

審議結果報告書

令和3年3月3日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] ジクトルテープ75 mg
[一般名] ジクロフェナクナトリウム
[申請者名] 久光製薬株式会社
[申請年月日] 令和2年2月27日

[審議結果]

令和3年2月22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。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は4年、製剤は毒薬及び劇薬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

令和3年2月2日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名] ジクトルテープ 75 mg
[一般名] ジクロフェナクナトリウム
[申請者] 久光製薬株式会社
[申請年月日] 令和2年2月27日
[剤形・含量] 1枚中にジクロフェナクナトリウムを75 mg含有するテープ剤
[申請区分] 医療用医薬品(4)新効能医薬品、(5)新剤形医薬品
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の各種がんにおける鎮痛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。

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、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、使用実態下における本剤の安全性等について、製造販売後の調査等においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

各種がんにおける鎮痛

[用法及び用量]

通常、成人に対し、1日1回、2枚(ジクロフェナクナトリウムとして150 mg)を胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部に貼付し、1日(約24時間)毎に貼り替える。なお、症状や状態により1日3枚(ジクロフェナクナトリウムとして225 mg)に増量できる。

[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)

令和2年11月11日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] ジクトルテープ 75 mg
[一般名] ジクロフェナクナトリウム
[申請者] 久光製薬株式会社
[申請年月日] 令和2年2月27日
[剤形・含量] 1枚中にジクロフェナクナトリウムを75 mg含有するテープ剤

[申請時の効能・効果]

疼痛を伴う各種癌における鎮痛

[申請時の用法・用量]

通常、成人に対し、1日1回、2枚（ジクロフェナクナトリウムとして150 mg）を胸部、腹部、上腕部、背部、腰部、大腿部等に貼付し、1日（約24時間）毎に貼り替える。なお、症状や状態により適宜増減する。ただし、1日3枚（ジクロフェナクナトリウムとして225 mg）を超えないこととする。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	12
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	16
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	20
8. 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.....	40
9. 審査報告(1)作成時における総合評価.....	41
10. その他.....	41

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

「ジクトルテープ 75 mg」の有効成分であるジクロフェナクナトリウムは、1965年にスイス CIBA-GEIGY 社（現 Novartis 社）にて開発されたフェニル酢酸系の非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）である。本邦では、本薬を有効成分とする錠剤が 1974年に発売されて以降、現在までに坐剤、点眼剤、徐放性カプセル剤、ゲル剤、注腸剤、テープ剤、パップ剤、ローション剤及びクリーム剤が承認されている。

がん疼痛の出現頻度はがんの進行に伴って高くなり、身体的苦痛になるだけでなく、心理的・社会的にも影響を及ぼし、患者の QOL を著しく低下させる。国内外のガイドラインにおいて、がん疼痛の薬物療法は患者の痛みの程度に応じて選択することとされ、非オピオイド鎮痛薬である NSAIDs 若しくはアセトアミノフェン、又はオピオイド鎮痛薬等を、患者の状態に応じてそれぞれ単剤又は併用で投与することとされている（国内ガイドライン 2020、WHO ガイドライン 2018）。本剤は、本薬の経皮吸収性を向上させ、本剤 3 枚貼付時のジクロフェナクの全身曝露量が、ボルタレン錠の 1 日最大用量（100 mg）を反復投与したときと同程度になるよう製剤設計された薬剤である。現在、本邦でがん疼痛に係る効能・効果で承認されている非オピオイド鎮痛薬は経口剤及び注射剤のみであることから、経口投与摂取困難な患者に対しても使用可能で侵襲性のない、がん疼痛患者に対する新たな治療の選択肢として、本剤の開発が進められた。

本剤の臨床開発は、本邦において 20 年 月より開始され、今般、国内臨床成績に基づき、製造販売承認申請が行われた。なお、本剤は 2020 年 11 月時点で、海外における開発は行われていない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

原薬のジクロフェナクナトリウムは日本薬局方収載品であり、MF に登録されている原薬（MF 登録番号 ）を用い、既承認製剤の製造に使用している原薬と同一である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 枚（70 cm²）中に原薬 75 mg を含有し、有効成分を含む膏体、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、脂環族飽和炭化水素樹脂、スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体、流動パラフィン、水素添加ロジングリセリンエステル、ポリイソブチレン、DMSO、精製オレイン酸、
、
、
、
、
、
、
、
、
ステアリン酸亜鉛が添加剤として含まれ、支持体には 基布、ライナーには
セパレータが使用されている。

2.2.2 製造方法

製剤は
、
、
及び包装・表示からなる工程により製造される。なお、
、
及び
工程が重要工程とされ、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（定性反応、HPLC、紫外吸収スペクトル）、純度試験（類縁物質〔HPLC〕）、製剤均一性（含量均一性試験〔HPLC〕）、粘着性、放出性（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 1 のとおりであり、長期保存試験及び中間的試験の結果は安定であったが、加速試験の結果、経時的な含量低下及びジクロフェナクの環化体の増加が認められた。また、光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

表 1 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	複合フィルム包装 ()	18 カ月
中間的試験	実生産 3 ロット	30℃	75%RH	アルミニウム	12 カ月
加速試験	実生産 3 ロット	40℃	75%RH)	6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号）に基づき、
、アルミニウム及び
から成る複合フィルムで包装し、遮光して室温保存するとき 24 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討等から、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。

2.R.1 新添加剤について

製剤には、いずれの投与経路においても使用前例のない新添加剤である DMSO、並びに経皮経路における使用前例量を超える新添加剤である脂環族飽和炭化水素樹脂、スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体、流動パラフィン、水素添加ロジングリセリンエステル、ポリイソブチレン、精製オレイン酸、
、
及びステアリン酸亜鉛が使用されている。

2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

流動パラフィン、
及び
は日本薬局方適合品、脂環族飽和炭化水素樹脂、スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体、精製オレイン酸及びステアリン酸亜鉛は医薬品添加物規格適合品であり、機構は、当該新添加剤の規格及び試験方法並びに安定性について、問題はないと判断した。また、水素添加ロジングリセリンエステル、DMSO、ポリイソブチレン及び
については別紙規格品として管理されており、提出された資料から、当該新添加剤の規格及び試験方法並びに安定性について、特段の問題はないものと判断した。

2.R.1.2 安全性について

2.R.1.2.1 DMSO について

機構は、提出された資料（5.4 項参照）から、本剤の使用条件において DMSO を添加剤として用いることは可能と考えるものの、以下の理由から、経皮投与で用いることが可能な一般的な添加剤と異なり、

当該添加剤固有の使用制限を設定する必要があることから、一般的な使用前例として取り扱わないことが適切であると判断した。

- DMSOは経皮吸収性を有し、一定の使用量を超えると全身毒性が生じる可能性がある。したがって、当該添加剤を使用する場合には、貼付回数及び面積等の1日当たりの使用量の制限を設ける必要がある。
- DMSOを含む本剤をヒトに経皮投与する場合には、皮膚刺激性の観点から同じ部位に繰り返し投与を避ける等の安全性上の管理が必要である。

2.R.1.2.2 精製オレイン酸について

機構は、使用濃度及び一日あたりの最大使用量が前例の範囲を超える精製オレイン酸について、本剤のミニブタを用いた39週間経皮投与皮膚刺激性試験（CTD 4.2.3.6-3）の結果から、局所及び全身に対して安全性上の懸念は低いと判断した。

2.R.1.2.3 脂環族飽和炭化水素樹脂、スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体、水素添加ロジングリセリンエステル、ポリイソブチレン、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、流動パラフィン、ステアリン酸亜鉛、XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX について

機構は、当該添加物を経皮投与したときの全身への影響について、以下の理由から安全性上の懸念は低いと判断した。

- 脂環族飽和炭化水素樹脂、スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体、ポリイソブチレン及びXXXXXXXXXXについて、経皮吸収性が低いと考えられる。
- 水素添加ロジングリセリンエステル及びXXXXXXXXXXについて、当該添加剤を含む本剤を用いたミニブタの39週間経皮投与皮膚刺激性試験（CTD 4.2.3.6-3）において全身への影響が認められていない。また、静脈内投与経路等の全身への曝露が期待される投与経路での使用実績の範囲内である。
- 流動パラフィン、ステアリン酸亜鉛及びXXXXXXXXXX XXXXXXXXXXについて、一般外用剤において本剤の一日当たりの最大使用量を超える使用実績がある。また、本剤のミニブタを用いた39週間経皮投与皮膚刺激性試験（CTD 4.2.3.6-3）のプラセボ群で全身性の所見は認められておらず、安全性上の懸念は低いと考える。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、侵害受容性疼痛モデルに対する鎮痛作用を検討した試験の成績等が提出された。また、副次的薬理試験として、胃腸管系に対する作用を検討した試験の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、経皮投与に用いられた本薬の製剤は本剤（最終製剤）であり、本薬の投与量はジクロフェナクナトリウムとしての用量を記載した。また、経皮投与時の対照となる擬似操作群では、被験物質の投与以外の操作を行った。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 ラットイースト炎症足疼痛モデルにおける鎮痛作用 (CTD 4.2.1.1-1~4)

雄性ラットの右後肢足蹠に本薬を含む7種類のNSAIDs¹⁾ (いずれもフリー体として30 µg) 又は溶媒(40%DMSO/PBS 溶液、0.1 mL/個体) を皮下投与し、その投与直後に20%イースト懸濁液(0.1 mL/個体) を皮下投与したとき、いずれのNSAIDs 投与群も溶媒投与群と比較して、圧刺激に対する疼痛閾値の上昇が認められた。

雄性ラットの背部皮膚に本剤3、6若しくは12 cm² (3.2、6.4 又は12.9 mg/個体) 又は既承認の局所投与型本薬テープ剤²⁾ (12 cm² [2.6 mg/個体]) を8時間単回経皮投与又は擬似操作をし、投与開始6時間後に右後肢足蹠に20%イースト懸濁液(0.1 mL/個体) を皮下投与したとき、擬似操作群と比較して、本剤投与群では用量依存的な疼痛閾値の上昇が認められた一方で、既承認の局所投与型本薬テープ剤投与群では明らかな上昇は認められなかった。

雄性ラットの背部皮膚に本剤6 cm² (6.4 mg/個体) を経皮投与若しくは擬似操作、又は本薬10 mg/kg 若しくは溶媒(注射用水) を単回経口投与した後、右後肢足蹠に20%イースト懸濁液(0.1 mL/個体) を皮下投与したとき³⁾、本剤0.5時間投与群では擬似操作群と比較して明らかな疼痛閾値の上昇が認められなかった一方で、本剤8及び24時間投与群では疼痛閾値の上昇が認められ、当該2時点の疼痛閾値は同程度であった。また、本薬経口投与群は溶媒群と比較して疼痛閾値の上昇が認められた。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 胃粘膜障害作用に関する検討 (CTD 4.2.1.2-1)

絶食下のラットに、本剤12 cm² (12.9 mg/個体) を背部皮膚に単回24時間経皮投与若しくは擬似操作、又は本薬4.4 mg/kg 若しくは溶媒(注射用水) を8時間間隔で3回経口投与⁴⁾し、初回投与24時間後の胃粘膜に発生した潰瘍の長径を個体毎に合計することにより、胃粘膜障害作用が検討された。擬似操作群と比較して、本剤投与群では潰瘍長径の総和に明らかな差は認められなかった一方で、本薬経口投与群では溶媒群と比較して潰瘍長径の総和が増加した。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料より本剤の薬理作用は示されており、がん疼痛に対する効果は期待できると判断した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

吸収、分布、代謝、排泄に関する資料として、ラット及びミニブタにおける経皮投与時の試験成績等が提出された。血漿中の本薬濃度はLC-MS/MS(定量下限:ラット[0.1 ng/mL]、ミニブタ[1 ng/mL]) により、試料中の放射能濃度は液体シンチレーションカウンターにより測定された。なお、特に記載の

¹⁾ エスフルルビプロフェン、ロキソプロフェンナトリウム二水和物、ケトプロフェン、セレコキシブ、フルルビプロフェン、インドメタシン及び本薬

²⁾ ナボルテープ15mg

³⁾ 本剤の貼付時間は0.5、8又は24時間とされた。本剤は投与終了2時間後、本薬又は溶媒は投与4時間後に疼痛を評価することとされ、20%イースト懸濁液は疼痛評価の4時間前に投与された。

⁴⁾ 本薬経口投与量は、本剤経皮投与時のAUC₀₋₂₄と同等のAUC₀₋₂₄が得られる投与量として、ラットを用いた薬物動態試験結果(CTD 4.2.2.2-14)に基づき推定した(本剤12 cm²経皮投与時のAUC₀₋₂₄: 12,600 ng・h/mL、本薬4.4 mg/kgを8時間間隔で3回経口投与時の推定AUC₀₋₂₄: 12,500 ng・h/mL)

ない限り、投与量はジクロフェナクとしての用量を示し、薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験（CTD 4.2.2.2-1、4.2.2.2-2、4.2.2.2-3）

本剤をラットの背部皮膚に単回経皮投与（貼付時間：24 時間）したときのジクロフェナクの薬物動態パラメータは表 2 のとおりであった。損傷皮膚に投与したとき、正常皮膚投与時と比較して血漿中濃度は急峻な立ち上がりを示し、 C_{max} 及び AUC_{inf} はそれぞれ 6.4 倍及び 3.2 倍の増加が認められたが、製剤剥離後の半減期には顕著な違いは認められなかった。

表 2 単回経皮投与時のジクロフェナクの薬物動態パラメータ

動物種	投与経路・条件	投与量 ^{a)} (mg/body)	例数	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	t_{max} (h)	CL/F (L/h/kg)	V/F (L/kg)	$t_{1/2}$ (h)
ラット	経皮	正常皮膚	雄 5	0.75±0.36	14.1±7.19	7.2±1.8	7.18±4.40	33.7±16.5	3.47±1.29
		損傷皮膚	雄 4	0.14±0.04	2.25±0.75	6.0±2.3	12.6±3.66	51.5±21.2	2.78±0.38
	経皮	損傷皮膚	雄 5	0.90±0.38	7.20±2.54	1.0±0.0	4.06±1.76	12.2±4.66	2.19±0.74

平均値±標準偏差

a) 本薬としての投与量

本剤 3.2、6.4 及び 12.9 mg/body をラットの背部皮膚に単回経皮投与（貼付時間：8 時間）したときの投与後 8 時間の血漿中ジクロフェナク濃度はそれぞれ 150±25、365±107 及び 570±123 ng/mL であり、用量に比例して増加した。

本薬 ^{14}C 標識体 2.74 mg/body をラットの背部皮膚に単回経皮投与（貼付時間 24 時間）したときの血液中放射能の薬物動態パラメータは表 3 のとおりであり、正常皮膚と比較して損傷皮膚に投与したとき、血液中放射能濃度は急峻な立ち上がりを示し、血液中放射能の C_{max} 及び AUC_{inf} はそれぞれ 3.5 倍及び 2.2 倍に増加が認められたが、製剤剥離後の半減期には顕著な差は認められなかった。

表 3 単回経皮投与時の血液中放射能の薬物動態パラメータ

投与経路・条件	例数	C_{max} ($\mu\text{g eq./mL}$)	AUC_{inf} ($\mu\text{g eq.}\cdot\text{h/mL}$)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	
経皮	正常皮膚	雄 5	0.36±0.10	9.22±2.05	16±7	10±1
	損傷皮膚	雄 5	1.27±0.58	20.5±4.4	1.4±1.5	8.9±0.5

平均値±標準偏差

4.1.2 反復投与試験（トキシコキネティクス）（CTD 4.2.3.2-1）

本剤 37.5、75 及び 150 mg/body/day をミニブタの背部皮膚に 13 週間反復経皮投与（1 日 1 回、貼付時間：24 時間）したときの薬物動態パラメータは表 4 のとおりであり、投与 1 日目ではジクロフェナクの曝露量は雄よりも雌で高値を示したが、投与 28 日目及び 90 日目では雌雄の曝露に明確な違いは認められなかった。また、いずれの投与日においても曝露量のばらつきが大きかった。

表4 本薬反復経皮投与時のジクロフェナクの薬物動態パラメータ

動物種	測定時点	例数	投与量 (mg/body/day)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	t _{max} (h)
ミニ プタ	1日目	雄3	37.5	23.1±13.9	357±168	4 [2, 4]
		雌3		97.5±22.5		1,520±256
		雄3	75	66.1±17.9	1,050±198	4 [4, 8]
		雌3		229±35.0		3,830±296
		雄3	150	154±55.8	2,340±697	8 [4, 8]
		雌3		294±149		5,040±2,630
	28日目	雄3	37.5	18.3±2.15	213±21.3	4 [2, 8]
		雌3		21.0±10.5		265±202
		雄3	75	38.0±43.0	636±869	4 [4, 4]
		雌3		43.5±38.5		442±305
		雄3	150	34.0±24.0	461±278	24 [8, 24]
		雌3		75.7±59.8		999±772
	90日目	雄3	37.5	31.3±10.7	487±241	2 [2, 8]
		雌3		103±64.4		1,500±1,080
		雄3	75	61.9±53.9	905±818	2 [2, 4]
		雌3		58.4±62.5		773±735
		雄2	150	93.1 ^{a)} 、586 ^{a)}	1,380 ^{a)} 、 9,610 ^{a)}	2 [2, 2]
		雌3		311±240		4,750±3,770

平均値±標準偏差、t_{max}：中央値 [範囲]、a) 個別値

4.2 分布

4.2.1 組織分布 (CTD 4.2.2.2.3、4.2.2.3-1、参考 CTD 4.3-4)

本薬 ¹⁴C 標識体 2.74 mg/body を正常皮膚ラットの背部皮膚に単回経皮投与 (貼付時間：最大 24 時間) したときの組織内分布⁵⁾が検討された。組織中放射能濃度は、検討された部位のうち肝臓、貼付部位皮膚及び骨格筋、並びに非貼付部位皮膚及び骨格筋では投与 12 時間後、血漿、血液、腎臓及び非貼付部位皮膚では投与 24 時間後、貼付部位皮膚では投与 48 時間後にそれぞれ最高値を示した。投与 12 時間後の組織中放射能濃度は貼付部位皮膚、腎臓、肝臓の順で高く、T/P はそれぞれ 189、3.46 及び 1.68 であり、その他の組織では 1 未満であった。投与 24 時間後の貼付部位皮膚、腎臓及び肝臓の T/P はそれぞれ 247、3.90 及び 1.50 であった。投与 120 時間後 (剥離 96 時間後) において放射能が検出された組織は貼付部位皮膚、肝臓及び腎臓であり、各組織の最高濃度に対し、それぞれ 24.3、4.8 及び 3.8% まで減少した。

