

審議結果報告書

平成 27 年 6 月 15 日

医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ロキソニン S ゲル
[一 般 名] ロキソプロフェンナトリウム水和物
[申 請 者] 第一三共ヘルスケア株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 3 月 27 日

[審 議 結 果]

平成 27 年 5 月 29 日に開催された要指導・一般用医薬品部会において、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。

なお、本品目は要指導医薬品に該当することとされた。

[承 認 条 件]

承認後、少なくとも 3 年間の安全性に関する製造販売後調査を実施すること。

なお、審査報告書を下記のとおり記載整備を行う。この訂正による審査結果の変更はない。

記

修正箇所	修正後	修正前
8 頁 17 行～19 行	…こと等から、 <u>包装単位を医療用製剤の最小容量を参考に 1 包装あたり 25g とし、1 回あたりの使用量は医療用 100mg パップの臨床試験成績を参考に、本剤は医療用 100mg パップとの生物学的同等性が確認されている医療用 1%ゲルと同一であること、また、要指導・一般用医薬品として使用されることに鑑みて約 8cm (約 2g) までと規定すべきと考える。なお、機構は、本剤の製造販売後には、仮に過量使用が起こった場合の副作用発現についても調査が行われるべきだと考える。</u>	…こと等から、 <u>包装単位の制限等を検討すべきだと考える。また、本剤の製造販売後には、過量使用がないように十分な注意喚起がなされる必要があり、仮にそれが起こった場合の副作用発現についても調査が行われるべきだと考える。</u>

審査報告書

平成 27 年 5 月 18 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]	ロキソニン S ゲル
[一 般 名]	ロキソプロフェンナトリウム水和物
[申 請 者]	第一三共ヘルスケア株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 3 月 27 日
[申請区分]	一般用医薬品 区分 (4)
[特記事項]	なし
[審査担当部]	一般薬等審査部

審査結果

平成 27 年 5 月 18 日 作成

〔販 売 名〕	ロキソニン S ゲル
〔一 般 名〕	ロキソプロフェンナトリウム水和物
〔申 請 者〕	第一三共ヘルスケア株式会社
〔申請年月日〕	平成 25 年 3 月 27 日
〔成分・含量〕	100g 中ロキソプロフェンナトリウム水和物 1.13g（無水物として 1g）

〔審査結果〕

医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目は、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。なお、以下の条件を付することが適当であると判断した。

〔効能・効果〕	関節痛、肩こりに伴う肩の痛み、筋肉痛、腰痛、打撲、捻挫、腱鞘炎（手・手首の痛み）、肘の痛み（テニス肘など）
〔用法・用量〕	1 日 3～4 回適量を患部に塗擦する。
〔承認条件〕	承認後、少なくとも 3 年間の安全性等に関する製造販売後調査を実施すること。

審査報告

平成 27 年 5 月 18 日

1. 申請品目

〔販 売 名〕	ロキソニン S ゲル
〔一 般 名〕	ロキソプロフェンナトリウム水和物
〔申 請 者〕	第一三共ヘルスケア株式会社
〔申請年月日〕	平成 25 年 3 月 27 日
〔成分・含量〕	100g 中ロキソプロフェンナトリウム水和物 1.13g（無水物として 1g）
〔申請時の効能・効果〕	関節痛、肩こりに伴う肩の痛み、筋肉痛、腰痛、打撲、捻挫、腱鞘炎（手・手首の痛み）、肘の痛み（テニス肘など）
〔申請時の用法・用量〕	1 日 3～4 回適量を患部に塗擦する。

2. 提出された資料の概略及び審査の概略

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（以下、「機構」）における審査の概略は以下のとおりである。なお、本剤については専門協議を実施し、当該専門委員は本申請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、20 達第 8 号）の規定により、指名した。

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本申請は、非ステロイド性消炎鎮痛剤（以下、「NSAIDs」）であるロキソプロフェンナトリウム水和物（以下、「LOX」）を含有する医療用外用消炎鎮痛薬「ロキソニンゲル 1%」（製造販売会社：第一三共株式会社）が、新一般用有効成分含有医薬品として申請されたものである。

