2023年6月改訂（第17版）

日本標準商品分類番号
872649

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2018（2019年更新版）に準拠して作成

経皮吸収型鎮痛・抗炎症剤

ロキソプロフェンナトリウム水和物貼付剤

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

剤形	貼付剤
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	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 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 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
一般名	和名：ロキソプロフェンナトリウム水和物（JAN） 洋名：Loxoprofen Sodium Hydrate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	

	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
販売開始年月日	2006年 5月23日	2008年 7月 9日

製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：リードケミカル株式会社 販売元：第一三共株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	第一三共株式会社　製品情報センター TEL：0120-189-132　FAX：03-6225-1922 医療関係者向けホームページ https://www.medicalcommunity.jp

本IFは2023年3月改訂（第1版）の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。
専用アプリ「添文ナビ」でGS1バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。

ロキソニンパップ100mg (01)14987081474001　ロキソニンテープ50mg・100mg (01)14987081100290

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

（2020年4月改訂）

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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

り利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5.臨床成績」や「XII.参考資料」、「XIII.備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　　次

Ⅰ. 概要に関する項目 1
1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 1
3. 製品の製剤学的特性 1
4. 適正使用に関して周知すべき特性 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 2
(1) 承認条件 2
(2) 流通・使用上の制限事項 2
6. RMPの概要 2

Ⅱ. 名称に関する項目 3
1. 販売名 3
(1) 和　名 3
(2) 洋　名 3
(3) 名称の由来 3
2. 一般名 3
(1) 和　名（命名法） 3
(2) 洋　名（命名法） 3
(3) ステム 3
3. 構造式又は示性式 3
4. 分子式及び分子量 3
5. 化学名（命名法）又は本質 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 3

Ⅲ. 有効成分に関する項目 4
1. 物理化学的性質 4
(1) 外観・性状 4
(2) 溶解性 4
(3) 吸湿性 4
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点 4
(5) 酸塩基解離定数 4
(6) 分配係数 4
(7) その他の主な示性値 4
2. 有効成分の各種条件下における安定性 5
3. 有効成分の確認試験法、定量法 5

Ⅳ. 製剤に関する項目 6
1. 剤　形 6
(1) 剤形の区別 6
(2) 製剤の外観及び性状 6
(3) 識別コード 6
(4) 製剤の物性 6
(5) その他 6
2. 製剤の組成 6
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤 6
(2) 電解質等の濃度 6
(3) 熱　量 7
3. 添付溶解液の組成及び容量 7
4. 力　価 7
5. 混入する可能性のある夾雑物 7
6. 製剤の各種条件下における安定性 8
7. 調製法及び溶解後の安定性 9
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 9
9. 溶出性 9
10. 容器・包装 9
(1) 注意が必要な容器・包装、
外観が特殊な容器・包装に関する情報 9
(2) 包　装 9
(3) 予備容量 9
(4) 容器の材質 9
11. 別途提供される資材類 10
12. その他 10

Ⅴ. 治療に関する項目 11
1. 効能又は効果 11
2. 効能又は効果に関連する注意 11
3. 用法及び用量 11
(1) 用法及び用量の解説 11
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠 11
4. 用法及び用量に関連する注意 11
5. 臨床成績 11
(1) 臨床データパッケージ 11
(2) 臨床薬理試験 11
(3) 用量反応探索試験 11
(4) 検証的試験 12
1) 有効性検証試験 12
2) 安全性試験 13
(5) 患者・病態別試験 13
(6) 治療的使用 14
1) 使用成績調査（一般使用成績調査、
特定使用成績調査、使用成績比較調査）、
製造販売後データベース調査、
製造販売後臨床試験の内容 14
2) 承認条件として実施予定の内容
又は実施した調査・試験の概要 14
(7) その他 14

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目 15
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 15
2. 薬理作用 15
(1) 作用部位・作用機序 15
(2) 薬効を裏付ける試験成績 16
(3) 作用発現時間･持続時間 19

Ⅶ. 薬物動態に関する項目 20
1. 血中濃度の推移 20
(1) 治療上有効な血中濃度 20
(2) 臨床試験で確認された血中濃度 20

(3) 中毒域 21
(4) 食事・併用薬の影響 21
2. 薬物速度論的パラメータ 21
(1) 解析方法 21
(2) 吸収速度定数 21
(3) 消失速度定数 21
(4) クリアランス 22
(5) 分布容積 22
(6) その他 22
3. 母集団（ポピュレーション）解析 22
(1) 解析方法 22
(2) パラメータ変動要因 22
4. 吸　収 22
5. 分　布 22
(1) 血液－脳関門通過性 22
(2) 血液－胎盤関門通過性 22
(3) 乳汁への移行性 22
(4) 髄液への移行性 23
(5) その他の組織への移行性 23
(6) 血漿蛋白結合率 24
6. 代　謝 24
(1) 代謝部位及び代謝経路 24
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）
の分子種、寄与率 25
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 25
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 25
7. 排泄 26
8. トランスポーターに関する情報 26
9. 透析等による除去率 26
10. 特定の背景を有する患者 27
11. その他 27

