ジクトルテープ 75mg

2.7.1

生物薬剤学試験及び関連する分析法

の概要

久光製薬株式会社

目次

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法 3
2.7.1.1　背景及び概観 3
2.7.1.1.1　製剤概観 3
2.7.1.1.2　製剤処方及び製造法 3
2.7.1.1.3　分析法の概観 4
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 5
2.7.1.2.1　生物薬剤学試験の一覧 5
2.7.1.2.2　HP-3150-E1 のジクロフェナクナトリウムカプセルに対する相対的バイオアベイラビリティ（01 試験）（資料番号：5.3.3.1-1）（参考資料） 5
2.7.1.2.3　HP-3150-E1 と HP-3150-E2 の薬物動態パラメータの比較（02 試験）（資料番号:5.3.3.1-2）（参考資料） 6
2.7.1.2.4　HP-3150 の HP-3150-E2 に対する相対的バイオアベイラビリティ（05 試験）（資料番号：5.3.3.1-3） 6
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 7
2.7.1.3.1　HP-3150 のジクロフェナクナトリウム錠に対する相対的バイオアベイラビリティ 7
2.7.1.4　付録 8
2.7.1.5　参考文献 8

略号一覧

略号	省略していない表現又は定義
HP-3150	ジクロフェナクナトリウムを 1cm^2 あたり 1.07mg 含有（1.07mg/cm^2）するテープ剤 （申請製剤は、1 枚（70cm^2）中にジクロフェナクナトリウムを 75mg 含有するテープ剤） ［03 試験、04 試験、05 試験及び 06 試験で用いた製剤］
HP-3150-E1	同上 ［01 試験及び 02 試験で用いた製剤］
HP-3150-E2	同上（HP-3150-E1 とは付着性に関与する添加剤の含量が異なる製剤） ［02 試験及び 05 試験で用いた製剤］

略号	省略していない表現又は定義
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-24}	0～24 時間までの血中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-t}	0～t 時間までの血中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	0～無限時間までの血中濃度-時間曲線下面積
AUC_{τ}	反復投与時の投与間隔における血中濃度-時間曲線下面積
C_{max}	単回又は反復投与時における最高血中濃度
GMR	geometric mean ratio：幾何平均値の比
LC/MS/MS 又は LC-MS/MS	liquid chromatography / tandem mass spectrometry：液体クロマトグラフィー／タンデム型マススペクトロメトリー
LLOQ	定量下限値

用語の定義一覧

用語	定義
01 試験	健康成人を対象とした単回投与試験 （治験実施計画書番号：HP-5000-JP-01）
02 試験	健康成人を対象とした反復投与試験 （治験実施計画書番号：HP-3150-JP-02）
03 試験	がん疼痛患者を対象とした第 II / III 相試験 （治験実施計画書番号：HP-3150-JP-03）
04 試験	がん疼痛患者を対象とした長期投与試験 （治験実施計画書番号：HP-3150-JP-04）
05 試験	健康成人を対象とした単回及び反復投与試験 （治験実施計画書番号：HP-3150-JP-05）
06 試験	がん疼痛患者を対象とした第 III 相試験 （治験実施計画書番号：HP-3150-JP-06）

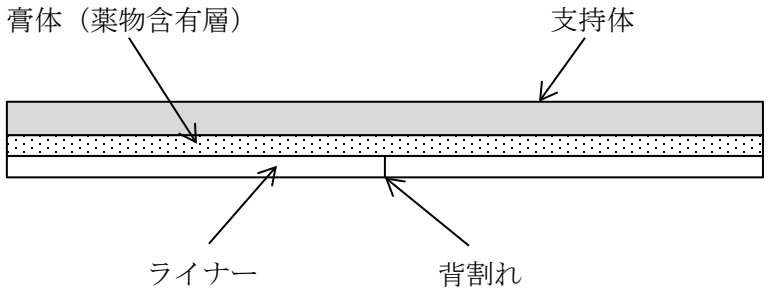
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 製剤概観

HP-3150 はジクロフェナクナトリウムを有効成分とし、70cm^2 あたりジクロフェナクナトリウムを 75mg 含有するマトリックスタイプの経皮吸収型製剤である（図 2.7.1.1-1）。

図 2.7.1.1-1 HP-3150 の構造（断面図）



2.7.1.1.2 製剤処方及び製造法

臨床試験において使用した製剤及び主な変更点を表 2.7.1.1-1 に示した。

臨床試験を通して処方成分の変更は行わなかったが、01 試験で使用した HP-3150-E1 の粘着力向上を目的として、[redacted]の配合量を[redacted]し、HP-3150-E2 を確立した（3.2.P.2.2 参照）。臨床試験間で全て同一の製剤処方成分であったため、製剤変更に伴うヒトにおける生物学的利用率、生物学的同等性に関する臨床試験は実施しなかった。02 試験で HP-3150-E1 と HP-3150-E2 の両方を用いて反復投与試験を実施した結果を参考に、以降の試験では HP-3150-E2 を使用することとした。また、03 試験、04 試験、05 試験（反復投与期のみ）及び 06 試験では、[redacted]を考慮し、HP-3150-E2 と同一の処方にて製剤面積を 140cm^2 から 70cm^2 に変更した。

なお、01 試験、02 試験及び 05 試験（HP-3150-E2 のみ）で使用した製剤は[redacted]（[redacted]kg、鳥栖研究所）で製造し、03 試験、04 試験、05 試験（HP-3150 のみ）及び 06 試験で使用した製剤は[redacted]（[redacted]kg、宇都宮工場）で製造した。スケールアップによる大型機への変更は、同一原理を有する設備を用いて実施し、全ての製剤で品質試験の規格項目に適合することを確認した（3.2.P.5.4 参照）。

以上より、03 試験、04 試験、05 試験（反復投与期のみ）及び 06 試験で用いた製剤と同一処方の HP-3150（ジクロフェナクナトリウム 75mg 含有、70cm^2）を市販予定製剤として承認申請することとした（3.2.P.5 参照）。

表 2.7.1.1-1　臨床試験で使用した製剤のジクロフェナクナトリウムの含量、面積、投与量及び主な変更点

試験名	使用製剤	薬物含量	製剤面積	投与量	変更点
01 試験 a)	HP-3150-E1	150mg	140cm^2	150mg（140cm^2 × 1 枚） 450mg（140cm^2 × 3 枚）	－
02 試験 a)	HP-3150-E1 HP-3150-E2	150mg 150mg	140cm^2 140cm^2	150mg（140cm^2 × 1 枚） 150mg（140cm^2 × 1 枚）	HP-3150-E1 の[redacted]を[redacted]し HP-3150-E2 とした。
03 試験	HP-3150	75mg	70cm^2	75mg（70cm^2 × 1 枚） 150mg（70cm^2 × 2 枚） 225mg（70cm^2 × 3 枚）	HP-3150-E2 と同じ処方にて面積を変更した。
04 試験	HP-3150	75mg	70cm^2	75mg（70cm^2 × 1 枚） 150mg（70cm^2 × 2 枚） 225mg（70cm^2 × 3 枚）	HP-3150-E2 と同じ処方にて面積を変更した。
05 試験	HP-3150-E2 HP-3150	150mg 75mg	140cm^2 70cm^2	150mg（140cm^2 × 1 枚） 75mg（70cm^2 × 1 枚）	HP-3150 は HP-3150-E2 と同じ処方にて面積を変更した。
06 試験	HP-3150	75mg	70cm^2	150mg（70cm^2 × 2 枚） 225mg（70cm^2 × 3 枚）	HP-3150-E2 と同じ処方にて面積を変更した。

a：データの信頼性の担保が困難であることから、参考資料として取り扱うこととした。

2.7.1.1.3 分析法の概観

ヒト生体試料の分析法に関する試験の一覧を表 2.7.1.1-2 に、ヒト生体試料の分析法のバリデーション試験結果の要約を表 2.7.1.1-3 に示した。

ヒト血漿中ジクロフェナク濃度は、血漿試料を固相抽出により前処理後、LC/MS/MS 法にて測定した。LLOQ における分析単位内及び分析単位間における真度は、いずれも±20%以内、精度は 20%以下であった。それ以外の濃度ではいずれの真度も±15%以内、精度は 15%以下であることを確認した。

表 2.7.1.1-2　ヒト生体試料の分析法に関する試験の一覧

試験番号	試験名	資料番号
[redacted]44	LC/MS/MS によるヒト血漿中ジクロフェナク濃度測定法のバリデーション試験	5.3.1.4-1
[redacted]119	LC-MS/MS 法によるジクロフェナクの血漿中濃度定量法部分バリデーション試験（ヒト血漿）	5.3.1.4-2

表 2.7.1.1-3　ヒト生体試料中の分析法のバリデーション試験結果の要約

定量範囲 a)（ng/mL）		真度／精度	分析単位内（%）	分析単位間（%）	資料番号	分析法を用いた臨床試験
0.2～1000	LLOQ（0.2ng/mL）	真度	0.0	0.0	5.3.1.4-1	01 試験 b) 02 試験 b) 04 試験 05 試験
		精度	15.0	10.0		
	LLOQ 以外	真度	-6.0～-4.6	-5.6～-0.7		
		精度	1.9～4.3	5.1～6.3		
0.4～1000	LLOQ（0.4ng/mL）	真度	4.5	3.0	5.3.1.4-2	
		精度	5.0	5.6		
	LLOQ 以外	真度	-6.3～2.7	-5.1～3.0		
		精度	1.0～4.0	1.6～4.9		

a：臨床試験における血漿試料の定量範囲については 0.4～1000ng/mL を用いた。
b：データの信頼性の担保が困難であることから、参考資料として取り扱うこととした。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1　生物薬剤学試験の一覧

本剤の生物薬剤学試験の一覧を表 2.7.1.2-1 に示した。なお、01 試験及び 02 試験についてはデータの信頼性の担保が困難であることから、参考資料として取り扱うこととした。

表 2.7.1.2-1　生物薬剤学試験一覧

試験名	試験の目的	投与方法・投与期間	投与量（使用製剤）	対象	資料番号
01 試験 a)	薬物動態安全性	単回投与・24 時間	150、450mg（HP-3150-E1）	健康成人男性	5.3.3.1-1
02 試験 a)	薬物動態安全性	反復投与・14 日間	150mg（HP-3150-E1 又は HP-3150-E2）	健康成人男性	5.3.3.1-2
05 試験	薬物動態安全性	単回投与・24 時間	150mg（HP-3150-E2）	健康成人男性	5.3.3.1-3
		反復投与・14 日間	75mg（HP-3150）		

a：データの信頼性の担保が困難であることから、参考資料として取り扱うこととした。

2.7.1.2.2　HP-3150-E1 のジクロフェナクナトリウムカプセルに対する相対的バイオアベイラビリティ（01 試験）（資料番号：5.3.3.1-1）（参考資料）

健康成人男性 12 例を対象に、クロスオーバー法にて HP-3150-E1 150 及び 450mg を腰背部に 24 時間単回投与した際の薬物動態について、ジクロフェナクナトリウムカプセル 37.5mg を対照に検討した。

ジクロフェナクナトリウムカプセル 37.5mg に対する HP-3150-E1 150 又は 450mg の薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$）の GMR の推定値とその 90%信頼区間を表 2.7.1.2-2 に示した。

表 2.7.1.2-2 ジクロフェナクナトリウムカプセル 37.5mg に対する HP-3150-E1 の薬物動態パラメータの GMR の推定値とその 90%信頼区間（薬物動態解析対象集団）

製剤	パラメータ	GMR 推定値	90%信頼区間 下限	90%信頼区間 上限
HP-3150-E1 150mg / ジクロフェナクナトリウムカプセル	C_{max}	0.198	0.170	0.231
	AUC_{0-t}	0.918	0.769	1.097
	$AUC_{0-\infty}$	0.913	0.764	1.090
HP-3150-E1 450mg / ジクロフェナクナトリウムカプセル	C_{max}	0.555	0.475	0.648
	AUC_{0-t}	2.686	2.249	3.208
	$AUC_{0-\infty}$	2.662	2.228	3.179

01 試験総括報告書表 11.4-2～表 11.4-4 より作成

2.7.1.2.3 HP-3150-E1 と HP-3150-E2 の薬物動態パラメータの比較（02 試験）（資料番号：5.3.3.1-2）（参考資料）

健康成人男性 32 例を対象に、HP-3150-E1 150mg 又は HP-3150-E2 150mg を腰背部に 1 日 1 回、14 日間反復投与した際の薬物動態について比較した。

HP-3150-E1 に対する HP-3150-E2 の薬物動態パラメータ（C_{max} 及び AUC_{0-24}）の GMR の推定値とその 90%信頼区間を表 2.7.1.2-3 に示した。

表 2.7.1.2-3 HP-3150-E1 に対する HP-3150-E2 の薬物動態パラメータの GMR の推定値とその 90%信頼区間（薬物動態解析対象集団）

製剤	パラメータ	投与回数	GMR 推定値	90%信頼区間 下限	90%信頼区間 上限
HP-3150-E2 / HP-3150-E1	C_{max}	7 回目	0.967	0.765	1.222
		14 回目	0.953	0.754	1.205
	AUC_{0-24}	7 回目	0.947	0.733	1.223
		14 回目	0.935	0.724	1.208

02 試験総括報告書表 11.4-6 及び表 11.4-7 より作成

2.7.1.2.4 HP-3150 の HP-3150-E2 に対する相対的バイオアベイラビリティ（05 試験）（資料番号：5.3.3.1-3）

健康成人男性 14 例を対象に、HP-3150-E2 150mg を腰背部に 24 時間単回投与した際の薬物動態について検討した。また、同一被験者に HP-3150 75mg を腰背部に 1 日 1 回、14 日間反復投与した際の薬物動態について検討した。

HP-3150-E2 に対する HP-3150 を反復投与した際の投与 1 回目の薬物動態パラメータ（C_{max} 及び AUC_{0-24}）の GMR の推定値とその 90%信頼区間を表 2.7.1.2-4 に示した。

表 2.7.1.2-4 HP-3150-E2 に対する HP-3150 の薬物動態パラメータの GMR の推定値とその 90%信頼区間（薬物動態解析対象集団）

製剤	パラメータ	GMR 推定値	90%信頼区間 下限	90%信頼区間 上限
HP-3150 / HP-3150-E2	C_{max}	0.414	0.384	0.448
	AUC_{0-24}	0.413	0.377	0.453

05 試験総括報告書表 11.4-6 及び表 11.4-7 より作成

HP-3150 の C_{max} 及び AUC_{0-24} は用量に比例し、HP-3150-E2 のおおむね 1/2 であると考えられた。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1 HP-3150 のジクロフェナクナトリウム錠に対する相対的バイオアベイラビリティ

HP-3150 の本邦既承認ジクロフェナクナトリウム経口剤に対する相対的バイオアベイラビリティの評価は 01 試験で実施したが、試験データの信頼性の担保が困難であったため、01 試験結果は用いず、文献情報等を用いて検討することとした。

HP-3150 を反復投与した際のジクロフェナクの曝露量について、既承認のジクロフェナクナトリウム錠を対照に検討した。比較は、本剤の予定される 1 日最大投与量 225mg を投与した際の薬物動態パラメータと、文献情報より得られたジクロフェナクナトリウム錠 25mg の本邦 1 日最大承認用量 100mg を投与した際の薬物動態パラメータを用い比較検討を行った。なお、HP-3150 225mg 投与時の薬物動態パラメータは、HP-3150 75～225mg 投与時の薬物動態が線形性を示すと判断し（2.7.2.3 参照）、HP-3150 75mg 投与時の薬物動態パラメータ値を 3 倍することにより得た。加えて、母集団薬物動態解析における推定値も検討に用いた。

05 試験において HP-3150 75mg を反復投与した際の定常状態における C_{max} 及び AUC_{τ} を 3 倍して得られる値を HP-3150 225mg を反復投与した際の定常状態における C_{max} 及び AUC_{τ} の推定値とし、本邦既承認のジクロフェナクナトリウム錠の 1 日最大用量 100mg を反復投与した際の定常状態における C_{max} 及び AUC_{0-24} と比較した結果を表 2.7.1.3-1 に示した。

その結果、HP-3150 225mg を反復投与した際の定常状態における C_{max} 及び AUC_{τ} 平均値はそれぞれ 192ng/mL 及び 3210ng·hr/mL であり、ジクロフェナクナトリウム錠の 1 日最大用量 100mg を反復投与した際の定常状態における C_{max} 及び AUC_{0-24}（それぞれ 415ng/mL より大きい及び 3992ng·hr/mL、いずれも文献 [1)]からの推定値）を上回らないと推察された。また、本剤を投与した際の血漿中ジクロフェナク濃度に基づいて母集団薬物動態解析を実施し、得られた POSTHOC パラメータを用い推定した定常状態における C_{max} 及び AUC について、HP-3150 225mg を投与した際の C_{max} 及び AUC（それぞれ 294.16ng/mL 及び 3052.2ng·hr/mL）は、ジクロフェナクナトリウム錠の 1 日最大用量 100mg を反復投与した際の定常状態における C_{max} 及び AUC_{0-24}（それぞれ 415ng/mL より大きい及び 3992ng·hr/mL、いずれも文献 [1)]からの推定値）を上回らないと推察された。AUC について、HP-3150 225mg のジクロフェナクナトリウム錠 100mg に対する相対的バイオアベイラビリティは約 76%と推定された。

表 2.7.1.3-1　HP-3150 及びジクロフェナクナトリウム錠の曝露量（C_{max} 及び AUC）の比較
（薬物動態解析対象集団）

製剤	1 日投与量 (mg)	単回／反復	投与日目	記述統計量	C_{max} (ng/mL)	AUC (ng·hr/mL)	引用
HP-3150	75	反復	14 日目	平均値	64.0	1070	05 試験総括報告書表 11.4-2
				最大値	110	1810	
	225	反復	14 日目	平均値	192	3210	05 試験からの推定値
				最大値	330	5430	
	225	－	－	平均値	294.16 [a)]	3052.2	母集団薬物動態解析における推定値（2.7.2.3.3 参照）
ジクロフェナクナトリウム錠	25	反復	1 日目	平均値	415	998	引用文献 [1)]
			7 日目		415 [b)]	998 [b)]	引用文献 [1)]からの推定値
	100 [c)]	反復	1 日目	平均値	＞415 [d)]	3992 [e)]	引用文献 [1)]からの推定値
			7 日目		＞415 [d)]	3992 [e)]	

a：POSTHOC パラメータの平均値（母集団平均値）より算出したため、平均値のみ表示した。

b：ジクロフェナクナトリウム錠 25mg 単回投与時の血漿中濃度推移では投与後 12 時間でほぼ消失しており（血漿中濃度：0ng/mL）、25mg を 1 日 1 回反復投与時の蓄積性が無い（蓄積率：1）ことから、25mg を 1 日 1 回反復投与時の定常状態における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は単回投与時と同程度と推定されるため。

c：ジクロフェナクナトリウム錠の本邦既承認 1 日最大用量に合わせ 100mg とした。

d：1 日用量 100mg 反復投与（1 回量 25～50mg を 1 日 3 回）時の C_{max} の実測値は無いが、25mg を 1 日 1 回反復投与時の C_{max} よりは高値を示すと考えられるため。

e：ジクロフェナクナトリウム錠 25mg 投与時の AUC を 100mg 相当に換算した。

2.7.1.4　付録

該当資料なし

2.7.1.5　参考文献

1)　水島　裕, 丁　宗鉄, 矢船明史, 東尾尚宏, 稲上雅之, 岩堂俊雄ほか. 健常人におけるジクロフェナクナトリウム坐剤（ボルタレンサポ）および錠剤（ボルタレン錠）単回投与後の忍容性と生物学的利用性. 炎症 1988; 8: 475-82.

ジクトルテープ 75mg

2.7.2

臨床薬理の概要

久光製薬株式会社

目次

2.7.2　臨床薬理試験 4
2.7.2.1　背景及び概観 4
2.7.2.1.1　ヒト生体試料試験の構成及び概観 4
2.7.2.1.2　臨床薬理試験の構成及び概観 4
2.7.2.1.2.1　臨床薬理試験の構成 4
2.7.2.1.2.2　臨床薬理試験の概観 4
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 7
2.7.2.2.1　ヒト生体試料を用いた試験の要約（参考文献） 7
2.7.2.2.1.1　血漿蛋白結合 7
2.7.2.2.1.2　推定代謝経路 7
2.7.2.2.1.3　代謝酵素の同定 8
2.7.2.2.1.4　皮膚における代謝 9
2.7.2.2.1.5　薬物動態学的相互作用 9
2.7.2.2.2　個々の臨床薬理試験の要約 10
2.7.2.2.2.1　健康成人を対象とした薬物動態試験 10
2.7.2.2.2.2　がん疼痛患者を対象とした薬物動態試験 13
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 15
2.7.2.3.1　臨床薬理試験の解析対象集団 15
2.7.2.3.2　血漿中薬物動態 16
2.7.2.3.2.1　薬物動態特性 16
2.7.2.3.2.2　定常状態 17
2.7.2.3.2.3　線形性 18
2.7.2.3.2.4　投与部位別 22
2.7.2.3.2.5　個体間変動 25
2.7.2.3.2.6　使用済み治験薬中の薬物残存量より算出した推定薬物吸収量及び吸収率 25
2.7.2.3.2.7　単回投与時と反復投与時の薬物動態の比較 26
2.7.2.3.3　母集団薬物動態解析 27
2.7.2.3.3.1　解析の対象 27
2.7.2.3.3.2　共変量の影響 28
2.7.2.3.3.3　最終モデルによる薬物動態パラメータの予測 30
2.7.2.3.4　内因性及び外因性要因を考慮した薬物動態 30
2.7.2.3.4.1　内因性を考慮した薬物動態 31
2.7.2.3.4.2　外因性を考慮した薬物動態 34
2.7.2.4　特別な試験 36
2.7.2.5　付録 36
2.7.2.6　参考文献 45

略号一覧

略号	省略していない表現又は定義
HP-3150	ジクロフェナクナトリウムを 1cm^2 あたり 1.07mg 含有（1.07mg/cm^2）するテープ剤 （申請製剤は、1 枚（70cm^2）中にジクロフェナクナトリウムを 75mg 含有するテープ剤） ［03 試験、04 試験、05 試験及び 06 試験で用いた製剤］
HP-3150-E1	同上 ［01 試験及び 02 試験で用いた製剤］
HP-3150-E2	同上（HP-3150-E1 とは付着性に関与する添加剤の含量が異なる製剤） ［02 試験及び 05 試験で用いた製剤］
3’-OH DF	ジクロフェナク代謝物 3’-hydroxydiclofenac：3’-水酸化ジクロフェナク
3’-OH-4’-methoxy DF	ジクロフェナク代謝物 3’-hydroxy-4’-methoxydiclofenac：3’-水酸化-4’-メトキシジクロフェナク
4’-OH DF	ジクロフェナク代謝物 4’-hydroxydiclofenac：4’-水酸化ジクロフェナク
4’,5-OH DF	ジクロフェナク代謝物 4’,5-dihydroxydiclofenac：4’,5-水酸化ジクロフェナク
5-OH DF	ジクロフェナク代謝物 5-hydroxydiclofenac：5-水酸化ジクロフェナク

略号	省略していない表現又は定義
ABC	ATP-binding cassette：ATP 結合カセット
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}12}$	0～12 時間までの血中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24}$	0～24 時間までの血中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t}$	0～t 時間までの血中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\infty}$	0～∞時間までの血中濃度-時間曲線下面積
$\%AUC_{extra}$	$AUC_{0\text{-}\infty}$の推定部分の割合
BCRP	breast cancer resistance protein：乳癌耐性蛋白質
^{14}C	Carbon 14：C の放射性同位体
CL/F	apparent total body clearance：静脈内投与以外の投与経路における見かけのクリアランス
eCL_{CR}	Cockcroft-Gault の式より算出される推定クレアチニンクリアランス
C_{max}	単回又は反復投与時における最高血中濃度
C_t	投与後の特定時点における血中濃度
CV	coefficient of variation：変動係数
CYP	cytochrome P450：チトクローム P450
GMR	geometric mean ratio：幾何平均値の比
^{3}H	Hydrogen 3 (tritium) ：H の放射性同位体
hERG	human enther-a-go-go related gene：ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子
HEK293 細胞	human embryonic kidney cells：ヒト胎児腎細胞由来アデノウイルス 5 型による形質転換株
HPβCD	hydroxypropyl-β-cyclodextrin：ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン

略号	省略していない表現又は定義
HPLC	high performance liquid chromatography：高速液体クロマトグラフィー
IC_{50}	50% inhibitory concentration：50%阻害濃度
Ka	absorption rate constant：吸収速度定数
Ki	inhibition constant：阻害定数
λ_z 又は k_{el}	log 濃度-時間曲線における終末相の傾き
MDCK-II 細胞	Madin-Darby canine kidney cell：イヌ腎臓尿細管上皮細胞由来細胞株
MRP	multidrug resistence-associated protein：多剤耐性関連蛋白質
OAT	organic anion transporter：有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide：有機酸輸送タンパク
OCT	organic cation transporter：有機カチオントランスポーター
PAH	para-aminohippuric acid：パラアミノ馬尿酸
$PGF_{2\alpha}$	prostaglandin $F_{2\alpha}$：プロスタグランジン $F_{2\alpha}$
P-gp	P-glycoprotein：P-糖蛋白質
PPK	population pharmacokinetics：母集団薬物動態
PT	preferred term：基本語
QT	心電図の QRS 波の開始から T 波の終了までの時間
QTc	corrected QT：補正 QT
R_{obs}	実際に薬物を反復投与した結果として得られた累積係数
SLC	solute carrier：溶質輸送体
$t_{1/2}$	log 濃度-時間曲線における終末相の傾き（λ_z）から算出した消失半減期
TEA	tetraethylammonium：テトラエチルアンモニウム
t_{max}	最高血中濃度到達時間
UDP	uridine diphosphate：ウリジン二リン酸
UGT	UDP-glucuronosyltransferase：UDP-グルクロン酸転移酵素
V/F	apparent distribution volume：見かけの分布容積

用語の定義一覧

用語	定義
01 試験	健康成人を対象とした単回投与試験 （治験実施計画書番号：HP-5000-JP-01）
02 試験	健康成人を対象とした反復投与試験 （治験実施計画書番号：HP-3150-JP-02）
03 試験	がん疼痛患者を対象とした第 II / III 相試験 （治験実施計画書番号：HP-3150-JP-03）
04 試験	がん疼痛患者を対象とした長期投与試験 （治験実施計画書番号：HP-3150-JP-04）
05 試験	健康成人を対象とした単回投与及び反復投与試験 （治験実施計画書番号：HP-3150-JP-05）
06 試験	がん疼痛患者を対象とした第 III 相試験 （治験実施計画書番号：HP-3150-JP-06）

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 ヒト生体試料試験の構成及び概観

ジクロフェナクの血漿蛋白結合率、推定代謝経路、代謝酵素の同定、皮膚における代謝及び薬物動態学的相互作用の評価については、参考文献を用いて評価した。

2.7.2.1.2 臨床薬理試験の構成及び概観

2.7.2.1.2.1 臨床薬理試験の構成

HP-3150 の臨床薬理評価を実施した臨床薬理試験の構成を表 2.7.2.1-1 に示した。また、これら臨床薬理試験の要約を付録　表 2.7.2.5-1 に示した。これらの臨床薬理試験のうち、01 試験及び 02 試験は、データの信頼性の担保が困難であり参考資料として取り扱うこととしたため、がん疼痛患者を対象とした 04 試験及び健康成人を対象とした 05 試験の計 2 試験で臨床薬理評価を行った。

表 2.7.2.1-1　臨床薬理試験の構成

試験名	試験の目的	対象	製剤	単回／反復（投与期間）	投与量	資料番号
01 試験 a)	薬物動態 安全性	健康成人男性	HP-3150-E1	単回	150mg 450mg	5.3.3.1-1
02 試験 a)	安全性 薬物動態	健康成人男性	HP-3150-E1	反復 （14 日間）	150mg	5.3.3.1-2
			HP-3150-E2			
04 試験	安全性 有効性 薬物動態	がん疼痛患者	HP-3150 （申請製剤）	反復 （なし b)：最長 12 週間 あり b)：最長 8 週間）	75mg 150mg 225mg	5.3.5.2-1
05 試験	安全性 薬物動態	健康成人男性	HP-3150-E2	単回	150mg	5.3.3.1-3
			HP-3150 （申請製剤）	反復（14 日間）	75mg	

a：データの信頼性の担保が困難であることから参考資料として取り扱うこととした。
b：症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無

2.7.2.1.2.2 臨床薬理試験の概観

2.7.2.1.2.2.1 健康成人における薬物動態

HP-3150 の健康成人における薬物動態を検討するため、単回投与試験（01 試験）及び反復投与試験（02 試験）並びに単回及び反復投与試験（05 試験）を実施した。

2.7.2.1.2.2.2 がん疼痛患者における薬物動態

HP-3150 のがん疼痛患者における薬物動態を検討するため、長期投与試験（04 試験）を実施した。また、HP-3150 の薬物動態に対する投与部位（胸部、腹部、上腕部、背部、腰部、大腿部等）の影響についても 04 試験にて確認した。

2.7.2.1.2.2.3 Thorough QT/QTc 試験

治験相談（医薬品[redacted]相談、20[redacted]年[redacted]月実施）の助言を踏まえ、HP-3150 投与時の QT/QTc 間隔延長については、臨床試験成績及び既承認のジクロフェナクナトリウムを含有する製剤の情報を基に評価し、Thorough QT/QTc 試験は実施しなかった。

「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について」（薬食審査発 1023 第 1 号、平成 21 年 10 月 23 日）において、本ガイドラインの適用範囲は「第一義的には新規薬物の開発に関するものであるが、曝露量［最高血中濃度（C_{max}）あるいは血中濃度時間曲線下面積（AUC)］が著しく高くなるような新用量、もしくは新投与経路を開発する場合にも適用されることがある。」と記載されている。

HP-3150 は、既に本邦でも汎用されている既承認のジクロフェナクナトリウムを有効成分とした全身性の貼付剤である。本剤の承認申請においては、既承認のジクロフェナクナトリウムを含有する貼付剤と比較し、その含有量及び全身循環血への有効成分の移行量が増大することから、Thorough QT/QTc 試験の実施の必要性について、以下のとおり検討した。

承認申請を予定している本剤最大投与量（225mg）を反復投与した際の定常状態における C_{max} 及び AUC は、本邦におけるジクロフェナクナトリウム錠の 1 日最大用量 100mg を反復投与した際の定常状態における C_{max} 及び AUC を上回らないと推察できた（2.7.1.3 参照)。

また、これまでに実施した HP-3150 の臨床試験において、以下の結果が得られている。

健康成人を対象にした 05 試験において、HP-3150 75mg を 14 日間反復投与した際の 12 誘導心電図に異常所見はみられず全て正常であり、心血管系の有害事象はみられなかった。

がん疼痛患者を対象にした 03 試験及び 04 試験では、試験期間を通して 12 誘導心電図の異常変動はみられず、治験薬との因果関係が否定できない心血管系の有害事象は発現しなかった。

06 試験においては、用量調節期に 12 誘導心電図の異常変動がみられ、その発現率は 0.6%（2/339 例）であり、2 例中 1 例が PT「心電図 QT 延長」であった。重症度は高度と判定され、治験薬との因果関係は否定されなかった。当該事象の発現時投与量は 225mg、持続期間（発現日を 1 日とした転帰日までの日数）は 8 日間、転帰は回復であった。また、二重盲検期における 12 誘導心電図の異常変動の発現率は、HP-3150 群で 0.8%（1/120 例）であり、みられた事象は PT「心電図 QT 延長」であった。治験薬との因果関係は否定されなかったが、重症度は軽度であった。プラセボ群では 12 誘導心電図の異常変動はみられなかった。

以上のように、これまでに実施した HP-3150 の臨床試験において、QT/QTc 間隔を著しく延長する事例はほとんどなかった。

さらに、既承認のジクロフェナクナトリウムを含有する製剤を投与時の心電図 QT 延長発現及び心電図異常に関して、以下 4 つの方法で市販後の安全性情報を調査した。

(1) 心電図 QT 延長、心電図異常に関する文献調査

海外情報データベース（MEDLINE、EMBASE 及び ADISNEWS)、国内で開催される医学薬学関連の学会及び国内で発行される医学薬学関連の雑誌から得られる医薬品の適正使用についての情報（JAPIC-Q サービス)、及び国内医薬品安全性速報（SELIMIC Alert）を用いて文

献調査を実施した（調査時点：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。その結果、心電図 QT 延長及び心電図異常の副作用報告及び重大な研究報告はなかった。

(2) 心電図 QT 延長及び心電図異常に関する国内外の措置報告及び添付文書改訂調査
海外の規制当局、機関及び医薬品・医療機器の安全性に関する規制措置情報（20[redacted] 年[redacted] 月以降 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日時点の JAPIC JDM）を調査した結果、ジクロフェナクナトリウム製剤に関連する重大な安全性措置情報はなかった。

(3) 心電図 QT 延長及び心電図異常に関連する副作用が疑われる症例報告に関する情報
「副作用が疑われる症例報告に関する情報」（独立行政法人医薬品医療機器総合機構、調査日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）を用いて、市販後安全性情報を調査した結果、本邦内におけるジクロフェナクナトリウム製剤の投与により発現し、当局へ報告された未知重篤な副作用のうち、心電図 QT 延長及び心電図異常に関する副作用の報告は 5 例あった。報告された内容は、心房細動、不整脈、心肺停止等であったが、これらの報告をもって、措置対応及び添付文書へのこれらの副作用の記載は行われていなかった。

(4) 本邦既承認経口剤の承認時及び承認時以降の心電図 QT 延長及び心電図異常に関する副作用調査
既承認のジクロフェナクナトリウム経口剤のインタビューフォーム [1),2)]における副作用記載内容を調査した結果、承認時及び承認時以降の調査症例において、心電図 QT 延長及び心電図異常の副作用発現情報はなかった。

また、hERG を導入した HEK293 細胞を用いて *in vitro* 電気生理学的試験においてジクロフェナクの QT 間隔延長への影響を評価した結果、ジクロフェナク関連化合物は 474μg/mL（ジクロフェナクとして）まで hERG 電流を抑制せず、さらに 75mg（HPβCD-ジクロフェナクとして）のジクロフェナク関連化合物を単回静脈内投与した Thorough QT/QTc 試験において、被験者に QTc 延長は認められなかったとの報告がある [3)]。このときの血漿中ジクロフェナクの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、それぞれ 12102ng/mL 及び 3967ng·hr/mL であり、PPK 解析にて推定した本剤の予定最大投与量（225mg）を反復投与した際の定常状態における曝露量（C_{max}：294.16ng/mL、AUC：3052.2ng·hr/mL）よりも高いと考えられる。よって、本剤の予定最大用量（225mg）を投与した際に、QTc 延長が認められる可能性は低いと考えた。

以上、HP-3150 の最大用量である 225mg 投与時の C_{max} 及び AUC は、本邦既承認のジクロフェナクナトリウム錠の 1 日最大用量 100mg 投与時の C_{max} 及び AUC に比べ著しく高くならないと推察されること、実施した HP-3150 の臨床試験において QT/QTc 間隔を著しく延長する事例はほとんどなかったこと、既承認のジクロフェナクナトリウム経口剤の市販後安全性情報にて心電図 QT 延長及び心電図異常に関する副作用の報告があったものの、添付文書への注意喚起の追加や措置報告もなかったこと、*in vitro* 電気生理学的試験結果及びジクロフェナク関連化合物をヒトに単回静脈内投与した Thorough QT/QTc 試験にて、QTc 延長は認められなかったとの論文報告を踏まえ、HP-3150 を投与した際には QT/QTc 間隔に影響を及ぼさないと推察したため、HP-3150 を用いた Thorough QT/QTc 試験の実施は不要であると判断した。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた試験の要約（参考文献）

2.7.2.2.1.1 血漿蛋白結合

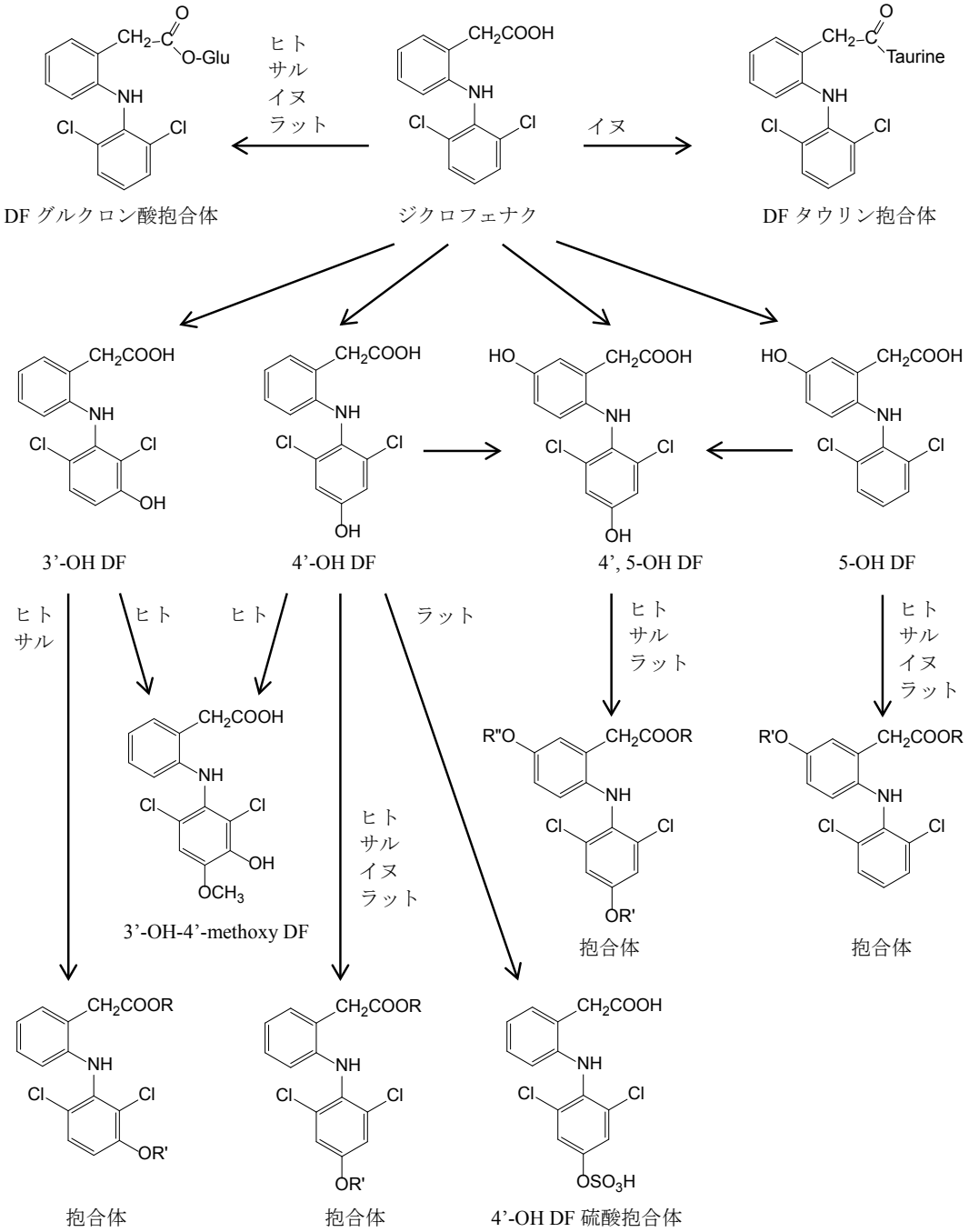
ヒト血漿におけるジクロフェナクの蛋白結合率は平衡透析法にて検討されており、[^{14}C]ジクロフェナクナトリウム 2～10μg/mL の濃度範囲において結合率は 99.5%であったと報告されている。また、ヒト血清アルブミン溶液（45g/L）を用いた検討で 99.4%の結合率を示したことから、ジクロフェナクのヒトにおける主要な結合蛋白はアルブミンであることが報告されている [4)]。

2.7.2.2.1.2 推定代謝経路

ジクロフェナクはカルボキシル基のグルクロン酸抱合、タウリン抱合、ベンゼン環の水酸化とその抱合などの経路で代謝されることが推定されている（図 2.7.2.2-1）。ヒトはジクロフェナクの他に 4’-OH DF 及び 5-OH DF がグルクロン酸抱合を受け、これらの抱合体が尿中の主代謝物であることが報告されている [5)-8)]。

ヒトに[^{14}C]ジクロフェナクナトリウム 50mg を静脈内又は経口投与時の投与後 96 時間までの尿中に、いずれも投与量の約 60%の放射能が排泄されたことが報告されている [9)]。

図 2.7.2.2-1　ジクロフェナクの主要代謝経路



R、R'及び R"は同定されていない（1 分子中に 1 個がグルクロン酸又は硫酸抱合体となっているものと推定される）。
参考文献 [5]の図-1 及び参考文献 [6]の Figure 4 より作成

2.7.2.2.1.3　代謝酵素の同定

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験より、ジクロフェナクの 4'-OH DF 及び 5-OH DF への代謝にはそれぞれ CYP2C9 及び CYP3A4 が関与することが報告されている [10)-13)]。また、ヒト

肝臓においてジクロフェナクのグルクロン酸抱合を担う主な代謝酵素は UGT2B7 であることが報告されている [14)]。

2.7.2.2.1.4 皮膚における代謝

[^{14}C]ジクロフェナクナトリウムの水溶液あるいはローションをヒト皮膚に塗布し、経時的に透過液を採取した *in vitro* 皮膚透過試験において、透過液を HPLC にて分画し、各画分中の放射能濃度を液体シンチレーションカウンター法にて測定した。放射能はジクロフェナクが溶出する画分で検出されたが、他の画分ではほとんど検出されなかったことから、ジクロフェナクはヒト皮膚で代謝をほとんど受けないことが示唆されている [15)]。

2.7.2.2.1.5 薬物動態学的相互作用

2.7.2.2.1.5.1 代謝酵素阻害作用

ヒトの CYP 分子種に対するジクロフェナクの阻害作用について、ヒト肝ミクロソームを用いた試験にて検討されている。ジクロフェナクとトルブタミドを NADPH 存在下のプレインキュベーションによる時間依存的阻害（TDI）を検討した結果、ジクロフェナクは競合阻害によりトルブタミドのメチル水酸化活性を低下させたが、TDI 作用は認められず、ジクロフェナクの代謝物は CYP2C9 への阻害作用は持たないと報告されている [16)]。

ジクロフェナクはテストステロンの 6β-水酸化活性を阻害し、NADPH 存在下のプレインキュベーションにより、さらに 6β-水酸化活性を阻害したことから、ジクロフェナクは CYP3A4 に対して TDI 作用を有すると考えられた。この阻害作用は CYP3A4 を発現させた B リンパ芽球様細胞株由来のミクロソームを用いた試験でも同様に認められた。ジクロフェナクは CYP3A4 に阻害作用を持つものの、Ki 値は 1mmol/L（296μg/mL）以上と報告されている [17)]。ヒトに本剤の最大用量（225mg）を反復投与した際の定常状態における C_{max} は約 294ng/mL と推定され、Ki 値と比較して十分に低いことから、臨床現場においてジクロフェナクの CYP3A4 阻害作用に起因する薬物相互作用を発現する可能性は低いと考えた。

2.7.2.2.1.5.2 トランスポーターを介した薬物相互作用

各 ABC トランスポーター（P-gp、MRP2、BCRP 及びマウス Bcrp1）を発現させた MDCK-II 細胞を用いて[^{14}C]ジクロフェナクの輸送能が検討されており、ジクロフェナクは BCRP やマウス Bcrp1 を介して輸送されるが P-gp や MRP2 の基質にはならないことが報告されている [18)]。また、OAT2 の基質になることや、代謝物の DF-acyl-β-D-glucuronide（DF-AG）は、OATs（OAT2、OAT1、OAT4 及び OAT3）、OATPs（OATP1B1、OATP2B1）、BCRP、MRP2、MRP3 の基質になることも報告されている [19)]。

Sf9-BCRP の膜ベシクルを用いた検討において、BCRP の典型的基質である[^{3}H]メトトレキサートの輸送能に及ぼすジクロフェナクの阻害作用が検討されており、ジクロフェナクは濃度依存的に輸送能を阻害し IC_{50} は 71μmol/L（21μg/mL）以上であった。また、ジクロフェナクは MRP2 の

基質であるパクリタキセル、ドセタキセル及びサキナビルの輸送能を 50μmol/L（14.8μg/mL）で亢進させたことが報告されている [18]。

各ヒト SLC トランスポーター（hOATs 及び hOCTs）を発現させた S_2 細胞を用いて、各基質の輸送能に及ぼすジクロフェナクの阻害作用が検討されている。ジクロフェナクは hOAT1、hOAT2、hOAT3 及び hOAT4 を介する PAH、$PGF_{2\alpha}$ 及びエストロン硫酸（それぞれ hOAT1、hOAT2 及び hOAT3 / hOAT4 の基質）の取り込みを阻害し、IC_{50} はそれぞれ、4.46、14.3、7.78 及び 34.5μmol/L（1.32～10.2μg/mL）を示した。また、ジクロフェナクは hOCT1 及び hOCT2 を介する TEA（hOCT1 / hOCT2 の基質）の取り込みを 2.0mmol/L（592μg/mL）で阻害したことが報告されている [20]。いずれも、ヒトに本剤の最大用量（225mg）を反復投与した際の定常状態における C_{max}（約 294ng/mL）に比べ十分に高いことから、臨床現場において本剤は各トランスポーターを介する薬物相互作用を発現する可能性は低いと考えた。

2.7.2.2.2 個々の臨床薬理試験の要約

個々の臨床薬理試験の要約を以下に示した。なお、01 試験及び 02 試験は、データの信頼性の担保が困難であり参考資料として取り扱うこととしたため、試験結果は評価資料である 04 試験及び 05 試験のみ記載した。

2.7.2.2.2.1 健康成人を対象とした薬物動態試験

2.7.2.2.2.1.1 単回投与試験（01 試験）（資料番号：5.3.3.1-1）（参考資料）

健康成人男性 12 例を対象に、クロスオーバー法にて HP-3150-E1 150 及び 450mg を腰背部に 24 時間単回投与した際の薬物動態について、ジクロフェナクナトリウムカプセル 37.5mg を対照に検討した。

薬物動態の評価として、HP-3150-E1 のジクロフェナクナトリウムカプセルに対する相対的バイオアベイラビリティ、HP-3150-E1 150～450mg における薬物動態の線形性を検討した。さらに、24 時間投与後の製剤中ジクロフェナクナトリウムの残存量より、推定薬物吸収率を算出した（2.7.6.1 参照）。

2.7.2.2.2.1.2 反復投与（02 試験）（資料番号：5.3.3.1-2）（参考資料）

健康成人男性 32 例を対象に、HP-3150-E1 150mg 又は HP-3150-E2 150mg を腰背部に 1 日 1 回、14 日間反復投与した際の薬物動態について比較した。なお、治験薬の投与は各投与群 8 例ずつ、投与方法 1（同一箇所への連日投与）又は投与方法 2（同一箇所への連日投与を避けての投与）のいずれかとした。

薬物動態の評価として、薬物動態パラメータの算出、定常状態の確認、HP-3150-E1 に対する HP-3150-E2 の相対的バイオアベイラビリティ及び累積係数について検討した。また、1、7 及び 14 回投与後の製剤中ジクロフェナクナトリウムの残存量より、推定薬物吸収率を算出した（2.7.6.2 参照）。

2.7.2.2.2.1.3 単回投与及び反復投与試験（05 試験）（資料番号：5.3.3.1-3）

健康成人男性 14 例を対象に、HP-3150-E2 150mg を腰背部に 24 時間単回投与した際の薬物動態について検討した。また、同一被験者に HP-3150 75mg を腰背部に 1 日 1 回、14 日間反復投与した際の薬物動態について検討した。反復投与期に中止例が 1 例みられ、残り 13 例が治験を完了した。薬物動態解析対象集団は 14 例であったが、反復投与期に中止となった 1 例は、中止より前まで（反復投与期の初回投与後 48 時間まで）の薬物濃度データを薬物動態の解析に使用した。

単回投与における血漿中ジクロフェナク濃度推移を図 2.7.2.2-2、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-1 に、反復投与における血漿中ジクロフェナク濃度推移を図 2.7.2.2-3、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-2 に示した。また、それぞれの薬物動態パラメータ一覧を付録 表 2.7.2.5-8 に示した。

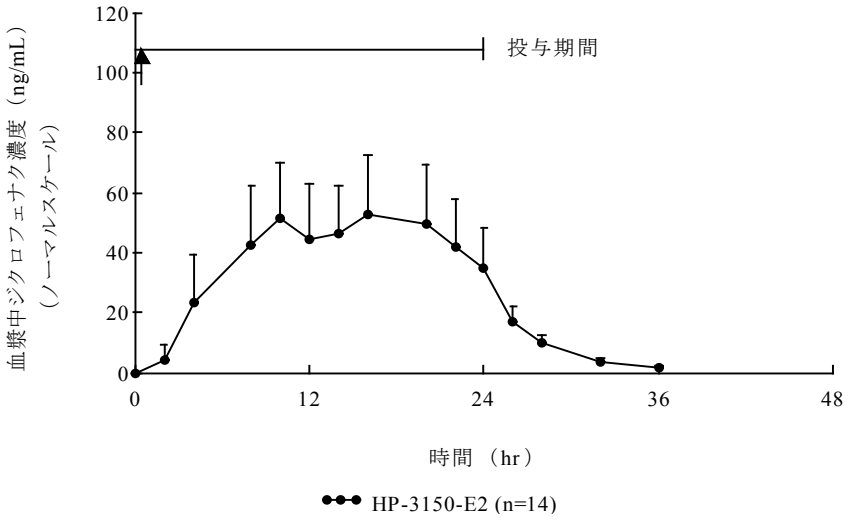
HP-3150-E2 150mg を単回投与後、血漿中ジクロフェナク濃度は緩やかに上昇した。血漿中ジクロフェナクの t_{max} は 10hr（最頻値）であり、治験薬剥離後、血漿中からジクロフェナクは速やかに消失し、$t_{1/2}$ は 2.85hr（平均値）であった。

HP-3150 75mg を反復投与時の血漿中ジクロフェナクの薬物動態パラメータについて、投与 1、7 及び 14 回目の t_{max} はそれぞれ 16、10 及び 4hr（いずれも最頻値）であった。最終投与時の治験薬剥離後、血漿中からジクロフェナクは速やかに消失し、$t_{1/2}$ は 2.86hr（平均値）であった。よって、HP-3150 の吸収は緩やかで、消失は速やかであると考えられた。

また、HP-3150 反復投与時の治験薬投与 1 回目に対する 7 及び 14 回目の C_{max} 及び AUC_{0-24} の比（累積係数、R_{obs}）を算出した。投与 7 及び 14 回目の血漿中ジクロフェナクの C_{max} の R_{obs}（平均値 ± 標準偏差）はそれぞれ 2.068 ± 0.454 及び 2.925 ± 0.711、AUC_{0-24} の R_{obs} はそれぞれ 2.382 ± 0.479 及び 3.123 ± 0.738 であった。

使用済み治験薬中の薬物残存量より算出した推定薬物吸収量（平均値 ± 標準偏差）は、HP-3150-E2 を単回投与時でジクロフェナクナトリウムとして 20.206 ± 6.895mg、推定薬物吸収率は 13.2 ± 4.5%であった。また、HP-3150 を反復投与時の投与 1、7 及び 14 回目のジクロフェナクナトリウムの推定薬物吸収量はそれぞれ 6.081 ± 2.376、14.303 ± 3.315 及び 16.386 ± 4.103mg、推定薬物吸収率はそれぞれ 7.8 ± 3.1、18.4 ± 4.3 及び 21.1 ± 5.3%であった。反復投与時における推定薬物吸収率は、いずれも投与 1 回目より投与 7 回目の方が高い値を示し、投与 7 回目と投与 14 回目の値は同程度であった。

図 2.7.2.2-2　HP-3150-E2 単回投与時の血漿中ジクロフェナク濃度の経時的推移図
（薬物動態解析対象集団）



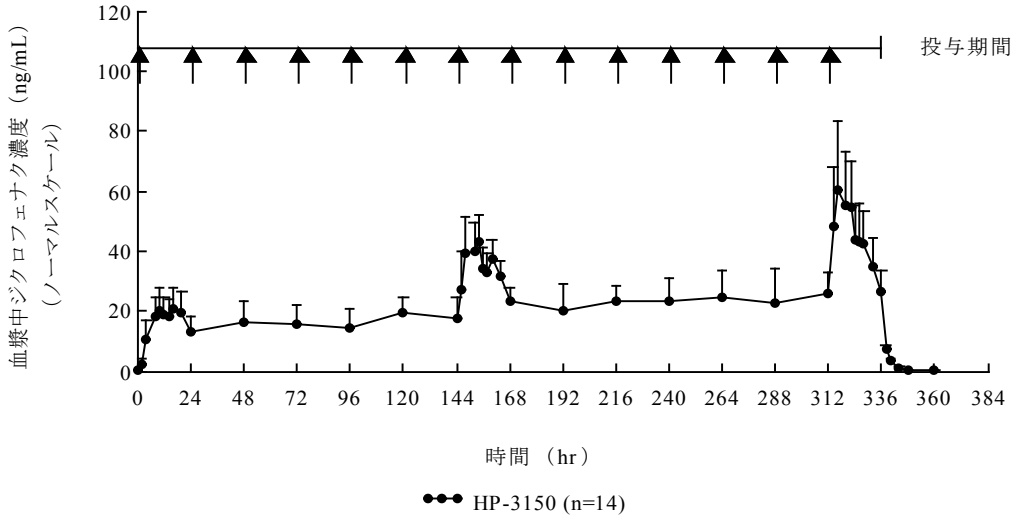
平均値 + 標準偏差
05 試験総括報告書図 11.4-1 から引用

表 2.7.2.2-1　HP-3150-E2 単回投与時の血漿中ジクロフェナクの薬物動態パラメータ
（薬物動態解析対象集団）

記述統計量	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)
例数	14	14	14	14	14	14	14
平均値	55.7	13.6	1030	915	1030	2.85	154
標準偏差	18.9	3.9	388	367	389	0.277	49.4
変動係数	34.0	29.0	37.8	40.1	37.7	9.7	32.1
最頻値	-	10	-	-	-	-	-

05 試験総括報告書表 11.4-1 を一部改変

図 2.7.2.2-3　HP-3150 反復投与時の血漿中ジクロフェナク濃度の経時的推移図
（薬物動態解析対象集団）



平均値 ＋ 標準偏差
72～360hr は n = 13
05 試験総括報告書図 11.4-2 から引用

表 2.7.2.2-2　HP-3150 反復投与時の血漿中ジクロフェナクの薬物動態パラメータ
（薬物動態解析対象集団）

記述統計量	C_{max} (ng/mL)			t_{max} (hr)			$AUC_{0\text{-}24}$ (ng·hr/mL)			$t_{1/2}$ (hr)
	投与 1 回目	投与 7 回目	投与 14 回目	投与 1 回目	投与 7 回目	投与 14 回目	投与 1 回目	投与 7 回目	投与 14 回目	最終 剥離後
例数	14	13	13	14	13	13	14	13	13	12
平均値	22.9	44.1	64.0	12.9	10.0	6.2	372	813	1070	2.86
標準偏差	7.07	10.0	21.4	4.1	4.2	2.5	126	169	299	1.44
変動係数	30.9	22.7	33.5	31.5	42.4	40.8	33.9	20.7	27.9	50.4
最頻値	-	-	-	16	10	4	-	-	-	-

05 試験総括報告書表 11.4-2 を一部改変

2.7.2.2.2.2 がん疼痛患者を対象とした薬物動態試験

2.7.2.2.2.2.1 がん疼痛患者を対象とした長期投与試験（04 試験）（資料番号：5.3.5.2-1）

がん疼痛患者 109 例を対象に、HP-3150 75～225mg を胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部等に 1 日 1 回最長 12 週間（症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用していない患者は最長 12 週間、症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用している患者は最長 8 週間）反復投与した際の薬物動態を検討した。HP-3150 75mg から投与を開始し、患者の症状や状態から増量・減量を判断し、最大 HP-3150 225mg まで投与した。非オピオイド鎮痛剤を使用中の患者は、非オピオイド鎮痛剤から HP-3150 75mg へ切り替えて投与した。なお、投与部位は、胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部等とし、原則として前日とは異なる箇所へ投与し、同一箇所への連続投与とならないようにした。薬物動態解析対象集団は 105 例（症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用していない患者 47 例、症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用している患者 58 例）であった。

各患者の各投与量の最終測定時点における血漿中ジクロフェナク濃度の記述統計量を表 2.7.2.2-3 及び付録　表 2.7.2.5-4、散布図を図 2.7.2.2-4 に示した。

各患者の各投与量における最終測定時点の血漿中ジクロフェナク濃度（平均値）は、投与量 75mg で 22.1ng/mL、投与量 150mg で 40.2ng/mL、投与量 225mg で 57.2ng/mL であり、投与量におおむね比例して増加した。

投与 1 週後時点における使用済み治験薬中の薬物残存量より算出した推定薬物吸収率（平均値 ± 標準偏差）は、投与量 75mg で 10.2 ± 6.7%、投与量 150mg で 7.4 ± 3.6%であった。なお、投与 1 週後時点で投与量が 225mg の患者はいなかった。

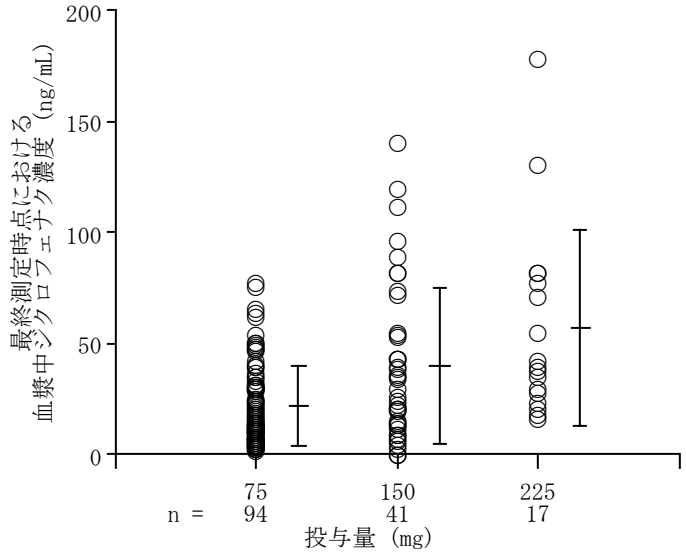
表 2.7.2.2-3　各患者の各投与量の最終測定時点における血漿中ジクロフェナク濃度の記述統計量（薬物動態解析対象集団）

投与量（mg）	記述統計量	最終測定時点[a)]の血漿中ジクロフェナク濃度（ng/mL）
75	例数	94
	平均値	22.1
	標準偏差	17.9
	変動係数	80.8
150	例数	41
	平均値	40.2
	標準偏差	35.2
	変動係数	87.5
225	例数	17
	平均値	57.2
	標準偏差	43.8
	変動係数	76.5

a：各患者の各投与量の最終測定時点

04 試験総括報告書表 11.4-14 を一部改変

図 2.7.2.2-4　各患者の各投与量の最終測定時点における血漿中ジクロフェナク濃度の散布図
（薬物動態解析対象集団）



平均値 ± 標準偏差
04 試験総括報告書図 11.4-2 から引用

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

全試験を通しての比較と解析は、評価資料である 04 試験及び 05 試験のみを用いて実施した。

2.7.2.3.1　臨床薬理試験の解析対象集団

臨床薬理に関する各試験（04 試験及び 05 試験）の薬物動態解析対象集団を対象に薬物動態を評価した。薬物動態解析対象集団の人口統計学的特性を表 2.7.2.3-1 に示した。

表 2.7.2.3-1　人口統計学的特性（薬物動態解析対象集団）

試験名		04 試験			05 試験
対象		がん疼痛患者			健康成人男性
		症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無			
		全体	なし	あり	
薬物動態解析対象例数		105	47	58	14
性別、n (%)	男性	59 (56.2)	22 (46.8)	37 (63.8)	14 (100)
	女性	46 (43.8)	25 (53.2)	21 (36.2)	0 (0)
年齢（歳）、n (%)	< 65	40 (38.1)	19 (40.4)	21 (36.2)	-
	65～< 75	35 (33.3)	11 (23.4)	24 (41.4)	-
	75～	30 (28.6)	17 (36.2)	13 (22.4)	-
年齢（歳）	平均値	66.8	66.9	66.6	29.7
	標準偏差	11.8	13.1	10.7	4.9
	中央値	67.0	69.0	66.5	29.0
	最小値	38	39	38	23
	最大値	87	87	85	38

表 2.7.2.3-1　人口統計学的特性（薬物動態解析対象集団）（続き）

試験名		04 試験			05 試験
対象		がん疼痛患者 症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無			健康成人男性
		全体	なし	あり	
身長 (cm)	平均値	159.27	157.58	160.63	171.44
	標準偏差	8.34	7.42	8.85	6.62
	中央値	160.00	156.50	161.35	168.25
	最小値	138.9	144.3	138.9	165.0
	最大値	183.0	170.5	183.0	184.9
体重 (kg) 、n (%)	< 50	36 (34.3)	17 (36.2)	19 (32.8)	-
	50～< 70	62 (59.0)	26 (55.3)	36 (62.1)	-
	70～	7 (6.7)	4 (8.5)	3 (5.2)	-
体重 (kg)	平均値	53.99	54.13	53.88	60.66
	標準偏差	11.01	10.68	11.36	4.55
	中央値	53.30	53.30	53.65	62.45
	最小値	30.9	32.0	30.9	52.8
	最大値	85.0	85.0	79.0	66.5
肝機能障害 (グレード 0～3) 、n (%)	グレード 0	60 (57.1)	28 (59.6)	32 (55.2)	-
	グレード 1	35 (33.3)	16 (34.0)	19 (32.8)	-
	グレード 2	8 (7.6)	2 (4.3)	6 (10.3)	-
	グレード 3	2 (1.9)	1 (2.1)	1 (1.7)	-
eCL_{CR} (mL/min) 、n (%)	90～	29 (27.6)	15 (31.9)	14 (24.1)	-
	60～< 90	33 (31.4)	11 (23.4)	22 (37.9)	-
	30～< 60	41 (39.0)	20 (42.6)	21 (36.2)	-
	< 30	2 (1.9)	1 (2.1)	1 (1.7)	-

04 試験総括報告書表 14.1.4-3、05 試験総括報告書表 11.2-1 より作成

2.7.2.3.2 血漿中薬物動態

2.7.2.3.2.1 薬物動態特性

健康成人男性を対象とした 05 試験の単回投与の結果より、HP-3150 投与時の血漿中ジクロフェナクの t_{max} の平均値（最頻値）は 13.6hr（10hr）であった。既承認のジクロフェナクナトリウム錠及びカプセルを単回経口投与した際の t_{max}（平均値）はそれぞれ 2.72hr[21]及び 6.4hr[22]と報告があることから、経口投与時と比較して、経皮投与時の血漿中ジクロフェナク濃度の上昇は緩やかであると考えられた。また、HP-3150 投与時の製剤剥離後の $t_{1/2}$（平均値）は 2.85hr であり、既承認のジクロフェナクナトリウム錠及びカプセルを単回経口投与した際の $t_{1/2}$（平均値）はそれぞれ 1.2hr[21]及び 1.44hr[22]と報告されていることから、製剤剥離後の血漿中ジクロフェナクは、経口剤と同様に速やかに消失すると考えられた。

また、HP-3150 を反復投与した際の定常状態における血漿中ジクロフェナク濃度の最大値 / 最小値比は 05 試験結果より約 2.4 と算出された（14 回目投与時の C_{max} 平均値 / 投与後 336 時間の血漿中ジクロフェナク濃度平均値より算出した）。一方、既承認のジクロフェナクナトリウムカプセル 37.5mg を 1 日 2 回（12 時間間隔）7 日間反復投与した際の定常状態における薬物動態パラメータ（いずれも平均値）は、C_{max} で 416.5ng/mL、AUC_{0-12} で 2148.9ng·hr/mL、$AUC_{0-\infty}$ で 2284ng·hr/mL、k_{el} で 0.312hr^{-1} と報告があることから[22]、反復投与した際の定常状態における血漿中ジクロフェナク濃度の最大値 / 最小値比は約 9.9 と推定できる（$C_t / \lambda_z + AUC_{0-t} = AUC_{0-\infty}$ より、t = 12hr として C_t を推定した）。既承認のジクロフェナクナトリウム錠を反復投与した際の薬物動態パラメータについて、引用すべき適切な報告がなかったものの、単回投与時の C_{max} は 415ng/mL と報告がある

ことから（2.7.1.3 参照）、ジクロフェナクナトリウム錠を反復投与した際の定常状態における血漿中ジクロフェナク濃度の最大値 / 最小値比は、ジクロフェナクナトリウムカプセルに比べさらに大きいものと推察できる。

経口投与時と比較して、HP-3150 を経皮投与時の血漿中ジクロフェナク濃度の最大値 / 最小値比が小さいことから、HP-3150 投与時の血漿中ジクロフェナク濃度は経口投与時に比べ安定しているものと推察された。

がん疼痛患者を対象とした 04 試験より、投与後 1 週間以降において投与量 75mg 換算した血漿中ジクロフェナク濃度に大きな変化はなく、長期投与において血漿中ジクロフェナク濃度が維持されることを確認した（2.7.2.3.2.2 参照）。

2.7.2.3.2.2 定常状態

健康成人を対象とした 05 試験における、HP-3150 反復投与時の治験薬投与 14 回目の投与後 24 時間（最終剥離時点）に対する各日投与後 24 時間の血漿中ジクロフェナク濃度の比（トラフ比）を表 2.7.2.3-2 に示した。また、血漿中ジクロフェナクの薬物動態パラメータの累積係数を表 2.7.2.3-3 に示した。

投与後 168 時間（投与 7 回目）以降トラフ比の平均値は 0.751～0.972 であり、投与後 312 時間（投与 13 回目）までおおむね同程度の値を示した。また HP-3150 を 14 日間反復投与した際の投与 1 回目に対する投与 7 及び 14 回目の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ の比（累積係数、R_{obs}）は、投与 7 回目と投与 14 回目で大きく変わらなかった。

表 2.7.2.3-2　HP-3150 反復投与時の各日投与後 24 時間測定時点の血漿中ジクロフェナク濃度／最終剥離時点の血漿中ジクロフェナク濃度比（薬物動態解析対象集団）

記述統計量	時間 (hr)[a)]												
	24	48	72	96	120	144	168	192	216	240	264	288	312
例数	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13
平均値	0.510	0.591	0.625	0.570	0.752	0.649	0.915	0.751	0.902	0.898	0.930	0.862	0.972
標準偏差	0.236	0.278	0.259	0.282	0.191	0.217	0.219	0.289	0.217	0.282	0.288	0.361	0.238
変動係数	46.3	47.1	41.5	49.5	25.4	33.4	24.0	38.4	24.0	31.4	31.0	41.8	24.5

a：初回投与開始時を 0hr とし、その後の経過時間を示した。

05 試験総括報告書表 11.4-3 を一部改変

表 2.7.2.3-3　HP-3150 反復投与時の血漿中ジクロフェナクの薬物動態パラメータの累積係数
（薬物動態解析対象集団）

記述統計量	R_{obs} [a)]			
	C_{max}		AUC_{0-24}	
	投与 7 回目	投与 14 回目	投与 7 回目	投与 14 回目
例数	13	13	13	13
平均値	2.068	2.925	2.382	3.123
標準偏差	0.454	0.711	0.479	0.738
変動係数	22.0	24.3	20.1	23.6

a：投与 7 及び 14 回目の C_{max} 又は AUC_{0-24} / 投与 1 回目の C_{max} 又は AUC_{0-24}

05 試験総括報告書表 11.4-5 を一部改変

さらに、がん疼痛患者を対象とした 04 試験において、各測定時点及び最終測定時における投与量 75mg 換算した血漿中ジクロフェナク濃度は投与 1 週後から 12 週後及び最終測定時点において同程度であった（表 2.7.2.3-4 及び付録　表 2.7.2.5-5）。

以上より、HP-3150 は反復投与後 7 回目（1 週間）以降に定常状態に達すると考えられた。

表 2.7.2.3-4　各測定時点及び最終測定時における投与量 75mg 換算した
血漿中ジクロフェナク濃度の記述統計量（薬物動態解析対象集団）

記述統計量	投与量 75mg 換算した血漿中ジクロフェナク濃度 (ng/mL)				
	測定時点				
	1 週後	4 週後	8 週後	12 週後	最終測定時
例数	104	91	81	30	105
平均値	18.7	22.0	22.5	26.8	21.2
標準偏差	14.5	20.6	23.0	18.9	17.5
変動係数	77.8	93.5	102.2	70.4	82.5

04 試験総括報告書表 11.4-15 を一部改変

2.7.2.3.2.3　線形性

健康成人を対象とした 05 試験において、HP-3150-E2 150mg（140cm^2 1 枚）単回投与時に対する HP-3150 75mg（70cm^2 1 枚）反復投与時の治験薬投与 1 回目の血漿中ジクロフェナクの C_{max} 及び AUC_{0-24} の GMR を算出した（表 2.7.2.3-5）。

その結果、C_{max} の GMR［推定値（90%信頼区間）］は 0.414（0.384, 0.448）、AUC_{0-24} の GMR は 0.413（0.377, 0.453）であった。HP-3150-E2 に対する HP-3150 の治験薬投与 1 回目の C_{max} 及び AUC_{0-24} の GMR はいずれも約 0.4 であったことから、HP-3150 の C_{max} 及び AUC_{0-24} は製剤面積に比例し、HP-3150-E2 のおおむね半分であると考えられた。

表 2.7.2.3-5　HP-3150-E2 単回投与時に対する HP-3150 反復投与時の治験薬投与 1 回目の
ジクロフェナクの C_{max} 及び AUC_{0-24} の GMR の推定値及びその 90%信頼区間
（薬物動態解析対象集団）

製剤	パラメータ	GMR	90%信頼区間下限	90%信頼区間上限
HP-3150 / HP-3150-E2	C_{max}	0.414	0.384	0.448
	AUC_{0-24}	0.413	0.377	0.453

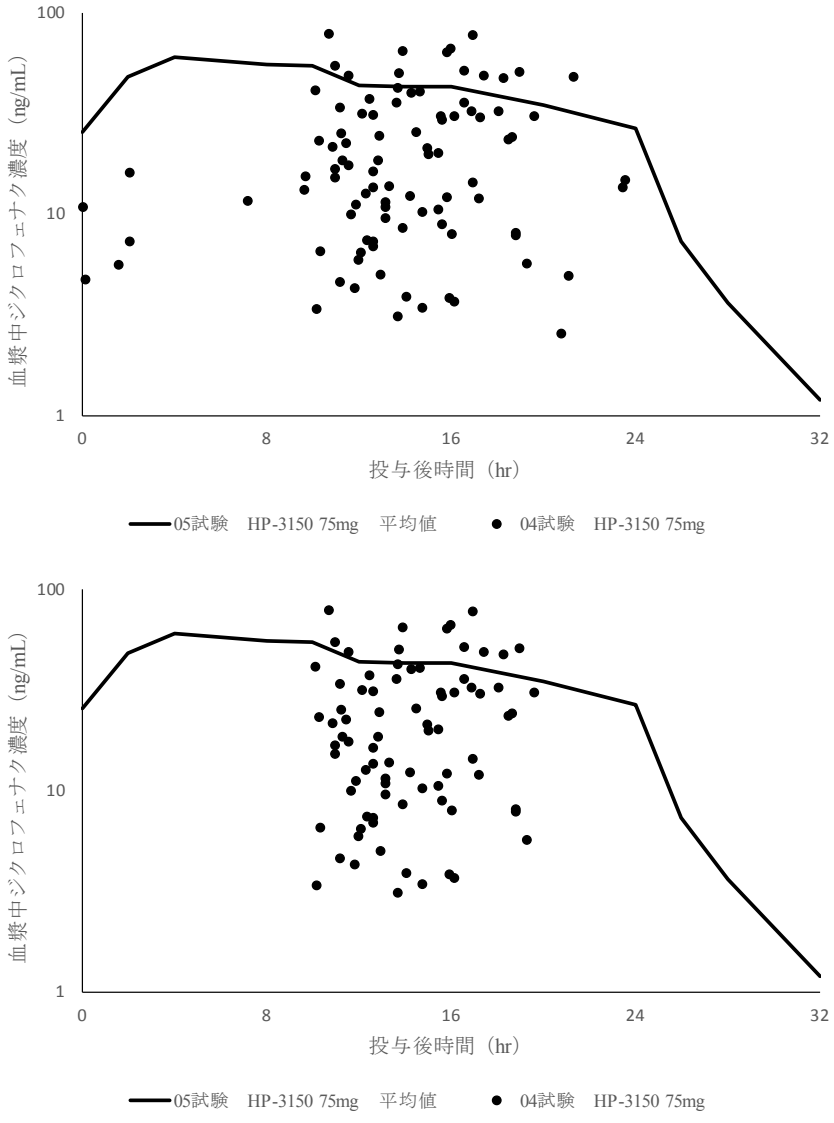
05 試験総括報告書表 11.4-6 及び表 11.4-7 より作成

また、がん疼痛患者を対象とした 04 試験において、各患者の各投与量における最終測定時点の血漿中ジクロフェナク濃度より、血漿中ジクロフェナク濃度は投与量におおむね比例していたことから、HP-3150 75～225mg において線形性が確認された（表 2.7.2.2-3）。

なお、04 試験における各患者の各投与量における最終測定時点の結果を用いて線形性を評価することの妥当性を以下に考察した。

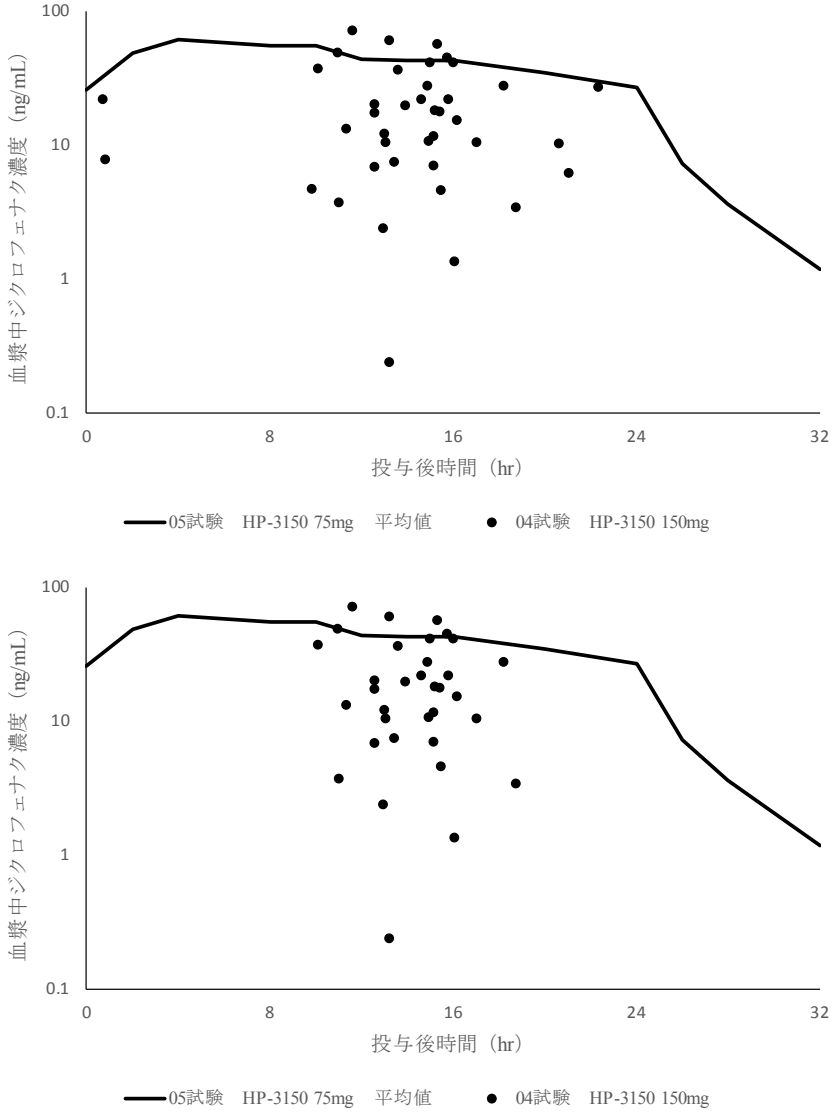
04 試験における各患者の各投与量における最終測定時点の投与後時間（採血時間）に対する血漿中ジクロフェナク濃度と 05 試験にて得られた HP-3150 反復投与後の最終投与時の血漿中ジクロフェナク濃度推移を図 2.7.2.3-1～図 2.7.2.3-3 に示した。

図 2.7.2.3-1　04 試験における各患者の各投与量の最終測定時点の投与後時間における投与量 75mg 換算した血漿中ジクロフェナク濃度（上段：最終測定時点にて 75mg 投与全時点、下段：投与後 10～20 時間抜粋）と 05 試験における最終投与後の平均血漿中ジクロフェナク濃度（薬物動態解析対象集団）



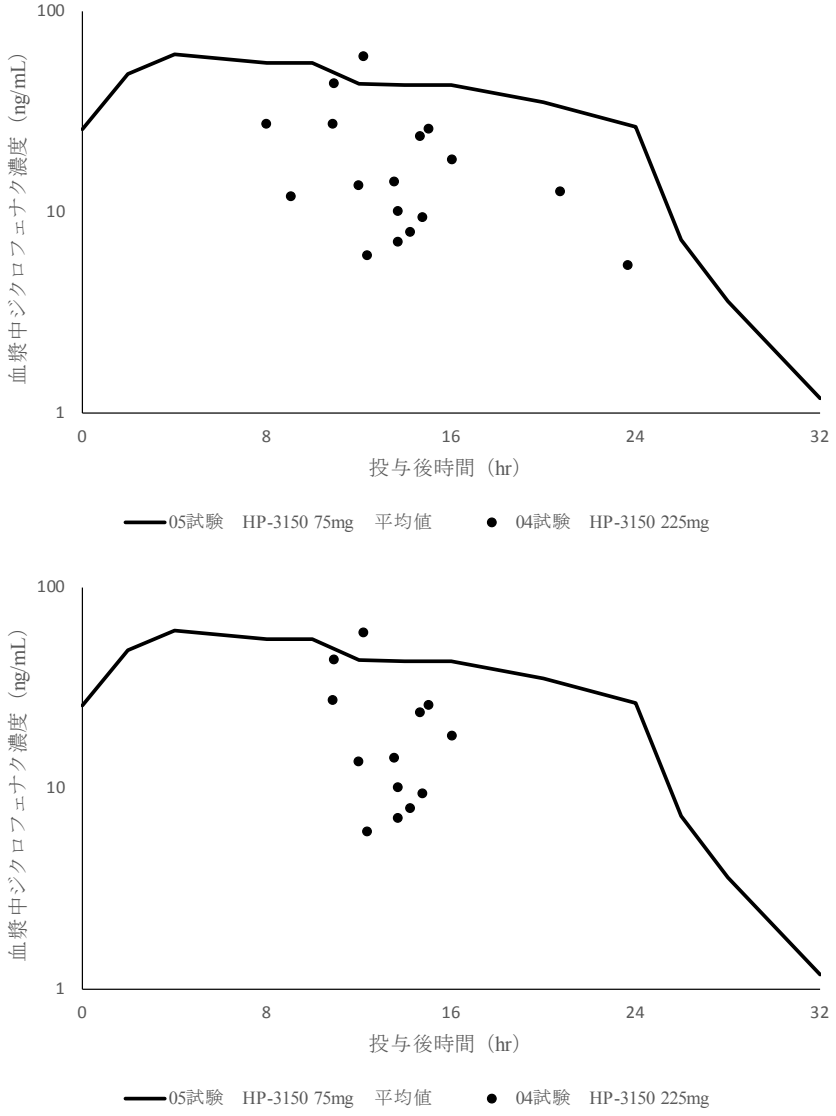
04 試験及び 05 試験：HP-3150 75mg
HP-3150 薬物動態解析報告書図 6.2-1 から引用

図 2.7.2.3-2　04 試験における各患者の各投与量の最終測定時点の投与後時間における投与量 75mg 換算した血漿中ジクロフェナク濃度（上段：最終測定時点にて 150mg 投与全時点、下段：投与後 10～20 時間抜粋）と 05 試験における最終投与後の平均血漿中ジクロフェナク濃度（薬物動態解析対象集団）



04 試験：HP-3150 150mg 投与時の血漿中ジクロフェナク濃度を投与量 75mg で基準化
05 試験：HP-3150 75mg
HP-3150 薬物動態解析報告書図 6.2-2 から引用

図 2.7.2.3-3　04 試験における各患者の各投与量の最終測定時点の投与後時間における投与量 75mg 換算した血漿中ジクロフェナク濃度（上段：最終測定時点にて 225mg 投与全時点、下段：投与後 10～20 時間抜粋）と 05 試験における最終投与後の平均血漿中ジクロフェナク濃度（薬物動態解析対象集団）



04 試験：HP-3150 225mg 投与時の血漿中ジクロフェナク濃度を投与量 75mg で基準化
05 試験：HP-3150 75mg
HP-3150 薬物動態解析報告書図 6.2-3 から引用

04 試験において得られた血漿中ジクロフェナク濃度は、いずれの投与量においても投与後 10～20 時間における採血に集中していた［投与後 10～20 時間の評価数／各投与量の全評価数、75mg：86.2%（81/94 例）、150mg：85.4%（35/41 例）、225mg：76.5%（13/17 例）］。よって、各患者の各投与量における最終測定時点の血漿中ジクロフェナク濃度（表 2.7.2.2-3）は、おおむね投与後 10～20 時間における血漿中ジクロフェナク濃度（図 2.7.2.3-1～図 2.7.2.3-3 下段）を反映していると考えられる。

一方、健康成人を対象とした 05 試験において、HP-3150 75mg を 7 及び 14 日間反復投与した際の投与後 10～20 時間における血漿中ジクロフェナク濃度（平均値）の最小値に対する最大値の比はそれぞれ 1.37 及び 1.57 であることから（表 2.7.2.3-6）、反復投与後の定常状態における投与後 10～20 時間は、HP-3150 投与後 24 時間以内の血漿中ジクロフェナク濃度推移がおおむね一定な時間帯であると考えられる。そのため、04 試験において得られた各患者の各投与量の最終測定時点における血漿中ジクロフェナク濃度は、患者ごとの実投与時間が異なる血漿中濃度の集計であっても、測定時点が異なることによる血漿中ジクロフェナク濃度の評価に与える影響は小さいものと考える。

表 2.7.2.3-6　05 試験における HP-3150 反復投与 7 及び 14 回目の投与後 10～20 時間における血漿中ジクロフェナク濃度（薬物動態解析対象集団）

投与回数	血漿中ジクロフェナク濃度 (ng/mL)							
	投与後時間 (hr)					最大値	最小値	最大値 / 最小値
	10	12	14	16	20			
7	43.2	34.1	33.2	37.3	31.5	43.2	31.5	1.37
14	54.9	43.8	43.0	42.9	35.0	54.9	35.0	1.57

平均値より算出

05 試験総括報告書表 14.2.1-2 より作成

よって、04 試験における各患者の各投与量における最終測定時点の血漿中ジクロフェナク濃度（表 2.7.2.2-3）を用いて HP-3150 75～225mg の血漿中ジクロフェナク濃度の線形性を評価することは妥当であると判断した。

さらに、PPK 解析の結果より、推定された薬物動態パラメータ（C_{max} 及び AUC）は投与量比に応じて増大した（2.7.2.3.3 参照）。

以上より、05 試験にて HP-3150　75～150mg 投与時の薬物動態パラメータが線形であったこと、04 試験にてがん疼痛患者の血漿中ジクロフェナク濃度が HP-3150 75～225mg で線形であったこと及び PPK 解析より推定された薬物動態パラメータが投与量比に応じていたことより、HP-3150 は 75～225mg で薬物動態に線形性を示すと考えられた。

2.7.2.3.2.4　投与部位別

04 試験において、投与部位が血漿中ジクロフェナク濃度に与える影響を検討した。

投与部位別の投与量 75mg 換算した血漿中ジクロフェナク濃度の記述統計量を表 2.7.2.3-7 及び付録　表 2.7.2.5-7 に、投与部位別の投与量 75mg 換算した血漿中ジクロフェナク濃度の散布図を図 2.7.2.3-4 及び付録　図 2.7.2.5-1 に示した。

投与部位ごとの投与量 75mg 換算した血漿中ジクロフェナク濃度（平均値）は、胸部 15.3ng/mL、腹部 23.1ng/mL、上腕部 26.9ng/mL、背部 23.0 ng/mL、腰部 22.5ng/mL、大腿部 13.9ng/mL、その他 14.4ng/mL、2 部位以上 19.5ng/mL であった。なお、「その他」の部位としては、肩、下腿部等が認められた。また、「2 部位以上」の組合せとしては、胸部と大腿部、胸部と上腕部、上腕部と大腿部、胸部と背部と腰部等、複数認められた。各部位の血漿中ジクロフェナク濃度にばらつきがみ

られたものの、健康成人を対象とした 05 試験における投与部位の一部である腰部を基準とした場合、腰部以外の部位に投与された際の血漿中ジクロフェナク濃度の分布は、おおむね腰部と同程度であった。また、投与部位「2 部位以上」でも単一投与部位の濃度と同程度であったことより、投与部位の違いによる血漿中ジクロフェナク濃度に大きな違いはなかった。

さらに、投与 1 週後の使用済み治験薬中の薬物残存量より算出した投与部位別の治験薬 1 枚あたりの推定薬物吸収率は同程度であり、投与部位の違いによる推定薬物吸収率に大きな違いはなかった（表 2.7.2.3-8）。

以上より、単一投与部位（胸部、腹部、上腕部、背部、腰部、大腿部、その他）における血漿中ジクロフェナク濃度に大きな差はなく、また、投与部位「2 部位以上」でも単一投与部位の濃度と同程度であったことより、投与部位の違いによる血漿中ジクロフェナク濃度に大きな違いはないこと及び投与部位の違いにより使用済み治験薬中の薬物残存量より算出した推定薬物吸収率に大きな違いがなかったことから、胸部、腹部、上腕部、背部、腰部、大腿部等に投与可能と判断した。

表 2.7.2.3-7　投与部位別の投与量 75mg 換算した血漿中ジクロフェナク濃度の記述統計量
（薬物動態解析対象集団）

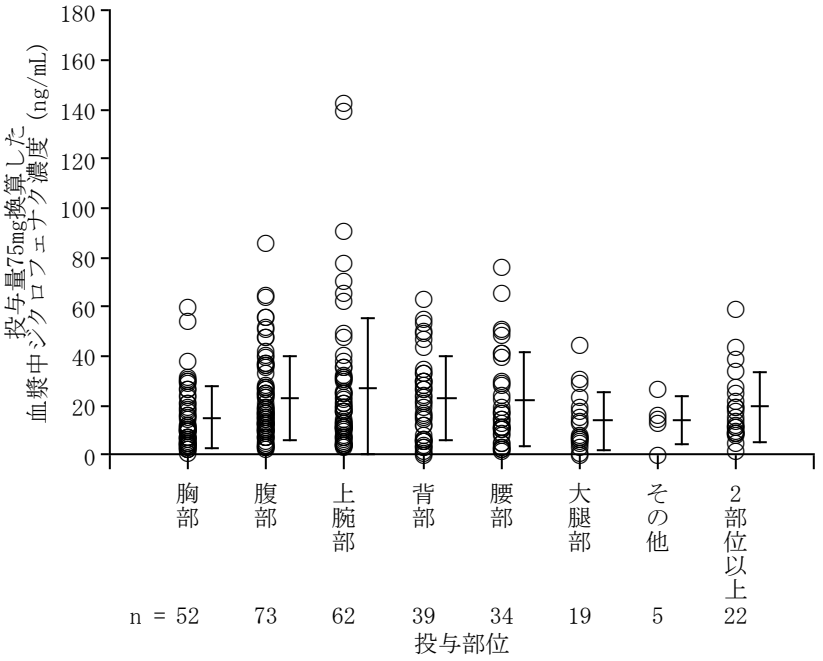
投与部位	採血時点数	投与量 75mg 換算した血漿中ジクロフェナク濃度 (ng/mL)					
		平均値	標準偏差	変動係数 (%)	中央値 (最小値, 最大値)	5 パーセンタイル	95 パーセンタイル
胸部	52	15.3	12.7	82.9	11.1 (1.47, 60.0)	2.80	38.3
腹部	73	23.1	17.1	74.0	17.4 (3.07, 86.4)	3.84	56.4
上腕部	62	26.9	28.4	105.6	18.4 (3.37, 143)	4.55	77.7
背部	39	23.0	17.3	75.3	21.7 (0.239, 63.7)	1.23	55.4
腰部	34	22.5	19.1	84.9	16.0 (2.15, 76.4)	2.51	66.0
大腿部	19	13.9	11.6	83.4	8.63 (0.00, 44.7)	0.00	44.7
その他 a)	5	14.4	9.74	67.8	14.5 (0.00, 27.3)	0.00	27.3
2 部位以上 b)	22	19.5	14.1	72.1	14.7 (2.27, 59.7)	5.40	47.3

a：肩、下腿部

b：投与部位が複数の場合

HP-3150 薬物動態解析報告書表 6.3-1 より作成

図 2.7.2.3-4　投与部位別の投与量 75mg 換算した血漿中ジクロフェナク濃度の散布図
（薬物動態解析対象集団）



平均値 ± 標準偏差
n は採血時点数を示す
04 試験総括報告書図 11.4-3 から引用

表 2.7.2.3-8　投与 1 週後における投与部位別の治験薬 1 枚ごとの推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率の記述統計量（薬物動態解析対象集団）

投与部位	記述統計量	ジクロフェナクナトリウム	
		推定薬物吸収量 (mg)	推定薬物吸収率 (%)
胸部 (n = 24)	枚数	26	26
	平均値	7.806	9.9
	標準偏差	6.431	8.2
	変動係数	82.4	82.4
腹部 (n = 24)	枚数	28	28
	平均値	6.958	8.8
	標準偏差	3.619	4.6
	変動係数	52.0	51.7
上腕部 (n = 13)	枚数	13	13
	平均値	7.208	9.1
	標準偏差	5.409	6.8
	変動係数	75.0	74.8
背部 (n = 23)	枚数	25	25
	平均値	7.839	10.0
	標準偏差	4.233	5.3
	変動係数	54.0	53.7
腰部 (n = 10)	枚数	12	12
	平均値	8.754	11.1
	標準偏差	6.036	7.6
	変動係数	68.9	68.9

表 2.7.2.3-8　投与 1 週後における投与部位別の治験薬 1 枚ごとの推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率の記述統計量（薬物動態解析対象集団）（続き）

投与部位	記述統計量	ジクロフェナクナトリウム	
		推定薬物吸収量 (mg)	推定薬物吸収率 (%)
大腿部 (n = 7)	枚数	7	7
	平均値	7.983	10.1
	標準偏差	5.657	7.2
	変動係数	70.9	71.5
その他 [a] (n = 1)	枚数	1	1
	平均値	4.754	6.0
	標準偏差	-	-
	変動係数	-	-

a：肩

04 試験総括報告書表 14.2.9-2 より作成

2.7.2.3.2.5 個体間変動

標準的な薬物動態試験は 05 試験のみであることから、05 試験の 1 試験のみで個体間変動を評価した。

HP-3150 及び HP-3150-E2 を単回又は反復投与したときの血漿中ジクロフェナクの C_{max} 及び AUC における変動係数を表 2.7.2.3-9 に示した。

C_{max} 及び AUC の変動係数は、それぞれ 22.7～34.0%及び 20.7～37.7%であった。

表 2.7.2.3-9　単回又は反復投与した際の血漿中ジクロフェナクの C_{max} 及び AUC の変動係数（薬物動態解析対象集団）

試験名	製剤	投与量 (mg)	単回／反復		例数	変動係数 (%)	
						C_{max}	AUC [a]
05 試験	HP-3150-E2	150	単回		14	34.0	37.7
	HP-3150	75	反復	1 回目	14	30.9	33.9
				7 回目	13	22.7	20.7
				14 回目	13	33.5	27.9

a：単回投与は $AUC_{0-\infty}$、反復投与は AUC_{0-24}

05 試験総括報告書表 11.4-1 及び表 11.4-2 より作成

2.7.2.3.2.6 使用済み治験薬中の薬物残存量より算出した推定薬物吸収量及び吸収率

各試験における使用済み治験薬中の薬物残存量より算出したジクロフェナクナトリウムの推定吸収量及び吸収率を表 2.7.2.3-10 に示した。

05 試験において、HP-3150-E2 150mg を単回投与時の平均推定吸収率は 13.2%であった。HP-3150 75mg を反復投与時の投与 1 回目の平均推定吸収率は 7.8%、投与 7 回目は 18.4%、投与 14 回目は 21.1%であった。反復投与において、投与 1 回目より投与 7 回目の推定薬物吸収率は高い値を示したが、投与 7 回目と投与 14 回目の値は同程度であることから、投与 7 回目以降には推定薬物吸収率はほぼ一定になると考えられた。

04 試験において、HP-3150 75 及び 150mg を投与した際の投与 1 週後時点の平均推定吸収率はそれぞれ 10.2 及び 7.4%であり、投与量によって推定吸収率に大きな違いはなかった。

また、各投与部位における推定薬物吸収率の平均値は 6.0～11.1%であり、いずれの投与部位においても推定薬物吸収率に大きな違いはなかった（表 2.7.2.3-8）。

以上より、HP-3150 は投与量及び投与部位によらず推定薬物吸収率に大きな差はないと考えられた。反復投与において、投与 1 回目より 7 回目の推定薬物吸収率は高い値を示したが、その後投与 14 回目まで大きく変わらなかった。

表 2.7.2.3-10　使用済み治験薬中の薬物残存量から算出した推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率

試験名	製剤	投与量 (mg)	単回／反復		例数	推定薬物吸収量 (mg)	推定薬物吸収率 (%)
05 試験	HP-3150-E2	150	単回		14	20.206 ± 6.895	13.2 ± 4.5
	HP-3150	75	反復	1 回目	14	6.081 ± 2.376	7.8 ± 3.1
				7 回目	13	14.303 ± 3.315	18.4 ± 4.3
				14 回目	13	16.386 ± 4.103	21.1 ± 5.3
04 試験	HP-3150	75	反復	1 週目	90	8.049 ± 5.324	10.2 ± 6.7
		150	反復	1 週目	11	11.706 ± 5.657	7.4 ± 3.6

平均値 ± 標準偏差

05 試験総括報告書表 11.4-8 及び表 11.4-9、04 試験総括報告書表 11.4-17 より作成

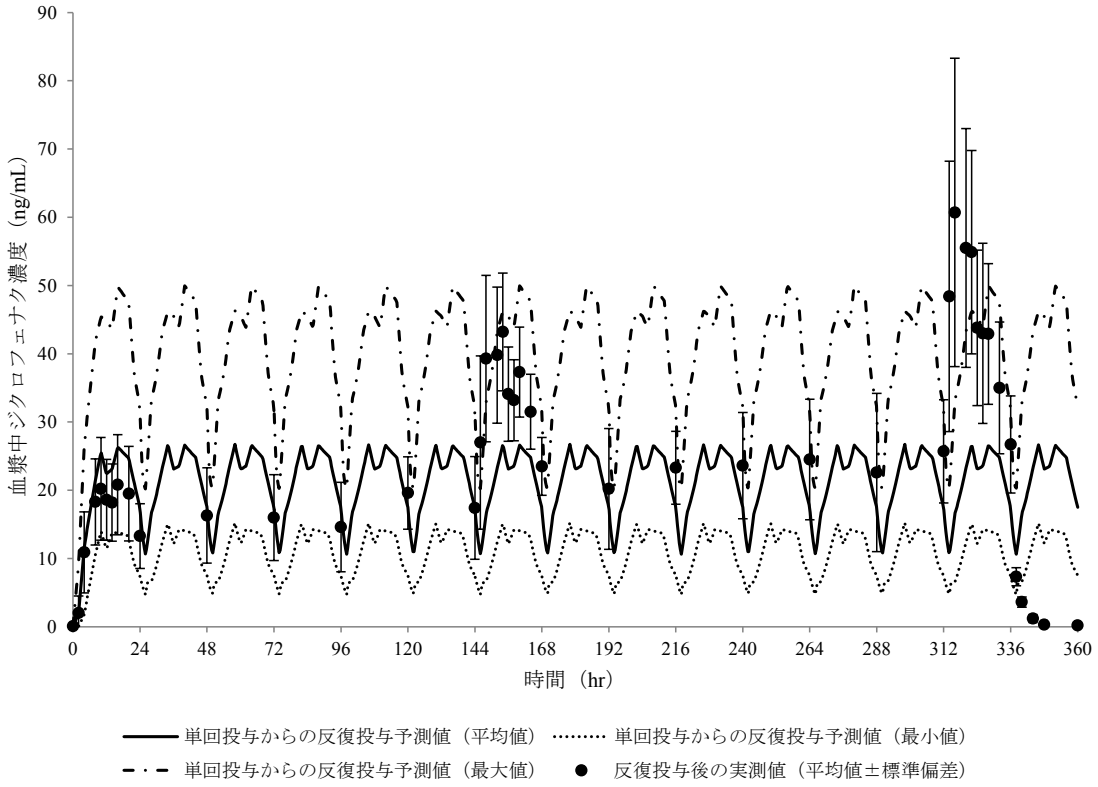
2.7.2.3.2.7　単回投与時と反復投与時の薬物動態の比較

05 試験にて、HP-3150-E2 を単回投与時の血漿中ジクロフェナク濃度から予測される HP-3150 を反復投与時の血漿中ジクロフェナク濃度予測値と、05 試験にて HP-3150 を反復投与時の血漿中ジクロフェナク濃度の実測値を比較した。HP-3150 を反復投与時の血漿中ジクロフェナク濃度の予測は、05 試験における HP-3150-E2 150mg 投与時の血漿中ジクロフェナク濃度から比例計算により HP-3150 75mg 投与時の血漿中ジクロフェナク濃度を算出し、重ね合わせ法により算出した。

HP-3150 反復投与時の血漿中ジクロフェナク濃度の実測値は、投与 7 回目においては予測される最大値範囲内であったが、投与 14 回目では予測される最大値よりも高い傾向がみられた（図 2.7.2.3-5）。

HP-3150 75mg の使用済み治験薬中の薬物残存量より算出した推定薬物吸収率の平均値においても、投与 1 回目は 7.8%であったが、投与 7 回目では 18.4%、投与 14 回目では 21.1%であり、投与 1 回目に比べ投与 7 回目以降はやや上昇していた（表 2.7.2.3-10）。これは、反復投与では投与部位が腰背部に限定されていたことにより、投与後半では同一箇所に繰り返し製剤が投与され、投与部位の角質が徐々に剥離し、皮膚からの薬物吸収が増加した可能性が考えられた。しかしながら、反復投与時の最終投与後における $t_{1/2}$ は 2.86hr（平均値）であり（表 2.7.2.2-2）、単回投与時の $t_{1/2}$ 2.85hr（平均値）（表 2.7.2.2-1）と同程度であり、製剤剥離後の血漿中ジクロフェナク濃度の消失は速やかであったことから、反復投与による血漿中ジクロフェナク濃度の蓄積はないと考えられた。

図 2.7.2.3-5　05 試験における HP-3150 75mg を反復投与後の血漿中ジクロフェナク濃度予測値と実測値の比較



予測値 : 05 試験において HP-3150-E2 150mg を単回投与したときの血漿中ジクロフェナク濃度を投与量 75mg 換算した値から得られる反復投与後の血漿中ジクロフェナク濃度の予測値

実測値 : 05 試験において HP-3150 75mg を反復投与時の血漿中ジクロフェナク濃度の実測値

HP-3150 薬物動態解析報告書図 6.1-1 から引用

以上のことから、HP-3150 を反復投与したときの血漿中ジクロフェナク濃度は、単回投与の薬物動態から予測可能な範囲をわずかに超え、定常状態において予測値の約 2 倍であったが、製剤剥離後の血漿中からジクロフェナクは速やかに消失することより、反復投与における蓄積性はないと考えられた。

2.7.2.3.3　母集団薬物動態解析

2.7.2.3.3.1　解析の対象

健康成人を対象とした 05 試験における薬物動態解析対象集団 14 例及びがん疼痛患者を対象にした 04 試験における薬物動態解析対象集団 105 例の計 119 例を解析対象とした（表 2.7.2.3-11）。解析に用いた血漿中ジクロフェナク濃度データのうち、外れ値とみなして除外した濃度データはなかった。母集団薬物動態解析対象集団の被験者背景因子の集計を表 2.7.2.3-12 に示した。

表 2.7.2.3-11　解析対象とした試験の一覧

試験名	対象	投与量 (mg/回)	例数	採血時点数
05 試験	健康成人	75、150	14	744
04 試験	がん疼痛患者	75、150、225	105	309
計	-	-	119	1053

表 2.7.2.3-12　解析対象集団の被験者背景因子

背景因子		例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
年齢 (歳)		119	62.4	16.4	23	65.0	87.0
体重 (kg)		119	54.78	10.67	30.9	55.00	85.0
性別	男性	73	-	-	-	-	-
	女性	46	-	-	-	-	-
疾患の違い	がん疼痛患者	105	-	-	-	-	-
	健康成人	14	-	-	-	-	-

PPK 解析報告書表 7-2 及び表 7-3 より作成

2.7.2.3.3.2　共変量の影響

HP-3150 を投与した際の血漿中ジクロフェナク濃度推移は、1 次吸収過程のある 1-コンパートメントモデルで Ka にシグモイド関数を、個体内変動誤差モデルとして混合誤差モデルを仮定したモデルで表すことができた。

共変量の候補としては、連続量として投与回数割合（FREQTD）、年齢（AGE）、体重（WGT）、クレアチニンクリアランス（CCR）、血中尿素窒素（BUN）、総ビリルビン（TBIL）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）、γ-グルタミントランスペプチターゼ（γ-GTP）及びアルカリホスファターゼ（ALP）に関してパワーモデル関数による共変量モデルの検討を行い、離散値として性別（SEX）、健康成人／がん疼痛患者（TUMOR）、CYP2C9 阻害薬併用の有無（C29IFL）、CYP2C9 誘導薬併用の有無（C29RFL）、胸部投与の有無（BUI1）、腹部投与の有無（BUI2）、上腕部投与の有無（BUI3）、背部投与の有無（BUI4）、腰部投与の有無（BUI5）及び大腿部投与の有無（BUI6）に関して線形関数による共変量モデルの検討を行った。その結果、最終モデルに組み込まれた共変量は、CL/F に「年齢」、「腰部投与の有無」、「投与回数割合」及び「体重」であり、V/F に「投与回数割合」及び「健康成人／がん疼痛患者」であった。

最終モデルにおけるパラメータ推定値を表 2.7.2.3-13 及び付録　表 2.7.2.5-9 に、共変量の推移による CL/F 及び V/F の感度分析結果を表 2.7.2.3-14 に示した。

表 2.7.2.3-13　最終モデルによる母集団薬物動態パラメータ推定値

パラメータ		推定値	標準誤差	CV (%)	95%信頼区間	
					下限	上限
CL/F (L/hr)、θ_1		83.0	9.39	-	64.6	101
V/F (L)、θ_2		5330	1660	-	2076	8584
KA_{final} (hr^{-1})、θ_3		0.0276	0.00347	-	0.0208	0.0344
TT50 (hr)、θ_4		3.11	0.291	-	2.54	3.68
GAM、θ_5		3.41	0.613	-	2.21	4.61
AGE on CL/F、θ_8		0.756	0.167	-	0.429	1.08
BUI5 (腰部) on CL/F、θ_9		-0.169	0.0510	-	-0.269	-0.0690
FREQTD (投与回数割合) on CL/F、θ_{10}		-0.120	0.0436	-	-0.205	-0.0345
WGT on CL/F、θ_{11}		1.10	0.420	-	0.277	1.92
FREQTD on V/F、θ_{12}		-0.165	0.0514	-	-0.266	-0.0643
TUMOR (健康成人／がん疼痛患者) on V/F、θ_{13}		-0.976	0.00797	-	-0.992	-0.960
個体間変動分散						
ω_{CL}^2	ω_{11}	0.350	0.0977	59.2	0.159	0.541
ω_V^2	ω_{22}	0.0994	0.0696	31.5	-0.03702	0.236
ω_{Ka}^2 (TSFD <= 144)	ω_{33}	0.545	0.328	73.8	-0.098	1.188
ω_{Ka}^2 (TSFD > 144)	ω_{44}	0.374	0.124	61.2	0.1310	0.617
個体内変動分散 ($\sigma_1^2+\sigma_2^2$)						
σ_1	θ_6	0.283	0.0160	28.3	0.252	0.314
σ_2	θ_7	0.734	0.188	-	0.366	1.10

TT50：Ka が最終吸収速度定数に到達する時間の 50%点の時間

GAM：γ 係数

PPK 解析報告書表 7-7 を一部改変

表 2.7.2.3-14　母集団パラメータの感度分析

共変量	区分	CL/F	V/F
		倍	倍
年齢 (歳)	55	0.88	-
	65	1.00	-
	75	1.11	-
投与回数割合 (%)	0.5	1.04	1.06
	0.7	1.00	1.00
	0.9	0.97	0.96
体重 (kg)	45	0.80	-
	55	1.00	-
	65	1.20	-
投与部位腰部の有無 (0：無、1：有)	0	1.00	-
	1	0.83	-
健康成人／がん疼痛患者 (0：健康成人、1：がん疼痛患者)	0	-	0.02
	1	-	1.00

PPK 解析報告書表 7-10 を一部改変

「年齢」が 65 歳の CL/F を 1 とした場合、55 歳で 0.88 倍、75 歳で 1.11 倍の変化を示した。同様に「投与回数割合」で 0.7%を中心として上下 0.2%、「体重」で 55kg を中心として上下 10kg、「投与部位腰部の有無」は腰部への投与の有無で、「健康成人／がん疼痛患者」は健康成人及びがん疼

痛患者それぞれで確認した範囲においては、「健康成人／がん疼痛患者」の共変量以外は CL/F 及び V/F とも 20%以内の小さい変化であった。

モデルに一番大きな影響を与える共変量は V/F に組み込まれた「健康成人／がん疼痛患者（TUMOR）」であったが、共変量の「TUMOR」は健康成人とがん疼痛患者の違いを示すと同時に 04 試験と 05 試験との違いを示す意味もあり交絡した因子であった。最終モデルに「TUMOR」が組み込まれたことは、健康成人とがん疼痛患者の動態の違いというより、04 試験では剥離後の消失相を示す濃度データが採られていないことに対し、05 試験では全被験者において剥離後の消失を示す濃度データが十分に採られていることの違いによるものと考えられ、剥離後の消失を示す濃度データがある被験者とない被験者の違いが見かけ上、健康成人とがん疼痛患者の違いのように見えたものと考えられた。

2.7.2.3.3.3 最終モデルによる薬物動態パラメータの予測

最終モデルの POSTHOC パラメータ（CL/F、Ka、V/F）より算出した AUC の記述統計量と、POSTHOC パラメータの平均値（CL/F 及び Ka）から Ke（消失速度定数）を算出し、さらに Ke を用いて算出した R_{obs} を用いて計算された定常状態の C_{max} の推定値を表 2.7.2.3-15 に示した。

定常状態における AUC の推定値（平均値）は 75mg 投与時で 1114.5ng·hr/mL、150mg 投与時で 2349.4ng·hr/mL 及び 225mg 投与時で 3052.2ng·hr/mL であった。また、定常状態における C_{max} の推定値は 75mg 投与時で 98.06ng/mL、150mg 投与時で 196.12ng/mL、225mg 投与時で 294.16ng/mL であった。算出された R_{obs} は 2.915 であり、05 試験の反復投与時に算出した投与 1 回目に対する 14 回目の C_{max} の累積係数の平均値 2.925（2.7.2.2.2.1.3 参照）とほぼ同様の値であった。

表 2.7.2.3-15　薬物動態パラメータ推定値

パラメータ	投与量 (mg)	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
AUC (ng·hr/mL)	75	1114.5	632.2	1006.6	234.7	4320.5
	150	2349.4	1242.0	2296.5	422.9	8605.0
	225	3052.2	1648.0	2746.0	829.8	6047.7
C_{max} (ng/mL)	75	98.06	-	-	-	-
	150	196.12	-	-	-	-
	225	294.16	-	-	-	-

PPK 解析報告書表 7-8 及び表 7-9 を一部改変

2.7.2.3.4 内因性及び外因性要因を考慮した薬物動態

HP-3150 の体内動態に影響を及ぼす内因性要因（性別、年齢、体重、肝機能障害の有無、腎機能障害の有無）及び外因性要因［前治療（ジクロフェナクナトリウム）の有無、CYP2C9 阻害薬併用の有無、CYP2C9 誘導薬併用の有無)］について、04 試験の薬物動態解析対象集団を対象とした背景因子別の最終測定時点における投与量 75mg 換算した血漿中ジクロフェナク濃度及び PPK 解析結果を用いて考察した。

2.7.2.3.4.1 内因性を考慮した薬物動態

2.7.2.3.4.1.1 年齢別

04 試験において、各患者の最終測定時点における投与量 75mg 換算した血漿中ジクロフェナク濃度について、患者の年齢を「< 65 歳」、「65～< 75 歳」及び「75 歳～」の 3 カテゴリに分けて年齢の影響を検討した。各患者の最終測定時点における投与量 75mg 換算した血漿中ジクロフェナク濃度の平均値は、「< 65 歳」、「65～< 75 歳」及び「75 歳～」でそれぞれ 23.5、19.4 及び 20.1ng/mL であり、年齢区分により血漿中ジクロフェナク濃度に顕著な差は認められなかった（表 2.7.2.3-16 及び付録　表 2.7.2.5-6）。また、PPK 解析において、年齢は CL/F に対する共変量として選択されたものの、検討した 55～75 歳において、その変化量は大きくないと推定された（2.7.2.3.3 参照）。さらに、ジクロフェナクの体内動態に年齢は大きく影響しないと報告されている [23)]。

以上より、HP-3150 の体内動態において年齢の影響は大きくないと考えられた。

表 2.7.2.3-16　年齢別の最終測定時における投与量 75mg 換算した血漿中ジクロフェナク濃度の記述統計量（薬物動態解析対象集団）

背景因子	カテゴリ	最終測定時における投与量 75mg 換算した血漿中ジクロフェナク濃度 (ng/mL)			
		例数	平均値	標準偏差	変動係数
年齢 (歳)	< 65	40	23.5	20.2	86.1
	65～< 75	35	19.4	14.5	74.4
	75～	30	20.1	16.9	84.2

04 試験総括報告書表 14.2.10-1 を一部改変

2.7.2.3.4.1.2 性別

04 試験において、各患者の最終測定時点における投与量 75mg 換算した血漿中ジクロフェナク濃度の平均値は、「男性」及び「女性」でそれぞれ 18.3 及び 24.8ng/mL であり、性別により明らかな差異は認められなかった（表 2.7.2.3-17 及び付録　表 2.7.2.5-6）。また、PPK 解析において、CL/F 及び V/F に対する性別の影響を検討したところ、性別は有意な共変量とはならなかった（2.7.2.3.3 参照）。以上より、性別の違いにより HP-3150 の体内動態に差異はないと考えられた。

表 2.7.2.3-17　性別ごとの最終測定時における投与量 75mg 換算した血漿中ジクロフェナク濃度の記述統計量（薬物動態解析対象集団）

背景因子	カテゴリ	最終測定時における投与量 75mg 換算した血漿中ジクロフェナク濃度 (ng/mL)			
		例数	平均値	標準偏差	変動係数
性別	男性	59	18.3	14.3	77.9
	女性	46	24.8	20.4	82.3

04 試験総括報告書表 14.2.10-1 を一部改変

2.7.2.3.4.1.3 体重別

04 試験において、患者の体重を「< 50kg」、「50～< 70kg」及び「70kg～」の 3 カテゴリに分けて体重の影響を検討した。各患者の最終測定時点における投与量 75mg 換算した血漿中ジクロフ

ェナク濃度の平均値は、「< 50kg」、「50～< 70kg」及び「70kg～」でそれぞれ 22.9、21.1 及び 12.9ng/mL であった（表 2.7.2.3-18 及び付録　表 2.7.2.5-6）。「< 50kg」、「50～< 70kg」では血漿中ジクロフェナク濃度に体重の影響はなかった。「70kg～」で血漿中ジクロフェナク濃度の平均値は低い値を示したが、例数が 7 例と少数であったため、体重「70kg～」による血漿中ジクロフェナク濃度へ与える影響は明確ではなかった。また、PPK 解析において、体重は CL/F に対する共変量として選択されたものの、検討した 45～65kg において、その変化量は大きくないと推定された（2.7.2.3.3 参照）。

体重「70kg～」による血漿中ジクロフェナク濃度へ与える影響は明確ではなかったものの、04 試験及び有効性を検証した 06 試験において、いずれの体重区分でも臨床上特記すべき有効性の差は認められていないことから、体重による薬物動態の変動に臨床的意義はなく、体重による HP-3150 の用量調節は必要ないと考えられた。

表 2.7.2.3-18　体重別の最終測定時における投与量 75mg 換算した血漿中ジクロフェナク濃度の記述統計量（薬物動態解析対象集団）

背景因子	カテゴリ	最終測定時における投与量 75mg 換算した血漿中ジクロフェナク濃度 (ng/mL)			
		例数	平均値	標準偏差	変動係数
体重 (kg)	< 50	36	22.9	20.6	89.6
	50～< 70	62	21.1	16.1	76.4
	70～	7	12.9	9.00	69.9

04 試験総括報告書表 14.2.10-1 を一部改変

2.7.2.3.4.1.4 肝機能障害の影響

04 試験において、肝機能障害のグレード別［「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）の重篤度分類に従う］の各患者の最終測定時点における投与量 75mg 換算した血漿中ジクロフェナク濃度（平均値）は、「グレード 0」、「グレード 1」、「グレード 2」及び「グレード 3」でそれぞれ 21.0、18.8、28.5 及び 39.3ng/mL であった（表 2.7.2.3-19 及び付録　表 2.7.2.5-6）。「グレード 2」の例数が 8 例、「グレード 3」の例数が 2 例と少数であったため、これらの因子による影響は明確ではないが、グレードが高くなるにつれて血漿中ジクロフェナク濃度が著しく高くなる傾向はみられなかった。

PPK 解析において、CL/F 及び V/F に対する肝機能障害のグレードの影響を検討したところ、肝機能障害のグレードは有意な共変量とはならなかったことより、肝機能障害のグレードにより HP-3150 の体内動態に差異はないと考えられた（2.7.2.3.3 参照）。

しかしながら、ジクロフェナクは主に肝臓で代謝されることが知られていること [24]、また、既承認のジクロフェナクナトリウム経口剤の添付文書において、肝障害又はその既往歴のある患者へは慎重投与とされていること及び副作用として肝障害が報告されていることから肝障害を悪化させることがあるため、重篤な肝障害のある患者へは禁忌とされていることから [21),25)]、HP-3150 においても肝機能障害を有する患者へは慎重に投与すべきと考えた。

表 2.7.2.3-19　肝機能障害別の最終測定時における投与量 75mg 換算した血漿中ジクロフェナク濃度の記述統計量（薬物動態解析対象集団）

背景因子	カテゴリ	最終測定時における投与量 75mg 換算した血漿中ジクロフェナク濃度 (ng/mL)			
		例数	平均値	標準偏差	変動係数
肝機能障害	グレード 0	60	21.0	17.7	84.3
	グレード 1	35	18.8	14.1	74.9
	グレード 2	8	28.5	23.4	81.8
	グレード 3	2	39.3	37.6	95.8

04 試験総括報告書表 14.2.10-1 を一部改変

2.7.2.3.4.1.5 腎機能障害の影響

04 試験において、腎機能障害の指標として Cockcroft-Gault の式を用いて投与開始前の血清中クレアチニン値より算出されるクレアチニンクリアランス（eCL_{CR}）を指標に、腎機能を表 2.7.2.3-20 の様に分類した。なお、eCL_{CR} は次式により算出した。

eCL_{CR}（mL/min）＝(140 － 年齢)× 体重 /(72 × Scr)（女性の場合は ×0.85）

Scr：血清中クレアチニン値（mg/dL）

表 2.7.2.3-20　腎機能分類表

分類 a)	eCL_{CR} (mL/min)
正常者	$90 \leqq eCL_{CR}$
軽度腎機能低下	$60 \leqq eCL_{CR} < 90$
中等度腎機能低下	$30 \leqq eCL_{CR} < 60$
高度腎機能低下	$eCL_{CR} < 30$

a：FDA のドラフトガイダンス [26]に基づき、分類した。なお、Severe decrease in GFR 及び End Stage Renal Disease（ESRD）を併せて高度腎機能低下とした。

腎機能分類別の最終測定時点における投与量 75mg 換算した血漿中ジクロフェナク濃度の平均値は、eCL_{CR} が「90mL/min～（正常者）」、「60～< 90mL/min（軽度腎機能低下）」、「30～< 60mL/min（中等度腎機能低下）」及び「< 30mL/min（高度腎機能低下）」でそれぞれ 22.2、19.7、22.5 及び 4.71ng/mL であり、腎機能障害分類の程度による血漿中ジクロフェナク濃度の平均値に大きな差はみられなかった（表 2.7.2.3-21 及び付録　表 2.7.2.5-6）。高度腎機能低下者の例数が 2 例と少数であったため影響は明確には判断できなかったが、腎機能障害分類の程度が大きくなるにつれて、血漿中ジクロフェナク濃度が著しく高くなる傾向はみられなかった。

PPK 解析において、CL/F 及び V/F に対する腎機能障害のグレードの影響を検討したところ、腎機能障害のグレードは有意な共変量とはならなかったことより、腎機能障害のグレードにより HP-3150 の体内動態に差異はないと考えられた（2.7.2.3.3 参照）。

しかしながら、ジクロフェナクナトリウムを経口投与した際には、肝臓で代謝された後に主に尿中に排泄されること [5),24)]、及び既承認のジクロフェナクナトリウム経口剤の添付文書において腎血流量低下作用があり腎障害を悪化させることがあるため重篤な腎障害のある患者には禁忌、腎障害又はその既往歴のある患者には慎重投与となっていることから [21),25)]、HP-3150 においても腎機能障害を有する患者へは慎重に投与すべきと考えた。

表 2.7.2.3-21　eCL_{CR} 別の最終測定時における投与量 75mg 換算した血漿中ジクロフェナク濃度の記述統計量（薬物動態解析対象集団）

背景因子	カテゴリ	最終測定時における投与量 75mg 換算した血漿中ジクロフェナク濃度 (ng/mL)			
		例数	平均値	標準偏差	変動係数
eCL_{CR} (mL/min)	90～	29	22.2	15.7	71.0
	60～< 90	33	19.7	15.6	79.2
	30～< 60	41	22.5	20.2	89.8
	< 30	2	4.71	1.33	28.2

04 試験総括報告書表 14.2.10-1 を一部改変

2.7.2.3.4.2 外因性を考慮した薬物動態

2.7.2.3.4.2.1 前治療（ジクロフェナクナトリウム）の有無別

04 試験において、前治療（ジクロフェナクナトリウム）の有無別の最終測定時点における投与量 75mg 換算した血漿中ジクロフェナク濃度（平均値）は、「前治療なし」は「前治療あり」に比べ高い傾向を示したものの、「前治療なし」が 102 例であったのに対して「前治療あり」は 3 例と少数であったこと、「前治療なし」の変動係数が 82.7%とばらつきが大きかったことから見かけ上差が大きかったと考えられる（表 2.7.2.3-22 及び付録　表 2.7.2.5-6）。前治療の有無別による影響は明確ではないが、各部分集団における血漿中ジクロフェナク濃度の中央値に大きな違いはみられなかったこと及びジクロフェナクナトリウム経口剤の $t_{1/2}$ は 1.2～1.44hr[21),22)]と短いことから、前治療（ジクロフェナクナトリウム）の有無別による HP-3150 投与時のジクロフェナクの体内動態への影響は大きくないと考えられた。

表 2.7.2.3-22　前治療（ジクロフェナクナトリウム）の有無別の最終測定時点における投与量 75mg 換算した血漿中ジクロフェナク濃度の記述統計量（薬物動態解析対象集団）

背景因子	カテゴリ	最終測定時における投与量 75mg 換算した血漿中ジクロフェナク濃度 (ng/mL)			
		例数	平均値 (中央値)	標準偏差	変動係数
前治療（ジクロフェナクナトリウム）の有無	なし	102	21.4 (14.9)	17.7	82.7
	あり	3	14.4 (16.2)	4.39	30.5

04 試験総括報告書表 14.2.10-1 を一部改変

2.7.2.3.4.2.2 薬物動態学的相互作用

2.7.2.3.4.2.2.1 ジクロフェナクへの影響

本剤は主に CYP2C9 で代謝される。

(1) CYP2C9 阻害及び誘導薬

04 試験にて CYP2C9 阻害薬を併用した際の各患者の最終測定時点における投与量 75mg 換算した血漿中ジクロフェナク濃度は、CYP2C9 阻害薬の併用有無により明らかな差異はみられなかった。CYP2C9 誘導薬の併用の有無においても、各患者の血漿中ジクロフェナク濃度に明らかな差異はみられなかった（表 2.7.2.3-23 及び付録　表 2.7.2.5-6）。

表 2.7.2.3-23　CYP2C9 阻害薬又は誘導薬併用の有無別の最終測定時における投与量 75mg 換算した血漿中ジクロフェナク濃度の記述統計量（薬物動態解析対象集団）

背景因子	カテゴリ	最終測定時における投与量 75mg 換算した血漿中ジクロフェナク濃度（ng/mL）			
		例数	平均値	標準偏差	変動係数
CYP2C9 阻害薬併用の有無	なし	40	26.2	20.3	77.6
	あり	65	18.1	14.8	81.7
CYP2C9 誘導薬併用の有無	なし	91	21.7	17.8	82.1
	あり	14	17.9	15.3	85.5

04 試験総括報告書表 14.2.10-1 を一部改変

また PPK 解析において、CL/F 及び V/F に対する CYP2C9 阻害薬併用の有無及び CYP2C9 誘導薬併用の有無の影響を検討したところ、CYP2C9 阻害薬又は誘導薬の併用の有無は有意な共変量とはならなかった（2.7.2.3.3 参照）。

しかしながら、ジクロフェナクは主に CYP2C9 で代謝されることから、既承認のジクロフェナクナトリウム経口剤の添付文書においても、ボリコナゾール等 CYP2C9 を阻害する薬剤はジクロフェナクの C_{max} 及び AUC を増加させることがあり [27]併用注意となっている [21),25)]。そのため、HP-3150 においてもこれら薬剤との併用は注意すべきと考えた。

(2) アスピリン [28),29)]

アスピリンとジクロフェナクナトリウムを同時併用すると、血漿中ジクロフェナク濃度及び AUC が顕著に減少することが報告されている。また、既承認のジクロフェナクナトリウム経口剤の添付文書においてもアスピリンとの併用は相互に作用を減弱させることがあるため併用注意となっている [21),25)]ことから、HP-3150 においてもアスピリンとの併用は注意すべきと考えた。

2.7.2.3.4.2.2.2 他剤への影響

(1) アスピリン [28),29)]

ジクロフェナクナトリウムを 2 週間反復経口投与した後にアスピリンを 6 日間反復経口投与した試験において、サリチル酸の尿中排泄が増大し、定常状態におけるサリチル酸の血漿中濃度が低かった結果が報告されている。また、既承認のジクロフェナクナトリウム経口剤の添付文書に

おいてもアスピリンとの併用は相互に作用を減弱させることがあり併用注意となっている[21),25)]ことから、HP-3150 においてもアスピリンとの併用は注意すべきと考えた。

2.7.2.4 特別な試験

HP-3150 の臨床試験に際して、実施した臨床薬理試験は表 2.7.2.1-1 に示したとおりであり、特別な試験は実施しなかった。

2.7.2.5 付録

表 2.7.2.5-1 臨床薬理試験（薬物動態試験）の要約
表 2.7.2.5-2 01 試験の血漿中ジクロフェナクの薬物動態パラメータ（参考資料）
表 2.7.2.5-3 02 試験の血漿中ジクロフェナクの薬物動態パラメータ（参考資料）
表 2.7.2.5-4 04 試験の各患者の各投与量の最終測定時点における血漿中ジクロフェナク濃度
表 2.7.2.5-5 04 試験の最終測定時点における投与量 75mg 換算した血漿中ジクロフェナク濃度
表 2.7.2.5-6 04 試験の背景因子別の最終測定時における投与量 75mg 換算した血漿中ジクロフェナク濃度
表 2.7.2.5-7 04 試験の投与部位別の投与量 75mg 換算した血漿中ジクロフェナク濃度
表 2.7.2.5-8 05 試験の血漿中ジクロフェナクの薬物動態パラメータ
表 2.7.2.5-9 PPK 解析の要約
図 2.7.2.5-1 投与部位ごとの投与量 75mg 換算した血漿中ジクロフェナク濃度の散布図

表 2.7.2.5-1　臨床薬理試験（薬物動態試験）の要約

試験名	対象 登録例数 完了例数 薬物動態解析対象例数	用法及び用量	臨床薬理（薬物動態）の評価項目	治験期間	資料番号
01 試験	健康成人男性 12 例 12 例 12 例	HP-3150-E1 150 及び 450mg を腰背部に 24 時間単回投与した。 ジクロフェナクナトリウムカプセル 37.5mg を単回、朝食後に経口投与した。	(1) 血漿中ジクロフェナク濃度 1) 血漿中ジクロフェナクの以下の薬物動態パラメータ C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、$\%AUC_{extra}$、CL/F 2) HP-3150 75～225mg におけるジクロフェナクの C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ の用量相関 3) HP-3150 のジクロフェナクナトリウムカプセルに対する相対的バイオアベイラビリティ (2) 使用済み治験薬より算出する推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	5.3.3.1-1
02 試験	健康成人男性 32 例（E1 群 16 例、E2 群 16 例） 31 例（E1 群 16 例、E2 群 15 例） 32 例（E1 群 16 例、E2 群 16 例）	HP-3150-E1 及び HP-3150-E2（いずれもジクロフェナクナトリウムとして 150mg）を腰背部に 1 日 1 回、24 時間おきに 14 日間投与した。	(1) 血漿中薬物濃度 1) 血漿中ジクロフェナクの以下の薬物動態パラメータ 治験薬投与 1、7 及び 14 回目の C_{max}、t_{max}、AUC_{0-24} 及び最終剥離後の $t_{1/2}$ 2) 治験薬投与 14 回目の投与後 24 時間に対する各日投与後 24 時間の血漿中ジクロフェナク濃度の比 3) ジクロフェナクの累積係数 (2) 使用済み治験薬より算出する推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	5.3.3.1-2
04 試験	がん疼痛患者 （全体） 109 例 78 例 105 例 （なし [a)]） 50 例 30 例 47 例 （あり [a)]） 59 例 48 例 58 例	胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部等に、HP-3150 75mg を 1 日 1 回 1 枚より投与を開始し、患者の症状や状態により来院時に増量・減量を判断し、最大 HP-3150 225mg まで投与した。 なし [a)]：最長 12 週間 あり [a)]：最長 8 週間	(1) 血漿中ジクロフェナク濃度 1) 各測定時点における血漿中ジクロフェナク濃度 2) 各患者の各投与量の最終測定時点における血漿中ジクロフェナク濃度 3) 各測定時点及び各患者の最終測定時点における投与量 75mg 換算した血漿中ジクロフェナク濃度 4) 投与部位別の血漿中ジクロフェナク濃度 (2) 使用済み治験薬より算出する推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	5.3.5.2-1

Confidential

表 2.7.2.5-1　臨床薬理試験（薬物動態試験）の要約（続き）

試験名	対象 登録例数 完了例数 薬物動態解析対象例数	用法及び用量	臨床薬理（薬物動態）の評価項目	治験期間	資料番号
05 試験	健康成人男性 14 例 13 例 14 例	1) 単回投与 HP-3150-E2 150mg を腰背部に 24 時間単回投与した。 2) 反復投与 HP-3150 75mg を腰背部に 1 日 1 回、24 時間おきに 14 日間投与した。	単回投与 (1) 血漿中ジクロフェナク濃度 1) 単回投与における血漿中ジクロフェナクの以下の薬物動態パラメータ C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、AUC_{0-t}、AUC_{0-24}、$AUC_{0-\infty}$、$\%AUC_{extra}$、CL/F 2) 反復投与における血漿中ジクロフェナクの以下の薬物動態パラメータ 治験薬投与 1、7 及び 14 回目の C_{max}、t_{max}、AUC_{0-24} 及び最終剥離後の $t_{1/2}$ 3) 反復投与における治験薬投与 14 回目の投与後 24 時間に対する各日投与後 24 時間の血漿中ジクロフェナク濃度の比 4) 反復投与における治験薬投与 14 回目の C_{max} 及び AUC_{0-24} に対する 7 回目の C_{max} 及び AUC_{0-24} の比 5) 反復投与におけるジクロフェナクの累積係数（R_{obs}：治験薬投与 1 回目に対する治験薬投与 7 及び 14 回目投与時の C_{max} 及び AUC_{0-24} 比） 6) HP-3150 の HP-3150-E2 に対する相対的バイオアベイラビリティ (2) 使用済み治験薬より算出する推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率	20[redacted] 年 [redacted] 月 ～ 20[redacted] 年 [redacted] 月	5.3.3.1-3

a：症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無

表 2.7.2.5-2　01 試験の血漿中ジクロフェナクの薬物動態パラメータ（参考資料）

試験名	治験薬	投与量	例数	薬物動態パラメータ (平均値 ± 標準偏差)							資料番号
				C_{max} (ng/mL)	t_{max}[a)] (hr)	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	$\%AUC_{extra}$ (%)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)	
01 試験	HP-3150-E1	75mg	12	58.2 ± 22.4	16	1100 ± 467	1110 ± 466	0.5 ± 0.4	2.66 ± 0.410	142 ± 46.4	5.3.3.1-1
		225mg	12	164 ± 59.8	16	3210 ± 1170	3210 ± 1170	0.2 ± 0.1	3.07 ± 0.790	147 ± 55.4	
	ジクロフェナクナトリウム カプセル	37.5mg	12	293 ± 110	6	1140 ± 192	1150 ± 194	1.1 ± 1.6	4.19 ± 1.94	31.2 ± 5.79	

a：最頻値

Confidential

表 2.7.2.5-3　02 試験の血漿中ジクロフェナクの薬物動態パラメータ（参考資料）

試験名	治験薬	投与量	投与方法	例数	評価時点	薬物動態パラメータ (平均値 ± 標準偏差)					資料番号
						C_{max} (ng/mL)	t_{max}[a)] (hr)	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$[b)] (hr)	λ_z[b)] (hr^{-1})	
02 試験	HP-3150-E1	150mg	全体	16	投与 1 回目	68.9 ± 20.8	20	1130 ± 379	-	-	5.3.3.1-2
				16	投与 7 回目	95.5 ± 40.6	4	1560 ± 716	-	-	
				16	投与 14 回目	114 ± 48.0	4	1850 ± 851	2.67 ± 0.490	0.266 ± 0.0374	
			投与方法 1	8	投与 1 回目	64.1 ± 11.0	20	1040 ± 179	-	-	
				8	投与 7 回目	79.5 ± 37.8	4	1160 ± 547	-	-	
				8	投与 14 回目	89.6 ± 57.3	4	1340 ± 937	2.57 ± 0.314	0.273 ± 0.0338	
			投与方法 2	8	投与 1 回目	73.7 ± 27.4	16, 20	1230 ± 505	-	-	
				8	投与 7 回目	111 ± 39.1	8	1960 ± 658	-	-	
				8	投与 14 回目	138 ± 17.3	4	2350 ± 306	2.76 ± 0.628	0.259 ± 0.0418	
	HP-3150-E2	150mg	全体	16	投与 1 回目	57.5 ± 19.9	20	930 ± 359	-	-	
				15	投与 7 回目	88.3 ± 31.6	4	1420 ± 558	-	-	
				15	投与 14 回目	106 ± 35.6	4	1700 ± 732	2.46 ± 0.226	0.284 ± 0.0266	
			投与方法 1	8	投与 1 回目	54.9 ± 20.0	20	854 ± 362	-	-	
				8	投与 7 回目	71.8 ± 30.2	4	1040 ± 443	-	-	
				8	投与 14 回目	98.3 ± 38.0	4	1470 ± 751	2.44 ± 0.244	0.287 ± 0.0309	
			投与方法 2	8	投与 1 回目	60.1 ± 20.8	16, 20	1010 ± 362	-	-	
				7	投与 7 回目	107 ± 22.2	10	1850 ± 294	-	-	
				7	投与 14 回目	115 ± 33.3	4	1970 ± 657	2.48 ± 0.219	0.281 ± 0.0227	

a：最頻値

b：最終剥離後

表 2.7.2.5-4　04 試験の各患者の各投与量の最終測定時点における血漿中ジクロフェナク濃度

試験名	治験薬	投与量	例数	血漿中ジクロフェナク濃度 (ng/mL)						資料番号
				平均値	標準偏差	変動係数 (%)	中央値	最小値	最大値	
04 試験	HP-3150	75mg	94	22.1	17.9	80.8	15.6	2.51	77.7	5.3.5.2-1
		150mg	41	40.2	35.2	87.5	30.2	0.000	141	
		225mg	17	57.2	43.8	76.5	40.4	16.2	179	

Confidential

表 2.7.2.5-5　04 試験の最終測定時点における投与量 75mg 換算した血漿中ジクロフェナク濃度

試験名	治験薬	例数	投与量 75mg 換算した血漿中ジクロフェナク濃度 (ng/mL)						資料番号
			平均値	標準偏差	変動係数 (%)	中央値	最小値	最大値	
04 試験	HP-3150	105	21.2	17.5	82.5	15.1	0.000	77.7	5.3.5.2-1

表 2.7.2.5-6　04 試験の背景因子別の最終測定時における投与量 75mg 換算した血漿中ジクロフェナク濃度

試験名	背景因子	カテゴリ	投与量 75mg 換算した血漿中ジクロフェナク濃度（ng/mL）							資料番号
			例数	平均値	標準偏差	変動係数	中央値	最小値	最大値	
04 試験	性別	男性	59	18.3	14.3	77.9	13.5	0.239	62.9	5.3.5.2-1
		女性	46	24.8	20.4	82.3	18.2	0.000	77.7	
	年齢 (歳)	< 65	40	23.5	20.2	86.1	17.3	0.239	77.7	
		65～< 75	35	19.4	14.5	74.4	14.3	0.000	50.8	
		75～	30	20.1	16.9	84.2	13.1	1.35	65.9	
	体重 (kg)	< 50	36	22.9	20.6	89.6	16.6	0.000	77.7	
		50～< 70	62	21.1	16.1	76.4	15.7	2.38	70.5	
		70～	7	12.9	9.00	69.9	10.4	3.43	25.2	
	肝機能障害	グレード 0	60	21.0	17.7	84.3	15.7	0.000	77.7	
		グレード 1	35	18.8	14.1	74.9	13.5	0.239	56.0	
		グレード 2	8	28.5	23.4	81.8	18.3	7.21	70.5	
		グレード 3	2	39.3	37.6	95.8	39.3	12.7	65.9	
	eCL_{CR} (mL/min)	90～	29	22.2	15.7	71.0	15.2	3.70	62.9	
		60～< 90	33	19.7	15.6	79.2	16.7	0.000	56.0	
		30～< 60	41	22.5	20.2	89.8	13.2	0.239	77.7	
		< 30	2	4.71	1.33	28.2	4.71	3.77	5.65	
	前治療 (ジクロフェナクナトリウム) の有無	なし	102	21.4	17.7	82.7	14.9	0.000	77.7	
		あり	3	14.4	4.39	30.5	16.2	9.37	17.6	
	CYP2C9 阻害薬併用の有無	なし	40	26.2	20.3	77.6	22.7	0.239	77.7	
		あり	65	18.1	14.8	81.7	13.5	0.000	62.9	
	CYP2C9 誘導薬併用の有無	なし	91	21.7	17.8	82.1	16.7	0.000	77.7	
		あり	14	17.9	15.3	85.5	11.6	3.37	43.7	

Confidential

表 2.7.2.5-7　04 試験の投与部位別の投与量 75mg 換算した血漿中ジクロフェナク濃度

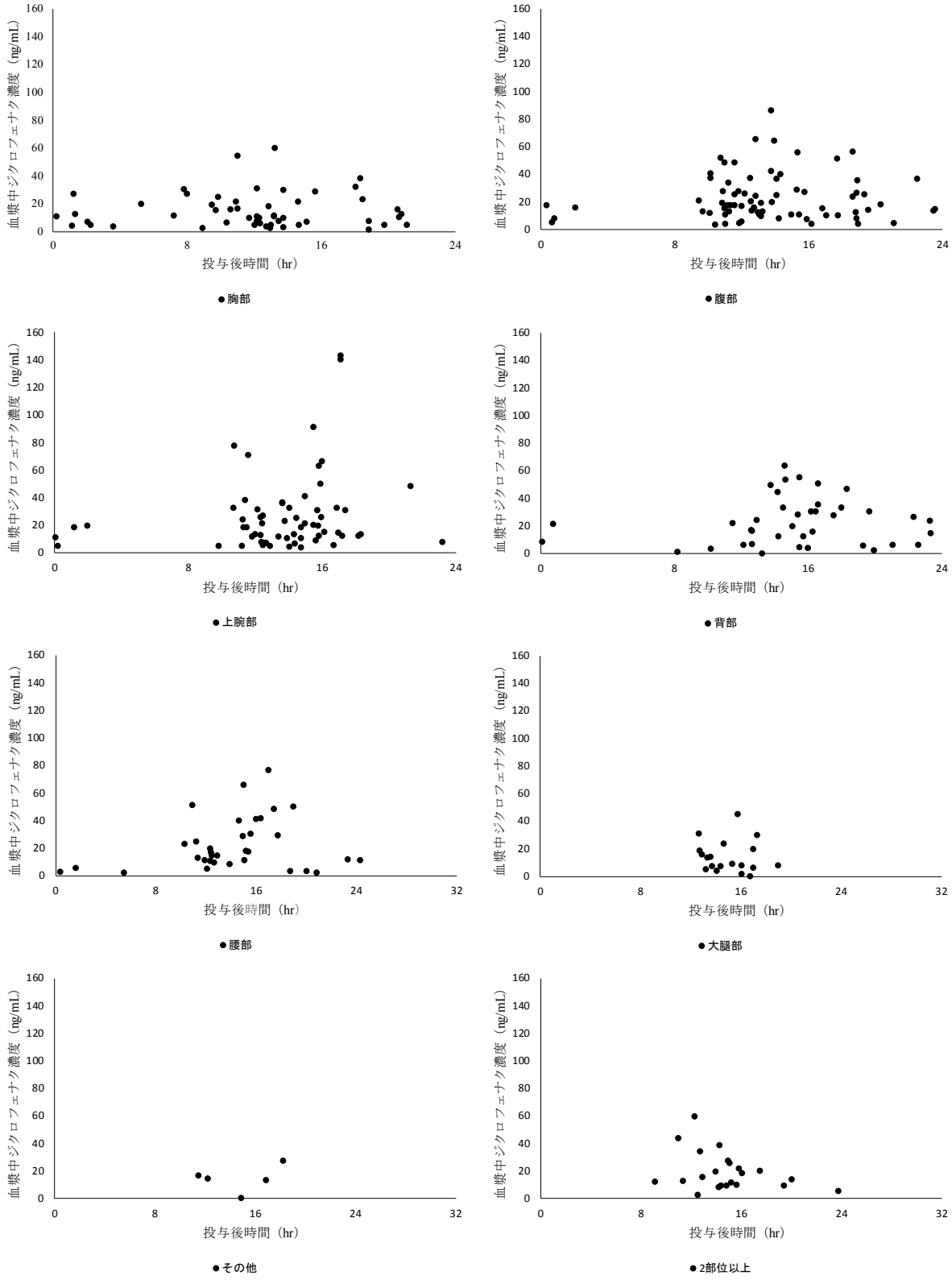
試験名	投与部位	投与量 75mg 換算した血漿中ジクロフェナク濃度 (ng/mL)							資料番号
		採血時点数	平均値	標準偏差	変動係数	中央値	最小値	最大値	
04 試験	胸部	52	15.3	12.7	82.9	11.1	1.47	60.0	5.3.5.2-1
	腹部	73	23.1	17.1	74.0	17.4	3.07	86.4	
	上腕部	62	26.9	28.4	105.6	18.4	3.37	143	
	背部	39	23.0	17.3	75.3	21.7	0.239	63.7	
	腰部	34	22.5	19.1	84.9	16.0	2.15	76.4	
	大腿部	19	13.9	11.6	83.4	8.63	0.000	44.7	
	その他 [a)]	5	14.4	9.74	67.8	14.5	0.000	27.3	
	2 部位以上 [b)]	22	19.5	14.1	72.1	14.7	2.27	59.7	

a：肩、下腿部

b：投与部位が複数の場合

Confidential

図 2.7.2.5-1　投与部位ごとの投与量 75mg 換算した血漿中ジクロフェナク濃度の散布図



HP-3150 薬物動態解析報告書図 6.3-1 から引用

表 2.7.2.5-8　05 試験の血漿中ジクロフェナクの薬物動態パラメータ

試験名	治験薬	投与量	例数	評価時点	薬物動態パラメータ (平均値 ± 標準偏差)									
					C_{max} (ng/mL)	t_{max}[a)] (hr)	AUC_{0-24}(ng·hr/mL)	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	$\%AUC_{extra}$ (%)	$t_{1/2}$[b)] (hr)	λ_z[b)] (hr^{-1})	CL/F (L/hr)	資料番号
05 試験	HP-3150-E2	150mg	14	-	55.7 ± 18.9	10	915 ± 367	1030 ± 388	1030 ± 389	0.6 ± 0.3	2.85 ± 0.277	0.245 ± 0.0241	154 ± 49.4	5.3.3.1-3
	HP-3150	75mg	14	投与 1 回目	22.9 ± 7.07	16	372 ± 126	-	-	-	-	-	-	
			13 ($t_{1/2}$、λ_zは n = 12)	投与 7 回目	44.1 ± 10.0	10	813 ± 169	-	-	-	-	-	-	
			13 ($t_{1/2}$、λ_zは n = 12)	投与 14 回目	64.0 ± 21.4	4	1070 ± 299	-	-	-	2.86 ± 1.44	0.281 ± 0.0866	-	

a：最頻値

b：最終剥離後

Confidential

表 2.7.2.5-9　PPK 解析の要約

解析対象とした試験	被験者の種類	例数	採血点数	測定対象	検討した共変量候補	資料番号
04 試験	がん疼痛患者	105	309	ジクロフェナク	投与回数割合、年齢、体重、クレアチニンクリアランス、BUN、総ビリルビン、AST、ALT、γ-GTP、ALP、性別、健康成人／がん疼痛患者、CYP2C9 阻害薬併用の有無、CYP2C9 誘導薬併用の有無、胸部投与の有無、腹部投与の有無、上腕部投与の有無、背部投与の有無、腰部投与の有無、大腿部投与の有無	5.3.3.5-1
05 試験	健康成人	14	744			

最終モデル式							
最終モデル [a)]			推定値	標準誤差	CV (%)	95%信頼区間	
						下限	上限
CL/F (L/hr)		θ_1	83.0	9.39	-	64.6	101
V/F (L)		θ_2	5330	1660	-	2076	8584
KA_{final} (hr^{-1})		θ_3	0.0276	0.00347	-	0.0208	0.0344
TT50 (hr)		θ_4	3.11	0.291	-	2.54	3.68
GAM		θ_5	3.41	0.613	-	2.21	4.61
AGE on CL/F		θ_8	0.756	0.167	-	0.429	1.08
BUI5 on CL/F		θ_9	-0.169	0.0510	-	-0.269	-0.0690
FREQTD on CL/F		θ_{10}	-0.120	0.0436	-	-0.205	-0.0345
WGT on CL/F		θ_{11}	1.10	0.420	-	0.277	1.92
FREQTD on V/F		θ_{12}	-0.165	0.0514	-	-0.266	-0.0643
TUMOR on V/F		θ_{13}	-0.976	0.00797	-	-0.992	-0.960
個体間変動分散	ω_{CL}^2	ω_{11}	0.350	0.0977	59.2	0.159	0.541
	ω_V^2	ω_{22}	0.0994	0.0696	31.5	-0.03702	0.236
	ω_{Ka}^2 (TSFD <= 144)	ω_{33}	0.545	0.328	73.8	-0.098	1.188
	ω_{Ka}^2 (TSFD > 144)	ω_{44}	0.374	0.124	61.2	0.1310	0.617
個体内変動分散 (σ_1^2 ＋ σ_2^2)	σ_1	θ_6	0.283	0.0160	28.3	0.252	0.314
	σ_2	θ_7	0.734	0.188	-	0.366	1.10

a：Ka；吸収速度定数、KA_{final} (hr^{-1})；最終吸収速度定数、TT50；Ka が最終吸収速度定数に到達する時間の 50%点の時間、GAM；γ 係数、TSFD；初回投与経過時間 (hr)、FREQTD；投与回数割合、AGE；年齢、WGT；体重、SEX；性別、TUMOR；健康成人／がん疼痛患者、BUI5；腰部投与の有無

Confidential

2.7.2.6 参考文献

1) ノバルティスファーマ株式会社: ボルタレン錠 25mg 医薬品インタビューフォーム. 改訂 15 版, 2016.
2) 久光製薬株式会社: ナボール SR カプセル 37.5 医薬品インタビューフォーム. 第 4 版. 2016.
3) Daniel BC, Tara MM, Annie B, Craig RS, Douglas AH, Eric L, et al. Effects of injectable HPβCD-diclofenac on the human delayed rectifier potassium channel current *in vitro* and on proarrhythmic QTc *in vivo*. Clin Ther 2013; 35: 646-58.
4) Chan KKH, Vyas KH, Brandt KD. *In vitro* protein binding of diclofenac sodium in plasma and synovial fluid. J Pharm Sci 1987; 76: 105-8.
5) 野口英世. 13 ジクロフェナックナトリウム. In: 加藤隆一, 監修. 薬物動態研究会, 編集. シリーズ医薬品の比較生体内動態 Volume I 解熱・鎮痛・抗炎症薬編. 第 1 版. 東京: 有限会社清至書院; 1984. p. 113-20.
6) Stierlin H, Faigle JW. Biotransformation of diclofenac sodium (Voltaren) in animals and in man. II. Quantitative determination of the unchanged drug and principal phenolic metabolites, in urine and bile. Xenobiotica 1979; 9: 611-21.
7) 加藤隆一, 野口英世, 土屋為弘, 寺川雅人. 薬物の生体内動態からみたジクロフェナック（ボルタレン）の安全性について. 臨床薬理 1974; 5: 393-4.
8) Degen PH, Dieterle W, Schneider W, Theobald W, Sinterhauf U. Pharmacokinetics of diclofenac and five metabolites after single doses in healthy volunteers and after repeated doses in patients. Xenobiotica 1988; 18: 1449-55.
9) John VA. The pharmacokinetics and metabolism of diclofenac sodium (voltarol) in animals and man. Rheumatol Rehabil 1979; 17: 22-37.
10) Leemann T, Transon C, Dayer P. Cytochrome P450TB (CYP2C): a major monoxygenase catalyzing diclofenac 4'-hydroxylation in human liver. Life Sci 1993; 52: 29-34.
11) Shen S, Marchick MR, Davis MR, Doss GA, Pohl LR. Metabolic activation of diclofenac by human cytochrome P450 3A4: role of 5-hydroxydiclofenac. Chem Res Toxicol 1999; 12: 214-22.
12) Tang W, Stearns RA, Wang RW, Chiu SH L, Baillie TA. Roles of human hepatic cytochrome P450s 2C9 and 3A4 in the metabolic activation of diclofenac. Chem Res Toxicol 1999; 12: 192-9.
13) Bort R, Macé K, Boobis A, Gómez-Lechón MJ, Pfeifer A, Castell J. Hepatic metabolism of diclofenac: Role of human CYP in the minor oxidative pathways. Biochem Pharmacol 1999; 58: 787-96.
14) King C, Tang W, Ngui J, Tephly T, Braun M. Characterization of rat and human UDP-glucuronosyltransferases responsible for the *in vitro* glucuronidation of diclofenac. Toxicol Sci 2001; 61: 49-53.
15) Tanojo H, Wester RC, Shainhouse JZ, Maibach HI. Diclofenac metabolic profile following *in vitro* percutaneous absorption through viable human skin. Eur J Drug Metabo Pharmacokinet 1999; 24: 345-51.
16) Masubuchi Y, Ose A, Horie T. Mechanism-based inactivation of CYP2C11 by diclofenac. Drug Metab Dispos 2001; 29: 1190-5.
17) Masubuchi Y, Ose A, Horie T. Diclofenac-induced inactivation of CYP3A4 and its stimulation by quinidine. Drug Metab Dispos 2002; 30: 1143-8.

