

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

経皮吸収型鎮痛・抗炎症剤

ロキソニン[®]パップ[°]100mg

LOXONIN[®] PAP

ロキソニン[®]テープ[°]50mg

ロキソニン[®]テープ[°]100mg

LOXONIN[®] TAPE

ロキソプロフェンナトリウム水和物貼付剤

剤形	貼付剤												
製剤の規制区分	該当しない												
規格・含量	<p>ロキソニンパップ 100mg : 1枚 10cm×14cm (膏体質量 10g) 中にロキソプロフェンナトリウム水和物 (日局) 113.4mg (無水物として 100mg) 含有</p> <p>ロキソニンテープ 50mg : 1枚 7 cm×10cm (膏体質量 1g) 中にロキソプロフェンナトリウム水和物 (日局) 56.7mg (無水物として 50mg) 含有</p> <p>ロキソニンテープ 100mg : 1枚 10cm×14cm (膏体質量 2g) 中にロキソプロフェンナトリウム水和物 (日局) 113.4mg (無水物として 100mg) 含有</p>												
一般名	<p>和名 : ロキソプロフェンナトリウム水和物 (JAN)</p> <p>洋名 : Loxoprofen Sodium Hydrate (JAN)</p>												
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>ロキソニンパップ 100mg</th> <th>ロキソニンテープ 50mg・100mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>製造販売承認年月日</td> <td>2006年 1月23日</td> <td>2008年 3月 7日</td> </tr> <tr> <td>薬価基準収載年月日</td> <td>2006年 4月28日</td> <td>2008年 6月20日</td> </tr> <tr> <td>発売年月日</td> <td>2006年 5月23日</td> <td>2008年 7月 9日</td> </tr> </tbody> </table>		ロキソニンパップ 100mg	ロキソニンテープ 50mg・100mg	製造販売承認年月日	2006年 1月23日	2008年 3月 7日	薬価基準収載年月日	2006年 4月28日	2008年 6月20日	発売年月日	2006年 5月23日	2008年 7月 9日
	ロキソニンパップ 100mg	ロキソニンテープ 50mg・100mg											
製造販売承認年月日	2006年 1月23日	2008年 3月 7日											
薬価基準収載年月日	2006年 4月28日	2008年 6月20日											
発売年月日	2006年 5月23日	2008年 7月 9日											
開発・製造販売 (輸入)・ 提携・販売会社名	<p>製造販売元 : リードケミカル株式会社</p> <p>販売元 : 第一三共株式会社</p>												
医薬情報担当者の連絡先													
問い合わせ窓口	<p>第一三共株式会社 製品情報センター</p> <p>TEL : 0120-189-132 FAX : 03-6225-1922</p> <p>医療関係者向けホームページ</p> <p>https://www.medicallibrary-dsc.info</p>												

本IFはロキソニンパップ 100mg : 2021年2月改訂 (第9版)、ロキソニンテープ 50mg・100mg : 2021年2月改訂 (第10版) の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IFの様式]

①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。

②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。

③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。

④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。

②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。

③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	8. 溶出性	9
1. 開発の経緯	1	9. 生物学的試験法	9
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	10. 製剤中の有効成分の確認試験法	9
II. 名称に関する項目	3	11. 製剤中の有効成分の定量法	9
1. 販売名	3	12. 力 価	9
(1) 和 名	3	13. 混入する可能性のある夾雑物	10
(2) 洋 名	3	14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	10
(3) 名称の由来	3	15. 刺激性	10
2. 一般名	3	16. その他	10
(1) 和 名 (命名法)	3	V. 治療に関する項目	11
(2) 洋 名 (命名法)	3	1. 効能又は効果	11
(3) ステム	3	2. 用法及び用量	11
3. 構造式又は示性式	3	3. 臨床成績	11
4. 分子式及び分子量	3	(1) 臨床データパッケージ	11
5. 化学名 (命名法)	3	(2) 臨床効果	11
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	(3) 臨床薬理試験	11
7. CAS登録番号	3	(4) 探索的試験	11
III. 有効成分に関する項目	4	(5) 検証的試験	12
1. 物理化学的性質	4	1) 無作為化並行用量反応試験	12
(1) 外観・性状	4	2) 比較試験	12
(2) 溶解性	4	3) 安全性試験	13
(3) 吸湿性	4	4) 患者・病態別試験	13
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点	4	(6) 治療の使用	14
(5) 酸塩基解離定数	4	1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査)・	
(6) 分配係数	4	製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)	14
(7) その他の主な示性値	4	2) 承認条件として実施予定の内容	
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	又は実施した試験の概要	14
3. 有効成分の確認試験法	5	VI. 薬効薬理に関する項目	15
4. 有効成分の定量法	5	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	15
IV. 製剤に関する項目	6	2. 薬理作用	15
1. 剤 形	6	(1) 作用部位・作用機序	15
(1) 投与経路	6	(2) 薬効を裏付ける試験成績	15
(2) 剤形の区別、外観及び性状	6	(3) 作用発現時間・持続時間	19
(3) 製剤の物性	6	VII. 薬物動態に関する項目	20
(4) 識別コード	6	1. 血中濃度の推移・測定法	20
(5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等	6	(1) 治療上有効な血中濃度	20
(6) 無菌の有無	6	(2) 最高血中濃度到達時間	20
2. 製剤の組成	6	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	20
(1) 有効成分 (活性成分) の含量	6	(4) 中毒域	21
(2) 添加物	6	(5) 食事・併用薬の影響	21
(3) 添付溶解液の組成及び容量	7	(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により	
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法	7	判明した薬物体内動態変動要因	21
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	2. 薬物速度論的パラメータ	22
5. 製剤の各種条件下における安定性	8	(1) 解析方法	22
6. 溶解後の安定性	9	(2) 吸収速度定数	22
7. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)	9		

(3) バイオアベイラビリティ	22	11. 小児等への投与	34
(4) 消失速度定数	22	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	35
(5) クリアランス	22	13. 過量投与	35
(6) 分布容積	22	14. 適用上の注意	35
(7) 血漿蛋白結合率	22	15. その他の注意	35
3. 吸 収	22	16. その他	35
4. 分 布	23		
(1) 血液－脳関門通過性	23	IX. 非臨床試験に関する項目	36
(2) 血液－胎盤関門通過性	23	1. 薬理試験	36
(3) 乳汁への移行性	23	(1) 薬効薬理試験	36
(4) 髄液への移行性	24	(2) 副次的薬理試験	36
(5) その他の組織への移行性	24	(3) 安全性薬理試験	36
5. 代 謝	25	(4) その他の薬理試験	37
(1) 代謝部位及び代謝経路	25	2. 毒性試験	37
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等） の分子種	26	(1) 単回投与毒性試験	37
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	26	(2) 反復投与毒性試験	38
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	26	(3) 生殖発生毒性試験	38
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	26	(4) その他の特殊毒性	38
6. 排 泄	27	X. 管理的事項に関する項目	40
(1) 排泄部位及び経路	27	1. 規制区分	40
(2) 排泄率	27	2. 有効期間又は使用期限	40
(3) 排泄速度	27	3. 貯法・保存条件	40
7. トランスポーターに関する情報	28	4. 薬剤取扱い上の注意点	40
8. 透析等による除去率	28	5. 承認条件等	40
		6. 包 装	40
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	29	7. 容器の材質	41
1. 警告内容とその理由	29	8. 同一成分・同効薬	41
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	29	9. 国際誕生年月日	41
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由	29	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	41
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由	29	11. 薬価基準収載年月日	41
5. 慎重投与内容とその理由	29	12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容	41
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	29	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	41
7. 相互作用	30	14. 再審査期間	41
(1) 併用禁忌とその理由	30	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	41
(2) 併用注意とその理由	30	16. 各種コード	42
8. 副作用	30	17. 保険給付上の注意	42
(1) 副作用の概要	30		
(2) 重大な副作用と初期症状	31	XI. 文 献	43
(3) その他の副作用	31	1. 引用文献	43
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	32	2. その他の参考文献	43
(5) 基礎疾患、合併症、重症度 及び手術の有無等背景別の 副作用発現頻度	33	XII. 参考資料	44
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	34	1. 主な外国での発売状況	44
9. 高齢者への投与	34	2. 海外における臨床支援情報	44
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	34	XIII. 備 考	45
		その他の関連資料	45

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ロキソニンパップ 100mg 及びロキソニンテープ 50mg・100mg の有効成分であるロキソプロフェンナトリウム水和物は、三共株式会社（現：第一三共株式会社）で開発されたフェニルプロピオン酸系の非ステロイド性消炎鎮痛剤である。1986 年より経口剤が発売され臨床に供されている。

リードケミカル株式会社はロキソプロフェンナトリウム水和物水性貼付剤の開発に着手し、安定性、放出性、貼付剤の接着性、製剤特性の点から優れた処方を見出したため、三共株式会社と本製剤に関して共同開発を行った。臨床試験の結果、ロキソプロフェンナトリウム水和物は無水物として 100mg（1%）1 日 1 回貼付の用法・用量で整形外科領域における変形性関節症、筋肉痛、外傷後の腫脹・疼痛に対する薬物療法として、経口剤に劣らない有効性が確認され安全性面でも問題の少ない製剤と考えられたため、製造承認申請を行い、2006 年 1 月にロキソニンパップ 100mg として承認を取得した。

また、リードケミカル株式会社は、ロキソニンパップの有効性・安全性を維持しつつ、より密着性が高く剥がれにくい新たな貼付剤として、テープ剤の開発に着手し、ロキソプロフェンナトリウム水和物の安定性、製剤の接着性及び製造適性の点から優れた処方を見出した。ヒト生物学的同等性試験において、テープ剤は、ロキソニンパップと生物学的に同等であることが証明され、2008 年 3 月にロキソニンテープ 50mg・100mg として承認を取得した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1)ロキソニンパップ

- 1) 本剤は、わが国初のロキソプロフェンナトリウム水和物含有パップ剤である。
- 2) 臨床効果については、変形性関節症*75.5%、筋肉痛*80.7%、外傷後の腫脹・疼痛*98.1%の効果が 1 日 1 回投与で得られた（最終全般改善度「改善」以上を集計 *：各疾患ならびに症状の消炎・鎮痛）（「V. 治療に関する項目」参照）。
- 3) 外傷後の腫脹・疼痛においてロキソニン錠（内服剤）と同程度の有効性を示した（「V. 治療に関する項目」参照）。
- 4) 1 日 1 回貼付で効果を示し、皮膚粘着性に優れている（「V. 治療に関する項目」参照）。
- 5) 経皮吸収型プロドラッグ製剤であり、経皮吸収後、速やかに活性体に変換され、投与部位直下組織にて効果を発揮する（「VII. 薬物動態に関する項目」参照）。
- 6) 副作用については、安全性評価対象例 1,075 例中副作用（自己覚症状及び臨床検査値異常）の報告されたものは 91 例（8.5%）であった。その主なものは、そう痒（2.1%）、紅斑（1.5%）、接触性皮膚炎（1.4%）等の皮膚症状、胃不快感（0.6%）等の消化管症状、ALT（GPT）上昇（0.6%）、AST（GOT）上昇（0.5%）等の臨床検査値異常であった。 [承認時]
ロキソニンパップ 100mg 及びロキソニンテープ 50mg・100mg において製造販売後調査 3,038 例中 87 例（2.9%）に副作用が報告され、主なものは、接触性皮膚炎（1.4%）、そう痒（0.5%）、紅斑（0.4%）等の皮膚症状であった。 [再審査終了時]
重大な副作用として、頻度不明であるが、ショック、アナフィラキシーがあらわれることがある。
（「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目」参照）

(2)ロキソニンテープ

- 1) 本剤は、わが国初のロキソプロフェンナトリウム水和物含有テープ剤である。
- 2) ロキソニンパップと生物学的同等性が検証され、1 日 1 回貼付で効果を示す（「VII. 薬物動態に関する項目」参照）。