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 28
1. 警告内容とその理由 28
2. 禁忌内容とその理由 28
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 28
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 28
5. 重要な基本的注意とその理由 28
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 28
(1) 合併症・既往歴等のある患者 28
(2) 腎機能障害患者 29
(3) 肝機能障害患者 29
(4) 生殖能を有する者 29
(5) 妊婦 29
(6) 授乳婦 29
(7) 小児等 29
(8) 高齢者 30
7. 相互作用 30
(1) 併用禁忌とその理由 30
(2) 併用注意とその理由 30
8. 副作用 30
(1) 重大な副作用と初期症状 30
(2) その他の副作用 30
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 32
10. 過量投与 32
11. 適用上の注意 32
12. その他の注意 32
(1) 臨床使用に基づく情報 32
(2) 非臨床使用に基づく情報 32

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 33
1. 薬理試験 33
(1) 薬効薬理試験 33
(2) 安全性薬理試験 33
(3) その他の薬理試験 34
2. 毒性試験 34
(1) 単回投与毒性試験 34
(2) 反復投与毒性試験 35
(3) 遺伝毒性試験 35
(4) がん原性試験 35
(5) 生殖発生毒性試験 35
(6) 局所刺激性試験 35
(7) その他の特殊毒性 35

Ⅹ. 管理的事項に関する項目 37
1. 規制区分 37
2. 有効期間 37
3. 包装状態での貯法 37
4. 取扱い上の注意 37
5. 患者向け資材 37
6. 同一成分・同効薬 37
7. 国際誕生年月日 37
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、
薬価基準収載年月日、販売開始年月日 38
9. 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 38
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日
及びその内容 38
11. 再審査期間 38
12. 投薬期間制限に関する情報 38
13. 各種コード 38
14. 保険給付上の注意 38

ⅩⅠ. 文　　献 39
1. 引用文献 39
2. その他の参考文献 39

ⅩⅡ. 参考資料 40
1. 主な外国での発売状況 40
2. 海外における臨床支援情報 40

XIII. **備　　考** 41
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 41
(1) 粉砕 41
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 41
2. その他の関連資料 41

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 回貼付の用法及び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。また、2014 年 9 月 26 日に再審査結果が通知され、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の結果を得た。

2. 製品の治療学的特性

(1)ロキソニンパップ

1) 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）。
2) 副作用については、承認時までに報告された副作用（自他覚症状及び臨床検査値異常）のうち主なものは、そう痒、紅斑、接触性皮膚炎等の皮膚症状、胃不快感等の消化管症状、ALT 上昇、AST 上昇等の臨床検査値異常であった。

   重大な副作用として、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) 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）。
2) 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。

   重大な副作用として、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）

3. 製品の製剤学的特性

(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) 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）。

(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) 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）。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有無
医薬品リスク管理計画（RMP）	無
追加のリスク最小化活動として 作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

（2023 年 3 月時点）

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

該当しない

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

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）

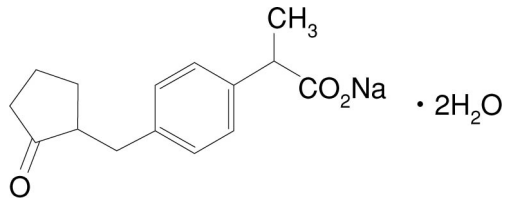
(2)洋　名（命名法）

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：$C_{15}H_{17}NaO_3 \cdot 2H_2O$

