

審議結果報告書

平成21年11月25日
医薬食品局審査管理課

[販売名] ロキソニンS、ロキソ、リファインS

[一般名] ロキソプロフェンナトリウム水和物

[申請者] 第一三共ヘルスケア株式会社

[申請年月日] 平成20年6月30日

[審議結果]

平成21年11月25日に開催された一般用医薬品部会において、下記の承認条件を付した上で本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

[承認条件]

承認後、少なくとも3年間の安全性に関する製造販売後調査を実施すること。

審査報告書

平成 21 年 8 月 10 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名]	ロキソニン S、ロキソ、リファイン S
[一般名]	ロキソプロフェンナトリウム水和物
[申請者]	第一三共ヘルスケア株式会社
[申請年月日]	平成 20 年 6 月 30 日
[申請区分]	一般用医薬品 区分 (2)
[特記事項]	特になし
[審査担当部]	一般薬等審査部

審査結果

平成 21 年 8 月 10 日作成

[販売名] ロキソニン S、ロキソ、リファイン S
[一般名] ロキソプロフェンナトリウム水和物
[申請者] 第一三共ヘルスケア株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 6 月 30 日
[成分・分量] 1 日最大量 3 錠中 ロキソプロフェンナトリウム水和物 204.3mg
(無水物として 180mg)

[審査結果]

医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目は、以下の効能・効果、用法・用量のもとで一般用医薬品として承認して差し支えないと判断した。なお、以下の条件を付すことが適当であると判断した。

[効能・効果] 頭痛・歯痛・抜歯後の疼痛・咽喉痛・耳痛・関節痛・神経痛・腰痛・筋肉痛・肩こり痛・打撲痛・骨折痛・ねんざ痛・月経痛（生理痛）・外傷痛の鎮痛
悪寒・発熱時の解熱

[用法・用量] 成人（15 歳以上）症状があらわれた時、1 回 1 錠をなるべく空腹時をさけて服用する。通常 1 日 2 回までとするが、再度症状が現れた場合には 3 回目を服用できる。服用間隔は 4 時間以上おくこと。

承認条件

承認後、少なくとも 3 年間の安全性に関する製造販売後調査を実施すること。

審査報告

平成 21 年 8 月 10 日

1. 品目の概要

[販売名]	ロキソニン S、ロキソ、リファイン S
[申請者]	第一三共ヘルスケア株式会社
[申請年月日]	平成 20 年 6 月 30 日
[成分・分量]	1 日最大量 3 錠中 ロキソプロフェンナトリウム水和物 204.3mg (無水物として 180mg)
[申請時の効能・効果]	頭痛・歯痛・抜歯後の疼痛・咽喉痛・耳痛・関節痛・神経痛・腰痛・ 筋肉痛・肩こり痛・打撲痛・骨折痛・ねんざ痛・月経痛(生理痛)・外 傷痛の鎮痛 悪寒・発熱時の解熱
[申請時の用法・用量]	成人(15 歳以上) 1 回 1 錠、1 日 3 回を限度とし、なるべく空腹時を避 けて服用する。服用間隔は 4 時間以上おくこと。

2. 提出された資料の概略及び審査の概略

本品目については、一般用医薬品専門協議における議論を踏まえ、医薬品医療機器総合機構(以下、機構)において審査がなされた。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付、20 達第 8 号)の規定により、指名した。

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本申請品目は、非ステロイド性鎮痛消炎剤(以下、NSAIDs)であるロキソプロフェンナトリウム水和物の医療用医薬品「ロキソニン錠」を同一の成分・分量にて新一般用医薬品とするものである。

ロキソプロフェンナトリウム水和物は、三共株式会社(現 第一三共株式会社)により創製されたプロドラッグタイプのフェニルプロピオン酸系の NSAIDs である。医療用医薬品として、慢性関節リウマチ、変形性関節症などの炎症・疼痛疾患、手術後・外傷後などの疼痛疾患ならびに急性上気道炎などの有熱疾患等において同効対照薬との比較試験等を行い、昭和 61 年 3 月 1 日に「ロキソニン錠」、「ロキソニン細粒」として承認された。承認後 6 年間の市販後使用成績調査において、有効性及び安全性が確認されたことから、平成 5 年 9 月 8 日に再審査結果が通知された。市販後使用成績調査期間中の第 3 次調査終了時に、特に問題となる副作用が認められなかったことから、急性上気道炎を対象とする臨床試験が実施され、平成 9 年 6 月 5 日に効能・効果の承認を追加で取得した。歯痛については、日本口腔外科学会より歯・歯周疾患に起因する疼痛に対する適応拡大を求める要望書が厚生労働大臣宛に提出され、適応外使用に関する医療実態の調査や文献等の調査結果から本成分の臨床的有用性は医薬学上公知であると考えられ、新たな臨床試験

