

再審査報告書

平成 26 年 5 月 26 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① ロキソニンパップ 100mg ② ロキソニンテープ 50mg ③ ロキソニンテープ 100mg ④ ロキソニンゲル 1%
有 効 成 分 名	ロキソプロフェンナトリウム水和物
申 請 者 名	①②③ リードケミカル株式会社 ④ 第一三共株式会社
承認の効能・効果	下記疾患並びに症状の消炎・鎮痛 変形性関節症、筋肉痛、外傷後の腫脹・疼痛
承認の用法・用量	①②③ 1日1回、患部に貼付する。 ④ 症状により、適量を1日数回患部に塗擦する。
承認年月日	① 平成 18 年 1 月 23 日
承認事項一部 変更承認年月日	②③ 平成 20 年 3 月 7 日 ④ 平成 22 年 6 月 9 日
再 審 査 期 間	① 6 年間 ②③ 上記の残余期間（平成 20 年 3 月 7 日～平成 24 年 1 月 22 日） ④ 上記の残余期間（平成 22 年 6 月 9 日～平成 24 年 1 月 22 日）

1. 製造販売後調査全般について

以下の使用成績調査及び特定使用成績調査 2 件が、リードケミカル株式会社及び第一三共株式会社と共同で実施された。製造販売後臨床試験は実施されていない。

なお、以下ではロキソニン製剤を「本剤」、ロキソニンパップ 100mg を「本剤 100mg パップ」、ロキソニンテープ 50mg 及び同 100mg を「本剤 50mg テープ」及び「本剤 100mg テープ」という。

使用成績調査：本剤 100mg パップ					
目 的	使用実態下での副作用発現状況、安全性及び有効性に関する情報を収集する。				
調 査 方 式	中央登録方式	調 査 期 間	平成 18 年 6 月 ～平成 20 年 3 月	観 察 期 間	最大 12 週間 (追跡調査： 最大 52 週間)
施 設 数	406 施設	収 集 症 例 数	1,838 例	目 標 症 例 数	1,500 例
特定使用成績調査 1（その他の特定使用成績調査）：本剤 100mg パップ					
目 的	変形性関節症患者における使用実態下での副作用発現状況、安全性及び有効性に関する情報を収集する。				
調 査 方 式	中央登録方式	調 査 期 間	平成 19 年 8 月 ～平成 21 年 3 月	観 察 期 間	最大 12 週間 (追跡調査： 最大 52 週間)
施 設 数	153 施設	収 集 症 例 数	709 例	目 標 症 例 数	550 例

特定使用成績調査 2 (その他の特定使用成績調査) : 本剤 50mg テープ又は本剤 100mg テープ					
目的	使用実態下での副作用発現状況、安全性及び有効性に関する情報を収集する。				
調査方式	中央登録方式	調査期間	平成 20 年 10 月 ～平成 21 年 9 月	観察期間	最大 12 週間
施設数	206 施設	収集症例数	1,283 例	目標症例数	1,050 例

2. 使用成績調査の概要

使用成績調査は、本剤100mgパップの使用実態下における副作用発現状況、安全性及び有効性に関する情報を収集することを主目的に、平成18年6月から平成20年3月までの期間に中央登録方式にて実施された。また、本剤投与開始12週時点で本剤が継続投与されていた症例については、本剤投与開始から最大52週まで追跡調査が実施された。

2-1 安全性

安全性については、収集された 1,838 例から初回投与開始日以降来院なく有害事象の判定不能の 411 例を除外した 1,427 例が安全性解析対象とされた。安全性解析対象の疾患別内訳は、変形性関節症 39.0% (556/1,427 例)、筋肉痛 29.5% (421/1,427 例)、外傷後の腫脹・疼痛 28.3% (404/1,427 例)、適応外疾患¹及び不明・未記載 3.2% (46/1,427 例) であった。本剤の平均投与期間 (平均値±標準偏差) は 46.3±40.2 日であり、22.5% (321/1,427 例) が 85 日以上投与された。

本調査における副作用発現症例率 (以下、「副作用発現率」) は 2.1% (30/1,427 例) であった。本調査において副作用の 28 例 32 件が貼付部位に発現し、このうち 27 例 31 件が器官別大分類別の「皮膚および皮下組織障害」に分類された。発現した主な事象は接触性皮膚炎 18 例 18 件、紅斑 7 例 7 件及びそう痒症 5 例 5 件であり、転帰はいずれも回復又は軽快であった。また、貼付部位以外に発現した副作用は 2 例 2 件で、その内訳は異常感 (においによる気分不良) 及び発疹 (貼付部位以外の頸部に発現) 各 1 例 1 件であり、転帰はいずれも回復であった。本調査において重篤な副作用は認められず、経口 NSAIDs で懸念される胃腸障害、腎障害等の全身性の副作用は認められなかった。患者背景及び投与期間等が異なるが、本調査における副作用発現率 (2.1%) は承認時までの臨床試験²の副作用発現率 8.5% (91/1,075 例) を上回る傾向は認められず、また、貼付部位の「皮膚および皮下組織障害」の副作用発現率においても、本調査では 1.9% (27/1,427 例) と、承認時までの臨床試験の 4.9% (53/1,075 例) を上回る傾向は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす背景因子について検討するため、下表のとおり、部分集団解析が実施された。その結果、年齢 (高齢者、非高齢者)、アレルギー歴 (薬剤) の有無、合併症の有無、合併症 (心疾患、脳血管障害、消化器疾患、悪性新生物) の有無、既往歴の有無、併用薬の有無及び投与期間において、部分集団間で副作用発現率が異なる傾向が認められ、これらについて申請者は以下のように説明した。

患者背景因子	症例数	副作用発現症例数	副作用発現率 (%)
合計	1,427	30	2.1

¹ 変形性脊椎症 34 例等の 44 例

² 本剤 100mg パップを用いた、変形性膝関節症を対象とした前期及び後期第Ⅱ相試験の 3 試験 (投与期間 2 週間)、第Ⅲ相試験の 2 試験 (同 4 週間) 及び第Ⅲ相一般臨床試験の 1 試験 (同 12~24 週間)、筋肉痛を対象とした第Ⅲ相試験の 2 試験 (同 2 週間) 及び外傷後の腫脹・疼痛を対象とした第Ⅲ相試験の 1 試験 (同 7 日間)。

