

第 34 回  
医療用から要指導・一般用への転用に関する評価検討会議  
議事次第

令和 7 年 11 月 21 日(金) 18:00~20:00  
場所 : 厚生労働省専用第 22~24 会議室

議 事

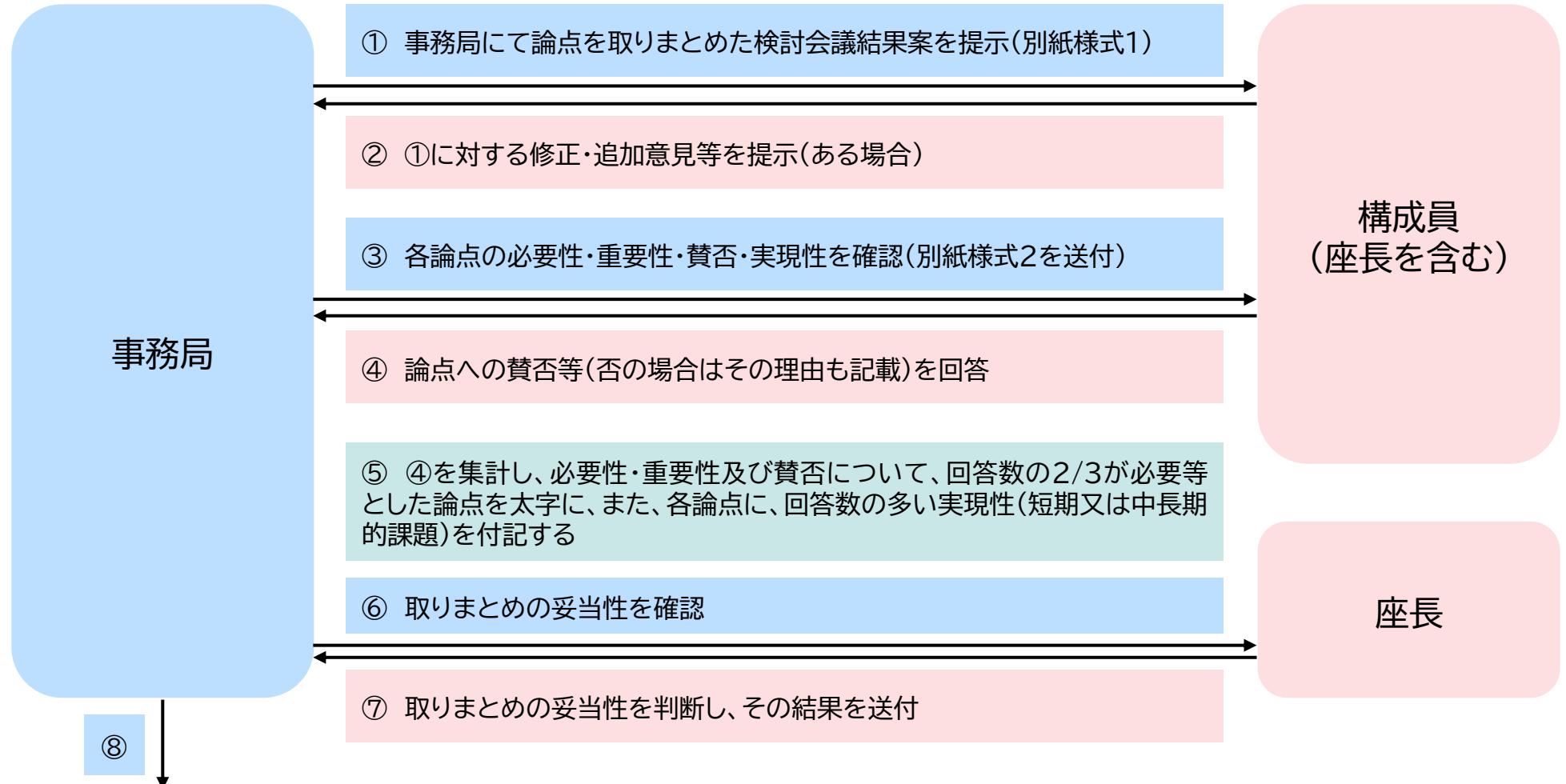
1. 検討会議結果の取りまとめ方法の変更について
2. 候補成分のスイッチ OTC 化について
3. その他

## 配付資料一覧

1. 検討会議結果の取りまとめ方法の変更について	
資料 1-1 検討会議結果取りまとめ方法の概略図	p 1
資料 1-2 「医療用から要指導・一般用への転用に関する評価検討会議」の進め方の変更について（案）	p 6
2. 候補成分のスイッチ OTC 化について	
○過酸化ベンゾイル	
資料 2-1 成分情報等	p12
資料 2-2 関係医学会・医会・業界見解	p22
資料 2-3 候補成分へのご意見募集に寄せられたご意見	p30
○エストラジオール・酢酸ノルエチステロン	
資料 3-1 成分情報等	p32
資料 3-2 関係医学会・医会・業界見解	p45
資料 3-3 候補成分へのご意見募集に寄せられたご意見	p53
資料 3-4 岡野浩哉参考人提出資料	p59
○エスフルルビプロフェン・ハッカ油	
資料 4-1 成分情報等	p63
資料 4-2 関係医学会・医会・業界見解	p77
資料 4-3 候補成分へのご意見募集に寄せられたご意見	p85
○セレコキシブ	
資料 5-1 成分情報等	p87
資料 5-2 関係医学会・医会・業界見解	p104
資料 5-3 候補成分へのご意見募集に寄せられたご意見	p114

- 参考資料 1 「医療用から要指導・一般用への転用に関する評価検討会議」開催要綱  
参考資料 2 「医療用から要指導・一般用への転用に関する評価検討会議」構成員  
参考資料 3 日本におけるスイッチ OTC 成分

