.4)		2 (2.8)	2 (2.5)
齲歯			1 (1.4)	1 (1.3)
下痢	1 (3.4)		3 (4.2)	2 (2.5)
十二指腸潰瘍		1 (4.8)		
消化不良		1 (4.8)		1 (1.3)
胃潰瘍		1 (4.8)		
出血性胃潰瘍	1 (3.4)			
胃炎	1 (3.4)		1 (1.4)	5 (6.3)
びらん性胃炎				1 (1.3)
胃食道逆流性疾患		1 (4.8)		1 (1.3)

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-19-3 表 4.6-19-4）

表 2.7.4-付録-96 性別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験）（続き）

カテゴリー	男		女	
群	40 mg	80 mg	40 mg	80 mg
解析対象例数	29	21	72	79
発現例数	25 (86.2)	17 (81.0)	57 (79.2)	69 (87.3)
発現件数	82	36	185	209
胃腸障害（続き）				
痔核				1 (1.3)
悪心			1 (1.4)	
食道炎			1 (1.4)	
歯周病	1 (3.4)			
口内炎	1 (3.4)		2 (2.8)	2 (2.5)
歯痛			1 (1.4)	
下部消化管出血		1 (4.8)		
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (3.4)		4 (5.6)	3 (3.8)
無力症			1 (1.4)	
胸部不快感			1 (1.4)	
局所腫脹				1 (1.3)
末梢性浮腫			2 (2.8)	
適用部位蕁麻疹	1 (3.4)			
ポリープ				2 (2.5)
肝胆道系障害		1 (4.8)		
肝機能異常		1 (4.8)		
免疫系障害	1 (3.4)		1 (1.4)	2 (2.5)
食物アレルギー				1 (1.3)
季節性アレルギー	1 (3.4)		1 (1.4)	1 (1.3)
感染症および寄生虫症	17 (58.6)	9 (42.9)	32 (44.4)	36 (45.6)
気管支炎				2 (2.5)
気管支肺炎			1 (1.4)	
膀胱炎			2 (2.8)	3 (3.8)
せつ			1 (1.4)	
胃腸炎	3 (10.3)	1 (4.8)	5 (6.9)	2 (2.5)
ウイルス性胃腸炎				1 (1.3)
帯状疱疹				1 (1.3)
麦粒腫			1 (1.4)	
感染				1 (1.3)
インフルエンザ	2 (6.9)	1 (4.8)	1 (1.4)	
喉頭炎			1 (1.4)	
鼻咽頭炎	14 (48.3)	6 (28.6)	28 (38.9)	29 (36.7)
爪真菌症	1 (3.4)			1 (1.3)

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-19-3 表 4.6-19-4）

表 2.7.4-付録-96 性別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験）（続き）

カテゴリー	男		女	
群	40 mg	80 mg	40 mg	80 mg
解析対象例数	29	21	72	79
発現例数	25 (86.2)	17 (81.0)	57 (79.2)	69 (87.3)
発現件数	82	36	185	209
感染症および寄生虫症（続き）				
外耳炎			1 (1.4)	
爪囲炎	1 (3.4)			
歯周炎		1 (4.8)		2 (2.5)
咽頭炎			1 (1.4)	1 (1.3)
腎盂腎炎				2 (2.5)
歯肉膿瘍	1 (3.4)			
感染性腸炎	1 (3.4)			
ノロウイルス性胃腸炎			2 (2.8)	
傷害、中毒および処置合併症	8 (27.6)	2 (9.5)	12 (16.7)	20 (25.3)
動物咬傷			1 (1.4)	
節足動物刺傷	1 (3.4)		2 (2.8)	
足骨折				1 (1.3)
靭帯捻挫	1 (3.4)	1 (4.8)	2 (2.8)	3 (3.8)
膝蓋骨骨折				1 (1.3)
肋骨骨折			1 (1.4)	2 (2.5)
脊椎圧迫骨折				1 (1.3)
皮下血腫				1 (1.3)
擦過傷			1 (1.4)	
肉離れ			1 (1.4)	
挫傷	6 (20.7)		7 (9.7)	8 (10.1)
創傷			1 (1.4)	4 (5.1)
熱傷			1 (1.4)	
挫滅				1 (1.3)
靭帯損傷			2 (2.8)	
歯牙破折		1 (4.8)	1 (1.4)	
恥骨骨折				1 (1.3)
筋挫傷	1 (3.4)			
半月板損傷				1 (1.3)
臨床検査	4 (13.8)	2 (9.5)	4 (5.6)	11 (13.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		1 (4.8)		
血中クレアチニン増加			1 (1.4)	2 (2.5)
血中乳酸脱水素酵素増加				1 (1.3)
血中カリウム増加				2 (2.5)

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-19-3 表 4.6-19-4）

表 2.7.4-付録-96 性別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験）（続き）

カテゴリー	男		女	
群	40 mg	80 mg	40 mg	80 mg
解析対象例数	29	21	72	79
発現例数	25 (86.2)	17 (81.0)	57 (79.2)	69 (87.3)
発現件数	82	36	185	209
臨床検査（続き）				
血圧上昇			1 (1.4)	
血中尿素増加	1 (3.4)			3 (3.8)
尿中ブドウ糖陽性	1 (3.4)			1 (1.3)
尿中血陽性	1 (3.4)	1 (4.8)	2 (2.8)	1 (1.3)
心拍数増加				1 (1.3)
白血球数増加	1 (3.4)			
心電図異常Q波				1 (1.3)
尿中蛋白陽性				2 (2.5)
便潜血				1 (1.3)
尿中ウロビリノーゲン増加			1 (1.4)	
代謝および栄養障害	2 (6.9)			2 (2.5)
脱水				1 (1.3)
耐糖能障害	1 (3.4)			
高コレステロール血症				1 (1.3)
高脂血症	1 (3.4)			
筋骨格系および結合組織障害	8 (27.6)	5 (23.8)	30 (41.7)	24 (30.4)
関節痛			2 (2.8)	2 (2.5)
関節炎				1 (1.3)
背部痛	1 (3.4)	1 (4.8)	5 (6.9)	5 (6.3)
滑液包炎	1 (3.4)		1 (1.4)	
肋軟骨炎			1 (1.4)	
腰部脊柱管狭窄症	1 (3.4)			
筋痙縮	1 (3.4)			1 (1.3)
筋骨格痛		1 (4.8)	2 (2.8)	1 (1.3)
筋肉痛	1 (3.4)		4 (5.6)	
頚部痛				1 (1.3)
結節性変形性関節症			1 (1.4)	
変形性関節症			6 (8.3)	3 (3.8)
骨粗鬆症			1 (1.4)	1 (1.3)
四肢痛				1 (1.3)
関節周囲炎	1 (3.4)		3 (4.2)	3 (3.8)
関節リウマチ			1 (1.4)	
肩回旋筋腱板症候群		1 (4.8)		

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-19-3 表 4.6-19-4）

表 2.7.4-付録-96 性別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験）（続き）

カテゴリー	男		女	
群	40 mg	80 mg	40 mg	80 mg
解析対象例数	29	21	72	79
発現例数	25 (86.2)	17 (81.0)	57 (79.2)	69 (87.3)
発現件数	82	36	185	209
筋骨格系および結合組織障害（続き）				
変形性脊椎症	1 (3.4)		4 (5.6)	3 (3.8)
滑液嚢腫			2 (2.8)	1 (1.3)
腱炎			1 (1.4)	
腱鞘炎			4 (5.6)	
弾発指	1 (3.4)		1 (1.4)	
筋膜疼痛症候群			1 (1.4)	
筋骨格硬直	1 (3.4)	1 (4.8)	2 (2.8)	2 (2.5)
椎間板障害		1 (4.8)		1 (1.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (3.4)	1 (4.8)	1 (1.4)	2 (2.5)
乳癌			1 (1.4)	
結腸癌		1 (4.8)		
リンパ腫				1 (1.3)
皮膚乳頭腫				1 (1.3)
大腸腺腫				1 (1.3)
モートン神経腫	1 (3.4)			
神経系障害	2 (6.9)	1 (4.8)	1 (1.4)	6 (7.6)
手根管症候群	1 (3.4)			
頚腕症候群		1 (4.8)		1 (1.3)
頭痛				1 (1.3)
感覚鈍麻				2 (2.5)
坐骨神経痛	1 (3.4)		1 (1.4)	2 (2.5)
精神障害			1 (1.4)	1 (1.3)
不眠症			1 (1.4)	1 (1.3)
腎および尿路障害			3 (4.2)	1 (1.3)
尿管結石				1 (1.3)
尿路結石			1 (1.4)	
頻尿			2 (2.8)	
生殖系および乳房障害		1 (4.8)		
良性前立腺肥大症		1 (4.8)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (3.4)	1 (4.8)	8 (11.1)	2 (2.5)
喘息			1 (1.4)	
咳嗽			1 (1.4)	
呼吸困難	1 (3.4)			

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-19-3 表 4.6-19-4）

表 2.7.4-付録-96 性別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験）（続き）

カテゴリー	男		女	
群	40 mg	80 mg	40 mg	80 mg
解析対象例数	29	21	72	79
発現例数	25 (86.2)	17 (81.0)	57 (79.2)	69 (87.3)
発現件数	82	36	185	209
呼吸器、胸郭および縦隔障害（続き）				
過換気			1 (1.4)	
肺線維症			1 (1.4)	
アレルギー性鼻炎		1 (4.8)	2 (2.8)	2 (2.5)
声帯ポリープ			1 (1.4)	
上気道の炎症			1 (1.4)	
皮膚および皮下組織障害	4 (13.8)	1 (4.8)	5 (6.9)	13 (16.5)
皮膚炎			1 (1.4)	1 (1.3)
接触性皮膚炎	1 (3.4)			
異汗性湿疹			1 (1.4)	
湿疹	1 (3.4)		2 (2.8)	4 (5.1)
皮脂欠乏性湿疹				1 (1.3)
皮下出血	1 (3.4)			2 (2.5)
過角化	1 (3.4)	1 (4.8)		
嵌入爪				2 (2.5)
光線過敏性反応				1 (1.3)
発疹			1 (1.4)	
全身性皮疹				1 (1.3)
皮膚びらん				1 (1.3)
蕁麻疹				1 (1.3)

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-19-3 表 4.6-19-4）

表 2.7.4-付録-97　性別副作用発現状況（貼付部位、長期投与試験）

カテゴリー	男		女	
群	40 mg/部位		40 mg/部位	
評価部位数	71		230	
発現部位数	31	(43.7)	110	(47.8)
発現件数	37		146	
一般・全身障害および投与部位の状態	31	(43.7)	110	(47.8)
適用部位皮膚炎	20	(28.2)	68	(29.6)
適用部位紅斑	5	(7.0)	12	(5.2)
適用部位そう痒感	4	(5.6)	6	(2.6)
適用部位湿疹	5	(7.0)	27	(11.7)
適用部位変色			3	(1.3)

MedDRA/J ver.16.1、部位数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-19-5 表 4.6-19-6）

表 2.7.4-付録-98　性別副作用発現状況（貼付部位以外、長期投与試験）

カテゴリー	男		女	
群	40 mg	80 mg	40 mg	80 mg
解析対象例数	29	21	72	79
発現例数	4 (13.8)	4 (19.0)	2 (2.8)	8 (10.1)
発現件数	4	5	3	17
胃腸障害	3 (10.3)	2 (9.5)		4 (5.1)
腹部不快感	1 (3.4)			1 (1.3)
上腹部痛				1 (1.3)
十二指腸潰瘍		1 (4.8)		
消化不良		1 (4.8)		
胃潰瘍		1 (4.8)		
出血性胃潰瘍	1 (3.4)			
胃炎	1 (3.4)			3 (3.8)
胃食道逆流性疾患				1 (1.3)
肝胆道系障害		1 (4.8)		
肝機能異常		1 (4.8)		
臨床検査	1 (3.4)	1 (4.8)	1 (1.4)	4 (5.1)
血中クレアチニン増加			1 (1.4)	
血中尿素増加	1 (3.4)			3 (3.8)
尿中血陽性		1 (4.8)	1 (1.4)	1 (1.3)
尿中蛋白陽性				1 (1.3)
便潜血				1 (1.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）				1 (1.3)
大腸腺腫				1 (1.3)
皮膚および皮下組織障害			1 (1.4)	
皮膚炎			1 (1.4)	

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-19-7 表 4.6-19-8）

表 2.7.4-付録-99　年齢別有害事象発現状況［貼付部位、2 週間試験（OA）］

カテゴリー	65 歳未満				65 歳以上			
群	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP
解析対象例数	90	207	209	105	202	431	343	212
発現例数	11 (12.2)	12 (5.8)	24 (11.5)	1 (1.0)	18 (8.9)	48 (11.1)	37 (10.8)	4 (1.9)
発現件数	12	12	27	1	19	50	40	4
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (12.2)	12 (5.8)	24 (11.5)	1 (1.0)	18 (8.9)	48 (11.1)	36 (10.5)	4 (1.9)
適用部位皮膚炎	6 (6.7)	8 (3.9)	7 (3.3)		5 (2.5)	17 (3.9)	18 (5.2)	2 (0.9)
適用部位紅斑	2 (2.2)	1 (0.5)	8 (3.8)		10 (5.0)	16 (3.7)	7 (2.0)	
適用部位刺激感						1 (0.2)		
適用部位そう痒感	3 (3.3)	1 (0.5)	4 (1.9)		1 (0.5)	6 (1.4)	5 (1.5)	1 (0.5)
適用部位発疹		1 (0.5)	3 (1.4)	1 (1.0)	1 (0.5)	8 (1.9)	4 (1.2)	
適用部位熱感					1 (0.5)			
適用部位湿疹	1 (1.1)		5 (2.4)			1 (0.2)	3 (0.9)	1 (0.5)
適用部位内出血		1 (0.5)			1 (0.5)		1 (0.3)	
適用部位出血						1 (0.2)	1 (0.3)	
皮膚および皮下組織障害							1 (0.3)	
発疹							1 (0.3)	

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-31-1 表 4.3.1-31-2）

表 2.7.4-付録-100　年齢別有害事象発現状況［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］

カテゴリー	65 歳未満				65 歳以上			
群	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP
解析対象例数	90	207	209	105	202	431	343	212
発現例数	8 (8.9)	24 (11.6)	16 (7.7)	10 (9.5)	31 (15.3)	54 (12.5)	32 (9.3)	23 (10.8)
発現件数	10	29	20	16	38	71	44	28
心臓障害				1 (1.0)		1 (0.2)	1 (0.3)	
心房細動				1 (1.0)				
動悸						1 (0.2)	1 (0.3)	
耳および迷路障害		1 (0.5)					2 (0.6)	
回転性めまい		1 (0.5)					2 (0.6)	
眼障害		1 (0.5)						1 (0.5)
眼出血		1 (0.5)						
眼痛								1 (0.5)
胃腸障害	2 (2.2)	5 (2.4)	3 (1.4)	3 (2.9)	2 (1.0)	6 (1.4)	8 (2.3)	
腹部不快感						1 (0.2)	4 (1.2)	
腹部膨満						1 (0.2)		
腹痛					1 (0.5)			
便秘			1 (0.5)	1 (1.0)			1 (0.3)	
下痢		2 (1.0)		1 (1.0)			2 (0.6)	
消化不良						1 (0.2)	1 (0.3)	
腸炎	1 (1.1)							
おくび	1 (1.1)							
胃潰瘍						1 (0.2)		
歯肉痛		1 (0.5)						
メレナ			1 (0.5)					
悪心						1 (0.2)		

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-31-3 表 4.3.1-31-4）

表 2.7.4-付録-100　年齢別有害事象発現状況［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］（続き）

カテゴリー	65 歳未満				65 歳以上			
群	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP
解析対象例数	90	207	209	105	202	431	343	212
発現例数	8 (8.9)	24 (11.6)	16 (7.7)	10 (9.5)	31 (15.3)	54 (12.5)	32 (9.3)	23 (10.8)
発現件数	10	29	20	16	38	71	44	28
胃腸障害（続き）								
口内炎		1 (0.5)		1 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.2)		
歯痛		1 (0.5)						
嘔吐							1 (0.3)	
心窩部不快感			1 (0.5)					
一般・全身障害および投与部位の状態		1 (0.5)				2 (0.5)		
胸部不快感						1 (0.2)		
胸痛						1 (0.2)		
異常感		1 (0.5)						
感染症および寄生虫症	1 (1.1)	6 (2.9)	2 (1.0)	3 (2.9)	3 (1.5)	11 (2.6)	1 (0.3)	5 (2.4)
気管支炎						1 (0.2)		
胃腸炎						1 (0.2)		
帯状疱疹								1 (0.5)
インフルエンザ		1 (0.5)				1 (0.2)		
鼻咽頭炎	1 (1.1)	4 (1.9)	2 (1.0)	2 (1.9)	3 (1.5)	6 (1.4)	1 (0.3)	4 (1.9)
咽頭炎		1 (0.5)				1 (0.2)		
尿路感染				1 (1.0)				
口腔ヘルペス						1 (0.2)		
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.1)	1 (0.5)	2 (1.0)	1 (1.0)	1 (0.5)	5 (1.2)	4 (1.2)	1 (0.5)
足関節部骨折		1 (0.5)						
節足動物咬傷			1 (0.5)					

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-31-3 表 4.3.1-31-4）

表 2.7.4-付録-100　年齢別有害事象発現状況［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］（続き）

カテゴリー	65 歳未満								65 歳以上							
群	基剤		20 mg 以下		40 mg		FP		基剤		20 mg 以下		40 mg		FP	
解析対象例数	90		207		209		105		202		431		343		212	
発現例数	8	(8.9)	24	(11.6)	16	(7.7)	10	(9.5)	31	(15.3)	54	(12.5)	32	(9.3)	23	(10.8)
発現件数	10		29		20		16		38		71		44		28	
傷害、中毒および処置合併症（続き）																
節足動物刺傷					1	(0.5)					1	(0.2)				
上腕骨骨折							1	(1.0)								
擦過傷									1	(0.5)	1	(0.2)				
挫傷	1	(1.1)									1	(0.2)	1	(0.3)	1	(0.5)
創傷											1	(0.2)	1	(0.3)		
熱傷											1	(0.2)				
頭蓋骨骨折													1	(0.3)		
半月板損傷													1	(0.3)		
臨床検査	4	(4.4)	8	(3.9)	7	(3.3)	4	(3.8)	14	(6.9)	20	(4.6)	14	(4.1)	9	(4.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加					1	(0.5)	2	(1.9)			4	(0.9)	1	(0.3)		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加					1	(0.5)	1	(1.0)	1	(0.5)	4	(0.9)	1	(0.3)	1	(0.5)
血中ビリルビン増加					1	(0.5)					1	(0.2)	1	(0.3)		
血中クレアチニン増加					1	(0.5)			1	(0.5)	1	(0.2)	5	(1.5)		
血中乳酸脱水素酵素増加	1	(1.1)			1	(0.5)					1	(0.2)	1	(0.3)	1	(0.5)
血中カリウム増加			1	(0.5)					3	(1.5)	2	(0.5)			1	(0.5)
血圧低下									1	(0.5)						
血圧上昇					1	(0.5)					1	(0.2)				
血中尿素増加	1	(1.1)	1	(0.5)	3	(1.4)			3	(1.5)	7	(1.6)	8	(2.3)	3	(1.4)
好酸球数増加					1	(0.5)										
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加											1	(0.2)				
尿中ブドウ糖陽性			1	(0.5)					2	(1.0)	3	(0.7)	2	(0.6)	2	(0.9)

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-31-3 表 4.3.1-31-4）

表 2.7.4-付録-100　年齢別有害事象発現状況［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］（続き）

カテゴリー	65 歳未満				65 歳以上			
群	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP
解析対象例数	90	207	209	105	202	431	343	212
発現例数	8 (8.9)	24 (11.6)	16 (7.7)	10 (9.5)	31 (15.3)	54 (12.5)	32 (9.3)	23 (10.8)
発現件数	10	29	20	16	38	71	44	28
臨床検査（続き）								
尿中血陽性	1 (1.1)	3 (1.4)	1 (0.5)		3 (1.5)			1 (0.5)
リンパ球数減少		1 (0.5)			2 (1.0)			1 (0.5)
単球数増加							1 (0.3)	
好中球数増加		1 (0.5)			1 (0.5)			1 (0.5)
白血球数増加	2 (2.2)	1 (0.5)			1 (0.5)			
尿中蛋白陽性				2 (1.9)	1 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.3)	
血中アルカリホスファターゼ増加					1 (0.5)	2 (0.5)		
尿中ウロビリノーゲン増加						1 (0.2)		
筋骨格系および結合組織障害			1 (0.5)	1 (1.0)	5 (2.5)	4 (0.9)	1 (0.3)	5 (2.4)
関節痛					1 (0.5)			
関節炎					2 (1.0)			
背部痛					1 (0.5)	1 (0.2)		3 (1.4)
滑液包炎						1 (0.2)		
筋炎								1 (0.5)
頚部痛					1 (0.5)			
変形性脊椎症							1 (0.3)	1 (0.5)
腱鞘炎						1 (0.2)		
椎間板障害			1 (0.5)	1 (1.0)				
脊椎すべり症						1 (0.2)		

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-31-3 表 4.3.1-31-4）

表 2.7.4-付録-100　年齢別有害事象発現状況［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］（続き）

カテゴリー	65 歳未満				65 歳以上			
群	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP
解析対象例数	90	207	209	105	202	431	343	212
発現例数	8 (8.9)	24 (11.6)	16 (7.7)	10 (9.5)	31 (15.3)	54 (12.5)	32 (9.3)	23 (10.8)
発現件数	10	29	20	16	38	71	44	28
神経系障害		3 (1.4)		1 (1.0)	2 (1.0)	3 (0.7)	2 (0.6)	1 (0.5)
頚腕症候群							1 (0.3)	1 (0.5)
浮動性めまい		1 (0.5)			1 (0.5)	3 (0.7)		
頭痛		2 (1.0)						
坐骨神経痛					1 (0.5)			
傾眠				1 (1.0)				
くも膜下出血							1 (0.3)	
生殖系および乳房障害					1 (0.5)			
乳頭痛					1 (0.5)			
呼吸器、胸郭および縦隔障害		2 (1.0)	1 (0.5)		1 (0.5)	1 (0.2)		2 (0.9)
上気道の炎症		2 (1.0)				1 (0.2)		2 (0.9)
口腔咽頭痛			1 (0.5)		1 (0.5)			
皮膚および皮下組織障害	1 (1.1)			1 (1.0)	3 (1.5)	8 (1.9)	3 (0.9)	2 (0.9)
皮膚炎								1 (0.5)
アレルギー性皮膚炎							1 (0.3)	
接触性皮膚炎	1 (1.1)				2 (1.0)	2 (0.5)		
湿疹					1 (0.5)	2 (0.5)	1 (0.3)	
紅斑								1 (0.5)
そう痒症				1 (1.0)		3 (0.7)		
発疹							1 (0.3)	
全身性皮疹						1 (0.2)		

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-31-3 表 4.3.1-31-4）

表 2.7.4-付録-101　年齢別副作用発現状況［貼付部位、2 週間試験（OA）］

カテゴリー	65 歳未満								65 歳以上							
群	基剤		20 mg 以下		40 mg		FP		基剤		20 mg 以下		40 mg		FP	
解析対象例数	90		207		209		105		202		431		343		212	
発現例数	11	(12.2)	12	(5.8)	24	(11.5)	1	(1.0)	16	(7.9)	47	(10.9)	37	(10.8)	4	(1.9)
発現件数	12		12		27		1		17		49		39		4	
一般・全身障害および投与部位の状態	11	(12.2)	12	(5.8)	24	(11.5)	1	(1.0)	16	(7.9)	47	(10.9)	36	(10.5)	4	(1.9)
適用部位皮膚炎	6	(6.7)	8	(3.9)	7	(3.3)			5	(2.5)	17	(3.9)	18	(5.2)	2	(0.9)
適用部位紅斑	2	(2.2)	1	(0.5)	8	(3.8)			10	(5.0)	16	(3.7)	7	(2.0)		
適用部位刺激感											1	(0.2)				
適用部位そう痒感	3	(3.3)	1	(0.5)	4	(1.9)			1	(0.5)	6	(1.4)	5	(1.5)	1	(0.5)
適用部位発疹			1	(0.5)	3	(1.4)	1	(1.0)	1	(0.5)	7	(1.6)	4	(1.2)		
適用部位湿疹	1	(1.1)			5	(2.4)					1	(0.2)	3	(0.9)	1	(0.5)
適用部位内出血			1	(0.5)									1	(0.3)		
適用部位出血											1	(0.2)				
皮膚および皮下組織障害													1	(0.3)		
発疹													1	(0.3)		

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-31-5、表 4.3.1-31-6）

表 2.7.4-付録-102　年齢別副作用発現状況［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］

カテゴリー	65 歳未満				65 歳以上			
群	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP
解析対象例数	90	207	209	105	202	431	343	212
発現例数	4 (4.4)	6 (2.9)	7 (3.3)	4 (3.8)	7 (3.5)	20 (4.6)	19 (5.5)	3 (1.4)
発現件数	4	7	11	5	8	32	27	4
心臓障害						1 (0.2)		
動悸						1 (0.2)		
耳および迷路障害							1 (0.3)	
回転性めまい							1 (0.3)	
胃腸障害	1 (1.1)	1 (0.5)	1 (0.5)		1 (0.5)	4 (0.9)	4 (1.2)	
腹部不快感						1 (0.2)	4 (1.2)	
おくび	1 (1.1)							
胃潰瘍						1 (0.2)		
歯肉痛		1 (0.5)						
悪心						1 (0.2)		
口内炎					1 (0.5)	1 (0.2)		
嘔吐							1 (0.3)	
心窩部不快感			1 (0.5)					
臨床検査	3 (3.3)	5 (2.4)	6 (2.9)	3 (2.9)	6 (3.0)	14 (3.2)	13 (3.8)	3 (1.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加			1 (0.5)	2 (1.9)		4 (0.9)	1 (0.3)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加			1 (0.5)	1 (1.0)	1 (0.5)	4 (0.9)	1 (0.3)	1 (0.5)
血中ビリルビン増加			1 (0.5)			1 (0.2)	1 (0.3)	
血中クレアチニン増加			1 (0.5)			1 (0.2)	5 (1.5)	
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (1.1)		1 (0.5)			1 (0.2)	1 (0.3)	
血中カリウム増加		1 (0.5)			3 (1.5)	1 (0.2)		
血中尿素増加	1 (1.1)	1 (0.5)	3 (1.4)		2 (1.0)	6 (1.4)	7 (2.0)	1 (0.5)

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-31-7 表 4.3.1-31-8）

表 2.7.4-付録-102　年齢別副作用発現状況［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］（続き）

カテゴリー	65 歳未満				65 歳以上			
群	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP
解析対象例数	90	207	209	105	202	431	343	212
発現例数	4 (4.4)	6 (2.9)	7 (3.3)	4 (3.8)	7 (3.5)	20 (4.6)	19 (5.5)	3 (1.4)
発現件数	4	7	11	5	8	32	27	4
臨床検査（続き）								
好酸球数増加			1 (0.5)					
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加						1 (0.2)		
尿中ブドウ糖陽性		1 (0.5)					2 (0.6)	
尿中血陽性			1 (0.5)					
リンパ球数減少		1 (0.5)						1 (0.5)
単球数増加							1 (0.3)	
好中球数増加		1 (0.5)						1 (0.5)
白血球数増加	1 (1.1)	1 (0.5)						
尿中蛋白陽性				1 (1.0)		1 (0.2)	1 (0.3)	
血中アルカリホスファターゼ増加					1 (0.5)	2 (0.5)		
尿中ウロビリノーゲン増加						1 (0.2)		
神経系障害				1 (1.0)		3 (0.7)		
浮動性めまい						3 (0.7)		
傾眠				1 (1.0)				
皮膚および皮下組織障害						1 (0.2)	1 (0.3)	
発疹							1 (0.3)	
全身性皮疹						1 (0.2)		

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-31-7 表 4.3.1-31-8）

表 2.7.4-付録-103　年齢別有害事象発現状況の概要［貼付部位、2 週間試験（OA）］

年齢（歳）	群	解析対象例数	有害事象		副作用	
			例数	%	例数	%
＜65	基剤	90	11	(12.2)	11	(12.2)
	20 mg 以下	207	12	(5.8)	12	(5.8)
	40 mg	209	24	(11.5)	24	(11.5)
	FP	105	1	(1.0)	1	(1.0)
65≦ ＜75	基剤	131	10	(7.6)	9	(6.9)
	20 mg 以下	269	29	(10.8)	29	(10.8)
	40 mg	222	26	(11.7)	26	(11.7)
	FP	147	2	(1.4)	2	(1.4)
75≦	基剤	71	8	(11.3)	7	(9.9)
	20 mg 以下	162	19	(11.7)	18	(11.1)
	40 mg	121	11	(9.1)	11	(9.1)
	FP	65	2	(3.1)	2	(3.1)

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.2-11-1）

表 2.7.4-付録-104　年齢別有害事象発現状況の概要［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］

年齢（歳）	群	解析対象例数	有害事象		副作用	
			例数	%	例数	%
＜65	基剤	90	8	(8.9)	4	(4.4)
	20 mg 以下	207	24	(11.6)	6	(2.9)
	40 mg	209	16	(7.7)	7	(3.3)
	FP	105	10	(9.5)	4	(3.8)
65≦ ＜75	基剤	131	22	(16.8)	3	(2.3)
	20 mg 以下	269	34	(12.6)	13	(4.8)
	40 mg	222	24	(10.8)	13	(5.9)
	FP	147	16	(10.9)	2	(1.4)
75≦	基剤	71	9	(12.7)	4	(5.6)
	20 mg 以下	162	20	(12.3)	7	(4.3)
	40 mg	121	8	(6.6)	6	(5.0)
	FP	65	7	(10.8)	1	(1.5)

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.2-11-2）

表 2.7.4-付録-105　年齢別有害事象発現状況（貼付部位、長期投与試験）

カテゴリー	65 歳未満		65 歳以上	
群	40 mg/部位		40 mg/部位	
評価部位数	112		189	
発現部位数	46	(41.1)	97	(51.3)
発現件数	66		130	
一般・全身障害および投与部位の状態	44	(39.3)	97	(51.3)
適用部位皮膚炎	21	(18.8)	67	(35.4)
適用部位紅斑	9	(8.0)	8	(4.2)
適用部位そう痒感	5	(4.5)	5	(2.6)
適用部位湿疹	11	(9.8)	21	(11.1)
適用部位蕁麻疹	1	(0.9)	2	(1.1)
適用部位変色			3	(1.6)
適用部位びらん	1	(0.9)		
免疫系障害	2	(1.8)		
食物アレルギー	2	(1.8)		
感染症および寄生虫症	2	(1.8)		
単純ヘルペス	2	(1.8)		
傷害、中毒および処置合併症	1	(0.9)		
擦過傷	1	(0.9)		
皮膚および皮下組織障害	1	(0.9)		
接触性皮膚炎	1	(0.9)		

MedDRA/J ver.16.1、部位数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-20-1 表 4.6-20-2）

表 2.7.4-付録-106 年齢別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験）

カテゴリー	65 歳未満				65 歳以上			
群	40 mg		80 mg		40 mg		80 mg	
解析対象例数	36		38		65		62	
発現例数	28	(77.8)	34	(89.5)	54	(83.1)	52	(83.9)
発現件数	90		110		177		135	
血液およびリンパ系障害			1	(2.6)				
貧血			1	(2.6)				
心臓障害			2	(5.3)	2	(3.1)	1	(1.6)
狭心症			1	(2.6)				
心房細動							1	(1.6)
うっ血性心不全					1	(1.5)		
期外収縮					1	(1.5)		
心筋虚血					1	(1.5)		
動悸			1	(2.6)			1	(1.6)
耳および迷路障害			3	(7.9)	3	(4.6)	2	(3.2)
伝音難聴			1	(2.6)				
難聴			1	(2.6)				
混合性難聴			1	(2.6)				
回転性めまい					2	(3.1)	1	(1.6)
頭位性回転性めまい					1	(1.5)	1	(1.6)
眼障害	2	(5.6)	1	(2.6)	2	(3.1)	3	(4.8)
結膜出血			1	(2.6)				
結膜炎	1	(2.8)			1	(1.5)	1	(1.6)
アレルギー性結膜炎	1	(2.8)			1	(1.5)	1	(1.6)
眼瞼下垂							1	(1.6)
胃腸障害	6	(16.7)	9	(23.7)	15	(23.1)	14	(22.6)
腹部不快感	2	(5.6)	4	(10.5)	4	(6.2)	2	(3.2)
腹痛	1	(2.8)						
上腹部痛	1	(2.8)	2	(5.3)	1	(1.5)		
便秘			1	(2.6)	3	(4.6)	1	(1.6)
齲歯					1	(1.5)	1	(1.6)
下痢	1	(2.8)			3	(4.6)	2	(3.2)
十二指腸潰瘍							1	(1.6)
消化不良			1	(2.6)			1	(1.6)
胃潰瘍							1	(1.6)
出血性胃潰瘍					1	(1.5)		
胃炎			2	(5.3)	2	(3.1)	3	(4.8)
びらん性胃炎							1	(1.6)
胃食道逆流性疾患			2	(5.3)				
痔核							1	(1.6)
悪心					1	(1.5)		

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-20-3 表 4.6-20-4）

表 2.7.4-付録-106 年齢別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験）（続き）

カテゴリー	65 歳未満		65 歳以上	
群	40 mg	80 mg	40 mg	80 mg
解析対象例数	36	38	65	62
発現例数	28 (77.8)	34 (89.5)	54 (83.1)	52 (83.9)
発現件数	90	110	177	135
胃腸障害（続き）				
食道炎			1 (1.5)	
歯周病			1 (1.5)	
口内炎	2 (5.6)		1 (1.5)	2 (3.2)
歯痛			1 (1.5)	
下部消化管出血		1 (2.6)		
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (5.6)		3 (4.6)	3 (4.8)
無力症	1 (2.8)			
胸部不快感	1 (2.8)			
局所腫脹				1 (1.6)
末梢性浮腫			2 (3.1)	
適用部位蕁麻疹			1 (1.5)	
ポリープ				2 (3.2)
肝胆道系障害				1 (1.6)
肝機能異常				1 (1.6)
免疫系障害	1 (2.8)	1 (2.6)	1 (1.5)	1 (1.6)
食物アレルギー		1 (2.6)		
季節性アレルギー	1 (2.8)		1 (1.5)	1 (1.6)
感染症および寄生虫症	16 (44.4)	18 (47.4)	33 (50.8)	27 (43.5)
気管支炎		1 (2.6)		1 (1.6)
気管支肺炎			1 (1.5)	
膀胱炎		1 (2.6)	2 (3.1)	2 (3.2)
せつ			1 (1.5)	
胃腸炎	3 (8.3)	1 (2.6)	5 (7.7)	2 (3.2)
ウイルス性胃腸炎		1 (2.6)		
帯状疱疹				1 (1.6)
麦粒腫	1 (2.8)			
感染		1 (2.6)		
インフルエンザ	1 (2.8)	1 (2.6)	2 (3.1)	
喉頭炎			1 (1.5)	
鼻咽頭炎	15 (41.7)	15 (39.5)	27 (41.5)	20 (32.3)
爪真菌症			1 (1.5)	1 (1.6)
外耳炎			1 (1.5)	
爪囲炎	1 (2.8)			
歯周炎		1 (2.6)		2 (3.2)
咽頭炎			1 (1.5)	1 (1.6)

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-20-3 表 4.6-20-4）

表 2.7.4-付録-106 年齢別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験）（続き）

カテゴリー	65 歳未満				65 歳以上			
群	40 mg		80 mg		40 mg		80 mg	
解析対象例数	36		38		65		62	
発現例数	28	(77.8)	34	(89.5)	54	(83.1)	52	(83.9)
発現件数	90		110		177		135	
感染症および寄生虫症（続き）								
腎盂腎炎			1	(2.6)			1	(1.6)
歯肉膿瘍					1	(1.5)		
感染性腸炎	1	(2.8)						
ノロウイルス性胃腸炎					2	(3.1)		
傷害、中毒および処置合併症	10	(27.8)	9	(23.7)	10	(15.4)	13	(21.0)
動物咬傷					1	(1.5)		
節足動物刺傷	2	(5.6)			1	(1.5)		
足骨折			1	(2.6)				
靭帯捻挫	3	(8.3)	1	(2.6)			3	(4.8)
膝蓋骨骨折							1	(1.6)
肋骨骨折			1	(2.6)	1	(1.5)	1	(1.6)
脊椎圧迫骨折							1	(1.6)
皮下血腫			1	(2.6)				
擦過傷	1	(2.8)						
肉離れ	1	(2.8)						
挫傷	5	(13.9)	2	(5.3)	8	(12.3)	6	(9.7)
創傷			2	(5.3)	1	(1.5)	2	(3.2)
熱傷	1	(2.8)						
挫滅			1	(2.6)				
靭帯損傷	2	(5.6)						
歯牙破折			1	(2.6)	1	(1.5)		
恥骨骨折							1	(1.6)
筋挫傷					1	(1.5)		
半月板損傷			1	(2.6)				
臨床検査	5	(13.9)	6	(15.8)	3	(4.6)	7	(11.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加							1	(1.6)
血中クレアチニン増加	1	(2.8)					2	(3.2)
血中乳酸脱水素酵素増加							1	(1.6)
血中カリウム増加							2	(3.2)
血圧上昇	1	(2.8)						
血中尿素増加			2	(5.3)	1	(1.5)	1	(1.6)
尿中ブドウ糖陽性	1	(2.8)	1	(2.6)				
尿中血陽性	2	(5.6)	1	(2.6)	1	(1.5)	1	(1.6)
心拍数増加			1	(2.6)				
白血球数増加	1	(2.8)						

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-20-3 表 4.6-20-4）

表 2.7.4-付録-106 年齢別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験）（続き）

カテゴリー	65 歳未満				65 歳以上			
群	40 mg		80 mg		40 mg		80 mg	
解析対象例数	36		38		65		62	
発現例数	28	(77.8)	34	(89.5)	54	(83.1)	52	(83.9)
発現件数	90		110		177		135	
臨床検査（続き）								
心電図異常Q波			1	(2.6)				
尿中蛋白陽性							2	(3.2)
便潜血			1	(2.6)				
尿中ウロビリノーゲン増加					1	(1.5)		
代謝および栄養障害			2	(5.3)	2	(3.1)		
脱水			1	(2.6)				
耐糖能障害					1	(1.5)		
高コレステロール血症			1	(2.6)				
高脂血症					1	(1.5)		
筋骨格系および結合組織障害	10	(27.8)	11	(28.9)	28	(43.1)	18	(29.0)
関節痛	1	(2.8)	1	(2.6)	1	(1.5)	1	(1.6)
関節炎							1	(1.6)
背部痛	2	(5.6)	3	(7.9)	4	(6.2)	3	(4.8)
滑液包炎	1	(2.8)			1	(1.5)		
肋軟骨炎					1	(1.5)		
腰部脊柱管狭窄症					1	(1.5)		
筋痙縮					1	(1.5)	1	(1.6)
筋骨格痛	1	(2.8)	1	(2.6)	1	(1.5)	1	(1.6)
筋肉痛	2	(5.6)			3	(4.6)		
頚部痛							1	(1.6)
結節性変形性関節症					1	(1.5)		
変形性関節症			1	(2.6)	6	(9.2)	2	(3.2)
骨粗鬆症					1	(1.5)	1	(1.6)
四肢痛							1	(1.6)
関節周囲炎	1	(2.8)	1	(2.6)	3	(4.6)	2	(3.2)
関節リウマチ					1	(1.5)		
肩回旋筋腱板症候群			1	(2.6)				
変形性脊椎症			1	(2.6)	5	(7.7)	2	(3.2)
滑液嚢腫					2	(3.1)	1	(1.6)
腱炎					1	(1.5)		
腱鞘炎	1	(2.8)			3	(4.6)		
弾発指	1	(2.8)			1	(1.5)		
筋膜疼痛症候群	1	(2.8)						
筋骨格硬直			1	(2.6)	3	(4.6)	2	(3.2)
椎間板障害			1	(2.6)			1	(1.6)

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-20-3 表 4.6-20-4）

表 2.7.4-付録-106 年齢別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験）（続き）

カテゴリー	65 歳未満		65 歳以上	
群	40 mg	80 mg	40 mg	80 mg
解析対象例数	36	38	65	62
発現例数	28 (77.8)	34 (89.5)	54 (83.1)	52 (83.9)
発現件数	90	110	177	135
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (5.6)	3 (7.9)		
乳癌	1 (2.8)			
結腸癌		1 (2.6)		
リンパ腫		1 (2.6)		
皮膚乳頭腫		1 (2.6)		
大腸腺腫		1 (2.6)		
モートン神経腫	1 (2.8)			
神経系障害	1 (2.8)	4 (10.5)	2 (3.1)	3 (4.8)
手根管症候群	1 (2.8)			
頚腕症候群		1 (2.6)		1 (1.6)
頭痛				1 (1.6)
感覚鈍麻		1 (2.6)		1 (1.6)
坐骨神経痛		2 (5.3)	2 (3.1)	
精神障害			1 (1.5)	1 (1.6)
不眠症			1 (1.5)	1 (1.6)
腎および尿路障害	1 (2.8)	1 (2.6)	2 (3.1)	
尿管結石		1 (2.6)		
尿路結石			1 (1.5)	
頻尿	1 (2.8)		1 (1.5)	
生殖系および乳房障害				1 (1.6)
良性前立腺肥大症				1 (1.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (8.3)	2 (5.3)	6 (9.2)	1 (1.6)
喘息	1 (2.8)			
咳嗽			1 (1.5)	
呼吸困難			1 (1.5)	
過換気	1 (2.8)			
肺線維症			1 (1.5)	
アレルギー性鼻炎	1 (2.8)	2 (5.3)	1 (1.5)	1 (1.6)
声帯ポリープ			1 (1.5)	
上気道の炎症			1 (1.5)	
皮膚および皮下組織障害	3 (8.3)	6 (15.8)	6 (9.2)	8 (12.9)
皮膚炎			1 (1.5)	1 (1.6)
接触性皮膚炎	1 (2.8)			
異汗性湿疹			1 (1.5)	

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-20-3 表 4.6-20-4）

表 2.7.4-付録-106　年齢別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験）（続き）

カテゴリー	65 歳未満		65 歳以上	
群	40 mg	80 mg	40 mg	80 mg
解析対象例数	36	38	65	62
発現例数	28 (77.8)	34 (89.5)	54 (83.1)	52 (83.9)
発現件数	90	110	177	135
皮膚および皮下組織障害（続き）				
湿疹	1 (2.8)	1 (2.6)	2 (3.1)	3 (4.8)
皮脂欠乏性湿疹		1 (2.6)		
皮下出血	1 (2.8)			2 (3.2)
過角化		1 (2.6)	1 (1.5)	
嵌入爪		1 (2.6)		1 (1.6)
光線過敏性反応				1 (1.6)
発疹			1 (1.5)	
全身性皮疹		1 (2.6)		
皮膚びらん		1 (2.6)		
蕁麻疹				1 (1.6)

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-20-3 表 4.6-20-4）

表 2.7.4-付録-107　年齢別副作用発現状況（貼付部位、長期投与試験）

カテゴリー	65 歳未満		65 歳以上	
群	40 mg/部位		40 mg/部位	
評価部位数	112		189	
発現部位数	44	(39.3)	97	(51.3)
発現件数	57		126	
一般・全身障害および投与部位の状態	44	(39.3)	97	(51.3)
適用部位皮膚炎	21	(18.8)	67	(35.4)
適用部位紅斑	9	(8.0)	8	(4.2)
適用部位そう痒感	5	(4.5)	5	(2.6)
適用部位湿疹	11	(9.8)	21	(11.1)
適用部位変色			3	(1.6)

MedDRA/J ver.16.1、部位数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-20-5 表 4.6-20-6）

表 2.7.4-付録-108　年齢別副作用発現状況（貼付部位以外、長期投与試験）

カテゴリー	65 歳未満		65 歳以上	
群	40 mg	80 mg	40 mg	80 mg
解析対象例数	36	38	65	62
発現例数	2 (5.6)	7 (18.4)	4 (6.2)	5 (8.1)
発現件数	3	15	4	7
胃腸障害	1 (2.8)	4 (10.5)	2 (3.1)	2 (3.2)
腹部不快感	1 (2.8)	1 (2.6)		
上腹部痛		1 (2.6)		
十二指腸潰瘍				1 (1.6)
消化不良		1 (2.6)		
胃潰瘍				1 (1.6)
出血性胃潰瘍			1 (1.5)	
胃炎		2 (5.3)	1 (1.5)	1 (1.6)
胃食道逆流性疾患		1 (2.6)		
肝胆道系障害				1 (1.6)
肝機能異常				1 (1.6)
臨床検査	1 (2.8)	3 (7.9)	1 (1.5)	2 (3.2)
血中クレアチニン増加	1 (2.8)			
血中尿素増加		2 (5.3)	1 (1.5)	1 (1.6)
尿中血陽性	1 (2.8)	1 (2.6)		1 (1.6)
尿中蛋白陽性				1 (1.6)
便潜血		1 (2.6)		
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		1 (2.6)		
大腸腺腫		1 (2.6)		
皮膚および皮下組織障害			1 (1.5)	
皮膚炎			1 (1.5)	

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-20-7 表 4.6-20-8）

表 2.7.4-付録-109　年齢別有害事象発現状況の概要（貼付部位、長期投与試験）

年齢（歳）	群	評価部位数	有害事象		副作用	
			部位数	%	部位数	%
＜65	40 mg/部位	112	46	(41.1)	44	(39.3)
65≦ ＜75	40 mg/部位	101	57	(56.4)	57	(56.4)
75≦	40 mg/部位	88	40	(45.5)	40	(45.5)

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-33-1）

表 2.7.4-付録-110　年齢別有害事象発現状況の概要（貼付部位以外、長期投与試験）

年齢（歳）	群	解析対象例数	有害事象		副作用	
			例数	%	例数	%
＜65	40 mg	36	28	(77.8)	2	(5.6)
	80 mg	38	34	(89.5)	7	(18.4)
65≦ ＜75	40 mg	35	29	(82.9)	2	(5.7)
	80 mg	33	28	(84.8)	3	(9.1)
75≦	40 mg	30	25	(83.3)	2	(6.7)
	80 mg	29	24	(82.8)	2	(6.9)

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-33-2）

表 2.7.4-付録-111　eGFR 別有害事象発現状況［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］

カテゴリー	eGFR＜30				30≦eGFR＜60				60≦eGFR＜90				90≦eGFR			
群	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP
解析対象例数	0	1	0	1	77	152	103	47	187	416	362	218	28	69	87	51
発現例数		0 (0.0)		1 (100.0)	15 (19.5)	26 (17.1)	15 (14.6)	6 (12.8)	22 (11.8)	45 (10.8)	26 (7.2)	22 (10.1)	2 (7.1)	7 (10.1)	7 (8.0)	4 (7.8)
発現件数		0		1	21	31	23	7	25	61	32	30	2	8	9	6
心臓障害							1 (1.0)			1 (0.2)		1 (0.5)				
心房細動												1 (0.5)				
動悸							1 (1.0)			1 (0.2)						
耳および迷路障害							1 (1.0)			1 (0.2)					1 (1.1)	
回転性めまい							1 (1.0)			1 (0.2)					1 (1.1)	
眼障害								1 (2.1)		1 (0.2)						
眼出血										1 (0.2)						
眼痛								1 (2.1)								
胃腸障害					2 (2.6)	1 (0.7)			2 (1.1)	10 (2.4)	9 (2.5)	3 (1.4)			2 (2.3)	
腹部不快感										1 (0.2)	4 (1.1)					
腹部膨満										1 (0.2)						
腹痛									1 (0.5)							
便秘											2 (0.6)	1 (0.5)				
下痢						1 (0.7)				1 (0.2)	1 (0.3)	1 (0.5)			1 (1.1)	
消化不良										1 (0.2)	1 (0.3)					
腸炎					1 (1.3)											
おくび									1 (0.5)							
胃潰瘍										1 (0.2)						
歯肉痛										1 (0.2)						
メレナ															1 (1.1)	
悪心										1 (0.2)						

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-33-1 表 4.3.1-33-2 表 4.3.1-33-3 表 4.3.1-33-4）

表 2.7.4-付録-111　eGFR 別有害事象発現状況［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］（続き）

カテゴリー	eGFR＜30				30≦eGFR＜60				60≦eGFR＜90				90≦eGFR			
群	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP
解析対象例数	0	1	0	1	77	152	103	47	187	416	362	218	28	69	87	51
発現例数		0 (0.0)		1 (100.0)	15 (19.5)	26 (17.1)	15 (14.6)	6 (12.8)	22 (11.8)	45 (10.8)	26 (7.2)	22 (10.1)	2 (7.1)	7 (10.1)	7 (8.0)	4 (7.8)
発現件数		0		1	21	31	23	7	25	61	32	30	2	8	9	6
胃腸障害（続き）																
口内炎					1 (1.3)					2 (0.5)		1 (0.5)				
歯痛										1 (0.2)						
嘔吐											1 (0.3)					
心窩部不快感											1 (0.3)					
一般・全身障害および投与部位の状態						1 (0.7)				1 (0.2)				1 (1.4)		
胸部不快感										1 (0.2)						
胸痛						1 (0.7)										
異常感														1 (1.4)		
感染症および寄生虫症					1 (1.3)	5 (3.3)	1 (1.0)	1 (2.1)	3 (1.6)	9 (2.2)	1 (0.3)	4 (1.8)		3 (4.3)	1 (1.1)	3 (5.9)
気管支炎														1 (1.4)		
胃腸炎						1 (0.7)										
帯状疱疹												1 (0.5)				
インフルエンザ										2 (0.5)						
鼻咽頭炎					1 (1.3)	4 (2.6)	1 (1.0)	1 (2.1)	3 (1.6)	4 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.9)		2 (2.9)	1 (1.1)	3 (5.9)
咽頭炎										2 (0.5)						
尿路感染												1 (0.5)				
口腔ヘルペス										1 (0.2)						

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-33-1 表 4.3.1-33-2 表 4.3.1-33-3 表 4.3.1-33-4）

表 2.7.4-付録-111　eGFR 別有害事象発現状況［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］（続き）

カテゴリー	eGFR＜30				30≦eGFR＜60				60≦eGFR＜90				90≦eGFR			
群	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP
解析対象例数	0	1	0	1	77	152	103	47	187	416	362	218	28	69	87	51
発現例数		0 (0.0)		1 (100.0)	15 (19.5)	26 (17.1)	15 (14.6)	6 (12.8)	22 (11.8)	45 (10.8)	26 (7.2)	22 (10.1)	2 (7.1)	7 (10.1)	7 (8.0)	4 (7.8)
発現件数		0		1	21	31	23	7	25	61	32	30	2	8	9	6
傷害、中毒および処置合併症						3 (2.0)	2 (1.9)		2 (1.1)	3 (0.7)	4 (1.1)	2 (0.9)				
足関節部骨折						1 (0.7)										
節足動物咬傷											1 (0.3)					
節足動物刺傷										1 (0.2)	1 (0.3)					
上腕骨骨折												1 (0.5)				
擦過傷									1 (0.5)	1 (0.2)						
挫傷						1 (0.7)	1 (1.0)		1 (0.5)			1 (0.5)				
創傷										1 (0.2)	1 (0.3)					
熱傷						1 (0.7)										
頭蓋骨骨折							1 (1.0)									
半月板損傷											1 (0.3)					
臨床検査					8 (10.4)	11 (7.2)	11 (10.7)	3 (6.4)	8 (4.3)	15 (3.6)	9 (2.5)	8 (3.7)	2 (7.1)	2 (2.9)	1 (1.1)	2 (3.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加						1 (0.7)	1 (1.0)			3 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.5)				1 (2.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加						2 (1.3)	1 (1.0)		1 (0.5)	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.5)				1 (2.0)
血中ビリルビン増加							1 (1.0)			1 (0.2)	1 (0.3)					
血中クレアチニン増加					1 (1.3)	1 (0.7)	5 (4.9)				1 (0.3)					
血中乳酸脱水素酵素増加					1 (1.3)		1 (1.0)			1 (0.2)	1 (0.3)	1 (0.5)				
血中カリウム増加					2 (2.6)	2 (1.3)			1 (0.5)	1 (0.2)		1 (0.5)				

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-33-1 表 4.3.1-33-2 表 4.3.1-33-3 表 4.3.1-33-4）

表 2.7.4-付録-111　eGFR 別有害事象発現状況［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］（続き）

カテゴリー	eGFR＜30				30≦eGFR＜60				60≦eGFR＜90				90≦eGFR			
群	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP
解析対象例数	0	1	0	1	77	152	103	47	187	416	362	218	28	69	87	51
発現例数		0 (0.0)		1 (100.0)	15 (19.5)	26 (17.1)	15 (14.6)	6 (12.8)	22 (11.8)	45 (10.8)	26 (7.2)	22 (10.1)	2 (7.1)	7 (10.1)	7 (8.0)	4 (7.8)
発現件数		0		1	21	31	23	7	25	61	32	30	2	8	9	6
臨床検査（続き）																
血圧低下									1 (0.5)							
血圧上昇											1 (0.3)			1 (1.4)		
血中尿素増加					4 (5.2)	3 (2.0)	5 (4.9)			5 (1.2)	5 (1.4)	3 (1.4)			1 (1.1)	
好酸球数増加											1 (0.3)					
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加										1 (0.2)						
尿中ブドウ糖陽性					1 (1.3)	3 (2.0)	1 (1.0)	2 (4.3)		1 (0.2)			1 (3.6)		1 (1.1)	
尿中血陽性						1 (0.7)			3 (1.6)	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.5)	1 (3.6)			
リンパ球数減少					1 (1.3)				1 (0.5)	1 (0.2)		1 (0.5)				
単球数増加															1 (1.1)	
好中球数増加									1 (0.5)	1 (0.2)		1 (0.5)				
白血球数増加					1 (1.3)	1 (0.7)			2 (1.1)							
尿中蛋白陽性					1 (1.3)		1 (1.0)	1 (2.1)				1 (0.5)		1 (1.4)		
血中アルカリホスファターゼ増加					1 (1.3)					2 (0.5)						
尿中ウロビリノーゲン増加										1 (0.2)						
筋骨格系および結合組織障害					1 (1.3)	1 (0.7)		2 (4.3)	4 (2.1)	3 (0.7)	2 (0.6)	3 (1.4)				1 (2.0)
関節痛									1 (0.5)							
関節炎					1 (1.3)				1 (0.5)							
背部痛								1 (2.1)	1 (0.5)	1 (0.2)		2 (0.9)				

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-33-1 表 4.3.1-33-2 表 4.3.1-33-3 表 4.3.1-33-4）

表 2.7.4-付録-111　eGFR 別有害事象発現状況［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］（続き）

カテゴリー	eGFR＜30				30≦eGFR＜60				60≦eGFR＜90				90≦eGFR			
群	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP
解析対象例数	0	1	0	1	77	152	103	47	187	416	362	218	28	69	87	51
発現例数		0 (0.0)		1 (100.0)	15 (19.5)	26 (17.1)	15 (14.6)	6 (12.8)	22 (11.8)	45 (10.8)	26 (7.2)	22 (10.1)	2 (7.1)	7 (10.1)	7 (8.0)	4 (7.8)
発現件数		0		1	21	31	23	7	25	61	32	30	2	8	9	6
筋骨格系および結合組織障害（続き）																
滑液包炎										1 (0.2)						
筋炎								1 (2.1)								
頚部痛									1 (0.5)							
変形性脊椎症											1 (0.3)	1 (0.5)				
腱鞘炎										1 (0.2)						
椎間板障害											1 (0.3)					1 (2.0)
脊椎すべり症						1 (0.7)										
神経系障害						1 (0.7)	1 (1.0)		2 (1.1)	3 (0.7)		2 (0.9)		2 (2.9)	1 (1.1)	
頚腕症候群												1 (0.5)			1 (1.1)	
浮動性めまい						1 (0.7)			1 (0.5)	2 (0.5)				1 (1.4)		
頭痛										1 (0.2)				1 (1.4)		
坐骨神経痛									1 (0.5)							
傾眠												1 (0.5)				
くも膜下出血							1 (1.0)									
生殖系および乳房障害									1 (0.5)							
乳頭痛									1 (0.5)							
呼吸器、胸郭および縦隔障害				1 (100.0)	1 (1.3)	1 (0.7)				2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.5)				
上気道の炎症				1 (100.0)		1 (0.7)				2 (0.5)		1 (0.5)				
口腔咽頭痛					1 (1.3)						1 (0.3)					

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-33-1 表 4.3.1-33-2 表 4.3.1-33-3 表 4.3.1-33-4）

表 2.7.4-付録-111　eGFR 別有害事象発現状況［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］（続き）

カテゴリー	eGFR＜30				30≦eGFR＜60				60≦eGFR＜90				90≦eGFR			
群	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP
解析対象例数	0	1	0	1	77	152	103	47	187	416	362	218	28	69	87	51
発現例数		0 (0.0)		1 (100.0)	15 (19.5)	26 (17.1)	15 (14.6)	6 (12.8)	22 (11.8)	45 (10.8)	26 (7.2)	22 (10.1)	2 (7.1)	7 (10.1)	7 (8.0)	4 (7.8)
発現件数		0		1	21	31	23	7	25	61	32	30	2	8	9	6
皮膚および皮下組織障害					3 (3.9)	4 (2.6)	1 (1.0)		1 (0.5)	4 (1.0)	1 (0.3)	3 (1.4)			1 (1.1)	
皮膚炎												1 (0.5)				
アレルギー性皮膚炎											1 (0.3)					
接触性皮膚炎					2 (2.6)	1 (0.7)			1 (0.5)	1 (0.2)						
湿疹					1 (1.3)		1 (1.0)			2 (0.5)						
紅斑												1 (0.5)				
そう痒症						2 (1.3)				1 (0.2)		1 (0.5)				
発疹															1 (1.1)	
全身性皮疹						1 (0.7)										

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-33-1 表 4.3.1-33-2 表 4.3.1-33-3 表 4.3.1-33-4）

表 2.7.4-付録-112　eGFR 別副作用発現状況［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］

カテゴリー	eGFR＜30				30≦eGFR＜60				60≦eGFR＜90				90≦eGFR			
群	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP
解析対象例数	0	1	0	1	77	152	103	47	187	416	362	218	28	69	87	51
発現例数		0 (0.0)		0 (0.0)	7 (9.1)	10 (6.6)	12 (11.7)	0 (0.0)	4 (2.1)	14 (3.4)	12 (3.3)	5 (2.3)	0 (0.0)	2 (2.9)	2 (2.3)	2 (3.9)
発現件数		0		0	8	13	17	0	4	24	17	7	0	2	4	2
心臓障害										1 (0.2)						
動悸										1 (0.2)						
耳および迷路障害							1 (1.0)									
回転性めまい							1 (1.0)									
胃腸障害					1 (1.3)				1 (0.5)	5 (1.2)	5 (1.4)					
腹部不快感										1 (0.2)	4 (1.1)					
おくび									1 (0.5)							
胃潰瘍										1 (0.2)						
歯肉痛										1 (0.2)						
悪心										1 (0.2)						
口内炎					1 (1.3)					1 (0.2)						
嘔吐											1 (0.3)					
心窩部不快感											1 (0.3)					
臨床検査					6 (7.8)	8 (5.3)	11 (10.7)		3 (1.6)	10 (2.4)	7 (1.9)	4 (1.8)		1 (1.4)	1 (1.1)	2 (3.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加						1 (0.7)	1 (1.0)			3 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.5)				1 (2.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加						2 (1.3)	1 (1.0)		1 (0.5)	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.5)				1 (2.0)
血中ビリルビン増加							1 (1.0)			1 (0.2)	1 (0.3)					
血中クレアチニン増加						1 (0.7)	5 (4.9)				1 (0.3)					
血中乳酸脱水素酵素増加					1 (1.3)		1 (1.0)			1 (0.2)	1 (0.3)					

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-33-5 表 4.3.1-33-6 表 4.3.1-33-7 表 4.3.1-33-8）

表 2.7.4-付録-112　eGFR 別副作用発現状況［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］（続き）

カテゴリー	eGFR＜30				30≦eGFR＜60				60≦eGFR＜90				90≦eGFR			
群	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP
解析対象例数	0	1	0	1	77	152	103	47	187	416	362	218	28	69	87	51
発現例数		0 (0.0)		0 (0.0)	7 (9.1)	10 (6.6)	12 (11.7)	0 (0.0)	4 (2.1)	14 (3.4)	12 (3.3)	5 (2.3)	0 (0.0)	2 (2.9)	2 (2.3)	2 (3.9)
発現件数		0		0	8	13	17	0	4	24	17	7	0	2	4	2
臨床検査（続き）																
血中カリウム増加					2 (2.6)	2 (1.3)			1 (0.5)							
血中尿素増加					3 (3.9)	3 (2.0)	5 (4.9)			4 (1.0)	4 (1.1)	1 (0.5)			1 (1.1)	
好酸球数増加											1 (0.3)					
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加										1 (0.2)						
尿中ブドウ糖陽性						1 (0.7)	1 (1.0)								1 (1.1)	
尿中血陽性											1 (0.3)					
リンパ球数減少										1 (0.2)		1 (0.5)				
単球数増加															1 (1.1)	
好中球数増加										1 (0.2)		1 (0.5)				
白血球数増加						1 (0.7)			1 (0.5)							
尿中蛋白陽性							1 (1.0)					1 (0.5)		1 (1.4)		
血中アルカリホスファターゼ増加					1 (1.3)					2 (0.5)						
尿中ウロビリノーゲン増加										1 (0.2)						
神経系障害						1 (0.7)				1 (0.2)		1 (0.5)		1 (1.4)		
浮動性めまい						1 (0.7)				1 (0.2)				1 (1.4)		
傾眠												1 (0.5)				
皮膚および皮下組織障害						1 (0.7)									1 (1.1)	
発疹															1 (1.1)	
全身性皮疹						1 (0.7)										

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-33-5 表 4.3.1-33-6 表 4.3.1-33-7 表 4.3.1-33-8）

表 2.7.4-付録-113　eGFR 別臨床検査値（BUN、クレアチニン）経時的推移［2 週間試験（OA）］

検査項目	eGFR (mL/min/1.73m^2)	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	中央値	最小値	最大値
BUN (mg/dL)	＜30	基剤	開始時	0	NC	NC	NC	NC	NC	NC
			終了時	0	NC	NC	NC	NC	NC	NC
			変化量	0	NC	NC	NC	NC	NC	NC
		20 mg 以下	開始時	1	25.5	NC	NC	25.5	26	26
			終了時	1	28.9	NC	NC	28.9	29	29
			変化量	1	3.4	NC	NC	3.4	3	3
		40 mg	開始時	0	NC	NC	NC	NC	NC	NC
			終了時	0	NC	NC	NC	NC	NC	NC
			変化量	0	NC	NC	NC	NC	NC	NC
		FP	開始時	1	21.2	NC	NC	21.2	21	21
			終了時	1	15.4	NC	NC	15.4	15	15
			変化量	1	-5.8	NC	NC	-5.8	-6	-6
	30≦ ＜60	基剤	開始時	77	18.8	5.2	0.6	18.0	9	36
			終了時	77	17.9	4.8	0.6	16.6	9	34
			変化量	77	-0.9	4.1	0.5	-1.3	-19	10
		20 mg 以下	開始時	152	17.9	4.2	0.3	17.5	9	36
			終了時	152	18.5	3.9	0.3	18.4	10	32
			変化量	152	0.7	3.4	0.3	1.1	-8	11
		40 mg	開始時	102	18.3	4.2	0.4	17.9	11	32
			終了時	102	19.6	4.6	0.5	19.0	11	34
			変化量	102	1.3	4.3	0.4	1.5	-10	14
		FP	開始時	47	18.3	4.1	0.6	17.7	11	32
			終了時	47	17.3	4.0	0.6	16.8	10	29
			変化量	47	-1.0	3.6	0.5	-1.1	-9	8

NC：算出せず
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.4.1-3）

表 2.7.4-付録-113 eGFR 別臨床検査値（BUN、クレアチニン）経時的推移［2 週間試験（OA）］
（続き）

検査項目	eGFR (mL/min/1.73m^2)	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	中央値	最小値	最大値
BUN (mg/dL)	60≦ ＜90	基剤	開始時	187	16.0	3.5	0.3	16.0	9	25
			終了時	187	16.0	3.9	0.3	15.9	8	28
			変化量	187	0.0	3.2	0.2	0.0	-7	12
		20 mg 以下	開始時	416	15.8	3.7	0.2	15.4	7	29
			終了時	416	16.8	3.7	0.2	16.4	7	31
			変化量	416	1.0	3.2	0.2	1.0	-10	12
		40 mg	開始時	362	15.7	3.8	0.2	15.3	8	30
			終了時	362	17.1	3.8	0.2	16.7	8	30
			変化量	362	1.4	2.9	0.2	1.4	-8	10
		FP	開始時	217	15.5	3.4	0.2	15.1	7	28
			終了時	217	15.8	3.5	0.2	15.7	5	29
			変化量	217	0.3	3.1	0.2	0.1	-8	16
	90≦	基剤	開始時	28	15.8	4.9	0.9	15.1	9	30
			終了時	28	14.7	3.2	0.6	14.7	8	25
			変化量	28	-1.0	2.9	0.6	-0.6	-8	4
		20 mg 以下	開始時	68	14.0	3.4	0.4	14.0	7	23
			終了時	68	15.2	4.1	0.5	15.0	8	31
			変化量	68	1.2	2.7	0.3	1.0	-5	8
		40 mg	開始時	87	14.4	2.8	0.3	14.0	9	22
			終了時	87	16.3	3.7	0.4	15.7	9	26
			変化量	87	1.9	3.0	0.3	2.0	-6	8
		FP	開始時	51	14.1	3.6	0.5	14.3	8	23
			終了時	51	13.9	2.9	0.4	13.9	9	23
			変化量	51	-0.3	2.2	0.3	-0.1	-4	5

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.4.1-3）

表 2.7.4-付録-113　eGFR 別臨床検査値（BUN、クレアチニン）経時的推移［2 週間試験（OA）］
（続き）

検査項目	eGFR (mL/min/1.73m^2)	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	中央値	最小値	最大値
クレアチニン (mg/dL)	＜30	基剤	開始時	0	NC	NC	NC	NC	NC	NC
			終了時	0	NC	NC	NC	NC	NC	NC
			変化量	0	NC	NC	NC	NC	NC	NC
		20 mg 以下	開始時	1	2.00	NC	NC	2.00	2.0	2.0
			終了時	1	2.00	NC	NC	2.00	2.0	2.0
			変化量	1	0.00	NC	NC	0.00	0.0	0.0
		40 mg	開始時	0	NC	NC	NC	NC	NC	NC
			終了時	0	NC	NC	NC	NC	NC	NC
			変化量	0	NC	NC	NC	NC	NC	NC
		FP	開始時	1	1.98	NC	NC	1.98	2.0	2.0
			終了時	1	0.70	NC	NC	0.70	0.7	0.7
			変化量	1	-1.28	NC	NC	-1.28	-1.3	-1.3
	30≦ ＜60	基剤	開始時	77	0.89	0.14	0.02	0.84	0.7	1.3
			終了時	77	0.87	0.17	0.02	0.80	0.5	1.3
			変化量	77	-0.03	0.10	0.01	-0.01	-0.3	0.2
		20 mg 以下	開始時	152	0.90	0.15	0.01	0.85	0.7	1.5
			終了時	152	0.88	0.17	0.01	0.84	0.6	1.6
			変化量	152	-0.02	0.09	0.01	0.00	-0.3	0.3
		40 mg	開始時	102	0.85	0.12	0.01	0.81	0.7	1.3
			終了時	102	0.84	0.16	0.02	0.80	0.6	1.5
			変化量	102	-0.01	0.10	0.01	-0.02	-0.2	0.3
		FP	開始時	47	0.85	0.11	0.02	0.81	0.7	1.2
			終了時	47	0.81	0.12	0.02	0.80	0.5	1.2
			変化量	47	-0.04	0.07	0.01	-0.03	-0.3	0.1

NC：算出せず
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.4.1-3）

表 2.7.4-付録-113　eGFR 別臨床検査値（BUN、クレアチニン）経時的推移［2 週間試験（OA）］（続き）

検査項目	eGFR (mL/min/1.73m^2)	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	中央値	最小値	最大値
クレアチニン (mg/dL)	60≦ ＜90	基剤	開始時	187	0.65	0.10	0.01	0.64	0.5	1.0
			終了時	187	0.66	0.11	0.01	0.65	0.5	1.1
			変化量	187	0.01	0.07	0.00	0.00	-0.2	0.3
		20 mg 以下	開始時	416	0.67	0.10	0.00	0.66	0.5	1.0
			終了時	416	0.67	0.13	0.01	0.66	0.4	1.2
			変化量	416	0.01	0.08	0.00	0.00	-0.2	0.4
		40 mg	開始時	362	0.65	0.10	0.01	0.63	0.5	1.0
			終了時	362	0.65	0.11	0.01	0.63	0.4	1.0
			変化量	362	0.00	0.06	0.00	0.00	-0.2	0.2
		FP	開始時	217	0.64	0.10	0.01	0.62	0.5	1.0
			終了時	217	0.64	0.10	0.01	0.62	0.5	1.0
			変化量	217	0.00	0.05	0.00	0.00	-0.1	0.2
	90≦	基剤	開始時	28	0.52	0.11	0.02	0.49	0.4	0.8
			終了時	28	0.56	0.12	0.02	0.54	0.3	0.8
			変化量	28	0.04	0.06	0.01	0.03	-0.1	0.2
		20 mg 以下	開始時	68	0.50	0.08	0.01	0.50	0.3	0.7
			終了時	68	0.53	0.09	0.01	0.52	0.3	0.8
			変化量	68	0.03	0.06	0.01	0.02	-0.1	0.4
		40 mg	開始時	87	0.49	0.06	0.01	0.49	0.4	0.7
			終了時	87	0.51	0.07	0.01	0.50	0.4	0.8
			変化量	87	0.02	0.06	0.01	0.01	-0.1	0.4
		FP	開始時	51	0.50	0.06	0.01	0.49	0.4	0.7
			終了時	51	0.52	0.07	0.01	0.50	0.4	0.7
			変化量	51	0.02	0.05	0.01	0.02	-0.1	0.2

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.4.1-3）

表 2.7.4-付録-114　eGFR 別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験）

カテゴリー	eGFR＜30		30≦eGFR＜60		60≦eGFR＜90		90≦eGFR	
群	40 mg	80 mg	40 mg	80 mg	40 mg	80 mg	40 mg	80 mg
解析対象例数	0	0	16	17	68	71	17	12
発現例数			14 (87.5)	16 (94.1)	54 (79.4)	60 (84.5)	14 (82.4)	10 (83.3)
発現件数			48	31	175	183	44	31
血液およびリンパ系障害						1 (1.4)		
貧血						1 (1.4)		
心臓障害			1 (6.3)		1 (1.5)	2 (2.8)		1 (8.3)
狭心症						1 (1.4)		
心房細動						1 (1.4)		
うっ血性心不全			1 (6.3)					
期外収縮					1 (1.5)			
心筋虚血			1 (6.3)					
動悸						1 (1.4)		1 (8.3)
耳および迷路障害			1 (6.3)	1 (5.9)	2 (2.9)	3 (4.2)		1 (8.3)
伝音難聴								1 (8.3)
難聴						1 (1.4)		
混合性難聴						1 (1.4)		
回転性めまい				1 (5.9)	2 (2.9)			
頭位性回転性めまい			1 (6.3)			1 (1.4)		
眼障害			1 (6.3)		2 (2.9)	2 (2.8)	1 (5.9)	2 (16.7)
結膜出血								1 (8.3)
結膜炎					2 (2.9)	1 (1.4)		
アレルギー性結膜炎			1 (6.3)			1 (1.4)	1 (5.9)	
眼瞼下垂								1 (8.3)

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-22-1 表 4.6-22-2 表 4.6-22-3 表 4.6-22-4）

表 2.7.4-付録-114　eGFR 別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験）（続き）

カテゴリー	eGFR＜30		30≦eGFR＜60		60≦eGFR＜90		90≦eGFR	
群	40 mg	80 mg	40 mg	80 mg	40 mg	80 mg	40 mg	80 mg
解析対象例数	0	0	16	17	68	71	17	12
発現例数			14 (87.5)	16 (94.1)	54 (79.4)	60 (84.5)	14 (82.4)	10 (83.3)
発現件数			48	31	175	183	44	31
胃腸障害			2 (12.5)	2 (11.8)	13 (19.1)	21 (29.6)	6 (35.3)	
腹部不快感			1 (6.3)	1 (5.9)	3 (4.4)	5 (7.0)	2 (11.8)	
腹痛							1 (5.9)	
上腹部痛			1 (6.3)			2 (2.8)	1 (5.9)	
便秘					2 (2.9)	2 (2.8)	1 (5.9)	
齲歯					1 (1.5)	1 (1.4)		
下痢					3 (4.4)	2 (2.8)	1 (5.9)	
十二指腸潰瘍						1 (1.4)		
消化不良						2 (2.8)		
胃潰瘍						1 (1.4)		
出血性胃潰瘍					1 (1.5)			
胃炎					2 (2.9)	5 (7.0)		
びらん性胃炎				1 (5.9)				
胃食道逆流性疾患						2 (2.8)		
痔核						1 (1.4)		
悪心					1 (1.5)			
食道炎					1 (1.5)			
歯周病			1 (6.3)					
口内炎					2 (2.9)	2 (2.8)	1 (5.9)	
歯痛					1 (1.5)			
下部消化管出血						1 (1.4)		

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-22-1 表 4.6-22-2 表 4.6-22-3 表 4.6-22-4）

表 2.7.4-付録-114　eGFR 別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験）（続き）

カテゴリー	eGFR＜30		30≦eGFR＜60		60≦eGFR＜90		90≦eGFR	
群	40 mg	80 mg	40 mg	80 mg	40 mg	80 mg	40 mg	80 mg
解析対象例数	0	0	16	17	68	71	17	12
発現例数			14 (87.5)	16 (94.1)	54 (79.4)	60 (84.5)	14 (82.4)	10 (83.3)
発現件数			48	31	175	183	44	31
一般・全身障害および投与部位の状態				1 (5.9)	4 (5.9)	2 (2.8)	1 (5.9)	
無力症					1 (1.5)			
胸部不快感							1 (5.9)	
局所腫脹						1 (1.4)		
末梢性浮腫					2 (2.9)			
適用部位蕁麻疹					1 (1.5)			
ポリープ				1 (5.9)		1 (1.4)		
肝胆道系障害						1 (1.4)		
肝機能異常						1 (1.4)		
免疫系障害			2 (12.5)			2 (2.8)		
食物アレルギー						1 (1.4)		
季節性アレルギー			2 (12.5)			1 (1.4)		
感染症および寄生虫症			10 (62.5)	7 (41.2)	29 (42.6)	31 (43.7)	10 (58.8)	7 (58.3)
気管支炎				1 (5.9)		1 (1.4)		
気管支肺炎							1 (5.9)	
膀胱炎			1 (6.3)			1 (1.4)	1 (5.9)	2 (16.7)
せつ					1 (1.5)			

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-22-1 表 4.6-22-2 表 4.6-22-3 表 4.6-22-4）

表 2.7.4-付録-114　eGFR 別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験）（続き）

カテゴリー	eGFR＜30		30≦eGFR＜60		60≦eGFR＜90		90≦eGFR	
群	40 mg	80 mg	40 mg	80 mg	40 mg	80 mg	40 mg	80 mg
解析対象例数	0	0	16	17	68	71	17	12
発現例数			14 (87.5)	16 (94.1)	54 (79.4)	60 (84.5)	14 (82.4)	10 (83.3)
発現件数			48	31	175	183	44	31
感染症および寄生虫症（続き）								
胃腸炎					6 (8.8)	3 (4.2)	2 (11.8)	
ウイルス性胃腸炎								1 (8.3)
帯状疱疹						1 (1.4)		
麦粒腫					1 (1.5)			
感染						1 (1.4)		
インフルエンザ					1 (1.5)		2 (11.8)	1 (8.3)
喉頭炎					1 (1.5)			
鼻咽頭炎			8 (50.0)	7 (41.2)	26 (38.2)	22 (31.0)	8 (47.1)	6 (50.0)
爪真菌症			1 (6.3)					1 (8.3)
外耳炎			1 (6.3)					
爪囲炎							1 (5.9)	
歯周炎				1 (5.9)		2 (2.8)		
咽頭炎					1 (1.5)	1 (1.4)		
腎盂腎炎						1 (1.4)		1 (8.3)
歯肉膿瘍					1 (1.5)			
感染性腸炎					1 (1.5)			
ノロウイルス性胃腸炎					2 (2.9)			
傷害、中毒および処置合併症			3 (18.8)	3 (17.6)	15 (22.1)	17 (23.9)	2 (11.8)	2 (16.7)
動物咬傷					1 (1.5)			

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-22-1 表 4.6-22-2 表 4.6-22-3 表 4.6-22-4）

表 2.7.4-付録-114　eGFR 別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験）（続き）

カテゴリー	eGFR＜30		30≦eGFR＜60		60≦eGFR＜90		90≦eGFR	
群	40 mg	80 mg	40 mg	80 mg	40 mg	80 mg	40 mg	80 mg
解析対象例数	0	0	16	17	68	71	17	12
発現例数			14 (87.5)	16 (94.1)	54 (79.4)	60 (84.5)	14 (82.4)	10 (83.3)
発現件数			48	31	175	183	44	31
傷害、中毒および処置合併症（続き）								
節足動物刺傷					3 (4.4)			
足骨折						1 (1.4)		
靭帯捻挫				2 (11.8)	3 (4.4)	2 (2.8)		
膝蓋骨骨折						1 (1.4)		
肋骨骨折					1 (1.5)	2 (2.8)		
脊椎圧迫骨折				1 (5.9)				
皮下血腫								1 (8.3)
擦過傷					1 (1.5)			
肉離れ					1 (1.5)			
挫傷			2 (12.5)		11 (16.2)	8 (11.3)		
創傷			1 (6.3)			3 (4.2)		1 (8.3)
熱傷							1 (5.9)	
挫滅						1 (1.4)		
靭帯損傷					2 (2.9)			
歯牙破折					1 (1.5)	1 (1.4)		
恥骨骨折						1 (1.4)		
筋挫傷							1 (5.9)	
半月板損傷						1 (1.4)		

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-22-1 表 4.6-22-2 表 4.6-22-3 表 4.6-22-4）

表 2.7.4-付録-114　eGFR 別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験）（続き）

カテゴリー	eGFR＜30		30≦eGFR＜60		60≦eGFR＜90		90≦eGFR	
群	40 mg	80 mg	40 mg	80 mg	40 mg	80 mg	40 mg	80 mg
解析対象例数	0	0	16	17	68	71	17	12
発現例数			14 (87.5)	16 (94.1)	54 (79.4)	60 (84.5)	14 (82.4)	10 (83.3)
発現件数			48	31	175	183	44	31
臨床検査				2 (11.8)	6 (8.8)	10 (14.1)	2 (11.8)	1 (8.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加						1 (1.4)		
血中クレアチニン増加					1 (1.5)	2 (2.8)		
血中乳酸脱水素酵素増加				1 (5.9)				
血中カリウム増加						2 (2.8)		
血圧上昇							1 (5.9)	
血中尿素増加					1 (1.5)	3 (4.2)		
尿中ブドウ糖陽性				1 (5.9)			1 (5.9)	
尿中血陽性					3 (4.4)	2 (2.8)		
心拍数増加						1 (1.4)		
白血球数増加					1 (1.5)			
心電図異常Q波								1 (8.3)
尿中蛋白陽性						2 (2.8)		
便潜血						1 (1.4)		
尿中ウロビリノーゲン増加					1 (1.5)			
代謝および栄養障害			2 (12.5)	1 (5.9)		1 (1.4)		
脱水				1 (5.9)				
耐糖能障害			1 (6.3)					
高コレステロール血症						1 (1.4)		
高脂血症			1 (6.3)					

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-22-1 表 4.6-22-2 表 4.6-22-3 表 4.6-22-4）

表 2.7.4-付録-114　eGFR 別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験）（続き）

カテゴリー	eGFR＜30		30≦eGFR＜60		60≦eGFR＜90		90≦eGFR	
群	40 mg	80 mg	40 mg	80 mg	40 mg	80 mg	40 mg	80 mg
解析対象例数	0	0	16	17	68	71	17	12
発現例数			14 (87.5)	16 (94.1)	54 (79.4)	60 (84.5)	14 (82.4)	10 (83.3)
発現件数			48	31	175	183	44	31
筋骨格系および結合組織障害			5 (31.3)	5 (29.4)	27 (39.7)	20 (28.2)	6 (35.3)	4 (33.3)
関節痛				1 (5.9)	2 (2.9)	1 (1.4)		
関節炎						1 (1.4)		
背部痛			1 (6.3)	1 (5.9)	4 (5.9)	4 (5.6)	1 (5.9)	1 (8.3)
滑液包炎					1 (1.5)		1 (5.9)	
肋軟骨炎					1 (1.5)			
腰部脊柱管狭窄症							1 (5.9)	
筋痙縮			1 (6.3)	1 (5.9)				
筋骨格痛					2 (2.9)	2 (2.8)		
筋肉痛			1 (6.3)		4 (5.9)			
頚部痛						1 (1.4)		
結節性変形性関節症			1 (6.3)					
変形性関節症			2 (12.5)		4 (5.9)	1 (1.4)		2 (16.7)
骨粗鬆症						1 (1.4)	1 (5.9)	
四肢痛				1 (5.9)				
関節周囲炎			1 (6.3)		2 (2.9)	3 (4.2)	1 (5.9)	
関節リウマチ							1 (5.9)	
肩回旋筋腱板症候群								1 (8.3)
変形性脊椎症			2 (12.5)		3 (4.4)	3 (4.2)		

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-22-1 表 4.6-22-2 表 4.6-22-3 表 4.6-22-4）

表 2.7.4-付録-114　eGFR 別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験）（続き）

カテゴリー	eGFR＜30		30≦eGFR＜60		60≦eGFR＜90		90≦eGFR	
群	40 mg	80 mg	40 mg	80 mg	40 mg	80 mg	40 mg	80 mg
解析対象例数	0	0	16	17	68	71	17	12
発現例数			14 (87.5)	16 (94.1)	54 (79.4)	60 (84.5)	14 (82.4)	10 (83.3)
発現件数			48	31	175	183	44	31
筋骨格系および結合組織障害（続き）								
滑液嚢腫					2 (2.9)	1 (1.4)		
腱炎					1 (1.5)			
腱鞘炎					3 (4.4)		1 (5.9)	
弾発指					2 (2.9)			
筋膜疼痛症候群					1 (1.5)			
筋骨格硬直					3 (4.4)	3 (4.2)		
椎間板障害				1 (5.9)		1 (1.4)		
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）					1 (1.5)	2 (2.8)	1 (5.9)	1 (8.3)
乳癌							1 (5.9)	
結腸癌						1 (1.4)		
リンパ腫								1 (8.3)
皮膚乳頭腫						1 (1.4)		
大腸腺腫								1 (8.3)
モートン神経腫					1 (1.5)			
神経系障害			1 (6.3)	1 (5.9)	1 (1.5)	6 (8.5)	1 (5.9)	
手根管症候群			1 (6.3)					
頚腕症候群				1 (5.9)		1 (1.4)		
頭痛						1 (1.4)		
感覚鈍麻						2 (2.8)		
坐骨神経痛					1 (1.5)	2 (2.8)	1 (5.9)	

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-22-1 表 4.6-22-2 表 4.6-22-3 表 4.6-22-4）

表 2.7.4-付録-114　eGFR 別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験）（続き）

カテゴリー	eGFR＜30		30≦eGFR＜60		60≦eGFR＜90		90≦eGFR	
群	40 mg	80 mg	40 mg	80 mg	40 mg	80 mg	40 mg	80 mg
解析対象例数	0	0	16	17	68	71	17	12
発現例数			14 (87.5)	16 (94.1)	54 (79.4)	60 (84.5)	14 (82.4)	10 (83.3)
発現件数			48	31	175	183	44	31
精神障害			1 (6.3)			1 (1.4)		
不眠症			1 (6.3)			1 (1.4)		
腎および尿路障害			1 (6.3)	1 (5.9)	2 (2.9)			
尿管結石				1 (5.9)				
尿路結石					1 (1.5)			
頻尿			1 (6.3)		1 (1.5)			
生殖系および乳房障害						1 (1.4)		
良性前立腺肥大症						1 (1.4)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害			2 (12.5)		4 (5.9)	3 (4.2)	3 (17.6)	
喘息							1 (5.9)	
咳嗽			1 (6.3)					
呼吸困難			1 (6.3)					
過換気							1 (5.9)	
肺線維症							1 (5.9)	
アレルギー性鼻炎					2 (2.9)	3 (4.2)		
声帯ポリープ					1 (1.5)			
上気道の炎症					1 (1.5)			
皮膚および皮下組織障害				2 (11.8)	9 (13.2)	11 (15.5)		1 (8.3)
皮膚炎					1 (1.5)	1 (1.4)		
接触性皮膚炎					1 (1.5)			

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-22-1 表 4.6-22-2 表 4.6-22-3 表 4.6-22-4）

表 2.7.4-付録-114　eGFR 別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験）（続き）

カテゴリー	eGFR＜30		30≦eGFR＜60		60≦eGFR＜90		90≦eGFR	
群	40 mg	80 mg	40 mg	80 mg	40 mg	80 mg	40 mg	80 mg
解析対象例数	0	0	16	17	68	71	17	12
発現例数			14 (87.5)	16 (94.1)	54 (79.4)	60 (84.5)	14 (82.4)	10 (83.3)
発現件数			48	31	175	183	44	31
皮膚および皮下組織障害（続き）								
異汗性湿疹					1 (1.5)			
湿疹				1 (5.9)	3 (4.4)	3 (4.2)		
皮脂欠乏性湿疹						1 (1.4)		
皮下出血				1 (5.9)	1 (1.5)	1 (1.4)		
過角化					1 (1.5)	1 (1.4)		
嵌入爪						1 (1.4)		1 (8.3)
光線過敏性反応						1 (1.4)		
発疹					1 (1.5)			
全身性皮疹						1 (1.4)		
皮膚びらん						1 (1.4)		
蕁麻疹						1 (1.4)		

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-22-1 表 4.6-22-2 表 4.6-22-3 表 4.6-22-4）

表 2.7.4-付録-115　eGFR 別副作用発現状況（貼付部位以外、長期投与試験）

カテゴリー	eGFR＜30		30≦eGFR＜60		60≦eGFR＜90		90≦eGFR	
群	40 mg	80 mg	40 mg	80 mg	40 mg	80 mg	40 mg	80 mg
解析対象例数	0	0	16	17	68	71	17	12
発現例数			0 (0.0)	0 (0.0)	6 (8.8)	11 (15.5)	0 (0.0)	1 (8.3)
発現件数			0	0	7	21	0	1
胃腸障害					3 (4.4)	6 (8.5)		
腹部不快感					1 (1.5)	1 (1.4)		
上腹部痛						1 (1.4)		
十二指腸潰瘍						1 (1.4)		
消化不良						1 (1.4)		
胃潰瘍						1 (1.4)		
出血性胃潰瘍					1 (1.5)			
胃炎					1 (1.5)	3 (4.2)		
胃食道逆流性疾患						1 (1.4)		
肝胆道系障害						1 (1.4)		
肝機能異常						1 (1.4)		
臨床検査					2 (2.9)	5 (7.0)		
血中クレアチニン増加					1 (1.5)			
血中尿素増加					1 (1.5)	3 (4.2)		
尿中血陽性					1 (1.5)	2 (2.8)		
尿中蛋白陽性						1 (1.4)		
便潜血						1 (1.4)		
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）								1 (8.3)
大腸腺腫								1 (8.3)
皮膚および皮下組織障害					1 (1.5)			
皮膚炎					1 (1.5)			

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-22-5 表 4.6-22-6 表 4.6-22-7 表 4.6-22-8）

表 2.7.4-付録-116 eGFR 別臨床検査値（BUN、クレアチニン）経時的推移（長期投与試験）

検査項目	eGFR (mL/min/1.73m^2)	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	中央値	最小値	最大値
BUN (mg/dL)	30≦ ＜60	40 mg	開始時	16	18.27	3.68	0.92	19.00	11.2	24.9
			2 週後	16	20.13	3.83	0.96	20.15	13.3	26.5
			4 週後	16	20.09	4.71	1.18	20.55	12.1	28.5
			8 週後	16	19.16	4.91	1.23	18.15	12.4	31.2
			12 週後	16	19.21	4.45	1.11	19.25	11.7	24.8
			16 週後	16	19.16	3.49	0.87	19.80	12.1	24.0
			20 週後	15	17.84	3.52	0.91	18.00	10.5	24.2
			24 週後	15	20.35	5.15	1.33	20.10	14.8	35.9
			28 週後	15	18.77	4.22	1.09	18.70	11.1	27.6
			32 週後	13	18.21	3.75	1.04	17.80	11.8	23.0
			36 週後	13	18.82	3.57	0.99	19.10	13.1	27.1
			40 週後	13	17.52	3.93	1.09	17.70	11.6	24.3
			44 週後	13	18.23	3.32	0.92	17.20	12.6	24.0
			48 週後	13	17.36	4.46	1.24	16.10	12.2	28.6
			52 週後	13	19.05	4.48	1.24	18.70	11.4	27.1
			終了時	16	18.99	4.06	1.02	18.20	11.4	27.1
			変化量（2 週後）	16	1.86	2.19	0.55	2.25	-1.9	5.6
			変化量（4 週後）	16	1.83	2.45	0.61	1.30	-2.2	8.0
			変化量（8 週後）	16	0.89	2.47	0.62	0.90	-2.5	6.3
			変化量（12 週後）	16	0.94	3.34	0.83	1.00	-5.0	8.0
			変化量（16 週後）	16	0.89	2.82	0.70	0.20	-5.0	4.7
			変化量（20 週後）	15	-0.21	3.37	0.87	-0.80	-5.0	9.4
			変化量（24 週後）	15	2.31	3.72	0.96	2.30	-7.7	11.0
			変化量（28 週後）	15	0.72	2.70	0.70	1.30	-3.1	4.9
			変化量（32 週後）	13	0.07	2.76	0.77	0.60	-4.9	5.2
			変化量（36 週後）	13	0.68	2.58	0.71	1.50	-3.8	4.3
			変化量（40 週後）	13	-0.62	3.58	0.99	-0.90	-7.2	5.1
			変化量（44 週後）	13	0.09	3.70	1.03	0.60	-7.3	8.2
			変化量（48 週後）	13	-0.78	3.20	0.89	-1.30	-7.0	4.9
			変化量（52 週後）	13	0.91	2.40	0.66	1.20	-2.9	5.3
			変化量（終了時）	16	0.72	2.40	0.60	0.75	-2.9	5.3

eGFR が 30 未満の被験者は認められなかった
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-35）

表 2.7.4-付録-116　eGFR 別臨床検査値（BUN、クレアチニン）経時的推移（長期投与試験）（続き）

検査項目	eGFR (mL/min/1.73m^2)	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	中央値	最小値	最大値
BUN (mg/dL)	30≦ ＜60	80 mg	開始時	17	16.79	3.60	0.87	16.10	12.5	25.3
			2 週後	16	19.10	3.89	0.97	19.05	13.0	27.8
			4 週後	17	18.41	4.87	1.18	17.70	12.6	33.8
			8 週後	17	17.18	2.63	0.64	16.70	13.0	22.7
			12 週後	16	16.78	2.82	0.70	17.30	11.5	20.3
			16 週後	16	18.12	2.51	0.63	18.70	13.7	21.2
			20 週後	16	17.52	3.63	0.91	16.20	12.3	24.7
			24 週後	16	16.33	3.41	0.85	15.75	10.9	23.2
			28 週後	16	17.09	2.98	0.74	17.50	9.7	21.6
			32 週後	16	17.24	3.29	0.82	17.05	11.5	22.7
			36 週後	16	16.83	3.83	0.96	16.75	10.8	22.0
			40 週後	15	17.95	3.23	0.84	18.60	12.8	23.3
			44 週後	15	16.80	2.53	0.65	17.10	11.7	20.6
			48 週後	15	18.53	4.49	1.16	17.80	9.1	26.8
			52 週後	15	16.31	2.93	0.76	16.30	11.8	20.7
			終了時	17	15.97	3.05	0.74	16.00	10.8	20.7
			変化量（2 週後）	16	2.13	2.86	0.71	3.05	-3.3	6.3
			変化量（4 週後）	17	1.62	3.28	0.80	2.00	-3.5	8.5
			変化量（8 週後）	17	0.39	3.80	0.92	0.90	-9.6	5.6
			変化量（12 週後）	16	0.01	3.11	0.78	-0.65	-5.8	5.4
			変化量（16 週後）	16	1.35	4.36	1.09	1.75	-9.7	6.5
			変化量（20 週後）	16	0.75	2.97	0.74	0.15	-3.3	6.9
			変化量（24 週後）	16	-0.44	3.88	0.97	-0.05	-9.6	6.3
			変化量（28 週後）	16	0.33	4.00	1.00	1.10	-7.1	6.9
			変化量（32 週後）	16	0.47	2.89	0.72	1.05	-3.5	4.2
			変化量（36 週後）	16	0.06	4.16	1.04	0.20	-6.9	6.5
			変化量（40 週後）	15	1.06	3.70	0.96	1.00	-6.8	8.5
			変化量（44 週後）	15	-0.09	2.88	0.74	0.60	-6.3	5.0
			変化量（48 週後）	15	1.63	4.44	1.15	2.50	-10.8	7.9
			変化量（52 週後）	15	-0.58	3.62	0.94	-1.60	-7.8	6.6
			変化量（終了時）	17	-0.82	3.50	0.85	-1.60	-7.8	6.6

eGFR が 30 未満の被験者は認められなかった
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-35）

表 2.7.4-付録-116　eGFR 別臨床検査値（BUN、クレアチニン）経時的推移（長期投与試験）（続き）

検査項目	eGFR (mL/min/1.73m^2)	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	中央値	最小値	最大値
BUN (mg/dL)	60≦ ＜90	40 mg	開始時	68	14.75	3.13	0.38	14.30	8.9	24.5
			2 週後	67	15.83	3.37	0.41	15.80	9.3	24.1
			4 週後	67	16.13	3.66	0.45	15.80	8.3	29.1
			8 週後	67	15.84	3.66	0.45	15.40	6.2	28.3
			12 週後	65	16.05	3.15	0.39	15.90	7.0	21.7
			16 週後	62	15.52	3.73	0.47	15.20	8.8	27.0
			20 週後	62	15.77	3.29	0.42	15.10	7.6	24.4
			24 週後	59	15.66	3.64	0.47	15.70	8.1	25.6
			28 週後	60	16.28	3.47	0.45	15.85	10.5	28.2
			32 週後	58	16.45	3.54	0.47	16.20	9.5	25.0
			36 週後	57	15.94	3.07	0.41	15.30	10.7	27.2
			40 週後	57	16.28	3.54	0.47	15.90	10.3	28.1
			44 週後	57	16.49	3.56	0.47	16.50	9.9	27.2
			48 週後	57	16.50	4.21	0.56	15.80	8.7	31.0
			52 週後	54	16.62	4.23	0.58	15.75	9.7	25.5
			終了時	68	16.38	4.28	0.52	15.65	7.0	27.2
			変化量（2 週後）	67	1.08	2.78	0.34	0.90	-7.1	7.1
			変化量（4 週後）	67	1.46	2.94	0.36	1.70	-5.9	9.4
			変化量（8 週後）	67	1.03	3.18	0.39	0.90	-7.0	8.7
			変化量（12 週後）	65	1.25	3.10	0.38	1.70	-7.7	7.3
			変化量（16 週後）	62	0.62	3.16	0.40	1.30	-6.5	7.6
			変化量（20 週後）	62	0.87	3.12	0.40	0.95	-7.7	8.7
			変化量（24 週後）	59	0.80	3.38	0.44	0.20	-5.3	10.1
			変化量（28 週後）	60	1.39	2.87	0.37	1.40	-5.4	7.9
			変化量（32 週後）	58	1.56	3.37	0.44	1.40	-7.3	9.3
			変化量（36 週後）	57	1.22	3.02	0.40	1.30	-7.6	9.2
			変化量（40 週後）	57	1.51	3.10	0.41	1.30	-6.2	9.4
			変化量（44 週後）	57	1.72	2.92	0.39	1.40	-6.8	7.8
			変化量（48 週後）	57	1.73	3.33	0.44	1.60	-6.8	9.3
			変化量（52 週後）	54	2.02	3.64	0.50	1.30	-5.6	11.2
			変化量（終了時）	68	1.63	3.51	0.43	1.05	-5.6	11.2

eGFR が 30 未満の被験者は認められなかった
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-35）

表 2.7.4-付録-116　eGFR 別臨床検査値（BUN、クレアチニン）経時的推移（長期投与試験）（続き）

検査項目	eGFR (mL/min/1.73m^2)	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	中央値	最小値	最大値
BUN (mg/dL)	60≦ ＜90	80 mg	開始時	71	16.31	3.71	0.44	15.50	9.3	24.8
			2 週後	70	17.35	4.23	0.51	17.30	9.2	28.8
			4 週後	69	17.83	4.24	0.51	17.30	10.8	31.6
			8 週後	70	17.55	3.64	0.44	16.95	11.0	27.4
			12 週後	69	17.22	3.55	0.43	16.80	9.3	24.6
			16 週後	68	17.29	3.97	0.48	17.55	9.5	27.2
			20 週後	63	17.28	4.50	0.57	16.70	10.2	27.7
			24 週後	61	16.77	3.85	0.49	16.40	10.4	23.6
			28 週後	56	17.39	3.70	0.49	17.05	11.2	24.8
			32 週後	56	17.34	4.24	0.57	17.50	7.5	24.6
			36 週後	56	17.97	4.57	0.61	17.70	10.6	31.3
			40 週後	56	17.77	4.27	0.57	17.50	11.1	28.5
			44 週後	55	18.19	4.38	0.59	17.10	11.9	31.3
			48 週後	55	18.22	4.53	0.61	18.30	9.2	27.4
			52 週後	54	17.03	4.23	0.58	16.55	10.4	28.4
			終了時	71	16.97	4.10	0.49	16.40	10.4	28.4
			変化量（2 週後）	70	1.05	2.88	0.34	0.75	-7.7	7.3
			変化量（4 週後）	69	1.48	3.65	0.44	1.00	-8.5	11.6
			変化量（8 週後）	70	1.24	2.95	0.35	1.25	-6.3	7.9
			変化量（12 週後）	69	0.95	3.30	0.40	0.90	-7.5	8.7
			変化量（16 週後）	68	1.01	3.50	0.42	0.55	-6.4	10.9
			変化量（20 週後）	63	1.27	4.29	0.54	1.20	-14.4	15.1
			変化量（24 週後）	61	0.86	3.53	0.45	1.00	-8.2	12.0
			変化量（28 週後）	56	1.28	3.44	0.46	0.90	-7.5	9.5
			変化量（32 週後）	56	1.23	4.04	0.54	1.85	-7.3	9.8
			変化量（36 週後）	56	1.86	4.64	0.62	2.25	-13.0	12.2
			変化量（40 週後）	56	1.66	3.85	0.52	1.60	-7.4	9.7
			変化量（44 週後）	55	2.07	4.61	0.62	1.90	-9.4	11.7
			変化量（48 週後）	55	2.11	3.32	0.45	1.60	-7.5	10.6
			変化量（52 週後）	54	0.86	3.87	0.53	0.50	-8.2	12.1
			変化量（終了時）	71	0.66	3.65	0.43	0.30	-8.2	12.1

eGFR が 30 未満の被験者は認められなかった
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-35）

表 2.7.4-付録-116　eGFR 別臨床検査値（BUN、クレアチニン）経時的推移（長期投与試験）（続き）

検査項目	eGFR (mL/min/1.73m^2)	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	中央値	最小値	最大値
BUN (mg/dL)	90≦	40 mg	開始時	17	13.58	3.89	0.94	13.40	7.2	22.8
			2 週後	17	13.77	3.99	0.97	13.80	4.9	19.7
			4 週後	17	14.91	4.49	1.09	14.20	5.5	27.4
			8 週後	17	14.76	4.82	1.17	14.40	5.2	27.6
			12 週後	16	15.34	4.82	1.20	15.05	7.5	25.0
			16 週後	16	14.23	2.81	0.70	13.80	8.6	20.7
			20 週後	15	14.27	3.26	0.84	14.60	8.5	20.9
			24 週後	15	15.73	5.43	1.40	14.30	7.8	25.6
			28 週後	15	16.51	5.49	1.42	15.50	9.9	32.3
			32 週後	14	14.58	4.87	1.30	14.85	7.4	28.4
			36 週後	14	14.90	4.27	1.14	15.05	8.5	25.6
			40 週後	14	16.16	4.99	1.33	14.95	10.8	30.6
			44 週後	14	15.54	4.21	1.13	14.60	11.1	27.6
			48 週後	14	16.21	4.40	1.18	16.65	9.1	27.0
			52 週後	14	16.41	5.73	1.53	15.70	9.8	32.4
			終了時	17	15.65	5.58	1.35	15.50	8.6	32.4
			変化量（2 週後）	17	0.19	4.08	0.99	0.10	-8.3	7.3
			変化量（4 週後）	17	1.32	2.68	0.65	1.30	-3.4	6.1
			変化量（8 週後）	17	1.18	2.86	0.69	1.50	-6.4	4.8
			変化量（12 週後）	16	1.54	2.56	0.64	2.10	-2.8	5.5
			変化量（16 週後）	16	0.43	2.45	0.61	-0.05	-2.9	3.8
			変化量（20 週後）	15	0.28	2.81	0.73	0.60	-4.0	5.3
			変化量（24 週後）	15	1.74	3.25	0.84	1.10	-2.3	10.8
			変化量（28 週後）	15	2.52	2.77	0.71	1.80	-0.7	9.5
			変化量（32 週後）	14	0.58	3.03	0.81	0.55	-5.3	5.6
			変化量（36 週後）	14	0.90	3.25	0.87	1.25	-6.0	6.3
			変化量（40 週後）	14	2.16	3.29	0.88	1.25	-1.7	8.4
			変化量（44 週後）	14	1.54	2.16	0.58	1.45	-1.6	5.8
			変化量（48 週後）	14	2.21	3.19	0.85	2.30	-2.5	7.6
			変化量（52 週後）	14	2.41	3.63	0.97	0.65	-1.1	9.9
			変化量（終了時）	17	2.06	3.47	0.84	0.80	-2.4	9.9

eGFR が 30 未満の被験者は認められなかった
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-35）

表 2.7.4-付録-116　eGFR 別臨床検査値（BUN、クレアチニン）経時的推移（長期投与試験）（続き）

検査項目	eGFR (mL/min/1.73m^2)	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	中央値	最小値	最大値
BUN (mg/dL)	90≦	80 mg	開始時	12	14.05	3.72	1.08	13.90	8.2	22.5
			2 週後	11	15.15	3.55	1.07	14.80	10.0	21.3
			4 週後	12	15.98	4.59	1.33	15.90	9.8	26.1
			8 週後	12	15.88	3.81	1.10	16.80	11.7	23.6
			12 週後	11	17.13	3.25	0.98	18.80	10.7	21.1
			16 週後	11	14.95	4.20	1.26	15.00	7.0	23.8
			20 週後	11	15.86	4.01	1.21	16.80	9.7	21.0
			24 週後	11	14.81	4.88	1.47	14.70	5.5	23.0
			28 週後	11	16.24	3.97	1.20	15.50	9.9	21.5
			32 週後	11	16.70	5.26	1.59	16.60	8.7	25.5
			36 週後	11	16.95	5.91	1.78	18.20	10.1	27.2
			40 週後	11	16.07	3.92	1.18	16.40	8.8	21.6
			44 週後	11	16.16	5.04	1.52	14.20	9.1	24.7
			48 週後	11	15.16	4.31	1.30	15.40	10.1	24.5
			52 週後	10	15.48	4.25	1.34	15.50	10.0	23.7
			終了時	12	15.02	4.43	1.28	15.50	8.2	23.7
			変化量（2 週後）	11	0.72	2.62	0.79	1.80	-3.7	4.1
			変化量（4 週後）	12	1.93	4.00	1.16	1.90	-6.4	8.5
			変化量（8 週後）	12	1.83	3.22	0.93	1.70	-5.1	7.1
			変化量（12 週後）	11	3.12	2.92	0.88	2.90	-3.6	7.0
			変化量（16 週後）	11	0.95	4.38	1.32	-1.20	-5.2	10.1
			変化量（20 週後）	11	1.85	3.49	1.05	1.20	-2.2	10.3
			変化量（24 週後）	11	0.80	4.86	1.47	1.20	-6.4	7.9
			変化量（28 週後）	11	2.23	4.54	1.37	1.70	-5.5	11.6
			変化量（32 週後）	11	2.69	4.36	1.31	2.50	-6.9	9.3
			変化量（36 週後）	11	2.94	4.99	1.50	2.00	-6.6	11.2
			変化量（40 週後）	11	2.06	3.76	1.13	2.70	-3.5	7.9
			変化量（44 週後）	11	2.15	3.24	0.98	2.20	-3.8	8.0
			変化量（48 週後）	11	1.15	3.72	1.12	1.30	-6.4	7.9
			変化量（52 週後）	10	0.89	4.09	1.29	1.10	-7.1	9.0
			変化量（終了時）	12	0.97	3.75	1.08	1.10	-7.1	9.0

eGFR が 30 未満の被験者は認められなかった
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-35）

表 2.7.4-付録-116　eGFR 別臨床検査値（BUN、クレアチニン）経時的推移（長期投与試験）（続き）

検査項目	eGFR (mL/min/1.73m^2)	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	中央値	最小値	最大値
クレアチニン (mg/dL)	30≦ ＜60	40 mg	開始時	16	0.890	0.118	0.029	0.895	0.71	1.11
			2 週後	16	0.878	0.108	0.027	0.860	0.71	1.10
			4 週後	16	0.878	0.118	0.030	0.885	0.65	1.10
			8 週後	16	0.851	0.119	0.030	0.875	0.60	1.08
			12 週後	16	0.854	0.108	0.027	0.850	0.65	1.12
			16 週後	16	0.863	0.105	0.026	0.870	0.69	1.08
			20 週後	15	0.863	0.142	0.037	0.890	0.61	1.09
			24 週後	15	0.857	0.122	0.031	0.860	0.68	1.04
			28 週後	15	0.842	0.140	0.036	0.820	0.63	1.05
			32 週後	13	0.860	0.104	0.029	0.880	0.71	1.01
			36 週後	13	0.865	0.098	0.027	0.870	0.70	1.01
			40 週後	13	0.852	0.135	0.037	0.840	0.66	1.09
			44 週後	13	0.868	0.135	0.038	0.860	0.68	1.12
			48 週後	13	0.852	0.142	0.039	0.840	0.68	1.15
			52 週後	13	0.861	0.123	0.034	0.840	0.71	1.15
			終了時	16	0.873	0.121	0.030	0.850	0.71	1.15
			変化量（2 週後）	16	-0.013	0.071	0.018	-0.010	-0.18	0.09
			変化量（4 週後）	16	-0.012	0.070	0.017	-0.020	-0.09	0.12
			変化量（8 週後）	16	-0.039	0.070	0.018	-0.030	-0.16	0.08
			変化量（12 週後）	16	-0.036	0.076	0.019	-0.040	-0.19	0.09
			変化量（16 週後）	16	-0.027	0.073	0.018	-0.025	-0.12	0.13
			変化量（20 週後）	15	-0.028	0.054	0.014	-0.020	-0.15	0.05
			変化量（24 週後）	15	-0.034	0.057	0.015	-0.030	-0.13	0.06
			変化量（28 週後）	15	-0.049	0.068	0.018	-0.040	-0.16	0.07
			変化量（32 週後）	13	-0.025	0.056	0.016	0.000	-0.12	0.05
			変化量（36 週後）	13	-0.020	0.060	0.017	-0.020	-0.11	0.07
			変化量（40 週後）	13	-0.032	0.082	0.023	-0.030	-0.14	0.11
			変化量（44 週後）	13	-0.017	0.077	0.021	0.000	-0.16	0.11
			変化量（48 週後）	13	-0.032	0.073	0.020	-0.040	-0.13	0.09
			変化量（52 週後）	13	-0.024	0.064	0.018	0.000	-0.17	0.06
			変化量（終了時）	16	-0.017	0.061	0.015	0.000	-0.17	0.06

eGFR が 30 未満の被験者は認められなかった
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-35）

