

審議結果報告書

平成 27 年 9 月 4 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ロコアテープ
[一 般 名] エスフルルビプロフェン/ハッカ油
[申 請 者 名] 大正製薬株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 10 月 20 日

[審 議 結 果]

平成 27 年 8 月 31 日に開催された医薬品第二部会において、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。

本品目の再審査期間は 8 年、原体（エスフルルビプロフェン）は毒薬、製剤は劇薬に該当し、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された。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

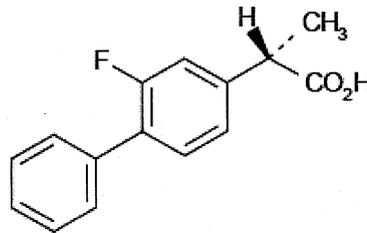
審査報告書

平成 27 年 8 月 18 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]	ロコアテープ
[一般名]	エスフルルビプロフェン/ハッカ油
[申請者名]	大正製薬株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 10 月 20 日
[剤形・含量]	1 枚 (10cm×14cm) 中にエスフルルビプロフェン 40mg 及びハッカ油 36.2mg を含有するテープ剤
[申請区分]	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品、 (2) 新医療用配合剤
[化学構造]	エスフルルビプロフェン



分子式： $C_{15}H_{13}FO_2$

分子量： 244.26

化学名：

(日本名) (2*S*)-2-(2-フルオロビフェニル-4-イル)プロパン酸

(英名) (2*S*)-2-(2-Fluorobiphenyl-4-yl)propanoic acid

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第四部

審査結果

平成 27 年 8 月 18 日

[販 売 名] ロコアテープ
[一 般 名] エスフルルビプロフェン/ハッカ油
[申 請 者 名] 大正製薬株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 10 月 20 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の変形性関節症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、本剤 2 枚貼付時の全身暴露量は既承認のフルルビプロフェン経口剤及びフルルビプロフェン アキセチル静注剤と同程度になることから、これらの製剤と同様の注意喚起を行うとともに、本剤の使用にあたっては、1 回貼付枚数及び NSAIDs 製剤との併用等に係る適正使用が遵守されるよう医療現場及び患者に対する注意喚起を徹底する必要があると考える。また、製造販売後調査において、皮膚障害、消化管障害、腎機能障害及び心血管系障害等の発現状況、高齢者や長期投与時の安全性等について更に検討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、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 変形性関節症における鎮痛・消炎

[用法・用量] 1 日 1 回、患部に貼付する。同時に 2 枚を超えて貼付しないこと。

[承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 27 年 7 月 24 日

I. 申請品目

[販売名]	ロコアテープ
[一般名]	エスフルルビプロフェン/ハッカ油
[申請者名]	大正製薬株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 10 月 20 日
[剤形・含量]	1 枚 (10cm×14cm) 中にエスフルルビプロフェン 40mg 及びハッカ油 36.2mg を含有するテープ剤
[申請時効能・効果]	下記疾患並びに症状の鎮痛・消炎 変形性関節症
[申請時用法・用量]	1 日 1 回、患部に貼付する。1 日 2 枚を超えないこと。

II. 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（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

「ロコアテープ」（以下、「本剤」）の有効成分の一つであるエスフルルビプロフェンは、英国 ■■■■■ 社（現 ■■■■■ 社）によりラセミ体として開発された、非ステロイド性抗炎症薬（Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs、以下、「NSAIDs」）であるフルルビプロフェン（以下、「FP」）の活性本体であり、(S)-エナンチオマーである。FP は、本邦において、1978 年 8 月に錠剤（フロベン錠 40）が承認されて以降、現在までに、顆粒剤及び貼付剤が変形性関節症等の鎮痛・消炎を効能・効果として承認されている。また、フルルビプロフェン アキセチルを有効成分とした注射剤（ロピオン静注 50mg）が、術後及び各種癌における鎮痛を効能・効果として 1992 年 3 月に承認されている。

また、本剤に含まれるハッカ油は、当初、エスフルルビプロフェンの■■■■■を目的として添加された成分であった。しかし、本剤に含まれるハッカ油と近似する濃度のハッカ油が、関節痛等に対する医療用医薬品及び一般用医薬品の有効成分の一つとして承認され、長年使用されてきていること、「医薬品の承認申請に際し留意すべき事項について」（平成 26 年 11 月 21 日付け薬食審査発 1121 第 12 号）において「医薬品添加物として配合した成分であっても、その分量が薬用量に近似のものは、原則として有効成分として取扱う」とされていることを踏まえ、本剤に含有されるハッカ油は有効成分とされた。

変形性関節症（以下、「OA」）は、関節軟骨をはじめとする関節構成体の退行変性に起因して、膝関節や股関節等の四肢関節、手指関節、脊椎等で疼痛、腫脹、変形及び可動域制限等の症状が生じる。国内の医療現場では、OA の症状軽減を目的として主に NSAIDs が用いられており、「変形性膝関節症の管理に関する OARSI 勧告 OARSI によるエビデンスに基づくエキスパートコンセンサスガイドライン（日本整形外科学会変形性膝関節症診療ガイドライン策定委員会による適合化終了版）」（日本整形外科学会変形性膝関節症診療ガイドライン策定委員会. 2015 年 4 月）では、NSAIDs 経口剤の使用が最も推奨され、NSAIDs 外用剤は NSAIDs 経口剤の追加又は代替薬として位置付けられている。NSAIDs 外用剤は有効性に改善の余地があることから、本剤は、既承認の NSAIDs 貼付剤の有効性を改善できるよう、経皮吸収性及び標的組織移行性を向上させた新たな NSAIDs 貼付剤として開発された。開発過程におい

て、本剤 2 枚貼付時のエスフルルビプロフェンの全身暴露量が既承認の FP 経口剤と同程度になることが示唆され、既承認の FP 経口剤と同様の安全性リスクを有する可能性が考えられた。また、貼付剤は患者が 1 回に複数枚を使用する可能性の高い製剤であり、過剰投与につながるおそれがあると申請者は判断し、既承認の NSAIDs 貼付剤の適応疾患のうち、定期的に医師の診察がなされ、適正使用の状況が把握しやすいと考えられる OA のみに本剤の開発対象が絞られた。本邦においては、本剤の臨床開発は 年より開始され、今般、国内臨床試験成績等に基づき製造販売承認申請が行われた。なお、本剤は 2015 年 7 月時点で、海外における開発は行われていない。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬の一つであるエスフルルビプロフェンは、日本薬局方収載品であるラセミ体のフルルビプロフェン（以下、「FP」）の製造中間体である をもとに製造されており、出発物質から までの製造は、 により MF 登録番号 として登録されている原薬等登録原簿が引用されている。

また、原薬の一つであるハッカ油は、日本薬局方収載品であり、 株式会社により MF 登録番号 として原薬等登録原簿に登録されている。

1) 特性

原薬の一つであるエスフルルビプロフェンは、白色の粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、融点、pH、旋光度、解離定数、分配係数及び結晶多形について検討されている。

原薬（エスフルルビプロフェン）の化学構造は、元素分析、紫外可視吸収スペクトル（以下、「UV」）、赤外吸収スペクトル（以下、「IR」）、核磁気共鳴スペクトル（¹H-、¹³C-NMR）、質量スペクトル（MS）及び X 線単結晶構造解析により確認されている。原薬（エスフルルビプロフェン）は 1 つの不斉炭素を有し、S 体として合成される。

2) 製造方法

原薬（エスフルルビプロフェン）は、FP の製造中間体である をもとに合成される。重要工程として、 工程及び 工程が設定されている。また、原薬（エスフルルビプロフェン）の品質を恒常的に確保するため、重要中間体として、 が管理されている。

3) 原薬の管理

原薬（エスフルルビプロフェン）の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR）、融点、純度試験（重金属、類縁物質<液体クロマトグラフィー、以下、「HPLC」>、残留溶媒<ガスクロマトグラフィー、以下、「GC」>）、乾燥減量、強熱残分、定量法（HPLC）が設定されている。

4) 原薬の安定性

原薬（エスフルルビプロフェン）の安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬（エスフルルビプロフェン）は光に安定であった。

表1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 3ロット	25℃	60%RH	ポリエチレン製二重袋	60ヵ月
加速試験	パイロット 3ロット	40℃	75%RH		6ヵ月

以上より、原薬（エスフルルピプロフェン）のリテスト期間は、二重のポリエチレン製袋にて室温保存するとき、60ヵ月と設定された。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1枚（10cm×14cm）中に原薬エスフルルピプロフェン40mg及びハッカ油36.2mgを含有し、有効成分を含む膏体（1枚につき1.73g）、支持体及びライナーから成るテープ剤である。製剤の膏体には、流動パラフィン、スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体、ポリイソブチレン、エステルガムHG、ジカプリル酸プロピレングリコール、XXXXXXXXXX、ジブチルヒドロキシトルエンが添加剤として含まれ、支持体にはXXXXXXXXXX、ライナーにはXXXXXXXXXXが使用されている。

なお、本剤に有効成分として含まれるハッカ油は、当初、本薬のXXXXXXXXXXを目的として添加された成分であった。本剤の開発段階において、XXXXXXXXXXがあり、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXXとして、ハッカ油及びXXXXXXXXXXが選択された。それぞれの添加量は、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXの検討結果から設定され、その後、XXXXXXXXXXの問題から、XXXXXXXXXXはXXXXXXXXXXに変更された。

2) 製造方法

製剤は、XXXXXXXXXX、XXXX、XXXXXXXXXX、充てん、包装からなる工程により製造される。なお、XXXXXXXXXX工程が重要工程とされ、それぞれ工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC/UV、薄層クロマトグラフィー<TLC>）、純度試験（類縁物質<HPLC>）、形状試験（寸法測定）、質量試験、粘着力試験（ボールタック法）、放出性（HPLC）及び定量法（HPLC、GC）が設定されている。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表2のとおりである。光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

表2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3ロット	25℃	60%RH	アルミラミネート袋 (製剤7枚入り)	24ヵ月
加速試験	実生産 3ロット	40℃	75%RH		6ヵ月

以上より、製剤の有効期間は、アルミラミネート袋で包装し、室温保存するとき、24ヵ月と設定された。なお、長期保存試験は■ヵ月まで継続予定である。

<審査の概略>

機構は、提出された資料より原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

エスフルルピプロフェン（以下、「本薬」）の効力を裏付ける試験として、遺伝子組換えヒトシクロオキシゲナーゼ（以下、「COX」）に対する阻害作用等が *in vitro* において検討され、また膝関節炎モデル、足趾炎症モデル等に対する作用が *in vivo* において検討された。安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系、呼吸系等に対する影響が検討された。また、薬力学的薬物相互作用試験として、キノロン系抗菌薬との薬物相互作用試験が提出された。副次的薬理試験については、本薬又はラセミ体のフルルピプロフェン（以下、「FP」）の文献報告より、本薬の作用機序である COX 阻害作用以外の作用は、いずれも COX 阻害活性に比べ非常に弱いと考えられるとして、試験は実施されていない。

また、ハッカ油の薬理作用及び有効性は、本剤に含まれるハッカ油と近似する濃度のハッカ油が、関節痛等に対する医療用及び一般用医薬品における有効成分の一つとして承認され、長年使用されてきていること等から、新たな薬理試験は実施されていない。

なお、特に記載のない限り、経皮投与では貼付剤が用いられ、一部の試験を除き、試験物質の面積の違いが実験結果に影響しないように、同一試験内では試験物質の適応面積を同一にして試験が実施された。

(1) 効力を裏付ける試験

1) COX 阻害作用

①遺伝子組換えヒト COX 阻害作用 (4.2.1.1-11)

遺伝子組換えヒト COX-1 及び COX-2 を用いて、アラキドン酸からのプロスタグランジン（以下、「PG」）E₂ 産生を指標として、本薬の COX 阻害作用が検討された。本薬は COX-1 及び COX-2 を濃度依存的に阻害し、50%抑制濃度（以下、「IC₅₀」）はそれぞれ 8.97 及び 2.94nmol/L であった。他の被験化合物の COX-1 及び COX-2 に対する IC₅₀ は、(R)-FP で 29.5 及び 4.96µmol/L、FP で 17.5 及び 4.59nmol/L、インドメタシンで 33.4 及び 48.9nmol/L、ケトプロフェンで 38.2 及び 26.1nmol/L、ロキソプロフェン活性代謝物で 1.47µmol/L 及び 25.9nmol/L であった。本薬のヒト血漿中主要代謝物である M1 の COX-1 及び COX-2 に対する IC₅₀ はそれぞれ 17.7 及び 10.1µmol/L であった。

②ラット腹腔内細胞 PGE₂ 産生阻害作用 (4.2.1.1-12)

ラット腹腔内細胞における PGE₂ 産生を指標として、本薬の PGE₂ 産生阻害作用が検討され、本薬の IC₅₀ は 14nmol/L であった。PGE₂ 産生に対する IC₅₀ は、(R)-FP、FP、インドメタシン、ケトプロフェンでそれぞれ 17、0.052、0.14、1.2μmol/L であった。

2) 抗侵害受容作用 (4.2.1.1-01~05)

①急性疼痛に対する作用 (4.2.1.1-01~02)

雄性ビーグル犬 (各群 6 例) の膝関節腔内に 2%尿酸塩懸濁液 (0.5mL) を投与した膝関節炎モデルを用いて、急性疼痛に対する本薬の効果が検討された。尿酸塩懸濁液投与直後に、本薬テープ剤 0 (基剤)、10、20mg、FP 貼付剤 40mg 又はケトプロフェンテープ剤 20mg を経皮投与したところ、基剤群と比較して、本薬 20mg 群において経皮投与後 8 時間で異常歩行スコア¹の上昇の抑制が認められた。

雄性ラット (各群 10 例) の右後肢に 1%カラゲニン生理食塩液 (0.1mL) を皮下投与した足蹠炎症モデルを用いて、急性疼痛に対する本薬の効果が検討された。本薬テープ剤 0 (基剤)、1.5、3mg、FP 貼付剤 3mg 又はケトプロフェンテープ剤 3mg を 3 時間経皮投与した後に、カラゲニン生理食塩液を皮下投与し、3、4 及び 5 時間後の炎症足の圧刺激に対する逃避反応の閾値を検討したところ、いずれの時点においても基剤群以外のすべての投与群で閾値の上昇が認められた。

②亜急性疼痛に対する作用 (4.2.1.1-03~04)

雄性ラット (各群 10 例) の後肢足関節に 1%硝酸銀水溶液 (0.2mL) を投与した関節炎モデルを用いて、亜急性疼痛に対する本薬の効果が検討された。硝酸銀水溶液投与 22 時間後から本薬テープ剤 0 (基剤)、0.33、0.825、1.65 又は 3.3mg を 3 時間経皮投与し、炎症足関節を 5 回伸展刺激したときの啼鳴回数を被験物質経皮投与終了時点から 1 時間毎に 6 時間まで計測したところ、用量依存的な経皮投与終了 1~6 時間後までの累積啼鳴回数の減少が認められた。

上記と同様のラット硝酸銀関節炎モデル (各群 10 例) に対し、本薬テープ剤 0 (基剤)、1.65、3.3mg、FP 貼付剤 3.3mg 又はケトプロフェンテープ剤 3.3mg を 3 時間経皮投与後、経皮投与終了時点から 1 時間毎に 6 時間まで啼鳴回数を計測したところ、本薬 3.3mg 群ではいずれの時点においても基剤群と比較して啼鳴回数の減少が認められた。FP 貼付剤群ではいずれの時間においても啼鳴回数の減少は認められず、ケトプロフェンテープ剤群では経皮投与終了後 3 時間時点のみで啼鳴回数の減少が認められた。

③慢性疼痛に対する作用 (4.2.1.1-05)

雄性ラット (各群 10 例) の尾根部皮内に 0.5%結核死菌流動パラフィン懸濁液 (0.1mL) を投与したアジュバント関節炎モデルを用いて、慢性疼痛に対する本薬の効果が検討された。結核死菌流動パラフィン懸濁液投与 15 日後から本薬テープ剤 0 (基剤)、1.65、3.3mg、FP 貼付剤 3.3mg 又はケトプロフェンテープ剤 3.3mg を 1 日 1 回 6 時間、7 日間経皮投与したところ、本薬 3.3mg 投与群において、基剤群と比較して圧刺激に対する逃避反応の閾値上昇が認められた。また本薬 3.3mg 群では、FP 貼付剤及びケトプロフェンテープ剤と比較して投与 7 日間の逃避反応の累積閾値の上昇が認められた。

3) 抗炎症作用

①急性炎症に対する作用 (4.2.1.1-06~08)

¹ 正常 (0 点) ~常に 3 本足歩行 (4 点) の 5 段階で評価された。

雄性ラット（各群 10 例）の右後肢に 1%カラゲニン生理食塩液（0.1mL）を皮下投与し作製されたラットカラゲニン足蹠炎症モデルを用いて、急性炎症に対する本薬の効果が検討された。本薬テープ剤 0（基剤）、1.5、3mg、FP 貼付剤 3mg 又はケトプロフェンテープ剤 3mg を 3 時間経皮投与した後に、1%カラゲニン生理食塩液を皮下投与し、3、4 及び 5 時間後の足容積を測定したところ、基剤群と比較して、本薬 1.5mg 以上の投与群、FP 貼付剤群及びケトプロフェンテープ剤群において、浮腫抑制作用が認められた。

雄性ラット（各群 10 例）の右後肢に打撲浮腫を生じさせたモデルを用いて、急性炎症に対する本薬の効果が検討された。本薬テープ剤 0（基剤）、1.5、3mg、FP 貼付剤 3mg 又はケトプロフェンテープ剤 3mg を 6 時間経皮投与した後に打撲し、2、3 及び 4 時間後の足容積を測定したところ、本薬 1.5mg 以上の投与群及びケトプロフェンテープ剤群ではいずれの時点においても基剤群と比較して浮腫抑制作用が認められた。FP 貼付剤群では打撲後 2 時間時点のみで浮腫抑制作用が認められた。

雄性ラット（各群 7 例）の右後肢の皮内、皮下又は筋肉内に 2%カラゲニン生理食塩水（0.025mL）を投与した血管透過性亢進モデルを用いて、1%エバンスブルー生理食塩液静脈内投与後の漏出色素量を指標として、血管透過性亢進に対する本薬の効果が検討された。本薬テープ剤 3.3mg 又はケトプロフェンテープ剤 3.3mg を 2 時間経皮投与した後、エバンスブルー生理食塩液を静脈内投与し、1 時間後に足組織より色素を抽出したところ、本薬投与群では無処置群と比較して、皮内、皮下及び筋肉内の血管透過性亢進に対する抑制作用が認められた。ケトプロフェンテープ剤群では、皮内の血管透過性亢進に対してのみ抑制作用が認められた。

②慢性炎症に対する作用（4.2.1.1-09～10）

雄性ラット（各群 8 例）の尾根部皮内に 0.5%結核死菌流動パラフィン懸濁液（0.1mL）を投与したアジュバント関節炎モデルを用いて、慢性炎症に対する本薬の作用が検討された。結核死菌流動パラフィン懸濁液投与 15 日後から本薬テープ剤 0（基剤）、0.033、0.0825、0.33、0.825、1.65 又は 3.3mg を 1 日 1 回 6 時間、7 日間経皮投与したところ、本薬群で用量依存的に足容積の腫脹抑制作用が認められ、基剤群と比較して本薬 0.33mg 以上の投与群で、投与足及び非投与足においてそれぞれ投与 3 日目及び投与 2 日目から腫脹抑制作用が認められた。

上記と同様に作製されたラットアジュバント関節炎モデル（各群 7 例）に対して、0.5%結核死菌流動パラフィン懸濁液投与 15 日後から本薬テープ剤 0（基剤）、0.05、0.1、0.2mg、ケトプロフェンテープ剤 0.05、0.1 又は 0.2mg を 1 日 1 回 6 時間、7 日間経皮投与したところ、本薬 0.05mg 以上の投与群及びケトプロフェンテープ剤 0.2mg 投与群において、基剤群と比較して足容積の腫脹抑制作用が認められた。

4) 投与回数の比較（4.2.1.1-13）

雄性ラット（各群 10 例）の右後肢足関節に 1%硝酸銀水溶液（0.2mL）を投与した関節炎モデルを用いて、亜急性疼痛に対する本薬の用法が検討された。硝酸銀水溶液投与 22 時間後から、本薬テープ剤 0（基剤）又は 3.3mg を 1 日 2 回、又は本薬テープ剤 3.3mg を 1 日 1 回、それぞれ計 24 時間経皮投与し、炎症足関節を 5 回伸展刺激したときの啼鳴回数を計測したところ、本薬テープ剤 1 日 2 回投与群及び 1 日 1 回投与群においていずれも基剤群と比較して啼鳴回数の減少が認められたが、投与回数による影響は認められなかった。

(2) 安全性薬理試験

安全性薬理試験は、hERG 電流試験を除き、「安全性薬理試験ガイドラインについて」（医薬審発第 902 号、平成 13 年 6 月 21 日）施行以前に GLP 非適用で実施されている。

1) 中枢神経系に対する影響 (4.2.1.3-01)

① 一般症状及び行動、自発運動量、麻酔に及ぼす影響

雄性マウス（各群 3 例）に本薬 0（溶媒：0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液<以下、「0.5%CMC-Na 水溶液」>）、0.1、1 又は 10mg/kg を単回皮下投与したときの一般症状及び行動に対する影響が Irwin 変法により検討された。0.1 及び 1mg/kg 投与群では自発運動の軽度な亢進、10mg/kg 投与群では自発運動の軽度な亢進の後に、軽度な低下、また、0.1mg/kg 投与群では触覚反応の軽度な亢進が認められた。

雄性マウス（各群 10 例）に本薬 0（溶媒：0.5%CMC-Na 水溶液）、0.1、1 又は 10mg/kg を単回皮下投与したときの自発運動量、及びヘキソバルビタールナトリウム（80mg/kg）誘発睡眠に対する影響が検討された。いずれの投与群においても、自発運動量及び誘発睡眠に対する影響は認められなかった。

② 痙攣に対する影響

雄性マウス（各群 10 例）に本薬 0（溶媒：0.5%CMC-Na 水溶液）、0.1、1 又は 10mg/kg を単回皮下投与したとき、いずれの本薬投与群においても電撃痙攣及びペンチレンテトラゾール誘発痙攣に対する影響は認められなかった。

③ 侵害受容反応に対する影響

雄性マウス（各群 10 例）に本薬 0（溶媒：0.5%CMC-Na 水溶液）、0.1、1 又は 10mg/kg を単回皮下投与後、0.6%酢酸生理食塩液（10mL/kg）による化学的侵害刺激で誘発されるライジング行動に対する影響が検討された。1 及び 10mg/kg 投与群では、溶媒投与群と比較してライジング回数がそれぞれ 64%及び 84%減少した。

雄性マウス（各群 10 例）に本薬 0（溶媒：0.5%CMC-Na 水溶液）、0.1、1 又は 10mg/kg を単回皮下投与したとき、いずれの投与群においてもテールピンチ法による侵害刺激（圧刺激）に対する反応に影響は認められなかった。

④ 正常体温に及ぼす影響

雄性ラット（各群 8 例）に本薬 0（溶媒：0.5%CMC-Na 水溶液）、0.1、1 又は 10mg/kg を単回皮下投与したとき、いずれの投与群においてもラットの直腸温に対する影響は認められなかった。

2) 心血管系に対する影響

① hERG 電流に対する作用 (4.2.1.3-02)

hERG カリウムチャネルを発現させたヒト胎児腎臓細胞（HEK293 細胞）を用いて、hERG 電流に対する本薬の影響がパッチクランプ法により検討された。本薬 0.1、1 及び 10 μ mol/L は、hERG 電流に影響を及ぼさなかった。

② 血圧、心拍数、心電図及び血流量に及ぼす影響 (4.2.1.3-01)

雄性ビーグル犬（各群 3 例）に本薬 0（溶媒：40%ポリエチレングリコール溶液<以下、40%PEG>）、0.1、1 又は 10mg/kg を単回静脈内投与したとき、いずれの投与群においても血圧（収縮期、拡張期及び平均）、心拍数、心電図（波形、PR 間隔、QT 間隔及び QRS 間隔）及び血流量に影響は認められなかった。

3) 呼吸系に及ぼす影響（4.2.1.3-01）

雄性ビーグル犬（各群 3 例）に本薬 0（溶媒：40%PEG）、0.1、1 又は 10mg/kg を単回静脈内投与したとき、呼吸回数及び呼吸圧に対する影響は認められなかった。

4) 腎及び泌尿器系に対する影響（4.2.1.3-01）

雄性ラット（各群 8 例）に本薬 0（溶媒：0.5%CMC-Na 水溶液）、0.1、1 又は 10mg/kg を単回皮下投与したときの腎及び泌尿器系に対する影響が検討された。1 及び 10mg/kg 投与群では、投与後 0～6 時間の蓄積尿中の塩素イオン排泄量がそれぞれ 72 及び 59%減少し、ナトリウム/カリウムイオン比はそれぞれ 65 及び 59%減少した。10mg/kg 投与群では、投与後 0～6 時間の蓄積尿中のナトリウムイオン排泄量が 67%減少した。投与後 6～24 時間の尿量は、1 及び 10mg/kg 投与群でそれぞれ 194 及び 217%増加した。また、本薬 1mg/kg 投与群における本薬の C_{max} は 5.82 μ g/mL、 AUC_{0-24h} は 48.5 μ g \cdot h/mL であり、ヒトにおけるロコアテープ（以下、「本剤」）40mg（本剤 1 枚）投与時の本薬の C_{max} （1.18 μ g/mL）及び AUC_{0-24h} （20.80 μ g \cdot h/mL）の 4.93 倍及び 2.33 倍、本剤 80mg（本剤 2 枚）投与時の C_{max} （2.71 μ g/mL）及び AUC_{0-24h} （47.00 μ g \cdot h/mL）の 2.15 倍及び 1.03 倍であった。

5) 消化器系に及ぼす影響（4.2.1.3-03～04）

① 胃潰瘍惹起作用

雄性ラット（各群 10 例）に本薬テープ剤 0（基剤）、1、3、10、30mg/kg、ケトプロフェンテープ剤 3、10 又は 30mg/kg を経皮投与し、投与 24 時間後の胃潰瘍惹起作用が検討された。本薬 3mg/kg 以上の投与群及びケトプロフェン 30mg/kg 投与群において、胃潰瘍が認められた。また、本薬及びケトプロフェン投与群において胃潰瘍が惹起された個体のうち、最小の本薬及びケトプロフェンの C_{max} はそれぞれ 3.9 及び 5.6 μ g/mL、 AUC_{0-24h} はそれぞれ 35.8 及び 64.1 μ g \cdot h/mL であった。