LOX は、三共株式会社（現 第一三共株式会社）において創製されたプロドラッグタイプのフェニルプロピオン酸系の NSAIDs である。経口製剤としては、昭和 61 年に医療用医薬品「ロキソニン錠」、「ロキソニン細粒」¹が承認され、さらに、平成 22 年には一般用医薬品「ロキソニン S」が承認され、現在第 1 類医薬品として販売されている。

LOX を含有する医療用外用消炎鎮痛薬は、炎症部位や疼痛部位等の局所の病巣における十分な効果獲得と全身的な副作用の軽減を目的に、リードケミカル株式会社が三共株式会社（現 第一三共株式会社）と共同開発を行い、平成 18 年に「ロキソニンパップ 100mg」が

¹ 平成 21 年に医療事故防止対策として「ロキソニン錠」は「ロキソニン錠 60mg」に、「ロキソニン細粒」は「ロキソニン細粒 10%」に販売名変更されている。

承認された。引き続き、より密着性が高く剥がれにくい新たな貼付剤としてテープ剤が開発され、「ロキソニンパップ 100mg」と生物学的に同等であることが証明されたことから、剤形追加品目として平成 20 年に「ロキソニンテープ 50mg」、「ロキソニンテープ 100mg」が承認された。また、第一三共株式会社において、患部へ直接塗擦するゲル剤が開発され、「ロキソニンパップ 100mg」と生物学的に同等であることが証明されたことから、剤形追加品目として平成 22 年に「ロキソニンゲル 1%」が承認された。「ロキソニンパップ 100mg」は 6 年間の再審査期間が付され、「ロキソニンテープ 50mg」、「ロキソニンテープ 100mg」及び「ロキソニンゲル 1%」は、「ロキソニンパップ 100mg」の残余期間の再審査期間が付された。これら品目については、平成 26 年 9 月 26 日付で再審査結果が通知され、薬事法第 14 条第 2 項第 3 号（承認拒否事由）イからハのいずれにも該当しない（カテゴリー 1）とされている。

以降では、医薬品名は表 1 の略称を使用する。

表 1 医薬品名略称一覧

略称	説明
本剤	ロキソニン S ゲル
医療用製剤	医療用ロキソニン外用剤
医療用 1%ゲル	ロキソニンゲル 1%
医療用 100mg パップ	ロキソニンパップ 100mg
医療用テープ	ロキソニンテープ 50mg、ロキソニンテープ 100mg

申請者は、次に示す点から、本剤を要指導医薬品又は一般用医薬品（以下、「要指導・一般用医薬品」）として開発することの意義があると述べている。

- ・ 痛みや腫れ等の比較的自覚症状のはっきりとした症状に用いられ使用者自らの判断で適用部位（患部）を特定でき簡便に使用できること
- ・ 既に多くの同種同効薬（NSAIDs 含有外用消炎鎮痛薬）が一般用医薬品に転用されていること
- ・ 本剤は既承認の一般用 NSAIDs 含有外用消炎鎮痛薬と同等の有効性が期待できること
- ・ 副作用は適応部位の皮膚症状が主であり安全性が高いと思われること
- ・ 同一成分の経口剤が一般用医薬品として頭痛や生理痛等の痛みにも効果を発揮し、使用者の QOL 向上に寄与していること
- ・ 無色透明のゲル剤は、可動部位への適用性及び目立ちにくい点から、使用者の利便上及び薬物治療上有意義であると考えること
- ・ IT 機器の使用機会の増加や運動機会の増加に伴い発生した限局した部位の短期的な痛みのセルフケアをより効率的、効果的に行いたい方、また胃への負担に対する懸念等で LOX 経口剤の使用に抵抗がある方など、使用者にライフスタイルに合わせた新たな選択肢を提供し、更なる QOL の向上に寄与することができると考えること

