

審議結果報告書

平成 17 年 11 月 28 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ロキソニンパップ 100mg
[一 般 名] ロキソプロフェンナトリウム
[申 請 者] リードケミカル株式会社
[申請年月日] 平成 15 年 6 月 27 日

[審 議 結 果]

平成 17 年 11 月 24 日に開催された医薬品第一部会において、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。なお、本品目は生物由来製品又は特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 6 年とし、製剤は毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

審査報告書

平成 17 年 11 月 8 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]	ロキソニンパップ 100mg
[一 般 名]	ロキソプロフェンナトリウム
[申 請 者 名]	リードケミカル株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 15 年 6 月 27 日
[剤 型 ・ 含 量]	10 cm × 14 cm (膏体 10 g / 140 cm ²) 中にロキソプロフェンナトリウム 113.4mg (無水物として 100 mg) を含有する貼付剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (3) 新投与経路医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審 査 担 当 部]	新薬審査第三部

審査結果

平成 17 年 11 月 8 日

[販 売 名] ロキソニンパップ 100mg
[一 般 名] ロキソプロフェンナトリウム
[申 請 者 名] リードケミカル株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 15 年 6 月 27 日
[審 査 結 果]

提出された資料から変形性関節症、筋肉痛、外傷後の腫脹・疼痛に対する本剤の有効性及び安全性が示されたと判断する。

有効性については、国内第 相比較試験の成績等から示されたと判断する。安全性については、類薬と比較して特に問題となるものはないと考えるが、長期に投与することも否定できないため使用実態下における安全性に関して製造販売後調査において確認する必要があると考える。

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] 下記疾患並びに症状の消炎・鎮痛
 変形性関節症、筋肉痛、外傷後の腫脹・疼痛
[用 法 ・ 用 量] 1 日 1 回、患部に貼付する。

審査報告（１）

平成 17 年 10 月 21 日作成

１．品目の概要

[販 売 名]	ロキソニンパップ（申請時）
[一 般 名]	ロキソプロフェンナトリウム
[申 請 者 名]	リードケミカル株式会社
[申請年月日]	平成 15 年 6 月 27 日
[剤型・含量]	10 cm × 14 cm（膏体 10 g / 140 cm ² ）中にロキソプロフェンナトリウム 113.4mg（無水物として 100 mg）を含有する貼付剤
[申請時効能・効果]	下記疾患並びに症状の消炎・鎮痛 変形性関節症、筋肉痛、外傷後の腫脹・疼痛
[申請時用法・用量]	1 日 1 回、患部に貼付する。

２．提出された資料の概略及び審査の概略

本品目にかかる審査は国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター（審査センター）において開始されたが、平成 16 年 4 月 1 日に医薬品医療機器総合機構（機構）が設立され、その審査が移行されたことから、本報告においては、審査センターにおける照会・判断等についても機構の名称に統一し、記載している。

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抗炎症薬（NSAIDs）であり、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である。本邦において、ロキソプロフェンナトリウムを有効成分とする経口剤（ロキソニン[®]錠）は、1986 年に慢性関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群の消炎・鎮痛、手術後、外傷後並びに抜歯後の鎮痛・消炎を適応として承認され、その後、1997 年に急性上気道炎の解熱・鎮痛の適応を取得している。

申請者は、整形外科領域における局所の疼痛疾患で比較的皮膚表面から近い部分に患部が限局すると考えられる変形性関節症、筋肉痛、外傷後の腫脹・疼痛を効能・効果とする水性経皮吸収型貼付剤（貼付剤）の開発に着手し、今般、臨床試験成績等を踏まえて、本剤の有効性及び安全性が示されたと判断し、製造承認申請を行った。

NSAIDs 貼付剤の類薬としては、インドメタシン、ケトプロフェン等を有効成分とする製剤が本邦で既に承認されている。

ロキソプロフェンナトリウムの錠剤は、現在、韓国、アルゼンチン、メキシコ等アジア、南米を中心に 20 ヶ国で炎症及び疼痛性疾患の治療に使用されているが、ロキソプロフェンナトリウムの貼付剤は海外において開発されていない（2005 年 9 月現在）。

なお、審査の過程において、申請者より、製剤の販売名について、リスクマネージメントの観

点から、本剤 1 枚あたりの有効成分含量 (100mg) を申請時販売名に付与し、「ロキソニン®パップ 100mg」に変更するとの申し出があり、機構は了承した。

ロ．物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

< 提出された資料の概略 >

本剤は、日本薬局方 (日局) 「ロキソプロフェンナトリウム」を有効成分とする経皮吸収型貼付剤であるため、原薬に関する資料は省略されている。

製剤設計においては、粘着剤や湿潤剤などを適宜変化させた 6 種の処方について、安定性、放出性、接着性 (初期接着性、持続接着性) 及び製造適性 (展延性、保型性) の検討を行い、その結果を踏まえ基剤の処方決定された。容器施栓系として、遮光性を有する紙、ポリエチレン及びアルミニウム箔をラミネートしたフィルムの袋 (アルミ袋) を用い、気密包装とされた。

製剤の規格及び試験方法として、性状 (色、におい、形状)、確認試験、純度試験 (類縁物質)、製剤試験 (質量試験、形状試験及び粘着力試験) 及び含量 (HPLC 法による定量法) が設定されている。確認試験には薄層クロマトグラフ法を採用し、純度試験として、液体クロマトグラフ法の面積自動積分法により、特定の類縁物質 2 種 (類縁物質 I: ■■■%以下、類縁物質 II: ■■■%以下)、その他の類縁物質 (いずれも ■■■%以下)、総類縁物質質量 (■■■%以下) を規定している。

< 審査の概略 >

機構は、試験方法として検討しながら採用しなかった放出試験について、規格として設定しなくとも有効性及び安全性に係る品質保証に問題はないか申請者の見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。経皮吸収型消炎鎮痛製剤の場合、製剤から薬物が放出される速度よりも皮膚表面のバリアーである角質層を通る透過速度の方が非常に遅いため、放出試験は必ずしもバイオアベイラビリティの指標にならないケースが多く (森本雍憲, *Therapeutic Research*, 11(3), 662-667, 1990、森本雍憲ら, *医薬品研究*, 30(11), 556-558, 1999)、本剤の場合においても放出試験における放出率に比べてヒトに 24 時間貼付後の製剤に残存する薬物量から算出した吸収率が低かったことより、放出速度はヒトでの吸収率を反映しないものと考えられる。また、品質確保の観点において、■■■■■を用いて行った放出試験の結果から、放出速度と■■■■■に■■■■■が確認されたことから、■■■■■の評価により放出速度を類推することが可能と考えられ、放出試験を規格に設定する必要はないものと考えられる。

機構は、本剤の場合、安定性試験の結果において放出率はほぼ一定しており、未包装で高湿度 (25℃、60%RH、暗所) の条件下においてのみ放出率の上昇並びに質量の低下がみられることから、以上の回答を了承した。

ハ．安定性に関する資料

< 提出された資料の概略 >

製剤の安定性試験としては、アルミ包装品について長期保存試験、加速試験及び中間的試験が、また、苛酷試験 (温度、湿度、光) が実施され、製剤の規格として設定された項目と製剤試験 (放出試験) が測定項目として評価された。その結果、長期保存試験 (25℃、60%RH、36 カ月)、加速試験 (40℃、75%RH、

6 カ月)及び中間的試験(30、60%RH、12 カ月)において、経時的な含量低下と分解生成物量の増加が認められ、さらに、中間的試験においては、12 カ月を経過した時点で膏体のわずかな黄変が認められ、また、苛酷試験において、本剤の品質に対する温度(アルミ包装品、60、75%RH、4 週間)、湿度(開放品及びアルミ包装品、25、25%RH・60%RH・90%RH、3 カ月)及び光(フィルム包装品及びアルミ包装品、最大で近紫外蛍光ランプ(200 W・hr/m²)及び白色蛍光ランプ(120 万 lux・hr))の影響が認められた。なお、アルミ包装品においては、光照射による経時変化は認められなかった。長期保存試験結果において経時的な含量の低下及び類縁物質の増加が認められたことから、有効期間を設定するために「安定性データの評価に関するガイドライン」に従い評価が行われ、含量及び類縁物質に関して統計解析を実施した結果、有効期間を 30 カ月とした場合、有効期間において含量及び類縁物質は規格内に留まるものと考えられ、実際、長期保存試験において 31 カ月における実測値は、含量、類縁物質とも規格内に留まっていた。

以上の結果から、本剤は、温度、湿度、光の影響を受けるが、市販時の容器施栓系として遮光性を有する紙、ポリエチレン及びアルミニウム箔をラミネートしたフィルムを用いて気密包装した場合、苛酷な高温条件を避けた通常の室温保存において、少なくとも 30 カ月の安定性は保持できるものとされている。

なお、本剤の安定性試験において、原薬、錠剤及び細粒剤では確認されていない分解生成物の経時的な増加が認められていることから、申請者は分解生成物の安全性を確認するため、本剤の強制劣化品を作製し、これを用いてラット反復経皮投与毒性、遺伝毒性、ウサギ皮膚一次刺激性、ウサギ皮膚累積刺激性及びモルモット皮膚感作性試験を行い、その結果、本剤の劣化による毒性の増強、新たな毒性変化の発現、遺伝子突然変異誘発性、染色体異常誘発性は認められず、本剤劣化品のウサギに対する皮膚一次刺激性及び累積刺激性は軽度であり、モルモット皮膚に対する感作性はないものと説明している(二項参照)。

< 審査の概略 >

機構は、湿度に対する安定性において、60%RHの未包装品は3カ月後に放出率が高くなっていることから、放出率が高くなった場合のヒトへの影響について申請者に説明を求めた。

申請者は、本薬の放出率の違いが皮膚透過性に及ぼす影響を検討するため、放出率が高くなった苛酷試験(60%RH、3 カ月)未包装品(放出率■■■■%)及びアルミ袋包装品(放出率■■■■%)を用いて、ラット *in vitro* 皮膚透過性試験を実施した結果、両者のラット皮膚に対する総累積透過量は、ほぼ同等であり、一般的に経皮投与の場合には放出速度よりも皮膚の角質層を通る透過速度の方が非常に遅く、全体の透過速度過程では角質層の透過が律速となると考えられることから(森本雅憲, *Therapeutic Research*, 11(3), 662-667, 1990、森本雅憲ら, *医薬品研究*, 30(11), 556-558, 1999)、放出率が高くなった場合においても、薬物の皮膚透過量は変化がなく、ヒトへの影響は通常の製剤を貼付した際と同様と考えられると説明した。

機構は、光に対する安定性において含量の低下が認められていることから、使用時に光照射を受けることによる品質の劣化について、申請者の見解を求めた。

申請者は、光安定性試験の光照射量(200 W・hr/m²、120 万 lux・hr)を14日分の光量とみなし、その約14分の1の光量を検体に照射して安定性について確認を行った結果、含量、類縁物質量の総量ともほとんど変化は認められなかったことから、使用時(24 時間貼付)における光に対する安定性に問題は

ないと考える旨を説明した。また、申請者は、本剤の添付文書(案)にて、保存及び取扱いに関して、「貯法：遮光した気密容器に保存」ならびに「開封後はチャックを軽く押えて閉じること」と記載し、注意喚起を促すことにより、品質確保は十分可能であると考えたと併せて説明した。なお、苛酷試験(光)の結果から、非遮光状態の場合において含量低下が認められたが、市販予定の容器施栓系であるアルミ袋包装品(遮光性の気密容器)では含量変化はほとんど認められなかった。

機構は、以上を了承し、申請者の設定した貯法及び有効期間を妥当と判断した。

二．毒性に関する資料

< 提出された資料の概略 >

(1) 単回投与毒性試験

ラットの経皮投与(24時間閉塞投与)により検討された(投与後の観察期間;14日間)。本剤2%、本剤4%及び本剤基剤のいずれも死亡例は認められず、致死量は投与可能な最大量である本剤4%20cm²(57.1mg/body)超と判断されている。なお、一般状態、体重及び剖検(肉眼的観察)では、いずれも投与による影響は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験

ラット(1日1回、22~24時間曝露)及びカニクイザル(1日1回、21~26時間曝露)の13週間反復経皮投与試験が実施された。なお、ラットの投与量は、本剤1%製剤をヒトに適用する時(10cm×14cm、ロキソプロフェンナトリウム無水物として100mg、体重50kgとして2mg/kg)のほぼ20倍量に相当する量2%(ラット1例あたり2cm×2.8cm、5.6cm²、ロキソプロフェンナトリウム無水物として8mg、体重200gとして40mg/kgに相当)を高用量とし、中用量に1%(20mg/kg相当)、低用量に0.5%(10mg/kg相当)、基剤群が設定された。

ラット13週間反復経皮投与試験では、腎臓の乳頭部間質に軽微な変性が見られ、この変化に関連して、本剤2%の雌で尿量、ナトリウム、カリウム及び塩素の1日排泄量の高値と浸透圧の低値、タンパク質の増加及び潜血陽性が認められた。また、全投与群で腎臓の好塩基性尿細管ならびに腺胃の糜爛・糜爛修復像が認められ、本剤投与の雌で十二指腸の糜爛・糜爛修復像が認められた。腎乳頭部間質における変性が雄の本剤1%で1例、雌の本剤0.5%、本剤1%及び本剤2%で2例又は3例認められたことから、本剤の無毒性量は雄で0.5%(10mg/kg相当)、雌では0.5%(10mg/kg相当)未満と判断された。なお、血液学検査あるいは血液化学検査では、貧血や電解質バランスの乱れを示す変化が認められていないことから、腎臓における変化は軽度であると判断され、腺胃及び十二指腸の粘膜表層に限局した軽微な糜爛・糜爛修復像については、発生頻度は用量との関連が明確でないこと、経皮投与を行うためにラットを閉塞状態にすることによりストレスが生じることを考慮すると、本薬投与に起因した毒性所見ではなく、閉塞貼付に起因するストレス性のものと判断された。

