

審査報告書

令和4年5月11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3年8月20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、(6)新用量医薬品
[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、本品目の腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱鞘炎における鎮痛・消炎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。

[効能又は効果]

- 各種がんにおける鎮痛
- 腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱鞘炎における鎮痛・消炎

(下線部追加)

[用法及び用量]

<各種がんにおける鎮痛>

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。

<腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱鞘炎における鎮痛・消炎>

通常、成人に対し、1日1回、1枚（ジクロフェナクナトリウムとして75mg）又は2枚（ジクロフェナクナトリウムとして150mg）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。

（下線部追加）

[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4年4月19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3年8月20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]

 各種がんにおける鎮痛 腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱鞘炎における鎮痛・消炎

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]

<各種がんにおける鎮痛>

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。

<腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱鞘炎における鎮痛・消炎>

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。

(下線部追加)

[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	2
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	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
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	4
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	6
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	25
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	25
10. その他	26

[略語等一覧]

別記のとおり。

周囲に炎症を惹起させた雄性LEWラットに対して、本剤1 cm²（本薬として1.1 mg /個体）を背部に、又はケトプロフェン製剤1 cm²（ケトプロフェンとして0.3 mg/個体）を右後肢に1日1回14日間反復経皮投与又は擬似操作¹⁾し、投与3、7、10及び14日後における足容積を測定した結果、擬似操作群と比較して、本剤群では投与3日後以降、ケトプロフェン製剤群では投与14日後に浮腫率²⁾の低下がそれぞれ認められた。

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、本剤の腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱鞘炎における鎮痛・消炎に対する効果は期待し得ると判断した。

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

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

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）並びに本剤に含まれる添加剤である DMSO の安全性については初回承認申請時に評価済みである。申請効能・効果は、既承認の効能・効果よりも長期間の使用が想定されることから、本申請に際し本薬及び DMSO を用いたがん原性試験が実施され、試験成績が新たに提出された。

5.1 がん原性試験

発がんイニシエーション剤として DMBA を用いたマウス中期皮膚発がん性試験が実施され、本薬 5.0 (w/v)%群において皮膚発がん性は認められなかった（表 1）。本薬 1.25 及び 5.0 (w/v)%群の投与部位に、溶媒群では認められていない表皮及び皮脂腺過形成が観察されたが、試験実施施設の背景値範囲内であること及び発生頻度に統計学的有意差が認められないことから、本薬投与との関連性は低いと判断されている。また、本薬投与群において死亡例が認められ、主な所見として小腸又は大腸の拡張及び穿孔等が認められたが、投与部位の閉塞処置では防げなかった被験物質の経口摂取によって生じた本薬のプロスタグランジン合成阻害に関連した変化と判断されている。

表1 中期皮膚発がん性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	主な病変	用量 匹	本薬 (w/v)%				発がん性	添付資料 CTD
						0 ^{a)}	1.25	2.5	5.0		
中期皮膚 発がん性 試験	雌 マウス (ICR)	経皮	19週 (1回/日)	増殖性病変						なし	4.2.3.4.2-2
				表皮過形成	0	1	0	0			
				皮脂腺過形成	0	1	0	1			
				その他所見							
				死亡例 ^{b)} ≥1.25: 自発運動低下、低体温、胃及び小腸拡張、大腸穿孔、 投与部位皮膚擦過傷 5.0: 皮膚痂皮形成、胃及び小腸穿孔							
生存例 ≥1.25: 皮膚の創傷及び痂皮形成											

a) 溶媒: 95%エタノール

b) 本薬投与に関連する主な所見のみを記載

5.2 添加剤 DMSO の毒性試験

5.2.1 がん原性試験

本剤に含まれる添加剤である DMSO について、発がんイニシエーション剤として DMBA を用いたマウス中期皮膚発がん性試験が実施され、30.0 (v/v)%濃度において発がん性は認められなかった (表2)。DMSO 投与群において、溶媒群では認められない卵巣嚢胞が観察されたが、当該試験に用いた系統のマウスにおける背景値範囲内であることから、DMSO 投与との関連性は低いと判断されている。

表2 DMSO の中期皮膚発がん性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	主な病変	用量 匹	DMSO (v/v)%				発がん性	添付資料 CTD
						0 ^{a)}	7.5	15.0	30.0		
中期皮膚 発がん性 試験	雌 マウス (ICR)	経皮	19週 (1回/日)	腫瘍性及び増殖性病変						なし	4.2.3.7.7-2
				なし							
				その他所見							
				卵巣嚢胞 ^{b)}	0	4	7	3			

a) 溶媒: 95%エタノール

b) 片側及び両側の合算

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 がん原性について

機構は、本薬 5.0 (w/v)%又は DMSO 30.0 (v/v)%を経皮投与した場合、皮膚に対する発がん性の懸念は低いと考える。

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

血漿、筋肉及び靭帯中の本薬濃度は LC-MS/MS (定量下限: 血漿中 [0.4 ng/mL]、筋肉又は靭帯 [4 ng/g]) により測定された。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、測定値及び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。

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、日本人腰痛症患者を対象とした国内試験 (JP-LP05 試験 [CTD 5.3.3.2-1]、JP-LP02 試験 [CTD 5.3.5.2-1]) の成績が提出された。

6.2.1 患者における検討

6.2.1.1 腰痛症患者を対象とした単回投与試験（CTD 5.3.3.2-1：JP-LP05 試験〔20 年 月～20 年 月〕）

腰椎間板ヘルニア又は腰部脊柱管狭窄症に対する外科的手術を予定している日本人腰痛症患者（各群 8 例）に本剤 150 mg を患部³⁾若しくは上腕部に、若しくは本薬の局所作用型テープ剤 15 mg を患部に単回経皮投与、又は本薬の錠剤 25 mg を単回経口投与したときの筋肉、靭帯又は血漿中本薬濃度は表 3 のとおりであった。患部への本剤貼付時には、上腕部への本剤貼付時又は患部への本薬の局所作用型テープ剤貼付時と比べて筋肉や靭帯での組織内濃度が高値を示す傾向が示されたものの、貼付部位を腰部に限定せずに実施した LP03 試験⁴⁾において、腰痛症に対する有効性が検証されたこと（7.2.1 参照）を踏まえると、本剤の有効性の作用主体は循環血を介した全身性作用に起因するものと考えられ、貼付部位にかかわらず有効性は期待できる旨、申請者は説明している。

表 3 腰痛症患者における単回投与時の血漿中及び組織内の本薬濃度（筋肉及び靭帯：ng/g、血漿：ng/mL）

	例数	筋肉	靭帯	血漿
本剤 150 mg 患部経皮投与	8	9.52±8.29	15.6±24.1	40.9±24.4
本剤 150 mg 上腕部経皮投与	8	0.539±1.52	1.10±2.03	42.3±17.3
本薬の局所作用型テープ剤 15 mg 患部経皮投与	8	5.95±6.78	4.59±4.75	4.39±2.63
本薬の錠剤 25 mg 経口投与	8	20.9±16.6	8.40±4.89	212±97.6

平均値±標準偏差

組織採取は、本剤及び本薬の局所作用型テープ剤は投与約 14 時間後、本薬の錠剤は投与約 1 時間後に実施された。

6.2.1.2 腰痛症患者を対象とした長期投与試験（CTD 5.3.5.2-1：JP-LP02 試験〔20 年 月～20 年 月〕）

日本人腰痛症患者（135 例）に本剤 150 mg を 1 日 1 回反復経皮投与⁵⁾したときの血漿中本薬濃度推移は表 4 のとおりであり、経時的にわずかに血漿中濃度が低下する傾向が認められたものの、本剤投与後の疼痛 VAS 値は改善傾向を維持している（7.2.3 図 1 参照）ことから、有効性への影響は低い旨、申請者は説明している。

また、投与部位別の血漿中本薬濃度は表 5 のとおりであり、投与部位により大きな違いは認められなかった。

表 4 本剤反復投与時の血漿中本薬濃度推移（腰痛症患者）（ng/mL）

2 週	4 週	12 週	24 週
45.0±30.9 (135)	42.9±27.1 (133)	36.3±23.6 (128)	28.5±21.2 (122)

平均値±標準偏差（例数）

表 5 測定日前日の投与部位別血漿中本薬濃度（腰痛症患者）（ng/mL）

胸部	腹部	上腕部	背部	腰部	大腿部	その他 ^{a)}	2 部位
37.4±24.2 (64)	38.0±24.6 (96)	46.6±30.9 (82)	50.7±28.8 (59)	34.0±24.7 (119)	24.7±17.1 (61)	39.7±35.0 (26)	42.3±16.9 (11)

平均値±標準偏差（例数）

a) 肩、僧帽筋（首）、頸部、わき腹、ふくらはぎ、ひざ、ひざうら、すね、足首

³⁾ 1 枚は腰部の手術適用部位を中心に、もう 1 枚は腰部の別の部位に貼付することとされた。

⁴⁾ 二重盲検期において治験薬を腰部に貼付した日の割合（腰部に貼付した日数/治験薬投与日数）（%）は本剤 75 mg 群 26.9%（506/1,881 日）、本剤 150 mg 群 24.2%（455/1,882 日）、プラセボ群 24.2%（895/3,692 日）であった。

⁵⁾ 投与部位は、胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部等とされ、原則として前日とは異なる部位へ貼付することとし、同一部位への連続投与は不可とされた。

6.R 機構における審査の概略

機構は、申請者の説明を了承し、本剤の臨床使用において、臨床薬理の観点から新たな懸念は示されていないと判断した。

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 6 に示す試験成績が提出された。

表 6 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 【主要評価項目】
国内	JP-LP01	II	腰痛症	①153 ②149	① 本剤 75 mg から開始し、最大 225 mg ま で漸増可 ② プラセボ 1 日 1 回 4 週間投与	有効性 【最終評価時の 3 日間平均疼痛 VAS 値のベースラインからの変化量】 安全性
国内	JP-LP03	III	腰痛症	①136 ②135 ③267	① 本剤 75 mg ② 本剤 150 mg ③ プラセボ 1 日 1 回 2 週間投与	有効性 【投与 2 週時における 3 日間平均疼痛 VAS 値のベースラインからの変化量】 安全性
国内	JP-LP04	III	肩関節周囲炎 頸肩腕症候群 腱鞘炎	①78 ②77	① 本剤 150 mg ② プラセボ 1 日 1 回 2 週間投与	有効性 【投与 2 週時における 3 日間平均疼痛 VAS 値のベースラインからの変化量】 安全性
国内	JP-LP02	III	腰痛症	①136	① 本剤 150 mg 1 日 1 回 52 週間投与	安全性 有効性