を実施することなく平成 17 年 12 月 22 日に追加効能・効果の承認を取得した。現在の効能・効果は以下のとおりである。

① 下記疾患並びに症状の消炎・鎮痛

関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、歯痛

② 手術後、外傷後並びに抜歯後の鎮痛・消炎

③ 下記疾患の解熱・鎮痛

急性上気道炎（急性気管支炎を伴う急性上気道炎を含む）


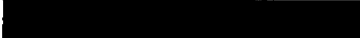


本品を一般用医薬品とすることの意義として、申請者は、本成分は 22 年間に亘る医療用医薬品としての使用実績により、有効性及安全性に関する知見が蓄積されていること、本成分を一般用医薬品とすることにより、従来的一般用医薬品における解熱鎮痛成分であるアセトアミノフェン、アスピリン、イブプロフェンを主とする製剤に加え、副作用の軽減を期待できる製剤として新たな選択肢が増えることを述べている。また、多数の NSAIDs が海外で既にスイッチ OTC 化されている点からも本剤が一般用医薬品にふさわしいと考えられること、剤形は医療用医薬品でも汎用されており、一般用医薬品として服用しやすいことから錠剤を選択したことが説明された。

海外では、医療用医薬品として 26 カ国で販売されているが、一般用医薬品としては発売されていない。

ロ. 物理化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

本剤は「ロキソニン錠」と同一の製剤である。規格及び試験方法は、医療用の承認内容を基とし、一部 15 局に準じた記載に改められた。

ハ. 安定性に関する資料

本項については、医療用医薬品とは異なる包装形態（包装：
、）を追加する予定であるため、それに関する安定性試験が追加された。いずれの包装形態においても、通常の保存状態で 3 年以上安定であることが示された。

ニ. 薬理作用に関する資料

本項については、医療用医薬品申請時の試験成績が資料概要中にまとめられており、新たな試験は行われていない。

ホ. 吸収・分布・代謝・排泄に関する資料

本項についても、医療用医薬品申請時の試験成績が資料概要中にまとめられており、新たな試験は行われていない。

ヘ. 毒性に関する資料

本項については、一般用医薬品とするに際し、医療用医薬品申請時の単回経口投与毒性試験で高い感受性を示した系統のラットを用いて、ロキソニン錠を用いた単回経口投与毒性試験が実施

された。その他のロキソプロフェンナトリウム水和物の単回及び反復投与経口毒性試験は医療用医薬品申請時の成績が資料概要中にまとめられている。

ト. 臨床試験に関する資料

本項については、医療用医薬品申請時の臨床試験成績及び市販後調査結果が本申請の資料概要中にまとめられており、新たな試験は行われていない。以下にその概略を記す。

医療用初回申請時及び急性上気道炎の効能追加時に国内 216 施設において臨床試験が実施され、有効性解析対象例は 1,836 例（一般臨床試験 882 例、二重盲検比較試験 954 例）であった。各疾患別の改善率（「改善」以上）は、慢性関節リウマチ 26.9%（102/379 例）、変形性関節症 61.9%（164/265 例）、腰痛症 70.5%（148/210 例）、肩関節周囲炎 56.0%（42/75 例）、頸肩腕症候群 62.1%（54/87 例）、手術後疼痛 79.1%（53/67 例）、外傷後疼痛 73.9%（34/46 例）、抜歯後疼痛 80.0%（284/355 例）、急性上気道炎 68.8%（242/352 例）であり、全体で 61.2%（1,123/1,836 例）であった。承認後 6 年間の市販後調査においては、890 施設より 11,511 例の症例が収集され、有効性解析対象症例は 9,822 例であった。各疾患別の改善率（改善以上）は、慢性関節リウマチ 46.2%（398/862 例）、変形性関節症 66.6%（641/962 例）、腰痛症 71.2%（1,556/2,186 例）、肩関節周囲炎 69.1%（237/343 例）、頸肩腕症候群 67.6%（418/618 例）、手術後疼痛 90.1%（1,150/1,276 例）、外傷後疼痛 89.5%（357/399 例）、抜歯後疼痛 89.8%（2,804/3,121 例）であり、全体では 77.4%（7,561/9,767 例）であった。

