

審査報告書

平成 17 年 11 月 9 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] ロキソニン錠 ロキソニン細粒 オロロックス内服液 60mg ロブ
錠 ロキペイン錠 60mg スリノフェン錠 ロキソプロフェンナトリ
ウム錠「クニヒロ」60mg コバロキニン錠 レトラック錠 60mg ロ
キソマリン錠 ロゼオール錠 ロゼオール細粒 ロキフラン錠 ロ
キフラン細粒 ツルメリン錠 カンファタニン錠 ロルフェナミン
錠 ロルフェナミン細粒 ロキソート錠 ケンタン錠 ²¹ケンタン細
粒 ²²ウナスチン錠 ²³リンゲリーズ錠 ²⁴ロキフェン錠 60mg ²⁵シラブ
ル錠 ²⁶ロキプロナール錠
- [一 般 名] ロキソプロフェンナトリウム
- [申 請 者 名] 三共株式会社 太田製薬株式会社(現 テイコクメディックス株式
会社) 大原薬品工業株式会社 共和薬品工業株式会社 グレラン製
薬株式会社(現 あすか製薬株式会社) 皇漢堂製薬株式会社 小林化
工株式会社 株式会社三和化学研究所 大正薬品工業株式会社
辰巳化学株式会社 長生堂製薬株式会社 鶴原製薬株式会社 東
和薬品株式会社 日本医薬品工業株式会社(現 日医工株式会社)
日新製薬株式会社 ²¹メディサ新薬株式会社 ²²株式会社模範薬品研究
所(現 メルク・ホエイ株式会社) ²³株式会社陽進堂 ²⁴株式会社龍角散
²⁵大洋薬品工業株式会社 ²⁶寿製薬株式会社
- [申 請 年 月 日] ~ ²⁴平成 16 年 5 月 21 日
²⁵ ²⁶平成 16 年 5 月 24 日
- [剤 型 ・ 含 量] ~ ~ ²² ~ ²⁶1 錠中にロキソプロフェンナトリウムを無
水物として 60mg 含有する。
²¹細粒 1g 中にロキソプロフェンナトリウムを無水物として
100mg 含有する。
1 包 (10mL) 中にロキソプロフェンナトリウムを無水物として 60mg
含有する。
- [申 請 区 分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
- [特 記 事 項] 「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」(平成 11 年 2 月 1

日付 研第 4 号 医薬審第 104 号、厚生省健康政策局研究開発振興課長及
び医薬安全局審査管理課長通知) に基づく申請
新薬審査第三部

[審査担当部]

審査結果

平成 17 年 11 月 9 日

[販 売 名] ロキソニン錠 ロキソニン細粒 オロロックス内服液 60mg ロブ
錠 ロキペイン錠 60mg スリノフェン錠 ロキソプロフェンナトリ
ウム錠「クニヒロ」60mg コバロキニン錠 レトラック錠 60mg ロ
キソマリン錠 ロゼオール錠 ロゼオール細粒 ロキフラン錠 ロ
キフラン細粒 ツルメリン錠 カンファタニン錠 ロルフェナミン
錠 ロルフェナミン細粒 ロキソート錠 ケンタン錠²¹ケンタン細
粒²² ウナスチン錠²³ リングリーズ錠²⁴ ロキフェン錠 60mg²⁵ シラブ
ル錠²⁶ ロキプロナール錠

[一 般 名] ロキソプロフェンナトリウム

[申 請 者 名] 三共株式会社 太田製薬株式会社(現 テイコクメディックス株式
会社) 大原薬品工業株式会社 共和薬品工業株式会社 グレラン製
薬株式会社(現 あすか製薬株式会社) 皇漢堂製薬株式会社 小林化
工株式会社 株式会社三和化学研究所 大正薬品工業株式会社
辰巳化学株式会社 長生堂製薬株式会社 鶴原製薬株式会社 東
和薬品株式会社 日本医薬品工業株式会社(現 日医工株式会社)
日新製薬株式会社 ²¹メディサ新薬株式会社 ²²株式会社模範薬品研究
所(現 メルク・ホエイ株式会社)²³ 株式会社陽進堂 ²⁴株式会社龍角散
²⁵大洋薬品工業株式会社 ²⁶寿製薬株式会社

[申 請 年 月 日] ~ ²⁴平成 16 年 5 月 21 日

²⁵ ²⁶平成 16 年 5 月 24 日

[審 査 結 果]

提出された資料、公表文献等から本剤の歯痛に対する有効性及び安全性は確認されているものと判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効 能 ・ 効 果]

(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）

（下線部追加、波線部変更）

[用法・用量]

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。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。

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。

(下線部追加)

審査報告(1)

