ロコアテープ

CTD 第 2 部

2.5 臨床に関する概括評価

大正製薬株式会社

目次

2.5 臨床に関する概括評価 8
2.5.1 製品開発の根拠 8
2.5.1.1 本剤の薬理学的分類 8
2.5.1.2 目標適応症の臨床的・病態生理学的側面 8
2.5.1.3 本剤開発の科学的背景 9
2.5.1.4 臨床データパッケージ 12
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 21
2.5.2.1 製剤開発の経緯 21
2.5.2.2 製剤変更の影響 21
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 23
2.5.3.1 薬物動態 25
2.5.3.2 薬物動態に関する変動要因 27
2.5.3.3 薬物相互作用 28
2.5.3.4 その他の試験 30
2.5.4 有効性の概括評価 31
2.5.4.1 比較対照試験 32
2.5.4.2 長期投与試験（非対照試験） 37
2.5.4.3 有効性に関する考察 39
2.5.4.4 有効性の結論 40
2.5.4.5 推奨用法・用量 41
2.5.5 安全性の概括評価 42
2.5.5.1 薬理学的に特徴的な有害事象 43
2.5.5.2 安全性の評価項目、評価方法 44
2.5.5.3 全般的な曝露状況 44
2.5.5.4 治験対象集団の特徴 45
2.5.5.5 有害事象の概要 46
2.5.5.6 比較的よく見られる有害事象 48
2.5.5.7 有害事象と用量との関係 51
2.5.5.8 有害事象と発現時期との関係 51
2.5.5.9 死亡、その他の重篤な有害事象、その他の重要な有害事象及び投与中止に至った有害事象 52
2.5.5.10 器官別又は症候群別有害事象の解析 54
2.5.5.11 臨床検査 59
2.5.5.12 理学検査 59
2.5.5.13 人口統計学的特性、合併症、併用療法、遺伝子多型等により定義される部分集団の有害事象発現率 60
2.5.5.14 有害事象の予防、軽減、管理方法 62
2.5.5.15 妊娠及び授乳時の使用 62

2.5.5.16 過量投与に対する反応、依存性、離脱症状、反跳現象、乱用を誘発する可能性.....62
2.5.5.17 市販後使用経験.....63
2.5.5.18 ハッカ油の安全性について.....63
2.5.5.19 安全性の結論.....63
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論.....64
2.5.6.1 ベネフィット.....64
2.5.6.2 リスク.....66
2.5.6.3 適正使用に向けた方策.....67
2.5.6.4 本剤の治療上の位置づけ.....69
2.5.7 参考文献.....70

表

表 2.5-1 膝 OA 診療ガイドラインにおける薬物治療の推奨度.....10
表 2.5-2 臨床データパッケージ（実施した臨床試験一覧：評価資料）.....13
表 2.5-3 臨床データパッケージ（フルルビプロフェンの文献情報：参考資料）.....14
表 2.5-4 治験相談の概略一覧.....16
表 2.5-5 臨床試験に使用した製剤一覧.....21
表 2.5-6 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験一覧.....23
表 2.5-7 臨床薬理試験一覧.....23
表 2.5-8 フルルビプロフェンの薬物動態及び薬物相互作用に関する公表論文一覧（参考資料）.....24
表 2.5-9 有効性を評価した臨床試験一覧.....31
表 2.5-10 主な試験デザイン（比較対照試験）.....32
表 2.5-11 VAS（椅子）変化量（FAS、終了時、P2b 試験②）.....35
表 2.5-12 VAS（椅子）変化量［FAS、終了時、P3 比較試験（OA）］.....36
表 2.5-13 運動痛、運動制限及び ADL 障害のクロス集計［FAS、終了時、P3 試験（長期）］.....39
表 2.5-14 安全性を評価した臨床試験一覧.....42
表 2.5-15 フルルビプロフェンの肝障害患者及び腎障害患者に関する公表論文一覧（参考資料）.....43
表 2.5-16 全般的な曝露状況［2 週間試験（OA）］.....44
表 2.5-17 全般的な曝露状況（長期投与試験）.....45
表 2.5-18 有害事象の概要［2 週間試験（OA）］.....46
表 2.5-19 有害事象の概要［貼付部位、貼付部位以外別、2 週間試験（OA）］.....47
表 2.5-20 有害事象の概要（長期投与試験）.....47
表 2.5-21 有害事象の概要（貼付部位、貼付部位以外別、長期投与試験）.....47
表 2.5-22 単位時間当たりの有害事象発現件数.....48
表 2.5-23 有害事象発現状況［貼付部位、2%以上、2 週間試験（OA）］.....48
表 2.5-24 有害事象発現状況［貼付部位以外、2%以上、2 週間試験（OA）］.....49

表 2.5-25 有害事象発現状況（貼付部位、2%以上、長期投与試験）.....49
表 2.5-26 有害事象発現状況（貼付部位以外、2%以上、長期投与試験）.....49
表 2.5-27 その他の重篤な有害事象.....53
表 2.5-28 その他の重要な有害事象.....54
表 2.5-29 器官別又は症候群別有害事象の定義.....55

図

図 2.5-1 臨床開発の経緯.....15
図 2.5-2 VAS（歩行）の推移［FAS、P3 比較試験（OA）］.....36
図 2.5-3 全般改善度［FAS、P3 試験（長期）］.....38
図 2.5-4 臨床症状推移［FAS、P3 試験（長期）］.....38

略号一覧

略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
ADL	activities of daily living	日常生活動作
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度時間曲線下面積
AUC_{0-t}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to t hours	0 時間から t 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	area under the plasma concentration-time curve extrapolated to infinity	0 時間から無限大（∞）時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CL_{int}	intrinsic clearance	固有クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C_{min}	minimum plasma concentration	最低血漿中濃度
COX	cyclooxygenase	シクロオキシゲナーゼ
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DBP	diastolic blood pressure	拡張期血圧
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EM	extensive metabolizer	代謝活性が正常な個体
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FP	flurbiprofen	フルルビプロフェン
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
IC_{50}	half inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
JOA	The Japanese Orthopaedic Association	公益社団法人日本整形外科学会
KL 分類	Kellgren-Lawrence grading	ケルグレン・ローレンス分類
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	MedDRA terminology bundled with Japanese translation	MedDRA 日本語版
NSAIDs	non-steroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
OA	osteoarthritis	変形性関節症
OARSI	Osteoarthritis Research Society International	ー
PG	prostaglandin	プロスタグランジン
PM	poor metabolizer	代謝活性が低い個体
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PT	preferred term	MedDRA 基本語
QOL	quality of life	生活の質
QTc	corrected QT interval	QT 間隔の補正値
SBP	systolic blood pressure	収縮期血圧
SMQ	standardized MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	system organ class	MedDRA 器官別大分類
SFP	esflurbiprofen	エスフルルビプロフェン
SFPP	esflurbiprofen plaster	エスフルルビプロフェンを含有するテープ剤又は治験コード
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
t_{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
VAS	visual analogue scale	視覚的評価スケール

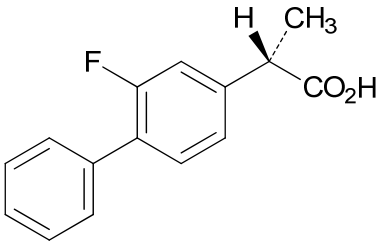
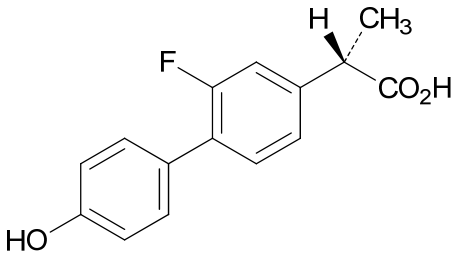
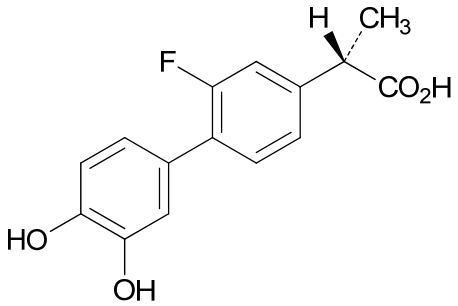
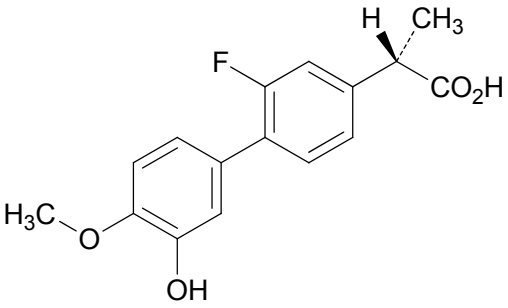
用語一覧

用語	定義
比較対照試験	有効性に関する検討において以下の試験を指す P2a 試験、P2b 試験①、P2b 試験②、P3 比較試験（OA）
2 週間試験（OA）	安全性の検討のため、変形性膝関節症を対象に 2 週間貼付した P2a 試験、P2b 試験①、P2b 試験②、P3 比較試験（OA）の 4 試験の統合を指す
長期投与試験	安全性を検討した P3 試験（長期）を指す
片側集団	P2b 試験①で検討した、罹患側が片側と判定された被験者の集団
片側優位集団	P2b 試験①で検討した、罹患側が両側と判定され、下記(1)又は(2)に該当する被験者の集団 (1) 観察期開始前 4 週間以内の NSAIDs による前治療として、評価膝へは外用剤のみを使用している（経口 NSAIDs 不使用かつ非評価膝へは NSAIDs 外用剤を使用していない） (2) 非評価膝の貼付開始時の臨床症状（疼痛症状）が 1 点以下と判定された
自動運動痛悪化集団	P2b 試験①で検討した、観察期間中に評価膝の臨床症状のうち自動運動痛*が悪化している被験者の集団 *自動運動痛：特に階段を下りる時の痛みを評価
片側及び片側優位かつ自動運動痛悪化集団	P2b 試験①で検討した、片側集団及び片側優位集団に属する被験者であり、かつ自動運動痛悪化集団に属する被験者の集団
片側優位患者	変形性膝関節症の罹患側が片側の患者 又は罹患側が両側の変形性膝関節症患者のうち、非評価膝の症状の変動が評価膝の評価に影響を与えない患者
評価膝	変形性膝関節症による疼痛症状を有しており、評価に用いる側の膝
非評価膝	治験薬を貼付せず、評価膝決定後は評価を行わない膝
VAS（椅子）	椅子に座った状態から立ち上がる時の膝の痛みを被験者が評価した VAS
VAS（歩行）	歩行時の膝の痛みを被験者が評価した VAS
VAS（歩行開始時）	歩行開始時の膝の痛みを被験者が評価した VAS

試験略名一覧

略名	治験課題名（治験実施計画書番号）
最終製剤 PK 試験	SFPP の薬物動態試験（最終製剤）（SFPP-03-CP01）
皮膚安全性試験	SFPP の臨床第 I 相試験―皮膚安全性試験―（2119-01-600）
単回貼付試験	SFPP の臨床第 I 相試験―単回（24 時間）貼付試験―（2119-02-601）
反復貼付試験①	SFPP の臨床第 I 相試験―反復貼付試験―（2119-03-602）
反復貼付試験②	SFPP の臨床第 I 相試験―反復貼付試験②―（2119-04-602）
高用量安全性試験	SFPP の高用量安全性試験（SFPP-01-CP01）
組織移行性試験	SFPP の組織移行性試験（SFPP-02-LPK01）
P2a 試験	変形性膝関節症に対する SFPP の第Ⅱ相試験（2119-06-641）
P2b 試験①	SFPP の変形性膝関節症を対象とした第Ⅱ相用量設定二重盲検比較試験（SFPP-02-OA02）
P2b 試験②	SFPP の変形性膝関節症を対象とした第Ⅱ相用量設定二重盲検比較試験②（SFPP-02-OA03）
P3 比較試験（OA）	SFPP の変形性膝関節症を対象とした第Ⅲ相試験 ―フルルビプロフェン水性貼付剤を対照とした無作為化比較試験―（SFPP-03-OA01）
P3 試験（長期）	SFPP の変形性関節症を対象とした長期投与試験（SFPP-03-OA02）
P[redacted] 試験（[redacted]）	SFPP の[redacted]を対象とした第[redacted]相試験 ―フルルビプロフェン水性貼付剤を対照とした無作為化比較試験―（SFPP-[redacted]）

化学構造式一覧

一般名又は略号	化学構造式	由来
エスフルルビプロフェン		原薬
M1 (4'-ヒドロキシ体)		代謝物
M2 (3', 4'-ジヒドロキシ体)		代謝物
M3 (3'-ヒドロキシ-4'-メトキシ体)		代謝物

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 本剤の薬理学的分類

本剤はエスフルルビプロフェンを主要な有効成分とする非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）のテープ剤である。エスフルルビプロフェンはフルルビプロフェン（ラセミ体）の活性本体であり、シクロオキシゲナーゼ（COX）によるプロスタグランジン（PG）類の産生を阻害することにより消炎鎮痛作用を示すと考えられている。

2.5.1.2 目標適応症の臨床的・病態生理学的側面

2.5.1.2.1 変形性関節症の概念

変形性関節症（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する疾患であり、本態は関節軟骨の変性・破壊と続発する関節辺縁や軟骨下骨における骨の増殖性変化で、二次的な滑膜炎を伴う。関節痛や関節水腫、可動域制限、関節の変形等の症状が認められ、膝関節及び股関節などの下肢荷重関節、手指関節、脊椎が好発部位であることが知られている。OA は多因子疾患であり、その発症と疾患の進行には、全身的要因（加齢、肥満など）や局所的要因（関節の不安定性、力学的ストレスなど）など多種の要因が関わっている[1]。

2.5.1.2.2 変形性関節症の症状

OA の症状として疼痛、腫脹、変形及び運動制限があり、関節の軽い痛みから発症するのが典型である。疼痛は初期には運動開始時に出現し、動き始めると次第に軽快することが多く、通常は安静により軽減消失する。疾患の進行とともに次第に運動時痛や荷重時痛の増大、関節の軋轢音、運動後に持続する疼痛、関節液の貯留に伴う関節腫脹を認め、さらに進行すると関節の変形や拘縮を呈する。運動制限は初期には反応性の筋緊張及び二次的炎症による関節包の肥厚・線維化に伴う軟部組織の拘縮により生じ、進行するとさらに関節面の変形や不適合による運動制限が加わる[1]。膝 OA で最も問題となる運動制限は歩行の障害であり、そのほか小走りや正座・しゃがみこみ動作、階段の昇降も障害されることが多い[2]。

OA が進行する要因の一つとして、疼痛によって身体活動量が減少し、筋力低下が生じ、関節の安定性が低下して症状がさらに悪化して、運動器の障害が進行するという悪循環モデルが考えられている[2,3]。

2.5.1.2.3 本邦における変形性関節症の現状とロコモティブシンドローム

国内の OA の大規模臨床研究プロジェクト ROAD（Research on Osteoarthritis/osteoporosis Against Disability）によると、年齢別人口構成から推定した疼痛症状を伴う OA の患者数は、変形性膝関節症（膝 OA）が 800 万人、変形性腰椎症（腰 OA）が 1100 万人程度と推計されており[4]、これらの患者数は高齢化の進行に伴って今後更なる増加が予想されている。さらに、OA をはじめとした関節疾患

は、高齢者が要介護になる原因の第 5 位、要支援の原因の第 1 位であり [5]、高齢者の QOL 低下、健康寿命短縮、医療・介護費の増大の一因となっている。このように、本邦は世界に先駆けた高齢化の進行によって OA 等の運動器疾患の増加が社会問題化しており、新たな対策を要する事態に直面している。

この事態に対し、日本整形外科学会（JOA）は、OA 等の運動器の障害のために移動能力の低下をきたし、要介護の状態や要介護リスクの高い状態を表す新しい概念として「ロコモティブシンドローム」を 2007 年から提唱している [6,7]。ロコモティブシンドロームはそれ自体による健康寿命短縮への影響に加え、メタボリックシンドロームや認知症の発症及び進行との関連も知られていることから [8,9,10]、超高齢社会を迎えた本邦における健康寿命延伸のため、JOA は関連学会や国と連携してロコモティブシンドロームの普及や対策の啓発に取り組んでいる。厚生労働省が 2013 年に掲げた「二十一世紀における第二次国民健康づくり運動［健康日本 21（第二次）］」[11]（以下、健康日本 21）では、社会生活を営むために必要な機能の維持及び向上の具体的な目標の一つとしてロコモティブシンドロームの予防が盛り込まれている。また、健康日本 21 推進のために策定された「健康づくりのための身体活動基準 2013」[12] では、ロコモティブシンドロームの具体的な予防策として日常の身体活動量（生活活動及び運動の量）を増やすことが挙げられており、特にロコモティブシンドロームになりやすい高齢者がより長く自立した生活を送るために、身体活動量不足に至らないようにし、運動器の機能を維持するための身体活動基準を定めている。

ロコモティブシンドロームの主要な原因疾患は OA、骨粗鬆症及び脊柱管狭窄症であり、その中でも OA は患者数が極めて多く、高齢者数増加に伴い患者数増加も予想されることから、OA の予防と治療はロコモティブシンドローム対策にとって特に重要である。OA によるロコモティブシンドロームは疼痛による身体活動量の低下で運動機能が障害されることが原因となることから、疼痛をコントロールすることが身体活動量を増加・維持するために必要である [13]。

2.5.1.3 本剤開発の科学的背景

2.5.1.3.1 現行の変形性関節症の治療法とその問題点

OA の治療には保存的療法及び外科的療法があり、治療の中心は保存的療法による進行の遅延と症状の軽減である [14]。保存的療法には非薬物療法（運動療法、減量、患者教育など）と薬物療法があり、OA の至適な管理には非薬物療法と薬物療法の併用が必要 [15] であり、OA の進行遅延のためには運動療法等の非薬物療法が、OA の症状軽減のためには薬物療法のうち NSAIDs が主体となる [14]。そのほかの薬物療法として、副腎皮質コルチコステロイドやヒアルロン酸の関節内注射が従来より用いられており、最近になってオピオイド、アセトアミノフェンが使用可能となった。

JOA は「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）[15]」（以下、膝 OA 診療ガイドライン）の中で OA の治療法の推奨事項を定めており、薬物治療に対する推奨度を表 2.5-1 に示した。また、膝 OA 診療ガイドラインにおける NSAIDs 経口剤及び NSAIDs 外用剤の推奨事項を以下に記載した。

表 2.5-1　膝 OA 診療ガイドラインにおける薬物治療の推奨度

薬物療法	推奨度
NSAIDs 経口剤	A
NSAIDs 外用剤	B
副腎皮質コルチコステロイド関節内注射	C
ヒアルロン酸関節内注射	B
アセトアミノフェン	B
オピオイド	C

A：行うように強く推奨する、B：行うよう推奨する、
C：行うことを考慮して良い

- NSAIDs 経口剤

NSAIDs 経口剤は、膝 OA 診療ガイドラインにおいて、薬物療法の中で唯一推奨度 A（行うように強く推奨する）とされており、膝 OA 患者の疼痛緩和に有効であるとのエビデンスを有する。しかし、NSAIDs 経口剤は消化管障害のリスクが高く、重篤な消化性潰瘍、穿孔及び出血等を招くことがあり、消化管障害リスクは加齢や他剤併用により増大し、治療期間の延長によっても上昇する可能性があるため、NSAIDs 経口剤の長期投与は可能な限り回避するよう推奨されている。また、消化管障害リスクの高い患者に NSAIDs 経口剤を使用する場合は、消化管保護を目的としたプロトンポンプ阻害薬やミソプロストールの併用投与を考慮することとされている。そのほか、心臓血管系リスク因子のある患者に NSAIDs 経口剤を使用する場合は注意することとされている。

- NSAIDs 外用剤

貼付剤等の NSAIDs 外用剤は、膝 OA 診療ガイドラインにおいて、推奨度 B（行うよう推奨する）とされており、NSAIDs 外用剤は適用部位の痒み、灼熱感及び皮疹などの局所反応の頻度は高いものの、NSAIDs 経口剤に比べて消化管障害のリスクを低減し、概して安全性に優れた製剤とされている。しかし、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こと、治療開始第 1 週の効果は NSAIDs 経口剤に比べて劣ることが示されており、既存の NSAIDs 外用剤は有効性に改善の余地があると考えられる。また、膝 OA に対する NSAIDs 外用剤の長期使用を支持するエビデンスは得られていない。これらのことから、膝 OA 診療ガイドラインでの NSAIDs 外用剤の位置づけは、NSAIDs 経口剤の追加又は代替薬とされている。

このように、NSAIDs 経口剤は有効性が期待できるものの消化管障害リスクの懸念があるため短期間での使用に留めることとされており、また NSAIDs 貼付剤は安全性が優れるものの有効性に改善の余地がある。OA の薬物療法の主体が NSAIDs であることを踏まえると、既存 NSAIDs 製剤の利点を保持しつつ、欠点を克服した新しい NSAIDs 製剤に対する医療現場のニーズが存在すると言える。

2.5.1.3.2 本剤の開発意義

株式会社トクホンは、NSAIDs 経口剤と NSAIDs 外用剤の両方の利点を保持しつつ、欠点を克服した、医療現場のニーズを満たす新しい NSAIDs 貼付剤の開発に着手した。既存の NSAIDs 貼付剤が標的組織への移行性が不十分であるとの指摘[16]を元に、経皮吸収性を高め、標的組織移行性に優れることで、既存 NSAIDs 貼付剤の欠点である有効性を改善し、NSAIDs 貼付剤の利点である高い安全性を保持した（NSAIDs 経口剤の欠点である消化管障害リスクの懸念を克服した）NSAIDs 貼付剤を目指した。

製剤設計において、貼付剤の剤形にはパップ剤とテープ剤があるが、本剤の剤形はパップ剤に比べて有効成分の経皮吸収性を高めることに適したテープ剤とした。有効成分は、NSAIDs として強力な COX 阻害作用を示すこと、経皮吸収性に優れること、消失半減期が短く副作用発現時に製剤を剥がすことで速やかな回復が期待できること、テープ剤への製剤適性に優れること、光線過敏症の懸念がないことなどから、エスフルルビプロフェンを選定した。さらに、本剤は基剤を工夫し、エスフルルビプロフェンを膏体中に溶解状態で高濃度かつ均一に分散させることで経皮吸収性を高め、それによって優れた標的組織移行性を可能にしている。また、伸縮性と程よい保定効果を有する支持体の採用と膏体特性により、関節等の可動部への貼付や有毛部での連続貼付を可能とした。これらの特長を有する本剤は、NSAIDs 貼付剤の欠点である有効性を改良でき、また経皮投与製剤であることから NSAIDs 経口剤で懸念されている消化管障害のリスクを低減できると考えられるため、医療現場のニーズを満たし、OA 治療に貢献する新しい位置づけの NSAIDs 貼付剤となることが期待される。また、本剤は強力な鎮痛作用によって OA による疼痛のコントロールを可能とし、日常の身体活動量の増加又は維持をもたらすことで、今日の社会的問題となっているロコモティブシンドロームの予防・治療にも寄与しうると期待される。

以上から、本剤を開発する意義は大きいと考え、臨床開発を進めた。

2.5.1.4 臨床データパッケージ

臨床データパッケージを表 2.5-2 及び表 2.5-3 に示した。

本剤は当初[redacted]していたが、[redacted]に実施した[redacted]相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]）において、「[redacted]」との助言を踏まえ、[redacted]から、[redacted]と判断した。

また、同治験相談での[redacted]に関する助言を踏まえ、[redacted]については、[redacted]と判断し、[redacted]。[redacted]についても、[redacted]承認申請することとした。その後、[redacted]相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]）で[redacted]について確認し、「[redacted]」との助言を踏まえ、承認申請することとした。