目」参照)。

- 3) 新しい形状フィルムを採用し、つまみ易く、患部に貼りやすいテープ剤である。
- 4) 2 サイズがあり、患部にあわせて 50mg (7cm×10cm)、100mg (10cm×14cm) が選べる (「IV. 製剤に関する項目」参照)。
- 5) 本剤は、副作用発現頻度が明確となる臨床試験を実施していない。なお、ロキソニンパップ 100mg において承認時までに報告された副作用 (自覚症状及び臨床検査値異常) は、安全性評価対象例 1,075 例中 91 例 (8.5%) であった。その主なものは、そう痒 (2.1%)、紅斑 (1.5%)、接触性皮膚炎 (1.4%) 等の皮膚症状、胃不快感 (0.6%) 等の消化管症状、ALT (GPT) 上昇 (0.6%)、AST (GOT) 上昇 (0.5%) 等の臨床検査値異常であった。

ロキソニンパップ 100mg 及びロキソニンテープ 50mg・100mg において製造販売後調査 3,038 例中 87 例 (2.9%) に副作用が報告され、主なものは、接触性皮膚炎 (1.4%)、そう痒 (0.5%)、紅斑 (0.4%) 等の皮膚症状であった。 [再審査終了時]

重大な副作用として、頻度不明であるが、ショック、アナフィラキシーがあらわれることがある。

(「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目」参照)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

ロキソニン®パップ 100mg

ロキソニン®テープ 50mg、ロキソニン®テープ 100mg

(2)洋名

LOXONIN®PAP100mg

LOXONIN®TAPE50mg、LOXONIN®TAPE100mg

(3)名称の由来

一般名のロキソプロフェンナトリウム水和物 (Loxoprofen Sodium Hydrate)、製剤の剤型パップ (Pap) 及びテープ (Tape) から命名した。

2. 一般名

(1)和名 (命名法)

ロキソプロフェンナトリウム水和物 (JAN)

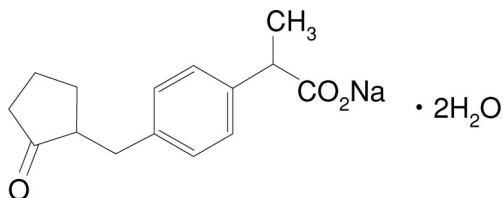
(2)洋名 (命名法)

Loxoprofen Sodium Hydrate (JAN)

(3)ステム

抗炎症剤、イブプロフェン誘導体：-profen

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₅H₁₇NaO₃ · 2H₂O

分子量：304.31

5. 化学名 (命名法)

Monosodium 2-{4-[(2-oxocyclopentyl)methyl]phenyl}propanoate dihydrate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

ロキソニンパップ：LX-A (治験番号)

ロキソニンテープ：LX-P (治験番号)

7. CAS 登録番号

80382-23-6

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

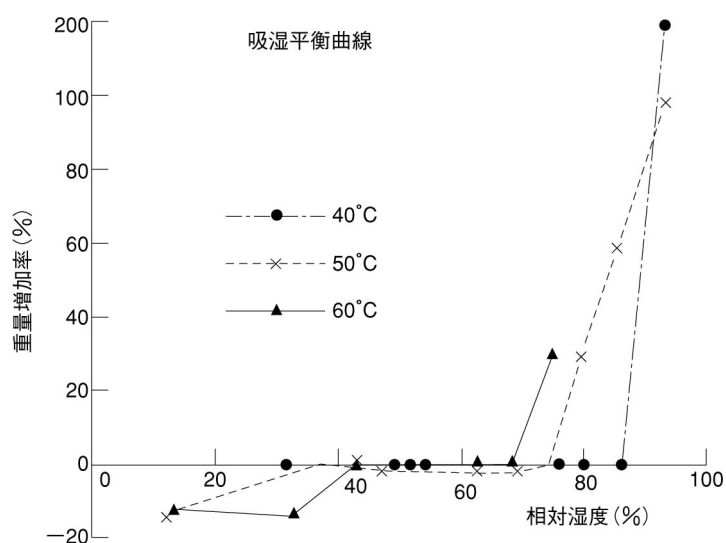
白色～帯黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

水又はメタノールに極めて溶けやすく、エタノール（95）に溶けやすく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

相対湿度 11～94%に調整したデシケーターに入れ、それぞれ温度 40℃、50℃及び 60℃の恒温槽に 96 時間放置し、その重量増加率を測定して得られた吸湿平衡曲線は下記に示すとおりである。



(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 197℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

pKa：4.20

(6) 分配係数

有機溶媒	水相の pH	分配係数 K
1-オクタノール	日局、第 1 液 (pH 1.2)	190
	日局、第 2 液 (pH 6.8)	0.82
クロロホルム	日局、第 1 液 (pH 1.2)	87
	日局、第 2 液 (pH 6.8)	0.95

(7) その他の主な示性値

旋光度：ロキソプロフェンナトリウム水和物の水溶液（1→20）は旋光性を示さない。

pH：6.5～8.5（1.0g に新たに煮沸して冷却した水 20mL を加える）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果	
長期保存試験	室温	42 ヶ月	密閉容器	変化なし	
苛酷試験	温度	40°C/75%RH	6 ヶ月	気密容器 (ガラス瓶・ 金属キャップ)	変化なし
		50°C	3 ヶ月		
		60°C	6 週間		
	光	室内散光	60万 lx・hr		変化なし
		フェードメータ 照射	24hr		外観の色調が帯黄色に変化したがその他の試験項目 には変化は認められなかった。
	温・湿度	40°C/31%RH	6 ヶ月	曝気	外観の色調が変化したが、その他の試験項目には変化 は認められなかった。
		40°C/48%RH	6 ヶ月		
		40°C/75%RH	6 ヶ月		外観の色調が変化し、微量の分解物の生成が認められ たがその総量は 0.2% 以下であった。
50°C/75%RH		3 ヶ月	外観が帯黄色～微黄色に着色し、含量の低下、わずかに 分解物の生成が認められた。		

試験項目：性状、確認試験、吸光度、純度試験、乾燥減量、含量、（強熱残分は長期保存試験のみ）

なお、水溶液中では、酸性領域では極めて安定であり、アルカリ性領域では酸化及び加水分解により分解物が生成する。

3. 有効成分の確認試験法

日局「ロキソプロフェンナトリウム水和物」による

4. 有効成分の定量法

日局「ロキソプロフェンナトリウム水和物」による

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1)投与経路

経皮

(2)剤形の区別、外観及び性状

剤形：貼付剤

1) ロキソニンパップ 100mg

規格：1枚 10cm×14cm（膏体質量 10g）中にロキソプロフェンナトリウム水和物（日局）113.4mg（無水物として 100mg）を含有。

性状：膏体を支持体上に均一に展延し、膏体表面をライナーで被覆した貼付剤である。白色～淡黄色（膏体面）でハッカ油の芳香を有する。

2) ロキソニンテープ 50mg

規格：1枚 7cm×10cm（膏体質量 1g）中にロキソプロフェンナトリウム水和物（日局）56.7mg（無水物として 50mg）を含有。

性状：膏体を支持体に展延し、膏体面をライナーで被覆した貼付剤である。淡褐色～褐色（膏体面）で特異な芳香を有する。

3) ロキソニンテープ 100mg

規格：1枚 10cm×14cm（膏体質量 2g）中にロキソプロフェンナトリウム水和物（日局）113.4mg（無水物として 100mg）を含有。

性状：膏体を支持体に展延し、膏体面をライナーで被覆した貼付剤である。淡褐色～褐色（膏体面）で特異な芳香を有する。

(3)製剤の物性

該当資料なし

(4)識別コード

該当しない

(5)pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

該当資料なし

(6)無菌の有無

無菌ではない

2. 製剤の組成

(1)有効成分（活性成分）の含量

「IV.1.(2)剤形の区別、規格及び性状」参照

(2)添加物

1) ロキソニンパップ 100mg

ハッカ油、ポリソルベート 80、酸化チタン、酒石酸、エデト酸ナトリウム水和物、グリセリン、カルメロースナトリウム、タルク、乾燥水酸化アルミニウムゲル、クロタミトン、ポリアクリル酸部分中和物、その他 2 成分

2) ロキソニンテープ 50mg・100mg

スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体、ポリイソブチレン、水素添加ロジングリセリンエス

テル、ジブチルヒドロキシトルエン、*l*-メントール、流動パラフィン、その他 2 成分

(3) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

3. 用時溶解して使用する製剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

IV. 製剤に関する項目

5. 製剤の各種条件下における安定性

(1)ロキソニンパップ 100mg

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果	
長期保存試験	25°C/60%RH 暗所	30 ヶ月	アルミ	変化なし	
加速試験	40°C/75%RH 暗所	6 ヶ月	アルミ	分解生成物の生成が認められたが、その他の試験項目には変化は認められなかった。	
中間的試験	30°C/60%RH 暗所	12 ヶ月	アルミ	変化なし	
苛 酷 試 験	温度	60°C/75%RH 暗所	4 週	アルミ	含量の低下、分解生成物の生成が認められた。その他の試験項目には変化は認められなかった。
	湿度	25°C/60%RH 暗所	3 ヶ月	アルミ	アルミ包装品には変化は認められなかった。 開放品は、25%RH、60%RH の条件下で質量の減少（90%RH 条件下では質量の増加）が認められた。 未包装品では、性状の変化（無臭）、質量の減少が認められた。
				開放品	
		25°C/25%RH 暗所	3 ヶ月	アルミ	
				開放品	
	25°C/90%RH 暗所	3 ヶ月	アルミ		
			開放品		
	光	25°C/60%RH ・近紫外蛍光ランプ (200W・hr/m ²) ・白色蛍光ランプ (120 万 lx・hr)	全量光照射	アルミ	
フィルム					
・近紫外 蛍光のみ ・白色蛍光のみ			アルミ		
			フィルム		

試験項目：性状、確認試験、純度試験、製剤試験、含量

(注) アルミ：アルミ袋に気密包装したもの、開放品：アルミ袋の開封口を開放したもの、

フィルム：フィルム包装（水分等の揮散を防ぐ目的で本品 1 枚ずつを透明フィルムにより包装）したもの

(2)ロキソニンテープ 50mg・100mg

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果	
長期保存試験	25°C/60%RH 暗所	36 ヶ月	アルミ	変化なし	
加速試験	40°C/75%RH 暗所	6 ヶ月	アルミ	変化なし	
苛 酷 試 験	温度	60°C/75%RH 暗所	3 ヶ月	アルミ	分解生成物の生成が認められた。その他の試験項目には変化は認められなかった。
	湿度	25°C/75%RH 暗所	3 ヶ月	アルミ	未包装品では、性状の変化（無臭）が認められた。その他の試験項目には変化は認められなかった。開放品及びアルミ包装品では変化は認められなかった。
				開放品	
未包装					
光	25°C/60%RH ・近紫外蛍光ランプ (200W・hr/m ²) ・白色蛍光ランプ (120 万 lx・hr)	全量光照射	アルミ	未包装品には分解生成物の生成が認められたが、その他の試験項目には変化は認められなかった。アルミ包装品には変化は認められなかった。	
			未包装		

試験項目：性状、確認試験、純度試験、製剤試験、含量

(注) アルミ：アルミ袋に気密包装したもの、開放品：アルミ袋の開封口を開放したもの

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

8. 溶出性

該当しない

9. 生物学的試験法

該当しない

10. 製剤中の有効成分の確認試験法

日局一般試験法「薄層クロマトグラフィー」による

11. 製剤中の有効成分の定量法

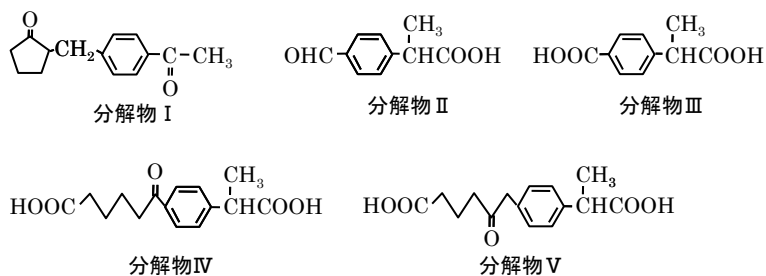
日局一般試験法「液体クロマトグラフィー」による

12. 力 価

該当しない

13.混入する可能性のある夾雑物

ロキソニンパップ 100mg、ロキソニンテープ 50mg・100mg



14.注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

15.刺激性

(1)ヒト

LX-A のパッチテスト及び光パッチテストによる皮膚安全性の検討¹⁾

健康成人男性 10 例を対象に実施したパッチテスト、光パッチテストの結果は、1、2 及び 4%LX-A の皮膚刺激性及び光アレルギー性（光感作性）は認められず、皮膚に対する安全性は良好であると考えられた。