性別	男	485	11	2.3
	女	942	19	2.0
年齢	15歳未満	62	0	0.0
	15歳以上 65歳未満	614	7	1.1
	65歳以上 75歳未満	392	13	3.3
	75歳以上	359	10	2.8
年齢（小児、非小児）	小児（15歳未満）	62	0	0.0
	非小児（15歳以上）	1,365	30	2.2
年齢（高齢者、非高齢者）	高齢者（65歳以上）	751	23	3.1
	非高齢者（65歳未満）	676	7	1.0
受診区分	入院	14	1	7.1
	外来	1,413	29	2.1
BMI（kg/m ² ）	18.5未満	39	0	0.0
	18.5以上 25未満	274	8	2.9
	25以上	107	5	4.7
疾患	変形性関節症	556	12	2.2
	筋肉痛	421	9	2.1
	外傷後の腫脹・疼痛	404	8	2.0
	その他	44	1	2.3
アレルギー歴	薬剤：無	1,393	26	1.9
	有	34	4	11.8
	その他：無	1,406	30	2.1
	有	21	0	0.0
合併症	無	733	9	1.2
	有	691	21	3.0
合併症（高血圧症）	無	1,081	21	1.9
	有	343	9	2.6
合併症（高脂血症）	無	1,285	25	1.9
	有	139	5	3.6
合併症（糖尿病）	無	1,341	28	2.1
	有	83	2	2.4
合併症（心疾患）	無	1,357	23	1.7
	有	67	7	10.4
合併症（脳血管障害）	無	1,391	27	1.9
	有	33	3	9.1
合併症（血液疾患）	無	1,413	30	2.1
	有	11	0	0.0
合併症（肝疾患）	無	1,406	28	2.0
	有	18	2	11.1
合併症（腎疾患）	無	1,408	30	2.1
	有	16	0	0.0
合併症（消化器疾患）	無	1,345	25	1.9
	有	79	5	6.3
合併症（呼吸器疾患）	無	1,391	30	2.2

	有	33	0	0.0
合併症（悪性新生物）	無	1,410	28	2.0
	有	14	2	14.3
既往歴	無	1,171	20	1.7
	有	254	10	3.9
既往歴（心疾患）	無	1,380	28	2.0
	有	45	2	4.4
既往歴（血液疾患）	無	1,420	30	2.1
	有	5	0	0.0
既往歴（肝疾患）	無	1,413	29	2.1
	有	12	1	8.3
既往歴（腎疾患）	無	1,414	29	2.1
	有	11	1	9.1
既往歴（消化器疾患）	無	1,354	28	2.1
	有	71	2	2.8
喫煙習慣	現在喫煙	101	2	2.0
	過去に喫煙	71	3	4.2
	全く喫煙せず	668	12	1.8
飲酒習慣	現在飲酒	184	4	2.2
	過去に飲酒	51	0	0.0
	全く飲酒せず	560	11	2.0
有効性評価部位の重症度	軽度	392	11	2.8
	中等度	915	18	2.0
	高度	120	1	0.8
現症状発症から投与開始までの期間	8日未満	731	12	1.6
	8日以上29日未満	290	8	2.8
	29日以上85日未満	185	5	2.7
	85日以上	218	5	2.3
最大1日投与量 ^{a)}	1枚未満	1	0	0.0
	1枚	1,011	24	2.4
	2枚	344	5	1.5
	3枚	31	1	3.2
	4枚	37	0	0.0
	5枚	1	0	0.0
	6枚	2	0	0.0
最大1回投与量 ^{a)}	1枚未満	4	0	0.0
	1枚	1,084	26	2.4
	2枚	284	3	1.1
	3枚	30	1	3.3
	4枚	23	0	0.0
	5枚	1	0	0.0
	6枚	1	0	0.0
投与期間 ^{a)}	8日未満	154	10	6.5
	8日以上15日未満	221	5	2.3

	15日以上29日未満	295	5	1.7
	29日以上85日未満	432	8	1.9
	85日以上	321	2	0.6
併用薬	無	594	5	0.8
	有	833	25	3.0

a)有効性評価部位に加えて有効性評価部位以外にも貼付された。

年齢（高齢者、非高齢者）において、「高齢者（65歳以上）」の副作用発現率3.1%（23/751例）は、「非高齢者（65歳未満）」の1.0%（7/676例）に比較して高い傾向が認められた。後述するように、「高齢者」において発現した事象の多くが貼付部位の皮膚症状であったことから、加齢に伴う皮膚組織の菲薄化、バリア機能の低下等が背景にあると考えられた（「2-3 特別な背景を有する患者」の項参照）。アレルギー歴（薬剤）の有無、合併症の有無、合併症（心疾患、脳血管障害、消化器疾患、悪性新生物）の有無、既往歴の有無及び併用薬の有無において、いずれも「有」集団の副作用発現率が「無」集団より高い傾向が認められた。これら副作用発現率に高い傾向が認められた背景因子について、「高齢者」集団と「非高齢者」集団に分けて副作用発現率を比較したところ、下表のとおり、すべての因子において「高齢者」集団の副作用発現率が高い傾向が認められ、各因子に「高齢者」が影響している可能性、また一部の因子については症例数が少ないことによる影響が考えられた。

患者背景因子		高齢者（65歳以上）			非高齢者（65歳未満）			
		症例数	副作用 発現症例数	副作用 発現率 (%)	症例数	副作用 発現症例数	副作用 発現率 (%)	
		751	23	3.1	676	7	1.0	
アレルギー歴 (薬剤)	無	732	20	2.7	661	6	0.9	
	有	19	3	15.8	15	1	6.7	
合併症	無	260	4	1.5	473	5	1.1	
	有	488	19	3.9	203	2	1.0	
	不明・未記載	3	0	0.0	0	0	—	
	心疾患	無	686	16	2.3	671	7	1.0
		有	62	7	11.3	5	0	0.0
	脳血管障害	無	719	20	2.8	672	7	1.0
		有	29	3	10.3	4	0	0.0
	消化器疾患	無	688	19	2.8	657	6	0.9
		有	60	4	6.7	19	1	5.3
	悪性新生物	無	737	21	2.8	673	7	1.0
有		11	2	18.2	3	0	0.0	
既往歴	無	576	14	2.4	595	6	1.0	
	有	173	9	5.2	81	1	1.2	
	不明・未記載	2	0	0.0	0	0	—	
併用薬	無	295	3	1.0	299	2	0.7	
	有	456	20	4.4	377	5	1.3	

投与期間別の副作用発現率は、「8日未満」6.5%（10/154例）、「8日以上15日未満」2.3%（5/221例）、「15日以上29日未満」1.7%（5/295例）、「29日以上85日未満」1.9%（8/432例）及び「85日以上」0.6%（2/321例）であり、投与期間が短い集団で高い傾向が認められた。投与期間「15日未満」で副作用を発現した15例は、いずれも本剤の投与を中止してい