18) Lagas JS, van der Kruijssen CMM, van de Wetering K, Beijnen JH, Schinkel AH. Transport of diclofenac by breast cancer resistance protein (ABCG2) and stimulation of multidrug resistance protein 2 (ABCC2)-mediated drug transport by diclofenac and benzbromarone. Drug Metab Dispos 2009; 37: 129-36.

19) Zhang Y, Han YH, Putluru SP, Matta MK, Kole P, Mandlekar S, et al. Diclofenac and its acyl glucuronide: determination of *in vivo* exposure in human subjects and characterization as human drug transporter substrates *in vitro*. Drug Metab Dispos 2016; 44: 320-8.

20) Khamdang S, Takeda M, Noshiro R, Narikawa S, Enomoto A, Anzai N, et al. Interactions of human organic anion transporters and human organic cation transporters with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. J Pharmacol Exp Ther 2002; 303: 534-9.

21) ノバルティスファーマ株式会社: ボルタレン錠 25mg 添付文書. 第 16 版, 2016.

22) 角尾道夫, 吉村敬治, 丸山洋子, 高橋正美, 及川隆幸, 岩佐　曜ほか. 徐放性ジクロフェナクナトリウムカプセル（SR-318）の単回投与ならびに連続投与におけるジクロフェナクおよび代謝物の体内動態. Prog Med 1989; 9: 877-92.

23) Willis JV, Kendall MJ. Pharmacokinetic studies on diclofenac sodium in young and old volunteers. Scand J Rheumatol 1978; 22: 36-41.

24) 日本薬局方解説書編集委員会, 編集. 第十七改正薬局方解説書 医薬品各行［あ行］～［さ行］. 初版. 東京: 株式会社廣川書店; 2016. p. 2054-9.

25) 久光製薬株式会社: ナボール SR カプセル 37.5 添付文書. 第 12 版, 2016.

26) US. FDA. Guidance for Industry. Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function - Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling. Draft guidance. March 2010.

27) Hynninen VV, Olkkola KT, Leino K, Lundgren S, Neuvonen PJ, Rane A, et al. Effect of voriconazole on the pharmacokinetics of diclofenac. Fundam Clin Pharmacol 2007; 21 : 651-6.

28) Müller FO, Hundt HKL, Müller DG. Pharmacokinetic and pharmacodynamic implications of long-term administration of non-steroidal anti-inflammatory agents. Int J Clin Pharmacol 1977; 15: 397-402.

29) Willis JV, Kendall MJ, Jack DB. A study of the effect of aspirin on the pharmacokinetics of oral and intravenous diclofenac sodium. Eur J Clin Pharmacol 1980; 18: 415-8.

ジクトルテープ 75mg

2.7.3

臨床的有効性の概要

久光製薬株式会社

目次

2.7.3 臨床的有効性の概要 3
2.7.3.1 背景及び概観 3
2.7.3.1.1 有効性を評価するために実施した試験の構成及び概観 3
2.7.3.1.2 試験デザインの概観 3
2.7.3.1.3 対象 5
2.7.3.1.3.1 主な選択基準 5
2.7.3.1.3.2 主な除外基準 5
2.7.3.1.3.3 比較対照試験（03 試験、06 試験）における二重盲検期への移行基準 6
2.7.3.1.4 用法・用量 7
2.7.3.1.5 併用療法・併用治療 9
2.7.3.1.6 治験期間及び評価時期 10
2.7.3.1.7 有効性の評価項目 10
2.7.3.1.8 統計解析方法及び解析上の論点 12
2.7.3.1.8.1 解析対象集団 12
2.7.3.1.8.2 統計解析方法 13
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 14
2.7.3.2.1 03 試験（資料番号：5.3.5.1-1） 14
2.7.3.2.2 06 試験（資料番号：5.3.5.1-2） 15
2.7.3.2.3 04 試験（資料番号：5.3.5.2-1） 17
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 18
2.7.3.3.1 試験対象集団 18
2.7.3.3.1.1 主な選択基準及び除外基準 18
2.7.3.3.1.2 患者の内訳 18
2.7.3.3.1.3 人口統計学的及び他の基準値の特性 21
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 24
2.7.3.3.2.1 比較対照試験（03 試験と 06 試験）の比較 24
2.7.3.3.2.2 非対照試験（04 試験） 42
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 49
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 50
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 52
2.7.3.6 付録 53
2.7.3.7 参考文献 62

略号一覧

略号	省略していない表現又は定義
HP-3150	ジクロフェナクナトリウムを 1cm^2 あたり 1.07mg 含有（1.07mg/cm^2）するテープ剤 （申請製剤は、1 枚（70cm^2）中にジクロフェナクナトリウムを 75mg 含有するテープ剤） ［03 試験、04 試験、05 試験及び 06 試験で用いた製剤］

略号	省略していない表現又は定義
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-24}	0～24 時間までの血中濃度-時間曲線下面積
C_{max}	単回又は反復投与時における最高血中濃度
FAS	full analysis set：最大の解析対象集団
NSAIDs	non-steroidal anti-inflammatory drugs：非ステロイド性抗炎症薬
PPS	per protocol set：治験実施計画書に適合した対象集団
QT	心電図の QRS 波の開始から T 波の終了までの時間
QTc	corrected QT：補正 QT
VAS	visual analog scale：視覚アナログスケール
WHO	World Health Organization：世界保健機関

用語の定義一覧

用語	定義
01 試験	健康成人を対象とした単回投与試験 （治験実施計画書番号：HP-5000-JP-01）
02 試験	健康成人を対象とした反復投与試験 （治験実施計画書番号：HP-3150-JP-02）
03 試験	がん疼痛患者を対象とした第 II / III 相試験 （治験実施計画書番号：HP-3150-JP-03）
04 試験	がん疼痛患者を対象とした長期投与試験 （治験実施計画書番号：HP-3150-JP-04）
05 試験	健康成人を対象とした単回投与及び反復投与試験 （治験実施計画書番号：HP-3150-JP-05）
06 試験	がん疼痛患者を対象とした第 III 相試験 （治験実施計画書番号：HP-3150-JP-06）

2.7.3 臨床的有効性の概要

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 有効性を評価するために実施した試験の構成及び概観

有効性を評価するために実施した治験の一覧を表 2.7.3.1-1 に示した。また、これらの有効性試験の要約を付録　表 2.7.3.6-1 に示した。

表 2.7.3.1-1　HP-3150 の有効性を評価するために実施した治験の一覧

開発相	対象	治験実施計画書番号	試験名	治験デザイン	試験番号
II / III 相	がん疼痛患者	HP-3150-JP-03	03 試験	多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、ランダム化治療中止	5.3.5.1-1
III 相		HP-3150-JP-06	06 試験		5.3.5.1-2
		HP-3150-JP-04	04 試験	多施設共同、非盲検、非対照	5.3.5.2-1

2.7.3.1.2 試験デザインの概観

03 試験は、がん疼痛患者を対象に、プラセボ対照ランダム化治療中止デザインにて HP-3150 75～225mg を胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部等に 1 日 1 回反復投与した際の有効性及び安全性を検討した。用量調節期は 6～22 日で、HP-3150 75mg から投与を開始し患者の症状や状態により最大 HP-3150 225mg まで増量した。二重盲検期は 4 週間で、移行直前と同量の HP-3150（75、150 又は 225mg）又は HP-3150 プラセボを投与した。有効性の主要評価項目は、二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間とした。評価に必要なイベント数（二重盲検期に鎮痛効果不十分と判定された症例）は 72 例、イベント集積のための目標症例数は、用量調節期移行例 275 例、二重盲検期移行例 192 例（各群 96 例）とした。

04 試験は、がん疼痛患者を対象に、HP-3150 75～225mg を胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部等に 1 日 1 回最長 12 週間（症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用していない患者は最長 12 週間、症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用している患者は最長 8 週間）反復投与した際の安全性、有効性及び薬物動態を検討した。HP-3150 75mg から投与を開始し、患者の症状や状態から増量・減量を判断し、最大 HP-3150 225mg まで投与した。なお、非オピオイド鎮痛剤を使用中の患者は、非オピオイド鎮痛剤から HP-3150 75mg へ切り替えて投与を開始した。目標症例数は 100 例（症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用していない患者 30 例以上、症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用している患者 30 例以上）とした。

03 試験及び 04 試験の治験デザイン及び投与期間等は、以下に示す治験相談（医薬品[redacted]相談、20[redacted]年[redacted]月実施）における機構の助言を踏まえ設定した。

機構助言：

- [redacted]することについては受け入れ可能と考える。
- [redacted]を踏まえると、[redacted]についても同様に[redacted]することが適切と考える。

- [redacted]として、[redacted]することは受け入れ可能と考える。
- [redacted]は、本剤が[redacted]されることも想定されることから、[redacted]することが適切と考える。
- [redacted]として[redacted]、そのうち[redacted]及び[redacted]をそれぞれ[redacted]することは受け入れ可能と考える。
- [redacted]において、[redacted]と考えるが、[redacted]から、[redacted]することが適切と考える。
- [redacted]及び[redacted]に基づき、本剤の[redacted]と考える。
- [redacted]することについては受け入れ可能である。

03 試験の主要評価項目である二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間は、プラセボ群と比較して HP-3150 群で延長する傾向がみられたものの、統計学的な有意差はみられなかった。03 試験の探索的な追加解析の結果から、二重盲検期移行時の HP-3150 の投与量の増加に伴い、ハザード比が小さくなる傾向がみられ（2.7.3.3.2.1.1 (2) 参照）、がん疼痛に対する HP-3150 の 1 日投与量として 75mg は鎮痛効果が十分でないものと考えられた。そこで、HP-3150 の開始用量を 150mg、最大用量を 225mg とし 06 試験を実施することとした。

06 試験は、がん疼痛患者を対象に、プラセボ対照ランダム化治療中止デザインにて HP-3150 150 又は 225mg を胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部等に 1 日 1 回反復投与した際の有効性の検証及び安全性の確認を行った。用量調節期は 2～4 週間で、HP-3150 150mg から投与を開始し患者の症状や状態により最大 HP-3150 225mg まで増量した。二重盲検期は 4 週間で、移行直前と同量の HP-3150（150 又は 225mg）又は HP-3150 プラセボを投与した。有効性の主要評価項目は、二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間とした。評価に必要なイベント数（二重盲検期に鎮痛効果不十分と判定された症例）は 61 例、イベント集積のための目標症例数は、用量調節期移行例 480 例、二重盲検期移行例 235 例とした。

06 試験を実施するにあたり、治験相談（医薬品[redacted]相談、20[redacted]年[redacted]月実施）において機構から以下の助言を得た。

機構助言：

- [redacted]を受けて、[redacted]することは受け入れ可能と考える。
- [redacted]場合であっても、[redacted]（[redacted]）で受け入れられる可能性はあると考える。

なお、06 試験の[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]については、[redacted]決定した。

HP-3150 を用いた Thorough QT/QTc 試験は、治験相談（医薬品[redacted]相談、20[redacted]年[redacted]月実施）において、実施を不要とすることに特段の問題はないとの助言が得られたことを踏まえ、実施しなかった。Thorough QT/QTc 試験を不要と判断した理由は、「2.7.2.1.2.2.3 Thorough QT/QTc 試験」に記載した。

2.7.3.1.3 対象

2.7.3.1.3.1 主な選択基準

比較対照試験（03 試験、06 試験）及び非対照試験（04 試験）の主な選択基準を表 2.7.3.1-2 に示した。

対象は、いずれの試験も 20 歳以上のがん疼痛患者とし、03 試験及び 06 試験では、がん疼痛に対して非オピオイド鎮痛剤の投与が必要な患者でかつ治験期間中に非オピオイド鎮痛剤のみでがん疼痛治療の継続が期待される患者を対象とした。04 試験は、がん疼痛に対して非オピオイド鎮痛剤の投与が必要又は投与中の患者を対象とした。

表 2.7.3.1-2　主な選択基準

項目	比較対照試験		非対照試験
	03 試験	06 試験	04 試験
対象疾患	がん疼痛		
年齢	20 歳以上		
がん疼痛に対する鎮痛薬	非オピオイド鎮痛剤の投与が必要な患者、かつ治験期間中、非オピオイド鎮痛剤のみでがん疼痛治療の継続が期待される患者		非オピオイド鎮痛剤の投与が必要な患者、又は非オピオイド鎮痛剤を投与中の患者

2.7.3.1.3.2 主な除外基準

比較対照試験（03 試験、06 試験）及び非対照試験（04 試験）の主な除外基準を表 2.7.3.1-3 に示した。

03 試験及び 06 試験では、同意取得前 7 日以降にがん疼痛に対する鎮痛剤又は鎮痛補助剤が投与されている患者、原疾患に対する治療を用法・用量の変更なく継続できないと予想される患者、放射線療法又は疼痛評価に影響を及ぼすと考えられる手術もしくは神経ブロック等を施行した患者については、有効性評価に影響を及ぼすと考えられることから対象から除外した。また、投与前（事前検査時）の検査結果において、痛みの強度尺度が「なし」の患者、評価部位の VAS 値が 03 試験では 20mm 以下又は 80mm 以上、06 試験では 20mm 未満又は 80mm を超える患者は本剤

の有効性を評価するために必要な一定の痛みを有していないと考えられることから対象から除外した。

04 試験では、症例登録前 7 日間にがん疼痛に対する鎮痛剤の新規追加や変更を行った患者は有効性評価に影響を及ぼすと考えられることから対象から除外した。

その他、いずれの試験においても、精神神経系疾患を合併し患者自身が評価を行うことが困難と判断された患者、一般状態が Grade 3 又は 4 の患者は有効性評価に影響を及ぼすと考えられることから対象から除外した。また、HP-3150 は皮膚に適用する製剤であることから、有効性評価への影響を除くため投与予定部位に異常（湿疹、皮膚炎、色素異常等の皮膚疾患又は術後の創傷等）のある患者を除外した。

表 2.7.3.1-3　主な除外基準

項目	比較対照試験		非対照試験
	03 試験	06 試験	04 試験
がん疼痛に対する鎮痛剤又は鎮痛補助剤	同意取得 7 日前から治験薬投与終了までの期間に、オピオイド鎮痛剤及び非オピオイド鎮痛剤、又は鎮痛補助剤が投与されている患者、もしくは投与が予定されている患者		症例登録前 7 日間にオピオイド鎮痛剤及び非オピオイド鎮痛剤を新たに投与された患者、もしくは種類又は 1 日投与量が変更された患者
原疾患に対する治療	同意取得 7 日前から治験薬投与終了までの期間に、原疾患に対する治療を用法及び用量の変更なく継続ができないと予想される患者		—
非薬物療法	同意取得 7 日前から治験薬投与終了までの期間に、放射線療法（部位は問わない）、疼痛評価に影響を及ぼすと考えられる手術又は神経ブロック等の行為が施行されている又は施行予定の患者		—
投与前（事前検査時）の痛みの強度尺度	「なし」		—
投与前（事前検査時）の評価部位の VAS 値	20mm 以下又は 80mm 以上	20mm 未満又は 80mm を超える	—
合併症	精神神経系疾患を合併し、患者の評価が困難と判断された患者		
一般状態	Grade 3 又は 4		
皮膚状態	投与予定部位に異常（湿疹、皮膚炎、色素異常等の皮膚疾患又は術後の創傷等）を有する患者		

—：設定なし

2.7.3.1.3.3　比較対照試験（03 試験、06 試験）における二重盲検期への移行基準

03 試験及び 06 試験の二重盲検期への移行基準を表 2.7.3.1-4 に示した。

用量調節期において、各試験の移行基準を全て満たした患者を二重盲検期への移行を可とした。

表 2.7.3.1-4　03 試験及び 06 試験の二重盲検期への移行基準

03 試験	06 試験
用量調節期に以下の基準を全て満たす患者を二重盲検期へ移行可能とした。 (1) 移行判定日直前 3 日間の VAS 値 [a)]の平均値が、事前検査時点の VAS 値と比較して、15mm 以上改善している。 (2) 移行判定日を含む直前 3 日間にレスキューを使用していない。 (3) 移行判定日の患者の疼痛改善度の評価が「完全改善」、「著明改善」又は「中等度改善」。 a：VAS 値の欠測があった場合は 1 日のみ欠測を許容した。その際、二重盲検期移行前日の VAS 値は必須とし、2 日間の VAS 値で移行基準判定を行った。また、二重盲検期移行基準の判定には、投与量を変更していない状態での 3 日間の VAS 値が必要。	用量調節期の移行判定日（2、3、4 週）において、以下の基準を全て満たす患者を二重盲検期へ移行させた。 (1) 移行判定前 3 日間の VAS 値が全て、事前検査時の VAS 値と比較して 15mm 以上改善している。 (2) 移行判定日の患者の疼痛改善度の評価が「完全改善」、「著明改善」又は「中等度改善」。 (3) 移行判定前 10 日間に用量調節期用治験薬の用量を変更していない。

2.7.3.1.4 用法・用量

比較対照試験（03 試験、06 試験）及び非対照試験（04 試験）で使用した HP-3150 の用法・用量を表 2.7.3.1-5 に示した。

用法は、いずれの試験においても、本剤の持続性等の特性及びアドヒアランスの観点から 1 日 1 回投与が適切と考え、投与時間を 24 時間と設定した。

03 試験及び 04 試験の用量は、01 試験及び 02 試験の薬物動態の結果から、HP-3150 の面積が 210cm^2（225mg）であれば、投与した際の AUC が本邦におけるジクロフェナクナトリウム錠の 1 日最大承認用量（100mg）を経口投与した際の AUC と同程度であると考えた。加えて、患者の状態に応じた用量調節を可能にするため、HP-3150 75mg（70cm^2 × 1 枚）を開始用量とし、適宜増量するように設定した。

06 試験の用量は、03 試験のデータを用いた探索的な追加解析において、投与量 150mg 以上でプラセボ群に対する HP-3150 群の有効性評価が良好であったため、開始用量を HP-3150 150mg（70cm^2 × 2 枚）とし、適宜増量することとした。

投与可能部位は、いずれの試験においても胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部等とした。

表 2.7.3.1-5　用法・用量

項目	比較対照試験				非対照試験
	03 試験		06 試験		04 試験
期	用量調節期	二重盲検期	用量調節期	二重盲検期	
用法	1 日 1 回	1 日 1 回	1 日 1 回	1 日 1 回	1 日 1 回
用量	75mg より投与を開始し、患者の症状や状態により増量を判断した。用量は最大 225mg まで投与可とした。 【増量基準】 HP-3150 の増量は原則として以下のいずれかの増量基準に合致した場合に行った。 ・増量判定日直前 3 日間の VAS 値の平均値が、事前検査時点から 15mm 以上改善していない。 ・増量判定日又は増量判定日直前 3 日間でレスキューを使用している。 ・増量判定時の患者の疼痛改善度の評価が「軽度改善」、「不変」、「悪化」の場合。	二重盲検期移行直前と同量（75、150 又は 225mg）を投与した。（固定用量）	150mg より投与を開始し、患者の症状や状態により増量を判断した。用量は最大 225mg まで投与可とした。 【増量基準】 以下のいずれかの基準に合致した場合に増量を行った。 ・増量判定前 3 日間の VAS 値のうち、事前検査時から 15mm 以上改善していない日が 1 日でもある場合。 ・増量判定日の患者の疼痛改善度の評価が「軽度改善」、「不変」、「悪化」の場合。	二重盲検期移行直前と同量（150 又は 225mg）を投与した。（固定用量）	75mg より投与を開始し、患者の症状や状態により増量を判断した。また有害事象の発現状況により減量の必要性を判断した。用量は最大 225mg まで投与可とした。なお、非オピオイド鎮痛剤を使用中の患者は、非オピオイド鎮痛剤から切り替えて投与した。 【増量基準】 増量は以下の基準を目安に患者の症状や状態を考慮し判断した。 ・有効性の評価項目が本剤の投与後又は増量後に悪化している場合 ・レスキュー量がアセトアミノフェン経口剤 1 日 2400mg を超えた場合
投与部位	胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部等				

Confidential

2.7.3.1.5 併用療法・併用治療

比較対照試験（03 試験、06 試験）及び非対照試験（04 試験）における、治験期間中の主な併用療法・併用治療の規定を表 2.7.3.1-6 に示した。

03 試験及び 06 試験では、治験期間中の鎮痛剤、がん疼痛に対する鎮痛補助剤、トリアムテレン、放射線療法、疼痛評価に影響を及ぼすと考えられる手術及び神経ブロック等を禁止した。原疾患に対する治療は、有害事象発現時を除き新規追加や変更は禁止し、同意取得 7 日前から使用している治療は変更せず継続することとした。04 試験では、治験期間中の非オピオイド鎮痛剤、トリアムテレンの使用を禁止した。

消化器障害に対する予防投与として、いずれの試験においても、必要に応じてプロトンポンプ阻害薬の投与を可としたが、その場合にはアタザナビル硫酸塩及びリルピビン塩酸塩の使用を禁止した。

また、突出痛が発現した場合にはレスキューとして、03 試験の用量調節期にはアセトアミノフェン経口剤､04 試験ではオピオイド鎮痛剤を使用していない場合にはアセトアミノフェン経口剤、オピオイド鎮痛剤を使用している場合には速放性のオピオイド鎮痛剤又はアセトアミノフェン経口剤の投与を可とした。その他の期又は試験についてはレスキューの使用を禁止した。

表 2.7.3.1-6　治験期間中の主な併用療法・併用治療の規定

項目	比較対照試験		非対照試験
	03 試験	06 試験	04 試験
主な併用禁止薬剤	・オピオイド鎮痛剤及び非オピオイド鎮痛剤 ただし、評価に影響を及ぼさない局所治療目的の鎮痛剤、感冒等に対する解熱目的のアセトアミノフェン [a)] 又は 03 試験の用量調節期におけるアセトアミノフェンレスキュー ・がん疼痛に対する鎮痛補助剤 ・トリアムテレン ・アタザナビル硫酸塩及びリルピビン塩酸塩 [b)]		・非オピオイド鎮痛剤 ただし､評価に影響を及ぼさない局所治療目的の鎮痛剤､レスキュー又は感冒等に対する解熱目的のアセトアミノフェン [a)] ・トリアムテレン ・アタザナビル硫酸塩及びリルピビン塩酸塩 [b)]
併用禁止療法	放射線療法（部位は問わない）、疼痛評価に影響を及ぼすと考えられる手術及び神経ブロック等		―
原疾患に対する治療	同意取得 7 日前より使用している治療は、治験期間中変更せずに継続し、新規追加及び新規治療は行わない。ただし、有害事象発現時の変更は可能とした。		―
予防投与	治験薬投与期間中に消化器障害が発現する可能性があるため、患者の状態を観察し必要に応じてプロトンポンプ阻害薬を投与した。		
レスキュー[c)]	用量調節期：アセトアミノフェン経口剤 二重盲検期：不可	用量調節期：不可 二重盲検期：不可	なし [d)]：アセトアミノフェン経口剤 あり [d)]：速放性のオピオイド鎮痛剤又はアセトアミノフェン経口剤

―：設定なし
a：1 日用量を最大 1.5g/day とし連続 4 日間、総投与期間 8 日間まで
b：プロトンポンプ阻害剤投与中のみ
c：1 回あたりの投与量は患者の疼痛状況を考慮して決定した。
d：症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無

2.7.3.1.6 治験期間及び評価時期

比較対照試験（03 試験、06 試験）及び非対照試験（04 試験）における投与期間及び評価時点を表 2.7.3.1-7 に示した。

03 試験及び 06 試験の投与期間は、用量調節期については、HP-3150 の用量（03 試験は 75～225mg、06 試験は 150 又は 225mg）を調節でき二重盲検期への移行判定が可能な期間として設定した。また、二重盲検期は有効性を検討するために必要な期間として設定した。

04 試験の投与期間は、症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用している患者では、既承認のオピオイド鎮痛剤の承認審査における長期投与試験の投与日数[1)-3)]を参考に、HP-3150 を長期投与した際の有効性及び安全性を検討するために必要な期間として最長 8 週間の投与期間を設定した。また、症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用していない患者では、上述の患者よりも HP-3150 を長期間使用することが予想されたため、最長 12 週間の投与期間とした。

表 2.7.3.1-7　投与期間及び評価時点

<table>
<tr><td colspan="2" rowspan="3"></td><td colspan="4">比較対照試験</td><td colspan="2">非対照試験</td></tr>
<tr><td colspan="2">03 試験</td><td colspan="2">06 試験</td><td colspan="2">04 試験</td></tr>
<tr><td>用量
調節期 a)</td><td>二重
盲検期</td><td>用量
調節期</td><td>二重
盲検期</td><td>なし b)</td><td>あり b)</td></tr>
<tr><td colspan="2">投与期間</td><td>6～22 日</td><td>4 週間</td><td>2～4 週間</td><td>4 週間</td><td>最長 12 週間</td><td>最長 8 週間</td></tr>
<tr><td colspan="2">二重盲検期への移行判定</td><td>第 1、2、3 評価日</td><td>—</td><td>2、3、4 週</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td></tr>
<tr><td rowspan="8">評価項目</td><td>VAS</td><td colspan="6">投与前、期間中毎日</td></tr>
<tr><td>アセトアミノフェンレスキュー量、回数</td><td colspan="2">期間中毎日</td><td>—</td><td>—</td><td colspan="2">期間中毎日</td></tr>
<tr><td>患者の疼痛改善度</td><td>第 1、2、3 評価日</td><td rowspan="5">1、2、3、4 週</td><td>1、2、3、4 週</td><td rowspan="3">1、2、3、4 週</td><td>—</td><td>—</td></tr>
<tr><td>痛みの強度尺度</td><td rowspan="3">投与前、第 1、2、3 評価日</td><td>投与前、1、2、3、4 週</td><td rowspan="3">投与前、1、2、3、4、6、8、10、12 週</td><td rowspan="3">投与前、1、2、3、4、6、8 週</td></tr>
<tr><td>睡眠の質</td><td>投与前</td><td rowspan="3">1、4 週</td></tr>
<tr><td>患者満足度</td><td rowspan="2">第 1、2、3 評価日</td><td rowspan="2">—</td></tr>
<tr><td>医師満足度</td><td>1、2、3、4、6、8、10、12 週</td><td>1、2、3、4、6、8 週</td></tr>
</table>

—：設定なし

a：直近の来院日を起点として 5 日後に来院する規定とした。そのため、用量調節期開始からの経過日数が各患者により異なるため、用量調節期 3 回の来院日における評価をそれぞれ第 1、2、3 評価日と表記した。

b：症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無

2.7.3.1.7 有効性の評価項目

比較対照試験（03 試験、06 試験）及び非対照試験（04 試験）における主要評価項目及び副次評価項目を表 2.7.3.1-8 に示した。また、評価項目の調査方法を以下に記載した。

表 2.7.3.1-8　有効性の主要評価項目及び副次評価項目

評価項目	03 試験		06 試験		04 試験
	用量調節期	二重盲検期	用量調節期	二重盲検期	
二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間	—	◎	—	◎	—
二重盲検期における鎮痛効果不十分となった患者の割合	—	○	—	○	—
1 日を振り返ったときの評価部位における平均的な VAS（VAS）	○	○	○	○	○
患者が中止を申し出ることを決めた時点の VAS（申し出時 VAS）	—	—	—	○	—
アセトアミノフェンレスキュー量、回数	○	—	—	—	○
患者の疼痛改善度	○	○	○	○	—
痛みの強度尺度	○	○	○	○	○
睡眠の質	○	○	○	○	○
患者満足度	○	○	○	○	○
医師満足度	○	○	○	○	○

—：設定なし

◎：主要評価項目、○：03 試験及び 06 試験は副次評価項目、04 試験は評価項目

(1)　二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間、二重盲検期における鎮痛効果不十分となった患者の割合（03 試験、06 試験）

03 試験及び 06 試験の二重盲検期における鎮痛効果不十分の定義を表 2.7.3.1-9 に示した。各試験において、それぞれの定義に該当する場合を「鎮痛効果不十分」と判断し、イベントとした。

表 2.7.3.1-9　03 試験及び 06 試験の二重盲検期における鎮痛効果不十分の定義

鎮痛効果不十分の定義	
03 試験	06 試験
以下のいずれかを満たした時点を鎮痛効果不十分とみした。 ・二重盲検期において、連続する 2 日間の VAS 値が二重盲検期移行前 3 日間の VAS 値の平均値と比較して、15mm を超えて悪化した場合 ・二重盲検期において、患者が鎮痛効果不十分を理由に中止を申し出た場合	以下の条件を満たした時点を鎮痛効果不十分とみなした。 ・二重盲検期に鎮痛効果不十分を理由に患者より中止の申し出があり、かつ申し出ることを決めた時点の VAS 値が二重盲検期移行前 3 日間の VAS 値の平均値と比較して、15mm を超えて悪化した場合。

(2)　1 日を振り返ったときの評価部位における平均的な VAS（VAS）

1 日を振り返ったときの評価部位における平均的な痛みの程度について、0mm（全く痛みはない）～100mm（これ以上の痛みは考えられない、またはあなたが想像できる最高の痛み）の間で患者が評価した。投与前は実施医療機関で評価し記録用紙に記録した。それ以外の評価日は就寝前に評価し患者日誌に記録した。

(3)　患者が中止を申し出ることを決めた時点の VAS（申し出時 VAS）（06 試験）

鎮痛効果不十分を理由に患者が中止を申し出た場合、中止を申し出ることを決めた時点の評価部位における痛みの程度を 0～100mm の間で患者が評価した。評価結果は患者日誌に記録した。

(4)　アセトアミノフェンレスキュー量、回数（03 試験、04 試験）

治験薬投与期間中にアセトアミノフェンレスキューを使用した場合には、使用時刻及び 1 回使用量を患者日誌に記録した。

(5) 患者の疼痛改善度（03 試験、06 試験）

治験責任医師又は治験分担医師が、1 日を振り返った患者の疼痛改善度［投与前（事前検査時）の痛みと比較］を患者に問診し「完全改善」、「著明改善」、「中等度改善」、「軽度改善」、「不変」、「悪化」の 6 段階で評価した。

(6) 痛みの強度尺度

治験責任医師又は治験分担医師が、1 日を振り返った患者の評価部位における痛みの強度尺度を問診し「なし」、「軽度」、「中等度」、「高度」の 4 段階で評価した。

(7) 睡眠の質

治験責任医師又は治験分担医師が、1 日を振り返った患者の睡眠の質を問診し「よく眠れる」、「まあまあ眠れる」、「あまり眠れない」、「全く眠れない」の 4 段階で評価した。

(8) 患者満足度

治験責任医師又は治験分担医師が、対象疾患に対する疼痛治療について 03 試験及び 04 試験は 1 日、06 試験は 1 週間を振り返った患者満足度を問診し「すごく満足」、「満足」、「満足・不満のどちらでもない」、「不満」、「すごく不満」の 5 段階で評価した。

(9) 医師満足度

治験責任医師又は治験分担医師が、対象疾患に対する疼痛治療について 03 試験及び 04 試験では前回来院日から、06 試験では 1 週間を振り返って総合的に判断した医師満足度を「すごく満足」、「満足」、「満足・不満のどちらでもない」、「不満」、「すごく不満」の 5 段階で評価した。

2.7.3.1.8 統計解析方法及び解析上の論点

2.7.3.1.8.1 解析対象集団

有効性を評価するために実施した 3 試験の有効性解析対象集団を表 2.7.3.1-10 に示した。また、各試験の解析対象集団の定義を表 2.7.3.1-11 に示した。各試験における有効性解析対象集団からの除外例及びその理由は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

表 2.7.3.1-10 有効性解析対象集団

有効性解析対象集団	比較対照試験				非対照試験
	03 試験		06 試験		04 試験
	用量調節期	二重盲検期	用量調節期	二重盲検期	
主要解析対象集団	用量調節期の有効性解析対象集団	FAS	用量調節期の有効性解析対象集団	FAS	FAS
副次解析対象集団	—	PPS	—	PPS	PPS

—：設定なし

表 2.7.3.1-11　有効性解析対象集団の定義

試験名	期	解析対象集団	解析対象集団の定義
03 試験	用量調節期	用量調節期の有効性解析対象集団	登録された症例のうち、用量調節期用治験薬が 1 回でも投与され、登録後の有効性の評価が 1 回でも行われた症例による集団
	二重盲検期	FAS	ランダム化された症例のうち、二重盲検期で割り付けられた治験薬が 1 回でも投与され、ランダム化後の有効性の評価が 1 回でも行われた症例による集団
		PPS	FAS のうち、重大な治験実施計画書違反がなく、主要評価項目の解析が可能な症例による集団
06 試験	用量調節期	用量調節期の有効性解析対象集団	登録された症例のうち、用量調節期移行後に治験薬が 1 回でも投与され、移行後の有効性の評価が 1 回でも行われた症例による集団
	二重盲検期	FAS	ランダム化された症例のうち、二重盲検期移行後に治験薬が 1 回でも投与され、ランダム化後の有効性の評価が 1 回でも行われた症例による集団
		PPS	FAS のうち、重大な治験実施計画書違反がなく、主要評価項目の解析が可能な症例による集団
04 試験		FAS	症例登録された症例のうち、治験薬が 1 回でも投与され、有効性の評価が 1 回でも行われた症例による集団
		PPS	FAS のうち、重大な治験実施計画書違反がなく、有効性評価項目の解析が可能な症例による集団

2.7.3.1.8.2　統計解析方法

有効性の主要評価項目及び副次評価項目について、主として以下の手法により統計解析を実施した。

(1)　二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間（03 試験、06 試験）

1)　主解析（検証的な解析項目）

ランダム化後、鎮痛効果不十分となるまでの期間（表 2.7.3.1-9 の各試験の定義に合致するまでの期間）について、Kaplan-Meier 曲線を用いて推定し、群間比較を 03 試験では Log-rank 検定（両側有意水準 5%）を、06 試験では二重盲検期移行時の投与量を層別因子とした層別一般化 Wilcoxon 検定（両側有意水準 5%）用いて、HP-3150 のプラセボに対する優越性を検証した。鎮痛効果不十分とならなかった症例及び鎮痛効果不十分以外の理由による中止例は打ち切りとして取り扱った。

2)　副次解析

Cox の比例ハザードモデルを用いて、HP-3150 のプラセボに対するハザード比及びその 95%信頼区間を推定した。

(2)　二重盲検期における鎮痛効果不十分となった患者の割合（03 試験、06 試験）

表 2.7.3.1-9 の鎮痛効果不十分の定義に合致し、二重盲検期において鎮痛効果不十分となった患者の例数及びその割合を集計した。

(3)　VAS

各評価時点（毎日）の VAS 値及び VAS 値のベースラインからの変化量の記述統計量を算出した。なお、03 試験及び 06 試験の用量調節期並びに 04 試験は投与前（事前検査時）の VAS 値、03 試験及び 06 試験の二重盲検期は二重盲検期開始時（二重盲検期移行前 3 日間の平均値）の VAS 値をベースラインとした。

(4) アセトアミノフェンレスキュー量、回数（03 試験、04 試験）

各評価時点（毎日）のアセトアミノフェンレスキュー量及び回数の記述統計量を算出した。

(5) 患者の疼痛改善度（03 試験、06 試験）

カテゴリ別（「完全改善」～「悪化」の 6 段階）の頻度集計及び「中等度改善」以上の集計を行った。

(6) 痛みの強度尺度

カテゴリ別（「なし」～「高度」の 4 段階）の頻度集計及び「軽度」以下の集計を行った。

(7) 睡眠の質

カテゴリ別（「よく眠れる」～「全く眠れない」の 4 段階）の頻度集計及び「まあまあ眠れる」以上の集計を行った。

(8) 患者満足度

カテゴリ別（「すごく満足」～「すごく不満」の 5 段階）の頻度集計及び「満足」以上の集計を行った。

(9) 医師満足度

カテゴリ別（「すごく満足」～「すごく不満」の 5 段階）の頻度集計及び「満足」以上の集計を行った。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

HP-3150 のがん疼痛に対する有効性を評価するために実施した 3 試験の有効性評価項目の主な結果の要約を付録　表 2.7.3.6-2 に示した。

2.7.3.2.1 03 試験（資料番号：5.3.5.1-1）

がん疼痛患者を対象に、プラセボ対照ランダム化治療中止デザインにて HP-3150 75～225mg を 1 日 1 回反復投与したときの有効性及び安全性を確認した。有効性の主要評価項目は、二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間とした。用量調節期は 6～22 日で、HP-3150 75mg から投与を開始し患者の症状や状態により最大 HP-3150 225mg まで増量した。二重盲検期は 4 週間で、移行直前と同量の HP-3150（75、150 又は 225mg）又は HP-3150 プラセボを投与した。

以下に用量調節期の有効性解析対象集団又は FAS の主な結果を示した。

主要評価項目である二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間において、FAS を対象とした主解析では、HP-3150 群の累積効果持続率は、二重盲検期開始後 14 日までプラセボ群と比較して高かったが（HP-3150 群 62.8%、プラセボ群 57.3%）、二重盲検期開始後 28 日では同程度であった（HP-3150 群 51.4%、プラセボ群 50.0%）。二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間について、両群間に統計学的な有意差はみられなかった（p = 0.5696、Log-rank 検定）。

二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間のハザード比（HP-3150 群 / プラセボ群）（95%信頼区間、p 値）は、0.872（0.553, 1.376、p = 0.5558、Cox の比例ハザードモデル）であった。HP-3150 群の鎮痛効果不十分となるまでの期間はプラセボ群と比較して延長する傾向にあるが、統計学的な有意差はみられなかった。

二重盲検期における鎮痛効果不十分となった患者の割合は、HP-3150 群 47.4%、プラセボ群 48.1%であり、同程度であった。

用量調節期における VAS 値（平均値）は、4 日目以降で投与前から 15mm 以上の低下がみられた。二重盲検期最終評価時における二重盲検期開始時からの VAS 値変化量（平均値）は、HP-3150 群で 6.08mm、プラセボ群で 5.50mm であった。

用量調節期における 1 日のアセトアミノフェンレスキュー量（平均値）は、治験薬投与開始以降大きく変動することはなく、21 日目までおよそ 60～150mg の間で推移した。なお、1 日のアセトアミノフェンレスキュー量（中央値）は、治験薬投与開始以降 21 日目までのいずれの評価時点においても 0.0mg であった。また、用量調節期におけるアセトアミノフェンレスキュー回数（平均値）は、治験薬投与開始以降 21 日目まで 1 回未満で推移した。

患者の疼痛改善度が「中等度改善」以上の割合は、用量調節期においては、用量調節期最終評価時で 81.9%と高かった。二重盲検期においては、HP-3150 群とプラセボ群とで特記すべき違いはみられなかった。

痛みの強度尺度が「軽度」以下の割合は、用量調節期においては、投与前が 32.5%、用量調節期最終評価時が 83.3%であり、改善がみられた。二重盲検期においては、HP-3150 群とプラセボ群とで特記すべき違いはみられなかった。

睡眠の質が「まあまあ眠れる」以上の割合は、用量調節期においては、用量調節期治験薬投与以降も 80%以上の高い割合を維持した。二重盲検期においては、いずれの群も二重盲検期開始時以降 90%以上の高い割合で維持した。

患者満足度が「満足」以上の割合は、用量調節期においては、用量調節期最終評価時で 74.8%と高かった。二重盲検期においては、いずれの評価時点においても、HP-3150 群とプラセボ群とで特記すべき違いはみられなかった。

医師満足度が「満足」以上の割合は、用量調節期においては、用量調節期最終評価時で 71.9%と高かった。二重盲検期においては、いずれの評価時点においても、HP-3150 群とプラセボ群とで特記すべき違いはみられなかった。

2.7.3.2.2 06 試験（資料番号：5.3.5.1-2）

がん疼痛患者を対象に、プラセボ対照ランダム化治療中止デザインにて HP-3150 150 又は 225mg を 1 日 1 回反復投与したときの有効性の検証及び安全性の確認を行った。有効性の主要評価項目は、二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間とした。用量調節期は 2～4 週間で、HP-3150 150mg から投与を開始し患者の症状や状態により最大 HP-3150 225mg まで増量した。二重盲検期は 4 週間で、移行直前と同量の HP-3150（150 又は 225mg）又は HP-3150 プラセボを投与した。

以下に用量調節期の有効性解析対象集団又は FAS の主な結果を示した。

主要評価項目である二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間において、FAS を対象とした主解析では、HP-3150 群の累積効果持続率は、いずれの時点においてもプラセボ群と比較して高く、二重盲検期開始後 28 日では HP-3150 群 80.4%、プラセボ群 63.3%であった。二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間は、プラセボ群と比較して HP-3150 群で有意に延長した（p = 0.0016、二重盲検期移行時の投与量を層別因子とした層別一般化 Wilcoxon 検定）。

二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間のハザード比（HP-3150 群 / プラセボ群）（95%信頼区間、p 値）は、0.459（0.275, 0.768、p = 0.0030、二重盲検期移行時の投与量を層別因子とした Cox の比例ハザードモデル）であった。HP-3150 群の鎮痛効果不十分となるまでの期間はプラセボ群と比較して延長する傾向がみられた。

二重盲検期における鎮痛効果不十分となった患者の割合は、HP-3150 群 19.2%、プラセボ群 33.9%であり、プラセボ群と比較して HP-3150 群で低かった。

用量調節期における VAS 値（平均値）は、3 日目以降で投与前から 15mm 以上の低下がみられた。二重盲検期において、患者が中止を申し出ることを決めた時点の VAS 値の二重盲検期開始時からの変化量（平均値）は、HP-3150 群 47.76mm、プラセボ群 39.82mm であった。

患者の疼痛改善度が「中等度改善」以上の割合は、用量調節期においては、用量調節期最終評価時で 77.9%と高く、改善がみられた。二重盲検期においては、患者の疼痛改善度が「中等度改善」以上であることが二重盲検期への移行基準の一つであるため、HP-3150 群及びプラセボ群の全ての患者で開始時の評価が「中等度改善」以上であったが、二重盲検期最終評価時では HP-3150 群 75.6%、プラセボ群 59.0%と HP-3150 群でより高く維持された。

痛みの強度尺度が「軽度」以下の割合は、用量調節期においては、投与前が 36.9%、用量調節期最終評価時が 77.9%であり、改善がみられた。二重盲検期においては、二重盲検期開始時が HP-3150 群 94.2%、プラセボ群 93.2%（以下同順）、二重盲検期最終評価時が 75.6%、58.1%であり、プラセボ群と比較して HP-3150 群でより高く維持された。

睡眠の質が「まあまあ眠れる」以上の割合は、用量調節期においては、投与前が 77.6%、用量調節期最終評価時が 84.6%であり、改善がみられた。特に「よく眠れる」の割合は、投与前が 19.8%、用量調節期最終評価時が 33.4%と大きく改善した。二重盲検期においては、「まあまあ眠れる」以上の割合は二重盲検期開始時が HP-3150 群で 90.8%、プラセボ群 88.1%（以下同順）、二重盲検期最終評価時が 81.4%、78.6%と両群で同様の傾向であったものの、「よく眠れる」の割合は二重盲検期開始時が 31.7%、45.8%、二重盲検期最終評価時が 36.4%、33.3%と HP-3150 群ではわずかに増加し、プラセボ群では 10%以上減少した。

患者満足度が「満足」以上の割合は、用量調節期においては、用量調節期最終評価時で 73.1%であり大部分を占めた。二重盲検期においては、二重盲検期開始時が HP-3150 群 90.8%、プラセボ群 88.1%（以下同順）、二重盲検期最終評価時が 73.7%、53.8%と、プラセボ群と比較して HP-3150 群で高かった。

医師満足度が「満足」以上の割合は、用量調節期においては、用量調節期最終評価時で 72.5%であり大部分を占めた。二重盲検期においては、二重盲検期開始時が HP-3150 群で 92.5%、プラセボ群 92.4%（以下同順）、二重盲検期最終評価時が 76.3%、64.4%と、プラセボ群と比較して HP-3150 群で高かった。

2.7.3.2.3 04 試験（資料番号：5.3.5.2-1）

がん疼痛患者を対象に、HP-3150 75～225mg を 1 日 1 回最長 12 週間（症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用していない患者は最長 12 週間、症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用している患者は最長 8 週間）反復投与したときの安全性、有効性及び薬物動態を検討した。HP-3150 75mg から投与を開始し、患者の症状や状態から増量・減量を判断し、最大 HP-3150 225mg まで投与した。なお、非オピオイド鎮痛剤を使用中の患者は、非オピオイド鎮痛剤から HP-3150 75mg へ切り替えて投与した。

以下に FAS における主な結果を示した。

VAS 値（平均値）は、投与前（27.1mm）から 21 日目（16.3mm）付近まで経時的に減少し、以降 56 日目（8 週目）までは 15～19mm の範囲で推移した。57 日目以降は症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用していない患者の治験薬投与期間であり、84 日目（12 週目）までの VAS 値（平均値）は 9～15mm の範囲で推移した。症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無別では、「なし」における VAS 値（平均値）は、投与前（27.7mm）から 21 日目（15.0mm）付近まで経時的に減少し、以降 84 日目まで 9～17mm の範囲で推移した。「あり」における VAS 値（平均値）は、投与前（26.7mm）から 21 日目（17.3mm）付近まで経時的に減少し、以降 56 日目まで 16～22mm の範囲で推移した。

1 日のアセトアミノフェンレスキュー量（平均値）は、治験薬投与開始以降大きく変動することはなく、56 日目までは 75～160mg の範囲で推移した。57 日目以降は症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用していない患者の治験薬投与期間であり、84 日目までは 155～310mg の範囲で推移した。なお、治験薬投与開始から 84 日目までの中央値は全て 0.0mg であった。症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無別では、FAS の結果と同様に、オピオイド鎮痛剤使用の有無に関わらず治験薬投与開始以降アセトアミノフェンレスキュー量（平均値）が大きく変動することはなかったが、「あり」と比較し、「なし」でアセトアミノフェンレスキュー量（平均値）が多かった。「あり」ではアセトアミノフェン経口剤のほかに速放性のオピオイド鎮痛剤もレスキュー薬として許容しており、その影響が考えられた。

1 日のアセトアミノフェンレスキュー回数（平均値）は、治験薬投与開始以降 84 日目まで大きく変動することはなく 1 回未満で推移した。なお、中央値は全て 0.0 回であった。症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無別では、FAS の結果と同様に、オピオイド鎮痛剤使用の有無に関わらず治験薬投与開始以降アセトアミノフェンレスキュー回数（平均値）が大きく変動することはなく、84 日目まで 1 回未満で推移した。

痛みの強度尺度が「軽度」以下の割合は、投与前（62.4%）から 3 週後（79.4%）まで経時的に増加し、以降 12 週後まで 70～95%の範囲で推移した。症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無別では、「なし」では投与前（64.0%）から 2 週後（87.0%）まで経時的に増加し、以降 12 週後まで 75～95%の範囲で推移した。「あり」では投与前（61.0%）から 3 週後（75.5%）まで経時的に増加し、以降 8 週後まで 65～75%の範囲で推移した。

睡眠の質が「まあまあ眠れる」以上の割合は、投与前（85.3%）から 3 週後（91.8%）まで増加傾向で、以降 12 週後まで 90%程度を維持した。症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無別では、「なし」では投与前（78.0%）から 4 週後（92.9%）まで増加傾向で、以降 12 週後まで 90～95%

の範囲で維持した。「あり」では投与前（91.5%）から大きな変動はなく 8 週後まで 80～95%の範囲で推移した。

患者満足度が「満足」以上の割合は、6 週後（67.0%）まで経時的に増加し、以降 12 週後まで 60～80%の範囲で推移した。症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無別では、「なし」では 6 週後（77.5%）まで経時的に増加し、以降 12 週後まで 70～80%の範囲で推移した。「あり」では 3 週後（62.3%）まで経時的に増加し、以降 8 週後まで 50～65%の範囲で推移した。

医師満足度が「満足」以上の割合は、6 週後（71.4%）まで経時的に増加傾向で、以降 12 週後まで 65～90%の範囲で推移した。症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無別では、「なし」では 6 週後（80.0%）まで経時的に増加し、以降 12 週後まで 70～90%の範囲で推移した。「あり」では 3 週後（67.9%）まで経時的に増加し、以降 8 週後まで 60～70%の範囲で推移した。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 主な選択基準及び除外基準

有効性を評価するために実施した 3 試験の主な選択基準は表 2.7.3.1-2 に、主な除外基準は表 2.7.3.1-3 に、比較対照試験（03 試験及び 06 試験）における二重盲検期への移行基準は表 2.7.3.1-4 に示した。なお、各試験における全ての選択基準及び除外基準は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

2.7.3.3.1.2 患者の内訳

比較対照試験（03 試験、06 試験）及び非対照試験（04 試験）の患者の内訳を表 2.7.3.3-1 及び表 2.7.3.3-2 に示した。

表 2.7.3.3-1　03 試験及び 06 試験の患者の内訳（同意取得例）

	03 試験			06 試験		
	全体 n	HP-3150 群 n	プラセボ群 n	全体 n	HP-3150 群 n	プラセボ群 n
同意取得例	223	-	-	352	-	-
用量調節期に移行しなかった症例	11	-	-	11	-	-
用量調節期移行例	212	-	-	341	-	-
用量調節期移行後の治験薬未投与例	1	-	-	2	-	-
用量調節期用治験薬投与例	211	-	-	339	-	-
用量調節期中止例	25	-	-	78	-	-
用量調節期完了例	186	-	-	261	-	-
二重盲検期に移行しなかった症例	29	-	-	21	-	-
二重盲検期移行例	157	77	80	240	120	120
二重盲検期移行後の治験薬未投与例	1	0	1	2	0	2
二重盲検期用治験薬投与例	156	77	79	238	120	118
二重盲検期中止例	85	39	46	101	36	65
二重盲検期完了例	71	38	33	137	84	53

03 試験総括報告書表 10.1-1、06 試験総括報告書表 10.1-1 より作成

表 2.7.3.3-2　04 試験の患者の内訳（同意取得例）

	症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無		
	全体、n	なし、n	あり、n
同意取得例	117	-	-
未登録例	8	-	-
登録例	109	50	59
登録後の治験薬未投与例	0	0	0
治験薬投与例	109	50	59
中止例	31	20	11
完了例	78	30	48

04 試験総括報告書表 10.1-1 を一部改変

比較対照試験（03 試験、06 試験）の二重盲検期移行前まで及び二重盲検期における中止例の内訳を表 2.7.3.3-3～表 2.7.3.3-6 に、非対照試験（04 試験）の中止例の内訳を表 2.7.3.3-7 に示した。

03 試験及び 06 試験の二重盲検期移行前までの中止率は、03 試験が 25.9%（55/212 例）、06 試験が 29.6%（101/341 例）であった。二重盲検期における中止率は、03 試験が HP-3150 群で 50.6%（39/77 例）、プラセボ群で 58.8%（47/80 例）（以下同順）、06 試験では 30.0%（36/120 例）、55.8%（67/120 例）であった。

04 試験の中止率は 28.4%（31/109 例）であった。症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無別では「なし」が 40.0%（20/50 例）、「あり」が 18.6%（11/59 例）であった。

表 2.7.3.3-3　03 試験の二重盲検期移行前までの中止例の内訳（用量調節期移行例）

	全体 (N = 212) n (%)
用量調節期完了例	186 (87.7)
二重盲検期移行前までの中止例	55 (25.9)
患者より治験中止の申し出があった	6 (2.8)
有害事象の発現（原疾患の増悪、合併症の悪化又は新たな疾病の併発等）により、治験責任医師又は治験分担医師が治験薬投与の継続を不適当と判断した	7 (3.3)
安全性上の問題で本剤を増量できなかった、もしくは本剤の減量又は休薬が必要となった	0 (0.0)
治験薬投与後にジクロフェナクナトリウム、アセトアミノフェン又は予防薬であるプロトンポンプ阻害剤の投与が禁忌であることが判明した	0 (0.0)
併用禁止薬を使用した、又は併用禁止療法を施行した	6 (2.8)
HP-3150 以外のがん疼痛治療が必要となった	4 (1.9)
用量調節期の第 3 評価日時点で二重盲検期移行基準に合致しなかった	28 (13.2)
治験実施計画書から逸脱し、治験の継続が困難になった	2 (0.9)
対象外疾患であることが判明した	0 (0.0)
その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験の継続を不適当と判断した	2 (0.9)

03 試験総括報告書表 10.1-2 を一部改変

表 2.7.3.3-4　03 試験の二重盲検期における中止例の内訳（二重盲検期移行例）

	全体 (N = 157) n (%)	HP-3150 群 (N = 77) n (%)	プラセボ群 (N = 80) n (%)
二重盲検期完了例	71 (45.2)	38 (49.4)	33 (41.3)
二重盲検期中止例	86 (54.8)	39 (50.6)	47 (58.8)
患者より治験中止の申し出があった	1 (0.6)	1 (1.3)	0 (0.0)
有害事象の発現（原疾患の増悪、合併症の悪化又は新たな疾病の併発等）により、治験責任医師又は治験分担医師が治験薬投与の継続を不適当と判断した	3 (1.9)	2 (2.6)	1 (1.3)
安全性上の問題で本剤を増量できなかった、もしくは本剤の減量又は休薬が必要となった	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬投与後にジクロフェナクナトリウム、アセトアミノフェン又は予防薬であるプロトンポンプ阻害剤の投与が禁忌であることが判明した	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
併用禁止薬を使用した、又は併用禁止療法を施行した	5 (3.2)	1 (1.3)	4 (5.0)
HP-3150 以外のがん疼痛治療が必要となった	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (2.5)
二重盲検期に鎮痛効果不十分の定義に該当したことを治験責任医師又は治験分担医師が判断した	71 (45.2)	34 (44.2)	37 (46.3)
治験実施計画書から逸脱し、治験の継続が困難になった	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (2.5)
対象外疾患であることが判明した	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験の継続を不適当と判断した	2 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)

03 試験総括報告書表 10.1-3 を一部改変

表 2.7.3.3-5　06 試験の二重盲検期移行前までの中止例の内訳（用量調節期移行例）

	全体 (N = 341) n (%)
用量調節期完了例	261 (76.5)
二重盲検期移行前までの中止例	101 (29.6)
患者より中止の申し出があった	27 (7.9)
対象外疾患であることが判明した	0 (0.0)
選択基準に合致しなかった	0 (0.0)
除外基準に抵触することが判明した	5 (1.5)
有害事象の発現（原疾患の増悪、合併症の悪化又は新たな疾病の併発等）により、治験責任医師又は治験分担医師が治験薬投与の継続を不適当と判断した	17 (5.0)
併用禁止薬を使用した、又は併用禁止療法を施行した	6 (1.8)
用量調節期において二重盲検期移行基準に合致しないことが確定した	21 (6.2)
安全性上の問題で本剤を増量できなかった、もしくは本剤の減量又は休薬が必要となった	1 (0.3)
治験実施計画書から逸脱し、治験の継続が困難になった	0 (0.0)
患者の妊娠が判明した	0 (0.0)
その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験の継続を不適当と判断した	24 (7.0)

06 試験総括報告書表 10.1-2 を一部改変

表 2.7.3.3-6　06 試験の二重盲検期における中止例の内訳（二重盲検期移行例）

	全体 (N = 240) n (%)	HP-3150 群 (N = 120) n (%)	プラセボ群 (N = 120) n (%)
二重盲検期完了例	137 (57.1)	84 (70.0)	53 (44.2)
二重盲検期中止例	103 (42.9)	36 (30.0)	67 (55.8)
患者より中止の申し出があった	79 (32.9)	25 (20.8)	54 (45.0)
鎮痛効果不十分が理由	73 (30.4)	25 (20.8)	48 (40.0)
鎮痛効果不十分以外が理由	6 (2.5)	0 (0.0)	6 (5.0)
対象外疾患であることが判明した	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
選択基準に合致しなかった	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
除外基準に抵触することが判明した	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
有害事象の発現（原疾患の増悪、合併症の悪化又は新たな疾病の併発等）により、治験責任医師又は治験分担医師が治験薬投与の継続を不適当と判断した	14 (5.8)	8 (6.7)	6 (5.0)
併用禁止薬を使用した、又は併用禁止療法を施行した	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (1.7)
安全性上の問題で本剤を増量できなかった、もしくは本剤の減量又は休薬が必要となった	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験実施計画書から逸脱し、治験の継続が困難になった	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
患者の妊娠が判明した	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験の継続を不適当と判断した	8 (3.3)	3 (2.5)	5 (4.2)

06 試験総括報告書表 10.1-3 から引用

表 2.7.3.3-7　04 試験の中止例の内訳（登録例）

	症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無		
	全体、n (%)	なし、n (%)	あり、n (%)
登録例	109	50	59
完了例	78 (71.6)	30 (60.0)	48 (81.4)
中止例	31 (28.4)	20 (40.0)	11 (18.6)
患者より治験中止の申し出があった	8 (7.3)	4 (8.0)	4 (6.8)
有害事象の発現（原疾患の増悪、合併症の悪化又は新たな疾病の併発等）により、治験責任医師又は治験分担医師が治験薬投与の継続を不適当と判断した	12 (11.0)	9 (18.0)	3 (5.1)
治験薬投与後にジクロフェナクナトリウム、アセトアミノフェン又は予防薬であるプロトンポンプ阻害剤の投与が禁忌であることが判明した	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験実施計画書から逸脱し、治験の継続が困難になった	2 (1.8)	2 (4.0)	0 (0.0)
対象外疾患であることが判明した	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験の継続を不適当と判断した	9 (8.3)	5 (10.0)	4 (6.8)

04 試験総括報告書表 10.1-2 から引用

2.7.3.3.1.3　人口統計学的及び他の基準値の特性

比較対照試験（03 試験、06 試験）及び非対照試験（04 試験）の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3-8 及び表 2.7.3.3-9 に示した。

いずれの項目でも試験間における著しい差はみられなかった。

表 2.7.3.3-8　03 試験及び 06 試験における人口統計学的及び他の基準値の特性
（用量調節期の有効性解析対象集団又は FAS）

背景因子	カテゴリ	03 試験			06 試験		
		用量調節期 (n = 120)	二重盲検期		用量調節期 (n = 339)	二重盲検期	
			HP-3150 群 (n = 76)	プラセボ群 (n = 79)		HP-3150 群 (n = 120)	プラセボ群 (n = 118)
性別、n (%)	男性	137 (65.2)	51 (67.1)	54 (68.4)	183 (54.0)	66 (55.0)	61 (51.7)
	女性	73 (34.8)	25 (32.9)	25 (31.6)	156 (46.0)	54 (45.0)	57 (48.3)
年齢 (歳) 、n (%)	< 65	59 (28.1)	26 (34.2)	20 (25.3)	120 (35.4)	42 (35.0)	50 (42.4)
	65～< 75	80 (38.1)	23 (30.3)	34 (43.0)	126 (37.2)	45 (37.5)	43 (36.4)
	75～	71 (33.8)	27 (35.5)	25 (31.6)	93 (27.4)	33 (27.5)	25 (21.2)
年齢、歳	例数	210	76	79	339	120	118
	平均値	68.5	67.2	68.9	67.9	67.8	66.1
	標準偏差	11.5	12.6	10.6	10.6	10.0	11.3
	中央値	69.0	67.5	69.0	69.0	68.0	68.5
	最小値	36	38	36	34	41	34
	最大値	95	95	88	89	89	87
体重 (kg) 、n (%)	< 50	77 (36.7)	28 (36.8)	21 (26.6)	115 (33.9)	38 (31.7)	42 (35.6)
	50～< 70	110 (52.4)	35 (46.1)	49 (62.0)	185 (54.6)	71 (59.2)	63 (53.4)
	70～	23 (11.0)	13 (17.1)	9 (11.4)	39 (11.5)	11 (9.2)	13 (11.0)
体重、kg	例数	210	76	79	339	120	118
	平均値	55.60	56.59	57.57	55.57	56.20	54.93
	標準偏差	12.24	13.38	11.96	11.10	11.11	10.54
	中央値	54.15	55.80	58.70	55.10	56.50	55.15
	最小値	31.9	31.9	33.5	31.2	31.2	32.0
	最大値	97.1	97.1	87.0	90.0	90.0	83.5
原疾患、n (%)	肺癌	51 (24.3)	18 (23.7)	21 (26.6)	89 (26.3)	26 (21.7)	35 (29.7)
	膵癌	29 (13.8)	12 (15.8)	9 (11.4)	54 (15.9)	24 (20.0)	21 (17.8)
	胃癌	29 (13.8)	12 (15.8)	9 (11.4)	26 (7.7)	9 (7.5)	7 (5.9)
	乳癌	25 (11.9)	9 (11.8)	9 (11.4)	44 (13.0)	12 (10.0)	20 (16.9)
	前立腺癌	14 (6.7)	3 (3.9)	7 (8.9)	17 (5.0)	7 (5.8)	3 (2.5)
	大腸癌	-	-	-	46 (13.6)	16 (13.3)	15 (12.7)
	食道癌	-	-	-	11 (3.2)	3 (2.5)	2 (1.7)
	その他	64 (30.5)	22 (28.9)	25 (31.6)	53 (15.6)	24 (20.0)	15 (12.7)
評価部位、n (%)	胸部	42 (20.0)	18 (23.7)	14 (17.7)	50 (14.7)	16 (13.3)	19 (16.1)
	腹部	71 (33.8)	26 (34.2)	27 (34.2)	121 (35.7)	45 (37.5)	40 (33.9)
	上腕部	5 (2.4)	0 (0.0)	2 (2.5)	6 (1.8)	2 (1.7)	3 (2.5)
	背部	25 (11.9)	11 (14.5)	9 (11.4)	62 (18.3)	21 (17.5)	24 (20.3)
	腰部	38 (18.1)	13 (17.1)	16 (20.3)	48 (14.2)	17 (14.2)	19 (16.1)
	大腿部	3 (1.4)	1 (1.3)	2 (2.5)	9 (2.7)	4 (3.3)	1 (0.8)
	その他	26 (12.4)	7 (9.2)	9 (11.4)	43 (12.7)	15 (12.5)	12 (10.2)
一般状態（Grade 0～4）、n (%)	Grade 0	81 (38.6)	25 (32.9)	35 (44.3)	108 (31.9)	43 (35.8)	40 (33.9)
	Grade 1	107 (51.0)	44 (57.9)	38 (48.1)	205 (60.5)	72 (60.0)	68 (57.6)
	Grade 2	22 (10.5)	7 (9.2)	6 (7.6)	26 (7.7)	5 (4.2)	10 (8.5)
	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
がんの進行期分類（ステージ 0～IV）、n (%)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	I	5 (2.4)	3 (3.9)	0 (0.0)	3 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.8)
	II	5 (2.4)	1 (1.3)	1 (1.3)	14 (4.1)	5 (4.2)	4 (3.4)
	III	26 (12.4)	12 (15.8)	8 (10.1)	39 (11.5)	13 (10.8)	18 (15.3)
	IV	170 (81.0)	57 (75.0)	69 (87.3)	263 (77.6)	92 (76.7)	89 (75.4)
	不明	4 (1.9)	3 (3.9)	1 (1.3)	-	-	-
	その他	-	-	-	20 (5.9)	10 (8.3)	6 (5.1)

表 2.7.3.3-8　03 試験及び 06 試験における人口統計学的及び他の基準値の特性
（用量調節期の有効性解析対象集団又は FAS）（続き）

背景因子	カテゴリ	03 試験			06 試験		
		用量調節期 (n = 120)	二重盲検期		用量調節期 (n = 339)	二重盲検期	
			HP-3150 群 (n = 76)	プラセボ群 (n = 79)		HP-3150 群 (n = 120)	プラセボ群 (n = 118)
VAS 値 [a)] (mm) 、n (%)	0～< 10	0 (0.0)	43 (56.6)	45 (57.0)	0 (0.0)	84 (70.0)	76 (64.4)
	10～< 20	0 (0.0)	18 (23.7)	18 (22.8)	0 (0.0)	22 (18.3)	24 (20.3)
	20～< 30	45 (21.4)	9 (11.8)	10 (12.7)	73 (21.5)	11 (9.2)	10 (8.5)
	30～< 40	56 (26.7)	5 (6.6)	4 (5.1)	88 (26.0)	0 (0.0)	4 (3.4)
	40～< 50	43 (20.5)	1 (1.3)	2 (2.5)	72 (21.2)	2 (1.7)	4 (3.4)
	50～< 60	26 (12.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	55 (16.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
	60～< 70	26 (12.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	32 (9.4)	1 (0.8)	0 (0.0)
	70～< 80	14 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	19 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
	80～	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
VAS 値 [a)]、mm	例数	210	76	79	339	120	118
	平均値	43.1	11.54	11.95	42.5	8.77	9.52
	標準偏差	15.2	10.65	11.18	14.7	9.68	10.69
	中央値	40.5	8.67	7.67	41.0	6.00	4.83
	最小値	21	0.0	0.0	20	0.0	0.0
	最大値	78	49.3	48.7	79	60.0	46.7
治験薬投与量 (mg) 、n (%)	75	-	40 (52.6)	34 (43.0)	-	-	-
	150	-	22 (28.9)	32 (40.5)	-	55 (45.8)	53 (44.9)
	225	-	14 (18.4)	13 (16.5)	-	65 (54.2)	65 (55.1)

a：用量調節期；事前検査時、二重盲検期；二重盲検期 1 日目（二重盲検期開始時）の直前 3 日間の平均値

03 試験総括報告書表 11.2-1 及び表 14.1.4-1、06 試験総括報告書表 11.2-1 及び表 14.1.4-1 より作成

表 2.7.3.3-9　04 試験における人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

背景因子	カテゴリ	症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無		
		全体 (n = 109)	なし (n = 50)	あり (n = 59)
性別、n (%)	男性	60 (55.0)	22 (44.0)	38 (64.4)
	女性	49 (45.0)	28 (56.0)	21 (35.6)
年齢 (歳) 、n (%)	< 65	41 (37.6)	20 (40.0)	21 (35.6)
	65～< 75	38 (34.9)	13 (26.0)	25 (42.4)
	75～	30 (27.5)	17 (34.0)	13 (22.0)
年齢、歳	例数	109	50	59
	平均値	66.8	66.8	66.7
	標準偏差	11.6	12.7	10.6
	中央値	67.0	67.0	67.0
	最小値	38	39	38
	最大値	87	87	85
体重 (kg) 、n (%)	< 50	39 (35.8)	20 (40.0)	19 (32.2)
	50～< 70	63 (57.8)	26 (52.0)	37 (62.7)
	70～	7 (6.4)	4 (8.0)	3 (5.1)
体重、kg	例数	109	50	59
	平均値	53.71	53.41	53.95
	標準偏差	11.04	10.86	11.28
	中央値	53.00	52.60	55.00
	最小値	30.9	32.0	30.9
	最大値	85.0	85.0	79.0

表 2.7.3.3-9　04 試験における人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（続き）

背景因子	カテゴリ	症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無		
		全体 (n = 109)	なし (n = 50)	あり (n = 59)
原疾患、n (%)	肺癌	27 (24.8)	12 (24.0)	15 (25.4)
	乳癌	19 (17.4)	11 (22.0)	8 (13.6)
	前立腺癌	11 (10.1)	7 (14.0)	4 (6.8)
	直腸癌	7 (6.4)	0 (0.0)	7 (11.9)
	胃癌	6 (5.5)	3 (6.0)	3 (5.1)
	膵癌	6 (5.5)	3 (6.0)	3 (5.1)
	その他	33 (30.3)	14 (28.0)	19 (32.2)
評価部位、n (%)	胸部	23 (21.1)	14 (28.0)	9 (15.3)
	腹部	17 (15.6)	7 (14.0)	10 (16.9)
	上腕部	1 (0.9)	1 (2.0)	0 (0.0)
	背部	16 (14.7)	9 (18.0)	7 (11.9)
	腰部	19 (17.4)	6 (12.0)	13 (22.0)
	大腿部	4 (3.7)	2 (4.0)	2 (3.4)
	その他	29 (26.6)	11 (22.0)	18 (30.5)
一般状態（Grade 0～4）、n (%)	Grade 0	25 (22.9)	10 (20.0)	15 (25.4)
	Grade 1	63 (57.8)	32 (64.0)	31 (52.5)
	Grade 2	21 (19.3)	8 (16.0)	13 (22.0)
	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
がんの進行期分類（ステージ 0～IV）、n (%)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	I	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	II	4 (3.7)	0 (0.0)	4 (6.8)
	III	10 (9.2)	3 (6.0)	7 (11.9)
	IV	93 (85.3)	47 (94.0)	46 (78.0)
	不明	2 (1.8)	0 (0.0)	2 (3.4)
VAS 値 [a)] (mm)、n (%)	0～< 10	29 (26.6)	15 (30.0)	14 (23.7)
	10～< 20	21 (19.3)	9 (18.0)	12 (20.3)
	20～< 30	18 (16.5)	6 (12.0)	12 (20.3)
	30～< 40	14 (12.8)	7 (14.0)	7 (11.9)
	40～< 50	7 (6.4)	3 (6.0)	4 (6.8)
	50～< 60	8 (7.3)	4 (8.0)	4 (6.8)
	60～< 70	4 (3.7)	0 (0.0)	4 (6.8)
	70～< 80	5 (4.6)	4 (8.0)	1 (1.7)
	80～	3 (2.8)	2 (4.0)	1 (1.7)
VAS 値 [a)]、mm	例数	109	50	59
	平均値	27.1	27.7	26.7
	標準偏差	23.0	25.1	21.3
	中央値	21.0	20.5	21.0
	最小値	0	0	0
	最大値	99	99	93

a：事前検査時

04 試験総括報告書表 11.2-1 を一部改変

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 比較対照試験（03 試験と 06 試験）の比較

2.7.3.3.2.1.1 二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間（主要評価項目）

表 2.7.3.1-9 で定義した各試験の“鎮痛効果不十分”をそれぞれイベントとし、二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間について以下の検討を行った。

(1) 二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間：主解析（検証的な解析項目）

03 試験の二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間を表 2.7.3.3-10 に、Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-1 に示した。また、06 試験の二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間を表 2.7.3.3-11 に、Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3-2 に示した。

03 試験の二重盲検期における累積効果持続率（95%信頼区間）は、HP-3150 群では二重盲検期開始後 7 日で 76.3%（65.1, 84.4）、14 日で 62.8%（50.9, 72.6）、21 日で 57.3%（45.3, 67.6）、28 日で 51.4%（39.5, 62.2）、プラセボ群では 7 日で 66.7%（55.1, 76.0）、14 日で 57.3%（45.5, 67.5）、21 日で 53.0%（41.2, 63.5）、28 日で 50.0%（38.1, 60.7）であった。二重盲検期における HP-3150 群の累積効果持続率は、二重盲検期開始後 14 日までプラセボ群と比較して高かったが、二重盲検期開始後 28 日では同程度であった。二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間について、両群間に統計学的な有意差はみられなかった（p = 0.5696、Log-rank 検定）。

06 試験の二重盲検期における累積効果持続率（95%信頼区間）は、HP-3150 群では二重盲検期開始後 7 日で 89.2%（82.1, 93.6）、14 日で 85.7%（78.0, 90.9）、21 日で 81.3%（73.0, 87.3）、28 日で 80.4%（71.9, 86.5）、プラセボ群では 7 日で 78.3%（69.5, 84.8）、14 日で 67.8%（58.3, 75.7）、21 日で 64.6%（54.7, 72.8）、28 日で 63.3%（53.4, 71.7）であった。二重盲検期における HP-3150 群の累積効果持続率は、いずれの時点においてもプラセボ群と比較して高かった。

二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間は、プラセボ群と比較して HP-3150 群で有意に延長した（p = 0.0016、二重盲検期移行時の投与量を層別因子とした層別一般化 Wilcoxon 検定）。

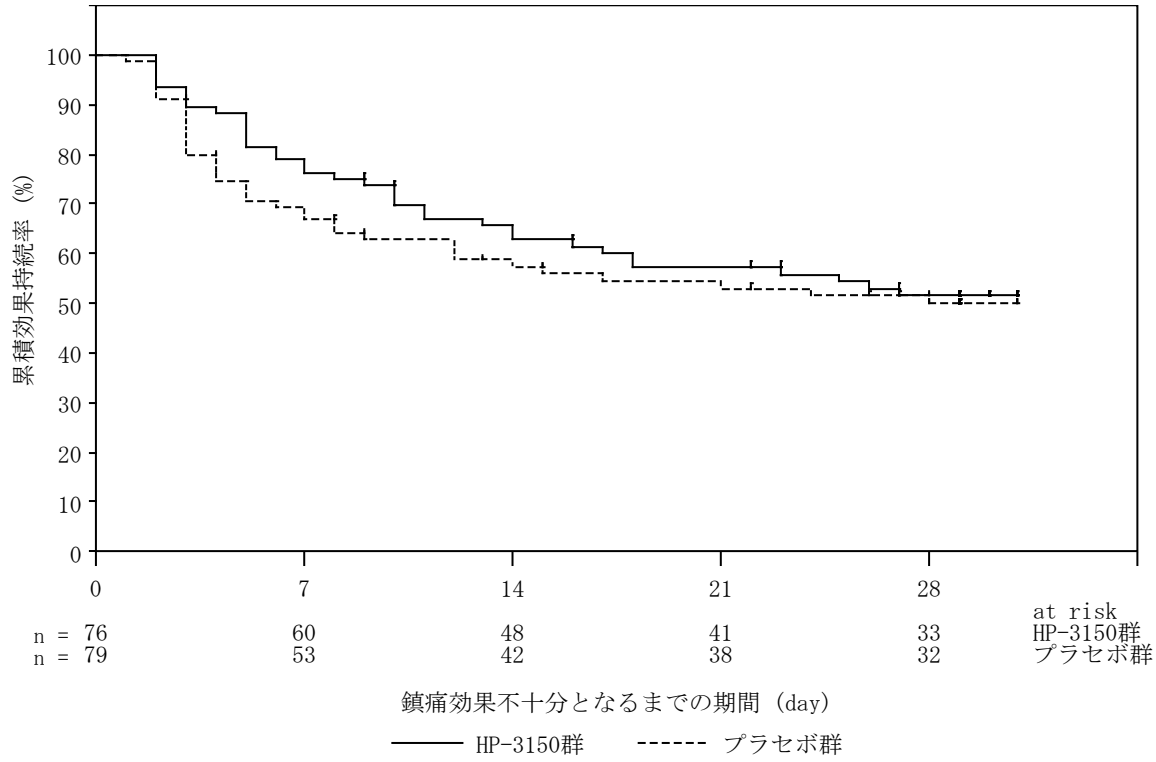
表 2.7.3.3-10 03 試験の二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間（FAS）

投与群	期間、day	例数 at risk	累積イベント数	累積効果持続率、%	95%信頼区間	
					下限値	上限値
HP-3150 群	0	76	0	100.0	100.0	100.0
	7	60	18	76.3	65.1	84.4
	14	48	28	62.8	50.9	72.6
	21	41	32	57.3	45.3	67.6
	28	33	36	51.4	39.5	62.2
プラセボ群	0	79	0	100.0	100.0	100.0
	7	53	26	66.7	55.1	76.0
	14	42	33	57.3	45.5	67.5
	21	38	36	53.0	41.2	63.5
	28	32	38	50.0	38.1	60.7

投与群	Log-rank 検定	期間推定値、day		95%信頼区間	
				下限値	上限値
HP-3150 群	p = 0.5696	25%点	8.5	5.0	14.0
		中央値	-	16.0	-
		75%点	-	-	-
プラセボ群		25%点	4.0	3.0	8.0
		中央値	28.0	12.0	-
		75%点	-	-	-

03 試験総括報告書表 11.4-1 から引用

図 2.7.3.3-1　03 試験の二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間の Kaplan-Meier 曲線（FAS）



03 試験総括報告書図 11.4-1 から引用

表 2.7.3.3-11　06 試験の二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間（FAS）

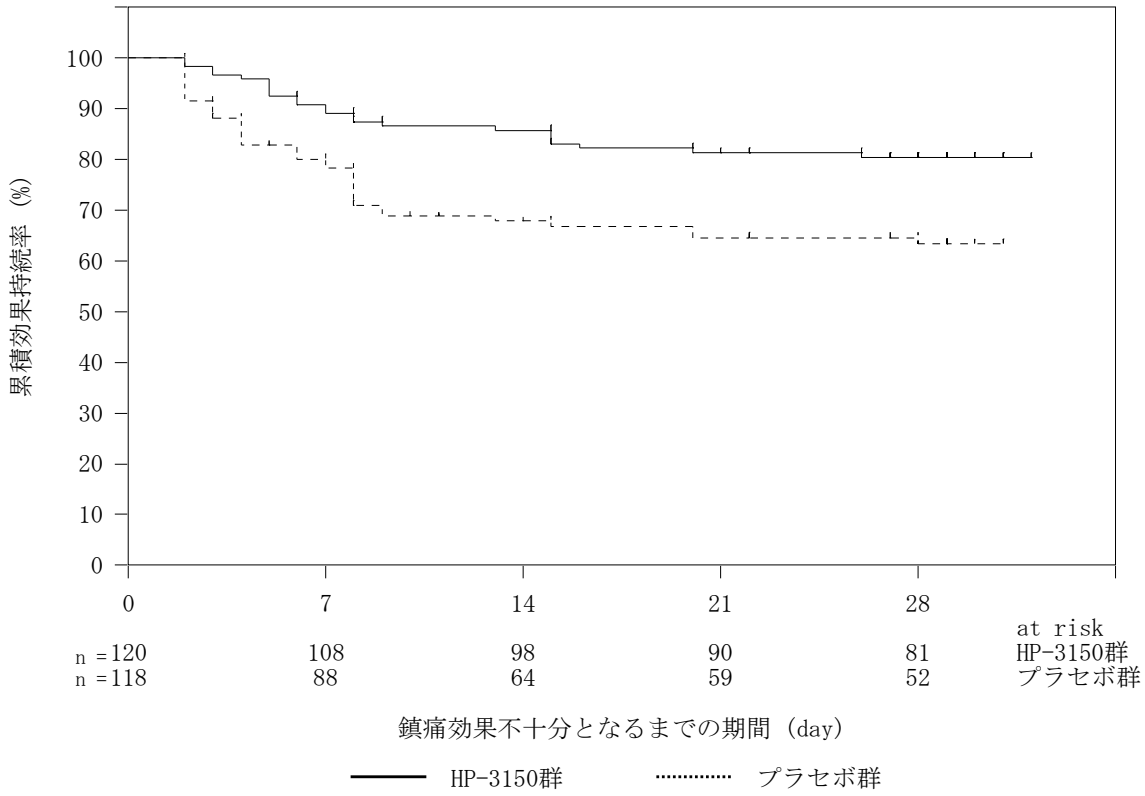
投与群	期間、day	例数 at risk	累積イベント数	累積効果持続率、%	95%信頼区間	
					下限値	上限値
HP-3150 群	0	120	0	100.0	100.0	100.0
	7	108	13	89.2	82.1	93.6
	14	98	17	85.7	78.0	90.9
	21	90	22	81.3	73.0	87.3
	28	81	23	80.4	71.9	86.5
プラセボ群	0	118	0	100.0	100.0	100.0
	7	88	25	78.3	69.5	84.8
	14	64	36	67.8	58.3	75.7
	21	59	39	64.6	54.7	72.8
	28	52	40	63.3	53.4	71.7

投与群	期間推定値、day		95%信頼区間		p 値 [a)]
			下限値	上限値	
HP-3150 群	25%点	-	16.0	-	p = 0.0016
	中央値	-	-	-	
	75%点	-	-	-	
プラセボ群	25%点	8.0	4.0	15.0	
	中央値	-	-	-	
	75%点	-	-	-	

a：二重盲検期移行時の投与量（150mg 又は 225mg）を層別因子とした層別一般化 Wilcoxon 検定（両側有意水準 5%）

06 試験総括報告書表 11.4-1 から引用

図 2.7.3.3-2　06 試験の二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間の Kaplan-Meier 曲線（FAS）



06 試験総括報告書図 11.4-1 から引用

(2)　二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間のハザード比

03 試験について、Cox の比例ハザードモデルを用いた二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間のハザード比（HP-3150 群 / プラセボ群）を表 2.7.3.3-12 に示した。

03 試験の二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間のハザード比（95%信頼区間、p 値）は、0.872（0.553, 1.376、p = 0.5558、Cox の比例ハザードモデル）であった。HP-3150 群の鎮痛効果不十分となるまでの期間はプラセボ群と比較して延長する傾向にあるが、統計学的な有意差はみられなかった。

上述の結果をうけて、03 試験データを用い探索的な追加解析を実施した。

二重盲検期における鎮痛効果不十分の定義を「患者が鎮痛効果不十分を理由に治験中止を申し出た場合」とした場合の、治験中止を申し出るまでの期間のハザード比を算出した。加えて、二重盲検期移行時の投与量（75、150 又は 225mg）別にもハザード比を算出した。なお、「患者が鎮痛効果不十分を理由に治験中止を申し出た場合」は、03 試験の鎮痛効果不十分の定義（表 2.7.3.1-9 参照）のうち、「(1) 二重盲検期において、連続する 2 日間の VAS 値が二重盲検期移行前 3 日間の VAS 値の平均値と比較して、15mm を超えて悪化した場合」に該当した症例の中で、モニタリング記録等で治験中止の申し出があったことが確認できた患者、及び「(2) 二重盲検期において、患者が鎮痛効果不十分を理由に中止を申し出た場合」に該当した患者とした。

二重盲検期において患者が鎮痛効果不十分を理由に治験中止を申し出るまでの期間のハザード比を表 2.7.3.3-13 に示した。

患者が鎮痛効果不十分を理由に治験中止を申し出るまでの期間のハザード比（95%信頼区間）は 0.482（0.261, 0.887）であり、プラセボに対する HP-3150 の有効性が示唆された。

また、投与量別の鎮痛効果不十分を理由に治験中止を申し出るまでの期間のハザード比（95%信頼区間）は、75mg で 0.720（0.278, 1.868）、150mg で 0.487（0.187, 1.271）、225mg で 0.245（0.049, 1.218）であり、二重盲検期移行時の投与量の増加に伴いハザード比が小さくなる傾向がみられた。

03 試験の探索的な追加解析の結果から、がん疼痛に対する HP-3150 の 1 日投与量として 75mg は鎮痛効果が十分でないものと考えられたため、HP-3150 の開始用量を 150mg、最大用量を 225mg とし 06 試験を実施することとした。

06 試験について、Cox の比例ハザードモデルを用いた二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間のハザード比を表 2.7.3.3-14 に示した。

06 試験の二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間のハザード比（95%信頼区間、p 値）は、0.459（0.275, 0.768、p = 0.0030、二重盲検期移行時の投与量を層別因子とした Cox の比例ハザードモデル）であった。HP-3150 群の鎮痛効果不十分となるまでの期間はプラセボ群と比較して延長する傾向がみられた。

表 2.7.3.3-12　03 試験の二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間のハザード比（FAS）

ハザード比 HP-3150 群 / プラセボ群	95%信頼区間		p 値
	下限値	上限値	
0.872	0.553	1.376	p = 0.5558

HP-3150 群 (n = 76) 、プラセボ群 (n = 79)

03 試験総括報告書表 11.4-3 から引用

表 2.7.3.3-13　03 試験の追加解析：二重盲検期における鎮痛効果不十分（患者が鎮痛効果不十分を理由に中止を申し出た場合）となるまでの期間のハザード比（FAS）

		解析対象	対象例数	イベント例数	ハザード比 HP-3150 群 / プラセボ群	95%信頼区間	
						下限値	上限値
全体		HP-3150 群 プラセボ群	76 例 79 例	16 例 29 例	0.482	0.261	0.887
二重盲検期移行時の投与量	75mg	HP-3150 群 プラセボ群	40 例 34 例	8 例 9 例	0.720	0.278	1.868
	150mg	HP-3150 群 プラセボ群	22 例 32 例	6 例 14 例	0.487	0.187	1.271
	225mg	HP-3150 群 プラセボ群	14 例 13 例	2 例 6 例	0.245	0.049	1.218

03 試験追加解析報告書より作成

表 2.7.3.3-14　06 試験の二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間のハザード比（FAS）

ハザード比 a) HP-3150 群 / プラセボ群	95%信頼区間		p 値
	下限値	上限値	
0.459	0.275	0.768	p = 0.0030

HP-3150 群 (N = 120) 、プラセボ群 (N = 118)
a：二重盲検期移行時の投与量（150mg 又は 225mg）を層別因子とした Cox の比例ハザードモデル
06 試験総括報告書表 11.4-3 から引用

2.7.3.3.2.1.2 二重盲検期における鎮痛効果不十分となった患者の割合

03 試験及び 06 試験の二重盲検期における鎮痛効果不十分となった患者（表 2.7.3.1-9 で定義した“鎮痛効果不十分”に該当した患者）の割合を表 2.7.3.3-15 に示した。

二重盲検期における鎮痛効果不十分となった患者の割合は、03 試験で HP-3150 群 47.4%（36/76 例）、プラセボ群 48.1%（38/79 例）、06 試験で HP-3150 群 19.2%（23/120 例）、プラセボ群 33.9%（40/118 例）であった。

表 2.7.3.3-15　03 試験及び 06 試験の二重盲検期における鎮痛効果不十分となった患者の割合（FAS）

	03 試験		06 試験	
	HP-3150 群 (n = 76)	プラセボ群 (n = 79)	HP-3150 群 (n = 120)	プラセボ群 (n = 118)
鎮痛効果不十分となった患者、n (%)	36 (47.4)	38 (48.1)	23 (19.2)	40 (33.9)
鎮痛効果不十分となった患者以外、n (%)	40 (52.6)	41 (51.9)	97 (80.8)	78 (66.1)

03 試験総括報告書表 11.4-4、06 試験総括報告書表 11.4-4 より作成

2.7.3.3.2.1.3 VAS

(1)　用量調節期

03 試験の用量調節期における VAS 値及び VAS 値変化量を表 2.7.3.3-16 に、その推移図を図 2.7.3.3-3 に示した。また、06 試験の用量調節期における VAS 値及び VAS 値変化量を表 2.7.3.3-17 に、その推移図を図 2.7.3.3-4 に示した。

03 試験の用量調節期における VAS 値（平均値 ± 標準偏差）は、投与前 43.1 ± 15.2mm、7 日目 22.9 ± 20.7mm、14 日目 23.7 ± 20.5mm、21 日目 20.2 ± 24.6mm、用量調節期最終評価時 19.0 ± 19.8mm であった。投与前からの VAS 値変化量（平均値 ± 標準偏差）は、7 日目-19.9 ± 18.6mm、14 日目 -20.1 ± 17.5mm、21 日目-21.7 ± 22.1mm、用量調節期最終評価時-24.0 ± 18.0mm であった。用量調節期における VAS 値変化量（平均値）は、4 日目以降で投与前から 15mm 以上の低下がみられた。

06 試験の用量調節期における VAS 値（平均値 ± 標準偏差）は、投与前 42.5 ± 14.7mm、7 日目 21.7 ± 19.9mm、14 日目 16.4 ± 18.0mm、21 日目 15.5 ± 16.8mm、28 日目 20.6 ± 20.0mm であった。また、投与前からの VAS 値変化量（平均値 ± 標準偏差）は、7 日目-20.3 ± 18.8mm、14 日目-25.5

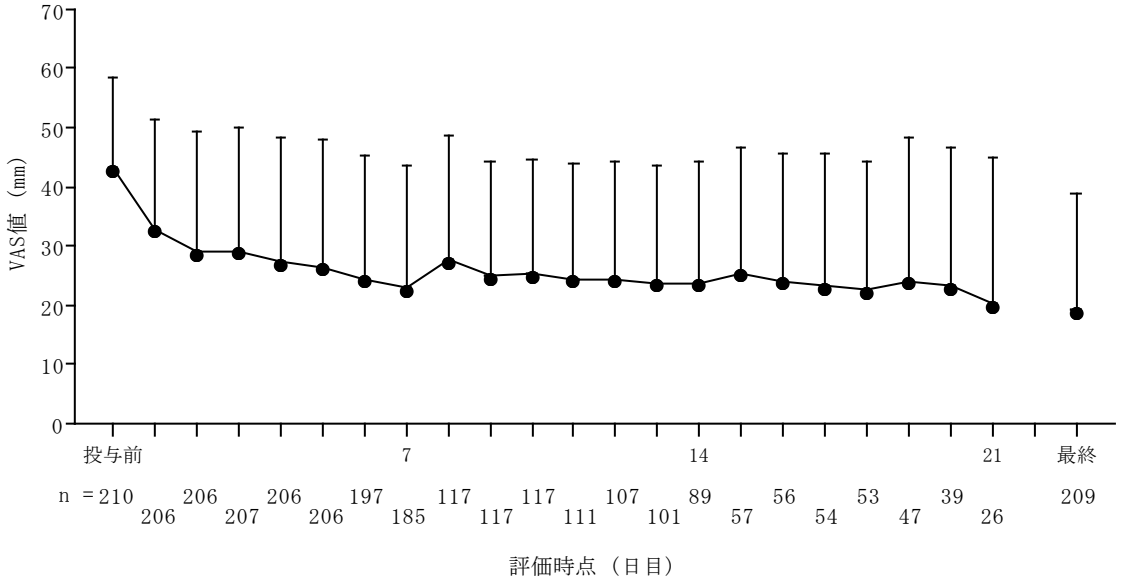
± 17.1mm、21 日目-24.9 ± 17.6mm、28 日目-20.2 ± 20.2mm であった。用量調節期における VAS 値変化量（平均値）は、3 日目以降で投与前から 15mm 以上の低下がみられた。

表 2.7.3.3-16　03 試験の用量調節期における VAS 値及び VAS 値変化量の記述統計量
（用量調節期の有効性解析対象集団）

評価時点	例数	VAS 値、mm					VAS 値変化量、mm				
		平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
投与前	210	43.1	15.2	40.5	21	78	-	-	-	-	-
7 日目	185	22.9	20.7	20.0	0	80	-19.9	18.6	-20.0	-76	35
14 日目	89	23.7	20.5	19.0	0	84	-20.1	17.5	-19.0	-75	38
21 日目	26	20.2	24.6	9.5	0	94	-21.7	22.1	-21.5	-63	26
用量調節期最終評価時	209	19.0	19.8	11.0	0	94	-24.0	18.0	-24.0	-78	46

03 試験総括報告書表 11.4-5 及び 11.4-6 より作成

図 2.7.3.3-3　03 試験の用量調節期における VAS 値の推移（用量調節期の有効性解析対象集団）



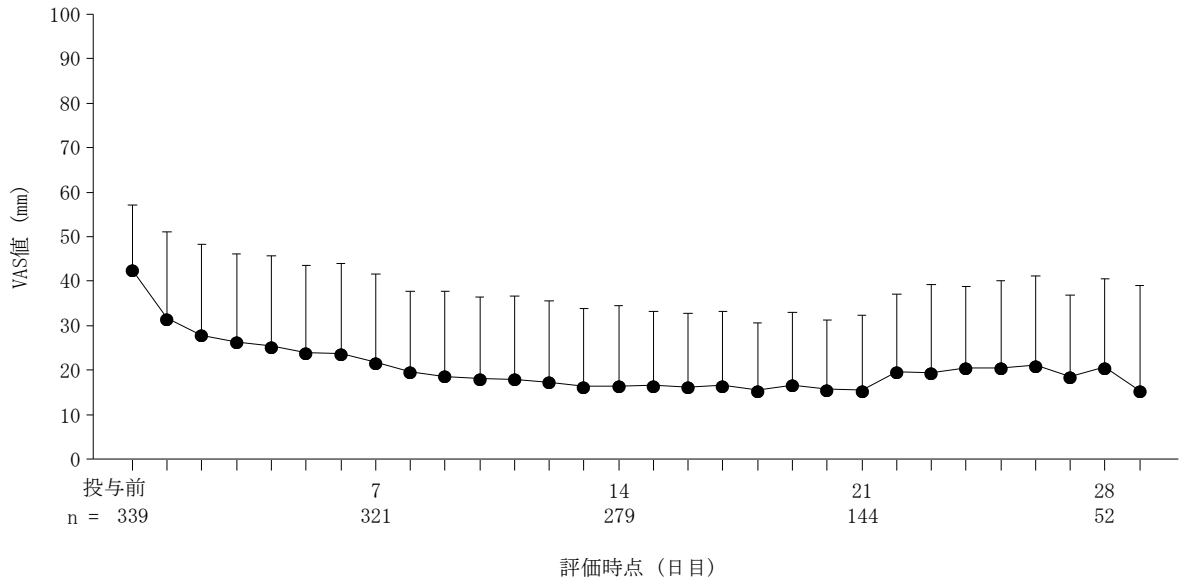
平均値 + 標準偏差
03 試験総括報告書図 11.4-2 から引用

表 2.7.3.3-17　06 試験の用量調節期における VAS 値及び VAS 値変化量の記述統計量
（用量調節期の有効性解析対象集団）

評価時点	例数	VAS 値、mm					VAS 値変化量、mm				
		平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
投与前	339	42.5	14.7	41.0	20	79	-	-	-	-	-
7 日目	321	21.7	19.9	15.0	0	87	-20.3	18.8	-20.0	-79	47
14 日目	279	16.4	18.0	10.0	0	91	-25.5	17.1	-26.0	-78	46
21 日目	144	15.5	16.8	10.5	0	72	-24.9	17.6	-25.0	-75	42
28 日目	52	20.6	20.0	13.5	0	79	-20.2	20.2	-22.5	-71	30

06 試験総括報告書表 11.4-5 及び表 14.2.3-2 より作成

図 2.7.3.3-4　用量調節期における VAS 値の推移（用量調節期の有効性解析対象集団）



平均値 ＋ 標準偏差
06 試験総括報告書図 11.4-2 から引用

(2)　二重盲検期

03 試験の二重盲検期における VAS 値及び VAS 値変化量を表 2.7.3.3-18 に、その推移図を図 2.7.3.3-5 に示した。また、06 試験の二重盲検期における VAS 値及び VAS 値変化量を表 2.7.3.3-19 に、その推移図を図 2.7.3.3-6 に示した。

03 試験の二重盲検期における VAS 値（平均値 ± 標準偏差）は、HP-3150 群で、二重盲検期開始時 11.54 ± 10.65mm、7 日目 16.3 ± 16.7mm、14 日目 10.6 ± 12.8mm、21 日目 8.5 ± 10.4mm、28 日目 10.8 ± 13.5mm、二重盲検期最終評価時 17.63 ± 17.35mm（以下同順）、プラセボ群で、11.95 ± 11.18mm、14.7 ± 14.9mm、9.5 ± 10.0mm、7.7 ± 9.1mm、8.2 ± 11.6mm、17.42 ± 16.19mm であった。二重盲検期開始時からの VAS 値変化量（平均値 ± 標準偏差）は、HP-3150 群で、7 日目 5.15 ± 14.32mm、14 日目 0.25 ± 8.98mm、21 日目-1.45 ± 6.27mm、28 日目 0.77 ± 10.57mm、二重盲検期最終評価時 6.08 ± 14.36mm（以下同順）、プラセボ群で、3.59 ± 11.22mm、-1.34 ± 6.69mm、-2.58 ± 8.10mm、-0.69 ± 10.28mm、5.50 ± 12.60mm であった。

06 試験の二重盲検期における VAS 値（平均値 ± 標準偏差）は、HP-3150 群で、二重盲検期開始時 8.77 ± 9.68mm、7 日目 9.6 ± 10.9mm、14 日目 9.4 ± 11.1mm、21 日目 9.4 ± 12.3mm、28 日目 9.2 ± 11.4mm（以下同順）、プラセボ群で、9.52 ± 10.69mm、15.3 ± 14.8mm、11.6 ± 12.1mm、11.9 ± 13.0mm、13.1 ± 16.7mm であった。また、二重盲検期における患者が中止を申し出ることを決めた時点の VAS（申し出時 VAS）（平均値 ± 標準偏差）は、HP-3150 群で 57.7 ± 27.6mm、プラセボ群で 48.3 ± 24.5mm であった。

二重盲検期開始時からの VAS 値変化量（平均値 ± 標準偏差）は、HP-3150 群で、7 日目 1.38 ± 6.83mm、14 日目 1.06 ± 6.50mm、21 日目 0.62 ± 7.48mm、28 日目-0.10 ± 7.61mm（以下同順）、プ

ラセボ群で、4.94 ± 9.24mm、0.87 ± 6.89mm、0.72 ± 6.10mm、1.79 ± 12.19mm であった。また、二重盲検期開始時からの申し出時 VAS 値変化量（平均値 ± 標準偏差）は、HP-3150 群で 47.76 ± 26.62mm、プラセボ群で 39.82 ± 22.79mm であった。

表 2.7.3.3-18　03 試験の二重盲検期における VAS 値及び VAS 値変化量の記述統計量（FAS）

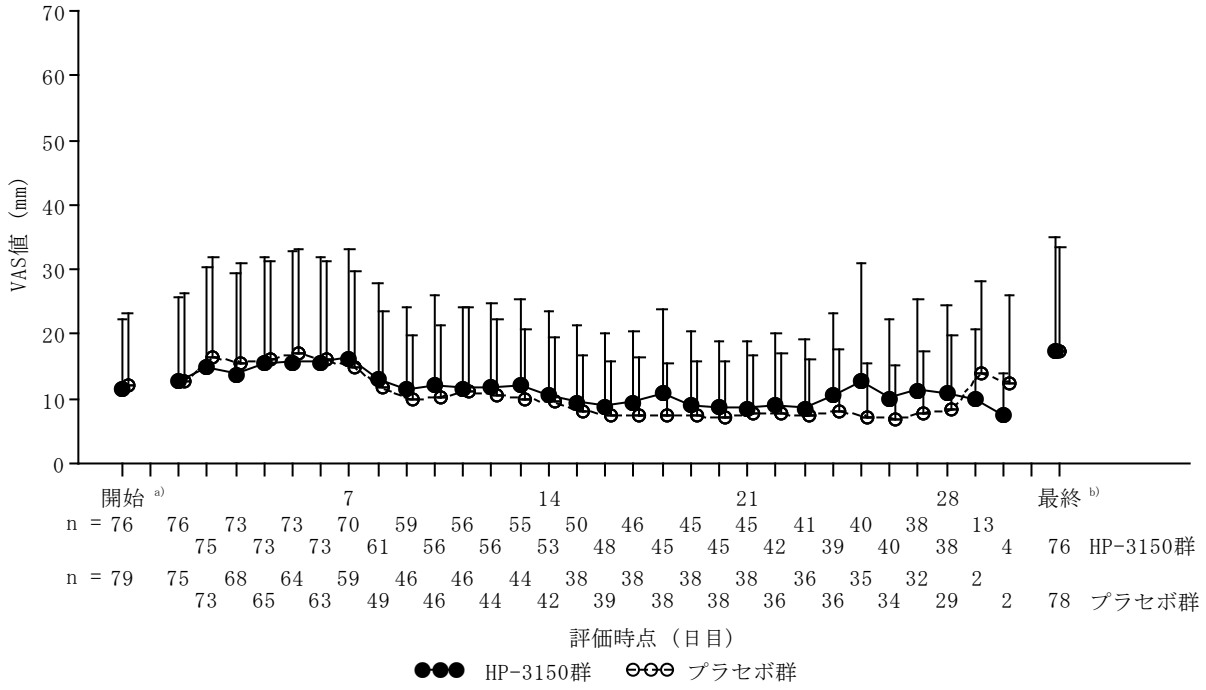
投与群	評価時点	例数	VAS 値、mm					VAS 値変化量、mm				
			平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
HP-3150 群	二重盲検期開始時 a)	76	11.54	10.65	8.67	0.0	49.3	-	-	-	-	-
	7 日目	70	16.3	16.7	10.0	0	69	5.15	14.32	0.33	-22.3	61.3
	14 日目	53	10.6	12.8	5.0	0	53	0.25	8.98	0.00	-24.3	43.7
	21 日目	45	8.5	10.4	4.0	0	39	-1.45	6.27	-1.00	-23.3	13.7
	28 日目	38	10.8	13.5	4.0	0	54	0.77	10.57	-0.83	-26.3	48.0
	二重盲検期最終評価時 b)	76	17.63	17.35	13.00	0.0	67.5	6.08	14.36	1.33	-26.8	59.8
プラセボ群	二重盲検期開始時 a)	79	11.95	11.18	7.67	0.0	48.7	-	-	-	-	-
	7 日目	59	14.7	14.9	10.0	0	70	3.59	11.22	0.00	-12.3	40.7
	14 日目	42	9.5	10.0	6.0	0	35	-1.34	6.69	-0.17	-16.3	19.0
	21 日目	38	7.7	9.1	4.0	0	34	-2.58	8.10	-1.17	-22.3	27.3
	28 日目	29	8.2	11.6	4.0	0	47	-0.69	10.28	-1.00	-26.3	38.0
	二重盲検期最終評価時 b)	78	17.42	16.19	12.50	0.0	70.0	5.50	12.60	1.42	-25.8	43.0

a：二重盲検期移行前 3 日間の平均値

b：二重盲検期終了又は中止前 2 日間の平均値

03 試験総括報告書表 11.4-7 及び表 11.4-8 より作成

図 2.7.3.3-5　03 試験の二重盲検期における VAS 値の推移（FAS）



平均値 + 標準偏差

a：二重盲検期移行前 3 日間の平均値

b：二重盲検期終了又は中止前 2 日間の平均値

03 試験総括報告書図 11.4-3 から引用

表 2.7.3.3-19　06 試験の二重盲検期における VAS 値及び VAS 値変化量の記述統計量（FAS）

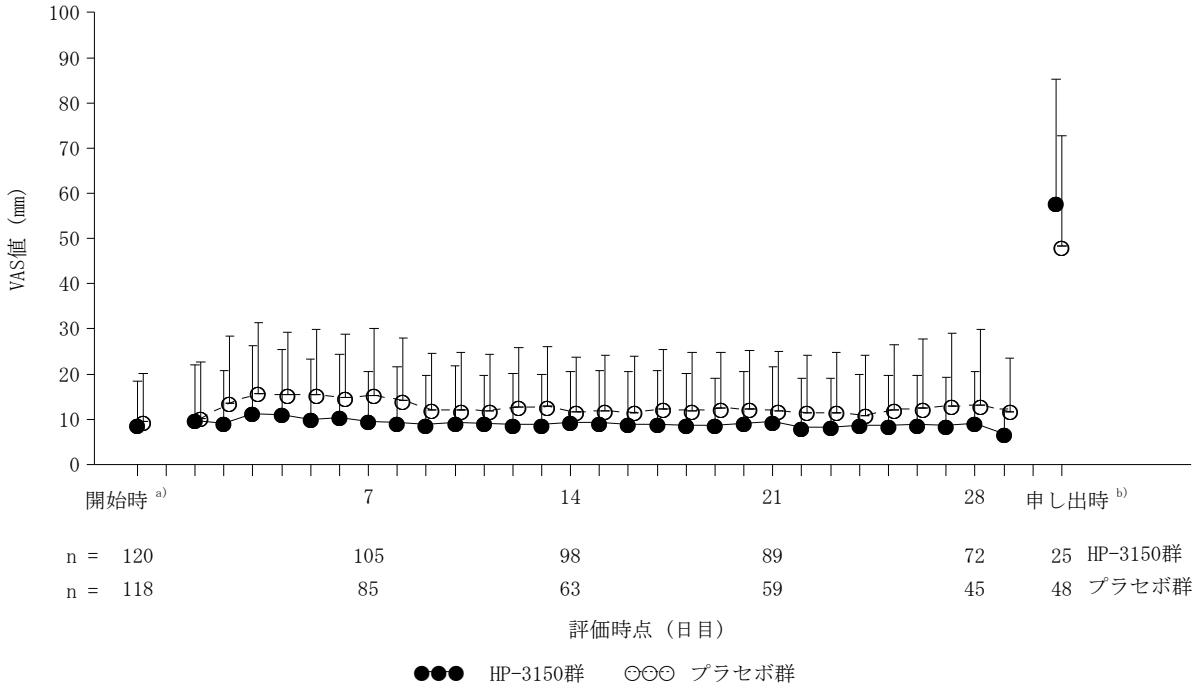
投与群	評価時点	例数	VAS 値、mm					VAS 値変化量、mm				
			平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
HP-3150 群	二重盲検期開始時[a)]	120	8.77	9.68	6.00	0.0	60.0	-	-	-	-	-
	7 日目	105	9.6	10.9	6.0	0	60	1.38	6.83	0.00	-16.3	35.3
	14 日目	98	9.4	11.1	5.5	0	60	1.06	6.50	0.00	-13.3	26.0
	21 日目	89	9.4	12.3	5.0	0	60	0.62	7.48	-0.33	-17.3	32.3
	28 日目	72	9.2	11.4	5.5	0	60	-0.10	7.61	-0.33	-17.0	36.7
	申し出時[b)]	25	57.7	27.6	56.0	16	100	47.76	26.62	47.33	5.0	100.0
プラセボ群	二重盲検期開始時[a)]	118	9.52	10.69	4.83	0.0	46.7	-	-	-	-	-
	7 日目	85	15.3	14.8	11.0	0	64	4.94	9.24	2.67	-9.7	41.7
	14 日目	63	11.6	12.1	9.0	0	50	0.87	6.89	1.00	-13.7	20.0
	21 日目	59	11.9	13.0	9.0	0	51	0.72	6.10	0.67	-12.7	15.3
	28 日目	45	13.1	16.7	6.0	0	82	1.79	12.19	0.00	-16.7	69.0
	申し出時[b)]	48	48.3	24.5	48.5	10	97	39.82	22.79	36.67	4.7	97.0

a：二重盲検期移行前 3 日間の平均値

b：中止を申し出ることを決めた時点の VAS 値

06 試験総括報告書表 11.4-6 及び表 14.2.3-4 より作成

図 2.7.3.3-6　06 試験の二重盲検期における VAS 値の推移（FAS）



平均値 ＋ 標準偏差

a：二重盲検期移行前 3 日間の平均値

b：中止を申し出ることを決めた時点の VAS 値

06 試験総括報告書図 11.4-3 から引用

2.7.3.3.2.1.4 患者の疼痛改善度

(1) 用量調節期

03 試験の用量調節期における患者の疼痛改善度のカテゴリ別頻度集計を表 2.7.3.3-20 に、06 試験の用量調節期における患者の疼痛改善度のカテゴリ別頻度集計を表 2.7.3.3-21 に示した。

用量調節期最終評価時において、疼痛改善度が「中等度改善」以上の割合は、03 試験で 81.9%（172/210 例）、06 試験で 77.9%（264/339 例）であり、いずれの試験においても高かった。

表 2.7.3.3-20 03 試験の用量調節期の各評価時点における患者の疼痛改善度のカテゴリ別頻度集計（用量調節期の有効性解析対象集団）

評価時点	例数	疼痛改善度、n (%)						
		完全改善	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	「中等度改善」以上
用量調節期第 1 評価日	208	9 (4.3)	50 (24.0)	39 (18.8)	60 (28.8)	45 (21.6)	5 (2.4)	98 (47.1)
第 2 評価日	120	6 (5.0)	33 (27.5)	36 (30.0)	24 (20.0)	19 (15.8)	2 (1.7)	75 (62.5)
第 3 評価日	55	2 (3.6)	16 (29.1)	20 (36.4)	9 (16.4)	8 (14.5)	0 (0.0)	38 (69.1)
用量調節期最終評価時	210	17 (8.1)	88 (41.9)	67 (31.9)	16 (7.6)	17 (8.1)	5 (2.4)	172 (81.9)

03 試験総括報告書表 11.4-12 から引用

表 2.7.3.3-21 06 試験の用量調節期の各評価時点における患者の疼痛改善度のカテゴリ別頻度集計（用量調節期の有効性解析対象集団）

評価時点	例数	疼痛改善度、n (%)						
		完全改善	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	「中等度改善」以上
1 週後	332	8 (2.4)	89 (26.8)	69 (20.8)	79 (23.8)	68 (20.5)	19 (5.7)	166 (50.0)
2 週後	305	20 (6.6)	118 (38.7)	85 (27.9)	50 (16.4)	25 (8.2)	7 (2.3)	223 (73.1)
3 週後	162	12 (7.4)	63 (38.9)	45 (27.8)	29 (17.9)	9 (5.6)	4 (2.5)	120 (74.1)
4 週後	62	1 (1.6)	19 (30.6)	21 (33.9)	10 (16.1)	8 (12.9)	3 (4.8)	41 (66.1)
用量調節期最終評価時	339	25 (7.4)	152 (44.8)	87 (25.7)	24 (7.1)	31 (9.1)	20 (5.9)	264 (77.9)

06 試験総括報告書表 11.4-7 から引用

(2) 二重盲検期

03 試験の二重盲検期における患者の疼痛改善度のカテゴリ別頻度集計を表 2.7.3.3-22 に、06 試験の二重盲検期における患者の疼痛改善度のカテゴリ別頻度集計を表 2.7.3.3-23 に示した。

なお、いずれの試験においても、患者の疼痛改善度が「中等度改善」以上であることが二重盲検期への移行基準の一つであるため、HP-3150 群及びプラセボ群の全ての患者で二重盲検期開始時の評価は「中等度改善」以上であった。

03 試験の二重盲検期最終評価時において、疼痛改善度が「中等度改善」以上の割合は、HP-3150 群で 66.2%（47/71 例）、プラセボ群で 65.1%（41/63 例）であった。HP-3150 群とプラセボ群とで特記すべき違いはみられなかった。

06 試験の二重盲検期最終評価時において、疼痛改善度が「中等度改善」以上の割合は、HP-3150 群で、75.6%（90/119 例）、プラセボ群で 59.0%（69/117 例）であった。二重盲検期最終評価時ではプラセボ群と比較して HP-3150 群でより高く維持された。

表 2.7.3.3-22　03 試験の二重盲検期の各評価時点における患者の疼痛改善度のカテゴリ別頻度集計（FAS）

投与群	評価時点	例数	疼痛改善度、n (%)						
			完全改善	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	「中等度改善」以上
HP-3150 群	二重盲検期開始時	76	7 (9.2)	43 (56.6)	26 (34.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	76 (100.0)
	1 週後	71	6 (8.5)	30 (42.3)	17 (23.9)	1 (1.4)	9 (12.7)	8 (11.3)	53 (74.6)
	2 週後	54	7 (13.0)	22 (40.7)	14 (25.9)	5 (9.3)	4 (7.4)	2 (3.7)	43 (79.6)
	3 週後	44	6 (13.6)	25 (56.8)	8 (18.2)	3 (6.8)	1 (2.3)	1 (2.3)	39 (88.6)
	4 週後	40	5 (12.5)	22 (55.0)	8 (20.0)	3 (7.5)	1 (2.5)	1 (2.5)	35 (87.5)
	二重盲検期最終評価時	71	7 (9.9)	28 (39.4)	12 (16.9)	7 (9.9)	8 (11.3)	9 (12.7)	47 (66.2)
プラセボ群	二重盲検期開始時	79	8 (10.1)	40 (50.6)	31 (39.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	79 (100.0)
	1 週後	59	2 (3.4)	26 (44.1)	15 (25.4)	6 (10.2)	5 (8.5)	5 (8.5)	43 (72.9)
	2 週後	43	2 (4.7)	25 (58.1)	10 (23.3)	5 (11.6)	1 (2.3)	0 (0.0)	37 (86.0)
	3 週後	37	3 (8.1)	25 (67.6)	7 (18.9)	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	35 (94.6)
	4 週後	34	3 (8.8)	24 (70.6)	5 (14.7)	0 (0.0)	2 (5.9)	0 (0.0)	32 (94.1)
	二重盲検期最終評価時	63	4 (6.3)	28 (44.4)	9 (14.3)	8 (12.7)	6 (9.5)	8 (12.7)	41 (65.1)

03 試験総括報告書表 11.4-13 を一部改変

表 2.7.3.3-23　06 試験の二重盲検期の各評価時点における患者の疼痛改善度のカテゴリ別頻度集計（FAS）

投与群	評価時点	例数	疼痛改善度、n (%)						
			完全改善	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	「中等度改善」以上
HP-3150 群	二重盲検期開始時	120	14 (11.7)	67 (55.8)	39 (32.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	120 (100.0)
	1 週後	114	11 (9.6)	57 (50.0)	30 (26.3)	9 (7.9)	4 (3.5)	3 (2.6)	98 (86.0)
	2 週後	99	13 (13.1)	55 (55.6)	23 (23.2)	3 (3.0)	3 (3.0)	2 (2.0)	91 (91.9)
	3 週後	93	15 (16.1)	44 (47.3)	25 (26.9)	6 (6.5)	2 (2.2)	1 (1.1)	84 (90.3)
	4 週後	83	15 (18.1)	45 (54.2)	15 (18.1)	7 (8.4)	1 (1.2)	0 (0.0)	75 (90.4)
	二重盲検期最終評価時	119	15 (12.6)	53 (44.5)	22 (18.5)	10 (8.4)	10 (8.4)	9 (7.6)	90 (75.6)
プラセボ群	二重盲検期開始時	118	9 (7.6)	75 (63.6)	34 (28.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	118 (100.0)
	1 週後	106	3 (2.8)	39 (36.8)	20 (18.9)	15 (14.2)	10 (9.4)	19 (17.9)	62 (58.5)
	2 週後	69	5 (7.2)	34 (49.3)	15 (21.7)	9 (13.0)	5 (7.2)	1 (1.4)	54 (78.3)
	3 週後	62	4 (6.5)	31 (50.0)	17 (27.4)	4 (6.5)	6 (9.7)	0 (0.0)	52 (83.9)
	4 週後	54	5 (9.3)	28 (51.9)	14 (25.9)	3 (5.6)	1 (1.9)	3 (5.6)	47 (87.0)
	二重盲検期最終評価時	117	5 (4.3)	40 (34.2)	24 (20.5)	9 (7.7)	10 (8.5)	29 (24.8)	69 (59.0)

06 試験総括報告書表 11.4-8 から引用

2.7.3.3.2.1.5 痛みの強度尺度

(1)　用量調節期

03 試験の用量調節期における痛みの強度尺度のカテゴリ別頻度集計を表 2.7.3.3-24 に、06 試験の用量調節期における痛みの強度尺度のカテゴリ別頻度集計を表 2.7.3.3-25 に示した。

用量調節期において、痛みの強度尺度が「軽度」以下の割合は、03 試験で投与前 32.5%（68/209 例）、用量調節期最終評価時 83.3%（175/210 例）、06 試験で投与前 36.9%（125/339 例）、用量調節期最終評価時 77.9%（264/339 例）であり、いずれの試験においても改善がみられた。

表 2.7.3.3-24　03 試験の用量調節期の各評価時点における痛みの強度尺度のカテゴリ別頻度集計（用量調節期の有効性解析対象集団）

評価時点	例数	痛みの強度尺度、n (%)				
		なし	軽度	中等度	高度	「軽度」以下
投与前	209	0 (0.0)	68 (32.5)	133 (63.6)	8 (3.8)	68 (32.5)
用量調節期第 1 評価日	207	16 (7.7)	119 (57.5)	65 (31.4)	7 (3.4)	135 (65.2)
第 2 評価日	120	9 (7.5)	78 (65.0)	32 (26.7)	1 (0.8)	87 (72.5)
第 3 評価日	55	4 (7.3)	37 (67.3)	14 (25.5)	0 (0.0)	41 (74.5)
用量調節期最終評価時	210	28 (13.3)	147 (70.0)	28 (13.3)	7 (3.3)	175 (83.3)

03 試験総括報告書表 11.4-18 を一部改変

表 2.7.3.3-25　06 試験の用量調節期の各評価時点における痛みの強度尺度のカテゴリ別頻度集計（用量調節期の有効性解析対象集団）

評価時点	例数	痛みの強度尺度、n (%)				
		なし	軽度	中等度	高度	「軽度」以下
投与前	339	0 (0.0)	125 (36.9)	201 (59.3)	13 (3.8)	125 (36.9)
1 週後	331	18 (5.4)	206 (62.2)	97 (29.3)	10 (3.0)	224 (67.7)
2 週後	305	37 (12.1)	203 (66.6)	61 (20.0)	4 (1.3)	240 (78.7)
3 週後	162	21 (13.0)	108 (66.7)	32 (19.8)	1 (0.6)	129 (79.6)
4 週後	62	1 (1.6)	42 (67.7)	17 (27.4)	2 (3.2)	43 (69.4)
用量調節期最終評価時	339	45 (13.3)	219 (64.6)	60 (17.7)	15 (4.4)	264 (77.9)

06 試験総括報告書表 11.4-9 を一部改変

(2)　二重盲検期

03 試験の二重盲検期における痛みの強度尺度のカテゴリ別頻度集計を表 2.7.3.3-26 に、06 試験の二重盲検期における痛みの強度尺度のカテゴリ別頻度集計を表 2.7.3.3-27 に示した。

03 試験の二重盲検期において、痛みの強度尺度が「軽度」以下の割合は、HP-3150 群で、二重盲検期開始時 92.1%（70/76 例）、二重盲検期最終評価時 71.8%（51/71 例）（以下同順）、プラセボ群で、96.2%（76/79 例）、73.0%（46/63 例）であった。HP-3150 群とプラセボ群とで特記すべき違いはみられなかった。

06 試験の二重盲検期において、痛みの強度尺度が「軽度」以下の割合は、HP-3150 群で、二重盲検期開始時 94.2%（113/120 例）、二重盲検期最終評価時 75.6%（90/119 例）（以下同順）、プラセボ群で、93.2%（110/118 例）、58.1%（68/117 例）であった。プラセボ群と比較して HP-3150 群でより高く維持された。

表 2.7.3.3-26　03 試験の二重盲検期の各評価時点における痛みの強度尺度のカテゴリ別頻度集計（FAS）

投与群	評価時点	例数	痛みの強度尺度、n (%)				
			なし	軽度	中等度	高度	「軽度」以下
HP-3150 群	二重盲検期開始時	76	11 (14.5)	59 (77.6)	5 (6.6)	1 (1.3)	70 (92.1)
	1 週後	71	12 (16.9)	45 (63.4)	12 (16.9)	2 (2.8)	57 (80.3)
	2 週後	54	10 (18.5)	40 (74.1)	4 (7.4)	0 (0.0)	50 (92.6)
	3 週後	44	9 (20.5)	31 (70.5)	4 (9.1)	0 (0.0)	40 (90.9)
	4 週後	40	6 (15.0)	29 (72.5)	5 (12.5)	0 (0.0)	35 (87.5)
	二重盲検期最終評価時	71	10 (14.1)	41 (57.7)	18 (25.4)	2 (2.8)	51 (71.8)
プラセボ群	二重盲検期開始時	79	15 (19.0)	61 (77.2)	3 (3.8)	0 (0.0)	76 (96.2)
	1 週後	59	11 (18.6)	35 (59.3)	13 (22.0)	0 (0.0)	46 (78.0)
	2 週後	43	8 (18.6)	35 (81.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	43 (100.0)
	3 週後	37	8 (21.6)	28 (75.7)	1 (2.7)	0 (0.0)	36 (97.3)
	4 週後	34	10 (29.4)	23 (67.6)	1 (2.9)	0 (0.0)	33 (97.1)
	二重盲検期最終評価時	63	13 (20.6)	33 (52.4)	17 (27.0)	0 (0.0)	46 (73.0)

03 試験総括報告書表 11.4-19 を一部改変

表 2.7.3.3-27　06 試験の二重盲検期の各評価時点における痛みの強度尺度のカテゴリ別頻度集計（FAS）

投与群	評価時点	例数	痛みの強度尺度、n (%)				
			なし	軽度	中等度	高度	「軽度」以下
HP-3150 群	二重盲検期開始時	120	23 (19.2)	90 (75.0)	7 (5.8)	0 (0.0)	113 (94.2)
	1 週後	114	16 (14.0)	83 (72.8)	12 (10.5)	3 (2.6)	99 (86.8)
	2 週後	99	20 (20.2)	67 (67.7)	11 (11.1)	1 (1.0)	87 (87.9)
	3 週後	93	17 (18.3)	69 (74.2)	7 (7.5)	0 (0.0)	86 (92.5)
	4 週後	83	17 (20.5)	59 (71.1)	7 (8.4)	0 (0.0)	76 (91.6)
	二重盲検期最終評価時	119	18 (15.1)	72 (60.5)	20 (16.8)	9 (7.6)	90 (75.6)
プラセボ群	二重盲検期開始時	118	18 (15.3)	92 (78.0)	8 (6.8)	0 (0.0)	110 (93.2)
	1 週後	106	8 (7.5)	61 (57.5)	33 (31.1)	4 (3.8)	69 (65.1)
	2 週後	69	9 (13.0)	50 (72.5)	10 (14.5)	0 (0.0)	59 (85.5)
	3 週後	62	5 (8.1)	46 (74.2)	11 (17.7)	0 (0.0)	51 (82.3)
	4 週後	54	8 (14.8)	37 (68.5)	8 (14.8)	1 (1.9)	45 (83.3)
	二重盲検期最終評価時	117	9 (7.7)	59 (50.4)	43 (36.8)	6 (5.1)	68 (58.1)

06 試験総括報告書表 11.4-10 から引用

2.7.3.3.2.1.6 睡眠の質

(1)　用量調節期

03 試験の用量調節期における睡眠の質のカテゴリ別頻度集計を表 2.7.3.3-28 に、06 試験の用量調節期における睡眠の質のカテゴリ別頻度集計を表 2.7.3.3-29 に示した。

03 試験の用量調節期において、睡眠の質が「まあまあ眠れる」以上の割合は、投与前 82.9%（174/210 例）、用量調節期最終評価時 88.6%（186/210 例）であり用量調節期治験薬投与以降も 80%以上の高い割合を維持した。

06 試験の用量調節期において、睡眠の質が「まあまあ眠れる」以上の割合は、投与前 77.6%（263/339 例）、用量調節期最終評価時 84.6%（286/338 例）であり改善がみられた。特に「よく眠れる」の割合は、投与前が 19.8%、用量調節期最終評価時が 33.4%と大きく改善した。

表 2.7.3.3-28　03 試験の用量調節期の各評価時点における睡眠の質のカテゴリ別頻度集計
（用量調節期の有効性解析対象集団）

評価時点	例数	睡眠の質、n (%)				
		よく眠れる	まあまあ眠れる	あまり眠れない	全く眠れない	「まあまあ眠れる」以上
投与前	210	52 (24.8)	122 (58.1)	35 (16.7)	1 (0.5)	174 (82.9)
用量調節期最終評価時	210	87 (41.4)	99 (47.1)	22 (10.5)	2 (1.0)	186 (88.6)

03 試験総括報告書表 11.4-20 を一部改変

表 2.7.3.3-29　06 試験の用量調節期の各評価時点における睡眠の質のカテゴリ別頻度集計
（用量調節期の有効性解析対象集団）

評価時点	例数	睡眠の質、n (%)				
		よく眠れる	まあまあ眠れる	あまり眠れない	全く眠れない	「まあまあ眠れる」以上
投与前	339	67 (19.8)	196 (57.8)	75 (22.1)	1 (0.3)	263 (77.6)
用量調節期最終評価時	338	113 (33.4)	173 (51.2)	48 (14.2)	4 (1.2)	286 (84.6)

06 試験総括報告書表 11.4-11 を一部改変

(2)　二重盲検期

03 試験の二重盲検期における睡眠の質のカテゴリ別頻度集計を表 2.7.3.3-30 に、06 試験の二重盲検期における睡眠の質のカテゴリ別頻度集計を表 2.7.3.3-31 に示した。

03 試験の二重盲検期において、睡眠の質が「まあまあ眠れる」以上の割合は、HP-3150 群で、二重盲検期開始時 96.1%（73/76 例）、二重盲検期最終評価時 93.0%（66/71 例）（以下同順）、プラセボ群で 97.5%（77/79 例）、93.7%（59/63 例）であった。いずれの群も二重盲検期開始時以降 90%以上の高い割合で維持した。

06 試験の二重盲検期において、睡眠の質が「まあまあ眠れる」以上の割合は、HP-3150 群で、二重盲検期開始時 90.8%（109/120 例）、二重盲検期最終評価時 81.4%（96/118 例）（以下同順）、プラセボ群で 88.1%（104/118 例）、78.6%（92/117 例）であった。「まあまあ眠れる」以上の割合は両群で同様の傾向であったものの、「よく眠れる」の割合は二重盲検期開始時が 31.7%、45.8%、二重盲検期最終評価時が 36.4%、33.3%と HP-3150 群ではわずかに増加し、プラセボ群では 10%以上減少した。

表 2.7.3.3-30　03 試験の二重盲検期の各評価時点における睡眠の質のカテゴリ別頻度集計（FAS）

投与群	評価時点	例数	睡眠の質、n (%)				
			よく眠れる	まあまあ眠れる	あまり眠れない	全く眠れない	「まあまあ眠れる」以上
HP-3150 群	二重盲検期開始時	76	36 (47.4)	37 (48.7)	3 (3.9)	0 (0.0)	73 (96.1)
	4 週後	40	22 (55.0)	16 (40.0)	2 (5.0)	0 (0.0)	38 (95.0)
	二重盲検期最終評価時	71	32 (45.1)	34 (47.9)	5 (7.0)	0 (0.0)	66 (93.0)
プラセボ群	二重盲検期開始時	79	38 (48.1)	39 (49.4)	2 (2.5)	0 (0.0)	77 (97.5)
	4 週後	34	22 (64.7)	11 (32.4)	1 (2.9)	0 (0.0)	33 (97.1)
	二重盲検期最終評価時	63	34 (54.0)	25 (39.7)	4 (6.3)	0 (0.0)	59 (93.7)

03 試験総括報告書表 11.4-21 を一部改変

表 2.7.3.3-31　06 試験の二重盲検期の各評価時点における睡眠の質のカテゴリ別頻度集計（FAS）

投与群	評価時点	例数	睡眠の質、n (%)				
			よく眠れる	まあまあ眠れる	あまり眠れない	全く眠れない	「まあまあ眠れる」以上
HP-3150 群	二重盲検期開始時	120	38 (31.7)	71 (59.2)	11 (9.2)	0 (0.0)	109 (90.8)
	4 週後	83	38 (45.8)	38 (45.8)	7 (8.4)	0 (0.0)	76 (91.6)
	二重盲検期最終評価時	118	43 (36.4)	53 (44.9)	20 (16.9)	2 (1.7)	96 (81.4)
プラセボ群	二重盲検期開始時	118	54 (45.8)	50 (42.4)	14 (11.9)	0 (0.0)	104 (88.1)
	4 週後	54	26 (48.1)	23 (42.6)	5 (9.3)	0 (0.0)	49 (90.7)
	二重盲検期最終評価時	117	39 (33.3)	53 (45.3)	25 (21.4)	0 (0.0)	92 (78.6)

06 試験総括報告書表 11.4-12 から引用

2.7.3.3.2.1.7 患者満足度

(1)　用量調節期

03 試験の用量調節期における患者満足度のカテゴリ別頻度集計を表 2.7.3.3-32 に、06 試験の用量調節期における患者満足度のカテゴリ別頻度集計を表 2.7.3.3-33 に示した。

用量調節期最終評価時において、患者満足度が「満足」以上の割合は、03 試験で 74.8%（157/210 例）、06 試験で 73.1%（247/338 例）であり、いずれの試験も高かった。

表 2.7.3.3-32　03 試験の用量調節期最終評価時における患者満足度のカテゴリ別頻度集計
（用量調節期の有効性解析対象集団）

評価時点	例数	患者満足度、n (%)					
		すごく満足	満足	満足・不満のどちらでもない	不満	すごく不満	「満足」以上
用量調節期最終評価時	210	24 (11.4)	133 (63.3)	36 (17.1)	15 (7.1)	2 (1.0)	157 (74.8)

03 試験総括報告書表 11.4-14 を一部改変

表 2.7.3.3-33　06 試験の用量調節期最終評価時における患者満足度のカテゴリ別頻度集計
（用量調節期の有効性解析対象集団）

評価時点	例数	患者満足度、n (%)					
		すごく満足	満足	満足・不満のどちらでもない	不満	すごく不満	「満足」以上
用量調節期最終評価時	338	39 (11.5)	208 (61.5)	66 (19.5)	23 (6.8)	2 (0.6)	247 (73.1)

06 試験総括報告書表 14.2.7-2 から引用

(2)　二重盲検期

03 試験の二重盲検期における患者満足度のカテゴリ別頻度集計を表 2.7.3.3-34 に、06 試験の二重盲検期における患者満足度のカテゴリ別頻度集計を表 2.7.3.3-35 に示した。

03 試験の二重盲検期最終評価時において、患者満足度が「満足」以上の割合は HP-3150 群 56.3%（40/71 例）、プラセボ群 65.1%（41/63 例）であり、HP-3150 群とプラセボ群とで特記すべき違いはみられなかった。

06 試験の二重盲検期最終評価時において、患者満足度が「満足」以上の割合は HP-3150 群 73.7%（87/118 例）、プラセボ群 53.8%（63/117 例）であり、プラセボ群と比較して HP-3150 群で高かった。

表 2.7.3.3-34　03 試験の二重盲検期の各評価時点における患者満足度のカテゴリ別頻度集計（FAS）

投与群	評価時点	例数	患者満足度、n (%)					
			すごく満足	満足	満足・不満のどちらでもない	不満	すごく不満	「満足」以上
HP-3150 群	二重盲検期開始時	76	11 (14.5)	58 (76.3)	7 (9.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	69 (90.8)
	4 週後	40	10 (25.0)	23 (57.5)	7 (17.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	33 (82.5)
	二重盲検期最終評価時	71	12 (16.9)	28 (39.4)	20 (28.2)	11 (15.5)	0 (0.0)	40 (56.3)
プラセボ群	二重盲検期開始時	79	11 (13.9)	61 (77.2)	7 (8.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	72 (91.1)
	4 週後	34	7 (20.6)	24 (70.6)	3 (8.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	31 (91.2)
	二重盲検期最終評価時	63	8 (12.7)	33 (52.4)	11 (17.5)	9 (14.3)	2 (3.2)	41 (65.1)

03 試験総括報告書表 11.4-15 を一部改変

表 2.7.3.3-35　06 試験の二重盲検期の各評価時点における患者満足度のカテゴリ別頻度集計（FAS）

投与群	評価時点	例数	患者満足度、n (%)					
			すごく満足	満足	満足・不満のどちらでもない	不満	すごく不満	「満足」以上
HP-3150 群	二重盲検期開始時	120	21 (17.5)	88 (73.3)	9 (7.5)	2 (1.7)	0 (0.0)	109 (90.8)
	4 週後	83	19 (22.9)	57 (68.7)	5 (6.0)	2 (2.4)	0 (0.0)	76 (91.6)
	二重盲検期最終評価時	118	20 (16.9)	67 (56.8)	17 (14.4)	10 (8.5)	4 (3.4)	87 (73.7)
プラセボ群	二重盲検期開始時	118	16 (13.6)	88 (74.6)	14 (11.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	104 (88.1)
	4 週後	54	12 (22.2)	29 (53.7)	11 (20.4)	2 (3.7)	0 (0.0)	41 (75.9)
	二重盲検期最終評価時	117	15 (12.8)	48 (41.0)	32 (27.4)	21 (17.9)	1 (0.9)	63 (53.8)

06 試験総括報告書表 11.4-13 から引用

2.7.3.3.2.1.8 医師満足度

(1)　用量調節期

03 試験の用量調節期における医師満足度のカテゴリ別頻度集計を表 2.7.3.3-36 に、06 試験の用量調節期における医師満足度のカテゴリ別頻度集計を表 2.7.3.3-37 に示した。

用量調節期最終評価時において、医師満足度が「満足」以上の割合は、03 試験で 71.9%（151/210 例）、06 試験で 72.5%（245/338 例）であり、いずれの試験も高かった。

表 2.7.3.3-36　03 試験の用量調節期最終評価時における医師満足度のカテゴリ別頻度集計
（用量調節期の有効性解析対象集団）

評価時点	例数	医師満足度、n (%)					
		すごく満足	満足	満足・不満のどちらでもない	不満	すごく不満	「満足」以上
用量調節期最終評価時	210	27 (12.9)	124 (59.0)	43 (20.5)	14 (6.7)	2 (1.0)	151 (71.9)

03 試験総括報告書表 11.4-16 を一部改変

表 2.7.3.3-37　06 試験の用量調節期最終評価時における医師満足度のカテゴリ別頻度集計
（用量調節期の有効性解析対象集団）

評価時点	例数	医師満足度、n (%)					
		すごく満足	満足	満足・不満のどちらでもない	不満	すごく不満	「満足」以上
用量調節期最終評価時	338	45 (13.3)	200 (59.2)	74 (21.9)	17 (5.0)	2 (0.6)	245 (72.5)

06 試験総括報告書表 14.2.8-2 から引用

(2)　二重盲検期

03 試験の二重盲検期における医師満足度のカテゴリ別頻度集計を表 2.7.3.3-38 に、06 試験の二重盲検期における医師満足度のカテゴリ別頻度集計を表 2.7.3.3-39 に示した。

03 試験の二重盲検期最終評価時において、医師満足度が「満足」以上の割合は、03 試験で HP-3150 群 64.8%（46/71 例）、プラセボ群 63.5%（40/63 例）であり、HP-3150 群とプラセボ群とで特記すべき違いはみられなかった。

06 試験で HP-3150 群 76.3%（90/118 例）、プラセボ群 64.4%（76/118 例）であり、プラセボ群と比較して HP-3150 群で高かった。

表 2.7.3.3-38　03 試験の二重盲検期の各評価時点における医師満足度のカテゴリ別頻度集計（FAS）

投与群	評価時点	例数	医師満足度、n (%)					
			すごく満足	満足	満足・不満のどちらでもない	不満	すごく不満	「満足」以上
HP-3150 群	二重盲検期開始時	76	13 (17.1)	55 (72.4)	8 (10.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	68 (89.5)
	4 週後	40	11 (27.5)	26 (65.0)	3 (7.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	37 (92.5)
	二重盲検期最終評価時	71	13 (18.3)	33 (46.5)	16 (22.5)	9 (12.7)	0 (0.0)	46 (64.8)
プラセボ群	二重盲検期開始時	79	12 (15.2)	58 (73.4)	9 (11.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	70 (88.6)
	4 週後	34	9 (26.5)	21 (61.8)	3 (8.8)	1 (2.9)	0 (0.0)	30 (88.2)
	二重盲検期最終評価時	63	10 (15.9)	30 (47.6)	15 (23.8)	8 (12.7)	0 (0.0)	40 (63.5)

03 試験総括報告書表 11.4-17 を一部改変

表 2.7.3.3-39　06 試験の二重盲検期の各評価時点における医師満足度のカテゴリ別頻度集計（FAS）

投与群	評価時点	例数	医師満足度、n (%)					
			すごく満足	満足	満足・不満のどちらでもない	不満	すごく不満	「満足」以上
HP-3150 群	二重盲検期開始時	120	21 (17.5)	90 (75.0)	8 (6.7)	0 (0.0)	1 (0.8)	111 (92.5)
	4 週後	83	23 (27.7)	52 (62.7)	6 (7.2)	2 (2.4)	0 (0.0)	75 (90.4)
	二重盲検期最終評価時	118	24 (20.3)	66 (55.9)	16 (13.6)	9 (7.6)	3 (2.5)	90 (76.3)
プラセボ群	二重盲検期開始時	118	22 (18.6)	87 (73.7)	9 (7.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	109 (92.4)
	4 週後	54	11 (20.4)	36 (66.7)	4 (7.4)	2 (3.7)	1 (1.9)	47 (87.0)
	二重盲検期最終評価時	118	15 (12.7)	61 (51.7)	24 (20.3)	15 (12.7)	3 (2.5)	76 (64.4)

06 試験総括報告書表 11.4-14 から引用

2.7.3.3.2.2 非対照試験（04 試験）

2.7.3.3.2.2.1 VAS

04 試験の VAS 値及び VAS 値変化量を表 2.7.3.3-40 に、その推移図を図 2.7.3.3-7 に示した。

VAS 値（平均値 ± 標準偏差）は、投与前 27.1 ± 23.0mm、14 日目 19.7 ± 20.3mm、28 日目 18.2 ± 21.0mm、56 日目 15.2 ± 18.0mm、84 日目 11.7 ± 14.3mm、最終評価時 22.2 ± 23.2mm であった。投与前からの VAS 値変化量（平均値 ± 標準偏差）は、14 日目-7.1 ± 20.7mm、28 日目-8.7 ± 24.8mm、56 日目-10.0 ± 21.7mm、84 日目-9.5 ± 16.2mm、最終評価時-5.0 ± 25.7mm であった。

VAS 値（平均値）は、投与前から 21 日目付近まで経時的に減少し、以降 56 日目（8 週目）までは 15～19mm の範囲で推移した。57 日目以降は症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用していない患者の治験薬投与期間であり、84 日目（12 週目）までの VAS 値（平均値）は 9～15mm の範囲で推移した。

症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無別の VAS 値は、「なし」では、投与前から 21 日目付近まで経時的に減少し、以降 84 日目まで 9～17mm の範囲で推移した。「あり」では、投与前から 21 日目付近まで経時的に減少し、以降 56 日目まで 16～22mm の範囲で推移した。

表 2.7.3.3-40　04 試験の VAS 値及び VAS 値変化量の記述統計量（FAS）

症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無	評価時点	例数	VAS 値、mm					VAS 値変化量、mm				
			平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
全体	投与前	109	27.1	23.0	21.0	0	99	-	-	-	-	-
	7 日目	104	23.1	22.1	18.0	0	99	-3.9	18.5	-2.5	-90	40
	14 日目	100	19.7	20.3	13.0	0	100	-7.1	20.7	-3.0	-93	46
	21 日目	97	16.3	18.5	9.0	0	100	-10.7	22.6	-7.0	-93	37
	28 日目	92	18.2	21.0	9.0	0	99	-8.7	24.8	-4.0	-92	69
	35 日目	90	16.2	19.8	7.0	0	99	-10.4	21.7	-5.0	-93	32
	42 日目	86	16.1	17.8	8.0	0	77	-9.5	23.4	-6.0	-93	54
	49 日目	82	16.4	18.4	8.5	0	79	-9.2	23.7	-4.5	-92	46
	56 日目	67	15.2	18.0	8.0	0	78	-10.0	21.7	-5.0	-85	32
	63 日目	33	11.4	16.1	8.0	0	77	-12.1	23.7	-6.0	-85	26
	70 日目	33	11.7	15.9	8.0	0	76	-11.8	22.3	-5.0	-85	25
	77 日目	32	11.5	16.8	5.0	0	74	-12.6	22.3	-3.5	-85	23
	84 日目	22	11.7	14.3	7.0	0	48	-9.5	16.2	-3.0	-50	13
	最終評価時	109	22.2	23.2	14.0	0	99	-5.0	25.7	-2.0	-93	69
なし	投与前	50	27.7	25.1	20.5	0	99	-	-	-	-	-
	7 日目	48	23.0	25.3	13.0	0	99	-3.8	16.2	-1.0	-50	37
	14 日目	46	20.3	23.3	11.5	0	100	-6.5	19.8	-3.0	-73	28
	21 日目	43	15.0	21.9	7.0	0	100	-11.6	24.8	-6.0	-83	37
	28 日目	42	16.0	22.3	8.0	0	99	-10.8	27.2	-4.5	-85	69
	35 日目	40	16.1	24.3	5.5	0	99	-10.8	22.6	-4.0	-85	32
	42 日目	38	12.3	16.6	6.5	0	77	-11.2	23.1	-6.0	-85	29
	49 日目	34	13.1	18.2	6.5	0	79	-11.0	25.4	-6.0	-85	46
	56 日目	34	12.2	18.5	5.5	0	78	-11.9	25.1	-8.5	-85	31
	63 日目	33	11.4	16.1	8.0	0	77	-12.1	23.7	-6.0	-85	26
	70 日目	33	11.7	15.9	8.0	0	76	-11.8	22.3	-5.0	-85	25
	77 日目	32	11.5	16.8	5.0	0	74	-12.6	22.3	-3.5	-85	23
	84 日目	22	11.7	14.3	7.0	0	48	-9.5	16.2	-3.0	-50	13
	最終評価時	50	20.4	24.3	8.0	0	99	-7.3	25.4	-2.0	-85	69

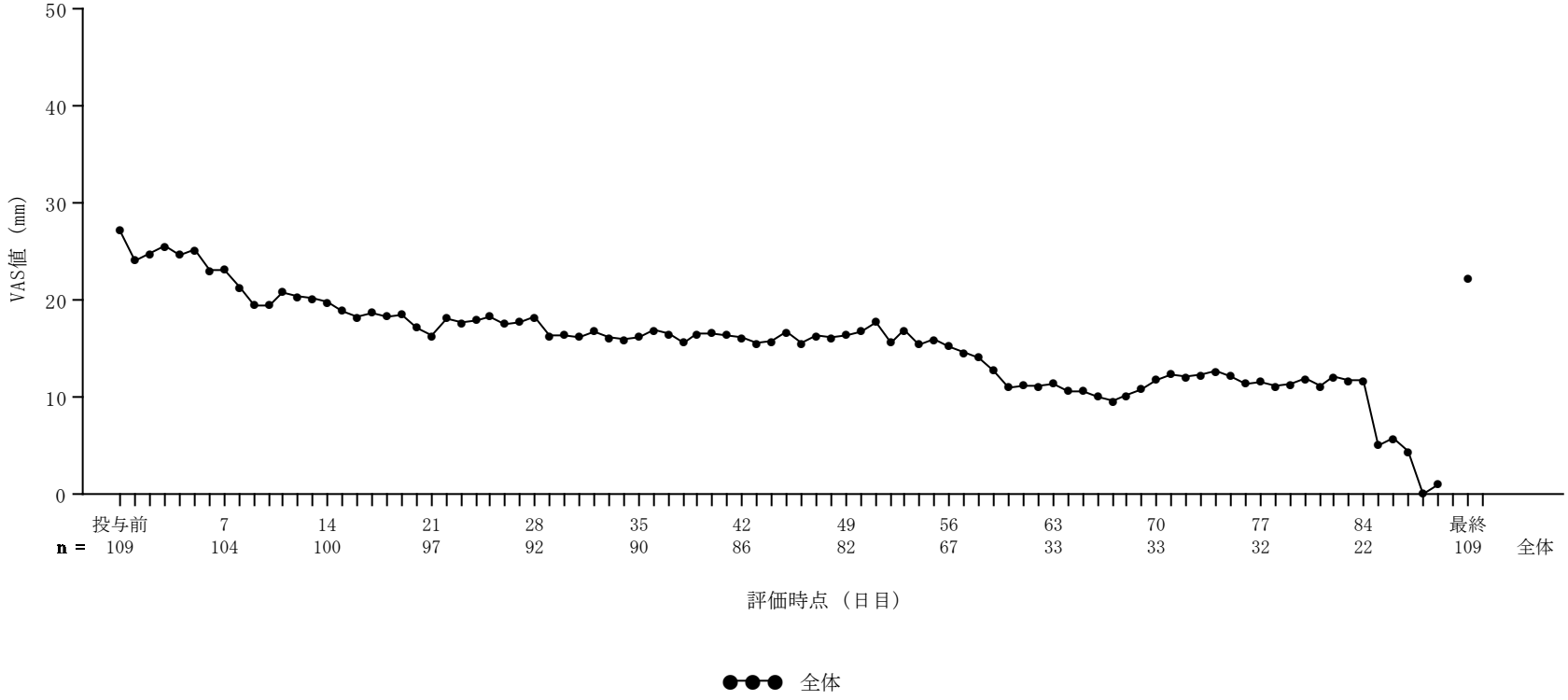
表 2.7.3.3-40　04 試験の VAS 値及び VAS 値変化量の記述統計量（FAS）（続き）

症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無	評価時点	例数	VAS 値、mm					VAS 値変化量、mm				
			平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
あり	投与前	59	26.7	21.3	21.0	0	93	-	-	-	-	-
	7 日目	56	23.3	19.2	21.5	0	63	-3.9	20.3	-3.0	-90	40
	14 日目	54	19.2	17.5	15.0	0	65	-7.6	21.5	-4.0	-93	46
	21 日目	54	17.3	15.5	12.0	0	59	-9.9	20.9	-7.0	-93	36
	28 日目	50	20.1	19.9	14.0	0	79	-7.0	22.8	-4.0	-92	37
	35 日目	50	16.2	15.5	13.0	0	55	-10.2	21.1	-5.5	-93	32
	42 日目	48	19.0	18.3	14.0	0	63	-8.2	23.7	-6.0	-93	54
	49 日目	48	18.8	18.3	11.5	0	63	-7.9	22.7	-3.5	-92	45
	56 日目	33	18.4	17.1	14.0	0	55	-8.1	17.8	-5.0	-42	32
	最終評価時	59	23.6	22.4	17.0	0	79	-3.0	26.1	-3.0	-93	54