表 2.7.4-付録-116 eGFR 別臨床検査値（BUN、クレアチニン）経時的推移（長期投与試験）（続き）

検査項目	eGFR (mL/min/1.73m^2)	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	中央値	最小値	最大値
クレアチニン (mg/dL)	30≦ ＜60	80 mg	開始時	17	0.825	0.101	0.024	0.790	0.73	1.10
			2 週後	16	0.807	0.144	0.036	0.780	0.63	1.24
			4 週後	17	0.824	0.153	0.037	0.760	0.66	1.16
			8 週後	17	0.792	0.116	0.028	0.760	0.63	1.12
			12 週後	16	0.777	0.119	0.030	0.735	0.62	1.06
			16 週後	16	0.803	0.124	0.031	0.790	0.62	1.11
			20 週後	16	0.779	0.118	0.029	0.740	0.62	1.03
			24 週後	16	0.800	0.132	0.033	0.745	0.65	1.09
			28 週後	16	0.783	0.151	0.038	0.720	0.64	1.16
			32 週後	16	0.795	0.147	0.037	0.735	0.64	1.13
			36 週後	16	0.797	0.105	0.026	0.790	0.64	1.07
			40 週後	15	0.804	0.127	0.033	0.750	0.66	1.10
			44 週後	15	0.787	0.112	0.029	0.750	0.65	1.06
			48 週後	15	0.819	0.149	0.038	0.740	0.66	1.15
			52 週後	15	0.793	0.131	0.034	0.740	0.64	1.15
			終了時	17	0.785	0.128	0.031	0.740	0.64	1.15
			変化量（2 週後）	16	-0.012	0.083	0.021	-0.020	-0.15	0.14
			変化量（4 週後）	17	-0.002	0.096	0.023	-0.020	-0.13	0.28
			変化量（8 週後）	17	-0.034	0.066	0.016	-0.030	-0.19	0.09
			変化量（12 週後）	16	-0.054	0.048	0.012	-0.055	-0.17	0.02
			変化量（16 週後）	16	-0.028	0.058	0.015	-0.025	-0.12	0.06
			変化量（20 週後）	16	-0.053	0.068	0.017	-0.055	-0.16	0.07
			変化量（24 週後）	16	-0.031	0.080	0.020	-0.025	-0.19	0.10
			変化量（28 週後）	16	-0.049	0.099	0.025	-0.085	-0.18	0.15
			変化量（32 週後）	16	-0.036	0.064	0.016	-0.050	-0.15	0.09
			変化量（36 週後）	16	-0.034	0.060	0.015	-0.030	-0.15	0.07
			変化量（40 週後）	15	-0.033	0.070	0.018	-0.040	-0.19	0.10
			変化量（44 週後）	15	-0.051	0.059	0.015	-0.040	-0.19	0.03
			変化量（48 週後）	15	-0.019	0.089	0.023	-0.040	-0.16	0.16
			変化量（52 週後）	15	-0.045	0.053	0.014	-0.040	-0.16	0.05
			変化量（終了時）	17	-0.041	0.060	0.014	-0.040	-0.16	0.08

eGFR が 30 未満の被験者は認められなかった
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-35）

表 2.7.4-付録-116 eGFR 別臨床検査値（BUN、クレアチニン）経時的推移（長期投与試験）（続き）

検査項目	eGFR (mL/min/1.73m^2)	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	中央値	最小値	最大値
クレアチニン (mg/dL)	60≦ ＜90	40 mg	開始時	68	0.670	0.119	0.014	0.640	0.51	1.00
			2 週後	67	0.672	0.120	0.015	0.640	0.51	1.03
			4 週後	67	0.675	0.131	0.016	0.640	0.47	1.12
			8 週後	67	0.666	0.118	0.014	0.630	0.48	0.99
			12 週後	65	0.683	0.131	0.016	0.650	0.49	1.10
			16 週後	62	0.678	0.132	0.017	0.640	0.49	1.02
			20 週後	62	0.674	0.126	0.016	0.635	0.50	1.04
			24 週後	59	0.673	0.129	0.017	0.640	0.48	1.09
			28 週後	60	0.667	0.122	0.016	0.635	0.46	1.04
			32 週後	58	0.664	0.120	0.016	0.630	0.48	0.98
			36 週後	57	0.672	0.122	0.016	0.660	0.48	1.03
			40 週後	57	0.668	0.124	0.016	0.660	0.44	1.00
			44 週後	57	0.676	0.124	0.016	0.660	0.44	1.02
			48 週後	57	0.681	0.125	0.017	0.680	0.49	1.06
			52 週後	54	0.693	0.122	0.017	0.660	0.48	1.01
			終了時	68	0.686	0.121	0.015	0.660	0.48	1.01
			変化量（2 週後）	67	0.001	0.056	0.007	0.010	-0.17	0.11
			変化量（4 週後）	67	0.009	0.053	0.007	0.010	-0.16	0.18
			変化量（8 週後）	67	-0.005	0.055	0.007	0.000	-0.16	0.10
			変化量（12 週後）	65	0.009	0.062	0.008	0.020	-0.19	0.17
			変化量（16 週後）	62	0.005	0.060	0.008	0.010	-0.14	0.23
			変化量（20 週後）	62	0.000	0.057	0.007	0.000	-0.16	0.12
			変化量（24 週後）	59	0.001	0.066	0.009	0.000	-0.20	0.22
			変化量（28 週後）	60	-0.006	0.079	0.010	0.000	-0.20	0.18
			変化量（32 週後）	58	-0.007	0.063	0.008	0.000	-0.17	0.10
			変化量（36 週後）	57	0.003	0.074	0.010	0.010	-0.21	0.27
			変化量（40 週後）	57	-0.005	0.077	0.010	0.010	-0.22	0.16
			変化量（44 週後）	57	0.003	0.063	0.008	0.000	-0.18	0.14
			変化量（48 週後）	57	0.007	0.063	0.008	0.010	-0.12	0.18
			変化量（52 週後）	54	0.023	0.065	0.009	0.020	-0.14	0.15
			変化量（終了時）	68	0.016	0.065	0.008	0.020	-0.14	0.15

eGFR が 30 未満の被験者は認められなかった
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-35）

表 2.7.4-付録-116 eGFR 別臨床検査値（BUN、クレアチニン）経時的推移（長期投与試験）（続き）

検査項目	eGFR (mL/min/1.73m^2)	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	中央値	最小値	最大値
クレアチニン (mg/dL)	60≦ ＜90	80 mg	開始時	71	0.670	0.110	0.013	0.650	0.51	0.96
			2 週後	70	0.677	0.124	0.015	0.655	0.50	0.96
			4 週後	69	0.679	0.122	0.015	0.670	0.46	1.18
			8 週後	70	0.675	0.113	0.014	0.670	0.43	1.01
			12 週後	69	0.679	0.117	0.014	0.690	0.47	0.95
			16 週後	68	0.674	0.117	0.014	0.660	0.46	0.92
			20 週後	63	0.676	0.123	0.016	0.670	0.46	1.08
			24 週後	61	0.672	0.131	0.017	0.660	0.48	1.11
			28 週後	56	0.662	0.115	0.015	0.640	0.47	0.98
			32 週後	56	0.683	0.130	0.017	0.660	0.45	1.05
			36 週後	56	0.677	0.123	0.016	0.665	0.43	0.97
			40 週後	56	0.686	0.109	0.015	0.675	0.47	0.98
			44 週後	55	0.705	0.145	0.020	0.690	0.48	1.06
			48 週後	55	0.693	0.134	0.018	0.670	0.45	1.04
			52 週後	54	0.699	0.128	0.017	0.675	0.47	0.93
			終了時	71	0.702	0.136	0.016	0.660	0.47	1.11
			変化量（2 週後）	70	0.010	0.063	0.008	0.010	-0.15	0.23
			変化量（4 週後）	69	0.009	0.070	0.008	0.010	-0.17	0.28
			変化量（8 週後）	70	0.007	0.067	0.008	0.005	-0.14	0.18
			変化量（12 週後）	69	0.010	0.065	0.008	0.010	-0.18	0.22
			変化量（16 週後）	68	0.003	0.066	0.008	-0.005	-0.20	0.14
			変化量（20 週後）	63	0.007	0.072	0.009	0.000	-0.13	0.15
			変化量（24 週後）	61	0.002	0.088	0.011	-0.010	-0.16	0.50
			変化量（28 週後）	56	-0.007	0.079	0.011	-0.020	-0.20	0.22
			変化量（32 週後）	56	0.013	0.084	0.011	0.010	-0.14	0.22
			変化量（36 週後）	56	0.008	0.065	0.009	0.000	-0.12	0.16
			変化量（40 週後）	56	0.016	0.065	0.009	0.010	-0.13	0.17
			変化量（44 週後）	55	0.036	0.094	0.013	0.020	-0.14	0.43
			変化量（48 週後）	55	0.024	0.088	0.012	0.020	-0.16	0.35
			変化量（52 週後）	54	0.028	0.073	0.010	0.030	-0.14	0.29
			変化量（終了時）	71	0.032	0.093	0.011	0.030	-0.19	0.50

eGFR が 30 未満の被験者は認められなかった
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-35）

表 2.7.4-付録-116　eGFR 別臨床検査値（BUN、クレアチニン）経時的推移（長期投与試験）（続き）

検査項目	eGFR (mL/min/1.73m^2)	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	中央値	最小値	最大値
クレアチニン (mg/dL)	90≦	40 mg	開始時	17	0.511	0.065	0.016	0.490	0.43	0.65
			2 週後	17	0.530	0.067	0.016	0.540	0.45	0.66
			4 週後	17	0.522	0.076	0.018	0.520	0.42	0.66
			8 週後	17	0.521	0.065	0.016	0.510	0.43	0.68
			12 週後	16	0.536	0.078	0.019	0.505	0.44	0.66
			16 週後	16	0.530	0.066	0.016	0.510	0.44	0.67
			20 週後	15	0.531	0.079	0.020	0.530	0.40	0.68
			24 週後	15	0.548	0.072	0.019	0.540	0.46	0.70
			28 週後	15	0.532	0.075	0.019	0.520	0.43	0.68
			32 週後	14	0.537	0.070	0.019	0.545	0.40	0.66
			36 週後	14	0.546	0.087	0.023	0.515	0.42	0.70
			40 週後	14	0.545	0.070	0.019	0.545	0.43	0.68
			44 週後	14	0.524	0.063	0.017	0.515	0.43	0.61
			48 週後	14	0.539	0.076	0.020	0.530	0.41	0.69
			52 週後	14	0.560	0.086	0.023	0.540	0.43	0.77
			終了時	17	0.548	0.083	0.020	0.530	0.43	0.77
			変化量（2 週後）	17	0.019	0.048	0.012	0.030	-0.07	0.09
			変化量（4 週後）	17	0.012	0.036	0.009	0.010	-0.06	0.07
			変化量（8 週後）	17	0.010	0.035	0.008	0.000	-0.04	0.08
			変化量（12 週後）	16	0.025	0.045	0.011	0.030	-0.05	0.15
			変化量（16 週後）	16	0.019	0.035	0.009	0.020	-0.05	0.07
			変化量（20 週後）	15	0.017	0.043	0.011	0.020	-0.06	0.10
			変化量（24 週後）	15	0.033	0.039	0.010	0.040	-0.03	0.09
			変化量（28 週後）	15	0.017	0.049	0.013	0.030	-0.06	0.11
			変化量（32 週後）	14	0.021	0.041	0.011	0.020	-0.04	0.10
			変化量（36 週後）	14	0.029	0.048	0.013	0.020	-0.05	0.14
			変化量（40 週後）	14	0.029	0.050	0.013	0.030	-0.06	0.11
			変化量（44 週後）	14	0.007	0.031	0.008	0.020	-0.04	0.05
			変化量（48 週後）	14	0.022	0.036	0.010	0.030	-0.05	0.09
			変化量（52 週後）	14	0.044	0.052	0.014	0.055	-0.05	0.13
			変化量（終了時）	17	0.038	0.051	0.012	0.050	-0.05	0.13

eGFR が 30 未満の被験者は認められなかった
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-35）

表 2.7.4-付録-116　eGFR 別臨床検査値（BUN、クレアチニン）経時的推移（長期投与試験）（続き）

検査項目	eGFR (mL/min/1.73m^2)	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	中央値	最小値	最大値
クレアチニン (mg/dL)	90≦	80 mg	開始時	12	0.518	0.094	0.027	0.505	0.38	0.72
			2 週後	11	0.547	0.074	0.022	0.530	0.44	0.68
			4 週後	12	0.567	0.121	0.035	0.575	0.43	0.87
			8 週後	12	0.565	0.099	0.029	0.545	0.44	0.80
			12 週後	11	0.586	0.111	0.033	0.540	0.50	0.88
			16 週後	11	0.583	0.127	0.038	0.540	0.45	0.90
			20 週後	11	0.583	0.122	0.037	0.570	0.46	0.86
			24 週後	11	0.572	0.119	0.036	0.530	0.47	0.88
			28 週後	11	0.585	0.147	0.044	0.540	0.46	0.97
			32 週後	11	0.585	0.123	0.037	0.580	0.45	0.84
			36 週後	11	0.591	0.128	0.039	0.590	0.46	0.87
			40 週後	11	0.569	0.146	0.044	0.560	0.44	0.94
			44 週後	11	0.566	0.105	0.032	0.560	0.44	0.83
			48 週後	11	0.583	0.133	0.040	0.600	0.45	0.92
			52 週後	10	0.574	0.136	0.043	0.545	0.43	0.87
			終了時	12	0.578	0.124	0.036	0.575	0.43	0.87
			変化量（2 週後）	11	0.028	0.051	0.015	0.020	-0.05	0.14
			変化量（4 週後）	12	0.049	0.115	0.033	0.045	-0.07	0.37
			変化量（8 週後）	12	0.048	0.108	0.031	0.035	-0.18	0.30
			変化量（12 週後）	11	0.068	0.117	0.035	0.060	-0.07	0.38
			変化量（16 週後）	11	0.065	0.123	0.037	0.070	-0.06	0.40
			変化量（20 週後）	11	0.065	0.120	0.036	0.030	-0.08	0.36
			変化量（24 週後）	11	0.054	0.123	0.037	0.040	-0.08	0.38
			変化量（28 週後）	11	0.066	0.140	0.042	0.030	-0.03	0.47
			変化量（32 週後）	11	0.066	0.105	0.032	0.030	-0.04	0.34
			変化量（36 週後）	11	0.073	0.126	0.038	0.080	-0.09	0.37
			変化量（40 週後）	11	0.051	0.133	0.040	0.020	-0.04	0.44
			変化量（44 週後）	11	0.048	0.115	0.035	0.030	-0.10	0.33
			変化量（48 週後）	11	0.065	0.130	0.039	0.060	-0.11	0.42
			変化量（52 週後）	10	0.069	0.112	0.035	0.045	-0.01	0.37
			変化量（終了時）	12	0.061	0.106	0.031	0.045	-0.04	0.37

eGFR が 30 未満の被験者は認められなかった
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-35）

表 2.7.4-付録-117　肝機能異常有無別有害事象発現状況［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］

カテゴリー	肝機能異常なし				肝機能異常あり			
群	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP
解析対象例数	276	616	531	302	16	22	21	15
発現例数	38 (13.8)	77 (12.5)	46 (8.7)	33 (10.9)	1 (6.3)	1 (4.5)	2 (9.5)	0 (0.0)
発現件数	47	99	61	44	1	1	3	0
心臓障害		1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)				
心房細動				1 (0.3)				
動悸		1 (0.2)	1 (0.2)					
耳および迷路障害		1 (0.2)	2 (0.4)					
回転性めまい		1 (0.2)	2 (0.4)					
眼障害		1 (0.2)		1 (0.3)				
眼出血		1 (0.2)						
眼痛				1 (0.3)				
胃腸障害	3 (1.1)	11 (1.8)	10 (1.9)	3 (1.0)	1 (6.3)		1 (4.8)	
腹部不快感		1 (0.2)	3 (0.6)				1 (4.8)	
腹部膨満		1 (0.2)						
腹痛					1 (6.3)			
便秘			2 (0.4)	1 (0.3)				
下痢		2 (0.3)	2 (0.4)	1 (0.3)				
消化不良		1 (0.2)	1 (0.2)					
腸炎	1 (0.4)							
おくび	1 (0.4)							
胃潰瘍		1 (0.2)						
歯肉痛		1 (0.2)						
メレナ			1 (0.2)					
悪心		1 (0.2)						
口内炎	1 (0.4)	2 (0.3)		1 (0.3)				
歯痛		1 (0.2)						
嘔吐			1 (0.2)					
心窩部不快感			1 (0.2)					
一般・全身障害および投与部位の状態		3 (0.5)						
胸部不快感		1 (0.2)						
胸痛		1 (0.2)						
異常感		1 (0.2)						
感染症および寄生虫症	4 (1.4)	17 (2.8)	3 (0.6)	8 (2.6)				
気管支炎		1 (0.2)						
胃腸炎		1 (0.2)						
帯状疱疹				1 (0.3)				

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-34-1 表 4.3.1-34-2）

表 2.7.4-付録-117　肝機能異常有無別有害事象発現状況［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］（続き）

カテゴリー	肝機能異常なし				肝機能異常あり			
群	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP
解析対象例数	276	616	531	302	16	22	21	15
発現例数	38 (13.8)	77 (12.5)	46 (8.7)	33 (10.9)	1 (6.3)	1 (4.5)	2 (9.5)	0 (0.0)
発現件数	47	99	61	44	1	1	3	0
感染症および寄生虫症（続き）								
インフルエンザ		2 (0.3)						
鼻咽頭炎	4 (1.4)	10 (1.6)	3 (0.6)	6 (2.0)				
咽頭炎		2 (0.3)						
尿路感染				1 (0.3)				
口腔ヘルペス		1 (0.2)						
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.7)	6 (1.0)	6 (1.1)	2 (0.7)				
足関節部骨折		1 (0.2)						
節足動物咬傷			1 (0.2)					
節足動物刺傷		1 (0.2)	1 (0.2)					
上腕骨骨折				1 (0.3)				
擦過傷	1 (0.4)	1 (0.2)						
挫傷	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)				
創傷		1 (0.2)	1 (0.2)					
熱傷		1 (0.2)						
頭蓋骨骨折			1 (0.2)					
半月板損傷			1 (0.2)					
臨床検査	18 (6.5)	28 (4.5)	20 (3.8)	13 (4.3)			1 (4.8)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		4 (0.6)	1 (0.2)	2 (0.7)			1 (4.8)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	4 (0.6)	1 (0.2)	2 (0.7)			1 (4.8)	
血中ビリルビン増加		1 (0.2)	2 (0.4)					
血中クレアチニン増加	1 (0.4)	1 (0.2)	6 (1.1)					
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.3)				
血中カリウム増加	3 (1.1)	3 (0.5)		1 (0.3)				
血圧低下	1 (0.4)							
血圧上昇		1 (0.2)	1 (0.2)					
血中尿素増加	4 (1.4)	8 (1.3)	11 (2.1)	3 (1.0)				
好酸球数増加			1 (0.2)					
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加		1 (0.2)						
尿中ブドウ糖陽性	2 (0.7)	4 (0.6)	2 (0.4)	2 (0.7)				
尿中血陽性	4 (1.4)	3 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.3)				
リンパ球数減少	2 (0.7)	1 (0.2)		1 (0.3)				

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-34-1 表 4.3.1-34-2）

表 2.7.4-付録-117　肝機能異常有無別有害事象発現状況［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］（続き）

カテゴリー	肝機能異常なし				肝機能異常あり			
群	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP
解析対象例数	276	616	531	302	16	22	21	15
発現例数	38 (13.8)	77 (12.5)	46 (8.7)	33 (10.9)	1 (6.3)	1 (4.5)	2 (9.5)	0 (0.0)
発現件数	47	99	61	44	1	1	3	0
臨床検査（続き）								
単球数増加			1 (0.2)					
好中球数増加	1 (0.4)	1 (0.2)		1 (0.3)				
白血球数増加	3 (1.1)	1 (0.2)						
尿中蛋白陽性	1 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.7)				
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.4)	2 (0.3)						
尿中ウロビリノーゲン増加		1 (0.2)						
筋骨格系および結合組織障害	5 (1.8)	4 (0.6)	2 (0.4)	6 (2.0)				
関節痛	1 (0.4)							
関節炎	2 (0.7)							
背部痛	1 (0.4)	1 (0.2)		3 (1.0)				
滑液包炎		1 (0.2)						
筋炎				1 (0.3)				
頚部痛	1 (0.4)							
変形性脊椎症			1 (0.2)	1 (0.3)				
腱鞘炎		1 (0.2)						
椎間板障害			1 (0.2)	1 (0.3)				
脊椎すべり症		1 (0.2)						
神経系障害	2 (0.7)	6 (1.0)	2 (0.4)	2 (0.7)				
頚腕症候群			1 (0.2)	1 (0.3)				
浮動性めまい	1 (0.4)	4 (0.6)						
頭痛		2 (0.3)						
坐骨神経痛	1 (0.4)							
傾眠				1 (0.3)				
くも膜下出血			1 (0.2)					
生殖系および乳房障害	1 (0.4)							
乳頭痛	1 (0.4)							
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.4)	2 (0.3)	1 (0.2)	2 (0.7)		1 (4.5)		
上気道の炎症		2 (0.3)		2 (0.7)		1 (4.5)		
口腔咽頭痛	1 (0.4)		1 (0.2)					

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-34-1 表 4.3.1-34-2）

表 2.7.4-付録-117　肝機能異常有無別有害事象発現状況［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］（続き）

カテゴリー	肝機能異常なし				肝機能異常あり			
群	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP
解析対象例数	276	616	531	302	16	22	21	15
発現例数	38 (13.8)	77 (12.5)	46 (8.7)	33 (10.9)	1 (6.3)	1 (4.5)	2 (9.5)	0 (0.0)
発現件数	47	99	61	44	1	1	3	0
皮膚および皮下組織障害	4 (1.4)	8 (1.3)	3 (0.6)	3 (1.0)				
皮膚炎				1 (0.3)				
アレルギー性皮膚炎			1 (0.2)					
接触性皮膚炎	3 (1.1)	2 (0.3)						
湿疹	1 (0.4)	2 (0.3)	1 (0.2)					
紅斑				1 (0.3)				
そう痒症		3 (0.5)		1 (0.3)				
発疹			1 (0.2)					
全身性皮疹		1 (0.2)						

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-34-1 表 4.3.1-34-2）

表 2.7.4-付録-118 肝機能異常有無別副作用発現状況［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］

カテゴリー	肝機能異常なし				肝機能異常あり			
群	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP
解析対象例数	276	616	531	302	16	22	21	15
発現例数	11 (4.0)	26 (4.2)	24 (4.5)	7 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	0 (0.0)
発現件数	12	39	35	9	0	0	3	0
心臓障害		1 (0.2)						
動悸		1 (0.2)						
耳および迷路障害			1 (0.2)					
回転性めまい			1 (0.2)					
胃腸障害	2 (0.7)	5 (0.8)	4 (0.8)				1 (4.8)	
腹部不快感		1 (0.2)	3 (0.6)				1 (4.8)	
おくび	1 (0.4)							
胃潰瘍		1 (0.2)						
歯肉痛		1 (0.2)						
悪心		1 (0.2)						
口内炎	1 (0.4)	1 (0.2)						
嘔吐			1 (0.2)					
心窩部不快感			1 (0.2)					
臨床検査	9 (3.3)	19 (3.1)	18 (3.4)	6 (2.0)			1 (4.8)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		4 (0.6)	1 (0.2)	2 (0.7)			1 (4.8)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	4 (0.6)	1 (0.2)	2 (0.7)			1 (4.8)	
血中ビリルビン増加		1 (0.2)	2 (0.4)					
血中クレアチニン増加		1 (0.2)	6 (1.1)					
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.4)					
血中カリウム増加	3 (1.1)	2 (0.3)						
血中尿素増加	3 (1.1)	7 (1.1)	10 (1.9)	1 (0.3)				
好酸球数増加			1 (0.2)					
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加		1 (0.2)						
尿中ブドウ糖陽性		1 (0.2)	2 (0.4)					
尿中血陽性			1 (0.2)					
リンパ球数減少		1 (0.2)		1 (0.3)				
単球数増加			1 (0.2)					
好中球数増加		1 (0.2)		1 (0.3)				
白血球数増加	1 (0.4)	1 (0.2)						
尿中蛋白陽性		1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)				
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.4)	2 (0.3)						
尿中ウロビリノーゲン増加		1 (0.2)						

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-34-3、4.3.1-34-4）

表 2.7.4-付録-118 肝機能異常有無別副作用発現状況［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］（続き）

カテゴリー	肝機能異常なし				肝機能異常あり			
群	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP
解析対象例数	276	616	531	302	16	22	21	15
発現例数	11 (4.0)	26 (4.2)	24 (4.5)	7 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.5)	0 (0.0)
発現件数	12	39	35	9	0	0	3	0
神経系障害		3 (0.5)		1 (0.3)				
浮動性めまい		3 (0.5)						
傾眠				1 (0.3)				
皮膚および皮下組織障害		1 (0.2)	1 (0.2)					
発疹			1 (0.2)					
全身性皮疹		1 (0.2)						

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-34-3、4.3.1-34-4）

表 2.7.4-付録-119　肝機能異常有無別臨床検査値（AST、ALT）経時的推移［2 週間試験（OA）］

検査項目	肝機能異常	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	中央値	最小値	最大値
AST (IU/L)	なし	基剤	開始時	276	22.4	5.8	0.3	21.0	13	50
			終了時	276	22.7	6.8	0.4	21.0	11	67
			変化量	276	0.3	5.2	0.3	0.0	-18	43
		20 mg 以下	開始時	615	22.4	5.5	0.2	22.0	9	45
			終了時	615	23.1	7.2	0.3	22.0	10	115
			変化量	615	0.7	5.3	0.2	0.0	-16	87
		40 mg	開始時	530	22.3	10.9	0.5	21.0	11	235
			終了時	530	22.9	8.3	0.4	22.0	11	132
			変化量	530	0.6	8.8	0.4	1.0	-138	107
		FP	開始時	301	22.5	18.9	1.1	21.0	10	338
			終了時	301	22.0	6.6	0.4	21.0	12	80
			変化量	301	-0.5	16.7	1.0	0.0	-280	42
	あり	基剤	開始時	16	58.1	66.2	16.5	42.5	24	300
			終了時	16	52.6	45.9	11.5	41.0	25	217
			変化量	16	-5.5	22.3	5.6	0.0	-83	14
		20 mg 以下	開始時	22	42.5	15.9	3.4	41.0	17	77
			終了時	22	40.5	14.1	3.0	34.5	17	72
			変化量	22	-2.0	15.5	3.3	3.0	-46	26
		40 mg	開始時	21	43.8	22.3	4.9	37.0	18	101
			終了時	21	44.0	21.2	4.6	41.0	19	114
			変化量	21	0.3	22.4	4.9	0.0	-79	47
		FP	開始時	15	40.0	16.6	4.3	40.0	17	69
			終了時	15	39.6	16.6	4.3	43.0	18	73
			変化量	15	-0.4	3.7	1.0	1.0	-7	4

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.4.1-3）

表 2.7.4-付録-119 肝機能異常有無別臨床検査値（AST、ALT）経時的推移［2 週間試験（OA）］（続き）

検査項目	肝機能異常	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	中央値	最小値	最大値
ALT (IU/L)	なし	基剤	開始時	276	19.5	7.9	0.5	17.0	8	56
			終了時	276	19.5	8.2	0.5	17.0	8	52
			変化量	276	-0.1	5.4	0.3	0.0	-26	24
		20 mg 以下	開始時	615	19.6	8.1	0.3	18.0	4	62
			終了時	615	20.3	9.1	0.4	18.0	5	109
			変化量	615	0.7	5.7	0.2	0.0	-27	76
		40 mg	開始時	530	19.9	18.5	0.8	17.0	4	399
			終了時	530	20.4	10.1	0.4	18.0	5	125
			変化量	530	0.5	13.2	0.6	1.0	-274	45
		FP	開始時	301	19.9	11.1	0.6	18.0	4	165
			終了時	301	20.1	11.5	0.7	18.0	7	158
			変化量	301	0.2	4.6	0.3	0.0	-21	20
	あり	基剤	開始時	16	58.5	53.4	13.4	43.5	15	234
			終了時	16	50.9	30.5	7.6	43.5	14	127
			変化量	16	-7.6	27.6	6.9	-1.5	-107	16
		20 mg 以下	開始時	22	58.0	28.8	6.1	53.0	17	138
			終了時	22	49.1	21.7	4.6	45.0	23	118
			変化量	22	-8.9	20.3	4.3	-6.0	-70	28
		40 mg	開始時	21	58.9	40.1	8.7	50.0	15	198
			終了時	21	57.4	30.3	6.6	52.0	18	142
			変化量	21	-1.4	38.6	8.4	1.0	-151	71
		FP	開始時	15	44.3	23.1	6.0	42.0	13	86
			終了時	15	43.5	22.8	5.9	47.0	11	95
			変化量	15	-0.7	6.4	1.6	0.0	-12	9

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.4.1-3）

表 2.7.4-付録-120　肝機能異常有無別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験）

カテゴリー	肝機能異常なし		肝機能異常あり	
群	40 mg	80 mg	40 mg	80 mg
解析対象例数	93	89	8	11
発現例数	75 (80.6)	78 (87.6)	7 (87.5)	8 (72.7)
発現件数	241	215	26	30
血液およびリンパ系障害		1 (1.1)		
貧血		1 (1.1)		
心臓障害	2 (2.2)	3 (3.4)		
狭心症		1 (1.1)		
心房細動		1 (1.1)		
うっ血性心不全	1 (1.1)			
期外収縮	1 (1.1)			
心筋虚血	1 (1.1)			
動悸		2 (2.2)		
耳および迷路障害	3 (3.2)	4 (4.5)		1 (9.1)
伝音難聴		1 (1.1)		
難聴				1 (9.1)
混合性難聴		1 (1.1)		
回転性めまい	2 (2.2)	1 (1.1)		
頭位性回転性めまい	1 (1.1)	1 (1.1)		
眼障害	4 (4.3)	4 (4.5)		
結膜出血		1 (1.1)		
結膜炎	2 (2.2)	1 (1.1)		
アレルギー性結膜炎	2 (2.2)	1 (1.1)		
眼瞼下垂		1 (1.1)		
胃腸障害	20 (21.5)	22 (24.7)	1 (12.5)	1 (9.1)
腹部不快感	5 (5.4)	5 (5.6)	1 (12.5)	1 (9.1)
腹痛	1 (1.1)			
上腹部痛	2 (2.2)	1 (1.1)		1 (9.1)
便秘	3 (3.2)	2 (2.2)		
齲歯	1 (1.1)	1 (1.1)		
下痢	4 (4.3)	2 (2.2)		
十二指腸潰瘍		1 (1.1)		
消化不良		2 (2.2)		
胃潰瘍		1 (1.1)		
出血性胃潰瘍	1 (1.1)			
胃炎	2 (2.2)	5 (5.6)		
びらん性胃炎		1 (1.1)		
胃食道逆流性疾患		2 (2.2)		
痔核		1 (1.1)		
悪心	1 (1.1)			

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-23-1 表 4.6-23-2）

表 2.7.4-付録-120 肝機能異常有無別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験）（続き）

カテゴリー	肝機能異常なし		肝機能異常あり	
群	40 mg	80 mg	40 mg	80 mg
解析対象例数	93	89	8	11
発現例数	75 (80.6)	78 (87.6)	7 (87.5)	8 (72.7)
発現件数	241	215	26	30
胃腸障害（続き）				
食道炎	1 (1.1)			
歯周病	1 (1.1)			
口内炎	3 (3.2)	2 (2.2)		
歯痛	1 (1.1)			
下部消化管出血		1 (1.1)		
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (4.3)	3 (3.4)	1 (12.5)	
無力症	1 (1.1)			
胸部不快感	1 (1.1)			
局所腫脹		1 (1.1)		
末梢性浮腫	1 (1.1)		1 (12.5)	
適用部位蕁麻疹	1 (1.1)			
ポリープ		2 (2.2)		
肝胆道系障害		1 (1.1)		
肝機能異常		1 (1.1)		
免疫系障害	2 (2.2)	2 (2.2)		
食物アレルギー		1 (1.1)		
季節性アレルギー	2 (2.2)	1 (1.1)		
感染症および寄生虫症	43 (46.2)	41 (46.1)	6 (75.0)	4 (36.4)
気管支炎		1 (1.1)		1 (9.1)
気管支肺炎	1 (1.1)			
膀胱炎	2 (2.2)	3 (3.4)		
せつ	1 (1.1)			
胃腸炎	8 (8.6)	3 (3.4)		
ウイルス性胃腸炎		1 (1.1)		
帯状疱疹		1 (1.1)		
麦粒腫	1 (1.1)			
感染		1 (1.1)		
インフルエンザ	2 (2.2)		1 (12.5)	1 (9.1)
喉頭炎	1 (1.1)			
鼻咽頭炎	36 (38.7)	32 (36.0)	6 (75.0)	3 (27.3)
爪真菌症	1 (1.1)	1 (1.1)		
外耳炎	1 (1.1)			
爪囲炎			1 (12.5)	
歯周炎		2 (2.2)		1 (9.1)
咽頭炎	1 (1.1)	1 (1.1)		

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-23-1 表 4.6-23-2）

表 2.7.4-付録-120　肝機能異常有無別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験）（続き）

カテゴリー	肝機能異常なし		肝機能異常あり	
群	40 mg	80 mg	40 mg	80 mg
解析対象例数	93	89	8	11
発現例数	75 (80.6)	78 (87.6)	7 (87.5)	8 (72.7)
発現件数	241	215	26	30
感染症および寄生虫症（続き）				
腎盂腎炎		2 (2.2)		
歯肉膿瘍	1 (1.1)			
感染性腸炎	1 (1.1)			
ノロウイルス性胃腸炎	1 (1.1)		1 (12.5)	
傷害、中毒および処置合併症	19 (20.4)	19 (21.3)	1 (12.5)	3 (27.3)
動物咬傷	1 (1.1)			
節足動物刺傷	3 (3.2)			
足骨折		1 (1.1)		
靱帯捻挫	3 (3.2)	3 (3.4)		1 (9.1)
膝蓋骨骨折		1 (1.1)		
肋骨骨折		2 (2.2)	1 (12.5)	
脊椎圧迫骨折				1 (9.1)
皮下血腫		1 (1.1)		
擦過傷	1 (1.1)			
肉離れ	1 (1.1)			
挫傷	12 (12.9)	8 (9.0)	1 (12.5)	
創傷	1 (1.1)	3 (3.4)		1 (9.1)
熱傷	1 (1.1)			
挫滅				1 (9.1)
靱帯損傷	2 (2.2)			
歯牙破折	1 (1.1)	1 (1.1)		
恥骨骨折		1 (1.1)		
筋挫傷	1 (1.1)			
半月板損傷		1 (1.1)		
臨床検査	7 (7.5)	11 (12.4)	1 (12.5)	2 (18.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		1 (1.1)		
血中クレアチニン増加	1 (1.1)	2 (2.2)		
血中乳酸脱水素酵素増加		1 (1.1)		
血中カリウム増加		2 (2.2)		
血圧上昇	1 (1.1)			
血中尿素増加	1 (1.1)	2 (2.2)		1 (9.1)
尿中ブドウ糖陽性		1 (1.1)	1 (12.5)	
尿中血陽性	3 (3.2)	2 (2.2)		
心拍数増加		1 (1.1)		
白血球数増加	1 (1.1)			

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-23-1 表 4.6-23-2）

表 2.7.4-付録-120 肝機能異常有無別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験）（続き）

カテゴリー	肝機能異常なし		肝機能異常あり	
群	40 mg	80 mg	40 mg	80 mg
解析対象例数	93	89	8	11
発現例数	75 (80.6)	78 (87.6)	7 (87.5)	8 (72.7)
発現件数	241	215	26	30
臨床検査（続き）				
心電図異常Q波				1 (9.1)
尿中蛋白陽性		2 (2.2)		
便潜血		1 (1.1)		
尿中ウロビリノーゲン増加	1 (1.1)			
代謝および栄養障害	2 (2.2)	1 (1.1)		1 (9.1)
脱水				1 (9.1)
耐糖能障害	1 (1.1)			
高コレステロール血症		1 (1.1)		
高脂血症	1 (1.1)			
筋骨格系および結合組織障害	34 (36.6)	26 (29.2)	4 (50.0)	3 (27.3)
関節痛	2 (2.2)	2 (2.2)		
関節炎		1 (1.1)		
背部痛	6 (6.5)	5 (5.6)		1 (9.1)
滑液包炎	2 (2.2)			
肋軟骨炎	1 (1.1)			
腰部脊柱管狭窄症	1 (1.1)			
筋痙縮	1 (1.1)	1 (1.1)		
筋骨格痛	1 (1.1)	2 (2.2)	1 (12.5)	
筋肉痛	3 (3.2)		2 (25.0)	
頚部痛		1 (1.1)		
結節性変形性関節症	1 (1.1)			
変形性関節症	6 (6.5)	3 (3.4)		
骨粗鬆症	1 (1.1)	1 (1.1)		
四肢痛		1 (1.1)		
関節周囲炎	3 (3.2)	3 (3.4)	1 (12.5)	
関節リウマチ	1 (1.1)			
肩回旋筋腱板症候群		1 (1.1)		
変形性脊椎症	5 (5.4)	3 (3.4)		
滑液嚢腫	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (12.5)	
腱炎	1 (1.1)			
腱鞘炎	3 (3.2)		1 (12.5)	
弾発指	2 (2.2)			
筋膜疼痛症候群			1 (12.5)	
筋骨格硬直	3 (3.2)	3 (3.4)		
椎間板障害				2 (18.2)

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-23-1 表 4.6-23-2）

表 2.7.4-付録-120 肝機能異常有無別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験）（続き）

カテゴリー	肝機能異常なし		肝機能異常あり	
群	40 mg	80 mg	40 mg	80 mg
解析対象例数	93	89	8	11
発現例数	75 (80.6)	78 (87.6)	7 (87.5)	8 (72.7)
発現件数	241	215	26	30
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (2.2)	1 (1.1)		2 (18.2)
乳癌	1 (1.1)			
結腸癌		1 (1.1)		
リンパ腫				1 (9.1)
皮膚乳頭腫				1 (9.1)
大腸腺腫				1 (9.1)
モートン神経腫	1 (1.1)			
神経系障害	3 (3.2)	6 (6.7)		1 (9.1)
手根管症候群	1 (1.1)			
頚腕症候群		2 (2.2)		
頭痛		1 (1.1)		
感覚鈍麻		2 (2.2)		
坐骨神経痛	2 (2.2)	1 (1.1)		1 (9.1)
精神障害	1 (1.1)	1 (1.1)		
不眠症	1 (1.1)	1 (1.1)		
腎および尿路障害	3 (3.2)			1 (9.1)
尿管結石				1 (9.1)
尿路結石	1 (1.1)			
頻尿	2 (2.2)			
生殖系および乳房障害		1 (1.1)		
良性前立腺肥大症		1 (1.1)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (9.7)	3 (3.4)		
喘息	1 (1.1)			
咳嗽	1 (1.1)			
呼吸困難	1 (1.1)			
過換気	1 (1.1)			
肺線維症	1 (1.1)			
アレルギー性鼻炎	2 (2.2)	3 (3.4)		
声帯ポリープ	1 (1.1)			
上気道の炎症	1 (1.1)			
皮膚および皮下組織障害	8 (8.6)	14 (15.7)	1 (12.5)	
皮膚炎	1 (1.1)	1 (1.1)		
接触性皮膚炎	1 (1.1)			
異汗性湿疹	1 (1.1)			
湿疹	2 (2.2)	4 (4.5)	1 (12.5)	

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-23-1 表 4.6-23-2）

表 2.7.4-付録-120　肝機能異常有無別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験）（続き）

カテゴリー	肝機能異常なし		肝機能異常あり	
群	40 mg	80 mg	40 mg	80 mg
解析対象例数	93	89	8	11
発現例数	75 (80.6)	78 (87.6)	7 (87.5)	8 (72.7)
発現件数	241	215	26	30
皮膚および皮下組織障害（続き）				
皮脂欠乏性湿疹		1 (1.1)		
皮下出血	1 (1.1)	2 (2.2)		
過角化	1 (1.1)	1 (1.1)		
嵌入爪		2 (2.2)		
光線過敏性反応		1 (1.1)		
発疹	1 (1.1)			
全身性皮疹		1 (1.1)		
皮膚びらん		1 (1.1)		
蕁麻疹		1 (1.1)		

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-23-1 表 4.6-23-2）

表 2.7.4-付録-121　肝機能異常有無別副作用発現状況（貼付部位以外、長期投与試験）

カテゴリー	肝機能異常なし		肝機能異常あり	
群	40 mg	80 mg	40 mg	80 mg
解析対象例数	93	89	8	11
発現例数	6 (6.5)	9 (10.1)	0 (0.0)	3 (27.3)
発現件数	7	14	0	8
胃腸障害	3 (3.2)	5 (5.6)		1 (9.1)
腹部不快感	1 (1.1)			1 (9.1)
上腹部痛				1 (9.1)
十二指腸潰瘍		1 (1.1)		
消化不良		1 (1.1)		
胃潰瘍		1 (1.1)		
出血性胃潰瘍	1 (1.1)			
胃炎	1 (1.1)	3 (3.4)		
胃食道逆流性疾患		1 (1.1)		
肝胆道系障害		1 (1.1)		
肝機能異常		1 (1.1)		
臨床検査	2 (2.2)	4 (4.5)		1 (9.1)
血中クレアチニン増加	1 (1.1)			
血中尿素増加	1 (1.1)	2 (2.2)		1 (9.1)
尿中血陽性	1 (1.1)	2 (2.2)		
尿中蛋白陽性		1 (1.1)		
便潜血		1 (1.1)		
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）				1 (9.1)
大腸腺腫				1 (9.1)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.1)			
皮膚炎	1 (1.1)			

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-23-3 表 4.6-23-4）

表 2.7.4-付録-122　肝機能異常有無別臨床検査値（AST、ALT）経時的推移（長期投与試験）

検査項目	肝機能異常	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	中央値	最小値	最大値
AST	なし	40 mg	開始時	93	21.6	5.7	0.6	21.0	12	45
(IU/L)			2 週後	92	21.7	5.7	0.6	21.0	13	40
			4 週後	92	21.6	5.9	0.6	21.0	12	47
			8 週後	92	22.3	6.4	0.7	21.0	12	57
			12 週後	89	21.5	5.7	0.6	21.0	13	43
			16 週後	87	21.9	6.1	0.7	21.0	13	53
			20 週後	85	21.5	5.7	0.6	21.0	14	45
			24 週後	82	21.9	6.0	0.7	21.0	12	46
			28 週後	83	21.7	5.4	0.6	21.0	13	36
			32 週後	79	21.0	5.0	0.6	20.0	12	38
			36 週後	78	21.0	5.4	0.6	20.5	12	41
			40 週後	78	21.1	5.5	0.6	20.5	14	39
			44 週後	78	21.5	5.6	0.6	20.0	12	42
			48 週後	78	21.6	5.7	0.6	20.0	12	42
			52 週後	75	21.2	5.0	0.6	21.0	13	35
			終了時	93	21.3	4.9	0.5	21.0	13	35
			変化量（2 週後）	92	0.1	3.8	0.4	0.0	-20	15
			変化量（4 週後）	92	0.0	3.9	0.4	0.0	-19	9
			変化量（8 週後）	92	0.7	3.6	0.4	1.0	-17	12
			変化量（12 週後）	89	-0.2	4.4	0.5	0.0	-20	13
			変化量（16 週後）	87	0.2	4.0	0.4	1.0	-18	12
			変化量（20 週後）	85	-0.3	4.3	0.5	0.0	-16	12
			変化量（24 週後）	82	0.1	4.3	0.5	1.0	-13	16
			変化量（28 週後）	83	-0.1	4.5	0.5	0.0	-19	12
			変化量（32 週後）	79	-0.7	4.0	0.5	-1.0	-18	12
			変化量（36 週後）	78	-0.6	4.2	0.5	0.0	-18	11
			変化量（40 週後）	78	-0.5	4.0	0.5	-1.0	-18	9
			変化量（44 週後）	78	-0.1	3.5	0.4	0.0	-14	7
			変化量（48 週後）	78	-0.1	4.1	0.5	0.0	-16	11
			変化量（52 週後）	75	-0.5	3.5	0.4	0.0	-14	6
			変化量（終了時）	93	-0.3	3.8	0.4	0.0	-14	12

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-35）

表 2.7.4-付録-122 肝機能異常有無別臨床検査値（AST、ALT）経時的推移（長期投与試験）（続き）

検査項目	肝機能異常	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	中央値	最小値	最大値
AST (IU/L)	なし	80 mg	開始時	89	21.6	4.0	0.4	21.0	13	32
			2 週後	87	22.8	6.7	0.7	21.0	15	70
			4 週後	87	22.8	5.0	0.5	22.0	15	42
			8 週後	88	22.4	4.5	0.5	21.0	15	36
			12 週後	86	22.2	4.3	0.5	21.0	13	36
			16 週後	85	22.3	4.9	0.5	21.0	14	47
			20 週後	80	22.2	4.6	0.5	21.0	15	35
			24 週後	78	23.5	14.1	1.6	21.5	15	141
			28 週後	74	22.6	5.8	0.7	21.0	13	42
			32 週後	74	21.5	4.3	0.5	21.0	15	33
			36 週後	74	21.9	4.5	0.5	21.0	14	38
			40 週後	73	22.0	4.9	0.6	21.0	14	45
			44 週後	72	21.9	5.2	0.6	21.0	14	40
			48 週後	72	22.5	6.4	0.8	21.0	15	52
			52 週後	71	22.0	6.2	0.7	20.0	14	43
			終了時	89	22.1	5.8	0.6	21.0	14	43
			変化量（2 週後）	87	1.1	5.4	0.6	1.0	-7	42
			変化量（4 週後）	87	1.1	4.4	0.5	0.0	-9	23
			変化量（8 週後）	88	0.7	3.5	0.4	0.0	-7	12
			変化量（12 週後）	86	0.4	3.2	0.3	0.0	-7	11
			変化量（16 週後）	85	0.5	3.5	0.4	0.0	-7	17
			変化量（20 週後）	80	0.4	3.8	0.4	1.0	-9	13
			変化量（24 週後）	78	1.9	14.3	1.6	0.0	-9	123
			変化量（28 週後）	74	1.0	5.3	0.6	0.0	-10	20
			変化量（32 週後）	74	-0.1	3.0	0.3	0.0	-8	8
			変化量（36 週後）	74	0.3	4.0	0.5	0.0	-12	18
			変化量（40 週後）	73	0.4	3.8	0.4	1.0	-8	17
			変化量（44 週後）	72	0.3	3.9	0.5	0.0	-10	13
			変化量（48 週後）	72	0.9	5.3	0.6	0.0	-10	28
			変化量（52 週後）	71	0.4	4.6	0.6	0.0	-13	18
			変化量（終了時）	89	0.5	4.3	0.5	0.0	-13	18

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-35）

表 2.7.4-付録-122 肝機能異常有無別臨床検査値（AST、ALT）経時的推移（長期投与試験）（続き）

検査項目	肝機能異常	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	中央値	最小値	最大値
AST	あり	40 mg	開始時	8	41.3	16.5	5.8	41.0	16	69
(IU/L)			2 週後	8	46.0	22.5	8.0	41.5	23	95
			4 週後	8	42.8	14.9	5.3	38.5	20	60
			8 週後	8	39.4	11.4	4.0	38.0	22	54
			12 週後	8	38.5	13.0	4.6	38.5	21	55
			16 週後	7	44.4	16.3	6.2	40.0	21	70
			20 週後	7	36.7	13.0	4.9	38.0	20	59
			24 週後	7	41.7	12.8	4.8	34.0	33	64
			28 週後	7	37.4	9.3	3.5	35.0	27	54
			32 週後	6	31.5	7.2	3.0	30.0	24	44
			36 週後	6	35.7	11.5	4.7	35.5	23	50
			40 週後	6	38.3	12.9	5.3	33.5	27	61
			44 週後	6	38.2	17.5	7.1	35.5	20	70
			48 週後	6	38.5	16.5	6.7	32.0	19	63
			52 週後	6	36.0	16.6	6.8	30.5	21	63
			終了時	8	37.3	15.9	5.6	30.5	21	63
			変化量（2 週後）	8	4.8	20.0	7.1	1.0	-14	49
			変化量（4 週後）	8	1.5	12.5	4.4	3.0	-14	22
			変化量（8 週後）	8	-1.9	10.9	3.8	3.0	-18	9
			変化量（12 週後）	8	-2.8	19.4	6.9	-0.5	-34	19
			変化量（16 週後）	7	5.0	20.6	7.8	12.0	-31	24
			変化量（20 週後）	7	-2.7	18.9	7.2	2.0	-42	14
			変化量（24 週後）	7	2.3	22.2	8.4	1.0	-36	28
			変化量（28 週後）	7	-2.0	16.6	6.3	-4.0	-34	15
			変化量（32 週後）	6	-6.5	11.5	4.7	-7.0	-25	8
			変化量（36 週後）	6	-2.3	10.2	4.1	1.0	-19	7
			変化量（40 週後）	6	0.3	15.2	6.2	1.5	-24	15
			変化量（44 週後）	6	0.2	7.4	3.0	-0.5	-9	12
			変化量（48 週後）	6	0.5	10.7	4.4	0.5	-15	17
			変化量（52 週後）	6	-2.0	7.9	3.2	-0.5	-15	6
			変化量（終了時）	8	-4.0	11.5	4.1	-0.5	-26	6

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-35）

表 2.7.4-付録-122 肝機能異常有無別臨床検査値（AST、ALT）経時的推移（長期投与試験）（続き）

検査項目	肝機能異常	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	中央値	最小値	最大値
AST	あり	80 mg	開始時	11	36.4	20.6	6.2	30.0	18	87
(IU/L)			2 週後	10	30.6	10.3	3.3	28.0	20	49
			4 週後	11	35.6	18.4	5.6	31.0	19	80
			8 週後	11	35.3	21.3	6.4	30.0	19	93
			12 週後	10	32.0	13.1	4.1	31.5	18	63
			16 週後	10	34.3	13.7	4.3	29.5	22	69
			20 週後	10	32.9	10.7	3.4	29.0	23	59
			24 週後	10	31.3	12.4	3.9	30.0	18	62
			28 週後	9	36.2	15.1	5.0	34.0	19	70
			32 週後	9	35.6	12.9	4.3	34.0	20	64
			36 週後	9	38.9	15.0	5.0	39.0	18	66
			40 週後	9	35.3	11.8	3.9	34.0	19	56
			44 週後	9	34.7	14.1	4.7	35.0	18	61
			48 週後	9	32.3	9.2	3.1	33.0	20	50
			52 週後	8	38.6	18.1	6.4	34.5	18	71
			終了時	11	35.1	16.4	5.0	30.0	18	71
			変化量（2 週後）	10	-0.7	5.5	1.8	2.0	-13	4
			変化量（4 週後）	11	-0.7	5.5	1.7	1.0	-12	7
			変化量（8 週後）	11	-1.1	9.1	2.8	1.0	-21	10
			変化量（12 週後）	10	-6.1	10.7	3.4	-3.5	-24	11
			変化量（16 週後）	10	-3.8	9.5	3.0	-2.0	-18	11
			変化量（20 週後）	10	-5.2	13.3	4.2	0.5	-28	9
			変化量（24 週後）	10	-6.8	10.9	3.5	-4.0	-25	7
			変化量（28 週後）	9	-3.7	12.8	4.3	-5.0	-17	24
			変化量（32 週後）	9	-4.3	12.5	4.2	-4.0	-23	14
			変化量（36 週後）	9	-1.0	13.2	4.4	1.0	-21	19
			変化量（40 週後）	9	-4.6	21.5	7.2	-1.0	-46	36
			変化量（44 週後）	9	-5.2	22.6	7.5	-6.0	-37	41
			変化量（48 週後）	9	-7.6	14.0	4.7	-6.0	-37	14
			変化量（52 週後）	8	0.3	14.6	5.2	-2.0	-16	29
			変化量（終了時）	11	-1.3	14.1	4.3	1.0	-22	29

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-35）

表 2.7.4-付録-122 肝機能異常有無別臨床検査値（AST、ALT）経時的推移（長期投与試験）（続き）

検査項目	肝機能異常	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	中央値	最小値	最大値
ALT (IU/L)	なし	40 mg	開始時	93	19.7	8.8	0.9	18.0	8	52
			2 週後	92	19.6	8.6	0.9	18.0	7	51
			4 週後	92	19.0	8.7	0.9	17.5	6	57
			8 週後	92	19.6	8.4	0.9	17.5	6	46
			12 週後	89	19.1	8.3	0.9	18.0	8	56
			16 週後	87	19.0	8.2	0.9	17.0	7	46
			20 週後	85	18.5	7.5	0.8	17.0	7	46
			24 週後	82	18.7	7.4	0.8	18.0	6	50
			28 週後	83	19.2	8.2	0.9	18.0	7	50
			32 週後	79	17.8	6.7	0.8	17.0	7	38
			36 週後	78	18.3	7.6	0.9	16.5	6	43
			40 週後	78	18.4	7.5	0.9	17.0	6	51
			44 週後	78	18.1	7.3	0.8	17.0	6	43
			48 週後	78	18.2	7.6	0.9	16.0	7	43
			52 週後	75	18.3	7.5	0.9	16.0	5	45
			終了時	93	18.3	7.3	0.8	16.0	5	45
			変化量（2 週後）	92	-0.2	3.5	0.4	0.0	-14	8
			変化量（4 週後）	92	-0.7	3.9	0.4	0.0	-13	8
			変化量（8 週後）	92	-0.1	3.9	0.4	0.0	-16	9
			変化量（12 週後）	89	-0.8	5.3	0.6	0.0	-22	16
			変化量（16 週後）	87	-1.0	4.9	0.5	0.0	-17	15
			変化量（20 週後）	85	-1.4	5.6	0.6	-1.0	-24	17
			変化量（24 週後）	82	-1.3	5.8	0.6	-1.0	-21	25
			変化量（28 週後）	83	-0.7	5.2	0.6	0.0	-25	20
			変化量（32 週後）	79	-2.1	5.5	0.6	-2.0	-27	18
			変化量（36 週後）	78	-1.6	6.6	0.7	-1.0	-27	23
			変化量（40 週後）	78	-1.6	5.2	0.6	-1.0	-22	10
			変化量（44 週後）	78	-1.8	4.6	0.5	-1.0	-23	6
			変化量（48 週後）	78	-1.7	4.8	0.5	-1.0	-25	11
			変化量（52 週後）	75	-1.9	4.7	0.5	-1.0	-21	8
			変化量（終了時）	93	-1.4	5.1	0.5	-1.0	-21	20

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-35）

表 2.7.4-付録-122 肝機能異常有無別臨床検査値（AST、ALT）経時的推移（長期投与試験）（続き）

検査項目	肝機能異常	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	中央値	最小値	最大値
ALT	なし	80 mg	開始時	89	18.1	5.8	0.6	17.0	9	40
(IU/L)			2 週後	87	19.1	5.6	0.6	18.0	10	39
			4 週後	87	19.3	6.4	0.7	18.0	9	43
			8 週後	88	19.0	6.7	0.7	17.0	8	42
			12 週後	86	18.9	6.4	0.7	18.0	7	40
			16 週後	85	19.0	7.7	0.8	18.0	9	59
			20 週後	80	18.8	6.4	0.7	17.5	10	37
			24 週後	78	19.3	8.5	1.0	17.0	9	56
			28 週後	74	19.0	8.0	0.9	17.0	9	45
			32 週後	74	18.1	7.0	0.8	16.0	10	49
			36 週後	74	18.8	10.3	1.2	17.0	9	77
			40 週後	73	18.1	6.5	0.8	17.0	9	43
			44 週後	72	18.6	8.4	1.0	16.0	10	55
			48 週後	72	18.9	9.0	1.1	17.0	9	57
			52 週後	71	18.8	8.4	1.0	16.0	9	54
			終了時	89	18.7	8.3	0.9	16.0	9	54
			変化量（2 週後）	87	0.9	3.9	0.4	1.0	-12	18
			変化量（4 週後）	87	1.1	4.8	0.5	1.0	-9	23
			変化量（8 週後）	88	0.8	4.2	0.4	0.5	-7	14
			変化量（12 週後）	86	0.6	4.0	0.4	0.0	-9	11
			変化量（16 週後）	85	0.7	4.9	0.5	0.0	-8	26
			変化量（20 週後）	80	0.3	4.4	0.5	0.0	-9	14
			変化量（24 週後）	78	1.1	6.8	0.8	0.0	-9	34
			変化量（28 週後）	74	0.8	6.2	0.7	0.0	-11	26
			変化量（32 週後）	74	-0.2	5.0	0.6	0.0	-11	24
			変化量（36 週後）	74	0.5	8.1	0.9	-1.0	-11	42
			変化量（40 週後）	73	-0.2	5.2	0.6	0.0	-12	17
			変化量（44 週後）	72	0.3	6.6	0.8	0.0	-14	30
			変化量（48 週後）	72	0.6	7.2	0.9	0.0	-12	32
			変化量（52 週後）	71	0.4	6.5	0.8	-1.0	-12	23
			変化量（終了時）	89	0.5	6.2	0.7	-1.0	-12	23

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-35）

表 2.7.4-付録-122 肝機能異常有無別臨床検査値（AST、ALT）経時的推移（長期投与試験）（続き）

検査項目	肝機能異常	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	中央値	最小値	最大値
ALT (IU/L)	あり	40 mg	開始時	8	49.1	28.0	9.9	45.5	6	82
			2 週後	8	47.4	25.2	8.9	42.5	8	85
			4 週後	8	47.1	19.7	7.0	51.5	8	72
			8 週後	8	41.9	20.9	7.4	37.0	8	76
			12 週後	8	41.3	17.1	6.1	47.5	8	65
			16 週後	7	44.7	19.5	7.4	45.0	8	68
			20 週後	7	41.4	19.0	7.2	41.0	8	64
			24 週後	7	42.4	24.2	9.2	42.0	11	90
			28 週後	7	37.9	17.1	6.5	43.0	11	62
			32 週後	6	29.3	14.9	6.1	28.5	9	54
			36 週後	6	33.2	16.7	6.8	30.0	12	61
			40 週後	6	37.5	20.1	8.2	37.0	11	63
			44 週後	6	38.5	29.3	12.0	35.0	7	93
			48 週後	6	37.0	22.4	9.2	33.0	7	71
			52 週後	6	35.2	22.7	9.3	34.5	6	72
			終了時	8	40.0	21.5	7.6	40.5	6	72
			変化量（2 週後）	8	-1.8	19.9	7.0	2.0	-36	35
			変化量（4 週後）	8	-2.0	18.0	6.4	2.0	-27	24
			変化量（8 週後）	8	-7.3	13.6	4.8	-3.5	-32	8
			変化量（12 週後）	8	-7.9	20.6	7.3	-12.5	-34	21
			変化量（16 週後）	7	-0.3	24.2	9.2	10.0	-35	22
			変化量（20 週後）	7	-3.6	21.4	8.1	2.0	-47	15
			変化量（24 週後）	7	-2.6	20.1	7.6	2.0	-40	20
			変化量（28 週後）	7	-7.1	17.5	6.6	-4.0	-39	15
			変化量（32 週後）	6	-10.2	12.1	4.9	-11.5	-28	3
			変化量（36 週後）	6	-6.3	11.0	4.5	-6.0	-21	6
			変化量（40 週後）	6	-2.0	10.0	4.1	2.5	-19	6
			変化量（44 週後）	6	-1.0	9.1	3.7	-3.0	-10	11
			変化量（48 週後）	6	-2.5	5.2	2.1	-1.5	-11	3
			変化量（52 週後）	6	-4.3	6.1	2.5	-5.0	-11	5
			変化量（終了時）	8	-9.1	11.0	3.9	-7.5	-31	5

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-35）

表 2.7.4-付録-122 肝機能異常有無別臨床検査値（AST、ALT）経時的推移（長期投与試験）（続き）

検査項目	肝機能異常	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	中央値	最小値	最大値
ALT	あり	80 mg	開始時	11	46.3	36.9	11.1	30.0	15	134
(IU/L)			2 週後	10	39.7	32.9	10.4	32.0	13	125
			4 週後	11	40.8	27.8	8.4	35.0	16	100
			8 週後	11	39.3	22.9	6.9	34.0	14	76
			12 週後	10	37.8	18.6	5.9	39.0	15	72
			16 週後	10	37.9	19.6	6.2	37.5	18	82
			20 週後	10	35.6	15.0	4.8	34.0	17	61
			24 週後	10	36.8	17.8	5.6	38.0	16	69
			28 週後	9	44.8	25.7	8.6	40.0	16	87
			32 週後	9	38.6	15.3	5.1	42.0	15	58
			36 週後	9	44.1	20.6	6.9	51.0	14	70
			40 週後	9	42.3	22.7	7.6	43.0	15	87
			44 週後	9	41.0	22.5	7.5	41.0	12	90
			48 週後	9	39.3	18.3	6.1	43.0	15	66
			52 週後	8	43.4	26.8	9.5	41.0	15	98
			終了時	11	41.0	25.4	7.7	35.0	15	98
			変化量（2 週後）	10	-2.3	11.4	3.6	0.5	-28	12
			変化量（4 週後）	11	-5.5	12.7	3.8	-1.0	-34	6
			変化量（8 週後）	11	-7.0	21.0	6.3	-2.0	-58	20
			変化量（12 週後）	10	-11.6	24.4	7.7	-6.0	-62	23
			変化量（16 週後）	10	-11.5	23.7	7.5	-4.5	-52	24
			変化量（20 週後）	10	-13.8	27.4	8.7	-5.0	-73	22
			変化量（24 週後）	10	-12.6	22.6	7.1	-4.5	-65	17
			変化量（28 週後）	9	-8.1	25.5	8.5	-6.0	-47	46
			変化量（32 週後）	9	-14.3	27.6	9.2	-8.0	-76	20
			変化量（36 週後）	9	-8.8	28.0	9.3	-6.0	-64	37
			変化量（40 週後）	9	-10.6	36.6	12.2	-3.0	-73	58
			変化量（44 週後）	9	-11.9	39.5	13.2	-9.0	-85	61
			変化量（48 週後）	9	-13.6	29.3	9.8	-7.0	-68	35
			変化量（52 週後）	8	0.6	31.5	11.1	-3.5	-39	69
			変化量（終了時）	11	-5.3	34.0	10.3	-3.0	-70	69

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-35）

表 2.7.4-付録-123　高血圧有無別有害事象発現状況［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］

カテゴリー	高血圧合併なし				高血圧合併あり			
群	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP
解析対象例数	159	395	314	189	133	243	238	128
発現例数	20 (12.6)	48 (12.2)	30 (9.6)	18 (9.5)	19 (14.3)	30 (12.3)	18 (7.6)	15 (11.7)
発現件数	22	65	37	26	26	35	27	18
心臓障害		1 (0.3)		1 (0.5)			1 (0.4)	
心房細動				1 (0.5)				
動悸		1 (0.3)					1 (0.4)	
耳および迷路障害		1 (0.3)	1 (0.3)				1 (0.4)	
回転性めまい		1 (0.3)	1 (0.3)				1 (0.4)	
眼障害		1 (0.3)		1 (0.5)				
眼出血		1 (0.3)						
眼痛				1 (0.5)				
胃腸障害	3 (1.9)	7 (1.8)	7 (2.2)	2 (1.1)	1 (0.8)	4 (1.6)	4 (1.7)	1 (0.8)
腹部不快感		1 (0.3)	2 (0.6)				2 (0.8)	
腹部膨満		1 (0.3)						
腹痛	1 (0.6)							
便秘			1 (0.3)	1 (0.5)			1 (0.4)	
下痢		1 (0.3)	2 (0.6)			1 (0.4)		1 (0.8)
消化不良			1 (0.3)			1 (0.4)		
腸炎	1 (0.6)							
おくび	1 (0.6)							
胃潰瘍						1 (0.4)		
歯肉痛		1 (0.3)						
メレナ							1 (0.4)	
悪心		1 (0.3)						
口内炎		1 (0.3)		1 (0.5)	1 (0.8)	1 (0.4)		

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-32-1 表 4.3.1-32-2）

表 2.7.4-付録-123　高血圧有無別有害事象発現状況［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］（続き）

カテゴリー	高血圧合併なし				高血圧合併あり			
群	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP
解析対象例数	159	395	314	189	133	243	238	128
発現例数	20 (12.6)	48 (12.2)	30 (9.6)	18 (9.5)	19 (14.3)	30 (12.3)	18 (7.6)	15 (11.7)
発現件数	22	65	37	26	26	35	27	18
胃腸障害（続き）								
歯痛		1 (0.3)						
嘔吐			1 (0.3)					
心窩部不快感			1 (0.3)					
一般・全身障害および投与部位の状態		2 (0.5)				1 (0.4)		
胸部不快感		1 (0.3)						
胸痛						1 (0.4)		
異常感		1 (0.3)						
感染症および寄生虫症	4 (2.5)	6 (1.5)	3 (1.0)	5 (2.6)		11 (4.5)		3 (2.3)
気管支炎		1 (0.3)						
胃腸炎						1 (0.4)		
帯状疱疹								1 (0.8)
インフルエンザ		1 (0.3)				1 (0.4)		
鼻咽頭炎	4 (2.5)	3 (0.8)	3 (1.0)	4 (2.1)		7 (2.9)		2 (1.6)
咽頭炎		1 (0.3)				1 (0.4)		
尿路感染				1 (0.5)				
口腔ヘルペス						1 (0.4)		
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.6)	5 (1.3)	4 (1.3)	2 (1.1)	1 (0.8)	1 (0.4)	2 (0.8)	
足関節部骨折		1 (0.3)						
節足動物咬傷			1 (0.3)					
節足動物刺傷		1 (0.3)					1 (0.4)	
上腕骨骨折				1 (0.5)				

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-32-1 表 4.3.1-32-2）

表 2.7.4-付録-123　高血圧有無別有害事象発現状況［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］（続き）

カテゴリー	高血圧合併なし				高血圧合併あり			
群	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP
解析対象例数	159	395	314	189	133	243	238	128
発現例数	20 (12.6)	48 (12.2)	30 (9.6)	18 (9.5)	19 (14.3)	30 (12.3)	18 (7.6)	15 (11.7)
発現件数	22	65	37	26	26	35	27	18
傷害、中毒および処置合併症（続き）								
擦過傷		1 (0.3)			1 (0.8)			
挫傷	1 (0.6)		1 (0.3)	1 (0.5)		1 (0.4)		
創傷		1 (0.3)	1 (0.3)					
熱傷		1 (0.3)						
頭蓋骨骨折							1 (0.4)	
半月板損傷			1 (0.3)					
臨床検査	10 (6.3)	19 (4.8)	12 (3.8)	6 (3.2)	8 (6.0)	9 (3.7)	9 (3.8)	7 (5.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		3 (0.8)		2 (1.1)		1 (0.4)	2 (0.8)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	3 (0.8)		1 (0.5)		1 (0.4)	2 (0.8)	1 (0.8)
血中ビリルビン増加			1 (0.3)			1 (0.4)	1 (0.4)	
血中クレアチニン増加			2 (0.6)		1 (0.8)	1 (0.4)	4 (1.7)	
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.6)	1 (0.3)					2 (0.8)	1 (0.8)
血中カリウム増加		2 (0.5)		1 (0.5)	3 (2.3)	1 (0.4)		
血圧低下	1 (0.6)							
血圧上昇		1 (0.3)					1 (0.4)	
血中尿素増加	2 (1.3)	6 (1.5)	8 (2.5)		2 (1.5)	2 (0.8)	3 (1.3)	3 (2.3)
好酸球数増加			1 (0.3)					
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加		1 (0.3)						
尿中ブドウ糖陽性		3 (0.8)	1 (0.3)		2 (1.5)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (1.6)
尿中血陽性	4 (2.5)	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.5)		1 (0.4)		
リンパ球数減少		1 (0.3)		1 (0.5)	2 (1.5)			

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-32-1 表 4.3.1-32-2）

表 2.7.4-付録-123　高血圧有無別有害事象発現状況［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］（続き）

カテゴリー	高血圧合併なし				高血圧合併あり			
群	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP
解析対象例数	159	395	314	189	133	243	238	128
発現例数	20 (12.6)	48 (12.2)	30 (9.6)	18 (9.5)	19 (14.3)	30 (12.3)	18 (7.6)	15 (11.7)
発現件数	22	65	37	26	26	35	27	18
臨床検査（続き）								
単球数増加			1 (0.3)					
好中球数増加		1 (0.3)		1 (0.5)	1 (0.8)			
白血球数増加	2 (1.3)				1 (0.8)	1 (0.4)		
尿中蛋白陽性			1 (0.3)	1 (0.5)	1 (0.8)	1 (0.4)		1 (0.8)
血中アルカリホスファターゼ増加		2 (0.5)			1 (0.8)			
尿中ウロビリノーゲン増加		1 (0.3)						
筋骨格系および結合組織障害		1 (0.3)	2 (0.6)	4 (2.1)	5 (3.8)	3 (1.2)		2 (1.6)
関節痛					1 (0.8)			
関節炎					2 (1.5)			
背部痛				1 (0.5)	1 (0.8)	1 (0.4)		2 (1.6)
滑液包炎		1 (0.3)						
筋炎				1 (0.5)				
頚部痛					1 (0.8)			
変形性脊椎症			1 (0.3)	1 (0.5)				
腱鞘炎						1 (0.4)		
椎間板障害			1 (0.3)	1 (0.5)				
脊椎すべり症						1 (0.4)		
神経系障害		6 (1.5)	1 (0.3)	1 (0.5)	2 (1.5)		1 (0.4)	1 (0.8)
頚腕症候群			1 (0.3)					1 (0.8)
浮動性めまい		4 (1.0)			1 (0.8)			

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-32-1 表 4.3.1-32-2）

表 2.7.4-付録-123　高血圧有無別有害事象発現状況［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］（続き）

カテゴリー	高血圧合併なし				高血圧合併あり			
群	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP
解析対象例数	159	395	314	189	133	243	238	128
発現例数	20 (12.6)	48 (12.2)	30 (9.6)	18 (9.5)	19 (14.3)	30 (12.3)	18 (7.6)	15 (11.7)
発現件数	22	65	37	26	26	35	27	18
神経系障害（続き）								
頭痛		2 (0.5)						
坐骨神経痛					1 (0.8)			
傾眠				1 (0.5)				
くも膜下出血							1 (0.4)	
生殖系および乳房障害					1 (0.8)			
乳頭痛					1 (0.8)			
呼吸器、胸郭および縦隔障害		1 (0.3)	1 (0.3)		1 (0.8)	2 (0.8)		2 (1.6)
上気道の炎症		1 (0.3)				2 (0.8)		2 (1.6)
口腔咽頭痛			1 (0.3)		1 (0.8)			
皮膚および皮下組織障害	3 (1.9)	6 (1.5)	1 (0.3)	2 (1.1)	1 (0.8)	2 (0.8)	2 (0.8)	1 (0.8)
皮膚炎								1 (0.8)
アレルギー性皮膚炎							1 (0.4)	
接触性皮膚炎	2 (1.3)	2 (0.5)			1 (0.8)			
湿疹	1 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)			1 (0.4)		
紅斑				1 (0.5)				
そう痒症		3 (0.8)		1 (0.5)				
発疹							1 (0.4)	
全身性皮疹						1 (0.4)		

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-32-1 表 4.3.1-32-2）

表 2.7.4-付録-124　高血圧有無別副作用発現状況［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］

カテゴリー	高血圧合併なし				高血圧合併あり			
群	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP
解析対象例数	159	395	314	189	133	243	238	128
発現例数	6 (3.8)	17 (4.3)	14 (4.5)	4 (2.1)	5 (3.8)	9 (3.7)	12 (5.0)	3 (2.3)
発現件数	6	27	19	6	6	12	19	3
心臓障害		1 (0.3)						
動悸		1 (0.3)						
耳および迷路障害							1 (0.4)	
回転性めまい							1 (0.4)	
胃腸障害	1 (0.6)	3 (0.8)	3 (1.0)		1 (0.8)	2 (0.8)	2 (0.8)	
腹部不快感		1 (0.3)	2 (0.6)				2 (0.8)	
おくび	1 (0.6)							
胃潰瘍						1 (0.4)		
歯肉痛		1 (0.3)						
悪心		1 (0.3)						
口内炎					1 (0.8)	1 (0.4)		
嘔吐			1 (0.3)					
心窩部不快感			1 (0.3)					
臨床検査	5 (3.1)	12 (3.0)	11 (3.5)	3 (1.6)	4 (3.0)	7 (2.9)	8 (3.4)	3 (2.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		3 (0.8)		2 (1.1)		1 (0.4)	2 (0.8)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	3 (0.8)		1 (0.5)		1 (0.4)	2 (0.8)	1 (0.8)
血中ビリルビン増加			1 (0.3)			1 (0.4)	1 (0.4)	
血中クレアチニン増加			2 (0.6)			1 (0.4)	4 (1.7)	
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.6)	1 (0.3)					2 (0.8)	
血中カリウム増加		1 (0.3)			3 (2.3)	1 (0.4)		

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-32-3 表 4.3.1-32-4）

表 2.7.4-付録-124　高血圧有無別副作用発現状況［貼付部位以外、2 週間試験（OA）］（続き）

カテゴリー	高血圧合併なし				高血圧合併あり			
群	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP
解析対象例数	159	395	314	189	133	243	238	128
発現例数	6 (3.8)	17 (4.3)	14 (4.5)	4 (2.1)	5 (3.8)	9 (3.7)	12 (5.0)	3 (2.3)
発現件数	6	27	19	6	6	12	19	3
臨床検査（続き）								
血中尿素増加	2 (1.3)	5 (1.3)	7 (2.2)		1 (0.8)	2 (0.8)	3 (1.3)	1 (0.8)
好酸球数増加			1 (0.3)					
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加		1 (0.3)						
尿中ブドウ糖陽性		1 (0.3)	1 (0.3)				1 (0.4)	
尿中血陽性			1 (0.3)					
リンパ球数減少		1 (0.3)		1 (0.5)				
単球数増加			1 (0.3)					
好中球数増加		1 (0.3)		1 (0.5)				
白血球数増加	1 (0.6)					1 (0.4)		
尿中蛋白陽性			1 (0.3)			1 (0.4)		1 (0.8)
血中アルカリホスファターゼ増加		2 (0.5)			1 (0.8)			
尿中ウロビリノーゲン増加		1 (0.3)						
神経系障害		3 (0.8)		1 (0.5)				
浮動性めまい		3 (0.8)						
傾眠				1 (0.5)				
皮膚および皮下組織障害						1 (0.4)	1 (0.4)	
発疹							1 (0.4)	
全身性皮疹						1 (0.4)		

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-32-3 表 4.3.1-32-4）

表 2.7.4-付録-125　高血圧有無別理学検査値（血圧、脈拍数）経時的推移［2 週間試験（OA）］

検査項目	高血圧合併	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	中央値	最小値	最大値
SBP (mmHg)	なし	基剤	開始時	125	129.0	15.5	1.4	126.0	84	174
			終了時	125	126.1	16.5	1.5	126.0	80	176
			変化量	125	-2.9	13.7	1.2	-2.0	-48	28
		20 mg 以下	開始時	274	126.5	16.5	1.0	128.5	87	167
			終了時	274	126.6	15.6	0.9	128.0	83	171
			変化量	274	0.1	11.5	0.7	0.0	-32	33
		40 mg	開始時	313	127.9	15.5	0.9	128.0	88	172
			終了時	313	128.6	15.8	0.9	129.0	90	177
			変化量	313	0.8	12.2	0.7	2.0	-34	39
		FP	開始時	189	127.7	16.6	1.2	130.0	90	176
			終了時	189	127.4	16.2	1.2	127.0	84	164
			変化量	189	-0.3	11.4	0.8	0.0	-30	36
	あり	基剤	開始時	102	138.6	14.8	1.5	138.0	104	172
			終了時	102	135.5	14.9	1.5	135.0	107	172
			変化量	102	-3.1	14.3	1.4	-3.0	-40	35
		20 mg 以下	開始時	176	138.0	15.6	1.2	138.0	100	178
			終了時	176	138.3	15.1	1.1	139.5	97	177
			変化量	176	0.4	12.6	0.9	1.0	-34	36
		40 mg	開始時	235	137.6	17.0	1.1	138.0	82	178
			終了時	235	137.9	15.9	1.0	137.0	96	194
			変化量	235	0.3	14.1	0.9	0.0	-43	42
		FP	開始時	128	135.3	13.2	1.2	135.5	90	164
			終了時	128	133.7	13.9	1.2	133.5	102	168
			変化量	128	-1.6	12.2	1.1	-1.5	-36	37

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.5-4-2）

表 2.7.4-付録-125　高血圧有無別理学検査値（血圧、脈拍数）経時的推移［2 週間試験（OA）］（続き）

検査項目	高血圧合併	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	中央値	最小値	最大値
DBP (mmHg)	なし	基剤	開始時	125	76.5	9.4	0.8	77.0	50	98
			終了時	125	75.3	10.3	0.9	76.0	46	100
			変化量	125	-1.1	8.5	0.8	-1.0	-30	20
		20 mg 以下	開始時	274	75.2	10.2	0.6	74.0	50	100
			終了時	274	74.7	10.9	0.7	75.0	48	109
			変化量	274	-0.5	8.6	0.5	0.0	-27	26
		40 mg	開始時	313	75.1	10.9	0.6	74.0	48	107
			終了時	313	74.8	10.0	0.6	74.0	50	100
			変化量	313	-0.3	8.9	0.5	0.0	-40	35
		FP	開始時	189	74.4	11.0	0.8	76.0	46	108
			終了時	189	74.0	9.5	0.7	73.0	51	96
			変化量	189	-0.5	8.4	0.6	0.0	-22	28
	あり	基剤	開始時	102	78.0	10.6	1.1	78.0	50	100
			終了時	102	75.5	9.5	0.9	76.0	50	100
			変化量	102	-2.4	8.9	0.9	-2.0	-26	28
		20 mg 以下	開始時	176	79.0	9.9	0.7	80.0	58	108
			終了時	176	78.2	10.2	0.8	78.5	50	104
			変化量	176	-0.8	8.3	0.6	-1.0	-20	24
		40 mg	開始時	235	77.4	10.8	0.7	78.0	50	106
			終了時	235	77.2	10.9	0.7	78.0	47	110
			変化量	235	-0.2	8.6	0.6	0.0	-27	21
		FP	開始時	128	76.6	9.7	0.9	76.5	51	98
			終了時	128	74.7	9.5	0.8	74.0	56	99
			変化量	128	-1.9	7.7	0.7	-2.0	-20	21

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.5-4-2）

表 2.7.4-付録-125　高血圧有無別理学検査値（血圧、脈拍数）経時的推移［2 週間試験（OA）］（続き）

検査項目	高血圧合併	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	中央値	最小値	最大値
脈拍数 (拍/min)	なし	基剤	開始時	125	72.9	10.1	0.9	72.0	48	101
			終了時	125	72.0	10.2	0.9	72.0	50	103
			変化量	125	-0.9	8.8	0.8	0.0	-42	23
		20 mg 以下	開始時	274	73.4	9.6	0.6	72.0	50	128
			終了時	274	72.7	9.2	0.6	72.0	49	120
			変化量	274	-0.6	8.4	0.5	0.0	-36	30
		40 mg	開始時	313	72.2	9.4	0.5	72.0	48	106
			終了時	313	71.0	9.1	0.5	71.0	50	96
			変化量	313	-1.2	7.7	0.4	0.0	-28	30
		FP	開始時	189	71.8	9.1	0.7	72.0	50	98
			終了時	189	72.1	9.0	0.7	72.0	50	109
			変化量	189	0.3	7.6	0.6	0.0	-21	24
	あり	基剤	開始時	102	72.5	10.1	1.0	72.0	46	108
			終了時	102	73.0	9.2	0.9	72.0	54	94
			変化量	102	0.5	8.7	0.9	0.0	-24	22
		20 mg 以下	開始時	176	73.4	9.9	0.7	72.0	51	108
			終了時	176	72.0	9.5	0.7	71.0	52	105
			変化量	176	-1.4	8.1	0.6	-1.0	-48	18
		40 mg	開始時	235	74.5	10.2	0.7	73.0	54	111
			終了時	235	73.9	10.5	0.7	72.0	48	106
			変化量	235	-0.5	7.8	0.5	0.0	-34	28
		FP	開始時	128	72.9	11.0	1.0	72.0	43	110
			終了時	128	73.7	10.8	1.0	73.0	38	109
			変化量	128	0.8	7.8	0.7	0.0	-29	23

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.5-4-2）

表 2.7.4-付録-126　高血圧有無別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験）

カテゴリー	高血圧合併なし		高血圧合併あり	
群	40 mg	80 mg	40 mg	80 mg
解析対象例数	62	59	39	41
発現例数	51 (82.3)	51 (86.4)	31 (79.5)	35 (85.4)
発現件数	183	138	84	107
血液およびリンパ系障害		1 (1.7)		
貧血		1 (1.7)		
心臓障害	1 (1.6)		1 (2.6)	3 (7.3)
狭心症				1 (2.4)
心房細動				1 (2.4)
うっ血性心不全	1 (1.6)			
期外収縮			1 (2.6)	
心筋虚血	1 (1.6)			
動悸				2 (4.9)
耳および迷路障害		2 (3.4)	3 (7.7)	3 (7.3)
伝音難聴				1 (2.4)
難聴		1 (1.7)		
混合性難聴		1 (1.7)		
回転性めまい			2 (5.1)	1 (2.4)
頭位性回転性めまい			1 (2.6)	1 (2.4)
眼障害	4 (6.5)	1 (1.7)		3 (7.3)
結膜出血				1 (2.4)
結膜炎	2 (3.2)			1 (2.4)
アレルギー性結膜炎	2 (3.2)			1 (2.4)
眼瞼下垂		1 (1.7)		
胃腸障害	15 (24.2)	15 (25.4)	6 (15.4)	8 (19.5)
腹部不快感	5 (8.1)	3 (5.1)	1 (2.6)	3 (7.3)
腹痛	1 (1.6)			
上腹部痛	2 (3.2)	2 (3.4)		
便秘	2 (3.2)	2 (3.4)	1 (2.6)	
齲歯		1 (1.7)	1 (2.6)	
下痢	3 (4.8)	2 (3.4)	1 (2.6)	
十二指腸潰瘍		1 (1.7)		
消化不良		1 (1.7)		1 (2.4)
胃潰瘍		1 (1.7)		
出血性胃潰瘍			1 (2.6)	
胃炎	2 (3.2)	2 (3.4)		3 (7.3)
びらん性胃炎		1 (1.7)		
胃食道逆流性疾患		2 (3.4)		
痔核		1 (1.7)		
悪心			1 (2.6)	

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-21-1 表 4.6-21-2）

表 2.7.4-付録-126　高血圧有無別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験）（続き）

カテゴリー	高血圧合併なし		高血圧合併あり	
群	40 mg	80 mg	40 mg	80 mg
解析対象例数	62	59	39	41
発現例数	51 (82.3)	51 (86.4)	31 (79.5)	35 (85.4)
発現件数	183	138	84	107
胃腸障害（続き）				
食道炎	1 (1.6)			
歯周病	1 (1.6)			
口内炎	3 (4.8)			2 (4.9)
歯痛	1 (1.6)			
下部消化管出血		1 (1.7)		
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (3.2)	2 (3.4)	3 (7.7)	1 (2.4)
無力症	1 (1.6)			
胸部不快感	1 (1.6)			
局所腫脹				1 (2.4)
末梢性浮腫			2 (5.1)	
適用部位蕁麻疹			1 (2.6)	
ポリープ		2 (3.4)		
肝胆道系障害		1 (1.7)		
肝機能異常		1 (1.7)		
免疫系障害	2 (3.2)	1 (1.7)		1 (2.4)
食物アレルギー		1 (1.7)		
季節性アレルギー	2 (3.2)			1 (2.4)
感染症および寄生虫症	34 (54.8)	22 (37.3)	15 (38.5)	23 (56.1)
気管支炎		1 (1.7)		1 (2.4)
気管支肺炎	1 (1.6)			
膀胱炎	1 (1.6)	1 (1.7)	1 (2.6)	2 (4.9)
せつ			1 (2.6)	
胃腸炎	8 (12.9)	1 (1.7)		2 (4.9)
ウイルス性胃腸炎				1 (2.4)
帯状疱疹		1 (1.7)		
麦粒腫	1 (1.6)			
感染				1 (2.4)
インフルエンザ	2 (3.2)		1 (2.6)	1 (2.4)
喉頭炎			1 (2.6)	
鼻咽頭炎	30 (48.4)	19 (32.2)	12 (30.8)	16 (39.0)
爪真菌症	1 (1.6)			1 (2.4)
外耳炎	1 (1.6)			
爪囲炎	1 (1.6)			
歯周炎		1 (1.7)		2 (4.9)
咽頭炎		1 (1.7)	1 (2.6)	

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-21-1 表 4.6-21-2）

表 2.7.4-付録-126 高血圧有無別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験）（続き）

カテゴリー	高血圧合併なし		高血圧合併あり	
群	40 mg	80 mg	40 mg	80 mg
解析対象例数	62	59	39	41
発現例数	51 (82.3)	51 (86.4)	31 (79.5)	35 (85.4)
発現件数	183	138	84	107
感染症および寄生虫症（続き）				
腎盂腎炎		1 (1.7)		1 (2.4)
歯肉膿瘍	1 (1.6)			
感染性腸炎			1 (2.6)	
ノロウイルス性胃腸炎	1 (1.6)		1 (2.6)	
傷害、中毒および処置合併症	14 (22.6)	11 (18.6)	6 (15.4)	11 (26.8)
動物咬傷	1 (1.6)			
節足動物刺傷	3 (4.8)			
足骨折		1 (1.7)		
靱帯捻挫	2 (3.2)	4 (6.8)	1 (2.6)	
膝蓋骨骨折				1 (2.4)
肋骨骨折			1 (2.6)	2 (4.9)
脊椎圧迫骨折				1 (2.4)
皮下血腫				1 (2.4)
擦過傷	1 (1.6)			
肉離れ	1 (1.6)			
挫傷	8 (12.9)	4 (6.8)	5 (12.8)	4 (9.8)
創傷	1 (1.6)	3 (5.1)		1 (2.4)
熱傷	1 (1.6)			
挫滅		1 (1.7)		
靱帯損傷	2 (3.2)			
歯牙破折	1 (1.6)			1 (2.4)
恥骨骨折				1 (2.4)
筋挫傷			1 (2.6)	
半月板損傷		1 (1.7)		
臨床検査	5 (8.1)	7 (11.9)	3 (7.7)	6 (14.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		1 (1.7)		
血中クレアチニン増加	1 (1.6)			2 (4.9)
血中乳酸脱水素酵素増加				1 (2.4)
血中カリウム増加		1 (1.7)		1 (2.4)
血圧上昇	1 (1.6)			
血中尿素増加		3 (5.1)	1 (2.6)	
尿中ブドウ糖陽性	1 (1.6)			1 (2.4)
尿中血陽性	3 (4.8)	2 (3.4)		
心拍数増加				1 (2.4)
白血球数増加			1 (2.6)	

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-21-1 表 4.6-21-2）

表 2.7.4-付録-126　高血圧有無別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験）（続き）

カテゴリー	高血圧合併なし		高血圧合併あり	
群	40 mg	80 mg	40 mg	80 mg
解析対象例数	62	59	39	41
発現例数	51 (82.3)	51 (86.4)	31 (79.5)	35 (85.4)
発現件数	183	138	84	107
臨床検査（続き）				
心電図異常Q波				1 (2.4)
尿中蛋白陽性		1 (1.7)		1 (2.4)
便潜血		1 (1.7)		
尿中ウロビリノーゲン増加			1 (2.6)	
代謝および栄養障害	1 (1.6)	1 (1.7)	1 (2.6)	1 (2.4)
脱水		1 (1.7)		
耐糖能障害			1 (2.6)	
高コレステロール血症				1 (2.4)
高脂血症	1 (1.6)			
筋骨格系および結合組織障害	23 (37.1)	16 (27.1)	15 (38.5)	13 (31.7)
関節痛	2 (3.2)			2 (4.9)
関節炎		1 (1.7)		
背部痛	3 (4.8)	3 (5.1)	3 (7.7)	3 (7.3)
滑液包炎	2 (3.2)			
肋軟骨炎	1 (1.6)			
腰部脊柱管狭窄症	1 (1.6)			
筋痙縮	1 (1.6)	1 (1.7)		
筋骨格痛	1 (1.6)	1 (1.7)	1 (2.6)	1 (2.4)
筋肉痛	2 (3.2)		3 (7.7)	
頚部痛		1 (1.7)		
結節性変形性関節症	1 (1.6)			
変形性関節症	2 (3.2)	1 (1.7)	4 (10.3)	2 (4.9)
骨粗鬆症			1 (2.6)	1 (2.4)
四肢痛		1 (1.7)		
関節周囲炎	3 (4.8)		1 (2.6)	3 (7.3)
関節リウマチ	1 (1.6)			
肩回旋筋腱板症候群		1 (1.7)		
変形性脊椎症	2 (3.2)	2 (3.4)	3 (7.7)	1 (2.4)
滑液嚢腫		1 (1.7)	2 (5.1)	
腱炎	1 (1.6)			
腱鞘炎	2 (3.2)		2 (5.1)	
弾発指	2 (3.2)			
筋膜疼痛症候群	1 (1.6)			
筋骨格硬直	1 (1.6)	2 (3.4)	2 (5.1)	1 (2.4)
椎間板障害		1 (1.7)		1 (2.4)

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-21-1 表 4.6-21-2）

表 2.7.4-付録-126 高血圧有無別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験）（続き）

カテゴリー	高血圧合併なし		高血圧合併あり	
群	40 mg	80 mg	40 mg	80 mg
解析対象例数	62	59	39	41
発現例数	51 (82.3)	51 (86.4)	31 (79.5)	35 (85.4)
発現件数	183	138	84	107
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (3.2)	2 (3.4)		1 (2.4)
乳癌	1 (1.6)			
結腸癌		1 (1.7)		
リンパ腫				1 (2.4)
皮膚乳頭腫		1 (1.7)		
大腸腺腫				1 (2.4)
モートン神経腫	1 (1.6)			
神経系障害	2 (3.2)	7 (11.9)	1 (2.6)	
手根管症候群	1 (1.6)			
頚腕症候群		2 (3.4)		
頭痛		1 (1.7)		
感覚鈍麻		2 (3.4)		
坐骨神経痛	1 (1.6)	2 (3.4)	1 (2.6)	
精神障害		1 (1.7)	1 (2.6)	
不眠症		1 (1.7)	1 (2.6)	
腎および尿路障害	2 (3.2)		1 (2.6)	1 (2.4)
尿管結石				1 (2.4)
尿路結石	1 (1.6)			
頻尿	1 (1.6)		1 (2.6)	
生殖系および乳房障害		1 (1.7)		
良性前立腺肥大症		1 (1.7)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (11.3)	3 (5.1)	2 (5.1)	
喘息	1 (1.6)			
咳嗽	1 (1.6)			
呼吸困難	1 (1.6)			
過換気	1 (1.6)			
肺線維症	1 (1.6)			
アレルギー性鼻炎	1 (1.6)	3 (5.1)	1 (2.6)	
声帯ポリープ			1 (2.6)	
上気道の炎症	1 (1.6)			
皮膚および皮下組織障害	3 (4.8)	7 (11.9)	6 (15.4)	7 (17.1)
皮膚炎			1 (2.6)	1 (2.4)
接触性皮膚炎	1 (1.6)			
異汗性湿疹	1 (1.6)			
湿疹	1 (1.6)	2 (3.4)	2 (5.1)	2 (4.9)

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-21-1 表 4.6-21-2）

表 2.7.4-付録-126　高血圧有無別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験）（続き）

カテゴリー	高血圧合併なし		高血圧合併あり	
群	40 mg	80 mg	40 mg	80 mg
解析対象例数	62	59	39	41
発現例数	51 (82.3)	51 (86.4)	31 (79.5)	35 (85.4)
発現件数	183	138	84	107
皮膚および皮下組織障害（続き）				
皮脂欠乏性湿疹		1 (1.7)		
皮下出血		1 (1.7)	1 (2.6)	1 (2.4)
過角化			1 (2.6)	1 (2.4)
嵌入爪		1 (1.7)		1 (2.4)
光線過敏性反応				1 (2.4)
発疹			1 (2.6)	
全身性皮疹		1 (1.7)		
皮膚びらん		1 (1.7)		
蕁麻疹		1 (1.7)		

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-21-1 表 4.6-21-2）

表 2.7.4-付録-127　高血圧有無別副作用発現状況（貼付部位以外、長期投与試験）

カテゴリー	高血圧合併なし		高血圧合併あり	
群	40 mg	80 mg	40 mg	80 mg
解析対象例数	62	59	39	41
発現例数	3 (4.8)	10 (16.9)	3 (7.7)	2 (4.9)
発現件数	4	20	3	2
胃腸障害	2 (3.2)	5 (8.5)	1 (2.6)	1 (2.4)
腹部不快感	1 (1.6)	1 (1.7)		
上腹部痛		1 (1.7)		
十二指腸潰瘍		1 (1.7)		
消化不良		1 (1.7)		
胃潰瘍		1 (1.7)		
出血性胃潰瘍			1 (2.6)	
胃炎	1 (1.6)	2 (3.4)		1 (2.4)
胃食道逆流性疾患		1 (1.7)		
肝胆道系障害		1 (1.7)		
肝機能異常		1 (1.7)		
臨床検査	1 (1.6)	5 (8.5)	1 (2.6)	
血中クレアチニン増加	1 (1.6)			
血中尿素増加		3 (5.1)	1 (2.6)	
尿中血陽性	1 (1.6)	2 (3.4)		
尿中蛋白陽性		1 (1.7)		
便潜血		1 (1.7)		
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）				1 (2.4)
大腸腺腫				1 (2.4)
皮膚および皮下組織障害			1 (2.6)	
皮膚炎			1 (2.6)	

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-21-3 表 4.6-21-4）

表 2.7.4-付録-128 高血圧有無別理学検査値（血圧、脈拍数）経時的推移（長期投与試験）

検査項目	高血圧合併	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	中央値	最小値	最大値
SBP (mmHg)	なし	40 mg	開始時	62	123.7	13.5	1.7	122.5	90	160
			2 週後	62	123.4	14.2	1.8	124.0	90	153
			4 週後	61	125.1	14.4	1.8	124.0	90	160
			8 週後	62	123.9	13.9	1.8	124.0	89	159
			12 週後	59	120.9	14.4	1.9	121.0	90	153
			16 週後	57	123.4	14.7	1.9	123.0	95	168
			20 週後	56	123.1	15.4	2.1	123.5	90	156
			24 週後	54	123.1	15.8	2.1	124.0	92	161
			28 週後	55	124.1	14.9	2.0	124.0	96	160
			32 週後	52	123.1	15.3	2.1	120.5	90	154
			36 週後	51	122.0	14.5	2.0	120.0	90	150
			40 週後	51	123.6	15.0	2.1	124.0	92	153
			44 週後	51	120.2	15.3	2.1	118.0	93	155
			48 週後	51	123.1	14.6	2.0	124.0	90	151
			52 週後	48	120.9	15.0	2.2	121.5	92	155
			終了時	62	122.0	15.3	1.9	124.0	92	155
			変化量（2 週後）	62	-0.3	9.7	1.2	-0.5	-28	32
			変化量（4 週後）	61	1.5	10.0	1.3	0.0	-18	29
			変化量（8 週後）	62	0.2	10.5	1.3	0.0	-25	30
			変化量（12 週後）	59	-2.6	11.3	1.5	-3.0	-22	31
			変化量（16 週後）	57	0.5	13.9	1.8	0.0	-30	58
			変化量（20 週後）	56	0.2	11.5	1.5	-0.5	-27	27
			変化量（24 週後）	54	-0.3	12.9	1.8	0.5	-29	34
			変化量（28 週後）	55	0.7	12.5	1.7	0.0	-22	42
			変化量（32 週後）	52	-0.1	12.2	1.7	-1.5	-27	44
			変化量（36 週後）	51	-1.3	12.6	1.8	0.0	-26	31
			変化量（40 週後）	51	0.7	12.4	1.7	-1.0	-22	27
			変化量（44 週後）	51	-2.8	12.3	1.7	-6.0	-23	38
			変化量（48 週後）	51	0.1	12.7	1.8	-1.0	-24	41
			変化量（52 週後）	48	-1.7	11.9	1.7	-1.0	-26	36
			変化量（終了時）	62	-1.8	11.7	1.5	0.0	-26	36

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-36-2）

表 2.7.4-付録-128 高血圧有無別理学検査値（血圧、脈拍数）経時的推移（長期投与試験）（続き）

検査項目	高血圧合併	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	中央値	最小値	最大値
SBP (mmHg)	なし	80 mg	開始時	59	123.7	12.7	1.7	123.0	98	165
			2 週後	57	125.2	12.9	1.7	124.0	101	160
			4 週後	58	123.0	13.7	1.8	120.0	91	158
			8 週後	58	123.2	15.2	2.0	123.0	96	170
			12 週後	56	126.1	15.8	2.1	128.0	96	185
			16 週後	55	124.4	12.6	1.7	123.0	100	158
			20 週後	51	125.0	16.3	2.3	123.0	88	167
			24 週後	51	125.5	11.6	1.6	127.0	94	144
			28 週後	48	125.8	16.5	2.4	126.5	95	180
			32 週後	48	122.1	15.3	2.2	121.0	90	158
			36 週後	48	126.1	16.8	2.4	127.0	94	177
			40 週後	47	120.7	14.6	2.1	120.0	83	155
			44 週後	47	124.1	13.5	2.0	127.0	96	162
			48 週後	47	122.3	14.5	2.1	124.0	87	152
			52 週後	47	122.7	13.2	1.9	120.0	92	153
			終了時	59	122.3	13.5	1.8	122.0	92	153
			変化量（2 週後）	57	1.4	9.9	1.3	1.0	-25	24
			変化量（4 週後）	58	-1.0	12.0	1.6	0.0	-35	23
			変化量（8 週後）	58	-0.7	11.9	1.6	0.0	-28	22
			変化量（12 週後）	56	1.7	10.8	1.4	0.5	-23	24
			変化量（16 週後）	55	-0.1	11.0	1.5	0.0	-24	22
			変化量（20 週後）	51	0.5	12.1	1.7	0.0	-26	32
			変化量（24 週後）	51	1.1	12.4	1.7	1.0	-35	25
			変化量（28 週後）	48	1.1	12.0	1.7	0.0	-36	24
			変化量（32 週後）	48	-2.6	13.5	1.9	-0.5	-46	26
			変化量（36 週後）	48	1.4	9.7	1.4	3.0	-26	19
			変化量（40 週後）	47	-3.8	10.0	1.5	-3.0	-28	17
			変化量（44 週後）	47	-0.4	11.5	1.7	1.0	-33	19
			変化量（48 週後）	47	-2.2	10.7	1.6	-2.0	-32	21
			変化量（52 週後）	47	-1.8	10.5	1.5	-2.0	-24	20
			変化量（終了時）	59	-1.4	11.4	1.5	0.0	-24	20

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-36-2）

表 2.7.4-付録-128 高血圧有無別理学検査値（血圧、脈拍数）経時的推移（長期投与試験）（続き）

検査項目	高血圧合併	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	中央値	最小値	最大値
SBP (mmHg)	あり	40 mg	開始時	39	132.3	12.5	2.0	133.0	109	160
			2 週後	38	128.3	14.9	2.4	126.5	104	164
			4 週後	39	131.3	12.9	2.1	130.0	102	168
			8 週後	38	129.9	13.0	2.1	130.0	110	165
			12 週後	38	131.0	12.5	2.0	133.0	104	154
			16 週後	37	133.1	15.0	2.5	135.0	104	180
			20 週後	36	130.9	14.9	2.5	131.5	100	164
			24 週後	35	132.2	13.5	2.3	131.0	105	156
			28 週後	35	131.9	15.3	2.6	136.0	102	158
			32 週後	33	133.2	12.4	2.2	132.0	118	166
			36 週後	33	132.4	12.9	2.2	132.0	107	164
			40 週後	33	129.2	13.1	2.3	130.0	106	165
			44 週後	33	132.6	11.6	2.0	131.0	110	166
			48 週後	33	130.0	15.2	2.6	132.0	103	164
			52 週後	33	133.4	12.5	2.2	132.0	112	162
			終了時	39	133.0	12.3	2.0	132.0	112	162
			変化量（2 週後）	38	-4.2	10.2	1.7	-6.0	-24	18
			変化量（4 週後）	39	-1.1	8.9	1.4	0.0	-20	22
			変化量（8 週後）	38	-2.0	9.7	1.6	-1.0	-22	17
			変化量（12 週後）	38	-0.9	11.0	1.8	0.0	-24	22
			変化量（16 週後）	37	1.1	13.0	2.1	0.0	-30	32
			変化量（20 週後）	36	-0.6	14.3	2.4	-3.0	-22	26
			変化量（24 週後）	35	1.2	12.7	2.1	0.0	-25	28
			変化量（28 週後）	35	0.9	15.6	2.6	2.0	-33	27
			変化量（32 週後）	33	2.0	13.0	2.3	-2.0	-17	44
			変化量（36 週後）	33	1.2	10.8	1.9	1.0	-20	33
			変化量（40 週後）	33	-2.1	12.6	2.2	-1.0	-34	26
			変化量（44 週後）	33	1.4	11.6	2.0	0.0	-19	23
			変化量（48 週後）	33	-1.2	10.0	1.7	-2.0	-24	18
			変化量（52 週後）	33	2.2	10.9	1.9	0.0	-18	27
			変化量（終了時）	39	0.7	11.8	1.9	0.0	-34	27

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-36-2）

表 2.7.4-付録-128 高血圧有無別理学検査値（血圧、脈拍数）経時的推移（長期投与試験）（続き）

検査項目	高血圧合併	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	中央値	最小値	最大値
SBP (mmHg)	あり	80 mg	開始時	41	130.3	12.6	2.0	130.0	102	154
			2 週後	40	131.1	12.4	2.0	132.0	102	153
			4 週後	40	131.7	12.0	1.9	134.0	100	149
			8 週後	41	131.4	15.8	2.5	131.0	102	164
			12 週後	40	131.6	15.1	2.4	133.5	106	169
			16 週後	40	128.8	13.2	2.1	129.0	102	160
			20 週後	39	135.7	15.0	2.4	133.0	102	176
			24 週後	37	132.6	13.6	2.2	132.0	102	162
			28 週後	35	133.0	12.7	2.1	133.0	102	159
			32 週後	35	134.1	12.1	2.1	134.0	102	162
			36 週後	35	131.3	13.1	2.2	134.0	100	156
			40 週後	35	131.5	12.3	2.1	130.0	100	161
			44 週後	34	131.1	12.0	2.0	133.0	102	154
			48 週後	34	128.3	15.6	2.7	128.0	104	171
			52 週後	32	129.5	10.5	1.9	130.5	100	147
			終了時	41	129.9	11.2	1.8	130.0	100	151
			変化量（2 週後）	40	1.3	11.9	1.9	0.0	-22	29
			変化量（4 週後）	40	0.8	12.3	1.9	1.0	-30	24
			変化量（8 週後）	41	1.1	11.0	1.7	2.0	-20	23
			変化量（12 週後）	40	1.2	13.3	2.1	1.0	-34	24
			変化量（16 週後）	40	-1.6	12.2	1.9	-2.0	-22	26
			変化量（20 週後）	39	5.1	12.3	2.0	5.0	-26	34
			変化量（24 週後）	37	1.4	13.2	2.2	2.0	-40	23
			変化量（28 週後）	35	2.1	10.8	1.8	0.0	-18	26
			変化量（32 週後）	35	3.2	11.7	2.0	2.0	-26	22
			変化量（36 週後）	35	0.4	12.2	2.1	2.0	-20	30
			変化量（40 週後）	35	0.7	12.6	2.1	0.0	-28	26
			変化量（44 週後）	34	0.2	12.9	2.2	0.0	-34	26
			変化量（48 週後）	34	-2.6	13.9	2.4	-0.5	-38	21
			変化量（52 週後）	32	-2.0	13.0	2.3	-1.0	-28	23
			変化量（終了時）	41	-0.4	13.3	2.1	0.0	-28	23

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-36-2）

表 2.7.4-付録-128 高血圧有無別理学検査値（血圧、脈拍数）経時的推移（長期投与試験）（続き）

検査項目	高血圧合併	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	中央値	最小値	最大値
DBP (mmHg)	なし	40 mg	開始時	62	73.7	10.0	1.3	74.0	50	100
			2 週後	62	74.8	9.2	1.2	74.5	55	100
			4 週後	61	73.4	10.1	1.3	72.0	54	100
			8 週後	62	73.6	10.0	1.3	72.0	51	96
			12 週後	59	72.2	10.0	1.3	72.0	49	93
			16 週後	57	73.3	9.7	1.3	74.0	52	98
			20 週後	56	73.9	10.8	1.4	73.0	54	103
			24 週後	54	73.5	9.3	1.3	73.0	55	94
			28 週後	55	74.6	10.8	1.5	75.0	57	107
			32 週後	52	74.5	10.3	1.4	75.5	54	98
			36 週後	51	73.7	9.1	1.3	74.0	55	96
			40 週後	51	72.9	10.1	1.4	72.0	50	96
			44 週後	51	70.5	10.8	1.5	69.0	50	95
			48 週後	51	73.4	11.5	1.6	73.0	51	105
			52 週後	48	71.8	9.9	1.4	72.5	50	92
			終了時	62	72.2	10.4	1.3	73.0	50	104
			変化量（2 週後）	62	1.0	7.5	0.9	-0.5	-15	18
			変化量（4 週後）	61	-0.4	8.1	1.0	0.0	-28	16
			変化量（8 週後）	62	-0.1	7.0	0.9	0.0	-17	18
			変化量（12 週後）	59	-1.4	8.7	1.1	0.0	-23	12
			変化量（16 週後）	57	-0.3	8.4	1.1	0.0	-18	18
			変化量（20 週後）	56	0.1	8.9	1.2	-1.0	-25	19
			変化量（24 週後）	54	-0.3	9.2	1.2	0.5	-20	16
			変化量（28 週後）	55	0.7	8.7	1.2	0.0	-20	21
			変化量（32 週後）	52	0.4	9.7	1.3	2.0	-24	19
			変化量（36 週後）	51	-0.4	9.1	1.3	0.0	-18	18
			変化量（40 週後）	51	-1.1	9.4	1.3	-1.0	-23	16
			変化量（44 週後）	51	-3.5	8.6	1.2	-3.0	-24	15
			変化量（48 週後）	51	-0.5	9.8	1.4	-1.0	-21	20
			変化量（52 週後）	48	-2.0	8.2	1.2	-2.5	-18	21
			変化量（終了時）	62	-1.5	8.5	1.1	-2.0	-18	21

