

## 審査報告書

平成 21 年 10 月 2 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]	モーラステープ 20mg、同 L 40mg
[一般名]	ケトプロフェン
[申請者名]	久光製薬株式会社
[申請年月日]	平成 20 年 5 月 21 日
[剤型・含量]	膏体 1g (7×10cm <sup>2</sup> ) 中にケトプロフェン 20mg、又は膏体 2g (10×14cm <sup>2</sup> ) 中にケトプロフェン 40mg を含有する貼付剤
[申請区分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第四部

## 審査結果

平成 21 年 10 月 2 日

[販 売 名] モーラステープ 20mg、同 L 40mg

[一 般 名] ケトプロフェン

[申 請 者 名] 久光製薬株式会社

[申請年月日] 平成 20 年 5 月 21 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、関節リウマチにおける関節局所の鎮痛に対する本剤の有効性は示され、安全性は許容可能と判断する。

有効性については、国内臨床試験の成績から本剤の有効性が示されたと判断する。安全性について、既承認疾患と比較して特段の問題は認められていないと考えるが、関節リウマチは既承認疾患と比較し治療が長期にわたり、罹患関節も複数に及ぶことが多いことから、安易な長期投与や多量投与が行われることのないよう注意が必要と考える。

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、以下の効能・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] ○下記疾患の慢性症状（血行障害、筋痙攣、筋拘縮）を伴う場合の鎮痛・消炎

腰痛症（筋・筋膜性腰痛症、変形性脊椎症、椎間板症、腰椎捻挫）、変形性関節症、肩関節周囲炎、腱・腱鞘炎、腱周囲炎、上腕骨上顆炎（テニス肘等）

○関節リウマチにおける関節局所の鎮痛

(下線部追加)

[用法・用量] 1 日 1 回患部に貼付する。

## 審査報告（1）

平成 21 年 8 月 17 日作成

### I. 申請品目

[販売名]	モーラステープ 20mg、同 L 40mg
[一般名]	ケトプロフェン
[申請者名]	久光製薬株式会社
[申請年月日]	平成 20 年 5 月 21 日
[剤型・含量]	膏体 1g ( $7 \times 10\text{cm}^2$ ) 中にケトプロフェン 20mg、又は膏体 2g ( $10 \times 14\text{cm}^2$ ) 中にケトプロフェン 40mg を含有する貼付剤
[申請時効能・効果]	下記疾患の慢性症状（血行障害、筋痙攣、筋拘縮）を伴う場合 の鎮痛・消炎  腰痛症（筋・筋膜性腰痛症、変形性脊椎症、椎間板症、腰椎 捻挫）、変形性関節症、肩関節周囲炎、腱・腱鞘炎、腱周囲炎、 上腕骨上顆炎（テニス肘等）、 <u>関節リウマチ</u>
	(下線部追加)
[申請時用法・用量]	1 日 1 回患部に貼付する。
[特記事項]	なし

### II. 提出された資料の概略及び審査の概要

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（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

#### 1. 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

本剤は、非ステロイド性消炎鎮痛薬（NSAIDs）であるケトプロフェンを有効成分とするテープ剤であり、本邦においては、1995 年 8 月にケトプロフェン 20 mg を含有する製剤（20mg 製剤）が腰痛症、変形性関節症、肩関節周囲炎、腱・腱鞘炎、腱周囲炎、上腕骨上顆炎に係る効能・効果で承認され、2002 年 3 月には大きさが 2 倍の製剤（40 mg 製剤）が 20 mg 製剤と同一の効能・効果で承認されている。

近年の関節リウマチ（RA）の薬物療法においては、診断後早期から効果の強い抗リウマチ薬等を使用することが推奨されている（診断のマニュアルと EBM に基づく治療ガイドライン 2004 年）が、抗リウマチ薬などで全身症状が安定していても、一部の関節に局所疼痛が残る症例も存在すること、医療現場では RA の関節痛に対して本剤が適応外使用されている実態もあることから、RA の局所の関節痛への適応拡大を企図して、本剤の開発が行われた。なお、ケトプロフェンを含有する医薬品としては、本邦では、貼付剤の他、ゲル剤、経口剤、坐剤等があり、経口剤及び坐剤は、RA に係る適応を有している。