平成17年11月2日作成

・申請品目

- [販売名] ロキソニン錠 ロキソニン細粒 オロロックス内服液 60mg ロブ錠 ロキペイン錠 60mg スリノフェン錠 ロキソプロフェンナトリウム錠「クニヒロ」60mg コバロキニン錠 レトラック錠 60mg ロキソマリン錠 ロゼオール錠 ロゼオール細粒 ロキフラン錠 ロキフラン細粒 ツルメリン錠 カンファタニン錠 ロルフェナミン錠 ロルフェナミン細粒 ロキソート錠 ケンタン錠²¹ケンタン細粒²²ウナスチン錠²³リングリーズ錠²⁴ロキフェン錠 60mg²⁵シラブル錠²⁶ロキプロナル錠
- [一般名] ロキソプロフェンナトリウム
- [申請者名] 三共株式会社 太田製薬株式会社(現 テイコクメディックス株式会社) 大原薬品工業株式会社 共和薬品工業株式会社 グレラン製薬株式会社(現 あすか製薬株式会社) 皇漢堂製薬株式会社 小林化工株式会社 株式会社三和化学研究所 大正薬品工業株式会社 辰巳化学株式会社 長生堂製薬株式会社 鶴原製薬株式会社 東和薬品株式会社 日本医薬品工業株式会社(現 日医工株式会社) 日新製薬株式会社²¹メディサ新薬株式会社²²株式会社模範薬品研究所(現 メルク・ホエイ株式会社)²³株式会社陽進堂²⁴株式会社龍角散²⁵大洋薬品工業株式会社²⁶寿製薬株式会社
- [申請年月日] ~²⁴平成16年5月21日
²⁵²⁶平成16年5月24日
- [剤型・含量] ~ ~ ²²~²⁶1錠中にロキソプロフェンナトリウムを無水物として60mg含有する。
²¹細粒1g中にロキソプロフェンナトリウムを無水物として100mg含有する。
1包(10mL)中にロキソプロフェンナトリウムを無水物として60mg含有する。
- [申請時効能・効果] (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)
(下線部追加、波線部変更)

[申請時用法・用量] 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。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。

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。

・提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（機構）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は下記のようなものであった。

1．起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

本剤の有効成分であるロキソプロフェンナトリウムは三共株式会社において創製されたプロピオン酸系の非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs）で、消化管から吸収された後に活性体へ変換されるプロドラッグ型の経口剤であり、本邦では、1986 年3 月に「(1) 慢性関節リウマチ、変形性関節症等の消炎・鎮痛、(2) 手術後、外傷後並びに抜歯後の鎮痛・消炎」の効能・効果で承認を取得し、1993 年9 月に再審査が終了し、1997 年6 月には、効能の追加として「(3) 急性上気道炎の解熱・鎮痛」の効能・効果で承認されている。なお、関節リウマチについては、2002 年4 月に開催された日本リウマチ学会総会にて Rheumatoid Arthritis の和名が「慢性関節リウマチ」から「関節リウマチ」へ変更されたことを受け、本申請で「関節リウマチ」に整備・変更された。

本剤の歯科領域における効能は「抜歯後の鎮痛・消炎」であるが、消炎・鎮痛作用が強く、また効果発現までの時間が短いこと等から、本邦の医療現場において「抜歯後の鎮痛・消炎」以外の疼痛（歯髄膜炎に伴う疼痛など）にも広く使用されている。

日本口腔外科学会は、歯・歯周疾患に起因する疼痛に対する本剤の適応拡大を求める要望書を平成 15 年 10 月に厚生労働省に対して提出した。

このような状況を踏まえ、申請者は、文献調査等を行った結果、本剤の「歯痛」に対する有効性及び安全性は医学薬学上公知であると認められると判断し、平成 11 年 2 月 1 日付 研第 4 号及び医薬審第 104 号（「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」厚生省健康政策局研究開発振興課長及び医薬安全局審査管理課長通知）に基づき、臨床試験を実施することなく、今般、製造承認事項一部変更承認申請を行った。

歯痛に対する適応を持つ類薬としては、アスピリン、インドメタシン、メフェナム酸等を有効成分とする製剤が本邦で既に承認されている。

2005 年 10 月現在、ロキソプロフェンナトリウムはアジア、南米を中心に 20 カ国で使用されており、その適応症は、急性上気道炎の効能追加を行っていない国があるものの、その適応症以外