表 2.5-2 臨床データパッケージ（実施した臨床試験一覧：評価資料）

試験の種類	試験略名 試験番号 資料番号	実施期間	試験デザイン及び対照の種類	治験薬、1 日用量	使用したデータ		
					有効性	安全性	薬物動態
健康成人男性の薬物動態試験	最終製剤 PK 試験 SFPP-03-CP01 5.3.3.1-01	[redacted] ～ [redacted]	非対照 非盲検	SFPP 40 mg	－	○	○
皮膚安全性試験	皮膚安全性試験 2119-01-600 5.3.3.1-02	[redacted] ～ [redacted]	実薬・プラセボ対照 無作為化 単盲検	SFPP 基剤、5 mg、10 mg、20 mg ケトプロフェンテープ 20 mg 日局絆創膏（0.28 cm^2 に裁断し貼付）	－	○	－
健康成人男性の薬物動態及び忍容性試験	単回貼付試験 2119-02-601 5.3.3.1-03	[redacted] ～ [redacted]	プラセボ対照 無作為化 単盲検	SFPP 基剤、2 mg、5 mg、10 mg、20 mg、40 mg、60 mg	－	○	○
	反復貼付試験① 2119-03-602 5.3.3.1-04	[redacted] ～ [redacted]	プラセボ対照 無作為化 単盲検	SFPP 基剤、20 mg、40 mg	－	○	○
	反復貼付試験② 2119-04-602 5.3.3.1-05	[redacted] ～ [redacted]	プラセボ対照 無作為化 単盲検	SFPP 基剤、40 mg	－	○	○
	高用量安全性試験 SFPP-01-CP01 5.3.3.1-06	[redacted] ～ [redacted]	プラセボ対照 無作為化 単盲検	SFPP 基剤、80 mg	－	○	○
患者の組織移行性試験	組織移行性試験 SFPP-02-LPK01 5.3.3.2-01	[redacted] ～ [redacted]	実薬対照 無作為化 非盲検	SFPP 20 mg FP 水性貼付剤 40 mg	－	○	○
用量設定試験	P2a 試験 2119-06-641 5.3.5.1-01	[redacted] ～ [redacted]	プラセボ対照 無作為化 二重盲検	SFPP 基剤、5 mg、10 mg、20 mg	○	○	－
	P2b 試験① SFPP-02-OA02 5.3.5.1-02	[redacted] ～ [redacted]	プラセボ対照 無作為化 二重盲検	SFPP 基剤、10 mg、20 mg、40 mg	○	○	－
	P2b 試験② SFPP-02-OA03 5.3.5.1-03	[redacted] ～ [redacted]	プラセボ対照 無作為化 二重盲検	SFPP 基剤、10 mg、20 mg、40 mg	○	○	－
対照薬に対する優越性試験	P3 比較試験（OA） SFPP-03-OA01 5.3.5.1-04	[redacted] ～ [redacted]	実薬対照 無作為化 非盲検 [1)]	SFPP 40 mg FP 水性貼付剤 80 mg	○	○	－
長期投与試験	P3 試験（長期） SFPP-03-OA02 5.3.5.2-01	[redacted] ～ [redacted]	非対照 非盲検	SFPP 40 mg、80 mg	○	○	○
申請効能以外の試験	[redacted]試験（[redacted]） SFPP-[redacted]01 5.3.5.4-01	[redacted] ～ [redacted]	実薬対照 無作為化 非盲検 [1)]	SFPP 40 mg FP 水性貼付剤 80 mg	－	○	－

1) 可能な限り盲検に近いデザイン（依頼者、治験担当医師及び被験者は盲検、治験協力者は非盲検）で実施した。

表 2.5-3　臨床データパッケージ（フルルビプロフェンの文献情報：参考資料）

分類	標題	使用したデータ	
		安全性	薬物動態
性別・高齢者	・Pharmacokinetics of flurbiprofen in man. I. Area/dose relationships.〔5.3.3.3-01〕 ・Excretion of flurbiprofen into breast milk.〔5.3.3.3-02〕 ・The pharmacokinetics of flurbiprofen in younger and elderly patients with rheumatoid arthritis.〔5.3.3.3-03〕	—	○
肝障害患者	・Drug metabolism of flurbiprofen enantiomers in liver disease.〔5.3.3.3-04〕	○	○
腎障害患者	・Stereoselective disposition of flurbiprofen in normal volunteers.〔5.3.3.3-05〕 ・Stereoselective disposition of flurbiprofen in uraemic patients.〔5.3.3.3-06〕 ・Effects of flurbiprofen on renal function in patients with moderate renal insufficiency.〔5.3.3.3-07〕 ・Pharmacokinetic comparison of flurbiprofen in end-stage renal disease subjects and subjects with normal renal function.〔5.3.3.3-08〕 ・The effects of liver and renal disease on stereoselective serum binding of flurbiprofen.〔5.3.3.3-09〕	○	○
薬物相互作用	・Evaluation of flurbiprofen urinary ratios as in vivo indices for CYP2C9 activity.〔5.3.3.4-01〕 ・Differential genotype dependent inhibition of CYP2C9 in humans.〔5.3.3.4-02〕 ・Characterization of an important drug binding area on human serum albumin including the high-affinity binding sites of warfarin and azapropazone.〔5.3.3.4-03〕 ・Lack of significant interaction between low dose methotrexate and ibuprofen or flurbiprofen in patients with arthritis.〔5.3.3.4-04〕 ・The effect of flurbiprofen on steady-state plasma lithium levels.〔5.3.3.4-05〕 ・The effect of flurbiprofen on the responses to frusemide in healthy volunteers.〔5.3.3.4-06〕 ・The effects of selective and non-selective inhibition of cyclo-oxygenase on frusemide-stimulated natriuresis.〔5.3.3.4-07〕	—	○
Thorough QT/QTc 試験	該当文献なし	－	－

〔 〕：資料番号

2.5.1.4.1　主な臨床試験及び治験相談

臨床開発の経緯を図 2.5-1 に、実施した治験相談の概略を表 2.5-4 に示した。

本剤の臨床試験は、[redacted] 年から株式会社トクホン（以下、トクホン）と共同開発会社の[redacted]株式会社（現在は[redacted]株式会社、以下、現[redacted]）が開始した。その後、現[redacted]は[redacted]により、[redacted] 年 [redacted]月に共同開発から離脱した。現[redacted]に代わって、[redacted] 年 [redacted]月より大正製薬株式会社（以下、大正製薬）がトクホンとの共同開発に参画し、以降の開発を進めた。

本剤の臨床開発は、医薬品医療機器総合機構（旧医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構）との治験相談によって開発方針と試験計画の妥当性を適宜確認しながら、全て日本国内で実施した。また、全ての臨床試験は GCP 省令及び関連通知を遵守して実施した。

図 2.5-1　臨床開発の経緯

開発会社			[redacted]
開発段階			
臨床試験	OA	第Ⅰ相/ 臨床薬理試験	
		第Ⅱ相	
		第Ⅲ相	
	[redacted]	第[redacted]相	
治験相談			

表 2.5-4　治験相談の概略一覧

相談区分	受付番号	実施日	相談項目（対面助言申込書の内容）
[redacted]相談	[redacted]	平成[redacted]年（[redacted]年）[redacted]月[redacted]日	1. [redacted]について 2. [redacted]について 3. [redacted]について 4. [redacted]について
[redacted]相談	[redacted]	平成[redacted]年（[redacted]年）[redacted]月[redacted]日	1. [redacted]について 2. [redacted]について 3. [redacted]について 4. [redacted]について 5. [redacted]について 6. [redacted]について
[redacted]相談	[redacted]	平成[redacted]年（[redacted]年）[redacted]月[redacted]日	1. [redacted]の妥当性について 2. [redacted]の妥当性について
[redacted]相談	[redacted]	平成[redacted]年（[redacted]年）[redacted]月[redacted]日	1. [redacted]の妥当性について 2. [redacted]について
[redacted]相談	[redacted]	平成[redacted]年（[redacted]年）[redacted]月[redacted]日	1. [redacted]の妥当性について 2. [redacted]の妥当性について 3. [redacted]の妥当性について 4. [redacted]の妥当性について
[redacted]相談	[redacted]	平成[redacted]年（[redacted]年）[redacted]月[redacted]日	1. [redacted]について 2. [redacted]の妥当性について 3. [redacted]について 4. [redacted]について
[redacted]相談	[redacted]	平成[redacted]年（[redacted]年）[redacted]月[redacted]日	1. [redacted]について 2. [redacted]について 3. [redacted]について 4. [redacted]について 5. [redacted]について
[redacted]相談	[redacted]	平成[redacted]年（[redacted]年）[redacted]月[redacted]日	1. [redacted]について 2. [redacted]について

(1) 第Ⅰ相試験／臨床薬理試験

健康成人男性を対象に実施した単回貼付試験（24 時間貼付）及び反復貼付試験①（7 日間、1 日 23 時間貼付）において、基剤群を含む各群に貼付部位の皮膚症状として主に紅斑が認められ、反復貼付試験①では基剤貼付の 6 例中 2 例に貼付部位の変更を要する皮膚症状（浮腫を伴う紅斑、浮腫と小水疱を伴う紅斑）が認められた。この皮膚症状の原因として[redacted]が考えられたため、続く反復貼付試験②（7 日間、1 日 23 時間貼付）では[redacted]製剤を用いたところ、SFPP 群、基剤群とも貼付部位の変更を要する皮膚症状の発現は認められず、皮膚に対する安全性は向上したと考えられた。以降の試験では[redacted]製剤を用いることとした。

健康成人男性での忍容性は、SFPP 40 mg を 1 日 1 回、1 回 2 枚反復貼付し（7 日間、1 日 23 時間貼付）、80 mg まで確認した。

最終製剤（申請製剤） 40 mg を単回貼付（24 時間）した時の血漿中未変化体濃度は貼付後 17.7 時間に C_{max} を示し、製剤除去後、8.60 時間の $t_{1/2}$ で消失した。C_{max} は 751 ng/mL、$AUC_{0-\infty}$ は 19000 ng·h/mL であった。また、製剤中の薬物残存量から求めた経皮吸収率は 48.34%であった。

(2) P2a 試験

膝 OA 患者を対象に、SFPP 基剤、5、10 及び 20 mg の 4 群で、2 週間貼付時の用量反応性を検討した。主要評価項目の臨床症状改善率で有意な用量反応性は認められなかったが、副次評価項目の全般改善度や参考評価項目の VAS（椅子）の改善率で有意な用量反応性が認められた。また、VAS（椅子）の改善率では 20 mg 群で基剤群と比較して有意な改善が認められた。安全性については、重篤な副作用及び臨床上問題となる副作用は認められなかった。

(3) [redacted]に関する治験相談

[redacted]の妥当性について、以下に示す点を[redacted]相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]）及び[redacted]相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]）で確認し、助言を得た。

1） [redacted]について

[redacted]について確認し、[redacted]との助言を得た。この助言を踏まえ、[redacted]とした。

2） [redacted]について

[redacted]との助言を得た。この助言を踏まえ、[redacted]で検討することとした。[redacted]ことから、[redacted]とした。なお、[redacted]ことが了解された。

3） [redacted]について

[redacted]との助言を

得た。この助言を踏まえ、[redacted]と考え、[redacted]とした。

(4) P2b 試験①

膝 OA 患者を対象に、SFPP 基剤、10、20 及び 40 mg の 4 群で、VAS（椅子）を主要評価項目として、2 週間貼付時の用量反応性の確認及び至適用量の検討を行った。VAS（椅子）の変化率は基剤群との群間差及び用量反応性は認められなかった。安全性については、重篤な副作用及び臨床上問題となる副作用は認められなかった。

追加解析として SFPP の効果を検出しうる被験者集団の検討を行った結果、片側及び片側優位集団において、VAS（椅子）の変化率で基剤群と 40 mg 群の間に有意差を認めた。このことから、評価膝の症状を的確に評価しうる被験者の選定にあたっては、非評価膝に対する治療内容や臨床症状による評価を拠り所とすることも可能と考えられた。さらに、被験者の評価と医師による評価が一致する自動運動痛悪化集団では、VAS（椅子）の変化率で、基剤群と 40 mg 群との間に有意な疼痛症状改善効果を見出すことができた。

(5) 組織移行性試験

人工膝関節置換術を予定している膝 OA 患者を対象に、SFPP 20 mg を 12 時間単回貼付した時の組織移行性について、FP 水性貼付剤 40 mg と比較検討した。その結果、滑膜、関節液及び血漿中のエスフルルビプロフェン濃度は、SFPP 群が FP 群に対していずれも有意に高値であり、SFPP は FP 水性貼付剤に比べ、膝深部組織中及び血漿中への移行性が高い薬剤であることが示された。経皮吸収率は、SFPP 群 44.46%、FP 群 5.82%であり、FP 水性貼付剤に比べ SFPP で高かった。安全性については、いずれの群でも治験薬貼付開始後の有害事象は認められなかった。

(6) [redacted]に関する治験相談

[redacted]の妥当性について、以下に示す点を[redacted]相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]）で確認し、助言を得た。

1) **[redacted]について**

[redacted]可能性が疑われた。そこで、[redacted]について確認し、了承された。

2) **[redacted]について**

[redacted]の妥当性を確認した。その結果、[redacted]、了承された。

3） [redacted]について

[redacted]の妥当性を確認し、[redacted]、了承された。また、[redacted]について確認し、了承された。

(7) P2b 試験②

膝 OA 患者を対象に、SFPP 基剤、10、20 及び 40 mg の 4 群で、VAS（椅子）を主要評価項目として、用量反応性の確認及び至適用量の設定を目的として実施した。

主要評価項目の VAS（椅子）の変化量は、基剤群に比べて 40 mg 群で有意に改善し、副次評価項目及びその他の有効性評価項目についても同様に基剤群と 40 mg 群の間に有意差が認められた。さらに、主要評価項目を含む全ての有効性評価項目に用量反応性が認められた。また、基剤群に対する 40 mg 群の有意な改善は貼付 1 週後から認められ、早期から改善効果が示された。安全性については貼付部位、貼付部位以外のいずれも有害事象の発現率に有意な群間差は認められなかった。重要な有害事象として胃潰瘍（20 mg 群、1 例）が認められた。当該被験者は治験開始前より貧血が指摘されていること、ヘリコバクター・ピロリ菌が認められたことから、以前より潰瘍が存在した可能性があるが、SFPP 貼付が潰瘍の増悪因子となったと考えられ、治験薬との因果関係はおそらく関連ありと判定された。そのほかには重篤な副作用及び臨床上問題となる副作用は認められなかった。有効性と安全性の結果より、40 mg を至適用量と判断した。

(8) [redacted]に関する治験相談

[redacted]の妥当性について、以下の点を[redacted]相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]）で確認し、助言を得た。

1） [redacted]について

[redacted]との助言を得た。この助言を踏まえて[redacted]とした。

2） [redacted]について

[redacted]の妥当性を確認したところ、[redacted]との助言を得た。しかしながら、[redacted]と判断した。これらを踏まえ、[redacted]を設定した。

3） [redacted]について

[redacted]

[redacted]を助言され、これを踏まえて[redacted]を計画した。

4） [redacted]について

[redacted]の妥当性を確認したところ、[redacted]を助言され、これを踏まえて[redacted]を設定した。

(9) P3 比較試験（OA）

膝 OA 患者を対象に、VAS（椅子）を主要評価項目として、SFPP 40 mg（1 日 1 回貼付）の FP 水性貼付剤 80 mg（40 mg を 1 日 2 回貼付）に対する優越性の検証を目的として実施した。

本試験では、治験薬（SFPP と FP 水性貼付剤）の用法、性状など製剤の性質上、治験薬自体を識別不能にすることができないため、無作為割り付けによる非盲検試験とした。しかし、SFPP の有効性と安全性をより客観的に評価するため、可能な限り盲検に近いデザイン（依頼者、医師及び被験者は盲検、治験協力者は非盲検）で実施した。評価者である治験担当医師及び被験者のバイアスを可能な限り取り除くことで試験の質を担保できるよう、詳細な手順を定めて盲検性維持に努めた。

主要評価項目である VAS（椅子）の変化量は、SFPP 群の FP 群に対する優越性が検証された。また、副次評価項目及びその他の有効性評価項目でも同様に、SFPP 群は FP 群に対し有意な改善が認められた。また、FP 群に対する SFPP 群の有意な改善は貼付 1 週後から認められ、早期から改善効果が示された。安全性については、重篤な副作用として回転性めまい（SFPP 群、1 例）が認められた。本事象は治験薬貼付後 2 日目に発現していることから、治験薬との因果関係は関連あるかもしれないと判断された。そのほかには重篤な副作用及び臨床上問題となる副作用は認められなかった。

(10) P3 試験（長期）

OA 全般（膝関節、腰椎、頚椎など）の患者を対象に、SFPP 40 mg を 1 枚及び 2 枚、評価部位 1 部位につき 1 枚を長期間貼付時の有効性及び安全性の検討を目的として実施した。

評価部位は膝、腰、頚、肩、肘、股、足、胸椎及び母趾の 9 部位が組み入れられ、40 mg 群、80 mg 群ともに 8 割程度の被験者で 52 週まで貼付が可能であった。

有効性について、貼付 2 週後より改善が認められ、貼付期間が長くなるとともに更なる改善が認められた。また、いずれの評価部位でも SFPP の有効性が認められた。安全性について、主な有害事象は貼付部位の皮膚症状であった。重篤な副作用として出血性胃潰瘍（40 mg 群、1 例）が認められた。本被験者は、ヘリコバクター・ピロリ菌陽性であることが確認されたことから、それによる萎縮性胃炎を治験開始前より合併していたと推察されたが、治験薬が本事象のきっかけとなった可能性は否定できないため、治験薬との因果関係は関連あるかもしれないと判断された。そのほか重要な有害事象として 80 mg 群に胃潰瘍及び十二指腸潰瘍が各 1 例（同一被験者）認められ、いずれも関連あるかもしれないと判定された。そのほかに臨床上問題となる副作用は認められなかった。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 製剤開発の経緯

4 種類の製剤を用いて SFPP の臨床試験を実施した。使用した製剤と臨床試験の一覧を表 2.5-5 に示した。

表 2.5-5 臨床試験に使用した製剤一覧

使用製剤	臨床試験	製剤中の SFP 含量	製剤サイズ	前の製剤からの変更点
SFPP-1	皮膚安全性試験	基剤、5 mg、10 mg、20 mg	7 cm×10 cm	
	単回貼付試験	基剤、2 mg、5 mg、10 mg、20 mg		
	反復貼付試験①	基剤、20 mg		
SFPP-2	反復貼付試験②	基剤、20 mg		[redacted]の変更
	P2a 試験	基剤、5 mg、10 mg、20 mg		
SFPP-3	P2b 試験①	基剤、10 mg、20 mg、40 mg	10 cm×14 cm	[redacted]の変更
	P[redacted]試験（[redacted]）	40 mg		
	組織移行性試験	20 mg		
	P2b 試験②	基剤、10 mg、20 mg、40 mg		
	高用量安全性試験	基剤、40 mg		
SFPP-4（申請製剤）	P3 比較試験（OA）	40 mg		[redacted]の変更
	P3 試験（長期）	40 mg		
	最終製剤 PK 試験	40 mg		

初期製剤である SFPP-1 を用いた単回貼付試験及び反復貼付試験①において基剤群を含む各群に貼付部位の皮膚症状として主に紅斑が認められ、反復貼付試験①では基剤群の 6 例中 2 例に貼付部位の変更を要する皮膚症状（浮腫を伴う紅斑、浮腫と小水疱を伴う紅斑）が認められた。この皮膚症状の原因として[redacted]が考えられたため、皮膚に対する安全性向上のために[redacted]（[redacted]）を変更し、SFPP-1 に比べて[redacted] SFPP-2 を開発した。SFPP-2 を用いた反復貼付試験②では、貼付部位の変更を要する皮膚症状の発現は認められず、皮膚に対する安全性は向上したと考えられた。その後、P2b 試験①の試験計画において 40 mg 製剤が必要となったが、SFPP-2（[redacted]）では、[redacted]から、[redacted] SFPP-3（[redacted]）を開発した。さらに、[redacted]のため、[redacted] SFPP-4 を開発した。

2.5.2.2 製剤変更の影響

製剤変更による薬物動態への影響を評価するために、製剤間の薬物動態パラメーター比較及び生物学的同等性を検討した。

SFPP-1 と SFPP-2 については、反復貼付試験①と反復貼付試験②の各試験で得られた反復貼付時の血漿中未変化体濃度の薬物動態パラメーターを比較した。その結果、血漿中未変化体濃度は SFPP-1 と SFPP-2 でほぼ同様の推移を示し、薬物動態パラメーターに有意差は認められず、経皮吸収率も同程度であった。これらのことから、SFPP-1 と SFPP-2 の薬物動態に製剤変更による影響はないと考えられた〔2.7.1.2.1 項〕。

SFPP-2 と SFPP-3 については、[redacted]であり、単回貼付試験において[redacted]ため〔2.7.2.2.2.2 項〕、製剤変更による薬物動態への影響はないと判断し、血漿中未変化体濃度の比較及び生物学的同等性に関する検討は行わなかった。

SFPP-3 と SFPP-4 については、治験相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]）の助言を踏まえ、「局所皮膚適用製剤（半固形製剤及び貼付剤）の処方変更のための生物学的同等性試験ガイドライン」（薬食審査発 1101 第 1 号、平成 22 年 11 月 1 日）に従い、*in vitro* 放出試験及び動物の皮膚を用いた *in vitro* 透過試験を行い、生物学的同等性を確認した。その結果、SFPP-4 の放出挙動及び透過挙動は SFPP-3 との生物学的同等性の基準を満たし、SFPP-3 と SFPP-4 は生物学的に同等であることが示された〔2.7.1.2.2 項〕。

また、SFPP-1、SFPP-3 及び SFPP-4 の異なる製剤を単回貼付した時の血漿中未変化体濃度の用量比例性を検討した結果、血漿中未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は 2～80 mg の範囲でほぼ用量比例性を示した〔2.7.1.2.3 項〕。

以上より、全ての臨床試験で使用された製剤において製剤間での生物薬剤学的な相違は認められず、これらの臨床試験における薬物動態に製剤変更による影響はないと考えられた。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の一覧を表 2.5-6 に示した。

表 2.5-6 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験一覧

試験項目	ヒト生体試料	試験番号	資料番号
血漿蛋白結合	血漿	[redacted]-2408-4G	4.2.2.3-04
血球移行性	血液	[redacted]-2408-4G	4.2.2.3-04
肝ミクロソーム代謝（CYP2C9 遺伝子多型の影響）	肝ミクロソーム	[redacted]-2955-2G	4.2.2.4-04
ヒト CYP 阻害作用	肝ミクロソーム	[redacted]1117	4.2.2.6-01

臨床薬理試験の一覧を表 2.5-7 に示した。治験相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]）での助言を踏まえ、[redacted]と判断し、[redacted]。参考資料として使用した論文の一覧を表 2.5-8 に示した。

表 2.5-7 臨床薬理試験一覧

試験の種類	試験略名 試験番号	対象	製剤	投与量	解析対象例数	貼付期間	資料番号
健康成人男性の薬物動態試験	最終製剤 PK 試験 SFPP-03-CP01	健康成人男性	SFPP-4 （申請製剤）	40 mg	7 例	24 時間	5.3.3.1-01
健康成人男性の薬物動態及び忍容性試験	単回貼付試験 2119-02-601	健康成人男性	SFPP-1	基剤 2 mg 5 mg 10 mg 20 mg 40 mg 60 mg	17 例 7 例 7 例 7 例 6 例 7 例 7 例	24 時間	5.3.3.1-03
	反復貼付試験① 2119-03-602	健康成人男性	SFPP-1	基剤 20 mg 40 mg	6 例 7 例 7 例	7 日間	5.3.3.1-04
	反復貼付試験② 2119-04-602	健康成人男性	SFPP-2	基剤 40 mg	6 例 6 例	7 日間	5.3.3.1-05
	高用量安全性試験 SFPP-01-CP01	健康成人男性	SFPP-3	基剤 80 mg	7 例 7 例	24 時間	5.3.3.1-06
				基剤 80 mg	7 例 6 例	7 日間	
患者の組織移行性試験	組織移行性試験 SFPP-02-LPK01	人工膝関節置換術予定の膝 OA	SFPP-3	20 mg	10 例	12 時間	5.3.3.2-01
			FP 水性貼付剤	40 mg	9 例		
長期投与試験（血漿中未変化体濃度）	P3 試験（長期） SFPP-03-OA02	OA	SFPP-4 （申請製剤）	40 mg 80 mg	101 例 99 例	52 週間	5.3.5.2-01