本薬 ¹⁴C 標識体 2.74 mg/body を損傷皮膚ラットの背部皮膚に単回経皮投与 (貼付時間：最大 24 時間) したときの組織内放射能濃度は、正常皮膚ラットに比べて高値を示したが、分布は同様であった。

本薬 ¹⁴C 標識体 0.69 mg/body/day を正常皮膚ラットの背部皮膚の同一箇所、1 日 1 回、10 日間反復経皮投与 (貼付時間：24 時間) したとき、投与 24 時間後の血漿中放射能濃度は投与 1 日目で 0.15 µg eq./mL を示し、投与 3 日～10 日まで 0.08～0.14 µg eq./mL で推移した。貼付部位皮膚の放射能濃度は、投与 1 日目に 312 µg eq./g を示した後、投与 10 日目には最高値 567 µg eq./g を示し、投与回数に伴い放射能濃度の上昇が認められた。投与 10 日後における血漿中及び貼付部位皮膚の放射能濃度は速やかに減少し、血漿は投与後 72 時間以降に検出限界未満、貼付部位皮膚も投与後 168 時間後には投与 24 時間値の 1% 以下まで減少した。

ラットに本薬 ¹⁴C 標識体 5 mg/kg を単回静脈内投与したとき、放射能は肝臓、腎臓、肺、副腎、心臓、甲状腺などに速やかに分布し、脳内への移行も認められるが、時間の経過とともに速やかに消失することが報告されている (シリーズ医薬品の比較生体内動態 Vol.1 解熱・鎮痛・抗炎症薬編 清至書院 東京 1984: p113-20)。

⁵⁾ 血漿、血液、肝臓、腎臓、貼付部位皮膚、貼付部位骨格筋、非貼付部位皮膚、非貼付部位骨格筋が検討された。

4.2.2 血漿タンパク結合及び血球移行性 (CTD 4.2.2.2-3、参考 CTD 4.3-4、4.3-5)

本薬 ^{14}C 標識体 2.74 mg/body を正常皮膚ラットの背部皮膚に単回経皮投与 (貼付時間: 24 時間) したときの血液/血漿中放射能濃度比は 0.62 であった。

ジクロフェナクのタンパク結合率は限外濾過法、超遠心分離及び平衡透析法により検討され、マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの血漿でいずれも 99%以上と報告されている (シリーズ医薬品の比較生体内動態 Vol.1 解熱・鎮痛・抗炎症薬編 清至書院 東京 1984: p113-20)。また、ヒト血漿におけるタンパク結合率はジクロフェナク 2~10 $\mu\text{g/mL}$ の濃度範囲において 99.5%であり、ヒト血清アルブミン溶液におけるタンパク結合率は 99.4%であったことから、ヒトのタンパク結合における主要なタンパクはアルブミンであると結論した報告がある (J Pharm Sci 1987; 76: 105-8)。

4.2.3 胎盤通過性 (参考 CTD 4.3-6)

本薬 ^{14}C 標識体 5 mg/kg を妊娠マウス又はラットに経口投与したとき、マウス胎児の放射能濃度は投与 24 時間後まで母動物の血液中放射能濃度より低い値を示し、ラット胎児の放射能濃度は投与 24 時間後まで母動物と同程度検出されたことより、ジクロフェナク又はその代謝物が胎盤を通過する可能性が示唆されたとの報告がある (Voltaren - new findings-. 1982: p19-30)。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro* 試験 (参考 CTD 4.3-11、4.3-13、4.3-14、4.3-15)

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験より、ジクロフェナクの 4'-OH DF 及び 5-OH DF への代謝にはそれぞれ CYP2C9 及び CYP3A4 が関与することが報告されている (Chem Res Toxicol 1999; 12: 214-22 及び Chem Res Toxicol 1999; 12: 192-9)。また、ヒト肝臓において、ジクロフェナクのグルクロン酸抱合を担う主な代謝酵素は UGT2B7 であることが報告されている (Toxicol Sci 2001; 61: 49-53)。

摘出ヒト皮膚を用いた *in vitro* 皮膚透過試験において、ジクロフェナクはヒト皮膚において代謝を受けないことが報告されている (Eur J Drug Metabol Pharmacokinet 1999; 24: 345-51)。

4.3.2 *in vivo* 試験 (CTD 4.2.2.4-1、参考 CTD 4.3-4、4.3-7、4.3-8、4.3-9、4.3-10、4.3-20)

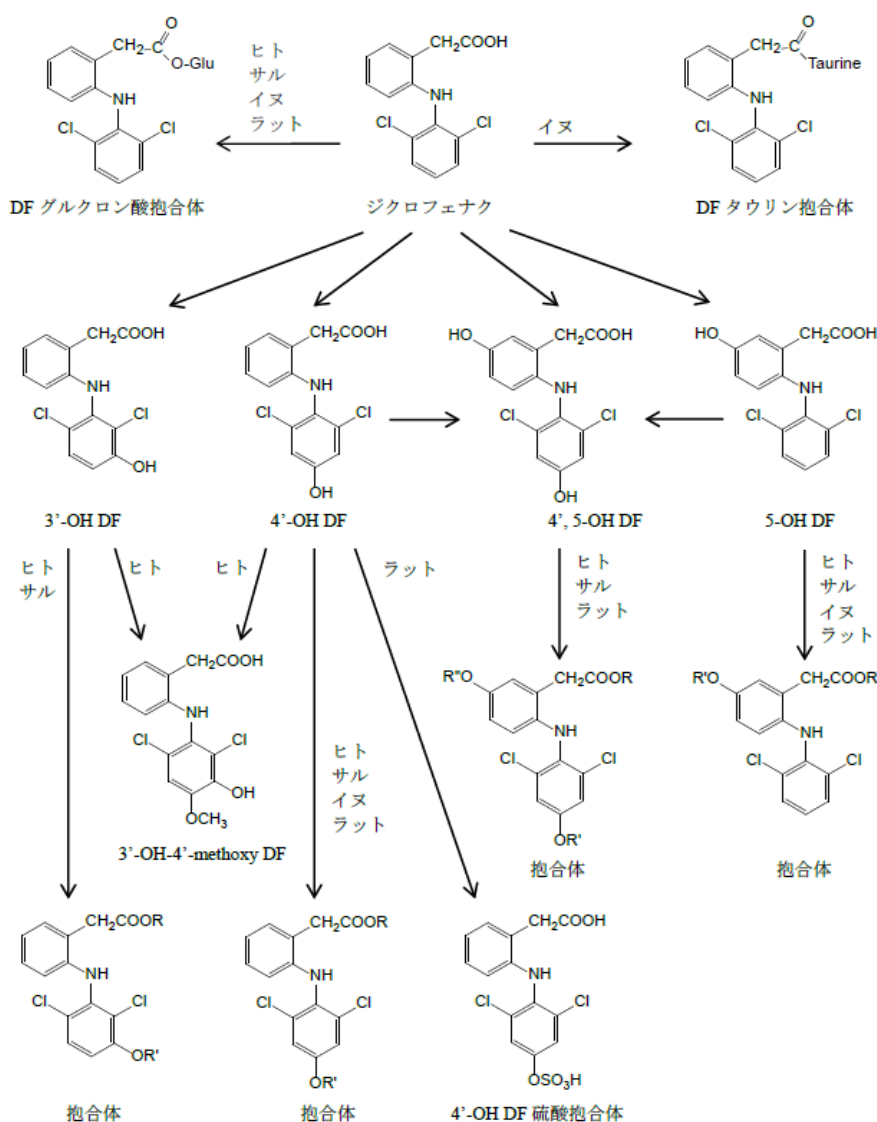
公表文献等 (シリーズ医薬品の比較生体内動態 Vol.1 解熱・鎮痛・抗炎症薬編 清至書院 東京 1984: p113-20 及び Xenobiotica 1979; 9: 611-21) に基づくジクロフェナクの推定代謝経路は図 1 のとおりであった。

本薬 ^{14}C 標識体 2.74 mg/body を正常皮膚ラットの背部皮膚に単回経皮投与 (貼付時間: 24 時間) したとき、投与後 12 及び 24 時間の血漿中には主にジクロフェナク及び 5-OH DF が認められ、次いで 3'-OH DF/4'-OH DF、3'-OH-4'-methoxy-DF が認められた。投与後 24 時間までの尿中には 5-OH DF、ジクロフェナクグルクロン酸抱合体、並びに 3'-OH DF/4'-OH DF 及び 4', 5-OH DF の硫酸抱合体が認められた。投与後 24 及び 48 時間の腎臓中には主に 5-OH DF が認められたほか、3'-OH DF/4'-OH DF、ジクロフェナク、3'-OH-4'-methoxy-DF 及び 4', 5-OH DF が認められた。

ジクロフェナクは、ラットでは 4'-OH DF 又は 5-OH DF へ代謝された後、主に 4'-OH DF 硫酸抱合体、次いで 5-OH DF 及びそのグルクロン酸抱合体として、イヌでは主としてジクロフェナクのタウリン抱合体として、サルではジクロフェナク、5-OH DF 及び 4'-OH DF がそれぞれのグルクロン酸抱合体として尿中に排泄される。ヒトではサルと同様に、ジクロフェナク、4'-OH DF 及び 5-OH DF のグルクロン酸

抱合体が尿中の主代謝物であることが報告されている（シリーズ医薬品の比較生体内動態 Vol. 1 解熱・鎮痛・抗炎症薬編 清至書院 東京 1984: p113-20、Xenobiotica 1979; 9: 611-21、Xenobiotica 1988; 18: 1449-55 等）。

健康成人男性 10 例に本薬とポリコナゾールを併用投与したときのジクロフェナクの C_{max} 及び AUC_{inf} は、本薬単独投与に対して、それぞれ 114 及び 78% 増加し、ポリコナゾールはジクロフェナクの代謝酵素（CYP2C9 及び 3A4）を阻害することにより、ジクロフェナクの曝露量を増加させることが報告されている（Fundam Clin Pharmacol 2007; 21: 651-6）。



R、R'及びR''は同定されていない（1分子中に1個がグルクロン酸又は硫酸抱合体となっているものと推定される）。

図1 ジクロフェナクの推定代謝経路

4.4 排泄

4.4.1 尿糞中排泄及び胆汁中排泄（CTD 4.2.2.2-3、参考 CTD 4.3-4、4.3-7）

本薬 ^{14}C 標識体 2.74 mg/body を正常皮膚ラット又は損傷皮膚ラットの背部皮膚に単回経皮投与（貼付時間：24 時間）したときの総放射能回収率は正常皮膚及び損傷皮膚でそれぞれ 96.2%及び 95.8%であっ

た。投与 48 時間後以降の尿糞中への放射能排泄率は一定であり、投与 168 時間後の尿及び糞中排泄率はそれぞれ 5.0%及び 9.0%（正常皮膚）並びに 19.4%及び 22.0%（損傷皮膚）であった。投与 24 時間後に回収した製剤の残存放射能は正常皮膚及び損傷皮膚でそれぞれ 79.1%及び 54.0%、投与 168 時間後の投与部位皮膚の残存放射能は正常皮膚及び損傷皮膚でそれぞれ 3.1%及び 0.4%であった。

本薬 ^{14}C 標識体 5 mg/kg をラット及びイヌに単回静脈内投与したところ、投与 24 時間後（ラット）又は投与 8 時間後（イヌ）までの胆汁への放射能排泄率は 86.9%（ラット）及び 90.0%（イヌ）であり、投与 72 時間後までの尿及び糞中排泄率は 28.8%及び 65.7%（ラット）並びに 40.9%及び 51.5%（イヌ）であったと報告されている（シリーズ医薬品の比較生体内動態 Vol. 1 解熱・鎮痛・抗炎症薬編 清至書院 東京 1984: p113-20）。

ヒトに本薬 ^{14}C 標識体 50 mg を静脈内又は経口で投与したときの、投与 96 時間後までの尿中及び糞中への放射能排泄率は、それぞれ約 60%及び約 30%であったと報告されている（シリーズ医薬品の比較生体内動態 Vol. 1 解熱・鎮痛・抗炎症薬編 清至書院 東京 1984: p113-20）。

ヒトに本薬 ^{14}C 標識体 26.5 mg を単回静脈内投与したときの、投与 8 時間後までの胆汁中への放射能排泄率は 20%であったと報告されている（Xenobiotica 1979; 9: 611-21）。

4.4.2 乳汁中排泄（参考 CTD 4.3-6）

本薬 ^{14}C 標識体 5 mg/kg を授乳ラットに単回経口投与したとき、乳汁中に放射能が検出され、投与 24 時間後までの乳汁／血漿の AUC の比は、総放射能濃度で 0.2、ジクロフェナク濃度で 0.14 であったことが報告されている（Voltaren - new findings-. 1982: p19-30）。

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 血漿タンパク結合への相互作用（参考 CTD 4.3-18、4.3-19、4.3-60）

In vitro 試験において、本薬の血漿タンパクへの結合はフェニルブタゾン、サリチル酸及びアセチルサリチル酸によりタンパク結合に影響を受けることが報告されている（Scand J Rheumatology 1978: Suppl 22: 17-29）。

In vivo 試験において、ラットに本薬 ^{14}C 標識体とサリチル酸を併用投与したとき、ジクロフェナクのタンパク結合率の低下に伴う非結合型ジクロフェナク濃度の増加、赤血球や脳への移行性の増加、胆汁中への排泄量の増加が認められたことが報告されている（Rheumatol Rehabil 1979; Suppl 2: 22-37）。

また、ヒトにおいて、本薬腸溶錠 50 mg の単回経口投与時にアセチルサリチル酸 1 g を併用投与したとき、単独投与と比較してジクロフェナクの AUC_{0-7} が 67%に低下したことが報告されている（Eur J Clin Pharmacol 1980; 18: 415-8）。

4.5.2 酵素阻害及び酵素誘導作用（参考 CTD 4.3-16、4.3-17）

ヒト肝ミクロソームを用いた検討により、ジクロフェナクはトルブタミドのメチル水酸化に対し競合阻害を示したが、ジクロフェナクの代謝物は CYP2C9 阻害作用を有さなかった。また、ジクロフェナクは CYP3A4 への阻害作用を有するが、 K_i 値は 1 mmol/L 以上と報告されている（Drug Metab Dispos 2001; 29: 1190-5、Drug Metab Dispos 2002; 30: 1143-8）。

以上の報告、並びに本剤を健康成人に臨床最大用法・用量で反復経皮投与したときの曝露量（ C_{max} : 192 ng/mL [0.65 $\mu\text{mol/L}$]）及びタンパク結合率（99.5%）を踏まえると、臨床においてジクロフェナクが CYP3A4 を阻害して薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと判断されている。

4.5.3 薬物トランスポーターの基質性 (参考 CTD 4.3-21、4.3-22)

ヒト P-gp、MRP2 又は BCRP を発現させた MDCK-II 細胞、ヒト OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、OAT1、OAT3 又は OAT4 を発現させた HEK-293 細胞及びヒト MRP2、MRP3 又は BCRP を発現させた膜小胞を用いた検討の結果、ジクロフェナクは BCRP 及び OAT2 の基質となること、ジクロフェナクの代謝物であるジクロフェナク-アシル-β-D-グルクロニドは、OAT1、OAT2、OAT3、OAT4、OATP1B1、OATP1B2、BCRP、MRP2 及び MRP3 の基質となることが報告されている (Drug Metab Dispos 2009; 37: 129-36、Drug Metab Dispos 2016; 44: 320-8)。

4.5.4 薬物トランスポーターの阻害作用 (参考 CTD 4.3-21、4.3-23)

ヒト BCRP を発現した膜小胞、ヒト OATs 又は OCTs を発現した S₂ 細胞、及びヒト P-gp、BCRP 又は MRP2 を発現した MDCK-II 細胞を用いてジクロフェナクの薬物トランスポーターの阻害作用を検討した結果、ジクロフェナクは BCRP、OAT1、OAT2、OAT3 及び OAT4 を阻害し、その IC₅₀ 値はそれぞれ 71 以上、4.46、14.3、7.78 及び 34.5 μmol/L であったこと、並びにジクロフェナクは 50 μmol/L で MRP2 のパクリタキセル、ドセタキセル及びサキナビル⁷⁾の輸送能を亢進させたことが報告されている。また、ジクロフェナクがヒト OCT1 及び OCT2 を介する TEA の取り込みをそれぞれ 0.5 mmol/L 及び 2.0 mmol/L で阻害したことが報告されている (Drug Metab Dispos 2009; 37: 129-36、J Pharmacol Exp Ther 2002; 303: 534-9)。

以上の報告、並びに本剤を健康成人に臨床最大用法・用量で反復経皮投与したときの曝露量 (C_{max} : 192 ng/mL [0.65 μmol/L]) 及び蛋白結合率 (99.5%) を踏まえると、臨床においてこれらのトランスポーターを阻害して薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと判断されている。

4.R 機構における審査の概略

申請者は、非臨床試験成績、公表文献等より、本剤の使用にあたり留意すべき点について、以下のよう

に説明している。

本剤のラットの単回投与試験において、正常皮膚と比較して損傷皮膚に本剤を経皮投与したときの曝露量が高くなる傾向が認められたことから、本剤の投与に際しては、皮膚の損傷又は湿疹・皮膚炎等がみられる部位への貼付を避け、また本剤の貼付による皮膚刺激を避けるため、貼付箇所を毎回変更する必要がある。また、公表文献において、ジクロフェナク及びその代謝物の胎盤通過性及び乳汁排泄を示唆する報告があることから、本剤は妊娠又は妊娠している可能性のある女性には使用しない旨及び本剤使用中は授乳を避けさせる旨の注意喚起を行う必要がある。本剤を用いた薬物相互作用を検討する臨床試験は実施されていないものの、公表文献等に基づく本薬の薬物動態学的特性及び本剤を臨床最大用法・用量 (1 日 1 回 3 枚、225 mg) で反復投与したときの曝露量⁶⁾は、ボルタレン錠の 1 日最大用量 (100 mg) を反復投与したときに想定される曝露量⁷⁾と同程度になると推察されることから、ボルタレン錠と同様の薬物相互作用に係る注意喚起を行う必要がある。

⁶⁾ 健康成人を対象とした臨床試験 (JP-05 試験) の本剤 75 mg 反復投与時の定常状態における C_{max} 及び AUC から推定される本剤 225 mg 反復投与時の C_{max} 及び AUC はそれぞれ 192 ng/mL 及び 3,210 ng·h/mL、母集団薬物動態解析に基づく本剤 225 mg 反復投与時の C_{max} 及び AUC はそれぞれ 294.2 ng/mL 及び 3,052 ng·h/mL (6.2.4 項参照)。