# 検討会議結果の取りまとめ手順（現行）

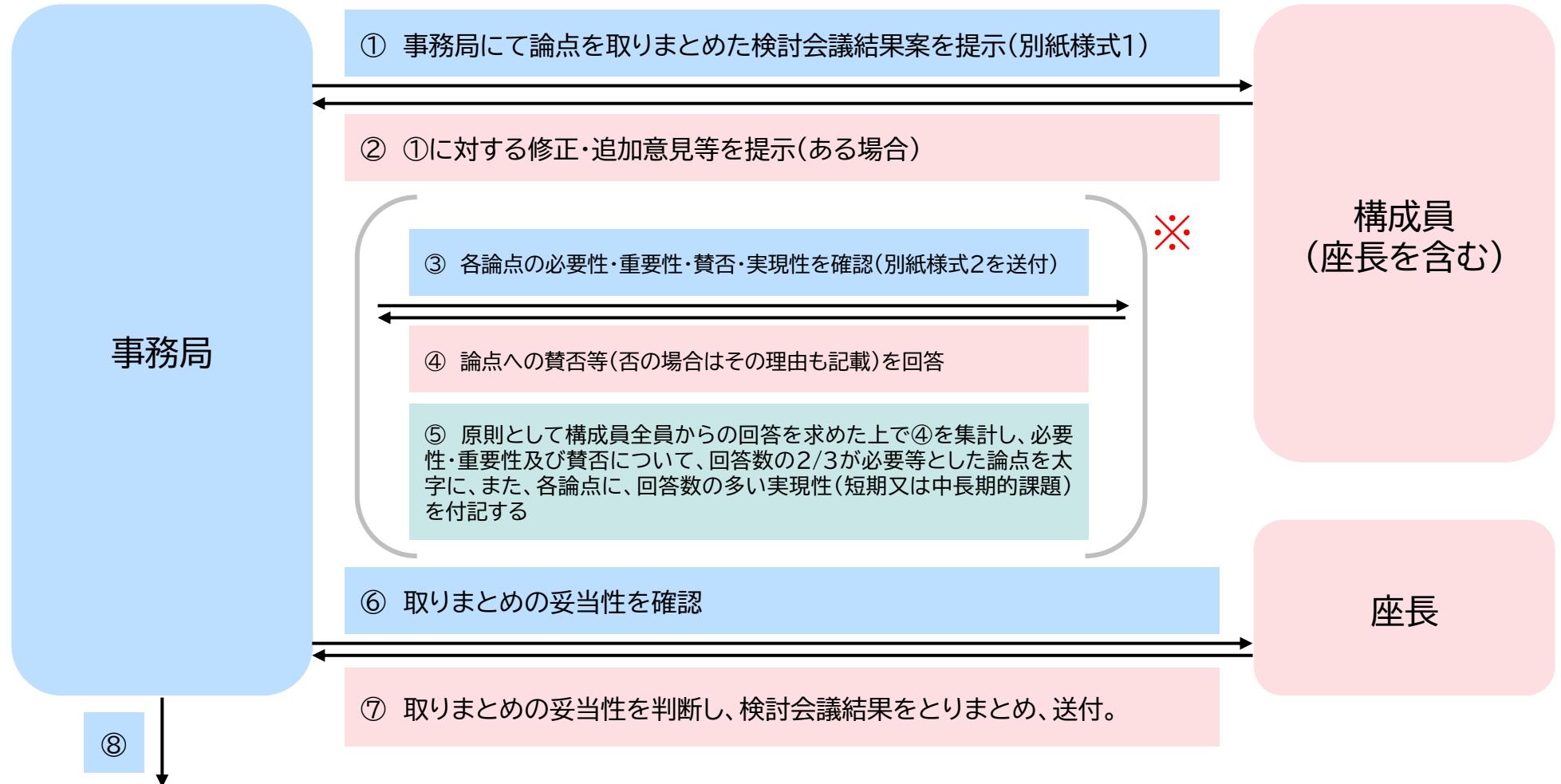


- 薬事審議会 要指導・一般用医薬品部会に提示
- 厚生労働省HPにて公表

# 取りまとめ方法の変更に係る考え方

- 評価検討会議では、昨年10月まで、検討会議①の後にパブリックコメントを実施し、これを踏まえて検討会議②を実施・最終的な判断としていた。そのため、パブリックコメントを提出する際の参考としていたくために、検討会議①での専門家の意見及びその軽重を取りまとめて提示していた。
- 他方、現在の進め方では、検討会議の前にご意見を募集し、検討会議の後、必要に応じてパブリックコメントを行う場合もあるものの、基本的には、パブリックコメントを行うことなく、検討会議の結果を踏まえ、「取りまとめ・公表」が行われるフローになっている。
- 検討会議は公開で行われること、学会・医会等の意見も含め資料は公表されること、事後に議事録も公表されることから、どの分野の専門家がどのような意見をされたのかは、その根拠も含め、事後的に確認することが可能であること、また、本検討会議の取りまとめは両論併記形式であり、特に活発な議論が交わされた論点については、その賛否等に2/3以上の偏りが出ない場合も多数認められており、⑤の作業を行ったとしても、「太字でない意見は少数意見」と必ずしも言える状況でもない。
- 上記を踏まえ、今後、原則として、前スライドの①②の後は、直接、⑥⑦⑧を行うこととしてはどうか。（検討会議後にパブリックコメントを行う場合は、③④⑤も行う）

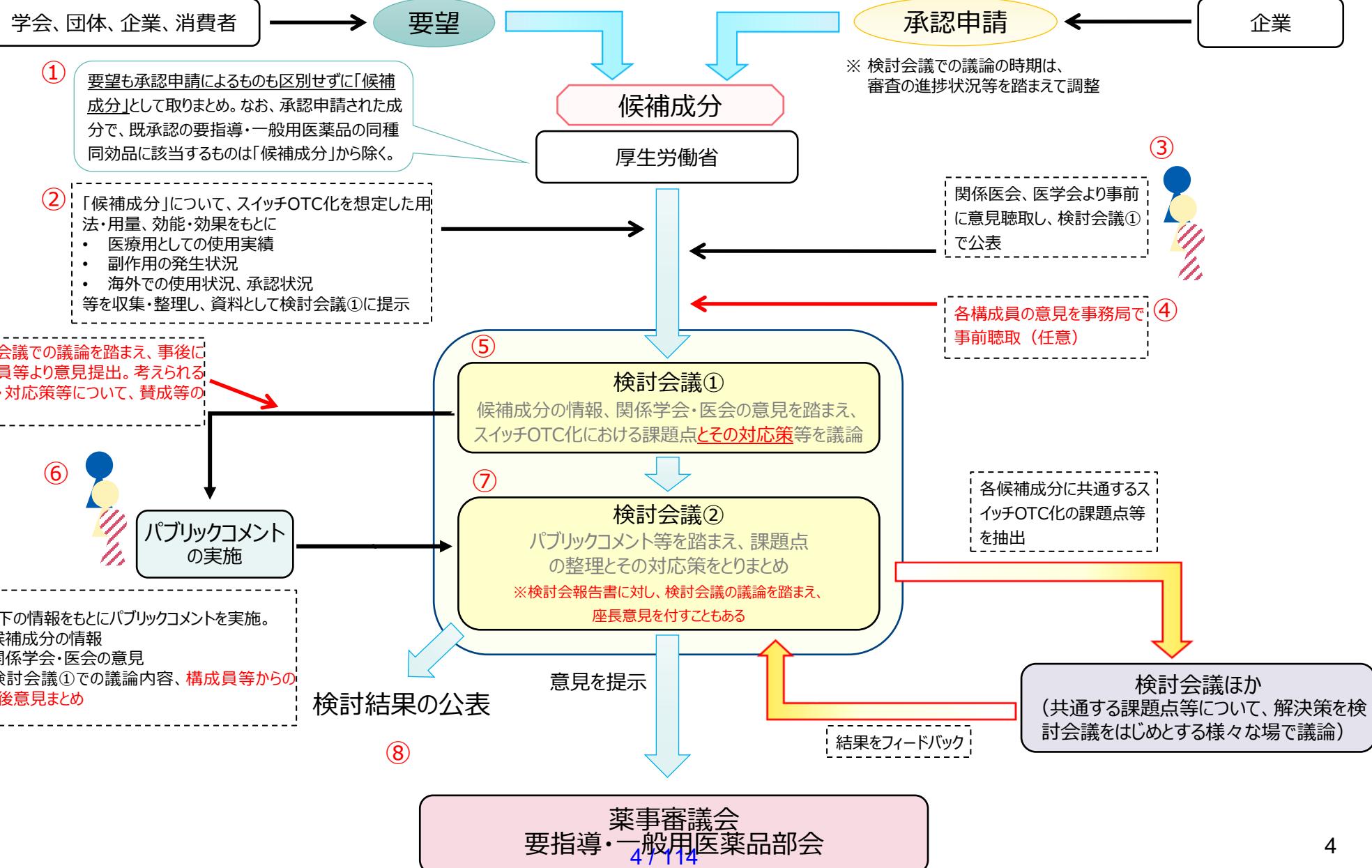
# 検討会議結果の取りまとめ手順（変更後（案））



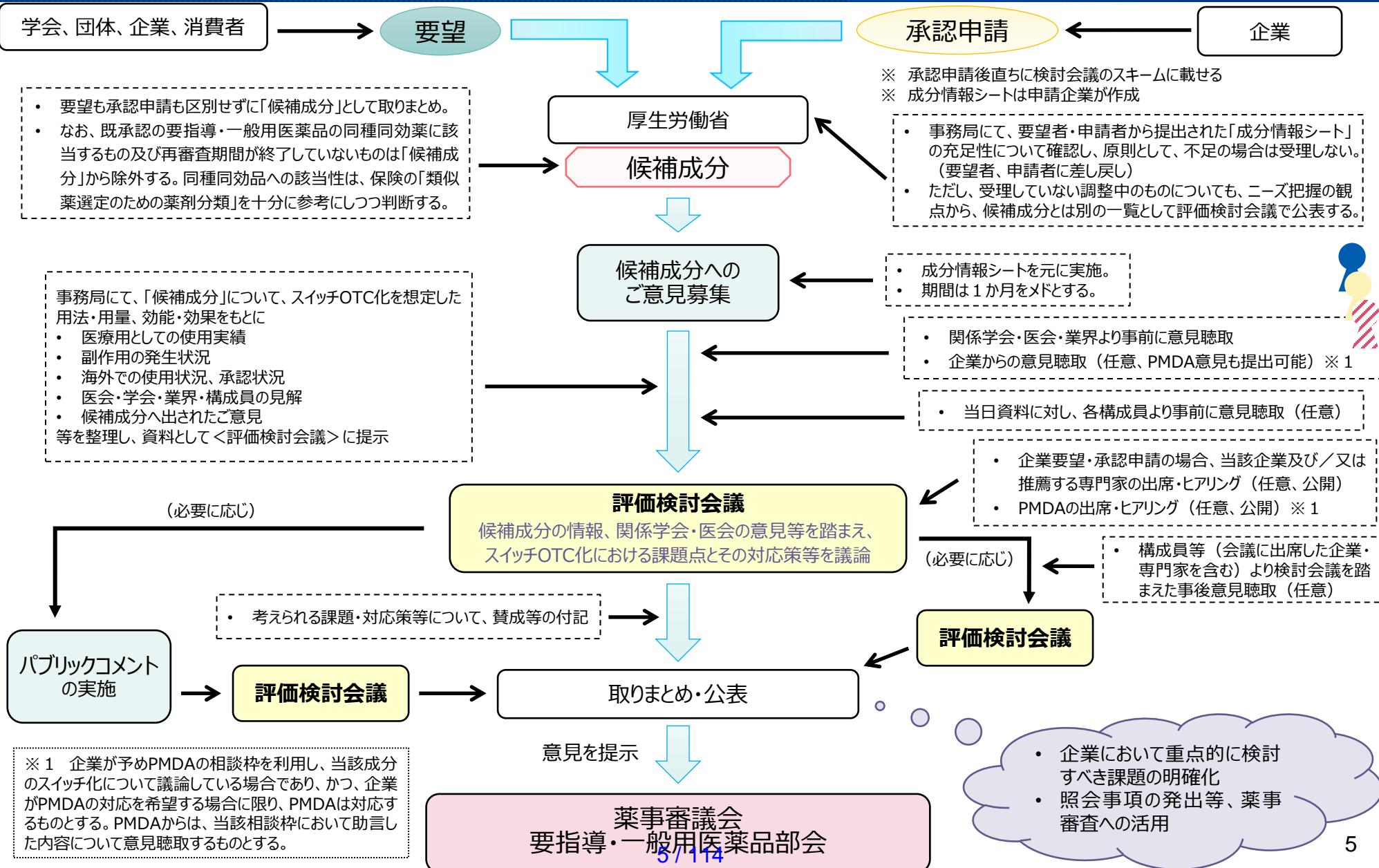
- 薬事審議会 要指導・一般用医薬品部会に提示
- 厚生労働省HPにて公表

※検討会議後にパブリックコメントを行う場合に限り、③④⑤を行う

# (参考) 検討会議における検討の進め方について (~2024.10)



# (参考) 検討会議における検討の進め方について (2024.10~)



※ 1 企業が予めPMDAの相談枠を利用し、当該成分のスイッチ化について議論している場合であり、かつ、企業がPMDAの対応を希望する場合に限り、PMDAは対応するものとする。PMDAからは、当該相談枠において助言した内容について意見聴取するものとする。

