

再審査報告書

令和 8 年 3 月 5 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ジクトルテープ 75 mg
有 効 成 分 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
承 認 の 効 能 ・ 効 果	① 各種がんにおける鎮痛 ② 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
承 認 の 用 法 ・ 用 量	① 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。 ② 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。
承 認 年 月 日	① 令和 3 年 3 月 23 日 ② 令和 4 年 6 月 20 日
再 審 査 期 間	① 4 年 ② ①の残余期間（令和 4 年 6 月 20 日～令和 7 年 3 月 22 日）
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。
備 考	

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（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（別紙参照）。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性に関する検討、及び追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたことから、当該承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ジクトルテープ 75 mg（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 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が実施されている。

表 1 再審査申請時の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 中毒性表皮壊死融解症（以下、「TEN」）、皮膚粘膜眼症候群（以下、「SJS」）、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 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 該当なし 		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

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） 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし 	<ul style="list-style-type: none"> 製品（包装袋、ライナー）への適正使用に関する記載

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 及び表 4 に示す一般使用成績調査が実施された。

表 3 一般使用成績調査 I の概要

一般使用成績調査（がん疼痛）	
目的	使用実態下における本剤の安全性及び有効性を確認する。
安全性検討事項	消化管障害
有効性に関する検討事項	該当なし
調査方法	中央登録方式
対象患者	「各種がんにおける鎮痛」を目的に、本剤を新たに投与する患者
実施期間	令和 3 年 10 月～令和 6 年 2 月
目標症例数	354 例（安全性解析対象症例として）
観察期間	本剤処方開始日から 12 週間。12 週未満で本剤を中止した症例は中止時まで。
実施施設数	137 施設
収集症例数	413 例

安全性解析対象症例数	389 例
有効性解析対象症例数	365 例

表 4 一般使用成績調査Ⅱの概要

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）	
目的	使用実態下における本剤の安全性及び有効性を確認する。
安全性検討事項	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、TEN、SJS、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
有効性に関する検討事項	該当なし
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における鎮痛・消炎」を目的に、本剤を新たに投与する患者
実施期間	令和 4 年 12 月～令和 6 年 9 月
目標症例数	212 例（安全性解析対象症例として）
観察期間	本剤処方開始日から 12 週間。ただし、令和 5 年 6 月末までに登録された症例は最長 52 週間。観察期間満了日前に本剤を中止した症例は中止時まで。
実施施設数	67 施設
収集症例数	311 例
安全性解析対象症例数 [※]	268 例
有効性解析対象症例数	258 例
備考	※：安全性解析対象症例は、収集症例から、初回以降来院なし 39 例、本剤未投与 4 例が除外された。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 5 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 5 製品（包装袋、ライナー）への適正使用に関する記載の概要

製品（包装袋、ライナー）への適正使用に関する記載	
目的	過量使用による副作用発現に至らないよう本剤の適正使用（「指示された 1 日使用枚数を守ること」等）について、医療従事者及び患者に情報提供を行う。
安全性検討事項	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、TEN、SJS、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
具体的な方法	<ul style="list-style-type: none"> 製品の包装袋に貼付部位、1 日の使用枚数制限及び他の消炎鎮痛剤との併用に関する注意喚起を記載する。 製品のライナーに「指示された貼付部位及び 1 日使用枚数を守る」旨の注意喚起を記載する。
実施期間	令和 3 年 5 月 21 日～継続中

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 安全性検討事項

一般使用成績調査Ⅰ及びⅡ（以下、「調査Ⅰ」及び「調査Ⅱ」）の安全性解析対象症例における副作用発現割合はそれぞれ 7.5%（29/389 例）及び 8.2%（22/268 例）であり、承認時までの臨床試験¹⁾における副作用発現割合 21.4%（141/659 例）及び 19.4%（94/484 例）を上回ることにはなかった。発現した主な副作用は、調査Ⅰでは適用部位そう痒感 7 例、腎機能障害 4 例、並びに接触皮