⁷⁾ 既承認の本薬経口剤であるボルタレン錠 25 mg を 1 日 1 回単回投与したときの C_{max} (415 ng/mL) 及び AUC (998 ng·h/mL) の成績 (炎症 1998; 8: 475-82) に基づき、ボルタレン錠 25mg を 1 日 4 回 (100 mg/日) 反復投与したときの C_{max} は 415 ng/mL 超、AUC は 3,992 ng·h/mL と推定された。

機構は、以上の説明を了承した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬を用いた毒性試験として、反復経皮投与毒性試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験（皮膚感作性試験、光安全性試験及び不純物の毒性試験）が実施された。なお、特に記載のない限り、毒性試験の経皮投与には本剤（最終製剤）が用いられた。また、本剤中に含まれる使用前例のない添加剤である DMSO の安全性についても評価された。

5.1 反復投与毒性試験

ミニブタを用いた 13 週間の反復経皮投与毒性試験が実施された（表 5）。局所毒性として、重度の紅斑・痂皮及び浮腫が認められた。また、全身毒性として、腺胃幽門部のびらん・潰瘍及び腎臓乳頭部の間質性壊死が認められた。当該試験の全身に対する無毒性量（75 mg/body/日）投与時の本薬の AUC₀₋₂₄ は 905 ng・h/mL（雄）及び 773 ng・h/mL（雌）であり、ヒトにおける臨床用量での AUC₀₋₂₄（3,120 ng・h/mL）と比較してそれぞれ 0.3 及び 0.2 倍であった。

表 5 ミニブタを用いた反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/body/日) ^{a)}	主な所見	無毒性量 (mg/body/日)	添付資料 CTD
雌雄 ミニ ブタ	経皮	13 週間 (1 日 1 回 24 時間)	0、37.5、 75、150	死亡：150（雄 1/3 例） 死亡例 重度紅斑・痂皮及び浮腫 生存例 ≥37.5：投与部位皮膚擦過傷・痂皮、紅斑、浮腫 ≥75：好中球数高値（雄）、フィブリノーゲン高値（雌） 150：腎臓乳頭部間質性壊死（雄）、リンパ球数高値（雌）、 AST 高値（雌）、空腸と腹壁癒着（雌）、腺胃幽門部び らん・潰瘍（雌）	75 ^{b)}	4.2.3.2-1

a) 本薬投与群の一部の個体では投与回数の増加に伴って重度の紅斑・痂皮及び浮腫が認められたため、投与部位を変更した。変更後の投与部位でも重度の紅斑・痂皮及び浮腫が認められた場合には投与部位が回復し、再度投与可能な状態になるまで休薬した。

b) 全身毒性に関する無毒性量

5.2 局所刺激性試験

ミニブタを用いた 13 週間反復経皮投与皮膚刺激性試験及び 39 週間反復経皮投与皮膚刺激性試験が実施された（表 6）。本剤を皮膚 2 カ所へ交互に反復投与したミニブタを用いた 13 週間反復経皮投与皮膚刺激性試験において、投与部位に浮腫、表皮の浸出液・過形成・炎症を伴う扁平上皮のびらん・潰瘍が認められた。しかしながら、本剤を皮膚 6 カ所に交互に反復投与したミニブタを用いた 39 週間反復経皮投与皮膚刺激性試験では、毒性所見は認められなかった。

本剤を用いた日本白色種（JW）ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験（CTD 4.2.3.6-1）が実施され（表 6）、本剤の刺激性は軽度と判断されている。

表 6 局所刺激性試験成績の概略

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雌雄 ミニブタ	本剤を 13 週間（4 週間での中間屠殺群を含む）、1 日 1 回 24 時間、皮膚 2 カ所に交互反復投与。投与部位及び全身毒性を評価。皮膚、鼠径リンパ節、膝窩リンパ節、腎臓、胃及び小腸について病理組織学的検査を実施	浮腫、中等度の表皮の浸出液、軽度の表皮過形成、軽度の炎症を伴う軽度の扁平上皮のびらん・潰瘍	4.2.3.6-2
雌雄 ミニブタ	本剤を 39 週間、1 日 1 回 24 時間、皮膚 6 カ所に交互反復投与。投与部位及び全身毒性を評価。皮膚、眼、膀胱、腎臓、胃及び小腸について病理組織学的検査を実施	なし	4.2.3.6-3
雌ウサギ (JW)	正常皮膚及び損傷皮膚に本剤及びプラセボを単回経皮投与（24 時間貼付）。その後、本剤を除去し、1、24 及び 48 時間後に皮膚の一次刺激性を評価	本剤及びプラセボ：非常に軽度の紅斑・浮腫 本剤及びプラセボ：軽度刺激物と判断	4.2.3.6-1

5.3 その他の毒性試験

5.3.1 皮膚感作性試験

モルモットを用いた本剤の皮膚感作性試験が実施され、皮膚感作性は認められなかった（表 7）。

表 7 皮膚感作性試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
皮膚感作性試験 (Buehler 法)	雌モルモット (Hartley)	本剤を 1 週間毎に 3 回（1 回 6 時間）感作した後、最終投与日から 14 日後に別の部位に本剤を 6 時間誘導	なし	4.2.3.6-4

5.3.2 光安全性試験

本剤のモルモットを用いた本剤の光毒性試験及び光感作性試験が実施され、光毒性の懸念は低いと判断されている（表 8）。

表 8 光安全性試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
光毒性試験	雌モルモット (Hartley)	モルモット背部皮膚に本剤を 24 時間経皮投与した後、UV-A (10 J/cm ²) 及び UV-B (0.1 J/cm ²) を照射	なし	4.2.3.7.7-1
光感作性試験	雌モルモット (Hartley)	本剤を 1 週間毎に 3 回（1 回 24 時間）、モルモット背部皮膚に閉塞投与した後、UV-B (1 J/cm ²)、UV-A (30 J/cm ²) の順で照射して感作 紫外線最終照射した後、16 日目に本剤を 24 時間閉塞投与後、UV-B (0.1 J/cm ²)、UV-A (9 J/cm ²) の順に照射して誘導	なし	4.2.3.7.7-2

5.3.3 不純物の試験

本薬の類縁物質のうち安全性確認の必要な閾値⁸⁾を超えて生成する *N*-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one のラットを用いた 2 週間反復皮下投与毒性試験、本剤の類似処方製剤の強制劣化品（*N*-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one を 5.3% 含有）を用いたミニブタ 13 週間反復経皮投与毒性試験が実施され、*N*-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one 投与による毒性所見は認められなかった（表 9）。

表 9 反復経口投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量	主な所見	無毒性量	添付資料 CTD
雌雄 ラット (SD)	皮下	2 週間 (1 回/日)	0, 0.3 ^{a)} , 1 ^{a)} , 3 ^{a)}	なし	3 ^{a)}	4.2.3.7.6-1

⁸⁾ ICH Q3B(R2)「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」平成 15 年 6 月 24 日付け医薬審発第 0624001 号

試験系	投与経路	投与期間	用量	主な所見	無毒性量	添付資料 CTD
雌雄 ミニブタ	経皮	13 週間 (1 回/日)+ 休薬 4 週間	0, 100.79 ^{b)}	なし	100.79 ^{b)}	4.2.3.7.6-2

a) *N*-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one の用量 (mg/kg)

b) *N*-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one を 5.3% (5.67 mg/body) 含む本薬の用量 (mg/body)

N-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one の、細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験)、*in vitro* 染色体異常試験、及びラットを用いた *in vivo* 骨髄小核試験が実施された (表 10)。*in vitro* 染色体異常試験において、染色体構造異常の増加及び染色体数異常の増加が認められたものの、*in vivo* 骨髄小核試験は陰性であったことから、遺伝毒性の懸念は低いと判断されている (表 10)。

表 10 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	代謝活性化 (処置)	濃度又は用量	試験成績	添付資料 CTD	
<i>in vitro</i>	Ames 試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537	S9-/+	0 ^{a)} 、9.77、19.5、39.1、78.1、156、 313、625 µg/plate	陰性	4.2.3.7.6-3
		大腸菌：WP 2uvrA	S9-/+	0 ^{a)} 、78.1、156、313、625、1,250、 2,500、5,000 µg/plate		
	ほ乳類細胞を用いた染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL/IU)	S9- (24 時間)	0 ^{a)} 、12.5、25、50、75、100 µg/mL	陰性	4.2.3.7.6-4
			S9- (48 時間)	0 ^{a)} 、3.13、6.25、12.5、25、50 µg/mL	陽性	
S9- (6 時間)	0 ^{a)} 、50、75、100、125、150 µg/mL		陰性			
S9+ (6 時間)	0 ^{a)} 、100、125、150、175、200 µg/mL		陽性			
<i>in vivo</i>	ラット 骨髄小核試験	雄ラット(SD) 骨髄	/	0 ^{b)} 、500、1,000、2,000 mg/kg/日 (24 時間間隔で 2 回経口投与)	陰性	4.2.3.7.6-5

a) 溶媒：DMSO、b) 溶媒：コーン油

日本白色種 (JW) ウサギを用いた *N*-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one の局所刺激性試験が実施され、皮膚刺激性は認められなかった (表 11)。

表 11 皮膚刺激性試験の概略

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雌ウサギ (JW)	正常及び損傷皮膚に 1、3 及び 6% をそれぞれ単回経皮投与 (24 時間) した後、 被験物質を除去し、1、24 及び 48 時間後に皮膚状態を観察。	なし	4.2.3.7.6-6

5.4 添加剤 DMSO の安全性評価

5.4.1 皮膚毒性について

DMSO のウサギ 26 週間、イヌ 26 週間、サル 18 カ月間反復経皮投与毒性試験 (OECD SIDS, 2008⁹⁾、Toxicology 1975; 3: 143-69、J Clin Pharmacol J New Drugs 1968; 8: 315-21 及び Toxicol Appl Pharmacol 1970; 16: 606-12) において、DMSO を投与した皮膚に紅斑、浮腫、鱗屑、損傷及び剥離の刺激性が報告されている。また、本剤のミニブタを用いた毒性試験 (CTD 4.2.3.2-1、4.2.3.6-2 及び 4.2.3.6-3) のプラセボ投与群においても、紅斑、痂皮等の軽度な皮膚刺激性が認められている。これらの変化はいずれも一過性であり、局所刺激性は弱いと判断されている。

⁹⁾ OECD SIDS Initial Assessment Report For SIAM 26, Dimethyl sulfoxide CAS No: 67-68-5, 2008

5.4.2 全身毒性について

ウサギ 26 週間、サル 18 カ月間、ブタ 58 カ月間反復経皮投与毒性試験 (OECD SIDS, 2008⁹⁾、Toxicology 1975; 3: 143-69、Toxicol Appl Pharmacol 1970; 16: 606-12) において、DMSO の長期間経皮投与時の全身曝露の影響が評価されている。当該公表文献におけるサルの無毒性量 (8,910 mg/kg) は、本剤における DMSO の一日最大投与量 (5.3 mg/kg)¹⁰⁾ の 1,681 倍であった。また、ウサギ及びブタでは検討された全投与量において、水晶体の屈折率の変化が報告されている (OECD SIDS, 2008⁹⁾、Toxicology 1975; 3: 143-69)。当該所見については以下の理由から、本剤の投与条件ではヒトで水晶体を含め眼科学的な影響が生じる可能性は低いと申請者は説明している。

- DMSO を添加剤として含有する本剤を経皮投与したミニブタ 39 週間反復経皮投与皮膚刺激性試験では、水晶体を含む眼の機能及び組織に異常は認められていないこと
- ヒトにおける疫学調査の結果から、ヒトに DMSO を 1~45 mL/day (密度 : 1.1 g/mL) で 1~19 カ月間経皮投与したとき (OECD SIDS, 2008⁹⁾、Ann N Y Acad Sci 1967; 141: 392-401) 又は 2% 若しくは 70% の DMSO を 1 日 3 回、3 カ月間局所に適用したとき (Pharmacotherapy 1989; 9: 165-8) のいずれにおいても、眼科学的な影響は認められていないこと

5.4.3 がん原性について

がん原性について、DMSO は遺伝毒性を有しないと考えられており (Mutat Res 1981; 88: 343-50)、また、マウスを用いた皮膚二段階発がん性試験において腫瘍の発生や誘発は認められていない (J Natl Cancer Inst 1986; 77: 983-7、J Toxicol Environ Health 1977; 2: 539-46)。DMSO をマウスの膀胱内に投与した二段階発がん性試験 (日泌尿会誌 1992; 83: 1423-8) において、膀胱がんの発生率の増加が認められたが、当該試験における最小発がん量投与時の推定尿中 DMSO 曝露量 (109 mg/mL)¹¹⁾ は、本剤をヒトに投与したときの推定尿中 DMSO 曝露量 (0.205 mg/mL)¹²⁾ と比較して 532 倍であること、ラットを用いた 18 カ月間反復経口投与毒性試験の一般状態観察において前がん病変及び腫瘍性病変の発生は報告されていない (Toxicology 1975; 3: 143-69) こと、及び本剤の投与期間は最大 100 日間程度であると想定されていることから、本剤の臨床使用においてがん原性の懸念は低いと判断されている。

5.4.4 生殖発生毒性について

ラットを用いた経口投与での簡易生殖発生毒性試験 (OECD SIDS, 2008⁹⁾) において、最高投与量 (1,000 mg/kg) まで受胎能、出生児の死亡・生存、体重及び性比への影響は認められていない。

ラットを用いた経口投与による胚・胎児発生毒性試験 (Ann N Y Acad Sci 1967; 141: 110-25、OECD SIDS, 2008⁹⁾) では、5,000 mg/kg/day 以上の用量で投与した場合に催奇形性が認められた。ウサギを用いた経口及び皮下投与での胚・胎児発生毒性試験 (OECD SIDS, 2008⁹⁾ 及び Ann N Y Acad Sci 1967; 141: 110-25) では催奇形性は認められなかった。胚・胎児に対する無毒性量はラット及びウサギで 1000 mg/kg と推定され、本剤による DMSO の一日最大投与量 (5.3 mg/kg)¹⁰⁾ の 189 倍であることから、本剤投与時に DMSO に起因する生殖発生毒性が生じる可能性は低いと判断されている。

¹⁰⁾ 本剤による DMSO の一日最大投与量 (mg/kg/day) = 105.00 mg (本剤 1 枚あたりの DMSO 含有量) × 3 枚 (1 日最大投与枚数) / 60 kg (ヒトの体重)

¹¹⁾ マウスの尿量を 0.5 mL と仮定し、DMSO の投与量 0.05 mL (54.5 mg) から算出

¹²⁾ ヒトに DMSO を経皮投与したときの DMSO の尿中排泄率は 13% との報告 (J Pharmacol Exp Ther 1967; 155: 309-17) から、本剤による DMSO の一日最大投与量 (105.00 mg × 3 枚) の 13% がヒトの尿中 (約 200 mL) に排泄されると仮定

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 本薬の全身毒性について

申請者は、本薬を投与したミニブタ 13 週間反復経皮投与毒性試験における全身毒性として腺胃幽門部のびらん・潰瘍及び腎乳頭の間質性壊死が認められたことについて、以下のように説明している。

既承認の本薬経口剤を含め、NSAIDs の臨床使用において、消化管及び腎に対する障害作用が報告されている (ペインクリニック 2012; 33: 187-98)。ヒトに本剤を臨床最大用量で投与したときの曝露量は、既承認の本薬経口剤を 1 日最大用量で投与したときの曝露量を超えないことから (4.R 項参照)、本剤の副作用発現リスクは、既承認の本薬経口剤の副作用発現リスクを上回らないと考えるものの、既承認の全身投与型 NSAIDs 投与時と同様に、本剤においても消化管障害及び腎障害の発現に注意が必要と考える。

機構は、本薬のミニブタ反復経皮投与時に、NSAIDs のクラスエフェクトとして知られている消化管障害及び腎障害が認められていること、無毒性量投与時の全身曝露量は、ヒトにおける臨床最大曝露量を下回ること (5.1 項参照) 及び本剤を 3 枚投与時の曝露量は、ボルタレン錠の 1 日最大用量 (100 mg) を反復投与したときの曝露量と同程度になることから、本剤をヒトへ投与したときの消化管障害及び腎障害の影響について、臨床試験の成績を踏まえた慎重な検討が必要と考える。本剤をヒトへ経皮投与したときの消化管障害及び腎障害に対する影響は、臨床試験における有害事象の発現状況等を踏まえ、7.R.3 項で議論する。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

評価資料として、健康成人を対象とした国内試験成績が提出され、相対的バイオアベイラビリティが検討された。

本剤の臨床開発では、同一処方で製剤面積が異なる 2 種類の製剤 (製剤 1 [150 mg : 製剤面積 140 cm²] 及び製剤 2 [75 mg : 製剤面積 70 cm²]) が用いられた¹³⁾。国内第Ⅲ相試験 (JP-06 試験及び JP-04 試験) では製剤 2 が用いられ、製剤 2 が市販用製剤とされた。

血漿中本薬濃度は LC-MS/MS により測定された (定量範囲 : 0.4~1,000 ng/mL)。なお、特に記載のない限り、本剤の投与量はジクロフェナクナトリウムとしての用量を記載し、薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で示す。

6.1.1 健康成人を対象とした国内試験 (CTD 5.3.3.1-3 : JP-05 試験 [20■■年■■月~20■■年■■月])

健康成人男性 14 例を対象に、製剤 1 (150 mg) を腰背部¹⁴⁾に 24 時間単回投与したときの薬物動態パラメータ及び製剤 2 (75 mg) を腰背部¹⁵⁾に 1 日 1 回 14 日間反復投与したときの投与 1 日目の薬物動態パラメータは表 12 のとおりであった。製剤 1 (150 mg) 単回投与時に対する製剤 2 (75 mg) 反復投与時

¹³⁾ 各製剤を用いた臨床試験は次のとおり。製剤 1 : 健康成人を対象とした国内試験 (JP-05 試験)、製剤 2 : 健康成人を対象とした国内試験 (JP-05 試験)、第Ⅱ/Ⅲ相試験 (JP-03 試験)、第Ⅲ相試験 (JP-06 試験及び JP-04 試験)

¹⁴⁾ 腰背部を 4 分割した右上、右下、左上、左下のいずれかの部位に投与することとされた。

¹⁵⁾ 腰背部を 4 分割した右上、右下、左上、左下のいずれかの部位に投与することとされ、同一部位に連続して投与されることのないよう、毎日異なる箇所投与された。また、製剤 1 を投与した箇所には、製剤 1 を剥離した 8 日後から製剤 2 の投与が可能とされた。