04 試験総括報告書表 11.4-1 及び表 11.4-2 より作成

図 2.7.3.3-7　04 試験の VAS 値の推移（FAS）

症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無：全体



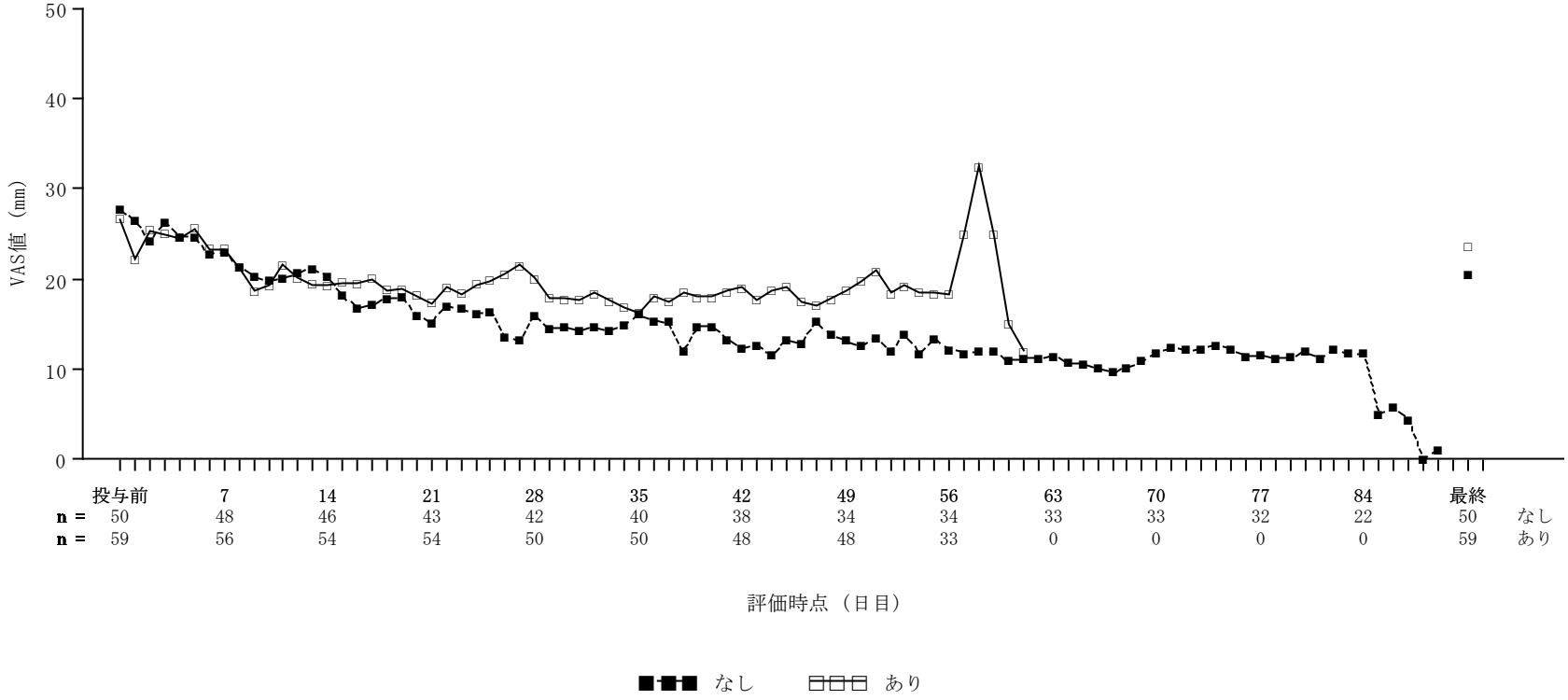
平均値

全体：85 日目～89 日目；n = 1～5

Confidential

図 2.7.3.3-7　04 試験の VAS 値の推移（FAS）（続き）

症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無：なし、あり



平均値

なし：85 日目～89 日目；n＝1～5、あり：57 日目～61 日目；n＝1～9

04 試験総括報告書図 11.4-1 から引用

Confidential

2.7.3.3.2.2.2 痛みの強度尺度

04 試験における痛みの強度尺度のカテゴリ別頻度集計を表 2.7.3.3-41 に示した。

痛みの強度尺度が「軽度」以下の割合は、投与前 62.4%（68/109 例）、4 週後 74.7%（71/95 例）、8 週後 78.3%（65/83 例）、12 週後 90.3%（28/31 例）、最終評価時 67.0%（73/109 例）であった。痛みの強度尺度が「軽度」以下の割合は、投与前（62.4%）から 3 週後（79.4%）まで経時的に増加し、以降 12 週後まで 70～95%の範囲で推移した。

症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無別では、「なし」における「軽度」以下の割合は、投与前（64.0%）から 2 週後（87.0%）まで経時的に増加し、以降 12 週後まで 75～95%の範囲で推移した。「あり」における「軽度」以下の割合は、投与前（61.0%）から 3 週後（75.5%）まで増加傾向で、以降 8 週後まで 65～75%の範囲で推移した。

表 2.7.3.3-41　04 試験の各評価時点における痛みの強度尺度のカテゴリ別頻度集計（FAS）

症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無	評価時点	例数	痛みの強度尺度、n (%)				
			なし	軽度	中等度	高度	「軽度」以下
全体	投与前	109	8 (7.3)	60 (55.0)	37 (33.9)	4 (3.7)	68 (62.4)
	1 週後	107	17 (15.9)	53 (49.5)	31 (29.0)	6 (5.6)	70 (65.4)
	2 週後	101	17 (16.8)	58 (57.4)	22 (21.8)	4 (4.0)	75 (74.3)
	3 週後	97	16 (16.5)	61 (62.9)	17 (17.5)	3 (3.1)	77 (79.4)
	4 週後	95	17 (17.9)	54 (56.8)	20 (21.1)	4 (4.2)	71 (74.7)
	6 週後	91	18 (19.8)	48 (52.7)	22 (24.2)	3 (3.3)	66 (72.5)
	8 週後	83	19 (22.9)	46 (55.4)	18 (21.7)	0 (0.0)	65 (78.3)
	10 週後	33	7 (21.2)	22 (66.7)	4 (12.1)	0 (0.0)	29 (87.9)
	12 週後	31	9 (29.0)	19 (61.3)	3 (9.7)	0 (0.0)	28 (90.3)
	最終評価時	109	22 (20.2)	51 (46.8)	27 (24.8)	9 (8.3)	73 (67.0)
なし	投与前	50	3 (6.0)	29 (58.0)	15 (30.0)	3 (6.0)	32 (64.0)
	1 週後	49	10 (20.4)	26 (53.1)	10 (20.4)	3 (6.1)	36 (73.5)
	2 週後	46	10 (21.7)	30 (65.2)	3 (6.5)	3 (6.5)	40 (87.0)
	3 週後	44	9 (20.5)	28 (63.6)	5 (11.4)	2 (4.5)	37 (84.1)
	4 週後	42	11 (26.2)	25 (59.5)	3 (7.1)	3 (7.1)	36 (85.7)
	6 週後	40	10 (25.0)	21 (52.5)	8 (20.0)	1 (2.5)	31 (77.5)
	8 週後	35	8 (22.9)	23 (65.7)	4 (11.4)	0 (0.0)	31 (88.6)
	10 週後	33	7 (21.2)	22 (66.7)	4 (12.1)	0 (0.0)	29 (87.9)
	12 週後	31	9 (29.0)	19 (61.3)	3 (9.7)	0 (0.0)	28 (90.3)
	最終評価時	50	10 (20.0)	27 (54.0)	9 (18.0)	4 (8.0)	37 (74.0)
あり	投与前	59	5 (8.5)	31 (52.5)	22 (37.3)	1 (1.7)	36 (61.0)
	1 週後	58	7 (12.1)	27 (46.6)	21 (36.2)	3 (5.2)	34 (58.6)
	2 週後	55	7 (12.7)	28 (50.9)	19 (34.5)	1 (1.8)	35 (63.6)
	3 週後	53	7 (13.2)	33 (62.3)	12 (22.6)	1 (1.9)	40 (75.5)
	4 週後	53	6 (11.3)	29 (54.7)	17 (32.1)	1 (1.9)	35 (66.0)
	6 週後	51	8 (15.7)	27 (52.9)	14 (27.5)	2 (3.9)	35 (68.6)
	8 週後	48	11 (22.9)	23 (47.9)	14 (29.2)	0 (0.0)	34 (70.8)
	最終評価時	59	12 (20.3)	24 (40.7)	18 (30.5)	5 (8.5)	36 (61.0)

04 試験総括報告書表 11.4-7 を一部改変

2.7.3.3.2.2.3 睡眠の質

04 試験における睡眠の質のカテゴリ別頻度集計を表 2.7.3.3-42 に示した。

睡眠の質が「まあまあ眠れる」以上の割合は、投与前 85.3%（93/109 例）、4 週後 89.5%（85/95 例）、8 週後 92.8%（77/83 例）、12 週後 90.3%（28/31 例）、最終評価時 80.7%（88/109 例）であった。睡眠の質が「まあまあ眠れる」以上の割合は、投与前（85.3%）から 3 週後（91.8%）まで増加傾向で、以降 12 週後まで 90%程度を維持した。

症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無別では、「なし」における「まあまあ眠れる」以上の割合は、投与前（78.0%）から 4 週後（92.9%）まで増加傾向で、以降 12 週後まで 90～95%の範囲で維持した。「あり」における「まあまあ眠れる」以上の割合は、投与前（91.5%）から大きな変動はなく 8 週後まで 80～95%の範囲で推移した。

表 2.7.3.3-42　04 試験の各評価時点における睡眠の質のカテゴリ別頻度集計（FAS）

症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無	評価時点	例数	睡眠の質、n (%)				
			よく眠れる	まあまあ眠れる	あまり眠れない	全く眠れない	「まあまあ眠れる」以上
全体	投与前	109	50 (45.9)	43 (39.4)	15 (13.8)	1 (0.9)	93 (85.3)
	1 週後	107	48 (44.9)	42 (39.3)	16 (15.0)	1 (0.9)	90 (84.1)
	2 週後	101	48 (47.5)	42 (41.6)	11 (10.9)	0 (0.0)	90 (89.1)
	3 週後	97	48 (49.5)	41 (42.3)	7 (7.2)	1 (1.0)	89 (91.8)
	4 週後	95	48 (50.5)	37 (38.9)	10 (10.5)	0 (0.0)	85 (89.5)
	6 週後	91	46 (50.5)	36 (39.6)	8 (8.8)	1 (1.1)	82 (90.1)
	8 週後	83	45 (54.2)	32 (38.6)	6 (7.2)	0 (0.0)	77 (92.8)
	10 週後	33	22 (66.7)	8 (24.2)	3 (9.1)	0 (0.0)	30 (90.9)
	12 週後	31	19 (61.3)	9 (29.0)	3 (9.7)	0 (0.0)	28 (90.3)
	最終評価時	109	51 (46.8)	37 (33.9)	20 (18.3)	1 (0.9)	88 (80.7)
なし	投与前	50	23 (46.0)	16 (32.0)	10 (20.0)	1 (2.0)	39 (78.0)
	1 週後	49	23 (46.9)	20 (40.8)	5 (10.2)	1 (2.0)	43 (87.8)
	2 週後	46	26 (56.5)	14 (30.4)	6 (13.0)	0 (0.0)	40 (87.0)
	3 週後	44	23 (52.3)	17 (38.6)	3 (6.8)	1 (2.3)	40 (90.9)
	4 週後	42	24 (57.1)	15 (35.7)	3 (7.1)	0 (0.0)	39 (92.9)
	6 週後	40	25 (62.5)	12 (30.0)	3 (7.5)	0 (0.0)	37 (92.5)
	8 週後	35	20 (57.1)	13 (37.1)	2 (5.7)	0 (0.0)	33 (94.3)
	10 週後	33	22 (66.7)	8 (24.2)	3 (9.1)	0 (0.0)	30 (90.9)
	12 週後	31	19 (61.3)	9 (29.0)	3 (9.7)	0 (0.0)	28 (90.3)
	最終評価時	50	25 (50.0)	16 (32.0)	8 (16.0)	1 (2.0)	41 (82.0)
あり	投与前	59	27 (45.8)	27 (45.8)	5 (8.5)	0 (0.0)	54 (91.5)
	1 週後	58	25 (43.1)	22 (37.9)	11 (19.0)	0 (0.0)	47 (81.0)
	2 週後	55	22 (40.0)	28 (50.9)	5 (9.1)	0 (0.0)	50 (90.9)
	3 週後	53	25 (47.2)	24 (45.3)	4 (7.5)	0 (0.0)	49 (92.5)
	4 週後	53	24 (45.3)	22 (41.5)	7 (13.2)	0 (0.0)	46 (86.8)
	6 週後	51	21 (41.2)	24 (47.1)	5 (9.8)	1 (2.0)	45 (88.2)
	8 週後	48	25 (52.1)	19 (39.6)	4 (8.3)	0 (0.0)	44 (91.7)
	最終評価時	59	26 (44.1)	21 (35.6)	12 (20.3)	0 (0.0)	47 (79.7)

04 試験総括報告書表 11.4-9 を一部改変

2.7.3.3.2.2.4 患者満足度

04 試験における患者満足度のカテゴリ別頻度集計を表 2.7.3.3-43 に示した。

患者満足度が「満足」以上の割合は、4 週後 66.3%（63/95 例）、8 週後 60.2%（50/83 例）、12 週後 77.4%（24/31 例）、最終評価時 51.4%（56/109 例）であった。患者満足度が「満足」以上の割合は、6 週後（67.0%）まで経時的に増加し、以降 12 週後まで 60～80%の範囲で推移した。

症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無別では、「なし」における「満足」以上の割合は、6 週後（77.5%）まで経時的に増加し、以降 12 週後まで 70～80%の範囲で推移した。「あり」における「満足」以上の割合は、3 週後（62.3%）まで経時的に増加し、以降 8 週後まで 50～65%の範囲で推移した。

表 2.7.3.3-43　04 試験の各評価時点における患者満足度のカテゴリ別頻度集計（FAS）

症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無	評価時点	例数	患者満足度、n (%)					
			すごく満足	満足	満足・不満のどちらでもない	不満	すごく不満	「満足」以上
全体	1 週後	107	9 (8.4)	40 (37.4)	38 (35.5)	15 (14.0)	5 (4.7)	49 (45.8)
	2 週後	101	10 (9.9)	49 (48.5)	33 (32.7)	7 (6.9)	2 (2.0)	59 (58.4)
	3 週後	97	13 (13.4)	49 (50.5)	25 (25.8)	8 (8.2)	2 (2.1)	62 (63.9)
	4 週後	95	10 (10.5)	53 (55.8)	20 (21.1)	9 (9.5)	3 (3.2)	63 (66.3)
	6 週後	91	8 (8.8)	53 (58.2)	23 (25.3)	5 (5.5)	2 (2.2)	61 (67.0)
	8 週後	83	10 (12.0)	40 (48.2)	29 (34.9)	4 (4.8)	0 (0.0)	50 (60.2)
	10 週後	33	5 (15.2)	21 (63.6)	6 (18.2)	1 (3.0)	0 (0.0)	26 (78.8)
	12 週後	31	3 (9.7)	21 (67.7)	7 (22.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	24 (77.4)
	最終評価時	109	11 (10.1)	45 (41.3)	38 (34.9)	8 (7.3)	7 (6.4)	56 (51.4)
なし	1 週後	49	5 (10.2)	19 (38.8)	16 (32.7)	6 (12.2)	3 (6.1)	24 (49.0)
	2 週後	46	4 (8.7)	26 (56.5)	11 (23.9)	3 (6.5)	2 (4.3)	30 (65.2)
	3 週後	44	5 (11.4)	24 (54.5)	10 (22.7)	3 (6.8)	2 (4.5)	29 (65.9)
	4 週後	42	3 (7.1)	27 (64.3)	8 (19.0)	2 (4.8)	2 (4.8)	30 (71.4)
	6 週後	40	3 (7.5)	28 (70.0)	7 (17.5)	1 (2.5)	1 (2.5)	31 (77.5)
	8 週後	35	4 (11.4)	21 (60.0)	9 (25.7)	1 (2.9)	0 (0.0)	25 (71.4)
	10 週後	33	5 (15.2)	21 (63.6)	6 (18.2)	1 (3.0)	0 (0.0)	26 (78.8)
	12 週後	31	3 (9.7)	21 (67.7)	7 (22.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	24 (77.4)
	最終評価時	50	4 (8.0)	26 (52.0)	14 (28.0)	1 (2.0)	5 (10.0)	30 (60.0)
あり	1 週後	58	4 (6.9)	21 (36.2)	22 (37.9)	9 (15.5)	2 (3.4)	25 (43.1)
	2 週後	55	6 (10.9)	23 (41.8)	22 (40.0)	4 (7.3)	0 (0.0)	29 (52.7)
	3 週後	53	8 (15.1)	25 (47.2)	15 (28.3)	5 (9.4)	0 (0.0)	33 (62.3)
	4 週後	53	7 (13.2)	26 (49.1)	12 (22.6)	7 (13.2)	1 (1.9)	33 (62.3)
	6 週後	51	5 (9.8)	25 (49.0)	16 (31.4)	4 (7.8)	1 (2.0)	30 (58.8)
	8 週後	48	6 (12.5)	19 (39.6)	20 (41.7)	3 (6.3)	0 (0.0)	25 (52.1)
	最終評価時	59	7 (11.9)	19 (32.2)	24 (40.7)	7 (11.9)	2 (3.4)	26 (44.1)

04 試験総括報告書表 11.4-3 を一部改変

2.7.3.3.2.2.5 医師満足度

04 試験における医師満足度のカテゴリ別頻度集計を表 2.7.3.3-44 に示した。

医師満足度が「満足」以上の割合は、4 週後 68.4%（65/95 例）、8 週後 69.9%（58/83 例）、12 週後 87.1%（27/31 例）、最終評価時 64.2%（70/109 例）であった。医師満足度が「満足」以上の割合は、6 週後（71.4%）まで増加傾向で、以降 12 週後まで 65～90%の範囲で推移した。

症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無別では、「なし」における「満足」以上の割合は、6 週後（80.0%）まで経時的に増加し、以降 12 週後まで 70～90%の範囲で推移した。「あり」における「満足」以上の割合は、3 週後（67.9%）まで経時的に増加し、以降 8 週後まで 60～70%の範囲で推移した。

表 2.7.3.3-44　04 試験の各評価時点における医師満足度のカテゴリ別頻度集計（FAS）

症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無	評価時点	例数	医師満足度、n (%)					
			すごく満足	満足	満足・不満のどちらでもない	不満	すごく不満	「満足」以上
全体	1 週後	107	9 (8.4)	53 (49.5)	31 (29.0)	13 (12.1)	1 (0.9)	62 (57.9)
	2 週後	101	10 (9.9)	56 (55.4)	30 (29.7)	4 (4.0)	1 (1.0)	66 (65.3)
	3 週後	97	13 (13.4)	54 (55.7)	24 (24.7)	5 (5.2)	1 (1.0)	67 (69.1)
	4 週後	95	11 (11.6)	54 (56.8)	22 (23.2)	7 (7.4)	1 (1.1)	65 (68.4)
	6 週後	91	12 (13.2)	53 (58.2)	22 (24.2)	3 (3.3)	1 (1.1)	65 (71.4)
	8 週後	83	13 (15.7)	45 (54.2)	20 (24.1)	4 (4.8)	1 (1.2)	58 (69.9)
	10 週後	33	3 (9.1)	24 (72.7)	5 (15.2)	1 (3.0)	0 (0.0)	27 (81.8)
	12 週後	31	2 (6.5)	25 (80.6)	4 (12.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	27 (87.1)
	最終評価時	109	12 (11.0)	58 (53.2)	26 (23.9)	10 (9.2)	3 (2.8)	70 (64.2)
なし	1 週後	49	3 (6.1)	28 (57.1)	12 (24.5)	5 (10.2)	1 (2.0)	31 (63.3)
	2 週後	46	3 (6.5)	29 (63.0)	12 (26.1)	1 (2.2)	1 (2.2)	32 (69.6)
	3 週後	44	2 (4.5)	29 (65.9)	10 (22.7)	2 (4.5)	1 (2.3)	31 (70.5)
	4 週後	42	2 (4.8)	28 (66.7)	9 (21.4)	3 (7.1)	0 (0.0)	30 (71.4)
	6 週後	40	3 (7.5)	29 (72.5)	7 (17.5)	1 (2.5)	0 (0.0)	32 (80.0)
	8 週後	35	4 (11.4)	21 (60.0)	9 (25.7)	1 (2.9)	0 (0.0)	25 (71.4)
	10 週後	33	3 (9.1)	24 (72.7)	5 (15.2)	1 (3.0)	0 (0.0)	27 (81.8)
	12 週後	31	2 (6.5)	25 (80.6)	4 (12.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	27 (87.1)
	最終評価時	50	2 (4.0)	33 (66.0)	10 (20.0)	3 (6.0)	2 (4.0)	35 (70.0)
あり	1 週後	58	6 (10.3)	25 (43.1)	19 (32.8)	8 (13.8)	0 (0.0)	31 (53.4)
	2 週後	55	7 (12.7)	27 (49.1)	18 (32.7)	3 (5.5)	0 (0.0)	34 (61.8)
	3 週後	53	11 (20.8)	25 (47.2)	14 (26.4)	3 (5.7)	0 (0.0)	36 (67.9)
	4 週後	53	9 (17.0)	26 (49.1)	13 (24.5)	4 (7.5)	1 (1.9)	35 (66.0)
	6 週後	51	9 (17.6)	24 (47.1)	15 (29.4)	2 (3.9)	1 (2.0)	33 (64.7)
	8 週後	48	9 (18.8)	24 (50.0)	11 (22.9)	3 (6.3)	1 (2.1)	33 (68.8)
	最終評価時	59	10 (16.9)	25 (42.4)	16 (27.1)	7 (11.9)	1 (1.7)	35 (59.3)

04 試験総括報告書表 11.4-5 を一部改変

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

有効性の主な評価項目は、比較対照試験（03 試験、06 試験）では二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間、非対照試験（04 試験）では VAS であった。03 試験、06 試験及び 04 試験における主な評価項目について、背景因子別の部分集団解析の結果を以下に示した。

(1) 比較対照試験

03 試験について、背景因子別（性別、年齢、体重、評価部位、二重盲検期開始時の VAS 値、二重盲検期の治験薬投与量）の二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間のハザード比を付録　表 2.7.3.6-3 に示した。

例数が 20 例以上の部分集団のうち、ハザード比が 1 以上のカテゴリは「年齢」の「< 65 歳」、「体重」の「50～< 70kg」、「評価部位」の「胸部」、「腹部」及び「腰部」であった。その他の部分集団ではハザード比は 1 未満であり、「2.7.3.3.2.1.1 (2) 二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間のハザード比」で算出した HP-3150 群 / プラセボ群のハザード比（95%信頼区間）0.872（0.553, 1.376）と同様の傾向であった。

06 試験について、背景因子別（性別、年齢、体重、評価部位、二重盲検期開始時の VAS 値）の二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間のハザード比を付録　表 2.7.3.6-4 に示した。

背景因子のいずれの部分集団においてもハザード比は 1 未満で、「2.7.3.3.2.1.1 (2) 二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間のハザード比」で算出した HP-3150 群 / プラセボ群のハザード比（95%信頼区間）0.459（0.275, 0.768）と大きく乖離するものがなく、有効性に影響を与えると考えられる部分集団はみられなかった。

(2) 非対照試験

04 試験について、背景因子別［性別、年齢、体重、評価部位、事前検査時の VAS 値、前治療（非オピオイド鎮痛剤）の有無］の VAS 値を付録　表 2.7.3.6-5～付録　表 2.7.3.6-10 に示した。

背景因子のいずれの部分集団においても、VAS 値（平均値）の投与前からの経時的な減少がみられ、有効性に影響を与えると考えられる部分集団はみられなかった。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本剤の用法・用量（案）の設定根拠を以下に示した。本剤の用法・用量（案）は、健康成人及びがん疼痛患者における臨床試験結果並びに母集団薬物動態解析結果より設定した。

(1) 最大用量及び投与回数の検討

本剤の用量は、既承認のジクロフェナクナトリウム錠 25mg（以下、既承認経口剤）の薬物動態パラメータをもとに、既承認経口剤の本邦 1 日最大承認用量 100mg の曝露量を超えないように設定した。

HP-3150 225mg を 1 日 1 回反復投与した際の定常状態における C_{max} 及び AUC は、05 試験の結果からの推定値はそれぞれ 192ng/mL 及び 3210ng·hr/mL、母集団薬物動態解析からの推定値はそれぞれ 294.16ng/mL 及び 3052.2ng·hr/mL であった。これらの値はいずれも、文献値から推定した

既承認経口剤の 1 日用量 100mg を反復投与した際の定常状態における C_{max} 及び AUC_{0-24}（それぞれ 415ng/mL より大きい及び 3992ng·hr/mL）を上回らないと推察された。また、AUC について、HP-3150 225mg の既承認経口剤の 1 日用量 100mg に対する相対的バイオアベイラビリティは約 76%と推定された（2.7.1.3.1 参照）。以上より、本剤は 1 日最大 225mg まで投与可能と考えた。

また、HP-3150 225mg を 1 日 1 回反復投与した際の AUC は、既承認経口剤の 1 日用量 100mg を反復投与した際の AUC と同程度と推測されたことから、本剤は 1 日 1 回の投与が適切と考え、本剤の開発においては、入浴等の生活習慣、1 日の生活サイクルも考慮し、一貫して投与間隔を 24 時間（1 日 1 回）とした。

(2) 投与部位の検討

04 試験において、投与部位ごとの投与量 75mg 換算した血漿中ジクロフェナク濃度（平均値）は、胸部 15.3ng/mL、腹部 23.1ng/mL、上腕部 26.9ng/mL、背部 23.0ng/mL、腰部 22.5ng/mL、大腿部 13.9ng/mL、その他 14.4ng/mL、2 部位以上 19.5ng/mL であった。なお、「その他」の部位としては、肩、下腿部等が認められた。また、「2 部位以上」の組合わせとしては、胸部と大腿部、胸部と上腕部、上腕部と大腿部、胸部と背部と腰部等、複数認められた。各部位の血漿中ジクロフェナク濃度にばらつきがみられたものの、腰部を基準とした場合、腰部以外の部位に投与された際の血漿中ジクロフェナク濃度の分布は、おおむね腰部と同程度であった。また、投与 1 週後の剥離後製剤の薬物残存量より算出した投与部位別の治験薬 1 枚あたりの推定薬物吸収率は同程度であり投与部位の違いによる推定薬物吸収率に大きな違いはなかった（2.7.2.3.2.4 参照）。

以上より、本剤は胸部、腹部、上腕部、背部、腰部、上腕部等に投与可能と考えた。

(3) 臨床試験成績による用量の検討

03 試験の二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間のハザード比（95%信頼区間、p 値）は、0.872（0.553, 1.376、p = 0.5558、Cox の比例ハザードモデル）であり、HP-3150 群の鎮痛効果不十分となるまでの期間はプラセボ群と比較して延長する傾向にあるが、統計学的な有意差はみられなかったことから、03 試験データを用い探索的な追加解析を実施した。二重盲検期における鎮痛効果不十分の定義を「患者が鎮痛効果不十分を理由に治験中止を申し出た場合」とした場合、患者が鎮痛効果不十分を理由に治験中止を申し出るまでの期間のハザード比（95%信頼区間）は 0.482（0.261, 0.887）であり、プラセボに対する HP-3150 の有効性が示唆された。また、投与量別の鎮痛効果不十分を理由に治験中止を申し出るまでの期間のハザード比（95%信頼区間）は、75mg で 0.720（0.278, 1.868）、150mg で 0.487（0.187, 1.271）、225mg で 0.245（0.049, 1.218）であり、二重盲検期移行時の投与量の増加に伴いハザード比が小さくなる傾向がみられた。

以上の結果から、がん疼痛に対する HP-3150 の 1 日投与量として 75mg は鎮痛効果が十分でないものと考えられたため、HP-3150 の開始用量を 150mg、最大用量を 225mg とし 06 試験を実施することとした（2.7.3.3.2.1.1 (2) 参照）。

06 試験において、主要評価項目である二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間は、プラセボ群と比較して HP-3150 群で有意に延長した（p = 0.0016、二重盲検期移行時の投与量を層別因子とした層別一般化 Wilcoxon 検定）（2.7.3.3.2.1.1 (1) 参照）。二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間のハザード比（95%信頼区間、p 値）は、0.459（0.275, 0.768、p = 0.0030、

二重盲検期移行時の投与量を層別因子とした Cox の比例ハザードモデル）であった（2.7.3.3.2.1.1 (2) 参照）。また、安全性に大きな問題はなかった（2.7.4.2.1 (2) 参照）。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

長期投与試験として実施した 04 試験は、開始用量が 75mg、投与期間が最長 12 週間（症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用していない患者は最長 12 週間、症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用している患者は最長 8 週間）であったため、申請用量である 150mg を開始用量とした際の効果の持続、耐薬性について検討した。

04 試験における VAS 値及び VAS 値変化量を表 2.7.3.3-40 に、VAS 値の推移図を図 2.7.3.3-7 に示した。

FAS における VAS 値（平均値）は、投与前から 21 日目付近まで経時的に減少し、以降 56 日目（8 週目）までは 15～19mm の範囲で推移した。57 日目以降は症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用していない患者の治験薬投与期間であり、84 日目（12 週目）までの VAS 値（平均値）は 9～15mm の範囲で推移した。症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無別の VAS 値は、「なし」では、投与前から 21 日目付近まで経時的に減少し、以降 84 日目まで 9～17mm の範囲で推移した。「あり」では、投与前から 21 日目付近まで経時的に減少し、以降 56 日目まで 16～22mm の範囲で推移した。

FAS のうち、治験薬投与期間中 1 回でも増量した患者（HP-3150 150 又は 225mg を 1 回でも投与された患者）における VAS 値及び VAS 値変化量を付録　表 2.7.3.6-11 に示した。

治験薬投与期間中 1 回でも増量した患者における VAS 値（平均値）は投与前から 21 日目付近まで減少し、以降 56 日目までは 17～23mm の範囲で推移した。57 日目以降は症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用していない患者の治験薬投与期間であり、84 日目までの VAS 値（平均値）は 12～20mm の範囲で推移した。

また、開始用量が 150mg、投与期間が 2～4 週間である 06 試験の用量調節期における VAS 値及び VAS 値変化量を表 2.7.3.3-17 に、その推移図を図 2.7.3.3-4 に示した。

用量調節期における VAS 値（平均値）は、3 日目以降で投与前から 15mm 以上の低下がみられた。

HP-3150 の申請用量である 150mg を開始用量とした 06 試験では、投与期間が 2～4 週間の用量調節期において、投与開始 3 日目以降継続した VAS 値の低下がみられた。

開始用量が 75mg である 04 試験においては、投与開始から 21 日目付近まで経時的に VAS 値の低下がみられ、以降最長 12 週目まで変動はあるものの VAS 値の低下が維持された。また、治験期間中 1 回以上増量し、HP-3150 150 又は 225mg を 1 回でも投与された患者においても同様に、投与開始から最長 12 週目まで VAS 値の低下が維持された。

以上より、長期投与に伴う効果の減弱はみられず、耐薬性の問題はないと考えられた。

2.7.3.6 付録

表 2.7.3.6-1 有効性試験の要約
表 2.7.3.6-2 有効性試験の結果の要約
表 2.7.3.6-3 03 試験の背景因子別の二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間のハザード比（FAS）
表 2.7.3.6-4 06 試験の背景因子別の二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間のハザード比（FAS）
表 2.7.3.6-5 04 試験における背景因子（性別）別の VAS 値の記述統計量（FAS）
表 2.7.3.6-6 04 試験における背景因子（年齢）別の VAS 値の記述統計量（FAS）
表 2.7.3.6-7 04 試験における背景因子（体重）別の VAS 値の記述統計量（FAS）
表 2.7.3.6-8 04 試験における背景因子（評価部位）別の VAS 値の記述統計量（FAS）
表 2.7.3.6-9 04 試験における背景因子(事前検査時の VAS 値)別の VAS 値の記述統計量(FAS)
表 2.7.3.6-10 04 試験における背景因子［前治療（非オピオイド鎮痛剤）の有無］別の VAS 値の記述統計量（FAS）
表 2.7.3.6-11 04 試験における試験期間中の増量の有無別 VAS 値及び VAS 値変化量（FAS）

表 2.7.3.6-1　有効性試験の要約

試験名 治験実施計画書番号 資料番号	治験期間 目標症例数（計画時）	デザイン 対照の種類	目的	用法・用量 投与期間	登録例数 / 完了例数 （解析時）	男性 / 女性（例数） 年齢の中央値 （最小値, 最大値）	対象及び主な選択基準	主たるエンドポイント
03 試験 HP-3150-JP-03 5.3.5.1-1	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月 用量調節期移行例数：275 例 二重盲検期移行例数：192 例（96 例/群） 必要イベント数[a]：72 例	多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、ランダム化治療中止	有効性及び安全性	用量調節期： HP-3150 75、150、225mg 1 日 1 回投与（胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部等） 漸増投与（最大 225mg/day） 6～22 日 二重盲検期： HP-3150 75、150、225mg 各プラセボ 1 日 1 回投与（胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部等） 固定用量（二重盲検期移行直前と同量） 4 週間	用量調節期： 212 / 186 例 二重盲検期： HP-3150 群 77 / 38 例 プラセボ群 80 / 33 例	用量調節期： 137 / 73 例、69.0（36, 95）歳 二重盲検期： HP-3150 群：51 / 25 例、67.5（38, 95）歳 プラセボ群：54 / 25 例、69.0（36, 88）歳	対象：がん疼痛患者 年齢：20 歳以上 非オピオイド鎮痛剤の投与が必要な患者、かつ治験期間中、非オピオイド鎮痛剤のみでがん疼痛治療の継続が期待される患者	二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間
06 試験 HP-3150-JP-06 5.3.5.1-2	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月 用量調節期移行例数：480 例 二重盲検期移行例数：235 例 必要イベント数[a]：61 例	多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、ランダム化治療中止	有効性及び安全性	用量調節期： HP-3150 150、225mg 1 日 1 回投与（胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部等） 漸増投与（最大 225mg/day） 2～4 週間 二重盲検期： HP-3150 150、225mg 各プラセボ 1 日 1 回投与（胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部等） 固定用量（二重盲検期移行直前と同量） 4 週間	用量調節期： 341 / 261 例 二重盲検期： HP-3150 群 120 / 84 例 プラセボ群 120 / 53 例	用量調節期： 183 / 156 例、69.0（34, 89）歳 二重盲検期： HP-3150 群：66 /54 例、68.0（41, 89）歳 プラセボ群：61 /57 例、68.5（34, 87）歳	対象：がん疼痛患者 年齢：20 歳以上 非オピオイド鎮痛剤の投与が必要な患者、かつ治験期間中、非オピオイド鎮痛剤のみでがん疼痛治療の継続が期待される患者	二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間

Confidential

表 2.7.3.6-1　有効性試験の要約（続き）

試験名 治験実施計画書番号 資料番号	治験期間 目標症例数（計画時）	デザイン 対照の種類	目的	用法・用量 投与期間	登録例数 / 完了例数 （解析時）	男性 / 女性（例数） 年齢の中央値 （最小値, 最大値）	対象及び主な選択基準	主たるエンドポイント
04 試験 HP-3150-JP-04 5.3.5.2-1	20[redacted] 年 [redacted] 月 ～ 20[redacted] 年 [redacted] 月 登録例数：100 例 なし [b)]：30 例以上、 あり [b)]：30 例以上	多施設共同、非盲検、非対照	長期投与時の安全性、有効性、薬物動態	HP-3150 75、150、225mg 1 日 1 回投与（胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部等） 漸増投与（最大 225mg/day） 最長 12 週間 なし [b)]：最長 12 週間 あり [b)]：最長 8 週間	109 / 78 例 なし [b)]：50 / 30 例 あり [b)]：59 / 48 例	60 / 49 例、67.0（38, 87）歳 なし [b)]：22 / 28 例、67.0（39, 87）歳 あり [b)]：38 / 21 例、67.0（38, 85）歳	対象：がん疼痛患者 年齢：20 歳以上 非オピオイド鎮痛剤の投与が必要な患者、又は非オピオイド鎮痛剤を投与中の患者	VAS

a：二重盲検期移行後に鎮痛効果不十分と判定された症例数

b：症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無

表 2.7.3.6-2　有効性試験の結果の要約

試験名 治験実施計画書番号 資料番号	投与期間	主要解析対象集団	投与群又は対象患者	解析対象例数	主たるエンドポイント	評価結果				
03 試験 HP-3150-JP-03 5.3.5.1-1	用量調節期：6～22 日 二重盲検期：4 週間	FAS	HP-3150 群	76	二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間	プラセボ群と比較して HP-3150 群で延長する傾向にあるが、統計学的な有意差はみられなかった p = 0.5696（Log-rank 検定）				
			プラセボ群	79						
06 試験 HP-3150-JP-06 5.3.5.1-2	用量調節期：2～4 週間 二重盲検期：4 週間	FAS	HP-3150 群	120	二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間	プラセボ群と比較して HP-3150 群で有意に延長した p = 0.0016（二重盲検期移行時の投与量を層別因子とした層別一般化 Wilcoxon 検定）				
			プラセボ群	118						
04 試験 HP-3150-JP-04 5.3.5.2-1	最長 12 週間 （なし [a)]：最長 12 週間 あり [a)]：最長 8 週間）	FAS	全体	109	VAS （mm）	投与前	28 日目	56 日目	84 日目	最終評価時
						27.1 ± 23.0	18.2 ± 21.0	15.2 ± 18.0	11.7 ± 14.3	22.2 ± 23.2
			なし [a)]	50		27.7 ± 25.1	16.0 ± 22.3	12.2 ± 18.5	11.7 ± 14.3	20.4 ± 24.3
			あり [a)]	59		26.7 ± 21.3	20.1 ± 19.9	18.4 ± 17.1		23.6 ± 22.4

a：症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無

Confidential

表 2.7.3.6-3　03 試験の背景因子別の二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間のハザード比（FAS）

項目	分類	例数	HP-3150 群 / プラセボ群		
			ハザード比	ハザード比の 95%信頼区間	
				下限値	上限値
性別	男性	105	0.959	0.538	1.709
	女性	50	0.738	0.351	1.553
年齢 (歳)	< 65	46	1.033	0.474	2.253
	65～< 75	57	0.935	0.442	1.978
	75～	52	0.637	0.264	1.539
体重 (kg)	< 50	49	0.545	0.252	1.180
	50～< 70	84	1.171	0.628	2.186
	70～	22	0.941	0.223	3.975
評価部位	胸部	32	1.568	0.392	6.272
	腹部	53	1.135	0.558	2.306
	上腕部 [a)]	2	-	-	-
	背部	20	0.319	0.075	1.349
	腰部	29	1.071	0.359	3.200
	大腿部 [a)]	3	-	-	-
	その他	16	0.403	0.117	1.387
VAS 値 (mm)[b)]	0～10	88	0.926	0.477	1.797
	10 <～20	36	0.608	0.267	1.383
	20 <～30	19	1.195	0.297	4.812
	30 <～40	9	0.984	0.164	5.926
	40～[c)]	3	999 <	-	-
治験薬投与量 (mg)	75	74	0.986	0.486	2.002
	150	54	0.860	0.414	1.788
	225	27	0.911	0.306	2.713

a：ハザード比が推定されなかった分類

b：二重盲検期 1 日目（二重盲検期開始時）の直前 3 日間の平均値

c：ハザード比が収束しなかった分類

03 試験総括報告書表 14.2.11-1 を一部改変

表 2.7.3.6-4　06 試験の背景因子別の二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間のハザード比（FAS）

項目	分類	例数	HP-3150 群 / プラセボ群		
			ハザード比 [a)]	ハザード比の 95%信頼区間	
				下限値	上限値
性別	男性	127	0.399	0.202	0.788
	女性	111	0.569	0.254	1.271
年齢 (歳)	< 65	92	0.635	0.299	1.349
	65～< 75	88	0.365	0.137	0.970
	75～	58	0.431	0.153	1.215
体重 (kg)	< 50	80	0.667	0.295	1.510
	50～< 70	134	0.452	0.213	0.959
	70～	24	0.206	0.043	0.978
評価部位	胸部	35	0.552	0.134	2.273
	腹部	85	0.463	0.191	1.121
	上腕部 [b)]	5	-	-	-
	背部	45	0.663	0.228	1.927
	腰部	36	0.486	0.161	1.465
	大腿部 [b)]	5	-	-	-
	その他	27	0.227	0.024	2.188
VAS 値 (mm)[c)]	0～< 10	160	0.423	0.226	0.792
	10～< 20	46	0.393	0.120	1.287
	20～	32	0.814	0.194	3.417

a：二重盲検期移行時の投与量（150mg 又は 225mg）を層別因子とした Cox の比例ハザードモデル

b：ハザード比が推定されなかった分類

c：二重盲検期 1 日目（二重盲検期開始時）の直前 3 日間の平均値

06 試験総括報告書表 14.2.10-1 を一部改変

表 2.7.3.6-5　04 試験における背景因子（性別）別の VAS 値の記述統計量（FAS）

評価時点	VAS 値、mm		
	性別	男性	女性
投与前	例数	60	49
	平均値	26.5	27.9
	標準偏差	20.6	25.9
14 日目	例数	55	45
	平均値	23.0	15.7
	標準偏差	19.7	20.5
28 日目	例数	48	44
	平均値	19.9	16.4
	標準偏差	20.3	21.8
42 日目	例数	45	41
	平均値	18.7	13.2
	標準偏差	19.2	15.9
56 日目	例数	34	33
	平均値	15.2	15.3
	標準偏差	16.9	19.2
70 日目	例数	14	19
	平均値	10.4	12.7
	標準偏差	12.6	18.2
84 日目	例数	9	13
	平均値	15.4	9.1
	標準偏差	19.6	9.1
最終評価時	例数	60	49
	平均値	25.4	18.2
	標準偏差	23.7	22.2

04 試験総括報告書表 14.2.7-1 を一部改変

表 2.7.3.6-6　04 試験における背景因子（年齢）別の VAS 値の記述統計量（FAS）

評価時点	VAS 値、mm			
	年齢 (歳)	< 65	65～< 75	75～
投与前	例数	41	38	30
	平均値	25.6	28.9	27.0
	標準偏差	22.0	24.4	23.4
14 日目	例数	38	34	28
	平均値	18.6	23.8	16.3
	標準偏差	18.2	23.1	19.1
28 日目	例数	37	31	24
	平均値	21.6	18.1	13.2
	標準偏差	22.4	20.9	18.5
42 日目	例数	34	30	22
	平均値	20.8	16.8	7.8
	標準偏差	21.5	16.1	9.4
56 日目	例数	27	22	18
	平均値	18.1	15.4	10.7
	標準偏差	21.8	16.7	12.1
70 日目	例数	14	10	9
	平均値	14.6	9.9	9.3
	標準偏差	21.9	6.0	12.8
84 日目	例数	10	6	6
	平均値	14.4	11.3	7.5
	標準偏差	18.4	9.9	10.7
最終評価時	例数	41	38	30
	平均値	26.4	20.2	18.8
	標準偏差	24.6	21.5	23.3

04 試験総括報告書表 14.2.7-2 を一部改変

表 2.7.3.6-7　04 試験における背景因子（体重）別の VAS 値の記述統計量（FAS）

評価時点	VAS 値、mm			
	体重 (kg)	< 50	50～< 70	70～
投与前	例数	39	63	7
	平均値	32.6	25.6	10.1
	標準偏差	25.4	21.5	10.5
14 日目	例数	34	59	7
	平均値	21.4	19.6	12.6
	標準偏差	23.2	18.8	18.5
28 日目	例数	34	52	6
	平均値	22.9	15.5	15.3
	標準偏差	25.5	16.5	26.9
42 日目	例数	34	47	5
	平均値	18.6	15.4	5.2
	標準偏差	20.1	16.6	3.7
56 日目	例数	26	37	4
	平均値	18.0	12.9	18.8
	標準偏差	21.1	14.1	29.0
70 日目	例数	14	17	2
	平均値	14.0	10.4	7.5
	標準偏差	22.8	8.2	9.2
84 日目	例数	7	13	2
	平均値	12.1	13.1	1.0
	標準偏差	17.2	13.7	0.0
最終評価時	例数	39	63	7
	平均値	23.7	20.9	25.0
	標準偏差	25.0	21.6	29.7

04 試験総括報告書表 14.2.7-3 を一部改変

表 2.7.3.6-8　04 試験における背景因子（評価部位）別の VAS 値の記述統計量（FAS）

評価時点	VAS 値、mm							
	評価部位	胸部	腹部	上腕部	背部	腰部	大腿部	その他
投与前	例数	23	17	1	16	19	4	29
	平均値	23.5	16.6	70.0	26.3	26.8	41.5	33.3
	標準偏差	18.7	17.4	-	27.7	19.9	49.2	21.5
14 日目	例数	20	14	1	15	17	4	29
	平均値	21.5	8.3	78.0	13.5	21.7	36.0	21.8
	標準偏差	17.3	8.6	-	14.2	19.0	46.3	20.7
28 日目	例数	18	14	0	14	15	4	27
	平均値	16.7	16.1	-	13.1	20.1	46.3	17.7
	標準偏差	19.7	20.7	-	12.7	18.7	50.1	19.4
42 日目	例数	18	12	0	13	15	2	26
	平均値	11.4	15.1	-	12.6	21.2	3.0	19.5
	標準偏差	12.8	20.4	-	11.6	21.3	4.2	20.0
56 日目	例数	13	12	0	10	11	2	19
	平均値	13.5	10.8	-	14.5	22.3	4.5	16.7
	標準偏差	14.4	15.6	-	12.9	23.9	6.4	20.8
70 日目	例数	10	5	0	6	4	1	7
	平均値	13.0	5.6	-	10.0	8.5	0.0	19.3
	標準偏差	16.2	8.8	-	7.5	9.5	-	26.0
84 日目	例数	7	3	0	4	3	1	4
	平均値	14.0	6.0	-	8.3	9.3	1.0	19.8
	標準偏差	17.4	10.4	-	6.9	14.4	-	19.3
最終評価時	例数	23	17	1	16	19	4	29
	平均値	24.3	21.8	79.0	10.9	19.8	47.0	23.1
	標準偏差	22.8	24.2	-	11.3	20.5	49.3	21.2

04 試験総括報告書表 14.2.7-4 を一部改変

表 2.7.3.6-9　04 試験における背景因子（事前検査時の VAS 値）別の VAS 値の記述統計量（FAS）

評価時点	VAS 値、mm									
	VAS 値 [a] (mm)	0～< 10	10～< 20	20～< 30	30～< 40	40～< 50	50～< 60	60～< 70	70～< 80	80～
投与前	例数	29	21	18	14	7	8	4	5	3
	平均値	3.7	14.4	24.1	34.6	45.0	51.8	64.0	73.4	92.3
	標準偏差	3.5	3.3	3.0	2.9	3.3	2.3	1.8	4.0	7.0
14 日目	例数	28	18	17	14	5	7	4	4	3
	平均値	6.0	14.3	24.2	26.1	17.0	29.1	42.3	35.0	56.7
	標準偏差	6.6	16.3	14.8	15.1	16.4	23.0	21.3	33.2	51.3
28 日目	例数	26	18	13	12	6	7	4	3	3
	平均値	8.2	14.4	21.7	20.4	26.8	26.9	45.0	15.7	33.3
	標準偏差	14.6	16.2	16.0	20.1	16.3	25.1	28.9	23.7	56.9
42 日目	例数	23	18	13	13	6	6	3	2	2
	平均値	6.7	15.6	18.8	20.3	20.8	25.3	38.3	24.5	0.0
	標準偏差	13.6	18.8	14.4	14.3	17.5	27.1	16.2	31.8	0.0
56 日目	例数	21	11	9	10	5	6	2	2	1
	平均値	5.9	9.9	19.9	19.1	27.4	26.0	39.0	24.0	0.0
	標準偏差	8.3	11.5	19.0	19.6	21.1	27.4	21.2	28.3	-
70 日目	例数	11	7	3	6	2	2	0	1	1
	平均値	6.7	7.1	11.3	13.5	33.5	38.0	-	5.0	0.0
	標準偏差	8.2	6.7	6.1	13.3	17.7	53.7	-	-	-
84 日目	例数	8	4	2	5	2	1	0	0	0
	平均値	4.4	12.5	13.0	16.4	32.0	0.0	-	-	-
	標準偏差	6.5	10.9	11.3	19.9	19.8	-	-	-	-
最終評価時	例数	29	21	18	14	7	8	4	5	3
	平均値	9.8	21.7	23.6	22.9	31.4	27.9	44.8	42.0	33.0
	標準偏差	17.3	20.9	19.6	21.5	19.1	23.5	32.3	27.8	57.2

a：事前検査時

04 試験総括報告書表 14.2.7-6 を一部改変

表 2.7.3.6-10　04 試験における背景因子［前治療（非オピオイド鎮痛剤）の有無］別の VAS 値の記述統計量（FAS）

評価時点	VAS 値、mm		
	前治療（非オピオイド鎮痛剤）の有無 a)	なし	あり
投与前	例数	34	75
	平均値	32.6	24.6
	標準偏差	19.3	24.3
14 日目	例数	31	69
	平均値	22.5	18.5
	標準偏差	17.9	21.3
28 日目	例数	28	64
	平均値	18.3	18.2
	標準偏差	19.3	21.9
42 日目	例数	27	59
	平均値	15.4	16.4
	標準偏差	18.3	17.7
56 日目	例数	23	44
	平均値	16.5	14.6
	標準偏差	19.9	17.1
70 日目	例数	11	22
	平均値	15.3	10.0
	標準偏差	21.6	12.3
84 日目	例数	5	17
	平均値	15.0	10.7
	標準偏差	19.7	12.9
最終評価時	例数	34	75
	平均値	21.4	22.5
	標準偏差	21.0	24.3

a：定時投与のみ

04 試験総括報告書表 14.2.7-8 を一部改変

表 2.7.3.6-11　04 試験における試験期間中の増量の有無別 VAS 値及び VAS 値変化量（FAS）

症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無	評価時点		VAS 値、mm		VAS 値変化量、mm	
			試験期間中の増量の有無			
			あり	なし	あり	なし
全体	投与前	例数	57	52	-	-
		平均値	34.8	18.7	-	-
		標準偏差	24.6	18.0	-	-
	7 日目	例数	57	49	57	49
		平均値	31.2	13.1	-3.6	-4.5
		標準偏差	23.7	14.9	20.9	15.0
	14 日目	例数	54	47	54	47
		平均値	26.7	12.3	-8.5	-5.3
		標準偏差	22.5	14.2	24.1	15.8
	21 日目	例数	52	46	52	46
		平均値	20.6	11.9	-14.5	-5.5
		標準偏差	22.3	12.1	27.6	14.5
	28 日目	例数	50	43	50	43
		平均値	23.2	12.1	-12.1	-5.2
		標準偏差	24.0	14.8	30.0	16.3
	35 日目	例数	47	43	47	43
		平均値	21.1	11.7	-14.0	-5.6
		標準偏差	23.6	13.4	26.1	14.7
	42 日目	例数	45	43	45	43
		平均値	19.7	11.9	-13.0	-5.4
		標準偏差	19.9	13.8	28.4	15.6

表 2.7.3.6-11　04 試験における試験期間中の増量の有無別 VAS 値及び VAS 値変化量（FAS）（続き）

症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無	評価時点		VAS 値、mm		VAS 値変化量、mm	
			試験期間中の増量の有無			
			あり	なし	あり	なし
全体	49 日目	例数	43	39	43	39
		平均値	19.9	12.8	-13.6	-4.2
		標準偏差	20.2	16.1	28.0	17.1
	56 日目	例数	32	32	32	32
		平均値	21.2	9.8	-14.5	-6.6
		標準偏差	21.1	13.1	26.8	15.5
	63 日目	例数	17	16	17	16
		平均値	14.3	8.4	-19.5	-4.1
		標準偏差	19.3	11.4	26.9	17.3
	70 日目	例数	17	16	17	16
		平均値	15.6	6.5	-18.2	-6.0
		標準偏差	19.3	7.8	26.7	14.8
	77 日目	例数	16	16	16	16
		平均値	16.4	6.5	-19.3	-6.0
		標準偏差	20.9	8.7	27.4	13.2
	84 日目	例数	11	9	11	9
		平均値	15.9	5.9	-12.1	-5.0
		標準偏差	16.8	9.7	15.9	18.1
	最終評価時	例数	57	52	57	52
		平均値	27.1	16.7	-7.7	-2.0
		標準偏差	25.3	19.6	30.9	18.3
あり	投与前	例数	31	28	-	-
		平均値	32.5	20.2	-	-
		標準偏差	22.8	17.8	-	-
	7 日目	例数	31	26	31	26
		平均値	28.2	16.7	-4.3	-3.5
		標準偏差	20.4	15.7	23.8	15.2
	14 日目	例数	29	26	29	26
		平均値	23.5	15.6	-10.0	-4.6
		標準偏差	18.6	16.0	25.4	15.8
	21 日目	例数	29	25	29	25
		平均値	20.4	14.4	-13.1	-5.5
		標準偏差	18.6	12.1	25.7	14.0
	28 日目	例数	28	23	28	23
		平均値	24.1	14.9	-9.3	-4.7
		標準偏差	21.3	16.9	27.2	15.9
	35 日目	例数	27	23	27	23
		平均値	19.7	14.0	-12.5	-5.6
		標準偏差	17.2	14.4	26.5	12.2
	42 日目	例数	27	23	27	23
		平均値	23.0	13.5	-9.3	-6.0
		標準偏差	20.1	13.6	29.8	12.8
	49 日目	例数	26	22	26	22
		平均値	22.8	13.9	-10.4	-5.1
		標準偏差	20.1	14.7	28.4	12.7
	56 日目	例数	15	15	15	15
		平均値	25.3	13.2	-12.4	-5.5
		標準偏差	18.4	15.2	22.0	13.7
	最終評価時	例数	31	28	31	28
		平均値	25.6	21.5	-6.9	1.3
		標準偏差	23.0	21.9	30.6	19.6

表 2.7.3.6-11　04 試験における試験期間中の増量の有無別 VAS 値及び VAS 値変化量（FAS）（続き）

症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無	評価時点		VAS 値、mm		VAS 値変化量、mm	
			試験期間中の増量の有無			
			あり	なし	あり	なし
なし	投与前	例数	26	24	-	-
		平均値	37.6	16.9	-	-
		標準偏差	26.7	18.5	-	-
	7 日目	例数	26	23	26	23
		平均値	34.8	8.9	-2.7	-5.6
		標準偏差	27.1	13.0	17.3	15.1
	14 日目	例数	25	21	25	21
		平均値	30.4	8.2	-6.6	-6.2
		標準偏差	26.3	10.7	22.9	16.1
	21 日目	例数	23	21	23	21
		平均値	20.8	8.8	-16.2	-5.6
		標準偏差	26.8	11.6	30.2	15.5
	28 日目	例数	22	20	22	20
		平均値	22.0	9.0	-15.7	-5.8
		標準偏差	27.5	11.6	33.5	17.2
	35 日目	例数	20	20	20	20
		平均値	23.0	9.1	-16.1	-5.7
		標準偏差	30.7	12.1	26.2	17.4
	42 日目	例数	18	20	18	20
		平均値	14.7	10.1	-18.7	-4.6
		標準偏差	19.1	14.1	26.0	18.5
	49 日目	例数	17	17	17	17
		平均値	15.4	11.4	-18.4	-3.0
		標準偏差	20.2	18.1	27.5	22.0
	56 日目	例数	17	17	17	17
		平均値	17.5	6.8	-16.4	-7.6
		標準偏差	23.1	10.4	30.9	17.3
	63 日目	例数	17	16	17	16
		平均値	14.3	8.4	-19.5	-4.1
		標準偏差	19.3	11.4	26.9	17.3
	70 日目	例数	17	16	17	16
		平均値	15.6	6.5	-18.2	-6.0
		標準偏差	19.3	7.8	26.7	14.8
	77 日目	例数	16	16	16	16
		平均値	16.4	6.5	-19.3	-6.0
		標準偏差	20.9	8.7	27.4	13.2
	84 日目	例数	11	9	11	9
		平均値	15.9	5.9	-12.1	-5.0
		標準偏差	16.8	9.7	15.9	18.1
	最終評価時	例数	26	24	26	24
		平均値	28.9	11.2	-8.7	-5.8
		標準偏差	28.1	15.1	31.9	16.3

HP-3150 追加解析報告書表 3.2.3 を一部改変

2.7.3.7　参考文献

1) オキシコンチン錠 5mg，同錠 10mg，同錠 20mg，同錠 40mg 審査報告書．平成 15 年 2 月．

2) フェントステープ 1mg，同テープ 2mg，同テープ 4mg，同テープ 6mg，同テープ 8mg 審査報告書．平成 22 年 2 月．

3) タペンタ錠 25mg，同錠 50mg，同錠 100mg 審査報告書．平成 26 年 2 月．

ジクトルテープ 75mg

2.7.4

臨床的安全性の概要

久光製薬株式会社

目次

2.7.4 臨床的安全性の概要 4
2.7.4.1 医薬品への曝露 4
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 4
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 10
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 15
2.7.4.2 有害事象 18
2.7.4.2.1 有害事象の解析 18
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 64
2.7.4.3 臨床検査値の評価 64
2.7.4.3.1 臨床検査値異常 64
2.7.4.3.2 重要な臨床検査値異常 70
2.7.4.3.3 血液学的検査及び血液生化学検査における臨床検査値の推移 73
2.7.4.3.4 尿検査の推移 73
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 74
2.7.4.4.1 バイタルサイン 74
2.7.4.4.2 バイタルサインの推移 76
2.7.4.4.3 12 誘導心電図 76
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 77
2.7.4.5.1 内因性要因 77
2.7.4.5.2 外因性要因 80
2.7.4.5.3 薬物相互作用 80
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 81
2.7.4.5.5 過量投与 81
2.7.4.5.6 薬物乱用 81
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 81
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 81
2.7.4.6 市販後データ 84
2.7.4.7 付録 84
2.7.4.8 参考文献 145

略号一覧

略号	省略していない表現又は定義
HP-3150	ジクロフェナクナトリウムを 1cm^2 あたり 1.07mg 含有（1.07mg/cm^2）するテープ剤 （申請製剤は、1 枚（70cm^2）中にジクロフェナクナトリウムを 75mg 含有するテープ剤） ［03 試験、04 試験、05 試験及び 06 試験で用いた製剤］
HP-3150-E1	同上 ［01 試験及び 02 試験で用いた製剤］
HP-3150-E2	同上（HP-3150-E1 とは付着性に関与する添加剤の含量が異なる製剤） ［02 試験及び 05 試験で用いた製剤］
HP-5000	HP-3150-E1 と同じ処方の製剤。一部の試験において、HP-3150-E1 を HP-5000 として記載した。なお、M5 は「HP-5000」の表記のままとし、それ以外の上位モジュール（M2.7.6 等）では治験のタイトル以外「HP-3150」の表記に置き換える。

略号	省略していない表現又は定義
ALP	alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ
ALT	L-alanine: 2-oxoglutarate aminotransferase : アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	L-aspartate: 2-oxoglutarate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BUN	blood urea nitrogen：血液尿素窒素
Cl	Chloride：クロール
CPK	creatine phospho kinase：クレアチンホスホキナーゼ
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events：有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome P450：チトクローム P450
eCL_{CR}	Cockcroft-Gault の式より算出される推定クレアチニンクリアランス
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase：γ-グルタミルトランスフェラーゼ
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use：医薬品規制調和国際会議
JCOG	Japan Clinical Oncology Group：日本臨床腫瘍研究グループ
K	Kalium（Potassium）：カリウム
LDH	lactate dehydrogenase：乳酸脱水素酵素
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology/J：ICH 国際医薬用語集日本語版
Na	Natrium（Sodium）：ナトリウム
PT	preferred term：基本語
PT	prothrombin time：プロトロンビン時間
QT	心電図の QRS 波の開始から T 波の終了までの時間
SMQ	Standardised MedDRA Queries：MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class：器官別大分類

用語の定義一覧

用語	定義
01 試験	健康成人を対象とした単回投与試験 （治験実施計画書番号：HP-5000-JP-01）
02 試験	健康成人を対象とした反復投与試験 （治験実施計画書番号：HP-3150-JP-02）
03 試験	がん疼痛患者を対象とした第 II / III 相試験 （治験実施計画書番号：HP-3150-JP-03）
04 試験	がん疼痛患者を対象とした長期投与試験 （治験実施計画書番号：HP-3150-JP-04）
05 試験	健康成人を対象とした単回投与及び反復投与試験 （治験実施計画書番号：HP-3150-JP-05）
06 試験	がん疼痛患者を対象とした第 III 相試験 （治験実施計画書番号：HP-3150-JP-06）

2.7.4 臨床的安全性の概要

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性に関する治験及び情報源の外観

HP-3150 の安全性に関する治験の一覧を表 2.7.4.1-1 に示した。また、これらの安全性に関する治験の要約を付録　表 2.7.4.7-1 及び付録　表 2.7.4.7-2 に示した。

HP-3150 の安全性に関する治験は、国内で実施した健康成人男性を対象とした 3 試験（01 試験、02 試験及び 05 試験）及びがん疼痛患者を対象とした 3 試験（03 試験、04 試験及び 06 試験）であった。なお、01 試験及び 02 試験については、データの信頼性の担保が困難であることから、参考資料として取り扱うこととした。

がん疼痛患者を対象とした 3 試験のうち、03 試験及び 06 試験は比較対照試験でプラセボ対照ランダム化治療中止試験、04 試験は非対照試験の長期投与試験であった。

各試験の詳細については、「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び第 5 部に添付した総括報告書に示した。

表 2.7.4.1-1　安全性に関する治験の一覧

対象	治験実施計画書番号	試験名	治験デザイン	資料番号
健康成人男性	HP-5000-JP-01	01 試験 a)	非盲検、クロスオーバー	5.3.3.1-1
	HP-3150-JP-02	02 試験 a)	非盲検、並行群間比較	5.3.3.1-2
	HP-3150-JP-05	05 試験	非盲検	5.3.3.1-3
がん疼痛患者	HP-3150-JP-03	03 試験	多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、ランダム化治療中止	5.3.5.1-1
	HP-3150-JP-06	06 試験		5.3.5.1-2
	HP-3150-JP-04	04 試験	多施設共同、非盲検、非対照	5.3.5.2-1

a：データの信頼性の担保が困難であることから、参考資料として取り扱うこととした。

2.7.4.1.1.2 臨床的安全性の評価方法

本項では、がん疼痛患者を対象とした臨床試験における臨床的安全性の評価方法を示した。健康成人男性を対象とした臨床試験での安全性評価項目及び評価方法の詳細については、「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

安全性の評価項目は、以下のとおりとした。

- 有害事象
- 臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）
- バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数）
- 12 誘導心電図

(1)　有害事象

治験薬が投与された患者に起こるあらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候（臨床検査値等の異常を含む）、症状又は疾病を有害事象と定義し、治験薬との因果関係の有無は問わなかった。ただし、治験薬の効果が認められない等により発現した対象疾患の悪化や定期的に繰り返さ

れている症状（例えば月経痛、肩こり、パソコン等の使用による目の疲れ）が同程度であった場合は、有害事象として取り扱わないこととした。

有害事象の評価時期は、治験薬投与開始から治験薬投与終了日の調査・検査終了までとした。なお、いずれの試験においても、評価期間以降の自覚症状及び他覚所見については、治験薬との因果関係が否定できないものを有害事象として評価した。

1) 重症度

有害事象のうち、自覚症状及び他覚所見については、以下の 3 段階で評価した。

軽　度：通常の活動に支障をきたさない程度
中等度：通常の活動に支障をきたす程度
高　度：通常の活動に大きな支障をきたす程度

2) グレード

有害事象のうち、臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図の異常変動については、CTCAE Ver. 4.0 日本語訳 JCOG 版のグレード分類に準拠して 4 段階（Grade 1～4）で評価した。なお、有害事象の表示、集計にあたっては、Grade 1 を軽度、Grade 2 を中等度、Grade 3 及び 4 を高度に読み替えた。

3) 治験薬との因果関係

治験薬との因果関係は以下の 4 段階で評価した。治験薬との因果関係が否定できない有害事象（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」及び「関連あるかもしれない」と判定された有害事象）を副作用とした。

明らかに関連あり	：臨床経過からみて治験薬との間に明らかに相関関係があり、かつ原疾患、合併症、併用治療等他の要因が完全に否定される場合
おそらく関連あり	：臨床経過からみて治験薬との間に明らかに相関関係があり、かつ原疾患、合併症、併用治療等他の要因がほぼ除外される場合
関連あるかもしれない	：臨床経過からみて治験薬による可能性を除外できない、かつ原疾患、合併症、併用治療等他の要因が推定される場合
関連なし	：臨床経過からみて治験薬による可能性を否定できる、又は原疾患、合併症、併用治療等他の要因が原因と考えられる場合

(2) 重篤な有害事象

重篤な有害事象は、以下の 6 つの基準のいずれかに該当するものとした。

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの
- 治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- 永続的又は重大な障害、機能不全に陥るもの
- 先天性異常をきたすもの
- その他の重大な医学的事象（例えば上記 5 つの基準に至らないように処置を必要とする有害事象）

(3) 重要な有害事象

重篤な有害事象として報告されているもの以外で、以下に該当する事象をその他の重要な有害事象とした。

- 著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常（臨床検査値の異常変動かつ重症度が「高度」）
- 治験薬投与の中止
- 重要な併用治療の追加を含む処置をせざるを得なかった有害事象（治療の有無が「あり」かつ重症度が「高度」）

(4) 使用した有害事象の辞書

有害事象の標準化には、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）を用いた。各試験の総括報告書、各試験の「2.7.6 個々の試験のまとめ」、本臨床概要及び「2.5.5 安全性の概括評価」で有害事象の標準化に用いた MedDRA のバージョンを表 2.7.4.1-2 に示した。また、本臨床概要において 03 試験及び 06 試験の有害事象発現状況を試験間で比較検討する場合、又は一部注目すべき有害事象を検討する場合には、統一用語として MedDRA/J Ver. [redacted] を用いた。

なお、有害事象の集計では特に断りのない限り、基本語（PT）を用いた。また、有害事象の器官別の集計では器官別大分類（SOC）を用いた。

表 2.7.4.1-2 がん疼痛患者を対象とした臨床試験における有害事象の辞書

試験名	使用した有害事象の辞書（MedDRA/J）	
	第 5 部（総括報告書）、2.7.6 項	2.7.4 項、2.5.5 項
03 試験	Ver. [redacted]	Ver. [redacted]
04 試験	Ver. [redacted]	Ver. [redacted]（一部 Ver. [redacted]）
06 試験	Ver. [redacted]	Ver. [redacted]

(5) 臨床検査

1) 検査項目

臨床検査項目を表 2.7.4.1-3 に示した。03 試験及び 04 試験では各実施医療機関、06 試験では臨床検査の集中測定機関にて測定した。

表 2.7.4.1-3 がん疼痛患者を対象とした臨床試験における臨床検査項目一覧

試験名	検査区分	検査項目
03 試験 04 試験 06 試験	血液学的検査	白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、血小板数、白血球分画（単球、リンパ球、好中球、好塩基球、好酸球）
	血液生化学検査	総ビリルビン、直接ビリルビン、AST、ALT、ALP、LDH、γ-GTP、CPK、総蛋白、BUN、血清クレアチニン、Na、Cl、K
	尿検査	定性：蛋白、ウロビリノーゲン、潜血

2) ベースライン

臨床検査値のベースラインは、いずれの試験においても投与開始前（03 試験及び 06 試験は用量調節期用治験薬投与前）の検査値とした。

3) 投与後の測定時期

治験薬投与後の臨床検査の測定時期は、03 試験及び 06 試験では用量調節期最終評価時（二重盲検期 1 日目）、二重盲検期 4 週後又は中止時、04 試験では 4、8、12 週後又は中止時（12 週後は症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用していない患者のみ）とした。

4) 異常変動の定義

治験責任医師又は治験分担医師は、検査項目ごとにベースラインの検査値と比較し、以下の判定基準に従って異常変動の有無を判定した。異常変動と判定した場合には、有害事象として取り扱った。

(a) 変動係数の比較的大きいとされている項目（総ビリルビン、AST、ALT、γ-GTP、ALP、BUN）

- 基準範囲内→異常値

後値が、基準上限値の 120%以上となった場合、異常変動とした。

- 異常値→異常値（増悪）

後値が、ベースライン値の 200%以上となった場合、異常変動とした。

(b) (a) 以外の項目

- 基準範囲内→異常値

後値が、ベースライン値の 120%以上又は 80%以下となった場合、異常変動とした。なお、尿検査（定性）については、2 段階以上の変動を異常変動とした。

- 異常値→異常値（増悪）

後値が、ベースライン値の 200%以上又は 50%以下となった場合、異常変動とした。なお、尿検査（定性）については、2 段階以上の変動を異常変動とした。

(6) バイタルサイン

1) 測定項目

バイタルサインの測定項目は、いずれの試験においても体温、安静時座位血圧及び脈拍数とした。

2) ベースライン

バイタルサインのベースラインは、いずれの試験においても投与開始前（03 試験及び 06 試験は用量調節期用治験薬投与前）の測定値とした。

3) 投与後の測定時期

治験薬投与後のバイタルサインの測定時期は、03 試験及び 06 試験では用量調節期最終評価時（二重盲検期 1 日目）、二重盲検期 1、2、3、4 週後又は中止時、04 試験では 1、2、3、4、6、8、10、12 週後又は中止時（10、12 週後は症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用していない患者のみ）とした。

4) 異常変動の定義

治験責任医師又は治験分担医師は、ベースラインの測定値と比較し患者背景等から総合的に異常変動の有無を判定した。異常変動と判定した場合には、有害事象として取り扱った。

(7) 12 誘導心電図検査

1) 実施項目

いずれの試験においても安静時の 12 誘導心電図検査を実施した。

2) ベースライン

12 誘導心電図のベースラインは、いずれの試験においても投与開始前（03 試験及び 06 試験は用量調節期用治験薬投与前）の検査データとした。

3) 投与後の実施時期

治験薬投与後の 12 誘導心電図検査の実施時期は、03 試験及び 06 試験では用量調節期最終評価時（二重盲検期 1 日目）、二重盲検期 4 週後又は中止時、04 試験では 4、8、12 週後又は中止時（12 週後は症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用していない患者のみ）とした。

4) 異常変動の定義

治験責任医師又は治験分担医師は、ベースラインの検査データと比較し異常変動の有無を総合的に判定した。異常変動と判定された場合は有害事象として取り扱った。

(8) 肝機能障害の基準

本基準は人口統計学的特性等の検討における分類に用いた。

投与開始前の臨床検査値及び合併症データを使用して、「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「肝臓」［PT（プロトロンビン時間）及び「症状等」の右季肋部痛、6 ヵ月以上遷延する黄疸（06 試験のみ）を除く］のグレードに基づき肝機能障害を分類した。グレード 1 以上に該当しないものはグレード 0 とした。同一患者が複数のグレードに評価された場合は、最も重いグレードに分類した。また、一部の臨床検査値に欠測があった場合は、判定可能なデータを使用して肝機能障害を分類した。

(9) 腎機能障害の基準

本基準は人口統計学的特性等の検討における分類に用いた。

Cockcroft-Gault の式を用いて投与開始前の血清中クレアチニン値より算出されるクレアチニンクリアランス（eCL_{CR}）を指標に、腎機能を表 2.7.4.1-4 に従い分類した。

eCL_{CR}（mL/min）＝（140 - 年齢）× 体重 /（72 × Scr）（女性の場合は × 0.85）

Scr：血清中クレアチニン値（mg/dL）

表 2.7.4.1-4 腎機能分類

分類 a)	eCL_{CR}（mL/min）
正常者	$90 \leqq eCL_{CR}$
軽度腎機能低下	$60 \leqq eCL_{CR} < 90$
中等度腎機能低下	$30 \leqq eCL_{CR} < 60$
高度腎機能低下	$eCL_{CR} < 30$

a：FDA のドラフトガイダンス [1]に基づき、分類した。なお、Severe decrease in GFR 及び End Stage Renal Disease（ESRD）を併せて高度腎機能低下とした。

(10) 心機能障害の有無の基準

本基準は人口統計学的特性等の検討における分類に用いた。

投与開始前の検査結果及び合併症データを使用して、「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「循環器」のうち心拍数、不整脈、心電図異常、心不全様症状（参考である心筋収縮力、心拍出量、肺毛細血管圧、呼吸困難を除く）、虚血性心疾患様症状、心筋・心膜・心内膜障害のいずれかにおいてグレード 1 以上であった症例を心機能障害「あり」とした。また、一部の検査結果に欠測があった場合は、判定可能なデータを使用して心機能障害の有無を分類した。

(11) CYP2C9 阻害薬併用の有無の基準

本基準は人口統計学的特性等の検討における分類に用いた。

以下の薬剤を治験薬投与期間に併用していた患者を CYP2C9 阻害薬併用「あり」とした。

CYP2C9 阻害薬とした薬剤：

TS-1、UFT、テガフール、フルオロウラシル、ドキシフルリジン、カペシタビン、カルモフール、ミコナゾール、フルコナゾール、スルファフェナゾール、アミオダロン、ブコローム、ベンズブロマロン等

(12) CYP2C9 誘導薬併用の有無の基準

本基準は人口統計学的特性等の検討における分類に用いた。

以下の薬剤を治験薬投与期間に併用していた患者を CYP2C9 誘導薬併用「あり」とした。

CYP2C9 誘導薬とした薬剤：

リファンピシン、フェノバルビタール、フェニトイン、カルバマゼピン、アプレピタント等

2.7.4.1.1.3 臨床的安全性の解析

(1) 安全性の解析対象集団

比較対照試験（03 試験及び 06 試験）及び非対照試験（04 試験）の安全性解析対象集団の定義を表 2.7.4.1-5 に、各試験の安全性解析対象集団を表 2.7.4.1-6 に示した。

表 2.7.4.1-5 03 試験、04 試験及び 06 試験における安全性解析対象集団の定義

試験名	解析対象集団	定義
03 試験	用量調節期の安全性解析対象集団	用量調節期用治験薬が 1 回でも投与された患者
	安全性解析対象集団	二重盲検期用治験薬が 1 回でも投与された患者
06 試験	用量調節期の安全性解析対象集団	用量調節期移行後に治験薬が 1 回でも投与された患者
	安全性解析対象集団	二重盲検期移行後に治験薬が 1 回でも投与された患者
04 試験	安全性解析対象集団	治験薬が 1 回でも投与された患者

表 2.7.4.1-6　03 試験、04 試験及び 06 試験における安全性解析対象集団

試験名	対象	投与群（治験薬）		合計
		HP-3150	プラセボ	
03 試験	用量調節期	211		211
	二重盲検期	77	79	156
06 試験	用量調節期	339		339
	二重盲検期	120	118	238
04 試験	全体	109		109
	なし a)	50		50
	あり a)	59		59

例数

a：症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無

(2)　有害事象の集計

同一患者で複数の有害事象が発現した場合、発現例数は 1 例と集計した。なお、重症度が異なる場合には、最も重い重症度で 1 例として集計した。

03 試験では同一患者において同一有害事象が用量調節期及び二重盲検期のいずれの時期でも発現した場合には、用量調節期の事象とした。06 試験では用量調節期及び二重盲検期それぞれの事象として集計した。また、一つの有害事象が時期をまたぐ場合は、発現日における時期の事象とした。なお、本臨床的安全性の概要においてはいずれの試験も 06 試験の集計方法に統一し集計を行った結果を示した。

04 試験の発現時期ごとの集計では、同一患者で同一有害事象が複数の時期に発現した場合には、最も早い発現時期で 1 例として集計した。

また、SOC 又は PT 別の集計においても上述と同様に集計した。

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1　健康成人を対象とした試験における曝露状況

健康成人を対象とした 01 試験、02 試験及び 05 試験の安全性解析対象集団における投与量及び曝露の状況を表 2.7.4.1-7 に示した。なお、01 試験及び 02 試験についてはデータの信頼性の担保が困難であることから、参考資料として取り扱うこととした。

01 試験では、健康成人男性 12 例を対象に、クロスオーバー法にて HP-3150-E1 150 及び 450mg を腰背部に 24 時間単回投与した際の薬物動態及び安全性を、ジクロフェナクナトリウムカプセル 37.5mg を対照に検討した。

02 試験では、健康成人男性 32 例を対象に、付着性の異なる HP-3150-E1 150mg 又は HP-3150-E2 150mg を腰背部に 1 日 1 回、14 日間反復投与した際の薬物動態及び安全性について検討した。

05 試験では、健康成人男性 14 例を対象に、HP-3150-E2 150mg を腰背部に 24 時間単回投与した際の薬物動態及び安全性について検討した。また、同一被験者に HP-3150 75mg を腰背部に 1 日 1 回、14 日間反復投与した際の薬物動態及び安全性について検討した。

表 2.7.4.1-7　健康成人を対象とした臨床試験における投与量及び曝露（安全性解析対象集団）

試験名	投与期間	治験薬（用量）				
		HP-3150				ジクロフェナクナトリウムカプセル
		使用した治験薬	75mg	150mg	450mg	37.5mg
01 試験 a)	単回	HP-3150-E1		12	12	12
02 試験 a)	反復（14 日間）	HP-3150-E1		16		
		HP-3150-E2		16 b)		
05 試験	単回	HP-3150-E2		14		
	反復（14 日間）	HP-3150	14 c)			

例数

a：データの信頼性の担保が困難であることから、参考資料として取り扱うこととした。

b：うち 1 例が 3 回目の治験薬投与後 24 時間に中止

c：うち 1 例が 2 回目の治験薬剥離時に中止

2.7.4.1.2.2 がん疼痛患者を対象とした試験における曝露状況

(1) 治験薬の投与期間及び投与量

比較対照試験（03 試験及び 06 試験）の用量調節期における治験薬の投与期間及び投与量を表 2.7.4.1-8 に、二重盲検期における治験薬の投与期間及び投与量を表 2.7.4.1-9 に示した。また、非対照試験（04 試験）の投与期間及び投与量を表 2.7.4.1-10 に示した。

03 試験及び 06 試験の用量調節期における治験薬の投与期間（平均値 ± 標準偏差）は、03 試験で 12.0 ± 5.7day、06 試験で 17.7 ± 6.7day であった。最終投与量は、03 試験では「75mg」、06 試験では「225mg」が最も多かった。二重盲検期における投与期間（平均値 ± 標準偏差）は、03 試験で HP-3150 群が 20.3 ± 9.6day、プラセボ群が 16.5 ± 11.1day（以下同順）、06 試験で 22.7 ± 9.0day、16.5 ± 11.4day であった。二重盲検期における初回投与量は、いずれの投与群においても 03 試験では「75mg」、06 試験では「225mg」が最も多かった。

04 試験における治験薬の投与期間（平均値 ± 標準偏差）は 56.2 ± 23.4day、平均投与量（平均値 ± 標準偏差）は 112.41 ± 43.18mg/day であった。最終投与量は「75mg」が最も多かった。症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無別では、「なし」において治験薬の投与期間（平均値 ± 標準偏差）は 64.6 ± 28.4day で、平均投与量（平均値 ± 標準偏差）は 113.91 ± 47.74mg/day（以下同順）、「あり」において 49.0 ± 15.1day、111.15 ± 39.27mg/day であった。最終投与量はいずれも「75mg」が最も多かった。

表 2.7.4.1-8　03 試験及び 06 試験の用量調節期における治験薬の投与期間及び投与量
（用量調節期の安全性解析対象集団）

投与状況	カテゴリ	03 試験	06 試験
		n = 211	n = 339
投与期間 (週) 、n (%)	< 1	25 (11.8)	18 (5.3)
	1～< 2	96 (45.5)	41 (12.1)
	2～< 3	90 (42.7)[a)]	135 (39.8)
	3～	-	145 (42.8)
投与期間、day	例数	211	339
	平均値	12.0	17.7
	標準偏差	5.7	6.7
	中央値	12.0	16.0
	最小値	2	1
	最大値	21	30
最終投与量 (mg) 、n (%)	75	85 (40.3)	-
	150	64 (30.3)	139 (41.0)
	225	62 (29.4)	200 (59.0)

a：カテゴリは「2～」

03 試験総括報告書表 11.3-2、06 試験総括報告書表 11.3-2 より作成

表 2.7.4.1-9　03 試験及び 06 試験の二重盲検期における治験薬の投与期間及び投与量
（安全性解析対象集団）

投与状況	カテゴリ	03 試験		06 試験	
		HP-3150 群 (n = 77)	プラセボ群 (n = 79)	HP-3150 群 (n = 120)	プラセボ群 (n = 118)
投与期間 (週) 、n (%)	< 1	6 (7.8)	20 (25.3)	14 (11.7)	33 (28.0)
	1～< 2	16 (20.8)	17 (21.5)	8 (6.7)	22 (18.6)
	2～< 3	9 (11.7)	4 (5.1)	9 (7.5)	4 (3.4)
	3～	46 (59.7)	38 (48.1)	89 (74.2)	59 (50.0)
投与期間、day	例数	77	79	120	118
	平均値	20.3	16.5	22.7	16.5
	標準偏差	9.6	11.1	9.0	11.4
	中央値	28.0	14.0	28.0	20.0
	最小値	1	1	1	1
	最大値	30	30	31	30
初回投与量 (mg) 、n (%)	75	40 (51.9)	34 (43.0)	-	-
	150	22 (28.6)	32 (40.5)	55 (45.8)	53 (44.9)
	225	15 (19.5)	13 (16.5)	65 (54.2)	65 (55.1)

03 試験総括報告書表 11.3-4、06 試験総括報告書表 11.3-4 及び表 14.3.1-32 より作成

表 2.7.4.1-10　04 試験における治験薬の投与期間及び投与量（安全性解析対象集団）

投与状況	カテゴリ	症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無		
		全体 (n = 109)	なし (n = 50)	あり (n = 59)
投与期間 (週) 、n (%)	< 1	4 (3.7)	2 (4.0)	2 (3.4)
	1～< 2	4 (3.7)	2 (4.0)	2 (3.4)
	2～< 3	3 (2.8)	2 (4.0)	1 (1.7)
	3～< 4	5 (4.6)	2 (4.0)	3 (5.1)
	4～< 8	26 (23.9)	8 (16.0)	18 (30.5)
	8～< 12	45 (41.3)	12 (24.0)	33 (55.9)
	12～	22 (20.2)	22 (44.0)	0 (0.0)
投与期間、day	例数	109	50	59
	平均値	56.2	64.6	49.0
	標準偏差	23.4	28.4	15.1
	中央値	56.0	82.5	56.0
	最小値	1	2	1
	最大値	89	89	61
平均投与量、mg/day	例数	109	50	59
	平均値	112.41	113.91	111.15
	標準偏差	43.18	47.74	39.27
	中央値	86.61	85.04	112.50
	最小値	73.6	74.1	73.6
	最大値	217.7	217.7	200.9
最終投与量 (mg) 、n (%)	75	52 (47.7)	24 (48.0)	28 (47.5)
	150	35 (32.1)	14 (28.0)	21 (35.6)
	225	22 (20.2)	12 (24.0)	10 (16.9)

04 試験総括報告書表 11.3-2 を一部改変

(2)　治験薬遵守率

比較対照試験（03 試験及び 06 試験）及び非対照試験（04 試験）の治験薬の遵守状況を表 2.7.4.1-11 及び表 2.7.4.1-12 に示した。

03 試験の治験薬遵守率（平均値 ± 標準偏差）は、用量調節期で 99.66 ± 2.77%、二重盲検期の HP-3150 群で 99.32 ± 3.35%、プラセボ群で 99.64 ± 3.21%であった。06 試験では、用量調節期で 98.63 ± 7.53%、二重盲検期の HP-3150 群で 99.78 ± 1.10%、プラセボ群で 99.72 ± 1.36%であった。

04 試験の治験薬遵守率（平均値 ± 標準偏差）は、98.40 ± 6.43%であった。症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無別では、「なし」で 99.55 ± 2.56%、「あり」で 97.43 ± 8.33%であった。

いずれの試験においても、治験薬遵守率は高かった。

表 2.7.4.1-11　03 試験及び 06 試験における治験薬の遵守状況
（用量調節期の安全性解析対象集団又は安全性解析対象集団）

遵守状況	記述統計量	03 試験			06 試験		
		用量調節期	二重盲検期		用量調節期	二重盲検期	
		全体 (N = 211)	HP-3150 群 (N = 77)	プラセボ群 (N = 79)	全体 (N = 339)	HP-3150 群 (N = 120)	プラセボ群 (N = 118)
治験薬を使用すべき日数、day	例数	211	77	79	339	120	118
	平均値	12.0	20.3	16.5	17.7	22.7	16.5
	標準偏差	5.7	9.6	11.1	6.7	9.0	11.4
	中央値	12.0	28.0	14.0	16.0	28.0	20.0
	最小値	2	1	1	1	1	1
	最大値	21	30	30	30	31	30
治験薬が適切に使用された日数、day	例数	211	77	79	339	120	118
	平均値	12.0	20.2	16.3	17.5	22.7	16.4
	標準偏差	5.7	9.5	11.1	6.7	9.0	11.3
	中央値	12.0	26.0	14.0	15.0	28.0	20.0
	最小値	2	1	1	0	1	1
	最大値	21	30	30	30	31	30
治験薬遵守率、%	例数	211	77	79	339	120	118
	平均値	99.66	99.32	99.64	98.63	99.78	99.72
	標準偏差	2.77	3.35	3.21	7.53	1.10	1.36
	中央値	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
	最小値	70.0	75.0	71.4	0.0	92.9	92.9
	最大値	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

追加解析報告書表 3.1.2 を一部改変

表 2.7.4.1-12　04 試験における治験薬の遵守状況（安全性解析対象集団）

遵守状況	記述統計量	04 試験		
		症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無		
		全体 (N = 109)	あり (N = 59)	なし (N = 50)
治験薬を使用すべき日数、day	例数	109	59	50
	平均値	56.2	49.0	64.6
	標準偏差	23.4	15.1	28.4
	中央値	56.0	56.0	82.5
	最小値	1	1	2
	最大値	89	61	89
治験薬が適切に使用された日数、day	例数	109	59	50
	平均値	55.2	47.7	64.0
	標準偏差	23.4	15.2	28.1
	中央値	56.0	55.0	82.0
	最小値	1	1	2
	最大値	89	59	89
治験薬遵守率、%	例数	109	59	50
	平均値	98.40	97.43	99.55
	標準偏差	6.43	8.33	2.56
	中央値	100.0	100.0	100.0
	最小値	52.5	52.5	82.1
	最大値	100.0	100.0	100.0

追加解析報告書表 3.1.2 を一部改変

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

安全性解析対象集団における比較対照試験（03 試験及び 06 試験）の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1-13 に、非対照試験（04 試験）の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1-14 に示した。

比較対照試験（03 試験及び 06 試験）の用量調節期及び二重盲検期の各群並びに非対照試験（04 試験）では、いずれも女性の割合が低く（31.6～48.3%）、平均年齢は約 70 歳（66.1～68.9 歳）、平均体重は約 55kg（53.71～57.57kg）であった。また、受診区分は外来が多く、一般状態は Grade 0 又は Grade 1、がんの進行期分類はステージ III 又は IV が大部分を占めた。

いずれの項目でも、試験間における著しい差はみられなかった。

表 2.7.4.1-13　03 試験及び 06 試験における人口統計学的及び他の基準値の特性
（用量調節期の安全性解析対象集団又は安全性解析対象集団）

背景因子	カテゴリ	03 試験			06 試験		
		用量調節期 (n = 211)	二重盲検期		用量調節期 (n = 339)	二重盲検期	
			HP-3150 群 (n = 77)	プラセボ群 (n = 79)		HP-3150 群 (n = 120)	プラセボ群 (n = 118)
性別、n (%)	男性	138 (65.4)	52 (67.5)	54 (68.4)	183 (54.0)	66 (55.0)	61 (51.7)
	女性	73 (34.6)	25 (32.5)	25 (31.6)	156 (46.0)	54 (45.0)	57 (48.3)
年齢（歳）、n (%)	< 65	60 (28.4)	27 (35.1)	20 (25.3)	120 (35.4)	42 (35.0)	50 (42.4)
	65～< 75	80 (37.9)	23 (29.9)	34 (43.0)	126 (37.2)	45 (37.5)	43 (36.4)
	75～	71 (33.6)	27 (35.1)	25 (31.6)	93 (27.4)	33 (27.5)	25 (21.2)
年齢、歳	例数	211	77	79	339	120	118
	平均値	68.4	67.0	68.9	67.9	67.8	66.1
	標準偏差	11.5	12.6	10.6	10.6	10.0	11.3
	中央値	69.0	67.0	69.0	69.0	68.0	68.5
	最小値	36	38	36	34	41	34
	最大値	95	95	88	89	89	87
体重（kg）、n (%)	< 50	77 (36.5)	28 (36.4)	21 (26.6)	115 (33.9)	38 (31.7)	42 (35.6)
	50～< 70	111 (52.6)	36 (46.8)	49 (62.0)	185 (54.6)	71 (59.2)	63 (53.4)
	70～	23 (10.9)	13 (16.9)	9 (11.4)	39 (11.5)	11 (9.2)	13 (11.0)
体重、kg	例数	211	77	79	339	120	118
	平均値	55.67	56.75	57.57	55.57	56.20	54.93
	標準偏差	12.24	13.37	11.96	11.10	11.11	10.54
	中央値	54.30	56.10	58.70	55.10	56.50	55.15
	最小値	31.9	31.9	33.5	31.2	31.2	32.0
	最大値	97.1	97.1	87.0	90.0	90.0	83.5
原疾患、n (%)	肺癌	51 (24.2)	18 (23.4)	21 (26.6)	89 (26.3)	26 (21.7)	35 (29.7)
	膵癌	29 (13.7)	12 (15.6)	9 (11.4)	54 (15.9)	24 (20.0)	21 (17.8)
	胃癌	29 (13.7)	12 (15.6)	9 (11.4)	26 (7.7)	9 (7.5)	7 (5.9)
	乳癌	25 (11.8)	9 (11.7)	9 (11.4)	44 (13.0)	12 (10.0)	20 (16.9)
	前立腺癌	14 (6.6)	3 (3.9)	7 (8.9)	17 (5.0)	7 (5.8)	3 (2.5)
	大腸癌	-	-	-	46 (13.6)	16 (13.3)	15 (12.7)
	食道癌	-	-	-	11 (3.2)	3 (2.5)	2 (1.7)
	その他	65 (30.8)	23 (29.9)	25 (31.6)	53 (15.6)	24 (20.0)	15 (12.7)

表 2.7.4.1-13　03 試験及び 06 試験における人口統計学的及び他の基準値の特性
（用量調節期の安全性解析対象集団又は安全性解析対象集団）（続き）

背景因子	カテゴリ	03 試験			06 試験		
		用量調節期 (n = 211)	二重盲検期		用量調節期 (n = 339)	二重盲検期	
			HP-3150 群 (n = 77)	プラセボ群 (n = 79)		HP-3150 群 (n = 120)	プラセボ群 (n = 118)
評価部位、n (%)	胸部	42 (19.9)	18 (23.4)	14 (17.7)	50 (14.7)	16 (13.3)	19 (16.1)
	腹部	71 (33.6)	26 (33.8)	27 (34.2)	121 (35.7)	45 (37.5)	40 (33.9)
	上腕部	5 (2.4)	0 (0.0)	2 (2.5)	6 (1.8)	2 (1.7)	3 (2.5)
	背部	25 (11.8)	11 (14.3)	9 (11.4)	62 (18.3)	21 (17.5)	24 (20.3)
	腰部	38 (18.0)	13 (16.9)	16 (20.3)	48 (14.2)	17 (14.2)	19 (16.1)
	大腿部	3 (1.4)	1 (1.3)	2 (2.5)	9 (2.7)	4 (3.3)	1 (0.8)
	その他	27 (12.8)	8 (10.4)	9 (11.4)	43 (12.7)	15 (12.5)	12 (10.2)
受診区分、n (%)	外来	174 (82.5)	68 (88.3)	62 (78.5)	301 (88.8)	114 (95.0)	101 (85.6)
	入院	37 (17.5)	9 (11.7)	17 (21.5)	38 (11.2)	6 (5.0)	17 (14.4)
一般状態（Grade 0～4）、n (%)	Grade 0	81 (38.4)	25 (32.5)	35 (44.3)	108 (31.9)	43 (35.8)	40 (33.9)
	Grade 1	108 (51.2)	45 (58.4)	38 (48.1)	205 (60.5)	72 (60.0)	68 (57.6)
	Grade 2	22 (10.4)	7 (9.1)	6 (7.6)	26 (7.7)	5 (4.2)	10 (8.5)
	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
がんの進行期分類（ステージ 0～IV）、n (%)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	I	5 (2.4)	3 (3.9)	0 (0.0)	3 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.8)
	II	5 (2.4)	1 (1.3)	1 (1.3)	14 (4.1)	5 (4.2)	4 (3.4)
	III	26 (12.3)	12 (15.6)	8 (10.1)	39 (11.5)	13 (10.8)	18 (15.3)
	IV	170 (80.6)	57 (74.0)	69 (87.3)	263 (77.6)	92 (76.7)	89 (75.4)
	不明／その他 [a)]	5 (2.4)	4 (5.2)	1 (1.3)	20 (5.9)	10 (8.3)	6 (5.1)

a：カテゴリ；03 試験「不明」、06 試験「その他」

03 試験総括報告書表 14.1.4-2 及び表 14.1.4-5、06 試験総括報告書表 14.1.4-2 及び表 14.1.4-5 より作成

表 2.7.4.1-14　04 試験における人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）

背景因子	カテゴリ	症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無		
		全体 (n = 109)	なし (n = 50)	あり (n = 59)
性別、n (%)	男性	60 (55.0)	22 (44.0)	38 (64.4)
	女性	49 (45.0)	28 (56.0)	21 (35.6)
年齢 (歳) 、n (%)	< 65	41 (37.6)	20 (40.0)	21 (35.6)
	65～< 75	38 (34.9)	13 (26.0)	25 (42.4)
	75～	30 (27.5)	17 (34.0)	13 (22.0)
年齢、歳	例数	109	50	59
	平均値	66.8	66.8	66.7
	標準偏差	11.6	12.7	10.6
	中央値	67.0	67.0	67.0
	最小値	38	39	38
	最大値	87	87	85
体重 (kg) 、n (%)	< 50	39 (35.8)	20 (40.0)	19 (32.2)
	50～< 70	63 (57.8)	26 (52.0)	37 (62.7)
	70～	7 (6.4)	4 (8.0)	3 (5.1)
体重、kg	例数	109	50	59
	平均値	53.71	53.41	53.95
	標準偏差	11.04	10.86	11.28
	中央値	53.00	52.60	55.00
	最小値	30.9	32.0	30.9
	最大値	85.0	85.0	79.0

表 2.7.4.1-14　04 試験における人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）（続き）

背景因子	カテゴリ	症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無		
		全体 (n = 109)	なし (n = 50)	あり (n = 59)
原疾患、n (%)	肺癌	27 (24.8)	12 (24.0)	15 (25.4)
	乳癌	19 (17.4)	11 (22.0)	8 (13.6)
	前立腺癌	11 (10.1)	7 (14.0)	4 (6.8)
	直腸癌	7 (6.4)	0 (0.0)	7 (11.9)
	胃癌	6 (5.5)	3 (6.0)	3 (5.1)
	膵癌	6 (5.5)	3 (6.0)	3 (5.1)
	その他	33 (30.3)	14 (28.0)	19 (32.2)
評価部位、n (%)	胸部	23 (21.1)	14 (28.0)	9 (15.3)
	腹部	17 (15.6)	7 (14.0)	10 (16.9)
	上腕部	1 (0.9)	1 (2.0)	0 (0.0)
	背部	16 (14.7)	9 (18.0)	7 (11.9)
	腰部	19 (17.4)	6 (12.0)	13 (22.0)
	大腿部	4 (3.7)	2 (4.0)	2 (3.4)
	その他	29 (26.6)	11 (22.0)	18 (30.5)
受診区分、n (%)	外来	79 (72.5)	38 (76.0)	41 (69.5)
	入院	30 (27.5)	12 (24.0)	18 (30.5)
一般状態（Grade 0～4）、n (%)	Grade 0	25 (22.9)	10 (20.0)	15 (25.4)
	Grade 1	63 (57.8)	32 (64.0)	31 (52.5)
	Grade 2	21 (19.3)	8 (16.0)	13 (22.0)
	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
がんの進行期分類（ステージ 0～IV）、n (%)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	I	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	II	4 (3.7)	0 (0.0)	4 (6.8)
	III	10 (9.2)	3 (6.0)	7 (11.9)
	IV	93 (85.3)	47 (94.0)	46 (78.0)
	不明	2 (1.8)	0 (0.0)	2 (3.4)
前治療の有無 [a]、n (%)				
非オピオイド鎮痛剤	なし	34 (31.2)	15 (30.0)	19 (32.2)
	あり	75 (68.8)	35 (70.0)	40 (67.8)
アセトアミノフェン	なし	96 (88.1)	43 (86.0)	53 (89.8)
	あり	13 (11.9)	7 (14.0)	6 (10.2)
ジクロフェナクナトリウム	なし	106 (97.2)	49 (98.0)	57 (96.6)
	あり	3 (2.8)	1 (2.0)	2 (3.4)
ロキソプロフェンナトリウム	なし	64 (58.7)	33 (66.0)	31 (52.5)
	あり	45 (41.3)	17 (34.0)	28 (47.5)
セレコキシブ	なし	98 (89.9)	43 (86.0)	55 (93.2)
	あり	11 (10.1)	7 (14.0)	4 (6.8)
エトドラク	なし	105 (96.3)	47 (94.0)	58 (98.3)
	あり	4 (3.7)	3 (6.0)	1 (1.7)
その他の非オピオイド鎮痛剤	なし	104 (95.4)	48 (96.0)	56 (94.9)
	あり	5 (4.6)	2 (4.0)	3 (5.1)
症例登録時の併用治療の有無 [a]、n (%)				
モルヒネ塩酸塩及びモルヒネ硫酸塩	なし	107 (98.2)	50 (100.0)	57 (96.6)
	あり	2 (1.8)	0 (0.0)	2 (3.4)
オキシコドン塩酸塩	なし	65 (59.6)	50 (100.0)	15 (25.4)
	あり	44 (40.4)	0 (0.0)	44 (74.6)
フェンタニル及びフェンタニルクエン酸塩	なし	104 (95.4)	50 (100.0)	54 (91.5)
	あり	5 (4.6)	0 (0.0)	5 (8.5)
コデインリン酸塩	なし	108 (99.1)	50 (100.0)	58 (98.3)
	あり	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.7)
トラマドール塩酸塩	なし	103 (94.5)	50 (100.0)	53 (89.8)
	あり	6 (5.5)	0 (0.0)	6 (10.2)
その他のオピオイド鎮痛剤	なし	106 (97.2)	50 (100.0)	56 (94.9)
	あり	3 (2.8)	0 (0.0)	3 (5.1)

a：定時投与のみ

04 試験総括報告書表 14.1.4-4 を一部改変

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

がん疼痛患者を対象とした比較対照試験（03 試験及び 06 試験）及び非対照試験（04 試験）の有害事象の要約を以下に記載した。

(1) 03 試験

がん疼痛患者を対象に、プラセボ対照ランダム化治療中止デザインにて HP-3150 75～225mg を 1 日 1 回反復投与した際の有効性及び安全性を検討した。用量調節期は 6～22 日で、HP-3150 75mg から投与を開始し患者の症状や状態により最大 HP-3150 225mg まで増量した。二重盲検期は 4 週間で、移行直前と同量の HP-3150（75、150 又は 225mg）又は HP-3150 プラセボを投与した。

03 試験における有害事象の要約を表 2.7.4.2-1 に示した。

有害事象発現率は、用量調節期で 48.3%（102/211 例）、二重盲検期で HP-3150 群が 58.4%（45/77 例）、プラセボ群が 53.2%（42/79 例）であった。死亡例は用量調節期で 1 例みられた。死亡以外の重篤な有害事象は、用量調節期で 4.3%（9/211 例）、二重盲検期で HP-3150 群が 10.4%（8/77 例）、プラセボ群が 1.3%（1/79 例）であった。

表 2.7.4.2-1 03 試験で発現した有害事象の要約
（用量調節期の安全性解析対象集団又は安全性解析対象集団）

		用量調節期	二重盲検期	
			HP-3150 群	プラセボ群
		(N = 211) n (%)	(N = 77) n (%)	(N = 79) n (%)
有害事象（因果関係を問わない）	全ての有害事象	102 (48.3)	45 (58.4)	42 (53.2)
	治験薬投与部位の有害事象	13 (6.2)	3 (3.9)	16 (20.3)
	臨床検査値の異常変動	55 (26.1)	24 (31.2)	14 (17.7)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）	全ての有害事象	28 (13.3)	9 (11.7)	21 (26.6)
	治験薬投与部位の有害事象	13 (6.2)	3 (3.9)	16 (20.3)
	臨床検査値の異常変動	9 (4.3)	1 (1.3)	4 (5.1)
死亡		1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡以外の重篤な有害事象		9 (4.3)	8 (10.4)	1 (1.3)
治験薬の投与中止に至った有害事象		7 (3.3)	2 (2.6)	3 (3.8)

統合解析報告書表 12.1.1.1-1、表 12.1.2.1-1、表 12.1.1.3、表 12.1.2.3、表 12.2.1.1、表 12.2.1.2、表 12.2.3.1、表 12.2.3.2、表 12.2.4.1-1 及び表 12.2.4.2-1、03 試験総括報告書表 14.3.2a より作成

(2) 06 試験

がん疼痛患者を対象に、プラセボ対照ランダム化治療中止デザインにて HP-3150 150 又は 225mg を 1 日 1 回反復投与した際の有効性の検証及び安全性の確認を行った。用量調節期は 2～4 週間で、HP-3150 150mg から投与を開始し患者の症状や状態により最大 HP-3150 225mg まで増量した。二重盲検期は 4 週間で、移行直前と同量の HP-3150（150 又は 225mg）又は HP-3150 プラセボを投与した。

06 試験における有害事象の要約を表 2.7.4.2-2 に示した。

有害事象発現率は、用量調節期で 67.0%（227/339 例）、二重盲検期で HP-3150 群が 60.8%（73/120 例）、プラセボ群が 60.2%（71/118 例）であった。死亡例は用量調節期で 1 例、二重盲検期では HP-3150 群で 1 例みられた。死亡以外の重篤な有害事象は、用量調節期で 7.7%（26/339 例）、二重盲検期で HP-3150 群が 6.7%（8/120 例）、プラセボ群が 1.7%（2/118 例）であった。

表 2.7.4.2-2　06 試験で発現した有害事象の要約
（用量調節期の安全性解析対象集団又は安全性解析対象集団）

		用量調節期	二重盲検期	
			HP-3150 群	プラセボ群
		(N = 339) n (%)	(N = 120) n (%)	(N = 118) n (%)
有害事象（因果関係を問わない）	全ての有害事象	227 (67.0)	73 (60.8)	71 (60.2)
	治験薬投与部位の有害事象	26 (7.7)	8 (6.7)	11 (9.3)
	臨床検査値の異常変動	148 (43.7)	36 (30.0)	34 (28.8)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）	全ての有害事象	72 (21.2)	15 (12.5)	21 (17.8)
	治験薬投与部位の有害事象	26 (7.7)	8 (6.7)	11 (9.3)
	臨床検査値の異常変動	34 (10.0)	7 (5.8)	4 (3.4)
死亡		1 (0.3)	1 (0.8)	0 (0.0)
死亡以外の重篤な有害事象		26 (7.7)	8 (6.7)	2 (1.7)
治験薬の投与中止に至った有害事象		22 (6.5)	7 (5.8)	3 (2.5)

06 試験総括報告書表 12.2-1～表 12.2-4、表 12.3-1～表 12.3-4、表 14.3.2a、表 14.3.4-5 及び表 14.3.4-9 より作成

(3)　04 試験

がん疼痛患者を対象に、HP-3150 75～225mg を 1 日 1 回最長 12 週間（症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用していない患者は最長 12 週間、症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用している患者は最長 8 週間）反復投与した際の安全性、有効性及び薬物動態を検討した。HP-3150 75mg から投与を開始し、患者の症状や状態から増量・減量を判断し、最大 HP-3150 225mg まで投与した。なお、非オピオイド鎮痛剤を使用中の患者は、非オピオイド鎮痛剤から HP-3150 75mg へ切り替えて投与した。

04 試験における有害事象の要約を表 2.7.4.2-3 に示した。

有害事象発現率は 78.0%（85/109 例）であった。死亡例は 1 例みられた。死亡以外の重篤な有害事象は 31.2%（34/109 例）であった。

表 2.7.4.2-3　04 試験で発現した有害事象の要約（安全性解析対象集団）

		症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無		
		全体	なし	あり
		(N = 109) n (%)	(N = 50) n (%)	(N = 59) n (%)
有害事象 （因果関係を問わない）	全ての有害事象	85 (78.0)	41 (82.0)	44 (74.6)
	治験薬投与部位の有害事象	6 (5.5)	-	-
	臨床検査値の異常変動	50 (45.9)	26 (52.0)	24 (40.7)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象 （副作用）	全ての有害事象	22 (20.2)	11 (22.0)	11 (18.6)
	治験薬投与部位の有害事象	6 (5.5)	-	-
	臨床検査値の異常変動	5 (4.6)	2 (4.0)	3 (5.1)
死亡		1 (0.9)	1 (2.0)	0 (0.0)
死亡以外の重篤な有害事象		34 (31.2)	16 (32.0)	18 (30.5)
治験薬の投与中止に至った有害事象		13 (11.9)	10 (20.0)	3 (5.1)

04 試験総括報告書表 12.2-1、表 12.2-3、表 12.3-1、表 12.3-2、表 14.3.2a 及び表 14.3.4-5 より作成

2.7.4.2.1.1　比較的よくみられる有害事象

2.7.4.2.1.1.1　事象別有害事象

(1)　比較対照試験（03 試験及び 06 試験）

03 試験及び 06 試験における用量調節期に発現した 2%以上の有害事象発現率を表 2.7.4.2-4 に、二重盲検期に発現した発現率 2%以上の有害事象発現率を表 2.7.4.2-5 に示した。

1)　用量調節期

03 試験の有害事象発現率は 48.3%（102/211 例）、因果関係が否定できない有害事象発現率は 13.3%（28/211 例）であった。

発現率 2%以上の有害事象は、白血球数減少 10.4%、血小板数減少 5.7%、適用部位そう痒感、上咽頭炎が各 4.7%、悪心、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、好中球百分率減少、食欲減退が各 3.8%、下痢、血中乳酸脱水素酵素増加、単球百分率増加が各 3.3%、倦怠感、リンパ球百分率減少が各 2.8%、便秘、嘔吐、適用部位紅斑、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 2.4%であった。

06 試験の有害事象発現率は 67.0%（227/339 例）、因果関係が否定できない有害事象発現率は 21.2%（72/339 例）であった。

発現率 2%以上の有害事象は、血中乳酸脱水素酵素増加 8.8%、白血球数減少、リンパ球百分率減少が各 6.5%、単球百分率増加 5.9%、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 5.6%、血小板数減少 5.3%、下痢、適用部位紅斑、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各 5.0%、尿中血陽性 4.1%、適用部位そう痒感、好中球百分率増加が各 3.8%、口内炎、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、白血球数増加が各 3.5%、血中アルカリホスファターゼ増加、血中クレアチンホスホキナーゼ減少、体温上昇が各 3.2%、血中尿素増加、抱合ビリルビン増加が各 2.9%、上咽頭炎、尿中蛋白陽性、C-反応性蛋白増加が各 2.7%、末梢性浮腫、好中球数減少、好酸球百分率増加が各 2.4%、好中球百分率減少、血中クレアチニン増加が各 2.1%であった。

2) 二重盲検期

03 試験の有害事象発現率は HP-3150 群で 58.4%（45/77 例）、プラセボ群で 53.2%（42/79 例）、因果関係が否定できない有害事象発現率は HP-3150 群で 11.7%（9/77 例）、プラセボ群で 26.6%（21/79 例）であった。

HP-3150 群で発現率 2%以上の有害事象は、血小板数減少 7.8%、単球百分率増加 6.5%、口内炎、尿中蛋白陽性が各 5.2%、適用部位そう痒感、アラニン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、抱合ビリルビン増加、好中球百分率減少、脱毛症が各 3.9%、下痢、悪心、嘔吐、上咽頭炎、肺炎、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、血小板数増加、白血球数減少、尿中血陽性、白血球数増加、血中尿素増加、末梢性ニューロパチー、高血圧が各 2.6%であった。

このうち、プラセボ群に対し発現率が 5%以上高かった有害事象は、尿中蛋白陽性、血小板数減少であった。

06 試験の有害事象発現率は HP-3150 群で 60.8%（73/120 例）、プラセボ群で 60.2%（71/118 例）、因果関係が否定できない有害事象発現率は HP-3150 群で 12.5%（15/120 例）、プラセボ群で 17.8%（21/118 例）であった。

HP-3150 群で発現率 2%以上の有害事象は、上咽頭炎 6.7%、アラニン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が各 5.0%、適用部位紅斑、尿中蛋白陽性、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、肺の悪性新生物が各 4.2%、下痢、血中クレアチニン増加が各 3.3%、適用部位そう痒感、血小板数増加、リンパ球百分率減少、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、好酸球百分率増加、背部痛、結腸癌、鼻出血が各 2.5%であった。

このうち、プラセボ群に対し発現率が 5%以上高かった有害事象はみられなかった。

表 2.7.4.2-4　03 試験及び 06 試験の用量調節期に発現した 2%以上の有害事象発現率
（用量調節期の安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	03 試験 (N = 211) n (%)	06 試験 (N = 339) n (%)	03 試験 (N = 211) n (%)	06 試験 (N = 339) n (%)
有害事象全体	102 (48.3)	227 (67.0)	28 (13.3)	72 (21.2)
胃腸障害				
下痢	7 (3.3)	17 (5.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
口内炎	2 (0.9)	12 (3.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
悪心	8 (3.8)	5 (1.5)	1 (0.5)	0 (0.0)
便秘	5 (2.4)	3 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.3)
嘔吐	5 (2.4)	3 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態				
適用部位そう痒感	10 (4.7)	13 (3.8)	10 (4.7)	13 (3.8)
適用部位紅斑	5 (2.4)	17 (5.0)	5 (2.4)	17 (5.0)
倦怠感	6 (2.8)	5 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.6)
末梢性浮腫	1 (0.5)	8 (2.4)	0 (0.0)	2 (0.6)
感染症および寄生虫症				
上咽頭炎	10 (4.7)	9 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査				
白血球数減少	22 (10.4)	22 (6.5)	1 (0.5)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	7 (3.3)	30 (8.8)	0 (0.0)	5 (1.5)
血小板数減少	12 (5.7)	18 (5.3)	2 (0.9)	1 (0.3)
リンパ球百分率減少	6 (2.8)	22 (6.5)	1 (0.5)	2 (0.6)
単球百分率増加	7 (3.3)	20 (5.9)	1 (0.5)	1 (0.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8 (3.8)	17 (5.0)	2 (0.9)	7 (2.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (2.4)	19 (5.6)	2 (0.9)	5 (1.5)
尿中血陽性	3 (1.4)	14 (4.1)	0 (0.0)	4 (1.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (1.9)	12 (3.5)	0 (0.0)	4 (1.2)
好中球百分率増加	3 (1.4)	13 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数増加	3 (1.4)	12 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球百分率減少	8 (3.8)	7 (2.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (1.9)	11 (3.2)	1 (0.5)	1 (0.3)
血中尿素増加	3 (1.4)	10 (2.9)	1 (0.5)	1 (0.3)
好中球数減少	4 (1.9)	8 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	1 (0.5)	11 (3.2)	0 (0.0)	3 (0.9)
抱合ビリルビン増加	1 (0.5)	10 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.3)
体温上昇	0 (0.0)	11 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中蛋白陽性	2 (0.9)	9 (2.7)	0 (0.0)	4 (1.2)
C-反応性蛋白増加	1 (0.5)	9 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
好酸球百分率増加	2 (0.9)	8 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
血中クレアチニン増加	2 (0.9)	7 (2.1)	2 (0.9)	3 (0.9)
代謝および栄養障害				
食欲減退	8 (3.8)	5 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.3)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「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、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

統合解析報告書表 12.1.1.1-1 を一部改変

表 2.7.4.2-5　03 試験及び 06 試験の二重盲検期に発現した 2%以上の有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	03 試験		06 試験		03 試験		06 試験	
	HP-3150 群 (N = 77) n (%)	プラセボ群 (N = 79) n (%)	HP-3150 群 (N = 120) n (%)	プラセボ群 (N = 118) n (%)	HP-3150 群 (N = 77) n (%)	プラセボ群 (N = 79) n (%)	HP-3150 群 (N = 120) n (%)	プラセボ群 (N = 118) n (%)
有害事象全体	45 (58.4)	42 (53.2)	73 (60.8)	71 (60.2)	9 (11.7)	21 (26.6)	15 (12.5)	21 (17.8)
胃腸障害								
下痢	2 (2.6)	1 (1.3)	4 (3.3)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
口内炎	4 (5.2)	1 (1.3)	2 (1.7)	2 (1.7)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
悪心	2 (2.6)	3 (3.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部不快感	0 (0.0)	2 (2.5)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態								
適用部位紅斑	1 (1.3)	8 (10.1)	5 (4.2)	5 (4.2)	1 (1.3)	8 (10.1)	5 (4.2)	5 (4.2)
適用部位そう痒感	3 (3.9)	14 (17.7)	3 (2.5)	7 (5.9)	3 (3.9)	14 (17.7)	3 (2.5)	7 (5.9)
感染症および寄生虫症								
上咽頭炎	2 (2.6)	1 (1.3)	8 (6.7)	7 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎	2 (2.6)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支炎	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査								
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (3.9)	2 (2.5)	6 (5.0)	2 (1.7)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	1 (0.8)
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (3.9)	1 (1.3)	6 (5.0)	4 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中蛋白陽性	4 (5.2)	0 (0.0)	5 (4.2)	4 (3.4)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.6)	1 (1.3)	5 (4.2)	3 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)
血小板数減少	6 (7.8)	2 (2.5)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単球百分率増加	5 (6.5)	2 (2.5)	2 (1.7)	6 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	2 (2.6)	1 (1.3)	4 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (1.7)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.3)	1 (1.3)	5 (4.2)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
抱合ビリルビン増加	3 (3.9)	1 (1.3)	2 (1.7)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数増加	2 (2.6)	1 (1.3)	3 (2.5)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数減少	2 (2.6)	2 (2.5)	2 (1.7)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球百分率減少	3 (3.9)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球百分率減少	1 (1.3)	1 (1.3)	3 (2.5)	3 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	1 (1.3)	3 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (1.3)	3 (2.5)	3 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)

Confidential

表 2.7.4.2-5　03 試験及び 06 試験の二重盲検期に発現した 2%以上の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	03 試験		06 試験		03 試験		06 試験	
	HP-3150 群 (N = 77) n (%)	プラセボ群 (N = 79) n (%)	HP-3150 群 (N = 120) n (%)	プラセボ群 (N = 118) n (%)	HP-3150 群 (N = 77) n (%)	プラセボ群 (N = 79) n (%)	HP-3150 群 (N = 120) n (%)	プラセボ群 (N = 118) n (%)
尿中血陽性	2 (2.6)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (1.7)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
白血球数増加	2 (2.6)	3 (3.8)	1 (0.8)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好酸球百分率増加	0 (0.0)	2 (2.5)	3 (2.5)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	1 (0.8)
血中尿素増加	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球百分率増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	3 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体温上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害								
食欲減退	1 (1.3)	3 (3.8)	0 (0.0)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
筋骨格系および結合組織障害								
背部痛	1 (1.3)	0 (0.0)	3 (2.5)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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）								
肺の悪性新生物	1 (1.3)	0 (0.0)	5 (4.2)	3 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結腸癌	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.5)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害								
末梢性ニューロパチー	2 (2.6)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
鼻出血	1 (1.3)	0 (0.0)	3 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害								
脱毛症	3 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害								
高血圧	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver[redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「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、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

統合解析報告書表 12.1.2.1-1 を一部改変

Confidential

(2) 非対照試験（04 試験）

04 試験における発現率 2%以上の有害事象発現率を表 2.7.4.2-6 に示した。

有害事象発現率は 78.0%（85/109 例）、因果関係が否定できない有害事象発現率は 20.2%（22/109 例）であった。

発現率 2%以上の有害事象は、白血球数減少 19.3%、下痢 12.8%、白血球数増加 11.9%、便秘、悪心、血小板数減少、リンパ球百分率減少が各 11.0%、血中アルカリホスファターゼ増加 10.1%、嘔吐、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が各 9.2%、倦怠感、好中球百分率減少、単球百分率増加が各 7.3%、鼻咽頭炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、好中球百分率増加、食欲減退、肺の悪性新生物が各 6.4%、血中乳酸脱水素酵素増加、好塩基球百分率増加が各 5.5%、適用部位そう痒感、好中球数減少、血中クレアチンホスホキナーゼ減少、傾眠、紅斑が各 4.6%、C-反応性蛋白増加、尿中血陽性、ヘモグロビン減少、好酸球百分率増加、リンパ球百分率増加、不眠症、呼吸困難が各 3.7%、上腹部痛、適用部位紅斑、末梢性浮腫、発熱、肺炎、尿路感染、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中クレアチニン増加、体温上昇、血小板数増加、好酸球百分率減少、肺転移、末梢性ニューロパチー、発疹、血管炎が各 2.8%であった。

症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無別の有害事象発現率は「なし」で 82.0%（41/50 例）、「あり」で 74.6%（44/59 例）、因果関係が否定できない有害事象発現率は「なし」で 22.0%（11/50 例）、「あり」で 18.6%（11/59 例）であった。

症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用が「なし」において発現率 5%以上の有害事象は、白血球数減少 26.0%、血小板数減少 20.0%、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 16.0%、下痢、便秘、悪心、白血球数増加、リンパ球百分率減少、血中アルカリホスファターゼ増加、単球百分率増加が各 12.0%、嘔吐、鼻咽頭炎、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、好中球百分率減少が各 10.0%、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、好中球百分率増加、血中乳酸脱水素酵素増加、紅斑が各 8.0%、上腹部痛、倦怠感、適用部位そう痒感、好中球数減少、血中クレアチンホスホキナーゼ減少、尿中血陽性、ヘモグロビン減少、リンパ球百分率増加、体温上昇、血小板数増加、食欲減退、肺の悪性新生物、発疹が各 6.0%であった。

また、「あり」において発現率 5%以上の有害事象は、下痢、白血球数減少が各 13.6%、白血球数増加 11.9%、便秘、悪心、リンパ球百分率減少が各 10.2%、嘔吐、倦怠感、血中アルカリホスファターゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、好塩基球百分率増加が各 8.5%、食欲減退、肺の悪性新生物、傾眠が各 6.8%、発熱、好中球百分率減少、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、好中球百分率増加、好酸球百分率増加、呼吸困難が各 5.1%であった。

症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無で、発現率に 5%以上の差がみられた有害事象は、上腹部痛（「なし」6.0%、「あり」0.0%、以下同順）、発熱（0.0%、5.1%）、鼻咽頭炎（10.0%、3.4%）、白血球数減少（26.0%、13.6%）、血小板数減少（20.0%、3.4%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（16.0%、3.4%）、単球百分率増加（12.0%、3.4%）、好塩基球百分率増加（2.0%、8.5%）、体温上昇（6.0%、0.0%）、血小板数増加（6.0%、0.0%）、紅斑（8.0%、1.7%）、発疹（6.0%、0.0%）であった。

表 2.7.4.2-6　04 試験における発現率 2%以上の有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない 症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無			因果関係が否定できない 症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無		
	全体 (n = 109) n (%)	なし (n = 50) n (%)	あり (n = 59) n (%)	全体 (n = 109) n (%)	なし (n = 50) n (%)	あり (n = 59) n (%)
有害事象全体	85 (78.0)	41 (82.0)	44 (74.6)	22 (20.2)	11 (22.0)	11 (18.6)
胃腸障害						
下痢	14 (12.8)	6 (12.0)	8 (13.6)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.7)
便秘	12 (11.0)	6 (12.0)	6 (10.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	12 (11.0)	6 (12.0)	6 (10.2)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.7)
嘔吐	10 (9.2)	5 (10.0)	5 (8.5)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.7)
上腹部痛	3 (2.8)	3 (6.0)	0 (0.0)	3 (2.8)	3 (6.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態						
倦怠感	8 (7.3)	3 (6.0)	5 (8.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位そう痒感	5 (4.6)	3 (6.0)	2 (3.4)	5 (4.6)	3 (6.0)	2 (3.4)
適用部位紅斑	3 (2.8)	2 (4.0)	1 (1.7)	3 (2.8)	2 (4.0)	1 (1.7)
末梢性浮腫	3 (2.8)	2 (4.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	3 (2.8)	0 (0.0)	3 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症						
鼻咽頭炎	7 (6.4)	5 (10.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎	3 (2.8)	1 (2.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路感染	3 (2.8)	1 (2.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査						
白血球数減少	21 (19.3)	13 (26.0)	8 (13.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数増加	13 (11.9)	6 (12.0)	7 (11.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数減少	12 (11.0)	10 (20.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球百分率減少	12 (11.0)	6 (12.0)	6 (10.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	11 (10.1)	6 (12.0)	5 (8.5)	1 (0.9)	1 (2.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10 (9.2)	8 (16.0)	2 (3.4)	1 (0.9)	1 (2.0)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	10 (9.2)	5 (10.0)	5 (8.5)	1 (0.9)	1 (2.0)	0 (0.0)
好中球百分率減少	8 (7.3)	5 (10.0)	3 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単球百分率増加	8 (7.3)	6 (12.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (6.4)	4 (8.0)	3 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球百分率増加	7 (6.4)	4 (8.0)	3 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	6 (5.5)	4 (8.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好塩基球百分率増加	6 (5.5)	1 (2.0)	5 (8.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球数減少	5 (4.6)	3 (6.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	5 (4.6)	3 (6.0)	2 (3.4)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.7)
C-反応性蛋白増加	4 (3.7)	2 (4.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中血陽性	4 (3.7)	3 (6.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘモグロビン減少	4 (3.7)	3 (6.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好酸球百分率増加	4 (3.7)	1 (2.0)	3 (5.1)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.7)
リンパ球百分率増加	4 (3.7)	3 (6.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (2.8)	1 (2.0)	2 (3.4)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.7)
血中クレアチニン増加	3 (2.8)	2 (4.0)	1 (1.7)	2 (1.8)	2 (4.0)	0 (0.0)
体温上昇	3 (2.8)	3 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数増加	3 (2.8)	3 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好酸球百分率減少	3 (2.8)	1 (2.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害						
食欲減退	7 (6.4)	3 (6.0)	4 (6.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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）						
肺の悪性新生物	7 (6.4)	3 (6.0)	4 (6.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺転移	3 (2.8)	2 (4.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害						
傾眠	5 (4.6)	1 (2.0)	4 (6.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.7)
末梢性ニューロパチー	3 (2.8)	1 (2.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4.2-6　04 試験における発現率 2%以上の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無			症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無		
	全体 (n = 109) n (%)	なし (n = 50) n (%)	あり (n = 59) n (%)	全体 (n = 109) n (%)	なし (n = 50) n (%)	あり (n = 59) n (%)
精神障害						
不眠症	4 (3.7)	2 (4.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
呼吸困難	4 (3.7)	1 (2.0)	3 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害						
紅斑	5 (4.6)	4 (8.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	3 (2.8)	3 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害						
血管炎	3 (2.8)	1 (2.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「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、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

04 試験総括報告書表 14.3.1-2 を一部改変

2.7.4.2.1.1.2 長期投与における安全性

(1)　04 試験（長期投与試験）における発現時期別有害事象

04 試験［投与期間：最長 12 週間（症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用していない患者は最長 12 週間、症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用している患者は最長 8 週間）］について、発現率 5%以上の有害事象における発現時期別の有害事象発現率を表 2.7.4.2-7 に示した。また、発現率 5%以上の有害事象について、症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無別における発現時期別の有害事象発現率を付録　表 2.7.4.7-3 に示した。

発現時期別の有害事象発現率は、「～2 週」45.0%（49/109 例）、「2 <～4 週」23.5%（24/102 例）、「4 <～6 週」8.6%（8/93 例）、「6 <～8 週」1.1%（1/91 例）、「8 <～10 週」2.9%（2/68 例）、「10 週 <」3.0%（1/33 例）であった。発現時期別の有害事象発現率は、「～2 週」が最も高く、次いで「2 <～4 週」であり、以降は減少した。

発現率 5%以上の有害事象のうち、白血球数減少、下痢、白血球数増加、便秘、悪心、血小板数減少、単球百分率増加は、多くが「～2 週」及び「2 <～4 週」で発現した。リンパ球百分率減少、血中アルカリホスファターゼ増加、嘔吐、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、倦怠感、好中球百分率減少、鼻咽頭炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、好中球百分率増加、食欲減退、肺の悪性新生物、血中乳酸脱水素酵素増加、好塩基球百分率増加はいずれの時期においても少数（0～4 例）であり、投与期間による発現率への影響はみられなかった。

治験薬の長期投与に伴い、発現率が遅発的に上昇する有害事象はみられなかった。

症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無別の発現時期別の有害事象発現率は、「なし」で「～2 週」48.0%（24/50 例）、「2 <～4 週」26.1%（12/46 例）、「4 <～6 週」7.1%（3/42 例）、「6 <～8 週」

0.0%（0/40 例）、「8 <～10 週」2.9%（1/35 例）、「10 週<」3.0%（1/33 例）、「あり」で「～2 週」42.4%（25/59 例）、「2 <～4 週」21.4%（12/56 例）、「4 <～6 週」9.8%（5/51 例）、「6 週<」3.9%（2/51 例）であった。症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無別においても、発現時期別の有害事象発現率は安全性解析対象集団と同様であった。

(2) 開始用量を 150mg とした際の長期投与時の安全性について

長期投与試験として実施した 04 試験は、開始用量が 75mg、投与期間が最長 12 週間であったため、承認申請用量である 150mg を開始用量とした際の長期投与時の安全性について検討した。

04 試験における発現時期別の有害事象発現率は投与開始後早期（～4 週）で高く、投与期間が長くなることで発現率が上昇する傾向はみられなかった（表 2.7.4.2-7）。そこで、150mg を開始用量とした際の投与開始後早期の安全性を 06 試験の用量調節期（2～4 週間）における有害事象発現率より検討した。

また、HP-3150 150 又は 225mg を長期投与した際の安全性を、04 試験における試験期間中の増量の有無別の有害事象発現率を用い検討した。

1) 投与開始後早期（06 試験の用量調節期）における有害事象

06 試験の用量調節期における有害事象発現率は 67.0%（227/339 例）であった。発現率 5%以上の有害事象は、血中乳酸脱水素酵素増加、白血球数減少、リンパ球百分率減少、単球百分率増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血小板数減少、下痢、適用部位紅斑、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加であった（表 2.7.4.2-4）。

04 試験の発現時期別の有害事象発現率は、「～2 週」45.0%（49/109 例）、「2 <～4 週」23.5%（24/102 例）であった。発現率 5%以上の有害事象のうち、「～2 週」及び「2 <～4 週」で発現が多い有害事象は、白血球数減少、下痢、白血球数増加、便秘、悪心、血小板数減少、単球百分率増加であった（2.7.4.2.1.1.2 (1) 参照）。

発現した有害事象は、06 試験、04 試験のいずれも SOC「胃腸障害」、「臨床検査」に属する事象が多く、発現状況に大きな違いはみられなかった。なお、いずれの試験においても発現した事象の多くは化学療法又は原疾患によるものと判断され、因果関係が否定できない有害事象発現率は 06 試験で 21.2%（72/339 例）、04 試験で「～2 週」11.9%（13/109 例）、「2 <～4 週」2.9%（3/102 例）であった。

06 試験と 04 試験では開始用量に違いがあるものの、投与開始後早期の安全性に大きな違いはないものと考えられた。

2) 04 試験における試験期間中の増量の有無別の有害事象

04 試験における試験期間中の増量の有無別の有害事象発現率を付録 表 2.7.4.7-4 に示した。

試験期間中 1 回以上増量し、HP-3150 150 又は 225mg を 1 回でも投与された患者（以下、増量「あり」）における有害事象発現率は 86.0%（49/57 例）、試験期間中に増量しなかった患者（以下、増量「なし」）における有害事象発現率は 69.2%（36/52 例）であった。

増量「なし」と比較して増量「あり」で発現率が 5%以上高かった有害事象は、下痢、便秘、鼻咽頭炎、尿路感染、血小板数減少、リンパ球百分率減少、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、血中乳酸脱水素酵素増加、食欲減退、不眠症、紅斑であった。また、増量「あり」と比較して増量「なし」で発現率が 5%以上高かった有害事象は、適用部位紅斑、末梢性浮腫、好中球数減少、発疹であった。

因果関係が否定できない有害事象発現率は、増量「あり」が 19.3%（11/57 例）、増量「なし」が 21.2%（11/52 例）であった。

増量「なし」と比較して増量「あり」で発現率が 5%以上高かった因果関係が否定できない有害事象はみられなかった。また、増量「あり」と比較して増量「なし」で発現率が 5%以上高かった有害事象は、適用部位紅斑であった。

増量「なし」と比較して増量「あり」において有害事象発現率が高い傾向がみられたものの、発現した有害事象の多くが化学療法又は原疾患によるものと判断されており、因果関係が否定できない有害事象発現率は同程度であった。よって、試験期間中の増量の有無によって HP-3150 長期投与時の安全性に大きな違いはないものと考えられた。

以上のことから、HP-3150 150mg を開始用量とした際の長期投与時の安全性について大きな問題はないと考えられた。

表 2.7.4.2-7　04 試験の発現率 5%以上の有害事象における発現時期別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない							因果関係が否定できない						
	発現時期 (週)							発現時期 (週)						
	合計 n (%)	～2 n (%)	2 <～4 n (%)	4 <～6 n (%)	6 <～8 n (%)	8 <～10 n (%)	10 < n (%)	合計 n (%)	～2 n (%)	2 <～4 n (%)	4 <～6 n (%)	6 <～8 n (%)	8 <～10 n (%)	10 < n (%)
例数	109	109	102	93	91	68	33	109	109	102	93	91	68	33
有害事象全体	85 (78.0)	49 (45.0)	24 (23.5)	8 (8.6)	1 (1.1)	2 (2.9)	1 (3.0)	22 (20.2)	13 (11.9)	3 (2.9)	3 (3.2)	2 (2.2)	0 (0.0)	1 (3.0)
胃腸障害														
下痢	14 (12.8)	5 (4.6)	3 (2.9)	2 (2.2)	2 (2.2)	2 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	12 (11.0)	6 (5.5)	1 (1.0)	1 (1.1)	3 (3.3)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	12 (11.0)	9 (8.3)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	10 (9.2)	4 (3.7)	4 (3.9)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態														
倦怠感	8 (7.3)	2 (1.8)	3 (2.9)	1 (1.1)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症														
鼻咽頭炎	7 (6.4)	1 (0.9)	2 (2.0)	3 (3.2)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査														
白血球数減少	21 (19.3)	10 (9.2)	4 (3.9)	3 (3.2)	3 (3.3)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数増加	13 (11.9)	5 (4.6)	5 (4.9)	0 (0.0)	2 (2.2)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数減少	12 (11.0)	5 (4.6)	5 (4.9)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球百分率減少	12 (11.0)	4 (3.7)	2 (2.0)	0 (0.0)	4 (4.4)	1 (1.5)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	11 (10.1)	2 (1.8)	2 (2.0)	2 (2.2)	0 (0.0)	2 (2.9)	3 (9.1)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10 (9.2)	3 (2.8)	2 (2.0)	2 (2.2)	1 (1.1)	1 (1.5)	1 (3.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	10 (9.2)	2 (1.8)	3 (2.9)	1 (1.1)	2 (2.2)	1 (1.5)	1 (3.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)
好中球百分率減少	8 (7.3)	2 (1.8)	2 (2.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.5)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単球百分率増加	8 (7.3)	5 (4.6)	3 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (6.4)	1 (0.9)	1 (1.0)	2 (2.2)	2 (2.2)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球百分率増加	7 (6.4)	4 (3.7)	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	6 (5.5)	2 (1.8)	1 (1.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好塩基球百分率増加	6 (5.5)	2 (1.8)	3 (2.9)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Confidential

表 2.7.4.2-7　04 試験の発現率 5%以上の有害事象における発現時期別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係を問わない							因果関係が否定できない						
	発現時期 (週)							発現時期 (週)						
	合計 n (%)	～2 n (%)	2 <～4 n (%)	4 <～6 n (%)	6 <～8 n (%)	8 <～10 n (%)	10 < n (%)	合計 n (%)	～2 n (%)	2 <～4 n (%)	4 <～6 n (%)	6 <～8 n (%)	8 <～10 n (%)	10 < n (%)
例数	109	109	102	93	91	68	33	109	109	102	93	91	68	33
代謝および栄養障害 　食欲減退	7 (6.4)	3 (2.8)	1 (1.0)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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） 　肺の悪性新生物	7 (6.4)	0 (0.0)	1 (1.0)	3 (3.2)	3 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「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、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

04 試験総括報告書表 14.3.1-7 を一部改変

Confidential

2.7.4.2.1.2 死亡

比較対照試験（03 試験及び 06 試験）及び非対照試験（04 試験）における死亡例の一覧を表 2.7.4.2-8 及び表 2.7.4.2-9 に示した。

死亡例は、03 試験の用量調節期において消化管穿孔が 1 例、06 試験の用量調節期において胃癌が 1 例、二重盲検期において HP-3150 群で肺の悪性新生物が 1 例みられた。04 試験では肺の悪性新生物が 1 例（症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用していない患者）みられた。

因果関係が否定できない死亡に至った有害事象は 03 試験の消化管穿孔 1 例であった。

表 2.7.4.2-8　03 試験及び 06 試験における死亡例の一覧

試験名	群	被験者識別コード／薬剤番号	性別	年齢 a)（歳）	発現時投与量 b)（mg）	有害事象名（PT）c)	発現時区分	発現日 d)（日目）		持続期間 e)（日）	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬の処置	転帰
								用量調節	二重盲検						
03 試験	二重盲検期に移行しなかった症例	3150-03-029-01	男性	72	225	消化管穿孔	用量調節期	9	－	1	関連あるかもしれない	中等度	重篤	処置なし	死亡
06 試験	HP-3150 群	019 組 5 番	男性	64	150	肺の悪性新生物	二重盲検期	29	13	14	関連なし	中等度	重篤	継続	死亡
	二重盲検期に移行しなかった症例	3150-06-010-01	男性	83	225	胃癌	用量調節期	15	－	4	関連なし	高度	重篤	継続	死亡

a：二重盲検期に移行しなかった症例；同意取得日 - 生年月日、HP-3150 群；二重盲検期用治験薬投与開始日 - 生年月日

b：有害事象発現日前日の治験薬投与量。ただし、有害事象発現日前日に治験薬投与がなかった場合は、有害事象発現日前日以前で最も近い治験薬投与日の治験薬投与量。また、有害事象発現日が用量調節期 1 日目（用量調節期用治験薬投与開始日）の場合は有害事象発現日当日の治験薬投与量

c：MedDRA/J Ver. [redacted]

d：用量調節；用量調節期用治験薬投与開始日を 1 日目とした日数、二重盲検；二重盲検期用治験薬投与開始日を 1 日目とした日数。ただし、二重盲検期用治験薬投与開始日前日は-1 日目とする。

e：発現日を 1 日とした転帰日までの日数

03 試験総括報告書表 14.3.2a、06 試験総括報告書表 14.3.2a より作成

表 2.7.4.2-9　04 試験における死亡例の一覧

症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無	被験者識別コード	性別	年齢 a)（歳）	発現時投与量 b)（mg）	有害事象名（PT）c)	発現日 d)（日目）	持続期間 e)（日）	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬の処置	転帰
なし	3150-04-013-07	男性	81	75	肺の悪性新生物	34	42	関連なし	中等度	重篤	投与中止	死亡

a：治験薬投与開始日 - 生年月日

b：有害事象発現日前日の治験薬投与量

c：MedDRA/J Ver. [redacted]

d：治験薬投与開始日を 1 日目とした日数

e：発現日を 1 日とした転帰日までの日数

04 試験総括報告書表 14.3.2a を一部改変

Confidential

2.7.4.2.1.3 死亡以外の重篤な有害事象

比較対照試験（03 試験及び 06 試験）及び非対照試験（04 試験）において発現した、死亡以外の重篤な有害事象について検討した。

(1) 比較対照試験（03 試験及び 06 試験）

03 試験及び 06 試験の用量調節期における死亡以外の重篤な有害事象発現率を表 2.7.4.2-10 に、二重盲検期における死亡以外の重篤な有害事象発現率を表 2.7.4.2-11 に示した。また、死亡以外の重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.2-13 及び表 2.7.4.2-14 に示した。

1) 用量調節期

03 試験の用量調節期に発現した死亡以外の重篤な有害事象発現率は 4.3%（9/211 例）であった。その内訳は、白血球数減少、好中球百分率減少が各 2 例、播種性血管内凝固、うっ血性心不全、倦怠感、アンモニア増加、血小板数減少、肺の悪性新生物、骨転移、中枢神経系転移、肝転移が各 1 例であった。

06 試験の用量調節期に発現した死亡以外の重篤な有害事象発現率は 7.7%（26/339 例）であった。その内訳は、肺の悪性新生物が 3 例、大腸穿孔、食欲減退、結腸癌、間質性肺疾患が各 2 例、貧血、腹痛、腸炎、イレウス、腸閉塞、悪心、胆管炎、胆嚢炎、胆汁うっ滞性黄疸、肝膿瘍、腹膜炎、体温上昇、脱水、骨転移、中枢神経系転移、前立腺癌、肝性脳症、てんかん重積状態が各 1 例であった。

2) 二重盲検期

03 試験の二重盲検期に発現した死亡以外の重篤な有害事象発現率は、HP-3150 群 10.4%（8/77 例）、プラセボ群 1.3%（1/79 例）であった。その内訳は、HP-3150 群で肺の悪性新生物、胆管癌、肝転移、皮膚転移、膵癌、急性腎障害、慢性閉塞性肺疾患、肺塞栓症が各 1 例、プラセボ群では、骨転移が 1 例であった。

06 試験の二重盲検期に発現した死亡以外の重篤な有害事象発現率は、HP-3150 群 6.7%（8/120 例）、プラセボ群 1.7%（2/118 例）であった。その内訳は、HP-3150 群で肺の悪性新生物が 2 例、下痢、胃穿孔、直腸穿孔、倦怠感、細菌性肺炎、水腎症が各 1 例、プラセボ群では、肺の悪性新生物、脳梗塞が各 1 例であった。

表 2.7.4.2-10　03 試験及び 06 試験の用量調節期における
死亡以外の重篤な有害事象発現率（用量調節期の安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない			
	03 試験 (N = 211)		06 試験 (N = 339)	
	件数	n (%)	件数	n (%)
死亡以外の重篤な有害事象全体	13	9 (4.3)	29	26 (7.7)
血液およびリンパ系障害	1	1 (0.5)	1	1 (0.3)
貧血	0	0 (0.0)	1	1 (0.3)
播種性血管内凝固	1	1 (0.5)	0	0 (0.0)
心臓障害	1	1 (0.5)	0	0 (0.0)
うっ血性心不全	1	1 (0.5)	0	0 (0.0)
胃腸障害	0	0 (0.0)	7	7 (2.1)
大腸穿孔	0	0 (0.0)	2	2 (0.6)
腹痛	0	0 (0.0)	1	1 (0.3)
腸炎	0	0 (0.0)	1	1 (0.3)
イレウス	0	0 (0.0)	1	1 (0.3)
腸閉塞	0	0 (0.0)	1	1 (0.3)
悪心	0	0 (0.0)	1	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1 (0.5)	0	0 (0.0)
倦怠感	1	1 (0.5)	0	0 (0.0)
肝胆道系障害	0	0 (0.0)	3	3 (0.9)
胆管炎	0	0 (0.0)	1	1 (0.3)
胆嚢炎	0	0 (0.0)	1	1 (0.3)
胆汁うっ滞性黄疸	0	0 (0.0)	1	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	0	0 (0.0)	2	2 (0.6)
肝膿瘍	0	0 (0.0)	1	1 (0.3)
腹膜炎	0	0 (0.0)	1	1 (0.3)
臨床検査	6	4 (1.9)	1	1 (0.3)
白血球数減少	2	2 (0.9)	0	0 (0.0)
好中球百分率減少	2	2 (0.9)	0	0 (0.0)
アンモニア増加	1	1 (0.5)	0	0 (0.0)
体温上昇	0	0 (0.0)	1	1 (0.3)
血小板数減少	1	1 (0.5)	0	0 (0.0)
代謝および栄養障害	0	0 (0.0)	3	3 (0.9)
食欲減退	0	0 (0.0)	2	2 (0.6)
脱水	0	0 (0.0)	1	1 (0.3)
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）	4	4 (1.9)	8	7 (2.1)
肺の悪性新生物	1	1 (0.5)	3	3 (0.9)
結腸癌	0	0 (0.0)	2	2 (0.6)
骨転移	1	1 (0.5)	1	1 (0.3)
中枢神経系転移	1	1 (0.5)	1	1 (0.3)
肝転移	1	1 (0.5)	0	0 (0.0)
前立腺癌	0	0 (0.0)	1	1 (0.3)
神経系障害	0	0 (0.0)	2	2 (0.6)
肝性脳症	0	0 (0.0)	1	1 (0.3)
てんかん重積状態	0	0 (0.0)	1	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0 (0.0)	2	2 (0.6)
間質性肺疾患	0	0 (0.0)	2	2 (0.6)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

統合解析報告書表 12.2.1.1 から引用

表 2.7.4.2-11　03 試験及び 06 試験の二重盲検期における
死亡以外の重篤な有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない							
	03 試験				06 試験			
	HP-3150 群 (N = 77)		プラセボ群 (N = 79)		HP-3150 群 (N = 120)		プラセボ群 (N = 118)	
	件数	n (%)	件数	n (%)	件数	n (%)	件数	n (%)
死亡以外の重篤な有害事象全体	8	8 (10.4)	1	1 (1.3)	8	8 (6.7)	2	2 (1.7)
胃腸障害	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	3	3 (2.5)	0	0 (0.0)
下痢	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.8)	0	0 (0.0)
胃穿孔	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.8)	0	0 (0.0)
直腸穿孔	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.8)	0	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.8)	0	0 (0.0)
倦怠感	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.8)	0	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.8)	0	0 (0.0)
細菌性肺炎	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.8)	0	0 (0.0)
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）	5	5 (6.5)	1	1 (1.3)	2	2 (1.7)	1	1 (0.8)
肺の悪性新生物	1	1 (1.3)	0	0 (0.0)	2	2 (1.7)	1	1 (0.8)
胆管癌	1	1 (1.3)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
肝転移	1	1 (1.3)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
皮膚転移	1	1 (1.3)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
膵癌	1	1 (1.3)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
骨転移	0	0 (0.0)	1	1 (1.3)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
神経系障害	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.8)
脳梗塞	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.8)
腎および尿路障害	1	1 (1.3)	0	0 (0.0)	1	1 (0.8)	0	0 (0.0)
水腎症	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	1	1 (0.8)	0	0 (0.0)
急性腎障害	1	1 (1.3)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	2 (2.6)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
慢性閉塞性肺疾患	1	1 (1.3)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)
肺塞栓症	1	1 (1.3)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)	0	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

統合解析報告書表 12.2.1.2 から引用

(2)　非対照試験

04 試験における死亡以外の重篤な有害事象発現率を表 2.7.4.2-12 に示した。また、死亡以外の重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.2-15 に示した。

04 試験の死亡以外の重篤な有害事象発現率は 31.2%（34/109 例）であった。その内訳は、肺の悪性新生物が 6 例、肺転移が 3 例、骨転移、悪心、尿路感染、リンパ節転移が各 2 例、頭位性回転性めまい、便秘、イレウス、肺炎、坐骨骨折、血中クレアチニン増加、脱水、四肢痛、軟部組織腫瘤、胆管癌、乳癌、悪性胸水、肝転移、皮膚転移、新生物、骨腫、形質細胞性骨髄腫、胸膜中皮腫、直腸癌、小細胞癌、小細胞肺癌、悪性新生物進行、中枢神経系転移、脳新生物、歯肉癌、肝細胞癌、感覚鈍麻、尿管狭窄、呼吸困難、リンパ浮腫が各 1 例であった。

症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無別における死亡以外の重篤な有害事象発現率は「なし」32.0%（16/50 例）、「あり」30.5%（18/59 例）であった。その内訳は、「なし」で肺の悪性新生物、肺転移、骨転移が各 2 例、頭位性回転性めまい、悪心、尿路感染、肺炎、坐骨骨折、血中クレアチニン増加、リンパ節転移、胆管癌、乳癌、骨腫、胸膜中皮腫、小細胞癌、小細胞肺癌、

中枢神経系転移、脳新生物、歯肉癌、肝細胞癌、感覚鈍麻、尿管狭窄が各 1 例、「あり」で肺の悪性新生物が 4 例、悪心、便秘、イレウス、尿路感染、脱水、四肢痛、軟部組織腫瘤、肺転移、リンパ節転移、悪性胸水、肝転移、皮膚転移、新生物、形質細胞性骨髄腫、直腸癌、悪性新生物進行、呼吸困難、リンパ浮腫が各 1 例であった。

表 2.7.4.2-12　04 試験における死亡以外の重篤な有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない 症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無					
	全体 (n = 109)		なし (n = 50)		あり (n = 59)	
	件数	n (%)	件数	n (%)	件数	n (%)
死亡以外の重篤な有害事象全体	48	34 (31.2)	26	16 (32.0)	22	18 (30.5)
耳および迷路障害	1	1 (0.9)	1	1 (2.0)	0	0 (0.0)
頭位性回転性めまい	1	1 (0.9)	1	1 (2.0)	0	0 (0.0)
胃腸障害	4	4 (3.7)	1	1 (2.0)	3	3 (5.1)
悪心	2	2 (1.8)	1	1 (2.0)	1	1 (1.7)
便秘	1	1 (0.9)	0	0 (0.0)	1	1 (1.7)
イレウス	1	1 (0.9)	0	0 (0.0)	1	1 (1.7)
感染症および寄生虫症	3	3 (2.8)	2	2 (4.0)	1	1 (1.7)
尿路感染	2	2 (1.8)	1	1 (2.0)	1	1 (1.7)
肺炎	1	1 (0.9)	1	1 (2.0)	0	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	1	1 (0.9)	1	1 (2.0)	0	0 (0.0)
坐骨骨折	1	1 (0.9)	1	1 (2.0)	0	0 (0.0)
臨床検査	1	1 (0.9)	1	1 (2.0)	0	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	1	1 (0.9)	1	1 (2.0)	0	0 (0.0)
代謝および栄養障害	1	1 (0.9)	0	0 (0.0)	1	1 (1.7)
脱水	1	1 (0.9)	0	0 (0.0)	1	1 (1.7)
筋骨格系および結合組織障害	2	2 (1.8)	0	0 (0.0)	2	2 (3.4)
四肢痛	1	1 (0.9)	0	0 (0.0)	1	1 (1.7)
軟部組織腫瘤	1	1 (0.9)	0	0 (0.0)	1	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）	31	26 (23.9)	18	13 (26.0)	13	13 (22.0)
肺の悪性新生物	6	6 (5.5)	2	2 (4.0)	4	4 (6.8)
肺転移	3	3 (2.8)	2	2 (4.0)	1	1 (1.7)
骨転移	3	2 (1.8)	3	2 (4.0)	0	0 (0.0)
リンパ節転移	2	2 (1.8)	1	1 (2.0)	1	1 (1.7)
胆管癌	1	1 (0.9)	1	1 (2.0)	0	0 (0.0)
乳癌	1	1 (0.9)	1	1 (2.0)	0	0 (0.0)
悪性胸水	1	1 (0.9)	0	0 (0.0)	1	1 (1.7)
肝転移	1	1 (0.9)	0	0 (0.0)	1	1 (1.7)
皮膚転移	1	1 (0.9)	0	0 (0.0)	1	1 (1.7)
新生物	1	1 (0.9)	0	0 (0.0)	1	1 (1.7)
骨腫	1	1 (0.9)	1	1 (2.0)	0	0 (0.0)
形質細胞性骨髄腫	1	1 (0.9)	0	0 (0.0)	1	1 (1.7)
胸膜中皮腫	1	1 (0.9)	1	1 (2.0)	0	0 (0.0)
直腸癌	1	1 (0.9)	0	0 (0.0)	1	1 (1.7)
小細胞癌	1	1 (0.9)	1	1 (2.0)	0	0 (0.0)
小細胞肺癌	1	1 (0.9)	1	1 (2.0)	0	0 (0.0)
悪性新生物進行	1	1 (0.9)	0	0 (0.0)	1	1 (1.7)
中枢神経系転移	1	1 (0.9)	1	1 (2.0)	0	0 (0.0)
脳新生物	1	1 (0.9)	1	1 (2.0)	0	0 (0.0)
歯肉癌	1	1 (0.9)	1	1 (2.0)	0	0 (0.0)
肝細胞癌	1	1 (0.9)	1	1 (2.0)	0	0 (0.0)
神経系障害	1	1 (0.9)	1	1 (2.0)	0	0 (0.0)
感覚鈍麻	1	1 (0.9)	1	1 (2.0)	0	0 (0.0)
腎および尿路障害	1	1 (0.9)	1	1 (2.0)	0	0 (0.0)
尿管狭窄	1	1 (0.9)	1	1 (2.0)	0	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1 (0.9)	0	0 (0.0)	1	1 (1.7)
呼吸困難	1	1 (0.9)	0	0 (0.0)	1	1 (1.7)
血管障害	1	1 (0.9)	0	0 (0.0)	1	1 (1.7)
リンパ浮腫	1	1 (0.9)	0	0 (0.0)	1	1 (1.7)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