た。副作用が早期に発現し、貼付を中止した症例が多かったため、投与期間の長い集団の副作用発現率が相対的に低い傾向になったと考えられた。

追跡調査における安全性については、追跡調査症例 290 例から計 39 例（使用成績調査以降来院なし 32 例、使用成績調査にて投与終了 7 例）を除いた 251 例が安全性解析対象とされた。追跡調査で得られたデータを併せた平均投与期間（平均値±標準偏差）は 80.8±110.7 日で、26.1%（372/1,427 例）が 85 日以上であった。追跡調査も含めた初発副作用の発現時期別の副作用発現率は、本剤投与開始後「8 日未満」1.0%（14/1,423 例）、「8 日以上 15 日未満」0.6%（8/1,265 例）、「15 日以上 29 日未満」0.4%（4/1,041 例）、「29 日以上 57 日未満」0.4%（3/747 例）及び「57 日以上 85 日未満」0.2%（1/510 例）であり、投与開始 85 日（12 週）以降に副作用は認められなかった。副作用は「8 日未満」に最も高頻度に発現しており、投与期間が長くなることにより副作用発現率が増加する傾向は認められなかった。

以上より、申請者は、本調査において本剤の安全性に関する新たな問題点は認められなかった旨を説明した。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、本調査の結果から現時点で新たな対応が必要な特段の問題は認められないと判断した。

2-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例から計 53 例（適応外疾患 44 例、登録違反 8 例等；重複あり）を除外した 1,374 例が有効性解析対象とされた。有効性解析対象の疾患別内訳は、変形性関節症 40.3%（554/1,374 例）、筋肉痛 30.3%（417/1,374 例）及び外傷後の腫脹・疼痛 29.3%（403/1,374 例）であった。有効性は、担当医師により本剤の投与開始 12 週間後若しくは投与中止・終了時に、臨床経過の推移、コンプライアンスを考慮して、総合評価が「有効、やや有効、無効」の 3 段階で評価された³。また、承認時までの臨床試験と比較するために、全般改善度が承認時までの臨床試験と同様に「著明改善、改善、軽度改善、不変、軽度悪化、悪化、著明悪化」の 7 段階で評価された⁴。

本調査において、疾患毎の総合評価による有効率（「やや有効」以上の割合）は、変形性関節症 93.7%（519/554 例）、筋肉痛 95.4%（398/417 例）及び外傷後の腫脹・疼痛 98.0%（395/403 例）であった。

有効性に影響を及ぼす背景因子について検討するため、疾患毎に、性別、年齢、受診区分、BMI、合併症の有無及び種類（肝疾患、腎疾患）別の有無、既往歴の有無、有効性評価部位及び重症度、現症状発症から投与開始までの期間、有効性評価部位における 1 日投与回数（最多）、併用薬の種類（経口 NSAIDs、ステロイド）別の有無及び併用療法の有無について部分集団解析が行われた。その結果、いずれの疾患においても部分集団間で有効率が異なる傾向が認められた背景因子はなかった。

疾患毎の全般改善度における改善率（「改善」以上の割合）は、変形性関節症 62.3%（345/554 例）、筋肉痛 79.4%（331/417 例）及び外傷後の腫脹・疼痛 82.1%（331/403 例）であった。患者背景及び評価方法等が異なるが、承認時までの主要な臨床試験における改善率は、変形性関節症 77.9%（67/86 例）⁵及び 72.8%（107/147 例）⁶、筋肉痛 75.2%（82/109 例）⁵及び 85.7%（102/119 例）⁶、及び外傷後の腫脹・疼痛 98.1%（101/103 例）⁵であった。また、全般改善度の「不変、軽度悪化、悪化、著明悪化」を無効例とした無効率は、本調査において、変形性関節症 13.5%（75/554 例）、筋肉痛 8.2%（34/417 例）及び外傷後の腫脹・疼痛 5.5%（22/403 例）であり、承認時までの臨床試験においては、変形性関節症 12.8%（11/86 例）⁵

³ 何らかの理由で効果判定ができない場合は、「判定不能」とされた。

⁴ 投与開始時と観察期間終了時の両臨床症状点数から全般改善率（%）が算出され、全般改善度が評価された。全般改善率が算出不能の症例は「判定不能」とされた。

⁵ 第Ⅲ相試験（ロキソニン錠 60mg 対照比較試験。投与期間：変形性関節症 4 週間、筋肉痛 2 週間、外傷後の腫脹・疼痛 7 日間）

⁶ 第Ⅲ相試験（市販後貼付剤対照比較試験。投与期間：変形性関節症 4 週間、筋肉痛 2 週間）

及び 11.6% (17/147 例)⁶、筋肉痛 12.8% (14/109 例)⁵及び 8.4% (10/119 例)⁶、及び外傷後の腫脹・疼痛 0.0% (0/103 例)⁵であった。

追跡調査における有効性については、追跡調査の安全性解析対象症例から計 15 例（適応外疾患 10 例、登録違反 3 例等）を除いた 236 例が有効性解析対象とされた。追跡調査における有効性解析対象の疾患別内訳は、変形性関節症 58.9% (139/236 例)、筋肉痛 32.6% (77/236 例) 及び外傷後の腫脹・疼痛 8.5% (20/236 例) であった。追跡調査における疾患毎の総合評価による有効率は、変形性関節症 95.7% (133/139 例)、筋肉痛 100.0% (77/77 例) 及び外傷後の腫脹・疼痛 100.0% (20/20 例) であり、いずれの疾患においても 95%以上の有効率であった。また、疾患毎の全般改善度における改善率は、変形性関節症 59.7% (83/139 例)、筋肉痛 75.3% (58/77 例) 及び外傷後の腫脹・疼痛 50.0% (10/20 例) であった。

以上より、申請者は、本調査においていずれの適応疾患に対しても本剤の有効性に関する新たな問題点は認められなかった旨を説明した。

機構は、申請者の説明を了承した。

2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）については、使用成績調査として収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討が行われた。

小児（15 歳未満）：安全性解析対象症例として 62 例収集され、副作用は認められなかった。また、有効性解析対象症例として、筋肉痛 12 例及び外傷後の腫脹・疼痛 50 例が収集された。筋肉痛及び外傷後の腫脹・疼痛について、いずれの総合評価による有効率も 100.0% であり、非小児の筋肉痛及び外傷後の腫脹・疼痛についての総合評価による有効率 95.3% (386/405 例) 及び 97.7% (345/353 例) と比較して大きな相違は認められなかった。