の投与 1 日目の C_{max} 及び AUC_{0-24} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.41 [0.38, 0.45] 及び 0.41 [0.38, 0.45] であった。

表 12 製剤 1 及び製剤 2 を腰背部に投与したときの薬物動態パラメータ

	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	CL/F (L/h)
製剤 1 (150 mg)	14	55.7±18.9	13 [10, 20]	915±367	154±49.4
製剤 2 (75 mg)	14	22.9±7.1	13 [8, 20]	372±126	—

平均値±標準偏差、 t_{max} ：中央値 [範囲]

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、健康成人を対象とした試験、がん疼痛患者を対象とした試験及び母集団薬物動態解析が提出された。なお、特に記載のない限り、本剤の投与量はジクロフェナクナトリウムとしての用量を記載し、薬物動態パラメータは平均値±標準偏差で示す。

6.2.1 健康成人における検討

6.2.1.1 健康成人を対象とした国内試験 (CTD 5.3.3.1-3 : JP-05 試験 [20 年 月 ~ 20 年 月])

健康成人男性 14 例を対象に、本剤 75 mg (製剤 2) を腰背部¹⁵⁾に 1 日 1 回 14 日間反復投与したときの薬物動態パラメータは表 13 のとおりであった。投与 1 回目に対する投与 14 回目の血漿中ジクロフェナクの C_{max} 及び AUC_{0-24} の比はそれぞれ 2.9 及び 3.1 であった。本剤反復投与時の投与 14 回目の投与後 24 時間 (最終剥離時点) の血漿中ジクロフェナク濃度に対する各日投与後 24 時間測定時点の血漿中ジクロフェナク濃度の比は表 14 のとおりであった。

表 13 本剤 75 mg を腰背部に 1 日 1 回反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

	例数	測定時点	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
製剤 2 (75 mg)	14	投与 1 回目	22.9±7.1	13.0 [8, 20]	372±126	—
	13	投与 7 回目	44.1±10.0	10.0 [4, 16]	813±169	—
	13	投与 14 回目	64.0±21.4	4.0 [4, 10]	1,070±299	—
	12	最終剥離後	—	—	—	2.86±1.44

平均値±標準偏差、 t_{max} ：中央値 [範囲]

表 14 本剤反復投与時の最終剥離時点に対する各日投与後 24 時間測定時点の血漿中ジクロフェナク濃度比

	投与後時間 (日)												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
例数	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13
平均値	0.51	0.59	0.63	0.57	0.75	0.65	0.92	0.75	0.90	0.90	0.93	0.86	0.97
標準偏差	0.24	0.28	0.26	0.28	0.19	0.22	0.22	0.29	0.22	0.28	0.29	0.36	0.24

6.2.2 患者における検討

6.2.2.1 がん疼痛患者を対象とした長期投与試験 (CTD 5.3.5.2-1 : JP-04 試験 [20 年 月 ~ 20 年 月])

がん疼痛患者 109 例を対象に、本剤 75~225 mg を胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部等に 1 日 1 回、最長 12 週間反復投与¹⁶⁾したときの最終測定時点の血漿中ジクロフェナク濃度は、表 15 のとおりであった。また、投与部位別の血漿中ジクロフェナク濃度 (本剤 75 mg 投与相当に換算) は、表 16 及

¹⁶⁾ 本剤 75 mg (1 枚) から投与を開始し、その後、75 mg、150 mg 及び 225 mg の範囲で、患者の症状や状態により 1 枚ずつ増量又は減量可能とされた。投与部位は、同一箇所への連続投与とならないよう、原則として前日とは異なる箇所投与することとされた。投与期間は、最長 12 週間 (登録時にオピオイド鎮痛薬不使用患者は 12 週間、オピオイド鎮痛薬併用患者は 8 週間) と設定された。

び図2のとおりであった。投与部位別の血漿中ジクロフェナク濃度の分布に明らかな違いは認められなかったことから、本剤は胸部、腹部、上腕部、背部、腰部、大腿部等に投与可能である旨、申請者は説明している。

表15 本剤反復投与時の最終測定時点^{a)}における血漿中ジクロフェナク濃度

投与量	例数	血漿中ジクロフェナク濃度 (ng/mL)
75 mg	94	22.1±17.9
150 mg	41	40.2±35.2
225 mg	17	57.2±43.8

平均値±標準偏差

a) 各患者における最終測定時点

表16 投与部位別の血漿中ジクロフェナク濃度^{a)}

	血漿中ジクロフェナク濃度 ^{a)} (ng/mL)							
	胸部 (52例)	腹部 (73例)	上腕部 (62例)	背部 (39例)	腰部 (34例)	大腿部 (19例)	その他 ^{b)} (5例)	2部位以上 ^{c)} (22例)
平均値±標準偏差	15.3±12.7	23.1±17.1	26.9±28.4	23.0±17.3	22.5±19.1	13.9±11.6	14.4±9.74	19.5±14.1

a) 本剤75 mg投与相当に換算

b) 肩、下腿部、大腿部/下腿部

c) 投与部位が複数の場合

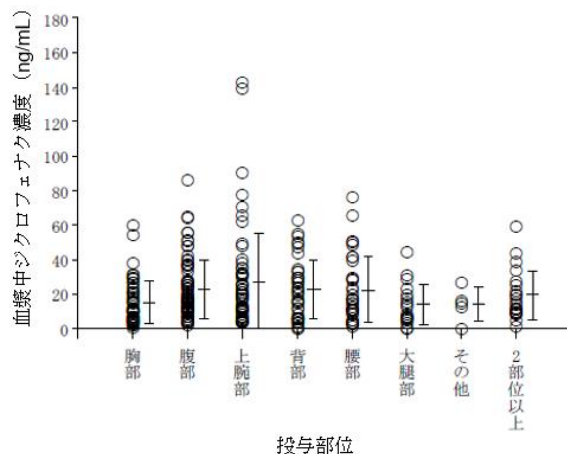


図2 投与部位別の血漿中ジクロフェナク濃度（本剤75 mg投与相当に換算）の散布図（平均値±標準偏差）

6.2.3 内因性要因の検討

6.2.3.1 肝機能障害又は腎機能障害が本薬の薬物動態に及ぼす影響

肝機能障害又は腎機能障害を有する患者における本薬の薬物動態を検討することを目的とした臨床試験は実施されていない。がん疼痛患者を対象とした臨床試験（JP-04試験）における肝機能障害又は腎機能障害の程度別の、最終測定時における血漿中ジクロフェナク濃度（本剤75 mg投与相当に換算）は表17のとおりであった。肝機能障害又は高度腎機能障害を有する患者における最終測定時の血漿中ジクロフェナク濃度は、肝機能障害（グレード0）又は腎機能が正常（90 mL/分以上）な患者における濃度の範囲内であること、既承認の本薬経口剤の添付文書において、肝機能又は腎機能に応じた用量調節は設定されていないこと等から、肝機能障害又は腎機能障害を有する患者における用量調節は不要であると申請者は説明している。

表 17 肝機能障害又は腎機能障害別の最終測定時における血漿中ジクロフェナク濃度^{a)}

背景因子	カテゴリー	例数	最終測定時における血漿中ジクロフェナク濃度 ^{a)} (ng/mL)
肝機能障害 ^{b)}	グレード0	60	21.0±17.7 [0.0, 77.7]
	グレード1	35	18.8±14.1 [0.24, 56.0]
	グレード2	8	28.5±23.4 [7.21, 70.5]
	グレード3	2	12.7, 65.9
腎機能障害 (eCLcr)	90 以上	29	22.2±15.7 [3.70, 62.9]
	60 以上 90 未満	33	19.7±15.6 [0.0, 56.0]
	30 以上 60 未満	41	22.5±20.2 [0.24, 77.7]
	30 未満	2	3.77, 5.65

平均値±標準偏差又は個別値 [最小値、最大値]

a) 本剤 75 mg 投与相当に換算

b) 「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)の重篤度分類に基づく

6.2.4 母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.3.5-1)

健康成人及びがん疼痛患者を対象とした臨床試験 2 試験 (JP-05 試験及び JP-04 試験) から得られた血漿中ジクロフェナクのデータ (119 例、1,053 測定点) を用いて、母集団薬物動態解析 (NONMEM version 7.2.0 以上) が実施された。1 次吸収過程のある 1-コンパートメントモデルが基本モデルとされ、共変量探索¹⁷⁾の結果、CL/F に対して年齢、腰部投与の有無、投与回数割合及び体重、V/F に対して投与回数割合及び健康成人/がん疼痛患者が共変量として選択され、最終モデルとされた。最終モデルより推定された、本剤を 1 日 1 回投与した時の定常状態における薬物動態パラメータは表 18 のとおりであった。

表 18 最終モデルにより推定された本剤 1 日 1 回投与時の定常状態における薬物動態パラメータ

投与量	AUC (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL) ^{a)}
75 mg	1,115±632	98.1
150 mg	2,349±1,242	196.1
225 mg	3,052±1,648	294.2

平均値又は平均値±標準偏差

a) Post hoc パラメータの平均値より算出

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本剤の QT 間隔に対する影響について

申請者は、以下の理由から本剤の QT 間隔に対して影響を及ぼす可能性は低いと考え、本剤の Thorough QT/QTc 試験成績の実施は不要と判断した旨、説明している。

- 既承認の本薬経口剤の添付文書では、QT 間隔延長等の催不整脈リスクに関する注意喚起はなされておらず、本剤の臨床最大用法・用量 (1 日 1 回 3 枚) 投与時の全身曝露量は、ボルタレン錠の 1 日最大用量 (100 mg) を反復投与したときの全身曝露量と同程度と推察された (4.R 項参照)。
- hERG を導入した HEK293 細胞を用いた *in vitro* 電気生理学的試験では、ジクロフェナクは 474 µg/mL まで hERG 電流を抑制しなかった。また、ジクロフェナク関連物質 (ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンジクロフェナク) 75 mg を単回静脈内投与した Thorough QT/QTc 試験での Fridericia 式による補正 QT 間隔 (QTcF) のベースラインからの変化量のプラセボ群との差 [90%CI] は、ジクロフェナク関連物質で 1.36 [-0.7, 3.4] msec、陽性対照のモキシプロキシサンで 10.6 [8.5, 12.7] であったことから、ジクロフェナク関連物質の QT 延長リスクは低いことが報

¹⁷⁾ 共変量として、CL/F 及び V/F に対して投与回数割合、年齢、体重、クレアチニンクリアランス、ベースライン時の血中尿素窒素 (BUN)、総ビリルビン、AST、ALT、GGT、ALP、性別、健康成人/がん疼痛患者、CYP2C9 阻害薬併用の有無、CYP2C9 誘導薬の併用の有無、胸部投与の有無、腹部投与の有無、上腕部投与の有無、背部投与の有無、腰部投与の有無、大腿部投与の有無が検討された。

告されている (Clin Ther 2013; 35: 646-58)。このときの血漿中ジクロフェナクの C_{max} 及び AUC_{inf} はそれぞれ 12,102 ng/mL 及び 3,967 ng·h/mL であり、本剤を臨床最大用法・用量 (1日1回3枚) で投与したときの曝露量⁹⁾よりも高かった。

機構は、以上の申請者の説明は理解でき、Thorough QT/QTc 試験を実施しないことは受入れ可能と考える。ただし、第Ⅲ相試験 (JP-06 試験) における有害事象として QT 延長が認められていることから、本剤の QT 間隔延長リスクについては 7.R.3.5 項で改めて議論する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

主な有効性及び安全性に関する評価資料として、表 19 に示す試験成績が提出された。

表 19 主な有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
国内	JP-03 試験	Ⅱ/Ⅲ	がん疼痛患者	用量調節期：212 例 二重盲検期 (本剤群)：77 例 二重盲検期 (プラセボ群)：80 例	用量調節期：本剤 75、150 又は 225 mg 二重盲検期：用量調節期に決定した用量の本剤又はプラセボ	有効性 安全性
国内	JP-06 試験	Ⅲ	がん疼痛患者	用量調節期：341 例 二重盲検期 (本剤群)：120 例 二重盲検期 (プラセボ群)：120 例	用量調節期：本剤 150 又は 225 mg 二重盲検期：用量調節期に決定した用量の本剤又はプラセボ	有効性 安全性
国内	JP-04 試験	Ⅲ	がん疼痛患者	109 例	本剤 75、150 又は 225 mg	安全性 有効性

7.1 第Ⅱ/Ⅲ相試験

7.1.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : JP-03 試験 [20 年 月 ~ 20 年 月])

がん疼痛患者¹⁸⁾ (目標例数：用量調節期 275 例、二重盲検期 192 例 [各群 96 例]) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照二重盲検無作為化治療中止試験が実施された。

本試験は用量調節期 (非盲検：6~22 日間) 及び二重盲検期 (4 週間) で構成され、用量調節期の移行基準¹⁹⁾を満たした患者が二重盲検期へ移行し、本剤群又はプラセボ群へ無作為に割り付けられた。用法・用量は、本剤を胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部等に 1日1回貼付することとされ、用量調節期では 1日投与量として本剤 75 mg (1枚) から開始し、その後、患者の症状や状態により 1枚ずつ、最大 225 mg (3枚) まで増量可能とされた²⁰⁾。二重盲検期の用法・用量は、用量調節期終了時と同用量の本剤又はプラセボを胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部等に 1日1回貼付することとされた。用量調節期における治験薬投与量の分布は表 20 のとおりであった。

¹⁸⁾ 主な選択基準：①がん疼痛に対して非オピオイド鎮痛薬の投与が必要で、②治験期間中に非オピオイド鎮痛薬のみでがん疼痛治療の継続が期待できる、③がんの診断が確定・告知されている、④同意取得 7 日前から治験薬投与期間中に鎮痛薬又は鎮痛補助薬 (局所治療薬及びレスキューとしてのアセトアミノフェン頓用は除く) の投与又は投与予定がない、⑤一般状態が Performance Status で Grade3 (症状がある、身繕いが制限される、覚醒時間の 50% 以上をベッドで過ごす寝たきりではない) 又は Grade4 (全く動けない、身繕い不可能、寝たきり) に合致しない、⑥事前検査時 (スクリーニング時) における痛みの程度の VAS 値が 20 mm 超 80 mm 未満で、痛みの強度尺度評価が「なし」以外の、20 歳以上のがん疼痛患者

¹⁹⁾ 用量調節期に以下の基準のすべてを満たした場合に二重盲検期に移行することとされた
 ・移行判定日直前 3 日間の VAS 値の平均値が、事前検査時点の VAS 値と比較して 15 mm 以上改善
 ・移行判定日を含む直前 3 日間にレスキュー薬を使用していない
 ・移行判定日の患者の疼痛改善度の評価が「完全改善」、「著明改善」又は「中等度改善」

²⁰⁾ 用量調節期の増量は、以下のいずれかの基準に該当した場合に行うこととされた：①増量判定日直前 3 日間の VAS 値の平均値が事前検査時点から 15 mm 以上改善していない、②増量判定日又は増量判定日直前 3 日間でレスキュー薬としてアセトアミノフェンを使用した、③増量判定日の患者の疼痛改善度の評価が「軽度改善」、「不変」又は「悪化」

表 20 用量調節期における治験薬投与量分布

来院時点 ^{a)}	75 mg (1 枚)	150 mg (2 枚)	225 mg (3 枚)	合計
投与開始日	208 (98.6)	3 (1.4) ^{b)}	0	211
Visit 1	79 (38.5)	126 (61.5)	0	205
Visit 2	0	55 (46.6)	63 (53.4)	118
Visit 3	0	2 (3.4)	56 (96.6)	58
用量調節期終了時点 ^{c)}	85 (40.3)	63 (29.9)	63 (29.9)	211

例数 (%)

- a) 直近の Visit を起点として 5 (+2) 日後に次 Visit を設けた
 b) 開始用量は 75 mg であったが、投与開始日に増量し 150 mg となった
 c) 二重盲検期に移行しなかった患者における用量調節期中止時の最終用量を含む

用量調節期に登録された 212 例のうち、治験薬が投与されなかった 1 例を除く 211 例が用量調節期の安全性解析対象集団とされ、このうち対象外疾患であった 1 例を除く 210 例が用量調節期の有効性解析対象集団とされた。用量調節期中止例は 54 例に認められ、主な中止理由は二重盲検期移行基準未達 (28 例)、有害事象 (7 例) 等であった。

また、二重盲検期に移行した 157 例 (本剤群 77 例、プラセボ群 80 例) のうち、治験薬が投与されなかった 1 例を除く 156 例 (本剤群 77 例、プラセボ群 79 例) が安全性解析対象集団とされ、このうち対象外疾患であった 1 例を除く 155 例 (本剤群 76 例 [1 枚: 40 例、2 枚: 22 例、3 枚: 14 例]、プラセボ群 79 例 [1 枚: 34 例、2 枚: 32 例、3 枚: 13 例]) が FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。二重盲検期中止例は 85 例 (本剤群 39 例、プラセボ群 46 例) に認められ、主な中止理由は効果不十分 (本剤群 34 例、プラセボ群 37 例)、併用禁止薬/療法施行 (本剤群 1 例、プラセボ群 4 例) 等であった。

有効性の主要評価項目である、二重盲検期における鎮痛効果不十分²¹⁾となるまでの期間についての解析結果は表 21、その Kaplan-Meier 曲線は図 3 のとおりであり、本剤群とプラセボ群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 21 二重盲検期における鎮痛効果不十分の判定をイベントとした評価 (FAS)

	効果不十分例数 (%)	累積効果持続率 ^{a)} (%) [95%CI]	ハザード比 ^{b)} [95%CI]	p 値 ^{c)}
本剤群 (76 例)	36 (47.4)	51.4 [39.5, 62.2]	0.872 [0.553, 1.376]	0.5696
プラセボ群 (79 例)	38 (48.1)	50.0 [38.1, 60.7]		

- a) 投与 28 日目まで効果不十分と判定されなかった患者の累積割合、Kaplan-Meier 法により推定
 b) Cox 比例ハザードモデルに基づき推定
 c) log rank 検定、有意水準両側 0.05

²¹⁾ 以下のいずれかを満たした時点で鎮痛効果不十分とされた

- ・患者から、鎮痛効果不十分を理由とした中止の申し出があった場合
- ・二重盲検期の連続する 2 日間の VAS 値が二重盲検期移行日直前 3 日間の VAS 値の平均値と比較して、15 mm を超えて悪化している