04 試験総括報告書表 12.3-1 から引用

表 2.7.4.2-13　03 試験及び 06 試験の用量調節期における死亡以外の重篤な有害事象の一覧

試験名	群	被験者識別コード／薬剤番号	性別	年齢 a)（歳）	発現時投与量 b)（mg）	有害事象名（PT） c)	発現日 d)（日目）		持続期間 e)（日）	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬の処置	転帰
							用量調節	二重盲検						
03 試験	プラセボ群	056 組 2 番	女性	76	75	うっ血性心不全	8	-7	36	関連なし	中等度	重篤	継続	軽快
		069 組 4 番	女性	52	150	好中球百分率減少	7	-4	5	関連なし	高度	重篤	継続	消失
					150	白血球数減少	7	-4	5	関連なし	高度	重篤	継続	消失
	二重盲検期に移行しなかった症例	3150-03-008-02	男性	66	150	肺の悪性新生物	21	－	3	関連あるかもしれない	高度	重篤	投与中止	軽快
		3150-03-021-01	男性	66	150	倦怠感	15	－	9	関連なし	中等度	重篤	投与中止	不変
		3150-03-029-01	男性	72	225	アンモニア増加	9	－	1	関連あるかもしれない	高度	重篤	処置なし	不変
		3150-03-045-01	女性	68	225	好中球百分率減少	10	－	11	関連なし	高度	重篤	処置なし	消失
					225	白血球数減少	10	－	11	関連なし	高度	重篤	処置なし	消失
		3150-03-053-07	女性	82	150	肝転移	11	－	5	関連なし	中等度	重篤	投与中止	不変
		3150-03-058-03	女性	52	150	血小板数減少	15	－	15	関連あるかもしれない	高度	重篤	投与中止	不変
					225	骨転移	17	－	1	関連なし	高度	重篤	投与中止	不変
					225	播種性血管内凝固	17	－	13	関連あるかもしれない	高度	重篤	投与中止	不変
		3150-03-061-03	男性	71	150	中枢神経系転移	9	－	14	関連なし	高度	重篤	継続	不変
06 試験	HP-3150 群	028 組 6 番	女性	86	225	悪心	30	1	5	関連なし	中等度	重篤	継続	未回復
		029 組 6 番	女性	75	225	腸閉塞	15	-9	18	関連なし	中等度	重篤	投与中止	未回復
		041 組 6 番	男性	67	150	胆管炎	7	-14	5	関連なし	中等度	重篤	継続	回復
		055 組 1 番	女性	45	225	イレウス	18	-4	12	関連なし	中等度	重篤	継続	回復
	プラセボ群	007 組 2 番	男性	74	225	骨転移	23	1	29	関連なし	軽度	重篤	継続	未回復
					225	中枢神経系転移	23	1	29	関連なし	軽度	重篤	継続	未回復
		009 組 5 番	男性	57	150	肝性脳症	9	-5	13	関連なし	中等度	重篤	継続	回復
		021 組 1 番	男性	61	150	脱水	1	-21	11	関連なし	中等度	重篤	継続	回復
		050 組 4 番	男性	73	150	体温上昇	9	-4	14	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
					150	貧血	13	1	15	関連あるかもしれない	高度	重篤	投与中止	軽快
		088 組 6 番	男性	78	150	食欲減退	10	-4	14	関連なし	中等度	重篤	継続	未回復
	二重盲検期に移行しなかった症例	3150-06-013-03	男性	75	150	結腸癌	10	－	1	関連なし	中等度	重篤	投与中止	未回復
		3150-06-014-03	男性	65	150	前立腺癌	5	－	3	関連なし	中等度	重篤	継続	未回復
		3150-06-016-04	男性	80	150	胆嚢炎	3	－	2	関連なし	高度	重篤	投与中止	未回復
		3150-06-019-13	女性	70	150	肺の悪性新生物	8	－	15	関連なし	中等度	重篤	継続	軽快
		3150-06-026-02	男性	67	225	大腸穿孔	12	－	7	関連なし	高度	重篤	継続	未回復
		3150-06-026-04	男性	69	150	食欲減退	7	－	3	関連なし	高度	重篤	継続	未回復
		3150-06-030-01	女性	63	150	腹痛	9	－	4	関連なし	高度	重篤	投与中止	未回復
		3150-06-031-06	女性	72	150	胆汁うっ滞性黄疸	8	－	8	関連なし	中等度	重篤	継続	未回復
		3150-06-044-06	男性	69	150	肺の悪性新生物	12	－	4	関連なし	高度	重篤	継続	未回復

Confidential

表 2.7.4.2-13　03 試験及び 06 試験の用量調節期における死亡以外の重篤な有害事象の一覧（続き）

試験名	群	被験者識別コード／薬剤番号	性別	年齢 a)（歳）	発現時投与量 b)（mg）	有害事象名（PT） c)	発現日 d)（日目）		持続期間 e)（日）	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬の処置	転帰
							用量調節	二重盲検						
06 試験	二重盲検期に移行しなかった症例	3150-06-047-03	男性	51	225	腹膜炎	24	－	3	関連なし	中等度	重篤	投与中止	未回復
		3150-06-051-02	男性	71	150	間質性肺疾患	8	－	15	関連なし	中等度	重篤	投与中止	未回復
		3150-06-052-07	男性	79	225	大腸穿孔	11	－	21	関連なし	高度	重篤	投与中止	未回復
		3150-06-062-02	男性	61	225	結腸癌	14	－	8	関連なし	中等度	重篤	投与中止	未回復
		3150-06-064-01	男性	65	225	腸炎	9	－	7	関連なし	中等度	重篤	投与中止	未回復
		3150-06-064-02	男性	54	225	間質性肺疾患	23	－	31	関連なし	中等度	重篤	投与中止	軽快
		3150-06-074-02	男性	80	225	肝膿瘍	22	－	7	関連なし	中等度	重篤	継続	未回復
					225	肺の悪性新生物	22	－	7	関連なし	中等度	重篤	継続	未回復
		3150-06-075-03	女性	72	150	てんかん重積状態	13	－	13	関連あるかもしれない	高度	重篤	継続	回復

a：二重盲検期に移行しなかった症例；同意取得日 - 生年月日、HP-3150 群及びプラセボ群；二重盲検期用治験薬投与開始日 - 生年月日

b：有害事象発現日前日の治験薬投与量。ただし、有害事象発現日前日に治験薬投与がなかった場合は、有害事象発現日前日以前で最も近い治験薬投与日の治験薬投与量。また、有害事象発現日が用量調節期 1 日目（用量調節期用治験薬投与開始日）の場合は有害事象発現日当日の治験薬投与量

c：MedDRA/J Ver. [redacted]

d：用量調節；用量調節期用治験薬投与開始日を 1 日目とした日数、二重盲検；二重盲検期用治験薬投与開始日を 1 日目とした日数。ただし、二重盲検期用治験薬投与開始日前日は-1 日目とする

e：発現日を 1 日とした転帰日までの日数

03 試験総括報告書表 14.3.2b、06 試験総括報告書表 14.3.2b より作成

Confidential

表 2.7.4.2-14　03 試験及び 06 試験の二重盲検期における死亡以外の重篤な有害事象の一覧

試験名	群	薬剤番号	性別	年齢 a)（歳）	発現時投与量 b)（mg）	有害事象名（PT）c)	発現日 d)（日目）		持続期間 e)（日）	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬の処置	転帰
							用量調節	二重盲検						
03 試験	HP-3150 群	023 組 6 番	女性	67	75	肝転移	29	22	8	関連なし	軽度	重篤	継続	不変
		030 組 2 番	男性	78	225	膵癌	40	19	12	関連なし	中等度	重篤	継続	不変
		056 組 6 番	男性	52	225	肺塞栓症	50	29	24	関連あるかもしれない	高度	重篤	処置なし	消失
		060 組 5 番	男性	81	75	慢性閉塞性肺疾患	32	25	19	関連なし	中等度	重篤	継続	消失
		066 組 1 番	女性	56	150	皮膚転移	41	29	15	関連なし	中等度	重篤	処置なし	悪化
		067 組 2 番	男性	77	150	肺の悪性新生物	22	15	15	関連なし	中等度	重篤	継続	悪化
		071 組 6 番	男性	60	150	胆管癌	18	5	3	関連なし	中等度	重篤	継続	不変
		077 組 2 番	男性	77	75	急性腎障害	17	10	5	関連なし	高度	重篤	投与中止	軽快
	プラセボ群	036 組 4 番	男性	74	—	骨転移	8	1	20	関連なし	中等度	重篤	投与中止	不変
06 試験	HP-3150 群	011 組 1 番	男性	63	150	肺の悪性新生物	29	15	1	関連なし	中等度	重篤	処置なし	未回復
		012 組 2 番	男性	72	225	胃穿孔	24	3	17	関連あるかもしれない	高度	重篤	継続	回復
		019 組 1 番	男性	76	225	倦怠感	43	23	7	関連なし	軽度	重篤	継続	未回復
		033 組 5 番	男性	71	225	肺の悪性新生物	28	8	25	関連なし	中等度	重篤	継続	未回復
		038 組 1 番	女性	76	225	細菌性肺炎	36	15	10	関連なし	中等度	重篤	継続	回復
		046 組 5 番	男性	48	150	直腸穿孔	18	4	5	関連なし	高度	重篤	継続	未回復
		051 組 2 番	女性	62	225	下痢	25	5	5	関連なし	中等度	重篤	継続	未回復
		052 組 1 番	女性	74	150	水腎症	22	8	15	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
	プラセボ群	033 組 1 番	男性	84	—	肺の悪性新生物	25	2	3	関連なし	中等度	重篤	継続	未回復
		088 組 6 番	男性	78	—	脳梗塞	17	4	7	関連なし	高度	重篤	投与中止	未回復

a：二重盲検期用治験薬投与開始日 - 生年月日

b：有害事象発現日前日の治験薬投与量。ただし、有害事象発現日前日に治験薬投与がなかった場合は、有害事象発現日前日以前で最も近い治験薬投与日の治験薬投与量。また、有害事象発現日が用量調節期 1 日目（用量調節期用治験薬投与開始日）の場合は有害事象発現日当日の治験薬投与量

c：MedDRA/J Ver. [redacted]

d：用量調節；用量調節期用治験薬投与開始日を 1 日目とした日数、二重盲検；二重盲検期用治験薬投与開始日を 1 日目とした日数。ただし、二重盲検期用治験薬投与開始日前日は-1 日目とする

e：発現日を 1 日とした転帰日までの日数

03 試験総括報告書表 14.3.2b、06 試験総括報告書表 14.3.2b より作成

Confidential

表 2.7.4.2-15　04 試験における死亡以外の重篤な有害事象の一覧

症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無	被験者識別コード	性別	年齢 a)（歳）	発現時投与量 b)（mg）	有害事象名（PT） c)	発現日 d)（日目）	持続期間 e)（日）	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬の処置	転帰
なし	3150-04-003-01	男性	62	75	骨転移	67	28	関連なし	高度	重篤	継続	不変
	3150-04-003-04	女性	54	225	歯肉癌	66	18	関連なし	中等度	重篤	継続	不変
	3150-04-004-01	女性	62	150	骨腫	22	129	関連なし	軽度	重篤	継続	不変
				225	脳新生物	29	15	関連なし	中等度	重篤	投与中止	不変
	3150-04-004-05	男性	48	75	肺の悪性新生物	44	1	関連なし	中等度	重篤	投与中止	不変
	3150-04-005-01	男性	75	150	肺転移	70	22	関連なし	軽度	重篤	継続	不変
				150	肺炎	79	13	関連なし	高度	重篤	投与中止	軽快
	3150-04-006-04	女性	70	225	感覚鈍麻	46	4	関連なし	高度	重篤	継続	不変
	3150-04-010-01	女性	80	75	肝細胞癌	43	43	関連なし	中等度	重篤	継続	不変
	3150-04-013-02	男性	74	75	悪心	2	20	関連なし	中等度	重篤	継続	消失
				75	胸膜中皮腫	13	73	関連なし	中等度	重篤	継続	不変
				225	頭位性回転性めまい	27	59	関連なし	中等度	重篤	継続	軽快
	3150-04-015-01	女性	63	75	肺の悪性新生物	21	29	関連なし	中等度	重篤	投与中止	不変
	3150-04-015-02	男性	81	75	中枢神経系転移	36	10	関連なし	中等度	重篤	投与中止	不変
				75	小細胞肺癌	43	3	関連なし	中等度	重篤	継続	不変
	3150-04-015-04	女性	85	75	胆管癌	57	1	関連なし	中等度	重篤	投与中止	不変
	3150-04-017-04	男性	59	150	小細胞癌	29	7	関連なし	中等度	重篤	継続	不変
				150	尿路感染	29	7	関連なし	中等度	重篤	継続	不変
				225	血中クレアチニン増加	31	10	関連あるかもしれない	高度	重篤	投与中止	悪化
	3150-04-018-03	女性	81	75	坐骨骨折	22	1	関連なし	中等度	重篤	投与中止	不変
	3150-04-020-01	女性	50	75	尿管狭窄	25	4	関連なし	中等度	重篤	継続	消失
	3150-04-020-04	女性	40	150	乳癌	22	55	関連なし	軽度	重篤	継続	消失
	3150-04-028-03	女性	64	75	骨転移	29	57	関連なし	軽度	重篤	継続	不変
				150	リンパ節転移	36	50	関連なし	軽度	重篤	継続	不変
				150	骨転移	36	50	関連なし	軽度	重篤	継続	不変
				150	肺転移	36	50	関連なし	軽度	重篤	継続	不変

Confidential

表 2.7.4.2-15　04 試験における死亡以外の重篤な有害事象の一覧（続き）

症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無	被験者識別コード	性別	年齢 a)（歳）	発現時投与量 b)（mg）	有害事象名（PT） c)	発現日 d)（日目）	持続期間 e)（日）	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬の処置	転帰
あり	3150-04-002-01	男性	69	75	軟部組織腫瘤	8	46	関連なし	中等度	重篤	継続	軽快
				75	呼吸困難	33	21	関連なし	中等度	重篤	継続	不変
	3150-04-007-01	女性	76	150	尿路感染	29	10	関連なし	中等度	重篤	継続	消失
	3150-04-009-03	男性	73	－	四肢痛	1	5	関連あるかもしれない	中等度	重篤	投与中止	消失
	3150-04-011-01	女性	64	75	肺の悪性新生物	30	25	関連なし	中等度	重篤	継続	不変
	3150-04-012-02	男性	85	150	脱水	24	34	関連なし	軽度	重篤	継続	軽快
	3150-04-013-03	女性	84	75	形質細胞性骨髄腫	43	11	関連なし	中等度	重篤	継続	不変
	3150-04-013-05	男性	74	225	直腸癌	43	13	関連なし	中等度	重篤	継続	不変
	3150-04-013-06	男性	62	150	悪性胸水	18	38	関連なし	高度	重篤	継続	軽快
	3150-04-014-02	男性	50	225	肺の悪性新生物	32	12	関連なし	高度	重篤	投与中止	悪化
	3150-04-014-03	男性	73	75	リンパ節転移	41	18	関連なし	中等度	重篤	継続	不変
	3150-04-014-04	男性	60	150	肺の悪性新生物	55	3	関連なし	中等度	重篤	継続	不変
	3150-04-016-02	男性	59	75	肺転移	57	1	関連なし	中等度	重篤	処置なし	不変
	3150-04-017-02	男性	65	225	肺の悪性新生物	43	10	関連なし	中等度	重篤	継続	不変
				225	便秘	49	4	関連なし	高度	重篤	継続	消失
	3150-04-018-02	男性	57	150	イレウス	37	7	関連なし	中等度	重篤	継続	消失
	3150-04-022-01	男性	63	75	リンパ浮腫	2	57	関連なし	高度	重篤	継続	不変
				75	悪心	2	57	関連なし	高度	重篤	継続	軽快
				75	悪性新生物進行	38	27	関連なし	高度	重篤	継続	不変
	3150-04-030-03	男性	67	75	新生物	49	12	関連なし	中等度	重篤	継続	不変
	3150-04-032-04	男性	66	150	皮膚転移	52	4	関連なし	中等度	重篤	処置なし	不変
	3150-04-034-03	男性	82	75	肝転移	53	5	関連なし	中等度	重篤	継続	不変

a：治験薬投与開始日 - 生年月日

b：有害事象発現日前日の治験薬投与量

c：MedDRA/J Ver. [redacted]

d：治験薬投与開始日を 1 日目とした日数

e：発現日を 1 日とした転帰日までの日数

04 試験総括報告書表 14.3.2b から引用

Confidential

2.7.4.2.1.4 治験薬の投与中止に至った有害事象

比較対照試験（03 試験及び 06 試験）及び非対照試験（04 試験）において発現した、重篤な有害事象を含めた治験薬の投与中止に至った有害事象について検討した。

(1) 比較対照試験（03 試験及び 06 試験）

03 試験及び 06 試験の用量調節期における治験薬の投与中止に至った有害事象発現率を表 2.7.4.2-16 に、二重盲検期における治験薬の投与中止に至った有害事象発現率を表 2.7.4.2-17 に示した。また、治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.4.2-19 及び表 2.7.4.2-20 に示した。

1) 用量調節期

03 試験の用量調節期における治験薬の投与中止に至った有害事象発現率は 3.3%（7/211 例）であった。その内訳は、播種性血管内凝固、腹水、倦怠感、血中クレアチニン増加、血小板数減少、骨転移、肝転移、肺の悪性新生物、譫妄が各 0.5%（1/211 例）であった。

06 試験の用量調節期における治験薬の投与中止に至った有害事象発現率は 6.5%（22/339 例）であった。その内訳は、適用部位紅斑、適用部位そう痒感、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、結腸癌、間質性肺疾患が各 0.6%（2/339 例）、貧血、腹痛、下痢、腸炎、腸閉塞、大腸穿孔、冷感、発熱、胆嚢炎、肝機能異常、腹膜炎、血中クレアチニン増加、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、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、悪性腹水、中枢神経系転移、傾眠、上気道の炎症、薬疹が各 0.3%（1/339 例）であった。

2) 二重盲検期

03 試験の二重盲検期における治験薬の投与中止に至った有害事象発現率は、HP-3150 群 2.6%（2/77 例）、プラセボ群 3.8%（3/79 例）であった。その内訳は、HP-3150 群で上腹部痛、急性腎障害が各 1.3%（1/77 例）、プラセボ群で脊椎圧迫骨折、骨転移、尿路結石が各 1.3%（1/79 例）であった。

06 試験の二重盲検期における治験薬の投与中止に至った有害事象発現率は、HP-3150 群 5.8%（7/120 例）、プラセボ群 2.5%（3/118 例）であった。その内訳は、HP-3150 群で肉離れ、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、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、結腸癌、肺の悪性新生物、水腎症、咳嗽、低血圧が各 0.8%（1/120 例）、プラセボ群で歯肉膿瘍、関節痛、脳梗塞が各 0.8%（1/118 例）であった。

表 2.7.4.2-16　03 試験及び 06 試験の用量調節期における治験薬の投与中止に至った有害事象発現率（用量調節期の安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない	
	03 試験 (N = 211) n (%)	06 試験 (N = 339) n (%)
治験薬の投与中止に至った有害事象全体	7 (3.3)	22 (6.5)
血液およびリンパ系障害	1 (0.5)	1 (0.3)
貧血	0 (0.0)	1 (0.3)
播種性血管内凝固	1 (0.5)	0 (0.0)
胃腸障害	1 (0.5)	5 (1.5)
腹痛	0 (0.0)	1 (0.3)
腹水	1 (0.5)	0 (0.0)
下痢	0 (0.0)	1 (0.3)
腸炎	0 (0.0)	1 (0.3)
腸閉塞	0 (0.0)	1 (0.3)
大腸穿孔	0 (0.0)	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.5)	4 (1.2)
適用部位紅斑	0 (0.0)	2 (0.6)
適用部位そう痒感	0 (0.0)	2 (0.6)
冷感	0 (0.0)	1 (0.3)
倦怠感	1 (0.5)	0 (0.0)
発熱	0 (0.0)	1 (0.3)
肝胆道系障害	0 (0.0)	2 (0.6)
胆嚢炎	0 (0.0)	1 (0.3)
肝機能異常	0 (0.0)	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	1 (0.3)
腹膜炎	0 (0.0)	1 (0.3)
臨床検査	2 (0.9)	4 (1.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	2 (0.6)
血中クレアチニン増加	1 (0.5)	1 (0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.3)
体温上昇	0 (0.0)	1 (0.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.3)
血小板数減少	1 (0.5)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	1 (0.3)
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）	3 (1.4)	4 (1.2)
結腸癌	0 (0.0)	2 (0.6)
悪性腹水	0 (0.0)	1 (0.3)
骨転移	1 (0.5)	0 (0.0)
肝転移	1 (0.5)	0 (0.0)
肺の悪性新生物	1 (0.5)	0 (0.0)
中枢神経系転移	0 (0.0)	1 (0.3)
神経系障害	0 (0.0)	1 (0.3)
傾眠	0 (0.0)	1 (0.3)
精神障害	1 (0.5)	0 (0.0)
譫妄	1 (0.5)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	3 (0.9)
間質性肺疾患	0 (0.0)	2 (0.6)
上気道の炎症	0 (0.0)	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	1 (0.3)
薬疹	0 (0.0)	1 (0.3)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

治験薬の投与中止に至った有害事象：重篤な有害事象を含め治験薬の投与中止に至った有害事象

統合解析報告書表 12.2.3.1 から引用

表 2.7.4.2-17　03 試験及び 06 試験の二重盲検期における治験薬の投与中止に至った有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない			
	03 試験		06 試験	
	HP-3150 群 (N = 77) n (%)	プラセボ群 (N = 79) n (%)	HP-3150 群 (N = 120) n (%)	プラセボ群 (N = 118) n (%)
治験薬の投与中止に至った有害事象全体	2 (2.6)	3 (3.8)	7 (5.8)	3 (2.5)
胃腸障害	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上腹部痛	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
歯肉膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	0 (0.0)
肉離れ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
脊椎圧迫骨折	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
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）	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (1.7)	0 (0.0)
結腸癌	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
肺の悪性新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
骨転移	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
脳梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
腎および尿路障害	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (0.8)	0 (0.0)
水腎症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
急性腎障害	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路結石	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

治験薬の投与中止に至った有害事象：重篤な有害事象を含め治験薬の投与中止に至った有害事象

統合解析報告書表 12.2.3.2 から引用

(2)　非対照試験

04 試験における治験薬の投与中止に至った有害事象発現率を表 2.7.4.2-18 に示した。また、治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.4.2-21 に示した。

04 試験の治験薬の投与中止に至った有害事象発現率は 11.9%（13/109 例）であった。その内訳は、肺の悪性新生物 3.7%（4/109 例）、胃食道逆流性疾患、嘔吐、肺炎、坐骨骨折、血中クレアチニン増加、四肢痛、胆管癌、中枢神経系転移、脳新生物、譫妄が各 0.9%（1/109 例）であった。

症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無別における治験薬の投与中止に至った有害事象発現率は、「なし」20.0%（10/50 例）、「あり」5.1%（3/59 例）であった。その内訳は、「なし」で肺の悪性新生物 6.0%（3/50 例）、胃食道逆流性疾患、肺炎、坐骨骨折、血中クレアチニン増加、胆管

癌、中枢神経系転移、脳新生物が各 2.0%（1/50 例）、「あり」で嘔吐、四肢痛、肺の悪性新生物、譫妄が各 1.7%（1/59 例）であった。

表 2.7.4.2-18　04 試験における治験薬の投与中止に至った有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない 症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無		
	全体 (n = 109) n (%)	なし (n = 50) n (%)	あり (n = 59) n (%)
治験薬の投与中止に至った有害事象全体	13 (11.9)	10 (20.0)	3 (5.1)
胃腸障害	2 (1.8)	1 (2.0)	1 (1.7)
胃食道逆流性疾患	1 (0.9)	1 (2.0)	0 (0.0)
嘔吐	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.7)
感染症および寄生虫症	1 (0.9)	1 (2.0)	0 (0.0)
肺炎	1 (0.9)	1 (2.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.9)	1 (2.0)	0 (0.0)
坐骨骨折	1 (0.9)	1 (2.0)	0 (0.0)
臨床検査	1 (0.9)	1 (2.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	1 (0.9)	1 (2.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.7)
四肢痛	1 (0.9)	0 (0.0)	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）	7 (6.4)	6 (12.0)	1 (1.7)
肺の悪性新生物	4 (3.7)	3 (6.0)	1 (1.7)
胆管癌	1 (0.9)	1 (2.0)	0 (0.0)
中枢神経系転移	1 (0.9)	1 (2.0)	0 (0.0)
脳新生物	1 (0.9)	1 (2.0)	0 (0.0)
精神障害	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.7)
譫妄	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.7)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

04 試験総括報告書表 12.3-2 から引用

表 2.7.4.2-19　03 試験及び 06 試験の用量調節期に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧

試験名	群	被験者識別コード／薬剤番号	性別	年齢 a)（歳）	発現時投与量 b)（mg）	有害事象名（PT）c)	発現日 d)（日目）		持続期間 e)（日）	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬の処置	転帰
							用量調節	二重盲検						
03 試験	二重盲検期に移行しなかった症例	3150-03-008-02	男性	66	150	肺の悪性新生物	21	－	3	関連あるかもしれない	高度	重篤	投与中止	軽快
		3150-03-021-01	男性	66	150	倦怠感	15	－	9	関連なし	中等度	重篤	投与中止	不変
		3150-03-044-04	男性	88	75	血中クレアチニン増加	6	－	3	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	悪化
		3150-03-048-07	男性	66	150	譫妄	3	－	2	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中止	消失
		3150-03-053-07	女性	82	150	肝転移	11	－	5	関連なし	中等度	重篤	投与中止	不変
		3150-03-058-03	女性	52	150	血小板数減少	15	－	15	関連あるかもしれない	高度	重篤	投与中止	不変
					225	骨転移	17	－	1	関連なし	高度	重篤	投与中止	不変
					225	播種性血管内凝固	17	－	13	関連あるかもしれない	高度	重篤	投与中止	不変
		3150-03-058-08	男性	71	75	腹水	8	－	1	関連なし	中等度	非重篤	投与中止	軽快
06 試験	HP-3150 群	029 組 6 番	女性	75	225	腸閉塞	15	-9	18	関連なし	中等度	重篤	投与中止	未回復
		038 組 6 番	男性	73	150	悪性腹水	8	-7	15	関連なし	中等度	非重篤	投与中止	未回復
	プラセボ群	011 組 2 番	女性	74	150	薬疹	12	-4	10	関連あるかもしれない	中等度	非重篤	投与中止	回復
		050 組 4 番	男性	73	150	体温上昇	9	-4	14	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
					150	貧血	13	1	15	関連あるかもしれない	高度	重篤	投与中止	軽快
		061 組 6 番	女性	59	225	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	22	1	15	関連なし	中等度	非重篤	投与中止	軽快
					225	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	22	1	15	関連なし	中等度	非重篤	投与中止	軽快
	二重盲検期に移行しなかった症例	3150-06-013-03	男性	75	150	結腸癌	10	－	1	関連なし	中等度	重篤	投与中止	未回復
		3150-06-016-04	男性	80	150	胆嚢炎	3	－	2	関連なし	高度	重篤	投与中止	未回復
		3150-06-017-03	女性	51	225	上気道の炎症	17	－	19	関連なし	中等度	非重篤	投与中止	軽快
		3150-06-019-03	男性	74	150	中枢神経系転移	4	－	6	関連なし	軽度	非重篤	投与中止	未回復
		3150-06-019-08	男性	67	150	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	12	－	11	おそらく関連あり	中等度	非重篤	投与中止	回復
					150	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	12	－	11	おそらく関連あり	軽度	非重篤	投与中止	回復
					150	肝機能異常	12	－	11	おそらく関連あり	軽度	非重篤	投与中止	回復
					150	血中アルカリホスファターゼ増加	12	－	11	おそらく関連あり	中等度	非重篤	投与中止	軽快
		3150-06-027-01	男性	70	150	血中クレアチニン増加	8	－	50	おそらく関連あり	軽度	非重篤	投与中止	未回復
		3150-06-030-01	女性	63	150	腹痛	9	－	4	関連なし	高度	重篤	投与中止	未回復
		3150-06-043-05	男性	74	225	発熱	9	－	7	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中止	回復

Confidential

表 2.7.4.2-19　03 試験及び 06 試験の用量調節期に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（続き）

試験名	群	被験者識別コード／薬剤番号	性別	年齢 a)（歳）	発現時投与量 b)（mg）	有害事象名（PT） c)	発現日 d)（日目）		持続期間 e)（日）	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬の処置	転帰
							用量調節	二重盲検						
06 試験	二重盲検期に移行しなかった症例	3150-06-045-07	男性	88	150	適用部位そう痒感	2	－	27	明らかに関連あり	軽度	非重篤	投与中止	回復
					150	適用部位紅斑	2	－	27	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中止	回復
		3150-06-046-05	女性	67	150	適用部位そう痒感	1	－	29	明らかに関連あり	軽度	非重篤	投与中止	回復
					150	適用部位紅斑	1	－	29	明らかに関連あり	軽度	非重篤	投与中止	回復
		3150-06-047-03	男性	51	225	腹膜炎	24	－	3	関連なし	中等度	重篤	投与中止	未回復
		3150-06-051-02	男性	71	150	間質性肺疾患	8	－	15	関連なし	中等度	重篤	投与中止	未回復
		3150-06-052-07	男性	79	225	大腸穿孔	11	－	21	関連なし	高度	重篤	投与中止	未回復
		3150-06-057-03	女性	63	225	傾眠	15	－	6	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中止	回復
					225	冷感	15	－	6	おそらく関連あり	軽度	非重篤	投与中止	回復
					225	下痢	17	－	4	関連なし	軽度	非重篤	投与中止	回復
		3150-06-062-02	男性	61	225	結腸癌	14	－	8	関連なし	中等度	重篤	投与中止	未回復
		3150-06-064-01	男性	65	225	腸炎	9	－	7	関連なし	中等度	重篤	投与中止	未回復
		3150-06-064-02	男性	54	225	間質性肺疾患	23	－	31	関連なし	中等度	重篤	投与中止	軽快

a：二重盲検期に移行しなかった症例；同意取得日 - 生年月日、HP-3150 群及びプラセボ群；二重盲検期用治験薬投与開始日 - 生年月日

b：有害事象発現日前日の治験薬投与量。ただし、有害事象発現日前日に治験薬投与がなかった場合は、有害事象発現日前日以前で最も近い治験薬投与日の治験薬投与量。また、有害事象発現日が用量調節期 1 日目（用量調節期用治験薬投与開始日）の場合は有害事象発現日当日の治験薬投与量

c：MedDRA/J Ver. [redacted]

d：用量調節；用量調節期用治験薬投与開始日を 1 日目とした日数、二重盲検；二重盲検期用治験薬投与開始日を 1 日目とした日数。ただし、二重盲検期用治験薬投与開始日前日は-1 日目とする

e：発現日を 1 日とした転帰日までの日数

03 試験総括報告書表 14.3.2d、06 試験総括報告書表 14.3.2d より作成

Confidential

表 2.7.4.2-20　03 試験及び 06 試験の二重盲検期に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧

試験名	群	薬剤番号	性別	年齢 a)（歳）	発現時投与量 b)（mg）	有害事象名（PT）c)	発現日 d)（日目）		持続期間 e)（日）	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬の処置	転帰
							用量調節	二重盲検						
03 試験	HP-3150 群	030 組 1 番	男性	59	150	上腹部痛	19	6	4	おそらく関連あり	中等度	非重篤	投与中止	軽快
		077 組 2 番	男性	77	75	急性腎障害	17	10	5	関連なし	高度	重篤	投与中止	軽快
	プラセボ群	023 組 3 番	男性	42	75	尿路結石	16	9	7	関連なし	軽度	非重篤	投与中止	消失
		031 組 1 番	男性	88	75	脊椎圧迫骨折	29	22	8	関連なし	中等度	非重篤	投与中止	不変
		036 組 4 番	男性	74	150	骨転移	8	1	20	関連なし	中等度	重篤	投与中止	不変
06 試験	HP-3150 群	091 組 1 番	男性	64	225	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	36	15	1	関連なし	高度	非重篤	投与中止	未回復
					225	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	36	15	1	関連なし	中等度	非重篤	投与中止	未回復
					225	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	36	15	1	関連なし	高度	非重篤	投与中止	未回復
					225	血中アルカリホスファターゼ増加	36	15	1	関連なし	中等度	非重篤	投与中止	未回復
		021 組 4 番	女性	63	150	咳嗽	33	19	4	関連なし	軽度	非重篤	投与中止	未回復
		029 組 6 番	女性	75	225	低血圧	31	8	1	関連なし	高度	非重篤	投与中止	回復
		031 組 2 番	女性	54	150	肉離れ	40	26	11	関連なし	軽度	非重篤	投与中止	未回復
		050 組 2 番	女性	75	150	結腸癌	32	16	5	関連なし	中等度	非重篤	投与中止	未回復
		052 組 1 番	女性	74	150	水腎症	22	8	15	関連なし	中等度	重篤	投与中止	回復
		084 組 5 番	男性	70	225	肺の悪性新生物	38	8	1	関連なし	軽度	非重篤	投与中止	未回復
	プラセボ群	009 組 1 番	女性	54	225	歯肉膿瘍	23	2	7	関連なし	軽度	非重篤	投与中止	軽快
		046 組 2 番	女性	70	150	関節痛	23	9	7	関連なし	軽度	非重篤	投与中止	軽快
		088 組 6 番	男性	78	150	脳梗塞	17	4	7	関連なし	高度	重篤	投与中止	未回復

a：二重盲検期用治験薬投与開始日 - 生年月日

b：有害事象発現日前日の治験薬投与量。ただし、有害事象発現日前日に治験薬投与がなかった場合は、有害事象発現日前日以前で最も近い治験薬投与日の治験薬投与量。また、有害事象発現日が用量調節期 1 日目（用量調節期用治験薬投与開始日）の場合は有害事象発現日当日の治験薬投与量

c：MedDRA/J Ver. [redacted]

d：用量調節；用量調節期用治験薬投与開始日を 1 日目とした日数、二重盲検；二重盲検期用治験薬投与開始日を 1 日目とした日数。ただし、二重盲検期用治験薬投与開始日前日は-1 日目とする

e：発現日を 1 日とした転帰日までの日数

03 試験総括報告書表 14.3.2d、06 試験総括報告書表 14.3.2d より作成

Confidential

表 2.7.4.2-21　04 試験における治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧

症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無	被験者識別コード	性別	年齢 a)（歳）	発現時投与量 b)（mg）	有害事象名（PT）c)	発現日 d)（日目）	持続期間 e)（日）	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治験薬の処置	転帰
なし	3150-04-004-01	女性	62	225	脳新生物	29	15	関連なし	中等度	重篤	投与中止	不変
	3150-04-004-05	男性	48	75	肺の悪性新生物	44	1	関連なし	中等度	重篤	投与中止	不変
	3150-04-005-01	男性	75	150	肺炎	79	13	関連なし	高度	重篤	投与中止	軽快
	3150-04-013-07	男性	81	75	肺の悪性新生物	34	42	関連なし	中等度	重篤	投与中止	死亡
	3150-04-015-01	女性	63	75	肺の悪性新生物	21	29	関連なし	中等度	重篤	投与中止	不変
	3150-04-015-02	男性	81	75	中枢神経系転移	36	10	関連なし	中等度	重篤	投与中止	不変
	3150-04-015-04	女性	85	75	胆管癌	57	1	関連なし	中等度	重篤	投与中止	不変
	3150-04-017-04	男性	59	225	血中クレアチニン増加	31	10	関連あるかもしれない	高度	重篤	投与中止	悪化
	3150-04-018-03	女性	81	75	坐骨骨折	22	1	関連なし	中等度	重篤	投与中止	不変
	3150-04-023-04	女性	64	75	胃食道逆流性疾患	7	9	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	投与中止	消失
あり	3150-04-009-03	男性	73	－	四肢痛	1	5	関連あるかもしれない	中等度	重篤	投与中止	消失
	3150-04-012-04	女性	68	150	譫妄	8	4	関連なし	軽度	非重篤	投与中止	不変
	3150-04-014-02	男性	50	225	肺の悪性新生物	32	12	関連なし	高度	重篤	投与中止	悪化
				225	嘔吐	40	4	関連なし	高度	非重篤	投与中止	不変

a：治験薬投与開始日 - 生年月日

b：有害事象発現日前日の治験薬投与量

c：MedDRA/J Ver. [redacted]

d：治験薬投与開始日を 1 日目とした日数

e：発現日を 1 日とした転帰日までの日数

04 試験総括報告書表 14.3.2d を一部改変

Confidential

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

(1) 器官別大分類（SOC）別の有害事象

1) 比較対照試験（03 試験及び 06 試験）

03 試験及び 06 試験の用量調節期における SOC 別の有害事象発現率を表 2.7.4.2-22 に、二重盲検期における SOC 別の有害事象発現率を表 2.7.4.2-23 に示した。

用量調節期において、03 試験及び 06 試験のいずれにおいても、発現率が 10%以上の SOC 別の有害事象は、「臨床検査」、「胃腸障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」であった。

二重盲検期において、03 試験の HP-3150 群で発現率が 10%以上の SOC 別の有害事象は、「臨床検査」、「胃腸障害」であり、このうちプラセボ群の発現率に対し 5%以上高かった SOC は「臨床検査」で HP-3150 群 31.2%（24/77 例）、プラセボ群 17.7%（14/79 例）であった。06 試験の HP-3150 群で発現率が 10%以上の SOC 別の有害事象は、「臨床検査」、「胃腸障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「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）」であり、このうちプラセボ群の発現率に対し 5%以上高かった SOC は「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）」で HP-3150 群 13.3%（16/120 例）、プラセボ群 5.1%（6/118 例）であった。

表 2.7.4.2-22 03 試験及び 06 試験の用量調節期における SOC 別の有害事象発現率
（用量調節期の安全性解析対象集団）

SOC	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	03 試験 (N = 211) n (%)	06 試験 (N = 339) n (%)	03 試験 (N = 211) n (%)	06 試験 (N = 339) n (%)
有害事象全体	102 (48.3)	227 (67.0)	28 (13.3)	72 (21.2)
血液およびリンパ系障害	7 (3.3)	4 (1.2)	1 (0.5)	1 (0.3)
心臓障害	1 (0.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
内分泌障害	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	2 (0.9)	5 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
胃腸障害	33 (15.6)	54 (15.9)	8 (3.8)	9 (2.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	22 (10.4)	42 (12.4)	13 (6.2)	31 (9.1)
肝胆道系障害	1 (0.5)	7 (2.1)	0 (0.0)	3 (0.9)
免疫系障害	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	11 (5.2)	24 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.9)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	57 (27.0)	156 (46.0)	9 (4.3)	35 (10.3)
代謝および栄養障害	9 (4.3)	10 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	11 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
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）	4 (1.9)	18 (5.3)	1 (0.5)	0 (0.0)
神経系障害	9 (4.3)	10 (2.9)	1 (0.5)	3 (0.9)
精神障害	1 (0.5)	3 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
腎および尿路障害	1 (0.5)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (1.9)	10 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	7 (3.3)	16 (4.7)	0 (0.0)	4 (1.2)
血管障害	1 (0.5)	4 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.6)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「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、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

統合解析報告書表 12.1.1.1-1 を一部改変

表 2.7.4.2-23　03 試験及び 06 試験の二重盲検期における SOC 別の有害事象発現率
（安全性解析対象集団）

SOC	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	03 試験		06 試験		03 試験		06 試験	
	HP-3150 群 (N = 77) n (%)	プラセボ群 (N = 79) n (%)	HP-3150 群 (N = 120) n (%)	プラセボ群 (N = 118) n (%)	HP-3150 群 (N = 77) n (%)	プラセボ群 (N = 79) n (%)	HP-3150 群 (N = 120) n (%)	プラセボ群 (N = 118) n (%)
有害事象全体	45 (58.4)	42 (53.2)	73 (60.8)	71 (60.2)	9 (11.7)	21 (26.6)	15 (12.5)	21 (17.8)
血液およびリンパ系障害	3 (3.9)	2 (2.5)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
耳および迷路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	11 (14.3)	9 (11.4)	13 (10.8)	11 (9.3)	4 (5.2)	1 (1.3)	1 (0.8)	3 (2.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (5.2)	18 (22.8)	12 (10.0)	17 (14.4)	3 (3.9)	16 (20.3)	8 (6.7)	13 (11.0)
肝胆道系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
感染症および寄生虫症	7 (9.1)	4 (5.1)	10 (8.3)	10 (8.5)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	2 (2.6)	3 (3.8)	2 (1.7)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	24 (31.2)	14 (17.7)	38 (31.7)	36 (30.5)	1 (1.3)	4 (5.1)	8 (6.7)	4 (3.4)
代謝および栄養障害	2 (2.6)	3 (3.8)	0 (0.0)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.3)	1 (1.3)	4 (3.3)	6 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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）	5 (6.5)	1 (1.3)	16 (13.3)	6 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	2 (2.6)	0 (0.0)	2 (1.7)	5 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (6.5)	2 (2.5)	5 (4.2)	2 (1.7)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	6 (7.8)	4 (5.1)	4 (3.3)	5 (4.2)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.5)
血管障害	4 (5.2)	1 (1.3)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「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、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

統合解析報告書表 12.1.2.1-1 を一部改変

2)　非対照試験

04 試験における SOC 別の有害事象発現率を表 2.7.4.2-24 に示した。

04 試験において、発現率が 10%以上の SOC 別の有害事象は、「臨床検査」、「胃腸障害」、「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）」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「感染症および寄生虫症」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、「皮膚および皮下組織障害」、「神経系障害」、「筋骨格系および結合組織障害」であった。

症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無別における発現率が 10%以上の SOC 別の有害事象は、「なし」では「臨床検査」、「胃腸障害」、「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）」、「感染症および寄生虫症」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「皮膚および皮下組織障害」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」、「傷害、中毒および処置合併症」「筋骨格系および結合組織障害」、「あり」では「臨床検査」、「胃腸障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「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）」、「神経系障害」、「感染症および寄生虫症」、「代謝および栄養障害」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」であった。

表 2.7.4.2-24　04 試験における SOC 別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無			症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無		
	全体 (n = 109) n (%)	なし (n = 50) n (%)	あり (n = 59) n (%)	全体 (n = 109) n (%)	なし (n = 50) n (%)	あり (n = 59) n (%)
有害事象全体	85 (78.0)	41 (82.0)	44 (74.6)	22 (20.2)	11 (22.0)	11 (18.6)
血液およびリンパ系障害	4 (3.7)	3 (6.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	1 (0.9)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	3 (2.8)	2 (4.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	42 (38.5)	19 (38.0)	23 (39.0)	7 (6.4)	4 (8.0)	3 (5.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	25 (22.9)	10 (20.0)	15 (25.4)	7 (6.4)	4 (8.0)	3 (5.1)
感染症および寄生虫症	20 (18.3)	12 (24.0)	8 (13.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	7 (6.4)	6 (12.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	51 (46.8)	27 (54.0)	24 (40.7)	5 (4.6)	2 (4.0)	3 (5.1)
代謝および栄養障害	9 (8.3)	3 (6.0)	6 (10.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	11 (10.1)	6 (12.0)	5 (8.5)	1 (0.9)	0 (0.0)	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）	27 (24.8)	14 (28.0)	13 (22.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	13 (11.9)	3 (6.0)	10 (16.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.7)
精神障害	7 (6.4)	3 (6.0)	4 (6.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	5 (4.6)	4 (8.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16 (14.7)	10 (20.0)	6 (10.2)	1 (0.9)	1 (2.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	16 (14.7)	11 (22.0)	5 (8.5)	2 (1.8)	2 (4.0)	0 (0.0)
血管障害	4 (3.7)	1 (2.0)	3 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
製品の問題	1 (0.9)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「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、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

04 試験総括報告書表 14.3.1-2 を一部改変

(2)　注目すべき有害事象

1)　「消化管障害」に関連する事象

「消化管障害」に関連する事象として、SMQ「消化管の穿孔、潰瘍、出血あるいは閉塞」及び「消化管の非特異的炎症および機能障害」に該当する事象を評価した。

(a)　比較対照試験（03 試験及び 06 試験）

03 試験及び 06 試験における「消化管障害」に関連する有害事象発現率を表 2.7.4.2-25 に示した。

用量調節期における「消化管障害」に関連する有害事象発現率は、03 試験で 14.2%（30/211 例）、06 試験で 12.7%（43/339 例）であった。いずれかの試験で発現率が 2%以上の有害事象は、下痢［03 試験 3.3%（7/211 例）、06 試験 5.0%（17/339 例）（以下同順）］、悪心［3.8%（8/211 例）、1.5%（5/339 例）］、便秘［2.4%（5/211 例）、0.9%（3/339 例）］、嘔吐［2.4%（5/211 例）、0.9%（3/339 例）］であった。

二重盲検期における HP-3150 群の「消化管障害」に関連する有害事象発現率は、03 試験で 10.4%（8/77 例）、06 試験で 9.2%（11/120 例）であった。いずれかの試験で発現率が 2%以上の有害事象

は、下痢［03 試験 2.6%（2/77 例）、06 試験 3.3%（4/120 例）（以下同順）］、悪心［2.6%（2/77 例）、0.8%（1/120 例）］、嘔吐［2.6%（2/77 例）、0.0%（0/120 例）］であった。

表 2.7.4.2-25　03 試験及び 06 試験の「消化管障害」に関連する有害事象発現率
（用量調節期の安全性解析対象集団又は安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない					
	03 試験			06 試験		
	用量調節期	二重盲検期		用量調節期	二重盲検期	
	全体 (N = 211) n (%)	HP-3150 群 (N = 77) n (%)	プラセボ群 (N = 79) n (%)	全体 (N = 339) n (%)	HP-3150 群 (N = 120) n (%)	プラセボ群 (N = 118) n (%)
「消化管障害」に関連する有害事象全体	30 (14.2)	8 (10.4)	8 (10.1)	43 (12.7)	11 (9.2)	9 (7.6)
胃腸障害	30 (14.2)	8 (10.4)	8 (10.1)	41 (12.1)	11 (9.2)	8 (6.8)
下痢	7 (3.3)	2 (2.6)	1 (1.3)	17 (5.0)	4 (3.3)	2 (1.7)
悪心	8 (3.8)	2 (2.6)	3 (3.8)	5 (1.5)	1 (0.8)	0 (0.0)
便秘	5 (2.4)	0 (0.0)	2 (2.5)	3 (0.9)	0 (0.0)	2 (1.7)
嘔吐	5 (2.4)	2 (2.6)	0 (0.0)	3 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.8)
腹部膨満	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部不快感	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (2.5)	4 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)
上腹部痛	3 (1.4)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
十二指腸炎	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.8)
胃食道逆流性疾患	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
イレウス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腸穿孔	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
メレナ	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
心窩部不快感	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
痔瘻	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化管穿孔	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血便排泄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
腸閉塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
直腸炎	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
硬便	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
胃出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃穿孔	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
直腸穿孔	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
軟便	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.8)
胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.8)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

追加解析報告書表 3.3.1-2 を一部改変

(b)　非対照試験

04 試験における「消化管障害」に関連する有害事象発現率を表 2.7.4.2-26 に示した。

「消化管障害」に関連する有害事象発現率は、36.7%（40/109 例）であった。発現率が 2%以上の有害事象は、下痢 12.8%（14/109 例）、悪心、便秘が各 11.0%（12/109 例）、嘔吐 9.2%（10/109 例）、上腹部痛 2.8%（3/109 例）であった。

表 2.7.4.2-26　04 試験の「消化管障害」に関連する有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない 04 試験 症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無		
	全体 (N = 109) n (%)	なし (N = 50) n (%)	あり (N = 59) n (%)
「消化管障害」に関連する有害事象全体	40 (36.7)	19 (38.0)	21 (35.6)
胃腸障害	40 (36.7)	19 (38.0)	21 (35.6)
下痢	14 (12.8)	6 (12.0)	8 (13.6)
悪心	12 (11.0)	6 (12.0)	6 (10.2)
便秘	12 (11.0)	6 (12.0)	6 (10.2)
嘔吐	10 (9.2)	5 (10.0)	5 (8.5)
腹部膨満	2 (1.8)	1 (2.0)	1 (1.7)
上腹部痛	3 (2.8)	3 (6.0)	0 (0.0)
腹痛	2 (1.8)	0 (0.0)	2 (3.4)
慢性胃炎	1 (0.9)	1 (2.0)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	1 (0.9)	1 (2.0)	0 (0.0)
イレウス	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.7)
メレナ	1 (0.9)	1 (2.0)	0 (0.0)
排便回数増加	1 (0.9)	1 (2.0)	0 (0.0)
血便排泄	1 (0.9)	1 (2.0)	0 (0.0)
肛門出血	1 (0.9)	1 (2.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.7)
胸痛	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.7)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

追加解析報告書表 3.3.1-2 を一部改変

2)　「肝障害」に関連する事象

「肝障害」に関連する事象として、SMQ「薬剤に関連する肝障害－包括的検索」に該当する事象を評価した。

(a)　比較対照試験（03 試験及び 06 試験）

03 試験及び 06 試験における「肝障害」に関連する有害事象発現率を表 2.7.4.2-27 に示した。

用量調節期における「肝障害」に関連する有害事象発現率は、03 試験で 6.6%（14/211 例）、06 試験で 12.7%（43/339 例）であった。いずれかの試験で発現率が 2%以上の有害事象は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［03 試験 2.4%（5/211 例）、06 試験 5.6%（19/339 例）（以下同順）］、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［3.8%（8/211 例）、5.0%（17/339 例）］、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加［1.9%（4/211 例）、3.5%（12/339 例）］、血中アルカリホスファターゼ増加［1.9%（4/211 例）、3.2%（11/339 例）］、抱合ビリルビン増加［0.5%（1/211 例）、2.9%（10/339 例）］であった。

二重盲検期における HP-3150 群の「肝障害」に関連する有害事象発現率は、03 試験で 10.4%（8/77 例）、06 試験で 10.8%（13/120 例）であった。いずれかの試験で発現率が 2%以上の有害事象は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［03 試験 2.6%（2/77 例）、06 試験 4.2%（5/120 例）（以下同順）］、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［3.9%（3/77 例）、5.0%（6/120 例）］、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加［0.0%（0/77 例）、2.5%（3/120 例）］、血中アルカリホスファ

ターゼ増加［1.3%（1/77 例）、4.2%（5/120 例）］、抱合ビリルビン増加［3.9%（3/77 例）、1.7%（2/120 例）］であった。

表 2.7.4.2-27　03 試験及び 06 試験の「肝障害」に関連する有害事象発現率
（用量調節期の安全性解析対象集団又は安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない					
	03 試験			06 試験		
	用量調節期	二重盲検期		用量調節期	二重盲検期	
	全体 (N = 211) n (%)	HP-3150 群 (N = 77) n (%)	プラセボ群 (N = 79) n (%)	全体 (N = 339) n (%)	HP-3150 群 (N = 120) n (%)	プラセボ群 (N = 118) n (%)
「肝障害」に関連する有害事象全体	14 (6.6)	8 (10.4)	4 (5.1)	43 (12.7)	13 (10.8)	9 (7.6)
胃腸障害	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹水	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.8)
肝機能異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.8)
胆汁うっ滞性黄疸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	12 (5.7)	8 (10.4)	4 (5.1)	42 (12.4)	13 (10.8)	9 (7.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (2.4)	2 (2.6)	1 (1.3)	19 (5.6)	5 (4.2)	3 (2.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8 (3.8)	3 (3.9)	2 (2.5)	17 (5.0)	6 (5.0)	2 (1.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.3)	12 (3.5)	3 (2.5)	3 (2.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (1.9)	1 (1.3)	1 (1.3)	11 (3.2)	5 (4.2)	1 (0.8)
抱合ビリルビン増加	1 (0.5)	3 (3.9)	1 (1.3)	10 (2.9)	2 (1.7)	2 (1.7)
血中ビリルビン増加	2 (0.9)	1 (1.3)	0 (0.0)	3 (0.9)	2 (1.7)	1 (0.8)
アンモニア増加	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
国際標準比増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中ウロビリノーゲン増加	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	3 (0.9)	1 (0.8)	1 (0.8)
代謝および栄養障害	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低アルブミン血症	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝性脳症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

追加解析報告書表 3.3.1-4 を一部改変

(b)　非対照試験

04 試験における「肝障害」に関連する有害事象発現率を表 2.7.4.2-28 に示した。

「肝障害」に関連する有害事象発現率は、20.2%（22/109 例）であった。発現率が 2%以上の有害事象は、血中アルカリホスファターゼ増加 10.1%（11/109 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が各 9.2%（10/109 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 6.4%（7/109 例）であった。

表 2.7.4.2-28　04 試験の「肝障害」に関連する有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない 04 試験 症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無 全体 (N = 109) n (%)	 なし (N = 50) n (%)	 あり (N = 59) n (%)
「肝障害」に関連する有害事象全体	22 (20.2)	14 (28.0)	8 (13.6)
臨床検査	21 (19.3)	13 (26.0)	8 (13.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10 (9.2)	8 (16.0)	2 (3.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (6.4)	4 (8.0)	3 (5.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	10 (9.2)	5 (10.0)	5 (8.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	11 (10.1)	6 (12.0)	5 (8.5)
抱合ビリルビン増加	2 (1.8)	0 (0.0)	2 (3.4)
血中ビリルビン増加	2 (1.8)	0 (0.0)	2 (3.4)
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 (0.9)	1 (2.0)	0 (0.0)
肝細胞癌	1 (0.9)	1 (2.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver[redacted]

追加解析報告書表 3.3.1-4 を一部改変

3)　「腎臓障害」に関連する事象

「腎臓障害」に関連する事象として、SMQ「急性腎不全」及び「慢性腎臓病」に該当する事象を評価した。

(a)　比較対照試験（03 試験及び 06 試験）

03 試験及び 06 試験における「腎臓障害」に関連する有害事象発現率を表 2.7.4.2-29 に示した。

用量調節期における「腎臓障害」に関連する有害事象発現率は、03 試験で 3.3%（7/211 例）、06 試験で 7.4%（25/339 例）であった。いずれかの試験で発現率が 2%以上の有害事象は、血中尿素増加［03 試験 1.4%（3/211 例）、06 試験 2.9%（10/339 例）（以下同順）］、尿中蛋白陽性［0.9%（2/211 例）、2.7%（9/339 例）］、血中クレアチニン増加［0.9%（2/211 例）、2.1%（7/339 例）］であった。

二重盲検期における HP-3150 群の「腎臓障害」に関連する有害事象発現率は、03 試験で 9.1%（7/77 例）、06 試験で 6.7%（8/120 例）であった。いずれかの試験で発現率が 2%以上の有害事象は、血中尿素増加［03 試験 2.6%（2/77 例）、06 試験 0.0%（0/120 例）（以下同順）］、尿中蛋白陽性［5.2%（4/77 例）、4.2%（5/120 例）］、血中クレアチニン増加［2.6%（2/77 例）、3.3%（4/120 例）］であった。

表 2.7.4.2-29　03 試験及び 06 試験の「腎臓障害」に関連する有害事象発現率
（用量調節期の安全性解析対象集団又は安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない					
	03 試験			06 試験		
	用量調節期	二重盲検期		用量調節期	二重盲検期	
	全体 (N = 211) n (%)	HP-3150 群 (N = 77) n (%)	プラセボ群 (N = 79) n (%)	全体 (N = 339) n (%)	HP-3150 群 (N = 120) n (%)	プラセボ群 (N = 118) n (%)
「腎臓障害」に関連する有害事象全体	7 (3.3)	7 (9.1)	1 (1.3)	25 (7.4)	8 (6.7)	5 (4.2)
臨床検査	6 (2.8)	7 (9.1)	1 (1.3)	25 (7.4)	8 (6.7)	5 (4.2)
血中尿素増加	3 (1.4)	2 (2.6)	0 (0.0)	10 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中蛋白陽性	2 (0.9)	4 (5.2)	0 (0.0)	9 (2.7)	5 (4.2)	4 (3.4)
血中クレアチニン増加	2 (0.9)	2 (2.6)	1 (1.3)	7 (2.1)	4 (3.3)	0 (0.0)
血中カリウム増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.8)
尿中白血球陽性	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糸球体濾過率減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低アルブミン血症	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性腎障害	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

追加解析報告書表 3.3.1-1 を一部改変

(b)　非対照試験

04 試験における「腎臓障害」に関連する有害事象発現率を表 2.7.4.2-30 に示した。

「腎臓障害」に関連する有害事象発現率は、9.2%（10/109 例）であった。発現率が 2%以上の有害事象は、血中クレアチニン増加 2.8%（3/109 例）であった。

表 2.7.4.2-30　04 試験の「腎臓障害」に関連する有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない		
	04 試験		
	症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無		
	全体 (N = 109) n (%)	なし (N = 50) n (%)	あり (N = 59) n (%)
「腎臓障害」に関連する有害事象全体	10 (9.2)	4 (8.0)	6 (10.2)
臨床検査	8 (7.3)	4 (8.0)	4 (6.8)
血中尿素増加	2 (1.8)	1 (2.0)	1 (1.7)
尿中蛋白陽性	2 (1.8)	1 (2.0)	1 (1.7)
血中クレアチニン増加	3 (2.8)	2 (4.0)	1 (1.7)
血中カリウム増加	2 (1.8)	1 (2.0)	1 (1.7)
尿中白血球陽性	2 (1.8)	1 (2.0)	1 (1.7)
代謝および栄養障害	2 (1.8)	0 (0.0)	2 (3.4)
高カリウム血症	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.7)
低カルシウム血症	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.7)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

追加解析報告書表 3.3.1-1 を一部改変

4) 「心臓血管系障害」に関連する事象

「心臓血管系障害」に関連する事象として、SMQ「心不全」、「虚血性心疾患」、「不整脈に関連する臨床検査、徴候および症状」及び「不整脈用語（徐脈性不整脈および頻脈性不整脈を含む）」に該当する事象を評価した。

(a) 比較対照試験（03 試験及び 06 試験）

03 試験及び 06 試験における「心臓血管系障害」に関連する有害事象発現率を表 2.7.4.2-31 に示した。

用量調節期における「心臓血管系障害」に関連する有害事象発現率は、03 試験で 2.8%（6/211 例）、06 試験で 4.7%（16/339 例）であった。いずれかの試験で発現率 2%以上の有害事象は、末梢性浮腫［03 試験 0.5%（1/211 例）、06 試験 2.4%（8/339 例）］であった。

二重盲検期における HP-3150 群の「心臓血管系障害」に関連する有害事象発現率は、03 試験で 1.3%（1/77 例）、06 試験で 4.2%（5/120 例）であった。いずれかの試験で発現率 2%以上の有害事象は、血中クレアチンホスホキナーゼ増加［03 試験 0.0%（0/77 例）、06 試験 2.5%（3/120 例）］であった。

表 2.7.4.2-31 03 試験及び 06 試験の「心臓血管系障害」に関連する有害事象発現率
（用量調節期の安全性解析対象集団又は安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない					
	03 試験			06 試験		
	用量調節期	二重盲検期		用量調節期	二重盲検期	
	全体 (N = 211) n (%)	HP-3150 群 (N = 77) n (%)	プラセボ群 (N = 79) n (%)	全体 (N = 339) n (%)	HP-3150 群 (N = 120) n (%)	プラセボ群 (N = 118) n (%)
「心臓血管系障害」に関連する有害事象全体	6 (2.8)	1 (1.3)	1 (1.3)	16 (4.7)	5 (4.2)	3 (2.5)
心臓障害	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.8)
うっ血性心不全	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ストレス心筋症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.5)	1 (1.3)	0 (0.0)	8 (2.4)	1 (0.8)	2 (1.7)
末梢性浮腫	1 (0.5)	1 (1.3)	0 (0.0)	8 (2.4)	1 (0.8)	2 (1.7)
臨床検査	4 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.3)	8 (2.4)	4 (3.3)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.3)	5 (1.5)	3 (2.5)	0 (0.0)
心拍数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
心電図 QT 延長	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.8)	0 (0.0)
心電図異常 T 波	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
トロポニン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

追加解析報告書表 3.3.1-3 を一部改変

(b) 非対照試験

04 試験における「心臓血管系障害」に関連する有害事象発現率を表 2.7.4.2-32 に示した。

「心臓血管系障害」に関連する有害事象発現率は、6.4%（7/109 例）であった。発現率 2%以上の有害事象は、末梢性浮腫、血中クレアチンホスホキナーゼ増加が各 2.8%（3/109 例）であった。

表 2.7.4.2-32　04 試験の「心臓血管系障害」に関連する有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない 04 試験 症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無		
	全体 (N = 109) n (%)	なし (N = 50) n (%)	あり (N = 59) n (%)
「心臓血管系障害」に関連する有害事象全体	7 (6.4)	3 (6.0)	4 (6.8)
心臓障害	1 (0.9)	1 (2.0)	0 (0.0)
動悸	1 (0.9)	1 (2.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (3.7)	2 (4.0)	2 (3.4)
末梢性浮腫	3 (2.8)	2 (4.0)	1 (1.7)
浮腫	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.7)
臨床検査	3 (2.8)	1 (2.0)	2 (3.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (2.8)	1 (2.0)	2 (3.4)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

追加解析報告書表 3.3.1-3 を一部改変

(3)　治験薬投与部位に発現した有害事象

HP-3150 は皮膚に適用する貼付剤であることから、治験薬投与部位の皮膚症状に関する有害事象を精査するため、治験薬投与部位の有害事象について検討した。

1)　比較対照試験（03 試験及び 06 試験）

03 試験及び 06 試験における治験薬投与部位の有害事象発現率を表 2.7.4.2-33 及び表 2.7.4.2-34 に示した。

用量調節期における治験薬投与部位の有害事象発現率は、03 試験で 6.2%（13/211 例）、06 試験で 7.7%（26/339 例）であった。いずれかの試験で発現率 2%以上の有害事象は、適用部位そう痒感［03 試験 4.7%（10/211 例）、06 試験 3.8%（13/339 例）（以下同順）］、適用部位紅斑［2.4%（5/211 例）、5.0%（17/339 例）］であった。

いずれの事象も重症度は軽度であった。治験薬投与中止に至った治験薬投与部位の有害事象は、06 試験で適用部位そう痒感、適用部位紅斑が各 2 例であった。06 試験における治験薬の投与中止に至った治験薬投与部位の有害事象の一覧を付録　表 2.7.4.7-5 に示した。

なお、03 試験では治験薬投与中止に至った治験薬投与部位の有害事象はみられなかった。

二重盲検期における HP-3150 群の治験薬投与部位の有害事象発現率は、03 試験で 3.9%（3/77 例）、06 試験で 6.7%（8/120 例）であった。いずれかの試験で発現率 2%以上の有害事象は、適用部位紅斑［03 試験 1.3%（1/77 例）、06 試験 4.2%（5/120 例）（以下同順）］、適用部位そう痒感［3.9%（3/77 例）、2.5%（3/120 例）］であった。

いずれの事象も重症度は軽度であった。また、治験薬投与部位の有害事象が理由で治験中止に至った患者はいなかった。

表 2.7.4.2-33　03 試験及び 06 試験の用量調節期に発現した重症度別の治験薬投与部位の有害事象発現率（用量調節期の安全性解析対象集団）

SOC	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
PT	03 試験 (N = 211)	06 試験 (N = 339)	03 試験 (N = 211)	06 試験 (N = 339)
重症度	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
治験薬投与部位の有害事象全体				
合計	13 (6.2)	26 (7.7)	13 (6.2)	26 (7.7)
軽度	13 (6.2)	26 (7.7)	13 (6.2)	26 (7.7)
中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態				
適用部位そう痒感				
合計	10 (4.7)	13 (3.8)	10 (4.7)	13 (3.8)
軽度	10 (4.7)	13 (3.8)	10 (4.7)	13 (3.8)
適用部位紅斑				
合計	5 (2.4)	17 (5.0)	5 (2.4)	17 (5.0)
軽度	5 (2.4)	17 (5.0)	5 (2.4)	17 (5.0)
適用部位発疹				
合計	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.5)	1 (0.3)
軽度	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.5)	1 (0.3)
適用部位皮膚炎				
合計	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
軽度	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
適用部位刺激感				
合計	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
軽度	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
適用部位湿疹				
合計	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
適用部位皮膚剥脱				
合計	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
軽度	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「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、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

統合解析報告書表 12.1.1.3 から引用

表 2.7.4.2-34　03 試験及び 06 試験の二重盲検期に発現した重症度別の治験薬投与部位の有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT 重症度	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	03 試験		06 試験		03 試験		06 試験	
	HP-3150 群 (N = 77) n (%)	プラセボ群 (N = 79) n (%)	HP-3150 群 (N = 120) n (%)	プラセボ群 (N = 118) n (%)	HP-3150 群 (N = 77) n (%)	プラセボ群 (N = 79) n (%)	HP-3150 群 (N = 120) n (%)	プラセボ群 (N = 118) n (%)
治験薬投与部位の有害事象全体								
合計	3 (3.9)	16 (20.3)	8 (6.7)	11 (9.3)	3 (3.9)	16 (20.3)	8 (6.7)	11 (9.3)
軽度	3 (3.9)	16 (20.3)	8 (6.7)	11 (9.3)	3 (3.9)	16 (20.3)	8 (6.7)	11 (9.3)
中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態								
適用部位紅斑								
合計	1 (1.3)	8 (10.1)	5 (4.2)	5 (4.2)	1 (1.3)	8 (10.1)	5 (4.2)	5 (4.2)
軽度	1 (1.3)	8 (10.1)	5 (4.2)	5 (4.2)	1 (1.3)	8 (10.1)	5 (4.2)	5 (4.2)
適用部位そう痒感								
合計	3 (3.9)	14 (17.7)	3 (2.5)	7 (5.9)	3 (3.9)	14 (17.7)	3 (2.5)	7 (5.9)
軽度	3 (3.9)	14 (17.7)	3 (2.5)	7 (5.9)	3 (3.9)	14 (17.7)	3 (2.5)	7 (5.9)
適用部位発疹								
合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
適用部位異常感覚								
合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
適用部位湿疹								
合計	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
軽度	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「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、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

統合解析報告書表 12.1.2.3 から引用

2)　非対照試験

04 試験における治験薬投与部位の有害事象発現率を表 2.7.4.2-35 に示した。

治験薬投与部位の有害事象発現率は、5.5%（6/109 例）であった。発現率が 2%以上の有害事象は、適用部位そう痒感 4.6%（5/109 例）、適用部位紅斑 2.8%（3/109 例）であった。いずれの事象も重症度は軽度であった。また、治験薬投与部位の有害事象が理由で治験中止に至った患者はいなかった。

表 2.7.4.2-35　04 試験における重症度別の治験薬投与部位の有害事象発現率
（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない (n = 109)				因果関係が否定できない (n = 109)			
	合計 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	合計 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)
治験薬投与部位の有害事象全体	6 (5.5)	6 (5.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (5.5)	6 (5.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態								
適用部位そう痒感	5 (4.6)	5 (4.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (4.6)	5 (4.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位紅斑	3 (2.8)	3 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.8)	3 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「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、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

04 試験総括報告書表 12.2-3 から引用

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

重篤な有害事象については、「2.7.4.2.1.2 死亡」及び「2.7.4.2.1.3 死亡以外の重篤な有害事象」の項で記載した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 臨床検査値異常

(1)　比較対照試験（03 試験及び 06 試験）

03 試験及び 06 試験の用量調節期及び二重盲検期における臨床検査値の異常変動発現率を表 2.7.4.3-1 及び表 2.7.4.3-2 に示した。

1)　用量調節期

03 試験の臨床検査値の異常変動発現率は 26.1%（55/211 例）、因果関係が否定できない臨床検査値の異常変動発現率は 4.3%（9/211 例）であった。

発現率が 2%以上の臨床検査値の異常変動は、白血球数減少、血中乳酸脱水素酵素増加、血小板数減少、リンパ球百分率減少、単球百分率増加、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、好中球百分率減少であった。発現率 2%以上の因果関係が否定できない臨床検査値の異常変動はみられなかった。

06 試験の臨床検査値の異常変動発現率は 43.7%（148/339 例）、因果関係が否定できない臨床検査値の異常変動発現率は 10.0%（34/339 例）であった。

発現率が 2%以上の臨床検査値の異常変動は、白血球数減少、血中乳酸脱水素酵素増加、血小板数減少、リンパ球百分率減少、単球百分率増加、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、尿中血陽性、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、好中球百分率増加、白血球数増加、好中球百分率減少、血中アルカリホスファターゼ増加、血中尿素増加、好中球数減少、血中クレアチンホスホキナーゼ減少、抱合ビリルビン増加、尿中蛋白陽性、C-反応性蛋白増加、好酸球百分率増加、血中クレアチニン増加であった。発現率 2%以上の

因果関係が否定できない臨床検査値の異常変動は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加であった。

2) 二重盲検期

03 試験の臨床検査値の異常変動発現率は、HP-3150 群 31.2%（24/77 例）、プラセボ群 17.7%（14/79 例）、因果関係が否定できない臨床検査値の異常変動発現率は、HP-3150 群 1.3%（1/77 例）、プラセボ群 5.1%（4/79 例）であった。

いずれかの投与群で発現率が 2%以上の臨床検査値の異常変動は、アラニン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、尿中蛋白陽性、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血小板数減少、単球百分率増加、血中クレアチニン増加、抱合ビリルビン増加、血小板数増加、白血球数減少、好中球百分率減少、尿中血陽性、白血球数増加、好酸球百分率増加、血中尿素増加であった。このうち、HP-3150 群の発現率がプラセボ群に対し 5%以上高かった異常変動は尿中蛋白陽性［HP-3150 群 5.2%（4/77 例）、プラセボ群 0.0%（0/79 例）（以下同順）］、血小板数減少［7.8%（6/77 例）、2.5%（2/79 例）］であった。

いずれかの投与群で発現率が 2%以上の因果関係が否定できない臨床検査値の異常変動は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加［HP-3150 群 0.0%（0/77 例）、プラセボ群 2.5%（2/79 例）］であった。

06 試験の臨床検査値の異常変動発現率は、HP-3150 群 30.0%（36/120 例）、プラセボ群 28.8%（34/118 例）、因果関係が否定できない臨床検査値の異常変動発現率は、HP-3150 群 5.8%（7/120 例）、プラセボ群 3.4%（4/118 例）であった。

いずれかの投与群で発現率が 2%以上の臨床検査値の異常変動は、アラニン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、尿中蛋白陽性、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、単球百分率増加、血中クレアチニン増加、血中アルカリホスファターゼ増加、血小板数増加、リンパ球百分率減少、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、好酸球百分率増加、好中球百分率増加であった。このうち、HP-3150 群の発現率がプラセボ群に対し 5%以上高かった異常変動はみられなかった。

いずれかの投与群で発現率が 2%以上の因果関係が否定できない臨床検査値の異常変動はみられなかった。

表 2.7.4.3-1 03 試験及び 06 試験の用量調節期における臨床検査値の異常変動発現率
（用量調節期の安全性解析対象集団）

PT	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	03 試験 (N = 211) n (%)	06 試験 (N = 339) n (%)	03 試験 (N = 211) n (%)	06 試験 (N = 339) n (%)
臨床検査値の異常変動全体	55 (26.1)	148 (43.7)	9 (4.3)	34 (10.0)
白血球数減少	22 (10.4)	22 (6.5)	1 (0.5)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	7 (3.3)	30 (8.8)	0 (0.0)	5 (1.5)
血小板数減少	12 (5.7)	18 (5.3)	2 (0.9)	1 (0.3)
リンパ球百分率減少	6 (2.8)	22 (6.5)	1 (0.5)	2 (0.6)
単球百分率増加	7 (3.3)	20 (5.9)	1 (0.5)	1 (0.3)

表 2.7.4.3-1　03 試験及び 06 試験の用量調節期における臨床検査値の異常変動発現率
（用量調節期の安全性解析対象集団）（続き）

PT	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	03 試験 (N = 211) n (%)	06 試験 (N = 339) n (%)	03 試験 (N = 211) n (%)	06 試験 (N = 339) n (%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8 (3.8)	17 (5.0)	2 (0.9)	7 (2.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (2.4)	19 (5.6)	2 (0.9)	5 (1.5)
尿中血陽性	3 (1.4)	14 (4.1)	0 (0.0)	4 (1.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (1.9)	12 (3.5)	0 (0.0)	4 (1.2)
好中球百分率増加	3 (1.4)	13 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数増加	3 (1.4)	12 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球百分率減少	8 (3.8)	7 (2.1)	0 (0.0)	1 (0.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (1.9)	11 (3.2)	1 (0.5)	1 (0.3)
血中尿素増加	3 (1.4)	10 (2.9)	1 (0.5)	1 (0.3)
好中球数減少	4 (1.9)	8 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	1 (0.5)	11 (3.2)	0 (0.0)	3 (0.9)
抱合ビリルビン増加	1 (0.5)	10 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.3)
尿中蛋白陽性	2 (0.9)	9 (2.7)	0 (0.0)	4 (1.2)
C-反応性蛋白増加	1 (0.5)	9 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
好酸球百分率増加	2 (0.9)	8 (2.4)	0 (0.0)	1 (0.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (1.9)	5 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	2 (0.9)	7 (2.1)	2 (0.9)	3 (0.9)
血小板数増加	3 (1.4)	5 (1.5)	1 (0.5)	1 (0.3)
ヘモグロビン減少	3 (1.4)	4 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
好塩基球百分率増加	3 (1.4)	3 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	2 (0.9)	3 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
総蛋白減少	1 (0.5)	4 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カリウム増加	0 (0.0)	4 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.6)
リンパ球百分率増加	1 (0.5)	3 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン減少	0 (0.0)	3 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)
尿中ウロビリノーゲン増加	0 (0.0)	3 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)
アンモニア増加	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.5)	0 (0.0)
血中カリウム減少	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
リンパ球数減少	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
赤血球数減少	1 (0.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
単球百分率減少	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
アルブミン・グロブリン比減少	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルブミン減少	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中フィブリノゲン増加	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
フィブリン分解産物増加	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
糸球体濾過率減少	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘマトクリット減少	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
国際標準比増加	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球数増加	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中 β-D-グルカン増加	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
好酸球百分率減少	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
トロポニン増加	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
細胞マーカー増加	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
サーファクタントプロテイン増加	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「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、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

統合解析報告書表 12.2.4.1-1 を一部改変

表 2.7.4.3-2　03 試験及び 06 試験の二重盲検期における臨床検査値の異常変動発現率
（安全性解析対象集団）

PT	因果関係を問わない			
	03 試験		06 試験	
	HP-3150 群 (N = 77) n (%)	プラセボ群 (N = 79) n (%)	HP-3150 群 (N = 120) n (%)	プラセボ群 (N = 118) n (%)
臨床検査値の異常変動全体	24 (31.2)	14 (17.7)	36 (30.0)	34 (28.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (3.9)	2 (2.5)	6 (5.0)	2 (1.7)
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (3.9)	1 (1.3)	6 (5.0)	4 (3.4)
尿中蛋白陽性	4 (5.2)	0 (0.0)	5 (4.2)	4 (3.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.6)	1 (1.3)	5 (4.2)	3 (2.5)
血小板数減少	6 (7.8)	2 (2.5)	1 (0.8)	0 (0.0)
単球百分率増加	5 (6.5)	2 (2.5)	2 (1.7)	6 (5.1)
血中クレアチニン増加	2 (2.6)	1 (1.3)	4 (3.3)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.3)	1 (1.3)	5 (4.2)	1 (0.8)
抱合ビリルビン増加	3 (3.9)	1 (1.3)	2 (1.7)	2 (1.7)
血小板数増加	2 (2.6)	1 (1.3)	3 (2.5)	1 (0.8)
白血球数減少	2 (2.6)	2 (2.5)	2 (1.7)	2 (1.7)
好中球百分率減少	3 (3.9)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
リンパ球百分率減少	1 (1.3)	1 (1.3)	3 (2.5)	3 (2.5)
血中ビリルビン増加	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (1.7)	1 (0.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	1 (1.3)	3 (2.5)	0 (0.0)
C-反応性蛋白増加	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (1.7)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (1.3)	3 (2.5)	3 (2.5)
尿中血陽性	2 (2.6)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (1.7)
白血球数増加	2 (2.6)	3 (3.8)	1 (0.8)	2 (1.7)
好酸球百分率増加	0 (0.0)	2 (2.5)	3 (2.5)	1 (0.8)
血中尿素増加	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
総蛋白減少	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (0.8)	1 (0.8)
尿中ウロビリノーゲン増加	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
アミラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
血中クロール減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
血中カリウム減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
血中尿酸増加	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
癌胎児性抗原増加	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘモグロビン減少	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	0 (0.0)
尿中白血球陽性	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖鎖抗原 19-9 増加	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好塩基球百分率増加	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好酸球百分率減少	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球百分率増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	3 (2.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (0.8)	2 (1.7)
血中マグネシウム減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
血中カリウム増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
尿中ブドウ糖陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
ヘマトクリット減少	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球数減少	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.8)

表 2.7.4.3-2　03 試験及び 06 試験の二重盲検期における臨床検査値の異常変動発現率（安全性解析対象集団）（続き）

PT	因果関係が否定できない			
	03 試験		06 試験	
	HP-3150 群 (N = 77) n (%)	プラセボ群 (N = 79) n (%)	HP-3150 群 (N = 120) n (%)	プラセボ群 (N = 118) n (%)
臨床検査値の異常変動全体	1 (1.3)	4 (5.1)	7 (5.8)	4 (3.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	1 (0.8)
血中乳酸脱水素酵素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中蛋白陽性	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)
血小板数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単球百分率増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (1.7)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
抱合ビリルビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球百分率減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球百分率減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	0 (0.0)
C-反応性蛋白増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
尿中血陽性	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
白血球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好酸球百分率増加	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	1 (0.8)
血中尿素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
総蛋白減少	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中ウロビリノーゲン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アミラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クロール減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カリウム減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿酸増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
癌胎児性抗原増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘモグロビン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中白血球陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖鎖抗原 19-9 増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好塩基球百分率増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好酸球百分率減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球百分率増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中マグネシウム減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カリウム増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中ブドウ糖陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘマトクリット減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「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、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

統合解析報告書表 12.2.4.2-1 を一部改変

(2) 非対照試験

04 試験における臨床検査値の異常変動発現率を表 2.7.4.3-3 に示した。

04 試験における臨床検査値の異常変動発現率は 45.9%（50/109 例）、因果関係が否定できない臨床検査値の異常変動発現率は 4.6%（5/109 例）であった。

発現率が 2%以上の臨床検査値の異常変動は、白血球数減少、白血球数増加、血小板数減少、リンパ球百分率減少、血中アルカリホスファターゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、好中球百分率減少、単球百分率増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、好中球百分率増加、血中乳酸脱水素酵素増加、好塩基球百分率増加、好中球数減少、血中クレアチンホスホキナーゼ減少、C-反応性蛋白増加、尿中血陽性、ヘモグロビン減少、好酸球百分率増加、リンパ球百分率増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中クレアチニン増加、血小板数増加、好酸球百分率減少であった。

発現率が 2%以上の因果関係が否定できない臨床検査値の異常変動はみられなかった。

表 2.7.4.3-3 04 試験における臨床検査値の異常変動発現率（安全性解析対象集団）

PT	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無			症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無		
	全体 (n = 109) n (%)	なし (n = 50) n (%)	あり (n = 59) n (%)	全体 (n = 109) n (%)	なし (n = 50) n (%)	あり (n = 59) n (%)
臨床検査値の異常変動全体	50 (45.9)	26 (52.0)	24 (40.7)	5 (4.6)	2 (4.0)	3 (5.1)
白血球数減少	21 (19.3)	13 (26.0)	8 (13.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数増加	13 (11.9)	6 (12.0)	7 (11.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数減少	12 (11.0)	10 (20.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球百分率減少	12 (11.0)	6 (12.0)	6 (10.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	11 (10.1)	6 (12.0)	5 (8.5)	1 (0.9)	1 (2.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10 (9.2)	8 (16.0)	2 (3.4)	1 (0.9)	1 (2.0)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	10 (9.2)	5 (10.0)	5 (8.5)	1 (0.9)	1 (2.0)	0 (0.0)
好中球百分率減少	8 (7.3)	5 (10.0)	3 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単球百分率増加	8 (7.3)	6 (12.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (6.4)	4 (8.0)	3 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球百分率増加	7 (6.4)	4 (8.0)	3 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	6 (5.5)	4 (8.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好塩基球百分率増加	6 (5.5)	1 (2.0)	5 (8.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球数減少	5 (4.6)	3 (6.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	5 (4.6)	3 (6.0)	2 (3.4)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.7)
C-反応性蛋白増加	4 (3.7)	2 (4.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中血陽性	4 (3.7)	3 (6.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘモグロビン減少	4 (3.7)	3 (6.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好酸球百分率増加	4 (3.7)	1 (2.0)	3 (5.1)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.7)
リンパ球百分率増加	4 (3.7)	3 (6.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (2.8)	1 (2.0)	2 (3.4)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.7)
血中クレアチニン増加	3 (2.8)	2 (4.0)	1 (1.7)	2 (1.8)	2 (4.0)	0 (0.0)
血小板数増加	3 (2.8)	3 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好酸球百分率減少	3 (2.8)	1 (2.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
抱合ビリルビン増加	2 (1.8)	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	2 (1.8)	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カリウム減少	2 (1.8)	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カリウム増加	2 (1.8)	1 (2.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿素増加	2 (1.8)	1 (2.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
総蛋白減少	2 (1.8)	1 (2.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4.3-3　04 試験における臨床検査値の異常変動発現率（安全性解析対象集団）（続き）

PT	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無			症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無		
	全体 (n = 109) n (%)	なし (n = 50) n (%)	あり (n = 59) n (%)	全体 (n = 109) n (%)	なし (n = 50) n (%)	あり (n = 59) n (%)
尿中白血球陽性	2 (1.8)	1 (2.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単球百分率減少	2 (1.8)	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中蛋白陽性	2 (1.8)	1 (2.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘマトクリット減少	1 (0.9)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球数減少	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
赤血球数減少	1 (0.9)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌検査陽性	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver.[redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「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、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

04 試験総括報告書表 14.3.4-5 から引用

2.7.4.3.2　重要な臨床検査値異常

臨床検査値の異常変動のうち、重症度が高度（Grade 3 以上）と判定された臨床検査値の異常変動について検討した。

(1)　比較対照試験（03 試験及び 06 試験）

03 試験及び 06 試験の用量調節期及び二重盲検期における、重症度が高度と判定された臨床検査値の異常変動を表 2.7.4.3-4 及び表 2.7.4.3-5 に示した。

1)　用量調節期

03 試験における高度の臨床検査値の異常変動発現率は 9.5%（20/211 例）、因果関係が否定できない高度の臨床検査値の異常変動発現率は 0.9%（2/211 例）であった。

発現率 2%以上の高度の臨床検査値の異常変動は、白血球数減少 4.7%（10/211 例）、好中球百分率減少 2.8%（6/211 例）であった。発現率 2%以上の因果関係が否定できない高度の臨床検査値の異常変動はみられなかった。

06 試験における高度の臨床検査値の異常変動発現率は 8.8%（30/339 例）、因果関係が否定できない高度の臨床検査値の異常変動発現率は 0.6%（2/339 例）であった。

発現率 2%以上の高度の臨床検査値の異常変動は、白血球数減少 2.9%（10/339 例）であった。発現率 2%以上の因果関係が否定できない高度の臨床検査値の異常変動はみられなかった。

2)　二重盲検期

03 試験の高度の臨床検査値の異常変動発現率は、HP-3150 群 7.8%（6/77 例）、プラセボ群 2.5%（2/79 例）であった。因果関係が否定できない高度の臨床検査値の異常変動は、いずれの投与群もみられなかった。

いずれかの投与群で発現率が 2%以上の臨床検査値の異常変動は、白血球数減少［HP-3150 群 2.6%（2/77 例）、プラセボ群 1.3%（1/79 例）］であった。

06 試験の高度の臨床検査値の異常変動発現率は、HP-3150 群 4.2%（5/120 例）、プラセボ群 3.4%（4/118 例）、因果関係が否定できない高度の臨床検査値の異常変動発現率は、HP-3150 群 0.8%（1/120 例）、プラセボ群が 0.0%（0/118 例）であった。

いずれかの投与群で発現率が 2%以上の高度の臨床検査値の異常変動は、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加［HP-3150 群 2.5%（3/120 例）、プラセボ群 0.8%（1/118 例）］であった。

いずれかの投与群で発現率が 2%以上の因果関係が否定できない高度の臨床検査値の異常変動はみられなかった。

表 2.7.4.3-4　03 試験及び 06 試験の用量調節期における高度の臨床検査値の異常変動発現率
（用量調節期の安全性解析対象集団）

PT	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	03 試験 (N = 211) n (%)	06 試験 (N = 339) n (%)	03 試験 (N = 211) n (%)	06 試験 (N = 339) n (%)
高度の臨床検査値の異常変動全体	20 (9.5)	30 (8.8)	2 (0.9)	2 (0.6)
白血球数減少	10 (4.7)	10 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数減少	3 (1.4)	2 (0.6)	1 (0.5)	0 (0.0)
リンパ球百分率減少	1 (0.5)	4 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.9)	2 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.9)	2 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (1.4)	3 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球百分率減少	6 (2.8)	5 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿素増加	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球数減少	3 (1.4)	6 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
C-反応性蛋白増加	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘモグロビン減少	2 (0.9)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	1 (0.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カリウム増加	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
アンモニア増加	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.5)	0 (0.0)
血中カリウム減少	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルブミン減少	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
フィブリン分解産物増加	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中 β-D-グルカン増加	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
トロポニン増加	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「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、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

統合解析報告書表 12.2.4.1-1 を一部改変

表 2.7.4.3-5　03 試験及び 06 試験の二重盲検期における高度の臨床検査値の異常変動発現率
（安全性解析対象集団）

PT	因果関係を問わない			
	03 試験		06 試験	
	HP-3150 群 (N = 77) n (%)	プラセボ群 (N = 79) n (%)	HP-3150 群 (N = 120) n (%)	プラセボ群 (N = 118) n (%)
高度の臨床検査値の異常変動全体	6 (7.8)	2 (2.5)	5 (4.2)	4 (3.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中蛋白陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
白血球数減少	2 (2.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	2 (1.7)
好中球百分率減少	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)
リンパ球百分率減少	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (1.3)	3 (2.5)	1 (0.8)
血中尿素増加	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アミラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)

PT	因果関係が否定できない			
	03 試験		06 試験	
	HP-3150 群 (N = 77) n (%)	プラセボ群 (N = 79) n (%)	HP-3150 群 (N = 120) n (%)	プラセボ群 (N = 118) n (%)
高度の臨床検査値の異常変動全体	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中蛋白陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球百分率減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球百分率減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
血中尿素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アミラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver.[redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「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、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

統合解析報告書表 12.2.4.2-1 を一部改変

(2)　非対照試験

04 試験における重症度が高度と判定された臨床検査値の異常変動を表 2.7.4.3-6 に示した。

重症度が高度の臨床検査値の異常変動発現率は 22.0%（24/109 例）、因果関係が否定できない重症度が高度の臨床検査値の異常変動発現率は 1.8%（2/109 例）であった。

発現率が 2%以上の高度の臨床検査値の異常変動は、白血球数減少 10.1%（11/109 例）、好中球数減少 4.6%（5/109 例）、リンパ球百分率減少、好中球百分率減少、ヘモグロビン減少が各 2.8%（3/109 例）であった。

発現率が 2%以上の高度の因果関係が否定できない臨床検査値の異常変動はみられなかった。

表 2.7.4.3-6　04 試験における高度の臨床検査値の異常変動発現率（安全性解析対象集団）

PT	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無			症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無		
	全体 (n = 109) n (%)	なし (n = 50) n (%)	あり (n = 59) n (%)	全体 (n = 109) n (%)	なし (n = 50) n (%)	あり (n = 59) n (%)
高度の臨床検査値の異常変動全体	24 (22.0)	15 (30.0)	9 (15.3)	2 (1.8)	1 (2.0)	1 (1.7)
白血球数減少	11 (10.1)	8 (16.0)	3 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数減少	1 (0.9)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球百分率減少	3 (2.8)	2 (4.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (1.8)	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球百分率減少	3 (2.8)	1 (2.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球数減少	5 (4.6)	3 (6.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘモグロビン減少	3 (2.8)	2 (4.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.7)
血中クレアチニン増加	1 (0.9)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (2.0)	0 (0.0)
血中カリウム減少	1 (0.9)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「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、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

04 試験総括報告書表 14.3.1-4 を一部改変

2.7.4.3.3 血液学的検査及び血液生化学検査における臨床検査値の推移

比較対照試験（03 試験及び 06 試験）及び非対照試験（04 試験）における臨床検査値（血液学的検査及び血液生化学検査）の推移について検討した。なお、各試験における治験薬投与前後の臨床検査値の記述統計量については、第 5 部に添付した総括報告書に示した。

(1) 比較対照試験（03 試験及び 06 試験）

03 試験及び 06 試験の用量調節期における血液学的検査及び血液生化学検査の各検査項目について、いずれも投与前と比較して用量調節期最終評価時の平均値に大きな変動はみられなかった。また、二重盲検期における血液学的検査及び血液生化学検査の各検査項目について、HP-3150 群及びプラセボ群ともに投与前と比較して各評価時点の平均値に大きな変動はみられなかった。

(2) 非対照試験

04 試験における血液学的検査及び血液生化学検査の各検査項目について、投与前と比較して各評価時点の平均値に大きな変動はみられなかった。また、症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無別の結果についても、投与前と比較して各評価時点の平均値に大きな変動はみられなかった。

2.7.4.3.4 尿検査の推移

比較対照試験（03 試験及び 06 試験）及び非対照試験（04 試験）における尿検査の推移について検討した。なお、各試験における治験薬投与前後の尿検査の集計結果は、第 5 部に添付した総括報告書に示した。

(1) 比較対照試験（03 試験及び 06 試験）

03 試験及び 06 試験の用量調節期における尿検査の各検査項目について、投与前と比較して用量調節期最終評価時に大きな変動はみられなかった。また、二重盲検期における尿検査の各検査項目について、HP-3150 群及びプラセボ群ともに投与前と比較して各評価時点に大きな変動はみられなかった。

(2) 非対照試験

04 試験における尿検査の各検査項目について、投与前と比較して各評価時点の間に大きな変動はみられなかった。また、症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無別の結果についても、投与前と比較して各評価時点の間に大きな変動はみられなかった。

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 バイタルサイン

比較対照試験（03 試験及び 06 試験）及び非対照試験（04 試験）におけるバイタルサインの異常変動について検討した。

(1) 比較対照試験（03 試験及び 06 試験）

03 試験及び 06 試験の用量調節期及び二重盲検期におけるバイタルサインの異常変動発現率を表 2.7.4.4-1 及び表 2.7.4.4-2 に示した。

03 試験の用量調節期におけるバイタルサインの異常変動発現率は 0.9%（2/211 例）であった。発現率が 2%以上のバイタルサインの異常変動はみられなかった。重症度が高度のバイタルサインの異常変動は血圧上昇 0.9%（2/211 例）であった。因果関係が否定できないバイタルサインの異常変動はみられなかった。

06 試験の用量調節期におけるバイタルサインの異常変動発現率は 5.0%（17/339 例）であった。発現率が 2%以上のバイタルサインの異常変動は体温上昇 3.2%（11/339 例）であった。重症度が高度のバイタルサインの異常変動は、血圧上昇 0.6%（2/339 例）、血圧低下 0.3%（1/339 例）であった。因果関係が否定できないバイタルサインの異常変動はみられなかった。

03 試験の二重盲検期においてバイタルサインの異常変動はみられなかった。

06 試験の二重盲検期におけるバイタルサインの異常変動発現率は、HP-3150 群で 1.7%（2/120 例）、プラセボ群で 3.4%（4/118 例）であった。いずれかの投与群で発現率 2%以上のバイタルサインの異常変動は、体温上昇［HP-3150 群 0.0%（0/120 例）、プラセボ群 2.5%（3/118 例）］であった。

重症度が高度のバイタルサインの異常変動は、HP-3150 群で血圧上昇 1.7%（2/120 例）であった。プラセボ群において重症度が高度のバイタルサインの異常変動はみられなかった。

因果関係が否定できないバイタルサインの異常変動はみられなかった。

表 2.7.4.4-1　03 試験及び 06 試験の用量調節期におけるバイタルサインの異常変動発現率
（用量調節期の安全性解析対象集団）

PT	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	03 試験 (N = 211) n (%)	06 試験 (N = 339) n (%)	03 試験 (N = 211) n (%)	06 試験 (N = 339) n (%)
バイタルサインの異常変動全体	2 (0.9)	17 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体温上昇	0 (0.0)	11 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧上昇	2 (0.9)	5 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
心拍数増加	0 (0.0)	4 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「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、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

統合解析報告書表 12.2.4.1-2 を一部改変

表 2.7.4.4-2　03 試験及び 06 試験の二重盲検期におけるバイタルサインの異常変動発現率
（安全性解析対象集団）

PT	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	03 試験		06 試験		03 試験		06 試験	
	HP-3150 群 (N = 77) n (%)	プラセボ群 (N = 79) n (%)	HP-3150 群 (N = 120) n (%)	プラセボ群 (N = 118) n (%)	HP-3150 群 (N = 77) n (%)	プラセボ群 (N = 79) n (%)	HP-3150 群 (N = 120) n (%)	プラセボ群 (N = 118) n (%)
バイタルサインの異常変動全体	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	4 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体温上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「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、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

統合解析報告書表 12.2.4.2-2 を一部改変

(2)　非対照試験

04 試験におけるバイタルサインの異常変動発現率を表 2.7.4.4-3 に示した。

バイタルサインの異常変動の発現率は 6.4%（7/109 例）であった。発現率 2%以上のバイタルサインの異常変動は、体温上昇 2.8%（3/109 例）であった。重症度が高度のバイタルサインの異常変動は血圧上昇 1.8%（2/109 例）であった。因果関係が否定できないバイタルサインの異常変動はみられなかった。

表 2.7.4.4-3　04 試験におけるバイタルサインの異常変動の発現率（安全性解析対象集団）

PT	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無			症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無		
	全体 (n = 109) n (%)	なし (n = 50) n (%)	あり (n = 59) n (%)	全体 (n = 109) n (%)	なし (n = 50) n (%)	あり (n = 59) n (%)
バイタルサインの異常変動全体	7 (6.4)	6 (12.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体温上昇	3 (2.8)	3 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧低下	2 (1.8)	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧上昇	2 (1.8)	1 (2.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「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、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

04 試験総括報告書表 14.3.5-3 から引用

2.7.4.4.2 バイタルサインの推移

比較対照試験（03 試験及び 06 試験）及び非対照試験（04 試験）における治験薬投与前後のバイタルサインの記述統計量は、第 5 部に添付した総括報告書に示した。

(1) 比較対照試験（03 試験及び 06 試験）

03 試験及び 06 試験の用量調節期及び二重盲検期において、投与前と比較して各評価時点の体温、血圧及び脈拍数の平均値に大きな変動はみられなかった。

(2) 非対照試験

04 試験において、投与前と比較して各評価時点の体温、血圧及び脈拍数の平均値に大きな変動はみられなかった。

2.7.4.4.3 12 誘導心電図

(1) 比較対照試験（03 試験及び 06 試験）

03 試験において 12 誘導心電図の異常変動はみられなかった。

06 試験の用量調節期における 12 誘導心電図の異常変動発現率は、0.6%（2/339 例）であり、その内訳は心電図 QT 延長、心電図異常 T 波が各 0.3%（1/339 例）であった。重症度は心電図 QT 延長が高度、心電図異常 T 波が軽度であった。心電図 QT 延長は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

06 試験の二重盲検期における 12 誘導心電図の異常変動発現率は HP-3150 群で 0.8%(1/120 例)であった。プラセボ群では 12 誘導心電図の異常変動はみられなかった。HP-3150 群でみられた事象は心電図 QT 延長であった。重症度は軽度であったが治験薬との因果関係は否定されなかった。

(2) 非対照試験

04 試験において 12 誘導心電図の異常変動はみられなかった。

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

2.7.4.5.1.1 年齢

比較対照試験（03 試験及び 06 試験）及び非対照試験（04 試験）における年齢別の発現率 5%以上の有害事象発現率を付録　表 2.7.4.7-6～付録　表 2.7.4.7-10 に示した。

比較対照試験の用量調節期における年齢別の有害事象発現率は、03 試験で「< 65 歳」51.7%（31/60 例）、「65～< 75 歳」60.0%（48/80 例）、「75 歳～」32.4%（23/71 例）、06 試験で「< 65 歳」71.7%（86/120 例）、「65～< 75 歳」70.6%（89/126 例）、「75 歳～」55.9%（52/93 例）であった。いずれの試験においても、カテゴリ間の有害事象発現率に差があるものの年齢に応じた特定の傾向はみられなかった。

比較対照試験の二重盲検期における HP-3150 群の年齢別の有害事象発現率は、03 試験で「< 65 歳」63.0%（17/27 例）、「65～< 75 歳」52.2%（12/23 例）、「75 歳～」59.3%（16/27 例）、06 試験で「< 65 歳」59.5%（25/42 例）、「65～< 75 歳」66.7%（30/45 例）、「75 歳～」54.5%（18/33 例）であった。いずれの試験においても、カテゴリ間の有害事象発現率に差があるものの年齢に応じた特定の傾向はみられなかった。

04 試験における年齢別の有害事象発現率は、「< 65 歳」80.5%（33/41 例）、「65～< 75 歳」78.9%（30/38 例）、「75 歳～」73.3%（22/30 例）であった。カテゴリ間の有害事象発現率に大きな差はみられなかった。

2.7.4.5.1.2 性別

比較対照試験（03 試験及び 06 試験）及び非対照試験（04 試験）における性別の発現率 5%以上の有害事象発現率を付録　表 2.7.4.7-11～付録　表 2.7.4.7-15 に示した。

比較対照試験の用量調節期における性別の有害事象発現率は、03 試験で「男性」45.7%（63/138 例）、「女性」53.4%（39/73 例）、06 試験で「男性」65.6%（120/183 例）、「女性」68.6%（107/156 例）であった。いずれの試験においても、カテゴリ間の有害事象発現率に大きな差はみられなかった。

比較対照試験の二重盲検期における HP-3150 群の性別の有害事象発現率は、03 試験で「男性」57.7%（30/52 例）、「女性」60.0%（15/25 例）、06 試験で「男性」63.6%（42/66 例）、「女性」57.4%（31/54 例）であった。いずれの試験においても、カテゴリ間の有害事象発現率に大きな差はみられなかった。

04 試験における性別の有害事象発現率は、「男性」73.3%（44/60 例）、「女性」83.7%（41/49 例）であった。「男性」と比較して「女性」において有害事象発現率がやや高かった。

2.7.4.5.1.3 体重

比較対照試験（03 試験及び 06 試験）及び非対照試験（04 試験）における体重別の発現率 5%以上の有害事象発現率を付録　表 2.7.4.7-16～付録　表 2.7.4.7-20 に示した。

比較対照試験の用量調節期における体重別の有害事象発現率は、03 試験で「< 50kg」44.2%（34/77 例）、「50～< 70kg」53.2%（59/111 例）、「70kg～」39.1%（9/23 例）、06 試験で「< 50kg」71.3%（82/115 例）、「50～< 70kg」66.5%（123/185 例）、「70kg～」56.4%（22/39 例）であった。03 試験ではカテゴリ間の有害事象発現率に差があるものの体重に応じた特定の傾向はみられなかった。06 試験では低体重であるほど有害事象発現率が高くなる傾向がみられた。

比較対照試験の二重盲検期における HP-3150 群の体重別の有害事象発現率は、03 試験で「< 50kg」60.7%（17/28 例）、「50～< 70kg」52.8%（19/36 例）、「70kg～」69.2%（9/13 例）、06 試験で「< 50kg」60.5%（23/38 例）、「50～< 70kg」59.2%（42/71 例）、「70kg～」72.7%（8/11 例）であった。いずれの試験においても、カテゴリ間の有害事象発現率に差があるものの体重に応じた特定の傾向はみられなかった。

04 試験における体重別の有害事象発現率は、「< 50kg」94.9%（37/39 例）、「50～< 70kg」69.8%（44/63 例）、「70kg～」57.1%（4/7 例）であった。「70kg～」では他の部分集団と比較してカテゴリの例数が少数であったが、低体重であるほど有害事象発現率が高くなる傾向がみられた。

2.7.4.5.1.4 肝機能障害

比較対照試験（03 試験及び 06 試験）及び非対照試験（04 試験）における肝機能障害のグレード別の発現率 5%以上の有害事象発現率を付録　表 2.7.4.7-21～付録　表 2.7.4.7-25 に示した。

比較対照試験の用量調節期における肝機能障害のグレード別の有害事象発現率は、03 試験で「0」44.6%（62/139 例）、「1」55.3%（26/47 例）、「2」52.6%（10/19 例）、「3」66.7%（4/6 例）、06 試験で「0」63.0%（121/192 例）、「1」72.6%（82/113 例）、「2」68.0%（17/25 例）、「3」77.8%（7/9 例）であった。いずれの試験においても、「3」では他の部分集団と比較してカテゴリの例数が少数であったものの、グレードが高くなるにつれて有害事象発現率が高くなる傾向はみられなかった。

比較対照試験の二重盲検期における HP-3150 群の肝機能障害のグレード別の有害事象発現率は、03 試験で「0」53.7%（29/54 例）、「1」66.7%（12/18 例）、「2」75.0%（3/4 例）、「3」100.0%（1/1 例）、06 試験で「0」60.0%（42/70 例）、「1」60.5%（23/38 例）、「2」70.0%（7/10 例）、「3」50.0%（1/2 例）であった。03 試験の「2」及び「3」、06 試験の「3」では他の部分集団と比較してカテゴリの例数が少数であったが、いずれの試験においてもグレードが高くなるにつれて有害事象発現率が高くなる傾向がみられた。

04 試験における肝機能障害のグレード別の有害事象発現率は、「0」81.0%（51/63 例）、「1」77.1%（27/35 例）、「2」50.0%（4/8 例）、「3」100.0%（3/3 例）であった。「2」及び「3」では他の部分

集団と比較してカテゴリの例数が少数であったものの、グレードが高くなるにつれて有害事象発現率が高くなる傾向はみられなかった。

2.7.4.5.1.5 腎機能障害

比較対照試験（03 試験及び 06 試験）及び非対照試験（04 試験）における eCL_{CR} 値別の発現率 5%以上の有害事象発現率を付録　表 2.7.4.7-26～付録　表 2.7.4.7-30 に示した。

比較対照試験の用量調節期における eCL_{CR} 値別の有害事象発現率は、03 試験で「90mL/min～」60.7%（37/61 例）、「60～< 90mL/min」49.3%（35/71 例）、「30～< 60mL/min」38.9%（28/72 例）、「< 30mL/min」33.3%（2/6 例）、06 試験で「90mL/min～」64.5%（69/107 例）、「60～< 90mL/min」70.4%（107/152 例）、「30～< 60mL/min」62.8%（49/78 例）、「< 30mL/min」100.0%（2/2 例）であった。いずれの試験においても「< 30mL/min」では他の部分集団と比較してカテゴリの例数が少数であるものの、eCL_{CR} 値が低くなるにつれて有害事象発現率が高くなる傾向はみられなかった。

比較対照試験の二重盲検期における HP-3150 群の eCL_{CR} 値別の有害事象発現率は、03 試験で「90mL/min～」57.1%（16/28 例）、「60～< 90mL/min」68.2%（15/22 例）、「30～< 60mL/min」53.8%（14/26 例）、「< 30mL/min」0.0%（0/1 例）、06 試験で「90mL/min～」55.0%（22/40 例）、「60～< 90mL/min」66.7%（34/51 例）、「30～< 60mL/min」58.6%（17/29 例）であった。なお、06 試験において「< 30mL/min」に該当する患者はみられなかった。いずれの試験においても、カテゴリ間の有害事象発現率に差があるものの、eCL_{CR} 値が低くなるにつれて有害事象発現率が高くなる傾向はみられなかった。

04 試験における eCL_{CR} 値別の有害事象発現率は、「90mL/min～」65.5%（19/29 例）、「60～< 90mL/min」85.7%（30/35 例）、「30～< 60mL/min」81.4%（35/43 例）、「< 30mL/min」50.0%（1/2 例）であった。「< 30mL/min」では他の部分集団と比較してカテゴリの例数が少数であったものの、eCL_{CR} 値が低くなるにつれて有害事象発現率が高くなる傾向はみられなかった。

2.7.4.5.1.6 心機能障害

比較対照試験（03 試験及び 06 試験）及び非対照試験（04 試験）における心機能障害の有無別の発現率 5%以上の有害事象発現率を付録　表 2.7.4.7-31～付録　表 2.7.4.7-35 に示した。

比較対照試験の用量調節期における心機能障害の有無別の有害事象発現率は、03 試験で「なし」48.5%（94/194 例）、「あり」47.1%（8/17 例）、06 試験で「なし」66.8%（203/304 例）、「あり」68.6%（24/35 例）であった。いずれの試験においても、カテゴリ間の有害事象発現率に大きな差はみられなかった。

比較対照試験の二重盲検期における HP-3150 群の心機能障害の有無別の有害事象発現率は、03 試験で「なし」57.7%（41/71 例）、「あり」66.7%（4/6 例）、06 試験で「なし」60.0%（69/115 例）、「あり」80.0%（4/5 例）であった。いずれの試験においても「あり」のカテゴリの例数が少数であったが、03 試験ではカテゴリ間の有害事象発現率に大きな差はみられなかった。06 試験では「なし」と比較して「あり」で有害事象発現率が高かった。

04 試験における心機能障害の有無別の有害事象発現率は、「なし」78.0%（78/100 例）、「あり」77.8%（7/9 例）であった。カテゴリ間の有害事象発現率に大きな差はみられなかった。

2.7.4.5.2 外因性要因

比較対照試験（03 試験及び 06 試験）の二重盲検期における治験薬投与量別の発現率 5%以上の有害事象発現率を付録　表 2.7.4.7-36 及び付録　表 2.7.4.7-37 に示した。

比較対照試験の二重盲検期における HP-3150 群の投与量別の有害事象発現率は、03 試験で「75mg」57.5%（23/40 例）、「150mg」59.1%（13/22 例）、「225mg」60.0%（9/15 例）、06 試験で「150mg」65.5%（36/55 例）、「225mg」56.9%（37/65 例）であった。いずれの試験においても、カテゴリ間の有害事象発現率に大きな差はみられなかった。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

HP-3150 の臨床試験では薬物 - 薬物相互作用の検討を目的とする試験を実施しなかったため、臨床試験における併用薬剤の影響について検討した。

比較対照試験（03 試験及び 06 試験）及び非対照試験（04 試験）における CYP2C9 阻害薬及び誘導薬の併用有無別の発現率 5%以上の有害事象発現率を付録　表 2.7.4.7-38～付録　表 2.7.4.7-47 に示した。

(1) CYP2C9 阻害薬併用の有無

比較対照試験の用量調節期における CYP2C9 阻害薬併用の有無別の有害事象発現率は、03 試験で「なし」49.1%（56/114 例）、「あり」47.4%（46/97 例）、06 試験で「なし」67.3%（134/199 例）、「あり」66.4%（93/140 例）であった。いずれの試験においても、カテゴリ間の有害事象発現率に大きな差はみられなかった。

比較対照試験の二重盲検期における HP-3150 群の CYP2C9 阻害薬併用の有無別の有害事象発現率は、03 試験で「なし」56.4%（22/39 例）、「あり」60.5%（23/38 例）、06 試験で「なし」57.4%（39/68 例）、「あり」65.4%（34/52 例）であった。いずれの試験においても、カテゴリ間の有害事象発現率に大きな差はみられなかった。

04 試験における CYP2C9 阻害薬併用の有無別の有害事象発現率は、「なし」82.5%（33/40 例）、「あり」75.4%（52/69 例）であった。カテゴリ間の有害事象発現率に大きな差はみられなかった。

(2) CYP2C9 誘導薬併用の有無

比較対照試験の用量調節期における CYP2C9 誘導薬併用の有無別の有害事象発現率は、03 試験で「なし」47.3%（89/188 例）、「あり」56.5%（13/23 例）、06 試験で「なし」66.1%（195/295 例）、「あり」72.7%（32/44 例）であった。いずれの試験においても、カテゴリ間の有害事象発現率に大きな差はみられなかった。

比較対照試験の二重盲検期における HP-3150 群の CYP2C9 誘導薬併用の有無別の有害事象発現率は、03 試験で「なし」55.9%（38/68 例）、「あり」77.8%（7/9 例）、06 試験で「なし」60.0%（63/105 例）、「あり」66.7%（10/15 例）であった。03 試験では「なし」と比較して「あり」で有害事象発現率が高かった。06 試験ではカテゴリ間の有害事象発現率に大きな差はみられなかった。

04 試験における CYP2C9 誘導薬併用の有無別の有害事象発現率は、「なし」74.5%（70/94 例）、「あり」100.0%（15/15 例）であった。「なし」と比較して「あり」で有害事象発現率が高かった。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

妊娠及び授乳時に関する臨床的検討は行っていない。なお、03 試験、04 試験及び 06 試験において治験期間中の患者及びそのパートナーの妊娠に関する報告はなかった。

2.7.4.5.5 過量投与

HP-3150 の過量投与に関して、臨床試験成績は有していない。

2.7.4.5.6 薬物乱用

HP-3150 における薬物依存性に関する検討は行っていない。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

HP-3150 における離脱反応及び反跳現象に関する検討は行っていない。
なお、HP-3150 を投与した患者において、PT「薬剤離脱症候群」の有害事象はみられなかった。

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

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を評価するため、SOC「耳および迷路障害」、「眼障害」、「神経系障害」及び「精神障害」に属する有害事象について検討した。

(1) 比較対照試験（03 試験及び 06 試験）

03 試験及び 06 試験の用量調節期及び二重盲検期における、SOC「耳および迷路障害」、「眼障害」、「神経系障害」及び「精神障害」に属する有害事象の発現率を表 2.7.4.5-1 及び表 2.7.4.5-2 に示した。

03 試験及び 06 試験の用量調節期において、発現率 2%以上の有害事象はみられなかった。二重盲検期において、いずれかの群で発現率 2%以上の有害事象は、末梢性ニューロパチー［03 試験：HP-3150 群 2.6%（2/77 例）、プラセボ群 0.0%（0/79 例）、06 試験：HP-3150 群 0.8%（1/120 例）、プラセボ群 0.8%（1/118 例）］であった。いずれも治験薬との因果関係は関連なしと判断された。

表 2.7.4.5-1 03 試験及び 06 試験の用量調節期における SOC「耳および迷路障害」、「眼障害」、「神経系障害」、「精神障害」に属する有害事象の発現率（用量調節期の安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	03 試験 (N = 211) n (%)	06 試験 (N = 339) n (%)	03 試験 (N = 211) n (%)	06 試験 (N = 339) n (%)
眼障害	2 (0.9)	5 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
眼瞼炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
霰粒腫	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜出血	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	9 (4.3)	10 (2.9)	1 (0.5)	3 (0.9)
傾眠	2 (0.9)	4 (1.2)	0 (0.0)	1 (0.3)
末梢性ニューロパチー	2 (0.9)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	1 (0.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
感覚鈍麻	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
意識変容状態	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
異常感覚	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
肝性脳症	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
てんかん重積状態	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)
味覚障害	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	1 (0.5)	3 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
不眠症	0 (0.0)	3 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
譫妄	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「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、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

統合解析報告書表 12.1.1.1-1 を一部改変

表 2.7.4.5-2　03 試験及び 06 試験の二重盲検期における SOC「耳および迷路障害」、「眼障害」、「神経系障害」、「精神障害」に属する有害事象の発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	03 試験		06 試験		03 試験		06 試験	
	HP-3150 群 (N = 77) n (%)	プラセボ群 (N = 79) n (%)	HP-3150 群 (N = 120) n (%)	プラセボ群 (N = 118) n (%)	HP-3150 群 (N = 77) n (%)	プラセボ群 (N = 79) n (%)	HP-3150 群 (N = 120) n (%)	プラセボ群 (N = 118) n (%)
耳および迷路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
聴力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳管狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼そう痒症	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
正常眼圧緑内障	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼血腫	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	2 (2.6)	0 (0.0)	2 (1.7)	5 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性ニューロパチー	2 (2.6)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体位性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「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、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

統合解析報告書表 12.1.2.1-1 を一部改変

(2)　非対照試験

04 試験における、SOC「耳および迷路障害」、「眼障害」、「神経系障害」及び「精神障害」に属する有害事象の発現率を表 2.7.4.5-3 に示した。

04 試験において、発現率 2%以上の有害事象は、傾眠 4.6%（5/109 例）、不眠症 3.7%（4/109 例）、末梢性ニューロパチー2.8%（3/109 例）であった。傾眠 1 例を除き、治験薬との因果関係は関連なしと判断された。

表 2.7.4.5-3　04 試験の SOC「耳および迷路障害」、「眼障害」、「神経系障害」、「精神障害」に属する有害事象の発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無			症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無		
	全体 (n = 109) n (%)	なし (n = 50) n (%)	あり (n = 59) n (%)	全体 (n = 109) n (%)	なし (n = 50) n (%)	あり (n = 59) n (%)
耳および迷路障害	3 (2.8)	2 (4.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
回転性めまい	2 (1.8)	1 (2.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭位性回転性めまい	1 (0.9)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼乾燥	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	13 (11.9)	3 (6.0)	10 (16.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.7)
傾眠	5 (4.6)	1 (2.0)	4 (6.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.7)
末梢性ニューロパチー	3 (2.8)	1 (2.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感覚鈍麻	2 (1.8)	1 (2.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
意識変容状態	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4.5-3　04 試験の SOC「耳および迷路障害」、「眼障害」、「神経系障害」、「精神障害」に属する有害事象の発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係を問わない 症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無			因果関係が否定できない 症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無		
	全体 (n = 109) n (%)	なし (n = 50) n (%)	あり (n = 59) n (%)	全体 (n = 109) n (%)	なし (n = 50) n (%)	あり (n = 59) n (%)
意識レベルの低下	1 (0.9)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
迷走神経障害	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	7 (6.4)	3 (6.0)	4 (6.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不眠症	4 (3.7)	2 (4.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
譫妄	2 (1.8)	1 (2.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
落ち着きのなさ	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver[redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「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、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

04 試験総括報告書表 14.3.1-2 を一部改変

2.7.4.6　市販後データ

HP-3150 は海外においても市販されていないため、市販後のデータを有していない。

2.7.4.7　付録

表 2.7.4.7-1　安全性試験の要約

表 2.7.4.7-2　安全性試験の結果の要約

表 2.7.4.7-3　症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無別における 04 試験の発現率 5%以上の有害事象における発現時期別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）

表 2.7.4.7-4　04 試験における試験期間中の増量の有無別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）

表 2.7.4.7-5　06 試験の用量調節期に発現した治験薬の投与中止に至った治験薬投与部位の有害事象一覧

表 2.7.4.7-6　03 試験の用量調節期に発現した発現率 5%以上の有害事象における背景因子（年齢）別の有害事象発現率（用量調節期の安全性解析対象集団）

表 2.7.4.7-7　06 試験の用量調節期に発現した発現率 5%以上の有害事象における背景因子（年齢）別の有害事象発現率（用量調節期の安全性解析対象集団）

表 2.7.4.7-8　03 試験の二重盲検期に発現した発現率 5%以上の有害事象における背景因子（年齢）別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）

表 2.7.4.7-9　06 試験の二重盲検期に発現した発現率 5%以上の有害事象における背景因子（年齢）別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）

表 2.7.4.7-10　04 試験の発現率 5%以上の有害事象における背景因子（年齢）別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）

表 2.7.4.7-11　03 試験の用量調節期に発現した発現率 5%以上の有害事象における背景因子（性別）別の有害事象発現率（用量調節期の安全性解析対象集団）

表 2.7.4.7-12 06 試験の用量調節期に発現した発現率 5%以上の有害事象における背景因子（性別）別の有害事象発現率（用量調節期の安全性解析対象集団）
表 2.7.4.7-13 03 試験の二重盲検期に発現した発現率 5%以上の有害事象における背景因子（性別）別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）
表 2.7.4.7-14 06 試験の二重盲検期に発現した発現率 5%以上の有害事象における背景因子（性別）別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）
表 2.7.4.7-15 04 試験の発現率 5%以上の有害事象における背景因子（性別）別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）
表 2.7.4.7-16 03 試験の用量調節期に発現した発現率 5%以上の有害事象における背景因子（体重）別の有害事象発現率（用量調節期の安全性解析対象集団）
表 2.7.4.7-17 06 試験の用量調節期に発現した発現率 5%以上の有害事象における背景因子（体重）別の有害事象発現率（用量調節期の安全性解析対象集団）
表 2.7.4.7-18 03 試験の二重盲検期に発現した発現率 5%以上の有害事象における背景因子（体重）別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）
表 2.7.4.7-19 06 試験の二重盲検期に発現した発現率 5%以上の有害事象における背景因子（体重）別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）
表 2.7.4.7-20 04 試験の発現率 5%以上の有害事象における背景因子（体重）別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）
表 2.7.4.7-21 03 試験の用量調節期に発現した発現率 5%以上の有害事象における背景因子（肝機能障害）別の有害事象発現率（用量調節期の安全性解析対象集団）
表 2.7.4.7-22 06 試験の用量調節期に発現した発現率 5%以上の有害事象における背景因子（肝機能障害）別の有害事象発現率（用量調節期の安全性解析対象集団）
表 2.7.4.7-23 03 試験の二重盲検期に発現した発現率 5%以上の有害事象における背景因子（肝機能障害）別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）
表 2.7.4.7-24 06 試験の二重盲検期に発現した発現率 5%以上の有害事象における背景因子（肝機能障害）別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）
表 2.7.4.7-25 04 試験の発現率 5%以上の有害事象における背景因子（肝機能障害）別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）
表 2.7.4.7-26 03 試験の用量調節期に発現した発現率 5%以上の有害事象における背景因子（eCL_{CR}）別の有害事象発現率（用量調節期の安全性解析対象集団）
表 2.7.4.7-27 06 試験の用量調節期に発現した発現率 5%以上の有害事象における背景因子（eCL_{CR}）別の有害事象発現率（用量調節期の安全性解析対象集団）
表 2.7.4.7-28 03 試験の二重盲検期に発現した発現率 5%以上の有害事象における背景因子（eCL_{CR}）別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）
表 2.7.4.7-29 06 試験の二重盲検期に発現した発現率 5%以上の有害事象における背景因子（eCL_{CR}）別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）
表 2.7.4.7-30 04 試験の発現率 5%以上の有害事象における背景因子（eCL_{CR}）別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）

表 2.7.4.7-31 03 試験の用量調節期に発現した発現率 5%以上の有害事象における背景因子（心機能障害の有無）別の有害事象発現率（用量調節期の安全性解析対象集団）
表 2.7.4.7-32 06 試験の用量調節期に発現した発現率 5%以上の有害事象における背景因子（心機能障害の有無）別の有害事象発現率（用量調節期の安全性解析対象集団）
表 2.7.4.7-33 03 試験の二重盲検期に発現した発現率 5%以上の有害事象における背景因子（心機能障害の有無）別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）
表 2.7.4.7-34 06 試験の二重盲検期に発現した発現率 5%以上の有害事象における背景因子（心機能障害の有無）別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）
表 2.7.4.7-35 04 試験の発現率 5%以上の有害事象における背景因子（心機能障害の有無）別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）
表 2.7.4.7-36 03 試験の二重盲検期に発現した発現率 5%以上の有害事象における背景因子（治験薬投与量）別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）
表 2.7.4.7-37 06 試験の二重盲検期に発現した発現率 5%以上の有害事象における背景因子（治験薬投与量）別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）
表 2.7.4.7-38 03 試験の用量調節期に発現した発現率 5%以上の有害事象における背景因子（CYP2C9 阻害薬併用の有無）別の有害事象発現率（用量調節期の安全性解析対象集団）
表 2.7.4.7-39 06 試験の用量調節期に発現した発現率 5%以上の有害事象における背景因子（CYP2C9 阻害薬併用の有無）別の有害事象発現率（用量調節期の安全性解析対象集団）
表 2.7.4.7-40 03 試験の二重盲検期に発現した発現率 5%以上の有害事象における背景因子（CYP2C9 阻害薬併用の有無）別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）
表 2.7.4.7-41 06 試験の二重盲検期に発現した発現率 5%以上の有害事象における背景因子（CYP2C9 阻害薬併用の有無）別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）
表 2.7.4.7-42 04 試験の発現率 5%以上の有害事象における背景因子（CYP2C9 阻害薬併用の有無）別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）
表 2.7.4.7-43 03 試験の用量調節期に発現した発現率 5%以上の有害事象における背景因子（CYP2C9 誘導薬併用の有無）別の有害事象発現率（用量調節期の安全性解析対象集団）
表 2.7.4.7-44 06 試験の用量調節期に発現した発現率 5%以上の有害事象における背景因子（CYP2C9 誘導薬併用の有無）別の有害事象発現率（用量調節期の安全性解析対象集団）
表 2.7.4.7-45 03 試験の二重盲検期に発現した発現率 5%以上の有害事象における背景因子（CYP2C9 誘導薬併用の有無）別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）
表 2.7.4.7-46 06 試験の二重盲検期に発現した発現率 5%以上の有害事象における背景因子（CYP2C9 誘導薬併用の有無）別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）
表 2.7.4.7-47 04 試験の発現率 5%以上の有害事象における背景因子（CYP2C9 誘導薬併用の有無）別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）

表 2.7.4.7-1　安全性試験の要約

試験名 治験実施計画書番号 資料番号	対象	治験期間	デザイン 対照の種類	目的	用法・用量 投与期間	登録（ランダム化）例数 / 治験薬が投与された例数	男性 / 女性（例数） 年齢の中央値 （最小値, 最大値）	安全性の 評価項目
01 試験 HP-5000-JP-01 5.3.3.1-1 （参考資料）	健康成人男性	20[redacted] 年 [redacted] 月 ～ 20[redacted] 年 [redacted] 月	非盲検、 クロスオーバー	薬物動態及び安全性	HP-3150-E1 150mg HP-3150-E1 450mg 24 時間単回投与（腰背部） ジクロフェナクナトリウムカプセル 37.5mg 単回投与（経口）	HP-3150-E1 150mg : 12 / 12 HP-3150-E1 450mg : 12 / 12 ジクロフェナクナトリウムカプセル 37.5mg : 12 / 12	HP-3150-E1 150mg、HP-3150-E1 450mg、ジクロフェナクナトリウムカプセル 37.5mg : 12 / 0、22.0（20, 34）歳（各投与時とも同一被験者）	有害事象 臨床検査値 バイタルサイン 12 誘導心電図 皮膚所見
02 試験 HP-3150-JP-02 5.3.3.1-2 （参考資料）	健康成人男性	20[redacted] 年 [redacted] 月 ～ 20[redacted] 年 [redacted] 月	非盲検、並行群間比較	薬物動態及び安全性	HP-3150-E1 150mg HP-3150-E2 150mg 投与方法 1（同一箇所への連日投与）又は投与方法 2（同一箇所への連日投与を避けての投与） 1 日 1 回投与（腰背部） 14 日間	HP-3150-E1 群 : 16 / 16 （投与方法 1 : 8 / 8、投与方法 2 : 8 / 8） HP-3150-E2 群 : 16 / 16 （投与方法 1 : 8 / 8、投与方法 2 : 8 / 8）	HP-3150-E1 群 : 16 / 0、27.0（21, 39）歳［投与方法 1 : 8 / 0、27.0（21, 39）歳、投与方法 2 : 8 / 0、27.5（21, 38）歳］ HP-3150-E2 群 : 16 / 0、26.5（22, 36）歳［投与方法 1 : 8 / 0、26.0（23, 36）歳、投与方法 2 : 8 / 0、27.5（22, 32）歳］	有害事象 臨床検査値 バイタルサイン 12 誘導心電図 皮膚所見
05 試験 HP-3150-JP-05 5.3.3.1-3 （評価資料）	健康成人男性	20[redacted] 年 [redacted] 月 ～ 20[redacted] 年 [redacted] 月	非盲検	薬物動態及び安全性	単回投与期 : HP-3150-E2 150mg 24 時間単回投与（腰背部） 反復投与期 : HP-3150 75mg 1 日 1 回投与（腰背部） 14 日間	単回投与期 : 14 / 14 反復投与期 : 14 / 14	単回投与期、反復投与期 : 14 / 0、29.0（23, 38）歳（各投与時とも同一被験者）	有害事象 臨床検査値 バイタルサイン 12 誘導心電図

Confidential

表 2.7.4.7-1　安全性試験の要約（続き）

試験名 治験実施計画書番号 資料番号	対象	治験期間	デザイン 対照の種類	目的	用法・用量 投与期間	登録（ランダム化）例数 / 治験薬が投与された例数	男性 / 女性（例数） 年齢の中央値 （最小値, 最大値）	安全性の 評価項目
03 試験 HP-3150-JP-03 5.3.5.1-1 （評価資料）	がん疼痛患者	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、ランダム化治療中止	有効性及び安全性	用量調節期： HP-3150 75、150、225mg 1 日 1 回投与（胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部等） 漸増投与（最大 225mg/day） 6～22 日 二重盲検期： HP-3150 75、150、225mg 各プラセボ 1 日 1 回投与（胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部等） 固定用量（二重盲検期移行直前と同量） 4 週間	用量調節期： 212 / 211 二重盲検期： HP-3150 群：77 / 77 プラセボ群：80 / 79	用量調節期： 138 / 73、69.0（36, 95）歳 二重盲検期： HP-3150 群：52 / 25、67.0（38, 95）歳 プラセボ群：54 / 25、69.0（36, 88）歳	有害事象 臨床検査値 バイタルサイン 12 誘導心電図
06 試験 HP-3150-JP-06 5.3.5.1-2 （評価資料）	がん疼痛患者	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、ランダム化治療中止	有効性及び安全性	用量調節期： HP-3150 150、225mg 1 日 1 回投与（胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部等） 漸増投与（最大 225mg/day） 2～4 週間 二重盲検期： HP-3150 150、225mg 各プラセボ 1 日 1 回投与（胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部等） 固定用量（二重盲検期移行直前と同量） 4 週間	用量調節期： 341 / 339 二重盲検期： HP-3150 群：120 / 120 プラセボ群：120 / 118	用量調節期： 183 / 156、69.0（34, 89）歳 二重盲検期： HP-3150 群：66 / 54、68.0（41, 89）歳 プラセボ群：61 / 57、68.5（34, 87）歳	有害事象 臨床検査値 バイタルサイン 12 誘導心電図
04 試験 HP-3150-JP-04 5.3.5.2-1 （評価資料）	がん疼痛患者	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	多施設共同、非盲検、非対照	長期投与時の安全性、有効性、薬物動態	HP-3150 75、150、225mg 1 日 1 回投与（胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部等） 漸増投与（最大 225mg/day） 最長 12 週間 なし[a)]：最長 12 週間 あり[a)]：最長 8 週間	109 / 109 なし[a)]：50 / 50 あり[a)]：59 / 59	60 / 49、67.0（38, 87）歳 なし[a)]：22 / 28、67.0（39, 87）歳 あり[a)]：38 / 21、67.0（38, 85）歳	有害事象 臨床検査値 バイタルサイン 12 誘導心電図

a：症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無

Confidential

表 2.7.4.7-2　安全性試験の結果の要約

試験名 治験実施計画書番号 資料番号	対象	用法・用量 投与期間	投与群（用量）	登録（ランダム化）例数 /治験薬が投与された例数		安全性解析対象例数	結果
01 試験 HP-5000-JP-01 5.3.3.1-1	健康成人 男性	HP-3150-E1 150mg HP-3150-E1 450mg 24 時間単回投与（腰背部） ジクロフェナクナトリウムカプセル 37.5mg 単回投与（経口）	HP-3150-E1 150mg	12 / 12		12	有害事象：58.3%（7/12 例）、副作用：58.3%（7/12 例）、重篤な有害事象、重要な有害事象：0.0%（0/12 例）
			HP-3150-E1 450mg	12 / 12		12	有害事象：75.0%（9/12 例）、副作用：75.0%（9/12 例）、重篤な有害事象、重要な有害事象：0.0%（0/12 例）
			ジクロフェナクナトリウムカプセル 37.5mg	12 / 12		12	有害事象：16.7%（2/12 例）、副作用：8.3%（1/12 例）、重篤な有害事象、重要な有害事象：0.0%（0/12 例）
02 試験 HP-3150-JP-02 5.3.3.1-2	健康成人 男性	HP-3150-E1 150mg HP-3150-E2 150mg 投与方法 1（同一箇所への連日投与）又は投与方法 2（同一箇所への連日投与を避けての投与） 1 日 1 回投与（腰背部） 14 日間	HP-3150-E1 群	全体	16 / 16	16	有害事象：100.0%（16/16 例）、副作用：100.0%（16/16 例）、重篤な有害事象：0.0%（0/16 例）、重要な有害事象：0.0%（0/16 例）
				投与方法 1	8 / 8	8	有害事象：100.0%（8/8 例）、副作用：100.0%（8/8 例）、重篤な有害事象：0.0%（0/8 例）、重要な有害事象：0.0%（0/8 例）
				投与方法 2	8 / 8	8	有害事象：100.0%（8/8 例）、副作用：100.0%（8/8 例）、重篤な有害事象：0.0%（0/8 例）、重要な有害事象：0.0%（0/8 例）
			HP-3150-E2 群	全体	16 / 16	16	有害事象：93.8%（15/16 例）、副作用：93.8%（15/16 例）、重篤な有害事象：0.0%（0/16 例）、重要な有害事象：6.3%（1/16 例）
				投与方法 1	8 / 8	8	有害事象：87.5%（7/8 例）、副作用：87.5%（7/8 例）、重篤な有害事象：0.0%（0/8 例）、重要な有害事象：0.0%（0/8 例）
				投与方法 2	8 / 8	8	有害事象：100.0%（8/8 例）、副作用：100.0%（8/8 例）、重篤な有害事象：0.0%（0/8 例）、重要な有害事象：12.5%（1/8 例）
05 試験 HP-3150-JP-05 5.3.3.1-3	健康成人 男性	単回投与期： HP-3150-E2 150mg 24 時間単回投与（腰背部） 反復投与期： HP-3150 75mg 1 日 1 回投与（腰背部） 14 日間	全期間	14 / 14		14	有害事象：42.9%（6/14 例）、副作用：42.9%（6/14 例）、重篤な有害事象：0.0%（0/14 例）、重要な有害事象：7.1%（1/14 例）
			単回投与時	14 / 14		14	有害事象：14.3%（2/14 例）、副作用：14.3%（2/14 例）、重篤な有害事象：0.0%（0/14 例）、重要な有害事象：0.0%（0/14 例）
			反復投与期	14 / 14		14	有害事象：28.6%（4/14 例）、副作用：28.6%（4/14 例）、重篤な有害事象：0.0%（0/14 例）、重要な有害事象：7.1%（1/14 例）

Confidential

表 2.7.4.7-2　安全性試験の結果の要約（続き）

試験名 治験実施計画書番号 資料番号	対象	用法・用量 投与期間	投与群（用量）		登録（ランダム化）例数 /治験薬が投与された例数	安全性解析対象例数	結果
03 試験 HP-3150-JP-03 5.3.5.1-1	がん疼痛患者	用量調節期： HP-3150 75、150、225mg 1 日 1 回投与（胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部等） 漸増投与（最大 225mg/day） 6～22 日 二重盲検期： HP-3150 75、150、225mg 各プラセボ 1 日 1 回投与（胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部等） 固定用量（二重盲検期移行直前と同量） 4 週間	用量調節期	HP-3150	212 / 211	211	有害事象：48.3%（102/211 例）、副作用：13.3%（28/211 例）、重篤な有害事象：4.3%（9/211 例）、重要な有害事象：9.5%（20/211 例）
			二重盲検期	HP-3150 群	77 / 77	77	有害事象：58.4%（45/77 例）、副作用：11.7%（9/77 例）、重篤な有害事象：10.4%（8/77 例）、重要な有害事象：9.1%（7/77 例）
				プラセボ群	80 / 79	79	有害事象：53.2%（42/79 例）、副作用：26.6%（21/79 例）、重篤な有害事象：1.3%（1/79 例）、重要な有害事象：5.1%（4/79 例）
06 試験 HP-3150-JP-06 5.3.5.1-2	がん疼痛患者	用量調節期： HP-3150 150、225mg 1 日 1 回投与（胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部等） 漸増投与（最大 225mg/day） 2～4 週間 二重盲検期： HP-3150 150、225mg 各プラセボ 1 日 1 回投与（胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部等） 固定用量（二重盲検期移行直前と同量） 4 週間	用量調節期	HP-3150	341 / 339	339	有害事象：67.0%（227/339 例）、副作用：21.2%（72/339 例）、重篤な有害事象：7.7%（26/339 例）、重要な有害事象：12.1%（41/339 例）
			二重盲検期	HP-3150 群	120 / 120	120	有害事象：60.8%（73/120 例）、副作用：12.5%（15/120 例）、重篤な有害事象：6.7%（8/120 例）、重要な有害事象：7.5%（9/120 例）
				プラセボ群	120 / 118	118	有害事象：60.2%（71/118 例）、副作用：17.8%（21/118 例）、重篤な有害事象：1.7%（2/118 例）、重要な有害事象：5.1%（6/118 例）

Confidential

表 2.7.4.7-2　安全性試験の結果の要約（続き）

試験名 治験実施計画書番号 資料番号	対象	用法・用量 投与期間	投与群（用量）	登録（ランダム化）例数 /治験薬が投与された例数	安全性解析対象例数	結果
04 試験 HP-3150-JP-04 5.3.5.2-1	がん疼痛患者	HP-3150 75、150、225mg 1 日 1 回投与（胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部等） 漸増投与（最大 225mg/day） 最長 12 週間 なし [a)]：最長 12 週間 あり [a)]：最長 8 週間	全体	109 / 109	109	有害事象：78.0%（85/109 例）、副作用：20.2%（22/109 例）、重篤な有害事象：31.2%（34/109 例）、重要な有害事象：25.7%（28/109 例）
			なし [a)]	50 / 50	50	有害事象：82.0%（41/50 例）、副作用：22.0%（11/50 例）、重篤な有害事象：32.0%（16/50 例）、重要な有害事象：32.0%（16/50 例）
			あり [a)]	59 / 59	59	有害事象：74.6%（44/59 例）、副作用：18.6%（11/59 例）、重篤な有害事象：30.5%（18/59 例）、重要な有害事象：20.3%（12/59 例）

a：症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無

Confidential

表 2.7.4.7-3　症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無別における
04 試験の発現率 5%以上の有害事象における発現時期別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない											
	症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無											
	なし							あり				
	発現時期 (週)							発現時期 (週)				
	合計 n (%)	～2 n (%)	2 <～4 n (%)	4 <～6 n (%)	6 <～8 n (%)	8 <～10 n (%)	10 < n (%)	合計 n (%)	～2 n (%)	2 <～4 n (%)	4 <～6 n (%)	6 < n (%)
例数	50	50	46	42	40	35	33	59	59	56	51	51
有害事象全体	41 (82.0)	24 (48.0)	12 (26.1)	3 (7.1)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (3.0)	44 (74.6)	25 (42.4)	12 (21.4)	5 (9.8)	2 (3.9)
胃腸障害												
下痢	6 (12.0)	2 (4.0)	1 (2.2)	1 (2.4)	1 (2.5)	1 (2.9)	0 (0.0)	8 (13.6)	3 (5.1)	2 (3.6)	1 (2.0)	2 (3.9)
便秘	6 (12.0)	3 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	6 (10.2)	3 (5.1)	1 (1.8)	1 (2.0)	1 (2.0)
悪心	6 (12.0)	4 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)	6 (10.2)	5 (8.5)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	5 (10.0)	2 (4.0)	3 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (8.5)	2 (3.4)	1 (1.8)	1 (2.0)	1 (2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態												
倦怠感	3 (6.0)	1 (2.0)	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (8.5)	1 (1.7)	2 (3.6)	1 (2.0)	1 (2.0)
感染症および寄生虫症												
鼻咽頭炎	5 (10.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	3 (7.1)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	1 (1.7)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査												
白血球数減少	13 (26.0)	5 (10.0)	3 (6.5)	2 (4.8)	2 (5.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	8 (13.6)	5 (8.5)	1 (1.8)	1 (2.0)	1 (2.0)
白血球数増加	6 (12.0)	3 (6.0)	3 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (11.9)	2 (3.4)	2 (3.6)	0 (0.0)	3 (5.9)
血小板数減少	10 (20.0)	4 (8.0)	4 (8.7)	2 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	1 (1.7)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球百分率減少	6 (12.0)	4 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	1 (3.0)	6 (10.2)	0 (0.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	4 (7.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	6 (12.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	3 (9.1)	5 (8.5)	0 (0.0)	2 (3.6)	2 (3.9)	1 (2.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (16.0)	3 (6.0)	2 (4.3)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (3.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (10.0)	2 (4.0)	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	1 (3.0)	5 (8.5)	0 (0.0)	2 (3.6)	1 (2.0)	2 (3.9)
好中球百分率減少	5 (10.0)	1 (2.0)	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (2.5)	1 (2.9)	1 (3.0)	3 (5.1)	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (2.0)	0 (0.0)
単球百分率増加	6 (12.0)	4 (8.0)	2 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	1 (1.7)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (8.0)	1 (2.0)	1 (2.2)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	3 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (3.9)
好中球百分率増加	4 (8.0)	4 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.1)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	2 (3.9)
血中乳酸脱水素酵素増加	4 (8.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (3.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	1 (1.8)	1 (2.0)	0 (0.0)
好塩基球百分率増加	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (8.5)	1 (1.7)	3 (5.4)	1 (2.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害												
食欲減退	3 (6.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	4 (6.8)	1 (1.7)	1 (1.8)	1 (2.0)	1 (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）												
肺の悪性新生物	3 (6.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (2.4)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	2 (3.9)

Confidential

表 2.7.4.7-3　症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無別における
04 試験の発現率 5%以上の有害事象における発現時期別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係が否定できない											
	症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無											
	なし							あり				
	発現時期 (週)							発現時期 (週)				
	合計 n (%)	～2 n (%)	2 <～4 n (%)	4 <～6 n (%)	6 <～8 n (%)	8 <～10 n (%)	10 < n (%)	合計 n (%)	～2 n (%)	2 <～4 n (%)	4 <～6 n (%)	6 < n (%)
例数	50	50	46	42	40	35	33	59	59	56	51	51
胃腸障害												
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態												
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症												
鼻咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査												
白血球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球百分率減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球百分率減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単球百分率増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球百分率増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好塩基球百分率増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害												
食欲減退	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Confidential

表 2.7.4.7-3　症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無別における
04 試験の発現率 5%以上の有害事象における発現時期別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係が否定できない											
	症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無											
	なし							あり				
	発現時期 (週)							発現時期 (週)				
	合計 n (%)	～2 n (%)	2 <～4 n (%)	4 <～6 n (%)	6 <～8 n (%)	8 <～10 n (%)	10 < n (%)	合計 n (%)	～2 n (%)	2 <～4 n (%)	4 <～6 n (%)	6 < n (%)
例数	50	50	46	42	40	35	33	59	59	56	51	51
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) 肺の悪性新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「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、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

04 試験総括報告書表 14.3.1-7 を一部改変

Confidential

表 2.7.4.7-4　04 試験における試験期間中の増量の有無別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない						因果関係が否定できない					
	症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無						症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無					
	全体		あり		なし		全体		あり		なし	
	試験期間中の増量の有無		試験期間中の増量の有無		試験期間中の増量の有無		試験期間中の増量の有無		試験期間中の増量の有無		試験期間中の増量の有無	
	あり、n (%)	なし、n (%)	あり、n (%)	なし、n (%)	あり、n (%)	なし、n (%)	あり、n (%)	なし、n (%)	あり、n (%)	なし、n (%)	あり、n (%)	なし、n (%)
例数	57	52	31	28	26	24	57	52	31	28	26	24
有害事象全体	49 (86.0)	36 (69.2)	27 (87.1)	17 (60.7)	22 (84.6)	19 (79.2)	11 (19.3)	11 (21.2)	5 (16.1)	6 (21.4)	6 (23.1)	5 (20.8)
血液およびリンパ系障害	2 (3.5)	2 (3.8)	0 (0.0)	1 (3.6)	2 (7.7)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球減少症	1 (1.8)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
貧血	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱性好中球減少症	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動悸	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	2 (3.5)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (3.6)	2 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
回転性めまい	1 (1.8)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭位性回転性めまい	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼乾燥	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	25 (43.9)	17 (32.7)	14 (45.2)	9 (32.1)	11 (42.3)	8 (33.3)	4 (7.0)	3 (5.8)	2 (6.5)	1 (3.6)	2 (7.7)	2 (8.3)
下痢	10 (17.5)	4 (7.7)	5 (16.1)	3 (10.7)	5 (19.2)	1 (4.2)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	10 (17.5)	2 (3.8)	5 (16.1)	1 (3.6)	5 (19.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	7 (12.3)	5 (9.6)	2 (6.5)	4 (14.3)	5 (19.2)	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	4 (7.0)	6 (11.5)	2 (6.5)	3 (10.7)	2 (7.7)	3 (12.5)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上腹部痛	2 (3.5)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	1 (4.2)	2 (3.5)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	1 (4.2)
腹部膨満	0 (0.0)	2 (3.8)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹痛	1 (1.8)	1 (1.9)	1 (3.2)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性胃炎	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
排便回数増加	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
血便排泄	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
裂孔ヘルニア	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
イレウス	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼠径ヘルニア	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
メレナ	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門周囲痛	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内炎	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Confidential

表 2.7.4.7-4　04 試験における試験期間中の増量の有無別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係を問わない						因果関係が否定できない					
	症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無						症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無					
	全体		あり		なし		全体		あり		なし	
	試験期間中の増量の有無		試験期間中の増量の有無		試験期間中の増量の有無		試験期間中の増量の有無		試験期間中の増量の有無		試験期間中の増量の有無	
	あり、n (%)	なし、n (%)	あり、n (%)	なし、n (%)	あり、n (%)	なし、n (%)	あり、n (%)	なし、n (%)	あり、n (%)	なし、n (%)	あり、n (%)	なし、n (%)
例数	57	52	31	28	26	24	57	52	31	28	26	24
歯痛	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門出血	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (15.8)	16 (30.8)	5 (16.1)	10 (35.7)	4 (15.4)	6 (25.0)	2 (3.5)	5 (9.6)	0 (0.0)	3 (10.7)	2 (7.7)	2 (8.3)
倦怠感	3 (5.3)	5 (9.6)	2 (6.5)	3 (10.7)	1 (3.8)	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位そう痒感	2 (3.5)	3 (5.8)	0 (0.0)	2 (7.1)	2 (7.7)	1 (4.2)	2 (3.5)	3 (5.8)	0 (0.0)	2 (7.1)	2 (7.7)	1 (4.2)
適用部位紅斑	0 (0.0)	3 (5.8)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	2 (8.3)	0 (0.0)	3 (5.8)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	2 (8.3)
末梢性浮腫	0 (0.0)	3 (5.8)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	1 (1.8)	2 (3.8)	1 (3.2)	2 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疼痛	0 (0.0)	2 (3.8)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器使用部位出血	2 (3.5)	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸痛	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
異常感	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位漏出	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
局所腫脹	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
粘膜の炎症	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮腫	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器による疼痛	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	12 (21.1)	8 (15.4)	5 (16.1)	3 (10.7)	7 (26.9)	5 (20.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	5 (8.8)	2 (3.8)	2 (6.5)	0 (0.0)	3 (11.5)	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎	1 (1.8)	2 (3.8)	0 (0.0)	2 (7.1)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路感染	3 (5.3)	0 (0.0)	2 (6.5)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱炎	0 (0.0)	2 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔カンジダ症	1 (1.8)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支炎	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪囲炎	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯周炎	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚感染	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆道感染	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	2 (3.5)	5 (9.6)	0 (0.0)	1 (3.6)	2 (7.7)	4 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
挫傷	0 (0.0)	2 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
放射線皮膚損傷	1 (1.8)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
転倒	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Confidential