は本邦と同一である。なお、今回の申請に際しては、品質に関する資料、非臨床に関する資料（薬理試験成績、薬物動態試験成績、毒性試験成績）は新たに提出されていない。

2．臨床に関する資料

< 提出された資料の概略 >

本試験では、新たな臨床試験は実施されず、以下のような成書、公表論文、ガイドライン等が参考資料として提出された。

（１）国内成書、公表文献等

本剤が歯科領域において有用であることを示す国内の資料として以下の資料が提出された。これらの資料の中には、歯科領域で使用される抗炎症鎮痛薬の薬理作用及びその作用機序がまとめられ、酸性鎮痛消炎薬である本剤の薬効及び副作用並びに歯科領域での適応症及び抗菌薬との併用に関する注意事項等が記載されている。また、歯痛の発現機序、歯痛を伴う歯科疾患、歯痛の治療法等が述べられ、その中で歯科領域の疼痛に対して一般的に用いられる鎮痛薬、主に酸性鎮痛消炎薬（本剤を含む）の使用法が記載されている（5.3.6-1～8）。

申請者は、歯痛に対する鎮痛消炎剤として本剤が有効であり、実際に本剤が使用されている現状について説明した。

[提出された資料]

5.3.6-1：和田攻他編，*図解救急・応急処置ガイド*，文光堂，p38-39，2000

5.3.6-2：雨宮義弘監修，*歯科医のための痛みの診断・治療マニュアル*，医歯薬出版株式会社，p12-13，1999

5.3.6-3：日野原重明監修，*看護のための最新医学講座 第23巻 歯科口腔系疾患*，中山書店，p86-87，2001

5.3.6-4：石田甫他編，*歯科薬理学 第4版*，医歯薬出版株式会社，p354，p467，1997

5.3.6-5：小椋秀亮監修，*現代歯科薬理学 第3版*，医歯薬出版株式会社，p439，p442-443，1998

5.3.6-6：石川達也他編，*歯・顎・口腔 痛みの臨床*，医歯薬出版株式会社，p122-126，1997

5.3.6-7：五十嵐治義編，*チェックポイント式歯科薬理学 第2版*，砂書房，p217，2001

5.3.6-8：佐々木次郎他，*歯科におけるくすりの使い方 2003-2006*，デンタルダイヤモンド社，p116-117，p132-133，2003

（２）外国の治療ガイドライン

国内の歯痛に関する治療ガイドラインは存在しないため、カナダ及び米国の治療ガイドラインが収集された。

カナダにおいて、医療関係者及び患者が、特別な状況下において適切な口腔治療の意思決定ができるようにするため The Canadian Collaboration on Clinical Practice Guidelines in Dentistry により作成された治療指針があり、治療目標、急性根尖性歯周炎の定義、特徴、除外症例、推奨される治療法、推奨されない治療法の各項目が記載されており、NSAIDs の使用については、「患者に対しては手術前もしくは手術直後に鎮痛剤を適切に服用させるべきであり、痛みをコントロールさ

せるために必要に応じて継続させるべきである」と記載されている(5.3.6-9)。

米国において、プラーク形成に伴う歯肉炎、慢性歯周炎及び他の臨床症状に関する治療法を示した American Academy of Periodontology のポジション・ペーパーがあり、プラークによる歯肉炎の炎症には、デンタルリンス等のプラークコントロール、非外科的・外科的歯根創面切除が有効とされ、歯科治療における薬物治療については、1.慢性歯肉炎の治療に抗生物質を投与するにあたっては、薬理的原則に従うべきである、2. 全般的に、はがれや根面平滑化に対する付随療法として抗菌剤 doxycycline を用いても歯周炎の改善には限界がある、3. NSAIDs を長期間服用すると、胃腸障害、出血、腎不全、肝不全、中枢神経系攪乱、血小板凝結阻害、出血時間の延長、骨髄障害、高血圧といった副作用が発生する可能性がある、4. 抗生物質、NSAIDs、抗菌剤 doxycycline といったものを定期的に服用する必要はない、と記載されている(5.3.6-10)。

[提出された資料]

5.3.6-9 : *J Canadian Dental Association*, 69: 161, 2003

5.3.6-10 : *J Periodontol*, 72: 1790-800, 2001

(3) 国内の臨床試験報告

抜歯術後、疼痛を訴える患者を対象とし、本剤 60mg (C-60) と本剤 120mg (C-120) 及びメフェナム酸 (M-500) の 3 群間二重盲検比較試験を実施した。解析対象例は 275 例であり、その内訳は C-60 群 85 例、C-120 群 93 例、M-500 群 97 例であった。鎮痛効果は、「有効」以上の有効率は C-60 群 88.2%、C-120 群 91.4%、M-500 群 79.4% であり、C-120 群が M-500 群に比し、有意に優れていた (χ^2 検定 : $p < 0.05$ 、 $p < 0.01$) が C-60 群では有意差は認められなかった。安全性解析対象例は 276 例であり、その内訳は C-60 群 85 例、C-120 群 94 例、M-500 群 97 例であった。C-60 群又は C-120 群の副作用は、胃痛、腹痛、下痢、眠気、頭重感、発疹が発現したが、重篤例、処置を要した症例は認められなかった (5.3.5-1)。