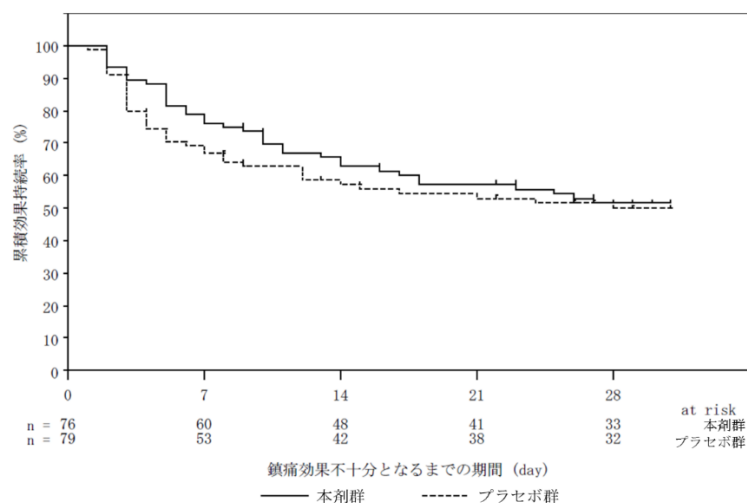


図3 鎮痛効果が不十分となるまでの期間（二重盲検期、FAS）

用量調節期における有害事象は、48.3%（102/211例）に認められ、主な有害事象は表22のとおりであった。

死亡は1例（消化管穿孔）に認められ、胃癌の腹膜転移再発によるものと診断されたが、治験薬との因果関係は否定されなかった。

重篤な有害事象は、4.3%（9/211例、白血球数減少／好中球百分率減少2例、骨転移／播種性血管内凝固／血小板数減少、うっ血性心不全、倦怠感、アンモニア増加、肝転移、肺の悪性新生物、中枢神経系転移各1例）に認められ、播種性血管内凝固／血小板数減少、アンモニア増加、肺の悪性新生物は、治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は、3.3%（7/211例）に認められた。

副作用は、13.3%（28/211例）に認められた。

表22 3%以上に発現が認められた有害事象（用量調節期、安全性解析対象集団）

事象名	本剤投与例 (211例)
白血球数減少	22 (10.4)
血小板数減少	12 (5.7)
適用部位そう痒感	10 (4.7)
上咽頭炎	10 (4.7)
悪心	8 (3.8)
ALT増加	8 (3.8)
好中球百分率減少	8 (3.8)
食欲減退	8 (3.8)
下痢	7 (3.3)
血中乳酸脱水素酵素増加	7 (3.3)
単球百分率増加	7 (3.3)

例数 (%)

二重盲検期における有害事象は、本剤群 55.8%（43/77例）、プラセボ群 51.9%（41/79例）に認められ、主な有害事象は表23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、本剤群 10.4%（8/77例、肺の悪性新生物、胆管癌、肝転移、皮膚転移、膵癌、急性腎障害、慢性閉塞性肺疾患、肺塞栓症各1例）、プラセボ群 1.3%（1/79例、骨転移）に認められ、本剤群 1例（肺塞栓症）は治験薬との因果関係が否定されなかった。

中止に至った有害事象は、本剤群 2.6% (2/77 例)、プラセボ群 3.8% (3/79 例) に認められた。副作用は、本剤群 11.7% (9/77 例)、プラセボ群 26.6% (21/79 例) に認められた。

表 23 いずれかの群で 3%以上で発現が認められた有害事象 (二重盲検期、安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (77 例)	プラセボ群 (79 例)
血小板数減少	6 (7.8)	2 (2.5)
単球百分率増加	5 (6.5)	2 (2.5)
口内炎	4 (5.2)	1 (1.3)
尿中蛋白陽性	4 (5.2)	0
適用部位そう痒感	3 (3.9)	14 (17.7)
ALT 増加	3 (3.9)	2 (2.5)
抱合ビリルビン増加	3 (3.9)	1 (1.3)
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (3.9)	1 (1.3)
好中球百分率減少	3 (3.9)	0
脱毛症	3 (3.9)	0
悪心	2 (2.6)	3 (3.8)
白血球数増加	2 (2.6)	2 (2.5)
適用部位紅斑	1 (1.3)	8 (10.1)
食欲減退	1 (1.3)	3 (3.8)

例数 (%)

7.2 国内第Ⅲ相試験

7.2.1 国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-2 : JP-06 試験 [20 年 月 ~ 20 年 月])

がん疼痛患者²²⁾ (目標例数 : 用量調節期 480 例、二重盲検期 235 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照二重盲検無作為化治療中止試験が実施された。

本試験は用量調節期 (非盲検 : 2~4 週間) 及び二重盲検期 (4 週間) で構成され、用量調節期に移行基準²³⁾を満した患者が二重盲検期へ移行し、本剤群又はプラセボ群へ無作為に割り付けられた。用法・用量は、本剤を胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部等に 1 日 1 回貼付することとされ、用量調節期では 1 日投与量として本剤 150 mg (2 枚) から開始し、その後、患者の症状や状態により 225 mg (3 枚) へ増量可能とされた²⁴⁾。二重盲検期の用法・用量は、用量調節期終了時と同用量の本剤又はプラセボを胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部等に 1 日 1 回貼付することとされた。用量調節期における治験薬投与量の分布は表 24 のとおりであった。

²²⁾ 主な選択基準 : ①がん疼痛に対して非オピオイド鎮痛薬の投与が必要で、②治験期間中に非オピオイド鎮痛薬のみでがん疼痛治療の継続が期待できる、③がんの診断が確定・告知されている、④同意取得前 7 日以内に鎮痛薬又はがん疼痛に対する鎮痛補助薬が投与されていない又は治験薬投与期間中に投与予定がない (局所治療薬の投与及び用量調節期移行直前までの期間におけるアセトアミノフェンの頓用は除く)、⑤一般状態が Performance Status で Grade3 (症状がある、身繕いが制限される、覚醒時間の 50%以上をベッドで過ごす寝たきりではない) 又は Grade4 (全く動けない、身繕い不可能、寝たきり) に合致しない、⑥事前検査時における痛み程度の VAS 値が 20 mm 以上 80 mm 以下で、痛みの強度尺度評価が「なし」以外の、20 歳以上の患者

²³⁾ 用量調節期に以下の基準のすべてを満した場合に二重盲検期に移行することとされた

- 移行判定日直前 3 日間の VAS 値のすべてが、事前検査時点の VAS 値と比較して 15mm 以上改善
- 移行判定日の患者の疼痛改善度の評価が「完全改善」、「著明改善」又は「中等度改善」
- 移行判定日直前 10 日間に用量を変えていない

²⁴⁾ 用量調節期の増量は、以下のいずれかの基準に合致した場合に行うこととされた

- 増量判定日直前 3 日間のうち、事前検査時から VAS 値が 15 mm 以上改善していない日が 1 日でもある場合
- 増量判定日の患者の疼痛改善度の評価が「軽度改善」「不変」「悪化」の場合

表 24 用量調節期における治験薬投与量分布

来院時点	150 mg (2 枚)	225 mg (3 枚)	合計
投与開始日	339 (100)	0	339
Visit 1 (7±2 日後)	128 (41.7)	179 (58.3)	307
Visit 2 (14±2 日後)	109 (38.5)	174 (61.5)	283
Visit 3 (21±2 日後)	0	148 (100)	148
Visit 4 (28±2 日後)	0	58 (100)	58
用量調節期終了時点 ^{a)}	139 (41.0)	200 (59.0)	339

例数 (%)

a) 二重盲検期に移行しなかった患者における用量調節期中止時の最終用量を含む

用量調節期に登録された 341 例のうち、治験薬が投与されなかった 2 例を除く 339 例が用量調節期の安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。用量調節期中止例は 99 例に認められ、主な中止理由は患者の申し出 (27 例)、医師の判断 (22 例) 等であった。

また、二重盲検期に移行した 240 例 (本剤群 120 例、プラセボ群 120 例) のうち、治験薬が投与されなかった 2 例を除く 238 例 (本剤群 120 例 [2 枚 : 55 例、3 枚 : 65 例]、プラセボ群 118 例 [2 枚 : 53 例、3 枚 : 65 例]) が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。二重盲検期中止例は 101 例 (本剤群 36 例、プラセボ群 65 例) に認められ、主な中止理由は効果不十分 (本剤群 25 例、プラセボ群 48 例)、有害事象 (本剤群 8 例、プラセボ群 4 例) 等であった。

有効性の主要評価項目である、二重盲検期における鎮痛効果不十分²⁵⁾となるまでの期間についての解析結果は表 25、その Kaplan-Meier 曲線は図 4 のとおりであった。本剤群とプラセボ群の対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証された。

表 25 二重盲検期における鎮痛効果不十分の判定をイベントとした評価 (FAS)

	効果不十分例数 (%)	累積効果持続率 ^{a)} (%) [95%CI]	ハザード比 ^{b)} [95%CI]	p 値 ^{c)}
本剤群 (120 例)	23 (19.2)	80.4 [71.9, 86.5]	0.459 [0.275, 0.768]	0.0016
プラセボ群 (118 例)	40 (33.9)	63.3 [53.4, 71.7]		

a) 効果不十分と判定されなかった患者の累積割合、Kaplan-Meier 法により推定

b) 二重盲検期移行時の投与量を層別因子とした Cox 比例ハザードモデルに基づき推定

c) 二重盲検期移行時の投与量を層別因子とした層別一般化 Wilcoxon 検定、有意水準両側 0.05

²⁵⁾ 以下の基準の両方を満たした時点で鎮痛効果不十分とされた

- ・患者から、鎮痛効果不十分を理由とした中止の申し出があった場合
- ・申し出ることを決めた時点の VAS 値が二重盲検期以降日直前 3 日間の VAS 値の平均値と比較して 15 mm を超えて悪化している

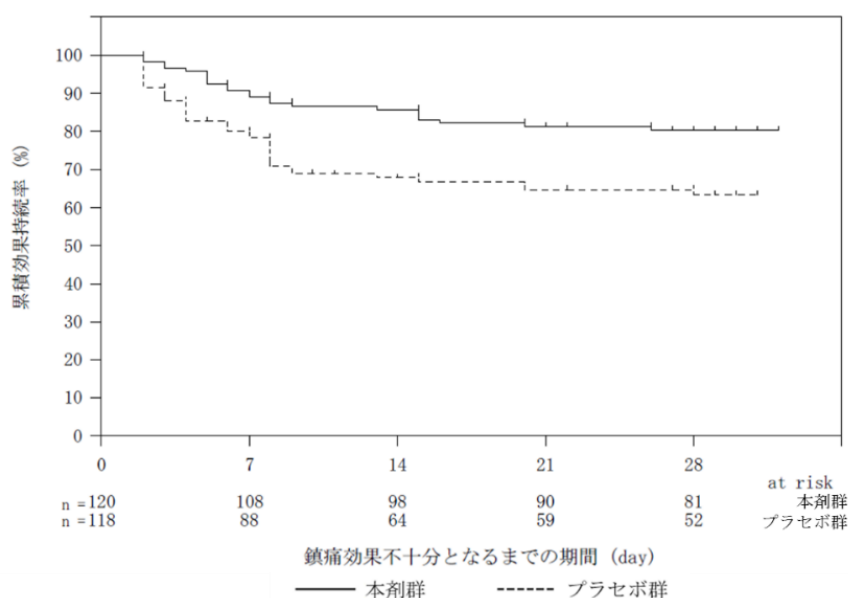


図4 鎮痛効果が不十分となるまでの期間 (二重盲検期、FAS)

用量調節期における有害事象は 67.0% (227/339 例) に認められ、主な有害事象は表 26 のとおりであった。

死亡は、1 例 (胃癌) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、7.7% (26/339 例、肺の悪性新生物、間質性肺疾患、大腸穿孔、食欲減退、結腸癌各 2 例、貧血/体温上昇、腹痛、腸炎、イレウス、腸閉塞、悪心、胆管炎、胆嚢炎、胆汁うっ滞性黄疸、肺の悪性新生物/肝膿瘍、腹膜炎、体温上昇、脱水、骨転移/中枢神経系転移、前立腺癌、肝性脳症、てんかん重積状態各 1 例) に認められ、貧血、てんかん重積状態は治験薬との因果関係が否定されなかった。

中止に至った有害事象は、6.5% (22/339 例) に認められた。

副作用は、21.2% (72/339 例) に認められた。

表 26 3%以上の発現が認められた有害事象 (用量調節期、安全性解析対象集団)

事象名	本剤投与例 (339 例)	事象名	本剤投与例 (339 例)
血中乳酸脱水素酵素増加	30 (8.8)	尿中血陽性	14 (4.1)
白血球数減少	22 (6.5)	好中球百分率増加	13 (3.8)
リンパ球百分率減少	22 (6.5)	適用部位そう痒感	13 (3.8)
単球百分率増加	20 (5.9)	口内炎	12 (3.5)
AST 増加	19 (5.6)	GGT 増加	12 (3.5)
血小板数減少	18 (5.3)	白血球数増加	12 (3.5)
下痢	17 (5.0)	体温上昇	11 (3.2)
適用部位紅斑	17 (5.0)	血中 ALP 増加	11 (3.2)
ALT 増加	17 (5.0)	血中 CPK 減少	11 (3.2)

例数 (%)

二重盲検期における有害事象は、本剤群 60.8% (73/120 例)、プラセボ群 60.2% (71/118 例) に認められ、主な事象は表 27 のとおりであった。

死亡は、本剤群 1 例 (肺の悪性新生物) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、本剤群 6.7% (8/120 例、肺の悪性新生物 2 例、下痢、胃穿孔、直腸穿孔、倦怠感、細菌性肺炎、水腎症各 1 例)、プラセボ群 1.7% (2/118 例、肺の悪性新生物、脳梗塞各 1 例) に認められ、本剤群 1 例 (胃穿孔) は治験薬との因果関係が否定されなかった。

中止に至った有害事象は、本剤群 5.8% (7/120 例)、プラセボ群 2.5% (3/118 例) に認められた。

副作用は、本剤群 12.5% (15/120 例)、プラセボ群 17.8% (21/118 例) に認められた。

表 27 いずれかの群で 3%以上の発現が認められた有害事象 (二重盲検期、安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (120 例)	プラセボ群 (118 例)
上咽頭炎	8 (6.7)	7 (5.9)
血中乳酸脱水素酵素増加	6 (5.0)	4 (3.4)
ALT 増加	6 (5.0)	2 (1.7)
適用部位紅斑	5 (4.2)	5 (4.2)
尿中蛋白陽性	5 (4.2)	4 (3.4)
AST 増加	5 (4.2)	3 (2.5)
肺の悪性新生物	5 (4.2)	3 (2.5)
血中 ALP 増加	5 (4.2)	1 (0.8)
下痢	4 (3.3)	2 (1.7)
血中クレアチニン増加	4 (3.3)	0
適用部位そう痒感	3 (2.5)	7 (5.9)
単球百分率増加	2 (1.7)	6 (5.1)

例数 (%)

7.2.2 国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : JP-04 試験 [20 年 月 ~ 20 年 月])

がん疼痛患者²⁶⁾ (目標例数 : 100 例) を対象に、本剤の長期投与時における安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部等に 1 日 1 回貼付することとされ、本剤 75 mg (1 枚) から投与を開始し、その後、75 mg (1 枚)、150 mg (2 枚) 及び 225 mg (3 枚) の範囲で、患者の症状や状態により 1 枚ずつ増量又は減量可能とされ、投与期間は最長 12 週間 (登録時にオピオイド鎮痛薬不使用患者は 12 週間、オピオイド鎮痛薬併用患者は 8 週間) と設定された。各時点における治験薬投与量の分布は表 28 のとおりであった。

表 28 各時点における治験薬投与量の分布

	75 mg (1 枚)	150 mg (2 枚)	225 mg (3 枚)
投与開始日 (109)	109 (100.0)	0	0
投与 2 週後 (101)	64 (63.4)	34 (33.7)	3 (3.0)
投与 4 週後 (93)	52 (55.9)	28 (30.1)	13 (14.0)
投与 6 週後 (88)	46 (52.3)	29 (33.0)	13 (14.8)
投与 8 週後 (67)	36 (53.7)	22 (32.8)	9 (13.4)
投与 10 週後 (33)	18 (54.5)	9 (27.3)	6 (18.2)
投与 12 週後 (22)	11 (50.0)	7 (31.8)	4 (18.2)

例数 (%)

登録された 109 例のうち、治験薬が投与された 109 例全例 (登録時にオピオイド鎮痛薬不使用患者 50 例、オピオイド鎮痛薬併用患者 59 例) が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。中止例は 31 例に認められ、主な中止理由は有害事象 (12 例)、医師の判断 (9 例) 等であった。

²⁶⁾ 主な選択基準 : ①がん疼痛に対して非オピオイド鎮痛薬の投与が必要又は投与中の、②がんの診断が確定・告知されている、③症例登録 7 日以内に新たな非オピオイド又はオピオイドの投与開始又は種類及び 1 日投与量変更がされていない、④一般状態が Performance Status で Grade3 (症状がある、身繕いが制限される、覚醒時間の 50%以上をベッドで過ごすか寝たきりではない) 又は Grade4 (全く動けない、身繕い不可能、寝たきり) に合致しない、20 歳以上の患者

有害事象は、78.0% (85/109 例) に認められ、主な事象は表 29 のとおりであった。

死亡は、1 例 (肺の悪性新生物) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、31.2% (34/109 例) に認められ、主な事象は表 30 のとおりであり、血中クレアチニン増加、四肢痛各 1 例の治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は、11.9% (13/109 例) に認められた。

副作用は 20.2% (22/109 例) に認められた。

表 29 3%以上に発現が認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	本剤投与例 (109 例)	事象名	本剤投与例 (109 例)
白血球数減少	21 (19.3)	食欲減退	7 (6.4)
下痢	14 (12.8)	肺の悪性新生物	7 (6.4)
白血球数増加	13 (11.9)	血中乳酸脱水素酵素増加	6 (5.5)
便秘	12 (11.0)	好塩基球百分率増加	6 (5.5)
悪心	12 (11.0)	適用部位そう痒感	5 (4.6)
血小板数減少	12 (11.0)	好中球数減少	5 (4.6)
リンパ球百分率減少	12 (11.0)	血中 CPK 減少	5 (4.6)
血中 ALP 増加	11 (10.1)	傾眠	5 (4.6)
嘔吐	10 (9.2)	紅斑	5 (4.6)
AST 増加	10 (9.2)	C-反応性蛋白増加	4 (3.7)
GGT 増加	10 (9.2)	尿中血陽性	4 (3.7)
倦怠感	8 (7.3)	ヘモグロビン減少	4 (3.7)
好中球百分率減少	8 (7.3)	好酸球百分率増加	4 (3.7)
単球百分率増加	8 (7.3)	リンパ球百分率増加	4 (3.7)
鼻咽頭炎	7 (6.4)	不眠症	4 (3.7)
ALT 増加	7 (6.4)	呼吸困難	4 (3.7)
好中球百分率増加	7 (6.4)		