表 2.7.4.7-4　04 試験における試験期間中の増量の有無別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係を問わない						因果関係が否定できない					
	症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無						症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無					
	全体		あり		なし		全体		あり		なし	
	試験期間中の増量の有無		試験期間中の増量の有無		試験期間中の増量の有無		試験期間中の増量の有無		試験期間中の増量の有無		試験期間中の増量の有無	
	あり、n (%)	なし、n (%)	あり、n (%)	なし、n (%)	あり、n (%)	なし、n (%)	あり、n (%)	なし、n (%)	あり、n (%)	なし、n (%)	あり、n (%)	なし、n (%)
例数	57	52	31	28	26	24	57	52	31	28	26	24
坐骨骨折	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸骨骨折	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
放射線性食道炎	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
創傷	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	27 (47.4)	24 (46.2)	14 (45.2)	10 (35.7)	13 (50.0)	14 (58.3)	3 (5.3)	2 (3.8)	2 (6.5)	1 (3.6)	1 (3.8)	1 (4.2)
白血球数減少	10 (17.5)	11 (21.2)	4 (12.9)	4 (14.3)	6 (23.1)	7 (29.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数増加	8 (14.0)	5 (9.6)	4 (12.9)	3 (10.7)	4 (15.4)	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数減少	8 (14.0)	4 (7.7)	2 (6.5)	0 (0.0)	6 (23.1)	4 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球百分率減少	8 (14.0)	4 (7.7)	4 (12.9)	2 (7.1)	4 (15.4)	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	7 (12.3)	4 (7.7)	3 (9.7)	2 (7.1)	4 (15.4)	2 (8.3)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (8.8)	5 (9.6)	1 (3.2)	1 (3.6)	4 (15.4)	4 (16.7)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	7 (12.3)	3 (5.8)	3 (9.7)	2 (7.1)	4 (15.4)	1 (4.2)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
好中球百分率減少	3 (5.3)	5 (9.6)	1 (3.2)	2 (7.1)	2 (7.7)	3 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単球百分率増加	5 (8.8)	3 (5.8)	1 (3.2)	1 (3.6)	4 (15.4)	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (5.3)	4 (7.7)	2 (6.5)	1 (3.6)	1 (3.8)	3 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球百分率増加	4 (7.0)	3 (5.8)	1 (3.2)	2 (7.1)	3 (11.5)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	5 (8.8)	1 (1.9)	1 (3.2)	1 (3.6)	4 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好塩基球百分率増加	4 (7.0)	2 (3.8)	3 (9.7)	2 (7.1)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球数減少	1 (1.8)	4 (7.7)	1 (3.2)	1 (3.6)	0 (0.0)	3 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	3 (5.3)	2 (3.8)	0 (0.0)	2 (7.1)	3 (11.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
C-反応性蛋白増加	2 (3.5)	2 (3.8)	1 (3.2)	1 (3.6)	1 (3.8)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中血陽性	2 (3.5)	2 (3.8)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (3.8)	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘモグロビン減少	1 (1.8)	3 (5.8)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (3.8)	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好酸球百分率増加	3 (5.3)	1 (1.9)	3 (9.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球百分率増加	3 (5.3)	1 (1.9)	1 (3.2)	0 (0.0)	2 (7.7)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (3.5)	1 (1.9)	2 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	1 (1.8)	2 (3.8)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (3.8)	1 (4.2)	1 (1.8)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (4.2)
体温上昇	2 (3.5)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数増加	2 (3.5)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好酸球百分率減少	2 (3.5)	1 (1.9)	1 (3.2)	1 (3.6)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Confidential

表 2.7.4.7-4　04 試験における試験期間中の増量の有無別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係を問わない						因果関係が否定できない					
	症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無						症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無					
	全体		あり		なし		全体		あり		なし	
	試験期間中の増量の有無		試験期間中の増量の有無		試験期間中の増量の有無		試験期間中の増量の有無		試験期間中の増量の有無		試験期間中の増量の有無	
	あり、n (%)	なし、n (%)	あり、n (%)	なし、n (%)	あり、n (%)	なし、n (%)	あり、n (%)	なし、n (%)	あり、n (%)	なし、n (%)	あり、n (%)	なし、n (%)
例数	57	52	31	28	26	24	57	52	31	28	26	24
抱合ビリルビン増加	1 (1.8)	1 (1.9)	1 (3.2)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	2 (3.5)	0 (0.0)	2 (6.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カリウム減少	1 (1.8)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カリウム増加	2 (3.5)	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧低下	2 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧上昇	2 (3.5)	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿素増加	2 (3.5)	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
総蛋白減少	0 (0.0)	2 (3.8)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中白血球陽性	1 (1.8)	1 (1.9)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単球百分率減少	0 (0.0)	2 (3.8)	0 (0.0)	2 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中蛋白陽性	1 (1.8)	1 (1.9)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘマトクリット減少	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球数減少	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
赤血球数減少	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌検査陽性	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	6 (10.5)	3 (5.8)	4 (12.9)	2 (7.1)	2 (7.7)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食欲減退	5 (8.8)	2 (3.8)	3 (9.7)	1 (3.6)	2 (7.7)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脱水	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高カリウム血症	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低カルシウム血症	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	4 (7.0)	7 (13.5)	3 (9.7)	2 (7.1)	1 (3.8)	5 (20.8)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節痛	1 (1.8)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋肉痛	1 (1.8)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部痛	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋痙縮	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋力低下	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋炎	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢痛	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節周囲炎	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腱鞘炎	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
椎間板突出	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Confidential

表 2.7.4.7-4　04 試験における試験期間中の増量の有無別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係を問わない						因果関係が否定できない					
	症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無						症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無					
	全体		あり		なし		全体		あり		なし	
	試験期間中の増量の有無		試験期間中の増量の有無		試験期間中の増量の有無		試験期間中の増量の有無		試験期間中の増量の有無		試験期間中の増量の有無	
	あり、n (%)	なし、n (%)	あり、n (%)	なし、n (%)	あり、n (%)	なし、n (%)	あり、n (%)	なし、n (%)	あり、n (%)	なし、n (%)	あり、n (%)	なし、n (%)
例数	57	52	31	28	26	24	57	52	31	28	26	24
顎骨壊死	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
軟部組織腫瘤	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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）	15 (26.3)	12 (23.1)	6 (19.4)	7 (25.0)	9 (34.6)	5 (20.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺の悪性新生物	4 (7.0)	3 (5.8)	3 (9.7)	1 (3.6)	1 (3.8)	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺転移	2 (3.5)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (3.6)	2 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨転移	2 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ節転移	1 (1.8)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆管癌	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳癌	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪性黒色腫	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪性胸水	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝転移	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚転移	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生物	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨腫	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
形質細胞性骨髄腫	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸膜中皮腫	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
直腸癌	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
小細胞癌	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
小細胞肺癌	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪性新生物進行	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腫瘍熱	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中枢神経系転移	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳新生物	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉癌	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝細胞癌	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	7 (12.3)	6 (11.5)	5 (16.1)	5 (17.9)	2 (7.7)	1 (4.2)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傾眠	2 (3.5)	3 (5.8)	2 (6.5)	2 (7.1)	0 (0.0)	1 (4.2)	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性ニューロパチー	2 (3.5)	1 (1.9)	1 (3.2)	1 (3.6)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感覚鈍麻	1 (1.8)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
意識変容状態	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Confidential

表 2.7.4.7-4　04 試験における試験期間中の増量の有無別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係を問わない						因果関係が否定できない					
	症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無						症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無					
	全体		あり		なし		全体		あり		なし	
	試験期間中の増量の有無		試験期間中の増量の有無		試験期間中の増量の有無		試験期間中の増量の有無		試験期間中の増量の有無		試験期間中の増量の有無	
	あり、n (%)	なし、n (%)	あり、n (%)	なし、n (%)	あり、n (%)	なし、n (%)	あり、n (%)	なし、n (%)	あり、n (%)	なし、n (%)	あり、n (%)	なし、n (%)
例数	57	52	31	28	26	24	57	52	31	28	26	24
意識レベルの低下	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
迷走神経障害	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	6 (10.5)	1 (1.9)	3 (9.7)	1 (3.6)	3 (11.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不眠症	4 (7.0)	0 (0.0)	2 (6.5)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
譫妄	2 (3.5)	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
落ち着きのなさ	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	2 (3.5)	3 (5.8)	0 (0.0)	1 (3.6)	2 (7.7)	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血尿	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻尿	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿管狭窄	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱出血	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿失禁	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (15.8)	7 (13.5)	3 (9.7)	3 (10.7)	6 (23.1)	4 (16.7)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
呼吸困難	1 (1.8)	3 (5.8)	1 (3.2)	2 (7.1)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻出血	2 (3.5)	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
しゃっくり	2 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸水	1 (1.8)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道の炎症	2 (3.5)	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咳嗽	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喀血	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
間質性肺疾患	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
誤嚥性肺炎	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭不快感	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	11 (19.3)	5 (9.6)	4 (12.9)	1 (3.6)	7 (26.9)	4 (16.7)	2 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (0.0)
紅斑	4 (7.0)	1 (1.9)	1 (3.2)	0 (0.0)	3 (11.5)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	0 (0.0)	3 (5.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	2 (3.5)	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性そう痒症	2 (3.5)	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
脱毛症	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
褥瘡性潰瘍	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Confidential

表 2.7.4.7-4　04 試験における試験期間中の増量の有無別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない						因果関係が否定できない					
	症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無						症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無					
	全体		あり		なし		全体		あり		なし	
	試験期間中の増量の有無		試験期間中の増量の有無		試験期間中の増量の有無		試験期間中の増量の有無		試験期間中の増量の有無		試験期間中の増量の有無	
	あり、n (%)	なし、n (%)	あり、n (%)	なし、n (%)	あり、n (%)	なし、n (%)	あり、n (%)	なし、n (%)	あり、n (%)	なし、n (%)	あり、n (%)	なし、n (%)
例数	57	52	31	28	26	24	57	52	31	28	26	24
皮膚乾燥	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮下出血	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紫斑	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)
蕁麻疹	1 (1.8)	0 (0.0)	1 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乾皮症	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	1 (1.8)	3 (5.8)	1 (3.2)	2 (7.1)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管炎	1 (1.8)	2 (3.8)	1 (3.2)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ浮腫	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
製品の問題	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器沈着物の問題	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「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、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

HP-3150 追加解析報告書表 3.3.4 から引用

Confidential

表 2.7.4.7-5　06 試験の用量調節期に発現した治験薬の投与中止に至った治験薬投与部位の有害事象一覧

被験者識別コード（群）	性別	年齢 a)（歳）	発現時投与量 b)（mg）	有害事象名（PT） c)	発現日 d)（日目）	持続期間 e)（日）	1 ヵ所あたりの持続期間	治験薬との因果関係	重症度	重篤度	治療の有無	治験薬の処置	転帰
3150-06-045-07（二重盲検期に移行しなかった症例）	男性	88	150	適用部位そう痒感	2	27	3 日以内	明らかに関連あり	軽度	非重篤	あり（デザレックス錠 5mg）	投与中止	回復
			150	適用部位紅斑	2	27	3 日以内	関連あるかもしれない	軽度	非重篤	あり（デルモベート軟膏 0.05%：白色ワセリン=1：1）	投与中止	回復
3150-06-046-05（二重盲検期に移行しなかった症例）	女性	67	150	適用部位そう痒感	1	29	2 週以内	明らかに関連あり	軽度	非重篤	あり（白色ワセリン、フェキソフェナジン塩酸塩 60mg「トーワ」、オイラックス H クリーム、リンデロン VG 軟膏 0.12%）	投与中止	回復
			150	適用部位紅斑	1	29	2 週以内	明らかに関連あり	軽度	非重篤		投与中止	回復

a：同意取得日 - 生年月日

b：有害事象発現日前日の治験薬投与量。ただし、有害事象発現日前日に治験薬投与がなかった場合は、有害事象発現日前日以前で最も近い治験薬投与日の治験薬投与量。また、有害事象発現日が用量調節期 1 日目（用量調節期用治験薬投与開始日）の場合は有害事象発現日当日の治験薬投与量

c：MedDRA/J Ver. [redacted]

d：用量調節期用治験薬投与開始日を 1 日目とした日数

e：発現日を 1 日とした転帰日までの日数

06 試験総括報告書表 14.3.2d 及び表 16.2.10 より作成

Confidential

表 2.7.4.7-6　03 試験の用量調節期に発現した発現率 5%以上の有害事象における背景因子（年齢）別の有害事象発現率
（用量調節期の安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	年齢 (歳)			年齢 (歳)		
	< 65 (N = 60) n (%)	65～< 75 (N = 80) n (%)	75～ (N = 71) n (%)	< 65 (N = 60) n (%)	65～< 75 (N = 80) n (%)	75～ (N = 71) n (%)
有害事象全体	31 (51.7)	48 (60.0)	23 (32.4)	8 (13.3)	15 (18.8)	5 (7.0)
臨床検査						
白血球数減少	8 (13.3)	9 (11.3)	5 (7.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
血小板数減少	2 (3.3)	9 (11.3)	1 (1.4)	1 (1.7)	1 (1.3)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「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、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

統合解析報告書表 12.1.1.6-2 から引用

Confidential

表 2.7.4.7-7　06 試験の用量調節期に発現した発現率 5%以上の有害事象における背景因子（年齢）別の有害事象発現率
（用量調節期の安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	年齢 (歳)			年齢 (歳)		
	< 65 (N = 120) n (%)	65～< 75 (N = 126) n (%)	75～ (N = 93) n (%)	< 65 (N = 120) n (%)	65～< 75 (N = 126) n (%)	75～ (N = 93) n (%)
有害事象全体	86 (71.7)	89 (70.6)	52 (55.9)	28 (23.3)	35 (27.8)	9 (9.7)
胃腸障害						
下痢	7 (5.8)	7 (5.6)	3 (3.2)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態						
適用部位紅斑	8 (6.7)	6 (4.8)	3 (3.2)	8 (6.7)	6 (4.8)	3 (3.2)
臨床検査						
血中乳酸脱水素酵素増加	11 (9.2)	12 (9.5)	7 (7.5)	4 (3.3)	1 (0.8)	0 (0.0)
白血球数減少	10 (8.3)	10 (7.9)	2 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球百分率減少	5 (4.2)	7 (5.6)	10 (10.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
単球百分率増加	6 (5.0)	6 (4.8)	8 (8.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (6.7)	5 (4.0)	6 (6.5)	2 (1.7)	2 (1.6)	1 (1.1)
血小板数減少	7 (5.8)	8 (6.3)	3 (3.2)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8 (6.7)	4 (3.2)	5 (5.4)	3 (2.5)	2 (1.6)	2 (2.2)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「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、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

06 試験総括報告書表 14.3.1-19 から引用

Confidential

表 2.7.4.7-8　03 試験の二重盲検期に発現した発現率 5%以上の有害事象における背景因子（年齢）別の有害事象発現率
（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない						因果関係が否定できない					
	HP-3150 群			プラセボ群			HP-3150 群			プラセボ群		
	年齢 (歳)			年齢 (歳)			年齢 (歳)			年齢 (歳)		
	< 65 (N = 27) n (%)	65～< 75 (N = 23) n (%)	75～ (N = 27) n (%)	< 65 (N = 20) n (%)	65～< 75 (N = 34) n (%)	75～ (N = 25) n (%)	< 65 (N = 27) n (%)	65～< 75 (N = 23) n (%)	75～ (N = 27) n (%)	< 65 (N = 20) n (%)	65～< 75 (N = 34) n (%)	75～ (N = 25) n (%)
有害事象全体	17 (63.0)	12 (52.2)	16 (59.3)	11 (55.0)	18 (52.9)	13 (52.0)	4 (14.8)	1 (4.3)	4 (14.8)	5 (25.0)	9 (26.5)	7 (28.0)
胃腸障害												
口内炎	1 (3.7)	0 (0.0)	3 (11.1)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態												
適用部位そう痒感	1 (3.7)	0 (0.0)	2 (7.4)	5 (25.0)	7 (20.6)	2 (8.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	2 (7.4)	5 (25.0)	7 (20.6)	2 (8.0)
適用部位紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	3 (15.0)	4 (11.8)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	3 (15.0)	4 (11.8)	1 (4.0)
臨床検査												
血小板数減少	4 (14.8)	2 (8.7)	0 (0.0)	2 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単球百分率増加	2 (7.4)	2 (8.7)	1 (3.7)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中蛋白陽性	1 (3.7)	0 (0.0)	3 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver.[redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「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、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

統合解析報告書表 12.1.2.6-2 から引用

Confidential

表 2.7.4.7-9　06 試験の二重盲検期に発現した発現率 5%以上の有害事象における背景因子（年齢）別の有害事象発現率
（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない						因果関係が否定できない					
	HP-3150 群			プラセボ群			HP-3150 群			プラセボ群		
	年齢 (歳)			年齢 (歳)			年齢 (歳)			年齢 (歳)		
	< 65 (N = 42) n (%)	65～< 75 (N = 45) n (%)	75～ (N = 33) n (%)	< 65 (N = 50) n (%)	65～< 75 (N = 43) n (%)	75～ (N = 25) n (%)	< 65 (N = 42) n (%)	65～< 75 (N = 45) n (%)	75～ (N = 33) n (%)	< 65 (N = 50) n (%)	65～< 75 (N = 43) n (%)	75～ (N = 25) n (%)
有害事象全体	25 (59.5)	30 (66.7)	18 (54.5)	28 (56.0)	28 (65.1)	15 (60.0)	4 (9.5)	10 (22.2)	1 (3.0)	9 (18.0)	10 (23.3)	2 (8.0)
一般・全身障害および投与部位の状態												
適用部位そう痒感	1 (2.4)	2 (4.4)	0 (0.0)	5 (10.0)	2 (4.7)	0 (0.0)	1 (2.4)	2 (4.4)	0 (0.0)	5 (10.0)	2 (4.7)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症												
上咽頭炎	3 (7.1)	4 (8.9)	1 (3.0)	3 (6.0)	2 (4.7)	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査												
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (7.1)	2 (4.4)	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	0 (0.0)	3 (6.7)	3 (9.1)	0 (0.0)	3 (7.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単球百分率増加	0 (0.0)	2 (4.4)	0 (0.0)	3 (6.0)	1 (2.3)	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver[redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「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、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

06 試験総括報告書表 14.3.1-29 から引用

表 2.7.4.7-10　04 試験の発現率 5%以上の有害事象における背景因子（年齢）別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無			症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無		
	全体			全体		
	年齢 (歳)			年齢 (歳)		
	< 65、n (%)	65～< 75、n (%)	75～、n (%)	< 65、n (%)	65～< 75、n (%)	75～、n (%)
例数	41	38	30	41	38	30
有害事象全体	33 (80.5)	30 (78.9)	22 (73.3)	9 (22.0)	8 (21.1)	5 (16.7)
胃腸障害						
下痢	3 (7.3)	4 (10.5)	7 (23.3)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	3 (7.3)	5 (13.2)	4 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	7 (17.1)	3 (7.9)	2 (6.7)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)
嘔吐	6 (14.6)	2 (5.3)	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)

Confidential

表 2.7.4.7-10　04 試験の発現率 5%以上の有害事象における背景因子（年齢）別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無			症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無		
	全体			全体		
	年齢 (歳)			年齢 (歳)		
	< 65、n (%)	65～< 75、n (%)	75～、n (%)	< 65、n (%)	65～< 75、n (%)	75～、n (%)
例数	41	38	30	41	38	30
一般・全身障害および投与部位の状態						
倦怠感	6 (14.6)	1 (2.6)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症						
鼻咽頭炎	3 (7.3)	3 (7.9)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査						
白血球数減少	12 (29.3)	6 (15.8)	3 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数増加	3 (7.3)	8 (21.1)	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数減少	5 (12.2)	2 (5.3)	5 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球百分率減少	4 (9.8)	5 (13.2)	3 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	7 (17.1)	4 (10.5)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (9.8)	2 (5.3)	4 (13.3)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	6 (14.6)	4 (10.5)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球百分率減少	5 (12.2)	0 (0.0)	3 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単球百分率増加	5 (12.2)	2 (5.3)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (7.3)	2 (5.3)	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球百分率増加	4 (9.8)	1 (2.6)	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	4 (9.8)	2 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好塩基球百分率増加	2 (4.9)	2 (5.3)	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害						
食欲減退	3 (7.3)	2 (5.3)	2 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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）						
肺の悪性新生物	5 (12.2)	1 (2.6)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「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、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

04 試験総括報告書表 14.3.1-15 を一部改変

Confidential

表 2.7.4.7-11　03 試験の用量調節期に発現した発現率 5%以上の有害事象における背景因子（性別）別の有害事象発現率
（用量調節期の安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	性別		性別	
	男性 (N = 138) n (%)	女性 (N = 73) n (%)	男性 (N = 138) n (%)	女性 (N = 73) n (%)
有害事象全体	63 (45.7)	39 (53.4)	15 (10.9)	13 (17.8)
臨床検査				
白血球数減少	10 (7.2)	12 (16.4)	1 (0.7)	0 (0.0)
血小板数減少	8 (5.8)	4 (5.5)	1 (0.7)	1 (1.4)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「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、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

統合解析報告書表 12.1.1.6-1 から引用

Confidential

表 2.7.4.7-12　06 試験の用量調節期に発現した発現率 5%以上の有害事象における背景因子（性別）別の有害事象発現率
（用量調節期の安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	性別		性別	
	男性 (N = 183) n (%)	女性 (N = 156) n (%)	男性 (N = 183) n (%)	女性 (N = 156) n (%)
有害事象全体	120 (65.6)	107 (68.6)	38 (20.8)	34 (21.8)
胃腸障害				
下痢	9 (4.9)	8 (5.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態				
適用部位紅斑	7 (3.8)	10 (6.4)	7 (3.8)	10 (6.4)
臨床検査				
血中乳酸脱水素酵素増加	21 (11.5)	9 (5.8)	5 (2.7)	0 (0.0)
白血球数減少	14 (7.7)	8 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球百分率減少	14 (7.7)	8 (5.1)	2 (1.1)	0 (0.0)
単球百分率増加	11 (6.0)	9 (5.8)	1 (0.5)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	12 (6.6)	7 (4.5)	3 (1.6)	2 (1.3)
血小板数減少	10 (5.5)	8 (5.1)	1 (0.5)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10 (5.5)	7 (4.5)	3 (1.6)	4 (2.6)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「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、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

06 試験総括報告書表 14.3.1-18 から引用

Confidential

表 2.7.4.7-13　03 試験の二重盲検期に発現した発現率 5%以上の有害事象における背景因子（性別）別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	HP-3150 群		プラセボ群		HP-3150 群		プラセボ群	
	性別		性別		性別		性別	
	男性 (N = 52) n (%)	女性 (N = 25) n (%)	男性 (N = 54) n (%)	女性 (N = 25) n (%)	男性 (N = 52) n (%)	女性 (N = 25) n (%)	男性 (N = 54) n (%)	女性 (N = 25) n (%)
有害事象全体	30 (57.7)	15 (60.0)	29 (53.7)	13 (52.0)	6 (11.5)	3 (12.0)	14 (25.9)	7 (28.0)
胃腸障害								
口内炎	4 (7.7)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	2 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態								
適用部位そう痒感	2 (3.8)	1 (4.0)	9 (16.7)	5 (20.0)	2 (3.8)	1 (4.0)	9 (16.7)	5 (20.0)
適用部位紅斑	1 (1.9)	0 (0.0)	5 (9.3)	3 (12.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	5 (9.3)	3 (12.0)
臨床検査								
血小板数減少	5 (9.6)	1 (4.0)	1 (1.9)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単球百分率増加	3 (5.8)	2 (8.0)	1 (1.9)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中蛋白陽性	3 (5.8)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver[redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「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、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

統合解析報告書表 12.1.2.6-1 から引用

Confidential

表 2.7.4.7-14　06 試験の二重盲検期に発現した発現率 5%以上の有害事象における背景因子（性別）別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	HP-3150 群		プラセボ群		HP-3150 群		プラセボ群	
	性別		性別		性別		性別	
	男性 (N = 66) n (%)	女性 (N = 54) n (%)	男性 (N = 61) n (%)	女性 (N = 57) n (%)	男性 (N = 66) n (%)	女性 (N = 54) n (%)	男性 (N = 61) n (%)	女性 (N = 57) n (%)
有害事象全体	42 (63.6)	31 (57.4)	35 (57.4)	36 (63.2)	7 (10.6)	8 (14.8)	10 (16.4)	11 (19.3)
一般・全身障害および投与部位の状態								
適用部位そう痒感	1 (1.5)	2 (3.7)	1 (1.6)	6 (10.5)	1 (1.5)	2 (3.7)	1 (1.6)	6 (10.5)
感染症および寄生虫症								
上咽頭炎	6 (9.1)	2 (3.7)	3 (4.9)	4 (7.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査								
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (6.1)	2 (3.7)	1 (1.6)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)
血中乳酸脱水素酵素増加	4 (6.1)	2 (3.7)	1 (1.6)	3 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単球百分率増加	1 (1.5)	1 (1.9)	1 (1.6)	5 (8.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「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、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

06 試験総括報告書表 14.3.1-28 から引用

表 2.7.4.7-15　04 試験の発現率 5%以上の有害事象における背景因子（性別）別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無		症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無	
	全体		全体	
	性別		性別	
	男性、n (%)	女性、n (%)	男性、n (%)	女性、n (%)
例数	60	49	60	49
有害事象全体	44 (73.3)	41 (83.7)	11 (18.3)	11 (22.4)
胃腸障害				
下痢	12 (20.0)	2 (4.1)	1 (1.7)	0 (0.0)
便秘	7 (11.7)	5 (10.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	9 (15.0)	3 (6.1)	1 (1.7)	0 (0.0)
嘔吐	5 (8.3)	5 (10.2)	1 (1.7)	0 (0.0)

Confidential

表 2.7.4.7-15　04 試験の発現率 5%以上の有害事象における背景因子（性別）別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無		症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無	
	全体		全体	
	性別		性別	
	男性、n (%)	女性、n (%)	男性、n (%)	女性、n (%)
例数	60	49	60	49
一般・全身障害および投与部位の状態				
倦怠感	4 (6.7)	4 (8.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症				
鼻咽頭炎	1 (1.7)	6 (12.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査				
白血球数減少	11 (18.3)	10 (20.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数増加	9 (15.0)	4 (8.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数減少	5 (8.3)	7 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球百分率減少	6 (10.0)	6 (12.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	7 (11.7)	4 (8.2)	0 (0.0)	1 (2.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (11.7)	3 (6.1)	0 (0.0)	1 (2.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	7 (11.7)	3 (6.1)	0 (0.0)	1 (2.0)
好中球百分率減少	4 (6.7)	4 (8.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
単球百分率増加	5 (8.3)	3 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (8.3)	2 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球百分率増加	4 (6.7)	3 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (5.0)	3 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
好塩基球百分率増加	3 (5.0)	3 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害				
食欲減退	2 (3.3)	5 (10.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
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）				
肺の悪性新生物	5 (8.3)	2 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver[redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「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、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

04 試験総括報告書表 14.3.1-14 を一部改変

Confidential

表 2.7.4.7-16　03 試験の用量調節期に発現した発現率 5%以上の有害事象における背景因子（体重）別の有害事象発現率
（用量調節期の安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	体重 (kg)			体重 (kg)		
	< 50 (N = 77) n (%)	50～< 70 (N = 111) n (%)	70～ (N = 23) n (%)	< 50 (N = 77) n (%)	50～< 70 (N = 111) n (%)	70～ (N = 23) n (%)
有害事象全体	34 (44.2)	59 (53.2)	9 (39.1)	11 (14.3)	16 (14.4)	1 (4.3)
臨床検査						
白血球数減少	10 (13.0)	11 (9.9)	1 (4.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数減少	5 (6.5)	7 (6.3)	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「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、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

統合解析報告書表 12.1.1.6-3 から引用

Confidential

表 2.7.4.7-17　06 試験の用量調節期に発現した発現率 5%以上の有害事象における背景因子（体重）別の有害事象発現率
（用量調節期の安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	体重 (kg)			体重 (kg)		
	< 50 (N = 115) n (%)	50～< 70 (N = 185) n (%)	70～ (N = 39) n (%)	< 50 (N = 115) n (%)	50～< 70 (N = 185) n (%)	70～ (N = 39) n (%)
有害事象全体	82 (71.3)	123 (66.5)	22 (56.4)	23 (20.0)	38 (20.5)	11 (28.2)
胃腸障害						
下痢	9 (7.8)	8 (4.3)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態						
適用部位紅斑	8 (7.0)	7 (3.8)	2 (5.1)	8 (7.0)	7 (3.8)	2 (5.1)
臨床検査						
血中乳酸脱水素酵素増加	9 (7.8)	17 (9.2)	4 (10.3)	1 (0.9)	3 (1.6)	1 (2.6)
白血球数減少	6 (5.2)	12 (6.5)	4 (10.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球百分率減少	12 (10.4)	9 (4.9)	1 (2.6)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
単球百分率増加	10 (8.7)	9 (4.9)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (5.2)	12 (6.5)	1 (2.6)	1 (0.9)	4 (2.2)	0 (0.0)
血小板数減少	5 (4.3)	12 (6.5)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (4.3)	12 (6.5)	0 (0.0)	2 (1.7)	5 (2.7)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「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、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

06 試験総括報告書表 14.3.1-20 から引用

Confidential

表 2.7.4.7-18　03 試験の二重盲検期に発現した発現率 5%以上の有害事象における背景因子（体重）別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない						因果関係が否定できない					
	HP-3150 群			プラセボ群			HP-3150 群			プラセボ群		
	体重 (kg)			体重 (kg)			体重 (kg)			体重 (kg)		
	< 50 (N = 28) n (%)	50～< 70 (N = 36) n (%)	70～ (N = 13) n (%)	< 50 (N = 21) n (%)	50～< 70 (N = 49) n (%)	70～ (N = 9) n (%)	< 50 (N = 28) n (%)	50～< 70 (N = 36) n (%)	70～ (N = 13) n (%)	< 50 (N = 21) n (%)	50～< 70 (N = 49) n (%)	70～ (N = 9) n (%)
有害事象全体	17 (60.7)	19 (52.8)	9 (69.2)	11 (52.4)	25 (51.0)	6 (66.7)	2 (7.1)	6 (16.7)	1 (7.7)	6 (28.6)	11 (22.4)	4 (44.4)
胃腸障害												
口内炎	2 (7.1)	2 (5.6)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態												
適用部位そう痒感	2 (7.1)	1 (2.8)	0 (0.0)	4 (19.0)	8 (16.3)	2 (22.2)	2 (7.1)	1 (2.8)	0 (0.0)	4 (19.0)	8 (16.3)	2 (22.2)
適用部位紅斑	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (14.3)	4 (8.2)	1 (11.1)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (14.3)	4 (8.2)	1 (11.1)
臨床検査												
血小板数減少	0 (0.0)	5 (13.9)	1 (7.7)	0 (0.0)	2 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単球百分率増加	2 (7.1)	3 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中蛋白陽性	0 (0.0)	4 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver.[redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「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、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

統合解析報告書表 12.1.2.6-3 から引用

Confidential

表 2.7.4.7-19　06 試験の二重盲検期に発現した発現率 5%以上の有害事象における背景因子（体重）別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない						因果関係が否定できない					
	HP-3150 群			プラセボ群			HP-3150 群			プラセボ群		
	体重 (kg)			体重 (kg)			体重 (kg)			体重 (kg)		
	< 50 (N = 38) n (%)	50～< 70 (N = 71) n (%)	70～ (N = 11) n (%)	< 50 (N = 42) n (%)	50～< 70 (N = 63) n (%)	70～ (N = 13) n (%)	< 50 (N = 38) n (%)	50～< 70 (N = 71) n (%)	70～ (N = 11) n (%)	< 50 (N = 42) n (%)	50～< 70 (N = 63) n (%)	70～ (N = 13) n (%)
有害事象全体	23 (60.5)	42 (59.2)	8 (72.7)	22 (52.4)	44 (69.8)	5 (38.5)	3 (7.9)	9 (12.7)	3 (27.3)	5 (11.9)	14 (22.2)	2 (15.4)
一般・全身障害および投与部位の状態												
適用部位そう痒感	0 (0.0)	2 (2.8)	1 (9.1)	3 (7.1)	4 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.8)	1 (9.1)	3 (7.1)	4 (6.3)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症												
上咽頭炎	3 (7.9)	4 (5.6)	1 (9.1)	1 (2.4)	6 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査												
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (10.5)	2 (2.8)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (5.3)	4 (5.6)	0 (0.0)	2 (4.8)	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単球百分率増加	0 (0.0)	2 (2.8)	0 (0.0)	4 (9.5)	1 (1.6)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「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、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

06 試験総括報告書表 14.3.1-30 から引用

表 2.7.4.7-20　04 試験の発現率 5%以上の有害事象における背景因子（体重）別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無			症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無		
	全体			全体		
	体重 (kg)			体重 (kg)		
	< 50、n (%)	50～< 70、n (%)	70～、n (%)	< 50、n (%)	50～< 70、n (%)	70～、n (%)
例数	39	63	7	39	63	7
有害事象全体	37 (94.9)	44 (69.8)	4 (57.1)	11 (28.2)	10 (15.9)	1 (14.3)
胃腸障害						
下痢	5 (12.8)	9 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)
便秘	8 (20.5)	3 (4.8)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	4 (10.3)	6 (9.5)	2 (28.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)
嘔吐	5 (12.8)	4 (6.3)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)

Confidential

表 2.7.4.7-20　04 試験の発現率 5%以上の有害事象における背景因子（体重）別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無			症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無		
	全体			全体		
	体重 (kg)			体重 (kg)		
	< 50、n (%)	50～< 70、n (%)	70～、n (%)	< 50、n (%)	50～< 70、n (%)	70～、n (%)
例数	39	63	7	39	63	7
一般・全身障害および投与部位の状態						
倦怠感	3 (7.7)	3 (4.8)	2 (28.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症						
鼻咽頭炎	2 (5.1)	4 (6.3)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査						
白血球数減少	7 (17.9)	13 (20.6)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数増加	6 (15.4)	7 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数減少	4 (10.3)	8 (12.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球百分率減少	6 (15.4)	6 (9.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	7 (17.9)	3 (4.8)	1 (14.3)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (7.7)	6 (9.5)	1 (14.3)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5 (12.8)	3 (4.8)	2 (28.6)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球百分率減少	3 (7.7)	5 (7.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単球百分率増加	2 (5.1)	5 (7.9)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (5.1)	4 (6.3)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球百分率増加	4 (10.3)	3 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	4 (10.3)	1 (1.6)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好塩基球百分率増加	2 (5.1)	4 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害						
食欲減退	6 (15.4)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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）						
肺の悪性新生物	3 (7.7)	4 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「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、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

04 試験総括報告書表 14.3.1-16 を一部改変

Confidential

表 2.7.4.7-21　03 試験の用量調節期に発現した発現率 5%以上の有害事象における背景因子（肝機能障害）別の有害事象発現率
（用量調節期の安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	肝機能障害 (グレード 0～3)				肝機能障害 (グレード 0～3)			
	0 (N = 139) n (%)	1 (N = 47) n (%)	2 (N = 19) n (%)	3 (N = 6) n (%)	0 (N = 139) n (%)	1 (N = 47) n (%)	2 (N = 19) n (%)	3 (N = 6) n (%)
有害事象全体	62 (44.6)	26 (55.3)	10 (52.6)	4 (66.7)	17 (12.2)	7 (14.9)	3 (15.8)	1 (16.7)
臨床検査								
白血球数減少	11 (7.9)	5 (10.6)	5 (26.3)	1 (16.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数減少	6 (4.3)	2 (4.3)	4 (21.1)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「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、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

統合解析報告書表 12.1.1.6-8 から引用

Confidential

表 2.7.4.7-22　06 試験の用量調節期に発現した発現率 5%以上の有害事象における背景因子（肝機能障害）別の有害事象発現率
（用量調節期の安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	肝機能障害 (グレード 0～3)				肝機能障害 (グレード 0～3)			
	0 (N = 192) n (%)	1 (N = 113) n (%)	2 (N = 25) n (%)	3 (N = 9) n (%)	0 (N = 192) n (%)	1 (N = 113) n (%)	2 (N = 25) n (%)	3 (N = 9) n (%)
有害事象全体	121 (63.0)	82 (72.6)	17 (68.0)	7 (77.8)	40 (20.8)	27 (23.9)	4 (16.0)	1 (11.1)
胃腸障害								
下痢	9 (4.7)	7 (6.2)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態								
適用部位紅斑	12 (6.3)	4 (3.5)	1 (4.0)	0 (0.0)	12 (6.3)	4 (3.5)	1 (4.0)	0 (0.0)
臨床検査								
血中乳酸脱水素酵素増加	17 (8.9)	11 (9.7)	1 (4.0)	1 (11.1)	2 (1.0)	3 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数減少	15 (7.8)	6 (5.3)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球百分率減少	11 (5.7)	9 (8.0)	1 (4.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
単球百分率増加	12 (6.3)	5 (4.4)	2 (8.0)	1 (11.1)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (4.2)	8 (7.1)	2 (8.0)	1 (11.1)	2 (1.0)	2 (1.8)	1 (4.0)	0 (0.0)
血小板数減少	10 (5.2)	7 (6.2)	1 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (3.1)	8 (7.1)	2 (8.0)	1 (11.1)	2 (1.0)	4 (3.5)	1 (4.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「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、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

06 試験総括報告書表 14.3.1-25 から引用

Confidential

表 2.7.4.7-23　03 試験の二重盲検期に発現した発現率 5%以上の有害事象における背景因子（肝機能障害）別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない								因果関係が否定できない							
	HP-3150 群				プラセボ群				HP-3150 群				プラセボ群			
	肝機能障害 (グレード 0～3)				肝機能障害 (グレード 0～3)				肝機能障害 (グレード 0～3)				肝機能障害 (グレード 0～3)			
	0 (N = 54) n (%)	1 (N = 18) n (%)	2 (N = 4) n (%)	3 (N = 1) n (%)	0 (N = 50) n (%)	1 (N = 16) n (%)	2 (N = 9) n (%)	3 (N = 4) n (%)	0 (N = 54) n (%)	1 (N = 18) n (%)	2 (N = 4) n (%)	3 (N = 1) n (%)	0 (N = 50) n (%)	1 (N = 16) n (%)	2 (N = 9) n (%)	3 (N = 4) n (%)
有害事象全体	29 (53.7)	12 (66.7)	3 (75.0)	1 (100.0)	27 (54.0)	11 (68.8)	4 (44.4)	0 (0.0)	4 (7.4)	4 (22.2)	1 (25.0)	0 (0.0)	13 (26.0)	6 (37.5)	2 (22.2)	0 (0.0)
胃腸障害																
口内炎	1 (1.9)	2 (11.1)	1 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態																
適用部位そう痒感	2 (3.7)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	8 (16.0)	4 (25.0)	2 (22.2)	0 (0.0)	2 (3.7)	0 (0.0)	1 (25.0)	0 (0.0)	8 (16.0)	4 (25.0)	2 (22.2)	0 (0.0)
適用部位紅斑	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (8.0)	3 (18.8)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (8.0)	3 (18.8)	1 (11.1)	0 (0.0)
臨床検査																
血小板数減少	4 (7.4)	1 (5.6)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単球百分率増加	3 (5.6)	1 (5.6)	1 (25.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中蛋白陽性	2 (3.7)	2 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver[redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「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、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

統合解析報告書表 12.1.2.6-9 から引用

Confidential

表 2.7.4.7-24　06 試験の二重盲検期に発現した発現率 5%以上の有害事象における背景因子（肝機能障害）別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない								因果関係が否定できない							
	HP-3150 群				プラセボ群				HP-3150 群				プラセボ群			
	肝機能障害（グレード 0～3）				肝機能障害（グレード 0～3）				肝機能障害（グレード 0～3）				肝機能障害（グレード 0～3）			
	0 (N = 70) n (%)	1 (N = 38) n (%)	2 (N = 10) n (%)	3 (N = 2) n (%)	0 (N = 72) n (%)	1 (N = 37) n (%)	2 (N = 6) n (%)	3 (N = 3) n (%)	0 (N = 70) n (%)	1 (N = 38) n (%)	2 (N = 10) n (%)	3 (N = 2) n (%)	0 (N = 72) n (%)	1 (N = 37) n (%)	2 (N = 6) n (%)	3 (N = 3) n (%)
有害事象全体	42 (60.0)	23 (60.5)	7 (70.0)	1 (50.0)	41 (56.9)	25 (67.6)	4 (66.7)	1 (33.3)	11 (15.7)	3 (7.9)	1 (10.0)	0 (0.0)	11 (15.3)	8 (21.6)	2 (33.3)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態																
適用部位そう痒感	2 (2.9)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	4 (5.6)	3 (8.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.9)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	4 (5.6)	3 (8.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症																
上咽頭炎	6 (8.6)	2 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (6.9)	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査																
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.9)	4 (10.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	4 (5.7)	2 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.8)	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単球百分率増加	1 (1.4)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.8)	4 (10.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「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、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

06 試験総括報告書表 14.3.1-36 から引用

表 2.7.4.7-25　04 試験の発現率 5%以上の有害事象における背景因子（肝機能障害）別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無				症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無			
	全体				全体			
	肝機能障害（グレード 0～3）				肝機能障害（グレード 0～3）			
	0、n (%)	1、n (%)	2、n (%)	3、n (%)	0、n (%)	1、n (%)	2、n (%)	3、n (%)
例数	63	35	8	3	63	35	8	3
有害事象全体	51 (81.0)	27 (77.1)	4 (50.0)	3 (100.0)	15 (23.8)	4 (11.4)	0 (0.0)	3 (100.0)
胃腸障害								
下痢	5 (7.9)	7 (20.0)	2 (25.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	8 (12.7)	2 (5.7)	1 (12.5)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	7 (11.1)	5 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	6 (9.5)	2 (5.7)	0 (0.0)	2 (66.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (33.3)

Confidential

表 2.7.4.7-25　04 試験の発現率 5%以上の有害事象における背景因子（肝機能障害）別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係を問わない 症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無 全体 肝機能障害（グレード 0～3）				因果関係が否定できない 症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無 全体 肝機能障害（グレード 0～3）			
	0、n (%)	1、n (%)	2、n (%)	3、n (%)	0、n (%)	1、n (%)	2、n (%)	3、n (%)
例数	63	35	8	3	63	35	8	3
一般・全身障害および投与部位の状態								
倦怠感	4 (6.3)	3 (8.6)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症								
鼻咽頭炎	6 (9.5)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査								
白血球数減少	13 (20.6)	8 (22.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数増加	8 (12.7)	4 (11.4)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数減少	8 (12.7)	3 (8.6)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球百分率減少	6 (9.5)	5 (14.3)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	8 (12.7)	3 (8.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (3.2)	8 (22.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	6 (9.5)	4 (11.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球百分率減少	3 (4.8)	5 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単球百分率増加	7 (11.1)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.6)	5 (14.3)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球百分率増加	3 (4.8)	4 (11.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	5 (7.9)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好塩基球百分率増加	2 (3.2)	4 (11.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害								
食欲減退	5 (7.9)	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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）								
肺の悪性新生物	4 (6.3)	3 (8.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「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、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

04 試験総括報告書表 14.3.1-21 を一部改変

Confidential

表 2.7.4.7-26　03 試験の用量調節期に発現した発現率 5%以上の有害事象における背景因子（eCL_{CR}）別の有害事象発現率
（用量調節期の安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	eCL_{CR} (mL/min)				eCL_{CR} (mL/min)			
	90～ (N = 61) n (%)	60～< 90 (N = 71) n (%)	30～< 60 (N = 72) n (%)	< 30 (N = 6) n (%)	90～ (N = 61) n (%)	60～< 90 (N = 71) n (%)	30～< 60 (N = 72) n (%)	< 30 (N = 6) n (%)
有害事象全体	37 (60.7)	35 (49.3)	28 (38.9)	2 (33.3)	10 (16.4)	8 (11.3)	9 (12.5)	1 (16.7)
臨床検査								
白血球数減少	9 (14.8)	7 (9.9)	6 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)
血小板数減少	4 (6.6)	6 (8.5)	2 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「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、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

統合解析報告書表 12.1.1.6-9 から引用

Confidential

表 2.7.4.7-27　06 試験の用量調節期に発現した発現率 5%以上の有害事象における背景因子（eCL_{CR}）別の有害事象発現率
（用量調節期の安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	eCL_{CR} (mL/min)				eCL_{CR} (mL/min)			
	90～ (N = 107) n (%)	60～< 90 (N = 152) n (%)	30～< 60 (N = 78) n (%)	< 30 (N = 2) n (%)	90～ (N = 107) n (%)	60～< 90 (N = 152) n (%)	30～< 60 (N = 78) n (%)	< 30 (N = 2) n (%)
有害事象全体	69 (64.5)	107 (70.4)	49 (62.8)	2 (100.0)	20 (18.7)	40 (26.3)	11 (14.1)	1 (50.0)
胃腸障害								
下痢	4 (3.7)	9 (5.9)	4 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態								
適用部位紅斑	2 (1.9)	11 (7.2)	3 (3.8)	1 (50.0)	2 (1.9)	11 (7.2)	3 (3.8)	1 (50.0)
臨床検査								
血中乳酸脱水素酵素増加	12 (11.2)	15 (9.9)	3 (3.8)	0 (0.0)	3 (2.8)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数減少	6 (5.6)	13 (8.6)	3 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球百分率減少	4 (3.7)	10 (6.6)	8 (10.3)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
単球百分率増加	6 (5.6)	10 (6.6)	4 (5.1)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (6.5)	9 (5.9)	3 (3.8)	0 (0.0)	2 (1.9)	2 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)
血小板数減少	8 (7.5)	7 (4.6)	3 (3.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8 (7.5)	6 (3.9)	3 (3.8)	0 (0.0)	3 (2.8)	2 (1.3)	2 (2.6)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「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、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

06 試験総括報告書表 14.3.1-26 から引用

Confidential

表 2.7.4.7-28　03 試験の二重盲検期に発現した発現率 5%以上の有害事象における背景因子（eCL_{CR}）別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない								因果関係が否定できない							
	HP-3150 群				プラセボ群				HP-3150 群				プラセボ群			
	eCL_{CR} (mL/min)				eCL_{CR} (mL/min)				eCL_{CR} (mL/min)				eCL_{CR} (mL/min)			
	90～ (N = 28) n (%)	60～< 90 (N = 22) n (%)	30～< 60 (N = 26) n (%)	< 30 (N = 1) n (%)	90～ (N = 20) n (%)	60～< 90 (N = 27) n (%)	30～< 60 (N = 29) n (%)	< 30 (N = 2) n (%)	90～ (N = 28) n (%)	60～< 90 (N = 22) n (%)	30～< 60 (N = 26) n (%)	< 30 (N = 1) n (%)	90～ (N = 20) n (%)	60～< 90 (N = 27) n (%)	30～< 60 (N = 29) n (%)	< 30 (N = 2) n (%)
有害事象全体	16 (57.1)	15 (68.2)	14 (53.8)	0 (0.0)	10 (50.0)	16 (59.3)	14 (48.3)	1 (50.0)	4 (14.3)	3 (13.6)	2 (7.7)	0 (0.0)	6 (30.0)	7 (25.9)	7 (24.1)	0 (0.0)
胃腸障害																
口内炎	1 (3.6)	1 (4.5)	2 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態																
適用部位そう痒感	0 (0.0)	1 (4.5)	2 (7.7)	0 (0.0)	5 (25.0)	3 (11.1)	5 (17.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	2 (7.7)	0 (0.0)	5 (25.0)	3 (11.1)	5 (17.2)	0 (0.0)
適用部位紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	3 (15.0)	3 (11.1)	2 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	3 (15.0)	3 (11.1)	2 (6.9)	0 (0.0)
臨床検査																
血小板数減少	3 (10.7)	3 (13.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単球百分率増加	3 (10.7)	1 (4.5)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	1 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中蛋白陽性	1 (3.6)	2 (9.1)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「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、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

統合解析報告書表 12.1.2.6-10 から引用

Confidential

表 2.7.4.7-29　06 試験の二重盲検期に発現した発現率 5%以上の有害事象における背景因子（eCL_{CR}）別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない								因果関係が否定できない							
	HP-3150 群				プラセボ群				HP-3150 群				プラセボ群			
	eCL_{CR} (mL/min)				eCL_{CR} (mL/min)				eCL_{CR} (mL/min)				eCL_{CR} (mL/min)			
	90～ (N = 40) n (%)	60～< 90 (N = 51) n (%)	30～< 60 (N = 29) n (%)	< 30 (N = 0) n (%)	90～ (N = 38) n (%)	60～< 90 (N = 59) n (%)	30～< 60 (N = 20) n (%)	< 30 (N = 1) n (%)	90～ (N = 40) n (%)	60～< 90 (N = 51) n (%)	30～< 60 (N = 29) n (%)	< 30 (N = 0) n (%)	90～ (N = 38) n (%)	60～< 90 (N = 59) n (%)	30～< 60 (N = 20) n (%)	< 30 (N = 1) n (%)
有害事象全体	22 (55.0)	34 (66.7)	17 (58.6)	-	26 (68.4)	32 (54.2)	12 (60.0)	1 (100.0)	6 (15.0)	9 (17.6)	0 (0.0)	-	7 (18.4)	11 (18.6)	3 (15.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態 適用部位そう痒感	3 (7.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	1 (2.6)	5 (8.5)	1 (5.0)	0 (0.0)	3 (7.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	1 (2.6)	5 (8.5)	1 (5.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症 上咽頭炎	3 (7.5)	3 (5.9)	2 (6.9)	-	2 (5.3)	3 (5.1)	2 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査																
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (5.0)	3 (5.9)	1 (3.4)	-	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (5.0)	2 (3.9)	2 (6.9)	-	1 (2.6)	3 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単球百分率増加	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (3.4)	-	3 (7.9)	2 (3.4)	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「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、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

06 試験総括報告書表 14.3.1-37 から引用

表 2.7.4.7-30　04 試験の発現率 5%以上の有害事象における背景因子（eCL_{CR}）別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無				症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無			
	全体				全体			
	eCL_{CR} (mL/min)				eCL_{CR} (mL/min)			
	90～、n (%)	60～< 90、n (%)	30～< 60、n (%)	< 30、n (%)	90～、n (%)	60～< 90、n (%)	30～< 60、n (%)	< 30、n (%)
例数	29	35	43	2	29	35	43	2
有害事象全体	19 (65.5)	30 (85.7)	35 (81.4)	1 (50.0)	3 (10.3)	10 (28.6)	9 (20.9)	0 (0.0)
胃腸障害								
下痢	3 (10.3)	4 (11.4)	7 (16.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	2 (6.9)	3 (8.6)	7 (16.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	3 (10.3)	4 (11.4)	5 (11.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)
嘔吐	3 (10.3)	4 (11.4)	3 (7.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)

Confidential

表 2.7.4.7-30　04 試験の発現率 5%以上の有害事象における背景因子（eCL_{CR}）別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係を問わない 症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無 全体 eCL_{CR} (mL/min)				因果関係が否定できない 症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無 全体 eCL_{CR} (mL/min)			
	90～、n (%)	60～< 90、n (%)	30～< 60、n (%)	< 30、n (%)	90～、n (%)	60～< 90、n (%)	30～< 60、n (%)	< 30、n (%)
例数	29	35	43	2	29	35	43	2
一般・全身障害および投与部位の状態								
倦怠感	3 (10.3)	2 (5.7)	3 (7.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症								
鼻咽頭炎	3 (10.3)	2 (5.7)	2 (4.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査								
白血球数減少	6 (20.7)	7 (20.0)	8 (18.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数増加	3 (10.3)	4 (11.4)	6 (14.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数減少	2 (6.9)	3 (8.6)	7 (16.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球百分率減少	3 (10.3)	4 (11.4)	4 (9.3)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (6.9)	4 (11.4)	5 (11.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (10.3)	1 (2.9)	6 (14.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (3.4)	5 (14.3)	4 (9.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)
好中球百分率減少	2 (6.9)	2 (5.7)	3 (7.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単球百分率増加	3 (10.3)	2 (5.7)	3 (7.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (6.9)	2 (5.7)	3 (7.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球百分率増加	3 (10.3)	2 (5.7)	1 (2.3)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (6.9)	1 (2.9)	3 (7.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好塩基球百分率増加	2 (6.9)	3 (8.6)	0 (0.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害								
食欲減退	1 (3.4)	1 (2.9)	4 (9.3)	1 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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）								
肺の悪性新生物	4 (13.8)	1 (2.9)	2 (4.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「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、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

04 試験総括報告書表 14.3.1-22 を一部改変

Confidential

表 2.7.4.7-31　03 試験の用量調節期に発現した発現率 5%以上の有害事象における背景因子（心機能障害の有無）別の有害事象発現率
（用量調節期の安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	心機能障害の有無		心機能障害の有無	
	なし (N = 194) n (%)	あり (N = 17) n (%)	なし (N = 194) n (%)	あり (N = 17) n (%)
有害事象全体	94 (48.5)	8 (47.1)	28 (14.4)	0 (0.0)
臨床検査				
白血球数減少	21 (10.8)	1 (5.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
血小板数減少	12 (6.2)	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「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、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

統合解析報告書表 12.1.1.6-10 から引用

Confidential

表 2.7.4.7-32　06 試験の用量調節期に発現した発現率 5%以上の有害事象における背景因子（心機能障害の有無）別の有害事象発現率
（用量調節期の安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	心機能障害の有無		心機能障害の有無	
	なし (N = 304) n (%)	あり (N = 35) n (%)	なし (N = 304) n (%)	あり (N = 35) n (%)
有害事象全体	203 (66.8)	24 (68.6)	67 (22.0)	5 (14.3)
胃腸障害				
下痢	16 (5.3)	1 (2.9)	1 (0.3)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態				
適用部位紅斑	17 (5.6)	0 (0.0)	17 (5.6)	0 (0.0)
臨床検査				
血中乳酸脱水素酵素増加	27 (8.9)	3 (8.6)	5 (1.6)	0 (0.0)
白血球数減少	16 (5.3)	6 (17.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球百分率減少	20 (6.6)	2 (5.7)	2 (0.7)	0 (0.0)
単球百分率増加	16 (5.3)	4 (11.4)	1 (0.3)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	17 (5.6)	2 (5.7)	5 (1.6)	0 (0.0)
血小板数減少	15 (4.9)	3 (8.6)	1 (0.3)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	16 (5.3)	1 (2.9)	7 (2.3)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「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、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

06 試験総括報告書表 14.3.1-27 から引用

Confidential

表 2.7.4.7-33　03 試験の二重盲検期に発現した発現率 5%以上の有害事象における背景因子（心機能障害の有無）別の有害事象発現率
（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	HP-3150 群		プラセボ群		HP-3150 群		プラセボ群	
	心機能障害の有無		心機能障害の有無		心機能障害の有無		心機能障害の有無	
	なし (N = 71) n (%)	あり (N = 6) n (%)	なし (N = 71) n (%)	あり (N = 8) n (%)	なし (N = 71) n (%)	あり (N = 6) n (%)	なし (N = 71) n (%)	あり (N = 8) n (%)
有害事象全体	41 (57.7)	4 (66.7)	37 (52.1)	5 (62.5)	8 (11.3)	1 (16.7)	18 (25.4)	3 (37.5)
胃腸障害								
口内炎	4 (5.6)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	2 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態								
適用部位そう痒感	2 (2.8)	1 (16.7)	13 (18.3)	1 (12.5)	2 (2.8)	1 (16.7)	13 (18.3)	1 (12.5)
適用部位紅斑	1 (1.4)	0 (0.0)	8 (11.3)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	8 (11.3)	0 (0.0)
臨床検査								
血小板数減少	6 (8.5)	0 (0.0)	2 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単球百分率増加	5 (7.0)	0 (0.0)	2 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中蛋白陽性	4 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「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、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

統合解析報告書表 12.1.2.6-11 から引用

Confidential

表 2.7.4.7-34　06 試験の二重盲検期に発現した発現率 5%以上の有害事象における背景因子（心機能障害の有無）別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	HP-3150 群		プラセボ群		HP-3150 群		プラセボ群	
	心機能障害の有無		心機能障害の有無		心機能障害の有無		心機能障害の有無	
	なし (N = 115) n (%)	あり (N = 5) n (%)	なし (N = 101) n (%)	あり (N = 17) n (%)	なし (N = 115) n (%)	あり (N = 5) n (%)	なし (N = 101) n (%)	あり (N = 17) n (%)
有害事象全体	69 (60.0)	4 (80.0)	63 (62.4)	8 (47.1)	14 (12.2)	1 (20.0)	20 (19.8)	1 (5.9)
一般・全身障害および投与部位の状態								
適用部位そう痒感	2 (1.7)	1 (20.0)	7 (6.9)	0 (0.0)	2 (1.7)	1 (20.0)	7 (6.9)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症								
上咽頭炎	8 (7.0)	0 (0.0)	7 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査								
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (4.3)	1 (20.0)	1 (1.0)	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	6 (5.2)	0 (0.0)	4 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単球百分率増加	2 (1.7)	0 (0.0)	4 (4.0)	2 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「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、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

06 試験総括報告書表 14.3.1-38 から引用

表 2.7.4.7-35　04 試験の発現率 5%以上の有害事象における背景因子（心機能障害の有無）別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無		症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無	
	全体		全体	
	心機能障害の有無		心機能障害の有無	
	なし、n (%)	あり、n (%)	なし、n (%)	あり、n (%)
例数	100	9	100	9
有害事象全体	78 (78.0)	7 (77.8)	21 (21.0)	1 (11.1)
胃腸障害				
下痢	14 (14.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
便秘	12 (12.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	11 (11.0)	1 (11.1)	1 (1.0)	0 (0.0)
嘔吐	9 (9.0)	1 (11.1)	1 (1.0)	0 (0.0)

Confidential

表 2.7.4.7-35　04 試験の発現率 5%以上の有害事象における背景因子（心機能障害の有無）別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無		症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無	
	全体		全体	
	心機能障害の有無		心機能障害の有無	
	なし、n (%)	あり、n (%)	なし、n (%)	あり、n (%)
例数	100	9	100	9
一般・全身障害および投与部位の状態				
倦怠感	6 (6.0)	2 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症				
鼻咽頭炎	6 (6.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査				
白血球数減少	19 (19.0)	2 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数増加	12 (12.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数減少	11 (11.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球百分率減少	11 (11.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	11 (11.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (8.0)	2 (22.2)	1 (1.0)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	9 (9.0)	1 (11.1)	1 (1.0)	0 (0.0)
好中球百分率減少	7 (7.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
単球百分率増加	8 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (5.0)	2 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球百分率増加	6 (6.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	6 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好塩基球百分率増加	5 (5.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害				
食欲減退	5 (5.0)	2 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
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）				
肺の悪性新生物	7 (7.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「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、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

04 試験総括報告書表 14.3.1-23 を一部改変

Confidential

表 2.7.4.7-36　03 試験の二重盲検期に発現した発現率 5%以上の有害事象における背景因子（治験薬投与量）別の有害事象発現率
（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない						因果関係が否定できない					
	HP-3150 群			プラセボ群			HP-3150 群			プラセボ群		
	治験薬投与量 (mg)			治験薬投与量 (mg)			治験薬投与量 (mg)			治験薬投与量 (mg)		
	75 (N = 40) n (%)	150 (N = 22) n (%)	225 (N = 15) n (%)	75 (N = 34) n (%)	150 (N = 32) n (%)	225 (N = 13) n (%)	75 (N = 40) n (%)	150 (N = 22) n (%)	225 (N = 15) n (%)	75 (N = 34) n (%)	150 (N = 32) n (%)	225 (N = 13) n (%)
有害事象全体	23 (57.5)	13 (59.1)	9 (60.0)	20 (58.8)	16 (50.0)	6 (46.2)	3 (7.5)	4 (18.2)	2 (13.3)	9 (26.5)	10 (31.3)	2 (15.4)
胃腸障害												
口内炎	2 (5.0)	2 (9.1)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態												
適用部位そう痒感	1 (2.5)	1 (4.5)	1 (6.7)	4 (11.8)	8 (25.0)	2 (15.4)	1 (2.5)	1 (4.5)	1 (6.7)	4 (11.8)	8 (25.0)	2 (15.4)
適用部位紅斑	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	3 (8.8)	4 (12.5)	1 (7.7)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	3 (8.8)	4 (12.5)	1 (7.7)
臨床検査												
血小板数減少	2 (5.0)	3 (13.6)	1 (6.7)	1 (2.9)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単球百分率増加	0 (0.0)	3 (13.6)	2 (13.3)	1 (2.9)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中蛋白陽性	1 (2.5)	1 (4.5)	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「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、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

統合解析報告書表 12.1.2.6-5 から引用

Confidential

表 2.7.4.7-37　06 試験の二重盲検期に発現した発現率 5%以上の有害事象における背景因子（治験薬投与量）別の有害事象発現率
（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	HP-3150 群		プラセボ群		HP-3150 群		プラセボ群	
	治験薬投与量 (mg)		治験薬投与量 (mg)		治験薬投与量 (mg)		治験薬投与量 (mg)	
	150 (N = 55) n (%)	225 (N = 65) n (%)	150 (N = 53) n (%)	225 (N = 65) n (%)	150 (N = 55) n (%)	225 (N = 65) n (%)	150 (N = 53) n (%)	225 (N = 65) n (%)
有害事象全体	36 (65.5)	37 (56.9)	31 (58.5)	40 (61.5)	9 (16.4)	6 (9.2)	10 (18.9)	11 (16.9)
一般・全身障害および投与部位の状態								
適用部位そう痒感	2 (3.6)	1 (1.5)	3 (5.7)	4 (6.2)	2 (3.6)	1 (1.5)	3 (5.7)	4 (6.2)
感染症および寄生虫症								
上咽頭炎	4 (7.3)	4 (6.2)	4 (7.5)	3 (4.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査								
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (5.5)	3 (4.6)	1 (1.9)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
血中乳酸脱水素酵素増加	4 (7.3)	2 (3.1)	1 (1.9)	3 (4.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単球百分率増加	2 (3.6)	0 (0.0)	2 (3.8)	4 (6.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「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、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

06 試験総括報告書表 14.3.1-32 から引用

Confidential

表 2.7.4.7-38　03 試験の用量調節期に発現した発現率 5%以上の有害事象における背景因子（CYP2C9 阻害薬併用の有無）別の有害事象発現率
（用量調節期の安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	CYP2C9 阻害薬併用の有無		CYP2C9 阻害薬併用の有無	
	なし (N = 114) n (%)	あり (N = 97) n (%)	なし (N = 114) n (%)	あり (N = 97) n (%)
有害事象全体	56 (49.1)	46 (47.4)	18 (15.8)	10 (10.3)
臨床検査				
白血球数減少	11 (9.6)	11 (11.3)	1 (0.9)	0 (0.0)
血小板数減少	6 (5.3)	6 (6.2)	2 (1.8)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「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、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。
「CYP2C9 阻害薬併用の有無」は、用量調節期中の併用の有無を示す。

統合解析報告書表 12.1.1.6-6 から引用

Confidential

表 2.7.4.7-39　06 試験の用量調節期に発現した発現率 5%以上の有害事象における背景因子（CYP2C9 阻害薬併用の有無）別の有害事象発現率
（用量調節期の安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	CYP2C9 阻害薬併用の有無		CYP2C9 阻害薬併用の有無	
	なし (N = 199) n (%)	あり (N = 140) n (%)	なし (N = 199) n (%)	あり (N = 140) n (%)
有害事象全体	134 (67.3)	93 (66.4)	33 (16.6)	39 (27.9)
胃腸障害				
下痢	8 (4.0)	9 (6.4)	1 (0.5)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態				
適用部位紅斑	8 (4.0)	9 (6.4)	8 (4.0)	9 (6.4)
臨床検査				
血中乳酸脱水素酵素増加	16 (8.0)	14 (10.0)	1 (0.5)	4 (2.9)
白血球数減少	14 (7.0)	8 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球百分率減少	13 (6.5)	9 (6.4)	1 (0.5)	1 (0.7)
単球百分率増加	13 (6.5)	7 (5.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10 (5.0)	9 (6.4)	2 (1.0)	3 (2.1)
血小板数減少	13 (6.5)	5 (3.6)	1 (0.5)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (3.0)	11 (7.9)	2 (1.0)	5 (3.6)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「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、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

「CYP2C9 阻害薬併用の有無」は、用量調節期中の併用の有無を示す。

06 試験総括報告書表 14.3.1-23 から引用

Confidential

表 2.7.4.7-40　03 試験の二重盲検期に発現した発現率 5%以上の有害事象における背景因子（CYP2C9 阻害薬併用の有無）別の有害事象発現率
（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	HP-3150 群		プラセボ群		HP-3150 群		プラセボ群	
	CYP2C9 阻害薬併用の有無		CYP2C9 阻害薬併用の有無		CYP2C9 阻害薬併用の有無		CYP2C9 阻害薬併用の有無	
	なし (N = 39) n (%)	あり (N = 38) n (%)	なし (N = 43) n (%)	あり (N = 36) n (%)	なし (N = 39) n (%)	あり (N = 38) n (%)	なし (N = 43) n (%)	あり (N = 36) n (%)
有害事象全体	22 (56.4)	23 (60.5)	23 (53.5)	19 (52.8)	5 (12.8)	4 (10.5)	12 (27.9)	9 (25.0)
胃腸障害								
口内炎	2 (5.1)	2 (5.3)	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (2.6)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態								
適用部位そう痒感	1 (2.6)	2 (5.3)	8 (18.6)	6 (16.7)	1 (2.6)	2 (5.3)	8 (18.6)	6 (16.7)
適用部位紅斑	0 (0.0)	1 (2.6)	5 (11.6)	3 (8.3)	0 (0.0)	1 (2.6)	5 (11.6)	3 (8.3)
臨床検査								
血小板数減少	1 (2.6)	5 (13.2)	1 (2.3)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単球百分率増加	3 (7.7)	2 (5.3)	2 (4.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中蛋白陽性	3 (7.7)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「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、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

「CYP2C9 阻害薬併用の有無」は、二重盲検期中の併用の有無を示す。

統合解析報告書表 12.1.2.6-7 から引用

Confidential

表 2.7.4.7-41　06 試験の二重盲検期に発現した発現率 5%以上の有害事象における背景因子（CYP2C9 阻害薬併用の有無）別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	HP-3150 群		プラセボ群		HP-3150 群		プラセボ群	
	CYP2C9 阻害薬併用の有無		CYP2C9 阻害薬併用の有無		CYP2C9 阻害薬併用の有無		CYP2C9 阻害薬併用の有無	
	なし (N = 68) n (%)	あり (N = 52) n (%)	なし (N = 71) n (%)	あり (N = 47) n (%)	なし (N = 68) n (%)	あり (N = 52) n (%)	なし (N = 71) n (%)	あり (N = 47) n (%)
有害事象全体	39 (57.4)	34 (65.4)	45 (63.4)	26 (55.3)	7 (10.3)	8 (15.4)	11 (15.5)	10 (21.3)
一般・全身障害および投与部位の状態								
適用部位そう痒感	2 (2.9)	1 (1.9)	5 (7.0)	2 (4.3)	2 (2.9)	1 (1.9)	5 (7.0)	2 (4.3)
感染症および寄生虫症								
上咽頭炎	5 (7.4)	3 (5.8)	4 (5.6)	3 (6.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査								
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (5.9)	2 (3.8)	1 (1.4)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (4.4)	3 (5.8)	2 (2.8)	2 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単球百分率増加	1 (1.5)	1 (1.9)	5 (7.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver[redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「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、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

「CYP2C9 阻害薬併用の有無」は、二重盲検期中の併用の有無を示す。

06 試験総括報告書表 14.3.1-34 から引用

表 2.7.4.7-42　04 試験の発現率 5%以上の有害事象における背景因子（CYP2C9 阻害薬併用の有無）別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無		症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無	
	全体		全体	
	CYP2C9 阻害薬併用の有無		CYP2C9 阻害薬併用の有無	
	なし、n (%)	あり、n (%)	なし、n (%)	あり、n (%)
例数	40	69	40	69
有害事象全体	33 (82.5)	52 (75.4)	9 (22.5)	13 (18.8)
胃腸障害				
下痢	6 (15.0)	8 (11.6)	1 (2.5)	0 (0.0)
便秘	4 (10.0)	8 (11.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	8 (20.0)	4 (5.8)	0 (0.0)	1 (1.4)

Confidential

表 2.7.4.7-42　04 試験の発現率 5%以上の有害事象における背景因子（CYP2C9 阻害薬併用の有無）別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無		症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無	
	全体		全体	
	CYP2C9 阻害薬併用の有無		CYP2C9 阻害薬併用の有無	
	なし、n (%)	あり、n (%)	なし、n (%)	あり、n (%)
例数	40	69	40	69
嘔吐	7 (17.5)	3 (4.3)	1 (2.5)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態				
倦怠感	6 (15.0)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症				
鼻咽頭炎	3 (7.5)	4 (5.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査				
白血球数減少	10 (25.0)	11 (15.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数増加	6 (15.0)	7 (10.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数減少	5 (12.5)	7 (10.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球百分率減少	5 (12.5)	7 (10.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	8 (20.0)	3 (4.3)	1 (2.5)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (10.0)	6 (8.7)	1 (2.5)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	6 (15.0)	4 (5.8)	1 (2.5)	0 (0.0)
好中球百分率減少	4 (10.0)	4 (5.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
単球百分率増加	4 (10.0)	4 (5.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (5.0)	5 (7.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球百分率増加	4 (10.0)	3 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (7.5)	3 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
好塩基球百分率増加	2 (5.0)	4 (5.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害				
食欲減退	5 (12.5)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
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）				
肺の悪性新生物	0 (0.0)	7 (10.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「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、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

04 試験総括報告書表 14.3.1-19 を一部改変

Confidential

表 2.7.4.7-43　03 試験の用量調節期に発現した発現率 5%以上の有害事象における背景因子（CYP2C9 誘導薬併用の有無）別の有害事象発現率
（用量調節期の安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	CYP2C9 誘導薬併用の有無		CYP2C9 誘導薬併用の有無	
	なし (N = 188) n (%)	あり (N = 23) n (%)	なし (N = 188) n (%)	あり (N = 23) n (%)
有害事象全体	89 (47.3)	13 (56.5)	28 (14.9)	0 (0.0)
臨床検査				
白血球数減少	20 (10.6)	2 (8.7)	1 (0.5)	0 (0.0)
血小板数減少	12 (6.4)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「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、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。
「CYP2C9 誘導薬併用の有無」は、用量調節期中の併用の有無を示す。

統合解析報告書表 12.1.1.6-7 から引用

Confidential

表 2.7.4.7-44　06 試験の用量調節期に発現した発現率 5%以上の有害事象における背景因子（CYP2C9 誘導薬併用の有無）別の有害事象発現率
（用量調節期の安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	CYP2C9 誘導薬併用の有無		CYP2C9 誘導薬併用の有無	
	なし (N = 295) n (%)	あり (N = 44) n (%)	なし (N = 295) n (%)	あり (N = 44) n (%)
有害事象全体	195 (66.1)	32 (72.7)	61 (20.7)	11 (25.0)
胃腸障害				
下痢	15 (5.1)	2 (4.5)	1 (0.3)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態				
適用部位紅斑	15 (5.1)	2 (4.5)	15 (5.1)	2 (4.5)
臨床検査				
血中乳酸脱水素酵素増加	22 (7.5)	8 (18.2)	3 (1.0)	2 (4.5)
白血球数減少	19 (6.4)	3 (6.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球百分率減少	17 (5.8)	5 (11.4)	2 (0.7)	0 (0.0)
単球百分率増加	16 (5.4)	4 (9.1)	1 (0.3)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	15 (5.1)	4 (9.1)	4 (1.4)	1 (2.3)
血小板数減少	16 (5.4)	2 (4.5)	1 (0.3)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	12 (4.1)	5 (11.4)	4 (1.4)	3 (6.8)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「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、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

「CYP2C9 誘導薬併用の有無」は、用量調節期中の併用の有無を示す。

06 試験総括報告書 14.3.1-24 から引用

Confidential

表 2.7.4.7-45　03 試験の二重盲検期に発現した発現率 5%以上の有害事象における背景因子（CYP2C9 誘導薬併用の有無）別の有害事象発現率
（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	HP-3150 群		プラセボ群		HP-3150 群		プラセボ群	
	CYP2C9 誘導薬併用の有無		CYP2C9 誘導薬併用の有無		CYP2C9 誘導薬併用の有無		CYP2C9 誘導薬併用の有無	
	なし (N = 68) n (%)	あり (N = 9) n (%)	なし (N = 66) n (%)	あり (N = 13) n (%)	なし (N = 68) n (%)	あり (N = 9) n (%)	なし (N = 66) n (%)	あり (N = 13) n (%)
有害事象全体	38 (55.9)	7 (77.8)	33 (50.0)	9 (69.2)	7 (10.3)	2 (22.2)	17 (25.8)	4 (30.8)
胃腸障害								
口内炎	3 (4.4)	1 (11.1)	1 (1.5)	0 (0.0)	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態								
適用部位そう痒感	2 (2.9)	1 (11.1)	10 (15.2)	4 (30.8)	2 (2.9)	1 (11.1)	10 (15.2)	4 (30.8)
適用部位紅斑	1 (1.5)	0 (0.0)	5 (7.6)	3 (23.1)	1 (1.5)	0 (0.0)	5 (7.6)	3 (23.1)
臨床検査								
血小板数減少	4 (5.9)	2 (22.2)	1 (1.5)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単球百分率増加	5 (7.4)	0 (0.0)	2 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中蛋白陽性	4 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「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、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

「CYP2C9 誘導薬併用の有無」は、二重盲検期中の併用の有無を示す。

統合解析報告書表 12.1.2.6-8 から引用

Confidential

表 2.7.4.7-46　06 試験の二重盲検期に発現した発現率 5%以上の有害事象における背景因子（CYP2C9 誘導薬併用の有無）別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	HP-3150 群		プラセボ群		HP-3150 群		プラセボ群	
	CYP2C9 誘導薬併用の有無		CYP2C9 誘導薬併用の有無		CYP2C9 誘導薬併用の有無		CYP2C9 誘導薬併用の有無	
	なし (N = 105) n (%)	あり (N = 15) n (%)	なし (N = 101) n (%)	あり (N = 17) n (%)	なし (N = 105) n (%)	あり (N = 15) n (%)	なし (N = 101) n (%)	あり (N = 17) n (%)
有害事象全体	63 (60.0)	10 (66.7)	61 (60.4)	10 (58.8)	14 (13.3)	1 (6.7)	14 (13.9)	7 (41.2)
一般・全身障害および投与部位の状態								
適用部位そう痒感	3 (2.9)	0 (0.0)	4 (4.0)	3 (17.6)	3 (2.9)	0 (0.0)	4 (4.0)	3 (17.6)
感染症および寄生虫症								
上咽頭炎	8 (7.6)	0 (0.0)	7 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査								
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (4.8)	1 (6.7)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	6 (5.7)	0 (0.0)	4 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単球百分率増加	2 (1.9)	0 (0.0)	6 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「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、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

「CYP2C9 誘導薬併用の有無」は、二重盲検期中の併用の有無を示す。

06 試験総括報告書 14.3.1-35 から引用

表 2.7.4.7-47　04 試験の発現率 5%以上の有害事象における背景因子（CYP2C9 誘導薬併用の有無）別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無		症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無	
	全体		全体	
	CYP2C9 誘導薬併用の有無		CYP2C9 誘導薬併用の有無	
	なし、n (%)	あり、n (%)	なし、n (%)	あり、n (%)
例数	94	15	94	15
有害事象全体	70 (74.5)	15 (100.0)	18 (19.1)	4 (26.7)
胃腸障害				
下痢	11 (11.7)	3 (20.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
便秘	8 (8.5)	4 (26.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	9 (9.6)	3 (20.0)	1 (1.1)	0 (0.0)

Confidential

表 2.7.4.7-47　04 試験の発現率 5%以上の有害事象における背景因子（CYP2C9 誘導薬併用の有無）別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
	症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無		症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無	
	全体		全体	
	CYP2C9 誘導薬併用の有無		CYP2C9 誘導薬併用の有無	
	なし、n (%)	あり、n (%)	なし、n (%)	あり、n (%)
例数	94	15	94	15
嘔吐	8 (8.5)	2 (13.3)	1 (1.1)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態				
倦怠感	5 (5.3)	3 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症				
鼻咽頭炎	5 (5.3)	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査				
白血球数減少	13 (13.8)	8 (53.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数増加	7 (7.4)	6 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数減少	7 (7.4)	5 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球百分率減少	7 (7.4)	5 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	8 (8.5)	3 (20.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (7.4)	3 (20.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	7 (7.4)	3 (20.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
好中球百分率減少	6 (6.4)	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
単球百分率増加	6 (6.4)	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (4.3)	3 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球百分率増加	5 (5.3)	2 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (3.2)	3 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好塩基球百分率増加	6 (6.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害				
食欲減退	4 (4.3)	3 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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）				
肺の悪性新生物	4 (4.3)	3 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「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、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

04 試験総括報告書表 14.3.1-20 を一部改変

Confidential

2.7.4.8 参考文献

1) US. FDA. Guidance for Industry. Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function - Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling. Draft guidance. March 2010.

ジクトルテープ 75mg

2.7.5

参考文献

久光製薬株式会社

2.7.5　参考文献

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

「2.7.1.5 参考文献」参照

2.7.2　臨床薬理の概要

「2.7.2.6 参考文献」参照

2.7.3　臨床的有効性の概要

「2.7.3.7 参考文献」参照

2.7.4　臨床的安全性の概要

「2.7.4.8 参考文献」参照

ジクトルテープ 75mg

2.7.6

個々の試験のまとめ

久光製薬株式会社

目次

2.7.6.1 健康成人を対象とした単回投与試験（治験実施計画書番号：HP-5000-JP-01、資料番号：5.3.3.1-1、参考資料） 7
2.7.6.1.1 被験者の内訳 14
2.7.6.1.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 14
2.7.6.1.3 治験薬の投与状況 14
2.7.6.1.4 薬物動態の解析 14
2.7.6.1.4.1 血漿中ジクロフェナク濃度 14
2.7.6.1.4.2 薬物動態パラメータ 15
2.7.6.1.4.3 薬物動態パラメータの用量相関 16
2.7.6.1.4.4 薬物動態パラメータの製剤比（相対的バイオアベイラビリティ） 16
2.7.6.1.4.5 推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率 17
2.7.6.1.5 安全性 17
2.7.6.1.5.1 有害事象及び因果関係が否定できない有害事象（副作用） 17
2.7.6.1.5.2 死亡、その他の重篤な有害事象 18
2.7.6.1.5.3 その他の重要な有害事象 18
2.7.6.1.5.4 臨床検査値の評価 18
2.7.6.1.5.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 18
2.7.6.1.6 結論 20
2.7.6.2 健康成人を対象とした反復投与試験（治験実施計画書番号：HP-3150-JP-02、資料番号：5.3.3.1-2、参考資料） 21
2.7.6.2.1 被験者の内訳 28
2.7.6.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 28
2.7.6.2.3 治験薬の投与状況 28
2.7.6.2.4 薬物動態の解析 29
2.7.6.2.4.1 血漿中ジクロフェナク濃度 29
2.7.6.2.4.2 薬物動態パラメータ 31
2.7.6.2.4.3 定常状態の検討 32
2.7.6.2.4.4 血漿中ジクロフェナクの薬物動態パラメータの累積係数 35
2.7.6.2.4.5 薬物動態パラメータの製剤比（相対的バイオアベイラビリティ） 36
2.7.6.2.4.6 推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率 37
2.7.6.2.5 安全性 40
2.7.6.2.5.1 有害事象及び因果関係が否定できない有害事象（副作用） 40
2.7.6.2.5.2 死亡、その他の重篤な有害事象 42
2.7.6.2.5.3 その他の重要な有害事象 42
2.7.6.2.5.4 臨床検査値の評価 42
2.7.6.2.5.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 42
2.7.6.2.6 結論 44

2.7.6.3 健康成人を対象とした単回投与及び反復投与試験（治験実施計画書番号：HP-3150-JP-05、資料番号：5.3.3.1-3） 46
2.7.6.3.1 被験者の内訳 54
2.7.6.3.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 54
2.7.6.3.3 治験薬の投与状況 54
2.7.6.3.4 薬物動態の解析 55
2.7.6.3.4.1 血漿中ジクロフェナク濃度 55
2.7.6.3.4.2 薬物動態パラメータ 56
2.7.6.3.4.3 HP-3150反復投与時の最終剥離時点に対する各日投与後24時間の血漿中ジクロフェナク濃度の比 57
2.7.6.3.4.4 HP-3150反復投与時の治験薬投与14回目の薬物動態パラメータに対する7回目の薬物動態パラメータの比 58
2.7.6.3.4.5 HP-3150反復投与時のジクロフェナクの累積係数 58
2.7.6.3.4.6 HP-3150-E2単回投与時の薬物動態パラメータに対するHP-3150反復投与時における投与1回目の薬物動態パラメータの製剤比（相対的バイオアベイラビリティ） 58
2.7.6.3.4.7 推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率 59
2.7.6.3.5 安全性 60
2.7.6.3.5.1 有害事象及び因果関係が否定できない有害事象（副作用） 60
2.7.6.3.5.2 死亡、その他の重篤な有害事象 60
2.7.6.3.5.3 その他の重要な有害事象 61
2.7.6.3.5.4 臨床検査値の評価 61
2.7.6.3.5.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 61
2.7.6.3.6 結論 61
2.7.6.4 がん疼痛患者を対象とした第II / III相試験（治験実施計画書番号：HP-3150-JP-03、資料番号：5.3.5.1-1） 63
2.7.6.4.1 患者の内訳 73
2.7.6.4.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 76
2.7.6.4.3 治験薬の投与状況 79
2.7.6.4.4 有効性 79
2.7.6.4.4.1 主要評価項目：二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間 79
2.7.6.4.4.2 副次評価項目 81
2.7.6.4.5 安全性 89
2.7.6.4.5.1 有害事象及び因果関係が否定できない有害事象（副作用） 89
2.7.6.4.5.2 治験薬投与部位の有害事象・因果関係が否定できない有害事象 103
2.7.6.4.5.3 死亡、その他の重篤な有害事象 104
2.7.6.4.5.4 その他の重要な有害事象 106
2.7.6.4.5.5 治験薬の投与中止に至った有害事象 108
2.7.6.4.5.6 臨床検査値の評価 110

2.7.6.4.5.7 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 110
2.7.6.4.6 結論 110
2.7.6.4.7 付録 112
2.7.6.5 がん疼痛患者を対象とした第III相試験（治験実施計画書番号：HP-3150-JP-06、資料番号：5.3.5.1-2） 113
2.7.6.5.1 患者の内訳 123
2.7.6.5.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 126
2.7.6.5.3 治験薬の投与状況 129
2.7.6.5.4 有効性 129
2.7.6.5.4.1 主要評価項目：二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間 129
2.7.6.5.4.2 副次評価項目 131
2.7.6.5.5 安全性 138
2.7.6.5.5.1 有害事象及び因果関係が否定できない有害事象（副作用） 138
2.7.6.5.5.2 治験薬投与部位の有害事象・因果関係が否定できない有害事象 154
2.7.6.5.5.3 死亡、その他の重篤な有害事象 155
2.7.6.5.5.4 その他の重要な有害事象 157
2.7.6.5.5.5 治験薬の投与中止に至った有害事象 159
2.7.6.5.5.6 臨床検査値の評価 161
2.7.6.5.5.7 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 162
2.7.6.5.6 結論 162
2.7.6.5.7 付録 164
2.7.6.6 がん疼痛患者を対象とした長期投与試験（治験実施計画書番号：HP-3150-JP-04、資料番号：5.3.5.2-1） 166
2.7.6.6.1 患者の内訳 174
2.7.6.6.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 176
2.7.6.6.3 治験薬の投与状況 178
2.7.6.6.4 有効性 179
2.7.6.6.4.1 VAS 179
2.7.6.6.4.2 患者満足度 183
2.7.6.6.4.3 医師満足度 184
2.7.6.6.4.4 痛みの強度尺度 185
2.7.6.6.4.5 睡眠の質 185
2.7.6.6.4.6 アセトアミノフェン救済措置（レスキュー）量、回数 186
2.7.6.6.5 薬物動態 187
2.7.6.6.5.1 血漿中ジクロフェナク濃度 187
2.7.6.6.5.2 使用済み治験薬より算出した推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率 190
2.7.6.6.6 安全性 192
2.7.6.6.6.1 有害事象及び因果関係が否定できない有害事象（副作用） 192

2.7.6.6.6.2 発現時期別の有害事象発現率 206
2.7.6.6.6.3 治験薬投与部位の有害事象・因果関係が否定できない有害事象 206
2.7.6.6.6.4 死亡、その他の重篤な有害事象 206
2.7.6.6.6.5 その他の重要な有害事象 208
2.7.6.6.6.6 治験薬の投与中止に至った有害事象 209
2.7.6.6.6.7 臨床検査値の評価 210
2.7.6.6.6.8 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 210
2.7.6.6.7 結論 211
2.7.6.6.8 付録 212
2.7.6.7 参考文献 214

略号一覧

略号	省略していない表現又は定義
HP-3150	ジクロフェナクナトリウムを 1cm^2 あたり 1.07mg 含有（1.07mg/cm^2）するテープ剤 （申請製剤は、1 枚（70cm^2）中にジクロフェナクナトリウムを 75mg 含有するテープ剤） ［03 試験、04 試験、05 試験及び 06 試験で用いた製剤］
HP-3150-E1	同上 ［01 試験及び 02 試験で用いた製剤］
HP-3150-E2	同上（HP-3150-E1 とは付着性に関与する添加物の含量が異なる製剤） ［02 試験及び 05 試験で用いた製剤］
HP-5000	HP-3150-E1 と同じ処方の製剤。一部の試験において、HP-3150-E1 を HP-5000 として記載した。なお、M5 は「HP-5000」の表記のままとし、それ以外の上位モジュール（M2.7.6 等）では治験のタイトル以外「HP-3150」の表記に置き換える。

略号	省略していない表現又は定義
ALT	L-alanine: 2-oxoglutarate aminotransferase : アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	L-aspartate: 2-oxoglutarate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC_{0-t}	0～t 時間までの血中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-24}	0～24 時間までの血中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	0～無限時間までの血中濃度-時間曲線下面積
$\%AUC_{extra}$	$AUC_{0-\infty}$の推定部分の割合
BMI	body mass index：肥満指数
CK	creatine kinase：クレアチンキナーゼ
CL/F	apparent total body clearance：静脈内投与以外の投与経路における見かけのクリアランス
C_{max}	単回又は反復投与時における最高血中濃度
CPK	creatine phospho kinase：クレアチンホスホキナーゼ
CT	computed tomography：コンピュータ断層撮影法
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events：有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome P450：チトクローム P450
eCL_{CR}	Cockcroft-Gault の式より算出される推定クレアチニンクリアランス
FAS	full analysis set：最大の解析対象集団
FDA	U.S. Food and Drug Administration：アメリカ食品医薬品局
GCP	Good Clinical Practice：平成 9 年 3 月 27 日付「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」、改正 GCP 省令及び関連通知
GMR	geometric mean ratio：幾何平均値の比
HIV	human immunodeficiency virus：ヒト免疫不全ウイルス
JCOG	Japan Clinical Oncology Group：日本臨床腫瘍研究グループ
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology/J：ICH 国際医薬用語集日本語版
PPS	per protocol set：治験実施計画書に適合した対象集団
PT	preferred term：基本語

略号	省略していない表現又は定義
QT	心電図の QRS 波の開始から T 波の終了までの時間
QTc	corrected QT：補正 QT
R_{obs}	実際に薬物を反復投与した結果として得られた累積係数
RR	心電図の RR 間隔
SOC	system organ class：器官別大分類
$t_{1/2}$	log 濃度-時間曲線における終末相の傾き（λ_z）から算出した消失半減期
t_{max}	最高血中濃度到達時間
VAS	visual analog scale：視覚アナログスケール

用語の定義一覧

用語	定義
01 試験	健康成人を対象とした単回投与試験 （治験実施計画書番号：HP-5000-JP-01）
02 試験	健康成人を対象とした反復投与試験 （治験実施計画書番号：HP-3150-JP-02）
03 試験	がん疼痛患者を対象とした第 II / III 相試験 （治験実施計画書番号：HP-3150-JP-03）
04 試験	がん疼痛患者を対象とした長期投与試験 （治験実施計画書番号：HP-3150-JP-04）
05 試験	健康成人を対象とした単回投与及び反復投与試験 （治験実施計画書番号：HP-3150-JP-05）
06 試験	がん疼痛患者を対象とした第 III 相試験 （治験実施計画書番号：HP-3150-JP-06）

2.7.6.1 健康成人を対象とした単回投与試験（治験実施計画書番号：HP-5000-JP-01、資料番号：5.3.3.1-1、参考資料）

<table>
<tr><td colspan="2">治験の標題：HP-5000 の単回投与試験</td></tr>
<tr><td colspan="2">実施医療機関：1 施設</td></tr>
<tr><td>治験期間：
治験開始日（最初の被験者の同意取得日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
治験終了日［最後の被験者の最終観察日（追跡調査日を含む）］：
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日</td><td>開発のフェーズ：
第 I 相
臨床試験の種類：
臨床薬理試験</td></tr>
<tr><td colspan="2">目的：
健康成人男性を対象にジクロフェナクナトリウム含有テープ剤 HP-3150-E1（ジクロフェナクナトリウムとして 150mg 含有）を 1 枚又は 3 枚、24 時間単回投与した際の薬物動態について、ジクロフェナクナトリウムカプセル（ジクロフェナクナトリウムとして 37.5mg 含有）を対照に検討した。また、HP-3150-E1 の安全性について検討した。</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験方法：
非盲検、2 群 3 期クロスオーバー試験により実施した。
登録した健康成人男性被験者 12 例を 6 例ずつの 2 グループに分け、第 I 期及び第 II 期に HP-3150-E1 1 枚及び 3 枚をクロスオーバー法により、それぞれ腰背部に 24 時間単回投与した。第 III 期に 12 例全例にジクロフェナクナトリウムカプセル 1 カプセルを単回経口投与した。なお、休薬期間（治験薬剥離から次回治験薬投与までの期間）を 6 日間とした。
観察、検査、調査スケジュールを表 2.7.6.1-1～表 2.7.6.1-3 に示した。</td></tr>
<tr><td colspan="2">被験者数（計画時及び解析時）：
［計画時］
12 例
［解析時］
登録された被験者：12 例
治験薬が投与された被験者：12 例
薬物動態解析対象集団：12 例
安全性解析対象集団：12 例
［被験者数の設定根拠］
薬物動態の検討に必要な例数として設定した。</td></tr>
<tr><td colspan="2">診断及び主要な組入れ基準：
［対象］
健康成人男性
［選択基準］
以下の全ての条件を満たす者を対象とした。
(1) 同意取得日の年齢が 20 歳以上 40 歳未満の健康成人男性
(2) BMI（肥満指数）[a)]が 18.5 以上 25.0 未満の者
a：BMI（kg/m^2）＝ 体重（kg）/［身長（m）］^{2}</td></tr>
</table>

(3) 本人が治験薬及び本治験の目的・内容について十分な説明を受け、自発的に志願し、治験参加に文書で同意した者

［除外基準］

以下のいずれかの条件に該当する者は対象から除外した。

(1) 腰背部に評価を妨げる皮膚疾患（皮膚炎、色素異常、外傷等）に罹患している者、又は皮膚異常（皮疹、萎縮性皮膚、易損性皮膚、異常乾燥皮膚等）を有する者

(2) 体毛により治験薬投与部位が確保できない者、治験薬投与予定部位に入れ墨又は母斑がある者、もしくは頻繁に皮膚を日焼けしている者

(3) アトピー性皮膚炎に罹患している者、又はその既往歴を有する者

(4) 皮膚適用製剤（市販薬を含む）又は絆創膏等のテープに対して皮膚が過敏性を示すことがわかっている者

(5) 重篤な心機能、血管系、腎臓、肝臓、消化器系、内分泌系、神経系、皮膚、代謝系又は免疫系の疾患を有する者、もしくはその既往歴を有する者

(6) 血液に異常（再生不良性貧血、溶血性貧血、無顆粒球症、血小板減少等）を有する者、又はその既往歴を有する者

(7) 出血傾向のある者

(8) 高血圧症を有する者

(9) 消化性潰瘍を有する者、又はその既往歴を有する者

(10) 食道通過障害を有する者

(11) アスピリン喘息を有する者、又はその既往歴を有する者

(12) 気管支喘息を有する者

(13) 潰瘍性大腸炎、クローン病又は全身性エリテマトーデスを有する者

(14) ジクロフェナクナトリウムに対し過敏症の既往歴を有する者

(15) 安静時 12 誘導心電図検査により臨床的異常が認められた者、QT / QTc [a)]間隔の著明な延長がある者、又は QTc 間隔 ＞450ms が繰り返し認められる者

a：Fridericia 補正法による補正値 $QTc = QT / RR^{0.33}$

(16) スクリーニング検査 [b)]（事前検査、投与前日検査、投与前検査）において、治験責任医師又は治験分担医師により本治験への参加が不適格と判定された者

b：被験者背景、診察、バイタルサイン、12 誘導心電図検査、臨床検査

(17) 治験薬投与前 4 週間以内に以下の薬剤を服用した者、又はこれらの薬剤を治験薬投与後から退院時までの期間中に服用する必要のある者

【ジクロフェナクの血中濃度を上昇させるおそれのある薬物】

TS-1、UFT、テガフール、フルオロウラシル、ドキシフルリジン、カペシタビン、カルモフール、ミコナゾール、フルコナゾール、スルファフェナゾール、アミオダロン、ブコローム、ベンズブロマロン

【ジクロフェナクの血中濃度を低下させるおそれのある薬物】

リファンピシン、フェノバルビタール、フェニトイン、カルバマゼピン、アプレピタント

(18) 治験薬投与前 2 週間以内に全身的又は局所的に薬剤を投与された者

(19) 治験薬投与前 16 週間以内に他の治験に参加した者
(20) 治験薬投与前 12 週間以内に 400mL 以上又は 4 週間以内に 200mL 以上の採血又は失血をした者
(21) 治験薬投与前 2 週間以内に成分献血（血漿成分又は血小板成分献血）を実施した者
(22) B 型肝炎、C 型肝炎、梅毒又は HIV 検査の結果が陽性であった者
(23) 喫煙の習慣のある者又は禁煙後 24 週間以上経過していない者
(24) 入院期間中の禁酒又は禁煙を保てない者
(25) 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格と判断した者

被験薬、用量及び投与方法、製造番号：

(1) 被験薬

HP-3150-E1（1 枚中にジクロフェナクナトリウム 150mg を含有する 140cm^2 のテープ剤）

(2) 用法・用量及び投与方法

HP-3150-E1 を朝食後、腰背部に 1 枚又は 3 枚、24 時間単回投与した。

(3) 製造番号

[redacted]

対照薬、用量及び投与方法、製造番号：

(1) 対照薬

ジクロフェナクナトリウムカプセル（ジクロフェナクナトリウム 37.5mg を含有するカプセル剤）

(2) 用法・用量及び投与方法

ジクロフェナクナトリウムカプセルを朝食後に 1 カプセル、単回経口投与した。

(3) 製造番号

[redacted]

投与期間：

HP-3150-E1：24 時間単回投与

ジクロフェナクナトリウムカプセル：単回投与

評価基準：

［薬物動態］

(1) 血漿中薬物濃度

1) ジクロフェナクの血漿中濃度より算出する以下の薬物動態パラメータ

- C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、$\%AUC_{extra}$、CL/F

2) HP-3150-E1 の 1 枚及び 3 枚間における薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$）の用量相関

3) HP-3150-E1 のジクロフェナクナトリウムカプセルに対する製剤比（相対的バイオアベイラビリティ）

(2) 使用済み治験薬より算出する推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率

使用済み HP-3150-E1 のジクロフェナクナトリウム残存量より算出する推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率

［皮膚所見］

皮膚所見判定医師は､本邦パッチテスト研究班による判定基準(本邦基準)及びFDA のGuidance for Industry の皮膚刺激性の判定基準（Skin Irritation Scoring Systems）を用いて、HP-3150-E1 投与前、HP-3150-E1 剥離後 1、24 及び 48 時間（HP-3150-E1 投与前、投与後 25、48 及び 72 時間）に投与部位の皮膚所見を判定した。

【本邦基準】

－：反応なし
±：軽度の紅斑
＋：紅斑
＋＋：紅斑 + 浮腫、丘疹
＋＋＋：紅斑 + 浮腫 + 丘疹 + 小水疱
＋＋＋＋：大水疱

［安全性］

(1) 治験中に発現した全ての有害事象の内容及び頻度

自覚症状及び他覚所見の重症度は、以下の判定基準に従って判断した。

【重症度の分類及び判定基準】

- 軽度：通常の活動に支障をきたさない程度
- 中等度：通常の活動に支障をきたす程度
- 高度：通常の活動に大きな支障をきたす程度

臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図の異常変動のグレードは、CTCAE v4.0 日本語訳 JCOG 版のグレード分類に準拠して判定した。なお､有害事象の表示､集計にあたっては､Grade 1 を軽度、Grade 2 を中等度、Grade 3 及び 4 を高度に読み替えた。

有害事象の治験薬との因果関係は、以下の判定基準に従って判断した。

【因果関係の分類及び判定基準】

- 明らかに関連あり：
  臨床経過からみて治験薬との間に明らかに相関関係があり、かつ併用薬、併用療法等他の要因が完全に否定される場合
- おそらく関連あり：
  臨床経過からみて治験薬との間に明らかに相関関係があり、かつ併用薬、併用療法等他の要因がほぼ除外される場合
- 関連あるかもしれない：
  臨床経過からみて治験薬による可能性を除外できない、かつ併用薬、併用療法等他の要因が推定される場合
- 関連なし：
  臨床経過からみて治験薬による可能性を否定できる、又は併用薬、併用療法等他の要因が

原因と考えられる場合

(2) 治験中に発現した全ての副作用の内容及び頻度

有害事象のうち、当該治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」及び「関連あるかもしれない」と判定された有害事象）を副作用として取り扱った。

統計手法：

［薬物動態］

薬物動態解析対象集団について、以下の解析を行った。

(1) 血漿中ジクロフェナク濃度

1) 各被験者のジクロフェナクの血漿中薬物濃度の経時的推移図を作成した。また、治験薬ごとに各採血時点のそれぞれの血漿中薬物濃度の記述統計量を算出し、その推移図を作成した。

2) 各被験者のジクロフェナクの以下の薬物動態パラメータを算出した。また、治験薬ごとに各薬物動態パラメータの記述統計量を算出した。なお、t_{max}については最頻値を算出した。

- C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、$\%AUC_{extra}$、CL/F

3) HP-3150-E1 の 1 枚及び 3 枚間における薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t}及び$AUC_{0-\infty}$）の用量比例性を確認した。

4) HP-3150-E1 のジクロフェナクナトリウムカプセルに対する製剤比（相対的バイオアベイラビリティ）を参考のために算出した。

(2) 使用済み治験薬より算出する推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率

第 III 期を除く各被験者の使用済み HP-3150-E1 のジクロフェナクナトリウム残存量より、推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率とそれらの記述統計量を算出した。

［皮膚所見］

安全性解析対象集団について、本邦基準及び FDA の Guidance for Industry の皮膚刺激性の判定基準により判定した各被験者の皮膚所見判定結果を集計した。

［安全性］

安全性解析対象集団について、投与群ごとに以下の解析を行った。事象名の集計には、症例報告書に記載された事象名を MedDRA/J Ver. [redacted] に従って SOC 及び PT で読み替えた事象名を用いた。

(1) 有害事象（因果関係を問わない）

有害事象全体、事象（SOC、PT）別の有害事象発現例数及び発現率を算出した。なお、有害事象発現率（%）=（有害事象発現例数 / 安全性解析対象例数）× 100 とした。

(2) 有害事象（因果関係が否定できない）

(1) と同様の解析を行った。

(3) 臨床検査値

各評価時点の臨床検査値のカテゴリ別頻度集計又は記述統計量を算出した。

(4) バイタルサイン

各評価時点のバイタルサインの記述統計量を算出した。

(5) 12 誘導心電図

各評価時点の 12 誘導心電図の「正常」、「異常」を集計した。

信頼係数：

区間推定を行う際の信頼係数は、GMR では両側 90%、パワーモデルでは両側 95%とした。

表 2.7.6.1-1 観察、検査、調査スケジュール（試験開始前）

項目			試験開始前	
			説明会	事前検査
同意取得			○	
適格性の判断				○
被験者背景				○
検査・観察項目	自覚症状及び他覚所見（診察）			○
	バイタルサイン			○
	12 誘導心電図検査			○
	臨床検査	血液学的検査 a)		○
		血液生化学検査 a)		○
		尿検査		○
		免疫学的検査 b)		○

a：臨床検査のための採血量は、血液学的検査用約 2mL、血液生化学検査用約 5mL とした。

b：免疫学的検査は事前検査時のみ実施した（採血量は約 6mL）。

01 試験総括報告書表 9.5-1 から引用

表 2.7.6.1-2　観察、検査、調査スケジュール（HP-3150-E1 投与時）

項目			入院期間（4 泊 5 日）								中止時	追跡調査 d)
			投与前日入院	1 日目				2 日目		3 日目	4 日目	
時刻（例示）			－	投与前	9:00	13:00	17:00	9:00	10:00	9:00	9:00	－	－
投与後時間			－	－	0	4	8	24	25	48	72	－	－
検査・観察項目	自覚症状及び他覚所見（診察）		○	○		○	○	○		○	○	○c)	○
	バイタルサイン		○	○		○	○	○		○	○	○c)	○
	12 誘導心電図検査			○							○	○c)	○
	臨床検査	血液学的検査 a)	○								○	○c)	○
		血液生化学検査 a)	○								○	○c)	○
		尿検査	○								○	○c)	○
治験薬投与					投与	→	→	剥離					
治験薬付着状態								○				○c)	
皮膚所見				○					○	○	○		
使用済み治験薬の回収								○				○e)	
薬物濃度測定用採血 b)				←	→	→	→	→	→	→	→		

※本スケジュール表は 9:00 に投与を開始した場合を前提として作成した。

a：臨床検査のための採血量は、血液学的検査用約 2mL、血液生化学検査用約 5mL とした。

b：薬物濃度測定のための採血量は 1 回約 3mL とし、採血時間は以下のとおりとした。

投与直前、投与後 2、4、8、10、12、14、16、20、22、24（剥離前）、26、28、32、36、48、60 及び 72 時間

採血時間のアロアンスは、投与直前は-30 分、投与後 2～72 時間は±5 分間とした。

c：中止時に被験者の協力が得られない場合を除き実施することとした。

d：追跡調査は有害事象が認められた場合に実施した。

e：使用済み治験薬の回収前に中止した場合に実施することとした。

01 試験総括報告書表 9.5-2 から引用

表 2.7.6.1-3　観察、検査、調査スケジュール（ジクロフェナクナトリウムカプセル投与時）

項目			入院期間（2 泊 3 日）						中止時 c)	追跡調査 d)
			投与前日入院	1 日目				2 日目		
時刻（例示）			－	投与前	9:00	13:00	17:00	9:00	－	－
投与後時間			－	－	0	4	8	24	－	－
検査・観察項目	自覚症状及び他覚所見（診察）		○	○		○	○	○	○	○
	バイタルサイン		○	○		○	○	○	○	○
	12 誘導心電図検査			○				○	○	○
	臨床検査	血液学的検査 a)	○					○	○	○
		血液生化学検査 a)	○					○	○	○
		尿検査	○					○	○	○
治験薬投与					投与 ○					
薬物濃度測定用採血 b)				←	→	→	→	→		

※本スケジュール表は 9:00 に投与を開始した場合を前提として作成した。

a：臨床検査のための採血量は、血液学的検査用約 2mL、血液生化学検査用約 5mL とした。

b：薬物濃度測定のための採血量は 1 回約 3mL とし、採血時間は以下のとおりとした。

投与直前、投与後 1、2、3、4、5、6、7、8、10、12、14 及び 24 時間

採血時間のアロアンスは、投与直前は-30 分、投与後 1～24 時間は±5 分間とした。

c：中止時に被験者の協力が得られない場合を除き実施することとした。

d：追跡調査は有害事象が認められた場合に実施した。

01 試験総括報告書表 9.5-3 から引用

2.7.6.1.1 被験者の内訳

登録された 12 例に被験者番号を付与した。登録された被験者 12 例全例に治験薬を投与した。中止例はなく 12 例全例が治験を完了した。

治験薬が投与された被験者 12 例全例が、薬物動態解析対象例及び安全性解析対象例として採用された。

2.7.6.1.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

薬物動態解析対象集団の被験者背景を表 2.7.6.1-4 に示した。

表 2.7.6.1-4 人口統計学的及び他の基準値の特性（薬物動態解析対象集団）

薬物動態解析対象例数		12
年齢 （歳）	例数 平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値～最大値	12 24.8 ± 5.1 22.0 20～34
身長 （cm）	例数 平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値～最大値	12 172.88 ± 4.69 170.50 168.4～184.4
体重 （kg）	例数 平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値～最大値	12 62.16 ± 5.85 61.60 53.0～73.4
BMI （kg/m^2）	例数 平均値 ± 標準偏差 中央値 最小値～最大値	12 20.78 ± 1.49 21.30 18.7～23.2

01 試験総括報告書表 11.2-1 から引用

2.7.6.1.3 治験薬の投与状況

治験薬（HP-3150-E1 1 枚又は 3 枚）は、腰背部を四分割した左上、右上、左下、右下のいずれかに投与した。治験薬を規定時間投与した後、剥離直前に治験薬の付着状態を観察し、「90%以上が付着している」、「75～90%未満が付着している」、「50～75%未満が付着している」、「50%未満が付着している」及び「全て剥離している」の 5 段階で評価した。

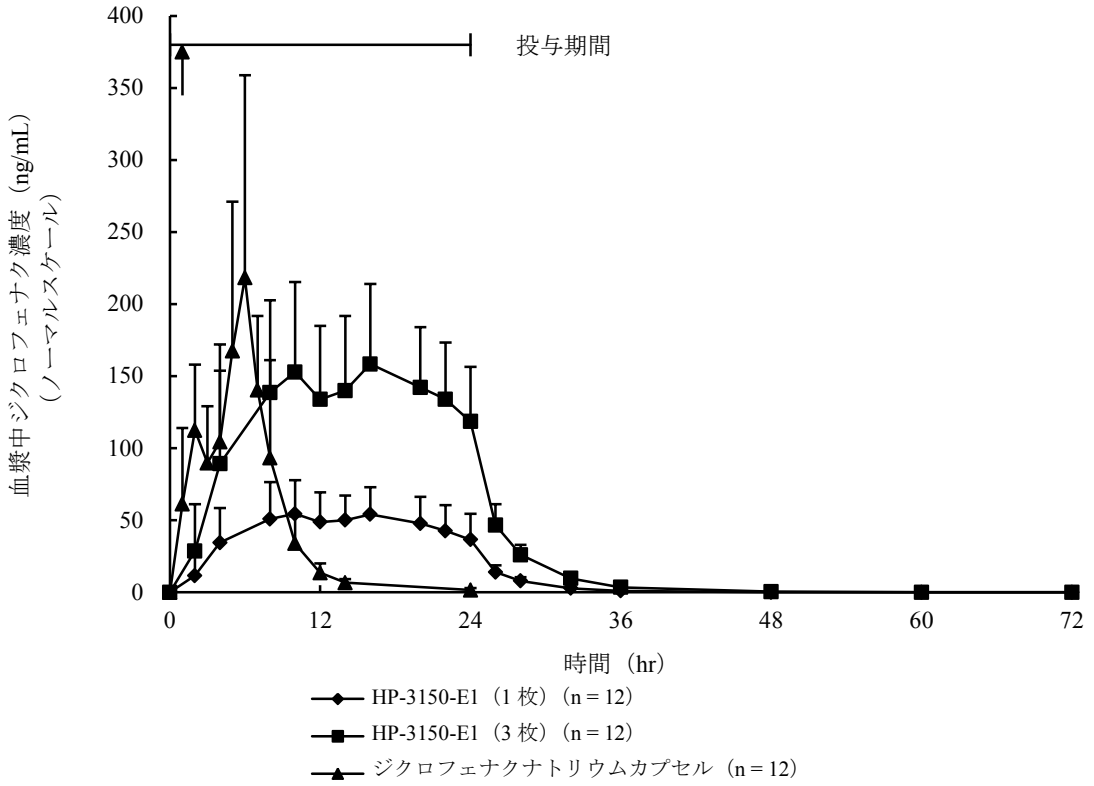
安全性解析対象集団の治験薬の付着状態は、「75～90%未満が付着している」が投与部位右上で 2/12 例、投与部位右下で 1/12 例であり、「50%未満が付着している」が投与部位右下で 1/12 例であった。その他の被験者及び投与部位においてはいずれも「90%以上が付着している」であった。

2.7.6.1.4 薬物動態の解析

2.7.6.1.4.1 血漿中ジクロフェナク濃度

血漿中ジクロフェナク濃度の経時的推移図を図 2.7.6.1-1 に示した。

図 2.7.6.1-1　血漿中ジクロフェナク濃度の経時的推移図（薬物動態解析対象集団）



平均値 + 標準偏差
01 試験総括報告書図 11.4-1 から引用

2.7.6.1.4.2 薬物動態パラメータ

血漿中ジクロフェナクの薬物動態パラメータを表 2.7.6.1-5 に示した。

HP-3150-E1 はジクロフェナクナトリウムカプセルと比較して吸収は緩やかで、治験薬剥離後はジクロフェナクナトリウムカプセルと同様に速やかに消失した。

表 2.7.6.1-5　血漿中ジクロフェナクの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

治験薬（投与枚数）	記述統計量	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-t} (ng・hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・hr/mL)	$\%AUC_{extra}$ (%)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)
HP-3150-E1	例数	12	12	12	12	12	12	12
（1 枚）	平均値	58.2	13.2	1100	1110	0.5	2.66	142
	標準偏差	22.4	4.6	467	466	0.4	0.410	46.4
	変動係数	38.5	35.2	42.3	42.1	80.2	15.4	32.7
	最小値	35.4	8	660	667	0.1	2.07	62.4
	中央値	48.8	13.0	859	864	0.3	2.57	160
	最大値	112	20	2210	2220	1.2	3.40	207
	最頻値	—	16	—	—	—	—	—
HP-3150-E1	例数	12	12	12	12	12	12	12
（3 枚）	平均値	164	14.7	3210	3210	0.2	3.07	147
	標準偏差	59.8	3.1	1170	1170	0.1	0.790	55.4
	変動係数	36.5	21.2	36.4	36.4	43.9	25.7	37.8
	最小値	82.5	10	1670	1670	0.1	2.19	74.3
	中央値	155	16.0	3120	3130	0.2	3.02	133
	最大値	281	20	5570	5580	0.3	4.20	248
	最頻値	—	16	—	—	—	—	—

表 2.7.6.1-5　血漿中ジクロフェナクの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（続き）

治験薬（投与枚数）	記述統計量	C_{max}（ng/mL）	t_{max}（hr）	AUC_{0-t}（ng・hr/mL）	$AUC_{0-\infty}$（ng・hr/mL）	$\%AUC_{extra}$（%）	$t_{1/2}$（hr）	CL/F（L/hr）
ジクロフェナクナトリウムカプセル	例数	12	12	12	12	12	12	12
	平均値	293	6.1	1140	1150	1.1	4.19	31.2
	標準偏差	110	1.2	192	194	1.6	1.94	5.79
	変動係数	37.4	20.4	16.9	16.9	145.6	46.3	18.5
	最小値	189	4	794	816	0.2	2.27	23.4
	中央値	244	6.0	1160	1170	0.5	3.83	29.8
	最大値	521	8	1490	1500	5.6	9.51	42.8
	最頻値	—	6	—	—	—	—	—

01 試験総括報告書表 11.4-1 を一部改変

2.7.6.1.4.3　薬物動態パラメータの用量相関

HP-3150-E1 の各投与量における薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$）について、パワーモデルを用いてモデルパラメータの推定値、標準誤差及びその 95%信頼区間を算出した。その結果、モデルパラメータ log（投与量）［推定値（95%信頼区間下限, 上限)］は、C_{max} が 0.938（0.838, 1.038)、AUC_{0-t} が 0.977（0.853, 1.100)、$AUC_{0-\infty}$が 0.974（0.850, 1.098）であった。

いずれも 1 に近い値であり、HP-3150-E1 は 150～450mg 投与の薬物動態パラメータにおいて用量相関性が確認された。

2.7.6.1.4.4　薬物動態パラメータの製剤比（相対的バイオアベイラビリティ）

ジクロフェナクの薬物動態パラメータの製剤比の 90%信頼区間を表 2.7.6.1-6～表 2.7.6.1-8 に示した。

表 2.7.6.1-6　ジクロフェナクの C_{max} の製剤比の 90%信頼区間（薬物動態解析対象集団）

幾何平均値の比（GMR）の 90%信頼区間

投与枚数（治験薬）	推定値	90%信頼区間下限	90%信頼区間上限
HP-3150-E1（3 枚）/ ジクロフェナクナトリウムカプセル	0.555	0.475	0.648
HP-3150-E1（1 枚）/ ジクロフェナクナトリウムカプセル	0.198	0.170	0.231
HP-3150-E1（3 枚）/ HP-3150-E1（1 枚）	2.803	2.401	3.272

01 試験総括報告書表 11.4-2 から引用

表 2.7.6.1-7　ジクロフェナクの AUC_{0-t} の製剤比の 90%信頼区間（薬物動態解析対象集団）

幾何平均値の比（GMR）の 90%信頼区間

投与枚数（治験薬）	推定値	90%信頼区間下限	90%信頼区間上限
HP-3150-E1（3 枚）/ ジクロフェナクナトリウムカプセル	2.686	2.249	3.208
HP-3150-E1（1 枚）/ ジクロフェナクナトリウムカプセル	0.918	0.769	1.097
HP-3150-E1（3 枚）/ HP-3150-E1（1 枚）	2.924	2.448	3.493

01 試験総括報告書表 11.4-3 から引用

表 2.7.6.1-8　ジクロフェナクの $AUC_{0-\infty}$の製剤比の 90%信頼区間（薬物動態解析対象集団）

幾何平均値の比（GMR）の 90%信頼区間

投与枚数（治験薬）	推定値	90%信頼区間下限	90%信頼区間上限
HP-3150-E1（3 枚）/ ジクロフェナクナトリウムカプセル	2.662	2.228	3.179
HP-3150-E1（1 枚）/ ジクロフェナクナトリウムカプセル	0.913	0.764	1.090
HP-3150-E1（3 枚）/ HP-3150-E1（1 枚）	2.917	2.442	3.484

01 試験総括報告書表 11.4-4 から引用

2.7.6.1.4.5 推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率

使用済み治験薬（HP-3150-E1）中のジクロフェナクナトリウム残存量より算出した推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率を表 2.7.6.1-9 に示した。

表 2.7.6.1-9　ジクロフェナクナトリウムの推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率の記述統計量（薬物動態解析対象集団）

記述統計量	HP-3150-E1（1 枚）				HP-3150-E1（3 枚）			
	ジクロフェナクナトリウム			ジクロフェナク	ジクロフェナクナトリウム			ジクロフェナク
	薬物残存量（mg）	推定薬物吸収量（mg）	推定薬物吸収率（%）	推定薬物吸収量（mg）	薬物残存量（mg）	推定薬物吸収量（mg）	推定薬物吸収率（%）	推定薬物吸収量（mg）
例数	12	12	12	12	12	12	12	12
平均値	128.738	19.762	13.3	18.396	384.993	60.507	13.6	56.326
標準偏差	8.118	8.118	5.5	7.557	21.622	21.622	4.9	20.128
変動係数	6.3	41.1	41.1	41.1	5.6	35.7	35.7	35.7
最小値	108.700	12.490	8.4	11.627	337.510	30.910	6.9	28.774
中央値	132.200	16.300	11.0	15.174	384.430	61.070	13.7	56.851
最大値	136.010	39.800	26.8	37.050	414.590	107.990	24.2	100.529

01 試験総括報告書表 11.4-5 から引用

2.7.6.1.5 安全性

2.7.6.1.5.1 有害事象及び因果関係が否定できない有害事象（副作用）

有害事象発現率を表 2.7.6.1-10 に示した。

有害事象発現率は、HP-3150-E1（1 枚）投与で 58.3%（7/12 例）、HP-3150-E1（3 枚）投与で 75.0%（9/12 例）及びジクロフェナクナトリウムカプセル投与で 16.7%（2/12 例）であった。

事象別の有害事象発現率は、HP-3150-E1（1 枚）投与で適用部位紅斑が 58.3%（7/12 例）、HP-3150-E1（3 枚）投与で適用部位紅斑が 75.0%（9/12 例）、適用部位そう痒感が 16.7%（2/12 例）、血中ビリルビン増加が 8.3%（1/12 例）、ジクロフェナクナトリウムカプセル投与で血中ビリルビン増加、尿中蛋白陽性が各 8.3%（1/12 例）であった。ジクロフェナクナトリウムカプセル投与で発現した血中ビリルビン増加、尿中蛋白陽性は中等度、その他の事象はいずれも軽度と判定された。尿中蛋白陽性（転帰：不変）以外はいずれも無治療で消失が確認された。

これらの有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）の発現率は、HP-3150-E1（1 枚）投与で適用部位紅斑が 58.3%（7/12 例）、HP-3150-E1（3 枚）投与で適用部位紅斑が 75.0%（9/12 例）、適用部位そう痒感が 16.7%（2/12 例）、血中ビリルビン増加が 8.3%（1/12 例）、ジクロフェナクナトリウムカプセル投与で血中ビリルビン増加が 8.3%（1/12 例）であった。

ジクロフェナクナトリウムカプセル投与で発現した尿中蛋白陽性は中等度と判定されたものの、鏡検により精子によるものと考えられたため、治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6.1-10　有害事象発現率（安全性解析対象集団）

因果関係	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
治験薬（投与枚数）	HP-3150-E1（1 枚） (n = 12)	HP-3150-E1（3 枚） (n = 12)	ジクロフェナクナトリウムカプセル (n = 12)	HP-3150-E1（1 枚） (n = 12)	HP-3150-E1（3 枚） (n = 12)	ジクロフェナクナトリウムカプセル (n = 12)
有害事象	7 (58.3)	9 (75.0)	2 (16.7)	7 (58.3)	9 (75.0)	1 (8.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (58.3)	9 (75.0)	0 (0.0)	7 (58.3)	9 (75.0)	0 (0.0)
適用部位紅斑	7 (58.3)	9 (75.0)	0 (0.0)	7 (58.3)	9 (75.0)	0 (0.0)
適用部位そう痒感	0 (0.0)	2 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)	0 (0.0)
臨床検査	0 (0.0)	1 (8.3)	2 (16.7)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (8.3)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (8.3)
尿中蛋白陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

例数（%）

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「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、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

01 試験総括報告書表 12.2-1 から引用

2.7.6.1.5.2 死亡、その他の重篤な有害事象

本治験において、死亡及びその他の重篤な有害事象はみられなかった。

2.7.6.1.5.3 その他の重要な有害事象

本治験において、その他の重要な有害事象（著しい臨床検査値異常、治験薬の投与を中止した有害事象、重要な併用療法の追加が行われた有害事象）はみられなかった。

2.7.6.1.5.4 臨床検査値の評価

血液学的検査項目において、いずれの投与期においても投与前後の平均値に大きな変動はみられなかった。

血液生化学検査項目において、HP-3150-E1（1 枚）投与、HP-3150-E1（3 枚）投与及びジクロフェナクナトリウムカプセル投与のいずれにおいても、投与後に CPK の平均値が低下する傾向がみられた。被験者ごとの検査値の変動は、基準値内での低下又は基準値下限をわずかに下回る程度の低下で、いずれも異常変動と判定されなかった。その他の項目では、いずれの投与期においても投与前後の平均値に大きな変動はみられなかった。

尿検査項目において、いずれの投与期においても投与前後の集計結果に大きな変動はみられなかった。

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

(1) バイタルサイン

バイタルサインの各検査項目（体温、血圧及び脈拍数）において、いずれの投与期、評価時点においても投与前後の平均値に大きな変動はみられなかった。

(2) 12 誘導心電図

12 誘導心電図において、いずれの投与期においても投与前後の集計結果に異常所見はみられず全て正常であった。

(3) 皮膚所見

皮膚所見（本邦基準）の集計を表 2.7.6.1-11 に示した。

本治験では、腰背部を 4 ヵ所（左上、右上、左下及び右下）に分けて HP-3150-E1（1 枚）又は HP-3150-E1（3 枚）を投与し、1 ヵ所ごとに皮膚所見を評価した。

表 2.7.6.1-11 皮膚所見（本邦基準）の集計（安全性解析対象集団）

投与部位	皮膚所見 a)	観察時期			
		投与前	剥離後 1 時間（投与開始後 25 時間）	剥離後 24 時間（投与開始後 48 時間）	剥離後 48 時間（投与開始後 72 時間）
左上	－	12 (100.0)	4 (33.3)	10 (83.3)	12 (100.0)
	±	0 (0.0)	7 (58.3)	2 (16.7)	0 (0.0)
	＋	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
	＋＋	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	＋＋＋	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	＋＋＋＋	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	合計	12 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)
右上	－	12 (100.0)	5 (41.7)	8 (66.7)	12 (100.0)
	±	0 (0.0)	6 (50.0)	4 (33.3)	0 (0.0)
	＋	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
	＋＋	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	＋＋＋	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	＋＋＋＋	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	合計	12 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)
左下	－	12 (100.0)	4 (33.3)	9 (75.0)	10 (83.3)
	±	0 (0.0)	5 (41.7)	3 (25.0)	2 (16.7)
	＋	0 (0.0)	3 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	＋＋	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	＋＋＋	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	＋＋＋＋	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	合計	12 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)
右下	－	12 (100.0)	6 (50.0)	9 (75.0)	10 (83.3)
	±	0 (0.0)	4 (33.3)	2 (16.7)	1 (8.3)
	＋	0 (0.0)	2 (16.7)	1 (8.3)	1 (8.3)
	＋＋	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	＋＋＋	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	＋＋＋＋	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	合計	12 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)

例数（%）

a：皮膚所見；－：反応なし、±：軽度の紅斑、＋：紅斑、＋＋：紅斑 + 浮腫、丘疹、＋＋＋：紅斑 + 浮腫 + 丘疹 + 小水疱、＋＋＋＋：大水疱

01 試験総括報告書表 12.5-1 から引用

2.7.6.1.6 結論

HP-3150-E1 を 1 枚（ジクロフェナクナトリウムとして 150mg）又は 3 枚（同 450mg）投与した際の t_{max}（最頻値）はいずれも 16hr であった。また、ジクロフェナクナトリウムカプセルを投与した際の t_{max}（最頻値）は 6hr であった。$t_{1/2}$（平均値）は HP-3150-E1 1 枚で 2.66hr 及び 3 枚で 3.07hr、ジクロフェナクナトリウムカプセルで 4.19hr であった。HP-3150-E1 はジクロフェナクナトリウムカプセルと比較して吸収は緩やかで、治験薬剥離後はジクロフェナクナトリウムカプセルと同様に速やかに消失した。

HP-3150-E1 の用量間（150 及び 450mg）における薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$）について、パワーモデルを用いて薬物動態用量相関性を検討した結果、モデルパラメータ log（投与量）の推定値は、C_{max} が 0.938、AUC_{0-t} が 0.977、$AUC_{0-\infty}$が 0.974 であった。いずれも 1 に近い値であり、HP-3150-E1 は 150～450mg 投与の薬物動態パラメータにおいて用量相関性が確認された。

ジクロフェナクナトリウムカプセルに対する HP-3150-E1 1 枚及び 3 枚の $AUC_{0-\infty}$の製剤比（相対的バイオアベイラビリティ）はそれぞれ 0.913 及び 2.662 であった。

使用済み治験薬（HP-3150-E1）中に残存するジクロフェナクナトリウム量より算出した推定薬物吸収率（平均値）は 13.3～13.6%であった。

有害事象発現率は、HP-3150-E1（1 枚）投与 58.3%（7/12 例）、HP-3150-E1（3 枚）投与 75.0%（9/12 例）及びジクロフェナクナトリウムカプセル投与 16.7%（2/12 例）であった。各治験薬における有害事象の内容は、HP-3150-E1（1 枚）投与では全て投与部位の有害事象、HP-3150-E1（3 枚）投与では投与部位の有害事象、血中ビリルビン増加、ジクロフェナクナトリウムカプセル投与では血中ビリルビン増加、尿中蛋白陽性であった。

中等度の有害事象は、ジクロフェナクナトリウムカプセル投与で発現した血中ビリルビン増加、尿中蛋白陽性であり、高度はみられなかった。また、重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象はみられなかった。

本邦基準による皮膚所見において、「＋」以上の所見は、剥離後 1 時間で左上 8.3%（1/12 例）、右上 8.3%（1/12 例）、左下 25.0%（3/12 例）、右下 16.7%（2/12 例）、剥離後 24 時間で右下 8.3%（1/12 例）、剥離後 48 時間で右下 8.3%（1/12 例）であった。「＋＋」以上の所見はみられなかった。

以上より、HP-3150-E1 1 枚又は 3 枚の 24 時間単回投与において、安全性に大きな問題はないと考えられた。

2.7.6.2 健康成人を対象とした反復投与試験（治験実施計画書番号：HP-3150-JP-02、資料番号：5.3.3.1-2、参考資料）

<table>
<tr><td colspan="2">治験の標題：HP-3150 の反復投与試験</td></tr>
<tr><td colspan="2">実施医療機関：1 施設</td></tr>
<tr><td>治験期間：
治験開始日（最初の被験者の同意取得日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
治験終了日［最後の被験者の最終観察日（追跡調査日を含む）］：
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日</td><td>開発のフェーズ：
第 I 相
臨床試験の種類：
臨床薬理試験</td></tr>
<tr><td colspan="2">目的：
健康成人男性を対象に付着性の異なる 2 つのジクロフェナクナトリウム含有テープ剤 HP-3150（HP-3150-E1 及び HP-3150-E2）をそれぞれ 1 枚（ジクロフェナクナトリウムとして 150mg/140cm^2）、腰背部に 1 日 1 回、14 日間反復投与した際の薬物動態について検討した。また、HP-3150 の安全性についても検討した。</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験方法：
非盲検、並行群間比較により実施した。
登録した健康成人男性被験者 32 例を 16 例ずつの 2 群（E1 群及び E2 群）に分け、HP-3150-E1 又は HP-3150-E2 を腰背部に 1 枚、1 日 1 回、14 日間反復投与した。
なお、治験薬の投与は、投与方法 1（同一箇所への連日投与）又は投与方法 2（同一箇所への連日投与を避けての投与）のいずれかとし、各群それぞれ 8 例ずつ実施した。
観察、検査、調査スケジュールを表 2.7.6.2-1 に示した。</td></tr>
<tr><td colspan="2">被験者数（計画時及び解析時）：
［計画時］
32 例（E1 群 16 例、E2 群 16 例）
［解析時］
登録された被験者：32 例（E1 群 16 例、E2 群 16 例）
治験薬が投与された被験者：32 例（E1 群 16 例、E2 群 16 例）
薬物動態解析対象集団：32 例（E1 群 16 例、E2 群 16 例）
安全性解析対象集団：32 例（E1 群 16 例、E2 群 16 例）
［被験者数の設定根拠］
薬物動態及び安全性の検討に必要な例数として設定した。</td></tr>
<tr><td colspan="2">診断及び主要な組入れ基準：
［対象］
健康成人男性
［選択基準］
以下の全ての条件を満たす者を対象とした。
(1) 同意取得日の年齢が 20 歳以上 40 歳未満の健康成人男性
(2) BMI（肥満指数）[a)]が 18.5 以上 25.0 未満の者
a：BMI（kg/m^2）＝ 体重（kg）/［身長（m）］^{2}</td></tr>
</table>

(3) 本人が治験薬及び本治験の目的・内容について十分な説明を受け、自発的に志願し、治験参加に文書で同意した者

［除外基準］

以下のいずれかの条件に該当する者は対象から除外した。

(1) 腰背部に評価を妨げる皮膚疾患（皮膚炎、色素異常、外傷等）に罹患している者、又は皮膚異常（皮疹、萎縮性皮膚、易損性皮膚、異常乾燥皮膚等）を有する者

(2) 体毛により治験薬投与部位が確保できない者、治験薬投与予定部位に入れ墨又は母斑がある者、もしくは頻繁に皮膚を日焼けしている者

(3) アトピー性皮膚炎に罹患している者、又はその既往歴を有する者

(4) 皮膚適用製剤（市販薬を含む）又は絆創膏等のテープに対して皮膚が過敏性を示すことがわかっている者

(5) 重篤な心機能、血管系、腎臓、肝臓、消化器系、内分泌系、神経系、皮膚、代謝系又は免疫系の疾患を有する者、もしくはその既往歴を有する者

(6) 血液に異常（再生不良性貧血、溶血性貧血、無顆粒球症、血小板減少等）を有する者、又はその既往歴を有する者

(7) 出血傾向のある者

(8) 高血圧症を有する者

(9) 消化性潰瘍を有する者、又はその既往歴を有する者

(10) 食道通過障害を有する者

(11) アスピリン喘息を有する者、又はその既往歴を有する者

(12) 気管支喘息を有する者

(13) 潰瘍性大腸炎、クローン病又は全身性エリテマトーデスを有する者

(14) ジクロフェナクナトリウムに対し過敏症の既往歴を有する者

(15) 安静時 12 誘導心電図検査により臨床的異常が認められた者、QT / QTc [a)]間隔の著明な延長がある者、又は QTc 間隔 ＞450ms が繰り返し認められる者

a：Fridericia 補正法による補正値 $QTc = QT / RR^{0.33}$

(16) スクリーニング検査 [b)]（事前検査、投与前日検査、投与前検査）において、治験責任医師又は治験分担医師により本治験への参加が不適格と判定された者

b：被験者背景、診察、バイタルサイン、12 誘導心電図検査、臨床検査

(17) 治験薬投与前 4 週間以内に以下の薬剤を服用した者、又はこれらの薬剤を治験薬投与後から退院時までの期間中に服用する必要のある者

【ジクロフェナクの血中濃度を上昇させるおそれのある薬物】

TS-1、UFT、テガフール、フルオロウラシル、ドキシフルリジン、カペシタビン、カルモフール、ミコナゾール、フルコナゾール、スルファフェナゾール、アミオダロン、ブコローム、ベンズブロマロン

【ジクロフェナクの血中濃度を低下させるおそれのある薬物】

リファンピシン、フェノバルビタール、フェニトイン、カルバマゼピン、アプレピタント

(18) 治験薬投与前 2 週間以内に全身的又は局所的に薬剤を投与された者

(19) 治験薬投与前 16 週間以内に他の治験に参加した者
(20) 治験薬投与前 12 週間以内に 400mL 以上又は 4 週間以内に 200mL 以上の採血又は失血をした者
(21) 治験薬投与前 2 週間以内に成分献血（血漿成分又は血小板成分献血）を実施した者
(22) B 型肝炎、C 型肝炎、梅毒又は HIV 検査の結果が陽性であった者
(23) 喫煙の習慣のある者又は禁煙後 24 週間以上経過していない者
(24) 入院期間中の禁酒又は禁煙を保てない者
(25) 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格と判断した者

被験薬、用量及び投与方法、製造番号：

(1) 被験薬

HP-3150-E1（1 枚中にジクロフェナクナトリウム 150mg を含有する 140cm^2 のテープ剤）
HP-3150-E2（1 枚中にジクロフェナクナトリウム 150mg を含有する 140cm^2 のテープ剤）
なお、HP-3150-E1 と HP-3150-E2 では、付着性に関与する添加剤の含量が異なる。

(2) 用法・用量及び投与方法

HP-3150-E1 又は HP-3150-E2 を腰背部に 1 枚、1 日 1 回、14 日間反復投与した。
なお、治験薬の投与は、投与方法 1（同一箇所への連日投与）又は投与方法 2（同一箇所への連日投与を避けての投与）のいずれかとした。

(3) 製造番号

HP-3150-E1：[redacted]、HP-3150-E2：[redacted]

投与期間：14 日間

評価基準：

［薬物動態］

(1) 血漿中薬物濃度 [a)]

1) ジクロフェナクの血漿中濃度より算出する以下の薬物動態パラメータ
- 治験薬投与 1、7 及び 14 回目の AUC_{0-24}
- 治験薬投与 1、7 及び 14 回目の C_{max}
- 治験薬投与 1、7 及び 14 回目の t_{max}
- 最終剥離後の $t_{1/2}$

2) 治験薬投与 14 回目の投与後 24 時間に対する各日投与後 24 時間の血漿中ジクロフェナク濃度の比
3) ジクロフェナクの累積係数（R_{obs}：治験薬投与 1 回目に対する治験薬投与 7 及び 14 回目投与時の C_{max} 及び AUC_{0-24} 比）
4) 治験薬投与 14 回目の AUC_{0-24} に対する 7 回目の AUC_{0-24} の比
5) HP-3150-E2 の HP-3150-E1 に対する製剤比（相対的バイオアベイラビリティ）

a：治験薬投与 1 回目の投与時間は 24 時間、治験薬投与 2 回目以降は治験薬剥離から再投与までの猶予時間（0.5 時間）を設けるため投与時間を 23.5 時間とした。

(2) 使用済み治験薬より算出する推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率

治験薬投与 1、7 及び 14 回目の使用済み HP-3150-E1 及び HP-3150-E2 のジクロフェナクナトリ

ウム残存量より算出する推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率

［皮膚所見］

皮膚所見判定医師は､本邦パッチテスト研究班による判定基準(本邦基準)及びFDAのGuidance for Industryの皮膚刺激性の判定基準（Skin Irritation Scoring Systems）を用いて、初回治験薬投与直前、最終治験薬剥離後1、24及び48時間（初回投与後337、360及び384時間）に投与箇所の皮膚所見を判定した。

【本邦基準】

－：反応なし
±：軽度の紅斑
＋：紅斑
＋＋：紅斑 + 浮腫、丘疹
＋＋＋：紅斑 + 浮腫 + 丘疹 + 小水疱
＋＋＋＋：大水疱

［安全性］

(1) 治験中に発現した全ての有害事象の内容及び頻度

自覚症状及び他覚所見の重症度は、以下の判定基準に従って判断した。

【重症度の分類及び判定基準】

- 軽度：通常の活動に支障をきたさない程度
- 中等度：通常の活動に支障をきたす程度
- 高度：通常の活動に大きな支障をきたす程度

臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図の異常変動のグレードは、CTCAE v4.0日本語訳 JCOG 版のグレード分類に準拠して判定した。なお、有害事象の表示、集計にあたっては、Grade 1を軽度、Grade 2を中等度、Grade 3及び4を高度に読み替えた。

有害事象の治験薬との因果関係は、以下の判定基準に従って判断した。

【因果関係の分類及び判定基準】

- 明らかに関連あり：
  臨床経過からみて治験薬との間に明らかに相関関係があり、かつ併用薬、併用療法等他の要因が完全に否定される場合
- おそらく関連あり：
  臨床経過からみて治験薬との間に明らかに相関関係があり、かつ併用薬、併用療法等他の要因がほぼ除外される場合
- 関連あるかもしれない：
  臨床経過からみて治験薬による可能性を除外できない、かつ併用薬、併用療法等他の要因が推定される場合

- 関連なし：
  臨床経過からみて治験薬による可能性を否定できる、又は併用薬、併用療法等他の要因が原因と考えられる場合

(2) 治験中に発現した全ての副作用の内容及び頻度
有害事象のうち、当該治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」及び「関連あるかもしれない」と判定された有害事象）を副作用として取り扱った。

統計手法：
［薬物動態］
薬物動態解析対象集団について、以下の解析を行った。
(1) 血漿中ジクロフェナク濃度 a)
1) ジクロフェナクの血漿中濃度より算出する以下の薬物動態パラメータ
- 治験薬投与 1、7 及び 14 回目の AUC_{0-24}
- 治験薬投与 1、7 及び 14 回目の C_{max}
- 治験薬投与 1、7 及び 14 回目の t_{max}
- 最終剥離後の $t_{1/2}$

2) 治験薬投与 14 回目の投与後 24 時間に対する各日投与後 24 時間の血漿中ジクロフェナク濃度の比
3) ジクロフェナクの累積係数（R_{obs}：治験薬投与 1 回目に対する治験薬投与 7 及び 14 回目投与時の C_{max} 及び AUC_{0-24} 比）
4) 治験薬投与 14 回目の AUC_{0-24} に対する 7 回目の AUC_{0-24} の比
5) HP-3150-E2 の HP-3150-E1 に対する製剤比（相対的バイオアベイラビリティ）

a：治験薬投与 1 回目の投与時間は 24 時間、治験薬投与 2 回目以降は治験薬剥離から再投与までの猶予時間（0.5 時間）を設けるため投与時間を 23.5 時間とした。

(2) 使用済み治験薬より算出する推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率
治験薬投与 1、7 及び 14 回目の使用済み HP-3150-E1 及び HP-3150-E2 のジクロフェナクナトリウム残存量より、推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率とそれらの記述統計量を算出した。

［皮膚所見］
安全性解析対象集団について、本邦基準及び FDA の Guidance for Industry の皮膚刺激性の判定基準を用いて、初回治験薬投与直前、最終治験薬剥離後 1、24 及び 48 時間（初回投与後 337、360 及び 384 時間）の皮膚所見を集計した。

［安全性］
安全性解析対象集団について、以下の解析を行った。事象名の集計には、症例報告書に記載された事象名を MedDRA/J Ver. [redacted] に従って SOC 及び PT で読み替えた事象名を用いた。
(1) 有害事象（因果関係を問わない）
有害事象全体、事象（SOC、PT）別の有害事象発現例数及び発現率を算出した。なお、有害事

象発現率（%）=（有害事象発現例数 / 安全性解析対象例数）× 100 とした。

(2) 有害事象（因果関係が否定できない）

(1) と同様の解析を行った。

(3) 臨床検査値

各評価時点の臨床検査値のカテゴリ別頻度集計又は記述統計量を算出した。

(4) バイタルサイン

各評価時点のバイタルサインの記述統計量を算出した。

(5) 12 誘導心電図

各評価時点の 12 誘導心電図の「正常」、「異常」を集計した。

信頼係数：

区間推定を行う際の信頼係数は両側 90%とした。

表 2.7.6.2-1　観察、検査、調査スケジュール

項目			治験開始前		入院期間（17 泊 18 日）												中止時	e)追跡調査
			治験説明	事前検査	投与前日入院	1日目		2日目	3～6日目	7日目	8日目	9～14日目	15日目		16日目	17日目		
時刻（例示）			－	－	－	投与前	9:00	9:00	9:00	9:00	9:00	9:00	9:00	10:00	9:00	9:00	－	－
投与後時間			－	－	－	－	0	24	48-120	144	168	192-312	336	337	360	384	－	－
同意取得			○															
適格性の判断				○														
被験者背景				○														
検査・観察項目	自覚症状及び他覚所見（診察）			○	○	○		○	○	○	○	○	○		○	○	○[d)]	○
	バイタルサイン			○	○	○		○	○	○	○	○	○		○	○	○[d)]	○
	12 誘導心電図検査			○		○				○						○	○[d)]	○
	臨床検査	血液学的検査[a)]		○	○					○						○	○[d)]	○
		血液生化学検査[a)]		○	○					○						○	○[d)]	○
		尿検査		○	○					○						○	○[d)]	○
		免疫学的検査[b)]		○														
治験薬		投与					○	○	○	○	○	○						
		剥離						○	○	○	○	○	○				○	
治験薬付着状態								○	○	○	○	○	○				○[d)]	
皮膚所見						○								○	○	○		
使用済み治験薬の回収								○			○		○					
薬物濃度測定用採血[c)]						◀	―	―	―	―	―	―	―	―	▶			

※本スケジュール表は 9:00 に投与を開始した場合を前提として作成した。

a：臨床検査のための採血量は、血液学的検査用約 2mL、血液生化学検査用約 4mL とした。

b：免疫学的検査は事前検査時のみ実施した（採血量は約 6mL）。

c：薬物濃度測定のための採血量は 1 回約 3mL とし、採血時間は以下のとおりとした。貼り替え時の採血の際は、剥離前に採血を行った。

初回投与直前、初回投与後 2、4、8、10、12、14、16、20、24、48、72、96、120、144、146、148、152、154、156、158、160、164、168、192、216、240、264、288、312、314、316、320、322、324、326、328、332、336、338、340、344、348 及び 360 時間

採血時間のアロアンスは、投与直前は-30 分、投与後 2～360 時間は±5 分間とした。

d：中止時に被験者の協力が得られない場合を除き実施した。

e：追跡調査は有害事象が認められた場合に実施した。

02 試験総括報告書表 9.5-1 から引用

2.7.6.2.1 被験者の内訳

文書による同意を取得した 78 例のうち、スクリーニング検査の結果登録された 32 例に対し、被験者番号を付与した。登録された 32 例（E1 群 16 例、E2 群 16 例）全例に治験薬を投与し、そのうち 31 例（E1 群 16 例、E2 群 15 例）が治験を完了した。中止に至った 1 例は、E2 群の投与方法 2（同一箇所への連日投与を避けての投与）の被験者であり、「有害事象が発現し、治験の継続を不適当と判断した」の理由により、治験薬投与後 4 日目（治験薬投与 3 回目の 24 時間後）に中止した。

登録された 32 例（E1 群 16 例、E2 群 16 例）全例が、薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団として採用された。

2.7.6.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

薬物動態解析対象集団の被験者背景を表 2.7.6.2-2 に示した。

E1 群及び E2 群の被験者背景に大きな違いはみられなかった。また、いずれの群においても、投与方法 1 と投与方法 2 の被験者背景に大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.2-2　人口統計学的及び他の基準値の特性（薬物動態解析対象集団）

投与群		E1 群 (n = 16)			E2 群 (n = 16)		
投与方法 [a)]		全体	投与方法 1	投与方法 2	全体	投与方法 1	投与方法 2
背景因子	記述統計量						
年齢（歳）	例数	16	8	8	16	8	8
	平均値 ± 標準偏差	28.1 ± 6.1	28.8 ± 6.7	27.5 ± 5.7	27.6 ± 4.1	27.5 ± 4.7	27.8 ± 3.8
	中央値	27.0	27.0	27.5	26.5	26.0	27.5
	最小値～最大値	21～39	21～39	21～38	22～36	23～36	22～32
身長（cm）	例数	16	8	8	16	8	8
	平均値 ± 標準偏差	169.40 ± 5.13	169.86 ± 4.64	168.94 ± 5.86	171.29 ± 4.22	171.10 ± 5.43	171.49 ± 2.93
	中央値	169.75	169.75	169.15	170.65	170.30	171.05
	最小値～最大値	160.9～179.0	163.9～179.0	160.9～177.9	164.1～182.9	164.1～182.9	168.4～177.6
体重（kg）	例数	16	8	8	16	8	8
	平均値 ± 標準偏差	60.58 ± 6.11	61.11 ± 4.99	60.05 ± 7.37	61.06 ± 4.20	60.66 ± 4.52	61.46 ± 4.13
	中央値	61.00	61.25	58.10	60.60	59.65	61.15
	最小値～最大値	51.2～70.6	53.2～67.3	51.2～70.6	54.7～68.2	54.7～67.2	56.3～68.2
BMI（kg/m^2）	例数	16	8	8	16	8	8
	平均値 ± 標準偏差	21.06 ± 1.49	21.16 ± 1.54	20.96 ± 1.53	20.81 ± 1.35	20.74 ± 1.59	20.89 ± 1.17
	中央値	20.95	20.90	21.30	20.75	20.15	21.25
	最小値～最大値	18.7～23.2	19.0～23.2	18.7～22.7	19.0～23.0	19.0～23.0	19.1～22.5

a：投与方法　投与方法 1：同一箇所への連日投与
投与方法 2：同一箇所への連日投与を避けての投与

02 試験総括報告書表 11.2-1 から引用

2.7.6.2.3 治験薬の投与状況

治験薬を規定時間投与した後、剥離直前（又は中止時）に治験薬の付着状態を観察し、「90%以上が付着している」、「75～90%未満が付着している」、「50～75%未満が付着している」、「50%未満が付着している」及び「全て剥離している」の 5 段階で評価した。

安全性解析対象集団の治験薬の付着状態は、E1 群及び E2 群のいずれにおいても投与 1 回目から投与 14 回目を通して「全て剥離している」はなく、「90%以上が付着している」又は「75～90%未満が付着している」が大部分であった。

2.7.6.2.4 薬物動態の解析

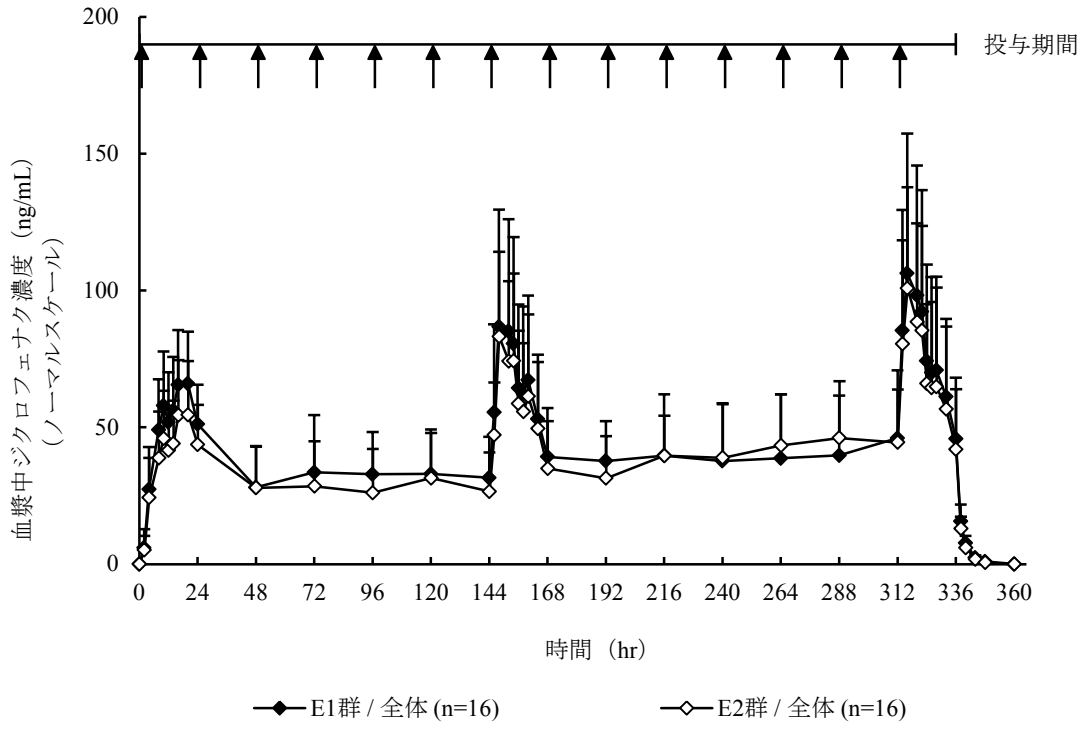
薬物動態解析対象集団 32 例のうち、中止例の 1 例［E2 群（投与方法 2)］については、中止前まで（投与後 72 時間まで）の薬物濃度データを薬物動態の解析に使用した。