分子量：304.31

5. 化学名（命名法）又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

ロキソニンパップ：LX-A

ロキソニンテープ：LX-P

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1)外観・性状

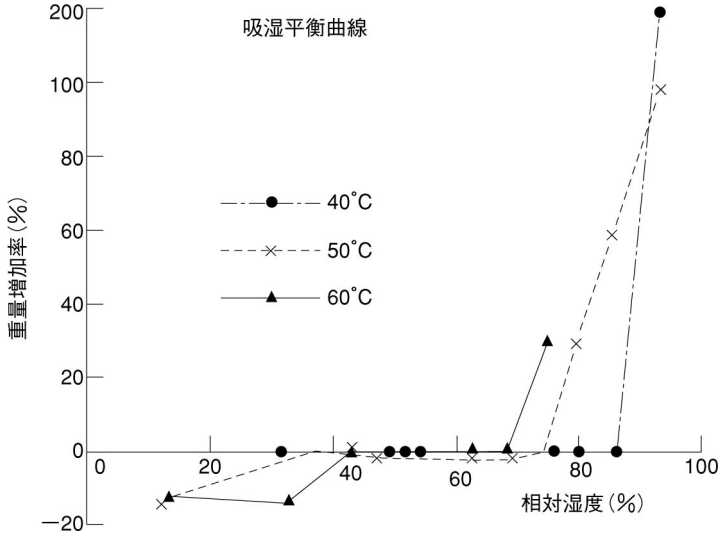
白色～帯黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(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 ヵ月	密閉容器	変化なし
苛酷試験	温度	40℃/75%RH	6 ヵ月	気密容器（ガラス瓶・金属キャップ）	変化なし
		50℃	3 ヵ月		
		60℃	6 週間		含量の変化は認められないが、乾燥減量の低下（開始時 11.8%、6 週間時 4.2～5.7%）が認められた。また、TLC 上で微量の分解物の生成が認められたが、ガスクロマトグラフ法で試験した結果は 0.2%以下であった。
	光	室内散光	60万 lx・h		変化なし
		フェードメータ照射	24h		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℃/31%RH	6 ヵ月	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℃/48%RH	6 ヵ月		
		40℃/75%RH	6 ヵ月		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℃/75%RH	3 ヵ月		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、定量法

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

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)剤形の区別

貼付剤

(2)製剤の外観及び性状

1) ロキソニンパップ 100mg

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。1 枚 10cm×14cm（膏体質量 10g）

2) ロキソニンテープ 50mg

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。1 枚 7cm×10cm（膏体質量 1g）

3) ロキソニンテープ 100mg

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。1 枚 10cm×14cm（膏体質量 2g）

(3)識別コード

該当しない

(4)製剤の物性

該当資料なし

(5)その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1)有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	有効成分	添加剤
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）	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
ロキソニン テープ 50mg	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）	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
ロキソニン テープ 100 mg	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）	

(2)電解質等の濃度

該当しない

(3)熱　量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

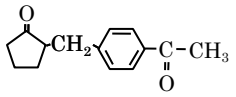
該当しない

4. 力　価

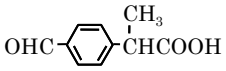
該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

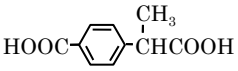
ロキソニンパップ 100mg、ロキソニンテープ 50mg・100mg



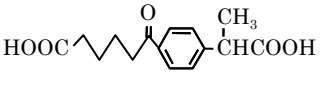
分解物Ⅰ



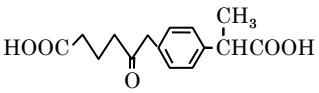
分解物Ⅱ



分解物Ⅲ



分解物Ⅳ



分解物Ⅴ

6. 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℃/60%RH 暗所	30 ヵ月	アルミ	変化なし
加速試験		40℃/75%RH 暗所	6 ヵ月	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℃/60%RH 暗所	12 ヵ月	アルミ	変化なし
苛酷試験	温度	60℃/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℃/60%RH 暗所	3 ヵ月	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	
				未包装	
		25℃/25%RH 暗所	3 ヵ月	アルミ	
				開放品	
		25℃/90%RH 暗所	3 ヵ月	アルミ	
				開放品	
	光	25℃/60%RH ・近紫外蛍光ランプ （200W・h/m²） ・白色蛍光ランプ （120 万 lx･h）	全量光照射	アルミ	フィルム包装品には含量の低下及び分解生成物の生成が認められた。含量の低下及び分解生成物の量の増加は主に白色蛍光照射で認められた。 アルミ包装品には変化は認められなかった。
				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℃/60%RH 暗所	36 ヵ月	アルミ	変化なし
加速試験		40℃/75%RH 暗所	6 ヵ月	アルミ	変化なし
苛酷試験	温度	60℃/75%RH 暗所	3 ヵ月	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℃/75%RH 暗所	3 ヵ月	アルミ 開放品 未包装	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。
	光	25℃/60%RH ・近紫外蛍光ランプ （200W・h/m²） ・白色蛍光ランプ （120 万 lx･h）	全量光照射	アルミ 未包装	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。

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

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2)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）

(3)予備容量

該当しない

(4)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）

11.別途提供される資材類

該当しない

12.その他

該当しない

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. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1)用法及び用量の解説

1 日 1 回、患部に貼付する。

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

「Ⅴ.5.(3)用量反応探索試験」、「Ⅶ.5.(5)その他の組織への移行性」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 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)臨床薬理試験

1) 単回貼付試験 [1)]

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。

2) 反復貼付試験 [2)]