医療用製剤は、平成 18 年 1 月 23 日～平成 24 年 1 月 22 日までの再審査期間中に、医療用 100mg パップで使用成績調査、特定使用成績調査、及び医療用テープで特定使用成績調査が実施され、計 3830 例が収集された。副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は、医療用 100mg パップ使用成績調査 2.1%（30/1427 例）、同特定使用成績調査 3.7%（23/624 例）、医療用テープ特定使用成績調査 3.4%（34/987 例）であった。副作用の殆どが薬剤貼付部位に発現したもので、重篤な副作用は認められなかった。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、医療用 1%ゲルでは製造販売後調査は行われていない。患者背景因子²の要因別の副作用発現率について、全調査を合わせて解析を行ったところ、高齢者群の副作用発現率が非高齢者群に比べて有意に高く、発現した副作用の多くが貼付部位の皮膚症状であったことから、平成 24 年 1 月に使用上の注意の「高齢者への使用」の項に「特に 65 歳以上の高齢者に使用する場合は、塗擦部の皮膚の状態に注意すること。」との注意喚起を行っている。

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（パップ 1 例 1 件、テープ 4 例 5 件）であり、いずれも未知の副作用であった。医療用 1%ゲルでは報告された重篤な副作用はなかった。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。また、非重篤も含めた未知の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 12 件）が認められた。医療用 1%ゲルでは未知で非重篤な副作用が 2 件（皮膚剥脱、熱感）認められた。

使用成績調査及び特定使用成績調査で調査された有効性については、医師の総合評価を主な指標とし、3 段階（有効、やや有効、無効）で評価された。その結果、変形性関節症、筋肉痛、外傷後の腫脹・疼痛のいずれの疾患でも 90%以上の有効率（「有効」＋「やや有効」の割合）が得られた。

外国での使用状況について、医療用 100mg パップは、
発売されていない。医療用テープは、
発売されていない。平成 27 年 4 月 23 日時点で、LOX を含有する外用消炎鎮痛薬は外国では販売されておらず国内のみで販売されている。

なお、本申請と同様に、リードケミカル株式会社より「ロキソニン S パップ」、「ロキソ

² 患者背景因子：性別、妊娠有無、年齢、入院・外来、BMI、診断名、アレルギー歴、合併症有無、既往歴有無、喫煙習慣、飲酒習慣、有効性評価部位の重症度、現症状発症時期、最大 1 日投与量、最大 1 回投与量、投与期間、併用薬有無

ニン S テープ」及び「ロキソニン S テープ L」が承認申請されている。

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

本剤は、医療用 1%ゲルと同一の製剤であり、規格及び試験方法は、医療用 1%ゲル申請時及びその後の一部変更承認申請時の試験成績が資料概要中にまとめられている。

ハ. 安定性に関する資料

医療用 1%ゲル申請時及びその後の一部変更承認申請時の試験成績が資料概要中にまとめられているが、包装形態の追加に伴って加速安定性試験の結果が新たに提出されており、3 年以上安定であるとされている。

ニ. 薬理作用に関する資料

薬理作用に関する資料として、医療用 1%ゲル申請時の資料が提出された。新たな試験は行われていない。

ホ. 吸収・分布・代謝・排泄に関する資料

吸収・分布・代謝・排泄に関する資料として、医療用 1%ゲル申請時及びその後の一部変更承認申請時の資料が提出された。新たな試験は行われていない。

ヘ. 毒性に関する資料

毒性に関する資料として、医療用 1%ゲル申請時の資料が提出された。新たな試験は行われていない。

ト. 臨床試験に関する資料

臨床試験に関する資料として、新たな試験は行われておらず、医療用 100mg パップ及び医療用 1%ゲル申請時及び再審査申請時の資料が提出された。以下にその概略を記す。

① 生物学的同等性試験

医療用 1%ゲルは医療用 100mg パップの剤型追加品目として開発され、「局所皮膚適用製剤の後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 18 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124004 号）及び「局所皮膚適用製剤の剤形追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 18 年 11 月 24 日 薬食審査発第 1124001 号）に準じて医療用 100mg パップとの生物学的同等性（以下、「BE」）試験が実施されている（予試験 3 試験、本試験 1 試験）。本試験では、健康成人男性 18 例に医療用 1%ゲル及び医療用 100mg パップを 6 時間投与した後の角層中ロキソプロフェン量を定量し、評価した結果、医療用 1%ゲルは医療用 100mg パップと生物学的に同等であると判断された。