海外においては、2009年7月現在、本剤はイタリア等6カ国で外傷、捻挫、打撲等の鎮痛・消炎の適応で承認されているが、RAに係る効能・効果は取得されていない。

RAの局所の関節痛に対する本剤の臨床開発は19■年より開始され、今般、国内臨床試験成績に基づき有効性及び安全性が確認されたとして、承認事項一部変更承認申請が行われた。

本申請は当初「モーラステープ」及び「モーラステープL」の販売名で2007年9月に申請されていたが、その後、医療過誤防止の観点から販売名を「モーラステープ20mg」及び「モーラステープL40mg」に変更する代替新規申請が承認されたため、当販売名にて再申請された。

また、本申請に際しては、「品質に関する資料」、「非臨床に関する資料」、「臨床薬理試験成績」は新たに提出されていない。

## 2. 臨床に関する資料

### (i) 有効性及び安全性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

有効性及び安全性の評価資料として、日本人RA患者を対象とした第II相探索的試験(28試験<5.3.5.1-1>)及び第III相検証的試験2試験(29試験<5.3.5.1-2>及び30試験<5.3.5.1-3>)の成績が提出された。

#### (1) 第II相探索的試験(5.3.5.1-1: 28試験<19■年■月～20■年■月>)

全身症状が安定し、かつ手関節又は肘関節に持続的な疼痛を有する日本人RA患者<sup>1</sup>(目標症例数60例<各群30例>)を対象に、本剤の有効性評価のための評価基準及び投与期間を探索的に検討するため、プラセボ対照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20mg製剤又はプラセボ1枚を、1日1回患者ごとに特定した手関節又は肘関節に貼付することとされ、投与期間は4週間とされた。

総投与症例数82例(本剤群40例、プラセボ群42例)のうちGCP不遵守1例を除く81例(本剤群39例、プラセボ群42例)がFAS(Full Analysis Set)とされ、安全性解析対象とされた。併用禁止薬違反等17例を除く64例(本剤群34例、プラセボ群30例)がPPS(Per Protocol Set)とされ、有効性の主たる解析対象とされた。

有効性の主要評価項目である患者による疼痛Visual Analogue Scale(VAS)値の貼付開始日からの変化量及び変化率は表1のとおりであり、いずれも貼付2週後及び4週後に群間に有意差は認められなかった。

<sup>1</sup> ACR診断基準(1987年)に基づいてRAと診断された患者

表1 患者による疼痛VAS値の投与開始日から2週後及び4週後までの変化量及び変化率

	変化量 (mm)		変化率 (%)	
	2週後	4週後	2週後	4週後
本剤群 (平均値±標準偏差)	15.4 ± 21.2	15.0 ± 25.9	15.6 ± 68.1	2.9 ± 144.2
プラセボ群 (平均値±標準偏差)	7.8 ± 17.2	10.1 ± 21.0	6.9 ± 71.4	2.0 ± 106.3
群間差 [両側 95%信頼区間]	7.6 [-2.3, 17.5]	4.9 [-7.3, 17.0]	8.7 [-26.8, 44.2]	0.9 [-64.5, 66.4]
t検定	p = 0.128	p = 0.427	p = 0.625	p = 0.977
Wilcoxon二標本検定	p = 0.185	p = 0.222	p = 0.558	p = 0.348

有害事象(臨床検査値異常変動を含む)は、本剤群41.0% (16/39例) 35件、プラセボ群33.3% (14/42例) 35件に認められた。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は本剤群2例(食欲不振/倦怠感、斑状出血)、プラセボ群1例(肋骨骨折/血胸)に認められたが、いずれも因果関係は否定されている。投与中止に至った有害事象は本剤群1例(適用部位発疹/腫脹)及びプラセボ群1例(肋骨骨折/血胸)であり、適用部位発疹/腫脹は治験薬との因果関係が否定されなかつたが、いずれも回復した。

副作用(臨床検査値異常変動を含む)は、本剤群20.5% (8/39例) 13件(適用部位そう痒感・適用部位発疹・接触性皮膚炎各3件、適用部位紅斑・適用部位湿疹・適用部位腫脹・紅斑性皮疹各1件)、プラセボ群16.7% (7/42例) 10件(適用部位そう痒感4件、適用部位紅斑3件、リンパ球百分率減少・接触性皮膚炎・湿疹各1件)に認められた。