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。

(3)用量反応探索試験 [3)]

1) 探索的試験

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。

2) 無作為化並行用量反応試験

①至適用量設定試験 [4)]

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）	95%信頼区間（%）	傾向性検定
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。

②投与回数検討試験 [5)]

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。

(4)検証的試験

1）有効性検証試験

＜変形性関節症＞

①国内第 II 相試験

変形性膝関節症患者を対象とした一般臨床試験において、本剤 100mg を 1 日 1 回又は 2 回（いずれも 1 回 1 枚）、2 週間投与した結果、最終全般改善度の改善率（「改善」以上の比率）は、1 日 1 回群 80.0%（44/55 例）、1 日 2 回群 79.7%（47/59 例）であった。

副作用は 1 日 1 回群で 4.7%（3/64 例）、1 日 2 回群で 6.1%（4/66 例）であり、1 日 1 回群の副作用は、紅斑、そう痒症、丘疹、発疹が各 1.6%（1/64 例）、1 日 2 回群の主な副作用は、紅斑、そう痒症が各 3.0%（2/66 例）であった [5)]。

②国内第 III 相試験

変形性膝関節症患者を対象とした二重盲検試験において、ロキソプロフェンナトリウム錠 180mg／日を対照薬として、本剤 100mg／日を 4 週間投与した結果、本剤 100mg 群の最終全般改善度の改善率（「改善」以上の比率）は 77.9%（67/86 例）であった。副作用は本剤 100mg 群で 18.8%（16/85 例）に認められ、主な副作用は、腹部不快感 5.9%（5/85 例）、下痢、そう痒症が各 3.5%（3/85 例）であった[6)]。

③国内第 III 相試験

変形性膝関節症患者を対象とした非盲検・無作為割付試験において、ケトプロフェンナトリウム貼付剤 60mg／日を対照薬として本剤 100mg／日を 4 週間投与した結果、本剤 100mg 群での最終全般改善度の改善率（「改善」以上の比率）は 72.8%（107/147 例）であった。副作用は本剤 100mg 群で 10.0%（15/150 例）に認められ、主な副作用は、接触皮膚炎、γ-GTP 増加が各 2.7%（4/150 例）、ALT 増加 2.0%（3/150 例）であった[7)]。

＜筋肉痛＞

④国内第 III 相試験

筋肉痛患者を対象とした二重盲検試験において、ロキソプロフェンナトリウム錠 180mg／日を対照薬として本剤 100mg／日を 2 週間投与した結果、本剤 100mg 群での最終全般改善度の改善率（「改善」以上の比率）は 75.2%（82/109 例）であった。副作用は本剤 100mg 群で 9.4%（10/106 例）に認められ、主な副作用は、そう痒症 3.8%（4/106 例）、上腹部痛 2.8%（3/106 例）であった[8)]。

⑤国内第 III 相試験

筋肉痛患者を対象とした非盲検・無作為割付試験において、インドメタシン貼付剤 140mg／日を対照薬として本剤 100mg／日を 2 週間投与した結果、本剤 100mg 群での最終全般改善度の改善率（「改善」以上の比率）は 85.7%（102/119 例）であった。副作用は本剤 100mg 群で 5.0%（6/120 例）に認められ、主な副作用は、そう痒症 1.7%（2/120 例）であった[9)]。

＜外傷後の腫脹・疼痛＞

⑥国内第 III 相試験

外傷後の腫脹・疼痛患者を対象とした二重盲検試験において、ロキソプロフェンナトリウム錠 180mg／日を対照薬として本剤 100mg／日を 7 日間投与した結果、本剤 100mg 群での最終全般改善度の改善率（「改善」以上の比率）は 98.1%（101/103 例）であった。副作用は本剤 100mg 群で 7.8%（8/102 例）に認められ、主な副作用は、そう痒症 2.9%（3/102 例）であった[10)]。

2）安全性試験

変形性膝関節症患者を対象とした一般臨床試験において、本剤 100mg／日を 12～24 週間投与した結果、最終全般改善度の改善率（「改善」以上の比率）は、73.3%（22/30 例）であった。副作用は 10.0%（3/30 例）に認められ、発現した副作用は接触皮膚炎、紅斑、皮下出血、そう痒症、発疹が各 3.3%（1/30 例）であった[11)]。

(5)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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

①ロキソニンパップ 100mg 使用成績調査[12)]

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。

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[13)]

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。

2）承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7)その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学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）

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序[14, 15)]

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[14)]。

ロキソプロフェンナトリウム水和物は皮膚から吸収された後、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[15)]、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