なお、医療用 1%ゲルは、当初は[REDACTED]開発されていた経緯から、非臨床試験（薬理、薬物動態、毒性）及び第Ⅰ相臨床試験（単純パッチテスト及び光パッチテスト、単回経皮投与試験、反復経皮投与試験）が実施されている。

② 有効性

本剤と生物学的に同等である医療用100mgパップの承認申請時に実施された第Ⅱ相、第Ⅲ相臨床試験における有効性について、試験別の最終全般改善度における改善率³を表 2に示す。医療用100mgパップは変形性膝関節症、筋肉痛、外傷後の腫脹・疼痛に対する薬物療法として経口剤又は同種同効薬と同程度の有効性を示した。

³ 最終全般改善度を「著明改善」「改善」「軽度改善」「不変」「軽度悪化」「悪化」「著明悪化」の7項目で評価したうちの、「改善」以上の率。最終全般改善度は、臨床症状を投与開始時と比較して判定された。

表 2 医療用 100mg パップの試験別改善率一覧

試験区分		試験の種類	対象	症例数	用法・用量	投与期間	改善率	治験期間
前期 第Ⅱ相試験	用量予備検討	非盲検	変形性 膝関節症 患者	0.5% : 38例 1% : 38例 2% : 35例	0.5%、1%又は2%LX-Aを1回1枚、 1日2回（朝・夕）	2週間	0.5% : 52.8% 1% : 65.6% 2% : 56.7%	平成●年 ●月～ 平成●年 ●月
後期 第Ⅱ相試験	至適用 量設定	二重盲 検	変形性 膝関節症 患者	基剤 : 123例 0.5% : 121例 1% : 123例	0.5%、1%LX-A又は基剤を1回1 枚、1日2回（朝・夕）	2週間	基剤 : 46.4% 0.5% : 52.4% 1% : 70.6%	平成●年 ●月～ 平成●年 ●月
	投与回 数検討	非盲検	変形性 膝関節症 患者	1日1回 : 67例 1日2回 : 67例	1%LX-Aを1回1枚、1日1回（夕） 又は1日2回（朝・夕）	2週間	1日1回 : 80.0% 1日2回 : 79.7%	平成●年 ●月～ 平成●年 ●月
第Ⅲ 相試験	LX錠 との比 較	二重盲 検	変形性 膝関節症 患者	LX-A : 92例 LX錠 : 91例	LX-A群 : 1%LX-A [1回1枚、1日 1回（夕）] + LXプラセボ錠 [1 回1錠、1日3回食後] LX錠群 : LX-A基剤 [1回1枚、1 日1回（夕）] + LX60mg錠 [1回 1錠、1日3回食後]	4週間	LX-A : 77.9% LX錠 : 64.8%	平成● 年●月 ～平成 ●年●月
	LX錠 との比 較	二重盲 検	筋肉痛 患者	LX-A : 113例 LX錠 : 112例	LX-A群 : 1%LX-A [1回1枚、1日 1回（夕）] + LXプラセボ錠 [1 回1錠、1日3回食後] LX錠群 : LX-A基剤 [1回1枚、1 日1回（夕）] + LX60 mg錠 [1 回1錠、1日3回食後]	2週間	LX-A : 75.2% LX錠 : 64.5%	平成● 年●月 ～平成 ●年●月
	LX錠 との比 較	二重盲 検	外傷後の 腫脹・疼 痛を有す る患者	LX-A : 105例 LX錠 : 104例	LX-A群 : 1%LX-A [1回1枚、1日 1回（夕）] + LXプラセボ錠 [1 回1錠、1日3回食後] LX錠群 : LX-A基剤 [1回1枚、1 日1回（夕）] + LX60mg錠 [1回 1錠、1日3回食後]	1週間	LX-A : 98.1% LX錠 : 96.0%	平成● 年●月 ～平成 ●年●月
	KPと の比較	非盲検	変形性 膝関節症 患者	LX-A : 150例 KP : 150例	LX-A群 : 1%LX-A 1回1枚、1日 1回（夕） KP群 : KP 1回1枚、1日2回（朝・ 夕）	4週間	LX-A : 72.8% KP : 58.2%	平成● 年●月～ 平成● 年●月
	IMと の比較	非盲検	筋肉痛 患者	LX-A : 120例 IM : 120例	LX-A群 : 1%LX-A 1回1枚、1日 1回（夕） IM群 : IM 1回1枚、1日2回（朝・ 夕）	2週間	LX-A : 85.7% IM : 80.5%	平成● 年●月～ 平成● 年●月
	一般臨 床（長 期連 用）	非盲検	変形性 膝関節症 患者	30例	1%LX-Aを1回1枚、1日1回（夕）	12～24 週間	73.3%	平成● 年●月～ 平成● 年●月