高齢者（65 歳以上）：安全性解析対象症例として 751 例収集された。高齢者の副作用発現率は 3.1% (23/751 例) であり、非高齢者の副作用発現率 1.0% (7/676 例) と比較して高い傾向が認められた。高齢者において、副作用が貼付部位に 21 例 25 件、貼付部位以外に 2 例 2 件発現し、その内訳は、貼付部位の接触性皮膚炎 14 例 14 件、紅斑及びそう痒症各 5 例 5 件及び状態悪化 1 例 1 件、及び貼付部位以外の異常感及び発疹各 1 例 1 件であった。高齢者に発現した副作用の転帰は、いずれも回復又は軽快であった。また、有効性解析対象症例として、変形性関節症、筋肉痛及び外傷後の腫脹・疼痛について、それぞれ 400 例、194 例及び 126 例が収集された。変形性関節症、筋肉痛及び外傷後の腫脹・疼痛についての総合評価による有効率は 92.8% (371/400 例)、94.3% (183/194 例) 及び 97.6% (123/126 例) であり、非高齢者の有効率 96.1% (148/154 例)、96.4% (215/223 例) 及び 98.2% (272/277 例) と比較して大きな相違は認められなかった。

妊産婦：安全性解析対象症例として外傷後の腫脹・疼痛の 1 例が収集された。副作用は認められず、有効性は「有効」であった。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として 16 例が収集され、腎機能障害を有する患者に副作用は認められなかった。また、有効性解析対象症例として、変形性関節症、筋肉痛及び外傷後の腫脹・疼痛について、それぞれ 9 例、5 例及び 1 例が収集された。変形性関節症、筋肉痛及び外傷後の腫脹・疼痛についての総合評価による有効率は 88.9% (8/9 例)、80.0% (4/5 例) 及び 100.0% (1/1 例) であり、腎機能障害を有しない患者の総合評価による有効率 93.8% (510/544 例)、95.6% (394/412 例) 及び 98.0% (392/400 例) と比較して大きな相違は認められなかった。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として 18 例が収集された。肝機能障害を有する患者の副作用発現率は 11.1% (2/18 例) であり、内訳は、接触性皮膚炎、そう痒症及び状態悪化各 1 例 1 件であり、いずれも貼付部位に発現し、転帰は回復又は軽快であった。また、有効性解析対象症例として、変形性関節症、筋肉痛及び外傷後の腫脹・疼痛につい

て、それぞれ 7 例、4 例及び 7 例が収集された。変形性関節症、筋肉痛及び外傷後の腫脹・疼痛についての総合評価による有効率は 85.7% (6/7 例)、100.0% (4/4 例) 及び 85.7% (6/7 例) であり、肝機能障害を有しない患者の総合評価による有効率 93.8% (512/546 例)、95.4% (394/413 例) 及び 98.2% (387/394 例) と比較して大きな相違は認められなかった。

これらに対して、申請者は、以下のように説明した。

後述するように、特定使用成績調査 1 (本剤 100mg パップ) 及び特定使用成績調査 2 (本剤 50mg テープ又は本剤 100mg テープ) において、高齢者及び非高齢者集団間の副作用発現率に大きな相違は認められなかった (「3. 特定使用成績調査の概要」の項参照)。しかしながら、いずれにおいても高齢者の副作用発現率が非高齢者に比較して高値であったため (副作用発現率: 使用成績調査; 高齢者 3.1%、非高齢者 1.0%、特定使用成績調査 1; 4.3%、2.2%、特定使用成績調査 2; 4.2%、2.5%)、全調査を合わせて解析した。その結果、高齢者の副作用発現率 3.7% (65/1,738 例) は非高齢者の 1.7% (22/1,300 例) に比較して高い傾向が認められた。このため、高齢者については、平成 24 年 1 月、「使用上の注意」に「高齢者への使用」の項を新設し、製造販売後調査の結果、65 歳以上の高齢者での副作用の発現率は、65 歳未満と比較して高く、主な副作用は貼付部の皮膚症状であったことから、特に 65 歳以上の高齢者に使用する場合は、貼付部の皮膚の状態に注意する旨を追記し注意喚起を行った。この他の特別な背景を有する患者においては、本剤の安全性及び有効性に新たな問題は認められないと判断した。

機構は、申請者の説明を了承した。

3. 特定使用成績調査の概要

3-1 特定使用成績調査 1 (その他の特定使用成績調査)

特定使用成績調査 1 は、変形性関節症患者における本剤 100mg パップの使用実態下での副作用発現状況、安全性及び有効性に関する情報を収集することを主目的に、平成 19 年 8 月から平成 21 年 3 月までの期間に中央登録方式にて実施された。また、本剤投与開始 12 週時点で本剤が継続投与されていた症例については、本剤投与開始から最大 52 週まで追跡調査が実施された。

3-1-1 安全性

安全性については、収集された 709 例から計 85 例 (初回投与開始日以降来院なく有害事象の判定不能 82 例、契約違反 2 例等) を除外した 624 例が安全性解析対象とされた。追跡調査を含む平均投与期間 (平均値±標準偏差) は 63.4±48.1 日であり、36.1% (225/624 例) が 85 日以上投与された。

本調査における副作用発現率は 3.7% (23/624 例) であった。発現した事象はすべて器官別大分類別の「皮膚および皮下組織障害」に分類され、貼付部位に 22 例 25 件 (内訳: 接触性皮膚炎 8 例 8 件、発疹 5 例 5 件及びそう痒症 4 例 4 件等)、貼付部位以外に 1 例 2 件 (内訳: そう痒症及び蕁麻疹各 1 件) 発現し、いずれの事象も非重篤であった。本調査において発現した副作用の転帰は、不明 1 件 (接触性皮膚炎) を除き、回復又は軽快であった。また、経口 NSAIDs で懸念される胃腸障害、腎障害等の全身性の副作用は認められなかった。なお、安全性解析対象除外例に副作用は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす背景因子について検討するため、使用成績調査の安全性の項と同様の項目を因子とする部分集団解析が実施され⁷、下表のとおり、合併症 (肝疾患) の有無及び飲酒習慣及び投与期間について、部分集団間で副作用発現率に異なる傾向が認められた。これらについて、申請者は以下のように説明した。