外来患者及び入院患者のうち鎮痛剤の投与が必要であった男性 149 名、女性 151 名の計 300 名が対象となり、疼痛発現時にロキソニン 60mg の 1 錠ないし 2 錠を内服した。投与対象は抜歯後 134 例 (44.6%) がもっとも多く、歯根膜炎 59 例 (19.7%)、口腔外科手術後 26 例 (8.7%) 等であった。全般改善度は、歯冠周囲炎、外傷においてすべての症例が改善以上であり、症例数の多かった抜歯後、歯根膜炎、口腔外科手術後、歯髄炎等がそれぞれ 90/134 例 (92.5%)、33/59 例 (89.8%)、19/26 例 (84.6%) の改善率を示した。しかし、一般的な消炎・鎮痛剤だけでは症状の改善を得にくい顎関節症、神経痛においては 3/9 例 (66.6%)、1/6 例 (33.3%) と低い改善率であった。なお、ロキソニン投与患者においては、副作用と考えられる症状は出現しなかった (5.3.5-2)。

[提出された資料]

5.3.5-1 : 内田安信他, *歯科薬物療法*, 3: 32-48, 1984

5.3.5-2 : 中川清昌他, *Progress in Medicine*, 9: 1348-1351, 1989

(4) 安全性に関する資料

本剤の副作用として皮膚症状と胃腸障害が指摘され、またニューキノロン系抗菌剤と本剤との併用により痙攣誘発が認められることがあることが記載されている(5.3.6-4、5、7)。

NSAIDs は生体に起こった炎症反応を抑制する目的で使用される薬物で、あくまで対症療法であり、NSAIDs を使用する場合には、NSAIDs 投与により感染症を不顕化したり、発熱をマスクしたりすることがあるため常にその炎症の原因を検討し、その原因を除去するという治療方針が求められると記載されている(5.4.1-3: 佐々木次郎他, 歯科におけるくすりの使い方 2003-2006, デンタルダイヤモンド社, p134-135, 2003)。

[提出された資料]

5.3.6-4 : 石田甫他編, 歯科薬理学 第4版, 医歯薬出版株式会社, p354, p467, 1997

5.3.6-5 : 小椋秀亮監修, 現代 歯科薬理学 第3版, 医歯薬出版株式会社, p439, p442-443, 1998

5.3.6-7 : 五十嵐治義編, チェックポイント式歯科薬理学 第2版, 砂書房, p217, 2001

< 機構における審査の概略 >

(1) 効能・効果について

機構は、今回の申請効能・効果である歯痛と既存の効能・効果である抜歯後疼痛について、発現機序、発現期間、治療法、併用される薬剤等について両疾患の差異を比較考察するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。疼痛の発現機序は、抜歯後疼痛では主に外科的侵襲に起因するのに対し、歯痛は化学的、物理的な侵害刺激及び細菌感染による炎症が原因となる。疼痛の発現原因の詳細については、抜歯後疼痛では抜歯そのものによる術後痛と抜歯窩の治癒不全による疼痛がある。一方、歯痛の発現原因となる疾患は、齶蝕、歯髄炎及び歯周炎(根尖性歯周組織炎、辺縁性歯周炎(歯槽膿漏含む)及び智歯周炎)であり、疼痛の発現原因の詳細については、齶蝕では象牙質に加えられた化学的、物理的な侵害刺激が象牙細管内の組織液の移動を伴い、それによって象牙芽細胞突起の変性・移動が生じ、突起と接触する知覚神経終末に刺激が伝達され、さらに象牙芽細胞下神経叢を通して歯髄内の知覚神経線維を興奮させることにより発現する。

歯髄炎では齶蝕(細菌感染)、切削や外傷による露髄、化学的刺激等の外来の侵害刺激等で疼痛が発現し、知覚神経興奮及びアセチルコリン、ノルアドレナリン、サブスタンス P、カルシトニン遺伝子関連神経ペプチドといった神経伝達物質が関与している。

根尖性歯周組織炎では齶蝕が進行し、歯髄に細菌感染が広がり感染根管となり、さらに炎症が歯根膜にも波及する場合とリーマーやバーによる機械的刺激による穿孔等が原因となる炎症で疼痛が発現する。

辺縁性歯周組織炎における疼痛では歯周歯肉および歯周ポケットでの炎症(歯周病)による歯根露出に伴う象牙質の知覚過敏及び咬合異常等による歯根膜の炎症が原因となる。

智歯周炎では智歯が萌出する際に歯冠部にできたポケット内の感染により生じた炎症が周囲組織に拡大し、鈍痛や激痛が生じる。

疼痛の発現期間は、歯痛と抜歯後疼痛でほぼ類似しており、歯痛に対しては原因により一過性（齲蝕）から比較的長期間（歯髄炎、根尖性歯周組織炎等）となり、抜歯後疼痛に関しても抜歯翌日までに消失するものからドライソケット形成等抜歯窩の治癒不全により 1 週間ほど継続する場合がある。