カニクイザルの投与量は、製剤化が可能な最大量の4%(ロキソプロフェンナトリウム無水物として400mg、体重3kgとして約130mg/kgに相当)を高用量とし、中用量に2%(約60mg/kg相当)、低用量に1%(約30mg/kg相当)、基剤群が設定された。

カニクイザル13週間反復経皮投与試験では、本剤に起因した毒性所見は認められなかったこと

から、カニクイザルの無毒性量は、本剤 4% (約 130mg/kg/日相当) 以上と判断されている。

(3) 局所刺激性試験

ウサギ皮膚一次刺激性試験 (単回、23 時間)、ウサギ皮膚累積刺激性試験 (1 日 1 回 6 時間、週 5 回、合計投与期間 24 回) がそれぞれ実施された。投与量は製剤化が可能な最大濃度の 4% を高用量とし、中間量に 2%、低用量に 1%、基剤群が設定された。

ウサギ皮膚一次刺激性試験では、本剤 4% でも刺激性は認められず、ウサギ皮膚累積刺激性試験では、健常皮膚において本剤 4% で累積刺激性が極めて軽度にあると判断され、本剤 1% 及び 2%、本剤基剤には累積刺激性がないと判断された。また、損傷皮膚において本剤 4% 及び 2% 本剤で累積刺激性が極めて軽度にあると判断され、本剤 1%、本剤基剤には累積刺激性がないと判断されている。

(4) 皮膚感作性試験

モルモット皮膚感作性試験としてアジュバントアンドパッチテスト及びビューラーテスト、モルモット皮膚光感作性試験が実施された。投与量は製剤化が可能な最大濃度の 4% を高用量に、以下中間量に 2%、低用量に 1%、更に基剤のみの適用群が設定された。いずれの試験でも、皮膚反応は認められず、本剤 1%、2% 及び 4%、本剤基剤に皮膚感作性はないと判断されている。

(5) 光毒性試験

モルモット単回経皮投与光毒性試験、モルモット反復経皮投与光毒性試験が実施されている。投与量は製剤化が可能な最大濃度の 4% を高用量に、以下中間量に 2%、低用量に 1%、更に基剤のみの適用群が設定された。いずれの試験でも、皮膚反応は認められず、本剤 1%、2% 及び 4%、本剤基剤に光毒性はないと判断されている。

(6) 劣化品の毒性試験

強制劣化品を用いてラット 14 日間反復経皮投与毒性試験、遺伝毒性試験 (復帰突然変異試験、染色体異常試験)、局所刺激性試験 (ウサギ皮膚一次刺激性試験、ウサギ皮膚累積刺激性試験)、モルモット皮膚感作性試験 (アジュバントアンドパッチテスト) がそれぞれ実施されている。

ラット 14 日間反復経皮投与毒性試験は、腎臓の好塩基性尿細管、尿細管壊死と腎乳頭の鬱血、腺胃の糜爛・糜爛修復像、胸腺萎縮が認められたが、いずれも非劣化品、劣化品ともに見られた所見であり、本剤の毒性が劣化により増強されることはなく、新たな毒性の発現もないと判断されている。

遺伝毒性試験は、復帰突然変異試験、染色体異常試験がそれぞれ実施され、遺伝子突然変異誘発性、染色体異常誘発性はないと判断されている。

局所刺激性試験は、ウサギ皮膚一次刺激性試験、ウサギ皮膚累積刺激性試験を実施し、ウサギ皮膚一次刺激性試験では極めて弱い皮膚一次刺激性があると判断され、ウサギ皮膚累積刺激性試験では、軽度の累積刺激性があると判断されている。

モルモット皮膚感作性試験では、軽度の紅斑が認められたがこの紅斑は皮膚一次刺激性による

ものであり、皮膚感作性はないと判断されている。

< 審査の概略 >

機構は、3 カ月以上投与の長期反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験、がん原性試験を実施しないことの妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、経皮投与時の全身曝露量は、経口投与に比べ極めて低いこと、経口投与と経皮投与の間で血漿中代謝物プロファイルに差がないこと、ラット 13 週経皮投与試験で腎臓に毒性変化が認められたものの、経口剤の承認申請に際して実施されたロキソプロフェンナトリウムのラット 13 週間経口投与試験で得られた結果と質的に差がなく、新たな毒性所見が認められなかったことから、経口剤の承認申請に際して実施された毒性試験にて評価可能と考え、これらの試験を実施する必要はないと判断した旨を説明した。

機構は、ラット 13 週間経皮投与試験で腎乳頭部間質の変性が見られたことから、ロキソプロフェンナトリウムによる腎臓への影響について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

経皮投与では、低濃度で長時間一定以上の血漿中濃度を持続したことにより、腎乳頭部間質の変性が生じたと考えるが、ラットは、サルやヒトに比し、非ステロイド性消炎鎮痛剤による腎乳頭の病理形態学的変化の発現の感受性が高いこと(Sellers R S et al, *Drug and Chemical Toxicology*, 27.2:111-122, 2004)、腎乳頭部間質の変性は、非ステロイド性消炎鎮痛剤により発現する腎乳頭壊死と比較して軽度と判断できること、サル 13 週間経皮投与試験では腎乳頭に病変を認めていないことから、ヒトで本剤を通常の用法・用量で使用する場合には腎臓に対する影響は極めて低いものとする。

機構は、ラット 13 週間経皮投与試験で腺胃及び十二指腸の糜爛・糜爛修復像が見られたことから、ロキソプロフェンナトリウムによる消化管への影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、動物にストレスを加えると胃及び十二指腸にストレス性の粘膜障害が発現すること(Wang JY et al, *Gastroenterology*, 102:1109-1117, 1992)、ラット 13 週間経皮投与試験で見られた腺胃及び十二指腸の糜爛・糜爛修復像は、経口投与試験で認められ、主に空腸から回腸にかけての消化管障害(潰瘍)とは部位及び消化管障害の形態が異なるため、ストレス性の所見と考えられること、上皮再生による修復に時間がかかり、腹膜炎に進行する可能性のある潰瘍と異なり、糜爛は病変が粘膜に限局し、短時間で修復される障害であり、極めて軽微な変化であることから、ラット 13 週間経皮投与試験で見られた腺胃及び十二指腸の糜爛・糜爛修復像はヒトにおける消化管障害を示唆するものではないと考えた旨を説明した。

機構は、皮膚が高濃度で曝露されることにより、皮膚に発がんを誘発する可能性も踏まえ、がん原性試験を実施しないことの妥当性について申請者に説明を求めた。

申請者は、推定ヒト皮膚曝露量を上まわる薬物濃度においても遺伝毒性を示さないこと、ごく軽度な皮膚刺激性が本剤劣化品で認められたものの、一過性であり、貼付継続により皮膚の増殖性変化を誘発することはないこと、ラット及びサル 13 週間経皮投与試験において貼付部位皮膚では投与に起因した細胞壊死や再生性変化の増加あるいは増殖性変化が認められないこと、経口剤の承認申請に際して実施したロキソプロフェンナトリウムのラット 2 年混餌経口投与試験において、皮膚と同じ扁平上皮組織である口腔、食道あるいは前胃に腫瘍発生の増加が観察されなかつ

たことから、本剤にはイニシエーション作用やプロモーション作用はなく皮膚における発がんのリスクはないものと考えられ、がん原性試験は実施しなかったと説明した。

機構は、ウサギ皮膚累積刺激性試験で皮膚累積刺激性がみられていることから、ヒトにおける本剤の皮膚刺激性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、本試験で得られた累積刺激性の平均評点は、陽性対照と比べて非常に低い値であること、モルモットを用いた感作性試験は陰性であったことから、本薬の臨床使用時において累積刺激反応が発現する可能性は低いと考えた旨を説明した。

機構は、劣化品の毒性試験のうち、ラット 14 日経皮投与毒性試験で 1 用量しか検討されていないことから、劣化により無毒性量が下がる可能性がないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤劣化品で認められた変化は、軽度の消化管障害と腎障害であり、非劣化品の変化と質及び程度がほぼ同じであり、毒性の増強あるいは新たな毒性の発現はなかったことから、これらの変化は本剤の有効成分であるロキソプロフェンナトリウムに由来する毒性変化であり、類縁物質は検討した含量の範囲内で毒性を示さないと考えられ、本剤劣化品の無毒性量が非劣化品と比べて下がる可能性はないと考える旨を説明した。

機構は、これらの回答を了承し、本剤の毒性に関する申請資料について、特段の問題はないと判断した。

ホ．薬理に関する資料

< 提出された資料の概略 >

薬理試験は臨床試験で使用した 0.5% (1.25 mg/body)、1% (2.5 mg/body)、2% (5.0 mg/body)、4% (10 mg/body) 製剤 (膏体 10 g/10 cm × 14 cm/枚中にロキソプロフェンナトリウムを無水物として規定濃度含む貼付剤) を 2 cm × 1.75 cm の大きさにして用い、対照群には有効成分を含有しない基剤及び既承認類薬貼付剤として、フルルピプロフェン 0.33% 含有貼付剤 (FP)、ケトプロフェン 0.3% 含有貼付剤 (KP)、フェルピナク 0.5% 含有貼付剤 (FB) 及びインドメタシン 0.5% 含有貼付剤 (IM) が使用された。

(1) 抗炎症作用

急性炎症モデルを用いたラット足蹠カラゲニン浮腫抑制試験 (0.5、1、2、4%) において、本剤群 (1、2、4%) は基剤群と比べて有意な浮腫抑制作用を示した。薬剤非投与群に対する浮腫抑制率より算出した AUEC (効果 - 時間曲線下面積) は、基剤群において 128.1 %・h であるものの、本剤 0.5% 群では 184.8 %・h、1% 群では 219.9 %・h、2% 群では 236.4 %・h、4% 群では 271.5 %・h であり、1% でほぼプラトーに達したと説明された (機構注 : 機構は 1% でプラトーに達したとは判断できないと考える)。また、本剤 1% による抑制作用は、本薬 (2.5 mg/kg : 無水物換算) の単回経口投与と同程度であり、単回経口投与による作用より持続的であったとされた。本剤 1% によるラットカラゲニン浮腫抑制作用は、既承認類薬貼付剤である FP、KP、IM 或いは FB と同程度もしくは有意に強かった。

ラット足強打浮腫抑制試験 (0.15、0.3、0.6、1.2%) において、本剤群 (0.6、1.2%) は基剤群に比し有意な浮腫抑制作用を示し、その作用は 0.6% でほぼプラトーに達したとされた。また、KP 及び IM は本モデルの浮腫を抑制しなかったが、本剤 1% は FP 及び FB と同程度の浮腫抑制作用を

示した。

ラットアジュバント関節炎抑制試験において、本剤群（0.5、1、2、4%）を1日1回24時間、*Mycobacterium butyricum* を含んだアジュバント溶液接種20日後から8日間非注射足に経皮投与することにより、本剤1%（2.5 mg/body）以上の濃度で基剤群と比べて有意な足腫脹抑制作用を示した。また、1日1回24時間、アジュバント投与18日後から8日間経皮投与することにより、本剤1%はFP及びKPと同様に薬剤非投与に比して有意な足腫脹抑制作用を示した。一方、IM及びFBは薬剤非投与に対して有意な差は認められなかった。なお、IM及びFBは本剤1%に対しても有意な差は認められなかった。

以上のことから、本剤はラット急性・慢性炎症に対して有効性を示し、本剤1%は既承認類薬貼付剤と同程度の抗炎症作用を有することが示唆された。

（2）鎮痛作用

ラット足蹠イースト誘発疼痛抑制試験（Randall-Selitto法）において、イースト投与2時間後に本剤（0.5、1、2、4%）を経皮投与したところ、1%以上の用量で基剤群と比較して有意な疼痛抑制作用を示し、本剤1%による鎮痛作用はFPやKPと同程度、FBやIMより有意に強かった。

ラットアジュバント関節炎疼痛抑制試験において、アジュバント投与18日目に本剤（0.5、1、2%）を非注射足に経皮投与したところ、1%で1/5例、2%で3/5例に鎮痛作用が認められたとされた。さらに、既承認類薬貼付剤（FP、FB、KP、IM）と同程度の鎮痛作用（1/5～2/5例）が認められたとされた。

以上のことから、本剤はラット急性・慢性疼痛に対して有効性を示し、本剤1%は既承認類薬貼付剤と同程度の鎮痛作用を有することが示唆された。

（3）一般薬理試験

本薬の一般薬理試験については経口剤の承認申請時に検討されており、経口投与に比し貼付剤では全身曝露量が低いことから（へ項参照）、経皮投与での検討は行われていない。

< 審査の概略 >

（1）持続性について

ラット足蹠カラゲニン浮腫抑制試験での経口投与との効力比較において、本剤による浮腫抑制作用が経口投与と比べてより持続的であったと説明しているが、機構はその根拠について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、ラット足蹠カラゲニン浮腫抑制試験（経口投与との効力比較）において、本剤1%の浮腫抑制率は薬剤投与後、38.7%（3時間）、45.5%（4時間）、40.9%（5時間）とほぼ一定の推移を示すのに対して、経口投与（2.5 mg/kg）後では、42.8%（3時間）、38.9%（4時間）、35.1%（5時間）と低下傾向を示したと説明した。ラット背部皮膚に¹⁴C-本剤（ロキソプロフェンナトリウム無水物として1%を含む製剤、2.5 mg/body）を経皮投与した時の投与部位の骨格筋中放射能濃度が、投与開始1、8及び24時間後に144、263及び177 ng（ロキソプロフェン当量）/gであったのに対し、経口投与では投与開始0.25、1及び6時間後で458、321及び51 ng（ロキソプロフェン

当量) /g であり、経皮投与の方が持続的な濃度推移を示していることから(機構注:投与後の測定時間が一致していない)、本剤をラット足蹠に貼付した場合でも、経口投与と比べて薬物が持続的に局所に供給され存在すると考えられ、本剤の効果は、貼付期間中局所濃度が維持されることによって経口投与より持続的に作用していると考ええる。