雄性ラット（各群 10 例）に本薬テープ剤 0（基剤）、1、3、10 又は 30mg/kg を経皮投与、若しくは本薬懸濁液 0（溶媒：0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液<以下、0.5%HPMC>）、0.1、0.3、1 又は 3mg/kg を経口投与し、投与 24 時間後の胃潰瘍惹起作用が検討された。経皮投与群では 3 mg/kg 以上の投与群で、経口投与群では 0.1mg/kg 以上の投与群において、胃潰瘍が認められた。また、経皮投与群及び経口投与群において胃潰瘍が惹起された個体のうち、最小の本薬の C_{max} はそれぞれ 1.70 及び 0.25 μ g/mL、 AUC_{0-24h} はそれぞれ 26.01 及び 2.49 μ g \cdot h/mL であり、経皮投与における胃潰瘍発現時の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、経口投与時と比較してそれぞれ約 7 倍及び約 10 倍高かった。

本薬の経皮投与により胃潰瘍惹起作用が認められた暴露量は、ヒトに本剤 40mg を投与したときの本薬の C_{max} （1.18 μ g/mL）及び AUC_{0-24h} （20.80 μ g \cdot h/mL）と近く、本剤 80mg を投与したときの本薬の C_{max} （2.71 μ g/mL）及び AUC_{0-24h} （47.00 μ g \cdot h/mL）を下回った。

② 消化管輸送能に及ぼす影響（4.2.1.3-01）

雄性マウス（各群 10 例）に本薬 0（溶媒：0.5%CMC-Na 水溶液）、0.1、1 又は 10mg/kg を単回皮下投与後、炭末懸濁液²（10mL/kg）を経口投与したとき、いずれの投与群においても、消化管の炭末輸送能に対する影響は認められなかった。

6) 自律神経系に及ぼす影響（4.2.1.3-01）

雄性ウサギ（各群 5 例）より摘出した回腸において、本薬 0（溶媒：1%ジメチルスルホキシド<以下、DMSO>）、0.1、1 又は 10 μ mol/L の回腸自発運動への影響は認められなかった。

雄性モルモット（各群 5 例）より摘出した回腸において、本薬 0（溶媒：1%DMSO）、0.1、1 又は 10 μ mol/L の各種収縮薬（アセチルコリン 0.1 μ mol/L、ヒスタミン 1 μ mol/L、セロトニン 5 μ mol/L 又は塩化バリウム 1mmol/L）による最大収縮反応への影響は認められなかった。

7) その他の作用（4.2.1.3-01）

①血小板凝集に及ぼす影響

雄性ウサギ（各群 4 例）より採血、分離した多血小板血漿に本薬 0（溶媒：1%DMSO）、0.1、1 又は 10 μ mol/L を添加し、アデノシン二リン酸（以下、「ADP」）（3 μ mol/L）又はコラーゲン（20 μ g/mL）により惹起される血小板凝集に対する影響が検討された。10 μ mol/L 群において、コラーゲン凝集率が 34% 低下したが、ADP 凝集に対する影響は認められなかった。本薬により血小板凝集抑制作用が認められた濃度（10 μ mol/L）は、ヒトに本剤 40mg 又は 80mg を投与したときの本薬の C_{max} （1.18 及び 2.71 μ g/mL）の 2.1 倍及び 0.9 倍であった。

②血液凝固に及ぼす影響

雄性ラット（各群 5 例）に本薬 0（溶媒：0.5%CMC-Na 水溶液）、0.1、1 又は 10mg/kg を単回皮下投与したとき、いずれの投与群においても、採血分離した血漿のプロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間及びフィブリノーゲンに対する影響は認められなかった。

③線溶能に及ぼす影響

雄性ウサギ（各群 4 例）より採血分離した血漿を用いた検討において、本薬 0（溶媒：1%DMSO）、0.1、1 又は 10 μ mol/L 添加後の線溶能に対する影響は認められなかった。

④脂質代謝に及ぼす影響

雄性ラット（各群 5 例）に本薬 0（溶媒：0.5%CMC-Na 水溶液）、0.1、1 又は 10mg/kg を単回皮下投与したとき、いずれの投与群においても、血漿の総コレステロール及びトリグリセリドに対する影響は認められなかった。

(3) 薬力学的相互作用

1) キノロン系抗菌薬との薬物相互作用

①GABA_A 受容体への結合に及ぼす影響（4.2.1.4-01～02）

雄性ラット（各群 3 例）の脳皮質より得られた粗シナプス膜液を用いて、エノキサシン（10 μ mol/L）存在下又は非存在下で、本薬、ケトプロフェン、インドメタシン又は 4-ピフェニル酢酸添加後の γ -アミ

² 炭素末 5g を 10%アラビアゴム液 100mL に懸濁。

ノ酪酸（以下、「GABA」）_A受容体への³H標識ムシモール結合に対する影響が検討された。エノキサシン非存在下では、本薬、ケトプロフェン及び4-ビフェニル酢酸（いずれも最高濃度は1000 μ mol/L）では³H標識ムシモール結合に対する影響は認められず、インドメタシンでのみ³H標識ムシモール結合の阻害作用が認められ、IC₅₀値は640 μ mol/Lであった。エノキサシン存在下では、本薬を含むいずれの被験物質も³H標識ムシモール結合の阻害作用を示し、IC₅₀値は本薬9.0 μ mol/L、ケトプロフェン4.3 μ mol/L、インドメタシン34 μ mol/L、4-ビフェニル酢酸0.28 μ mol/Lであった。

雄性ラット（各群3例）の脳皮質より得られた粗シナプス膜液を用いて、エノキサシン（10 μ mol/L）存在下で、本薬、(R)-FP又は4-ビフェニル酢酸添加後の³H標識ムシモール結合に対する影響が検討され、IC₅₀値は本薬7.6 μ mol/L、(R)-FP 0.74 μ mol/L、4-ビフェニル酢酸0.28 μ mol/Lであった。

②GABA誘発Cl⁻電流に及ぼす影響（4.2.1.4-03）

雌雄カエル（各群5例）の脊髄後根神経節より得られた後根神経節細胞を用いて、エノキサシン（10 μ mol/L）存在下又は非存在下で、GABA（10 μ mol/L）誘発Cl⁻電流に対する、本薬、(R)-FP又は4-ビフェニル酢酸の影響がパッチクランプ法により検討された。エノキサシン非存在下では、本薬、(R)-FP及び4-ビフェニル酢酸は、最高濃度である100 μ mol/LでGABA誘発Cl⁻電流をそれぞれ7、12及び8%抑制した。エノキサシン存在下では、いずれの被験物質も濃度依存的なGABA誘発Cl⁻電流抑制作用を示し、IC₅₀値はそれぞれ10.9、1.06及び0.739 μ mol/Lであった。

③痙攣誘発作用（4.2.1.4-04～06）

雄性マウス（各群8例）に本薬0（溶媒：0.5%HPMC）、0.1、1、10mg/kg又はフェンブフェン100mg/kgを経口投与した後、エノキサシン（100mg/kg）、レボフロキサシン（100mg/kg）又はシプロフロキサシン（100mg/kg）を経口投与したときの痙攣誘発作用が検討された。フェンブフェン及びエノキサシン併用投与群では、間代性痙攣及び強直性痙攣が認められ、6時間以内に全例が死亡したが、本薬及びエノキサシン併用投与群では、本薬のいずれの用量においても痙攣は認められなかった。本薬（10mg/kg）とレボフロキサシン又はシプロフロキサシン併用投与群では、痙攣は認められなかった。

雄性マウス（各群10例）に本薬（30～150mg/kg）、(R)-FP（10～100mg/kg）又はフェンブフェン（10～100mg/kg）を経口投与した後、エノキサシン（400mg/kg）を経口投与したときの痙攣誘発作用が検討された。本薬では60mg/kg以上、(R)-FPでは30mg/kg以上、フェンブフェンでは10mg/kg以上の投与量で痙攣又は死亡が認められた。

雄性マウス（各群10例）に本薬テープ剤（0<基剤>、100～300mg/kg）、(R)-FP貼付剤（100～300mg/kg）又はFP貼付剤（100～300mg/kg）を経皮投与した後、エノキサシン（400mg/kg）を経口投与したときの痙攣誘発作用が検討された。本薬及びエノキサシン併用投与群では、本薬のいずれの用量においても痙攣は認められなかった。(R)-FP及びFPはいずれも200mg/kg以上の投与量で痙攣が認められた。

申請者は、以上の安全性薬理試験において、本薬投与により末梢性の抗侵害受容作用、胃潰瘍惹起作用、尿量及び尿中電解質への影響並びに血小板凝集抑制作用が認められたが、いずれも薬理作用であるCOX阻害作用に基づくものと考えられ、他の非ステロイド性抗炎症薬（Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs、以下、「NSAIDs」）と共通する作用であることから本薬特有の作用はないと考えられる旨を説明している。

<審査の概略>

機構は、提出された資料より、本薬の薬理作用は示されており、ラセミ体である FP の薬理作用の大部分を (S) -エナンチオマーである本薬が担っていることは説明可能であると判断した。なお、安全性薬理試験において認められた胃潰瘍惹起作用、尿中電解質への影響及び血小板凝集抑制作用は、ヒト臨床用量を投与したときの暴露量で認められていることから、臨床使用における本薬投与時のこれらの発現リスクについては、臨床試験成績を踏まえて慎重に検討する必要があると考える（「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (2) 安全性について」の項参照）。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の吸収、分布、代謝、排泄及び薬物相互作用に関する資料として、ラット及びイヌにおける経皮並びに静脈内投与時の試験成績が提出された。薬物動態の検討には、本薬の ¹⁴C 標識体又は非標識体を用いられ、各生体試料中の未変化体は高速液体クロマトグラフィー蛍光検出器 (HPLC-FL) (定量下限：ラット血漿 0.01 又は 0.025µg/mL、ヘアレスラット血漿 0.02 又は 0.025µg/mL、イヌ血漿 0.01µg/mL、ラット皮膚 5µg/g、ラット筋肉 0.025µg/g) により、各生体試料中の放射能は液体シンチレーションカウンター (定量下限：バックグラウンド値の 2 倍) により測定された。

なお、本項においては、特に記載のない限り、経皮投与では貼付剤が用いられ、薬物動態パラメータは平均値 (±標準偏差) で示している。

(1) 吸収

1) 単回投与試験 (4.2.2.2-01~05)

雄性ラット及び雄性イヌに本薬又は ¹⁴C 標識体を 24 時間単回経皮投与又は単回静脈内投与したときの血漿中未変化体又は総放射能濃度の薬物動態パラメータは表 3 のとおりであった。静脈内投与と比較した経皮投与の絶対的バイオアベイラビリティは、ヘアレスラットで 95.9%、イヌで 16.1%であった。

表 3 ラット及びイヌに本薬又は ¹⁴C 標識体を単回投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

動物	投与量 (mg/kg)	例数	投与経路	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (mL/h/kg)	V _{ss} (mL/kg)
ラット	0.3 ^{a)}	雄 4 例	d.a.	1.1±0.1	9.0±2.0	20.2±1.9	7.3±1.7	—	—
	1 ^{a)}			3.1±0.3	9.5±3.0	64.4±6.6	7.6±0.9	—	—
	3 ^{a)}			9.3±1.8	7.5±3.4	172.2±18.1	6.7±0.7	—	—
	1 ^{a)}		d.a. ^{c)}	4.0±0.6	3.5±1.0	63.1±15.1	6.8±0.9	—	—
	1 ^{a)}	i.v.	11.8±0.8 ^{d)}	—	85.8±11.5	5.9±0.8	11.5±1.3	85.1±2.4	
ヘアレスラット	0.3 ^{b)}	雄 5 例	d.a.	1.0±0.2	5.6±1.7	14.8±1.0	5.4±0.7	—	—
	1 ^{b)}			2.7±0.5	6.4±1.7	44.0±6.7	6.6±0.2	—	—
	3 ^{b)}			8.2±1.6	4.8±1.8	118.5±13.4	6.6±0.4	—	—
	1	雄 4 例	i.v.	12.0±0.2 ^{d)}	—	45.8±2.1	4.1±0.2	22±1	118±5
	1	雄 4 例	d.a.	2.7±0.3	6.0±1.6	44.1±2.9	6.2±0.2	—	—
	2.5			6.0±1.2	7.0±1.2	99.0±9.5	5.3±0.5	—	—
	5			13.0±2.2	7.2±1.1	198.9±16.8	5.7±0.3	—	—
10	雄 5 例	25.7±5.6	5.6±1.7	382.0±21.8	5.2±0.4	—	—		
イヌ	1 ^{a)}	雄 3 例	d.a.	0.6±0.1	24.0±0.0	59.7±12.1	57.8±2.7	—	—
	1 ^{a)}		i.v.	13.9±0.8 ^{d)}	—	490.3±60.9	37.1±2.2	2.2±0.3	105.5±3.8
	0.3 ^{b)}	雄 4 例	d.a.	0.6±0.3	24	66.7±39.5	72.5±6.0	—	—
	1 ^{b)}			1.0±0.4	24	126.9±46.5	78.2±15.0	—	—
	1		i.v.	17.8±1.9 ^{d)}	—	787.7±196.2	48.1±3.1	1.4±0.4	87±19

平均値又は平均値±標準偏差、—：データなし

C_{max}：最高濃度、T_{max}：最高濃度到達時間、AUC：濃度-時間曲線下面積、t_{1/2}：消失半減期、CL：全身クリアランス、V_{ss}：定常状態における分布容積、d.a. 経皮投与 (dermal application)、i.v.：静脈内投与

a) ¹⁴C 標識体投与、b) 貼付面積により投与用量を調節、c) 角質層を剥離した損傷皮膚部位へ貼付、d) 投与 5 分後濃度

2) 反復投与試験 (トキシコキネティクス) (4.2.3.2-04~06、08、09)

ラット 13 週間、ラット 6 ヶ月間、イヌ 13 週間及びイヌ 12 ヶ月間反復経皮投与試験においてトキシコキネティクスが検討された。反復投与時の薬物動態パラメータは表 4 のとおりであり、反復投与に伴う蓄積性が認められ、ラットにおいては雌において雄よりも高暴露となる傾向が認められた。

表 4 ラット及びイヌに本薬を反復投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

	投与期間	投与量 (mg/kg)	例数	投与経路	測定時点	雄		雌	
						C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-24h} (µg·h/mL)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-24h} (µg·h/mL)
ラット	13 週間	0.03	雌雄各 4 例	d.a.	1 日目	0.0038 ^{a)}	0.050 ^{a)}	0.021 ^{b)}	0.37 ^{b)}
					13 週目	0.044	0.88	0.11	2.06
		0.1			1 日目	0.045	0.71	0.048	0.83
					13 週目	0.19	3.28	0.36	4.67
		0.3			1 日目	0.21	3.52	0.14	2.31
					13 週目	0.44	8.65	0.84	14.7
	13 週間	1	雌雄各 4 例	d.a.	1 日目	0.13 ^{b)}	1.88 ^{b)}	0.24	3.76
					13 週目	1.69	28.5	1.59	28.8
		3			1 日目	0.45	7.06	2.88	41.1
					13 週目	4.62	72.1	6.62	106.8
		10			1 日目	2.61	36.8	1.89	33.1
					13 週目	13.6 ^{c)}	224.3 ^{c)}	9.00	168.6
	26 週間	0.1	雌雄各 4 例	d.a.	1 日目	0.014 ^{d)}	0.18 ^{d)}	0.071 ^{b)}	0.88 ^{b)}
					26 週目	0.090	1.80	0.14	2.83
		0.3			1 日目	0.074	0.58	0.21	3.66
26 週目					0.31	6.29	0.59	11.7	
1		1 日目			0.088	1.41	0.22	3.47	
		26 週目			0.45	8.63	1.72	33.8	
イヌ	13 週間	0.1	雌雄各 5 例	d.a.	1 日目	ND ^{e)}	NC ^{e)}	ND ^{e)}	NC ^{e)}
					13 週目	0.047 ^{e)}	0.91 ^{e)}	0.087 ^{e)}	1.81 ^{e)}
		0.3			1 日目	0.099 ^{e)}	1.05 ^{e)}	0.010 ^{f)}	0.079 ^{f)}
					13 週目	0.80	16.4	0.45	9.28
		1			1 日目	0.60	6.04	0.65	7.55
					13 週目	1.22	24.5	2.06	40.3
	52 週間	0.03	雌雄各 4 例	d.a.	1 日目	0.063	0.44	0.020	0.16
					52 週目	0.16	3.35	0.15	3.23
		0.1			1 日目	0.064	0.51	0.069	0.62
					52 週目	0.46	8.93	0.35	7.49
		0.3			1 日目	0.081	0.77	0.14	1.27
					52 週目	0.82	16.1	0.83	16.4

平均値、d.a. : 経皮投与 (dermal application)、C_{max} : 最高濃度、AUC : 濃度-時間曲線下面積、ND : 定量下限未満 (<0.01 µg/mL)、NC : not calculated

a) 4 例中 3 例が定量下限未満 (<0.01 µg/mL)、b) 4 例中 1 例が定量下限未満 (<0.01 µg/mL)、c) n=3、d) 4 例中 2 例が定量下限未満 (<0.01 µg/mL)、e) 5 例中 2 例が定量下限未満 (<0.01 µg/mL)、f) 5 例中 1 例が定量下限未満 (<0.01 µg/mL)

(2) 分布

1) 組織分布 (4.2.2.2-01、4.2.2.3-01)

雄性アルビノラット (各時点 4 例) に ¹⁴C 標識体 1mg/kg を 24 時間単回経皮投与したとき、放射能は全身に分布し、投与部位皮膚及び投与部位直下の皮筋を除き血漿よりも低かった。貼付部位皮膚及び投与部位直下の皮筋では投与開始 2 時間後に、盲腸及び結腸では投与開始 24 時間後に、その他の組織においては、投与開始 8 時間後に最高値を示した。投与開始 72 時間後において、貼付部位皮膚では最高値と比較して 17%の放射能の残存が認められたが、その他の組織では最高値と比較して 10%未満の放射能濃度又は検出限界値未満であった。

雄有色ラット (各時点 3 例) に ¹⁴C 標識体 1mg/kg を単回皮下投与したとき、投与 1 及び 24 時間後における皮膚の有色部位及び非有色部位の放射能濃度は同程度であり、血漿放射能濃度に対する眼球放射能濃度は、有色ラットとアルビノラットにおいて同程度であった。以上より、本薬がメラニン含有組織

への特異的な移行を示す可能性は低いことが示唆された。

2) 炎症モデル動物における皮下組織への移行性 (4.2.2.3-02)

雄性ラット (各群 5 例) の後肢足蹠皮下に 1%カラゲニンを投与した炎症モデル動物に、本薬 4.8mg/kg を経皮投与したときの血漿中、貼付部位の皮膚及び筋肉の本薬濃度が測定された。投与開始 6 時間後の血漿中本薬濃度は、 $5.59 \pm 0.78 \mu\text{g/mL}$ であり、貼付部位における皮膚、貼付部位の足筋肉中本薬濃度及び非貼付部位の足筋肉中本薬濃度は、それぞれ 487 ± 101 、 3.83 ± 2.30 及び $0.73 \pm 0.13 \mu\text{g/g}$ であった。

3) 血漿蛋白結合及び血球移行性 (4.2.2.2-01、02、4.2.2.3-04)

^{14}C 標識体 $10 \mu\text{g/mL}$ における *in vitro* 血漿蛋白結合型分率は、ラットでは 99.91%、イヌでは 99.94%、ヒトでは 99.95% であった。また、 ^{14}C 標識体 $1 \mu\text{g/mL}$ のヒト血清アルブミンにおける結合型分率は 99.74% 超と推定され、ヒト γ -グロブリンにおける結合型分率は 18.7%、 α_1 -酸性糖蛋白質における結合型分率は 32.9% であった。

^{14}C 標識体 0.1、1 及び $10 \mu\text{g/mL}$ における *in vitro* 血球移行率は、ラットでは 7.3~9.2%、イヌでは 2.8~7.9%、ヒトでは 3.9~6.0% であり、 ^{14}C 標識体濃度と血球結合率に相関は認められなかった。

雄性ラットに ^{14}C 標識体 1mg/kg を 24 時間、単回経皮投与したとき、投与開始 2、8、24 及び 48 時間後の血漿蛋白結合率は 99.5~99.9% であった。

雄性イヌに ^{14}C 標識体 1mg/kg を 24 時間、単回経皮投与したとき、投与開始 8、24、48 及び 120 時間後の血漿蛋白結合率は 99.5~100.0% であった。

4) 胎盤通過性 (4.2.2.3-05)

妊娠 18 日目の雌ラット (各時点 3 例) に ^{14}C 標識体 1mg/kg を単回皮下投与したとき、投与開始 1、8 及び 24 時間後の母胎血液中放射能濃度は、それぞれ 5.3 ± 0.3 、 3.1 ± 0.2 及び $0.6 \pm 0.2 \mu\text{g eq./mL}$ であり、胎児血液中放射能濃度は、それぞれ 0.8 ± 0.1 、 0.7 ± 0.1 及び $0.2 \pm 0.1 \mu\text{g eq./mL}$ であった。

(3) 代謝

1) *in vivo* 試験 (4.2.2.4-01、0.2、5.3.3.1-03)

雄性ラット (各 4 例) に ^{14}C 標識体 1mg/kg を 24 時間単回経皮投与したとき、血漿中では、未変化体及び M1 (本薬の 4'-ヒドロキシ体) が検出され、血漿中総放射能に対する割合は、それぞれ投与開始 8 時間後で 88.3 及び 5.9%、24 時間後で 75.8 及び 15.5% であった。投与開始 96 時間後までの尿中では、M1、M2 (M1 の 3'-ヒドロキシ体) 及び M3 (M2 のメチル抱合体) が検出され、糞中では、未変化体、M1 及び M2 が検出された。胆管カニューレを挿入したラットに ^{14}C 標識体 1mg/kg を 24 時間単回経皮投与したとき、投与開始 48 時間後までの胆汁中には未変化体及び M1 が検出された。また、 β -グルクロニダーゼ/アリールスルファターゼ及びサッカリン酸 1,4-ラクトン (β -グルクロニダーゼ阻害剤) を用いた検討から、尿中及び胆汁中の未変化体及び M3 はグルクロン酸抱合体、M1 及び M2 はグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体と考えられた。また、貼付部位の皮膚では、未変化体が主に検出され、投与開始 8 時間後及び 24 時間後の皮膚中総放射能に対する未変化体の割合は 88.4% 及び 81.9% であった。

雄性イヌ (各 3 例) に ^{14}C 標識体 1mg/kg を 24 時間単回経皮投与したとき、血漿中では、未変化体のみが検出され、血漿中放射能に対する未変化体の割合は、それぞれ投与開始 24 時間後で 46.3%、72 時間後で 20.6% であった。また、投与開始 168 時間後までの尿中では、M4 (本薬のタウリン抱合体) が、糞中では未変化体、M1、M3 及び M4 が検出された。

健康成人男性（7例）に SFPP-1 製剤（治験用製剤）20mg を 24 時間単回経皮投与したとき、血漿中では、未変化体、未変化体のグルクロン酸抱合体及び M1 が検出され、未変化体 AUC_{0-71h} に対する未変化体のグルクロン酸抱合体 AUC_{0-71h} の割合は約 5% であり、投与開始 10 時間後の本薬の血漿中濃度に対する M1 血漿中濃度は約 4% であった。投与開始 72 時間後までの尿中では、未変化体、未変化体のグルクロン酸抱合体、M1、M1 のグルクロン酸抱合体、M1 の硫酸抱合体及び M3 のグルクロン酸抱合体が検出され、投与量に対する割合は、それぞれ 0.3、10.4、1.0、9.0、9.0 及び 4.2% であった。

以上の代謝に関する試験成績の検討より、本薬の代謝経路は、図 1 のとおり推測されている。

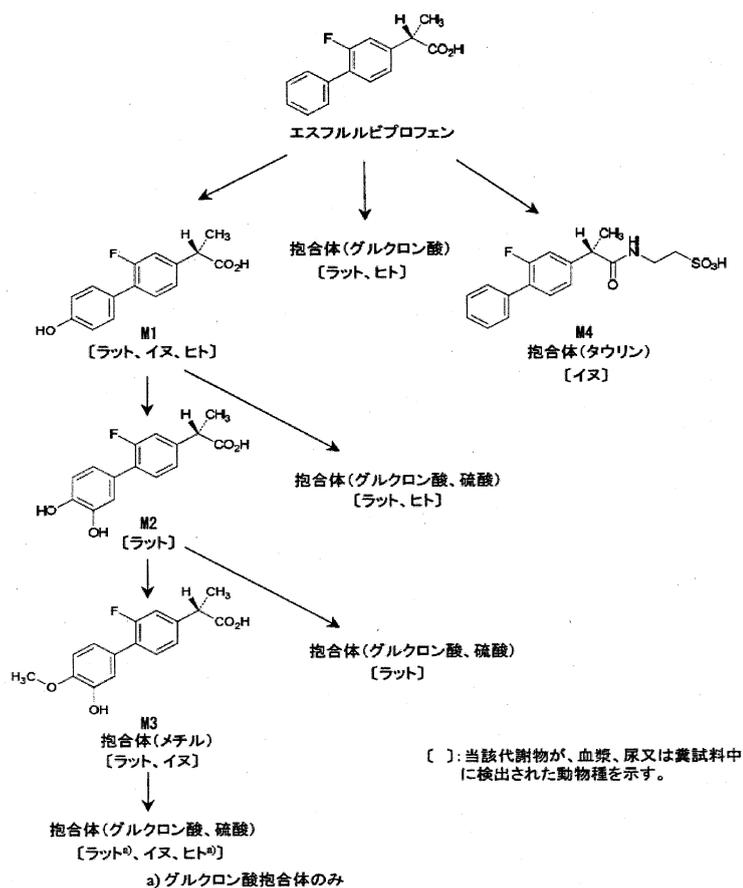


図 1 本薬の推定代謝経路

2) 本薬の光学異性体の生体内キラル変換 (4.2.2.2-06、4.2.2.4-03、5.3.3.1-03)

雄性ラット（5例）に本薬 10mg/kg を経皮投与したとき、投与開始 48 時間後までの血漿中に(R)-FP は検出されなかった（0.025µg/mL 未満）。