表 2.5-7 臨床薬理試験一覧（続き）

試験の種類	試験略名 試験番号	対象	製剤	投与量	解析対象例数	貼付期間	資料番号
皮膚安全性試験	皮膚安全性試験 2119-01-600	健康成人男性	SFPP-1	基剤 [1)] 5 mg[1)] 10 mg[1)] 20 mg[1)]	30 例	単純パッチ 48 時間 光パッチ 24 時間	5.3.3.1-02
			ケトプロフェンテープ	20 mg[1)]			
			日局絆創膏	—[1)]			

1) 0.28 cm^2 に裁断し貼付。投与量は 7 cm×10 cm 換算。

表 2.5-8 フルルビプロフェンの薬物動態及び薬物相互作用に関する公表論文一覧（参考資料）

分類	標題	著者・雑誌名等	資料番号
薬物動態（性別・高齢者）	Pharmacokinetics of flurbiprofen in man. I. Area/dose relationships.	Szpunar GJ, Albert KS, Bole GG, et al. Biopharm Drug Dispos. 1987;8:273-83.	5.3.3.3-01
薬物動態（性別）	Excretion of flurbiprofen into breast milk.	Cox SR, Forbes KK. Pharmacotherapy. 1987;7:211-5.	5.3.3.3-02
薬物動態（高齢者）	The pharmacokinetics of flurbiprofen in younger and elderly patients with rheumatoid arthritis.	Kean WF, Antal EJ, Grace EM, et al. J Clin Pharmacol. 1992;32:41-8.	5.3.3.3-03
薬物動態（肝障害）	Drug metabolism of flurbiprofen enantiomers in liver disease.	Blouin RA, Foster TS, Wedlund PJ, et al. Pharm Res. 1988;5 Suppl:S220 PP1485.	5.3.3.3-04
薬物動態（腎障害）	Stereoselective disposition of flurbiprofen in normal volunteers.	Knadler MP, Brater DC, Hall SD. Br J Clin Pharmacol. 1992;33:369-75.	5.3.3.3-05
	Stereoselective disposition of flurbiprofen in uraemic patients.	Knadler MP, Brater DC, Hall SD. Br J Clin Pharmacol. 1992;33:377-83.	5.3.3.3-06
	Pharmacokinetic comparison of flurbiprofen in end-stage renal disease subjects and subjects with normal renal function.	Cefali EA, Poynor WJ, Sica D, et al. J Clin Pharmacol. 1991;31:808-14.	5.3.3.3-08
	The effects of liver and renal disease on stereoselective serum binding of flurbiprofen	Blouin R, Chaudhary I, Nishihara K, et al. Br J Clin Pharmacol. 1993;35:62-4.	5.3.3.3-09
薬物相互作用（フルコナゾール）	Evaluation of flurbiprofen urinary ratios as in vivo indices for CYP2C9 activity.	Zgheib NK, Frye RF, Tracy TS, et al. Br J Clin Pharmacol. 2007;63:477-87.	5.3.3.4-01
	Differential genotype dependent inhibition of CYP2C9 in humans.	Kumar V, Brundage RC, Oetting WS, et al. Drug Metab Dispos. 2008;36:1242-8.	5.3.3.4-02
薬物相互作用（ワルファリン）	Characterization of an important drug binding area on human serum albumin including the high-affinity binding sites of warfarin and azapropazone.	Fehske KJ, Schläfer U, Wollert U, et al. Mol Pharmacol. 1982;21:387-93.	5.3.3.4-03
薬物相互作用（メトトレキサート）	Lack of significant interaction between low dose methotrexate and ibuprofen or flurbiprofen in patients with arthritis.	Skeith KJ, Russell AS, Jamali F, et al. J Rheumatol. 1990;17:1008-10.	5.3.3.4-04
薬物相互作用（リチウム）	The effect of flurbiprofen on steady-state plasma lithium levels.	Hughes BM, Small RE, Brink D, et al. Pharmacotherapy. 1997;17:113-20.	5.3.3.4-05

表 2.5-8　フルルビプロフェンの薬物動態及び薬物相互作用に関する公表論文一覧
（参考資料）（続き）

分類	標題	著者・雑誌名等	資料番号
薬物相互作用（フロセミド）	The effect of flurbiprofen on the responses to frusemide in healthy volunteers.	Symmons DP, Kendall MJ, Rees JA, et al. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol. 1983;21:350-4.	5.3.3.4-06
	The effects of selective and non-selective inhibition of cyclo-oxygenase on frusemide-stimulated natriuresis.	Wilkins MR, Woods KL, Kendall MJ. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol. 1986;24:55-7.	5.3.3.4-07

2.5.3.1　薬物動態

2.5.3.1.1　吸収

健康成人に SFPP 2、5、10、20、40、60 及び 80 mg を 24 時間単回貼付時の血漿中未変化体濃度は貼付後 10.3～17.7 時間に C_{max} を示し、製剤除去後、7.6～8.6 時間の $t_{1/2}$ で消失した。C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は 2～80 mg の範囲でほぼ用量比例性を示した。製剤中の薬物残存量から求めた経皮吸収率は 48.34～72.2%であった〔2.7.2.2.2.1 項、2.7.2.2.2.2 項、2.7.2.2.2.5 項、2.7.2.3.1.1 項〕。また、人工膝関節置換術を予定している膝 OA 患者に SFPP 20 mg 及び FP 水性貼付剤 40 mg を単回貼付時（手術前 12 時間貼付）の経皮吸収率は、SFPP 群で 44.46%、FP 群で 5.82%であり、本剤は FP 水性貼付剤より高い経皮吸収率を示した〔2.7.2.2.2.6 項〕。

健康成人に SFPP 20、40 及び 80 mg を 7 日間反復貼付時の血漿中未変化体濃度のトラフ値は 2～3 日目でほぼ一定となり、トラフ値の 3 日目／1 日目比は 1.10～1.290 であった。一方、C_{max} 及び AUC_{0-23h} の 4 日目／1 日目比は 1.15～1.768、7 日目／1 日目比は 1.34～2.069 であり、トラフ値の比より大きな値を示した。また、反復貼付に伴い t_{max} が早くなり、経皮吸収率が増加する傾向が認められた。これらの現象は、SFPP を同一部位に反復貼付することにより角質層のバリア機能が低下して経皮吸収速度及び吸収量が増加したことによるものと推察した。また、P3 試験（長期）において SFPP 40 及び 80 mg を貼付 4 週後、8 週後及び 12 週後の血漿中未変化体濃度は、健康成人に同用量を反復貼付した時の 7 日目の濃度と大きな違いは認められなかった。したがって、SFPP を反復貼付した時の血漿中未変化体濃度は 7 日で定常状態に達すると考えられた〔2.7.2.2.2.3 項、2.7.2.2.2.4 項、2.7.2.2.2.5 項、2.7.2.2.2.7 項、2.7.2.3.1.1 項〕。

2.5.3.1.2　分布

^{14}C 標識エスフルルビプロフェン（最終濃度：10 μg/mL）をヒト血漿に添加した時の血漿蛋白結合率は 99.95%であった。エスフルルビプロフェンの結合蛋白は、主にアルブミンと考えられた〔2.7.2.2.1.1 項〕。

^{14}C 標識エスフルルビプロフェンをヒト血液に 0.1～10 μg/mL となるように添加した時の血球移行率は 3.91～5.95%であった〔2.7.2.2.1.2 項〕。

膝深部組織への移行性を検討するため、人工膝関節置換術を予定している膝 OA 患者を対象に、FP 水性貼付剤 40 mg を対照として SFPP 20 mg を 12 時間単回貼付時の組織中エスフルルビプロフェン濃度を測定した。その結果、SFPP 群の滑膜中濃度及び関節液中濃度はいずれも FP 群より有意に高く、それぞれ FP 群の 14.8 及び 32.7 倍（滑膜：$p = 0.002$、関節液：$p < 0.001$）であった。このことから、

SFPP は FP 水性貼付剤に比べ、膝深部組織中の移行性に優れる薬剤であることが示された〔2.7.2.2.2.6 項〕。また、最終製剤 PK 試験において、本剤 24 時間貼付時の血漿中濃度は 24 時間まで持続した推移を示しており、本剤貼付中の滑膜及び関節液中濃度も同様に持続することが推察された〔2.7.2.3.1.2 項〕。

2.5.3.1.3 代謝

健康成人に SFPP 20 mg を貼付した時の代謝物として、血漿中には未変化体のグルクロン酸抱合体及び M1 が、尿中には未変化体のグルクロン酸抱合体、M1、M1 のグルクロン酸又は硫酸抱合体及び M3 のグルクロン酸抱合体が認められた。したがって、ヒトにおいてエスフルルビプロフェンはプロピオン酸基のグルクロン酸抱合あるいはビフェニル基の水酸化によって代謝された後、グルクロン酸抱合、硫酸抱合あるいはメチル抱合を受け、排泄されるものと推察された〔2.7.2.2.2.2 項〕。

エスフルルビプロフェンは主として CYP2C9 で酸化代謝されることが報告されている[17]。CYP2C9 の PM（遺伝子型：*CYP2C9*3/*3*）より調製したヒト肝ミクロソームを用いて、エスフルルビプロフェンの 4'-水酸化活性に対する CL_{int} を算出した結果、EM（遺伝子型：*CYP2C9*1/*1*）の 1/69 となり、エスフルルビプロフェンの代謝には CYP2C9 の遺伝子多型による影響が認められた。また、反復貼付試験①において、PM の被験者の血漿中エスフルルビプロフェン濃度は、他の被験者に比べて約 10 倍高値を示し、CYP2C9 の遺伝子多型とエスフルルビプロフェンの体内動態との関連性が認められた〔2.7.2.2.1.3 項、2.7.2.2.2.3 項〕。

2.5.3.1.4 排泄

健康成人に SFPP 2～80 mg を 24 時間単回貼付時の未変化体の尿中排泄率は、貼付開始後 72 時間までで投与量の 0.1～0.3%であり、尿中にはほとんど排泄されなかった。SFPP 20 mg を貼付時の尿中の主代謝物は M1 のグルクロン酸又は硫酸抱合体であり、尿中排泄率は投与量の 18.0%であった。その他には未変化体のグルクロン酸抱合体、M3 のグルクロン酸抱合体、M1 が認められた。未変化体及び各代謝物の尿中総排泄率は投与量の 34.2%であった。SFPP 80 mg を単回貼付した場合もほぼ同様の結果であった〔2.7.2.2.2.2 項、2.7.2.2.2.5 項〕。

2.5.3.1.5 生体内におけるキラル変換

ヒト体内においてエスフルルビプロフェンから R-(-)-フルルビプロフェンは生成されないことが報告されている[18]。健康成人に SFPP 20 mg を貼付後の血漿中には R-(-)-フルルビプロフェンがわずかに認められたが、SFPP の原薬であるエスフルルビプロフェン中に不純物として含まれる R-(-)-フルルビプロフェン含量とほぼ同程度であった。また、SFPP 80 mg を貼付後の血漿中及び尿中の代謝物 M1 は単一エナンチオマーであることが確認され、その立体配置は S と推定された。これらのことから、ヒトにおいてはエスフルルビプロフェンの S 体から R 体へのキラル変換はないと考えられた〔2.7.2.2.2.2 項、2.7.2.2.2.5 項〕。

2.5.3.1.6 SFPP 及びフルルビプロフェン経口剤の全身曝露量

健康成人に SFPP 40 mg を 2 枚貼付時（反復貼付 7 日目）の全身曝露量（$AUC_{0\text{-}23h}$：47000 ng･h/mL）は、フルルビプロフェン経口剤であるフロベン錠（40 mg、1 日 3 回）の定常状態における S 体の全身曝露量の推定値［$(AUC_{0\text{-}24h})_{ss}$：48000 ng･h/mL］と同程度であった〔2.7.2.3.1.6 項〕。

2.5.3.2 薬物動態に関する変動要因

フルルビプロフェン経口剤等の公表論文及び P3 試験（長期）における被験者背景別の血漿中未変化体濃度から薬物動態に対する変動要因について検討を行った。

2.5.3.2.1 性別

フルルビプロフェン経口剤の公表論文において、健康成人女性の薬物動態が確認できなかったため、参考として産後女性の薬物動態をもとに評価した結果、産後女性と健康成人男性の血漿中フルルビプロフェン濃度に大きな差は認められなかった。

また、P3 試験（長期）において、男性と女性の血漿中未変化体濃度に大きな違いは認められなかった。

以上より、SFPP を男性及び女性に貼付した時の血漿中濃度に大きな違いはないものと考えられた〔2.7.2.3.2.1 項〕。

2.5.3.2.2 高齢者

フルルビプロフェン経口剤の公表論文において、健康成人男性（平均 29 歳）、高齢リウマチ患者（平均 73.1 歳）及び非高齢リウマチ患者（平均 50.1 歳）にフルルビプロフェンを経口投与後の血漿中フルルビプロフェン濃度に大きな違いは認められていない。また、加齢に伴い皮膚角質の水分量・脂質量がともに減少することが知られており、高齢者では若齢者と比較して脂溶性の低い薬物の経皮吸収は低下するが、脂溶性の高い薬物の経皮吸収はほとんど変わらないことが報告されている[19]。エスフルルビプロフェンは脂溶性が高いため、高齢者における経皮吸収は大きく変わらない可能性が考えられた。

また、P3 試験（長期）において、非高齢者（65 歳未満）と高齢者（65 歳以上）の血漿中未変化体濃度に大きな違いは認められず、高齢者のうち 75 歳未満と 75 歳以上で比較しても大きな違いは認められなかった。さらに、健康成人の血漿中未変化体濃度［反復貼付試験②（平均 23.0 歳）及び高用量安全性試験（平均 25.6 歳）］と比較した場合においても大きな違いは認められなかった。

以上より、SFPP を高齢者及び非高齢者に貼付した時の血漿中濃度に大きな違いはないと考えられた〔2.7.2.3.2.2 項〕。

2.5.3.2.3 肝障害

フルルビプロフェン経口剤の公表論文において、アルコール性肝硬変患者にフルルビプロフェンを経口投与後のエスフルルビプロフェンの薬物動態は健康成人と変わらないことが報告されている。また、肝障害患者における肝代謝酵素活性の変動に関して、非アルコール性脂肪肝患者では CYP2C9 の酵素活性は上昇し[20]、肝硬変患者では CYP2C9 の酵素活性は変化しないと報告されている[21]。

以上より、SFPP を肝障害患者に貼付した場合に、健康成人に比べて血漿中エスフルルビプロフェン濃度が上昇する可能性は低いと考えられた〔2.7.2.3.2.3 項〕。

2.5.3.2.4 腎障害

フルルビプロフェン経口剤の公表論文において、軽度～中等度の腎不全患者及び持続的携帯型腹膜透析を受けている末期腎不全患者にフルルビプロフェンを経口投与後の血漿中エスフルルビプロフェンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は、健康成人の 0.5～0.7 倍程度に低下することが報告されている。これは腎不全患者の血漿中アルブミン濃度の低下によりエスフルルビプロフェンの遊離型分率が上昇したため、クリアランスが増大したことが主な原因と考えられている。腎不全患者の血漿中エスフルルビプロフェン濃度は健康成人の 0.5～0.7 倍であるが、遊離型分率は健康成人の 1.3～2.1 倍であることから、腎不全患者と健康成人の血漿中遊離型エスフルルビプロフェン濃度に大きな違いはないと考えられる。

また、P3 試験（長期）において、被験者背景を eGFR で分類（30 未満、30 以上 60 未満、60 以上 90 未満、90 以上、単位：mL/min/1.73 m^2）した場合、被験者の多くが 60 以上 90 未満であり、最低値は 42.6 であった。各部分集団の血漿中未変化体濃度を比較した結果、eGFR が 30 以上 60 未満の部分集団において血漿中未変化体濃度の低下は見られず、これは文献報告例に比べて腎機能障害が軽度であったためと推察された。

以上より、血漿中アルブミン濃度の低下を伴う腎不全患者に SFPP を貼付した場合、健康成人に比べて血漿中エスフルルビプロフェン濃度が低下する可能性が考えられたが、遊離型濃度が大きく変動する可能性は低いと考えられた〔2.7.2.3.2.4 項〕。

2.5.3.3 薬物相互作用

2.5.3.3.1 *in vitro* における薬物相互作用

ヒト肝ミクロソームを用いて、エスフルルビプロフェンのヒト CYP 分子種に対する阻害能を検討した結果、CYP2C9 に対する阻害が最も強く、IC_{50} 値は 90.7 μmol/L であった。健康成人に SFPP 80 mg を反復貼付した時の C_{max}（2710 ng/mL、11.1 μmol/L）及び *in vitro* 血漿蛋白結合率（99.95%）から算出したエスフルルビプロフェンの最高血漿中遊離型濃度（0.006 μmol/L）と比較すると、IC_{50} 値の方が 15000 倍以上高い濃度であったことから、SFPP の貼付によりエスフルルビプロフェンの CYP 阻害作用に起因する薬物相互作用を発現する可能性は低いと考えられた〔2.7.2.2.1.4 項〕。

2.5.3.3.2 他剤との薬物相互作用

本剤と他剤との薬物相互作用に関する臨床試験は行っていない。以下、フルルビプロフェンの公表論文を基に本剤の薬物相互作用の影響について考察した。

(1) フルコナゾール

CYP2C9 の阻害剤であるフルコナゾールとフルルビプロフェン経口剤を併用した際、フルルビプロフェンの血漿中濃度が上昇（$AUC_{0-\infty}$：2.0～3.0 倍）することが報告されている。エスフルルビプロフェンはフルルビプロフェンと同様に主に CYP2C9 により代謝されることから、併用により血漿中濃度が上昇する可能性が考えられるため、併用する際には注意が必要と考えられた〔2.7.2.3.3.2 (1)項〕。

(2) ワルファリン

フルルビプロフェンのヒト血清アルブミンへの結合サイトは、ワルファリンの結合サイトと異なっているとの報告がある。一方、フロベン錠の添付文書[22]において、ワルファリンとの併用により、ワルファリンの作用が増強するとの報告があり、これはフルルビプロフェンがワルファリンの血漿蛋白結合と競合し、遊離型ワルファリンが増加するためと考えられていることから、ワルファリンと SFPP を併用する際には注意が必要と考えられた〔2.7.2.3.3.2 (2)項〕。

(3) メトトレキサート

メトトレキサートとフルルビプロフェン経口剤の薬物相互作用試験において、メトトレキサートの薬物動態は影響がなかったと報告されている。一方、メトトレキサートとフルルビプロフェン経口剤の併用により、メトトレキサートの作用が増強され、中毒症状があらわれたとの報告がある。これは、フルルビプロフェンの PG 合成阻害作用により腎血流が減少し、メトトレキサートの腎排泄が抑制されることにより、メトトレキサートの血中濃度が上昇するためと考えられていることから、メトトレキサートと SFPP を併用する際には、注意が必要と考えられた〔2.7.2.3.3.2 (3)項〕。

(4) 炭酸リチウム

炭酸リチウムとフルルビプロフェン経口剤との併用により、リチウムの薬物動態パラメーター（C_{min} 及び AUC_{0-12h}）がわずかに上昇したことが報告されている。これは、フルルビプロフェンの 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えられている。炭酸リチウムとフルルビプロフェン貼付剤との併用によるリチウム中毒の報告があることから、SFPP との併用に際しては注意が必要と考えられた〔2.7.2.3.3.2 (4)項〕。

(5) フロセミド

フロセミドとフルルビプロフェン経口剤との併用により、フロセミドの AUC_{0-9h} がわずかに上昇するが、フロセミドの利尿作用は減弱することが報告されている。フロセミドの利尿作用の減弱は、フルルビプロフェンの 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えられており、フロセミドと SFPP の併用の際には注意が必要と考えられた〔2.7.2.3.3.2 (5)項〕。

2.5.3.4 その他の試験

2.5.3.4.1 皮膚安全性試験

単純パッチテスト及び光パッチテストにより SFPP（基剤、5、10 及び 20 mg）の皮膚安全性を検討した結果、問題となる所見は認められなかった〔2.7.2.2.2.8 項〕。

2.5.3.4.2 Thorough QT/QTc 試験

治験相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]）での助言を踏まえ、SFPP の QT/QTc 間隔の延長及び催不整脈作用については、[redacted]と判断したため、[redacted]。エスフルルビプロフェンで QT/QTc 間隔の延長及び不整脈を示唆する事象は認められておらず、フルルビプロフェンでも市販後安全性報告及び文献情報を通じて、torsades de pointes 等の致死性の催不整脈作用は報告されていないことから、エスフルルビプロフェンが QT/QTc 間隔延長及び催不整脈作用を示す可能性は低いと考えられた〔2.7.4.4.2 項〕。

2.5.4 有効性の概括評価

有効性評価に用いた試験を表 2.5-9 に示した。

P2a 試験、P2b 試験①、P2b 試験②にて膝 OA を対象に用量反応性を確認し、本剤の推奨用量を設定した。P3 比較試験（OA）では膝 OA を対象とした有効性について、FP 水性貼付剤に対する本剤の優越性を検証した。P3 試験（長期）では、OA 全般を対象に長期投与時の安全性及び有効性を非対照非盲検で検討した。

表 2.5-9 有効性を評価した臨床試験一覧

試験略名 試験番号 資料番号	目的	対象	デザイン	貼付 期間	治験薬 1 日用量	解析対象例数 a)	主要評価項目
比較対照試験							
P2a 試験 2119-06-641 5.3.5.1-01	有効性、安全性（探索的試験）	膝 OA	プラセボ対照、無作為化、二重盲検	2 週間	SFPP 基剤 5 mg 10 mg 20 mg	59 例 60 例 60 例 57 例	臨床症状改善率
P2b 試験① SFPP-02-OA02 5.3.5.1-02	有効性、安全性（至適用量設定）	膝 OA	プラセボ対照、無作為化、二重盲検	2 週間	SFPP 基剤 10 mg 20 mg 40 mg	102 例 102 例 103 例 102 例	VAS（椅子）変化率
P2b 試験② SFPP-02-OA03 5.3.5.1-03	有効性、安全性（至適用量設定）	膝 OA	プラセボ対照、無作為化、二重盲検	2 週間	SFPP 基剤 10 mg 20 mg 40 mg	127 例 121 例 127 例 134 例	VAS（椅子）変化量
P3 比較試験（OA） SFPP-03-OA01 5.3.5.1-04	有効性（優越性）、安全性	膝 OA	実薬対照、無作為化、非盲検 b)	2 週間	SFPP 40 mg FP 水性貼付剤 80 mg	316 例 317 例	VAS（椅子）変化量
非対照試験							
P3 試験（長期） SFPP-03-OA02 5.3.5.2-01	安全性、有効性（長期投与）	OA	非対照、非盲検	52 週間	SFPP 40 mg 80 mg	101 例 100 例	－