機構は、貼付剤という性質上、持続性について否定するものではないが、少なくとも薬効薬理試験において提出された試験結果からは、明確に結論付けることは困難であると考ええる。

(2) 胃腸障害等について

経皮吸収製剤は経口剤と比較して安全であるとして、潰瘍形成に関する試験を省略しているが、臨床試験において有害事象として胃部不快感等が認められていることも踏まえ、非臨床における潰瘍形成に関する試験を実施しないことの妥当性について、機構は申請者の見解を求めた。

申請者は、臨床試験において本剤群で認められた有害事象のうち、副作用とされたのはト-9の12例、ト-10の5例、ト-11の1例であったことを述べた。いずれも経口剤とのダブルダミー試験の本剤群におけるものであり、本剤単独投与による試験及び他の貼付剤を対照薬とした試験では認められていないと説明した(ト項参照)。さらに、申請者は、消化管障害に関しては、ラット単回投与毒性試験において製剤化可能な最高濃度である4%製剤まで潰瘍形成が認められなかったことを確認していること、ラット3カ月間反復経皮投与毒性試験において、胃及び十二指腸の糜爛及び糜爛修復像が認められているが、ストレス性の変化と推察され、潰瘍は形成されていなかったこと(二項参照)、サル3カ月間反復経皮投与毒性試験においてヒトに本剤1%を経皮投与した時の約10倍の血漿中 *trans*-OH 体濃度が曝露された状態でも消化管障害は認められていないこと、ラット及びヒトにおいて経皮投与時の全身循環血へ移行する薬物量から推定される全身曝露量は、経口投与に比べて少ないこと、ヒト経皮投与時(本剤1回1枚、1日1回5日間)のピーク血漿中濃度は、経口投与時(ロキソプロフェンナトリウム経口剤60mgを1回1錠、1日3回5日間)のトラフ血漿中濃度より低く、経口投与時のピーク血漿中濃度に比べ、ロキソプロフェンで約1/200以下、*trans*-OH 体で約1/70以下であり、経口投与に比べて本剤での胃潰瘍形成のリスクは低いと考えられることから、胃潰瘍形成に関する試験の実施は必要ないと説明した。

機構は、貼付剤とすることにより潰瘍形成が減弱する可能性は否定しないが、ラット単回投与毒性試験における結果については、NSAIDs 等による潰瘍形成能を確認するための試験系ではないこと、臨床現場における使用法や貼付剤とすることにより持続性が増すとの申請者の主張等から考えると、類薬含有貼付剤や経口剤と直接比較検討していないことから、非臨床薬理学的な観点からは、どの程度減弱されるのかについては明らかになっていないと考え、臨床での結果も踏まえて判断する必要があるとあり、本剤の製造販売後調査の中で検討が必要であると考ええる。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

< 提出された資料の概略 >

薬物動態の検討には、非標識体及び¹⁴C 標識体が用いられた。ラットにおける吸収、分布、代謝及び排泄試験成績及び健康被験者を対象とした単回経皮投与試験、反復経皮投与試験及び投与

回数比較試験成績が提出された。血漿及び尿中ロキソプロフェン(未変化体)並びに代謝物(*trans*-及び *cis*-OH 体)濃度は、ガスクロマトグラフィー/質量分析法(GC/MS)あるいは液体クロマトグラフィー/タンデム型質量分析法(LC/MS/MS)を用いて、¹⁴C 標識化合物(本薬)を用いた試験は液体シンチレーションカウンター並びにオートラジオグラムを用いて、バリデートした方法で測定が行われた。

(1) 非臨床薬物動態試験成績

1) 吸収(添付資料 へ-1、8、追へ-1)

雄性ラット背部皮膚に ¹⁴C 標識体(本薬)2.5 mg/body を 24 時間貼付した時、血漿中放射能濃度(薬剤除去後 96 時間まで測定)は、貼付 6.7 ± 0.7 時間(平均値 ± 標準誤差、以下同様)後に C_{max}(759 ± 200 ng/mL)に達し、t_{1/2} は 9.4 ± 0.9 時間であり、放射能は薬剤除去後 48 時間まで検出され、AUC_{0-∞} は 12.9 ± 2.4 µg · hr/mL であった。

雄性ラットに ¹⁴C 標識体(本薬)2.5 mg/body を 1 回 24 時間 9 回反復経皮投与した時、トラフ時(毎回投与 24 時間後)血漿中放射能濃度は 4 回目投与以後ほぼ一定に推移した。9 回目投与時において、血漿中放射能濃度は貼付 6.7 ± 0.7 時間後に C_{max}(356 ± 36 ng/mL)に達し、t_{1/2} は初期消失相(貼付後 8 ~ 48 時間)で 12 ± 1 時間、最終消失相(貼付後 72 ~ 120 時間)で 46 ± 18 時間であり、AUC_{0-∞} は 9.27 ± 0.91 µg · hr/mL であった。

雄性ラット背部皮膚に ¹⁴C 標識体(本薬)2.5 mg/body を 24 時間貼付した時の吸収率(投与開始から 168 時間までの尿糞排泄率、投与部皮膚中残存率及び体内残存率(皮膚を除く)の合計)は 24.2%であった。

雄性ラット背部皮膚に本剤 2.5 mg/body を単回経皮投与(24 時間貼付)した時の投与量に対する AUC₀ の比を、経口投与時(1.25、12.5 mg/kg)の投与量に対する AUC₀ の比で除して算出した相対的生物学的利用率は 6.8 ~ 8.7%であり、経皮投与時に全身循環血中へ移行する薬物量から推定される全身曝露量は経口投与時に比べて極めて低いことが示唆された。

2) 分布(添付資料 へ-1、9、追へ-1)

雄性ラットの背部皮膚に ¹⁴C 標識体(本薬)2.5mg/body を単回経皮投与(24 時間貼付)した時の全身オートラジオグラムでは、投与 8 時間後に投与部位皮膚、膀胱内尿及び腸内容物で最も高い放射能が認められ、次いで腸、胃内容物、腎臓、胆汁及び肝臓で高かった。投与 24 時間後においても投与 8 時間後とほぼ同様の分布傾向が認められた。また、投与部位のマイクロオートラジオグラムでは、投与開始後角質層表面から皮下組織にかけて放射能の濃度勾配が認められた。

雄性ラットの背部皮膚に ¹⁴C 標識体(本薬)2.5mg/body を単回経皮投与(24 時間貼付)した時の組織内放射能濃度は、投与部位皮膚で血漿に対して約 870 ~ 10240 倍と極めて濃度が高く推移し、全身に広く分布した。投与部位直下の骨格筋では貼付 8 時間後に最高濃度(263 ± 2 ng/g)に達し、24 時間まで血漿中濃度の 61 ~ 71%であり、それ以降は血漿中濃度より高く推移した。その他の組織では、腎臓、肝臓等で血漿より高い濃度で推移し、経口投与時と類似した分布パターンを示した。投与 2 ~ 3 時間後には経皮投与及び経口投与の骨格筋中放射能濃度は、ほぼ同程度に達していると考えられ、経皮投与(2.5mg/body)及び経口投与時(2 mg/kg)の骨格筋中平均放射能濃度よ

り算出した AUC_0 はそれぞれ 16700 ng·hr/g 及び 1410 ng·hr/g で、骨格筋における経皮投与時の経口投与時に対する相対的生物学的利用率は 237%であった。

雄性ラットの背部皮膚に ^{14}C 標識体 (本薬) 2.5mg/body を 9 回反復経皮投与 (1 回 24 時間貼付) した時の組織内放射能濃度に投与回数に伴う顕著な変化は認められず、蓄積性及び残留性は少ないものと考えられた。

3) 代謝 (添付資料 へ-1、2、10~13、追へ-1)

本薬はヒトにおいて経口投与後、主に肝臓においてカルボニル還元酵素により *trans*-OH 体 (活性代謝物) 及び *cis*-OH 体に代謝され、ロキソプロフェン (未変化体) 代謝物いずれも主としてグルクロン酸抱合酵素により抱合を受け尿中に抱合体として排泄されるが、経皮投与時においては、皮膚あるいは直下の筋肉中カルボニル還元酵素により *trans*-OH 体 (活性代謝物) 及び *cis*-OH 体に代謝され、循環血に移行後は経口投与時に類似した代謝及び排泄を受けるものと考えられた。

雄性ラットの背部皮膚に ^{14}C 標識体 (本薬) 2.5mg/body を単回経皮投与 (24 時間貼付) した時の血漿中代謝物プロファイルは、本薬経口投与 (2mg/kg) 時と類似し、未変化体 > *trans*-OH 体 > *cis*-OH 体の順であり、投与部位直下の組織中放射能濃度は、皮膚、皮筋及び骨格筋と深部組織ほど低くなるものの、*trans*-及び *cis*-OH 体の割合は深部組織ほど増加する傾向にあり、9 回反復経皮投与 (1 回 24 時間貼付) 時においても代謝パターンは同様であった。

In vitro ラット皮膚透過試験 (雄性ラットの腹部より摘出した皮膚の角質層側に本剤を適用) において、未変化体、*trans*-OH 体及び *cis*-OH 体の真皮層側への透過が確認され、24 時間における総累積透過量は皮膚適用量の $8.2 \pm 1.6\%$ であった。総累積透過量に対するそれぞれの累積透過率は、未変化体が $83.5 \pm 1.6\%$ 、*trans*-OH 体が $14.9 \pm 1.5\%$ 、*cis*-OH 体が $1.6 \pm 0.1\%$ であった。

雄性ラットの背部皮膚、背部骨格筋及び肝臓ホモジネートを用いて *in vitro* 代謝試験を行ったところ、*trans*-及び *cis*-OH 体の生成が確認され、いずれの組織もサイトゾル画分が最も高い代謝活性を有していた。

ヒト皮膚再構築モデルを用いた検討において、 ^{14}C -標識体 (本薬) 添加 24 時間後の透過側培養液及び組織中には未変化体、*trans*-及び *cis*-OH 体が認められ、未知代謝物はほとんど検出されなかった。また、本剤 1% 適用 8 時間までに適用量の $83.4 \pm 1.9\%$ が透過し、*trans*-及び *cis*-OH 体は総透過量のそれぞれ $2.6 \pm 0.3\%$ 及び $0.7 \pm 0.1\%$ であり、本薬 1% 水溶液適用 24 時間後の透過側培養液中には活性本体である (2S, 1' R, 2' S) - *trans*-OH 体の生成が確認された。

4) 排泄 (添付資料 へ-1、追へ-1)

雄性ラット背部皮膚に ^{14}C 標識体 (本薬) 2.5mg/body を単回経皮投与 (24 時間貼付) した時、投与開始後 168 時間までの尿糞中放射能排泄率はそれぞれ、投与量に対して尿中 $19.6 \pm 5.3\%$ 、糞中 $4.1 \pm 1.8\%$ であった。

雄性ラット背部皮膚に ^{14}C 標識体 (本薬) 2.5mg/body を 9 回反復経皮投与 (1 回 24 時間貼付) した時の尿及び糞中放射能排泄率には、投与回数に伴う顕著な変化は認められず、9 回目の投与後 168 時間までの尿及び糞中排泄率は投与量の $12.1 \pm 1.5\%$ 及び $2.3 \pm 0.2\%$ であった。

(2) 臨床薬物動態試験成績

1) 単回経皮投与試験 (添付資料 ト-2、追ト-1)

日本人健康成人男子 18 例に本剤 (0.5%、1%、2%) それぞれ 4 枚 (200、400、800 mg) を背部に 12 時間貼付 (投与) した時、ロキソプロフェン (未変化体)、*trans*-及び *cis*-OH 体血漿中濃度は投与量に依存して増加し、未変化体及び代謝物 (*trans*-OH 体、*cis*-OH 体) の C_{max} 及び AUC_{0-48hr} は投与量に比例して増加し、本剤は 200 ~ 800mg の範囲で体内動態の線形性が示された。また、投与開始後 72 時間までの未変化体、*trans*-及び *cis*-OH 体の尿中排泄量 (遊離体と抱合体) は、いずれの用量においても未変化体と *trans*-OH 体がほぼ同量であり、*cis*-OH 体はそれらの約 1/2 程度であり、遊離体としての尿中排泄はわずかであった。なお、12 時間経皮投与後、本剤に残存していたロキソプロフェンナトリウムは、無水物換算として本剤 0.5% で 89.7 ~ 91.1%、本剤 1% で 88.8 ~ 92.5%、本剤 2% で 91.1 ~ 95.6% と体内への移行は投与量の約 10% 程度と考えられた。

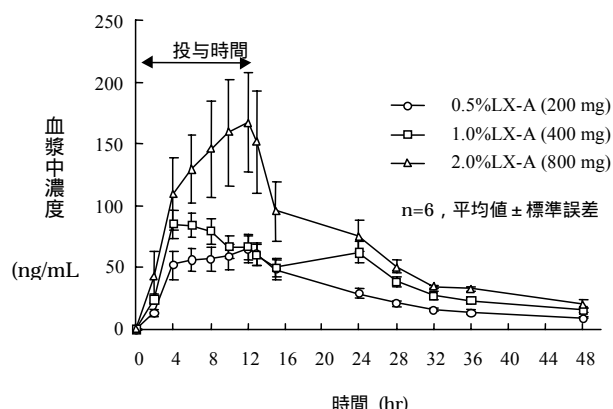


図 健康成人に本剤 (LX-A) 単回経皮投与時の血漿中ロキソプロフェン (未変化体) 濃度推移

表 健康成人に本剤 (LX-A) を単回経皮投与時の血漿中濃度より算出した薬物動態パラメータ

治験薬 (投与量)		C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-48hr} (ng·hr/mL)	MRT_{0-48hr} (hr)
0.5%LX-A (200 mg)	ロキソプロフェン	66.3±11.0	11.8±0.4	16.6±1.8	1433±194	18.1±1.0
	<i>trans</i> -OH 体	30.2±6.3	11.3±0.6	16.7±1.7	690±125	19.4±0.9
	<i>cis</i> -OH 体	14.6±2.4	11.0±0.8	25.8±0.9	359±47	20.4±0.8
1%LX-A (400 mg)	ロキソプロフェン	89.2±9.0	11.7±3.9	26.0±7.9	2095±204	19.0±0.8
	<i>trans</i> -OH 体	42.0±5.3	15.7±3.7	38.4±4.6	1070±139	20.1±0.6
	<i>cis</i> -OH 体	18.9±2.2	9.0±3.0	32.5±8.0	516±63	20.5±0.6
2%LX-A (800 mg)	ロキソプロフェン	177.2±40.5	13.3±2.2	19.6±6.1	3403±560	18.4±1.1
	<i>trans</i> -OH 体	99.0±23.5	14.0±2.0	15.8±3.3	1835±291	18.9±1.0
	<i>cis</i> -OH 体	52.5±16.4	14.0±2.0	15.0±3.7	905±194	18.5±1.0

n = 6, 平均値 ± 標準誤差

2) 反復経皮投与試験 (添付資料 ト-3、追ト-2)