LX-A : 医療用 100mg パップ、LX 錠 : ロキソプロフェンナトリウム錠、KP : ケトプロフェン貼付剤、
IM : インドメタシン貼付剤

③ 安全性

医療用 100mg パップの第Ⅱ相試験以降の安全性評価対象症例の 1075 例中、副作用は 91 例（8.5%）であった。貼付部位における皮膚障害関連の副作用が 53 例（4.9%）であり、貼付部位以外では胃腸障害（腹部不快感、上腹部痛、下痢、腹部膨満等）が 18 例（1.7%）、末梢性浮腫が 1 例（0.1%）、臨床検査値異常変動（ALT 増加、AST 増加、 γ -GTP 増加等）が 22 例（2.0%）であり、重篤な副作用は認められなかった。

医療用 1%ゲルにおいて、BE 試験として実施した 4 試験及び第Ⅰ相試験として実施した 3 試験の全 7 試験の安全性評価対象症例 132 例のうち、治験薬の投与中止に至った症例⁴が 2 例認められたものの、その他の有害事象は治験薬塗布部位の皮膚障害（適用部位紅斑、適用部位そう痒感等）、口腔咽頭痛、発疹、臨床検査値異常変動（好酸球百分率増加、ALT 増加、AST 増加等）であり医療用 1%ゲル特有の懸念すべき全身性有害事象はなく、治験薬塗布部位の皮膚障害いずれも軽度のものであることから、安全性に問題はないと考えられた。

<審査の概略>

本剤は医療用 1%ゲルと同一であり、医療用製剤の承認申請時及び再審査申請時の資料を元に申請資料が作成されている。医療用製剤の再審査結果を踏まえ、本審査では、本剤を要指導・一般用医薬品として使用する際に留意すべき事項として以下の検討を行った。

○規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、設定された試験項目及び規格値は医療用製剤と同一であり、特段の問題はないと判断した。また、安定性についても特段の問題はないと判断した。

○有効性について

機構は、用法・用量は医療用製剤の範囲内かつ患部に塗布する簡便なものであること、比較的自覚症状のはっきりとした症状に用いられるため医師の関与がなくても使用者の判断で適用部位を特定できること、医療用 1%ゲルにおいて医療用 100mg パップとの生物学的同等性が確認されていることから、医療用 100mg パップの臨床試験結果において経口剤又は同種同効薬と同程度の有効性が示されていること及び医療用製剤の製造販売後調査において高い有効性が確認されていることを根拠として、有効性は示されていると考える。

○安全性について

機構は、本剤の安全性については、医療用 100mg パップの臨床試験結果及び医療用製剤の製造販売後調査において重篤な副作用が認められておらず、再審査期間中に機構に報告された重篤な副作用は 5 例 6 件（自発報告）、未知・非重篤の副作用で件数が多い事象とし

⁴ 単純パッチテスト及び光パッチテストで 1 例、反復経皮投与試験で 1 例。中止理由はそれぞれ、頭痛（中等度）及び悪心・嘔吐（軽度）、発疹（軽度）。

て光線過敏性反応の報告が 12 件あったものの追加の安全対策が必要となるものは無かったこと、医療用 1%ゲルの臨床試験結果及び再審査期間において重篤な副作用が認められていないこと等を踏まえ、要指導・一般用医薬品として現時点では特段の問題はないと考える。しかしながら、光線過敏性反応の副作用症例がテープ剤で複数報告されていることから、資材において情報提供し、要指導・一般用医薬品として販売された後には、副作用の発現状況を注視し、必要に応じて更なる注意喚起等の適切な措置を検討する必要があると考える。