2.7.6.2.4.1 血漿中ジクロフェナク濃度

E1 群及び E2 群について、血漿中ジクロフェナク濃度の経時的推移図を図 2.7.6.2-1 に示した。

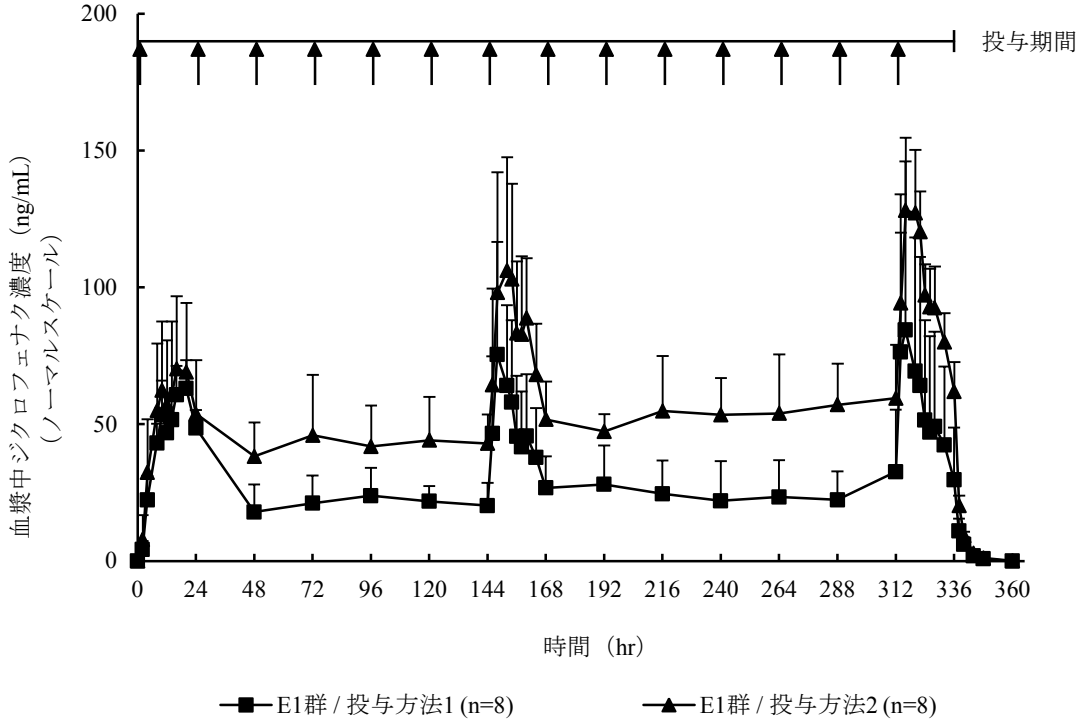
HP-3150-E1 又は HP-3150-E2 を 14 日間反復投与した際の血漿中ジクロフェナク濃度推移は、E1 群と E2 群でほぼ同様な推移を示した。また、各群の投与方法別における検討では、いずれの群においても投与方法 1 と比較して投与方法 2 の血漿中ジクロフェナク濃度が高い推移を示した。

図 2.7.6.2-1 血漿中ジクロフェナク濃度の経時的推移図（薬物動態解析対象集団）

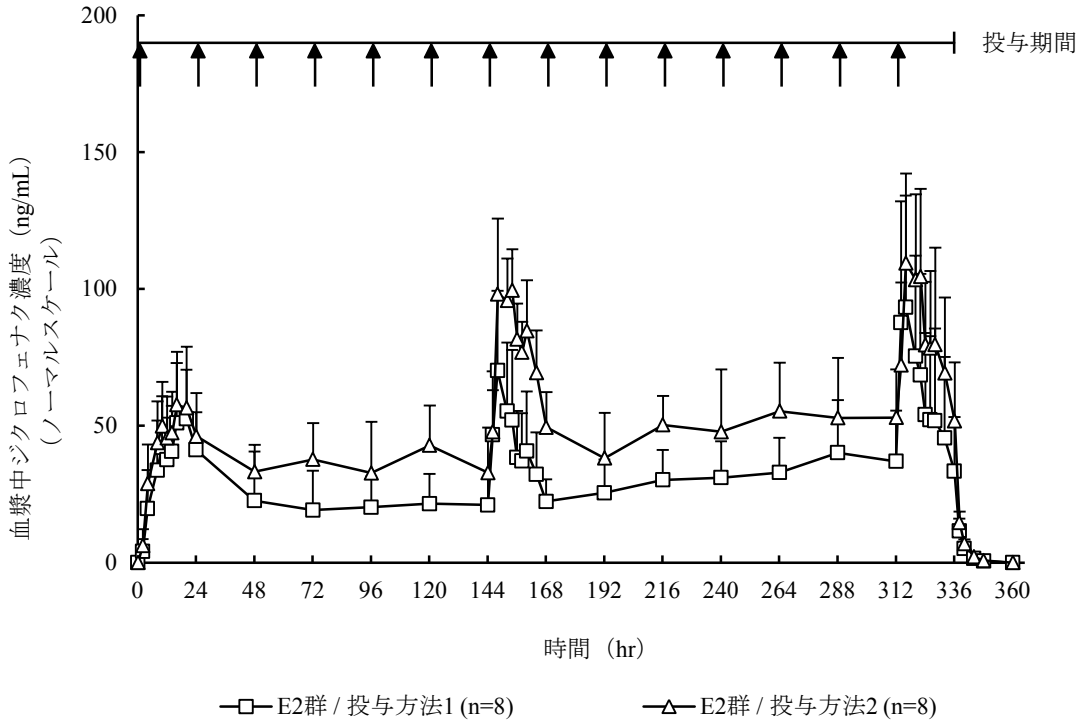


平均値 ＋ 標準偏差
E2 群（投与方法 1＋ 投与方法 2）の 0～72hr は n = 16、96～360hr は n = 15

図 2.7.6.2-1　血漿中ジクロフェナク濃度の経時的推移図（薬物動態解析対象集団）（続き）



平均値 + 標準偏差



平均値 + 標準偏差
投与方法 2 の 0～72hr は n = 8、96～360hr は n = 7
02 試験総括報告書図 11.4-1 から引用

2.7.6.2.4.2 薬物動態パラメータ

血漿中ジクロフェナクの薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-3 に示した。

E1 群及び E2 群の C_{max} 及び AUC_{0-24} は、いずれも投与 1 回目より投与 7 回目の方がやや高い値を示し、投与 7 回目と投与 14 回目の値は同程度であった。E1 群と E2 群の間で薬物動態パラメータに大きな違いはないと考えられた。

各群の投与方法別における検討では、いずれの群においても、投与方法 2 の投与 1、7 及び 14 回目の C_{max} 及び AUC_{0-24} は投与方法 1 と比較して高い値を示した。なお、同一投与方法における E1 群と E2 群の薬物動態パラメータには大きな違いはないと考えられた。

また、体重を 60kg に基準化した際の血漿中ジクロフェナク濃度推移及び薬物動態パラメータについても同様の傾向であった。

表 2.7.6.2-3 血漿中ジクロフェナクの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

投与群	投与方法 a)	記述統計量	C_{max} (ng/mL)			t_{max} (hr)			AUC_{0-24} (ng·hr/mL)			$t_{1/2}$ (hr)
			投与 1 回目	投与 7 回目	投与 14 回目	投与 1 回目	投与 7 回目	投与 14 回目	投与 1 回目	投与 7 回目	投与 14 回目	最終 剥離後
E1 群	全体	例数	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
		平均値	68.9	95.5	114	17.5	7.9	5.6	1130	1560	1850	2.67
		標準偏差	20.8	40.6	48.0	3.0	4.0	3.6	379	716	851	0.490
		変動係数	30.2	42.6	42.1	17.0	50.3	63.9	33.4	45.9	46.0	18.4
		最小値	27.3	33.0	52.8	10	4	2	461	486	727	2.08
		中央値	66.1	97.2	117	18.0	8.0	4.0	1080	1470	1960	2.59
		最大値	123	186	228	20	16	16	2230	3200	3620	4.28
		最頻値	-	-	-	20	4	4	-	-	-	-
	投与方法 1	例数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		平均値	64.1	79.5	89.6	18.5	6.8	5.0	1040	1160	1340	2.57
		標準偏差	11.0	37.8	57.3	2.1	4.4	4.5	179	547	937	0.314
		変動係数	17.1	47.6	63.9	11.2	65.2	90.7	17.2	47.2	69.7	12.2
		最小値	49.0	33.0	52.8	16	4	2	783	486	727	2.08
		中央値	61.3	84.2	70.8	20.0	4.0	4.0	1070	1240	1020	2.56
		最大値	78.5	137	228	20	16	16	1240	1900	3620	3.04
		最頻値	-	-	-	20	4	4	-	-	-	-
	投与方法 2	例数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		平均値	73.7	111	138	16.5	9.0	6.3	1230	1960	2350	2.76
		標準偏差	27.4	39.1	17.3	3.5	3.4	2.5	505	658	306	0.628
		変動係数	37.2	35.0	12.5	21.2	37.6	39.9	41.0	33.6	13.0	22.7
		最小値	27.3	62.9	105	10	4	4	461	1150	1770	2.34
		中央値	70.5	112	140	16.0	8.0	6.0	1130	2040	2410	2.59
		最大値	123	186	156	20	16	10	2230	3200	2710	4.28
		最頻値	-	-	-	16, 20	8	4	-	-	-	-

表 2.7.6.2-3 血漿中ジクロフェナクの薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）（続き）

投与群	投与方法 a)	記述統計量	C_{max} (ng/mL)			t_{max} (hr)			AUC_{0-24} (ng·hr/mL)			$t_{1/2}$ (hr)
			投与1回目	投与7回目	投与14回目	投与1回目	投与7回目	投与14回目	投与1回目	投与7回目	投与14回目	最終剥離後
E2群	全体	例数	16	15	15	16	15	15	16	15	15	15
		平均値	57.5	88.3	106	18.5	7.6	4.9	930	1420	1700	2.46
		標準偏差	19.9	31.6	35.6	2.0	4.4	2.7	359	558	732	0.226
		変動係数	34.6	35.8	33.6	10.8	58.2	55.0	38.6	39.4	42.9	9.2
		最小値	27.7	40.6	35.5	16	4	2	354	486	403	1.97
		中央値	50.7	92.9	113	20.0	4.0	4.0	797	1470	1640	2.44
		最大値	96.0	134	164	20	16	10	1680	2270	3000	2.94
		最頻値	-	-	-	20	4	4	-	-	-	-
	投与方法1	例数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		平均値	54.9	71.8	98.3	19.0	6.3	4.0	854	1040	1470	2.44
		標準偏差	20.0	30.2	38.0	1.9	4.5	2.6	362	443	751	0.244
		変動係数	36.5	42.0	38.7	9.7	71.4	65.5	42.4	42.7	51.2	10.0
		最小値	27.7	40.6	35.5	16	4	2	354	486	403	1.97
		中央値	47.9	67.3	102	20.0	4.0	4.0	699	1100	1410	2.46
		最大値	85.3	128	164	20	16	10	1390	1540	3000	2.79
		最頻値	-	-	-	20	4	4	-	-	-	-
	投与方法2	例数	8	7	7	8	7	7	8	7	7	7
		平均値	60.1	107	115	18.0	9.1	6.0	1010	1850	1970	2.48
		標準偏差	20.8	22.2	33.3	2.1	4.1	2.6	362	294	657	0.219
		変動係数	34.6	20.7	29.1	11.9	45.3	43.0	36.0	15.9	33.3	8.8
		最小値	35.5	69.8	65.6	16	4	4	622	1330	932	2.23
		中央値	55.1	102	120	18.0	10.0	4.0	907	1920	2090	2.44
		最大値	96.0	134	147	20	16	10	1680	2270	2740	2.94
		最頻値	-	-	-	16, 20	10	4	-	-	-	-

a：投与方法　投与方法1：同一箇所への連日投与
投与方法2：同一箇所への連日投与を避けての投与

02 試験総括報告書表 11.4-1 を一部改変

2.7.6.2.4.3 定常状態の検討

(1) 最終剥離時点に対する各日投与後 24 時間の血漿中薬物濃度の比

最終剥離時点（治験薬投与 14 回目の投与後 24 時間）の血漿中ジクロフェナク濃度に対する各日投与後 24 時間測定時点の血漿中ジクロフェナク濃度比を表 2.7.6.2-4 に示した。

最終剥離時点の血漿中ジクロフェナク濃度に対する各日投与後 24 時間測定時点の血漿中ジクロフェナク濃度比の平均値は、E1 群の投与開始後 24 時間で 1.411、48 時間で 0.666、96 時間で 0.796、168 時間で 0.916、312 時間で 1.023 であった。E2 群では投与開始後 24 時間で 1.468、48 時間で 0.929、96 時間で 0.679、168 時間で 0.960、312 時間で 1.147 であった。最終剥離時点の血漿中ジクロフェナク濃度に対する各日投与後 24 時間測定時点の血漿中ジクロフェナク濃度比は、E1 群及び E2 群のいずれにおいても治験薬投与後 168 時間以降はおおむね同程度の値を示した。また、各群の投与方法 1 及び投与方法 2 においても同様の傾向がみられた。

表 2.7.6.2-4　最終剥離時点（治験薬投与 14 回目の投与後 24 時間）に対する各日投与後 24 時間の血漿中ジクロフェナク濃度の比（薬物動態解析対象集団）

投与群	投与方法 a)	記述統計量	時間（hr） b)												
			24	48	72	96	120	144	168	192	216	240	264	288	312
E1 群	全体	例数	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
		平均値	1.411	0.666	0.773	0.796	0.777	0.726	0.916	0.913	0.878	0.805	0.846	0.860	1.023
		標準偏差	0.736	0.349	0.383	0.368	0.259	0.215	0.325	0.424	0.268	0.245	0.287	0.189	0.263
		変動係数	52.2	52.4	49.6	46.2	33.3	29.7	35.5	46.4	30.6	30.4	33.9	22.0	25.7
		最小値	0.504	0.296	0.304	0.431	0.322	0.490	0.537	0.447	0.552	0.350	0.437	0.563	0.542
		中央値	1.127	0.609	0.655	0.656	0.703	0.692	0.838	0.764	0.836	0.820	0.823	0.853	1.035
		最大値	2.607	1.514	1.665	1.700	1.226	1.405	1.743	2.183	1.430	1.334	1.427	1.154	1.563
	投与方法 1	例数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		平均値	1.973	0.714	0.831	0.926	0.861	0.762	0.998	1.034	0.872	0.750	0.812	0.808	1.074
		標準偏差	0.622	0.479	0.479	0.470	0.312	0.296	0.431	0.556	0.286	0.290	0.274	0.213	0.244
		変動係数	31.5	67.1	57.6	50.8	36.2	38.9	43.2	53.8	32.8	38.7	33.7	26.4	22.7
		最小値	0.631	0.296	0.401	0.431	0.322	0.490	0.537	0.447	0.568	0.350	0.437	0.563	0.758
		中央値	2.044	0.489	0.640	0.734	0.916	0.705	0.886	0.943	0.824	0.710	0.728	0.751	1.087
		最大値	2.607	1.514	1.665	1.700	1.226	1.405	1.743	2.183	1.430	1.334	1.284	1.131	1.563
	投与方法 2	例数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		平均値	0.849	0.618	0.714	0.667	0.693	0.689	0.835	0.792	0.885	0.859	0.881	0.912	0.971
		標準偏差	0.229	0.161	0.277	0.173	0.174	0.093	0.160	0.204	0.269	0.194	0.315	0.159	0.287
		変動係数	27.0	26.1	38.8	25.9	25.1	13.4	19.1	25.8	30.4	22.6	35.7	17.4	29.5
		最小値	0.504	0.329	0.304	0.504	0.389	0.577	0.656	0.622	0.552	0.550	0.505	0.628	0.542
		中央値	0.853	0.610	0.655	0.644	0.682	0.692	0.809	0.677	0.836	0.849	0.895	0.914	0.975
		最大値	1.246	0.835	1.159	1.056	0.968	0.819	1.131	1.161	1.328	1.200	1.427	1.154	1.424
E2 群	全体	例数	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
		平均値	1.468	0.929	0.821	0.679	0.968	0.678	0.960	0.830	1.117	1.069	1.271	1.236	1.147
		標準偏差	1.392	1.244	0.606	0.396	0.864	0.216	0.574	0.330	0.547	0.709	0.933	0.599	0.320
		変動係数	94.8	133.9	73.8	58.3	89.3	31.9	59.8	39.7	48.9	66.3	73.4	48.5	27.9
		最小値	0.496	0.124	0.159	0.214	0.268	0.284	0.442	0.397	0.566	0.505	0.536	0.533	0.717
		中央値	1.015	0.528	0.645	0.618	0.808	0.670	0.846	0.800	0.901	0.879	1.018	1.100	1.106
		最大値	5.614	5.139	2.473	1.921	3.624	1.102	2.764	1.574	2.545	3.485	4.356	3.198	1.772
	投与方法 1	例数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		平均値	1.798	1.101	0.677	0.745	0.956	0.702	0.775	0.877	1.111	1.207	1.343	1.403	1.179
		標準偏差	1.661	1.679	0.505	0.537	1.113	0.266	0.302	0.412	0.644	0.975	1.257	0.795	0.312
		変動係数	92.4	152.5	74.6	72.1	116.4	37.9	39.0	47.0	57.9	80.8	93.6	56.7	26.5
		最小値	0.496	0.124	0.159	0.214	0.268	0.284	0.442	0.536	0.566	0.505	0.536	0.533	0.717
		中央値	1.280	0.489	0.538	0.650	0.525	0.676	0.762	0.638	0.889	0.935	0.931	1.216	1.218
		最大値	5.614	5.139	1.673	1.921	3.624	1.102	1.287	1.574	2.545	3.485	4.356	3.198	1.746
	投与方法 2	例数	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
		平均値	1.092	0.733	0.985	0.604	0.982	0.650	1.172	0.777	1.125	0.912	1.188	1.045	1.110
		標準偏差	0.998	0.487	0.707	0.130	0.545	0.157	0.751	0.221	0.462	0.101	0.413	0.140	0.350
		変動係数	91.4	66.5	71.7	21.6	55.6	24.2	64.1	28.5	41.1	11.1	34.8	13.4	31.6
		最小値	0.527	0.407	0.340	0.414	0.403	0.439	0.532	0.397	0.725	0.788	0.761	0.784	0.761
		中央値	0.677	0.583	0.709	0.618	0.834	0.624	0.907	0.804	0.925	0.879	1.095	1.055	1.019
		最大値	3.309	1.824	2.473	0.792	1.988	0.840	2.764	1.091	2.006	1.084	1.830	1.224	1.772

a：投与方法　投与方法 1：同一箇所への連日投与

投与方法 2：同一箇所への連日投与を避けての投与

b：初回投与開始時を 0hr とし、その後の経過時間を示した。

02 試験総括報告書表 11.4-3 から引用

(2) 治験薬投与 14 回目の薬物動態パラメータに対する 7 回目の薬物動態パラメータの比

治験薬投与 14 回目の C_{max} 及び AUC_{0-24} に対する 7 回目の C_{max} 及び AUC_{0-24} の比を表 2.7.6.2-5 に示した。

E1 群及び E2 群のいずれにおいても、投与 7 回目と投与 14 回目の C_{max} 及び AUC_{0-24} に大きな違いはないと考えられた。また、各群の投与方法 1 及び投与方法 2 においても同様の傾向がみられた。

表 2.7.6.2-5 治験薬投与 14 回目の C_{max} 及び AUC_{0-24} に対する 7 回目の C_{max} 及び AUC_{0-24} の比
（薬物動態解析対象集団）

投与群	投与方法 a)	記述統計量	C_{max} 比	AUC_{0-24} 比
E1 群	全体	例数	16	16
		平均値	0.919	0.902
		標準偏差	0.485	0.390
		変動係数	52.8	43.2
		最小値	0.423	0.479
		中央値	0.798	0.844
		最大値	2.051	1.947
	投与方法 1	例数	8	8
		平均値	1.039	0.982
		標準偏差	0.649	0.518
		変動係数	62.4	52.7
		最小値	0.423	0.479
		中央値	0.767	0.777
		最大値	2.051	1.947
	投与方法 2	例数	8	8
		平均値	0.798	0.822
		標準偏差	0.226	0.205
		変動係数	28.3	25.0
		最小値	0.521	0.530
		中央値	0.804	0.848
		最大値	1.192	1.179
E2 群	全体	例数	15	15
		平均値	0.879	0.896
		標準偏差	0.298	0.353
		変動係数	33.9	39.5
		最小値	0.452	0.481
		中央値	0.920	0.881
		最大値	1.492	1.875
	投与方法 1	例数	8	8
		平均値	0.792	0.778
		標準偏差	0.328	0.293
		変動係数	41.4	37.7
		最小値	0.452	0.481
		中央値	0.714	0.717
		最大値	1.265	1.204
	投与方法 2	例数	7	7
		平均値	0.979	1.031
		標準偏差	0.246	0.389
		変動係数	25.1	37.8
		最小値	0.687	0.702
		中央値	0.933	0.886
		最大値	1.492	1.875

a：投与方法　投与方法 1：同一箇所への連日投与
投与方法 2：同一箇所への連日投与を避けての投与

02 試験総括報告書表 11.4-4 から引用

2.7.6.2.4.4 血漿中ジクロフェナクの薬物動態パラメータの累積係数

血漿中ジクロフェナクの薬物動態パラメータの累積係数を表 2.7.6.2-6 に示した。

投与 7 及び 14 回目のジクロフェナクの C_{max} 及び AUC_{0-24} の累積係数は、E1 群と E2 群の間で大きな違いはみられなかった。各群における投与方法別による検討では、いずれの群においても、投与方法 2 の投与 7 及び 14 回目の C_{max} 及び AUC_{0-24} の累積係数は、投与方法 1 と比較して高い傾向がみられた。なお、同一投与方法における E1 群と E2 群の薬物動態パラメータの累積係数には、大きな違いはないと考えられた。

表 2.7.6.2-6 血漿中ジクロフェナクの薬物動態パラメータの累積係数（薬物動態解析対象集団）

投与群	投与方法 a)	記述統計量	R_{obs} b)			
			C_{max}		AUC_{0-24}	
			投与 7 回目	投与 14 回目	投与 7 回目	投与 14 回目
E1 群	全体	例数	16	16	16	16
		平均値	1.408	1.770	1.401	1.735
		標準偏差	0.501	0.908	0.542	0.916
		変動係数	35.6	51.3	38.7	52.8
		最小値	0.539	0.710	0.574	0.744
		中央値	1.484	1.594	1.445	1.620
		最大値	2.304	3.846	2.498	3.837
	投与方法 1	例数	8	8	8	8
		平均値	1.226	1.438	1.121	1.313
		標準偏差	0.529	0.957	0.536	0.896
		変動係数	43.1	66.6	47.8	68.2
		最小値	0.539	0.710	0.574	0.744
		中央値	1.186	1.088	1.005	0.987
		最大値	1.898	3.713	1.870	3.444
	投与方法 2	例数	8	8	8	8
		平均値	1.589	2.102	1.681	2.157
		標準偏差	0.426	0.775	0.404	0.769
		変動係数	26.8	36.9	24.0	35.6
		最小値	1.175	1.268	1.258	1.215
		中央値	1.546	1.940	1.583	2.058
		最大値	2.304	3.846	2.498	3.837

表 2.7.6.2-6　血漿中ジクロフェナクの薬物動態パラメータの累積係数（薬物動態解析対象集団）（続き）

投与群	投与方法 a)	記述統計量	R_{obs} b)			
			C_{max}		AUC_{0-24}	
			投与 7 回目	投与 14 回目	投与 7 回目	投与 14 回目
E2 群	全体	例数	15	15	15	15
		平均値	1.702	2.150	1.759	2.245
		標準偏差	0.638	0.984	0.786	1.275
		変動係数	37.5	45.7	44.7	56.8
		最小値	0.588	0.465	0.388	0.322
		中央値	1.818	2.260	1.957	2.056
		最大値	2.923	4.152	2.977	4.946
	投与方法 1	例数	8	8	8	8
		平均値	1.397	2.089	1.415	2.176
		標準偏差	0.558	1.213	0.803	1.613
		変動係数	40.0	58.1	56.7	74.1
		最小値	0.588	0.465	0.388	0.322
		中央値	1.360	1.770	1.157	1.644
		最大値	2.184	4.152	2.727	4.946
	投与方法 2	例数	7	7	7	7
		平均値	2.051	2.221	2.151	2.323
		標準偏差	0.566	0.728	0.594	0.862
		変動係数	27.6	32.8	27.6	37.1
		最小値	1.148	0.769	1.245	0.664
		中央値	2.109	2.333	2.143	2.664
		最大値	2.923	3.165	2.977	3.378

a：投与方法　投与方法 1：同一箇所への連日投与
投与方法 2：同一箇所への連日投与を避けての投与

b：投与 7 及び 14 回目投与時の C_{max} 又は AUC_{0-24} / 投与 1 回目の C_{max} 又は AUC_{0-24}

02 試験総括報告書表 11.4-5 から引用

2.7.6.2.4.5 薬物動態パラメータの製剤比（相対的バイオアベイラビリティ）

治験薬投与 7 及び 14 回目の血漿中ジクロフェナクの薬物動態パラメータ（C_{max}、AUC_{0-24}）の製剤比の 90%信頼区間を表 2.7.6.2-7 及び表 2.7.6.2-8 に示した。

E1 群に対する E2 群の GMR はおおむね 1 であったことから、E1 群と E2 群の間で C_{max} 及び AUC_{0-24} に大きな違いはないと考えられた。

また、体重を 60kg に基準化した際の GMR に関しても同様の傾向であった。

表 2.7.6.2-7　治験薬投与 7 及び 14 回目のジクロフェナクの C_{max} の製剤比の 90%信頼区間（薬物動態解析対象集団）

投与群間の GMR（E2 群 / E1 群）の 90%信頼区間

投与方法 a)	投与回数	推定値	90%信頼区間 下限	90%信頼区間 上限
全体	7 回目	0.967	0.765	1.222
	14 回目	0.953	0.754	1.205
投与方法 1	7 回目	0.941	0.680	1.303
	14 回目	1.135	0.819	1.571
投与方法 2	7 回目	0.993	0.709	1.391
	14 回目	0.801	0.572	1.122

a：投与方法　投与方法 1：同一箇所への連日投与
投与方法 2：同一箇所への連日投与を避けての投与

02 試験総括報告書表 11.4-6 から引用

表 2.7.6.2-8　治験薬投与 7 及び 14 回目のジクロフェナクの AUC_{0-24} の製剤比の 90%信頼区間（薬物動態解析対象集団）

投与群間の GMR（E2 群 / E1 群）の 90%信頼区間

投与方法 a)	投与回数	推定値	90%信頼区間 下限	90%信頼区間 上限
全体	7 回目	0.947	0.733	1.223
	14 回目	0.935	0.724	1.208
投与方法 1	7 回目	0.914	0.641	1.305
	14 回目	1.096	0.768	1.565
投与方法 2	7 回目	0.980	0.678	1.417
	14 回目	0.798	0.552	1.153

a：投与方法　投与方法 1：同一箇所への連日投与
投与方法 2：同一箇所への連日投与を避けての投与

02 試験総括報告書表 11.4-7 から引用

2.7.6.2.4.6 推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率

使用済み治験薬中のジクロフェナクナトリウム残存量より算出した推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率を表 2.7.6.2-9 に示した。

E1 群及び E2 群の投与 1、7 及び 14 回目の推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率（平均値）は、いずれも投与 1 回目より投与 7 回目の方がやや高い値を示し、投与 7 回目と投与 14 回目の値は同程度であった。E1 群と E2 群の間の推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率に大きな違いはないと考えられた。

各群の投与方法別における検討では、いずれの群においても、投与方法 2 の投与 1、7 及び 14 回目の推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率（平均値）は、投与方法 1 と比較して高い値を示した。なお、同一投与方法における E1 群と E2 群の推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率には大きな違いはないと考えられた。

表 2.7.6.2-9　ジクロフェナクナトリウムの推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率（薬物動態解析対象集団）

投与群	投与方法 [a)]	記述統計量	投与 1 回目				投与 7 回目				投与 14 回目			
			ジクロフェナクナトリウム			ジクロフェナク	ジクロフェナクナトリウム			ジクロフェナク	ジクロフェナクナトリウム			ジクロフェナク
			薬物残存量	推定薬物吸収量	推定薬物吸収率	推定薬物吸収量	薬物残存量	推定薬物吸収量	推定薬物吸収率	推定薬物吸収量	薬物残存量	推定薬物吸収量	推定薬物吸収率	推定薬物吸収量
			(mg)	(mg)	(%)	(mg)	(mg)	(mg)	(%)	(mg)	(mg)	(mg)	(%)	(mg)
E1 群	全体	例数	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
		平均値	129.493	20.207	13.5	18.811	122.266	27.434	18.3	25.539	118.595	31.105	20.8	28.956
		標準偏差	4.861	4.861	3.2	4.525	11.587	11.587	7.7	10.786	13.594	13.594	9.1	12.655
		変動係数	3.8	24.1	24.1	24.1	9.5	42.2	42.2	42.2	11.5	43.7	43.7	43.7
		最小値	119.410	10.080	6.7	9.384	103.070	9.970	6.7	9.281	91.370	14.660	9.8	13.647
		中央値	129.565	20.135	13.5	18.744	123.310	26.390	17.6	24.567	118.855	30.845	20.6	28.714
		最大値	139.620	30.290	20.2	28.197	139.730	46.630	31.1	43.408	135.040	58.330	39.0	54.300
	投与方法 1	例数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		平均値	130.426	19.274	12.9	17.942	128.240	21.460	14.3	19.977	126.504	23.196	15.5	21.594
		標準偏差	2.872	2.872	1.9	2.674	10.546	10.546	7.0	9.818	14.446	14.446	9.6	13.448
		変動係数	2.2	14.9	14.9	14.9	8.2	49.1	49.1	49.1	11.4	62.3	62.3	62.3
		最小値	126.280	15.090	10.1	14.047	111.740	9.970	6.7	9.281	91.370	14.660	9.8	13.647
		中央値	129.385	20.315	13.6	18.911	128.805	20.895	14.0	19.451	130.905	18.795	12.6	17.496
		最大値	134.610	23.420	15.6	21.802	139.730	37.960	25.4	35.337	135.040	58.330	39.0	54.300
	投与方法 2	例数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		平均値	128.560	21.140	14.1	19.679	116.291	33.409	22.3	31.100	110.686	39.014	26.1	36.318
		標準偏差	6.355	6.355	4.2	5.916	9.740	9.740	6.5	9.067	6.660	6.660	4.4	6.200
		変動係数	4.9	30.1	30.1	30.1	8.4	29.2	29.2	29.2	6.0	17.1	17.1	17.1
		最小値	119.410	10.080	6.7	9.384	103.070	20.780	13.9	19.344	99.140	27.090	18.1	25.218
		中央値	130.195	19.505	13.0	18.157	114.730	34.970	23.4	32.554	110.420	39.280	26.2	36.566
		最大値	139.620	30.290	20.2	28.197	128.920	46.630	31.1	43.408	122.610	50.560	33.8	

Confidential

表 2.7.6.2-9　ジクロフェナクナトリウムの推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率（薬物動態解析対象集団）（続き）

投与群	投与方法 a)	記述統計量	投与 1 回目				投与 7 回目				投与 14 回目			
			ジクロフェナクナトリウム			ジクロフェナク	ジクロフェナクナトリウム			ジクロフェナク	ジクロフェナクナトリウム			ジクロフェナク
			薬物残存量	推定薬物吸収量	推定薬物吸収率	推定薬物吸収量	薬物残存量	推定薬物吸収量	推定薬物吸収率	推定薬物吸収量	薬物残存量	推定薬物吸収量	推定薬物吸収率	推定薬物吸収量
			(mg)	(mg)	(%)	(mg)	(mg)	(mg)	(%)	(mg)	(mg)	(mg)	(%)	(mg)
E2 群	全体	例数	16	16	16	16	15	15	15	15	15	15	15	15
		平均値	133.078	16.023	10.7	14.915	125.307	23.793	16.0	22.149	119.430	29.670	19.9	27.620
		標準偏差	5.257	5.257	3.5	4.893	10.958	10.958	7.3	10.201	14.767	14.767	9.9	13.747
		変動係数	4.0	32.8	32.8	32.8	8.7	46.1	46.1	46.1	12.4	49.8	49.8	49.8
		最小値	122.810	6.760	4.5	6.293	106.580	5.960	4.0	5.548	92.910	5.650	3.8	5.260
		中央値	132.960	16.140	10.8	15.025	123.510	25.590	17.2	23.822	122.460	26.640	17.9	24.799
		最大値	142.340	26.290	17.6	24.474	143.140	42.520	28.5	39.582	143.450	56.190	37.7	52.308
	投与方法 1	例数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		平均値	135.028	14.073	9.4	13.100	132.469	16.631	11.2	15.482	124.748	24.353	16.3	22.670
		標準偏差	5.643	5.643	3.8	5.253	8.847	8.847	5.9	8.236	14.848	14.848	10.0	13.822
		変動係数	4.2	40.1	40.1	40.1	6.7	53.2	53.2	53.2	11.9	61.0	61.0	61.0
		最小値	126.230	6.760	4.5	6.293	121.680	5.960	4.0	5.548	92.910	5.650	3.8	5.260
		中央値	136.520	12.580	8.4	11.711	132.385	16.715	11.2	15.560	125.520	23.580	15.8	21.951
		最大値	142.340	22.870	15.3	21.290	143.140	27.420	18.4	25.526	143.450	56.190	37.7	52.308
	投与方法 2	例数	8	8	8	8	7	7	7	7	7	7	7	7
		平均値	131.128	17.973	12.1	16.731	117.123	31.977	21.4	29.768	113.353	35.747	24.0	33.277
		標準偏差	4.322	4.322	2.9	4.023	6.508	6.508	4.4	6.059	13.071	13.071	8.8	12.167
		変動係数	3.3	24.0	24.0	24.0	5.6	20.4	20.4	20.4	11.5	36.6	36.6	36.6
		最小値	122.810	13.450	9.0	12.521	106.580	24.850	16.7	23.133	98.960	13.670	9.2	12.726
		中央値	132.535	16.565	11.1	15.421	118.560	30.540	20.5	28.430	113.720	35.380	23.7	32.936
		最大値	135.650	26.290	17.6	24.474	124.250	42.520	28.5	39.582	135.430	50.140	33.6	46.676

a：投与方法　投与方法 1：同一箇所への連日投与

投与方法 2：同一箇所への連日投与を避けての投与

02 試験総括報告書表 11.4-10 から引用

Confidential

2.7.6.2.5 安全性

2.7.6.2.5.1 有害事象及び因果関係が否定できない有害事象（副作用）

有害事象発現率を表 2.7.6.2-10 に示した。

有害事象発現率は、E1 群で 100.0%（16/16 例）、E2 群で 93.8%（15/16 例）であった。

事象別の有害事象発現率は、E1 群では適用部位紅斑が 100.0%（16/16 例）、適用部位そう痒感、適用部位毛包炎が各 31.3%（5/16 例）、適用部位熱感、毛包炎が各 12.5%（2/16 例）、腹痛、下痢、適用部位丘疹、全身症状、口腔咽頭痛、紅斑、そう痒症が各 6.3%（1/16 例）、E2 群では適用部位紅斑が 93.8%（15/16 例）、適用部位そう痒感が 31.3%（5/16 例）、適用部位丘疹、適用部位毛包炎が各 12.5%（2/16 例）、適用部位熱感、適用部位不快感、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、失神寸前の状態、紅斑が各 6.3%（1/16 例）であった。発現した有害事象はいずれも軽度と判定され無治療で消失した。なお、失神寸前の状態は、排便による一時的な迷走神経反射（たちくらみ）（医師記載名：迷走神経反射）が MedDRA/J Ver. [redacted] により PT「失神寸前の状態」に読み替えられた事象名であった。

因果関係が否定できない有害事象（副作用）発現率は、E1 群で 100.0%（16/16 例）、E2 群で 93.8%（15/16 例）であった。

事象別の因果関係が否定できない有害事象（副作用）発現率は、E1 群では適用部位紅斑が 100.0%（16/16 例）、適用部位そう痒感、適用部位毛包炎が各 31.3%（5/16 例）、適用部位熱感が 12.5%（2/16 例）、適用部位丘疹、紅斑、そう痒症が各 6.3%（1/16 例）、E2 群では適用部位紅斑が 93.8%（15/16 例）、適用部位そう痒感が 31.3%（5/16 例）、適用部位丘疹、適用部位毛包炎が各 12.5%（2/16 例）、適用部位熱感、適用部位不快感、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、紅斑が各 6.3%（1/16 例）であった。

E1 群と E2 群の有害事象の発現率及びその内容に大きな違いはみられなかった。また、各群において、投与方法の違いによる有害事象の発現率及びその内容についても大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.2-10　有害事象発現率（安全性解析対象集団）

因果関係	因果関係を問わない						因果関係が否定できない					
投与群	E1 群			E2 群			E1 群			E2 群		
投与方法 [a)]	全体 (n = 16)	投与方法 1 (n = 8)	投与方法 2 (n = 8)	全体 (n = 16)	投与方法 1 (n = 8)	投与方法 2 (n = 8)	全体 (n = 16)	投与方法 1 (n = 8)	投与方法 2 (n = 8)	全体 (n = 16)	投与方法 1 (n = 8)	投与方法 2 (n = 8)
有害事象	16 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	15 (93.8)	7 (87.5)	8 (100.0)	16 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	15 (93.8)	7 (87.5)	8 (100.0)
胃腸障害	2 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹痛	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	1 (6.3)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	15 (93.8)	7 (87.5)	8 (100.0)	16 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	15 (93.8)	7 (87.5)	8 (100.0)
適用部位紅斑	16 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	15 (93.8)	7 (87.5)	8 (100.0)	16 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	15 (93.8)	7 (87.5)	8 (100.0)
適用部位そう痒感	5 (31.3)	2 (25.0)	3 (37.5)	5 (31.3)	3 (37.5)	2 (25.0)	5 (31.3)	2 (25.0)	3 (37.5)	5 (31.3)	3 (37.5)	2 (25.0)
適用部位熱感	2 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (6.3)	1 (12.5)	0 (0.0)	2 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (6.3)	1 (12.5)	0 (0.0)
適用部位丘疹	1 (6.3)	1 (12.5)	0 (0.0)	2 (12.5)	2 (25.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (12.5)	0 (0.0)	2 (12.5)	2 (25.0)	0 (0.0)
全身症状	1 (6.3)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (12.5)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	6 (37.5)	4 (50.0)	2 (25.0)	2 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	5 (31.3)	3 (37.5)	2 (25.0)	2 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)
適用部位毛包炎	5 (31.3)	3 (37.5)	2 (25.0)	2 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	5 (31.3)	3 (37.5)	2 (25.0)	2 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)
毛包炎	2 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (12.5)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (12.5)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (12.5)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
失神寸前の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (6.3)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (6.3)	1 (12.5)	0 (0.0)
紅斑	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (6.3)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (6.3)	1 (12.5)	0 (0.0)
そう痒症	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

例数（%）

事象名：MedDRA/J Ver[redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「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、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

a：投与方法　投与方法 1：同一箇所への連日投与

投与方法 2：同一箇所への連日投与を避けての投与

02 試験総括報告書表 12.2-1 から引用

Confidential

2.7.6.2.5.2 死亡、その他の重篤な有害事象

本治験において、死亡及びその他の重篤な有害事象はみられなかった。

2.7.6.2.5.3 その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象（著しい臨床検査値異常、治験薬の投与を中止した有害事象、重要な併用療法の追加が行われた有害事象）のうち、治験薬の投与中止に至った有害事象が E2 群で 1 例の被験者にみられた。有害事象「適用部位紅斑」が発現し、治験薬投与開始 4 日目以降の治験薬投与を中止した。治験薬との因果関係は否定されなかったものの重症度は「軽度」と判定され、中止後無治療で消失した。その他、重要な有害事象はみられなかった。

2.7.6.2.5.4 臨床検査値の評価

血液生化学検査において、E1 群及び E2 群のいずれにおいても、投与後に ALT の平均値が上昇、CPK の平均値が低下する傾向がみられた。

ALT の変動について、被験者ごとの検査値の変動は、軽度の異常変動（有害事象）と判定された E2 群の 1 例を除き、基準値内での上昇又は基準値上限をわずかに上回る軽微な上昇で、いずれも異常変動と判定されなかった。また、CPK の変動について、被験者ごとの検査値の変動は、基準値内での低下又は基準値下限をわずかに下回る程度の低下で、いずれも異常変動と判定されなかった。血液学的検査、血液生化学検査のその他の項目及び尿検査では、E1 群及び E2 群のいずれにおいても投与開始前から各評価時点の平均値に大きな変動はみられなかった。

各群の投与方法 1 及び投与方法 2 においても同様の結果であった。

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

(1) バイタルサイン

バイタルサインの各検査項目（体温、血圧及び脈拍数）において、E1 群及び E2 群のいずれにおいても投与開始前から各評価時点の平均値に大きな変動はみられなかった。

また、各群の投与方法 1 及び投与方法 2 においても同様の結果であった。

(2) 12 誘導心電図

12 誘導心電図において、E1 群及び E2 群のいずれにおいても、各評価時点の集計結果に異常所見はみられず全て正常であった。また、各群の投与方法 1 及び投与方法 2 においても同様の結果であった。

(3) 皮膚所見

皮膚所見（本邦基準）の集計を表 2.7.6.2-11 に示した。

本治験では、最終（14 回目）の治験薬投与箇所の皮膚所見について、剥離後 1、24 及び 48 時間にそれぞれ評価した。

いずれの群においても「＋＋」以上の所見はみられず、E1 群、E2 群の皮膚所見に大きな差はないと考えられた。

各群の投与方法別による検討では、いずれの群においても、投与方法 1 と比較して投与方法 2 の方が各評価時点の「±」及び「＋」の発現例数が少ない傾向がみられた。

なお、有害事象「適用部位紅斑」のため投与 4 日目に治験を中止した 1 例は、治験実施計画書で規定した皮膚所見の評価は実施しなかった。ただし、「適用部位紅斑の発現箇所は明瞭な紅斑であったが、浮腫や丘疹の所見がみられなかったことから、診察時の情報をふまえると皮膚所見は『＋』であったと考える。」との治験責任医師見解を治験終了後に聴取した。

表 2.7.6.2-11　皮膚所見の集計（本邦基準）（安全性解析対象集団）

投与群	投与方法 a)	皮膚所見 b)	評価時点			
			投与前	剥離後 1 時間（投与後 337 時間）	剥離後 24 時間（投与後 360 時間）	剥離後 48 時間（投与後 384 時間）
E1 群	全体	－	16 (100.0)	10 (62.5)	13 (81.3)	13 (81.3)
		±	0 (0.0)	5 (31.3)	2 (12.5)	3 (18.8)
		＋	0 (0.0)	1 (6.3)	1 (6.3)	0 (0.0)
		＋＋	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		＋＋＋	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		＋＋＋＋	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		合計	16 (100.0)	16 (100.0)	16 (100.0)	16 (100.0)
	投与方法 1	－	8 (100.0)	4 (50.0)	5 (62.5)	5 (62.5)
		±	0 (0.0)	3 (37.5)	2 (25.0)	3 (37.5)
		＋	0 (0.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0.0)
		＋＋	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		＋＋＋	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		＋＋＋＋	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		合計	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)
	投与方法 2	－	8 (100.0)	6 (75.0)	8 (100.0)	8 (100.0)
		±	0 (0.0)	2 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		＋	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		＋＋	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		＋＋＋	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		＋＋＋＋	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		合計	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)

表 2.7.6.2-11　皮膚所見の集計（本邦基準）（安全性解析対象集団）（続き）

投与群	投与方法 a)	皮膚所見 b)	評価時点			
			投与前	剥離後 1 時間（投与後 337 時間）	剥離後 24 時間（投与後 360 時間）	剥離後 48 時間（投与後 384 時間）
E2 群	全体	－	16 (100.0)	5 (33.3)	10 (66.7)	12 (80.0)
		±	0 (0.0)	7 (46.7)	5 (33.3)	3 (20.0)
		＋	0 (0.0)	3 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		＋＋	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		＋＋＋	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		＋＋＋＋	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		合計	16 (100.0)	15 (100.0)	15 (100.0)	15 (100.0)
	投与方法 1	－	8 (100.0)	2 (25.0)	4 (50.0)	5 (62.5)
		±	0 (0.0)	4 (50.0)	4 (50.0)	3 (37.5)
		＋	0 (0.0)	2 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		＋＋	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		＋＋＋	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		＋＋＋＋	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		合計	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)
	投与方法 2	－	8 (100.0)	3 (42.9)	6 (85.7)	7 (100.0)
		±	0 (0.0)	3 (42.9)	1 (14.3)	0 (0.0)
		＋	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
		＋＋	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		＋＋＋	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		＋＋＋＋	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		合計	8 (100.0)	7 (100.0)	7 (100.0)	7 (100.0)

例数（%）

a：投与方法　投与方法 1：同一箇所への連日投与
　　投与方法 2：同一箇所への連日投与を避けての投与

b：皮膚所見；－：反応なし、±：軽度の紅斑、＋：紅斑、＋＋：紅斑 + 浮腫、丘疹、＋＋＋：紅斑 + 浮腫 + 丘疹 + 小水疱、＋＋＋＋：大水疱

02 試験総括報告書表 12.5-1 から引用

2.7.6.2.6 結論

HP-3150-E1 又は HP-3150-E2 を 14 日間反復投与した際の血漿中ジクロフェナク濃度推移は、E1 群と E2 群でほぼ同様な推移を示した。また、E1 群及び E2 群の C_{max} 及び AUC_{0-24} は、いずれも投与 1 回目より投与 7 回目の方がやや高い値を示し、投与 7 回目と投与 14 回目の値は同程度であった。E1 群と E2 群の間で薬物動態パラメータに大きな違いはないと考えられた。

E1 群に対する E2 群の GMR はおおむね 1 であったことから、E1 群と E2 群の間で C_{max} 及び AUC_{0-24} に大きな違いはないと考えられた。

最終剥離時点に対する各日投与後 24 時間の血漿中ジクロフェナク濃度比が投与後 168 時間以降はおおむね同程度の値を示したこと、C_{max} 及び AUC_{0-24} は、投与 1 回目より投与 7 回目の方がやや高い値を示したが、投与 7 回目と投与 14 回目の値は同程度であったことから、E1 群及び E2 群のいずれにおいても、反復投与時の血漿中ジクロフェナク濃度の定常状態到達時期は、投与後 168 時間以降であると考えられた。

投与 7 及び 14 回目のジクロフェナクの C_{max} 及び AUC_{0-24} の累積係数は、E1 群と E2 群の間で大きな違いはみられなかった。各群における投与方法別による検討では、いずれの群においても、

投与方法 2 の投与 7 及び 14 回目の C_{max} 及び AUC_{0-24} の累積係数は、投与方法 1 と比較して高い傾向がみられた。

E1 群及び E2 群の投与 1、7 及び 14 回目の推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率は、いずれも投与 1 回目より投与 7 回目の方がやや高い値を示し、投与 7 回目と投与 14 回目の値は同程度であった。E1 群と E2 群の間の推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率に大きな違いはないと考えられた。

本治験における有害事象発現率は、E1 群で 100.0%（16/16 例）、E2 群で 93.8%（15/16 例）であった。また、因果関係が否定できない有害事象（副作用）発現率は、E1 群で 100.0%（16/16 例）、E2 群で 93.8%（15/16 例）であった。発現した有害事象はいずれも軽度と判定され無治療で消失した。有害事象のうち、E1 群の毛包炎 2 例、腹痛、下痢、全身症状、口腔咽頭痛の各 1 例、E2 群の失神寸前の状態 1 例を除き、治験薬との因果関係は否定されなかった。E1 群と E2 群の有害事象の発現率及びその内容に大きな違いはみられなかった。

死亡及びその他の重篤な有害事象はみられなかった。また、治験薬の投与中止に至った有害事象（重要な有害事象）が E2 群で 1 例にみられた。治験薬との因果関係は否定されなかったものの重症度は「軽度」と判定され、中止後無治療で消失した。その他、重要な有害事象はみられなかった。

本邦基準による皮膚所見は、いずれの群においても「＋＋」以上の所見はみられず、E1 群、E2 群の皮膚所見に大きな差はないと考えられた。

有害事象及び副作用の内容とその頻度、皮膚所見より、HP-3150-E1 又は HP-3150-E2 を 1 枚、1 日 1 回 14 日間反復投与した際の安全性に大きな問題はないと考えられた。

2.7.6.3 健康成人を対象とした単回投与及び反復投与試験（治験実施計画書番号：HP-3150-JP-05、資料番号：5.3.3.1-3）

<table>
<tr><td colspan="2">治験の標題：HP-3150 の単回投与及び反復投与試験</td></tr>
<tr><td colspan="2">実施医療機関：1 施設</td></tr>
<tr><td>治験期間：
治験開始日（最初の被験者の同意取得日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
治験終了日［最後の被験者の最終観察日（追跡調査日を含む）］：
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日</td><td>開発のフェーズ：
第 III 相
臨床試験の種類：
臨床薬理試験</td></tr>
<tr><td colspan="2">目的：
健康成人男性を対象に、HP-3150-E2（ジクロフェナクナトリウム 150mg 含有）を 24 時間単回投与及び HP-3150（同 75mg 含有）を 1 日 1 回 14 日間反復投与した際の薬物動態及び安全性について検討した。
薬物動態評価項目として、ジクロフェナクの血漿中濃度及び使用済み治験薬中のジクロフェナクナトリウムの薬物残存量について検討した。また、安全性評価項目として、有害事象・副作用の内容及び頻度について検討した。</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験方法：
本治験は単回投与期を実施後、引き続き同一被験者を対象に反復投与期を実施した。
単回投与期は HP-3150-E2 を腰背部に 1 枚、24 時間投与した。反復投与期は HP-3150 を腰背部に 1 日 1 枚、14 日間投与した。投与箇所は腰背部を四分割した右上、右下、左上、左下のいずれかとした。また、反復投与期の投与箇所は毎日異なる箇所とした。
観察、検査、調査スケジュールを表 2.7.6.3-1 に示した。</td></tr>
<tr><td colspan="2">被験者数（計画時及び解析時）：
［計画時］
14 例
［解析時］
登録された被験者：14 例
治験薬が投与された被験者：14 例
薬物動態解析対象集団：14 例
安全性解析対象集団：14 例
［被験者数の設定根拠］
薬物動態及び安全性の検討に必要な例数として設定した。</td></tr>
<tr><td colspan="2">診断及び主要な組入れ基準：
［対象］
健康成人男性
［選択基準］
以下の全ての条件を満たす者を対象とした。
(1) 同意取得日の年齢が 20 歳以上 40 歳未満の日本人の健康成人男性
(2) BMI（肥満指数）[a]が 18.5 以上 25.0 未満の者</td></tr>
</table>

a：BMI（kg/m^2）＝ 体重（kg）/［身長（m）］^{2}

(3) 本人が治験薬及び本治験の目的・内容について十分な説明を受け、自発的に志願し、治験参加に文書で同意した者

［除外基準］

以下のいずれかの条件に該当する者は対象から除外した。

(1) 腰背部に評価を妨げる皮膚疾患（皮膚炎、色素異常、外傷等）に罹患している者、又は皮膚異常（皮疹、萎縮性皮膚、易損性皮膚、異常乾燥皮膚等）を有する者

(2) 体毛により治験薬投与部位が確保できない者、治験薬投与予定部位に入れ墨又は母斑がある者、もしくは頻繁に皮膚を日焼けしている者

(3) アトピー性皮膚炎に罹患している者、又はその既往歴を有する者

(4) 皮膚適用製剤（市販薬を含む）又は絆創膏等のテープに対して皮膚が過敏性を示すことがわかっている者

(5) 重篤な心機能、血管系、腎臓、肝臓、消化器系、内分泌系、神経系、皮膚、代謝系又は免疫系の疾患を有する者、もしくはその既往歴を有する者

(6) 血液に異常（再生不良性貧血、溶血性貧血、無顆粒球症、血小板減少等）を有する者、又はその既往歴を有する者

(7) 出血傾向のある者

(8) 高血圧症を有する者

(9) 消化性潰瘍を有する者、又はその既往歴を有する者

(10) 食道通過障害を有する者

(11) アスピリン喘息を有する者、又はその既往歴を有する者

(12) 気管支喘息を有する者

(13) 潰瘍性大腸炎、クローン病又は全身性エリテマトーデスを有する者

(14) ジクロフェナクナトリウムに対し過敏症の既往歴を有する者

(15) 安静時 12 誘導心電図検査により臨床的異常が認められた者、QT / QTc [a)]間隔の著明な延長がある者、又は QTc 間隔 ＞450ms が繰り返し認められる者

a：Fridericia 補正法による補正値 $QTc = QT / RR^{0.33}$

(16) 単回投与開始前の検査 [b)]（事前検査、入院時検査、投与前検査）において、治験責任医師又は治験分担医師により本治験への参加が不適格と判定された者

b：被験者背景、診察、バイタルサイン、12 誘導心電図検査、臨床検査

(17) 治験薬投与前 4 週間以内に以下の薬剤を服用した者、又はこれらの薬剤を治験薬投与後から退院時までの期間中に服用する必要のある者

【ジクロフェナクの血中濃度を上昇させるおそれのある薬物】

TS-1、UFT、テガフール、フルオロウラシル、ドキシフルリジン、カペシタビン、カルモフール、ミコナゾール、フルコナゾール、スルファフェナゾール、アミオダロン、ブコローム、ベンズブロマロン

【ジクロフェナクの血中濃度を低下させるおそれのある薬物】

リファンピシン、フェノバルビタール、フェニトイン、カルバマゼピン、アプレピタント

(18) 治験薬投与前 2 週間以内に全身的又は局所的に薬剤を投与された者
(19) 治験薬投与前 16 週間以内に他の治験に参加した者
(20) 過去に HP-3150 又は HP-3150 プラセボの治験薬の投与を受けた経験のある者
(21) 治験薬投与前 12 週間以内に 400mL 以上又は 4 週間以内に 200mL 以上の採血又は失血をした者
(22) 治験薬投与前 2 週間以内に成分献血（血漿成分又は血小板成分献血）を実施した者
(23) B 型肝炎、C 型肝炎、梅毒又は HIV 検査の結果が陽性であった者
(24) 喫煙の習慣のある者又は禁煙後 24 週間以上経過していない者
(25) 入院期間中の禁酒又は禁煙を保てない者
(26) 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格と判断した者

被験薬、用量及び投与方法、製造番号：

(1) 被験薬

HP-3150-E2（1 枚中にジクロフェナクナトリウム 150mg を含有する 140cm^2 のテープ剤）

HP-3150（1 枚中にジクロフェナクナトリウム 75mg を含有する 70cm^2 のテープ剤）

(2) 用法・用量及び投与方法

単回投与期：

HP-3150-E2 を腰背部に 1 枚、24 時間投与した。投与箇所は腰背部を四分割した右上、右下、左上、左下のいずれかとした。

反復投与期：

HP-3150 を腰背部に 1 日 1 枚、14 日間投与した。投与箇所は腰背部を四分割した右上、右下、左上、左下のいずれかとした。また、投与箇所は毎日異なる箇所とし、単回投与期の投与箇所に投与する場合は、試験 10 日目以降とした。ただし、以下の「投与不適箇所基準」に該当する投与箇所には該当した以降投与しないこととした。

【投与不適箇所基準】

以下の基準のいずれかに該当した投与箇所には、HP-3150 を反復投与することによる皮膚刺激を避けるため、治験期間中を通じて投与を禁止とすることとした。また、4 つの投与箇所のうち 3 箇所が投与不適箇所基準に該当した場合は中止とすることとした。

1) 投与箇所に丘疹又は浮腫を伴う紅斑が診られた場合
2) その他、HP-3150 を投与することが困難な所見が確認され、治験責任医師又は治験分担医師により当該箇所への投与が不適当と判断された場合

(3) 製造番号

HP-3150-E2：[redacted]、HP-3150：[redacted]

投与期間：単回投与期；24 時間、反復投与期；14 日間

評価基準：

［薬物動態］

(1) 血漿中薬物濃度 a)

1) 単回投与期におけるジクロフェナクの血漿中濃度より算出する以下の薬物動態パラメータ

- C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、AUC_{0-t}、AUC_{0-24}、$AUC_{0-\infty}$、$\%AUC_{extra}$、CL/F

2) 反復投与期におけるジクロフェナクの血漿中濃度より算出する以下の薬物動態パラメータ
- 治験薬投与 1、7 及び 14 回目の C_{max}
- 治験薬投与 1、7 及び 14 回目の t_{max}
- 治験薬投与 1、7 及び 14 回目の AUC_{0-24}
- 最終剥離後の $t_{1/2}$

3) 反復投与期における治験薬投与 14 回目の投与後 24 時間に対する各日投与後 24 時間の血漿中ジクロフェナク濃度の比

4) 反復投与期における治験薬投与 14 回目の C_{max} 及び AUC_{0-24} に対する 7 回目の C_{max} 及び AUC_{0-24} の比

5) 反復投与期におけるジクロフェナクの累積係数（R_{obs}：治験薬投与 1 回目に対する治験薬投与 7 及び 14 回目投与時の C_{max} 及び AUC_{0-24} 比）

6) 単回投与期における HP-3150-E2 の C_{max} 及び AUC_{0-24} に対する反復投与期における HP-3150 投与 1 回目の C_{max} 及び AUC_{0-24} の製剤比（相対的バイオアベイラビリティ）

a：反復投与期において、投与 1 回目の投与時間は 24 時間、治験薬投与 2 回目以降は治験薬剥離から再投与までの猶予時間（0.5 時間）を設けるため投与時間を 23.5 時間とした。

(2) 使用済み HP-3150-E2 及び HP-3150 より算出する推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率

単回投与期における使用済み HP-3150-E2 及び反復投与期における治験薬投与 1、7 及び 14 回目の使用済み HP-3150 のジクロフェナクナトリウム残存量より算出する推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率

［安全性］

(1) 治験中に発現した全ての有害事象の内容及び頻度

自覚症状及び他覚所見の重症度は、以下の判定基準に従って判断した。

【重症度の分類及び判定基準】
- 軽度：通常の活動に支障をきたさない程度
- 中等度：通常の活動に支障をきたす程度
- 高度：通常の活動に大きな支障をきたす程度

臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図の異常変動のグレードは、CTCAE v4.0 日本語訳 JCOG 版のグレード分類に準拠して判定した。なお、有害事象の表示、集計にあたっては、Grade 1 を軽度、Grade 2 を中等度、Grade 3 及び 4 を高度に読み替えた。

有害事象の治験薬との因果関係は、以下の判定基準に従って判断した。

【因果関係の分類及び判定基準】
- 明らかに関連あり：

  臨床経過からみて治験薬との間に明らかに相関関係があり、かつ併用薬、併用療法等他の要因が完全に否定される場合
- おそらく関連あり：

臨床経過からみて治験薬との間に明らかに相関関係があり、かつ併用薬、併用療法等他の要因がほぼ除外される場合

- 関連あるかもしれない：
  臨床経過からみて治験薬による可能性を除外できない、かつ併用薬、併用療法等他の要因が推定される場合
- 関連なし：
  臨床経過からみて治験薬による可能性を否定できる、又は併用薬、併用療法等他の要因が原因と考えられる場合

(2) 治験中に発現した全ての副作用の内容及び頻度

有害事象のうち、当該治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」及び「関連あるかもしれない」と判定された有害事象）を副作用として取り扱った。

統計手法：

［薬物動態］

薬物動態解析対象集団について、以下の解析を行った。

(1) 血漿中薬物濃度 [a)]

1) 単回投与期におけるジクロフェナクの血漿中濃度より算出する以下の薬物動態パラメータ
   - C_{max}、t_{max}、$t_{1/2}$、AUC_{0-t}、AUC_{0-24}、$AUC_{0-\infty}$、$\%AUC_{extra}$、CL/F
2) 反復投与期におけるジクロフェナクの血漿中濃度より算出する以下の薬物動態パラメータ
   - 治験薬投与 1、7 及び 14 回目の C_{max}
   - 治験薬投与 1、7 及び 14 回目の t_{max}
   - 治験薬投与 1、7 及び 14 回目の AUC_{0-24}
   - 最終剥離後の $t_{1/2}$
3) 反復投与期における治験薬投与 14 回目の投与後 24 時間に対する各日投与後 24 時間の血漿中ジクロフェナク濃度の比
4) 反復投与期における治験薬投与 14 回目の C_{max} 及び AUC_{0-24} に対する 7 回目の C_{max} 及び AUC_{0-24} の比
5) 反復投与期におけるジクロフェナクの累積係数（R_{obs}：治験薬投与 1 回目に対する治験薬投与 7 及び 14 回目投与時の C_{max} 及び AUC_{0-24} 比）
6) 単回投与期における HP-3150-E2 の C_{max} 及び AUC_{0-24} に対する反復投与期における HP-3150 投与 1 回目の C_{max} 及び AUC_{0-24} の製剤比（相対的バイオアベイラビリティ）

   a：反復投与期において、投与 1 回目の投与時間は 24 時間、治験薬投与 2 回目以降は治験薬剥離から再投与までの猶予時間（0.5 時間）を設けるため投与時間を 23.5 時間とした。

(2) 使用済み HP-3150-E2 及び HP-3150 より算出する推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率

単回投与期における使用済み HP-3150-E2 及び反復投与期における治験薬投与 1、7 及び 14 回目の使用済み HP-3150 のジクロフェナクナトリウム残存量より算出する推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率

［安全性］

安全性解析対象集団について、以下の解析を行った。事象名の集計には、症例報告書に記載された事象名を MedDRA/J Ver. [redacted] に従って SOC 及び PT で読み替えた事象名を用いた。

(1) 有害事象（因果関係を問わない）

有害事象全体、事象（SOC、PT）別の有害事象発現例数及び発現率を算出した。なお、有害事象発現率（%）=（有害事象発現例数 / 安全性解析対象例数）× 100 とした。また、各投与期を時期として、時期別集計も行った。

(2) 有害事象（因果関係が否定できない）

(1) と同様の解析を行った。

(3) 臨床検査値

各評価時点の臨床検査値のカテゴリ別頻度集計又は記述統計量を算出した。

(4) バイタルサイン

各評価時点のバイタルサインの記述統計量を算出した。

(5) 12 誘導心電図

各評価時点の 12 誘導心電図の「正常」、「異常」を集計した。

信頼係数：

区間推定を行う際の信頼係数は両側 90%とした。

表 2.7.6.3-1　観察、検査、調査スケジュール

項目			治験開始前		入院期間（19 泊 20 日）																中止時	f) 追跡調査
						単回投与期						反復投与期										
			治験説明	事前検査	入院	1日目				2日目		3日目		4日目	5～8日目	9日目	10日目	11～16日目	17日目	18日目	19日目	
時刻（例示）			－	－	入院時（投与前日）	投与前	9:00	13:00	17:00	9:00	21:00	投与前	9:00	9:00	9:00	9:00	9:00	9:00	9:00	9:00	9:00	－	－
投与後時間			－	－			0	4	8	24	36	－	0	24	48-120	144	168	192-312	336	360	384	－	－
同意取得			○																				
適格性の判断				○																			
被験者背景				○																			
検査・観察項目	自覚症状及び他覚所見			○	○	○		○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○[e]	○
	有害事象					←―――					――→	←―――									――→	○	○
	バイタルサイン			○	○	○		○	○	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○[e]	○
	12 誘導心電図検査			○	○	○					○	○				○					○	○[e]	○
	臨床検査	血液学的検査 [a]		○	○						○					○					○	○[e]	○
		血液生化学検査 [a]		○	○						○					○					○	○[e]	○
		尿検査		○	○						○					○					○	○[e]	○
		免疫学的検査 [b]		○																			
治験薬	投与						○						○	○	○	○	○	○					
	剥離									○				○	○	○	○	○	○			○	
治験薬付着状態										○				○	○	○	○	○	○			○[e]	
使用済み治験薬の回収										○				○			○		○				
薬物濃度測定用採血						←――― [c]					――→	←――― [d]									――→		

Confidential

※本スケジュール表は 9:00 に投与を開始した場合を前提として作成した。

a：臨床検査のための採血量は、血液学的検査用約 2mL、血液生化学検査用約 5mL とした。

b：免疫学的検査のための採血量は約 5mL とした。

c：薬物濃度測定のための採血量は 1 回約 2mL とし、採血時間は以下のとおりとした。

単回投与期：投与直前、投与後 2、4、8、10、12、14、16、20、22、24（剥離前）、26、28、32 及び 36 時間

採血時間のアロアンスは、投与直前は-30 分、投与後 2～36 時間は±5 分間とした。

d：薬物濃度測定のための採血量は 1 回約 2mL とし、採血時間は以下のとおりとした。

貼替え時の採血の際は、剥離前に採血を行った。

反復投与期：初回投与直前、初回投与後 2、4、8、10、12、14、16、20、24、48、72、96、120、144、146、148、152、154、156、158、160、164、168、192、216、240、264、288、312、314、316、320、322、324、326、328、332、336、338、340、344、348 及び 360 時間

採血時間のアロアンスは、初回投与直前は-30 分、初回投与後 2～360 時間は±5 分間とした。

e：中止時に被験者の協力が得られない場合を除き実施した。

f：追跡調査は有害事象が認められた場合に実施した。

05 試験総括報告書表 9.5-1 から引用

Confidential

2.7.6.3.1 被験者の内訳

文書による同意を取得した 41 例のうち、単回投与開始前の検査の結果登録された 14 例全例に対し単回投与期の治験薬 HP-3150-E2 を投与し、単回投与期に続き反復投与期の治験薬 HP-3150 を投与した。反復投与期に中止例が 1 例みられ、残りの 13 例が治験を完了した。

反復投与期に中止に至った 1 例は、「有害事象が発現し、治験の継続を不適当と判断した」の理由により、反復投与期の初回投与後 48 時間（反復投与期の 2 回目の治験薬剥離時）に中止した。

登録された 14 例全例が、薬物動態解析対象集団及び安全性解析対象集団として採用された。

2.7.6.3.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

薬物動態解析対象集団の被験者背景を表 2.7.6.3-2 に示した。

表 2.7.6.3-2 人口統計学的及び他の基準値の特性（薬物動態解析対象集団）

背景因子	記述統計量	n = 14
年齢（歳）	例数	14
	平均値	29.7
	標準偏差	4.9
	中央値	29.0
	最小値	23
	最大値	38
身長（cm）	例数	14
	平均値	171.44
	標準偏差	6.62
	中央値	168.25
	最小値	165.0
	最大値	184.9
体重（kg）	例数	14
	平均値	60.66
	標準偏差	4.55
	中央値	62.45
	最小値	52.8
	最大値	66.5
BMI（kg/m^2）	例数	14
	平均値	20.65
	標準偏差	1.33
	中央値	20.45
	最小値	19.2
	最大値	23.3

05 試験総括報告書表 11.2-1 から引用

2.7.6.3.3 治験薬の投与状況

治験薬を規定時間投与した後、剥離直前（又は中止時）に治験薬の付着状態を観察し、「90%以上が付着している」、「75～90%未満が付着している」、「50～75%未満が付着している」、「50%未満が付着している」及び「全て剥離している」の 5 段階で評価した。

安全性解析対象集団において、単回投与期の治験薬付着状態は、全例が「90%以上が付着している」であった。反復投与期の治験薬付着状態は、13 回目の治験薬剥離時（反復投与治験薬初回

投与後 312 時間）で 1 例「50～75%未満が付着している」であったが、その他の症例はいずれの評価時点においても「90%以上が付着している」又は「75～90%未満が付着している」であった。

2.7.6.3.4 薬物動態の解析

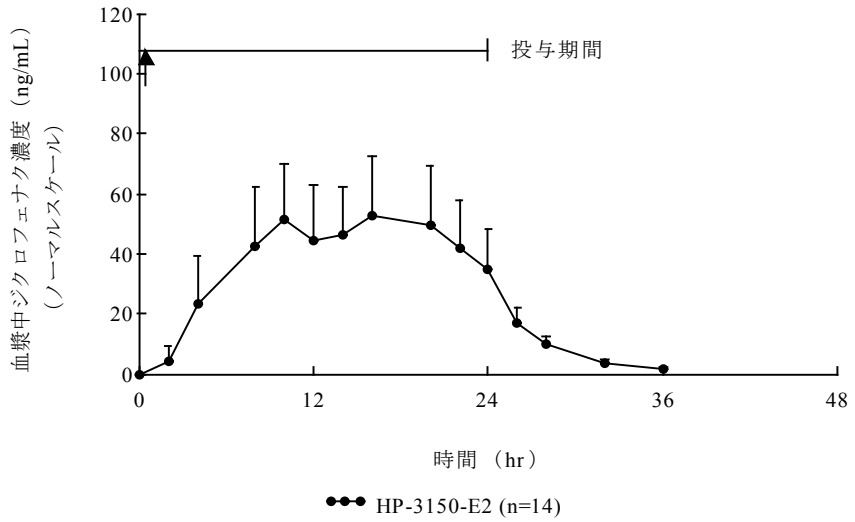
薬物動態解析対象集団 14 例のうち、中止例の 1 例については、中止前まで（反復投与期の初回投与後 48 時間まで）の薬物濃度データを薬物動態の解析に使用した。

2.7.6.3.4.1 血漿中ジクロフェナク濃度

(1) HP-3150-E2 単回投与時の血漿中ジクロフェナク濃度

HP-3150-E2 単回投与時の血漿中ジクロフェナク濃度の経時的推移を図 2.7.6.3-1 に示した。

図 2.7.6.3-1 HP-3150-E2 単回投与時の血漿中ジクロフェナク濃度の経時的推移図
（薬物動態解析対象集団）

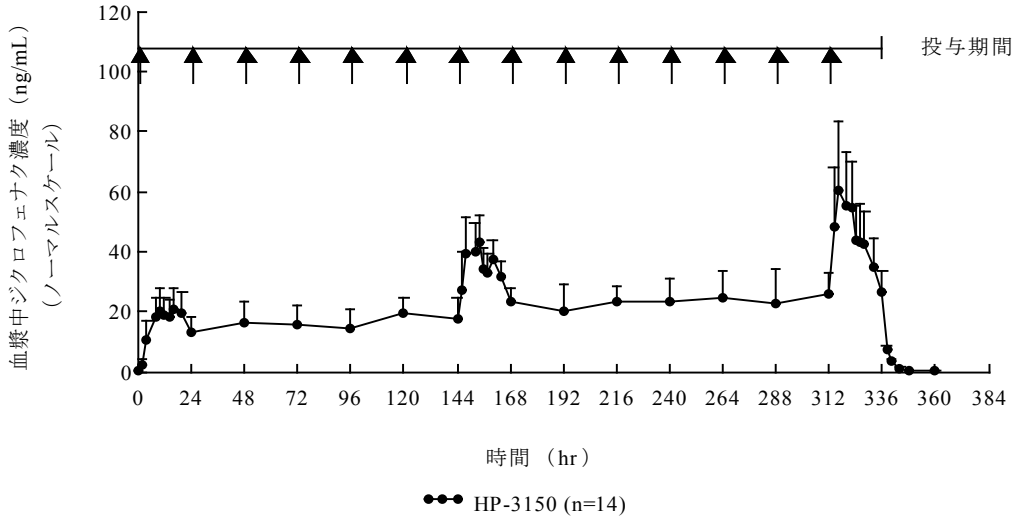


平均値 ＋ 標準偏差
05 試験総括報告書図 11.4-1 から引用

(2) HP-3150 反復投与時の血漿中ジクロフェナク濃度

HP-3150 反復投与時の血漿中ジクロフェナク濃度の経時的推移を図 2.7.6.3-2 に示した。

図 2.7.6.3-2　HP-3150 反復投与時の血漿中ジクロフェナク濃度の経時的推移図
（薬物動態解析対象集団）



平均値 ＋ 標準偏差
72～360hr は n = 13
05 試験総括報告書図 11.4-2 から引用

2.7.6.3.4.2　薬物動態パラメータ

(1)　HP-3150-E2 単回投与時の薬物動態パラメータ

HP-3150-E2 単回投与時の血漿中ジクロフェナクの薬物動態パラメータを表 2.7.6.3-3 に示した。

表 2.7.6.3-3　HP-3150-E2 単回投与時の血漿中ジクロフェナクの薬物動態パラメータ
（薬物動態解析対象集団）

記述 統計量	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	$\%AUC_{extra}$ (%)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/hr)
例数	14	14	14	14	14	14	14	14
平均値	55.7	13.6	1030	915	1030	0.6	2.85	154
標準偏差	18.9	3.9	388	367	389	0.3	0.277	49.4
変動係数	34.0	29.0	37.8	40.1	37.7	46.9	9.7	32.1
中央値	51.7	13.0	914	815	919	0.6	2.77	155
最小値	28.1	10	559	468	566	0.2	2.37	74.4
最大値	99.6	20	1910	1770	1910	1.2	3.37	251
最頻値	-	10	-	-	-	-	-	-

05 試験総括報告書表 11.4-1 を一部改変

(2)　HP-3150 反復投与時の薬物動態パラメータ

HP-3150 反復投与時の血漿中ジクロフェナクの薬物動態パラメータを表 2.7.6.3-4 に示した。

表 2.7.6.3-4　HP-3150 反復投与時の血漿中ジクロフェナクの薬物動態パラメータ
（薬物動態解析対象集団）

記述統計量	C_{max} (ng/mL)			t_{max} (hr)			AUC_{0-24} (ng·hr/mL)			$t_{1/2}$ (hr)
	投与 1 回目	投与 7 回目	投与 14 回目	投与 1 回目	投与 7 回目	投与 14 回目	投与 1 回目	投与 7 回目	投与 14 回目	最終剥離後
例数	14	13	13	14	13	13	14	13	13	12[a)]
平均値	22.9	44.1	64.0	12.9	10.0	6.2	372	813	1070	2.86
標準偏差	7.07	10.0	21.4	4.1	4.2	2.5	126	169	299	1.44
変動係数	30.9	22.7	33.5	31.5	42.4	40.8	33.9	20.7	27.9	50.4
中央値	22.0	43.9	63.5	13.0	10.0	4.0	333	821	1060	2.30
最小値	12.5	28.0	33.7	8	4	4	218	535	640	1.83
最大値	39.8	71.3	110	20	16	10	665	1240	1810	5.97
最頻値	-	-	-	16	10	4	-	-	-	-

a：$t_{1/2}$ の算出にあたり、消失相をよく反映している遡点数が確保できなかったため、1 例は参考値として取り扱い、記述統計量の算出からは除外した。

05 試験総括報告書表 11.4-2 を一部改変

2.7.6.3.4.3　HP-3150 反復投与時の最終剥離時点に対する各日投与後 24 時間の血漿中ジクロフェナク濃度の比

HP-3150 反復投与時の治験薬投与 14 回目の投与後 24 時間（最終剥離時点）に対する各日投与後 24 時間の血漿中ジクロフェナク濃度の比を表 2.7.6.3-5 に示した。

HP-3150 反復投与時の最終剥離時点（投与開始後 336 時間：治験薬投与 14 回目の投与後 24 時間）に対する各日投与後 24 時間の血漿中ジクロフェナク濃度の比の平均値は、投与開始後 24 時間で 0.510、投与開始後 48 時間で 0.591、投与開始後 96 時間で 0.570、投与開始後 168 時間で 0.915、投与開始後 312 時間で 0.972 であった。

最終剥離時点に対する各日投与後 24 時間の血漿中ジクロフェナク濃度比が投与後 168 時間以降はおおむね同程度の値を示したことから、反復投与時の血漿中ジクロフェナク濃度の定常状態到達時期は、投与後 168 時間以降であると考えられた。

表 2.7.6.3-5　HP-3150 反復投与時の最終剥離時点に対する各日投与後 24 時間の
血漿中ジクロフェナク濃度の比（薬物動態解析対象集団）

記述統計量	時間（hr）[a)]												
	24	48	72	96	120	144	168	192	216	240	264	288	312
例数	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13
平均値	0.510	0.591	0.625	0.570	0.752	0.649	0.915	0.751	0.902	0.898	0.930	0.862	0.972
標準偏差	0.236	0.278	0.259	0.282	0.191	0.217	0.219	0.289	0.217	0.282	0.288	0.361	0.238
変動係数	46.3	47.1	41.5	49.5	25.4	33.4	24.0	38.4	24.0	31.4	31.0	41.8	24.5
中央値	0.459	0.508	0.576	0.564	0.685	0.690	0.893	0.711	0.785	0.798	0.791	0.938	1.000
最小値	0.243	0.324	0.111	0.196	0.491	0.272	0.608	0.379	0.614	0.597	0.561	0.188	0.460
最大値	0.898	1.394	1.159	1.204	1.066	1.053	1.286	1.331	1.244	1.544	1.456	1.380	1.421

a：初回投与開始時を 0hr とし、その後の経過時間を示した。

05 試験総括報告書表 11.4-3 から引用

2.7.6.3.4.4 HP-3150 反復投与時の治験薬投与 14 回目の薬物動態パラメータに対する 7 回目の薬物動態パラメータの比

HP-3150反復投与時の治験薬投与14回目のC_{max}及びAUC_{0-24}に対する7回目のC_{max}及びAUC_{0-24}の比を表 2.7.6.3-6 に示した。

表 2.7.6.3-6　HP-3150 反復投与時の治験薬投与 14 回目の C_{max} 及び AUC_{0-24} に対する 7 回目の C_{max} 及び AUC_{0-24} の比（薬物動態解析対象集団）

記述統計量	C_{max} 比	AUC_{0-24} 比
例数	13	13
平均値	0.734	0.779
標準偏差	0.204	0.136
変動係数	27.7	17.5
中央値	0.648	0.758
最小値	0.520	0.632
最大値	1.284	1.139

05 試験総括報告書表 11.4-4 から引用

2.7.6.3.4.5 HP-3150 反復投与時のジクロフェナクの累積係数

HP-3150 反復投与時の血漿中ジクロフェナクの薬物動態パラメータの累積係数（R_{obs}：治験薬投与 1 回目に対する治験薬投与 7 及び 14 回目投与時の薬物動態パラメータ比）を表 2.7.6.3-7 に示した。

表 2.7.6.3-7　HP-3150 反復投与時の血漿中ジクロフェナクの薬物動態パラメータの累積係数（薬物動態解析対象集団）

記述統計量	R_{obs} [a)]			
	C_{max}		AUC_{0-24}	
	投与 7 回目	投与 14 回目	投与 7 回目	投与 14 回目
例数	13	13	13	13
平均値	2.068	2.925	2.382	3.123
標準偏差	0.454	0.711	0.479	0.738
変動係数	22.0	24.3	20.1	23.6
中央値	1.924	2.953	2.331	3.243
最小値	1.543	1.810	1.825	1.937
最大値	3.056	4.187	3.267	4.434

a：投与 7 及び 14 回目投与時の C_{max} 又は AUC_{0-24} / 投与 1 回目の C_{max} 又は AUC_{0-24}

05 試験総括報告書表 11.4-5 から引用

2.7.6.3.4.6 HP-3150-E2 単回投与時の薬物動態パラメータに対する HP-3150 反復投与時における投与 1 回目の薬物動態パラメータの製剤比（相対的バイオアベイラビリティ）

HP-3150-E2 単回投与時に対する HP-3150 反復投与時の治験薬投与 1 回目の C_{max} の GMR［推定値（90%信頼区間下限, 上限)］は 0.414（0.384, 0.448)、AUC_{0-24} の GMR［推定値（90%信頼区間下限, 上限)］は 0.413（0.377, 0.453）であった。

HP-3150-E2 に対する HP-3150 の治験薬投与 1 回目の C_{max} 及び AUC_{0-24} の GMR はいずれも約 0.4 であったことから、HP-3150 の C_{max} 及び AUC_{0-24} は製剤面積に比例し、HP-3150-E2 のおおむね半分であると考えられた。

2.7.6.3.4.7 推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率

(1) HP-3150-E2 単回投与時の推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率

HP-3150-E2 単回投与時の使用済み治験薬中のジクロフェナクナトリウム残存量より算出した推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率を表 2.7.6.3-8 に示した。

表 2.7.6.3-8 HP-3150-E2 単回投与時のジクロフェナクナトリウムの推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率（薬物動態解析対象集団）

記述統計量	ジクロフェナクナトリウム			ジクロフェナク
	薬物残存量 (mg)	推定薬物吸収量 (mg)	推定薬物吸収率 (%)	推定薬物吸収量 (mg)
例数	14	14	14	14
平均値	132.494	20.206	13.2	18.810
標準偏差	6.895	6.895	4.5	6.419
変動係数	5.2	34.1	34.1	34.1
中央値	134.855	17.845	11.7	16.612
最小値	118.340	12.710	8.3	11.832
最大値	139.990	34.360	22.5	31.986

05 試験総括報告書表 11.4-8 から引用

(2) HP-3150 反復投与時の推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率

HP-3150 反復投与時の使用済み治験薬中のジクロフェナクナトリウム残存量より算出した推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率を表 2.7.6.3-9 に示した。

反復投与期における推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率は、いずれも投与 1 回目より投与 7 回目の方が高い値を示し、投与 7 回目と投与 14 回目の値は同程度であった。

表 2.7.6.3-9 HP-3150 反復投与時のジクロフェナクナトリウムの推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率（薬物動態解析対象集団）

記述統計量	投与 1 回目				投与 7 回目				投与 14 回目			
	ジクロフェナクナトリウム			ジクロフェナク	ジクロフェナクナトリウム			ジクロフェナク	ジクロフェナクナトリウム			ジクロフェナク
	薬物残存量 (mg)	推定薬物吸収量 (mg)	推定薬物吸収率 (%)	推定薬物吸収量 (mg)	薬物残存量 (mg)	推定薬物吸収量 (mg)	推定薬物吸収率 (%)	推定薬物吸収量 (mg)	薬物残存量 (mg)	推定薬物吸収量 (mg)	推定薬物吸収率 (%)	推定薬物吸収量 (mg)
例数	14	14	14	14	13	13	13	13	13	13	13	13
平均値	71.699	6.081	7.8	5.661	63.477	14.303	18.4	13.315	61.394	16.386	21.1	15.254
標準偏差	2.376	2.376	3.1	2.212	3.315	3.315	4.3	3.086	4.103	4.103	5.3	3.819
変動係数	3.3	39.1	39.1	39.1	5.2	23.2	23.2	23.2	6.7	25.0	25.0	25.0
中央値	72.095	5.685	7.3	5.292	63.550	14.230	18.3	13.247	61.890	15.890	20.4	14.792
最小値	67.110	2.780	3.6	2.588	58.180	8.400	10.8	7.820	54.190	8.750	11.2	8.145
最大値	75.000	10.670	13.7	9.933	69.380	19.600	25.2	18.246	69.030	23.590	30.3	21.960

05 試験総括報告書表 11.4-9 から引用

2.7.6.3.5 安全性

2.7.6.3.5.1 有害事象及び因果関係が否定できない有害事象（副作用）

本治験は単回投与期から継続して反復投与期を実施していること、また反復投与期に使用した HP-3150 は単回投与期に使用した HP-3150-E2 の製剤面積を半分にした製剤であることから、有害事象の検討として単回投与期から反復投与期の期間を通した有害事象の発現状況を主に検討した。

単回投与期から反復投与期の期間を通した全体の有害事象及び発現時期別の有害事象発現率を表 2.7.6.3-10 に示した。

単回投与期から反復投与期の期間を通した全体の有害事象発現率は、42.9%（6/14 例）であった。

事象別の有害事象発現率は、適用部位紅斑が 35.7%（5/14 例）、適用部位そう痒感、適用部位丘疹、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各 7.1%（1/14 例）であった。いずれも重症度は軽度であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）発現率は、42.9%（6/14 例）であった。全ての有害事象が治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）と判定された。

発現時期別の有害事象発現率は、単回投与期 14.3%（2/14 例）、反復投与期 28.6%（4/14 例）であった（同一被験者に同一有害事象が複数回発現した場合、初発の発現時期で 1 例として集計した）。単回投与期の事象別の有害事象発現率は、適用部位紅斑が 14.3%（2/14 例）、適用部位丘疹が 7.1%（1/14 例）であった。反復投与期の事象別の有害事象発現率は、適用部位紅斑が 21.4%（3/14 例）、適用部位そう痒感、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各 7.1%（1/14 例）であった。

表 2.7.6.3-10　有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
	全体 (n = 14)	単回 投与期 (n = 14)	反復 投与期 (n = 14)	全体 (n = 14)	単回 投与期 (n = 14)	反復 投与期 (n = 14)
有害事象全体	6 (42.9)	2 (14.3)	4 (28.6)	6 (42.9)	2 (14.3)	4 (28.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (35.7)	2 (14.3)	3 (21.4)	5 (35.7)	2 (14.3)	3 (21.4)
適用部位紅斑	5 (35.7)	2 (14.3)	3 (21.4)	5 (35.7)	2 (14.3)	3 (21.4)
適用部位そう痒感	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (7.1)
適用部位丘疹	1 (7.1)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (7.1)	0 (0.0)
臨床検査	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (7.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (7.1)

例数（%）

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「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、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

同一被験者において同一有害事象が複数の時期で発現した場合には、最も早い発現時期で 1 例としてカウントした。

05 試験総括報告書表 12.2-1 から引用

2.7.6.3.5.2 死亡、その他の重篤な有害事象

本治験において、死亡及びその他の重篤な有害事象はみられなかった。

2.7.6.3.5.3 その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象（著しい臨床検査値異常、治験薬の投与を中止した有害事象、重要な併用療法の追加が行われた有害事象）のうち、治験薬の投与中止に至った有害事象が 1 例みられた。有害事象「適用部位紅斑」が発現し、反復投与期の 3 回目以降の治験薬投与を中止した。治験薬との因果関係は否定されなかったものの重症度は軽度と判定され、中止後に消失した。その他、重要な有害事象はみられなかった。

2.7.6.3.5.4 臨床検査値の評価

血液学的検査項目において、入院時検査と治験薬投与後で平均値に大きな変動はみられなかった。

血液生化学検査項目では、ALT の平均値が反復投与期において上昇する傾向がみられた。また、CK の平均値が、単回投与期、反復投与期ともに治験薬投与後に低下する傾向がみられた。その他の項目では、入院時検査と治験薬投与後で平均値に大きな変動はみられなかった。

被験者ごとの検査値の変動では、反復投与期において 1 例が有害事象「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」と判定された。その他の被験者では、いずれの検査項目においても基準値内又は基準値をわずかに外れる程度の軽微な変動であり、異常変動はみられなかった。

また、尿検査の各検査項目において、入院時検査と治験薬投与後の集計結果に大きな変動はみられなかった。

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

(1) バイタルサイン

バイタルサインの各検査項目（体温、血圧及び脈拍数）において、投与前後の平均値に大きな変化はみられなかった。

(2) 12 誘導心電図

各評価時点の集計結果に異常所見はみられず全て正常であった。

2.7.6.3.6 結論

反復投与時の血漿中ジクロフェナク濃度の定常状態到達時期は、最終剥離時点に対する各日投与後 24 時間の血漿中ジクロフェナク濃度比が投与後 168 時間以降はおおむね同程度の値を示したことから、投与後 168 時間以降であると考えられた。

HP-3150 反復投与時の治験薬投与 1 回目に対する投与 7 及び 14 回目の血漿中ジクロフェナクの C_{max} の累積係数の平均値は 2.068、2.925、AUC_{0-24} の累積係数の平均値は 2.382、3.123 であった。

HP-3150-E2 に対する HP-3150 の治験薬投与 1 回目の C_{max} 及び AUC_{0-24} の GMR はいずれも約 0.4 であったことから、HP-3150 の C_{max} 及び AUC_{0-24} は製剤面積に比例し、HP-3150-E2 のおおむね半分であると考えられた。

反復投与期における推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率は、いずれも投与 1 回目より投与 7 回目の方が高い値を示し、投与 7 回目と投与 14 回目の値は同程度であった。

単回投与期から反復投与期の期間を通した全体の有害事象発現率は、42.9%（6/14 例）であった。発現した事象は、適用部位紅斑、適用部位そう痒感、適用部位丘疹、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加であり、いずれも重症度は軽度で消失が確認された。全ての有害事象が治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）と判定された。

死亡及びその他の重篤な有害事象はみられなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象（適用部位紅斑）が 1 例みられた。重症度は軽度と判定され、中止後に消失した。その他、重要な有害事象はみられなかった。

安全性については、本治験でみられた有害事象は主に治験薬投与部位の皮膚所見であり、いずれも重症度は軽度であったことから、HP-3150-E2 を単回投与及び HP-3150 を 1 日 1 回 14 日間反復投与した際の安全性に大きな問題はないと考えられた。

2.7.6.4 がん疼痛患者を対象とした第 II / III 相試験（治験実施計画書番号：HP-3150-JP-03、資料番号：5.3.5.1-1）

治験の標題：がん疼痛患者を対象とした HP-3150 の第 II / III 相試験	
実施医療機関：計 61 施設（患者が用量調節期に移行した医療機関：51 施設）	
治験期間： 治験開始日（最初の患者の同意取得日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 治験終了日［最後の患者の最終観察日（追跡調査日を含む）］： 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日	開発のフェーズ： 第 II / III 相 臨床試験の種類： 探索的 / 検証的試験

目的：

がん疼痛患者を対象に、ランダム化治療中止デザインにて HP-3150（1 枚あたりジクロフェナクナトリウム 75mg 含有）又は HP-3150 プラセボ 1～3 枚を 1 日 1 回反復経皮投与したときの有効性及び安全性を確認した。

有効性の主要評価項目は、二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間を指標として確認した。安全性は有害事象及び副作用の内容及び発現率を評価した。

治験方法：

同意取得し適格性を確認した後に、患者を用量調節期に登録した。用量調節期（非盲検、6 日～最長 22 日）において、HP-3150 を 1 日 1 回、胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部等に投与した。HP-3150 1 枚より投与を開始し、患者の症状や状態により増量の要否を判断し、最大 3 枚まで投与した。

用量調節期終了後、二重盲検期への移行基準を満たした患者を二重盲検期へ登録し、HP-3150 群又はプラセボ群のいずれかにランダムに割り付けた。二重盲検期（4 週間）では、二重盲検期移行直前と同量の HP-3150 又は HP-3150 プラセボを 1 日 1 回、胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部等に投与した。

観察、検査、調査スケジュールを表 2.7.6.4-1 に示した。

患者数（計画時及び解析時）：

［計画時］

用量調節期移行例数 [a)]：275 例

二重盲検期移行例数 [a)]：192 例（96 例/群）

必要イベント数 [b)]：72 例

a：イベント数の集積状況に応じて変更することとした。

b：二重盲検期後に鎮痛効果不十分と判定された症例数。

［解析時］

用量調節期移行例：212 例

用量調節期の治験薬投与例：211 例

二重盲検期移行例：157 例（HP-3150 群 77 例、プラセボ群 80 例）

二重盲検期の治験薬投与例：156 例（HP-3150 群 77 例、プラセボ群 79 例）

有効性解析対象集団

- 用量調節期の有効性解析対象集団：210 例

- 最大の解析対象集団（FAS）：155 例（HP-3150 群 76 例、プラセボ群 79 例）
- 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）：
  141 例（HP-3150 群 71 例、プラセボ群 70 例）

安全性解析対象集団

- 用量調節期の安全性解析対象集団：211 例
- 安全性解析対象集団：156 例（HP-3150 群 77 例、プラセボ群 79 例）

［症例数の設定根拠］

非がん性慢性疼痛患者を対象としたランダム化治療中止試験 [1)-9)]の疼痛治療剤のプラセボに対するハザード比は、0.26～0.47 であったことから、同じ疼痛治療剤である本剤のハザード比を 0.5 と設定した。

また、がん疼痛患者を対象としたタペンタドールの海外ランダム化治療中止試験におけるプラセボ群の二重盲検期（4 週間）の有効率は 49.5%であったことから [10)]、プラセボ群の鎮痛効果不十分となる割合を 50%とし、前述のハザード比より、本剤群の鎮痛効果不十分となる割合を 29.3%と設定した。

以上のパラメータ及び有意水準（5%）、検出力（80%）より、Freedman の方法により必要イベント数は全体で 72 例となる。打切りを 5%とすると、必要イベント数を得るための二重盲検期移行例数は 192 例が必要とされた。ただし、必要イベント数を集積した時点で同意取得を打ち切るため、二重盲検期移行例数は状況に応じて変更することとした。

用量調節期投与開始例のうち 70%程度が二重盲検期に移行するものと想定し、用量調節期移行例数を 275 例と設定したが、必要イベント数を集積できるまで、二重盲検期移行例数を考慮して用量調節期移行例数を変更することとした。

診断及び主要な組入れ基準：

［対象］

がん疼痛

［選択基準］

以下の全ての条件を満たす患者を対象とした。

(1) 年齢が 20 歳以上の患者
(2) 各種がんの診断が確定し、告知されている患者
(3) がん疼痛に対して非オピオイド鎮痛剤の投与が必要な患者
(4) 治験期間中、非オピオイド鎮痛剤のみでのがん疼痛治療の継続が期待される患者
(5) 本人が治験薬及び本治験の目的・内容について十分な説明を受け、自発的に志願し、治験参加に関する文書同意が得られた患者

［除外基準］

以下のいずれかの条件に該当する患者は対象から除外した。

【同意取得時】

(1) がん疼痛に対して同意取得前 7 日間以内に鎮痛剤が投与されている患者、又は治験薬投与前、投与期間中に治験薬以外の鎮痛剤［救済措置（レスキュー）としてのアセトアミノフェン及び評価に影響を及ぼさない局所治療目的のものを除く］の投与が予定されている患者

(2) がん疼痛に対して同意取得前 7 日間以内に鎮痛補助剤が投与されている患者、又は治験薬投与前、投与期間中に投与が予定されている患者
(3) 放射線療法（部位に関係なく）、疼痛評価に影響を及ぼすと考えられる手術又は神経ブロック等の行為が同意取得前 7 日間以内に施行された患者、もしくは治験薬投与前又は投与期間中に施行が予定されている患者
(4) 同意取得前7日から治験薬投与期間中に原疾患に対する治療を用法及び用量の変更なく継続使用ができないと予想される患者
(5) 重篤な血液異常、肝障害、腎障害、高血圧又は心機能不全のある患者（重篤であると判断する場合の目安は「CTCAE v4.0 日本語訳 JCOG 版」のグレード 4 とした）
(6) 消化性潰瘍を有する患者
(7) アスピリン喘息患者、又はその既往歴を有する患者
(8) 全身性エリテマトーデスの患者
(9) トリアムテレン、アタザナビル硫酸塩又はリルピビリン塩酸塩が投与されている患者、もしくは治験薬投与前又は投与期間中に投与が予定されている患者
(10) ジクロフェナクナトリウム、アセトアミノフェン、ランソプラゾール又はエソメプラゾールに対し過敏症の既往歴を有する患者
(11) 妊娠中又は治験期間中に妊娠を希望している患者又は授乳期の患者
(12) 外用剤（市販薬を含む）や絆創膏等のテープに対して皮膚が過敏性を示すことがわかっている患者
(13) 投与予定部位に異常（湿疹、皮膚炎、色素異常等の皮膚疾患又は術後の創傷等）を有する患者
(14) 投与予定部位が確保できない患者、投与予定部位に入れ墨や母斑がある患者、又は頻繁に皮膚を日焼けしている患者
(15) 精神神経系疾患を合併し、患者の評価が困難と判断された患者
ただし、疼痛に起因する精神神経系疾患（うつ、不安又は不眠等）を合併している患者においては、治験責任医師又は治験分担医師の判断により、患者の評価が可能と判断される場合に限り、治験に組み入れることは可能とした。
(16) 一般状態が Grade 3 又は 4 の患者
［一般状態（Performance Status）］
- Grade 0：症状はなく、日常生活は全く制限されない
- Grade 1：症状がある；歩行は制限されない；肉体的に激しい活動は制限される
- Grade 2：症状がある；歩行可能；身繕いは可能；覚醒時間の 50%以上をベッド外で過ごす
- Grade 3：症状がある；身繕いが制限される；覚醒時間の 50%以上をベッドで過ごすが寝たきりではない
- Grade 4：全く動けない；身繕い不可能；寝たきり

(17) 同意取得前 16 週間以内に他の治験薬の投与を受けた患者
(18) HP-3150 又は HP-3150 プラセボの投与を受けた経験のある患者
(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格と判断した患者

【症例登録時（用量調節期移行時)】

(20) 事前検査時の臨床検査結果が以下の条件に該当する患者

- AST 値：施設基準値上限の 3 倍を超える値
- ALT 値：施設基準値上限の 3 倍を超える値
- 血清クレアチニン値：施設基準値上限の 1.5 倍を超える値

(21) 事前検査時の 1 日を振り返ったときの評価部位における平均的な痛みの程度が VAS 値 20mm 以下もしくは 80mm 以上の患者

(22) 事前検査時の痛みの強度尺度の評価が「なし」の患者

なお、症例登録時においては同意取得時の選択基準及び除外基準について再確認した。

［二重盲検期への移行基準］

用量調節期に以下の基準を全て満たす患者を二重盲検期へ移行可能とした。

(1) 移行判定日直前 3 日間の VAS 値 [a)]の平均値が、事前検査時点の VAS 値と比較して、15mm 以上改善している。

(2) 移行判定日を含む直前 3 日間に救済措置（レスキュー）を使用していない。

(3) 移行判定日の患者の疼痛改善度の評価が「完全改善」、「著明改善」又は「中等度改善」。

a : VAS 値の欠測があった場合は 1 日のみ欠測を許容した。その際、二重盲検期移行前日の VAS 値は必須とし、2 日間の VAS 値で移行基準判定を行った。また、二重盲検期移行基準の判定には、投与量を変更していない状態での 3 日間の VAS 値を必要とした。

治験薬、用量及び投与方法、製造番号：

(1) 治験薬

1) 用量調節期

被験薬：HP-3150（1 枚中にジクロフェナクナトリウム 75mg を含有する 70cm^2 のテープ剤）

2) 二重盲検期

被験薬：HP-3150（1 枚中にジクロフェナクナトリウム 75mg を含有する 70cm^2 のテープ剤）

対照薬：HP-3150 プラセボ

(2) 用法・用量及び投与方法

1) 用量調節期

HP-3150 を 1 日（約 24 時間）ごとに貼り替えて使用した。HP-3150 は 1 枚より投与を開始し、患者の症状や状態により来院時に増量の要否を判断した。また、最大 3 枚まで投与可とした。

原則として入浴前に剥離し、入浴後に投与した。投与部位は胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部等とした。原則として前日とは異なる箇所へ投与し、同一箇所への連続投与とならないようにした。

(a) 増量及び増量基準

本剤の増量は、原則として以下のいずれかの増量基準に合致した場合に行った。

増量は 1 枚ずつ行い、最大投与量は 3 枚とした。また、増量基準に合致したにも関わらず増量が安全性上不適当と判断された場合や、本剤の増量だけではコントロール不良と思われる痛みがある場合は他の治療又は治験中止を考慮した。

【増量基準】
- 増量判定日直前 3 日間の VAS 値の平均値が、事前検査時点から 15mm 以上改善していない。
- 増量判定日又は増量判定日直前 3 日間で救済措置（レスキュー）を使用している。
- 増量判定時の患者の疼痛改善度の評価が「軽度改善」、「不変」、「悪化」の場合。

(b) 増量判断の時期について

増量判断時期は V0～V2 来院日までとした。また、V0～V2 の規定来院日外であっても、緊急来院し増量判断は可とした。

(c) 減量、休薬

安全性上、本剤の減量、休薬が必要な場合には治験を中止し、他の治療法による疼痛緩和に努めた。

2) 二重盲検期

HP-3150-JP-03 症例登録センターが割り付けた薬剤番号に従って、二重盲検期移行直前と同量の HP-3150 又は HP-3150 プラセボを 1 日（約 24 時間）ごとに貼り替えて使用した。

HP-3150 又は HP-3150 プラセボは原則として入浴前に剥離し、入浴後に投与した。また、治験期間を通して可能な限り同じ時間帯に貼替えを行った。投与部位は、胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部等とした。原則として前日とは異なる箇所へ投与し、同一箇所への連続投与とならないようにした。

二重盲検期において本剤の増量、減量又は休薬が必要になった場合には治験を中止し、他の治療法による疼痛緩和に努めた。

(3) 製造番号

1) 用量調節期

HP-3150 : [redacted]、[redacted]、[redacted]

2) 二重盲検期

HP-3150 又は HP-3150 プラセボ : [redacted]

投与期間：用量調節期；6 日～最長 22 日、二重盲検期；4 週間

評価基準：

［有効性］

(1) 主要評価項目

二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間

【鎮痛効果不十分の定義】

以下のいずれかを満たした時点を鎮痛効果不十分とみなした。
- 二重盲検期において、連続する 2 日間の VAS 値が二重盲検期移行前 3 日間の VAS 値の平均値と比較して、15mm を超えて悪化した場合
- 二重盲検期において、患者が鎮痛効果不十分を理由に中止を申し出た場合

(2) 副次評価項目

1) 二重盲検期における鎮痛効果不十分となった患者の割合

2) VAS

3) アセトアミノフェン救済措置（レスキュー）量、回数

4) 患者の疼痛改善度（完全改善、著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化）
5) 患者満足度（すごく満足、満足、満足・不満どちらでもない、不満、すごく不満）
6) 医師満足度（すごく満足、満足、満足・不満どちらでもない、不満、すごく不満）
7) 痛みの強度尺度（なし、軽度、中等度、高度）
8) 睡眠の質（よく眠れる、まあまあ眠れる、あまり眠れない、全く眠れない）

［安全性］
(1) 有害事象の内容及び発現率
自覚症状及び他覚所見の重症度は、以下の判定基準に従って判断した。
【重症度の分類及び判定基準】
- 軽度：通常の活動に支障をきたさない程度
- 中等度：通常の活動に支障をきたす程度
- 高度：通常の活動に大きな支障をきたす程度

臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図の異常変動のグレードは、CTCAE v4.0 日本語訳 JCOG 版のグレード分類に準拠して判定した。なお、有害事象の表示、集計にあたっては、Grade 1 を軽度、Grade 2 を中等度、Grade 3 及び 4 を高度に読み替えた。

有害事象の治験薬との因果関係は、以下の判定基準に従って判断した。
【因果関係の分類及び判定基準】
- 明らかに関連あり：
  臨床経過からみて治験薬との間に明らかに相関関係があり、かつ原疾患、合併症、併用治療等他の要因が完全に否定される場合
- おそらく関連あり：
  臨床経過からみて治験薬との間に明らかに相関関係があり、かつ原疾患、合併症、併用治療等他の要因がほぼ除外される場合
- 関連あるかもしれない：
  臨床経過からみて治験薬による可能性を除外できない、かつ原疾患、合併症、併用治療等他の要因が推定される場合
- 関連なし：
  臨床経過からみて治験薬による可能性を否定できる、又は原疾患、合併症、併用治療等他の要因が原因と考えられる場合

(2) 副作用の内容及び発現率
有害事象のうち、当該治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」及び「関連あるかもしれない」と判定された有害事象）を副作用として取り扱った。
(3) 臨床検査値
(4) バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数）

(5) 12 誘導心電図

統計手法：

［有効性］

有効性評価のための主要な解析対象集団は FAS とした。用量調節期における有効性評価は用量調節期の有効性解析対象集団、二重盲検期における有効性評価のうち、主要評価項目は FAS 及び PPS について、副次評価項目は FAS について解析を行った。

(1) 主要評価項目：二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間

1) 主解析

FAS について、ランダム化後、鎮痛効果不十分となるまでの期間について、Kaplan-Meier 曲線を用いて推定し、群間比較を Log-rank 検定（両側有意水準 5%）を用いて、HP-3150 のプラセボに対する優越性を検証した。鎮痛効果不十分とならなかった症例及び鎮痛効果不十分以外の理由による中止例は打ち切りとして取り扱った。

2) 副次解析

(a) PPS について、1) と同様の解析を行った。

(b) FAS 及び PPS について、Cox の比例ハザードモデルを用いて、HP-3150 のプラセボに対するハザード比及びその 95%信頼区間を推定した。

(2) 副次評価項目

1) 二重盲検期における鎮痛効果不十分となった患者の割合

(a) FAS について、二重盲検期において鎮痛効果不十分となった患者の例数及び割合を集計した。

2) VAS

(a) 用量調節期の有効性解析対象集団について、用量調節期の各評価時点の測定値及び事前検査時からの変化量の記述統計量を算出した。

(b) FAS について、投与群ごとに二重盲検期の各評価時点の測定値の記述統計量を算出した。また、投与群ごとに二重盲検期開始時（二重盲検期移行前 3 日間の平均値）から最終評価時（二重盲検期終了前 2 日間）の変化量の記述統計量を算出した。

(c) FAS について、二重盲検期開始時（二重盲検期移行前 3 日間の平均値）から最終評価時（二重盲検期終了前 2 日間）の変化量について、投与群を因子、二重盲検期開始時（二重盲検期移行前 3 日間の平均値）の値を共変量とした共分散分析により、最小二乗平均値及び群間差の最小二乗平均値並びにそれぞれの 95%信頼区間を算出した。

3) アセトアミノフェン救済措置（レスキュー）量、回数

用量調節期の有効性解析対象集団について、用量調節期の各評価時点の測定値の記述統計量を算出した。

4) 患者の疼痛改善度

(a) 用量調節期の有効性解析対象集団について、用量調節期の各評価時点のカテゴリ別頻度集計を行った。

(b) FAS について、二重盲検期の各評価時点のカテゴリ別頻度集計を行った。

5) 患者満足度

4) と同様に解析した。

6) 医師満足度

4) と同様に解析した。

7) 痛みの強度尺度

4) と同様に解析した。

8) 睡眠の質

4) と同様に解析した。

［安全性］

(1) 有害事象

本治験においては、用量調節期用治験薬の投与開始日から二重盲検期用治験薬の投与開始前までに発現した有害事象を用量調節期に発現した有害事象、二重盲検期用治験薬の投与開始以降に新たに発現した有害事象を二重盲検期に発現した有害事象として収集した。

1) 用量調節期に発現した有害事象（因果関係を問わない、因果関係が否定できない）

用量調節期の安全性解析対象集団について、有害事象全体、事象（SOC、PT）別の有害事象発現例数及び発現率を算出した。SOC 及び PT への読替えには MedDRA/J Ver. [redacted] を用いた。なお、有害事象発現率（%）=（有害事象発現例数 / 安全性解析対象例数）× 100 とした。

なお、同一症例において同一有害事象が用量調節期及び二重盲検期のいずれの時期でも発現した場合には、用量調節期の事象とした。

2) 二重盲検期に発現した有害事象（因果関係を問わない、因果関係が否定できない）

安全性解析対象集団について、投与群ごとに 1) と同様の解析を行った。なお、用量調節期に発現した有害事象は集計に含めなかった。

(2) 臨床検査値

1) 用量調節期の安全性解析対象集団について、各評価時点の臨床検査値のカテゴリ別頻度集計又は記述統計量を算出した。

2) 安全性解析対象集団について、投与群ごとに各評価時点の臨床検査値のカテゴリ別頻度集計又は記述統計量を算出した。

(3) バイタルサイン

1) 用量調節期の安全性解析対象集団について、各評価時点のバイタルサインの記述統計量を算出した。

2) 安全性解析対象集団について、投与群ごとに各評価時点のバイタルサインの記述統計量を算出した。

(4) 12 誘導心電図

1) 用量調節期の安全性解析対象集団について、各評価時点の 12 誘導心電図の「正常」、「異常」を集計した。

2) 安全性解析対象集団について、投与群ごとに各評価時点の 12 誘導心電図の「正常」、「異常」を集計した。

部分集団の検討：

必要に応じて、有効性及び安全性の評価について、患者背景因子で構成する部分集団での検討を行った。部分集団の検討対象とする患者背景因子は、統計解析計画書に定めた。

有意水準及び信頼係数：

有意水準は両側 5%としたが、患者背景因子の不均衡を検討する際の有意水準は両側 15%とした。また、信頼係数は両側 95%とした。

表 2.7.6.4-1　観察、検査、調査スケジュール

期間	同意取得	検査 事前	用量調節期				二重盲検期					中止時	d) 追跡調査
			6 日～最長 22 日				4 週間						
Visit※		V0		V1 a,c)	V2 b,c)	V3 c)	Vd0	Vd1	Vd2	Vd3	Vd4		
規定来院日				V0+5	V1+5	V2+5	二重盲検期 1 日目	Vd0+7	Vd0+14	Vd0+21	Vd0+28		
許容日数		用量調節期 1 日目		+2 日	+2 日	+2 日		±2 日	±2 日	±2 日	±2 日		
同意取得	●												
患者背景		●											
自覚症状、他覚所見（診察）		●		●a,c)	●b,c)	●c)		●	●	●	●	○	△
バイタルサイン		●		●a,c)	●b,c)	●c)		●	●	●	●	○	△
身長、体重の測定		●											
12 誘導心電図検査		●					●				●	○	△
臨床検査（血液、尿）		●					●				●	○	△
妊娠検査（尿）e)		●											
用量調節期移行の判断		●											
増量判断 a,b,f)				←→	←→								
二重盲検期移行の判断 g)				←→	←→	←→							
鎮痛効果不十分の判定								●	●	●	●		
VAS		●	←	←	←	←	←	←	←	←	→		
アセトアミノフェンレスキュー量、回数			←	←	←	←	←	←	←	←	●	○	
患者の疼痛改善度				●a,c)	●b,c)	●c)		●	●	●	●	○	
患者満足度				●a,c)	●b,c)	●c)		●	●	●	●	○	
医師満足度				●a,c)	●b,c)	●c)		●	●	●	●	○	
痛みの強度尺度		●		●a,c)	●b,c)	●c)		●	●	●	●	○	
睡眠の質		●		●a,c)	●b,c)	●c)		●	●	●	●	○	

←→：期間中毎日実施、●：必須、○：患者の協力が得られた場合に実施、△：追跡調査で必要な場合実施

※［登録前］V0：事前検査（投与前）、［用量調節期］V1：用量調節期第 1 評価日、V2：第 2 評価日、V3：第 3 評価日、［二重盲検期］Vd0：二重盲検期 1 日目（二重盲検期開始時）、Vd1：1 週後、Vd2：2 週後、Vd3：3 週後、Vd4：4 週後

a：V1 の規定来院前において、緊急来院し増量判断することを可能とした。その際、V1 の項目を実施した。また、増量した場合は次の規定来院日へ移った。（例：V1 の規定来院前に緊急来院し増量した場合、次回の規定来院日は V2 とした。）増量しなかった場合、次回の規定来院日は V1 とした。

b：V2 の規定来院前において、緊急来院し増量判断することを可能とした。その際、V2 の項目を実施した。また、増量した場合は次の規定来院日へ移った。（例：V2 の規定来院前に緊急来院し増量した場合、次回の規定来院日は V3 とした。）増量しなかった場合、次回の規定来院日は V2 とした。

c：用量調節期の V1～V3 で二重盲検期への移行基準を満たした場合は、V1～V3 で実施した項目を Vd0 の項目として取り扱った。

d：追跡調査は有害事象が認められた場合に実施した。

e：閉経後 1 年以上経過、人工閉経（子宮又は両側卵巣摘出等）が明らかであり、妊娠の可能性が否定できる患者は実施不要とした。

f：増量基準をもとに増量を可とした。ただし、増量は来院時に行った。増量の判断は V2 まで実施可能とした。

g：VAS 値の欠測があった場合は 1 日のみ欠測を許容した。その際、二重盲検期移行前日の VAS 値は必須とし、2 日間の VAS 値で移行基準判定を行った。

また、二重盲検期移行基準の判定には、投与量を変更していない状態での 3 日間の VAS 値を必要とした。

（例：5 月 1 日に増量した場合、5 月 3～5 日の VAS 値より移行基準の判定をすることを可能とした。5 月 1 日の VAS 値は増量前の治験薬の影響も受けるため移行判定に用いることは不可とした。）

03 試験総括報告書表 9.5-1 を一部改変

2.7.6.4.1 患者の内訳

患者の内訳を表 2.7.6.4-2 に示した。用量調節期及び二重盲検期の解析対象集団の構成を表 2.7.6.4-3 及び表 2.7.6.4-4 に示した。

登録され用量調節期に移行した 212 例うち、211 例に用量調節期用治験薬が投与された。25 例が中止となり、186 例が用量調節期を完了した。

用量調節期から二重盲検期に移行した患者は 157 例で、HP-3150 群 77 例、プラセボ群 80 例に割り付けられ、156 例（HP-3150 群 77 例、プラセボ群 79 例）に二重盲検期用治験薬が投与された。二重盲検期用治験薬を投与された患者のうち、85 例（HP-3150 群 39 例、プラセボ群 46 例）が中止となり、71 例（HP-3150 群 38 例、プラセボ群 33 例）が二重盲検期を完了した。

用量調節期の有効性解析対象集団は 210 例、用量調節期の安全性解析対象集団は 211 例であった。

二重盲検期における有効性解析対象集団では、FAS は 155 例（HP-3150 群 76 例、プラセボ群 79 例）であった。FAS 不採用の理由（重複集計）は、「対象外疾患」が HP-3150 群で 1 例、「二重盲検期用治験薬未投与」及び「二重盲検期移行後の有効性評価のデータなし」がプラセボ群で各 1 例であった。PPS は、不採用例 16 例（HP-3150 群 6 例、プラセボ群 10 例）を除いた 141 例（HP-3150 群 71 例、プラセボ群 70 例）であった。安全性解析対象集団は 156 例（HP-3150 群 77 例、プラセボ群 79 例）であった。

表 2.7.6.4-2　患者の内訳（同意取得例）

	N	投与群	
		HP-3150 群、n	プラセボ群、n
同意取得例	223	-	-
用量調節期に移行しなかった症例	11	-	-
除外基準に抵触することが判明したため	11	-	-
除外基準 (4)	3	-	-
除外基準 (19)	4	-	-
除外基準 (20)	3	-	-
除外基準 (21)	1	-	-
用量調節期移行例	212	-	-
用量調節期移行後の治験薬未投与例	1	-	-
患者より治験中止の申し出があった	0	-	-
併用禁止薬を使用した、又は併用禁止療法を施行した	0	-	-
HP-3150 以外のがん疼痛治療が必要となった	0	-	-
治験実施計画書から逸脱し、治験の継続が困難になった	0	-	-
対象外疾患であることが判明した	0	-	-
その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験の継続を不適当と判断した	1	-	-
用量調節期用治験薬投与例	211	-	-

表 2.7.6.4-2　患者の内訳（同意取得例）（続き）

	N	投与群	
		HP-3150 群、n	プラセボ群、n
用量調節期中止例	25	-	-
患者より治験中止の申し出があった	5	-	-
有害事象の発現（原疾患の増悪、合併症の悪化又は新たな疾病の併発等）により、治験責任医師又は治験分担医師が治験薬投与の継続を不適当と判断した	7	-	-
安全性上の問題で本剤を増量できなかった、もしくは本剤の減量又は休薬が必要となった	0	-	-
治験薬投与後にジクロフェナクナトリウム、アセトアミノフェン又は予防薬であるプロトンポンプ阻害剤の投与が禁忌であることが判明した	0	-	-
併用禁止薬を使用した、又は併用禁止療法を施行した	6	-	-
HP-3150 以外のがん疼痛治療が必要となった	4	-	-
治験実施計画書から逸脱し、治験の継続が困難になった	2	-	-
対象外疾患であることが判明した	0	-	-
その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験の継続を不適当と判断した	1	-	-
用量調節期完了例	186	-	-
二重盲検期に移行しなかった症例	29	-	-
患者より治験中止の申し出があった	1	-	-
有害事象の発現（原疾患の増悪、合併症の悪化又は新たな疾病の併発等）により、治験責任医師又は治験分担医師が治験薬投与の継続を不適当と判断した	0	-	-
安全性上の問題で本剤を増量できなかった、もしくは本剤の減量又は休薬が必要となった	0	-	-
治験薬投与後にジクロフェナクナトリウム、アセトアミノフェン又は予防薬であるプロトンポンプ阻害剤の投与が禁忌であることが判明した	0	-	-
併用禁止薬を使用した、又は併用禁止療法を施行した	0	-	-
HP-3150 以外のがん疼痛治療が必要となった	0	-	-
用量調節期の第 3 評価日時点で二重盲検期移行基準に合致しなかった	28	-	-
治験実施計画書から逸脱し、治験の継続が困難になった	0	-	-
対象外疾患であることが判明した	0	-	-
その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験の継続を不適当と判断した	0	-	-
二重盲検期移行例	157	77	80
二重盲検期移行後の治験薬未投与例	1	0	1
患者より治験中止の申し出があった	-	0	0
有害事象の発現（原疾患の増悪、合併症の悪化又は新たな疾病の併発等）により、治験責任医師又は治験分担医師が治験薬投与の継続を不適当と判断した	-	0	0
安全性上の問題で本剤を増量できなかった、もしくは本剤の減量又は休薬が必要となった	-	0	0
治験薬投与後にジクロフェナクナトリウム、アセトアミノフェン又は予防薬であるプロトンポンプ阻害剤の投与が禁忌であることが判明した	-	0	0
併用禁止薬を使用した、又は併用禁止療法を施行した	-	0	0
HP-3150 以外のがん疼痛治療が必要となった	-	0	0
二重盲検期に鎮痛効果不十分の定義に該当したことを治験責任医師又は治験分担医師が判断した	-	0	0
治験実施計画書から逸脱し、治験の継続が困難になった	-	0	1
対象外疾患であることが判明した	-	0	0
その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験の継続を不適当と判断した	-	0	0

表 2.7.6.4-2　患者の内訳（同意取得例）（続き）

	N	投与群	
		HP-3150 群、n	プラセボ群、n
二重盲検期用治験薬投与例	156	77	79
二重盲検期中止例	85	39	46
患者より治験中止の申し出があった	-	1	0
有害事象の発現（原疾患の増悪、合併症の悪化又は新たな疾病の併発等）により、治験責任医師又は治験分担医師が治験薬投与の継続を不適当と判断した	-	2	1
安全性上の問題で本剤を増量できなかった、もしくは本剤の減量又は休薬が必要となった	-	0	0
治験薬投与後にジクロフェナクナトリウム、アセトアミノフェン又は予防薬であるプロトンポンプ阻害剤の投与が禁忌であることが判明した	-	0	0
併用禁止薬を使用した、又は併用禁止療法を施行した	-	1	4
HP-3150 以外のがん疼痛治療が必要となった	-	0	2
二重盲検期に鎮痛効果不十分の定義に該当したことを治験責任医師又は治験分担医師が判断した	-	34	37
治験実施計画書から逸脱し、治験の継続が困難になった	-	0	1
対象外疾患であることが判明した	-	0	0
その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験の継続を不適当と判断した	-	1	1
二重盲検期完了例	71	38	33

03 試験総括報告書表 10.1-1 から引用

表 2.7.6.4-3　用量調節期の解析対象集団の構成（用量調節期移行例）

	N
用量調節期移行例	212
用量調節期の有効性解析対象集団	
採用	210
不採用	2
重大な GCP 違反	0
用量調節期用治験薬未投与	1[a)]
対象外疾患	1
用量調節期移行後の有効性評価のデータなし	1[a)]
その他	0
用量調節期の安全性解析対象集団	
採用	211
不採用	1
重大な GCP 違反	0
用量調節期用治験薬未投与	1

a：重複あり

03 試験総括報告書表 11.1-1 から引用

表 2.7.6.4-4　二重盲検期の解析対象集団の構成（二重盲検期移行例）

	N	投与群	
		HP-3150 群、n	プラセボ群、n
二重盲検期移行例	157	77	80
FAS			
採用	155	76	79
不採用	2	1	1
重大な GCP 違反	0	0	0
二重盲検期用治験薬未投与	1[a)]	0	1[a)]
対象外疾患	1	1	0
二重盲検期移行後の有効性評価のデータなし	1[a)]	0	1[a)]
その他	0	0	0
PPS			
採用	141	71	70
不採用	16	6	10
不適格	1[a)]	0	1[a)]
割付違反	0	0	0
用法・用量違反	1	0	1
併用薬剤・併用療法違反	10[a)]	4	6[a)]
観察・検査・評価方法、時期違反	0	0	0
その他 [b)]	3	1	2
安全性解析対象集団			
採用	156	77	79
不採用	1	0	1
重大な GCP 違反	0	0	0
二重盲検期用治験薬未投与	1	0	1

a：重複あり

b：事前検査の臨床検査結果の欠測、がん疼痛以外の痛みも含めて VAS を記載、症例登録手順からの逸脱

03 試験総括報告書表 11.1-2 から引用

2.7.6.4.2　人口統計学的及び他の基準値の特性

用量調節期の有効性解析対象集団及び FAS における、人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.4-5 に示した。

表 2.7.6.4-5　人口統計学的及び他の基準値の特性

背景因子	カテゴリ	用量調節期 (用量調節期の有効性解析対象集団) (n = 210)	二重盲検期 (FAS)		
			投与群		検定結果 [a)]
			HP-3150 群 (n = 76)	プラセボ群 (n = 79)	
性別、n (%)	男性	137 (65.2)	51 (67.1)	54 (68.4)	p = 0.8679
	女性	73 (34.8)	25 (32.9)	25 (31.6)	
年齢 (歳) 、n (%)	< 65	59 (28.1)	26 (34.2)	20 (25.3)	p = 0.2316
	65～< 75	80 (38.1)	23 (30.3)	34 (43.0)	
	75～	71 (33.8)	27 (35.5)	25 (31.6)	
年齢 (歳)	例数	210	76	79	p = 0.3667
	平均値	68.5	67.2	68.9	
	標準偏差	11.5	12.6	10.6	
	中央値	69.0	67.5	69.0	
	最小値	36	38	36	
	最大値	95	95	88	

表 2.7.6.4-5　人口統計学的及び他の基準値の特性（続き）

背景因子	カテゴリ	用量調節期 (用量調節期の有効性解析対象集団) (n = 210)	二重盲検期 (FAS)		
			投与群		検定結果 a)
			HP-3150 群 (n = 76)	プラセボ群 (n = 79)	
身長 (cm)	例数	210	76	79	p = 0.8496
	平均値	160.31	160.98	161.23	
	標準偏差	8.52	9.57	7.21	
	中央値	160.65	161.75	160.40	
	最小値	134.4	139.8	140.5	
	最大値	182.3	182.3	177.0	
体重 (kg) 、n (%)	< 50	77 (36.7)	28 (36.8)	21 (26.6)	p = 0.1351
	50～< 70	110 (52.4)	35 (46.1)	49 (62.0)	
	70～	23 (11.0)	13 (17.1)	9 (11.4)	
体重 (kg)	例数	210	76	79	p = 0.6283
	平均値	55.60	56.59	57.57	
	標準偏差	12.24	13.38	11.96	
	中央値	54.15	55.80	58.70	
	最小値	31.9	31.9	33.5	
	最大値	97.1	97.1	87.0	
原疾患、n (%)	肺癌	51 (24.3)	18 (23.7)	21 (26.6)	p = 0.6777
	膵癌	29 (13.8)	12 (15.8)	9 (11.4)	p = 0.4239
	胃癌	29 (13.8)	12 (15.8)	9 (11.4)	p = 0.4239
	乳癌	25 (11.9)	9 (11.8)	9 (11.4)	p = 0.9304
	前立腺癌	14 (6.7)	3 (3.9)	7 (8.9)	p = 0.2132
	その他	64 (30.5)	22 (28.9)	25 (31.6)	p = 0.7149
転移部位、n (%)	なし	26 (12.4)	12 (15.8)	8 (10.1)	p = 0.2931
	リンパ節	82 (39.0)	34 (44.7)	29 (36.7)	p = 0.3090
	骨	62 (29.5)	20 (26.3)	27 (34.2)	p = 0.2871
	脳	12 (5.7)	5 (6.6)	4 (5.1)	p = 0.6867
	肺	42 (20.0)	15 (19.7)	11 (13.9)	p = 0.3329
	肝	54 (25.7)	17 (22.4)	25 (31.6)	p = 0.1939
	胸膜	19 (9.0)	7 (9.2)	8 (10.1)	p = 0.8471
	腹膜	34 (16.2)	13 (17.1)	9 (11.4)	p = 0.3083
	その他	33 (15.7)	14 (18.4)	10 (12.7)	p = 0.3215
評価部位、n (%)	胸部	42 (20.0)	18 (23.7)	14 (17.7)	p = 0.7365
	腹部	71 (33.8)	26 (34.2)	27 (34.2)	
	上腕部	5 (2.4)	0 (0.0)	2 (2.5)	
	背部	25 (11.9)	11 (14.5)	9 (11.4)	
	腰部	38 (18.1)	13 (17.1)	16 (20.3)	
	大腿部	3 (1.4)	1 (1.3)	2 (2.5)	
	その他	26 (12.4)	7 (9.2)	9 (11.4)	
受診区分、n (%)	外来	173 (82.4)	67 (88.2)	62 (78.5)	p = 0.1070
	入院	37 (17.6)	9 (11.8)	17 (21.5)	
一般状態 (Grade 0～4)、n (%)	Grade 0	81 (38.6)	25 (32.9)	35 (44.3)	p = 0.3455
	Grade 1	107 (51.0)	44 (57.9)	38 (48.1)	
	Grade 2	22 (10.5)	7 (9.2)	6 (7.6)	
	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
がんの進行期分類 (ステージ 0～IV)、n (%)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	p = 0.2077
	I	5 (2.4)	3 (3.9)	0 (0.0)	
	II	5 (2.4)	1 (1.3)	1 (1.3)	
	III	26 (12.4)	12 (15.8)	8 (10.1)	
	IV	170 (81.0)	57 (75.0)	69 (87.3)	
	不明	4 (1.9)	3 (3.9)	1 (1.3)	

表 2.7.6.4-5　人口統計学的及び他の基準値の特性（続き）

背景因子	カテゴリ	用量調節期 (用量調節期の有効性解析対象集団) (n = 210)	二重盲検期 (FAS)		
			投与群		検定結果 [a]
			HP-3150 群 (n = 76)	プラセボ群 (n = 79)	
VAS 値 [b] (mm) 、n (%)	0～< 10	0 (0.0)	43 (56.6)	45 (57.0)	p = 0.9750
	10～< 20	0 (0.0)	18 (23.7)	18 (22.8)	
	20～< 30	45 (21.4)	9 (11.8)	10 (12.7)	
	30～< 40	56 (26.7)	5 (6.6)	4 (5.1)	
	40～< 50	43 (20.5)	1 (1.3)	2 (2.5)	
	50～< 60	26 (12.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	60～< 70	26 (12.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	70～< 80	14 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	80～	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
VAS 値 [b] (mm)	例数	210	76	79	p = 0.8157
	平均値	43.1	11.54	11.95	
	標準偏差	15.2	10.65	11.18	
	中央値	40.5	8.67	7.67	
	最小値	21	0.0	0.0	
	最大値	78	49.3	48.7	
痛みの強度尺度 [c]、n (%)	なし	0 (0.0)	11 (14.5)	15 (19.0)	p = 0.5536
	軽度	68 (32.4)	59 (77.6)	61 (77.2)	
	中等度	134 (63.8)	5 (6.6)	3 (3.8)	
	高度	8 (3.8)	1 (1.3)	0 (0.0)	
睡眠の質 [c] 、n (%)	よく眠れる	52 (24.8)	36 (47.4)	38 (48.1)	p = 0.8831
	まあまあ眠れる	122 (58.1)	37 (48.7)	39 (49.4)	
	あまり眠れない	35 (16.7)	3 (3.9)	2 (2.5)	
	全く眠れない	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	
治験薬投与量 (mg) 、n (%)	75	-	40 (52.6)	34 (43.0)	p = 0.3138
	150	-	22 (28.9)	32 (40.5)	
	225	-	14 (18.4)	13 (16.5)	
CYP2C9 阻害薬併用の有無 [d] 、n (%)	なし	113 (53.8)	38 (50.0)	43 (54.4)	p = 0.5809
	あり	97 (46.2)	38 (50.0)	36 (45.6)	
CYP2C9 誘導薬併用の有無 [d] 、n (%)	なし	187 (89.0)	67 (88.2)	66 (83.5)	p = 0.4106
	あり	23 (11.0)	9 (11.8)	13 (16.5)	
肝機能障害 (グレード 0～3)、n (%)	グレード 0	138 (65.7)	53 (69.7)	50 (63.3)	p = 0.2757
	グレード 1	47 (22.4)	18 (23.7)	16 (20.3)	
	グレード 2	19 (9.0)	4 (5.3)	9 (11.4)	
	グレード 3	6 (2.9)	1 (1.3)	4 (5.1)	
eCL_{CR} (mL/min) 、n (%)	90～	60 (28.6)	27 (35.5)	20 (25.3)	p = 0.5590
	60～< 90	71 (33.8)	22 (28.9)	27 (34.2)	
	30～< 60	72 (34.3)	26 (34.2)	29 (36.7)	
	< 30	6 (2.9)	1 (1.3)	2 (2.5)	
	不明	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.3)	
心機能障害の有無、n (%)	なし	193 (91.9)	70 (92.1)	71 (89.9)	p = 0.6280
	あり	17 (8.1)	6 (7.9)	8 (10.1)	

a：頻度集計は χ^2 検定、記述統計量は 2 標本 t 検定にて投与群間を比較（有意水準 15%）

b：用量調節期；事前検査時、二重盲検期；二重盲検期 1 日目（二重盲検期開始時）の直前 3 日間の平均値

c：用量調節期；事前検査時、二重盲検期；二重盲検期 1 日目（二重盲検期開始時）の値

d：用量調節期；用量調節期用治験薬使用時、二重盲検期；二重盲検期用治験薬使用時

03 試験総括報告書表 14.1.4-1 及び表 11.2-1 より作成

2.7.6.4.3 治験薬の投与状況

(1) 用量調節期

用量調節期の安全性解析対象集団における治験薬の投与期間及び投与量について、投与期間（平均値 ± 標準偏差）は 12.0 ± 5.7day であり、投与期間別では「1 週未満」が 11.8%（25/211 例）、「1 週以上 2 週未満」が 45.5%（96/211 例）、「2 週以上」が 42.7%（90/211 例）であり、「1 週以上 2 週未満」及び「2 週以上」が同程度で多かった。平均投与量（平均値 ± 標準偏差）は 110.25 ± 33.53mg/day であった。最終投与量（平均値 ± 標準偏差）は 141.8 ± 62.2mg であり、最終投与量別では、「75mg」が 40.3%（85/211 例）、「150mg」が 30.3%（64/211 例）、「225mg」が 29.4%（62/211 例）であった。

(2) 二重盲検期

安全性解析対象集団における治験薬の投与期間及び投与量について、投与期間（平均値 ± 標準偏差）は、HP-3150 群 20.3 ± 9.6day、プラセボ群 16.5 ± 11.1day であり、投与期間別では、いずれの投与群も「3 週以上」がそれぞれ HP-3150 群 59.7%（46/77 例）、プラセボ群 48.1%（38/79 例）と最も多かった。初回投与量（平均値 ± 標準偏差）は、HP-3150 群 125.6 ± 58.9mg、プラセボ群で 130.1 ± 54.7mg であり、初回投与量別では、いずれの投与群も「75mg」が HP-3150 群 51.9%（40/77 例）、プラセボ群 43.0%（34/79 例）と最も多かった。

2.7.6.4.4 有効性

有効性評価については、各評価時点を以下のように表記した。

- V0：事前検査（投与前）、V1：用量調節期第 1 評価日、V2：第 2 評価日、V3：第 3 評価日、Vd0：二重盲検期 1 日目（二重盲検期開始時）、Vd1：1 週後、Vd2：2 週後、Vd3：3 週後、Vd4：4 週後

2.7.6.4.4.1 主要評価項目：二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間

(1) 主解析

FAS を対象に、二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間（二重盲検期登録日から鎮痛効果不十分の定義に該当した日までの日数）を Kaplan-Meier 曲線を用いて推定し、Log-rank 検定（両側有意水準 5%）を用いて HP-3150 群のプラセボ群に対する優越性を検証した。

二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間を表 2.7.6.4-6 に、二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.4-1 に示した。

二重盲検期における累積効果持続率（95%信頼区間）は、HP-3150 群では二重盲検期開始後 7 日で 76.3%（65.1, 84.4）、14 日で 62.8%（50.9, 72.6）、21 日で 57.3%（45.3, 67.6）、28 日で 51.4%（39.5, 62.2）、プラセボ群では 7 日で 66.7%（55.1, 76.0）、14 日で 57.3%（45.5, 67.5）、21 日で 53.0%（41.2, 63.5）、28 日で 50.0%（38.1, 60.7）であった。二重盲検期における HP-3150 群の累積効果持続率は、二重盲検期開始後 14 日までプラセボ群と比較して高かったが、二重盲検期開始後 28 日では同程度であった。二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間について、両群間に統計学的な有意差は認められなかった（p = 0.5696、Log-rank 検定）。

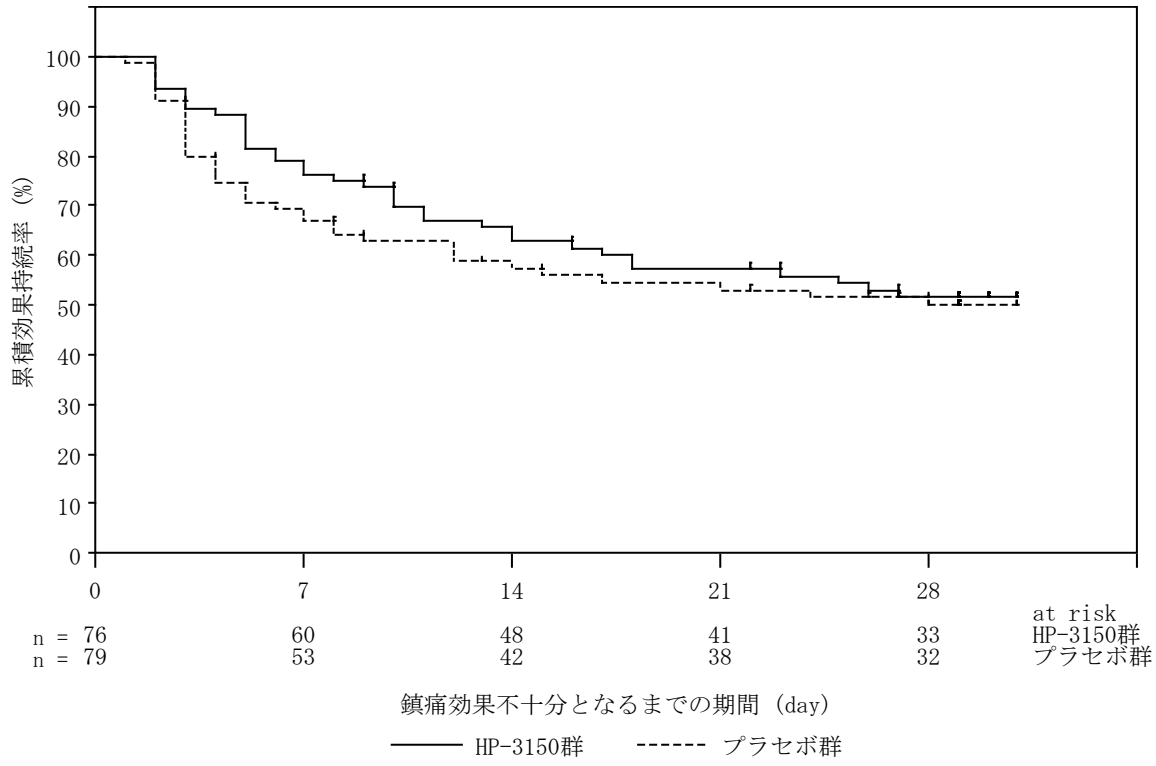
表 2.7.6.4-6　二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間（FAS）

投与群	期間、day	例数 at risk	累積イベント数	累積効果持続率、%	95%信頼区間	
					下限値	上限値
HP-3150 群	0	76	0	100.0	100.0	100.0
	7	60	18	76.3	65.1	84.4
	14	48	28	62.8	50.9	72.6
	21	41	32	57.3	45.3	67.6
	28	33	36	51.4	39.5	62.2
プラセボ群	0	79	0	100.0	100.0	100.0
	7	53	26	66.7	55.1	76.0
	14	42	33	57.3	45.5	67.5
	21	38	36	53.0	41.2	63.5
	28	32	38	50.0	38.1	60.7

投与群	Log-rank 検定	期間推定値、day		95%信頼区間	
				下限値	上限値
HP-3150 群	p = 0.5696	25%点	8.5	5.0	14.0
		中央値	-	16.0	-
		75%点	-	-	-
プラセボ群		25%点	4.0	3.0	8.0
		中央値	28.0	12.0	-
		75%点	-	-	-

03 試験総括報告書表 11.4-1 から引用

図 2.7.6.4-1　二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間の Kaplan-Meier 曲線（FAS）



03 試験総括報告書図 11.4-1 から引用

(2) 副次解析

1) PPS の二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間

PPS を対象に、主解析と同様の解析を行った。二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間を付録 表 2.7.6.4-29 に示した。

PPS について二重盲検期における HP-3150 群の累積効果持続率は、二重盲検期開始後 14 日までプラセボ群と比較して高かったが、二重盲検期開始後 28 日では同程度であった。FAS 同様に、二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間について、両群間に統計学的な有意差は認められなかった（p = 0.3951、Log-rank 検定）。

2) 二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間のハザード比

FAS の二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間のハザード比（HP-3150 群 / プラセボ群）（95%信頼区間、p 値）は、0.872（0.553, 1.376、p = 0.5558）であった。HP-3150 群の鎮痛効果不十分となるまでの期間はプラセボ群と比較して延長する傾向にあるが、統計学的な有意差はみられなかった。PPS の二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間のハザード比は 0.811（0.507, 1.296、p = 0.3808）であり、FAS と同様の結果であった。

2.7.6.4.4.2 副次評価項目

(1) 二重盲検期における鎮痛効果不十分となった患者の割合

FAS の二重盲検期における鎮痛効果不十分となった患者の割合は、HP-3150 群 47.4%（36/76 例）、プラセボ群 48.1%（38/79 例）であり、同程度であった。

(2) VAS

1) 用量調節期

用量調節期の有効性解析対象集団について、用量調節期における VAS 値の記述統計量を表 2.7.6.4-7 に、その推移図を図 2.7.6.4-2 に示した。

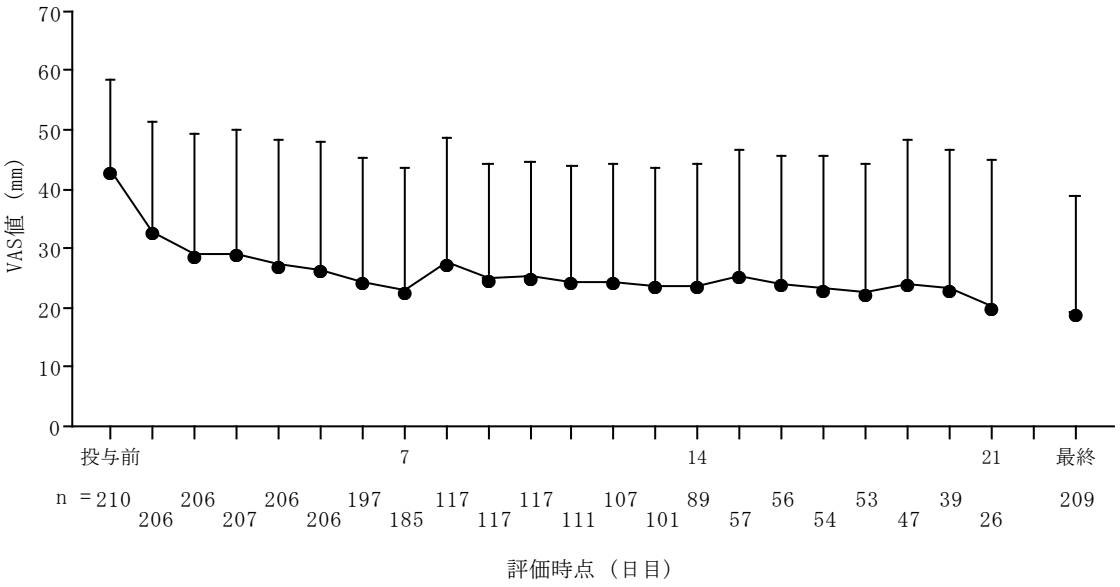
用量調節期における VAS 値（平均値）は、投与前（事前検査）43.1mm、1 日目 32.9mm、2 日目 29.0mm、3 日目 29.1mm、4 日目 27.3mm、5 日目 26.4mm、6 日目 24.3mm、7 日目 22.9mm、14 日目 23.7mm、21 日目 20.2mm、用量調節期最終評価時 19.0mm であった。投与前（事前検査）からの VAS 値変化量（平均値）は、1 日目-10.2mm、2 日目-13.7mm、3 日目-13.9mm、4 日目-15.4mm、5 日目-16.3mm、6 日目-18.2mm、7 日目-19.9mm、14 日目-20.1mm、21 日目-21.7mm、用量調節期最終評価時-24.0mm であった。

表 2.7.6.4-7　用量調節期における VAS 値の記述統計量（用量調節期の有効性解析対象集団）

評価時点	例数	VAS 値 (mm)				
		平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
事前検査（投与前）	210	43.1	15.2	40.5	21	78
用量調節期 1 日目	206	32.9	18.5	31.5	0	89
2 日目	206	29.0	20.2	27.0	0	80
3 日目	207	29.1	20.9	26.0	0	93
4 日目	206	27.3	21.0	23.5	0	98
5 日目	206	26.4	21.7	22.0	0	99
6 日目	197	24.3	21.0	21.0	0	99
7 日目	185	22.9	20.7	20.0	0	80
8 日目	117	27.6	21.2	23.0	0	86
9 日目	117	24.8	19.6	21.0	0	77
10 日目	117	25.2	19.5	21.0	0	77
11 日目	111	24.3	19.7	19.0	0	84
12 日目	107	24.3	19.8	21.0	0	85
13 日目	101	23.7	20.0	19.0	0	82
14 日目	89	23.7	20.5	19.0	0	84
15 日目	57	25.3	21.2	19.0	1	82
16 日目	56	23.9	21.7	18.5	0	84
17 日目	54	23.2	22.5	12.0	0	87
18 日目	53	22.5	21.6	18.0	0	87
19 日目	47	24.1	24.3	17.0	0	87
20 日目	39	23.1	23.3	15.0	0	87
21 日目	26	20.2	24.6	9.5	0	94
用量調節期最終評価時	209	19.0	19.8	11.0	0	94

03 試験総括報告書表 11.4-5 から引用

図 2.7.6.4-2　用量調節期における VAS 値の推移（用量調節期の有効性解析対象集団）



平均値 ＋ 標準偏差
03 試験総括報告書図 11.4-2 から引用

2) 二重盲検期

FAS について、二重盲検期における VAS 値の記述統計量を表 2.7.6.4-8 に示した。

二重盲検期における VAS 値（平均値）は、HP-3150 群で、二重盲検期開始時 11.54mm、7 日目 16.3mm、14 日目 10.6mm、21 日目 8.5mm、28 日目 10.8mm、二重盲検期最終評価時 17.63mm（以下同順）、プラセボ群で、11.95mm、14.7mm、9.5mm、7.7mm、8.2mm、17.42mm であった。

二重盲検期開始時からの VAS 値変化量（平均値）は、HP-3150 群で、7 日目 5.15mm、14 日目 0.25mm、21 日目-1.45mm、28 日目 0.77mm、二重盲検期最終評価時 6.08mm（以下同順）、プラセボ群で、3.59mm、-1.34mm、-2.58mm、-0.69mm、5.50mm であった。

表 2.7.6.4-8 二重盲検期における VAS 値の記述統計量（FAS）

評価時点	VAS 値 (mm)											
	HP-3150 群						プラセボ群					
	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	例数	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
二重盲検期開始時 a)	76	11.54	10.65	8.67	0.0	49.3	79	11.95	11.18	7.67	0.0	48.7
7 日目	70	16.3	16.7	10.0	0	69	59	14.7	14.9	10.0	0	70
14 日目	53	10.6	12.8	5.0	0	53	42	9.5	10.0	6.0	0	35
21 日目	45	8.5	10.4	4.0	0	39	38	7.7	9.1	4.0	0	34
28 日目	38	10.8	13.5	4.0	0	54	29	8.2	11.6	4.0	0	47
二重盲検期最終評価時 b)	76	17.63	17.35	13.00	0.0	67.5	78	17.42	16.19	12.50	0.0	70.0

a：二重盲検期移行前 3 日間の平均値

b：二重盲検期終了又は中止前 2 日間の平均値

03 試験総括報告書表 11.4-7 より作成

また、二重盲検期最終評価時の VAS 値における二重盲検期開始時からの変化量（最小二乗平均値）は、HP-3150 群で 6.06mm、プラセボ群で 5.51mm であり、変化量の群間差（HP-3150 群 - プラセボ群）の推定値（95%信頼区間）は 0.55mm（-3.75, 4.85mm）であった。HP-3150 群の変化量がプラセボ群と比較してやや大きかったものの、投与群間に統計学的な有意差は認められなかった（p = 0.8007、投与群を因子、二重盲検期開始時の値を共変量とした共分散分析）。

(3) 用量調節期におけるアセトアミノフェン救済措置（レスキュー）量、回数

用量調節期におけるアセトアミノフェン救済措置（レスキュー）量（平均値 ± 標準偏差）は、1 日目 72.4 ± 229.2mg、7 日目 122.2 ± 338.9mg、14 日目 83.3 ± 273.2mg、21 日目 146.2 ± 436.6mg、用量調節期最終評価時 86.7 ± 416.0mg であった。

用量調節期におけるアセトアミノフェン救済措置（レスキュー）回数（平均値 ± 標準偏差）は、1 日目 0.1 ± 0.5 回、7 日目 0.3 ± 0.7 回、14 日目 0.2 ± 0.5 回、21 日目 0.3 ± 0.8 回、用量調節期最終評価時 0.1 ± 0.6 回であった。

(4) 患者の疼痛改善度

1) 用量調節期

用量調節期の各評価時点における患者の疼痛改善度のカテゴリ別頻度集計を表 2.7.6.4-9 に示した。

疼痛改善度が「中等度改善」以上の割合は、用量調節期第 1 評価日 47.1%、第 2 評価日 62.5%、第 3 評価日 69.1%、用量調節期最終評価時 81.9%であった。

表 2.7.6.4-9 用量調節期の各評価時点における患者の疼痛改善度のカテゴリ別頻度集計
（用量調節期の有効性解析対象集団）

評価時点	例数	疼痛改善度、n (%)						
		完全改善	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	「中等度改善」以上
用量調節期第 1 評価日	208	9 (4.3)	50 (24.0)	39 (18.8)	60 (28.8)	45 (21.6)	5 (2.4)	98 (47.1)
第 2 評価日	120	6 (5.0)	33 (27.5)	36 (30.0)	24 (20.0)	19 (15.8)	2 (1.7)	75 (62.5)
第 3 評価日	55	2 (3.6)	16 (29.1)	20 (36.4)	9 (16.4)	8 (14.5)	0 (0.0)	38 (69.1)
用量調節期最終評価時	210	17 (8.1)	88 (41.9)	67 (31.9)	16 (7.6)	17 (8.1)	5 (2.4)	172 (81.9)

03 試験総括報告書表 11.4-12 から引用

2) 二重盲検期

二重盲検期の各評価時点における患者の疼痛改善度のカテゴリ別頻度集計を表 2.7.6.4-10 に示した。

疼痛改善度が「中等度改善」以上の割合は、HP-3150 群で、二重盲検期開始時 100.0%、2 週後 79.6%、4 週後 87.5%、二重盲検期最終評価時 66.2%（以下同順）、プラセボ群で、100.0%、86.0%、94.1%、65.1%であった。