日本人健康成人男子 6 例の背部に本剤 2% 2 枚 (800mg/日) を 12 時間毎に貼り替え、6 日間 11 回反復経皮投与した時、未変化体、*trans*-及び *cis*-OH 体の血漿中濃度は投与開始 48 時間以後ほぼ一定 (定常状態) となった。 $t_{1/2}$ はそれぞれ 33.0 ± 7.0 、 24.9 ± 4.7 及び 22.8 ± 3.0 時間で単回経皮投与

時と大差はなく、反復投与による蓄積性及び残留性は少ないものと考えられた。未変化体、*trans*-及び *cis*-OH 体の 24 時間毎の尿中排泄量（遊離体及び抱合体）は、いずれも投与 2 日以降ほぼ一定となった。投与開始後 192 時間までの総累積尿中排泄率は、未変化体及び代謝物を合わせて約 2%程度で、遊離体としての排泄はわずかであった。なお、本剤 12 時間経皮投与後のロキソプロフェンナトリウム残存率（製剤中の薬物含量から算出）は 93.5～96.3%と毎回ほぼ一定であった。

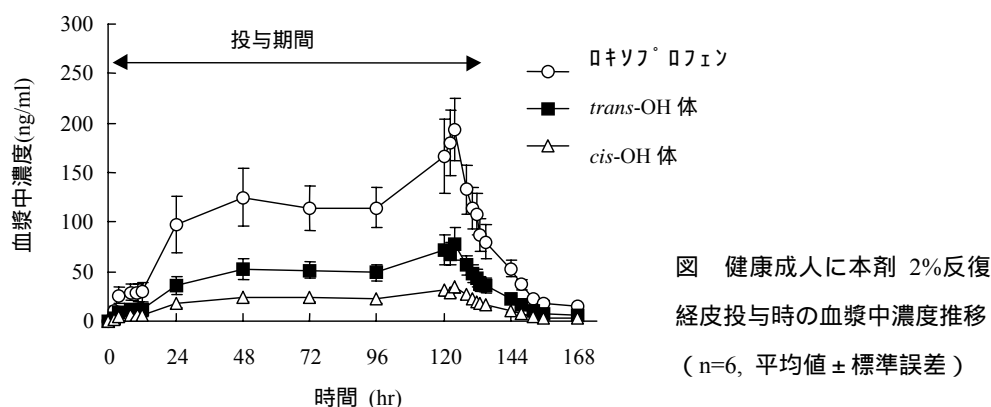


図 健康成人に本剤 2%反復経皮投与時の血漿中濃度推移 (n=6, 平均値 ± 標準誤差)

表 健康成人に本剤 2% (800 mg/日) 反復経皮投与時の薬物動態パラメータ

	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC _{0-168hr} (ng·hr/mL)	AUC ₀₋ (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)	蓄積係数
ロキソプロフェン	202.4±34.6	122.7±0.7	15963±2930	16764±3109	33.0±7.0	4.5±0.8
<i>trans</i> -OH 体	83.7±15.9	106.3±12.5	6734±996	6994±1003	24.9±4.7	3.5±0.6
<i>cis</i> -OH 体	37.2±5.3	102.7±13.8	3093±480	3209±497	22.8±3.0	3.3±0.3

n = 6, 平均値 ± 標準誤差

3) 投与回数比較試験 (添付資料 へ-14、ト-4、5)

日本人健康成人男子 7 例の背部に本剤 1%2 枚を 1 日 1 回 (200mg/日) 24 時間毎に貼り替え、5 日間反復経皮投与あるいは 1 日 2 回 (400mg/日) 12 時間毎に貼り替えて 5 日間反復経皮投与した時 (2-way クロスオーバー試験) 未変化体、*trans*-及び *cis*-OH 体の血漿中濃度は、両投与方法ともに同様の推移を示し、投与 4~5 日目には定常状態に達し、被験薬剤除去後 4 日目にはほぼ定量限界以下となった。未変化体、*trans*-及び *cis*-OH 体の 24 時間毎の尿中排泄量 (遊離体及び抱合体) は、ほぼ一定であった。なお、本試験で投与 36 時間に未変化体、*trans*-及び *cis*-OH 体濃度の低下が認められたため、確認のため、追加試験を実施した。

日本人健康成人男子 14 例の背部に本剤 1%2 枚を 1 日 1 回 (200mg/日) 23 時間毎に貼り替え、5 日間反復経皮投与あるいは 1 日 2 回 (400mg/日) 11.5 時間毎に貼り替えて 5 日間反復経皮投与した時 (2-way クロスオーバー試験) 1 日 1 回投与では、投与開始後 4 日 (95 時間) ~ 5 日 (119 時間) には定常状態に達し、投与終了後は速やかに減衰し、7 日 (168 時間) 後にはほとんどの被験者で定量限界未満となり、1 日 2 回投与では、投与期間とともに緩やかに増加したが、投与終了後は 1 日 1 回投与と同様に速やかに減衰し、7 日 (168 時間) 後にはほとんどの被験者で定量限界未満となった。また、1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与の両投与方法は生物学的に同等であることが確認された。

< 審査の概略 >

機構は、申請者に本剤経皮投与時と経口剤投与時の血漿中濃度を比較し、本剤使用時の安全性について、説明することを求めた。

申請者は、ヒトに本剤経皮反復投与時の最大血漿中濃度は、本薬経口剤反復投与時のトラフ値より低く、経口投与時の最高血漿中濃度に比し、未変化体で約 1/200 以下、*trans*-OH 体で約 1/70 以下であり、経口剤に比べ、全身曝露量が低いことから、経口投与時よりもリスクが低くなると考えると説明した。

機構は、申請者に本剤経皮投与時と経口剤投与時の患部における活性代謝物濃度を比較し、本剤と経口剤との作用発現及び持続時間の相違点について、説明することを求めた。

申請者は、日本人患者を対象とした本剤の経皮投与後動態試験及びヒト患部組織での活性代謝物濃度測定を行っていないが、ラットに ^{14}C -標識体（本薬）を経口投与した際の骨格筋中の総放射能濃度は、投与開始直後より速やかに上昇し、投与 15 分後に最高濃度を示した後速やかに減少したのに対し、ラット背部皮膚へ ^{14}C 標識体（本薬）を経皮投与した際の、投与部位直下の骨格筋中の総放射能濃度推移は、吸収、消失ともに緩やか（下図参照）で、本剤除去（投与開始 24 時間）後も長時間にわたり放射能濃度が維持されていること、未変化体を活性代謝物へ変換させる酵素であるカルボニル還元酵素は皮膚や筋肉にも分布しており、標的部近傍の組織と考えられる皮筋、骨格筋中の活性代謝物 *trans*-OH 体の濃度は、投与開始 4、8 及び 24 時間後でそれぞれ皮筋 207 ± 9 、 459 ± 75 及び 117 ± 45 ng（ロキソプロフェン当量）/g、骨格筋 21 ± 5 、 28 ± 1 及び 26 ± 5 ng（ロキソプロフェン当量）/g であることから、本薬は経皮投与後、皮膚から患部へ移行する過程あるいは患部に移行した後に活性代謝物に変換されていると考えられ、患部における活性代謝物濃度は、経口投与では投与直後の濃度が高く、経皮投与では持続的に存在すると考えられると説明した。

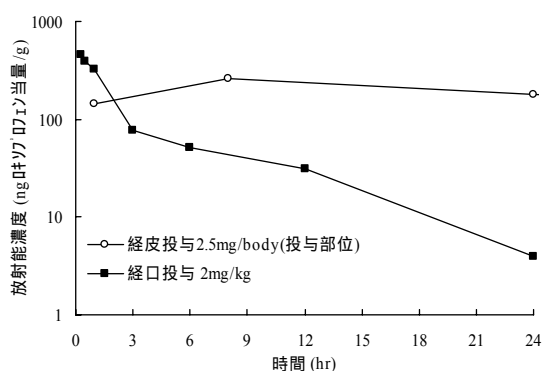


図 ラット骨格筋中総放射能濃度推移
(経口投与; n=4, 経皮投与; n=3, 平均値)

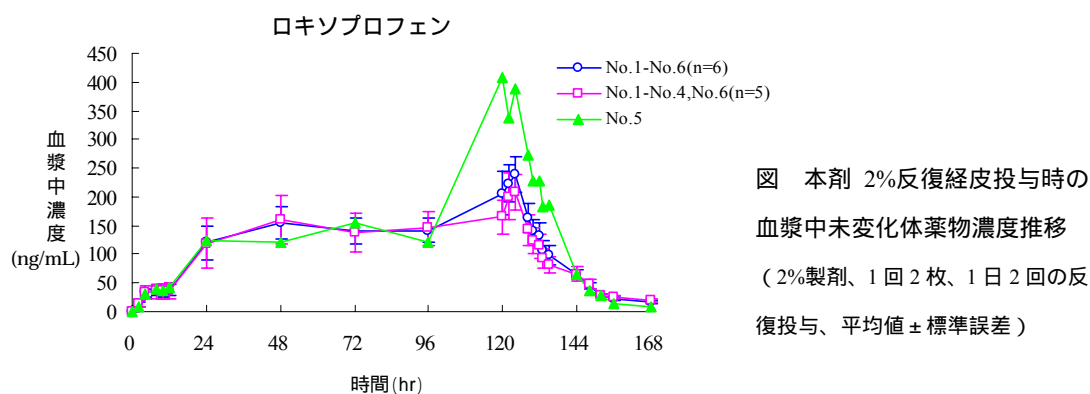
機構は、日本人健康成人対象の単回経皮投与試験（ト-2、追ト-1）の血漿中薬物動態において、未変化体及び代謝物の t_{\max} が投与量によって異なっていることから、投与量により吸収特性が変化する可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤 2% 1 回 2 枚、1 日 2 回 6 日間反復経皮投与試験（ト-3、追ト-2）及び本剤 1% 1 回 2 枚、1 日 2 回又は 1 日 1 回 5 日間反復経皮投与試験（ト-4）の初回投与開始 12 時間まで、本剤 1% 貼付群（ト-4）と本剤 2% 貼付群（ト-3、追ト-2）間で吸収特性の変化を示唆する血漿中濃度推移は観察されなかったこと、各試験における被験者ごとの血漿中濃度には比較的大きい個体差

が確認されることから、単回経皮投与試験において認められた血漿中濃度推移の違いは、投与量（製剤濃度）による吸収特性の変化を示すものではなく、各試験に組入れられた被験者の個体差に影響され生じたものとする旨を説明した。また、申請者は、本剤の薬物動態の特性として、血漿中濃度が持続的に緩やかに推移するため、血漿中濃度推移の僅かな差に影響され、 t_{max} にばらつきが生じたと考えたと併せて説明した。

機構は、日本人健康成人対象の反復経皮投与試験（ト-3、追ト-2）において、最終投与直前（試験開始 120 時間後）の未変化体及び代謝物の血漿中濃度が、それまでの貼り替え直前に比べて高値を示した理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、被験者個体ごとに各化合物の血漿中濃度推移を検討した結果、被験者 1 名（症例；No.5、下図参照）の投与 120 時間後の血漿中濃度が前日までの同時点の約 3 倍程度にまで増加していることが平均値を高くした原因であると考えられると説明し、当該被験者について、投与開始から 5 日目（初回投与 98.3 時間後）に感冒による発熱症状を示し、初回投与 168 時間後まで継続したが、本剤貼付部の皮膚所見には変化が認められなかったこと、他の被験者が貼付した製剤中の薬物残存量が約 95% であるのに対し、投与開始 108～120 時間目（反復投与 10 回目）に貼付した製剤の薬物残存量が 85% であったことから、貼付部の圧迫、局所体温の増加、発汗など二次的な要因により薬物吸収量が増加したものと考えている旨を説明した。また、申請者は、血漿中濃度が高い 1 例（症例；No.5）以外の被験者（症例；No.1-No.4 及び No.6）の未変化体及び代謝物の血漿中濃度推移は、いずれの化合物でも薬剤投与 48～96 時間（定常状態）と薬剤投与 120 時間の血漿中薬物濃度は同程度であったことから、本剤を 96 時間以上反復投与した場合でも血漿中薬物濃度がさらに増加する可能性は低いものとする旨を説明した。



投与回数比較試験（ト-4）で、投与 36 時間に未変化体、*trans*-及び *cis*-OH 体濃度の低下が認められているが、この理由について、機構は申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤投与後の血漿中濃度の変動要因は特定できないものの、本剤投与後の血漿中濃度は、朝の採血時点（午前 8 時）をピークに、低下する周期を繰り返していることから、入院期間中のシャワー（午前 8 時～午前 9 時）による影響が考えられると説明した。

投与回数比較試験（ト-4）と確認試験（ト-5）において、 C_{ss} （定常状態下血漿中濃度）、本剤投与期間など条件が異なるが、ト-5 の試験結果をト-4 試験の確認試験と位置付けることの妥当性に