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-36-2）

表 2.7.4-付録-128 高血圧有無別理学検査値（血圧、脈拍数）経時的推移（長期投与試験）（続き）

検査項目	高血圧合併	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	中央値	最小値	最大値
DBP (mmHg)	なし	80 mg	開始時	59	72.7	8.5	1.1	71.0	58	90
			2 週後	57	72.7	9.4	1.3	72.0	53	91
			4 週後	58	73.2	9.2	1.2	72.0	52	94
			8 週後	58	71.9	9.7	1.3	72.0	50	90
			12 週後	56	73.8	9.8	1.3	73.0	51	100
			16 週後	55	73.6	7.7	1.0	73.0	59	89
			20 週後	51	72.7	9.3	1.3	72.0	50	89
			24 週後	51	74.9	8.4	1.2	76.0	60	90
			28 週後	48	73.9	9.3	1.3	73.5	57	98
			32 週後	48	73.2	8.5	1.2	73.5	55	93
			36 週後	48	73.3	10.1	1.5	75.5	51	92
			40 週後	47	71.7	9.2	1.3	70.0	51	89
			44 週後	47	72.9	9.4	1.4	75.0	53	91
			48 週後	47	71.3	9.8	1.4	72.0	50	90
			52 週後	47	72.8	11.5	1.7	72.0	45	100
			終了時	59	72.1	11.6	1.5	71.0	45	100
			変化量（2 週後）	57	0.1	8.2	1.1	0.0	-24	18
			変化量（4 週後）	58	0.3	6.2	0.8	0.0	-11	14
			変化量（8 週後）	58	-0.9	8.7	1.1	0.0	-22	20
			変化量（12 週後）	56	0.6	8.2	1.1	0.0	-22	22
			変化量（16 週後）	55	0.2	8.1	1.1	0.0	-28	18
			変化量（20 週後）	51	-0.5	9.3	1.3	0.0	-25	20
			変化量（24 週後）	51	1.6	9.2	1.3	2.0	-20	24
			変化量（28 週後）	48	0.8	8.9	1.3	1.5	-18	23
			変化量（32 週後）	48	0.1	8.2	1.2	0.0	-20	18
			変化量（36 週後）	48	0.2	9.1	1.3	0.0	-20	22
			変化量（40 週後）	47	-1.4	8.1	1.2	-2.0	-20	14
			変化量（44 週後）	47	-0.2	9.9	1.5	0.0	-20	31
			変化量（48 週後）	47	-1.9	9.2	1.3	-1.0	-20	20
			変化量（52 週後）	47	-0.3	10.2	1.5	-1.0	-23	36
			変化量（終了時）	59	-0.5	10.4	1.4	-1.0	-28	36

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-36-2）

表 2.7.4-付録-128 高血圧有無別理学検査値（血圧、脈拍数）経時的推移（長期投与試験）（続き）

検査項目	高血圧合併	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	中央値	最小値	最大値
DBP (mmHg)	あり	40 mg	開始時	39	72.8	9.7	1.5	72.0	57	98
			2 週後	38	72.3	9.6	1.6	72.0	54	90
			4 週後	39	72.6	8.9	1.4	72.0	56	90
			8 週後	38	72.9	9.1	1.5	73.0	53	90
			12 週後	38	73.2	8.4	1.4	71.0	60	90
			16 週後	37	73.3	10.8	1.8	72.0	54	100
			20 週後	36	73.5	8.4	1.4	70.5	58	90
			24 週後	35	74.8	9.6	1.6	74.0	59	93
			28 週後	35	72.9	10.0	1.7	74.0	56	96
			32 週後	33	74.6	10.5	1.8	75.0	56	98
			36 週後	33	73.9	8.7	1.5	74.0	59	92
			40 週後	33	74.2	10.8	1.9	75.0	58	95
			44 週後	33	72.8	8.9	1.6	74.0	58	89
			48 週後	33	71.9	8.7	1.5	71.0	60	88
			52 週後	33	73.9	9.4	1.6	74.0	52	96
			終了時	39	74.3	9.2	1.5	76.0	52	96
			変化量（2 週後）	38	-0.1	8.2	1.3	-2.0	-13	19
			変化量（4 週後）	39	-0.2	8.7	1.4	-1.0	-20	18
			変化量（8 週後）	38	0.6	8.5	1.4	0.5	-18	22
			変化量（12 週後）	38	0.9	9.2	1.5	0.5	-18	28
			変化量（16 週後）	37	1.2	8.4	1.4	0.0	-16	28
			変化量（20 週後）	36	1.6	7.5	1.2	0.0	-12	16
			変化量（24 週後）	35	2.8	8.9	1.5	2.0	-18	21
			変化量（28 週後）	35	0.9	10.0	1.7	0.0	-18	20
			変化量（32 週後）	33	2.5	10.0	1.7	2.0	-18	30
			変化量（36 週後）	33	1.8	8.7	1.5	2.0	-18	20
			変化量（40 週後）	33	2.0	9.8	1.7	2.0	-18	21
			変化量（44 週後）	33	0.6	8.6	1.5	0.0	-18	22
			変化量（48 週後）	33	-0.3	9.3	1.6	-1.0	-26	23
			変化量（52 週後）	33	1.7	8.8	1.5	2.0	-20	20
			変化量（終了時）	39	1.5	9.2	1.5	2.0	-20	20

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-36-2）

表 2.7.4-付録-128 高血圧有無別理学検査値（血圧、脈拍数）経時的推移（長期投与試験）（続き）

検査項目	高血圧合併	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	中央値	最小値	最大値
DBP (mmHg)	あり	80 mg	開始時	41	73.5	11.9	1.9	72.0	56	108
			2 週後	40	74.7	9.5	1.5	74.0	60	94
			4 週後	40	76.8	10.0	1.6	79.0	59	100
			8 週後	41	75.5	11.4	1.8	72.0	59	102
			12 週後	40	76.0	10.8	1.7	72.5	60	107
			16 週後	40	73.9	11.5	1.8	72.0	50	108
			20 週後	39	77.9	12.1	1.9	80.0	58	114
			24 週後	37	75.4	11.4	1.9	74.0	50	100
			28 週後	35	78.5	8.8	1.5	77.0	68	100
			32 週後	35	77.8	8.8	1.5	78.0	60	104
			36 週後	35	76.9	10.4	1.8	78.0	60	102
			40 週後	35	77.2	8.5	1.4	78.0	60	105
			44 週後	34	75.8	9.9	1.7	75.5	58	104
			48 週後	34	74.9	10.7	1.8	72.5	59	104
			52 週後	32	75.4	7.1	1.3	74.0	64	92
			終了時	41	75.2	8.0	1.3	73.0	64	101
			変化量（2 週後）	40	1.8	8.7	1.4	4.0	-23	24
			変化量（4 週後）	40	3.0	8.9	1.4	3.0	-18	24
			変化量（8 週後）	41	2.0	7.4	1.2	3.0	-13	21
			変化量（12 週後）	40	2.1	10.2	1.6	4.0	-24	18
			変化量（16 週後）	40	0.1	10.0	1.6	0.0	-30	26
			変化量（20 週後）	39	3.9	7.8	1.2	3.0	-12	20
			変化量（24 週後）	37	1.5	8.7	1.4	0.0	-13	20
			変化量（28 週後）	35	4.3	8.8	1.5	6.0	-12	22
			変化量（32 週後）	35	3.6	9.0	1.5	5.0	-18	21
			変化量（36 週後）	35	2.7	9.4	1.6	4.0	-18	26
			変化量（40 週後）	35	3.0	8.9	1.5	2.0	-14	20
			変化量（44 週後）	34	1.5	8.5	1.5	3.0	-18	22
			変化量（48 週後）	34	0.6	9.6	1.6	0.0	-28	20
			変化量（52 週後）	32	1.8	9.4	1.7	0.5	-18	22
			変化量（終了時）	41	1.8	9.1	1.4	1.0	-18	22

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-36-2）

表 2.7.4-付録-128　高血圧有無別理学検査値（血圧、脈拍数）経時的推移（長期投与試験）（続き）

検査項目	高血圧合併	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	中央値	最小値	最大値
脈拍数	なし	40 mg	開始時	62	68.7	8.9	1.1	68.0	50	89
(拍/min)			2 週後	62	69.9	8.9	1.1	68.0	48	92
			4 週後	61	69.9	9.4	1.2	69.0	50	95
			8 週後	62	71.1	9.6	1.2	72.0	52	93
			12 週後	59	71.0	9.3	1.2	72.0	48	93
			16 週後	57	71.4	9.6	1.3	71.0	45	94
			20 週後	56	70.9	8.2	1.1	72.5	51	89
			24 週後	54	70.5	9.0	1.2	71.5	54	96
			28 週後	55	70.4	8.7	1.2	72.0	51	96
			32 週後	52	70.4	9.1	1.3	71.0	51	90
			36 週後	51	69.2	9.5	1.3	70.0	48	94
			40 週後	51	70.2	9.5	1.3	70.0	45	95
			44 週後	51	69.7	8.6	1.2	70.0	48	88
			48 週後	51	70.2	9.6	1.3	69.0	52	90
			52 週後	48	69.9	10.7	1.5	69.0	50	102
			終了時	62	70.7	9.9	1.3	71.5	50	102
			変化量（2 週後）	62	1.1	7.3	0.9	0.0	-18	24
			変化量（4 週後）	61	0.8	8.6	1.1	0.0	-27	28
			変化量（8 週後）	62	2.4	7.1	0.9	2.0	-25	18
			変化量（12 週後）	59	2.2	8.4	1.1	0.0	-20	34
			変化量（16 週後）	57	2.8	9.1	1.2	2.0	-27	32
			変化量（20 週後）	56	2.3	9.2	1.2	2.0	-22	23
			変化量（24 週後）	54	2.2	9.2	1.3	1.0	-23	30
			変化量（28 週後）	55	2.0	8.2	1.1	0.0	-16	22
			変化量（32 週後）	52	1.9	9.3	1.3	0.0	-20	30
			変化量（36 週後）	51	0.5	9.0	1.3	0.0	-21	28
			変化量（40 週後）	51	1.8	9.0	1.3	1.0	-20	24
			変化量（44 週後）	51	1.3	8.2	1.1	0.0	-19	22
			変化量（48 週後）	51	1.8	7.1	1.0	2.0	-19	15
			変化量（52 週後）	48	1.6	7.3	1.1	1.0	-11	26
			変化量（終了時）	62	2.0	7.0	0.9	2.5	-11	26

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-36-2）

表 2.7.4-付録-128 高血圧有無別理学検査値（血圧、脈拍数）経時的推移（長期投与試験） （続き）

検査項目	高血圧合併	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	中央値	最小値	最大値
脈拍数	なし	80 mg	開始時	59	70.8	7.4	1.0	70.0	54	90
(拍/min)			2 週後	57	70.1	8.1	1.1	68.0	58	96
			4 週後	58	70.6	8.9	1.2	68.0	54	98
			8 週後	58	71.2	8.9	1.2	72.0	55	103
			12 週後	56	71.5	8.4	1.1	72.0	51	92
			16 週後	55	72.3	8.8	1.2	72.0	52	93
			20 週後	51	72.7	8.5	1.2	72.0	55	90
			24 週後	51	72.6	9.1	1.3	72.0	52	98
			28 週後	48	72.3	9.6	1.4	72.0	53	94
			32 週後	48	74.1	9.1	1.3	73.5	52	95
			36 週後	48	73.3	10.5	1.5	73.0	53	100
			40 週後	47	72.7	8.7	1.3	72.0	51	90
			44 週後	47	72.5	10.2	1.5	72.0	52	96
			48 週後	47	72.8	9.6	1.4	72.0	55	95
			52 週後	47	72.7	9.6	1.4	72.0	54	101
			終了時	59	72.3	8.8	1.1	72.0	54	101
			変化量（2 週後）	57	-0.6	7.2	1.0	0.0	-23	17
			変化量（4 週後）	58	-0.1	7.5	1.0	0.0	-20	17
			変化量（8 週後）	58	0.5	8.5	1.1	0.0	-18	20
			変化量（12 週後）	56	0.7	8.8	1.2	0.0	-18	18
			変化量（16 週後）	55	1.5	9.0	1.2	1.0	-25	28
			変化量（20 週後）	51	1.5	9.8	1.4	0.0	-24	28
			変化量（24 週後）	51	1.4	7.2	1.0	3.0	-20	14
			変化量（28 週後）	48	0.5	8.7	1.3	0.0	-19	22
			変化量（32 週後）	48	2.4	9.4	1.4	1.0	-16	30
			変化量（36 週後）	48	1.5	10.2	1.5	0.0	-24	27
			変化量（40 週後）	47	1.2	8.9	1.3	3.0	-21	17
			変化量（44 週後）	47	1.0	9.1	1.3	0.0	-20	28
			変化量（48 週後）	47	1.3	8.1	1.2	1.0	-18	29
			変化量（52 週後）	47	1.2	7.4	1.1	1.0	-17	16
			変化量（終了時）	59	1.5	7.2	0.9	2.0	-17	16

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-36-2）

表 2.7.4-付録-128 高血圧有無別理学検査値（血圧、脈拍数）経時的推移（長期投与試験） （続き）

検査項目	高血圧合併	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	中央値	最小値	最大値
脈拍数	あり	40 mg	開始時	39	69.9	8.7	1.4	68.0	55	102
(拍/min)			2 週後	38	70.1	8.4	1.4	69.0	52	88
			4 週後	39	70.0	9.4	1.5	66.0	47	91
			8 週後	38	68.7	8.0	1.3	69.0	44	90
			12 週後	38	68.4	8.6	1.4	68.0	47	89
			16 週後	37	68.7	8.5	1.4	68.0	48	88
			20 週後	36	70.8	8.5	1.4	70.0	58	96
			24 週後	35	72.3	9.0	1.5	72.0	53	90
			28 週後	35	72.9	9.4	1.6	72.0	59	100
			32 週後	33	71.7	9.0	1.6	72.0	48	89
			36 週後	33	69.6	8.5	1.5	71.0	47	84
			40 週後	33	71.9	9.5	1.7	70.0	57	104
			44 週後	33	69.0	8.3	1.5	67.0	49	90
			48 週後	33	72.1	8.4	1.5	70.0	59	90
			52 週後	33	71.6	9.3	1.6	72.0	54	92
			終了時	39	70.6	9.5	1.5	70.0	48	92
			変化量（2 週後）	38	0.1	8.1	1.3	0.0	-20	18
			変化量（4 週後）	39	0.1	8.4	1.4	-1.0	-20	24
			変化量（8 週後）	38	-1.4	7.4	1.2	-2.5	-16	17
			変化量（12 週後）	38	-1.8	7.5	1.2	-0.5	-24	12
			変化量（16 週後）	37	-1.7	9.2	1.5	0.0	-34	16
			変化量（20 週後）	36	0.7	8.4	1.4	1.0	-20	16
			変化量（24 週後）	35	3.1	7.8	1.3	2.0	-12	23
			変化量（28 週後）	35	3.7	7.9	1.3	2.0	-8	20
			変化量（32 週後）	33	2.3	7.5	1.3	2.0	-12	20
			変化量（36 週後）	33	0.3	7.8	1.4	-1.0	-12	18
			変化量（40 週後）	33	2.6	8.5	1.5	2.0	-12	24
			変化量（44 週後）	33	-0.3	7.5	1.3	0.0	-15	18
			変化量（48 週後）	33	2.8	8.6	1.5	4.0	-14	19
			変化量（52 週後）	33	2.2	7.2	1.2	0.0	-11	26
			変化量（終了時）	39	0.7	10.4	1.7	0.0	-34	26

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-36-2）

表 2.7.4-付録-128 高血圧有無別理学検査値（血圧、脈拍数）経時的推移（長期投与試験） （続き）

検査項目	高血圧合併	群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	標準誤差	中央値	最小値	最大値
脈拍数	あり	80 mg	開始時	41	73.3	9.3	1.5	72.0	58	92
(拍/min)			2 週後	40	70.8	8.7	1.4	72.0	52	93
			4 週後	40	71.9	7.6	1.2	72.0	58	90
			8 週後	41	71.0	8.9	1.4	70.0	58	98
			12 週後	40	70.0	8.1	1.3	70.5	54	85
			16 週後	40	72.1	9.0	1.4	72.0	54	94
			20 週後	39	71.1	8.1	1.3	71.0	54	90
			24 週後	37	71.1	10.6	1.7	68.0	52	97
			28 週後	35	71.6	7.8	1.3	72.0	56	87
			32 週後	35	71.8	12.0	2.0	69.0	56	130
			36 週後	35	73.4	10.3	1.7	72.0	54	98
			40 週後	35	71.2	6.5	1.1	72.0	58	84
			44 週後	34	71.3	9.2	1.6	72.0	56	88
			48 週後	34	72.6	8.0	1.4	71.0	60	91
			52 週後	32	70.9	8.5	1.5	71.0	54	92
			終了時	41	71.9	8.8	1.4	71.0	54	92
			変化量（2 週後）	40	-2.7	6.9	1.1	-4.0	-27	14
			変化量（4 週後）	40	-1.1	8.2	1.3	0.0	-22	18
			変化量（8 週後）	41	-2.3	9.0	1.4	-1.0	-24	14
			変化量（12 週後）	40	-3.7	8.1	1.3	-3.5	-27	18
			変化量（16 週後）	40	-1.6	10.0	1.6	-4.0	-20	25
			変化量（20 週後）	39	-2.6	8.8	1.4	-1.0	-24	12
			変化量（24 週後）	37	-2.6	10.2	1.7	-4.0	-24	18
			変化量（28 週後）	35	-2.1	8.2	1.4	-3.0	-22	18
			変化量（32 週後）	35	-1.8	11.8	2.0	-3.0	-22	51
			変化量（36 週後）	35	-0.3	10.3	1.7	-1.0	-17	25
			変化量（40 週後）	35	-2.5	7.9	1.3	-3.0	-21	12
			変化量（44 週後）	34	-2.6	8.3	1.4	-2.5	-27	12
			変化量（48 週後）	34	-1.3	8.9	1.5	0.0	-26	18
			変化量（52 週後）	32	-2.2	10.0	1.8	-2.5	-24	26
			変化量（終了時）	41	-1.4	9.6	1.5	-1.0	-24	26

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-36-2）

表 2.7.4-付録-129　NSAIDs 使用有無別有害事象発現状況（貼付部位、長期投与試験）

カテゴリー	NSAIDs あり		NSAIDs なし	
群	40 mg/部位		40 mg/部位	
評価部位数	129		172	
発現部位数	69	(53.5)	74	(43.0)
発現件数	83		113	
一般・全身障害および投与部位の状態	68	(52.7)	73	(42.4)
適用部位皮膚炎	38	(29.5)	50	(29.1)
適用部位紅斑	10	(7.8)	7	(4.1)
適用部位そう痒感	2	(1.6)	8	(4.7)
適用部位湿疹	19	(14.7)	13	(7.6)
適用部位蕁麻疹	2	(1.6)	1	(0.6)
適用部位変色	2	(1.6)	1	(0.6)
適用部位びらん			1	(0.6)
免疫系障害	2	(1.6)		
食物アレルギー	2	(1.6)		
感染症および寄生虫症			2	(1.2)
単純ヘルペス			2	(1.2)
傷害、中毒および処置合併症			1	(0.6)
擦過傷			1	(0.6)
皮膚および皮下組織障害			1	(0.6)
接触性皮膚炎			1	(0.6)

MedDRA/J ver.16.1、部位数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-24-1 表 4.6-24-2）

表 2.7.4-付録-130　NSAIDs 使用有無別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験）

カテゴリー	NSAIDs あり		NSAIDs なし	
群	40 mg	80 mg	40 mg	80 mg
解析対象例数	43	43	58	57
発現例数	42 (97.7)	41 (95.3)	40 (69.0)	45 (78.9)
発現件数	153	149	114	96
血液およびリンパ系障害				1 (1.8)
貧血				1 (1.8)
心臓障害	2 (4.7)	3 (7.0)		
狭心症		1 (2.3)		
心房細動		1 (2.3)		
うっ血性心不全	1 (2.3)			
期外収縮	1 (2.3)			
心筋虚血	1 (2.3)			
動悸		2 (4.7)		
耳および迷路障害	1 (2.3)	2 (4.7)	2 (3.4)	3 (5.3)
伝音難聴		1 (2.3)		
難聴		1 (2.3)		
混合性難聴				1 (1.8)
回転性めまい	1 (2.3)		1 (1.7)	1 (1.8)
頭位性回転性めまい			1 (1.7)	1 (1.8)
眼障害	2 (4.7)	2 (4.7)	2 (3.4)	2 (3.5)
結膜出血		1 (2.3)		
結膜炎	1 (2.3)	1 (2.3)	1 (1.7)	
アレルギー性結膜炎	1 (2.3)		1 (1.7)	1 (1.8)
眼瞼下垂				1 (1.8)
胃腸障害	12 (27.9)	9 (20.9)	9 (15.5)	14 (24.6)
腹部不快感	4 (9.3)	4 (9.3)	2 (3.4)	2 (3.5)
腹痛			1 (1.7)	
上腹部痛	1 (2.3)	1 (2.3)	1 (1.7)	1 (1.8)
便秘	2 (4.7)		1 (1.7)	2 (3.5)
齲歯	1 (2.3)	1 (2.3)		
下痢	2 (4.7)		2 (3.4)	2 (3.5)
十二指腸潰瘍		1 (2.3)		
消化不良		1 (2.3)		1 (1.8)
胃潰瘍		1 (2.3)		
出血性胃潰瘍			1 (1.7)	
胃炎	1 (2.3)	1 (2.3)	1 (1.7)	4 (7.0)
びらん性胃炎				1 (1.8)
胃食道逆流性疾患				2 (3.5)

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-24-3 表 4.6-24-4）

表 2.7.4-付録-130 NSAIDs 使用有無別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験）（続き）

カテゴリー	NSAIDs あり		NSAIDs なし	
群	40 mg	80 mg	40 mg	80 mg
解析対象例数	43	43	58	57
発現例数	42 (97.7)	41 (95.3)	40 (69.0)	45 (78.9)
発現件数	153	149	114	96
胃腸障害（続き）				
痔核				1 (1.8)
悪心	1 (2.3)			
食道炎	1 (2.3)			
歯周病	1 (2.3)			
口内炎	1 (2.3)	1 (2.3)	2 (3.4)	1 (1.8)
歯痛	1 (2.3)			
下部消化管出血				1 (1.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (7.0)		2 (3.4)	3 (5.3)
無力症			1 (1.7)	
胸部不快感			1 (1.7)	
局所腫脹				1 (1.8)
末梢性浮腫	2 (4.7)			
適用部位蕁麻疹	1 (2.3)			
ポリープ				2 (3.5)
肝胆道系障害				1 (1.8)
肝機能異常				1 (1.8)
免疫系障害		2 (4.7)	2 (3.4)	
食物アレルギー		1 (2.3)		
季節性アレルギー		1 (2.3)	2 (3.4)	
感染症および寄生虫症	35 (81.4)	28 (65.1)	14 (24.1)	17 (29.8)
気管支炎		2 (4.7)		
気管支肺炎	1 (2.3)			
膀胱炎	1 (2.3)	3 (7.0)	1 (1.7)	
せつ			1 (1.7)	
胃腸炎	6 (14.0)	1 (2.3)	2 (3.4)	2 (3.5)
ウイルス性胃腸炎		1 (2.3)		
帯状疱疹		1 (2.3)		
麦粒腫	1 (2.3)			
感染				1 (1.8)
インフルエンザ	2 (4.7)		1 (1.7)	1 (1.8)
喉頭炎	1 (2.3)			
鼻咽頭炎	32 (74.4)	24 (55.8)	10 (17.2)	11 (19.3)
爪真菌症	1 (2.3)	1 (2.3)		

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-24-3 表 4.6-24-4）

表 2.7.4-付録-130 NSAIDs 使用有無別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験）（続き）

カテゴリー	NSAIDs あり		NSAIDs なし	
群	40 mg	80 mg	40 mg	80 mg
解析対象例数	43	43	58	57
発現例数	42 (97.7)	41 (95.3)	40 (69.0)	45 (78.9)
発現件数	153	149	114	96
感染症および寄生虫症（続き）				
外耳炎	1 (2.3)			
爪囲炎	1 (2.3)			
歯周炎		3 (7.0)		
咽頭炎	1 (2.3)			1 (1.8)
腎盂腎炎		1 (2.3)		1 (1.8)
歯肉膿瘍	1 (2.3)			
感染性腸炎			1 (1.7)	
ノロウイルス性胃腸炎	2 (4.7)			
傷害、中毒および処置合併症	6 (14.0)	13 (30.2)	14 (24.1)	9 (15.8)
動物咬傷			1 (1.7)	
節足動物刺傷	1 (2.3)		2 (3.4)	
足骨折				1 (1.8)
靭帯捻挫	1 (2.3)	1 (2.3)	2 (3.4)	3 (5.3)
膝蓋骨骨折				1 (1.8)
肋骨骨折	1 (2.3)	1 (2.3)		1 (1.8)
脊椎圧迫骨折		1 (2.3)		
皮下血腫		1 (2.3)		
擦過傷			1 (1.7)	
肉離れ	1 (2.3)			
挫傷	3 (7.0)	4 (9.3)	10 (17.2)	4 (7.0)
創傷	1 (2.3)	3 (7.0)		1 (1.8)
熱傷			1 (1.7)	
挫滅		1 (2.3)		
靭帯損傷			2 (3.4)	
歯牙破折		1 (2.3)	1 (1.7)	
恥骨骨折		1 (2.3)		
筋挫傷			1 (1.7)	
半月板損傷		1 (2.3)		
臨床検査	3 (7.0)	6 (14.0)	5 (8.6)	7 (12.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加				1 (1.8)
血中クレアチニン増加		2 (4.7)	1 (1.7)	
血中乳酸脱水素酵素増加				1 (1.8)
血中カリウム増加		2 (4.7)		

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-24-3 表 4.6-24-4）

表 2.7.4-付録-130　NSAIDs 使用有無別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験）（続き）

カテゴリー	NSAIDs あり		NSAIDs なし	
群	40 mg	80 mg	40 mg	80 mg
解析対象例数	43	43	58	57
発現例数	42 (97.7)	41 (95.3)	40 (69.0)	45 (78.9)
発現件数	153	149	114	96
臨床検査（続き）				
血圧上昇	1 (2.3)			
血中尿素増加		2 (4.7)	1 (1.7)	1 (1.8)
尿中ブドウ糖陽性	1 (2.3)			1 (1.8)
尿中血陽性	1 (2.3)		2 (3.4)	2 (3.5)
心拍数増加				1 (1.8)
白血球数増加			1 (1.7)	
心電図異常Q波		1 (2.3)		
尿中蛋白陽性		1 (2.3)		1 (1.8)
便潜血				1 (1.8)
尿中ウロビリノーゲン増加			1 (1.7)	
代謝および栄養障害	2 (4.7)	2 (4.7)		
脱水		1 (2.3)		
耐糖能障害	1 (2.3)			
高コレステロール血症		1 (2.3)		
高脂血症	1 (2.3)			
筋骨格系および結合組織障害	19 (44.2)	13 (30.2)	19 (32.8)	16 (28.1)
関節痛	1 (2.3)	1 (2.3)	1 (1.7)	1 (1.8)
関節炎		1 (2.3)		
背部痛	1 (2.3)	3 (7.0)	5 (8.6)	3 (5.3)
滑液包炎	2 (4.7)			
肋軟骨炎	1 (2.3)			
腰部脊柱管狭窄症	1 (2.3)			
筋痙縮			1 (1.7)	1 (1.8)
筋骨格痛	1 (2.3)	2 (4.7)	1 (1.7)	
筋肉痛	3 (7.0)		2 (3.4)	
頚部痛				1 (1.8)
結節性変形性関節症			1 (1.7)	
変形性関節症	4 (9.3)	1 (2.3)	2 (3.4)	2 (3.5)
骨粗鬆症		1 (2.3)	1 (1.7)	
四肢痛				1 (1.8)
関節周囲炎	2 (4.7)	1 (2.3)	2 (3.4)	2 (3.5)
関節リウマチ	1 (2.3)			
肩回旋筋腱板症候群				1 (1.8)

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-24-3 表 4.6-24-4）

表 2.7.4-付録-130　NSAIDs 使用有無別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験）（続き）

カテゴリー	NSAIDs あり		NSAIDs なし	
群	40 mg	80 mg	40 mg	80 mg
解析対象例数	43	43	58	57
発現例数	42 (97.7)	41 (95.3)	40 (69.0)	45 (78.9)
発現件数	153	149	114	96
筋骨格系および結合組織障害（続き）				
変形性脊椎症	4 (9.3)	1 (2.3)	1 (1.7)	2 (3.5)
滑液嚢腫	1 (2.3)	1 (2.3)	1 (1.7)	
腱炎	1 (2.3)			
腱鞘炎	2 (4.7)		2 (3.4)	
弾発指			2 (3.4)	
筋膜疼痛症候群	1 (2.3)			
筋骨格硬直	1 (2.3)	1 (2.3)	2 (3.4)	2 (3.5)
椎間板障害		1 (2.3)		1 (1.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		2 (4.7)	2 (3.4)	1 (1.8)
乳癌			1 (1.7)	
結腸癌				1 (1.8)
リンパ腫		1 (2.3)		
皮膚乳頭腫		1 (2.3)		
大腸腺腫		1 (2.3)		
モートン神経腫			1 (1.7)	
神経系障害	1 (2.3)	4 (9.3)	2 (3.4)	3 (5.3)
手根管症候群			1 (1.7)	
頚腕症候群		1 (2.3)		1 (1.8)
頭痛		1 (2.3)		
感覚鈍麻		1 (2.3)		1 (1.8)
坐骨神経痛	1 (2.3)	1 (2.3)	1 (1.7)	1 (1.8)
精神障害			1 (1.7)	1 (1.8)
不眠症			1 (1.7)	1 (1.8)
腎および尿路障害	1 (2.3)	1 (2.3)	2 (3.4)	
尿管結石		1 (2.3)		
尿路結石	1 (2.3)			
頻尿			2 (3.4)	
生殖系および乳房障害		1 (2.3)		
良性前立腺肥大症		1 (2.3)		

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-24-3 表 4.6-24-4）

表 2.7.4-付録-130　NSAIDs 使用有無別有害事象発現状況（貼付部位以外、長期投与試験）（続き）

カテゴリー	NSAIDs あり		NSAIDs なし	
群	40 mg	80 mg	40 mg	80 mg
解析対象例数	43	43	58	57
発現例数	42 (97.7)	41 (95.3)	40 (69.0)	45 (78.9)
発現件数	153	149	114	96
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (14.0)	2 (4.7)	3 (5.2)	1 (1.8)
喘息	1 (2.3)			
咳嗽	1 (2.3)			
呼吸困難			1 (1.7)	
過換気	1 (2.3)			
肺線維症	1 (2.3)			
アレルギー性鼻炎	1 (2.3)	2 (4.7)	1 (1.7)	1 (1.8)
声帯ポリープ			1 (1.7)	
上気道の炎症	1 (2.3)			
皮膚および皮下組織障害	4 (9.3)	11 (25.6)	5 (8.6)	3 (5.3)
皮膚炎			1 (1.7)	1 (1.8)
接触性皮膚炎			1 (1.7)	
異汗性湿疹	1 (2.3)			
湿疹	2 (4.7)	4 (9.3)	1 (1.7)	
皮脂欠乏性湿疹		1 (2.3)		
皮下出血		1 (2.3)	1 (1.7)	1 (1.8)
過角化	1 (2.3)	1 (2.3)		
嵌入爪		1 (2.3)		1 (1.8)
光線過敏性反応		1 (2.3)		
発疹			1 (1.7)	
全身性皮疹		1 (2.3)		
皮膚びらん		1 (2.3)		
蕁麻疹		1 (2.3)		

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-24-3 表 4.6-24-4）

表 2.7.4-付録-131　NSAIDs 使用有無別有害事象発現状況（胃腸障害、長期投与試験）

カテゴリー	NSAIDs あり				NSAIDs なし			
群	40 mg		80 mg		40 mg		80 mg	
解析対象例数	43		43		58		57	
発現例数	12	(27.9)	9	(20.9)	9	(15.5)	14	(24.6)
発現件数	18		16		12		18	
胃腸障害	12	(27.9)	9	(20.9)	9	(15.5)	14	(24.6)
腹部不快感	4	(9.3)	4	(9.3)	2	(3.4)	2	(3.5)
腹痛					1	(1.7)		
上腹部痛	1	(2.3)	1	(2.3)	1	(1.7)	1	(1.8)
便秘	2	(4.7)			1	(1.7)	2	(3.5)
齲歯	1	(2.3)	1	(2.3)				
下痢	2	(4.7)			2	(3.4)	2	(3.5)
十二指腸潰瘍			1	(2.3)				
消化不良			1	(2.3)			1	(1.8)
胃潰瘍			1	(2.3)				
出血性胃潰瘍					1	(1.7)		
胃炎	1	(2.3)	1	(2.3)	1	(1.7)	4	(7.0)
びらん性胃炎							1	(1.8)
胃食道逆流性疾患							2	(3.5)
痔核							1	(1.8)
悪心	1	(2.3)						
食道炎	1	(2.3)						
歯周病	1	(2.3)						
口内炎	1	(2.3)	1	(2.3)	2	(3.4)	1	(1.8)
歯痛	1	(2.3)						
下部消化管出血							1	(1.8)

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-25-1 表 4.6-25-2）

表 2.7.4-付録-132　NSAIDs 使用有無別有害事象発現状況
（消化器の潰瘍等に関する事象、長期投与試験）

カテゴリー	NSAIDs あり		NSAIDs なし	
群	40 mg	80 mg	40 mg	80 mg
解析対象例数	43	43	58	57
発現例数	4 (9.3)	5 (11.6)	3 (5.2)	4 (7.0)
発現件数	4	7	3	4
胃腸障害	4 (9.3)	5 (11.6)	3 (5.2)	4 (7.0)
腹部不快感	4 (9.3)	4 (9.3)	2 (3.4)	2 (3.5)
十二指腸潰瘍		1 (2.3)		
胃潰瘍		1 (2.3)		
出血性胃潰瘍			1 (1.7)	
びらん性胃炎				1 (1.8)
下部消化管出血				1 (1.8)

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-25-5 表 4.6-25-6）

表 2.7.4-付録-133　NSAIDs 使用有無別有害事象発現状況（腎機能に対する事象、長期投与試験）

カテゴリー	NSAIDs あり		NSAIDs なし	
群	40 mg	80 mg	40 mg	80 mg
解析対象例数	43	43	58	57
発現例数	1 (2.3)	5 (11.6)	3 (5.2)	3 (5.3)
発現件数	1	7	4	4
臨床検査	1 (2.3)	5 (11.6)	3 (5.2)	3 (5.3)
血中クレアチニン増加		2 (4.7)	1 (1.7)	
血中カリウム増加		2 (4.7)		
血中尿素増加		2 (4.7)	1 (1.7)	1 (1.8)
尿中血陽性	1 (2.3)		2 (3.4)	2 (3.5)
尿中蛋白陽性		1 (2.3)		1 (1.8)

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-26-1 表 4.6-26-2）

表 2.7.4-付録-134　NSAIDs 使用有無別有害事象発現状況（心臓血管系に対する事象、長期投与試験）

カテゴリー	NSAIDs あり		NSAIDs なし	
群	40 mg	80 mg	40 mg	80 mg
解析対象例数	43	43	58	57
発現例数	4 (9.3)	4 (9.3)	0 (0.0)	1 (1.8)
発現件数	6	6	0	1
心臓障害	2 (4.7)	3 (7.0)		
狭心症		1 (2.3)		
心房細動		1 (2.3)		
うっ血性心不全	1 (2.3)			
期外収縮	1 (2.3)			
心筋虚血	1 (2.3)			
動悸		2 (4.7)		
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (4.7)			
末梢性浮腫	2 (4.7)			
臨床検査		1 (2.3)		1 (1.8)
心拍数増加				1 (1.8)
心電図異常Q波		1 (2.3)		

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-27-1 表 4.6-27-2）

表 2.7.4-付録-135　NSAIDs 使用有無別副作用発現状況（貼付部位、長期投与試験）

カテゴリー	NSAIDs あり	NSAIDs なし
群	40 mg/部位	40 mg/部位
評価部位数	129	172
発現部位数	68 (52.7)	73 (42.4)
発現件数	78	105
一般・全身障害および投与部位の状態	68 (52.7)	73 (42.4)
適用部位皮膚炎	38 (29.5)	50 (29.1)
適用部位紅斑	10 (7.8)	7 (4.1)
適用部位そう痒感	2 (1.6)	8 (4.7)
適用部位湿疹	19 (14.7)	13 (7.6)
適用部位変色	2 (1.6)	1 (0.6)

MedDRA/J ver.16.1、部位数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-24-5 表 4.6-24-6）

表 2.7.4-付録-136　NSAIDs 使用有無別副作用発現状況（貼付部位以外、長期投与試験）

カテゴリー	NSAIDs あり		NSAIDs なし	
群	40 mg	80 mg	40 mg	80 mg
解析対象例数	43	43	58	57
発現例数	1 (2.3)	7 (16.3)	5 (8.6)	5 (8.8)
発現件数	1	13	6	9
胃腸障害	1 (2.3)	4 (9.3)	2 (3.4)	2 (3.5)
腹部不快感	1 (2.3)	1 (2.3)		
上腹部痛		1 (2.3)		
十二指腸潰瘍		1 (2.3)		
消化不良		1 (2.3)		
胃潰瘍		1 (2.3)		
出血性胃潰瘍			1 (1.7)	
胃炎		1 (2.3)	1 (1.7)	2 (3.5)
胃食道逆流性疾患				1 (1.8)
肝胆道系障害				1 (1.8)
肝機能異常				1 (1.8)
臨床検査		2 (4.7)	2 (3.4)	3 (5.3)
血中クレアチニン増加			1 (1.7)	
血中尿素増加		2 (4.7)	1 (1.7)	1 (1.8)
尿中血陽性			1 (1.7)	2 (3.5)
尿中蛋白陽性				1 (1.8)
便潜血				1 (1.8)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		1 (2.3)		
大腸腺腫		1 (2.3)		
皮膚および皮下組織障害			1 (1.7)	
皮膚炎			1 (1.7)	

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-24-7 表 4.6-24-8）

表 2.7.4-付録-137　NSAIDs 使用有無別副作用発現状況（胃腸障害、長期投与試験）

カテゴリー	NSAIDs あり		NSAIDs なし	
群	40 mg	80 mg	40 mg	80 mg
解析対象例数	43	43	58	57
発現例数	1 (2.3)	4 (9.3)	2 (3.4)	2 (3.5)
発現件数	1	10	2	3
胃腸障害	1 (2.3)	4 (9.3)	2 (3.4)	2 (3.5)
腹部不快感	1 (2.3)	1 (2.3)		
上腹部痛		1 (2.3)		
十二指腸潰瘍		1 (2.3)		
消化不良		1 (2.3)		
胃潰瘍		1 (2.3)		
出血性胃潰瘍			1 (1.7)	
胃炎		1 (2.3)	1 (1.7)	2 (3.5)
胃食道逆流性疾患				1 (1.8)

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-25-3 表 4.6-25-4）

表 2.7.4-付録-138　NSAIDs 使用有無別副作用発現状況
（消化器の潰瘍等に関する事象、長期投与試験）

カテゴリー	NSAIDs あり		NSAIDs なし	
群	40 mg	80 mg	40 mg	80 mg
解析対象例数	43	43	58	57
発現例数	1 (2.3)	2 (4.7)	1 (1.7)	0 (0.0)
発現件数	1	3	1	0
胃腸障害	1 (2.3)	2 (4.7)	1 (1.7)	
腹部不快感	1 (2.3)	1 (2.3)		
十二指腸潰瘍		1 (2.3)		
胃潰瘍		1 (2.3)		
出血性胃潰瘍			1 (1.7)	

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-25-7 表 4.6-25-8）

表 2.7.4-付録-139　NSAIDs 使用有無別副作用発現状況（腎機能に対する事象、長期投与試験）

カテゴリー	NSAIDs あり		NSAIDs なし	
群	40 mg	80 mg	40 mg	80 mg
解析対象例数	43	43	58	57
発現例数	0 (0.0)	2 (4.7)	2 (3.4)	3 (5.3)
発現件数	0	2	3	4
臨床検査		2 (4.7)	2 (3.4)	3 (5.3)
血中クレアチニン増加			1 (1.7)	
血中尿素増加		2 (4.7)	1 (1.7)	1 (1.8)
尿中血陽性			1 (1.7)	2 (3.5)
尿中蛋白陽性				1 (1.8)

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-26-3 表 4.6-26-4）

表 2.7.4-付録-140　低用量アスピリン使用症例一覧

試験番号	群	被験者識別コード	性別	年齢（歳）	報告事象名	MedDRA/J PT	発現日	因果関係	程度	重篤性	転帰
SFPP-02-OA02	10 mg	SFOA1406	女	73	-	-	-	-	-	-	-
SFPP-03-OA01	40 mg	OA1815	男	72	接触性皮膚炎	適用部位皮膚炎	貼付 3 日後	関連あり	中等度	非重篤	回復
		OA2702	女	78	-	-	-	-	-	-	-
		OA3009	男	70	-	-	-	-	-	-	-
		OA3706	女	81	-	-	-	-	-	-	-
		OA4609	男	73	-	-	-	-	-	-	-
		OA4624	女	56	-	-	-	-	-	-	-
		OA4820	男	63	ＡＬＴ上昇 ＡＳＴ上昇 ＬＤＨ上昇	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 血中乳酸脱水素酵素増加	貼付 14 日後 貼付 14 日後 貼付 14 日後	関連あるかもしれない 関連あるかもしれない 関連あるかもしれない	軽度 軽度 軽度	非重篤 非重篤 非重篤	回復 回復 回復
		OA5704	女	78	-	-	-	-	-	-	-
		OA5907	女	72	-	-	-	-	-	-	-
		OA6003	女	70	-	-	-	-	-	-	-
		OA6802	女	84	-	-	-	-	-	-	-
	FP	OA1710	女	63	-	-	-	-	-	-	-
		OA3014	女	66	-	-	-	-	-	-	-
		OA3511	男	65	-	-	-	-	-	-	-
		OA4504	女	61	-	-	-	-	-	-	-
		OA4711	女	65	-	-	-	-	-	-	-
		OA5507	男	79	-	-	-	-	-	-	-
		OA5801	男	71	-	-	-	-	-	-	-
		OA5815	女	85	-	-	-	-	-	-	-
		OA5904	女	82	-	-	-	-	-	-	-
		OA6604	女	74	かぶれ	適用部位皮膚炎	貼付 6 日後	関連あり	軽度	非重篤	回復

MedDRA/J ver.16.1、－：該当なし

表 2.7.4-付録-140　低用量アスピリン使用症例一覧（続き）

試験番号	群	被験者識別コード	性別	年齢（歳）	報告事象名	MedDRA/J PT	発現日	因果関係	程度	重篤性	転帰
SFPP-03-OA02	40 mg	LT0103	女	77	左腓腹筋痛	筋肉痛	貼付 62 日後	関連なし	軽度	非重篤	不変
					左殿部痛の悪化	筋骨格痛	貼付 107 日後	関連なし	軽度	非重篤	不変
					感冒	鼻咽頭炎	貼付 216 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
		LT1113	女	77	発疹（左腋窩）（臍まわり）	発疹	貼付 21 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
					右第５指打撲	挫傷	貼付 43 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
					肩こり	筋骨格硬直	貼付 99 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
					肩こり	筋骨格硬直	貼付 236 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
					発疹（左耳）（臍まわり）	発疹	貼付 301 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
		LT0712	男	76	接触性皮膚炎（右膝）	適用部位皮膚炎	貼付 103 日後	関連あり	軽度	非重篤	回復
					感冒	鼻咽頭炎	貼付 163 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
					うっ血性心不全	うっ血性心不全	貼付 179 日後	関連なし	中等度	非重篤	回復
					感冒	鼻咽頭炎	貼付 186 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
					心筋虚血	心筋虚血	貼付 193 日後	関連なし	軽度	非重篤	不変
	80 mg	LT0322	男	77	-	-	-	-	-	-	-
		LT0614	女	63	湿疹（左膝）	適用部位湿疹	貼付 4 日後	関連あり	軽度	非重篤	回復
					湿疹（右膝）	適用部位湿疹	貼付 4 日後	関連あり	軽度	非重篤	回復
					感冒	鼻咽頭炎	貼付 23 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
					湿疹（両前腕）	湿疹	貼付 31 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
					労作性狭心症	狭心症	貼付 126 日後	関連なし	軽度	非重篤	軽減
					感冒	鼻咽頭炎	貼付 127 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
					高コレステロール血症	高コレステロール血症	貼付 139 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
					左足関節痛	関節痛	貼付 274 日後	関連なし	軽度	非重篤	軽減
		LT0717	女	85	接触性皮膚炎（右膝）	適用部位皮膚炎	貼付 133 日後	関連あり	軽度	非重篤	回復
					接触性皮膚炎（左膝）	適用部位皮膚炎	貼付 133 日後	関連あり	軽度	非重篤	回復
					感冒	鼻咽頭炎	貼付 312 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
		LT0722	女	80	肩こり（両側）	筋骨格硬直	貼付 11 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
					頚部脊椎症の悪化	変形性脊椎症	貼付 127 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
					腰部脊椎症の悪化	変形性脊椎症	貼付 127 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復

MedDRA/J ver.16.1、－：該当なし

表 2.7.4-付録-140　低用量アスピリン使用症例一覧（続き）

試験番号	群	被験者識別コード	性別	年齢（歳）	報告事象名	MedDRA/J PT	発現日	因果関係	程度	重篤性	転帰
SFPP-03-OA02	80 mg	LT1011	女	77	左母指ＣＭ関節症	変形性関節症	貼付 222 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
		LT1104	男	78	かぶれ（左膝）	適用部位皮膚炎	貼付 17 日後	関連あり	軽度	非重篤	回復
					かぶれ（右膝）	適用部位皮膚炎	貼付 17 日後	関連あり	軽度	非重篤	回復
					感冒	鼻咽頭炎	貼付 180 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復

MedDRA/J ver.16.1、－：該当なし

表 2.7.4-付録-141　フルルビプロフェンと相互作用が認められる薬剤一覧

ニューキノロン系薬	エノキサシン
	ロメフロキサシン塩酸塩
	ノルフロキサシン
	プルリフロキサシン
	オフロキサシン
	レボフロキサシン水和物
	シプロフロキサシン
	トスフロキサシントシル酸塩水和物
	スパルフロキサシン
	パズフロキサシンメシル酸塩
	モキシフロキサシン塩酸塩
	メシル酸ガレノキサシン水和物
	シタフロキサシン水和物
ワルファリン	ワルファリンカリウム
メトトレキサート	メトトレキサート
炭酸リチウム	炭酸リチウム
アスピリン	アスピリン
	アスピリン・ダイアルミネート配合
副腎皮質ステロイド（外用剤を除く）	コルチゾン酢酸エステル
	ヒドロコルチゾン
	ヒドロコルチゾンリン酸エステルナトリウム
	ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム
	プレドニゾロン
	プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム
	メチルプレドニゾロン
	メチルプレドニゾロン酢酸エステル
	メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム
	トリアムシノロン
	トリアムシノロンアセトニド
	デキサメタゾン
	デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム
	デキサメタゾンメタスルホ安息香酸エステルナトリウム
	デキサメタゾンパルミチン酸エステル
	ベタメタゾン
	d-クロルフェニラミンマレイン酸塩・ベタメタゾン配合

表 2.7.4-付録-142　CYP2C9 阻害作用を有する薬剤一覧

アミオダロン塩酸塩
ザフィルルカスト
フルバスタチンナトリウム
フルボキサミンマレイン酸塩
エトラビリン
カペシタビン
スルファメトキサゾール・トリメトプリム
フルコナゾール
ホスフルコナゾール
ボリコナゾール
ミコナゾール
メトロニダゾール
チゲサイクリン

表 2.7.4-付録-143　ニューキノロン系薬使用症例一覧

試験番号	群	被験者識別コード	性別	年齢（歳）	使用薬剤	報告事象名	MedDRA/J PT	発現日	因果関係	程度	重篤性	転帰
SFPP-03-OA01	40 mg	OA0220	男	89	クラビット錠	-	-	-	-	-	-	-
SFPP-03-OA02	40 mg	LT0311	女	65	グレースビット錠 50 mg	便秘	便秘	貼付 16 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
						感冒	鼻咽頭炎	貼付 30 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
						ノロウイルス胃腸炎	ノロウイルス性胃腸炎	貼付 160 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
						感冒	鼻咽頭炎	貼付 318 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
		LT0314	男	71	グレースビット錠 50 mg	胸部打撲	挫傷	貼付 96 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
						左殿部打撲	挫傷	貼付 96 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
						息切れ	呼吸困難	貼付 96 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
						感冒	鼻咽頭炎	貼付 191 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
						花粉症	季節性アレルギー	貼付 210 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
						感冒	鼻咽頭炎	貼付 238 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
						左肩関節周囲炎	関節周囲炎	貼付 249 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
						両腓腹筋有痛性筋痙攣	筋痙縮	貼付 285 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
		LT0321	女	75	レボフロキサシン錠 100 mg「科研」	感冒	鼻咽頭炎	貼付 13 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
						ノロウイルス胃腸炎	ノロウイルス性胃腸炎	貼付 41 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
						感冒	鼻咽頭炎	貼付 80 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
						右肩関節周囲炎の悪化	関節周囲炎	貼付 96 日後	関連なし	軽度	非重篤	軽減
						右手関節腱鞘炎	腱鞘炎	貼付 138 日後	関連なし	軽度	非重篤	軽減
						左第８肋骨骨折	肋骨骨折	貼付 164 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
						左手ガングリオン	滑液嚢腫	貼付 265 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
						両足背浮腫	末梢性浮腫	貼付 313 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
						打撲（左手掌、左膝、右膝）	挫傷	貼付 342 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
		LT0620	女	77	クラビット錠	感冒	鼻咽頭炎	貼付 45 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
						湿疹（左膝）	適用部位湿疹	貼付 59 日後	関連あり	軽度	非重篤	回復
						感冒	鼻咽頭炎	貼付 205 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
						膀胱炎	膀胱炎	貼付 206 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復

MedDRA/J ver.16.1

表 2.7.4-付録-143　ニューキノロン系薬使用症例一覧（続き）

試験番号	群	被験者識別コード	性別	年齢（歳）	使用薬剤	報告事象名	MedDRA/J PT	発現日	因果関係	程度	重篤性	転帰
SFPP-03-OA02	40 mg	LT0725	男	52	シプロキサン錠 200 mg	接触性皮膚炎（腰） 感冒	適用部位皮膚炎 鼻咽頭炎	貼付 60 日後 貼付 76 日後	関連あり 関連なし	軽度 軽度	非重篤 非重篤	回復 回復
		LT0812	女	69	ジェニナック錠 200 mg	湿疹（腰） 急性胃腸炎 インフルエンザ（A型） 感冒 アレルギー性結膜炎	適用部位湿疹 胃腸炎 インフルエンザ 鼻咽頭炎 アレルギー性結膜炎	貼付 1 日後 貼付 21 日後 貼付 123 日後 貼付 129 日後 貼付 133 日後	関連あり 関連なし 関連なし 関連なし 関連なし	軽度 軽度 軽度 軽度 軽度	非重篤 非重篤 非重篤 非重篤 非重篤	回復 回復 回復 回復 回復
		LT1012	女	66	クラビット錠 500 mg	咽頭炎 アレルギー性鼻炎 感冒	咽頭炎 アレルギー性鼻炎 鼻咽頭炎	貼付 12 日後 貼付 185 日後 貼付 207 日後	関連なし 関連なし 関連なし	軽度 軽度 軽度	非重篤 非重篤 非重篤	回復 回復 回復
	80 mg	LT0308	女	77	クラビット錠 500 mg	-	-	-	-	-	-	-
		LT0717	女	85	クラビット錠 250	接触性皮膚炎（右膝） 接触性皮膚炎（左膝） 感冒	適用部位皮膚炎 適用部位皮膚炎 鼻咽頭炎	貼付 133 日後 貼付 133 日後 貼付 312 日後	関連あり 関連あり 関連なし	軽度 軽度 軽度	非重篤 非重篤 非重篤	回復 回復 回復
		LT0307	男	80	レボフロキサシン錠 100 mg「科研」	感冒	鼻咽頭炎	貼付 222 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
		LT0406	女	47	ジェニナック	感冒	鼻咽頭炎	貼付 376 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
		LT0523	男	41	レボフロキサシン錠 100 mg「ＮＰ」	感冒 感冒 感冒 感冒	鼻咽頭炎 鼻咽頭炎 鼻咽頭炎 鼻咽頭炎	貼付 45 日後 貼付 134 日後 貼付 185 日後 貼付 241 日後	関連なし 関連なし 関連なし 関連なし	軽度 軽度 軽度 軽度	非重篤 非重篤 非重篤 非重篤	回復 回復 回復 回復
		LT0614	女	63	ジェニナック錠	湿疹（左膝） 湿疹（右膝） 感冒 湿疹（両前腕） 労作性狭心症 感冒 高コレステロール血症 左足関節痛	適用部位湿疹 適用部位湿疹 鼻咽頭炎 湿疹 狭心症 鼻咽頭炎 高コレステロール血症 関節痛	貼付 4 日後 貼付 4 日後 貼付 23 日後 貼付 31 日後 貼付 126 日後 貼付 127 日後 貼付 139 日後 貼付 274 日後	関連あり 関連あり 関連なし 関連なし 関連なし 関連なし 関連なし 関連なし	軽度 軽度 軽度 軽度 軽度 軽度 軽度 軽度	非重篤 非重篤 非重篤 非重篤 非重篤 非重篤 非重篤 非重篤	回復 回復 回復 回復 軽減 回復 回復 軽減

MedDRA/J ver.16.1

表 2.7.4-付録-143　ニューキノロン系薬使用症例一覧（続き）

試験番号	群	被験者識別コード	性別	年齢（歳）	使用薬剤	報告事象名	MedDRA/J PT	発現日	因果関係	程度	重篤性	転帰
SFPP-03-OA02	80 mg	LT0708	女	74	クラビット錠 250 mg	湿疹（右手）	湿疹	貼付 49 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
						蕁麻疹（左腕・左腹部・右大腿部）	蕁麻疹	貼付 72 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
						膀胱炎	膀胱炎	貼付 83 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
						蕁麻疹（両腕・腹部）	蕁麻疹	貼付 95 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
						感冒	鼻咽頭炎	貼付 132 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
						感冒	鼻咽頭炎	貼付 152 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
						頭痛	頭痛	貼付 192 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
						頭痛	頭痛	貼付 214 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
						感冒	鼻咽頭炎	貼付 237 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
						胃部不快感	腹部不快感	貼付 298 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
						感冒	鼻咽頭炎	貼付 342 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
		LT0734	女	74	ジェニナック錠 200 mg	感冒	鼻咽頭炎	貼付 54 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
						圧迫骨折（第１２胸椎）	脊椎圧迫骨折	貼付 165 日後	関連なし	軽度	非重篤	不変
		LT0802	女	58	クラビット錠 500 mg	感冒	鼻咽頭炎	貼付 9 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
						急性気管支炎	気管支炎	貼付 20 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
						脱水	脱水	貼付 21 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
						慢性化膿性歯根膜炎	歯周炎	貼付 65 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
						湿疹（左膝）	適用部位湿疹	貼付 114 日後	関連あり	軽度	非重篤	回復
						感冒	鼻咽頭炎	貼付 265 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
		LT1001	女	61	レボフロキサシン錠	感冒	鼻咽頭炎	貼付 149 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
						右膝接触性皮膚炎	適用部位皮膚炎	貼付 226 日後	関連あり	軽度	非重篤	回復
						左膝接触性皮膚炎	適用部位皮膚炎	貼付 226 日後	関連あり	軽度	非重篤	回復
						胃もたれ	腹部不快感	貼付 255 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
						感冒	鼻咽頭炎	貼付 323 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
		LT1106	女	73	クラビット錠	急性胃炎	胃炎	貼付 37 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
						口内炎	口内炎	貼付 37 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
						胃腸炎	胃腸炎	貼付 223 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復

MedDRA/J ver.16.1

表 2.7.4-付録-144　ワルファリン使用症例一覧

試験番号	群	被験者識別コード	性別	年齢（歳）	報告事象名	MedDRA/J PT	発現日	因果関係	程度	重篤性	転帰
SFPP-02-OA02	基剤	SFOA0805	男	70	-	-	-	-	-	-	-
SFPP-02-OA03	基剤	SF1113	女	72	湿疹（左母指部）	湿疹	貼付 0 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
	40 mg	SF0321	女	59	-	-	-	-	-	-	-
		SF3001	男	80	-	-	-	-	-	-	-
		SF5007	女	73	-	-	-	-	-	-	-
SFPP-03-OA01	40 mg	OA0202	女	62	-	-	-	-	-	-	-
		OA4813	男	66	-	-	-	-	-	-	-
	FP	OA1707	男	74	-	-	-	-	-	-	-
		OA4814	女	78	感冒	鼻咽頭炎	貼付 11 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
SFPP-03-OA02	80 mg	LT0901	女	52	両伝音性難聴 感冒 巻き爪（右第二趾） 皮下血腫（左上腕） 感冒 ウイルス性胃腸炎 動悸 結膜下出血 右変形性股関節症 腎盂腎炎 膀胱炎	伝音難聴 鼻咽頭炎 嵌入爪 皮下血腫 鼻咽頭炎 ウイルス性胃腸炎 動悸 結膜出血 変形性関節症 腎盂腎炎 膀胱炎	貼付 7 日後 貼付 11 日後 貼付 25 日後 貼付 111 日後 貼付 118 日後 貼付 150 日後 貼付 308 日後 貼付 314 日後 貼付 328 日後 貼付 339 日後 貼付 359 日後	関連なし 関連なし 関連なし 関連なし 関連なし 関連なし 関連なし 関連なし 関連なし 関連なし 関連なし	軽度 軽度 軽度 軽度 軽度 軽度 軽度 軽度 軽度 軽度 軽度	非重篤 非重篤 非重篤 非重篤 非重篤 非重篤 非重篤 非重篤 非重篤 非重篤 非重篤	回復 回復 回復 回復 回復 回復 回復 回復 回復 回復 回復

MedDRA/J ver.16.1、－：該当なし

表 2.7.4-付録-145　副腎皮質ステロイド使用症例一覧

試験番号	群	被験者識別コード	性別	年齢（歳）	報告事象名	MedDRA/J PT	発現日	因果関係	程度	重篤性	転帰
SFPP-03-OA02	40 mg	LT0409	女	35	感冒	鼻咽頭炎	貼付 328 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
		LT0215	女	66	感冒	鼻咽頭炎	貼付 1 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
					結膜炎	結膜炎	貼付 3 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
					左上前腸骨棘筋付着部炎	腱炎	貼付 16 日後	関連なし	中等度	非重篤	回復
					下痢	下痢	貼付 22 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
					感冒	鼻咽頭炎	貼付 50 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
					接触性皮膚炎（腰）	適用部位皮膚炎	貼付 56 日後	関連あり	軽度	非重篤	回復
					歯痛	歯痛	貼付 127 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
					感冒	鼻咽頭炎	貼付 140 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
					感冒	鼻咽頭炎	貼付 153 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
					感染性胃腸炎	胃腸炎	貼付 221 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
					感冒	鼻咽頭炎	貼付 228 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
					感染性胃腸炎	胃腸炎	貼付 268 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
					下痢	下痢	貼付 329 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
		LT0511	男	84	感冒	鼻咽頭炎	貼付 59 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
					湿疹（腰）	適用部位湿疹	貼付 89 日後	おそらく関連あり	軽度	非重篤	回復
	80 mg	LT0726	女	60	感冒	鼻咽頭炎	貼付 138 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
		LT0515	男	37	アレルギー性鼻炎	アレルギー性鼻炎	貼付 71 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
					右肩痛	筋骨格痛	貼付 102 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
					胸やけ	消化不良	貼付 126 日後	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	回復
					感冒	鼻咽頭炎	貼付 344 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復

MedDRA/J ver.16.1

表 2.7.4-付録-145　副腎皮質ステロイド使用症例一覧（続き）

試験番号	群	被験者識別コード	性別	年齢（歳）	報告事象名	MedDRA/J PT	発現日	因果関係	程度	重篤性	転帰
SFPP-03-OA02	80 mg	LT0708	女	74	湿疹（右手）	湿疹	貼付 49 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
					蕁麻疹（左腕・左腹部・右大腿部）	蕁麻疹	貼付 72 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
					膀胱炎	膀胱炎	貼付 83 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
					蕁麻疹（両腕・腹部）	蕁麻疹	貼付 95 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
					感冒	鼻咽頭炎	貼付 132 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
					感冒	鼻咽頭炎	貼付 152 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
					頭痛	頭痛	貼付 192 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
					頭痛	頭痛	貼付 214 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
					感冒	鼻咽頭炎	貼付 237 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
					胃部不快感	腹部不快感	貼付 298 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
					感冒	鼻咽頭炎	貼付 342 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復

MedDRA/J ver.16.1

表 2.7.4-付録-146　CYP2C9 阻害作用を有する薬剤使用症例一覧

試験番号	群	被験者識別コード	性別	年齢（歳）	使用薬剤	報告事象名	MedDRA/J PT	発現日	因果関係	程度	重篤性	転帰
SFPP-02-OA01	基剤	1406	女	73	ローコール	-	-	-	-	-	-	-
	10 mg	1019	女	66	ローコール錠	-	-	-	-	-	-	-
		2406	女	64	ローコール	-	-	-	-	-	-	-
		2518	男	68	ローコール(20)	-	-	-	-	-	-	-
		3006	女	64	ローコール	-	-	-	-	-	-	-
	20 mg	1614	女	72	ローコール	-	-	-	-	-	-	-
SFPP-02-OA02	基剤	SFOA1607	女	74	ローコール	-	-	-	-	-	-	-
	20 mg	SFOA0406	女	64	ローコール	-	-	-	-	-	-	-
		SFOA1514	女	74	ローコール錠	急性胃腸炎	胃腸炎	貼付 5 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
		SFOA1713	女	77	ローコール	-	-	-	-	-	-	-
	40 mg	SFOA0724	女	78	ローコール錠	-	-	-	-	-	-	-
		SFOA1119	女	62	ローコール	掻痒 発疹 発赤	適用部位そう痒感 適用部位発疹 適用部位紅斑	貼付 5 日後 貼付 7 日後 貼付 7 日後	関連あり 関連あり 関連あり	軽度 軽度 軽度	非重篤 非重篤 非重篤	回復 回復 回復
		SFOA1509	女	70	デプロメール 25 mg ローコール 20 mg	-	-	-	-	-	-	-
SFPP-02-OA03	20 mg	SF0116	女	57	ローコール錠	-	-	-	-	-	-	-
	40 mg	SF4706	女	50	ローコール錠 20 mg	-	-	-	-	-	-	-
SFPP-03-OA01	40 mg	OA4201	男	80	ローコール錠	-	-	-	-	-	-	-
		OA5702	女	74	ローコール	頚部アレルギー性皮膚炎	アレルギー性皮膚炎	貼付 14 日後	関連なし	軽度	非重篤	回復
		OA5704	女	78	ローコール	-	-	-	-	-	-	-
	FP	OA0304	女	68	ローコール錠	-	-	-	-	-	-	-
		OA4306	女	61	ローコール錠	-	-	-	-	-	-	-
		OA4621	女	75	ローコール錠	-	-	-	-	-	-	-
		OA5008	女	62	フルバスタチン錠	-	-	-	-	-	-	-
SFPP-03-OA02	80 mg	LT0416	女	70	ローコール	腰痛症	背部痛	貼付 82 日後	関連なし	中等度	非重篤	回復

MedDRA/J ver.16.1、－：該当なし

表 2.7.4-付録-147　フルルビプロフェン貼付剤で市販後に自発報告された重篤な副作用一覧

販売名	副作用名	程度	既知・未知	部位
ステイバン	発熱（全身）	重篤	未知	貼付部位以外
ステイバン	リチウム中毒症 （構音障害、歩行障害、眼瞼及び足背部の浮腫）	重篤	未知	貼付部位以外
ヤクバン	喘息発作	重篤	既知	貼付部位以外
ステイバン	関節痛	重篤	未知	貼付部位以外
	発疹（光線過敏症）	重篤	未知	貼付部位以外
ヤクバン	アスピリン喘息	重篤	既知	貼付部位以外
ヤクバン 20	皮膚潰瘍	重篤	未知	貼付部位
ステイバン	リチウム中毒	重篤	未知	貼付部位以外
ステイバン	リチウム中毒	重篤	未知	貼付部位以外
ヤクバン 20	急性全身性発疹性膿疱症	重篤	未知	貼付部位～周辺
ヤクバン 20	狭心症発作	重篤	未知	貼付部位以外
ヤクバンテープ 20 mg	光接触皮膚炎	重篤	未知	貼付部位～周辺
ヤクバンテープ 60 mg	薬疹	重篤	未知	貼付部位、貼付部位以外
ヤクバンテープ 60 mg	薬疹	重篤	未知	貼付部位、貼付部位以外
ヤクバンテープ 40 mg	水疱	重篤	未知	貼付部位
Transact LAT	炎症性浮腫	重篤	未知	貼付部位以外
	多臓器不全	重篤	未知	貼付部位以外
	皮膚粘膜眼症候群	重篤	未知	貼付部位以外

表 2.7.4-付録-148　フルルビプロフェン水性貼付剤の項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	承認時迄の調査	承認後の調査	計
調査症例数	1610	17154	18764
副作用発現症例数（%）	55 (3.42)	271 (1.58)	326 (1.74)
副作用発現件数	76	480	556
かゆみ	23 (1.43)	195 (1.14)	218 (1.16)
発赤	20 (1.24)	190 (1.11)	210 (1.12)
発疹	14 (0.87)	88 (0.51)	102 (0.54)
皮膚炎	3 (0.19)		3 (0.02)
かぶれ	12 (0.75)	2 (0.01)	14 (0.07)
疼痛	1 (0.06)	2 (0.01)	3 (0.02)
ヒリヒリ感	2 (0.12)	1 (0.01)	3 (0.02)
皮下出血		1 (0.01)	1 (0.01)
水疱	1 (0.06)	1 (0.01)	2 (0.01)

件数（%）、ステイバンパップ 40 mg インタビューフォーム（2014 年 3 月改訂）より引用

表 2.7.4-付録-149　フロベン錠の項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	承認時迄の調査		承認後の調査		計	
調査症例数	2405		9282		11687	
副作用発現症例数（%）	215	(8.94)	461	(4.97)	676	(5.78)
副作用発現件数	285		718		1003	
＜胃腸系＞	218	(9.06)	589	(6.35)	807	(6.91)
嘔気・悪心	42	(1.75)	53	(0.57)	95	(0.81)
嘔吐	5	(0.21)	14	(0.15)	19	(0.16)
食欲不振	35	(1.46)	85	(0.92)	120	(1.03)
腹痛	5	(0.21)	33	(0.36)	38	(0.33)
胃痛	27	(1.12)	56	(0.60)	83	(0.71)
胃部不快感	25	(1.04)	157	(1.69)	182	(1.56)
胃部膨満感	1	(1.04)	12	(0.13)	13	(0.11)
胃のもたれ	7	(0.29)	67	(0.72)	74	(0.63)
胸やけ	14	(0.58)	31	(0.33)	45	(0.39)
下痢・軟便	14	(0.58)	23	(0.25)	37	(0.32)
便秘	10	(0.42)	10	(0.11)	20	(0.17)
腹部膨満感	3	(0.12)	4	(0.04)	7	(0.06)
曖気	2	(0.08)	3	(0.03)	5	(0.04)
口内炎			21	(0.23)	21	(0.18)
口渇	9	(0.37)	5	(0.05)	14	(0.12)
舌のあれ	2	(0.08)	1	(0.01)	3	(0.03)
舌炎	2	(0.08)			2	(0.02)
消化性潰瘍			1	(0.01)	1	(0.01)
下血			1	(0.01)	1	(0.01)
胃腸障害	15	(0.62)	12	(0.13)	27	(0.23)
＜精神・神経系＞	38	(1.58)	21	(0.23)	59	(0.50)
頭痛	16	(0.67)	3	(0.03)	19	(0.16)
めまい	5	(0.21)	6	(0.06)	11	(0.09)
頭のふらつき	3	(0.12)	2	(0.02)	5	(0.04)
心悸亢進（動悸）	2	(0.08)	5	(0.05)	7	(0.06)
発汗	1	(0.04)			1	(0.01)
発赤	1	(0.04)			1	(0.01)
しびれ感	2	(0.08)			2	(0.02)
口唇しびれ感			1	(0.01)	1	(0.01)
口唇異常感			2	(0.02)	2	(0.02)
眠気	6	(0.25)	2	(0.02)	8	(0.07)
いらいら感	1	(0.04)			1	(0.01)
浮上感	1	(0.04)			1	(0.01)

件数（%）、フロベン錠 40 インタビューフォーム（2012 年 5 月改訂）より引用

表 2.7.4-付録-149　フロベン錠の項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧（続き）

	承認時迄の調査		承認後の調査		計	
調査症例数	2405		9282		11687	
副作用発現症例数（%）	215	(8.94)	461	(4.97)	676	(5.78)
副作用発現件数	285		718		1003	
＜皮膚付属器官＞	8	(0.33)	50	(0.54)	58	(0.05)
発疹	6	(0.25)	22	(0.24)	28	(0.24)
そう痒（感）	1	(0.04)	25	(0.27)	26	(0.22)
蕁麻疹			3	(0.03)	3	(0.03)
蕁麻疹様発疹	1	(0.04)			1	(0.01)
＜聴覚＞	2	(0.08)			2	(0.02)
耳鳴	2	(0.08)			2	(0.02)
＜視覚＞	1	(0.04)			1	(0.01)
眼痛	1	(0.04)			1	(0.01)
＜肝臓胆管系＞			6	(0.06)	6	(0.05)
S-GOT 上昇			3	(0.03)	3	(0.03)
S-GPT 上昇			3	(0.03)	3	(0.03)
＜腎・泌尿系＞	2	(0.08)	5	(0.05)	7	(0.06)
BUN 上昇			1	(0.01)	1	(0.01)
頻尿	1	(0.04)	1	(0.01)	2	(0.02)
顕微鏡的血尿			1	(0.01)	1	(0.01)
乏尿	1	(0.04)	1	(0.01)	2	(0.02)
蛋白尿			1	(0.01)	1	(0.01)
＜血液系＞			3	(0.03)	3	(0.03)
赤血球減少			1	(0.01)	1	(0.01)
白血球減少			1	(0.01)	1	(0.01)
血小板減少			1	(0.01)	1	(0.01)
＜一般全身系＞	16	(0.67)	44	(0.47)	60	(0.51)
浮腫	12	(0.50)	13	(0.14)	25	(0.21)
浮腫（顔面）			17	(0.18)	17	(0.15)
浮腫（眼瞼）			1	(0.01)	1	(0.01)
浮腫（下肢）			3	(0.03)	3	(0.03)
倦怠感	2	(0.08)	4	(0.04)	6	(0.05)
気分不良			1	(0.01)	1	(0.01)
腰部倦怠感			1	(0.01)	1	(0.01)
脱力感			1	(0.01)	1	(0.01)
ほてり	1	(0.04)	3	(0.03)	4	(0.03)
発熱	1	(0.04)			1	(0.01)

件数（%）、フロベン錠 40 インタビューフォーム（2012 年 5 月改訂）より引用

表 2.7.4-付録-150　ロピオン静注の項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

項目	承認時迄の調査	使用成績調査		合計
		ロピオン	リップフェン	
調査症例数	1300	2802	1944	6046
副作用発現症例数（%）	54(4.15)	36(1.28)	13(0.67)	103(1.70)
副作用発現件数	76	74	24	174
皮膚・皮膚付属器障害	3 例(0.23)	1 例(0.04)	3 例(0.04)	7 例(0.12)
全身蕁麻疹	1(0.08)			1(0.02)
全身そう痒感	1(0.08)			1(0.02)
発疹		1(0.08)	2(0.10)	3(0.05)
顔面発疹	1(0.08)			1(0.02)
薬疹			1(0.05)	1(0.02)
中枢・末梢神経系障害	4 例(0.31)	2 例(0.07)	1 例(0.05)	7 例(0.12)
痙攣	1(0.08)	1(0.04)		2(0.03)
めまい	1(0.08)	1(0.04)	1(0.05)	3(0.05)
頭痛	1(0.08)	1(0.04)		2(0.03)
指のしびれ	1(0.08)			1(0.02)
視覚障害		1 例(0.04)		1 例(0.02)
閃輝暗点		2(0.07)		2(0.03)
精神障害	2 例(0.15)			2 例(0.03)
眠気	2(0.15)			2(0.03)
消化器障害	13 例(1.00)	10 例(0.36)	2 例(0.10)	25 例(0.41)
嘔気	9(0.69)	6(0.21)	1(0.05)	16(0.26)
嘔吐	2(0.15)	3(0.11)	2(0.10)	7(0.12)
下痢	3(0.23)	1(0.04)		4(0.07)
耳下腺痛		1(0.04)		1(0.02)
心窩部不快感	1(0.08)			1(0.02)
便秘		2(0.07)		2(0.03)
肝臓・胆管系障害	11 例(0.85)	14 例(0.50)	9 例(0.46)	34 例(0.56)
GOT 上昇	8(0.62)	10(0.36)	5(0.26)	23(0.38)
GPT 上昇	9(0.69)	11(0.39)	9(0.46)	29(0.48)
ウロビリノーゲン陽性	1(0.08)			1(0.02)
γ-GTP 上昇		4(0.14)		4(0.07)
代謝・栄養障害	5 例(0.38)	8 例(0.29)		13 例(0.22)
AlP 上昇	3(0.23)	6(0.21)		9(0.15)
LDH 上昇	2(0.15)			2(0.03)
ナトリウム上昇		1(0.04)		1(0.02)
電解質異常		1(0.04)		1(0.02)
尿糖陽性	1(0.08)	1(0.04)		2(0.03)
総蛋白減少	1(0.08)			1(0.02)
心・血管障害（一般）	2 例(0.15)	3 例(0.11)		5 例(0.08)
血圧上昇	1(0.08)			1(0.02)

件数（%）、ロピオン静注 50 mg インタビューフォーム（2012 年 5 月改訂）より引用

表 2.7.4-付録-150　ロピオン静注の項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧　（続き）

項目	承認時迄の調査	使用成績調査		合計
		ロピオン	リップフェン	
調査症例数	1300	2802	1944	6046
副作用発現症例数（%）	54(4.15)	36(1.28)	13(0.67)	103(1.70)
副作用発現件数	76	74	24	174
心・血管障害（一般）（続き）				
血圧低下		2(0.07)		2(0.03)
ショック	1(0.08)	1(0.04)		2(0.03)
心拍数・心リズム障害	1 例(0.08)			1 例(0.02)
動悸	1(0.08)			1(0.02)
呼吸器系障害		1 例(0.04)		1 例(0.02)
喘息発作		1(0.04)		1(0.02)
赤血球障害	2 例(0.15)	3 例(0.11)		5 例(1.08)
貧血		1(0.04)		1(0.02)
血色素減少		2(0.07)		2(0.03)
赤血球減少	1(0.08)	2(0.07)		3(0.05)
ヘマトクリット値減少	1(0.08)	2(0.07)		3(0.05)
白血球・網内系障害	1 例(0.08)	1 例(0.04)	2 例(0.04)	4 例(0.07)
単球減少		1(0.04)		1(0.02)
好酸球増多（症）	1(0.08)		1(0.05)	2(0.03)
白血球減少（症）		1(0.04)	1(0.05)	2(0.03)
白血球増多（症）		1(0.04)		1(0.02)
泌尿器系障害	5 例(0.38)	4 例(0.14)		9 例(0.15)
急性腎不全		1(0.04)		1(0.02)
腎機能異常		1(0.04)		1(0.02)
BUN 上昇	5(0.38)	1(0.04)		6(0.10)
BUN 低下		1(0.04)		1(0.02)
一般的全身障害	12 例(0.92)	2 例(0.07)	1 例(0.05)	15 例(0.25)
悪寒	2(0.15)			2(0.03)
頬・耳介前部膨張感	1(0.08)			1(0.02)
胸内苦悶感		1(0.04)		1(0.02)
胸部不快感		1(0.04)		1(0.02)
多汗		1(0.04)		1(0.02)
発熱	1(0.08)			1(0.02)
けん怠（感）	1(0.08)			1(0.02)
ほてり	1(0.08)		1(0.05)	2(0.03)
顔面紅潮	1(0.08)			1(0.02)
足の脱力感	1(0.08)			1(0.02)
熱感	6(0.46)			6(0.10)
適用部位障害	2 例(0.15)			2 例(0.03)
注射部疼痛	1(0.08)			1(0.02)
注射部出血斑	1(0.08)			1(0.02)

件数（%）、ロピオン静注 50 mg インタビューフォーム（2012 年 5 月改訂）より引用

ロコアテープ

CTD 第 2 部

2.7.5 参考文献

大正製薬株式会社

目次

2.7.5 参考文献 3
2.7.5.1 【2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法】にて引用した文献 3
2.7.5.2 【2.7.2 臨床薬理試験】にて引用した文献 3
2.7.5.3 【2.7.3 臨床的有効性】にて引用した文献 3
2.7.5.4 【2.7.4 臨床的安全性】にて引用した文献 3
2.7.5.5 【2.7.6 個々の試験のまとめ】にて引用した文献 5

2.7.5 参考文献

2.7.5.1 【2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法】にて引用した文献

該当なし

2.7.5.2 【2.7.2 臨床薬理試験】にて引用した文献

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）．

2.7.5.3 【2.7.3 臨床的有効性】にて引用した文献

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.

2.7.5.4 【2.7.4 臨床的安全性】にて引用した文献

1 フロベン錠 40，フロベン顆粒 8%　医薬品インタビューフォーム，科研製薬株式会社，2012 年 5 月改訂（第 8 版）．

2 ロピオン静注 50 mg　医薬品インタビューフォーム，科研製薬株式会社，2012 年 5 月改訂（第 8 版）．

3 セレコキシブ臨床概要，アステラス製薬株式会社，ファイザー株式会社，2.7.4.2.1.5.1 項:96-8.

4 ソレトン錠 80　医薬品インタビューフォーム，日本ケミファ株式会社，2010 年 3 月（改訂第 5 版）．

5 ロキソニン錠 60 mg，ロキソニン細粒 10%　医薬品インタビューフォーム，第一三共株式会社，2013 年 8 月改訂（第 7 版）．

6 モービック錠 5 mg，モービック錠 10 mg　医薬品インタビューフォーム，日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社，2011 年 8 月（改訂第 9 版）．

7 ブルフェン錠 100, ブルフェン錠 200, ブルフェン顆粒 20%　医薬品インタビューフォーム，科研製薬株式会社，2012 年 5 月改訂（第 7 版）

8 ニフラン錠 75 mg　医薬品インタビューフォーム，田辺三菱製薬株式会社，2013 年 9 月改訂（第 9 版）

9 Ansaid 50 mg and 100 mg 添付文書，Pfizer，2010 年 7 月改訂．

10 Drug analysis print（Drug name: Flurbiprofen），2012 年 7 月 19 日更新．

11 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）．

12 Credible Meds ホームページ（URL: http://crediblemeds.org/）．

13 大学病院医療情報ネットワーク．フルルビプロフェンアキセチルと痙攣．

14 水野樹，杉本清治，金子昭，他．術前エノキサシン単回経口投与および術後フルルビプロフェンアキセチル単回静脈内投与により発症した痙攣の 1 症例．麻酔 2001;50:425-8.

15 宗岡克政，冨吉リカ，井料学，他．フルルビプロフェン含有貼付薬によりリチウム中毒を呈した 1 例．九州神経精神医学 1991;37:252-5.

16 医薬品副作用症例報告書．識別番号 C03-823．1991 年 12 月 25 日．株式会社トクホン．

17 医薬品副作用症例報告書．識別番号 2-04008944．2004 年 11 月 25 日．株式会社トクホン．

18 医薬品副作用症例報告書．識別番号 2-04026073．2005 年 4 月 12 日．株式会社トクホン．

19 Frenia ML, Long KS. Methotrexate and nonsteroidal antiinflammatory drug interactions. The Annals of Pharmacotherapy. 1992;26:234-7.

20 佐竹成夫，佐藤光三，佐藤克己．変形性膝関節症に対する Flurbiprofen の使用経験．現代の診療 1981;23:343-7.

21 原徹，佐野豊，佐伯英明，他．形成外科領域における Froben の使用経験．新薬と臨牀 1985;34:973-8.

22 小松原良雄，浜田博朗，辻本正記，他．転移性骨腫瘍の疼痛に対するフルルビプロフェンの効果について．医学と薬学 1985;13:653-6.

23 Tazoe N, Ikezaki N, Ito J, et al. A case of acute interstitial nephritis induced by flurbiprofen. Jpn J Med. 1987;26:230-3.

24 Rosenthal M. The efficacy of flurbiprofen versus piroxicam in the treatment of acute soft tissue rheumatism. Curr Med Res Opi. 1984;9:304-9.

25 Lanza. FL, Royer GL. NSAID-induced gastric ulceration is dose related by weight: an endoscopic study with flurbiprofen. Am J Gastroenterol. 1993;88:683-6.

26 Product information. Ansaid. Physician’s desk reference 1996:2579-81.

27 Memis D, Vatan L, Cakir U, et al. Loss of consciousness induced by a single dose flurbiprofen. J Clin Anal Med. 2012;3: 92-3.

[28] 医薬品副作用・感染症症例報告書. 識別番号 C99-189. 1999 年 4 月 5 日. 株式会社トクホン.
[29] Meding B. Skin symptoms among workers in a spice factory. Contact Dermatitis. 1993;29:202-5.
[30] Santucci B, Cristaudo A, Cannistraci C, et al. Contact dermatitis to fragrances. Contact Dermatitis. 1987;16:93-5.
[31] Rudzki E, Grzywa Z. Balsam of Peru as screening agent for essential oils sensitivity. Dermatologica. 1977;155:115-21.
[32] Bindu N. Final report on the safety assessment of mentha piperita(peppermint) oil, mentha piperita(peppermint) leaf extract, mentha piperita(peppermint) leaf, and mentha piperita(peppermin) leaf water. Int J Tox. 2001;20:61-73.
[33] Rudzki E, Grzywa Z. Allergy to perfume mixture. Contact Dermtitis 1986;15:115-6.
[34] Warin RP, Smith RJ. Chronic urticaria investigations with patch and challenge tests. Contact Dermatitis 1982;8:117-21.

2.7.5.5 【2.7.6 個々の試験のまとめ】にて引用した文献

[1] 須貝哲郎. 接触皮膚炎とパッチテスト. 皮膚 1977;19:210-21.
[2] 川村太郎, 笹川正二, 増田勉, 他. 貼布試験標準化の基礎的研究. 日本皮膚科学会雑誌 1970;80:301-14.
[3] 加藤和三, 新谷博一, 石井當男, 他. 循環器用薬のより適切な第 I 相, および第 II 相試験実施のために. 臨床医薬 1988;4:303-36.
[4] 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.
[5] 塩川優一, 青木虎吉, 七川歓次, 他. 変形性膝関節症に対するフルルビプロフェン含有貼付剤の有用性―インドメタシン軟膏との比較―. 炎症 1987;7:97-104.
[6] 塩川優一, 青木虎吉, 七川歓次, 他. 変形性膝関節症に対するフルルビプロフェン貼付剤 (FP-A) の臨床評価―フルルビプロフェン経口剤との二重盲検比較試験―. 炎症 1987;7:203-211.
[7] 黒川高秀, 阿部績, 黒沢尚, 他. 変形性膝関節症に対する FP-M（フルルビプロフェン貼付剤）の臨床評価―基剤を対照薬とした二重盲検比較試験―. Therapeutic Research. 1988;8:311-334.

ロコアテープ

CTD 第 2 部

2.7.6 個々の試験のまとめ

大正製薬株式会社

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ 14
2.7.6.1 最終製剤 PK 試験 17
2.7.6.1.1 試験方法の概要 17
2.7.6.1.2 結果の要約 19
2.7.6.1.3 結論 21
2.7.6.2 皮膚安全性試験 22
2.7.6.2.1 試験方法の概要 22
2.7.6.2.2 結果の要約 26
2.7.6.2.3 結論 27
2.7.6.2.4 付表 27
2.7.6.3 単回貼付試験 28
2.7.6.3.1 試験方法の概要 28
2.7.6.3.2 結果の要約 32
2.7.6.3.3 結論 40
2.7.6.3.4 付表 41
2.7.6.4 反復貼付試験① 42
2.7.6.4.1 試験方法の概要 42
2.7.6.4.2 結果の要約 45
2.7.6.4.3 結論 52
2.7.6.4.4 付表 53
2.7.6.5 反復貼付試験② 54
2.7.6.5.1 試験方法の概要 54
2.7.6.5.2 結果の要約 57
2.7.6.5.3 結論 61
2.7.6.5.4 付表 62
2.7.6.6 高用量安全性試験 63
2.7.6.6.1 試験方法の概要 63
2.7.6.6.2 結果の要約 68
2.7.6.6.3 結論 75
2.7.6.7 組織移行性試験 76
2.7.6.7.1 試験方法の概要 76
2.7.6.7.2 結果の要約 78
2.7.6.7.3 結論 83
2.7.6.8 第Ⅱ相探索的試験（P2a 試験） 84
2.7.6.8.1 試験方法の概要 84
2.7.6.8.2 結果の要約（初回解析） 88
2.7.6.8.3 結果の要約（再解析） 100
2.7.6.8.4 薬物動態の結果 109

2.7.6.8.5 結論 109
2.7.6.8.6 付表 110
2.7.6.9 第Ⅱ相用量設定試験①（P2b 試験①） 113
2.7.6.9.1 試験方法の概要 113
2.7.6.9.2 結果の要約 117
2.7.6.9.3 結論 144
2.7.6.10 第Ⅱ相用量設定試験②（P2b 試験②） 145
2.7.6.10.1 試験方法の概要 145
2.7.6.10.2 結果の要約 149
2.7.6.10.3 結論 166
2.7.6.11 第Ⅲ相比較試験［P3 比較試験（OA）］ 167
2.7.6.11.1 試験方法の概要 167
2.7.6.11.2 盲検性維持の方法 171
2.7.6.11.3 結果の要約 172
2.7.6.11.4 結論 190
2.7.6.11.5 付表 191
2.7.6.12 第Ⅲ相長期投与試験［P3 試験（長期）］ 193
2.7.6.12.1 試験方法の概要 193
2.7.6.12.2 結果の要約 196
2.7.6.12.3 結論 236
2.7.6.13 第[redacted]相臨床試験［P[redacted] 試験（[redacted]）］ 238
2.7.6.13.1 試験方法の概要 238
2.7.6.13.2 結果の要約 241
2.7.6.13.3 結論 252
2.7.6.14 参考文献 253

表

表 2.7.6-1 全臨床試験一覧表 15
表 2.7.6-2 試験方法の概要（最終製剤 PK 試験） 17
表 2.7.6-3 治験スケジュール（最終製剤 PK 試験） 19
表 2.7.6-4 薬物動態パラメーター（最終製剤 PK 試験） 20
表 2.7.6-5 試験方法の概要（皮膚安全性試験） 22
表 2.7.6-6 治験スケジュール（皮膚安全性試験） 25
表 2.7.6-7 有害事象読み替え一覧（皮膚安全性試験） 27
表 2.7.6-8 試験方法の概要（単回貼付試験） 28
表 2.7.6-9 治験スケジュール（単回貼付試験） 31
表 2.7.6-10 被験者の内訳（単回貼付試験） 32
表 2.7.6-11 人口統計学的及び他の基準値の特性（単回貼付試験） 33
表 2.7.6-12 有害事象の概要（単回貼付試験） 33

表 2.7.6-13 有害事象（貼付部位、単回貼付試験） 34
表 2.7.6-14 有害事象（貼付部位以外、単回貼付試験） 34
表 2.7.6-15 薬物動態パラメーター（単回貼付試験） 36
表 2.7.6-16 未変化体の累積尿中排泄率（単回貼付試験） 37
表 2.7.6-17 経皮吸収率（単回貼付試験） 40
表 2.7.6-18 有害事象読み替え一覧（単回貼付試験） 41
表 2.7.6-19 試験方法の概要（反復貼付試験①） 42
表 2.7.6-20 治験スケジュール（反復貼付試験①） 44
表 2.7.6-21 人口統計学的及び他の基準値の特性（反復貼付試験①） 45
表 2.7.6-22 有害事象の概要（反復貼付試験①） 45
表 2.7.6-23 有害事象（貼付部位、反復貼付試験①） 46
表 2.7.6-24 有害事象（貼付部位以外、反復貼付試験①） 47
表 2.7.6-25 副作用（貼付部位、反復貼付試験①） 48
表 2.7.6-26 副作用（貼付部位以外、反復貼付試験①） 48
表 2.7.6-27 薬物動態パラメーター（反復貼付試験①） 50
表 2.7.6-28 薬物動態パラメーター比（反復貼付試験①） 51
表 2.7.6-29 尿中排泄率（反復貼付試験①） 51
表 2.7.6-30 経皮吸収率（反復貼付試験①） 52
表 2.7.6-31 有害事象読み替え一覧（反復貼付試験①） 53
表 2.7.6-32 試験方法の概要（反復貼付試験②） 54
表 2.7.6-33 治験スケジュール（反復貼付試験②） 56
表 2.7.6-34 人口統計学的及び他の基準値の特性（反復貼付試験②） 57
表 2.7.6-35 有害事象の概要（反復貼付試験②） 57
表 2.7.6-36 有害事象（貼付部位、反復貼付試験②） 58
表 2.7.6-37 有害事象（貼付部位以外、反復貼付試験②） 58
表 2.7.6-38 薬物動態パラメーターの比較（反復貼付試験①及び②） 60
表 2.7.6-39 薬物動態パラメーター比（反復貼付試験①及び②） 61
表 2.7.6-40 経皮吸収率の比較（反復貼付試験①及び②） 61
表 2.7.6-41 有害事象読み替え一覧（反復貼付試験②） 62
表 2.7.6-42 試験方法の概要（高用量安全性試験） 63
表 2.7.6-43 治験スケジュール（単回貼付期、高用量安全性試験） 66
表 2.7.6-44 治験スケジュール（反復貼付期、高用量安全性試験） 67
表 2.7.6-45 解析対象例数（高用量安全性試験） 68
表 2.7.6-46 治験実施計画書からの逸脱の内訳（高用量安全性試験） 69
表 2.7.6-47 人口統計学的及び他の基準値の特性（高用量安全性試験） 69
表 2.7.6-48 有害事象の概要（高用量安全性試験） 69
表 2.7.6-49 有害事象（貼付部位、高用量安全性試験） 70
表 2.7.6-50 有害事象（貼付部位以外、高用量安全性試験） 70
表 2.7.6-51 薬物動態パラメーター（高用量安全性試験） 73
表 2.7.6-52 薬物動態パラメーター比（高用量安全性試験） 73

表 2.7.6-53 尿中排泄率（反復貼付期、高用量安全性試験） 74
表 2.7.6-54 経皮吸収率（高用量安全性試験） 75
表 2.7.6-55 試験方法の概要（組織移行性試験） 76
表 2.7.6-56 治験スケジュール（組織移行性試験） 78
表 2.7.6-57 解析対象例数（組織移行性試験） 79
表 2.7.6-58 治験実施計画書からの逸脱の内訳（組織移行性試験） 79
表 2.7.6-59 人口統計学的及び他の基準値の特性（組織移行性試験） 80
表 2.7.6-60 治験薬貼付後のエスフルルビプロフェン濃度（組織移行性試験） 81
表 2.7.6-61 血漿中に対する各組織中エスフルルビプロフェン濃度比（組織移行性試験） 82
表 2.7.6-62 試験方法の概要（P2a 試験） 84
表 2.7.6-63 治験スケジュール（P2a 試験） 88
表 2.7.6-64 被験者の内訳（P2a 試験） 88
表 2.7.6-65 解析対象例数（P2a 試験） 89
表 2.7.6-66 治験実施計画書からの逸脱の内訳（P2a 試験） 89
表 2.7.6-67 人口統計学的及び他の基準値の特性（PPS、P2a 試験） 90
表 2.7.6-68 臨床症状改善率（PPS、P2a 試験） 91
表 2.7.6-69 全般改善度（PPS、P2a 試験） 92
表 2.7.6-70 被験者による疼痛評価（VAS 改善率、PPS、P2a 試験） 92
表 2.7.6-71 有害事象の概要（P2a 試験） 93
表 2.7.6-72 有害事象（貼付部位、P2a 試験） 94
表 2.7.6-73 有害事象（貼付部位以外、P2a 試験） 94
表 2.7.6-74 副作用（貼付部位、P2a 試験） 96
表 2.7.6-75 副作用（貼付部位以外、P2a 試験） 96
表 2.7.6-76 重篤な有害事象（P2a 試験） 97
表 2.7.6-77 貼付中止に至った有害事象（P2a 試験） 98
表 2.7.6-78 重要な有害事象（P2a 試験） 98
表 2.7.6-79 被験者識別コード 1611 の K 値の推移（P2a 試験） 98
表 2.7.6-80 臨床検査値の推移（P2a 試験） 99
表 2.7.6-81 被験者の内訳（再解析、P2a 試験） 100
表 2.7.6-82 解析対象例数（再解析、P2a 試験） 100
表 2.7.6-83 人口統計学的及び他の基準値の特性（再解析、PPS、P2a 試験） 101
表 2.7.6-84 臨床症状改善率（再解析、PPS、P2a 試験） 102
表 2.7.6-85 全般改善度（再解析、PPS、P2a 試験） 103
表 2.7.6-86 被験者による疼痛評価（VAS 改善率、再解析、PPS、P2a 試験） 103
表 2.7.6-87 有害事象の概要（再解析、P2a 試験） 104
表 2.7.6-88 有害事象（貼付部位、再解析、P2a 試験） 105
表 2.7.6-89 有害事象（貼付部位以外、再解析、P2a 試験） 105
表 2.7.6-90 副作用（貼付部位、再解析、P2a 試験） 107
表 2.7.6-91 副作用（貼付部位以外、再解析、P2a 試験） 107
表 2.7.6-92 再解析時に除外した有害事象（P2a 試験） 108

表 2.7.6-93 有害事象読み替え一覧（P2a 試験） 110
表 2.7.6-94 臨床検査値異常変動読み替え一覧（P2a 試験） 112
表 2.7.6-95 試験方法の概要（P2b 試験①） 113
表 2.7.6-96 治験スケジュール（P2b 試験①） 116
表 2.7.6-97 被験者の内訳（P2b 試験①） 117
表 2.7.6-98 解析対象例数（P2b 試験①） 118
表 2.7.6-99 解析除外例数（PPS、P2b 試験①） 118
表 2.7.6-100 治験実施計画書からの逸脱の内訳（P2b 試験①） 119
表 2.7.6-101 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS、P2b 試験①） 120
表 2.7.6-102 VAS（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）変化率（FAS、P2b 試験①） 122
表 2.7.6-103 VAS（歩行開始時の膝の痛み）変化率（FAS、P2b 試験①） 123
表 2.7.6-104 臨床症状（合計）変化率（FAS、P2b 試験①） 124
表 2.7.6-105 被験者の印象（FAS、P2b 試験①） 125
表 2.7.6-106 全般改善度（FAS、P2b 試験①） 126
表 2.7.6-107 部分集団の定義（P2b 試験①） 126
表 2.7.6-108 VAS（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）変化率 （片側及び片側優位集団、P2b 試験①） 128
表 2.7.6-109 VAS（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）変化率 （自動運動痛悪化集団、P2b 試験①） 129
表 2.7.6-110 VAS（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）変化率 （片側及び片側優位集団かつ自動運動痛悪化集団、P2b 試験①） 131
表 2.7.6-111 臨床症状（合計）変化率 （片側及び片側優位集団かつ自動運動痛悪化集団、P2b 試験①） 132
表 2.7.6-112 VAS（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）変化量（P2b 試験①） 133
表 2.7.6-113 臨床症状（合計）変化量（P2b 試験①） 134
表 2.7.6-114 VAS（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）変化量 （片側及び片側優位集団かつ自動運動痛悪化集団、P2b 試験①） 135
表 2.7.6-115 臨床症状（合計）変化量 （片側及び片側優位集団かつ自動運動痛悪化集団、P2b 試験①） 136
表 2.7.6-116 有害事象の概要（P2b 試験①） 137
表 2.7.6-117 有害事象（貼付部位、P2b 試験①） 138
表 2.7.6-118 有害事象（貼付部位以外、P2b 試験①） 138
表 2.7.6-119 副作用（貼付部位、P2b 試験①） 140
表 2.7.6-120 副作用（貼付部位以外、P2b 試験①） 140
表 2.7.6-121 貼付中止に至った有害事象（P2b 試験①） 142
表 2.7.6-122 群間比較で有意差が認められた臨床検査項目（終了時、P2b 試験①） 143
表 2.7.6-123 群間比較で有意差が認められた理学検査項目（終了時、P2b 試験①） 143
表 2.7.6-124 試験方法の概要（P2b 試験②） 145
表 2.7.6-125 治験スケジュール（P2b 試験②） 149
表 2.7.6-126 被験者の内訳（P2b 試験②） 150

表 2.7.6-127 解析対象例数（P2b 試験②） 150
表 2.7.6-128 解析除外例数の内訳（PPS、P2b 試験②） 151
表 2.7.6-129 治験実施計画書からの逸脱の内訳（P2b 試験②） 152
表 2.7.6-130 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS、P2b 試験②） 152
表 2.7.6-131 VAS（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）変化量（FAS、P2b 試験②） 154
表 2.7.6-132 VAS(椅子から立ち上がる時の膝の痛み)変化量の用量反応性の検討（FAS、終了時、P2b 試験②） 155
表 2.7.6-133 臨床症状（合計）変化量（FAS、P2b 試験②） 156
表 2.7.6-134 被験者の印象（FAS、P2b 試験②） 156
表 2.7.6-135 全般改善度（FAS、P2b 試験②） 157
表 2.7.6-136 VAS による疼痛評価（歩行時の膝の痛み）変化量（FAS、P2b 試験②） 158
表 2.7.6-137 有害事象の概要（P2b 試験②） 159
表 2.7.6-138 有害事象（貼付部位、P2b 試験②） 160
表 2.7.6-139 有害事象（貼付部位以外、P2b 試験②） 160
表 2.7.6-140 副作用（貼付部位、P2b 試験②） 162
表 2.7.6-141 副作用（貼付部位以外、P2b 試験②） 163
表 2.7.6-142 重篤な有害事象（P2b 試験②） 164
表 2.7.6-143 貼付中止に至った有害事象（P2b 試験②） 164
表 2.7.6-144 その他の重要な有害事象（P2b 試験②） 165
表 2.7.6-145 群間比較で有意差が認められた臨床検査項目（終了時、P2b 試験②） 165
表 2.7.6-146 群間比較で有意差が認められた理学検査項目（終了時、P2b 試験②） 166
表 2.7.6-147 試験方法の概要［P3 比較試験（OA）］ 167
表 2.7.6-148 治験スケジュール［P3 比較試験（OA）］ 170
表 2.7.6-149 被験者の内訳［P3 比較試験（OA）］ 172
表 2.7.6-150 解析対象例数［P3 比較試験（OA）］ 173
表 2.7.6-151 解析除外例数の内訳［PPS、P3 比較試験（OA）］ 174
表 2.7.6-152 治験実施計画書からの逸脱の内訳［P3 比較試験（OA）］ 175
表 2.7.6-153 人口統計学的及び他の基準値の特性［FAS、P3 比較試験（OA）］ 176
表 2.7.6-154 VAS（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）変化量［FAS、P3 比較試験（OA）］ 178
表 2.7.6-155 臨床症状（合計）の変化量［FAS、P3 比較試験（OA）］ 179
表 2.7.6-156 全般改善度［FAS、終了時、P3 比較試験（OA）］ 180
表 2.7.6-157 被験者の印象［FAS、終了時、P3 比較試験（OA）］ 180
表 2.7.6-158 VAS による疼痛評価（歩行時の膝の痛み）変化量［FAS、P3 比較試験（OA）］ 181
表 2.7.6-159 有害事象の概要［P3 比較試験（OA）］ 182
表 2.7.6-160 有害事象［貼付部位、P3 比較試験（OA）］ 183
表 2.7.6-161 有害事象［貼付部位以外、P3 比較試験（OA）］ 184
表 2.7.6-162 副作用［貼付部位、P3 比較試験（OA）］ 186
表 2.7.6-163 副作用［貼付部位以外、P3 比較試験（OA）］ 186

表 2.7.6-164 重篤な有害事象［P3 比較試験（OA）］ 187
表 2.7.6-165 貼付中止に至った有害事象［P3 比較試験（OA）］ 188
表 2.7.6-166 群内比較で有意差が認められた臨床検査項目［終了時、P3 比較試験（OA）］ 189
表 2.7.6-167 群内比較で有意差が認められた理学検査項目［終了時、P3 比較試験（OA）］ 190
表 2.7.6-168 盲検性を維持するための治験協力者の実施事項［P3 比較試験（OA）］ 191
表 2.7.6-169 試験方法の概要［P3 試験（長期）］ 193
表 2.7.6-170 治験スケジュール［P3 試験（長期）］ 196
表 2.7.6-171 被験者の内訳［P3 試験（長期）］ 197
表 2.7.6-172 治験実施計画書からの逸脱の内訳［P3 試験（長期）］ 198
表 2.7.6-173 人口統計学的及び他の基準値の特性［P3 試験（長期）］ 199
表 2.7.6-174 評価部位の内訳［P3 試験（長期）］ 199
表 2.7.6-175 貼付期間［P3 試験（長期）］ 200
表 2.7.6-176 貼付遵守率［P3 試験（長期）］ 200
表 2.7.6-177 有害事象の概要［P3 試験（長期）］ 201
表 2.7.6-178 有害事象［貼付部位、P3 試験（長期）］ 202
表 2.7.6-179 有害事象［貼付部位以外、P3 試験（長期）］ 203
表 2.7.6-180 程度別有害事象［貼付部位、P3 試験（長期）］ 209
表 2.7.6-181 程度別有害事象［貼付部位以外、P3 試験（長期）］ 210
表 2.7.6-182 副作用［貼付部位、P3 試験（長期）］ 216
表 2.7.6-183 副作用［貼付部位以外、P3 試験（長期）］ 216
表 2.7.6-184 重篤な有害事象一覧［P3 試験（長期）］ 217
表 2.7.6-185 LT0616 の臨床検査値の推移［P3 試験（長期）］ 219
表 2.7.6-186 貼付中止に至った有害事象［P3 試験（長期）］ 221
表 2.7.6-187 その他の重要な有害事象一覧［P3 試験（長期）］ 222
表 2.7.6-188 LT1124 の臨床検査値の推移［P3 試験（長期）］ 222
表 2.7.6-189 評価部位別の有害事象［貼付部位、P3 試験（長期）］ 224
表 2.7.6-190 持続期間及び回復期間別の有害事象［貼付部位、P3 試験（長期）］ 225
表 2.7.6-191 初発の有害事象［貼付部位、P3 試験（長期）］ 225
表 2.7.6-192 休薬に至った有害事象［貼付部位、P3 試験（長期）］ 226
表 2.7.6-193 BUN 及びクレアチニンの経時的推移［P3 試験（長期）］ 227
表 2.7.6-194 全般改善度［FAS、P3 試験（長期）］ 229
表 2.7.6-195 臨床症状推移［FAS、全部位、P3 試験（長期）］ 230
表 2.7.6-196 症状消失率［FAS、全部位、P3 試験（長期）］ 231
表 2.7.6-197 臨床症状の下位項目別クロス集計［FAS、全部位、終了時、P3 試験（長期）］ 232
表 2.7.6-198 臨床症状推移［FAS、評価部位別、P3 試験（長期）］ 232
表 2.7.6-199 被験者の印象［P3 試験（長期）］ 233
表 2.7.6-200 試験方法の概要［P[redacted] 試験（[redacted]）］ 238

表 2.7.6-201 治験スケジュール［P[redacted] 試験（[redacted]）］ 241
表 2.7.6-202 被験者の内訳［P[redacted] 試験（[redacted]）］ 242
表 2.7.6-203 解析対象例数［P[redacted] 試験（[redacted]）］ 242
表 2.7.6-204 解析除外例数の内訳［PPS、P[redacted] 試験（[redacted]）］ 243
表 2.7.6-205 治験実施計画書からの逸脱の内訳［P[redacted] 試験（[redacted]）］ 244
表 2.7.6-206 人口統計学的及び他の基準値の特性［PPS、P[redacted] 試験（[redacted]）］ 245
表 2.7.6-207 VAS 変化率［PPS、P[redacted] 試験（[redacted]）］ 246
表 2.7.6-208 [redacted] 変化率［PPS、P[redacted] 試験（[redacted]）］ 247
表 2.7.6-209 臨床症状（合計）変化率［PPS、P[redacted] 試験（[redacted]）］ 247
表 2.7.6-210 被験者の印象［PPS、P[redacted] 試験（[redacted]）］ 248
表 2.7.6-211 全般改善度［PPS、P[redacted] 試験（[redacted]）］ 248
表 2.7.6-212 有害事象の概要［P[redacted] 試験（[redacted]）］ 249
表 2.7.6-213 有害事象［貼付部位、P[redacted] 試験（[redacted]）］ 250
表 2.7.6-214 有害事象［貼付部位以外、P[redacted] 試験（[redacted]）］ 250
表 2.7.6-215 副作用［貼付部位、P[redacted] 試験（[redacted]）］ 251
表 2.7.6-216 副作用［貼付部位以外、P[redacted] 試験（[redacted]）］ 251
表 2.7.6-217 貼付中止に至った有害事象［P[redacted] 試験（[redacted]）］ 252
表 2.7.6-218 群間比較で有意差が認められた臨床検査項目［終了時、P[redacted] 試験（[redacted]）］ 252

図

図 2.7.6-1 血漿中未変化体濃度の推移（最終製剤 PK 試験） 20
図 2.7.6-2 血漿中未変化体濃度の推移（単回貼付試験） 35
図 2.7.6-3 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） 36
図 2.7.6-4 未変化体及び代謝物の血漿中濃度推移（単回貼付試験） 38
図 2.7.6-5 未変化体及び代謝物の累積尿中排泄率（単回貼付試験） 38
図 2.7.6-6 ヒトにおけるエスフルルビプロフェンの推定代謝経路 39
図 2.7.6-7 血漿中未変化体濃度の推移（反復貼付試験①） 50
図 2.7.6-8 血漿中未変化体濃度推移の比較（反復貼付試験①及び②） 60
図 2.7.6-9 血漿中未変化体濃度の推移（単回貼付期、高用量安全性試験） 72
図 2.7.6-10 血漿中未変化体濃度の推移（反復貼付期、高用量安全性試験） 72
図 2.7.6-11 未変化体及び代謝物の累積尿中排泄率（単回貼付期、高用量安全性試験） 74
図 2.7.6-12 組織及び血漿中エスフルルビプロフェン濃度（組織移行性試験） 81
図 2.7.6-13 VAS（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）推移図（FAS、P2b 試験①） 121
図 2.7.6-14 VAS（歩行開始時の膝の痛み）推移図（FAS、P2b 試験①） 123
図 2.7.6-15 臨床症状（合計）の推移図（FAS、P2b 試験①） 124
図 2.7.6-16 VAS（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）推移図 （片側及び片側優位集団、P2b 試験①） 127