雄性マウス（各 5例）に本薬 30mg/kg を経口投与したとき、本薬及び(R)-FP の AUC_{0-10h} はそれぞれ 419.8 及び 30.7µg·h/mL であった。(R)-FP 30mg/kg を単回経口投与したとき、本薬及び(R)-FP の AUC_{0-10h} はそれぞれ 294.3 及び 574.8µg·h/mL であった。

健康成人男性（7例）に本薬 20mg を単回経皮投与したとき、投与開始 10 時間後における本薬及び(R)-FP の血漿中濃度は 413.4±122.5 及び 2.5±1.4ng/mL であった。

3) 本薬の代謝に関するシトクロム P450 酵素の検討 (4.2.2.4-04)

本薬の代謝にはシトクロム P450 (以下、「CYP」) アイソザイムである CYP2C9 の関与が報告されていること (Tracy TS et al. *Biochem Pharmacol.* 52: 1305-1309, 1996) を踏まえ、以下が検討された。

CYP2C9 の遺伝子型が異なる被験者 (CYP2C9 *1/*1 : extensive metabolizer又は CYP2C9 *3/*3 : poor metabolizer<PM>) より調製したヒト肝ミクロソームに本薬 0.5~100 μ mol/L を処置したとき、本薬の CL_{int} は、CYP2C9 *1/*1 由来の肝ミクロソームでは 180 μ L/min/mg protein、CYP2C9 *3/*3 由来の肝ミクロソームでは 2.6 μ L/min/mg protein であり、EM に対する PM の CL_{int} は約 1/69 であった。

(4) 排泄

1) 糞尿中及び胆汁中排泄 (4.2.2.2-01、02)

雄性ラット (各群 4 例) に ¹⁴C 標識体 0.3、1 又は 3mg/kg を 24 時間単回経皮投与又は 1mg/kg 単回静脈内投与したとき、投与開始 168 時間後までの尿中放射能排泄率はそれぞれ 37.1、43.5、43.3 及び 52.3%、糞中放射能排泄率はそれぞれ 31.0、40.3、43.5 及び 44.2%であり、¹⁴C 標識体 0.3、1 及び 3mg/kg 経皮投与群における投与開始 24 時間後の製剤中残存率はそれぞれ 30.2、16.9、14.4%であった。また、角質層を剥離した損傷皮膚に経皮投与したときの放射能排泄率は、正常皮膚投与時と同程度であった。

胆管カニューレを挿入した雄性ラット (4 例) に ¹⁴C 標識体 1mg/kg を 24 時間単回経皮投与したとき、投与開始 48 時間後の胆汁中放射能排泄率は 57.7%であった。また、胆汁中に排泄された放射能を十二指腸内に投与したとき、十二指腸内投与 48 時間後の尿、糞及び胆汁中放射能排泄率は、20.7、6.5、70.2%であった。

雄性イヌ (各群 3 例) に ¹⁴C 標識体 1mg/kg を 24 時間単回経皮投与又は ¹⁴C 標識体 1mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与開始 336 時間後までの尿中放射能排泄率はそれぞれ 4.9 及び 57.4%、糞中放射能排泄率はそれぞれ 4.5 及び 37.8%であり、¹⁴C 標識体 1mg/kg の経皮投与群における投与開始 24 時間後の製剤中残存率は 85.9%であった。

2) 乳汁中排泄 (4.2.2.3-05)

授乳ラット (各時点 3 例) に ¹⁴C 標識体 1mg/kg を単回皮下投与したとき、投与開始 1 時間後に母動物の血漿中及び乳汁中放射能濃度はそれぞれ 7.9 \pm 0.8 及び 0.7 \pm 0.1 μ g eq./mL であり、24 時間後までの血漿中及び乳汁中の AUC_{0-24h} はそれぞれ 65.9 \pm 6.0 及び 11.1 \pm 2.3 μ g eq.·h/mL であった。

(5) 薬物動態学的薬物間相互作用

1) 酵素阻害 (4.2.2.6-01)

ヒト肝ミクロソームを用いて、各ヒト CYP アイソザイムに対する本薬 0.8、4、20、100 及び 500 μ mol/L の阻害作用が検討された。IC₅₀ は CYP2C9 で 90.7 μ mol/L、CYP2B6 で 142 μ mol/L、CYP2C8 で 373 μ mol/L、CYP2C19 で 373 μ mol/L であり、CYP1A2、CYP2A6、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4 に対する IC₅₀ は最高検討濃度 (500 μ mol/L) 超と推測された。CYP2C9 に対する IC₅₀ は、健康成人男性に本剤 (SFPP-2 製剤) 20mg を 2 枚貼付したときの C_{max} (654.3~1605.8ng/mL : 2.68~6.57 μ mol/L) の約 14~34 倍高い値であり、臨床使用下において CYP 阻害作用に起因する薬物相互作用が発現する可能性は低いと申請者は説明している。

<審査の概略>

機構は、提出された非臨床薬物動態試験により、本薬の生体内挙動について、一定の把握は可能と考える。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性に関する資料として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、がん原性試験（マウス中期皮膚発がん性試験）、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験（毒性発現機序に関する試験等）が実施された。本薬の全身に対するがん原性は FP の知見を踏まえて評価された。

ハッカ油の皮膚に対する影響については、本剤に含まれるハッカ油と近似する濃度のハッカ油含有製剤が、関節痛等に対する医療用及び一般用医薬品における有効成分の一つとして承認され、長年使用されていること、ラット反復投与毒性試験、局所刺激性試験、皮膚感作性試験及びその他の毒性試験（光毒性試験及び皮膚光感作性試験）におけるハッカ油を含む基剤群の試験成績、及びペパーミントオイル³の文献報告において毒性は示唆されていないこと等から、新たな毒性試験は実施されていない。

なお、本項においては、特記のない限り、経皮投与では貼付剤が用いられ、皮下投与では溶媒として 0.5%CMC-Na 水溶液が使用された。

(1) 単回投与毒性試験

1) ラット経皮投与毒性試験 (4.2.3.1-01)

SD ラットに本薬 10、30 及び 60mg/kg が 24 時間単回経皮投与された。異常は認められず、概略の致死量は 60mg/kg 超と判断されている。

2) イヌ経皮投与毒性試験 (4.2.3.1-02)

ビーグル犬に本薬 5.25、10.5 及び 21mg/kg が 24 時間単回経皮投与された。死亡は認められず、すべての投与群で嘔吐及び軟便、10.5mg/kg 以上の投与群で泥状便、粘液便、血便及び潜血陽性反応、21mg/kg 投与群で摂餌量の減少、好中球分節核球比の上昇を伴う白血球数の増加、血清中リン、カルシウム、アルブミン及び A/G 比の減少が認められた。以上より、概略の致死量は 21mg/kg 超と判断されている。

(2) 反復投与毒性試験

ラット（最長 6 ヶ月間）及びイヌ（最長 12 ヶ月間）を用いた反復経皮投与毒性試験が実施された。ラット及びイヌともに、毒性学的標的は消化管（胃又は小腸）及び腎臓であり、NSAIDs 投与により共通して認められる所見（COX 阻害による PG 産生抑制に伴う変化）であると判断された。また、ラットにおいて、6 ヶ月間投与時に網膜外顆粒層の萎縮が認められているが、当該所見はアルビノラットに特異的な光誘発性の変化であると申請者は説明している。長期投与時の無毒性量（ラット：0.1mg/kg/日<雄>及び 0.3mg/kg/日<雌>、イヌ：0.03mg/kg/日<雄>及び 0.1mg/kg/日<雌>）における本薬の血漿中暴露量（AUC_{0-24h}）は、ヒトにおける本剤 40mg を 2 枚貼付時の血漿中暴露量⁴の等倍未満であった。

ハッカ油の毒性は、ラット反復投与毒性試験（最長 6 ヶ月間）における無投与群と基剤投与群との比較により評価され、ハッカ油に起因する影響は認められないと判断されている。

³ ハッカ油の主成分であるメントールの含量が同程度であり、その他の構成成分（メントン、メンチルアセテート等）がハッカ油と同様に含まれている。

⁴ 日本人健康成人に治験用製剤（SFPP-3 製剤）を 2 枚、7 日間反復貼付した際の血漿中暴露量（AUC_{0-23h}：47,000ng・h/mL）との比較。

1) ラット3ヵ月間反復投与毒性試験及び4週間回復性試験 (4.2.3.2-04)

SD ラットに本薬0 (無投与又は基剤)、1、3 及び 10mg/kg/日 が 3 ヶ月間経皮投与された (回復性評価を含む)。死亡は 10mg/kg 群の雄 2/16 例、雌 4/16 例に認められ、死亡動物では赤色尿、黒色便、無排便、運動性の低下、削瘦及び被毛の汚れ、腹水貯留及び消化管/臓器の癒着、消化管への影響 (胃におけるびらん/潰瘍、空腸及び回腸における穿孔性潰瘍等)、腎臓への影響 (腫大、腎乳頭先端壊死、腎乳頭石灰沈着、皮質尿細管壊死及び石灰沈着等)、副腎における腫大、暗赤色化/赤色化及び出血、胸腺の萎縮が認められた。生存例では、1mg/kg 以上の投与群で、体重増加抑制、胃への影響 (腺胃におけるびらん/潰瘍、粘膜下炎症性細胞浸潤等) 及び腎臓への影響 (腎乳頭うっ血、腎乳頭先端部壊死、集合管上皮腫大、間質水腫性変化、尿細管拡張等)、3mg/kg 以上の投与群で赤色尿、摂水量の増加、10mg/kg 投与群で摂餌量の減少、黒色便、排便量の減少、無排便、赤血球系パラメータへの影響 (赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の減少)、好中球分節核比の上昇を伴う白血球数の増加、血液生化学的検査における異常 (血漿中尿素窒素の増加、血漿中総蛋白、血漿中アルブミンの減少等)、尿検査における異常 (潜血、蛋白、扁平上皮細胞等)、便潜血反応、脾臓重量及び腎臓重量の増加、胸腺重量の減少、腹腔内における臓器癒着及び腹膜のう状結節、空腸及び回腸への影響 (癒着、黒褐色結節、潰瘍/再生上皮、壊死、被膜の線維性肥厚等) 及び腸間膜リンパ節の腫大が認められた。回復性評価群では、3mg/kg 投与群で腎臓への影響 (腎乳頭先端部壊死、尿細管塩基性上皮等)、10mg/kg 投与群で赤色尿、赤血球数の減少、尿検査における異常、腹腔内における臓器癒着等が継続して認められたが、腎尿細管に認められた所見 (塩基性上皮及び拡張) 及び消化管への影響については回復性が認められた。以上より、無毒性量は 1mg/kg/日未満と判断されている。

なお、基剤投与群で認められた体重、胸腺重量の減少及び腺胃における潰瘍増加抑制は、試験実施施設における背景値の範囲内の変化であり、投与操作に伴うストレス性の変化と推察される毒性学的意義の低い所見であると申請者は説明している。

2) ラット3ヵ月間反復投与毒性試験 (低用量追加試験: 4.2.3.2-05)

SD ラットに本薬0 (無投与及び基剤)、0.03、0.1 及び 0.3mg/kg/日 が 3 ヶ月間経皮投与された。本薬投与群に異常は認められず、無毒性量は雌雄ともに 0.3mg/kg/日と判断されている。

3) ラット6ヵ月間反復投与毒性試験 (4.2.3.2-06)

SD ラットに本薬0 (無投与及び基剤)、0.1、0.3 及び 1mg/kg/日 が 6 ヶ月間経皮投与された。0.3mg/kg 以上の投与群の雄及び 1mg/kg 投与群の雌で尿蛋白及び腎臓への影響 (腎乳頭先端部壊死、腎乳頭集合管上皮肥大及び乳頭部間質水腫性変化)、1mg/kg 投与群で赤色尿、尿検査における異常 (潜血、ケトン体の増加等)、腺胃への影響 (点状出血、びらん)、網膜外顆粒萎縮の発現頻度増加及び程度の増強が認められた。以上より、無毒性量は雄 0.1mg/kg/日、雌 0.3mg/kg/日と判断されている。

4) イヌ3ヵ月間反復投与毒性試験及び4週間回復性試験 (4.2.3.2-08)

ビーグル犬に本薬0 (基剤)、0.1、0.3 及び 1mg/kg/日 が 3 ヶ月間経皮投与された (回復性評価を含む)。0.3mg/kg 以上の投与群で摂水量の増加、赤血球系パラメータへの影響 (赤血球数、ヘモグロビン及びヘマトクリット値の減少)、血液生化学的検査における異常 (血清中総蛋白の減少、血清中カリウムの減少等)、便潜血反応、腎臓への影響⁵ (間質水腫性変化、集合管肥大、腎乳頭上皮過形成)、1mg/kg 投与

⁵ 1 mg/kg 群では腎盂上皮過形成及び直部尿細管上皮肥大が認められた。

群において体重減少、好中球分節核球比の上昇を伴う白血球数の増加、血便の発現頻度増加、胸腺重量の低値、胃への影響（胃幽門部における暗赤色斑、びらん、上皮変性及び間質線維化）、胸腺の萎縮、胸腺における皮質リンパ球数の減少が認められた。回復性評価群では、0.3mg/kg以上の投与群に腎臓における間質水腫性変化が継続して認められたが、投与期間終了時と比較して回復傾向が認められた。以上より、無毒性量は雌雄ともに0.1mg/kg/日と判断されている。

5) イヌ 12 ヶ月間反復投与毒性試験 (4.2.3.2-09)

ビーグル犬に本薬0（基剤）、0.03、0.1及び0.3mg/kg/日が12ヶ月間経皮投与された。0.03mg/kg以上の投与群において投与部位の皮膚への影響（丘疹、腫脹等）、0.1mg/kg以上の投与群の雄、及び0.3mg/kg投与群の雌において腎臓への影響（腎乳頭尖端部上皮の過形成等）、0.3mg/kg投与群において胃への影響（胃粘膜における散在性点状出血、幽門部粘膜固有層における肉芽組織）が認められた。投与部位の皮膚に認められた所見については、発現頻度及び程度に明らかな用量相関は認められず、当該所見が認められた個体における皮膚の病理組織学的所見（表皮肥厚、単核細胞浸潤等）との関連も明らかでないことから、本薬投与に起因する可能性は低いと申請者は説明している。以上より、無毒性量は雄0.03mg/kg/日、雌0.1mg/kg/日と判断されている。

(3) 遺伝毒性試験 (4.2.3.3.1-01～02、4.2.3.3.2-01)

*in vitro*での細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞を用いた染色体異常試験、及び*in vivo*でのマウスを用いた小核試験が本薬について実施された。いずれの試験も陰性であり、本薬は遺伝毒性を示さないと判断されている。

(4) がん原性試験

本薬の全身に対するがん原性試験は実施されていないが、以下の理由から、本薬の全身に対するがん原性の懸念は低いと判断されている。

- ・ 本薬は遺伝毒性を示さないこと。
- ・ 長期反復経皮投与毒性試験（ラット6ヶ月及びイヌ12ヶ月）において諸臓器に前がん病変は認められていないこと。
- ・ 本剤貼付時の組織分布は貼付部位における皮膚及び直下の皮筋を除いて血漿中濃度よりも低い濃度で推移しており、特定の組織への蓄積性は低いと考えられること（「(ii) 薬物動態試験成績の概要 (2) 分布 1) 組織分布」の項参照）。
- ・ 本薬のラセミ体であるFPの経口投与ががん原性試験で催腫瘍性は認められておらず、FPの推定暴露量から想定される本薬の血漿中暴露量（AUC_{0-24h}）は、本剤40mg 2枚貼付時における血漿中暴露量と同程度になると考えられたこと（「4. 臨床に関する資料 (ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）。

一方、本剤貼付時には投与部位の皮膚における本薬濃度が高くなること、及び実臨床において本剤が長期に渡り使用される可能性があることを踏まえ、皮膚に対する発がん性評価を目的として、マウス中期皮膚発がん性試験が実施された。当該試験では皮膚における発がん促進作用は認められていない。また、本薬の有色ラットにおける組織分布では、メラニン含有組織に対する特異的な分布は認められておらず（「(ii) 薬物動態試験成績の概要 (2) 分布 1) 組織分布」の項参照）、イヌ12ヶ月間反復経皮投与毒性試験において投与部位の表皮及び毛包で褐色色素を含有する細胞に増殖性変化は認められていな

い。以上より、本剤の長期使用に際して皮膚における発がん性が懸念となる可能性は低いと判断されている。

1) マウス中期皮膚発がん性試験 (4.2.3.4-01)

ICR マウスに発がんイニシエータである 7, 12-dimethylbenz[α]anthracene を単回塗布した 7 日後より、本薬 0 (基剤)、2.31、6.93 及び 11.55% (本薬 0、0.347、1.040 及び 1.733mg/body に相当) を 1 日 1 回又は陽性対照物質 (12-*O*-tetradecanoylphorbol-13-acetate) を週 2 回、19 週間経皮投与された。6.93%以上の投与群では被験物質の投与開始週より全身毒性による死亡⁶が認められたため、いずれも投与濃度を 4.62% (0.693mg/body に相当) に変更した⁷。しかしながら、減量後も死亡が引き続き認められたことから、3 週間の休薬期間を設けた後、投与濃度を 2.77% (0.416mg/body に相当) に変更して投与を継続した。投与終了時の生存例数は基剤投与群、本薬 2.31%投与群、6.93/4.62/2.77% (以下、「中濃度」) 投与群、11.55/4.62/2.77% (以下、「高濃度」) 投与群及び陽性対照群の順に、それぞれ 19 例、10 例、4 例、2 例及び 20 例であった。陽性対照群では皮膚における扁平上皮乳頭腫等が認められたが、2.31%群では皮膚における腫瘍は認められず⁸、本薬は発がん促進作用を有しないと判断されている。なお、投与終了時まで生存した中濃度群及び高濃度群についても、皮膚における腫瘍は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

本薬のラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験、ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された。

受胎能及び初期胚発生に関する試験において、黄体数の減少、着床数の減少等、出生前及び出生後の発生に関する試験において分娩遅延、出産率の低下、死産児数の増加等が認められた。同様の所見は他の NSAIDs でも報告 (中根貞雄 他編. 毒性試験講座 15 医薬品. 129-32, 1990、増沢國泰 他編. 毒性試験講座 15 医薬品. 99-110, 1990) されており、本薬の COX 阻害に伴う PG 産生の抑制に起因する所見であると申請者は説明している。胚・胎児発生に関する試験について、ラット及びウサギともに胎児形態への影響は認められなかった。胚・胎児発生に対する無毒性量 (ラット: 3mg/kg/日、ウサギ: 10mg/kg/日) における本薬の血漿中暴露量 (AUC_{0-24h}) は本剤 40mg 2 枚貼付時の約 2.5 倍 (ラット) 及び約 2.6 倍 (ウサギ) であった。なお、出生前及び出生後の発生に関する試験で母動物及び出生児に影響の認められた用量における母動物の血漿中暴露量 (AUC_{0-24h}) は本剤 40 mg 2 枚貼付時の等倍未満であり、申請者は、添付文書において妊娠後期の女性に対する本剤の使用を禁忌とする旨を説明している。

1) ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (4.2.3.5.1-01)

SD ラットに本薬 0 (溶媒)、0.3、1 及び 3mg/kg/日が、雄には交配前 4 週間から交配期間を経て剖検前日まで、雌には交配前 2 週間から交配期間を経て妊娠 7 日まで皮下投与された。親動物について、3mg/kg 投与群では体重増加抑制 (雄のみ)、摂餌量の減少 (雌のみ)、黄体数の減少が認められた。初期胚について、1mg/kg 以上の投与群で生存胚数の減少が認められた。1mg/kg 投与群で認められた生存胚数の減少については、試験実施施設における背景値⁹を僅かに下回る程度で黄体数及び着床数との関連は認められず、着床後死亡率の増加傾向に付随した変化であることから、偶発的な変化であると申請者

⁶ 死亡例では蒼白、腹部膨満、削瘦、体温低下、自発運動の低下、緩徐呼吸、消化管穿孔等が認められ、本薬の薬理作用に基づく毒性であると考えられた。

⁷ 11.55%群では 2 日間の休薬後に投与濃度を 4.62%に下げられた。

⁸ 中濃度及び高濃度群については統計処理に必要な例数が確保できなかったため評価に使用しなかった。

⁹ 〇〇年～〇〇年に実施された 11 試験における 1 試験当たりの平均生存胚数は、13.6～16.2 (平均値: 14.8) であった。

は説明している。また、3mg/kg 投与群における生存胚数の減少は黄体数の減少に伴う変化で、PG 産生抑制に伴う排卵への影響に起因すると考えられることから、初期胚に対する直接作用に起因する所見ではないと申請者は説明している。以上より、無毒性量は親動物の一般毒性及び生殖能に対して 1mg/kg/日、初期胚発生に対して 3 mg/kg/日と判断されている。

2) ラット胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2-01)

妊娠 SD ラットに本薬 0 (溶媒)、0.3、1 及び 3mg/kg/日が妊娠 7～17 日に皮下投与された。母動物について、3mg/kg 投与群 (1/20 例) に死亡¹⁰が認められた。胚・胎児について、3mg/kg 投与群において雌の胎盤重量の増加が認められたが、当該所見は妊娠の維持及び胚・胎児に影響を及ぼさなかったことから、毒性学的意義の低い変化であると申請者は説明している。以上より、無毒性量は母動物の一般毒性に対して 1mg/kg/日、母動物の生殖能及び胚・胎児発生に対して 3mg/kg/日と判断されている。

3) ウサギ胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2-03)

妊娠 JW ウサギに本薬 0 (溶媒)、3、10 及び 30mg/kg/日が妊娠 6～18 日に皮下投与された。母動物について、30mg/kg 投与群で死亡¹¹ (1/18 例)、10mg/kg 投与群で流産 (1/18 例) が認められた。また、10mg/kg 以上の投与群では体重増加抑制、30mg/kg 投与群では排糞量の減少、摂餌量の減少、乏尿、胃におけるびらん及び針状出血斑が認められた。胚・胎児について、30mg/kg 投与群で早期吸収胚の増加が認められた。10mg/kg 投与群に認められた流産例については、摂餌量の減少又は無摂餌状態による体重増加抑制に伴う影響であると申請者は説明している。以上より、無毒性量は母動物の一般毒性に対して 3mg/kg/日、母動物の生殖能及び胚・胎児に対して 10mg/kg/日と判断されている。

4) ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (予備試験 : 4.2.3.5.3-01)

妊娠 SD ラットに本薬 0 (溶媒)、0.1、0.3、1 及び 3mg/kg/日が妊娠 17 日～授乳 4 日に皮下投与された。母動物について、0.1mg/kg 以上の投与群で死亡 (0.1mg/kg 群<1/8 例>、0.3mg/kg 群<1/8 例>、1mg/kg 群<2/8 例>、3mg/kg 群<3/8 例>) 及び切迫堵殺¹² (0.1mg/kg 群<1/8 例>、0.3mg/kg 群<2/8 例>、1mg/kg 群<4/8 例>、3mg/kg 群<3/8 例>) が認められた。これらの動物では一般状態の異常 (臆出血、耳介蒼白、呼吸不整及び自発運動低下等)、0.1mg/kg 投与群及び 0.3mg/kg 投与群の切迫堵殺動物では全出生児の死亡、1mg/kg 以上の投与群では異常分娩 (分娩未完了及び分娩時間の延長) が認められ、本薬の PG 産生抑制に伴う分娩障害に起因すると申請者は説明している。また、1mg/kg 以上の投与群では腺胃における黒褐色点¹³、3mg/kg 投与群では摂餌量の減少及び体重増加抑制傾向が認められた。出生児 (F₁) について、0.1mg/kg 以上の投与群 (1mg/kg 群を除く) では死産児数及び死産児率の増加傾向、0.3mg/kg 以上の投与群では出生児生存児数及び出生率の減少又は減少傾向が認められた。以上より、無毒性量は母動物の一般毒性に対して 0.3mg/kg/日、母動物の生殖能及び出生児 (F₁) に対して 0.1mg/kg/日未満と判断されている。

5) ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (本試験 : 4.2.3.5.3-02)

¹⁰ 摂餌量の減少、消瘦、腹部膨満、腹水貯留、小腸における穿孔性潰瘍等が認められた。

¹¹ 摂餌量の減少、胃壁の穿孔及び菲薄化、腸重積等が認められた。

¹² 0.1mg/kg 群及び 0.3mg/kg 群の切迫堵殺動物では全出生児の死亡が認められ、これに伴う出生児の死産児数及び死産児率の増加が認められた。

¹³ 0.1mg/kg 群の死亡例 (1 例) にも認められた。

妊娠 SD ラットに本薬 0 (溶媒)、0.3、1 及び 3mg/kg/日が妊娠 7 日～授乳 20 日まで皮下投与¹⁴された。母動物について、1mg/kg 以上の投与群で死亡 (1mg/kg 群<1/22 例>、3mg/kg 群<4/22 例>) 及び切迫塔殺 (1mg/kg 群<1/22 例>、3mg/kg 群<5/22 例>) が認められた。これらの動物では膣口からの出血、異常分娩 (全出生児死亡、分娩遅延及び分娩未完了) 等¹⁵が認められた。生存動物の母動物では、1mg/kg 以上の投与群において妊娠期間の延長、3mg/kg 投与群において摂餌量の減少、体重増加抑制、消化管における内容物の貯留、腸間膜リンパ節及び脾臓の大型化、及び胸腺の小型化が認められた。出生児 (F₁) では、3mg/kg 投与群において出生児数及び出生率の減少傾向、死産児数の増加、体重増加抑制、初期行動 (背面立ち直り反射) の発現遅延が認められた。以上より、無毒性量は母動物の一般毒性及び出生児 (F₁) に対して 1mg/kg/日、母動物の生殖能について 0.3mg/kg/日と判断されている。

(6) 局所刺激性試験

1) ウサギにおける皮膚一次刺激性試験 (4.2.3.6-01、4.2.3.6-02)

JW ウサギの背部 (健全皮膚又は損傷皮膚) に本薬 0 (基剤)、10mg 及び 20mg を含有する SFPP-1 製剤 (治験用製剤)、2%ケトプロフェンテープ剤又は絆創膏を 24 時間閉塞貼付した。Draize の基準を用いて皮膚反応の評価が行われ、本薬は「弱い刺激物」と判断されている。なお、基剤、2%ケトプロフェンテープ剤及び絆創膏と本薬の皮膚反応に差は認められず、「弱い刺激物」と判断されている。