⁷ 追跡調査においても副作用が認められたため、追跡調査で得られたデータと併せて検討された。

患者背景因子		症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 率 (%)
合計		624	23	3.7
性別	男	173	5	2.9
	女	451	18	4.0
年齢	15歳未満	0	0	-
	15歳以上 65歳未満	184	4	2.2
	65歳以上 75歳未満	224	11	4.9
	75歳以上	216	8	3.7
年齢 (小児、非小児)	小児 (15歳未満)	0	0	-
	非小児 (15歳以上)	624	23	3.7
年齢 (高齢者、非高齢者)	高齢者 (65歳以上)	440	19	4.3
	非高齢者 (65歳未満)	184	4	2.2
受診区分	入院	10	1	10.0
	外来	614	22	3.6
BMI (kg/m ²)	18.5未満	12	0	0.0
	18.5以上 25未満	159	8	5.0
	25以上	81	6	7.4
疾患	変形性関節症	617	23	3.7
	その他	7	0	0.0
アレルギー歴	薬剤：無	611	21	3.4
	有	13	2	15.4
	その他：無	610	23	3.8
	有	14	0	0.0
合併症	無	262	9	3.4
	有	362	14	3.9
合併症 (高血圧症)	無	450	14	3.1
	有	174	9	5.2
合併症 (高脂血症)	無	559	21	3.8
	有	65	2	3.1
合併症 (糖尿病)	無	587	20	3.4
	有	37	3	8.1
合併症 (心疾患)	無	593	21	3.5
	有	31	2	6.5
合併症 (脳血管障害)	無	608	23	3.8
	有	16	0	0.0
合併症 (血液疾患)	無	619	23	3.7
	有	5	0	0.0
合併症 (肝疾患)	無	616	21	3.4
	有	8	2	25.0
合併症 (腎疾患)	無	619	23	3.7
	有	5	0	0.0
合併症 (消化器疾患)	無	572	22	3.8
	有	52	1	1.9
合併症 (呼吸器疾患)	無	607	22	3.6

	有	17	1	5.9
合併症（悪性新生物）	無	618	23	3.7
	有	6	0	0.0
既往歴	無	482	16	3.3
	有	142	7	4.9
既往歴（心疾患）	無	611	22	3.6
	有	13	1	7.7
既往歴（血液疾患）	無	622	23	3.7
	有	2	0	0.0
既往歴（肝疾患）	無	618	22	3.6
	有	6	1	16.7
既往歴（腎疾患）	無	620	22	3.5
	有	4	1	25.0
既往歴（消化器疾患）	無	575	21	3.7
	有	49	2	4.1
喫煙習慣	現在喫煙	22	0	0.0
	過去に喫煙	35	2	5.7
	全く喫煙せず	266	10	3.8
飲酒習慣	現在飲酒	70	0	0.0
	過去に飲酒	29	3	10.3
	全く飲酒せず	207	6	2.9
有効性評価部位の重症度	軽度	205	3	1.5
	中等度	386	19	4.9
	高度	33	1	3.0
現症状発症から投与開始までの期間	8日未満	182	5	2.7
	8日以上29日未満	166	7	4.2
	29日以上85日未満	90	1	1.1
	85日以上	180	10	5.6
最大1日投与量 ^{a)}	1枚未満	0	0	-
	1枚	442	17	3.8
	2枚	159	6	3.8
	3枚	12	0	0.0
	4枚	10	0	0.0
	5枚以上	0	0	-
最大1回投与量 ^{a)}	1枚未満	0	0	-
	1枚	467	18	3.9
	2枚	144	5	3.5
	3枚	9	0	0.0
	4枚	3	0	0.0
	5枚以上	0	0	-
投与期間 ^{a)}	8日未満	21	2	9.5
	8日以上15日未満	64	5	7.8
	15日以上29日未満	101	2	2.0
	29日以上85日未満	194	3	1.5

	85 日以上	243	11	4.5
併用薬	無	145	3	2.1
	有	479	20	4.2

a)有効性評価部位に加えて有効性評価部位以外にも貼付された。

合併症（肝疾患）の有無別において、「合併症（肝疾患）有」の副作用発現率 25.0%（2/8 例）は、「合併症（肝疾患）無」3.4%（21/616 例）に比較して高い傾向が認められたが、肝機能障害を有する患者は症例数が少なく、発現した副作用は「皮膚および皮下組織障害」に分類される接触性皮膚炎及び紅斑各 1 件で、いずれも非重篤であり、全身性の副作用ではないことから特段の問題はないと考えられた。飲酒習慣において、「現在飲酒」集団の副作用発現率 0.0%（0/70 例）は、「過去に飲酒」10.3%（3/29 例）及び「全く飲酒せず」2.9%（6/207 例）に比較して低い傾向が認められた。飲酒と副作用発現率に一定の傾向は認められなかったことから、飲酒習慣は安全性に影響を及ぼさないと考えられた。投与期間別において、「8 日未満」及び「8 日以上 15 日未満」の副作用発現率はそれぞれ 9.5%（2/21 例）及び 7.8%（5/64 例）であり、「15 日以上 29 日未満」2.0%（2/101 例）、「29 日以上 85 日未満」1.5%（3/194 例）及び「85 日以上」4.5%（11/243 例）と比較して高い傾向が認められた。投与期間「15 日未満」の副作用発現率に高い傾向が認められたが、副作用を発現した 7 例中 6 例が投与を中止していた。このため、副作用が早期に発現し、貼付を中止した症例が多かったことから、投与期間の長い集団の副作用発現率が相対的に低くなる傾向を示したと考えられた。

本剤の長期投与時の安全性を確認するため、追跡調査で得られたデータを併せて本剤投与開始から初発の副作用発現までの時期別に副作用発現率が検討された。発現時期別の副作用発現率は、本剤投与開始後「8 日未満」1.0%（6/623 例）、「8 日以上 15 日未満」0.7%（4/598 例）、「15 日以上 29 日未満」0.9%（5/535 例）、「29 日以上 57 日未満」0.7%（3/431 例）、「57 日以上 85 日未満」0.0%（0/314 例）、「85 日以上 181 日未満」1.3%（3/237 例）、「181 日以上 271 日未満」1.5%（2/135 例）及び「271 日以上」0.0%（0/184 例）であり、投与期間に伴い副作用発現率が増加する傾向は認められなかった。本剤投与開始 85 日以降に発現した副作用 7 例 8 件⁸は、いずれも貼付部位に発現し、器官別大分類の「皮膚および皮下組織障害」に分類される発疹 4 件、接触性皮膚炎 2 件、紅斑及びそう痒症各 1 件であり、いずれも非重篤で、転帰は回復又は軽快であった。