以上より申請者は、RAによる関節疼痛において、患者による疼痛VAS値を用いた評価が可能と考えること、本剤群の変化量の平均値が貼付2週後と4週後で同程度であり、標準偏差は2週後と比較して4週後でやや大きかったことから、投与期間は2週間とすることが適切と考える旨を説明した。

## (2) 第III相検証的試験

### 1) 手関節又は肘関節に疼痛を有する患者を対象とした試験 (5.3.5.1-2 : 29 試験<20■年■月～20■年■月>)

全身症状が安定し、かつ手関節又は肘関節に持続的な疼痛を有するRA患者(目標症例数260例<各群130例>)を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照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20mg製剤又はプラセボ1枚を、1日1回患者ごとに特定した手関節又は肘関節に貼付することとされ、投与期間は2週間とされた。

総投与症例数302例(本剤群148例、プラセボ群154例)全例が安全性解析対象とされた。有効性評価欠測例9例を除く293例(本剤群144例、プラセボ群149例)がFASとされ、有効性の主たる解析対象とされた。

有効性の主要評価項目である患者による疼痛VAS値の貼付開始日からの変化量(平均値±標準偏差[両側95%信頼区間])は、本剤群17.8±19.8mm[14.6, 21.1]、プラセボ群15.5±19.5mm[12.3, 18.6]であり、群間に有意差は認められなかつた(p=0.303、対応のないt検定)。

また、副次評価項目である患者による疼痛VAS値の貼付開始日からの変化率（平均値±標準偏差 [両側95%信頼区間]）は、本剤群 $33.72 \pm 37.11\%$  [27.61, 39.84]、プラセボ群 $27.45 \pm 34.61\%$  [21.85, 33.05]であり、群間に有意差は認められなかった（ $p=0.135$ 、対応のないt検定）。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、本剤群19.6%（29/148例）44件、プラセボ群18.8%（29/154例）45件に認められた。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は本剤群2例（接触性皮膚炎、適用部位内出血/錯覚/胸部不快感）及びプラセボ群2例（適用部位紅斑/適用部位そう痒感/適用部位腫脹、脳梗塞）であり、プラセボ群の脳梗塞以外は因果関係が否定されなかつたが、いずれも回復した。

副作用（臨床検査値異常変動を含む）は、本剤群14.9%（22/148例）32件、プラセボ群14.9%（23/154例）28件に認められ、1%以上の発現が認められた事象は、適用部位そう痒感（4.7% <7/148例>、4.5% <7/154例>、本剤群、プラセボ群の順、以下同様）、接触性皮膚炎（2.7% <4/148例>、2.6% <4/154例>）、適用部位発疹（2.0% <3/148例>、0.6% <1/154例>）、適用部位紅斑（2.0% <3/148例>、0.6% <1/154例>）、適用部位内出血（0.7% <1/148例>、1.3% <2/154例>）、 $\gamma$ -GTP增加（2.0% <3/148例>、1.3 %<2/154例>）であった。

以上より申請者は、患者による疼痛VAS変化量及び変化率はいずれも本剤群がプラセボ群を上回る結果であったが、有意差は認められなかつたこと、本剤のRA患者に対する安全性について臨床上問題はないと考えることを説明した。

## 2) 手関節に疼痛を有する患者を対象とした試験（5.3.5.1-3 : 30 試験<20■年■月～20■年■月>）

全身症状が安定し、かつ手関節に持続的な疼痛を有するRA患者（目標症例数606例<各群303例>）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照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20mg製剤又はプラセボ1枚を、1日1回左右どちらかの手関節（患者ごとに特定）に貼付することとされ、投与期間は2週間とされた。

総投与症例数676例（本剤群338例、プラセボ群338例）全例がFASとされ、安全性及び有効性の解析対象とされた。

有効性の主要評価項目である患者による疼痛VAS値の貼付開始日からの変化率（平均値±標準偏差 [両側95%信頼区間]）は、本剤群 $31.20 \pm 30.26\%$  [27.96, 34.44]、プラセボ群 $25.45 \pm 31.19\%$  [22.12, 28.79]であり、群間に有意差が認められた（ $p=0.015$ 、対応のないt検定）。