ついて、機構は申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤投与期間の違いは、確認試験では医師による診察（安全性確認）の実施時間として1日1時間の無投与時間を設けたためであり、そのため、C_{ss}算出に用いた採血時間が異なるが、本剤反復投与時の消失半減期（ $t_{1/2}$ ）は、未変化体が 33.0 ± 7.0 時間、*trans*-OH 体が 24.9 ± 4.7 時間、*cis*-OH 体が 22.8 ± 3.0 時間であることから、無投与期間及び採血時点の1時間の違いによる影響はほとんどないと考える旨を説明した。

機構は、以上について了承するものの、特殊な患者集団（肝障害患者、腎障害患者、高齢者など）や薬物相互作用などの注意喚起の必要性については、専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。

ト．臨床試験の試験成績に関する資料

< 提出された臨床試験成績の概略 >

本申請は国内臨床試験のデータに基づくものである。提出された臨床試験の概要は以下のようであった。

（1）第I相試験

1）パッチテスト（添付資料ト-1: 試験番号 A01 < 19■■年■■月 >）

健康成人男性 10 例を対象に、本剤の皮膚刺激性及び光感作性を検討するため、パッチテスト及び光パッチテストが実施された。用法・用量は、本剤 1%、2%、4%（それぞれ1枚につき膏体 10 g/140 cm²中にロキソプロフェンナトリウムを無水物として 100mg、200mg、400mg 含有する貼付剤を各約 1 cm²）及び基剤（約 1 cm²）並びに無貼付（蒸留水で湿潤させた濾紙）をサーキット法で割り付けて1列とし、それぞれ3列（1列はパッチテスト用、2列は光パッチテスト用）を背部に48時間貼付することとされた。パッチテストでは、本剤1～4%において異常は認められず、基剤及び無貼付で貼付部位に微弱な紅斑が認められており、皮膚刺激指数は、基剤及び無貼付ではそれぞれ5及び10であった。光パッチテストでは、いずれの薬剤でも貼付部位に異常は認められなかった。

以上より申請者は、本剤1～4%及び基剤には皮膚刺激性及び光感作性は認められず、皮膚に対する安全性に問題がないと考える旨を説明した。

2）単回貼付試験（添付資料ト-2、追ト-1: 試験番号 A02 < 19■■年■■月～■■月 >）

健康成人男性（目標症例数20例 [予備試験2例、本試験18例]）を対象に、本剤単回貼付時の安全性及び薬物動態を検討するため非盲検試験が実施された。用法・用量は予備試験（Step1）において本剤1%（1枚につき膏体10 g/140 cm²中にロキソプロフェンナトリウムを無水物として100mg含有する貼付剤）4枚を背部に12時間単回貼付し、本試験（Step2～4）においては本剤0.5%、1%、2%を各群6例に各4枚を背部に12時間単回貼付することと設定された。（薬物動態はへ項参照）

総投与症例数は20例であり、全例が安全性及び薬物動態の解析対象であった。

有害事象の発現率（臨床検査値異常変動を含む）は、0.5%群で50%（3/6例）、1%群で62.5%（5/8例）、2%群で50%（3/6例）であったが、重篤な事象は認められなかった。主な有害事象は、腹痛（3/20例）、上腹部痛（1/20例）、背部痛（1/20例）、下痢（1/20例）、AST増加（1/20例）等であったが、いずれも本剤との因果関係は否定された。

以上より申請者は、貼付部位及び全身の自覚症状及び臨床検査値のいずれについても副作用は認められず、本剤0.5～2%の用量範囲において安全性に問題がないと考える旨を説明した。

3) 反復貼付試験(添付資料ト-3、追ト-2: 試験番号A03<19■■年■■月～■■月>)

健康成人男性6例を対象に、本剤の安全性及び薬物動態を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、本剤2%を1回2枚、12時間ごとに交換して6日間11回背部に貼付することとされた。(薬物動態についてはへ項参照)。

有害事象(臨床検査値異常変動を含む)は、6例全例に認められたが、重篤な事象は認められなかった。主な有害事象は、貼付部位に認められた紅斑5件で、貼付部位の皮膚圧迫による反応性のものとされた。また、臨床検査値異常はALT増加2件、リンパ球数減少2件、血清総蛋白減少3件、白血球数増加2件等が認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。

以上より申請者は、自覚症状及び臨床検査値のいずれについても副作用はみられず、臨床問題となるような皮膚症状も認められないことから、本剤2%の6日間反復投与において安全性に問題がないと考える旨を説明した。

4) 1日1回及び1日2回5日間反復貼付における薬物動態検討試験(添付資料ト-4: 試験番号A04<19■■年■■月～■■月>)

健康成人男性(目標症例8例)を対象に、本剤の薬物動態及び安全性を検討するため、無作為化非盲検2用法2期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、本剤1%を2枚、1日1回(24時間ごと)又は1日2回(12時間ごと)5日間背部に貼付とし、次期移行までの休薬期間は23日間とされた。(薬物動態についてはへ項参照)。

総症例数8例中、第2期開始前の同意撤回により1例が中止したため、1日1回投与群は8例、1日2回投与群は7例がそれぞれ安全性解析対象とされ、薬物動態解析対象については中止例1例を除く7例とされた。

有害事象は、1日1回投与12.5%(1/8例)及び1日2回投与14.3%(1/7例)と同一症例に紅斑が認められた。本事象は、両投与期で左右貼付部位に軽度の紅斑が発現し、投与終了後に消失したことから、いずれも因果関係は否定されていない。なお、その他には臨床検査値を含め有害事象は認められなかった。

以上より申請者は、本剤の安全性について1日1回反復投与及び1日2回反復投与で安全性の差異はないと考える旨を説明した。

5) 1日1回及び1日2回5日間反復貼付における薬物動態検討試験(確認試験)(添付資料ト-5: 試験番号A05<20■■年■■月～■■月>)

薬物動態検討試験(ト-4)において、貼付36時間後のロキソプロフェン及び代謝物の血漿中濃度が貼付24時間後及び48時間後と比較して低値となった理由を検討するため、再度、健康成人男性(目標症例14例)を対象とした無作為化非盲検2用量2期クロスオーバー試験が実施された。用法・用量は、本剤1%を2枚、1日1回(23時間ごと)又は1日2回(11.5時間ごと)5日間背部に貼付、次期移行までの休薬期間は20日以上と設定された(へ項参照)。

総症例数 14 例全例が安全性及び薬物動態解析対象であった。

安全性について、自他覚症状の有害事象は認められなかったが、因果関係が否定できない臨床検査値異常として、1 日 1 回投与で軽度の ALT 上昇 14.3 % (2/14 例) が認められた。

以上より申請者は、本剤の安全性について1日1回反復投与及び1日2回反復投与で安全性の差異はないと考える旨を説明した。

(2) 前期第II相試験

1) 変形性膝関節症に対する用量予備検討試験(添付資料ト-6: 試験番号A06 < 19■■年■■月 ~ ■■月 >)

変形性膝関節症患者(目標症例数各群30例以上、計90例以上)を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、非盲検並行群間比較試験が実施された。用法・用量は本剤0.5%、1%、2%を1回1枚、1日2回、朝・夕(入浴後又は就寝前)患部に貼付(疼痛の最も著しい部位)、投与期間は2週間とされ、各施設ごとに低用量群から順に割付けられた。

総症例数111例(0.5%群38例、1%群38例、2%群35例)のうち、1%群で治験薬未投与(偶発症(急性心不全)による死亡)1例、2%群でGCP違反(施設契約期間逸脱)1例を除く109例(0.5%群38例、1%群37例、2%群34例)が安全性解析対象であり、さらに副作用による中止、治験薬使用量不足等11例を除いた98例(0.5%群36例、1%群32例、2%群30例)が有効性解析対象とされた。

主要評価項目である最終全般改善度(著明改善、改善、軽度改善、不変、軽度悪化、悪化、著明悪化の7段階で判定)の改善率(「改善」以上)は、0.5%群で52.8%(19/36例)、1%群で65.6%(21/32例)、2%群で56.7%(17/30例)であった($p=0.552$; χ^2 検定)。

有害事象(臨床検査値異常変動を含む)の発現率は、0.5%群で10.5%(4/38例)、1%群で10.8%(4/37例)、2%群で14.7%(5/34例)であった。また、死亡及び重篤な事象は認められなかった。

因果関係が否定できない有害事象(以下、副作用)は、0.5%群で接触性皮膚炎が2例、1%群でそう痒症NOS及び皮疹NOSが各1例、2%群で皮膚刺激が1例に認められ、臨床検査値異常変動として、0.5%群で白血球百分率数異常及びヘマトクリット値減少が各1例、2%群でALT・AST増加が1例に認められたが、いずれも軽度ないし中等度とされた。

以上より申請者は、本剤は変形性膝関節症の治療に有用であり、その効果は本剤1%でほぼプラトーになること、検討した0.5~2.0%の用量の範囲で安全性上に特に問題がないと考える旨を説明した。

(3) 後期第II相試験

1) 変形性膝関節症に対する至適用量設定試験(添付資料ト-7、追ト-3: 試験番号A07 < 19■■年■■月 ~ 19■■年■■月 >)

変形性膝関節症患者(目標症例数各群 120 例以上、計 360 例以上)を対象に本剤の臨床推奨用量を検討する目的で、プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験が実施された。用法・用量は本剤0.5%、1%又はプラセボを1回1枚、1日2回、朝・夕(入浴後又は就寝前)患部に貼付(疼痛の最も著しい部位)、投与期間は2週間と設定された。

総投与症例は365例(プラセボ群122例、0.5%群121例、1%群122例)全例が安全性解析対

象とされ、併用薬違反、副作用発現による中止等 63 例を除く 302 例(プラセボ群 97 例、本剤 0.5 % 群 103 例、1 % 群 102 例) が有効性解析対象とされた。

主要評価項目である最終全般改善度の改善率(「改善」以上)は、プラセボ群で 46.4 % (45/97 例)、本剤 0.5 % 群で 52.4 % (54/103 例)、1 % 群で 70.6 % (72/102 例) であり、本剤 1 % 群はプラセボ群に対して有意な改善が認められ ($p < 0.05$; Dunnett の多重比較)、3 群の改善率に有意な用量依存性が認められた。($p = 0.001$; Cochran-Armitage の傾向性検定)

有害事象(臨床検査値異常変動を含む)の発現率は、プラセボ群で 15.6 % (19/122 例)、0.5 % 群で 12.4 % (15/121 例)、1 % 群で 13.9 % (17/122 例) であった。また、死亡及び重篤な事象は認められなかった。

副作用は、プラセボ群で 8.2 % (10/122 例)、0.5 % 群で 8.3 % (10/121 例)、1 % 群で 7.4 % (9/122 例) に認められ、すべて貼付部位の皮膚症状であり、主な事象は、接触性皮膚炎 11 例(プラセボ群 6 例、0.5 % 群 2 例、1 % 群 3 例)、そう痒症 NOS 7 例(プラセボ群 2 例、0.5 % 群 2 例、1 % 群 3 例)、紅斑 6 例(プラセボ群 2 例、0.5 % 群 2 例、1 % 群 2 例)等であった。臨床検査値異常変動は、プラセボ群で AST 増加 1 例、0.5 % 群に便潜血陽性、血中尿素増加・AST 増加、ALT 増加が各 1 例に認められたが、いずれも軽度であった。

以上より申請者は、有効性と安全性を総合すると、変形性膝関節症に対する本剤の臨床推奨用量は 1 % と考えられる旨を説明した。

2) 変形性膝関節症に対する投与回数検討試験(添付資料ト-8、追ト-4: 試験番号 A08 < 19■■年■■月 ~ 19■■年■■月 >)

変形性膝関節症患者(目標症例数各群 60 例、計 120 例)を対象に本剤 1 % の至適投与回数を決定する目的で、無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。用法・用量は、本剤 1 % 製剤 1 枚を 1 日 1 回 < 夕方(入浴後又は就寝前) > 又は 1 日 2 回 < 朝・夕(入浴後又は就寝前) > 患部に貼付、投与期間は 2 週間と設定された。

総投与症例 130 例(1 日 1 回投与群 64 例、1 日 2 回投与群 66 例)全例が安全性解析対象であり、重症度不適格、評価データ不完備、中止・脱落等 16 例を除く 114 例(1 日 1 回投与群 55 例、1 日 2 回投与群 59 例)が有効性解析対象であった。

主要評価項目である最終全般改善度の改善率(「改善」以上)は、1 日 1 回投与群で 80.0 % (44/55 例)、1 日 2 回投与群で 79.7 % (47/59 例) であり、統計学的に有意な差は認められなかった(改善率の差の 95 % 信頼区間 [-13.8 % , 14.5 %])。

有害事象(臨床検査値異常変動を含む)の発現率は、1 日 1 回投与群で 6.3 % (4/64 例)、1 日 2 回投与群で 12.1 % (8/66 例) であった。また、死亡例はなく、重篤な有害事象は、本剤 1 日 2 回投与群の 1 例が高血圧の悪化で入院したが、本剤の最終投与から 6 日経過後に発現し、転帰は軽快と判断され、退院後も入退院を繰り返していることから、本剤との因果関係は否定されている。

副作用は、いずれも貼付部位の局所症状であり、主な事象は、そう痒症 NOS 3 例(1 日 1 回投与群 1 例、1 日 2 回投与群 2 例)、紅斑 3 例(1 日 1 回投与群 1 例、1 日 2 回投与群 2 例)等であり、症状の程度は、1 日 1 回投与群 1 例で認められた紅斑及び斑状丘疹状皮疹が高度と判定されたほかは軽度又は中等度で、いずれの症状も治験薬の投与継続あるいは中止により消失した。また、臨床検査