例数 (%)

表 30 2 例以上に発現が認められた重篤な有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	本剤投与例 (109 例)
肺の悪性新生物	6 (5.5)
肺転移	3 (2.8)
悪心	2 (1.8)
尿路感染	2 (1.8)
骨転移	2 (1.8)
リンパ節転移	2 (1.8)

例数 (%)

有効性の評価項目である痛みの程度の VAS 値 (平均値±標準偏差) は、投与前 27.1±23.0 mm、投与 2 週後 (14 日目) 19.7±20.3 mm、投与 4 週後 (28 日目) 18.2±21.0 mm、投与 8 週後 (56 日目) 15.2±18.0 mm、投与 12 週後 (84 日目) 11.7±14.3 mm であった (図 5)。

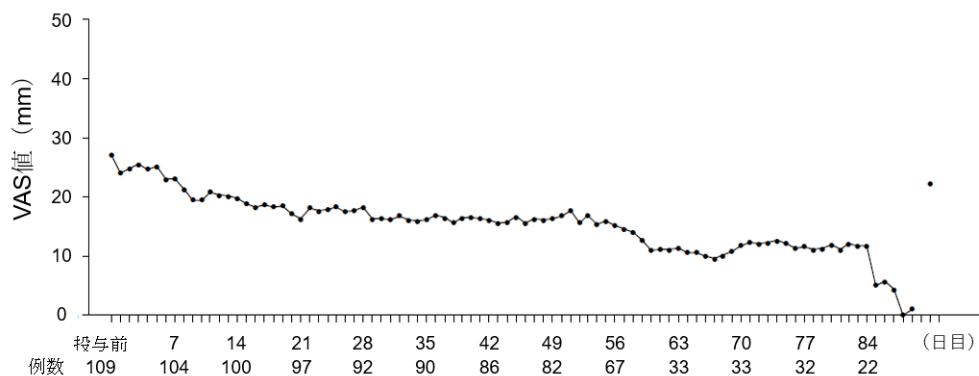


図5 VAS 値の推移 (FAS)

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 開発計画について

申請者は、がん疼痛の治療の現状等を踏まえ、がん疼痛患者を対象とした本剤の開発計画について、以下のように説明している。

- JP-03 試験及び JP-06 試験の試験デザインについて

国内外のガイドライン等において、がん疼痛に対する薬物療法は、軽度な痛みに対しては NSAIDs 又はアセトアミノフェンを主に使用することとされ、また中等度から高度な痛みに対する薬物治療の中心はオピオイド鎮痛薬とされ、その他に患者の状態に応じて、NSAIDs、アセトアミノフェンや鎮痛補助薬等が使用されている (WHO ガイドライン 2018、国内ガイドライン 2014)。以上の治療の実態を踏まえ、本剤は NSAIDs として、軽度から高度のすべての段階のがん疼痛に対して、単剤又はオピオイド鎮痛薬等と併用で使用される薬剤として開発することとした。しかしながら、オピオイド鎮痛薬併用下で本剤の有効性を検証することは困難と考えたこと、また、既に非オピオイド鎮痛薬の投与が開始されている患者ではオピオイド鎮痛薬への切替えが考慮されることから、JP-03 試験及び JP-06 試験では、がん疼痛に対して非オピオイド鎮痛薬及びオピオイド鎮痛薬を使用していない患者を対象に本剤の有効性及び安全性を確認することとし、非盲検非対照試験である JP-04 試験において、オピオイド鎮痛薬を使用している患者も含めた本剤長期投与時の安全性及び有効性を検討することとした。

本剤の開発ではがん疼痛を有する患者に対するプラセボ投与期間を最小限にし、疼痛コントロールの維持及び耐え難い痛みに対する早期中止を可能とする観点から、無作為化治療中止デザインを選択し、主要評価項目は「二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間」を設定することとした。また、原疾患である進行性のがんの疼痛治療に対しては、個々の患者の状態に応じた用量を投与する必要があると考え、二重盲検期の前に、個々の患者の状態に応じて適切な用量を調節する用量調節期を設定することとした。なお、最大投与量については、ボルタレン錠の 1 日最大投与量 (100 mg) を反復投与したときの全身曝露量と同程度となる、1 枚当たり本薬 75 mg を含有する本剤を 1 日 1 回 3 枚までと設定した。

- JP-06 試験実施に向けた試験デザインの再検討について

JP-03 試験では、主要評価項目である二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間について、本剤群はプラセボ群と比較して延長する傾向は示唆されたものの、本剤群とプラセボ群との対比較にお

いて統計学的に有意な差は認められなかった（7.1.1 項参照）。JP-03 試験の探索的な追加解析を含めた検討を踏まえて試験デザインを変更の上、改めて第Ⅲ相試験（JP-06 試験）を実施し、本剤の有効性及び安全性を検証することとした。主な変更点は以下のとおりである。

- JP-03 試験の探索的な追加解析から、二重盲検期移行時の本剤の 1 日投与量別の部分集団における「患者が鎮痛効果不十分を理由に治験中止を申し出るまでの期間」のハザード比は、投与量の増加に伴い少なくなる傾向が認められ（1 枚：0.720、2 枚：0.487、3 枚：0.245）、がん疼痛患者に対して、1 日投与量として本剤 1 枚（本薬 75 mg）は鎮痛効果の維持が十分でないと考えられたことから、JP-06 試験の本剤開始枚数を 2 枚とし、患者の状態に応じて 3 枚まで投与可能とした。
- 用量調節期において、十分な疼痛管理が一定期間得られていることを確認した上で二重盲検期に移行することがより適切と考えたため、JP-06 試験の VAS 値に関する移行基準は「直前 3 日間の VAS 値の平均値が、事前検査時点と比較して 15 mm 以上改善している」から「直前 3 日間の VAS 値のすべてが、事前検査時点と比較して 15 mm 以上改善している」へ変更した。
- JP-03 試験の二重盲検期における「鎮痛効果不十分」の定義は、①連続する 2 日間の VAS 値が二重盲検期移行日直前 3 日間の VAS 値の平均値と比較して 15 mm を超えて悪化した場合、又は②患者が鎮痛効果不十分を理由に中止を申し出た場合のいずれかを満たした場合としていた。しかしながら、①の定義に合致した 36 例中 12 例において悪化後の改善が認められ、がん疼痛患者では VAS 値 15 mm 程度の変動は臨床上認めうる変動幅であると考えたこと等から、JP-06 試験の「鎮痛効果不十分」の定義を、「患者の鎮痛効果不十分を理由とした治験中止の申し出があり、かつ患者の申し出時点での VAS 値が二重盲検期移行日直前 3 日間の VAS 値の平均値と比較して 15 mm を超えて悪化したこと」へ変更した。

機構は、無作為化治療中止デザインでの JP-03 試験及び JP-06 試験の実施に係る申請者の説明を了承した。また、JP-03 試験では本剤群のプラセボ群に対する優越性は検証できなかったものの、本剤の有効性が期待できる結果が得られていること、JP-03 試験の追加解析結果を含めた申請者の JP-06 試験計画の適切性に関する説明は理解できることから、JP-06 試験を臨床データパッケージにおける主要な臨床試験として位置付け、本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

7.R.2 有効性について

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。

国内第Ⅲ相試験（JP-06 試験及び JP-04 試験）における以下の成績等から、がん疼痛患者に対する本剤の有効性は示されていると考える。

- がん疼痛患者を対象とした JP-06 試験において、主要評価項目である二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間は表 25 のとおりであり、本剤群とプラセボ群の対比較において、統計学的に有意な差が認められ、プラセボ群に対する本剤群の優越性が示された（7.2.1 項参照）。
- JP-06 試験の副次評価項目である、その他の痛みの強さや治療効果等の鎮痛効果に関する評価項目（各定義は 10 項参照）の成績は表 31 のとおりであり、いずれの評価項目においても本剤群でプラセボ群を上回る傾向が認められた。

表 31 その他の鎮痛効果に関する評価指標 (JP-06 試験、二重盲検期、FAS)

	JP-06 試験	
	本剤群	プラセボ群
二重盲検期開始時の例数	120 例	118 例
VAS ^{a)}	9.2 (72)	13.1 (45)
患者の疼痛改善度：中等度改善以上の割合 ^{b)}	75.6 (90/119)	59.0 (69/117)
痛みの強度尺度：軽度以下の割合 ^{b)}	75.6 (90/119)	58.1 (68/117)
睡眠の質：まあまあ眠れる以上の割合 ^{b)}	81.4 (96/118)	78.6 (92/117)
患者満足度：満足以上の割合 ^{b)}	73.7 (87/118)	53.8 (63/117)
医師満足度：満足以上の割合 ^{b)}	76.3 (90/118)	64.4 (76/118)

a) 投与 28 日目の平均値 (mm) (評価例数)

b) 二重盲検期最終評価時における割合 (%) (各定義を満たす例数/二重盲検期最終評価例数)

- JP-06 試験における主要評価項目に関する背景因子別の部分集団解析結果は表 32 のとおりであり、いずれの部分集団においても一貫して本剤群がプラセボ群を上回る傾向が認められた。

表 32 背景因子別の二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間のハザード比 (JP-06 試験、FAS)

背景因子	ハザード比	
性別	男性	0.399 [0.202, 0.788] (127)
	女性	0.569 [0.254, 1.271] (111)
年齢	65 歳未満	0.635 [0.299, 1.349] (92)
	65 歳以上 75 歳未満	0.365 [0.137, 0.970] (88)
	75 歳以上	0.431 [0.153, 1.215] (58)
体重	50 kg 未満	0.667 [0.295, 1.510] (80)
	50 kg 以上 70 kg 未満	0.452 [0.213, 0.959] (134)
	70 kg 以上	0.206 [0.043, 0.978] (24)
評価部位	胸部	0.552 [0.134, 2.273] (35)
	腹部	0.463 [0.191, 1.121] (85)
	上腕部	—
	背部	0.663 [0.228, 1.927] (45)
	腰部	0.486 [0.161, 1.465] (36)
	大腿部	—
二重盲検期開始時の VAS 値	0 mm 以上 10 mm 未満	0.423 [0.226, 0.792] (160)
	10 mm 以上 20 mm 未満	0.393 [0.120, 1.287] (46)
	20 mm 以上	0.814 [0.194, 3.417] (32)
本剤投与量	150 mg (2 枚)	0.469 [0.212, 1.035] (108)
	225 mg (3 枚)	0.453 [0.230, 0.890] (130)

ハザード比 [95%信頼区間] (例数)

- JP-04 試験において、最長 12 週間である評価期間を通じて、VAS 値の改善傾向が示唆された (図 5)。また、試験登録時のオピオイド鎮痛薬の併用有無別の VAS 値 (平均値±標準偏差) の推移は、オピオイド鎮痛薬併用患者では投与開始前 26.7±21.3 mm、投与 2 週後 19.2±17.5 mm、投与 4 週後 20.1±19.9 mm、投与 8 週後 18.4±17.1 mm、オピオイド鎮痛薬不使用患者では投与開始前 27.7±25.1 mm、投与 2 週後 20.3±23.3 mm、投与 4 週後 16.0±22.3 mm、投与 8 週後 12.2±18.5 mm、投与 12 週後 11.7±14.3 mm であり、オピオイド鎮痛薬併用の有無にかかわらず、VAS 値の減少が認められ、本剤の投与により鎮痛効果が維持される傾向が示唆された。

機構は以下のように考える。

がん疼痛患者を対象とした JP-06 試験において、主要評価項目である二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間について、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証され、各副次評価項目でもプラセボ群と比較し本剤群で有効性が上回る傾向が認められていることから、がん疼痛に対する本剤の有効性は示されている。また、オピオイド鎮痛薬の併用が容認された JP-04 試験は、非盲検非対照試験

であるものの、鎮痛効果が維持される傾向が示唆されており、オピオイド鎮痛薬の併用の有無によらず本剤の一定の有効性は期待できると判断する。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.3 安全性について

7.R.3.1 安全性の概要

申請者は、がん疼痛患者における本剤の安全性について、がん疼痛患者を対象とした国内プラセボ対照比較試験（JP-03 試験及び JP-06 試験）の二重盲検期併合データ（以降、2 試験併合データ）及びがん疼痛患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び国内第Ⅲ相試験（JP-03 試験、JP-06 試験及び JP-04 試験）の全投与期間併合データ（以降、3 試験併合データ）等に基づき、以下のように説明している。

2 試験併合データ及び 3 試験併合データにおける安全性の概略は表 33 のとおりであった。本剤群の有害事象等の発現状況は、貼付枚数間で無作為化されていないため比較には限界があるものの、貼付枚数に応じて発現状況に明らかな違いは認められず、また、重篤な有害事象の発現頻度を除き、いずれの貼付枚数においてもプラセボ群の有害事象等の発現状況を明らかに上回る傾向は認められなかった。なお、本剤群において重篤な有害事象の発現頻度が高い傾向が認められたものの、発現した有害事象のほとんどは原疾患又は原疾患の治療に関連した事象であり、治験薬との因果関係は否定されている。

表 33 安全性の概略 (JP-03、JP-04 及び JP-06 試験、安全性解析対象集団)

投与群、貼付枚数	2 試験併合データ ^{a)}				3 試験併合データ ^{b)}
	本剤 1 枚 投与例	本剤 2 枚 投与例	本剤 3 枚 投与例	プラセボ群	全本剤投与例
例数	40 例	77 例	80 例	197 例	659 例
安全性の概要 ^{c)}					
有害事象	23 (57.5) 13.2	49 (63.6) 12.8	46 (57.5) 12.6	113 (57.4) 17.4	458 (69.5) 15.7
重篤な有害事象	3 (7.5) 1.3	7 (9.1) 1.4	7 (8.8) 1.4	3 (1.5) 0.3	88 (13.4) 1.7
死亡	0	1 (1.3) 0.2	0	0	4 (0.6) 0.1
中止に至った有害事象	1 (2.5) 0.4	5 (6.5) 1.0	3 (3.8) 0.6	6 (3.0) 0.6	50 (7.6) 0.9
重症度：軽度の有害事象	21 (52.5) 11.7	45 (58.4) 11.3	43 (53.8) 11.1	106 (53.8) 15.5	412 (62.5) 13.0
重症度：中等度の有害事象	5 (12.5) 2.2	12 (15.6) 2.5	9 (11.3) 1.8	21 (10.7) 2.2	173 (26.3) 3.7
重症度：高度の有害事象	2 (5.0) 0.9	6 (7.8) 1.2	8 (10.0) 1.6	7 (3.6) 0.7	106 (16.1) 2.1
副作用	3 (7.5) 1.3	13 (16.9) 2.7	8 (10.0) 1.6	42 (21.3) 4.9	141 (21.4) 2.9
注目すべき有害事象 ^{d)}					
消化管障害	6 (15.0)	5 (6.5)	8 (10.0)	17 (8.6)	126 (19.1)
消化性潰瘍	0	0	0	0	0
重篤な消化管障害	0	1 (1.3)	2 (2.5)	0	16 (2.4)
肝障害	3 (7.5)	8 (10.4)	10 (12.5)	13 (6.6)	98 (14.9)
重篤な肝障害	0	0	0	0	4 (0.6)
腎障害	3 (7.5)	7 (9.1)	5 (6.3)	6 (3.0)	57 (8.6)
重篤な腎障害	1 (2.5)	0	0	0	2 (0.3)
心臓血管系障害	0	5 (6.5)	1 (1.3)	4 (2.0)	35 (5.3)
投与部位反応	1 (2.5)	5 (6.5)	5 (6.3)	27 (13.7)	54 (8.2)
血液異常 ^{e)}	0	0	0	0	0
炎症性腸疾患 (潰瘍性大腸炎、クローン病)	0	0	0	0	2 (0.3)
過敏症	1 (2.5)	1 (1.3)	1 (1.3)	4 (2.0)	19 (2.9)
アナフィラキシー反応	0	0	0	0	0
重症喘息発作	0	0	0	0	1 (0.2)
間質性肺炎	0	0	0	0	3 (0.5)
無菌性髄膜炎	0	0	0	0	0
急性脳症	0	0	0	0	0
横紋筋融解症	0	0	0	0	0
脳血管障害	0	0	0	1 (0.5)	0

a) JP-03 及び JP-06 試験の二重盲検期における有害事象

b) JP-03 及び JP-06 試験の用量調節期及び二重盲検期における本剤投与時に発現した事象、並びに JP-04 試験における有害事象。
なお、JP-03 及び JP-06 試験の本剤群は、用量調節期から二重盲検期をととして 1 例として集計。

c) 上段：例数 (%)、下段：総曝露期間^{f)}で調整した人・年当たりの発現率

d) 例数 (%)

e) SOC「血液およびリンパ系障害」、重篤な臨床検査値 (血液学的検査及び血液生化学検査) の異常変動

f) 初回のイベント発現までの期間 (イベントが認められなかった症例は完了又は中止までの期間) の合計

JP-04 試験における投与期間別の有害事象発現状況は表 34 のとおりであり、投与期間の長期化により有害事象等の発現率が上昇する傾向は認められなかった。有害事象及び副作用の発現率については投与開始 2 週以内の発現率が最も高く、以降は減少する傾向が示唆された。また、オピオイド鎮痛薬と本剤との併用時の安全性に関する懸念は示唆されなかった。

表 34 JP-04 試験における発現時期別の有害事象（安全性解析対象集団）

	事象の発現時期（週）						
	合計 (109 例)	投与 2 週まで (109 例)	投与 2～4 週 (102 例)	投与 4～6 週 (93 例)	投与 6～8 週 (91 例)	投与 8～10 週 (68 例)	投与 10 週以降 (33 例)
有害事象	85 (78.0)	49 (45.0)	24 (23.5)	8 (8.6)	1 (1.1)	2 (2.9)	1 (3.0)
重篤な有害事象	34 (31.2)	4 (3.7)	7 (6.9)	8 (8.6)	10 (11.0)	5 (7.4)	0
副作用	22 (20.2)	13 (11.9)	3 (2.9)	3 (3.2)	2 (2.2)	0	1 (3.0)
死亡	1 (0.9)	0	0	1 (1.1)	0	0	0

例数 (%)