また副次評価項目である患者による疼痛VAS値の貼付開始日からの変化量（平均値±標準偏差 [両側95%信頼区間]）は、本剤群 $15.72 \pm 16.04\text{ mm}$  [14.00, 17.43]、プラセボ群 $13.24 \pm 16.35\text{ mm}$  [11.49, 14.99]であり、群間に有意差が認められた（ $p=0.047$ 、対応のないt検定）。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、本剤群15.7%（53/338例）60件、プラセボ群16.0%（54/338例）69件に認められた。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は本剤群11例（接触性皮膚炎6例、関節痛2例、適用部位皮膚炎・尺骨骨折・関節痛・疼痛/関節痛各1例）、プラセボ群8例（関節痛4例、咳嗽・適用部位腫脹・創傷・鼻咽頭炎各1例）であり、接触性皮膚炎6例及び適用部位皮膚炎1例は治験薬との因果関係が否定されなかつたが、いずれも回復した。

副作用（臨床検査値異常変動を含む）は、本剤群8.9%（30/338例）33件、プラセボ群7.7%（26/338例）30件に認められ、1%以上の発現が認められた事象は接触性皮膚炎（3.0%<10/338例>、1.5%<5/338例>、本剤群、プラセボ群の順、以下同様）、適用部位そう痒感（0.6%<2/338例>、1.5%<5/338例>）、適用部位紅斑（0.6%<2/338例>、1.2%<4/338例>）であった。

以上より申請者は、手関節に持続的な疼痛を有する RA 患者において本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証されたこと、安全性について臨床上問題はないと考えることを説明した。

## <審査の概略>

### （1）有効性について

機構は、29 試験では本剤群の鎮痛効果にプラセボ群との有意差は示されず、30 試験のみで有意差が示されたことについて、両試験成績が矛盾する結果となっていないか説明するとともに、30 試験においても主要評価項目である疼痛 VAS 値変化率の群間差は 5.75%と数値的には小さかったことを踏まえ、得られた群間差の臨床的意義について説明するよう求めた。

申請者は、29 試験では、主要評価項目である「患者による疼痛 VAS 値変化量」（本剤群  $17.8 \pm 19.8\text{mm}$ 、プラセボ群  $15.5 \pm 19.5\text{mm}$ ）、副次評価項目である「患者による疼痛 VAS 値変化率」（本剤群  $33.72 \pm 37.11\%$ 、プラセボ群  $27.45 \pm 34.61\%$ ）及び「患者の印象の改善率」（本剤群 30.6%、プラセボ群 25.5%）のいずれにおいても、本剤群がプラセボ群を上回る改善傾向を示したが有意差は認められず、この原因として、全身性 NSAIDs 製剤を併用したことによる貼付部位の鎮痛評価への影響、投与群間における治験薬貼付開始時 VAS 値の影響などが推察されたことから、これらの要因を調整することで両群間の差をより明確に検出できると考え、30 試験の計画にあたっては、① 全身性 NSAIDs の影響を排除するため、治験薬貼付前に全身性 NSAIDs を Washout する試験デザインとし、これに伴う手関節以外の部位の疼痛の悪化による有効性評価への影響を抑制するため、Washout 後に VAS 値が極端に悪化する症例等を除外したこと、また、29 試験の結果より、NSAIDs 未使用患者を組み入れることによりデータのばらつきが大きくなると予想されたことから、全身性 NSAIDs を使用している患者のみを組み入れることとしたこと、② 29 試験における盲検下レビューの結果、治験薬貼付開始日の疼痛 VAS 値が VAS 値変化量に影響を及ぼす因子と判断されたことから、プラセボとの薬効比較に及ぼす影響を最小限に抑制するため、治験薬貼付開始日の

疼痛VAS値、全身性NSAIDs製剤Washout期間の疼痛VAS値変化量を因子とする動的割付を実施したこと、③ 29試験における疼痛VAS値変化率の群間差は、手関節(本剤群34.86%、プラセボ群26.75%、 $p=0.123$  <対応のないt検定>)に比較して肘関節(本剤群31.46%、プラセボ群28.48%、 $p=0.675$  <対応のないt検定>)で小さかったこと、また被験部位を単一関節に限定し、より単純な集団を対象とすることで、ばらつきの抑制が可能になると想え、被験部位を手関節のみとしたこと、④ さらに29試験では28試験によりばらつきの小さかったVAS値変化量を主要評価項目に採用していたが、組み入れ時のVAS下限値の設定によりVAS値変化率においてもばらつきが抑制できることが示唆されたこと、VAS値変化率は、個々の患者について治療前の疼痛に対する改善の度合い(改善率)を示し、臨床的により意味のある評価変数と考えられることから、30試験ではVAS値変化率を主要評価項目に採用したこと等の変更を加えたことを説明した(表2)。その上で申請者は、以上のような試験デザインの改良により、29試験の主要評価項目・副次評価項目でみられた本剤群がプラセボ群を上回る傾向が、30試験において統計的に有意な差をもって示されたと考えられ(表3)、両試験成績は矛盾するものではないと考える旨を説明した。