7.1 第 II 相試験

7.1.1 腰痛症を対象とした国内第 II 相試験 (CTD 5.3.5.1-1: JP-LP01 試験 [以下、「LP01 試験」] [20 年 月 ~ 20 年 月])

日本人腰痛症患者 (目標例数: 二重盲検期 286 例 [各群 143 例]⁹⁾ 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並行群間比較試験が実施された。本試験の主な選択・除外基準は表 7 のとおりであった。

本試験は休薬期 (1 週間)、観察期 (単盲検: 1 週間) 及び二重盲検期 (4 週間) により構成され、観察期及び二重盲検期への移行基準は表 8 のとおりであった。

⁹⁾ 主要評価項目である最終評価時の 3 日間平均疼痛 VAS 値のベースラインからの変化量について、期待群間差を -10 mm、各投与群の標準偏差の想定値を 30 mm と仮定し、有意水準両側 5% の下、検出力を 80% 以上確保するために必要な例数として設定された。

表 7 主な選択・除外基準

<p><選択基準></p> <ol style="list-style-type: none"> ① 同意取得の3カ月以上前から腰痛症と臨床的に診断されている。ただし、内臓疾患、骨折、外傷、感染又は腫瘍に伴う腰痛は除く。 ② 同意取得の4週間以上前から腰痛症に対してNSAIDs又はアセトアミノフェンによる治療を継続しており、かつ同意取得前4週間以内に用法・用量を変更していない。 ③ 20歳以上。 <p><除外基準></p> <p>【同意取得時】</p> <ol style="list-style-type: none"> ① 休薬期開始時から二重盲検期終了時までには治験薬以外のNSAIDs又はアセトアミノフェンの投与が予定されている（ただし、評価に影響を及ぼさない腰部以外の局所治療目的のものは除く）。 ② 同意取得前4週間以内にオピオイド鎮痛薬や疼痛評価に影響を及ぼすと考えられる局所麻酔の投与、経皮的電気神経刺激療法、若しくはトリガーポイント注射を実施している又は二重盲検期終了時までには実施を予定している。 ③ 同意取得前3カ月以内に副腎皮質ステロイドを投与している又は二重盲検期終了時までには投与を予定している（ただし、評価に影響を及ぼさない腰部以外の局所治療目的のものは除く）。 ④ 同意取得前6カ月以内に疼痛評価に影響を及ぼすと考えられる手術、神経ブロック若しくは経皮的レーザー椎間板減圧術を施行した又は二重盲検期終了時までには施行を予定している。 ⑤ 対象疾患に対する手術を施行した又は二重盲検期終了時までには施行を予定している。 ⑥ 同意取得前4週間以内に次の薬剤/療法の用法・用量及び適用部位を変更した又は二重盲検期終了時までには変更を予定している：プレガバリン、鎮痛補助剤（抗不安薬、筋弛緩薬、抗うつ薬等）、対象疾患に対する理学療法（温熱療法、牽引療法、超音波療法、腰椎コルセット、運動療法等）又は対象疾患に対する代替療法（マッサージ、鍼灸又は整体等） ⑦ 腰痛症の原因疾患について、膝まで達する放散痛、痺れ又は麻痺を有する。 ⑧ 合併症に起因する痛みを有し、評価対象となる腰部の痛みを適切に評価できない。 <p>【休薬期開始時】</p> <ol style="list-style-type: none"> ⑨ 同意取得時から休薬期開始時までにはNSAIDs又はアセトアミノフェンの用法・用量を変更した。 ⑩ 休薬期開始時の疼痛VAS値が80mm以上。 ⑪ 休薬期開始時の患者満足度が「不満」又は「すごく不満」。 ⑫ BS-POP調査の結果、医師用で11点以上かつ患者用15点以上を示した又は臨床症状より評価対象の疼痛の主因が持続性身体表現性疼痛障害によるものと判断された。

表 8 観察期及び二重盲検期への移行基準

観察期への移行基準
<p>以下のすべての条件を満たす場合、観察期への移行を可能とした。</p> <ol style="list-style-type: none"> ① 観察期開始前3日間の平均疼痛VAS値^{a)}が40mm以上。 ② 観察期開始前3日間の平均疼痛VAS値^{a)}が休薬期開始時の疼痛VAS値と比較し10mm以上増加。 ③ 観察期開始時の患者満足度が休薬期開始時の患者満足度と比較して改善していない。
二重盲検期への移行基準
<p>以下のすべての条件を満たす場合、二重盲検期への移行を可能とした。</p> <ol style="list-style-type: none"> ① 二重盲検期開始前3日間の平均疼痛VAS値^{a)}が40mm以上。 ② 二重盲検期開始前3日間の各日の疼痛VAS値が3日間の平均疼痛VAS値^{a)}の±15mm以内。 ③ 二重盲検期開始前3日間の平均疼痛VAS値^{a)}が観察期開始前3日間の平均疼痛VAS値と比較し20mm以上減少していない。 ④ 観察期開始時の臨床検査結果が以下の条件に該当する。 <ul style="list-style-type: none"> ・AST及びALT値：基準値上限の3倍以下 ・血清クレアチニン値：基準値上限の1.5倍以下

a) 観察期/二重盲検期開始前3日間の疼痛VAS値のうち、観察期/二重盲検期開始前の疼痛VAS値は必須とし、欠測は1日まで許容された。欠測がある場合は2日間の平均疼痛VAS値で判定を行うこととされた。

用法・用量は、観察期ではプラセボを、二重盲検期では本剤75mg又はプラセボ（各1枚）を胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部等⁷⁾に1日1回貼付することとされ、二重盲検期は投与2及び3週時に直前3日間の平均疼痛VAS値⁸⁾が二重盲検期開始前3日間の平均疼痛VAS値から15mm以上改善していない場合に1枚ずつ、最大3枚（本剤は225mg）まで増量可能とされた。二重盲検期における治験薬投与量の分布は表9のとおりであった。

⁷⁾ 同一投与部位内での連日投与は可能であるが、原則として同一皮膚への連日投与は不可とされた。

⁸⁾ 判定日直前の疼痛VAS値は必須とし、欠測は1日まで許容された。欠測がある場合は2日間の平均疼痛VAS値で判定された。

表9 二重盲検期における治験薬投与量分布 (FAS)

投与群	評価時点	投与量		
		1枚	2枚	3枚
本剤群 ^{a)}	投与2週時 (149例)	81 (54.4)	68 (45.6)	—
	投与3週時 (149例)	70 (47.0)	42 (28.2)	37 (24.8)
	最終評価時 (153例)	74 (48.4)	42 (27.5)	37 (24.2)
プラセボ群	投与2週時 (145例)	51 (35.2)	94 (64.8)	—
	投与3週時 (141例)	41 (29.1)	42 (29.8)	58 (41.1)
	最終評価時 (149例)	47 (31.5)	44 (29.5)	58 (38.9)

例数 (%)

a) 1枚当たり本薬 75 mg を含有

二重盲検期に移行⁹⁾し、1回以上治験薬が投与された302例(本剤群153例、プラセボ群149例)全例が安全性解析集団及び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、本剤群2.6%(4/153例)、プラセボ群5.4%(8/149例)に認められ、主な中止理由は、同意撤回(本剤群2.0%〔3/153例〕、プラセボ群4.7%〔7/149例〕)であった。

有効性の主要評価項目である最終評価時の3日間平均疼痛VAS値のベースライン(二重盲検期開始時)からの変化量は、表10のとおりであり、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が認められた。

表10 最終評価時の3日間平均疼痛VAS値のベースラインからの変化量 (FAS、LOCF)

	3日間平均疼痛VAS値	
	本剤群 (153例)	プラセボ群 (149例)
ベースライン時	58.99±13.51	59.17±13.03
最終評価時	33.25±20.82	40.90±21.32
最終評価時におけるベースラインからの変化量 (mm)	-25.75±17.44	-18.27±18.08
プラセボ群との群間差 [95%CI] ^{a)}	-7.50 [-11.51, -3.49]	
p値 ^{a),b)}	0.0003	

平均値±標準偏差、群間差：最小二乗平均値

a) 投与群及びベースライン前3日間平均疼痛VAS値を共変量とした共分散分析

b) 有意水準両側5%

二重盲検期における有害事象は、本剤群26.1%(40/153例)、プラセボ群36.9%(55/149例)に認められ、主な事象は表11のとおりであった。

死亡は認めなかった。

重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は、プラセボ群0.7%(1/149例〔脳梗塞〕)に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

副作用は、本剤群10.5%(16/153例)、プラセボ群18.8%(28/149例)に認められた。

表11 いずれかの群で2%以上の発現が認められた有害事象 (二重盲検期、安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (153例)	プラセボ群 (149例)
適用部位そう痒感	7 (4.6)	21 (14.1)
鼻咽頭炎	7 (4.6)	10 (6.7)
適用部位紅斑	6 (3.9)	12 (8.1)
血中CPK増加	4 (2.6)	5 (3.4)
リンパ球百分率減少	3 (2.0)	2 (1.3)

例数 (%)

⁹⁾ 休業期に登録された430例のうち、351例が観察期に移行し、うち302例が二重盲検期に移行した。

7.2 国内第Ⅲ相試験

7.2.1 腰痛症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2：JP-LP03 試験〔以下、「LP03 試験」〕〔20■年■月～20■年■月〕）

日本人腰痛症患者（目標例数：二重盲検期 480 例〔本剤各用量群 120 例、プラセボ群 240 例〕¹⁰⁾）を対象に、プラセボに対する本剤の優越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並行群間比較試験が実施された。本試験の主な選択・除外基準は表 12 のとおりであった。