図 2.7.6-17 VAS（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）推移図 （自動運動痛悪化集団、P2b 試験①） 129
図 2.7.6-18 VAS（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）推移図 （片側及び片側優位集団かつ自動運動痛悪化集団、P2b 試験①） 130
図 2.7.6-19 VAS（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）推移図（変化量、P2b 試験①） 133
図 2.7.6-20 VAS（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）推移図 （片側及び片側優位集団かつ自動運動痛悪化集団）（変化量、P2b 試験①） 135
図 2.7.6-21 VAS（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）変化量の推移図（FAS、P2b 試験②） 154
図 2.7.6-22 臨床症状推移（合計）変化量の推移図（FAS、P2b 試験②） 155
図 2.7.6-23 VAS による疼痛評価（歩行時の膝の痛み）変化量の推移図（FAS、P2b 試験②） 158
図 2.7.6-24 VAS（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）変化量の推移［FAS、P3 比較試験（OA）］ 177
図 2.7.6-25 臨床症状（合計）変化量の推移［FAS、P3 比較試験（OA）］ 179
図 2.7.6-26 VAS による疼痛評価（歩行時の膝の痛み）変化量の推移［FAS、P3 比較試験（OA）］ 181
図 2.7.6-27 全般改善度［FAS、P3 試験（長期）］ 228
図 2.7.6-28 臨床症状推移［FAS、評価部位別、P3 試験（長期）］ 230
図 2.7.6-29 症状消失率［FAS、評価部位別、P3 試験（長期）］ 231
図 2.7.6-30 被験者の印象［FAS、P3 試験（長期）］ 233
図 2.7.6-31 評価時期別の血漿中未変化体濃度［P3 試験（長期）］ 235
図 2.7.6-32 評価部位別の血漿中未変化体濃度［P3 試験（長期）］ 236

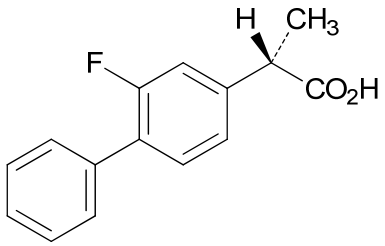
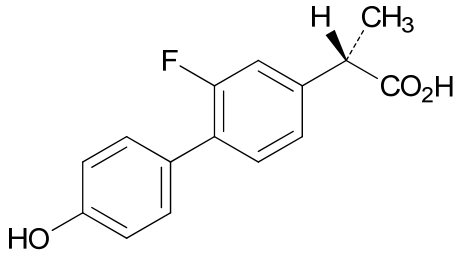
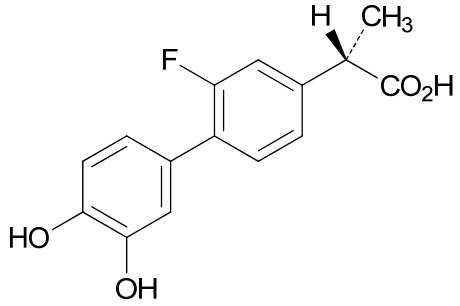
略号一覧

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
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
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
BMI	body mass index	体格指数〔体重（kg）/身長（m）^{2}〕
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
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）
H_2 受容体	histamine H_2	ヒスタミン H_2 受容体
Hb	hemoglobin	ヘモグロビン
Ht	hematocrit	ヘマトクリット
H. pylori	*Helicobactor pylori*	ヘリコバクター・ピロリ
KL 分類	Kellgren-Lawrence grading	ケルグレン・ローレンス分類
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
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	MedDRA terminology bundled with Japanese translation	MedDRA 日本語版
MRI	magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像
NSAIDs	non-steroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
OA	osteoarthritis	変形性関節症
PET-CT	positron emission tomography-computed tomography	陽電子放射断層撮影・コンピュータ断層撮影
pH	potential hydrogen	水素イオン指数
PM	poor metabolizer	代謝活性が低い個体
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PT	preferred term	MedDRA 基本語
[redacted]	[redacted]	[redacted]
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
SOC	system organ class	MedDRA 器官別大分類
$t_{1/2}$	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
VAS	visual analogue scale	視覚的評価スケール

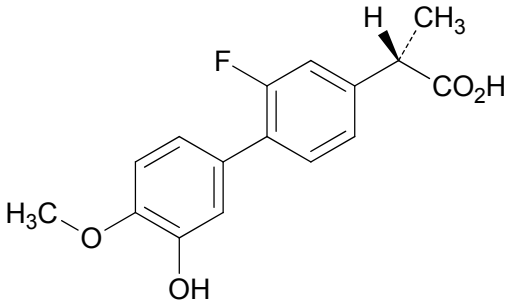
用語一覧

用語	定義
SFPP-1	皮膚安全性試験、単回貼付試験、反復貼付試験①で使用した治験用製剤
SFPP-2	反復貼付試験②、P2a 試験で使用した治験用製剤
SFPP-3	P2b 試験①、P2b 試験②、高用量安全性試験、組織移行性試験、P[redacted] 試験（[redacted]）で使用した治験用製剤
SFPP-4	P3 比較試験（OA）、P3 試験（長期）、最終製剤 PK 試験で使用した治験用製剤（申請製剤）
外皮用消炎鎮痛配合剤	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を含む）
評価膝	変形性膝関節症を発現している評価に用いる側の膝 両側に変形性膝関節症を有する被験者では、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）でより症状の重い側の膝
非評価膝	治験薬を貼付せず、評価膝決定後は評価を行わない膝

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

化学構造式一覧（続き）

一般名又は略号	化学構造式	由来
M3 （3'-ヒドロキシ-4'-メトキシ体）		代謝物

2.7.6 個々の試験のまとめ

全臨床試験の一覧表を表 2.7.6-1 に示した。

表 2.7.6-1　全臨床試験一覧表

試験の種類	試験略名 試験番号	試験の目的	試験デザイン 及び対照の種類	治験薬、1 日用量、投与経路	被験者数	対象	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	薬物動態、安全性	非対照 非盲検	SFPP　40 mg （単回貼付） 経皮	7 例	健康成人男性	24 時間	5.3.3.1-01
皮膚安全性試験	皮膚安全性試験 2119-01-600	皮膚安全性 （単純パッチテスト、光パッチテスト）	実薬・プラセボ対照 無作為化 単盲検	SFPP　基剤、5 mg、10 mg、20 mg ケトプロフェンテープ　20 mg 日局絆創膏 （0.28 cm^2 に裁断し単回貼付） 経皮	30 例	健康成人男性	単純パッチ： 48 時間 光パッチ： 24 時間	5.3.3.1-02
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	安全性、薬物動態	プラセボ対照 無作為化 単盲検	SFPP　基剤、2 mg、5 mg、10 mg、20 mg、40 mg、60 mg （単回貼付） 経皮	32 例	健康成人男性	24 時間	5.3.3.1-03
	反復貼付試験① 2119-03-602	安全性、薬物動態	プラセボ対照 無作為化 単盲検	SFPP　基剤、20 mg、40 mg （1 日 1 回） 経皮	20 例	健康成人男性	7 日間	5.3.3.1-04
	反復貼付試験② 2119-04-602	安全性、薬物動態	プラセボ対照 無作為化 単盲検	SFPP　基剤、40 mg （1 日 1 回） 経皮	12 例	健康成人男性	7 日間	5.3.3.1-05
	高用量安全性試験 SFPP-01-CP01	安全性、薬物動態	プラセボ対照 無作為化 単盲検	SFPP　基剤、80 mg （1 日 1 回） 経皮	14 例	健康成人男性	単回：24 時間 反復：7 日間	5.3.3.1-06
患者の組織移行性試験	組織移行性試験 SFPP-02-LPK01	組織移行性、安全性	実薬対照 無作為化 非盲検	SFPP　20 mg FP 水性貼付剤　40 mg （単回貼付） 経皮	20 例	人工膝関節置換術予定の膝 OA	12 時間	5.3.3.2-01
用量設定試験	P2a 試験 2119-06-641	有効性、安全性 （探索的試験）	プラセボ対照 無作為化 二重盲検	SFPP　基剤、5 mg、10 mg、20 mg （1 日 1 回） 経皮	256 例	膝 OA	2 週間	5.3.5.1-01
	P2b 試験① SFPP-02-OA02	有効性、安全性 （至適用量設定）	プラセボ対照 無作為化 二重盲検	SFPP　基剤、10 mg、20 mg、40 mg （1 日 1 回） 経皮	409 例	膝 OA	2 週間	5.3.5.1-02
	P2b 試験② SFPP-02-OA03	有効性、安全性 （至適用量設定）	プラセボ対照 無作為化 二重盲検	SFPP　基剤、10 mg、20 mg、40 mg （1 日 1 回） 経皮	509 例	膝 OA	2 週間	5.3.5.1-03

表 2.7.6-1　全臨床試験一覧表（続き）

試験の種類	試験略名 試験番号	試験の目的	試験デザイン 及び対照の種類	治験薬、1 日用量、投与経路	被験者数	対象	貼付期間	資料番号
対照薬に対する優越性試験	P3 比較試験（OA） SFPP-03-OA01	有効性（優越性）、 安全性	実薬対照 無作為化 非盲検 a)	SFPP　40 mg（1 日 1 回） FP 水性貼付剤 80 mg（1 日 2 回） 経皮	633 例	膝 OA	2 週間	5.3.5.1-04
長期投与試験	P3 試験（長期） SFPP-03-OA02	安全性（長期投与）、 有効性、薬物動態	非対照 非盲検	SFPP　40 mg、80 mg （1 日 1 回） 経皮	201 例	OA	52 週間	5.3.5.2-01
申請効能以外の試験 b)	P[redacted] 試験（[redacted]） SFPP-[redacted]01	有効性、安全性	実薬対照 無作為化 非盲検 a)	SFPP　40 mg（1 日 1 回） FP 水性貼付剤 80 mg（1 日 2 回） 経皮	82 例	[redacted]	2 週間	5.3.5.4-01

a) 可能な限り盲検に近いデザイン（依頼者、治験担当医師、被験者は盲検、治験協力者は非盲検）で実施した
b) 安全性のみ評価資料とした

2.7.6.1 最終製剤 PK 試験

資料番号 5.3.3.1-01

2.7.6.1.1 試験方法の概要

試験方法の概要を表 2.7.6-2 に示した。

表 2.7.6-2 試験方法の概要（最終製剤 PK 試験）

項目	内容
治験の標題	SFPP の薬物動態試験（最終製剤）
試験番号	SFPP-03-CP01
治験責任医師名	[redacted]
治験実施施設	[redacted]
公表文献 （引用文献）	未公表
治験期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （最初の被験者の同意取得日～最終の被験者の観察終了日）
治験の種類	臨床薬理試験
目的	健康成人男性を対象に、SFPP 40 mg を単回貼付した際の薬物動態を確認する。
試験デザイン	非対照非盲検試験
被験者数	計画例数：7 例 貼付例数：7 例 解析例数：7 例 ＜設定根拠＞ 薬物動態の情報を得る上で評価可能な例数として設定した。
選択・除外基準	(1) 選択基準 1) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 35 歳以下の者 2) 治験参加に際し、事前に本治験の説明を受け、内容を理解でき、被験者本人による文書同意が得られる者 (2) 除外基準 1) 心臓・肝臓・腎臓・血液あるいは消化管に関連した重大な疾患を有する者、又は既往歴を有する者 2) 喘息（アスピリン喘息を含む）を有する者、又は既往歴を有する者 3) 皮膚過敏症あるいはアトピー性皮膚炎を有する者、又は既往歴を有する者（過去に外用剤で皮膚炎を認めた者、又は現在皮膚炎を発症している者を含む） 4) 治験薬貼付予定部位（腰背部）に皮膚創、尋常性ざ瘡を認める者 5) 体重／〈標準体重［（身長－100）×0.9］〉×100 が 80～120%の範囲外の者 6) スクリーニングで医学的な異常所見を認めた者（免疫学的検査又は尿中薬物検査で陽性反応を認めた者を含む） 7) 薬物アレルギーあるいは光アレルギーを有する者、又は既往歴を有する者 8) 同意取得 12 週間（84 日）前から治験薬貼付開始時までに他の治験薬の投与を受けた者 9) 過去に SFPP を使用したことがある者 10) 本治験薬貼付前 1 週間（7 日）以内に、市販薬を含む何らかの薬剤、健康食品を使用した者。ただし、点眼薬、滋養強壮薬（ビタミン剤を含む栄養ドリンク）の 1 回の使用、服用など、治験責任医師又は治験分担医師が本治験参加に問題ないと判断した場合には、この限りではない 11) スクリーニングで *CYP2C9*3* のアレルを認めた者

表 2.7.6-2 試験方法の概要（最終製剤 PK 試験）（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>選択・除外基準
（続き）</td><td>12) 以下のいずれかに該当する献血を行った者
成分献血：スクリーニング実施前 2 週間（14 日）以内
400 mL 未満：スクリーニング実施前 4 週間（28 日）以内
400 mL 以上：スクリーニング実施前 12 週間（84 日）以内
13) 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者</td></tr>
<tr><td>治験薬名、
用法・用量、
貼付期間</td><td><table><tr><td>治験薬の種類</td><td>含有量</td><td>治験薬の大きさ</td><td>ロット番号</td></tr><tr><td>SFPP-4（40 mg）</td><td>SFP として 40 mg</td><td>10 cm×14 cm</td><td>[redacted]</td></tr></table>用量及び投与方法：
SFPP-4 40 mg 1 枚を腰背部に 24 時間単回貼付した。</td></tr>
<tr><td>観察、検査項目</td><td>スケジュールを表 2.7.6-3 に示した。
(1) 薬物動態
1) 血漿中未変化体濃度
2) 経皮吸収率
(2) 接着性
判定基準
1：よく接着している
2：角や縁のわずかな剥がれあり
3：部分的（20%以内）剥がれあり
4：かなり（50%未満）の剥がれあり
5：大部分（50%以上）の剥がれあり
(3) 安全性
1) 副作用・有害事象
2) 臨床検査値・理学検査値
有害事象は、治験薬との因果関係を「関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、このうち治験薬との因果関係が否定できない事象（「関連なし」以外）を副作用と定義した。</td></tr>
<tr><td>統計手法</td><td>(1) 薬物動態
1) 血漿中未変化体濃度
血漿中未変化体濃度の推移図を作成し、評価時期別に基本統計量を算出した。また、血漿中未変化体濃度から薬物動態パラメーターをモデル非依存的方法（ノンコンパートメント解析法）により算出し、基本統計量を算出した。
2) 経皮吸収率
製剤中の薬物残存量から経皮吸収率を算出し、基本統計量を算出した。
(2) 安全性
発症部位別の各症状・所見について、有害事象及び副作用の頻度集計を行った。</td></tr>
</table>

表 2.7.6-3　治験スケジュール（最終製剤 PK 試験）

		貼付開始前28日以内	貼付前日（入院）	1日目									2日目						3日目		4日目（退院）		中止時[注1]
治験薬貼付後経過時間				−1	0		2	4	6	8	10	12	14	23	24		24.5	28	32	36	47	48	71	72	
治験薬					貼付 前	後									除去 前	後									
同意		○																							
スクリーニング		○																							
薬物動態	血漿中未変化体			○			○	○	○	○	○	○	○		○			○	○	○	○		○		
	経皮吸収率														○										
接着性						○									○										○
医師の診察	自覚症状・他覚所見・問診				○				○			○					○					○		○	○
	皮膚症状				○												○					○		○	○
臨床検査	血液学的検査 血液生化学的検査 尿検査		○	○																	○				○
理学検査	身長・体重			○										△							△		△		△
	血圧・脈拍数・体温			○								○		○							○		○		○
有害事象						←	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	→	○

△：体重のみ
注1）各項目で規定した最終の検査・観察ポイントより前に中止した場合のみ実施

（引用元：5.3.3.1-01 図 9-3）

2.7.6.1.2　結果の要約

(1)　症例構成

1）　被験者の内訳

7 例の被験者に対し、腰背部に SFPP 40 mg を単回貼付した。全ての被験者が治験を完了し、中止例はなかった〔5.3.3.1-01 図 10-1〕。

2）　解析対象例数

全ての解析に、治験薬を貼付された全被験者 7 例を採用した〔5.3.3.1-01 11.1 項〕。

3）　逸脱の内訳

逸脱は認められなかった。

(2)　人口統計学的及び他の基準値の特性

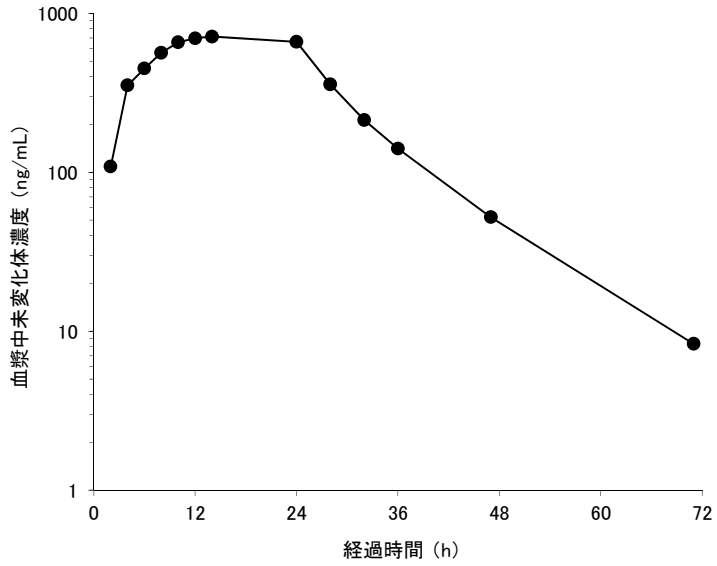
被験者 7 例の人口統計学的特性（平均値±標準偏差）は、年齢 25.4 ± 4.0 歳、身長 172.40 ± 7.41 cm、体重 62.44 ± 8.00 kg であった〔5.3.3.1-01 表 11-1〕。

(3)　薬物動態の結果

1）　血漿中未変化体濃度の推移

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 2.7.6-1 に、薬物動態パラメーターを表 2.7.6-4 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。



平均値、n＝7、貼付時間：24 時間

図 2.7.6-1　血漿中未変化体濃度の推移（最終製剤 PK 試験）

（引用元：5.3.3.1-01 図 11-1）

表 2.7.6-4　薬物動態パラメーター（最終製剤 PK 試験）

	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

平均値±標準偏差

（引用元：5.3.3.1-01 表 11-4）

2）　経皮吸収率

製剤中の薬物残存量から求めた SFPP 40 mg の経皮吸収率(平均値±標準偏差)は 48.34 ± 16.70%（n＝7）であった〔5.3.3.1-01 表 11-5〕。

(4)　接着性の結果

治験薬貼付直後及び除去直前の製剤は全例で、よく接着していると判定された〔5.3.3.1-01 表 11-2〕。

(5)　安全性の結果

治験薬を貼付された全被験者 7 例中、有害事象及び副作用はいずれも 2 例に認められた。死亡、重篤な有害事象、有害事象のために治験を中止した被験者は認められなかった〔5.3.3.1-01 12.2.1 項〕。

1） 有害事象、副作用

MedDRA/J ver.16.0 標準用語（器官別大分類／基本語）別に集計した。

適用部位紅斑が 2 例に認められ、いずれも副作用であった〔5.3.3.1-01 表 12-2〕。いずれも軽度で治療なく回復した。

2） 死亡

死亡例は認められなかった。

3） 重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった。

4） 貼付中止に至った有害事象

貼付中止に至った有害事象は認められなかった。

5） 他の重要な有害事象

他の重要な有害事象は認められなかった。

6） 臨床検査値

いずれの項目も臨床的に重要な変動は認められなかった。

7） 体重、バイタルサイン

いずれの項目も臨床的に重要な変動は認められなかった。

2.7.6.1.3 結論

SFPP 最終製剤 40 mg の薬物動態を確認するため、健康成人男性を対象に、SFPP 40 mg を単回貼付した。

薬物動態では、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、経皮吸収率は 48.34%であった。これらは単回貼付試験の結果と大きな違いは認められなかった。

安全性では、貼付部位の紅斑が 7 例中 2 例に認められたが、いずれも処置することなく時間の経過とともに症状は消失し、臨床上問題となるものではなかった。その他には貼付部位、貼付部位以外のいずれでも有害事象は認められなかった。

2.7.6.2 皮膚安全性試験

資料番号 5.3.3.1-02

2.7.6.2.1 試験方法の概要

試験方法の概要を表 2.7.6-5 に示した。

表 2.7.6-5 試験方法の概要（皮膚安全性試験）

項目	内容
治験の標題	SFPP の臨床第 I 相試験―皮膚安全性試験―
試験番号	2119-01-600
治験責任医師名	[redacted]
治験実施施設	[redacted]
公表文献（引用文献）	未公表
治験期間	[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 （第 1 例目の同意取得日～最終の被験者の事後検査日）
治験の種類	臨床薬理試験（皮膚安全性試験）
目的	健康成人男性を対象とし、単純及び光パッチテストにより、本邦パッチテスト研究班による判定基準に基づく皮膚反応を主要評価項目として、SFPP 基剤、5 mg、10 mg 及び 20 mg の貼付部位における皮膚安全性を検討する。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検討する。
試験デザイン	無作為化単盲検試験
被験者数	計画例数：30 例 貼付例数：30 例 解析例数：30 例 ＜設定根拠＞ 20～30 例の被験者で実施したパッチテストの結果は、実際の皮膚安全性をよく反映するとの報告[1] を参考にし、30 例を設定した。また、30 例で試験を行えば、5%以上の発現率の陽性反応を見逃さない確率が 78.5%以上となり十分高いと考えられた。
選択・除外基準	(1) 選択基準 年齢：20～35 歳の健康な日本人男性 (2) 除外基準 1) 心臓・肝臓・腎臓及び消化管に関連した重大な既往歴あるいはアスピリン喘息の既往歴のある者 2) 皮膚過敏症あるいはその既往歴のある者（過去に貼付剤、外用剤等で皮膚炎等が認められたことがある、あるいは現在皮膚炎を起している者）、貼付予定部位である背中に皮膚創、にきび等の認められる者 3) 原則として、標準体重［(身長－100)×0.9］の±20%の範囲を超える者 4) スクリーニング検査時の健康診断（臨床検査値等）で異常が認められた者 5) 薬物あるいは光アレルギーの既往のある者 6) 本治験薬貼付前 1 週間以内に、鎮痛解熱薬、H_2 受容体拮抗剤、止瀉薬等の市販薬を含む全ての薬剤を使用した者［ただし、点眼薬、滋養強壮薬（ビタミン剤を含む栄養ドリンク）などの 1 回の使用、服用など、治験責任医師又は分担医師が本治験参加に問題ないと判断した場合には、この限りではない。］ 7) 治験薬貼付前 4 ヵ月以内に他の治験に参加した者 8) 治験薬貼付前 1 ヵ月以内に 200 mL 又は 3 ヵ月以内に 400 mL を超える採血（献血等）を受けた者 9) 治験責任医師又は治験分担医師により試験参加が不適当と判断された者

表 2.7.6-5 試験方法の概要（皮膚安全性試験）（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>治験薬名、用法・用量、貼付期間</td><td>
<table>
<tr><th colspan="2">試験製剤</th><th>含有量</th><th>治験薬の大きさ</th><th>ロット番号</th></tr>
<tr><td rowspan="4">被験薬</td><td>SFPP-1 基剤</td><td>SFP を含有しない</td><td rowspan="4">7 cm×10 cm</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>SFPP-1（5 mg）</td><td>SFP として 5 mg</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>SFPP-1（10 mg）</td><td>SFP として 10 mg</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>SFPP-1（20 mg）</td><td>SFP として 20 mg</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td rowspan="2">参照薬</td><td>ケトプロフェンテープ</td><td>ケトプロフェンとして 20 mg</td><td>7 cm×10 cm</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>日局絆創膏</td><td>－</td><td>－</td><td>[redacted]</td></tr>
</table>
用量及び投与方法：
SFPP-1 基剤、5、10 及び 20 mg、ケトプロフェンテープ及び日局絆創膏の規定面積（0.28 cm^2）を単純パッチテストでは 48 時間、光パッチテストでは 24 時間背部皮膚に単回貼付した。
5 種類の治験薬及び日局絆創膏の 6 剤を、被験者の傍脊椎部左側及び右側（それぞれの中心から中心までが 2 cm 間隔）に無作為に割付け、パッチ絆プレート（Finn Chamber）を用いて貼付した。</td></tr>
<tr><td>観察、検査項目</td><td>スケジュールを表 2.7.6-6 に示した。
(1) 皮膚安全性（主要評価項目）
単純パッチテスト及び光パッチテストの実施位置（傍脊椎部左側又は右側）は、被験者ごとに無作為に決定した。
1) 単純パッチテスト
貼付開始後 48 時間にパッチ絆プレートを除去し、貼付部位の観察は貼付開始前、除去後 30 分及び 24 時間に皮膚症状を判定した。
本邦パッチテスト研究班の判定基準 [2]
－ ：反応なし
± ：軽い紅斑
＋ ：紅斑
＋＋ ：紅斑＋浮腫
＋＋＋ ：紅斑＋浮腫＋丘疹、漿液性丘疹、小水疱
＋＋＋＋ ：大水疱
2) 光パッチテスト
貼付開始後 24 時間にパッチ絆プレートを除去し、30 分後に UV-A 照射（6 分間）を行い、照射 30 分後に光蕁麻疹の有無を検討した。その後、無塗布パッチ絆プレートにて再遮光した。UV-A 照射後 24 時間及び 47.5 時間に、単純パッチテストと同様に貼付部位を観察し、本邦パッチテスト研究班の判定基準による皮膚症状を判定するとともに、以下の判定基準に従い光過敏反応を評価した。
光過敏反応判定基準
－ ：無反応又は単純パッチテスト部位と同等以下の反応
± ：単純パッチテスト部位と比較してわずかに強い反応
＋ ：単純パッチテスト部位と比較して明らかに強い反応
＋＋ ：単純パッチテスト部位と比較して本邦基準で 2 ランク強い反応
＋＋＋ ：単純パッチテスト部位と比較して本邦基準で 3 ランク強い反応
(2) 副作用・有害事象
1) 自覚症状
2) 問診、聴打診
3) 貼付部位の観察
4) 理学検査：体重、バイタルサイン、心電図（標準 12 誘導）
5) 臨床検査：血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査
有害事象は、治験薬との因果関係を「明確にあり」、「多分あり」、「可能性あり」、「多分なし」、「なし」の 5 段階で判定し、このうち治験薬との因果関係が否定できない事象（「なし」以外）を副作用と定義した。</td></tr>
</table>

表 2.7.6-5 試験方法の概要（皮膚安全性試験）（続き）

項目	内容
統計手法	(1) 単純パッチテスト 各試験製剤の皮膚刺激指数を算出した。 皮膚刺激指数＝（各被験者毎の除去後 30 分、24 時間のうち反応の強い方のスコアの合計）／（被験者数）×100 (2) 光パッチテスト 各試験製剤の光蕁麻疹及び光過敏反応を集計した。 (3) 有害事象及び副作用 発症部位別の各症状・所見について、有害事象及び副作用の頻度集計を行った。

表 2.7.6-6　治験スケジュール（皮膚安全性試験）

治験日		前日		第1日								第2日								第3日						第4日		
貼付開始後経過時間		-23	-15	-1	-0.5	0	0.5	1	2	4.5	9.5	23	23.5	24	24.5	25	26	28.5	33.5	47	47.5	48	48.5	52.5	57.5	71	71.5	72
単純パッチテスト						↑	（48時間連続貼付）														→	↓						
光パッチテスト						↑	（24時間連続貼付）						→	↓														
長波長紫外線（UV-A）照射															○	（UV-A照射後24時間は再遮光）												
食事			○		○					○	○		○					○	○		○			○	○		○	
自覚症状				←																								→
問診、聴打診				○								○								○						○		
貼付部位の観察	単純パッチ			○																			○					○
	光パッチ			○												○							○					○
身長、体重				○								△								△						△		
血圧、脈拍数、呼吸数、体温				○								○								○						○		
心電図				○																						○		
臨床検査（血液）		○		○																						○		
臨床検査（尿）		○		○																						○		

↑：貼付、↓：除去

△：体重のみ測定

（引用元：5.3.3.1-02 治験実施計画書 表 3）

2.7.6.2.2 結果の要約

(1) 症例構成

1) 被験者の内訳

30 例の被験者に治験薬を貼付した〔5.3.3.1-02 10.1 項〕。全ての被験者が治験を完了し、中止例はなかった。

2) 解析対象例数

全ての解析に、治験薬を貼付された全被験者 30 例を採用した〔5.3.3.1-02 14.3 項〕。

3) 逸脱の内訳

治験実施計画書からの逸脱として、単純パッチテストと光パッチテストの実施部位が当初の計画と異なった被験者が 1 例認められた〔5.3.3.1-02 10.2 項〕。

(2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

被験者 30 例の人口統計学的特性(平均値±標準偏差)は、年齢 21.7 ± 1.6 歳、身長 173.8 ± 5.2 cm、体重 62.9 ± 6.5 kg であった〔5.3.3.1-02 別添 9 被験者の背景〕。

(3) 安全性の結果

治験薬を貼付された全被験者 30 例中、有害事象は 18 例に認められた。副作用、死亡、重篤な有害事象、有害事象のために治験を中止した被験者は認められなかった。主要評価項目である単純パッチテスト及び光パッチテストでは問題となる所見は認められなかった〔5.3.3.1-02 12.2.1 項〕。

1) 皮膚安全性(主要評価項目)

単純パッチテストでは、薬剤除去後 30 分及び 24 時間とも、いずれの試験製剤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。また、光パッチテストでは、いずれの試験製剤においても、UV-A 照射後 30 分に光毒麻疹は認められず、UV-A 照射後 24 時間及び 47.5 時間ともに光過敏反応は認められなかった〔5.3.3.1-02 12.2.1 項〕。

2) 有害事象

MedDRA/J ver.16.1 標準用語(器官別大分類／基本語)別に集計した。なお、総括報告書作成時には MedDRA を用いた集計をしていなかったため、承認申請時に新たに MedDRA に読み替えた(表 2.7.6-7)。

紅斑が 30 例中 18 例に認められたが、Finn Chamber 固定テープによるものであり、治験薬との因果関係はなしと判断された。また、血中トリグリセリド増加が 1 例に認められたが、拘束や環境・食事の変化による生理的変動によるものと考えられ、治験薬との関連性はなしと判断された〔5.3.3.1-02 12.2.1 項〕。

3) 副作用

副作用は認められなかった。

4） 死亡

死亡例は認められなかった。

5） 重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった。

6） 貼付中止に至った有害事象

貼付中止に至った有害事象は認められなかった。

7） その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象は認められなかった。

8） 臨床検査値

臨床検査値では、いずれの項目も臨床的に重要な変動は認められなかった。

9） 体重、バイタルサイン、心電図

体重、バイタルサイン、心電図では、いずれの項目も臨床的に重要な変動は認められなかった。

2.7.6.2.3 結論

SFPP 基剤、5、10 及び 20 mg の貼付部位における皮膚安全性を検討するため、健康成人男性を対象に、ケトプロフェンテープ及び日局絆創膏を参照薬として、皮膚安全性試験（単純及び光パッチテスト）を実施した。

単純パッチテスト、光パッチテストにおいて、被験薬に起因した症状は認められず皮膚刺激指数も 0 であり、SFPP の皮膚安全性に関して問題となる所見は認められなかった。また、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。

2.7.6.2.4 付表

表 2.7.6-7 有害事象読み替え一覧（皮膚安全性試験）

報告事象名	MedDRA 器官別大分類	MedDRA 基本語
単純パッチテスト側フィンチャンバー固定テープ部位発赤	皮膚および皮下組織障害	紅斑
光パッチテスト側フィンチャンバー固定テープ部位発赤	皮膚および皮下組織障害	紅斑
中性脂肪値上昇	臨床検査	血中トリグリセリド増加

MedDRA/J ver.16.1

2.7.6.3 単回貼付試験

資料番号 5.3.3.1-03

2.7.6.3.1 試験方法の概要

試験方法の概要を表 2.7.6-8 に示した。

表 2.7.6-8 試験方法の概要（単回貼付試験）

項目	内容
治験の標題	SFPP の臨床第 I 相試験―単回（24 時間）貼付試験―
試験番号	2119-02-601
治験責任医師名	[redacted]
治験実施施設	[redacted]
公表文献（引用文献）	未公表
治験期間	[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 （第 1 例目の同意取得日～最終の被験者の事後検査日）
治験の種類	臨床薬理試験
目的	健康成人男性を対象として、SFPP 2 mg、5 mg、10 mg、20 mg、40 mg、60 mg 又は基剤を 24 時間貼付し、安全性及び薬物動態を検討する。
試験デザイン	無作為化単盲検試験
被験者数	計画例数 30 例 貼付例数 32 例 解析例数 32 例 計画時、各ステップは 10 例（SFPP 群：7 例、基剤群：3 例）とし、第 1 群の被験者 10 例はステップ 1 及び 2、第 2 群の被験者 10 例はステップ 3 及び 4、第 3 群の被験者 10 例はステップ 5 及び 6 に組み入れることとした（延べ 60 例）。 ＜設定根拠＞ SFPP 群については、加藤らの報告[3] を基に安全性及び薬物動態を検討するためには最低で 5、6 例は必要と考えた。しかし、本剤は経皮吸収剤であり経口剤と比較して薬物動態における個体間変動が大きくなる可能性を考慮して 7 例を設定した。なお、SFPP 群で異常所見が発現した場合に、その所見が偶発的なものであるか否かを検討するために基剤群 3 例を設定した。
選択・除外基準	(1) 選択基準 年齢：20～35 歳の健康な日本人男性 (2) 除外基準 1) 心臓・肝臓・腎臓及び消化管に関連した重大な既往歴あるいは喘息の既往歴のある者 2) 皮膚過敏症あるいはその既往歴のある者（過去に貼付剤、外用剤等で皮膚炎等が認められた者、あるいは現在皮膚炎を起こしている者）、貼付予定部位である腰背部に皮膚創、にきび等の認められる者 3) 原則として、標準体重［(身長－100)×0.9］の±20%の範囲を超える者 4) スクリーニング検査時の健康診断（臨床検査値等）で医学的な異常所見が認められた者 5) 薬物あるいは光アレルギーの既往又は痔の既往のある者 6) 本治験薬貼付前 1 週間以内に、鎮痛解熱薬、H_2 受容体拮抗剤、止瀉薬等の市販薬を含む全ての薬剤を使用した者［ただし、点眼薬、滋養強壮薬（ビタミン剤を含む栄養ドリンク）などの 1 回の使用、服用など、治験責任医師又は治験分担医師が本治験参加に問題ないと判断した場合には、この限りではない］ 7) 治験薬貼付前 4 ヵ月以内に他の治験に参加した者

表 2.7.6-8 試験方法の概要（単回貼付試験）（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>選択・除外基準（続き）</td><td>8) 治験薬貼付前 1 ヵ月以内に 200 mL 又は 3 ヵ月以内に 400 mL を超える採血（献血等）を受けた者
9) 治験責任医師又は治験分担医師により治験参加が不適当と判断された者</td></tr>
<tr><td>治験薬名、用法・用量、貼付期間</td><td>
<table>
<tr><th>治験薬の種類</th><th>含有量</th><th>治験薬の大きさ</th><th>ロット番号</th></tr>
<tr><td>SFPP-1 (2 mg)</td><td>SFP として 2 mg</td><td rowspan="5">7 cm×10 cm</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>SFPP-1 (5 mg)</td><td>SFP として 5 mg</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>SFPP-1 (10 mg)</td><td>SFP として 10 mg</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>SFPP-1 (20 mg)</td><td>SFP として 20 mg</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>SFPP-1 基剤</td><td>SFP を含まない</td><td>[redacted]</td></tr>
</table>
用量及び投与方法：
SFPP-1 の 2 mg、5 mg、10 mg、20 mg、40 mg（20 mg を 2 枚）、60 mg（20 mg を 3 枚）又は基剤を 24 時間腰背部に単回貼付した。</td></tr>
<tr><td>観察、検査項目</td><td>スケジュールを表 2.7.6-9 に示した。
(1) 安全性
1) 自覚症状
2) 問診、聴打診
3) 貼付部位の観察
4) 理学検査：体重、バイタルサイン、心電図（標準 12 誘導）
5) 臨床検査：血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、便検査
有害事象は、治験薬との因果関係を「明確にあり」、「多分あり」、「可能性あり」、「多分なし」、「なし」の 5 段階で判定し、このうち治験薬との因果関係が否定できない事象（「なし」以外）を副作用と定義した。
(2) 薬物動態
1) 血漿中濃度
・血漿中未変化体濃度
・血漿中代謝物（抱合体含む）濃度（20 mg のみ）
・血漿中未変化体の光学異性体（R 体）濃度（20 mg のみ）
2) 尿中排泄
・尿中未変化体濃度
・尿中代謝物（抱合体含む）濃度（20 mg のみ）
・尿中未変化体の光学異性体（R 体）濃度（20 mg のみ）
3) 貼付後の製剤中の薬物残存量
(3) 接着性
判定基準
1：よく接着している
2：角や縁のわずかな外れあり
3：部分的（20%以内）の外れあり
4：かなり（50%以内）の外れあり
5：大部分（50%以上）の外れあり</td></tr>
<tr><td>統計手法</td><td>(1) 安全性
発症部位別の各症状・所見について、有害事象及び副作用の頻度集計を行った。
(2) 薬物動態
1) 血漿中未変化体及び代謝物濃度
各血漿中薬物濃度の推移図を作成した。また、各血漿中薬物濃度から薬物動態パラメーターをモデル非依存的方法（ノンコンパートメント解析法）により算出し、基本統計量を算出した。</td></tr>
</table>

表 2.7.6-8 試験方法の概要（単回貼付試験）（続き）

項目	内容
統計手法 （続き）	2) 用量比例性 血漿中未変化体濃度から算出した薬物動態パラメーターのうち、C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ については、パワーモデル（対数変換後の直線回帰分析）を適用して用量比例性の検討を行い、t_{max} 及び $t_{1/2}$ については、Tukey 法を適用して用量間の比較を行った。 なお、傾きの信頼区間が 1 を含む場合に用量比例性ありと判断することとした。 3) 尿中未変化体及び代謝物濃度 各尿中薬物濃度から累積尿中排泄率を算出し、評価時期別に基本統計量を算出した。 4) 経皮吸収率 製剤中の薬物残存量から経皮吸収率を算出し、基本統計量を算出した。 (3) 有意水準 有意水準は両側 5%、信頼係数は両側 95%とした。

表 2.7.6-9　治験スケジュール（単回貼付試験）

治験日	前日		第1日目															第2日目									第3日目					第4日目			事後検査
経過時間	-24	-12	-1	-0.5	0	0.5	1	2	4	4.5	5	6	8	9.5	10	12	14	23	23.5	24	24.5	28	28.5	32	33.5	36	47	47.5	48	52.5	57.5	71	71.5	72	※
治験薬貼付					↑	←				（24時間連続貼付）									→	↓																
食事				○						○				○					○				○		○			○		○	○		○		
自覚症状			←																															→	
問診、聴打診					○							○				○				○									○					○	○
貼付部位の観察					○																○								○					○	○
接着性					○											○				○															
身長、体重			○															△									△					△			△
血圧、脈拍数、呼吸数、体温			○													○		○									○					○			○
心電図			○															○									○					○			○
臨床検査（血液）	○		○																								○								○
臨床検査（尿：定性）	○		○																								○								○
臨床検査（尿：定量）		←	←	→	→																					←	→		→						
臨床検査（便）	←	→	→	→	→																					←	→		→					→	
血漿中薬物濃度			○					○	○			○	○		○	○	○			○		○		○		○	○					○			
尿中薬物濃度		←	←	→	→	←		→	→			→	←			→	←		→	→	←				→	←	→		→	←			→	

↑：貼付、↓：除剤　　△：体重のみ測定　　※：原則として治験薬除去後１週目

（引用元：5.3.3.1-03 治験実施計画書 表 3）

2.7.6.3.2 結果の要約

(1) 症例構成

1） 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6-10 に示した。

合計 32 例、延べ 58 例の被験者に治験薬を貼付した〔5.3.3.1-03 10.1 項〕。ステップ 1 及び 2 に第 1 群の被験者 10 例、ステップ 3 及び 4 に第 2 群の被験者 12 例、ステップ 5 及び 6 に第 3 群の被験者 10 例を組み入れた。中止 2 例［ステップ 2 貼付前日の検査にて 1 例（基剤群）、ステップ 4 貼付前日の検査にて 1 例（20 mg 群）］、脱落 2 例（いずれもステップ 4 貼付当日に辞退）であった〔5.3.3.1-03 12.1 項〕。中止例に対しては被験者の交代は実施しなかったが、脱落例に対しては新規の被験者に交代することとしたため、ステップ 4 では新規の被験者を 2 例追加した。

中止の 2 例は、いずれの被験者も前ステップを完了したが、2 ステップ目入院時に臨床検査値の異常が認められ、治験薬貼付前に治験責任医師の判断により治験を中止した。脱落した 2 例の中止理由は、いずれも被験者の申し出であった。

表 2.7.6-10 被験者の内訳（単回貼付試験）

		用量	開始時例数	貼付例数	ステップ完了例数
第 1 群	ステップ 1	基剤	3	3	3
		2 mg	7	7	7
	ステップ 2	基剤	3	2	2
		5 mg	7	7	7
第 2 群	ステップ 3	基剤	3	3	3
		10 mg	7	7	7
	ステップ 4	基剤	3[a)]	3	3
		20 mg	7[a)]	6	6
第 3 群	ステップ 5	基剤	3	3	3
		40 mg	7	7	7
	ステップ 6	基剤	3	3	3
		60 mg	7	7	7

a) 基剤群、20 mg 群の被験者各 1 例がステップ 4 貼付当日に脱落したため、新規の被験者を 2 例（各群 1 例）追加し治験薬を貼付した。
（引用元：5.3.3.1-03 12.1 項）

2） 解析対象例数

全ての解析に、治験薬を貼付された全被験者 32 例（延べ 58 例）を採用した〔5.3.3.1-03 10.1 項〕。

3） 逸脱の内訳

逸脱は認められなかった。

(2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6-11 に示した。

表 2.7.6-11 人口統計学的及び他の基準値の特性（単回貼付試験）

ステップ	貼付例数	年齢（歳）	身長（cm）	体重（kg）
1	10	23.2 ± 3.3	170.45 ± 7.43	60.28 ± 7.54
2	9	22.4 ± 2.4	170.78 ± 7.81	61.08 ± 7.53
3	10	22.3 ± 2.3	171.58 ± 5.05	61.54 ± 6.71
4	9	23.0 ± 1.9	170.66 ± 3.14	60.76 ± 6.37
5	10	23.6 ± 3.0	171.18 ± 4.87	59.22 ± 6.07
6	10	23.6 ± 3.0	171.18 ± 4.87	59.22 ± 6.07

平均値±標準偏差
（引用元：5.3.3.1-03 安全性に関する解析報告書 Table 1 改変）

(3) 安全性の結果

有害事象の概要を表 2.7.6-12 に示した。

治験薬を貼付された被験者延べ 58 例中、有害事象は 26 例、副作用は 25 例に認められた。死亡、重篤な有害事象、有害事象のために治験を中止した被験者は認められなかった。

表 2.7.6-12 有害事象の概要（単回貼付試験）

群		基剤	2 mg	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	60 mg
解析対象例数		17	7	7	7	6	7	7
有害事象	発現例数	7	2	3	1	3	4	6
	発現件数	12	5	3	1	3	6	7
副作用	発現例数	7	2	3	1	2	4	6
	発現件数	10	5	3	1	2	5	7

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.2-2）

1） 有害事象

本剤は外用貼付剤であることから、有害事象は貼付部位と貼付部位以外に分けて集計した。

MedDRA/J ver.16.1 標準用語（器官別大分類／基本語）別の貼付部位及び貼付部位以外における有害事象の集計結果を表 2.7.6-13 及び表 2.7.6-14 に示した。なお、総括報告書作成時には MedDRA を用いた集計をしていなかったため、承認申請時に新たに MedDRA に読み替えた（表 2.7.6-18）。

貼付部位では、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、適用部位紅斑及び適用部位そう痒感であった。適用部位紅斑は基剤群 7 例、2 mg 群 1 例、5 mg 群 2 例、10 mg 群 1 例、20 mg 群 2 例、40 mg 群 4 例、60 mg 群 5 例に認められた。貼付部位以外では、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象はなかった。

貼付部位及び貼付部位以外の、いずれの有害事象も程度は軽度であり臨床的に問題となるものは認められなかった。

表 2.7.6-13 有害事象（貼付部位、単回貼付試験）

群	基剤	2 mg	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	60 mg
解析対象例数	17	7	7	7	6	7	7
発現例数	7	1	2	1	2	4	5
発現件数	10	1	2	1	2	4	5
一般・全身障害および投与部位の状態	7	1	2	1	2	4	5
適用部位紅斑	7	1	2	1	2	4	5
適用部位浮腫	1						
適用部位そう痒感	2						

MedDRA/J ver.16.1
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-2-1）

表 2.7.6-14 有害事象（貼付部位以外、単回貼付試験）

群	基剤	2 mg	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	60 mg
解析対象例数	17	7	7	7	6	7	7
発現例数	2	1	1	0	1	1	2
発現件数	2	4	1	0	1	2	2
胃腸障害	1						
下痢	1						
一般・全身障害および投与部位の状態		1					
熱感		1					
臨床検査	1	1			1	1	2
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1						
体温上昇		1					
白血球数減少						1	
尿中白血球陽性					1	1	1
便潜血陽性							1
呼吸器、胸郭および縦隔障害		1	1				
鼻出血			1				
扁桃肥大		1					
咽頭紅斑		1					

MedDRA/J ver.16.1
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-2-2）

2） 副作用

有害事象と同様に、副作用は貼付部位と貼付部位以外に分けて MedDRA/J ver.16.1 標準用語（器官別大分類／基本語）別に集計した。

貼付部位の有害事象は全て副作用であった〔5.3.5.3-01 表 4.3.1-2-3〕。

貼付部位以外では、2 mg 群の熱感 1 例、体温上昇 1 例、扁桃肥大 1 例、咽頭紅斑 1 例、5 mg 群の鼻出血 1 例、40 mg 群の尿中白血球陽性 1 例、60 mg 群の尿中白血球陽性 1 例、便潜血陽性 1 例が副作用と判定された〔5.3.5.3-01 表 4.3.1-2-4〕。

3） 死亡

死亡例は認められなかった。

4） 重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった。

5） 貼付中止に至った有害事象

貼付中止に至った有害事象は認められなかった。

6） その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象は認められなかった。

7） 臨床検査値

いずれの項目も臨床的に重要な変動は認められなかった。

8） 体重、バイタルサイン、心電図

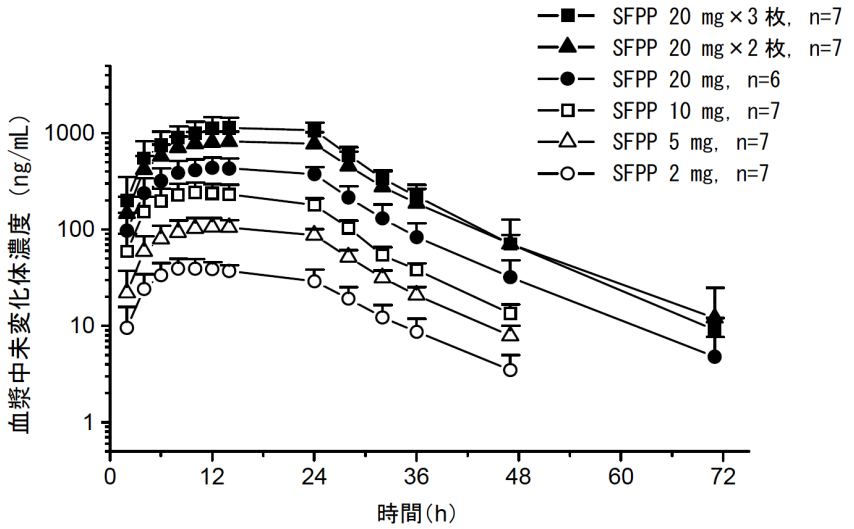
いずれの項目も臨床的に重要な変動は認められなかった。

(4) 薬物動態の結果

1） 血漿中未変化体濃度の推移

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 2.7.6-2 に、薬物動態パラメーターを表 2.7.6-15 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。



平均値＋標準偏差、貼付時間：24 時間

図 2.7.6-2 血漿中未変化体濃度の推移（単回貼付試験）

（引用元：5.3.3.1-03 11.4.4 項）

表 2.7.6-15　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

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）

2）　用量比例性の検討

SFPP 2～60 mg を 24 時間単回貼付時の用量と C_{max}、$AUC_{0-\infty}$の用量比例性について検討した結果を図 2.7.6-3 に示した。

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が認められた。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。

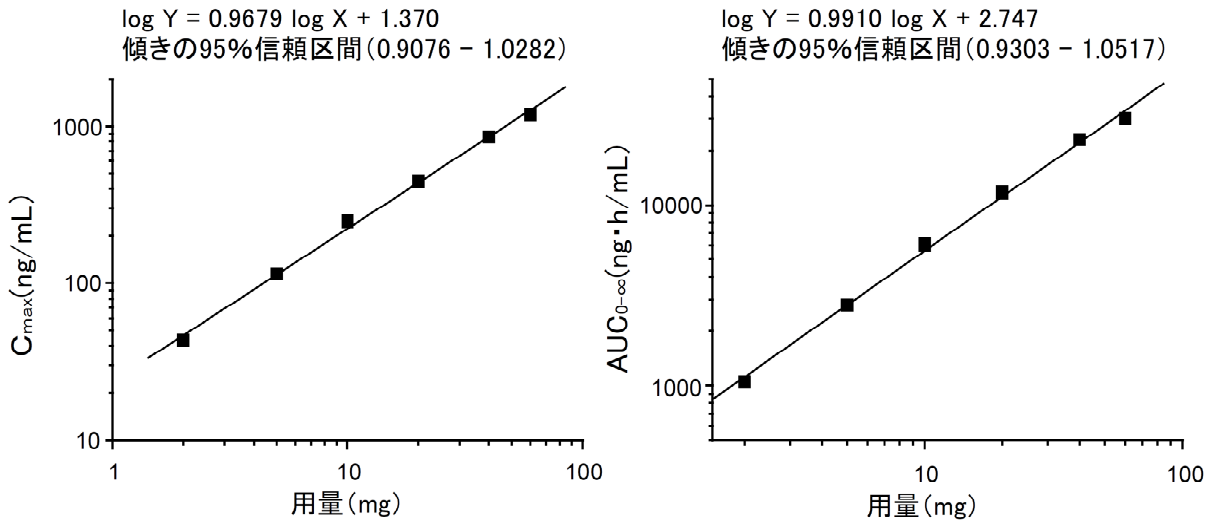


図 2.7.6-3　SFPP の用量（2～60 mg）と C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$との関係（単回貼付試験）
（引用元：5.3.3.1-03 11.4.4 項改変）

3） 累積尿中未変化体排泄率

SFPP 貼付開始後 72 時間（除去後 48 時間）までの尿中未変化体排泄率を表 2.7.6-16 に示した。未変化体の累積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。

表 2.7.6-16 未変化体の累積尿中排泄率（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)
累積尿中排泄率	0.1 ± 0.1	0.1 ± 0.0	0.3 ± 0.2	0.3 ± 0.2	0.3 ± 0.1	0.2 ± 0.1

投与量に対する割合（%）、平均値±標準偏差
（引用元：5.3.3.1-03 11.4.4 項）

4） 血漿中及び尿中代謝物

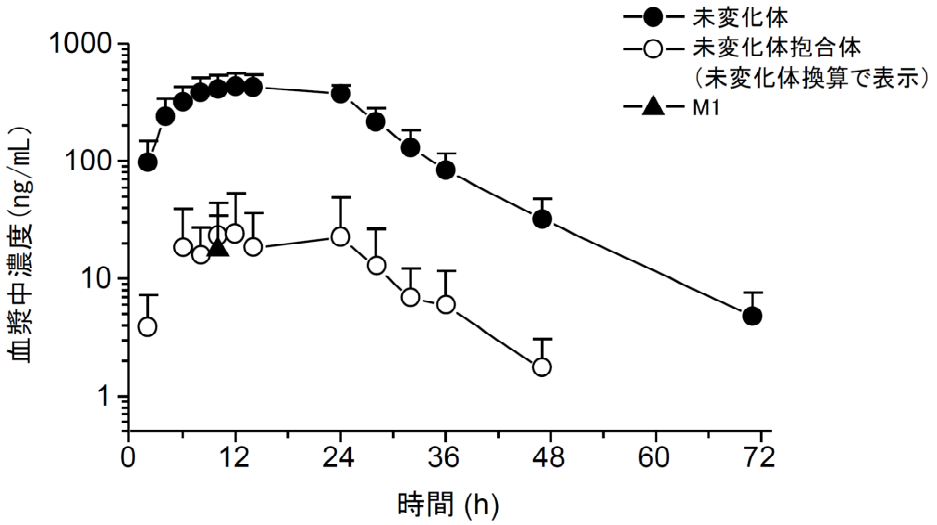
血漿中及び尿中代謝物は 20 mg 群で検討した。

SFPP 20 mg 貼付時の未変化体及び代謝物の血漿中濃度推移を図 2.7.6-4、未変化体及び代謝物の累積尿中排泄率を図 2.7.6-5 に、ヒトにおけるエスフルルビプロフェンの推定代謝経路を図 2.7.6-6 に示した。

SFPP 20 mg 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〔5.3.3.1-03 11.4.4 項〕。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〔5.3.3.1-03 13 項〕。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 [4] 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 20 mg 貼付後 72 時間までの未変化体の尿中排泄率は投与量の 0.3%であり、尿中にはほとんど排泄されなかった（表 2.7.6-16）。尿中の主代謝物は M1 抱合体であり、貼付後 72 時間までに投与量の 18.0%が尿中に排泄された。その他には未変化体抱合体、M3 抱合体、M1 が認められた。貼付後 72 時間までの未変化体及び各代謝物の総排泄率は 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、未変化体の抱合体及び 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。

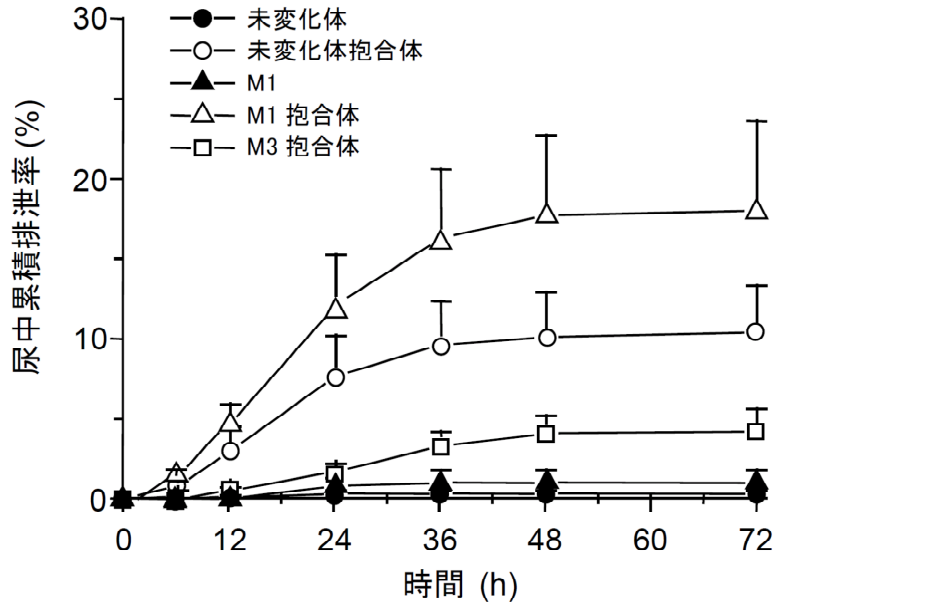
以上より、ヒトにおいてエスフルルビプロフェンはプロピオン酸基のグルクロン酸抱合あるいはビフェニル基の水酸化によって代謝された後、グルクロン酸抱合、硫酸抱合あるいはメチル抱合を受け、排泄されるものと推察された。



平均値＋標準偏差 n = 6 貼付時間：24 時間

図 2.7.6-4 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 2.7.6-5 未変化体及び代謝物の累積尿中排泄率（単回貼付試験）

（引用元：5.3.3.1-03 11.4.4 項）

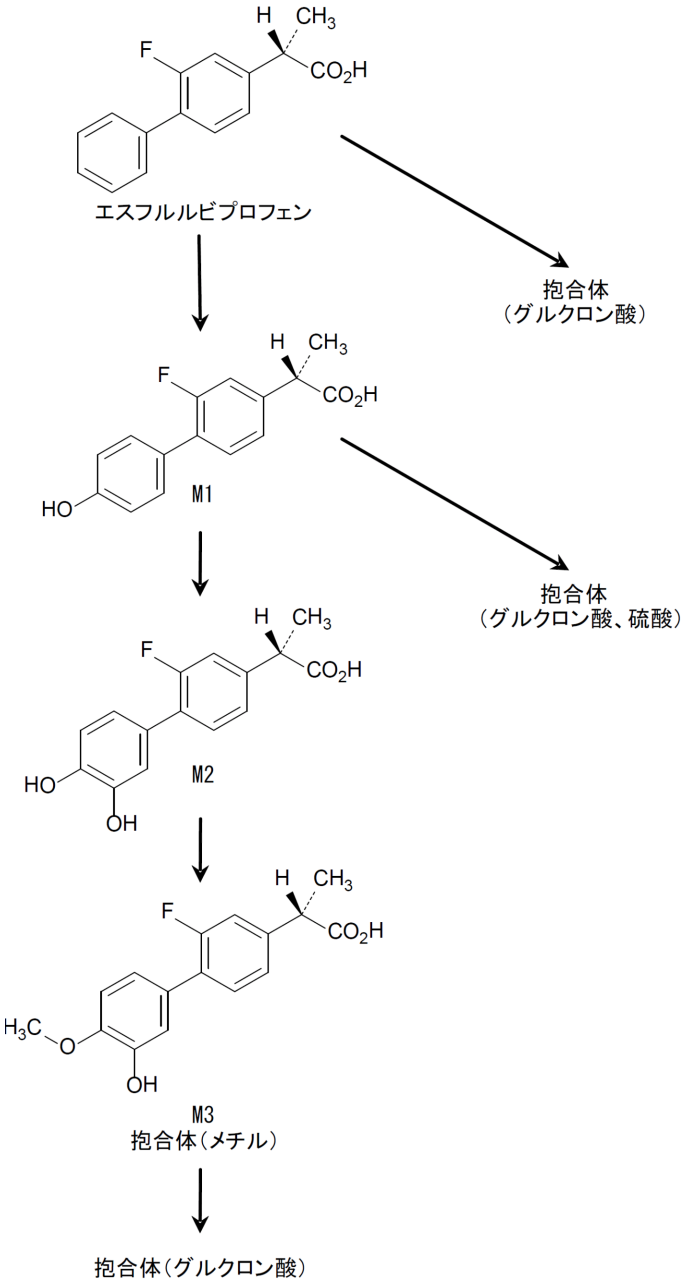


図 2.7.6-6　ヒトにおけるエスフルルビプロフェンの推定代謝経路

（引用元：5.3.3.1-03 薬物動態の検討に関する報告書 Fig.5）

5） 経皮吸収率

製剤中の薬物残存量から求めた経皮吸収率を表 2.7.6-17 に示した。

SFPP の経皮吸収率は 51.4～72.2%であった。

表 2.7.6-17 経皮吸収率（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)
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

（引用元：5.3.3.1-03 11.4.4 項）

(5) 接着性の結果

ステップ 1 の 2 mg 群の貼付開始後 12 時間において、部分的（20%以内）の外れありが 7 例中 3 例に、貼付開始後 24 時間（除去時）では部分的（20%以内）の外れありが 2 例に、かなり（50%以内）の外れありが 1 例に認められた〔5.3.3.1-03 12.6 項〕。また、同ステップの基剤群の貼付開始後 12、24 時間で部分的（20%以内）の外れありが 1 例に認められた。これは、貼付部位を覆うために用いた伸縮性ネット包帯の動きに伴って縁から剥がれたものと考えられたため、ステップ 2 以降では治験実施計画書を変更し、伸縮性ネット包帯の使用をとりやめた。その結果、以降のステップでは部分的（20%以内）の外れは認められず、角や縁のわずかな外れありが少数例で認められたのみであり、SFPP の接着性は臨床使用上問題ないと考えられた。

2.7.6.3.3 結論

SFPP 2～60 mg の安全性及び薬物動態を検討するため、健康成人男性を対象に、SFPP 基剤を対照として単回貼付試験（24 時間）を実施した。

安全性では、有害事象として貼付部位の紅斑が多く認められたが、いずれの事象も処置することなく時間の経過とともに症状は消失した。貼付部位、貼付部位以外のいずれでも、臨床上問題となる事象は認められなかった。

薬物動態では、血漿中未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は用量比例的に増加した。経皮吸収率は 51.4～72.2%であった。血漿中及び尿中代謝物の検討の結果、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。また、S 体から R 体へのキラル変換はないと考えられた。

2.7.6.3.4 付表

表 2.7.6-18 有害事象読み替え一覧（単回貼付試験）

報告事象名	MedDRA 器官別大分類	MedDRA 基本語
軟便	胃腸障害	下痢
貼付部位紅斑	一般・全身障害および投与部位の状態	適用部位紅斑
体熱感	一般・全身障害および投与部位の状態	熱感
貼付部位かゆみ	一般・全身障害および投与部位の状態	適用部位そう痒感
貼付部位紅斑および浮腫	一般・全身障害および投与部位の状態	適用部位紅斑
		適用部位浮腫
鼻血	呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻出血
咽頭発赤	呼吸器、胸郭および縦隔障害	咽頭紅斑
扁桃腺肥大	呼吸器、胸郭および縦隔障害	扁桃肥大
体温上昇	臨床検査	体温上昇
GPT 値上昇	臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加
便潜血陽性	臨床検査	便潜血陽性
尿沈渣白血球数増加	臨床検査	尿中白血球陽性
白血球数減少	臨床検査	白血球数減少

MedDRA/J ver.16.1

2.7.6.4 反復貼付試験①

資料番号 5.3.3.1-04

2.7.6.4.1 試験方法の概要

試験方法の概要を表 2.7.6-19 に示した。

表 2.7.6-19 試験方法の概要（反復貼付試験①）

項目	内容
治験の標題	SFPP の臨床第 I 相試験―反復貼付試験―
試験番号	2119-03-602
治験責任医師名	[redacted]
治験実施施設	[redacted]
公表文献（引用文献）	未公表
治験期間	[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 （第 1 例目の同意取得日～最終の被験者の追跡検査日）
治験の種類	臨床薬理試験
目的	健康成人男性を対象として、SFPP 20 mg、40 mg 又は基剤を 1 日 1 回 7 日間反復貼付し、安全性及び薬物動態を検討する。
試験デザイン	無作為化単盲検試験
被験者数	計画例数 20 例［各ステップ 10 例（SFPP 群：7 例、基剤群：3 例）の計 20 例］ 貼付例数 20 例 解析例数 20 例 ＜設定根拠＞ SFPP 群については、加藤らの報告[3] を基に、安全性及び薬物動態を検討するためには各ステップとも最低で 5、6 例は必要と考えた。しかし、本治験が反復貼付試験であり、中止、脱落例が生じる可能性を考慮して 7 例を設定した。基剤群については、SFPP 群で異常所見が発現した場合に、その所見が偶発的なものであるか否かの参照とするために各ステップとも 3 例を設定した。
選択・除外基準	(1) 選択基準 1) 年齢：20～35 歳の健康な日本人男性 (2) 除外基準 1) 心臓・肝臓・腎臓・血液及び消化管に関連した重大な既往歴あるいは喘息の既往歴のある者 2) 皮膚過敏症あるいはその既往歴のある者（過去に貼付剤、外用剤等で皮膚炎等が認められた者、あるいは現在皮膚炎を起こしている者）、貼付予定部位である腰背部に皮膚創、にきび等の認められる者 3) 標準体重［(身長－100)×0.9］の±20%の範囲を超える者 4) スクリーニング検査時の健康診断（臨床検査値等）で医学的な異常所見が認められた者 5) 薬物あるいは光アレルギーの既往又は痔の既往のある者 6) 本治験薬貼付前 1 週間以内に、鎮痛解熱薬、H_2受容体拮抗剤、止瀉薬等の市販薬を含む全ての薬剤を使用した者［ただし、点眼薬、滋養強壮薬（ビタミン剤を含む栄養ドリンク）等の 1 回の使用、服用等、治験責任医師又は治験分担医師が本治験参加に問題ないと判断した場合には、この限りではない。］ 7) 治験薬貼付前 4 ヵ月以内に治験（SFPP の皮膚安全性試験、単回貼付試験及び反復貼付試験のステップ 1 を含む）に参加した者 8) 治験薬貼付前 1 ヵ月以内に 200 mL 又は 3 ヵ月以内に 400 mL を超える採血（献血等）を受けた者 9) 治験責任医師又は治験分担医師により治験参加が不適当と判断された者

表 2.7.6-19 試験方法の概要（反復貼付試験①）（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>治験薬名、
用法・用量、
貼付期間</td><td>
<table>
<tr><td>治験薬の種類</td><td>含有量</td><td>治験薬の大きさ</td><td>ロット番号</td></tr>
<tr><td>SFPP-1 20 mg</td><td>SFP として 20 mg</td><td rowspan="2">7 cm×10 cm</td><td rowspan="2">[redacted]</td></tr>
<tr><td>SFPP-1 基剤</td><td>SFP を含まない</td></tr>
</table>
用量及び投与方法：
(1) ステップ 1
SFPP-1 の 20 mg 又は基剤（それぞれ 1 枚）を 1 日 1 回（各貼付日の朝食摂取後 30 分から 23 時間貼付）7 日間腰背部に反復貼付した。
(2) ステップ 2
SFPP-1 の 40 mg 又は基剤（SFPP-1 20 mg 又は基剤をそれぞれ 2 枚）を 1 日 1 回（各貼付日の朝食摂取後 30 分から 23 時間貼付）7 日間腰背部に反復貼付した。</td></tr>
<tr><td>観察、検査項目</td><td>スケジュールを表 2.7.6-20 に示した。
(1) 安全性
1) 自覚症状
2) 問診、聴打診
3) 貼付部位の観察
4) 理学検査：体重、バイタルサイン、心電図（標準 12 誘導）
5) 臨床検査：血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、便検査
有害事象は、治験薬との因果関係を「明確にあり」、「多分あり」、「可能性あり」、「多分なし」、「なし」の 5 段階で判定し、このうち治験薬との因果関係が否定できない事象（「なし」以外）を副作用と定義した。
(2) 薬物動態
1) 血漿中未変化体濃度
2) 尿中未変化体及び代謝物（グルクロン酸及び硫酸抱合体を含む）濃度
3) 貼付後の製剤中の薬物残存量
(3) 接着性
判定基準
1：よく接着している
2：角や縁のわずかな外れあり
3：部分的（20%以内）の外れあり
4：かなり（50%以内）の外れあり
5：大部分（50%以上）の外れあり、又は脱着あり</td></tr>
<tr><td>統計手法</td><td>(1) 安全性
発症部位別の各症状・所見について、有害事象及び副作用の頻度集計を行った。
(2) 薬物動態
1) 血漿中未変化体濃度
血漿中未変化体濃度の推移図を作成した。また、血漿中未変化体濃度から薬物動態パラメーターをモデル非依存的方法（ノンコンパートメント解析法）により算出し、基本統計量を算出した。
2) 蓄積性
蓄積率（定常状態到達日のトラフ値／初回貼付日のトラフ値）を算出した。
3) 尿中未変化体及び代謝物濃度
各尿中薬物濃度から尿中排泄率を算出し、評価時期別に基本統計量を算出した。
4) 経皮吸収率
製剤中の薬物残存量から経皮吸収率を算出し、評価時期別に基本統計量を算出した。
(3) 有意水準
有意水準は両側 5%、信頼係数は両側 95%とした。</td></tr>
</table>

表 2.7.6-20　治験スケジュール（反復貼付試験①）

治験日	前　日		第1日目														第2、3日目									
経過時間（各治験薬貼付時毎に0時間とする）	-24	-12	-1	-0.5	0	0.5	1	2	4	4.5	6	8	9.5	10	12	14	23	23.5	0	0.5	1	4.5	9.5	12	18	
治験薬貼付					↑	←（23時間連続貼付）→											↓		↑	←（23時間連続貼付）→						
食事				○						○			○					○				○	○			
自覚症状			←																							
問診、聴打診			○												○		○									
貼付部位の観察			○																○							
接着性					○												○		○							
身長、体重			○														△									
血圧、脈拍数、呼吸数、体温			○												○		○									
心電図			○																							
臨床検査（血液）	○		○																							
臨床検査（尿：定性）	○		○																							
臨床検査（尿：定量）		←	→																					←	→	
臨床検査（便）		←	→																					←	→	
血漿中薬物濃度			○					○	○		○	○		○	○	○	○									
尿中薬物濃度		←	→		←	→													→	←						

治験日	第1日目								第2、3日目																	
経過時間（各治験薬貼付時毎に0時間とする）	0	0.5	1	2	4	4.5	6	8	9.5	10	12	14	23	23.5	0	0.5	1	4.5	9.5	12	18					
治験薬貼付	↑	←（23時間連続貼付）→											↓		↑	←（23時間連続貼付）→										
食事						○			○					○					○	○							
自覚症状																										
問診、聴打診											○		○													
貼付部位の観察															○											
接着性													○		○											
身長、体重													△													
血圧、脈拍数、呼吸数、体温											○		○													
心電図																										
臨床検査（血液）																										
臨床検査（尿：定性）																										
臨床検査（尿：定量）																				←	→					
臨床検査（便）																				←	→					
血漿中薬物濃度																										
尿中薬物濃度																										

治験日	第5、6日目								第7日目														第8日目												第9日目						第10日目				事後検査
経過時間（各治験薬貼付時毎に0時間とする）	23	23.5	0	0.5	1	4.5	9.5	12	23	23.5	0	0.5	1	2	4	4.5	6	8	9.5	10	12	14	23	23.5	24	27	28.5	31	33.5	35	36	46	47	47.5	48	52.5	57.5	70	71	71.5	72	※
治験薬貼付	↓		↑	←（23時間連続貼付）→					↓		↑	←（23時間連続貼付）→											↓																						
食事		○				○	○			○							○			○				○			○		○					○		○	○			○			
自覚症状	←																																										
問診、聴打診	○								○												○		○										○						○				○
貼付部位の観察			○								○														○								○						○				○
接着性	○		○						○		○												○																				
身長、体重	△								△														△										△						△				△
血圧、脈拍数、呼吸数、体温	○								○												○		○										○						○				○
心電図																							○										○						○				○
臨床検査（血液）																																	○										○
臨床検査（尿：定性）																																	○										○
臨床検査（尿：定量）																															←	→		←	→								
臨床検査（便）																									←									←	→								
血漿中薬物濃度	○								○					○	○		○	○		○	○	○	○			○		○		○		○						○					
尿中薬物濃度			→	←							→	←													→	←									←	→					→		

↑：貼付、↓：除剤　　△：体重のみ測定　　※:原則として最終の治験薬除去後1週間目

（引用元：5.3.3.1-04 治験実施計画書 表 3）

2.7.6.4.2 結果の要約

(1) 症例構成

1） 被験者の内訳

ステップ 1 では 10 例（SFPP 20 mg 7 例、SFPP 基剤 3 例）、ステップ 2 では 10 例（SFPP 40 mg 7 例、SFPP 基剤 3 例）に、治験薬を 1 日 1 回 7 日間腰背部に反復貼付した〔5.3.3.1-04 10.1 項〕。

全ての被験者が治験を完了し、中止例はなかった。

2） 解析対象例数

全ての解析に、治験薬を貼付された全被験者 20 例を採用した〔5.3.3.1-04 10.1 項〕。

3） 逸脱の内訳

逸脱は認められなかった。

(2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6-21 に示した。

表 2.7.6-21 人口統計学的及び他の基準値の特性（反復貼付試験①）

ステップ	群	被験者数	年齢（歳）	身長（cm）	体重（kg）
1	基剤	3	23.3 ± 4.9	174.10 ± 2.12	60.90 ± 8.79
	20 mg	7	23.1 ± 2.5	171.90 ± 5.56	59.73 ± 3.91
2	基剤	3	21.7 ± 1.5	167.13 ± 5.70	61.27 ± 4.20
	40 mg	7	21.7 ± 1.1	170.73 ± 6.42	61.19 ± 6.10

平均値±標準偏差
（引用元：5.3.3.1-04 安全性に関する解析報告書 Table 1-2）

(3) 安全性の結果

有害事象の概要を表 2.7.6-22 に示した。

治験薬を貼付された全被験者 20 例中、有害事象及び副作用はいずれも 19 例に認められた。死亡、重篤な有害事象、有害事象のために治験を中止した被験者は認められなかった。

表 2.7.6-22 有害事象の概要（反復貼付試験①）

群		基剤	20 mg	40 mg
解析対象例数		6	7	7
有害事象	発現例数	6	6	7
	発現件数	31	17	24
副作用	発現例数	6	6	7
	発現件数	28	17	20

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.2-3）

1） 有害事象

本剤は外用貼付剤であることから、有害事象は貼付部位と貼付部位以外に分けて集計した。

MedDRA/J ver.16.1 標準用語（器官別大分類／基本語）別の貼付部位及び貼付部位以外における有害事象の集計結果を表 2.7.6-23 及び表 2.7.6-24 に示した。なお、総括報告書作成時には MedDRA を用いた集計をしていなかったため、承認申請時に新たに MedDRA に読み替えた（表 2.7.6-31）。

貼付部位では、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、適用部位紅斑、適用部位浮腫、適用部位そう痒感、適用部位乾燥であった。適用部位紅斑は基剤群 6 例全例、20 mg 群 4 例、40 mg 群 5 例に認められた。また、適用部位浮腫及び適用部位小水疱が認められた基剤群の被験者 2 例（1 例は適用部位紅斑及び適用部位浮腫、もう 1 例は適用部位紅斑、適用部位浮腫及び適用部位小水疱が認められた）は貼付部位を変更して治験を継続した〔5.3.5.3-01 12.2.1 項〕。

貼付部位以外では、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、便潜血陽性、ヘモグロビン減少、白血球数増加であり、臨床的に問題となるものは認められなかった。なお、便潜血陽性はいずれもグアヤック法で認められたものであり、それぞれの被験者のラテックス法では陰性であった。

表 2.7.6-23 有害事象（貼付部位、反復貼付試験①）

群	基剤	20 mg	40 mg
解析対象例数	6	7	7
発現例数	6	5	5
発現件数	21	10	7
一般・全身障害および投与部位の状態	6	5	5
適用部位紅斑	6	4	5
適用部位浮腫	2		
適用部位そう痒感	2	1	1
適用部位小水疱	1		
適用部位乾燥	4	3	
適用部位湿疹		1	
適用部位変色	1	1	1
適用部位皮膚剥脱	1		

MedDRA/J ver.16.1
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-3-1）

表 2.7.6-24　有害事象（貼付部位以外、反復貼付試験①）

群	基剤	20 mg	40 mg
解析対象例数	6	7	7
発現例数	4	3	5
発現件数	10	7	17
胃腸障害			2
腹部不快感			1
下腹部痛			1
腹部圧痛			1
硬便			1
一般・全身障害および投与部位の状態		1	
悪寒		1	
倦怠感		1	
臨床検査	4	2	5
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	1	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1		1
体温上昇	1		
ヘマトクリット減少			1
尿中血陽性			1
ヘモグロビン減少			2
赤血球数減少			1
尿中赤血球陽性			1
白血球数増加			2
好中球百分率増加	1	1	1
リンパ球百分率減少	1	1	1
便潜血陽性	3	1	1
神経系障害		1	
頭痛		1	
皮膚および皮下組織障害	1		
そう痒症	1		
発疹	1		

MedDRA/J ver.16.1
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-3-2）

2）　副作用

有害事象と同様に、副作用は貼付部位と貼付部位以外に分けて集計した。

MedDRA/J ver.16.1 標準用語（器官別大分類／基本語）別の貼付部位及び貼付部位以外における副作用の集計結果を表 2.7.6-25 及び表 2.7.6-26 に示した。

貼付部位の有害事象は全て副作用であった。

貼付部位以外でいずれかの群で 2 例以上に認められた副作用は、便潜血陽性、白血球数増加であった。

表 2.7.6-25 副作用（貼付部位、反復貼付試験①）

群	基剤	20 mg	40 mg
解析対象例数	6	7	7
発現例数	6	5	5
発現件数	21	10	7
一般・全身障害および投与部位の状態	6	5	5
適用部位紅斑	6	4	5
適用部位浮腫	2		
適用部位そう痒感	2	1	1
適用部位小水疱	1		
適用部位乾燥	4	3	
適用部位湿疹		1	
適用部位変色	1	1	1
適用部位皮膚剥脱	1		

MedDRA/J ver.16.1
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-3-3）

表 2.7.6-26 副作用（貼付部位以外、反復貼付試験①）

群	基剤	20 mg	40 mg
解析対象例数	6	7	7
発現例数	4	3	4
発現件数	7	7	13
胃腸障害			2
腹部不快感			1
下腹部痛			1
腹部圧痛			1
硬便			1
一般・全身障害および投与部位の状態		1	
悪寒		1	
倦怠感		1	
臨床検査	4	2	4
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	1	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1		1
尿中血陽性			1
尿中赤血球陽性			1
白血球数増加			2
好中球百分率増加	1	1	1
リンパ球百分率減少	1	1	1
便潜血陽性	3	1	1
神経系障害		1	
頭痛		1	

MedDRA/J ver.16.1
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-3-4）

3） 死亡

死亡例は認められなかった。

4） 重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった。

5） 貼付中止に至った有害事象

貼付中止に至った有害事象は認められなかった。

6） その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象は認められなかった。

7） 臨床検査値

いずれの項目も臨床的に重要な変動は認められなかった。

8） 体重、バイタルサイン、心電図

いずれの項目も臨床的に重要な変動は認められなかった。

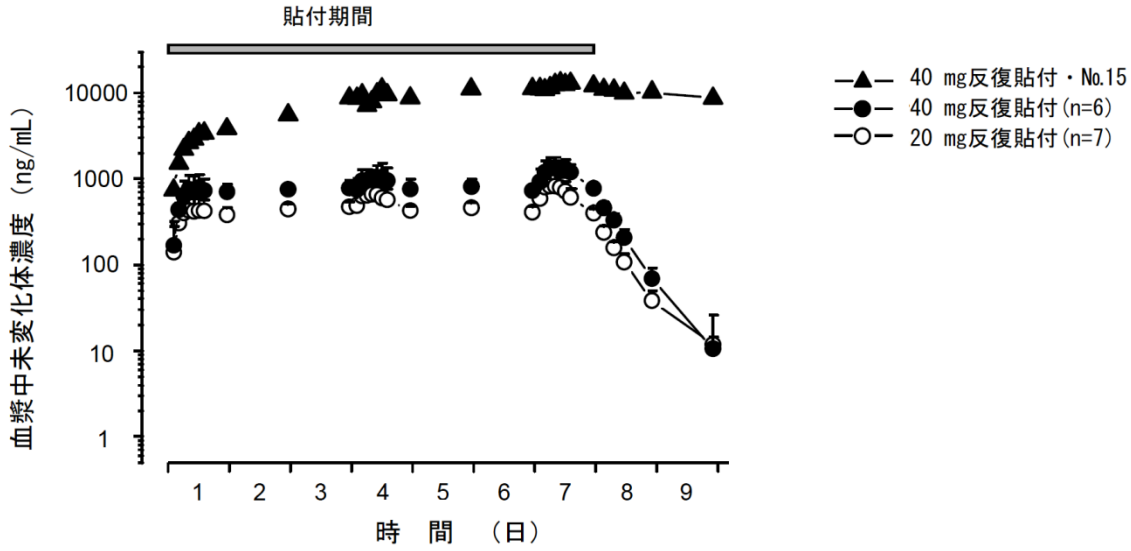
(4) 薬物動態の結果

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〔5.3.3.1-04 11.4.4 項〕。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。

1） 血漿中未変化体濃度の推移

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 2.7.6-7 に、薬物動態パラメーターを表 2.7.6-27 に、薬物動態パラメーター（C_{max}、t_{max}、$AUC_{0\text{-}23h}$）の 1 日目に対する 4 日目及び 7 日目の比を表 2.7.6-28 に示した。

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〔5.3.3.1-04 11.4.4 項〕。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。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。



平均値＋標準偏差、貼付時間：1 日 23 時間、7 日間

図 2.7.6-7 血漿中未変化体濃度の推移（反復貼付試験①）

（引用元：5.3.3.1-04 11.4.4 項）

表 2.7.6-27 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 2.7.6-28　薬物動態パラメーター比（反復貼付試験①）

		20 mg（n = 7）	40 mg（n = 6）	40 mg（No. 15）
C_{max}	4 日目／1 日目比	1.40	1.34	2.94
	7 日目／1 日目比	1.78	1.69	3.45
t_{max}	4 日目／1 日目比	0.71	0.73	0.52
	7 日目／1 日目比	0.71	0.49	0.43
$AUC_{0\text{-}23h}$	4 日目／1 日目比	1.50	1.41	3.21
	7 日目／1 日目比	1.72	1.75	4.28

（引用元：5.3.3.1-04 11.4.4 項改変）

2）　尿中排泄率

未変化体及び代謝物の尿中排泄率を表 2.7.6-29 に示した。

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。

表 2.7.6-29　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）

3）　経皮吸収率

製剤中の薬物残存量から求めた経皮吸収率を表 2.7.6-30 に示した。

20 mg 群及び 40 mg 群の経皮吸収率は、それぞれ 55.6～71.2%及び 52.9～70.8%と良好であり、反復貼付により増加傾向を示した。40 mg 群の被験者 No.15 における経皮吸収率は、62.6～80.5%であった。

表 2.7.6-30 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）

(5) 接着性の結果

かなり（50%以内）の外れありが 20 mg 群の 2 日目に 1 例認められた。部分的（20%以内）の外れありが 20 mg 群、40 mg 群それぞれに数日認められたが、貼付期間中継続して剥がれた被験者は認められず、接着性に問題ないと考えられた〔5.3.3.1-04 表 7.1.3.7〕。

(6) CYP2C9 遺伝子多型

SFPP 40 mg 群の 1 例（被験者 No.15）の血漿中未変化体濃度は他の被験者に比べて 10 倍程度高値を示した〔5.3.3.1-04 11.4.4 項〕。貼付 7 日目の $t_{1/2}$ は他の被験者の 7.8 時間に対して 143.4 時間と長く、血漿中からの消失は緩慢であった。経皮吸収率は 62.6～80.5%であり、他の被験者とほぼ同程度であった。したがって、被験者 No.15 の高い血漿中濃度は、経皮吸収過程に起因するものではなく、代謝能の低下に起因する可能性が考えられた。そこで、新たに同意を取得した上で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。

被験者 No.15 の有害事象は、9 日目に尿中血陽性、尿中赤血球陽性及び便潜血陽性が認められた〔5.3.3.1-04 12.2.4 項〕。また事後検査時にも便潜血陽性が認められたが、親知らずが生えてきたことによる出血に起因するものと考えられた。いずれの項目も副作用と判定されたが無処置にて回復したことが確認され、臨床的に問題となるものはなかった。

2.7.6.4.3 結論

SFPP 20 mg 及び 40 mg の安全性及び薬物動態を検討するため、健康成人男性を対象に、SFPP 基剤を対照として、反復貼付試験（1 日 1 回 7 日間）を実施した。

安全性では、基剤群の 6 例中 2 例に適用部位浮腫、1 例に適用部位小水疱が認められ、貼付部位を変更して治験を継続した。このことから、本剤の開発を進めるためには、この皮膚症状発現の原因を解決する方策が必要と考えられた。その他には臨床上問題となる事象は認められなかった。

薬物動態では、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、1 日目に対する比は 1.10～1.23 であったが、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}23h}$ はトラフ値の比より大きな値（7 日目で 1.69～1.78）を示した。これは 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。また､代謝能が低い PM（遺伝子型：*CYP2C9*3/*3*）の被験者が 1 例組み入れられ、血漿中未変化体濃度は他の被験者に比べて 10 倍程度高値であった。

2.7.6.4.4 付表

表 2.7.6-31 有害事象読み替え一覧（反復貼付試験①）

報告事象名	MedDRA 器官別大分類	MedDRA 基本語
硬い便	胃腸障害	硬便
右下腹部に圧痛及び抵抗	胃腸障害	腹部圧痛
		腹部不快感
下腹部痛	胃腸障害	下腹部痛
貼付部位乾燥様所見	一般・全身障害および投与部位の状態	適用部位乾燥
貼付部位紅斑	一般・全身障害および投与部位の状態	適用部位紅斑
貼付部位湿疹	一般・全身障害および投与部位の状態	適用部位湿疹
寒気	一般・全身障害および投与部位の状態	悪寒
倦怠感	一般・全身障害および投与部位の状態	倦怠感
貼付部位掻痒感	一般・全身障害および投与部位の状態	適用部位そう痒感
貼付部位色素沈着	一般・全身障害および投与部位の状態	適用部位変色
貼付部位紅斑および浮腫	一般・全身障害および投与部位の状態	適用部位紅斑
		適用部位浮腫
貼付部位紅斑および乾燥様所見	一般・全身障害および投与部位の状態	適用部位紅斑
		適用部位乾燥
貼付部位紅斑および鱗屑	一般・全身障害および投与部位の状態	適用部位紅斑
		適用部位皮膚剥脱
貼付部位紅斑と浮腫および小水疱	一般・全身障害および投与部位の状態	適用部位紅斑
		適用部位浮腫
		適用部位小水疱
頭痛	神経系障害	頭痛
腰背部に発赤痂皮を伴う皮疹	皮膚および皮下組織障害	発疹
腰背部の掻痒感	皮膚および皮下組織障害	そう痒症
白血球分類リンパ球減少	臨床検査	リンパ球数減少
白血球分類好中球増加	臨床検査	好中球数増加
便潜血陽性（グアヤック法）	臨床検査	便潜血陽性
GPT 値上昇	臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加
GOT 値上昇	臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加
体温上昇	臨床検査	体温上昇
白血球数増加	臨床検査	白血球数増加
尿潜血陽性	臨床検査	尿中血陽性
尿沈渣赤血球数増加	臨床検査	尿中赤血球陽性
ヘモグロビン値低下	臨床検査	ヘモグロビン減少
ヘマトクリット値低下	臨床検査	ヘマトクリット減少
赤血球数減少	臨床検査	赤血球数減少

MedDRA/J ver.16.1

2.7.6.5 反復貼付試験②

資料番号 5.3.3.1-05

2.7.6.5.1 試験方法の概要

試験方法の概要を表 2.7.6-32 に示した。

表 2.7.6-32 試験方法の概要（反復貼付試験②）

項目	内容
治験の標題	SFPP の臨床第 I 相試験―反復貼付試験②―
試験番号	2119-04-602
治験責任医師名	[redacted]
治験実施施設	[redacted]
公表文献（引用文献）	未公表
治験期間	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日 （第 1 例目の同意取得日～最終の被験者の追跡検査日）
治験の種類	臨床薬理試験
目的	健康成人男性を対象として、[redacted] SFPP 40 mg 又は基剤を 1 日 1 回 7 日間反復貼付し、皮膚安全性（皮膚症状の発現頻度、時期、程度）を検討するとともに、薬物動態を検討する。 また、自覚症状、医師の診察、生理学的検査、臨床検査の検討により安全性に問題のないことを確認する。
試験デザイン	無作為化単盲検試験
被験者数	計画例数 12 例（40 mg 群：6 例、基剤群：6 例の計 12 例） 貼付例数 12 例 解析例数 12 例 ＜設定根拠＞ SFPP 群については、加藤らの報告[3]を参考にし、安全性及び薬物動態を検討するには、5、6 例は必要と考え 6 例を設定した。また、基剤群については先の反復貼付試験①〔2.7.6.4 項〕において基剤群の 6 例中 2 例で貼付部位の変更を要する皮膚症状が認められたため、皮膚安全性を詳細に検討するために SFPP 群と同数の 6 例を設定した。
選択・除外基準	(1) 選択基準 1) 年齢：20～35 歳の健康な日本人男性 (2) 除外基準 1) 心臓・肝臓・腎臓・血液及び消化管に関連した重大な既往歴あるいは喘息（アスピリン喘息を含む）の既往歴のある者 2) 皮膚過敏症あるいはその既往歴のある者（過去に貼付剤、外用剤等で皮膚炎等が認められた者、あるいは現在皮膚炎を起こしている者）、貼付予定部位である腰背部に皮膚創、にきび等の認められる者 3) 体重／［標準体重［(身長－100)×0.9］×100 が 80～120%の範囲を超える者 4) スクリーニング検査時の健康診断（臨床検査値等）で医学的な異常所見が認められた者 5) 薬物あるいは光アレルギーの既往又は痔の既往のある者 6) 本治験薬貼付前 1 週間以内に、鎮痛解熱薬、H_2受容体拮抗剤、止瀉薬等の市販薬を含む全ての薬剤を使用した者［ただし、点眼薬、健康食品、滋養強壮薬（ビタミン剤を含む栄養ドリンク）などの 1 回の使用、服用など、治験責任医師又は治験分担医師が本治験参加に問題ないと判断した場合には、この限りではない。］

表 2.7.6-32 試験方法の概要（反復貼付試験②）（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>選択・除外基準
（続き）</td><td>7) 治験薬貼付前 4 ヵ月以内に治験（SFPP の皮膚安全性試験、単回貼付試験及び反復貼付試験①を含む）に参加した者
8) 治験薬貼付前 1 ヵ月以内に 200 mL、又は 3 ヵ月以内に 400 mL を超える採血（献血等）を受けた者
9) 治験責任医師又は治験分担医師により治験参加が不適当と判断された者</td></tr>
<tr><td>治験薬名、用法・用量、貼付期間</td><td>
<table>
<tr><th>治験薬の種類</th><th>含有量</th><th>治験薬の大きさ</th><th>ロット番号</th></tr>
<tr><td>SFPP-2（20 mg）</td><td>SFP として 20 mg</td><td rowspan="2">7 cm×10 cm</td><td rowspan="2">[redacted]</td></tr>
<tr><td>SFPP-2 基剤</td><td>SFP を含まない</td></tr>
</table>
用量及び投与方法：
SFPP の 40 mg 又は基剤（それぞれ 2 枚）を 1 日 1 回（各貼付日の朝食摂取後 30 分から 23 時間貼付）7 日間腰背部に反復貼付する。</td></tr>
<tr><td>観察、検査項目</td><td>スケジュールを表 2.7.6-33 に示した。
(1) 安全性
1) 自覚症状
2) 問診、聴打診
3) 貼付部位の観察
4) 理学検査：体重、バイタルサイン、心電図（標準 12 誘導）
5) 臨床検査：血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、便検査
有害事象は、治験薬との因果関係を「明確にあり」、「多分あり」、「可能性あり」、「多分なし」、「なし」の 5 段階で判定し、このうち治験薬との因果関係が否定できない事象（「なし」以外）を副作用と定義した。
(2) 薬物動態
1) 血漿中未変化体濃度
2) 貼付後の製剤中の薬物残存量
(3) 接着性
判定基準
1：よく接着している
2：角や縁のわずかな外れあり
3：部分的（20%以内）の外れあり
4：かなり（50%以内）の外れあり
5：大部分（50%以上）の外れあり、又は脱着あり</td></tr>
<tr><td>統計手法</td><td>(1) 安全性
発症部位別の各症状・所見について、有害事象及び副作用の頻度集計を行った。
(2) 薬物動態
1) 血漿中未変化体濃度
血漿中未変化体濃度の推移図を作成した。また、血漿中未変化体濃度から薬物動態パラメーターをモデル非依存的方法（ノンコンパートメント解析法）により算出し、基本統計量を算出するとともに、2 標本 t 検定を適用して反復貼付試験①で算出した薬物動態パラメーターとの比較を行った。
2) 蓄積性
蓄積率（定常状態到達日のトラフ値／初回貼付日のトラフ値）を算出した。
3) 経皮吸収率
製剤中の薬物残存量から経皮吸収率を算出し、評価時期別に基本統計量を算出した。
(3) 有意水準
有意水準は両側 5%とした。</td></tr>
</table>

表 2.7.6-33　治験スケジュール（反復貼付試験②）

治験日	前日		第1日目														第2、3日目										第4日目												
経過時間（各治験薬貼付時毎に0時間とする）	-24	-12	-1	-0.5	0	0.5	1	2	4	4.5	6	8	9.5	10	12	14	23	23.5	0	0.5	1	4.5	9.5	12	18	23	23.5	0	0.5	1	2	4	4.5	6	8	9.5	10	12	14
治験薬貼付					↑	←（23時間連続貼付）→											↓		↑	←（23時間連続貼付）→						↓		↑	←（23時間連続貼付）→										
食事				○						○			○					○				○	○				○					○			○				
自覚症状			←																																			→
問診、聴打診			○												○		○									○												○	
貼付部位の観察			○																○									○										
接着性					○												○		○							○		○										
身長、体重			○														△									△												
血圧、脈拍数、呼吸数、体温			○												○		○									○												○	
心電図			○																							○												
臨床検査（血液）	○		○																							○												
臨床検査（尿：定性）	○		○																							○												
臨床検査（尿：定量）		←	→		→																			←				→										
臨床検査（便）		←	→		→																			←												→		
血漿中薬物濃度			○					○	○		○	○		○	○	○	○									○					○	○		○	○		○	○	○

治験日	第5、6日目								第7日目													第8日目										第9日目						第10日目				事後検査
経過時間（各治験薬貼付時毎に0時間とする）	23	23.5	0	0.5	1	4.5	9.5	12	23	23.5	0	0.5	1	2	4	4.5	6	8	9.5	10	12	14	23	23.5	24	27	28.5	31	33.5	35	36	46	47	47.5	48	52.5	57.5	70	71	71.5	72	※
治験薬貼付	↓		↑	←（23時間連続貼付）→					↓		↑	←（23時間連続貼付）→												↓																				
食事		○				○	○			○							○			○					○			○		○				○		○	○			○		
自覚症状	←																																							→	
問診、聴打診	○								○												○		○										○						○			○
貼付部位の観察			○								○														○								○						○			○
接着性	○		○						○		○												○																			
身長、体重	△								△														△										△						△			△
血圧、脈拍数、呼吸数、体温	○								○												○		○										○						○			○
心電図																							○										○						○			○
臨床検査（血液）																																	○									○
臨床検査（尿：定性）																																	○									○
臨床検査（尿：定量）																															←			→							
臨床検査（便）																									←									→							
血漿中薬物濃度	○								○					○	○		○	○		○	○	○	○			○		○		○		○						○				

↑：貼付、↓：除剤　　△：体重のみ測定　　※：治験薬最終貼付後1週間目（7日±2日）

（引用元：5.3.3.1-05 治験実施計画書 表 3）

2.7.6.5.2 結果の要約

(1) 症例構成

1） 被験者の内訳

12 例（40 mg 群 6 例、基剤群 6 例）に治験薬を 1 日 1 回 7 日間腰背部に反復貼付した。
全ての被験者が治験を完了し、中止例はなかった〔5.3.3.1-05 10.1 項〕。

2） 解析対象例数

全ての解析に、治験薬を貼付された全被験者 12 例を採用した。

3） 逸脱の内訳

逸脱は認められなかった。

(2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

被験者の人口統計学的特性を表 2.7.6-34 に示した。

表 2.7.6-34 人口統計学的及び他の基準値の特性（反復貼付試験②）

群	被験者数	年齢（歳）	身長（cm）	体重（kg）
基剤	6	24.2 ± 3.1	170.27 ± 5.93	60.80 ± 7.44
40 mg	6	23.0 ± 3.6	172.50 ± 6.31	62.42 ± 11.52

平均値±標準偏差
（引用元：5.3.3.1-05 安全性に関する解析報告書 Table 1）

(3) 安全性の結果

有害事象の概要を表 2.7.6-35 に示した。

治験薬を貼付された全被験者 12 例中、有害事象及び副作用はいずれも 10 例に認められた。死亡、重篤な有害事象、有害事象のために治験を中止した被験者は認められなかった。

表 2.7.6-35 有害事象の概要（反復貼付試験②）

群		基剤	40 mg
解析対象例数		6	6
有害事象	発現例数	6	4
	発現件数	17	5
副作用	発現例数	6	4
	発現件数	15	5

（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.2-4）

1） 有害事象

本剤は外用貼付剤であることから、有害事象は貼付部位と貼付部位以外に分けて集計した。

MedDRA/J ver. 16.1 標準用語（器官別大分類／基本語）別の貼付部位及び貼付部位以外における有害事象の集計結果を表 2.7.6-36 及び表 2.7.6-37 に示した。なお、総括報告書作成時には MedDRA を用いた集計をしていなかったため、承認申請時に新たに MedDRA に読み替えた（表 2.7.6-41）。

貼付部位では、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、適用部位紅斑、適用部位そう痒感、適用部位変色、適用部位反応であった。適用部位紅斑は基剤群、40 mg 群とも 6 例中 4 例に認められた。

貼付部位以外では、基剤群で 2 例以上に認められた有害事象はなかった。40 mg 群には有害事象は認められなかった。なお、便潜血陽性はラテックス法で認められたものであり、同被験者のグアヤック法では陰性であった。

表 2.7.6-36 有害事象（貼付部位、反復貼付試験②）

群	基剤	40 mg
解析対象例数	6	6
発現例数	5	4
発現件数	12	5
一般・全身障害および投与部位の状態	5	4
適用部位紅斑	4	4
適用部位そう痒感	2	1
適用部位反応	2	
適用部位乾燥	1	
適用部位変色	2	

MedDRA/J ver.16.1
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-4-1）

表 2.7.6-37 有害事象（貼付部位以外、反復貼付試験②）

群	基剤	40 mg
解析対象例数	6	6
発現例数	3	0
発現件数	5	0
胃腸障害	1	
下痢	1	
臨床検査	2	
ヘマトクリット減少	1	
赤血球数減少	1	
便潜血陽性	1	

MedDRA/J ver.16.1
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-4-2）

2） 副作用

有害事象と同様に、副作用は貼付部位と貼付部位以外に分けて、MedDRA/J ver.16.1 標準用語（器官別大分類／基本語）別に集計した。

貼付部位の有害事象は全て副作用であった〔5.3.5.3-01 表 4.3.1-4-3〕。貼付部位以外では、基剤群の下痢 1 例、便潜血陽性 1 例が副作用と判定された〔5.3.5.3-01 表 4.3.1-4-4〕。

3） 死亡

死亡例は認められなかった。

4） 重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった。

5） 貼付中止に至った有害事象

貼付中止に至った有害事象は認められなかった。

6） 他の重要な有害事象

他の重要な有害事象は認められなかった。

7） 臨床検査値

いずれの項目も臨床的に重要な変動は認められなかった。

8） 体重、バイタルサイン、心電図

いずれの項目も臨床的に重要な変動は認められなかった。

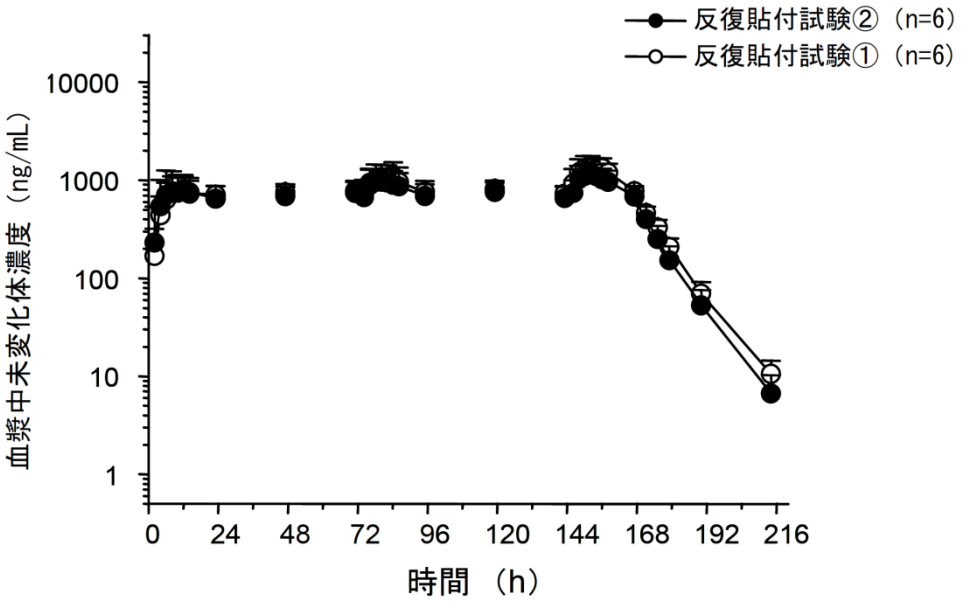
(4) 薬物動態の結果

1） 血漿中未変化体濃度の推移

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 2.7.6-8 に、薬物動態パラメーターを表 2.7.6-38 に、薬物動態パラメーター（C_{max}、t_{max}、$AUC_{0\text{-}23h}$）の 1 日目に対する 4 日目及び 7 日目の比を表 2.7.6-39 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ず、[redacted]こと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〔5.3.3.1-05 11.4.4.2 項〕。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。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 2.7.6-8　血漿中未変化体濃度推移の比較（反復貼付試験①及び②）

（引用元：5.3.3.1-05 11.4.4.2 項改変）

表 2.7.6-38　薬物動態パラメーターの比較（反復貼付試験①及び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 2.7.6-39　薬物動態パラメーター比（反復貼付試験①及び②）

		反復貼付試験① （40 mg、n = 6）	反復貼付試験② （40 mg、n = 6）
C_{max}	4 日目／1 日目比	1.34	1.15
	7 日目／1 日目比	1.69	1.34
t_{max}	4 日目／1 日目比	0.73	0.58
	7 日目／1 日目比	0.49	0.55
$AUC_{0\text{-}23h}$	4 日目／1 日目比	1.41	1.27
	7 日目／1 日目比	1.75	1.41

（引用元：5.3.3.1-05 11.4.4.2 項改変）

2）　経皮吸収率

製剤中の薬物残存量から求めた経皮吸収率を表 2.7.6-40 に反復貼付試験①の成績とともに示した。

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。

表 2.7.6-40　経皮吸収率の比較（反復貼付試験①及び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)　接着性の結果

部分的（20%以内）の外れあり、かなり（50%以内）の外れありと判定された被験者が、基剤群及び 40 mg 群にそれぞれ数日認められたが、反復貼付期間中継続して剥がれた被験者はなく、接着性に問題は認められなかった〔5.3.5.3-01 12.6 項〕。

2.7.6.5.3　結論

[redacted] SFPP 40 mg の安全性及び薬物動態を検討するため、健康成人男性を対象に、SFPP 基剤を対照として、反復貼付試験②（1 日 1 回 7 日間）を実施した。

安全性では、貼付部位の副作用として 40 mg 群 6 例中適用部位紅斑が 4 例、適用部位そう痒感が 1 例、基剤群 6 例中貼付部位紅斑が 4 例、貼付部位そう痒感、適用部位反応及び適用部位変色が各 2 例認められた。反復貼付試験①で認められた適用部位浮腫及び適用部位小水疱等の貼付部位の変更を要する所見は認められず、[redacted] SFPP の安全性は臨床上問題とはならないと判断された。

薬物動態では、反復貼付試験①の血漿中未変化体濃度と同様の推移を示し、[redacted]ことによる影響はないと考えられた。

2.7.6.5.4 付表

表 2.7.6-41 有害事象読み替え一覧（反復貼付試験②）

報告事象名	MedDRA 器官別大分類	MedDRA 基本語
下痢（泥状）	胃腸障害	下痢
軟便	胃腸障害	下痢
貼付部位紅斑	一般・全身障害および投与部位の状態	適用部位紅斑
貼付部位掻痒感	一般・全身障害および投与部位の状態	適用部位そう痒感
貼付部位に角質化及び色素沈着	一般・全身障害および投与部位の状態	適用部位反応
		適用部位変色
貼付部位紅斑及び乾燥様所見	一般・全身障害および投与部位の状態	適用部位紅斑
		適用部位乾燥
便潜血反応陽性（ラテックス法）	臨床検査	便潜血陽性
ヘマトクリット値低下	臨床検査	ヘマトクリット減少
赤血球数の減少	臨床検査	赤血球数減少

MedDRA/J ver.16.1

2.7.6.6 高用量安全性試験

資料番号 5.3.3.1-06

2.7.6.6.1 試験方法の概要

試験方法の概要を表 2.7.6-42 に示した。

表 2.7.6-42 試験方法の概要（高用量安全性試験）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>治験の標題</td><td>SFPP の高用量安全性試験</td></tr>
<tr><td>試験番号</td><td>SFPP-01-CP01</td></tr>
<tr><td>治験責任医師名</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>治験実施施設</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>公表文献
（引用文献）</td><td>未公表</td></tr>
<tr><td>治験期間</td><td>[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日
（第 1 例目の同意取得日～最終の被験者の観察終了日）</td></tr>
<tr><td>治験の種類</td><td>臨床薬理試験</td></tr>
<tr><td>治験の目的</td><td>健康成人男性を対象として、SFPP 80 mg を単回貼付及び 7 日間反復貼付したときの安全性及び薬物動態を検討する。</td></tr>
<tr><td>治験デザイン</td><td>無作為化単盲検試験</td></tr>
<tr><td>被験者数</td><td>
<table>
<tr><th></th><th colspan="3">単回貼付期</th><th colspan="3">反復貼付期</th></tr>
<tr><th>群</th><th>基剤</th><th>80 mg</th><th>合計</th><th>基剤</th><th>80 mg</th><th>合計</th></tr>
<tr><td>計画例数</td><td>7 例</td><td>7 例</td><td>14 例</td><td>7 例</td><td>7 例</td><td>14 例</td></tr>
<tr><td>貼付例数</td><td>7 例</td><td>7 例</td><td>14 例</td><td>7 例</td><td>6 例</td><td>13 例</td></tr>
<tr><td>解析例数</td><td>7 例</td><td>7 例</td><td>14 例</td><td>7 例</td><td>6 例</td><td>13 例</td></tr>
</table>
＜設定根拠＞
治験薬の安全性及び薬物動態の情報を得る上で評価可能な例数として設定した。</td></tr>
<tr><td>選択・除外基準</td><td>(1) 選択基準
1) 同意取得時の年齢が 20 歳以上 35 歳以下の者
2) 治験参加に際し、事前に本治験の説明を受け、内容を理解でき、被験者本人による文書同意が得られる者
(2) 除外基準
1) 心臓・肝臓・腎臓・血液あるいは消化管に関連した重大な疾患を有する者、又は既往歴を有する者
2) 喘息（アスピリン喘息を含む）を有する者、又は既往歴を有する者
3) 皮膚過敏症あるいはアトピー性皮膚炎を有する者、又は既往歴を有する者（過去に外用剤で皮膚炎を認めた者、又は現在皮膚炎を発症している者）、貼付予定部位（腰背部）に皮膚創、にきびを認める者
4) 体重／〈標準体重［(身長－100)×0.9］〉 ×100 が 80～120%の範囲外の者
5) スクリーニングで医学的な異常所見を認めた者（免疫学的検査又は尿中薬物検査で陽性反応を認めたものを含む）
6) 薬物アレルギーあるいは光アレルギーを有する者、又は既往歴を有する者
7) 痔の症状を有する者、あるいは既往歴を有する者
8) スクリーニング 1 週間（7 日）前からスクリーニングまでに 1 日以上排便がなかった者
9) 同意取得 12 週間（84 日）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者</td></tr>
</table>