表2 29試験および30試験における試験デザインの相違点

相違のある項目		29試験	30試験
対象	被験部位	手又は肘関節	手関節
	全身性NSAIDsの使用	使用していてもよい	必ず使用していること
投与前処置	前治療NSAIDsの休薬	休薬しない	休薬する
	VAS練習期	なし	あり
組み入れ時の痛み(VAS値)	休薬開始時のVAS値	(該当なし)	20mm以上80mm未満 • 20mm以上80mm未満 • 休薬期間のVAS値変化率が20%を超えない
	貼付開始時のVAS値	20mm以上	
ランダム化		ロック割付(因子:施設)	動的割り付け(因子:Washout期間のVAS値変化量、貼付開始前VAS値、施設)
有効性 主要評価項目		VAS値変化量(1点)	VAS値変化率(3点平均)
有効性 副次評価項目		VAS値変化率(1点)	• VAS値変化量(3点平均) • 50%改善例数割合
解析対象例数		本剤群144例/プラセボ群149例	本剤群338例/プラセボ群338例

表3 29試験および30試験における本剤の有効性比較

	変化量(mm)		変化率(%)		患者の印象改善率(%)	
	29試験 (主要評価項目)	30試験 (副次評価項目)	29試験 (副次評価項目)	30試験 (主要評価項目)	29試験 (副次評価項目)	30試験 (副次評価項目)
本剤群(平均値(±標準偏差))	17.8(±19.8)	15.72(±16.04)	33.72(±37.11)	31.20(±30.26)	30.6	35.0
プラセボ群(平均値(±標準偏差))	15.5(±19.5)	13.24(±16.35)	27.45(±34.61)	25.45(±31.19)	25.5	24.0
群間差[両側95%信頼区間]	2.4[-2.1, 6.9]	2.48[0.03, 4.93]	6.28[-1.97, 14.52]	5.745[1.104, 10.386]	5.1 [-5.2, 15.3]	11.0[4.1, 17.8]
検定*	$p=0.303$	$p=0.047$	$p=0.135$	$p=0.015$	$p=0.364$	$p=0.002$

\*: 変化量及び変化率は対応のないt検定、患者の印象改善率はFisherの直接確率法を用いた。

また申請者は、30 試験において主要評価項目であるVAS値変化率の群間差は数値的には小さなものであったが、固定、保温といった基剤効果に加えて本薬が貼付局所での鎮痛効果に寄与することが検証されたこと、また、患者の印象改善率<sup>2</sup>は、本剤群 35.0% (118/337 例)、プラセボ群 24.0% (81/337 例) であり、本剤群で有意に高い改善率が得られていること ( $p=0.002$ )、臨床的著効例と考えられるVAS値 50%以上改善例数の割合は、本剤群 26.6%、プラセボ群 20.1% であり、群間に有意差は認められなかったものの ( $p=0.056$ )、他の指標と同様に本剤群がプラセボ群を上回る結果であったこと、RA治療において、個々の関節の疼痛を少しでも和らげることは患者のQOL向上に大きな意味を持つと考えられることなどを踏まえると、臨床的貢献度の観点からも、本剤の意義は示されていると考える旨を説明した。

機構は、29 試験において手関節に比べ肘関節での鎮痛効果が劣る傾向が示された原因について考察するとともに、手関節以外のより大きな関節での疼痛に対する本剤の有効性について説明するよう求めた。