○適正使用について

機構は、本剤が適正使用された場合の安全性については、他の一般用の同種同効薬と比較して大きな問題点は認められていないが、医療用 100mg パップ 4 枚 (400mg) を 12 時間単回経皮投与時のロキソプロフェンの AUC_{0-48hr} $2095 \pm 204 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ (平均値 $\pm$ 標準誤差)⁵は、LOX 経口剤単回投与時 AUC $6700 \pm 260 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ ⁶の約 1/3 程度であることを踏まえると、本剤についても広範囲の大量塗布によって血中濃度が高くなる可能性が否定できないこと、LOX は医療用でもよく用いられているため使用頻度が高くなると思われること、同じ NSAIDs のケトプロフェン貼付剤において妊娠中の大量貼付による胎児動脈管早期閉鎖等の副作用が報告されている⁷こと等から、包装単位の制限等を検討すべきだと考える。また、本剤の製造販売後には、過量使用がないように十分な注意喚起がなされる必要があり、仮にそれが起こった場合の副作用発現についても調査が行われるべきだと考える。

また、機構は、本剤が要指導・一般用医薬品として承認販売された後には、市場に LOX を含む経口剤及び外用剤の 2 種類が存在するため、併用される可能性があることから、併用した際の安全性及び更なる安全対策の必要性について申請者に説明を求めた。

申請者は、医療用 100mg パップ 2 枚を 1 日 1 回 5 日間反復投与した結果より換算した 1 日あたりの AUC は、LOX 経口剤単回投与時の AUC より換算した 1 日あたりの値に対してロキソプロフェンで 7.2%、*trans*-OH 体で 9.7%、*cis*-OH 体で 13.2%であり、10%程度と低かったこと、一般用経口剤は頓用であり LOX の半減期は短く蓄積性も低いことから、医療用 100mg パップとの生物学的同等性が確認されている医療用 1%ゲルと同一である本剤使用時の併用による血中濃度の上昇への影響は殆ど無く、医療用製剤の製造販売後調査において経口 NSAIDs を併用していた症例 (1281/3038 例) で全身性の副作用が認められなかったことから、安全性への影響はないと考えられ、更なる注意喚起等は不要であると述べた。

機構は、申請者の説明を了承するが、要指導・一般用医薬品の NSAIDs では初めて経口剤と外用剤が存在する成分でもあり、また、本邦の医療用及び要指導・一般用医薬品におい

⁵ 「ロキソニンパップ 100mg」申請資料概要 (<http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P200600006/index.html>)

⁶ 医療用医薬品添付文書「ロキソニン錠 60mg/ロキソニン細粒 10%」2014 年 8 月改訂 (第 18 版)

⁷ 医薬品・医療機器安全性情報 No.312 「ケトプロフェン (外皮用剤) の妊娠中における使用について」

て他の NSAIDs より使用頻度が高い成分であると思われるため、販売前にはチェックシート、薬局・薬店向け資材及び使用者向け資材等を活用し、適正使用のための適切な情報提供が充分になされることが重要と考える。

◎効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定根拠

○効能・効果について

既承認の同種同効薬と同様に設定されている。

機構は、本剤の効能・効果について特段の問題はないと考えた。

○用法・用量について

医療用 1%ゲルでは「症状により、適量を 1 日数回患部に塗擦する。」であるが、本剤は、同種同効薬である一般用ジクロフェナクナトリウム外用剤等を参考に、「1 日 3～4 回、適量を患部に塗擦する。」と設定された。

機構は、本剤の用法・用量について特段の問題はないと考えた。

○使用上の注意について

医療用製剤、一般用 LOX 経口剤及び既存の一般用 NSAIDs 含有外用消炎鎮痛薬の使用上の注意を参考に設定されたが、審査中に申請者より、使用上の注意の「してはいけないこと」の記載について、以下のとおり修正案が提出された。