－：該当なし

a) P2a 試験は PPS、他の試験は FAS

b) 可能な限り盲検に近いデザイン（依頼者、治験担当医師及び被験者は盲検、治験協力者は非盲検）で実施した

2.5.4.1 比較対照試験

2.5.4.1.1 概略（対象患者、デザイン、主要評価項目）

比較対照試験の主な試験デザインを表 2.5-10 に示した。

表 2.5-10 主な試験デザイン（比較対照試験）

項目	P2a 試験	P2b 試験①	P2b 試験②	P3 比較試験（OA）
対象	膝 OA （両側患者を含む）	膝 OA （両側患者を含む）	膝 OA （片側及び片側優位患者）	膝 OA （片側及び片側優位患者）
1 日用量	基剤 5 mg 10 mg 20 mg	基剤 10 mg 20 mg 40 mg	基剤 10 mg 20 mg 40 mg	40 mg FP 水性貼付剤 80 mg
用法	1 日 1 回	1 日 1 回	1 日 1 回	SFPP：1 日 1 回 FP 水性貼付剤：1 日 2 回
貼付期間	2 週間	2 週間	2 週間	2 週間
デザイン	プラセボ対照、無作為化、二重盲検	プラセボ対照、無作為化、二重盲検	プラセボ対照、無作為化、二重盲検	実薬対照、無作為化、非盲検 a)
主要評価項目	臨床症状改善率	VAS（椅子）変化率	VAS（椅子）変化量	VAS（椅子）変化量

a) 可能な限り盲検に近いデザイン（依頼者、治験担当医師及び被験者は盲検、治験協力者は非盲検）で実施した

(1) 対象

いずれの試験でも膝 OA を対象とした。P2a 試験及び P2b 試験①では両側罹患患者を含む膝 OA とした。P2b 試験②及び P3 比較試験（OA）では片側優位の膝 OA とし、非評価膝の症状の変動が評価膝の評価に影響を与えない患者を対象とした。

(2) 用法、用量及び貼付期間

P2a 試験では、基剤、5、10 及び 20 mg を、P2b 試験①及び P2b 試験②では、基剤、10、20 及び 40 mg を検討した。その結果、40 mg（1 日 1 回）を推奨用量と判断し、P3 比較試験（OA）では 40 mg を用いた。いずれの試験でも SFPP の用法は 1 日 1 回とした。

貼付期間は、既存 NSAIDs 貼付剤の臨床試験において主に 2 週間で評価されていること、膝 OA に対する治療効果が 2～4 週間で確認できない薬剤は臨床的な有用性に乏しいと考えられること、本剤は深部組織への移行性に優れることから、2 週間で十分効果を確認できると考え、いずれの試験でも 2 週間とした。

(3) デザイン

P2a 試験、P2b 試験①及び P2b 試験②は、基剤を対照に二重盲検にて実施した。

P3 比較試験（OA）では、治験相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]）での「[redacted]」との助言を踏まえ、[redacted]。治験相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]）での「[redacted]

[redacted]」との助言を踏まえ、[redacted]とした。また、治験薬（SFPP と FP 水性貼付剤）の用法、性状など製剤の性質上、治験薬自体を識別不能にすることができないため、無作為割付による非盲検試験とした。しかし、SFPP の有効性と安全性をより客観的に評価するため、可能な限り盲検に近いデザイン（依頼者、治験担当医師及び被験者は盲検、治験協力者は非盲検）で実施した。[redacted]、被験者に割り付けられた治験薬は治験担当医師の目に触れないようにするなど、評価者である治験担当医師及び被験者のバイアスを可能な限り取り除くことで試験の質を担保できるよう、詳細な手順を定めて盲検性維持に努めた〔2.7.6.11.2 項〕。

(4) 主要評価項目

主要評価項目は、P2a 試験では臨床症状改善率、P2b 試験①では VAS（椅子）変化率、P2b 試験②及び P3 比較試験（OA）では VAS（椅子）変化量を設定した。VAS は、医師の主観を排除でき、患者の主観である「痛み」を定量化する方法であり、FDA ガイダンス（案）[23] で OA 治療の評価方法として推奨されている。

2.5.4.1.2 試験結果の要約

(1) P2a 試験

膝 OA に対する SFPP の有効性及び安全性を検討し、用量反応性を検討することを目的とした〔2.7.3.2.1 項〕。膝 OA 患者 248 例を対象に、SFPP 基剤、5、10 及び 20 mg を二重盲検下で 1 日 1 回、2 週間貼付した。主要な解析対象集団と定めた PPS での結果を以下に示した。

主要評価項目の臨床症状改善率の中央値（25%点、75%点）は基剤群 38.90%（23.10、63.20）、5 mg 群 44.95%（18.35、61.50）、10 mg 群 48.35%（25.00、69.20）、20 mg 群 50.00%（38.90、66.70）であり、用量反応性は認められなかった。このため群間比較は実施しなかった。

副次評価項目の全般改善度では有意な用量反応性が認められた（p = 0.0202）が、基剤群と 20 mg 群との間に有意差は認められなかった。

参考評価項目の VAS（椅子）改善率の中央値（25%点、75%点）は、基剤群 47.40%（15.10、69.50）、5 mg 群 46.20%（15.30、68.60）、10 mg 群 52.15%（21.85、70.95）、20 mg 群 60.75%（37.35、83.30）であり、有意な用量反応性が認められ（p = 0.0040）、基剤群と 20 mg 群に群間差も認められた（p = 0.0059）。

(2) P2b 試験①

膝 OA に対する SFPP の有効性及び安全性を検討し、用量反応性を確認するとともに至適用量を設定することを目的とした〔2.7.3.2.2 項〕。膝 OA 患者 409 例を対象に、SFPP 基剤、10、20 及び 40 mg を二重盲検下で 1 日 1 回、2 週間貼付した。観察期間に NSAIDs を中止した結果、VAS（椅子）が悪化した患者を対象とした。主要な解析対象集団と定めた FAS での結果を以下に示した。

主要評価項目の VAS（椅子）変化率の中央値（95%信頼区間）は、基剤群 73.25%（60.87～76.67）、10 mg 群 66.70%（57.33～75.38）、20 mg 群 57.14%（50.00～70.51）、40 mg 群 69.43%（58.00～77.97）であった。基剤群と 40 mg 群に群間差は認められず、用量反応性も認められなかった。

副次評価項目の VAS（歩行開始時）変化率及び臨床症状変化率等の評価項目でも基剤群と 40 mg 群に有意差は認められず、用量反応性も認められなかった。

開鍵後、非評価膝の症状が評価に影響する可能性等に着目し、適切な評価対象を検討するため追加解析を行った。

膝 OA 罹患側の両側・片側の別及び観察期間の臨床症状推移について、VAS（椅子）変化率を指標として、部分集団の検討を実施した。片側集団及び片側優位集団、並びに、自動運動痛悪化集団を対象として部分集団解析を行った結果、いずれの部分集団でも基剤群と 40 mg 群で有意差が認められた。解析対象を片側及び片側優位かつ自動運動痛悪化集団とした場合には、VAS（椅子）変化率の中央値（95%信頼区間）は、基剤群 32.14%（18.06～80.00）、10 mg 群 78.60%（51.52～93.02）、20 mg 群 67.23%（22.73～87.50）、40 mg 群 76.81%（59.18～87.76）で、基剤群と 40 mg 群、及び基剤群と 10 mg 群に有意差が認められた（いずれも $p = 0.005$）。

この結果から以下のように考察した。

- 膝 OA 罹患側の両側・片側は問わないとしていたが、両側罹患患者では治験期間中に無治療（一部の併用制限を除く）となる非評価膝の症状の変動が、評価膝の症状の評価に影響した。
- 観察期に NSAIDs を中止したことによって被験者の評価する VAS（椅子）は悪化したにも関わらず、医師の評価する自動運動痛が悪化しなかった患者では、医師の評価と被験者の評価が矛盾しており適切に評価できなかった。

また、パラメトリックな解析により検出力向上及び例数設計の精度向上を期待できることから、今後の試験では主要評価項目の VAS（椅子）の主解析を変化率から変化量に変更することを検討した。P2b 試験①の片側及び片側優位かつ自動運動痛悪化集団での VAS（椅子）変化量の最小二乗平均（95%信頼区間）は、基剤群 21.9 mm（14.0～29.9）、10 mg 群 39.2 mm（29.8～48.5）、20 mg 群 32.7 mm（24.7～40.6）、40 mg 群 40.5 mm（31.9～49.1）で、基剤群と 40 mg 群、及び基剤群と 10 mg 群に有意差が認められ（それぞれ $p = 0.001$、$p = 0.003$）、評価指標を変化量に変えても変化率と同様の結果を得た。

(3) P2b 試験②

膝 OA に対する SFPP の有効性及び安全性を検討し、用量反応性を確認するとともに至適用量を設定することを目的とした試験を再度実施した〔2.7.3.2.3 項〕。膝 OA 患者 509 例を対象に、SFPP 基剤、10、20 及び 40 mg を二重盲検下で 1 日 1 回、2 週間貼付した。P2b 試験①の追加解析の結果を踏まえ、非評価膝の症状の変動が評価膝の評価に影響を与えず、かつ医師の評価と被験者自身の評価が矛盾しない患者を選択する基準を追加した。主要な解析対象集団と定めた FAS での結果を以下に示した。

主要評価項目の VAS（椅子）変化量の最小二乗平均（95%信頼区間）は表 2.5-11 に示したように、終了時に基剤群 29.5 mm（26.7～32.4）、10 mg 群 31.5 mm（28.5～34.4）、20 mg 群 32.0 mm（29.2～34.9）、40 mg 群 35.6 mm（32.9～38.4）であり、基剤群との差は、10 mg 群 1.9 mm（-2.2～6.0）、20 mg 群 2.5 mm（-1.5～6.5）、40 mg 群 6.1 mm（2.1～10.1）であった。基剤群と 40 mg 群に有意差が認められたが（$p = 0.001$）、基剤群と 20 mg 群には有意差は認められなかった。用量反応性については、対比係数（基剤群 10 mg 群 20 mg 群 40 mg 群）=（-3 -1 1 3）に近似したパターンを示した（$p = 0.004$）。また、基剤群に対する 40 mg 群の有意な改善は貼付 1 週後から認められた（$p = 0.002$、表 2.7.3-12）。

副次評価項目の臨床症状変化量の最小二乗平均（95%信頼区間）は、終了時に基剤群 5.3（4.7～5.9）、10 mg 群 5.3（4.7～5.9）、20 mg 群 6.1（5.5～6.7）、40 mg 群 6.5（5.9～7.0）であり、基剤群との差は、

10 mg 群 0.0（-0.8～0.9）、20 mg 群 0.8（0.0～1.6）、40 mg 群 1.2（0.4～2.0）であり、基剤群と 40 mg 群に有意差が認められた（p＝0.002）。用量反応性については、対比係数（基剤群 10 mg 群 20 mg 群 40 mg 群）＝（-3 -3 1 5）に近似したパターンを示した（p＝0.001）。また、基剤群に対する 40 mg 群の有意な改善は貼付 1 週後から認められた（p＝0.002、表 2.7.3-13）。

全般改善度、被験者の印象及び VAS（歩行）変化量でも、40 mg 群は基剤群に対し有意な改善を示した（それぞれ p＝0.003、p＝0.003 及び p＝0.005）。VAS（歩行）では、貼付 1 週後から有意な改善が認められた（p＝0.005）。

一方、20 mg 群では被験者の印象で基剤群との間に有意な改善を示したが（p＝0.045）、VAS（椅子）変化量、臨床症状変化量、全般改善度及び VAS（歩行）では、基剤群に対する有意差は認められなかった。

以上より、本剤の推奨用量を 40 mg と判断した。

表 2.5-11　VAS（椅子）変化量（FAS、終了時、P2b 試験②）

群	例数	VAS（mm） 平均値±標準偏差		VAS 変化量（mm） 最小二乗平均の点推定値（95%信頼区間）				検定
		開始時	終了時	変化量		基剤群との差		
基剤	126	58.4 ± 13.5	28.4 ± 18.9	29.5	（26.7～32.4）	－		－
10 mg	121	57.8 ± 12.3	26.1 ± 17.5	31.5	（28.5～34.4）	1.9	（-2.2～6.0）	N.T.
20 mg	127	56.0 ± 12.5	24.5 ± 17.6	32.0	（29.2～34.9）	2.5	（-1.5～6.5）	p＝0.112
40 mg	134	57.0 ± 12.4	21.5 ± 16.7	35.6	（32.9～38.4）	6.1	（2.1～10.1）	p＝0.001

－：該当なし、N.T.：実施せず
［検定］ベースラインを共変量とした共分散分析（高用量からの閉検定手順）、有意水準 ＝0.025（片側）
（引用元：2.7.3.2.3 表 2.7.3-12）

(4)　P3 比較試験（OA）

膝 OA を対象とした有効性について、FP 水性貼付剤に対する SFPP の優越性を検証するとともに、安全性を検討することを目的とした。膝 OA 患者 633 例を対象に、SFPP 40 mg（1 日 1 回）及び FP 水性貼付剤 80 mg（40 mg を 1 日 2 回）を 2 週間貼付した〔2.7.3.2.4 項〕。なお、本試験は非盲検試験であるが、可能な限り盲検に近いデザイン（依頼者、治験担当医師及び被験者は盲検、治験協力者は非盲検）で実施した。主要な解析対象集団と定めた FAS での結果を以下に示した。

主要評価項目の VAS（椅子）変化量の最小二乗平均（95%信頼区間）は、表 2.5-12 に示したように、終了時に SFPP 群 40.9 mm（39.3～42.6）、FP 群 30.6 mm（28.9～32.2）、群間差 10.4 mm（8.0～12.7）であり、FP 群に対する SFPP 群の優越性が検証された（p＜0.001）。また、FP 群に対する SFPP 群の有意な改善は貼付 1 週後から認められた（p＜0.001、表 2.7.3-14）。

副次評価項目の臨床症状変化量の最小二乗平均（95%信頼区間）は、終了時に SFPP 群 7.3（6.9～7.6）、FP 群 5.3（5.0～5.6）、群間差 2.0（1.5～2.4）であり、SFPP 群は FP 群に対し有意に改善した（p＜0.001）。また、FP 群に対する SFPP 群の有意な改善は貼付 1 週後から認められた（p＜0.001、表 2.7.3-15）。

同じく副次評価項目の全般改善度は、SFPP 群、FP 群それぞれ著明改善 137 例（43.4%）、47 例（14.8%）、中等度改善 116 例（36.7%）、92 例（29.0%）、軽度改善 54 例（17.1%）、126 例（39.7%）、不変 7 例（2.2%）、46 例（14.5%）、悪化 0 例、3 例（0.9%）であり、SFPP 群は FP 群に対し有意に改善し

た（p＜0.001）。SFPP 群では 4 割以上の被験者が著明改善であり悪化は認められなかった。中等度改善以上は 253 例（80.1%）で、FP 群の 139 例（43.8%）の約 2 倍であり、SFPP の高い有効性が示された。

被験者の印象は、SFPP 群、FP 群それぞれ非常に良くなった 99 例（31.3%）、38 例（12.0%）、良くなった 163 例（51.6%）、106 例（33.4%）であり、SFPP 群は FP 群に対し有意に改善した（p＜0.001）。

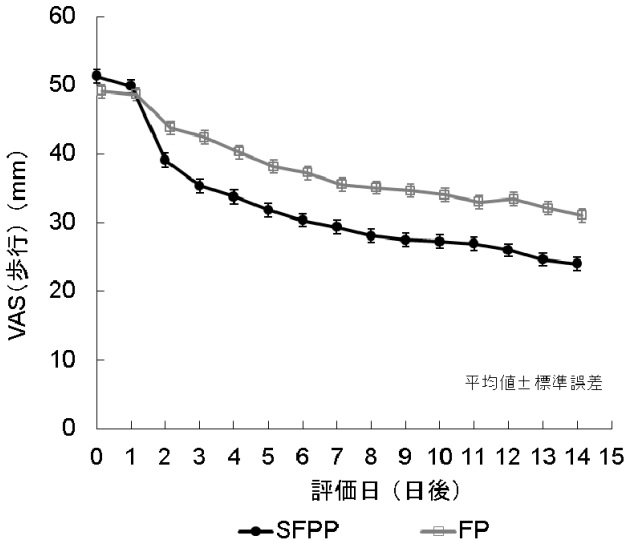
VAS（歩行）は、貼付開始直後より改善が認められ（図 2.5-2）、終了時の変化量の最小二乗平均（95%信頼区間）は SFPP 群 24.5 mm（22.9～26.1）、FP 群 16.8 mm（15.2～18.3）、群間差 7.8 mm（5.5～10.0）であり、SFPP 群は FP 群に対し有意に改善した（p＜0.001）。また、FP 群に対する SFPP 群の有意な改善は貼付 1 週後から認められた（p＜0.001）。膝 OA 治療前後の VAS 変化量に関して、臨床的意義のある最小値は 9.7～19.9 mm との報告がある [24,25]。9.7 mm を超える改善は SFPP 群で貼付 2 日目、FP 群で貼付 5 日目、19.9 mm を超える改善は SFPP 群で 6 日目に認められ、FP 群では認められなかったことから、SFPP 群では FP 群に比し早期から、強力な鎮痛効果を示すと考えられた。

以上より、SFPP 群は主要評価項目である VAS（椅子）変化量だけでなく、臨床症状及び全般改善度など他の評価項目も全て FP 群に対し有意に改善し、VAS（歩行）では早期から鎮痛効果を示した。このことから本剤は、既存 FP 水性貼付剤に比し優れた有効性を有するものと考えた。

表 2.5-12　VAS（椅子）変化量［FAS、終了時、P3 比較試験（OA）］

群	例数	VAS（mm） 平均値±標準偏差		VAS 変化量（mm） 最小二乗平均の点推定値（95%信頼区間）		検定
		開始時	終了時	変化量	FP 群との差	
SFPP[a)]	315	59.5 ± 12.7	18.5 ± 15.3	40.9　（39.3～42.6）	10.4　（8.0～12.7）	p < 0.001
FP	317	59.3 ± 12.5	28.8 ± 18.1	30.6　（28.9～32.2）	－	－

－：該当なし
a) SFPP 群の 1 例は欠測のため解析から除外した
［検定］ベースラインを共変量とした共分散分析、有意水準 ＝0.025（片側）
（引用元：2.7.3.2.4 表 2.7.3-14）



貼付開始日を 1 とした

図 2.5-2　VAS（歩行）の推移［FAS、P3 比較試験（OA）］
（引用元：2.7.3.2.4 図 2.7.3-1）

2.5.4.2 長期投与試験（非対照試験）

2.5.4.2.1 概略（対象患者、デザイン）

対象疾患を OA 全般（膝関節、腰椎、頚椎など）とし、SFPP を長期間貼付した時の安全性及び有効性を検討した。明らかな疼痛症状を有し長期間の NSAIDs 治療を必要とする患者を対象に、SFPP 40 及び 80 mg を 1 日 1 回、52 週間貼付した。80 mg 群では 40 mg 製剤を 2 部位（1 部位につき 1 枚）に貼付した。デザインは非対照非盲検とし、有効性の評価項目は臨床症状、全般改善度及び被験者の印象とした。全般改善度及び被験者の印象は被験者ごとに、臨床症状は部位ごとに評価した。

2.5.4.2.2 試験結果の要約

OA 患者 201 例を対象に、SFPP 40 及び 80 mg を 1 日 1 回、52 週間貼付した〔2.7.3.2.5 項〕。40 mg 製剤を 1 部位につき 1 枚貼付し評価部位ごとの用量は 40 mg 群（1 部位）と 80 mg 群（2 部位）で同じであることから、群別ではなく全体（40 mg 及び 80 mg 群を合算）の結果を以下に示した。有効性の解析対象集団は FAS とした。

部位別の評価数は、膝関節 192（63.8%）、腰椎 66（21.9%）、頚椎 26（8.6%）、その他 17（5.6%）［肩関節 9（3.0%）、肘関節 3（1.0%）、股関節 2（0.7%）、足関節 1（0.3%）、母趾関節 1（0.3%）、胸椎 1（0.3%）］の順であった。

全般改善度の推移を図 2.5-3 に示した。終了時の全般改善度は、著明改善 83 例（41.3%）、中等度改善 64 例（31.8%）、軽度改善 43 例（21.4%）、不変 10 例（5.0%）、悪化 1 例（0.5%）であり、中等度改善以上の割合は 73.1%（147 例）であった。貼付期間が長くなるとともに著明改善の割合が経時的に増加し、終了時には著明改善が 4 割以上を占めた。

臨床症状の推移を図 2.5-4 に示した。全部位の臨床症状の平均値は、貼付開始時 6.2、終了時 2.2 であり、貼付開始時からの変化量は、12 週後 3.1、24 週後 3.7、36 週後 3.8、52 週後 4.4、終了時 4.0 であった。観察期開始時から貼付開始時までは薬剤の使用制限はなく前治療を継続したため、臨床症状は変動しなかったが、SFPP の貼付 2 週後から大きく改善した。貼付期間が長くなるとともに更なる改善が認められ、それに伴い症状消失例が経時的に増加し、終了時の症状消失率は 27.6%（83/301 部位）であった。

臨床症状の各下位項目（運動痛、圧痛、安静時痛、腫脹、局所熱感、運動制限及び ADL 障害）は、いずれの項目も合計の推移と同様に、貼付 2 週後より改善が認められ貼付期間が長くなるとともに更なる改善が認められた。運動痛、運動制限及び ADL 障害のクロス集計（終了時）を表 2.5-13 に示した。運動痛では、貼付開始時に症状が認められた評価部位のうち 42.6%（126/296 部位）で症状が消失した。同様に、運動制限 53.5%（106/198 部位）、ADL 障害 48.3%（116/240 部位）の症状消失が認められた。

評価部位別の臨床症状の推移及び変化量は全体での結果と同様であり、終了時の変化量の平均値は、膝関節 4.2、腰椎 3.5、頚椎 3.6、その他 4.2 であった。いずれの評価部位でも改善が認められ、OA の罹患部位に関わらず有効性が示された。

被験者の印象は、終了時に非常に良くなった 80 例（39.8%）、良くなった 62 例（30.8%）、少し良くなった 46 例（22.9%）、変わらない 10 例（5.0%）、悪くなった 3 例（1.5%）であり、良くなった以上の割合は 70.6%（142 例）であった。貼付期間が長くなるとともに非常に良くなったの割合が

経時的に増加し、終了時には約 4 割を占め、多くの被験者が症状の改善を実感していることが示された。

以上より、本剤は貼付 2 週後より改善を示し、長期投与（最大 52 週間）において効果の持続が認められた。貼付期間が長くなるとともに更なる改善を示し、鎮痛効果に加え運動制限や ADL 障害などの症状を消失させることで、QOL 改善にも寄与する可能性が示された。また、OA の罹患部位に関わらず有効性が認められた。

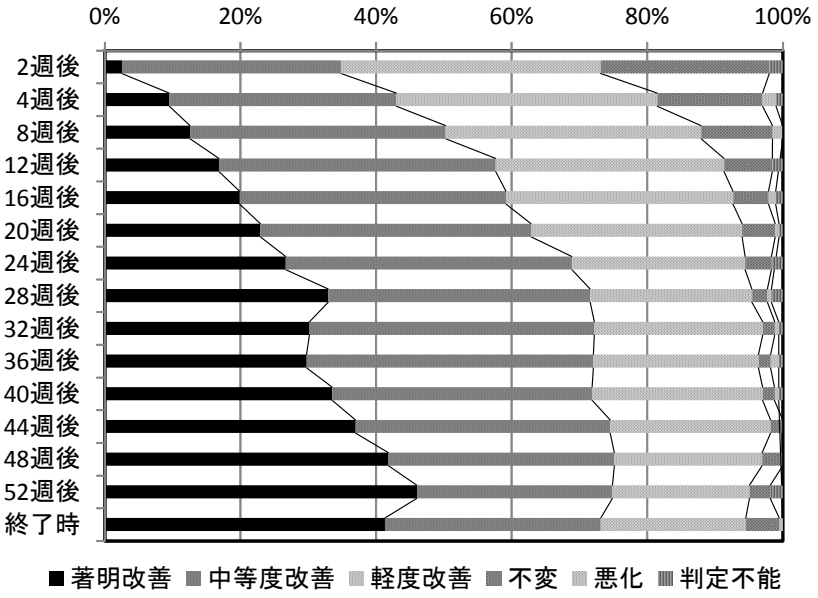
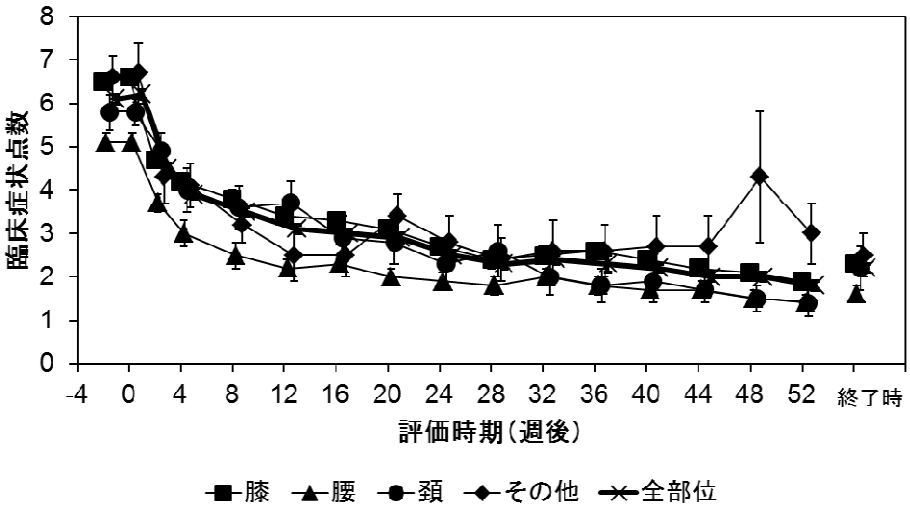