¹⁾ がん疼痛：HP-3150-JP-03 試験、HP-3150-JP-04 試験及び HP-3150-JP-06 試験の併合解析結果。
腰痛症等：HP-3150-JP-LP02 試験、HP-3150-JP-LP03 試験及び HP-3150-JP-LP04 試験の併合解析結果。

膚炎及び適用部位発疹各 3 例、調査Ⅱでは適用部位そう痒感 8 例、接触皮膚炎 6 例及び適用部位紅斑 3 例であった。

各一般使用成績調査で検討した本剤の重要な特定されたリスクに関連する副作用（2 項、表 3 及び表 4 参照。各リスクの定義は別添参照）は、「消化管障害」のみが認められた。その発現割合は調査Ⅰで 1.3%（5/389 例）、調査Ⅱで 0.7%（2/268 例）（いずれも非重篤のみ）であり、承認時までの副作用発現割合²⁾（がん疼痛：3.8%（25/659 例）、腰痛症等：1.4%（7/484 例））を上回ることなく、追加の対応が必要となる新たな問題は認められなかった。

以上の検討から、本剤の使用実態下の安全性について特段の問題は認められず、新たな注意喚起は不要と考える。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 18 例 20 件、予測できない重篤な副作用は 7 例 8 件、予測できない非重篤な副作用は 159 例 179 件であった。なお、本剤によると疑われる感染症の報告はなかった。

再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数 3 件以上又は重篤な症例が収集された副作用は表 6 のとおりであった。いずれの副作用に関しても、本剤との関連が明確な症例は集積していないことから、現時点で新たな安全対策は不要と判断した。

表 6 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類*	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	166	187	7	8	159	179
精神障害	14	14	0	0	14	14
譫妄	9	9	0	0	9	9
神経系障害	9	11	1	2	8	9
意識変容状態	5	5	1	1	4	4
逆行性健忘	1	1	1	1	0	0
眼障害	13	14	0	0	13	14
眼そう痒感	3	3	0	0	3	3
血管障害	14	14	0	0	14	14
ほてり	10	10	0	0	10	10
末梢冷感	4	4	0	0	4	4
胃腸障害	14	15	1	1	13	14
悪心	3	3	0	0	3	3
食道静脈瘤出血	1	1	1	1	0	0
筋骨格系および結合組織障害	18	19	0	0	18	19
関節痛	4	4	0	0	4	4
四肢痛	8	8	0	0	8	8
腎および尿路障害	11	12	1	1	10	11
急性腎障害	1	1	1	1	0	0
排尿困難	5	5	0	0	5	5
一般・全身障害および投与部位の状態	46	46	4	4	42	42
異常感	10	10	0	0	10	10
死亡	3	3	3	3	0	0

²⁾ MedDRA の標準検索式「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」（いずれも広域）に包含される基本語

適用部位疼痛	3	3	0	0	3	3
冷感	5	5	0	0	5	5
疼痛	10	10	1	1	9	9

※：総数 3 件以上又は重篤な症例のある副作用とその器官別大分類を示す。

MedDRA/J version 27.1

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 一般使用成績調査 I (がん疼痛)

有効性解析対象症例 365 例のうち、医師満足度及び患者満足度は表 7 のとおりであった。承認時までの臨床試験では鎮痛効果不十分となるまでの期間 (HP-3150-JP-03 試験及び HP-3150-JP-06 試験) 又は痛みの程度の Visual analog scale (以下、「VAS」) 値³⁾ (HP-3150-JP-04 試験) を主要評価項目として有効性を検討しており、通常診療下では同様の評価を行うことが難しく⁴⁾、比較が困難であるが、医師及び患者の満足度は承認時と大きく異なることはなかった。