値異常変動は、1日2回投与群で γ -GTPが上昇した1例のみで、無処置にて治験終了約50日後に回復した。

以上より申請者は、変形性膝関節症に対する有効性及び安全性のいずれも投与回数で差は認められなかったため、コンプライアンスの向上を期待して1日1回投与が至適投与方法と考えられる旨を説明した。

(4) 第III相比較試験

1) 変形性膝関節症に対するロキソプロフェンナトリウム錠(LX錠)を対照とした二重盲検試験(添付資料ト-9、追ト-5: 試験番号A09<19■年■月~20■年■月>)

変形性膝関節症患者(目標症例数各群90例、計180例)を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、LX錠を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。用法・用量は、本剤群は本剤1%1枚を1日1回<夕方(入浴後又は就寝前)>患部に貼付、LX錠群はLX錠を1回1錠1日3回食後服用とされ、ダブルダミー法を用いた盲検化が実施された。投与期間は4週間と設定された。

総症例数183例のうち、治験薬未服用4例、除外基準違反1例、GCP実地調査で違反となった1例の計6例の完全除外症例を除いた177例(本剤群88例、LX錠群89例)を解析対象症例とし、胃薬併用の5例、終了時臨床検査未実施1例の計6例を除いた171例(本剤群85例、LX錠群86例)が安全性解析対象とされた。また有効性解析対象は、解析対象症例より他の治験に登録されている3例を除く174例(本剤群86例、LX錠群88例)がFAS(Full Analysis Set)とされ、さらに投与期間不足、前治療薬違反等39例を除く135例(本剤群70例、LX錠群65例)がPPS(Per Protocol Set)とされた。

主要評価項目であるFASにおける最終全般改善度の改善率(「改善」以上)は、本剤群で77.9%(67/86例)、LX錠群で64.8%(57/88例)であり、統計学的に有意差は認められなかった(改善率の差の95%信頼区間[-0.2%, 26.4%])。

有害事象(臨床検査値異常変動を含む)の発現率は、本剤群で35.3%(30/85例)、LX錠群で40.7%(35/86例)であった。また、死亡例はなく、重篤な有害事象は、LX錠群で気管支肺炎、AST増加・ALT増加、心不全増悪が各1例の計3例に認められ、気管支肺炎及びAST増加・ALT増加については本剤との因果関係が否定されているものの、心不全増悪については「どちらともいえない」と判定されている。

副作用(臨床検査値異常変動を含む)の発現率は、本剤群で18.8%(16/85例)、LX錠群29.1%(25/86例)であり、本剤群での主な事象は、胃不快感5例、腹部膨満2例、そう痒症NOS 3例、紅斑2例、総ビリルビンの軽度増加、GOTの軽度増加が各1例等であった。

以上より申請者は、変形性膝関節症の治療において、本剤1日1回投与により、LX錠に劣らない有効性及び安全性が示され、臨床的に有用であると考えられる旨を説明した。

2) 筋肉痛に対するLX錠を対照とした二重盲検試験(添付資料ト-10、追ト-6: 試験番号A10<19■年■月~20■年■月>)

筋肉痛患者(目標症例数各群110例、計220例)を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討す

るため、LX錠を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。用法・用量は、本剤群は本剤1%1枚を1日1回<夕方(入浴後又は就寝前)>患部に貼付、LX錠群はLX錠を1回1錠1日3回食後服用とされ、ダブルダミー法を用いた盲検化が実施された。投与期間は2週間と設定された。

総症例数225例のうち、初回以降来院しなかった症例3例、被験者が分担医師であった2例の計5例の完全除外症例を除く220例(本剤群110例、LX錠群110例)を解析対象症例とし、来院しなかった1例、胃薬併用の3例、終了時臨床検査未実施2例の計6例を除く214例(本剤群106例、LX錠群108例)が安全性解析対象とされた。また有効性解析対象は、解析対象症例より対象外疾患、除外基準違反の各1例、GCP不適合2例(除外基準違反)の計4例を除いた216例(本剤群109例、LX錠群107例)がFASとされ、さらに投与期間不足、併用薬違反等25例を除く191例(本剤群97例、LX錠群94例)がPPSとされた。

主要評価項目であるFASにおける最終全般改善度の改善率は、本剤群で75.2%(82/109例)、LX錠群で64.5%(69/107例)であり、改善率の差の95%信頼区間[-1.4%, 22.9%]における下限値が-10%を下回らなかったことから、本剤群のLX錠群に対する非劣性が検証された。なお、PPSにおける解析結果も同様であった(群間差の95%信頼区間[-3.3%, 21.8%])

有害事象(臨床検査値異常変動を含む)の発現率は、本剤群で25.5%(27/106例)、LX錠群で22.2%(24/108例)であり、死亡及び重篤な事象は認められなかった。

副作用(臨床検査値異常変動を含む)は、本剤群で9.4%(10/106例)、LX錠群17.6%(19/108例)に認められ、本剤群での主な事象は、そう痒症NOS4例、上腹部痛3例、胃不快感1例、腸炎1例、ALTの増加1例であった。

以上より申請者は、筋肉痛の治療において、本剤1日1回投与により、LX錠に劣らない有効性及び安全性が示され、臨床的に有用であると考えを説明した。

3) 外傷後の腫脹・疼痛に対するLX錠を対照とした二重盲検試験(添付資料ト-11、追ト-7: 試験番号A11<19■■年■■月~20■■年■■月>)

外傷後の腫脹・疼痛を有する患者(目標症例数各群100例、計200例)を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、LX錠を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。用法・用量は、本剤群は本剤1%1枚を1日1回<夕方(入浴後又は就寝前)>患部に貼付、LX錠群はLX錠を1回1錠1日3回食後服用とされ、ダブルダミー法を用いた盲検化が実施された。投与期間は1週間と設定された。

総症例数209例のうち、治験薬未服用1例、初回以降来院しなかった2例の計3例の完全除外症例を除く206例(本剤群103例、LX錠群103例)を解析対象症例とし、胃薬及びNSAIDs併用1例、胃薬及び消炎鎮痛剤(外用剤)併用1例の計2例を除く204例(本剤群102例、LX錠群102例)が安全性解析対象とされた。また有効性解析対象は、解析対象症例よりGCP不適合2例(除外基準違反)を除く204例(本剤群103例、LX錠群101例)がFASとされ、さらに投与期間不足、選択基準違反、除外基準違反等17例を除く187例(本剤群95例、LX錠群92例)がPPSとされた。

主要評価項目であるFASにおける最終全般改善度の改善率は、本剤群で98.1%(101/103例)

LX錠群で96.0%(97/101例)、改善率の差の95%信頼区間[-2.6%, 6.7%]における下限値が-10%を下回らなかったことから、本剤群のLX錠群に対する非劣性が検証された。なお、PPSにおける解析結果も同様であった(群間差の95%信頼区間[-1.3%, 7.9%])。

有害事象(臨床検査値異常変動を含む)の発現率は、本剤群で12.7%(13/102例)、LX錠群で9.8%(10/102例)であり、死亡及び重篤な事象は認められなかった。

副作用(臨床検査値異常変動を含む)は、本剤群で7.8%(8/102例)、LX錠群6.9%(7/102例)に認められ、本剤群での主な事象は、そう痒症NOS 3例、紅斑 2例、口腔内潰瘍、単球の増加、総ビリルビン増加が各1例等であった。

以上より申請者は、外傷後の腫脹・疼痛の治療において、本剤1日1回投与により、LX錠に劣らない有効性及び安全性が示され、臨床的に有用であると考えを説明した。

4) 変形性膝関節症に対するケトプロフェン貼付剤を対照とした比較試験(添付資料ト-12: 試験番号△12<20■年■月~20■年■月>)

変形性膝関節症患者(目標症例数各群150例、計300例)を対象に、本剤の有効性と安全性等を検討するため、ケトプロフェン貼付剤(KP)を対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。用法・用量は、本剤群は本剤1%1枚を1日1回<夕方(入浴後又は就寝前)>患部に貼付、KP群はKP(膏体10g/140cm²中にケトプロフェン30mgを含有する貼付剤)1枚を1日2回<朝(起床後)及び夕方(入浴後又は就寝前)>患部に貼付、投与期間は4週間と設定された。

総投与症例数300例(本剤群150例、KP群150例)全例が安全性解析対象であり、治験薬過剰投与2例及び併用禁止薬使用5例の計7例を除く293例(本剤群147例、KP群146例)がFASとされ、さらに有害事象発現による中止、併用禁止薬の使用・併用禁止療法の実施、治験薬使用量不足等26例を除く267例(本剤群137例、KP群130例)がPPSとされた。

主要評価項目であるFASにおける最終全般改善度の改善率は、本剤群で72.8%(107/147例)、KP群で58.2%(85/146例)であり、改善率の差の95%信頼区間[3.8%, 25.3%]における下限値が-10%を下回らなかったことから、本剤群のKP群に対する非劣性が検証された。なお、PPSにおける解析結果も同様であった(群間差の95%信頼区間[3.3%, 25.7%])。

また、もう一つの主要評価項目である最終全般改善度と被験者の疼痛評価の一致性について、最終全般改善度と最終疼痛改善度の重み付き係数は本剤群で0.125、KP群で0.100であり、両群で明確な一致性は示されなかった。

有害事象(臨床検査値異常変動を含む)の発現率は、本剤群32.7%(49/150例)、KP群25.3%(38/150例)であり、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

副作用(臨床検査値異常変動を含む)は、本剤群で10.0%(15/150例)、KP群で10.7%(16/150例)に認められ、本剤群での主な事象は、貼付部位では接触性皮膚炎4例(KP群6例)、紅斑2例(KP群3例)、皮疹NOS 1例(KP群2例)等、貼付部位以外では末梢性浮腫1例(KP群1例)、 γ -GT増加4例(KP群1例)、ALT増加3例(KP群1例)、AST増加2例(KP群1例)等であった。

以上より申請者は、変形性膝関節症の治療において、本剤はKPとの非劣性が確認され、安全性上も問題はなく、臨床的に有用な薬剤であると考えを説明した。

5) 筋肉痛に対するインドメタシン貼付剤を対照とした比較試験 (添付資料ト-13: 試験番号 A13<20■■年■■月~20■■年■■月>)

筋肉痛患者(目標症例数各群120例、計240例)を対象に、本剤の有効性と安全性等を検討するため、インドメタシン貼付剤(IM)を対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験が実施された。用法・用量は、本剤群は本剤1%1枚を1日1回<夕方(入浴後又は就寝前)>患部に貼付、IM群はIM(膏体14g/140cm²中にインドメタシン70mgを含有する貼付剤)1枚を1日2回<朝(起床後)及び夕方(入浴後又は就寝前)>患部に貼付、投与期間は2週間と設定された。

総投与症例数240例(本剤群120例、IM群120例)全例が安全性解析対象であり、選択基準違反1例及び併用禁止薬使用2例の計3例を除く237例(本剤群119例、IM群118例)がFAS、さらに併用禁止薬使用、治験薬使用量不足等9例を除く228例(本剤群115例、IM群113例)がPPSとされた。

主要評価項目であるFASにおける最終全般改善度の改善率は、本剤群で85.7%(102/119例)、IM群で80.5%(95/118例)であり、改善率の差の95%信頼区間[-4.3%, 14.7%]における下限値が-10%を下回らなかったことから、本剤のIMに対する非劣性が検証された。なお、PPSにおける解析結果も同様であった(群間差の95%信頼区間[-3.1%, 16.0%])。

また、もう一つの主要評価項目である最終全般改善度と被験者の疼痛評価の一致性について、最終全般改善度と最終疼痛改善度の重み付き係数は本剤群で0.133、IM群で0.181であり、両群で明確な一致性は示されなかった。

有害事象(臨床検査値異常変動を含む)の発現率は、本剤群12.5%(15/120例)、IM群15.0%(18/120例)であり、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

副作用(臨床検査値異常変動を含む)は、本剤群で5.0%(6/120例)、IM群で5.8%(7/120例)に認められ、本剤群での主な事象は、貼付部位のそう痒症NOS 2例(IM群5例)、紅斑1例(KP群1例)、接触性皮膚炎1例(本剤群のみ)、 γ -GT増加、白血球数増加、尿糖陽性各1例(いずれも本剤群のみ)が認められた。

以上より申請者は、筋肉痛の治療において、本剤はIMとの非劣性が確認され、安全性上も問題はなく、臨床的に有用な薬剤であると考えを説明した。

6) 変形性膝関節症に対する一般臨床試験 (添付資料ト-14: 試験番号 A14<19■■年■■月~20■■年■■月>)

変形性膝関節症患者(目標症例数30例)を対象に、本剤の長期連用時の安全性及び有効性を検討するために非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は本剤1%1枚を1日1回<夕方(入浴後又は就寝前)>患部に貼付、投与期間は12週間以上とし、可能な限り24週間までと設定された。

総症例数30例全例が安全性解析対象及び有効性解析対象FASとされ、併用禁止薬の使用、治験薬使用量不足等7例を除く23例がPPSとされた。総症例30例のうち12週完了例は16例、12週以上24週未満の終了例は9例、24週完了例は7例であった。

FASにおける最終全般改善度の改善率は、73.3%(22/30例)95%信頼区間は[54.1%, 87.7%]であった。なお、PPSにおける最終全般改善度の改善率も同様であった(82.6%(19/23例)95%信頼区間は[61.2%, 95.0%])。

有害事象(臨床検査値異常変動を含む)の発現率は、40.0%(12/30例)であり、死亡例はなく、

重篤な有害事象は、臨床検査値異常変動に1例（AST増加・ALT増加・γ-GT増加・血中AI-PNOS増加・血中ビリルビン増加）認められたが、本剤との因果関係は否定された。