本剤の使用上の注意については、同種同効薬であるジクロフェナクナトリウム及びフェルビナクを参考に、「してはいけないこと」に「妊婦又は妊娠していると思われる人」を記載している。しかしながら、既承認の一般用 LOX 経口剤では、「してはいけないこと」に「出産予定日 12 週以内の妊婦」、「相談すること」に「妊婦又は妊娠していると思われる人」を記載しており、原案では外用剤のほうがより厳しく制限されることになる。また、医療用製剤の使用上の注意では、「妊婦、産婦、授乳婦等への使用」の項に「妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。」と記載されており、「禁忌」にはなっていない。以上のことから、医療用製剤との整合性がとれないこと、外用剤のほうがリスクが高いと誤解されることを懸念し、本剤の妊婦への注意喚起を「相談すること」としたいと考える。

機構は、本剤の妊婦及び胎児等に対する安全性等に関するデータについて申請者に説明を求めた。

申請者は、妊婦に対する安全性に関する情報として、医療用 100mg パップ使用成績調査において妊婦 1 例の使用があり副作用は認められなかったが、出産予定施設が他施設であり、出産時の情報については確認できなかったと述べた。

機構は、NSAIDs による胎児の動脈管収縮が一般に知られていることから、LOX 外用剤での動脈管早期閉鎖のリスクについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

LOX 経口剤におけるラット胎生期動脈管に及ぼす影響の検討では、主肺動脈と動脈管の内径比は LOX0.01mg/kg 投与群で 0.99、0.1mg/kg 投与群で 0.86、1mg/kg 群で 0.34、10mg/kg 群で 0.24、100mg/kg 群で 0.13 であり、動脈管の内径の減少及び主肺動脈と動脈管の内径比の減少が用量相関をもって認められている（1mg/kg は経口剤の臨床推定常用量）。一方、医療用 100mg パップ 1 回 2 枚、1 日 1 回の反復投与時のデータから算出した医療用 100mg パップ 1 回 1 枚、1 日 1 回の反復投与時の血漿中濃度のシミュレーションと LOX 経口剤単回投与時のデータから算出した LOX 経口剤 1 回 1 錠、1 日 3 回の反復投与時の血漿中濃度のシミュレーションを比較した結果、医療用 100mg パップのピーク血漿中濃度は LOX 経口剤のトラフ血漿中濃度より低く、また、LOX 経口剤のピーク血漿中濃度に比べ、ロキソプロフェンで約 1/200 以下、*trans*-OH 体で約 1/70 以下と推定された。LOX がラット胎生期動脈管に及ぼす影響は、経口剤臨床常用量の 1/100 である 0.01mg/kg 経口投与で内径比 0.99 の軽度の作用が確認されているが、内径比 1.0 で作用なしの判定となることを鑑みると、そのリスクは経口剤に比して外用剤では低いと考えられる。

機構は、本剤の妊婦及び胎児に関する情報が少ない状況であるが、申請者の説明を踏まえて、既承認の一般用 LOX 経口剤の使用上の注意の記載も鑑み、「妊婦又は妊娠していると思われる人」を「相談すること」に記載する申請者案を了承した。ただし、LOX 経口剤で上記の通り動脈管収縮が認められていること、先にも述べたとおり同じ NSAIDs のケトプロフェン貼付剤において妊娠中の大量貼付による胎児動脈管早期閉鎖等の副作用が報告されていること、LOX は他の NSAIDs より使用頻度が高い成分であると思われることも踏まえ、不必要な過量投与等を避け、適正使用されるための対策が充分になされることが重要と考える。

3. 総合評価

以上の検討を行った結果、機構は提出された申請内容について、以下の効能・効果、用法・用量において本剤を承認して差し支えないと判断した。なお、本剤の有効性・安全性を担保するためには、適正使用が重要であり、本剤の購入前にチェックシートによる適正な使用者であることの確認及び使用者等への情報提供が必要であることから、まず要指導医薬品として適正に使用されることが確認されたことをもって一般用医薬品としての販売可否を検討する必要があると考え、以下の条件を付することが適当であると判断する。

- [効能・効果] 関節痛、肩こりに伴う肩の痛み、筋肉痛、腰痛、打撲、捻挫、腱鞘炎（手・手首の痛み）、肘の痛み（テニス肘など）
- [用法・用量] 1 日 3～4 回適量を患部に塗擦する。
- [承認条件] 承認後、少なくとも 3 年間の安全性等に関する製造販売後調査を実施す

ること。