本試験は休薬期（1 週間）、観察期（単盲検：1 週間）、二重盲検期（2 週間）で構成され、観察期及び二重盲検期への移行基準は表 8 のとおりであった。

表 12 主な選択・除外基準

<p><選択基準></p> <ol style="list-style-type: none">① 同意取得の 12 週間以上前から腰痛症と臨床的に診断されている。ただし、内臓疾患、骨折、外傷、感染、関節リウマチ又は腫瘍に伴う腰痛は除く。② 同意取得の 4 週間以上前から腰痛症に対して NSAIDs 又はアセトアミノフェンによる治療を継続しており、かつ同意取得前 4 週間以内に用法・用量を変更していない。③ 20 歳以上。 <p><除外基準></p> <p>【同意取得時】</p> <ol style="list-style-type: none">① 過去に腰痛症に対する外科的手術（手術及び経皮的レーザー椎間板減圧術等）を実施した又は二重盲検期終了時までに施行を予定している。② 腰痛症の原因疾患について、膝まで達する放散痛、痺れ又は麻痺を有する。③ 合併症に起因する痛みを有し、評価対象となる腰部の痛みを適切に評価できない。 <p>【休薬期開始時】</p> <ol style="list-style-type: none">④ 同意取得時から休薬期開始時までに腰痛症に対する NSAIDs 又はアセトアミノフェンの用法・用量を変更した。⑤ 二重盲検期終了時までに治験薬以外の NSAIDs 又はアセトアミノフェンによる治療が必要と考えられる（ただし、腰部以外の疼痛に対する局所治療目的の外用剤、皮膚疾患の治療を目的とした外用剤及び脳梗塞等の発現予防を目的とした 1 日 100 mg 以下の低用量アスピリンは投与可能）。⑥ 休薬期開始前 4 週間以内に次の治療を実施している又は二重盲検期終了時までに実施が必要と考えられる：オピオイド、ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液、ピリン系薬剤、シメトリド、腰部への局所麻酔若しくはトリガーポイント注射、腰部へのハイドロリリス療法又は経皮的電気神経刺激療法⑦ 休薬期開始前 12 週間以内に副腎皮質ステロイド剤による治療を実施している又は二重盲検期終了時までに実施が必要と考えられる（ただし、腰部以外への局所治療目的とした外用剤〔軟膏、点眼剤、吸入剤等〕は除く）。⑧ 休薬期開始前 24 週間以内に疼痛評価に影響を及ぼすと考えられる手術若しくは神経ブロックを施行した又は二重盲検期終了時までに実施が必要と考えられる。⑨ 休薬期開始前 4 週間以内に次の薬剤の用法・用量を変更した又は二重盲検期終了時までに変更を予定している：Caチャンネル $\alpha 2\delta$ リガンド（プレガバリン、ミロガバリン等）、SNRI（デュロキセチン等）、鎮痛補助剤（抗不安薬、筋弛緩薬及び三環系抗うつ薬等）⑩ 休薬期開始前 4 週間以内に腰痛症に対する次の療法の用法、実施頻度、適用部位を変更した及び次の療法を新規開始した又は二重盲検期終了時までに変更、新規開始を予定している：理学療法（温熱療法、牽引療法、超音波療法、腰椎コルセット、運動療法等）、代替療法（鍼灸又は整体等）⑪ 休薬期開始時の疼痛 VAS 値が 80 mm 以上。⑫ 休薬期開始時の患者満足度が「不満」又は「すごく不満」。⑬ BS-POP 調査の結果、医師用で 11 点以上かつ患者用で 15 点以上を示した又は臨床症状より評価対象の疼痛の主因が持続性身体表現性疼痛障害によるものと判断された。
--

用法・用量は、観察期ではプラセボを、二重盲検期では本剤 75 mg、150 mg 又はプラセボ（各 2 枚）を胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部等¹¹⁾に 1 日 1 回 2 週間貼付することとされた。

二重盲検期に移行¹²⁾し、1 回以上治験薬が投与された 538 例（本剤 75 mg 群 136 例、本剤 150 mg 群 135 例、プラセボ群 267 例）全例が安全性解析集団及び FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。

¹⁰⁾ LP01 試験成績を踏まえ、主要評価項目である投与 2 週時における 3 日間平均疼痛 VAS 値のベースラインからの変化量について、本剤 75 mg 群とプラセボ群の期待群間差を -6 mm、本剤 150 mg 群とプラセボ群の期待群間差を -7 mm、各投与群の標準偏差の想定値を 18 mm と仮定し、有意水準両側 5% の下、本剤両用量の同時検出力 80% を確保するために必要な例数として設定された。

¹¹⁾ 原則として前日と異なる部位に貼付することとされた。

¹²⁾ 休薬期に登録された 965 例のうち、659 例が観察期に移行し、うち 538 例が二重盲検期に移行した。

二重盲検期中止例は、本剤 75 mg 群 1.5% (2/136 例)、プラセボ群 0.7% (2/267 例) に認められ、中止理由は、同意撤回 (本剤 75 mg 群 0.7% [1/136 例]、プラセボ群 0.4% [1/267 例])、有害事象 (本剤 75 mg 群 0.7% [1/136 例]、プラセボ群 0.4% [1/267 例]) であった。

有効性の主要評価項目である投与 2 週時における 3 日間平均疼痛 VAS 値⁸⁾のベースライン (二重盲検期開始時) からの変化量は表 13 のとおりであり、本剤 75 mg 群及び本剤 150 mg 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が認められ、プラセボに対する本剤の優越性が検証された。

表 13 投与 2 週時における 3 日間平均疼痛 VAS 値のベースラインからの変化量 (FAS)

	3 日間平均疼痛 VAS 値		
	本剤 75 mg 群 (136 例)	本剤 150 mg 群 (135 例)	プラセボ群 (267 例)
ベースライン時	61.87±12.92	61.48±12.45	61.32±13.13
投与 2 週時 ^{a)}	43.22±19.51	42.97±21.15	48.53±18.87
投与 2 週時におけるベースラインからの 変化量 (mm) ^{a)}	-18.65±18.62	-18.51±19.60	-12.79±17.26
プラセボ群との群間差 [95%CI] ^{a),b)}	-5.68 [-9.34, -2.01]	-5.67 [-9.34, -2.00]	
p 値 ^{a),b),c)}	0.0024	0.0025	

平均値±標準偏差、群間差：最小二乗平均値

a) 中止例は休薬期終了時の値を補完

b) 投与群及びベースライン時の 3 日間平均疼痛 VAS 値を共変量とした共分散分析

c) 有意水準両側 5%、仮説検定の多重性の調整方法として、本剤 150 mg 群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意であった場合に、本剤 75 mg とプラセボとの対比較を行うこととされた。

二重盲検期中における有害事象は本剤 75 mg 群 27.2% (37/136 例)、本剤 150 mg 群 29.6% (40/135 例) 及びプラセボ群 28.1% (75/267 例) に認められ、主な有害事象は表 14 のとおりであった。

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

投与中止に至った有害事象は、本剤 75 mg 群 0.7% (1/136 例)、プラセボ 0.4% (1/267 例) に認められた。

副作用は、本剤 75 mg 群 14.0% (19/136 例)、本剤 150 mg 群 12.6% (17/135 例) 及びプラセボ群 19.1% (51/267 例) に認められた。

表 14 いずれかの群で 2%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 75 mg 群 (136 例)	本剤 150 mg 群 (135 例)	プラセボ群 (267 例)
血中 CPK 増加	7 (5.1)	7 (5.2)	11 (4.1)
適用部位そう痒感	6 (4.4)	3 (2.2)	33 (12.4)
適用部位紅斑	6 (4.4)	1 (0.7)	25 (9.4)
尿中血陽性	5 (3.7)	6 (4.4)	4 (1.5)
単球百分率増加	3 (2.2)	2 (1.5)	3 (1.1)
血中尿素増加	3 (2.2)	2 (1.5)	2 (0.7)
尿中蛋白陽性	1 (0.7)	3 (2.2)	3 (1.1)
AST 増加	0	3 (2.2)	1 (0.4)

例数 (%)

7.2.2 肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱鞘炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-3 : JP-LP04 試験 [以下、「LP04 試験」]) [20 年 月 ~ 20 年 月]

日本人肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱鞘炎患者 (目標例数 : 二重盲検期 140 例 [各群 70 例、各疾患 40 例以上]) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照二重盲検無作為化並行群間比較試験が実施された。本試験の主な選択・除外基準は表 15 のとおりであった。

本試験は休薬期（1週間）、観察期（単盲検：1週間）、二重盲検期（2週間）で構成され、観察期及び二重盲検期への移行基準は表 8 のとおりであった。

表 15 主な選択・除外基準

<p><選択基準></p> <p>① 同意取得の4週間以上前から肩関節周囲炎（腱板炎、上腕二頭筋長頭腱炎、滑液包炎、五十肩等）、頸肩腕症候群（胸郭出口症候群等）又は腱鞘炎（狭窄性腱鞘炎〔de Quervain 病〕、屈筋腱腱鞘炎等）と臨床的に診断されている。</p> <p>② 同意取得の2週間以上前から対象疾患に対して NSAIDs 又はアセトアミノフェンによる治療を継続しており、かつ同意取得前2週間以内に用法・用量を変更していない。</p> <p>③ 20歳以上。</p> <p><除外基準></p> <p>【同意取得前】</p> <p>① 評価部位の疼痛が内臓疾患、骨折、外傷、感染、腫瘍、関節リウマチ、痛風又は石灰性腱炎に起因すると考えられる。</p> <p>② 過去に対象疾患に対する外科的手術（手術及び経皮的レーザー椎間板減圧術等）を実施した又は二重盲検期終了時まで実施を予定している。</p> <p>③ 頸椎症性の放散痛、痺れ又は麻痺等の神経症状を有し、評価対象となる痛みを適切に評価できない。</p> <p>④ 合併症に起因する痛みを有し、評価対象となる痛みを適切に評価できない。</p> <p>【休薬期開始時】</p> <p>⑤ 同意取得時から休薬期開始時までに対象疾患に対する NSAIDs 又はアセトアミノフェンの用法・用量を変更した。</p> <p>⑥ 二重盲検期終了時までに対象疾患以外の NSAIDs 又はアセトアミノフェンによる治療が必要と考えられる（ただし、疼痛評価に影響を及ぼさない評価部位以外の疼痛に対する局所治療目的の外用剤、皮膚疾患の治療を目的とした外用剤及び脳梗塞等の発現予防を目的とした1日100mg以下の低用量アスピリンは投与可能）。</p> <p>⑦ 休薬期開始前4週間以内に次の治療を実施している又は二重盲検期終了時まで実施が必要と考えられる：オピオイド、ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液、ピリン系薬剤、シメトリド、又は評価部位に対する局所麻酔、トリガーポイント注射、ハイドロリリス療法、ヒアルロン酸注射、パンピング若しくは穿刺排液</p> <p>⑧ 休薬期開始前12週間以内に副腎皮質ステロイド剤による治療を実施している又は二重盲検期終了時まで実施が必要と考えられる（ただし、評価部位以外への局所治療目的とした外用剤〔軟膏、点眼剤、吸入剤等〕は除く）。</p> <p>⑨ 休薬期開始前24週間以内に疼痛評価に影響を及ぼすと考えられる手術若しくは神経ブロックを施行した又は二重盲検期終了時まで実施が必要と考えられる。</p> <p>⑩ 休薬期開始前4週間以内に次の薬剤の用法・用量を変更した又は二重盲検期終了時までに変更を予定している：Caチャンネルα2δリガンド（プレガバリン、ミロガバリン等）、SNRI（デュロキシセチン等）、鎮痛補助剤（抗不安薬、筋弛緩薬、三環系抗うつ薬等）</p> <p>⑪ 休薬期開始前4週間以内に評価部位に対する次の療法の用法、実施頻度、適用部位を変更した及び次の療法を新規開始した又は二重盲検期終了時までに変更、新規開始を予定している：理学療法（温熱療法、牽引療法、超音波療法、運動療法等）、代替療法（鍼灸又は整体等）、装具等による固定（ただし、症状の改善等による装具の使用終了は可）</p> <p>⑫ 休薬期開始時の疼痛VAS値が80mm以上。</p> <p>⑬ 休薬期開始時の患者満足度が「不満」又は「すごく不満」。</p> <p>⑭ BS-POP調査の結果、医師用で11点以上かつ患者用で15点以上を示した又は臨床症状より評価対象の疼痛の主因が持続性身体表現性疼痛障害によるものと判断された。</p>
--