図 2.5-3　全般改善度［FAS、P3 試験（長期）］

（引用元：2.7.3.2.5 図 2.7.3-2）



平均値±標準誤差

図 2.5-4　臨床症状推移［FAS、P3 試験（長期）］

（引用元：2.7.3.2.5 図 2.7.3-3）

表 2.5-13　運動痛、運動制限及び ADL 障害のクロス集計［FAS、終了時、P3 試験（長期）］

評価項目	運動痛						運動制限						ADL 障害					
前 / 後	0	1	2	3	不明	合計	0	1	2	3	不明	合計	0	1	2	3	不明	合計
0	1	6	117	3		127	99	93	12	1		205	61	89	27			177
1	3	10	121	8		142	4	59	22			85		59	47	3		109
2	1	2	24	3		30		2	5			7		1	12	1		14
3			1	1		2		3		1		4		1				1
不明																		
合計	5	18	263	15		301	103	157	39	2		301	61	150	86	4		301

（引用元：2.7.3.2.5 表 2.7.3-18 改変）

2.5.4.3　有効性に関する考察

2.5.4.3.1　治療効果

P2b 試験②では、VAS（椅子）による評価で、基剤群と 40 mg 群との変化量の差は 6.1 mm であり、本剤 40 mg は基剤に対し有意に改善した。また、P3 比較試験（OA）では、同評価項目の FP 群と SFPP 群との変化量の差は 10.4 mm であり、FP 水性貼付剤に対する本剤 40 mg の優越性が検証された。臨床症状や全般改善度等の全ての有効性評価項目でも同様に、いずれの試験においても、本剤 40 mg 群は対照薬群に対し有意に改善し、患者自身による疼痛評価と医師による他覚的評価の双方で有効性が示された。

膝 OA 診療ガイドラインでは、NSAIDs 外用剤の治療開始第 1 週の効果は NSAIDs 経口剤に劣るとされている [15]。本剤は NSAIDs 経口剤との直接比較をしていないものの、P3 比較試験（OA）の VAS（椅子）等で FP 水性貼付剤に対し貼付 1 週後から有意な改善を示した。また、VAS（歩行）でも、FP 水性貼付剤に比し早期から、強力な鎮痛効果を示した。

P2b 試験②及び P3 比較試験（OA）は治験薬貼付開始前に 1 週間 NSAIDs を中止し、疼痛症状が悪化した被験者を対象として本剤の有効性を検討した。一方、P3 試験（長期）は、治験薬貼付開始前も前治療 NSAIDs を継続し観察期間中に臨床症状の変動はなかった。本剤開始後の最初の評価ポイントである貼付 2 週後より症状の改善が認められ、NSAIDs 休薬期間を設けなかったにも関わらず本剤の有効性が示された。また、貼付期間が長くなるとともに更なる改善が認められ、終了時の全般改善度は、著明改善 41.3%、中等度改善 31.8%であった。症状消失例は貼付期間が長くなるとともに増加し、臨床症状下位項目では運動痛 42.6%、運動制限 53.5%、ADL 障害 48.3%の症状消失が認められた。被験者の印象では、70.6%の被験者が非常に良くなった又は良くなったと回答し、多くの被験者が症状の改善を実感していることが示され、本剤は鎮痛効果により運動や日常生活などの QOL を改善する可能性が示された。評価部位別（膝関節、腰椎、頚椎など）の臨床症状の推移は全体での結果と同様であり、膝 OA を対象とした比較対照試験で有効性が検証されていることを考慮すると、本剤は OA 全般に対し有効であると考えられた。

OA 患者は、その痛みによって日常生活の活動量が減少し、筋力が低下し、関節の安定性が低下して症状がさらに悪化する悪循環に陥るとされているが [2,3]、本剤の優れた鎮痛効果により日常生活の活動量増加又は維持に繋がることで、中長期的に筋力を維持・改善し OA の症状を改善する可能性が考えられた。

2.5.4.3.2 試験対象集団

比較対照試験［P2a 試験、P2b 試験①、P2b 試験②、P3 比較試験（OA）］に組み入れられた被験者は、男性 15.5～20.8%、女性 79.2～84.5%であり、平均年齢は 66.6～68.3 歳であった〔2.7.3.3.1(1) 3）項〕。膝 OA は一般に加齢に伴い生じる疾患であり、女性及び高齢者に多いことが知られており [4]、SFPP の臨床試験で組み入れられた被験者集団は、市販後に本剤の投与が想定される対象集団と異なるものではないと考えられた。

P3 試験（長期）では罹患関節を限定せず、膝関節以外の関節の OA も幅広く組み入れた。比較対照試験と同様に女性（75.1%）及び高齢者（平均年齢 66.3 歳）が多かった〔2.7.3.3.1(2) 3）項〕。

2.5.4.3.3 部分集団

比較対照試験［P2a 試験、P2b 試験①、P2b 試験②、P3 比較試験（OA）］を対象に、性別、年齢等の主要な被験者背景項目別の VAS（椅子）変化量への影響を検討した。同様に、P3 試験（長期）を対象に、被験者背景項目別の臨床症状変化量への影響を検討した〔2.7.3.3.3 項〕。

いずれの試験でも結果に著しく影響を及ぼす因子はないものと考えられた。

2.5.4.4 有効性の結論

膝 OA 患者を対象とした P2b 試験②及び P3 比較試験（OA）では、本剤 40 mg は、VAS（椅子）、臨床症状、全般改善度等による評価で、基剤及び FP 水性貼付剤に対して有意な改善を示し、既存 NSAIDs 貼付剤に比し高い効果を期待できると考えられた。また、早期から有効性が認められた。

OA 患者を対象とした P3 試験（長期）では、本剤は、前治療 NSAIDs から本剤に切り替えた 2 週後より症状の改善を示し、長期投与において効果は持続した。貼付期間が長くなるとともにさらに改善し、鎮痛効果に加え運動制限や ADL 障害などの症状を消失させることで、QOL 改善にも寄与する可能性が示された。また、OA の罹患部位に関わらず有効性が認められた。

2.5.4.5 推奨用法・用量

(1) 用法

非臨床試験（ラット硝酸銀関節炎に対する鎮痛作用〔2.6.2.2.4 項〕）において、12 時間ごとに 2 回貼付した場合と 24 時間 1 回貼付した場合の鎮痛作用が同程度であることを確認した。その上で単回貼付試験、反復貼付試験①及び反復貼付試験②を 1 日 1 回で実施し、以下の結果を得た。

- 血漿中未変化体濃度の結果より、貼付 24 時間までの持続的な吸収が認められた。
- 接着性は 24 時間十分耐えうるものであった。
- 1 日 1 回 7 日間までの安全性・忍容性に臨床上問題となる所見は認められなかった。

このことから、比較対照試験 4 試験及び P3 試験（長期）では 1 日 1 回貼付にて安全性、有効性の検討を行った。その結果、臨床上大きな問題となる副作用は認めらず、有効性も示されたことから、推奨用法は 1 日 1 回とした。

(2) 用量

P2b 試験②において SFPP 基剤、10、20 及び 40 mg を 1 日 1 回 1 枚、2 週間貼付した結果、VAS（椅子）変化量は、基剤群に対して 40 mg 群が有意に改善した。臨床症状及び全般改善度など他の評価項目でも全て基剤群に対する 40 mg 群の有意な改善が認められた。一方、20 mg 群では、被験者の印象で基剤群に対する有意な改善が認められたものの、VAS（椅子）では有意差が認められなかった。安全性では、有害事象発現率に群間差は認められず、臨床上大きな問題となる副作用も認められなかった。なお、40 mg を超える用量は[redacted]検討しなかった。

以上より、推奨用量は確実かつ十分な効果を期待できる 40 mg とした。

また、P3 試験（長期）では SFPP 40 mg を 1 日 1 回 1 枚又は 2 枚（1 部位につき 1 枚）、52 週間貼付した結果、投与期間に伴って有害事象発現率が上昇する傾向は認められなかったことから（2.5.5.5 項）、本剤の安全性は臨床使用上大きな問題はないと考えられた。

しかし、本剤 1 回 2 枚の全身曝露量は既承認の FP 経口剤の通常用量投与時と同程度であること（2.5.3.1.6 項）、臨床試験での検討は 1 回 2 枚までであることから、本剤を安全に使用するためには 1 回に貼付可能な枚数は 2 枚までであると考えられた。

2.5.5 安全性の概括評価

安全性評価に用いた計 13 試験を表 2.5-14 に示した。膝 OA 患者を対象とした 2 週間貼付の臨床試験である P2a 試験、P2b 試験①、P2b 試験②及び P3 比較試験（OA）の 4 試験は統合解析を行い、2 週間試験（OA）と表記した。

本項では 2 週間試験（OA）及び長期投与試験の成績を記述し、P[redacted] 試験（[redacted]）及び臨床薬理試験 7 試験の成績については 2.7.4.2 項及び 2.7.6 項に示した。

また、治験相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]）での助言を踏まえ、[redacted]と判断し、[redacted]（表 2.5-15）。

表 2.5-14 安全性を評価した臨床試験一覧

試験の種類	試験略名 試験番号	対象	1 日用量	解析対象 例数	貼付期間	資料番号
臨床薬理試験	最終製剤 PK 試験 SFPP-03-CP01	健康成人男性	40 mg	7 例	24 時間	5.3.3.1-01
	皮膚安全性試験 2119-01-600	健康成人男性	基剤 [1)] 5 mg[1)] 10 mg[1)] 20 mg[1)] ケトプロフェンテープ 20 mg[1)] 日局絆創膏 [1)]	30 例	単純パッチ： 48 時間 光パッチ： 24 時間	5.3.3.1-02
	単回貼付試験 2119-02-601	健康成人男性	基剤	17 例	24 時間	5.3.3.1-03
			2 mg	7 例		
			5 mg	7 例		
			10 mg	7 例		
			20 mg	6 例		
			40 mg	7 例		
			60 mg	7 例		
	反復貼付試験① 2119-03-602	健康成人男性	基剤	6 例	7 日間	5.3.3.1-04
			20 mg	7 例		
			40 mg	7 例		
	反復貼付試験② 2119-04-602	健康成人男性	基剤	6 例	7 日間	5.3.3.1-05
			40 mg	6 例		
	高用量安全性試験 SFPP-01-CP01	健康成人男性	基剤	単回：7 例 反復：7 例	単回：24 時間 反復：7 日間	5.3.3.1-06
			80 mg	単回：7 例 反復：6 例		
	組織移行性試験 SFPP-02-LPK01	膝 OA（人工膝関節置換術実施予定患者）	20 mg	10 例	12 時間	5.3.3.2-01
			FP 水性貼付剤 40 mg	10 例		

1) 0.28 cm^2 に裁断し貼付

表 2.5-14 安全性を評価した臨床試験一覧（続き）

試験の種類	試験略名 試験番号	対象	1 日用量	解析対象例数	貼付期間	資料番号
2 週間試験（OA）	P2a 試験 2119-06-641	膝 OA	基剤	63 例	2 週間	5.3.5.1-01
			5 mg	63 例		
			10 mg	62 例		
			20 mg	60 例		
	P2b 試験① SFPP-02-OA02	膝 OA	基剤	102 例	2 週間	5.3.5.1-02
			10 mg	102 例		
			20 mg	103 例		
			40 mg	102 例		
	P2b 試験② SFPP-02-OA03	膝 OA	基剤	127 例	2 週間	5.3.5.1-03
			10 mg	121 例		
			20 mg	127 例		
			40 mg	134 例		
	P3 比較試験（OA） SFPP-03-OA01	膝 OA	40 mg	316 例	2 週間	5.3.5.1-04
			FP 水性貼付剤 80 mg	317 例		
長期投与試験	P3 試験（長期） SFPP-03-OA02	OA	40 mg	101 例	52 週間	5.3.5.2-01
			80 mg	100 例		
申請効能以外の有効性・安全性試験	P[redacted] 試験（[redacted]） SFPP-[redacted]01	[redacted]	40 mg	41 例	2 週間	5.3.5.4-01
			FP 水性貼付剤 80 mg	41 例		

表 2.5-15 フルルビプロフェンの肝障害患者及び腎障害患者に関する公表論文一覧（参考資料）

分類	標題	著者・雑誌名等	資料番号
肝障害患者	Drug metabolism of flurbiprofen enantiomers in liver disease.	Blouin RA, Foster TS, Wedlund PJ, et al. Pharm Res. 1988;5 Suppl:S220 PP1485.	5.3.3.3-04
腎障害患者	Stereoselective disposition of flurbiprofen in normal volunteers.	Knadler MP, Brater DC, Hall SD. Br J Clin Pharmacol. 1992;33:369-75.	5.3.3.3-05
	Stereoselective disposition of flurbiprofen in uraemic patients.	Knadler MP, Brater DC, Hall SD. Br J Clin Pharmacol. 1992;33:377-83.	5.3.3.3-06
	Effects of flurbiprofen on renal function in patients with moderate renal insufficiency.	Murray MD. Greene PK.Brater DC. et al. Br J Clin Pharmacol. 1992;33:385-93.	5.3.3.3-07
	Pharmacokinetic comparison of flurbiprofen in end-stage renal disease subjects and subjects with normal renal function.	Cefali EA, Poynor WJ, Sica D, et al. J Clin Pharmacol. 1991;31:808-14.	5.3.3.3-08

2.5.5.1 薬理学的に特徴的な有害事象

COX 阻害作用によって発現する NSAIDs で懸念される副作用として、消化管障害、腎障害、心臓血管障害などがある。特に、消化管障害の発現頻度が高く、重症化することもあり、高齢者や腎臓及び肝臓などの生理的機能が低下した患者では注意が必要とされている。

2.5.5.2 安全性の評価項目、評価方法

治験薬が 1 回でも貼付され、治験薬貼付後に安全性評価項目の検査・観察が 1 回でも行われた被験者の集団を安全性解析対象集団とし、有害事象・副作用（臨床検査値及び理学検査値の異常変動を含む）、臨床検査及び理学検査を安全性の評価項目とした。また、本剤は貼付剤であることから、貼付部位及び貼付部位以外に分けて有害事象を集計した。

各試験で治験担当医師によって症例報告書に記載された有害事象名を、MedDRA/J ver.16.1 で読み替えて集計し、治験薬との因果関係が「関連あり」、「おそらく関連あり」、「関連あるかもしれない」と判断された有害事象を副作用として扱った。

膝 OA を対象とした 4 試験は、全て 2 週間貼付であり、試験デザイン及び被験者背景が類似しているため、2 週間試験（OA）として各試験の安全性解析対象集団を統合して解析した。統合解析では、5、10、20 mg 群での有害事象発現状況に用量反応性がないことを確認し〔2.5.5.7 項〕、これらの用量を 20 mg 以下群として統合して集計した。

長期投与試験では、40 mg 群では SFPP 40 mg を 1 部位に、80 mg 群では SFPP 40 mg を 2 部位（1 部位に 1 枚）に貼付した。貼付部位の有害事象は、局所への影響を検討するため評価部位数を分母とし、40 mg 群と 80 mg 群を合わせて 40 mg/部位群として主に集計した。貼付部位以外の有害事象は、解析対象例数を分母とし、40 mg 群及び 80 mg 群に分けて集計した。

2.5.5.3 全般的な曝露状況

2 週間試験（OA）及び長期投与試験での被験者への曝露状況を表 2.5-16 及び表 2.5-17 に示した。

2 週間試験（OA）では、1190 例が SFPP を貼付し、そのうち申請用量である 40 mg を貼付した被験者は 552 例であった。いずれの用量群においても、95%以上の被験者で貼付期間が 12 日以上であった。

長期投与試験では、201 例が SFPP を貼付し、そのうち 52 週以上貼付した被験者は 40 mg 群 81.2%（82/101 例）、80 mg 群 79.0%（79/100 例）であった。

表 2.5-16 全般的な曝露状況［2 週間試験（OA）］

群		基剤	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	FP
治験薬割付例数		292	63	285	290	552	317
貼付期間（日）	＜3	1 (0.3)	1 (1.6)	3 (1.1)	1 (0.3)	3 (0.5)	0
	3≦ ＜7	6 (2.1)	0	2 (0.7)	3 (1.0)	4 (0.7)	1 (0.3)
	7≦ ＜12	6 (2.1)	2 (3.2)	2 (0.7)	4 (1.4)	9 (1.6)	4 (1.3)
	12≦	279 (95.5)	60 (95.2)	278 (97.5)	282 (97.2)	536 (97.1)	312 (98.4)
	中央値	14.0	14.0	14.0	14.0	14.0	14.0
	最小値	2	1	1	1	0	4
	最大値	15	14	15	14	15	15

例数（%）、貼付開始日を 0 日とした
（引用元：2.7.4.1.2 表 2.7.4-8）

表 2.5-17　全般的な曝露状況（長期投与試験）

群	40 mg		80 mg	
治験薬割付例数	101		100	
＜ 2 週 (0 – 12 日)	0		1	(1.0)
2 週～ (13 – 20 日)	0		0	
4 週～ (21 – 41 日)	1	(1.0)	0	
8 週～ (42 – 70 日)	3	(3.0)	2	(2.0)
12 週～ (71 – 98 日)	2	(2.0)	3	(3.0)
16 週～ (99 – 126 日)	3	(3.0)	4	(4.0)
20 週～ (127 – 154 日)	2	(2.0)	1	(1.0)
24 週～ (155 – 182 日)	0		5	(5.0)
28 週～ (183 – 210 日)	5	(5.0)	1	(1.0)
32 週～ (211 – 238 日)	0		0	
36 週～ (239 – 266 日)	1	(1.0)	0	
40 週～ (267 – 294 日)	0		2	(2.0)
44 週～ (295 – 322 日)	0		0	
48 週～ (323 – 350 日)	2	(2.0)	2	(2.0)
52 週～ (351 日以上)	82	(81.2)	79	(79.0)
中央値（週）	51.86		51.86	
最小値（週）	4.9		1.6	
最大値（週）	54.0		54.0	

例数（%）、貼付開始日を 0 日とした
（引用元：2.7.4.1.2 表 2.7.4-9）

2.5.5.4　治験対象集団の特徴

2 週間試験（OA）及び長期投与試験のいずれも、同意取得時の年齢が 20 歳以上の OA 患者を対象とし、年齢の上限は設けず、性別は不問とした。また、安全性確保の点から以下の患者を試験の対象から除外した。

- Ⅲ度高血圧症（降圧薬の投与の有無に関わらず拡張期血圧 110 mmHg 以上又は収縮期血圧 180 mmHg 以上）を合併している患者
- 消化性潰瘍を合併している患者
- 気管支喘息の合併又はアスピリン喘息（NSAIDs などによる喘息発作の誘発）の既往・合併のある患者
- NSAIDs に対する過敏症・アレルギーの既往のある患者
- 妊娠中の患者、妊娠している可能性のある患者（閉経前の女性については妊娠検査にて確認）、治験期間中に妊娠を希望する患者あるいは授乳中の患者
- 重篤な肝疾患、腎疾患、心疾患、血液疾患及び悪性腫瘍を合併している患者

P3 比較試験（OA）及び P3 試験（長期）では、上記の患者に加え、以下の患者を試験の対象から除外した。

- 血圧のコントロールが不十分などの安全性評価に影響を及ぼす可能性のある患者
- 治験期間中にエノキサシン水和物、ロメフロキサシン、ノルフロキサシン、プルリフロキサシンの投与が必要と考えられる患者（点眼剤及び点耳剤は除く）

2 週間試験（OA）では 65 歳以上の被験者が 62.1～69.8%であり、高齢者の割合が高かった。また、女性が 78.6～87.3%であり、女性の割合が高かった。群間で被験者背景に大きな違いは認められなかった。

長期投与試験では 65 歳以上の被験者が 62.0～64.4%であり、2 週間試験（OA）と同様に高齢者の割合が高かった。また、71.3～79.0%が女性であり、女性の割合が高かった。評価部位は膝が最も多く、次いで腰が多かった〔2.7.4.1.3.3 項〕。

2.5.5.5 有害事象の概要

2 週間試験（OA）で発現した有害事象の概要を表 2.5-18 及び表 2.5-19 に、長期投与試験で発現した有害事象の概要を表 2.5-20 及び表 2.5-21 に示した。

2 週間試験（OA）での有害事象発現率は基剤群 22.6%（66/292 例）、20 mg 以下群 19.9%（127/638 例）、40 mg 群 18.5%（102/552 例）、FP 群 12.0%（38/317 例）であった。副作用発現率は基剤群 13.0%（38/292 例）、20 mg 以下群 12.5%（80/638 例）、40 mg 群 14.9%（82/552 例）、FP 群 3.8%（12/317 例）であった。有害事象、副作用ともに基剤群、20 mg 以下群、40 mg 群の発現率は同程度であったが、いずれの群も FP 群より高かった。また、貼付部位の有害事象発現率は基剤群、20 mg 以下群、40 mg 群で FP 群よりも高く、貼付部位以外の有害事象発現率はいずれの群においても同程度であった。

長期投与試験の有害事象発現率は 40 mg 群 92.1%（93/101 例）、80 mg 群 95.0%（95/100 例）であった。副作用発現率は 40 mg 群 54.5%（55/101 例）、80 mg 群 52.0%（52/100 例）であり、いずれの群も同程度であった。また、貼付部位、貼付部位以外ともに、いずれの群においても有害事象発現率は同程度であった。

2 週間試験（OA）及び長期投与試験での単位時間当たりの有害事象発現件数を表 2.5-22 に示した。

単位時間当たりの有害事象発現件数は、貼付部位は 2 週間試験（OA）と比較して長期投与試験で少なく、貼付部位以外は 2 週間試験（OA）と長期投与試験で同程度であった。

表 2.5-18 有害事象の概要［2 週間試験（OA）］

群		基剤	20 mg 以下	40 mg	FP	検定
解析対象例数		292	638	552	317	
合計	有害事象	66 (22.6)	127 (19.9)	102 (18.5)	38 (12.0)	X2 = 13.008 p = 0.005
	副作用	38 (13.0)	80 (12.5)	82 (14.9)	12 (3.8)	X2 = 25.291 p < 0.001
死亡に至った有害事象		0	0	0	0	―
死亡以外の重篤な有害事象		0	1	3	1	
貼付中止に至った有害事象		12	13	13	2	

例数（%）、―：該当なし
［検定］X2：χ^2検定（修正なし）、有意水準 = 0.05
（引用元：2.7.4.2.1 表 2.7.4-15）

表 2.5-19　有害事象の概要［貼付部位、貼付部位以外別、2 週間試験（OA）］

群		基剤	20 mg 以下	40 mg	FP
解析対象例数		292	638	552	317
貼付部位	有害事象	29 (9.9)	60 (9.4)	61 (11.1)	5 (1.6)
	副作用	27 (9.2)	59 (9.2)	61 (11.1)	5 (1.6)
貼付部位以外	有害事象	39 (13.4)	78 (12.2)	48 (8.7)	33 (10.4)
	副作用	11 (3.8)	26 (4.1)	26 (4.7)	7 (2.2)