疼痛の治療法に関しては、歯痛では原因疾患の治療である切削あるいは排膿路確保等の歯髄（外科的）処置に続発した疼痛においては鎮痛消炎薬が使用される。また、細菌感染による炎症に由来した疼痛への投薬の主たる薬物は抗菌薬であり、それと併用して炎症の緩解と鎮痛作用を目的として鎮痛消炎薬が使用される。一方、抜歯後疼痛は治療に続発した疼痛であることから、鎮痛消炎薬により疼痛を除去する。また、歯痛および抜歯後疼痛ともに、必要に応じて殺菌あるいは細菌感染の予防目的でも抗菌薬は併用される。

疼痛の種類に関しては、歯痛は原因疾患により急性および慢性疼痛の両者が存在し、抜歯後疼痛では急性の術後痛が主である。

歯痛の治療においては炎症の原因を検討し、原因、症状に応じて治療薬の種類、投薬量および期間を調整する必要があるが、実際の臨床現場においては、いわゆる歯痛に対する投薬と抜歯後疼痛に対する投薬では厳格な使い分けはなされておらず、鎮痛と消炎を期待して投与されているのが現状である。

機構は、歯痛の発現原因となる疾患ごとで、本剤の効果が異なることはないか、薬理的な機序も含めて考察するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。歯髄炎は齲蝕による歯髄の細菌感染を原因とする場合が多く、細菌感染を原因とする歯髄炎および歯周炎において、活性アミン類、血漿キニン類、エイコサノイド等が炎症ケミカルメディエーターとして作用し、血管の拡張、血管透過性の亢進、白血球の遊走、疼痛の発生、疼痛閾値の低下、平滑筋の収縮を惹起し、疼痛を発現させる。また、物理化学的あるいは機械的刺激による象牙芽細胞の変性及び破壊がおこると共に、同時に歯髄内の微小循環系の血流変化、血管拡張及び血管透過性が亢進するため、炎症性細胞浸潤が起こる。このときに歯髄腔内圧の増加、循環障害による虚血やアシドーシスが疼痛の増感因子として作用する。本剤は、シクロオキシゲナーゼ阻害剤として、炎症ケミカルメディエーターの 1 つであるプロスタグランジンの合成を阻害し、プロスタグランジンが作用する血管拡張、血管透過性亢進及び痛覚過敏（疼痛閾値の低下）を抑えることにより、疼痛発現を抑制するものと考えられることから、物理化学的あるいは機械的刺激による知覚神経を介した歯痛ではなく、細菌感染あるいは物理化学的刺激により誘発された炎症による歯痛が適用となり、歯髄炎及び歯周炎（根尖性歯周組織炎、辺縁性歯周炎（歯槽膿漏含む）および智歯周囲炎）に起因した歯痛が治療対象となる。

機構は、歯痛に対しては原因疾患の治療が最優先であり、本剤による疼痛治療のみ行うことは、不適切であると考え。また、歯痛の原因疾患は単一でなく、疼痛の発生機序も疾患ごとに異なっているが、本剤の薬理作用により、歯髄炎及び歯周炎等の疾患による疼痛を緩和することは可能であると考え、歯痛を本剤の効能・効果として追加することは妥当であると判断した。

（２）用法・用量について

今回の申請効能・効果における用法・用量を既承認用法・用量と同様に設定することの妥当性

について、機構は申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。歯痛と既承認効能である抜歯後疼痛は、疼痛を惹起する原因は異なるものの、NSAIDs の投与によりプロスタグランジン産生を抑制する同様の作用機序によって疼痛が寛解することから、抜歯後疼痛の用法・用量、並びに臨床現場での使用状況を勘案して設定した。また、抜歯後疼痛患者に対する投与の実態については、再審査期間（1986年3月～1992年2月）における使用成績調査で収集した11511例のうち、抜歯後疼痛患者への投与症例3137例（27.3%）において、1日量に関しては、180mg/日の症例が最多の37.6%（1180/3137例）を示し、次いで120mg/日が29.9%（939/3137例）、また投与期間については1日だけの症例が63.0%（1977/3137例）であったことから、本剤の用法・用量は「1回60mg、1日3回経口投与する。頓用の場合は、1回60～120mgを経口投与する」とすることが妥当であると判断した。