用法・用量は、観察期ではプラセボを、二重盲検期では本剤 150 mg 又はプラセボ（各2枚）を胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部等¹³⁾に1日1回2週間貼付することとされた。

二重盲検期に移行¹³⁾し、1回以上治験薬が投与された155例（本剤150mg群78例、プラセボ群77例）全例が安全性解析集団及び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、本剤150mg群1.3%（1/78例）に認められ、中止理由は有害事象であった。

有効性の主要評価項目である投与2週時における3日間平均疼痛VAS値⁸⁾のベースライン（二重盲検期開始時）からの変化量は表16のとおりであった。

¹³⁾ 休薬期に登録された342例のうち、204例が観察期に移行し、うち155例が二重盲検期に移行した。

表 16 投与2週時における3日間平均疼痛VAS値のベースラインからの変化量 (FAS)

	3日間平均疼痛VAS値	
	本剤150mg群 (78例)	プラセボ群 (77例)
ベースライン時	61.13±12.05	61.03±11.66
投与2週時 ^{a)}	45.17±17.61	49.18±17.54
投与2週時におけるベースラインからの変化量 (mm) ^{a)}	-15.96±15.78	-11.85±12.72
プラセボ群との群間差 [95%CI] ^{a),b)}	-4.10 [-8.64, 0.44]	

平均値±標準偏差、群間差：最小二乗平均値

a) 中止例は休薬期終了時の値を補完

b) 投与群及びベースライン時の3日間平均疼痛VAS値を共変量とした共分散分析

二重盲検期における有害事象は本剤150mg群32.1% (25/78例) 及びプラセボ群42.9% (33/77例) に認められ、主な有害事象は表17のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は、本剤150mg群1.3% (1/78例 [高血圧緊急症及び聴神経腫]) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

副作用は、本剤150mg群11.5% (9/78例)、プラセボ群22.1% (17/77例) に認められた。

表 17 いずれかの群で2%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)

	本剤150mg群 (78例)	プラセボ群 (77例)
血中CPK増加	5 (6.4)	4 (5.2)
尿中血陽性	4 (5.1)	7 (9.1)
血中尿素増加	4 (5.1)	1 (1.3)
白血球数減少	3 (3.8)	1 (1.3)
適用部位そう痒感	2 (2.6)	11 (14.3)
ALT増加	2 (2.6)	2 (2.6)
口内炎	2 (2.6)	1 (1.3)
適用部位紅斑	1 (1.3)	8 (10.4)
γ-GTP増加	1 (1.3)	2 (2.6)
AST増加	0	2 (2.6)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	2 (2.6)
単球百分率増加	0	2 (2.6)

例数 (%)

7.2.3 腰痛症患者を対象とした国内長期投与試験 (CTD 5.3.5.2-1 : JP-LP02 試験 [以下、「LP02 試験」] [20■年■月~20■年■月])

日本人腰痛症患者 (目標例数 : 130 例) を対象に、本剤長期投与時の安全性及び有効性を検討するため、非盲検非対照試験が実施された。本試験の主な選択・除外基準は表18のとおりであった。

表 18 主な選択・除外基準

<p><選択基準></p> <p>① 同意取得の 12 週間以上前から腰痛症と臨床上に診断され、長期間の NSAIDs による治療を必要とする。ただし、内臓疾患、骨折、外傷、感染、関節リウマチ又は腫瘍に伴う腰痛は除く。</p> <p>② 20 歳以上。</p> <p><除外基準></p> <p>【同意取得時】</p> <p>① 過去に腰痛症に対する外科的手術（手術及び経皮的レーザー椎間板減圧術等）を実施した又は治験薬投与終了時まで実施を予定している。</p> <p>② 腰痛症の原因疾患について、膝まで達する放散痛、痺れ又は麻痺を有する。</p> <p>③ 合併症に起因する痛みを有し、評価対象となる腰部の痛みを適切に評価できない。</p> <p>【治験薬投与開始時】</p> <p>④ 治験薬投与開始時の痛みの強度尺度（前日 1 日を振り返った評価）が「なし」。</p> <p>⑤ 治験薬投与期間中に治験薬以外の NSAIDs 又はアセトアミノフェンによる治療が必要と考えられる（ただし、感冒等に対する解熱を目的とした連続 2 週間以内の使用、腰部以外の疼痛に対する局所治療目的の外用剤及び皮膚疾患の治療を目的とした外用剤は投与可能）。</p> <p>⑥ 治験薬投与開始前 2 週間以内に次の治療を実施している又は治験薬投与終了時まで実施が必要と考えられる：オピオイド、ワクシニアウイルス接種免疫炎症皮膚抽出液、ピリリン系薬剤、シトメリド、副腎皮質ステロイド剤（ただし、腰部以外への局所治療を目的とした外用剤〔軟膏、点眼剤及び吸入剤等〕を除く）、腰部への局所麻酔若しくはトリガーポイント注射、評価に影響を及ぼすと考えられる手術若しくは神経ブロック、又は腰部へのハイドロリリース療法</p> <p>⑦ 治験薬投与開始前 2 週間以内に実施した臨床検査結果が以下の条件に該当する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・AST 及び ALT 値：基準値上限の 3 倍を超える ・血清クレアチニン値：基準値上限の 1.5 倍を超える

用法・用量は、本剤 150 mg（2 枚）を胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部等¹¹⁾に 1 日 1 回 52 週間貼付することとされた。

登録された 136 例のうち、治験薬が投与されなかった 1 例を除く 135 例が安全性解析集団及び FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。

投与 52 週時までの中止例は、14.8%（20/135 例）に認められ、主な中止理由は、同意撤回（7.4%〔10/135 例〕）及び有害事象（6.7%〔9/135 例〕）であった。

投与 52 週時までの有害事象は 80.0%（108/135 例）に認められ、主な有害事象は表 19 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、3.7%（5/135 例〔出血性腸憩室、熱傷、椎間板突出、脊髄新生物、頭蓋内動脈瘤各 1 例〕）に認められ、出血性腸憩室については治験薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、6.7%（9/135 例）に認められた。

副作用は、36.3%（49/135 例）に認められた。

表 19 2%以上の発現が認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	本剤投与例 (135例)	事象名	本剤投与例 (135例)
適用部位そう痒感	29 (21.5)	血中カリウム増加	4 (3.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	25 (18.5)	血中尿素増加	4 (3.0)
血中 CPK 増加	21 (15.6)	白血球数増加	4 (3.0)
適用部位紅斑	18 (13.3)	上咽頭炎	4 (3.0)
尿中血陽性	14 (10.4)	齲歯	4 (3.0)
尿中蛋白陽性	14 (10.4)	悪心	4 (3.0)
AST 増加	12 (8.9)	好塩基球百分率増加	3 (2.2)
γ-GTP 増加	9 (6.7)	リンパ球百分率減少	3 (2.2)
ALT 増加	8 (5.9)	血中 CPK 減少	3 (2.2)
靭帯捻挫	7 (5.2)	上気道の炎症	3 (2.2)
好酸球百分率増加	7 (5.2)	口腔咽頭痛	3 (2.2)
白血球数減少	6 (4.4)	高血圧	3 (2.2)
単球百分率増加	6 (4.4)	季節性アレルギー	3 (2.2)
関節痛	5 (3.7)	心室性期外収縮	3 (2.2)
血中クレアチニン増加	5 (3.7)	挫傷	3 (2.2)
変形性関節症	4 (3.0)	麦粒腫	3 (2.2)

例数 (%)

有効性について、投与 52 週時までの疼痛 VAS 値の推移は図 1 のとおりであった。

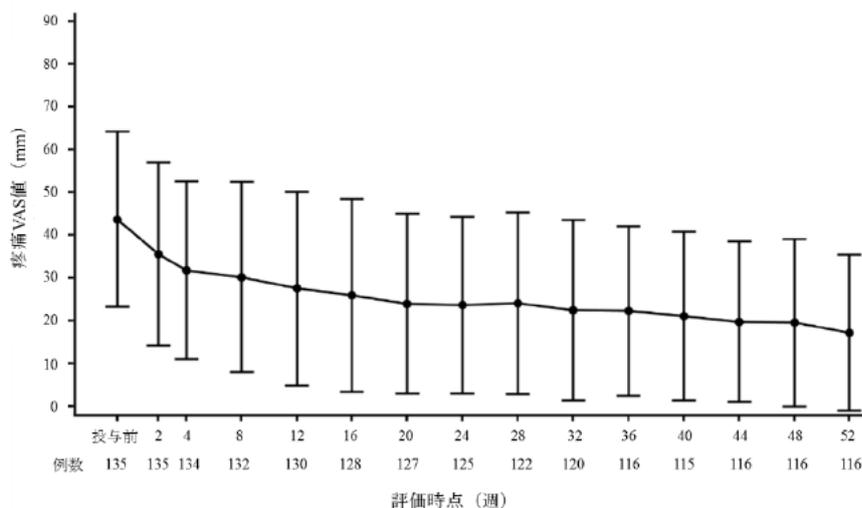


図 1 投与 52 週時までの疼痛 VAS 値の推移 (FAS) (平均値±標準偏差)

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、本剤の開発計画について、以下のように説明している。

腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱鞘炎は、加齢に伴う関節の退行変性又は力学的負荷（労働、スポーツ等）によって骨・筋肉・腱等への侵害刺激や炎症によって疼痛を生じる類縁疾患であり、いずれの疾患においても保存的対症療法の一つとして NSAIDs による疼痛コントロールが行われており（腰痛診療ガイドライン 2019、ペインクリニック 診断・治療ガイド 2009）、剤形の特徴に応じて使い分けがなされているが、現在、全身循環血を介して効果を示す承認された外用剤はない。