申請者は、本申請に係る臨床試験では、いずれも  $7 \times 10\text{cm}^2$  の貼付剤 1 枚を被験部位に貼付したことから、手関節では疼痛患部を完全に被覆可能であったのに対し、肘関節では十分に被覆できず、適用部直下に比較して適用部位周辺にはより少量の薬物しか送達されなかつたために鎮痛効果がやや低くなったと考えることを説明した。その上で申請者は、変形性関節症、上腕骨上顆炎等の他の関節炎では膝、肩、肘等に対する本剤 20mg 製剤の有効性が示されていること（初回承認時資料ト項）を踏まえれば、手関節以外の他の部位においても本薬は患部局所に到達し得ると考えられること、RA における関節疼痛は主として滑膜の炎症によるものであり、関節部位により病態が異ならないことから、薬物が患部に到達し得れば、他の関節部位でも手関節と同様に有効性が期待できると考えられること、ただし、膝関節のような大きな関節に対しては 40mg 製剤 ( $14 \times 10\text{cm}^2$ ) を使用することなどにより十分に疼痛部位を被覆する必要があると考えることを説明した。

機構は、29 試験から 30 試験への試験デザインの改良により有効性評価の精度が高められたとする申請者の説明は理解でき、両試験成績に矛盾はないとの回答は了承し得るものと判断した。また、30 試験における VAS 値変化率の群間差の点推定値は小さく、かつその臨床的意義が明確に示されたとまでは判断できないが、VAS 値変化率についてプラセボに対する優越性が検証され、VAS 値の改善に伴って患者の印象、50%以上改善等の患者の満足度と関連すると考えられる指標においても改善する傾向が示されたこと、貼付剤では基剤効果の影響によりプラセボとの大きな薬効差は期待できないと考えられること、また全身性 NSAIDs に比較して全身性副作用が少ないことが期待できることなどを踏まえれば、RA の局所関節痛に対する本剤の存在意義はあるものと考える。

<sup>2</sup>患者の印象「非常に良くなった」「良くなった」「やや良くなった」「変わらない」「やや悪くなった」「悪くなった」「非常に悪くなった」のうち、「良くなった」以上の割合。

なお、本剤の有効性は手関節以外では検証されていないものの、申請者の説明のように、RA の滑膜炎による病態は関節部位により異なるものではなく、手関節以外においても本剤の有効性は期待できると考えられ、本剤の効能を手関節に限定する必要性はないと考えるが、肘関節では手関節に比べ有効性が劣る傾向が示されていること、既承認の筋・骨格系疾患では肘・膝等のより大きな関節においても有効性が示されているものの、これらの疾患による痛みと RA の痛みでは炎症の発症機序が異なるため、RA での鎮痛に際してはより高い局所薬物濃度を要する可能性も考えられることから、添付文書の臨床試験成績の項に「関節リウマチに対するプラセボとの比較試験において、手関節での優越性は検証されたが、他の関節における優越性は確認されていない」旨を記載し、適切に情報提供すべきであると考える。

## (2) 効能・効果について

機構は、本申請に係る臨床試験においてはRAに対する消炎効果は評価されていないこと、本剤により期待し得る鎮痛効果は全身作用ではなく関節局所での作用であること、RAの関節局所の病態は滑膜炎が主体であり、血行障害、筋痙攣、筋拘縮を随伴する既承認の筋・骨格系疾患の慢性症状とは異なることを踏まえ、効能・効果を再検討すること、また、RA 治療における本剤の位置付け及び適用対象患者が明確になるよう、添付文書での注意喚起を検討することを申請者に求めた。

申請者は、本申請に係る効能・効果を以下のように修正し、さらに本剤の位置付け及び適用対象患者が明確になるよう、使用上の注意の「重要な基本的注意」の項に「関節リウマチに対する本剤による治療は対症療法であるので、抗リウマチ薬等による適切な治療が行われ、なお関節に痛みの残る患者のみに使用すること。」との注意喚起を記載すると回答した。

(申請時)

[効能・効果] 下記疾患の慢性症状（血行障害、筋痙攣、筋拘縮）を伴う場合の鎮痛・消炎  
関節リウマチ

(修正後)

[効能・効果] 関節リウマチにおける関節局所の鎮痛

機構は、以上の回答を了承した。

なお、今般の申請に際し、40mg 製剤を用いた臨床試験は実施されていないが、20mg 製剤と少なくとも同程度の有効性は期待できると考えられることから、40mg 製剤に対しても

20mg 製剤と同様の効能・効果を付すことに特段の問題はないと判断した。

### (3) 安全性について

#### 1) 長期投与時の安全性について

機構は、本申請に際して本剤の長期投与試験は行われていないことから、RA と既承認疾患の安全性データの比較等を踏まえながら、RA 患者に対して本剤を長期投与した時の安全性について説明するよう求めた。