「医療用から要指導・一般用への転用に関する評価検討会議」  
の進め方の変更について（案）

令和7年11月  
医薬品審査管理課

（趣旨・考え方）

- 「医療用から要指導・一般用への転用に関する評価検討会議」（以下、「検討会議」という。）では、2016年4月に設置された当初から公開で会議を開催し、スイッチOTC化の可否について、全会一致の原則の下、各ステークホルダーからの多様な意見を踏まえて議論を行い、認識の醸成、情報の共有による熟議を通じて、検討会議としての合意形成を図ってきた。
- その過程では、規制改革実施計画（令和2年7月17日）における目標設定を踏まえ、2021年3月の第15回検討会議以降、会議の運営を以下のとおり変更した。
  - ✓ 検討会議ではスイッチOTC化の可否の決定までは行わず、スイッチOTC化を行うまでの課題等を整理し、さらにその解決策を検討する
  - ✓ 検討会議のメンバー構成を見直し、消費者代表、産業界及び販売関係者を追加
- また、規制改革実施計画（令和6年6月21日閣議決定）において新たな目標が設定されたことを踏まえ、更なるスイッチOTCの推進に資するため、2024年10月の第29回検討会議及び2025年2月の第31回検討会議以降、会議の運営を更に変更した。主な変更点は以下のとおり。
  - ✓ 検討会議前に「候補成分へのご意見募集」を行う
  - ✓ 検討会議を原則として1回とし、必要に応じ、パブコメや2回目の検討会議を行う
  - ✓ 見解聴取の対象に「業界」を新たに加える
  - ✓ 企業要望・承認申請の場合であって、当該企業が希望する場合には、当該企業の出席・ヒアリングを行う。また、条件を満たす場合かつ当該企業が希望する場合には、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）の出席も可能とする
- 上述のとおり、検討会議の運営を変更したことに伴い、検討会議結果の進め方について、以下のとおり変更することとした。

（取りまとめ方（案））

1. 要望成分及び承認申請成分を「候補成分」として取りまとめて公表する。なお、既承認の要指導・一般用医薬品の同種同効薬に該当するもの及び再審査期間が終了していないものは「候補成分」から除外する（同種同効薬への該当性については、保険の「類似薬選定のための薬剤分類」を十分に参考にしつつ判断する）。
2. 公表された候補成分については、「成分情報等シート」を元に「候補成分へ

の意見募集」を実施する。なお、意見を求める構成は、中間とりまとめ（<https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/000736616.pdf>）で整理した各論点（別紙）に沿った形とする。

3. 平行して、事務局は関係学会・医会・業界・企業の見解を聴取し、その聴取結果及び意見募集で出された意見を検討会議の資料とする（企業については、企業要望／承認申請の場合に限り、任意に提出可能。また、企業意見を提出する場合には、PMDAの相談枠の利用により得られたPMDA意見も任意で提出可能）。なお、各構成員等からも事前に意見等がある場合は、別紙様式1により事務局宛提出することとし、提出された意見は会議資料に加える。

↓

（検討会議で議論。企業要望／承認申請の場合かつ当該企業が希望する場合には、会議の場でヒアリングを行う。なお、企業があらかじめPMDAの相談枠を利用し、当該成分のスイッチ化について議論している場合であり、かつ、企業がPMDAの対応を希望する場合に限り、PMDAは検討会議に出席し、当該相談枠において助言した内容について意見を述べるものとする）

4. 別紙様式1の作成

- 事務局は検討会議での意見をもとに、各論点を整理し（別紙様式1）、構成員に送付する。各構成員は、修正・追加意見がある場合には、その理由を添えて、別紙様式1に追記する形式で意見を提出する。
  - 事務局にて提出意見を踏まえた最終案を作成し、座長にその妥当性の判断及び検討会議結果のとりまとめを頂く。
- ※ 検討会議での議論には無い新たな視点からの意見・提案がなされている場合は、座長と相談のうえで、再度、検討会議で議論することもありうる。

5. パブリックコメント等の実施

- 社会的に影響が大きいと考えられる成分等の場合であって、検討会議で必要とされた場合には、上記4に加えて、別紙様式2を用いて構成員から回収した論点毎の重要性、賛否及び実現性（短期的課題か中長期的課題の区別）（少数意見／多数意見の別：少数意見は回答者の1/3以下、多数意見は2/3以上、1/3～2/3は同数意見とする）を別紙様式1に付記してパブリックコメントを実施する。
- パブリックコメントの結果を踏まえ、改めて検討会議にて議論した上で、別紙様式1に追記する内容がある場合にはこれを追加、事務局最終案とし、座長にその妥当性の判断及び検討会議結果のとりまとめを頂く。

6. 検討会議結果の公表等

4又は5でとりまとめた検討会議結果を厚生労働省HPで公開するととも

に、直近の薬事審議会（要指導・一般用医薬品部会）へ報告する。

(別紙)

＜参考＞中間とりまとめで整理したスイッチ OTC 化の課題（論点）の例示

		課題（論点）
薬剤の特性		①薬剤の作用の強さ
		②副作用の強さと頻度
		③薬剤耐性の誘導
		④公衆衛生上のリスク（薬剤の使用過多等）
疾患の特性		①使用者自身が症状を適切に判断することが困難であり、適正使用が困難である
		②症状を緩和することにより、原因疾患以外の疾患の症状をマスクする可能性があり、使用者の受診機会が遅れる懸念がある
適正使用	効能・効果	薬剤師の服薬指導等に基づく場合も含め自己判断が可能で、別疾患の症状と誤解が生じないもの
	用法・用量	対象疾患の範囲を踏まえ、安全性が適切に担保されるよう年齢や性別を限定する必要がある
	セルフチェックシート	①使用期間が明記され、効果がみられない場合に受診を促すものの
		②使用者自身が自身の症状について理解を深められるもの
		③対象となる症状、対象外となる症状について記載され、適用対象かどうか判断できるようなエビデンス、受診歴、購入歴等があるか、記録又は確認が行えるもの
		④副作用、気をつけるべき事項等重要な情報が確認できるもの
販売体制・環境	販売体制	情報提供資材
		①薬剤師の専門的知識
		②薬剤師による適正販売の担保
	薬事規制	③インターネット販売に移行することにより、薬剤師等による受診勧奨をどのように効果的に行うか
		スイッチ OTC 化後、対面販売が維持される制度になっていない
	環境	スイッチ OTC 化されることによる濫用による公衆衛生上のリスクが懸念される
その他		販売後も含めた医師と連携したフォローアップ体制の構築 健康食品等との関係性 など

## 候補成分のスイッチ OTC 化に関する検討会議結果（案）

## 1. 候補成分の情報

成分名（一般名）	
効能・効果	

## 2. 検討会議での議論

スイッチ OTC 化のニーズ等	
スイッチ OTC 化する上での課題点等	課題点等に対する対応策、考え方、意見等
①薬剤の特性	
②疾患の特性	
③適正使用	
④販売体制	
⑤OTC 医薬品を取り巻く環境	
⑥その他	

## 「ニーズ」「課題と対応策」に対する構成員の意見（案）

構成員： ○○構成員

候補成分名（一般名）： ○○○○○

スイッチ OTC 化のニーズ等	必要性※1
・ ○○○○○	

スイッチ OTC 化する 上での課題点等	重要性 ※2	課題点等に対する対応策、 考え方、意見等	賛否及びその理由	実現性 ※3
①薬剤の特性 ・ ○○○○○		・ ○○○○○		
②疾患の特性 ・ ○○○○○		・ ○○○○○		
③適正使用 ・ ○○○○○		・ ○○○○○		
④販売体制 ・ ○○○○○		・ ○○○○○		
⑤OTC 医薬品を取り 巻く環境 ・ ○○○○○		・ ○○○○○		
⑥その他 ・ ○○○○○		・ ○○○○○		

※1 必要性が高いと考えられるものには○を記入

※2 重要性が高いと考えられるものには○を記入

※3 「短期的課題」又は「中長期的課題」の別を記入

## スイッチ OTC 医薬品の候補成分の成分情報等シート

### 1. 候補成分に関する事項

候補成分の情報	成分名 (一般名)	過酸化ベンゾイル
	スイッチ OTC とした際の 効能・効果	にきび
	OTC としての ニーズ	ニキビのできる年代の中高生は皮膚科に何度も受診することが難しいから。
	OTC 化された 際の使われ方	—
候補成分に 対する医療 用医薬品の 情報	販売名	ベピオゲル 2.5% (投与経路: 経皮) (剤形: 水性ゲル剤)
	効能・効果	尋常性ざ瘡
	用法・用量	1日1回、洗顔後、患部に適量を塗布する。
	会社名	マルホ株式会社