特別な背景を有する患者については、安全性解析対象症例として、高齢者（65 歳以上）440 例、腎機能障害を有する患者 5 例及び肝機能障害を有する患者 8 例が収集された。副作用は腎機能障害を有する患者には認められなかった。高齢者の副作用発現率は 4.3%（19/440 例）であり、非高齢者の副作用発現率は 2.2%（4/184 例）であった。高齢者に発現した副作用は、貼付部位の 18 例 21 件（内訳：接触性皮膚炎 7 件、そう痒症及び発疹各 4 件等）、貼付部位以外の 1 例 2 件（内訳：そう痒症及び蕁麻疹各 1 件）であり、転帰は不明 1 件（接触性皮膚炎）を除いて回復又は軽快であった。前述したように、肝機能障害を有する患者の副作用発現率（25.0%）は、肝機能障害を有しない患者の副作用発現率（3.4%）と比較して高い傾向が認められた。肝機能障害を有する患者で発現した事象は、貼付部位に発現した非重篤の接触性皮膚炎及び紅斑各 1 件であり、いずれも転帰は回復又は軽快であった。

3-1-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例から計 10 例（調査対象外疾患⁹ 7 例、登録違反 3

⁸ 7 例中 2 例は、初発の副作用の発現時期が本剤投与開始から 22 日又は 42 日であり、「発現時期別副作用発現率」では、それぞれ本剤投与開始後「15 日以上 29 日未満」又は「29 日以上 57 日未満」に分類された。

⁹ 筋肉痛 4 例、変形性脊椎症 2 例及び変形性腰椎症 1 例。

例) を除外した 614 例が有効性解析対象とされた。有効性は、総合評価による有効率(「やや有効」以上の割合) が使用成績調査と同様に評価された。

本調査において、有効率は 93.6% (575/614 例) であった。また、投与開始後 12 週を超える長期投与症例 238 例における有効率は 97.1% (231/238 例) であった¹⁰。

以上より、申請者は、本調査において、本剤の安全性及び有効性に新たな問題は認められなかった旨を説明した。

機構は、申請者の説明を了承した。

3-2 特定使用成績調査 2 (その他の特定使用成績調査)

特定使用成績調査 2 は、本剤 50mg テープ及び本剤 100mg テープの使用実態下における副作用発現状況、安全性及び有効性に関する情報を収集することを主目的に、平成 20 年 10 月から平成 21 年 9 月までの期間に中央登録方式にて実施された。

3-2-1 安全性

安全性については、収集された 1,283 例から初回投与開始日以降来院なしの 296 例を除外した 987 例が安全性解析対象とされた。安全性解析対象の疾患別内訳は、変形性関節症 48.3% (477/987 例)、筋肉痛 30.8% (304/987 例) 及び外傷後の腫脹・疼痛 17.7% (175/987 例) であった。また、投与開始時に投与された製剤(有効性評価部位以外を含む) は、本剤 50mg テープ 57.3% (566/987 例)、本剤 100mg テープ 40.5% (400/987 例) 及び本剤 50mg テープ・本剤 100mg テープ併用 2.1% (21/987 例) であった。平均投与期間(平均値±標準偏差) は 57.0±43.5 日であり、39.2% (387/987 例) が 85 日以上投与された。

本調査における副作用発現率は 3.4% (34/987 例) であった。発現した副作用 34 例 35 件はいずれも非重篤で、貼付部位に 32 例 33 件、貼付部位以外には 2 例 2 件認められた。貼付部位に発現した事象は器官別大分類別の「皮膚および皮下組織障害」に分類され、内訳は接触性皮膚炎 18 件 (1.8%)、そう痒症 5 件 (0.5%)、湿疹 3 件 (0.3%)、紅斑及び皮下出血各 2 件 (0.2%) 等であり、転帰は不明 3 件(接触性皮膚炎)を除き回復又は軽快であった。貼付部位以外に発現した事象は便秘及び尿中ブドウ糖陽性各 1 件 (0.1%) であり、転帰は回復又は軽快であった。経口 NSAIDs で懸念される消化性潰瘍等の胃腸障害及び腎障害等の全身性の副作用は認められなかった。

製剤規格別に副作用発現率を検討した結果、本剤 50mg テープ及び本剤 100mg テープ投与集団の副作用発現率は、それぞれ 3.1% (18/588 例¹¹) 及び 3.8% (16/425 例¹¹) であり、集団間に大きな相違は認められなかった。

本剤投与開始から初発の副作用発現までの時期別に副作用発現率を検討した結果、副作用発現率は「8 日未満」が 1.5% (15/985 例) と最も高く、「8 日以上 15 日未満」0.9% (8/915 例)、「15 日以上 29 日未満」0.8% (6/788 例)、「29 日以上 57 日未満」0.6% (4/631 例)、「57 日以上 85 日未満」0.2% (1/456 例) と漸減し、85 日以降には副作用は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす背景因子について検討するため、使用成績調査の安全性の項と同様の項目を因子とする部分集団解析が実施され、下表のとおり、アレルギー歴(薬剤)の有無、合併症の有無、最大 1 回投与量及び投与期間について、部分集団間で副作用発現率が異なる傾向が認められた。これらについて、申請者は以下のように説明した。

¹⁰ 有効性に影響を及ぼす背景因子及び特別な背景を有する患者の有効性については、使用成績調査において、変形性関節症、筋肉痛及び外傷後の腫脹・疼痛の疾患毎に検討されたため、本調査においては計画されなかった。

¹¹ 本剤 50mg テープ及び本剤 100mg テープを併用された症例及び投与開始後に製剤が追加された症例を含む。

患者背景項目		症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 率 (%)
合計		987	34	3.4
性別	男	327	10	3.1
	女	660	24	3.6
年齢	15歳未満	17	0	0.0
	15歳以上 65歳未満	423	11	2.6
	65歳以上 75歳未満	278	10	3.6
	75歳以上	269	13	4.8
年齢 (小児、非小児)	小児 (15歳未満)	17	0	0.0
	非小児 (15歳以上)	970	34	3.5
年齢 (高齢者、非高齢者)	高齢者 (65歳以上)	547	23	4.2
	非高齢者 (65歳未満)	440	11	2.5
受診区分	入院	8	1	12.5
	外来	979	33	3.4
BMI (kg/m ²)	18.5未満	26	1	3.8
	18.5以上 25未満	207	5	2.4
	25以上	114	6	5.3
疾患	変形性関節症	477	17	3.6
	筋肉痛	304	10	3.3
	外傷後の腫脹・疼痛	175	7	4.0
	その他	31	0	0.0
アレルギー歴	薬剤：無	969	31	3.2
	有	18	3	16.7
	その他：無	965	32	3.3
	有	22	2	9.1
合併症	無	467	10	2.1
	有	520	24	4.6
合併症 (高血圧症)	無	727	25	3.4
	有	260	9	3.5
合併症 (高脂血症)	無	887	28	3.2
	有	100	6	6.0
合併症 (糖尿病)	無	921	32	3.5
	有	66	2	3.0
合併症 (心疾患)	無	927	32	3.5
	有	60	2	3.3
合併症 (脳血管障害)	無	967	32	3.3
	有	20	2	10.0
合併症 (血液疾患)	無	981	33	3.4
	有	6	1	16.7
合併症 (肝疾患)	無	972	34	3.5
	有	15	0	0.0
合併症 (腎疾患)	無	981	33	3.4
	有	6	1	16.7
合併症 (消化器疾患)	無	918	31	3.4
	有	69	3	4.3
合併症 (呼吸器疾患)	無	959	31	3.2
	有	28	3	10.7
合併症 (悪性新生物)	無	981	34	3.5
	有	6	0	0.0
既往歴	無	802	29	3.6
	有	185	5	2.7
既往歴 (心疾患)	無	963	33	3.4
	有	24	1	4.2