安全性については、医療用初回申請時の臨床試験において、総投与例 1,763 例のうち 1,700 例について解析された。副作用発現例は 163 例、副作用発現率は 9.6%であった。主な副作用の症状は、他の NSAIDs 同様、消化管障害（87 例、5.1%）、浮腫を主とした一般的全身症状（34 例、2.0%）、皮膚・皮膚付属器障害（20 例、1.2%）であった。市販後調査では、6 年間の副作用発現症例率は 2.0%（232/11,511 例）で、主な副作用は消化管障害（157 例、1.4%）、浮腫を主とした一般的全身障害（38 例、0.3%）、肝臓・胆管系障害（13 例、0.1%）、皮膚・皮膚付属器障害（12 例、0.1%）であった。また、急性上気道炎の効能追加時の臨床試験においては、副作用は 275 例中 14 例（5.1%）に認められた。症状の種類は、消化器管障害（8 例、2.9%）、眠気を主とする精神障害（2 件、0.7%）、一般的全身症状（顔面のほてり及び顔面浮腫、3 例、1.1%）などであった。

機構は、消化器系症状及び浮腫の発現について、本剤及び他の NSAIDs による発現状況を精査し、安全性の観点から本剤と既存の NSAIDs とを比較考察すること、特に浮腫については、臨床現場では高頻度に発生しているように感じるとの懸念が専門委員から示されたため、浮腫の発現部位（全身性あるいは局所）など本剤に特異的な傾向の有無についても調査することを求めた。申請者からは、本剤の最近 5 年間の胃腸障害及び浮腫に関する自発報告件数が示された。年間の推定処方患者数は 4,500 万人から 4,900 万人で推移しており、胃腸障害の報告件数は年間 55~73 件、浮腫・腫脹は 24~38 件となっており、処方件数に対してこれらの副作用の報告件数は非常に少ないことが説明された。また、非臨床試験におけるロキソプロフェンナトリウム水和物とイブプロフェンの比較結果から、ロキソプロフェンナトリウムは経口投与後胃粘膜刺激作用の弱い未変化体のまま消化管から吸収され、主に肝臓で活性代謝物となるプロドラッグであり、薬理効果（解熱作用、鎮痛作用、抗炎症作用）と胃腸障害作用の用量比である安全係数は、イブプロフ

エンと比べ、ロキソプロフェンの方が高いことが説明された。さらに、イブプロフェン製剤である「ブルフェン」と「ロキソニン」のインタビューフォームに示されている承認時以降の調査における胃腸障害の発現件数率を比較すると、「ロキソニン」の方が低い傾向にあることが説明された。一方、浮腫については、NSAIDsに共通して見られる副作用として知られていること、「ブルフェン」よりも「ロキソニン」で発現件数率がやや高い傾向にあるが、顔面浮腫 0.24%以外はいずれの症状も 0.1%以下で発現率の高いものではないこと、浮腫の発生部位は顔面を主要な部位として、その他四肢等への発生は見られるものの本剤に特異的な傾向は見られないこと、症状の程度は軽度から中程度であったことが説明された。

機構はこれらの回答及び専門協議での議論も踏まえ、本剤を一般用医薬品とするに際し、消化器系症状及び浮腫の副作用に対する十分な注意喚起と情報提供が必要であると判断し、申請者に使用上の注意及び薬剤師向け情報提供資料を適切に整備することを求めた。更に、機構は本剤が頓用であること及び副作用への懸念から、包装単位は小包装とすることを求めた。申請者からは 1 箱 12 錠までとすることが回答され、機構はこれを了承した。

◎効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定根拠

効能・効果について

承認基準に示されている効能・効果を踏襲し設定された。

用法・用量について

申請時の用法・用量は、承認基準と同様に、「成人（15 歳以上）1 回 1 錠、1 日 3 回を限度とし、なるべく空腹時を避けて服用する。服用間隔は 4 時間以上おくこと。」とされていた。しかし、医療用では下表のように効能・効果に応じて用法・用量が分けて設定されており、解熱効能に対しては「原則として 1 日 2 回まで」とされている。

効能又は効果	用法及び用量
①下記疾患並びに症状の消炎・鎮痛 関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、歯痛	効能又は効果①・②の場合 通常、成人にロキソプロフェンナトリウム（無水物として）1 回 60mg、1 日 3 回経口投与する。
②手術後、外傷後並びに抜歯後の鎮痛・消炎	頓用の場合は、1 回 60～120mg を経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。また、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。
③下記疾患の解熱・鎮痛 急性上気道炎（急性気管支炎を伴う急性上気道炎を含む）	効能又は効果③の場合 通常、成人にロキソプロフェンナトリウム（無水物として）1 回 60mg を頓用する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、原則として 1 日 2 回までとし、1 日最大 180mg を限度とする。また、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。