機構は、本剤の薬理作用、がん疼痛患者における疾患特性等を踏まえ、特に以下に示す事象について重点的に検討を行った。

7.R.3.2 消化管障害

申請者は、消化管障害に関する有害事象について、以下のように説明している。

JP-03 試験、JP-06 試験及び JP-04 試験において認められた消化管障害に関連する有害事象の発現状況は、表 35 のとおりであった。重篤な有害事象は JP-06 試験の用量調節期 8 例（大腸穿孔 2 例、腹痛、腸炎、イレウス、腸閉塞、悪心、腹膜炎各 1 例）、二重盲検期本剤群 3 例（下痢、胃穿孔、直腸穿孔各 1 例）、及び JP-04 試験 4 例（悪心 2 例、便秘、イレウス各 1 例）に認められたが、多くが原疾患であるがんの悪化やがん治療に関連した事象であり、JP-06 試験の二重盲検期に認められた胃穿孔 1 例を除き、本剤との因果関係は否定された。また、消化管障害の副作用は、本剤の 3 試験併合データにおいて 3.8%（25/659 例）、申請者が製造販売承認を取得しているナボール SR カプセルの承認時までの調査において 7.14%（80/1121 例）及び承認後の使用成績調査において 2.35%（101/4301 例）に認められた。患者背景、併用薬等が異なるため比較に限界があるが、本剤では既承認のナボール SR カプセルと比較して、消化管障害の発現率が明らかに高い傾向は示唆されなかった。

本剤において認められた有害事象の多くは軽度から中等度であったが、本剤群で重篤な事象の発現が報告されていること等を踏まえ、既承認の本薬経口剤と同様に、添付文書等において消化管障害の発現リスクに関する注意喚起を行う予定である。

表 35 2 例以上認められた消化管障害の発現状況（JP-03 試験、JP-06 試験及び JP-04 試験、安全性解析対象集団）

	JP-03 試験			JP-06 試験			JP-04 試験 本剤投与例 (109 例)
	用量調節期	二重盲検期		用量調節期	二重盲検期		
	本剤投与例 (211 例)	本剤群 (77 例)	プラセボ群 (79 例)	本剤投与例 (339 例)	本剤群 (120 例)	プラセボ群 (118 例)	
消化管障害 ^{a)}	30 (14.2)	4 (5.2)	7 (8.9)	41 (12.1)	11 (9.2)	8 (6.8)	40 (36.7)
悪心	8 (3.8)	0	3 (3.8)	5 (1.5)	1 (0.8)	0	12 (11.0)
下痢	7 (3.3)	2 (2.6)	0	17 (5.0)	4 (3.3)	2 (1.7)	14 (12.8)
嘔吐	5 (2.4)	1 (1.3)	0	3 (0.9)	0	1 (0.8)	10 (9.2)
便秘	5 (2.4)	0	2 (2.5)	3 (0.9)	0	2 (1.7)	12 (11.0)
上腹部痛	3 (1.4)	1 (1.3)	0	0	0	0	3 (2.8)
腹部不快感	2 (0.9)	0	2 (2.5)	4 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)	0
腹部膨満	2 (0.9)	0	0	4 (1.2)	0	0	2 (1.8)
十二指腸炎	2 (0.9)	0	0	1 (0.3)	0	0	0
心窩部不快感	2 (0.9)	0	0	0	0	0	0
大腸穿孔	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0
腹痛	0	0	0	1 (0.3)	0	0	2 (1.8)

例数 (%)

a) 消化管の穿孔、潰瘍、出血あるいは閉塞（SMQ）、消化管の非特異的炎症および機能障害（SMQ）

機構は、以下のように考える。

本剤は経皮投与製剤であり、消化管への直接的な作用を有さないものの、臨床試験において本剤群のみで重篤な消化管障害の発現が認められていること、本剤3枚投与時の全身曝露はボルタレン錠の1日最大用量(100mg)を反復投与したときと同程度であると推察されていること(4.R項参照)等を踏まえると、本剤は既承認の本薬経口剤と同程度の消化管障害のリスクを有する可能性があると考えられることから、本剤の使用にあたっては、既承認の本薬経口剤と同様に、添付文書等において消化管障害の発現リスクに関する注意喚起を行うとともに、引き続き消化管障害の発現状況を注視していくことが適切である。また添付文書において、本剤3枚投与時の全身曝露量が既承認の本薬経口剤の1日最大投与量投与時と同程度に達する旨とともに、本剤は3枚を超えて投与しないよう注意喚起することが適切である。

7.R.3.3 腎障害

申請者は、腎障害に関する有害事象について、以下のように説明している。

JP-03試験、JP-06試験及びJP-04試験において認められた腎障害に関連する有害事象の発現状況は、表36のとおりであった。重篤な有害事象はJP-03試験の二重盲検期本剤群1例(急性腎障害)、JP-04試験1例(血中クレアチニン増加)に認められ、JP-04試験で認められた血中クレアチニン増加を除き、本剤との因果関係は否定された。また、腎障害の副作用は、本剤の3試験併合データにおいて2.6%(17/659例)、申請者が製造販売承認を取得しているナボールSRカプセルの承認時までの調査において0.45%(5/1,121例)及び承認後の使用成績調査において0.07%(3/4,301例)に認められた。本剤投与例における腎障害の発現率は、既承認のナボールSRカプセルと比較して高い傾向が示唆されたが、がん疼痛患者を対象とする本剤の臨床試験とナボールSRカプセルでは対象疾患が異なること及びがん治療に伴う検査の頻度や併用薬等が異なることが要因のひとつと考えられる。

本剤において認められた有害事象の多くは軽度から中等度であったが、本剤群で重篤な事象の発現が報告されていること等を踏まえ、既承認の本薬経口剤と同様に、添付文書等において腎障害の発現リスクに関する注意喚起を行う予定である。

表36 腎機能障害の発現状況 (JP-03試験、JP-06試験及びJP-04試験、安全性解析対象集団)

	JP-03試験			JP-06試験			JP-04試験
	用量調節期	二重盲検期		用量調節期	二重盲検期		
	本剤投与例 (211例)	本剤群 (77例)	プラセボ群 (79例)	本剤投与例 (339例)	本剤群 (120例)	プラセボ群 (118例)	
腎障害 ^{a)}	7 (3.3)	7 (9.1)	1 (1.3)	25 (7.4)	8 (6.7)	5 (4.2)	10 (9.2)
血中尿素増加	3 (1.4)	2 (2.6)	0	10 (2.9)	0	0	2 (1.8)
尿中蛋白陽性	2 (0.9)	4 (5.2)	0	9 (2.7)	5 (4.2)	4 (3.4)	2 (1.8)
血中クレアチニン増加	2 (0.9)	2 (2.6)	1 (1.3)	7 (2.1)	4 (3.3)	0	3 (2.8)
低アルブミン血症	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
尿中白血球陽性	0	1 (1.3)	0	0	0	0	2 (1.8)
急性腎障害	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0
血中カリウム増加	0	0	0	4 (1.2)	0	1 (0.8)	2 (1.8)
糸球体濾過率減少	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0
高カリウム血症	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)
低カルシウム血症	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)

例数 (%)

a) 急性腎不全 (SMQ)、慢性腎臓病 (SMQ)

機構は、以下のように考える。

臨床試験において、本剤群における腎障害の発現割合はプラセボ群を上回る傾向が認められ、本剤群のみで重篤な事象の発現が認められていること、また本剤3枚投与時の全身曝露はボルタレン錠の1日

最大用量（100 mg）を反復投与したときと同程度であると推察されていること（4.R 項参照）、既承認の本薬経口剤投与時には腎障害の発現が報告されていること等を踏まえると、本剤投与時には腎障害の発現に注意する必要がある、本剤の使用にあたっては、既承認の本薬経口剤と同様に、添付文書等において腎障害の発現リスクに関する注意喚起を行うとともに、引き続き腎障害の発現状況を注視していくことが適切である。

7.R.3.4 肝障害

申請者は、肝障害に関する有害事象について、以下のように説明している。

JP-03 試験、JP-06 試験及び JP-04 試験において認められた肝障害に関連する有害事象の発現状況は、表 37 のとおりであった。重篤な有害事象は JP-03 試験の用量調節期 1 例（アンモニア増加）、JP-06 試験の用量調節期 2 例（肝性脳症、胆汁うっ滞性黄疸各 1 例）及び JP-04 試験 1 例（肝細胞癌）に認められ、JP-03 試験で認められたアンモニア増加を除き、本剤との因果関係は否定された。また、肝障害の副作用は、本剤の 3 試験併合データにおいて 2.6%（17/659 例）、申請者が製造販売承認を取得しているナポール SR カプセルの承認時までの調査において 0.71%（8/1121 例）及び承認後の使用成績調査において 0.07%（3/4301 例）に認められた。本剤投与例における肝障害の発現率は、既承認のナポール SR カプセルと比較して高い傾向が示唆されたが、がん疼痛患者を対象とする本剤の臨床試験とナポール SR カプセルでは対象疾患が異なること及びがん治療に伴う検査の頻度や併用薬等が異なることが要因のひとつと考えられる。

本剤において認められた有害事象の多くは軽度から中等度であったが、本剤群において重篤な事象の発現も報告されていること等を踏まえ、既承認の本薬経口剤と同様に、添付文書等において肝障害の発現リスクに関する注意喚起を行う予定である。

表 37 肝障害の発現状況（JP-03 試験、JP-06 試験及び JP-04 試験、安全性解析対象集団）

	JP-03 試験			JP-06 試験			JP-04 試験 本剤投与例 (109 例)
	用量調節期	二重盲検期		用量調節期	二重盲検期		
	本剤投与例 (211 例)	本剤群 (77 例)	プラセボ群 (79 例)	本剤投与例 (339 例)	本剤群 (120 例)	プラセボ群 (118 例)	
肝障害 ^{a)}	13 (6.2)	8 (10.4)	4 (5.1)	42 (12.4)	12 (10.0)	9 (7.6)	21 (19.3)
ALT 増加	8 (3.8)	3 (3.9)	2 (2.5)	17 (5.6)	6 (5.0)	2 (1.7)	7 (6.4)
AST 増加	5 (2.4)	2 (2.6)	1 (1.3)	19 (5.6)	5 (4.2)	3 (2.5)	10 (9.2)
血中 ALP 増加	4 (1.9)	1 (1.3)	1 (1.3)	11 (3.2)	5 (4.2)	1 (0.8)	11 (10.1)
GGT 増加	4 (1.9)	0	1 (1.3)	12 (3.5)	3 (2.5)	3 (2.5)	10 (9.2)
血中ビリルビン増加	2 (0.9)	1 (1.3)	0	3 (0.9)	2 (1.7)	1 (0.8)	2 (1.8)
抱合ビリルビン増加	1 (0.5)	3 (3.9)	1 (1.3)	10 (2.9)	2 (1.7)	2 (1.7)	2 (1.8)
アンモニア増加	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)	0	0	0
腹水	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)	0	0	0
肝機能異常	0	0	0	4 (1.2)	0	1 (0.8)	0
胆汁うっ滞性黄疸	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0
国際標準比増加	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0

例数 (%)

a) 薬剤に関連する肝障害一包括的検索 (SMQ)

機構は、以下のように考える。

臨床試験において、本剤群における肝障害の発現割合はプラセボ群を上回る傾向が認められ、本剤群のみで重篤な事象の発現が認められていること、本剤 3 枚投与時の全身曝露はボルタレン錠の 1 日最大用量（100 mg）を反復投与したときと同程度であると推察されていること（4.R 項参照）、既承認の本薬経口剤投与時には肝障害の発現が報告されていること等を踏まえると、本剤投与時には肝障害の発現に

注意する必要がある、本剤の使用にあたっては、既承認の本薬経口剤と同様に、添付文書等において肝障害の発現リスクに関する注意喚起を行うとともに、引き続き肝障害の発現状況を注視していくことが適切である。

7.R.3.5 心臓血管系障害

申請者は、本剤の心臓血管系障害について、以下のように説明している。

JP-03 試験、JP-06 試験及び JP-04 試験において認められた心臓血管系障害に関連する有害事象の発現状況は、表 38 のとおりであった。重篤な有害事象は、JP-03 試験の用量調節期 1 例（うっ血性心不全）のみに認められ、本剤との因果関係は否定されなかった。また、心臓血管系障害の副作用は、本剤の 3 試験併合データにおいて 1.2%（8/659 例）、申請者が製造販売承認を取得しているナポール SR カプセルの承認時までの調査においては認められず、承認後の使用成績調査において 0.02%（1/4301 例）に認められた。本剤投与例における心臓血管系障害の発現率は、既承認のナポール SR カプセルと比較して高い傾向が示唆されたが、がん疼痛患者を対象とする本剤の臨床試験とナポール SR カプセルでは対象疾患が異なること及びがん治療に伴う検査の頻度や併用薬等が異なることが要因のひとつと考えられる。

本剤において認められた有害事象の多くは軽度から中等度であったが、本剤群において重篤な事象の発現も報告されていること等を踏まえ、既承認の本薬経口剤と同様に、添付文書等において心臓血管系障害の発現リスクに関する注意喚起を行う予定である。

表 38 心臓血管系障害の発現状況（JP-03 試験、JP-06 試験及び JP-04 試験、安全性解析対象集団）

	JP-03 試験			JP-06 試験			JP-04 試験 本剤投与例 (109 例)
	用量調節期	二重盲検期		用量調節期	二重盲検期		
	本剤投与例 (211 例)	本剤群 (77 例)	プラセボ群 (79 例)	本剤投与例 (339 例)	本剤群 (120 例)	プラセボ群 (118 例)	
心臓血管系障害 ^{a)}	6 (2.8)	1 (1.3)	1 (1.3)	16 (4.7)	5 (4.2)	3 (2.5)	7 (6.4)
血中 CPK 増加	4 (1.9)	0	1 (1.3)	5 (1.5)	3 (2.5)	0	3 (2.8)
末梢性浮腫	1 (0.5)	1 (1.3)	0	8 (2.4)	1 (0.8)	2 (1.7)	3 (2.8)
うっ血性心不全	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
心拍数増加	0	0	0	4 (1.2)	0	0	0
心電図 QT 延長	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.8)	0	0
心電図異常 T 波	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0
ストレス心筋症	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0
期外収縮	0	0	0	0	0	1 (0.8)	0
動悸	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)
浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)

例数 (%)

a) 心不全 (SMQ)、虚血性心疾患 (SMQ)、不整脈に関連する臨床検査、徴候および症状 (SMQ)、不整脈用語（徐脈性不整脈および頻脈性不整脈を含む） (SMQ)

機構は、以下のように考える。

臨床試験において、本剤群で QT 延長を含めた心臓血管系障害が認められ、本剤群のみで因果関係の否定できない重篤な有害事象の発現も認められている。本剤 3 枚投与時の全身曝露はボルタレン錠の 1 日最大用量（100 mg）を反復投与したときと同程度であると推察されていること（4.R 項参照）、既承認の本薬経口剤投与時には心臓血管系障害の発現が報告されていること等も踏まえると、本剤投与時には心臓血管系障害の発現に注意する必要がある、本剤の使用にあたっては、既承認の本薬経口剤と同様に、添付文書等において心臓血管系障害の発現リスクに関する注意喚起を行うとともに、引き続き心臓血管系障害の発現状況を注視していくことが適切である。

7.R.3.6 貼付部位反応

申請者は、本剤の貼付部位反応について、以下のように説明している。

JP-03 試験、JP-06 試験及び JP-04 試験は、皮膚 6 カ所に交互に反復投与したミニブタを用いた 39 週間反復経皮投与皮膚刺激性試験成績を踏まえて、同一部位に連続して治験薬を貼付しないよう規定して実施した。JP-03 試験、JP-06 試験及び JP-04 試験において認められた貼付部位反応は、表 39 のとおりであった。本剤群における貼付部位反応の発現割合はプラセボ群を上回る傾向は認められず、認められたすべての事象は軽度であり、治験薬との因果関係は否定されなかった。JP-06 試験の用量調節期の 2 例（適用部位そう痒感／適用部位紅斑 2 例）が投与中止に至ったが、その他の患者では投与継続が可能であり、休薬例は認められなかった。以上より、本剤貼付箇所を投与毎に変更すること及び皮膚症状が発現した場合には症状に応じて休薬・投与中止等の適切な処置を行うことを添付文書等で注意喚起することにより、当該事象は管理可能と考える。また、がん疼痛患者においては、副作用として皮膚炎の発現が報告されている放射線治療との併用も想定されることから、本剤は放射線照射部位を避けて貼付するよう添付文書等において注意喚起を行う予定である。

表 39 貼付部位の有害事象の発現状況（JP-03 試験、JP-06 試験及び JP-04 試験、安全性解析対象集団）

	JP-03 試験			JP-06 試験			JP-04 試験
	用量調節期	二重盲検期		用量調節期	二重盲検期		
	本剤投与例 (211 例)	本剤群 (77 例)	プラセボ群 (79 例)	本剤投与例 (339 例)	本剤群 (120 例)	プラセボ群 (118 例)	
貼付部位の有害事象	13 (6.2)	3 (3.9)	16 (20.3)	26 (7.7)	8 (6.7)	11 (9.3)	6 (5.5)
適用部位そう痒感	10 (4.7)	3 (3.9)	14 (17.7)	13 (3.8)	3 (2.5)	7 (5.9)	5 (4.6)
適用部位紅斑	5 (2.4)	1 (1.3)	8 (10.1)	17 (5.0)	5 (4.2)	5 (4.2)	3 (2.8)
適用部位発疹	1 (0.5)	0	0	1 (0.3)	1 (0.8)	1 (0.8)	0
適用部位皮膚炎	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
適用部位刺激感	1 (0.5)	0	0	0	0	0	0
適用部位湿疹	0	0	1 (1.3)	1 (0.3)	0	0	0
適用部位皮膚剥脱	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0
適用部位異常感覚	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0

例数 (%)

機構は、以下のように考える。

非臨床試験において、正常皮膚に比べ損傷皮膚での曝露量が高くなる傾向が認められていること、臨床試験において、貼付部位反応の発現が認められていること等を踏まえると、臨床試験と同様に、投与毎に貼付箇所を変更すること、皮膚症状が認められた場合には症状に応じて休薬や投与中止を含めた適切な処置を行うこと、放射線照射部位を避けて貼付することを添付文書等で注意喚起するとともに、引き続き貼付部位反応の発現状況を注視していくことが適切である。

7.R.3.7 高齢者における安全性について

申請者は、高齢者における本剤の安全性について、以下のように説明している。

JP-03 試験、JP-06 試験及び JP-04 試験における、年齢区分別の有害事象の概略は表 40 のとおりであり、いずれの試験においても、年齢区分別の有害事象等の発現状況に明らかな違いは認められなかった。以上より、本剤を高齢者に投与する際に考慮すべき追加の安全性の懸念はないと考える。

表 40 年齢区分別の有害事象等の発現状況 (JP-03 試験、JP-06 試験及び JP-04 試験)