NZW ウサギの背部 (健全皮膚及び損傷皮膚) に本薬 0 (基剤)、10mg、20mg 又は 40mg を含有する申請製剤¹⁶ (SFPP-4 製剤) 及び治験用製剤 (SFPP-3 製剤) を 24 時間閉塞貼付した。Draize の基準を用いて皮膚反応の評価が行われ、基剤を含めて SFPP-3 製剤と SFPP-4 製剤に皮膚反応の差は認められず、「弱い刺激物」と判断されている。

2) ウサギにおける皮膚累積刺激性試験 (4.2.3.6-03)

JW ウサギの背部 (健全皮膚) に本薬 0 (基剤)、10mg 及び 20mg を含有する SFPP-1 製剤 (治験用製剤)、2%ケトプロフェンテープ剤又は絆創膏が 1 日 24 時間、14 日間閉塞貼付された。Draize の基準を用いて皮膚反応の評価及び皮膚における病理組織学的検査の所見 (皮下の出血、炎症性細胞浸潤及び表皮の肥厚) により、本薬は軽度の累積刺激性を有すると判断されている。なお、基剤を含めて SFPP-1 製剤と絆創膏の皮膚反応及び病理組織学的所見に差は認められず、本薬で認められた刺激性は剥離操作に起因すると申請者は説明している。

3) モルモットにおける皮膚感作性試験

① Adjuvant and patch test 法 (4.2.3.6-04)

Hartley モルモットの背部皮膚に乳化 Freund' complete adjuvant (FCA) を皮下注射後、基剤、本剤 20mg 又は陽性対照物質 (1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼン<以下、「DNCB」>1%) で一次感作 (1 日 1 回 3 日間貼付又は塗布) 及び二次感作 (感作開始後 6 日後、一次感作と同一部位に 10%ラウリル硫酸ナトリウムを 1 日塗布した後、基剤、本剤又は陽性対照物質を 48 時間貼付又は塗布) し、惹起処理 (一次感作開始 20 日後、感作部位と異なる背部皮膚に、無感作群、基剤感作群及び本剤感作群は基剤及び本剤を各 1 ヶ所、陽性対照感作群に対しては 0.1%DNCB を 1 ヶ所に 24 時間貼付又は塗布) された。惹起処理 48 時

¹⁴ 出生児に関する評価を成立させるため、妊娠 20 日～授乳 0 日 (分娩完了日) は休業し、周産期の影響は予備試験成績によって評価した。

¹⁵ 剖検所見として 1mg/kg 以上の群で脾臓及び胸腺の小型化、3mg/kg 群で胃における暗赤色巣が認められた。

¹⁶ 申請製剤は、治験用製剤における [] が変更された製剤。

(*不純物A 及び *不純物B) について、ラットを用いた 14 日間反復投与毒性試験、細菌を用いた復帰突然変異試験及びヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験が実施された。また、光照射時に認められた分解物¹⁸ (*光分解物A) について、ラットを用いた 14 日間反復投与毒性試験が実施されている。

① *不純物A の 14 日間反復投与毒性試験 (4.2.3.7.6-01)

SD ラットに、本薬の他、 *不純物A を ■%含有する製剤 (以下、「苛酷経変製剤」)、本薬の他、 *不純物A を ■%含有する製剤 (以下、「申請製剤 1」) 又はブランク製剤 (*不純物A 投与量として、0、0.003、0.009、0.03、0.043、0.129 又は 0.43mg/kg/日) が、14 日間経皮投与された。苛酷経変製剤投与群と申請製剤投与群における毒性プロファイルに違いはなく、申請製剤に毒性所見の程度が強い傾向が認められた。以上より、不純物 *不純物A に起因する毒性はないと判断されている。

② *不純物B の 14 日間反復投与毒性試験 (4.2.3.7.6-04)

SD ラットに、本薬の他、 *不純物B を ■%又は ■%含有する製剤 (以下、「強制添加製剤」)、本薬の他、 *不純物B を ■%含有する製剤 (以下、「申請製剤 2」) 又はブランク製剤 (*不純物B 投与量として、0、0.003、0.03 又は 0.06 mg/kg/日) が、14 日間経皮投与された。強制添加製剤と申請製剤の毒性プロファイルに違いは認められず、 *不純物B に起因する毒性はないと判断されている。

③ *光分解物A の 14 日間反復投与毒性試験 (4.2.3.7.6-07)

SD ラットに、本薬の他、 *光分解物A を ■%含有する製剤 (以下、「光劣化製剤」)、申請製剤又は基剤 (*光分解物A 投与量として、0、0.01、0.02mg/kg/日) が、14 日間反復経皮投与された。光劣化製剤と申請製剤の毒性プロファイルに違いは認められず、 *光分解物A に起因する毒性はないと判断されている。

④ 遺伝毒性試験 (4.2.3.7.6-02~03、4.2.3.7.6-05~06)

細菌を用いた復帰突然変異試験及びヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験が、 *不純物A 及び *不純物B について実施され、いずれも陰性と判断されている。以上より、 *不純物A 及び *不純物B は遺伝毒性を有しないと判断されている。

3) 光安全性試験

① *in vitro* 光毒性試験 (参考 : 4.2.3.7.7-01)

BALB/3T3 細胞を本薬 7.81~1000µg/mL、ケトプロフェン 7.81~1000µg/mL (光非照射時) 又は 3.91~500µg/mL (光照射時)、陽性対照薬 (クロルプロマジン塩酸塩) で処理し、光照射時及び非照射時の細胞毒性評価をもとに光毒性が検討された。本薬では光照射の有無にかかわらず、いずれの処理濃度でも 50%以上の細胞増殖抑制は認められなかったことから、本薬は光毒性を有しないと判断されている。

② モルモットにおける光毒性試験 (4.2.3.7.7-02)

Hartley モルモットの背部皮膚に基剤、本剤又は陽性対照 (1%8-メトキシプソラレン) が 30 分間貼付又は塗布され、紫外線照射 (約 10J/cm²) の有無による皮膚反応が評価された。本剤及び基剤群において、

¹⁸ 「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」で定められる通常の貯法及び保存条件下で生成すると考えられる分解物には該当しない。

紫外線照射/非照射時に皮膚反応は認められず、本剤及び基剤は皮膚光刺激性を有しないと判断されている。

③モルモットにおける皮膚光感作性試験 (4.2.3.7.7-03)

Hartley モルモットの背部皮膚に本剤、基剤又は陽性対照物質 (5%6-メチルクマリン) を 30 分間貼付又は塗布した後、紫外線照射 (約 10J/cm²) を 1 日 1 回、5 日間実施し、感作開始 21 日後に惹起処理 (各感作部位に対して本剤、基剤又は陽性対照<1%6-メチルクマリン>を 30 分間貼付又は塗布した後、各処理 2 区画のうち 1 区画に紫外線照射) された。惹起 24 時間後及び 48 時間後の皮膚反応について、本剤感作群及び基剤感作群では紫外線照射時及び非照射時に皮膚反応は認められず、本剤及び基剤は光感作性を有しないと判断されている。

<審査の概略>

(1) 網膜外顆粒層の萎縮について

機構は、ラット 6 ヶ月間反復投与毒性試験 (以下、「当該試験」) で認められた網膜外顆粒の萎縮について、本薬投与との関連性及びヒトで当該所見が発現する可能性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本薬群では、本薬 1mg/kg 投与群で網膜外顆粒層の萎縮について、発現頻度の増加及び程度の増強が認められているが、アルビノラットでは網膜色素上皮にメラニン色素が乏しいため光刺激による自然発症性の光誘発網膜萎縮を発現することが知られており (田中浩二他. *毒性病理組織学*. 日本毒性病理学会編. 462, 2000, Kobayashi K et al. *Anim Eye Res.* 13: 17-28, 1993, Bellhorn RW et al. *Lab Anim Sci.* 30: 440-450, 1980, Perez J et al. *Exp Toxicol Pathol.* 46: 229-235, 1994, 久世博他. *運動器毒性・感覚器毒性*. 日本トキシコロジー学会編. 285, 2003)、その病理組織像は、本試験で認められた網膜外顆粒層の萎縮・消失における病理組織像と類似していた。また、自然発症性の光誘発網膜萎縮は、当該試験実施施設における動物飼育環境と同程度の照度で認められることが報告されており (Semple-Rowland SL et al. *Lab Anim Sci.* 37: 289-98, 1987)、高用量群では照明に晒され易い飼育状況であったこと、及び投与期間中に飼育ケージの設置位置等のローテーションは実施されなかったことも踏まえると、当該試験において認められた網膜外顆粒層の萎縮は、本薬投与による影響ではないと考える。なお、雌では、雄と比較して発現頻度の増加及び程度の増強が認められているが、光誘発性に発現する同所見に対する感受性は、雌において高いことが知られている (Scharden JL et al. *Lab Anim Sci.* 25: 323-326, 1975, Mudry MCDV et al. *Toxicol Pathol.* 41: 813-825, 2013)。また、FP のラット経口投与がん原性試験 (ANSAID. NDA No.018766, 1986) では、最高用量である FP 4mg/kg 投与群まで網膜に対する影響は認められておらず、同群における本薬の推定暴露量 (AUC_{0-24h}: 48.01µg·h/mL) は当該試験の最高用量である 1mg/kg 投与群の血漿中暴露量 (AUC_{0-24h}) と比較して、雄で 5.6 倍、雌で 1.4 倍と考えられた。イヌ 12 ヶ月間反復投与毒性試験では網膜外顆粒層の萎縮は認められず、同試験における血漿中暴露量 (AUC_{0-24h}) はラットで網膜外顆粒層の萎縮が認められた群における血漿中暴露量 (AUC_{0-24h}) を超えていた。さらに、イヌを用いた 1 ヶ月間反復投与による視覚機能に対する影響について、ラットで網膜外顆粒層の萎縮を示した血漿中暴露量 (AUC_{0-24h}) の 14.8 倍 (雄) 及び 5.1 倍 (雌)、並びに臨床試験における血漿中暴露量の 2.7 倍 (雄) 及び 3.7 倍 (雌) での状況下で試験が実施されたが、眼科学的検査及び網膜電位図に異常は認められず、視覚機能に対する影響は認められなかった。本薬の長期投与試験 (SFPP-03-OA02 試験) において、眼関連有害事象として、結膜出血、結膜炎、アレルギー性結膜炎及び眼瞼下垂が報告されているものの、いずれも本薬との因果

関係は否定されている。更に、本薬のラセミ体である FP の貼付剤では、臨床試験、使用成績調査及び市販後副作用報告において、網膜萎縮を示唆する有害事象は報告されていない。

以上より、ラットで認められた網膜外顆粒層の萎縮は本薬に起因する可能性が低く、メラニン色素を豊富に有するヒトで当該所見が発現する可能性は低いと考えられること、また、FP の使用実績も踏まえると、本剤の臨床使用時に当該所見がヒトで発現する可能性は低いと考える。

機構は、本薬 1mg/kg 投与群で認められた網膜外顆粒層の萎縮については、自然発生性の変化を本薬が増悪させた可能性は否定できないと考えるものの、アルビノラットに特異的な病変を背景にしていること、本薬のラセミ体である FP の使用実績等を踏まえると、当該所見が本剤使用時にヒトにおける安全性上の懸念となる可能性は低いとする申請者の説明は、受け入れ可能と判断した。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

臨床試験において、治験用製剤である SFPP-1 製剤、SFPP-2 製剤及び SFPP-3 製剤並びに申請製剤である SFPP-4 製剤が使用されており、SFPP-1 製剤及び SFPP-2 製剤の薬物動態の比較 (5.3.3.1-05)、SFPP-3 製剤及び SFPP-4 製剤間の *in vitro* 生物学的同等性に関する試験 (3.2.P.2.2-05 及び 4.2.2.2-07)、及び各製剤間の用量比例性に関する検討 (5.3.5.3-01) が提出された。血漿中、尿中、滑膜中及び関節液中の未変化体、及び代謝物 (未変化体の抱合体、M1、M2、M3、M1~3 それぞれの抱合体及び M4) は高速液体クロマトグラフィー蛍光検出法 (以下、「HPLC-FL」) 又は液体クロマトグラフィータンデム質量分析 (以下、「LC-MS/MS」) により測定された (定量下限: 血漿未変化体濃度 2ng/mL<HPLC-FL>又は 0.5ng/mL<LC-MS/MS>、尿中未変化体濃度 5ng/mL<HPLC-FL>、滑膜中未変化体濃度 5ng/g<LC-MS/MS>、関節液中未変化体濃度 0.5ng/mL<LC-MS/MS>、血漿中 M1~M4 濃度 20ng/mL<HPLC-FL>、尿中 M1~M4 濃度 100ng/mL<HPLC-FL>)。

なお、本項においては、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示している。

臨床試験で使用した製剤

	臨床試験	前の製剤からの変更点
SFPP-1 製剤	皮膚安全性試験、単回貼付試験、反復貼付試験①	
SFPP-2 製剤	反復貼付試験②、国内前期第Ⅱ相試験 (02-OA01 試験)	の変更
SFPP-3 製剤	国内後期第Ⅱ相試験① (02-OA02 試験)、国内第相試験 ()、組織移行性試験、国内後期第Ⅱ相試験② (02-OA03 試験)、高用量安全性試験	の変更
SFPP-4 製剤 (申請製剤)	国内第Ⅲ相試験 (03-OA01 試験)、長期投与試験 (03-OA02 試験)、最終製剤 PK 試験	の変更

(1) SFPP-1 製剤と SFPP-2 製剤の薬物動態の比較 (5.3.3.1-04 : 2119-03-602 試験< 年 月~ 月 >、5.3.3.1-05 : 2119-04-602 試験< 年 月~ 年 月 >)

日本人健康成人男性 (2119-03-602 試験は 20 例、2119-04-602 試験は 12 例) を対象とした無作為化単盲検試験において、SFPP-1 製剤 40mg 及び SFPP-2 製剤 40mg の薬物動態が検討された。SFPP-1 製剤における C_{max} 、 T_{max} 及び AUC_{0-23h} は、投与初日において、それぞれ 821.7 ± 302.9 ng/mL、 16.8 ± 6.9 時間及び $14,338.3 \pm 5,468.7$ ng·h/mL、投与 7 日後において、それぞれ $1,392.0 \pm 388.6$ ng/mL、 8.3 ± 2.0 時間及び $25,073.0 \pm 6,349.8$ ng·h/mL であり、SFPP-2 製剤における C_{max} 、 T_{max} 及び AUC_{0-23h} は、投与初日において、

機構は、SFPP-1 製剤、SFPP-2 製剤、SFPP-3 製剤及び SFPP-4 製剤の製剤間で本薬の薬物動態に大きな差異は認められておらず、各製剤を用いた臨床試験を評価する上で、生物製剤学的に特段の考慮は必要ないと考える。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

申請製剤である SFPP-4 製剤を用いた最終製剤 PK 試験 (5.3.3.1-01 : SFPP-03-CP01) 及び長期投与試験における検討 (5.3.5.2-01 : SFPP-03-OA02)、SFPP-1 製剤を用いた単回貼付試験 (5.3.3.1-03 : 2119-02-601) 及び反復貼付試験 (5.3.3.1-04 : 2119-03-602)、SFPP-2 製剤を用いた反復貼付試験 (5.3.3.1-05 : 2119-04-602)、SFPP-3 製剤を用いた高用量安全性試験 (5.3.3.1-06 : SFPP-01-CP01) 及び組織移行性試験 (5.3.3.2-01 : SFPP-02-LPK01) の成績、特殊集団 (性別、高齢者、肝障害患者、腎障害患者) への影響及び薬物動態的相互作用に関する文献報告等が提出された。

(1) 薬物動態試験

1) 健康成人を対象とした単回貼付試験 (5.3.3.1-01 : SFPP-03-CP01< 年 月~ 月>、5.3.3.1-03 : 2119-02-601< 年 月~ 月>、5.3.3.1-06 : SFPP-01-CP01 試験< 年 月~ 月>)

健康成人男性を対象とした単盲検試験において、SFPP-1 製剤 2、5、10、20、40、60mg、SFPP-3 製剤 80mg 又は SFPP-4 製剤 40mg を単回経皮投与 (23 時間貼付) したときの、未変化体の薬物動態パラメータは表 5 のとおりであった。SFPP-1 製剤 20mg を貼付したとき、血漿中の代謝物として未変化体のグルクロン酸抱合体が検出され (C_{max} : 34.2±28.0ng/mL、 $t_{1/2}$: 10.1±3.6 時間、 AUC_{0-71h} : 610.5±609.9ng·h/mL)、投与 10 時間後時点のみ M1 が認められた (18.6±15.6ng/mL)。

表 5 日本人健康成人に SFPP-1 製剤、SFPP-3 製剤又は SFPP-4 製剤を単回経皮投与したときの未変化体の薬物動態パラメータ

	用量	例数	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	CL/F (L/h)	V/F (L)	経皮吸収率 ^{a)} (%)
SFPP-4 製剤 (申請製剤)	40mg	7	751±360	14.0 (12.0-24.0)	8.6±0.6	19,000±9390	—	—	48.3±16.7
SFPP-1 製剤	2mg	7	43.3±7.1	10.0 (8.0-24.0)	8.3±0.9	1,051±157	2.0±0.4	37.7±7.5	61.2±10.7
	5mg	7	114.5±20.3	12.0 (10.0-24.0)	7.8±1.2	2,801±414	1.8±0.3	35.8±8.4	68.0±12.4
	10mg	7	248.0±63.5	10.0 (8.0-12.0)	7.8±1.1	6,056±1423	1.7±0.4	31.8±8.6	72.2±10.5
	20mg	6	444.1±120.3	13.0 (12.0-24.0)	8.4±0.5	11,705±3054	1.8±0.4	35.1±8.1	64.1±10.5
	40mg	7	858.2±235.8	14.0 (10.0-24.0)	8.4±1.1	23,130±7855	1.9±0.6	37.9±11.1	57.5±9.3
	60mg	7	1,188±295	14.0 (12.0-24.0)	7.6±0.4	30,237±7430	2.1±0.5	41.7±11.1	51.4±7.9
SFPP-3 製剤	80mg	7	1,370±459	14.0 (10.0-24.0)	7.7±0.3	35,400±10,900	—	—	52.8±14.5

平均値±標準偏差、 T_{max} は中央値 (最小値-最大値)。 C_{max} : 最高血漿中濃度、 T_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、 $t_{1/2}$: 消失半減期、 AUC : 血漿中濃度-時間曲線下面積、CL/F : 全身クリアランス、V/F : 分布容積、— : データなし、a) 製剤中の薬物残存量より算出。

2) 健康成人を対象とした反復貼付試験 (5.3.3.1-04 : 2119-03-602 試験< 年 月~ 月>、5.3.3.1-05 : 2119-04-602 試験< 年 月~ 年 月>、5.3.3.1-06 : SFPP-01-CP01 試験< 年 月~ 月>)

健康成人男性を対象とした単盲検試験において、SFPP-1 製剤 20、40mg、SFPP-2 製剤 40mg 又は SFPP-3 製剤 80mg を 7 日間反復経皮投与 (1 日 1 回、23 時間貼付) したときの、未変化体の薬物動態パラメータは表 6 のとおりであった。SFPP-3 製剤 80mg を反復貼付したとき、投与 4 日後以降は投与量に対する尿中排泄割合はほぼ一定となり、投与 4~7 日後における投与 24 時間後までの尿中排泄割合は、未変化

体、未変化体抱合体、M1、M1 抱合体でそれぞれ 0.27～0.30、9.8～10.8、1.3～1.6 及び 26.1～30.2%であった。反復投与に伴い経皮吸収率が増加する傾向にあり、この要因は、貼付・剥離を繰り返すことによる角質層のバリア機能低下が原因と考えられたが、SFPP-03-OA02 試験成績において血漿中未変化体濃度は 4 週後、8 週後及び 12 週後で大きな差異は認められなかったことから、貼付・剥離を繰り返すことで角質層が薄くなりバリア機能が低下するものの、一定以上のバリア機能は損なわれない旨を申請者は説明している。

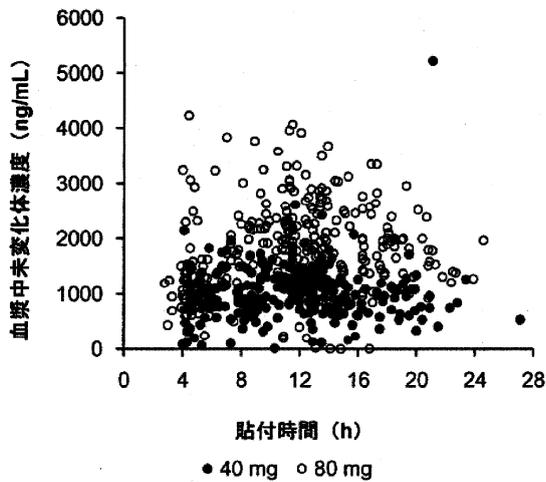
表 6 日本人健康成人に SFPP-1 製剤、SFPP-2 製剤又は SFPP-3 製剤を 7 日間反復経皮投与したときの未変化体の薬物動態パラメータ

	投与量	例数	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-23h} (ng·h/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	経皮吸収率 ^{a)} (%)
SFPP-1 製剤								
初回 投与後	20mg	7	493.8±239.7	14.0 (6.0-23.0)	—	8,333±3,429	—	55.6±18.5
	40mg	6	821.7±302.9	17.5 (8.0-23.0)	—	14,338±5,469	—	52.9±12.8
最終 投与後	20mg	7	880.5±301.5	10.0 (4.0-23.0)	9.5±3.3	14,308±3,905	18,565±4,277	71.2±16.6
	40mg	6	1,392±388.6	8.0 (6.0-12.0)	7.8±0.5	25,073±6,350	32,854±7,493	70.8±13.6
SFPP-2 製剤								
初回 投与後	40mg	6	877.6±486.0	13.0 (6.0-23.0)	—	14,718±7,276	—	56.7±18.5
最終 投与後	40mg	6	1,176±379.2	8.0 (8.0-10.0)	7.2±0.5	20,800±6,368	27,027±8,432	70.2±10.9
SFPP-3 製剤								
初回 投与後	80mg	6	1,360±551	10.0 (8.0-12.0)	—	23,500±8,530	—	54.4±14.2
最終 投与後	80mg	6	2,710±669	6.0 (4.0-10.0)	8.1±0.5	47,000±10,100	59,200±12,900	73.2±11.6

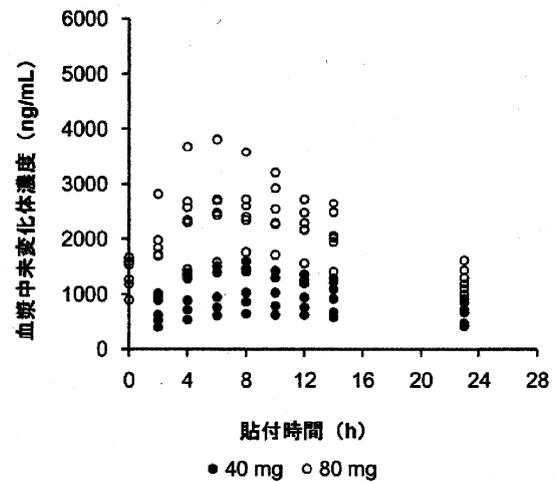
平均値±標準偏差、T_{max} は中央値（最小値-最大値）。C_{max}：最高血漿中濃度、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間、t_{1/2}：消失半減期、AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積、—：データなし、a) 製剤中の薬物残存量より算出。

3) 患者を対象とした試験 (5.3.5.2-01 : SFPP-03-OA02 試験< 年 月～ 年 月 >)

変形性関節症（以下、「OA」）患者（膝以外も含む。）（201 例）を対象とした SFPP-4 製剤（申請製剤）40 又は 80mg を反復経皮投与（24 時間貼付）した長期投与試験（SFPP-03-OA02 試験）において、未変化体の血漿中濃度が検討された。投与 4、8 及び 12 週間後における未変化体の血漿中濃度は、図 2 のとおりであり、投与 4、8 及び 12 週後における未変化体濃度に大きな違いは認められなかった。また、本試験で得られた血漿中濃度データは、健康成人を対象に反復経皮投与した 2119-04-602 試験及び SFPP-01-CP01 試験における未変化体の血漿中濃度と同程度であった（図 2）。また、貼付部位（膝関節、腰椎又は頸椎）の違いにより、未変化体の暴露量に特段の差異は認められなかった（図 3）。



SFPP-03-OA02 試験 (投与 4、8、12 週間後)



2119-04-602 試験及び SFPP-01-CP01 試験の各被験者における未変化体濃度 (投与 7 日後)

図 2 本剤 40 及び 80 mg を反復経皮投与したときの未変化体濃度 (SFPP-03-OA02 試験)

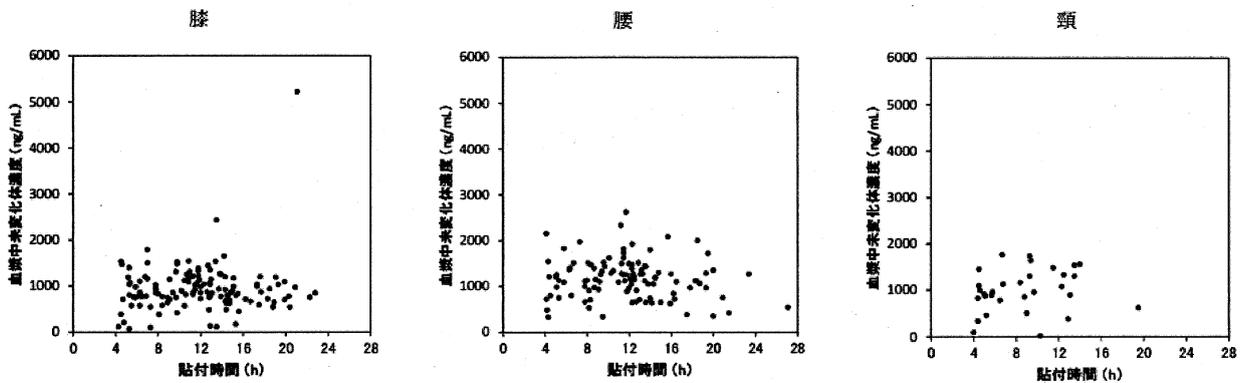


図 3 各部位に本剤 40 mg を反復経皮投与したときの未変化体濃度 (SFPP-03-OA02 試験)

4) 組織移行性試験 (5.3.3.2-01 : SFPP-02-LPK01 試験< 年 月 ~ 年 月 >)