表 2.7.6-42 試験方法の概要（高用量安全性試験）（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>選択・除外基準
（続き）</td><td>10) 過去に SFPP を使用したことがある者
11) 本治験薬貼付前 1 週間（7 日）以内に、市販薬を含む何らかの薬剤を使用した者。ただし、点眼薬、健康食品、滋養強壮薬（ビタミン剤を含む栄養ドリンク）の 1 回の使用、服用など、治験責任医師又は治験分担医師が本治験参加に問題ないと判断した場合には、この限りではない
12) スクリーニングで CYP2C9 遺伝子変異を認めた者
13) 以下のいずれかに該当する献血を行った者
成分献血の場合：スクリーニング実施日が、献血から 2 週間（14 日）以内の者
400 mL 未満の場合：スクリーニング実施日が、献血から 4 週間（28 日）以内の者
400 mL 以上の場合：スクリーニング実施日が、献血から 12 週間（84 日）以内の者
14) 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者</td></tr>
<tr><td>治験薬名、
用法・用量、
貼付期間</td><td>
<table>
<tr><th>治験薬の種類</th><th>含有量</th><th>大きさ</th><th>ロット番号</th></tr>
<tr><td>SFPP-3（40 mg）</td><td>SFP として 40 mg</td><td rowspan="2">10 cm×14 cm</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>SFPP-3 基剤</td><td>SFP を含有しない</td><td>[redacted]</td></tr>
</table>
用量及び投与方法：
単回貼付期：SFPP-3 の 40 mg 又は SFPP 基剤を 2 枚、腰背部に 24 時間貼付した。
反復貼付期：SFPP-3 の 40 mg 又は SFPP 基剤を 1 日 1 回 2 枚、腰背部に 7 日間（1 日 23 時間）連続貼付した。
なお、単回貼付期及び反復貼付期を通じて、同一部位に貼付した。</td></tr>
<tr><td>観察、検査項目</td><td>スケジュールを表 2.7.6-43 及び表 2.7.6-44 に示した。
(1) 安全性
1) 自覚症状
2) 問診、他覚所見（視診、聴診、打診、触診）
3) 皮膚症状の観察
4) 理学検査：体重、バイタルサイン、12 誘導心電図（安静時仰臥位にて測定）
5) 臨床検査：血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、便検査
有害事象は、治験薬との因果関係を「関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、このうち治験薬との因果関係が否定できない事象（「関連なし」以外）を副作用と定義した。
(2) 薬物動態
1) 血漿中未変化体濃度
2) 尿中未変化体濃度及び尿中代謝物（未変化体抱合体、M1 及び M1 抱合体）濃度
3) 経皮吸収率
(3) M1 の立体化学的検討
(4) 接着性
判定基準
1：よく接着している
2：角や縁のわずかな剥がれあり
3：部分的（20%以内）剥がれあり
4：かなり（50%未満）の剥がれあり
5：大部分（50%以上）の剥がれあり</td></tr>
</table>

表 2.7.6-42 試験方法の概要（高用量安全性試験）（続き）

項目	内容
統計手法	(1) 安全性 発症部位別の各症状・所見について、有害事象及び副作用の頻度集計を行った。 (2) 薬物動態 1) 血漿中未変化体濃度 血漿中未変化体濃度の推移図を作成し、評価時期別に基本統計量を算出した。また、血漿中未変化体濃度から薬物動態パラメーターをモデル非依存的方法（ノンコンパートメント解析法）により算出し、基本統計量を算出した。 2) 尿中未変化体及び代謝物濃度 各尿中薬物濃度から尿中排泄率又は累積尿中排泄率を算出し、評価時期別に基本統計量を算出した。 3) 経皮吸収率 製剤中の薬物残存量から経皮吸収率を算出し、評価時期別に基本統計量を算出した。

表 2.7.6-43　治験スケジュール（単回貼付期、高用量安全性試験）

		貼付開始前28日以内	単回貼付前々日	単回貼付前日		1日目									2日目						3日目		4日目		反復貼付前日	中止時
治験薬貼付後経過時間			-48	-24	-12	-1	0	2	4	6	8	10	12	14	23	24	25	28	32	36	47	48	71	72		
治験薬							貼付 前 後									除去 前 後										
入退院				入院																				退院	入院 (反復貼付期へ)	
同意		○																								
スクリーニング		○																								
薬物動態	血漿中未変化体					○		○	○	○	○	○	○	○		○			○	○	○	○		○			○
	尿中未変化体・代謝物				◄	►	◄			►	◄		►	◄		►	◄				◄	►	◄	►			○
	経皮吸収率															○										
接着性							○									○										○
医師の診察	自覚症状・他覚所見・問診						○			○			○				○					○		○		○
	皮膚症状						○										○					○		○		○
臨床検査	血液学的検査 血液生化学的検査			○		○															○					○
	尿検査Ⅰ			○		○															○					○
	尿検査Ⅱ				◄	►	◄													◄	►					○注3)
	便検査		◄		注1)		►													◄	注2) ►					○注2)
理学検査	身長・体重					○									△						△		△			△
	血圧・脈拍数・体温・呼吸数					○							○		○						○		○			○
	12誘導心電図					○									○						○		○			○
有害事象							◄																		►	○

△：体重のみ

注1) 規定された時間帯での最初の便のみ検査を実施　注2) 規定された時間帯でのすべての便について検査を実施し、規定された時間帯に排便がなかった場合には、規定の時間帯以降の最初の便について検査を実施

注3) 中止時の尿検査Ⅱは部分尿でも可とする。部分尿となった場合の測定値は参考値とする。

（引用元：5.3.3.1-06 図 9-2）

表 2.7.6-44　治験スケジュール（反復貼付期、高用量安全性試験）

| | | 反復貼付前々日 | 反復貼付前日 | 1日目 | | | | | | | | | | | 2日目 | | | | | | | | | | |

2.7.6.6.2 結果の要約

(1) 症例構成

1） 被験者の内訳

14 例（80 mg 群 7 例、基剤群 7 例）に治験薬を貼付した〔5.3.3.1-06 図 10-1〕。全ての被験者が単回貼付期を完了した。反復貼付期の開始前に 80 mg 群の 1 例が被験者本人の都合により、反復貼付期に参加せず中止した。80 mg 群 6 例、基剤群 7 例が反復貼付期へ移行し完了した。

2） 解析対象例数

単回貼付期及び反復貼付期における安全性解析対象例、薬物動態解析対象例及び接着性解析対象例の集計結果を表 2.7.6-45 に示した。

単回貼付期における安全性解析対象例、薬物動態解析対象例及び接着性解析対象例は、80 mg 群 7 例、基剤群 7 例であり、治験薬が貼付された全ての被験者が解析対象であった。反復貼付期における安全性解析対象例、薬物動態解析対象例及び接着性解析対象例は、80 mg 群 6 例、基剤群 7 例であり、反復貼付期の開始前に中止となった 80 mg 群の 1 例を除いて、治験薬が貼付された全ての被験者が解析対象であった。

表 2.7.6-45 解析対象例数（高用量安全性試験）

	単回貼付期		反復貼付期	
群	基剤	80 mg	基剤	80 mg
治験薬割付例数	7	7	7	6
安全性	7	7	7	6
薬物動態	7	7	7	6
接着性	7	7	7	6

（引用元：5.3.3.1-06 表 11-1 表 11-2 表 12-1 表 12-2 表 14.1-1 表 14.1-2）

3） 逸脱の内訳

治験実施計画書遵守例及び治験実施計画書逸脱例の集計結果を表 2.7.6-46 に示した。

治験実施計画書からの逸脱は、許容範囲外の中止時検査実施が 80 mg 群 1 例、単回貼付期の蓄尿時間 6 時間あたり緩衝液 50 mL を予め採尿ボトルに添加することについて、検体取り扱い違反が全被験者に認められた。検体の取り扱い違反は、薬物動態検討用として必要な pH 調整はなされており、測定結果への影響はないと判断しデータは採用とした。

表 2.7.6-46　治験実施計画書からの逸脱の内訳（高用量安全性試験）

群			基剤	80 mg
治験薬割付例数			7	7
治験実施計画書遵守例数			0	0
治験実施計画書逸脱例数			7	7
逸脱例	合計		7	7
	その他	小計	7	7
		許容範囲外	0	1
		検体取り扱い違反	7	7

（引用元：5.3.3.1-06 表 10-1）

(2)　人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的特性を表 2.7.6-47 に示した。

表 2.7.6-47　人口統計学的及び他の基準値の特性（高用量安全性試験）

群	被験者数	年齢（歳）	身長（cm）	体重（kg）
基剤	7	26.3 ± 4.7	174.24 ± 4.72	62.07 ± 3.39
80 mg	7	25.6 ± 3.4	174.99 ± 5.55	64.60 ± 7.70

平均値±標準偏差
（引用元：5.3.3.1-06 表 11-3）

(3)　安全性の結果

有害事象の概要を表 2.7.6-48 に示した。

単回貼付期では治験薬を貼付された全被験者 14 例中、有害事象は 7 例、副作用は 6 例に認められた。反復貼付期では治験薬を貼付された全被験者 13 例中、有害事象及び副作用はいずれも 10 例に認められた。死亡、重篤な有害事象、有害事象のために治験を中止した被験者は認められなかった。

表 2.7.6-48　有害事象の概要（高用量安全性試験）

		単回貼付期		反復貼付期	
群		基剤	80 mg	基剤	80 mg
解析対象例数		7	7	7	6
有害事象	発現例数	3	4	5	5
	発現件数	3	4	9	7
副作用	発現例数	2	4	5	5
	発現件数	2	4	8	6

（引用元：5.3.3.1-06 表 12-4 表 12-5 表 14.3-5 表 14.3-6）

1）　有害事象

本剤は外用貼付剤であることから、有害事象は貼付部位と貼付部位以外に分けて集計した。

MedDRA/J ver.13.0 標準用語（器官別大分類／基本語）別の貼付部位及び貼付部位以外における有害事象の集計結果を表 2.7.6-49 及び表 2.7.6-50 に示した。

貼付部位では、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、単回貼付期、反復貼付期とも適用部位紅斑であり、単回貼付期の基剤群 1 例、80 mg 群 3 例、反復貼付期の基剤群 5 例、80 mg 群 3 例に認められた。

貼付部位以外では、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、便潜血陽性及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加であった。便潜血陽性は 80 mg 群の単回貼付期で 1 例、反復貼付期で 3 例（全体を通して 3 例 4 件）、基剤群の反復貼付期で 1 例、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加は基剤群の単回貼付期で 1 例、反復貼付期で 2 例（全体を通して 2 例 3 件）であった〔5.3.3.1-06 12.2.1 項〕。なお、便潜血陽性はいずれもグアヤック法で認められたものであり、それぞれの被験者のラテックス法では陰性であった。

有害事象は、反復貼付期 80 mg 群の中等度の関節脱臼を除き全て軽度であった〔5.3.3.1-06 表 12-4 表 12-5〕。

表 2.7.6-49 有害事象（貼付部位、高用量安全性試験）

群	単回貼付期		反復貼付期	
	基剤	80 mg	基剤	80 mg
解析対象例数	7	7	7	6
発現例数	1	3	5	3
発現件数	1	3	5	3
全身障害および投与局所様態	1	3	5	3
適用部位紅斑	1	3	5	3

MedDRA/J ver.13.0
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-5-1-1 表 4.3.1-5-2-1）

表 2.7.6-50 有害事象（貼付部位以外、高用量安全性試験）

群	単回貼付期		反復貼付期	
	基剤	80 mg	基剤	80 mg
解析対象例数	7	7	7	6
発現例数	2	1	3	3
発現件数	2	1	4	4
傷害、中毒および処置合併症				1
関節脱臼				1
臨床検査	2	1	3	3
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1		2	
尿中白血球陽性	1		1	
便潜血陽性		1	1	3

MedDRA/J ver.13.0
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-5-1-2 表 4.3.1-5-2-2）

2） 副作用

有害事象と同様に、副作用は貼付部位と貼付部位以外に分けて、MedDRA/J ver.13.0 標準用語（器官別大分類／基本語）別に集計した。

貼付部位の有害事象は全て副作用であった〔5.3.5.3-01 表 4.3.1-5-1-3 表 4.3.1-5-2-3〕。

貼付部位以外では、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、便潜血陽性が副作用と判定された〔5.3.5.3-01 表 4.3.1-5-1-4 表 4.3.1-5-2-4〕。

3） 死亡

死亡例は認められなかった。

4） 重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった。

5） 貼付中止に至った有害事象

貼付中止に至った有害事象は認められなかった。

6） 他の重要な有害事象

他の重要な有害事象は認められなかった。

7） 臨床検査値

有害事象の便潜血陽性（グアヤック法）、ALT 増加及び尿中白血球陽性以外に特記すべき変動は認められなかった。

8） 体重、バイタルサイン、心電図

いずれの項目も臨床的に重要な変動は認められなかった。

(4) 薬物動態の結果

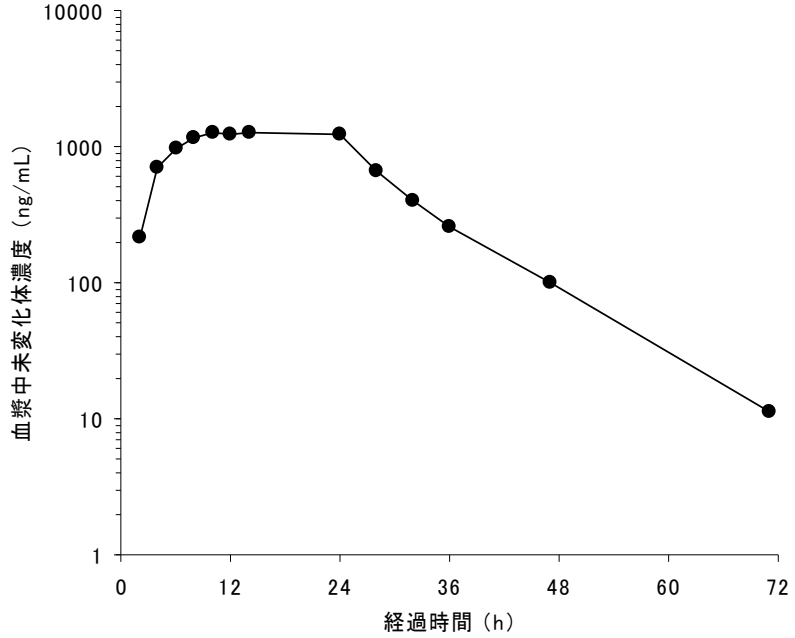
1） 血漿中未変化体濃度の推移

SFPP 80 mg 単回貼付時の血漿中未変化体濃度の推移を図 2.7.6-9 に、反復貼付時の血漿中未変化体濃度の推移を図 2.7.6-10 に、薬物動態パラメーターを表 2.7.6-51 に、薬物動態パラメーター比を表 2.7.6-52 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、反復貼付試験①及び反復貼付試験②とほぼ同様のパターンを示した。

SFPP 80 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、7.73 時間の $t_{1/2}$ で消失した。

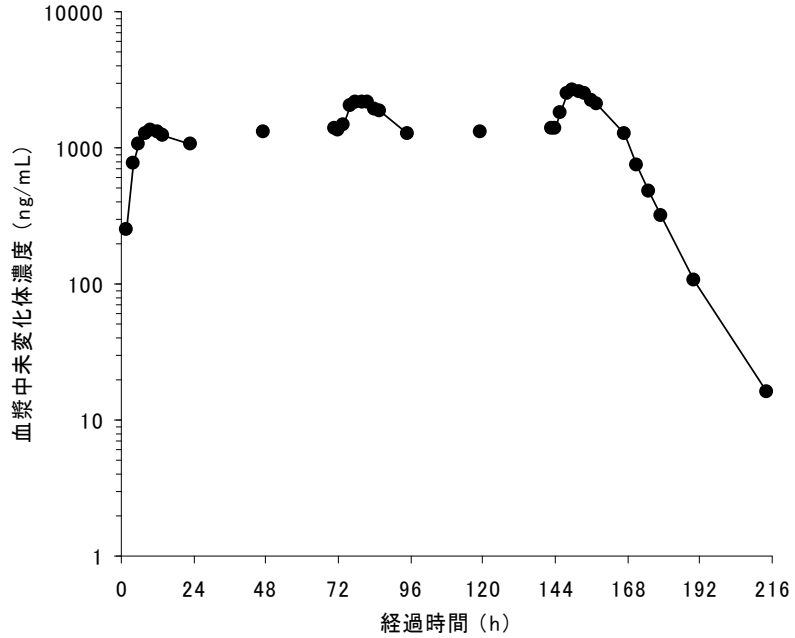
反復貼付時の血漿中未変化体のトラフ値（貼付後 23 時間の値）は 2 日目以降でほぼ一定となり、1 日目に対する 2 日目以降の比は 1.211～1.313 であった〔5.3.3.1-06 表 11-10〕。7 日目以降の $t_{1/2}$ は 8.13 時間であり、単回貼付の $t_{1/2}$（7.73 時間）と同程度であった。一方、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}23h}$ の 4 日目／1 日目比は 1.681 及び 1.768、7 日目／1 日目比は 2.062 及び 2.069 であり、反復貼付により増加が認められた。t_{max} の 4 日目／1 日目比は 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。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 2.7.6-9　血漿中未変化体濃度の推移（単回貼付期、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 2.7.6-10　血漿中未変化体濃度の推移（反復貼付期、高用量安全性試験）

（引用元：5.3.3.1-06 図 11-2）

表 2.7.6-51　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 2.7.6-52　薬物動態パラメーター比（高用量安全性試験）

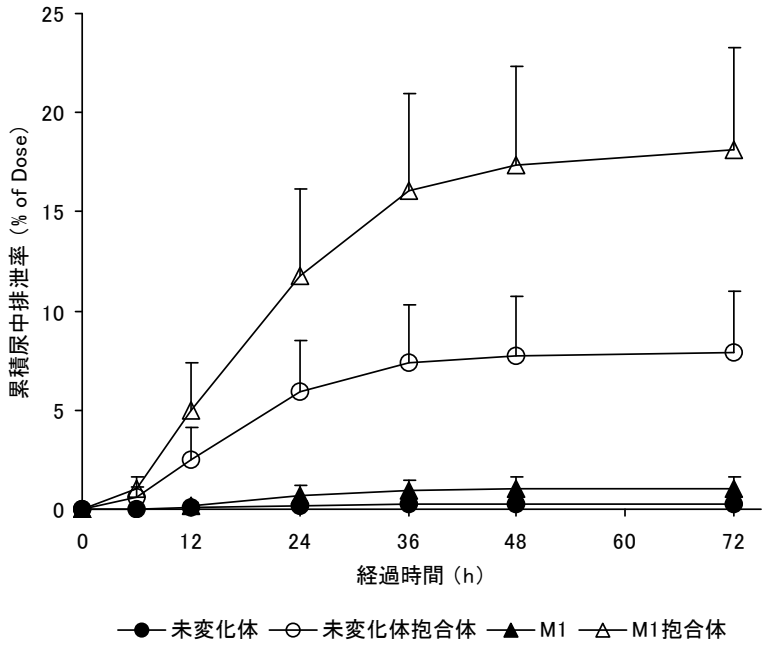
	4 日目／1 日目	7 日目／1 日目
C_{max}（ng/mL）	1.681	2.062
t_{max}（h）	0.839	0.653
$AUC_{0\text{-}23h}$（ng·h/mL）	1.768	2.069

n = 6
（引用元：5.3.3.1-06 表 11-10 改変）

2）　尿中未変化体排泄率

単回貼付期の未変化体及び代謝物の累積尿中排泄率を図 2.7.6-11 に、反復貼付期の未変化体及び代謝物の尿中排泄率を表 2.7.6-53 に示した。

単回貼付後 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〔5.3.3.1-06 表 11-14〕。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（20 mg）、反復貼付試験①（20、40 mg）における結果と同様であった。



平均値＋標準偏差、n＝7、貼付時間：24 時間

図 2.7.6-11　未変化体及び代謝物の累積尿中排泄率（単回貼付期、高用量安全性試験）

（引用元：5.3.3.1-06 図 11-3）

表 2.7.6-53　尿中排泄率（反復貼付期、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）

3）　経皮吸収率

製剤中の薬物残存量から求めた経皮吸収率を表 2.7.6-54 に示した。

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。

表 2.7.6-54　経皮吸収率（高用量安全性試験）

単回（n = 7）	反復（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）

4）　M1 の立体化学的検討

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〔5.3.3.1-06 11.4.1.5 項〕。

(5)　接着性の結果

部分的（20%以内）剥がれありと判定された被験者が、80 mg 群及び基剤群にそれぞれ認められたが、反復貼付期間中継続して剥がれた被験者はなく、接着性に問題はないと考えられた〔5.3.3.1-06 表 11-5〕。

2.7.6.6.3　結論

SFPP 80 mg の安全性及び薬物動態を検討するため、健康成人男性を対象に、SFPP 基剤を対照として、単回貼付及び反復貼付試験（1 日 1 回 7 日間）を実施した。

安全性では、有害事象として適用部位紅斑が多く認められたが、貼付部位、貼付部位以外のいずれでも、臨床上問題となる事象は認められず、80 mg 群で発現した有害事象は 40 mg までと同様のものであり、用量増加による影響は認められなかった。

薬物動態では、単回貼付試験、反復貼付試験①及び②の結果と同様のパターンを示し、用量増加による影響は認められなかった。

2.7.6.7 組織移行性試験

資料番号 5.3.3.2-01

2.7.6.7.1 試験方法の概要

試験方法の概要を表 2.7.6-55 に示した。

表 2.7.6-55 試験方法の概要（組織移行性試験）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>治験の標題</td><td>SFPP の組織移行性試験</td></tr>
<tr><td>試験番号</td><td>SFPP-02-LPK01</td></tr>
<tr><td>治験責任医師名</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>治験実施施設</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>公表文献（引用文献）</td><td>未公表</td></tr>
<tr><td>治験期間</td><td>[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
（最初の被験者の同意取得日～最終の被験者の観察終了日）</td></tr>
<tr><td>治験の種類</td><td>臨床薬理試験</td></tr>
<tr><td>目的</td><td>人工膝関節置換術を予定している変形性膝関節症患者を対象に、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することにより、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する。</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>無作為化非盲検並行群間比較試験</td></tr>
<tr><td>被験者数</td><td>
<table>
<tr><th colspan="2">群</th><th>SFPP</th><th>FP</th><th>合計</th></tr>
<tr><td colspan="2">計画例数</td><td>10 例</td><td>10 例</td><td>20 例</td></tr>
<tr><td rowspan="2">解析例数</td><td>薬物動態</td><td>10 例</td><td>9 例</td><td>19 例</td></tr>
<tr><td>安全性</td><td>10 例</td><td>10 例</td><td>20 例</td></tr>
</table>
＜設定根拠＞
治験薬の組織移行性の情報を得る上で、評価可能な症例数を設定した。</td></tr>
<tr><td>選択・除外基準</td><td>(1) 選択基準
1) 片膝のみに人工膝関節置換術を施行する患者
2) 同意取得時の年齢が 20 歳以上の患者
3) 健常な皮膚状態※の患者
※アトピー性皮膚炎の既往又は合併がないこと、貼付予定部位に湿疹・皮膚炎がないこと、貼付予定部位に何ら異常が認められないこと等
4) 治験参加に際し、事前に本治験の説明を受け、内容を理解でき、被験者本人による文書同意が得られる患者
(2) 除外基準
1) 手術対象膝に手術既往（関節鏡下における手術を除く）がある患者
2) 関節リウマチを合併している患者
3) 治験薬貼付開始日前 7 日以内に以下の治療のいずれかを実施している患者
a) 治験薬以外のフルルビプロフェン製剤の投与
b) 膝関節内注射剤（関節保護剤、局所麻酔剤、副腎皮質ホルモン剤等）の投与
c) 副腎皮質ホルモン剤（皮膚科用剤を除く）の投与
d) 手術対象膝への関節鏡検査
e) 手術対象膝への穿刺・排液
4) 手術のために手術対象膝に剃毛を予定している患者
5) 同意取得時に、CYP2C9 誘導薬及び阻害薬を用いた治療を要する患者
6) プレテストにより問題となる所見が認められた患者</td></tr>
</table>

表 2.7.6-55 試験方法の概要（組織移行性試験）（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>選択・除外基準
（続き）</td><td>7) 感染症（C 型肝炎、HIV 感染症等）を合併している患者
8) 消化性潰瘍を合併している患者
9) 重症高血圧症（降圧剤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
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）の既往又は合併のある患者
11) NSAIDs に対する過敏症・アレルギーの既往のある患者
12) 重篤な※1 肝疾患、腎疾患（腎透析を必要とする患者を含む）、心疾患、血液疾患及び悪性腫瘍※2 を合併している患者
※1 重篤とは「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」（平成 4 年 6 月 29 日、薬安第 80 号）のグレード 3 に相当するものと規定する。
※2 悪性腫瘍を合併している患者のうち、現在治療を受けておらず、経過観察のみの患者は対象としてもよい。
13) 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
14) 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
15) 同意取得前 3 ヵ月以内に他の治験薬投与を受けた患者
16) 同一治験内において本治験薬を貼付された患者
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</td></tr>
<tr><td>治験薬名、
用法・用量、
貼付期間</td><td>
<table>
<tr><th>治験薬の種類</th><th>含有量</th><th>大きさ</th><th>ロット番号</th></tr>
<tr><td>SFPP-3（20 mg）</td><td>SFP として 20 mg</td><td rowspan="2">10 cm×14 cm</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>FP 水性貼付剤</td><td>FP として 40 mg</td><td>[redacted]</td></tr>
</table>
表示ロットと製造ロットを共有したため、各群のロット番号が同じになっている。
用量及び投与方法：
SFPP-3 の 20 mg 又は FP 水性貼付剤 40 mg を、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する。</td></tr>
<tr><td>観察、検査項目</td><td>スケジュールを表 2.7.6-56 に示した。
(1) 薬物動態の主要評価項目
治験薬貼付後の各組織及び血漿中のエスフルルビプロフェン濃度
(2) 薬物動態の副次評価項目
血漿中に対する各組織中エスフルルビプロフェン濃度比
(3) その他の評価項目
治験薬の経皮吸収率
(4) 安全性の評価項目
有害事象／副作用（臨床検査値及び理学検査値の異常変動を含む）
有害事象は、治験薬との因果関係を「関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、このうち治験薬との因果関係が否定できない事象（「関連なし」以外）を副作用と定義した。</td></tr>
<tr><td>統計手法</td><td>(1) 薬物動態
1) 主要評価項目
各組織中及び血漿中エスフルルビプロフェン濃度について、基本統計量を算出し、2 標本 t 検定を適用して群間比較を行った。
2) 副次評価項目
血漿中に対する各組織中エスフルルビプロフェン濃度比について、各組織別に基本統計量を算出した。
3) その他の評価項目
製剤中の薬物残存量から経皮吸収率を算出し、基本統計量を算出した。
(2) 安全性
発症部位別の各症状・所見について、有害事象及び副作用の頻度集計を行った。</td></tr>
</table>

表 2.7.6-55　試験方法の概要（組織移行性試験）（続き）

項目	内容
統計手法 （続き）	(3) 有意水準 有意水準は両側 5%とした。

表 2.7.6-56　治験スケジュール（組織移行性試験）

項目／評価時期		同意	同意取得～手術9日前	手術1日前（前日）		手術日			中止時
				貼付開始前	貼付期間※1	手術前	手術中	手術後	
被験者同意		○							
被験者背景（治験開始時検査を含む）			○						
治験開始時検査	臨床検査（HIV検査含む）※2		○						
	理学検査		○						
	プレテスト		○						
被験者登録				○					
治験薬貼付前検査	臨床検査			○					
	理学検査			○					
治験薬貼付					←→	←			
薬物濃度測定用検体採取	組織（滑膜、関節液）						○		
	血漿			○			○		
治験終了時検査	臨床検査							○	○
	理学検査					○			○
併用薬剤・併用療法※3			←	―	―	―	―	→	
有害事象※4			←	―	―	―	―	→	

※1：手術開始直前までの12時間
※2：閉経前の女性は妊娠検査を行う。
※3：治験薬貼付開始1日前～組織採取直後の血漿中薬物濃度測定用採血終了時まで
※4：プレテスト開始後～治験終了時検査日まで

（引用元：5.3.3.2-01 図 9.5-1）

2.7.6.7.2　結果の要約

(1)　症例構成

1)　被験者の内訳

23 例から同意取得し、全員がプレテストを実施し、うち 20 例（SFPP 群 10 例、FP 群 10 例）に治験薬を貼付した。治験薬貼付開始前の脱落例は 3 例であった〔5.3.3.2-01 図 10.1-1〕。

SFPP 群、FP 群ともに全例が治験を完了し、治験薬貼付開始後の中止はなかった。

2)　解析対象例数

薬物動態及び安全性の解析対象例の集計結果を表 2.7.6-57 に示した。

PPS を薬物動態評価の解析対象集団とし、SFPP 群 10 例、FP 群 9 例の計 19 例であった。FP 群の 1 例は除外基準違反、併用治療違反により、薬物動態の解析対象から除外した。本被験者は、治験薬貼付開始 2 日前に併用禁止薬である FP 製剤を使用し、その結果、治験薬貼付前の薬物濃度測定においてエスフルルビプロフェンが検出されたため、評価不能となった。安全性では、治験薬が貼付された全ての被験者を解析対象とした。

表 2.7.6-57　解析対象例数（組織移行性試験）

群	SFPP	FP
治験薬割付例数	10	10
薬物動態	10	9
安全性	10	10

（引用元：5.3.3.2-01 表 11.1-1 表 12.1-1）

3）　逸脱の内訳

治験実施計画書遵守例及び治験実施計画書逸脱例の集計結果を表 2.7.6-58 に示した。

治験実施計画書からの逸脱は、FP 群において不適格例（除外基準違反）が 1 例、逸脱例（併用治療違反）が 1 例認められた。なお、これらは同一被験者であり、治験薬貼付開始 2 日前に併用禁止薬である FP 製剤を使用した逸脱であった。

表 2.7.6-58　治験実施計画書からの逸脱の内訳（組織移行性試験）

群		SFPP	FP
治験実施計画書遵守例数		10	9
治験実施計画書逸脱例数		0	1
不適格例		0	1
除外基準違反	治験薬以外のフルルビプロフェン製剤の投与	0	1
逸脱例		0	1
併用治療違反	併用薬違反	0	1

（引用元：5.3.3.2-01 表 10.2-1）

(2)　人口統計学的及び他の基準値の特性

PPS における人口統計学的特性を表 2.7.6-59 に示した。

表 2.7.6-59　人口統計学的及び他の基準値の特性（組織移行性試験）

群		SFPP	FP
解析対象例数		10	9
性別	男	1	0
	女	9	9
年齢（歳）	＜ 65	2	1
	65 ～	5	3
	70 ～	3	5
	平均値±標準偏差	72.2 ± 6.4	72.0 ±6.8
身長（cm）	平均値±標準偏差	151.97 ± 6.88	148.21 ± 5.88
体重（kg）	平均値±標準偏差	69.23 ± 15.77	62.53 ± 3.66
BMI	＜ 25.0	1	0
	25.0 ～	5	8
	30.0 ～	4	1
	平均値±標準偏差	29.74 ± 5.38	28.51 ± 1.67
合併症の有無	なし	1	1
	あり	9	8

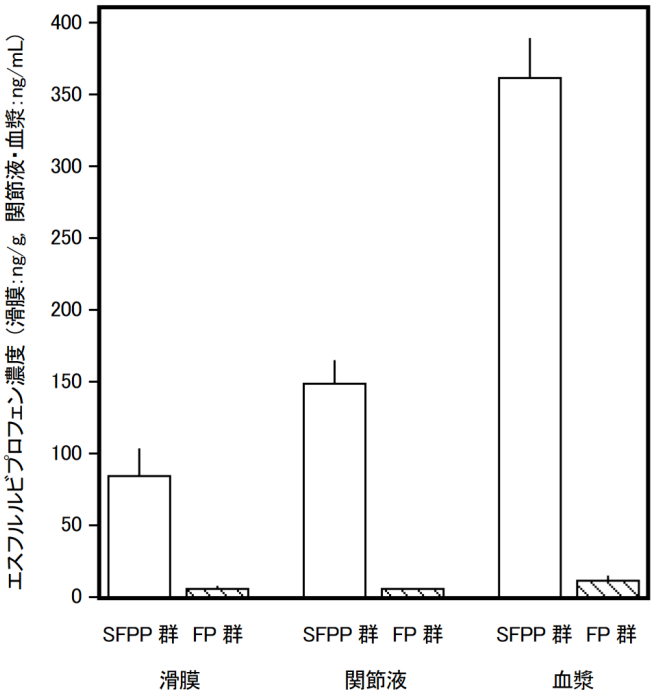
（引用元：5.3.3.2-01 表 11.2-1）

(3)　薬物動態の結果

1)　治験薬貼付後の各組織及び血漿中のエスフルルビプロフェン濃度（主要評価項目）

SFPP 20 mg 及び FP 水性貼付剤 40 mg を貼付後の組織及び血漿中エスフルルビプロフェン濃度を図 2.7.6-12 及び表 2.7.6-60 に示した。

滑膜中濃度は、SFPP 群 84.5 ng/g、FP 群 5.70 ng/g、関節液中濃度は、SFPP 群 149 ng/mL、FP 群 4.55 ng/mL、血漿中エスフルルビプロフェン濃度は、SFPP 群 362 ng/mL、FP 群 10.5 ng/mL であり、いずれの項目も SFPP 群が FP 群より有意に高かった（それぞれ $p = 0.002$、$p < 0.001$、$p < 0.001$）。SFPP 群の滑膜中濃度、関節液中濃度及び血漿中濃度は、それぞれ FP 群の 14.8、32.7 及び 34.5 倍であった。なお、FP 群の滑膜中エスフルルビプロフェン濃度は、9 例中 8 例が定量下限未満であったため、集計・解析の際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。



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

図 2.7.6-12　組織及び血漿中エスフルルビプロフェン濃度（組織移行性試験）
（引用元：5.3.3.2-01 図 11.4-1）

表 2.7.6-60　治験薬貼付後のエスフルルビプロフェン濃度（組織移行性試験）

群	SFPP（n＝10）	FP（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

平均値±標準誤差
［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) 1 例関節液が採取できなかったため、9 例で集計した
（引用元：5.3.3.2-01、表 11.4-1）

2） 血漿中に対する各組織中エスフルルビプロフェン濃度比（副次評価項目）

血漿中に対する各組織中エスフルルビプロフェン濃度比を表 2.7.6-61 に示した。

滑膜の濃度比の平均値は、SFPP 群で 0.218、FP 群で 0.323、関節液の濃度比の平均値は、SFPP 群で 0.415、FP 群で 0.473 であった。

表 2.7.6-61　血漿中に対する各組織中エスフルルビプロフェン濃度比（組織移行性試験）

組織	群	例数	平均値	標準誤差
滑膜	SFPP	10	0.218	0.034
	FP	1[1)]	0.323	N.C.
関節液	SFPP	9[2)]	0.415	0.024
	FP	9	0.473	0.048

N.C.：算出せず
1) 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
2) 1 例関節液が採取できなかったため、9 例で集計した
（引用元：5.3.3.2-01 表 11.4-3 改変）

3） 経皮吸収率（その他の評価項目）

製剤中の薬物残存量から求めた経皮吸収率（平均値±標準偏差）は、SFPP 群 44.46 ± 10.63%（n = 10）、FP 群 5.82 ± 1.64%（n = 9）であった〔5.3.3.2-01 表 11.4-4〕。

(4) 安全性の結果

治験薬を貼付された全被験者 20 例に、治験薬貼付開始以降の有害事象は認められなかったが、プレテスト開始時から治験薬貼付開始前までに有害事象が 1 例認められた。副作用、死亡、重篤な有害事象、有害事象のために治験を中止した被験者は認められなかった〔5.3.3.2-01 表 12.1-1 表 12.2-1〕。

1） 有害事象

治験薬貼付開始以降の有害事象は認められなかった〔5.3.3.2-01 12.2.1 項〕。

プレテスト開始時から治験薬貼付開始前までに発現した貼付部位以外の有害事象として、発疹（MedDRA/J ver.11.1）が 1 例認められた。本事象は染毛剤使用により発現した事象で、プレテスト用薬剤との因果関係は関連なしであり、程度は中等度であった。なお、本被験者は治験薬貼付開始前に脱落となった。

2） 副作用

副作用は認められなかった。

3） 死亡

死亡例は認められなかった。

4） 重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった。

5） 貼付中止に至った有害事象

貼付中止に至った有害事象は認められなかった。

6） 他の重要な有害事象

他の重要な有害事象は認められなかった。

7） 臨床検査値

いずれの項目も臨床的に重要な変動は認められなかった。

8） バイタルサイン

いずれの項目も臨床的に重要な変動は認められなかった。

2.7.6.7.3 結論

人工膝関節置換術を予定している変形性膝関節症患者を対象に、FP 水性貼付剤 40 mg を対照として、SFPP 20 mg を貼付時のエスフルルビプロフェンの組織移行性を検討した。

SFPP 20 mg 単回貼付時（12 時間）の滑膜及び関節液中エスフルルビプロフェン濃度は、FP 水性貼付剤 40 mg のそれぞれ 14.8 倍及び 32.7 倍であり、いずれも SFPP 群が FP 群に比べて有意に高値であったことから、SFPP は FP 水性貼付剤に比べ膝深部組織への移行性に優れる薬剤であることが示された。経皮吸収率は、SFPP 群 44.46%、FP 群 5.82%であり、FP 水性貼付剤に比べ SFPP で高かった。

安全性では、いずれの群も治験薬貼付開始後の有害事象は認められなかった。

2.7.6.8 第Ⅱ相探索的試験（P2a 試験）

資料番号 5.3.5.1-01

2.7.6.8.1 試験方法の概要

試験方法の概要を表 2.7.6-62 に示した。

表 2.7.6-62 試験方法の概要（P2a 試験）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>治験の標題</td><td>変形性膝関節症に対する SFPP の第Ⅱ相試験</td></tr>
<tr><td>試験番号</td><td>2119-06-641</td></tr>
<tr><td>治験責任医師名</td><td>[redacted] 他計 28 名</td></tr>
<tr><td>治験実施施設</td><td>[redacted] 他計 27 施設</td></tr>
<tr><td>公表文献
（引用文献）</td><td>未公表</td></tr>
<tr><td>治験期間</td><td>[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の同意取得日）～[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最終の被験者の治験薬貼付終了時の臨床検査のための採血、採尿日）</td></tr>
<tr><td>治験の種類</td><td>探索的試験</td></tr>
<tr><td>目的</td><td>変形性膝関節症に対する SFPP の有効性における用量反応関係及び安全性を二重盲検比較試験により検討する。</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験</td></tr>
<tr><td>被験者数</td><td>
<table>
<tr><th colspan="2">群</th><th>基剤</th><th>5 mg</th><th>10 mg</th><th>20 mg</th><th>合計</th></tr>
<tr><td colspan="2">計画例数</td><td>60 例</td><td>60 例</td><td>60 例</td><td>60 例</td><td>240 例</td></tr>
<tr><td rowspan="5">初回解析</td><td>貼付例数</td><td>65 例</td><td>65 例</td><td>64 例</td><td>62 例</td><td>256 例</td></tr>
<tr><td>FAS</td><td>65 例</td><td>65 例</td><td>64 例</td><td>62 例</td><td>256 例</td></tr>
<tr><td>PPS</td><td>61 例</td><td>62 例</td><td>62 例</td><td>59 例</td><td>244 例</td></tr>
<tr><td>安全性</td><td>65 例</td><td>65 例</td><td>64 例</td><td>62 例</td><td>256 例</td></tr>
<tr><td>薬物動態</td><td>－</td><td>28 例</td><td>27 例</td><td>26 例</td><td>81 例</td></tr>
<tr><td rowspan="4">再解析</td><td>貼付例数</td><td>63 例</td><td>63 例</td><td>62 例</td><td>60 例</td><td>248 例</td></tr>
<tr><td>PPS</td><td>59 例</td><td>60 例</td><td>60 例</td><td>57 例</td><td>236 例</td></tr>
<tr><td>安全性</td><td>63 例</td><td>63 例</td><td>62 例</td><td>60 例</td><td>248 例</td></tr>
<tr><td>薬物動態</td><td>－</td><td>26 例</td><td>27 例</td><td>25 例</td><td>78 例</td></tr>
</table>
－：該当なし
＜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した。
なお、フルルビプロフェンの貼付剤に関する過去の臨床試験の成績[5,6,7] を参考に、最終評価時点における臨床症状改善率が 50%以上（全般改善度では「中等度改善」以上）となる症例の割合を以下のように期待した。
基剤群 50%、5 mg 群 60%、10 mg 群 70%、20 mg 群 75%
この仮定の下において、有意水準を片側 2.5%と設定し、各用量群の例数を 60 例とした場合、傾向性検定（Cochran-Armitage 検定）の検出力はモンテカルロシミュレーションにより約 87.1%と推定された。</td></tr>
<tr><td>選択・除外基準</td><td>(1) 選択基準
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</td></tr>
</table>

表 2.7.6-62 試験方法の概要（P2a 試験） （続き）

項目	内容
選択・除外基準（続き）	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 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 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 5) 罹患側は問わない 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 (2) 除外基準 1) 消化性潰瘍を合併している症例 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 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 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 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 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 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 10) 観察期間中の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 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

表 2.7.6-62 試験方法の概要（P2a 試験）（続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>治験薬名、用法・用量、貼付期間</td><td>
<table>
<tr><th>治験薬の種類</th><th>含有量</th><th>大きさ</th><th>ロット番号</th></tr>
<tr><td>SFPP-2 基剤</td><td>SFP を含有しない</td><td rowspan="4">7 cm×10 cm</td><td rowspan="4">[redacted]</td></tr>
<tr><td>SFPP-2（5 mg）</td><td>SFP として 5 mg</td></tr>
<tr><td>SFPP-2（10 mg）</td><td>SFP として 10 mg</td></tr>
<tr><td>SFPP-2（20 mg）</td><td>SFP として 20 mg</td></tr>
</table>
表示ロットと製造ロットを共有したため、各群のロット番号が同じになっている。
用量及び投与方法：
SFPP（基剤、5 mg 製剤、10 mg 製剤、20 mg 製剤のいずれか）を 1 日 1 回 1 枚を 2 週間、連続貼付した。
各被験者の治験参加期間：観察期間 7 日間以上、治験薬貼付期間 2 週間</td></tr>
<tr><td>観察、検査項目</td><td>スケジュールを表 2.7.6-63 に示した。
(1) 有効性評価
1) 主要評価項目：臨床症状改善率
［評価項目内訳］
疼痛症状：他動運動痛、自動運動痛、安静時痛、圧痛
炎症症状：膝関節軟部腫脹、膝蓋骨跳動
日常生活動作障害：しゃがみこみ動作、立ち上がり動作、歩行動作
［評価スケール］
0 点：なし、1 点：軽度、2 点：中等度、3 点：高度
2) 副次評価項目：全般改善度
3) 参考評価項目：被験者による疼痛評価（VAS 改善率）
(2) 安全性評価
1) 有害事象／副作用（臨床検査値の異常変動を含む）
有害事象は、治験薬との因果関係を「関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、このうち治験薬との因果関係が否定できない事象（「関連なし」以外）を副作用と定義した。
(3) 薬物動態
1) 血漿中未変化体濃度
血中濃度測定に関する追加同意が得られた被験者を対象とし、臨床検査測定に用いた血清検体を用いて血清中未変化体濃度を測定した。なお、血清中未変化体濃度測定は本試験の終了後計画されたものであること、血清検体での濃度測定がバリデートされていない状況下であること等から、本測定の結果は参考値として扱った。</td></tr>
</table>

表 2.7.6-62 試験方法の概要（P2a 試験） （続き）

項目	内容
統計手法	(1) 有効性 PPS を主要な解析対象集団として、以下の集計・解析を行った。 1) 主要評価項目 臨床症状改善率について、用量群別に基本統計量を算出した。Jonckheere 検定を適用して用量反応性を検討した後、2 標本 Wilcoxon 検定を適用して以下の順序で閉検定手順による群間比較を行った。 a) 基剤群 vs. 20 mg 群 b) 基剤群 vs. 10 mg 群 c) 基剤群 vs. 5 mg 群 2) 副次評価項目 全般改善度について、用量群別に頻度集計を行った。Jonckheere 検定及び 2 標本 Wilcoxon 検定を適用して 1)と同様の集計・解析を行った。 3) 被験者による疼痛評価（VAS） 被験者による疼痛評価（VAS）の改善率について、1)と同様の集計・解析を行った。 (2) 安全性 安全性解析対象集団を対象として、以下の集計・解析を行った。 1) 有害事象及び副作用 有害事象について、発症部位及び用量群別に頻度集計を行った。治験薬との因果関係と程度別に同様の集計を行った。 2) 臨床検査値 各検査項目について、計量値データは用量群別に基本統計量を算出し、計数値データは用量群別にクロス集計を行った。また、各検査項目の異常変動について、治験薬との因果関係別に頻度集計を行った。 (3) 有意水準及び信頼係数 有意水準は、被験者背景項目の分布の等質性に関する検定では 15%（両側）、その他の検定では 2.5%（片側）とした。また、信頼係数は、95%（両側）とした。 (4) 薬物動態 用量群別に基本統計量を算出した。 (5) 開鍵後の再解析 実施医療機関のうち 1 施設が廃院となりカルテ等原資料を確認できなくなったことから、実施症例 8 例分を削除したデータで再解析を行った。なお、VAS 値の入力ミスについても修正を行った上で再解析した［被験者識別コード 1617 の貼付 1 週後の測定値（mm）を 45→44 に修正、1 件］。

表 2.7.6-63　治験スケジュール（P2a 試験）

項目	同意取得時	治験薬貼付開始時	1 週後	2 週後（中止時）
被験者背景		○		
適格性の確認	○	○		
文書同意取得	○			
同意連絡	○			
症例登録		○		
治験薬貼付状況			○	○
臨床症状重症度	○	○	○	○
疼痛評価（VAS）		○	○	○
臨床検査	○	○		○
有害事象（自覚症状・他覚所見）		◆―――	―――	―――◆

（引用元：5.3.5.1-01 表 9.1）

2.7.6.8.2　結果の要約（初回解析）

(1)　症例構成

1）　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6-64 に示した。

本治験には同意を取得した 289 例のうち、256 例を登録し、治験薬を無作為に割り付けた。

無作為化した 256 例全例に治験薬を貼付し、そのうち 247 例が治験を完了した。中止例は基剤群 3 例（4.6%）、5 mg 群 3 例（4.6%）、10 mg 群 1 例（1.6%）、20 mg 群 2 例（3.2%）の計 9 例（3.5%）であった。中止理由の内訳（重複集計）は、有害事象が 8 例、被験者の治験継続拒否が 3 例であった。

表 2.7.6-64　被験者の内訳（P2a 試験）

群		基剤	5 mg	10 mg	20 mg	合計
治験薬貼付例数		65	65	64	62	256
完了例数		62 (95.4)	62 (95.4)	63 (98.4)	60 (96.8)	247 (96.5)
中止例数		3 (4.6)	3 (4.6)	1 (1.6)	2 (3.2)	9 (3.5)
中止理由	有害事象発現	3	3	0	2	8
	被験者の治験継続拒否	1	0	1	1	3

例数（%）

（引用元：5.3.5.1-01 解析報告書 表 2.1-1 表 2.2-1 表 2.2-2）

2）　解析対象例数

各解析対象集団の解析対象例数を表 2.7.6-65 に示した。

治験薬が貼付された 256 例のうち、FAS 及び PPS に採用した被験者数はそれぞれ 256 例及び 244 例であった。PPS では、基剤群 61 例、5 mg 群 62 例、10 mg 群 62 例、20 mg 群 59 例が解析対象となり、基剤群 4 例（6.2%）、5 mg 群 3 例（4.6%）、10 mg 群 2 例（3.1%）、20 mg 群 3 例（4.8%）の計 12 例（4.7%）が解析対象から除外されたが、除外率に群間差は認められなかった〔5.3.5.1-01

解析報告書 表 2.1-1〕。PPS から除外した理由の内訳（重複集計）は、治験実施計画書からの逸脱 4 例（基剤群、5 mg 群、10 mg 群、20 mg 群それぞれ 1 例）〔5.3.5.1-01 表 10.2〕、治験薬貼付期間が 14 日間の 75%を下回る 10 日間以下の中止例 9 例（基剤群 3 例、5 mg 群 3 例、10 mg 群 1 例、20 mg 群 2 例）であった〔5.3.5.1-01 解析報告書 表 12.1.1〕。安全性解析対象には、治験薬を貼付した全 256 例を採用した。

表 2.7.6-65 解析対象例数（P2a 試験）

群	基剤	5 mg	10 mg	20 mg	合計
治験薬貼付例数	65	65	64	62	256
FAS	65 (100.0)	65 (100.0)	64 (100.0)	62 (100.0)	256 (100.0)
PPS	61 (93.8)	62 (95.4)	62 (96.9)	59 (95.2)	244 (95.3)
安全性	65 (100.0)	65 (100.0)	64 (100.0)	62 (100.0)	256 (100.0)

例数（%）
（引用元：5.3.5.1-01 図 11.1 解析報告書 表 2.1-1）

3） 逸脱の内訳

治験実施計画書からの逸脱の内訳（重複集計）を表 2.7.6-66 に示した。

治験実施計画書からの逸脱は、選択基準違反 1 例、除外基準違反 2 例、併用禁止薬違反 1 例、併用治療違反 1 例、検査・観察の許容範囲外・欠測 1 例であった。

表 2.7.6-66 治験実施計画書からの逸脱の内訳（P2a 試験）

逸脱内容	基剤	5 mg	10 mg	20 mg	合計
治験薬割付例数	65	65	64	62	256
合計	1	3	1	1	6
選択基準違反	1	0	0	0	1
除外基準違反	0	0	1	1	2
併用禁止薬違反	0	1	0	0	1
併用治療違反	0	1	0	0	1
その他（許容範囲外・欠測）	0	1	0	0	1

（引用元：5.3.5.1-01 図 10.1 表 10.2）

(2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

PPS での人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6-67 に示した。

被験者背景項目について薬剤間での偏りを検討した結果、骨硬化（の有無）、罹患側及び貼付開始時の合併症（の有無）に偏りが認められた（$p = 0.1149$、$p = 0.0761$、$p = 0.0414$）。最終評価時点の臨床症状改善率について不均衡が認められた 3 項目及び貼付開始時の臨床症状スコア合計点を共変量とした調整を行ったところ、いずれの項目の不均衡も結果に影響を与えるものではないと考えられた〔5.3.5.1-01 表 11.4.2.1.2〕。

表 2.7.6-67　人口統計学的及び他の基準値の特性（PPS、P2a 試験）

項目	群	基剤		5 mg		10 mg		20 mg		検定
	解析対象例数	61	(100.0)	62	(100.0)	62	(100.0)	59	(100.0)	
性別	男	10	(16.4)	7	(11.3)	15	(24.2)	10	(16.9)	χ^2 = 3.6779
	女	51	(83.6)	55	(88.7)	47	(75.8)	49	(83.1)	p = 0.2984
年齢（歳）	≦64	14	(23.0)	19	(30.6)	20	(32.3)	20	(33.9)	χ^2 = 4.3972
	65≦ ≦69	13	(21.3)	15	(24.2)	14	(22.6)	13	(22.0)	p = 0.8834
	70≦ ≦74	17	(27.9)	10	(16.1)	14	(22.6)	13	(22.0)	
	75≦	17	(27.9)	18	(29.0)	14	(22.6)	13	(22.0)	
	平均値±標準偏差	69.4 ± 9.1		67.5 ± 9.9		67.6 ± 9.6		67.5 ± 10.3		F = 0.5842 p = 0.6259
身長（cm）	＜150	24	(39.3)	18	(29.0)	22	(35.5)	23	(39.0)	χ^2 = 5.8882
	150≦ ＜160	27	(44.3)	33	(53.2)	26	(41.9)	20	(33.9)	p = 0.4358
	160≦	10	(16.4)	11	(17.7)	14	(22.6)	16	(27.1)	
	平均値±標準偏差	152.67 ± 7.28		153.05 ± 7.52		153.90 ± 8.04		153.20 ± 8.93		F = 0.2588 p = 0.8550
体重（kg）	＜50	12	(19.7)	11	(17.7)	7	(11.3)	11	(18.6)	χ^2 = 4.0233
	50≦ ＜60	22	(36.1)	20	(32.3)	26	(41.9)	21	(35.6)	p = 0.9099
	60≦ ＜70	21	(34.4)	22	(35.5)	20	(32.3)	17	(28.8)	
	70≦	6	(9.8)	9	(14.5)	9	(14.5)	10	(16.9)	
	平均値±標準偏差	58.61 ± 10.25		59.46 ± 10.77		60.02 ± 11.18		59.14 ± 10.87		F = 0.1857 p = 0.9060
骨棘形成	なし	0		0		0		0		-
	あり	61	(100.0)	62	(100.0)	62	(100.0)	59	(100.0)	
関節裂隙の狭小	なし	1	(1.6)	2	(3.2)	1	(1.6)	3	(5.1)	χ^2 = 1.7499
	あり	60	(98.4)	60	(96.8)	61	(98.4)	56	(94.9)	p = 0.6259
骨硬化	なし	7	(11.5)	18	(29.0)	13	(21.0)	14	(23.7)	χ^2 = 5.9331
	あり	54	(88.5)	44	(71.0)	49	(79.0)	45	(76.3)	p = 0.1149
軟骨下嚢胞	なし	51	(83.6)	58	(93.5)	56	(90.3)	52	(88.1)	χ^2 = 3.2604
	あり	10	(16.4)	4	(6.5)	6	(9.7)	7	(11.9)	p = 0.3532
罹患側	片側	22	(36.1)	30	(48.4)	36	(58.1)	24	(40.7)	χ^2 = 6.8728
	両側	39	(63.9)	32	(51.6)	26	(41.9)	35	(59.3)	p = 0.0761
貼付開始時の合併症	なし	7	(11.5)	8	(12.9)	9	(14.5)	17	(28.8)	χ^2 = 8.2330
	あり	54	(88.5)	54	(87.1)	53	(85.5)	42	(71.2)	p = 0.0414
臨床症状スコア合計点	≦9	11	(18.0)	8	(12.9)	11	(17.7)	11	(18.6)	χ^2 = 3.9597
	10≦ ≦18	44	(72.1)	51	(82.3)	44	(71.0)	45	(76.3)	p = 0.6821
	19≦ ≦27	6	(9.8)	3	(4.8)	7	(11.3)	3	(5.1)	
	平均値±標準偏差	13.1 ± 3.7		12.6 ± 3.3		12.8 ± 3.8		12.9 ± 3.7		F = 0.2276 p = 0.8772
疼痛評価の VAS 測定値(mm)	≦24	8	(13.1)	10	(16.1)	7	(11.3)	12	(20.3)	χ^2 = 4.0648
	25≦ ≦49	28	(45.9)	31	(50.0)	28	(45.2)	25	(42.4)	p = 0.9071
	50≦ ≦74	18	(29.5)	15	(24.2)	22	(35.5)	17	(28.8)	
	75≦ ≦100	7	(11.5)	6	(9.7)	5	(8.1)	5	(8.5)	
	平均値±標準偏差	45.7 ± 19.2		43.2 ± 19.8		47.7 ± 18.3		45.1 ± 20.5		F = 0.5751 p = 0.6319

例数（%）、χ^2：χ^2 検定（修正なし）、F：分散分析、有意水準 ＝0.15（両側）
（引用元：5.3.5.1-01 表 11.2.1 表 11.2.2）

(3) 貼付遵守状況

治験薬の平均貼付日数は基剤群 13.6 ± 1.6 日、5 mg 群 13.6 ± 2.0 日、10 mg 群 13.7 ± 1.6 日、20 mg 群 13.7 ± 1.6 日であった。また、各群で貼付期間が 14 日だった被験者は 92.2～93.8%であり、いずれの群でも貼付遵守率が高かった〔5.3.5.1-01 追加解析報告書 表 12.1.1 表 12.1.2〕。

(4) 有効性の結果

1) 主要評価項目（臨床症状改善率）

PPS での最終評価時点の臨床症状改善率を表 2.7.6-68 に示した。

最終評価時点の改善率の中央値は、基剤群 38.90%（25.00、62.50）［以下、（ ）内は 25%点、75%点］、5 mg 群 44.10%（16.70、61.50）、10 mg 群 46.70%（25.00、68.40）、20 mg 群 50.00%（36.40、66.70）であった。Jonckheere 検定により用量反応関係の検討を行った結果、有意な用量反応関係は認められなかった。

FAS でも PPS と同様の結果であった〔5.3.5.1-01 表 11.4.2.6.1〕。

表 2.7.6-68 臨床症状改善率（PPS、P2a 試験）

群	例数	四分位点			Jonckheere 検定
		25%点	中央値	75%点	
基剤	61	25.00	38.90	62.50	p = 0.0357 Z = 1.8028
5 mg	62	16.70	44.10	61.50	
10 mg	62	25.00	46.70	68.40	
20 mg	59	36.40	50.00	66.70	

単位：%、有意水準 = 0.025（片側）
（引用元：5.3.5.1-01 表 11.4.1.1.1 表 11.4.1.1.2）

2) 副次評価項目（全般改善度）

PPS での最終評価時点の全般改善度を表 2.7.6-69 に示した。

最終評価時点の全般改善度に対して Jonckheere 検定により用量反応関係の検討を行った結果、有意な用量反応関係が認められた（p = 0.0217）。閉手順 Wilcoxon 検定では、基剤群と 20 mg 群との間に有意差は認められなかった。

表 2.7.6-69　全般改善度（PPS、P2a 試験）

群	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	合計	Jonckheere 検定	閉手順 Wilcoxon 検定
基剤	7 (11.5)	19 (31.1)	20 (32.8)	13 (21.3)	2 (3.3)	61	p = 0.0217 Z = -2.0195	基剤：20 mg p = 0.0432 Z = -1.7145
5 mg	7 (11.3)	17 (27.4)	19 (30.6)	16 (25.8)	3 (4.8)	62		
10 mg	12 (19.4)	18 (29.0)	18 (29.0)	13 (21.0)	1 (1.6)	62		
20 mg	11 (18.6)	22 (37.3)	17 (28.8)	9 (15.3)	0	59		

例数（%）、有意水準 = 0.025（片側）
（引用元：5.3.5.1-01 表 11.4.1.2）

3）　被験者による疼痛評価（VAS 改善率）

PPS での最終評価時点の疼痛の VAS 改善率を表 2.7.6-70 に示した。

最終評価時点の改善率の中央値は、基剤群 48.10%（16.70、69.20）、5 mg 群 46.20%（14.80、68.20）、10 mg 群 51.40%（22.40、70.00）、20 mg 群 60.75%（36.60、81.80）であった。Jonckheere 検定により用量反応関係の検討を行った結果、有意な用量反応関係が認められた（p = 0.0059）。閉手順 Wilcoxon 検定では、基剤群と 20 mg 群の間に差が認められた（p = 0.0085）が、基剤群と 10 mg 群の間に差は認められなかった。

表 2.7.6-70　被験者による疼痛評価（VAS 改善率、PPS、P2a 試験）

群	例数	四分位点			Jonckheere 検定	閉手順 Wilcoxon 検定
		25%点	中央値	75%点		
基剤	61	16.70	48.10	69.20	p = 0.0059 Z = 2.5207	基剤：10 mg p = 0.1747 Z = 0.9358 20 mg>基剤 p = 0.0085 Z = 2.3872
5 mg	62	14.80	46.20	68.20		
10 mg	62	22.40	51.40	70.00		
20 mg	58	36.60	60.75	81.80		

単位：%、有意水準 = 0.025（片側）
（引用元：5.3.5.1-01 表 11.4.1.3.1 表 11.4.1.3.2）

(5) 安全性の結果

有害事象の概要を表 2.7.6-71 に示した。

安全性解析対象集団は、基剤群 65 例、5 mg 群 65 例、10 mg 群 64 例、20 mg 群 62 例であった。有害事象は基剤群 35.4%（23/65 例）、5 mg 群 21.5%（14/65 例）、10 mg 群 29.7%（19/64 例）、20 mg 群 24.2%（15/62 例）に認められた。副作用は基剤群 15.4%（10/65 例）、5 mg 群 10.8%（7/65 例）、10 mg 群 14.1%（9/64 例）、20 mg 群 17.7%（11/62 例）に認められた。死亡に至った有害事象は発現しなかった。その他の重篤な有害事象は 5 mg 群 1 例に発現し、治験薬の貼付中止に至った有害事象は基剤群 3 例、5 mg 群 3 例、20 mg 群 2 例に発現した。

表 2.7.6-71 有害事象の概要（P2a 試験）

群	基剤	5 mg	10 mg	20 mg	検定
解析対象例数	65	65	64	62	
有害事象	23 (35.4)	14 (21.5)	19 (29.7)	15 (24.2)	$\chi^2 = 3.653$ p = 0.301
副作用	10 (15.4)	7 (10.8)	9 (14.1)	11 (17.7)	$\chi^2 = 1.309$ p = 0.727
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	－
死亡以外の重篤な有害事象	0	1	0	0	－
貼付中止に至った有害事象	3	3	0	2	－

例数（%）、－：該当なし、χ^2：χ^2 検定（修正なし）、有意水準 ＝0.05（両側）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.2-5-1）

1） 有害事象

本剤は外用貼付剤であることから、有害事象は貼付部位と貼付部位以外に分けて集計した。

MedDRA/J ver.16.1 標準用語（器官別大分類／基本語）別の貼付部位及び貼付部位以外における有害事象の集計結果を表 2.7.6-72 及び表 2.7.6-73 に示した。なお、総括報告書作成時には MedDRA を用いた集計をしていなかったため、承認申請時に新たに MedDRA に読み替えた（表 2.7.6-93、表 2.7.6-94）。

貼付部位の有害事象の発現率は基剤群 10.8%（7/65 例）、5 mg 群 6.2%（4/65 例）、10 mg 群 10.9%（7/64 例）、20 mg 群 9.7%（6/62 例）であった。主な有害事象（発現率が 3%以上）として適用部位皮膚炎及び適用部位そう痒感が認められた。貼付部位以外の有害事象の発現率は、基剤群 26.2%（17/65 例）、5 mg 群 15.4%（10/65 例）、10 mg 群 25.0%（16/64 例）、20 mg 群 19.4%（12/62 例）であった。主な有害事象として鼻咽頭炎、血中尿素増加、白血球数増加、接触性皮膚炎、そう痒症、尿中血陽性及び上気道の炎症が認められた。

死亡例は認められなかったが、その他の重篤な有害事象として、足関節部骨折が 5 mg 群に 1 例発現した。

表 2.7.6-72 有害事象（貼付部位、P2a 試験）

群	基剤	5 mg	10 mg	20 mg
解析対象例数	65	65	64	62
発現例数	7 (10.8)	4 (6.2)	7 (10.9)	6 (9.7)
発現件数	8	4	7	6
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (10.8)	4 (6.2)	7 (10.9)	6 (9.7)
適用部位皮膚炎	4 (6.2)	2 (3.1)	4 (6.3)	6 (9.7)
適用部位紅斑	1 (1.5)	1 (1.5)		
適用部位そう痒感	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (3.1)	
適用部位熱感	1 (1.5)			
適用部位湿疹	1 (1.5)			
適用部位内出血			1 (1.6)	

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-7-1-1）

表 2.7.6-73 有害事象（貼付部位以外、P2a 試験）

群	基剤	5 mg	10 mg	20 mg
解析対象例数	65	65	64	62
発現例数	17 (26.2)	10 (15.4)	16 (25.0)	12 (19.4)
発現件数	22	13	20	15
耳および迷路障害				1 (1.6)
回転性めまい				1 (1.6)
胃腸障害	3 (4.6)	2 (3.1)	2 (3.1)	1 (1.6)
腹部不快感				1 (1.6)
腹痛	1 (1.5)	1 (1.5)		
下痢			1 (1.6)	
腸炎	1 (1.5)			
歯肉痛		1 (1.5)		
口内炎	1 (1.5)		1 (1.6)	
一般・全身障害および投与部位の状態			1 (1.6)	
胸痛			1 (1.6)	
感染症および寄生虫症	1 (1.5)	3 (4.6)	6 (9.4)	1 (1.6)
インフルエンザ			1 (1.6)	1 (1.6)
鼻咽頭炎	1 (1.5)	1 (1.5)	4 (6.3)	
咽頭炎		1 (1.5)	1 (1.6)	
口腔ヘルペス		1 (1.5)		
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.5)	2 (3.1)		
足関節部骨折		1 (1.5)		
擦過傷	1 (1.5)			
創傷		1 (1.5)		

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：：5.3.5.3-01 表 4.3.1-7-1-2）

表 2.7.6-73 有害事象（貼付部位以外、P2a 試験）（続き）

群	基剤	5 mg	10 mg	20 mg
解析対象例数	65	65	64	62
発現例数	17 (26.2)	10 (15.4)	16 (25.0)	12 (19.4)
発現件数	22	13	20	15
臨床検査	5 (7.7)	1 (1.5)	6 (9.4)	5 (8.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		1 (1.5)		1 (1.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		1 (1.5)		
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (1.5)			1 (1.6)
血中カリウム増加	1 (1.5)		1 (1.6)	
血中尿素増加			1 (1.6)	3 (4.8)
尿中ブドウ糖陽性			1 (1.6)	
尿中血陽性	1 (1.5)		2 (3.1)	
リンパ球数減少	1 (1.5)		1 (1.6)	
好中球数増加	1 (1.5)		1 (1.6)	
白血球数増加	3 (4.6)		1 (1.6)	
血中アルカリホスファターゼ増加		1 (1.5)		1 (1.6)
尿中ウロビリノーゲン増加				1 (1.6)
筋骨格系および結合組織障害	3 (4.6)			
関節痛	1 (1.5)			
関節炎	1 (1.5)			
頚部痛	1 (1.5)			
神経系障害	2 (3.1)	2 (3.1)		
浮動性めまい	1 (1.5)	1 (1.5)		
頭痛		1 (1.5)		
坐骨神経痛	1 (1.5)			
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (3.1)	
上気道の炎症		1 (1.5)	2 (3.1)	
口腔咽頭痛	1 (1.5)			
皮膚および皮下組織障害	3 (4.6)		1 (1.6)	5 (8.1)
接触性皮膚炎	3 (4.6)			2 (3.2)
湿疹				1 (1.6)
そう痒症			1 (1.6)	2 (3.2)

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：：5.3.5.3-01 表 4.3.1-7-1-2）

2） 副作用

有害事象と同様に、副作用は貼付部位と貼付部位以外に分けて集計した。

MedDRA/J ver.16.1 標準用語（器官別大分類／基本語）別の貼付部位及び貼付部位以外における副作用の集計結果を表 2.7.6-74 及び表 2.7.6-75 に示した。

貼付部位の副作用発現率は、基剤群 9.2%（6/65 例）、5 mg 群 6.2%（4/65 例）、10 mg 群 10.9%（7/64 例）、20 mg 群 9.7%（6/62 例）であった。主な副作用（発現率が 3%以上）として適用部位皮膚炎及び適用部位そう痒感が認められた。貼付部位以外の副作用発現率は、基剤群 6.2%（4/65 例）、5 mg 群 4.6%（3/65 例）、10 mg 群 7.8%（5/64 例）、20 mg 群 9.7%（6/62 例）であった。主な副作用として血中尿素増加が認められた。

表 2.7.6-74 副作用（貼付部位、P2a 試験）

群	基剤		5 mg		10 mg		20 mg	
解析対象例数	65		65		64		62	
発現例数	6	(9.2)	4	(6.2)	7	(10.9)	6	(9.7)
発現件数	7		4		7		6	
一般・全身障害および投与部位の状態	6	(9.2)	4	(6.2)	7	(10.9)	6	(9.7)
適用部位皮膚炎	4	(6.2)	2	(3.1)	4	(6.3)	6	(9.7)
適用部位紅斑	1	(1.5)	1	(1.5)				
適用部位そう痒感	1	(1.5)	1	(1.5)	2	(3.1)		
適用部位湿疹	1	(1.5)						
適用部位内出血					1	(1.6)		

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-7-1-3）

表 2.7.6-75 副作用（貼付部位以外、P2a 試験）

群	基剤		5 mg		10 mg		20 mg	
解析対象例数	65		65		64		62	
発現例数	4	(6.2)	3	(4.6)	5	(7.8)	6	(9.7)
発現件数	4		5		7		8	
胃腸障害	1	(1.5)	1	(1.5)	1	(1.6)	1	(1.6)
腹部不快感							1	(1.6)
歯肉痛			1	(1.5)				
口内炎	1	(1.5)			1	(1.6)		
臨床検査	3	(4.6)	1	(1.5)	4	(6.3)	5	(8.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加			1	(1.5)			1	(1.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加			1	(1.5)				
血中乳酸脱水素酵素増加	1	(1.5)					1	(1.6)
血中カリウム増加	1	(1.5)			1	(1.6)		
血中尿素増加					1	(1.6)	3	(4.8)

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-7-1-4）

表 2.7.6-75　副作用（貼付部位以外、P2a 試験）（続き）

群	基剤	5 mg	10 mg	20 mg
解析対象例数	65	65	64	62
発現例数	4 (6.2)	3 (4.6)	5 (7.8)	6 (9.7)
発現件数	4	5	7	8
臨床検査（続き）	3 (4.6)	1 (1.5)	4 (6.3)	5 (8.1)
尿中ブドウ糖陽性			1 (1.6)	
リンパ球数減少			1 (1.6)	
好中球数増加			1 (1.6)	
白血球数増加	1 (1.5)		1 (1.6)	
血中アルカリホスファターゼ増加		1 (1.5)		1 (1.6)
尿中ウロビリノーゲン増加				1 (1.6)
神経系障害		1 (1.5)		
浮動性めまい		1 (1.5)		

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-7-1-4）

3）　死亡

死亡例は認められなかった。

4）　重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6-76 に示した。

足関節部骨折が 5 mg 群に 1 例発現した。被験者本人が入院を希望し、重篤な有害事象と判断された。発現 14 日後に退院し、治験担当医師によりこれ以上の追跡は不要、転帰は軽減と判断された。ゴルフプレー中に左足関節を捻ったことが原因であるため治験薬との因果関係は関連なしと判断された。因果関係判定根拠に関し、治験依頼者は治験担当医師の見解を支持した。

本被験者に他の有害事象は発現しなかった。

表 2.7.6-76　重篤な有害事象（P2a 試験）

被験者識別コード	年齢 性別	群 貼付期間	報告事象名 MedDRA/J PT	程度	発現 時期	転帰日 転帰	治験薬との因果関係	重篤理由
3008	64 歳 男性	5 mg 8 日間	左足関節外顆骨折 足関節部骨折	高度	貼付 8 日後	発現 14 日後 軽減	関連なし	入院又は入院期間の延長

MedDRA/J ver.16.1、発現時期：貼付開始日を 0 日後として起算、転帰日：発現日を 0 日後として起算
（引用元：5.3.5.1-01 12.3.2 項 5.3.7.2-08）

5）　貼付中止に至った有害事象

貼付中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.6-77 に示した。

治験薬が貼付された 256 例のうち、8 例が有害事象により貼付を中止した。主な有害事象は治験薬貼付部位の皮膚症状（適用部位皮膚炎など）であった。

表 2.7.6-77　貼付中止に至った有害事象（P2a 試験）

被験者識別コード	群	発現時期	転帰日	中止に至った有害事象	他の有害事象
1033	基剤	貼付 10 日後	発現 15 日後	頚部痛（中等度）	－
1211	基剤	貼付 1 日後	不明	適用部位皮膚炎（中等度）	－
2103	基剤	貼付 5 日後	不明	適用部位紅斑（中等度）	－
		貼付 9 日後	不明	適用部位そう痒感（中等度）	
0605	5 mg	貼付 1 日後	発現 10 日後	適用部位皮膚炎（軽度）	－
1408	5 mg	貼付 0 日後	発現 2 日後	浮動性めまい（軽度）	－
3008	5 mg	貼付 8 日後	不明	足関節部骨折（高度）	－
1404	20 mg	貼付 3 日後	発現 12 日後	適用部位皮膚炎（軽度）	－
1417	20 mg	貼付 1 日後	発現 19 日後	適用部位皮膚炎（中等度）	－

MedDRA/J ver.16.1、－：該当なし、不明：転帰が消失又は回復以外
発現時期：貼付開始日を 0 日後として起算、転帰日：発現日を 0 日後として起算
（引用元：5.3.5.1-01 12.3.2 項 5.3.7.2-08）

6）　その他の重要な有害事象

「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」（薬安第 80 号、平成 4 年 6 月 29 日）のグレード 3 に相当する臨床検査値変動として血中カリウム増加が基剤群に 1 例発現し、重要な有害事象とし、表 2.7.6-78 に示した。また、当該被験者のカリウム値の推移を表 2.7.6-79 に示した。

貼付 2 週後の臨床検査にてカリウムが 6.1 mEq/L であったため、追跡調査を実施した。治験担当医師は「尿蛋白、クレアチニンの変動がなく薬剤性の腎障害は考えにくい」との見解であった。浮腫等被験者の臨床所見にも異常を認めないが治験薬との関連を完全に否定できないため関連あるかもしれないと判断された。発現 29 日後の追跡検査 3 の結果より、治験担当医師はこれ以上の追跡は不要と判断した。因果関係判定根拠に関し、治験依頼者は治験担当医師の見解を支持した。

本被験者に他の有害事象は発現しなかった。

表 2.7.6-78　重要な有害事象（P2a 試験）

被験者識別コード	年齢 性別	群 貼付期間	臨床検査項目 MedDRA/J PT	発現時期	治験薬との因果関係
1611	84 歳 女性	基剤 14 日間	K 血中カリウム増加	貼付 13 日後	関連あるかもしれない

MedDRA/J ver.16.1、発現時期：貼付開始日を 0 日後として起算
（引用元：5.3.5.1-01 12.3.2 項）

表 2.7.6-79　被験者識別コード 1611 の K 値の推移（P2a 試験）

		同意取得時	治験薬 貼付開始時	治験薬 貼付終了時	追跡検査 1	追跡検査 2	追跡検査 3
採血･採尿日		*貼付7日前	*貼付0日後	*貼付13日後	*貼付19日後	*貼付28日後	*貼付42日後
K（mEq/L）		4.8	5.0	6.1*	5.1*	5.9*	5.4*
関連項目	クレアチニン（mg/dL）	1.2*	1.0	1.1*	0.8	0.8	－
	尿蛋白	陰性	陰性	陰性	陰性	陰性	－

*：異常、－：該当なし
（引用元：5.3.5.1-01 12.3.2 項）

7） 臨床検査値

治験薬貼付前後の変化量では、BUN 及び LDH で基剤群より実薬群の方がやや大きかったが（表 2.7.6-80）、いずれの項目も最終評価時点の平均値は基準範囲内で変動は小さく、臨床上問題ない変動であると考えられた。

表 2.7.6-80 臨床検査値の推移（P2a 試験）

項目	群	例数（例）	貼付開始時	最終評価時点	変化量
BUN（mg/dL）	基剤	65	15.64 ± 3.61	15.44 ± 3.37	-0.21 ± 2.63
	5 mg	65	15.52 ± 4.02	15.77 ± 4.25	0.25 ± 3.30
	10 mg	64	16.40 ± 4.02	17.07 ± 3.59	0.67 ± 2.77
	20 mg	62	15.59 ± 4.01	16.73 ± 4.48	1.14 ± 3.50
LDH（U/L）	基剤	65	365.9 ± 59.5	365.5 ± 59.6	-0.4 ± 34.0
	5 mg	65	359.2 ± 89.3	368.8 ± 98.9	9.5 ± 24.2
	10 mg	64	359.7 ± 67.5	365.2 ± 67.3	5.5 ± 29.5
	20 mg	62	361.4 ± 52.6	366.5 ± 61.2	5.1 ± 27.4

平均値±標準偏差
（引用元：5.3.5.1-01 表 12.4.2.1 改変）

8） バイタルサイン

該当する観察項目はなかった。

2.7.6.8.3 結果の要約（再解析）

実施医療機関のうち 1 施設が廃院となり、カルテ等原資料を確認できなくなったことから、実施症例 8 例分を削除したデータで再解析を行った。なお、VAS 値の入力ミスについても修正を行った上で再解析した［1617 の貼付 1 週後の測定値（mm）を 45→44 に修正、1 件］。

(1) 症例構成

1） 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6-81 に示した。

治験薬を貼付した 248 例のうち 239 例が治験を完了した。中止例は基剤群 3 例（4.8%）、5 mg 群 3 例（4.8%）、10 mg 群 1 例（1.6%）、20 mg 群 2 例（3.3%）の計 9 例（3.6%）であった。中止理由の内訳（重複集計）は、有害事象 8 例、被験者の治験継続拒否 3 例であった。

表 2.7.6-81 被験者の内訳（再解析、P2a 試験）

群		基剤	5 mg	10 mg	20 mg	合計
治験薬貼付例数		63	63	62	60	248
完了例数		60 (95.2)	60 (95.2)	61 (98.4)	58 (96.7)	239 (96.4)
中止例数		3 (4.8)	3 (4.8)	1 (1.6)	2 (3.3)	9 (3.6)
中止理由	有害事象発現	3	3	0	2	8
	被験者の治験継続拒否	1	0	1	1	3

例数（%）
（引用元：5.3.5.1-01 再解析報告書 表 2.1-1）

2） 解析対象例数

各解析対象集団の解析対象例数を表 2.7.6-82 に示した。

治験薬が貼付された 248 例のうち、FAS には全例を、PPS には 236 例（基剤群 59 例、5 mg 群 60 例、10 mg 群 60 例、20 mg 群 57 例）を採用した。基剤群 4 例（6.3%）、5 mg 群 3 例（4.8%）、10 mg 群 2 例（3.2%）、20 mg 群 3 例（5.0%）の計 12 例（4.8%）が解析対象から除外され、再解析前後で除外例数は同じであった。安全性解析対象には、治験薬を貼付した全 248 例を採用した。

表 2.7.6-82 解析対象例数（再解析、P2a 試験）

群	基剤	5 mg	10 mg	20 mg	合計
治験薬貼付例数	63	63	62	60	248
FAS	63（100.0）	63（100.0）	62（100.0）	60（100.0）	248（100.0）
PPS	59（93.7）	60（95.2）	60（96.8）	57（95.0）	236（95.2）
安全性	63（100.0）	63（100.0）	62（100.0）	60（100.0）	248（100.0）

例数（%）
（引用元：5.3.5.1-01 再解析報告書 表 3.1 表 3.4.2.1-2-1 表 4.1-1）

(2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

PPS の被験者背景を表 2.7.6-83 に示した。

被験者背景項目について薬剤間での偏りを検討した結果、貼付開始時の合併症（の有無）で偏りが認められたが（p = 0.0305）、最終評価時点の臨床症状改善率について、貼付開始時の合併症（の有無）及び貼付開始時の臨床症状スコア合計点を共変量とした調整を行ったところ、いずれも結果に影響を与えるものではないと考えられた〔5.3.5.1-01 再解析報告書 表 3.4.2.1-1-4〕。

表 2.7.6-83 人口統計学的及び他の基準値の特性（再解析、PPS、P2a 試験）

項目	群	基剤	5 mg	10 mg	20 mg	検定
	解析対象例数	59	60	60	57	
性別	男	9 (15.3)	7 (11.7)	15 (25.0)	10 (17.5)	χ^2 = 3.9782
	女	50 (84.7)	53 (88.3)	45 (75.0)	47 (82.5)	p = 0.2638
年齢（歳）	≦64	14 (23.7)	18 (30.0)	19 (31.7)	19 (33.3)	χ^2 = 3.6600
	65≦ ≦69	13 (22.0)	15 (25.0)	13 (21.7)	12 (21.1)	p = 0.9323
	70≦ ≦74	17 (28.8)	10 (16.7)	14 (23.3)	13 (22.8)	
	75≦	15 (25.4)	17 (28.3)	14 (23.3)	13 (22.8)	
	平均値±標準偏差	69.1 ± 9.1	67.5 ± 9.8	67.8 ± 9.6	67.6 ± 10.4	F = 0.3562
						p = 0.7847
身長（cm）	＜150	23 (39.0)	18 (30.0)	21 (35.0)	22 (38.6)	χ^2 = 5.8854
	150≦ ＜160	27 (45.8)	31 (51.7)	25 (41.7)	19 (33.3)	p = 0.4361
	160≦	9 (15.3)	11 (18.3)	14 (23.3)	16 (28.1)	
	平均値±標準偏差	152.61 ± 7.14	153.09 ± 7.64	153.92 ± 8.13	153.29 ± 9.04	F = 0.2717
						p = 0.8457
体重（kg）	＜50	11 (18.6)	11 (18.3)	7 (11.7)	11 (19.3)	χ^2 = 4.2128
	50≦ ＜60	22 (37.3)	19 (31.7)	26 (43.3)	20 (35.1)	p = 0.8969
	60≦ ＜70	20 (33.9)	21 (35.0)	19 (31.7)	16 (28.1)	
	70≦	6 (10.2)	9 (15.0)	8 (13.3)	10 (17.5)	
	平均値±標準偏差	58.70 ± 10.30	59.47 ± 10.95	59.76 ± 11.26	59.20 ± 10.97	F = 0.1010
						p = 0.9594
骨棘形成	なし	0	0	0	0	―
	あり	59 (100.0)	60 (100.0)	60 (100.0)	57 (100.0)	
関節裂隙の狭小	なし	1 (1.7)	2 (3.3)	1 (1.7)	3 (5.3)	χ^2 = 1.7564
	あり	58 (98.3)	58 (96.7)	59 (98.3)	54 (94.7)	p = 0.6245
骨硬化	なし	7 (11.9)	17 (28.3)	13 (21.7)	13 (22.8)	χ^2 = 5.0039
	あり	52 (88.1)	43 (71.7)	47 (78.3)	44 (77.2)	p = 0.1715
軟骨下嚢胞	なし	50 (84.7)	56 (93.3)	54 (90.0)	50 (87.7)	χ^2 = 2.3950
	あり	9 (15.3)	4 (6.7)	6 (10.0)	7 (12.3)	p = 0.4946
罹患側	片側	22 (37.3)	29 (48.3)	34 (56.7)	24 (42.1)	χ^2 = 5.0243
	両側	37 (62.7)	31 (51.7)	26 (43.3)	33 (57.9)	p = 0.1700
貼付開始時の合併症	なし	7 (11.9)	8 (13.3)	8 (13.3)	17 (29.8)	χ^2 = 8.9110
	あり	52 (88.1)	52 (86.7)	52 (86.7)	40 (70.2)	p = 0.0305

例数（%）、―：該当なし、χ^2：χ^2 検定（修正なし）、F：分散分析、有意水準 = 0.15（両側）
（引用元：5.3.5.1-01 再解析報告書 表 3.2-1 表 3.2-2）

表 2.7.6-83 人口統計学的及び他の基準値の特性（再解析、PPS、P2a 試験） （続き）

項目	群	基剤	5 mg	10 mg	20 mg	検定
	解析対象例数	59	60	60	57	
臨床症状スコア合計点	≦9	10 (16.9)	8 (13.3)	11 (18.3)	11 (19.3)	χ^2 = 3.8557
	10≦ ≦18	43 (72.9)	49 (81.7)	42 (70.0)	43 (75.4)	p = 0.6962
	19≦ ≦27	6 (10.2)	3 (5.0)	7 (11.7)	3 (5.3)	
	平均値±標準偏差	13.2 ± 3.7	12.7 ± 3.4	12.9 ± 3.9	12.9 ± 3.7	F = 0.2305 p = 0.8751
疼痛評価のVAS測定値（mm）	≦24	8 (13.6)	10 (16.7)	7 (11.7)	12 (21.1)	χ^2 = 4.1993
	25≦ ≦49	27 (45.8)	29 (48.3)	26 (43.3)	25 (43.9)	p = 0.8978
	50≦ ≦74	17 (28.8)	15 (25.0)	22 (36.7)	15 (26.3)	
	75≦ ≦100	7 (11.9)	6 (10.0)	5 (8.3)	5 (8.8)	
	平均値±標準偏差	45.8 ± 19.5	43.7 ± 19.9	48.1 ± 18.5	44.5 ± 20.5	F = 0.5714 p = 0.6344

例数（%）、χ^2：χ^2 検定（修正なし）、F：分散分析、有意水準 ＝0.15（両側）
（引用元：5.3.5.1-01 再解析報告書 表 3.2-1 表 3.2-2）

(3) 貼付遵守状況

治験薬を貼付した 248 例において、治験実施計画書に規定した用法及び用量からの逸脱となる、治験薬貼付率（治験薬貼付日数／治験薬貼付期間）が 75.0%未満となった症例はなかった〔5.3.5.1-01 再解析報告書 表 3.3〕。

(4) 有効性の結果

1） 主要評価項目（臨床症状改善率）

PPS での最終評価時点の臨床症状改善率を表 2.7.6-84 に示した。

最終評価時点の改善率の中央値は、基剤群 38.90%（23.10、63.20）［以下、（ ）内は 25%点及び 75%点］、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）であった。Jonckheere 検定により用量反応関係の検討を行った結果、有意な用量反応関係は認められなかった。

FAS でも PPS と同様の結果であった〔5.3.5.1-01 再解析報告書 表 3.4.2.1-2-1〕。

表 2.7.6-84 臨床症状改善率（再解析、PPS、P2a 試験）

群	例数	四分位点			Jonckheere 検定
		25%点	中央値	75%点	
基剤	59	23.10	38.90	63.20	Z = 1.8056 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	

単位：%、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） 副次評価項目（全般改善度）

PPS での最終評価時点の全般改善度を表 2.7.6-85 に示した。

最終評価時点の全般改善度に対して Jonckheere 検定により用量反応関係の検討を行った結果、有意な用量反応関係が認められた（p = 0.0202）。閉手順 Wilcoxon 検定では、基剤群と 20 mg 群との間に有意差は認められなかった。

表 2.7.6-85 全般改善度（再解析、PPS、P2a 試験）

群	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	合計	Jonckheere 検定	2 標本 Wilcoxon 検定
基剤	7 (11.9)	19 (32.2)	18 (30.5)	13 (22.0)	2 (3.4)	59	Z1 = -2.0497 p = 0.0202	—
5 mg	7 (11.7)	17 (28.3)	18 (30.0)	15 (25.0)	3 (5.0)	60		N.T.
10 mg	12 (20.0)	18 (30.0)	17 (28.3)	12 (20.0)	1 (1.7)	60		N.T.
20 mg	11 (19.3)	22 (38.6)	15 (26.3)	9 (15.8)	0	57		Z2 = -1.7280 p = 0.0420

例数（%）、－：該当なし、N.T.：実施せず
Z1：Jonckheere 検定、Z2：2 標本 Wilcoxon 検定（vs. 基剤群、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 3.4.1-2）

3） 被験者による疼痛評価（VAS 改善率）

PPS での最終評価時点の疼痛の VAS 改善率を表 2.7.6-86 に示した。

最終評価時点の改善率の中央値は、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）であった。Jonckheere 検定により用量反応関係の検討を行った結果、有意な用量反応関係が認められた（p = 0.0040）。閉手順 Wilcoxon 検定では、基剤群と 20 mg 群の間に差が認められた（p = 0.0059）が、基剤群と 10 mg 群の間に差は認められなかった。

表 2.7.6-86 被験者による疼痛評価（VAS 改善率、再解析、PPS、P2a 試験）

群	例数	四分位点			Jonckheere 検定	2 標本 Wilcoxon 検定
		25%点	中央値	75%点		
基剤	59	15.10	47.40	69.50	Z1 = 2.6538 p = 0.0040	—
5 mg	60	15.30	46.20	68.60		N.T.
10 mg	60	21.85	52.15	70.95		Z2 = 1.1481 p = 0.1255
20 mg	56	37.35	60.75	83.30		Z2 = 2.5182 p = 0.0059

単位：%、－：該当なし、N.T.：実施せず
Z1：Jonckheere 検定、Z2：2 標本 Wilcoxon 検定（vs. 基剤群、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 3.4.1-3-1）

(5) 安全性の結果

有害事象の概要を表 2.7.6-87 に示した。

安全性解析対象集団は基剤群 63 例、5 mg 群 63 例、10 mg 群 62 例、20 mg 群 60 例であった。有害事象は基剤群 33.3%（21/63 例）、5 mg 群 20.6%（13/63 例）、10 mg 群 29.0%（18/62 例）、20 mg 群 21.7%（13/60 例）に認められた。副作用は基剤群 12.7%（8/63 例）、5 mg 群 11.1%（7/63 例）、10 mg 群 12.9%（8/62 例）、20 mg 群 15.0%（9/60 例）に認められた。死亡に至った有害事象は発現しなかった。その他の重篤な有害事象は 5 mg 群 1 例に発現し、治験薬の貼付中止に至った有害事象は基剤群 3 例、5 mg 群 3 例、20 mg 群 2 例に発現した。

表 2.7.6-87 有害事象の概要（再解析、P2a 試験）

群	基剤	5 mg	10 mg	20 mg	検定
解析対象例数	63	63	62	60	
有害事象	21 (33.3)	13 (20.6)	18 (29.0)	13 (21.7)	$\chi^2 = 3.561$ $p = 0.313$
副作用	8 (12.7)	7 (11.1)	8 (12.9)	9 (15.0)	$\chi^2 = 0.417$ $p = 0.937$
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	－
死亡以外の重篤な有害事象	0	1	0	0	－
貼付中止に至った有害事象	3	3	0	2	－

例数（%）、－：該当なし、χ^2 検定（修正なし）、有意水準 = 0.05（両側）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.2-5-2）

1） 有害事象

本剤は外用貼付剤であることから、有害事象は貼付部位と貼付部位以外に分けて集計した。

MedDRA/J ver.16.1 標準用語（器官別大分類／基本語）別の貼付部位及び貼付部位以外における有害事象の集計結果を表 2.7.6-88 及び表 2.7.6-89 に示した。

貼付部位の有害事象の発現率は基剤群 7.9%（5/63 例）、5 mg 群 6.3%（4/63 例）、10 mg 群 9.7%（6/62 例）、20 mg 群 8.3%（5/60 例）であった。主な有害事象（いずれかの群で発現率が 3%以上）として適用部位皮膚炎及び適用部位そう痒感が認められた。貼付部位以外の有害事象の発現率は、基剤群 27.0%（17/63 例）、5 mg 群 14.3%（9/63 例）、10 mg 群 25.8%（16/62 例）、20 mg 群 18.3%（11/60 例）であった。主な有害事象として鼻咽頭炎、白血球数増加、接触性皮膚炎、血中尿素増加、そう痒症、尿中血陽性及び上気道の炎症が認められた。

本治験において死亡例は認められなかったが、その他の重篤な有害事象として、足関節部骨折が 5 mg 群に 1 例発現した〔5.3.5.1-01 12.3.2 項〕。

表 2.7.6-88 有害事象（貼付部位、再解析、P2a 試験）

群	基剤	5 mg	10 mg	20 mg
解析対象例数	63	63	62	60
発現例数	5 (7.9)	4 (6.3)	6 (9.7)	5 (8.3)
発現件数	6	4	6	5
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (7.9)	4 (6.3)	6 (9.7)	5 (8.3)
適用部位皮膚炎	2 (3.2)	2 (3.2)	3 (4.8)	5 (8.3)
適用部位紅斑	1 (1.6)	1 (1.6)		
適用部位そう痒感	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (3.2)	
適用部位熱感	1 (1.6)			
適用部位湿疹	1 (1.6)			
適用部位内出血			1 (1.6)	

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-7-2-1）

表 2.7.6-89 有害事象（貼付部位以外、再解析、P2a 試験）

群	基剤	5 mg	10 mg	20 mg
解析対象例数	63	63	62	60
発現例数	17 (27.0)	9 (14.3)	16 (25.8)	11 (18.3)
発現件数	22	12	20	14
耳および迷路障害				1 (1.7)
回転性めまい				1 (1.7)
胃腸障害	3 (4.8)	1 (1.6)	2 (3.2)	1 (1.7)
腹部不快感				1 (1.7)
腹痛	1 (1.6)			
下痢			1 (1.6)	
腸炎	1 (1.6)			
歯肉痛		1 (1.6)		
口内炎	1 (1.6)		1 (1.6)	
一般・全身障害および投与部位の状態			1 (1.6)	
胸痛			1 (1.6)	
感染症および寄生虫症	1 (1.6)	3 (4.8)	6 (9.7)	1 (1.7)
インフルエンザ			1 (1.6)	1 (1.7)
鼻咽頭炎	1 (1.6)	1 (1.6)	4 (6.5)	
咽頭炎		1 (1.6)	1 (1.6)	
口腔ヘルペス		1 (1.6)		
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.6)	2 (3.2)		
足関節部骨折		1 (1.6)		
擦過傷	1 (1.6)			
創傷		1 (1.6)		

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-7-2-2）

表 2.7.6-89 有害事象（貼付部位以外、再解析、P2a 試験）（続き）

群	基剤	5 mg	10 mg	20 mg
解析対象例数	63	63	62	60
発現例数	17 (27.0)	9 (14.3)	16 (25.8)	11 (18.3)
発現件数	22	12	20	14
臨床検査	5 (7.9)	1 (1.6)	6 (9.7)	4 (6.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		1 (1.6)		1 (1.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		1 (1.6)		
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (1.6)			1 (1.7)
血中カリウム増加	1 (1.6)		1 (1.6)	
血中尿素増加			1 (1.6)	2 (3.3)
尿中ブドウ糖陽性			1 (1.6)	
尿中血陽性	1 (1.6)		2 (3.2)	
リンパ球数減少	1 (1.6)		1 (1.6)	
好中球数増加	1 (1.6)		1 (1.6)	
白血球数増加	3 (4.8)		1 (1.6)	
血中アルカリホスファターゼ増加		1 (1.6)		1 (1.7)
尿中ウロビリノーゲン増加				1 (1.7)
筋骨格系および結合組織障害	3 (4.8)			
関節痛	1 (1.6)			
関節炎	1 (1.6)			
頚部痛	1 (1.6)			
神経系障害	2 (3.2)	2 (3.2)		
浮動性めまい	1 (1.6)	1 (1.6)		
頭痛		1 (1.6)		
坐骨神経痛	1 (1.6)			
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (3.2)	
上気道の炎症		1 (1.6)	2 (3.2)	
口腔咽頭痛	1 (1.6)			
皮膚および皮下組織障害	3 (4.8)		1 (1.6)	5 (8.3)
接触性皮膚炎	3 (4.8)			2 (3.3)
湿疹				1 (1.7)
そう痒症			1 (1.6)	2 (3.3)

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-7-2-2）

2） 副作用

有害事象と同様に、副作用は貼付部位と貼付部位以外に分けて集計した。

MedDRA/J ver.16.1 標準用語（器官別大分類／基本語）別の貼付部位及び貼付部位以外における副作用の集計結果を表 2.7.6-90 及び表 2.7.6-91 に示した。

貼付部位の副作用発現率は、基剤群 6.3%（4/63 例）、5 mg 群 6.3%（4/63 例）、10 mg 群 9.7%（6/62 例）、20 mg 群 8.3%（5/60 例）であった。主な副作用（いずれかの群で発現率が 3%以上）として適用部位皮膚炎及び適用部位そう痒感が認められた。貼付部位以外の副作用発現率は、基剤群 6.3%（4/63 例）、5 mg 群 4.8%（3/63 例）、10 mg 群 8.1%（5/62 例）、20 mg 群 8.3%（5/60 例）であった。主な副作用として血中尿素増加が認められた。

表 2.7.6-90 副作用（貼付部位、再解析、P2a 試験）

群	基剤	5 mg	10 mg	20 mg
解析対象例数	63	63	62	60
発現例数	4 (6.3)	4 (6.3)	6 (9.7)	5 (8.3)
発現件数	5	4	6	5
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (6.3)	4 (6.3)	6 (9.7)	5 (8.3)
適用部位皮膚炎	2 (3.2)	2 (3.2)	3 (4.8)	5 (8.3)
適用部位紅斑	1 (1.6)	1 (1.6)		
適用部位そう痒感	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (3.2)	
適用部位湿疹	1 (1.6)			
適用部位内出血			1 (1.6)	

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-7-2-3）

表 2.7.6-91 副作用（貼付部位以外、再解析、P2a 試験）

群	基剤	5 mg	10 mg	20 mg
解析対象例数	63	63	62	60
発現例数	4 (6.3)	3 (4.8)	5 (8.1)	5 (8.3)
発現件数	4	5	7	7
胃腸障害	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.7)
腹部不快感				1 (1.7)
歯肉痛		1 (1.6)		
口内炎	1 (1.6)		1 (1.6)	
臨床検査	3 (4.8)	1 (1.6)	4 (6.5)	4 (6.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		1 (1.6)		1 (1.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		1 (1.6)		
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (1.6)			1 (1.7)

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-7-2-4）

表 2.7.6-91 副作用（貼付部位以外、再解析、P2a 試験）（続き）

群	基剤	5 mg	10 mg	20 mg
解析対象例数	63	63	62	60
発現例数	4 (6.3)	3 (4.8)	5 (8.1)	5 (8.3)
発現件数	4	5	7	7
臨床検査（続き）	3 (4.8)	1 (1.6)	4 (6.5)	4 (6.7)
血中カリウム増加	1 (1.6)		1 (1.6)	
血中尿素増加			1 (1.6)	2 (3.3)
尿中ブドウ糖陽性			1 (1.6)	
リンパ球数減少			1 (1.6)	
好中球数増加			1 (1.6)	
白血球数増加	1 (1.6)		1 (1.6)	
血中アルカリホスファターゼ増加		1 (1.6)		1 (1.7)
尿中ウロビリノーゲン増加				1 (1.7)
神経系障害		1 (1.6)		
浮動性めまい		1 (1.6)		

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-7-2-4）

3） 再解析時に除外した有害事象

再解析により除外した有害事象を表 2.7.6-92 に示した。

再解析時に除外した有害事象は、基剤群の適用部位皮膚炎 2 例 2 件、5 mg 群の腹痛 1 例 1 件、10 mg 群の適用部位皮膚炎 1 例 1 件、20 mg 群の適用部位皮膚炎 1 例 1 件及び血中尿素増加 1 例 1 件であった。

表 2.7.6-92 再解析時に除外した有害事象（P2a 試験）

被験者識別コード	群	報告事象名 MedDRA/J PT	程度	治験薬との因果関係	重篤性
0205	基剤	接触性皮膚炎 適用部位皮膚炎	中等度	おそらく関連あり	非重篤
0207	基剤	接触性皮膚炎 適用部位皮膚炎	中等度	おそらく関連あり	非重篤
0203	5 mg	腹痛 腹痛	軽度	関連なし	非重篤
0202	10 mg	接触性皮膚炎 適用部位皮膚炎	中等度	おそらく関連あり	非重篤
0201	20 mg	接触性皮膚炎 適用部位皮膚炎	中等度	おそらく関連あり	非重篤
0208	20 mg	BUN* 血中尿素増加	－	関連あるかもしれない	－

MedDRA/J ver.16.1、－：該当なし、*：臨床検査値異常変動項目
（引用元：5.3.5.1-01 5.3.7.2-08 5.3.7.4-08）

2.7.6.8.4 薬物動態の結果

血中濃度測定に関する追加同意が得られた被験者（5 mg 群 28 例、10 mg 群 27 例、20 mg 群 26 例）を対象とし、臨床検査測定に用いた血清検体を用いて血清中未変化体濃度を測定した。なお、血清中未変化体濃度測定は本試験の終了後計画されたものであること、血清検体での濃度測定がバリデートされていない状況下であること等から、本測定の結果は参考値として扱った。

初回解析での各用量群における血清中未変化体濃度（平均値±標準偏差）は、5 mg 群 120.42 ± 85.20 ng/mL、10 mg 群 279.23 ± 92.24 ng/mL、20 mg 群 520.49 ± 265.57 ng/mL であった〔5.3.5.1-01 総括報告書追補 添付 5〕。

また、再解析での各用量群（5 mg 群 26 例、10 mg 群 27 例、20 mg 群 25 例）の血清中未変化体濃度（平均値±標準偏差）は、5 mg 群 124.38 ± 85.18 ng/mL、10 mg 群 279.23 ± 92.24 ng/mL、20 mg 群 491.60 ± 225.54 ng/mL であった〔5.3.5.1-01 再解析報告書 表 5〕。

2.7.6.8.5 結論

SFPP の至適用量を設定するため、変形性膝関節症に対する SFPP の有効性における用量反応性及び安全性の検討を行うことを目的とし、基剤、5、10 及び 20 mg の 4 用量で二重盲検比較法にて探索的試験を実施した。その結果、有効性の主要評価項目である臨床症状改善率では有意な用量反応性は認められなかったが、副次評価項目である全般改善度や参考評価の VAS 評価で有意な用量反応性が認められた。また、VAS 評価では基剤群と 20 mg 群との間に有意差が認められた。主要評価項目で有意な用量反応性が認められなかった要因は不明であるが、観察期間中に貼付した NSAIDs を含まない外皮用消炎鎮痛配合剤により変形性膝関節症の症状がマスキングされ、症状の変動幅が狭くなったことで基剤群と被験薬群との差が見出しにくくなったことが一因と考えられた。

安全性については重篤な副作用及び臨床上問題となる副作用は認められなかった。

なお、有効性、安全性ともに再解析前後で結果に大きな違いは認められなかった。

2.7.6.8.6　付表

表 2.7.6-93　有害事象読み替え一覧（P2a 試験）

報告事象名	医薬品副作用用語集 1996		MedDRA/J	
	器官別分類	慣用語	器官別大分類	基本語
胃重感	消化管障害	胃重感	胃腸障害	腹部不快感
下痢	消化管障害	下痢	胃腸障害	下痢
急性腸炎	消化管障害	腸炎	胃腸障害	腸炎
口内炎	消化管障害	口内炎	胃腸障害	口内炎
歯肉痛	消化管障害	歯肉痛	胃腸障害	歯肉痛
腹痛	消化管障害	腹痛	胃腸障害	腹痛
かぶれ	皮膚・皮膚付属器障害	かぶれ	一般・全身障害および投与部位の状態	適用部位皮膚炎
かゆみ	皮膚・皮膚付属器障害	かゆみ	一般・全身障害および投与部位の状態	適用部位そう痒感
左前胸部痛	一般的全身障害	前胸部痛	一般・全身障害および投与部位の状態	胸痛
左膝部皮下出血斑	皮膚・皮膚付属器障害	皮下出血斑	一般・全身障害および投与部位の状態	適用部位内出血
湿疹	皮膚・皮膚付属器障害	湿疹	一般・全身障害および投与部位の状態	適用部位湿疹
接触性皮ﾌ炎	適用部位障害	接触（性）皮膚炎	一般・全身障害および投与部位の状態	適用部位皮膚炎
接触性皮膚炎	適用部位障害	接触（性）皮膚炎	一般・全身障害および投与部位の状態	適用部位皮膚炎
掻痒感	皮膚・皮膚付属器障害	そう痒感	一般・全身障害および投与部位の状態	適用部位そう痒感
熱感	一般的全身障害	熱感	一般・全身障害および投与部位の状態	適用部位熱感
発赤	自律神経系障害	発赤	一般・全身障害および投与部位の状態	適用部位紅斑
皮ﾌ炎	皮膚・皮膚付属器障害	皮膚炎	一般・全身障害および投与部位の状態	適用部位皮膚炎
皮膚炎	皮膚・皮膚付属器障害	皮膚炎	一般・全身障害および投与部位の状態	適用部位皮膚炎
ｲﾝﾌﾙｴﾝｻﾞ	一般的全身障害	インフルエンザ様症候群	感染症および寄生虫症	インフルエンザ
ｲﾝﾌﾙｴﾝｻﾞ(発熱･咳･痰)	一般的全身障害	インフルエンザ様症候群	感染症および寄生虫症	インフルエンザ
咽頭炎	抵抗機構障害	咽頭炎	感染症および寄生虫症	咽頭炎
感冒	一般的全身障害	感冒	感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎
感冒(咳嗽)	一般的全身障害	感冒	感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎
感冒(発熱、咳)	一般的全身障害	感冒	感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎

MedDRA/J ver.16.1

表 2.7.6-93　有害事象読み替え一覧（P2a 試験）（続き）

報告事象名	医薬品副作用用語集 1996		MedDRA/J	
	器官別分類	慣用語	器官別大分類	基本語
急性咽頭炎	抵抗機構障害	咽頭炎	感染症および寄生虫症	咽頭炎
口唇ﾍﾙﾍﾟｽ	抵抗機構障害	口唇ヘルペス	感染症および寄生虫症	口腔ヘルペス
右手関節炎	筋・骨格系障害	手関節炎	筋骨格系および結合組織障害	関節炎
右膝痛	筋・骨格系障害	膝痛	筋骨格系および結合組織障害	関節痛
頚部痛	筋・骨格系障害	頚部痛	筋骨格系および結合組織障害	頚部痛
咽頭痛	呼吸器障害	咽頭痛	呼吸器、胸郭および縦隔障害	口腔咽頭痛
急性上気道炎	呼吸器障害	上気道炎	呼吸器、胸郭および縦隔障害	上気道の炎症
上気道炎	呼吸器障害	上気道炎	呼吸器、胸郭および縦隔障害	上気道の炎症
上気道炎(咳)	呼吸器障害	上気道炎	呼吸器、胸郭および縦隔障害	上気道の炎症
眩暈	中枢・末梢神経系障害	眩暈	耳および迷路障害	回転性めまい
左足関節外顆骨折	筋・骨格系障害	足関節外顆骨折	傷害、中毒および処置合併症	足関節部骨折
左第 2 指切創	皮膚・皮膚付属器障害	創傷	傷害、中毒および処置合併症	創傷
擦過傷	皮膚・皮膚付属器障害	擦過傷	傷害、中毒および処置合併症	擦過傷
めまい	中枢・末梢神経系障害	めまい	神経系障害	浮動性めまい
左坐骨神経痛	筋・骨格系障害	坐骨神経痛	神経系障害	坐骨神経痛
頭痛	一般的全身障害	頭痛	神経系障害	頭痛
かゆみ	皮膚・皮膚付属器障害	かぶれ	皮膚および皮下組織障害	そう痒症
かゆみ(腰部)	皮膚・皮膚付属器障害	かぶれ	皮膚および皮下組織障害	そう痒症
右膝かぶれ	皮膚・皮膚付属器障害	かぶれ	皮膚および皮下組織障害	接触性皮膚炎
左膝のｶﾌﾞﾚ	皮膚・皮膚付属器障害	かぶれ	皮膚および皮下組織障害	接触性皮膚炎
左膝湿疹	皮膚・皮膚付属器障害	膝湿疹	皮膚および皮下組織障害	湿疹
接触性皮膚炎	皮膚・皮膚付属器障害	接触（性）皮膚炎	皮膚および皮下組織障害	接触性皮膚炎