表 2.7.6.4-10 二重盲検期の各評価時点における患者の疼痛改善度のカテゴリ別頻度集計（FAS）

投与群	評価時点	例数	疼痛改善度、n (%)						
			完全改善	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	「中等度改善」以上
HP-3150 群	二重盲検期 1 日目（二重盲検期開始時）	76	7 (9.2)	43 (56.6)	26 (34.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	76 (100.0)
	1 週後	71	6 (8.5)	30 (42.3)	17 (23.9)	1 (1.4)	9 (12.7)	8 (11.3)	53 (74.6)
	2 週後	54	7 (13.0)	22 (40.7)	14 (25.9)	5 (9.3)	4 (7.4)	2 (3.7)	43 (79.6)
	3 週後	44	6 (13.6)	25 (56.8)	8 (18.2)	3 (6.8)	1 (2.3)	1 (2.3)	39 (88.6)
	4 週後	40	5 (12.5)	22 (55.0)	8 (20.0)	3 (7.5)	1 (2.5)	1 (2.5)	35 (87.5)
	二重盲検期最終評価時	71	7 (9.9)	28 (39.4)	12 (16.9)	7 (9.9)	8 (11.3)	9 (12.7)	47 (66.2)
プラセボ群	二重盲検期 1 日目（二重盲検期開始時）	79	8 (10.1)	40 (50.6)	31 (39.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	79 (100.0)
	1 週後	59	2 (3.4)	26 (44.1)	15 (25.4)	6 (10.2)	5 (8.5)	5 (8.5)	43 (72.9)
	2 週後	43	2 (4.7)	25 (58.1)	10 (23.3)	5 (11.6)	1 (2.3)	0 (0.0)	37 (86.0)
	3 週後	37	3 (8.1)	25 (67.6)	7 (18.9)	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	35 (94.6)
	4 週後	34	3 (8.8)	24 (70.6)	5 (14.7)	0 (0.0)	2 (5.9)	0 (0.0)	32 (94.1)
	二重盲検期最終評価時	63	4 (6.3)	28 (44.4)	9 (14.3)	8 (12.7)	6 (9.5)	8 (12.7)	41 (65.1)

03 試験総括報告書表 11.4-13 から引用

(5) 患者満足度

1) 用量調節期

用量調節期の各評価時点における患者満足度のカテゴリ別頻度集計を表 2.7.6.4-11 に示した。

患者満足度が「満足」以上の割合は、用量調節期第 1 評価日 48.6%、第 2 評価日 60.0%、第 3 評価日 54.5%、用量調節期最終評価時 74.8%であった。

表 2.7.6.4-11 用量調節期の各評価時点における患者満足度のカテゴリ別頻度集計
（用量調節期の有効性解析対象集団）

評価時点	例数	患者満足度、n (%)					
		すごく満足	満足	満足・不満のどちらでもない	不満	すごく不満	「満足」以上
用量調節期第 1 評価日	208	15 (7.2)	86 (41.3)	81 (38.9)	25 (12.0)	1 (0.5)	101 (48.6)
第 2 評価日	120	6 (5.0)	66 (55.0)	33 (27.5)	14 (11.7)	1 (0.8)	72 (60.0)
第 3 評価日	55	4 (7.3)	26 (47.3)	19 (34.5)	6 (10.9)	0 (0.0)	30 (54.5)
用量調節期最終評価時	210	24 (11.4)	133 (63.3)	36 (17.1)	15 (7.1)	2 (1.0)	157 (74.8)

03 試験総括報告書表 11.4-14 から引用

2) 二重盲検期

二重盲検期の各評価時点における患者満足度のカテゴリ別頻度集計を表 2.7.6.4-12 に示した。

患者満足度が「満足」以上の割合は、HP-3150 群で、二重盲検期開始時 90.8%、2 週後 75.9%、4 週後 82.5%、二重盲検期最終評価時 56.3%（以下同順）、プラセボ群で、91.1%、79.1%、91.2%、65.1%であった。

表 2.7.6.4-12 二重盲検期の各評価時点における患者満足度のカテゴリ別頻度集計（FAS）

投与群	評価時点	例数	患者満足度、n (%)					
			すごく満足	満足	満足・不満のどちらでもない	不満	すごく不満	「満足」以上
HP-3150 群	二重盲検期 1 日目（二重盲検期開始時）	76	11 (14.5)	58 (76.3)	7 (9.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	69 (90.8)
	1 週後	71	11 (15.5)	34 (47.9)	15 (21.1)	11 (15.5)	0 (0.0)	45 (63.4)
	2 週後	54	10 (18.5)	31 (57.4)	9 (16.7)	4 (7.4)	0 (0.0)	41 (75.9)
	3 週後	44	9 (20.5)	27 (61.4)	7 (15.9)	1 (2.3)	0 (0.0)	36 (81.8)
	4 週後	40	10 (25.0)	23 (57.5)	7 (17.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	33 (82.5)
	二重盲検期最終評価時	71	12 (16.9)	28 (39.4)	20 (28.2)	11 (15.5)	0 (0.0)	40 (56.3)
プラセボ群	二重盲検期 1 日目（二重盲検期開始時）	79	11 (13.9)	61 (77.2)	7 (8.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	72 (91.1)
	1 週後	59	4 (6.8)	32 (54.2)	16 (27.1)	5 (8.5)	2 (3.4)	36 (61.0)
	2 週後	43	9 (20.9)	25 (58.1)	7 (16.3)	2 (4.7)	0 (0.0)	34 (79.1)
	3 週後	37	6 (16.2)	27 (73.0)	4 (10.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	33 (89.2)
	4 週後	34	7 (20.6)	24 (70.6)	3 (8.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	31 (91.2)
	二重盲検期最終評価時	63	8 (12.7)	33 (52.4)	11 (17.5)	9 (14.3)	2 (3.2)	41 (65.1)

03 試験総括報告書表 11.4-15 から引用

(6) 医師満足度

1) 用量調節期

用量調節期の各評価時点における医師満足度のカテゴリ別頻度集計を表 2.7.6.4-13 に示した。

医師満足度が「満足」以上の割合は、用量調節期第 1 評価日 48.6%、第 2 評価日 55.0%、第 3 評価日 50.9%、用量調節期最終評価時 71.9%であった。

表 2.7.6.4-13 用量調節期の各評価時点における医師満足度のカテゴリ別頻度集計
（用量調節期の有効性解析対象集団）

評価時点	例数	医師満足度、n (%)					
		すごく満足	満足	満足・不満のどちらでもない	不満	すごく不満	「満足」以上
用量調節期第 1 評価日	208	18 (8.7)	83 (39.9)	85 (40.9)	20 (9.6)	2 (1.0)	101 (48.6)
第 2 評価日	120	8 (6.7)	58 (48.3)	45 (37.5)	8 (6.7)	1 (0.8)	66 (55.0)
第 3 評価日	55	5 (9.1)	23 (41.8)	20 (36.4)	7 (12.7)	0 (0.0)	28 (50.9)
用量調節期最終評価時	210	27 (12.9)	124 (59.0)	43 (20.5)	14 (6.7)	2 (1.0)	151 (71.9)

03 試験総括報告書表 11.4-16 から引用

2) 二重盲検期

二重盲検期の各評価時点における医師満足度のカテゴリ別頻度集計を表 2.7.6.4-14 に示した。

医師満足度が「満足」以上の割合は、HP-3150 群で、二重盲検期開始時 89.5%、2 週後 79.6%、4 週後 92.5%、二重盲検期最終評価時 64.8%（以下同順）、プラセボ群で、88.6%、81.4%、88.2%、63.5%であった。

表 2.7.6.4-14 二重盲検期の各評価時点における医師満足度のカテゴリ別頻度集計（FAS）

投与群	評価時点	例数	医師満足度、n (%)					
			すごく満足	満足	満足・不満のどちらでもない	不満	すごく不満	「満足」以上
HP-3150 群	二重盲検期 1 日目（二重盲検期開始時）	76	13 (17.1)	55 (72.4)	8 (10.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	68 (89.5)
	1 週後	71	11 (15.5)	39 (54.9)	14 (19.7)	7 (9.9)	0 (0.0)	50 (70.4)
	2 週後	54	12 (22.2)	31 (57.4)	7 (13.0)	4 (7.4)	0 (0.0)	43 (79.6)
	3 週後	44	11 (25.0)	29 (65.9)	3 (6.8)	1 (2.3)	0 (0.0)	40 (90.9)
	4 週後	40	11 (27.5)	26 (65.0)	3 (7.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	37 (92.5)
	二重盲検期最終評価時	71	13 (18.3)	33 (46.5)	16 (22.5)	9 (12.7)	0 (0.0)	46 (64.8)
プラセボ群	二重盲検期 1 日目（二重盲検期開始時）	79	12 (15.2)	58 (73.4)	9 (11.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	70 (88.6)
	1 週後	59	8 (13.6)	33 (55.9)	13 (22.0)	5 (8.5)	0 (0.0)	41 (69.5)
	2 週後	43	12 (27.9)	23 (53.5)	8 (18.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	35 (81.4)
	3 週後	37	9 (24.3)	25 (67.6)	3 (8.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	34 (91.9)
	4 週後	34	9 (26.5)	21 (61.8)	3 (8.8)	1 (2.9)	0 (0.0)	30 (88.2)
	二重盲検期最終評価時	63	10 (15.9)	30 (47.6)	15 (23.8)	8 (12.7)	0 (0.0)	40 (63.5)

03 試験総括報告書表 11.4-17 から引用

(7) 痛みの強度尺度

1) 用量調節期

用量調節期の各評価時点における痛みの強度尺度のカテゴリ別頻度集計を表 2.7.6.4-15 に示した。

痛みの強度尺度が「軽度」以下の割合は、投与前（事前検査）32.5%、用量調節期第 1 評価日 65.2%、第 2 評価日 72.5%、第 3 評価日 74.5%、用量調節期最終評価時 83.3%であった。

表 2.7.6.4-15 用量調節期の各評価時点における痛みの強度尺度のカテゴリ別頻度集計
（用量調節期の有効性解析対象集団）

評価時点	例数	痛みの強度尺度、n (%)				
		なし	軽度	中等度	高度	「軽度」以下
事前検査（投与前）	209	0 (0.0)	68 (32.5)	133 (63.6)	8 (3.8)	68 (32.5)
用量調節期第 1 評価日	207	16 (7.7)	119 (57.5)	65 (31.4)	7 (3.4)	135 (65.2)
第 2 評価日	120	9 (7.5)	78 (65.0)	32 (26.7)	1 (0.8)	87 (72.5)
第 3 評価日	55	4 (7.3)	37 (67.3)	14 (25.5)	0 (0.0)	41 (74.5)
用量調節期最終評価時	210	28 (13.3)	147 (70.0)	28 (13.3)	7 (3.3)	175 (83.3)

03 試験総括報告書表 11.4-18 から引用

2) 二重盲検期

二重盲検期の各評価時点における痛みの強度尺度のカテゴリ別頻度集計を表 2.7.6.4-16 に示した。

痛みの強度尺度が「軽度」以下の割合は、HP-3150 群で、二重盲検期開始時 92.1%、2 週後 92.6%、4 週後 87.5%、二重盲検期最終評価時 71.8%（以下同順）、プラセボ群で、96.2%、100.0%、97.1%、73.0%であった。

表 2.7.6.4-16 二重盲検期の各評価時点における痛みの強度尺度のカテゴリ別頻度集計（FAS）

投与群	評価時点	例数	痛みの強度尺度、n (%)				
			なし	軽度	中等度	高度	「軽度」以下
HP-3150 群	二重盲検期 1 日目（二重盲検期開始時）	76	11 (14.5)	59 (77.6)	5 (6.6)	1 (1.3)	70 (92.1)
	1 週後	71	12 (16.9)	45 (63.4)	12 (16.9)	2 (2.8)	57 (80.3)
	2 週後	54	10 (18.5)	40 (74.1)	4 (7.4)	0 (0.0)	50 (92.6)
	3 週後	44	9 (20.5)	31 (70.5)	4 (9.1)	0 (0.0)	40 (90.9)
	4 週後	40	6 (15.0)	29 (72.5)	5 (12.5)	0 (0.0)	35 (87.5)
	二重盲検期最終評価時	71	10 (14.1)	41 (57.7)	18 (25.4)	2 (2.8)	51 (71.8)
プラセボ群	二重盲検期 1 日目（二重盲検期開始時）	79	15 (19.0)	61 (77.2)	3 (3.8)	0 (0.0)	76 (96.2)
	1 週後	59	11 (18.6)	35 (59.3)	13 (22.0)	0 (0.0)	46 (78.0)
	2 週後	43	8 (18.6)	35 (81.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	43 (100.0)
	3 週後	37	8 (21.6)	28 (75.7)	1 (2.7)	0 (0.0)	36 (97.3)
	4 週後	34	10 (29.4)	23 (67.6)	1 (2.9)	0 (0.0)	33 (97.1)
	二重盲検期最終評価時	63	13 (20.6)	33 (52.4)	17 (27.0)	0 (0.0)	46 (73.0)

03 試験総括報告書表 11.4-19 から引用

(8) 睡眠の質

1) 用量調節期

用量調節期の各評価時点における睡眠の質のカテゴリ別頻度集計を表 2.7.6.4-17 に示した。

睡眠の質が「まあまあ眠れる」以上の割合は、投与前（事前検査）82.9%、用量調節期第 1 評価日 88.9%、第 2 評価日 89.2%、第 3 評価日 83.6%、用量調節期最終評価時 88.6%であった。

表 2.7.6.4-17 用量調節期の各評価時点における睡眠の質のカテゴリ別頻度集計
（用量調節期の有効性解析対象集団）

評価時点	例数	睡眠の質、n (%)				
		よく眠れる	まあまあ眠れる	あまり眠れない	全く眠れない	「まあまあ眠れる」以上
事前検査（投与前）	210	52 (24.8)	122 (58.1)	35 (16.7)	1 (0.5)	174 (82.9)
用量調節期第 1 評価日	208	69 (33.2)	116 (55.8)	21 (10.1)	2 (1.0)	185 (88.9)
第 2 評価日	120	45 (37.5)	62 (51.7)	12 (10.0)	1 (0.8)	107 (89.2)
第 3 評価日	55	21 (38.2)	25 (45.5)	9 (16.4)	0 (0.0)	46 (83.6)
用量調節期最終評価時	210	87 (41.4)	99 (47.1)	22 (10.5)	2 (1.0)	186 (88.6)

03 試験総括報告書表 11.4-20 から引用

2) 二重盲検期

二重盲検期の各評価時点における睡眠の質のカテゴリ別頻度集計を表 2.7.6.4-18 に示した。

睡眠の質が「まあまあ眠れる」以上の割合は、HP-3150 群で、二重盲検期開始時 96.1%、2 週後 94.4%、4 週後 95.0%、二重盲検期最終評価時 93.0%（以下同順）、プラセボ群で、97.5%、93.0%、97.1%、93.7%であった。

表 2.7.6.4-18 二重盲検期の各評価時点における睡眠の質のカテゴリ別頻度集計（FAS）

投与群	評価時点	例数	睡眠の質、n (%)				
			よく眠れる	まあまあ眠れる	あまり眠れない	全く眠れない	「まあまあ眠れる」以上
HP-3150 群	二重盲検期 1 日目（二重盲検期開始時）	76	36 (47.4)	37 (48.7)	3 (3.9)	0 (0.0)	73 (96.1)
	1 週後	71	34 (47.9)	33 (46.5)	4 (5.6)	0 (0.0)	67 (94.4)
	2 週後	54	32 (59.3)	19 (35.2)	3 (5.6)	0 (0.0)	51 (94.4)
	3 週後	44	24 (54.5)	18 (40.9)	2 (4.5)	0 (0.0)	42 (95.5)
	4 週後	40	22 (55.0)	16 (40.0)	2 (5.0)	0 (0.0)	38 (95.0)
	二重盲検期最終評価時	71	32 (45.1)	34 (47.9)	5 (7.0)	0 (0.0)	66 (93.0)
プラセボ群	二重盲検期 1 日目（二重盲検期開始時）	79	38 (48.1)	39 (49.4)	2 (2.5)	0 (0.0)	77 (97.5)
	1 週後	59	25 (42.4)	30 (50.8)	4 (6.8)	0 (0.0)	55 (93.2)
	2 週後	43	19 (44.2)	21 (48.8)	3 (7.0)	0 (0.0)	40 (93.0)
	3 週後	37	19 (51.4)	17 (45.9)	1 (2.7)	0 (0.0)	36 (97.3)
	4 週後	34	22 (64.7)	11 (32.4)	1 (2.9)	0 (0.0)	33 (97.1)
	二重盲検期最終評価時	63	34 (54.0)	25 (39.7)	4 (6.3)	0 (0.0)	59 (93.7)

03 試験総括報告書表 11.4-21 から引用

2.7.6.4.5 安全性

2.7.6.4.5.1 有害事象及び因果関係が否定できない有害事象（副作用）

(1) 用量調節期

1) 事象別、重症度別

用量調節期に発現した重症度別の有害事象発現率を表 2.7.6.4-19 に示した。

(a) 事象別

有害事象発現率は 48.3%（102/211 例）、因果関係が否定できない有害事象発現率は 13.3%（28/211 例）であった。発現率 5%以上の事象別の有害事象は、白血球数減少 10.4%（22/211 例）、血小板数減少 5.7%（12/211 例）であった。発現率 5%以上の事象別の因果関係が否定できない有害事象はみられなかった。なお、因果関係が否定できない有害事象のうち、最も発現率が高かった事象は、適用部位そう痒感 4.7%（10/211 例）であった。

(b) 重症度別

重症度別の有害事象発現率は、軽度 28.4%（60/211 例）、中等度 8.5%（18/211 例）、高度 11.4%（24/211 例）であった。重症度別の因果関係が否定できない有害事象発現率は、軽度 10.9%（23/211 例）、中等度 0.9%（2/211 例）、高度 1.4%（3/211 例）であった。

重症度が高度の有害事象の多くは、SOC「臨床検査」に属する事象であった。「臨床検査」に属する事象は、化学療法又は原疾患によるものが多かった。

表 2.7.6.4-19　用量調節期に発現した重症度別の有害事象発現率（用量調節期の安全性解析対象集団）

SOC PT	n = 211							
	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	合計、n (%)	軽度、n (%)	中等度、n (%)	高度、n (%)	合計、n (%)	軽度、n (%)	中等度、n (%)	高度、n (%)
有害事象全体	102 (48.3)	60 (28.4)	18 (8.5)	24 (11.4)	28 (13.3)	23 (10.9)	2 (0.9)	3 (1.4)
血液およびリンパ系障害	7 (3.3)	3 (1.4)	3 (1.4)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
貧血	2 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
播種性血管内凝固	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
発熱性好中球減少症	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球減少症	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性貧血	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨髄機能不全	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
うっ血性心不全	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	2 (0.9)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
霰粒腫	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼障害	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	33 (15.6)	26 (12.3)	7 (3.3)	0 (0.0)	8 (3.8)	6 (2.8)	2 (0.9)	0 (0.0)
悪心	8 (3.8)	8 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	7 (3.3)	6 (2.8)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	5 (2.4)	5 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	5 (2.4)	5 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
上腹部痛	3 (1.4)	3 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.4)	3 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部不快感	2 (0.9)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部膨満	2 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
十二指腸炎	2 (0.9)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内炎	2 (0.9)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心窩部不快感	2 (0.9)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹水	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
消化管穿孔	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
裂孔ヘルニア	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
メレナ	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膵炎	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
直腸炎	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	22 (10.4)	20 (9.5)	2 (0.9)	0 (0.0)	13 (6.2)	13 (6.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位そう痒感	10 (4.7)	10 (4.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (4.7)	10 (4.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
倦怠感	6 (2.8)	5 (2.4)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位紅斑	5 (2.4)	5 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.4)	5 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)

Confidential

表 2.7.6.4-19　用量調節期に発現した重症度別の有害事象発現率（用量調節期の安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	n = 211							
	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	合計、n (%)	軽度、n (%)	中等度、n (%)	高度、n (%)	合計、n (%)	軽度、n (%)	中等度、n (%)	高度、n (%)
全身性浮腫	2 (0.9)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	2 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口渇	2 (0.9)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位皮膚炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位刺激感	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位発疹	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器使用部位そう痒感	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆管炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	11 (5.2)	10 (4.7)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	10 (4.7)	9 (4.3)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔ヘルペス	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊椎圧迫骨折	2 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	57 (27.0)	29 (13.7)	6 (2.8)	22 (10.4)	9 (4.3)	6 (2.8)	1 (0.5)	2 (0.9)
白血球数減少	22 (10.4)	7 (3.3)	5 (2.4)	10 (4.7)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
血小板数減少	12 (5.7)	8 (3.8)	1 (0.5)	3 (1.4)	2 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8 (3.8)	5 (2.4)	1 (0.5)	2 (0.9)	2 (0.9)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球百分率減少	8 (3.8)	1 (0.5)	1 (0.5)	6 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	7 (3.3)	6 (2.8)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単球百分率増加	7 (3.3)	7 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球百分率減少	6 (2.8)	4 (1.9)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (2.4)	2 (0.9)	1 (0.5)	2 (0.9)	2 (0.9)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4 (1.9)	4 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (1.9)	1 (0.5)	0 (0.0)	3 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球数減少	4 (1.9)	1 (0.5)	0 (0.0)	3 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (1.9)	1 (0.5)	2 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿素増加	3 (1.4)	2 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
尿中血陽性	3 (1.4)	2 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘモグロビン減少	3 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数増加	3 (1.4)	3 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数増加	3 (1.4)	3 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
好塩基球百分率増加	3 (1.4)	3 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)

Confidential

表 2.7.6.4-19　用量調節期に発現した重症度別の有害事象発現率（用量調節期の安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	n = 211							
	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	合計、n (%)	軽度、n (%)	中等度、n (%)	高度、n (%)	合計、n (%)	軽度、n (%)	中等度、n (%)	高度、n (%)
好中球百分率増加	3 (1.4)	3 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)
血中カリウム減少	2 (0.9)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧上昇	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好酸球百分率増加	2 (0.9)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単球百分率減少	2 (0.9)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中蛋白陽性	2 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アンモニア増加	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
抱合ビリルビン増加	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
C-反応性蛋白増加	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘマトクリット減少	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
総蛋白減少	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
赤血球数減少	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重増加	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好酸球百分率減少	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球百分率増加	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	9 (4.3)	6 (2.8)	3 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食欲減退	8 (3.8)	7 (3.3)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低アルブミン血症	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
過小食	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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）	4 (1.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	3 (1.4)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
骨転移	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝転移	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺の悪性新生物	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
中枢神経系転移	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	9 (4.3)	8 (3.8)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	2 (0.9)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感覚鈍麻	2 (0.9)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性ニューロパチー	2 (0.9)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傾眠	2 (0.9)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
意識変容状態	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Confidential

表 2.7.6.4-19　用量調節期に発現した重症度別の有害事象発現率（用量調節期の安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	n = 211							
	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	合計、n (%)	軽度、n (%)	中等度、n (%)	高度、n (%)	合計、n (%)	軽度、n (%)	中等度、n (%)	高度、n (%)
精神障害	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
譫妄	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
水腎症	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性前立腺肥大症	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (1.9)	3 (1.4)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喘息	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発声障害	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭不快感	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	7 (3.3)	7 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脱毛症	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚乾燥	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪変色	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚剥脱	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性そう痒症	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
苔癬様角化症	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ほてり	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「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、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

03 試験総括報告書表 12.2-1 から引用

Confidential

(2) 二重盲検期

1) 事象別、重症度別

二重盲検期に発現した重症度別の有害事象発現率を表 2.7.6.4-20 に示した。

(a) 事象別

有害事象発現率は、HP-3150 群 55.8%（43/77 例）、プラセボ群 51.9%（41/79 例）であった。また、因果関係が否定できない有害事象発現率は、HP-3150 群 11.7%（9/77 例）、プラセボ群 26.6%（21/79 例）であった。

HP-3150 群において、発現率 5%以上の有害事象は、口内炎、血小板数減少、単球百分率増加、尿中蛋白陽性が各 5.2%（4/77 例）であった。発現率 5%以上の因果関係が否定できない有害事象はみられなかった。なお、因果関係が否定できない有害事象のうち、最も発現率が高かった事象は適用部位そう痒感 3.9%（3/77 例）であった。

プラセボ群において、発現率 5%以上の有害事象は、適用部位そう痒感 17.7%（14/79 例）、適用部位紅斑 10.1%（8/79 例）であった。また、発現率 5%以上の因果関係が否定できない有害事象は、適用部位そう痒感 17.7%（14/79 例）、適用部位紅斑 10.1%（8/79 例）であった。

いずれかの投与群で発現率 5%以上の有害事象は、口内炎、適用部位そう痒感、適用部位紅斑、血小板数減少、単球百分率増加、尿中蛋白陽性であった。そのうち HP-3150 群において、プラセボ群に対して 5%以上高い発現率で発現した有害事象は尿中蛋白陽性であった。

いずれかの投与群で発現率 5%以上の因果関係が否定できない有害事象は、適用部位そう痒感及び適用部位紅斑であった。

(b) 重症度別

HP-3150 群において、重症度別の有害事象発現率は、軽度 36.4%（28/77 例）、中等度 11.7%（9/77 例）、高度 7.8%（6/77 例）であった。重症度別の因果関係が否定できない有害事象発現率は、軽度 9.1%（7/77 例）、中等度 1.3%（1/77 例）、高度 1.3%（1/77 例）であった。

重症度が高度と判定された有害事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、好中球百分率減少、血中クレアチニン増加、血中尿素増加、白血球数減少、リンパ球百分率減少、急性腎障害、肺塞栓症が各 1.3%（1/77 例）であり、そのうち肺塞栓症は治験薬との因果関係が否定されなかった。

プラセボ群において、重症度別の有害事象発現率は、軽度 43.0%（34/79 例）、中等度 7.6%（6/79 例）、高度 1.3%（1/79 例）であった。重症度別の因果関係が否定できない有害事象発現率は、軽度 26.6%（21/79 例）、中等度 0.0%（0/79 例）、高度 0.0%（0/79 例）であった。なお、重症度が高度と判定された有害事象は γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加であり、治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6.4-20　二重盲検期に発現した重症度別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない							
	HP-3150 群 (n = 77)				プラセボ群 (n = 79)			
	合計、n (%)	軽度、n (%)	中等度、n (%)	高度、n (%)	合計、n (%)	軽度、n (%)	中等度、n (%)	高度、n (%)
有害事象全体	43 (55.8)	28 (36.4)	9 (11.7)	6 (7.8)	41 (51.9)	34 (43.0)	6 (7.6)	1 (1.3)
血液およびリンパ系障害	2 (2.6)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
貧血	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ節症	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱性好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
汎血球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼そう痒症	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	9 (11.7)	8 (10.4)	1 (1.3)	0 (0.0)	8 (10.1)	7 (8.9)	1 (1.3)	0 (0.0)
口内炎	4 (5.2)	4 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	2 (2.6)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上腹部痛	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
軟便	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.8)	3 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (5.2)	4 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	18 (22.8)	18 (22.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位そう痒感	3 (3.9)	3 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (17.7)	14 (17.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位紅斑	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (10.1)	8 (10.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	7 (9.1)	7 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (5.1)	4 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	2 (2.6)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎	2 (2.6)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉炎	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯周炎	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨髄炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

Confidential

表 2.7.6.4-20　二重盲検期に発現した重症度別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係を問わない							
	HP-3150 群 (n = 77)				プラセボ群 (n = 79)			
	合計、n (%)	軽度、n (%)	中等度、n (%)	高度、n (%)	合計、n (%)	軽度、n (%)	中等度、n (%)	高度、n (%)
傷害、中毒および処置合併症	2 (2.6)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.8)	2 (2.5)	1 (1.3)	0 (0.0)
転倒	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
挫傷	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
創傷	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊椎圧迫骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
擦過傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置による疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	23 (29.9)	12 (15.6)	6 (7.8)	5 (6.5)	14 (17.7)	11 (13.9)	2 (2.5)	1 (1.3)
血小板数減少	4 (5.2)	4 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
単球百分率増加	4 (5.2)	4 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中蛋白陽性	4 (5.2)	2 (2.6)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (3.9)	2 (2.6)	0 (0.0)	1 (1.3)	2 (2.5)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
抱合ビリルビン増加	3 (3.9)	1 (1.3)	2 (2.6)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (3.9)	3 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球百分率減少	3 (3.9)	0 (0.0)	2 (2.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.6)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	2 (2.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿素増加	2 (2.6)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中血陽性	2 (2.6)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿酸増加	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
C-反応性蛋白増加	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
癌胎児性抗原増加	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
総蛋白減少	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数減少	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数増加	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.8)	3 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中白血球陽性	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖鎖抗原 19-9 増加	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数増加	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
好塩基球百分率増加	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好酸球百分率減少	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球百分率減少	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中ウロビリノーゲン増加	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Confidential

表 2.7.6.4-20　二重盲検期に発現した重症度別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係を問わない							
	HP-3150 群 (n = 77)				プラセボ群 (n = 79)			
	合計、n (%)	軽度、n (%)	中等度、n (%)	高度、n (%)	合計、n (%)	軽度、n (%)	中等度、n (%)	高度、n (%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)
ヘマトクリット減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
ヘモグロビン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
好中球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
好酸球百分率増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.8)	2 (2.5)	1 (1.3)	0 (0.0)
低カリウム血症	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食欲減退	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.8)	2 (2.5)	1 (1.3)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部痛	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋痙縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
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）	5 (6.5)	1 (1.3)	4 (5.2)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
胆管癌	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝転移	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚転移	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膵癌	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺の悪性新生物	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨転移	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)
神経系障害	2 (2.6)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性ニューロパチー	2 (2.6)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性腎障害	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路結石	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (6.5)	3 (3.9)	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (2.5)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性閉塞性肺疾患	2 (2.6)	0 (0.0)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻出血	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喀血	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
しゃっくり	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸水	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺塞栓症	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道の炎症	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

Confidential

表 2.7.6.4-20　二重盲検期に発現した重症度別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係を問わない							
	HP-3150 群 (n = 77)				プラセボ群 (n = 79)			
	合計、n (%)	軽度、n (%)	中等度、n (%)	高度、n (%)	合計、n (%)	軽度、n (%)	中等度、n (%)	高度、n (%)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	6 (7.8)	6 (7.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (5.1)	4 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
脱毛症	3 (3.9)	3 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚炎	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚剥脱	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚症状	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
水疱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
薬疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	4 (5.2)	3 (3.9)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧	2 (2.6)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ浮腫	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管痛	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC PT	因果関係が否定できない							
	HP-3150 群 (n = 77)				プラセボ群 (n = 79)			
	合計、n (%)	軽度、n (%)	中等度、n (%)	高度、n (%)	合計、n (%)	軽度、n (%)	中等度、n (%)	高度、n (%)
有害事象全体	9 (11.7)	7 (9.1)	1 (1.3)	1 (1.3)	21 (26.6)	21 (26.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ節症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱性好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
汎血球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼そう痒症	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	4 (5.2)	3 (3.9)	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内炎	2 (2.6)	2 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上腹部痛	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Confidential

表 2.7.6.4-20　二重盲検期に発現した重症度別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係が否定できない							
	HP-3150 群 (n = 77)				プラセボ群 (n = 79)			
	合計、n (%)	軽度、n (%)	中等度、n (%)	高度、n (%)	合計、n (%)	軽度、n (%)	中等度、n (%)	高度、n (%)
軟便	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (3.9)	3 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (20.3)	16 (20.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位そう痒感	3 (3.9)	3 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (17.7)	14 (17.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位紅斑	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (10.1)	8 (10.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯周炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨髄炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
転倒	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
創傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊椎圧迫骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
擦過傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置による疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (5.1)	4 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単球百分率増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中蛋白陽性	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
抱合ビリルビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球百分率減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Confidential

表 2.7.6.4-20　二重盲検期に発現した重症度別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係が否定できない							
	HP-3150 群 (n = 77)				プラセボ群 (n = 79)			
	合計、n (%)	軽度、n (%)	中等度、n (%)	高度、n (%)	合計、n (%)	軽度、n (%)	中等度、n (%)	高度、n (%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中血陽性	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿酸増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
C-反応性蛋白増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
癌胎児性抗原増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
総蛋白減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中白血球陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖鎖抗原 19-9 増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好塩基球百分率増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好酸球百分率減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球百分率減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中ウロビリノーゲン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘマトクリット減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘモグロビン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好酸球百分率増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食欲減退	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋痙縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Confidential

表 2.7.6.4-20　二重盲検期に発現した重症度別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係が否定できない							
	HP-3150 群 (n = 77)				プラセボ群 (n = 79)			
	合計、n (%)	軽度、n (%)	中等度、n (%)	高度、n (%)	合計、n (%)	軽度、n (%)	中等度、n (%)	高度、n (%)
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）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆管癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝転移	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚転移	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膵癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺の悪性新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨転移	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性ニューロパチー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性腎障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路結石	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性閉塞性肺疾患	1 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喀血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
しゃっくり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸水	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺塞栓症	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脱毛症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚剥脱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚症状	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
水疱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
薬疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Confidential

表 2.7.6.4-20　二重盲検期に発現した重症度別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係が否定できない							
	HP-3150 群 (n = 77)				プラセボ群 (n = 79)			
	合計、n (%)	軽度、n (%)	中等度、n (%)	高度、n (%)	合計、n (%)	軽度、n (%)	中等度、n (%)	高度、n (%)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「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、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

03 試験総括報告書表 12.2-2 より引用

Confidential

2.7.6.4.5.2 治験薬投与部位の有害事象・因果関係が否定できない有害事象

(1) 用量調節期

用量調節期に発現した重症度別の治験薬投与部位の有害事象及び因果関係が否定できない有害事象発現率を表 2.7.6.4-21 に示した。

治験薬投与部位の有害事象発現率は 6.2%（13/211 例）であった。内訳は、適用部位そう痒感 4.7%（10/211 例）、適用部位紅斑 2.4%（5/211 例）、適用部位皮膚炎、適用部位刺激感、適用部位発疹が各 0.5%（1/211 例）であった。発現した治験薬投与部位の有害事象はいずれも因果関係が否定されなかったが、重症度はいずれの事象も軽度であった。

表 2.7.6.4-21 用量調節期に発現した重症度別の治験薬投与部位の有害事象発現率
（用量調節期の安全性解析対象集団）

SOC PT	n = 211							
	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	合計、 n (%)	軽度、 n (%)	中等度、 n (%)	高度、 n (%)	合計、 n (%)	軽度、 n (%)	中等度、 n (%)	高度、 n (%)
治験薬投与部位の有害事象全体	13 (6.2)	13 (6.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (6.2)	13 (6.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態								
適用部位そう痒感	10 (4.7)	10 (4.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (4.7)	10 (4.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位紅斑	5 (2.4)	5 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.4)	5 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位皮膚炎	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位刺激感	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位発疹	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver.[redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「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、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

03 試験総括報告書表 12.2-3 から引用

(2) 二重盲検期

二重盲検期に発現した重症度別の治験薬投与部位の有害事象発現率を表 2.7.6.4-22 に示した。

治験薬投与部位の有害事象発現率は、HP-3150 群 3.9%（3/77 例）、プラセボ群 20.3%（16/79 例）であり、プラセボ群と比較し HP-3150 群で低かった。内訳は、適用部位そう痒感［HP-3150 群 3.9%（3/77 例）、プラセボ群 17.7%（14/79 例）（以下同順）］、適用部位紅斑［1.3%（1/77 例）、10.1%（8/79 例）］、適用部位湿疹［0.0%（0/77 例）、1.3%（1/79 例）］であった。発現した治験薬投与部位の有害事象はいずれも因果関係が否定されなかったが、重症度は全て軽度であった。

表 2.7.6.4-22　二重盲検期に発現した重症度別の治験薬投与部位の有害事象発現率
（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない							
	HP-3150 群 (n = 77)				プラセボ群 (n = 79)			
	合計、 n (%)	軽度、 n (%)	中等度、 n (%)	高度、 n (%)	合計、 n (%)	軽度、 n (%)	中等度、 n (%)	高度、 n (%)
治験薬投与部位の有害事象全体	3 (3.9)	3 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (20.3)	16 (20.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態								
適用部位そう痒感	3 (3.9)	3 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (17.7)	14 (17.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位紅斑	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (10.1)	8 (10.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC PT	因果関係が否定できない							
	HP-3150 群 (n = 77)				プラセボ群 (n = 79)			
	合計、 n (%)	軽度、 n (%)	中等度、 n (%)	高度、 n (%)	合計、 n (%)	軽度、 n (%)	中等度、 n (%)	高度、 n (%)
治験薬投与部位の有害事象全体	3 (3.9)	3 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (20.3)	16 (20.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態								
適用部位そう痒感	3 (3.9)	3 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (17.7)	14 (17.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位紅斑	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (10.1)	8 (10.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.3)	1 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「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、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

03 試験総括報告書表 12.2-5 から引用

2.7.6.4.5.3　死亡、その他の重篤な有害事象

(1)　死亡

死亡は用量調節期において 1 例みられた。死亡に至った有害事象は消化管穿孔であり、CT より胃癌の腹膜転移再発によるものと診断されたものの、既知事象が投与後に発現しているため、治験薬との因果関係は否定されなかった。

死亡例の詳細は、第 5 部に添付した総括報告書（5.3.5.1-1）の表 14.3.3-1 に示した。

(2)　死亡以外の重篤な有害事象

1)　用量調節期

用量調節期に発現した死亡以外の重篤な有害事象発現率を表 2.7.6.4-23 に示した。死亡以外の重篤な有害事象の詳細は、第 5 部に添付した総括報告書（5.3.5.1-1）の表 14.3.3-2 に示した。

用量調節期の安全性解析対象集団において、死亡以外の重篤な有害事象発現率は 4.3%（9/211 例）であり、その内訳は、白血球数減少、好中球百分率減少が各 2 例 2 件、播種性血管内凝固、うっ血性心不全、倦怠感、アンモニア増加、血小板数減少、骨転移、肝転移、肺の悪性新生物、中枢神経系転移が各 1 例 1 件であった。これらのうち治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、播種性血管内凝固、アンモニア増加、血小板数減少、肺の悪性新生物であった。

表 2.7.6.4-23　用量調節期に発現した死亡以外の重篤な有害事象発現率
（用量調節期の安全性解析対象集団）

SOC PT	n = 211 因果関係を問わない	
	件数	n (%)
死亡以外の重篤な有害事象全体	13	9 (4.3)
血液およびリンパ系障害	1	1 (0.5)
播種性血管内凝固	1	1 (0.5)
心臓障害	1	1 (0.5)
うっ血性心不全	1	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1 (0.5)
倦怠感	1	1 (0.5)
臨床検査	6	4 (1.9)
白血球数減少	2	2 (0.9)
好中球百分率減少	2	2 (0.9)
アンモニア増加	1	1 (0.5)
血小板数減少	1	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）	4	4 (1.9)
骨転移	1	1 (0.5)
肝転移	1	1 (0.5)
肺の悪性新生物	1	1 (0.5)
中枢神経系転移	1	1 (0.5)

事象名：MedDRA/J Ver.[redacted]

03 試験総括報告書表 12.3-1 から引用

2)　二重盲検期

二重盲検期に発現した死亡以外の重篤な有害事象発現率を表 2.7.6.4-24 に示した。死亡以外の重篤な有害事象の詳細は、第 5 部に添付した総括報告書（5.3.5.1-1）の表 14.3.3-2 に示した。

安全性解析対象集団において、死亡以外の重篤な有害事象発現率は、HP-3150 群 10.4%（8/77 例）、プラセボ群 1.3%（1/79 例）であった。

HP-3150 群での内訳は、胆管癌、肝転移、皮膚転移、膵癌、肺の悪性新生物、急性腎障害、慢性閉塞性肺疾患、肺塞栓症が各 1 例 1 件、プラセボ群での内訳は、骨転移が 1 例 1 件であった。これらのうち治験薬との因果関係が否定できない有害事象は HP-3150 群の肺塞栓症であった。

表 2.7.6.4-24　二重盲検期に発現した死亡以外の重篤な有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない			
	HP-3150 群 (n = 77)		プラセボ群 (n = 79)	
	件数	n (%)	件数	n (%)
死亡以外の重篤な有害事象全体	8	8 (10.4)	1	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）	5	5 (6.5)	1	1 (1.3)
胆管癌	1	1 (1.3)	0	0 (0.0)
肝転移	1	1 (1.3)	0	0 (0.0)
皮膚転移	1	1 (1.3)	0	0 (0.0)
膵癌	1	1 (1.3)	0	0 (0.0)
肺の悪性新生物	1	1 (1.3)	0	0 (0.0)
骨転移	0	0 (0.0)	1	1 (1.3)
腎および尿路障害	1	1 (1.3)	0	0 (0.0)
急性腎障害	1	1 (1.3)	0	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	2 (2.6)	0	0 (0.0)
慢性閉塞性肺疾患	1	1 (1.3)	0	0 (0.0)
肺塞栓症	1	1 (1.3)	0	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver.[redacted]

03 試験総括報告書表 12.3-2 から引用

2.7.6.4.5.4　その他の重要な有害事象

(1)　用量調節期

用量調節期に発現した、重篤な有害事象として報告されているもの以外のその他の重要な有害事象（著しい臨床検査値異常、治験薬の投与を中止した有害事象、重要な併用療法の追加が行われた有害事象）発現率を表 2.7.6.4-25 に示した。

用量調節期の安全性解析対象集団において、その他の重要な有害事象発現率は 10.0%（21/211 例）であり、その内訳は、白血球数減少 3.8%（8/211 例）、好中球百分率減少 1.9%（4/211 例）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、好中球数減少が各 1.4%（3/211 例）、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、血圧上昇、ヘモグロビン減少、血小板数減少が各 0.9%（2/211 例）、腹水、血中ビリルビン増加、血中クレアチニン増加、血中カリウム減少、リンパ球百分率減少、血中アルカリホスファターゼ増加、譫妄が各 0.5%（1/211 例）であった。

表 2.7.6.4-25　用量調節期に発現したその他の重要な有害事象発現率
（用量調節期の安全性解析対象集団）

SOC PT	n = 211 因果関係を問わない、n (%)
その他の重要な有害事象全体	21 (10.0)
胃腸障害	1 (0.5)
腹水	1 (0.5)
臨床検査	20 (9.5)
白血球数減少	8 (3.8)
好中球百分率減少	4 (1.9)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (1.4)
好中球数減少	3 (1.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.9)
血圧上昇	2 (0.9)
ヘモグロビン減少	2 (0.9)
血小板数減少	2 (0.9)
血中ビリルビン増加	1 (0.5)
血中クレアチニン増加	1 (0.5)
血中カリウム減少	1 (0.5)
リンパ球百分率減少	1 (0.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.5)
精神障害	1 (0.5)
譫妄	1 (0.5)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

その他の重要な有害事象：重篤な有害事象として報告されているもの以外で、著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常（SOC が「臨床検査」かつ重症度が「高度」）、治験薬使用の中止、又は重要な併用治療の追加を含む処置をせざるを得なかった（処置が「あり」かつ重症度が「高度」）有害事象とした。

03 試験総括報告書表 14.3.1-35 から引用

(2)　二重盲検期

二重盲検期に発現した、重篤な有害事象として報告されているもの以外のその他の重要な有害事象（著しい臨床検査値異常、治験薬の投与を中止した有害事象、重要な併用療法の追加が行われた有害事象）発現率を表 2.7.6.4-26 に示した。

安全性解析対象集団において、その他の重要な有害事象発現率は、HP-3150 群 7.8%（6/77 例）、プラセボ群 3.8%（3/79 例）であった。

HP-3150 群での内訳は、上腹部痛、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチニン増加、血中尿素増加、白血球数減少、好中球百分率減少、リンパ球百分率減少が各 1.3%（1/77 例）であった。プラセボ群での内訳は、脊椎圧迫骨折、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、尿路結石が各 1.3%（1/79 例）であった。

表 2.7.6.4-26　二重盲検期に発現したその他の重要な有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない	
	HP-3150 群 (n = 77)	プラセボ群 (n = 79)
	n (%)	n (%)
その他の重要な有害事象全体	6 (7.8)	3 (3.8)
胃腸障害	1 (1.3)	0 (0.0)
上腹部痛	1 (1.3)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	1 (1.3)
脊椎圧迫骨折	0 (0.0)	1 (1.3)
臨床検査	5 (6.5)	1 (1.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.3)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	1 (1.3)	0 (0.0)
血中尿素増加	1 (1.3)	0 (0.0)
白血球数減少	1 (1.3)	0 (0.0)
好中球百分率減少	1 (1.3)	0 (0.0)
リンパ球百分率減少	1 (1.3)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (1.3)
腎および尿路障害	0 (0.0)	1 (1.3)
尿路結石	0 (0.0)	1 (1.3)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

その他の重要な有害事象：重篤な有害事象として報告されているもの以外で、著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常（SOC が「臨床検査」かつ重症度が「高度」）、治験薬使用の中止、又は重要な併用治療の追加を含む処置をせざるを得なかった（処置が「あり」かつ重症度が「高度」）有害事象とした。

03 試験総括報告書表 14.3.1-36 から引用

2.7.6.4.5.5 治験薬の投与中止に至った有害事象

(1) 用量調節期

用量調節期における治験薬の投与中止に至った有害事象（重篤な有害事象を含む）発現率を表 2.7.6.4-27 に示した。

用量調節期の安全性解析対象集団において、治験薬の投与中止に至った有害事象発現率は 3.3%（7/211 例）であり、その内訳は、播種性血管内凝固、腹水、倦怠感、血中クレアチニン増加、血小板数減少、骨転移、肝転移、肺の悪性新生物、譫妄が各 0.5%（1/211 例）であった。

表 2.7.6.4-27　用量調節期に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象発現率
（用量調節期の安全性解析対象集団）

SOC PT	n = 211 因果関係を問わない、n (%)
治験薬の投与中止に至った有害事象全体	7 (3.3)
血液およびリンパ系障害	1 (0.5)
播種性血管内凝固	1 (0.5)
胃腸障害	1 (0.5)
腹水	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.5)
倦怠感	1 (0.5)
臨床検査	2 (0.9)
血中クレアチニン増加	1 (0.5)
血小板数減少	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）	3 (1.4)
骨転移	1 (0.5)
肝転移	1 (0.5)
肺の悪性新生物	1 (0.5)
精神障害	1 (0.5)
譫妄	1 (0.5)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

03 試験総括報告書表 12.3-3 から引用

(2)　二重盲検期

二重盲検期における治験薬の投与中止に至った有害事象（重篤な有害事象を含む）発現率を表 2.7.6.4-28 に示した。

安全性解析対象集団において、治験薬の投与中止に至った有害事象発現率は、HP-3150 群 2.6%（2/77 例）、プラセボ群 3.8%（3/79 例）であった。

HP-3150 群での内訳は上腹部痛、急性腎障害が各 1.3%（1/77 例）であった。プラセボ群での内訳は、脊椎圧迫骨折、骨転移、尿路結石が各 1.3%（1/79 例）であった。

表 2.7.6.4-28　二重盲検期に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象発現率
（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない	
	HP-3150 群 (n = 77)、n (%)	プラセボ群 (n = 79)、n (%)
治験薬の投与中止に至った有害事象全体	2 (2.6)	3 (3.8)
胃腸障害	1 (1.3)	0 (0.0)
上腹部痛	1 (1.3)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	1 (1.3)
脊椎圧迫骨折	0 (0.0)	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）	0 (0.0)	1 (1.3)
骨転移	0 (0.0)	1 (1.3)
腎および尿路障害	1 (1.3)	1 (1.3)
急性腎障害	1 (1.3)	0 (0.0)
尿路結石	0 (0.0)	1 (1.3)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

03 試験総括報告書表 12.3-4 から引用

2.7.6.4.5.6 臨床検査値の評価

用量調節期における血液学的検査及び血液生化学検査の各検査項目について、投与前（事前検査）から用量調節期最終評価時の平均値に大きな変動はみられなかった。また、尿検査の各検査項目について、投与前（事前検査）から用量調節期最終評価時の平均値に大きな変動はみられなかった。

二重盲検期における血液学的検査及び血液生化学検査の各検査項目について、HP-3150 群及びプラセボ群ともに投与前（事前検査）から各評価時点の平均値に大きな変動はみられなかった。また、尿検査の各検査項目について、両群ともに投与前（事前検査）から各評価時点の平均値に大きな変動はみられなかった。

2.7.6.4.5.7 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

(1) バイタルサイン

用量調節期におけるバイタルサインの各項目について、投与前（事前検査）から各評価時点の平均値に大きな変動はみられなかった。

二重盲検期におけるバイタルサインの各項目について、HP-3150 群及びプラセボ群のいずれの群でも投与前（事前検査）と各評価時点の平均値に大きな変動はみられなかった。

(2) 12 誘導心電図

用量調節期における 12 誘導心電図において、投与前（事前検査）と用量調節期最終評価時点の間に大きな変動はみられなかった。

二重盲検期における 12 誘導心電図において、HP-3150 群及びプラセボ群のいずれの群でも投与前（事前検査）と各評価時点の間に大きな変動はみられなかった。

2.7.6.4.6 結論

(1) 有効性

- 二重盲検期における HP-3150 群の累積効果持続率は、二重盲検期開始後 14 日までプラセボ群と比較して高かったが、二重盲検期開始後 28 日では同程度であった。二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間について、両群間に統計学的な有意差は認められなかった（p = 0.5696、Log-rank 検定）。
- 二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間のハザード比（HP-3150 群 / プラセボ群）（95%信頼区間、p 値）は、0.872（0.553, 1.376、p = 0.5558）であった。HP-3150 群の鎮痛効果不十分となるまでの期間はプラセボ群と比較して延長する傾向にあるが、統計学的な有意差はみられなかった。
- 二重盲検期における鎮痛効果不十分となった患者の割合は、HP-3150 群 47.4%、プラセボ群 48.1%であり、同程度であった。
- 用量調節期における投与前からの VAS 値変化量（平均値）は、投与前と比較して 4 日目以降では 15mm 以上の VAS 値（平均値）の低下がみられた。二重盲検期最終評価時の VAS 値における二重盲検期開始時からの変化量（最小二乗平均値）は、HP-3150 群で 6.06mm、プラセボ群で

5.51mm であり、変化量の群間差（HP-3150 群 - プラセボ群）の推定値（95%信頼区間）は 0.55mm（-3.75, 4.85mm）であった。HP-3150 群の変化量がプラセボ群と比較してやや大きかったものの、投与群間に統計学的な有意差は認められなかった（p = 0.8007、共分散分析）。

- 用量調節期において、疼痛改善度が「中等度改善」以上の割合は、第 3 評価日（69.1%）まで経時的に増加した。また、用量調節期最終評価時では 81.9%と高かった。二重盲検期における患者の疼痛改善度は、いずれの評価時点においても、HP-3150 群とプラセボ群とで特記すべき違いはみられなかった。
- 用量調節期において、患者満足度が「満足」以上の割合は、用量調節期を通して 50%前後で推移した。また、用量調節期最終評価時では 74.8%と高かった。二重盲検期における患者満足度は、いずれの評価時点においても、HP-3150 群とプラセボ群とで特記すべき違いはみられなかった。
- 用量調節期において、医師満足度が「満足」以上の割合は、用量調節期を通して 50%前後で推移した。また、用量調節期最終評価時では 71.9%と高かった。二重盲検期における医師満足度は、いずれの評価時点においても、HP-3150 群とプラセボ群とで特記すべき違いはみられなかった。
- 用量調節期において、痛みの強度尺度が「軽度」以下の割合は、投与前と比較して、第 3 評価日まで経時的に増加した。また、用量調節期最終評価時では 83.3%と高かった。二重盲検期における痛みの強度尺度は、いずれの評価時点においても、HP-3150 群とプラセボ群とで特記すべき違いはみられなかった。
- 用量調節期において、睡眠の質が「まあまあ眠れる」以上の割合は、用量調節期治験薬投与以降も 80%以上の高い割合を維持した。二重盲検期における睡眠の質は、いずれの群も二重盲検期開始時以降 90%以上の高い割合で維持した。

(2) 安全性

1) 用量調節期

- 有害事象発現率は、48.3%（102/211 例）であった。発現率 5%以上の事象別の有害事象発現率は、白血球数減少 10.4%（22/211 例）、血小板数減少 5.7%（12/211 例）であった。
- 重症度別の有害事象発現率は、軽度 28.4%（60/211 例）、中等度 8.5%（18/211 例）、高度 11.4%（24/211 例）であった。重症度が高度の有害事象の多くは、SOC「臨床検査」に属する事象であり、化学療法又は原疾患によるものが多かった。
- 死亡は用量調節期において 1 例みられ、死亡に至った有害事象は消化管穿孔であった。
- 死亡以外の重篤な有害事象は、9 例 13 件みられた。これらのうち治験薬との因果関係が否定できない死亡以外の重篤な有害事象は、播種性血管内凝固、アンモニア増加、血小板数減少、肺の悪性新生物であった。

2) 二重盲検期

- 有害事象発現率は、HP-3150 群 55.8%（43/77 例）、プラセボ群 51.9%（41/79 例）であった。発現率 5%以上の事象別の有害事象発現率は、HP-3150 群では、口内炎、血小板数減少、単球百分

率増加、尿中蛋白陽性が各 5.2%（4/77 例）、プラセボ群では、適用部位そう痒感 17.7%（14/79 例）、適用部位紅斑 10.1%（8/79 例）であった。

- 重症度別の有害事象発現率は、HP-3150 群では、軽度 36.4%（28/77 例）、中等度 11.7%（9/77 例）、高度 7.8%（6/77 例）、プラセボ群では、軽度 43.0%（34/79 例）、中等度 7.6%（6/79 例）、高度 1.3%（1/79 例）であった。HP-3150 群とプラセボ群とで重症度別の有害事象発現率に大きな違いはみられなかった。重症度が高度の有害事象の多くは、SOC「臨床検査」に属する事象であり、化学療法又は原疾患によるものが多かった。
- 二重盲検期において、死亡例はみられなかった。
- 死亡以外の重篤な有害事象は、HP-3150 群 8 例 8 件、プラセボ群 1 例 1 件にみられた。これらのうち治験薬との因果関係が否定できない死亡以外の重篤な有害事象は、HP-3150 群の肺塞栓症であった。

以上より、がん疼痛患者への HP-3150 1～3 枚 1 日 1 回反復経皮投与は、用量調節期では有効性がみられ、主要評価項目である二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間はプラセボと比較して延長する傾向がみられたものの、主要評価項目はプラセボとの統計学的な有意差は認められなかった。なお、安全性については大きな問題はないと考えられた。

2.7.6.4.7 付録

表 2.7.6.4-29　二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間（PPS）

表 2.7.6.4-29　二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間（PPS）

投与群	期間、day	例数 at risk	累積イベント数	累積効果持続率、%	95%信頼区間	
					下限値	上限値
HP-3150 群	0	71	0	100.0	100.0	100.0
	7	57	16	77.5	65.9	85.5
	14	45	26	63.0	50.6	73.1
	21	38	30	57.0	44.6	67.7
	28	31	34	50.9	38.6	62.0
プラセボ群	0	70	0	100.0	100.0	100.0
	7	46	25	64.0	51.6	74.1
	14	36	32	53.6	41.2	64.6
	21	34	34	50.6	38.2	61.7
	28	30	36	47.4	35.2	58.7

投与群	Log-rank 検定	期間推定値、day		95%信頼区間	
				下限値	上限値
HP-3150 群	p = 0.3951	25%点	9.0	5.0	14.0
		中央値	-	16.0	-
		75%点	-	-	-
プラセボ群		25%点	4.0	3.0	7.0
		中央値	24.0	8.0	-
		75%点	-	-	-

03 試験総括報告書表 11.4-2 から引用

2.7.6.5 がん疼痛患者を対象とした第 III 相試験（治験実施計画書番号：HP-3150-JP-06、資料番号：5.3.5.1-2）

<table>
<tr><td colspan="2">治験の標題：がん疼痛患者を対象とした HP-3150 の第 III 相試験</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験実施医療機関：計 78 施設（患者が用量調節期登録された医療機関：74 施設）</td></tr>
<tr><td>治験期間：
治験開始日（最初の患者の同意取得日）：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
治験終了日［最後の患者の最終観察日（追跡調査日を含む）］：
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日</td><td>開発のフェーズ：
第 III 相
臨床試験の種類：
検証的試験</td></tr>
<tr><td colspan="2">目的：
がん疼痛患者を対象に、プラセボ対照ランダム化治療中止デザインにて HP-3150（150 又は 225mg）を 1 日 1 回反復投与したときの有効性の検証及び安全性の確認を行った。
有効性の主要評価項目は、二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間とした。安全性は有害事象及び副作用の内容及び発現率を評価した。</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験方法：
同意取得し事前検査にて適格性を確認した後に、患者を用量調節期に登録した。用量調節期（非盲検、2 週間～最長 4 週間）では、HP-3150 150mg より投与を開始し、患者の症状や状態により来院時に増量し、最大 225mg まで投与可とした。HP-3150 は胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部等に投与し、1 日（約 24 時間）ごとに貼り替えた。
用量調節期後、二重盲検期への移行基準を満たした患者を 2 群（HP-3150 群、プラセボ群）にランダムに割り付けた。二重盲検期（4 週間）では、二重盲検期移行直前と同量の HP-3150 又は HP-3150 プラセボを胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部等に投与し、1 日（約 24 時間）ごとに貼り替えた。
観察、検査、調査スケジュールを表 2.7.6.5-1 に示した。</td></tr>
<tr><td colspan="2">患者数（計画時及び解析時）：
［計画時］
用量調節期移行例数：480 例
二重盲検期移行例数：235 例
必要イベント数 a)：61 例
a：二重盲検期移行後に鎮痛効果不十分と判定された症例数
［解析時］
用量調節期移行例：341 例
用量調節期用治験薬投与例：339 例
二重盲検期移行例：240 例（HP-3150 群 120 例、プラセボ群 120 例）
二重盲検期用治験薬投与例：238 例（HP-3150 群 120 例、プラセボ群 118 例）
有効性解析対象集団
• 用量調節期の有効性解析対象集団：339 例
• 最大の解析対象集団（FAS）：238 例（HP-3150 群 120 例、プラセボ群 118 例）
• 治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）：226 例（HP-3150 群 113 例、プラセボ群 113 例）</td></tr>
</table>

安全性解析対象集団

- 用量調節期の安全性解析対象集団：339 例
- 安全性解析対象集団：238 例（HP-3150 群 120 例、プラセボ群 118 例）

［症例数の設定根拠］

03 試験の探索解析より、二重盲検期移行基準を変更したときの該当例数は、03 試験の二重盲検期移行例数 155 例中 97 例（HP-3150 群 48 例、プラセボ群 49 例）、加えて鎮痛効果不十分の定義を変更したときのイベント数は 25 例（HP-3150 群 6 例、プラセボ群 19 例）であり、ハザード比は 0.256（95%信頼区間 0.102, 0.642、80%信頼区間 0.140, 0.467）と推定された。探索解析より得られるハザード比は本剤の有効性を過大評価している可能性があるため、保守的に見積もることとした。探索解析結果の 80%信頼区間上限を目安にハザード比を 0.47 と仮定し、必要イベント数 61 例と算出した（両側有意水準 5%、検出力 80%）。03 試験のデータより、用量調節期移行例数のうち二重盲検期移行例数の割合は 49%、二重盲検期移行例数のうち鎮痛効果不十分となる割合は 26%と推測されたため、必要イベント数 61 例以上を集積するために必要な用量調節期移行例数として 480 例とした。ただし、イベント数の集積状況に応じて、用量調節期移行例数を変更することとした。

診断及び主要な組入れ基準：

［対象］

がん疼痛

［選択基準］

以下の全ての条件を満たす患者を対象とした。

(1) 年齢が 20 歳以上の日本人患者
(2) 各種がんの診断が確定し、告知されている患者
(3) がん疼痛に対して非オピオイド鎮痛剤の投与が必要な患者
(4) 治験期間中、非オピオイド鎮痛剤のみでのがん疼痛治療の継続が期待される患者
(5) 本人が治験薬及び本治験の目的・内容について十分な説明を受け、自発的に志願し、治験参加に関する文書同意が得られた患者

［除外基準］

以下のいずれかの条件に該当する患者は対象から除外した。

【同意取得時】

(1) 同意取得7日前から治験薬投与終了までの期間において鎮痛剤又はがん疼痛に対する鎮痛補助剤が投与されている患者、もしくは投与が予定されている患者
ただし、鎮痛剤については以下の投与を除く
  - 同意取得 7 日前から治験薬投与終了までの期間における評価に影響を及ぼさない局所治療目的のもの
  - 同意取得 7 日前から用量調節期移行直前までの期間におけるアセトアミノフェンの頓用
(2) 同意取得 7 日前から治験薬投与終了までの期間において放射線療法（部位に関係なく）、疼痛評価に影響を及ぼすと考えられる手術又は神経ブロック等の行為が施行されている患者、もしくは同意取得日から治験薬投与終了までに施行が予定されている患者

(3) 同意取得7日前から治験薬投与終了までに原疾患に対する治療を用法及び用量の変更なく継続ができないと予想される患者
(4) 重篤な血液異常、肝障害、腎障害、高血圧又は心機能不全のある患者（重篤であると判断する場合の目安は「CTCAE v4.0 日本語訳 JCOG 版」のグレード 4 とした）
(5) 消化性潰瘍を有する患者
(6) アスピリン喘息患者、又はその既往歴を有する患者
(7) 全身性エリテマトーデスの患者
(8) トリアムテレン、アタザナビル硫酸塩又はリルピビリン塩酸塩が投与されている患者、もしくは同意取得日から治験薬投与終了までに投与が予定されている患者
(9) ジクロフェナクナトリウム、プロトンポンプ阻害剤（ランソプラゾール、エソメプラゾールマグネシウム水和物又はボノプラザンフマル酸塩）に対し過敏症の既往歴を有する患者
(10) 妊婦、産婦、妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者及び治験期間中に適切な避妊を行うことに同意しない患者
(11) 治験期間中に患者又はそのパートナーの妊娠が判明した場合、実施医療機関へ速やかにその旨を報告すること及び原則出産1ヵ月後までの母子に対する追跡調査実施に同意しない患者
(12) 外用剤（市販薬を含む）や絆創膏等のテープに対して皮膚が過敏性を示すことがわかっている患者
(13) 投与予定部位に異常（湿疹、皮膚炎、色素異常等の皮膚疾患又は術後の創傷等）を有する患者
(14) 投与予定部位が確保できない患者、投与予定部位に入れ墨や母斑がある患者、又は頻繁に皮膚を日焼けしている患者
(15) 精神・神経系疾患を合併しているために、評価が困難と治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者
(16) 一般状態が Grade 3 又は 4 の患者
［一般状態（Performance Status）］
- Grade 0：症状はなく、日常生活は全く制限されない
- Grade 1：症状がある；歩行は制限されない；肉体的に激しい活動は制限される
- Grade 2：症状がある；歩行可能；身繕いは可能；覚醒時間の 50%以上をベッド外で過ごす
- Grade 3：症状がある；身繕いが制限される；覚醒時間の 50%以上をベッドで過ごすが寝たきりではない
- Grade 4：全く動けない；身繕い不可能；寝たきり

(17) 同意取得前 16 週間以内に他の治験薬の投与を受けた患者
(18) HP-3150 又は HP-3150 プラセボの投与を受けた経験のある患者
(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格と判断した患者
【用量調節期移行時】
(20) 事前検査時の臨床検査結果が以下の条件に該当する患者
- AST 値：基準値上限の 3 倍を超える値 a)
- ALT 値：基準値上限の 3 倍を超える値 a)

• 血清クレアチニン値：基準値上限の 1.5 倍を超える値 a)

a：実施医療機関及び集中測定機関の両方の測定値を対象とした。

なお、用量調節期移行日に採血をしており、当該血液をもって臨床検査項目を網羅できる場合、採血が同意取得前であっても事前検査時の検査項目として使用することも可能とした。

(21) 事前検査時に、1 日を振り返ったときの評価部位における平均的な痛みの程度が VAS 値 20mm 未満又は 80mm を超える患者

(22) 事前検査時の痛みの強度尺度の評価が「なし」の患者

なお、用量調節期移行時においては同意取得時の選択基準及び除外基準について再確認した。

［二重盲検期への移行基準］

用量調節期の移行判定日（V2、V3、V4）において、以下の基準を全て満たす患者を二重盲検期へ移行させた。

(1) 移行判定前 3 日間の VAS 値が全て、事前検査時の VAS 値と比較して 15mm 以上改善している。

(2) 移行判定日の患者の疼痛改善度の評価が「完全改善」、「著明改善」又は「中等度改善」。

(3) 移行判定前 10 日間に用量調節期用治験薬の用量を変更していない。

治験薬、用量及び投与方法、製造番号：

(1) 治験薬

1) 用量調節期

HP-3150（1 枚中にジクロフェナクナトリウム 75mg を含有する 70cm^2 のテープ剤）

2) 二重盲検期

被験薬：HP-3150（1 枚中にジクロフェナクナトリウム 75mg を含有する 70cm^2 のテープ剤）

対照薬：HP-3150 プラセボ

(2) 用法・用量及び投与方法

1) 用量調節期

HP-3150 を 1 日（約 24 時間）ごとに貼り替えて使用した。

HP-3150 は 150mg（75mg × 2 枚）より投与を開始し、患者の症状や状態により来院時に増量し、最大 225mg（75mg × 3 枚）まで投与可とした。HP-3150 は原則として入浴前に剥離し、入浴後に投与した。また、治験期間を通して可能な限り同じ時間帯に貼替えを行った。

投与部位は胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部等とした。原則として前日とは異なる箇所へ投与し、同一箇所への連続投与とならないようにした。

(a) 増量及び増量基準

本剤の 150mg（75mg × 2 枚）から 225mg（75mg × 3 枚）への増量は、以下のいずれかの増量基準に合致した場合に行った。

ただし、増量基準に合致したにも関わらず増量が安全性上不適当と判断された場合や、本剤の増量だけではコントロール不良と思われる痛みがある場合は治験を中止し、他の治療に切り替えることを考慮することとした。

【増量基準】

• 増量判定前 3 日間の VAS 値のうち、事前検査時から 15mm 以上改善していない日が 1 日

でもある場合。

- 増量判定日の患者の疼痛改善度の評価が「軽度改善」、「不変」、「悪化」の場合。

(b) 増量判断の時期について

増量判断時期は V0～V2 来院日までとした。また、V0～V2 の規定来院時以外であっても、来院し増量判断することは可とした。なお、規定来院時以外に増量判断を行う場合は、必要に応じて患者の疼痛改善度の評価を実施した。

(c) 減量、休薬

安全性上、本剤の減量、休薬が必要な場合には治験を中止し、他の治療法による疼痛緩和に努めた。

2) 二重盲検期

HP-3150-JP-06 症例登録センターが割り付けた薬剤番号に従って、二重盲検期移行直前と同量の HP-3150 又は HP-3150 プラセボを 1 日（約 24 時間）ごとに貼り替えて使用した。

HP-3150 又は HP-3150 プラセボは原則として入浴前に剥離し、入浴後に投与した。また、治験期間を通して可能な限り同じ時間帯に貼替えを行った。

また、二重盲検期において本剤の増量、減量又は休薬が必要になった場合には治験を中止し、他の治療法による疼痛緩和に努めた。

投与部位は、胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部等とした。原則として前日とは異なる箇所へ投与し、同一箇所への連続投与とならないようにした。

(3) 製造番号

1) 用量調節期

HP-3150：[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]

2) 二重盲検期

HP-3150 又は HP-3150 プラセボ：[redacted]

投与期間：用量調節期：2 週間～最長 4 週間、二重盲検期：4 週間

評価基準：

［有効性］

(1) 主要評価項目

二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間

【鎮痛効果不十分の定義】

二重盲検期に鎮痛効果不十分を理由に患者より中止の申し出があり、かつ申し出ることを決めた時点の VAS 値が二重盲検期移行前 3 日間の VAS 値の平均値と比較して、15mm を超えて悪化した場合。

(2) 副次評価項目

1) 二重盲検期における鎮痛効果不十分となった患者の割合

2) 1 日を振り返ったときの評価部位における平均的な VAS（VAS）

3) 患者が中止を申し出ることを決めた時点の VAS（申し出時 VAS）

4) 患者の疼痛改善度（完全改善、著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化）

5) 痛みの強度尺度（なし、軽度、中等度、高度）

6) 睡眠の質（よく眠れる、まあまあ眠れる、あまり眠れない、全く眠れない）
7) 患者満足度（すごく満足、満足、満足・不満どちらでもない、不満、すごく不満）
8) 医師満足度（すごく満足、満足、満足・不満どちらでもない、不満、すごく不満）

［安全性］
(1) 有害事象の内容及び発現率
自覚症状及び他覚所見の重症度は、以下の判定基準に従って判断した。
【重症度の分類及び判定基準】
- 軽度：通常の活動に支障をきたさない程度
- 中等度：通常の活動に支障をきたす程度
- 高度：通常の活動に大きな支障をきたす程度

臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図の異常変動のグレードは、CTCAE v4.0 日本語訳 JCOG 版のグレード分類に準拠して判定した。なお、有害事象の表示、集計にあたっては、Grade 1 を軽度、Grade 2 を中等度、Grade 3 及び 4 を高度に読み替えた。

有害事象の治験薬との因果関係は、以下の判定基準に従って判断した。
【因果関係の分類及び判定基準】
- 明らかに関連あり：
  臨床経過からみて治験薬との間に明らかに相関関係があり、かつ原疾患、合併症、併用治療等他の要因が完全に否定される場合
- おそらく関連あり：
  臨床経過からみて治験薬との間に明らかに相関関係があり、かつ原疾患、合併症、併用治療等他の要因がほぼ除外される場合
- 関連あるかもしれない：
  臨床経過からみて治験薬による可能性を除外できない、かつ原疾患、合併症、併用治療等他の要因が推定される場合
- 関連なし：
  臨床経過からみて治験薬による可能性を否定できる、又は原疾患、合併症、併用治療等他の要因が原因と考えられる場合

(2) 副作用の内容及び発現率
有害事象のうち、当該治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」及び「関連あるかもしれない」と判定された有害事象）を副作用として取り扱った。
(3) 臨床検査値
(4) バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数）
(5) 12 誘導心電図

統計手法：

［有効性］

有効性評価のための主要な解析対象集団は FAS とした。用量調節期における有効性評価は用量調節期の有効性解析対象集団、二重盲検期における有効性評価のうち、主要評価項目は FAS 及び PPS について、副次評価項目は FAS について解析を行った。なお、副次評価項目の各項目について、用量調節期最終評価時及び二重盲検期最終評価時は以下のように定義し表記した。

- 用量調節期最終評価時：二重盲検期移行例は Vd0、それ以外は用量調節期用治験薬投与後に用量調節期で評価された最も遅い評価時点
- 二重盲検期最終評価時：二重盲検期用治験薬投与後に二重盲検期で評価された最も遅い評価時点

(1) 主要評価項目：二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間

1) 主解析

FAS について、ランダム化後、鎮痛効果不十分となるまでの期間について、Kaplan-Meier 曲線を用いて推定し、群間比較を二重盲検期移行時の投与量［150mg（75mg × 2 枚）又は 225mg（75mg × 3 枚）］を層別因子とした層別一般化 Wilcoxon 検定（両側有意水準 5%）を用いて、HP-3150 のプラセボに対する優越性を検証した。鎮痛効果不十分とならなかった症例及び鎮痛効果不十分以外の理由による中止例は打ち切りとして取り扱った。

2) 副次解析

(a) PPS について、1) と同様の解析を行った。

(b) FAS 及び PPS について、Cox の比例ハザードモデルを用いて、HP-3150 のプラセボに対するハザード比及びその 95%信頼区間を推定した。

(c) FAS について、中止基準のうち［患者より中止の申し出があった場合（二重盲検期の鎮痛効果不十分が理由）］が理由による中止までの期間について、1) 及び 2) の (b) と同様の解析を行った。

(2) 副次評価項目

1) 二重盲検期における鎮痛効果不十分となった症例の割合

(a) FAS について、二重盲検期において鎮痛効果不十分となった患者の例数及び割合を集計した。

2) 1 日を振り返ったときの評価部位における平均的な VAS（VAS）

(a) 用量調節期の有効性解析対象集団について、用量調節期の各評価時点の測定値及び事前検査時からの変化量の記述統計量を算出した。

(b) FAS について、投与群ごとに二重盲検期の各評価時点の測定値及び二重盲検期開始時（二重盲検期移行前 3 日間の平均値）からの変化量の記述統計量を算出した。

3) 患者が中止を申し出ることを決めた時点の VAS（申し出時 VAS）

FAS について、投与群ごとに測定値及び二重盲検期開始時（二重盲検期移行前 3 日間の平均値）からの変化量の記述統計量を算出した。

4) 患者の疼痛改善度

(a) 用量調節期の有効性解析対象集団について、用量調節期の各評価時点のカテゴリ別頻度集計

を行った。
(b) FAS について、二重盲検期の各評価時点のカテゴリ別頻度集計を行った。
5) 痛みの強度尺度
4) と同様に解析した。
6) 睡眠の質
(a) 用量調節期の有効性解析対象集団について、事前検査時及び Vd0（又は用量調節期の中止時）のカテゴリ別頻度集計を行った。
(b) FAS について、二重盲検期の各評価時点のカテゴリ別頻度集計を行った。
7) 患者満足度
(a) 用量調節期の有効性解析対象集団について、Vd0（又は用量調節期の中止時）のカテゴリ別頻度集計を行った。
(b) FAS について、二重盲検期の各評価時点のカテゴリ別頻度集計を行った。
8) 医師満足度
7) と同様に解析した。

［安全性］
安全性解析対象集団について、投与群ごとに以下の解析を行った。
(1) 有害事象
1) 用量調節期に発現した有害事象（因果関係を問わない、因果関係が否定できない）
用量調節期用治験薬の投与開始日から二重盲検期用治験薬の投与開始前までに発現した有害事象を用量調節期に発現した有害事象とし、用量調節期の安全性解析対象集団について、有害事象全体、事象（SOC、PT）別の有害事象発現例数及び発現率を算出した。SOC 及び PT への読替えには MedDRA/J Ver. [redacted] を用いた。なお、有害事象発現率（%）=（有害事象発現例数 / 安全性解析対象例数）× 100 とした。
なお、同一症例において同一有害事象が用量調節期及び二重盲検期のいずれの時期でも発現した場合には、各期の事象としてそれぞれ集計した。また、一つの有害事象が時期をまたぐ場合は、発現日における時期の事象とした。
2) 二重盲検期に発現した有害事象（因果関係を問わない、因果関係が否定できない）
二重盲検期用治験薬の投与開始以降に新たに発現した有害事象を二重盲検期に発現した有害事象とし、安全性解析対象集団について、投与群ごとに 1) と同様の解析を行った。なお、用量調節期に発現した有害事象は集計に含めないこととした。
(2) 臨床検査値
1) 用量調節期の安全性解析対象集団について、各評価時点の臨床検査値のカテゴリ別頻度集計又は記述統計量を算出した。なお、臨床検査集中測定のデータを集計の対象とした。
2) 安全性解析対象集団について、投与群ごとに各評価時点の臨床検査値のカテゴリ別頻度集計又は記述統計量を算出した。なお、臨床検査集中測定のデータを集計の対象とした。
(3) バイタルサイン
1) 用量調節期の安全性解析対象集団について、各評価時点のバイタルサインの記述統計量を算

出した。
2) 安全性解析対象集団について、投与群ごとに各評価時点のバイタルサインの記述統計量を算出した。
(4) 12 誘導心電図
1) 用量調節期の安全性解析対象集団について、各評価時点の 12 誘導心電図の「正常」、「異常」を集計した。
2) 安全性解析対象集団について、投与群ごとに各評価時点の 12 誘導心電図の「正常」、「異常」を集計した。

部分集団の検討：
必要に応じて、有効性及び安全性の評価について、患者背景因子で構成する部分集団での検討を行った。部分集団の検討対象とする患者背景因子は、統計解析計画書に定めた。

有意水準及び信頼係数：
有意水準は両側 5%、信頼係数は両側 95%とした。

表 2.7.6.5-1　観察、検査、調査スケジュール

期間		同意取得	事前検査	用量調節期（2 週間～最長 4 週間）					二重盲検期（4 週間）					中止時	f) 追跡調査
週				－	1 週後	2 週後	3 週後	4 週後	－	1 週後	2 週後	3 週後	4 週後		
Visit			V0		V1	V2	V3	V4	Vd0	Vd1	Vd2	Vd3	Vd4		
日目			1		8 ± 2	15 ± 2	22 ± 2	29 ± 2	1	8 ± 2	15 ± 2	22 ± 2	29 ± 2		
同意取得		●													
適格性確認		●	●												
用量調節期登録（仮登録）				●											
増量判断 a)				期間中いつでも可能 b)											
二重盲検期移行の判断						●	●	●							
二重盲検期登録（本登録）									●						
鎮痛効果不十分の判定									鎮痛効果不十分を理由に患者より中止の申し出があった際に実施						
VAS			●	期間中毎日実施											
申し出時 VAS									鎮痛効果不十分を理由に患者より中止の申し出があった際に実施						
患者の疼痛改善度 b)					●	●e)	●e)	●e)		●	●	●	●	○	
痛みの強度尺度			●		●	●e)	●e)	●e)		●	●	●	●	○	
睡眠の質			●						●				●	○	
患者満足度									●				●	○	
医師満足度									●				●	○	
有害事象収集期間														○	△
自覚症状、他覚所見（診察）			●		●	●e)	●e)	●e)		●	●	●	●	○	△
バイタルサイン			●		●	●e)	●e)	●e)		●	●	●	●	○	△
12 誘導心電図検査			●						●				●	○	△
臨床検査	集中測定		●						●				●	○	△
	院内測定		●c)												
身長、体重の測定			●												
妊娠検査（尿）			●d)												

●：必須、○：患者の協力が得られた場合に実施、△：必要な場合に実施

a：増量基準をもとに増量を判断した。

b：規定来院時以外に増量判断を行う場合は、必要に応じて患者の疼痛改善度の評価を実施することとした。

c：用量調節期移行日に採血をしており、当該血液をもって臨床検査項目を網羅できる場合、採血が同意取得前であっても事前検査時の検査項目として使用することも可能とした。

d：閉経（12 ヵ月以上の無月経）又は人工閉経（子宮又は両側卵巣摘出等）が明らかであり、妊娠の可能性が否定できる患者は実施不要。

e：用量調節期の V2～V4 で二重盲検期への移行基準を満たした場合は、V2～V4 で実施した項目を Vd0 の項目として取り扱った。

f：追跡調査は副作用が認められた場合に実施した。

06 試験総括報告書表 9.5-1 から引用

2.7.6.5.1 患者の内訳

患者の内訳を表 2.7.6.5-2 に示した。用量調節期及び二重盲検期の解析対象集団の構成を表 2.7.6.5-3 及び表 2.7.6.5-4 に示した。

登録され用量調節期に移行した 341 例のうち 339 例に用量調節期用治験薬が投与された。78 例が中止となり、261 例が用量調節期を完了した。

用量調節期から二重盲検期に移行した患者は 240 例で、HP-3150 群 120 例、プラセボ群 120 例に割り付けられ、238 例（HP-3150 群 120 例、プラセボ群 118 例）に二重盲検期用治験薬が投与された。二重盲検期用治験薬を投与された患者のうち、101 例（HP-3150 群 36 例、プラセボ群 65 例）が中止となり、137 例（HP-3150 群 84 例、プラセボ群 53 例）が二重盲検期を完了した。

用量調節期の有効性解析対象集団は 339 例、用量調節期の安全性解析対象集団は 339 例であった。

二重盲検期における有効性解析対象集団では、FAS は 238 例（HP-3150 群 120 例、プラセボ群 118 例）であった。FAS 不採用の理由は、いずれの症例も「二重盲検期移行後の治験薬未投与」であった。PPS は、FAS から PPS 不採用例 12 例（HP-3150 群 7 例、プラセボ群 5 例）を除いた 226 例（HP-3150 群 113 例、プラセボ群 113 例）であった。安全性解析対象集団は 238 例（HP-3150 群 120 例、プラセボ群 118 例）であった。

表 2.7.6.5-2　患者の内訳（同意取得例）

	全体、n	HP-3150 群、n	プラセボ群、n
同意取得例	352	-	-
用量調節期に移行しなかった症例	11	-	-
除外基準に抵触することが判明した	10	-	-
除外基準 (1)	6	-	-
除外基準 (19)	1	-	-
除外基準 (20)	3	-	-
患者より中止の申し出があった	1	-	-
用量調節期移行例	341	-	-
用量調節期移行後の治験薬未投与例	2	-	-
患者より中止の申し出があった	0	-	-
対象外疾患であることが判明した	0	-	-
選択基準に合致しなかった	0	-	-
除外基準に抵触することが判明した	0	-	-
併用禁止薬を使用した、又は併用禁止療法を施行した	0	-	-
治験実施計画書から逸脱し、治験の継続が困難になった	0	-	-
患者の妊娠が判明した	0	-	-
その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験の継続を不適当と判断した	2	-	-
用量調節期用治験薬投与例	339	-	-

表 2.7.6.5-2　患者の内訳（同意取得例）（続き）

	全体、n	HP-3150 群、n	プラセボ群、n
用量調節期中止例	78	-	-
患者より中止の申し出があった	27	-	-
対象外疾患であることが判明した	0	-	-
選択基準に合致しなかった	0	-	-
除外基準に抵触することが判明した	5	-	-
除外基準 (1)	2	-	-
除外基準 (3)	2	-	-
除外基準 (20)	1	-	-
有害事象の発現 (原疾患の増悪、合併症の悪化又は新たな疾病の併発等) により、治験責任医師又は治験分担医師が治験薬投与の継続を不適当と判断した	17	-	-
併用禁止薬を使用した、又は併用禁止療法を施行した	6	-	-
安全性上の問題で本剤を増量できなかった、もしくは本剤の減量又は休薬が必要となった	1	-	-
治験実施計画書から逸脱し、治験の継続が困難になった	0	-	-
患者の妊娠が判明した	0	-	-
その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験の継続を不適当と判断した	22	-	-
用量調節期完了例	261	-	-
二重盲検期に移行しなかった症例	21	-	-
患者より中止の申し出があった	0	-	-
対象外疾患であることが判明した	0	-	-
選択基準に合致しなかった	0	-	-
除外基準に抵触することが判明した	0	-	-
有害事象の発現 (原疾患の増悪、合併症の悪化又は新たな疾病の併発等) により、治験責任医師又は治験分担医師が治験薬投与の継続を不適当と判断した	0	-	-
併用禁止薬を使用した、又は併用禁止療法を施行した	0	-	-
用量調節期において二重盲検期移行基準に合致しないことが確定した	21	-	-
安全性上の問題で本剤を増量できなかった、もしくは本剤の減量又は休薬が必要となった	0	-	-
治験実施計画書から逸脱し、治験の継続が困難になった	0	-	-
患者の妊娠が判明した	0	-	-
その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験の継続を不適当と判断した	0	-	-
二重盲検期移行例	240	120	120
二重盲検期移行後の治験薬未投与例	2	0	2
患者より中止の申し出があった	-	0	0
対象外疾患であることが判明した	-	0	0
選択基準に合致しなかった	-	0	0
除外基準に抵触することが判明した	-	0	0
有害事象の発現 (原疾患の増悪、合併症の悪化又は新たな疾病の併発等) により、治験責任医師又は治験分担医師が治験薬投与の継続を不適当と判断した	-	0	2
併用禁止薬を使用した、又は併用禁止療法を施行した	-	0	0
安全性上の問題で本剤を増量できなかった、もしくは本剤の減量又は休薬が必要となった	-	0	0
治験実施計画書から逸脱し、治験の継続が困難になった	-	0	0
患者の妊娠が判明した	-	0	0
その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験の継続を不適当と判断した	-	0	0

表 2.7.6.5-2　患者の内訳（同意取得例）（続き）

	全体、n	HP-3150 群、n	プラセボ群、n
二重盲検期用治験薬投与例	238	120	118
二重盲検期中止例	101	36	65
患者より中止の申し出があった	-	25	54
鎮痛効果不十分が理由	-	25	48
鎮痛効果不十分以外が理由	-	0	6
対象外疾患であることが判明した	-	0	0
選択基準に合致しなかった	-	0	0
除外基準に抵触することが判明した	-	0	0
有害事象の発現 (原疾患の増悪、合併症の悪化又は新たな疾病の併発等) により、治験責任医師又は治験分担医師が治験薬投与の継続を不適当と判断した	-	8	4
併用禁止薬を使用した、又は併用禁止療法を施行した	-	0	2
安全性上の問題で本剤を増量できなかった、もしくは本剤の減量又は休薬が必要となった	-	0	0
治験実施計画書から逸脱し、治験の継続が困難になった	-	0	0
患者の妊娠が判明した	-	0	0
その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験の継続を不適当と判断した	-	3	5
二重盲検期完了例	137	84	53

06 試験総括報告書表 10.1-1 から引用

表 2.7.6.5-3　用量調節期の解析対象集団の構成（用量調節期移行例）

	全体 (N = 341) n
用量調節期の有効性解析対象集団	
採用	339
不採用	2
重大な GCP 不遵守	0
用量調節期移行後の治験薬未投与	2
対象外疾患	0
用量調節期移行後の有効性評価のデータが得られていない	0
その他	0
用量調節期の安全性解析対象集団	
採用	339
不採用	2
重大な GCP 不遵守	0
用量調節期移行後の治験薬未投与	2

06 試験総括報告書表 11.1-1 から引用

表 2.7.6.5-4　二重盲検期の解析対象集団の構成（二重盲検期移行例）

	全体 (N = 240) n	HP-3150 群 (N = 120) n	プラセボ群 (N = 120) n
FAS			
採用	238	120	118
不採用	2	0	2
重大な GCP 不遵守	0	0	0
二重盲検期移行後の治験薬未投与	2	0	2
対象外疾患	0	0	0
二重盲検期移行後の有効性評価のデータが得られていない	0	0	0
その他	0	0	0
PPS			
採用	226	113	113
不採用	12	7	5
不適格	5[a)]	3[a)]	2[a)]
割付違反	0	0	0
用法・用量違反	0	0	0
併用薬剤・併用療法違反	9[a)]	6[a)]	3[a)]
観察・検査・評価方法、時期違反	0	0	0
その他 [b)]	3[a)]	1[a)]	2[a)]
安全性解析対象集団			
採用	238	120	118
不採用	2	0	2
重大な GCP 不遵守	0	0	0
二重盲検期移行後の治験薬未投与	2	0	2

a：重複あり

b：症例登録手順からの逸脱、中止基準違反

06 試験総括報告書表 11.1-2 から引用

2.7.6.5.2　人口統計学的及び他の基準値の特性

用量調節期の有効性解析対象集団及び FAS における、人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.5-5 に示した。

表 2.7.6.5-5　人口統計学的及び他の基準値の特性

背景因子	カテゴリ	用量調節期 （用量調節期の有効性解析対象集団） (n = 339)	二重盲検期（FAS） 投与群	
			HP-3150 群 (n = 120)	プラセボ群 (n = 118)
性別、n (%)	男性	183 (54.0)	66 (55.0)	61 (51.7)
	女性	156 (46.0)	54 (45.0)	57 (48.3)
年齢（歳）、n (%)	< 65	120 (35.4)	42 (35.0)	50 (42.4)
	65～< 75	126 (37.2)	45 (37.5)	43 (36.4)
	75～	93 (27.4)	33 (27.5)	25 (21.2)
年齢、歳	例数	339	120	118
	平均値	67.9	67.8	66.1
	標準偏差	10.6	10.0	11.3
	中央値	69.0	68.0	68.5
	最小値	34	41	34
	最大値	89	89	87

表 2.7.6.5-5　人口統計学的及び他の基準値の特性（続き）

背景因子	カテゴリ	用量調節期（用量調節期の有効性解析対象集団）(n = 339)	二重盲検期（FAS）	
			投与群	
			HP-3150 群 (n = 120)	プラセボ群 (n = 118)
身長、cm	例数	339	120	118
	平均値	159.48	159.81	160.05
	標準偏差	9.00	8.93	8.99
	中央値	160.00	160.85	160.00
	最小値	133.2	136.8	141.4
	最大値	181.3	178.9	180.5
体重 (kg) 、n (%)	< 50	115 (33.9)	38 (31.7)	42 (35.6)
	50～< 70	185 (54.6)	71 (59.2)	63 (53.4)
	70～	39 (11.5)	11 (9.2)	13 (11.0)
体重、kg	例数	339	120	118
	平均値	55.57	56.20	54.93
	標準偏差	11.10	11.11	10.54
	中央値	55.10	56.50	55.15
	最小値	31.2	31.2	32.0
	最大値	90.0	90.0	83.5
原疾患、n (%)	肺癌	89 (26.3)	26 (21.7)	35 (29.7)
	膵癌	54 (15.9)	24 (20.0)	21 (17.8)
	胃癌	26 (7.7)	9 (7.5)	7 (5.9)
	乳癌	44 (13.0)	12 (10.0)	20 (16.9)
	前立腺癌	17 (5.0)	7 (5.8)	3 (2.5)
	大腸癌	46 (13.6)	16 (13.3)	15 (12.7)
	食道癌	11 (3.2)	3 (2.5)	2 (1.7)
	その他	53 (15.6)	24 (20.0)	15 (12.7)
転移部位、n (%)	なし	24 (7.1)	6 (5.0)	10 (8.5)
	リンパ節	177 (52.2)	58 (48.3)	58 (49.2)
	骨	114 (33.6)	36 (30.0)	45 (38.1)
	脳	21 (6.2)	4 (3.3)	9 (7.6)
	肺	80 (23.6)	27 (22.5)	27 (22.9)
	肝	89 (26.3)	35 (29.2)	28 (23.7)
	胸膜	43 (12.7)	14 (11.7)	13 (11.0)
	腹膜	59 (17.4)	22 (18.3)	20 (16.9)
	その他	43 (12.7)	14 (11.7)	14 (11.9)
評価部位、n (%)	胸部	50 (14.7)	16 (13.3)	19 (16.1)
	腹部	121 (35.7)	45 (37.5)	40 (33.9)
	上腕部	6 (1.8)	2 (1.7)	3 (2.5)
	背部	62 (18.3)	21 (17.5)	24 (20.3)
	腰部	48 (14.2)	17 (14.2)	19 (16.1)
	大腿部	9 (2.7)	4 (3.3)	1 (0.8)
	その他	43 (12.7)	15 (12.5)	12 (10.2)
受診区分、n (%)	外来	301 (88.8)	114 (95.0)	101 (85.6)
	入院	38 (11.2)	6 (5.0)	17 (14.4)
一般状態（Grade 0～4）、n (%)	Grade 0	108 (31.9)	43 (35.8)	40 (33.9)
	Grade 1	205 (60.5)	72 (60.0)	68 (57.6)
	Grade 2	26 (7.7)	5 (4.2)	10 (8.5)
	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
がんの進行期分類（ステージ 0～IV）、n (%)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	I	3 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.8)
	II	14 (4.1)	5 (4.2)	4 (3.4)
	III	39 (11.5)	13 (10.8)	18 (15.3)
	IV	263 (77.6)	92 (76.7)	89 (75.4)
	その他	20 (5.9)	10 (8.3)	6 (5.1)

表 2.7.6.5-5　人口統計学的及び他の基準値の特性（続き）

背景因子	カテゴリ	用量調節期（用量調節期の有効性解析対象集団）(n = 339)	二重盲検期（FAS）	
			投与群	
			HP-3150 群 (n = 120)	プラセボ群 (n = 118)
VAS 値[a)] (mm) 、n (%)	0～< 10	0 (0.0)	84 (70.0)	76 (64.4)
	10～< 20	0 (0.0)	22 (18.3)	24 (20.3)
	20～< 30	73 (21.5)	11 (9.2)	10 (8.5)
	30～< 40	88 (26.0)	0 (0.0)	4 (3.4)
	40～< 50	72 (21.2)	2 (1.7)	4 (3.4)
	50～< 60	55 (16.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
	60～< 70	32 (9.4)	1 (0.8)	0 (0.0)
	70～< 80	19 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
	80～	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
VAS 値[a)] 、mm	例数	339	120	118
	平均値	42.5	8.77	9.52
	標準偏差	14.7	9.68	10.69
	中央値	41.0	6.00	4.83
	最小値	20	0.0	0.0
	最大値	79	60.0	46.7
睡眠の質[b)] 、n (%)	よく眠れる	67 (19.8)	38 (31.7)	54 (45.8)
	まあまあ眠れる	196 (57.8)	71 (59.2)	50 (42.4)
	あまり眠れない	75 (22.1)	11 (9.2)	14 (11.9)
	全く眠れない	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
疼痛改善度[b)] 、n (%)	完全改善	—	14 (11.7)	9 (7.6)
	著明改善	—	67 (55.8)	75 (63.6)
	中等度改善	—	39 (32.5)	34 (28.8)
	軽度改善	—	0 (0.0)	0 (0.0)
	不変	—	0 (0.0)	0 (0.0)
	悪化	—	0 (0.0)	0 (0.0)
治験薬投与量 (mg) 、n (%)	150	—	55 (45.8)	53 (44.9)
	225	—	65 (54.2)	65 (55.1)
CYP2C9 阻害薬併用の有無[c)] 、n (%)	なし	199 (58.7)	68 (56.7)	71 (60.2)
	あり	140 (41.3)	52 (43.3)	47 (39.8)
CYP2C9 誘導薬併用の有無[c)] 、n (%)	なし	295 (87.0)	105 (87.5)	101 (85.6)
	あり	44 (13.0)	15 (12.5)	17 (14.4)
肝機能障害[d)] (グレード 0～3) 、n (%)	グレード 0	192 (56.6)	70 (58.3)	72 (61.0)
	グレード 1	113 (33.3)	38 (31.7)	37 (31.4)
	グレード 2	25 (7.4)	10 (8.3)	6 (5.1)
	グレード 3	9 (2.7)	2 (1.7)	3 (2.5)
eCL_{CR} (mL/min) 、n (%)	90～	107 (31.6)	40 (33.3)	38 (32.2)
	60～< 90	152 (44.8)	51 (42.5)	59 (50.0)
	30～< 60	78 (23.0)	29 (24.2)	20 (16.9)
	< 30	2 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.8)
心機能障害の有無、n (%)	なし	304 (89.7)	115 (95.8)	101 (85.6)
	あり	35 (10.3)	5 (4.2)	17 (14.4)

a：用量調節期；事前検査時、二重盲検期；二重盲検期 1 日目（二重盲検期開始時）の直前 3 日間の平均値

b：用量調節期；事前検査時、二重盲検期；二重盲検期 1 日目（二重盲検期開始時）の値

c：用量調節期；用量調節期中、二重盲検期；二重盲検期中

d：「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）に準拠して分類したグレード

06 試験総括報告書表 14.1.4-1 及び表 11.2-1 より作成

2.7.6.5.3 治験薬の投与状況

(1) 用量調節期

用量調節期の安全性解析対象集団における、用量調節期の治験薬の投与期間（平均値 ± 標準偏差）は 17.7 ± 6.7day であり、投与期間別では、大部分が「2～< 3 週未満」及び「3 週～」であった［それぞれ 39.8%（135/339 例）及び 42.8%（145/339 例）］。また、用量調節期における治験薬の最終投与量は「150mg」が 41.0%（139/339 例）、「225mg」が 59.0%（200/339 例）であった。

(2) 二重盲検期

安全性解析対象集団における、二重盲検期の治験薬の投与期間（平均値 ± 標準偏差）は、HP-3150 群 22.7 ± 9.0day、プラセボ群 16.5 ± 11.4day であった。カテゴリ別の投与期間は、HP-3150 群では大部分が「3 週～」74.2%（89/120 例）であった。プラセボ群では「3 週～」が 50.0%（59/118 例）と半数で、次いで多かったのは「< 1 週」28.0%（33/118 例）であった。

2.7.6.5.4 有効性

2.7.6.5.4.1 主要評価項目：二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間

(1) 主解析

FAS を対象に、二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間［鎮痛効果不十分の定義に該当した日（中止判断日）- 二重盲検期登録日 + 1］を Kaplan-Meier 曲線を用いて推定し、二重盲検期移行時の投与量を層別因子とした層別一般化 Wilcoxon 検定（両側有意水準 5%）を用いて、HP-3150 のプラセボに対する優越性を検証した。

二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間を表 2.7.6.5-6 に、二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.5-1 に示した。

二重盲検期における累積効果持続率（95%信頼区間）は、HP-3150 群では二重盲検期開始後 7 日で 89.2%（82.1, 93.6）、14 日で 85.7%（78.0, 90.9）、21 日で 81.3%（73.0, 87.3）、28 日で 80.4%（71.9, 86.5）、プラセボ群では 7 日で 78.3%（69.5, 84.8）、14 日で 67.8%（58.3, 75.7）、21 日で 64.6%（54.7, 72.8）、28 日で 63.3%（53.4, 71.7）であった。二重盲検期における HP-3150 群の累積効果持続率は、二重盲検期のいずれの時点においてもプラセボ群と比較して高かった。

二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間は、プラセボ群と比較して HP-3150 群で有意に延長した（p = 0.0016、二重盲検期移行時の投与量を層別因子とした層別一般化 Wilcoxon 検定）。

表 2.7.6.5-6　二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間（FAS）

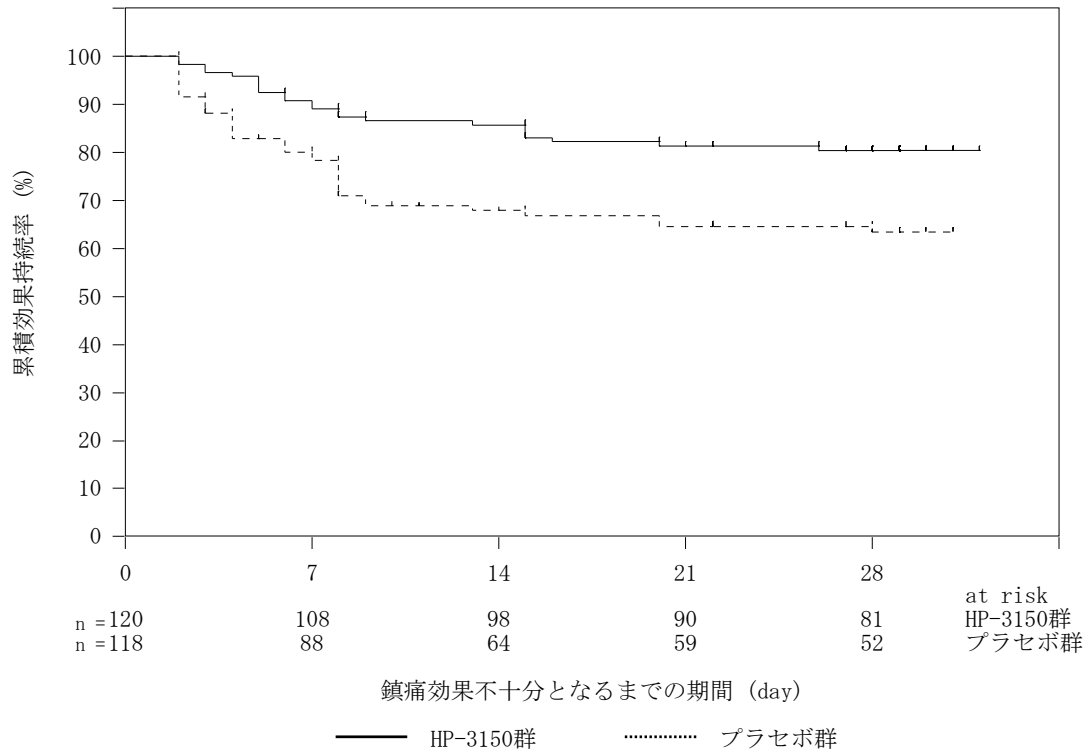
投与群	期間、day	例数 at risk	累積イベント数	累積効果持続率、%	95%信頼区間	
					下限値	上限値
HP-3150 群	0	120	0	100.0	100.0	100.0
	7	108	13	89.2	82.1	93.6
	14	98	17	85.7	78.0	90.9
	21	90	22	81.3	73.0	87.3
	28	81	23	80.4	71.9	86.5
プラセボ群	0	118	0	100.0	100.0	100.0
	7	88	25	78.3	69.5	84.8
	14	64	36	67.8	58.3	75.7
	21	59	39	64.6	54.7	72.8
	28	52	40	63.3	53.4	71.7

投与群	期間推定値、day		95%信頼区間		p 値 [a)]
			下限値	上限値	
HP-3150 群	25%点	-	16.0	-	p = 0.0016
	中央値	-	-	-	
	75%点	-	-	-	
プラセボ群	25%点	8.0	4.0	15.0	
	中央値	-	-	-	
	75%点	-	-	-	

a：二重盲検期移行時の投与量（150mg 又は 225mg）を層別因子とした層別一般化 Wilcoxon 検定（両側有意水準 5%）

06 試験総括報告書表 11.4-1 から引用

図 2.7.6.5-1　二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間の Kaplan-Meier 曲線（FAS）



06 試験総括報告書図 11.4-1 から引用

(2) 副次解析

1) PPS の二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間

PPS を対象に、主解析と同様の解析を行った。二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間を付録 表 2.7.6.5-27 に示した。

二重盲検期における HP-3150 群の累積効果持続率は、二重盲検期のいずれの時点においてもプラセボ群と比較して高かった。

二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間は、プラセボ群と比較して HP-3150 群で有意に延長し(p = 0.0011、二重盲検期移行時の投与量を層別因子とした層別一般化 Wilcoxon 検定)、FAS の結果と同様であった。

2) 二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間のハザード比

FAS の二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間のハザード比（95%信頼区間、p 値）は、0.459（0.275, 0.768、p = 0.0030、二重盲検期移行時の投与量を層別因子とした Cox の比例ハザードモデル）であった。PPS の二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間のハザード比は 0.443（0.263, 0.746、p = 0.0022、二重盲検期移行時の投与量を層別因子とした Cox の比例ハザードモデル）であり、FAS の結果と同様であった。

3) 二重盲検期の鎮痛効果不十分が理由で患者より中止の申し出があった場合の中止までの期間及びそのハザード比

FAS を対象に、中止理由が“患者より中止の申し出があった（鎮痛効果不十分が理由)”をイベントとし、二重盲検期における鎮痛効果不十分を理由に中止を申し出るまでの期間について、主解析及び副次解析 2) と同様の解析を行った。

二重盲検期における鎮痛効果不十分を理由に中止を申し出るまでの期間を付録 表 2.7.6.5-28 に示した。

二重盲検期における HP-3150 群の累積効果持続率は、いずれの時点においてもプラセボ群と比較して高く、二重盲検期開始後 28 日では HP-3150 群 78.9%、プラセボ群 57.1%であった。二重盲検期における鎮痛効果不十分を理由に中止を申し出るまでの期間は、プラセボ群と比較して HP-3150 群で延長する傾向がみられた（p = 0.0002、二重盲検期移行時の投与量を層別因子とした層別一般化 Wilcoxon 検定)。また、ハザード比（HP-3150 群 / プラセボ群）(95%信頼区間、p 値）は、0.412（0.254, 0.670、p = 0.0003、二重盲検期移行時の投与量を層別因子とした Cox の比例ハザードモデル）であった。

2.7.6.5.4.2 副次評価項目

(1) 二重盲検期における鎮痛効果不十分となった患者の割合

二重盲検期における鎮痛効果不十分となった患者の割合は、HP-3150 群で 19.2%（23/120 例)、プラセボ群で 33.9%（40/118 例）であった。

(2) VAS

1) 用量調節期

用量調節期の有効性解析対象集団について、用量調節期における VAS 値の記述統計量を表 2.7.6.5-7 に、その推移図を図 2.7.6.5-2 に示した。

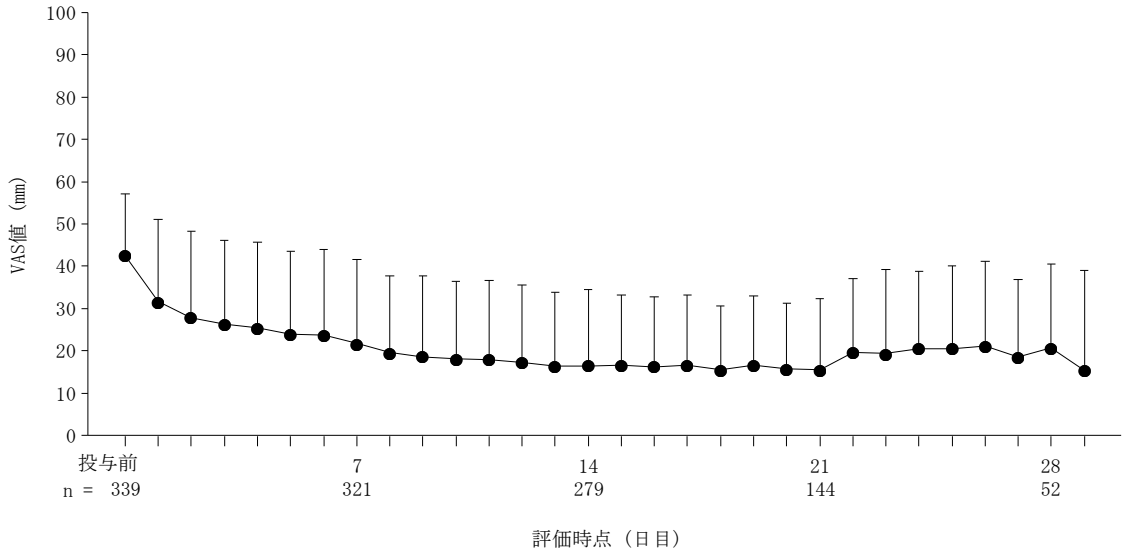
用量調節期における VAS 値（平均値）は、投与前（事前検査）42.5mm、1 日目 31.7mm、2 日目 27.8mm、3 日目 26.3mm、4 日目 25.4mm、5 日目 23.9mm、6 日目 23.7 mm、7 日目 21.7mm、14 日目 16.4mm、21 日目 15.5mm、28 日目 20.6mm であった。投与前（事前検査）からの VAS 値変化量（平均値）は、1 日目-10.9mm、2 日目-14.8mm、3 日目-16.1mm、4 日目-16.9mm、5 日目-18.3mm、6 日目-18.6mm、7 日目-20.3mm、14 日目-25.5mm、21 日目-24.9mm、28 日目-20.2 mm であった。

表 2.7.6.5-7 用量調節期における VAS 値の記述統計量（用量調節期の有効性解析対象集団）

評価時点	例数	VAS 値、mm				
		平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
事前検査 (投与前)	339	42.5	14.7	41.0	20	79
1 日目	334	31.7	19.4	29.5	0	87
2 日目	336	27.8	20.6	24.0	0	97
3 日目	332	26.3	19.9	24.0	0	83
4 日目	328	25.4	20.2	22.0	0	95
5 日目	325	23.9	19.7	20.0	0	89
6 日目	325	23.7	20.2	19.0	0	88
7 日目	321	21.7	19.9	15.0	0	87
8 日目	310	19.6	18.1	15.0	0	89
9 日目	307	18.6	19.0	13.0	0	91
10 日目	303	18.0	18.4	11.0	0	90
11 日目	302	18.0	18.7	11.0	0	91
12 日目	300	17.3	18.2	10.5	0	91
13 日目	288	16.3	17.5	10.5	0	91
14 日目	279	16.4	18.0	10.0	0	91
15 日目	183	16.6	16.6	12.0	0	90
16 日目	170	16.3	16.4	12.0	0	90
17 日目	164	16.6	16.7	11.0	0	86
18 日目	160	15.5	15.1	11.0	0	71
19 日目	160	16.6	16.4	11.5	0	74
20 日目	155	15.7	15.7	11.0	0	66
21 日目	144	15.5	16.8	10.5	0	72
22 日目	75	19.7	17.5	14.0	0	75
23 日目	67	19.4	19.8	12.0	0	97
24 日目	61	20.5	18.4	15.0	0	77
25 日目	60	20.6	19.6	12.5	0	80
26 日目	60	21.1	20.1	14.0	0	87
27 日目	58	18.5	18.3	13.5	0	76
28 日目	52	20.6	20.0	13.5	0	79
29 日目	9	15.3	23.7	3.0	0	72
30 日目	4	21.3	29.6	10.0	0	65

06 試験総括報告書表 11.4-5 から引用

図 2.7.6.5-2　用量調節期における VAS 値の推移（用量調節期の有効性解析対象集団）



平均値 ＋ 標準偏差
06 試験総括報告書図 11.4-2 から引用

2)　二重盲検期

FAS について、二重盲検期における VAS 値の記述統計量を表 2.7.6.5-8 に示した。

二重盲検期における VAS 値（平均値）は、HP-3150 群で、二重盲検期開始時 8.77mm、7 日目 9.6mm、14 日目 9.4mm、21 日目 9.4mm、28 日目 9.2mm（以下同順）、プラセボ群で、9.52mm、15.3 mm、11.6mm、11.9mm、13.1mm であった。

二重盲検期における申し出時 VAS 値（平均値）は、HP-3150 群で 57.7mm、プラセボ群で 48.3mm であった。

二重盲検期における二重盲検期開始時からの VAS 値変化量（平均値）は、HP-3150 群で、7 日目 1.38mm、14 日目 1.06mm、21 日目 0.62mm、28 日目-0.10mm（以下同順）、プラセボ群で、4.94mm、0.87mm、0.72mm、1.79mm であった。

二重盲検期における二重盲検期開始時からの申し出時 VAS 値変化量（平均値）は、HP-3150 群で 47.76mm、プラセボ群で 39.82mm であった。

表 2.7.6.5-8　二重盲検期における VAS 値の記述統計量（FAS）

投与群	評価時点	例数	VAS 値、mm				
			平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
HP-3150 群	二重盲検期開始時[a)]	120	8.77	9.68	6.00	0.0	60.0
	7 日目	105	9.6	10.9	6.0	0	60
	14 日目	98	9.4	11.1	5.5	0	60
	21 日目	89	9.4	12.3	5.0	0	60
	28 日目	72	9.2	11.4	5.5	0	60
	申し出時[b)]	25	57.7	27.6	56.0	16	100
プラセボ群	二重盲検期開始時[a)]	118	9.52	10.69	4.83	0.0	46.7
	7 日目	85	15.3	14.8	11.0	0	64
	14 日目	63	11.6	12.1	9.0	0	50
	21 日目	59	11.9	13.0	9.0	0	51
	28 日目	45	13.1	16.7	6.0	0	82
	申し出時[b)]	48	48.3	24.5	48.5	10	97

a：二重盲検期移行前 3 日間の平均値

b：中止を申し出ることを決めた時点の VAS 値

06 試験総括報告書表 11.4-6 を一部改変

(3)　患者の疼痛改善度

1)　用量調節期

用量調節期の各評価時点における患者の疼痛改善度のカテゴリ別頻度集計を表 2.7.6.5-9 に示した。

疼痛改善度が「中等度改善」以上の割合は、用量調節期 1 週後 50.0%、2 週後 73.1%、3 週後 74.1%、4 週後 66.1%、用量調節期最終評価時 77.9%であった。

表 2.7.6.5-9　用量調節期の各評価時点における患者の疼痛改善度のカテゴリ別頻度集計
（用量調節期の有効性解析対象集団）

評価時点	例数	疼痛改善度、n (%)						
		完全改善	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	「中等度改善」以上
1 週後	332	8 (2.4)	89 (26.8)	69 (20.8)	79 (23.8)	68 (20.5)	19 (5.7)	166 (50.0)
2 週後	305	20 (6.6)	118 (38.7)	85 (27.9)	50 (16.4)	25 (8.2)	7 (2.3)	223 (73.1)
3 週後	162	12 (7.4)	63 (38.9)	45 (27.8)	29 (17.9)	9 (5.6)	4 (2.5)	120 (74.1)
4 週後	62	1 (1.6)	19 (30.6)	21 (33.9)	10 (16.1)	8 (12.9)	3 (4.8)	41 (66.1)
用量調節期最終評価時	339	25 (7.4)	152 (44.8)	87 (25.7)	24 (7.1)	31 (9.1)	20 (5.9)	264 (77.9)

06 試験総括報告書表 11.4-7 から引用

2)　二重盲検期

二重盲検期の各評価時点における患者の疼痛改善度のカテゴリ別頻度集計を表 2.7.6.5-10 に示した。

疼痛改善度が「中等度改善」以上の割合は、HP-3150 群で、二重盲検期開始時 100.0%、2 週後 91.9%、4 週後 90.4%、二重盲検期最終評価時 75.6%（以下同順）、プラセボ群で 100.0%、78.3%、87.0%、59.0%であった。

表 2.7.6.5-10　二重盲検期の各評価時点における患者の疼痛改善度のカテゴリ別頻度集計（FAS）

投与群	評価時点	例数	疼痛改善度、n (%)						
			完全改善	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	「中等度改善」以上
HP-3150 群	二重盲検期開始時	120	14 (11.7)	67 (55.8)	39 (32.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	120 (100.0)
	1 週後	114	11 (9.6)	57 (50.0)	30 (26.3)	9 (7.9)	4 (3.5)	3 (2.6)	98 (86.0)
	2 週後	99	13 (13.1)	55 (55.6)	23 (23.2)	3 (3.0)	3 (3.0)	2 (2.0)	91 (91.9)
	3 週後	93	15 (16.1)	44 (47.3)	25 (26.9)	6 (6.5)	2 (2.2)	1 (1.1)	84 (90.3)
	4 週後	83	15 (18.1)	45 (54.2)	15 (18.1)	7 (8.4)	1 (1.2)	0 (0.0)	75 (90.4)
	二重盲検期最終評価時	119	15 (12.6)	53 (44.5)	22 (18.5)	10 (8.4)	10 (8.4)	9 (7.6)	90 (75.6)
プラセボ群	二重盲検期開始時	118	9 (7.6)	75 (63.6)	34 (28.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	118 (100.0)
	1 週後	106	3 (2.8)	39 (36.8)	20 (18.9)	15 (14.2)	10 (9.4)	19 (17.9)	62 (58.5)
	2 週後	69	5 (7.2)	34 (49.3)	15 (21.7)	9 (13.0)	5 (7.2)	1 (1.4)	54 (78.3)
	3 週後	62	4 (6.5)	31 (50.0)	17 (27.4)	4 (6.5)	6 (9.7)	0 (0.0)	52 (83.9)
	4 週後	54	5 (9.3)	28 (51.9)	14 (25.9)	3 (5.6)	1 (1.9)	3 (5.6)	47 (87.0)
	二重盲検期最終評価時	117	5 (4.3)	40 (34.2)	24 (20.5)	9 (7.7)	10 (8.5)	29 (24.8)	69 (59.0)

06 試験総括報告書表 11.4-8 から引用

(4)　痛みの強度尺度

1)　用量調節期

用量調節期の各評価時点における痛みの強度尺度のカテゴリ別頻度集計を表 2.7.6.5-11 に示した。

痛みの強度尺度が「軽度」以下の割合は、事前検査（投与前）36.9%、1 週後 67.7%、2 週後 78.7%、3 週後 79.6%、4 週後 69.4%、用量調節期最終評価時 77.9%であった。

表 2.7.6.5-11　用量調節期の各評価時点における痛みの強度尺度のカテゴリ別頻度集計
（用量調節期の有効性解析対象集団）

評価時点	例数	痛みの強度尺度、n (%)				
		なし	軽度	中等度	高度	「軽度」以下
事前検査（投与前）	339	0 (0.0)	125 (36.9)	201 (59.3)	13 (3.8)	125 (36.9)
1 週後	331	18 (5.4)	206 (62.2)	97 (29.3)	10 (3.0)	224 (67.7)
2 週後	305	37 (12.1)	203 (66.6)	61 (20.0)	4 (1.3)	240 (78.7)
3 週後	162	21 (13.0)	108 (66.7)	32 (19.8)	1 (0.6)	129 (79.6)
4 週後	62	1 (1.6)	42 (67.7)	17 (27.4)	2 (3.2)	43 (69.4)
用量調節期最終評価時	339	45 (13.3)	219 (64.6)	60 (17.7)	15 (4.4)	264 (77.9)

06 試験総括報告書表 11.4-9 から引用

2)　二重盲検期

二重盲検期の各評価時点における痛みの強度尺度のカテゴリ別頻度集計を表 2.7.6.5-12 に示した。

痛みの強度尺度が「軽度」以下の割合は、HP-3150 群で、二重盲検期開始時 94.2%、2 週後 87.9%、4 週後 91.6%、二重盲検期最終評価時 75.6%（以下同順）、プラセボ群で、93.2%、85.5%、83.3%、58.1%であった。

表 2.7.6.5-12　二重盲検期の各評価時点における痛みの強度尺度のカテゴリ別頻度集計（FAS）

投与群	評価時点	例数	痛みの強度尺度、n (%)				
			なし	軽度	中等度	高度	「軽度」以下
HP-3150 群	二重盲検期開始時	120	23 (19.2)	90 (75.0)	7 (5.8)	0 (0.0)	113 (94.2)
	1 週後	114	16 (14.0)	83 (72.8)	12 (10.5)	3 (2.6)	99 (86.8)
	2 週後	99	20 (20.2)	67 (67.7)	11 (11.1)	1 (1.0)	87 (87.9)
	3 週後	93	17 (18.3)	69 (74.2)	7 (7.5)	0 (0.0)	86 (92.5)
	4 週後	83	17 (20.5)	59 (71.1)	7 (8.4)	0 (0.0)	76 (91.6)
	二重盲検期最終評価時	119	18 (15.1)	72 (60.5)	20 (16.8)	9 (7.6)	90 (75.6)
プラセボ群	二重盲検期開始時	118	18 (15.3)	92 (78.0)	8 (6.8)	0 (0.0)	110 (93.2)
	1 週後	106	8 (7.5)	61 (57.5)	33 (31.1)	4 (3.8)	69 (65.1)
	2 週後	69	9 (13.0)	50 (72.5)	10 (14.5)	0 (0.0)	59 (85.5)
	3 週後	62	5 (8.1)	46 (74.2)	11 (17.7)	0 (0.0)	51 (82.3)
	4 週後	54	8 (14.8)	37 (68.5)	8 (14.8)	1 (1.9)	45 (83.3)
	二重盲検期最終評価時	117	9 (7.7)	59 (50.4)	43 (36.8)	6 (5.1)	68 (58.1)

06 試験総括報告書表 11.4-10 から引用

(5)　睡眠の質

1)　用量調節期

用量調節期の各評価時点における睡眠の質のカテゴリ別頻度集計を表 2.7.6.5-13 に示した。

睡眠の質が「まあまあ眠れる」以上の割合は、事前検査（投与前）77.6%、用量調節期最終評価時 84.6%であった。

表 2.7.6.5-13　用量調節期の各評価時点における睡眠の質のカテゴリ別頻度集計
（用量調節期の有効性解析対象集団）

評価時点	例数	睡眠の質、n (%)				
		よく眠れる	まあまあ眠れる	あまり眠れない	全く眠れない	「まあまあ眠れる」以上
事前検査 (投与前)	339	67 (19.8)	196 (57.8)	75 (22.1)	1 (0.3)	263 (77.6)
用量調節期最終評価時	338	113 (33.4)	173 (51.2)	48 (14.2)	4 (1.2)	286 (84.6)

06 試験総括報告書表 11.4-11 から引用

2)　二重盲検期

二重盲検期の各評価時点における睡眠の質のカテゴリ別頻度集計を表 2.7.6.5-14 に示した。

睡眠の質が「まあまあ眠れる」以上の割合は、HP-3150 群で、二重盲検期開始時 90.8%、4 週後 91.6%、二重盲検期最終評価時 81.4%（以下同順）、プラセボ群で 88.1%、90.7%、78.6%であった。

表 2.7.6.5-14　二重盲検期の各評価時点における睡眠の質のカテゴリ別頻度集計（FAS）

投与群	評価時点	例数	睡眠の質、n (%)				
			よく眠れる	まあまあ眠れる	あまり眠れない	全く眠れない	「まあまあ眠れる」以上
HP-3150 群	二重盲検期開始時	120	38 (31.7)	71 (59.2)	11 (9.2)	0 (0.0)	109 (90.8)
	4 週後	83	38 (45.8)	38 (45.8)	7 (8.4)	0 (0.0)	76 (91.6)
	二重盲検期最終評価時	118	43 (36.4)	53 (44.9)	20 (16.9)	2 (1.7)	96 (81.4)
プラセボ群	二重盲検期開始時	118	54 (45.8)	50 (42.4)	14 (11.9)	0 (0.0)	104 (88.1)
	4 週後	54	26 (48.1)	23 (42.6)	5 (9.3)	0 (0.0)	49 (90.7)
	二重盲検期最終評価時	117	39 (33.3)	53 (45.3)	25 (21.4)	0 (0.0)	92 (78.6)

06 試験総括報告書表 11.4-12 から引用

(6) 患者満足度

1) 用量調節期

用量調節期最終評価時において、患者満足度が「すごく満足」が 11.5%（39/338 例）、「満足」が 61.5%（208/338 例）、「満足・不満のどちらでもない」が 19.5%（66/338 例）、「不満」が 6.8%（23/338 例）、「すごく不満」が 0.6%（2/338 例）であり、「満足」以上の割合は 73.1%（247/338 例）であった。

2) 二重盲検期

二重盲検期の各評価時点における患者満足度のカテゴリ別頻度集計を表 2.7.6.5-15 に示した。

患者満足度が「満足」以上の割合は、HP-3150 群で、二重盲検期開始時 90.8%、4 週後 91.6%、二重盲検期最終評価時 73.7%（以下同順）、プラセボ群で 88.1%、75.9%、53.8%であった。

表 2.7.6.5-15 二重盲検期の各評価時点における患者満足度のカテゴリ別頻度集計（FAS）

投与群	評価時点	例数	患者満足度、n (%)					
			すごく満足	満足	満足・不満のどちらでもない	不満	すごく不満	「満足」以上
HP-3150 群	二重盲検期開始時	120	21 (17.5)	88 (73.3)	9 (7.5)	2 (1.7)	0 (0.0)	109 (90.8)
	4 週後	83	19 (22.9)	57 (68.7)	5 (6.0)	2 (2.4)	0 (0.0)	76 (91.6)
	二重盲検期最終評価時	118	20 (16.9)	67 (56.8)	17 (14.4)	10 (8.5)	4 (3.4)	87 (73.7)
プラセボ群	二重盲検期開始時	118	16 (13.6)	88 (74.6)	14 (11.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	104 (88.1)
	4 週後	54	12 (22.2)	29 (53.7)	11 (20.4)	2 (3.7)	0 (0.0)	41 (75.9)
	二重盲検期最終評価時	117	15 (12.8)	48 (41.0)	32 (27.4)	21 (17.9)	1 (0.9)	63 (53.8)

06 試験総括報告書表 11.4-13 から引用

(7) 医師満足度

1) 用量調節期

用量調節期最終評価時において、医師満足度が「すごく満足」が 13.3%（45/338 例）、「満足」が 59.2%（200/338 例）、「満足・不満のどちらでもない」が 21.9%（74/338 例）、「不満」が 5.0%（17/338 例）、「すごく不満」が 0.6%（2/338 例）であり、「満足」以上の割合は 72.5%（245/338 例）であった。

2) 二重盲検期

二重盲検期の各評価時点における医師満足度のカテゴリ別頻度集計を表 2.7.6.5-16 に示した。

医師満足度が「満足」以上の割合は、HP-3150 群で、二重盲検期開始時 92.5%、4 週後 90.4%、二重盲検期最終評価時 76.3%（以下同順）、プラセボ群で 92.4%、87.0%、64.4%であった。

表 2.7.6.5-16　二重盲検期の各評価時点における医師満足度のカテゴリ別頻度集計（FAS）

投与群	評価時点	例数	医師満足度、n (%)					
			すごく満足	満足	満足・不満のどちらでもない	不満	すごく不満	「満足」以上
HP-3150 群	二重盲検期開始時	120	21 (17.5)	90 (75.0)	8 (6.7)	0 (0.0)	1 (0.8)	111 (92.5)
	4 週後	83	23 (27.7)	52 (62.7)	6 (7.2)	2 (2.4)	0 (0.0)	75 (90.4)
	二重盲検期最終評価時	118	24 (20.3)	66 (55.9)	16 (13.6)	9 (7.6)	3 (2.5)	90 (76.3)
プラセボ群	二重盲検期開始時	118	22 (18.6)	87 (73.7)	9 (7.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	109 (92.4)
	4 週後	54	11 (20.4)	36 (66.7)	4 (7.4)	2 (3.7)	1 (1.9)	47 (87.0)
	二重盲検期最終評価時	118	15 (12.7)	61 (51.7)	24 (20.3)	15 (12.7)	3 (2.5)	76 (64.4)

06 試験総括報告書表 11.4-14 から引用

2.7.6.5.5 安全性

2.7.6.5.5.1 有害事象及び因果関係が否定できない有害事象（副作用）

(1) 用量調節期

1) 事象別、重症度別

用量調節期に発現した重症度別の有害事象発現率を表 2.7.6.5-17 に示した。

(a) 事象別

有害事象発現率は 67.0%（227/339 例）、因果関係が否定できない有害事象発現率は 21.2%（72/339 例）であった。発現率 5%以上の事象別の有害事象は、血中乳酸脱水素酵素増加 8.8%（30/339 例）、白血球数減少、リンパ球百分率減少が各 6.5%（22/339 例）、単球百分率増加 5.9%（20/339 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 5.6%（19/339 例）、血小板数減少 5.3%（18/339 例）、下痢、適用部位紅斑、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各 5.0%（17/339 例）であった。発現率 5%以上の事象別の因果関係が否定できない有害事象は適用部位紅斑 5.0%（17/339 例）であった。

(b) 重症度別

重症度別の有害事象発現率は、軽度 38.3%（130/339 例）、中等度 16.8%（57/339 例）、高度 11.8%（40/339 例）であった。重症度別の因果関係が否定できない有害事象発現率は、軽度 18.0%（61/339 例）、中等度 1.8%（6/339 例）、高度 1.5%（5/339 例）であった。重症度が高度の有害事象の多くは SOC「臨床検査」に属する事象であった。「臨床検査」に属する事象は、化学療法又は原疾患によるものが多かった。

表 2.7.6.5-17　用量調節期に発現した重症度別の有害事象発現率（用量調節期の安全性解析対象集団）

SOC PT	全体 (N = 339)							
	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	合計、n (%)	軽度、n (%)	中等度、n (%)	高度、n (%)	合計、n (%)	軽度、n (%)	中等度、n (%)	高度、n (%)
有害事象全体	227 (67.0)	130 (38.3)	57 (16.8)	40 (11.8)	72 (21.2)	61 (18.0)	6 (1.8)	5 (1.5)
血液およびリンパ系障害	4 (1.2)	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
貧血	3 (0.9)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
失血性貧血	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ストレス心筋症	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
内分泌障害	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺機能低下症	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	5 (1.5)	4 (1.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜出血	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼浮腫	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
流涙増加	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
睫毛乱生	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼落屑	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	54 (15.9)	38 (11.2)	13 (3.8)	3 (0.9)	9 (2.7)	9 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	17 (5.0)	14 (4.1)	3 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内炎	12 (3.5)	10 (2.9)	2 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	5 (1.5)	4 (1.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部不快感	4 (1.2)	4 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.9)	3 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部膨満	4 (1.2)	4 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	3 (0.9)	3 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	3 (0.9)	2 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腸穿孔	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部腫瘤	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹痛	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
痔瘻	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アフタ性潰瘍	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹水	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性胃炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
十二指腸炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸炎	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性胃炎	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Confidential

表 2.7.6.5-17　用量調節期に発現した重症度別の有害事象発現率（用量調節期の安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	全体 (N = 339)							
	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	合計、n (%)	軽度、n (%)	中等度、n (%)	高度、n (%)	合計、n (%)	軽度、n (%)	中等度、n (%)	高度、n (%)
イレウス	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸閉塞	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	42 (12.4)	40 (11.8)	2 (0.6)	0 (0.0)	31 (9.1)	31 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位紅斑	17 (5.0)	17 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	17 (5.0)	17 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位そう痒感	13 (3.8)	13 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (3.8)	13 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	8 (2.4)	7 (2.1)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.6)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
倦怠感	5 (1.5)	4 (1.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.6)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	2 (0.6)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位発疹	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸痛	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顔面浮腫	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
冷感	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位湿疹	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位皮膚剥脱	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	7 (2.1)	3 (0.9)	3 (0.9)	1 (0.3)	3 (0.9)	2 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)
肝機能異常	4 (1.2)	3 (0.9)	1 (0.3)	0 (0.0)	3 (0.9)	2 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)
胆管炎	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆嚢炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆汁うっ滞性黄疸	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
薬物過敏症	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	24 (7.1)	18 (5.3)	6 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上咽頭炎	9 (2.7)	9 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪囲炎	4 (1.2)	3 (0.9)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支炎	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
麦粒腫	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝膿瘍	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹膜炎	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮下組織膿瘍	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
足部白癬	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Confidential

表 2.7.6.5-17　用量調節期に発現した重症度別の有害事象発現率（用量調節期の安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	全体 (N = 339)							
	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	合計、n (%)	軽度、n (%)	中等度、n (%)	高度、n (%)	合計、n (%)	軽度、n (%)	中等度、n (%)	高度、n (%)
尿路感染	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌感染	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
挫傷	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚擦過傷	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	156 (46.0)	89 (26.3)	34 (10.0)	33 (9.7)	35 (10.3)	26 (7.7)	6 (1.8)	3 (0.9)
血中乳酸脱水素酵素増加	30 (8.8)	29 (8.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	5 (1.5)	5 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数減少	22 (6.5)	4 (1.2)	8 (2.4)	10 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球百分率減少	22 (6.5)	10 (2.9)	8 (2.4)	4 (1.2)	2 (0.6)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
単球百分率増加	20 (5.9)	19 (5.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	19 (5.6)	10 (2.9)	7 (2.1)	2 (0.6)	5 (1.5)	3 (0.9)	1 (0.3)	1 (0.3)
血小板数減少	18 (5.3)	11 (3.2)	5 (1.5)	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	17 (5.0)	6 (1.8)	9 (2.7)	2 (0.6)	7 (2.1)	2 (0.6)	4 (1.2)	1 (0.3)
尿中血陽性	14 (4.1)	14 (4.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.2)	4 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球百分率増加	13 (3.8)	11 (3.2)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	12 (3.5)	8 (2.4)	1 (0.3)	3 (0.9)	4 (1.2)	4 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数増加	12 (3.5)	9 (2.7)	3 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体温上昇	11 (3.2)	9 (2.7)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	11 (3.2)	6 (1.8)	4 (1.2)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	11 (3.2)	11 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.9)	3 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
抱合ビリルビン増加	10 (2.9)	9 (2.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿素増加	10 (2.9)	9 (2.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
C-反応性蛋白増加	9 (2.7)	5 (1.5)	2 (0.6)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中蛋白陽性	9 (2.7)	7 (2.1)	2 (0.6)	0 (0.0)	4 (1.2)	3 (0.9)	1 (0.3)	0 (0.0)
好中球数減少	8 (2.4)	0 (0.0)	2 (0.6)	6 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好酸球百分率増加	8 (2.4)	8 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	7 (2.1)	4 (1.2)	3 (0.9)	0 (0.0)	3 (0.9)	2 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)
好中球百分率減少	7 (2.1)	1 (0.3)	1 (0.3)	5 (1.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (1.5)	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧上昇	5 (1.5)	1 (0.3)	2 (0.6)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数増加	5 (1.5)	5 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カリウム増加	4 (1.2)	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘモグロビン減少	4 (1.2)	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心拍数増加	4 (1.2)	4 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.5-17　用量調節期に発現した重症度別の有害事象発現率（用量調節期の安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	全体 (N = 339)							
	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	合計、n (%)	軽度、n (%)	中等度、n (%)	高度、n (%)	合計、n (%)	軽度、n (%)	中等度、n (%)	高度、n (%)
総蛋白減少	4 (1.2)	3 (0.9)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	3 (0.9)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン減少	3 (0.9)	3 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
好塩基球百分率増加	3 (0.9)	2 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球百分率増加	3 (0.9)	2 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中ウロビリノーゲン増加	3 (0.9)	2 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球数減少	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アルブミン・グロブリン比減少	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アンモニア増加	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルブミン減少	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中フィブリノゲン増加	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ブドウ糖増加	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧低下	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心電図 QT 延長	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
フィブリン分解産物増加	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糸球体濾過率減少	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
国際標準比増加	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球数増加	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
赤血球数減少	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心電図異常 T 波	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中 β-D-グルカン増加	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
トロポニン増加	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細胞マーカー増加	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
サーファクタントプロテイン増加	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	10 (2.9)	4 (1.2)	4 (1.2)	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
食欲減退	5 (1.5)	1 (0.3)	2 (0.6)	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
脱水	3 (0.9)	1 (0.3)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病	2 (0.6)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	11 (3.2)	11 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部痛	4 (1.2)	4 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節痛	2 (0.6)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格痛	2 (0.6)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
滑液包炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.5-17　用量調節期に発現した重症度別の有害事象発現率（用量調節期の安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	全体 (N = 339)							
	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	合計、n (%)	軽度、n (%)	中等度、n (%)	高度、n (%)	合計、n (%)	軽度、n (%)	中等度、n (%)	高度、n (%)
筋痙縮	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢痛	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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）	18 (5.3)	6 (1.8)	10 (2.9)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結腸癌	3 (0.9)	1 (0.3)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺の悪性新生物	3 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃癌	2 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨転移	2 (0.6)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中枢神経系転移	2 (0.6)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪性腹水	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎転移	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝転移	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
遠隔転移を伴う前立腺癌	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪性新生物進行	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹膜転移	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
前立腺癌	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	10 (2.9)	6 (1.8)	3 (0.9)	1 (0.3)	3 (0.9)	2 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
傾眠	4 (1.2)	4 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性ニューロパチー	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
異常感覚	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝性脳症	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
てんかん重積状態	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
味覚障害	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	3 (0.9)	3 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不眠症	3 (0.9)	3 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血尿	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (2.9)	4 (1.2)	6 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咳嗽	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
間質性肺疾患	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻出血	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸水	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
誤嚥性肺炎	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.5-17　用量調節期に発現した重症度別の有害事象発現率（用量調節期の安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	全体 (N = 339)							
	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	合計、n (%)	軽度、n (%)	中等度、n (%)	高度、n (%)	合計、n (%)	軽度、n (%)	中等度、n (%)	高度、n (%)
上気道の炎症	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	16 (4.7)	14 (4.1)	2 (0.6)	0 (0.0)	4 (1.2)	3 (0.9)	1 (0.3)	0 (0.0)
紅斑	5 (1.5)	5 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
ざ瘡	2 (0.6)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脱毛症	2 (0.6)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
薬疹	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
丘疹	2 (0.6)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
褥瘡性潰瘍	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚潰瘍	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性そう痒症	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	4 (1.2)	3 (0.9)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.6)	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧	3 (0.9)	2 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
潮紅	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver[redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「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、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

06 試験総括報告書表 12.2-1 から引用

Confidential

(2) 二重盲検期

1) 事象別、重症度別

二重盲検期に発現した重症度別の有害事象発現率を表 2.7.6.5-18 に示した。

(a) 事象別

有害事象発現率は、HP-3150 群 60.8%（73/120 例）、プラセボ群 60.2%（71/118 例）であった。また、因果関係が否定できない有害事象発現率は、HP-3150 群 12.5%（15/120 例）、プラセボ群 17.8%（21/118 例）であった。

HP-3150 群において、発現率 5%以上の有害事象は、上咽頭炎 6.7%（8/120 例）、アラニン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が各 5.0%（6/120 例）であった。発現率 5%以上の因果関係が否定できない有害事象はみられなかった。

プラセボ群において、発現率 5%以上の有害事象は、適用部位そう痒感、上咽頭炎が各 5.9%（7/118 例）、単球百分率増加 5.1%（6/118 例）であった。また、発現率 5%以上の因果関係が否定できない有害事象は、適用部位そう痒感 5.9%（7/118 例）であった。

いずれかの投与群で発現率 5%以上の有害事象は、上咽頭炎、血中乳酸脱水素酵素増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、適用部位そう痒感、単球百分率増加であった。そのうち HP-3150 群において、プラセボ群に対して 5%以上高い発現率で発現した有害事象はなかった。

いずれかの投与群で発現率 5%以上の因果関係が否定できない有害事象は、適用部位そう痒感であった。

(b) 重症度別

HP-3150 群において、重症度別の有害事象発現率は、軽度 44.2%（53/120 例）、中等度 9.2%（11/120 例）、高度 7.5%（9/120 例）であった。重症度別の因果関係が否定できない有害事象発現率は、軽度 10.8%（13/120 例）、中等度 0.0%（0/120 例）、高度 1.7%（2/120 例）であった。重症度が高度と判定された有害事象は γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 2.5%（3/120 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血圧上昇が各 1.7%（2/120 例）、胃穿孔、直腸穿孔、尿中蛋白陽性、血中アルカリホスファターゼ増加、血中クレアチニン増加、アミラーゼ増加、好中球百分率減少、低血圧が各 0.8%（1/120 例）であり、そのうち γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 1 例及び胃穿孔は治験薬との因果関係が否定されなかった。

プラセボ群において、重症度別の有害事象発現率は、軽度 44.9%（53/118 例）、中等度 11.0%（13/118 例）、高度 4.2%（5/118 例）であった。重症度別の因果関係が否定できない有害事象発現率は、軽度 14.4%（17/118 例）、中等度 3.4%（4/118 例）、高度 0.0%（0/118 例）であった。重症度が高度と判定された有害事象は白血球数減少 1.7%（2/118 例）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、好中球百分率減少、脳梗塞が各 0.8%（1/118 例）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.6.5-18　二重盲検期に発現した重症度別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない							
	HP-3150 群 (N = 120)				プラセボ群 (N = 118)			
	合計、n (%)	軽度、n (%)	中等度、n (%)	高度、n (%)	合計、n (%)	軽度、n (%)	中等度、n (%)	高度、n (%)
有害事象全体	73 (60.8)	53 (44.2)	11 (9.2)	9 (7.5)	71 (60.2)	53 (44.9)	13 (11.0)	5 (4.2)
血液およびリンパ系障害	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
貧血	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
聴力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳管狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
正常眼圧緑内障	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	13 (10.8)	10 (8.3)	1 (0.8)	2 (1.7)	11 (9.3)	10 (8.5)	1 (0.8)	0 (0.0)
下痢	4 (3.3)	3 (2.5)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内炎	2 (1.7)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部不快感	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腸炎	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃穿孔	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉出血	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血便排泄	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
メレナ	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
直腸穿孔	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
齲歯	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
硬便	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門周囲痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (10.0)	12 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	17 (14.4)	16 (13.6)	1 (0.8)	0 (0.0)
適用部位紅斑	5 (4.2)	5 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (4.2)	5 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位そう痒感	3 (2.5)	3 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (5.9)	7 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	2 (1.7)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位発疹	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
倦怠感	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

Confidential

表 2.7.6.5-18　二重盲検期に発現した重症度別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係を問わない							
	HP-3150 群 (N = 120)				プラセボ群 (N = 118)			
	合計、n (%)	軽度、n (%)	中等度、n (%)	高度、n (%)	合計、n (%)	軽度、n (%)	中等度、n (%)	高度、n (%)
適用部位異常感覚	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆管炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	10 (8.3)	9 (7.5)	1 (0.8)	0 (0.0)	10 (8.5)	8 (6.8)	2 (1.7)	0 (0.0)
上咽頭炎	8 (6.7)	8 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (5.9)	5 (4.2)	2 (1.7)	0 (0.0)
帯状疱疹	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性肺炎	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.7)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
転倒	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肉離れ	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚擦過傷	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊椎圧迫骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	38 (31.7)	28 (23.3)	3 (2.5)	7 (5.8)	36 (30.5)	26 (22.0)	6 (5.1)	4 (3.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (5.0)	4 (3.3)	2 (1.7)	0 (0.0)	2 (1.7)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	6 (5.0)	6 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.4)	4 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (4.2)	3 (2.5)	0 (0.0)	2 (1.7)	3 (2.5)	2 (1.7)	1 (0.8)	0 (0.0)
尿中蛋白陽性	5 (4.2)	4 (3.3)	0 (0.0)	1 (0.8)	4 (3.4)	3 (2.5)	1 (0.8)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	5 (4.2)	3 (2.5)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	4 (3.3)	2 (1.7)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (2.5)	3 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.5)	3 (2.5)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)
血小板数増加	3 (2.5)	3 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
好酸球百分率増加	3 (2.5)	3 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球百分率減少	3 (2.5)	2 (1.7)	1 (0.8)	0 (0.0)	3 (2.5)	3 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
抱合ビリルビン増加	2 (1.7)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

Confidential

表 2.7.6.5-18　二重盲検期に発現した重症度別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係を問わない							
	HP-3150 群 (N = 120)				プラセボ群 (N = 118)			
	合計、n (%)	軽度、n (%)	中等度、n (%)	高度、n (%)	合計、n (%)	軽度、n (%)	中等度、n (%)	高度、n (%)
血中ビリルビン増加	2 (1.7)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧上昇	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
C-反応性蛋白増加	2 (1.7)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数減少	2 (1.7)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)
単球百分率増加	2 (1.7)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (5.1)	6 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
アミラーゼ増加	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クロール減少	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カリウム減少	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
心電図 QT 延長	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中血陽性	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘモグロビン減少	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数減少	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
総蛋白減少	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数増加	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球百分率減少	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
好中球百分率増加	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.5)	3 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中ウロビリノーゲン増加	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中マグネシウム減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カリウム増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
体温上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.5)	3 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中ブドウ糖陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)
食欲減退	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	4 (3.3)	4 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (5.1)	5 (4.2)	1 (0.8)	0 (0.0)
背部痛	3 (2.5)	3 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)
筋骨格硬直	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋痙縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)

Confidential

表 2.7.6.5-18　二重盲検期に発現した重症度別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係を問わない							
	HP-3150 群 (N = 120)				プラセボ群 (N = 118)			
	合計、n (%)	軽度、n (%)	中等度、n (%)	高度、n (%)	合計、n (%)	軽度、n (%)	中等度、n (%)	高度、n (%)
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）	16 (13.3)	11 (9.2)	5 (4.2)	0 (0.0)	6 (5.1)	5 (4.2)	1 (0.8)	0 (0.0)
肺の悪性新生物	5 (4.2)	1 (0.8)	4 (3.3)	0 (0.0)	3 (2.5)	2 (1.7)	1 (0.8)	0 (0.0)
結腸癌	3 (2.5)	2 (1.7)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃癌	2 (1.7)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膵癌	2 (1.7)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳癌	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺転移	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
卵巣癌	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
前立腺癌	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝転移	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	2 (1.7)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (4.2)	3 (2.5)	1 (0.8)	1 (0.8)
体位性めまい	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性ニューロパチー	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
水腎症	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (4.2)	5 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻出血	3 (2.5)	3 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咳嗽	2 (1.7)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道の炎症	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸水	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	4 (3.3)	4 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (4.2)	3 (2.5)	2 (1.7)	0 (0.0)
紅斑	2 (1.7)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ざ瘡	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口囲皮膚炎	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚びらん	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
痒疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
血管障害	2 (1.7)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低血圧	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
静脈炎	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.5-18　二重盲検期に発現した重症度別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係が否定できない							
	HP-3150 群 (N = 120)				プラセボ群 (N = 118)			
	合計、n (%)	軽度、n (%)	中等度、n (%)	高度、n (%)	合計、n (%)	軽度、n (%)	中等度、n (%)	高度、n (%)
有害事象全体	15 (12.5)	13 (10.8)	0 (0.0)	2 (1.7)	21 (17.8)	17 (14.4)	4 (3.4)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
期外収縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
聴力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳管狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
正常眼圧緑内障	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	3 (2.5)	3 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃穿孔	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血便排泄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
メレナ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
直腸穿孔	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
齲歯	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
硬便	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門周囲痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (6.7)	8 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (11.0)	12 (10.2)	1 (0.8)	0 (0.0)
適用部位紅斑	5 (4.2)	5 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (4.2)	5 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位そう痒感	3 (2.5)	3 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (5.9)	7 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位発疹	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位異常感覚	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Confidential

表 2.7.6.5-18　二重盲検期に発現した重症度別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係が否定できない							
	HP-3150 群 (N = 120)				プラセボ群 (N = 118)			
	合計、n (%)	軽度、n (%)	中等度、n (%)	高度、n (%)	合計、n (%)	軽度、n (%)	中等度、n (%)	高度、n (%)
胸部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆管炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
帯状疱疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
転倒	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肉離れ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚擦過傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊椎圧迫骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	8 (6.7)	7 (5.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	4 (3.4)	3 (2.5)	1 (0.8)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.7)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)
尿中蛋白陽性	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	2 (1.7)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (1.7)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好酸球百分率増加	2 (1.7)	2 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球百分率減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
抱合ビリルビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.5-18　二重盲検期に発現した重症度別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係が否定できない							
	HP-3150 群 (N = 120)				プラセボ群 (N = 118)			
	合計、n (%)	軽度、n (%)	中等度、n (%)	高度、n (%)	合計、n (%)	軽度、n (%)	中等度、n (%)	高度、n (%)
C-反応性蛋白増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単球百分率増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アミラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クロール減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カリウム減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心電図 QT 延長	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中血陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘモグロビン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
総蛋白減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球百分率減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球百分率増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中ウロビリノーゲン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中マグネシウム減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カリウム増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体温上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中ブドウ糖陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
食欲減退	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格硬直	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋痙縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺の悪性新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結腸癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膵癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.5-18　二重盲検期に発現した重症度別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係が否定できない							
	HP-3150 群 (N = 120)				プラセボ群 (N = 118)			
	合計、n (%)	軽度、n (%)	中等度、n (%)	高度、n (%)	合計、n (%)	軽度、n (%)	中等度、n (%)	高度、n (%)
乳癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺転移	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
卵巣癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
前立腺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝転移	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体位性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性ニューロパチー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
水腎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸水	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.5)	2 (1.7)	1 (0.8)	0 (0.0)
紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ざ瘡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口囲皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚びらん	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
痒疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
静脈炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「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、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

06 試験総括報告書表 12.2-2 から引用

Confidential

2.7.6.5.5.2 治験薬投与部位の有害事象・因果関係が否定できない有害事象

(1) 用量調節期

用量調節期に発現した重症度別の治験薬投与部位の有害事象及び因果関係が否定できない有害事象発現率を表 2.7.6.5-19 に示した。

治験薬投与部位の有害事象発現率は 7.7%（26/339 例）であった。内訳は、適用部位紅斑 5.0%（17/339 例）、適用部位そう痒感 3.8%（13/339 例）、適用部位発疹、適用部位湿疹、適用部位皮膚剥脱が各 0.3%（1/339 例）であった。発現した治験薬投与部位の有害事象はいずれも治験薬との因果関係が否定されなかったが、重症度は全て軽度であった。

表 2.7.6.5-19 用量調節期に発現した重症度別の治験薬投与部位の有害事象発現率
（用量調節期の安全性解析対象集団）

SOC PT	全体 (N = 339)							
	因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
	合計、 n (%)	軽度、 n (%)	中等度、 n (%)	高度、 n (%)	合計、 n (%)	軽度、 n (%)	中等度、 n (%)	高度、 n (%)
治験薬投与部位の有害事象全体	26 (7.7)	26 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	26 (7.7)	26 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態								
適用部位紅斑	17 (5.0)	17 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	17 (5.0)	17 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位そう痒感	13 (3.8)	13 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (3.8)	13 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位発疹	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位湿疹	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位皮膚剥脱	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver.[redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「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、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