人工膝関節置換術を予定している変形性膝関節症 (以下「膝 OA」) 患者 (各群 10 又は 9 例) を対象に、SFPP-3 製剤 20mg 又は既承認のフルルビプロフェン (以下、「FP」) 貼付剤 40mg を単回経皮投与 (12 時間貼付) したときの、関節組織中及び血漿中の未変化体濃度が検討された。SFPP-3 製剤 20mg 及び FP 貼付剤 40mg を 12 時間、経皮投与したとき、貼付部位関節における未変化体濃度は、滑膜でそれぞれ 84.5 ± 17.7 及び 5.7 ± 0.7 ng/g、関節液でそれぞれ 149 ± 15.0 及び 4.6 ± 1.2 ng/mL、血漿中で 362 ± 26.8 及び 10.5 ± 3.4 ng/mL であり、経皮吸収率はそれぞれ 44.5 ± 3.4 及び $5.8 \pm 0.6\%$ であった (いずれも平均値 \pm 標準誤差)。

(2) 本薬の薬物動態に対する内因性要因の検討

本薬は FP の (S) -エナンチオマーであることを踏まえ、ロコアテープ (以下、「本剤」) 投与時の薬物動態に及ぼす内因性要因について、FP 経口剤の文献報告等から以下のように説明されている。なお、

SFP-03-OA02 試験 (5.3.5.2-01) において、性別及び年齢の違いにより、未変化体の血漿中濃度に大きな差異は認められなかった。

1) 性別 (5.3.3.3-01、02)

健康成人男性 (18~40 歳、15 例) 及び産後女性 (18~29 歳、10 例) に FP 経口剤 100mg を単回経口投与したとき、FP の C_{max} はそれぞれ 14.2 ± 4.2 (平均値±標準偏差) 及び $14.7 \pm 1.1 \mu\text{g/mL}$ (平均値±標準誤差)、 $t_{1/2}$ はそれぞれ 7.4 (調和平均値) 及び 5.8 時間 (消失速度定数 $0.12 \pm 0.01 \text{ 時間}^{-1}$ より算出)、 $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 82.7 ± 20.4 (平均値±標準偏差) 及び $83.3 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ (経口全身クリアランス 20 mL/min より算出) であり、大きな差異は認められなかった (Szpunar GJ et al. *Biopharm Drug Dispos.* 8: 273-283, 1987、Cox SR et al. *Pharmacotherapy.* 7: 211-215, 1987)。

2) 高齢者 (5.3.3.3-01、03)

健康成人男性 (18~40 歳、15 例)、高齢リウマチ患者 (65~83 歳、13 例) 及び非高齢リウマチ患者 (40~60 歳、12 例) に FP 経口剤 100mg を単回経口投与したとき、FP の C_{max} はそれぞれ 14.2 ± 4.2 、 11.7 ± 3.9 及び $12.7 \pm 3.9 \mu\text{g/mL}$ 、 $t_{1/2}$ はそれぞれ 7.4 (調和平均値)、 6.2 ± 1.6 及び 5.6 ± 1.6 時間、 $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 82.7 ± 20.4 、 58.3 ± 12.1 及び $69.6 \pm 23.0 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であり、大きな差異は認められなかった (Szpunar GJ et al. *Biopharm Drug Dispos.* 8: 273-283, 1987、Kean WF et al. *J Clin Pharmacol.* 32: 41-48, 1992)。

3) 肝機能障害患者 (5.3.3.3-04)

健康成人 (8 例) 及びアルコール性肝硬変患者 (8 例) に FP 経口剤 200mg を単回経口投与したとき、両者における未変化体及び(R)-FP のクリアランス、並びに M1 の生成クリアランスに大きな違いは認められなかった (Blouin RA et al. *Pharm Res.* 5: Suppl S220 PP1485, 1988)。

4) 腎機能障害患者 (5.3.3.3-05、06、08)

健康成人 (6 例) 及び軽~中等度の腎機能障害患者 (8 例、イヌリンクリアランス: $10.5 \sim 42.8 \text{ mL/min}$) を対象に FP 経口剤 50mg を単回経口投与したとき、健康成人及び腎機能障害患者における未変化体の C_{max} はそれぞれ 4.2 ± 1.0 及び $2.7 \pm 0.8 \mu\text{g/mL}$ 、 $t_{1/2}$ はそれぞれ 6.0 ± 1.4 及び 5.9 ± 1.7 時間、 $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 27.0 ± 6.7 及び $15.3 \pm 6.7 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であった (Knadler MP et al. *Br J Clin Pharmacol.* 33: 369-375, 1992、Knadler MP et al. *Br J Clin Pharmacol.* 33: 377-383, 1992)。

健康成人 (9 例) 及び持続的腹膜透析施行下の腎不全患者 (8 例、クレアチンクリアランス: 3.5 mL/min 未満) を対象に FP 経口剤 100mg を単回経口投与したとき、健康成人及び腎不全患者における未変化体の C_{max} はそれぞれ 7.3 ± 2.2 及び $4.8 \pm 1.6 \mu\text{g/mL}$ 、 $t_{1/2}$ はそれぞれ 5.3 及び 3.3 時間、 $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 41.9 ± 12.8 及び $21.9 \pm 10.9 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であった (Cefali EA et al. *J Clin Pharmacol.* 31: 808-814, 1991)。

申請者は、腎機能障害患者においては健康成人に比べて血漿中未変化体濃度が低下していることが示唆されたが、未変化体の遊離型分率は健康成人及び腎機能障害患者 (クレアチンクリアランス 10 mL/min 未満) でそれぞれ 0.043 ± 0.007 及び 0.092 ± 0.022 であり、腎機能障害患者で未変化体の遊離型分率が上昇すること (Blouin R et al. *Br J Clin Pharmacol.* 35: 62-64, 1993) を踏まえると、腎不全患者と健康成人の間で血漿中遊離型未変化体濃度に大きな差異が生じる可能性は低いと考察している。

(3) 薬物間相互作用の検討

1) フルコナゾール (5.3.3.4-01)

健康成人を対象に、FP 経口投与時の薬物動態に対する CYP2C9 阻害作用を有するフルコナゾールの

影響が検討され、フルコナゾールの併用により FP の CL/F は低下し、FP の $AUC_{0-\infty}$ が増加することが報告されている (Zgheib NK et al. *Br J Clin Pharmacol*. 63: 477-487, 2007)。

2) メトトレキサート (5.4-63)

関節リウマチ患者を対象に、FP 経口剤とメトトレキサートの併用時の安全性が検討された。FP 経口剤を併用したとき、メトトレキサートの作用増強と考えられる中毒症状 (貧血、好中球減少、血小板減少等) が認められたことが報告されており (Frenia ML et al. *The Annals of Pharmacotherapy*. 26: 234-237, 1992)、この点については、FP のプロスタグランジン (以下、「PG」) 合成阻害作用により、腎血流量が減少し、メトトレキサートの腎排泄が抑制されたことによるものと考察されている。

3) 炭酸リチウム (5.3.3.4-05)

双極性障害又は統合失調性感情障害患者を対象に、FP 経口剤併用時の炭酸リチウムの薬物動態に対する影響が検討され、FP は炭酸リチウムの C_{max} 及び AUC_{0-12h} をわずかに増加 (それぞれ 1.1 及び 1.2 倍) させることが報告されている (Hughes BM et al. *Pharmacotherapy*. 17: 113-120, 1997)。この点については、FP の PG 合成阻害作用によりリチウムの腎排泄が低下し、リチウムの血中濃度が上昇するためと考察されている。

4) フロセミド (5.3.3.4-06)

健康成人を対象に、FP 経口剤併用時のフロセミドの薬物動態に対する影響が検討され、FP はフロセミドの薬物動態 (C_{max} 、AUC) をわずかに増加 (それぞれ 1.2 及び 1.3 倍) させることが報告されている (Symmons DP et al. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 21: 350-354, 1983)。

FP を併用することでフロセミドの利尿作用 (累積尿排泄量、累積尿中 Na 排泄量及び累積尿中 K 排泄量) が減弱することが報告されており (Wilkins MR et al. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 24: 55-57, 1986)、利尿作用が減弱した点については、FP のプロスタグランジン (以下、「PG」) 合成阻害作用により、水・塩類の体内貯留が生じるためと考察されている。

申請者は、本剤の薬物動態学的相互作用について、提出された薬物動態学的相互作用の文献報告に加えて、既承認の FP 経口剤と同様の注意喚起を添付文書上で行うことが適切と考える旨を説明している。

<審査の概略>

(1) 本剤の薬物動態及び貼付枚数について

申請者は、本剤貼付時の薬物動態と最大貼付枚数について、以下のように説明している。

SFPP-02-LPK01 試験において、手術予定の膝 OA 患者の膝に SFPP-3 製剤 (20mg) を貼付した時、術中に採取した滑膜、関節液及び血漿中の未変化体濃度は既承認の FP 貼付剤貼付時に比較して高く、本剤は経皮吸収性と膝深部組織中への薬物移行性に優れていることが確認された。SFPP-3 製剤 80mg (製剤 2 枚/日) における投与 7 日後の未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-23h} (平均値±標準偏差) はそれぞれ 2,710 ± 669ng/mL 及び 47,000 ± 10,100ng·h/mL であり、既承認の FP 経口剤 (販売名:「フロベン錠 40」、用法・用量: 40mg、1 日 3 回) における反復投与時の未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-24h} (平均値±標準偏差) の推定値はそれぞれ 4,100 ± 612ng/mL 及び 48,000 ± 7,760ng·h/mL²⁰、フルルビプロフェン アキセチル (以

²⁰ C_{max} は、単回投与時の C_{max} に、 $t_{1/2}$ より算出した蓄積率を乗じてラセミ体推定値とし、さらに 1/2 を乗じて本薬の推定値とした。 AUC_{0-24h} は、単回投与時の AUC_{0-24h} に 1 日投与回数 3 を乗じてラセミ体推定値とした。さらに、FP 経口投与時の文献報告 (Knadler MP et

下、「FP-ax」の静注剤²¹（販売名：「ロピオン静注 50mg」、用法・用量：50mg、1日2回）における反復投与時の未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-24h} （平均値±標準偏差）の推定値はそれぞれ $5,840 \pm 263 \text{ng/mL}$ 及び $35,000 \pm 3,000 \text{ng} \cdot \text{h/mL}$ ²²であり、本剤1日2枚貼付時の全身暴露量（ AUC_{0-23h} ）は、既承認のFP経口剤の1日臨床推奨用量投与時の未変化体の全身暴露量（ AUC_{0-24h} ）と同程度になることから、既承認のFP経口剤及びFP-ax静注剤と同様の安全性リスクを有する可能性が考えられた。また、本剤を1日3枚以上貼付した場合には、既承認のFP製剤の1日臨床推奨用量投与時の未変化体の全身暴露量（ AUC_{0-24h} ）を超えると考えられるが、臨床試験で検討された本剤最大投与量は80mg/日であり、1日3枚以上（120mg/日以上）投与した場合の安全性に関する情報は得られていない。

以上より、本剤の申請用法・用量は、1日最大貼付枚数を2枚までに限定するとともに、添付文書等を用いて医療従事者及び患者に対して、既承認のFP経口剤及びFP-ax静注剤と同様の注意喚起を行う。さらに、既承認の非ステロイド性抗炎症薬（Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs、以下、「NSAIDs」）貼付剤の使用実態（水谷英樹他. 臨床医薬. 26: 227-240, 2010、水谷英樹他. 臨床医薬. 26: 727-741, 2010）を踏まえると、既承認のNSAIDs貼付剤と同様、本剤も罹患部位数に応じて2枚を超えて使用される可能性もあることから、1回の貼付枚数を厳守すること等の適正使用のための注意喚起を行う。

機構は、本剤は既承認のFP貼付剤と比較して、高い経皮吸収性及び全身移行性を示すことを踏まえると、本剤投与時の全身暴露による安全性等への影響は既承認のFP貼付剤とは異なる可能性があると考えられる。また、本剤2枚貼付時の全身暴露量はFP経口剤及びFP-ax静注剤投与時の全身暴露量と同程度になることが示唆されており、本剤は既承認のFP経口剤やFP-ax静注剤と同程度の安全性のリスクを有する可能性があると考えられる。

(2) 本剤によるQT間隔に対する影響について

申請者は、本剤のQT間隔に対する影響について、以下の理由から、本剤のThorough QT/QTc試験成績は得られていないものの、本剤がQT間隔に対して影響する可能性は低い旨を説明している。

- ・ *in vitro* 試験において、本薬はhERG電流に影響を及ぼさなかったこと、及びイヌに本薬10mg/kgを単回静脈内投与したとき、血圧、心拍数、心電図に異常所見は認められておらず、このときの暴露量はヒトにSFPP-3製剤80mg投与時の C_{max} の約66倍であったこと等、非臨床試験から心血管系に対する懸念点は認められていないこと。
- ・ 高用量安全性試験において、SFPP-3製剤80mgを反復投与したとき、臨床的に問題となる所見、血圧及び心拍数の変化、QT/QTc間隔の延長は認められておらず、このときの C_{max} は、FP経口剤及びFP-ax静注剤を投与したときの未変化体の暴露量を上回らないこと。
- ・ 既承認のFP製剤では市販後安全性報告及び文献報告を通じて催不整脈作用は報告されていないこと。

機構は、FP製剤の臨床使用実績に加えて、本剤貼付時の未変化体の血漿中 C_{max} はFP-ax静注剤投与時の推定未変化体濃度を超える可能性は低いこと、また本剤の臨床試験において催不整脈リスクに関連

al. *Br J Clin Pharmacol.* 33: 369-375, 1992) を参考に、1/2 を乗じて本薬の推定値とした。

²¹ 投与後速やかにFPに加水分解される。

²² C_{max} は、単回投与時の C_{max} に、 $t_{1/2}$ より算出した蓄積率を乗じてラセミ体推定値とし、さらに1/2 を乗じて本薬の推定値とした。 AUC_{0-24h} は、単回投与時の $AUC_{0-\infty}$ に1日投与回数2を乗じてラセミ体推定値とした。さらに、FP経口投与時の文献報告（Knadler MP et al. *Br J Clin Pharmacol.* 33: 369-375, 1992) を参考に、1/2 を乗じて本薬の推定値とした。

すると考えられる事象は認められていないこと等を踏まえると、本剤が QT 間隔に対して影響する可能性は低いと考える。

(iii) 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資料として、健康成人を対象とした国内第 I 相試験 (2119-01-600 試験<5.3.3.1-02>、2119-02-601 試験<5.3.3.1-03>、2119-03-602 試験<5.3.3.1-04>、2119-04-602 試験<5.3.3.1-05>、SFPP-01-CP01 試験<5.3.3.1-06>)、膝 OA 患者を対象とした第 II 相試験 (2119-06-641 試験<5.3.5.1-01、以下「641 試験」>、SFPP-02-OA02 試験<5.3.5.1-02、以下「02-OA02 試験」>、SFPP-02-OA03 試験<5.3.5.1-03、以下「02-OA03 試験」>)、第 III 相試験 (SFPP-03-OA01 試験<5.3.5.1-04、以下「03-OA01 試験」>)、OA 患者を対象とした長期投与試験 (SFPP-03-OA02 試験<5.3.5.2-01、以下「長期投与試験」>) 等の成績が提出された。

なお、以下の記載において、治験用製剤を含めて「本剤」と表記し、本剤の投与量はエスフルルビプロフェンとしての投与量を示し、基剤にハッカ油が含まれる。

(1) 第 I 相試験

1) 皮膚安全性試験 (5.3.3.1-02 : 2119-01-600 試験<■■■年 ■月～■■月>)

健康成人男性 (目標症例数 30 例) を対象に、本剤の皮膚刺激性及び光過敏性を検討するため、単純パッチテスト及び光パッチテスト試験が単盲検下で国内 1 施設において実施された。

用法・用量は、本剤 5mg、10mg、20mg 製剤、基剤、ケトプロフェンテープ及び絆創膏の 6 剤を、それぞれ 0.28cm² に切り、被験者の傍脊椎部左側及び右側に無作為に割付け、貼付することと設定された。

単純パッチテストでは、貼付開始 48 時間後に除去し、30 分後及び 24 時間後の皮膚症状を判定したところ、薬剤除去後 30 分及び 24 時間とも、いずれの試験製剤においても全例で反応は認められず、皮膚刺激指数²³は 0 であった。

光パッチテストでは、貼付開始 24 時間後に除去し、30 分後に UV-A 照射 (6 分間) を行い、照射 30 分後に光蕁麻疹の有無を判定し、その後遮光し、UV-A 照射 24 時間後及び 47.5 時間後に皮膚症状及び光過敏反応を評価した。その結果、いずれの試験製剤においても、UV-A 照射 30 分後に光蕁麻疹は認められず、24 時間後及び 47.5 時間後ともに光過敏反応は認められなかった。

有害事象は、60.0% (18/30 例) に認められ、主な有害事象 (2 例以上で発現が認められた有害事象) は、紅斑 (単純パッチテスト側 46.7%<14/30 例>、光パッチテスト側 56.7%<17/30 例>) であった。死亡、重篤な有害事象、中止に至った有害事象は認められなかった。

2) 単回貼付試験 (5.3.3.1-03 : 2119-02-601 試験<■■■年 ■月～■■月>)

健康成人男性 (目標症例数 30 例<各群 10 例>) を対象に、本剤単回貼付時の安全性等を検討するため、プラセボ対照無作為化単盲検比較試験が国内 1 施設において実施された。

本試験は 3 群、6 ステップから構成された。各患者は 2 ステップにわたり治験薬を投与されることとされ、各ステップにおける用法・用量は、本剤 2mg、5mg、10mg、20mg、40mg (20mg 製剤を 2 枚)、60mg (20mg 製剤を 3 枚) 又はプラセボ (基剤) を 24 時間腰背部に単回貼付することと設定された。

治験薬が投与された 32 例全例が安全性解析対象集団とされた。中止例は 4 例に認められた。

²³ 皮膚刺激指数 = (各評価時点で最も強いスコアの総和/解析対象例数) × 100

5) 高用量安全性試験 (5.3.3.1-06 : SFPP-01-CP01 試験<■■■年■月~■■月>)

健康成人男性 (目標症例数 14 例<各群 7 例>) を対象に、本剤の安全性等を検討するため、プラセボ対照無作為化単盲検比較試験が国内 1 施設で実施された。

本試験は単回貼付期及び反復貼付期から構成され、用法・用量は、本剤 80mg (40mg 製剤を 2 枚) 又はプラセボ (基剤) を 24 時間腰背部に単回貼付、及び 1 日 1 回 7 日間腰背部に反復貼付することと設定された。なお、単回貼付期及び反復貼付期を通じて、同一被験者には同一群の治験薬を貼付することと設定された。

単回貼付期において、治験薬が投与された 14 例 (80mg 群 7 例、基剤群 7 例) 全例が単回貼付期の安全性解析対象集団とされ、反復貼付期開始前に中止した 80mg 群 1 例 (被験者の都合) を除いた 13 例 (80mg 群 6 例、基剤群 7 例) が反復貼付期の安全性解析対象集団とされた。

有害事象は、単回貼付期では 80mg 群 57% (4/7 例)、基剤群 43% (3/7 例)、反復貼付期では 80mg 群 83% (5/6 例)、基剤群 71% (5/7 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、適用部位紅斑 (単回貼付期 80mg 群 43%<3/7 例>、基剤群 14%<1/7 例>、反復投与期 80mg 群 50%<3/6 例>、基剤群 71%<5/7 例>)、便潜血陽性 (単回貼付期 80mg 群 14%<1/7 例>、反復貼付期 80mg 群 50%<3/6 例>、基剤群 14%<1/7 例>)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (単回貼付期基剤群 14%<1/7 例>、反復貼付期基剤群 29%<2/7 例>) であった。死亡、重篤な有害事象、中止に至った有害事象は認められなかった。

副作用は、単回貼付期では 80mg 群 57% (4/7 例)、基剤群 29% (2/7 例)、反復貼付期では 80mg 群 71% (5/7 例)、基剤群 83% (5/6 例) に認められた。

(2) 国内前期第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-01 : 2119-06-641 試験<■■■年■月~■■■年■月>)

膝 OA 患者 (目標症例数 240 例<各群 60 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国内 27 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 5mg、10mg、20mg 又はプラセボ (基剤) を 1 日 1 回 1 枚、2 週間連続貼付することと設定された。

治験薬が投与された 256 例のうち、廃院によりカルテ等の原資料が確認できなかった 1 施設で登録された 8 例を除く 248 例 (本剤 5mg 群 63 例、10mg 群 62 例、20mg 群 60 例、基剤群 63 例) 全例が FAS (Full analysis set) 及び安全性解析対象集団とされた。このうち、治験実施計画書からの逸脱 4 例 (各群 1 例)、治験薬貼付期間が 14 日間の 75% を下回る 10 日間以下 9 例 (本剤 5mg 群 3 例、10mg 群 1 例、20mg 群 2 例、基剤群 3 例) の計 12 例 (重複例を含む) を除いた 236 例 (本剤 5mg 群 60 例、10mg 群 60 例、20mg 群 57 例、基剤群 59 例) が PPS (Per protocol set) とされ、有効性解析対象集団とされた。中止例は、本剤 5mg 群 4.8% (3/63 例)、10mg 群 1.6% (1/62 例)、20mg 群 3.3% (2/60 例)、基剤群 4.8% (3/63 例) に認められた。

有効性の主要評価項目である貼付 2 週後の臨床症状点数²⁴のベースラインからの変化率 (%) は、表 7 のとおりであり、本剤群とプラセボ群との統計学的に有意な差は認められなかった。

²⁴ 疼痛症状 (他動運動痛、階段昇降時痛、安静時痛、圧痛)、炎症症状 (膝関節軟部腫脹、膝蓋骨跳動)、日常生活動作障害 (しゃがみこみ動作、立ち上がり動作、歩行動作) の各項目について、0 点 : なし、1 点 : 軽度、2 点 : 中等度、3 点 : 高度で評価した合計値。

表7 最終評価時の臨床症状点数のベースラインからの変化率 (%) (PPS、LOCF)

	本剤 5mg 群	本剤 10mg 群	本剤 20mg 群	基剤群
ベースライン	12.7±3.4 (60)	12.9±3.9 (60)	12.9±3.7 (57)	13.2±3.7 (59)
最終評価時	7.6±4.5 (60)	7.2±4.5 (60)	6.4±4.1 (57)	7.7±4.6 (59)
変化率 (%)	-40.9±31.1 (60)	-45.3±28.1 (60)	-51.7±26.2 (57)	-42.0±30.3 (59)
本剤全群との比較 ^{a)}	p=0.035			

平均値±標準偏差 (例数)

a) Jonckheere 検定 (傾向性検定、有意水準片側 0.025)

副次評価項目である最終評価時の Visual analogue scale (以下、「VAS」) (椅子から立ち上がるときの痛み) のベースラインからの変化率は、表 8 のとおりであった。

表 8 最終評価時の VAS (mm、椅子から立ち上がる時の痛み) のベースラインからの変化率 (%) (PPS)

	本剤 5mg 群	本剤 10mg 群	本剤 20mg 群	基剤群
ベースライン	43.7±19.9 (60)	48.1±18.5 (60)	45.3±19.7 (56)	45.8±19.5 (59)
最終評価時	26.3±21.6 (60)	24.7±18.2 (60)	20.3±18.2 (56)	28.5±21.6 (59)
変化率 (%)	-38.4±46.3 (60)	-49.6±30.7 (60)	-57.7±31.1 (56)	-38.3±44.0 (59)
本剤全群との比較 ^{a)}	p=0.004			
本剤各群との比較 ^{b),c)}	—	p=0.125	p=0.006	—

平均値 ± 標準偏差 (例数)

a) Jonckheere 検定 (傾向性検定、有意水準片側 0.025)

b) Wilcoxon 順位和検定 (有意水準片側 0.025)

c) 本剤全群と基剤群との比較、本剤 20、10、5 mg 群と基剤群との対比較の固定順序法により、検定の多重性を考慮 (主要評価項目との間の多重性は考慮されていない)

有害事象は、本剤 5mg 群 20.6% (13/63 例)、10mg 群 29.0% (18/62 例)、20mg 群 21.7% (13/60 例)、基剤群 33.3% (21/63 例) に認められ、主な有害事象は表 9 のとおりであった。死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤 5mg 群 1.6% (1 例、足関節部骨折 1 例) に認められたが、治験薬との因果関係は否定され、転帰は軽減であった。中止に至った有害事象は、本剤 5mg 群 4.8% (3/63 例、適用部位皮膚炎、浮動性めまい、足関節部骨折各 1 例)、20mg 群 3.3% (2/60 例、適用部位皮膚炎 2 例)、基剤群 4.8% (3/63 例、頸部痛、適用部位皮膚炎、適用部位紅斑/適用部位そう痒感各 1 例) に認められ、転帰は消失、回復又は軽減であった。

副作用は、本剤 5mg 群 11.1% (7/63 例)、10mg 群 12.9% (8/62 例)、20mg 群 15.0% (9/60 例)、基剤群 12.7% (8/63 例) に認められた。

表 9 いずれかの群で 2%以上の発現が認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	本剤 5mg 群 (63 例)	本剤 10mg 群 (62 例)	本剤 20mg 群 (60 例)	基剤群 (63 例)
適用部位皮膚炎	2 (3.2)	3 (4.8)	5 (8.3)	2 (3.2)
血中尿素増加	0	1 (1.6)	2 (3.3)	0
そう痒症	0	1 (1.6)	2 (3.3)	0
接触性皮膚炎	0	0	2 (3.3)	3 (4.8)
鼻咽頭炎	1 (1.6)	4 (6.5)	0	1 (1.6)
適用部位そう痒感	1 (1.6)	2 (3.2)	0	1 (1.6)
尿中血陽性	0	2 (3.2)	0	1 (1.6)
上気道の炎症	1 (1.6)	2 (3.2)	0	0
白血球数増加	0	1 (1.6)	0	3 (4.8)

例数 (%)

(3) 国内後期第 II 相試験① (5.3.5.1-02 : SFPP-02-OA02 試験 < 年 月 ~ 年 月 >)

膝 OA 患者²⁵（目標症例数 400 例＜各群 100 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国内 17 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 10mg、20mg、40mg 又はプラセボ（基剤）を 1 日 1 回 1 枚、2 週間連続貼付することと設定された。

無作為化された 409 例（本剤 10mg 群 102 例、20mg 群 103 例、40mg 群 102 例及び基剤群 102 例）全例が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、有効性解析対象集団とされた。中止例は、本剤 10mg 群 3.9%（4/102 例）、20mg 群 4.9%（5/103 例）、40mg 群 3.9%（4/102 例）及び基剤群 6.9%（7/102 例）に認められた。