なお、1、2、4%LX-A は、1 枚（膏体 10g/140cm²）中にロキソプロフェンナトリウム無水物としてそれぞれ 100、200、400mg 含有する貼付剤をさす。

(2)ウサギ

「Ⅸ.2.(4) 1)局所刺激性」参照

1、2 及び 4%LX-A のウサギ皮膚一次刺激性試験、及びウサギ累積皮膚刺激性試験では健常皮膚、損傷皮膚（擦傷を施したもの）において刺激性がないと判定された。

16.その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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

2. 用法及び用量

1日1回、患部に貼付する。

3. 臨床成績

LX-Aでの臨床試験成績を以下に記す。LX-Pでは患者を対象とした臨床試験は実施していない。

以下、0.5、1、2%LX-Aは、1枚（膏体10g/140cm²）中にロキソプロフェンナトリウム無水物としてそれぞれ50、100、200mg含有する貼付剤をさす。

(1)臨床データパッケージ

該当しない

(2)臨床効果

1%LX-Aにおける国内で実施された二重盲検比較試験を含む臨床試験成績^{2~8)}の概要は次のとおりである。

疾患名	改善率 (改善以上例数/評価例数)
変形性関節症	75.5% (240/318)
筋肉痛	80.7% (184/228)
外傷後の腫脹・疼痛	98.1% (101/103)

(3)臨床薬理試験

1) 単回貼付試験⁹⁾

健康成人男性20例を対象とした0.5、1、2%LX-Aの単回貼付試験（背部に4枚12時間貼付）の結果、貼付部位、全身の自他覚症状及び臨床検査値のいずれにおいても副作用はみられず、安全性は良好と考えられた。

9) 社内資料：ヒト単回貼付試験

2) 反復貼付試験¹⁰⁾

健康成人男性6例を対象として実施された2%LX-Aの6日間反復貼付試験（背部に1回2枚、1回12時間、11回貼付）の結果、貼付部位、全身の自他覚症状及び臨床検査値のいずれにおいても副作用はみられず、安全性は良好と考えられた。

10) 社内資料：ヒト反復貼付試験

(4)探索的試験¹¹⁾

変形性膝関節症患者111例を対象として、0.5、1及び2%LX-Aを2週間1日2回患部に貼付し、有効性及び安全性を検討した。有効性は98例で評価され、主要評価項目である最終全般改善度の改善率は、0.5、1、2%群でそれぞれ52.8、65.6、56.7%となり、3群間に有意差は認められなかったものの、1%群が最も高い

成績であった。以上より本剤の効果は1%製剤でほぼプラトーに達していることが示唆された。安全性は109例で評価され、いずれの用量も特に問題ないと考えられた。

11) 社内資料：変形性膝関節症に対する用量予備検討試験

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

① 至適用量設定試験¹²⁾

変形性膝関節症患者 367 例を対象として、基剤、0.5%、1%LX-A を二重盲検下、2 週間 1 日 2 回患部に貼付し、有効性及び安全性を検討した。有効性は 302 例で評価され、最終全般改善度（最終全般改善度採用症例）の改善率は以下のとおりで、1%群で基剤群より有意に高かったが（ $p < 0.05$; Dunnett の多重比較）、0.5%群では有意差は認められなかった。Cochran-Armitage の傾向性検定では、改善率に有意な用量依存性が認められた（ $p = 0.001$ ）。

薬剤群	改善率 (%) (「改善」以上例数/評価例数)		傾向性検定
	95%信頼区間 (%)		
基剤	46.4 (45/97)	36.6~56.3	p=0.001
0.5%	52.4 (54/103)	42.8~62.0	
1%	70.6 (72/102)	61.4~79.0	

また、安全性は 365 例で評価し、副作用の発現率は、基剤、0.5%、1%群でそれぞれ 8.2、8.3、7.4%と各群に大きな差は認められなかった。

以上より、1%が臨床至適用量と結論づけられた。

12) 菅原幸子ほか：臨床医薬 2006;22(4):293-310

② 投与回数検討試験²⁾

変形性膝関節症患者 134 例を対象として、1%LX-A 1 回 1 枚、1 日 1 回又は 2 回貼付時の有効性及び安全性を検討した。投与期間は 2 週間とした。有効性は 114 例で評価し、最終全般改善度の改善率（「改善」以上）は、1 日 1 回群、1 日 2 回群でそれぞれ 80.0（44/55）、79.7%（47/59）で、群間に有意差は認められなかった。安全性は 130 例で評価し、両投与群とも特に問題となる点は認められなかった。以上より、変形性膝関節症に対する有効性、安全性のいずれも 1 日 1 回投与及び 1 日 2 回投与の 2 群間に差は認められず、患者のコンプライアンスの向上が期待される 1 日 1 回投与を至適投与方法とすることが妥当と考えられた。

2) 菅原幸子ほか：臨床医薬 2006;22(4):311-326

2) 比較試験

① ロキソプロフェンナトリウム水和物錠との二重盲検比較試験^{3~5)}

ロキソプロフェンナトリウム水和物錠を対照としたダブルダミー法による無作為化二重盲検法で、変形性膝関節症³⁾、筋肉痛⁴⁾及び外傷後の腫脹・疼痛⁵⁾を対象とした 3 試験を実施した。LX-A 群は LX-A の実薬（1%製剤、1 日 1 回貼付）と経口剤のプラセボ錠で、対照群は LX-A の基剤と経口剤の実薬（60mg 錠、1 日 3 回食後服用）で治療した。投与期間は変形性膝関節症が 4 週間、筋肉痛が 2 週間、外傷後の腫脹・疼痛は 1 週間とした。各試験の結果は以下の表に示すとおりで、いずれの試験においても LX-A は、同一有効成分の経口剤と同程度の有効性を有し、安全性にも差がないことが示された。これらの

結果から、本剤は臨床的に有用な経皮吸収型鎮痛・抗炎症剤であると考えられた。

対象疾患	薬剤群	有効性	安全性
		改善率 (%) (「改善」以上例数/ 最終全般改善度採用例数)	安全率 (%) (「安全である」例数/ 概括安全度採用例数)
変形性膝関節症	LX-A 群	77.9 (67/86)	81.2 (69/85)
	対照群	64.8 (57/88)	70.9 (61/86)
筋肉痛	LX-A 群	75.2 (82/109)	90.6 (96/106)
	対照群	64.5 (69/107)	82.4 (89/108)
外傷後の腫脹・疼痛	LX-A 群	98.1 (101/103)	92.2 (94/102)
	対照群	96.0 (97/101)	93.1 (95/102)

3) 菅原幸子ほか：臨床医薬 2006;22(5):393-409

4) 菅原幸子ほか：臨床医薬 2006;22(5):411-426

5) 菅原幸子ほか：臨床医薬 2006;22(5):427-442

② 市販貼付剤との比較試験^{6,7)}

市販貼付剤を対照とした無作為化比較試験を行った。対象は変形性膝関節症⁶⁾及び筋肉痛⁷⁾とした。1%LX-Aは1日1回貼付、対照薬は1日2回貼付とし、投与期間は変形性膝関節症が4週間、筋肉痛が2週間とした。結果は以下の表に示すとおりで、本剤の有効性及び安全性が検証された。

対象疾患	薬剤群	有効性	安全性
		改善率 (%) (「改善」以上例数/ 最終全般改善度採用例数)	副作用発現率 (%) (副作用発現例数/ 安全性解析対象例数)
変形性膝関節症	LX-A	72.8 (107/147)	10.0 (15/150)
	市販貼付剤	58.2 (85/146)	10.7 (16/150)
筋肉痛	LX-A	85.7 (102/119)	5.0 (6/120)
	市販貼付剤	80.5 (95/118)	5.8 (7/120)

6) 菅原幸子ほか：臨床医薬 2007;23(1):55-71

7) 菅原幸子ほか：臨床医薬 2007;23(2):127-141

3) 安全性試験⁸⁾

変形性膝関節症患者を対象として1%LX-Aを1日1回12~24週間投与した際の安全性及び有効性を検討するため、一般臨床試験を実施した。その結果、投与期間の延長に伴う新たな安全性上の問題は認められず、有効性についても効果の減弱はみられなかった。

8) 社内資料：変形性膝関節症に対する一般臨床試験

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6)治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

① ロキソニンパップ 100mg 使用成績調査¹³⁾

ロキソニンパップの使用実態下での安全性、有効性を確認する目的で使用成績調査を実施した。1,838例の調査票が収集され、安全性評価対象 1,427 例、有効性評価対象 1,374 例で検討した。

副作用発現率は 2.10% (30 例/1,427 例) で、主な副作用は、貼付部位に発現した接触性皮膚炎、紅斑、そう痒症であった。有効性に関しては、変形性関節症、筋肉痛、外傷後の腫脹・疼痛に対して、96.5%～98.5%（判定不能除く）の有効率を認め、十分な治療効果があると考えられた。以上より、ロキソニンパップは、日常診療下における使用において安全性及び有効性が確認された。

13) 水谷英樹ほか：臨床医薬 2010;26(3):227-240

② ロキソニンパップ 100mg 特定使用成績調査

ロキソニンパップの使用実態下での変形性関節症患者における安全性、有効性を確認する目的で特定使用成績調査を実施した。709 例の調査票が回収され、安全性評価対象 624 例、有効性評価対象 614 例で検討した。

副作用発現率は 3.69% (23 例/624 例) で、主な副作用は、貼付部位に発現した接触性皮膚炎、発疹、そう痒症であった。有効性に関しては、有効率は、95.5%（判定不能除く）であり、変形性関節症に対して有効であることが示唆された。以上より、ロキソニンパップは、使用実態下での変形性関節症患者における使用において安全性及び有効性が確認された。

③ ロキソニンテープ 50mg・100mg 特定使用成績調査¹⁴⁾

ロキソニンテープの使用実態下での安全性、有効性を確認する目的で特定使用成績調査を実施した。1,283 例の調査票が収集され、安全性評価対象 987 例、有効性評価対象 955 例で検討した。

副作用発現率は 3.44% (34 例/987 例) で、主な副作用は、貼付部位に発現した接触性皮膚炎、そう痒症、湿疹であった。有効性に関しては、変形性関節症、筋肉痛、外傷後の腫脹・疼痛に対する有効率は、95.0%～98.9%（判定不能除く）であり、ロキソニンパップと同等であることが示唆された。以上より、ロキソニンテープは、日常診療下における使用において安全性及び有効性が確認された。

14) 水谷英樹ほか：臨床医薬 2010;26(10):727-741

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAIDs)

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序^{15,16)}

ロキソプロフェンの作用機序は、プロスタグランジン生合成抑制作用で、その作用点はシクロオキシゲナーゼである¹⁵⁾。

ロキソプロフェンナトリウム水和物は経皮投与後、プロスタグランジン生合成抑制作用の強い活性代謝物 trans-OH 体 (SRS 配位) に変換され¹⁶⁾、急性炎症・慢性炎症、疼痛に対して、優れた抗炎症・鎮痛作用を示す。

(2)薬効を裏付ける試験成績

以下、0.5、1、2、4%LX-A は、1 枚 (膏体 10g/140cm²) 中にロキソプロフェンナトリウム無水物としてそれぞれ 50、100、200、400mg 含有する貼付剤をさす。