例数（%）
（引用元：2.7.4.2.1 表 2.7.4-16）

表 2.5-20　有害事象の概要（長期投与試験）

群		40 mg	80 mg
解析対象例数		101	100
合計	有害事象	93 (92.1)	95 (95.0)
	副作用	55 (54.5)	52 (52.0)
死亡に至った有害事象		0	0
死亡以外の重篤な有害事象		3	5
貼付中止に至った有害事象		8	7

例数（%）
（引用元：2.7.4.2.1 表 2.7.4-17）

表 2.5-21　有害事象の概要（貼付部位、貼付部位以外別、長期投与試験）

群		40 mg/部位	40 mg	80 mg
解析対象例数		－	101	100
評価部位数		301	101	200
貼付部位	有害事象	143 (47.5)	55 (54.5)	88 (44.0)
	副作用	141 (46.8)	54 (53.5)	87 (43.5)
貼付部位以外	有害事象	－ －	82 (81.2)	86 (86.0)
	副作用	－ －	6 (5.9)	12 (12.0)

貼付部位：部位数（%）、貼付部位以外：例数（%）、－：該当なし
（引用元：2.7.4.2.1 表 2.7.4-18）

表 2.5-22　単位時間当たりの有害事象発現件数

試験		2 週間試験（OA）				P3 試験（長期）		
群		基剤	20 mg 以下	40 mg	FP	40 mg /部位 a)	40 mg	80 mg
解析対象例数		292	638	552	317	301	101	100
総曝露（人年）		11.68	25.68	22.21	12.89	264.94	89.93	87.90
貼付部位	有害事象発現件数（件）	31	62	67	5	196	－	－
	単位時間当たりの発現件数（件/人年）	2.65	2.41	3.02	0.39	0.74	－	－
貼付部位以外	有害事象発現件数（件）	48	100	64	44	－	267	245
	単位時間当たりの発現件数（件/人年）	4.11	3.89	2.88	3.41	－	2.97	2.79

a)：P3 試験（長期）の貼付部位の有害事象では、「評価部位数」を分母とし、「件/評価部位年」を単位として算出した
－：該当なし
（引用元：2.7.4.2.1 表 2.7.4-19）

2.5.5.6　比較的よく見られる有害事象

2 週間試験（OA）において、いずれかの群で 2%以上発現した有害事象を表 2.5-23（貼付部位）、表 2.5-24（貼付部位以外）に示した。いずれかの群で 2%以上発現した有害事象は、貼付部位では適用部位皮膚炎及び適用部位紅斑であった。貼付部位の有害事象はほとんどが軽度であり、高度と判定された事象はなかった。貼付部位以外でいずれかの群で 2%以上発現した有害事象は血中尿素増加であり、全て軽度であった。また、貼付部位の副作用は有害事象と同様であり、貼付部位以外で 2%以上発現した副作用はなかった。

長期投与試験において、2%以上発現した有害事象を表 2.5-25（貼付部位）及び表 2.5-26（貼付部位以外）に示した。貼付部位で 2%以上発現した有害事象は適用部位皮膚炎、適用部位湿疹、適用部位紅斑及び適用部位そう痒感であった。貼付部位以外でいずれかの群で 5%以上発現した有害事象は鼻咽頭炎、挫傷、胃腸炎、腹部不快感、背部痛、変形性関節症、胃炎、筋肉痛及び変形性脊椎症であり、発現した有害事象及び発現頻度に関して、40 mg 群と 80 mg 群で大きな違いはなかった。貼付部位、貼付部位以外ともに、2%以上発現した有害事象のほとんどが軽度であり、高度と判定された事象はなかった。また、貼付部位で 2%以上発現した副作用は適用部位皮膚炎、適用部位湿疹、適用部位そう痒感及び適用部位紅斑であった。貼付部位以外でいずれかの群で 2%以上発現した副作用は胃炎、血中尿素増加及び尿中血陽性であった〔2.7.4.2.1.1 項〕。

表 2.5-23　有害事象発現状況［貼付部位、2%以上、2 週間試験（OA）］

群	基剤		20 mg 以下		40 mg		FP	
解析対象例数	292		638		552		317	
一般・全身障害および投与部位の状態								
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)		

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：2.7.4.2.1.1 表 2.7.4-20）

表 2.5-24 有害事象発現状況［貼付部位以外、2%以上、2 週間試験（OA）］

群	基剤	20 mg 以下	40 mg	FP
解析対象例数	292	638	552	317
臨床検査				
血中尿素増加	4 (1.4)	8 (1.3)	11 (2.0)	3 (0.9)

MedDRA/J ver. 16.1、例数（%）
（引用元：2.7.4.2.1.1 表 2.7.4-22）

表 2.5-25 有害事象発現状況（貼付部位、2%以上、長期投与試験）

群	40 mg/部位
評価部位数	301
一般・全身障害および投与部位の状態	
適用部位皮膚炎	88 (29.2)
適用部位紅斑	17 (5.6)
適用部位そう痒感	10 (3.3)
適用部位湿疹	32 (10.6)

MedDRA/J ver. 16.1、部位数（%）
（引用元：2.7.4.2.1.1 表 2.7.4-21）

表 2.5-26 有害事象発現状況（貼付部位以外、2%以上、長期投与試験）

群	40 mg	80 mg
解析対象例数	101	100
心臓障害		
動悸		2 (2.0)
耳および迷路障害		
回転性めまい	2 (2.0)	1 (1.0)
眼障害		
結膜炎	2 (2.0)	1 (1.0)
アレルギー性結膜炎	2 (2.0)	1 (1.0)
胃腸障害		
腹部不快感	6 (5.9)	6 (6.0)
上腹部痛	2 (2.0)	2 (2.0)
便秘	3 (3.0)	2 (2.0)
下痢	4 (4.0)	2 (2.0)
消化不良		2 (2.0)
胃炎	2 (2.0)	5 (5.0)
胃食道逆流性疾患		2 (2.0)
口内炎	3 (3.0)	2 (2.0)

MedDRA/J ver. 16.1、部位数（%）
（引用元：2.7.4.2.1.1 表 2.7.4-23）

表 2.5-26　有害事象発現状況（貼付部位以外、2%以上、長期投与試験）（続き）

群	40 mg		80 mg	
解析対象例数	101		100	
一般・全身障害および投与部位の状態				
末梢性浮腫	2	(2.0)		
ポリープ			2	(2.0)
免疫系障害				
季節性アレルギー	2	(2.0)	1	(1.0)
感染症および寄生虫症				
気管支炎			2	(2.0)
膀胱炎	2	(2.0)	3	(3.0)
胃腸炎	8	(7.9)	3	(3.0)
インフルエンザ	3	(3.0)	1	(1.0)
鼻咽頭炎	42	(41.6)	35	(35.0)
歯周炎			3	(3.0)
腎盂腎炎			2	(2.0)
ノロウイルス性胃腸炎	2	(2.0)		
傷害、中毒および処置合併症				
節足動物刺傷	3	(3.0)		
靭帯捻挫	3	(3.0)	4	(4.0)
肋骨骨折	1	(1.0)	2	(2.0)
挫傷	13	(12.9)	8	(8.0)
創傷	1	(1.0)	4	(4.0)
靭帯損傷	2	(2.0)		
臨床検査				
血中クレアチニン増加	1	(1.0)	2	(2.0)
血中カリウム増加			2	(2.0)
血中尿素増加	1	(1.0)	3	(3.0)
尿中血陽性	3	(3.0)	2	(2.0)
尿中蛋白陽性			2	(2.0)
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	2	(2.0)	2	(2.0)
背部痛	6	(5.9)	6	(6.0)
滑液包炎	2	(2.0)		
筋骨格痛	2	(2.0)	2	(2.0)
筋肉痛	5	(5.0)		
変形性関節症	6	(5.9)	3	(3.0)
関節周囲炎	4	(4.0)	3	(3.0)
変形性脊椎症	5	(5.0)	3	(3.0)

MedDRA/J ver. 16.1、部位数（%）
（引用元：2.7.4.2.1.1 表 2.7.4-23）

表 2.5-26　有害事象発現状況（貼付部位以外、2%以上、長期投与試験）（続き）

群	40 mg		80 mg	
解析対象例数	101		100	
筋骨格系および結合組織障害（続き）				
滑液嚢腫	2	(2.0)	1	(1.0)
腱鞘炎	4	(4.0)		
弾発指	2	(2.0)		
筋骨格硬直	3	(3.0)	3	(3.0)
椎間板障害			2	(2.0)
神経系障害				
頚腕症候群			2	(2.0)
感覚鈍麻			2	(2.0)
坐骨神経痛	2	(2.0)	2	(2.0)
腎および尿路障害				
頻尿	2	(2.0)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
アレルギー性鼻炎	2	(2.0)	3	(3.0)
皮膚および皮下組織障害				
湿疹	3	(3.0)	4	(4.0)
皮下出血	1	(1.0)	2	(2.0)
嵌入爪			2	(2.0)

MedDRA/J ver. 16.1、部位数（%）
（引用元：2.7.4.2.1.1 表 2.7.4-23）

2.5.5.7　有害事象と用量との関係

2 週間試験（OA）での用量別有害事象発現状況を貼付部位及び貼付部位以外別に表 2.7.4-14 に、長期投与試験の用量別有害事象発現状況を貼付部位及び貼付部位以外別に表 2.5-21 に示した。

2 週間試験（OA）での有害事象発現率は、貼付部位では、基剤群 9.9%（29/292 例）、5 mg 群 6.3%（4/63 例）、10 mg 群 11.6%（33/285 例）、20 mg 群 7.9%（23/290 例）及び 40 mg 群 11.1%（61/552 例）、貼付部位以外では、基剤群 13.4%（39/292 例）、5 mg 群 14.3%（9/63 例）、10 mg 群 13.3%（38/285 例）、20 mg 群 10.7%（31/290 例）及び 40 mg 群 8.7%（48/552 例）であった。貼付部位、貼付部位以外のいずれにおいても用量依存的な有害事象発現率の増加は認められなかった〔2.7.4.2.1(1)1）項〕。

長期投与試験では、2.5.5.5 項に示したように用量依存的な有害事象発現率の増加は認められなかった。

2.5.5.8　有害事象と発現時期との関係

2 週間試験（OA）及び長期投与試験でいずれかの群で 2%以上発現した有害事象について、発現時期との関係を検討した。

2 週間試験（OA）の貼付部位では有害事象発現時期に一定の傾向は認められなかった。貼付部位以外では 2%以上認められた有害事象は血中尿素増加のみであり、臨床検査の実施が貼付 2 週後であったため、全て発現日が貼付開始から 7 日後以降となった〔2.7.4.2.1.1(1)3）項〕。

長期投与試験の貼付部位では貼付 4～8 週後の発現率が他の時期より高かった。また、貼付部位の有害事象を各 SOC の初発時期別に検討したところ、貼付 12 週後までに約半数が発現し、特に貼付 4～8 週後で発現件数が多かった〔2.7.4.2.1.5(1)6）項〕。貼付部位以外では、40 mg 群及び 80 mg 群ともに、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。

単位時間当たりの有害事象発現件数の検討では、貼付部位は 2 週間試験（OA）と比較して長期投与試験で少なく、貼付部位以外は 2 週間試験（OA）と長期投与試験で同程度であった〔2.5.5.5 項〕。

2.5.5.9 死亡、その他の重篤な有害事象、その他の重要な有害事象及び投与中止に至った有害事象

2.5.5.9.1 死亡

いずれの試験においても死亡例は認められなかった。

2.5.5.9.2 その他の重篤な有害事象

2 週間試験（OA）及び長期投与試験で発現したその他の重篤な有害事象を表 2.5-27 に示した。

その他の重篤な有害事象は 2 週間試験（OA）では 5 例 7 件に認められ、長期投与試験では 8 例 8 件に認められた。

2 週間試験（OA）で発現したその他の重篤な有害事象のうち副作用と判定されたのは、回転性めまい 1 例（40 mg 群）であり、めまいの既往がなく治験薬貼付後に発現していることから「関連あるかもしれない」と判定された。

長期投与試験で発現したその他の重篤な有害事象のうち副作用と判定されたのは、出血性胃潰瘍 1 例（40 mg 群）であり、治験開始前より萎縮性胃炎を合併しており、ヘリコバクター・ピロリ菌陽性であったが、治験薬が本事象発現の引き金となった可能性が否定できないため「関連あるかもしれない」と判定された〔2.7.4.2.1.3 項〕。

表 2.5-27　その他の重篤な有害事象

報告事象名	有害事象名（MedDRA/J PT）	試験略名	被験者識別コード	用量	治験薬との因果関係
左足関節外顆骨折	足関節部骨折	P2a 試験	3008	5 mg	関連なし
末梢性めまい	回転性めまい	P2b 試験②	SF4906	40 mg	関連なし
下血	メレナ	P3 比較試験（OA）	OA5004	40 mg	関連なし
眩暈	回転性めまい	P3 比較試験（OA）	OA6601	40 mg	関連あるかもしれない
頭蓋骨骨折	頭蓋骨骨折	P3 比較試験（OA）	OA6601	40 mg	関連なし
外傷性くも膜下出血	くも膜下出血	P3 比較試験（OA）	OA6601	40 mg	関連なし
右上腕骨近位端骨折	上腕骨骨折	P3 比較試験（OA）	OA4313	FP	関連なし
良性発作性頭位眩暈症の悪化	頭位性回転性めまい	P3 試験（長期）	LT0410	40 mg	関連なし
乳癌（右側）	乳癌	P3 試験（長期）	LT0214	40 mg	関連なし
出血性胃潰瘍	出血性胃潰瘍	P3 試験（長期）	LT0616	40 mg	関連あるかもしれない
S 状結腸癌	結腸癌	P3 試験（長期）	LT0211	80 mg	関連なし
下部消化管出血	下部消化管出血	P3 試験（長期）	LT0113	80 mg	関連なし
悪性リンパ腫	リンパ腫	P3 試験（長期）	LT0731	80 mg	関連なし
腎盂腎炎	腎盂腎炎	P3 試験（長期）	LT0803	80 mg	関連なし
恥骨骨折	恥骨骨折	P3 試験（長期）	LT0323	80 mg	関連なし

MedDRA/J ver. 16.1
（引用元：2.7.4.2.1.3 表 2.7.4-40 改変）

2.5.5.9.3　その他の重要な有害事象

「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」（薬安第 80 号、 平成 4 年 6 月 29 日）のグレード 3 に該当する事象及び安全性上特に注意を要すると考えられる事象をその他の重要な有害事象とした。2 週間試験（OA）及び長期投与試験で発現したその他の重要な有害事象を表 2.5-28 に示した。

2 週間試験（OA）では、2 例 2 件のその他の重要な有害事象が認められた。また、長期投与試験では、4 例 5 件のその他の重要な有害事象が認められた。

2 週間試験（OA）で発現したその他の重要な有害事象のうち副作用と判定されたのは、P2a 試験で発現した血中カリウム増加 1 例（基剤群）、及び P2b 試験②で発現した胃潰瘍 1 例（20 mg 群）であった。血中カリウム増加について、臨床所見に異常を認めないが治験薬との関連を完全に否定できないため「関連あるかもしれない」と判定された。また、胃潰瘍について、ヘリコバクター・ピロリ菌の陽性が確認されたことから以前より潰瘍が存在していた可能性があるが、SFPP 貼付が潰瘍の増悪因子となったと考えられるため「おそらく関連あり」と判定された。

長期投与試験で発現したその他の重要な有害事象のうち副作用と判定されたのは胃潰瘍 1 例（80 mg 群）及び十二指腸潰瘍 1 例（80 mg 群）であった。これらの事象は同一症例で発現した軽度の事象であり、有害事象発現確認時には本剤貼付中で消化性潰瘍治療薬の使用がなかったにもかかわらず、胃潰瘍は一部瘢痕、十二指腸潰瘍は瘢痕状態であったが、いずれも「関連あるかもしれない」と判定された。なお、当該被験者は胃潰瘍及び十二指腸潰瘍の既往歴を有していた〔2.7.4.2.1.4(1)項〕。

表 2.5-28　その他の重要な有害事象

報告事象名	有害事象名（MedDRA/J PT）	試験略名	被験者識別コード	用量	治験薬との因果関係
K*	血中カリウム増加	P2a 試験	1611	基剤	関連あるかもしれない
胃潰瘍悪化	胃潰瘍	P2b 試験②	SF3611	20 mg	おそらく関連あり
うっ血性心不全	うっ血性心不全	P3 試験（長期）	LT0712	40 mg	関連なし
肺気腫合併肺線維症	肺線維症	P3 試験（長期）	LT0720	40 mg	関連なし
脈拍上昇	心拍数増加	P3 試験（長期）	LT0811	80 mg	関連なし
胃潰瘍	胃潰瘍	P3 試験（長期）	LT1124	80 mg	関連あるかもしれない
十二指腸潰瘍	十二指腸潰瘍	P3 試験（長期）	LT1124	80 mg	関連あるかもしれない

MedDRA/J ver. 16.1
*：臨床検査値異常変動項目
（引用元：2.7.4.2.1.4 表 2.7.4-41 改変）

2.5.5.9.4　貼付中止に至った有害事象

2 週間試験（OA）で有害事象発現により貼付中止に至ったのは貼付部位の皮膚症状が最も多かった。貼付部位の貼付中止に至った有害事象発現率は、基剤群 2.7%（8/292 例）、20 mg 以下群 1.4%（9/638 例）、40 mg 群 1.4%（8/552 例）、FP 群 0.3%（1/317 例）であった。貼付部位以外の貼付中止に至った有害事象発現率は、基剤群 1.4%（4/292 例）、20 mg 以下群 0.6%（4/638 例）、40 mg 群 1.1%（6/552 例）、FP 群 0.3%（1/317 例）であった。貼付部位以外では貼付中止に至った有害事象の内容に一定の傾向はなかった。胃腸障害により貼付中止に至ったのは、おくび 1 例（基剤群）、悪心 1 例（20 mg 以下群）、メレナ 1 例（40 mg 群）、腹部不快感 1 例（40 mg 群）及び嘔吐 1 例（40 mg 群）であった。他に、貼付部位以外で複数例認められた有害事象はめまいで、回転性めまい 1 例（40 mg 群）、浮動性めまい 2 例（20 mg 以下群）であった。

長期投与試験で有害事象発現により貼付中止に至ったのは貼付部位の皮膚症状が最も多く、4.3%（13/301 部位）であった。胃腸障害では出血性胃潰瘍 1 例（40 mg 群）、下部消化管出血 1 例（80 mg 群）、腎機能関連検査値異常として血中尿素増加 1 例（80 mg 群）が貼付中止に至った〔2.7.4.2.1.4(2) 項〕。

2.5.5.10　器官別又は症候群別有害事象の解析

本剤の臨床試験、フルルビプロフェンの市販後の使用経験及び薬理作用から懸念されるリスクについて評価した。評価対象とした事象は、本剤が貼付剤であることから貼付部位における有害事象、既存の NSAIDs 全般で特徴的な有害事象、めまい及び貼付部位以外の皮膚障害に関する事象とした。

本項で取り上げる各事象の定義を表 2.5-29 に示した。

なお、消化器における安全性を詳細に検討するため、SOC「胃腸障害」に加え、より直接的なリスクと考えられる SMQ「消化管の穿孔、潰瘍、出血あるいは閉塞」に該当する事象での検討も行った。

表 2.5-29　器官別又は症候群別有害事象の定義

事象	定義
貼付部位における事象	貼付部位に発現した事象
消化器における事象 胃腸障害 消化器の潰瘍等に関する事象	 SOC「胃腸障害」に該当する事象 SMQ「消化管の穿孔、潰瘍、出血あるいは閉塞」に該当する事象
腎機能に対する事象	SMQ「急性腎不全」、「慢性腎臓病」に該当する事象、及び PT「尿中血陽性」
心臓血管系に対する事象	SMQ「心不全」、「虚血性心疾患」、「不整脈」に該当する事象
肝機能に対する事象	SMQ「薬剤に関連する肝障害―包括的検索」に該当する事象
めまいに関する事象	PT「回転性めまい」、「頭位性回転性めまい」、「浮動性めまい」
貼付部位以外の皮膚障害	SOC「皮膚および皮下組織障害」に該当する貼付部位以外に発現した事象

2.5.5.10.1　貼付部位における事象

2 週間試験（OA）での貼付部位における有害事象発現率は、基剤群 9.9%（29/292 例）、20 mg 以下群 9.4%（60/638 例）、40 mg 群 11.1%（61/552 例）、FP 群 1.6%（5/317 例）であった。基剤群、20 mg 以下群、40 mg 群の発現率は同程度であったが、いずれも FP 群より高かった。SFPP はテープ剤、FP 水性貼付剤はパップ剤であり、剤形の違いから剥離力が異なるため、物理的刺激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り、基剤群、20 mg 以下群及び 40 mg 群の発現率が FP 群と比較して高くなったものと考えられた。

長期投与試験での貼付部位における有害事象発現率は、47.5%（143/301 部位）であった。貼付部位の有害事象発現率に、評価部位による違いは認められなかった。また、貼付終了までに回復しなかった事象では、貼付終了後 2 週以内に回復した事象が多かった。長期投与試験で、初発時期別の有害事象発現状況を検討したところ、貼付 12 週後までに約半数の 77 件が発現し、特に貼付 4～8 週後で発現が多かった。

2 週間試験（OA）及び長期投与試験ともに軽度の事象が多く、高度の事象は認められなかった。また、重篤な有害事象は認められなかった。

単位時間当たりの貼付部位の有害事象発現件数は、2 週間試験（OA）と比較して長期投与試験で少なかった（表 2.5-22）。

一部の NSAIDs 貼付剤は重篤な光線過敏症の原因となることが知られているが[26]、2 週間試験（OA）及び長期投与試験では、貼付部位の光線過敏症は認められなかった。

2.5.5.10.2 消化器における事象

(1) 試験成績

2 週間試験（OA）での胃腸障害に該当する有害事象発現率は、基剤群 1.4%（4/292 例）、20 mg 以下群 1.7%（11/638 例）、40 mg 群 2.0%（11/552 例）、FP 群 0.9%（3/317 例）であり、いずれの群でも 2%以下と低かった。長期投与試験での胃腸障害に該当する有害事象発現率は、40 mg 群 20.8%（21/101 例）、80 mg 群 23.0%（23/100 例）であり、いずれの群でも同程度であった。

2 週間試験（OA）での消化器の潰瘍等に関する有害事象発現率は、基剤群 0.3%（1/292 例）、20 mg 以下群 0.3%（2/638 例）、40 mg 群 1.1%（6/552 例）、FP 群 0%であり、いずれの群でも 2%以下と低かった。長期投与試験での消化器の潰瘍等に該当する有害事象発現率は、40 mg 群 6.9%（7/101 例）、80 mg 群 9.0%（9/100 例）であり、発現率に大きな違いは認められなかった〔2.7.4.2.1.5(2)項〕。

消化器における有害事象のうち、その他の重篤な有害事象と判定されたのは 40 mg 群で発現したメレナ（高度）及び出血性胃潰瘍（高度）並びに 80 mg 群で発現した下部消化管出血（中等度）であった。メレナは、発症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強く疑われるため、治験薬との因果関係は関連なしと判定された。下部消化管出血は上部及び下部内視鏡検査にて明らかな粘膜障害が認められなかったこと、当該被験者が大腸憩室炎の既往歴があること、及び痔に起因したものである可能性が高いと考えられること、事象発現後も治験薬貼付を継続し症状が回復したことから治験薬との因果関係が否定された。

また、その他の重要な有害事象と判定されたのは胃潰瘍（20 mg 群、中等度）、胃潰瘍及び十二指腸潰瘍（同一被験者で発現、80 mg 群、いずれも軽度）であり、いずれも副作用であった。

2 週間試験（OA）の 40 mg 群で 2%以上発現した胃腸障害の有害事象は認められなかった。長期投与試験で 2%以上発現した胃腸障害の有害事象は、40 mg 群では腹部不快感、下痢、便秘、口内炎、上腹部痛及び胃炎、80 mg 群では腹部不快感、胃炎、上腹部痛、便秘、下痢、消化不良、胃食道逆流性疾患及び口内炎であり、腹部不快感がいずれの群も共通して最も高く、全て軽度であった。