有効性の主要評価項目である貼付 2 週後の VAS（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）のベースラインからの変化率（%）は、表 10 のとおりであり、本剤 40mg 群と基剤群との対比較において、統計学的に有意な差は認められなかった。

表 10 最終評価時の VAS（mm、椅子から立ち上がる時の膝の痛み）のベースラインからの変化率（%）（FAS、LOCF）

	本剤 10mg 群	本剤 20mg 群	本剤 40mg 群	基剤群
ベースライン	59.3±14.9 (102)	60.1±15.5 (103)	60.1±13.7 (102)	60.1±14.0 (102)
最終評価時	23.7±20.5 (102)	27.6±21.4 (103)	22.7±19.0 (102)	24.7±21.7 (102)
変化率（%）	-60.9±30.1 (102)	-55.0±31.7 (103)	-62.8±28.4 (102)	-59.7±32.5 (102)
基剤群との群間差 [95%信頼区間] p 値 ^{a), b)}	-1.2 [-9.7, 7.2]	4.7 [-3.8, 13.1]	-3.2 [-11.6, 5.3] p=0.287	

平均値 ± 標準偏差（例数）

a) Wilcoxon 順位和検定（有意水準片側 0.025）

b) 本剤 40、20、10 mg 群と基剤群との対比較の固定順序法により、検定の多重性を考慮

有害事象は、10mg 群 25.5%（26/102 例）、20mg 群 19.4%（20/103 例）、40mg 群 26.5%（27/102 例）、基剤群 26.5%（27/102 例）に認められ、主な有害事象は表 11 のとおりであった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。中止に至った有害事象は、10mg 群 2.9%（3/102 例、適用部位皮膚炎、胸部不快感、悪心/浮動性めまい/動悸各 1 例）、20mg 群 2.9%（3/103 例、適用部位皮膚炎 3 例）、40mg 群 2.0%（2/102 例、適用部位皮膚炎、胃不快感/嘔吐各 1 例）、基剤群 6.9%（7/102 例、適用部位皮膚炎 2 例、適用部位紅斑/適用部位そう痒感、適用部位紅斑、適用部位そう痒感、おくび、挫傷各 1 例）に認められ、転帰はいずれも消失又は回復であった。

副作用は、10mg 群 16.7%（17/102 例）、20mg 群 12.6%（13/103 例）、40mg 群 21.6%（22/102 例）、基剤群 19.6%（20/102 例）に認められた。

²⁵ 主な選択基準：①観察期開始日前 90 日以内の X 線で、評価膝関節に骨棘形成、かつ関節裂隙の狭小、骨硬化又は軟骨下嚢胞のいずれかの所見が認められる、②観察期開始日前 4 週間（28 日）以上、変形性膝関節症治療のために NSAIDs を使用している、③VAS（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）が、観察期開始時 80mm 未満（両膝に OA を有する場合は両膝）、④評価膝の治験薬貼付開始時 40mm 以上、かつ NSAIDs の使用を中止した結果、評価膝の治験薬貼付開始時の VAS（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）が観察期開始時より 15mm 以上悪化した、を満たす患者

表 11 いずれかの群で2%以上の発現が認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	本剤 10mg 群 (102 例)	本剤 20mg 群 (103 例)	本剤 40mg 群 (102 例)	基剤群 (102 例)
適用部位紅斑	8 (7.8)	7 (6.8)	9 (8.8)	11 (10.8)
適用部位そう痒感	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (2.9)
適用部位皮膚炎	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (3.9)	2 (2.0)
血中尿素増加	0	0	3 (2.9)	2 (2.0)
尿中血陽性	0	0	1 (1.0)	2 (2.0)
適用部位発疹	5 (4.9)	4 (3.9)	3 (2.9)	1 (1.0)
尿中ブドウ糖陽性	3 (2.9)	0	1 (1.0)	1 (1.0)
適用部位湿疹	0	0	2 (2.0)	0
胃不快感	0	0	2 (2.0)	0
血中ビリルビン増加	0	0	2 (2.0)	0

例数 (%)

(4) 国内後期第Ⅱ相試験② (5.3.5.1-03 : SFPP-02-OA03 試験< 年 月 ~ 年 月 >)

膝 OA 患者²⁶ (目標症例数 500 例<各群 125 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国内 59 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 10mg、20mg、40mg 又はプラセボ (基剤) を 1 日 1 回 1 枚、2 週間連続貼付することと設定された。

無作為化された 509 例 (本剤 10mg 群 121 例、20mg 群 127 例、40mg 群 134 例、基剤群 127 例) 全例が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、有効性解析対象集団とされた。中止例は、本剤 10mg 群 0.8% (1/121 例)、20mg 群 1.6% (2/127 例)、40mg 群 3.7% (5/134 例)、基剤群 2.4% (3/127 例) に認められた。

有効性の主要評価項目である貼付 2 週後の VAS (椅子から立ち上がる時の膝の痛み) のベースラインからの変化量は、表 12 のとおりであり、本剤 40mg 群と基剤群との対比較において、統計学的に有意な差が認められた。

表 12 最終評価時の VAS (mm、椅子から立ち上がる時の膝の痛み) のベースラインからの変化量 (FAS、LOCF)

	本剤 10mg 群	本剤 20mg 群	本剤 40mg 群	基剤群
ベースライン	57.8±12.3 (121)	56.0±12.5 (127)	57.0±12.4 (134)	58.4±13.5 (126)
最終評価時	26.1±17.5 (121)	24.5±17.6 (127)	21.5±16.7 (134)	28.4±18.9 (126)
ベースラインからの変化量	-31.7±17.1 (121)	-31.5±16.1 (127)	-35.5±17.1 (134)	-30.1±18.8 (126)
基剤群との群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	-1.9 [-6.0, 2.2]	-2.5 [-6.5, 1.5]	-6.1 [-10.1, -2.1]	
p 値 ^{a), b)}		p=0.112	p=0.001	

平均値 ± 標準偏差 (例数)

a) ベースライン値及び投与群を説明変数とした共分散分析モデル (有意水準片側 0.025)

b) 本剤 40、20、10mg 群と基剤群との対比較について、固定順序法により、検定の多重性を考慮

有害事象は、本剤 10mg 群 15.7% (19/121 例)、20mg 群 14.2% (18/127 例)、40mg 群 17.2% (23/134 例)、基剤群 14.2% (18/127 例) に認められ、主な有害事象 (いずれかの群で 2%以上の発現が認められた有害事象) は、適用部位皮膚炎 (本剤 10mg 群 6.6%<8 例>、20mg 群 2.4%<3 例>、40mg 群 7.5%<10 例>、基剤群 5.5%<7 例>)、血中尿素増加 (本剤 10mg 群 1.7%<2 例>、20mg 群 2.4%<3 例>、40mg 群 2.2%<3 例>、基剤群 1.6%<2 例>) であった。死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤

²⁶ 主な選択基準：①観察期開始日前 90 日以内の立位荷重伸展位 X 線で、評価膝が Kellgren-Lawrence 分類の grade II 又は III に該当し、かつ非評価膝の grade が評価膝の grade を超えない、②観察期開始日前 3 週間 (21 日) 以上、評価膝の変形性膝関節症治療のために NSAIDs を使用しており、その後も休薬開始時まで使用した、③評価膝の VAS (椅子から立ち上がる時の膝の痛み) が、休薬開始時 80mm 未満、治験薬貼付開始時 40mm 以上、かつ NSAIDs の使用を中止した結果、治験薬貼付開始時が休薬開始時より 15mm 以上悪化した、④評価膝の臨床症状 (階段昇降時痛) の値が、治験薬貼付開始時に休薬開始時より 1 段階以上悪化した、⑤非評価膝について、観察期開始日 3 週間 (21 日) 前から休薬開始時まで NSAIDs を使用していない、又は、臨床症状 (疼痛症状の合計点) が観察期開始時から治験薬貼付開始時まで 1 点以下である、⑥臨床症状 (疼痛症状の合計点) 及び患者日誌において、観察期間を通じて評価膝の症状が非評価膝の症状より常に重い、を満たす患者。

40mg 群 0.7% (1/134 例、回転性めまい) に認められたが、治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。中止に至った有害事象は、本剤 10mg 群 0.8% (1/121 例、適用部位皮膚炎 1 例)、20mg 群 0.8% (1/127 例、適用部位皮膚炎 1 例)、40mg 群 2.2% (3/134 例、適用部位皮膚炎 3 例)、基剤群 1.6% (2/127 例、適用部位皮膚炎、関節炎各 1 例) に認められ、転帰はいずれも消失又は回復であった。

副作用は、本剤 10mg 群 13.2% (16/121 例)、20mg 群 7.9% (10/127 例)、40mg 群 14.2% (19/134 例)、基剤群 7.9% (10/127 例) に認められた。

(5) 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-04 : SFPP-03-OA01 試験<■■■年■■月~■■■年■■月>)

膝 OA 患者²⁷ (目標症例数 620 例<各群 310 例>) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、FP 貼付剤 (販売名 : ステイバンパップ 40mg) を対照とした非盲検²⁸無作為化並行群間比較試験が国内 70 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 40mg を 1 日 1 回、又は FP 貼付剤を 1 日 2 回、事前に選択した評価膝に 2 週間反復貼付することと設定された。

無作為化された 633 例 (本剤群 316 例、FP 貼付剤群 317 例) 全例が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、有効性解析対象集団とされた。中止例は、本剤群 2.8% (9/316 例)、FP 貼付剤群 1.3% (4/317 例) に認められた。

有効性の主要評価項目である貼付 2 週後の VAS (椅子から立ち上がる時の膝の痛み) のベースラインからの変化量は、表 13 のとおりであり、本剤群と FP 貼付剤群との対比較において、統計学的に有意な差が認められ、FP 貼付剤に対する本剤の優越性が検証された。

表 13 最終評価時の VAS (mm、椅子から立ち上がる時の膝の痛み) のベースラインからの変化量 (FAS、LOCF)

	本剤群 ^{b)}	FP 貼付剤群
ベースライン	59.5±12.7 (315)	59.3±12.5 (317)
最終評価時	18.5±15.3 (315)	28.8±18.1 (317)
ベースラインからの変化量	-41.0±15.5 (315)	-30.5±15.9 (317)
FP 貼付剤群との群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	-10.4 [-12.7, -8.0]	
p 値 ^{a)}	p<0.001	

平均値±標準偏差 (例数)

a) ベースライン値及び投与群を説明変数とした共分散分析モデル (有意水準片側 0.025)

b) 1 例は欠測のため除外。

有害事象は、本剤群 16.5% (52/316 例)、FP 貼付剤群 12.0% (38/317 例) に認められ、主な有害事象 (いずれかの群で 2%以上の発現が認められた有害事象) は、適用部位皮膚炎 (本剤群 3.5%<11/316 例>、FP 貼付剤群 0.6%<2/317 例>) であった。死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤群 0.6% (2/316 例、回転性めまい/頭蓋骨骨折/くも膜下出血、メレナ各 1 例)、FP 貼付剤群 0.3% (1/317 例、上

²⁷ 主な選択基準 : ①観察期開始日前 90 日以内の立位荷重伸展位 X 線で、評価膝が Kellgren-Lawrence 分類の grade II 又は III に該当し、かつ非評価膝の grade が評価膝の grade を超えない、②観察期開始日前 3 週間 (21 日) 以上、評価膝の変形性膝関節症治療のために NSAIDs を使用しており、その後も休薬開始時まで使用した、③評価膝の VAS (椅子から立ち上がる時の膝の痛み) が、休薬開始時 80mm 未満、治験薬貼付開始時 40mm 以上、かつ NSAIDs の使用を中止した結果、治験薬貼付開始時が休薬開始時より 15mm 以上悪化した、④評価膝の臨床症状 (階段昇降時痛) の値が、治験薬貼付開始時に休薬開始時より 1 段階以上悪化した、⑤非評価膝について、観察期開始日 3 週間 (21 日) 前から休薬開始時まで NSAIDs 等の鎮痛剤を使用していない、又は、臨床症状 (疼痛症状の合計点) が観察期開始時から治験薬貼付開始時まで 1 点以下である、⑥臨床症状 (疼痛症状の合計点) 及び患者日誌において、観察期間を通じて評価膝の症状が非評価膝の症状より常に重い、を満たす患者。

²⁸ 本剤と対照薬の用法や製剤の性状が異なること、対象疾患である膝 OA 患者において評価膝に両薬剤を貼付することは困難であることから、二重盲検比較試験として実施できないものの、評価者である被験者及び治験担当医師に対する予見可能性を最小化するため、詳細に規定した手順書に従い、割り付けられた治験薬が被験薬か対照薬かを特定可能と考えられる情報が、評価者である被験者及び治験担当医師へ可能な限り伝わらないように試験が実施された。

腕骨骨折 1 例) に認められ、回転性めまいを除いて治験薬との因果関係は否定された。中止に至った有害事象は、本剤群 2.5% (8/316 例、適用部位皮膚炎 3 例、発疹、半月板損傷、メレナ、変形性脊椎症、回転性めまい各 1 例)、FP 貼付剤群 0.6% (2/317 例、適用部位皮膚炎、上腕骨骨折各 1 例) に認められた。転帰は、上腕骨骨折 1 例が軽減、その他は消失又は回復であった。

副作用は、本剤群 13.0% (41/316 例)、FP 貼付剤群 3.8% (12/317 例) に認められた。

(6) 長期投与試験 (5.3.5.2-01 : SFPP-03-OA02 試験< 年 月 ~ 年 月 >)

OA (膝以外も含む) 患者²⁹ (目標症例数 200 例<各群 100 例>) を対象に、本剤の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が国内 11 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 40mg を 1 日 1 回 1 枚又は 2 枚 (評価部位毎に 40mg 製剤 1 枚ずつ)、36 週間以上 (可能な限り 52 週まで継続) 貼付することと設定された。

総投与症例 201 例 (40mg 投与例 101 例、80mg 投与例 100 例) 全例が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、有効性解析対象集団とされた。中止例は、40mg 投与例 17.8% (18/101 例)、80mg 投与例 20.0% (20/100 例) に認められた。評価部位の内訳を表 14 に示す。

表 14 評価部位の内訳

	40mg 投与例 (101 例)	80mg 投与例 (100 例)	合計
評価部位数	101	200	301
膝関節	46 (45.5)	146 (73.0)	192 (63.8)
腰椎	39 (38.6)	27 (13.5)	66 (21.9)
頸椎	11 (10.9)	15 (7.5)	26 (8.6)
肩関節	3 (3.0)	6 (3.0)	9 (3.0)
肘関節	1 (1.0)	2 (1.0)	3 (1.0)
股関節	0	2 (1.0)	2 (0.7)
足関節	0	1 (0.5)	1 (0.3)
その他	1 (1.0)	1 (0.5)	2 (0.7)

部位数 (%)

有効性の評価項目の一つである臨床症状点数³⁰の推移は、表 15 のとおりであった。

表 15 臨床症状点数のベースラインからの変化量の推移 (FAS)

	部位数	臨床症状点数	ベースラインからの変化量
ベースライン	301	6.2±2.1	
2 週後	294	4.5±2.2	-1.7±1.8
12 週後	289	3.1±2.2	-3.1±2.2
24 週後	264	2.5±1.9	-3.7±2.2
36 週後	249	2.3±2.4	-3.8±2.6
52 週後	237	1.8±2.0	-4.4±2.3
終了時	301	2.2±2.4	-4.0±2.5

平均値±標準偏差

有害事象は、40mg 投与例 92.1% (93/101 例)、80mg 投与例 95.0% (95/100 例) に認められ、主な有害事象は表 16 のとおりであった。死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、40mg 投与例 3.0% (3/101 例、出血性胃潰瘍、乳癌、頭位性回転性めまい各 1 例)、80mg 投与例 5.0% (5/100 例、下部消化管出血、結腸癌、恥骨骨折、リンパ腫、腎盂腎炎各 1 例) に認められ、出血性胃潰瘍を除いて本剤との因果関係

²⁹ 主な選択基準：①観察期開始日前 90 日以内の X 線で、評価部位に変形性変化の所見が認められる、②評価部位について、治験薬貼付開始時に、運動痛、安静時痛、圧痛の 1 項目以上で中等度以上の症状を認め、長期間の NSAIDs 治療を必要とする、を満たす患者。

³⁰ 疼痛症状 (運動痛、安静時痛、圧痛)、炎症症状 (腫脹、局所熱感)、運動制限及び日常生活動作障害の各項目について、0 点：なし、1 点：軽度、2 点：中等度、3 点：高度で評価した合計値。

は否定された。転帰は、恥骨骨折、リンパ腫が不変であり、その他は回復又は軽減であった。中止に至った有害事象は、40mg 投与例 7.9% (8/101 例、適用部位皮膚炎 4 例、靭帯損傷、乳癌、出血性胃潰瘍、適用部位湿疹各 1 例)、80mg 投与例 7.0% (7/100 例、適用部位皮膚炎 3 例、下部消化管出血、結腸癌、血中尿素増加、適用部位湿疹各 1 例) に認められた。転帰は、靭帯損傷、乳癌及び結腸癌は軽減、その他は消失又は回復であった。

副作用は、40mg 投与例 54.5% (55/101 例)、80mg 投与例 52.0% (52/100 例) に認められた。

表 16 いずれかの群で2%以上の発現が認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	40mg 投与例 (101 例)	80mg 投与例 (100 例)
鼻咽頭炎	42 (41.6)	35 (35.0)
適用部位皮膚炎	34 (33.7)	27 (27.0)
挫傷	13 (12.9)	8 (8.0)
適用部位湿疹	12 (11.9)	11 (11.0)
適用部位そう痒感	9 (8.9)	1 (1.0)
胃腸炎	8 (7.9)	3 (3.0)
腹部不快感	6 (5.9)	6 (6.0)
背部痛	6 (5.9)	6 (6.0)
変形性関節症	6 (5.9)	3 (3.0)
適用部位紅斑	5 (5.0)	7 (7.0)
筋肉痛	5 (5.0)	0
変形性脊椎症	5 (5.0)	3 (3.0)
関節周囲炎	4 (4.0)	3 (3.0)
下痢	4 (4.0)	2 (2.0)
腱鞘炎	4 (4.0)	0
湿疹	3 (3.0)	4 (4.0)
靭帯捻挫	3 (3.0)	4 (4.0)
筋骨格硬直	3 (3.0)	3 (3.0)
便秘	3 (3.0)	2 (2.0)
口内炎	3 (3.0)	2 (2.0)
尿中血陽性	3 (3.0)	2 (2.0)
インフルエンザ	3 (3.0)	1 (1.0)
適用部位蕁麻疹	3 (3.0)	0
節足動物刺傷	3 (3.0)	0
胃炎	2 (2.0)	5 (5.0)
膀胱炎	2 (2.0)	3 (3.0)
アレルギー性鼻炎	2 (2.0)	3 (3.0)
上腹部痛	2 (2.0)	2 (2.0)
関節痛	2 (2.0)	2 (2.0)
筋骨格痛	2 (2.0)	2 (2.0)
坐骨神経痛	2 (2.0)	2 (2.0)
回転性めまい	2 (2.0)	1 (1.0)
結膜炎	2 (2.0)	1 (1.0)
アレルギー性結膜炎	2 (2.0)	1 (1.0)
滑液嚢腫	2 (2.0)	1 (1.0)
季節性アレルギー	2 (2.0)	1 (1.0)
末梢性浮腫	2 (2.0)	0
ノロウイルス性胃腸炎	2 (2.0)	0
靭帯損傷	2 (2.0)	0
滑液包炎	2 (2.0)	0
弾発指	2 (2.0)	0
頻尿	2 (2.0)	0
創傷	1 (1.0)	4 (4.0)
血中尿素増加	1 (1.0)	3 (3.0)
肋骨骨折	1 (1.0)	2 (2.0)
血中クレアチニン増加	1 (1.0)	2 (2.0)
皮下出血	1 (1.0)	2 (2.0)
歯周炎	0	3 (3.0)
動悸	0	2 (2.0)
消化不良	0	2 (2.0)
胃食道逆流性疾患	0	2 (2.0)
ポリープ	0	2 (2.0)
気管支炎	0	2 (2.0)
腎盂腎炎	0	2 (2.0)
血中カリウム増加	0	2 (2.0)
尿中蛋白陽性	0	2 (2.0)
椎間板障害	0	2 (2.0)
頸腕症候群	0	2 (2.0)
感覚鈍麻	0	2 (2.0)
嵌入爪	0	2 (2.0)

例数 (%)

<審査の概略>

(1) 有効性について

申請者は、国内第Ⅲ相試験（03-OA01 試験）の試験計画について、以下のように説明している。

膝 OA 患者の主訴は疼痛であり、70～80%の患者で歩行時、長時間の歩行後、階段昇降時又は立ち上がり時に痛みを訴え、日常生活に支障を感じている（岩谷力. 変形性膝関節症の保存的治療ガイドブック 第1版, 2001）。膝 OA 患者の主訴である初動痛と荷重痛のうち、主に「荷重痛」を捉えられる動作であり、再現性がよいと考えられる「椅子から立ちあがる時の膝の痛み」を主要評価項目、膝 OA 患者が初期で60%、中期で80%が訴える最も典型的な痛み（腰野富久. 膝診断マニュアル 第5版. 2001）である「歩行時の膝の痛み」を副次評価項目として設定した。また、それぞれの疼痛評価には、主観的な患者の症状を定量化するためVASを用いた。

膝 OA 患者を対象とした国内後期第Ⅱ相試験①（02-OA02 試験）において、本剤10mg、20mg、40mg及び基剤の4群を設定し、本剤の用量反応関係を検討したところ、主要評価項目であるVAS（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）の変化率（%）について、明確な用量反応関係が認められず、本剤群と基剤群の群間差は小さかった。探索的な事後解析において、罹患部が片側のみ又は片側優位な部分集団、及び医師による階段昇降時痛の評価が悪化した部分集団のVAS（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）の変化率（%）は、表17のとおりであり、基剤群と本剤40mg群との対比較において、有効性を示唆する結果が得られた。このことから、罹患部が両側の患者では非評価膝の症状が評価膝の有効性評価に影響した可能性、並びに観察期にNSAIDsを中止後に被験者の評価するVAS（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）が悪化したにも関わらず、医師の評価する階段昇降時痛が悪化しなかった患者では、有効性評価が適切に行われていない可能性が考えられた。

以上を踏まえ、有効性評価に対するバイアスを最小化するため、国内後期第Ⅱ相試験②（02-OA03 試験）では、罹患部位が片側の患者又は罹患部位が両側の場合には片側優位の患者、及び観察期間中における被験者による評価の悪化に加えて医師による評価で悪化が認められた患者を組み入れ、本剤10mg、20mg、40mg及び基剤の4群を設定し、本剤の用量反応関係を検討した³¹。その結果、有効性の主要評価項目であるVAS（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）の変化量について、用量反応関係が認められ、本剤40mg群と基剤群との対比較において、統計学的に有意な差が認められたことから（「<提出された資料の概略>（4）国内後期第Ⅱ相試験②」の項参照）、国内第Ⅲ相試験（03-OA01 試験）における本剤の用量として40mgを選択した。なお、国内第Ⅲ相試験（03-OA01 試験）では、国内後期第Ⅱ相試験②（02-OA03 試験）と同様の選択基準を設定した。

表17 国内第Ⅱ相試験①（02-OA02 試験）におけるVAS（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）のベースラインからの変化率（%）の基剤群との群間差（FAS）

	本剤10mg群	本剤20mg群	本剤40mg群
片側のみ又は片側優位	-7.6 [-17.6, 3.4] (49)	-6.4 [-15.5, 2.7] (65)	-10.5 [-19.4, -1.8] (65)
両膝	3.1 [-5.8, 12.5] (68)	12.7 [3.7, 22.8] (66)	3.7 [-4.7, 12.9] (63)
階段昇降時痛の評価が悪化	-18.4 [-38.0, -2.8] (35)	-11.6 [-32.6, 4.6] (30)	-20.7 [-41.1, -4.6] (34)
階段昇降時痛の評価が非悪化	7.4 [-1.1, 17.0] (67)	12.4 [3.9, 22.9] (73)	6.6 [-1.7, 16.2] (68)

中央値の Hodges-Lehmann 推定量 [95%信頼区間] (例数)

³¹ 選択基準として、「観察期開始日前90日以内の立位荷重伸展位X線で、評価膝がKellgren-Lawrence分類のgradeⅡ又はⅢに該当し、かつ非評価膝のgradeが評価膝のgradeを超えない」、「非評価膝について、観察期開始日3週間(21日)前から休薬開始時までNSAIDsを使用していない、又は、臨床症状(疼痛症状の合計点)が観察期開始時から治験薬貼付開始時まで1点以下である」、「臨床症状(疼痛症状の合計点)及び患者日誌において、観察期間を通じて評価膝の症状が非評価膝の症状より常に重い」及び「評価膝の臨床症状(階段昇降時痛)の値が、治験薬貼付開始時に休薬開始時より1段階以上悪化した」が追加された。

申請者は、国内第Ⅲ相試験（03-OA01 試験）の対照薬として既承認の FP 貼付剤を設定しており、本剤と用法や製剤の性状が異なること、対象疾患である膝 OA 患者において評価薬に両薬剤を貼付することは困難であることから、ダブルダミー法により盲検を担保することは困難と判断した。したがって、国内第Ⅲ相試験（03-OA01 試験）は、二重盲検比較試験として実施できないものの、評価者である被験者及び治験担当医師に対する予見可能性を最小化するため、治験薬の包装の外観や重量を同一にして未開封時の識別不能性を確保したこと、治験担当医師を介さず、非盲検治験協力者により被験者への治験薬の交付を行うこと、割り付けられていない治療群の用法、製剤の性状について被験者に説明しないこと、治験薬を剥がした状態で治験担当医師の診察を行うこと等を詳細に規定した手順書に従い、割り付けられた治験薬が被験薬か対照薬かを特定可能と考えられる情報が、評価者である被験者及び治験担当医師へ可能な限り伝わらないように試験を実施した。

申請者は、本剤の有効性について、以下のように説明している。

国内後期第Ⅱ相試験②（02-OA03 試験）及び国内第Ⅲ相試験（03-OA01 試験）における主要評価項目である VAS（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）による評価に関して、本剤 40mg 群と基剤群又は FP 貼付剤群との対比較において、統計学的に有意な差が認められた。また、国内後期第Ⅱ相試験②（02-OA03 試験）及び国内第Ⅲ相試験（03-OA01 試験）における副次評価の結果は、表 18 のとおりであり、患者自身の評価（VAS<歩行時の膝の痛み>及び被験者の印象）と医師の評価（臨床症状及び全般改善度）について、基剤群及び FP 貼付剤群に対して本剤 40mg 群の結果は、上回る傾向が認められた。また、主要評価項目である VAS（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）による評価で、貼付 1 週後の早期から改善傾向が認められた。