1) 抗炎症作用

急性炎症モデル

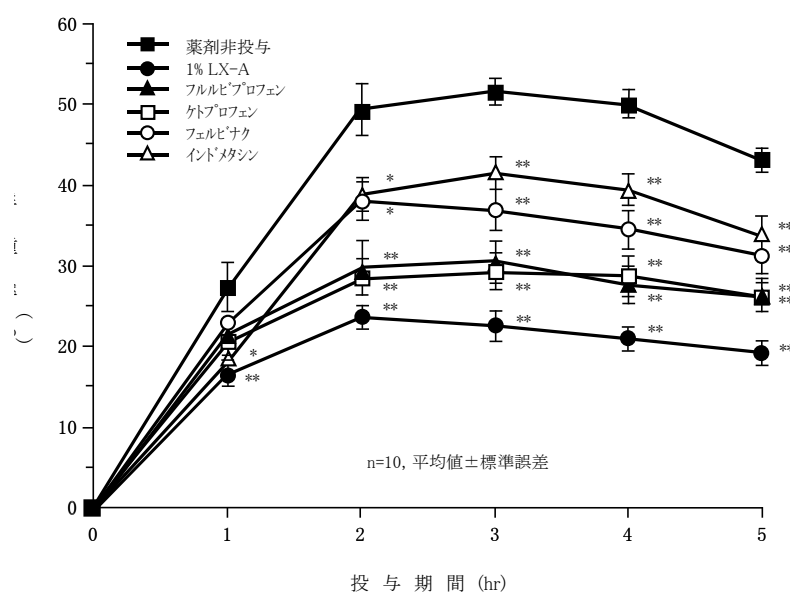
① ラット足蹠カラゲニン浮腫に対する浮腫抑制作用^{17,18)}

方法：Wistar-Imamichi ラット（雄性）の左後肢足蹠皮下に 0.5%カラゲニン生理食塩水溶液 0.1mL を注入して直ちに被験薬を含む貼付剤を炎症部位に 5 時間経皮投与した。薬剤投与 1、2、3、4 及び 5 時間に足蹠体積を測定し、起炎前の足蹠体積に対する増加率（浮腫率）を求めた。

結果：0.5、1、2、4%LX-A で基剤投与、薬剤非投与群とともに浮腫抑制率を調べたところ、その効果は 1%でプラトーに達していた（図は示さない）¹⁷⁾。

1%LX-A は類薬と同程度あるいはそれ以上の浮腫抑制作用を示した¹⁷⁾。

また、1%LX-A はロキソプロフェンナトリウム水和物経口投与と同程度の浮腫抑制作用を示した（図は示さない）¹⁸⁾。



ラット足蹠カラゲニン浮腫に対する LX-A 及び類薬経皮投与時の効力比較

Dunnett の多重比較検定（薬剤非投与群との比較）

* : $p < 0.05$ 、** : $p < 0.01$

被験薬（貼付剤）：1%LX-A (2.5mg/body)、フルルビプロフェン (1.0mg/body)、
 ケトプロフェン (0.75mg/body)、フェルビナク (1.75mg/body)、
 インドメタシン (1.75mg/body)

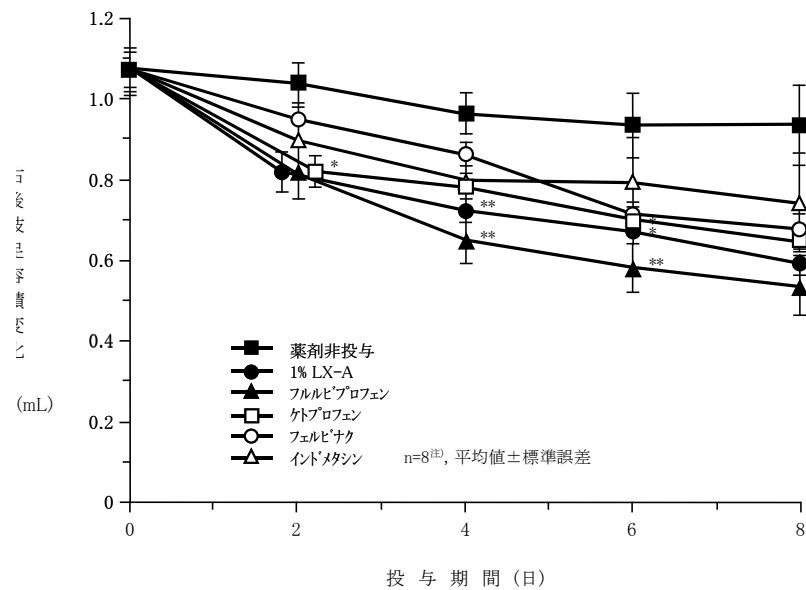
慢性炎症モデル

② ラットアジュバント関節炎に対する治療効果¹⁷⁾

方法：Lewis ラット（雌性）の尾基部皮内にアジュバント溶液（*Mycobacterium butyricum* 6mg/mL）0.1mL 接種後、被験薬を右後肢関節部位に 1 日 1 回 24 時間毎に貼り替えて反復経皮投与した。薬剤投与 2 日以降、右後肢足体積を測定し、アジュバント接種前の大きさと比較した。

結果：1、2、4%LX-A の各濃度で薬剤非投与群に対して有意な足腫脹縮小作用を示し、ほぼ 1%でその作用はプラトーに達した（図は示さない）。

1%LX-A は類薬と同程度の足腫脹縮小作用を示した。



ラットアジュバント関節炎に対する LX-A 及び類薬経皮投与時の効力比較

Dunnett の多重比較検定（薬剤非投与群との比較）

* : $p < 0.05$ 、** : $p < 0.01$

注) インドメタシン群の投与 2 日以降 $n=7$

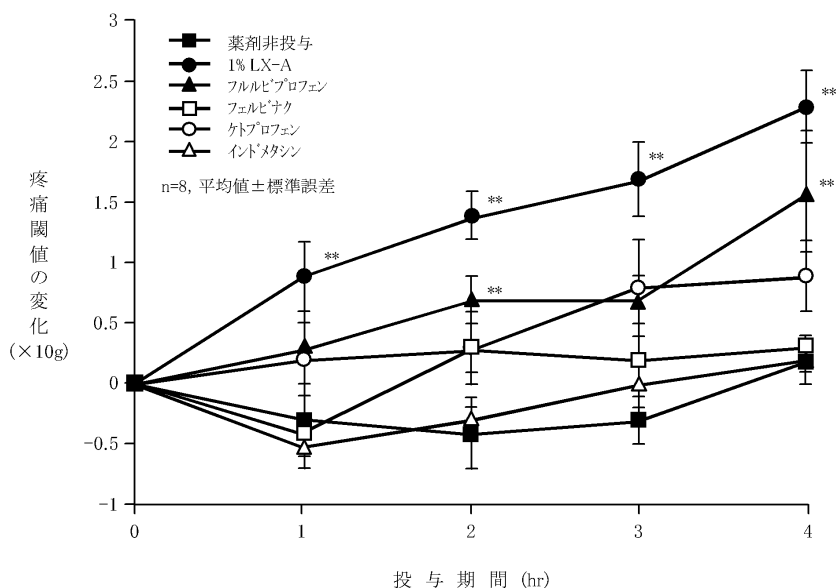
被験薬（貼付剤）：1%LX-A (2.5mg/body)、フルルビプロフェン (1.0mg/body)、
ケトプロフェン (0.75mg/body)、フェルビナク (1.75mg/body)、
インドメタシン (1.75mg/body)

2) 鎮痛作用

① ラット足蹠イースト誘発疼痛に対する鎮痛作用（ランダルセリット法）¹⁷⁾

方法：Wistar-Imamichi ラット（雄性）の左後肢足蹠皮下に 20%イースト懸濁液 0.1mL を注入して炎症を惹起させ、2 時間後に同足を加圧し疼痛反応（もがき）から疼痛閾値を測定した。その後、被験薬を同足甲部に 4 時間経皮投与し、投与 1、2、3 及び 4 時間に同様の方法で疼痛閾値を測定し、投与前との差より鎮痛作用を検討した。

結果：0.5、1、2、4%LX-A では 1%以上で薬剤非投与群に対して有意な疼痛閾値の上昇を示した（図は示さない）。1%LX-A は類薬に比し同程度あるいはそれ以上の鎮痛効果を示した。



ラット足蹠イースト誘発疼痛における LX-A 及び類薬経皮投与時の効力比較

Dunnett の多重比較検定（薬剤非投与群との比較）

** : $p < 0.01$

被験薬（貼付剤）：1%LX-A (2.5mg/body)、フルルビプロフェン (1.0mg/body)、
 ケトプロフェン (0.75mg/body)、フェルビナク (1.75mg/body)、
 インドメタシン (1.75mg/body)

② ラットアジュバント関節炎疼痛に対する鎮痛作用¹⁹⁾

方法：Lewis ラット（雄性）の右後肢足蹠皮内にアジュバント溶液（*Mycobacterium butyricum* 2mg/mL）0.05mL を接種後 18 日目に非注射足の足根脛骨関節を 4～5 秒間隔で 5 回折り曲げいずれも啼鳴した動物を疼痛反応陽性とした。それらの非注射足に被験薬を 4 時間経皮投与し、薬剤投与 1、2、4 時間後に先と同様の屈曲動作を 5 回行い各時点のいずれかで 1 回も啼鳴しなかった動物を鎮痛作用陽性と判定した。被験薬として 1%LX-A（2.5mg/body）のほかにフルルビプロフェン（1.0mg/body）、ケトプロフェン（0.75mg/body）、インドメタシン（1.75mg/body）貼付剤を用いた。

結果：1%LX-A は、アジュバント関節炎疼痛に対して鎮痛作用陽性例が認められ、類薬と同程度の作用を示した。

ラットアジュバント関節炎疼痛に対する LX-A 及び類薬の効力比較

投与群	投与量 (mg/body)	鎮痛作用陽性動物数/使用動物数
薬剤非投与	0	0/5
1%LX-A	2.5	1/5
フルルビプロフェン	1.0	1/5
ケトプロフェン	0.75	2/5
インドメタシン	1.75	1/5

(3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1)治療上有効な血中濃度

該当資料なし

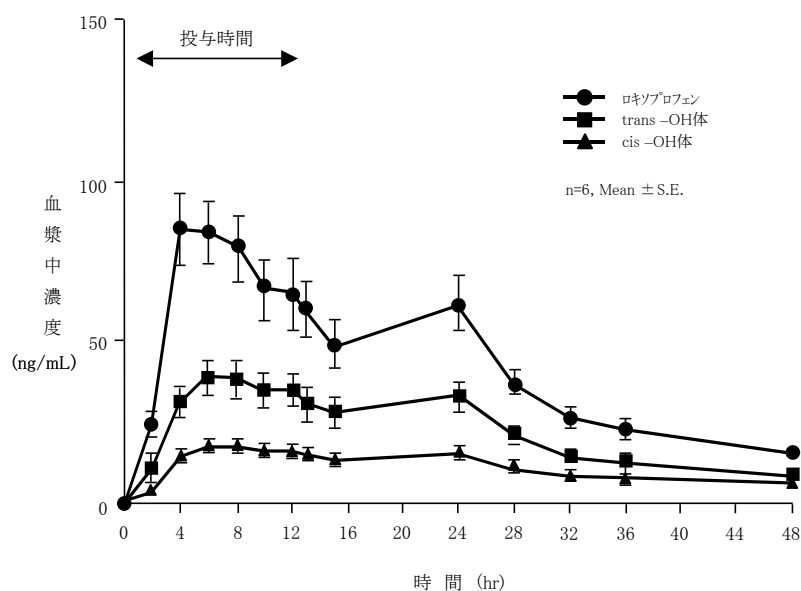
(2)最高血中濃度到達時間

「VII.1.(3)臨床試験で確認された血中濃度」参照

(3)臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与⁹⁾

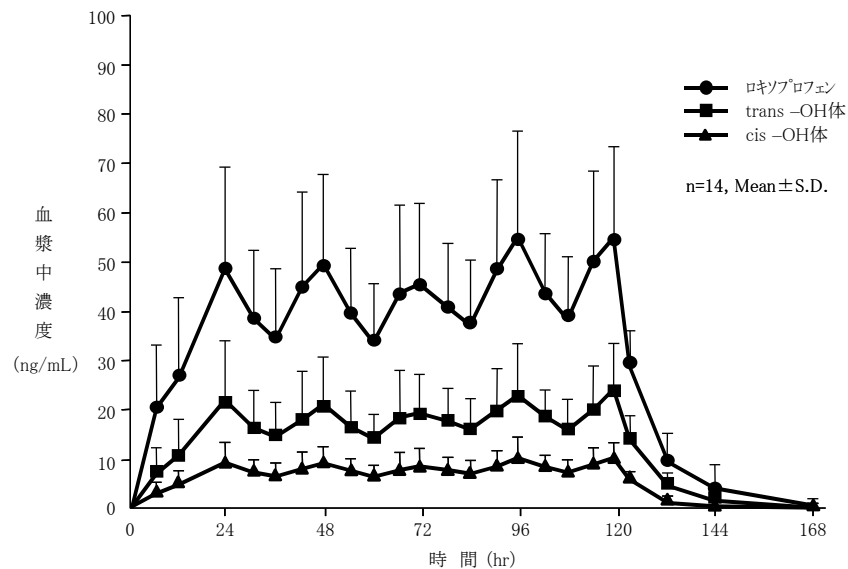
1%LX-A 4枚(400mg)を健康成人男子6例の背部に12時間経皮投与した時の血漿中濃度をGC/MS法で測定した結果、最高血中濃度 C_{max} は未変化体のロキソプロフェン、trans-OH体(活性代謝物)、cis-OH体でそれぞれ89.2、42.0、18.9ng/mL(いずれも個々の被験者の C_{max} の平均値)であった。