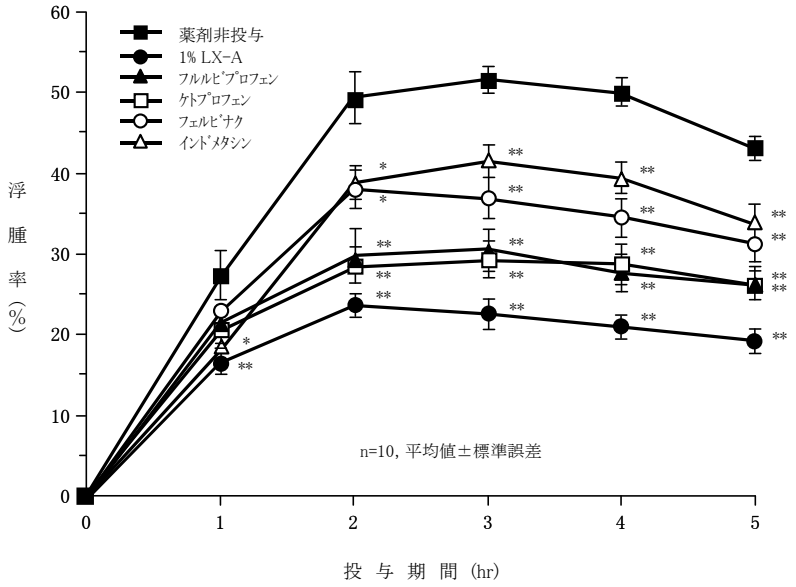
①ラット足蹠カラゲニン浮腫に対する浮腫抑制作用 [16, 17)]

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）[16)]。

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 [16)]。

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）[17)]。



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）

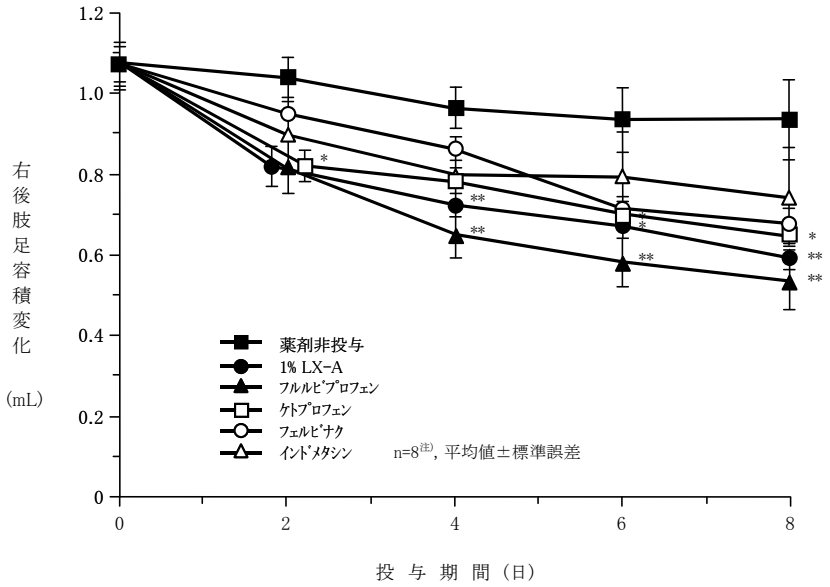
慢性炎症モデル

②ラットアジュバント関節炎に対する治療効果 [16)]

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

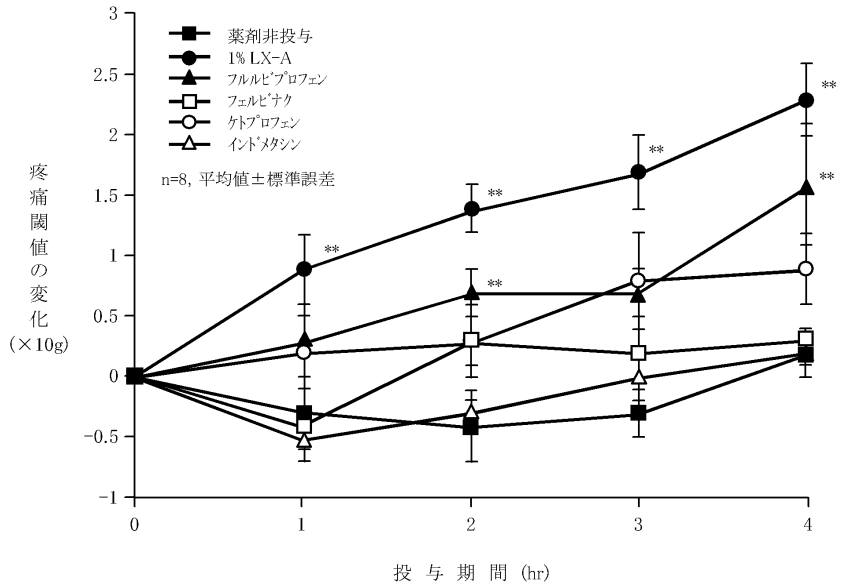
被験薬（貼付剤）：1%LX-A（2.5mg/body）、フルルビプロフェン（1.0mg/body）、ケトプロフェン（0.75mg/body）、フェルビナク（1.75mg/body）、インドメタシン（1.75mg/body）