機構は、設定された用法・用量は既承認の抜歯後疼痛に対する用法・用量と同一であり、現在までの使用経験等に基づいて設定されていることから大きな問題はないと考える。

（3）歯痛に対する本剤の使用について

機構は、歯痛の重症度とNSAIDsの有効性の関連性について申請者に説明を求めた。

申請者は、器質的異常を伴う歯痛の重症度は、知覚神経を興奮させる物理化学的あるいは機械的刺激の強度および細菌感染や物理化学的刺激による炎症の程度（ケミカルメディエーターの種類、放出量およびその受容体の感受性）により影響を受けること、さらに歯痛以外の疼痛と同様、個人差が存在し、また個体により状況・環境（精神的な要因）で痛みが異なることから、歯痛の重症度とNSAIDsの効果の関連性を一概に説明することはできず、また歯痛に関してはその重症度とNSAIDsの効果との関連性を研究した報告・文献はない旨を説明した。

NSAIDsでは十分な効果が得られない歯痛やその治療法について、機構は申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。歯痛には、肉眼的、X線的に診断できる器質的異常及び機能異常を伴う歯痛と、肉眼でもX線写真でも器質的疾患が認められない歯痛があり、前者では、齲蝕、歯周炎及び歯髄炎が、後者では、筋性歯痛、神経血管性歯痛、内臓性歯痛、神経疾患性歯痛、上顎洞性歯痛、顎性歯痛といった関連痛、心因性疼痛及び神経因性疼痛が含まれる。後者は総称して非歯原性歯痛と称され、原因疾患への治療あるいは薬物治療が施行されるため、NSAIDs等鎮痛消炎薬の治療対象外である（福田 謙一他、*歯界展望*, 101: 337-42, 2003）。

機構は、非歯原性歯痛であるが歯痛を主訴として歯科を受診した患者の場合においては、原因疾患が正確に診断・治療されないまま無効なNSAIDsの投薬や増量が行われるおそれがあると推察する。非歯原性歯痛の原因疾患には歯科の診療範囲を越えるものがあり、医科との連携が必要であると考えられることから、歯科における適切な原因疾患診断のために必要な方策については、情報提供等の是非も含め、専門協議にて検討することとしたい。

（4）薬物相互作用について

機構は、歯科領域において本剤との併用が多い薬剤について相互作用の可能性及び留意すべき事項について申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤と併用される可能性の最も高い薬剤は抗菌薬であり、ニューキノロン系抗菌薬は本剤との併用により痙攣が認められることがあるため、併用注意として現行の添付文書に記載しているが、ニューキノロン系以外の抗菌薬としては、ペニシリン系、セフェム系、マクロライド系を用いることが適当であると考えられ、また歯科外来患者の中には、血栓症に対してクマリン系抗凝血剤、糖尿病にスルホニル尿素系血糖降下剤、関節リウマチにメトトレキサート、躁病にリチウム製剤、高血圧症にチアジド系利尿薬がそれぞれ投与されていることが予想され、本剤との併用により併用薬の作用を増強あるいは減弱させることがあるため、併用注意として現行の添付文書に記載済みであると説明した。

機構は以上について了承するが、歯科領域における本剤の適正使用については関連学会等においても積極的に対応することが望まれる。

(5) 提出された文献選択の妥当性について

提出された資料の収集・検索方法を説明し、資料等の選択の妥当性について説明するよう、機構は申請者に求めた。

申請者は、JAPICDOC（1979～2005年）、医中誌（1983～2005年）、JMEDPLUS（1981～2005年）、およびMEDLINE（1958～2005年）のデータベースを用いて、ロキソプロフェン関連かつ歯痛等についてキーワード検索を行い、資料の選択に関しては、抜歯後疼痛に関する報告、症例報告、非臨床試験報告及び健康人に対する投与の報告は一律に不採用としたと回答した。

機構は、選別の内容を確認した結果、提出された資料の選択について問題はないものと判断した。

(6) 安全性について

機構は、歯科領域における本剤使用例での安全性について考察するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の再審査期間（1986年3月～1992年2月）での使用成績調査で収集した11511例のうち、抜歯後疼痛患者への投与症例は3137例（27.3%）であり、うち副作用発現件数は30件（0.96%）と報告され、内訳としては消化器症状が21件（0.67%）と最も多く、以下精神症状（眠気）4件（0.13%）、皮膚症状2件（0.06%）、全身障害・泌尿器障害・神経系障害が各1件（0.03%）であった。眠気はすべて抜歯後疼痛の患者で発現していたが、承認時までの調査結果の8件（0.47%）よりは低率であった。また他のいずれの事象も使用成績調査での発現頻度に比し低率であった。