申請者は、本邦及び米国のRAの治療ガイドライン等において、NSAIDsは関節の疼痛軽減を目的として補助的に使用されると位置付けられ（診断のマニュアルとEBMに基づく治療ガイドライン 2004 年改訂、Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis 2002 update）、本剤についても長期の使用は推奨されるべきではないと考えたこと、RAの診療においては、抗リウマチ薬等の主たる薬物治療の効果が少なくとも 6 カ月に 1 度以上の頻度で評価されるため、補助的に使用されるNSAIDsが 6 カ月を超えて毎日連続して使用される可能性は少ないと考えたこと、本剤の初回承認時にRA患者 43 例を含む 120 例を対象とする最長 24 週の長期投与試験<sup>3</sup>を実施していたことから、本申請においてはRA患者を対象とする長期投与試験を実施しなかったことを説明した。

その上で申請者は、既承認疾患を対象とした臨床試験及び今般の RA を対象とした臨床試験で発現した主な副作用はいずれも皮膚症状であり、表 4 のように、発現事象、頻度等に特段の相違はみられていないこと、また、副作用自発報告に基づく検討では、① 本剤発売から 2008 年 12 月末までに収集された自発報告発現例数は原疾患又は使用理由が「関節リウマチ」と報告された症例では 44 例、RA 以外では 3027 例、この間の累積出荷総数及び処方箋データ（累積出荷数量 [REDACTED] 枚、うち RA [REDACTED] 枚<RA の処方箋率 [REDACTED] %より>、RA 以外 [REDACTED] 枚）より算出した 100 万枚あたりの副作用報告頻度は RA では 0.150、RA 以外の疾患では 0.232 であり、RA で発現頻度が上昇する傾向はみられていないこと、② 2008 年 6 月 1 日から 2009 年 5 月 31 日までの 1 年間に収集された RA 以外の疾患への使用時の副作用自発報告（累積出荷数量約 2000 百万\*枚）を、使用期間別に 2 週まで、2 週以上 4 週まで、4 週以上 6 カ月まで及び 6 カ月以上で集計したところ、使用期間 6 カ月以上の症例に発現した副作用は適用部局所の皮膚反応のみ（接触性皮膚炎 3 件、接触皮膚炎疑い・色素沈着各 1 件）であり、重篤な事象は認められていないこと、その他の使用期間においても報告症例の内容は皮膚症状が主なものであり、使用期間の別で副作用の内容や重篤度別の頻度に大きな変化は認められていないこと（表 5）、一方、上記①の RA 症例 44 例においても報告症例の内容はほとんどが皮膚症状であり、このうち 6 カ月以上の使用により副作用が発現した症例は 8 例で、いずれも皮膚症状であり、光線過敏症 1 例以外は非重篤であったことなどを説明し、以上より、RA 患者に特異的に発現する副作用や RA 患者で頻度

<sup>3</sup> 初回承認時には腰痛症等の申請効能の対象患者だけでは 24 週以上の長期投与が可能な症例数の集積が困難であったことから、RA 患者が長期投与試験に組み入れられた。

が上昇する副作用は認められず、RA 患者に本剤を長期に使用した場合にも他の疾患と同様にリスクの上昇はないと考えることを説明した。

表 4 RA 臨床試験と初回承認時の臨床試験における主な副作用の比較

器官別大分類 (SOC)	副作用名(PT)	RA 臨床試験※1	初回承認時臨床試験※2
皮膚および皮下組織障害			
	接触性皮膚炎	16 (3.0)	17 (1.5)
	紅斑性皮疹	1 (0.2)	0 (0.0)
全身障害および投与局所様態			
	適用部位そう痒感	12 (2.3)	18 (1.6)
	適用部位紅斑	6 (1.1)	8 (0.7)
	適用部位発疹	6 (1.1)	8 (0.7)
	適用部位湿疹	3 (0.6)	2 (0.2)
	適用部位皮膚炎	3 (0.6)	5 (0.4)
臨床検査			
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.4)	2 (0.6)
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4 (0.8)	4 (1.2)
	血中乳酸脱水素酵素増加	2 (0.4)	0 (0.0)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (0.6)	1 (0.3)