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）[16)]

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 [18)]

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

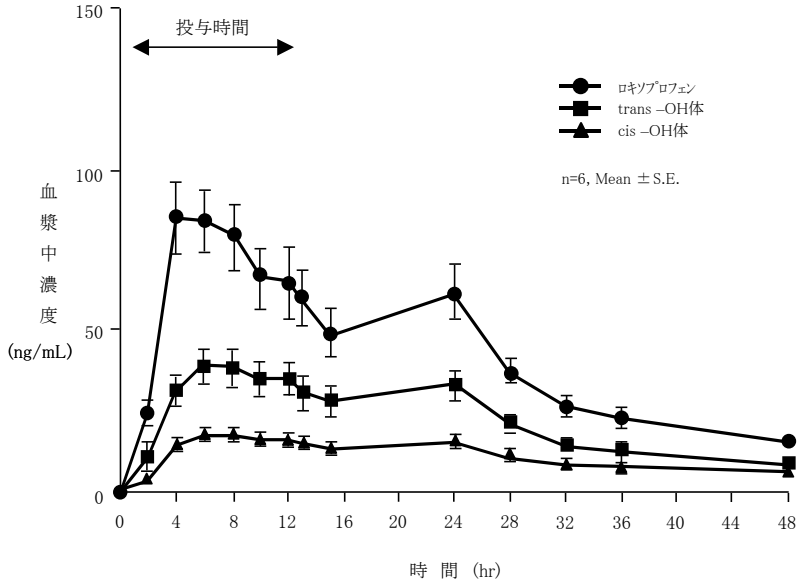
(1)治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2)臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与 [1)]

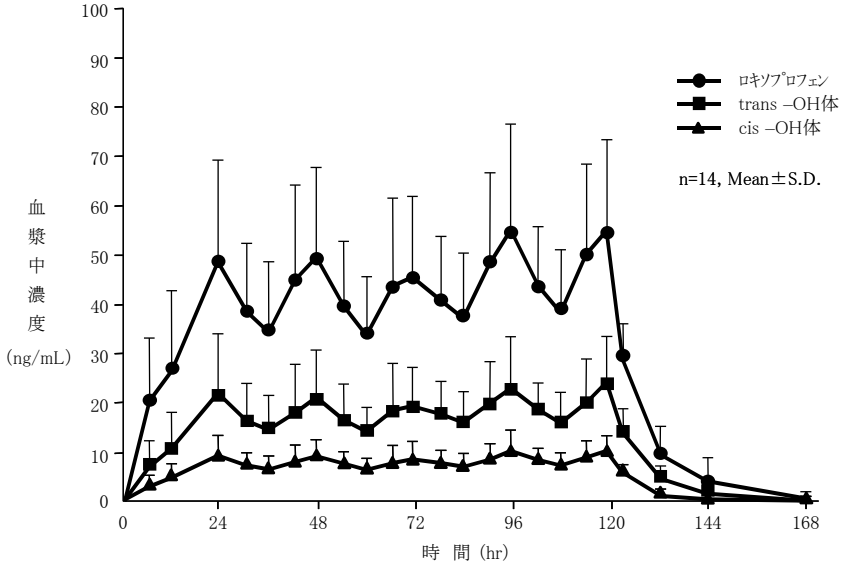
1%LX-A 4 枚（400mg）を健康成人男性 6 例の背部に 12 時間経皮投与した時の血漿中濃度を GC/MS 法で測定した結果、最高血中濃度 C_{max} は未変化体のロキソプロフェン、trans-OH 体（活性代謝物）、cis-OH 体でそれぞれ 89.2、42.0、18.9ng/mL（いずれも個々の被験者の C_{max} の平均値）であった。



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 [19)]

1%LX-A 2 枚（200mg）を健康成人男性 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	Css（ng/mL）	$AUC_{0-\infty}$（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.　Css：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

(3)中毒域

該当資料なし

(4)食事･併用薬の影響

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)消失速度定数

該当資料なし

(4)クリアランス

該当資料なし

(5)分布容積

該当資料なし

(6)その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1)解析方法

該当資料なし

(2)パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 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。

5. 分　布

(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 ^{14}C-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（8.82 μg/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 1.86 μg/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[20)]。

＜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 ^{14}C-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。