MedDRA/J ver.16.1

表 2.7.6-94　臨床検査値異常変動読み替え一覧（P2a 試験）

被験者識別コード	異常変動項目	MedDRA/J	
		器官別大分類	基本語
0104	ALT	臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加
	LDH	臨床検査	血中乳酸脱水素酵素増加
0208	BUN	臨床検査	血中尿素増加
0301	好中球	臨床検査	好中球数増加
	リンパ球	臨床検査	リンパ球数減少
0305	BUN	臨床検査	血中尿素増加
1033	白血球数	臨床検査	白血球数増加
	好中球	臨床検査	好中球数増加
	リンパ球	臨床検査	リンパ球数減少
1041	尿糖	臨床検査	尿中ブドウ糖陽性
1417	ALP	臨床検査	血中アルカリホスファターゼ増加
1611	K	臨床検査	血中カリウム増加
1902	BUN	臨床検査	血中尿素増加
	尿ウロビリノーゲン	臨床検査	尿中ウロビリノーゲン増加
1903	BUN	臨床検査	血中尿素増加
	K	臨床検査	血中カリウム増加
2002	AST	臨床検査	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加
	ALT	臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加
	ALP	臨床検査	血中アルカリホスファターゼ増加
2003	白血球数	臨床検査	白血球数増加
	LDH	臨床検査	血中乳酸脱水素酵素増加
2308	白血球数	臨床検査	白血球数増加
2410	白血球数	臨床検査	白血球数増加
2508	尿潜血	臨床検査	尿中血陽性
2512	尿潜血	臨床検査	尿中血陽性
2601	尿潜血	臨床検査	尿中血陽性

MedDRA/J ver.16.1

2.7.6.9 第Ⅱ相用量設定試験①（P2b 試験①）

資料番号 5.3.5.1-02

2.7.6.9.1 試験方法の概要

試験方法の概要を表 2.7.6-95 に示した。

表 2.7.6-95 試験方法の概要（P2b 試験①）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>治験の標題</td><td>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</td></tr>
<tr><td>試験番号</td><td>SFPP-02-OA02</td></tr>
<tr><td>治験責任医師名</td><td>[redacted] 他計 17 名</td></tr>
<tr><td>治験実施施設</td><td>[redacted] 他計 17 施設</td></tr>
<tr><td>公表文献
（引用文献）</td><td>未公表</td></tr>
<tr><td>治験期間</td><td>[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の同意取得日）～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最終の被験者の観察終了日）</td></tr>
<tr><td>治験の種類</td><td>検証的試験</td></tr>
<tr><td>治験の目的</td><td>変形性膝関節症患者を対象に、SFPP 基剤、10 mg、20 mg、40 mg を二重盲検下で 1 日 1 回 1 枚、2 週間貼付したときの有効性及び安全性を検討し、SFPP の用量反応性を確認するとともに至適用量を設定する。</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験</td></tr>
<tr><td>被験者数</td><td>
<table>
<tr><th colspan="2">群</th><th>基剤</th><th>10 mg</th><th>20 mg</th><th>40 mg</th><th>合計</th></tr>
<tr><td colspan="2">計画例数</td><td>100 例</td><td>100 例</td><td>100 例</td><td>100 例</td><td>400 例</td></tr>
<tr><td colspan="2">貼付例数</td><td>102 例</td><td>102 例</td><td>103 例</td><td>102 例</td><td>409 例</td></tr>
<tr><td rowspan="3">解析例数</td><td>FAS</td><td>102 例</td><td>102 例</td><td>103 例</td><td>102 例</td><td>409 例</td></tr>
<tr><td>PPS</td><td>95 例</td><td>94 例</td><td>97 例</td><td>96 例</td><td>382 例</td></tr>
<tr><td>安全性</td><td>102 例</td><td>102 例</td><td>103 例</td><td>102 例</td><td>409 例</td></tr>
</table>
＜設定根拠＞
第Ⅱ相探索的試験より、FAS を対象に治験薬貼付開始時の VAS による疼痛（椅子に座った状態から立ち上がる時の痛み）が 40 mm 未満の被験者を除外した場合の治験薬貼付開始 2 週間後の VAS 改善率（平均値±標準偏差）を算出したところ、基剤群で 37.80 ± 33.54%、20 mg 群で 56.77 ± 27.94%であった。その結果及び本治験における観察期間が無治療であることから VAS 改善率並びにそのバラツキも大きくなると予測して、VAS 改善率の平均値を基剤群で 45.00%、20 mg 群で 60.00%、また、共通の標準偏差を 35.00%と想定し、有意水準 α = 0.025（片側）、検出力（1-β）= 0.8 で正規近似を用いたノンパラメトリック法により必要被験者数を算出すると 93 例／群となり、解析除外例などを考慮し、SFPP の有効性を検討するための登録被験者数として 100 例／群とした。
</td></tr>
</table>

表 2.7.6-95 試験方法の概要（P2b 試験①） （続き）

項目	内容
選択・除外基準	(1) 選択基準 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 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 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。 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 (2) 除外基準 1) 評価膝に手術を施行した患者 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) 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) 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) 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 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 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 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

表 2.7.6-95 試験方法の概要（P2b 試験①） （続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>治験薬名、
用法・用量、
貼付期間</td><td>
<table>
<tr><th>治験薬の種類</th><th>含有量</th><th>大きさ</th><th>ロット番号</th></tr>
<tr><td>SFPP-3 基剤</td><td>SFP を含有しない</td><td rowspan="4">10 cm×14 cm</td><td rowspan="4">[redacted]</td></tr>
<tr><td>SFPP-3（10 mg）</td><td>SFP として 10 mg</td></tr>
<tr><td>SFPP-3（20 mg）</td><td>SFP として 20 mg</td></tr>
<tr><td>SFPP-3（40 mg）</td><td>SFP として 40 mg</td></tr>
</table>
表示ロットと製造ロットを共有したため、各群のロット番号が同じになっている。
用量及び投与方法：
SFPP-3（基剤、10 mg 製剤、20 mg 製剤、40 mg 製剤のいずれか）を 1 日 1 回 1 枚を 2 週間、連続貼付した。
各被験者の治験参加期間：観察期間 1 週間、治験薬貼付期間 2 週間</td></tr>
<tr><td>観察、検査項目</td><td>スケジュールを表 2.7.6-96 に示した。
(1) 有効性
1) 主要評価項目：VAS による疼痛評価（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）
2) 副次評価項目：VAS による疼痛評価（歩行開始時の膝の痛み）、臨床症状
［臨床症状評価項目内訳］
疼痛症状：他動運動痛、自動運動痛、安静時痛、圧痛
炎症症状：膝関節軟部腫脹、膝蓋骨跳動
日常生活動作障害：しゃがみこみ動作、立ち上がり動作、歩行動作
［臨床症状評価スケール］
0 点：なし、1 点：軽度、2 点：中等度、3 点：高度
3) その他の有効性評価項目：被験者の印象、全般改善度
(2) 安全性
1) 有害事象／副作用（臨床検査値及び理学検査値の異常変動を含む）
有害事象は、治験薬との因果関係を「関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、このうち治験薬との因果関係が否定できない事象（「関連なし」以外）を副作用と定義した。</td></tr>
<tr><td>統計手法</td><td>(1) 有効性
FAS を主要な解析対象集団として、以下の集計・解析を行った。
1) 主要評価項目
VAS（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）の値及び変化率について、用量群別に基本統計量を算出した。変化率に 2 標本 Wilcoxon 検定を適用して以下の順序で閉検定手順による群間比較を行い、95%信頼区間及び群間差の 95%信頼区間を算出した。
a) 基剤群 vs. 40 mg 群
b) 基剤群 vs. 20 mg 群
c) 基剤群 vs. 10 mg 群
また、順位化した変化率に対比を適用して用量反応性を検討した。
2) 副次評価項目
VAS（歩行開始時の膝の痛み）及び臨床症状推移（合計）について、1)と同様の集計・解析を行った。
3) その他の有効性評価項目
被験者の印象及び全般改善度について、用量群別に頻度集計を行った。Jonckheere 検定を適用して用量反応性を検討し、2 標本 Wilcoxon 検定を適用して 1)に示した順序で閉検定手順による群間比較を行った。</td></tr>
</table>

表 2.7.6-95 試験方法の概要（P2b 試験①） （続き）

項目	内容
統計手法（続き）	(2) 安全性 安全性解析対象集団を対象として、以下の集計・解析を行った。 1) 有害事象及び副作用 有害事象及び副作用について、発症部位及び用量群別に頻度集計を行い、治験薬との因果関係別に件数を集計した。治験薬との因果関係と程度、発現時期、処置の有無、持続期間それぞれの項目別に同様の集計を行った。 2) 臨床検査値及び理学検査値 各検査項目について、計量値データは用量群別に基本統計量を算出し、群内比較として 1 標本 t 検定を適用した。計数値データは用量群別にクロス集計を行い、群内比較として正異判定に対する McNemar 検定を適用した。 また、各検査項目の異常変動について、用量群別に頻度集計を行い、治験薬との因果関係と程度別に件数を集計した。SFP を含有する用量群で群内比較に有意差が認められた場合及び異常変動が認められた場合、当該項目の変化量に群間差があるかを基剤群と比較した 2 標本 t 検定で検討した。 (3) 有意水準及び信頼係数 有意水準は、被験者背景項目の分布の等質性に関する検定では 15%（両側）、有効性に関する検定では特に定める場合を除いて 2.5%（片側）、安全性に関する検定では 5%（両側）とした。また、信頼係数は、95%（両側）とした。

表 2.7.6-96 治験スケジュール（P2b 試験①）

項目／評価時期	同意	観察期間	治験薬貼付期間			
		1週間	2週間			
		観察期開始時	貼付開始時	貼付1週後	貼付2週後	中止時
被験者同意	○					
被験者背景		○				
X線[*1]		○				
VAS[*2]		○	○	○	○	○
臨床症状		○	○	○	○	○
被験者の印象					○	○
全般改善度					○	○
併用薬剤・併用療法		◀―――	―――	―――	―――	―――▶
臨床検査[*3]		○			○	○
理学検査（血圧・脈拍数）		○	○	○	○	○
有害事象			◀―――	―――	―――	―――▶

*1 同意取得時90日前以内の画像で判定する。
*2 動作を行った時の痛みを評価する（椅子から立ち上がる時の膝の痛み、歩行開始時の膝の痛み）。
*3 リウマトイド因子，CRPは観察期開始時のみ実施する。また，閉経前の女性は観察期開始時に妊娠検査を行う。

（引用元：5.3.5.1-02 図 9.5-a）

2.7.6.9.2 結果の要約

(1) 症例構成

1） 被験者の内訳

治験薬貼付に至った被験者の内訳を表 2.7.6-97 に示した。

本治験では 485 例から同意取得し、472 例が観察期を開始し、うち 409 例が治験薬を貼付した。

治験薬は、基剤群に 102 例、10 mg 群に 102 例、20 mg 群に 103 例、40 mg 群に 102 例が無作為に割り付けられた。割付後に治験薬未貼付で中止となった症例はなかった。

治験完了例は、基剤群 95 例（93.1%）、10 mg 群 98 例（96.1%）、20 mg 群 98 例（95.1%）、40 mg 群 98 例（96.1%）であった。

治験薬貼付開始後の中止・脱落例は、基剤群 7 例（6.9%）、10 mg 群 4 例（3.9%）、20 mg 群 5 例（4.9%）、40 mg 群 4 例（3.9%）の計 20 例（4.9%）であったが、中止・脱落率に群間で有意差は認められなかった。理由の内訳は有害事象発現が最も多く、次いで中止の申し出、適格基準違反であった。

なお、治験実施計画書に規定した観察を完了する前に、治験責任医師又は治験分担医師の判断で治験を打ち切る場合を中止、被験者の都合や意思により治験が打ち切られた場合を脱落と定義した。

表 2.7.6-97 被験者の内訳（P2b 試験①）

群		基剤	10 mg	20 mg	40 mg	合計	検定
解析対象例数		102	102	103	102	409	
治験完了例数		95 (93.1)	98 (96.1)	98 (95.1)	98 (96.1)	389 (95.1)	p = 0.807
中止・脱落例数		7 (6.9)	4 (3.9)	5 (4.9)	4 (3.9)	20 (4.9)	
中止理由	合計	6	2	4	2	14	
	有害事象発現	6	1	3	2	12	
	適格基準違反	0	1	1	0	2	－
脱落理由	合計	1	2	1	2	6	
	中止の申し出	1	2	1	2	6	

例数（%）、－：該当なし
［検定］Fisher の直接確率法、有意水準 ＝0.05（両側）
（引用元：5.3.5.1-02 表 11.4-h）

2） 解析対象例数

本治験では、FAS を主要な解析対象集団とし、PPS を副次的な解析対象集団とした。

各解析対象集団における解析対象例数及び解析除外例数の内訳を表 2.7.6-98 及び表 2.7.6-99 に示した。

FAS は、治験薬が割付けられた 409 例全例を解析対象とした。PPS は、382 例を解析対象とした。基剤群 7 例（6.9%）、10 mg 群 8 例（7.8%）、20 mg 群 6 例（5.8%）、40 mg 群 6 例（5.9%）の計 27 例（6.6%）を解析対象から除外したが、除外率に群間で有意差は認められなかった。安全性解析対象には、治験薬が割付けられた 409 例全例を採用した。

表 2.7.6-98 解析対象例数（P2b 試験①）

群	基剤	10 mg	20 mg	40 mg	合計
治験薬割付例数	102	102	103	102	409
FAS	102 (100.0)	102 (100.0)	103 (100.0)	102 (100.0)	409 (100.0)
PPS	95 (93.1)	94 (92.2)	97 (94.2)	96 (94.1)	382 (93.4)
安全性	102 (100.0)	102 (100.0)	103 (100.0)	102 (100.0)	409 (100.0)

例数（%）
（引用元：5.3.5.1-02 表 11.1-a 表 11.1-b 表 14.3-2）

表 2.7.6-99 解析除外例数（PPS、P2b 試験①）

群	基剤	10 mg	20 mg	40 mg	合計	検定
治験薬割付例数	102	102	103	102	409	X2 = 0.453 p = 0.929
採用例数	95 (93.1)	94 (92.2)	97 (94.2)	96 (94.1)	382 (93.4)	
不採用例数	7 (6.9)	8 (7.8)	6 (5.8)	6 (5.9)	27 (6.6)	
不適格例　合計	1	4	3	2	10	—
選択基準違反　小計	0	2	1	1	4	
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 ① 観察期開始時 80 mm 未満 ② 治験薬貼付開始時 40 mm 以上 ③ 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	0	2	1	1	4	
除外基準違反　小計	1	2	2	1	6	
評価膝に手術を施行した患者	0	1	0	0	1	
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 ① 副腎皮質ホルモン剤（経口剤、注射剤、坐剤）の投与 ② 膝関節の関節鏡検査 ③ 膝関節の穿刺・排液 ④ 膝関節の手術療法 ⑤ 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	1	1	2	1	5	
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	0	1	0	0	1	
逸脱例　合計	6	4	5	4	19	
用法・用量違反　小計	6	4	5	4	19	
1 日 2 枚以上の貼付 （1 回 2 枚以上の貼付、1 日 2 枚以上の貼付）	0	1	0	0	1	
貼付期間（14 日）のうち 12 日未満の貼付	6	4	5	4	19	
併用治療違反　小計	0	2	0	0	2	
併用禁止薬違反	0	2	0	0	2	

例数（%）、－：該当なし
［検定］X2：χ^2 検定（修正なし）、有意水準 ＝0.05（両側）
（引用元：5.3.5.1-02 表 11.1-b）

3） 逸脱の内訳

治験実施計画書からの逸脱の内訳を表 2.7.6-100 に示した。

治験実施計画書からの逸脱は、基剤群 5 例（4.9%）、10 mg 群 11 例（10.8%）、20 mg 群 5 例（4.9%）、40 mg 群 3 例（2.9%）で、計 24 例（5.9%）であった。

不適格例の内容は選択基準違反、除外基準違反であった。逸脱例の内容は、用法・用量違反、併用治療違反、検査時期の許容範囲外であった。その他は 1 週後の来院において治験薬剥離 5 分後の皮膚所見を観察できなかった 1 例であった。治験実施計画書からの逸脱率に群間で有意差は認められなかった。

表 2.7.6-100 治験実施計画書からの逸脱の内訳（P2b 試験①）

群		基剤	10 mg	20 mg	40 mg	合計	検定
治験薬割付例数		102	102	103	102	409	X2 = 6.409 p = 0.093
完全例数		97 (95.1)	91 (89.2)	98 (95.1)	99 (97.1)	385 (94.1)	
治験実施計画書からの逸脱例数		5 (4.9)	11 (10.8)	5 (4.9)	3 (2.9)	24 (5.9)	
不適格例	合計	2	4	3	2	11	－
	選択基準違反	0	2	1	1	4	
	除外基準違反	2	2	2	1	7	
逸脱例	合計	3	6	3	1	13	
	用法・用量違反	0	1	0	0	1	
	併用治療違反	0	4	1	0	5	
	許容範囲外	3	3	2	1	9	
その他	合計	0	1	0	0	1	

例数（%）、－：該当なし
[検定] X2：χ^2 検定（修正なし）、有意水準 ＝0.05（両側）
（引用元：5.3.5.1-02 表 10.2-a）

(2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS における被験者背景の要約を、表 2.7.6-101 に示した。

FAS では、体重（カテゴリー、計量値）（それぞれ p = 0.046、p = 0.065）、BMI（カテゴリー、計量値）（それぞれ p = 0.110、p = 0.100）及び既往歴の有無（p = 0.134）の 3 項目 5 尺度で群間に不均衡が認められた。

PPS でも、体重（カテゴリー、計量値）（それぞれ p = 0.089、p = 0.135）及び既往歴の有無（p = 0.041）で群間に不均衡が認められた〔5.3.5.1-02 表 14.1-3〕。

なお、有効性評価において、不均衡が認められた項目を共変量とした調整を行ったところ、いずれも結果に影響を与えるものではないと考えられた〔5.3.5.1-02 表 11.4-g 表 14.2-20〕。

表 2.7.6-101　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS、P2b 試験①）

群		基剤	10 mg	20 mg	40 mg	検定
解析対象例数		102	102	103	102	
性別	男	18 (17.6)	23 (22.5)	22 (21.4)	22 (21.6)	X2 = 0.862
	女	84 (82.4)	79 (77.5)	81 (78.6)	80 (78.4)	p = 0.835
年齢	＜ 65	30 (29.4)	27 (26.5)	29 (28.2)	36 (35.3)	H = 1.592
（歳）	65 ～	17 (16.7)	19 (18.6)	19 (18.4)	19 (18.6)	p = 0.661
	70 ～	25 (24.5)	32 (31.4)	17 (16.5)	16 (15.7)	
	75 ～	30 (29.4)	24 (23.5)	38 (36.9)	31 (30.4)	
	平均値±標準偏差	68.2 ± 9.7	67.5 ± 11.1	69.2 ± 11.0	68.0 ± 10.1	F = 0.440 p = 0.725
身長	＜ 150.0	30 (29.4)	29 (28.4)	27 (26.2)	31 (30.4)	H = 2.397
（cm）	150.0 ～	57 (55.9)	49 (48.0)	48 (46.6)	45 (44.1)	p = 0.494
	160.0 ～	15 (14.7)	24 (23.5)	28 (27.2)	26 (25.5)	
	平均値±標準偏差	153.71 ± 8.48	154.26 ± 7.69	154.91 ± 8.55	154.83 ± 8.41	F = 0.467 p = 0.705
体重	＜ 50.0	15 (14.7)	13 (12.7)	14 (13.6)	13 (12.7)	H = 7.986
（kg）	50.0 ～	51 (50.0)	41 (40.2)	29 (28.2)	40 (39.2)	p = 0.046
	60.0 ～	27 (26.5)	36 (35.3)	43 (41.7)	29 (28.4)	
	70.0 ～	9 (8.8)	12 (11.8)	17 (16.5)	20 (19.6)	
	平均値±標準偏差	58.02 ± 9.18	59.68 ± 8.99	61.24 ± 11.61	61.67 ± 12.77	F = 2.430 p = 0.065
BMI	＜ 25.0	62 (60.8)	54 (52.9)	45 (43.7)	54 (52.9)	X2 = 6.029
	25.0 ～	40 (39.2)	48 (47.1)	58 (56.3)	48 (47.1)	p = 0.110
	平均値±標準偏差	24.49 ± 2.61	25.08 ± 3.35	25.50 ± 4.12	25.59 ± 3.75	F = 2.100 p = 0.100
罹患部位	片側（左）	16 (15.7)	15 (14.7)	17 (16.5)	13 (12.7)	X2 = 10.194
（評価側）	片側（右）	12 (11.8)	19 (18.6)	20 (19.4)	26 (25.5)	p = 0.335
	両側（左）	41 (40.2)	32 (31.4)	35 (34.0)	40 (39.2)	
	両側（右）	33 (32.4)	36 (35.3)	31 (30.1)	23 (22.5)	
既往歴の有無	なし	79 (77.5)	71 (69.6)	65 (63.1)	75 (73.5)	X2 = 5.579
	あり	23 (22.5)	31 (30.4)	38 (36.9)	27 (26.5)	p = 0.134

例数（%）
［検定］X2：χ^2 検定（修正なし）、F：分散分析、H：Kruskal-Wallis 検定、有意水準 ＝0.15（両側）
（引用元：5.3.5.1-02 表 11.2-a）

(3)　貼付遵守状況

治験薬が割り付けられた被験者の貼付遵守率は、全ての被験者で 80%以上であった〔5.3.5.1-02 表 14.2-1〕。

(4) 有効性の結果

1） 主要評価項目

VAS（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）を主要評価項目とした。

FAS の VAS（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）推移図及び基本統計量を図 2.7.6-13 及び表 2.7.6-102 に示した。

終了時における変化率の中央値の点推定値は、基剤群で 73.25%（60.87～76.67）［以下、（ ）内は 95%信頼区間］、10 mg 群で 66.70%（57.33～75.38）、20 mg 群で 57.14%（50.00～70.51）、40 mg 群で 69.43%（58.00～77.97）であった。

2 標本 Wilcoxon 検定（高用量からの閉検定手順）による群間比較では基剤群と 40 mg 群に有意差は認められなかった。対比を用いた用量反応性の検討では、いずれの対比係数を用いた検定でも有意差は認められなかった。なお、各評価時期の群間比較及び用量反応性の検討でも同様の結果であった〔5.3.5.1-02 表 11.4-a 表 14.2-3〕。

また、PPS でも FAS と同様の結果であった〔5.3.5.1-02 表 14.2-4 表 14.2-5〕。

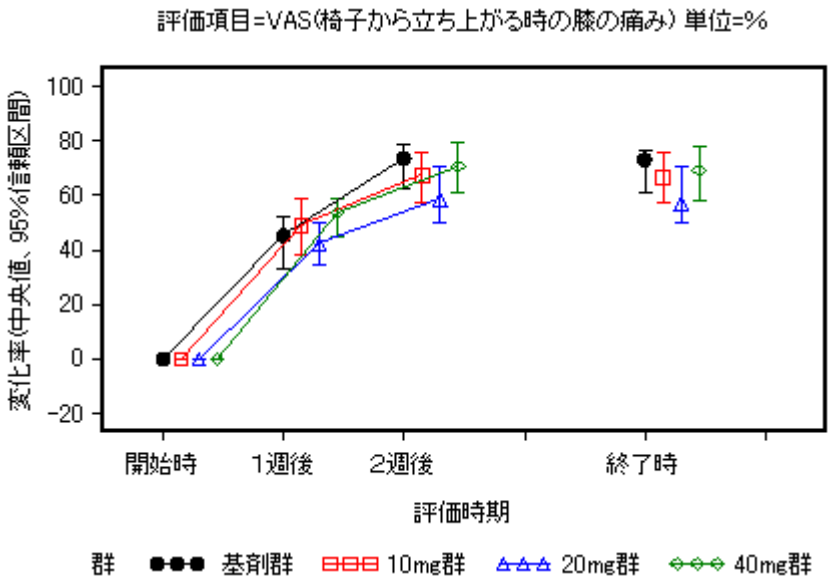


図 2.7.6-13 VAS（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）推移図（FAS、P2b 試験①）
（引用元：5.3.5.1-02 図 11.4-a）

表 2.7.6-102 VAS（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）変化率（FAS、P2b 試験①）

群	評価時期	単位	例数	25%点	中央値	75%点	検定	推定（中央値）	
							群間	点推定値	95%信頼区間（下限 ～ 上限）
基剤	開始時	mm	102	47.0	59.5	72.0	―	73.25	(60.87～76.67)
	終了時	mm	102	9.0	19.0	38.0		―	―
	変化率	%	102	42.42	73.25	84.13			
10 mg	開始時	mm	102	47.0	56.0	68.0	N.T.	66.70	(57.33～75.38)
	終了時	mm	102	7.0	21.0	33.0		0.49	(-6.87～7.91)
	変化率	%	102	44.00	66.70	87.37			
20 mg	開始時	mm	103	47.0	56.0	71.0	N.T.	57.14	(50.00～70.51)
	終了時	mm	103	10.0	23.0	40.0		-4.88	(-12.79～2.89)
	変化率	%	103	31.40	57.14	82.93			
40 mg	開始時	mm	102	49.0	59.0	69.0	Z2 = -0.561	69.43	(58.00～77.97)
	終了時	mm	102	6.0	17.5	34.0	p = 0.287	1.88	(-5.19～8.92)
	変化率	%	102	40.98	69.43	87.76			

－：該当なし、N.T.：実施せず
［検定］Z2：2 標本 Wilcoxon 検定（高用量からの閉検定手順）、有意水準＝0.025（片側）
［推定］点推定値及び 95%信頼区間（上段：変化率、下段：基剤群との差）
（引用元：5.3.5.1-02 表 11.4-a）

2） 副次評価項目

a) VAS による疼痛評価（歩行開始時の膝の痛み）

FAS の VAS（歩行開始時の膝の痛み）推移図及び基本統計量を図 2.7.6-14 及び表 2.7.6-103 に示した。

終了時における変化率の中央値の点推定値は、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。

2 標本 Wilcoxon 検定（高用量からの閉検定手順）による群間比較では基剤群と 40 mg 群に有意差は認められなかった。対比を用いた用量反応性の検討では、いずれの対比係数を用いた検定でも有意差は認められなかった〔5.3.5.1-02 表 14.2-9〕。

また、PPS でも FAS と同様の結果であった〔5.3.5.1-02 表 14.2-12 表 14.2-14〕。

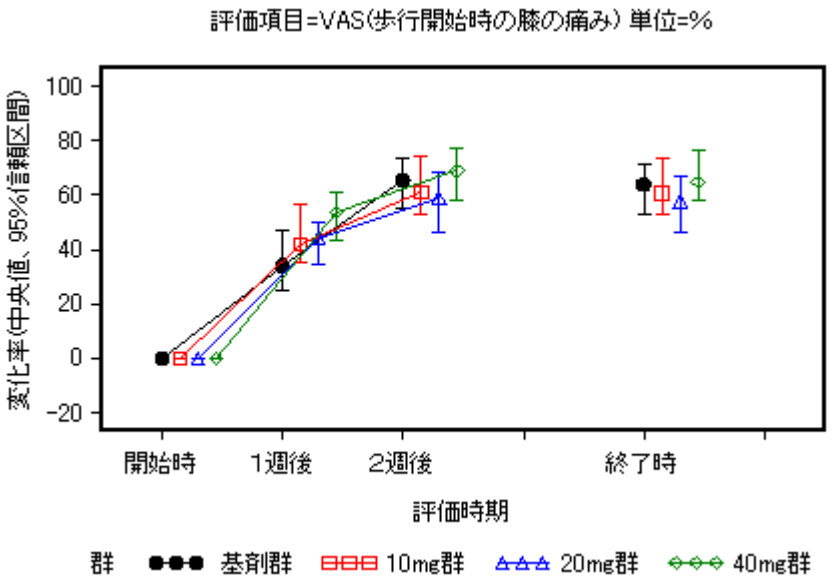


図 2.7.6-14　VAS（歩行開始時の膝の痛み）推移図（FAS、P2b 試験①）
（引用元：5.3.5.1-02 図 11.4-b）

表 2.7.6-103　VAS（歩行開始時の膝の痛み）変化率（FAS、P2b 試験①）

群	評価時期	単位	例数	25%点	中央値	75%点	検定	推定（中央値）	
							群間	点推定値	95%信頼区間 （下限 ～ 上限）
基剤	開始時	mm	101	36.0	50.0	64.0	―	64.00	(52.63～71.43)
	終了時	mm	101	7.0	17.0	36.0		―	―
	変化率	%	101	33.93	64.00	81.03			
10 mg	開始時	mm	102	36.0	48.0	64.0	N.T.	60.92	(53.13～73.49)
	終了時	mm	102	7.0	19.0	32.0		0.54	(-7.84～9.33)
	変化率	%	102	34.29	60.92	84.00			
20 mg	開始時	mm	103	42.0	50.0	69.0	N.T.	57.89	(46.34～67.16)
	終了時	mm	103	9.0	19.0	41.0		-4.64	(-14.19～3.97)
	変化率	%	103	24.24	57.89	77.27			
40 mg	開始時	mm	102	37.0	51.0	64.0	Z2 = -0.713	64.75	(58.00～76.56)
	終了時	mm	102	6.0	15.5	32.0	p= 0.238	2.93	(-5.07～11.18)
	変化率	%	102	37.25	64.75	82.98			

－：該当なし、N.T.：実施せず
［検定］Z2：2 標本 Wilcoxon 検定（高用量からの閉検定手順）、有意水準＝0.025（片側）
［推定］点推定値及び 95%信頼区間（上段：変化率、下段：基剤群との差）
（引用元：5.3.5.1-02 表 11.4-b）

b)　臨床症状推移（合計）

FAS の臨床症状（合計）の推移図を図 2.7.6-15 に、基本統計量を表 2.7.6-104 に示した。

終了時における変化率の中央値は、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。

2 標本 Wilcoxon 検定（高用量からの閉検定手順）による群間比較では基剤群と 40 mg 群に有意差は認められなかった。対比を用いた用量反応性の検討では、いずれの対比係数を用いた検定でも有意差は認められなかった。なお、各評価時期の群間比較及び用量反応性の検討でも同様の結果であった〔5.3.5.1-02 表 11.4-c 表 14.2-10〕。

また、PPS でも FAS と同様の結果であった〔5.3.5.1-02 表 14.2-13 表 14.2-14〕。

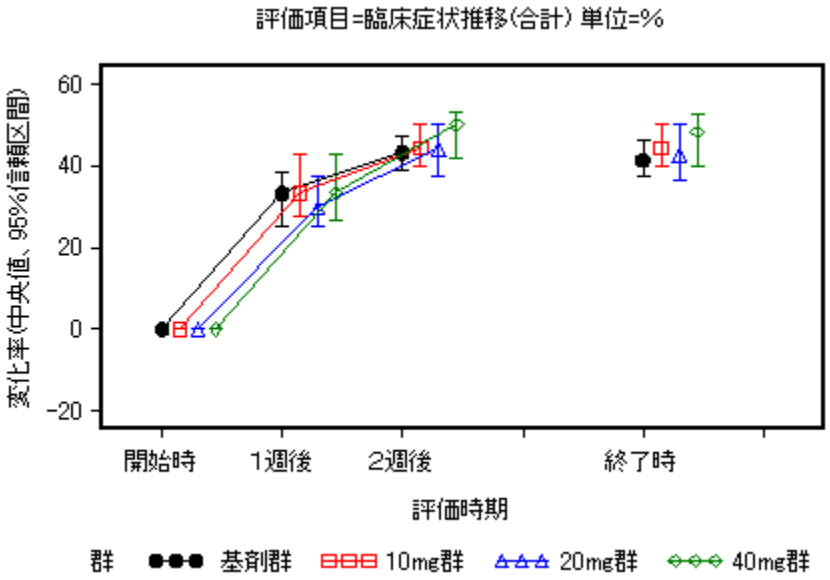


図 2.7.6-15 臨床症状（合計）の推移図（FAS、P2b 試験①）

（引用元：5.3.5.1-02 図 11.4-c）

表 2.7.6-104 臨床症状（合計）変化率（FAS、P2b 試験①）

群	評価時期	単位	例数	25%点	中央値	75%点	検定	推定（中央値）	
							群間	点推定値	95%信頼区間（下限 ～ 上限）
基剤	開始時	—	102	9.0	11.0	15.0	—	41.43	(37.50～46.15)
	終了時	—	102	4.0	7.0	9.0		—	—
	変化率	%	102	22.22	41.43	57.14			
10 mg	開始時	—	102	9.0	11.0	14.0	N.T.	44.44	(40.00～50.00)
	終了時	—	102	4.0	6.0	9.0		4.44	(-2.56～11.11)
	変化率	%	102	30.00	44.44	56.52			
20 mg	開始時	—	103	9.0	11.0	15.0	N.T.	42.86	(36.36～50.00)
	終了時	—	103	4.0	7.0	10.0		0.00	(-6.57～8.33)
	変化率	%	103	16.67	42.86	58.33			
40 mg	開始時	—	102	9.0	12.0	15.0	Z2 = -1.814	48.33	(40.00～52.63)
	終了時	—	102	3.0	6.0	9.0	p = 0.035	7.14	(0.00～15.38)
	変化率	%	102	26.67	48.33	66.67			

—：該当なし、N.T.：実施せず

［検定］Z2：2 標本 Wilcoxon 検定（高用量からの閉検定手順）、有意水準＝0.025（片側）

［推定］点推定値及び 95%信頼区間（上段：変化率、下段：基剤群との差）

（引用元：5.3.5.1-02 表 11.4-c）

3） その他の有効性評価項目

a) 被験者の印象

FAS における被験者の印象の集計結果を表 2.7.6-105 に示した。

用量反応性の検討では有意差は認められず、2 標本 Wilcoxon 検定（高用量からの閉検定手順）による群間比較でも基剤群と 40 mg 群に有意差は認められなかった。また、PPS でも FAS と同様の結果であった〔5.3.5.1-02 表 14.2-18〕。

表 2.7.6-105 被験者の印象（FAS、P2b 試験①）

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
基剤	11 (10.8)	40 (39.2)	32 (31.4)	17 (16.7)	2 (2.0)	0	102	Z1 = -1.217 p = 0.224
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	Z2 = 1.712 p = 0.087

例数（%）、N.T.：実施せず
［検定］Z1：Jonckheere 検定、Z2：2 標本 Wilcoxon 検定（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）

b) 全般改善度

FAS における全般改善度の集計結果を表 2.7.6-106 に示した。

用量反応性の検討では有意差は認められず、2 標本 Wilcoxon 検定（閉検定手順）による群間比較でも基剤群と 40 mg 群に有意差は認められなかった。また、PPS でも FAS と同様の結果であった〔5.3.5.1-02 表 14.2-19〕。

表 2.7.6-106　全般改善度（FAS、P2b 試験①）

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
基剤	11 (10.8)	43 (42.2)	29 (28.4)	14 (13.7)	5 (4.9)	0	102	Z1 = -1.469 p = 0.142
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	Z2 = 1.959 p = 0.050

例数（%）、N.T.：実施せず
［検定］Z1：Jonckheere 検定、Z2：2 標本 Wilcoxon 検定（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）

4）　部分集団の検討

開鍵後の追加解析として、変形性膝関節症の罹患側の両側・片側の別及び観察期間における臨床症状の変化に着目し、FAS を対象に部分集団の検討を行った。

検討した部分集団の定義を表 2.7.6-107 に示した。

非評価膝の症状に着目し、非評価膝の症状がないか、両側であってもごく軽度の被験者は、評価膝の症状をより適切に捉えられるとの仮定に基づき、片側及び片側優位集団を検討した。

また、本試験では VAS（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）が観察期間中に 15 mm 以上悪化していることを選択基準にて規定していることから、医師による評価である臨床症状のうち椅子からの立ち上がり動作と同様な評価と考えられる「自動運動痛」において、観察期間中に VAS と同様に悪化方向へ推移している被験者は、疼痛症状がより適切に評価できる集団であると仮定し、自動運動痛悪化集団を検討した。

これらの集団における主要評価項目及び副次評価項目の変化率を検討した。

表 2.7.6-107　部分集団の定義（P2b 試験①）

部分集団名	定義
片側及び片側優位集団	以下に示した片側若しくは片側優位の定義に該当する被験者の集団 片側集団：罹患側が片側と判定された被験者の集団 片側優位集団： 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
自動運動痛悪化集団	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

*非評価膝：治験薬を貼付せず、評価膝決定後は評価を行わない膝
**自動運動痛：特に階段を下りるときの痛みを評価した

a) 片側及び片側優位集団

VAS（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）の推移図及び基本統計量を図 2.7.6-16 及び表 2.7.6-108 に示した。

終了時における変化率の中央値は、基剤群 61.83%（45.65～73.85）、10 mg 群 70.21%（55.71～82.00）、20 mg 群 71.21%（52.11～81.82）、40 mg 群 76.06%（58.00～82.35）であった。

2 標本 Wilcoxon 検定による群間比較では、終了時において基剤群と 40 mg 群に有意差が認められた（p = 0.009）。1 週後、2 週後においても基剤群と 40 mg 群に有意差が認められた（1 週後：p = 0.004、2 週後：p = 0.013）〔5.3.5.1-02 表 11.4-q〕。

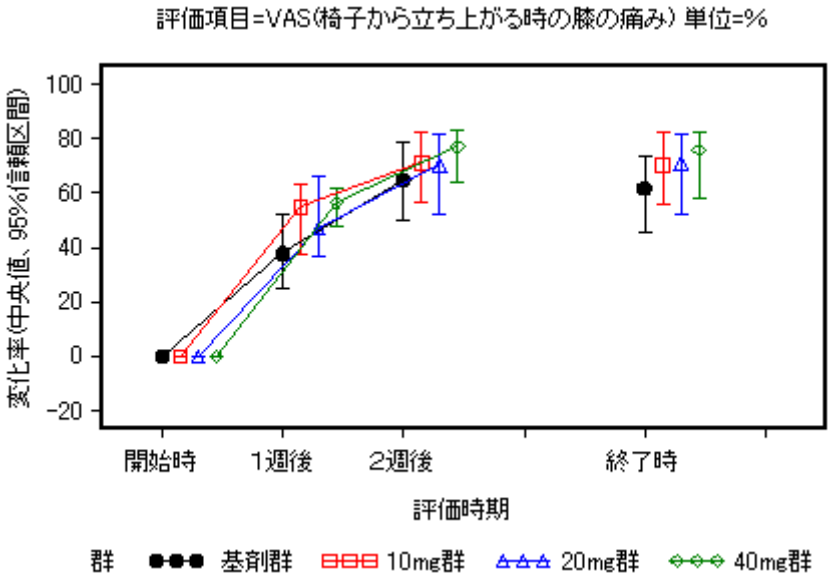


図 2.7.6-16 VAS（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）推移図
（片側及び片側優位集団、P2b 試験①）
（引用元：5.3.5.1-02 図 11.4-g）

表 2.7.6-108　VAS（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）変化率
（片側及び片側優位集団、P2b 試験①）

群	評価時期	単位	例数	25%点	中央値	75%点	検定	推定（中央値）	
							群間	点推定値	95%信頼区間（下限 ～ 上限）
基剤	開始時	mm	58	46.0	53.5	68.0	―	61.83	(45.65～73.85)
	終了時	mm	58	11.0	20.0	39.0		―	―
	変化率	%	58	31.11	61.83	80.00			
10 mg	開始時	mm	49	45.0	50.0	66.0	Z2 = 1.404	70.21	(55.71～82.00)
	終了時	mm	49	7.0	16.0	31.0	p = 0.080	7.61	(-3.43～17.56)
	変化率	%	49	44.07	70.21	89.71			
20 mg	開始時	mm	65	46.0	53.0	68.0	Z2 = -1.401	71.21	(52.11～81.82)
	終了時	mm	65	8.0	17.0	33.0	p = 0.081	6.39	(-2.67～15.49)
	変化率	%	65	40.00	71.21	86.36			
40 mg	開始時	mm	65	48.0	54.0	68.0	Z2 = -2.369	76.06	(58.00～82.35)
	終了時	mm	65	6.0	16.0	28.0	p = 0.009	10.49	(1.81～19.40)
	変化率	%	65	47.73	76.06	89.71			

－：該当なし
［検定］Z2：2 標本 Wilcoxon 検定、有意水準＝0.025（片側）
［推定］点推定値及び 95%信頼区間（上段：変化率、下段：基剤群との差）
（引用元：5.3.5.1-02 表 11.4-q）

b)　自動運動痛悪化集団

VAS（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）の推移図及び基本統計量を図 2.7.6-17 及び表 2.7.6-109 に示した。

終了時における変化率の中央値は、基剤群 44.08%（22.22～75.61）、10 mg 群 70.24%（48.21～85.07）、20 mg 群 62.20%（31.40～85.11）、40 mg 群 76.03%（55.68～85.29）であった。

2 標本 Wilcoxon 検定による群間比較では、終了時において基剤群と 10 mg 群（p = 0.011）、40 mg 群（p = 0.004）の間に有意差が認められた。1 週後においても、基剤群と 10 mg 群（p = 0.012）、40 mg 群（p = 0.001）に有意差が認められた。2 週後は、基剤群と 40 mg 群に有意差が認められた（p = 0.008）〔5.3.5.1-02 表 11.4-r〕。

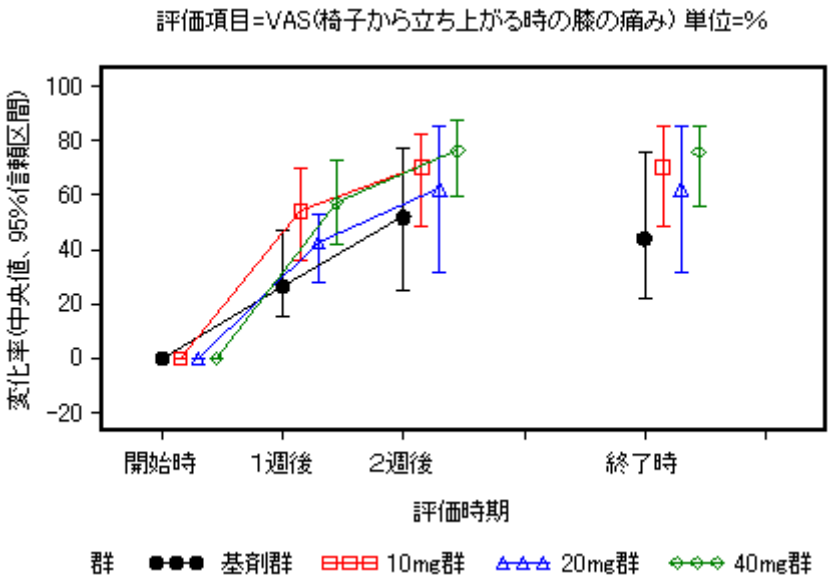


図 2.7.6-17　VAS（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）推移図
（自動運動痛悪化集団、P2b 試験①）

（引用元：5.3.5.1-02 図 11.4-h）

表 2.7.6-109　VAS（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）変化率
（自動運動痛悪化集団、P2b 試験①）

群	評価時期	単位	例数	25%点	中央値	75%点	検定	推定（中央値）	
							群間	点推定値	95%信頼区間（下限 ～ 上限）
基剤	開始時	mm	38	49.0	60.0	71.0	—	44.08	(22.22～75.61)
	終了時	mm	38	13.0	37.0	56.0		—	—
	変化率	%	38	18.06	44.08	78.69			
10 mg	開始時	mm	35	46.0	56.0	67.0	Z2 = 2.291	70.24	(48.21～85.07)
	終了時	mm	35	7.0	16.0	32.0	p = 0.011	18.36	(2.82～38.00)
	変化率	%	35	44.07	70.24	89.71			
20 mg	開始時	mm	30	46.0	64.5	72.0	Z2 = 1.495	62.20	(31.40～85.11)
	終了時	mm	30	10.0	26.0	42.0	p = 0.067	11.64	(-4.55～32.63)
	変化率	%	30	25.00	62.20	86.36			
40 mg	開始時	mm	34	47.0	60.0	71.0	Z2 = 2.673	76.03	(55.68～85.29)
	終了時	mm	34	6.0	16.5	31.0	p = 0.004	20.66	(4.63～41.14)
	変化率	%	34	54.10	76.03	88.37			

－：該当なし
［検定］Z2：2 標本 Wilcoxon 検定、有意水準＝0.025（片側）
［推定］点推定値及び 95%信頼区間（上段：変化率、下段：基剤群との差）
（引用元：5.3.5.1-02 表 11.4-r）

c) 片側及び片側優位集団かつ自動運動痛悪化集団

SFPP による治療効果をより鋭敏に検出する集団を選定する目的で、表 2.7.6-107 に示した自動運動痛悪化集団に該当し、かつ片側若しくは片側優位の症状を有する被験者を対象に主要評価項目及び副次評価項目の変化率について検討した。

・ VAS（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）変化率

VAS（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）推移図及び基本統計量を図 2.7.6-18 及び表 2.7.6-110 に示した。

終了時における変化率の中央値は、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）であった。

2 標本 Wilcoxon 検定による群間比較で、終了時において基剤群と 10 mg 群（p = 0.005）及び、基剤群と 40 mg 群（p = 0.005）に有意差を認めた。また、1 週後においては基剤群と 40 mg 群（p = 0.002）に、2 週後においても基剤群と 40 mg 群（p = 0.014）に有意差を認めた〔5.3.5.1-02 表 11.4-t〕。

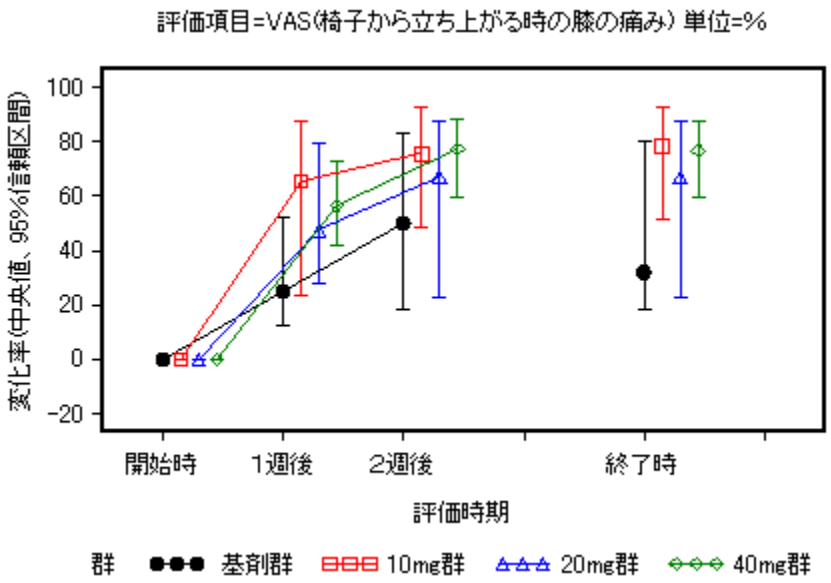


図 2.7.6-18 VAS（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）推移図
（片側及び片側優位集団かつ自動運動痛悪化集団、P2b 試験①）
（引用元：5.3.5.1-02 図 11.4-i）

表 2.7.6-110　VAS（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）変化率
（片側及び片側優位集団かつ自動運動痛悪化集団、P2b 試験①）

群	評価時期	単位	例数	25%点	中央値	75%点	検定	推定（中央値）	
							群間	点推定値	95%信頼区間（下限 ～ 上限）
基剤	開始時	mm	22	48.0	56.0	72.0	－	32.14	(18.06～80.00)
	終了時	mm	22	13.0	37.5	59.0		－	－
	変化率	%	22	18.06	32.14	80.00			
10 mg	開始時	mm	16	44.0	50.0	65.5	Z2 = 2.543	78.60	(51.52～93.02)
	終了時	mm	16	3.0	13.0	25.0	p = 0.005	33.27	(7.76～57.45)
	変化率	%	16	59.45	78.60	93.02			
20 mg	開始時	mm	22	45.0	58.0	71.0	Z2 = -1.432	67.23	(22.73～87.50)
	終了時	mm	22	7.0	23.5	46.0	p = 0.076	12.11	(-6.12～40.70)
	変化率	%	22	22.73	67.23	87.50			
40 mg	開始時	mm	19	46.0	49.0	68.0	Z2 = 2.588	76.81	(59.18～87.76)
	終了時	mm	19	6.0	16.0	20.0	p = 0.005	31.57	(4.74～55.85)
	変化率	%	19	59.18	76.81	87.76			

－：該当なし
［検定］Z2：2 標本 Wilcoxon 検定、有意水準＝0.025（片側）
［推定］点推定値及び 95%信頼区間（上段：変化率、下段：基剤群との差）
（引用元：5.3.5.1-02 表 11.4-t）

・ 臨床症状推移（合計）

臨床症状（合計）の基本統計量を表 2.7.6-111 に示した。

終了時における変化率の中央値は、基剤群 38.18%（8.33～53.85）、10 mg 群 47.22%（40.00～92.86）、20 mg 群 50.00%（33.33～63.64）、40 mg 群 56.25%（46.67～77.78）であった。

2 標本 Wilcoxon 検定による群間比較で、基剤群と 40 mg 群は、終了時（p = 0.002）、1 週後（p = 0.013）、2 週後（p = 0.010）のいずれにおいても有意差を認めた〔5.3.5.1-02 表 11.4-u〕。

表 2.7.6-111 臨床症状（合計）変化率
（片側及び片側優位集団かつ自動運動痛悪化集団、P2b 試験①）

群	評価時期	単位	例数	25%点	中央値	75%点	検定	推定（中央値）	
							群間	点推定値	95%信頼区間（下限 ～ 上限）
基剤	開始時	－	22	7.0	10.0	12.0	－	38.18	(8.33～53.85)
	終了時	－	22	4.0	6.0	8.0		－	
	変化率	%	22	8.33	38.18	53.85			
10 mg	開始時	－	16	9.5	10.0	14.0	Z2 = 1.289	47.22	(40.00～92.86)
	終了時	－	16	3.0	5.5	8.0	p = 0.099	12.87	(-5.45～39.01)
	変化率	%	16	40.00	47.22	75.60			
20 mg	開始時	－	22	11.0	12.5	14.0	Z2 = -1.644	50.00	(33.33～63.64)
	終了時	－	22	4.0	6.5	8.0	p = 0.050	13.64	(-3.33～30.77)
	変化率	%	22	33.33	50.00	63.64			
40 mg	開始時	－	19	9.0	11.0	14.0	Z2 = 2.813	56.25	(46.67～77.78)
	終了時	－	19	2.0	5.0	6.0	p = 0.002	23.78	(7.14～41.67)
	変化率	%	19	46.67	56.25	77.78			

－：該当なし
［検定］Z2：2 標本 Wilcoxon 検定、有意水準＝0.025（片側）
［推定］点推定値及び 95%信頼区間（上段：変化率、下段：基剤群との差）
（引用元：5.3.5.1-02 表 11.4-u）

5） 変化量での検討

変化率の分布は必ずしも正規性を仮定できず、分布を仮定しないノンパラメトリックな手法に解析方法が限定された。それに対し、変化量の分布は正規性を仮定することができ、正規性の仮定の下では検出力の高い t 検定などのパラメトリックな解析を行うことができるとともに、P2b 試験②における症例数設計の精度向上が期待できると考え、変化量での検討を行った。

a) VAS（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）変化量

VAS（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）の推移図及び基本統計量を図 2.7.6-19 及び表 2.7.6-112 に示した。

終了時における変化量の最小二乗平均は、基剤群 35.4 mm（31.7～39.1）、10 mg 群 35.9 mm（32.2～39.5）、20 mg 群 32.4 mm（28.7～36.1）、40 mg 群 37.3 mm（33.7～41.0）であった。ベースラ

インを共変量とした共分散分析による群間比較では、基剤群と SFP を含む群に有意差は認められなかった。

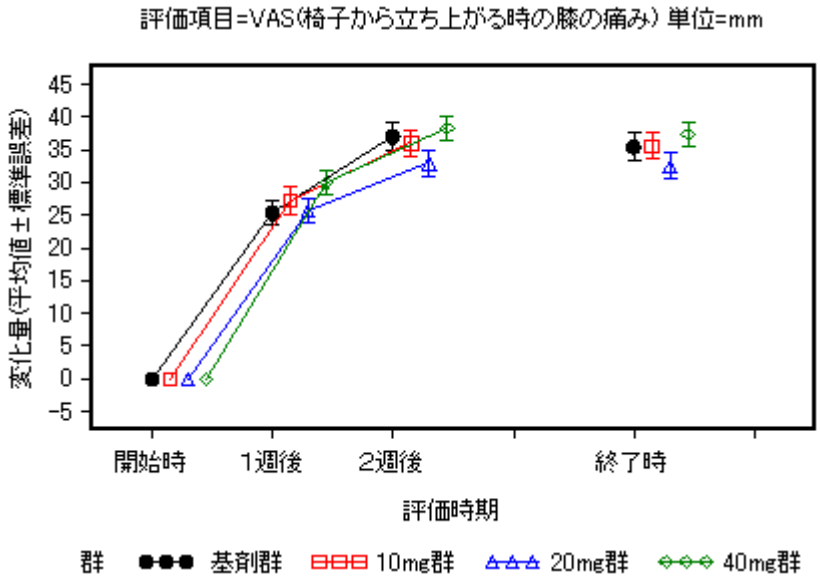


図 2.7.6-19　VAS（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）推移図（変化量、P2b 試験①）
（引用元：5.3.5.1-02 図 14.2-16）

表 2.7.6-112　VAS（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）変化量（P2b 試験①）

群	評価時期	単位	例数	平均値	標準偏差	検定	推定（最小二乗平均）	
						共分散分析	点推定値	信頼区間（下限 ～ 上限）
基剤	開始時	mm	102	60.1	14.0	―	35.4	(31.7～39.1)
	終了時	mm	102	24.7	21.7		―	―
	変化量	mm	102	35.5	20.8			
10 mg	開始時	mm	102	59.3	14.9	T2 = 0.174 p = 0.431	35.9	(32.2～39.5)
	終了時	mm	102	23.7	20.5		0.5	(-4.8～5.7)
	変化量	mm	102	35.6	20.1			
20 mg	開始時	mm	103	60.1	15.5	T2 = 1.134 p = 0.129	32.4	(28.7～36.1)
	終了時	mm	103	27.6	21.4		-3.0	(-8.2～2.2)
	変化量	mm	103	32.5	20.1			
40 mg	開始時	mm	102	60.1	13.7	T2 = 0.735 p = 0.231	37.3	(33.7～41.0)
	終了時	mm	102	22.7	19.0		2.0	(-3.3～7.2)
	変化量	mm	102	37.4	18.6			

―：該当なし
［検定］T2：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）
［推定］点推定値及び 95%信頼区間（上段：変化量、下段：基剤群との差）
（引用元：5.3.5.1-02 表 14.2-50）

b) 臨床症状（合計）変化量

臨床症状（合計）の基本統計量を表 2.7.6-113 に示した。

終了時における変化量の最小二乗平均は、基剤群 4.4（3.8～5.1）、10 mg 群 5.2（4.6～5.8）、20 mg 群 4.6（4.0～5.2）、40 mg 群 5.3（4.7～5.9）であった。

ベースラインを共変量とした共分散分析による群間比較では、終了時において基剤群と 40 mg 群に有意差が認められた（p = 0.021）。

表 2.7.6-113 臨床症状（合計）変化量（P2b 試験①）

群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	検定	推定（最小二乗平均）	
					共分散分析	点推定値	信頼区間（下限 ～ 上限）
基剤	開始時	102	11.8	4.3	―	4.4	(3.8～5.1)
	終了時	102	7.3	4.3		―	―
	変化量	102	4.5	3.6			
10 mg	開始時	102	11.7	3.7	T2 = 1.732	5.2	(4.6～5.8)
	終了時	102	6.5	3.6	p = 0.042	0.8	(-0.1～1.6)
	変化量	102	5.2	3.0			
20 mg	開始時	103	11.8	3.7	T2 = 0.321	4.6	(4.0～5.2)
	終了時	103	7.2	4.0	p = 0.374	0.1	(-0.7～1.0)
	変化量	103	4.6	3.4			
40 mg	開始時	102	11.7	4.3	T2 = 2.034	5.3	(4.7～5.9)
	終了時	102	6.4	4.1	p = 0.021	0.9	(0.0～1.7)
	変化量	102	5.3	3.6			

―：該当なし
［検定］T2：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）
［推定］点推定値及び 95%信頼区間（上段：変化量、下段：基剤群との差）
（引用元：5.3.5.1-02 表 14.2-62）

c) 片側及び片側優位集団かつ自動運動痛悪化集団における VAS（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）変化量

VAS（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）推移図及び基本統計量を図 2.7.6-20 及び表 2.7.6-114 に示した。

終了時における変化量の最小二乗平均は、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。

ベースラインを共変量とした共分散分析による群間比較では、終了時において基剤群と 40 mg 群（p = 0.001）、及び基剤群と 10 mg 群（p = 0.003）に有意差が認められた。

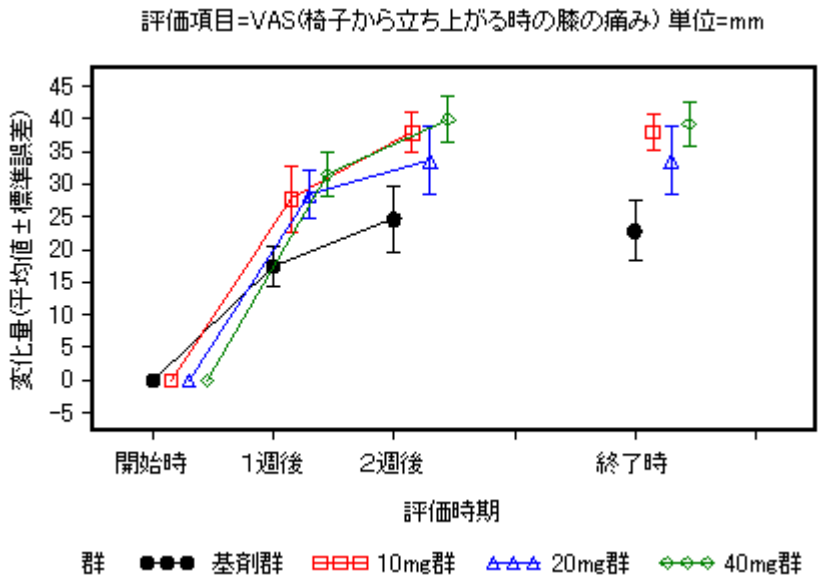


図 2.7.6-20　VAS（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）推移図
（片側及び片側優位集団かつ自動運動痛悪化集団）（変化量、P2b 試験①）
（引用元：5.3.5.1-02 図 14.2-29）

表 2.7.6-114　VAS（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）変化量
（片側及び片側優位集団かつ自動運動痛悪化集団、P2b 試験①）

群	評価時期	単位	例数	平均値	標準偏差	検定	推定（最小二乗平均）	
						共分散分析	点推定値	95%信頼区間（下限 ～ 上限）
基剤	開始時	mm	22	60.5	14.7	—	21.9	(14.0～29.9)
	終了時	mm	22	37.7	26.3		—	—
	変化量	mm	22	22.9	21.3			
10 mg	開始時	mm	16	54.8	12.6	T2 = 2.784	39.2	(29.8～48.5)
	終了時	mm	16	16.8	18.3	p = 0.003	17.2	(4.9～29.6)
	変化量	mm	16	38.0	11.5			
20 mg	開始時	mm	22	60.6	16.4	T2 = 1.909	32.7	(24.7～40.6)
	終了時	mm	22	27.0	22.2	p = 0.030	10.7	(-0.5～21.9)
	変化量	mm	22	33.6	24.1			
40 mg	開始時	mm	19	54.6	11.0	T2 = 3.134	40.5	(31.9～49.1)
	終了時	mm	19	15.4	10.1	p = 0.001	18.5	(6.8～30.3)
	変化量	mm	19	39.2	15.0			

—：該当なし
［検定］T2：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）
［推定］点推定値及び 95%信頼区間（上段：変化量、下段：基剤群との差）
（引用元：5.3.5.1-02 表 14.2-73）

d) 片側及び片側優位集団かつ自動運動痛悪化集団における臨床症状（合計）変化量

臨床症状（合計）の基本統計量を表 2.7.6-115 に示した。

終了時における変化量の最小二乗平均は、基剤群 3.5（2.2～4.9）、10 mg 群 5.8（4.3～7.4）、20 mg 群 5.9（4.6～7.2）、40 mg 群 6.6（5.2～8.1）であった。

ベースラインを共変量とした共分散分析による群間比較では、終了時に基剤群と 40 mg 群（p = 0.001）、基剤群と 20 mg 群（p = 0.007）、及び基剤群と 10 mg 群（p = 0.013）のいずれにおいても有意差が認められた。

表 2.7.6-115 臨床症状（合計）変化量
（片側及び片側優位集団かつ自動運動痛悪化集団、P2b 試験①）

群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	検定	推定（最小二乗平均）	
					共分散分析	点推定値	信頼区間（下限 ～ 上限）
基剤	開始時	22	10.5	4.7	－	3.5	(2.2～4.9)
	終了時	22	7.2	5.9		－	
	変化量	22	3.4	2.7			
10 mg	開始時	16	11.6	3.7	T2 = 2.265	5.8	(4.3～7.4)
	終了時	16	5.8	4.4	p = 0.013	2.3	(0.3～4.3)
	変化量	16	5.9	3.7			
20 mg	開始時	22	12.6	2.8	T2 = 2.508	5.9	(4.6～7.2)
	終了時	22	6.5	3.4	p = 0.007	2.4	(0.5～4.3)
	変化量	22	6.1	3.5			
40 mg	開始時	19	11.2	3.7	T2 = 3.205	6.6	(5.2～8.1)
	終了時	19	4.6	2.9	p = 0.001	3.1	(1.2～5.0)
	変化量	19	6.6	2.7			

－：該当なし
［検定］T2：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）
［推定］点推定値及び 95%信頼区間（上段：変化量、下段：基剤群との差）
（引用元：5.3.5.1-02 表 14.2-75）

(5) 安全性の結果

有害事象の概要を表 2.7.6-116 に示した。

安全性解析対象集団は基剤群 102 例、10 mg 群 102 例、20 mg 群 103 例、40 mg 群 102 例であった。有害事象は基剤群 26.5%（27/102 例）、10 mg 群 25.5%（26/102 例）、20 mg 群 19.4%（20/103 例）、40 mg 群 26.5%（27/102 例）に認められた。副作用は基剤群 19.6%（20/102 例）、10 mg 群 16.7%（17/102 例）、20 mg 群 12.6%（13/103 例）、40 mg 群 21.6%（22/102 例）に認められた。死亡に至った有害事象及びその他の重篤な有害事象は発現しなかった。治験薬の貼付中止に至った有害事象は基剤群で 7 例、10 mg 群で 3 例、20 mg 群で 3 例、40 mg 群で 2 例に発現した。

表 2.7.6-116 有害事象の概要（P2b 試験①）

群	基剤	10 mg	20 mg	40 mg	検定
解析対象例数	102	102	103	102	－
有害事象	27 (26.5)	26 (25.5)	20 (19.4)	27 (26.5)	X2 = 1.923 p = 0.589
副作用	20 (19.6)	17 (16.7)	13 (12.6)	22 (21.6)	X2 = 3.212 p = 0.360
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	－
死亡以外の重篤な有害事象	0	0	0	0	－
貼付中止に至った有害事象	7	3	3	2	－

例数（%）、－：該当なし
［検定］X2：χ^2 検定（修正なし）、有意水準 ＝0.05（両側）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.2-6）

1） 有害事象

本剤は外用貼付剤であることから、有害事象は貼付部位と貼付部位以外に分けて集計した。

MedDRA/J ver.10.1 標準用語（器官別大分類／基本語）別の貼付部位及び貼付部位以外における有害事象の集計結果を表 2.7.6-117 及び表 2.7.6-118 に示した。

貼付部位の有害事象発現率は基剤群で 16.7%（17/102 例）、10 mg 群で 14.7%（15/102 例）、20 mg 群で 12.6%（13/103 例）、40 mg 群で 16.7%（17/102 例）であった。主な有害事象（いずれかの群で発現率 3%以上）として、適用部位紅斑、適用部位発疹、適用部位皮膚炎が認められた。

貼付部位以外の有害事象発現率は基剤群で 9.8%（10/102 例）、10 mg 群で 11.8%（12/102 例）、20 mg 群で 6.8%（7/103 例）、40 mg 群で 11.8%（12/102 例）であった。貼付部位以外の有害事象にいずれかの群で発現率が 3%を超えるものはなかったが、NSAIDs で懸念される胃腸障害として、本剤群で下痢、胃不快感、腹部膨満、消化不良、悪心、嘔吐が発現した。

貼付部位の有害事象発現率及び貼付部位以外の有害事象発現率に群間差は認められなかった〔5.3.5.1-02 表 12.2-d〕。

中等度と判定された有害事象のうち貼付部位に発現したものは、10 mg 群の適用部位皮膚炎 1 例、20 mg 群の適用部位皮膚炎 2 例であった。貼付部位以外に発現したものは、10 mg 群の全身性皮疹 1 例、20 mg 群の鼻咽頭炎 1 例、挫傷 1 例、40 mg 群の嘔吐 1 例、鼻咽頭炎 1 例、節足動物咬傷 1 例であった。高度と判定された有害事象は認められなかった〔5.3.5.1-02 表 14.3-7 表 14.3-8〕。

表 2.7.6-117 有害事象（貼付部位、P2b 試験①）

群	基剤	10 mg	20 mg	40 mg
解析対象例数	102	102	103	102
発現例数	17 (16.7)	15 (14.7)	13 (12.6)	17 (16.7)
発現件数	18	15	15	20
全身障害および投与局所様態	17 (16.7)	15 (14.7)	13 (12.6)	17 (16.7)
適用部位皮膚炎	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (3.9)
適用部位紅斑	11 (10.8)	8 (7.8)	7 (6.8)	9 (8.8)
適用部位そう痒感	3 (2.9)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (2.0)
適用部位発疹	1 (1.0)	5 (4.9)	4 (3.9)	3 (2.9)
適用部位内出血	1 (1.0)			
適用部位湿疹				2 (2.0)

MedDRA/J ver.10.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-8-1）

表 2.7.6-118 有害事象（貼付部位以外、P2b 試験①）

群	基剤	10 mg	20 mg	40 mg
解析対象例数	102	102	103	102
発現例数	10 (9.8)	12 (11.8)	7 (6.8)	12 (11.8)
発現件数	11	16	8	17
心臓障害		1 (1.0)		
動悸		1 (1.0)		
眼障害			1 (1.0)	
眼出血			1 (1.0)	
胃腸障害	1 (1.0)	3 (2.9)	1 (1.0)	3 (2.9)
腹部膨満		1 (1.0)		
下痢			1 (1.0)	1 (1.0)
消化不良		1 (1.0)		
おくび	1 (1.0)			
悪心		1 (1.0)		
胃不快感				2 (2.0)
嘔吐				1 (1.0)
全身障害および投与局所様態		1 (1.0)	1 (1.0)	
胸部不快感		1 (1.0)		
異常感			1 (1.0)	
感染症および寄生虫症	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (2.9)	1 (1.0)
気管支炎		1 (1.0)		
胃腸炎			1 (1.0)	
鼻咽頭炎	1 (1.0)		2 (1.9)	1 (1.0)

MedDRA/J ver.10.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-8-2）

表 2.7.6-118 有害事象（貼付部位以外、P2b 試験①） （続き）

群	基剤	10 mg	20 mg	40 mg
解析対象例数	102	102	103	102
発現例数	10 (9.8)	12 (11.8)	7 (6.8)	12 (11.8)
発現件数	11	16	8	17
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.9)	2 (2.0)
節足動物咬傷				1 (1.0)
節足動物刺傷				1 (1.0)
擦過傷		1 (1.0)		
挫傷	1 (1.0)		1 (1.0)	
熱傷			1 (1.0)	
臨床検査	6 (5.9)	4 (3.9)		6 (5.9)
血中ビリルビン増加				2 (2.0)
血中クレアチニン増加				1 (1.0)
血中乳酸脱水素酵素増加				1 (1.0)
血中カリウム増加	1 (1.0)			
血中尿素増加	2 (2.0)			3 (2.9)
尿中ブドウ糖陽性	1 (1.0)	3 (2.9)		1 (1.0)
尿中血陽性	2 (2.0)			1 (1.0)
尿中蛋白陽性		1 (1.0)		
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.0)			
筋骨格系および結合組織障害		2 (2.0)		
背部痛		1 (1.0)		
後天性脊椎すべり症		1 (1.0)		
神経系障害		1 (1.0)		
浮動性めまい		1 (1.0)		
生殖系および乳房障害	1 (1.0)			
乳頭痛	1 (1.0)			
呼吸器、胸郭および縦隔障害				1 (1.0)
咽喉頭疼痛				1 (1.0)
皮膚および皮下組織障害		1 (1.0)		
全身性皮疹		1 (1.0)		

MedDRA/J ver.10.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-8-2）

2） 副作用

有害事象と同様に、副作用は貼付部位と貼付部位以外に分けて集計した。

MedDRA/J ver.10.1 標準用語（器官別大分類／基本語）別の貼付部位及び貼付部位以外における副作用の集計結果を表 2.7.6-119 及び表 2.7.6-120 に示した。

貼付部位の副作用発現率は基剤群で 15.7%（16/102 例）、10 mg 群で 13.7%（14/102 例）、20 mg 群で 12.6%（13/103 例）、40 mg 群で 16.7%（17/102 例）であった。主な副作用（いずれかの群

で発現率 3%以上）として、適用部位紅斑、適用部位発疹、適用部位皮膚炎が認められた。貼付部位以外の副作用発現率は基剤群で 3.9%（4/102 例）、10 mg 群で 2.9%（3/102 例）、20 mg 群で 0.0%（0/103 例）、40 mg 群で 6.9%（7/102 例）であった。貼付部位以外の有害事象に発現率が 3%を超えるものはなかった。NSAIDs で懸念される胃腸障害として、本剤群で胃不快感、悪心、嘔吐が発現した。

貼付部位の副作用発現率に群間差は認められなかったが、貼付部位以外の副作用発現率に群間で有意差が認められた（p = 0.032）〔5.3.5.1-02 表 12.2-d〕。

表 2.7.6-119 副作用（貼付部位、P2b 試験①）

群	基剤	10 mg	20 mg	40 mg
解析対象例数	102	102	103	102
発現例数	16 (15.7)	14 (13.7)	13 (12.6)	17 (16.7)
発現件数	17	14	15	20
全身障害および投与局所様態	16 (15.7)	14 (13.7)	13 (12.6)	17 (16.7)
適用部位皮膚炎	2 (2.0)	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (3.9)
適用部位紅斑	11 (10.8)	8 (7.8)	7 (6.8)	9 (8.8)
適用部位そう痒感	3 (2.9)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (2.0)
適用部位発疹	1 (1.0)	4 (3.9)	4 (3.9)	3 (2.9)
適用部位湿疹				2 (2.0)

MedDRA/J ver.10.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-8-3）

表 2.7.6-120 副作用（貼付部位以外、P2b 試験①）

群	基剤	10 mg	20 mg	40 mg
解析対象例数	102	102	103	102
発現例数	4 (3.9)	3 (2.9)	0 (0.0)	7 (6.9)
発現件数	5	5	0	11
心臓障害		1 (1.0)		
動悸		1 (1.0)		
胃腸障害	1 (1.0)	1 (1.0)		2 (2.0)
おくび	1 (1.0)			
悪心		1 (1.0)		
胃不快感				2 (2.0)
嘔吐				1 (1.0)
臨床検査	3 (2.9)	1 (1.0)		5 (4.9)
血中ビリルビン増加				2 (2.0)
血中クレアチニン増加				1 (1.0)
血中乳酸脱水素酵素増加				1 (1.0)
血中カリウム増加	1 (1.0)			

MedDRA/J ver.10.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-8-4）

表 2.7.6-120 副作用（貼付部位以外、P2b 試験①） （続き）

群	基剤	10 mg	20 mg	40 mg
解析対象例数	102	102	103	102
発現例数	4 (3.9)	3 (2.9)	0 (0.0)	7 (6.9)
発現件数	5	5	0	11
臨床検査（続き）				
血中尿素増加	2 (2.0)			2 (2.0)
尿中ブドウ糖陽性				1 (1.0)
尿中血陽性				1 (1.0)
尿中蛋白陽性		1 (1.0)		
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.0)			
神経系障害		1 (1.0)		
浮動性めまい		1 (1.0)		
皮膚および皮下組織障害		1 (1.0)		
全身性皮疹		1 (1.0)		

MedDRA/J ver.10.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-8-4）

3） 死亡

死亡例は認められなかった。

4） 重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった。

5） 貼付中止に至った有害事象

貼付中止に至った有害事象を表 2.7.6-121 に示した。

治験薬が貼付された 409 例のうち、貼付中止に至った有害事象は基剤群 7 例、10 mg 群 3 例、20 mg 群 3 例、40 mg 群 2 例の計 15 例であった〔5.3.5.1-02 表 12.2-d〕。主な有害事象は治験薬貼付部位の皮膚症状（適用部位皮膚炎等）であった。

表 2.7.6-121 貼付中止に至った有害事象（P2b 試験①）

群	被験者識別コード	発現日	転帰日	中止に至った有害事象	他の有害事象
基剤	SFOA1408	貼付 7 日後	発現 40 日後	適用部位皮膚炎（軽度）	－
	SFOA0846	貼付 7 日後	発現 1 日後	適用部位紅斑（軽度）	－
	SFOA1030	貼付 0 日後	発現 9 日後	適用部位皮膚炎（軽度）	－
	SFOA1717	貼付 4 日後	発現 4 日後	おくび（軽度）	－
	SFOA1706	貼付 3 日後	発現 5 日後	挫傷（軽度）	－
	SFOA1020	貼付 4 日後 貼付 4 日後	発現 3 日後 発現 3 日後	適用部位紅斑（軽度） 適用部位そう痒感（軽度）	－
	SFOA1037	貼付 0 日後	発現 7 日後	適用部位そう痒感（軽度）	－
10 mg	SFOA0803	貼付 1 日後	発現 16 日後	適用部位皮膚炎（中等度）	－
	SFOA0301	貼付 1 日後	発現 6 日後	胸部不快感（軽度）	－
	SFOA0913	貼付 1 日後 貼付 1 日後 貼付 0 日後	発現 1 日後 発現 1 日後 発現 2 日後	悪心（軽度） 浮動性めまい（軽度） 動悸（軽度）	－
20 mg	SFOA0821	貼付 5 日後	発現 3 日後	適用部位皮膚炎（中等度）	－
	SFOA1617	貼付 2 日後	発現 17 日後	適用部位皮膚炎（軽度）	－
	SFOA0240	貼付 1 日後	発現 3 日後	適用部位皮膚炎（中等度）	－
40 mg	SFOA1005	貼付 4 日後	発現 5 日後	適用部位皮膚炎（軽度）	胃不快感（軽度）
	SFOA1045	貼付 0 日後 貼付 5 日後	発現 32 日後 発現 0 日後	胃不快感（軽度） 嘔吐（中等度）	－

MedDRA/J ver.10.1、－：該当なし
発現時期：貼付開始日を 0 日後として起算、転帰日：発現日を 0 日後として起算
（引用元：5.3.7.2-9）

6） その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象は認められなかった。

7） 臨床検査値

臨床検査値（計量データ）において、終了時における群内比較の結果、SFP を含む群に有意差が認められた項目において、基剤群との群間比較を行った。終了時の基剤群との群間比較で有意差が認められた項目を表 2.7.6-122 に示した。

いずれの項目も平均値、中央値とも基準範囲内にあり臨床上問題となる変動ではないと考えられた。

表 2.7.6-122　群間比較で有意差が認められた臨床検査項目（終了時、P2b 試験①）

項目	群	例数	開始時	終了時	検定
好酸球	基剤	102	2.8 ± 1.8	2.8 ± 2.0	―
（%）	40 mg	102	2.8 ± 1.7	3.2 ± 1.8	p = 0.033
単球	基剤	102	5.4 ± 1.4	5.5 ± 1.6	―
（%）	10 mg	102	5.8 ± 1.4	5.6 ± 1.5	p = 0.034
AST	基剤	102	23.9 ± 8.0	23.1 ± 7.5	―
（IU/L）	40 mg	102	21.5 ± 5.7	22.8 ± 6.3	p < 0.001
ALT	基剤	102	22.4 ± 13.3	21.5 ± 12.8	―
（IU/L）	40 mg	102	19.8 ± 10.5	21.2 ± 12.1	p = 0.003
LDH	基剤	102	220.8 ± 67.1	214.1 ± 62.2	―
（IU/L）	40 mg	102	216.6 ± 61.5	222.5 ± 63.7	p < 0.001
	基剤	102	16.8 ± 4.4	16.1 ± 4.3	―
BUN	10 mg	102	16.2 ± 4.4	16.9 ± 3.9	p = 0.003
（mg/dL）	20 mg	103	16.8 ± 3.7	17.2 ± 3.5	p = 0.017
	40 mg	102	16.7 ± 4.3	18.2 ± 4.2	p < 0.001
Cl	基剤	102	105.0 ± 2.5	105.0 ± 2.5	―
（mEq/L）	40 mg	102	104.8 ± 2.4	105.5 ± 2.4	p = 0.046

平均値±標準偏差、―：該当なし
［検定］2 標本 t 検定、有意水準 ＝0.05（両側）
（引用元：5.3.5.1-02 表 14.3-21 改変）

8）　バイタルサイン

いずれの群においても理学検査の異常変動を認めた症例はなかった。

終了時における群内比較の結果、SFP を含む群に有意差が認められた項目において、基剤群との群間比較を行った。終了時の基剤群との群間比較で有意差が認められた項目を表 2.7.6-123 に示した。その結果、脈拍については基剤群と有意差は認められなかった。一方、拡張期血圧においては 10 mg 群及び 20 mg 群で有意差が認められた。

拡張期血圧について SFP を含む用量群と基剤群間で有意差が認められたものの、いずれの用量群においても血圧低下の有害事象は認められず、SFP を含む群では基剤群と比較して変化量が小さいことから、臨床上問題となる変動ではないものと考えられた。

表 2.7.6-123　群間比較で有意差が認められた理学検査項目（終了時、P2b 試験①）

項目	群	例数	開始時	終了時	検定
拡張期血圧	基剤	100	78.8 ± 10.0	74.6 ± 10.3	―
（mmHg）	10 mg	100	76.6 ± 10.7	75.5 ± 12.1	p = 0.014
	20 mg	102	77.9 ± 10.2	76.3 ± 10.2	p = 0.016

平均値±標準偏差、―：該当なし
［検定］2 標本 t 検定、有意水準 ＝0.05（両側）
（引用元：5.3.5.1-02 表 14.3-22）

2.7.6.9.3 結論

SFPP の至適用量を設定するため、変形性膝関節症に対する SFPP の有効性における用量反応性について、基剤、10、20 及び 40 mg の 4 用量で、二重盲検比較にて検証的試験を実施した。

FAS、PPS のいずれにおいても、主要評価項目である VAS（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）での用量反応性は認められなかった。副次評価項目及びその他の評価項目においても用量反応性を認めなかった。

これらの結果から、追加解析として SFPP の効果を検出しうる被験者集団の検討を行った結果、片側及び片側優位集団において、VAS による疼痛評価で、基剤群と 40 mg 群の間に有意差を認めた。このことから、評価膝の症状を的確に評価しうる被験者の選定にあたっては、非評価膝に対する治療内容や臨床症状による評価を拠り所とすることも可能と考えられた。さらに、被験者の評価と医師による評価が一致する自動運動痛悪化集団では、VAS による疼痛評価で、基剤群と 40 mg 群との間に有意な疼痛症状改善効果を見出すことができた。

安全性については、重篤な副作用及び臨床上問題となる副作用は認められなかった。

2.7.6.10 第Ⅱ相用量設定試験②（P2b 試験②）

資料番号 5.3.5.1-03

2.7.6.10.1 試験方法の概要

試験方法の概要を表 2.7.6-124 に示した。

表 2.7.6-124 試験方法の概要（P2b 試験②）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>治験の標題</td><td>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</td></tr>
<tr><td>試験番号</td><td>SFPP-02-OA03</td></tr>
<tr><td>治験責任医師名</td><td>[redacted] 他計 59 名</td></tr>
<tr><td>治験実施施設</td><td>[redacted] 他計 59 施設</td></tr>
<tr><td>公表文献（引用文献）</td><td>未公表</td></tr>
<tr><td>治験期間</td><td>[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の同意取得日）～[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の観察終了日）</td></tr>
<tr><td>治験の種類</td><td>検証的試験</td></tr>
<tr><td>目的</td><td>変形性膝関節症患者を対象に、SFPP 基剤、10 mg、20 mg、40 mg を二重盲検下で 1 日 1 回 1 枚、2 週間貼付したときの有効性及び安全性を検討し、SFPP の用量反応性を確認するとともに至適用量を設定する。</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験</td></tr>
<tr><td>被験者数</td><td>
<table>
<tr><th colspan="2">群</th><th>基剤</th><th>10 mg</th><th>20 mg</th><th>40 mg</th><th>合計</th></tr>
<tr><td colspan="2">計画例数</td><td>125 例</td><td>125 例</td><td>125 例</td><td>125 例</td><td>500 例</td></tr>
<tr><td colspan="2">貼付例数</td><td>127 例</td><td>121 例</td><td>127 例</td><td>134 例</td><td>509 例</td></tr>
<tr><td rowspan="3">解析例数</td><td>FAS</td><td>127 例</td><td>121 例</td><td>127 例</td><td>134 例</td><td>509 例</td></tr>
<tr><td>PPS</td><td>121 例</td><td>120 例</td><td>124 例</td><td>125 例</td><td>490 例</td></tr>
<tr><td>安全性</td><td>127 例</td><td>121 例</td><td>127 例</td><td>134 例</td><td>509 例</td></tr>
</table>
＜設定根拠＞
P2b 試験①より、評価が適切に行えると考えられる罹患部位が片側あるいは両側でも片側に近い集団における VAS による疼痛評価（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）の変化量（平均値±標準偏差）を算出したところ、基剤群で 30.1 ± 17.9 mm、40 mg 群で 39.2 ± 16.6 mm であった。その結果から、有意水準 α = 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必要被験者数を算出すると 123 例/群となり、解析除外例などを考慮し、SFPP の有効性を検証するための登録被験者数として 125 例/群と設定した。</td></tr>
<tr><td>選択・除外基準</td><td>(1) 選択基準
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
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
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
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</td></tr>
</table>

表 2.7.6-124 試験方法の概要（P2b 試験②） （続き）

項目	内容
選択・除外基準（続き）	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）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 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 (2) 除外基準 1) 膝の伸展障害、又は著しい可動域制限のある患者（10 度を超える伸展障害、又は 120 度以上の屈曲ができない患者） 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 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 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 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 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） 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 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 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 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

表 2.7.6-124 試験方法の概要（P2b 試験②） （続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>治験薬名、
用法・用量、
貼付期間</td><td>
<table>
<tr><th>治験薬の種類</th><th>含有量</th><th>大きさ</th><th>ロット番号</th></tr>
<tr><td>SFPP-3 基剤</td><td>SFP を含有しない</td><td rowspan="4">10 cm×14 cm</td><td rowspan="4">[redacted]</td></tr>
<tr><td>SFPP-3（10 mg）</td><td>SFP として 10 mg</td></tr>
<tr><td>SFPP-3（20 mg）</td><td>SFP として 20 mg</td></tr>
<tr><td>SFPP-3（40 mg）</td><td>SFP として 40 mg</td></tr>
</table>
用量及び投与方法：
SFPP-3（基剤、10 mg 製剤、20 mg 製剤、40 mg 製剤のいずれか）を 1 日 1 回 1 枚、2 週間連続貼付した。
各被験者の治験参加期間：観察期間 2 週間、治験薬貼付期間 2 週間
</td></tr>
<tr><td>観察、検査項目</td><td>
スケジュールを表 2.7.6-125 に示した。
(1) 有効性
1) 有効性の主要評価項目
VAS による疼痛評価（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）
2) 有効性の副次評価項目
臨床症状推移
［評価項目内訳］
疼痛症状：他動運動痛、階段昇降時痛、安静時痛、圧痛
炎症症状：膝関節軟部腫脹、膝蓋骨跳動
日常生活動作障害：しゃがみこみ動作、立ち上がり動作、歩行動作
［評価スケール］0 点：なし、1 点：軽度、2 点：中等度、3 点：高度
3) その他の評価項目
被験者の印象
全般改善度
VAS による疼痛評価（歩行時の膝の痛み）
(2) 安全性
1) 臨床検査値及び理学検査値
2) 有害事象／副作用（臨床検査値及び理学検査値の異常変動を含む）
有害事象は、治験薬との因果関係を「関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、このうち治験薬との因果関係が否定できない事象（「関連なし」以外）を副作用と定義した。
</td></tr>
<tr><td>統計手法</td><td>
(1) 有効性
FAS を主要な解析対象集団として、以下の集計・解析を行った。
1) 主要評価項目
VAS（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）の値及び変化量について、用量群別に基本統計量を算出した。変化量にベースラインを共変量とした共分散分析を適用して以下の順序で閉検定手順による群間比較を行い、95%信頼区間及び群間差の 95%信頼区間を算出した。
a) 基剤群 vs. 40 mg 群
b) 基剤群 vs. 20 mg 群
c) 基剤群 vs. 10 mg 群
また、変化量に対比を適用して用量反応性を検討した。
2) 副次評価項目
臨床症状推移（合計）について、閉検定手順を用いずに 1)と同様の集計・解析を行った。
</td></tr>
</table>

表 2.7.6-124 試験方法の概要（P2b 試験②） （続き）

項目	内容
統計手法 （続き）	3) その他の有効性評価項目 被験者の印象及び全般改善度について、用量群別に頻度集計を行った。Jonckheere 検定を適用して用量反応性を検討し、2 標本 Wilcoxon 検定を適用して基剤群との群間比較を行った。また、VAS（歩行時の膝の痛み）について、閉検定手順を用いずに 1)と同様の集計・解析を行った。 (2) 安全性 安全性解析対象集団を対象として、以下の集計・解析を行った。 1) 有害事象及び副作用 有害事象及び副作用について、発症部位及び用量群別に頻度集計を行い、治験薬との因果関係別に件数を集計した。治験薬との因果関係と程度、発現時期、処置の有無、持続期間それぞれの項目別に同様の集計を行った。 2) 臨床検査値及び理学検査値 各検査項目について、計量値データは用量群別に基本統計量を算出し、群内比較として 1 標本 t 検定を適用した。計数値データは用量群別にクロス集計を行い、群内比較として正異判定に対する McNemar 検定を適用した。 また、各検査項目の異常変動について、用量群別に頻度集計を行い、治験薬との因果関係と程度別に件数を集計した。SFP を含有する用量群で群内比較に有意差が認められた場合及び異常変動が認められた場合、当該項目の変化量に群間差があるかを基剤群と比較した 2 標本 t 検定で検討した。 (3) 有意水準及び信頼係数 有意水準は、被験者背景項目の分布の等質性に関する検定では 15%（両側）、有効性に関する検定では特に定める場合を除いて 2.5%（片側）、安全性に関する検定では 5%（両側）とした。また、信頼係数は、95%（両側）とした。

表 2.7.6-125　治験スケジュール（P2b 試験②）

項目／評価時期	同意	観察期間		治験薬貼付期間			
		1週間	1週間	2週間			
		観察期開始時	休薬開始時	貼付開始時	貼付1週後	貼付2週後	中止時
被験者同意	○						
被験者背景		○					
X線（両膝関節）*1		○					
VAS（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）		○	○	○	○	○	○
臨床症状		○	○	○	○	○	○
被験者の印象						○	○
全般改善度						○	○
VAS（歩行時の痛み）【患者日誌】		←	―	―	―	―	→
併用薬剤・併用療法		←	―	―	―	―	→
臨床検査*2		○		○		○	○
理学検査（血圧・脈拍数）		○		○	○	○	○
貼付前の好ましくない医学的事象		←	→				
有害事象				←	―	―	→

*1 正面は立位伸展荷重で撮影し、側面は撮影方法不問とする。
*2 リウマトイド因子，CRPは観察期開始時のみ実施する。また，閉経前の女性は観察期開始時に妊娠検査を行う。

（引用元：5.3.5.1-03 表 9-2）

2.7.6.10.2　結果の要約

(1)　症例構成

1）　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6-126 に示した。

本治験には同意を取得した 765 例のうち、509 例を登録し、治験薬を無作為に割り付けた。登録しなかった 256 例の主な理由は、適格基準違反であった。

無作為化した 509 例全例に治験薬を貼付し、そのうち 498 例が治験を完了した。中止例は基剤群 3 例（2.4%）、10 mg 群 1 例（0.8%）、20 mg 群 2 例（1.6%）、40 mg 群 5 例（3.7%）の計 11 例（2.2%）であった。中止理由の内訳は、症状悪化が 1 例、有害事象発現が 5 例、中止の申し出（有害事象）が 2 例、中止の申し出（有害事象以外）が 2 例、その他が 1 例であった。

表 2.7.6-126　被験者の内訳（P2b 試験②）

群		基剤	10 mg	20 mg	40 mg	合計	検定
治験薬割付例数		127	121	127	134	509	p = 0.472
完了例数		124 (97.6)	120 (99.2)	125 (98.4)	129 (96.3)	498 (97.8)	
中止例数		3 (2.4)	1 (0.8)	2 (1.6)	5 (3.7)	11 (2.2)	
中止理由	症状悪化	1	0	0	0	1	―
	有害事象発現	2	1	1	1	5	
	中止の申し出（有害事象）	0	0	0	2	2	
	中止の申し出（有害事象以外）	0	0	1	1	2	
	その他	0	0	0	1	1	

例数（%）、－：該当なし
［検定］Fisher の直接確率法、有意水準 ＝0.05（両側）
（引用元：5.3.5.1-03 表 14.1-1）

2）　解析対象例数

本治験では、FAS を主要な解析対象集団とし、PPS を副次的な解析対象集団とした。

各解析対象集団の解析対象例数を表 2.7.6-127 に、解析除外例数の内訳（PPS）を表 2.7.6-128 に示した。

治験薬を割り付けられた 509 例全例が治験薬を貼付し、FAS では全例を解析対象とした。PPS では、490 例（基剤群 121 例、10 mg 群 120 例、20 mg 群 124 例、40 mg 群 125 例）が解析対象となり、基剤群 6 例（4.7%）、10 mg 群 1 例（0.8%）、20 mg 群 3 例（2.4%）、40 mg 群 9 例（6.7%）の計 19 例（3.7%）を解析対象から除外したが、除外率に群間差は認められなかった。PPS から除外した理由の内訳（重複集計）は、選択基準違反が 2 例、除外基準違反が 3 例、用法・用量違反の貼付率 80%未満が 2 例、用法・用量違反の貼付期間 12 日未満が 8 例、併用治療違反の併用禁止薬違反が 4 例、検査・観察の許容範囲外・欠測が 1 例であった。安全性解析対象には、治験薬を貼付した全 509 例を採用した。

表 2.7.6-127　解析対象例数（P2b 試験②）

群	基剤	10 mg	20 mg	40 mg	合計
治験薬割付例数	127	121	127	134	509
FAS	127 (100.0)	121 (100.0)	127 (100.0)	134 (100.0)	509 (100.0)
PPS	121 (95.3)	120 (99.2)	124 (97.6)	125 (93.3)	490 (96.3)
安全性	127 (100.0)	121 (100.0)	127 (100.0)	134 (100.0)	509 (100.0)

例数（%）
（引用元：5.3.5.1-03 表 11-1 表 11-2 表 12-1）

表 2.7.6-128　解析除外例数の内訳（PPS、P2b 試験②）

群	基剤	10 mg	20 mg	40 mg	合計	検定
治験薬割付例数	127	121	127	134	509	
解析採用例数	121 (95.3)	120 (99.2)	124 (97.6)	125 (93.3)	490 (96.3)	p = 0.060
解析除外例数	6 (4.7)	1 (0.8)	3 (2.4)	9 (6.7)	19 (3.7)	
不適格例	3	0	1	1	5	
選択基準違反	2	0	0	0	2	
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 ① 休薬開始時 80 mm 未満 ② 治験薬貼付開始時 40 mm 以上 ③ 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	2	0	0	0	2	
除外基準違反	1	0	1	1	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 ① 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 ② 膝関節の穿刺・排液 ③ 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	1	0	0	1	2	－
消化性潰瘍を合併している患者	0	0	1	0	1	
逸脱例	3	1	2	8	14	
用法・用量違反	2	1	1	6	10	
貼付率 80%未満	0	0	0	2	2	
貼付期間 12 日未満	2	1	1	4	8	
併用治療違反	1	0	0	3	4	
併用禁止薬違反	1	0	0	3	4	
その他	0	0	1	0	1	
許容範囲外・欠測	0	0	1	0	1	

－：該当なし
［検定］Fisher の直接確率法、有意水準 ＝0.05（両側）
（引用元：5.3.5.1-03 表 11-2）

3)　逸脱の内訳

治験実施計画書からの逸脱の内訳を表 2.7.6-129 に示した。

治験実施計画書からの逸脱は、選択基準違反 2 例（基剤群 2 例）、除外基準違反 3 例（基剤群 1 例、20 mg 群 1 例、40 mg 群 1 例）、用法・用量違反 2 例（40 mg 群 2 例）、併用治療違反 4 例（基剤群 1 例、40 mg 群 3 例）、検査・観察の許容範囲外・欠測 9 例（基剤群 1 例、10 mg 群 1 例、20 mg 群 2 例、40 mg 群 5 例）であった。

表 2.7.6-129　治験実施計画書からの逸脱の内訳（P2b 試験②）

群	基剤	10 mg	20 mg	40 mg	合計
治験薬割付例数	127	121	127	134	509
逸脱例数	5 (3.9)	1 (0.8)	3 (2.4)	9 (6.7)	18 (3.5)
選択基準違反	2	0	0	0	2
除外基準違反	1	0	1	1	3
用法・用量違反	0	0	0	2	2
併用治療違反	1	0	0	3	4
その他（許容範囲外・欠測）	1	1	2	5	9

例数（%）
（引用元：5.3.5.1-03 表 10-2 改変）

(2)　人口統計学的特性及び他の基準値の特性

FAS の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6-130 に示した。

群間に不均衡（p＜0.15）が認められた項目はなかった。

PPS でも FAS と同様の結果であった〔5.3.5.1-03 表 14.1-3〕。

表 2.7.6-130　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS、P2b 試験②）

群		基剤	10 mg	20 mg	40 mg	検定
解析対象例数		127	121	127	134	
性別	男	20 (15.7)	22 (18.2)	17 (13.4)	20 (14.9)	X2 = 1.136
	女	107 (84.3)	99 (81.8)	110 (86.6)	114 (85.1)	p = 0.768
年齢（歳）	＜ 65	46 (36.2)	45 (37.2)	49 (38.6)	58 (43.3)	H = 2.089
	65 ～	23 (18.1)	20 (16.5)	29 (22.8)	29 (21.6)	p = 0.554
	70 ～	33 (26.0)	30 (24.8)	23 (18.1)	20 (14.9)	
	75 ～	25 (19.7)	26 (21.5)	26 (20.5)	27 (20.1)	
	平均値±標準偏差	67.3 ± 9.1	66.7 ± 9.6	66.4 ± 9.3	66.2 ± 8.6	F = 0.350 p = 0.789
体重（kg）	＜ 50.0	19 (15.0)	15 (12.4)	20 (15.7)	15 (11.2)	H = 0.798
	50.0 ～	51 (40.2)	53 (43.8)	46 (36.2)	54 (40.3)	p = 0.850
	60.0 ～	40 (31.5)	26 (21.5)	44 (34.6)	45 (33.6)	
	70.0 ～	17 (13.4)	27 (22.3)	17 (13.4)	20 (14.9)	
	平均値±標準偏差	59.69 ± 10.35	60.69 ± 11.51	59.65 ± 10.28	60.58 ± 9.50	F = 0.365 p = 0.778
BMI	＜ 25.0	68 (53.5)	65 (53.7)	68 (53.5)	66 (49.3)	X2 = 0.749
	25.0 ～	59 (46.5)	56 (46.3)	59 (46.5)	68 (50.7)	p = 0.862
	平均値±標準偏差	24.94 ± 3.40	25.08 ± 3.55	25.10 ± 3.80	25.38 ± 3.52	F = 0.357 p = 0.784
Kellgren-Lawrence 分類	Ⅱ	80 (63.0)	87 (71.9)	83 (65.4)	99 (73.9)	X2 = 4.819
	Ⅲ	47 (37.0)	34 (28.1)	44 (34.6)	35 (26.1)	p = 0.186

例数（%）
［検定］X2：χ^2 検定（修正なし）、H：Kruskal-Wallis 検定、F：分散分析、有意水準 ＝0.15（両側）
（引用元：5.3.5.1-03 表 11-3 表 14.1-2）

表 2.7.6-130 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS、P2b 試験②） （続き）

群		基剤	10 mg	20 mg	40 mg	検定
解析対象例数		127	121	127	134	
VAS（椅子から立ち上がる時の膝の痛み、貼付開始時）（mm）	40 ～	73 (57.5)	69 (57.0)	84 (66.1)	86 (64.2)	H = 3.274
	60 ～	44 (34.6)	46 (38.0)	36 (28.3)	41 (30.6)	p = 0.351
	80 ～	10 (7.9)	6 (5.0)	7 (5.5)	7 (5.2)	
	平均値±標準偏差	58.3 ± 13.6	57.8 ± 12.3	56.0 ± 12.5	57.0 ± 12.4	F = 0.780 p = 0.505
臨床症状推移（合計、貼付開始時）	＜ 10	41 (32.3)	31 (25.6)	37 (29.1)	41 (30.6)	H = 0.391
	10 ～	77 (60.6)	86 (71.1)	81 (63.8)	83 (61.9)	p = 0.942
	19 ～	9 (7.1)	4 (3.3)	9 (7.1)	10 (7.5)	
	平均値±標準偏差	12.1 ± 4.2	12.2 ± 3.9	11.8 ± 4.3	11.9 ± 4.2	F = 0.247 p = 0.863

例数（%）
［検定］X2：χ^2 検定（修正なし）、H：Kruskal-Wallis 検定、F：分散分析、有意水準 ＝0.15（両側）
（引用元：5.3.5.1-03 表 11-3 表 14.1-2）

(3) 貼付遵守状況

貼付遵守率が 80%未満であった被験者は、40 mg 群の 2 例（1.5%）であった。その他の被験者では、いずれも 80%以上であった〔5.3.5.1-03 表 11-4〕。

(4) 有効性の結果

1） 主要評価項目［VAS による疼痛評価（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）］

FAS の VAS（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）の、開始時から終了時までの変化量の推移図を図 2.7.6-21 に、開始時と終了時の値並びに変化量の基本統計量を表 2.7.6-131 に、また、終了時の用量反応性の検討結果を表 2.7.6-132 に示した。

終了時の変化量の最小二乗平均は、基剤群 29.5 mm（26.7～32.4）［以下、（ ）内は 95%信頼区間］、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。また、共分散分析（高用量からの閉検定手順）による群間比較では、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 群に有意差は認められなかった。また、貼付 1 週後の変化量の最小二乗平均は、基剤群 25.0 mm（22.3～27.8）、40 mg 群 30.7 mm（28.0～33.5）、基剤群との差は 40 mg 群 5.7 mm（1.8～9.6）であり、基剤群と 40 mg 群との間に有意差が認められた（p = 0.002）〔5.3.5.1-03 表 11-5〕。

用量反応性の検討では、いずれの対比係数を用いた検定でも有意差が認められ、他と比較して（-3 -1 1 3）の p 値が最も小さい値を示した（p = 0.004）〔5.3.5.1-03 表 11-6〕。

PPS でも FAS と同様に、基剤群と 40 mg 群に有意差が認められたが（p = 0.007）、基剤群と 20 mg 群に有意差は認められなかった。用量反応性の検討では、（-3 -1 1 3）及び（-3 -3 1 5）の対比係数を用いた検定に有意差が認められ、（-3 -3 1 5）の p 値が最も小さい値を示した（p = 0.014）〔5.3.5.1-03 表 14.2-1、表 14.2-2〕。

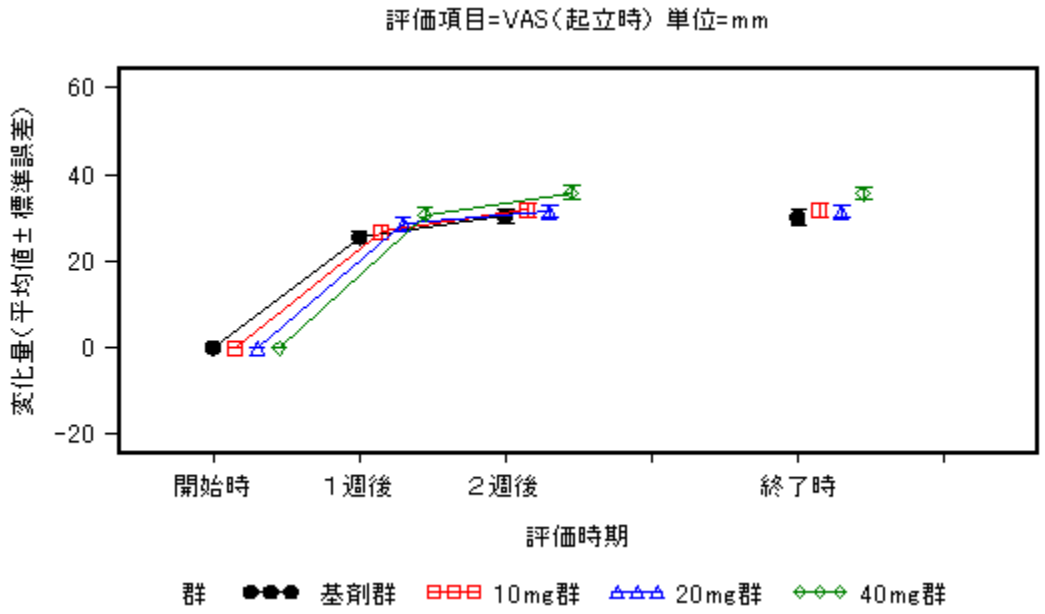


図 2.7.6-21 VAS（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）変化量の推移図（FAS、P2b 試験②）
（引用元：5.3.5.1-03 図 11-3）

表 2.7.6-131 VAS（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）変化量（FAS、P2b 試験②）

群	評価時期	例数	平均値（mm）	標準偏差（mm）	検定	推定（平均値）	
						点推定値	95%信頼区間（下限 ～ 上限）
基剤	開始時	126	58.4	13.5	―	29.5	(26.7～32.4)
	終了時	126	28.4	18.9		―	―
	変化量	126	30.1	18.8			
10 mg	開始時	121	57.8	12.3	N.T.	31.5	(28.5～34.4)
	終了時	121	26.1	17.5		1.9	(-2.2～6.0)
	変化量	121	31.7	17.1			
20 mg	開始時	127	56.0	12.5	T2 = 1.218	32.0	(29.2～34.9)
	終了時	127	24.5	17.6	p = 0.112	2.5	(-1.5～6.5)
	変化量	127	31.5	16.1			
40 mg	開始時	134	57.0	12.4	T2 = 3.002	35.6	(32.9～38.4)
	終了時	134	21.5	16.7	p = 0.001	6.1	(2.1～10.1)
	変化量	134	35.5	17.1			

－：該当なし、N.T.：実施せず
［検定］T2：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）
［推定］点推定値及び 95%信頼区間（上段：変化量、下段：基剤群との差）
（引用元：5.3.5.1-03 表 11-5）

表 2.7.6-132　VAS（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）変化量の用量反応性の検討
（FAS、終了時、P2b 試験②）

対比 （基剤　10 mg　20 mg　40 mg）	(-3 -1　1　3)	(-5 -1　3　3)	(-3 -3　1　5)	(-3　1　1　1)	(-1 -1　1　1)
F 値	8.590	6.172	8.136	4.347	5.284
p 値	0.004	0.013	0.005	0.038	0.022

［検定］F：ベースラインを共変量とした共分散分析（対比）、有意水準 ＝0.05（両側）
（引用元：5.3.5.1-03 表 11-6）

2）　副次評価項目

FAS の臨床症状推移（合計）の、開始時から終了時までの変化量の推移図を図 2.7.6-22 に、開始時と終了時の値並びに変化量の基本統計量を表 2.7.6-133 に示した。

終了時における変化量の最小二乗平均は、基剤群で 5.3（4.7～5.9）、10 mg 群で 5.3（4.7～5.9）、20 mg 群で 6.1（5.5～6.7）、40 mg 群で 6.5（5.9～7.0）であり、基剤群との差は、10 mg 群で 0.0（-0.8～0.9）、20 mg 群で 0.8（0.0～1.6）、40 mg 群で 1.2（0.4～2.0）であった。共分散分析による群間比較では、基剤群と 40 mg 群に有意差が認められた（p = 0.002）。また、貼付 1 週後における変化量の最小二乗平均は、基剤群 3.7（3.2～4.3）、40 mg 群 4.9（4.3～5.4）、基剤群との差は 40 mg 群 1.1（0.4～1.9）であり、基剤群と 40 mg 群との間に有意差が認められた（p = 0.002）〔5.3.5.1-03 表 11-9〕。

用量反応性の検討では、いずれの対比係数を用いた検定でも有意差が認められた。（-3 -1 1 3）、（-3 -3 1 5）、（-1 -1 1 1）の p 値が小さい値を示し（いずれも p = 0.001）、その中で（-3 -3 1 5）の F 値が最も大きい値を示した（F = 11.466）〔5.3.5.1-03 表 11-10〕。

PPS でも FAS と同様の結果であった〔5.3.5.1-03 表 14.2-8、表 14.2-9〕。

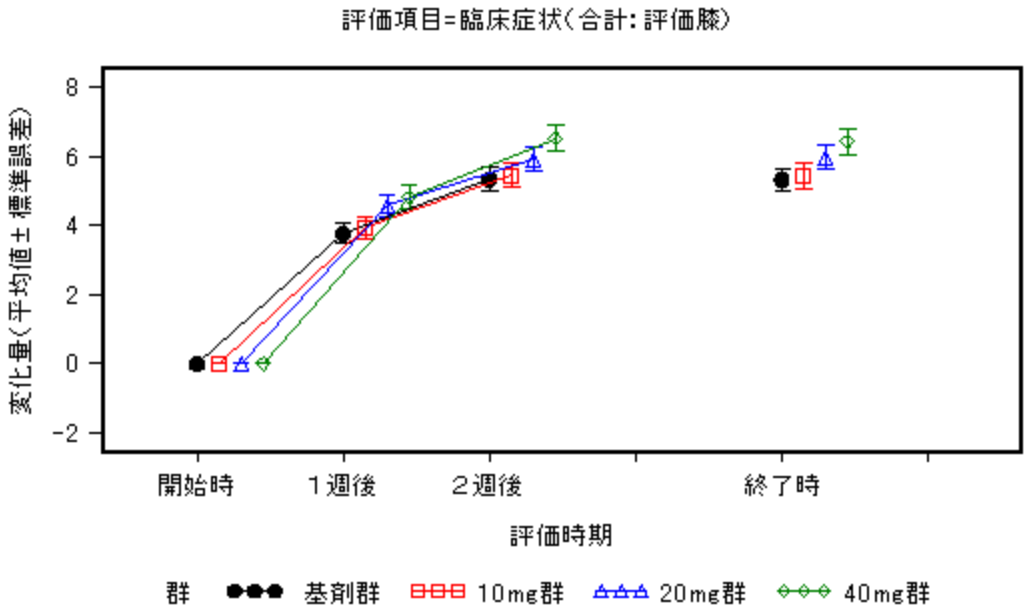


図 2.7.6-22　臨床症状推移（合計）変化量の推移図（FAS、P2b 試験②）
（引用元：5.3.5.1-03 図 11-6）

表 2.7.6-133　臨床症状（合計）変化量（FAS、P2b 試験②）

群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	検定	推定（平均値）	
						点推定値	95%信頼区間（下限 ～ 上限）
基剤	開始時	127	12.1	4.2	―	5.3	(4.7～5.9)
	終了時	127	6.7	4.0		―	
	変化量	127	5.3	3.6			
10 mg	開始時	121	12.2	3.9	T2 = 0.110	5.3	(4.7～5.9)
	終了時	121	6.7	4.1	p = 0.456	0.0	(-0.8～0.9)
	変化量	121	5.4	3.8			
20 mg	開始時	127	11.8	4.3	T2 = 1.964	6.1	(5.5～6.7)
	終了時	127	5.8	3.9	p = 0.025	0.8	(0.0～1.6)
	変化量	127	6.0	3.9			
40 mg	開始時	134	11.9	4.2	T2 = 2.857	6.5	(5.9～7.0)
	終了時	134	5.5	3.4	p = 0.002	1.2	(0.4～2.0)
	変化量	134	6.4	4.4			