06 試験総括報告書表 12.2-3 から引用

(2) 二重盲検期

二重盲検期に発現した重症度別の治験薬投与部位の有害事象発現率を表 2.7.6.5-20 に示した。

治験薬投与部位の有害事象発現率は、HP-3150 群 6.7%（8/120 例）、プラセボ群 9.3%（11/118 例）であった。内訳は、適用部位紅斑［HP-3150 群 4.2%（5/120 例）、プラセボ群 4.2%（5/118 例）（以下同順）］、適用部位そう痒感［2.5%（3/120 例）、5.9%（7/118 例）］、適用部位発疹［0.8%（1/120 例）、0.8%（1/118 例）］、適用部位異常感覚［0.8%（1/120 例）、0.0%（0/118 例）］であった。発現した治験薬投与部位の有害事象はいずれも治験薬との因果関係が否定されなかったが、重症度は全て軽度であった。

表 2.7.6.5-20　二重盲検期に発現した重症度別の治験薬投与部位の有害事象発現率
（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない							
	HP-3150 群 (N = 120)				プラセボ群 (N = 118)			
	合計、 n (%)	軽度、 n (%)	中等度、 n (%)	高度、 n (%)	合計、 n (%)	軽度、 n (%)	中等度、 n (%)	高度、 n (%)
治験薬投与部位の有害事象全体	8 (6.7)	8 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (9.3)	11 (9.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態								
適用部位紅斑	5 (4.2)	5 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (4.2)	5 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位そう痒感	3 (2.5)	3 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (5.9)	7 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位発疹	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位異常感覚	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC PT	因果関係が否定できない							
	HP-3150 群 (N = 120)				プラセボ群 (N = 118)			
	合計、 n (%)	軽度、 n (%)	中等度、 n (%)	高度、 n (%)	合計、 n (%)	軽度、 n (%)	中等度、 n (%)	高度、 n (%)
治験薬投与部位の有害事象全体	8 (6.7)	8 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (9.3)	11 (9.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態								
適用部位紅斑	5 (4.2)	5 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (4.2)	5 (4.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位そう痒感	3 (2.5)	3 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (5.9)	7 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位発疹	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位異常感覚	1 (0.8)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]
因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「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、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。
06 試験総括報告書表 12.2-4 から引用

2.7.6.5.5.3　死亡、その他の重篤な有害事象

(1)　死亡

用量調節期において、死亡例は 1 例みられた。死亡に至った有害事象は胃癌であった。二重盲検期において、死亡例は HP-3150 群で 1 例みられた。死亡に至った有害事象は肺の悪性新生物であった。

いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

死亡例の詳細は、第 5 部に添付した総括報告書（5.3.5.1-2）の表 14.3.3-1 に示した。

(2)　死亡以外の重篤な有害事象

1)　用量調節期

用量調節期に発現した死亡以外の重篤な有害事象発現率を表 2.7.6.5-21 に示した。死亡以外の重篤な有害事象の詳細は、第 5 部に添付した総括報告書（5.3.5.1-2）の表 14.3.3-2 に示した。

用量調節期の安全性解析対象集団において、死亡以外の重篤な有害事象発現率は 7.7%（26/339 例）であり、その内訳は、肺の悪性新生物が 3 例 3 件、大腸穿孔、食欲減退、結腸癌、間質性肺疾患が各 2 例 2 件、貧血、腹痛、腸炎、イレウス、腸閉塞、悪心、胆管炎、胆嚢炎、胆汁うっ滞性黄疸、肝膿瘍、腹膜炎、体温上昇、脱水、骨転移、中枢神経系転移、前立腺癌、肝性脳症、て

んかん重積状態が各 1 例 1 件であった。これらのうち治験薬との因果関係が否定できない死亡以外の重篤な有害事象は、貧血、てんかん重積状態であった。

表 2.7.6.5-21　用量調節期に発現した死亡以外の重篤な有害事象発現率
（用量調節期の安全性解析対象集団）

SOC PT	全体 (N = 339) 因果関係を問わない	
	件数	n (%)
死亡以外の重篤な有害事象全体	29	26 (7.7)
血液およびリンパ系障害	1	1 (0.3)
貧血	1	1 (0.3)
胃腸障害	7	7 (2.1)
大腸穿孔	2	2 (0.6)
腹痛	1	1 (0.3)
腸炎	1	1 (0.3)
イレウス	1	1 (0.3)
腸閉塞	1	1 (0.3)
悪心	1	1 (0.3)
肝胆道系障害	3	3 (0.9)
胆管炎	1	1 (0.3)
胆嚢炎	1	1 (0.3)
胆汁うっ滞性黄疸	1	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	2	2 (0.6)
肝膿瘍	1	1 (0.3)
腹膜炎	1	1 (0.3)
臨床検査	1	1 (0.3)
体温上昇	1	1 (0.3)
代謝および栄養障害	3	3 (0.9)
食欲減退	2	2 (0.6)
脱水	1	1 (0.3)
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）	8	7 (2.1)
肺の悪性新生物	3	3 (0.9)
結腸癌	2	2 (0.6)
骨転移	1	1 (0.3)
中枢神経系転移	1	1 (0.3)
前立腺癌	1	1 (0.3)
神経系障害	2	2 (0.6)
肝性脳症	1	1 (0.3)
てんかん重積状態	1	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	2 (0.6)
間質性肺疾患	2	2 (0.6)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

06 試験総括報告書表 12.3-1 から引用

2)　二重盲検期

二重盲検期に発現した死亡以外の重篤な有害事象発現率を表 2.7.6.5-22 に示した。死亡以外の重篤な有害事象の詳細は、第 5 部に添付した総括報告書（5.3.5.1-2）の表 14.3.3-2 に示した。

安全性解析対象集団において、死亡以外の重篤な有害事象発現率は、HP-3150 群 6.7%（8/120 例）、プラセボ群 1.7%（2/118 例）であった。

HP-3150 群での内訳は、肺の悪性新生物が 2 例 2 件、下痢、胃穿孔、直腸穿孔、倦怠感、細菌性肺炎、水腎症が各 1 例 1 件、プラセボ群での内訳は、肺の悪性新生物、脳梗塞が各 1 例 1 件で

あった。これらのうち治験薬との因果関係が否定できない死亡以外の重篤な有害事象は、HP-3150群の胃穿孔であった。

表 2.7.6.5-22　二重盲検期に発現した死亡以外の重篤な有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない			
	HP-3150 群 (N = 120)		プラセボ群 (N = 118)	
	件数	n (%)	件数	n (%)
死亡以外の重篤な有害事象全体	8	8 (6.7)	2	2 (1.7)
胃腸障害	3	3 (2.5)	0	0 (0.0)
下痢	1	1 (0.8)	0	0 (0.0)
胃穿孔	1	1 (0.8)	0	0 (0.0)
直腸穿孔	1	1 (0.8)	0	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1 (0.8)	0	0 (0.0)
倦怠感	1	1 (0.8)	0	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	1	1 (0.8)	0	0 (0.0)
細菌性肺炎	1	1 (0.8)	0	0 (0.0)
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 (1.7)	1	1 (0.8)
肺の悪性新生物	2	2 (1.7)	1	1 (0.8)
神経系障害	0	0 (0.0)	1	1 (0.8)
脳梗塞	0	0 (0.0)	1	1 (0.8)
腎および尿路障害	1	1 (0.8)	0	0 (0.0)
水腎症	1	1 (0.8)	0	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

06 試験総括報告書表 12.3-2 から引用

2.7.6.5.5.4　その他の重要な有害事象

(1)　用量調節期

用量調節期に発現した、重篤な有害事象として報告されているもの以外のその他の重要な有害事象（著しい臨床検査値異常、治験薬の投与を中止した有害事象、重要な併用療法の追加が行われた有害事象）発現率を表 2.7.6.5-23 に示した。

用量調節期の安全性解析対象集団において、その他の重要な有害事象発現率は 12.1%（41/339 例）であり、その内訳は、白血球数減少 2.9%（10/339 例）、好中球数減少 1.8%（6/339 例）、好中球百分率減少 1.5%（5/339 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、リンパ球百分率減少が各 1.2%（4/339 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 0.9%（3/339 例）、適用部位紅斑、適用部位そう痒感、C-反応性蛋白増加、血小板数減少、血中アルカリホスファターゼ増加が各 0.6%（2/339 例）、下痢、冷感、発熱、肝機能異常、アンモニア増加、血中アルブミン減少、血中ビリルビン増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中クレアチニン増加、血中カリウム増加、血圧低下、血圧上昇、血中尿素増加、フィブリン分解産物増加、ヘモグロビン減少、血中 β-D-グルカン増加、トロポニン増加、悪性腹水、中枢神経系転移、傾眠、上気道の炎症、薬疹が各 0.3%（1/339 例）であった。

表 2.7.6.5-23　用量調節期に発現したその他の重要な有害事象発現率
（用量調節期の安全性解析対象集団）

SOC PT	全体 (N = 339) 因果関係を問わない、n (%)
その他の重要な有害事象全体	41 (12.1)
胃腸障害	1 (0.3)
下痢	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (1.2)
適用部位紅斑	2 (0.6)
適用部位そう痒感	2 (0.6)
冷感	1 (0.3)
発熱	1 (0.3)
肝胆道系障害	1 (0.3)
肝機能異常	1 (0.3)
臨床検査	34 (10.0)
白血球数減少	10 (2.9)
好中球数減少	6 (1.8)
好中球百分率減少	5 (1.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4 (1.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (1.2)
リンパ球百分率減少	4 (1.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.9)
C-反応性蛋白増加	2 (0.6)
血小板数減少	2 (0.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (0.6)
アンモニア増加	1 (0.3)
血中アルブミン減少	1 (0.3)
血中ビリルビン増加	1 (0.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.3)
血中クレアチニン増加	1 (0.3)
血中カリウム増加	1 (0.3)
血圧低下	1 (0.3)
血圧上昇	1 (0.3)
血中尿素増加	1 (0.3)
フィブリン分解産物増加	1 (0.3)
ヘモグロビン減少	1 (0.3)
血中 β-D-グルカン増加	1 (0.3)
トロポニン増加	1 (0.3)
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）	2 (0.6)
悪性腹水	1 (0.3)
中枢神経系転移	1 (0.3)
神経系障害	1 (0.3)
傾眠	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.3)
上気道の炎症	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.3)
薬疹	1 (0.3)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

その他の重要な有害事象：重篤な有害事象として報告されているもの以外で、著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常（臨床検査値の異常変動かつ重症度が「高度」）、治験薬投与の中止、又は重要な併用治療の追加を含む処置をせざるを得なかった（治療の有無が「あり」かつ重症度が「高度」）有害事象とした。

06 試験総括報告書表 14.3.1-41 から引用

(2)　二重盲検期

二重盲検期に発現した、重篤な有害事象として報告されているもの以外のその他の重要な有害事象（著しい臨床検査値異常、治験薬の投与を中止した有害事象、重要な併用療法の追加が行われた有害事象）発現率を表 2.7.6.5-24 に示した。

安全性解析対象集団において、その他の重要な有害事象発現率は、HP-3150 群 7.5%（9/120 例）、プラセボ群 5.1%（6/118 例）であった。

HP-3150 群での内訳は、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が 2.5%（3/120 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加が各 1.7%（2/120 例）、肉離れ、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アミラーゼ増加、血中クレアチニン増加、好中球百分率減少、尿中蛋白陽性、結腸癌、肺の悪性新生物、咳嗽、低血圧が各 0.8%（1/120 例）であった。プラセボ群での内訳は、白血球数減少が 1.7%（2/118 例）、歯肉膿瘍、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、好中球百分率減少、関節痛が各 0.8%（1/118 例）であった。

表 2.7.6.5-24　二重盲検期に発現したその他の重要な有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない	
	HP-3150 群 (N = 120) n (%)	プラセボ群 (N = 118) n (%)
その他の重要な有害事象全体	9 (7.5)	6 (5.1)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	1 (0.8)
歯肉膿瘍	0 (0.0)	1 (0.8)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.8)	0 (0.0)
肉離れ	1 (0.8)	0 (0.0)
臨床検査	5 (4.2)	4 (3.4)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (2.5)	1 (0.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.7)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (1.7)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	0 (0.0)
アミラーゼ増加	1 (0.8)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	1 (0.8)	0 (0.0)
好中球百分率減少	1 (0.8)	1 (0.8)
尿中蛋白陽性	1 (0.8)	0 (0.0)
白血球数減少	0 (0.0)	2 (1.7)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	1 (0.8)
関節痛	0 (0.0)	1 (0.8)
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 (1.7)	0 (0.0)
結腸癌	1 (0.8)	0 (0.0)
肺の悪性新生物	1 (0.8)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.8)	0 (0.0)
咳嗽	1 (0.8)	0 (0.0)
血管障害	1 (0.8)	0 (0.0)
低血圧	1 (0.8)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

その他の重要な有害事象：重篤な有害事象として報告されているもの以外で、著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常（臨床検査値の異常変動かつ重症度が「高度」）、治験薬投与の中止、又は重要な併用治療の追加を含む処置をせざるを得なかった（治療の有無が「あり」かつ重症度が「高度」）有害事象とした。

06 試験総括報告書表 14.3.1-42 から引用

2.7.6.5.5.5　治験薬の投与中止に至った有害事象

(1)　用量調節期

用量調節期における治験薬の投与中止に至った有害事象（重篤な有害事象を含む）発現率を表 2.7.6.5-25 に示した。

用量調節期の安全性解析対象集団において、治験薬の投与中止に至った有害事象発現率は 6.5%（22/339 例）であり、その内訳は、適用部位紅斑、適用部位そう痒感、アラニンアミノトランス

フェラーゼ増加、結腸癌、間質性肺疾患が各 0.6%（2/339 例）、貧血、腹痛、下痢、腸炎、腸閉塞、大腸穿孔、冷感、発熱、胆嚢炎、肝機能異常、腹膜炎、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、体温上昇、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、悪性腹水、中枢神経系転移、傾眠、上気道の炎症、薬疹が各 0.3%（1/339 例）であった。

表 2.7.6.5-25　用量調節期に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象発現率
（用量調節期の安全性解析対象集団）

SOC PT	全体 (N = 339) 因果関係を問わない、n (%)
治験薬の投与中止に至った有害事象全体	22 (6.5)
血液およびリンパ系障害	1 (0.3)
貧血	1 (0.3)
胃腸障害	5 (1.5)
腹痛	1 (0.3)
下痢	1 (0.3)
腸炎	1 (0.3)
腸閉塞	1 (0.3)
大腸穿孔	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (1.2)
適用部位紅斑	2 (0.6)
適用部位そう痒感	2 (0.6)
冷感	1 (0.3)
発熱	1 (0.3)
肝胆道系障害	2 (0.6)
胆嚢炎	1 (0.3)
肝機能異常	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	1 (0.3)
腹膜炎	1 (0.3)
臨床検査	4 (1.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	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)
血中クレアチニン増加	1 (0.3)
体温上昇	1 (0.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.3)
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）	4 (1.2)
結腸癌	2 (0.6)
悪性腹水	1 (0.3)
中枢神経系転移	1 (0.3)
神経系障害	1 (0.3)
傾眠	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (0.9)
間質性肺疾患	2 (0.6)
上気道の炎症	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.3)
薬疹	1 (0.3)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

治験薬の投与中止に至った有害事象：重篤な有害事象を含め治験薬の投与中止に至った有害事象

06 試験総括報告書表 12.3-3 から引用

(2) 二重盲検期

二重盲検期における治験薬の投与中止に至った有害事象（重篤な有害事象を含む）発現率を表 2.7.6.5-26 に示した。

安全性解析対象集団において、治験薬の投与中止に至った有害事象発現率は、HP-3150 群 5.8%（7/120 例）、プラセボ群 2.5%（3/118 例）であった。

HP-3150 群での内訳は、肉離れ、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、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加、結腸癌、肺の悪性新生物、水腎症、咳嗽、低血圧が各 0.8%（1/120 例）であった。プラセボ群での内訳は、歯肉膿瘍、関節痛、脳梗塞が各 0.8%（1/118 例）であった。

表 2.7.6.5-26 二重盲検期に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象発現率
（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない	
	HP-3150 群 (N = 120)	プラセボ群 (N = 118)
	n (%)	n (%)
治験薬の投与中止に至った有害事象全体	7 (5.8)	3 (2.5)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	1 (0.8)
歯肉膿瘍	0 (0.0)	1 (0.8)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.8)	0 (0.0)
肉離れ	1 (0.8)	0 (0.0)
臨床検査	1 (0.8)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.8)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	1 (0.8)
関節痛	0 (0.0)	1 (0.8)
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 (1.7)	0 (0.0)
結腸癌	1 (0.8)	0 (0.0)
肺の悪性新生物	1 (0.8)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	1 (0.8)
脳梗塞	0 (0.0)	1 (0.8)
腎および尿路障害	1 (0.8)	0 (0.0)
水腎症	1 (0.8)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.8)	0 (0.0)
咳嗽	1 (0.8)	0 (0.0)
血管障害	1 (0.8)	0 (0.0)
低血圧	1 (0.8)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

治験薬の投与中止に至った有害事象：重篤な有害事象を含め治験薬の投与中止に至った有害事象

06 試験総括報告書表 12.3-4 から引用

2.7.6.5.5.6 臨床検査値の評価

用量調節期における血液学的検査及び血液生化学検査の各検査項目について、事前検査（投与前）から用量調節期最終評価時の平均値に大きな変動はみられなかった。また、尿検査の各検査項目についても、事前検査（投与前）から用量調節期最終評価時に大きな変動はみられなかった。

二重盲検期における血液学的検査及び血液生化学検査の各検査項目について、HP-3150 群及びプラセボ群ともに事前検査（投与前）から各評価時点の平均値に大きな変動はみられなかった。

また、尿検査の各検査項目についても、両投与群ともに事前検査（投与前）と各評価時点に大きな変動はみられなかった。

2.7.6.5.5.7 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

(1) バイタルサイン

用量調節期におけるバイタルサインの各項目について、事前検査（投与前）から各評価時点の平均値に大きな変動はみられなかった。二重盲検期におけるバイタルサインの各項目について、HP-3150 群及びプラセボ群ともに事前検査（投与前）と各評価時点の平均値に大きな変動はみられなかった。

(2) 12 誘導心電図

用量調節期における 12 誘導心電図において、事前検査（投与前）と用量調節期最終評価時点の間に大きな変動はみられなかった。二重盲検期における 12 誘導心電図において、HP-3150 群及びプラセボ群ともに事前検査（投与前）と各評価時点の間に大きな変動はみられなかった。

2.7.6.5.6 結論

(1) 有効性

- 主要評価項目である二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間において、FAS を対象とした主解析では、HP-3150 群の累積効果持続率は、いずれの時点においてもプラセボ群と比較して高く、二重盲検期開始後 28 日では HP-3150 群 80.4%、プラセボ群 63.3%であった。二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間は、プラセボ群と比較して HP-3150 群で有意に延長した（p = 0.0016、二重盲検期移行時の投与量を層別因子とした層別一般化 Wilcoxon 検定）。
- FAS の二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間のハザード比（HP-3150 群 / プラセボ群）（95%信頼区間、p 値）は、0.459（0.275, 0.768、p = 0.0030、二重盲検期移行時の投与量を層別因子とした Cox の比例ハザードモデル）であった。HP-3150 群の鎮痛効果不十分となるまでの期間はプラセボ群と比較して延長する傾向がみられた。
- FAS の二重盲検期における鎮痛効果不十分となった患者の割合は、HP-3150 群 19.2%（23/120 例）、プラセボ群 33.9%（40/118 例）であり、プラセボ群と比較して HP-3150 群で低かった。
- 用量調節期における投与前からの VAS 値変化量（平均値）は、3 日目以降で 15mm 以上の VAS 値（平均値）の低下がみられた。二重盲検期において、患者が中止を申し出ることを決めた時点の VAS（申し出時 VAS）の二重盲検期開始時からの変化量（平均値）は、HP-3150 群 47.76mm、プラセボ群 39.82mm であり、プラセボ群と比較して HP-3150 群で大きかった。
- 用量調節期において、患者の疼痛改善度が「中等度改善」以上の割合は、用量調節期最終評価時で 77.9%と高く、改善がみられた。二重盲検期においては、患者の疼痛改善度が「中等度改善」以上であることが二重盲検期への移行基準の一つであるため、HP-3150 群及びプラセボ群の全ての患者で開始時の評価が「中等度改善」以上であったが、二重盲検期最終評価時では HP-3150 群 75.6%、プラセボ群 59.0%と HP-3150 群でより高く維持された。

- 用量調節期において、痛みの強度尺度が「軽度」以下の割合は、投与前（事前検査時）が 36.9%、用量調節期最終評価時が 77.9%であり、改善がみられた。二重盲検期においては、二重盲検期開始時が HP-3150 群 94.2%、プラセボ群 93.2%（以下同順）、二重盲検期最終評価時が 75.6%、58.1%であり、プラセボ群と比較して HP-3150 群でより高く維持された。
- 用量調節期において、睡眠の質が「まあまあ眠れる」以上の割合は、投与前（事前検査時）が 77.6%、用量調節期最終評価時が 84.6%であり、改善がみられた。特に「よく眠れる」の割合は、投与前（事前検査時）が 19.8%、用量調節期最終評価時が 33.4%と大きく改善した。二重盲検期においては、「まあまあ眠れる」以上の割合は二重盲検期開始時が HP-3150 群で 90.8%、プラセボ群 88.1%（以下同順）、二重盲検期最終評価時が 81.4%、78.6%と両群で同様の傾向であったものの、「よく眠れる」の割合は二重盲検期開始時が 31.7%、45.8%、二重盲検期最終評価時が 36.4%、33.3%と HP-3150 群ではわずかに増加し、プラセボ群では 10%以上減少した。
- 用量調節期において、用量調節期最終評価時における患者満足度が「満足」以上の割合は 73.1%であり、大部分を占めた。二重盲検期における患者満足度が「満足」以上の割合は、二重盲検期開始時が HP-3150 群 90.8%、プラセボ群 88.1%（以下同順）、二重盲検期最終評価時が 73.7%、53.8%と、プラセボ群と比較して HP-3150 群で患者満足度が高かった。
- 用量調節期において、用量調節期最終評価時における医師満足度が「満足」以上の割合は 72.5%であり、大部分を占めた。二重盲検期における医師満足度が「満足」以上の割合は、二重盲検期開始時が HP-3150 群で 92.5%、プラセボ群 92.4%（以下同順）、二重盲検期最終評価時が 76.3%、64.4%と、プラセボ群と比較して HP-3150 群で医師満足度が高かった。

(2) 安全性

1) 用量調節期

- 用量調節期の安全性解析対象集団において、有害事象発現率は 67.0%（227/339 例）であった。発現率 5%以上の事象別の有害事象は、血中乳酸脱水素酵素増加 8.8%（30/339 例）、白血球数減少、リンパ球百分率減少が各 6.5%（22/339 例）、単球百分率増加 5.9%（20/339 例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 5.6%（19/339 例）、血小板数減少 5.3%（18/339 例）、下痢、適用部位紅斑、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各 5.0%（17/339 例）であった。
- 用量調節期の安全性解析対象集団において、重症度別の有害事象発現率は、軽度 38.3%（130/339 例）、中等度 16.8%（57/339 例）、高度 11.8%（40/339 例）であった。重症度が高度の有害事象の多くは SOC「臨床検査」に属する事象であり、化学療法又は原疾患によるものが多かった。
- 死亡は用量調節期において 1 例みられ、死亡に至った有害事象は胃癌であった。治験薬との因果関係は否定された。
- 用量調節期の安全性解析対象集団において、死亡以外の重篤な有害事象は、26 例 29 件みられた。これらのうち治験薬との因果関係が否定できない死亡以外の重篤な有害事象は、貧血、てんかん重積状態であった。

2) 二重盲検期

- 安全性解析対象集団において、有害事象発現率は、HP-3150 群 60.8%（73/120 例）、プラセボ群 60.2%（71/118 例）であった。発現率 5%以上の事象別の有害事象発現率は、HP-3150 群では、

上咽頭炎 6.7%（8/120 例）、アラニン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が各 5.0%（6/120 例）であった。プラセボ群では、適用部位そう痒感、上咽頭炎が各 5.9%（7/118 例）、単球百分率増加 5.1%（6/118 例）であった。

- 安全性解析対象集団において、重症度別の有害事象発現率は、HP-3150 群では、軽度 44.2%（53/120 例）、中等度 9.2%（11/120 例）、高度 7.5%（9/120 例）、プラセボ群では、軽度 44.9%（53/118 例）、中等度 11.0%（13/118 例）、高度 4.2%（5/118 例）であった。投与群間の発現率に大きな違いはみられなかった。重症度が高度の有害事象の多くは SOC「臨床検査」に属する事象であり、化学療法又は原疾患によるものが多かった。
- 死亡は二重盲検期において HP-3150 群で 1 例みられ、死亡に至った有害事象は肺の悪性新生物であった。治験薬との因果関係は否定された。
- 安全性解析対象集団において、死亡以外の重篤な有害事象は、HP-3150 群 8 例 8 件、プラセボ群 2 例 2 件みられた。これらのうち治験薬との因果関係が否定できない死亡以外の重篤な有害事象は、HP-3150 群の胃穿孔であった。

以上より、がん疼痛患者への HP-3150（150 又は 225mg）1 日 1 回反復経皮投与は、用量調節期では有効性がみられ、二重盲検期では主要評価項目である鎮痛効果不十分となるまでの期間がプラセボと比較して有意に延長し、HP-3150 の有効性が確認された。安全性については大きな問題はないと考えられた。

2.7.6.5.7 付録

表 2.7.6.5-27　二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間（PPS）
表 2.7.6.5-28　二重盲検期における鎮痛効果不十分を理由に中止を申し出るまでの期間（FAS）

表 2.7.6.5-27　二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間（PPS）

投与群	期間、day	例数 at risk	累積イベント数	累積効果持続率、%	95%信頼区間	
					下限値	上限値
HP-3150 群	0	113	0	100.0	100.0	100.0
	7	103	12	89.4	82.1	93.8
	14	93	16	85.8	77.8	91.0
	21	85	21	81.1	72.5	87.3
	28	76	22	80.1	71.4	86.5
プラセボ群	0	113	0	100.0	100.0	100.0
	7	83	25	77.3	68.2	84.0
	14	62	36	66.4	56.6	74.6
	21	57	39	63.1	53.1	71.6
	28	51	40	61.9	51.7	70.5

投与群	期間推定値、day		95%信頼区間		p 値 [a)]
			下限値	上限値	
HP-3150 群	25%点	-	15.0	-	p = 0.0011
	中央値	-	-	-	
	75%点	-	-	-	
プラセボ群	25%点	8.0	4.0	13.0	
	中央値	-	-	-	
	75%点	-	-	-	

a：二重盲検期移行時の投与量（150mg 又は 225mg）を層別因子とした層別一般化 Wilcoxon 検定（両側有意水準 5%）

06 試験総括報告書表 11.4-2 から引用

表 2.7.6.5-28　二重盲検期における鎮痛効果不十分を理由に中止を申し出るまでの期間（FAS）

投与群	期間、day	例数 at risk	累積イベント数	累積効果持続率、%	95%信頼区間	
					下限値	上限値
HP-3150 群	0	120	0	100.0	100.0	100.0
	7	108	14	88.3	81.1	92.9
	14	98	19	84.1	76.2	89.6
	21	90	24	79.8	71.4	86.0
	28	81	25	78.9	70.4	85.2
プラセボ群	0	118	0	100.0	100.0	100.0
	7	88	28	75.8	66.9	82.6
	14	64	43	62.1	52.5	70.4
	21	59	47	58.2	48.4	66.7
	28	52	48	57.1	47.3	65.7

投与群	期間推定値、day		95%信頼区間		p 値 [a)]
			下限値	上限値	
HP-3150 群	25%点	-	15.0	-	p = 0.0002
	中央値	-	-	-	
	75%点	-	-	-	
プラセボ群	25%点	8.0	4.0	8.0	
	中央値	-	20.0	-	
	75%点	-	-	-	

a：二重盲検期移行時の投与量（150mg 又は 225mg）を層別因子とした層別一般化 Wilcoxon 検定（両側有意水準 5%）

06 試験総括報告書表 14.2.1-5 から引用

2.7.6.6 がん疼痛患者を対象とした長期投与試験（治験実施計画書番号：HP-3150-JP-04、資料番号：5.3.5.2-1）

<table>
<tr><td colspan="2">治験の標題：がん疼痛患者を対象とした HP-3150 の長期投与試験</td></tr>
<tr><td colspan="2">実施医療機関：計 35 施設（患者が登録された医療機関：35 施設）</td></tr>
<tr><td>治験期間：
治験開始日（最初の患者の同意取得日）： 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日
治験終了日［最後の患者の最終観察日（追跡調査日を含む）］：
20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日</td><td>開発のフェーズ：
第 III 相
臨床試験の種類：
検証的試験</td></tr>
<tr><td colspan="2">目的：
がん疼痛患者を対象に、HP-3150（1 枚あたりジクロフェナクナトリウム 75mg 含有）1～3 枚を 1 日 1 回最長 12 週間反復経皮投与したときの安全性を確認した。安全性は、有害事象及び副作用の内容及び発現率を評価した。また、有効性及び薬物動態を併せて検討した。</td></tr>
<tr><td colspan="2">治験方法：
同意取得し適格性を確認した後、症例登録された患者に HP-3150 を、胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部等に最長 12 週間（症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用していない患者には 12 週間、症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用している患者には 8 週間）投与した。HP-3150 は 1 日 1 回 1 枚より投与を開始し、患者の症状や状態により来院時に増量・減量を判断し、最大 3 枚まで投与した。なお、非オピオイド鎮痛剤を使用中の患者は、非オピオイド鎮痛剤から切り替えて投与した。
観察、検査、調査スケジュールを表 2.7.6.6-1 及び表 2.7.6.6-2 に示した。</td></tr>
<tr><td colspan="2">患者数（計画時及び解析時）：
［計画時］
登録例：100 例（症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用していない患者：30 例以上
症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用している患者：30 例以上）
［解析時］
登録例：109 例（症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用していない患者：50 例
症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用している患者：59 例、以下同様）
治験薬投与例：109 例（50 例、59 例）
有効性解析対象集団
• 最大の解析対象集団（FAS）：109 例（50 例、59 例）
• 治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）：102 例（48 例、54 例）
薬物動態解析対象集団：105 例（47 例、58 例）
安全性解析対象集団：109 例（50 例、59 例）
［症例数の設定根拠］
長期投与時の安全性を確認及び有効性を検討できる例数として設定した。また、オピオイド鎮痛剤の使用の有無に偏りが生じないよう、オピオイド鎮痛剤の使用の有無別（症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用していない患者、症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用している患者）に目標症例数を規定した。</td></tr>
</table>

診断及び主要な組入れ基準：

［対象］

がん疼痛

［選択基準］

以下の全ての条件を満たす患者を対象とした。

(1) 年齢が 20 歳以上の患者

(2) 各種がんの診断が確定し、告知されている患者

(3) がん疼痛に対して非オピオイド鎮痛剤の投与が必要な患者、又は非オピオイド鎮痛剤［救済措置（レスキュー）を除く］を投与中の患者

(4) 本人が治験薬及び本治験の目的・内容について十分な説明を受け、自発的に志願し、治験参加に関する文書同意が得られた患者

［除外基準］

以下のいずれかの条件に該当する患者は対象から除外した。

【同意取得時】

(1) 重篤な血液異常、肝障害、腎障害、高血圧又は心機能不全のある患者（重篤であると判断する場合の目安は「CTCAE v4.0 日本語訳 JCOG 版」のグレード 4 とした）

(2) 消化性潰瘍を有する患者

(3) アスピリン喘息患者、又はその既往歴を有する患者

(4) 全身性エリテマトーデスの患者

(5) トリアムテレン、アタザナビル硫酸塩又はリルピビリン塩酸塩が投与されている患者、もしくは治験薬投与前又は投与期間中に投与が予定されている患者

(6) ジクロフェナクナトリウム、アセトアミノフェン、ランソプラゾール又はエソメプラゾールに対し過敏症の既往歴を有する者

(7) 妊娠中又は治験期間中に妊娠を希望している患者又は授乳期の患者

(8) 外用剤（市販薬を含む）や絆創膏等のテープに対して皮膚が過敏性を示すことがわかっている患者

(9) 投与予定部位に異常（湿疹、皮膚炎、色素異常等の皮膚疾患又は術後の創傷等）を有する患者

(10) 投与予定部位が確保できない患者、投与予定部位に入れ墨や母斑がある患者、又は頻繁に皮膚を日焼けしている患者

(11) 精神神経系疾患を合併し、患者の評価が困難と判断された患者
ただし、疼痛に起因する精神神経系疾患（うつ、不安又は不眠等）を合併している患者においては、治験責任医師又は治験分担医師の判断により、患者の評価が可能と判断される場合に限り、治験に組み入れることは可能とした。

(12) 一般状態が Grade 3 又は 4 の患者

［一般状態（Performance Status）］

- Grade 0：症状はなく、日常生活は全く制限されない
- Grade 1：症状がある；歩行は制限されない；肉体的に激しい活動は制限される

- Grade 2：症状がある；歩行可能；身繕いは可能；覚醒時間の 50%以上をベッド外で過ごす
- Grade 3：症状がある；身繕いが制限される；覚醒時間の 50%以上をベッドで過ごすが寝たきりではない
- Grade 4：全く動けない；身繕い不可能；寝たきり

(13) 同意取得前 16 週間以内に他の治験薬の投与を受けた患者
(14) HP-3150 又は HP-3150 プラセボの投与を受けた経験のある患者
(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格と判断した患者

【症例登録時】

(16) 事前検査時の臨床検査結果が以下の条件に該当する患者

- AST 値：施設基準値上限の 3 倍を超える値
- ALT 値：施設基準値上限の 3 倍を超える値
- 血清クレアチニン値：施設基準値上限の 1.5 倍を超える値

(17) 症例登録前 7 日間に新たに非オピオイド鎮痛剤が投与された患者、もしくは症例登録前 7 日間に非オピオイド鎮痛剤の種類又は 1 日投与量が変更された患者［救済措置（レスキュー）を除く］
(18) 症例登録前 7 日間に新たにオピオイド鎮痛剤が投与された患者、もしくは症例登録前 7 日間にオピオイド鎮痛剤の種類又は 1 日投与量が変更された患者［救済措置（レスキュー）を除く］

なお、症例登録時においては同意取得時の選択基準及び除外基準について再確認した。

治験薬、用量及び投与方法、製造番号：

(1) 治験薬

HP-3150（1 枚中にジクロフェナクナトリウム 75mg を含有する 70cm^2 のテープ剤）

(2) 用法・用量及び投与方法

HP-3150 を 1 日（約 24 時間）ごとに貼り替えて使用した。HP-3150 は 1 枚より投与を開始し、患者の症状や状態により来院時に増量し、最大 3 枚まで投与可とした。なお、非オピオイド鎮痛剤を使用中の患者は、非オピオイド鎮痛剤から切り替えて投与した。HP-3150 は原則として入浴前に剥離し、入浴後に投与した。投与部位は、胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部等とした。原則として前日とは異なる箇所へ投与し、同一箇所への連続投与とならないようにした。

1) 増量及び増量基準

増量は患者の安全性に十分配慮して行った。

本剤の増量は、以下の基準を目安に患者の症状や状態を考慮し、診察時に増量の要否を判断した。増量は 1 枚ずつ行い、最大投与量は 3 枚とした。また、突出痛を伴わず鎮痛効果が不十分である場合は救済措置（レスキュー）の投与は行わず、治験薬の増量、他の治療又は治験中止を考慮した。規定来院日以外の増量も可とした。

【増量基準】

- 有効性の評価項目が本剤の投与後又は増量後に悪化している場合
- 救済措置（レスキュー）量がアセトアミノフェン経口剤 1 日 2400mg を超えた場合

2) 減量及び休薬

有害事象の発現状況により減量の必要性を判断し、適宜減量又は休薬を行った。原則として減量は治験薬の貼替え時に行った。規定来院日以外の減量、休薬も可とした。

(3) 製造番号

[redacted]、[redacted]、[redacted]

投与期間：

症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用していない患者：最長 12 週間

症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用している患者：最長 8 週間

評価基準：

［有効性］

(1) VAS

(2) 患者満足度（すごく満足、満足、満足・不満どちらでもない、不満、すごく不満）

(3) 医師満足度（すごく満足、満足、満足・不満どちらでもない、不満、すごく不満）

(4) 痛みの強度尺度（なし、軽度、中等度、高度）

(5) 睡眠の質（よく眠れる、まあまあ眠れる、あまり眠れない、全く眠れない）

(6) アセトアミノフェン救済措置（レスキュー）量、回数

［薬物動態］

(1) ジクロフェナクの血漿中濃度

(2) 使用済み治験薬より算出する推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率

［安全性］

(1) 有害事象の内容及び発現率

自覚症状及び他覚所見の重症度は、以下の判定基準に従って判断した。

【重症度の分類及び判定基準】

- 軽度：通常の活動に支障をきたさない程度
- 中等度：通常の活動に支障をきたす程度
- 高度：通常の活動に大きな支障をきたす程度

臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図の異常変動のグレードは、CTCAE v4.0 日本語訳 JCOG 版のグレード分類に準拠して判定した。なお、有害事象の表示、集計にあたっては、Grade 1 を軽度、Grade 2 を中等度、Grade 3 及び 4 を高度に読み替えた。

有害事象の治験薬との因果関係は、以下の判定基準に従って判断した。

【因果関係の分類及び判定基準】

- 明らかに関連あり：

  臨床経過からみて治験薬との間に明らかに相関関係があり、かつ原疾患、合併症、併用治療等他の要因が完全に否定される場合

- おそらく関連あり：
  臨床経過からみて治験薬との間に明らかに相関関係があり、かつ原疾患、合併症、併用治療等他の要因がほぼ除外される場合
- 関連あるかもしれない：
  臨床経過からみて治験薬による可能性を除外できない、かつ原疾患、合併症、併用治療等他の要因が推定される場合
- 関連なし：
  臨床経過からみて治験薬による可能性を否定できる、又は原疾患、合併症、併用治療等他の要因が原因と考えられる場合

(2) 副作用の内容及び発現率

有害事象のうち、当該治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」及び「関連あるかもしれない」と判定された有害事象）を副作用として取り扱った。

(3) 臨床検査値

(4) バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数）

(5) 12 誘導心電図

統計手法：

［有効性］

有効性評価のための主要な解析対象集団は FAS とした。VAS については、PPS を対象にした解析も行った。また、オピオイド鎮痛剤の使用の有無別（症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用していない患者、症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用している患者）の部分集団解析も行った。必要に応じて、症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用していない患者について、試験中のオピオイド鎮痛剤併用開始前に限定した解析を実施した。

(1) VAS

各評価時点の測定値及び事前検査時からの変化量の記述統計量を算出した。

(2) 患者満足度

各評価時点のカテゴリ別頻度集計を行った。

(3) 医師満足度

(2) と同様に解析した。

(4) 痛みの強度尺度

(2) と同様に解析した。

(5) 睡眠の質

(2) と同様に解析した。

(6) アセトアミノフェン救済措置（レスキュー）量、回数

各評価時点の測定値の記述統計量を算出した。

［薬物動態］

(1) 血漿中ジクロフェナク濃度

ジクロフェナクの血漿中薬物濃度について、時点、用量別に記述統計量を算出した。また、投与部位ごとの記述統計量を算出した。

各来院日のジクロフェナクの血漿中濃度の平均値 ± 標準偏差の散布図を作成した。

(2) 使用済み治験薬より算出する推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率

使用済み治験薬より算出する推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率について、記述統計量を算出した。また、投与部位ごとの記述統計量を算出した。

［安全性］

安全性解析集団について以下の評価を行った。また、オピオイド鎮痛剤の使用の有無別（症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用していない患者、症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用している患者）の部分集団解析も行った。必要に応じて、症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用していない患者について、試験中のオピオイド併用開始前後の時期別解析を実施した。

(1) 有害事象（因果関係を問わない）

有害事象全体、事象（SOC、PT）別の有害事象発現例数及び発現率を算出した。SOC 及び PT への読替えには MedDRA/J Ver. [redacted] を用いた。なお、有害事象発現率（%）=（有害事象発現例数 / 安全性解析対象例数）× 100 とした。

(2) 有害事象（因果関係が否定できない）

(1) と同様の解析を行った。

(3) 臨床検査値

各評価時点の臨床検査値のカテゴリ別頻度集計又は記述統計量を算出した。

(4) バイタルサイン

各評価時点のバイタルサインの記述統計量を算出した。

(5) 12 誘導心電図

各評価時点の 12 誘導心電図の「正常」、「異常」を集計した。

部分集団の検討：

必要に応じて、安全性、有効性及び薬物動態の評価について、患者背景因子で構成する部分集団での検討を行った。部分集団の検討対象とする患者背景因子は、統計解析計画書に定めた。

表 2.7.6.6-1　観察、検査、調査スケジュール
（症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用していない患者）

	同意取得	事前検査	治験薬投与期間								中止時	a) 追跡調査
規定来院日		1 日目		1 週	2 週	3 週	4 週	6 週	8 週	10 週	12 週		
		症例登録前	症例登録後										
許容日数				±3 日	±3 日	±3 日	±3 日	±5 日	±5 日	±5 日	±5 日		
同意取得	●												
患者背景		●											
自覚症状、他覚所見（診察）		●		●	●	●	●	●	●	●	●	○	△
バイタルサイン		●		●	●	●	●	●	●	●	●	○	△
身長、体重の測定		●											
12 誘導心電図検査		●					●		●		●	○	△
臨床検査（血液・尿）		●					●		●		●	○	△
薬物濃度測定				●			●		●		●		
使用済み治験薬の回収				●									
妊娠検査（尿）[b]		●											
症例登録		●											
VAS		●	←	—	—	—	—	—	—	→			
アセトアミノフェンレスキュー量・回数			←	—	—	—	—	—	—	→	●	○	
患者満足度				●	●	●	●	●	●	●	●	○	
医師満足度				●	●	●	●	●	●	●	●	○	
痛みの強度尺度		●		●	●	●	●	●	●	●	●	○	
睡眠の質		●		●	●	●	●	●	●	●	●	○	

←→ ：期間中毎日実施、●：必須項目、○：患者の協力が得られた場合に実施、△：追跡調査で必要な場合に実施

a：追跡調査は有害事象が認められた場合に実施した。

b：閉経後 1 年以上経過、人工閉経（子宮、両側卵巣摘出等）が明らかであり、妊娠の可能性が否定できる女性患者は実施不要とした。

04 試験総括報告書表 9.5-1 から引用

表 2.7.6.6-2　観察、検査、調査スケジュール
（症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用している患者）

	同意取得	事前検査	治験薬投与期間						中止時	a) 追跡調査
規定来院日		1 日目		1 週	2 週	3 週	4 週	6 週	8 週		
		症例登録前	症例登録後								
許容日数				±3 日	±3 日	±3 日	±3 日	±5 日	±5 日		
同意取得	●										
患者背景		●									
自覚症状、他覚所見（診察）		●		●	●	●	●	●	●	○	△
バイタルサイン		●		●	●	●	●	●	●	○	△
身長、体重の測定		●									
12 誘導心電図検査		●					●		●	○	△
臨床検査（血液・尿）		●					●		●	○	△
薬物濃度測定				●			●		●		
使用済み治験薬の回収				●							
妊娠検査（尿）[b]		●									
症例登録		●									
VAS		●	←→	←→	←→	←→	←→	←→			
アセトアミノフェンレスキュー量・回数			←→	←→	←→	←→	←→	←→	●	○	
患者満足度				●	●	●	●	●	●	○	
医師満足度				●	●	●	●	●	●	○	
痛みの強度尺度		●		●	●	●	●	●	●	○	
睡眠の質		●		●	●	●	●	●	●	○	

←→：期間中毎日実施、●：必須項目、○：患者の協力が得られた場合に実施、△：追跡調査で必要な場合に実施

a：追跡調査は有害事象が認められた場合に実施した。

b：閉経後 1 年以上経過、人工閉経（子宮、両側卵巣摘出等）が明らかであり、妊娠の可能性が否定できる女性患者は実施不要とした。

04 試験総括報告書表 9.5-2 から引用

2.7.6.6.1 患者の内訳

患者の内訳を表 2.7.6.6-3 に示した。解析対象集団の構成及び各解析対象からの除外例を表 2.7.6.6-4 に示した。

同意取得例のうち、109 例（症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用していない患者 50 例、症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用している患者 59 例、以下同順）が治験に登録された。

治験薬未投与例はなく、治験に登録された患者 109 例全例に治験薬が投与された。治験薬を投与された患者のうち、31 例（20 例、11 例）が中止となり、78 例（30 例、48 例）が治験を完了した。

FAS において解析対象から除外された症例はなく、登録例 109 例（症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用していない患者 50 例、症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用している患者 59 例）（以下同順）全例が採用された。PPS は、FAS から PPS 不採用例 7 例（2 例、5 例）を除いた 102 例（48 例、54 例）であった。

安全性解析対象集団において解析対象から除外された症例はなく、登録例 109 例（50 例、59 例）全例が採用された。

薬物動態解析対象集団は、登録例から不採用例 4 例（3 例、1 例）を除いた 105 例（47 例、58 例）であった。

表 2.7.6.6-3　患者の内訳（同意取得例）

	症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無		
	全体、n	なし、n	あり、n
同意取得例	117	-	-
未登録例	8	-	-
除外基準に抵触することが判明したため	6	-	-
除外基準 (15)	2	-	-
除外基準 (16)	3	-	-
除外基準 (18)	1	-	-
その他	2	-	-
登録例	109	50	59
登録後の治験薬未投与例	0	0	0
治験薬投与例	109	50	59
中止例	31	20	11
患者より治験中止の申し出があった	8	4	4
有害事象の発現（原疾患の増悪、合併症の悪化又は新たな疾病の併発等）により、治験責任医師又は治験分担医師が治験薬投与の継続を不適当と判断した	12	9	3
治験薬投与後にジクロフェナクナトリウム、アセトアミノフェン又は予防薬であるプロトンポンプ阻害剤の投与が禁忌であることが判明した	0	0	0
治験実施計画書から逸脱し、治験の継続が困難になった	2	2	0
対象外疾患であることが判明した	0	0	0
その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験の継続を不適当と判断した	9	5	4
完了例	78	30	48

04 試験総括報告書表 10.1-1 から引用

表 2.7.6.6-4　解析対象集団の構成（登録例）

	症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無		
	全体、n	なし、n	あり、n
登録例	109	50	59
FAS			
採用	109	50	59
不採用	0	0	0
重大な GCP 違反	0	0	0
治験薬未投与	0	0	0
対象外疾患	0	0	0
登録後の有効性評価のデータなし	0	0	0
その他	0	0	0
PPS			
採用	102	48	54
不採用	7	2	5
不適格	2	1	1
用法・用量違反	3	0	3
併用薬剤・併用療法違反	0	0	0
観察・検査・評価方法、時期違反	0	0	0
その他 [a)]	2	1	1
安全性解析対象集団			
採用	109	50	59
不採用	0	0	0
重大な GCP 違反	0	0	0
治験薬未投与	0	0	0
薬物動態解析対象集団			
採用	105	47	58
不採用	4	3	1
重大な GCP 違反	0	0	0
治験薬未投与	0	0	0
血漿中薬物濃度のデータなし	4	3	1
不適格	0	0	0
用法・用量違反	0	0	0
併用薬剤・併用療法使用	0	0	0
観察・検査・評価方法、時期違反	0	0	0
中止例	0	0	0
その他	0	0	0

a：患者日誌（VAS を除く）を患者以外の者が記載

04 試験総括報告書表 11.1-1 から引用

2.7.6.6.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS における人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.6-5 に示した。

表 2.7.6.6-5 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）

背景因子	カテゴリ	症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無		
		全体 (n = 109)	なし (n = 50)	あり (n = 59)
性別、n (%)	男性	60 (55.0)	22 (44.0)	38 (64.4)
	女性	49 (45.0)	28 (56.0)	21 (35.6)
年齢 (歳)、n (%)	< 65	41 (37.6)	20 (40.0)	21 (35.6)
	65～< 75	38 (34.9)	13 (26.0)	25 (42.4)
	75～	30 (27.5)	17 (34.0)	13 (22.0)
年齢 (歳)	例数	109	50	59
	平均値	66.8	66.8	66.7
	標準偏差	11.6	12.7	10.6
	中央値	67.0	67.0	67.0
	最小値	38	39	38
	最大値	87	87	85
身長 (cm)	例数	109	50	59
	平均値	159.24	157.58	160.65
	標準偏差	8.20	7.20	8.77
	中央値	159.90	156.60	161.50
	最小値	138.9	144.3	138.9
	最大値	183.0	170.5	183.0
体重 (kg)、n (%)	< 50	39 (35.8)	20 (40.0)	19 (32.2)
	50～< 70	63 (57.8)	26 (52.0)	37 (62.7)
	70～	7 (6.4)	4 (8.0)	3 (5.1)
体重 (kg)	例数	109	50	59
	平均値	53.71	53.41	53.95
	標準偏差	11.04	10.86	11.28
	中央値	53.00	52.60	55.00
	最小値	30.9	32.0	30.9
	最大値	85.0	85.0	79.0
原疾患、n (%)	肺癌	27 (24.8)	12 (24.0)	15 (25.4)
	乳癌	19 (17.4)	11 (22.0)	8 (13.6)
	前立腺癌	11 (10.1)	7 (14.0)	4 (6.8)
	直腸癌	7 (6.4)	0 (0.0)	7 (11.9)
	胃癌	6 (5.5)	3 (6.0)	3 (5.1)
	膵癌	6 (5.5)	3 (6.0)	3 (5.1)
	その他	33 (30.3)	14 (28.0)	19 (32.2)
転移部位、n (%)	なし	8 (7.3)	1 (2.0)	7 (11.9)
	リンパ節	56 (51.4)	33 (66.0)	23 (39.0)
	骨	50 (45.9)	22 (44.0)	28 (47.5)
	脳	13 (11.9)	5 (10.0)	8 (13.6)
	肺	34 (31.2)	19 (38.0)	15 (25.4)
	肝	28 (25.7)	12 (24.0)	16 (27.1)
	その他	33 (30.3)	13 (26.0)	20 (33.9)
評価部位、n (%)	胸部	23 (21.1)	14 (28.0)	9 (15.3)
	腹部	17 (15.6)	7 (14.0)	10 (16.9)
	上腕部	1 (0.9)	1 (2.0)	0 (0.0)
	背部	16 (14.7)	9 (18.0)	7 (11.9)
	腰部	19 (17.4)	6 (12.0)	13 (22.0)
	大腿部	4 (3.7)	2 (4.0)	2 (3.4)
	その他	29 (26.6)	11 (22.0)	18 (30.5)
受診区分、n (%)	外来	79 (72.5)	38 (76.0)	41 (69.5)
	入院	30 (27.5)	12 (24.0)	18 (30.5)

表 2.7.6.6-5　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（続き）

背景因子	カテゴリ	症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無		
		全体 (n = 109)	なし (n = 50)	あり (n = 59)
一般状態 (Grade 0～4)、n (%)	Grade 0	25 (22.9)	10 (20.0)	15 (25.4)
	Grade 1	63 (57.8)	32 (64.0)	31 (52.5)
	Grade 2	21 (19.3)	8 (16.0)	13 (22.0)
	Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
がんの進行期分類 (ステージ 0～IV)、n (%)	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	I	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	II	4 (3.7)	0 (0.0)	4 (6.8)
	III	10 (9.2)	3 (6.0)	7 (11.9)
	IV	93 (85.3)	47 (94.0)	46 (78.0)
	不明	2 (1.8)	0 (0.0)	2 (3.4)
VAS 値 [a] (mm)、n (%)	0～< 10	29 (26.6)	15 (30.0)	14 (23.7)
	10～< 20	21 (19.3)	9 (18.0)	12 (20.3)
	20～< 30	18 (16.5)	6 (12.0)	12 (20.3)
	30～< 40	14 (12.8)	7 (14.0)	7 (11.9)
	40～< 50	7 (6.4)	3 (6.0)	4 (6.8)
	50～< 60	8 (7.3)	4 (8.0)	4 (6.8)
	60～< 70	4 (3.7)	0 (0.0)	4 (6.8)
	70～< 80	5 (4.6)	4 (8.0)	1 (1.7)
	80～	3 (2.8)	2 (4.0)	1 (1.7)
VAS 値 [a] (mm)	例数	109	50	59
	平均値	27.1	27.7	26.7
	標準偏差	23.0	25.1	21.3
	中央値	21.0	20.5	21.0
	最小値	0	0	0
	最大値	99	99	93
痛みの強度尺度、n (%)	なし	8 (7.3)	3 (6.0)	5 (8.5)
	軽度	60 (55.0)	29 (58.0)	31 (52.5)
	中等度	37 (33.9)	15 (30.0)	22 (37.3)
	高度	4 (3.7)	3 (6.0)	1 (1.7)
睡眠の質 [a]、n (%)	よく眠れる	50 (45.9)	23 (46.0)	27 (45.8)
	まあまあ眠れる	43 (39.4)	16 (32.0)	27 (45.8)
	あまり眠れない	15 (13.8)	10 (20.0)	5 (8.5)
	全く眠れない	1 (0.9)	1 (2.0)	0 (0.0)
CYP2C9 阻害薬併用の有無、n (%)	なし	40 (36.7)	19 (38.0)	21 (35.6)
	あり	69 (63.3)	31 (62.0)	38 (64.4)
CYP2C9 誘導薬併用の有無、n (%)	なし	94 (86.2)	41 (82.0)	53 (89.8)
	あり	15 (13.8)	9 (18.0)	6 (10.2)
肝機能障害 (グレード 0～3)、n (%)	グレード 0	63 (57.8)	31 (62.0)	32 (54.2)
	グレード 1	35 (32.1)	16 (32.0)	19 (32.2)
	グレード 2	8 (7.3)	2 (4.0)	6 (10.2)
	グレード 3	3 (2.8)	1 (2.0)	2 (3.4)
eCL_{CR} (mL/min)、n (%)	90～	29 (26.6)	15 (30.0)	14 (23.7)
	60～< 90	35 (32.1)	12 (24.0)	23 (39.0)
	30～< 60	43 (39.4)	22 (44.0)	21 (35.6)
	< 30	2 (1.8)	1 (2.0)	1 (1.7)
心機能障害の有無、n (%)	なし	100 (91.7)	45 (90.0)	55 (93.2)
	あり	9 (8.3)	5 (10.0)	4 (6.8)

表 2.7.6.6-5　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（続き）

背景因子	カテゴリ	症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無		
		全体 (n = 109)	なし (n = 50)	あり (n = 59)
前治療の有無 [b]、n (%)				
非オピオイド鎮痛剤	なし	34 (31.2)	15 (30.0)	19 (32.2)
	あり	75 (68.8)	35 (70.0)	40 (67.8)
アセトアミノフェン	なし	96 (88.1)	43 (86.0)	53 (89.8)
	あり	13 (11.9)	7 (14.0)	6 (10.2)
ジクロフェナクナトリウム	なし	106 (97.2)	49 (98.0)	57 (96.6)
	あり	3 (2.8)	1 (2.0)	2 (3.4)
ロキソプロフェンナトリウム	なし	64 (58.7)	33 (66.0)	31 (52.5)
	あり	45 (41.3)	17 (34.0)	28 (47.5)
セレコキシブ	なし	98 (89.9)	43 (86.0)	55 (93.2)
	あり	11 (10.1)	7 (14.0)	4 (6.8)
エトドラク	なし	105 (96.3)	47 (94.0)	58 (98.3)
	あり	4 (3.7)	3 (6.0)	1 (1.7)
その他の非オピオイド鎮痛剤	なし	104 (95.4)	48 (96.0)	56 (94.9)
	あり	5 (4.6)	2 (4.0)	3 (5.1)
症例登録時の併用治療の有無 [b]、n (%)				
モルヒネ塩酸塩及びモルヒネ硫酸塩	なし	107 (98.2)	50 (100.0)	57 (96.6)
	あり	2 (1.8)	0 (0.0)	2 (3.4)
オキシコドン塩酸塩	なし	65 (59.6)	50 (100.0)	15 (25.4)
	あり	44 (40.4)	0 (0.0)	44 (74.6)
フェンタニル及びフェンタニルクエン酸塩	なし	104 (95.4)	50 (100.0)	54 (91.5)
	あり	5 (4.6)	0 (0.0)	5 (8.5)
コデインリン酸塩	なし	108 (99.1)	50 (100.0)	58 (98.3)
	あり	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.7)
トラマドール塩酸塩	なし	103 (94.5)	50 (100.0)	53 (89.8)
	あり	6 (5.5)	0 (0.0)	6 (10.2)
その他のオピオイド鎮痛剤	なし	106 (97.2)	50 (100.0)	56 (94.9)
	あり	3 (2.8)	0 (0.0)	3 (5.1)

a：事前検査時

b：定時投与のみ

04 試験総括報告書表 11.2-1 から引用

2.7.6.6.3 治験薬の投与状況

安全性解析対象集団における治験薬の投与状況（投与期間及び投与量）を表 2.7.6.6-6 に示した。

安全性解析対象集団の治験薬の投与状況（投与期間及び投与量）について、投与期間（平均値）は 56.2day であり、投与期間別では、「8 週以上 12 週未満」が 41.3%（45/109 例）と最も多かった。平均投与量（平均値）は 112.41mg/day であった。最終投与量（平均値）は 129.4mg であり、最終投与量別では、「75mg」が 47.7%（52/109 例）、「150mg」が 32.1%（35/109 例）、「225mg」が 20.2%（22/109 例）であった。

表 2.7.6.6-6　治験薬の投与期間及び投与量（安全性解析対象集団）

投与状況	カテゴリ	症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無		
		全体 (n = 109)	なし (n = 50)	あり (n = 59)
投与期間 (週) 、n (%)	< 1	4 (3.7)	2 (4.0)	2 (3.4)
	1～< 2	4 (3.7)	2 (4.0)	2 (3.4)
	2～< 3	3 (2.8)	2 (4.0)	1 (1.7)
	3～< 4	5 (4.6)	2 (4.0)	3 (5.1)
	4～< 8	26 (23.9)	8 (16.0)	18 (30.5)
	8～< 12	45 (41.3)	12 (24.0)	33 (55.9)
	12～	22 (20.2)	22 (44.0)	0 (0.0)
投与期間、day	例数	109	50	59
	平均値	56.2	64.6	49.0
	標準偏差	23.4	28.4	15.1
	中央値	56.0	82.5	56.0
	最小値	1	2	1
	最大値	89	89	61
平均投与量、mg/day	例数	109	50	59
	平均値	112.41	113.91	111.15
	標準偏差	43.18	47.74	39.27
	中央値	86.61	85.04	112.50
	最小値	73.6	74.1	73.6
	最大値	217.7	217.7	200.9
最終投与量 (mg) 、n (%)	75	52 (47.7)	24 (48.0)	28 (47.5)
	150	35 (32.1)	14 (28.0)	21 (35.6)
	225	22 (20.2)	12 (24.0)	10 (16.9)
最終投与量、mg	例数	109	50	59
	平均値	129.4	132.0	127.1
	標準偏差	58.5	61.7	56.1
	中央値	150.0	150.0	150.0
	最小値	75	75	75
	最大値	225	225	225

04 試験総括報告書表 11.3-2 から引用

2.7.6.6.4　有効性

2.7.6.6.4.1　VAS

VAS 値の記述統計量を表 2.7.6.6-7 に、その推移図を図 2.7.6.6-1 に示した。

FAS 全体における VAS 値（平均値 ± 標準偏差、以下同様）は、投与前（事前検査）27.1 ± 23.0mm、14 日目 19.7 ± 20.3mm、28 日目 18.2 ± 21.0mm、56 日目 15.2 ± 18.0mm、84 日目 11.7 ± 14.3mm、最終評価時 22.2 ± 23.2mm であった。

また、投与前（事前検査）からの VAS 値変化量（平均値 ± 標準偏差、以下同様）は、14 日目 -7.1 ± 20.7mm、28 日目 -8.7 ± 24.8mm、56 日目 -10.0 ± 21.7mm、84 日目 -9.5 ± 16.2mm、最終評価時 -5.0 ± 25.7mm であった。

FAS のうち、症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用していない患者の VAS 値変化量は、14 日目 -6.5 ± 19.8mm、28 日目 -10.8 ± 27.2mm、56 日目 -11.9 ± 25.1mm、84 日目 -9.5 ± 16.2mm、最終評価時 -7.3 ± 25.4mm であった。FAS のうち、症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用している患者の VAS 値変化量は、14 日目 -7.6 ± 21.5mm、28 日目 -7.0 ± 22.8mm、56 日目 -8.1 ± 17.8mm、最終評価時 -3.0 ± 26.1mm であった。

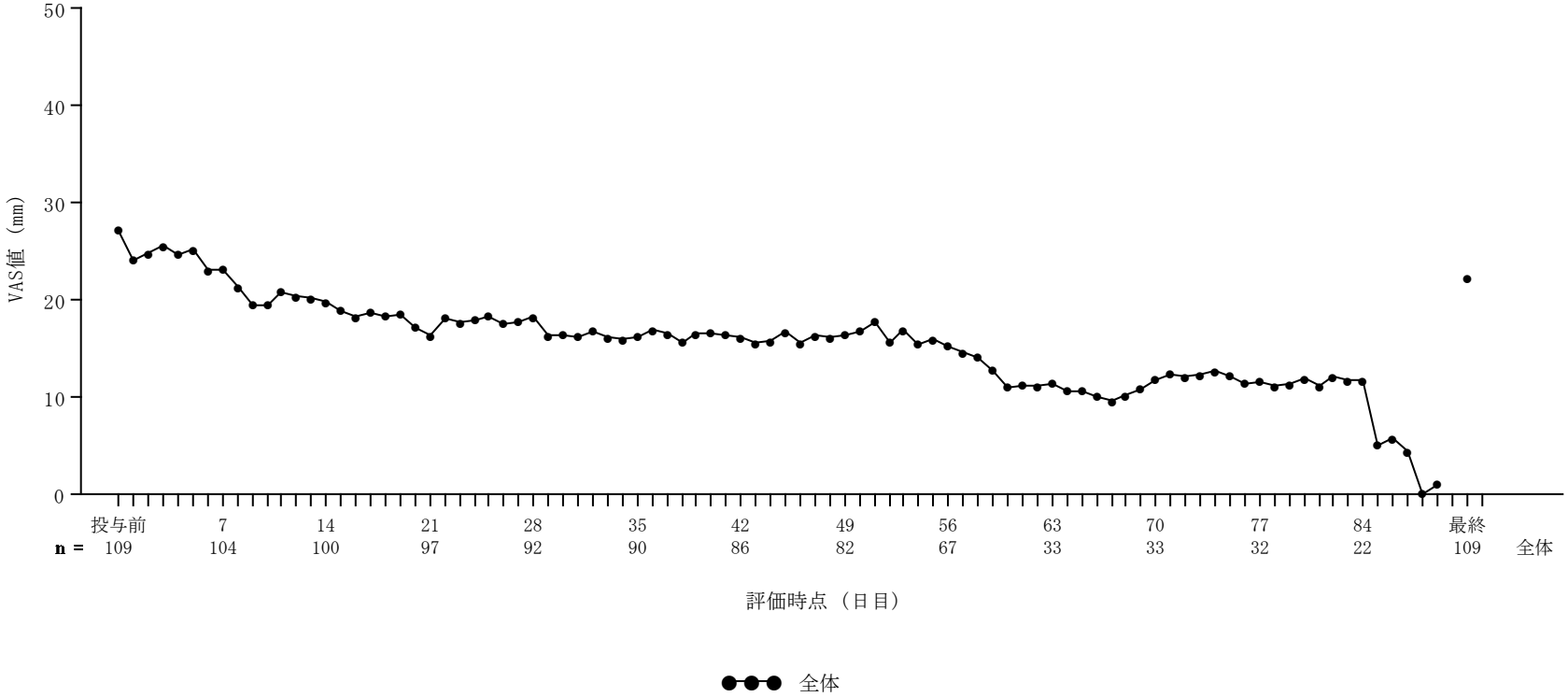
表 2.7.6.6-7　VAS 値の記述統計量（FAS）

症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無	評価時点	例数	VAS 値 (mm)				
			平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
全体	事前検査（投与前）	109	27.1	23.0	21.0	0	99
	7 日目	104	23.1	22.1	18.0	0	99
	14 日目	100	19.7	20.3	13.0	0	100
	21 日目	97	16.3	18.5	9.0	0	100
	28 日目	92	18.2	21.0	9.0	0	99
	35 日目	90	16.2	19.8	7.0	0	99
	42 日目	86	16.1	17.8	8.0	0	77
	49 日目	82	16.4	18.4	8.5	0	79
	56 日目	67	15.2	18.0	8.0	0	78
	63 日目	33	11.4	16.1	8.0	0	77
	70 日目	33	11.7	15.9	8.0	0	76
	77 日目	32	11.5	16.8	5.0	0	74
	84 日目	22	11.7	14.3	7.0	0	48
	最終評価時	109	22.2	23.2	14.0	0	99
なし	事前検査（投与前）	50	27.7	25.1	20.5	0	99
	7 日目	48	23.0	25.3	13.0	0	99
	14 日目	46	20.3	23.3	11.5	0	100
	21 日目	43	15.0	21.9	7.0	0	100
	28 日目	42	16.0	22.3	8.0	0	99
	35 日目	40	16.1	24.3	5.5	0	99
	42 日目	38	12.3	16.6	6.5	0	77
	49 日目	34	13.1	18.2	6.5	0	79
	56 日目	34	12.2	18.5	5.5	0	78
	63 日目	33	11.4	16.1	8.0	0	77
	70 日目	33	11.7	15.9	8.0	0	76
	77 日目	32	11.5	16.8	5.0	0	74
	84 日目	22	11.7	14.3	7.0	0	48
	最終評価時	50	20.4	24.3	8.0	0	99
あり	事前検査（投与前）	59	26.7	21.3	21.0	0	93
	7 日目	56	23.3	19.2	21.5	0	63
	14 日目	54	19.2	17.5	15.0	0	65
	21 日目	54	17.3	15.5	12.0	0	59
	28 日目	50	20.1	19.9	14.0	0	79
	35 日目	50	16.2	15.5	13.0	0	55
	42 日目	48	19.0	18.3	14.0	0	63
	49 日目	48	18.8	18.3	11.5	0	63
	56 日目	33	18.4	17.1	14.0	0	55
	最終評価時	59	23.6	22.4	17.0	0	79

04 試験総括報告書表 11.4-1 を一部改変

図 2.7.6.6-1　VAS 値の推移（FAS）

症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無：全体

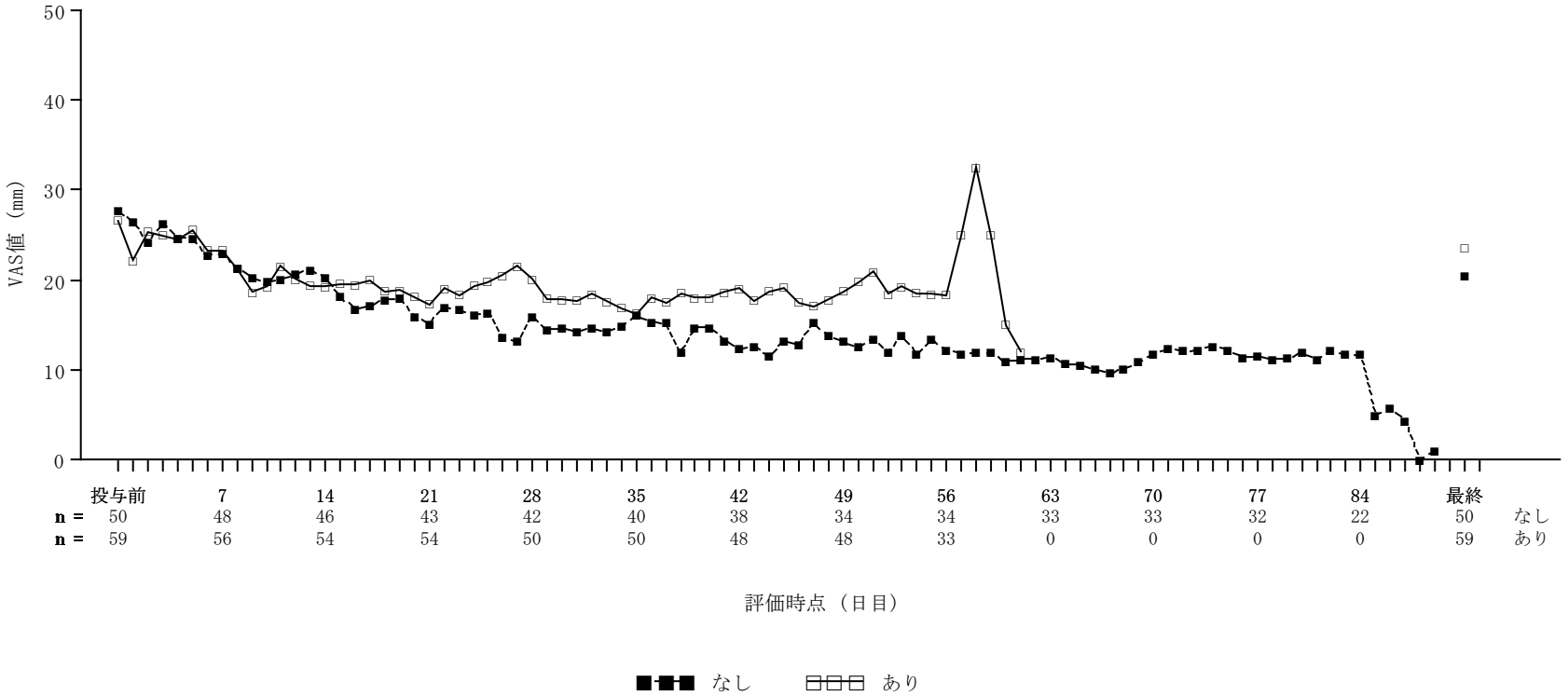


平均値　　全体：85 日目～89 日目；n = 1～5

Confidential

図 2.7.6.6-1　VAS 値の推移（FAS）（続き）

症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無：なし、あり



平均値　　なし：85 日目～89 日目；n = 1～5、あり：57 日目～61 日目；n = 1～9

04 試験総括報告書図 11.4-1 から引用

Confidential

2.7.6.6.4.2 患者満足度

各評価時点における患者満足度のカテゴリ別頻度集計を表 2.7.6.6-8 に示した。

FAS 全体における患者満足度が「満足」以上の割合は、2 週後 58.4%、4 週後 66.3%、8 週後 60.2%、12 週後 77.4%、最終評価時 51.4%であった。

表 2.7.6.6-8　各評価時点における患者満足度のカテゴリ別頻度集計（FAS）

症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無	評価時点	例数	患者満足度、n (%)					
			すごく満足	満足	満足・不満のどちらでもない	不満	すごく不満	「満足」以上
全体	1 週後	107	9 (8.4)	40 (37.4)	38 (35.5)	15 (14.0)	5 (4.7)	49 (45.8)
	2 週後	101	10 (9.9)	49 (48.5)	33 (32.7)	7 (6.9)	2 (2.0)	59 (58.4)
	3 週後	97	13 (13.4)	49 (50.5)	25 (25.8)	8 (8.2)	2 (2.1)	62 (63.9)
	4 週後	95	10 (10.5)	53 (55.8)	20 (21.1)	9 (9.5)	3 (3.2)	63 (66.3)
	6 週後	91	8 (8.8)	53 (58.2)	23 (25.3)	5 (5.5)	2 (2.2)	61 (67.0)
	8 週後	83	10 (12.0)	40 (48.2)	29 (34.9)	4 (4.8)	0 (0.0)	50 (60.2)
	10 週後	33	5 (15.2)	21 (63.6)	6 (18.2)	1 (3.0)	0 (0.0)	26 (78.8)
	12 週後	31	3 (9.7)	21 (67.7)	7 (22.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	24 (77.4)
	最終評価時	109	11 (10.1)	45 (41.3)	38 (34.9)	8 (7.3)	7 (6.4)	56 (51.4)
なし	1 週後	49	5 (10.2)	19 (38.8)	16 (32.7)	6 (12.2)	3 (6.1)	24 (49.0)
	2 週後	46	4 (8.7)	26 (56.5)	11 (23.9)	3 (6.5)	2 (4.3)	30 (65.2)
	3 週後	44	5 (11.4)	24 (54.5)	10 (22.7)	3 (6.8)	2 (4.5)	29 (65.9)
	4 週後	42	3 (7.1)	27 (64.3)	8 (19.0)	2 (4.8)	2 (4.8)	30 (71.4)
	6 週後	40	3 (7.5)	28 (70.0)	7 (17.5)	1 (2.5)	1 (2.5)	31 (77.5)
	8 週後	35	4 (11.4)	21 (60.0)	9 (25.7)	1 (2.9)	0 (0.0)	25 (71.4)
	10 週後	33	5 (15.2)	21 (63.6)	6 (18.2)	1 (3.0)	0 (0.0)	26 (78.8)
	12 週後	31	3 (9.7)	21 (67.7)	7 (22.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	24 (77.4)
	最終評価時	50	4 (8.0)	26 (52.0)	14 (28.0)	1 (2.0)	5 (10.0)	30 (60.0)
あり	1 週後	58	4 (6.9)	21 (36.2)	22 (37.9)	9 (15.5)	2 (3.4)	25 (43.1)
	2 週後	55	6 (10.9)	23 (41.8)	22 (40.0)	4 (7.3)	0 (0.0)	29 (52.7)
	3 週後	53	8 (15.1)	25 (47.2)	15 (28.3)	5 (9.4)	0 (0.0)	33 (62.3)
	4 週後	53	7 (13.2)	26 (49.1)	12 (22.6)	7 (13.2)	1 (1.9)	33 (62.3)
	6 週後	51	5 (9.8)	25 (49.0)	16 (31.4)	4 (7.8)	1 (2.0)	30 (58.8)
	8 週後	48	6 (12.5)	19 (39.6)	20 (41.7)	3 (6.3)	0 (0.0)	25 (52.1)
	最終評価時	59	7 (11.9)	19 (32.2)	24 (40.7)	7 (11.9)	2 (3.4)	26 (44.1)

04 試験総括報告書表 11.4-3 を一部改変

2.7.6.6.4.3 医師満足度

各評価時点における医師満足度のカテゴリ別頻度集計を表 2.7.6.6-9 に示した。

FAS 全体における医師満足度が「満足」以上の割合は、2 週後 65.3%、4 週後 68.4%、8 週後 69.9%、12 週後 87.1%、最終評価時 64.2%であった。

表 2.7.6.6-9 各評価時点における医師満足度のカテゴリ別頻度集計（FAS）

症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無	評価時点	例数	医師満足度、n (%)					
			すごく満足	満足	満足・不満のどちらでもない	不満	すごく不満	「満足」以上
全体	1 週後	107	9 (8.4)	53 (49.5)	31 (29.0)	13 (12.1)	1 (0.9)	62 (57.9)
	2 週後	101	10 (9.9)	56 (55.4)	30 (29.7)	4 (4.0)	1 (1.0)	66 (65.3)
	3 週後	97	13 (13.4)	54 (55.7)	24 (24.7)	5 (5.2)	1 (1.0)	67 (69.1)
	4 週後	95	11 (11.6)	54 (56.8)	22 (23.2)	7 (7.4)	1 (1.1)	65 (68.4)
	6 週後	91	12 (13.2)	53 (58.2)	22 (24.2)	3 (3.3)	1 (1.1)	65 (71.4)
	8 週後	83	13 (15.7)	45 (54.2)	20 (24.1)	4 (4.8)	1 (1.2)	58 (69.9)
	10 週後	33	3 (9.1)	24 (72.7)	5 (15.2)	1 (3.0)	0 (0.0)	27 (81.8)
	12 週後	31	2 (6.5)	25 (80.6)	4 (12.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	27 (87.1)
	最終評価時	109	12 (11.0)	58 (53.2)	26 (23.9)	10 (9.2)	3 (2.8)	70 (64.2)
なし	1 週後	49	3 (6.1)	28 (57.1)	12 (24.5)	5 (10.2)	1 (2.0)	31 (63.3)
	2 週後	46	3 (6.5)	29 (63.0)	12 (26.1)	1 (2.2)	1 (2.2)	32 (69.6)
	3 週後	44	2 (4.5)	29 (65.9)	10 (22.7)	2 (4.5)	1 (2.3)	31 (70.5)
	4 週後	42	2 (4.8)	28 (66.7)	9 (21.4)	3 (7.1)	0 (0.0)	30 (71.4)
	6 週後	40	3 (7.5)	29 (72.5)	7 (17.5)	1 (2.5)	0 (0.0)	32 (80.0)
	8 週後	35	4 (11.4)	21 (60.0)	9 (25.7)	1 (2.9)	0 (0.0)	25 (71.4)
	10 週後	33	3 (9.1)	24 (72.7)	5 (15.2)	1 (3.0)	0 (0.0)	27 (81.8)
	12 週後	31	2 (6.5)	25 (80.6)	4 (12.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	27 (87.1)
	最終評価時	50	2 (4.0)	33 (66.0)	10 (20.0)	3 (6.0)	2 (4.0)	35 (70.0)
あり	1 週後	58	6 (10.3)	25 (43.1)	19 (32.8)	8 (13.8)	0 (0.0)	31 (53.4)
	2 週後	55	7 (12.7)	27 (49.1)	18 (32.7)	3 (5.5)	0 (0.0)	34 (61.8)
	3 週後	53	11 (20.8)	25 (47.2)	14 (26.4)	3 (5.7)	0 (0.0)	36 (67.9)
	4 週後	53	9 (17.0)	26 (49.1)	13 (24.5)	4 (7.5)	1 (1.9)	35 (66.0)
	6 週後	51	9 (17.6)	24 (47.1)	15 (29.4)	2 (3.9)	1 (2.0)	33 (64.7)
	8 週後	48	9 (18.8)	24 (50.0)	11 (22.9)	3 (6.3)	1 (2.1)	33 (68.8)
	最終評価時	59	10 (16.9)	25 (42.4)	16 (27.1)	7 (11.9)	1 (1.7)	35 (59.3)

04 試験総括報告書表 11.4-5 を一部改変

2.7.6.6.4.4 痛みの強度尺度

各評価時点における痛みの強度尺度のカテゴリ別頻度集計を表 2.7.6.6-10 に示した。

FAS 全体における痛みの強度尺度が「軽度」以下の割合は、投与前（事前検査）62.4%、2 週後 74.3%、4 週後 74.7%、8 週後 78.3%、12 週後 90.3%、最終評価時 67.0%であった。

表 2.7.6.6-10　各評価時点における痛みの強度尺度のカテゴリ別頻度集計（FAS）

症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無	評価時点	例数	痛みの強度尺度、n (%)				
			なし	軽度	中等度	高度	「軽度」以下
全体	事前検査（投与前）	109	8 (7.3)	60 (55.0)	37 (33.9)	4 (3.7)	68 (62.4)
	1 週後	107	17 (15.9)	53 (49.5)	31 (29.0)	6 (5.6)	70 (65.4)
	2 週後	101	17 (16.8)	58 (57.4)	22 (21.8)	4 (4.0)	75 (74.3)
	3 週後	97	16 (16.5)	61 (62.9)	17 (17.5)	3 (3.1)	77 (79.4)
	4 週後	95	17 (17.9)	54 (56.8)	20 (21.1)	4 (4.2)	71 (74.7)
	6 週後	91	18 (19.8)	48 (52.7)	22 (24.2)	3 (3.3)	66 (72.5)
	8 週後	83	19 (22.9)	46 (55.4)	18 (21.7)	0 (0.0)	65 (78.3)
	10 週後	33	7 (21.2)	22 (66.7)	4 (12.1)	0 (0.0)	29 (87.9)
	12 週後	31	9 (29.0)	19 (61.3)	3 (9.7)	0 (0.0)	28 (90.3)
	最終評価時	109	22 (20.2)	51 (46.8)	27 (24.8)	9 (8.3)	73 (67.0)
なし	事前検査（投与前）	50	3 (6.0)	29 (58.0)	15 (30.0)	3 (6.0)	32 (64.0)
	1 週後	49	10 (20.4)	26 (53.1)	10 (20.4)	3 (6.1)	36 (73.5)
	2 週後	46	10 (21.7)	30 (65.2)	3 (6.5)	3 (6.5)	40 (87.0)
	3 週後	44	9 (20.5)	28 (63.6)	5 (11.4)	2 (4.5)	37 (84.1)
	4 週後	42	11 (26.2)	25 (59.5)	3 (7.1)	3 (7.1)	36 (85.7)
	6 週後	40	10 (25.0)	21 (52.5)	8 (20.0)	1 (2.5)	31 (77.5)
	8 週後	35	8 (22.9)	23 (65.7)	4 (11.4)	0 (0.0)	31 (88.6)
	10 週後	33	7 (21.2)	22 (66.7)	4 (12.1)	0 (0.0)	29 (87.9)
	12 週後	31	9 (29.0)	19 (61.3)	3 (9.7)	0 (0.0)	28 (90.3)
	最終評価時	50	10 (20.0)	27 (54.0)	9 (18.0)	4 (8.0)	37 (74.0)
あり	事前検査（投与前）	59	5 (8.5)	31 (52.5)	22 (37.3)	1 (1.7)	36 (61.0)
	1 週後	58	7 (12.1)	27 (46.6)	21 (36.2)	3 (5.2)	34 (58.6)
	2 週後	55	7 (12.7)	28 (50.9)	19 (34.5)	1 (1.8)	35 (63.6)
	3 週後	53	7 (13.2)	33 (62.3)	12 (22.6)	1 (1.9)	40 (75.5)
	4 週後	53	6 (11.3)	29 (54.7)	17 (32.1)	1 (1.9)	35 (66.0)
	6 週後	51	8 (15.7)	27 (52.9)	14 (27.5)	2 (3.9)	35 (68.6)
	8 週後	48	11 (22.9)	23 (47.9)	14 (29.2)	0 (0.0)	34 (70.8)
	最終評価時	59	12 (20.3)	24 (40.7)	18 (30.5)	5 (8.5)	36 (61.0)

04 試験総括報告書表 11.4-7 を一部改変

2.7.6.6.4.5 睡眠の質

各評価時点における睡眠の質のカテゴリ別頻度集計を表 2.7.6.6-11 に示した。

FAS 全体における睡眠の質が「まあまあ眠れる」以上の割合は、投与前（事前検査）85.3%、2 週後 89.1%、4 週後 89.5%、8 週後 92.8%、12 週後 90.3%、最終評価時 80.7%であった。

表 2.7.6.6-11　各評価時点における睡眠の質のカテゴリ別頻度集計（FAS）

症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無	評価時点	例数	睡眠の質、n (%)				
			よく眠れる	まあまあ眠れる	あまり眠れない	全く眠れない	「まあまあ眠れる」以上
全体	事前検査（投与前）	109	50 (45.9)	43 (39.4)	15 (13.8)	1 (0.9)	93 (85.3)
	1 週後	107	48 (44.9)	42 (39.3)	16 (15.0)	1 (0.9)	90 (84.1)
	2 週後	101	48 (47.5)	42 (41.6)	11 (10.9)	0 (0.0)	90 (89.1)
	3 週後	97	48 (49.5)	41 (42.3)	7 (7.2)	1 (1.0)	89 (91.8)
	4 週後	95	48 (50.5)	37 (38.9)	10 (10.5)	0 (0.0)	85 (89.5)
	6 週後	91	46 (50.5)	36 (39.6)	8 (8.8)	1 (1.1)	82 (90.1)
	8 週後	83	45 (54.2)	32 (38.6)	6 (7.2)	0 (0.0)	77 (92.8)
	10 週後	33	22 (66.7)	8 (24.2)	3 (9.1)	0 (0.0)	30 (90.9)
	12 週後	31	19 (61.3)	9 (29.0)	3 (9.7)	0 (0.0)	28 (90.3)
	最終評価時	109	51 (46.8)	37 (33.9)	20 (18.3)	1 (0.9)	88 (80.7)
なし	事前検査（投与前）	50	23 (46.0)	16 (32.0)	10 (20.0)	1 (2.0)	39 (78.0)
	1 週後	49	23 (46.9)	20 (40.8)	5 (10.2)	1 (2.0)	43 (87.8)
	2 週後	46	26 (56.5)	14 (30.4)	6 (13.0)	0 (0.0)	40 (87.0)
	3 週後	44	23 (52.3)	17 (38.6)	3 (6.8)	1 (2.3)	40 (90.9)
	4 週後	42	24 (57.1)	15 (35.7)	3 (7.1)	0 (0.0)	39 (92.9)
	6 週後	40	25 (62.5)	12 (30.0)	3 (7.5)	0 (0.0)	37 (92.5)
	8 週後	35	20 (57.1)	13 (37.1)	2 (5.7)	0 (0.0)	33 (94.3)
	10 週後	33	22 (66.7)	8 (24.2)	3 (9.1)	0 (0.0)	30 (90.9)
	12 週後	31	19 (61.3)	9 (29.0)	3 (9.7)	0 (0.0)	28 (90.3)
	最終評価時	50	25 (50.0)	16 (32.0)	8 (16.0)	1 (2.0)	41 (82.0)
あり	事前検査（投与前）	59	27 (45.8)	27 (45.8)	5 (8.5)	0 (0.0)	54 (91.5)
	1 週後	58	25 (43.1)	22 (37.9)	11 (19.0)	0 (0.0)	47 (81.0)
	2 週後	55	22 (40.0)	28 (50.9)	5 (9.1)	0 (0.0)	50 (90.9)
	3 週後	53	25 (47.2)	24 (45.3)	4 (7.5)	0 (0.0)	49 (92.5)
	4 週後	53	24 (45.3)	22 (41.5)	7 (13.2)	0 (0.0)	46 (86.8)
	6 週後	51	21 (41.2)	24 (47.1)	5 (9.8)	1 (2.0)	45 (88.2)
	8 週後	48	25 (52.1)	19 (39.6)	4 (8.3)	0 (0.0)	44 (91.7)
	最終評価時	59	26 (44.1)	21 (35.6)	12 (20.3)	0 (0.0)	47 (79.7)

04 試験総括報告書表 11.4-9 を一部改変

2.7.6.6.4.6 アセトアミノフェン救済措置（レスキュー）量、回数

(1) 各評価時点におけるアセトアミノフェンレスキュー量

FAS における 1 日のアセトアミノフェンレスキュー量（平均値 ± 標準偏差、以下同様）は、1 日目 78.0 ± 324.7mg、14 日目 139.6 ± 409.7mg、28 日目 144.1 ± 477.4mg、42 日目 133.7 ± 552.9mg、56 日目 110.4 ± 487.8mg、70 日目 260.6 ± 625.5mg、84 日目 266.7 ± 705.2mg、最終評価時 156.9 ± 477.5mg であった。

FAS のうち、症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用していない患者のアセトアミノフェンレスキュー量は、1 日目 154.0 ± 463.9mg、14 日目 241.3 ± 543.9mg、28 日目 266.7 ± 667.6mg、42 日目 294.9 ± 810.1mg、56 日目 217.6 ± 672.2mg、70 日目 260.6 ± 625.5mg、84 日目 266.7 ± 705.2mg、最終評価時 290.0 ± 656.9mg であった。FAS のうち、症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用している患者のアセトアミノフェンレスキュー量は、1 日目 13.6 ± 73.0mg、14 日目 54.5 ± 219.3mg、28 日目 43.1 ± 175.8mg、42 日目 8.0 ± 56.6mg、56 日目 0.0 ± 0.0mg、最終評価時 44.1 ± 178.4mg であった。

(2) 各評価時点におけるアセトアミノフェンレスキュー回数

FAS における 1 日のアセトアミノフェンレスキュー回数（平均値 ± 標準偏差、以下同様）は、1 日目 0.1 ± 0.5 回、14 日目 0.3 ± 0.7 回、28 日目 0.3 ± 0.9 回、42 日目 0.2 ± 0.8 回、56 日目 0.1 ± 0.6 回、70 日目 0.4 ± 0.8 回、84 日目 0.4 ± 0.9 回、最終評価時 0.3 ± 0.8 回であった。

FAS のうち、症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用していない患者のアセトアミノフェンレスキュー回数は、1 日目 0.3 ± 0.6 回、14 日目 0.5 ± 0.9 回、28 日目 0.5 ± 1.2 回、42 日目 0.5 ± 1.2 回、56 日目 0.3 ± 0.8 回、70 日目 0.4 ± 0.8 回、84 日目 0.4 ± 0.9 回、最終評価時 0.5 ± 1.0 回であった。FAS のうち、症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用している患者のアセトアミノフェンレスキュー回数は、1 日目 0.0 ± 0.2 回、14 日目 0.1 ± 0.5 回、28 日目 0.1 ± 0.4 回、42 日目 0.0 ± 0.1 回、56 日目 0.0 ± 0.0 回、最終評価時 0.1 ± 0.4 回であった。

2.7.6.6.5 薬物動態

2.7.6.6.5.1 血漿中ジクロフェナク濃度

(1) 各測定時点における血漿中ジクロフェナク濃度

薬物動態解析対象集団を対象に、各測定時点の各投与量における血漿中ジクロフェナク濃度の記述統計量を表 2.7.6.6-12 に示した。なお、血漿中ジクロフェナク濃度の各データにおける投与量は、採血直前の投与量を用いた。

表 2.7.6.6-12 各測定時点の各投与量における血漿中ジクロフェナク濃度の記述統計量
（薬物動態解析対象集団）

投与量 (mg)		血漿中ジクロフェナク濃度 (ng/mL)			
		測定時点			
		1 週後	4 週後	8 週後	12 週後
75	例数	93	52	41	16
	平均値	19.4	23.5	21.2	31.2
	標準偏差	15.0	24.2	19.0	20.9
	変動係数	77.1	102.9	89.7	66.9
	中央値	15.4	17.8	14.7	31.3
	最小値	0.000	3.07	1.23	3.34
	最大値	76.4	143	90.8	77.7
150	例数	11	27	28	9
	平均値	25.4	43.3	50.4	52.4
	標準偏差	17.2	32.1	60.5	33.2
	変動係数	67.7	74.1	120.2	63.3
	中央値	22.3	35.2	25.4	54.5
	最小値	2.94	6.86	0.000	7.40
	最大値	57.1	120	280	112
225	例数	0	12	12	5
	平均値	-	48.7	62.7	41.8
	標準偏差	-	28.7	48.3	32.1
	変動係数	-	58.8	77.1	76.8
	中央値	-	41.1	46.8	21.4
	最小値	-	6.80	15.0	16.2
	最大値	-	103	179	82.1

04 試験総括報告書表 11.4-13 から引用

(2) 各患者の各投与量の最終測定時点における血漿中ジクロフェナク濃度

薬物動態解析対象集団を対象に、各患者の各投与量の最終測定時点における血漿中ジクロフェナク濃度の記述統計量及び散布図を表 2.7.6.6-13 及び図 2.7.6.6-2 に示した。

各患者の各投与量の最終測定時点における血漿中ジクロフェナク濃度（平均値）は、投与量 75mg で 22.1ng/mL、投与量 150mg で 40.2ng/mL、投与量 225mg で 57.2ng/mL であった。

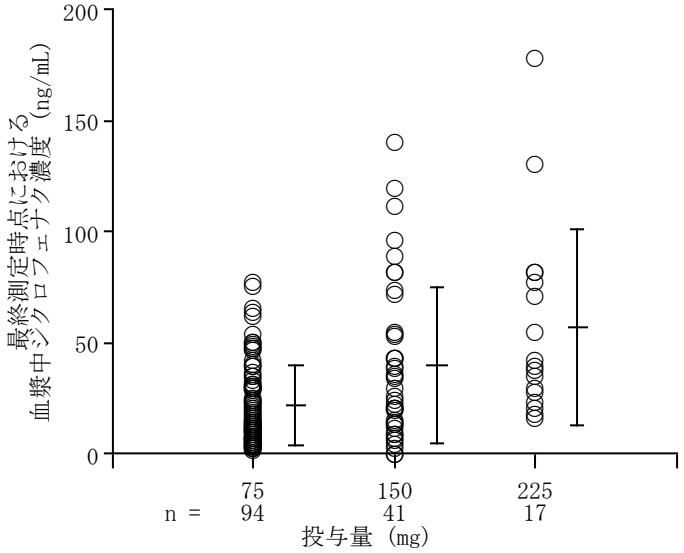
表 2.7.6.6-13 各患者の各投与量の最終測定時点における血漿中ジクロフェナク濃度の記述統計量（薬物動態解析対象集団）

	最終測定時点 a)の血漿中ジクロフェナク濃度 (ng/mL)		
	投与量 (mg)		
	75	150	225
例数	94	41	17
平均値	22.1	40.2	57.2
標準偏差	17.9	35.2	43.8
変動係数	80.8	87.5	76.5
中央値	15.6	30.2	40.4
最小値	2.51	0.000	16.2
最大値	77.7	141	179

a：各患者の各投与量の最終測定時点

04 試験総括報告書表 11.4-14 から引用

図 2.7.6.6-2 各患者の各投与量の最終測定時点における血漿中ジクロフェナク濃度の散布図（薬物動態解析対象集団）



平均値 ± 標準偏差

04 試験総括報告書図 11.4-2 から引用

(3) 各測定時点及び各患者の最終測定時点における投与量 75mg 換算した血漿中ジクロフェナク濃度

薬物動態解析対象集団を対象に、各測定時点及び各患者の最終測定時における投与量を 75mg に換算した血漿中ジクロフェナク濃度の記述統計量を表 2.7.6.6-14 に示した。

各測定時点における投与量を 75mg に換算した血漿中ジクロフェナク濃度（平均値）は、1 週後 18.7ng/mL、4 週後 22.0ng/mL、8 週後 22.5ng/mL、12 週後 26.8ng/mL であった。また、各患者の最終測定時では 21.2ng/mL であった。投与量を 75mg に換算した血漿中ジクロフェナク濃度（平均値）は、1、4、8 及び 12 週後で同程度であり、血漿中ジクロフェナク濃度は治験薬投与 1 週後以降定常状態に達していると考えられた。また、各患者の最終測定時における投与量を 75mg に換算した血漿中ジクロフェナク濃度（平均値）も、1、4、8 及び 12 週後と同程度であり、最終測定時においても定常状態にあると考えられた。

表 2.7.6.6-14　各測定時点及び最終測定時における投与量 75mg 換算した血漿中ジクロフェナク濃度の記述統計量（薬物動態解析対象集団）

	投与量 75mg 換算した血漿中ジクロフェナク濃度 (ng/mL)				
	測定時点				
	1 週後	4 週後	8 週後	12 週後	最終測定時
例数	104	91	81	30	105
平均値	18.7	22.0	22.5	26.8	21.2
標準偏差	14.5	20.6	23.0	18.9	17.5
変動係数	77.8	93.5	102.2	70.4	82.5
中央値	14.8	15.8	14.3	26.2	15.1
最小値	0.000	2.27	0.000	3.34	0.000
最大値	76.4	143	140	77.7	77.7

04 試験総括報告書表 11.4-15 から引用

(4)　投与部位別の血漿中ジクロフェナク濃度

薬物動態解析対象集団を対象に、測定時点を問わず、投与部位別に算出した、投与量を 75mg に換算した血漿中ジクロフェナク濃度の記述統計量及び散布図を表 2.7.6.6-15 及び図 2.7.6.6-3 に示した。なお、血漿中ジクロフェナク濃度の各データにおける投与部位は採血直前の投与部位を使用した。また、投与量が 150mg 以上（2 枚以上）において、投与部位が複数の場合は、投与部位「2 部位以上」として取り扱った。

測定時点を問わず投与部位別に算出し、投与量を 75mg に換算した血漿中ジクロフェナク濃度（平均値）は、胸部 15.3ng/mL、腹部 23.1ng/mL、上腕部 26.9ng/mL、背部 23.0ng/mL、腰部 22.5ng/mL、大腿部 13.9ng/mL、その他 14.4ng/mL、2 部位以上 19.5ng/mL であった。各投与部位（胸部、腹部、上腕部、背部、腰部、大腿部、その他）における投与量を 75mg に換算した血漿中ジクロフェナク濃度に大きな差はみられなかった。また、投与部位 2 部位以上でも単一投与部位（胸部、腹部、上腕部、背部、腰部、大腿部、その他）の濃度と同程度であった。よって、投与部位の違いによる血漿中ジクロフェナク濃度に大きな違いはないと考えられた。

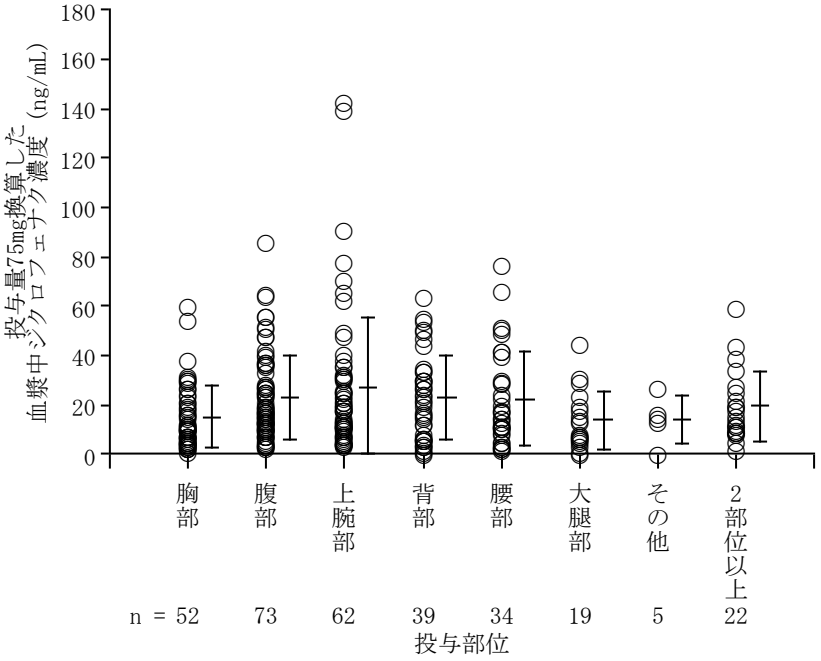
表 2.7.6.6-15　投与部位別の投与量 75mg 換算した血漿中ジクロフェナク濃度の記述統計量
（薬物動態解析対象集団）

投与部位	採血時点数	投与量 75mg 換算した血漿中ジクロフェナク濃度 (ng/mL)					
		平均値	標準偏差	変動係数	中央値	最小値	最大値
胸部	52	15.3	12.7	82.9	11.1	1.47	60.0
腹部	73	23.1	17.1	74.0	17.4	3.07	86.4
上腕部	62	26.9	28.4	105.6	18.4	3.37	143
背部	39	23.0	17.3	75.3	21.7	0.239	63.7
腰部	34	22.5	19.1	84.9	16.0	2.15	76.4
大腿部	19	13.9	11.6	83.4	8.63	0.000	44.7
その他	5	14.4	9.74	67.8	14.5	0.000	27.3
2 部位以上 [a)]	22	19.5	14.1	72.1	14.7	2.27	59.7

a：投与部位が複数の場合

04 試験総括報告書表 11.4-16 から引用

図 2.7.6.6-3　投与部位別の投与量 75mg 換算した血漿中ジクロフェナク濃度の散布図
（薬物動態解析対象集団）



平均値 ± 標準偏差

n は採血時点数を示す

04 試験総括報告書図 11.4-3 から引用

2.7.6.6.5.2 使用済み治験薬より算出した推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率

使用済み治験薬は、治験薬投与開始 1 週後来院の前日剥離した治験薬を回収対象とし、治験薬投与開始 1 週後の来院時に回収した。

(1) 各投与量における推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率

各投与量における推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率の記述統計量を表 2.7.6.6-16 に示した。

使用済み治験薬より算出した推定薬物吸収量（平均値）は、投与量 75mg で 8.049mg、投与量 150mg で 11.706mg、推定薬物吸収率（平均値）は、投与量 75mg で 10.2%、投与量 150mg で 7.4%であった。なお、1 週後時点で投与量が 225mg の患者はみられなかった。

表 2.7.6.6-16　各投与量における推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率の記述統計量
（薬物動態解析対象集団）

投与量 (mg)	75				150			
	ジクロフェナクナトリウム			ジクロフェナク	ジクロフェナクナトリウム			ジクロフェナク
	薬物残存量 (mg)	推定薬物吸収量 (mg)	推定薬物吸収率 (%)	推定薬物吸収量 (mg)	薬物残存量 (mg)	推定薬物吸収量 (mg)	推定薬物吸収率 (%)	推定薬物吸収量 (mg)
例数	90	90	90	90	11	11	11	11
平均値	70.764	8.049	10.2	7.492	146.186	11.706	7.4	10.897
標準偏差	5.305	5.324	6.7	4.956	6.071	5.657	3.6	5.266
変動係数	7.5	66.1	66.0	66.1	4.2	48.3	48.4	48.3
中央値	71.672	7.081	9.0	6.591	145.117	13.107	8.4	12.201
最小値	51.815	0.000	0.0	0.000	137.228	0.903	0.6	0.841
最大値	78.802	27.460	34.6	25.563	157.601	21.022	13.3	19.570

1 週後時点で投与量が 225mg の患者はみられなかった。

04 試験総括報告書表 11.4-17 を一部改変

(2)　投与部位別の治験薬 1 枚ごとの推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率

投与部位別の治験薬 1 枚ごとの推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率の記述統計量を付録　表 2.7.6.6-21 に示した。

投与部位別の治験薬 1 枚ごとの推定薬物吸収量（平均値 ± 標準偏差）は、ジクロフェナクナトリウム及びジクロフェナクとしてそれぞれ、胸部で 7.806 ± 6.431mg 及び 7.267 ± 5.986mg、腹部で 6.958 ± 3.619mg 及び 6.477 ± 3.369mg、上腕部で 7.208 ± 5.409mg 及び 6.710 ± 5.036mg、背部で 7.839 ± 4.233mg 及び 7.297 ± 3.941mg、腰部で 8.754 ± 6.036mg 及び 8.149 ± 5.619mg、大腿部で 7.983 ± 5.657mg 及び 7.431 ± 5.266mg、その他で 4.754mg 及び 4.426mg であった。

投与部位別の治験薬 1 枚ごとの推定薬物吸収率（平均値 ± 標準偏差）は、胸部で 9.9 ± 8.2%、腹部で 8.8 ± 4.6%、上腕部で 9.1 ± 6.8%、背部で 10.0 ± 5.3%、腰部で 11.1 ± 7.6%、大腿部で 10.1 ± 7.2%、その他で 6.0 %であった。

いずれの投与部位（胸部、腹部、上腕部、背部、腰部及び大腿部）においても治験薬 1 枚ごとの推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率はおおむね同程度であり、投与部位の違いによる推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率に大きな違いはないと考えられた。なお、投与部位「その他」は肩の 1 例のみと少数であったことから、推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率への影響は明確ではなかった。

2.7.6.6.6 安全性

2.7.6.6.6.1 有害事象及び因果関係が否定できない有害事象（副作用）

(1) 事象別、重症度別発現率

重症度別の有害事象発現率を表 2.7.6.6-17 に示した。

1) 事象別

安全性解析対象集団において、有害事象発現率は 78.0%（85/109 例）であった。発現率 5%以上の事象別の有害事象は、白血球数減少 19.3%（21/109 例）、下痢 12.8%（14/109 例）、白血球数増加 11.9%（13/109 例）、便秘、悪心、血小板数減少、リンパ球百分率減少が各 11.0%（12/109 例）、血中アルカリホスファターゼ増加 10.1%（11/109 例）、嘔吐、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が各 9.2%（10/109 例）、倦怠感、好中球百分率減少、単球百分率増加が各 7.3%（8/109 例）、鼻咽頭炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、好中球百分率増加、食欲減退、肺の悪性新生物が各 6.4%（7/109 例）、血中乳酸脱水素酵素増加、好塩基球百分率増加が各 5.5%（6/109 例）であった。

因果関係が否定できない有害事象発現率は 20.2%（22/109 例）で、発現率 5%以上の事象別の因果関係が否定できない有害事象はなかった。なお、因果関係が否定できない有害事象のうち、最も発現率が高かった事象は、適用部位そう痒感 4.6%（5/109 例）であった。

2) 重症度別

安全性解析対象集団において、重症度別の有害事象発現率は、軽度 29.4%（32/109 例）、中等度 22.0%（24/109 例）、高度 26.6%（29/109 例）であった。発現率 10%以上の有害事象の重症度別発現率は、下痢が軽度 11.9%、中等度 0.9%、高度 0.0%、便秘が軽度 10.1%、中等度 0.0%、高度 0.9%、悪心が軽度 7.3%、中等度 2.8%、高度 0.9%、白血球数減少が軽度 1.8%、中等度 7.3%、高度 10.1%、白血球数増加が軽度 11.9%、中等度 0.0%、高度 0.0%、血小板数減少が軽度 7.3%、中等度 2.8%、高度 0.9%、リンパ球百分率減少が軽度 6.4%、中等度 1.8%、高度 2.8%、血中アルカリホスファターゼ増加が軽度 7.3%、中等度 2.8%、高度 0.0%であった。

重症度別の因果関係が否定できない有害事象発現率は、軽度 16.5%（18/109 例）、中等度 1.8%（2/109 例）、高度 1.8%（2/109 例）であった。発現率 5%以上の因果関係が否定できない有害事象はみられなかった。なお、因果関係が否定できない有害事象のうち、最も発現率が高かった事象は、適用部位そう痒感 4.6%であり、その重症度発現率は軽度 4.6%、中等度 0.0%、高度 0.0%であった。

重症度が中等度又は高度の有害事象の多くは、SOC「臨床検査」又は「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）」に属する事象であった。「臨床検査」に属する事象は、化学療法又は原疾患によるもの、「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）」に属する事象は、原疾患の増悪によるものが多かった。

表 2.7.6.6-17　重症度別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない											
	症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無											
	全体 (n = 109)				なし (n = 50)				あり (n = 59)			
	合計 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	合計 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	合計 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)
有害事象全体	85 (78.0)	32 (29.4)	24 (22.0)	29 (26.6)	41 (82.0)	17 (34.0)	6 (12.0)	18 (36.0)	44 (74.6)	15 (25.4)	18 (30.5)	11 (18.6)
血液およびリンパ系障害	4 (3.7)	3 (2.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	3 (6.0)	3 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)
好中球減少症	2 (1.8)	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
貧血	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)
発熱性好中球減少症	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動悸	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	3 (2.8)	2 (1.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	2 (4.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
回転性めまい	2 (1.8)	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭位性回転性めまい	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼乾燥	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	42 (38.5)	33 (30.3)	6 (5.5)	3 (2.8)	19 (38.0)	16 (32.0)	3 (6.0)	0 (0.0)	23 (39.0)	17 (28.8)	3 (5.1)	3 (5.1)
下痢	14 (12.8)	13 (11.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	6 (12.0)	5 (10.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	8 (13.6)	8 (13.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	12 (11.0)	11 (10.1)	0 (0.0)	1 (0.9)	6 (12.0)	6 (12.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (10.2)	5 (8.5)	0 (0.0)	1 (1.7)
悪心	12 (11.0)	8 (7.3)	3 (2.8)	1 (0.9)	6 (12.0)	5 (10.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	6 (10.2)	3 (5.1)	2 (3.4)	1 (1.7)
嘔吐	10 (9.2)	8 (7.3)	1 (0.9)	1 (0.9)	5 (10.0)	4 (8.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	5 (8.5)	4 (6.8)	0 (0.0)	1 (1.7)
上腹部痛	3 (2.8)	3 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.0)	3 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部膨満	2 (1.8)	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹痛	2 (1.8)	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性胃炎	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
排便回数増加	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血便排泄	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
裂孔ヘルニア	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
イレウス	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)
鼠径ヘルニア	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
メレナ	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門周囲痛	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内炎	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯痛	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門出血	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.6-17　重症度別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係を問わない											
	症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無											
	全体 (n = 109)				なし (n = 50)				あり (n = 59)			
	合計 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	合計 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	合計 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	25 (22.9)	22 (20.2)	3 (2.8)	0 (0.0)	10 (20.0)	10 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (25.4)	12 (20.3)	3 (5.1)	0 (0.0)
倦怠感	8 (7.3)	7 (6.4)	1 (0.9)	0 (0.0)	3 (6.0)	3 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (8.5)	4 (6.8)	1 (1.7)	0 (0.0)
適用部位そう痒感	5 (4.6)	5 (4.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.0)	3 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位紅斑	3 (2.8)	3 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	3 (2.8)	2 (1.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	2 (4.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)
発熱	3 (2.8)	2 (1.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.1)	2 (3.4)	1 (1.7)	0 (0.0)
疼痛	2 (1.8)	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器使用部位出血	2 (1.8)	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸痛	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
異常感	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位漏出	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
局所腫脹	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
粘膜の炎症	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮腫	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器による疼痛	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	20 (18.3)	17 (15.6)	2 (1.8)	1 (0.9)	12 (24.0)	10 (20.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	8 (13.6)	7 (11.9)	1 (1.7)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	7 (6.4)	7 (6.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (10.0)	5 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎	3 (2.8)	2 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (3.4)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路感染	3 (2.8)	1 (0.9)	2 (1.8)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)
膀胱炎	2 (1.8)	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔カンジダ症	2 (1.8)	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支炎	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪囲炎	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯周炎	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚感染	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆道感染	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	7 (6.4)	5 (4.6)	2 (1.8)	0 (0.0)	6 (12.0)	4 (8.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
挫傷	2 (1.8)	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
放射線皮膚損傷	2 (1.8)	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
転倒	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
坐骨骨折	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸骨骨折	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
放射線性食道炎	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.6-17　重症度別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係を問わない											
	症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無											
	全体 (n = 109)				なし (n = 50)				あり (n = 59)			
	合計 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	合計 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	合計 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)
創傷	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	51 (46.8)	15 (13.8)	10 (9.2)	26 (23.9)	27 (54.0)	7 (14.0)	4 (8.0)	16 (32.0)	24 (40.7)	8 (13.6)	6 (10.2)	10 (16.9)
白血球数減少	21 (19.3)	2 (1.8)	8 (7.3)	11 (10.1)	13 (26.0)	2 (4.0)	3 (6.0)	8 (16.0)	8 (13.6)	0 (0.0)	5 (8.5)	3 (5.1)
白血球数増加	13 (11.9)	13 (11.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (12.0)	6 (12.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (11.9)	7 (11.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数減少	12 (11.0)	8 (7.3)	3 (2.8)	1 (0.9)	10 (20.0)	8 (16.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)
リンパ球百分率減少	12 (11.0)	7 (6.4)	2 (1.8)	3 (2.8)	6 (12.0)	3 (6.0)	1 (2.0)	2 (4.0)	6 (10.2)	4 (6.8)	1 (1.7)	1 (1.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	11 (10.1)	8 (7.3)	3 (2.8)	0 (0.0)	6 (12.0)	6 (12.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (8.5)	2 (3.4)	3 (5.1)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10 (9.2)	9 (8.3)	1 (0.9)	0 (0.0)	8 (16.0)	8 (16.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	10 (9.2)	3 (2.8)	5 (4.6)	2 (1.8)	5 (10.0)	1 (2.0)	4 (8.0)	0 (0.0)	5 (8.5)	2 (3.4)	1 (1.7)	2 (3.4)
好中球百分率減少	8 (7.3)	3 (2.8)	2 (1.8)	3 (2.8)	5 (10.0)	2 (4.0)	2 (4.0)	1 (2.0)	3 (5.1)	1 (1.7)	0 (0.0)	2 (3.4)
単球百分率増加	8 (7.3)	8 (7.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (12.0)	6 (12.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7 (6.4)	7 (6.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (8.0)	4 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.1)	3 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球百分率増加	7 (6.4)	7 (6.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (8.0)	4 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.1)	3 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	6 (5.5)	5 (4.6)	0 (0.0)	1 (0.9)	4 (8.0)	4 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.7)
好塩基球百分率増加	6 (5.5)	6 (5.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (8.5)	5 (8.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球数減少	5 (4.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (4.6)	3 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	5 (4.6)	5 (4.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.0)	3 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
C-反応性蛋白増加	4 (3.7)	2 (1.8)	2 (1.8)	0 (0.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中血陽性	4 (3.7)	4 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.0)	3 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘモグロビン減少	4 (3.7)	0 (0.0)	1 (0.9)	3 (2.8)	3 (6.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	2 (4.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
好酸球百分率増加	4 (3.7)	4 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.1)	3 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球百分率増加	4 (3.7)	4 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.0)	3 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (2.8)	2 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.7)
血中クレアチニン増加	3 (2.8)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (4.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
体温上昇	3 (2.8)	2 (1.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	3 (6.0)	2 (4.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数増加	3 (2.8)	3 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.0)	3 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好酸球百分率減少	3 (2.8)	3 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
抱合ビリルビン増加	2 (1.8)	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	2 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)
血中カリウム減少	2 (1.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	2 (4.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カリウム増加	2 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧低下	2 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	2 (4.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Confidential

表 2.7.6.6-17　重症度別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係を問わない											
	症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無											
	全体 (n = 109)				なし (n = 50)				あり (n = 59)			
	合計 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	合計 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	合計 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)
血圧上昇	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.8)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
血中尿素増加	2 (1.8)	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
総蛋白減少	2 (1.8)	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中白血球陽性	2 (1.8)	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
単球百分率減少	2 (1.8)	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中蛋白陽性	2 (1.8)	0 (0.0)	2 (1.8)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)
ヘマトクリット減少	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球数減少	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)
赤血球数減少	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌検査陽性	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	9 (8.3)	8 (7.3)	1 (0.9)	0 (0.0)	3 (6.0)	3 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (10.2)	5 (8.5)	1 (1.7)	0 (0.0)
食欲減退	7 (6.4)	6 (5.5)	1 (0.9)	0 (0.0)	3 (6.0)	3 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.8)	3 (5.1)	1 (1.7)	0 (0.0)
脱水	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
高カリウム血症	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
低カルシウム血症	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	11 (10.1)	7 (6.4)	4 (3.7)	0 (0.0)	6 (12.0)	5 (10.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	5 (8.5)	2 (3.4)	3 (5.1)	0 (0.0)
関節痛	2 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	2 (4.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋肉痛	2 (1.8)	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部痛	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋痙縮	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋力低下	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋炎	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢痛	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)
関節周囲炎	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
腱鞘炎	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
椎間板突出	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顎骨壊死	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)
軟部組織腫瘤	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)
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）	27 (24.8)	3 (2.8)	20 (18.3)	4 (3.7)	14 (28.0)	3 (6.0)	10 (20.0)	1 (2.0)	13 (22.0)	0 (0.0)	10 (16.9)	3 (5.1)
肺の悪性新生物	7 (6.4)	0 (0.0)	6 (5.5)	1 (0.9)	3 (6.0)	0 (0.0)	3 (6.0)	0 (0.0)	4 (6.8)	0 (0.0)	3 (5.1)	1 (1.7)
肺転移	3 (2.8)	2 (1.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	2 (4.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)
骨転移	2 (1.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	2 (4.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Confidential

表 2.7.6.6-17　重症度別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係を問わない											
	症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無											
	全体 (n = 109)				なし (n = 50)				あり (n = 59)			
	合計 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	合計 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	合計 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)
リンパ節転移	2 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)
胆管癌	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳癌	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪性黒色腫	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)
悪性胸水	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
肝転移	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)
皮膚転移	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)
新生物	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)
骨腫	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
形質細胞性骨髄腫	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)
胸膜中皮腫	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
直腸癌	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)
小細胞癌	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
小細胞肺癌	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪性新生物進行	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
腫瘍熱	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中枢神経系転移	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳新生物	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉癌	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝細胞癌	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	13 (11.9)	11 (10.1)	0 (0.0)	2 (1.8)	3 (6.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	10 (16.9)	9 (15.3)	0 (0.0)	1 (1.7)
傾眠	5 (4.6)	4 (3.7)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.8)	3 (5.1)	0 (0.0)	1 (1.7)
末梢性ニューロパチー	3 (2.8)	3 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
感覚鈍麻	2 (1.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
意識変容状態	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
意識レベルの低下	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
迷走神経障害	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	7 (6.4)	5 (4.6)	2 (1.8)	0 (0.0)	3 (6.0)	2 (4.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	4 (6.8)	3 (5.1)	1 (1.7)	0 (0.0)
不眠症	4 (3.7)	4 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
譫妄	2 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
落ち着きのなさ	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)

表 2.7.6.6-17　重症度別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係を問わない											
	症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無											
	全体 (n = 109)				なし (n = 50)				あり (n = 59)			
	合計 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	合計 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	合計 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)
腎および尿路障害	5 (4.6)	3 (2.8)	2 (1.8)	0 (0.0)	4 (8.0)	2 (4.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
血尿	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻尿	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿管狭窄	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱出血	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿失禁	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16 (14.7)	14 (12.8)	2 (1.8)	0 (0.0)	10 (20.0)	10 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (10.2)	4 (6.8)	2 (3.4)	0 (0.0)
呼吸困難	4 (3.7)	3 (2.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.1)	2 (3.4)	1 (1.7)	0 (0.0)
鼻出血	2 (1.8)	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
しゃっくり	2 (1.8)	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸水	2 (1.8)	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道の炎症	2 (1.8)	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
咳嗽	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喀血	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
間質性肺疾患	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
誤嚥性肺炎	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)
口腔咽頭不快感	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	16 (14.7)	15 (13.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	11 (22.0)	10 (20.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	5 (8.5)	5 (8.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑	5 (4.6)	4 (3.7)	1 (0.9)	0 (0.0)	4 (8.0)	3 (6.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	3 (2.8)	3 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.0)	3 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	2 (1.8)	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性そう痒症	2 (1.8)	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
脱毛症	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
褥瘡性潰瘍	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚乾燥	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮下出血	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
紫斑	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
乾皮症	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	4 (3.7)	2 (1.8)	1 (0.9)	1 (0.9)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.1)	1 (1.7)	1 (1.7)	1 (1.7)
血管炎	3 (2.8)	2 (1.8)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)
リンパ浮腫	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)

表 2.7.6.6-17　重症度別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係を問わない											
	症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無											
	全体 (n = 109)				なし (n = 50)				あり (n = 59)			
	合計 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	合計 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	合計 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)
製品の問題	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器沈着物の問題	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

SOC PT	因果関係が否定できない											
	症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無											
	全体 (n = 109)				なし (n = 50)				あり (n = 59)			
	合計 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	合計 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	合計 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)
有害事象全体	22 (20.2)	18 (16.5)	2 (1.8)	2 (1.8)	11 (22.0)	9 (18.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	11 (18.6)	9 (15.3)	1 (1.7)	1 (1.7)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱性好中球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
動悸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
回転性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭位性回転性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	7 (6.4)	7 (6.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (8.0)	4 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.1)	3 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
上腹部痛	3 (2.8)	3 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.0)	3 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部膨満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
排便回数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血便排泄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.6-17　重症度別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係が否定できない											
	症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無											
	全体 (n = 109)				なし (n = 50)				あり (n = 59)			
	合計 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	合計 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	合計 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)
裂孔ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
イレウス	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼠径ヘルニア	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
メレナ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門周囲痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (6.4)	7 (6.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (8.0)	4 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.1)	3 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位そう痒感	5 (4.6)	5 (4.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (6.0)	3 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
適用部位紅斑	3 (2.8)	3 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器使用部位出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
異常感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位漏出	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
局所腫脹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
粘膜の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮腫	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器による疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪囲炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯周炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.6-17　重症度別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係が否定できない											
	症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無											
	全体 (n = 109)				なし (n = 50)				あり (n = 59)			
	合計 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	合計 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	合計 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)
胆道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
放射線皮膚損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
転倒	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
坐骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸骨骨折	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
放射線性食道炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
創傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	5 (4.6)	2 (1.8)	1 (0.9)	2 (1.8)	2 (4.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	3 (5.1)	2 (3.4)	0 (0.0)	1 (1.7)
白血球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球百分率減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球百分率減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単球百分率増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球百分率増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好塩基球百分率増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ減少	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
C-反応性蛋白増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中血陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘモグロビン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好酸球百分率増加	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球百分率増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
血中クレアチニン増加	2 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (4.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Confidential

表 2.7.6.6-17　重症度別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係が否定できない											
	症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無											
	全体 (n = 109)				なし (n = 50)				あり (n = 59)			
	合計 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	合計 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	合計 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)
体温上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好酸球百分率減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
抱合ビリルビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カリウム減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カリウム増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿素増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
総蛋白減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中白血球陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単球百分率減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中蛋白陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘマトクリット減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
赤血球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌検査陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食欲減退	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脱水	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低カルシウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)
関節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋肉痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋痙縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢痛	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)
関節周囲炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腱鞘炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.6-17　重症度別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係が否定できない											
	症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無											
	全体 (n = 109)				なし (n = 50)				あり (n = 59)			
	合計 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	合計 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	合計 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)
椎間板突出	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
顎骨壊死	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
軟部組織腫瘤	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺の悪性新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺転移	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨転移	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ節転移	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆管癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪性黒色腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪性胸水	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝転移	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚転移	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
形質細胞性骨髄腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸膜中皮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
直腸癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
小細胞癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
小細胞肺癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪性新生物進行	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腫瘍熱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中枢神経系転移	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝細胞癌	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
傾眠	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性ニューロパチー	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感覚鈍麻	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
意識変容状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.6-17　重症度別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係が否定できない											
	症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無											
	全体 (n = 109)				なし (n = 50)				あり (n = 59)			
	合計 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	合計 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	合計 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)
意識レベルの低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
迷走神経障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不眠症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
譫妄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
落ち着きのなさ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻尿	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿管狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿失禁	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻出血	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
しゃっくり	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸水	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咳嗽	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喀血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
間質性肺疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
誤嚥性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	2 (1.8)	2 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身性そう痒症	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脱毛症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
褥瘡性潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮下出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.6.6-17　重症度別の有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係が否定できない											
	症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無											
	全体 (n = 109)				なし (n = 50)				あり (n = 59)			
	合計 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	合計 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)	合計 n (%)	軽度 n (%)	中等度 n (%)	高度 n (%)
紫斑	1 (0.9)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
乾皮症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
製品の問題	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器沈着物の問題	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

因果関係の判定基準：治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」、「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、治験薬との因果関係が完全に否定されないもの（「明らかに関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」）を因果関係が否定できない有害事象（副作用）として取り扱った。

04 試験総括報告書表 12.2-1 から引用

Confidential

2.7.6.6.6.2 発現時期別の有害事象発現率

安全性解析対象集団全体において、発現時期別の有害事象発現率は、「～2 週」45.0%（49/109 例）、「2 <～4 週」23.5%（24/102 例）、「4 <～6 週」8.6%（8/93 例）、「6 <～8 週」1.1%（1/91 例）、「8 <～10 週」2.9%（2/68 例）、「10 週<」3.0%（1/33 例）であった。発現率 10%以上の有害事象の発現時期別発現率は、白血球数減少が「～2 週」9.2%、「2 <～4 週」3.9%、「4 <～6 週」3.2%、「6 <～8 週」3.3%、「8 <～10 週」1.5%、「10 週<」0.0%、下痢が「～2 週」4.6%、「2 <～4 週」2.9%、「4 <～6 週」2.2%、「6 <～8 週」2.2%、「8 <～10 週」2.9%、「10 週<」0.0%、白血球数増加が「～2 週」4.6%、「2 <～4 週」4.9%、「4 <～6 週」0.0%、「6 <～8 週」2.2%、「8 <～10 週」1.5%、「10 週<」0.0%、便秘が「～2 週」5.5%、「2 <～4 週」1.0%、「4 <～6 週」1.1%、「6 <～8 週」3.3%、「8 <～10 週」0.0%、「10 週<」3.0%、悪心が「～2 週」8.3%、「2 <～4 週」1.0%、「4 <～6 週」0.0%、「6 <～8 週」0.0%、「8 <～10 週」2.9%、「10 週<」0.0%、血小板数減少が「～2 週」4.6%、「2 <～4 週」4.9%、「4 <～6 週」2.2%、「6 <～8 週」0.0%、「8 <～10 週」0.0%、「10 週<」0.0%、リンパ球百分率減少が「～2 週」3.7%、「2 <～4 週」2.0%、「4 <～6 週」0.0%、「6 <～8 週」4.4%、「8 <～10 週」1.5%、「10 週<」3.0%、血中アルカリホスファターゼ増加が「～2 週」1.8%、「2 <～4 週」2.0%、「4 <～6 週」2.2%、「6 <～8 週」0.0%、「8 <～10 週」2.9%、「10 週<」9.1%であった。発現率 5%以上の因果関係が否定できない有害事象はみられなかった。

安全性解析対象集団のうち、症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用していない患者の発現時期別の有害事象発現率は、「～2 週」48.0%（24/50 例）、「2 <～4 週」26.1%（12/46 例）、「4 <～6 週」7.1%（3/42 例）、「6 <～8 週」0.0%（0/40 例）、「8 <～10 週」2.9%（1/35 例）、「10 週<」3.0%（1/33 例）であった。

安全性解析対象集団のうち、症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用している患者の発現時期別の有害事象発現率は、「～2 週」42.4%（25/59 例）、「2 <～4 週」21.4%（12/56 例）、「4 <～6 週」9.8%（5/51 例）、「6 週<」3.9%（2/51 例）であった。

2.7.6.6.6.3 治験薬投与部位の有害事象・因果関係が否定できない有害事象

治験薬投与部位の有害事象発現率は 5.5%（6/109 例）であり、その内訳は適用部位そう痒感 4.6%（5/109 例）、適用部位紅斑 2.8%（3/109 例）であった。発現した治験薬投与部位の有害事象全て、因果関係が否定されなかったものの、いずれも重症度は軽度であった。

2.7.6.6.6.4 死亡、その他の重篤な有害事象

(1) 死亡

死亡例は 1 例みられ、死亡に至った有害事象は肺の悪性新生物（症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用していない患者）であった。原疾患の経過より病勢が進行したものと考えられ、治験薬との因果関係は否定された。

死亡例の詳細は、第 5 部に添付した総括報告書（5.3.5.2-1）の表 14.3.3-1 に示した。

(2) 死亡以外の重篤な有害事象

死亡以外の重篤な有害事象発現率を表 2.7.6.6-18 に示した。死亡以外の重篤な有害事象の詳細は、第 5 部に添付した総括報告書（5.3.5.2-1）の表 14.3.3-2 に示した。

安全性解析対象集団において、死亡以外の重篤な有害事象発現率は 31.2%（34/109 例）であり、その内訳は、肺の悪性新生物 6 例 6 件、肺転移 3 例 3 件、骨転移 2 例 3 件、悪心、尿路感染、リンパ節転移が各 2 例 2 件、頭位性回転性めまい、便秘、イレウス、肺炎、坐骨骨折、血中クレアチニン増加、脱水、四肢痛、軟部組織腫瘤、胆管癌、乳癌、悪性胸水、肝転移、皮膚転移、新生物、骨腫、形質細胞性骨髄腫、胸膜中皮腫、直腸癌、小細胞癌、小細胞肺癌、悪性新生物進行、中枢神経系転移、脳新生物、歯肉癌、肝細胞癌、感覚鈍麻、尿管狭窄、呼吸困難、リンパ浮腫が各 1 例 1 件であった。因果関係が否定できない死亡以外の重篤な有害事象は、血中クレアチニン増加、四肢痛であった。

表 2.7.6.6-18 死亡以外の重篤な有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない 症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無					
	全体 (n = 109)		なし (n = 50)		あり (n = 59)	
	件数	n (%)	件数	n (%)	件数	n (%)
死亡以外の重篤な有害事象全体	48	34 (31.2)	26	16 (32.0)	22	18 (30.5)
耳および迷路障害	1	1 (0.9)	1	1 (2.0)	0	0 (0.0)
頭位性回転性めまい	1	1 (0.9)	1	1 (2.0)	0	0 (0.0)
胃腸障害	4	4 (3.7)	1	1 (2.0)	3	3 (5.1)
悪心	2	2 (1.8)	1	1 (2.0)	1	1 (1.7)
便秘	1	1 (0.9)	0	0 (0.0)	1	1 (1.7)
イレウス	1	1 (0.9)	0	0 (0.0)	1	1 (1.7)
感染症および寄生虫症	3	3 (2.8)	2	2 (4.0)	1	1 (1.7)
尿路感染	2	2 (1.8)	1	1 (2.0)	1	1 (1.7)
肺炎	1	1 (0.9)	1	1 (2.0)	0	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	1	1 (0.9)	1	1 (2.0)	0	0 (0.0)
坐骨骨折	1	1 (0.9)	1	1 (2.0)	0	0 (0.0)
臨床検査	1	1 (0.9)	1	1 (2.0)	0	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	1	1 (0.9)	1	1 (2.0)	0	0 (0.0)
代謝および栄養障害	1	1 (0.9)	0	0 (0.0)	1	1 (1.7)
脱水	1	1 (0.9)	0	0 (0.0)	1	1 (1.7)
筋骨格系および結合組織障害	2	2 (1.8)	0	0 (0.0)	2	2 (3.4)
四肢痛	1	1 (0.9)	0	0 (0.0)	1	1 (1.7)
軟部組織腫瘤	1	1 (0.9)	0	0 (0.0)	1	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）	31	26 (23.9)	18	13 (26.0)	13	13 (22.0)
肺の悪性新生物	6	6 (5.5)	2	2 (4.0)	4	4 (6.8)
肺転移	3	3 (2.8)	2	2 (4.0)	1	1 (1.7)
骨転移	3	2 (1.8)	3	2 (4.0)	0	0 (0.0)
リンパ節転移	2	2 (1.8)	1	1 (2.0)	1	1 (1.7)
胆管癌	1	1 (0.9)	1	1 (2.0)	0	0 (0.0)
乳癌	1	1 (0.9)	1	1 (2.0)	0	0 (0.0)
悪性胸水	1	1 (0.9)	0	0 (0.0)	1	1 (1.7)
肝転移	1	1 (0.9)	0	0 (0.0)	1	1 (1.7)
皮膚転移	1	1 (0.9)	0	0 (0.0)	1	1 (1.7)
新生物	1	1 (0.9)	0	0 (0.0)	1	1 (1.7)
骨腫	1	1 (0.9)	1	1 (2.0)	0	0 (0.0)
形質細胞性骨髄腫	1	1 (0.9)	0	0 (0.0)	1	1 (1.7)

表 2.7.6.6-18　死亡以外の重篤な有害事象発現率（安全性解析対象集団）（続き）

SOC PT	因果関係を問わない 症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無					
	全体 (n = 109)		なし (n = 50)		あり (n = 59)	
	件数	n (%)	件数	n (%)	件数	n (%)
胸膜中皮腫	1	1 (0.9)	1	1 (2.0)	0	0 (0.0)
直腸癌	1	1 (0.9)	0	0 (0.0)	1	1 (1.7)
小細胞癌	1	1 (0.9)	1	1 (2.0)	0	0 (0.0)
小細胞肺癌	1	1 (0.9)	1	1 (2.0)	0	0 (0.0)
悪性新生物進行	1	1 (0.9)	0	0 (0.0)	1	1 (1.7)
中枢神経系転移	1	1 (0.9)	1	1 (2.0)	0	0 (0.0)
脳新生物	1	1 (0.9)	1	1 (2.0)	0	0 (0.0)
歯肉癌	1	1 (0.9)	1	1 (2.0)	0	0 (0.0)
肝細胞癌	1	1 (0.9)	1	1 (2.0)	0	0 (0.0)
神経系障害	1	1 (0.9)	1	1 (2.0)	0	0 (0.0)
感覚鈍麻	1	1 (0.9)	1	1 (2.0)	0	0 (0.0)
腎および尿路障害	1	1 (0.9)	1	1 (2.0)	0	0 (0.0)
尿管狭窄	1	1 (0.9)	1	1 (2.0)	0	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1 (0.9)	0	0 (0.0)	1	1 (1.7)
呼吸困難	1	1 (0.9)	0	0 (0.0)	1	1 (1.7)
血管障害	1	1 (0.9)	0	0 (0.0)	1	1 (1.7)
リンパ浮腫	1	1 (0.9)	0	0 (0.0)	1	1 (1.7)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

04 試験総括報告書表 12.3-1 から引用

2.7.6.6.6.5　その他の重要な有害事象

重篤な有害事象として報告されているもの以外のその他の重要な有害事象（著しい臨床検査値異常、治験薬の投与を中止した有害事象、重要な併用療法の追加が行われた有害事象）発現率を表 2.7.6.6-19 に示した。

安全性解析対象集団において、その他の重要な有害事象発現率は 25.7%（28/109 例）であり、その内訳は、白血球数減少 10.1%（11/109 例）、好中球数減少 4.6%（5/109 例）、ヘモグロビン減少、好中球百分率減少、リンパ球百分率減少が各 2.8%（3/109 例）、血圧上昇、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が各 1.8%（2/109 例）、胃食道逆流性疾患、嘔吐、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中乳酸脱水素酵素増加、血中カリウム減少、血小板数減少、譫妄が各 0.9%（1/109 例）であった。発現した重要な有害事象の多くは、SOC「臨床検査」に属する事象であり、化学療法又は原疾患によるものであった。

表 2.7.6.6-19　その他の重要な有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない 症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無		
	全体 (n = 109) n (%)	なし (n = 50) n (%)	あり (n = 59) n (%)
その他の重要な有害事象全体	28 (25.7)	16 (32.0)	12 (20.3)
胃腸障害	2 (1.8)	1 (2.0)	1 (1.7)
胃食道逆流性疾患	1 (0.9)	1 (2.0)	0 (0.0)
嘔吐	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.7)
臨床検査	25 (22.9)	15 (30.0)	10 (16.9)
白血球数減少	11 (10.1)	8 (16.0)	3 (5.1)
好中球数減少	5 (4.6)	3 (6.0)	2 (3.4)
ヘモグロビン減少	3 (2.8)	2 (4.0)	1 (1.7)
好中球百分率減少	3 (2.8)	1 (2.0)	2 (3.4)
リンパ球百分率減少	3 (2.8)	2 (4.0)	1 (1.7)
血圧上昇	2 (1.8)	1 (2.0)	1 (1.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (1.8)	0 (0.0)	2 (3.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.7)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.7)
血中カリウム減少	1 (0.9)	1 (2.0)	0 (0.0)
血小板数減少	1 (0.9)	1 (2.0)	0 (0.0)
精神障害	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.7)
譫妄	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.7)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

その他の重要な有害事象：重篤な有害事象として報告されているもの以外で、著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常（SOCが「臨床検査」かつ重症度が「高度」）、治験薬使用の中止、又は重要な併用治療の追加を含む処置をせざるを得なかった（処置が「あり」かつ重症度が「高度」）有害事象とした。

04 試験総括報告書表 14.3.1-26 から引用

2.7.6.6.6.6　治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象（重篤な有害事象を含む）発現率を表 2.7.6.6-20 に示した。

安全性解析対象集団において、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、11.9%（13/109例）であった。その内訳は、肺の悪性新生物 3.7%（4/109 例）、胃食道逆流性疾患、嘔吐、肺炎、坐骨骨折、血中クレアチニン増加、四肢痛、胆管癌、中枢神経系転移、脳新生物、譫妄が各 0.9%（1/109 例）であった。

表 2.7.6.6-20　治験薬の投与中止に至った有害事象発現率（安全性解析対象集団）

SOC PT	因果関係を問わない 症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無		
	全体 (n = 109) n (%)	なし (n = 50) n (%)	あり (n = 59) n (%)
治験薬の投与中止に至った有害事象全体	13 (11.9)	10 (20.0)	3 (5.1)
胃腸障害	2 (1.8)	1 (2.0)	1 (1.7)
胃食道逆流性疾患	1 (0.9)	1 (2.0)	0 (0.0)
嘔吐	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.7)
感染症および寄生虫症	1 (0.9)	1 (2.0)	0 (0.0)
肺炎	1 (0.9)	1 (2.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.9)	1 (2.0)	0 (0.0)
坐骨骨折	1 (0.9)	1 (2.0)	0 (0.0)
臨床検査	1 (0.9)	1 (2.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	1 (0.9)	1 (2.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.7)
四肢痛	1 (0.9)	0 (0.0)	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）	7 (6.4)	6 (12.0)	1 (1.7)
肺の悪性新生物	4 (3.7)	3 (6.0)	1 (1.7)
胆管癌	1 (0.9)	1 (2.0)	0 (0.0)
中枢神経系転移	1 (0.9)	1 (2.0)	0 (0.0)
脳新生物	1 (0.9)	1 (2.0)	0 (0.0)
精神障害	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.7)
譫妄	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (1.7)

事象名：MedDRA/J Ver. [redacted]

04 試験総括報告書表 12.3-2 から引用

2.7.6.6.6.7 臨床検査値の評価

安全性解析対象集団において、血液学的検査及び血液生化学検査の各検査項目について、投与前（事前検査）から各評価時点の平均値に大きな変動はみられなかった。また、尿検査の各検査項目について、投与前（事前検査）から各評価時点の間に大きな変動はみられなかった。

症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無別の結果における、血液学的検査及び血液生化学検査の各検査項目について、投与前（事前検査）から各評価時点の平均値に大きな変動はみられなかった。また、尿検査の各検査項目について、投与前（事前検査）から各評価時点の間に大きな変動はみられなかった。

2.7.6.6.6.8 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

(1) バイタルサイン

安全性解析対象集団において、バイタルサインの各項目について、投与前（事前検査）から各評価時点の平均値に大きな変動はみられなかった。また、症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無別の結果における、バイタルサインの各項目について、投与前（事前検査）から各評価時点の平均値に大きな変動はみられなかった。

因果関係が否定できないバイタルサインの異常変動はみられなかった。

(2) 12 誘導心電図

安全性解析対象集団の 12 誘導心電図の異常所見の有無について、投与前（事前検査）と各評価時点の間に大きな変動はみられなかった。また、症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無別の結果についても、12 誘導心電図の異常所見の有無について投与前（事前検査）と各評価時点の間に大きな変動はみられなかった。

本治験において、12 誘導心電図の異常変動はみられなかった。

2.7.6.6.7 結論

FAS における VAS 値（平均値）は、投与前（27.1mm）から 21 日目付近まで経時的に減少し、以降 56 日目までは 15～19mm の範囲で推移した。

FAS における患者満足度が「満足」以上の割合は、6 週後（67.0%）まで経時的に増加し、以降 12 週後まで 60～80%の範囲で推移した。

FAS における医師満足度が「満足」以上の割合は、6 週後（71.4%）まで経時的に増加傾向で、以降 12 週後まで 65～90%の範囲で推移した。

FAS における痛みの強度尺度が「軽度」以下の割合は、投与前（62.4%）から 3 週後（79.4%）まで経時的に増加し、以降 12 週後まで 70～95%の範囲で推移した。

FAS における睡眠の質が「まあまあ眠れる」以上の割合は、投与前（85.3%）から 3 週後（91.8%）まで増加傾向で、以降 12 週後まで 90%程度を維持した。

FAS における 1 日のアセトアミノフェンレスキュー量（平均値）は、治験薬投与開始以降大きく変動することはなく、56 日目までは 75～160mg の範囲で推移した。また、FAS におけるアセトアミノフェンレスキュー回数（平均値）は、治験薬投与開始以降 84 日目まで大きく変動することはなく 1 回未満で推移した。なお、中央値は全て 0.0 回であった。

各患者の各投与量の最終測定時点における血漿中ジクロフェナク濃度（平均値）は、投与量 75mg で 22.1ng/mL、投与量 150mg で 40.2ng/mL、投与量 225mg で 57.2ng/mL であり、投与量におおむね比例して増加した。

各測定時点における投与量を 75mg に換算した血漿中ジクロフェナク濃度（平均値）は、1、4、8 及び 12 週後で同程度であり、血漿中ジクロフェナク濃度は治験薬投与 1 週後以降定常状態に達していると考えられた。また、各患者の最終測定時における投与量を 75mg に換算した血漿中ジクロフェナク濃度（平均値）も、1、4、8 及び 12 週後と同程度であり、最終測定時においても定常状態にあると考えられた。

測定時点を問わず、各投与部位（胸部、腹部、上腕部、背部、腰部、大腿部、その他）における投与量を 75mg に換算した血漿中ジクロフェナク濃度に大きな差はみられなかった。また、投与部位 2 部位以上でも単一投与部位（胸部、腹部、上腕部、背部、腰部、大腿部、その他）の濃度と同程度であった。よって、投与部位の違いによる血漿中ジクロフェナク濃度に大きな違いはないと考えられた。

安全性解析対象集団において、有害事象発現率は 78.0%（85/109 例）であった。発現率 5%以上の事象別の有害事象は、白血球数減少、下痢、白血球数増加、便秘、悪心、血小板数減少、リンパ球百分率減少、血中アルカリホスファターゼ増加、嘔吐、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、倦怠感、好中球百分率減少、単球百分率増加、鼻咽頭炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、好中球百分率増加、食欲減退、肺の悪性新生物、血中乳酸脱水素酵素増加、好塩基球百分率増加であった。因果関係が否定できない有害事象発現率は 20.2%（22/109 例）で、発現率 5%以上の事象別の因果関係が否定できない有害事象はみられなかった。

重症度別の有害事象発現率は、軽度 29.4%（32/109 例）、中等度 22.0%（24/109 例）、高度 26.6%（29/109 例）であった。重症度が中等度又は高度の有害事象の多くは、SOC「臨床検査」又は「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）」に属する事象であった。

安全性解析対象集団において、発現時期別の有害事象発現率は、「～2 週」45.0%（49/109 例）、「2 <～4 週」23.5%（24/102 例）、「4 <～6 週」8.6%（8/93 例）、「6 <～8 週」1.1%（1/91 例）、「8 <～10 週」2.9%（2/68 例）、「10 週<」3.0%（1/33 例）であった。いずれの事象も、治験薬の長期投与に伴い、発現率が遅発的に上昇する傾向はみられなかった。症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無別における検討でも、安全性解析対象集団と同様の結果であった。

死亡例は 1 例にみられ、死亡に至った有害事象は、肺の悪性新生物であった。治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

死亡以外の重篤な有害事象は 34 例に 48 件みられ、因果関係が否定できない死亡以外の重篤な有害事象は、血中クレアチニン増加、四肢痛であった。

以上より、がん疼痛患者への HP-3150 1～3 枚 1 日 1 回反復経皮投与は、がん疼痛に対して有効であり、効果の持続が認められ、安全性に大きな問題はないと考えられた。血漿中ジクロフェナク濃度は、投与量におおむね比例して増加し、治験薬投与 1 週後以降定常状態に達していると考えられた。また、投与部位の違いによる血漿中ジクロフェナク濃度に大きな違いはないと考えられた。

2.7.6.6.8 付録

表 2.7.6.6-21　投与部位別の治験薬 1 枚ごとの推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率の記述統計量（薬物動態解析対象集団）

表 2.7.6.6-21　投与部位別の治験薬 1 枚ごとの推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率の記述統計量
（薬物動態解析対象集団）

投与部位		ジクロフェナクナトリウム			ジクロフェナク
		薬物残存量 (mg)	推定薬物吸収量 (mg)	推定薬物吸収率 (%)	推定薬物吸収量 (mg)
胸部 (n = 24)	枚数	26	26	26	26
	平均値	71.040	7.806	9.9	7.267
	標準偏差	6.541	6.431	8.2	5.986
	変動係数	9.2	82.4	82.4	82.4
	中央値	71.025	7.463	9.5	6.947
	最小値	51.815	0.000	0.0	0.000
	最大値	79.379	27.460	34.6	25.563
腹部 (n = 24)	枚数	28	28	28	28
	平均値	71.830	6.958	8.8	6.477
	標準偏差	3.597	3.619	4.6	3.369
	変動係数	5.0	52.0	51.7	52.0
	中央値	71.938	6.773	8.6	6.305
	最小値	59.833	1.995	2.5	1.857
	最大値	77.130	19.442	24.5	18.099
上腕部 (n = 13)	枚数	13	13	13	13
	平均値	71.686	7.208	9.1	6.710
	標準偏差	5.428	5.409	6.8	5.036
	変動係数	7.6	75.0	74.8	75.0
	中央値	73.079	5.552	7.0	5.168
	最小値	56.428	3.233	4.1	3.010
	最大値	75.892	22.847	28.8	21.268
背部 (n = 23)	枚数	25	25	25	25
	平均値	70.863	7.839	10.0	7.297
	標準偏差	4.144	4.233	5.3	3.941
	変動係数	5.8	54.0	53.7	54.0
	中央値	70.225	7.700	9.9	7.168
	最小値	61.415	0.000	0.0	0.000
	最大値	78.605	17.710	22.4	16.486
腰部 (n = 10)	枚数	12	12	12	12
	平均値	70.308	8.754	11.1	8.149
	標準偏差	5.900	6.036	7.6	5.619
	変動係数	8.4	68.9	68.9	68.9
	中央値	72.559	6.717	8.5	6.252
	最小値	60.080	1.311	1.7	1.220
	最大値	76.614	19.045	24.1	17.729
大腿部 (n = 7)	枚数	7	7	7	7
	平均値	70.992	7.983	10.1	7.431
	標準偏差	5.990	5.657	7.2	5.266
	変動係数	8.4	70.9	71.5	70.9
	中央値	72.362	6.763	8.5	6.296
	最小値	60.554	1.123	1.4	1.045
	最大値	78.002	17.371	22.3	16.171
その他 [a)] (n = 1)	枚数	1	1	1	1
	平均値	74.371	4.754	6.0	4.426
	標準偏差	-	-	-	-
	変動係数	-	-	-	-
	中央値	74.371	4.754	6.0	4.426
	最小値	74.371	4.754	6.0	4.426
	最大値	74.371	4.754	6.0	4.426

a：肩

04 試験総括報告書表 14.2.9-2 から引用

2.7.6.7 参考文献

1) ムンディファーマ株式会社: ノルスパンテープ 5mg, 同テープ 10mg, 同テープ 20mg 申請資料概要. 2.7.6.4.1.1: p. 591-678.
2) ムンディファーマ株式会社: ノルスパンテープ 5mg, 同テープ 10mg, 同テープ 20mg 申請資料概要. 2.7.6.4.1.2: p. 679-764.
3) ヤンセンファーマ株式会社: トラムセット配合錠 申請資料概要. 2.7.6.6: p. 125-72.
4) ヤンセンファーマ株式会社: ワンデュロパッチ 0.84mg, 同パッチ 1.7mg, 同パッチ 3.4mg, 同パッチ 5mg, 同パッチ 6.7mg 申請資料概要. 2.7.6.1: p. 9-80.
5) ヤンセンファーマ株式会社: ワンデュロパッチ 0.84mg, 同パッチ 1.7mg, 同パッチ 3.4mg, 同パッチ 5mg, 同パッチ 6.7mg 申請資料概要. 2.7.6.2: p. 81-172.
6) 日本新薬株式会社: トラマールカプセル 25mg, 同カプセル 50mg 申請資料概要. 2.7.6.1: p. 5-44.
7) 日本新薬株式会社: トラマールカプセル 25mg, 同カプセル 50mg 申請資料概要. 2.7.6.2: p. 45-97.
8) 日本新薬株式会社: トラマールカプセル 25mg, 同カプセル 50mg 申請資料概要. 2.7.6.3: p. 98-149.
9) 日本新薬株式会社: トラマールカプセル 25mg, 同カプセル 50mg 申請資料概要. 2.7.6.4: p. 150-215.
10) ヤンセンファーマ株式会社: タペンタ錠 25mg, 同錠 50mg, 同錠 100mg 申請資料概要. 2.7.6.37: p. 927-52.