乳汁中濃度は投与後 4 時間に最高濃度（1.15 μg/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）[21)]

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)～log(1.0081)で、生物学的同等性の判定基準 log(0.80)～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）（μg/3.14cm²）	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

＜動物データ＞

・組織（全身）移行性 [15)]

Wistar-Imamichi ラット（雄性）の背部皮膚に ^{14}C-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 ^{14}C-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

「Ⅶ.6.(1)代謝部位及び代謝経路」の項参照

(6)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。

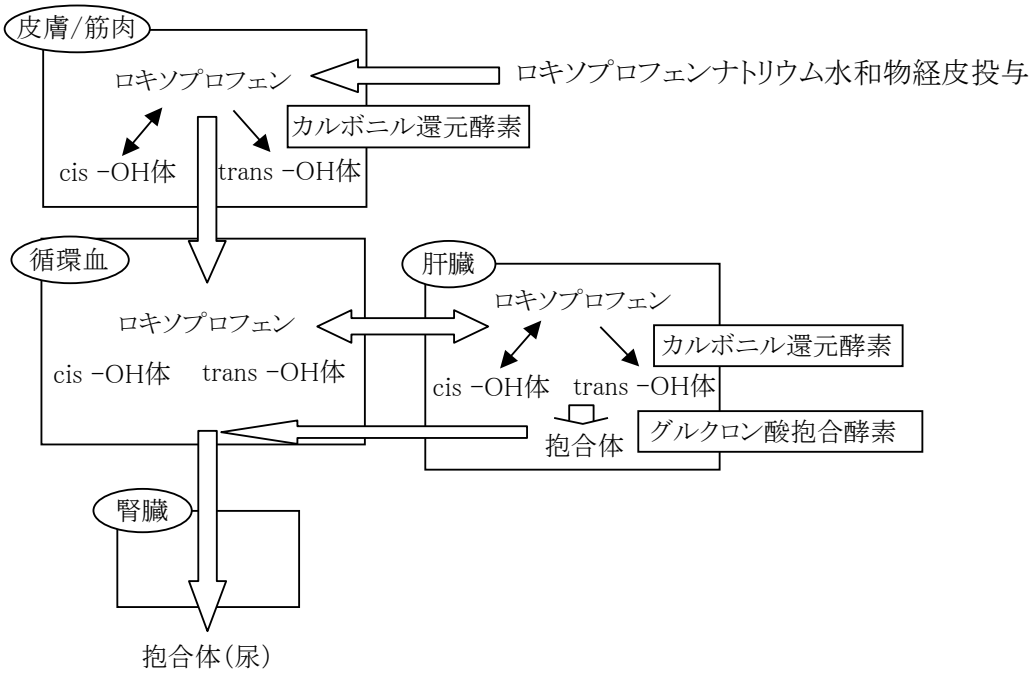
6. 代　謝

(1)代謝部位及び代謝経路

皮膚、直下の筋肉、肝臓

＜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（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[15]。

Wistar-Imamichi ラット（雄性）の背部皮膚に ^{14}C-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 ^{14}C-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（CYP 等）の分子種[22]、寄与率

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活性比、存在比率

代謝物 trans-OH 体が活性を有する。

1) 活性代謝物の速度論的パラメータ

trans-OH 体：

Css　　：23.5±9.5ng/mL

$AUC_{0-\infty}$：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）

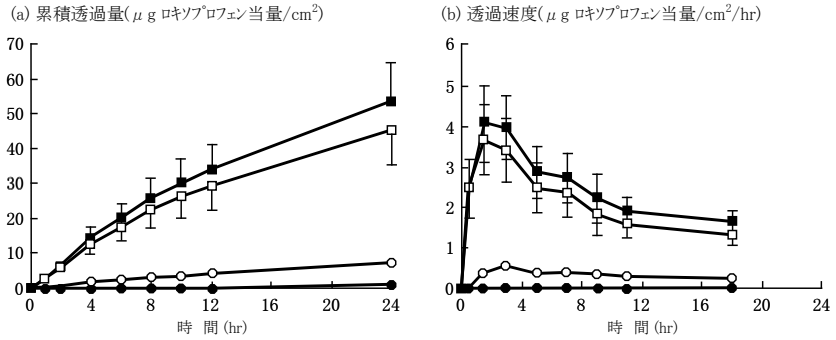
「Ⅶ.1.(2) 2)反復投与」の項参照

＜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.