健康成人に1%LX-A 4枚(400mg)単回経皮投与時の血漿中濃度推移

2) 反復投与²⁰⁾

1%LX-A 2枚 (200mg) を健康成人男子 14 例の背部に 1 日 1 回、5 日間反復経皮投与を行った。投与開始後のロキソプロフェン及び trans-OH 体 (活性代謝物) の血漿中濃度を LC/MS/MS 法で測定した。結果は以下の図のとおり、投与開始後 4 日 (95 時間) ~ 5 日 (119 時間) に経口剤投与時と比較し低い濃度で定常状態となり、投与終了後は速やかに減衰し、168 時間後にはほとんどの被験者で定量限界未満となった。また、薬物動態パラメータは以下の表のとおりである。



健康成人に 1%LX-A 2 枚 (200mg) を 1 日 1 回 5 日間反復経皮投与時の血漿中濃度推移

1%LX-A 2 枚 (200mg) を 1 日 1 回 5 日間反復経皮投与時の薬物動態パラメータ

投与群	測定対象物質	C _{ss} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	MRT (hr)
1 日 1 回	ロキソプロフェン	54.9 ± 19.3	5,281 ± 1,704	72.2 ± 4.8
	trans-OH 体 (活性代謝物)	23.5 ± 9.5	2,278 ± 863	73.1 ± 4.9
	cis-OH 体	10.5 ± 3.7	1,022 ± 333	71.8 ± 4.8

n=14、Mean ± S.D. C_{ss} : 95 時間と 119 時間における血漿中濃度の平均値

MRT : Mean Residence Time、平均滞留時間

(4)中毒域

該当資料なし

(5)食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6)母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1)解析方法

該当資料なし

(2)吸収速度定数

該当資料なし

(3)バイオアベイラビリティ

該当資料なし

<参考：ヒト経口投与時のデータ>²¹⁾

AUCについては、「VII.1.(3) 2)反復投与」参照

(4)消失速度定数

該当資料なし

(5)クリアランス

該当資料なし

(6)分布容積

該当資料なし

(7)血漿蛋白結合率

該当資料なし

<参考：経口投与時の成績>

ヒト（5例、60mg 経口投与時）で血漿蛋白結合率を検討したところ、投与1時間後のロキソプロフェン、trans-OH体の結合率はそれぞれ97.0%、92.8%であった。

3. 吸 収

ヒト第I相試験データ

単回投与（1%LX-Aを12時間経皮投与）後、製剤中に残存しているロキソプロフェンナトリウム水和物は無水物換算として88.8～92.5%（投与後製剤中の薬物含量から算出）と、体内への移行は投与量の約10%と考えられた。

4. 分 布

該当資料なし

＜参考：動物データ＞

・組織（全身）移行性¹⁶⁾

Wistar-Imamichi ラット（雄性）の背部皮膚に¹⁴C-LX-A*（2.5mg/body）を24時間経皮投与し、投与1～72時間（薬剤除去後48時間）の全身オートラジオグラムを作製した。

※：1枚（膏体10g/140cm²）中に¹⁴C-ロキソプロフェンナトリウム水和物を無水物として1%含有する貼付剤。

投与8時間後には膀胱内尿、腸内容物に高い放射活性が、ついで腸、胃内容物、腎臓、胆汁、肝臓に高く、甲状腺、肺、皮膚、ハーダー腺、精巣上体、褐色脂肪は血液と同レベル、そして精巣、心臓、下顎腺、骨格筋、眼球は血液の濃度より低いレベルであった。投与24時間では投与8時間とほぼ同様の分布傾向が認められ、投与72時間では投与部位皮膚、腸内容物、及び膀胱内尿にのみ放射活性が認められた。

また、投与1～72時間の各組織内放射活性を測定した。投与部位皮膚は極めて高い濃度で推移し、その他の多くの組織では放射活性は血漿中の動態と同様に投与8時間後に最高濃度に達したが腎臓及び肝臓以外は血漿中濃度より低く推移した。

投与部位直下の骨格筋からの放射活性の消失は遅く、投与48時間以降は血漿中濃度より高く持続的に存在した。投与部位直下の骨格筋中の放射活性は投与1～48時間において非投与部位骨格筋に対して3.6～24倍で推移しtrans-OH体（活性代謝物）の生成を確認した。

これら分布パターンは投与部位皮膚、その直下骨格筋における濃度推移を除けば経口剤承認時のロキソプロフェンナトリウム水和物（水溶液）経口投与時の放射活性推移（ロキソニン錠60mg・細粒10%インタビューフォーム参照）と同様であった。

・投与部位直下組織¹⁶⁾

「VII.5.(1)代謝部位及び代謝経路」参照

(1)血液－脳関門通過性

該当資料なし

＜参考：動物（経口投与）データ＞

ラットに2mg/kg経口投与時、脳内濃度は血漿の1/30で、脳への移行は低かった。

(2)血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

＜参考：動物（経口投与）データ＞

1群3匹の妊娠19日目のラットに¹⁴C-ロキソプロフェンナトリウム水和物を2mg/kg経口投与し、投与15分、3及び24時間後の組織（血漿、胎盤、羊水、胎児及び胎児の血液、心、肺、肝、腎等）中濃度及び分布率を測定した成績によれば、投与15分後では母体血漿中濃度（8.82μg/mL）を100としたとき、胎盤18、胎児12、羊水2で、胎児組織は9～15、投与3時間後（母体血漿中濃度1.86μg/mL）では胎盤41、胎児32、羊水20で、胎児組織は23～39であった。投与24時間後には胎児及び胎児組織はいずれも最高濃度の9%以下に低下した。

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

＜参考：経口投与時の成績＞

ヒトにおいて経口投与では乳汁中への移行は認められていない²²⁾。

＜参考：動物（経口投与）データ＞

分娩後14日目の哺育中ラット3匹に¹⁴C-ロキソプロフェンナトリウム水和物を2mg/kg経口投与し、投与後30分、2、4、6、24及び48時間に乳汁と血液を採取し、放射能を測定した。

VII. 薬物動態に関する項目

乳汁中濃度は投与後 4 時間に最高濃度 (1.15 $\mu\text{g/mL}$) を示し、投与後 6 時間には最高濃度の 84%、24 時間には 11% と減少し、48 時間では検出限界以下となった。同時に測定した血液中濃度と比較すると乳汁中濃度は投与後 4 時間 (4.3 倍)、6 時間 (3.9 倍) で高かった。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

LX-P と LX-A の角層中への移行性 (生物学的同等性) ²³⁾

LX-P と LX-A の生物学的同等性の検証を目的とし、「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)」に基づき皮膚薬物動態学的試験を実施した。

健康成人男性 20 名に LX-P(100)*及び 1%LX-A を 24 時間皮膚適用後の角層中総ロキソプロフェン量を定量し、両製剤の生物学的同等性について評価した。その結果、角層中総ロキソプロフェン量の対数変換値の平均値の差の 90%信頼区間は、 $\log(0.8250) \sim \log(1.0081)$ で、生物学的同等性の判定基準 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であった。よって、LX-P(100)と 1%LX-A は生物学的に同等と判定した。

※：ロキソニンテープ 100mg に相当する。1%LX-A と同様、1 枚 (膏体 2g/140cm²) 中にロキソプロフェンナトリウム無水物として 100mg 含有するテープ剤。

生物学的同等性の統計解析結果 (適用後 24 時間)

薬剤	平均角層中総ロキソプロフェン量 (幾何平均値) ($\mu\text{g}/3.14\text{cm}^2$)	対数変換値の 平均値の差 (真数表示) *	対数変換値の平均値の差の 90%信頼区間 (真数表示) **	
			下限	上限
LX-P(100)	24.51093	0.9120	0.8250	1.0081
1%LX-A	26.87716			

*：角層中総ロキソプロフェン量 (対数変換値) の最小二乗平均値の差を真数の比として表示

**：角層中総ロキソプロフェン量 (対数変換値) の最小二乗平均値の差の 90%信頼区間を真数として表示

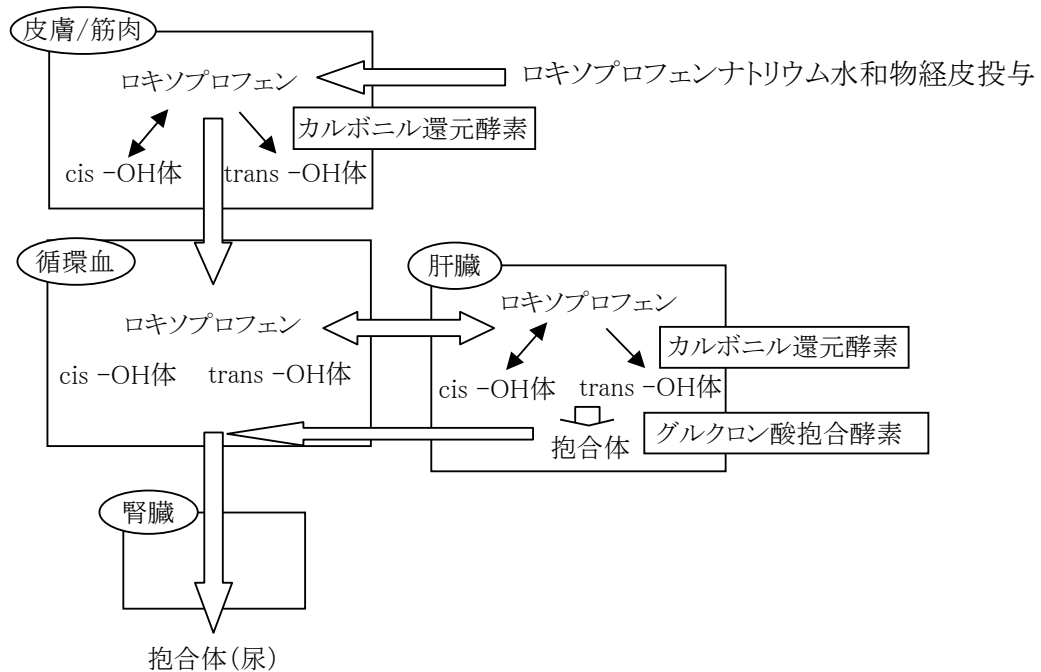
5. 代謝

(1)代謝部位及び代謝経路

皮膚、直下の筋肉、肝臓

<参考：動物データ>

皮膚、及び直下の筋肉中に局在するカルボニル還元酵素により trans-OH 体（活性代謝物）及び cis-OH 体に代謝される（以下の図参照）。



ロキソプロフェンナトリウム水和物経皮投与時の代謝部位及び代謝酵素

このことよりヒトでも経皮投与時同様な代謝を受け、そののち循環血中に移行、経口投与時に類似した代謝を受けると考えられる。

投与部位直下組織における代謝については以下の成績がある¹⁶⁾。

Wistar-Imamichi ラット（雄性）の背部皮膚に¹⁴C-LX-A（2.5mg/body）を24時間単回経皮投与時の投与4、8、24時間ならびに1回24時間9回反復経皮投与後8時間における投与部位直下の皮膚、皮筋、骨格筋におけるロキソプロフェン、trans-OH体、cis-OH体濃度（放射活性）を測定した。

結果は下表のとおりで、投与部位直下の組織中放射活性は、皮膚、皮筋、骨格筋と深部組織ほど低くなるものの、代謝物trans-OH体、cis-OH体の割合は深部組織ほど増加傾向にあり、単回投与と反復投与とで代謝パターンには差は認められなかった。