表 18 国内後期第Ⅱ相試験②（02-OA03 試験）及び国内第Ⅲ相試験（03-OA01 試験）における副次評価項目（FAS）

	国内後期第Ⅱ相試験②（02-OA03 試験）			国内第Ⅲ相試験（03-OA01 試験）		
	本剤 40mg 群	基剤群	基剤群との群間差 [95%信頼区間] ^{a)}	本剤群	FP 貼付剤群	FP 貼付剤群との 群間差 [95%信頼区間] ^{a)}
VAS（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）（貼付 1 週後）	-30.7±18.1 (130)	-25.5±16.3 (126)	-5.7 [-9.6, -1.8]	-35.1±15.6 (314)	-25.6±14.9 (316)	-9.5 [-11.8, -7.2]
VAS（歩行時の膝の痛み）（貼付 2 週後、LOCF）	-19.2±17.3 (132)	-15.6±16.9 (127)	-4.9 [-8.6, -1.2]	-25.1±18.6 (315)	-16.2±15.3 (317)	-7.8 [-10.0, -5.5]
被験者の印象（「非常に良くなった」の割合）	22.4% (30/134)	9.4% (12/127)	12.9 [4.2, 21.6]	31.3% (99/316)	12.0% (38/317)	19.3 [13.1, 25.6]
全般改善度（「著明改善」の割合）	29.1% (39/134)	14.2% (18/127)	14.9 [5.1, 24.7]	43.4% (137/316)	14.8% (47/317)	28.5 [21.8, 35.2]
臨床症状	-6.4±4.4 (134)	-5.3±3.6 (127)	-1.2 [-2.0, -0.4]	-7.3±3.5 (315)	-5.3±3.5 (317)	-2.0 [-2.4, -1.5]

平均値±標準偏差（例数）

a) ベースライン値及び投与群を説明変数とした共分散分析モデル

さらに、長期投与試験（SFPP-03-OA02 試験）における部位別の臨床症状³²推移は表 19 のとおりであり、投与 52 週後までに臨床症状の改善傾向が認められ、評価部位による明らかな差は認められなかった。

³²疼痛症状（運動痛、安静時痛、圧痛）、炎症症状（腫脹、局所熱感）、運動制限及び日常生活動作障害の各項目について、0 点：なし、1 点：軽度、2 点：中等度、3 点：高度で評価した合計値。

表 19 長期投与試験における評価部位別の臨床症状点数のベースラインからの変化量の推移 (FAS)

	膝関節			腰椎			頸椎			その他 ^{a)}		
	部位数	点数	変化量	部位数	点数	変化量	部位数	点数	変化量	部位数	値	変化量
ベースライン	192	6.6±2.1	—	66	5.1±1.4	—	26	5.8±1.5	—	17	6.7±2.8	—
2 週後	189	4.7±2.3	-1.8±1.9	65	3.7±1.9	-1.4±1.4	24	4.9±1.9	-1.0±1.2	16	4.3±2.4	-2.4±2.6
12 週後	189	3.4±2.2	-3.2±2.2	61	2.2±1.8	-2.9±1.8	25	3.7±2.4	-2.1±2.0	14	2.5±2.2	-4.4±3.5
24 週後	173	2.7±2.0	-3.8±2.3	58	1.9±1.6	-3.2±1.6	22	2.3±2.3	-3.5±1.6	11	2.8±2.1	-4.9±3.4
36 週後	164	2.6±2.7	-3.9±2.8	55	1.8±1.5	-3.2±1.8	20	1.8±1.8	-3.8±1.4	10	2.6±2.0	-5.3±2.9
52 週後	154	1.9±2.1	-4.6±2.4	54	1.4±1.5	-3.6±1.8	19	1.4±1.5	-4.1±1.4	10	3.0±2.2	-4.9±3.5
終了時	192	2.3±2.6	-4.2±2.6	66	1.6±1.8	-3.5±1.9	26	2.2±2.4	-3.6±2.1	17	2.5±2.1	-4.2±3.0

平均値±標準偏差、—: 該当なし

a) 肩関節 9 部位、肘関節 3 部位、股関節 2 部位、足関節 1 部位、胸椎 1 部位、母趾関節 1 部位 (計 17 部位)

以上より、本剤の OA に対する有効性は示されたと考える。

機構は、以下のように考える。

膝 OA 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (03-OA01 試験) において、主要評価項目として設定された VAS (椅子から立ち上がる時の膝の痛み) について、FP 貼付剤に対する本剤 40mg の優越性が検証され、国内後期第Ⅱ相試験② (02-OA03 試験) では、基剤群と本剤 40mg 群の対比較において、統計学的に有意な差が認められたこと、VAS (歩行時の膝の痛み) 等においても 03-OA01 試験及び 02-OA03 試験において本剤 40mg 群では FP 貼付剤群及び基剤群を上回る傾向が認められていることから、本剤の膝 OA に対する有効性は示されたと考える。また、本薬に含有される成分は消炎鎮痛剤として OA に対して長年の使用経験がある FP の活性本体である (S) -エナンチオマーであり (「3. 非臨床に関する資料 (i) 薬理試験成績の概要」の項参照)、既承認の FP 貼付剤と比較して高い組織移行性も認められていること (「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照) 等も踏まえると、膝以外の部位の OA に対する本剤の有効性は期待できると判断した。臨床試験で用いた基剤にはハッカ油 36.2mg が含有されており、02-OA03 試験の結果より、ハッカ油に対する本薬 40mg の上乘せ効果が確認されたものと考えられる。

(2) 安全性について

申請者は、膝 OA 患者を対象 (2 週間貼付) の国内第Ⅱ相試験 (641 試験、02-OA02 試験、02-OA03 試験) 及び国内第Ⅲ相試験 (03-OA01 試験) の 4 試験の併合解析 (以下、「2 週間試験 (OA) 」) 及び OA 患者を対象とした長期投与試験等の成績より、本剤の安全性について、以下のように説明している。

2 週間試験 (OA) における、有害事象の発現状況は、表 20 のとおりであり、長期投与試験については、表 16 のとおりであった (「<提出された資料の概略> (6) 長期投与試験」の項参照)。また、実施された █████ を有する患者を対象とした国内第 █████ 相試験 (SFPP-████-████01 試験)³³ における有害事象の発現状況は、表 21 のとおりであった。いずれの試験でも死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、2 週間試験 (OA) で 5 例 (足関節部骨折、回転性めまい、回転性めまい/頭蓋骨骨折/くも膜下出血、メレナ、上腕骨骨折各 1 例)、長期投与試験で 8 例 (出血性胃潰瘍、乳癌、頭位性回転性めまい、下部消化管出血、結腸癌、恥骨骨折、リンパ腫、腎盂腎炎各 1 例) に認められ、転帰は回復又は軽減であった。

³³ █████ を有する患者を対象に、本剤 40mg を 1 日 1 回、2 週間貼付することとされた、FP 貼付剤を対照とした無作為化並行群間比較試験

中止に至った有害事象について、2週間試験（OA）及び長期投与試験ともに、貼付部位皮膚炎等の貼付部位における有害事象によるものが多かった。

2週間試験（OA）においては、本剤でFP貼付剤よりも有害事象の発現率が高い傾向が認められ、主に貼付部位の有害事象（本剤20mg以下9.4%<62/638例>、40mg11.1%<61/552例>、FP貼付剤1.6%<5/317例>、基剤9.9%<29/292例>）及び消化管障害（胃腸障害SOC）（本剤20mg以下1.7%<11/638例>、40mg2.0%<11/552例>、FP貼付剤0.9%<3/317例>、基剤1.4%<4/292例>）の発現によるものと考えられた。本剤の有害事象の発現率について、明らかな用量反応関係は認められなかった。

長期投与試験では、本剤を貼付した201例のうち、本剤を52週間以上貼付した被験者は、本剤40mg投与例81.2%（82/101例）、80mg投与例79.0%（79/100例）であり、貼付期間の中央値〔範囲〕は、本剤40mg投与例51.9〔4.9,54.0〕週、80mg投与例51.9〔1.6,54.0〕週であった。長期投与試験における投与期間別の貼付部位及び貼付部位以外の有害事象の発現状況は、表22のとおりであり、貼付部位の有害事象は貼付4～8週後の発現率が他の時期よりも高く、また貼付12週後までに約半数の事象の発現が認められた。貼付部位以外の有害事象は、本剤40mg投与例及び80mg投与例ともに、特定の有害事象が特定の時期に発現する傾向は認められなかった。

また、2週間試験（OA）及び長期投与試験の年齢別の部分集団解析（65歳未満、65歳以上）において、長期投与試験の貼付部位の有害事象発現率は、65歳未満41.1%（46/112部位）、65歳以上51.3%（97/189部位）であり、65歳以上の集団で高い傾向が認められた。また、高齢者は加齢に伴い代謝・排泄等の身体機能が低下しており、副作用が発現しやすいと考えられることから、観察を十分に行い、慎重に投与する必要があると考える。

表20 2週間試験（OA）における有害事象の発現状況

	基剤 (292例)	本剤20mg以下 (638例)	本剤40mg (552例)	FP貼付剤 (317例)
有害事象	66 (22.6)	127 (19.9)	102 (18.5)	38 (12.0)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	1	3	1
中止に至った有害事象	12	13	13	2
副作用	38 (13.0)	80 (12.5)	82 (14.9)	12 (3.8)
いずれかの群で2%以上に発現が認められた有害事象				
適用部位皮膚炎	11 (3.8)	25 (3.9)	25 (4.5)	2 (0.6)
適用部位紅斑	12 (4.1)	17 (2.7)	15 (2.7)	0
血中尿素増加	4 (1.4)	8 (1.3)	11 (2.0)	3 (0.9)

例数 (%)

表21 SFPP-01試験における有害事象の発現状況

	本剤40mg群 (41例)	FP貼付剤群 (41例)
有害事象	9 (22.0)	4 (9.8)
死亡に至った有害事象	0	0
重篤な有害事象	0	0
中止に至った有害事象	2	0
副作用	7 (17.1)	3 (7.3)
いずれかの群で2例以上に発現が認められた有害事象		
適用部位そう痒感	3 (7.3)	0

例数 (%)

表 22 長期投与試験における有害事象の時期別の発現状況

投与期間 (週)			～2	～4	～8	～12	～16	～20	～24
貼付部位における有害事象	貼付部位	部位数	301	299	298	291	282	271	267
		部位 (%)	11 (3.7)	18 (6.0)	40 (13.4)	21 (7.2)	17 (6.0)	14 (5.2)	9 (3.4)
貼付部位以外の有害事象	本剤 40mg 投与例	例数	101	101	100	97	95	92	90
		例数 (%)	15 (14.9)	18 (17.8)	34 (34.0)	19 (19.6)	22 (23.2)	17 (18.5)	16 (17.8)
	本剤 80mg 投与例	例数	100	99	99	97	94	90	89
		例数 (%)	18 (18.0)	18 (18.2)	24 (24.2)	17 (17.5)	14 (14.9)	12 (13.3)	14 (15.7)
投与期間 (週)			～28	～32	～36	～40	～44	～48	～52
貼付部位における有害事象	貼付部位	部位数	258	250	250	249	245	245	238
		部位 (%)	20 (7.8)	9 (3.6)	10 (4.0)	5 (2.0)	6 (2.4)	3 (1.2)	1 (0.4)
貼付部位以外の有害事象	本剤 40mg 投与例	例数	90	85	85	84	84	84	82
		例数 (%)	18 (20.0)	12 (14.1)	11 (12.9)	9 (10.7)	11 (13.1)	10 (11.9)	5 (6.1)
	本剤 80mg 投与例	例数	84	83	83	83	81	81	79
		例数 (%)	13 (15.5)	12 (14.5)	15 (18.1)	15 (18.1)	11 (13.6)	12 (14.8)	6 (7.6)

1) 消化管障害

申請者は、消化管障害に関連する有害事象について、以下のように説明している。

NSAIDs のシクロオキシゲナーゼ (以下、「COX」) 阻害作用による胃粘膜保護作用や胃酸分泌抑制作用等を有する PG 合成阻害や胃粘膜細胞への直接刺激等により、投与時のリスクの一つとして、消化管障害が知られている。

2 週間試験 (OA) 及び長期投与試験における消化管障害 (胃腸障害 SOC) の発現状況は表 23 及び表 24 のとおりであった。認められた事象の多くは軽度の事象であり、中等度の事象は腹部不快感、嘔吐、下部消化管出血各 1 例、高度の事象は、メレナ、出血性胃潰瘍各 1 例であった。重篤な有害事象は、メレナ³⁴、出血性胃潰瘍³⁵、下部消化管出血³⁶各 1 例であった。消化器の潰瘍等に関する有害事象³⁷の発現率は、2 週間試験 (OA) では本剤 20mg 以下 0.3% (2/638 例)、40mg 1.1% (6/552 例)、基剤 0.3% (1/292 例)、FP 貼付剤 0%、長期投与試験では本剤 40mg 投与例 6.9% (7/101 例)、80mg 投与例 9.0% (9/100 例) に認められた。

消化管障害の単位時間当たりの発現件数 (件/人年) は、長期投与試験で本剤 40mg 投与例 0.33、80mg 投与例 0.39 であり、また、長期投与試験で認められた消化管障害の有害事象の発現時期に一定の傾向は認められず、投与期間の長期化により発現率が増加する傾向は認められなかった。

2 週間試験 (OA) における消化管障害の発現率は、FP 貼付剤群と比較して、本剤 40mg 群で高い傾向が認められた。FP 経口剤 (販売名: 「フロベン錠 40」) の承認時までの胃腸系副作用は 2405 例において 218 件認められ (フロベン錠 40, 同顆粒 8%. 医薬品インタビューフォーム, 2012 年 5 月改訂)、FP-ax 静注剤 (販売名: 「ロピオン静注 50 mg」) の承認時までの消化器障害の発現率は 1.0% (13/1300 例) (ロピオン静注 50mg. 医薬品インタビューフォーム, 2012 年 5 月改訂) であり、既承認の FP 経口剤、FP-ax 静注剤を大きく上回る傾向は認められなかった。

³⁴ 発現時期から他院にて実施された下部内視鏡検査時の生検によるものと考えられた。

³⁵ 萎縮性胃炎の合併、ヘリコバクター・ピロリ菌陽性例であったが、本剤との因果関係ありと判定された。

³⁶ 上部及び下部内視鏡検査にて明らかな粘膜障害は認められなかった。

³⁷ 消化管の穿孔、潰瘍、出血あるいは閉塞 (SMQ)

表 23 2 週間試験 (OA) における消化管障害の発現状況

	基剤 (292 例)	本剤 20mg 以下 (638 例)	本剤 40mg (552 例)	FP 貼付剤 (317 例)
消化管障害	4 (1.4)	11 (1.7)	11 (2.0)	3 (0.9)
腹部不快感	0	1 (0.2)	4 (0.7)	0
便秘	0	0	2 (0.4)	1 (0.3)
下痢	0	2 (0.3)	2 (0.4)	1 (0.3)
口内炎	1 (0.3)	2 (0.3)	0	1 (0.3)
消化不良	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
腹部膨満	0	1 (0.2)	0	0
メレナ	0	0	1 (0.2)	0
嘔吐	0	0	1 (0.2)	0
心窩部不快感	0	0	1 (0.2)	0
腹痛	1 (0.3)	0	0	0
腸炎	1 (0.3)	0	0	0
おくび	1 (0.3)	0	0	0
胃潰瘍	0	1 (0.2)	0	0
歯肉痛	0	1 (0.2)	0	0
悪心	0	1 (0.2)	0	0
歯痛	0	1 (0.2)	0	0

例数 (%)

表 24 長期投与試験における消化管障害の発現状況

	本剤 40mg 投与例 (101 例)	本剤 80mg 投与例 (100 例)
消化管障害	21 (20.8)	23 (23.0)
腹部不快感	6 (5.9)	6 (6.0)
腹痛	1 (1.0)	0
上腹部痛	2 (2.0)	2 (2.0)
便秘	3 (3.0)	2 (2.0)
齲歯	1 (1.0)	1 (1.0)
下痢	4 (4.0)	2 (2.0)
十二指腸潰瘍	0	1 (1.0)
消化不良	0	2 (2.0)
胃潰瘍	0	1 (1.0)
出血性胃潰瘍	1 (1.0)	0
胃炎	2 (2.0)	5 (5.0)
びらん性胃炎	0	1 (1.0)
胃食道逆流性疾患	0	2 (2.0)
痔核	0	1 (1.0)
悪心	1 (1.0)	0
食道炎	1 (1.0)	0
歯周病	1 (1.0)	0
口内炎	3 (3.0)	2 (2.0)
歯痛	1 (1.0)	0
下部消化管出血	0	1 (1.0)

例数 (%)

機構は、以下のように考える。

2 週間試験 (OA) における消化管障害発現率は本剤 40mg で最も高く、長期投与試験における消化管障害の発現率は、40mg 投与例よりも 80mg 投与例で高い傾向が示されていること、臨床試験において重篤な消化管障害の発現も認められたことから、本剤の使用にあたっては、消化管障害の発現に留意する必要があると考える。さらに、既承認の FP 貼付剤投与時と比較して、本剤投与時において消化管障害の発現率が高い傾向が認められたこと、本剤 80mg 投与時の全身暴露は、消化管障害の発現が知られている FP 経口剤及び FP-ax 静注剤と同程度であること (「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照) を踏まえると、本剤は既承認の FP 経口剤や FP-ax 静注剤と同程度の安全性のリスクを有する可能性があると考えられることから、消化管障害に対して、本剤についても既承認の FP 経口剤及び FP-ax 静注剤と同様の注意喚起を行う必要があると考える。また、OA 患者に対しては長期の使用及び高齢の患者におけ

る使用も想定されることから、製造販売後調査において、長期投与時も含めた使用実態下での消化管障害の発現状況等について、引き続き検討する必要があると考える。

2) 腎機能障害について

申請者は、腎機能障害について、以下のように説明している。

NSAIDs の COX 阻害作用により、腎臓において Na 再吸収等に影響する PG 合成阻害により、投与時のリスクの一つとして、腎機能に影響することが知られており、FP を含む NSAIDs 経口剤、静注剤では、臨床検査値異常に加え、急性腎不全、乏尿、排尿回数減少等の副作用が報告されている。

2 週間試験 (OA) 及び長期投与試験における腎機能関連有害事象³⁸の発現状況は表 25 及び表 26 のとおりであった。認められた事象は、全て軽度の臨床検査値異常であり、腎機能関連の重篤な有害事象は認められなかった。

長期投与試験において、本剤 40mg 投与例では投与 52 週後 ($73.2 \pm 13.7 \text{ mL/min/1.73m}^2$) に、80mg 投与例では投与 44 週後 ($70.6 \pm 15.0 \text{ mL/min/1.73m}^2$) 及び投与 52 週後 ($70.6 \pm 14.2 \text{ mL/min/1.73m}^2$) に投与開始時 (76.0 ± 15.0 及び $73.4 \pm 17.5 \text{ mL/min/1.73m}^2$) と比較して、推算糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate、以下「eGFR」) の低下が認められたが、変化は小さく、52 週間の貼付では大きな問題はないと考えられた。投与 52 週後の eGFR が貼付開始時と比較して 25%以上低下した被験者が 2 例認められ、1 例は貼付開始時の値のみが一過性に高く、その後は観察期開始時の値と同程度で推移した。残りの 1 例は腎盂腎炎の発現 (投与 44 週後) に伴った低下と考えられ、治療に伴い 48 週後、52 週後は回復傾向が認められたため、52 週後以降の追跡検査は実施されず、52 週後の時点では未回復であった。

また、本剤の臨床試験で認められた腎機能関連の副作用は、全て軽度の臨床検査値異常であり、既承認の NSAIDs 貼付剤使用時の知見と大きく異なる事象は認められなかった。

これまでに実施された臨床試験において、本剤 2 枚までの貼付において、臨床上問題となる腎機能関連有害事象の発現は認められなかったものの、本剤 80mg 投与時の全身暴露は FP 経口剤及び FP-ax 静注剤と同程度になることを踏まえると (「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照)、既承認の FP 経口剤及び FP-ax 静注剤と同程度の腎機能障害発現リスクを有する可能性はあり、重篤な腎機能関連有害事象等の発現について、留意する必要があると考える。

表 25 2 週間試験 (OA) における腎機能関連有害事象の発現状況

	基剤 (292 例)	本剤 20mg 以下 (638 例)	本剤 40mg (552 例)	FP 貼付剤 (317 例)
腎機能関連有害事象	11 (3.8)	14 (2.2)	15 (2.7)	7 (2.2)
血中尿素増加	4 (1.4)	8 (1.3)	11 (2.0)	3 (0.9)
血中クレアチニン増加	1 (0.3)	1 (0.2)	6 (1.1)	0
尿中血陽性	4 (1.4)	3 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.3)
尿中蛋白陽性	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.6)
血中カリウム増加	3 (1.0)	3 (0.5)	0	1 (0.3)

例数 (%)

³⁸ 急性腎不全 (SMQ)、慢性腎臓病 (SMQ) 及び尿中血陽性 (PT)

表 26 長期投与試験における腎機能関連有害事象の発現状況

	本剤 40mg 投与例 (101 例)	本剤 80mg 投与例 (100 例)
腎機能関連有害事象	4 (4.0)	8 (8.0)
尿中血陽性	3 (3.0)	2 (2.0)
血中尿素増加	1 (1.0)	3 (3.0)
血中クレアチニン増加	1 (1.0)	2 (2.0)
血中カリウム増加	0	2 (2.0)
尿中蛋白陽性	0	2 (2.0)

例数 (%)

機構は、以下のように考える。

既承認の NSAIDs 経口剤及び静注剤では重篤な腎機能関連有害事象の発現が報告されていること、本剤 80mg 投与時の全身暴露量は FP 経口剤及び FP-ax 静注剤と同程度になること（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）を踏まえると、本剤は既承認の FP 経口剤及び FP-ax 静注剤と同程度の腎機能関連有害事象の発現リスクを有する可能性がある。したがって、既承認の FP 経口剤及び FP-ax 静注剤と同様に、腎機能障害患者に対する注意喚起等を行う必要があると考える。また、OA 患者に対しては長期の使用及び高齢の患者における使用も想定されることから、製造販売後調査において、長期投与時も含めた使用実態下での発現状況等について更に検討する必要があると考える。

3) 心血管系障害について

申請者は、心血管系障害に関連する有害事象について、以下のように説明している。

NSAIDs 投与時のリスクの一つとして、近年、心血管系の有害事象の発現が報告されている (Bhala N et al, *Lancet*. 382: 769-779, 2013、Food and Drug Administration. *Drug Safety Communications*. July 9, 2015、European Medicines Agency. *Assessment report*. Oct 18, 2012 等)。

2 週間試験 (OA) 及び長期投与試験における心血管系関連有害事象³⁹の発現率は、表 27 及び表 28 のとおりであり、重度又は重篤な有害事象は認められなかった。長期投与試験において 80mg 投与例で認められた心拍数増加は中等度と判定されたが、その他の有害事象はいずれも軽度であった。2 週間試験 (OA) において 20mg 以下で認められた動悸 (軽度) 1 例を除き、いずれも本剤との因果関係は否定された。

また、長期投与試験における心血管系関連有害事象の発現率は、NSAIDs 非併用例 (本剤 40mg 投与例 0%、80mg 投与例 1.8% <1 例>) と比較し、NSAIDs 併用例 (本剤 40mg 投与例 9.3% <4 例>、80mg 投与例 9.3% <4 例>) において発現率が高い傾向が認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。

既承認の NSAIDs 貼付剤では、動悸に加えて浮腫 (顔面、手) が報告されており、FP を含む NSAIDs 経口剤、静注剤では、動悸に加え、不整脈、狭心症様発作、心悸亢進、血圧上昇、血圧降下等の副作用も報告されている。

NSAIDs の用量依存的に心血管系関連有害事象のリスクが上昇する可能性を示す知見があること、及び本剤 2 枚貼付時の全身暴露量は FP 経口剤及び FP-ax 静注剤と同程度になること（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）を踏まえると、本剤は FP を含む NSAIDs 経口剤及び静注剤と同程度の心血管系関連有害事象の発現リスクを有する可能性はあると考える。また、本剤の有効成分のラセミ体である FP について、心血管系関連有害事象の発現リスクを示唆する報告がある (Bavry AA et al. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 7: 603-610, 2014、Shau WY et al. *BMC Cardiovasc Diord*. 12: 4, 2012) もの、FP の心血管

³⁹ 心不全 (SMQ)、虚血性心疾患 (SMQ)、不整脈 (SMQ)

系の有害事象の発現リスクが他の NSAIDs を上回る可能性を示唆する報告はないことを踏まえ、FP の経口剤及び FP-ax 静注剤と同様の注意喚起を行うことを予定している。

表 27 2 週間試験 (OA) における心血管系に関する有害事象の発現状況

	基剤 (292 例)	本剤 20mg 以下 (638 例)	本剤 40mg (552 例)	FP 貼付剤 (317 例)
心血管系に関する有害事象	0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)
動悸	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
心房細動	0	0	0	1 (0.3)

例数 (%)

表 28 長期投与試験における心血管系に関する有害事象の発現状況

	本剤 40mg 投与例 (101 例)	本剤 80mg 投与例 (100 例)
心血管系に関する有害事象	4 (4.0)	5 (5.0)
動悸	0	2 (2.0)
末梢性浮腫	2 (2.0)	0
うっ血性心不全	1 (1.0)	0
期外収縮	1 (1.0)	0
心筋虚血	1 (1.0)	0
狭心症	0	1 (1.0)
心房細動	0	1 (1.0)
心拍数増加	0	1 (1.0)
心電図異常 Q 波	0	1 (1.0)

例数 (%)