既往歴（血液疾患）	無	984	34	3.5
	有	3	0	0.0
既往歴（肝疾患）	無	982	34	3.5
	有	5	0	0.0
既往歴（腎疾患）	無	981	34	3.5
	有	6	0	0.0
既往歴（消化器疾患）	無	938	33	3.5
	有	49	1	2.0
喫煙習慣	現在喫煙	61	0	0.0
	過去に喫煙	37	0	0.0
	全く喫煙せず	388	10	2.6
飲酒習慣	現在飲酒	112	1	0.9
	過去に飲酒	29	0	0.0
	全く飲酒せず	322	8	2.5
有効性評価部位の重症度	軽度	321	7	2.2
	中等度	614	23	3.7
	高度	52	4	7.7
現症状発症から投与開始までの期間	8日未満	409	13	3.2
	8日以上29日未満	212	9	4.2
	29日以上85日未満	141	2	1.4
	85日以上	210	9	4.3
最大1日投与量 ^{a)}	50mg未満	1	0	0.0
	50mg	348	10	2.9
	100mg	433	17	3.9
	150mg	35	1	2.9
	200mg	137	3	2.2
	250mg	4	0	0.0
	300mg	12	1	8.3
	350mg	3	0	0.0
	400mg	12	1	8.3
	450mg以上	2	1	50.0
最大1回投与量 ^{a)}	50mg未満	1	0	0.0
	50mg	406	10	2.5
	100mg	425	18	4.2
	150mg	30	1	3.3
	200mg	102	2	2.0
	250mg	4	0	0.0
	300mg	7	1	14.3
	350mg	1	0	0.0
	400mg	10	1	10.0
450mg以上	1	1	100.0	
投与期間 ^{a)}	8日未満	65	9	13.8
	8日以上15日未満	129	10	7.8
	15日以上29日未満	157	5	3.2
	29日以上85日未満	248	4	1.6
	85日以上	387	6	1.6
併用薬	無	320	9	2.8
	有	667	25	3.7

a) 有効性評価部位に加えて有効性評価部位以外にも貼付された。

アレルギー歴（薬剤）の有無別において、「アレルギー歴（薬剤）有」の副作用発現率 16.7%（3/18 例）は、「アレルギー歴（薬剤）無」の 3.2%（31/969 例）に比較して高い傾向が認められた。「アレルギー歴（薬剤）有」集団で副作用を発現した症例数は少なく十分な検討は困難であるが、過敏薬剤は「メトトレキサート」、「ロキソプロフェンナトリウム水和物、レバミピド」及び「花粉症の薬、造影剤、火傷時に内服した薬」であり、特定の傾向は認

められなかった。合併症の有無別において、「有」集団の副作用発現率 4.6% (24/520 例) は、「無」の 2.1% (10/467 例) に比較して高い傾向が認められた。合併症「有」集団で副作用を発現した症例数は少なく十分な検討は困難であるが、特定の合併症において副作用発現率が高い傾向は認められなかった。最大 1 回投与量別において、「300mg 以上」の集団で副作用発現率が高い傾向が認められたが、症例数が少ないことによる影響も考えられた。また、これらの集団で発現したすべてが「皮膚および皮下組織障害」に分類される事象であり、曝露量の増加に伴う全身性の副作用は認められなかった。投与期間別において、投与期間が短い集団で副作用発現率が高い傾向が認められた。投与期間「15 日未満」集団の副作用発現症例 19 例のうち 18 例が本剤の投与を中止されていた。このため、副作用が早期に発現し、貼付を中止した症例が多かったため、投与期間の長い集団の副作用発現率が相対的に低くなったと考えられた。

特別な背景を有する患者については、安全性解析対象症例として、小児 (15 歳未満) 17 例、高齢者 (65 歳以上) 547 例、腎機能障害を有する患者 6 例及び肝機能障害を有する患者 15 例が収集された。小児及び肝機能障害を有する患者に副作用は認められなかった。高齢者の副作用発現率は 4.2% (23/547 例) であり、非高齢者の副作用発現率は 2.5% (11/440 例) であった。高齢者において発現した事象は、貼付部位に 21 例 22 件 (内訳：接触性皮膚炎 11 件、そう痒症 3 件、湿疹及び皮下出血各 2 件等)、貼付部位以外に 2 例 2 件 (内訳：便秘及び尿中ブドウ糖陽性各 1 件) であり、転帰は不明 1 件 (接触性皮膚炎) を除き、回復又は軽快であった。腎機能障害を有する患者の副作用発現率は 16.7% (1/6 例) であり、腎機能障害を有しない患者の副作用発現率は 3.4% (33/981 例) であった。腎機能障害を有する患者において発現した事象は尿中ブドウ糖陽性 1 件で、転帰は回復であった。

3-2-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例から計 32 例 (適応外疾患 31 例、登録違反 1 例) を除いた 955 例が有効性解析対象とされた。有効性は、総合評価による有効率 (「やや有効」以上の割合) が使用成績調査と同様に評価された。

本調査において、疾患毎の有効率は、変形性関節症 93.7% (446/476 例)、筋肉痛 94.1% (286/304 例) 及び外傷後の腫脹・疼痛 98.9% (173/175 例) であった。

製剤規格別に有効率を検討した結果、本剤 50mg テープのみ投与した症例の有効率は、変形性関節症 94.6% (260/275 例)、筋肉痛 93.9% (154/164 例) 及び外傷後の腫脹・疼痛 99.0% (102/103 例) であった。また、本剤 100mg テープのみ投与した症例における有効率は、変形性関節症 92.4% (171/185 例)、筋肉痛 94.7% (124/131 例) 及び外傷後の腫脹・疼痛 98.6% (70/71 例) であった。以上より、申請者は、本剤 50mg テープ及び本剤 100mg テープの製剤規格別に有効率に大きな相違は認められなかった旨を説明した。