副作用は、10%（3/30例）に認められ、いずれも貼付部位の皮膚症状であり、そう痒症NOS、接触性皮膚炎、皮疹NOS、紅斑、皮下出血が各1例であった。

以上より申請者は、本剤長期投与時（12～24週間投与）においても、有効かつ安全な薬剤であると考える旨を説明した。

< 審査の概略 >

（1）有効性評価の妥当性について

機構は、各臨床試験について最終全般改善度に対して寄与率の高い最終時の各臨床症状改善度について説明するよう申請者に求めた。

申請者は最終全般改善度と各臨床症状改善度の相関を検討したところ、ト-12、13において最終全般改善度と特に高い寄与率を示す特定の評価項目はなく、各臨床試験における最終全般改善度と各臨床症状改善度の相関を検討したところ、第Ⅲ相一般臨床試験を除き各項目の相関係数は試験間で大きな差は認められなかったと説明した。

機構は、ケトプロフェン貼付剤及びインドメタシン貼付剤を対照薬とした第Ⅲ相比較試験（添付資料ト-12、13）において、本剤群及び対照群ともに最終全般改善度と被験者の疼痛評価に差異が生じた理由について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

ト-12の本剤群における両評価項目間の一致性を最終全般改善度の評価別に算出すると、「著明改善」1.8%（1/55例）、「改善」19.2%（10/52例）、「軽度改善」43.5%（10/23例）、「不変」52.9%（9/17例）と、最終全般改善度評価が高いほど2つの評価結果の乖離が大きくなり、最終全般改善度が「著明改善」及び「改善」例について乖離が生じた原因を検討すると、「著明改善」例で乖離が生じた症例は、すべて最終全般改善度よりも最終疼痛改善度が低く評価され、「改善」例でも42例の乖離例のうち、最終疼痛改善度が低い例が40例となった。

表 1. ト-12 における最終全般改善度と被験者の疼痛評価の一致性【本剤群】(FAS)

項目	最終疼痛改善度（被験者の疼痛評価）							計
	4・3段階改善	2段階改善	1段階改善	不変	1段階悪化	2段階悪化	3・4段階悪化	
最終全般改善度	著明改善	1	12	36	6	0	0	55
	改善	2	10	27	13	0	0	52
	軽度改善	0	4	10	9	0	0	23
	不変	0	0	7	9	1	0	17
	軽度悪化	0	0	0	0	0	0	0
	悪化	0	0	0	0	0	0	0
	著明悪化	0	0	0	0	0	0	0
計	3	26	80	37	1	0	147	

最終疼痛改善度（0：痛みがない、1：少し痛みがある、2：中等度の痛み、3：かなり強い痛み、4：極度の痛みの5段階評価）において、3段階改善以上の評価を得るためには投与開始日における被験者自身が評価する疼痛の程度が「3：かなり強い痛み」以上でなければ不可能となるが、「著明改善」での乖離例54例の投与開始時における被験者の疼痛評価を確認したところ、「3：かなり強い痛み」

が2例、「2：中等度の痛み」が25例、「1：少し痛みがある」が27例で、54例中52例は、3段階改善以上の評価を得ることができない症例であり、同様に、「改善」で最終疼痛改善度が低い40例での投与開始時における被験者の疼痛評価は、「2：中等度の痛み」、「1：少し痛みがある」がそれぞれ20例ずつで、少なくとも20例は2段階改善の評価を得ることができない症例であった。

同様の分析をト-12のKP群、ト-13の本剤群及びIM群についても行ったところ、最終全般改善度別の評価の一致性は、ト-12の本剤群同様に最終全般改善度評価が高いほど2つの評価結果の乖離が大きくなっており、また乖離例の投与開始時における被験者の疼痛評価についても、ト-12の本剤群同様の傾向を示した。

以上のことから、最終全般改善度評価と被験者の疼痛評価（最終疼痛改善度）に差異が生じた理由としては、投与開始時の被験者の疼痛評価が低い被験者が多く、医師による評価との一致性を検討する上で問題となったものと考えた。そこで、被験者の最終疼痛改善度において「1段階改善」以上を改善群とした方が良いと考え、その場合の係数を算出した結果、ト-12の本剤群で0.302、KP群で0.245、ト-13の本剤群で0.296、IM群で0.264と係数が変更前に比し大きな値を示す結果が得られ、また、係数同様に「1段階改善」以上を改善群とした場合の改善割合は、ト-12においては、本剤群で73.1%（106/145例）、KP群で68.3%（99/145例）、ト-13においては、本剤群で88.1%（104/118例）、IM群で84.6%（99/117例）となり、最終全般改善度の結果と類似し、被験者の疼痛評価において、「1段階改善」を改善群とすることにより、一定の相関性が示された旨を説明した。

機構は、全般改善度に代わるエンドポイントを設定しなかった理由について申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤における前期第II相試験（ト-6）の治験計画立案時、全般改善度以外には鎮痛消炎剤の臨床評価の方法として確立された方法が存在しなかったため、「鎮痛消炎剤の臨床評価方法に関するガイドライン（1985）」に基づき、全般改善度を有効性評価のエンドポイントとして採用し、その後もVisual Analog Scale（VAS）値での評価なども検討したが、変形性膝関節症の患者の疼痛は関節リウマチのような持続する疼痛の場合と比較すると散発的であり、疼痛改善度に関するVAS値での評価は難しいと考えられたため、全般改善度を引き続き採用した旨を説明した。

機構は、最終全般改善度評価と、被験者の疼痛評価については、2値に分けた場合であっても係数の値そのものは大きな値とはなっていないため、両評価方法に差異が生じていると考えるが、本臨床試験で示された最終全般改善度の改善率及び「1段階改善」以上の改善割合を踏まえると、本剤の有効性を評価することは可能と考える。また、全般改善度に代わるエンドポイントを設定しなかったことは好ましくないと考え、一般臨床試験（ト-14）でも行われているVAS等の医師の主観を排除できるような指標で、客観性が高い評価をプロトコルに定めた上で実施すべきであったと考える。

（2）本剤の用法・用量に関して

機構は、本剤の至適用量の妥当性について見解を示すよう求め、申請者は以下のように回答した。

前期第II相試験では、第I相試験において健康成人を対象として本剤2%の反復投与が安全であることが確認されたのを受け、この2%を最高濃度として、1%、0.5%の3群を比較した結果、安

全性は3群とも特に問題なく、有効性においては1%が他の2群に比較して高い改善率を示し、2%による改善率が1%の改善率に比べ低くなった要因については患者背景等を調査した結果からは明らかではなかった。ラット足蹠カラゲニン浮腫抑制試験、ラットアジュバント関節炎疼痛抑制試験、ラット足蹠イースト誘発疼痛抑制試験において、適用濃度1%でほぼプラトーに達したと考えたことから、後期第II相試験において基剤、0.5%、1%の3群を選択し、検討した結果、各群の改善率は、基剤群で46.4%、0.5%群で52.4%、1%群で70.6%となり、1%では基剤との間に有意差が認められ ($p<0.05$; Dunnett の多重比較)、各群とも安全性には特に問題となる点は認められなかったことに加え、市販貼付剤を対照薬とする二つの第III相試験の有効性においていずれも非劣性が検証され、安全性についても差が認められなかったことから、本剤の用量を1%と設定したことは臨床的に妥当であると述べた。なお、用量設定試験を実施するにあたり変形性膝関節症を選択した理由は、変形性関節症がNSAIDsの用量設定試験の対象として選択されることが多く、薬効評価の経験が豊富であることに加え、急性疾患である筋肉痛、外傷後の腫脹・疼痛に比較して自然治癒・軽快が少ないことを考慮した。

機構は、変形性膝関節症のような慢性疾患に基づく疼痛と、筋肉痛、外傷後の疼痛のような急性疼痛とは病態が異なるにもかかわらず、いずれも同じ用法・用量とした根拠について申請者に説明を求めた。

申請者は、変形性膝関節症のような慢性疾患に基づく疼痛と、筋肉痛、外傷後の疼痛のような急性疾患とは病態が異なるが、細胞膜に各種の刺激が加わることによりホスホオリパーゼが活性化され、膜リン脂質より遊離されたアラキドン酸の一部が、cyclooxygenase (COX) によって、prostaglandin (PG) に変換されることにより発生する炎症メカニズムは同様であり、本剤の有効成分であるロキソプロフェンナトリウムは、COX阻害に基づくPGの産生抑制によって解熱・鎮痛・抗炎症作用等を発揮する薬剤であることから、慢性疾患、急性疾患のいずれに基づく炎症・疼痛に対しても有効性を示し、経口剤においても、慢性疾患及び急性疾患に対する効能を持ち、その臨床用量は共通である旨を説明した。

機構は後期第II相投与回数検討試験において、他動運動痛および患者の印象については1日1回に比して1日2回で有意に改善率が高いにもかかわらず、1日1回投与を選択した根拠について申請者に説明を求めた。

申請者は、他動運動痛の評価は患者の印象に反映されたものと考えられるが、最終全般改善度は1日1回投与群で80.0% (44/55例)、1日2回投与群で79.7% (47/59例) であり、2群間に有意差は認められず、薬物動態パラメータは1日1回投与と2回投与で有意差はみとめられなかったことから、患者のコンプライアンスの向上が期待される1日1回投与を至適投与方法とすることが妥当であると考えている旨を説明した。

機構は1日1回、患部に貼付とあるが、患部は何ヶ所まで貼付可能か本剤の薬物動態を踏まえ考察するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の臨床における複数枚使用で高用量の投与例としては、単回投与試験では2%製剤4枚 (適用量800 mg)、反復投与試験では2%製剤2枚 (適用量400 mg) があり、この用量までの安全性については確認されている。また製剤濃度0.5~2%の範囲で薬物動態に線形性が認められていることから、この適用量は1%製剤4~8枚程度の適用量になることが考えられる。また、経口

投与に対する本剤の相対的生物学的利用率は10%程度であることから、前述の4～8枚程度であれば経口投与時の全身曝露量を上回ることなく、貼付可能であると考えられる旨を説明した。

機構は、以上について了承するが、本剤を安易に複数枚使用しないよう十分な注意が必要であると考ええる。

(3) 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、本剤の臨床的位置付けについて申請者に説明を求めた。

申請者は、変形性関節症、筋肉痛、外傷後の腫脹・疼痛の浅在性疾患を対象とした第III相比較試験の5試験の成績より、同一の有効成分の経口剤および市販されているNSAIDs貼付剤と同程度の有効性を持つことが検証され、安全性に関して特に問題となる点は認められなかった旨を説明した。また、申請者は、市販されている水性経皮吸収型貼付剤が1日2回貼付なのに対し、本剤は1日1回貼付が可能な製剤であると説明した。

機構は、本剤は、変形性関節症、筋肉痛、外傷後の腫脹・疼痛の疾患及び症状に対する消炎・鎮痛の効能・効果を有する既存薬と比し、有効性、安全性ともに同程度の1日1回貼付剤であると考ええる。

(4) 貼付部位の副作用について

機構は本剤貼付時の皮膚症状の有害事象について、基剤の物理的接着に関する影響と本薬の皮膚に対する影響に分け説明するよう申請者に求めた。

申請者は、治験薬貼付部位における皮膚症状の有害事象としては、接触性皮膚炎、紅斑、皮下出血等が認められ(下記表参照)、「皮下出血」の発現は、医師のコメントより治験薬の剥離時に発現したことが示唆されることから、物理的接着に関する影響によるものと考えられ、一方、本薬の皮膚に対する影響として発現した有害事象は、「皮下出血」以外の貼付部位における有害事象が該当すると考えられる旨を説明し、物理的接着に関する影響と本薬の皮膚に対する影響に分け以下のように回答した。

表 貼付部位における皮膚症状有害事象の症状別発現頻度

用法・用量	本剤基剤 (LX 錠群を含む)		本剤 (0.5%, 1%, 2%)		市販貼付剤 (KP, IM)	
安全性評価対象症例数	418		1075		270	
接触性皮膚炎	9	(2.2%)	15	(1.4%)	6	(2.2%)
紅斑	4	(1.0%)	17	(1.6%)	4	(1.5%)
皮下出血	1	(0.2%)	1	(0.1%)	1	(0.4%)
そう痒症 NOS	9	(2.2%)	26	(2.4%)	5	(1.9%)
斑状丘疹状皮疹			1	(0.1%)		
皮疹 NOS	1	(0.2%)	10	(0.9%)	2	(0.7%)
皮疹			1	(0.1%)		
湿疹	1	(0.2%)				
皮膚刺激	2	(0.5%)	2	(0.2%)		
皮膚炎 NOS	1	(0.2%)			2	(0.7%)
小計	25	(6.0%)	56	(5.2%)	17	(6.3%)

市販貼付剤群 (KP: 第 III 相臨床試験 添付資料ト-12、IM: 第 III 相臨床試験 添付資料ト-13)

< 基剤の物理的接着性に関する影響について >

本剤基剤及び本剤における「皮下出血」の発現頻度は 0.1% (2/1493 例) で、本剤に限らず、市販貼付剤においても「皮下出血」が発現していることから、「皮下出血」は本剤特有の有害事象ではなく、貼付剤使用時には起こりうる事象であると考えられた。また、本剤の臨床試験において「皮下出血」発現例の医師コメント等を含め、治験薬の剥離により体毛が脱落したとする有害事象の報告は無く、剥離時に基剤表面に付着した体毛の毛幹部分が持ち上がることで、ある程度の痛みが発生することは避けられないが、剥離時の外力の強さが体毛の固着力を上回り、体毛を毛包組織から剥離するほどの引抜力に至ることはないと考えられた。

< 本薬の皮膚に対する影響について >

貼付部位における皮膚症状の有害事象発現頻度は本剤基剤群で 6.0% (25/418 例)、本剤群で 5.2% (56/1075 例) であり、両群間に有害事象発現率の差は認められず、これらの多くは他の市販貼付剤においてすでに副作用として認められている症状であり、本剤に特異な有害事象は認められなかった。