事象	年齢区分	JP-03 試験			JP-06 試験			JP-04 試験 本剤投与例 (109 例)
		用量調節期	二重盲検期		用量調節期	二重盲検期		
		本剤投与例 (211 例)	本剤群 (77 例)	プラセボ群 (79 例)	本剤投与例 (339 例)	本剤群 (120 例)	プラセボ群 (118 例)	
有害事象	65 歳未満	51.7 (31/60)	63.0 (17/27)	55.0 (11/20)	71.7 (86/120)	59.5 (25/42)	56.0 (28/50)	80.5 (33/41)
	65 歳以上 75 歳未満	60.0 (48/80)	52.2 (12/23)	52.9 (18/34)	70.6 (89/126)	66.7 (30/45)	65.1 (28/43)	78.9 (30/38)
	75 歳以上	32.4 (23/71)	59.3 (16/27)	52.0 (13/25)	55.9 (52/93)	54.5 (18/33)	60.0 (15/25)	73.3 (22/30)
重篤な有害事象	65 歳未満	3.3 (2/60)	11.1 (3/27)	0	5.8 (7/120)	7.1 (3/42)	0	39.0 (16/41)
	65 歳以上 75 歳未満	6.3 (5/80)	4.3 (1/23)	2.9 (1/34)	9.5 (12/126)	6.7 (3/45)	0	23.7 (9/38)
	75 歳以上	2.8 (2/71)	14.8 (4/27)	0	7.5 (7/93)	6.1 (2/33)	8.0 (2/25)	30.0 (9/30)
死亡	65 歳未満	0	0	0	0	2.4 (1/42)	0	0
	65 歳以上 75 歳未満	1.3 (1/80)	0	0	0	0	0	0
	75 歳以上	0	0	0	1.1 (1/93)	0	0	3.3 (1/30)
中止に至った有害事象	65 歳未満	1.7 (1/60)	3.7 (1/27)	5.0 (1/20)	5.8 (7/120)	7.1 (3/42)	2.0 (1/50)	14.6 (6/41)
	65 歳以上 75 歳未満	5.0 (4/80)	0	2.9 (1/34)	7.9 (10/126)	4.4 (2/45)	2.3 (1/43)	5.3 (2/38)
	75 歳以上	2.8 (2/71)	3.7 (1/27)	4.0 (1/25)	5.4 (5/93)	6.1 (2/33)	4.0 (1/25)	16.7 (5/30)
副作用	65 歳未満	13.3 (8/60)	14.8 (4/27)	25.0 (5/20)	23.3 (28/120)	9.5 (4/42)	18.0 (9/50)	22.0 (9/41)
	65 歳以上 75 歳未満	18.8 (15/80)	4.3 (1/23)	26.5 (9/34)	27.8 (35/126)	22.2 (10/45)	23.3 (10/43)	21.1 (8/38)
	75 歳以上	7.0 (5/71)	14.8 (4/27)	28.0 (7/25)	9.7 (9/93)	3.0 (1/33)	8.0 (2/25)	16.7 (5/30)

% (例数)

機構は、以下のように考える。

臨床試験において、高齢者に対する本剤の安全性について特段の懸念は認められていないが、高齢者では生理機能の低下等により本剤の全身曝露に影響を及ぼす可能性も否定できないことから、心血管系事象等の高齢者で重篤な転帰に繋がる可能性の高い事象については、引き続きその発現状況を注視していくことが適切である。

以上の 7.R.3.1～7.R.3.7 における検討より、機構は、本剤の安全性について以下のように考える。

提出された臨床試験成績を踏まえると、がん疼痛患者における本剤投与について、安全性上の重大な懸念は示唆されておらず、認められた有害事象は管理可能と考える。しかしながら、臨床試験において消化管障害等の重篤な有害事象も認められていること等から、製造販売後の調査等において本剤の安全性情報を引き続き収集し、得られた情報を医療現場に適宜情報提供する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、がん疼痛の治療において想定される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。

2018 年に改訂されたがん疼痛治療に関する WHO ガイドラインにおいて、がん疼痛の治療目標は、患者にとって許容可能な生活の質を維持できるレベルまで痛みを軽減することとされている。がん疼痛の治療開始にあたっては、病歴、身体診察、心理的状況の評価、痛みの重症度評価等を含めて患者を十分に評価した上で、患者の臨床的疼痛評価や痛みの強さに応じて、NSAIDs、アセトアミノフェン又はオピオイド鎮痛薬を、それぞれ単独又は併用で投与することが推奨されている (WHO ガイドライン 2018: p25-9)。また国内ガイドラインでも同様に、がん疼痛の薬物治療は患者の疼痛強度に応じて選択することとされ、軽度な痛みに対しては NSAIDs 又はアセトアミノフェンを使用すること、また中等度以上の

痛みに対してはオピオイド鎮痛薬を薬物治療の中心とし、患者の疼痛強度に応じてオピオイド鎮痛薬と NSAIDs、アセトアミノフェンや鎮痛補助薬等を併用使用することとされている（国内ガイドライン 2020）。なお、NSAIDs とオピオイド鎮痛薬との併用では、オピオイド鎮痛薬を単独投与するよりも鎮痛効果が強く、オピオイド鎮痛薬使用量が少なかったとの報告もあり（国内ガイドライン 2020）、作用機序の異なるオピオイド鎮痛薬と非オピオイド鎮痛薬との併用は、相加又は相乗的な鎮痛効果も期待される。

がん疼痛に対する薬物治療体系を踏まえ、JP-06 試験において非オピオイド鎮痛薬の投与が必要ながん疼痛患者に対する本剤の有効性が検証され（7.2.1 項参照）、JP-04 試験においてオピオイド鎮痛薬の併用有無によらず本剤の有効性は示唆され（7.R.2 項参照）、また安全性プロファイルは許容可能であった（7.R.3 項参照）。

またがん疼痛患者においては原疾患又は原疾患に対する治療に随伴する悪心・嘔吐、嚥下困難、消化管閉塞等の症状により、経口剤による治療が困難になる場合が報告されているが（WHO ガイドライン 2018）、がん疼痛に対して本邦で承認されている非オピオイド鎮痛薬は、経口剤及び注射剤に限られている。経口投与摂取困難な患者に対しても使用可能で、侵襲性のないがん疼痛患者に対する新たな治療の選択肢として本剤は有用であり、また本剤の用法は 1 日 1 回投与であることから、服薬遵守率の向上が期待される。

以上より、本剤は本邦でがん疼痛に対して使用されている既承認の NSAIDs 又はアセトアミノフェンと同様に、患者の状態に応じて単剤又はオピオイド鎮痛薬等との併用で使用される薬剤として、がん疼痛に対する新たな治療選択肢の一つになるものと想定される。

機構は、以下のように考える。

現在までに得られている本剤の有効性及び安全性プロファイルを踏まえると、本剤は既存の非オピオイド鎮痛薬と同様に、がん疼痛治療に対する新たな治療選択肢の一つとして、患者の状態に応じて単剤又はオピオイド鎮痛薬等との併用で使用されるものと想定される。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.5 効能・効果について

機構は、提出された資料、7.R.2、7.R.3 及び 7.R.4 の項における検討を踏まえ、本剤の効能・効果を、「各種がんにおける鎮痛」と記載整備し、設定することは可能と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.6 用法・用量について

機構は、提出された資料、7.R.1、7.R.2 及び 7.R.3 の項における検討を踏まえ、本剤のがん疼痛に対する用法・用量を申請のとおり、投与開始時は 1 日 1 回 2 枚を貼付することとし、患者の症状や状態に応じて 1 回当たりの貼付枚数を 3 枚へ増量可能とすることは可能と考える。ただし、臨床試験で規定されていた貼付部位（胸部、腹部、上腕部、背部、腰部、大腿部）以外への貼付経験は限られていることから、本剤の投与方法として、胸部、腹部、上腕部、背部、腰部、大腿部のいずれかに投与毎に部位を変えながら貼付することが適切と判断した。なお、本剤 3 枚を反復貼付したときの全身曝露量はボルタレ

ン錠の1日最大用量(100 mg)を反復投与したときの全身曝露量と同程度になると推察されることから(4.R 項参照)、本剤の使用にあたっては、1回当たりの最大貼付枚数及び他の全身投与型のNSAIDs製剤との併用等に係る適正使用が遵守されるよう、医療関係者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。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.7 製造販売後の安全対策及び検討事項について

申請者は、以下のとおり説明している。

本剤3枚貼付時の本薬全身曝露量は、ボルタレン錠の1日最大用量(100 mg)を反復投与したときと同程度になるよう製剤設計されていることから(4.R 項参照)、本剤投与時には既承認の本薬経口剤と同様に消化管障害、心血管系障害等の発現リスクがあり、また、誤って本剤の貼付枚数上限を超えた貼付や、全身作用を目的としたNSAIDs製剤との併用使用等がなされた場合には、安全性上の問題につながる可能性があると考え。したがって、消化性潰瘍のある患者に対する使用は禁忌とする等、既承認の本薬経口剤において実施している現行の安全対策を本剤においても実施する予定である。また、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理解され、1回貼付枚数及び全身投与型NSAIDs製剤との併用等に係る適正使用が遵守されるよう、添付文書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、製造販売後の使用実態下において、消化管障害の発現状況等について確認することを目的とした製造販売後の調査を実施することを予定している。

機構は、以下のよう考える。

7.R.3及び7.R.4の項における検討のとおり、現時点において、がん疼痛患者に対する本剤投与時に安全性上の重大な懸念は示唆されておらず、がん疼痛患者における本剤の安全性は許容可能である。本剤3枚貼付時の全身曝露量はボルタレン錠の1日最大用量(100 mg)を反復投与したときと同程度になると推察されていることから、本剤は既承認の本薬経口剤と同程度の安全性リスクを有する可能性があり、既承認の本薬経口剤の使用時と同様の安全対策を実施することが適切である。本剤は全身吸収型の製剤であり、貼付枚数上限を超えての貼付や経口NSAIDs製剤との併用等、不適切な使用が行われないう、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。加えて、本剤は嚥下機能が一般に低下する高齢者で多く投与される可能性や、日常診療では臨床試験より状態の悪い患者に対しても本剤が使用される可能性もあることから、製造販売後の調査等において、使用実態下における本剤の安全性及び有効性について更に検討することが適切である。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

8. 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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-2、CTD 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。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。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目のがん疼痛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。本剤はがん疼痛治療に対する全身投与型の NSAIDs 貼付剤として新たな治療選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え。また製造販売後の調査等において、日本人がん疼痛患者における使用実態下での本剤の安全性等について、さら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、本品目を承認して差し支えないと考える。

10. その他

臨床試験における評価項目の定義は、以下のとおりである。

項目	定義
VAS	患者自身の痛みの程度の評価。評価部位（疼痛部位が複数ある場合はより痛みの強い部位、治験期間中は変更しない）における 1 日を振り返ったときの平均的な痛みを、0 mm（全く痛みはない）～100 mm（これ以上の痛みは考えられない、又は想像できる最高の痛み）の間で評価。
患者の疼痛改善度	治験責任医師又は治験分担医師による患者の疼痛改善度の評価。1 日の痛みを振り返り、投与前と比較したときの痛みの改善度を問診し、「完全改善」「著明改善」「中等度改善」「軽度改善」「不変」「悪化」の 6 段階で評価。
痛みの強度尺度	治験責任医師又は治験分担医師による患者の痛みの評価。1 日の評価部位における痛みの強さを問診し、「なし」「軽度」「中等度」「高度」の 4 段階で評価。
睡眠の質	治験責任医師又は治験分担医師による患者の睡眠の質の評価。1 日の睡眠の質を問診し、「よく眠れる」「まあまあ眠れる」「あまり眠れない」「全くまったく眠れない」の 4 段階で評価。
患者満足度	治験責任医師又は治験分担医師による患者の満足度の評価。JP-03 試験及び JP-04 試験では 1 日の治療、JP-06 試験では 1 週間の治療を振り返り、患者満足度を問診し、「すごく満足」「満足」「満足・不満のどちらでもない」「不満」「すごく不満」の 5 段階で評価。
医師満足度	治験責任医師又は治験分担医師による疼痛治療の満足度の評価。JP-03 試験及び JP-04 試験では前回来院日から、JP-06 試験では 1 週間の治療を振り返り、総合的に「すごく満足」「満足」「満足・不満のどちらでもない」「不満」「すごく不満」の 5 段階で評価。

以上

審査報告 (2)

令和3年2月2日

申請品目

[販売名] ジクトルテープ 75 mg
[一般名] ジクロフェナクナトリウム
[申請者] 久光製薬株式会社
[申請年月日] 令和2年2月27日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の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日付け 20達第8号)の規定により、指名した。

1.1 有効性、効能・効果、用法・用量及び臨床的位置付けについて

専門協議において、審査報告(1)に記載した本剤の有効性、効能・効果、用法・用量及び臨床的位置付けに関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.2 安全性、製造販売後の検討事項及び医薬品リスク管理計画(案)について

専門協議において、審査報告(1)に記載した本剤の安全性、製造販売後の安全対策及び検討事項に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、以下の意見が出された。

- 臨床現場でNSAIDs経口剤投与時に高頻度で認められる胃粘膜障害等、消化管障害の発現状況を含めた使用実態下における本剤投与時の安全性及び有効性について、製造販売後の調査においてさらに検討することが適切である。

機構は、審査報告(1)の「7.R.7 製造販売後の安全対策及び検討事項について」の項における検討及び専門協議での議論等を踏まえ、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41に示す安全性検討事項を設定すること、表42に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断し、これらの事項を検討可能な製造販売後の調査等の実施を申請者に指示した。

表 41 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"> ・消化管障害 ・肝機能障害 ・腎機能障害 ・アスピリン喘息 ・動脈管収縮等の胎児への有害作用 ・ショック、アナフィラキシー ・再生不良性貧血、溶血性貧血、無顆粒球症、血小板減少症 	<ul style="list-style-type: none"> ・中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、紅皮症（剥脱性皮膚炎） ・間質性肺炎 ・心血管系血栓塞栓性事象 ・無菌性髄膜炎 ・急性脳症 ・横紋筋融解症 	なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 42 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、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・一般使用成績調査	該当なし	・製品（アルミ内袋、ライナー）への適正使用に関する記載

申請者は、以下のとおり説明した。

表 43 のとおり、がん疼痛患者を対象に、観察期間を 12 週間、目標例数を 354 例とする一般使用成績調査を実施し、消化管障害を安全性検討事項として、本剤の安全性及び有効性について検討する。

表 43 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確認
調査方法	中央登録方式
対象患者	がん疼痛患者
観察期間	12 週間
予定症例数	354 例（安全性解析対象として）
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性検討事項：消化管障害 ・患者背景（年齢、性別、体重、一般状態〔Performance State〕、がんの進行期分類〔ステージ〕、原疾患〔がん種〕、がん以外の合併症・既往歴、がん疼痛に対する前治療歴等） ・本薬の投与状況 ・併用薬剤・療法 ・有害事象 ・有効性

機構は、これらの対応を了承し、収集された情報については、医療関係者等に対して適切かつ速やかに情報提供する必要があると考える。

2. 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、承認申請された効能・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。なお、本申請は新効能・新剤形医薬品としての申請であることから再審査期間は 4 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体は劇薬に該当し、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

疼痛を伴う各種癌がんにおける鎮痛

(申請時より下線部追加、取消線部削除)

[用法・用量]

通常、成人に対し、1日1回、2枚（ジクロフェナクナトリウムとして150 mg）を胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は~~大腿部等~~に貼付し、1日（約24時間）毎に貼り替える。なお、症状や状態により適宜増減する。~~ただし、1日3枚（ジクロフェナクナトリウムとして225 mg）を超えないこととするに増量できる。~~

（申請時より下線部追加、取消線部削除）

[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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanin aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration vs. time curve	血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC _{0-t}	Area under the concentration vs. time curve from time 0 to t hours	0時間からt時間までの濃度時間曲線下面積
AUC _{inf}	Area under the concentration vs. time curve from time 0 extrapolated to infinite time	0時間から無限時間までの濃度時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
CI	Confidence interval	信頼区間
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
C _{max}	Maximum observed concentration	最高血中薬物濃度
CPK	Creatine phosphor kinase	クレアチンホスホキナーゼ
CYP	Cytochrome P-450	チトクロム P450
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
eCLcr	Estimate creatinine clearance	推定クレアチニンクリアランス
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GGT	Gamma-glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HEK	Human embryonic kidney	ヒト胎児腎
hERG	Human ether-à-go-go related gene	ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
JP-XX 試験	—	HP-3150-JP-XX 試験
K _i	Inhibition constant	阻害定数
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析
MDCK- II 細胞	Madin-Darby canine kidney cell	イヌ腎臓尿細管上皮細胞由来細胞
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集
MF	Master file	原薬等登録原簿
MRP	multi-drug resistance protein	多剤耐性蛋白質
NSAIDs	Non-steroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
3'-OH DF	3'-hydroxydiclofenac	3'位水酸化ジクロフェナク
3'-OH-4'-methoxy-DF	3'-hydroxy-4'-methoxydiclofenac	3'位水酸化、4'位 O メチル化ジクロフェナク
4'-OH DF	4'-hydroxydiclofenac	4'位水酸化ジクロフェナク
4',5-OH DF	4',5-hydroxydiclofenac	4'位、5位水酸化ジクロフェナク
5-OH DF	5-hydroxydiclofenac	5位水酸化ジクロフェナク
P-gp	P-glycoprotein	P糖タンパク質
QOL	Quality of life	生活の質

略語	英語	日本語
QTc	corrected QT interval	補正 QT 間隔
RH	Relative humidity	相対湿度
SD	Sprague Dawley	—
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
t _{1/2}	Half-life	半減期
TEA	tetraethylammonium	テトラエチルアンモニウム
t _{max}	Time to C _{max}	最高血中濃度到達時間
T/P	Tissue plasma ratio	血漿中放射能濃度に対する組織中放射能濃度の比
UGT	UDP-glucuronosyltransferase	UDP-グルクロン酸転移酵素
UV-A	Ultraviolet A	A 領域の紫外線 (320~400 nm)
UV-B	Ultraviolet B	B 領域の紫外線 (290~320 nm)
VAS	Visual analog scale	視覚アナログスケール
V/F	Apparent volume of distribution of the drug	見かけの分布容積
WHO ガイドライン 2018	—	WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. 2018
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内ガイドライン 20XX	—	がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 20XX 年版
ボルタレン錠	—	ボルタレン錠 25 mg
本剤	—	ジクトルテープ 75 mg
本薬	—	ジクロフェナクナトリウム