単位時間当たりの胃腸障害及び消化器の潰瘍等に関する有害事象発現件数は、長期投与試験で 2 週間試験（OA）を上回ることはなく、貼付期間が長期化しても増加することはなかった。

長期投与試験で、消化器の潰瘍等に関する事象の既往がある被験者 8 例のうち胃腸障害が認められたのは胃潰瘍及び十二指腸潰瘍を発現した 1 例のみであった。これらはいずれも軽度の事象であり、有害事象発現確認時には本剤貼付中で消化性潰瘍治療薬の使用がなかったにもかかわらず、胃潰瘍は一部瘢痕、十二指腸潰瘍は瘢痕状態であった〔2.7.4.2.1.5(2)項〕。

(2) 他の NSAIDs との比較

フルルビプロフェン経口剤（フロベン錠）の承認時までの胃腸系副作用発現率は 9.06%（218 件/2405 例）[27]、本剤の OA 全試験での胃腸障害の副作用発現率を件数換算すると 1.9%（27 件/1391 例）であり〔表 2.7.4-付録-57〕、本剤の胃腸障害の副作用発現率はフロベン錠より低かった。フルルビプロフェンアキセチル（ロピオン静注 50 mg）の承認時までの消化器障害発現率は 1.0%（13/1300 例）[28]、本剤の OA 全試験での胃腸障害の副作用発現率は 1.4%（19/1391 例）であり〔表 2.7.4-付録-58〕、本剤の胃腸障害の副作用発現率はロピオン静注 50 mg と同様に低かった。

また、セレコキシブ（セレコックス錠）の承認時までの消化管障害の副作用発現率は 20.9%（501/2398 例）[29] であり、他の NSAIDs 経口剤の承認時までの消化管障害の副作用発現率は、例数換算している

薬剤では 5.05～10.55%[30,31,32]、件数換算している薬剤では 4.23～6.82%[33,34] であった。本剤の OA 全試験での胃腸障害の副作用発現率が例数換算では 1.4%（19/1391 例）、件数換算では 1.9%（27 件/1391 例）であったことを考慮すると、本剤は他の NSAIDs 経口剤より胃腸障害の発現率が低いことが示唆された。

2.5.5.10.3　腎機能に対する事象

2 週間試験（OA）での腎機能に対する有害事象発現率は、基剤群 3.8%（11/292 例）、20 mg 以下群 2.2%（14/638 例）、40 mg 群 2.7%（15/552 例）、FP 群 2.2%（7/317 例）であり、いずれの群でも同程度であった。

長期投与試験での腎機能に対する有害事象発現率は、40 mg 群 4.0%（4/101 例）、80 mg 群 8.0%（8/100 例）であり、80 mg 群での発現率が 40 mg 群と比較して高かった。

2 週間試験（OA）及び長期投与試験のいずれも、発現した有害事象は全て軽度の臨床検査値異常であった。2 週間試験（OA）の 40 mg 群で 2%以上認められた腎機能に対する有害事象は、血中尿素増加のみであった。長期投与試験で 2%以上認められた腎機能に対する有害事象は、40 mg 群では尿中血陽性、80 mg 群では血中尿素増加、血中クレアチニン増加、血中カリウム増加、尿中血陽性及び尿中蛋白陽性であった。

2 週間試験（OA）及び長期投与試験ともに腎機能に対する重篤な有害事象は認められなかった。

また、長期投与試験の 40 mg 群では貼付 52 週後に、80 mg 群では貼付 44 週後及び貼付 52 週後に貼付開始時と比較して eGFR の有意な低下が認められたが、いずれの群も変動は小さく、52 週間の貼付では大きな問題はないと考えられた。

単位時間当たりの腎機能に対する有害事象発現件数は、長期投与試験で 2 週間試験（OA）を上回ることはなく、貼付期間が長期化しても増加することはなかった。

なお、長期投与試験で腎機能に対する事象の既往がある被験者はいなかった〔2.7.4.2.1.5(3)項〕。

2.5.5.10.4　心臓血管系に対する有害事象

2 週間試験（OA）での心臓血管系に対する有害事象発現率は、基剤群 0%、20 mg 以下群 0.2%（1/638 例）、40 mg 群 0.2%（1/552 例）、FP 群 0.3%（1/317 例）であり、いずれの群においても 2%以下と低かった。40 mg 群では動悸が 1 例に発現したが、程度は軽度であり、本剤との因果関係が否定された。なお、20 mg 以下群では治験薬との因果関係が否定されない動悸（軽度）が 1 例認められた。

長期投与試験での心臓血管系に対する有害事象発現率は、40 mg 群 4.0%（4/101 例）、80 mg 群 5.0%（5/100 例）であり、全て本剤との因果関係が否定された。40 mg 群で発現した有害事象は末梢性浮腫、うっ血性心不全、期外収縮及び心筋虚血であり、うっ血性心不全は中等度と判定され、その他の有害事象は全て軽度であった。80 mg 群で発現した有害事象は動悸、狭心症、心房細動、心拍数増加及び心電図異常 Q 波であり、心拍数増加は中等度と判定され、その他の有害事象は全て軽度であった。

2 週間試験（OA）及び長期投与試験ともに重篤な有害事象は認められなかった。

単位時間当たりの心臓血管系に対する有害事象発現件数は、2 週間試験（OA）と長期投与試験で同程度であり、貼付期間が長期化しても増加することはなかった。

長期投与試験で心臓血管系に対する事象の既往がある被験者は 4 例であった。そのうち、有害事象として動悸が 2 例、心房細動が 1 例に認められたが、いずれも軽度の事象であり、治験薬との因果関係が否定された〔2.7.4.2.1.5(4)項〕。

2.5.5.10.5　肝機能に対する事象

2 週間試験（OA）での肝機能に対する有害事象の発現率は、基剤群 0.7%（2/292 例）、20 mg 以下群 1.3%（8/638 例）、40 mg 群 0.7%（4/552 例）、FP 群 0.9%（3/317 例）であり、いずれの群でも 2%以下と低かった。40 mg 群で発現した有害事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中ビリルビン増加と全て臨床検査値異常であり、全て軽度であった。

長期投与試験での肝機能に対する有害事象の発現率は、40 mg 群 1.0%（1/101 例）、80 mg 群 1.0%（1/100 例）であり、いずれの群でも発現率は低く、同程度であった。40 mg 群では尿中ウロビリノーゲン増加が 1 例、80 mg 群では肝機能異常及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加がそれぞれ 1 例に認められ、いずれも程度は軽度であった。

2 週間試験（OA）及び長期投与試験ともに肝機能に対する重篤な有害事象は認められなかった。

単位時間当たりの肝機能に関する有害事象発現件数は、長期投与試験で 2 週間試験（OA）を上回ることはなく、貼付期間が長期化しても増加することはなかった。

なお、長期投与試験で肝機能に対する事象の既往がある被験者は 1 例のみであり、発現した有害事象（咳嗽、腹部不快感、外耳炎、上腹部痛及び筋肉痛）は、全て軽度で治験薬との因果関係は否定された〔2.7.4.2.1.5(5)項〕。

2.5.5.10.6　めまいに関する事象

2 週間試験（OA）でのめまいに関する有害事象発現率は、基剤群 0.3%（1/292 例）、20 mg 以下群 0.8%（5/638 例）、40 mg 群 0.4%（2/552 例）、FP 群 0%であり、いずれの群においても 2%以下と低かった。

長期投与試験でのめまいに関する有害事象発現率は、40 mg 群 3.0%（3/101 例）、80 mg 群 2.0%（2/100 例）であり、発現率は同程度であった。

2 週間試験（OA）で重篤な有害事象と判定されたのは、40 mg 群で発現した回転性めまいの 2 例であり、程度は高度と中等度であった。高度の回転性めまい 1 例は副作用と判定され、回転性めまいのため転倒し、頭蓋骨骨折とくも膜下出血を呈した。長期投与試験で重篤な有害事象と判定されたのは、40 mg 群で発現した頭位性回転性めまい 1 例であり、程度は高度であった。

その他、2 週間試験（OA）で発現した基剤群の浮動性めまい 1 例、20 mg 以下群の回転性めまい 1 例及び長期投与試験で発現した 40 mg 群の回転性めまい 1 例、80 mg 群の頭位性回転性めまいの 1 例は中等度と判定され、それ以外は軽度であった。

単位時間当たりのめまいに関する有害事象発現件数は、長期投与試験で 2 週間試験（OA）を上回ることはなく、貼付期間が長期化しても増加することはなかった〔2.7.4.2.1.5(6)項〕。

2.5.5.10.7 貼付部位以外の皮膚障害

2 週間試験（OA）での貼付部位以外の皮膚障害の有害事象発現率は、基剤群 1.4%（4/292 例）、20 mg 以下群 1.3%（8/638 例）、40 mg 群 0.5%（3/552 例）、FP 群 0.9%（3/317 例）であり、いずれの群においても 2%以下と低かった。40 mg 群ではアレルギー性皮膚炎、湿疹及び発疹がそれぞれ 1 例に認められ、いずれの事象も程度は軽度であった。そのうち治験薬との因果関係が否定されなかったのは発疹のみであった。

長期投与試験での貼付部位以外の皮膚障害の有害事象発現率は、40 mg 群 8.9%（9/101 例）、80 mg 群 14.0%（14/100 例）であり、80 mg 群でやや高かった。80 mg 群の 1 例で光線過敏性反応が認められたが、症状が認められたのは貼付部位以外（左顔面）のみであった。日焼けに起因する事象であると判断され、治験薬との因果関係は否定された。また、治験薬貼付継続可能であり、再発もしなかった〔2.7.4.2.1.5(7)項〕。

2.5.5.11 臨床検査

2 週間試験（OA）の 40 mg 群で基剤群との群間比較において有意差があり、かつ、長期投与試験の貼付開始時と各評価時期の群内比較で、複数時期に 40 mg 群、80 mg 群ともに有意差が認められた項目は、ヘモグロビン量減少、ヘマトクリット値減少、好酸球増加、BUN 増加、総蛋白減少、Cl 増加及び Ca 減少であったが、いずれもわずかな変動であり問題となる変化ではないと考えられた〔表 2.7.4-付録-83、表 2.7.4-付録-84〕。

また、長期投与試験でクレアチニン値が貼付 44～52 週後に有意に増加したが、変動は小さかった。他に赤血球数も貼付 2 週後に減少が認められたが、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値と同様に、持続的な減少は認められなかった〔2.7.4.3.3 項〕。

2.5.5.12 理学検査

2.5.5.12.1 血圧

2 週間試験（OA）及び長期投与試験では SBP、DBP ともに、問題となる変化は認められなかった。有害事象は 2 週間試験（OA）の基剤群で血圧低下 1 例、20 mg 以下群及び 40 mg 群で血圧上昇がそれぞれ 1 例、長期投与試験の 40 mg 群で血圧上昇 1 例が認められ、全て軽度であった〔2.7.4.4.1.1 項〕。

2.5.5.12.2 脈拍数

2 週間試験（OA）及び長期投与試験では、問題となる変化は認められなかった。有害事象は長期投与試験の 80 mg 群で認められた心拍数増加 1 例のみであり中等度であった〔2.7.4.4.1.2 項〕。

2.5.5.12.3 催不整脈作用に関する検討

催不整脈作用に関しては、新たな臨床試験を実施せず、これまでの臨床試験及び非臨床試験結果、並びにフルルビプロフェンの海外データ及び文献情報より評価した。エスフルルビプロフェンで QT/QTc 間隔の延長及び不整脈を示唆する事象は認められていない。フルルビプロフェンでも市販後安全性報告及び文献情報を通じて torsades de pointes 等の致死性の催不整脈作用は報告されていない。これらのことから、エスフルルビプロフェンが QT/QTc 間隔延長及び催不整脈作用を示す可能性は低いと考えられた〔2.7.4.4.2 項〕。

2.5.5.13 人口統計学的特性、合併症、併用療法、遺伝子多型等により定義される部分集団の有害事象発現率

2.5.5.13.1 部分集団における安全性

部分集団（性別、年齢、体重）における有害事象発現率の検討を行った結果、2 週間試験（OA）及び長期投与試験におけるいずれの集団においても、検討した因子による安全性への影響は認められなかった〔2.7.4.5.1 項〕。

2.5.5.13.2 腎機能異常による影響

腎機能低下による安全性への影響を検討するため、2 週間試験（OA）及び長期投与試験において eGFR カテゴリー別（30 未満、30 以上 60 未満、60 以上 90 未満、90 以上、単位：mL/min/1.73 m^2）に有害事象発現状況の検討を行った。2 週間試験（OA）の 40 mg 群では eGFR30 未満（腎機能高度低下又は末期腎不全）の被験者は組み入れられず、被験者の多くが eGFR60 以上 90 未満（腎機能正常又は軽度低下）であった。長期投与試験でも被験者の多くが eGFR60 以上 90 未満であり、最低値が 42.6 であった。2 週間試験（OA）、長期投与試験ともに、中等度以上の腎機能障害患者での検討は不十分であるものの、有害事象発現状況に eGFR の値による影響は認められなかった。

また、フルルビプロフェンの文献情報からエスフルルビプロフェンの安全性を検討した結果、腎障害患者ではわずかな体重増加、血清カリウム値増加及び血圧上昇等が認められた。その他に腎障害患者での安全性に関する報告は認められなかった〔2.7.4.5.1(4)項〕。

2.5.5.13.3 肝機能異常による影響

肝機能異常の有無〔表 2.7.4-92〕での有害事象発現状況を検討したところ、肝機能異常の有無による有害事象発現状況に一定の傾向はなく、安全性への影響は認められなかった。

また、肝障害患者を対象とした臨床薬理試験は実施せず、フルルビプロフェンの文献情報からエスフルルビプロフェンの安全性に及ぼす影響を評価したが、有害事象の報告はなかった〔2.7.4.5.1(5)項〕。

2.5.5.13.4 高血圧による影響

2 週間試験（OA）では、40 mg 群における有害事象発現率（貼付部位以外）は高血圧合併あり 7.6%（18/238 例）、高血圧合併なし 9.6%（30/314 例）であり、高血圧合併の有無により一定の傾向は認められなかった。他の群でも同様に一定の傾向は認められなかった。

長期投与試験では、40 mg 群における有害事象発現率（貼付部位以外）は、高血圧合併あり 79.5%（31/39 例）、高血圧合併なし 82.3%（51/62 例）、80 mg 群における有害事象発現率（貼付部位以外）は、高血圧合併あり 85.4%（35/41 例）、高血圧合併なし 86.4%（51/59 例）であり、高血圧合併の有無により一定の傾向は認められなかった。

さらに、2 週間試験（OA）及び長期投与試験で高血圧合併の有無による貼付前後の血圧及び脈拍数の経時的推移を検討したが、血圧及び脈拍数の変動に対する影響は認められなかった〔2.7.4.5.1(6)項〕。

2.5.5.13.5 CYP2C9 遺伝子多型

反復貼付試験①で CYP2C9 の PM（遺伝子型：*CYP2C9*3/*3*）の被験者 1 例が組み入れられ、他の被験者に比べて 10 倍程度血漿中エスフルルビプロフェン濃度が高値を示した。当該被験者で尿中血陽性、尿中赤血球陽性、便潜血陽性が認められたが、いずれも無処置で回復し、臨床的に問題となるものではなかった〔2.7.4.5.1(7)項〕。

2.5.5.13.6 NSAIDs（局所製剤を除く）併用患者

(1) NSAIDs 使用による影響

長期投与試験では、NSAIDs 経口剤・注射剤・坐剤は頭痛、歯痛、月経痛、有害事象などの治療目的に限り、連続 14 日以内の使用が可能とし、併用した被験者が一定数存在しているため、NSAIDs 使用有無別に有害事象発現状況を検討した。

胃腸障害の有害事象発現率は、40 mg 群では NSAIDs あり 27.9%（12/43 例）、NSAIDs なし 15.5%（9/58 例）、80 mg 群では NSAIDs あり 20.9%（9/43 例）、NSAIDs なし 24.6%（14/57 例）であった。消化器の潰瘍等に関する有害事象発現率は、40 mg 群では NSAIDs あり 9.3%（4/43 例）、NSAIDs なし 5.2%（3/58 例）、80 mg 群では NSAIDs あり 11.6%（5/43 例）、NSAIDs なし 7.0%（4/57 例）であった。消化器の潰瘍等に関する有害事象発現率が 40 mg 群及び 80 mg 群ともに NSAIDs ありでやや高い傾向が認められたものの、NSAIDs ありで発現した有害事象は全て軽度であり、大きな問題とはならないと考えられた。

腎機能に対する有害事象発現率は、40 mg 群では NSAIDs あり 2.3%（1/43 例）、NSAIDs なし 5.2%（3/58 例）、80 mg 群では NSAIDs あり 11.6%（5/43 例）、NSAIDs なし 5.3%（3/57 例）であり、一定の傾向は認められなかった。NSAIDs ありで発現した有害事象は全て軽度の事象であり、臨床上大きな問題は認められなかった。

心臓血管系に対する有害事象発現率は、40 mg 群では NSAIDs あり 9.3%（4/43 例）、NSAIDs なし 0%、80 mg 群では NSAIDs あり 9.3%（4/43 例）、NSAIDs なし 1.8%（1/57 例）であり、NSAIDs なしと比較して NSAIDs ありの発現率が高かったが、いずれの有害事象も治験薬との因果関係が否定された〔2.7.4.5.2(1)項〕。

(2) 低用量アスピリン使用による影響

2 週間試験（OA）の 10 mg 群 1 例、40 mg 群 11 例、FP 群 10 例、長期投与試験の 40 mg 群 3 例、80 mg 群 6 例が治験薬貼付中に低用量アスピリンを使用した。2 週間試験（OA）、長期投与試験ともに、低用量アスピリンの使用で懸念される SOC「胃腸障害」に該当する有害事象は認められなかった〔2.7.4.5.2(2)項〕。

2.5.5.13.7 薬物相互作用

フルルビプロフェンとの相互作用が認められる薬剤、及び CYP2C9 阻害作用を有する薬剤を使用した被験者での有害事象発現状況を検討したところ、2 週間試験（OA）、長期投与試験のいずれにおいても、各薬剤で懸念される有害事象の発現率が高まる傾向は認められなかった。なお、ワルファリンを併用した被験者のうち 1 例で結膜出血及び皮下血腫が認められたが、ワルファリンによる影響と担当医が判断し、因果関係は否定された〔2.7.4.5.3 項〕。

2.5.5.14 有害事象の予防、軽減、管理方法

2 週間試験（OA）及び長期投与試験で発現した主な有害事象は貼付部位の皮膚症状であった。2 週間試験（OA）では、皮膚症状のほとんどが軽度であり、休薬や薬剤治療により投与継続が可能であった。長期投与試験で発現した皮膚症状もほとんどが軽度であり、多くの被験者が貼付終了から速やかに回復した。したがって、皮膚症状が発現した際には必要に応じて休薬や薬剤治療することで投与継続が可能と考えられた。

また、貼付部位の皮膚症状を抑えるには、貼付箇所の皮膚を清潔にしてから本剤を貼付することや、物理的刺激による皮膚へのダメージを避けるため、ゆっくりと慎重に剥離することが重要であると考える。また、乾燥が皮膚症状発現の誘因となりうることから乾燥を防ぐために保湿剤を使用することが有用であると考えられる [35]。

2.5.5.15 妊娠及び授乳時の使用

本剤のいずれの臨床試験においても妊婦又は授乳中の女性を対象から除外したため、これらの患者に対する投与経験はない〔2.7.4.5.4 項〕。

2.5.5.16 過量投与に対する反応、依存性、離脱症状、反跳現象、乱用を誘発する可能性

これまでに SFPP を過量投与した経験はない。

承認用量を超えて使用した場合の安全性を推察するために、フルルビプロフェン経口剤の承認用量（国内：120 mg/日、海外：300 mg/日）を超えた投与量での副作用報告の文献調査を行ったところ、承認用量を超えて使用した場合でも副作用発現率や内容に大きな違いはなかった〔2.7.4.5.5 項〕。

また、いずれの臨床試験でも、依存性、離脱症状、反跳現象、乱用の誘発を示唆する所見は認められなかった〔2.7.4.5.6 項、2.7.4.5.7 項〕。

2.5.5.17 市販後使用経験

本剤は剤形を問わず、世界のいずれの国でも承認されておらず、市販後使用経験はない。

フルルビプロフェンの国際誕生日は 1976 年 8 月 10 日であり [27]、世界約 60 ヵ国以上で承認されており [36]、本邦では経口剤が 1979 年に販売開始して以来、35 年間使用されている。また、貼付剤は 1988 年に販売開始して以来、26 年間使用されている。国内の市販後安全性調査で最も発現率の高かった有害事象は経口剤では胃部不快感（1.69%）、貼付剤ではかゆみ（1.14%）であった。海外のフルルビプロフェン製剤の副作用自発報告では本剤の安全性が懸念される情報はなかった〔2.7.4.6 項〕。

本剤の臨床試験において発現した有害事象は、フルルビプロフェン製剤において発現した有害事象と類似しており、既存薬に比べて特別に注意を要する事象はないと考えられた。

2.5.5.18 ハッカ油の安全性について

エスフルルビプロフェンの[redacted]として用いたハッカ油について、[redacted]、[redacted]、[redacted]有効成分の扱い[redacted]。

ハッカ油（SFPP 中に約 2.1%含有）について、公表論文の結果から安全性を評価したが、特に問題となる報告は認められなかった〔2.7.4.7 項〕。また、2 週間試験（OA）では、ハッカ油を含有する基剤群で問題となる有害事象は認められなかった。

2.5.5.19 安全性の結論

OA 患者を対象とした試験より、SFPP の安全性について以下の結果を得た。

- 本剤 40 mg 貼付で、安全性上、大きな問題は認められず、また、長期投与でも同様に大きな問題は認められなかった。
- 長期投与での貼付部位以外の有害事象発現率は 40 mg 群と 80 mg 群で同程度であった。一方、貼付部位以外の副作用発現率は 80 mg 群で 40 mg 群と比較して高かったものの、ほとんどが軽度の事象であり、安全性に大きな問題は認められなかった。
- 重篤な副作用として出血性胃潰瘍が 1 件認められたが、萎縮性胃炎の合併例で、ヘリコバクター・ピロリ菌陽性であった。消化器における有害事象発現率は 2 週間試験（OA）の基剤群と 40 mg 群で大きな違いはなかった。
- 重篤な副作用としてめまいが 1 件認められたが、特に発現頻度が高い事象ではなかった。なお、本症例はめまいに伴う転倒で偶発的に頭蓋骨骨折と外傷性くも膜下出血を呈した。
- 腎機能への影響として、長期投与試験で 40 mg 群及び 80 mg 群ともに eGFR の低下が認められたが、いずれの群も変動は小さく、52 週間の貼付では臨床上大きな問題とならないことが示された。
- 心臓血管系、肝機能に対する事象として臨床上問題となる事象は認められなかった。
- 2 週間試験（OA）での貼付部位における有害事象の発現率は、FP 群 1.6%に対して、40 mg 群は 11.1%と高かったが、軽度のものがほとんどであった。また、貼付終了後は速やかに回復した。
- 安全性に影響を及ぼす背景因子は認められなかった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 ベネフィット

2.5.6.1.1 エスフルルビプロフェンの標的組織への移行性が優れている

組織移行性試験において、SFPP 20 mg 12 時間単回貼付時の滑膜及び関節液中エスフルルビプロフェン濃度は、FP 水性貼付剤 40 mg のそれぞれ 14.8 及び 32.7 倍であり、いずれも SFPP 群が FP 群に比べて有意に高く、経皮吸収率も顕著に高かった。また、本剤 24 時間貼付時の血漿中濃度は 24 時間まで持続した推移を示しており（最終製剤 PK 試験）、本剤貼付中の滑膜、関節液中濃度も同様に持続することが推察された。