機構は、貼付部位の副作用が本剤基剤群で 7.4% (9/122 例)、本剤群で 4.9% (53/1075 例) であり、本剤に比して本剤基剤で貼付部位の有害事象もしくは副作用が高く出たことについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、全体の集計結果からは本剤群に比し、本剤基剤群の副作用の発現率が高くなっているが、両者を直接比較した後期第 II 相用量設定試験(ト-7)では両群の有害事象(本剤基剤群 8.2%; 10/122 例、1%本剤群 7.4%; 9/122 例)及び副作用(本剤基剤群及び 1%本剤群いずれも 7.4%; 9/122 例)の発現率に差はみられていないことから全体の集計に差がみられたのは比較する母集団が異なることから見かけ上本剤基剤群の副作用発現率が高くなったものと考えられるが、他の NSAIDs 貼付剤の臨床試験において、基剤群の貼付部位の副作用発現率が実薬群より高くなることが報告されており(景山孝正他, *薬理と治療*, 14: 6653-6678, 1986、青木虎吉他, *薬理と治療*, 17: 321-337, 1989、高岸直人他, *薬理と治療*, 21: 2711-2727, 1993、相澤利武他, *基礎と臨床*, 26: 729-743, 1992)、この現象は有効成分である NSAIDs の抗炎症作用によるものと考察されていることから、本剤に含まれる有効成分の抗炎症作用が、貼付部位の有害事象発現の抑制に影響した可能性も否定はできないと考えられる旨を説明した。

機構は、予想される副作用は貼付部位を中心としたものであると考えられ、本剤の貼付部位の安全性プロファイルが類薬と大きく異なることなく、安全性上に問題はないと判断した。

(5) 全身の有害事象について

1) 消化器系への影響について

機構は、変形性膝関節症に対するロキソプロフェン錠を対象とした第III相試験において、胃部不快感等の消化器症状が本剤群においてLX錠群と同程度の頻度で認められた点について考察するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤におけるすべての臨床試験において、胃腸障害の有害事象の発現率について試験間で比較を行ったところ、LXプラセボ錠を用いた試験(追ト-5、6、7)のみで集計した場合の

胃腸障害の発現率は7.5% (22/293例)、その他の試験で集計した場合の胃腸障害の発現率は0.5% (4/782例)と、LXプラセボ錠を用いたダブルダミー試験における胃腸障害の発現率が明らかに高い傾向を示していた。

また、NSAIDsのプラセボ錠使用群に胃腸障害の有害事象が発生することが報告されており (Hosie GAC, *Br J Clin Res*, 4: 5-17, 1993) 本剤群における胃腸障害の副作用発現症例のうち半数以上がLXプラセボ錠服用と因果関係が否定できないことから、発現した胃腸障害はLXプラセボ錠の服用に起因するものが多く存在すると考える旨を説明した。

機構は、変形性膝関節症に対する至適用量設定試験 (追ト-3) においてみられた、便潜血が陽性化した3例とBUNが上昇した3例について、消化管出血の可能性はなかったか申請者に検討するよう求めた。

申請者は、各症例について、投与後に便潜血が陽性化した3例のうち2例は追跡調査で陰性化し、うち1例は上部消化管内視鏡を行ったが異常は認められず、1例は終了後来院せず、追跡調査は行えなかった。またBUN軽度上昇した3例のうち2例は便潜血陰性で1例は便潜血が提出されなかったが、クレアチニンも異常変動が認められていることから腎機能に関連した異常であると考え、この3例についても消化管出血の可能性は低いものとする旨を説明した。

機構は、本剤の投与により胃腸障害を引き起こす可能性がないか、経口剤における血中濃度や胃潰瘍形成等に関する結果を踏まえ考察するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤の臨床試験において発現した胃腸障害の有害事象のうち、副作用と判定されたのは、いずれも経口剤とのダブルダミー試験におけるものであり、その他の本剤単独投与した試験及び他の貼付剤を対照薬とした試験においては、胃腸障害の副作用は認められず、またロキソニン[®]錠及び細粒での副作用として消化器症状 (胃・腹部不快感、胃痛、悪心・嘔吐、食欲不振等) の発生頻度は2.25%と報告されており、ヒト経皮投与時のピーク血漿中濃度は、経口投与時のトラフ血漿中濃度より低く、経口投与時のピーク血漿中濃度に比べ、ロキソプロフェンで約1/200以下、*trans*-OH体で約1/70以下であり、経皮投与時の全身循環血へ移行する薬物量から推定される全身曝露量は、経口投与に比べ少ないことから、経口投与に比べて本剤での胃潰瘍形成のリスクは低いとする旨を説明した。

2) 心血管系への影響について

機構は、後期第II相試験 (ト-7、追ト-3) において、狭心症の悪化が認められた症例について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

被験者は75歳の女性で本剤0.5%群に組み入れられ、治験開始前から冠拡張薬を複数服用しており、合併症の狭心症の症状発現により治験中止となったが、この症状は通常みられていること、病状が安定しており、特別な処置の必要もなく重篤なものではなかったことを確認し、治験薬との因果関係は否定され、随伴症状として報告された。

機構は、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について、薬理的に考え得る作用機序について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、NSAIDsの心血管系障害は薬理的知見においてPGI₂/thromboxane (TX) A₂不均衡説 (FitzGerald GA et al, *Am J Cardiol*, 89:26D-32D, 2002) 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。

機構は、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説明するよう申請者に求めた。

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層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、本剤による心血管病変リスクについて、臨床的側面から説明し、心血管系障害のリスクを軽減させるための対応の必要性について申請者の見解を示すよう求めた。

申請者は、本邦で市販されている本剤と同一の有効成分を含む経口剤の治験情報及び 20 年にわたる市販後安全性情報での心臓関連の副作用発現状況及び本剤の臨床試験における安全性評価から心血管系障害の副作用発現は認められていないこと、本剤は局所適用により臨床効果を期待する外用貼付剤で、経口剤に比し全身曝露量が低いことから、本剤の心血管系障害リスク軽減対策についても現段階では不要と考える旨を述べた。

機構は以上について、本剤の貼付部位以外の安全性プロファイルがロキソニン錠と比して新たな事象は認められず、全身性の副作用が発現する可能性は低いと推察されるが、本剤が心血管系のリスクファクターを有する患者や高齢者に投与される機会も多いことが予想されることから、本剤が貼付剤であっても全身性の有害事象等には十分留意すべきであり、本剤の安全性については、製造販売後調査の中で検討する必要があると考える。なお、添付文書 (案) での注意喚起が十分であるか等については、専門協議での検討を踏まえて判断することとしたい。

(6) 長期投与について

機構は有害事象の発現時期に関して、4 週間を超えると有害事象発現頻度が高くなる傾向が見られることについて注意喚起の必要がないか検討するよう申請者に求めた。

申請者は投与開始から 4 週間をこえて発現した副作用症例の内容は、投与期間 4 週間の試験で来院遅れにより「4 週間を超える」と集計された臨床検査値異常 4 例 (クレアチニン増加 1 例、 γ -GTP 増加 2 例、GOT および GPT 増加 1 例) であり、いずれも軽度で処置なしで消失または軽快しており、また本剤を 4 週間以上投与した一般臨床試験において、4 週間を超えた時点から観察終了までに新たな副作用は発現していないことを説明した。

その上で申請者は、本剤を反復投与した際の全身的な曝露量は、経口投与時と比べ少なく、投与 4~5 日で定常状態に達すること、4 週を超えて発現した副作用は短時間で発現したものと比較して新たな事象は認められていないこと、同一有効成分を持つ経口剤の副作用と比較しても新たな事象は認められていないことが示されており、長期投与時において安全性上の問題が生じる可能性は低いものと推測され、本剤の長期使用における特別な注意喚起の必要性はないと考えられる旨

を説明した。

機構は、以上について、現時点で大きな問題はないと考えるが、本剤の長期投与時の安全性については、製造販売後調査の中でも確認する必要があると考える。

3．医薬品機構（医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構、現・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機構の判断

（1）適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、一部に不適合があった（一部臨床試験での治験実施計画書からの逸脱等）が、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについては支障ないものと判断した。

（2）GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（ト-9、10、11、12、13、14）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、ト-9 の 1 症例（整理番号：34A-1）、ト-10 の 2 症例（整理番号：01C-5、01C-8）、ト-11 の 2 症例（整理番号：06B-3、07B-8）については、治験実施計画書に規定された除外基準に該当していたことから、この症例を解析対象から除外するという条件の下に GCP 適合と判断した。

なお機構は、当該 5 症例を削除した場合の結果を確認し、当該症例の削除が本剤の有効性及び安全性を否定するものではないと判断した。

4．機構の総合評価

提出された資料から、本剤の変形性関節症、筋肉痛、外傷後の腫脹・疼痛に対する有効性は示されていると判断する。

安全性については、現時点で重大な問題はなく、本剤によるベネフィットはリスクを上まわるものとするが、長期投与時の安全性等については、製造販売後に調査が必要と考える。

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、本剤の製造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 7 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）で以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1. 特殊な患者集団や薬物相互作用等の注意喚起について

本剤の添付文書（案）の注意喚起レベルの妥当性について、有効成分が同一であるロキソニン錠・細粒及び同種同効薬と比較を行い、説明するように、機構は申請者に求めた。

申請者は、高齢者については臨床試験において安全性評価対象症例を非高齢者群及び高齢者群に層別して検討した結果、副作用発現率は非高齢者群/高齢者群でそれぞれ 8.2%（49/600 例）/ 8.8%（42/475 例）、有害事象発現率は非高齢者群/高齢者群でそれぞれ 16.7%（100/600 例）/ 21.7%（103/475 例）と顕著な差は認められなかったことから注意喚起は不要と考え、また、他の特殊な患者集団（肝障害患者、腎障害患者等）等については、ロキソニン錠・細粒に比し、全身曝露量が低いこと及び本邦で市販されている他の非ステロイド性消炎鎮痛貼付剤において注意喚起されていないことから、本剤について注意喚起は不要と考えた旨を説明した。また、申請者は、他剤との相互作用による併用注意（ワルファリン、スルホニルウレア系血糖降下剤、トルブタミド等、ニューキノロン系抗菌剤、エノキサシン等、メトトレキサート、リチウム製剤、炭酸リチウム、チアジド系利尿剤、ヒドロクロチアジド等）等の事項について、ロキソニン錠・細粒においては注意喚起されているが、本剤は全身曝露量が経口投与に比べて低いことから注意喚起は不要と考えた旨を説明した。

以上の申請者の回答については専門協議にて了承され、製造販売後調査において、特殊な患者集団や薬物相互作用等に関する問題点が検出された場合には、注意喚起等について検討するよう、機構は申請者に指示した。

申請者は、了承した。

2. 長期使用時の安全性及び製造販売後調査について

医療現場において本剤を長期に投与することも否定できないため、本剤を安易に長期投与しないための注意喚起の対策について機構は、申請者に説明するよう求めた。

申請者は、添付文書（案）において【使用上の注意】の「2. 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「慢性疾患（変形性関節症等）に対し本剤を用いる場合には薬物療法以外の療法も考慮すること。また、患者の状態を十分に観察し、副作用の発現に留意すること。」と記載し、注意喚起を行い、さらに製造販売直後の対応として、市販直後調査時に配布資材である『新医薬品の「使用上の注意」の解説』の「重要な基本的注意」に、「非ステロイド性消炎鎮痛剤などによる薬物療法だけでなく、物理療法の効果を確認しながら漫然と使用しないよう注意して下さい。また、特に副作用の発現には十分留意

して下さい。」と記載し、長期投与の可能性のある慢性疾患に対し安易に長期投与しないよう、医薬情報担当者が医療機関に注意喚起を実施する旨を説明した。

本剤の使用において、1回に複数枚使用する可能性、心血管系のリスクファクターを有する患者や高齢者等に長期間投与される可能性があり、また、胃腸障害及び心血管系障害等の全身性の安全性等について検討するため、機構は製造販売後調査を実施するよう申請者に求めた。

申請者は、製造販売後に使用成績調査と特定使用成績調査を行い、前者では、中央登録方式により1500例、観察期間12週間の調査を、また後者では、筋肉痛、外傷後の腫脹・疼痛に対し、連続調査方式で500例、観察期間2週間の調査の実施を検討していることを説明した。また、長期使用等に関する安全性については、使用成績調査において12週以上の投与症例に対して52週間の追跡調査を実施し、問題点が検出された場合には特定使用成績調査実施の必要性を検討し、高齢者、腎・肝機能障害を有する患者等に対する安全性については、使用成績調査および特定使用成績調査において該当症例を抽出し、評価する予定であることを述べた。なお、使用成績調査及び特定使用成績調査の主な調査項目は、年齢、診断名(使用理由)、罹病期間、過敏性素因、重症度、併用療法、併用薬、合併症(心血管障害、胃腸障害を含む)、本剤の投与情報、臨床経過、臨床検査、有害事象等が設定されている。

機構は以上を了承した。

機構は、本剤がロキソニン錠・細粒に比し全身曝露量が少ないことから、全身性の副作用及び併用薬の相互作用などのリスクが発現する可能性は低いと推察されることは否定しないが、治験においては条件が限られていることから、製造販売後調査を行い消化管障害、心血管系障害等の全身性の副作用の発現及び併用薬や長期使用時の安全性について、製造販売後調査を行う必要があると考える。

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の効能・効果及び用法・用量で、本剤の製造を承認して差し支えないと判断する。製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、本剤の再審査期間は6年とすることが適当と判断する。また、本剤は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと考える。

- | | |
|-----------|---|
| [効能・効果] | 下記疾患並びに症状の消炎・鎮痛
変形性関節症、筋肉痛、外傷後の腫脹・疼痛 |
| [用法・用量] | 1日1回、患部に貼付する。 |

審査報告（１）の訂正

審査報告書(1)を以下の通り訂正する。なお、これらの変更により審査結果の変更は生じない（下線部は訂正箇所）。

p10. 3 行目 アジュバント溶液接種 20 日後から 8 日間非注射足に経皮投与することにより、
アジュバント溶液をラット尾基部皮内に接種 20 日後から 8 日間右後肢関節部位に経皮投与することにより、

p10. 16 行目 アジュバント投与 18 日目 アジュバント溶液を右後肢足蹠皮内に接種 18 日目