ラット背部皮膚に¹⁴C-LX-A投与時の投与部位直下組織内放射能濃度（ng/g）

組織	測定対象物質	単回投与			反復投与9回目
		4時間	8時間	24時間	8時間
皮膚	ロキソプロフェン	61217 ± 8904 (80.5 ± 3.3)	60100 ± 6459 (82.8 ± 0.4)	61239 ± 10941 (76.2 ± 4.1)	219427 ± 106210 (82.6 ± 0.8)
	trans-OH体	4012 ± 232 (5.5 ± 0.8)	3944 ± 305 (5.5 ± 0.4)	3636 ± 70 (4.7 ± 0.6)	8004 ± 1892 (4.1 ± 1.6)
	cis-OH体	495 ± 34 (0.7 ± 0.1)	470 ± 45 (0.7 ± 0.0)	433 ± 18 (0.6 ± 0.1)	1394 ± 445 (0.7 ± 0.2)
皮筋	ロキソプロフェン	947 ± 59 (78.0 ± 0.6)	2297 ± 296 (79.8 ± 0.6)	387 ± 144 (71.1 ± 1.8)	1033 ± 683 (67.2 ± 3.3)
	trans-OH体	207 ± 9 (17.1 ± 0.6)	459 ± 75 (15.8 ± 0.5)	117 ± 45 (21.6 ± 1.2)	309 ± 178 (22.8 ± 1.4)
	cis-OH体	44 ± 3 (3.6 ± 0.0)	90 ± 13 (3.1 ± 0.2)	22 ± 8 (4.1 ± 0.4)	63 ± 32 (5.3 ± 0.7)
骨格筋	ロキソプロフェン	27 ± 6 (42.1 ± 1.5)	36 ± 2 (43.1 ± 1.7)	29 ± 6 (41.4 ± 4.9)	32 ^{注)} (38.2)
	trans-OH体	21 ± 5 (31.7 ± 0.8)	28 ± 1 (33.7 ± 1.8)	26 ± 5 (37.2 ± 3.9)	31 ^{注)} (37.0)
	cis-OH体	11 ± 2 (16.2 ± 0.3)	13 ± 0 (15.3 ± 0.2)	9 ± 2 (12.1 ± 1.7)	13 ^{注)} (15.6)

n=3、Mean±S.E.、()：総放射能濃度に対する割合

注) n=2

(2)代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種²⁴⁾

ロキソプロフェンナトリウム水和物はヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝阻害試験において、1%LX-A 1日1枚投与時の最高血漿中濃度の1,000倍以上の濃度（200μM）でもチトクローム P450 各分子種（CYP1A1/2、2A6、2B6、2C8/9、2C19、2D6、2E1及び3A4）の基質となる種々薬物の代謝に対して影響を与えなかった。

(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4)代謝物の活性の有無及び比率

代謝物trans-OH体が活性を有する。

(5)活性代謝物の速度論的パラメータ

trans-OH体：

C_{ss} : 23.5 ± 9.5ng/mL

AUC_{0-∞} : 2278 ± 863ng·hr/mL

MRT : 73.1 ± 4.9hr

(1%LX-A 2枚（200mg）を1日1回5日間反復経皮投与時)

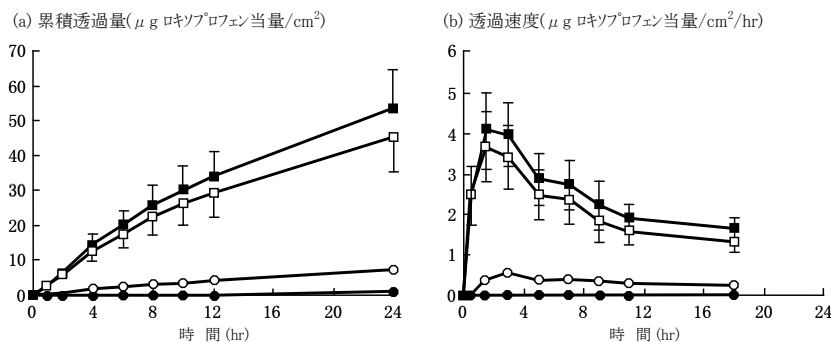
「VII.1.(3)2)反復投与」参照

<参考：in vitro データ>

ラット摘出皮膚における透過性及び代謝 (*in vitro*)

Wistar-Imamichi ラット (雄性) の腹部より摘出した皮膚の角質層側へ 1%LX-A (面積 0.785cm²、ロキソプロフェンナトリウム無水物として 0.561mg 相当) を適用し、*in vitro* での皮膚透過性を 24 時間にわたり検討し、ロキソプロフェンならびにその代謝物 *trans*-及び *cis*-OH 体を HPLC 法で測定した。

図 (a) に示すごとく、ロキソプロフェン、*trans*-及び *cis*-OH 体の真皮層側への透過が確認され、24 時間における総累積透過量は皮膚適用量の 8.2%であった。また、図 (b) に示すごとく、ロキソプロフェン及び *trans*-OH 体の皮膚透過速度は適用 1.5 時間及び 3 時間にそれぞれ最大となり、その後も持続的に透過した。適用 24 時間後までの総累積透過量に対する累積透過率は、ロキソプロフェンが 83.5%を占め、*trans*-OH 体、*cis*-OH 体はそれぞれ 14.9、1.6% (n=5、平均値) であった。



ラット摘出皮膚に 1%LX-A 適用時の累積透過量 (a) と平均透過速度 (b)

■ : 総量、□ : ロキソプロフェン、○ : *trans*-OH 体、● : *cis*-OH 体

n=5、Mean±S.E.

6. 排泄

(1)排泄部位及び経路

尿中に、大部分がロキソプロフェン又は*trans*-OH体のグルクロン酸抱合体として排泄される。

(2)排泄率

(ヒト第 I 相試験データ)^{9,20)}

単回投与⁹⁾ (投与条件は「VII.1.(3)臨床試験で確認された血中濃度」参照)

1%LX-A を 12 時間経皮投与したときの、投与 72 時間 (薬剤除去後 60 時間) までの投与量に対する尿中排泄率 (遊離体+抱合体) はロキソプロフェン、*trans*-OH 体で約 1.4%であり、*cis*-OH 体は約 0.7%であった。

反復投与²⁰⁾ (投与条件は「VII.1.(3)臨床試験で確認された血中濃度」参照)

1%LX-A を 1 日 1 回 5 日間、反復投与したところ、ロキソプロフェン、*trans*-OH 体、*cis*-OH 体の 1 日尿中排泄量は投与開始 24 時間以降ほぼ一定であった。投与開始から投与終了後 48 時間までの投与量に対する排泄率 (遊離体+抱合体) はロキソプロフェン、*trans*-OH 体で約 1%、*cis*-OH 体で約 0.5%で、総累積排泄率は 2.67%であった。

(3)排泄速度

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌】（次の患者には使用しないこと）

1. 本剤の成分に過敏症の既往歴のある患者
2. アスピリン喘息（非ステロイド性消炎鎮痛剤等による喘息発作の誘発）又はその既往歴のある患者〔喘息発作を誘発することがある。〕

解説：NSAIDsの一般的注意事項として設定した。

1. 本剤の成分に対して、過敏症の既往歴のある患者に使用した場合、重篤な過敏症状を起こす可能性があるため、このような患者に対しては使用を避ける必要がある。
2. アスピリン喘息は、喘息発作を主体とする激しい過敏反応が誘発されることを特徴とする気管支喘息の1つである。アスピリンのみならず、ほとんどすべての酸性NSAIDsに反応して喘息発作を起こす。これらのNSAIDsの共通した薬理作用であるアラキドン酸シクロオキシゲナーゼ(COX)阻害作用(プロスタグランジン合成阻害作用)が過敏反応の引金になる²⁵⁾。したがって、既往歴のある患者を含め禁忌に設定した。（「VIII.5.慎重投与内容とその理由」参照）

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

1. 慎重投与（次の患者には慎重に使用すること）
気管支喘息の患者〔病態を悪化させることがある。〕

解説：NSAIDsの一般的注意事項として設定した。

成人喘息患者の約10%はアスピリン様の薬効をもつNSAIDsの内服や注射、坐剤の使用直後から1時間程度までの間に喘息発作を起こす。時に意識障害を伴うほどの大発作となり、死亡例もある。NSAIDsを含んだ貼付剤、塗布剤、点眼薬による発作は、一般的には軽く、症状発現も遅いが、気管支喘息患者には慎重に使用する必要がある²⁶⁾。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

2. 重要な基本的注意
 - (1) 消炎鎮痛剤による治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること。
 - (2) 皮膚の感染症を不顕性化するおそれがあるので、感染による炎症に対して用いる場合には適切な抗菌剤又は抗真菌剤を併用し、観察を十分に行い慎重に使用すること。
 - (3) 慢性疾患（変形性関節症等）に対し本剤を用いる場合には薬物療法以外の療法も考慮すること。また、患者の状態を十分に観察し、副作用の発現に留意すること。

解説：NSAIDsの一般的注意事項として設定した。

- (1) 原因療法とはなり得ないため、適応、使用時期、中止時期などを常に留意する必要がある。
- (2) NSAIDs の投与で感染症による発熱、疼痛などの症状が一時的に消退し、感染症が抑制されたようにみえるが、細菌、ウイルス等の増殖を阻止することはできないため、感染症を完全に治癒させることはできない。したがって、NSAIDs を漫然と使用するのではなく原因療法として抗菌剤等を投与しながら、補助的に用いることを原則とする。
- (3) NSAIDs などによる薬物療法だけでなく、物理療法の効果を確認しながら漫然と使用しないよう、また特に副作用の発現には十分留意する。

7. 相互作用

(1)併用禁忌とその理由

該当しない

(2)併用注意とその理由

該当しない

8. 副作用

(1)副作用の概要

ロキソニンパップ 100mg

3. 副作用

安全性評価対象例 1,075 例中副作用（自覚症状及び臨床検査値異常）の報告されたものは 91 例（8.5%）であった。その主なものは、そう痒（2.1%）、紅斑（1.5%）、接触性皮膚炎（1.4%）等の皮膚症状、胃不快感（0.6%）等の消化管症状、ALT（GPT）上昇（0.6%）、AST（GOT）上昇（0.5%）等の臨床検査値異常であった。 [承認時]

ロキソニンパップ 100mg 及びロキソニンテープ 50mg・100mg において製造販売後調査 3,038 例中 87 例（2.9%）に副作用が報告され、主なものは、接触性皮膚炎（1.4%）、そう痒（0.5%）、紅斑（0.4%）等の皮膚症状であった。 [再審査終了時]

ロキソニンテープ 50mg・100mg

3. 副作用

本剤は、副作用発現頻度が明確となる臨床試験を実施していない。なお、ロキソニンパップ 100mg において承認時までに報告された副作用（自覚症状及び臨床検査値異常）は、安全性評価対象例 1,075 例中 91 例（8.5%）であった。その主なものは、そう痒（2.1%）、紅斑（1.5%）、接触性皮膚炎（1.4%）等の皮膚症状、胃不快感（0.6%）等の消化管症状、ALT（GPT）上昇（0.6%）、AST（GOT）上昇（0.5%）等の臨床検査値異常であった。

ロキソニンパップ 100mg 及びロキソニンテープ 50mg・100mg において製造販売後調査 3,038 例中 87 例（2.9%）に副作用が報告され、主なものは、接触性皮膚炎（1.4%）、そう痒（0.5%）、紅斑（0.4%）等の皮膚症状であった。 [再審査終了時]

解説：ロキソニンパップ 100mg において承認時までに報告された副作用に基づき設定した。

安全性評価対象症例 1,075 例中 91 例（8.5%）に 123 件の副作用が認められた。

貼付部位における副作用は 53 例（4.9%）、貼付部位以外では、胃腸障害が 18 例（1.7%）、全身障害及び投与局所様態が 1 例（0.1%）、臨床検査値異常変動が 22 例（2.0%）であり、重篤な副作用の発現は認められなかった。

ロキソニンテープ 50mg・100mg については副作用発現頻度が明確となる臨床試験を実施していない。

また、ロキソニンパップ 100mg 及びロキソニンテープ 50mg・100mg における製造販売後調査の結果を記載した。

(2) 重大な副作用と初期症状

3. 副作用

(1) 重大な副作用（頻度不明^注）

ショック、アナフィラキシー：ショック、アナフィラキシー（血圧低下、蕁麻疹、喉頭浮腫、呼吸困難等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに使用を中止し、適切な処置を行うこと。