## 2. スイッチ OTC 化の妥当性評価にあたっての必要情報

医療用医薬品 の特徴・概要	承認年月日	2014年12月26日
	再審査期間	2014年12月26日～2022年12月25日
	再審査結果 通知日	2025年3月5日
	再審査結果	医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハのいずれにも該当しない。
	開発の経緯 (インタビューフォーム <sup>1)</sup> 等より)	<p>ベピオゲル2.5%は、国内初の過酸化ベンゾイルを有効成分とする医療用の尋常性ざ瘡治療剤である。</p> <p>過酸化ベンゾイルは、高い抗菌作用を有しており、1960年代から欧米をはじめとした多くの国で尋常性ざ瘡の外用治療に使用されている。</p> <p>2010年、公益社団法人日本皮膚科学会は、尋常性ざ瘡の標準治療薬の一つである過酸化ベンゾイル含有製剤が、国内において医療用医薬品として承認を得ていない現状を鑑み、将来懸念される耐性菌増加の問題を回避するため過酸化ベンゾイルを治療上必要な尋常性ざ瘡治療剤と位置付け、医療用医薬品として早期開発、承認に関する要望書を厚生労働省に提出した。当時、国内の尋常性ざ瘡治療では、外用及び内服抗菌薬が用いられていたが、これらの抗菌薬は長期使用時の薬剤耐性菌出現が懸念されていた。欧米をはじめ、アジアや中南米では尋常性ざ瘡患者からの薬剤耐性菌の分離が報告されており、そのため欧米では過酸化ベンゾイル含有製剤の使用が尋常性ざ瘡治療ガイドラインで推奨され、標準治療となっていた。国内では薬剤耐性菌が臨床的に大きな問題には至っていなかったが、尋常性ざ瘡患者から分離された <i>Cutibacterium acnes</i> (以下、「<i>C. acnes</i>」) の薬剤耐性株が徐々に増加しているとの報告があった。</p> <p>マルホ株式会社は、この要請に応えるため日本における過酸化ベンゾイル単味製剤の開発を開始した。</p> <p>ベピオゲル2.5%は、海外で承認を取得している過酸化ベンゾイルゲル剤の処方をもとに、国内向けに2.5%に調製した過酸化ベンゾイル単味製剤であり、国内で尋常性ざ瘡患者を対象に臨床試験を実施した結果、有効性及び安全性が確認されたことから2014年12月に承認を取得した。</p>
治療学的・製剤学的特性 (インタビ	<治療学的特性> (1) 過酸化ベンゾイルを有効成分とする尋常性ざ瘡治療剤である。1日1回、洗顔後に患部に適量を塗布すること	

	ユーフォーム <sup>1)</sup> 等より)	<p>により、炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数を減少させる。</p> <p>(2) 尋常性ざ瘡の原因菌である <i>C. acnes</i> などに対して抗菌作用を示す。(<i>in vitro</i>)</p> <p>(3) 角質細胞同士の結合を弛めて角層剥離を促し、毛漏斗部の閉塞を改善する。</p> <p>(4) ベピオゲル 2.5%の尋常性ざ瘡患者を対象としたプラセボ対照、ランダム化、二重盲検、並行群間比較、多施設共同の国内第II/III相臨床試験において、投与開始 2 週後から炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数が経時に減少した。最終評価時※の炎症性皮疹数、非炎症性皮疹の減少率(中央値)はそれぞれ 72.73%、56.52%とプラセボに比べて有意に減少した。(2 標本 Wilcoxon 検定、P&lt;0.001)</p> <p>※12 週後又は中止時までの最終の評価日</p> <p>(5) ベピオゲル 2.5%の尋常性ざ瘡患者を対象としたランダム化、非盲検、多施設共同の国内第III相臨床試験において、52 週後まで炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数の減少を維持した。</p> <p>(6) ベピオゲル 2.5%の国内臨床試験で認められた主な副作用は、皮膚剥脱(鱗屑・落屑)、紅斑、刺激感、乾燥等であった。</p> <p>&lt;製剤学的特性&gt;</p> <p>ベピオゲル 2.5%は水性のゲル剤である。</p>
臨床での使われ方	尋常性ざ瘡 <sup>2)</sup>	<p>過酸化ベンゾイルは強い酸化作用をもち、容易に分解してフリーラジカルを生じて、<i>C. acnes</i> に殺菌的に作用することで、炎症性ざ瘡を改善すると考えられている。現在のところ、過酸化ベンゾイルに対する耐性菌は見つかっていないことから、耐性菌を作らない抗菌作用を持つ薬剤と位置づけられる。</p> <p>日本で行われた、炎症性皮疹を顔面に 11~40 個有する尋常性ざ瘡患者を対象とした 3 カ月間の RCT では、過酸化ベンゾイル 2.5%ゲルの炎症性皮疹減少率は 72.7%であり、プラセボの 41.7%と比較して有意に高い改善を示していた。副作用として塗布部位の紅斑や皮膚剥脱などがあるものの、容認できる範囲である。</p> <p>10%、5%、2.5%の過酸化ベンゾイルの有効性を比較した試験や過去の論文の review により、2.5%以上であれば過酸化ベンゾイルの濃度によって有効性に差がなく、10%では副作用が強くなることから、5%以下が望ましい。日本でも</p>

		<p>炎症性皮疹を 17~60 個有する尋常性ざ瘡患者を対象に過酸化ベンゾイル 3%ゲルを用いた RCT がなされ、良好な結果を得ているが、現時点では過酸化ベンゾイル 3%単剤の開発は予定されていない。</p> <p>以上より、炎症性皮疹（軽症から中等症）に過酸化ベンゾイル 2.5%ゲルの外用を強く推奨する。</p>				
安全性に関する情報（添付文書 <sup>3)</sup> より）	<副作用>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>重大な副作用</th><th>高頻度（5%以上）の副作用※</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>該当なし</td><td>皮膚剥脱（鱗屑・落屑）（15.3%）、紅斑（12.3%）、刺激感（11.4%）、乾燥</td></tr> </tbody> </table> <p>※ベピオゲル 2.5%とベピオローション 2.5%の合算。インタビューフォームに記載されているベピオゲル 2.5%の高頻度（5%以上）の副作用は、皮膚剥脱（18.6%）、刺激感（14.0%）、紅斑（13.8%）、乾燥（7.4%）。</p>	重大な副作用	高頻度（5%以上）の副作用※	該当なし	皮膚剥脱（鱗屑・落屑）（15.3%）、紅斑（12.3%）、刺激感（11.4%）、乾燥
重大な副作用	高頻度（5%以上）の副作用※					
該当なし	皮膚剥脱（鱗屑・落屑）（15.3%）、紅斑（12.3%）、刺激感（11.4%）、乾燥					
禁忌・注意事項（添付文書 <sup>3)</sup> より）	<p>&lt;警告&gt;</p> <p>該当なし</p> <p>&lt;禁忌&gt;</p> <p>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>&lt;重要な基本的注意&gt;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>全身性の過敏反応や重度の皮膚刺激症状が認められた場合は本剤の使用を中止すること。</li> <li>本剤の使用中に皮膚剥脱（鱗屑・落屑）、紅斑、刺激感、腫脹等があらわれることがある。紅斑や腫脹が顔面全体や頸部にまで及ぶ症例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の使用を中止するなど適切な処置を行うこと。</li> <li>本剤の使用中には日光への曝露を最小限にとどめ、日焼けランプの使用、紫外線療法は避けること。</li> </ol> <p>&lt;特定の背景を有する患者に関する注意&gt;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。母乳中の移行は不明である。</li> <li>小児等</li> </ol>					

		12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。 <相互作用> 併用禁忌：なし 併用注意：なし
	習慣性、依存性について	該当しない
	毒薬、劇薬等への該当性について	該当しない
推定使用者数等	生涯罹患率（推定）：95.8%（小学6年生から大学生の916名を対象とした疫学調査による <sup>4)</sup> ）	
同種同効薬・類薬のスイッチOTC化の状況について	1990年に、「にきび、吹き出物」の効能・効果でイブプロフェンピコノールを含有する製剤がスイッチOTC化されている。	
関連するガイドライン等	尋常性痤瘡・酒皺治療ガイドライン2023	
その他		

### 3. 候補成分の欧米等での承認状況

欧米等 6 か国 での承認状況	一般用医薬品としての承認状況	
	<input type="checkbox"/> 英国	<input type="checkbox"/> 仏国
	<input type="checkbox"/> 独国	<input checked="" type="checkbox"/> 米国
	<input checked="" type="checkbox"/> 加国	<input checked="" type="checkbox"/> 豪州
	〔欧米等 6 か国での承認内容〕	
	英国	販売名（企業名） 効能・効果 用法・用量 備考
	仏国	販売名（企業名） 効能・効果 用法・用量 備考
	独国	販売名（企業名） 効能・効果 用法・用量 備考
	米国	販売名（企業名） 効能・効果 用法・用量 備考
	加国	販売名（企業名） 効能・効果 用法・用量 備考
	豪州	販売名（企業名） 効能・効果 用法・用量 備考
医療用医薬品としての承認状況		
<input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州		

[備考]

過酸化ベンゾイルを含有する尋常性ざ瘡治療外用剤は、欧米をはじめ数十か国で販売されており、主な国はイギリス、フランス、ドイツ、オーストラリア、アメリカである。(インタビューフォームより)

食品、サプリメント等としての販売状況

英国  仏国  独国  米国  加国  豪州

[備考]

