

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 パップ、ロキソニンS テープ、ロキソニンS テープL

[一 般 名] ロキソプロフェンナトリウム水和物

[申 請 者] リードケミカル株式会社

[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
10 頁 1 行～4 行	…こと等から、 <u>包装単位を医療用製剤の容量を参考に、本剤パップ、本剤テープLは1包装あたり7枚、本剤テープは1包装あたり14枚とし、1日あたりの枚数（1回あたりの枚数）は医療用100mgパップの臨床試験成績を参考に、要指導・一般用医薬品として使用されることも鑑みて、本剤パップ、本剤テープLは2枚まで、本剤テープは4枚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ます、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 パップ、ロキソニン S テープ、ロキソニン S テープ L
〔一 般 名〕	ロキソプロフェンナトリウム水和物
〔申 請 者〕	リードケミカル株式会社
〔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〕	①ロキソニン S パップ ②ロキソニン S テープ ③ロキソニン S テープ L
〔一 般 名〕	ロキソプロフェンナトリウム水和物
〔申 請 者〕	リードケミカル株式会社
〔申請年月日〕	平成 25 年 3 月 27 日
〔成分・含量〕	①100g (1400cm ²) 中ロキソプロフェンナトリウム水和物 1.134g (無水物として 1g)、大きさ：10cm×14cm ②100g (7000cm ²) 中ロキソプロフェンナトリウム水和物 5.67g (無水物として 5g)、大きさ：7cm×10cm ③100g (7000cm ²) 中ロキソプロフェンナトリウム水和物 5.67g (無水物として 5g)、大きさ：10cm×14cm

〔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〕	表面のライナー（フィルム）をはがし、1 日 1 回患部に貼付する。
〔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〕	①ロキソニン S パップ ②ロキソニン S テープ ③ロキソニン S テープ L
〔一 般 名〕	ロキソプロフェンナトリウム水和物
〔申 請 者〕	リードケミカル株式会社
〔申請年月日〕	平成 25 年 3 月 27 日
〔成分・含量〕	①100g (1400cm ²) 中ロキソプロフェンナトリウム水和物 1.134g (無水物として 1g)、大きさ：10cm×14cm ②100g (7000cm ²) 中ロキソプロフェンナトリウム水和物 5.67g (無水物として 5g)、大きさ：7cm×10cm ③100g (7000cm ²) 中ロキソプロフェンナトリウム水和物 5.67g (無水物として 5g)、大きさ：10cm×14cm
〔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〕	表面のライナー（フィルム）をはがし、1 日 1 回患部に貼付する。

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「ロキソニンパップ 100mg」、「ロキソニンテープ 50mg」及び「ロキソニンテープ 100mg」（いずれも製造販売会社：リードケミカル株式会社）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り、「ロキソニン S パップ」、「ロキソニン S テープ」及び「ロキソニン S テープ L」はそれぞれ、「ロキソニンパップ 100mg」、「ロキソニンテープ 50mg」及び「ロキソニンテープ 100mg」と同一製剤である。

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

ブ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 年に医療用医薬品として「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として「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	今回申請された 3 製剤
本剤パップ	ロキソニン S パップ
本剤テープ	ロキソニン S テープ
本剤テープ L	ロキソニン S テープ L
医療用製剤	医療用ロキソニン外用剤
医療用 100mg パップ	ロキソニンパップ 100mg
医療用 50mg テープ	ロキソニンテープ 50mg
医療用 100mg テープ	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と

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。

- ・ 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効果を発揮し、使用者のQOL向上に寄与していること
- ・ 貼付している間は定常的な薬物の吸収が期待でき、剥がすことにより薬剤の使用を中断することが可能であること、複数の剤形の薬剤があることから、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及び特定使用成績調査、並びに医療用50mg テープ及び医療用100mg 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50mg テープ及び医療用100mg 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。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、貼付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。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。

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。

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

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 50mg テープ及び医療用 100mg 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、第一三共ヘルスケア株式会社より「ロキソニン S ゲル」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

本剤は医療用製剤と同一の製剤であり、規格及び試験方法は、医療用 100mg パップ、医療用 50mg テープ、医療用 100mg テープ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 100mg パップ、医療用 50mg テープ、医療用 100mg テープの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、本剤テープ及び本剤テープ L については医療用製剤承認後に継続して行われた 39 ヶ月の長期保存試験の結果が新たに提出された。本剤パップでは 30 ヶ月、本剤テープ及び本剤テープ L では 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 100mg パップ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 100mg パップ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 100mg パップ、医療用 50mg テープ及び医療用 100mg テープ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、医療用 50mg テープ、医療用 100mg テープの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) ロキソニン S パップ

① 有効性

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
	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
後期 第Ⅱ相試験	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
	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
第Ⅲ相試験	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

② 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。

(2) ロキソニン S テープ、同テープ L

医療用 50mg テープ及び医療用 100mg テープは医療用 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 15 年 7 月 7 日 薬食審査発第 0707001 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 I 試験、本試験 I 試験）。なお、医療用 50mg テープと医療用 100mg テープは単位面積あたりの膏体処方が同一で、製剤サイズのみ異なる製剤であることから、医療用 100mg テープのみについて実施された。本試験では、健康成人男性 20 例に医療用 100mg テープ及び医療用 100mg パップを 24 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 50mg テープ及び医療用 100mg テープは医療用 100mg パップと生物学的に同等であると判断された。