注）自発報告において認められている副作用のため頻度不明。

(3) その他の副作用

3. 副作用

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて使用を中止するなど適切な処置を行うこと。

	0.5～3%未満	0.5%未満	頻度不明 ^注
皮膚	そう痒、紅斑、接触性皮膚炎、 皮疹	皮下出血、皮膚刺激、 色素沈着	水疱、腫脹
消化器		胃不快感、上腹部痛、 下痢・軟便	
肝臓		AST (GOT) 上昇、 ALT (GPT) 上昇、 γ-GTP 上昇	
その他		浮腫	

[ロキソニンパップ 100mg 及びロキソニンテープ 50mg・100mg の集計]

注）自発報告において認められている副作用のため頻度不明。

(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

以下に、ロキソニンパップ 100mg 及びロキソニンテープ 50mg・100mg のデータを示す。なお、以下の副作用には臨床検査値異常が含まれる。

副作用発現頻度一覧表

	ロキソニンパップ 承認時迄の状況	ロキソニンパップ		ロキソニンテープ	
		使用成績調査	特定使用成績調査	特定使用成績調査	
調査症例数	1,075 例	1,427 例	624 例	987 例	
副作用の発現症例数	91 例	30 例	23 例	34 例	
副作用の発現件数	123 件	34 件	27 件	35 件	
副作用の発現率	8.47%	2.10%	3.69%	3.44%	
副作用の種類	副作用の種類別発現症例（件数）率（%）				
貼付部位	皮膚及び皮下組織障害	53 (4.93)	27 (1.89)	22 (3.53)	32 (3.24)
	接触性皮膚炎	15 (1.40)	18 (1.26)	8 (1.28)	18 (1.82)
	湿疹	—	—	2 (0.32)	3 (0.30)
	紅斑	16 (1.49)	7 (0.49)	3 (0.48)	2 (0.20)
	皮下出血	1 (0.09)	—	2 (0.32)	2 (0.20)
	丘疹	1 (0.09)	—	—	—
	そう痒症	23 (2.14)	5 (0.35)	4 (0.64)	5 (0.51)
	発疹	11 (1.02)	1 (0.07)	5 (0.80)	1 (0.10)
	皮膚刺激	2 (0.19)	—	—	1 (0.10)
	乾皮症	—	—	—	1 (0.10)
	色素沈着障害	—	—	1 (0.16)	—
	一般・全身障害及び投与部位の状態	—	1 (0.07)	—	—
状態悪化	—	1 (0.07)	—	—	
貼付部位以外	胃腸障害	18 (1.67)	—	—	1 (0.10)
	腹部不快感	6 (0.56)	—	—	—
	腹部膨満	2 (0.19)	—	—	—
	上腹部痛	4 (0.37)	—	—	—
	便秘	—	—	—	1 (0.10)
	下痢	3 (0.28)	—	—	—
	消化不良	1 (0.09)	—	—	—
	腸炎	1 (0.09)	—	—	—
	口腔内潰瘍形成	1 (0.09)	—	—	—
	悪心	1 (0.09)	—	—	—
	口内炎	1 (0.09)	—	—	—
	皮膚及び皮下組織障害	—	1 (0.07)	1 (0.16)	—
	そう痒症	—	—	1 (0.16)	—
	発疹	—	1 (0.07)	—	—
	蕁麻疹	—	—	1 (0.16)	—
一般・全身障害及び投与部位の状態	1 (0.09)	1 (0.07)	—	—	
異常感	—	1 (0.07)	—	—	
末梢性浮腫	1 (0.09)	—	—	—	

貼 付 部 位 以 外	臨床検査	22 (2.05)	—	—	1 (0.10)
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ [※] 増加	6 (0.56)	—	—	—
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [※] 増加	5 (0.47)	—	—	—
	血中ビリルビン増加	2 (0.19)	—	—	—
	血中クレアチニン増加	2 (0.19)	—	—	—
	血中尿素増加	2 (0.19)	—	—	—
	白血球百分率数異常	1 (0.09)	—	—	—
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ [※] 増加	6 (0.56)	—	—	—
	尿中ブドウ糖陽性	1 (0.09)	—	—	1 (0.10)
	ヘマトクリット減少	1 (0.09)	—	—	—
	単球数増加	1 (0.09)	—	—	—
	白血球数増加	2 (0.19)	—	—	—
	尿中蛋白陽性	1 (0.09)	—	—	—
	血中アルカリホスファターゼ [※] 増加	2 (0.19)	—	—	—
	便潜血陽性	1 (0.09)	—	—	—

副作用の種類：「ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J Version 14.1）」に基づき、器官別大分類（SOC）に分類し、さらに、基本語（PT）を記載した。同一症例・同一 PT を 1 事象（1 件）としてカウントした。

SOC は発現症例数、PT は発現件数を集計

(5)基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌】（次の患者には使用しないこと）

1. 本剤の成分に過敏症の既往歴のある患者
2. アスピリン喘息（非ステロイド性消炎鎮痛剤等による喘息発作の誘発）又はその既往歴のある患者〔喘息発作を誘発することがある。〕

1. 慎重投与（次の患者には慎重に使用すること）

気管支喘息の患者〔病態を悪化させることがある。〕

9. 高齢者への投与

4. 高齢者への使用

ロキソニンパップ 100mg 及びロキソニンテープ 50mg・100mg の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（3.7%、1,738 例中 65 例）は、65 歳未満（1.7%、1,300 例中 22 例）と比較して有意に高かった。主な副作用が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こと。

解説：ロキソニンパップ 100mg 及びロキソニンテープ 50mg・100mg における製造販売後調査の結果に基づき設定した。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への使用

- (1) 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。〔妊娠中の使用に関する安全性は確立していない。〕
- (2) 他の非ステロイド性消炎鎮痛剤の外皮用剤を妊娠後期の女性に使用し、胎児動脈管収縮が起きたとの報告がある。
- (3) シクロオキシゲナーゼ阻害剤（経口剤、坐剤）を妊婦に使用し、胎児の腎機能障害及び尿量減少、それに伴う羊水過少症が起きたとの報告がある。

解説：(1) 経皮吸収型製剤である本剤は、体循環血への移行は極めて少なく、全身性の副作用を起こす可能性は低いと考えられるが、承認時まで実施された臨床試験での使用経験がないため、ロキソニン錠 60mg・ロキソニン細粒 10%における記載を参考に設定した。

(2) 他の非ステロイド性消炎鎮痛剤の外皮用剤を妊娠後期の女性に使用し、胎児動脈管収縮が起きたとの報告があることから、注意を喚起することとした。

(3) シクロオキシゲナーゼ阻害剤（経口剤、坐剤）を妊婦に使用し、胎児の腎機能障害及び尿量減少、それに伴う羊水過少症が起きたとの報告があることから、注意を喚起することとした。

11. 小児等への投与

6. 小児等への使用

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

解説：承認時まで実施された国内の臨床試験では、小児等を対象とした試験は実施しておらず、ロキソニン錠 60mg・ロキソニン細粒 10%における記載を参考に設定した。

なお、ロキソニンパップ 100mg 及びロキソニンテープ 50mg・100mg の製造販売後調査において、小児等への使用は 79 例あったが、副作用は認められなかった。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

7. 適用上の注意

使用部位：

- (1) 損傷皮膚及び粘膜に使用しないこと。
- (2) 湿疹又は発疹の部位に使用しないこと。

解説：損傷皮膚及び粘膜は皮膚刺激を生じやすく、湿疹又は発疹部位に使用すると症状が増悪する可能性がある。
また、損傷皮膚に使用した場合、本剤の経皮吸収が増大し、有効性、安全性に影響を与え得ることから、一般的注意事項として設定した。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1)薬効薬理試験（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）

(2)副次的薬理試験

該当資料なし

(3)安全性薬理試験

該当資料なし

<参考：ロキソプロフェンナトリウム水和物の経口投与時の成績>

1) 一般行動・中枢神経系・運動機能系に及ぼす影響

一般行動（マウス）、自発運動量（マウス）、麻酔増強作用（マウス）、抗痙攣作用（マウス）、筋弛緩作用（マウス）、条件回避学習（マウス）、自発脳波（ウサギ、ネコ）、脊髄反射（ネコ）、抗レセルピン作用（マウス）、抗トレモリン作用（マウス）に対して100mg/kg（p.o.）まで作用あるいは影響は認められなかった。神経－筋伝達（ラット横隔膜神経－筋標本）に対し100 μ g/mLまで影響は認められなかった。

以上の成績よりロキソプロフェンナトリウム水和物は中枢神経系、運動機能系に対し影響を及ぼさないと考えられた。

2) 呼吸・循環器系・自律神経系に及ぼす影響

呼吸・血圧・心拍数・心電図（麻酔犬）、アセチルコリン降圧・頸動脈閉塞昇圧（麻酔犬）、瞳孔径（マウス）に対し100mg/kg（i.d.、p.o.）まで影響は認められなかった。心房（モルモット摘出心房）に対し100 μ g/mLまで影響は認められなかった。

血流量（麻酔犬）、ノルアドレナリン昇圧（麻酔犬）、瞬膜収縮（麻酔ネコ）には100mg/kg（i.d.）で影響がみられたが、軽微であり、また10mg/kgでは影響は認められなかった。

以上の成績よりロキソプロフェンナトリウム水和物は呼吸・循環器系、自律神経系に対しほとんど影響を及ぼさないと考えられた。

3) 平滑筋・消化器系に及ぼす影響

気管筋（モルモット）、回腸（ウサギ）、精のう（ラット）、鎮痙作用（アセチルコリン、ヒスタミン、ブラディキニン、BaCl₂、セロトニン、ノルアドレナリン）に対し、100 μ g/mLまで作用あるいは影響は認められなかった。胃液分泌（ラット）、腸管輸送能（マウス）に対し100mg/kg（i.d.、p.o.）まで影響は認められなかった。

一方、子宮（ラット摘出子宮）では1 μ g/mL以上で影響（自動運動の停止）が認められた。子宮の自動運動にはPGの関与が大きいことが知られており、この影響はロキソプロフェンナトリウム水和物のPG生合成阻害作用によるものと考えられる。

以上の成績よりロキソプロフェンナトリウム水和物は子宮を除き平滑筋、消化器系に影響を及ぼさないと考えられた。

4) 泌尿器系に及ぼす影響

尿量・電解質（ラット）は1mg/kg（p.o.）では影響が認められなかったが、10mg/kg以上で尿量の減少、電解質濃度、浸透圧が上昇した。

この尿量減少作用について他の類薬との比較試験を行ったが、ロキソプロフェンナトリウム水和物の作用はインドメタシン、ジクロフェナクナトリウム、ケトプロフェンよりも弱かった。

なお、イヌ及びサルでの亜急性、慢性毒性試験で尿検査、PSP検査、クレアチニン・クリアランス試験を実

施したが異常は認められなかった。

5) その他の作用

血液凝固（ラット）、出血時間（ラット）、血小板凝集（ラット、ex vivo）、血糖値（ラット）に対し100mg/kg（p.o.）まで影響は認められなかった。局所麻酔作用（モルモット・眼）は1%液でも認められなかった。

(4)その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1)単回投与毒性試験

Wistar-Imamichi ラット（各群雌雄各5匹）に0、2、4%のLX-A（4×5cm）（ロキソプロフェンナトリウム無水物としてそれぞれ0、28.6、57.1mg/body）を刈毛及び剪毛した背部皮膚に24時間閉塞（経皮）投与した。その結果、いずれも死亡例は認められず、一般状態、体重、剖検所見において投与による影響は認められなかった。

<参考：ロキソプロフェンナトリウム水和物の成績>

1) ロキソプロフェンナトリウム水和物について雌雄それぞれ1用量につき10匹の動物を用い2週間の観察後、Litchfield-Wilcoxon法により求めたLD₅₀値は下記に示すとおりである²⁷⁾。