有効性に影響を及ぼす背景因子について検討するため、疾患毎に使用成績調査の有効性の項と同様の項目¹²を因子とする部分集団解析が実施された。その結果、変形性関節症及び外傷後の腫脹・疼痛において、部分集団間で有効率に異なる傾向が認められた背景因子はなかった。筋肉痛については、現症状発症から投与開始までの期間、有効性評価部位における 1 日投与回数 (最多)、前治療薬 (NSAIDs 貼付剤) 及び併用薬 (経口 NSAIDs) の有無別において有効率に異なる傾向が認められた。これらについて、申請者は以下のように説明した。

現症状発症から投与開始までの期間別の有効率は、「8 日未満」96.3% (129/134 例)、「8 日以上 29 日未満」97.3% (73/75 例)、「29 日以上 85 日未満」90.5% (38/42 例) 及び「85 日以上」85.1% (40/47 例) であり、「29 日以上」において低い傾向が認められた。また、1 日投与回数 (最多) 別の有効率は、「1 回」95.4% (268/281 例)、「2 回」80.0% (16/20 例) 及

¹² 前治療薬 (NSAIDs 貼付剤) の有無が追加された。

び「3回以上」100.0%（1/1例）であり、「2回」において低い傾向が認められた。さらに、前治療薬（NSAIDs 貼付剤）有無別では、「有（切替）」の有効率80.0%（8/10例）が「無（新患）」の97.3%（177/182例）に比較して、併用薬（経口NSAIDs）有無別では、「有」の有効率89.7%（113/126例）が「無」の97.2%（173/178例）に比較して、それぞれ低い傾向が認められた。現症状発症から投与開始までの期間別では、発症から早期の投与が有効であることが示唆されたものの、併用薬（経口NSAIDs）の有無別とともに要因を特定することができなかった。また、1日投与回数（最多）別及び前治療薬（NSAIDs 貼付剤）の有無別では、症例数が少ないことによる影響も考えられ、臨床的に問題となるものではないと考えられた。

特別な背景を有する患者について、小児（15歳未満）では、有効性解析対象症例として筋肉痛及び外傷後の腫脹・疼痛が5例及び12例収集された。小児における筋肉痛及び外傷後の腫脹・疼痛の有効率は、それぞれ80.0%（4/5例）及び100.0%（12/12例）であり、非小児の有効率94.3%（282/299例）及び98.8%（161/163例）と比較して大きな相違は認められなかった。高齢者（65歳以上）では、有効性解析対象症例として変形性関節症、筋肉痛及び外傷後の腫脹・疼痛が345例、134例及び51例収集された。高齢者の変形性関節症、筋肉痛及び外傷後の腫脹・疼痛の有効率は、それぞれ93.0%（321/345例）、95.5%（128/134例）及び100.0%（51/51例）であり、非高齢者の有効率95.4%（125/131例）、92.9%（158/170例）及び98.4%（122/124例）と比較して大きな相違は認められなかった。腎機能障害を有する患者では、有効性解析対象症例として変形性関節症、筋肉痛及び外傷後の腫脹・疼痛が、それぞれ1例、4例及び1例収集され、全例が「有効」又は「やや有効」であった。また、肝機能障害を有する患者では、有効性解析対象症例として変形性関節症、筋肉痛及び外傷後の腫脹・疼痛が、それぞれ8例、4例及び3例収集され、全例が「有効」又は「やや有効」であった。

以上より、申請者は、本調査において、本剤の安全性及び有効性に新たな問題は認められなかった旨を説明した。

機構は、申請者の説明を了承した。

4. 副作用及び感染症

再審査期間中に、厚生労働省又は機構に報告された重篤な副作用は5例6件（本剤パップ1例1件、本剤テープ4例5件；全例自発報告）であり、感染症報告はなかった。いずれも「使用上の注意」から予測できない未知の副作用であった。その内訳は、蜂巣炎、低血糖症、出血性胃潰瘍、肝機能異常、水疱及び接触性皮膚炎各1件であり、転帰は回復又は軽快5件、回復したが後遺症有り1件（水疱）であった。

再審査期間終了以降（平成24年1月23日～平成25年9月30日）に収集された重篤な副作用は、本剤テープにおける7例10件であり、いずれも「使用上の注意」から予測できない未知の副作用であった。その内訳は、浮動性めまい、高血圧、喉頭浮腫、接触性皮膚炎、薬疹、接触蕁麻疹、中毒性皮疹、腎障害、腎機能障害及び易刺激性の各1件であった。これらの事象と本剤との関連について、申請者は以下のように説明した。

中毒性皮疹は本剤の投与部位に発現し、浮動性めまい、高血圧及び易刺激性は同一症例に本剤の投与開始後に発現し、投与中止後に回復していることから、本剤との関連が否定できないと考えられた。しかしながら、中毒性皮疹は本薬によるリンパ球刺激試験が陰性で併用薬剤の影響も考えられ、浮動性めまい、高血圧及び易刺激性は評価に必要な十分な情報が得られなかった。以上より、現時点では本剤との関連が高いと考えられる重篤な副作用は認められないと判断した。

また申請者は、再審査期間及びそれ以降に収集された非重篤を含む副作用の集積状況を

踏まえ、本剤の安全対策について以下のように説明した。

「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、集積件数が多い事象として光線過敏性反応（非重篤 17 件）及び浮動性めまい（重篤 1 件、非重篤 7 件）が認められた。光線過敏性反応は、いずれも発現部位が貼付部位のみであり、症状が拡大した症例や重篤化した症例は認められず、光パッチテストが実施されていないか、光パッチテストが実施された場合においても光線過敏性反応と確定診断された症例は認められなかったことから、いずれの症例も光線過敏性反応によるとは判断できないと考えられた。浮動性めまいに関しては、評価に必要な十分な情報が得られず因果関係評価は困難であった。以上より、本剤との関連が明確な副作用は認められなかったことから、現時点では「使用上の注意」の改訂等の対応は不要と判断した。

機構は、以上の説明を了承した。

5. 相互作用

再審査期間中及び再審査終了以降（平成 24 年 1 月 23 日～平成 25 年 9 月 30 日）に、相互作用に関する副作用報告、研究報告及び措置報告はなかった。

6. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、平成 25 年 9 月時点で、本邦のみで承認・販売されている。

再審査期間中及び再審査申請以降に、安全性又は有効性に関する重大な措置に該当する事項はなかった。

7. 研究報告

再審査期間中及び再審査終了以降に、報告対象となるような本剤に関する研究報告はなかった。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリ-1（薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上