例数(%) ※1: RA 臨床試験解析対象例数は 525 例 ※2: 初回承認時臨床試験解析対象例数は 1156 例 (臨床検査解析対象例数は 329 例)

表 5 本剤の製造販売後の副作用自発報告の使用期間別件数

		2 週まで	2 週～4 週	4 週～6 カ月	6 カ月以上
本剤 20mg 製剤	重篤	8 件	0 件	0 件	0 件
	非重篤	71 件	13 件	9 件	5 件
本剤 40mg 製剤	重篤	1 件	0 件	0 件	0 件
	非重篤	22 件	3 件	7 件	0 件

さらに申請者は、RA では、既承認疾患とは異なり全身の複数関節で同時に痛みが発生することから、既承認疾患に比べより多くの枚数が使用される可能性があるが、初回承認時に実施した大量投与試験において、本剤 20mg 製剤を最大 8 枚貼付した際の  $C_{max}$  は 919ng/mL、 $AUC_{0\sim\infty}$  は 18210ng·hr/mL であり、経口剤の臨床用量（ケトプロフェン徐放性カプセル；150mg/day）を投与した際の  $C_{max}$  (2380ng/mL) 及び  $AUC_{0\sim\infty}$  (25170ng·hr/mL)（オルデス SR150 添付文書より）を下回っていることを確認しており、本剤が RA 患者に対して同時に複数枚使用された場合においても、安全性上特段の問題はないものと考える旨を併せて説明した。

機構は、上記の回答より、現時点では既承認の筋・骨格系疾患と比較して RA 患者における本剤の安全性に特段の懸念はないと考えるもの、RA では既承認疾患と異なり発症後の経過が長く治療期間が長期間にわたること、また、本剤のような貼付剤では、全身性 NSAIDs 製剤と比べて副作用の懸念が小さく、基剤による固定効果等も得られるとの期待から、容易に長期間にわたり使用される可能性もあることから、添付文書に「関節痛の状態を観察しながら使用し、長期にわたり漫然と連用しない」旨を記載し、適正使用が図られるよう注意喚起を行う必要があると考える。また、RA では全身の複数関節で同時に痛みが発生す

るため、本剤が多数の関節に同時に貼付されることが想定されるが、複数枚貼付時の安全性データは限られていることから、本剤が安易に多量に使用されないよう、添付文書等で注意喚起することも必要と考える。

### III. 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、特に問題は認められなかったことから、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（5.3.5.1-1、5.3.5.1-2、5.3.5.1-3）に対して GCP 実地調査が実施された。その結果、一部の治験実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱（併用薬の用法・用量変更による中止基準への抵触、Washout 期間の不遵守）が認められたものの、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことに支障はないものと機構は判断した。

### IV. 機構の総合評価

提出された資料から、RA の局所関節痛に対する本剤の有効性は示されていると判断する。効能・効果については、修正の必要があると考える。安全性については、現時点では特段の問題はないものと考えるが、RA 患者に対して漫然と長期にわたり使用されないよう注意喚起する必要があると考える。

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、本申請を承認して差し支えないものと考える。

## 審査報告（2）

平成 21 年 10 月 1 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。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。

### 1. 本剤の有効性、効能・効果について

第Ⅲ相検証試験（30 試験）成績に基づき、RA の局所関節痛に対する本剤の有効性が示されたと判断すること、また、効能・効果を「関節リウマチにおける関節局所の鎮痛」と変更することについては、専門委員から支持された。

### 2. 製造販売後調査について

機構は、提示された臨床試験成績等から、RA における本剤の安全性プロファイルは既承認の疾患と大きな相違はなく、新たに安全性上の問題が生じる可能性は低いと考えられたことから、RA 患者を対象とした使用成績調査等の製造販売後調査は不要であると判断した。

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果を下記のように整備した上で、本剤の効能追加を承認して差し支えないと判断する。

#### [効能・効果]

○下記疾患の慢性症状（血行障害、筋痙攣、筋拘縮）を伴う場合の鎮痛・消炎

腰痛症（筋・筋膜性腰痛症、変形性脊椎症、椎間板症、腰椎捻挫）、変形性関節症、肩関節周囲炎、腱・腱鞘炎、腱周囲炎、上腕骨上顆炎（テニス肘等）

○関節リウマチにおける関節局所の鎮痛

（下線部追加）