動物種	投与経路	性	LD ₅₀ 値 (95%信頼区間) : mg/kg	
マウス (RFVL系)	p.o.	雄	3030	(2705 ~ 3394)
		雌	3150	(2739 ~ 3623)
	i.p.	雄	1130	(983 ~ 1300)
		雌	1020	(895 ~ 1163)
	s.c.	雄	1070	(973 ~ 1177)
		雌	1080	(982 ~ 1188)
	i.v.	雄	740	(644 ~ 851)
		雌	795	(691 ~ 914)
ラット (WI系)	p.o.	雄	150	(114 ~ 198)
		雌	145	(109 ~ 193)
	i.p.	雄	245	(191 ~ 314)
		雌	275	(190 ~ 399)
	s.c.	雄	330	(258 ~ 422)
		雌	285	(208 ~ 391)
	i.v.	雄	168	(112 ~ 252)
		雌	155	(121 ~ 198)
ラット (F系)	p.o.	雄	480	(410 ~ 562)
		雌	490	(408 ~ 588)
	i.p.	雄	385	(308 ~ 481)
		雌	440	(330 ~ 574)
	s.c.	雄	590	(480 ~ 726)
		雌	500	(410 ~ 610)
	i.v.	雄	400	(333 ~ 488)
		雌	345	(295 ~ 404)
ケトプロフェン・ラット (WI系)	p.o.	雄	26.7	(23.0 ~ 31.0)
		雌	30.2	(25.4 ~ 35.9)
ケトプロフェン・ラット (F系)	p.o.	雄	48.2	(41.6 ~ 55.9)
		雌	70.0	(63.1 ~ 77.7)

- 2) ロキソプロフェンナトリウム水和物錠 60mg (医療用ロキソニン錠 60mg と同含量の製剤) を用いた単回経口投与毒性試験成績は以下のとおりである。

動物種	投与経路	性	LD ₅₀ 値 (95%信頼区間) : mg/kg	
ラット (WI系)	p.o.	雄	555.0	(473.3~783.9)
		雌	481.6	(409.7~616.5)

雄の LD₅₀ 値は 555.0mg/kg (473.3~783.9mg/kg)、雌では 481.6mg/kg (409.7~616.5mg/kg) であった。

(2)反復投与毒性試験

1) ラット

Wistar-Imamichi ラット (各群雌雄各 10 匹) に 0、0.5、1、2%LX-A を 1 日 1 回 3 ヶ月間、経皮投与した。曝露量はロキソプロフェンナトリウム無水物としてそれぞれ 0、10、20、40mg/kg である。対照にロキソプロフェンナトリウム無水物として 0、5、10、20mg/kg の投与量で 1 日 1 回、3 ヶ月間、経口投与した。その結果、腎乳頭部間質における変性が雄では 1%群 1 例、雌では 0.5、1%群に各 2 例、2%群に 3 例認められた。腎における変化は軽度でその他には最高用量でも明らかな毒性所見は認められなかった。従って LX-A の無毒性量は雄で 0.5% (10mg/kg に該当)、雌で<0.5% (10mg/kg) と推定される。

2) サル

カニクイザル (各群雌雄各 3 例) に 0、1、2、4%LX-A を 1 日 1 回 (21~26 時間)、3 ヶ月 (13 週) 間、閉塞 (経皮) 投与した。その結果、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液化学検査、病理検査では変化は認められなかった。従って LX-A の無毒性量は雌雄ともに 4%以上と考えられる。

(3)生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4)その他の特殊毒性

LX-A の基剤、また 1、2、4%LX-A で以下の試験を行ったが、いずれの試験でも毒性所見は認められなかった。

1) 局所刺激性

一次刺激試験 (日本白色種ウサギ、24 時間単回投与)

累積刺激試験 (日本白色種ウサギ、1 日 6 時間投与、24 回投与)

2) 皮膚感作性

Adjuvant and Patch Test 法 (Hartley モルモット)

Buehler Test 法 (Hartley モルモット)

3) 皮膚光感作性

皮膚光感作性試験 (Hartley モルモット)

4) 皮膚光毒性

単回投与試験 (Hartley モルモット、4 時間投与)

反復投与試験 (Hartley モルモット、1 日 4 時間、12 回)

<参考 : LX-A 劣化品の毒性>

反復投与毒性試験 (Wistar-Imamichi ラット、1 日 1 回 14 日間投与)、遺伝毒性試験 (ネズミチフス菌、大腸菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来の線維芽細胞株を用いた染色体異常試験)、局所刺激性試験 (24 時間投与、1 日 6 時間 24 回投与、いずれも日本白色種ウサギ)、皮膚感作性試験 (Hartley モルモット) を行った。

反復投与毒性で劣化品の毒性は非劣化品と比べて弱いか同等であった。劣化により LX-A の毒性の増強もなく新たな毒性変化の発現も認められなかった。局所刺激性では皮膚一次刺激性は極めて弱く、累積刺激性も軽

度の一過性のものであった。その他には毒性所見は認められなかった。

<参考：LX-P 劣化品の毒性>

LX-P を 60℃、12 週間保存して強制劣化させたものを用いて以下の試験を行った。*in vitro* 遺伝毒性試験はロキソプロフェンナトリウム水和物に分解生成物を混合した試料を用いて行った。

反復投与毒性試験（Wistar-Imamichi ラット、14 日間反復貼付）、遺伝毒性試験（ネズミチフス菌、大腸菌を用いた復帰突然変異試験、健康成人由来末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験）、局所刺激性試験〔皮膚一次刺激性（24 時間閉塞貼付、日本白色種ウサギ）、28 日間皮膚累積刺激性試験（1 日 6 時間閉塞貼付 28 日間反復投与、日本白色種ウサギ）〕、皮膚感作性試験（Adjuvant and Patch Test 法、Buehler Test 法；いずれも Hartley モルモット）、皮膚光感作性試験（Adjuvant and Strip 法、Hartley モルモット）及び皮膚光毒性試験（森川法、Hartley モルモット）である。

反復投与毒性では劣化によって毒性の増強も、新たな毒性の発現も認められなかった。遺伝毒性試験では、遺伝子突然変異誘発性も、染色体異常誘発性も認められなかった。局所刺激性では皮膚一次刺激性試験において投与 24 時間後に非常に軽度の紅斑が認められたものの、28 日間の継続投与では、投与初日に軽度紅斑が一過性に発現したが投与継続に伴い反応が消失し刺激性の増強も認められなかったことより皮膚累積刺激性はないと判断された。その他には毒性所見は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：該当しない

有効成分：劇薬

2. 有効期間又は使用期限

ロキソニンパップ 100mg

使用期限：2年6ヵ月（安定性試験結果に基づく）

ロキソニンテープ 50mg・100mg

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

ロキソニンパップ 100mg、ロキソニンテープ 50mg・100mg

室温保存

遮光した気密容器に保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1)薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

(2)薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

ロキソニンパップ 100mg、ロキソニンテープ 50mg・100mg

「Ⅷ.14.適用上の注意」参照

【取 扱 い 上 の 注 意】

開封後はチャックを軽く押えて閉じること。

くすりのしおり：有り

(3)調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包 装

ロキソニンパップ100mg	70枚（7枚/1袋× 10袋）
	350枚（7枚/1袋× 50袋）
	700枚（7枚/1袋×100袋）
ロキソニンテープ50mg	70枚（7枚/1袋× 10袋）
	350枚（7枚/1袋× 50袋）
	700枚（7枚/1袋×100袋）
ロキソニンテープ100mg	70枚（7枚/1袋× 10袋）
	350枚（7枚/1袋× 50袋）
	700枚（7枚/1袋×100袋）

7. 容器の材質

ロキソニンパップ 100mg

ラミネートフィルム（紙・ポリエチレン・アルミニウム箔）

ロキソニンテープ 50mg・100mg

ラミネートフィルム（セロハン・ポリエチレン・アルミニウム箔）

8. 同一成分・同効薬

同一成分：ロキソニン錠 60mg、ロキソニン細粒 10%、ロキソニンゲル 1% 等

同効薬：ケトプロフェン貼付剤、インドメタシン貼付剤、フェルビナク貼付剤、ジクロフェナクナトリウム貼付剤、フルルビプロフェン貼付剤 等

9. 国際誕生年月日

1986年3月1日（日本）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製品名	製造販売承認年月日	承認番号
ロキソニンパップ 100mg	2006年1月23日	21800AMZ10004
ロキソニンテープ 50mg	2008年3月7日	22000AMX00446
ロキソニンテープ 100mg	2008年3月7日	22000AMX00447

11. 薬価基準収載年月日

ロキソニンパップ 100mg

2006年4月28日

ロキソニンテープ 50mg・100mg

2008年6月20日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査公表年月日：2014年9月26日

内容：薬事法第14条第2項第3号イからハのいずれにも該当しない。

14. 再審査期間

ロキソニンパップ 100mg

6年（2006年1月23日～2012年1月22日（終了））

ロキソニンテープ 50mg・100mg

ロキソニンパップの残余期間（2008年3月7日～2012年1月22日（終了））

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

X. 管理的事項に関する項目

16. 各種コード

販売名	HOT (13桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト 電算コード
ロキソニンパップ 100mg	1171976010101 (7枚×10 (70枚)) 1171976010102 (7枚×50 (350枚)) 1171976010103 (7枚×100 (700枚))	2649735S1028	620003477
ロキソニンテープ 50mg	1183870010101 (7枚×10 (70枚)) 1183870010103 (7枚×50 (350枚)) 1183870010102 (7枚×100 (700枚))	2649735S2024	620007812
ロキソニンテープ 100mg	1183887010101 (7枚×10 (70枚)) 1183887010103 (7枚×50 (350枚)) 1183887010102 (7枚×100 (700枚))	2649735S3020	620007813

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：ヒトパッチテスト
- 2) 菅原幸子ほか：臨床医薬 2006;22(4):311-326
- 3) 菅原幸子ほか：臨床医薬 2006;22(5):393-409
- 4) 菅原幸子ほか：臨床医薬 2006;22(5):411-426
- 5) 菅原幸子ほか：臨床医薬 2006;22(5):427-442
- 6) 菅原幸子ほか：臨床医薬 2007;23(1):55-71
- 7) 菅原幸子ほか：臨床医薬 2007;23(2):127-141
- 8) 社内資料：変形性膝関節症に対する一般臨床試験
- 9) 社内資料：ヒト単回貼付試験
- 10) 社内資料：ヒト反復貼付試験
- 11) 社内資料：変形性膝関節症に対する用量予備検討試験
- 12) 菅原幸子ほか：臨床医薬 2006;22(4):293-310
- 13) 水谷英樹ほか：臨床医薬 2010;26(3):227-240
- 14) 水谷英樹ほか：臨床医薬 2010;26(10):727-741
- 15) 松田啓一ほか：炎症 1982;2(3):263-266
- 16) 松澤孝泰ほか：臨床医薬 2006;22(3):187-203
- 17) 浜本哲和ほか：臨床医薬 2006;22(3):179-186
- 18) 社内資料：ラットにおける抗炎症作用に関する検討
- 19) 社内資料：ラットにおける鎮痛効果に関する検討
- 20) 菅原幸子ほか：臨床医薬 2006;22(4):279-292
- 21) 長沼英夫ほか：臨床医薬 1986;2(9):1219-1237
- 22) 石川雅嗣ほか：産婦人科の世界 1990;42(7):657-664
- 23) 社内資料：生物学的同等性の検討
- 24) 社内資料：チトクローム P450 に及ぼす影響
- 25) 榊原博樹：日本臨床 2000;S(31):584-588
- 26) 西間三馨監修、社団法人日本アレルギー学会作成：アレルギー疾患 診断・治療ガイドライン 2010:72-73, 協和企画
- 27) Tanaka K, et al. : 三共研究所年報 1984;36:1-43

2. その他の参考文献

- 第十七改正日本薬局方解説書 2016, 廣川書店

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2021年5月現在、日本を含め発売されている国を以下に示す。

国名	販売名	販売開始年月
中国	Loxoprofen Sodium Patches	2015年7月
サウジアラビア	ROXONIN TAPE 50MG CUTANEOUS PATCH ROXONIN TAPE 100MG CUTANEOUS PATCH	2017年11月

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（FDA分類）

該当しない

小児等に関する記載

該当しない

XIII. 備 考

その他の関連資料

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕
第一三共株式会社 製品情報センター
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1
TEL:0120-189-132