## 参考資料一覧

- 1) ベピオゲル 2.5%、ベピオローション 2.5% 医薬品インタビューフォーム 2023 年 1 月改訂（第 14 版）
- 2) 尋常性座瘡・酒皺治療ガイドライン 2023.日本皮膚科学会ガイドライン
- 3) ベピオゲル 2.5% 添付文書 2025 年 3 月改訂（第 4 版）
- 4) 谷崎 英昭ほか.本邦における尋常性座瘡のアンケートによる疫学的調査成績 2018.日本皮膚科学会雑誌. 2020, 130 (8) , p.1811-1819

## 尋常性ざ瘡治療剤

過酸化ベンゾイル 製剤

# ベピオ<sup>®</sup> ゲル 2.5%

BEPIO<sup>®</sup> Gel

処方箋医薬品<sup>注</sup>

# ベピオ<sup>®</sup> ローション 2.5%

BEPIO<sup>®</sup> Lotion

貯 法：凍結を避け、25℃以下に保存すること。

有効期間：ゲル24箇月

ローション22箇月

	ゲル	ローション
承認番号	22600AMX01392000	30400AMX00445000
販売開始	2015年4月	2023年5月

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

## 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

販売名	ベピオゲル2.5%	ベピオローション2.5%
有効成分	1g中 過酸化ベンゾイル 25mg	
添加剤	1,3-ブチレングリコール、グリセリン、カルボキシビニルポリマー、エデト酸ナトリウム水和物、pH調節剤	1,3-ブチレングリコール、グリセリン、スクワラン、モノステアリン酸ポリエチレングリコール、セトステアリルアルコール、カルボキシビニルポリマー、エデト酸ナトリウム水和物、pH調節剤

### 3.2 製剤の性状

販売名	ベピオゲル2.5%	ベピオローション2.5%
性状	白色のゲル剤	白色のローション剤(乳剤性)

## 4. 効能・効果

### 尋常性ざ瘡

## 5. 効能・効果に関する注意

結節及び囊腫には、他の適切な処置を行うこと。

## 6. 用法・用量

1日1回、洗顔後、患部に適量を塗布する。

## 8. 重要な基本的注意

8.1 全身性の過敏反応や重度の皮膚刺激症状が認められた場合は本剤の使用を中止すること。

8.2 本剤の使用中に皮膚剥脱(鱗屑・落屑)、紅斑、刺激感、腫脹等があらわれることがある。紅斑や腫脹が顔面全体や頸部にまで及ぶ症例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の使用を中止するなど適切な処置を行うこと。

8.3 本剤の使用中には日光への曝露を最小限にとどめ、日焼けランプの使用、紫外線療法は避けること。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.5 妊婦

妊娠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。

### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。母乳中への移行は不明である。

## 9.7 小児等

12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

## \*\* 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。

## 11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
*** 皮膚	皮膚剥脱(鱗屑・落屑)(15.3%)、紅斑(12.3%)、刺激感(11.4%)、乾燥	そう痒、接触皮膚炎(アレルギー性接触皮膚炎を含む)、皮膚炎、湿疹、蕁麻疹、間擦疹、乾皮症、脂腺機能亢進、腫脹、ピリピリ感、灼熱感	汗疹、違和感、皮脂欠乏症、ほてり、浮腫、丘疹、疼痛、水疱、びらん、皮脂欠乏性湿疹
*** その他		口角炎、眼瞼炎、白血球数減少、白血球数増加、血小板数増加、血中ビリルビン增加、ALT增加	血中コレステロール減少、血中尿素減少、AST増加、呼吸困難感

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤使用時の注意

\*\* 14.1.1 本剤の有効成分濃度及び用法・用量は、過酸化ベンゾイル5%製剤と異なることに注意すること。

14.1.2 他の外用剤と併用する場合は、皮膚刺激症状が増すおそれがあるため注意すること。

14.1.3 本剤は漂白作用があるので、髪、衣料等に付着しないように注意すること。

14.1.4 外用としてのみ使用すること。

14.1.5 切り傷、すり傷、湿疹のある皮膚への塗布は避けること。

14.1.6 眼、口唇、鼻翼及び粘膜を避けながら、患部に塗布すること。眼の周囲に使用する場合には眼に入らないように注意すること。万一、眼に入った場合は直ちに水で洗い流すこと。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

尋常性ざ瘡患者の顔面全体(眼瞼及び口唇を除く)にベピオゲル又はプラセボを各群9例に約0.5g塗布したとき<sup>注</sup>の代謝物である安息香酸及び馬尿酸の薬物動態学的パラメータは次のとおりであった<sup>1)</sup>。

表 安息香酸及び馬尿酸の薬物動態学的パラメータ

	例数	C <sub>max</sub> ( $\mu$ g/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-t</sub> ( $\mu$ g · h/mL)
		平均±標準偏差	平均±標準偏差	平均±標準偏差
安息香酸	ベピオゲル	9	0.0197±0.0063	2.6±2.3
	プラセボ	6	0.0189±0.0067	6.9±8.7
馬尿酸	ベピオゲル	7	0.2617±0.1420	5.0±9.1
	プラセボ	8	0.1969±0.1370	0.6±1.4

定量下限未満(安息香酸： $<0.01 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、馬尿酸： $<0.1 \mu\text{g}/\text{mL}$ )は除く

## 16.2 吸収

ヒト正常皮膚を用いて<sup>14</sup>Cで標識したベビオゲルの皮膚透過性を検討した結果、24時間塗布した際の累積透過量及び皮膚中放射能量を合わせた吸収率は塗布量の10%程度であった<sup>2)</sup> (*in vitro*)。

## 16.3 分布

ヒト正常皮膚に過酸化ベンゾイルを経皮投与した際の皮膚内分布を検討した結果、表皮及び真皮中には過酸化ベンゾイル及び安息香酸が検出されたが、透過後はすべて安息香酸であることが確認された<sup>3)</sup> (*in vitro*)。

## 16.4 代謝

過酸化ベンゾイルは、塗布後、生体内(皮膚中及び血漿中)で速やかに安息香酸に変換される。安息香酸は、更に馬尿酸へ代謝される<sup>4), 5)</sup> (*in vitro*)。

## 16.5 排泄

安息香酸は、ヒト及び主要な動物種において、ほぼすべてが尿中に排泄される<sup>6)</sup>。

注)ベビオゲルの承認された用法・用量は、「1日1回、洗顔後、患部に適量を塗布する。」である。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈ゲル〉

#### 17.1.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験

顔面に尋常性ざ瘡を有する患者404例を対象として、ベビオゲル又はプラセボを12週間全顔に塗布する二重盲検比較試験<sup>7)</sup>を実施した。主要評価項目である最終評価時の炎症性皮疹数の減少率において、ベビオゲル群はプラセボ群と比較し統計的有意差( $p<0.001$ )が認められた。副作用発現頻度はベビオゲル群で37.3%(76/204例)であった。主な副作用は皮膚剥脱19.1%(39/204例)、適用部位紅斑13.7%(28/204例)、適用部位刺激感8.3%(17/204例)、適用部位うず感3.4%(7/204例)及び接触皮膚炎2.5%(5/204例)であった。

表 最終評価時の皮疹数の減少率

	ベビオゲル (203例)	プラセボ (201例)	差*
炎症性皮疹数 減少率(%)	72.73	41.67	25.72 (19.23~32.89)
非炎症性皮疹数 減少率(%)	56.52	21.88	29.48 (21.38~37.59)
総皮疹数 減少率(%)	62.22	28.57	29.44 (22.73~36.46)

中央値

\*: ホッジス・レーマンの推定値

#### 17.1.2 国内第Ⅲ相臨床試験

顔面に尋常性ざ瘡を有する患者231例を対象として、ベビオゲルを52週間に全顔に塗布する長期投与試験(非盲検試験)<sup>8)</sup>を実施した。その結果、総皮疹数は12週後まで経時に減少し、その後も増加することなく最終評価時まで推移した。

副作用発現頻度は49.4%(114/231例)であった。主な副作用は適用部位刺激感19.0%(44/231例)、皮膚剥脱18.2%(42/231例)、適用部位紅斑13.9%(32/231例)、適用部位乾燥13.0%(30/231例)、適用部位うず感6.1%(14/231例)、接触皮膚炎3.0%(7/231例)であった。

〈ローション〉

#### 17.1.3 国内第Ⅲ相臨床試験

顔面に尋常性ざ瘡を有する患者222例を対象として、ベビオローション又はプラセボを12週間に全顔に塗布する二重盲検比較試験<sup>9)</sup>を実施した。主要評価項目である治療開始12週後の総皮疹数の減少率において、ベビオローション群はプラセボ群と比較し統計的有意差( $p<0.0001$ )が認められた。

副作用発現頻度はベビオローション群で11.9%(13/109例)であった。副作用は適用部位紅斑4.6%(5/109例)、適用部位うず感、適用部位乾燥2.8%(3/109例)、接触皮膚炎1.8%(2/109例)、適用部位刺激感、皮膚剥脱0.9%(1/109例)であった。

表 治療開始12週後の皮疹数の減少率

	ベビオローション (109例)	プラセボ (113例)	差 (差の95%信頼区間)
総皮疹数 減少率(%)	63.02	26.54	36.48 (26.28~46.68)
炎症性皮疹数 減少率(%)	71.35	36.72	34.63 (24.84~44.42)
非炎症性皮疹数 減少率(%)	57.04	22.14	34.90 (22.89~46.92)