再審査期間終了以降（1992年4月～2004年3月）歯科領域における副作用報告は92例137件であった。1日投与量は、60mgが31例、120mgが23例、180mgが26例との報告があり、投与量による副作用報告例数の違いは認められなかった。歯痛について見ても、1日投与量は60mgから180mgまで様々であり（不明1例）、投与量による安全性の問題は認められなかった。頓用が明らかであった症例は92例中14例であり、そのうち10例が1回投与の報告で、服用後速やかに発現した副作用報告が多いことが推察された。

副作用症例の原因疾患として抜歯後疼痛が37例52件と最も多く、それに次いで歯痛の11例15件が多かった。なお、原因疾患により副作用の種類の偏りは認められなかった。

歯科領域における重篤な報告例は 44 例 58 件であり、そのうちショック・アナフィラキシーショックが 14 例 14 件（15%）、喘息が 10 例 10 件（11%）あり、本剤全体の副作用発現状況と比べて歯科領域での報告割合が多かった。喘息例では死亡例 2 例 2 件の報告があり、それぞれ抜歯後疼痛のため気管支喘息患者に投与した例と、歯痛のためにアスピリン喘息患者に投与した例であった。死亡例以外の他の重篤例もすべて喘息患者もしくは喘息の既往を持った患者であり、禁忌もしくは慎重投与の患者であった。

ショックについては、1993 年 2 月に添付文書の使用上の注意に記載しており、2003 年 3 月にアナフィラキシー様症状を追記している。喘息に関しては、従来から禁忌の項に「アスピリン喘息又はその既往歴のある患者」、慎重投与の項に「気管支喘息の患者」を記載し、2001 年 2 月には重大な副作用の項に「喘息発作：喘息発作等の急性呼吸障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。」を記載して、既に注意喚起を行っており、以降は歯科領域における重篤な喘息の報告は 2002 年 5 月の 1 例のみであるが、今後とも発現状況を注意深く観察し、必要に応じて適正使用の啓発などの措置を行うこととしている

歯科領域では、臨床検査等の実施頻度は低いと予測されるが、本剤投与時の臨床検査値異常に関する現時点までのデータについて、機構は申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。ロキソニン錠・同細粒の承認時までの使用成績調査および「急性上気道炎」効能追加承認時の臨床検査値異常についての J-ART を用いて集計された調査結果では、副作用調査症例数の合計は 13486 例で、副作用発現例数は 409 例（3.03%）、このうち臨床検査値異常は 44 例（0.33%）であったが、歯科領域における臨床検査値異常は認められなかった。なお、臨床検査値異常の内訳は、AST (GOT) 上昇 16 件（0.12%）、ALT (GPT) 上昇 17 件（0.13%）、Al-P 上昇 2 件（0.01%）、LDH 上昇 2 件（0.01%）、白血球増多・白血球減少・好酸球増多・好中球減少各 1 件（0.01%）、BUN 上昇 5 件（0.04%）、クレアチニン上昇 2 件（0.01%）であった。さらに、再審査期間終了以降の期間（1992 年 4 月～2004 年 3 月）に MedDRA/J を用いた集計では、本剤による副作用として 1850 例 2856 件の報告があり、そのうち臨床検査値異常は 264 例 483 件、歯科領域における副作用報告は 92 例 137 件で、うち臨床検査値異常は 5 件であった。内訳は、CRP 上昇 1 件、ALT (GPT) 上昇 1 件、血圧低下 2 件及び白血球数増多 1 件であり、歯科領域に特有のものではなかった。

本剤が歯科での処方の場合、医科での診療環境との相違により、特に副作用の観察と診療が十分に行われないことが考えられることから、機構はこの対応策について申請者に説明を求めた。

申請者は、添付文書以外の情報提供及び注意喚起の方法として、特に 1. NSAIDs の副作用の種類、2. アスピリン喘息、3. 問診の徹底と服薬指導の重要性、の 3 項目に重点をおき、これらの情報をまとめた資料を作成予定であり、安全性情報の周知徹底を図る旨を述べた。

口腔内の疼痛で食事量が減少する可能性のある状態で、本剤の胃腸障害のリスクが増加しないか、機構は申請者に考察を求めた。

申請者は、本薬の空腹時、少量の食事後、通常量の食事後投与における胃腸障害の発生率を比較したデータが無いため、本薬に関する食事量と胃腸障害との関係は明確ではないが、一般的に、NSAIDsは胃粘膜保護作用を有するprostaglandin (PG) I₂、PGE₂の合成まで阻害することから、胃

腸障害を引き起こしやすく空腹時投与は回避した方がより望ましいと考える。したがって、食事が減少する状態においては、胃粘膜保護のため可能な限り流動性食品（スープ、牛乳等）を摂取した後に服用するといった服薬指導の重要性を喚起する旨を説明した。