表 7 本剤投与後の医師及び患者満足度評価推移

評価者	評価時期	症例数	満足度 (例数 [%])				
			すごく満足	満足	どちらでもない	不満	すごく不満
医師	投与 4 週後	215	29 (13.5)	160 (74.4)	24 (11.2)	0	2 (0.9)
	投与 12 週後	79	15 (19.0)	58 (73.4)	6 (7.6)	0	0
	最終評価	363	37 (10.2)	230 (63.4)	88 (24.2)	8 (2.2)	0
患者	投与 4 週後	207	26 (12.6)	150 (72.5)	28 (13.5)	3 (1.4)	0
	投与 12 週後	79	12 (15.2)	60 (75.9)	7 (8.9)	0	0
	最終評価	326	29 (8.9)	205 (62.9)	75 (23.0)	16 (4.9)	1 (0.3)
承認時までの臨床試験 (HP-3150-JP-03 試験)							
医師	投与 4 週後	40	11 (27.5)	26 (65.0)	3 (7.5)	0	0
	最終評価時	71	13 (18.3)	33 (46.5)	16 (22.5)	9 (12.7)	0
患者	投与 4 週後	40	10 (25.0)	23 (57.5)	7 (17.5)	0	0
	最終評価時	71	12 (16.9)	28 (39.4)	20 (28.2)	11 (15.5)	0
承認時までの臨床試験 (HP-3150-JP-04 試験)							
医師	投与 4 週後	95	11 (11.6)	54 (56.8)	22 (23.2)	7 (7.4)	1 (1.1)
	投与 12 週後	31	2 (6.5)	25 (80.6)	4 (12.9)	0	0
	最終評価	109	12 (11.0)	58 (53.2)	26 (23.9)	10 (9.2)	3 (2.8)
患者	投与 4 週後	95	10 (10.5)	53 (55.8)	20 (21.1)	9 (9.5)	3 (3.2)
	投与 12 週後	31	3 (9.7)	21 (67.7)	7 (22.6)	0	0
	最終評価	109	11 (10.1)	45 (41.3)	38 (34.9)	8 (7.3)	7 (6.4)
承認時までの臨床試験 (HP-3150-JP-06 試験)							
医師	投与 4 週後	83	23 (27.7)	52 (62.7)	6 (7.2)	2 (2.4)	0
	最終評価時	118	24 (20.3)	66 (55.9)	16 (13.6)	9 (7.6)	3 (2.5)
患者	投与 4 週後	83	19 (22.9)	57 (68.7)	5 (6.0)	2 (2.4)	0
	最終評価時	118	20 (16.9)	67 (56.8)	17 (14.4)	10 (8.5)	4 (3.4)

³⁾ 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。

⁴⁾ 通常診療下では鎮痛効果不十分の場合の対応として、他の薬剤の追加等の中止以外の選択肢があること、また、患者が一定の基準で毎日の疼痛 VAS を評価し続けることが難しいことによる。

5.2. 一般使用成績調査Ⅱ（腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱鞘炎）

有効性解析対象症例 258 例のうち、投与開始時と最終評価時の評価がある症例 231 例の疼痛強度（以下、「NRS」）⁵⁾は表 8 のとおりであった。承認時までの臨床試験では投与後の疼痛 VAS 値³⁾（HP-3150-JP-LP02 試験は投与 52 週目までの測定時評価値、HP-3150-JP-LP03 及び HP-3150-JP-LP04 試験は投与 2 週後の 3 日間平均値）を主要評価項目として有効性を検討しており、通常診療下では同様の評価を行うことが難しく⁶⁾、評価方法の違いから直接の比較は困難であるが、使用成績調査と臨床試験はどちらも投与 2 週間後から改善傾向を示しており、本剤の有効性の傾向は大きく異ならないと判断した。