－：該当なし
［検定］T2：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）
［推定］点推定値及び 95%信頼区間（上段：変化量、下段：基剤群との差）
（引用元：5.3.5.1-03 表 11-9）

3） その他の有効性評価項目

a) 被験者の印象

FAS の被験者の印象を表 2.7.6-134 に示した。

20 及び 40 mg 群は基剤群との群間比較で有意差が認められた（p = 0.045 及び p = 0.003）。

PPS では、基剤群と 40 mg 群との群間比較で有意差が認められた（p = 0.007）〔5.3.5.1-03 表 14.2-12〕。

表 2.7.6-134　被験者の印象（FAS、P2b 試験②）

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
基剤	12 (9.4)	51 (40.2)	40 (31.5)	19 (15.0)	5 (3.9)	0	127	|Z1| = 3.244 p = 0.001
10 mg	13 (10.7)	51 (42.1)	40 (33.1)	14 (11.6)	3 (2.5)	0	121	|Z2| = 0.795 p = 0.426
20 mg	21 (16.5)	54 (42.5)	36 (28.3)	15 (11.8)	1 (0.8)	0	127	|Z2| = 2.007 p = 0.045
40 mg	30 (22.4)	56 (41.8)	30 (22.4)	17 (12.7)	1 (0.7)	0	134	|Z2| = 2.935 p = 0.003

例数（%）
［検定］Z1：Jonckheere 検定、Z2：2 標本 Wilcoxon 検定（vs. 基剤群）、有意水準 =0.05（両側）
（引用元：5.3.5.1-03 表 11-12）

b) 全般改善度

FAS の全般改善度を表 2.7.6-135 に示した。

基剤群と 40 mg 群の群間比較で有意差が認められた（p = 0.003）。

PPS でも FAS と同様の結果であった〔5.3.5.1-03 表 14.2-13〕。

表 2.7.6-135 全般改善度（FAS、P2b 試験②）

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
基剤	18 (14.2)	44 (34.6)	39 (30.7)	21 (16.5)	5 (3.9)	0	127	|Z1| = 3.123 p = 0.002
10 mg	23 (19.0)	42 (34.7)	33 (27.3)	22 (18.2)	1 (0.8)	0	121	|Z2| = 0.975 p = 0.329
20 mg	29 (22.8)	43 (33.9)	36 (28.3)	18 (14.2)	1 (0.8)	0	127	|Z2| = 1.809 p = 0.070
40 mg	39 (29.1)	44 (32.8)	33 (24.6)	17 (12.7)	0	1 (0.7)	134	|Z2| = 2.999 p = 0.003

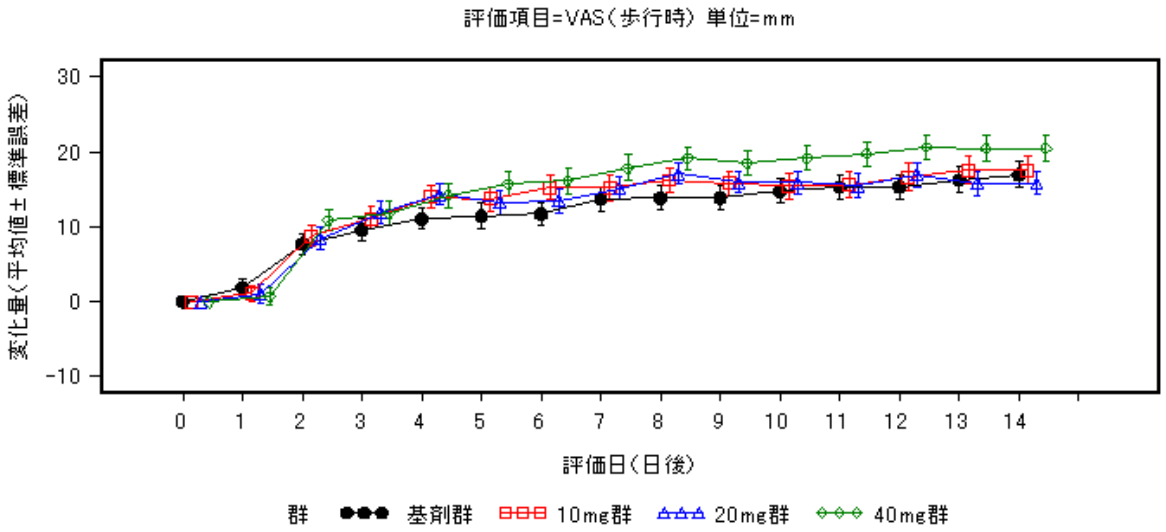
例数（%）
［検定］Z1：Jonckheere 検定、Z2：2 標本 Wilcoxon 検定（vs. 基剤群）
有意水準 = 0.05（両側）
（引用元：5.3.5.1-03 表 11-13）

c) VAS による疼痛評価（歩行時の膝の痛み）

FAS の VAS（歩行時の膝の痛み）の、開始時から最終評価時期までの値及び変化量の推移図（平均値±標準誤差）を図 2.7.6-23 に、開始時と終了時の値並びに変化量の基本統計量を表 2.7.6-136 に示した。終了時の変化量の最小二乗平均は、基剤群 14.8 mm（12.2～17.5）［以下、（ ）内は 95%信頼区間］、10 mg 群 16.4 mm（13.7～19.2）、20 mg 群 16.2 mm（13.5～18.8）、40 mg 群 19.7 mm（17.1～22.3）であり、基剤群との差は、10 mg 群 1.6 mm（-2.2～5.4）、20 mg 群 1.3 mm（-2.4～5.1）、40 mg 群 4.9 mm（1.2～8.6）であった。また、共分散分析（高用量からの閉検定手順）による群間比較では、基剤群と 40 mg 群に有意差が認められたが（p = 0.005）、基剤群と 20 mg 群に有意差は認められなかった。また、貼付 1 週後における変化量の最小二乗平均は、基剤群 11.0 mm（8.4～13.6）、40 mg 群 15.8 mm（13.2～18.3）、基剤群との差は 40 mg 群 4.8 mm（1.1～8.4）であり、基剤群と 40 mg 群との間に有意差が認められた（p = 0.005）〔5.3.5.1-03 表 11-14〕。

用量反応性の検討では、（-3 -1 1 3）及び（-3 -3 1 5）の対比係数を用いた検定に有意差が認められ、（-3 -1 1 3）の p 値が最も小さい値を示した（p = 0.017）〔5.3.5.1-03 表 11-15〕。

PPS でも FAS と同様の結果であった〔5.3.5.1-03 表 14.2-14〕。



貼付開始日を 1 とした

図 2.7.6-23　VAS による疼痛評価（歩行時の膝の痛み）変化量の推移図（FAS、P2b 試験②）
（引用元：5.3.5.1-03 図 11-8）

表 2.7.6-136　VAS による疼痛評価（歩行時の膝の痛み）変化量（FAS、P2b 試験②）

群	評価時期	例数	平均値（mm）	標準偏差（mm）	検定	推定（平均値）	
						点推定値	95%信頼区間（下限 ～ 上限）
基剤	開始時	127	49.0	14.6	－	14.8	(12.2～17.5)
	終了時	127	33.4	17.9		－	－
	変化量	127	15.6	16.9			
10 mg	開始時	121	47.1	16.5	T2 = 0.840 p = 0.201	16.4	(13.7～19.2)
	終了時	121	30.7	16.9		1.6	(-2.2～5.4)
	変化量	121	16.4	17.4			
20 mg	開始時	127	46.7	16.4	T2 = 0.695 p = 0.244	16.2	(13.5～18.8)
	終了時	127	30.8	18.7		1.3	(-2.4～5.1)
	変化量	127	15.9	16.0			
40 mg	開始時	132	46.1	17.4	T2 = 2.591 p = 0.005	19.7	(17.1～22.3)
	終了時	132	26.9	16.6		4.9	(1.2～8.6)
	変化量	132	19.2	17.3			

－：該当なし
［検定］T2：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）
［推定］点推定値及び 95%信頼区間（上段：変化量、下段：基剤群との差）
（引用元：5.3.5.1-03 表 11-14）

(5) 安全性の結果

有害事象の概要を表 2.7.6-137 に示した。

安全性解析対象集団は基剤群 127 例、10 mg 群 121 例、20 mg 群 127 例、40 mg 群 134 例であった。有害事象は基剤群 14.2%（18/127 例）、10 mg 群 15.7%（19/121 例）、20 mg 群 14.2%（18/127 例）、40 mg 群 17.2%（23/134 例）に認められた。副作用は基剤群 7.9%（10/127 例）、10 mg 群 13.2%（16/121 例）、20 mg 群 7.9%（10/127 例）、40 mg 群 14.2%（19/134 例）に認められた。死亡に至った有害事象は発現しなかった。その他の重篤な有害事象は 40 mg 群で 1 例発現した。治験薬の貼付中止に至った有害事象は基剤群で 2 例、10 mg 群で 1 例、20 mg 群で 1 例、40 mg 群で 3 例に発現した。

表 2.7.6-137 有害事象の概要（P2b 試験②）

群	基剤	10 mg	20 mg	40 mg	検定
解析対象例数	127	121	127	134	
有害事象	18 (14.2)	19 (15.7)	18 (14.2)	23 (17.2)	X2 = 0.622 p = 0.891
副作用	10 (7.9)	16 (13.2)	10 (7.9)	19 (14.2)	X2 = 4.581 p = 0.205
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	－
死亡以外の重篤な有害事象	0	0	0	1	－
貼付中止に至った有害事象	2	1	1	3	－

－：該当なし
例数（%）
［検定］X2：χ^2 検定（修正なし）、有意水準 ＝0.05（両側）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.2-7）

1） 有害事象

本剤は外用貼付剤であることから、有害事象は貼付部位と貼付部位以外に分けて集計した。

MedDRA/J ver.13.0 標準用語（器官別大分類／基本語）別の貼付部位及び貼付部位以外における有害事象の集計結果を表 2.7.6-138 及び表 2.7.6-139 に示した。

貼付部位の有害事象発現率は基剤群で 5.5%（7/127 例）、10 mg 群で 9.9%（12/121 例）、20 mg 群で 3.9%（5/127 例）、40 mg 群で 10.4%（14/134 例）であった。主な有害事象（いずれかの群で発現率が 1%以上）として、適用部位皮膚炎及び適用部位そう痒感が認められた。貼付部位以外の有害事象発現率は基剤群で 9.4%（12/127 例）、10 mg 群で 8.3%（10/121 例）、20 mg 群で 10.2%（13/127 例）、40 mg 群で 8.2%（11/134 例）であった。主な有害事象として、血中尿素増加、鼻咽頭炎及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が認められた。

貼付部位の有害事象発現率及び貼付部位以外の有害事象発現率に群間差は認められなかった〔5.3.5.1-03 表 12-6〕。

ほとんどの有害事象は軽度であり、中等度と判定された有害事象は、適用部位皮膚炎が基剤群で 1 件、10 mg 群で 1 件、40 mg 群で 1 件、尿中ブドウ糖陽性が基剤群で 1 件、40 mg 群で 1 件、胃潰瘍が 20 mg 群で 1 件、回転性めまいが 40 mg 群で 1 件認められた。高度と判定された有害事象は認められなかった〔5.3.5.1-03 表 12-4 表 12-5〕。

表 2.7.6-138 有害事象（貼付部位、P2b 試験②）

群	基剤	10 mg	20 mg	40 mg
解析対象例数	127	121	127	134
発現例数	7 (5.5)	12 (9.9)	5 (3.9)	14 (10.4)
発現件数	7	12	5	14
全身障害および投与局所様態	7 (5.5)	12 (9.9)	5 (3.9)	14 (10.4)
適用部位皮膚炎	7 (5.5)	8 (6.6)	3 (2.4)	10 (7.5)
適用部位紅斑			1 (0.8)	1 (0.7)
適用部位刺激感		1 (0.8)		
適用部位そう痒感		1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.5)
適用部位発疹				1 (0.7)
適用部位出血		1 (0.8)		
適用部位湿疹		1 (0.8)		

MedDRA/J ver.13.0、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-9-1）

表 2.7.6-139 有害事象（貼付部位以外、P2b 試験②）

群	基剤	10 mg	20 mg	40 mg
解析対象例数	127	121	127	134
発現例数	12 (9.4)	10 (8.3)	13 (10.2)	11 (8.2)
発現件数	15	14	16	15
心臓障害				1 (0.7)
動悸				1 (0.7)
耳および迷路障害				1 (0.7)
回転性めまい				1 (0.7)
胃腸障害			3 (2.4)	3 (2.2)
便秘				1 (0.7)
消化不良				1 (0.7)
胃潰瘍			1 (0.8)	
口内炎			1 (0.8)	
歯痛			1 (0.8)	
心窩部不快感				1 (0.7)
感染症および寄生虫症	2 (1.6)	2 (1.7)	1 (0.8)	1 (0.7)
鼻咽頭炎	2 (1.6)	2 (1.7)	1 (0.8)	1 (0.7)
傷害、中毒および処置合併症		1 (0.8)		
節足動物刺傷		1 (0.8)		

MedDRA/J ver.13.0、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-9-2）

表 2.7.6-139 有害事象（貼付部位以外、P2b 試験②）（続き）

群	基剤	10 mg	20 mg	40 mg
解析対象例数	127	121	127	134
発現例数	12 (9.4)	10 (8.3)	13 (10.2)	11 (8.2)
発現件数	15	14	16	15
臨床検査	7 (5.5)	5 (4.1)	8 (6.3)	4 (3.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加		1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.6)	1 (0.7)
血中ビリルビン増加		1 (0.8)		
血中クレアチニン増加	1 (0.8)		1 (0.8)	1 (0.7)
血中カリウム増加	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	
血圧低下	1 (0.8)			
血圧上昇			1 (0.8)	
血中尿素増加	2 (1.6)	2 (1.7)	3 (2.4)	3 (2.2)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加		1 (0.8)		
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.8)			1 (0.7)
尿中血陽性	1 (0.8)		1 (0.8)	
リンパ球数減少	1 (0.8)			
単球数増加				1 (0.7)
尿中蛋白陽性	1 (0.8)			
筋骨格系および結合組織障害	2 (1.6)	2 (1.7)		
関節炎	1 (0.8)			
背部痛	1 (0.8)			
滑液包炎		1 (0.8)		
腱鞘炎		1 (0.8)		
神経系障害		2 (1.7)	1 (0.8)	1 (0.7)
頚腕症候群				1 (0.7)
浮動性めまい		1 (0.8)	1 (0.8)	
頭痛		1 (0.8)		
皮膚および皮下組織障害	1 (0.8)		1 (0.8)	
湿疹	1 (0.8)		1 (0.8)	

MedDRA/J ver.13.0、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-9-2）

2） 副作用

有害事象と同様に、副作用は貼付部位と貼付部位以外に分けて集計した。

MedDRA/J ver.13.0 標準用語（器官別大分類／基本語）別の貼付部位及び貼付部位以外における副作用の集計結果を表 2.7.6-140 及び表 2.7.6-141 に示した。

貼付部位の副作用発現率は基剤群で 5.5%（7/127 例）、10 mg 群で 9.9%（12/121 例）、20 mg 群で 3.9%（5/127 例）、40 mg 群で 10.4%（14/134 例）であった。主な副作用（いずれかの群で発現率が 1%以上）として、適用部位皮膚炎及び適用部位そう痒感が認められた。

貼付部位以外の副作用発現率は基剤群で 2.4%（3/127 例）、10 mg 群で 4.1%（5/121 例）、20 mg 群で 3.9%（5/127 例）、40 mg 群で 3.7%（5/134 例）であった。主な副作用として、血中尿素増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が認められた。

貼付部位の副作用発現率及び貼付部位以外の副作用発現率に群間差は認められなかった〔5.3.5.1-03 表 12-6〕。

表 2.7.6-140 副作用（貼付部位、P2b 試験②）

群	基剤	10 mg	20 mg	40 mg
解析対象例数	127	121	127	134
発現例数	7 (5.5)	12 (9.9)	5 (3.9)	14 (10.4)
発現件数	7	12	5	14
全身障害および投与局所様態	7 (5.5)	12 (9.9)	5 (3.9)	14 (10.4)
適用部位皮膚炎	7 (5.5)	8 (6.6)	3 (2.4)	10 (7.5)
適用部位紅斑			1 (0.8)	1 (0.7)
適用部位刺激感		1 (0.8)		
適用部位そう痒感		1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.5)
適用部位発疹				1 (0.7)
適用部位出血		1 (0.8)		
適用部位湿疹		1 (0.8)		

MedDRA/J ver.13.0、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-9-3）

表 2.7.6-141　副作用（貼付部位以外、P2b 試験②）

群	基剤	10 mg	20 mg	40 mg
解析対象例数	127	121	127	134
発現例数	3 (2.4)	5 (4.1)	5 (3.9)	5 (3.7)
発現件数	3	7	8	9
胃腸障害			1 (0.8)	1 (0.7)
胃潰瘍			1 (0.8)	
心窩部不快感				1 (0.7)
臨床検査	3 (2.4)	5 (4.1)	4 (3.1)	4 (3.0)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加		1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.6)	1 (0.7)
血中ビリルビン増加		1 (0.8)		
血中クレアチニン増加			1 (0.8)	1 (0.7)
血中カリウム増加	1 (0.8)	1 (0.8)		
血中尿素増加	1 (0.8)	2 (1.7)	2 (1.6)	3 (2.2)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加		1 (0.8)		
尿中ブドウ糖陽性				1 (0.7)
単球数増加				1 (0.7)
神経系障害			1 (0.8)	
浮動性めまい			1 (0.8)	

MedDRA/J ver.13.0、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-9-4）

3） 死亡

死亡例は認められなかった。

4） 重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6-142 に示した。

治験薬貼付 4 日後にめまいが発現し、他院に入院した。以前（3 年前）にも同様のめまいのため入院した経緯があった。MRI を含む検査を実施し、キサンボン（160 mg：脳梗塞が疑われるため）を 1 日投与した。MRI での所見は認められず末梢性めまいと診断された。4 日間入院後、退院した。入院中は治験薬を持参していなかったため貼付を中断したが、退院日の夜から被験者の判断で治験薬貼付を再開した。被験者は治験継続の意思があり、退院後めまいの再発がなく回復していること等を考慮した上で担当医師が治験継続を判断し、貼付 2 週間後にめまいの再発もなく治験終了となった。

過去にも同様のめまいの既往があり、治験薬との因果関係は関連なしと判定された。また、再貼付しても同症状が再発しなかったことからも治験薬との因果関係は否定できると考えられた。因果関係判定根拠に関し、治験依頼者は治験担当医師の見解を支持した。

表 2.7.6-142　重篤な有害事象（P2b 試験②）

被験者 識別コード	年齢 性別	群 貼付期間	報告事象名 MedDRA/J PT	程度	発現 時期	転帰日 転帰	治験薬との 因果関係	重篤/ 非重篤
SF4906	68 歳 女性	40 mg 4 日間貼付し 3 日間休薬。 その後 8 日間再貼付。	末梢性めまい 回転性めまい	中等度	貼付 4 日後	発現 6 日後 回復	関連なし	重篤
			皮膚炎 接触性皮膚炎	軽度	貼付 1 日後	発現 1 日後 回復	関連あるかもしれない	非重篤

MedDRA/J ver.13.0、発現時期：貼付開始日を 0 日後として起算、転帰日：発現日を 0 日後として起算
（引用元：5.3.5.1-03 表 12-7 5.3.7.2-10）

5）　貼付中止に至った有害事象

貼付中止に至った有害事象を表 2.7.6-143 に示した。

治験薬が投与された 509 例のうち、7 例が有害事象により投与を中止した。主な有害事象は適用部位皮膚炎であった。

表 2.7.6-143　貼付中止に至った有害事象（P2b 試験②）

群	被験者 識別コード	発現時期	転帰日	中止に至った有害事象	他の有害事象
基剤	SF1316	貼付 5 日後	発現 8 日後	適用部位皮膚炎（軽度）	－
	SF2920	貼付 2 日後	発現 11 日後	関節炎（軽度）	－
10 mg	SF0513	貼付 1 日後	発現 20 日後	適用部位皮膚炎（軽度）	－
20 mg	SF0909	貼付 5 日後	発現 12 日後	適用部位皮膚炎（軽度）	－
40 mg	SF0608	貼付 0 日後	発現 2 日後	適用部位皮膚炎（軽度）	－
	SF0708	貼付 3 日後	発現 11 日後	適用部位皮膚炎（軽度）	－
	SF1303	貼付 11 日後	発現 9 日後	適用部位皮膚炎（中等度）	－

MedDRA/J ver.13.0、－：該当なし
発現時期：貼付開始日を 0 日後として起算、転帰日：発現日を 0 日後として起算
（引用元：5.3.7.2-10）

6）　その他の重要な有害事象

NSAIDs の有害事象として特に消化器症状の発現頻度が高いことから、SFPP 貼付により発現した胃潰瘍（報告事象名：胃潰瘍悪化）を重要な有害事象としてとりあげた（表 2.7.6-144）。

治験開始前よりヘモグロビン量低下が指摘されていたが、治療は受けていなかった。治験薬貼付開始時にはヘモグロビン量 8.3 g/dL であったが、貼付終了時にさらなるヘモグロビン量低下（6.1 g/dL）が見られ、追跡するも回復が見られなかった。その後、他院を受診した結果、Stage A1 の 2 つの潰瘍が確認された。他に黒色便と上腹部痛があり、上部消化管からの出血による赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値の低下（それぞれ 232×10^4/μL、5.8 g/dL、17.8%）が見られた。タケプロンとフェロミアの投与によって速やかな検査値の改善が見られた。後日の検査でヘリコバクター・ピロリ菌の陽性が確認されたことから胃潰瘍が合併していたことが推測される。発現 108 日後の内視鏡検査で Stage S2 であることが確認された。

治験開始前より貧血が指摘されていること、ヘリコバクター・ピロリ菌陽性が認められたことから、以前より潰瘍が存在した可能性があるが、SFPP 貼付が潰瘍の増悪因子となったと考えられ、

治験薬との因果関係はおそらく関連ありと判定された。因果関係判定根拠に関し、治験依頼者は治験担当医師の見解を支持した。

本被験者に他の有害事象として血中尿素増加が認められた。

表 2.7.6-144　その他の重要な有害事象（P2b 試験②）

被験者 識別コード	年齢 性別	群 貼付期間	報告事象名 MedDRA/J PT	程度	発現時期	転帰日 転帰	治験薬との 因果関係
SF3611	65 歳 女性	20 mg 15 日間	胃潰瘍悪化 胃潰瘍	中等度	貼付 14 日後	発現 108 日後 回復	おそらく 関連あり

MedDRA/J ver.13.0、発現時期：貼付開始日を 0 日後として起算、転帰日：発現日を 0 日後として起算
（引用元：5.3.5.1-03 表 12-8）

7） 臨床検査値

臨床検査値（計量データ）において、終了時における群内比較の結果、SFP を含む群に有意差が認められた項目において、基剤群との群間比較を行った。終了時の基剤群との群間比較で有意差が認められた項目を表 2.7.6-145 に示した。

いずれの項目も平均値、中央値とも基準範囲内にあり臨床上問題となる変動ではないと考えられた。

表 2.7.6-145　群間比較で有意差が認められた臨床検査項目（終了時、P2b 試験②）

項目	群	例数	開始時	終了時	検定
好酸球 （%）	基剤 10 mg 20 mg	127 121 127	2.7 ± 2.1 2.8 ± 2.1 3.1 ± 2.0	2.6 ± 1.8 3.0 ± 1.9 3.4 ± 2.1	－ p = 0.014 p = 0.008
血小板数 （$\times 10^4$ /μL）	基剤 20 mg	127 127	23.50 ± 5.03 23.54 ± 4.66	23.53 ± 4.95 22.98 ± 4.52	－ p = 0.044
LDH （IU/L）	基剤 40 mg	127 134	200.9 ± 34.4 200.6 ± 32.0	200.6 ± 41.1 205.9 ± 32.7	－ p = 0.045
BUN （mg/dL）	基剤 10 mg 20 mg 40 mg	127 120 127 134	17.2 ± 4.5 15.4 ± 3.7 16.5 ± 4.0 16.3 ± 3.7	17.1 ± 4.4 17.2 ± 3.9 17.7 ± 4.1 18.0 ± 4.2	－ p < 0.001 p = 0.009 p < 0.001
総蛋白 （g/dL）	基剤 20 mg 40 mg	127 127 134	7.13 ± 0.44 7.14 ± 0.40 7.17 ± 0.41	7.14 ± 0.41 7.07 ± 0.41 7.09 ± 0.38	－ p = 0.047 p = 0.025
Cl （mEq/L）	基剤 40 mg	127 134	104.5 ± 2.4 104.3 ± 2.6	104.4 ± 2.4 104.8 ± 2.3	－ p = 0.018

平均値±標準偏差、－：該当なし
［検定］2 標本 t 検定、有意水準 ＝0.05（両側）
（引用元：5.3.5.1-03 表 14.3-18 改変）

8） バイタルサイン

バイタルサインにおいて、終了時における群内比較の結果、SFP を含む群に有意差が認められた項目において、基剤群との群間比較を行った。終了時の基剤群との群間比較で有意差が認められた項目を表 2.7.6-146 に示した。

終了時の基剤群との群間比較で 20 mg 群の収縮期血圧に有意差が認められたが、軽微な変動であり臨床上問題となるものではないと考えられた。

表 2.7.6-146　群間比較で有意差が認められた理学検査項目（終了時、P2b 試験②）

項目	群	例数	開始時	終了時	検定
収縮期血圧	基剤	127	132.7 ± 16.0	130.7 ± 16.7	－
（mmHg）	20 mg	127	129.2 ± 16.2	131.3 ± 16.6	p = 0.009

平均値±標準偏差、－：該当なし
［検定］2 標本 t 検定、有意水準 = 0.05（両側）
（引用元：5.3.5.1-03 表 14.3-20 改変）

2.7.6.10.3　結論

SFPP の至適用量を設定するため、変形性膝関節症に対する SFPP の有効性における用量反応性について、基剤、10、20 及び 40 mg の 4 用量で、二重盲検比較にて検証的試験を実施した。

主要評価項目の VAS による疼痛評価（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）において、40 mg 群では SFPP 基剤群に対して有意な改善が認められ、用量反応性も認められた。副次評価項目である臨床症状の推移及びその他の評価項目でも、40 mg 群では基剤群に対して有意な改善が認められ、用量反応性も認められた。また、基剤群に対する 40 mg 群の有意な改善は貼付 1 週後から認められた。20 mg 群では、被験者の印象で基剤群に対して有意な改善が認められたが、それ以外の評価項目では基剤群に対して有意差は認められなかった。

安全性では、貼付部位の有害事象、貼付部位以外の有害事象ともに発現率に群間差は認められなかった。重篤な副作用は認められなかった。また、その他の重要な副作用として 20 mg 群の 1 例で胃潰瘍が認められた。その他に臨床上問題となる有害事象は認められなかった。

以上より、40 mg で有効性が認められ、安全性に臨床上大きな問題が認められなかったことから、40 mg を至適用量と判断した。

2.7.6.11 第Ⅲ相比較試験［P3 比較試験（OA）］

資料番号 5.3.5.1-04

2.7.6.11.1 試験方法の概要

試験方法の概要を表 2.7.6-147 に示した。

表 2.7.6-147 試験方法の概要［P3 比較試験（OA）］

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>治験の標題</td><td>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―</td></tr>
<tr><td>試験番号</td><td>SFPP-03-OA01</td></tr>
<tr><td>治験責任医師名</td><td>[redacted] 他計 70 名</td></tr>
<tr><td>治験実施施設</td><td>[redacted] 他計 70 施設</td></tr>
<tr><td>公表文献（引用文献）</td><td>未公表</td></tr>
<tr><td>治験期間</td><td>[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の同意取得日）～[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の観察終了日）</td></tr>
<tr><td>治験の種類</td><td>検証的試験</td></tr>
<tr><td>目的</td><td>変形性膝関節症患者に対する SFPP 40 mg 2 週間貼付の有効性について、FP 水性貼付剤を対照とした優越性を検証する。また、SFPP の安全性について検討する。</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>多施設共同無作為化並行群間比較試験
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、医師は盲検、治験協力者は非盲検）で実施した。</td></tr>
<tr><td>被験者数</td><td>
<table>
<tr><th colspan="2">群</th><th>SFPP</th><th>FP</th><th>合計</th></tr>
<tr><td colspan="2">計画例数</td><td>310 例</td><td>310 例</td><td>620 例</td></tr>
<tr><td colspan="2">貼付例数</td><td>316 例</td><td>317 例</td><td>633 例</td></tr>
<tr><td rowspan="3">解析例数</td><td>FAS</td><td>316 例</td><td>317 例</td><td>633 例</td></tr>
<tr><td>PPS</td><td>303 例</td><td>307 例</td><td>610 例</td></tr>
<tr><td>安全性</td><td>316 例</td><td>317 例</td><td>633 例</td></tr>
</table>
＜設定根拠＞
FP 水性貼付剤の変形性膝関節症を対象とした試験では VAS を評価していないため、被験者数の算出に直接使用できる情報がなかった。FP 水性貼付剤の FP（40 mg）はラセミ体であり、SFP 含量は SFPP 20 mg と同等であるが、SFPP は FP 水性貼付剤より経皮吸収性が高いことから、薬効は SFPP 20 mg よりも劣ると考えられた。そこで、FP 水性貼付剤の VAS 変化量は、変形性膝関節症を対象とした第Ⅱ相用量設定試験②（試験番号：SFPP-02-OA03）における SFPP 10 mg と同程度になると考え、31.5 mm と設定した。
上記試験における SFPP 40 mg の VAS 変化量は 35.6 mm であり、その結果から、共通標準偏差 18 mm、有意水準 $\alpha = 0.025$（片側）、検出力（1-β）= 0.8 として被験者数を算出すると 304 例/群となり、解析除外例などを考慮し、SFPP の有効性を検証するための登録被験者数として 310 例/群と設定した。</td></tr>
<tr><td>選択・除外基準</td><td>(1) 選択基準
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
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</td></tr>
</table>

表 2.7.6-147　試験方法の概要［P3 比較試験（OA）］（続き）

項目	内容
選択・除外基準（続き）	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 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 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) 観察期間を通じ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）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 (2) 除外基準 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） 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 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 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 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） 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 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 9) 消化性潰瘍を合併している患者 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 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 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

表 2.7.6-147 試験方法の概要［P3 比較試験（OA）］ （続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>選択・除外基準（続き）</td><td>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</td></tr>
<tr><td>治験薬名、用法・用量、貼付期間</td><td>
<table>
<tr><th colspan="2">治験薬の種類</th><th>含有量</th><th>大きさ</th><th>ロット番号</th></tr>
<tr><td>被験薬</td><td>SFPP-4（40 mg）</td><td>SFP として 40 mg</td><td rowspan="2">10 cm×14 cm</td><td rowspan="2">[redacted]</td></tr>
<tr><td>対照薬</td><td>FP 水性貼付剤</td><td>FP として 40 mg</td></tr>
</table>
用量及び投与方法：
SFPP-4 を 1 日 1 回、又は FP 水性貼付剤を 1 日 2 回、評価膝に 2 週間連続貼付した。なお、いずれの治験薬も 1 回貼付あたりの枚数は 1 枚とした。
各被験者の治験参加期間：観察期間 2 週間、治験薬貼付期間 2 週間</td></tr>
<tr><td>観察、検査項目</td><td>スケジュールを表 2.7.6-148 に示した。
(1) 有効性
1) 主要評価項目
・VAS による疼痛評価（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）
2) 副次評価項目
・臨床症状推移
［臨床症状評価項目内訳］
疼痛症状：他動運動痛、階段昇降時痛、安静時痛、圧痛
炎症症状：膝関節軟部腫脹、膝蓋骨跳動
日常生活動作障害：しゃがみこみ動作、立ち上がり動作、歩行動作
［評価スケール］0 点：なし、1 点：軽度、2 点：中等度、3 点：高度
・全般改善度
3) その他の評価項目
・被験者の印象
・VAS による疼痛評価（歩行時の膝の痛み）
(2) 安全性
1) 有害事象・副作用
有害事象は、治験薬との因果関係を「関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、このうち治験薬との因果関係が否定できない事象（「関連なし」以外）を副作用と定義した。
2) 臨床検査値・理学検査値</td></tr>
<tr><td>統計手法</td><td>(1) 有効性
FAS を主要な解析対象集団として、以下の集計・解析を行った。
1) 主要評価項目
VAS（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）の値及び変化量について、用量群別に基本統計量を算出した。変化量にベースラインを共変量とした共分散分析を適用して群間比較を行い、95%信頼区間及び群間差の 95%信頼区間を算出した。
2) 副次評価項目
臨床症状推移（合計）について、1)と同様の集計・解析を行った。
全般改善度について、用量群別に頻度集計を行った。2 標本 Wilcoxon 検定を適用して群間比較を行った。
3) その他の有効性評価項目
被験者の印象について、2)の全般改善度と同様の集計・解析を行った。
VAS（歩行時の膝の痛み）について、1)と同様の集計・解析を行った。</td></tr>
</table>

表 2.7.6-147　試験方法の概要［P3 比較試験（OA）］　（続き）

項目	内容
統計手法 （続き）	(2) 安全性 1) 有害事象及び副作用 有害事象及び副作用について、発症部位及び用量群別に頻度集計を行い、治験薬との因果関係別に件数を集計した。治験薬との因果関係と程度、発現時期、処置の有無、持続期間それぞれの項目別に同様の集計を行った。 2) 臨床検査値及び理学検査値 各検査項目について、計量値データは用量群別に基本統計量を算出し、群内比較として 1 標本 t 検定を適用した。計数値データは用量群別にクロス集計を行い、群内比較として正異判定に対する McNemar 検定を適用した。 また、各検査項目の異常変動について、用量群別に頻度集計を行い、治験薬との因果関係と程度別に件数を集計した。SFPP 群で群内比較に有意差が認められた場合及び異常変動が認められた場合、当該項目の変化量に群間差があるかを FP 群と比較した 2 標本 t 検定で検討した。 (3) 有意水準及び信頼係数 有意水準は、被験者背景項目の分布の等質性に関する検定では 15%（両側）、有効性に関する検定では特に定める場合を除いて 2.5%（片側）、安全性に関する検定では 5%（両側）とした。また、信頼係数は、95%（両側）とした。

表 2.7.6-148　治験スケジュール［P3 比較試験（OA）］

項目／評価時期	同意	観察期間		治験薬貼付期間			
		1週間	1週間	2週間			中止時
		観察期 開始時	休薬 開始時	貼付 開始時	貼付 1週後	貼付 2週後	
被験者同意	○						
被験者背景		○					
X線（両膝関節）*1		○					
VAS（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）		○	○	○	○	○	○
臨床症状		○	○	○	○	○	○
全般改善度						○	○
被験者の印象						○	○
VAS（歩行時の痛み）【患者日誌】		←	—	—	—	—	→
併用薬剤・併用療法		←	—	—	—	—	→
臨床検査*2		○		○		○	○
理学検査（血圧・脈拍数）		○		○	○	○	○
貼付前の好ましくない医学的事象		←	→				
有害事象				←	—	—	→

*1 両膝関節の正面および側面を撮影する。なお、正面は立位伸展荷重で撮影し、側面は撮影方法不問とする。
*2 リウマトイド因子、CRPは観察期開始時のみ実施する。また、閉経前の女性は観察期開始時に妊娠検査を行う。

（引用元：5.3.5.1-04 表 9-1）

2.7.6.11.2 盲検性維持の方法

本治験は、非盲検試験であるが、可能な限り盲検に近いデザイン（被験者、治験担当医師、治験薬管理者及び依頼者は盲検、治験協力者は非盲検）で実施した。

包装は外観上識別不能なものを用意し、重量調整板を入れて SFPP と FP 水性貼付剤の重量を同一にすることにより未開封時の識別不能性を確保した。

被験者へ[redacted]用法を説明した。また、貼付方法や貼付状況についての質問は治験担当医師ではなく治験協力者にすること、治験薬の特徴は治験担当医師に伝えないように注意喚起した。

治験薬管理者は[redacted]交付した。

治験担当医師は自ら包装を開封して治験薬を見たり、被験者から使用薬剤の色、におい、特徴等を聞き出さないこととし、貼付状況については[redacted]。貼付 1 週後、貼付 2 週後及び中止時の診察は、被験者の治験薬を剥がした状態で行った。

治験協力者は被験者の割付内容を把握していることから、治験担当医師や被験者の盲検性を維持するため、以下の対応を行った。

治験協力者は、[redacted]した。

貼付 1 週後、貼付 2 週後及び中止時の治験担当医師の診察前に、治験協力者は被験者の治験薬が剥がした状態であることを確認した。また、[redacted]。

盲検性維持のための治験協力者の実施事項を 2.7.6.11.5 項に示した。

また、治験依頼者は、モニタリング時に割付内容を質問しないこととし、医療機関からの治験薬回収は治験薬貼付枚数以外の全てのデータが固定された後に行った。

以上の手順により盲検性維持に努め、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した。これらの手順は、全ての治験協力者を対象に勉強会を開催し説明するとともに、各治験実施医療機関のスタートアップミーティングにて詳細に説明することで、全ての医療機関で手順の標準化を図った。同時に、治験担当医師、治験薬管理者及び治験協力者以外の医療機関スタッフに対しても盲検性維持への協力を依頼した。

2.7.6.11.3 結果の要約

(1) 症例構成

1) 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6-149 に示した。

本治験には同意を取得した 869 例のうち、633 例を登録し、治験薬は SFPP 群に 316 例、FP 群に 317 例が無作為に割り付けられた〔5.3.5.1-04 図 10-1〕。登録しなかった 236 例の主な理由は、適格基準不適格であった。

無作為化した 633 例全例が治験薬を貼付し、割付後に治験薬未貼付で中止となった症例はなかった。治験完了例は、SFPP 群 307 例（97.2%）、FP 群 313 例（98.7%）、治験薬貼付開始後の中止例は、SFPP 群 9 例（2.8%）、FP 群 4 例（1.3%）であり、中止率に群間で有意差は認められなかった。中止理由の内訳は、適格基準違反が 2 例、有害事象発現が 10 例、その他が 1 例であった。

表 2.7.6-149 被験者の内訳［P3 比較試験（OA）］

群		SFPP 群	FP 群	合計	検定
治験薬割付例数		316	317	633	X2 = 1.980
完了例数		307 (97.2)	313 (98.7)	620 (97.9)	p = 0.159
中止例数		9 (2.8)	4 (1.3)	13 (2.1)	
中止理由	適格基準違反	0	2	2	
	有害事象発現	8	2	10	
	その他	1	0	1	

例数（%）
［検定］中止率 X2：χ^2 検定（修正なし）、有意水準 ＝0.05（両側）
（引用元：5.3.5.1-04 表 14.1-1）

2) 解析対象例数

本治験では、FAS を有効性の主要な解析対象集団とし、PPS を副次的な解析対象集団とした。

各解析対象集団の解析対象例数を表 2.7.6-150 に、解析除外例数の内訳（PPS）を表 2.7.6-151 に示した。

治験薬を割り付けられた 633 例全例を、FAS 及び安全性解析対象とした。PPS では、610 例（SFPP 群 303 例、FP 群 307 例）が解析対象となり、SFPP 群 13 例（4.1%）、FP 群 10 例（3.2%）を解析から除外したが、除外率に群間差は認められなかった。PPS から除外した理由の内訳（重複集計）は、選択基準違反 3 例、除外基準違反 4 例、用法・用量違反 13 例、併用治療違反 5 例、盲検性維持違反 1 例であった。

表 2.7.6-150　解析対象例数［P3 比較試験（OA）］

群	SFPP	FP	合計
治験薬割付例数	316	317	633
FAS	316 (100.0)	317 (100.0)	633 (100.0)
PPS	303 (95.9)	307 (96.8)	610 (96.4)
安全性	316 (100.0)	317 (100.0)	633 (100.0)

例数（%）
（引用元：5.3.5.1-04 表 11-1 表 11-2 表 12-1）

表 2.7.6-151 解析除外例数の内訳［PPS、P3 比較試験（OA）］

群		SFPP	FP	合計	検定
治験薬割付例数		316	317	633	X2 = 0.416 p = 0.519
解析採用例数		303 (95.9)	307 (96.8)	610 (96.4)	
解析除外例数		13 (4.1)	10 (3.2)	23 (3.6)	
不適格例	合計	3	4	7	−
選択基準違反	小計	0	3	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		0	2	2	
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		0	1	1	
除外基準違反	小計	3	1	4	
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		1	1	2	
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		2	0	2	
逸脱例	合計	11	8	19	
用法・用量違反	小計	8	5	13	
規定量未満		8	5	13	
併用治療違反	小計	2	3	5	
併用禁止薬違反		1	2	3	
併用制限療法違反		1	1	2	
盲検性維持違反	小計	1	0	1	
盲検性維持違反		1	0	1	

例数（%）、−：該当なし
［検定］除外率 X2：χ^2 検定（修正なし）、有意水準 = 0.05（両側）
（引用元：5.3.5.1-04 表 11-2）

3） 逸脱の内訳

治験実施計画書からの逸脱の内訳を表 2.7.6-152 に示した。

選択基準違反が 3 例（FP 群 3 例）、除外基準違反が 4 例（SFPP 群 3 例、FP 群 1 例）、用法・用量違反が 5 例（SFPP 群 2 例、FP 群 3 例）、併用治療違反 10 例（SFPP 群 4 例、FP 群 6 例）、検査・観察の許容範囲外 8 例（SFPP 群、FP 群とも 4 例）、手順違反 3 例（SFPP 群 2 例、FP 群 1 例）であった。

表 2.7.6-152 治験実施計画書からの逸脱の内訳［P3 比較試験（OA）］

群	SFPP	FP	合計
治験薬割付例数	316	317	633
治験実施計画書逸脱例数	13 (4.1)	14 (4.4)	27 (4.3)
選択基準違反	0	3	3
除外基準違反	3	1	4
用法・用量違反	2	3	5
併用治療違反	4	6	10
許容範囲外	4	4	8
手順違反	2	1	3

例数（%）
（引用元：5.3.5.1-04 表 10-2）

(2) 人口統計学的特性及び他の基準値の特性

FAS の人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.7.6-153 に示した。

FAS では、前治療薬剤（NSAIDs 以外）の有無及び休薬開始時から貼付開始時の VAS（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）変化量で群間に不均衡が認められた（$p = 0.068$ 及び $p = 0.078$）。

PPS でも、同じ 2 項目で群間に不均衡が認められた（$p = 0.064$ 及び $p = 0.126$）〔5.3.5.1-04 表 14.1-3〕。

なお、有効性評価において、不均衡が認められた項目を共変量とした調整を行ったところ、いずれも結果に影響を与えるものではないと考えられた〔5.3.5.1-04 表 11-14〕。

表 2.7.6-153　人口統計学的及び他の基準値の特性［FAS、P3 比較試験（OA）］

群		SFPP	FP	検定
解析対象例数		316	317	－
性別	男	51 (16.1)	51 (16.1)	X2 = 0.000
	女	265 (83.9)	266 (83.9)	p = 0.986
年齢（歳）	＜ 65	115 (36.4)	105 (33.1)	|Z2| = 0.517
	65 ～	61 (19.3)	70 (22.1)	p = 0.605
	70 ～	77 (24.4)	77 (24.3)	
	75 ～	63 (19.9)	65 (20.5)	
	平均値±標準偏差	67.1 ± 8.9	67.6 ± 8.2	|T2| = 0.813 p = 0.417
体重（kg）	＜ 50.0	40 (12.7)	41 (12.9)	|Z2| = 0.470
	50.0 ～	123 (38.9)	131 (41.3)	p = 0.639
	60.0 ～	99 (31.3)	91 (28.7)	
	70.0 ～	54 (17.1)	54 (17.0)	
	平均値±標準偏差	60.59 ± 10.35	60.07 ± 10.50	|T2| = 0.628 p = 0.530
BMI	＜ 25.0	166 (52.5)	164 (51.7)	X2 = 0.040
	25.0 ～	150 (47.5)	153 (48.3)	p = 0.841
	平均値±標準偏差	25.15 ± 3.57	24.97 ± 3.56	|T2| = 0.603 p = 0.547
KL 分類	Ⅱ	204 (64.6)	204 (64.4)	X2 = 0.003
	Ⅲ	112 (35.4)	113 (35.6)	p = 0.957
VAS（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）（貼付開始時）（mm）	40 ～	165 (52.2)	170 (53.6)	|Z2| = 0.288
	60 ～	129 (40.8)	124 (39.1)	p = 0.773
	80 ～	22 (7.0)	23 (7.3)	
	平均値±標準偏差	59.4 ± 12.7	59.3 ± 12.5	|T2| = 0.093 p = 0.926
臨床症状推移（合計）（貼付開始時）	＜ 10	66 (20.9)	68 (21.5)	|Z2| = 0.152
	10 ～	230 (72.8)	229 (72.2)	p = 0.879
	19 ～	20 (6.3)	20 (6.3)	
	平均値±標準偏差	12.5 ± 3.6	12.4 ± 3.7	|T2| = 0.334 p = 0.738
前治療薬剤（NSAIDs 以外）の有無	なし	302 (95.6)	311 (98.1)	X2 = 3.331
	あり	14 (4.4)	6 (1.9)	p = 0.068 *
VAS（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）の変化量（mm）[a)]	＜ 15	0	2 (0.6)	|Z2| = 1.761
	15 ～	240 (75.9)	255 (80.4)	p = 0.078 *
	30 ～	65 (20.6)	54 (17.0)	
	45 ～	11 (3.5)	6 (1.9)	
	平均値±標準偏差	25.3 ± 8.3	24.2 ± 7.4	|T2| = 1.709 p = 0.088 *

例数（%）、－：該当なし
a) 休薬開始時から貼付開始時までの変化量
［検定］X2：χ^2 検定（修正なし）、Z2：2 標本 Wilcoxon 検定、T2：2 標本 t 検定、有意水準 ＝0.15（両側）
（引用元：5.3.5.1-04 表 14.1-2）

(3) 貼付遵守状況

貼付遵守率が 80%未満であった被験者は、SFPP 群 1 例（0.3%）、FP 群 0 例であった。その他の被験者では、いずれも 80%以上であった〔5.3.5.1-04 表 11-5〕。

(4) 有効性の結果

1） 主要評価項目［VAS による疼痛評価（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）］

FAS での VAS（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）の、開始時から終了時までの変化量の推移を図 2.7.6-24 に、開始時と終了時の値並びに変化量の基本統計量を表 2.7.6-154 に示した。

終了時の変化量の最小二乗平均（95%信頼区間）は、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、貼付 1 週後でも、SFPP 群 35.1 mm（33.5～36.7）、FP 群 25.6 mm（24.0～27.3）、群間差 9.5 mm（7.2～11.8）であり、FP 群に対する SFPP 群の有意な改善が認められた（p＜0.001）〔5.3.5.1-04 表 11-6〕。

PPS でも FAS と同様の結果であった〔5.3.5.1-04 表 14.2-1〕。

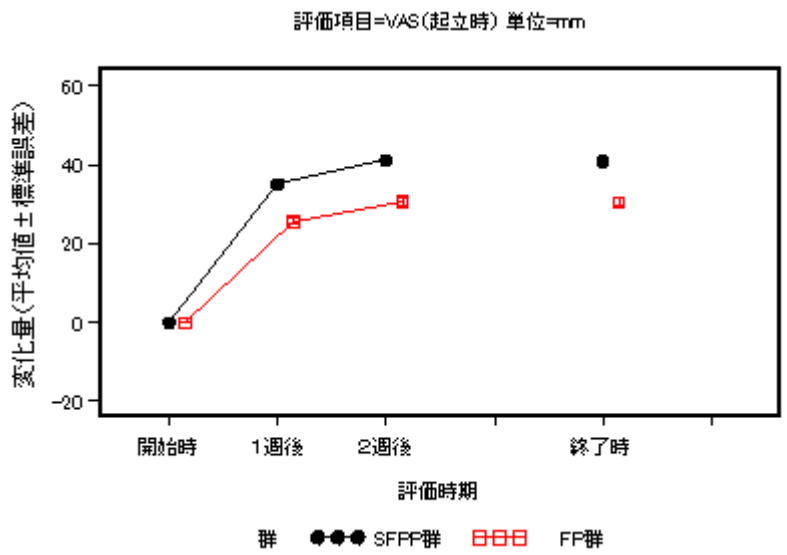


図 2.7.6-24 VAS（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）変化量の推移［FAS、P3 比較試験（OA）］
（引用元：5.3.5.1-04 図 11-3）

表 2.7.6-154 VAS（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）変化量［FAS、P3 比較試験（OA）］

群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	検定	推定（平均値）	
						点推定値	信頼区間（下限 ～ 上限）
SFPP [a)]	開始時	315	59.5	12.7	T2 = 8.730	40.9	(39.3 ～ 42.6)
	終了時	315	18.5	15.3	P < 0.001	10.4	(8.0 ～ 12.7)
	変化量	315	41.0	15.5			
FP	開始時	317	59.3	12.5		30.6	(28.9 ～ 32.2)
	終了時	317	28.8	18.1		—	—
	変化量	317	30.5	15.9			

（mm）、－：該当なし
［検定］T2：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）
［推定］点推定値及び 95%信頼区間（上段：変化量、下段：FP 群との差）
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）

また、評価への影響が懸念されるデータが認められたため、FAS での VAS（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）の終了時の変化量について、感度分析を行った結果、感度分析前の結論と同様であった〔5.3.5.1-04 表 11-16〕。

2） 副次評価項目［臨床症状推移（合計）］

FAS での臨床症状（合計）の、開始時から終了時までの変化量の推移を図 2.7.6-25 に、開始時と終了時の値並びに変化量の基本統計量を表 2.7.6-155 に示した。

終了時の変化量の最小二乗平均（95%信頼区間）は、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、FP 群に対する SFPP 群の有意な改善が認められた（p＜0.001）。また、貼付 1 週後でも、SFPP 群 5.3（5.0～5.6）、FP 群 3.8（3.5～4.1）、群間差 1.5（1.1～2.0）であり、FP 群に対する SFPP 群の有意な改善が認められた（p＜0.001）〔5.3.5.1-04 表 11-8〕。

PPS でも FAS と同様の結果であった〔5.3.5.1-04 表 14.2-4〕。

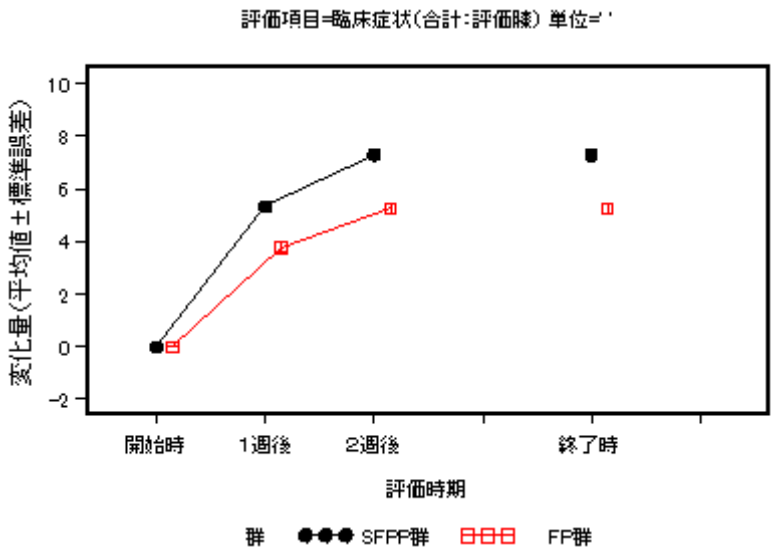


図 2.7.6-25 臨床症状（合計）変化量の推移［FAS、P3 比較試験（OA）］
（引用元：5.3.5.1-04 図 11-6）

表 2.7.6-155 臨床症状（合計）の変化量［FAS、P3 比較試験（OA）］

群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	検定	推定（平均値）	
						点推定値	信頼区間（下限 ～ 上限）
SFPP [a)]	開始時	315	12.5	3.6	T2 = 8.576		
	終了時	315	5.2	2.9	P < 0.001	7.3	(6.9 ～ 7.6)
	変化量	315	7.3	3.5		2.0	(1.5 ～ 2.4)
FP	開始時	317	12.4	3.7			
	終了時	317	7.1	3.6		5.3	(5.0 ～ 5.6)
	変化量	317	5.3	3.5		—	—

－：該当なし
［検定］T2：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）
［推定］点推定値及び 95%信頼区間（上段：変化量、下段：FP 群との差）
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）

3） 副次評価項目（全般改善度）

FAS での全般改善度（終了時）を表 2.7.6-156 に示した。

著明改善が SFPP 群 137 例（43.4%）、FP 群 47 例（14.8%）、中等度改善が SFPP 群 116 例（36.7%）、FP 群 92 例（29.0%）であり、FP 群に対する SFPP 群の有意な改善が認められた（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%）の約 2 倍であり、SFPP の高い有効性が認められた。

PPS でも FAS と同様の結果であった〔5.3.5.1-04 表 14.2-7〕。

表 2.7.6-156　全般改善度［FAS、終了時、P3 比較試験（OA）］

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
SFPP	137 (43.4)	116 (36.7)	54 (17.1)	7 (2.2)	0	2 (0.6)	316	|Z2| = 10.289 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（%）
［検定］Z2：2 標本 Wilcoxon 検定、有意水準 ＝0.05（両側）
（引用元：5.3.5.1-04 表 11-10）

4）　その他の評価項目（被験者の印象）

FAS での被験者の印象（終了時）を表 2.7.6-157 に示した。

非常に良くなったが SFPP 群 99 例（31.3%）、FP 群 38 例（12.0%）、良くなったが SFPP 群 163 例（51.6%）、FP 群 106 例（33.4%）であり、FP 群に対する SFPP 群の有意な改善が認められた（p＜0.001）。

PPS でも FAS と同様の結果であった〔5.3.5.1-04 表 14.2-8〕。

表 2.7.6-157　被験者の印象［FAS、終了時、P3 比較試験（OA）］

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
SFPP	99 (31.3)	163 (51.6)	46 (14.6)	6 (1.9)	1 (0.3)	1 (0.3)	316	|Z2| = 9.945 P < 0.001
FP	38 (12.0)	106 (33.4)	120 (37.9)	50 (15.8)	1 (0.3)	2 (0.6)	317	

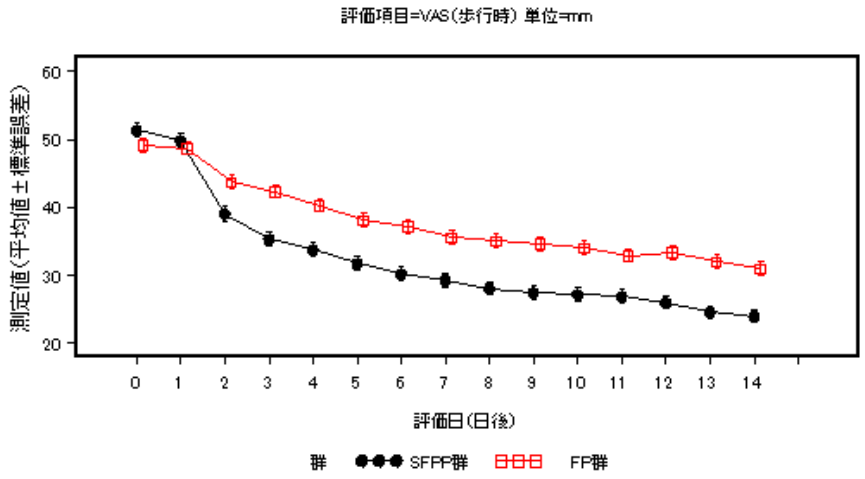
例数（%）
［検定］Z2：2 標本 Wilcoxon 検定、有意水準 ＝0.05（両側）
（引用元：5.3.5.1-04 表 11-11）

5）　その他の評価項目［VAS による疼痛評価（歩行時の膝の痛み）］

FAS での VAS（歩行時の膝の痛み）の、開始時から終了時までの変化量の推移を図 2.7.6-26 に、開始時と終了時の値並びに変化量の基本統計量を表 2.7.6-158 に示した。

貼付開始直後より VAS の低下が認められ、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、FP 群に対する SFPP 群の有意な改善が認められた（p＜0.001）。また、貼付 1 週後でも、SFPP 群 19.5 mm（17.9～21.1）、FP 群 12.0 mm（10.4～13.5）、群間差 7.5 mm（5.3～9.7）であり、FP 群に対する SFPP 群の有意な改善が認められた（p＜0.001）〔5.3.5.1-04 表 11-12〕。

PPS でも FAS と同様の結果であった〔5.3.5.1-04 表 14.2-9〕。



貼付開始日を 1 とした

図 2.7.6-26　VAS による疼痛評価（歩行時の膝の痛み）変化量の推移［FAS、P3 比較試験（OA）］
（引用元：5.3.5.1-04 図 11-7）

表 2.7.6-158　VAS による疼痛評価（歩行時の膝の痛み）変化量［FAS、P3 比較試験（OA）］

群	評価時期	例数	平均値	標準偏差	検定	推定（平均値）	
						点推定値	信頼区間（下限 ～ 上限）
SFPP [a)]	開始時	315	50.4	16.4	T2 = 6.781	24.5	(22.9 ～ 26.1)
	終了時	315	25.3	15.7	P < 0.001	7.8	(5.5 ～ 10.0)
	変化量	315	25.1	18.6			
FP	開始時	317	48.5	15.8		16.8	(15.2 ～ 18.3)
	終了時	317	32.3	16.2		—	—
	変化量	317	16.2	15.3			

（mm）、－：該当なし
［検定］T2：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）
［推定］点推定値及び 95%信頼区間（上段：変化量、下段：FP 群との差）
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 11-12）

(5) 安全性の結果

有害事象の概要を表 2.7.6-159 に示した。

安全性解析対象集団は SFPP 群 316 例、FP 群 317 例であった。有害事象は SFPP 群 16.5%（52/316 例）、FP 群 12.0%（38/317 例）に、副作用は SFPP 群 13.0%（41/316 例）、FP 群 3.8%（12/317 例）に認められた。死亡に至った有害事象は発現しなかった。その他の重篤な有害事象は SFPP 群 2 例、FP 群 1 例に発現した。治験薬の貼付中止に至った有害事象は SFPP 群 8 例、FP 群 2 例に発現した。

SFPP 群の副作用発現率が高いのは貼付部位の副作用発現率が FP 群より高いことが主な要因であると考えられた（表 2.7.6-162、表 2.7.6-163）。

表 2.7.6-159 有害事象の概要［P3 比較試験（OA）］

群	SFPP	FP	検定
解析対象例数	316	317	
有害事象	52 (16.5)	38 (12.0)	X2 = 2.591 p = 0.108
副作用	41 (13.0)	12 (3.8)	X2 = 17.418 p < 0.001 *
死亡に至った有害事象	0	0	－
死亡以外の重篤な有害事象	2	1	－
貼付中止に至った有害事象	8	2	－

例数（%）、－：該当なし
［検定］X2：χ^2 検定（修正なし）、有意水準 ＝0.05（両側）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.2-8）

1） 有害事象

本剤は外用貼付剤であることから、有害事象は貼付部位と貼付部位以外に分けて集計した。

MedDRA/J ver.16.1 標準用語（器官別大分類／基本語）別の貼付部位及び貼付部位以外における有害事象の集計結果を表 2.7.6-160 及び表 2.7.6-161 に示した。

貼付部位の有害事象発現率は SFPP 群 9.5%（30/316 例）、FP 群 1.6%（5/317 例）であり、FP 群に比し SFPP 群で高かった（p＜0.001）〔5.3.5.1-04 表 12-6〕。主な有害事象（発現率が 1%以上）として、SFPP 群では適用部位皮膚炎、適用部位紅斑、適用部位そう痒感、適用部位湿疹が認められた。FP 群では発現率が 1%以上の貼付部位の有害事象は認められなかったが、FP 群でも発現頻度は低いものの同様の事象が認められた。

貼付部位以外の有害事象発現率は SFPP 群 7.9%（25/316 例）、FP 群 10.4%（33/317 例）であり、群間差は認められなかった〔5.3.5.1-04 表 12-6〕。主な有害事象（発現率が 1%以上）として、SFPP 群では血中クレアチニン増加及び血中尿素増加、FP 群では鼻咽頭炎が認められた。

有害事象の程度は、ほとんどが軽度であり、中等度と判定された有害事象は、適用部位皮膚炎（SFPP 群 3 件）、腹部不快感（SFPP 群 1 件）、頭蓋骨骨折（SFPP 群 1 件）、半月板損傷（SFPP 群 1 件）、くも膜下出血（SFPP 群 1 件）、下痢（FP 群 1 件）、鼻咽頭炎（FP 群 1 件）、上腕骨

骨折（FP 群 1 件）であった。高度と判定された有害事象は回転性めまい（SFPP 群 1 件）、メレナ（SFPP 群 1 件）であり、いずれも重篤な有害事象であった〔5.3.5.1-04 表 12-4 表 12-5〕。

表 2.7.6-160　有害事象［貼付部位、P3 比較試験（OA）］

群	SFPP		FP	
解析対象例数	316		317	
発現例数	30	(9.5)	5	(1.6)
発現件数	33		5	
一般・全身障害および投与部位の状態	29	(9.2)	5	(1.6)
適用部位皮膚炎	11	(3.5)	2	(0.6)
適用部位紅斑	5	(1.6)		
適用部位そう痒感	5	(1.6)	1	(0.3)
適用部位発疹	3	(0.9)	1	(0.3)
適用部位湿疹	6	(1.9)	1	(0.3)
適用部位内出血	1	(0.3)		
適用部位出血	1	(0.3)		
皮膚および皮下組織障害	1	(0.3)		
発疹	1	(0.3)		

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-10-1）

表 2.7.6-161　有害事象［貼付部位以外、P3 比較試験（OA）］

群	SFPP		FP	
解析対象例数	316		317	
発現例数	25	(7.9)	33	(10.4)
発現件数	32		44	
心臓障害			1	(0.3)
心房細動			1	(0.3)
耳および迷路障害	1	(0.3)		
回転性めまい	1	(0.3)		
眼障害			1	(0.3)
眼痛			1	(0.3)
胃腸障害	5	(1.6)	3	(0.9)
腹部不快感	2	(0.6)		
便秘	1	(0.3)	1	(0.3)
下痢	1	(0.3)	1	(0.3)
メレナ	1	(0.3)		
口内炎			1	(0.3)
感染症および寄生虫症	1	(0.3)	8	(2.5)
帯状疱疹			1	(0.3)
鼻咽頭炎	1	(0.3)	6	(1.9)
尿路感染			1	(0.3)
傷害、中毒および処置合併症	4	(1.3)	2	(0.6)
上腕骨骨折			1	(0.3)
挫傷	1	(0.3)	1	(0.3)
創傷	1	(0.3)		
頭蓋骨骨折	1	(0.3)		
半月板損傷	1	(0.3)		
臨床検査	11	(3.5)	13	(4.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.3)	2	(0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.3)	2	(0.6)
血中クレアチニン増加	4	(1.3)		
血中乳酸脱水素酵素増加	1	(0.3)	1	(0.3)
血中カリウム増加			1	(0.3)
血圧上昇	1	(0.3)		
血中尿素増加	5	(1.6)	3	(0.9)
好酸球数増加	1	(0.3)		
尿中ブドウ糖陽性			2	(0.6)
尿中血陽性			1	(0.3)
リンパ球数減少			1	(0.3)

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-10-2）

表 2.7.6-161 有害事象［貼付部位以外、P3 比較試験（OA）］ （続き）

群	SFPP		FP	
解析対象例数	316		317	
発現例数	25	(7.9)	33	(10.4)
発現件数	32		44	
臨床検査（続き）	11	(3.5)	13	(4.1)
好中球数増加			1	(0.3)
尿中蛋白陽性	1	(0.3)	2	(0.6)
筋骨格系および結合組織障害	2	(0.6)	6	(1.9)
背部痛			3	(0.9)
筋炎			1	(0.3)
変形性脊椎症	1	(0.3)	1	(0.3)
椎間板障害	1	(0.3)	1	(0.3)
神経系障害	1	(0.3)	2	(0.6)
頚腕症候群			1	(0.3)
傾眠			1	(0.3)
くも膜下出血	1	(0.3)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害			2	(0.6)
上気道の炎症			2	(0.6)
皮膚および皮下組織障害	3	(0.9)	3	(0.9)
皮膚炎			1	(0.3)
アレルギー性皮膚炎	1	(0.3)		
湿疹	1	(0.3)		
紅斑			1	(0.3)
そう痒症			1	(0.3)
発疹	1	(0.3)		

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-10-2）

2） 副作用

有害事象と同様に、副作用は貼付部位と貼付部位以外に分けて集計した。

MedDRA/J ver.16.1 標準用語（器官別大分類／基本語）別の貼付部位及び貼付部位以外における副作用の集計結果を表 2.7.6-162 及び表 2.7.6-163 に示した。

貼付部位の副作用発現率は SFPP 群 9.5%（30/316 例）、FP 群 1.6%（5/317 例）であり、FP 群に比し SFPP 群で高かった（$p<0.001$）〔5.3.5.1-04 表 12-6〕。また、ほとんどの有害事象が副作用であった。

貼付部位以外の副作用発現率は SFPP 群 4.4%（14/316 例）、FP 群 2.2%（7/317 例）であり、群間差は認められなかった〔5.3.5.1-04 表 12-6〕。主な副作用（発現率が 1%以上）として、SFPP 群では血中クレアチニン増加、血中尿素増加が認められた。FP 群では発現率が 1%以上の貼付部位以外の副作用は認められなかったが、発現頻度は低いものの血中尿素増加が認められた。

表 2.7.6-162 副作用［貼付部位、P3 比較試験（OA）］

群	SFPP		FP	
解析対象例数	316		317	
発現例数	30	(9.5)	5	(1.6)
発現件数	32		5	
一般・全身障害および投与部位の状態	29	(9.2)	5	(1.6)
適用部位皮膚炎	11	(3.5)	2	(0.6)
適用部位紅斑	5	(1.6)		
適用部位そう痒感	5	(1.6)	1	(0.3)
適用部位発疹	3	(0.9)	1	(0.3)
適用部位湿疹	6	(1.9)	1	(0.3)
適用部位内出血	1	(0.3)		
皮膚および皮下組織障害	1	(0.3)		
発疹	1	(0.3)		

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-10-3）

表 2.7.6-163 副作用［貼付部位以外、P3 比較試験（OA）］

群	SFPP		FP	
解析対象例数	316		317	
発現例数	14	(4.4)	7	(2.2)
発現件数	18		9	
耳および迷路障害	1	(0.3)		
回転性めまい	1	(0.3)		
胃腸障害	2	(0.6)		
腹部不快感	2	(0.6)		
臨床検査	10	(3.2)	6	(1.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.3)	2	(0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.3)	2	(0.6)
血中クレアチニン増加	4	(1.3)		
血中乳酸脱水素酵素増加	1	(0.3)		
血中尿素増加	5	(1.6)	1	(0.3)
好酸球数増加	1	(0.3)		
リンパ球数減少			1	(0.3)
好中球数増加			1	(0.3)
尿中蛋白陽性	1	(0.3)	1	(0.3)
神経系障害			1	(0.3)
傾眠			1	(0.3)
皮膚および皮下組織障害	1	(0.3)		
発疹	1	(0.3)		

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-10-4）

3） 死亡

死亡例は認められなかった。

4） 重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6-164 に示した。重篤な有害事象は 3 例に認められた。

表 2.7.6-164 重篤な有害事象［P3 比較試験（OA）］

被験者識別コード	群	年齢性別	報告事象名 MedDRA/J 基本語	発現日	持続期間	転帰	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬の処置
OA6601	SFPP	72 歳 女性	眩暈 回転性めまい	貼付 2 日後	発現 12 日後	回復	関連あるかもしれない	高度	重篤	中止
			頭蓋骨骨折 頭蓋骨骨折	貼付 2 日後	発現 25 日後	回復	関連なし	中等度	重篤	中止
			外傷性くも膜下出血 くも膜下出血	貼付 2 日後	発現 25 日後	回復	関連なし	中等度	重篤	中止
OA5004	SFPP	60 歳 女性	下血 メレナ	貼付 12 日後	発現 3 日後	回復	関連なし	高度	重篤	中止
OA4313	FP	56 歳 女性	右上腕骨近位端骨折 上腕骨骨折	貼付 12 日後	発現 61 日後	軽減	関連なし	中等度	重篤	中止
			発作性心房細動 心房細動	貼付 16 日後	発現 57 日後	軽減	関連なし	軽度	非重篤	貼付終了後
			便秘 便秘	貼付 22 日後	発現 1 日後	回復	関連なし	軽度	非重篤	貼付終了後
			皮膚掻痒感 そう痒症	貼付 22 日後	発現 8 日後	回復	関連なし	軽度	非重篤	貼付終了後
			尿路感染症 尿路感染	貼付 24 日後	発現 31 日後	回復	関連なし	軽度	非重篤	貼付終了後

MedDRA/J ver.16.1、発現時期：貼付開始日を 0 日後として起算、転帰日：発現日を 0 日後として起算
（引用元：5.3.5.1-04 表 12-8 5.3.7.2-11）

a) 回転性めまい、頭蓋骨骨折、くも膜下出血

（報告事象名：眩暈、頭蓋骨骨折、外傷性くも膜下出血）：SFPP 群

回転性めまい、頭蓋骨骨折及びくも膜下出血は同一被験者に認められた。貼付 2 日後に、自宅の庭にて水やりをしている際、めまいが発現し転倒、後頭部を強打して緊急搬送され、頭蓋骨骨折、外傷性くも膜下出血の診断により入院となった。同日治験薬の貼付を中止した。発現 12 日後に症状軽快により搬送先を退院した。発現 25 日後全ての有害事象が回復と判断された。これらの 3 事象は、治験担当医師が一連の事象とすることが妥当と判断し、重篤な有害事象報告書では 1 件と報告されたが、症例報告書では 3 件に分けて収集し安全性データを集計した。

治験薬との因果関係：

当該被験者にめまいの既往がなく治験薬貼付 2 日後に発現していることから、めまいと治験薬との因果関係は、関連あるかもしれないと判定された。頭蓋骨骨折及び外傷性くも膜下出血については、めまいによる転倒後の事象であるため治験薬の直接的な影響で生じたものではないと考えられ、因果関係は関連なしと判断された。因果関係判定根拠に関し、治験依頼者はいずれも治験担当医師の見解を支持した。

b) メレナ（報告事象名：下血）：SFPP 群

検診で便潜血陽性を指摘されたため治験期間中に他院を受診し、下部内視鏡検査が施行された。盲腸に 2 mm 大のポリープが見つかり生検を実施した。内視鏡検査実施から 3 日後（貼付 12 日後）下血を認め、その翌日再度他院を受診した。他院主治医は生検部位からの出血を疑い、別の医療機関へ救急搬送され入院した。同日治験薬の貼付を中止した。入院期間中に下血は確認されず、入院から 2 日後に搬送先を退院した。

治験薬との因果関係：

本事象は、発症時期から他院にて実施された下部内視鏡検査時の生検によるものと強く疑われるため、治験薬との因果関係は関連なしと判断された。因果関係判定根拠に関し、治験依頼者は治験担当医師の見解を支持した。

c) 上腕骨骨折（報告事象名：右上腕骨近位端骨折）：FP 群

治験薬貼付 12 日後に自宅の母屋から別棟に移動する際、雨で足を滑らせて転倒し右上腕骨近位端を骨折、他院に入院し手術を実施した。発現 61 日後時点で術後の経過は良好で安定していたため、これ以上の追跡は不要と判断された（転帰は軽減）。治験薬は貼付 14 日後まで貼付された。

治験薬との因果関係：

本事象は雨のために足を滑らせた偶発的な転倒であるため、治験薬との因果関係は関連なしと判断された。因果関係判定根拠に関し、治験依頼者は治験担当医師の見解を支持した。

5） 貼付中止に至った有害事象

貼付中止に至った有害事象を表 2.7.6-165 に示した。

治験薬を貼付した 633 例のうち、10 例（SFPP 群 8 例、FP 群 2 例）が有害事象により投与を中止した。適用部位皮膚炎が最も多く、4 例（SFPP 群 3 例、FP 群 1 例）であった。

表 2.7.6-165 貼付中止に至った有害事象［P3 比較試験（OA）］

被験者識別コード	群	発現日	転帰日（消失又は回復）	貼付中止に至った有害事象（MedDRA/J 基本語）	当該被験者で発現した他の有害事象（MedDRA/J 基本語）
OA0219	SFPP	貼付 3 日後	発現 7 日後	発疹	－
OA2708	SFPP	貼付 6 日後	発現 1 日後	半月板損傷	－
OA3907	SFPP	貼付 6 日後	発現 5 日後	適用部位皮膚炎	－
OA5004	SFPP	貼付 12 日後	発現 3 日後	メレナ	－
OA5512	SFPP	貼付 1 日後	発現 16 日後	適用部位皮膚炎	－
OA5513	SFPP	貼付 2 日後	発現 12 日後	適用部位皮膚炎	－
OA5706	SFPP	貼付 2 日後	発現 29 日後	変形性脊椎症	－
OA6601	SFPP	貼付 2 日後	発現 12 日後	回転性めまい	頭蓋骨骨折、くも膜下出血
OA3912	FP	貼付 5 日後	発現 6 日後	適用部位皮膚炎	－
OA4313	FP	貼付 12 日後	発現 61 日後 a)	上腕骨骨折	心房細動、便秘、そう痒症、尿路感染

a) 転帰は軽減、－：該当なし

MedDRA/J ver.16.1、発現時期：貼付開始日を 0 日後として起算、転帰日：発現日を 0 日後として起算（引用元：5.3.7.2-11）

6） その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象は認められなかった。

7） 臨床検査値

臨床検査値において、終了時の群内比較で有意差が認められた項目を表 2.7.6-166 に示した。

臨床検査値（尿定性検査を除く）の終了時の変化量を群内比較した結果、SFPP 群で赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数、γ-GTP、ALP、BUN、総蛋白、K、Cl、Ca で有意差が認められ、FP 群では Na、Cl で有意差が認められた。SFPP 群と FP 群の間に有意差が認められた項目も散見されたが、いずれも臨床上問題ない範囲の変動と考えられた。

尿定性検査の終了時の群内比較では、有意差が認められた検査項目はなかった。

表 2.7.6-166 群内比較で有意差が認められた臨床検査項目［終了時、P3 比較試験（OA）］

項目	群	例数	開始時	終了時	検定（群内）	検定（群間）
赤血球数 (10^4/μL)	SFPP	315	439.7 ± 38.3	436.0 ± 38.4	p < 0.001	p= 0.004
	FP	315	440.5 ± 34.8	440.3 ± 34.4	p = 0.749	
ヘモグロビン量 (g/dL)	SFPP	315	13.43 ± 1.18	13.31 ± 1.18	p < 0.001	p = 0.007
	FP	315	13.49 ± 1.07	13.47 ± 1.05	p = 0.505	
ヘマトクリット値 (%)	SFPP	315	41.25 ± 3.40	40.86 ± 3.42	p < 0.001	p = 0.001
	FP	315	41.28 ± 3.00	41.28 ± 2.95	p = 0.964	
血小板数 (10^4/μL)	SFPP	315	23.61 ± 5.31	23.30 ± 5.13	p = 0.031	p = 0.033
	FP	315	23.59 ± 5.58	23.73 ± 5.71	p = 0.373	
γ-GTP (U/L)	SFPP	315	30.7 ± 53.2	29.1 ± 41.6	p = 0.043	p = 0.065
	FP	316	31.3 ± 35.5	31.4 ± 37.5	p = 0.797	
ALP (U/L)	SFPP	315	244.6 ± 72.0	239.5 ± 68.8	p = 0.002	p = 0.034
	FP	316	241.2 ± 71.0	240.7 ± 70.2	p = 0.758	
BUN (mg/dL)	SFPP	315	15.58 ± 3.86	16.94 ± 3.99	p < 0.001	p < 0.001
	FP	316	15.75 ± 3.72	15.71 ± 3.60	p = 0.828	
総蛋白 (g/dL)	SFPP	315	7.22 ± 0.42	7.12 ± 0.43	p < 0.001	p < 0.001
	FP	316	7.14 ± 0.43	7.12 ± 0.41	p = 0.279	
Na (mEq/L)	SFPP	315	142.4 ± 1.8	142.5 ± 1.8	p = 0.060	N.T.
	FP	316	142.3 ± 1.9	142.6 ± 1.8	p = 0.008	
K (mEq/L)	SFPP	315	4.18 ± 0.34	4.23 ± 0.38	p = 0.021	p = 0.074
	FP	316	4.20 ± 0.36	4.20 ± 0.35	p = 0.915	
Cl (mEq/L)	SFPP	315	106.4 ± 2.3	107.0 ± 2.4	p < 0.001	p = 0.336
	FP	316	106.4 ± 2.6	106.8 ± 2.4	p = 0.005	
Ca (mg/dL)	SFPP	315	9.20 ± 0.38	9.14 ± 0.36	p < 0.001	p = 0.053
	FP	316	9.19 ± 0.36	9.17 ± 0.37	p = 0.323	

平均値±標準偏差、N.T.：実施せず
［検定］群内：1 標本 t 検定、群間：2 標本 t 検定、いずれも有意水準 =0.05（両側）
（引用元：5.3.5.1-04 表 12-9 表 14.3-18）

8） バイタルサイン

バイタルサインについて､終了時の群内比較で有意差が認められた項目を表 2.7.6-167 に示した。

開始時と終了時での変化量の群内比較の結果、SFPP 群では脈拍数の有意な減少、FP 群では拡張期血圧の有意な低下が認められた。

終了時及び各評価時期の 2 標本 t 検定による群間比較の結果、脈拍数で SFPP 群と FP 群に有意差が認められたが、臨床上問題となる変動ではないと考えられた。

表 2.7.6-167　群内比較で有意差が認められた理学検査項目［終了時、P3 比較試験（OA）］

項目	群	例数	開始時	終了時	検定(群内)	検定（群間）
拡張期血圧	SFPP	314	75.0 ± 10.6	75.1 ± 10.4	p = 0.828	p = 0.081
（mmHg）	FP	317	75.3 ± 10.6	74.3 ± 9.5	p = 0.023	
脈拍数	SFPP	314	72.6 ± 9.3	71.6 ± 9.5	p = 0.014	p = 0.014
（拍/min）	FP	317	72.3 ± 9.9	72.7 ± 9.8	p = 0.266	

平均値±標準偏差
［検定］群内：1 標本 t 検定、群間：2 標本 t 検定、いずれも有意水準 = 0.05（両側）
（引用元：5.3.5.1-04 表 12-11 表 14.3-20）

2.7.6.11.4　結論

変形性膝関節症を対象として SFPP の FP 水性貼付剤に対する優越性を検証する試験を実施した。また SFPP の安全性についても検討した。

主要評価項目である VAS による疼痛評価（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）において、SFPP 群の FP 群に対する優越性が検証された。副次評価項目である臨床症状推移及び全般改善度並びにその他の評価項目でも同様に、SFPP 群は FP 群に対し有意な改善が認められた。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。

安全性では、SFPP 群の貼付部位の有害事象発現率が FP 群に比べ高かったが、いずれの群でも程度は軽度が大半を占めており、有害事象による中止も少なかった。貼付部位以外の有害事象発現率に群間差は認められなかった。重篤な副作用として SFPP 群に回転性めまいが 1 例認められ、本被験者はめまいに伴う転倒で偶発的に頭蓋骨骨折と外傷性くも膜下出血を呈した。その他に臨床上問題となる副作用は認められなかった。

2.7.6.11.5 付表

表 2.7.6-168 盲検性を維持するための治験協力者の実施事項［P3 比較試験（OA）］

実施時期	治験担当医師、治験薬管理者に対する盲検性を維持するための実施事項	被験者に対する盲検性を維持するための実施事項
治験薬出庫	[redacted]	―
割付内容の確認	[redacted]	―
[redacted]	[redacted]	[redacted]
被験者への交付	[redacted]	被験者に治験薬を交付する。 治験協力者は、被験者に対し、貼付方法や貼付状況についての質問は治験担当医師ではなく治験協力者にすること、治験薬の特徴（色やにおいなど）は治験担当医師に言わないように注意喚起する。
[redacted]	[redacted]	[redacted]
診察前	治験協力者は、治験担当医師に対し、貼付方法、貼付状況、治験薬の特徴（色やにおいなど）について被験者に聞かないよう注意喚起する。 治験協力者は、診察前に、治験薬を剥がした状態であること、[redacted]を確認する。	治験協力者は、被験者に対し、貼付方法、貼付状況、治験薬の特徴（色やにおいなど）について治験担当医師に話さないよう注意喚起する。
有害事象対応	[redacted]	[redacted]

表 2.7.6-168　盲検性を維持するための治験協力者の実施事項［P3 比較試験（OA）］（続き）

実施時期	治験担当医師、治験薬管理者に対する 盲検性を維持するための実施事項	被験者に対する盲検性を 維持するための実施事項
治験薬回収	[redacted]	－
[redacted]	[redacted]	[redacted]
症例報告書 [redacted]	[redacted]	－

2.7.6.12 第Ⅲ相長期投与試験［P3 試験（長期）］

資料番号 5.3.5.2-01

2.7.6.12.1 試験方法の概要

試験方法の概要を表 2.7.6-169 に示した。

表 2.7.6-169 試験方法の概要［P3 試験（長期）］

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>治験の標題</td><td>SFPP の変形性関節症を対象とした長期投与試験</td></tr>
<tr><td>試験番号</td><td>SFPP-03-OA02</td></tr>
<tr><td>治験責任医師名</td><td>[redacted] 他計 11 名</td></tr>
<tr><td>治験実施施設</td><td>[redacted] 他計 11 施設</td></tr>
<tr><td>公表文献（引用文献）</td><td>未公表</td></tr>
<tr><td>治験期間</td><td>[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最初の被験者の同意取得日）～[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（最後の被験者の観察終了日）</td></tr>
<tr><td>治験の種類</td><td>長期投与試験</td></tr>
<tr><td>目的</td><td>変形性関節症患者を対象に、SFPP 40 mg 1 枚及び 2 枚の長期間貼付時の安全性を検討する。</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>多施設共同非対照非盲検試験</td></tr>
<tr><td>被験者数</td><td>
<table>
<tr><th colspan="2">群</th><th>1 枚貼付</th><th>2 枚貼付</th><th>合計</th></tr>
<tr><td colspan="2">計画例数</td><td>100 例</td><td>100 例</td><td>200 例</td></tr>
<tr><td colspan="2">貼付例数</td><td>101 例</td><td>100 例</td><td>201 例</td></tr>
<tr><td colspan="2">完了例数</td><td>83 例</td><td>80 例</td><td>163 例</td></tr>
<tr><td rowspan="3">解析例数</td><td>安全性</td><td>101 例</td><td>100 例</td><td>201 例</td></tr>
<tr><td>有効性</td><td>101 例</td><td>100 例</td><td>201 例</td></tr>
<tr><td>薬物動態</td><td>101 例</td><td>99 例</td><td>200 例</td></tr>
</table>
＜設定根拠＞
36 週間以上の貼付症例を各群 50 例集積することを目標とし、中止症例を考慮して登録被験者数を各群 100 例と設定した。</td></tr>
<tr><td>選択・除外基準</td><td>(1) 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
(2) 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</td></tr>
</table>

表 2.7.6-169 試験方法の概要［P3 試験（長期）］ （続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>選択・除外基準（続き）</td><td>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</td></tr>
<tr><td>治験薬名、用法・用量、貼付期間</td><td>
<table>
<tr><th>治験薬の種類</th><th>含有量</th><th>大きさ</th><th>ロット番号</th></tr>
<tr><td>SFPP-4（40 mg）</td><td>SFP として 40 mg</td><td>10 cm×14 cm</td><td>[redacted]</td></tr>
</table>
用量及び投与方法：
SFPP-4 を 1 日 1 回、1 枚若しくは 2 枚、評価部位 1 部位につき 1 枚を 36 週間以上（可能な限り 52 週まで継続）貼付した。
各被験者の治験参加期間：
観察期間 2～4 週間、治験薬貼付期間 36 週間以上、可能な限り 52 週まで継続</td></tr>
<tr><td>観察、検査項目</td><td>スケジュールを表 2.7.6-170 に示した。
(1) 安全性
1) 副作用・有害事象
有害事象は、治験薬との因果関係を「関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、このうち治験薬との因果関係が否定できない事象（「関連なし」以外）を副作用と定義した。
2) 臨床検査値・理学検査値</td></tr>
</table>

表 2.7.6-169 試験方法の概要［P3 試験（長期）］ （続き）

項目	内容
観察、検査項目（続き）	(2) 有効性 1) 全般改善度 2) 臨床症状 ［臨床症状評価項目内訳］ 疼痛症状：運動痛、安静時痛、圧痛 炎症症状：腫脹、局所熱感 運動制限、ADL 障害 ［評価スケール］0 点：なし、1 点：軽度、2 点：中等度、3 点：高度 3) 被験者の印象 (3) 薬物動態 1) 血漿中未変化体濃度
統計手法	(1) 安全性 1) 有害事象及び副作用 有害事象及び副作用について、発症部位及び用量群別に頻度集計を行い、治験薬との因果関係別に件数を集計した。治験薬との因果関係と程度、発現時期、処置、持続期間それぞれの項目別に同様の集計を行った。なお、貼付部位の事象は、評価部位数を分母として全部位及び評価部位別に集計し、発現時期別の集計に加えて初発の副作用・有害事象、また、持続期間別に加え治験薬貼付終了日に消失又は回復に至らなかった場合は回復期間別に集計した。 2) 臨床検査値及び理学検査値 各検査項目について、計量値データは用量群別に基本統計量を算出し、群内比較として 1 標本 t 検定を適用した。計数値データは用量群別にクロス集計を行い、群内比較として正異判定に対する McNemar 検定を適用した。 3) 部分集団の検討 被験者背景（性別、年齢、体重、BMI 及び eGFR）別に有害事象の頻度集計を行った。 (2) 有効性 1) 全般改善度については、各評価時期の値の頻度集計を用量群別に行った。 2) 臨床症状については、各評価時期の値及び開始時からの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。各下位項目についても同様の集計を行った。臨床症状の各評価時期での症状消失（臨床症状が”0”）の割合について、全部位及び評価部位別に頻度集計を行った。 3) 被験者の印象については、1)と同様の集計・解析を行った。 (3) 薬物動態 血漿中未変化体濃度測定前の貼付時間について、用量群及び評価時期別に基本統計量を算出するとともに、血漿中未変化体濃度の散布図を作成した。また、評価時期及びその合計ごと、並びに被験者背景（性別、年齢、体重、BMI、評価部位及び eGFR）別に散布図を作成した。 (4) 有意水準及び信頼係数 有意水準は、特に定める場合を除いて 5%（両側）とした。本治験では推定は実施しなかった。

表 2.7.6-170　治験スケジュール［P3 試験（長期）］

	同意	観察期間		治験薬貼付期間						
		2週間	(2週間)	36週以上(可能な限り52週まで継続)						
		観察期開始時	(追加検査時)*1	貼付開始時	貼付2週後	貼付4週後	貼付8週後	貼付12週後	貼付16週後～貼付52週後(4週毎に来院)	中止時
被験者同意	○									
被験者背景		○								
X線*2		○								
有害事象				←						→
臨床検査*3		○	(○)	○	○	○	○	○	○	○
理学検査(血圧・脈拍数)		○	(○)	○	○	○	○	○	○	○
全般改善度					○	○	○	○	○	○
臨床症状		○		○	○	○	○	○	○	○
被験者の印象					○	○	○	○	○	○
血漿中未変化体濃度						○	○	○		○*4

*1 観察期開始時の検査結果より追加検査の必要が生じた場合のみ観察期間を2週間延長して行う。
*2 観察期開始日前90日以内の画像で判定する。
*3 CRPは観察期開始時のみ実施する。また、閉経前の女性は観察期開始時に妊娠検査を行い、治験期間中は問診にて確認する。
*4 貼付12週後より後に中止した場合は測定を実施しない。

（引用元：5.3.5.2-01 表 9-1）

2.7.6.12.2　結果の要約

(1)　症例構成

1）　被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6-171 に示した。

本治験には同意を取得した 230 例のうち、201 例を登録し、1 枚貼付群 101 例、2 枚貼付群 100 例が治験薬を貼付した〔5.3.5.2-01 図 10-1〕。登録後に治験薬未貼付で中止となった症例はなかった。

治験完了例は、1 枚貼付群 83 例（82.2%）、2 枚貼付群 80 例（80.0%）、治験薬貼付開始後の中止例は、1 枚貼付群 18 例（17.8%）、2 枚貼付群 20 例（20.0%）であった。主な中止理由の内訳は、有害事象発現が 14 例、中止の申し出が 13 例であった。

中止時期別では、1 枚貼付群及び 2 枚貼付群それぞれ、貼付開始から貼付 12 週後までに 3 例及び 2 例、貼付 12 週後から 24 週後に 8 例及び 8 例、貼付 24 週後から 36 週後までに 5 例及び 7 例、貼付 36 週後以降に 2 例及び 3 例が中止した。時期及び用量群による違いは認められなかった〔5.3.5.2-01 表 10-1〕。

表 2.7.6-171　被験者の内訳［P3 試験（長期）］

群		1 枚貼付	2 枚貼付
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
	適格基準違反	0	1
	有害事象発現	8	6
	中止の申し出（症状軽快）	1	0
	中止の申し出（有害事象）	1	5
	中止の申し出（症状軽快・有害事象以外）	4	2
	不来院	1	1
	その他	3	3

例数（%）
（引用元：5.3.5.2-01 表 14.1-1）

2） 解析対象例数

安全性解析対象集団、有効性解析対象集団に 201 例全例を採用した。薬物動態解析対象集団には、薬物動態評価が 1 回も行われなかった 1 例（2 枚貼付群）を除いた 200 例を採用した〔5.3.5.2-01 表 11-1 表 11-12 表 14.3-1〕。

3） 逸脱の内訳

治験実施計画書からの逸脱の内訳を表 2.7.6-172 に示した。

除外基準違反が 1 例（2 枚貼付群）、用法・用量違反が 1 例（2 枚貼付群）、併用治療違反が 47 例（1 枚貼付群 20 例、2 枚貼付群 27 例）、許容範囲外が 18 例（1 枚貼付群 7 例、2 枚貼付群 11 例）、その他 2 例（各群 1 例）であった。主な併用治療違反は、NSAIDs 経口剤の使用、消化性潰瘍治療薬の使用などであった。

表 2.7.6-172　治験実施計画書からの逸脱の内訳［P3 試験（長期）］

群			1 枚貼付	2 枚貼付	合計
治験薬割付例数			101	100	201
治験実施計画書遵守例数			75 (74.3)	65 (65.0)	140 (69.7)
治験実施計画書逸脱例数			26 (25.7)	35 (35.0)	61 (30.3)
不適格例	合計		0	1	1
	除外基準違反	小計	0	1	1
		除外基準 6	0	1	1
逸脱例	合計		26	34	60
	用法・用量違反	小計	0	1	1
		投与方法違反	0	1	1
	併用治療違反	小計	20	27	47
		併用禁止薬違反	18	25	43
		併用制限薬違反	2	2	4
	許容範囲外	小計	7	11	18
		許容範囲外・欠測	7	11	18
その他	合計		1	1	2
	その他	小計	1	1	2
		その他	1	1	2

例数（%）
除外基準 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）］
（引用元：5.3.5.2-01 表 10-2）

(2)　人口統計学的特性及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団の人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.7.6-173 に、評価部位の内訳を表 2.7.6-174 に示した。

男性 50 例（24.9%）、女性 151 例（75.1%）が組み入れられ、平均年齢は 1 枚貼付群 66.2 歳、2 枚貼付群 66.4 歳であった。被験者背景に群間で大きな相違はなかった。

評価部位の内訳は、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%）、その他［母趾 1（0.3%）、胸椎 1（0.3%）］であり、膝以外の関節も幅広く組み入れられた〔5.3.5.2-01 11.1 項〕。

本治験では、過去に本剤投与経験がある被験者を 16 例組み入れた。これらの被験者の一覧表を表 2.7.4-付録-5 に示した。

表 2.7.6-173　人口統計学的及び他の基準値の特性［P3 試験（長期）］

群		1 枚貼付		2 枚貼付	
解析対象例数		101		100	
性別	男	29	(28.7)	21	(21.0)
	女	72	(71.3)	79	(79.0)
年齢（歳）	＜ 65	36	(35.6)	38	(38.0)
	65 ～	65	(64.4)	62	(62.0)
	＜ 65	36	(35.6)	38	(38.0)
	65 ～	35	(34.7)	33	(33.0)
	75 ～	30	(29.7)	29	(29.0)
	平均値±標準偏差	66.2 ± 12.1		66.4 ± 11.5	
体重（kg）	＜ 50.0	17	(16.8)	16	(16.0)
	50.0 ～	44	(43.6)	36	(36.0)
	60.0 ～	26	(25.7)	26	(26.0)
	70.0 ～	14	(13.9)	22	(22.0)
	平均値±標準偏差	59.11 ± 10.54		61.82 ± 12.38	
BMI	＜ 25.0	65	(64.4)	54	(54.0)
	25.0 ～	36	(35.6)	46	(46.0)
	平均値±標準偏差	24.21 ± 3.06		25.32 ± 4.48	
SFPP 使用経験の有無	なし	93	(92.1)	92	(92.0)
	あり	8	(7.9)	8	(8.0)

例数（%）
（引用元：5.3.5.2-01 表 11-2）

表 2.7.6-174　評価部位の内訳［P3 試験（長期）］

群	1 枚貼付		2 枚貼付		合計	
評価部位数	101		200		301	
膝	46	(45.5)	146	(73.0)	192	(63.8)
腰	39	(38.6)	27	(13.5)	66	(21.9)
頚	11	(10.9)	15	(7.5)	26	(8.6)
肩	3	(3.0)	6	(3.0)	9	(3.0)
肘	1	(1.0)	2	(1.0)	3	(1.0)
股	0		2	(1.0)	2	(0.7)
足	0		1	(0.5)	1	(0.3)
その他	1	(1.0)	1	(0.5)	2	(0.7)

部位数（%）
（引用元：5.3.5.2-01 表 11-2）

(3) 貼付状況

治験薬の貼付期間を表 2.7.6-175 に、貼付遵守率を表 2.7.6-176 に示した。

約 8 割の被験者が 52 週間貼付し、貼付期間の中央値はいずれの群でも 51.86 週間であった。また、貼付遵守率の中央値は 1 枚貼付群 99.17%、2 枚貼付群 99.26%であり、高値を示した。

表 2.7.6-175 貼付期間［P3 試験（長期）］

群	1 枚貼付		2 枚貼付	
治験薬割付例数	101		100	
＜ 2 週(0 – 12 日)	0		1	(1.0)
2 週～ (13 – 20 日)	0		0	
4 週～ (21 – 41 日)	1	(1.0)	0	
8 週～ (42 – 70 日)	3	(3.0)	2	(2.0)
12 週～(71 – 98 日)	2	(2.0)	3	(3.0)
16 週～(99 – 126 日)	3	(3.0)	4	(4.0)
20 週～(127 – 154 日)	2	(2.0)	1	(1.0)
24 週～(155 – 182 日)	0		5	(5.0)
28 週～(183 – 210 日)	5	(5.0)	1	(1.0)
32 週～(211 – 238 日)	0		0	
36 週～(239 – 266 日)	1	(1.0)	0	
40 週～(267 – 294 日)	0		2	(2.0)
44 週～(295 – 322 日)	0		0	
48 週～(323 – 350 日)	2	(2.0)	2	(2.0)
52 週～(351 日以上)	82	(81.2)	79	(79.0)
中央値	51.86		51.86	
最小値	4.9		1.6	
最大値	54.0		54.0	

例数（%）、貼付開始日を 0 とした
（引用元：5.3.5.2-01 表 11-3）

表 2.7.6-176 貼付遵守率［P3 試験（長期）］

群		1 枚貼付		2 枚貼付	
治験薬割付例数		101		100	
貼付遵守率（%）	＜ 50	0		0	
	50 ～	4	(4.0)	2	(2.0)
	67 ～	4	(4.0)	5	(5.0)
	80 ～	93	(92.1)	93	(93.0)
	中央値	99.17		99.26	
	最小値	55.9		65.2	
	最大値	100.0		100.0	

例数（%）
（引用元：5.3.5.2-01 表 11-4）

(4) 安全性の結果

有害事象の概要を表 2.7.6-177 に示した。

有害事象は 1 枚貼付群 92.1%（93/101 例）、2 枚貼付群 95.0%（95/100 例）に、副作用は 1 枚貼付群 54.5%（55/101 例）、2 枚貼付群 52.0%（52/100 例）に認められた。死亡に至った有害事象は発現しなかった。その他の重篤な有害事象は 1 枚貼付群 3 例、2 枚貼付群 5 例に発現した。治験薬の貼付中止に至った有害事象は 1 枚貼付群 8 例、2 枚貼付群 7 例に発現した。

表 2.7.6-177 有害事象の概要［P3 試験（長期）］

群	1 枚貼付	2 枚貼付
解析対象例数	101	100
有害事象	93 (92.1)	95 (95.0)
副作用	55 (54.5)	52 (52.0)
死亡に至った有害事象	0	0
死亡以外の重篤な有害事象	3	5
貼付中止に至った有害事象 a)	8	7

例数（%）
a) 2 枚貼付群の、2 部位のうち 1 部位のみ中止した被験者は含まない
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-32）

1） 有害事象

本剤は外用貼付剤であることから、有害事象は貼付部位と貼付部位以外に分けて集計し、貼付部位の有害事象は、評価部位数を分母として集計した。

MedDRA/J ver.16.1 標準用語（器官別大分類／基本語）別の貼付部位及び貼付部位以外における有害事象の集計結果を表 2.7.6-178 及び表 2.7.6-179 に、程度別有害事象の集計結果を表 2.7.6-180 及び表 2.7.6-181 に示した。

貼付部位の有害事象発現率は、47.5%（143/301 部位）であり、主な有害事象（発現率 5%以上）として、適用部位皮膚炎、適用部位湿疹及び適用部位紅斑が認められた。有害事象発現率に貼付部位による違いは認められなかった。程度は、ほとんどの事象は軽度であり、中等度と判定された有害事象は 5.6%（17/301 部位）で、適用部位皮膚炎 13 部位、適用部位紅斑 2 部位、食物アレルギー2 部位及び単純ヘルペス 2 部位であった。高度と判定された有害事象はなかった。

貼付部位以外の有害事象発現率は 1 枚貼付群 81.2%（82/101 例）、2 枚貼付群 86.0%（86/100 例）で、有害事象発現率は群間で同程度であった。主な有害事象（いずれかの群で発現率 5%以上）として、1 枚貼付群では鼻咽頭炎、挫傷、胃腸炎、腹部不快感、背部痛、変形性関節症、筋肉痛及び変形性脊椎症、2 枚貼付群では鼻咽頭炎、挫傷、腹部不快感、背部痛及び胃炎が認められた。程度は、ほとんどの事象は軽度であった。中等度と判定された有害事象は 1 枚貼付群 8.9%（9/101 例）、2 枚貼付群 16.0%（16/100 例）に認められた。中等度の有害事象として、1 枚貼付群はうっ血性心不全、回転性めまい、無力症、インフルエンザ、動物咬傷、靭帯損傷、変形性関節症、腱炎及び肺線維症（各 1 例）、2 枚貼付群は頭位性回転性めまい、眼瞼下垂、下部消化管出血、食物アレルギー、気管支炎、腎盂腎炎、靭帯捻挫、膝蓋骨骨折、肋骨骨折、創傷、挫滅、

半月板損傷、心拍数増加、背部痛、肩回旋筋腱板症候群及びリンパ腫（各 1 例）が認められた。高度と判定された有害事象は、1 枚貼付群では頭位性回転性めまい、出血性胃潰瘍及び乳癌（各 1 例）、2 枚貼付群では結腸癌（1 例）で、これらは全て重篤な有害事象であった。

表 2.7.6-178　有害事象［貼付部位、P3 試験（長期）］

群	全部位	
評価部位数	301	
発現部位数	143	(47.5)
発現件数	196	
一般・全身障害および投与部位の状態	141	(46.8)
適用部位皮膚炎	88	(29.2)
適用部位紅斑	17	(5.6)
適用部位そう痒感	10	(3.3)
適用部位湿疹	32	(10.6)
適用部位蕁麻疹	3	(1.0)
適用部位変色	3	(1.0)
適用部位びらん	1	(0.3)
免疫系障害	2	(0.7)
食物アレルギー	2	(0.7)
感染症および寄生虫症	2	(0.7)
単純ヘルペス	2	(0.7)
傷害、中毒および処置合併症	1	(0.3)
擦過傷	1	(0.3)
皮膚および皮下組織障害	1	(0.3)
接触性皮膚炎	1	(0.3)

MedDRA/J ver.16.1、部位数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-1-1）

表 2.7.6-179　有害事象［貼付部位以外、P3 試験（長期）］

群	1 枚貼付		2 枚貼付	
解析対象例数	101		100	
発現例数	82	(81.2)	86	(86.0)
発現件数	267		245	
血液およびリンパ系障害			1	(1.0)
貧血			1	(1.0)
心臓障害	2	(2.0)	3	(3.0)
狭心症			1	(1.0)
心房細動			1	(1.0)
うっ血性心不全	1	(1.0)		
期外収縮	1	(1.0)		
心筋虚血	1	(1.0)		
動悸			2	(2.0)
耳および迷路障害	3	(3.0)	5	(5.0)
伝音難聴			1	(1.0)
難聴			1	(1.0)
混合性難聴			1	(1.0)
回転性めまい	2	(2.0)	1	(1.0)
頭位性回転性めまい	1	(1.0)	1	(1.0)
眼障害	4	(4.0)	4	(4.0)
結膜出血			1	(1.0)
結膜炎	2	(2.0)	1	(1.0)
アレルギー性結膜炎	2	(2.0)	1	(1.0)
眼瞼下垂			1	(1.0)
胃腸障害	21	(20.8)	23	(23.0)
腹部不快感	6	(5.9)	6	(6.0)
腹痛	1	(1.0)		
上腹部痛	2	(2.0)	2	(2.0)
便秘	3	(3.0)	2	(2.0)
齲歯	1	(1.0)	1	(1.0)
下痢	4	(4.0)	2	(2.0)
十二指腸潰瘍			1	(1.0)
消化不良			2	(2.0)
胃潰瘍			1	(1.0)
出血性胃潰瘍	1	(1.0)		
胃炎	2	(2.0)	5	(5.0)
びらん性胃炎			1	(1.0)
胃食道逆流性疾患			2	(2.0)
痔核			1	(1.0)

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-1-2）

表 2.7.6-179 有害事象［貼付部位以外、P3 試験（長期）］ （続き）

群	1 枚貼付		2 枚貼付	
解析対象例数	101		100	
発現例数	82	(81.2)	86	(86.0)
発現件数	267		245	
胃腸障害（続き）	21	(20.8)	23	(23.0)
悪心	1	(1.0)		
食道炎	1	(1.0)		
歯周病	1	(1.0)		
口内炎	3	(3.0)	2	(2.0)
歯痛	1	(1.0)		
下部消化管出血			1	(1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	5	(5.0)	3	(3.0)
無力症	1	(1.0)		
胸部不快感	1	(1.0)		
局所腫脹			1	(1.0)
末梢性浮腫	2	(2.0)		
適用部位蕁麻疹	1	(1.0)		
ポリープ			2	(2.0)
肝胆道系障害			1	(1.0)
肝機能異常			1	(1.0)
免疫系障害	2	(2.0)	2	(2.0)
食物アレルギー			1	(1.0)
季節性アレルギー	2	(2.0)	1	(1.0)
感染症および寄生虫症	49	(48.5)	45	(45.0)
気管支炎			2	(2.0)
気管支肺炎	1	(1.0)		
膀胱炎	2	(2.0)	3	(3.0)
せつ	1	(1.0)		
胃腸炎	8	(7.9)	3	(3.0)
ウイルス性胃腸炎			1	(1.0)
帯状疱疹			1	(1.0)
麦粒腫	1	(1.0)		
感染			1	(1.0)
インフルエンザ	3	(3.0)	1	(1.0)
喉頭炎	1	(1.0)		
鼻咽頭炎	42	(41.6)	35	(35.0)
爪真菌症	1	(1.0)	1	(1.0)
外耳炎	1	(1.0)		
爪囲炎	1	(1.0)		

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-1-2）

表 2.7.6-179 有害事象［貼付部位以外、P3 試験（長期）］ （続き）

群	1 枚貼付		2 枚貼付	
解析対象例数	101		100	
発現例数	82	(81.2)	86	(86.0)
発現件数	267		245	
感染症および寄生虫症（続き）	49	(48.5)	45	(45.0)
歯周炎			3	(3.0)
咽頭炎	1	(1.0)	1	(1.0)
腎盂腎炎			2	(2.0)
歯肉膿瘍	1	(1.0)		
感染性腸炎	1	(1.0)		
ノロウイルス性胃腸炎	2	(2.0)		
傷害、中毒および処置合併症	20	(19.8)	22	(22.0)
動物咬傷	1	(1.0)		
節足動物刺傷	3	(3.0)		
足骨折			1	(1.0)
靭帯捻挫	3	(3.0)	4	(4.0)
膝蓋骨骨折			1	(1.0)
肋骨骨折	1	(1.0)	2	(2.0)
脊椎圧迫骨折			1	(1.0)
皮下血腫			1	(1.0)
擦過傷	1	(1.0)		
肉離れ	1	(1.0)		
挫傷	13	(12.9)	8	(8.0)
創傷	1	(1.0)	4	(4.0)
熱傷	1	(1.0)		
挫滅			1	(1.0)
靭帯損傷	2	(2.0)		
歯牙破折	1	(1.0)	1	(1.0)
恥骨骨折			1	(1.0)
筋挫傷	1	(1.0)		
半月板損傷			1	(1.0)
臨床検査	8	(7.9)	13	(13.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加			1	(1.0)
血中クレアチニン増加	1	(1.0)	2	(2.0)
血中乳酸脱水素酵素増加			1	(1.0)
血中カリウム増加			2	(2.0)
血圧上昇	1	(1.0)		
血中尿素増加	1	(1.0)	3	(3.0)
尿中ブドウ糖陽性	1	(1.0)	1	(1.0)