本剤の臨床開発においては、最も患者数が多い腰痛症患者を対象とした LP03 試験において本剤の腰痛症に対する有効性を検証し、類縁疾患である肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱鞘炎については、LP04 試験において腰痛症と同様の有効性の傾向が認められるかを検討することとした。なお、これらの試験では、前治療として使用していた NSAIDs 又はアセトアミノフェンの効果を消失させる休薬期、プラセ

肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱鞘炎患者を対象とした LP04 試験における主要評価項目である投与 2 週時における 3 日間平均疼痛 VAS 値のベースラインからの変化量は表 16 のとおりであり、本剤 150 mg の投与によりプラセボを上回る改善傾向が認められた。また、対象疾患別の成績は表 20 のとおりであり、いずれの疾患においても本剤 150 mg の投与によりプラセボを上回る改善傾向が認められた。

表 20 対象疾患別の投与 2 週時における 3 日間平均疼痛 VAS 値のベースラインからの変化量 (LP04 試験、FAS)

	3 日間平均疼痛 VAS 値					
	肩関節周囲炎		頸肩腕症候群		腱鞘炎	
	本剤 150 mg 群 (30 例)	プラセボ群 (30 例)	本剤 150 mg 群 (24 例)	プラセボ群 (25 例)	本剤 150 mg 群 (24 例)	プラセボ群 (22 例)
ベースライン時	62.59±13.44	60.79±12.25	60.07±9.27	61.79±10.25	60.36±12.96	60.48±12.79
投与 2 週時 ^{a)}	44.66±17.23	49.02±15.29	42.22±19.18	47.93±18.76	48.75±16.52	50.82±19.61
投与 2 週時におけるベースラインからの変化量 (mm) ^{a)}	-17.93±12.92	-11.77±11.18	-17.85±16.79	-13.85±14.39	-11.61±17.68	-9.67±12.91
プラセボ群との群間差 [95%CI] ^{a),b)}	-5.91 [-12.15, 0.34]	/	-3.81 [-12.90, 5.28]	/	-1.98 [-11.16, 7.21]	/

平均値±標準偏差、群間差：最小二乗平均値

a) 中止例は休薬期終了時の値を補完

b) 投与群及びベースライン時の 3 日間平均疼痛 VAS 値を共変量とした共分散分析

LP03 試験及び LP04 試験の有効性に係る主な評価項目の成績は表 21 及び表 22、疼痛 VAS 値のベースラインからの変化量の推移は表 23 及び表 24 のとおりであり、いずれの対象疾患においても概ね各評価項目及び各評価時点で本剤がプラセボを上回る改善傾向を示していた。

表 21 主な有効性評価項目の成績 (LP03 試験、FAS、OC)

評価指標	評価時点	LP03 試験 (腰痛症)		
		本剤 75 mg 群	本剤 150 mg 群	プラセボ群
3 日間平均疼痛 VAS 値のベースラインからの変化量	投与 1 週	-12.87±15.31 (136)	-14.40±16.45 (134)	-8.25±13.27 (264)
	投与 2 週	-18.89±18.64 (134)	-18.51±19.60 (135)	-12.95±17.22 (265)
3 日間平均疼痛 VAS 値がベースラインから 15 mm 以上改善した患者の割合	投与 1 週	34.6 (47/136)	41.8 (56/134)	23.9 (63/264)
	投与 2 週	48.5 (65/134)	51.1 (69/135)	36.6 (97/265)
3 日間平均疼痛 VAS 値がベースラインから 50%以上改善した患者の割合	投与 1 週	11.8 (16/136)	17.9 (24/134)	5.7 (15/264)
	投与 2 週	23.9 (32/134)	30.4 (41/135)	15.5 (41/265)
RDQ のベースラインからの変化量	投与 1 週	-1.7±2.9 (136)	-1.7±2.6 (134)	-1.2±2.6 (265)
	投与 2 週	-2.2±3.4 (134)	-2.0±3.3 (135)	-1.6±3.0 (263)
患者満足度が「満足」以上の割合	ベースライン	14.0 (19/136)	8.9 (12/135)	8.6 (23/267)
	投与 1 週	50.0 (68/136)	45.5 (61/134)	29.1 (77/265)
	投与 2 週	56.7 (76/134)	53.3 (72/135)	38.5 (102/265)
全般改善度が「改善」以上の割合	投与 1 週	56.6 (77/136)	59.7 (80/134)	38.5 (102/265)
	投与 2 週	65.7 (88/134)	62.2 (84/135)	48.3 (128/265)

平均値±標準偏差 (例数) 又は% (例数)

表 22 対象疾患別の主な有効性評価項目の成績 (LP04 試験、FAS、OC)

評価指標	評価時点	LP04 試験					
		肩関節周囲炎		頸肩腕症候群		腱鞘炎	
		本剤 150 mg 群	プラセボ群	本剤 150 mg 群	プラセボ群	本剤 150 mg 群	プラセボ群
3 日間平均疼痛 VAS 値のベースラインからの変化量	投与 1 週	-10.62±12.88 (30)	-6.82±7.84 (30)	-14.88±14.90 (24)	-11.09±12.67 (25)	-6.81±13.40 (24)	-4.47±9.46 (22)
	投与 2 週	-17.93±12.92 (30)	-11.77±11.18 (30)	-17.85±16.79 (24)	-13.85±14.39 (25)	-12.00±17.98 (23)	-9.67±12.91 (22)
3 日間平均疼痛 VAS 値がベースラインから 15 mm 以上改善した患者の割合	投与 1 週	26.7 (8)	16.7 (5)	50.0 (12)	28.0 (7)	16.7 (4)	9.1 (2)
	投与 2 週	53.3 (16)	36.7 (11)	50.0 (12)	48.0 (12)	39.1 (9)	31.8 (7)
3 日間平均疼痛 VAS 値がベースラインから 50%以上改善した患者の割合	投与 1 週	6.7 (2)	0	12.5 (3)	8.0 (2)	4.2 (1)	4.5 (1)
	投与 2 週	20.0 (6)	3.3 (1)	16.7 (4)	8.0 (2)	8.7 (2)	9.1 (2)
患者満足度が「満足」以上の割合	ベースライン	3.3 (1)	16.7 (5)	4.2 (1)	0	4.2 (1)	9.1 (2)
	投与 1 週	36.7 (11)	50.0 (15)	58.3 (14)	52.0 (13)	41.7 (10)	22.7 (5)
	投与 2 週	53.3 (16)	50.0 (15)	62.5 (15)	52.0 (13)	52.2 (12)	27.3 (6)
全般改善度が「改善」以上の割合	投与 1 週	50.0 (15)	50.0 (15)	58.3 (14)	40.0 (10)	37.5 (9)	36.4 (8)
	投与 2 週	60.0 (18)	46.7 (14)	58.3 (14)	48.0 (12)	47.8 (11)	50.0 (11)

平均値±標準偏差 (例数) 又は% (例数)

表 23 疼痛 VAS 値のベースラインからの変化量の推移 (LP03 試験、FAS、OC)

評価時点	LP03 試験 (腰痛症)		
	疼痛 VAS 値のベースライン時からの変化量		
	本剤 75 mg 群	本剤 150 mg 群	プラセボ群
1 日目	-4.57±10.64 (136)	-6.36±11.30 (135)	-4.48±9.86 (267)
2 日目	-7.96±11.71 (136)	-8.67±11.81 (135)	-5.20±10.94 (266)
3 日目	-10.03±12.84 (136)	-11.19±13.24 (135)	-6.94±12.38 (266)
4 日目	-10.29±14.57 (136)	-12.39±15.68 (135)	-6.53±12.61 (266)
5 日目	-11.98±14.66 (136)	-13.86±16.47 (135)	-8.11±13.74 (265)
6 日目	-13.17±16.79 (136)	-13.84±17.27 (135)	-7.60±14.16 (266)
7 日目	-13.99±16.90 (136)	-15.19±17.75 (135)	-8.94±14.91 (266)
8 日目	-14.53±16.95 (136)	-16.91±17.12 (135)	-11.15±14.93 (265)
9 日目	-16.47±17.20 (136)	-16.96±17.54 (135)	-11.04±16.16 (265)
10 日目	-17.14±17.30 (136)	-17.18±17.42 (135)	-11.67±15.59 (265)
11 日目	-16.85±18.70 (135)	-17.33±18.56 (135)	-12.00±16.01 (265)
12 日目	-18.65±18.77 (134)	-18.48±19.22 (135)	-12.71±16.86 (265)
13 日目	-19.29±19.57 (124)	-18.49±20.39 (129)	-12.14±18.02 (244)
14 日目	-19.31±19.69 (111)	-20.04±20.17 (122)	-14.19±18.71 (224)

平均値±標準偏差 (例数)

表 24 対象疾患別の疼痛 VAS 値のベースラインからの変化量の推移 (LP04 試験、FAS、OC)

評価時点	LP04 試験					
	疼痛 VAS 値のベースライン時からの変化量					
	肩関節周囲炎		頸肩腕症候群		腱鞘炎	
	本剤 150 mg 群	プラセボ群	本剤 150 mg 群	プラセボ群	本剤 150 mg 群	プラセボ群
1 日目	-3.92±5.81 (30)	-4.96±6.88 (30)	-5.51±11.40 (23)	-5.39±8.97 (25)	-2.53±5.24 (24)	-2.39±8.90 (22)
2 日目	-7.82±12.58 (30)	-4.36±7.70 (30)	-5.59±10.45 (23)	-5.63±8.47 (25)	-5.24±10.60 (24)	-1.89±9.40 (22)
3 日目	-10.49±12.69 (30)	-4.52±7.62 (30)	-8.29±12.21 (23)	-8.87±11.58 (25)	-6.69±10.88 (24)	-6.44±9.94 (22)
4 日目	-9.69±12.38 (30)	-4.19±7.79 (30)	-10.38±12.65 (23)	-9.79±12.58 (25)	-6.99±10.61 (24)	-4.67±9.02 (22)
5 日目	-10.99±12.53 (30)	-6.22±7.34 (30)	-16.19±16.05 (24)	-10.67±10.26 (25)	-7.61±13.72 (24)	-5.03±10.30 (22)
6 日目	-10.92±13.51 (30)	-6.69±7.76 (30)	-13.86±16.33 (24)	-13.51±11.70 (25)	-6.90±14.99 (24)	-3.62±10.23 (22)
7 日目	-11.33±14.44 (29)	-8.69±8.69 (30)	-15.44±16.72 (24)	-11.35±14.75 (25)	-7.15±15.96 (24)	-4.12±11.26 (22)
8 日目	-15.24±13.70 (29)	-10.02±9.24 (30)	-16.74±16.48 (24)	-10.91±13.04 (25)	-8.36±15.95 (24)	-5.98±14.20 (22)
9 日目	-14.05±13.96 (29)	-8.26±9.35 (30)	-16.57±17.58 (24)	-10.95±13.90 (25)	-7.99±16.64 (24)	-5.76±10.77 (22)
10 日目	-16.42±12.37 (30)	-8.76±9.28 (30)	-18.82±14.99 (24)	-14.03±15.44 (25)	-9.44±16.48 (24)	-7.03±10.27 (22)
11 日目	-16.42±13.24 (30)	-9.76±9.19 (29)	-16.53±16.25 (24)	-13.95±13.96 (25)	-10.78±16.01 (24)	-10.30±11.75 (22)
12 日目	-17.32±14.56 (30)	-11.16±11.54 (30)	-17.53±17.84 (24)	-13.59±14.38 (25)	-13.25±17.79 (23)	-9.08±11.69 (22)
13 日目	-16.81±14.38 (27)	-11.82±11.67 (26)	-18.35±16.17 (21)	-13.76±14.48 (22)	-8.29±15.39 (21)	-7.25±12.35 (19)
14 日目	-17.01±12.43 (24)	-13.32±12.58 (22)	-19.09±20.51 (18)	-16.88±16.93 (19)	-8.35±15.84 (20)	-8.15±15.52 (18)