機構は、以下のように考える。

本剤 80mg 投与時 (本剤 2 枚貼付時) の全身暴露量は FP 経口剤及び FP-ax 静注剤の投与時と同程度になること (「4. 臨床に関する資料 (ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照) を踏まえると、本剤は FP を含む既承認の NSAIDs 経口剤や静注剤と同様に心血管系関連有害事象の発現リスクを有する可能性がある。しかしながら、これまでに実施された臨床試験において、本剤 2 枚までの貼付において臨床上問題となる事象の発現は認められなかったこと、FP については長年の使用経験があり、これまで他の NSAIDs と比較して心血管系の有害事象のリスクが高いことを示唆する情報は得られていないことも踏まえると、現時点では、FP の経口剤及び FP-ax 静注剤と同様に、心機能障害患者に対する注意喚起等を行うとの申請者の説明は許容可能と考える。また、貼付剤では同時に複数枚数の使用が想定されることから、1 回貼付枚数や他の NSAIDs との併用に関して注意喚起が必要と考える。OA 患者に対しては長期の使用及び心血管系有害事象の発現リスクが高い高齢の患者等での使用が想定されることを踏まえ、本剤の心血管系の有害事象の発現リスクについては、製造販売後調査において更に検討する必要がある、国内外を問わず NSAIDs の心血管リスクについて新たな知見が得られた場合には、得られた情報を速やかに医療現場等に提供する必要がある。

4) 貼付部位の有害事象

申請者は、貼付部位に認められた有害事象について、以下のように説明した。

2 週間試験 (OA) 及び長期投与試験において、貼付部位に認められた主な有害事象は表 29 及び表 30 のとおりであり、ほとんどの事象で治験薬との因果関係は否定されなかった。

長期投与試験において、時期別の発現状況は、表 22 のとおりであり、投与 52 週後までに発現した 141 部位のうち投与 12 週後までに 77 件が発現し、投与 8 週後までに 34 件であり、投与期間に伴い発現率

が高くなる傾向は認められなかった。貼付部位別の有害事象発現率⁴⁰は35.3～50.0%であり、評価部位による大きな違いは認められなかった。

2週間試験(OA)において、基剤、本剤20mg以下及び40mg投与時の有害事象発現率は、FP貼付剤と比較して高かったが、テープ剤とパップ剤の剤形の違いから剥離力が異なることにより、物理的刺激的の強いテープ剤の貼付と剥離を繰り返すことによる皮膚へのダメージによるものと考えた。本剤40mg投与時の有害事象発現率は基剤と同程度であったこと、明らかな用量反応関係は認められなかったことから、本剤に含有される成分であるエスフルルビプロフェンよりも、貼付と剥離を繰り返すことによる皮膚へのダメージが皮膚症状に関連する有害事象の主な要因と考えられた。

本剤で認められた事象の多くが軽度の事象であり、中等度の事象は、2週間試験(OA)では本剤40mgで適用部位皮膚炎0.7%(4/552例)、長期投与試験では適用部位皮膚炎4.3%(13/301部位)及び適用部位紅斑0.7%(2/301部位)に認められ、高度または重篤と判定された事象は認められなかった。2週間試験(OA)及び長期投与試験のいずれにおいても、多くの事象は、投与期間中又は投与終了後2週間以内に回復し、2週間試験(OA)の本剤投与例で、持続期間が4週超の事象は認められなかったものの、長期投与試験における18/143部位の有害事象の持続期間は4週超であった。また、長期投与試験における有害事象(143部位)のうち、80部位で継続、13部位で中止、67部位で休薬され、休薬後再貼付した48部位のうち、17部位に再発が認められたものの、再発時に程度の悪化が認められた事象は1部位のみであった。

表 29 2週間試験(OA)における貼付部位の有害事象の発現状況

	基剤 (292例)	本剤20mg以下 (638例)	本剤40mg (552例)	FP貼付剤 (317例)
貼付部位の有害事象	29 (9.9)	60 (9.4)	61 (11.1)	5 (1.6)
適用部位皮膚炎	11 (3.8)	25 (3.9)	25 (4.5)	2 (0.6)
適用部位紅斑	12 (4.1)	17 (2.7)	15 (2.7)	0
適用部位そう痒感	4 (1.4)	7 (1.1)	9 (1.6)	1 (0.3)
適用部位湿疹	1 (0.3)	1 (0.2)	8 (1.4)	1 (0.3)
適用部位発疹	1 (0.3)	9 (1.4)	7 (1.3)	1 (0.3)
適用部位内出血	1 (0.3)	1 (0.2)	1 (0.2)	0
適用部位出血	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0
発疹	0	0	1 (0.2)	0
適用部位刺激感	0	1 (0.2)	0	0
適用部位熱感	1 (0.3)	0	0	0

例数 (%)

表 30 長期投与試験における貼付部位の有害事象の発現状況

	本剤40mg投与例 (101例)	本剤80mg投与例 (100例)	本剤40mg/部位 (301部位)
貼付部位の有害事象	55 (54.5)	46 (46.0)	143 (47.5)
適用部位皮膚炎	34 (33.7)	27 (27.0)	88 (29.2)
適用部位湿疹	12 (11.9)	11 (11.0)	32 (10.6)
適用部位紅斑	5 (5.0)	7 (7.0)	17 (5.6)
適用部位そう痒感	9 (8.9)	1 (1.0)	10 (3.3)
適用部位蕁麻疹	3 (3.0)	0	3 (1.0)
適用部位変色	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (1.0)
食物アレルギー	0	1 (1.0)	2 (0.7)
単純ヘルペス	0	1 (1.0)	2 (0.7)
適用部位びらん	1 (1.0)	0	1 (0.3)
擦過傷	1 (1.0)	0	1 (0.3)
接触性皮膚炎	1 (1.0)	0	1 (0.3)

例数又は部位数 (%)

⁴⁰ 膝関節、腰椎、頸椎、その他(肩関節、肘関節、股関節、足関節、胸椎、母趾関節)別に部位ごとの発現件数で集計。

機構は、以下のように考える。

貼付部位に認められた皮膚症状については、多くが軽度の事象であり、概ね貼付終了後早期に回復していること、貼付継続又は再貼付が可能であったこと等から、管理可能な事象であると考え。しかし、本剤における貼付部位の有害事象発現率は FP 貼付剤と比較して高く、既承認の貼付剤よりも貼付部位における皮膚症状の発現リスクが高い可能性が考えられることから、本剤投与時には貼付部位の有害事象の発現に十分に注意し、発現時には症状に応じて休薬等の適切な処置が行われるよう注意喚起する必要があると考える。また、使用実態下での貼付部位の有害事象の発現状況等について、製造販売後調査で引き続き確認する必要があると考える。

5) 光線過敏症について

申請者は、本剤貼付による光線過敏症の可能性について、以下のように説明している。

一部の NSAIDs 貼付剤では重篤な光線過敏症が発現することが知られており（「接触皮膚炎診療ガイドライン」、高山かおる他. *日本皮膚科学会雑誌* 119: 1757-1793, 2009）、光アレルギー反応にはベンゾフェノン構造が関与することが知られている（Bagheri H et al. *Drug Saf.* 22: 339-349, 2000）。

本剤の成分及び添加剤はいずれもベンゾフェノン構造を有しておらず、動物及び細胞を用いた毒性試験において、本剤については光毒性及び光感作性を示唆する変化は認められていない（「3. 非臨床に関する資料（iii）毒性試験成績の概要＜提出された資料の概略＞（7）その他の毒性試験」の項参照）。また、これまでの本剤の臨床試験において、被験者に対して戸外の活動を避けることや日常の外出時に本剤貼付部を衣服やサポーター等で遮光すること等の注意喚起は実施していないが、貼付部位における光線過敏症は認められなかった。また、臨床試験における貼付部位以外の皮膚障害の有害事象発現率は、2週間試験（OA）では、本剤 20mg 以下 1.3%（8/638 例）、40mg 0.5%（3/552 例）、FP 貼付剤 0.9%（3/317 例）、基剤 1.4%（4/292 例）、長期投与試験では、本剤 40mg 投与例 8.9%（9/101 例）、80mg 投与例 14.0%（14/100 例）であり、長期投与試験の本剤 80mg 投与例において光線過敏性反応が 1 例に認められたが、日焼けに起因する事象であると判断され、本剤との因果関係は否定された。

以上より、本剤の光線過敏症への懸念は示唆されておらず、特段の注意喚起の必要はないと考える。

機構は、現時点で本剤の使用による光線過敏症の発現リスクは示唆されていないと考えるが、長期投与時を含む臨床試験における検討例数は限られていること、また本剤を露光部に貼付した被験者数は限られていること、臨床試験において蕁麻疹、紅斑等の貼付部位で認められた有害事象に光線過敏症が関与している可能性は否定できないと考えることから、本剤の使用による光線過敏症の発現リスクについて、製造販売後調査等において更に検討する必要があると考える。

6) NSAIDs 併用時の安全性について

申請者は、本剤と NSAIDs 併用時の安全性について、以下のように説明している。

長期投与試験において、NSAIDs 経口剤、静注剤又は坐剤は、頭痛、歯痛、月経痛等の治療目的に限り、連続 14 日以内の使用を可能と設定しており、NSAIDs（局所皮膚適用製剤を除く）使用有無別の有害事象発現状況は表 31 のとおりであった。有害事象の発現率は、NSAIDs 非併用例と比較して、NSAIDs 併用例（各被験者における総投与日数平均値：40mg 投与例 10.6±9.4 日、80mg 投与例 8.3±9.2 日、合計 9.5±9.3 日）で高い傾向が認められ、NSAIDs 併用例において、消化管障害、消化器潰瘍、心血管系関連有害事象等の有害事象の発現率が高い傾向が認められた。

臨床試験における、本剤と他の NSAIDs との短期間併用投与時の安全性について、臨床上問題となる

事象は認められていないものの、本剤2枚貼付時の全身暴露量はFP貼付剤を上回り、FP経口剤及びFP-ax静注剤と同程度になることが示唆されたことを踏まえると、外用剤以外の全身投与を目的とするNSAIDs製剤との併用は避けるように注意喚起を行う。

表31 長期投与試験におけるNSAIDs併用の有無による有害事象の発現状況

	NSAIDs併用あり		NSAIDs併用なし	
	本剤40mg (43例)	本剤80mg (43例)	本剤40mg (58例)	本剤80mg (57例)
有害事象	43 (100.0)	42 (97.7)	50 (86.2)	53 (93.0)
重篤な有害事象	0	2 (4.7)	3 (5.2)	3 (5.3)
中止に至った有害事象	2 (4.7)	2 (4.7)	6 (10.3)	5 (8.8)
副作用	23 (53.5)	26 (60.5)	32 (55.2)	26 (45.6)
貼付部位の有害事象	23 (53.5)	24 (55.8)	32 (55.2)	22 (38.6)
消化管障害	12 (27.9)	9 (20.9)	9 (15.5)	14 (24.6)
消化器の潰瘍等に関する事象	4 (9.3)	5 (11.6)	3 (5.2)	4 (7.0)
腎機能に関する事象	1 (2.3)	5 (11.6)	3 (5.2)	3 (5.3)
心血管系に関する事象	4 (9.3)	4 (9.3)	0	1 (1.8)

例数 (%)

機構は、本剤2枚貼付時の全身暴露量はFP貼付剤を上回り、FP経口剤及びFP-ax静注剤と同程度になること（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）を踏まえると、全身投与用NSAIDs製剤との併用により、NSAIDs投与により想定される有害事象の発現リスクが増加する可能性が考えられることから、本剤投与時は全身投与用NSAIDs製剤との併用は避けるよう注意喚起する必要があると考える。

(3) 効能・効果について

機構は、「(1) 有効性について」及び「(2) 安全性について」の項等における検討を踏まえ、本剤の効能・効果について、本剤の有効成分は既承認のFP貼付剤の活性本体であり、FP貼付剤における効能・効果の表記内容等も踏まえ、「変形性関節症における鎮痛・消炎」と設定することが適切と判断した。

(4) 用法・用量について

申請者は、申請用法・用量について、以下のように説明している。

膝OA患者を対象とした国内後期第II相試験②(02-OA03試験)において、本剤10mg、20mg、40mgの用量反応関係を検討し、有効性の主要評価項目であるVAS(椅子から立ち上がる時の膝の痛み)の変化量(基剤群との群間差)は本剤40mgで最も大きく、基剤群との対比較において統計学的に有意な差が認められ(p=0.001、ベースライン値及び投与群を説明変数とした共分散分析モデル)、国内第III相試験(03-OA01試験)において、FP貼付剤に対する本剤40mgの優越性が検証された。健康成人を対象とした臨床試験において、本剤40及び80mg(40mg製剤を2枚)を貼付したとき、24時間単回貼付時の血漿中未変化体濃度は貼付24時間後まで持続的な推移を示した。また、本剤2枚貼付時の全身暴露量はFP貼付剤を上回り、FP経口剤及びFP-ax静注剤の投与時と同程度になることから、OA患者を対象とした臨床試験では1回の最大貼付枚数を2枚までに制限し、本剤40mgを1日1回2枚までの貼付において、安全性に臨床上的大きな問題は認められなかった。

以上より、1枚当たり本薬40mgを含有する本剤の用法・用量は、「1日1回、患部に貼付する。1日2枚を超えないこと。」と設定し、用法・用量に関連する使用上の注意に、本剤2枚貼付時の全身暴露量がFP経口剤の通常用量投与時と同程度に達すること、臨床試験における検討が1日2枚までであることから、1日貼付枚数は2枚を超えない旨を注意喚起する。

機構は、「(1) 有効性について」及び「(2) 安全性について」の項等における検討を踏まえ、1枚当たりエスフルルビプロフェンとして40mgを含有する本剤の用法・用量を、1日1回、患部に貼付すること、また1回当たりの貼付枚数を2枚までに制限することは適切であると考え。ただし、本剤40mgを2枚反復貼付時の全身暴露量がFP経口剤及びFP-ax静注剤と同程度になることから（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）、本剤の使用にあたっては、1回貼付枚数及びNSAIDs製剤との併用等に係る適正使用が遵守されるよう医療現場及び患者に対して適切に注意喚起する必要があると考える。

(5) 本剤の臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

OAの治療の中心は保存的療法による症状の進行遅延と症状の軽減であり、保存的療法には非薬物療法（運動療法、減量、患者教育等）と薬物療法があり、薬物療法では主にNSAIDsが用いられている（織田弘美他 編. 整形外科クルズス 改訂第4版. 南江堂. 334-337, 2003）。「変形性膝関節症の管理に関するOARSI勧告 OARSIによるエビデンスに基づくエキスパートコンセンサスガイドライン（日本整形外科学会変形性膝関節症診療ガイドライン策定委員会による適合化終了版）」（以下、「膝OA診療ガイドライン」）（日本整形外科学会変形性膝関節症診療ガイドライン策定委員会, 2015年4月）において、NSAIDs経口剤は、推奨度A（行うように強く推奨する）とされ、膝OA患者の疼痛緩和に有効であるとのエビデンスを有しているものの、消化管障害のリスクが高いとされている。NSAIDs外用剤は、推奨度B（行うよう推奨する）とされ、NSAIDs外用剤の疼痛緩和に関する有効性は治療開始2週間以内においてのみ認められるが、治療開始第1週までの効果はNSAIDs経口剤に比べて劣ることが示されており、膝OA診療ガイドラインにおけるNSAIDs外用剤の位置付けは、NSAIDs経口剤の追加又は代替薬とされている。

本剤を膝OA患者の膝に貼付した時、滑膜、関節液及び血漿中の未変化体濃度はラセミ体のFP貼付剤投与時の未変化体濃度と比較して高かった（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要<提出された資料の概略> (1) 薬物動態試験 4) 組織移行性試験」の項参照）。また、本剤2枚貼付時の未変化体の全身暴露量はFP経口剤及びFP-ax静注剤投与時の未変化体の推定値と同程度であった（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）が、OA患者を対象とした長期投与試験（SFPP-03-OA02試験）において、多くの被験者で、本剤単独貼付にて、52週まで治療継続が可能であり、2枚までの貼付において安全性上の大きな問題は認められなかった。ただし、本剤貼付時の全身暴露量が高くなることを踏まえ、1回の最大貼付枚数を2枚までとすることを遵守するとともに、NSAIDs経口剤及び静注剤と同様の注意喚起が必要と考える。

以上より、本剤は既承認のNSAIDs貼付剤と比較して効果が高い貼付剤であることから、OA治療における新たな位置付けの薬剤になると考える。

機構は、以下のように考える。

膝OA診療ガイドラインでは、NSAIDs経口剤の使用が最も推奨され、NSAIDs外用剤はNSAIDs経口剤の追加又は代替薬として位置付けられている。現時点では、本剤とNSAIDs経口剤との比較試験は実施されていないことから、OA治療における本剤とNSAIDs経口剤との臨床的位置付けは今後の検討課題であるものの、「(1) 有効性について」及び「(2) 安全性について」の項等における検討から、国内第Ⅲ相試験（03-OA01試験）において、FP貼付剤に対する本剤40mgの優越性が検証されていることを踏まえれば、本剤はOA治療におけるNSAIDs外用剤としての治療の選択肢の一つになると考え

る。ただし、FP 貼付剤より消化管障害の発現が高い可能性が示唆されていること、本剤 2 枚貼付時の全身暴露量は FP 貼付剤を上回り、FP 経口剤及び FP-ax 静注剤の投与時と同程度になることが示唆されたことを踏まえると、既承認の NSAIDs 経口剤と同程度の安全性リスクを有する可能性があることから、本剤は NSAIDs 経口剤の追加薬として使用することは避ける必要があり、かつ 1 回貼付枚数及び NSAIDs 経口剤との併用等に係る適正使用が遵守されることが重要であり、添付文書、本剤の内袋、及び患者用資材において十分な注意喚起が必要と考える。

(6) 製造販売後の安全対策及び製造販売後調査等について

申請者は、製造販売後の安全対策について、以下のように説明している。

本剤 2 枚反復貼付時の全身暴露量 (AUC) が FP 経口剤と同程度になることが示唆されている。既承認の NSAIDs 貼付剤は罹患部位数に応じて複数枚使用されていること、全身投与を目的とする NSAIDs と併用される場合があることから (水谷英樹他. 臨床医薬 26: 227-240, 2010、水谷英樹他. 臨床医薬 26: 727-741, 2010)、本剤が既承認の NSAIDs 貼付剤と同様の方法で使用された場合、安全性上の問題につながるおそれがあると考えられる。したがって、本剤の安全性を確保するため、NSAIDs 経口剤及び静注剤と同様に、消化性潰瘍、重篤な腎機能又は心機能不全のある患者等を禁忌とする等の注意喚起を行うとともに、本剤の特徴及び不適正使用時の安全性上のリスクが医療関係者及び患者に十分に理解され、1 回貼付枚数及び NSAIDs 経口剤との併用等に係る適正使用が遵守される必要があり、添付文書、資材等を用いて医療関係者及び患者に対して注意喚起を行う予定である。

また、使用実態下における本剤の安全性及び有効性を把握するため、製造販売後調査を実施し、貼付部位における皮膚障害、腎機能障害、消化管障害の発現状況、他の NSAIDs との併用時の安全性等について検討する予定である。

機構は、以下のように考える。

本剤 2 枚貼付時の全身暴露量は FP 貼付剤を上回り、FP 経口剤及び FP-ax 静注剤と同程度になることが示唆されたことから、本剤は NSAIDs 経口剤と同程度の安全性リスクを有する可能性がある。したがって、本剤については既承認の NSAIDs 経口剤及び静注剤と同様に、消化性潰瘍、重篤な腎機能又は心機能不全のある患者等を禁忌とする等の注意喚起を行う必要がある。また、既承認の NSAIDs 貼付剤の使用法と異なり、本剤が 1 回に 2 枚を超えて貼付された場合や、NSAIDs 経口剤と本剤が併用使用された場合には、安全性上のリスクがより高くなる可能性があると考えことから、本剤の使用枚数の遵守、NSAIDs 経口剤と併用しないこと等を含めて本剤が適正に使用されるよう、医療関係者及び患者に対する情報提供を徹底する必要があると考える。

また、臨床試験における検討例数は限られていることから、製造販売後調査において、NSAIDs のリスクである腎機能障害や心血管系有害事象の発現、高齢者や長期投与時の安全性を含め、使用実態下での安全性及び有効性、1 回の貼付枚数や NSAIDs 製剤との併用等について、更に検討する必要があると考える。

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を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

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（5.3.3.2-01、5.3.5.1-03、5.3.5.1-04、5.3.5.2-01）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関及び治験依頼者において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長及び申請者（治験依頼者）に改善すべき事項として各々通知した。

<改善すべき事項>

実施医療機関

- ・ 治験実施計画書からの逸脱（併用禁止薬に係る規定の不遵守）

治験依頼者

- ・ 治験実施計画書からの逸脱（併用禁止薬に係る規定の不遵守）に関し、モニタリングで適切な時期に把握していなかった

IV. 総合評価

提出された資料から、本剤の変形性関節症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は、変形性関節症に対する NSAIDs 外用剤としての新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え。安全性については、本剤 2 枚貼付時の暴露量が FP 経口剤と同程度になることが示唆されたことを踏まえると、NSAIDs 経口剤と同様の注意喚起を行うとともに、本剤が適正に使用されるよう注意喚起をする必要があると考える。また、心血管系の有害事象、腎機能への影響、長期投与時の安全性等については、製造販売後において更に検討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 27 年 8 月 17 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ロコアテープ
[一 般 名]	エスフルルビプロフェン/ハッカ油
[申 請 者 名]	大正製薬株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 10 月 20 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の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。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) 有効性、効能・効果及び用法・用量について

「ロコアテープ」（以下、「本剤」）の有効性、効能・効果及び用法・用量について、審査報告 (1) に記載した機構の判断に対して、専門委員より以下の意見が出され、機構の判断は支持された。

- ・ 変形性股関節症診療ガイドライン（日本整形外科学会診療ガイドライン委員会 変形性股関節症ガイドライン策定委員会、*変形性股関節症診療ガイドライン*, 2008）において、変形性股関節症に対する非ステロイド性抗炎症薬（Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs、以下、「NSAIDs」）の使用は疼痛緩和には有効である一方で、NSAIDs の長期的な病期進行予防効果に関しては不明であると記載されていることから、本剤の長期予後改善に対する影響に関して、更に情報収集する必要がある。
- ・ 本剤 2 枚貼付時の全身暴露は、フルルビプロフェン（以下、「FP」）経口剤又はフルルビプロフェン アキセチル（以下、「FP-ax」）静注剤投与時の全身暴露と同程度になることを踏まえると、本剤の 1 回当たりの貼付枚数は最大でも 2 枚を超えないこととするは適切であり、本剤が適正に使用されるよう医療従事者及び患者に対して注意喚起する必要がある。

機構は、以下のように考える。

変形性股関節症に対する NSAIDs の長期的な病期進行予防効果に関連し、本剤のラセミ体である FP において臨床上問題となるような報告は得られておらず、現時点では本剤についても特段のリスクは示唆されていないと考える。しかしながら、長期使用時の検討例数は限られていることから、製造販売後調査において変形性関節症に対する本剤長期使用時の有効性について情報収集するとともに、変形性関節症における NSAIDs 長期使用時の病期進行への影響について、文献報告等を含め引き続き情報収集し、得られた情報を適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

(2) 安全性及び医薬品リスク管理計画（案）について

本剤の安全性について、審査報告 (1) に記載した機構の判断に対して、専門委員より以下の意見が出され、機構の判断は支持された。

- ・ 本剤 2 枚反復貼付時の全身暴露量は FP 経口剤及び FP-ax 静注剤と同程度であり、本剤は既承認の

NSAIDs 経口剤、静注剤等と同程度の安全性リスクを有する可能性があること、変形性関節症では高齢者が多く、高齢の患者では腎機能障害等を有する患者も多いこと、また、既承認の貼付剤の使用状況を踏まえると、同様の方法で使用されることで過剰投与につながる可能性があることから、適応疾患、使用量の上限、他の NSAIDs 製剤との併用等について、医療従事者及び患者に対して十分に注意喚起する必要がある。

- ・ 本剤投与時には、全身暴露を期待する NSAIDs 製剤（経口剤、静注剤、坐剤等）との併用は可能な限り避けるよう注意喚起する必要がある。
- ・ 本剤の製造販売にあたっては、NSAIDs 経口剤、静注剤等のリスクとして示唆されている消化管障害、腎機能障害、心血管系障害等について、FP 経口剤及び FP-ax 静注剤と同様に、添付文書等において注意喚起するとともに、製造販売後調査等において引き続き検討する必要がある。

機構は、審査報告（1）の「II.4.臨床に関する資料（iii）有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略>（2）安全性について、（6）製造販売後の安全対策及び製造販売後調査等について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 32 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 33 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 32 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・ 貼付部位における皮膚障害 ・ 動脈管収縮等の胎児への有害作用 ・ 腎機能障害 ・ 消化管障害 ・ 喘息発作の誘発（アスピリン喘息） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 心血管系障害 ・ ショック、アナフィラキシー ・ 再生不良性貧血 ・ 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、剥脱性皮膚炎 ・ 意識障害、意識喪失を伴う痙攣 	<ul style="list-style-type: none"> ・ なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 使用実態下での変形性関節症における有効性 		

表 33 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査 ・ 特定使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査による情報提供 ・ 「医療従事者用情報提供資材」の作成と提供 ・ 「患者用情報提供資材」の作成と提供 ・ 製品（アルミ内袋、ライナー）への適正使用に関する記載

以上を踏まえ機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施するよう指示した。

申請者は、表 34 のとおり、変形性関節症患者を対象に、目標例数 3000 例（安全性解析対象症例として）、観察期間を 1 年間とする特定使用成績調査を実施し、消化管障害、腎機能障害、心血管系障害、皮膚障害、他の NSAIDs 製剤併用時の安全性を重点調査項目として、高齢者や長期投与時の安全性を含め、使用実態下における本剤の安全性及び有効性について検討すること等を説明した。

表 34 特定使用成績調査計画の骨子 (案)

目 的	使用実態下における本剤の安全性及び有効性の把握
調査方法	中央登録方式
対象患者	変形性関節症患者
観察期間	1年間
予定症例数	3000例 (安全性解析対象症例として)
重点調査項目	消化管障害、腎機能障害、心血管系障害、皮膚障害、他の NSAIDs 製剤併用時の安全性
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・患者背景 (年齢、体重、罹患部位、罹病期間、前治療歴、合併症等) ・本剤の使用状況 ・併用薬剤/併用療法 ・有害事象 ・有効性評価 ・臨床検査値

機構は、本調査を速やかに実施し、得られた結果について、適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のよう
に整備し、承認して差し支えないと判断する。本剤は新有効成分含有医薬品であることから再審査期
間は8年、原体 (エスフルルピプロフェン) は毒薬、製剤は劇薬に該当し、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判断する。

- [効能・効果] 変形性関節症における鎮痛・消炎
- [用法・用量] 1日1回、患部に貼付する。同時に2枚を超えて貼付しないこと。
- [承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。