NSAIDsの副作用として心血管病変リスクの増大が指摘されているが、本剤による心血管病変リスク及び薬理的に考え得る作用機序について、機構は申請者に説明を求めた。

申請者は、NSAIDsの心血管系障害は薬理的知見においてPGI₂/thromboxane A₂ (TxA₂)不均衡説 (FitzGerald GA et al, *Proc Natl Acad Sci USA*, 96: 272-277, 1999) 及びPG産生抑制に依存する腎機能抑制による血圧上昇に起因する説 (Pope JE et al, *Arch Intern Med*, 153: 477-484, 1993、Johnson AG et al, *Annals Intern Med*, 121:289-300, 1994) 等が考えられており、本剤の有効成分であるロキソプロフェンナトリウムの活性代謝物trans-OH体のCOX-1/COX-2阻害は非選択的であり、PGI₂/TxA₂不均衡説の観点から心血管系障害を引き起こす可能性は低く、また血圧上昇説の点から懸念されるPG産生抑制を介した腎機能障害に関しては、薬理作用 (COX阻害作用) の延長であり、ロキソプロフェンナトリウムが他のNSAIDsと比較して腎機能障害作用が強いとは考えられない旨を説明した。

本剤を含むNSAIDsの心血管病変は、どのような因子がリスクファクターになりうるのか、機構は申請者に説明を求めた。

申請者は、リスクファクターとしては動脈硬化性心血管系障害の既往あるいは冠動脈疾患の危険因子を複数有する患者への投与及び高用量、長期間投与が推察されると説明した。

機構は以上について了承するが、感染症等による歯痛に対しては、NSAIDs投与により原因疾患進行に伴う症状をマスクすることがあり、特に抗悪性腫瘍剤や免疫抑制作用を有する薬剤等と併用する場合にも感染症による症状が顕在化しないことが大きな問題になる可能性があるため、歯痛に対する原因治療がなされないままNSAIDsを投与することは適切でないと考える。したがって機構は、本剤を歯痛に使用する医師及び歯科医師には、歯痛への原因治療を促すことが必須であり、患者の背景を踏まえ、全身性の疾患等を併発されている場合は、その治療及び併用中の薬剤に対して注意が必要であると考え、また処方医等を通じて患者に、十分服薬指導を行うことが必要であると考えた。

・機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び判断

本申請については、平成11年2月1日付研第4号及び医薬審第104号(「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」厚生省健康政策局研究開発振興課長及び医薬安全局審査管理課長通知)に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

・機構の総合評価

提出された資料(公表文献等)から、「歯痛」に対する有効性及び安全性は、医学薬学上公知であると判断する。

しかしながら、更なる注意喚起の必要性等については、専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。

専門協議での検討を踏まえて、特に問題がないと判断できる場合には、本剤の追加適応を承認して差し支えないと考える。

審査報告（２）

平成 17 年 11 月 8 日作成

専門協議における検討を踏まえ、医薬品医療機器総合機構（機構）において、以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1．医療現場に対する情報提供について

歯痛を主訴とした心因性疼痛及び神経因性疼痛等の非歯原性歯痛の患者においては、原因疾患が正確に診断・治療されないまま不適切な NSAIDs の投薬や増量が行われる可能性があり、また非歯原性歯痛の原因疾患には歯科の診療範囲を超える可能性が考えられることから、機構は該当する診療科での対応の必要性について申請者の見解を求めた。

申請者は、非歯原性歯痛においては原因疾患の診断・治療が歯科の診療範囲を超える場合があるため、添付文書（案）の【使用上の注意】重要な基本的注意に「消炎鎮痛剤による治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること」及び「原因療法があればこれを行い、本剤を漫然と投与しないこと」と記載されていることから、非歯原性歯痛に対する継続的な注意喚起が可能と考えており、さらに歯痛への適応拡大にあたり歯科領域へは別途、配布する情報提供文書を作成し、「非歯原性歯痛に対しては治療対象外であるため、原因疾患の治療を考慮して下さい」と明記し、日本口腔外科学会、日本歯科医師会等とも協力し、注意喚起を行う旨を説明した。

歯痛の効能・効果追加に際し歯科領域を含めすべての医療現場に情報提供が必要と考えられるが、機構はその対応について申請者の見解を求めた。

申請者は、歯科領域の医療現場に対して注意すべき事項を記載した本剤の情報提供文書を配布し、歯科領域の関連学会とも協力し、周知徹底を行い、歯科領域以外の医療機関へは、追加効能・効果に関する情報提供を行う旨を説明した。

機構は、以上について了承し、本剤の承認により、特に新たな問題が生じる可能性は低く、本剤に対して再審査期間を設定する必要はないと判断した。

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を下記のように整備し、本剤の歯痛への追加適用を承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果]

(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）

（下線部追加、波線部変更）

[用法・用量]

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。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。

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。

(下線部追加)