平均値±標準偏差 (例数)

LP03 試験及び LP04 試験における背景因子別の投与 2 週時の 3 日間平均疼痛 VAS 値のベースラインからの変化量は表 25 及び表 26 のとおりであり、申請者は、以下のように解釈している。

いくつかの背景因子の部分集団において、本剤群でプラセボ群を上回る改善が認められなかった点に関して、検討例数が少ないことや、プラセボ群の変化量が大きかったことなどが一因と考えられたが、確定的な要因は特定できなかった。しかしながら、概ね本剤群でプラセボ群を上回る結果が得られており、本剤の有効性が否定される背景因子は認められないと考える。

表 25 背景因子別の投与 2 週時の 3 日間平均疼痛 VAS 値のベースラインからの変化量 (LP03 試験、FAS、OC)

背景因子		LP03 試験 (腰痛症)		
		本剤 75 mg 群	本剤 150 mg 群	プラセボ群
性別	男性	-17.14 [-21.62, -12.66] (55)	-18.14 [-22.58, -13.70] (56)	-13.30 [-16.27, -10.33] (125)
	女性	-19.45 [-23.48, -15.42] (81)	-18.78 [-22.86, -14.70] (79)	-12.46 [-15.50, -9.42] (142)
年齢	65 歳未満	-16.59 [-20.74, -12.44] (62)	-15.69 [-19.68, -11.70] (67)	-10.68 [-13.62, -7.75] (124)
	65 歳以上 75 歳未満	-21.01 [-27.29, -14.72] (35)	-26.15 [-32.55, -19.75] (33)	-15.05 [-19.13, -10.97] (82)
	75 歳以上	-19.55 [-25.34, -13.75] (39)	-16.81 [-22.92, -10.70] (35)	-14.14 [-18.77, -9.50] (61)
体重	50 kg 未満	-25.41 [-33.46, -17.36] (22)	-12.27 [-21.22, -3.32] (18)	-16.55 [-22.46, -10.65] (41)
	50 kg 以上 70 kg 未満	-17.23 [-21.38, -13.08] (70)	-20.29 [-24.17, -16.41] (80)	-12.79 [-15.61, -9.96] (150)
	70 kg 以上	-17.28 [-22.40, -12.17] (44)	-17.42 [-23.01, -11.83] (37)	-11.03 [-14.90, -7.15] (76)
罹病期間	5 年未満	-20.01 [-24.12, -15.89] (80)	-19.23 [-23.57, -14.90] (72)	-15.42 [-18.25, -12.59] (169)
	5 年以上 10 年未満	-13.60 [-19.94, -7.26] (29)	-20.15 [-26.09, -14.20] (33)	-9.93 [-14.86, -5.00] (48)
	10 年以上	-18.67 [-24.05, -13.29] (27)	-15.03 [-20.11, -9.95] (30)	-7.35 [-11.29, -3.41] (50)
ベースライン時の 3 日間平均疼痛 VAS 値 (mm)	40 以上 50 未満	-13.16 [-17.90, -8.41] (29)	-13.12 [-17.94, -8.31] (28)	-8.36 [-11.69, -5.03] (59)
	50 以上 60 未満	-14.57 [-19.91, -9.23] (35)	-15.48 [-20.68, -10.28] (37)	-12.04 [-15.78, -8.30] (71)
	60 以上 70 未満	-23.22 [-28.97, -17.47] (35)	-22.51 [-28.28, -16.75] (35)	-10.52 [-14.61, -6.42] (69)
	70 以上 80 未満	-23.33 [-32.86, -13.79] (22)	-18.18 [-27.71, -8.65] (23)	-17.12 [-23.88, -10.35] (45)
先行治療薬 ^{a)}	80 以上	-24.18 [-36.19, -12.17] (15)	-27.20 [-40.56, -13.83] (12)	-24.01 [-33.66, -14.36] (23)
	経口剤又は坐剤のみ	-17.07 [-24.50, -9.64] (27)	-20.61 [-27.13, -14.10] (36)	-11.31 [-17.48, -5.13] (39)
	経口剤又は坐剤と外用剤を併用	-17.01 [-23.96, -10.05] (27)	-11.36 [-18.45, -4.26] (26)	-15.64 [-20.56, -10.72] (54)
	外用剤のみ	-19.37 [-23.02, -15.72] (82)	-20.68 [-24.55, -16.80] (73)	-12.12 [-14.62, -9.61] (174)
ベースライン時の RDQ	8 点未満	-16.93 [-20.39, -13.46] (81)	-17.20 [-20.61, -13.78] (84)	-10.61 [-13.15, -8.07] (151)
	8 点以上 16 点未満	-21.88 [-27.41, -16.35] (49)	-23.32 [-29.31, -17.34] (42)	-14.69 [-18.56, -10.82] (100)
	16 点以上	-8.41 [-25.97, 9.16] (6)	-11.70 [-25.88, 2.49] (9)	-22.23 [-32.71, -11.74] (16)
神経因性疼痛に対する併用薬 ^{b)}	なし	-18.82 [-21.98, -15.66] (121)	-18.11 [-21.26, -14.97] (122)	-13.12 [-15.38, -10.86] (236)
	あり	-15.58 [-25.00, -6.17] (15)	-22.62 [-32.66, -12.58] (13)	-10.91 [-17.41, -4.41] (31)

最小二乗平均値 [95%CI] (例数)

a) NSAIDs 又はアセトアミノフェン

b) Ca チャネル α 2 δ リガンド、SNRI 又は鎮痛補助剤

表 26 背景因子別の投与 2 週時の 3 日間平均疼痛 VAS 値のベースラインからの変化量 (LP04 試験、FAS、OC)

背景因子		LP04 試験 (肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱鞘炎)	
		本剤 150 mg 群	プラセボ群
性別	男性	-20.23 [-25.92, -14.54] (23)	-12.93 [-17.75, -8.12] (32)
	女性	-14.15 [-18.08, -10.21] (55)	-11.11 [-15.46, -6.75] (45)
年齢	65 歳未満	-13.58 [-17.30, -9.87] (55)	-11.90 [-15.76, -8.05] (51)
	65 歳以上 75 歳未満	-20.07 [-28.74, -11.39] (12)	-10.79 [-17.81, -3.77] (18)
	75 歳以上	-24.28 [-35.06, -13.50] (11)	-12.60 [-25.24, 0.04] (8)
体重	50 kg 未満	-13.52 [-25.69, -1.34] (10)	-6.47 [-16.40, 3.47] (15)
	50 kg 以上 70 kg 未満	-15.73 [-19.60, -11.86] (49)	-12.39 [-16.68, -8.11] (40)
	70 kg 以上	-18.44 [-24.59, -12.29] (19)	-14.01 [-19.71, -8.30] (22)
罹病期間	1 年未満	-14.57 [-18.29, -10.86] (58)	-11.76 [-15.41, -8.12] (60)
	1 年以上 3 年未満	-27.79 [-38.98, -16.61] (8)	-3.43 [-15.39, 8.53] (7)
	3 年以上	-14.85 [-22.25, -7.44] (12)	-18.13 [-26.25, -10.02] (10)
ベースライン時の 3 日間平均疼痛 VAS 値 (mm)	40 以上 50 未満	-8.28 [-14.49, -2.07] (15)	-8.92 [-15.13, -2.71] (15)
	50 以上 60 未満	-16.53 [-23.57, -9.49] (20)	-17.14 [-24.18, -10.11] (20)
	60 以上 70 未満	-17.20 [-22.94, -11.47] (25)	-10.97 [-16.82, -5.12] (24)
	70 以上 80 未満	-17.47 [-26.06, -8.88] (10)	-9.39 [-16.64, -2.14] (14)
	80 以上	-24.59 [-36.09, -13.09] (8)	-7.32 [-24.70, 10.06] (4)
先行治療薬 ^{a)}	経口剤又は坐剤のみ	-12.31 [-17.68, -6.93] (24)	-12.69 [-17.87, -7.51] (26)
	経口剤又は坐剤と 外用剤を併用	-11.62 [-20.13, -3.11] (9)	-13.30 [-22.34, -4.26] (8)
	外用剤のみ	-18.53 [-23.09, -13.97] (45)	-11.34 [-16.01, -6.68] (43)
神経因性疼痛に 対する併用薬 ^{b)}	なし	-16.36 [-19.63, -13.09] (75)	-11.68 [-15.00, -8.37] (73)
	あり	-5.31 [-30.48, 19.87] (3)	-15.35 [-37.07, 6.37] (4)

最小二乗平均値 [95%CI] (例数)

a) NSAIDs 又はアセトアミノフェン

b) Ca チャネル α 2 δ リガンド、SNRI 又は鎮痛補助剤

機構は以下のように考える。

腰痛症患者を対象とした LP03 試験において、主要評価項目である投与 2 週時における 3 日間平均疼痛 VAS 値のベースラインからの変化量について、プラセボに対する本剤の優越性が検証され、その他の有効性評価項目についても本剤群でプラセボ群を上回る改善傾向が認められ、LP02 試験において疼痛 VAS 値の改善は投与期間を通じて維持された。また、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱鞘炎患者を対象とした LP04 試験において、主要評価項目に加え、他の有効性評価項目及び各対象疾患別の成績についても本剤群でプラセボ群を上回る改善傾向が認められたことを踏まえると、日本人腰痛症等の患者に対する本剤の有効性は期待できると考える。