安全性については、予試験において有害事象として紅斑 1 例が認められたが、因果関係はなしと判断され、軽度で処置なく回復した。

<審査の概略>

本剤パップ、本剤テープ及び本剤テープ L はそれぞれ、医療用 100mg パップ、医療用 50mg テープ及び医療用 100mg テープと同一であり、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、本剤パップについては、用法・用量が医療用 100mg パップと同様かつ患部に貼付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。また、本剤テープ及び本剤テープLについても、医療用 50mg テープ及び医療用 100mg テープにおいて医療用 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、本剤パップと同様に有効性は示されていると考える。

○安全性について

機構は、製造販売後においてテープ剤で光線過敏性反応の副作用が集積していることから、注意喚起の必要性について申請者に説明を求めた。

申請者は、光線過敏性反応として報告された症例については、いずれも発現部位が貼付部位のみであり、症状が拡大又は重篤化した症例は無く、また、光線過敏性反応と確定診断された症例も無く経過等より接触性皮膚炎の可能性も考えられたと述べ、医療用製剤の再審査においても、使用上の注意改訂等の対応は不要と判断し了承されていることから、新たな注意喚起は必要ないと考えるとして述べた。

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から、申請者の説明も踏まえ、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、使用量の影響も考えられるものの光線過敏性反応の副作用症例は殆どがテープ剤での報告であることから、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、剤形別の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。

また、機構は、同種同効薬の一般用ジクロフェナクナトリウム（以下、「DF-Na」）外用剤の審査において、テープ剤で経口剤投与時より高い AUC が認められた⁴ことから、本剤テープ及び本剤テープLの経皮吸収性について申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤テープ及び本剤テープLと同一である医療用 50mg テープ及び医療用 100mg テープについて、BE 試験以外に経皮吸収性を確認する試験は実施していないと述べた上で、放出試験結果から得られた ■■■ 分後の放出率では医療用 100mg パップが約 ■■■ %、医療用 50mg テープ及び医療用 100mg テープが約 ■■■ %であり、パップ剤のほうが放出率が高いことから、テープ剤がパップ剤に比べて全身循環への移行が増加する可能性は低いと考えると述べた。

機構は、放出率はパップ剤のほうが高いものの、一般に経皮吸収は放出速度よりも皮膚の角質層の透過速度が律速となる⁵ため、放出率だけで一概にテープ剤の方が全身循環への

⁴ 平成 21 年 2 月 12 日 ドーجونゲル他審査報告書「審査報告、2. 提出された資料の概略及び審査の概略、ト. 臨床試験に関する資料、③ボルタレンテープ L (10cm×14cm)」

⁵ 森本雅憲:「経皮吸収型製剤の in vitro 製剤試験」, Therapeutic Research, 11(3): 662-667, 1990

移行が少ないとはいえないと考えるが、テープ剤は 24 時間投与後の角層中ロキソプロフェン量の評価によってパップ剤との生物学的同等性が確認されており、製造販売後調査においても全身性の副作用は確認されていないことから、本剤テープ及び本剤テープ L について、特別な対策等は現時点では不要と考える。

○適正使用について

機構は、本剤の適正使用に関して、医療用 50mg テープ及び医療用 100mg テープの製造販売後調査で最大 1 回投与量 300mg 以上の集団で副作用発現率が高い傾向が認められていることも踏まえて、医療機関が関与しない中で漫然と使用されることを防ぐために、貼付剤の包装単位及び 1 回あたりの貼付枚数を規定する必要はないか申請者に検討を求めた。

申請者は以下のとおり述べた。

本剤の漫然とした使用を防ぐため、使用上の注意において長期連用の禁止や一定期間使用しても症状が良くならない場合の受診勧奨等の注意喚起を行うこと、薬局・薬店向け資材及び使用者向け資材による情報提供でも充分注意喚起が可能と考えることから、包装単位の規定は必要ないとする。また、1 回あたりの貼付枚数については、医療用 100mg パップの単回及び反復投与試験で医療用 100mg パップ 4～8 枚程度に該当する 2% 製剤 2 枚及び 4 枚の安全性が確認されていること、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% と極めて低かったことから、4～8 枚程度の貼付であれば経口投与時の全身曝露量を上回ることとはなく、貼付可能であると考えられる。医療用 50mg テープ及び医療用 100mg テープの製造販売後調査では、最大 1 回投与量 300mg 以上の集団において副作用発現率が高くなる傾向を示したが、医療用 100mg パップの臨床試験で安全性が確認されている 100mg を超えた投与量で発現している副作用（接触性皮膚炎、紅斑、湿疹）はどれも貼付部位で発生しており貼付枚数にかかわらず発現する事象であることから、枚数を制限する必要はないと考える。実使用を考えた場合、1 回に本剤パップ、本剤テープ L を 8 枚程度、本剤テープを 16 枚程度貼付することは考えがたく、既に一般用医薬品として市販されている同種同効薬であるインドメタシンやフェルビナクを含有する貼付剤と同様、1 回あたりの貼付枚数制限は必要ないとする。

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 ± 204 ng・hr/mL（平均値±標準誤差）は、LOX 経口剤単回投与時 AUC_{0-48hr} 6700 ± 260 ng・hr/mL の約 1/3 程度であることを踏まえると、大量貼付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⁶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。

更に機構は、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、1 回あたりの貼付枚数の部分でも述べたとおり、外用剤の経口投与に対する生物学的利用率は 10% 程度であること、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、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

医療用製剤と同様の用法・用量が設定されている。

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 DF-Na 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

⁶ 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」

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 LOX 0.01mg/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〕 表面のライナー（フィルム）をはがし、1日1回患部に貼付する。
- 〔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。