表 8 本剤投与後の NRS 推移

評価対象	評価時期	症例数	NRS 変化量 [*]	
腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、腱鞘炎	投与開始時	231	7.5±1.8	
	投与 2 週後	183	-2.7±2.1	
	投与 4 週後	172	-3.7±2.3	
	投与 12 週後	112	-4.7±2.2	
	最終評価	231	-4.2±2.6	
承認時までの臨床試験（HP-3150-JP-LP02 試験）		症例数	疼痛 VAS 変化量（mm） [*]	
腰痛症	本剤 150 mg	投与開始時	135	43.7±20.4
		投与 2 週後	135	-8.2±18.5
		投与 4 週後	134	-12.0±18.5
		投与 12 週後	130	-16.8±20.4
		投与 24 週後	125	-21.0±22.2
		投与 52 週後	116	-26.6±22.1
		最終評価時	135	-23.7±24.9
承認時までの臨床試験（HP-3150-JP-LP03 試験）		症例数	疼痛 VAS 変化量（mm） [*]	
腰痛症	本剤 75 mg	ベースライン	136	61.9±12.9
		投与 2 週後	136	-18.5±1.5
	本剤 150 mg	ベースライン	135	61.5±12.5
		投与 2 週後	135	-18.5±1.5
承認時までの臨床試験（HP-3150-JP-LP04 試験）		症例数	疼痛 VAS 変化量（mm） [*]	
肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、腱鞘炎	本剤 150 mg	ベースライン	78	61.1±12.1
		投与 2 週後	78	-16.0±1.6

※：投与開始時及びベースラインは NRS 又は疼痛 VAS を記載。

以上の検討から、使用実態下での本剤の有効性に特段の問題はないと考えた。

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は 7 件、研究報告は 8 件であった（表 9）。いずれも情報入手時点で添付文書改訂の可否に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

⁵⁾ 患者が、疼痛の強さを 0（痛みが全くない）～10（考えられる中で最悪の痛み）の 11 段階で評価した結果を、問診時に医師が確認する。

⁶⁾ 患者が一定の基準で毎日の疼痛 VAS を評価し続けることが難しいことによる。

表9 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 国内のDF含有外用剤に対する、妊婦への使用に関する情報の更新指示（妊娠後期には使用しないこと）（ブルネイ、令和3年12月） ② FDAのCDERによるDFナトリウム外用液剤の「妊娠」及び「生殖能を有する男女」の項の改訂（動物試験の結果：重大な母体毒性及び胎児毒性、雄の生殖組織への影響）の承認（米国、令和4年2月） ③ NSAIDs製品の添付文書に妊娠後期の使用禁忌を含めることの通知（香港、令和4年3月） ④ CMDhによる添付文書改訂勧告（胎児の腎機能障害や心肺毒性、母親の出血時間の延長や子宮収縮抑制の追記）（EU、令和4年8月） ⑤ MARCによるNSAIDsのデータシート改訂勧告（妊娠後期を禁忌とし、妊娠関連情報の表現を改訂）（ニュージーランド、令和4年9月） ⑥ FDA女性健康局による女性の鎮痛薬使用についての情報提供（米国、令和5年11月） ⑦ TFDAによるNSAIDsの非処方箋薬の添付文書改訂指示（妊娠中の薬剤使用に伴う胎児の心肺・腎臓毒性の追記）（台湾、令和6年2月）
研究報告	<ul style="list-style-type: none"> ① DF等の使用によるSCLE及びSLEリスクの増加（令和3年7月） ② 皮膚副作用と薬剤の関連性（色素異常性固定紅斑：DF、薬剤誘発性過敏症候群：ケトプロフェン、薬剤投与後光毒性反応及び光アレルギー性反応：IB）（令和4年8月） ③ DF及びIBの使用による新規発症心不全による入院リスクの増加（令和5年4月～同年6月） ④ DF投与による心血管リスク増加（令和5年4月～同年9月） ⑤ DF及びIB使用者での静脈血栓塞栓症の発生リスクの増加（令和5年10月） ⑥ DF及びIB使用による、2型糖尿病患者の血糖コントロール状況に依らない心血管リスクの増加（令和5年11月） ⑦ DF使用とCOVID-19のPCR陽性患者の進行リスクの関連性（令和6年12月） ⑧ 妊娠中のNSAIDs曝露による小児期の慢性腎臓病リスクの増加（令和7年4月）