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.3 安全性について

申請者は、腰痛症等の患者における本剤の安全性について、腰痛症患者を対象とした第Ⅲ相試験 (LP03 試験及び LP02 試験)、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱鞘炎患者を対象とした第Ⅲ相試験 (LP04 試験)、腰痛症等患者を対象とした臨床試験 3 試験 (LP03 試験、LP04 試験及び LP02 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 (3 試験併合 [がん疼痛]) 等に基づき、以下のように説明している。

各疾患における安全性の概要及び注目すべき有害事象の発現状況は表 27 のとおりであった。

腰痛症等患者を対象とした臨床試験 (LP03 試験及び LP04 試験) において死亡は認められず、有害事象、重篤な有害事象、中止に至った有害事象、副作用の発現状況はプラセボ群と本剤群で同程度であっ

た。注目すべき有害事象の発現状況について、プラセボ群と比較して本剤群で肝機能障害や腎機能障害の発現が高い傾向が認められたものの、重篤な事象は認められなかった。

腰痛症患者と肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱鞘炎患者との比較において、本剤の安全性プロファイルに大きな違いは認められず、腰痛症等の患者と既承認のがん疼痛患者との比較において、腰痛症等の患者における有害事象の発現状況は、既承認のがん疼痛患者における発現割合を大きく上回るものではなく、腰痛症等の患者における本剤の安全性プロファイルは許容可能と考える。

表 27 各対象疾患における安全性の概要及び注目すべき有害事象の発現状況

対象疾患	腰痛症			肩関節周囲炎、頸肩腕症候群 及び腱鞘炎		がん疼痛	
	LP03		LP02	LP04			
試験	LP03		LP02	LP04		3 試験併合 [がん疼痛] a)	
投与群	75 mg 群	150 mg 群	プラセボ群	150 mg 群	150 mg 群	プラセボ群	全本剤投与例
例数	136 例	135 例	267 例	135 例	78 例	77 例	659 例
総曝露期間 (人・年)	5.5	5.5	10.9	123.4	3.2	3.1	54.6
有害事象	37 (27.2) 7.7	40 (29.6) 8.7	75 (28.1) 8.5	108 (80.0) 2.0	25 (32.1) 9.1	33 (42.9) 15.2	458 (69.5) 15.7
重篤な有害事象	0	0	0	5 (3.7) 0.04	1 (1.3) 0.3	0	88 (13.4) 1.7
死亡	0	0	0	0	0	0	4 (0.6) 0.1
中止に至った有害事象	1 (0.7) 0.2	0	1 (0.4) 0.1	9 (6.7) 0.1	1 (1.3) 0.3	0	50 (7.6) 0.9
副作用	19 (14.0) 3.7	17 (12.6) 3.2	51 (19.1) 5.3	49 (36.3) 0.5	9 (11.5) 2.9	17 (22.1) 6.5	141 (21.4) 2.9
注目すべき有害事象							
消化管障害	1 (0.7) 0.2	1 (0.7) 0.2	1 (0.4) 0.1	10 (7.4) 0.1	0	0	126 (19.1) 2.7
消化性潰瘍	0	0	0	0	0	0	0
重篤な消化管障害	0	0	0	1 (0.7) 0.008	0	0	16 (2.4) 0.3
炎症性腸疾患	0	0	0	0	0	0	2 (0.3) 0.04
肝機能障害	5 (3.7) 0.9	7 (5.2) 1.3	1 (0.4) 0.1	22 (16.3) 0.2	4 (5.1) 1.3	7 (9.1) 2.3	98 (14.9) 1.9
重篤な肝機能障害	0	0	0	0	0	0	4 (0.6) 0.1
腎機能障害	5 (3.7) 0.9	8 (5.9) 1.5	7 (2.6) 0.7	24 (17.8) 0.2	6 (7.7) 1.9	1 (1.3) 0.3	57 (8.6) 1.1
重篤な腎機能障害	0	0	0	0	0	0	2 (0.3) 0.04
喘息発作	0	0	0	0	0	0	1 (0.2) 0.02
過敏症	0	2 (1.5) 0.4	1 (0.4) 0.1	8 (5.9) 0.1	0	0	17 (2.6) 0.3
アナフィラキシー反応	0	0	0	0	0	0	0
血液異常	0	0	0	0	0	0	22 (3.3) 0.4
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)	0	0	0	0	0	0	0
投与部位反応	9 (6.6) 1.7	4 (3.0) 0.7	39 (14.6) 4.0	35 (25.9) 0.3	2 (2.6) 0.6	14 (18.2) 5.2	54 (8.2) 1.0
間質性肺炎	0	0	1 (0.4) 0.1	0	0	0	3 (0.5) 0.1
心臓血管系障害	9 (6.6) 1.7	7 (5.2) 1.3	13 (4.9) 1.2	29 (21.5) 0.3	5 (6.4) 1.6	4 (5.2) 1.3	35 (5.3) 0.7
無菌性髄膜炎	0	0	0	0	0	0	0
急性脳症	0	0	0	0	0	0	0
脳血管障害	0	0	0	1 (0.7) 0.008	0	0	0
横紋筋融解症	0	0	0	0	0	0	0

上段：例数 (%)、下段：総曝露期間で調整した人・年当たりの発現例数

各事象の定義は「10 項その他」参照。

a) 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 (JP-03 試験及び 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 試験及び JP-06 試験の本剤群は、用量調節期から二重盲検期を通して 1 例として集計。)

また、本薬の既承認経口剤及び坐剤と安全性を比較した結果は表 28 のとおりであり、安全性プロファイルに大きな違いはないと考える。

表 28 既承認製剤との安全性の比較

	本剤 ^{a)} (484 例)	ナボル SR カプセル 37.5 ^{b)}		ボルタレン錠 ^{c)}		ボルタレンサポ ^{b)}	
		承認時まで (1,121 例)	使用成績調査等 (4,301 例)	承認時まで (1,474 例)	使用成績調査等 (35,653 例)	承認時まで (1,420 例)	使用成績調査等 (21,958 例)
副作用	94 (19.4)	113 (10.1)	128 (3.0)	160 (10.9)	2,749 (7.7)	105 (7.5)	390 (1.8)
消化管障害	8 (1.7)	93 (8.3)	111 (2.6)	119 (8.1)	3,379 (9.5)	77 (5.4)	188 (0.9)
消化性潰瘍	0	0	0	0	0	0	0
炎症性腸疾患	0	0	0	0	0	0	0
肝機能障害	22 (4.5)	15 (1.3)	4 (0.1)	0	22 (0.1)	0	63 (0.3)
腎機能障害	15 (3.1)	5 (0.4)	3 (0.1)	1 (0.1)	5 (0.01)	0	13 (0.1)
喘息発作	0	0	0	0	0	0	0
過敏症	5 (1.0)	10 (0.9)	11 (0.3)	14 (0.9)	179 (0.5)	11 (0.8)	36 (0.2)
アナフィラキシー反応	0	0	0	0	0	0	0
血液異常	0	3 (0.3)	2 (0.05)	1 (0.1)	5 (0.01)	0	15 (0.1)
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)	0	0	0	0	0	0	0
間質性肺炎	0	0	0	0	0	0	0
心臓血管系障害	10 (2.1)	4 (0.4)	5 (0.1)	21 (1.4)	190 (0.5)	4 (0.3)	11 (0.1)
無菌性髄膜炎	0	0	0	0	0	0	0
急性脳症	0	0	0	0	0	0	0
脳血管障害	0	0	0	0	0	0	0
横紋筋融解症	0	0	0	0	0	0	0

例数 (%)

各事象の定義は「10 項その他」参照。なお、SMQ、SOC による集計では症例の重複を考慮していない。

a) LP02 試験、LP03 試験、LP04 試験での本剤投与例併合

b) インタビューフォーム (それぞれ第 6 版及び第 14 版) に記載の情報より申請者が算出

c) 炎症 1990: 10; 213-26

機構は以下のように考える。

腰痛症等の患者における本剤の安全性プロファイルについて、患者背景、併用薬等が異なるため比較に限界はあるが、既承認効能・効果における安全性プロファイル並びに本薬の既承認経口剤及び坐剤と比較した申請者の説明は理解できる。本剤について、現時点で明らかな安全性上の懸念は示唆されておらず、既承認の本薬経口剤及び坐剤と同程度の安全性リスクを有する可能性があり、投与部位反応も高頻度に認められている。本剤は初回承認時に消化管障害等の注目すべき事象について、既承認の本薬経口剤と同様の注意喚起が必要とされ、添付文書等において注意喚起がなされていることから、腰痛症等においても本剤の既承認効能・効果で実施されている内容と同様の安全対策を実施することが適切と考える。

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.4 臨床的位置付けについて

申請者は、腰痛症等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。

今般、腰痛症患者対象の LP03 試験において、本剤 75 mg 及び 150 mg の有効性が検証され、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱鞘炎患者対象の LP04 試験においても、LP03 試験と同様に本剤群でプラセボを上回る改善傾向が認められ、重大な安全性上の懸念は認められなかった (7.R.2 及び 7.R.3 項参照)。

全身作用型の外用剤である本剤には、以下のようなメリットが考えられ、新しい投与経路での NSAIDs 製剤として、治療選択肢が広がることが期待される。

- 1日1回投与のテープ剤として有効成分が経皮吸収されることから、食事のタイミングによらず投与可能であり、血漿中薬物濃度も維持されるため24時間安定した効果が期待できる。
- 嚥下能力が低下した患者や誤嚥リスクのある患者にも投与可能である。

機構は、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、本剤は既存の全身作用型の本薬の経口剤及び坐剤と同様の位置付けで、腰痛症等の疼痛管理に用いられる薬剤の一つになると考える。

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.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・効果を申請のとおり、「腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱鞘炎における鎮痛・消炎」と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

申請者は、以下の点を踏まえると治療開始初期より十分な有効性を示す用量として150 mgの単一用量を設定すべきと考え、本剤の用法・用量として「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。」と設定することが適切であると説明している。

- 速やかな疼痛軽減を図ることが重要であり、一般にNSAIDsの効果判定は2～4週間程度で行われ、コントロール不十分な場合には他剤への切替えや併用を検討されていることを踏まえると、速やかに疼痛軽減される用量が望ましい。
- LP03試験の結果（表21、表23）から本剤75 mg群より本剤150 mg群で投与開始早期の改善傾向が大きい評価項目が認められており、本剤75 mg群と本剤150 mgで安全性プロファイルに大きな違いは認められなかった（7.R.3参照）。
- 本剤75 mgから治療が開始され、コントロール不十分だった場合、本剤150 mg増量後の有効性判定や、他剤への切替え又は併用の検討に時間を要することから、患者の利便性が低下すると考えられる。