混合効果モデル(MMRM: mixed effects model for repeated measures)による最小二乗平均

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

#### 18.1.1 抗菌作用

過酸化ベンゾイルは強力な酸化剤であり、分解により生じたフリーラジカル(酸化ベンゾイルラジカルやフェニルラジカルなど)が細菌の膜構造、DNA・代謝などを直接障害して<sup>10)~13)</sup>、アクネ菌や黄色ブドウ球菌などに対する抗菌作用を示す。

#### 18.1.2 角層剥離作用

閉塞した毛漏斗部において、過酸化ベンゾイルが、角層中デスマソームの増加を是正することにより、角質細胞同士の結合が弛み、角層剥離が促進される<sup>11), 14)</sup>。

#### 18.2 抗菌作用

過酸化ベンゾイルは尋常性ざ瘡の病態に関与しているアクネ菌、表皮ブドウ球菌及び黄色ブドウ球菌に対して抗菌活性を示した<sup>15)~20)</sup> (*in vitro*)。

#### 18.3 角層剥離作用

実験的ウサギ面皰モデルにおいて、過酸化ベンゾイルは角質細胞同士の結合を弛めて角層剥離を促し、毛漏斗部の角層肥厚を改善した<sup>14)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：過酸化ベンゾイル(Benzoyl Peroxide) (JAN)

化 学 名：Dibenzoyl peroxide

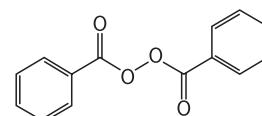
分 子 式： $C_{14}H_{10}O_4$

分 子 量：242.23

性 状：白色の粉末である。

クロロホルムに溶けやすく、ジエチルエーテルに溶けにくく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくく、水にはほとんど溶けない。

化学構造式：



## 22. 包装

〈ゲル〉

チューブ：15g×10、30g×10

〈ローション〉

ボトル：15g×10

## 23. 主要文献

- 1) 藤村昭夫ら：臨床医薬 2014; 30(8): 639-649[11111112-8474]
- 2) 社内資料：ヒト皮膚透過性(*in vitro*) (ベビオゲル2.5%：2014年12月26日承認、CTD2.6.4.3.1.1) [11111112-8568]
- 3) 社内資料：ヒト皮膚組織内の代謝(*in vitro*) (ベビオゲル2.5%：2014年12月26日承認、CTD2.6.4.4.1.1) [11111112-8569]
- 4) Morschies B., et al. : Arzneim.-Forsch.(Drug Res.) 1982; 32((I) 3): 298-300[11111112-8529]
- 5) 社内資料：ヒト血漿中代謝安定性(*in vitro*) (ベビオゲル2.5%：2014年12月26日承認、CTD2.6.4.5.1.2.1) [11111112-8534]
- 6) Bridges J.W., et al. : Biochem. J. 1970; 118: 47-51[11111112-8533]
- 7) 川島 嘉ら：臨床医薬 2014; 30(8): 651-668[11111112-8475]
- 8) 川島 嘉ら：臨床医薬 2014; 30(8): 669-689[11111112-8476]
- 9) 社内資料：尋常性ざ瘡患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験(プラセボ対照試験) (ベビオローション2.5%) [20221102-1001]
- 10) Burkhardt C.N., et al. : Skin Pharmacol. Appl. Skin Physiol. 2000; 13(5): 292-296[11111112-8531]
- 11) Sagrinsky M., et al. : Expert Opin. Pharmacother. 2009; 10 (16): 2555-2562[11111112-8527]
- 12) Burkhardt C.G., et al. : J. Cutan. Med. Surg. 2000; 4(3): 138-141 [11111112-8559]
- 13) 吉川敏一：フリーラジカル 1988; 5-7[11111112-8553]
- 14) Oh C.W., et al. : J. Dermatol. 1996; 23: 169-180[11111112-8525]
- 15) Nakatsuji T., et al. : J. Invest. Dermatol. 2009; 129: 2480-2488 [11111112-8532]
- 16) Decker L.C., et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 1989; 33 (3): 326-330[11111112-8543]
- 17) Burkhardt C.G., et al. : Br. J. Dermatol. 2006; 154: 341-344 [11111112-8526]

- 18) Eady E.A., et al. : Br. J. Dermatol. 1994; 131: 331-336  
[11111112-8528]
- 19) Fourniat J., et al. : Int. J. Cosmet. Sci. 1989; 11: 253-258  
[11111112-8535]
- 20) Cove J.H., et al. : J. Appl. Bacteriol. 1983; 54: 379-382  
[11111112-8530]

#### 24. 文献請求先及び問い合わせ先

マルホ株式会社 製品情報センター  
〒531-0071 大阪市北区中津1-11-1  
TEL : 0120-12-2834

#### 26. 製造販売業者等

##### 26.1 製造販売

 **maruho** マルホ株式会社  
大阪市北区中津1-5-22

®登録商標

K01  
0000240011

**<日本皮膚科学会 見解>**  
**スイッチOTC医薬品の候補成分に関する見解**

**1. 候補成分に関する事項**

候補成分の情報	成分名 (一般名)	過酸化ベンゾイル
	効能・効果	にきび
	OTCとしてのニーズ	ニキビのできる年代の中高生は皮膚科に何度も受診することが難しいから。
	OTC化された際の使われ方	—

**2. スイッチOTC化の妥当性に関する事項**

スイッチOTC化の妥当性	1. OTCとするとの賛否について 結論：反対 〔上記と判断した根拠〕 過酸化ベンゾイルはかなり以前より海外ではOTC薬として購入できることは承知している。しかしながら、最近発癌物質であるベンゼンが生成される危険性が指摘され、海外では一部のOTC薬が回収される事態となっている。安全性が担保されるまではOTC化には反対である。
	【薬剤特性の観点から】 米国では過酸化ベンゾイルのOTC製品の一部に発癌物質であるベンゼンを含有するものが発覚し、ベンゼンの含有量の多い製品は回収、販売中止となっている。まだこの問題は米国で完全な解決を見ておらず、日本でOTC化するのは時期尚早と考える。
	【対象疾患の観点から】 痤瘡は思春期世代に多く、有効で安全なOTC薬のニーズが高いことは承知している。
	【適正使用の観点から】 過酸化ベンゾイルに即効性はないことから、継続して使用するためには使用開始時の十分な説明が必要であり、医師の介入が必須と考える。また、過酸化ベンゾイルは3%程度に刺激性ないしアレルギー性の接触皮膚炎をおこすことが知られており、特にアレルギー性の接触皮膚炎は症状が重症となることから、医師が管理する薬剤としておくのが好ましいと考える。

	<p>【スイッチ化した際の社会への影響の観点から】</p> <p>ベンゼンを含むというだけの中途半端な情報提供で過酸化ベンゾイルに対するバッシングが起こり、エビデンスのない自費治療推奨の根拠として利用される懸念があるのではないかと危惧する。</p> <p>2. その他</p> <p>OTC 化にあたっては、製剤内で生成されたベンゼンが健康被害を及ぼさないという確固たる根拠を提示する必要があると考える。</p>
備考	

**<日本臨床皮膚科医会 見解>**  
**スイッチOTC医薬品の候補成分に関する見解**

**1. 候補成分に関する事項**

候補成分の情報	成分名 (一般名)	過酸化ベンゾイル
	効能・効果	にきび
	OTCとしてのニーズ	ニキビのできる年代の中高生は皮膚科に何度も受診することが難しいから。
	OTC化された際の使われ方	—

**2. スイッチOTC化の妥当性に関する事項**

スイッチOTC化の妥当性	1. OTCとするとの賛否について 結論：反対
	<p>[上記と判断した根拠]  <b>【薬剤特性の観点から】</b>          ざ瘡治療は急性炎症期には抗菌薬（内服や外用）との併用を行うことが多いが、過酸化ベンゾイルの使用により抗菌薬の連用による薬剤耐性菌の誘導を防ぐことができる。薬剤耐性菌が出現しなければ、諸条件（紫外線・睡眠障害・ストレス等）により膿疱化した際に抗菌薬を使用し、十分な効果が期待できるという利点もある。          急性炎症期が軽快したのちには、維持療法として炎症の再発を予防して、抗菌薬の漫然とした連用や断続的な使用を防ぐ意味あいもある。          しかし過酸化ベンゾイルには即効性はないことから、継続して使用していただくためには、使用開始時の十分な説明が必要なため、医師の介入が必須と考える。</p> <p>また、過酸化ベンゾイルは有害事象報告において、かなりの頻度で刺激症状を認めている（軽度なものも含め 50%以上）。刺激性の接触皮膚炎やアレルギー性の接触皮膚炎をおこすことも多く（3%程度）、特にアレルギー性の接触皮膚炎は症状が強くであることから、取り扱いには専門性の極めて高い皮膚科医による診察・指導が必要である。以上より OTC化を進めていくことは極めて危険であり、医師が管理する薬剤としておく以外考えられない。</p> <p><b>【対象疾患の観点から】</b>          ざ瘡の好発年齢は、10歳台半ばから30歳代にかけ幅広い。もち</p>