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-1-2）

表 2.7.6-179 有害事象［貼付部位以外、P3 試験（長期）］ （続き）

群	1 枚貼付		2 枚貼付	
解析対象例数	101		100	
発現例数	82	(81.2)	86	(86.0)
発現件数	267		245	
臨床検査（続き）	8	(7.9)	13	(13.0)
尿中血陽性	3	(3.0)	2	(2.0)
心拍数増加			1	(1.0)
白血球数増加	1	(1.0)		
心電図異常Q波			1	(1.0)
尿中蛋白陽性			2	(2.0)
便潜血			1	(1.0)
尿中ウロビリノーゲン増加	1	(1.0)		
代謝および栄養障害	2	(2.0)	2	(2.0)
脱水			1	(1.0)
耐糖能障害	1	(1.0)		
高コレステロール血症			1	(1.0)
高脂血症	1	(1.0)		
筋骨格系および結合組織障害	38	(37.6)	29	(29.0)
関節痛	2	(2.0)	2	(2.0)
関節炎			1	(1.0)
背部痛	6	(5.9)	6	(6.0)
滑液包炎	2	(2.0)		
肋軟骨炎	1	(1.0)		
腰部脊柱管狭窄症	1	(1.0)		
筋痙縮	1	(1.0)	1	(1.0)
筋骨格痛	2	(2.0)	2	(2.0)
筋肉痛	5	(5.0)		
頚部痛			1	(1.0)
結節性変形性関節症	1	(1.0)		
変形性関節症	6	(5.9)	3	(3.0)
骨粗鬆症	1	(1.0)	1	(1.0)
四肢痛			1	(1.0)
関節周囲炎	4	(4.0)	3	(3.0)
関節リウマチ	1	(1.0)		
肩回旋筋腱板症候群			1	(1.0)
変形性脊椎症	5	(5.0)	3	(3.0)
滑液嚢腫	2	(2.0)	1	(1.0)
腱炎	1	(1.0)		
腱鞘炎	4	(4.0)		

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-1-2）

表 2.7.6-179 有害事象［貼付部位以外、P3 試験（長期）］ （続き）

群	1 枚貼付		2 枚貼付	
解析対象例数	101		100	
発現例数	82	(81.2)	86	(86.0)
発現件数	267		245	
筋骨格系および結合組織障害（続き）	38	(37.6)	29	(29.0)
弾発指	2	(2.0)		
筋膜疼痛症候群	1	(1.0)		
筋骨格硬直	3	(3.0)	3	(3.0)
椎間板障害			2	(2.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2	(2.0)	3	(3.0)
乳癌	1	(1.0)		
結腸癌			1	(1.0)
リンパ腫			1	(1.0)
皮膚乳頭腫			1	(1.0)
大腸腺腫			1	(1.0)
モートン神経腫	1	(1.0)		
神経系障害	3	(3.0)	7	(7.0)
手根管症候群	1	(1.0)		
頚腕症候群			2	(2.0)
頭痛			1	(1.0)
感覚鈍麻			2	(2.0)
坐骨神経痛	2	(2.0)	2	(2.0)
精神障害	1	(1.0)	1	(1.0)
不眠症	1	(1.0)	1	(1.0)
腎および尿路障害	3	(3.0)	1	(1.0)
尿管結石			1	(1.0)
尿路結石	1	(1.0)		
頻尿	2	(2.0)		
生殖系および乳房障害			1	(1.0)
良性前立腺肥大症			1	(1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9	(8.9)	3	(3.0)
喘息	1	(1.0)		
咳嗽	1	(1.0)		
呼吸困難	1	(1.0)		
過換気	1	(1.0)		
肺線維症	1	(1.0)		
アレルギー性鼻炎	2	(2.0)	3	(3.0)
声帯ポリープ	1	(1.0)		
上気道の炎症	1	(1.0)		

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-1-2）

表 2.7.6-179 有害事象［貼付部位以外、P3 試験（長期）］ （続き）

群	1 枚貼付		2 枚貼付	
解析対象例数	101		100	
発現例数	82	(81.2)	86	(86.0)
発現件数	267		245	
皮膚および皮下組織障害	9	(8.9)	14	(14.0)
皮膚炎	1	(1.0)	1	(1.0)
接触性皮膚炎	1	(1.0)		
異汗性湿疹	1	(1.0)		
湿疹	3	(3.0)	4	(4.0)
皮脂欠乏性湿疹			1	(1.0)
皮下出血	1	(1.0)	2	(2.0)
過角化	1	(1.0)	1	(1.0)
嵌入爪			2	(2.0)
光線過敏性反応			1	(1.0)
発疹	1	(1.0)		
全身性皮疹			1	(1.0)
皮膚びらん			1	(1.0)
蕁麻疹			1	(1.0)

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-1-2）

表 2.7.6-180　程度別有害事象［貼付部位、P3 試験（長期）］

群	全部位					
程度	軽度		中等度		高度	
評価部位数	301					
発現部位数	127	(42.2)	17	(5.6)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	126	(41.9)	15	(5.0)		
適用部位皮膚炎	75	(24.9)	13	(4.3)		
適用部位紅斑	15	(5.0)	2	(0.7)		
適用部位そう痒感	10	(3.3)				
適用部位湿疹	32	(10.6)				
適用部位蕁麻疹	3	(1.0)				
適用部位変色	3	(1.0)				
適用部位びらん	1	(0.3)				
免疫系障害			2	(0.7)		
食物アレルギー			2	(0.7)		
感染症および寄生虫症			2	(0.7)		
単純ヘルペス			2	(0.7)		
傷害、中毒および処置合併症	1	(0.3)				
擦過傷	1	(0.3)				
皮膚および皮下組織障害	1	(0.3)				
接触性皮膚炎	1	(0.3)				

MedDRA/J ver. 16.1、部位数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-2-1）

表 2.7.6-181 程度別有害事象［貼付部位以外、P3 試験（長期）］

群	1 枚貼付			2 枚貼付		
程度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
解析対象例数	101			100		
発現例数	79 (78.2)	9 (8.9)	3 (3.0)	82 (82.0)	16 (16.0)	1 (1.0)
血液およびリンパ系障害				1 (1.0)		
貧血				1 (1.0)		
心臓障害	2 (2.0)	1 (1.0)		3 (3.0)		
狭心症				1 (1.0)		
心房細動				1 (1.0)		
うっ血性心不全		1 (1.0)				
期外収縮	1 (1.0)					
心筋虚血	1 (1.0)					
動悸				2 (2.0)		
耳および迷路障害	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	4 (4.0)	1 (1.0)	
伝音難聴				1 (1.0)		
難聴				1 (1.0)		
混合性難聴				1 (1.0)		
回転性めまい	1 (1.0)	1 (1.0)		1 (1.0)		
頭位性回転性めまい			1 (1.0)		1 (1.0)	
眼障害	4 (4.0)			3 (3.0)	1 (1.0)	
結膜出血				1 (1.0)		
結膜炎	2 (2.0)			1 (1.0)		
アレルギー性結膜炎	2 (2.0)			1 (1.0)		
眼瞼下垂					1 (1.0)	
胃腸障害	20 (19.8)		1 (1.0)	23 (23.0)	1 (1.0)	
腹部不快感	6 (5.9)			6 (6.0)		
腹痛	1 (1.0)					
上腹部痛	2 (2.0)			2 (2.0)		
便秘	3 (3.0)			2 (2.0)		
齲歯	1 (1.0)			1 (1.0)		
下痢	4 (4.0)			2 (2.0)		
十二指腸潰瘍				1 (1.0)		
消化不良				2 (2.0)		
胃潰瘍				1 (1.0)		
出血性胃潰瘍			1 (1.0)			
胃炎	2 (2.0)			5 (5.0)		
びらん性胃炎				1 (1.0)		
胃食道逆流性疾患				2 (2.0)		
痔核				1 (1.0)		

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-2-2）

表 2.7.6-181 程度別有害事象［貼付部位以外、P3 試験（長期）］（続き）

群	1 枚貼付			2 枚貼付		
程度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
解析対象例数	101			100		
発現例数	79 (78.2)	9 (8.9)	3 (3.0)	82 (82.0)	16 (16.0)	1 (1.0)
胃腸障害（続き）	20 (19.8)		1 (1.0)	23 (23.0)	1 (1.0)	
悪心	1 (1.0)					
食道炎	1 (1.0)					
歯周病	1 (1.0)					
口内炎	3 (3.0)			2 (2.0)		
歯痛	1 (1.0)					
下部消化管出血					1 (1.0)	
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (4.0)	1 (1.0)		3 (3.0)		
無力症		1 (1.0)				
胸部不快感	1 (1.0)					
局所腫脹				1 (1.0)		
末梢性浮腫	2 (2.0)					
適用部位蕁麻疹	1 (1.0)					
ポリープ				2 (2.0)		
肝胆道系障害				1 (1.0)		
肝機能異常				1 (1.0)		
免疫系障害	2 (2.0)			1 (1.0)	1 (1.0)	
食物アレルギー					1 (1.0)	
季節性アレルギー	2 (2.0)			1 (1.0)		
感染症および寄生虫症	49 (48.5)	1 (1.0)		43 (43.0)	2 (2.0)	
気管支炎				1 (1.0)	1 (1.0)	
気管支肺炎	1 (1.0)					
膀胱炎	2 (2.0)			3 (3.0)		
せつ	1 (1.0)					
胃腸炎	8 (7.9)			3 (3.0)		
ウイルス性胃腸炎				1 (1.0)		
帯状疱疹				1 (1.0)		
麦粒腫	1 (1.0)					
感染				1 (1.0)		
インフルエンザ	2 (2.0)	1 (1.0)		1 (1.0)		
喉頭炎	1 (1.0)					
鼻咽頭炎	42 (41.6)			35 (35.0)		
爪真菌症	1 (1.0)			1 (1.0)		
外耳炎	1 (1.0)					
爪囲炎	1 (1.0)					

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-2-2）

表 2.7.6-181 程度別有害事象［貼付部位以外、P3 試験（長期）］（続き）

群	1 枚貼付			2 枚貼付		
程度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
解析対象例数	101			100		
発現例数	79 (78.2)	9 (8.9)	3 (3.0)	82 (82.0)	16 (16.0)	1 (1.0)
感染症および寄生虫症（続き）	49 (48.5)	1 (1.0)		43 (43.0)	2 (2.0)	
歯周炎				3 (3.0)		
咽頭炎	1 (1.0)			1 (1.0)		
腎盂腎炎				1 (1.0)	1 (1.0)	
歯肉膿瘍	1 (1.0)					
感染性腸炎	1 (1.0)					
ノロウイルス性胃腸炎	2 (2.0)					
傷害、中毒および処置合併症	20 (19.8)	2 (2.0)		17 (17.0)	6 (6.0)	
動物咬傷		1 (1.0)				
節足動物刺傷	3 (3.0)					
足骨折				1 (1.0)		
靭帯捻挫	3 (3.0)			3 (3.0)	1 (1.0)	
膝蓋骨骨折					1 (1.0)	
肋骨骨折	1 (1.0)			1 (1.0)	1 (1.0)	
脊椎圧迫骨折				1 (1.0)		
皮下血腫				1 (1.0)		
擦過傷	1 (1.0)					
肉離れ	1 (1.0)					
挫傷	13 (12.9)			8 (8.0)		
創傷	1 (1.0)			3 (3.0)	1 (1.0)	
熱傷	1 (1.0)					
挫滅					1 (1.0)	
靭帯損傷	1 (1.0)	1 (1.0)				
歯牙破折	1 (1.0)			1 (1.0)		
恥骨骨折				1 (1.0)		
筋挫傷	1 (1.0)					
半月板損傷					1 (1.0)	
臨床検査	8 (7.9)			12 (12.0)	1 (1.0)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加				1 (1.0)		
血中クレアチニン増加	1 (1.0)			2 (2.0)		
血中乳酸脱水素酵素増加				1 (1.0)		
血中カリウム増加				2 (2.0)		
血圧上昇	1 (1.0)					
血中尿素増加	1 (1.0)			3 (3.0)		
尿中ブドウ糖陽性	1 (1.0)			1 (1.0)		

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-2-2）

表 2.7.6-181 程度別有害事象［貼付部位以外、P3 試験（長期）］（続き）

群	1 枚貼付			2 枚貼付		
程度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
解析対象例数	101			100		
発現例数	79 (78.2)	9 (8.9)	3 (3.0)	82 (82.0)	16 (16.0)	1 (1.0)
臨床検査（続き）	8 (7.9)			12 (12.0)	1 (1.0)	
尿中血陽性	3 (3.0)			2 (2.0)		
心拍数増加					1 (1.0)	
白血球数増加	1 (1.0)					
心電図異常Q波				1 (1.0)		
尿中蛋白陽性				2 (2.0)		
便潜血				1 (1.0)		
尿中ウロビリノーゲン増加	1 (1.0)					
代謝および栄養障害	2 (2.0)			2 (2.0)		
脱水				1 (1.0)		
耐糖能障害	1 (1.0)					
高コレステロール血症				1 (1.0)		
高脂血症	1 (1.0)					
筋骨格系および結合組織障害	36 (35.6)	2 (2.0)		27 (27.0)	2 (2.0)	
関節痛	2 (2.0)			2 (2.0)		
関節炎				1 (1.0)		
背部痛	6 (5.9)			5 (5.0)	1 (1.0)	
滑液包炎	2 (2.0)					
肋軟骨炎	1 (1.0)					
腰部脊柱管狭窄症	1 (1.0)					
筋痙縮	1 (1.0)			1 (1.0)		
筋骨格痛	2 (2.0)			2 (2.0)		
筋肉痛	5 (5.0)					
頚部痛				1 (1.0)		
結節性変形性関節症	1 (1.0)					
変形性関節症	5 (5.0)	1 (1.0)		3 (3.0)		
骨粗鬆症	1 (1.0)			1 (1.0)		
四肢痛				1 (1.0)		
関節周囲炎	4 (4.0)			3 (3.0)		
関節リウマチ	1 (1.0)					
肩回旋筋腱板症候群					1 (1.0)	
変形性脊椎症	5 (5.0)			3 (3.0)		
滑液嚢腫	2 (2.0)			1 (1.0)		
腱炎		1 (1.0)				
腱鞘炎	4 (4.0)					

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-2-2）

表 2.7.6-181 程度別有害事象［貼付部位以外、P3 試験（長期）］（続き）

群	1 枚貼付			2 枚貼付		
程度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
解析対象例数	101			100		
発現例数	79 (78.2)	9 (8.9)	3 (3.0)	82 (82.0)	16 (16.0)	1 (1.0)
筋骨格系および結合組織障害（続き）	36 (35.6)	2 (2.0)		27 (27.0)	2 (2.0)	
弾発指	2 (2.0)					
筋膜疼痛症候群	1 (1.0)					
筋骨格硬直	3 (3.0)			3 (3.0)		
椎間板障害				2 (2.0)		
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.0)		1 (1.0)	2 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.0)
乳癌			1 (1.0)			
結腸癌						1 (1.0)
リンパ腫					1 (1.0)	
皮膚乳頭腫				1 (1.0)		
大腸腺腫				1 (1.0)		
モートン神経腫	1 (1.0)					
神経系障害	3 (3.0)			7 (7.0)		
手根管症候群	1 (1.0)					
頚腕症候群				2 (2.0)		
頭痛				1 (1.0)		
感覚鈍麻				2 (2.0)		
坐骨神経痛	2 (2.0)			2 (2.0)		
精神障害	1 (1.0)			1 (1.0)		
不眠症	1 (1.0)			1 (1.0)		
腎および尿路障害	3 (3.0)			1 (1.0)		
尿管結石				1 (1.0)		
尿路結石	1 (1.0)					
頻尿	2 (2.0)					
生殖系および乳房障害				1 (1.0)		
良性前立腺肥大症				1 (1.0)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (7.9)	1 (1.0)		3 (3.0)		
喘息	1 (1.0)					
咳嗽	1 (1.0)					
呼吸困難	1 (1.0)					
過換気	1 (1.0)					
肺線維症		1 (1.0)				
アレルギー性鼻炎	2 (2.0)			3 (3.0)		
声帯ポリープ	1 (1.0)					
上気道の炎症	1 (1.0)					

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-2-2）

表 2.7.6-181　程度別有害事象［貼付部位以外、P3 試験（長期）］（続き）

群	1 枚貼付			2 枚貼付		
程度	軽度	中等度	高度	軽度	中等度	高度
解析対象例数	101			100		
発現例数	79 (78.2)	9 (8.9)	3 (3.0)	82 (82.0)	16 (16.0)	1 (1.0)
皮膚および皮下組織障害	9 (8.9)			14 (14.0)		
皮膚炎	1 (1.0)			1 (1.0)		
接触性皮膚炎	1 (1.0)					
異汗性湿疹	1 (1.0)					
湿疹	3 (3.0)			4 (4.0)		
皮脂欠乏性湿疹				1 (1.0)		
皮下出血	1 (1.0)			2 (2.0)		
過角化	1 (1.0)			1 (1.0)		
嵌入爪				2 (2.0)		
光線過敏性反応				1 (1.0)		
発疹	1 (1.0)					
全身性皮疹				1 (1.0)		
皮膚びらん				1 (1.0)		
蕁麻疹				1 (1.0)		

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-2-2）

2）　副作用

有害事象と同様に、副作用は MedDRA/J ver.16.1 標準用語（器官別大分類／基本語）別に貼付部位と貼付部位以外に分けて集計し、貼付部位の副作用は評価部位数を分母として集計した。

貼付部位及び貼付部位以外における副作用の集計結果を表 2.7.6-182 及び表 2.7.6-183 に示した。

貼付部位の副作用発現率は 46.8%（141/301 部位）であり、ほとんどの有害事象が副作用であった。主な副作用（発現率 2%以上）として、適用部位皮膚炎、適用部位湿疹、適用部位紅斑及び適用部位そう痒感が認められた。副作用発現率に貼付部位による違いは認められなかった。

貼付部位以外の副作用発現率は 1 枚貼付群 5.9%（6/101 例）、2 枚貼付群 12.0%（12/100 例）であった。主な副作用（発現率 2%以上）として、2 枚貼付群に胃炎、血中尿素増加及び尿中血陽性が認められた。これらの副作用は 1 枚貼付群でも認められたが、発現率は 2%未満であり、1 枚貼付群は 2%以上の副作用は認められなかった。両群の副作用の種類及び程度は同様であった。

表 2.7.6-182 副作用［貼付部位、P3 試験（長期）］

群	全部位	
評価部位数	301	
発現部位数	141	(46.8)
発現件数	183	
一般・全身障害および投与部位の状態	141	(46.8)
適用部位皮膚炎	88	(29.2)
適用部位紅斑	17	(5.6)
適用部位そう痒感	10	(3.3)
適用部位湿疹	32	(10.6)
適用部位変色	3	(1.0)

MedDRA/J ver.16.1、部位数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-1-3）

表 2.7.6-183 副作用［貼付部位以外、P3 試験（長期）］

群	1 枚貼付		2 枚貼付	
解析対象例数	101		100	
発現例数	6	(5.9)	12	(12.0)
発現件数	7		22	
胃腸障害	3	(3.0)	6	(6.0)
腹部不快感	1	(1.0)	1	(1.0)
上腹部痛			1	(1.0)
十二指腸潰瘍			1	(1.0)
消化不良			1	(1.0)
胃潰瘍			1	(1.0)
出血性胃潰瘍	1	(1.0)		
胃炎	1	(1.0)	3	(3.0)
胃食道逆流性疾患			1	(1.0)
肝胆道系障害			1	(1.0)
肝機能異常			1	(1.0)
臨床検査	2	(2.0)	5	(5.0)
血中クレアチニン増加	1	(1.0)		
血中尿素増加	1	(1.0)	3	(3.0)
尿中血陽性	1	(1.0)	2	(2.0)
尿中蛋白陽性			1	(1.0)
便潜血			1	(1.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）			1	(1.0)
大腸腺腫			1	(1.0)
皮膚および皮下組織障害	1	(1.0)		
皮膚炎	1	(1.0)		

MedDRA/J ver.16.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-1-4）

3） 死亡

死亡例は認められなかった。

4） 重篤な有害事象

重篤な有害事象は 8 例に認められた。重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6-184 に示した。

表 2.7.6-184 重篤な有害事象一覧［P3 試験（長期）］

被験者識別コード	群	年齢 性別	報告事象名 MedDRA/J PT	発現日	転帰日	転帰	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬の処置
LT0616	1 枚貼付	78 歳 男性	出血性胃潰瘍 出血性胃潰瘍	貼付 129 日後	発現 81 日後	回復	関連あるかもしれない	高度	重篤	中止
LT0214	1 枚貼付	61 歳 女性	乳癌（右側） 乳癌	貼付 41 日後	発現 159 日後	軽減	関連なし	高度	重篤	中止
			熱傷（右前腕） 熱傷	貼付 11 日後	発現 21 日後	回復	関連なし	軽度	非重篤	継続
			胃痛 上腹部痛	貼付 23 日後	発現 3 日後	回復	関連なし	軽度	非重篤	継続
LT0410	1 枚貼付	69 歳 女性	良性発作性頭位眩暈症の悪化 頭位性回転性めまい	貼付 61 日後	発現 5 日後	回復	関連なし	高度	重篤	継続
			不眠 不眠症	貼付 62 日後	発現 4 日後	回復	関連なし	軽度	非重篤	継続
			かぶれ（頚） 適用部位皮膚炎	貼付 83 日後	発現 281 日後	回復	関連あり	軽度	非重篤	休薬
LT0113	2 枚貼付	53 歳 男性	下部消化管出血 下部消化管出血	貼付 127 日後	発現 1 日後	回復	関連なし	中等度	重篤	中止
			尿潜血陽性 尿中血陽性	貼付 14 日後	発現 9 日後	回復	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	継続
			貧血 貧血	貼付 127 日後	発現 34 日後	回復	関連なし	軽度	非重篤	継続
			逆流性食道炎の悪化 胃食道逆流性疾患	貼付 136 日後	発現 32 日後	不変	関連なし	軽度	非重篤	継続
LT0211	2 枚貼付	63 歳 男性	S 状結腸癌 結腸癌	貼付 82 日後	発現 245 日後	軽減	関連なし	高度	重篤	中止
LT0323	2 枚貼付	76 歳 女性	恥骨骨折 恥骨骨折	貼付 358 日後	発現 40 日後	不変	関連なし	軽度	重篤	継続
			右肩関節周囲炎 関節周囲炎	貼付 21 日後	発現 5 日後	回復	関連なし	軽度	非重篤	継続
			右肩関節周囲炎 関節周囲炎	貼付 103 日後	発現 2 日後	回復	関連なし	軽度	非重篤	継続
			打撲（右膝・腰） 挫傷	貼付 126 日後	発現 13 日後	回復	関連なし	軽度	非重篤	継続
			右肩関節周囲炎 関節周囲炎	貼付 192 日後	発現 15 日後	回復	関連なし	軽度	非重篤	継続
			口内炎 口内炎	貼付 285 日後	発現 14 日後	回復	関連なし	軽度	非重篤	継続
			骨粗鬆症 骨粗鬆症	貼付 358 日後	発現 40 日後	不変	関連なし	軽度	非重篤	継続

MedDRA/J ver.16.1、発現時期：貼付開始日を 0 日後として起算、転帰日：発現日を 0 日後として起算
（引用元：5.3.5.2-01 表 11-9 5.3.7.2-12）

表 2.7.6-184 重篤な有害事象一覧［P3 試験（長期）］ （続き）

被験者識別コード	群	年齢 性別	報告事象名 MedDRA/J PT	発現日	転帰日	転帰	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬の処置
LT0731	2 枚貼付	56 歳 女性	悪性リンパ腫 リンパ腫	貼付 318 日後	発現 158 日後	不変	関連なし	中等度	重篤	継続
			腰痛症 背部痛	貼付 46 日後	発現 430 日後	不変	関連なし	軽度	非重篤	継続
			右第 2 指挫創 創傷	貼付 176 日後	発現 13 日後	回復	関連なし	軽度	非重篤	継続
			接触性皮膚炎（右膝） 適用部位皮膚炎	貼付 189 日後	発現 198 日後	回復	関連あり	軽度	非重篤	休薬
			接触性皮膚炎（左膝） 適用部位皮膚炎	貼付 189 日後	発現 182 日後	回復	関連あり	軽度	非重篤	休薬
			異常Q波 心電図異常Q波	貼付 264 日後	発現 72 日後	不変	関連なし	軽度	非重篤	継続
			感冒 鼻咽頭炎	貼付 270 日後	発現 17 日後	回復	関連なし	軽度	非重篤	継続
			大腸ポリープ（腺腫） 大腸腺腫	貼付 318 日後	発現 0 日後	回復	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	継続
LT0803	2 枚貼付	75 歳 女性	腎盂腎炎 腎盂腎炎	貼付 303 日後	発現 22 日後	回復	関連なし	中等度	重篤	継続
			発赤（右膝） 適用部位紅斑	貼付 9 日後	発現 7 日後	回復	おそらく関連あり	軽度	非重篤	継続
			発赤（左膝） 適用部位紅斑	貼付 9 日後	発現 7 日後	回復	おそらく関連あり	軽度	非重篤	継続
			薬剤性接触性皮膚炎(右膝) 適用部位皮膚炎	貼付 125 日後	発現 71 日後	回復	おそらく関連あり	軽度	非重篤	継続
			薬剤性接触性皮膚炎(左膝) 適用部位皮膚炎	貼付 125 日後	発現 71 日後	回復	おそらく関連あり	軽度	非重篤	継続
			便秘症 便秘	貼付 303 日後	発現 21 日後	回復	関連なし	軽度	非重篤	継続
			不眠 不眠症	貼付 309 日後	発現 0 日後	回復	関連なし	軽度	非重篤	継続

MedDRA/J ver.16.1、発現時期：貼付開始日を 0 日後として起算、転帰日：発現日を 0 日後として起算
（引用元：5.3.5.2-01 表 11-9 5.3.7.2-12）

a) 出血性胃潰瘍（報告事象名：出血性胃潰瘍）：1 枚貼付群

貼付 129 日後に悪心及び吐血のため、近医内科を受診し、他院を紹介された。出血性胃潰瘍（発現部位：穹窿部、ステージ分類：A1、深達度：SM 以深）と診断され、内視鏡的止血術を施行後、入院した。発現 3 日後に内視鏡にて試験を確認、食事を再開し、その翌日に退院した。本事象発現後も治験薬の貼付を継続したが、治験担当医師は治験薬が今回の事象のきっかけとなった可能性が否定できないと判断し、発現 22 日後に治験を中止した。発現 81 日後に再度胃内視鏡検査を実施し、出血性胃潰瘍の完治が確認された。治験担当医師は発現 108 日後にこの結果を確認し、転帰を消失又は回復と判断した。

本事象発現前後の赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の推移を表 2.7.6-185 に示した。これらの項目の変動は、治験担当医師により本事象に伴う出血に起因するものと判断された。

表 2.7.6-185　LT0616 の臨床検査値の推移［P3 試験（長期）］

発現からの経過日数（日）	基準値（治験）	基準値（入院先）	-11	0	12	22	133
赤血球数（10^4/μL）	427 – 570	400 – 550	465	398　L	373　L	353　L	496
ヘモグロビン量（g/dL）	13.5 – 17.6	13 – 18	13.7	11.7　L	10.9　L	10.1　L	15.3
ヘマトクリット値（%）	39.8 – 51.8	38 – 52	43.5	36.5　L	34.7　L	31.5　L	47.1
フェリチン（ng/dL）	－	22.5 – 233	－	12.0　L	－	－	－

L：異常低値、－：実施せず、基準値：0 日は入院先、その他は治験
（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-60、重篤な有害事象に関する報告書 LT0616）

治験薬との因果関係：
発現 81 日後の内視鏡検査にて萎縮性胃炎を治験開始前より合併していたこと及びヘリコバクター・ピロリ菌を保有していたことが確認されたが、本事象は治験薬の貼付がきっかけとなった可能性が否定できないため、治験担当医師により治験薬との因果関係は関連あるかもしれないと判断された。因果関係判定根拠に関し、治験依頼者は治験担当医師の見解を支持した。

b)　乳癌［報告事象名：乳癌（右側）］：1 枚貼付群

治験開始前の乳房検診にて乳房のしこりが指摘され、治験薬貼付開始以降に他院で実施した検査（エコー、マンモグラフィー、細胞診）により治験薬貼付 41 日後に乳癌であることが確認された。治験中止後、他院にて乳房部分切除術が行われ、薬物治療と放射線治療が開始された。癌はステージⅡで、1.5 cm の硬癌であり進行の程度から約 1 年半前よりあったと考えられる旨、他院主治医の見解を入手した。転帰は軽減と判断され（発現 159 日後）、治験としての追跡を終了した。

治験薬との因果関係：
乳房のしこりは治験薬投与前の検診時に指摘されたものであり、時間的経過及び治験薬の薬理作用の観点から本剤投与が乳癌の発症を誘発したとは考えにくく、治験担当医師により治験薬との因果関係は関連なしと判断された。因果関係判定根拠に関し、治験依頼者は治験担当医師の見解を支持した。

c)　頭位性回転性めまい（報告事象名：良性発作性頭位眩暈症の悪化）：1 枚貼付群

貼付 61 日後に強いめまい症状が現れ、他院へ入院した。頭部 CT 検査では異常所見はなく、発現 2 日後の耳の検査でも異常はなく、発現 5 日後に退院した。転帰は消失又は回復（発現 5 日後）、治験は継続可能と判断された。

治験薬との因果関係：
本事象はストレスや疲れが原因であると考えられ、治験担当医師により治験薬との因果関係は関連なしと判断された。因果関係判定根拠に関し、治験依頼者は治験担当医師の見解を支持した。

d)　下部消化管出血（報告事象名：下部消化管出血）：2 枚貼付群

貼付 127 日後に下血があり、他院に入院し上部及び下部内視鏡検査を実施した。他院主治医より、下部消化管出血と考えるが上部及び下部内視鏡検査で痔を認めたが、明らかな粘膜障害は認

められないとの情報を入手した。転帰は消失又は回復（発現 1 日後）と判断された。また、治験中に発現した有害事象の貧血は、本事象に起因するものと判断された。

治験薬との因果関係：

上部及び下部内視鏡検査にて明らかな粘膜障害は認められなかったこと、当該被験者が大腸憩室炎の既往歴があること、及び痔に起因したものである可能性が高いと考えられること、事象発現後も治験薬貼付を継続し症状が回復したこと等から、治験担当医師により本事象と治験薬との因果関係は関連なしと判断された。因果関係判定根拠に関し、治験依頼者は治験担当医師の見解を支持した。

e) 結腸癌（報告事象名：S 状結腸癌）：2 枚貼付群

治験開始 1 年半前より貧血があり、治験期間中も貧血傾向が続いていたため、貼付 82 日後に他院にて大腸内視鏡検査を実施し S 状結腸癌が確認された。その後、腹腔鏡補助下 S 状結腸切除術が施行され、補助化学療法を約 6 ヵ月間実施した。転帰は軽減（発現 245 日後）と判断された。

治験薬との因果関係：

当該被験者は 1 年半前より貧血があり、その時点で S 状結腸癌ができていたかは現状判断できないものの、治験薬貼付により貧血が急激に悪化していないこと、また癌のステージ分類がⅢa であり時間的経過を考慮すると治験開始前から S 状結腸癌があった可能性が高いと考え、治験担当医師により治験薬との因果関係は関連なしと判断された。因果関係判定根拠に関し、治験依頼者は治験担当医師の見解を支持した。

f) 恥骨骨折（報告事象名：恥骨骨折）：2 枚貼付群

貼付 358 日後に椅子から落ちたことで恥骨を骨折し翌日他院に入院した。数ヵ月の入院を要することから治験を中止し、これ以上の追跡は不要と判断された［転帰は不変（発現 40 日後）］。

治験薬との因果関係：

外傷性の事象であることが明らかであり、治験担当医師により治験薬との因果関係は関連なしと判断された。因果関係判定根拠に関し、治験依頼者は治験担当医師の見解を支持した。

g) リンパ腫（報告事象名：悪性リンパ腫）：2 枚貼付群

貼付 264 日後の健康診断にて認められた便潜血陽性の精査のため、治験薬貼付 318 日後に他院にて大腸内視鏡検査を実施した。その結果、直腸に隆起性病変を認め、粘膜下腫瘍の生検により悪性リンパ腫と診断された。病理分類は濾胞辺縁帯リンパ腫、病期は I と推定された。その他、他院で行われた PET-CT 検査、大腸内視鏡検査（経過観察）及びバリウム検査にて、悪性リンパ腫の所見が直腸に認められた。遺伝子検査にて、API2-MALT1 遺伝子は検出されなかった。発現 136 日後から放射線治療が実施され、発現 169 日後に状態が安定していることを確認、治験薬との因果関係が否定できることも踏まえ、これ以上の追跡は不要と判断された［転帰は不変（発現 158 日後）］。

治験薬との因果関係：

本事象は NSAIDs によるものとは考えにくく、被験者が本事象の好発年齢にあることから、治験薬の影響ではなく偶発的に発現した事象であると考え、治験担当医師により治験薬との因果関係

は関連なしと判断された。因果関係判定根拠に関し、治験依頼者は治験担当医師の見解を支持した。

h) 腎盂腎炎（報告事象名：腎盂腎炎）：2 枚貼付群

貼付 303 日後に発熱、倦怠感、食欲不振及び排尿困難感を認め、夜間救急を受診した。尿の一般細菌検査でグラム陰性桿菌 3+、白血球 3+であり、腎盂腎炎の疑いにて本人希望で入院加療となった。尿の一般細菌検査の結果より細菌感染が認められた。治験薬の貼付は継続した。発現 9 日後に退院し、発現 22 日後に転帰は消失又は回復と判断された。

治験薬との因果関係：

本事象は細菌感染により発現したものであり、治験担当医師により治験薬との因果関係は関連なしと判断された。因果関係判定根拠に関し、治験依頼者は治験担当医師の見解を支持した。

5） 貼付中止に至った有害事象

貼付中止に至った有害事象を表 2.7.6-186 に示した。

貼付部位の有害事象のため 13 部位（9 例）、貼付部位以外の有害事象のため 6 例が貼付を中止した。主な有害事象は適用部位皮膚炎及び適用部位湿疹であった。

表 2.7.6-186 貼付中止に至った有害事象［P3 試験（長期）］

被験者識別コード	群	発現日	転帰日（消失又は回復）	貼付中止に至った有害事象（MedDRA/J 基本語）	当該被験者で発現した他の有害事象（MedDRA/J 基本語）
LT0105	1 枚貼付	貼付 85 日後	発現 30 日後	適用部位皮膚炎	－
LT0208	1 枚貼付	貼付 255 日後	発現 64 日後 a)	靭帯損傷	靭帯捻挫、挫傷、擦過傷、筋骨格痛
LT0214	1 枚貼付	貼付 41 日後	発現 159 日後 a)	乳癌	熱傷、上腹部痛
LT0412	1 枚貼付	貼付 38 日後	発現 73 日後	適用部位皮膚炎	－
LT0418	1 枚貼付	貼付 64 日後	発現 28 日後	適用部位皮膚炎	－
LT0616	1 枚貼付	貼付 129 日後	発現 81 日後	出血性胃潰瘍	－
LT0810	1 枚貼付	貼付 22 日後	発現 43 日後	適用部位湿疹	鼻咽頭炎
LT1005	1 枚貼付	貼付 81 日後	発現 121 日後	適用部位皮膚炎	適用部位そう痒感、末梢性浮腫、鼻咽頭炎
LT0104	2 枚貼付	貼付 78 日後	発現 16 日後	適用部位皮膚炎 b)	－
LT0113	2 枚貼付	貼付 127 日後	発現 1 日後	下部消化管出血	尿中血陽性、貧血、胃食道逆流性疾患
LT0211	2 枚貼付	貼付 82 日後	発現 245 日後 a)	結腸癌	－
LT0212	2 枚貼付	貼付 21 日後	発現 104 日後	適用部位皮膚炎 b)	－
LT0310	2 枚貼付	貼付 45 日後	発現 10 日後	適用部位皮膚炎 b)	皮下出血
LT0413	2 枚貼付	貼付 301 日後	発現 82 日後	血中尿素増加 c)	鼻咽頭炎、適用部位変色、変形性脊椎症
LT0610	2 枚貼付	貼付 58 日後	発現 25 日後	適用部位湿疹 b)	創傷、関節炎、湿疹、感覚鈍麻、鼻咽頭炎

MedDRA/J ver.16.1、－：該当なし
発現時期：貼付開始日を 0 日後として起算、転帰日：発現日を 0 日後として起算
a) 転帰は軽減
b) 貼付部位 2 部位ともに同事象が発現し、いずれの部位も中止に至った
c) 当該被験者は 2 枚貼付群であったが一方の評価部位を中止した
（引用元：5.3.7.2-12）

6） その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象として「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について（薬安第 80 号 平成 4 年 6 月 29 日）」のグレード 3 に相当するものをとりあげた。また、NSAIDs の有害事象として特に消化器症状の発現頻度が高いことから、胃潰瘍及び十二指腸潰瘍をその他の重要な有害事象として取り扱うこととした。

その他の重要な有害事象は 4 例に認められた（表 2.7.6-187）。

表 2.7.6-187 その他の重要な有害事象一覧［P3 試験（長期）］

被験者識別コード	群	年齢 性別	報告事象名 MedDRA/J PT	発現日	転帰日	転帰	因果関係	程度	重篤/非重篤	治験薬の処置
LT1124	2 枚貼付	72 歳 男性	胃潰瘍 胃潰瘍	貼付 56 日後	発現 189 日後	回復	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	休薬
			十二指腸潰瘍 十二指腸潰瘍	貼付 56 日後	発現 84 日後	回復	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	休薬
LT0712	1 枚貼付	76 歳 男性	うっ血性心不全 うっ血性心不全	貼付 179 日後	発現 32 日後	回復	関連なし	中等度	非重篤	継続
LT0720	1 枚貼付	74 歳 女性	肺気腫合併肺線維症 肺線維症	貼付 9 日後	発現 131 日後	軽減	関連なし	中等度	非重篤	継続
LT0811	2 枚貼付	64 歳 女性	脈拍上昇 心拍数増加	貼付 224 日後	発現 2 日後	回復	関連なし	中等度	非重篤	継続

MedDRA/J ver.16.1、発現時期：貼付開始日を 0 日後として起算、転帰日：発現日を 0 日後として起算
（引用元：5.3.5.2-01 表 11-10 5.3.7.2-12）

a) 胃潰瘍（報告事象名：胃潰瘍）、十二指腸潰瘍（報告事象名：十二指腸潰瘍）：2 枚貼付群

貼付 56 日後の臨床検査にて赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値の経時的な低下が認められ、貼付 121 日後に実施した便潜血検査が陽性であった。貼付 140 日後に他院にて内視鏡検査を実施し、胃潰瘍一部瘢痕（ステージ H2～S1）及び十二指腸潰瘍瘢痕（ステージ S2）が認められたことから、貼付 56 日後に遡って胃潰瘍及び十二指腸潰瘍が発現していたと判断された。胃潰瘍の転帰は発現 189 日後に消失又は回復、十二指腸潰瘍の転帰は発現 84 日後に消失又は回復と判断された。なお、本被験者は胃潰瘍及び十二指腸潰瘍の既往があった。

本事象発現前後の赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の推移を表 2.7.6-188 に示した。これらの項目の変動は、治験担当医師により本事象に伴うものと判断された。

表 2.7.6-188 LT1124 の臨床検査値の推移［P3 試験（長期）］

臨床検査実施時期	基準値	貼付開始時	貼付 4 週後	貼付 8 週後	貼付 12 週後	貼付 16 週後	中止時
発現からの経過日数（日）		-56	-28	0	28	56	140
赤血球数（10^4/μL）	427 – 570	412 L	393 L	375 L	371 L	367 L	419 L
ヘモグロビン量（g/dL）	13.5 – 17.6	12.9 L	12.3 L	11.9 L	11.3 L	11.2 L	12.1 L
ヘマトクリット値（%）	39.8 – 51.8	40.4	38.1 L	37.0 L	35.7 L	35.4 L	38.3 L

L：異常低値
（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-61）

治験薬との因果関係：
いずれの事象も治験中に認められたものであることから、治験担当医師により治験薬との因果関係は関連あるかもしれないと判断された。因果関係判定根拠に関し、治験依頼者は治験担当医師の見解を支持した。

b) うっ血性心不全（報告事象名：うっ血性心不全）：1 枚貼付群

貼付 179 日後に両足浮腫及び不整脈を認めた。他院での検査の結果、ネフローゼ症候群と診断されたことを被験者から聴取したため、治験の継続は困難と判断し治験を中止した。その後入手した臨床検査結果からネフローゼ症候群でないことが明らかとなり、治験担当医師によりうっ血性心不全と判断された。発現 32 日後に転帰は消失又は回復と判断された。

治験薬との因果関係：
当該被験者の他の有害事象である心筋虚血（治験薬との因果関係：関連なし）、直前の感冒、加齢など、他の原因が本事象の発現に関与していると考えられること、治験薬貼付開始から事象発現までの半年程度の間、臨床検査値や臨床症状に問題がなかったことから、治験担当医師により治験薬との因果関係は関連なしと判断された。因果関係判定根拠に関し、治験依頼者は治験担当医師の見解を支持した。

c) 肺線維症（報告事象名：肺気腫合併肺線維症）：1 枚貼付群

貼付 9 日後から息切れの症状の悪化を被験者が自覚し、他院での検査の結果、肺気腫合併肺線維症及び関節リウマチ（治験薬との因果関係：関連なし）と診断された。関節リウマチの治療を優先する必要があるとの判断により本治験を中止した。発現 131 日後に転帰は軽減と判断された。

治験薬との因果関係：
本事象は、治験前から息切れの症状があること、喫煙歴や関節リウマチが原因と疑われることから、治験担当医師により治験薬との因果関係は関連なしと判断された。因果関係判定根拠に関し、治験依頼者は治験担当医師の見解を支持した。

d) 心拍数増加（報告事象名：脈拍上昇）：2 枚貼付群

貼付開始時の血圧は 144/83 mmHg、脈拍数は 79 拍/min であった。貼付 32 週後に、脈拍数 130 拍/min に増加した（血圧 162/85 mmHg）。程度は中等度と判断された。発現 2 日後に転帰は消失又は回復と判断された。また、治験薬は継続した。

治験薬との因果関係：
偶発的な事象と考えられること、治験薬の貼付を継続しても回復したことから、治験担当医師により治験薬との因果関係は関連なしと判断された。因果関係判定根拠に関し、治験依頼者は治験担当医師の見解を支持した。

7） 貼付部位の有害事象の分析

a) 評価部位別（貼付部位）

貼付部位の有害事象について、評価部位別に集計した（表 2.7.6-189）。

貼付部位の有害事象発現率は膝 50.0%（96/192 部位）、腰 45.5%（30/66 部位）、頚 42.3%（11/26 部位）、その他 35.3%（6/17 部位）であり、有害事象発現率に評価部位による違いは認められなかった。

表 2.7.6-189 評価部位別の有害事象［貼付部位、P3 試験（長期）］

評価部位	膝	腰	頚	その他	全部位
評価部位数	192	66	26	17	301
発現部位数	96 (50.0)	30 (45.5)	11 (42.3)	6 (35.3)	143 (47.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	94 (49.0)	30 (45.5)	11 (42.3)	6 (35.3)	141 (46.8)
適用部位皮膚炎	62 (32.3)	14 (21.2)	6 (23.1)	6 (35.3)	88 (29.2)
適用部位紅斑	10 (5.2)	4 (6.1)	3 (11.5)		17 (5.6)
適用部位そう痒感	2 (1.0)	6 (9.1)	2 (7.7)		10 (3.3)
適用部位湿疹	21 (10.9)	8 (12.1)	3 (11.5)		32 (10.6)
適用部位蕁麻疹	1 (0.5)	2 (3.0)			3 (1.0)
適用部位変色	3 (1.6)				3 (1.0)
適用部位びらん		1 (1.5)			1 (0.3)
免疫系障害	1 (0.5)	1 (1.5)			2 (0.7)
食物アレルギー	1 (0.5)	1 (1.5)			2 (0.7)
感染症および寄生虫症		1 (1.5)		1 (5.9)	2 (0.7)
単純ヘルペス		1 (1.5)		1 (5.9)	2 (0.7)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.5)				1 (0.3)
擦過傷	1 (0.5)				1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害		1 (1.5)			1 (0.3)
接触性皮膚炎		1 (1.5)			1 (0.3)

MedDRA/J ver.16.1、部位数（%）
（引用元：5.3.5.2-01 表 11-6 表 14.2-41-a）

b) 回復までの期間（貼付部位）

貼付部位の有害事象について、持続期間及び回復期間別に集計した（表 2.7.6-190）。

貼付部位に発現した有害事象 196 件全てが回復し、126 件は貼付期間中に、52 件は貼付終了 4 週後までに回復した。

表 2.7.6-190　持続期間及び回復期間別の有害事象［貼付部位、P3 試験（長期）］

持続期間（週間）		～ 2	～ 4	～ 8	～ 12	12 ＜	その他
評価部位数		301					
貼付期間中に回復		52	15	15	13	31	
貼付終了後に回復							
貼付終了後（週間）	～ 1	3	2	2		12	
	～ 2		5		3	14	
	～ 4		2	3	1	5	
	～ 8				4	13	
	～ 12						
	12 ＜					1	
	その他						

単位：件数
（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-19）

c)　初発（貼付部位）

貼付部位の有害事象のうち、初発の有害事象を SOC 別に全部位で集計した（表 2.7.6-191）。

SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」では、貼付 12 週後までに約半数の 77 件が発現し、特に貼付 4～8 週後で発現件数が多かった。貼付 32 週後以降は発現件数が減少した。

表 2.7.6-191　初発の有害事象［貼付部位、P3 試験（長期）］

発現時期（週後）	評価部位数	一般・全身障害および投与部位の状態	免疫系障害	感染症および寄生虫症	傷害、中毒および処置合併症	皮膚および皮下組織障害
合計 a)	301	141 (46.8)	2 (0.7)	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)
～ 2	301	11				
～ 4	299	18				
～ 8	298	34		2		
～ 12	291	14				
～ 16	282	11	2			1
～ 20	271	13				
～ 24	267	6			1	
～ 28	258	16				
～ 32	250	9				
～ 36	250	3				
～ 40	249	3				
～ 44	245	2				
～ 48	245	1				
～ 52	238					
52 ＜	0					

MedDRA/J ver.16.1
a) 部位数（%）　週ごとの集計は件数
（引用元：5.3.5.2-01 表 14.2-8）

d) 再発（貼付部位）

貼付部位の有害事象のうち、再発した事象の一覧を 5.3.7.2-12 項に示した。

有害事象が発現した貼付部位 143 部位のうち、再発は 34 部位で認められた。再発時に程度の悪化が認められたのは 1 部位のみであり、その他に悪化は認められなかった。

e) 休薬に至った有害事象（貼付部位）

貼付部位の有害事象のうち、休薬に至った有害事象を表 2.7.6-192 に示した。

貼付部位に発現した有害事象 196 件のうち 79 件が休薬し、主な有害事象は適用部位皮膚炎であった。

表 2.7.6-192 休薬に至った有害事象［貼付部位、P3 試験（長期）］

評価部位数	301	
発現部位数	67	(22.3)
発現件数	79	
一般・全身障害および投与部位の状態	67	(22.3)
適用部位皮膚炎	39	(13.0)
適用部位紅斑	10	(3.3)
適用部位そう痒感	3	(1.0)
適用部位湿疹	16	(5.3)
適用部位蕁麻疹	1	(0.3)

MedDRA/J ver.16.1、部位数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.6-6-1）

8） 臨床検査値

貼付開始時と各評価時期の変化量を群内比較した結果、複数時期に両群ともに有意差が認められた項目は、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、好酸球、総ビリルビン、BUN、総蛋白、K、Cl 及び Ca であった〔5.3.5.2-01 表 14.2-52 表 14.2-53〕。他に、2 枚貼付群で貼付 52 週後又は終了時に有意差が認められた項目は、γ-GTP、クレアチニン、Na 及び eGFR であった。尿定性検査で有意差が認められた検査項目はなかった。

これまでに実施した SFPP の 2 週間試験で、BUN の変動が認められていたため、腎機能関連項目に着目し本治験での BUN 及びクレアチニンの推移を検討した（表 2.7.6-193）。BUN は、1 枚貼付群及び 2 枚貼付群ともに貼付 2 週後に上昇が認められたが、貼付 4 週後以降は一定の値で推移し、経時的な上昇傾向は認められなかった。一方クレアチニンは、1 枚貼付群では貼付 52 週後、2 枚貼付群では貼付 44 週後以降に上昇が認められたが、変動の幅は小さかった。eGFR の変動もクレアチニンとほぼ同様であった。

表 2.7.6-193　BUN 及びクレアチニンの経時的推移［P3 試験（長期）］

	評価時期	1 枚貼付群		2 枚貼付群	
		例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差
BUN (mg/dL)	開始時	101	15.11 ± 3.62	100	16.12 ± 3.74
	2 週後	100	16.17 ± 4.00	97	17.39 ± 4.20
	4 週後	100	16.56 ± 4.26	98	17.70 ± 4.40
	8 週後	100	16.19 ± 4.27	99	17.28 ± 3.52
	12 週後	97	16.46 ± 3.86	96	17.13 ± 3.38
	16 週後	94	15.92 ± 3.84	95	17.16 ± 3.86
	20 週後	92	15.86 ± 3.44	90	17.15 ± 4.28
	24 週後	89	16.46 ± 4.55	88	16.44 ± 3.92
	28 週後	90	16.73 ± 4.04	83	17.18 ± 3.59
	32 週後	85	16.41 ± 3.91	83	17.23 ± 4.18
	36 週後	84	16.21 ± 3.53	83	17.61 ± 4.61
	40 週後	84	16.45 ± 3.84	82	17.58 ± 4.06
	44 週後	84	16.60 ± 3.68	81	17.66 ± 4.23
	48 週後	84	16.58 ± 4.24	81	17.86 ± 4.57
	52 週後	81	16.97 ± 4.59	79	16.70 ± 4.01
	終了時	101	16.67 ± 4.57	100	16.56 ± 4.00
クレアチニン (mg/dL)	開始時	101	0.678 ± 0.156	100	0.678 ± 0.134
	2 週後	100	0.681 ± 0.150	97	0.684 ± 0.140
	4 週後	100	0.682 ± 0.159	98	0.690 ± 0.145
	8 週後	100	0.671 ± 0.146	99	0.682 ± 0.127
	12 週後	97	0.687 ± 0.150	96	0.685 ± 0.126
	16 週後	94	0.685 ± 0.153	95	0.685 ± 0.133
	20 週後	92	0.681 ± 0.154	90	0.683 ± 0.132
	24 週後	89	0.683 ± 0.150	88	0.683 ± 0.143
	28 週後	90	0.674 ± 0.148	83	0.675 ± 0.139
	32 週後	85	0.673 ± 0.144	83	0.691 ± 0.144
	36 週後	84	0.681 ± 0.145	83	0.689 ± 0.133
	40 週後	84	0.676 ± 0.147	82	0.692 ± 0.134
	44 週後	84	0.680 ± 0.153	81	0.701 ± 0.147
	48 週後	84	0.684 ± 0.150	81	0.701 ± 0.151
	52 週後	81	0.697 ± 0.145	79	0.701 ± 0.141
	終了時	101	0.692 ± 0.148	100	0.701 ± 0.143

（引用元：5.3.5.2-01 表 11-11）

9）　バイタルサイン

バイタルサインについて、開始時と各評価時期の値について群内比較した結果、拡張期血圧（2 枚貼付群）及び脈拍数（1 枚貼付群及び 2 枚貼付群）に有意差が認められたが、いずれも軽微な変動であり臨床上問題となる変動ではないと考えられた〔5.3.5.2-01 11.5 項〕。

10）　部分集団の検討

被験者背景（性別、年齢、体重、BMI 及び eGFR）別に有害事象の頻度集計を行った。いずれの部分集団でも同様の結果であり、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〔5.3.5.2-01 11.2.3 項〕。

(5) 有効性の結果

1） 全般改善度

全般改善度の推移について、1 枚貼付群及び 2 枚貼付群を合算した全体での結果を図 2.7.6-27 及び表 2.7.6-194 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。

群別の結果も全体での結果と同様に、いずれの群も貼付 2 週後より改善が認められた〔5.3.5.2-01 表 14.3-3〕。

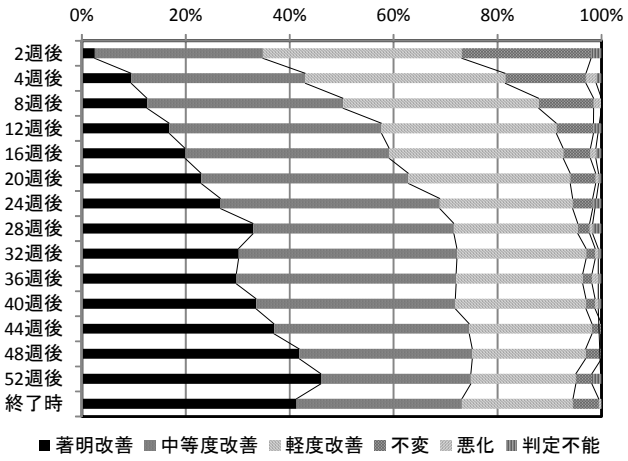


図 2.7.6-27 全般改善度［FAS、P3 試験（長期）］
（引用元：5.3.5.2-01 図 12-1）

表 2.7.6-194　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
2 週後	5 (2.5)	65 (32.3)	77 (38.3)	50 (24.9)	0	4 (2.0)	201
4 週後	19 (9.5)	67 (33.5)	77 (38.5)	31 (15.5)	4 (2.0)	2 (1.0)	200
8 週後	25 (12.6)	75 (37.7)	75 (37.7)	21 (10.6)	3 (1.5)	0	199
12 週後	33 (16.8)	80 (40.8)	66 (33.7)	14 (7.1)	0	3 (1.5)	196
16 週後	38 (19.9)	75 (39.3)	64 (33.5)	10 (5.2)	2 (1.0)	2 (1.0)	191
20 週後	42 (23.0)	73 (39.9)	57 (31.1)	9 (4.9)	1 (0.5)	1 (0.5)	183
24 週後	48 (26.7)	76 (42.2)	46 (25.6)	7 (3.9)	0	3 (1.7)	180
28 週後	58 (33.0)	68 (38.6)	42 (23.9)	4 (2.3)	1 (0.6)	3 (1.7)	176
32 週後	51 (30.2)	71 (42.0)	42 (24.9)	3 (1.8)	1 (0.6)	1 (0.6)	169
36 週後	50 (29.8)	71 (42.3)	41 (24.4)	3 (1.8)	2 (1.2)	1 (0.6)	168
40 週後	56 (33.5)	64 (38.3)	42 (25.1)	3 (1.8)	1 (0.6)	1 (0.6)	167
44 週後	61 (37.0)	62 (37.6)	39 (23.6)	3 (1.8)	0	0	165
48 週後	69 (41.8)	55 (33.3)	36 (21.8)	5 (3.0)	0	0	165
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）

2）　臨床症状

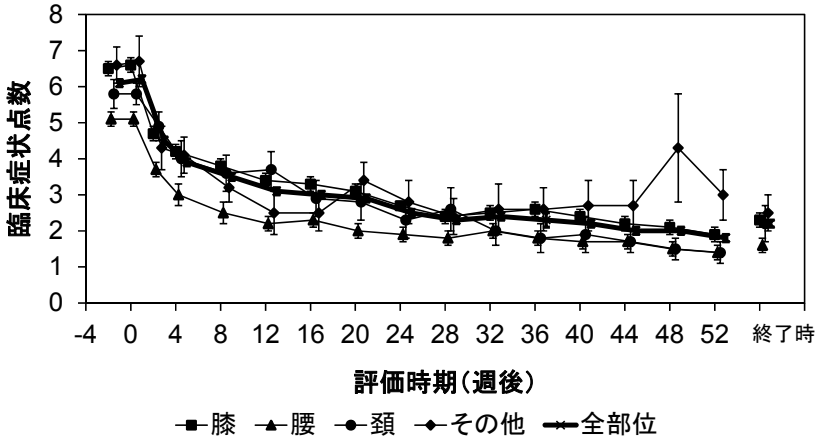
臨床症状は疼痛症状（運動痛、安静時痛、圧痛）、炎症症状（腫脹、局所熱感）、運動制限及び ADL 障害の各下位項目を用いて評価した。

臨床症状の開始時から各評価時期までの推移を図 2.7.6-28 及び表 2.7.6-195（全部位）に、各評価時期の症状消失率を図 2.7.6-29 及び表 2.7.6-196 に示した。また、下位項目のクロス表（終了時）を表 2.7.6-197 に、臨床症状の開始時から各評価時期までの評価部位別の推移を表 2.7.6-198 に示した。

全部位の臨床症状の平均値は、開始時 6.2、終了時 2.2 であり、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の推移は、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、終了時における変化量の平均値は、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。



平均値±標準誤差

図 2.7.6-28 臨床症状推移［FAS、評価部位別、P3 試験（長期）］

（引用元：5.3.5.2-01 図 12-2）

表 2.7.6-195 臨床症状推移［FAS、全部位、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	
		平均値	標準偏差	平均値	標準偏差
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
4 週後	296	3.9	2.4	2.3	2.3
8 週後	298	3.5	2.3	2.7	2.3
12 週後	289	3.1	2.2	3.1	2.2
16 週後	283	3.0	2.2	3.2	2.2
20 週後	271	2.9	2.2	3.3	2.2
24 週後	264	2.5	1.9	3.7	2.2
28 週後	256	2.3	2.0	3.8	2.3
32 週後	250	2.4	2.1	3.8	2.3
36 週後	249	2.3	2.4	3.8	2.6
40 週後	247	2.2	2.1	3.9	2.4
44 週後	245	2.0	2.1	4.1	2.4
48 週後	245	2.0	2.2	4.1	2.4
52 週後	237	1.8	2.0	4.4	2.3
終了時	301	2.2	2.4	4.0	2.5

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.3-5）

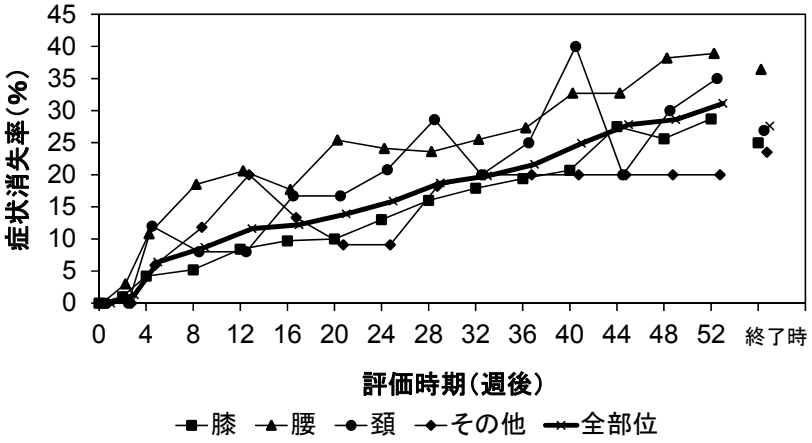


図 2.7.6-29　症状消失率［FAS、評価部位別、P3 試験（長期）］
（引用元：5.3.5.2-01 図 12-7）

表 2.7.6-196　症状消失率［FAS、全部位、P3 試験（長期）］

評価時期	評価部位数	症状消失部位数
12 週後	294	34 (11.6)
24 週後	270	43 (15.9)
36 週後	250	54 (21.6)
52 週後	241	75 (31.1)
終了時	301	83 (27.6)

部位数（%）
（引用元：5.3.5.2-01 表 12-4）

表 2.7.6-197 臨床症状の下位項目別クロス集計［FAS、全部位、終了時、P3 試験（長期）］

疼痛

後＼前	運動痛						安静時痛						圧痛					
	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

後＼前	腫脹						局所熱感					
	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

後＼前	運動制限						ADL 障害					
	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 2.7.6-198 臨床症状推移［FAS、評価部位別、P3 試験（長期）］

評価時期	膝関節			腰椎			頚椎			その他		
	a)	値	変化量	a)	値	変化量	a)	値	変化量	a)	値	変化量
観察期 [b)]	190	6.5±2.1	－	66	5.1±1.5	－	26	5.8±1.8	－	17	6.6±2.1	－
開始時 [c)]	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) 評価部位数、b) 観察期開始時、c) 貼付開始時、－：該当なし

（引用元：5.3.5.2-01 表 14.3-5）

3） 被験者の印象

被験者の印象の推移について、1 枚貼付群及び 2 枚貼付群を合算した全体での結果を図 2.7.6-30 及び表 2.7.6-199 に示した。

終了時の被験者の印象は、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よくなったの割合が増加し、終了時には非常によくなったが約 4 割を占めた。

群別の結果も全体での結果と同様に、いずれの群も貼付 2 週後より改善が認められた〔5.3.5.2-01 表 14.3-22〕。

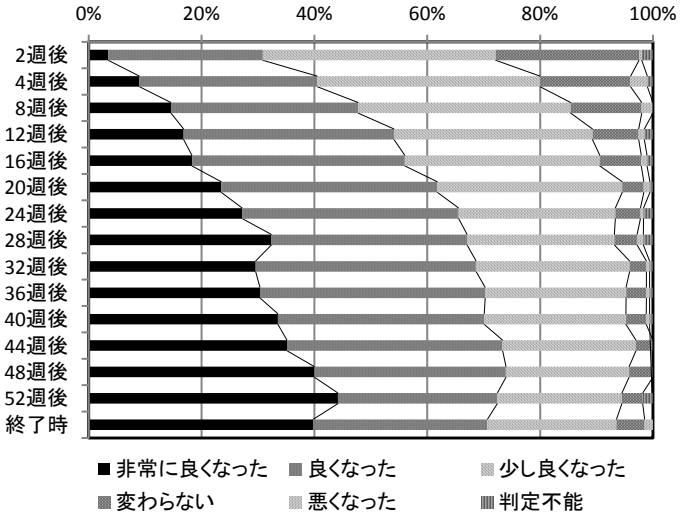


図 2.7.6-30 被験者の印象［FAS、P3 試験（長期）］

（引用元：5.3.5.2-01 図 12-8）

表 2.7.6-199 被験者の印象［P3 試験（長期）］

評価時期	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
2 週後	7 (3.5)	55 (27.4)	83 (41.3)	51 (25.4)	1 (0.5)	4 (2.0)	201
12 週後	33 (16.8)	73 (37.2)	69 (35.2)	16 (8.2)	2 (1.0)	3 (1.5)	196
24 週後	49 (27.2)	69 (38.3)	50 (27.8)	8 (4.4)	1 (0.6)	3 (1.7)	180
36 週後	51 (30.4)	67 (39.9)	42 (25.0)	6 (3.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	168
52 週後	72 (44.2)	46 (28.2)	36 (22.1)	6 (3.7)	0	3 (1.8)	163
終了時	80 (39.8)	62 (30.8)	46 (22.9)	10 (5.0)	3 (1.5)	0	201

例数（%）

（引用元：5.3.5.2-01 表 12-5）

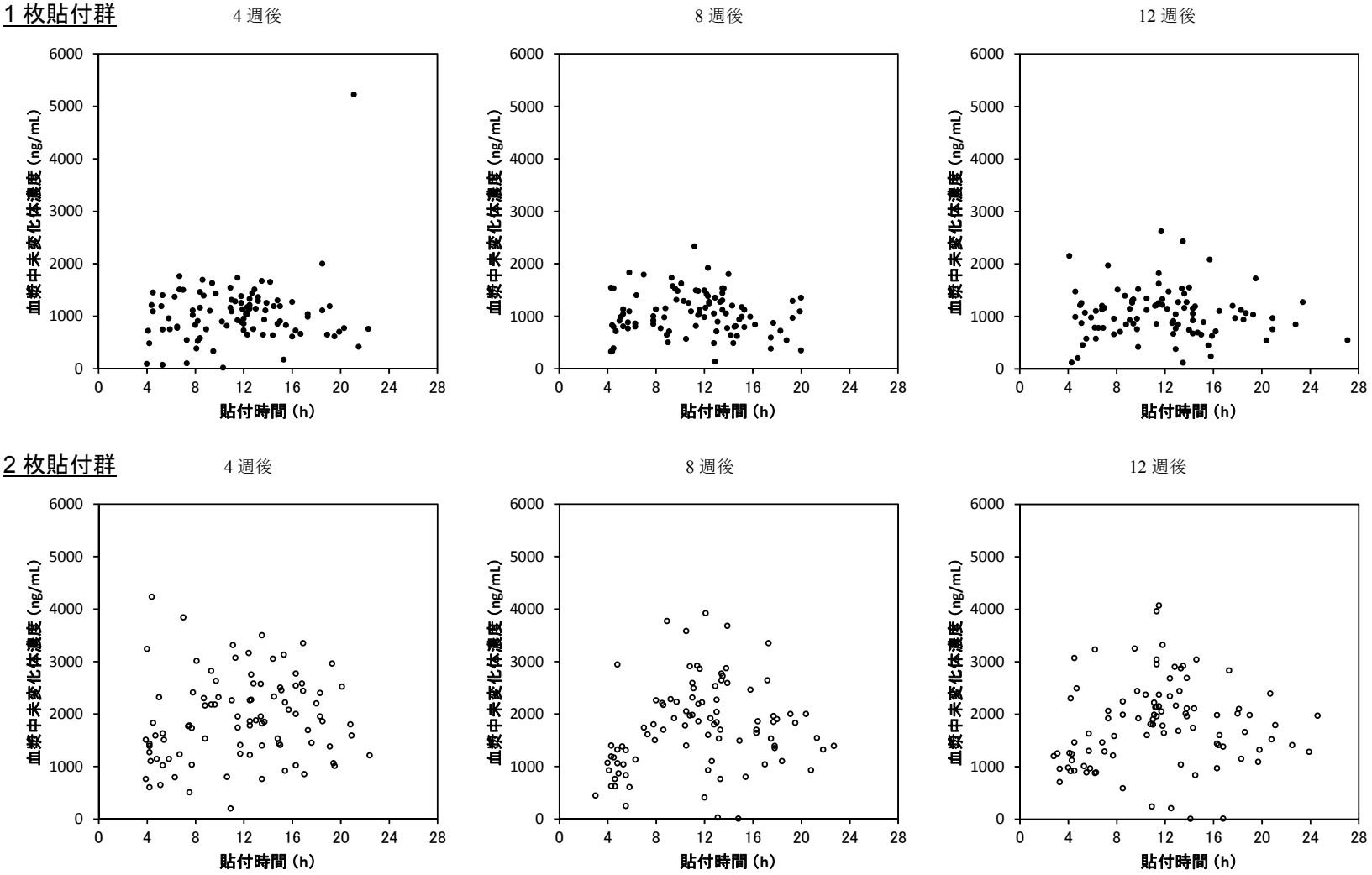
(6) 薬物動態の結果

SFPP を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。

1 枚貼付群（40 mg/日）及び 2 枚貼付群（80 mg/日）の評価時期別の血漿中未変化体濃度（1 枚貼付群 101 例 284 検体、2 枚貼付群 99 例 281 検体）を図 2.7.6-31 に示した。

血漿中未変化体濃度は、各用量でいずれの時期でも大きな違いはなく、定常状態であると考えられた。なお、1 枚貼付群の 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）］、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〔5.3.5.2-01 11.6.5.1 項〕。

1 枚貼付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を比較した結果、大きな違いは認められなかった（図 2.7.6-32）。被験者背景別（性別、年齢、体重、BMI 及び eGFR）で血漿中未変化体濃度を比較した結果、いずれも大きな違いは認められなかった〔5.3.5.2-01 図 14.2-5 図 14.2-6 図 14.2-7 図 14.2-8 図 14.2-9 図 14.2-10〕。



●：1 枚貼付群、○：2 枚貼付群

図 2.7.6-31　評価時期別の血漿中未変化体濃度［P3 試験（長期）］

（引用元：5.3.5.2-01 図 11-2）

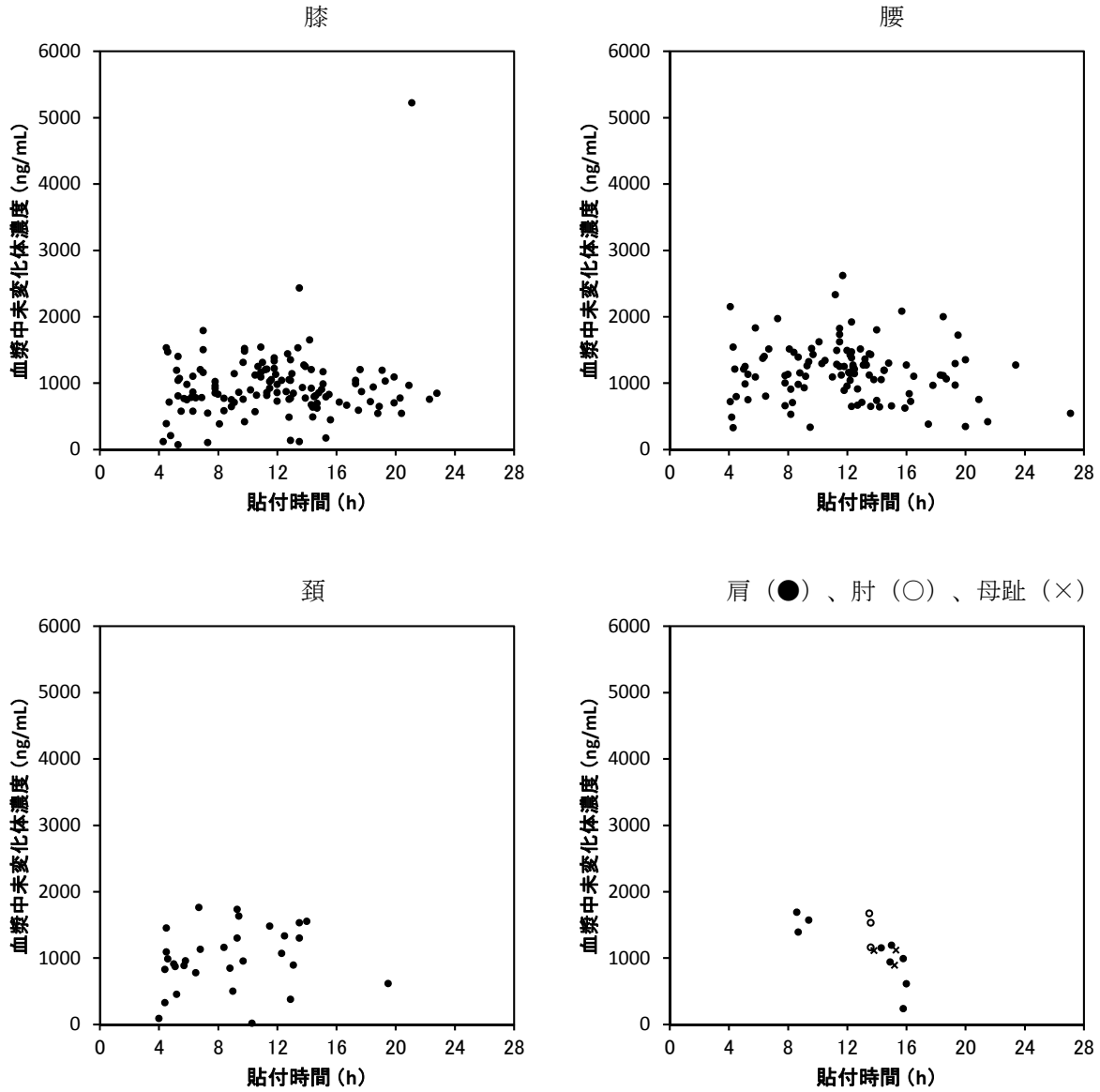


図 2.7.6-32　評価部位別の血漿中未変化体濃度［P3 試験（長期）］
（引用元：5.3.5.2-01 図 11-3）

2.7.6.12.3　結論

変形性関節症（変形性脊椎症を含む）に対する SFPP の長期投与試験を実施した。約 8 割の被験者が 52 週間貼付した。

安全性では、貼付部位の有害事象発現率は 47.5%（143/301 部位）であり、主な有害事象は、適用部位皮膚炎、適用部位湿疹及び適用部位紅斑であった。評価部位による発現率の違いは認められなかった。貼付部位以外では、両群の副作用の種類及び程度は同様であった。重篤な副作用として 1 枚貼付群に出血性胃潰瘍が 1 例、その他重要な副作用として 2 枚貼付群に胃潰瘍及び十二指腸潰瘍が各 1 例（同一被験者）発現した。その他に臨床上問題となる副作用は認められなかった。

有効性では､いずれの評価項目でもOAの罹患部位に関わらず貼付2週後より効果が認められ、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52週後まで持続した。

薬物動態では、SFPP 40及び80 mgの貼付4週後、8週後及び12週後の血漿中未変化体濃度を確認した結果、健康成人に同用量を7日間反復貼付した時の濃度と大きな違いは認められなかった。また、評価部位別でも大きな違いは認められなかった。

2.7.6.13 第[redacted]相臨床試験［P[redacted] 試験（[redacted]）］

資料番号 5.3.5.4-01

2.7.6.13.1 試験方法の概要

試験方法の概要を表 2.7.6-200 に示した。

表 2.7.6-200 試験方法の概要［P[redacted] 試験（[redacted]）］

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>治験の標題</td><td>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－</td></tr>
<tr><td>試験番号</td><td>SFPP-[redacted]-[redacted]01</td></tr>
<tr><td>治験責任医師名</td><td>[redacted] 他計 7 名</td></tr>
<tr><td>治験実施施設</td><td>[redacted] 他計 7 施設</td></tr>
<tr><td>公表文献
（引用文献）</td><td>未公表</td></tr>
<tr><td>治験期間</td><td>[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日
（最初の被験者の同意取得日～最終の被験者の観察終了日）</td></tr>
<tr><td>治験の種類</td><td>探索的試験</td></tr>
<tr><td>目的</td><td>[redacted]を有する患者を対象に SFPP 40 mg（1 日 1 回）、2 週間貼付したときの有効性及び安全性を、FP（フルルビプロフェン）水性貼付剤 80 mg（1 日 2 回）を対照として検討する。</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>多施設共同無作為化並行群間比較試験
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、医師は盲検、治験コーディネーターのみ薬剤群を知っている状態）で実施した。</td></tr>
<tr><td>被験者数</td><td>
<table>
<tr><th colspan="2">群</th><th>SFPP</th><th>FP</th><th>合計</th></tr>
<tr><td colspan="2">計画例数</td><td>40 例</td><td>40 例</td><td>80 例</td></tr>
<tr><td colspan="2">貼付例数</td><td>41 例</td><td>41 例</td><td>82 例</td></tr>
<tr><td rowspan="3">解析例数</td><td>FAS</td><td>41 例</td><td>40 例</td><td>81 例</td></tr>
<tr><td>PPS</td><td>35 例</td><td>40 例</td><td>75 例</td></tr>
<tr><td>安全性</td><td>41 例</td><td>41 例</td><td>82 例</td></tr>
</table>
＜設定根拠＞
本治験は探索的な立場であり、以降に実施する試験の参考となる情報が得られることを前提に症例数を設定した。</td></tr>
<tr><td>選択・除外基準</td><td>(1) 選択基準
1) [redacted]を有する外来患者
2) 現症状の発症が治験薬貼付開始より 1 ヵ月（30 日）以内となる患者
[redacted]については現症状の発症が治験薬貼付開始より 1 ヵ月（30 日）以内となる患者
3) [redacted]
4) 同意取得時の年齢が 20 歳以上で、本人より治験参加の文書同意が得られた患者</td></tr>
</table>

表 2.7.6-200 試験方法の概要［P[redacted]試験（[redacted]）］ （続き）

項目	内容
選択・除外基準（続き）	(2) 除外基準 1) [redacted] 2) [redacted] 3) [redacted]など[redacted]以外の[redacted]疼痛の原因となる疾患を有する患者 4) 合併症などの治療のため下記薬剤治療が必要な患者 a) 副腎皮質ホルモン剤（経口剤、注射剤、坐剤） b) 非ステロイド性抗炎症剤又は他の抗炎症・鎮痛剤、筋弛緩剤、局所麻酔剤 5) 治験薬貼付開始日前に以下のいずれかの治療を実施している患者 a) 治験薬貼付開始日前 1 週（6 日）以内に実施 ・非ステロイド性抗炎症剤 ・他の抗炎症・鎮痛剤 ・筋弛緩剤 b) [redacted] ・副腎皮質ホルモン剤（経口剤、注射剤、坐剤） ・[redacted] c) 治験薬貼付開始日前 4 週（27 日）以内に実施 ・[redacted] ・[redacted]・手術治療 ・[redacted] ・カルシトニン製剤 ・ビスホスホネート製剤の新規投与 ・抗不安薬、抗うつ薬 ・その他、[redacted]治療のために使用している薬剤の新規投与 6) うつ病、認知症などの精神神経疾患を合併している患者 7) 消化性潰瘍を合併している患者 8) 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 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）の既往もしくは合併のある患者 10) NSAIDs に対する過敏症・アレルギーの既往のある患者 11) 重篤な肝疾患、腎疾患、心疾患及び血液疾患、並びに悪性腫瘍を合併していると考えられる患者 ［治験薬貼付開始時には被験者からの問診、以前の検査値などを参考にこれらの疾患を有していないと考えられる患者を組み入れることとするが、開始時検査の結果で「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」（薬安第 80 号、平成 4 年 6 月 29 日）のグレード 3 に該当する場合は直ちに治験を中止し、適切な処置を行うこととする］ 12) 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 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、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) 同意取得前 3 ヵ月以内に他の治験に参加した患者 16) 過去に SFPP の治験に参加した患者 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 2.7.6-200 試験方法の概要［P[redacted]試験（[redacted]）］ （続き）

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td>治験薬名、
用法・用量、
貼付期間</td><td>
<table>
<tr><th colspan="2">治験薬の種類</th><th>含有量</th><th>サイズ</th><th>ロット番号</th></tr>
<tr><td>被験薬</td><td>SFPP-3（40 mg）</td><td>SFP として 40 mg</td><td>10 cm×14 cm</td><td>[redacted]</td></tr>
<tr><td>対照薬</td><td>FP 水性貼付剤</td><td>FP として 40 mg</td><td>10 cm×14 cm</td><td>[redacted]</td></tr>
</table>
表示ロットと製造ロットを共有したため、各群のロット番号が同じになっている。
用量及び投与方法：
SFPP-3 40 mg を 1 日 1 回、又は FP 水性貼付剤 40 mg を 1 日 2 回 2 週間、[redacted]に連続貼付した。なお、いずれも 1 回あたりの貼付枚数は 1 枚とした。
各被験者の治験参加期間：2 週間</td></tr>
<tr><td>観察、検査項目</td><td>スケジュールを表 2.7.6-201 に示した。
(1) 有効性の評価項目
1) VAS（Visual Analogue Scale）
2) [redacted]
3) 臨床症状推移
4) 被験者の印象
5) 全般改善度
(2) 安全性の評価項目
1) 有害事象／副作用（臨床検査値及び理学検査値の異常変動を含む）
有害事象は、治験薬との因果関係を「関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の 4 段階で判定し、このうち治験薬との因果関係が否定できない事象（「関連なし」以外）を副作用と定義した。</td></tr>
<tr><td>統計手法</td><td>(1) 有効性
FAS 及び PPS を対象として、以下の集計・解析を行った。
1) 計量値データ
VAS、[redacted]、臨床症状（合計）の値及び変化率について、用量群別に基本統計量を算出した。変化率に 2 標本 Wilcoxon 検定を適用して群間比較を行い、95%信頼区間及び群間差の 95%信頼区間を算出した。
2) 計数値データ
被験者の印象及び全般改善度について、用量群別に頻度集計を行った。2 標本 Wilcoxon 検定を適用して群間比較を行った。
(2) 安全性
安全性解析対象集団を対象として、以下の集計・解析を行った。
1) 有害事象及び副作用
有害事象及び副作用について、発症部位及び用量群別に頻度集計を行い、治験薬との因果関係別に件数を集計した。治験薬との因果関係と程度、発現時期、処置の有無、持続期間それぞれの項目別に同様の集計を行った。
2) 臨床検査値及び理学検査値
各検査項目について、計量値データは用量群別に基本統計量を算出し、群内比較として 1 標本 t 検定を適用した。計数値データは用量群別にクロス集計を行い、群内比較として正異判定に対する McNemar 検定を適用した。
また、各検査項目の異常変動について、用量群別に頻度集計を行い、治験薬との因果関係と程度別に件数を集計した。SFPP 群に異常変動が認められた場合、当該項目の変化量に群間差があるかを 2 標本 t 検定で検討した。
(3) 有意水準及び信頼係数
有意水準は、被験者背景項目の分布の等質性に関する検定では 15%（両側）、有効性に関する検定では特に定める場合を除いて 2.5%（片側）、安全性に関する検定では 5%（両側）とした。また、信頼係数は、95%（両側）とした。</td></tr>
</table>

表 2.7.6-201　治験スケジュール［P[redacted]試験（[redacted]）］

項目／評価時期	同意	治験薬貼付期間 （2週間）		
		開始時	1週後	2週後（中止時）
被験者同意	○			
被験者背景		○		
VAS		←→ 毎日就寝前にその日の痛みについて記入		
[redacted]		○	○	○
臨床症状		○	○	○
被験者の印象			○	○
全般改善度			○	○
併用薬剤・併用療法		←→		
臨床検査*		○		○
理学検査（血圧・脈拍数）		○	○	○
有害事象		←→		

*：閉経前の女性は治験薬貼付開始前に妊娠検査を行う。
（引用元：5.3.5.4-01 表 9.5-a）

2.7.6.13.2　結果の要約

(1)　症例構成

1）　被験者の内訳

同意取得に至った被験者の内訳を表 2.7.6-202 に示した。

本治験では 82 例から同意取得し、全員に治験薬を貼付した。

SFPP 群、FP 群にそれぞれ 41 例が無作為に割り付けられた。SFPP 群では 41 例中 35 例（85.4%）が、FP 群では 41 例中 39 例（95.1%）が治験を完了した。

中止・脱落例は、SFPP 群 6 例、FP 群 2 例の計 8 例であり、中止・脱落率に両群間で有意差はなかった。中止・脱落理由の内訳は、SFPP 群で有害事象の発現 1 例、症状消失による治療中止 1 例、医師の判断による中止 1 例、被験者からの中止の申し出による脱落 3 例であった。被験者からの中止の申し出のうち 1 例は、有害事象発現（痒み）を懸念したもので、残り 2 例は、貼付 2 週後の来院ができなくなったためであった。また、FP 群では適格基準違反 1 例、その他（症状消失のため被験者自身の判断で治験薬貼付を中止したもの）1 例であった。

表 2.7.6-202 被験者の内訳［P[redacted] 試験（[redacted]）］

群		SFPP	FP	合計	検定
治験薬割付例数		41	41	82	p= 0.264
治験完了例数		35 (85.4)	39 (95.1)	74 (90.2)	
中止・脱落例数		6 (14.6)	2 (4.9)	8 (9.8)	
中止理由	合計	3	1	4	―
	有害事象発現	1	0	1	
	適格基準違反	0	1	1	
	症状消失	1	0	1	
	医師の判断による中止	1	0	1	
脱落理由	合計	3	0	3	
	中止の申し出	3	0	3	
その他		0	1	1	

例数（%）、－：該当なし
［検定］Fisher の直接確率法、有意水準 ＝0.05（両側）
（引用元：5.3.5.4-01 表 14.1-本-a）

2） 解析対象例数

各解析対象集団の解析対象例数及び解析除外例数の内訳を表 2.7.6-203 及び表 2.7.6-204 に示した。

本治験は探索的試験であるため、有効性評価に際し主要な解析対象集団を規定せず、FAS 及び PPS 両集団における集計・解析を行った。

FAS では 81 例（SFPP 群 41 例、FP 群 40 例）、PPS では 75 例（SFPP 群 35 例、FP 群 40 例）が解析対象であった。SFPP 群で 3 例に被験者都合による脱落が認められたが、いずれの解析対象集団でも除外率に群間差は認められなかった。

治験薬が割付けられた 82 例のうち、無作為化後のデータが存在しない FP 群の 1 例は FAS から除外した。

表 2.7.6-203 解析対象例数［P[redacted] 試験（[redacted]）］

群	SFPP	FP	合計	検定
治験薬割付例数	41	41	82	―
FAS	41 (100.0)	40 (97.6)	81 (98.8)	p = 1.000
PPS	35 (85.4)	40 (97.6)	75 (91.5)	p = 0.109
安全性	41 (100.0)	41 (100.0)	82 (100.0)	N.T.

例数（%）、－：該当なし、N.T.：実施せず
［検定］Fisher の直接確率法、有意水準 ＝0.05（両側）
（引用元：5.3.5.4-01 表 11.1-a 表 11.1-b 表 14.3-本-b）

表 2.7.6-204 解析除外例数の内訳［PPS、P[redacted]試験（[redacted]）］

群	SFPP	FP	合計	検定
治験薬割付例数	41	41	82	p = 0.109
解析採用例数	35 (85.4)	40 (97.6)	75 (91.5)	
解析除外例数	6 (14.6)	1 (2.4)	7 (8.5)	
不適格例 合計	1	1	2	―
除外基準違反	1	1	2	
[redacted]や[redacted]に関連する[redacted]痛み、又は[redacted]・[redacted]を有する患者、[redacted]、[redacted]、[redacted]などを合併している患者	1	0	1	
重篤な肝疾患、腎疾患、心疾患及び血液疾患、並びに悪性腫瘍を合併していると考えられる患者	0	1	1	
逸脱例 合計	5	1	6	
用法・用量違反 貼付期間（14 日）のうち 12 日未満の貼付	5	1	6	
無作為化後のデータ存在せず	0	1	1	

例数（%）、－：該当なし
［検定］Fisher の直接確率法、有意水準 ＝0.05（両側）
（引用元：5.3.5.4-01 表 11.1-b）

3） 逸脱の内訳

治験実施計画書からの逸脱例は、SFPP 群 2 例（4.9%）、FP 群 2 例（4.9%）の計 4 例であった。その詳細な内容を表 2.7.6-205 に示した。

治験実施計画書からの逸脱の内訳は、SFPP 群において不適格例（除外基準違反）1 例、逸脱例［評価・検査時期違反例（欠測を含む）］1 例であった。FP 群では不適格例（除外基準違反）1 例、逸脱例［評価・検査時期違反例（欠測を含む）］2 例であり、逸脱の 1 例は不適格例と重複する。逸脱の内容は、いずれもデータの欠測を含む許容範囲外の時期の評価・検査実施であった。

表 2.7.6-205 治験実施計画書からの逸脱の内訳［P[redacted] 試験（[redacted]）］

群	SFPP	FP	合計	検定
治験薬割付例数	41	41	82	p = 1.000
完全例数	39 (95.1)	39 (95.1)	78 (95.1)	
治験実施計画書からの逸脱例数	2 (4.9)	2 (4.9)	4 (4.9)	
不適格例 合計	1	1	2	－
除外基準違反				
[redacted]や[redacted]に関連する[redacted]痛み、又は[redacted]・[redacted]を有する患者、[redacted]、[redacted]、[redacted]などを合併している患者	1	0	1	
重篤な肝疾患、腎疾患、心疾患及び血液疾患、並びに悪性腫瘍を合併していると考えられる患者	0	1	1	
逸脱例 合計	1	2	3	
許容範囲外	1	2	3	

例数（%）、－：該当なし
［検定］Fisher の直接確率法、有意水準 ＝0.05（両側）
（引用元：5.3.5.4-01 表 10.2-a）

(2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

PPS における人口統計学的及び他の基準値の特性に関する集計結果の要約を表 2.7.6-206 に示した。

BMI（カテゴリー）、及び臨床症状の[redacted]（計量値）で、群間に不均衡が認められた（それぞれ p = 0.039、p = 0.147）。これら 2 項目を共変量とした調整を行ったところ、いずれも結果に影響を与えるものではないと考えられた〔5.3.5.4-01 表 14.2-本-p〕。

FAS では、全ての被験者背景項目の分布で群間に偏りは認められなかった〔5.3.5.4-01 表 14.1-本-c〕。

表 2.7.6-206 人口統計学的及び他の基準値の特性［PPS、P[redacted]試験（[redacted]）］

群		SFPP		FP		検定
解析対象例数		35		40		
性別	男	13	(37.1)	17	(42.5)	X2 = 0.223
	女	22	(62.9)	23	(57.5)	p = 0.637
年齢（歳）	＜ 30	8	(22.9)	8	(20.0)	Z2 = 0.208
	30 ～	8	(22.9)	11	(27.5)	p = 0.835
	40 ～	4	(11.4)	7	(17.5)	
	50 ～	3	(8.6)	2	(5.0)	
	60 ～	12	(34.3)	12	(30.0)	
	＜ 65	27	(77.1)	30	(75.0)	X2 = 0.047
	65 ～	8	(22.9)	10	(25.0)	p = 0.828
	平均値±標準偏差	46.5 ± 18.9		46.0 ± 17.0		T2 = 0.117 p = 0.907
身長（cm）	＜ 150.0	2	(5.7)	4	(10.0)	Z2 = 1.020
	150.0 ～	11	(31.4)	17	(42.5)	p = 0.308
	160.0 ～	15	(42.9)	11	(27.5)	
	170.0 ～	7	(20.0)	8	(20.0)	
	平均値±標準偏差	161.74 ± 8.60		160.76 ± 8.64		T2 = 0.493 p = 0.624
体重（kg）	＜ 50.0	7	(20.0)	8	(20.0)	Z2 = 0.419
	50.0 ～	15	(42.9)	16	(40.0)	p = 0.675
	60.0 ～	10	(28.6)	9	(22.5)	
	70.0 ～	3	(8.6)	7	(17.5)	
	平均値±標準偏差	56.95 ± 8.20		58.75 ± 10.01		T2 = 0.841 p = 0.403
BMI	＜ 20.0	9	(25.7)	3	(7.5)	Z2 = 2.060
	20.0 ～	23	(65.7)	31	(77.5)	p = 0.039
	25.0 ～	3	(8.6)	4	(10.0)	
	30.0 ～	0		2	(5.0)	
	平均値±標準偏差	21.75 ± 2.46		22.65 ± 2.91		T2 = 1.440 p = 0.154
痛みの種類	急性	25	(71.4)	31	(77.5)	X2 = 0.364
	慢性疾患の急性増悪	10	(28.6)	9	(22.5)	p = 0.546

例数（%）
［検定］X2：χ^2 検定（修正なし）、Z2：2 標本 Wilcoxon 検定、T2：2 標本 t 検定、
有意水準 = 0.15（両側）
（引用元：5.3.5.4-01 表 11.2-a）

(3) 貼付遵守状況

治験薬が割り付けられた被験者の貼付遵守率は、SFPP 群、FP 群とも、全ての被験者で 80%以上であった〔5.3.5.4-01 表 14.2-本-b〕。

(4) 有効性の結果

1) VAS

PPS での VAS の変化率を表 2.7.6-207 に示した。

終了時の変化率の中央値の点推定値は、SFPP 群 69.64%（38.75～88.89）［以下、（ ）内は 95%信頼区間］、FP 群 52.60%（32.65～73.13）であり、FP 群との中央値の差の点推定値は 9.84%（-4.71～26.26）であった。また、2 標本 Wilcoxon 検定による群間比較では有意差は認められなかった。1 週後、2 週後も同様の結果であった〔5.3.5.4-01 表 11.4-a〕。

FAS では、FP 群は PPS と同じ結果であったが、SFPP 群は PPS と比べて変化率が低下した。しかし、FP 群との中央値の差の点推定値は、終了時において 5.09%（-8.81～21.48）であり、結果の方向性は変わらなかった〔5.3.5.4-01 表 14.2-本-c〕。

表 2.7.6-207 VAS 変化率［PPS、P[redacted] 試験（[redacted]）］

群	評価時期	単位	例数	平均値	標準偏差	中央値	検定	推定（中央値）	
							群間	点推定値	95%信頼区間（下限 ～ 上限）
SFPP	開始時	mm	35	60.5	13.6	57.0	Z2 = 1.365 p = 0.086	69.64	(38.75～88.89)
	終了時	mm	35	23.1	21.5	19.0		9.84	(-4.71～26.26)
	変化率	%	35	60.33	36.21	69.64			
FP	開始時	mm	40	63.2	14.2	61.5	－	52.60	(32.65～73.13)
	終了時	mm	40	30.5	23.3	27.0		－	－
	変化率	%	40	50.06	36.90	52.60			

－：該当なし
［検定］Z2：2 標本 Wilcoxon 検定、有意水準 ＝0.025（片側）
［推定］点推定値及び 95%信頼区間（上段：変化率、下段：FP 群との差）
（引用元：5.3.5.4-01 表 11.4-a 表 14.2-本-d）

2) [redacted]

PPS での [redacted] の変化率を表 2.7.6-208 に示した。

終了時の変化率の中央値の点推定値は、SFPP 群 85.71%（54.55～100.00）、FP 群 61.54%（33.33～75.00）であり、FP 群との中央値の差の点推定値は 16.67%（0.00～33.33）であった。2 標本 Wilcoxon 検定による群間比較では有意差は認められなかった。2 週後は終了時と同様の結果であったが、1 週後の変化率では、群間比較で SFPP 群が有意に改善した（2 標本 Wilcoxon 検定：p = 0.002）〔5.3.5.4-01 表 11.4-d〕。このことから、SFPP 群で FP 群に比べより早期に機能障害を改善する傾向が認められた。なお、FP 群の 1 例が開始時に 0 点だったため、集計に含めなかった。

FAS でも PPS と同様の結果であった〔5.3.5.4-01 表 14.2-本-e〕。

表 2.7.6-208 [redacted] 変化率［PPS、P[redacted] 試験（[redacted]）］

群	評価時期	単位	例数	平均値	標準偏差	中央値	検定	推定（中央値）	
							群間	点推定値	95%信頼区間（下限～上限）
SFPP	開始時	―	35	7.9	4.7	7.0	Z2 = 1.891 p = 0.029	85.71 16.67	(54.55～100.00) (0.00～33.33)
	終了時	―	35	2.7	3.8	1.0			
	変化率	%	35	63.72	53.31	85.71			
FP	開始時	―	39	9.9	6.2	11.0	―	61.54 ―	(33.33～75.00) ―
	終了時	―	39	4.4	4.3	4.0			
	変化率	%	39	52.91	37.53	61.54			

―：該当なし
［検定］Z2：2 標本 Wilcoxon 検定、有意水準 ＝0.025（片側）
［推定］点推定値及び 95%信頼区間（上段：変化率、下段：FP 群との差）
（引用元：5.3.5.4-01 表 11.4-d 表 14.2-本-f）

3） 臨床症状（合計）

PPS での臨床症状（合計）変化率を表 2.7.6-209 に示した。

終了時の変化率の中央値の点推定値は、SFPP 群で 66.67%（54.55～85.71）［以下、（ ）内は 95%信頼区間］、FP 群で 57.14%（40.00～66.67）であり、FP 群との中央値の差の点推定値は 10.00%（-2.86～25.97）であった。2 標本 Wilcoxon 検定による群間比較では有意差は認められなかった。1 週後、2 週後も同様の結果であった〔5.3.5.4-01 表 11.4-e〕。

FAS でも PPS と同様の結果であった〔5.3.5.4-01 表 14.2-本-g〕。

表 2.7.6-209 臨床症状（合計）変化率［PPS、P[redacted] 試験（[redacted]）］

群	評価時期	単位	例数	平均値	標準偏差	中央値	検定	推定（中央値）	
							群間	点推定値	95%信頼区間（下限～上限）
SFPP	開始時	―	35	8.1	2.8	8.0	Z2 = 1.323 p = 0.093	66.67 10.00	(54.55～85.71) (-2.86～25.97)
	終了時	―	35	2.7	2.4	2.0			
	変化率	%	35	63.92	31.25	66.67			
FP	開始時	―	40	8.0	2.7	8.0	―	57.14 ―	(40.00～66.67) ―
	終了時	―	40	3.5	2.7	3.0			
	変化率	%	40	55.46	31.56	57.14			

―：該当なし
［検定］Z2：2 標本 Wilcoxon 検定、有意水準 ＝0.025（片側）
［推定］点推定値及び 95%信頼区間（上段：変化率、下段：FP 群との差）
（引用元：5.3.5.4-01 表 11.4-e 表 14.2-本-h）

4） 被験者の印象

PPS での被験者の印象の終了時の集計結果を表 2.7.6-210 に示した。

悪くなったと回答した被験者は認められなかった。非常によくなったと回答した割合は、SFPP 群が高かったが、終了時における 2 標本 Wilcoxon 検定による群間比較では有意差は認められなかった。

FAS でも PPS と同様の結果であった〔5.3.5.4-01 表 14.2-本-n〕。

表 2.7.6-210 被験者の印象［PPS、P[redacted] 試験（[redacted]）］

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
SFPP	10 (28.6)	8 (22.9)	13 (37.1)	4 (11.4)	0	0	35	Z2 = -0.610 p = 0.542
FP	5 (12.5)	17 (42.5)	12 (30.0)	6 (15.0)	0	0	40	

例数（%）
［検定］Z2：2 標本 Wilcoxon 検定、有意水準 ＝0.05（両側）
（引用元：5.3.5.4-01 表 11.4-g）

5） 全般改善度

PPS での全般改善度の終了時の集計結果を表 2.7.6-211 に示した。

悪化と判定された被験者はなかった。著明改善の割合は SFPP 群が高く、不変の割合は SFPP 群が低かったが、終了時における 2 標本 Wilcoxon 検定による群間比較では、有意差は認められなかった。

FAS でも PPS と同様の結果であった〔5.3.5.4-01 表 14.2-本-o〕。

表 2.7.6-211 全般改善度［PPS、P[redacted] 試験（[redacted]）］

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
SFPP	11 (31.4)	11 (31.4)	11 (31.4)	2 (5.7)	0	0	35	Z2 = -0.894 p = 0.371
FP	9 (22.5)	14 (35.0)	12 (30.0)	5 (12.5)	0	0	40	

例数（%）
［検定］Z2：2 標本 Wilcoxon 検定、有意水準 ＝0.05（両側）
（引用元：5.3.5.4-01 表 11.4-h）

(5) 安全性の結果

有害事象の概要を表 2.7.6-212 に示した。

安全性解析対象集団は SFPP 群 41 例、FP 群 41 例であった。有害事象は SFPP 群 22.0%（9/41 例）、FP 群 9.8%（4/41 例）に認められた。副作用は SFPP 群 17.1%（7/41 例）、FP 群 7.3%（3/41 例）に認められた。死亡、その他の重篤な有害事象は発現しなかった。治験薬の貼付中止に至った有害事象は SFPP 群で 2 例に発現した。

表 2.7.6-212 有害事象の概要［P[redacted]試験（[redacted]）］

群	SFPP	FP	検定
解析対象例数	41	41	
有害事象	9 (22.0)	4 (9.8)	X2 = 2.285 p = 0.131
副作用	7 (17.1)	3 (7.3)	X2 = 1.822 p = 0.177
死亡に至った有害事象	0	0	－
死亡以外の重篤な有害事象	0	0	－
貼付中止に至った有害事象	2	0	－

例数（%）、－：該当なし
［検定］X2：χ^2 検定（修正なし）、有意水準 ＝0.05（両側）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.2-9）

1） 有害事象

本剤は外用貼付剤であることから、有害事象は貼付部位と貼付部位以外に分けて集計した。

MedDRA/J ver.10.1 標準用語（器官別大分類／基本語）別の貼付部位及び貼付部位以外における有害事象の集計結果を表 2.7.6-213 及び表 2.7.6-214 に示した。

貼付部位の有害事象発現率は、SFPP 群 14.6%（6/41 例）、FP 群 2.4%（1/41 例）であった。貼付部位の有害事象として、SFPP 群に適用部位そう痒感、適用部位皮膚炎、適用部位紅斑及び適用部位発疹が、FP 群には適用部位湿疹が認められた。貼付部位以外の有害事象発現率は、SFPP 群 7.3%（3/41 例）、FP 群 7.3%（3/41 例）であった。貼付部位以外の有害事象として、SFPP 群に鼻咽頭炎、口腔ヘルペス、血中クレアチニン増加及び血中尿素増加が、FP 群には血中ビリルビン増加、血中乳酸脱水素酵素増加及び好酸球数増加が認められた。NSAIDs で懸念される胃腸障害に係る事象は発現しなかった。

貼付部位の有害事象発現率及び貼付部位以外の有害事象発現率に群間差は認められなかった〔5.3.5.4-01 表 12.2-c〕。

ほとんどの有害事象は軽度であり、中等度と判定された有害事象は、適用部位紅斑が SFPP 群に 1 件認められた。高度と判定された有害事象はなかった〔5.3.5.4-01 表 14.3-本-f〕。

死亡例、その他の重篤な有害事象は認められなかった。

表 2.7.6-213 有害事象［貼付部位、P[redacted]試験（[redacted]）］

群	SFPP	FP
解析対象例数	41	41
発現例数	6 (14.6)	1 (2.4)
発現件数	6	1
全身障害および投与局所様態	6 (14.6)	1 (2.4)
適用部位皮膚炎	1 (2.4)	
適用部位紅斑	1 (2.4)	
適用部位そう痒感	3 (7.3)	
適用部位発疹	1 (2.4)	
適用部位湿疹		1 (2.4)

MedDRA/J ver.10.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-11-1）

表 2.7.6-214 有害事象［貼付部位以外、P[redacted]試験（[redacted]）］

群	SFPP	FP
解析対象例数	41	41
発現例数	3 (7.3)	3 (7.3)
発現件数	4	3
感染症および寄生虫症	2 (4.9)	
鼻咽頭炎	1 (2.4)	
口腔ヘルペス	1 (2.4)	
臨床検査	1 (2.4)	3 (7.3)
血中ビリルビン増加		1 (2.4)
血中クレアチニン増加	1 (2.4)	
血中乳酸脱水素酵素増加		1 (2.4)
血中尿素増加	1 (2.4)	
好酸球数増加		1 (2.4)

MedDRA/J ver.10.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-11-2）

2） 副作用

有害事象と同様に、副作用は貼付部位と貼付部位以外に分けて集計した。

MedDRA/J ver.10.1 標準用語（器官別大分類／基本語）別の貼付部位及び貼付部位以外における副作用の集計結果を表 2.7.6-215 及び表 2.7.6-216 に示した。

貼付部位の副作用発現率は、SFPP 群 14.6%（6/41 例）、FP 群 2.4%（1/41 例）であった。貼付部位の副作用として、SFPP 群に適用部位そう痒感、適用部位皮膚炎、適用部位紅斑及び適用部位発疹が認められた。FP 群には適用部位湿疹が認められた。貼付部位以外の副作用発現率は、SFPP 群 2.4%（1/41 例）、FP 群 4.9%（2/41 例）であった。貼付部位以外の副作用として SFPP 群に血中クレアチニン増加及び血中尿素増加が、FP 群に血中乳酸脱水素酵素増加及び好酸球数増加が認められた。

貼付部位の副作用発現率及び貼付部位以外の副作用発現率に群間差は認められなかった〔5.3.5.4-01 表 12.2-c〕。

ほとんどの副作用は軽度であり、中等度と判定された副作用は、適用部位紅斑が SFPP 群に 1 件認められた。高度と判定された副作用はなかった〔5.3.5.4-01 表 14.3-本-f〕。

表 2.7.6-215 副作用［貼付部位、P[redacted]試験（[redacted]）］

群	SFPP	FP
解析対象例数	41	41
発現例数	6 (14.6)	1 (2.4)
発現件数	6	1
全身障害および投与局所様態	6 (14.6)	1 (2.4)
適用部位皮膚炎	1 (2.4)	
適用部位紅斑	1 (2.4)	
適用部位そう痒感	3 (7.3)	
適用部位発疹	1 (2.4)	
適用部位湿疹		1 (2.4)

MedDRA/J ver.10.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-11-3）

表 2.7.6-216 副作用［貼付部位以外、P[redacted]試験（[redacted]）］

群	SFPP	FP
解析対象例数	41	41
発現例数	1 (2.4)	2 (4.9)
発現件数	2	2
臨床検査	1 (2.4)	2 (4.9)
血中クレアチニン増加	1 (2.4)	
血中乳酸脱水素酵素増加		1 (2.4)
血中尿素増加	1 (2.4)	
好酸球数増加		1 (2.4)

MedDRA/J ver.10.1、例数（%）
（引用元：5.3.5.3-01 表 4.3.1-11-4）

3） 死亡

死亡例は認められなかった。

4） 重篤な有害事象

重篤な有害事象は認められなかった。

5） 貼付中止に至った有害事象

貼付中止に至った有害事象を表 2.7.6-217 に示した。

治験薬が貼付された 82 例（SFPP 群 41 例、FP 群 41 例）のうち、SFPP 群の 2 例が有害事象により貼付を中止した。FP 群では有害事象のために貼付を中止した症例は認められなかった。

表 2.7.6-217 貼付中止に至った有害事象［P[redacted] 試験（[redacted]）］

群	被験者識別コード	発現日	転帰日	中止に至った有害事象	他の有害事象
SFPP	SF[redacted]0401	貼付 7 日後	発現 7 日後	適用部位紅斑（中等度）	－
	SF[redacted]0605	貼付 0 日後	発現 2 日後	適用部位そう痒感（軽度）	－

MedDRA/J ver.10.1、－：該当なし
発現時期：貼付開始日を 0 日後として起算、転帰日：発現日を 0 日後として起算
（引用元：5.3.7.2-13）

6） その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象は認められなかった。

7） 臨床検査値

SFPP 群では FP 群に比し BUN が有意に増加したが、平均値、中央値とも基準範囲内にあり臨床上問題となる変動ではないと考えられた。

表 2.7.6-218 群間比較で有意差が認められた臨床検査項目［終了時、P[redacted] 試験（[redacted]）］

項目	群	例数	開始時	終了時	検定
BUN（mg/dL）	SFPP	40	13.9 ± 4.7	16.4 ± 4.9	T2 = 2.578
	FP	40	13.4 ± 3.7	13.9 ± 3.6	p = 0.012

平均値±標準偏差
［検定］T2：2 標本 t 検定、有意水準 ＝0.05（両側）
（引用元：5.3.5.4-01 表 12.4-c 改変）

8） バイタルサイン

臨床上問題となる変動は認められなかった。

2.7.6.13.3 結論

[redacted]症状を有する患者を対象に、SFPP の有効性と安全性を FP 水性貼付剤を対照として探索的に検討した。その結果、PPS では VAS、[redacted]、臨床症状のいずれも終了時の変化率で FP 群との有意差を認めるには至らなかったが、SFPP 群はいずれも FP 群を上回っていた。なお、[redacted]では、1 週後の変化率で FP 群に対し有意差を認めた。

以上より、SFPP は[redacted]に対し、FP 水性貼付剤と同等以上の効果を有する可能性が示唆され、また、FP 水性貼付剤に比べ、治療開始後早い段階で機能障害の改善を示すと考えられた。

安全性については重篤な副作用及び臨床上問題となる副作用は認められなかった。

2.7.6.14 参考文献

1 須貝哲郎．接触皮膚炎とパッチテスト．皮膚 1977;19:210-21.

2 川村太郎，笹川正二，増田勉，他．貼布試験標準化の基礎的研究．日本皮膚科学会雑誌 1970;80:301-14.

3 加藤和三，新谷博一，石井當男，他．循環器用薬のより適切な第Ⅰ相，および第Ⅱ相試験実施のために．臨床医薬 1988;4:303-36.

4 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.

5 塩川優一，青木虎吉，七川歓次，他．変形性膝関節症に対するフルルビプロフェン含有貼付剤の有用性―インドメタシン軟膏との比較―．炎症 1987;7:97-104.

6 塩川優一, 青木虎吉, 七川歓次, 他. 変形性膝関節症に対するフルルビプロフェン貼付剤（FP-A）の臨床評価―フルルビプロフェン経口剤との二重盲検比較試験―．炎症 1987;7:203-211.

7 黒川高秀，阿部績，黒沢尚，他．変形性膝関節症に対する FP-M（フルルビプロフェン貼付剤）の臨床評価―基剤を対照薬とした二重盲検比較試験―．Therapeutic Research. 1988;8:311-334.