機構は、本剤の用法・用量について、従来の一般用解熱鎮痛薬と同様に医療用での最大服用回数を設定するのではなく、医療用と同様に効能・効果に応じて分けて設定することが適切と考えた。すなわち、用法・用量を以下の①及び②に分けるものである。

- ① 鎮痛効能に対しては「1日3回まで」とする
- ② 解熱効能については「1日2回まで」とする。ただし、症状の改善が見られない場合には、3回目を服用することができる。

②のように設定した理由は、医療用において「1日最大180mgを限度とする」とされていること、症状が改善したか否かを使用者が適切に判断できると考えられるためである。この用法・用量について専門協議で意見を求めた。これに対し、専門委員からは、①効能・効果を用法・用量に応じて設定することは、一般の使用者に混乱を招く恐れがあること、②本剤の有効性を考慮すると、一般用医薬品の対象となる症状は1日2回の服用で改善される可能性が高いこと、③しかし医療用で最大180mgまで服用できるとされていることから、原則1日2回までだが、症状が一旦治まっても再度現れた場合には3回目を服用できることが明確になるような用法・用量を設定すべきであること、等の意見が示された。更に、現在の一般用解熱鎮痛薬の用法・用量の記載は、頓用であることが一般の使用者にわかりにくいことから、その点も明確にした方がよいとの意見が示された。機構は、この専門協議での議論を踏まえ、再度申請者に用法・用量を検討するように求めたところ、効能・効果にかかわらず、統一した用法・用量として以下のように設定された。

成人（15歳以上） 症状があらわれた時、1回1錠をなるべく空腹時をさけて服用する。通常1日2回までとするが、再度症状が現れた場合には3回目を服用できる。服用間隔は4時間以上おくこと。

また、本剤による治療は原因治療ではなく、対症療法であることが情報提供資料に明記された。機構はこれらを了承した。

使用上の注意について

「使用上の注意」は当初、医療用ロキソニン錠の使用上の注意及び再審査資料に基づき、既存の一般用解熱鎮痛薬を参考に設定されていた。

機構は、ト項に記載した議論を踏まえ、特に「消化器系症状」及び「むくみ」に対する注意喚起を十分に行う必要があると判断し、この方策について申請者に検討を求めた。申請者からは、以下の対応が示された。まず、「使用上の注意」の「相談すること」の「2. 次の場合は直ちに服用を中止し、この文書を持って医師、歯科医師又は薬剤師に相談してください」において、既存の一般用解熱鎮痛薬では「次の症状が現れた場合」の一覧表の中に消化器が関連する症状やむくみが記載されているが、本剤では第1項目として、他の症状に関する注意とは別に独立して、「消化性潰瘍及びむくみが現れた場合は服用を中止すること、まれに消化管出血などの重篤な症状が起こることがあり、その場合は医師の診療を受けること」が記載された。また、薬剤師向け情報資料には本剤はこれらの症状について特に注意喚起を行っている旨が記載された。

機構は、さらに、情報提供資料に、アスピリン喘息を生じる可能性のある成分や本剤と併用すべきではない解熱鎮痛成分を具体的に例示すること、本剤服用時のアルコールの摂取に関する注

意をわかりやすく記載することなどを求めたところ、申請者からこれらに対応した案が示された。
機構はこれらを了承した。

3. 総合評価

以上のような検討を行った結果、機構は提出された申請内容について、以下の効能・効果、用法・用量において本品を承認して差し支えないと判断した。なお、以下の条件を付すことが適当であると判断する。

[効能・効果] 頭痛・歯痛・抜歯後の疼痛・咽喉痛・耳痛・関節痛・神経痛・腰痛・筋肉痛・肩こり痛・打撲痛・骨折痛・ねんざ痛・月経痛（生理痛）・外傷痛の鎮痛
悪寒・発熱時の解熱

[用法・用量] 成人（15歳以上）症状があらわれた時、1回1錠をなるべく空腹時をさけて服用する。通常1日2回までとするが、再度症状が現れた場合には3回目を服用できる。服用間隔は4時間以上おくこと。

承認条件

承認後、少なくとも3年間の安全性に関する製造販売後調査を実施すること。