	<p>ろん体質や生活環境にもよるが 40 歳代でも珍しいものではない。今回の OTC 化の要望は、「ニキビのできる年代の中高生は皮膚科に何度も受診することが難しいから。」とあり、メーカー、学会・医会からの要望ではなく、一個人からの要望と思われる。確かにこの年代は勉強・受験・部活、仕事によるストレス、出産・育児等、忙しいのは十分わかるものの、時間を有効に使い受診している患者の方が間違いなく経過は良好である。膿疱化した際には抗菌薬を併用することや、生活面のアドバイスや外用治療のコツを含め<b>指導的教育</b>ができるのは<b>皮膚科専門医</b>であることは間違いない。ある程度の定期に入れば 2-3 か月分の薬剤の処方はやぶさかではない。「たかがニキビの治療でしょ」との考えはやめていただきたい。ニキビで悩んでいる患者はけっして少なくありません。</p> <p><b>【適正使用の観点から】</b> 上述した通り。</p> <p><b>【スイッチ化した際の社会への影響の観点から】</b> 米国では過酸化ベンゾイルの OTC 製品の一部で、過酸化ベンゾイルから生じたベンゼンを含有するものがあり、ベンゼンの含有量の多いブランド（OTC 製品）は再販停止（販売中止）となっている。まだ、この問題は米国で完全な解決を見ておらず、日本で OTC 化するのは現時点では時期尚早であると思う。</p> <p><b>2. その他</b> 前述した懸念点をすべて網羅し、接触皮膚炎や刺激感の対処（かぶれか刺激のみなのかの判断と継続の判断）を行い、本剤の特徴である、継続の必要性を指導するには、医師の管理の下で用いていくべき薬剤であり、OTC 化実現の見込みはないと考える。</p>
<b>備考</b>	

**<日本OTC医薬品協会 見解>**  
**スイッチOTC医薬品の候補成分に関する見解**

**1. 候補成分に関する事項**

候補成分の情報	成分名 (一般名)	過酸化ベンゾイル
	効能・効果	にきび
	OTCとしてのニーズ	ニキビのできる年代の中高生は皮膚科に何度も受診することが難しいから。
	OTC化された際の使われ方	—

**2. スイッチOTC化の妥当性に関する事項**

スイッチOTC化の妥当性	1. OTCとするとの賛否について 結論：賛成
	<p>[上記と判断した根拠]  <b>【薬剤特性の観点から】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 過酸化ベンゾイル（以下、本薬）は、強力な酸化剤で、分解により生じたフリーラジカルが、アクネ菌や黄色ブドウ球菌などに対して抗菌作用を示す。また、耐性菌を作らない抗菌作用を持つ薬剤と位置付けられる。</li> <li>● 尋常性痤瘡・酒皺治療ガイドライン 2023 では、軽症から中等症の炎症性皮疹や面皰に対しても本薬 2.5% ゲル剤が強く推奨されている（推奨度 A）。</li> <li>● 本薬は海外先進諸国ではすでに OTC として汎用されている。</li> <li>● 安全性 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 再審査報告書によると、特定使用成績調査における副作用発現割合は 15.2% (169/1,109 例)、主な副作用は適用部位紅斑 59 例、適用部位刺激感 49 例、接触皮膚炎 30 例であった。重篤な副作用は皮膚刺激症状（適用部位紅斑）1 例で、使用中止とステロイド外用剤等の処置により 2 日後に回復した。それ以外は非重篤の皮膚刺激症状であった。</li> </ul> </li> </ul> <p>また、再審査期間中に収集した自発報告及び特定使用成績調査の情報から、皮膚刺激症状に関する重大な安全性上の懸念は認められていない。</p> <p>そのため、副作用として皮膚刺激症状が発現することがあるが、ほとんどが非重篤であるため、使用後は皮膚の観察を十分に行い、異常が認められた場合に使用を中止するなど</p>

	<p>適切な対応を行うことを注意喚起すれば OTC 化は可能と考えられる。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ PMDA 医薬品副作用データベース「副作用が疑われる症例報告に関する情報」(2020 年～直近)によると、副作用は 9 例 12 件報告され、主な事象は接触性皮膚炎 7 件であった。これら事象はいずれも投与中止により回復又は軽快していることから、使用後は皮膚の観察を十分に行い、異常が認められた場合に使用を中止するなど適切な対応を行うことを注意喚起すれば OTC 化は可能と考えられる。</li> </ul> <p>● 有効性</p> <p>再審査報告書によると、特定使用成績調査における皮疹数の減少率は、投与開始 3 カ月後の中央値で、炎症性皮疹 75.0% 及び非炎症性皮疹 60.0% であった。使用実態下における有効性に問題はなく、OTC 化は可能と考えられる。</p> <p><b>【対象疾患の観点から】</b></p> <p>尋常性ざ瘡（にきび）は、本邦では 90% 以上の人人が経験する疾患であり、一般生活者にも高く認知されている。また、にきびは思春期の生理的現象であり、瘢痕（にきび跡）化する不安から患者の精神的負担は大きい。</p> <p>本薬の要望効能は「にきび」であり、OTC 医薬品の効能として前例があることから、耐性菌を作らない抗菌作用を持つ薬剤と位置付けられる本薬は、セルフメディケーションの一つとなり得る。</p> <p><b>【適正使用の観点から】</b></p> <p>本薬を OTC 化する際は、添付文書の他、チェックシート及び販売店向け・使用者向け情報提供資料を活用し、情報提供することで、適正使用は十分可能と考えられる。</p> <p><b>【スイッチ化した際の社会への影響の観点から】</b></p> <p>従来、OTC 医薬品では、抗炎症成分や殺菌成分を配合した製剤が使用されてきた。1990 年には、抗炎症作用を有する医療用成分イブプロフェンピコノールがスイッチ OTC 化され、新たな市場を創出したが、その後 30 年以上、新たな成分が OTC 化は行われていない。本薬は、医療用医薬品として尋常性ざ瘡治療薬として高く評価されており、さらに耐性菌の問題も回避できることから、スイッチ OTC 化することでセルフメディケーションの選択肢拡大に貢献できると考えられる。</p> <p>2. OTC とする際の課題点について</p> <p>OTC 化するにあたり、適正使用のための以下の課題点があるが、いずれも適切な対策で対応可能と考える。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 本薬の副作用と使用時の注意について 情報提供資料等で画像等を用いることにより使用者に分かりやすく伝える。</li> </ul>
--	---

	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 副作用として皮膚刺激症状（赤み、乾燥、皮むけなど）があらわれることがあること、多くの場合は 1 カ月をすぎると刺激を感じる頻度は減ること、広範囲に及ぶひどい刺激症状や全身性の過敏反応が現れた場合は使用を中止し、医療機関を受診すること</li> <li>➤ 使用中には日光への曝露を最小限にとどめ、日焼けランプの使用、紫外線療法は避けること</li> <li>➤ 他の外用剤との併用、傷や湿疹のある皮膚を避ける、眼の周囲に使用する場合などの注意</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 医療用添付文書の「効能・効果に関する注意」に「結節及び囊腫には、他の適切な処置を行うこと。」がある。OTC 化された場合、使用者がこれらの症状と「にきび」を区別する必要があるため、情報提供資料等に、それぞれの状態の説明や図など記載して容易に区別できるように工夫する。</li> <li>● 漫然使用の防止について 一定期間使用して、症状の改善がみられない場合は、使用を中止し、医師または薬剤師に相談することで、適正使用は可能と考えられる。</li> <li>● 保管及び取扱い上の注意について <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 本薬の品質を担保するため、25°C以下で保管する必要がある。OTC 化された場合には販売店だけでなく、使用者にも温度管理を徹底してもらう。特に高温となる夏場は、冷蔵庫内で保管してもらうよう説明する。</li> <li>➤ 本薬の漂白作用により、髪や衣料等に付着した場合に脱色されるため、使用時には注意してもらうよう説明する。</li> </ul> </li> <li>● 同一成分の他製剤との混同による誤用防止について 医療用医薬品には本薬の 2.5% 製剤の他に 5% 製剤が存在し、両製剤で用法・用量が異なる。販売時に医療用医薬品の処方歴等を確認し、情報提供と注意喚起することで、5% 製剤との混同による誤用を防止する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ ベピオゲル 2.5% : 1 日 1 回、洗顔後、患部に適量を塗布する。</li> <li>・ ベピオウォッシュゲル 5% : 1 日 1 回、洗顔後、患部に適量を塗布し、5~10 分後に洗い流す。</li> </ul> </li> </ul> <p>3. その他</p>
備考	ベピオゲル 2.5% の再審査報告書では、米国において消費者が購入できる過酸化ベンゾイル製品を 37 度以上で処置した試験において、許容限度値 <sup>a)</sup> 以上のベンゼンが検出されたとの報告を受け、「承認された貯法で保管された本剤中のベンゼン濃度が許容限度値未満 <sup>b)</sup> であることを確認し、保管方法及び有効期限の遵守を促す資材の改訂を行った。」との記載がある。OTC 化にあたっては、個々の製品の承認審査過程において、ベンゼ

	<p>ン濃度や必要な保管方法等の確認を行った上、それを遵守させる必要がある。</p> <p>a) 「医薬品の残留溶媒ガイドラインについて」（平成 10 年 3 月 30 日付け医薬審第 307 号、令和 6 年 4 月 15 日付け医薬薬審第 1 号等により一部改正）における許容限度値</p> <p>b) 「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理ガイドラインについて」（平成 27 年 11 月 10 日付け薬生審査発 1110 第 3 号）に基づき、発がんリスクを評価した。</p>
--	---

## 候補成分（過酸化ベンゾイル）のスイッチ OTC 化に関する御意見募集にて寄せられた課題等

令和7年9月12日（金）から令和7年10月11日（土）まで御意見を募集したところ、過酸化ベンゾイルのスイッチ OTC 化に係る課題及びその解決策等に関して6件の御意見が提出された。お寄せいただいた主な御意見は以下のとおり。なお、取りまとめの都合上、いただいた御意見は適宜要約した。