以上より、本剤はエスフルルビプロフェンの標的組織への移行性に優れることが示されるとともに持続性も推察され、P3 比較試験（OA）で得られた FP 水性貼付剤に対する優越性を支持するものと考えられた。

2.5.6.1.2 変形性関節症に対して優れた有効性を示す

(1) FP 水性貼付剤及び基剤に対する優越性が検証された

本剤は膝 OA を対象とした検証的位置づけの 2 つの比較試験において、主要評価項目である VAS（椅子）の変化量で比較対照である FP 群及び基剤群との間にそれぞれ有意差が認められ、本剤の優越性が検証された。また、副次評価項目あるいはその他の有効性評価項目のいずれにおいても FP 群及び基剤群との間にそれぞれ有意差が認められ、患者自身による疼痛評価の VAS と医師による評価の臨床症状等の双方で有効性が示された。

(2) 早期から有効性を示す

本剤は膝 OA を対象とした 2 つの比較試験において、主要評価項目である VAS（椅子）、臨床症状及び VAS（歩行）のいずれにおいても比較対照である FP 群及び基剤群に対して貼付 1 週後でそれぞれ有意差が認められ、早期から有効性が示された。

(3) 主要評価項目に VAS を用いて優越性検証できた

既存の NSAIDs 貼付剤の治験では、主要評価項目に全般改善度を用いることが一般的であったが、本剤は、検証試験において、患者の主観である「痛み」を定量化する方法として広く受け入れられている VAS を用い、医師の主観を排除した患者立脚型の評価で有効性を検証できた薬剤である。

2.5.6.1.3 長期使用のエビデンスが得られている

膝 OA 診療ガイドラインによると[15]、膝 OA に対する NSAIDs 外用剤の長期使用を支持するエビデンスは得られていないとされるが、本剤は P3 試験（長期）において、OA 全般を対象とし、長期使用時（52 週間）の有効性及び安全性を確認している。

P3 試験（長期）では、81.1%（163/201 例）の被験者が治験を完了し、中止率は 18.9%（38/201 例）であった。有害事象発現による中止は 14 例であり、貼付中止に至った主な有害事象は皮膚症状であった。安全性については、長期使用しても大きな問題は認められなかった。有効性については、前治療

NSAIDs からの休薬期間を設けず本剤に切り替え後、最初の評価ポイントである貼付 2 週後より効果が認められ、貼付期間が長くなるとともに更なる改善が認められ、効果は 52 週後まで持続した。臨床症状では、運動痛、ADL 障害、運動制限等の症状の消失や改善が認められたこと、被験者の印象では多くの被験者が症状の改善を実感していることから、本剤は鎮痛効果により運動や日常生活などの QOL を改善する可能性が示された。

2.5.6.1.4 安全性への懸念が少ない

(1) 消化管障害の発現率が低い

NSAIDs 経口剤による消化管障害には、血中を介した COX 阻害による胃粘膜の内因性 PG 減少と、胃粘膜上皮細胞への直接作用の関与が報告されている[37]。エスフルルビプロフェンは、COX-1 及び COX-2 に対して非選択的な阻害作用を示すことから、胃粘膜細胞に作用することで消化管障害を引き起こす薬理作用を有する。しかしながら、ラットにおける検討で経皮投与では経口投与に比べて C_{max} で 7 倍、AUC で 10 倍高曝露まで胃潰瘍惹起が認められないことから、経皮投与では消化器への影響が回避されている可能性が考えられた。

本剤の臨床試験における胃腸障害の有害事象発現率は、2 週間試験（OA）では基剤群 1.4%、SFPP 40 mg 群 2.0%と低く、長期投与試験では SFPP 40 mg 群 20.8%、SFPP 80 mg 群 23.0%といずれの群でも同程度であり、ほとんどが軽度の事象であった。長期投与試験で認められた胃腸障害の有害事象及び副作用の発現時期に一定の傾向は認められず、また、単位時間当たりの胃腸障害の有害事象発現件数は、長期投与試験で 2 週間試験（OA）を上回ることはなく、貼付期間が長期化しても増加する傾向は認められなかった。胃腸障害の重篤な有害事象は 3 例に認められたが、「関連あるかもしれない」と判定された出血性胃潰瘍（高度）を除き、治験薬との因果関係は否定された。これらのことから、本剤投与時に消化器における有害事象は認められたものの、臨床上大きな問題となるものではなかった。

フルルビプロフェン製剤の文献情報との比較では、フルルビプロフェン経口剤（フロベン錠）の承認時までの胃腸系副作用発現率は 9.06%（218 件/2405 例）[27] で、本剤の OA 全試験での胃腸障害の副作用発現率は件数換算で 1.9%（27 件/1391 例）であり、フロベン錠より低かった。フルルビプロフェンアキセチル（ロピオン静注）の承認時までの消化器障害発現率は 1.0%（13/1300 例）[28] であったのに対して、本剤の OA 全試験での胃腸障害の副作用発現率は 1.4%（19/1391 例）であり、本剤はロピオン静注と同様に低かった。

以上より、本剤は経皮吸収性が高く、2 枚反復貼付時の全身曝露量（AUC）がフルルビプロフェン経口剤と同程度になるが、消化管障害の発現率はフルルビプロフェン経口剤に比べて低いと考えられた。

(2) 光線過敏症の懸念がない

一部の NSAIDs 貼付剤は重篤な光線過敏症の原因となることが知られているが[26]、本剤は動物や細胞を用いた試験で光毒性及び光感作性を示唆する変化は認められなかった。また、長期投与試験（52 週間貼付）を含む全ての臨床試験において、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などの注意喚起は特に行わなかったが、貼付部位の光線過敏症は認められなかった。光アレルギー反応には化学構造の面からベンゾフェノン部分の関与が知られているが[38]、エスフルルビプロフェンを含む本剤の成分・添加物はベンゾフェノン部分を有していない。

以上より、本剤は光線過敏症の懸念はなく、日中の外出時にも安心して使用できる薬剤であると考えられた。

2.5.6.1.5 1 日 1 回貼付は利便性が高い

既存の NSAIDs 貼付剤には、1 日 1 回及び 1 日 2 回貼付の製剤があるが、本剤は継続的な吸収により 1 日 1 回貼付で有効性を示す製剤である。本剤の適応症は OA であることから、高齢者が貼りにくい膝、腰あるいは肩に薬剤を貼付することが多いものと想定される。高齢者における湿布の使用に関する実態調査では、高齢者の 3 割が湿布の貼付において頻繁に失敗していること、高齢者の 15%が家族や医療スタッフ、ヘルパーに貼ってもらっていることが報告されている [39]。また、貼付剤に関する外来患者の意識調査では、使用回数について 70%以上の患者が貼り替える手間が少ない 1 日 1 回を好むと回答している [40]。

以上より、1 日 1 回貼付は利便性が高く、医療現場のメリットに繋がると考える。

2.5.6.2 リスク

2.5.6.2.1 臨床試験で認められたリスク

(1) 貼付部位における事象

臨床試験で認められた主な有害事象は貼付部位の皮膚症状であり、そのほとんどが軽度の事象であった。また、発現した有害事象において休薬や薬剤治療を要した被験者もあったが、多くの被験者は投与継続が可能であった。長期投与試験では貼付部位における有害事象は貼付 12 週後までに多く発現し、その後徐々に発現件数が減少した。また、重篤な有害事象は認められなかった。なお、2 週間試験（OA）での SFPP 40 mg 貼付時の有害事象発現率が基剤群と同程度であったことから、本剤の主な有効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の主な要因と考えられた。

以上より、貼付部位の皮膚症状がリスクとして認められた。貼付部位の皮膚症状を予防するには、皮膚の損傷を避けるためゆっくりと慎重に剥離すること等の対策が重要と考えられた。

(2) 貼付部位以外における事象

2 週間試験（OA）のいずれかの群で 2%以上発現した有害事象は血中尿素増加であり、程度は全て軽度であった。また、いずれかの群で 2%以上発現した副作用はなかった。長期投与試験のいずれかの群で 5%以上発現した有害事象は鼻咽頭炎、挫傷、胃腸炎、腹部不快感、背部痛、変形性関節症、胃炎、筋肉痛及び変形性脊椎症であり、発現した有害事象及び発現頻度に関して、40 mg 群と 80 mg 群で大きな違いはなかった。程度はほとんどが軽度であり、高度と判定された事象はなかった。また、いずれかの群で 2%以上発現した副作用は胃炎、血中尿素増加及び尿中血陽性で、程度は全て軽度であった。これらのことから、貼付部位以外において比較的よく見られた有害事象は、臨床的に大きな問題となる程度ではなかった。

重篤な有害事象のうち副作用と判定されたのは、SFPP 40 mg で出血性胃潰瘍及び回転性めまいが各 1 例であった。

2.5.6.2.2 薬理作用から推察されるリスク

臨床試験において安全性に大きな問題は認められなかったが、本剤 2 枚を反復貼付した際の 1 日の全身曝露量はフルルビプロフェン経口剤と同程度となることから、フルルビプロフェン経口剤と同程度の安全性リスクを有すると考えられた。また、NSAIDs 全般で特徴的な有害事象について、以下の通り発現状況を評価した。

(1) 消化器における事象

非臨床試験及び臨床試験の結果から本剤の消化管障害リスクはフルルビプロフェン経口剤に比べて低いことをベネフィットの項へ記載した。しかしながら、エスフルルビプロフェンは非選択的な COX 阻害作用を示し消化管障害を引き起こす薬理作用を有するため、本剤による消化管障害の発現について留意する必要があると考えられた。

(2) 腎機能に対する事象

腎機能に対する有害事象発現率は、2 週間試験（OA）で基剤群 3.8%、SFPP 40 mg 群 2.7%、長期投与試験で SFPP 40 mg 群 4.0%、SFPP 80 mg 群 8.0%であった。発現した事象は全て軽度の臨床検査値異常であった。長期投与試験の 40 mg 群では貼付 52 週後に、80 mg 群では貼付 44 週後及び貼付 52 週後に貼付開始時と比較して eGFR の低下が認められたが、いずれの群も変動は小さく、52 週の貼付では大きな問題はないと考えられた。

(3) 心臓血管系に対する事象

心臓血管系に対する有害事象発現率は、2 週間試験（OA）で基剤群 0%、SFPP 40 mg 群 0.2%、長期投与試験で SFPP 40 mg 群 4.0%、SFPP 80 mg 群 5.0%であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。程度はほとんどが軽度であった。なお、SFPP 20 mg 以下群では治験薬との因果関係が否定されない動悸（軽度）が 1 例認められた。

2.5.6.3 適正使用に向けた方策

本剤は経皮吸収性が高く、2 枚反復貼付時の全身曝露量（AUC）がフルルビプロフェン経口剤と同程度になることが確認されている。既存の NSAIDs 貼付剤では、罹患部位数に応じて複数枚使用されており [41,42]、NSAIDs 経口剤との併用に関して添付文書で特段の注意喚起がなされていないことから、本剤が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、市販後に本剤の安全性を確保するためには、1 回貼付枚数の制限及び NSAIDs 経口剤との併用制限等に係る適正使用が遵守される必要があり、そのためには、本剤の特徴及び不適正使用時の安全性上のリスクを医療関係者及び患者が十分に理解することが重要と考える。適正使用に向けた方策を検討する上では、この点に十分留意し、以下の通り添付文書での注意喚起並びに医療関係者及び患者に対する情報提供を徹底することを考えている。

2.5.6.3.1 添付文書での注意喚起

(1) 1 回貼付枚数

本剤は、長期投与で 2 枚までの安全性に大きな問題は認められなかったものの、安易に複数枚使用されることで過剰投与につながる恐れがある。したがって、本剤の貼付枚数に関する安全対策には十分な注意を払う必要があると考え、1 回に貼付可能な本剤の枚数は 2 枚までとし、「用法・用量」においてその旨を明記することとした。

(2) NSAIDs 経口剤との併用

一般に NSAIDs 経口剤を 2 剤以上併用しても、期待する程の相加作用はあまり得られず、むしろ副作用が多くなる可能性があるとされており、添付文書で「他の消炎鎮痛剤との併用は避けることが望ましい」と注意喚起されている。本剤は、臨床試験において他の NSAIDs との短期間併用による安全性に明らかな問題は認められていないものの、NSAIDs 経口剤を漫然と併用することにより副作用が多くなる可能性が否定できない。したがって、市販後において NSAIDs 経口剤の併用は NSAIDs 経口剤と同様の注意喚起が必要と考えられた。

2.5.6.3.2 医療関係者及び患者に対する情報提供

既存の NSAIDs 貼付剤では、貼付枚数や他の消炎鎮痛剤との併用に関して添付文書で特に注意喚起されておらず、NSAIDs 貼付剤使用患者の実態調査[43]から貼付指導も実施されないことが多いという現状が伺える。その理由として、当該報告では貼付剤は基本的に使用が簡便で安全性も高く、たとえ詳細な指導がなくとも、患者が使用する際に通常は問題はあまり生じないという医療関係者側の認識がその背景にあると考察されている。

本剤は高い経皮吸収性を有することから、市販後に本剤の安全性を確保するためには、患者が本剤の特徴を理解した上で使用する必要があり、そのためには医療関係者から患者へ本剤の特徴が適切に説明されること、また使用方法に関する注意喚起については、医療関係者からの指導に加え、患者が本剤を使用する際に患者の目につくような方法でなされることが重要と考える。

これらの点に留意した上で、市販後に予定している医療関係者及び患者への情報提供の方法を以下に示した。

(1) 医療関係者への情報提供

医療関係者に対しては、医薬情報担当者（MR）から、本剤は経皮吸収性が高いという特徴を有し 1 回貼付枚数や他の消炎鎮痛剤との併用等に関して注意が必要であることを情報提供し、患者への本剤の特徴説明及び貼付枚数等に関する指導の徹底を依頼する予定である。併せて、医療関係者が患者に分かりやすく説明するための資料を作成・配付する予定である。

(2) 患者への情報提供

患者への情報提供においては、本剤は経皮吸収性が高いという既存の NSAIDs 貼付剤とは異なる特徴を有することを患者に理解してもらうこと及び本剤を使用する際の注意事項を忘れないような方法で注意喚起することが重要と考える。そのため、本剤と既存の NSAIDs 貼付剤の違いについて、医師及び薬剤師から患者に対して説明がなされた上で、さらに、本剤の特徴を分かりやすく記載した患者

用情報提供資材を作成・配付し、患者やその家族などの理解に役立ててもらうことを考えている。また、本剤の貼付枚数制限や他の消炎鎮痛剤との併用に関する注意喚起については、医療関係者から指導がなされていても、患者が失念する可能性があるため、本剤使用時に患者の目につくようにアルミ内袋や剥離紙に注意事項を記載する予定である。

2.5.6.4 本剤の治療上の位置づけ

本剤は経皮吸収性を高めることで優れた標的組織移行性を示すという、既存の NSAIDs 貼付剤にはない特徴を有した新しい NSAIDs 貼付剤である。

前述した膝 OA 診療ガイドラインによると[15]、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こと、膝 OA に対する NSAIDs 外用剤の長期使用を支持するエビデンスは得られていないこと、NSAIDs 経口剤に比べると治療開始第 1 週での効果は劣ることが示されており、有効性に改善の余地があると考えられる。本剤は FP 水性貼付剤に対する優越性が検証されたこと、長期投与において効果が 52 週後まで持続したこと、治療開始第 1 週から FP 水性貼付剤よりも高い効果を認めたことから、既存 NSAIDs 貼付剤の欠点を克服しうる薬剤として期待される。また、NSAIDs 外用剤は概して安全とされており、本剤についても貼付部位における軽度な皮膚症状以外に安全性上の懸念すべき問題は認められなかった。ただし、本剤は既存の NSAIDs 貼付剤に比べ高い全身曝露を示すことから NSAIDs 経口剤と同様の使用上の注意が必要と考えられる。

NSAIDs 経口剤は消化管障害のリスクが懸念されており、治療期間の延長によってリスクが上昇する可能性があるため長期投与は可能な限り回避するよう推奨されている。一方、本剤は経皮投与により消化管障害のリスクを抑えられており、NSAIDs 経口剤の欠点を克服（NSAIDs 貼付剤の利点を保持）している。

以上より、本剤は高い経皮吸収性による優れた標的組織移行性を有することで、既存の NSAIDs 貼付剤に対して早期から効果を発現し、疼痛緩和作用で優越性が検証された薬剤である。また、NSAIDs 経口剤で懸念されている消化管障害の発現率は低く、長期にわたって使用する場合であっても有効かつ安全に使用できることが期待される。したがって、本剤は NSAIDs 製剤の中で最も有効性と安全性のバランスに優れ、長期使用のエビデンスを有しており、OA 治療の新しい選択肢に位置づけられると考える。

また、超高齢社会を迎えた本邦ではロコモティブシンドロームが健康寿命延伸を妨げる原因の一つとされており、その対策として OA の予防と治療は特に重要である。OA 患者は、その痛みによって日常生活の活動量が減少し、筋力が低下し、関節の安定性が低下して症状がさらに悪化する悪循環に陥るとされている[2,3]。本剤は優れた鎮痛効果によりこの悪循環を断つことで、OA によるロコモティブシンドロームの予防・治療に寄与し、国民の健康寿命の延伸に貢献することが期待される。

2.5.7 参考文献

1 木村友厚．変形性関節症．中村利孝，松野丈夫，井樋栄二，他 編集．標準整形外科学．第 11 版．医学書院 2011，p.254-7.

2 福井尚志．変形性膝関節症．織田弘美，高取吉雄 編集．整形外科クルズス．改訂第 4 版．南江堂 2003，p.573-80.

3 黒澤尚．ひざの痛みをとる本．講談社 1994，p.110-5.

4 吉村典子．わが国における変形性関節症の疫学 ～大規模住民コホート研究 ROAD より～．CLINICAL CALCIUM. 2011;21:821-5.

5 平成 25 年国民生活基礎調査の概況．厚生労働省，平成 26 年 7 月 15 日．

6 Nakamura K. A “super-aged” society and the “locomotive syndrome”. J Orthop Sci. 2008;13:1‐2.

7 ロコモパンフレット 2014 年度版．公益社団法人日本整形外科学会.

8 Yoshimura N, Muraki S, Oka H, et al. Association of knee osteoarthritis with the accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidemia, and impaired glucose tolerance in Japanese men and women: the ROAD study. J Rheumatol. 2011;38:921-30.

9 兵頭和樹，征矢英昭．認知機能のアンチエイジングと運動療法．MEDICAL REHABILITATION. 2010;124:115-20.

10 Yoshimura N, Murak S, Oka H, et al. Does mild cognitive impairment affect the occurrence of radiographic knee osteoarthritis? A 3-year follow-up in the ROAD study. BMJ Open. 2012;2:e001520.

11 国民の健康の増進の総合的な推進を図るための基本的な方針．厚生労働省告示第四百三十号，平成 24 年 7 月 10 日．

12 健康づくりのための身体活動基準 2013．厚生労働省，平成 25 年 3 月．

13 園畑素樹．変形性関節症における薬物療法の実際―新規鎮痛薬の有用性―．Mebio. 2012;29:6-11.

14 鴨川盛秀．変形性関節症．織田弘美，高取吉雄 編集，中村耕三 監修．整形外科クルズス．改訂第 4 版．南江堂 2003，p.334-7.

15 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. 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）. 2015 年 4 月.

16 水島裕．DDS と経皮吸収型製剤 ―実際医療現場から―．Therapeutic Research 1988;8:206-12.

17 Tracy TS, Marra C, Wrighton SA, et al. Studies of flurbiprofen 4'-hydroxylation. Additional evidence suggesting the sole involvement of cytochrome P450 2C9. Biochem Pharmacol. 1996;52:1305-9.

18 Geisslinger G, Lotsch J, Menzel S, et al. Stereoselective disposition of flurbiprofen in healthy subjects following administration of the single enantiomers. Br J Clin Pharmacol. 1994;37:392-4.

19 Roskos KV, Maibach HI, Guy RH. The effect of aging on percutaneous absorption in man. J Pharmacokinet Biopharm. 1989;17:617-30.

20 Fisher CD, Lickteig AJ, Augustine LM, et al. Hepatic cytochrome P450 enzyme alterations in humans with progressive stages of nonalcoholic fatty liver disease. Drug Metab Dispos. 2009;37:2087-94.

21 George J, Murray M, Byth K, et al. Differential alterations of cytochrome P450 proteins in livers from patients with severe chronic liver disease. Hepatology. 1995;21:120-8.

22 フロベン錠 40，フロベン顆粒 8％ 添付文書，科研製薬株式会社，2012 年 4 月改訂（第 13 版）.

[23] U.S. department of health and human services food and drug administration. Guidance for Industry Clinical development programs for drugs, devices, and biological products intended for the treatment of osteoarthritis, draft guidance, 1999.

[24] Ehrich EW, Davies GM, Watson DJ, et al. Minimal perceptible clinical improvement with the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index questionnaire and global assessments in patients with osteoarthritis. J Rheumatol. 2000;27:2635-41.

[25] Tubach F, Ravaud P, Baron G, et al. Evaluation of clinically relevant changes in patient reported outcomes in knee and hip osteoarthritis: the minimal clinically important improvement. Ann Rheum Dis. 2005;64:29-33.

[26] 高山かおる，横関博雄，松永佳世子，他．接触皮膚炎診療ガイドライン．日本皮膚科学会雑誌 2009;119:1757-93.

[27] フロベン錠 40，フロベン顆粒 8% 医薬品インタビューフォーム，科研製薬株式会社，2012 年 5 月改訂（第 8 版）．

[28] ロピオン静注 50 mg 医薬品インタビューフォーム，科研製薬株式会社，2012 年 5 月改訂（第 8 版）．

[29] セレコキシブ臨床概要，アステラス製薬株式会社，ファイザー株式会社，2.7.4.2.1.5.1 項:96-8.

[30] ソレトン錠 80 医薬品インタビューフォーム，日本ケミファ株式会社，2010 年 3 月（改訂第 5 版）．

[31] ロキソニン錠 60 mg，ロキソニン細粒 10% 医薬品インタビューフォーム，第一三共株式会社，2013 年 8 月改訂（第 7 版）．

[32] モービック錠 5 mg，モービック錠 10 mg 医薬品インタビューフォーム，日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社，2011 年 8 月（改訂第 9 版）．

[33] ブルフェン錠 100，ブルフェン錠 200，ブルフェン顆粒 20% 医薬品インタビューフォーム，科研製薬株式会社，2012 年 5 月改訂（第 7 版）．

[34] ニフラン錠 75 mg 医薬品インタビューフォーム，田辺三菱製薬株式会社，2013 年 9 月改訂（第 9 版）．

[35] 塩原哲夫．経皮吸収型製剤による皮膚へのトラブルとその対策・対応．薬局 2013;64:3159-66.

[36] Index Nominum International Drug Directory Volume1. 20th edition. MedPharm. 2011.

[37] 消化性潰瘍診療ガイドライン，日本消化器病学会，南江堂 2009 年，p.92.

[38] Bagheri H, Lhiaubet V, Montastruc JL, et al. N. Photosensitivity to ketoprofen: mechanisms and pharmacoepidemiological data. Drug Saf. 2000;22:339-49.

[39] 波多江崇，井上哲宏，江島瑞恵，他．高齢者における湿布の使用に関する実態調査．医学と薬学 2010;63:617-21.

[40] 相良英憲，北村佳久，岡田健男，他．湿布剤に関する外来患者の意識調査．医療薬学 2006;32:1059-64.

[41] 水谷英樹，宮野文彦，魚津篤史，他．ロキソニンパップ（ロキソプロフェンナトリウム水和物貼付剤）の使用成績調査．臨床医薬 2010;26:227-40.

[42] 水谷英樹，宮野文彦，魚津篤史，他．ロキソニンテープ 50 mg・100 mg（ロキソプロフェンナトリウム水和物貼付剤）の特定使用成績調査．臨床医薬 2010;26:727-41.

[43] 平形道人．外用貼付剤使用患者の実態，ニーズの把握―貼付剤使用経験を有する 20 歳以上の患者を対象としたオンライン Web 調査から―．Therapeutic Research. 2007;28:1723-31.