DF：ジクロフェナク、FDA：アメリカ食品医薬品局、CDER：医薬品評価研究センター、NSAIDs：非ステロイド性抗炎症薬、CMDh：相互承認方式及び分散審査方式の調整グループ、EU：欧州連合、MARC：（ニュージーランド）医薬品有害反応委員会、TFDA：台湾食品薬物管理署、SCLE：亜急性皮膚エリテマトーデス、SLE：全身性エリテマトーデス、IB：イブプロフェン、COVID-19：SARS-CoV-2による感染症、PCR：ポリメラーゼ連鎖反応

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本剤の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性に関する検討、及び追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたことから、当該承認条件は満たされたものと判断した。

以上

(別添)

安全性検討事項の各リスクの定義

安全性検討事項	各リスクの定義
消化管障害	使用上の注意の重大な副作用「出血性ショック又は穿孔を伴う消化管潰瘍、消化管の狭窄・閉塞」又は「上腹部痛、腹部不快感、口内炎、腹部膨満、便秘、下痢、胃食道逆流性疾患、悪心、嘔吐、食欲減退、胃痛、腹痛、消化性潰瘍、口角炎、軟便、口渇、胃腸出血、胃炎、小腸・大腸の潰瘍、出血性大腸炎、クローン病又は潰瘍性大腸炎の悪化、膵炎、食道障害、吐血、下血」の記載から予測できる副作用。
肝機能障害	使用上の注意の重大な副作用「重篤な肝機能障害」又は「AST上昇、ALT上昇、 γ -GTP上昇、肝機能異常、ALP上昇、肝障害、黄疸」の記載から予測できる副作用。
腎機能障害	使用上の注意の重大な副作用「急性腎障害（間質性腎炎、腎乳頭壊死等）、ネフローゼ症候群」又は「クレアチニン上昇、尿蛋白陽性、尿中血陽性、BUN上昇」の記載から予測できる副作用。
アスピリン喘息	使用上の注意の重大な副作用「重症喘息発作（アスピリン喘息）」又は「喘息発作」の記載から予測できる副作用。
動脈管収縮等の胎児への有害作用	使用上の注意の「妊娠中のジクロフェナクナトリウム製剤の投与で、胎児に動脈管収縮・閉鎖、徐脈、羊水過少が起きたとの報告があり、胎児の死亡例も報告されている。また、分娩に近い時期での投与で、胎児循環持続症（PFC）、動脈管開存、新生児肺高血圧、乏尿が起きたとの報告があり、新生児の死亡例も報告されている。」の記載から予測できる副作用。
ショック、アナフィラキシー	使用上の注意の重大な副作用「ショック、アナフィラキシー」の記載から予測できる副作用。
再生不良性貧血、溶血性貧血、無顆粒球症、血小板減少症	使用上の注意の重大な副作用「再生不良性貧血、溶血性貧血、無顆粒球症、血小板減少症」の記載から予測できる副作用。
TEN、SJS、紅皮症（剥脱性皮膚炎）	使用上の注意の重大な副作用「中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、紅皮症（剥脱性皮膚炎）」の記載から予測できる副作用。
間質性肺炎	使用上の注意の重大な副作用「間質性肺炎」の記載から予測できる副作用。
心血管系血栓塞栓性事象	使用上の注意の重大な副作用「うっ血性心不全、心筋梗塞、脳血管障害」の記載から予測できる副作用。
無菌性髄膜炎	使用上の注意の重大な副作用「無菌性髄膜炎」の記載から予測できる副作用。
急性脳症	使用上の注意の重大な副作用「急性脳症」の記載から予測できる副作用。
横紋筋融解症	使用上の注意の重大な副作用「横紋筋融解症」の記載から予測できる副作用。