7. 排　泄

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。

排泄率

（ヒト第Ⅰ相試験データ）[1,19]

単回投与[1]（投与条件は「Ⅶ.1.(2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

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[19]（投与条件は「Ⅶ.1.(2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）

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。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10.特定の背景を有する患者

該当資料なし

11.その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 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。］［9.1.1 参照］

解説：NSAIDs の一般的注意事項として設定した。

2.1 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。

2.2 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[23)]。したがって、既往歴のある患者を含め禁忌に設定した。（「**Ⅷ.6.(1)合併症・既往歴等のある患者**」の項参照）

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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。

8.2 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。

解説：

8.1 NSAIDs の一般的注意事項

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。

8.2 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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 気管支喘息の患者（アスピリン喘息又はその既往歴のある患者を除く）

病態を悪化させることがある。［2.2 参照］

9.1.2 皮膚感染症のある患者

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、観察を十分行い慎重に使用すること。皮膚の感染症を不顕性化するおそれがある。

解説：

9.1.1 NSAIDs の一般的注意事項

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[24)]。

9.1.2 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。

(2)腎機能障害患者

設定されていない

(3)肝機能障害患者

設定されていない

(4)生殖能を有する者

設定されていない

(5)妊婦

9.5 妊婦

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。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。また、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：

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、承認時までに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。

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。また、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。

(6)授乳婦

設定されていない

(7)小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

解説：

承認時までに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。

(8)高齢者

9.8 高齢者

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。

ロキソプロフェンナトリウム水和物パップ剤 100mg 及びテープ剤 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く、主な副作用が貼付部の皮膚症状であった。

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。

7. 相互作用

(1)併用禁忌とその理由

設定されていない

(2)併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用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使用を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1)重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（頻度不明）

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。

(2)その他の副作用

11.2 その他の副作用

	1～3%未満	0.5～1%未満	0.5%未満	頻度不明
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 上昇、ALT 上昇、γ-GTP 上昇		
その他				浮腫

ロキソプロフェンナトリウム水和物パップ剤 100mg の承認時までの臨床試験結果をもとに頻度を算出した。

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ｾﾞ増加	6（0.56）	－	－	－
	ｱｽﾊﾟﾗｷﾞﾝ酸ｱﾐﾉﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ増加	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-ｸﾞﾙﾀﾐﾙﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ増加	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ｾﾞ増加	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

9.臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10.過量投与

設定されていない

11.適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 損傷皮膚及び粘膜に使用しないこと。

14.1.2 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。

12.その他の注意

(1)臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2)非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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」の項参照

(2)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 100μg/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 100μg/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、$BaCl_2$、セロトニン、ノルアドレナリン）に対し、100μg/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 1μg/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。

(3)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 LD_{50} 値は下記に示すとおりである[25)]。

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 LD_{50} 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 ヵ月間、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 ヵ月間、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 ヵ月（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)遺伝毒性試験

該当資料なし

(4)がん原性試験

該当資料なし

(5)生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6)局所刺激性試験

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[26)]

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.(7) 1)局所刺激性」の項参照

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。

(7)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

ロキソニンパップ 100mg

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

3 年（安定性試験結果に基づく）

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意
内袋開封後はチャックを閉めて保存すること。

解説：

遮光した気密容器に保存するよう注意喚起するために設定した。

「**Ⅳ.6.製剤の各種条件下における安定性**」の項参照

5. 患者向け資材

患者向け医薬品ガイド：なし　　くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：「**Ⅻ.2.その他の関連資料**」参照

（第一三共 医療関係者向けホームページ：https://www.medicalcommunity.jp）

6　同一成分・同効薬

先発医薬品、一物二名称の製品はない

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

7. 国際誕生年月日

1986 年 3 月 1 日（日本）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製品名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ロキソニンパップ 100mg	2006 年 1 月 23 日	21800AMZ10004	2006 年 4 月 28 日	2006 年 5 月 23 日
ロキソニンテープ 50mg	2008 年 3 月 7 日	22000AMX00446	2008 年 6 月 20 日	2008 年 7 月 9 日
ロキソニンテープ 100mg	2008 年 3 月 7 日	22000AMX00447	2008 年 6 月 20 日	2008 年 7 月 9 日

9. 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

10.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 号イからハまでのいずれにも該当しない。

11.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））

12.投薬期間制限に関する情報

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。

13.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	個別医薬品コード（YJ コード）	レセプト電算処理システム用コード
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	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	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	2649735S3020	620007813

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

2. その他の参考文献

第十八改正日本薬局方解説書 2021, 廣川書店

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2023 年 6 月現在、主な承認又は販売国は以下のとおりである。

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
ブラジル	Loxonin Flex	2021 年 6 月

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報

該当資料なし

小児等に関する記載

該当資料なし

XIII. 備　　考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1)粉砕

該当しない

(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

・その他の患者向け資材

第一三共 医療関係者向けホームページ：https://www.medicalcommunity.jp

〔文献請求先及び問い合わせ先〕
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

LXA8IF0117
2023 年 6 月改訂