機構は以下のように考える。

LP03試験では、本剤75 mg及び150 mgともにプラセボに対する優越性が検証され、また、投与2週時の主要評価項目は、ほぼ同じであったことに加え、以下の臨床試験成績を踏まえると、本剤75 mgも用法・用量として設定することは可能である。なお、貼付枚数が減ることにより、投与部位反応が軽減される可能性も考えられる。

- LP03 試験の平均疼痛 VAS 値に関連する一部の評価項目について投与 1 週時に本剤 75 mg 群と比較して本剤 150 mg 群で高い改善を示す傾向は認められるものの（表 21）、数日で本剤 75 mg 群と本剤 150 mg 群の疼痛 VAS 値は同様な値となる傾向が認められている（表 23）。
- LP03 試験の RDQ のベースラインからの変化量、患者満足度及び全般改善度では、投与 1 週時の両群の成績はほぼ同等である（表 21）。
- 75 mg 投与から開始し、患者状態によって増量可とされた LP01 試験において、約半数の患者では増量不要であった（表 9）。
- 肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱鞘炎患者に対する本剤 75 mg 投与の経験はないものの、LP04 試験において本剤 150 mg は、対象疾患によらずプラセボを上回る改善傾向を示したこと、全身作用型の製剤であって腰痛症等の効能・効果を有する既承認の本薬経口剤では対象疾患によらず一律の用法・用量が設定されていることを踏まえると、腰痛症で本剤 150 mg と同程度の効果が確認できた本剤 75 mg も、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱鞘炎患者に対する有効性が期待できると考えられる。
- 本剤の添付文書では急性腎障害や重篤な肝機能障害が注意喚起されており、特に高齢者では副作用の発現の懸念から、少量から開始するなど慎重に使用するよう注意喚起がなされている。腰痛症他を対象とした臨床試験では重篤な事象は認められていないものの、肝機能障害や腎機能障害の発現割合に用量依存の傾向が認められていることから（表 27）、患者の状態に合わせた柔軟な用量選択を可能としておくことは有用と考えられる。

その他、本剤は全身作用型の貼付剤であるため、従来の局所作用型の外用剤とは異なり、貼付部位を疼痛局所とする必要はなく、胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部に貼付し、貼付箇所を毎回変更する必要があることについて十分に注意喚起するとともに、用法・用量を遵守する旨を注意喚起することが重要である。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.7 製造販売後の安全対策について

申請者は、以下のとおり説明している。

本薬は鎮痛消炎剤として、多様な剤形で既に多くの患者に使用され、安全性情報が集積されており、既に経口剤、坐剤及び局所作用型のテープ剤で腰痛症等の効能・効果を取得していることから、本剤においてのみ新たなリスクが特定される状況は想定しにくく、腰痛症等の患者を対象とした本剤の臨床試験においても、新たな安全性上の懸念は示されていないと考えるが、現時点でがん疼痛患者を対象とした使用成績調査は終了しておらず、初回承認時に検討事項とされた内容に対する結論は得られていないことから、本申請の効能・効果で本剤を投与する患者を対象とした製造販売後の調査を実施し、消化管障害の発現状況等について確認することを予定している。

機構は、以下のように考える。

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、腰痛症等の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、腰痛症等の患者における本剤の安全性は許容可能である。本剤は全身作用型の製剤であり、用法・用量で規定された貼付部位以外への貼付、貼付枚数上限を超え

での貼付や経口 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、既承認効能・効果よりも長期の使用が想定されることから、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適合性書面調査を実施した。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）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、本品目の腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱鞘炎における鎮痛・消炎に対する有効性は期待でき、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。本品目は腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱鞘炎における鎮痛・消炎に対する全身作用型の貼付剤として新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え。また製造販売後の調査等において、日本人腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱鞘炎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
疼痛 VAS 値	患者自身の痛みの程度の評価。評価部位における 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、またはあなたが想像できる最高の痛み）の間で評価。
RDQ	患者自身による腰痛特異的 QOL 尺度。腰痛のために日常の生活行動が障害されるか否かに係る 24 の設問からなる質問票で「はい」又は「いいえ」で評価。点数が低いほど良い状態を示す。
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。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。 ※LP01 試験のみ 1 日を振り返った評価
全般改善度	治験責任医師又は治験分担医師による評価。疼痛 VAS、RDQ、患者満足度、診察等をもとに「著明改善」、「改善」、「不変」、「悪化」、「著明悪化」の 5 段階で評価。

表 27 及び表 28 の各事象の定義について

事象名	定義
消化管障害	SMQ「消化管の穿孔、潰瘍、出血あるいは閉塞」及び「消化管の非特異的炎症および機能障害」
消化性潰瘍	PT「消化性潰瘍」
炎症性腸疾患	SMQ「虚血性大腸炎」
肝機能障害	SMQ「薬剤に関連する肝機能障害—包括的検索」
腎機能障害	SMQ「急性腎不全」及び「慢性腎臓病」
喘息発作	SMQ「喘息／気管支痙攣」
過敏症	SMQ「過敏症」
アナフィラキシー反応	PT「アナフィラキシー反応」
血液異常	表 27：SOC「血液およびリンパ系障害」又は重篤な臨床検査値（血液学的検査及び血液生化学検査）の異常変動 表 28：SOC「血液およびリンパ系障害」
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）	PT「剥脱性皮膚炎」、「全身性剥脱性皮膚炎」、「皮膚粘膜眼症候群」、「スティーヴンス・ジョンソン症候群」、「中毒性表皮壊死融解症」、「表皮壊死」、「剥脱性発疹」、「紅皮症型アトピー性皮膚炎」、「SJS-TEN オーバーラップ」
投与部位反応	医師が治験薬投与部位の有害事象として報告した事象を集計
間質性肺炎	SMQ「間質性肺疾患」
心臓血管系障害	SMQ「心不全」、「虚血性心疾患」、「不整脈に関連する臨床検査、徴候および症状」及び「不整脈用語（徐脈性不整脈および頻脈性不整脈を含む）」
無菌性髄膜炎	SMQ「非感染性髄膜炎」
急性脳症	PT「脳症」
脳血管障害	SMQ「中枢神経系出血および脳血管性疾患」
横紋筋融解症	SMQ「横紋筋融解症／ミオパチー」

以上

審査報告 (2)

令和4年5月11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3年8月20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、臨床的位置付け、効能・効果及び用法・用量について

専門協議において、審査報告(1)に記載した本剤の有効性、臨床的位置付け、効能・効果、用法・用量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。

- 臨床試験では有効性に明確な用量依存性は認められておらず、腰痛症等の患者においては、腎機能等の生理機能の低下や基礎疾患を有する可能性がある高齢者が投与対象として多くなることも想定されるため、本剤75 mgを用法・用量に設定することは可能との機構の意見は理解できる。また、腎機能の低下等、様々な患者の状態に応じて、医師が柔軟に用量を選択可能とすることには、一定の意義がある。

機構は、審査報告(1)の用法・用量の項における検討及び専門協議での議論等を踏まえ、本剤の用法・用量を「通常、成人に対し、1日1回、1枚(ジクロフェナクナトリウムとして75 mg)又は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。」と設定するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

1.2 安全性、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。

- 腰痛症等の患者においては、高齢者が多く、また長期で使用される可能性もあることを踏まえると、消化管障害だけでなく本薬のリスクとして知られている腎機能障害等の有害事象の発現状況についても確認することが重要である。

- 本剤が安全かつ適正に使用されるよう、既承認の全身作用型 NSAIDs 貼付剤と同様の注意喚起を行うことが重要であるとともに、局所作用型 NSAIDs 貼付剤との違いについて、申請者による適切な情報提供等が行われることが望まれる。

機構は、審査報告 (1) の「7.R.7 製造販売後の安全対策について」の項における検討及び専門協議における議論等を踏まえ、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 29 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること (現行から変更なし)、表 30 に示す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を実施すること並びに表 31 に示す一般使用成績調査を実施することが適切と判断し、申請者に指示した。

表 29 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 	該当なし	該当なし
有効性に関する検討事項			
該当なし			

(変更なし)

表 30 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
<ul style="list-style-type: none"> 一般使用成績調査 (がん疼痛) 一般使用成績調査 (腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱鞘炎患者) 	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> 製品 (アルミ内袋、ライナー) への適正使用に関する記載

(下線部: 今回追加)

表 31 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
調査方法	中央登録方式
対象患者	腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱鞘炎患者
観察期間	最長 52 週間
予定症例数	212 例 (安全性解析対象症例として)
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> 安全性検討事項: 表 29 に記載された重要な特定されたリスク 患者背景 (対象疾患・症状、年齢、性別、体重、罹病期間、既往歴・合併症、前治療薬等) 本剤の投与状況 併用薬剤・療法 有害事象 有効性

申請者は、使用成績調査等を適切に実施するとともに、本剤の適正使用に資する情報提供資料を作成し、適正使用の推進に努めると説明した。

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、再審査期間は残余期間（令和 7 年 3 月 22 日まで）と設定する。

[効能・効果]

- 各種がんにおける鎮痛
- 腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱鞘炎における鎮痛・消炎

(申請時から変更なし)

[用法・用量]

<各種がんにおける鎮痛>

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。

<腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱鞘炎における鎮痛・消炎>

通常、成人に対し、1日1回、1枚（ジクロフェナクナトリウムとして 75 mg）又は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。

(申請時より下線部追加)

[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
ALT	Alanine 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
BS-POP	Brief Scale for psychiatric problems in orthopedic patients	整形外科疾患における精神医学的問題を見つけるための簡易問診票
CI	Confidence interval	信頼区間
CPK	Creatine Phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
DMBA	7,12-dimethylbenz[a]anthracene	7,12-ジメチルベンズ[a]アントラセン
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
γ -GTP	γ -glutamyl transpeptidase	γ -グルタミルアミノトランスフェラーゼ
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
LOCF	Last observation carried forward	最終観測値による欠測値の補完
NSAIDs	Non-steroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
OC	Observed cases	実観測値による解析
RDQ	Roland-Morris Disability Questionnaire	腰痛特異的 QOL 尺度
SNRI	Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors	セロトニン・ノルアドレナリン再取込み阻害剤
VAS	Visual analog scale	視覚アナログスケール
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
腰痛診療ガイドライン 2019	—	腰痛診療ガイドライン 2019 改訂第 2 版 日本整形外科学会診療ガイドライン委員会、腰痛診療ガイドライン策定委員会 編
ペインクリニック 診断・治療ガイド 2009	—	ペインクリニック 診断・治療ガイドー痛みからの解放とその応用 第 4 版、東京：日本医事新報社; 2009
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