No.	提出者等	御意見
1	個人	過酸化ベンゾイルは処方箋による調剤で広く利用され、副作用（皮膚の刺激感）等への対処法も確立されており、安全性が高い。中高生は医療機関の受診よりも薬局・ドラッグストアでの購入のほうが利便性が良い。昨今の医療費抑制の観点からも、軽微な疾患であるニキビ（尋常性ざ瘡）の治療に公的保険を利用するには望ましくない。売価を安価に設定し、気軽に購入できるようにするのが適切と考えます。
2	個人	処方開始されてから時間も経ち、安全性も高く、時間の無い中高生が手に入れやすい状況にするということで OTC 化に賛成する。ただし、どうしても治らないひどいニキビは皮膚科受診を推奨する。
3	個人以外	過酸化ベンゾイルのスイッチ OTC 化に賛成である。 ニキビに悩んでいる（いた）と回答した人は 92.6% 以上であるが、皮膚科を受診する人は 1 割に過ぎず、市販薬で代替しているのが現状である。また、32.8% がニキビが原因で外出頻度が減ると答えており、日常生活にも影響が出ている。 そのため、新しい機序で効果が高い薬剤の市販化は非常にニーズが高いと想定される。 ベピオゲルは薬剤耐性菌の報告がなく、中断リスクが低い。 海外では長く使用されている実績がある。25°C 以下という条件や皮膚刺激症状の副作用はあるが、薬剤師からの事前の説明等で理解の上、適正な使用方法を行えば対処可能と考えられる。
4	個人以外	セルフケア・セルフメディケーションの推進にあたって、適正使用のためには薬剤師の専門的関与と医療機関との連携が不可欠であり、安全性を確保する体制の維持が望ましい。
5	個人以外	過酸化ベンゾイルは、尋常性ざ瘡の治療において抗菌作用および角質剥離作用を有し、アクネ菌の耐性化リスクが低い点で優れた薬剤である。 医療現場で広く使用されており、軽症から中等症にきび治療に有効である。よって OTC 化された場合も「尋常性ざ瘡の軽症から中等症における治療補助」を効能効果とすることが適切と考える。 にきびは若年層を中心に非常に頻度が高く、QOL の低下や心理的ストレスにつながる疾患でありセルフケアで改善したいというニーズは大きい。

		<p>OTC 化された際の使い方としては軽度のざ瘡に対しての短期使用や医療用での使用経験がある患者の再使用など患者自身が症状に応じて適切に治療を開始できる可能性が高まり早期改善や受診の動機づけにつながることが期待される。</p> <p>課題点としては、</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・皮膚刺激感や紅斑、皮膚剥脱、腫脹などの副作用が比較的高頻度で起こること</li> <li>・日光への暴露を最小限にとどめることや漂白作用を有することの周知</li> <li>・重症例や膿疱を伴うケースにまで自己判断で使用される懸念</li> <li>・効果が見られない場合や副作用が強い場合に医療機関への受診が遅れる可能性</li> <li>・誤使用や過剰使用による皮膚トラブルを引き起こす可能性</li> </ul> <p>などがある。</p> <p>対応策として OTC 製剤の濃度を医療用より低めに設定し安全性を確保する、外箱や添付文書に「軽症例のみ対象」「副作用が出た場合は直ちに中止」「改善が見られなければ受診」といった明確な注意喚起を記載、また薬剤師による対面販売の義務付け、副作用対応や受診勧告を徹底することなどが挙げられる。</p> <p>以上のことと強化することで安全かつ有効なセルフメディケーションが実現できると考える。</p>
6	個人	役に立つと思われる所以賛成です。

## スイッチ OTC 医薬品の候補成分の成分情報等シート

### 1. 候補成分に関する事項

候補成分の情報	成分名 (一般名)	エストラジオール・酢酸ノルエチステロン
	スイッチ OTC とした際の効能・効果	更年期症状の改善
	OTC としてのニーズ	更年期障害のセルフメディケーションにおいて安全な薬剤であるため
	OTC 化された際の使われ方	—
候補成分に対する医療用医薬品の情報	販売名	メノエイドコンビパッチ (投与経路: 経皮) (剤形: 貼付剤)
	効能・効果	更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う血管運動神経系症状 (Hot flush 及び発汗)
	用法・用量	通常、成人に対し、メノエイドコンビパッチ 1 枚を 3~4 日ごとに 1 回 (週 2 回) 下腹部に貼付する。
	会社名	久光製薬株式会社

## 2. スイッチ OTC 化の妥当性評価にあたっての必要情報

医療用医薬品 の特徴・概要	承認年月日	2008年10月16日
	再審査期間	2008年10月16日～2014年10月15日
	再審査結果 通知日	2016年6月24日
	再審査結果	医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。
	開発の経緯 (インタビ ューフォーム <sup>1)</sup> 等より)	<p>更年期障害や卵巣欠落症状には、エストロゲン補充療法 (Estrogen Replacement Therapy ; ERT) が有効である。しかし、ERT では子宮内膜癌リスクが高まるとの報告があり、またその一方でプロゲストオーゲン併用時にはエストロゲンによる子宮内膜癌の発生リスクが軽減するとの報告があるため、子宮を有する女性にはエストロゲンとプロゲストオーゲンを併用するホルモン補充療法 (Hormone Replacement Therapy ; HRT) が行われている。</p> <p>HRT に使用されるエストロゲン製剤には、肝初回通過効果の回避、ホルモンの低用量化、有効血中濃度の安定化、投与回数の減少を目的に開発された貼付剤があり、国内外で使用されている。しかし、プロゲストオーゲン製剤には貼付剤がなく、エストロゲン貼付剤による HRT では、投与経路や投与間隔が異なるプロゲストオーゲン製剤を併用しなければならず、服薬が複雑であった。</p> <p>このような背景から、欧米でローヌ・プーランローラー社（現サノフィ社）等にてエストラジオールと酢酸ノルエチステロンを含有する経皮吸収型製剤「メノエイドコンビパッチ」が開発された。</p> <p>なお、2019年9月1日にあすか製薬株式会社から久光製薬株式会社へ本剤の製造販売承認が承継された。</p>
	治療学的・製 剤学的特性 (インタビ ューフォーム <sup>1)</sup> 等より)	<p>&lt;治療学的特性&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 1回1枚の貼付で、エストラジオールと酢酸ノルエチステロンを同時に投与できる。</li> <li>● 週2回（3～4日毎）の貼付で安定した血中濃度が得られる。</li> <li>● 経皮吸収型製剤であるため、肝での初回通過効果を受けない。</li> <li>● 更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う血管運動神経系症状（Hot flush 及び発汗）を改善する。</li> <li>● 重大な副作用として、アナフィラキシー、静脈血栓塞</li> </ul>

		<p>栓症、血栓性静脈炎があらわれることがある（いずれも頻度不明）。主な副作用（発現頻度5%以上）として、そう痒（20.8%）、発赤、皮膚炎、帶下、乳房緊満感、乳房痛、下腹部痛が報告されている。</p> <p>&lt;製剤学的特性&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 国内初のエストロゲン・プロゲストーゲン配合貼付剤である。</li> </ul>				
臨床での使われ方 <sup>2)</sup>		<p>&lt;更年期障害&gt;</p> <p>子宮を有する女性に対しては、エストロゲン製剤の使用時には黄体ホルモン併用は子宮内膜増殖症発症予防のために必須である。</p>				
安全性に関する情報（添付文書 <sup>3)</sup> より）		<p>&lt;副作用&gt;</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>重大な副作用</th> <th>高頻度（5%以上）の副作用</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アナフィラキシー 静脈血栓塞栓症、血栓性静脈炎</td> <td>そう痒（20.8%）、発赤、皮膚炎 帶下 乳房緊満感、乳房痛 下腹部痛</td> </tr> </tbody> </table>	重大な副作用	高頻度（5%以上）の副作用	アナフィラキシー 静脈血栓塞栓症、血栓性静脈炎	そう痒（20.8%）、発赤、皮膚炎 帶下 乳房緊満感、乳房痛 下腹部痛
重大な副作用	高頻度（5%以上）の副作用					
アナフィラキシー 静脈血栓塞栓症、血栓性静脈炎	そう痒（20.8%）、発赤、皮膚炎 帶下 乳房緊満感、乳房痛 下腹部痛					
禁忌・注意事項（添付文書 <sup>3)</sup> より）		<p>&lt;警告&gt;該当なし</p> <p>&lt;禁忌&gt;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. エストロゲン依存性悪性腫瘍（例えば、乳癌、子宮内膜癌）及びその疑いのある患者〔腫瘍の悪化あるいは顕性化を促すことがある。〕</li> <li>2. 未治療の子宮内膜増殖症のある患者〔子宮内膜増殖症は細胞異型を伴う場合がある。〕</li> <li>3. 乳癌の既往歴のある患者〔乳癌が再発することがある。〕</li> <li>4. 血栓性静脈炎や肺塞栓症のある患者又はその既往歴のある患者〔エストロゲンは凝固因子を増加させ、血栓形成傾向を促進するとの報告がある。〕</li> <li>5. 動脈性の血栓塞栓疾患（例えば、冠動脈性心疾患、脳卒中）又はその既往歴のある患者</li> <li>6. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</li> <li>7. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び授乳婦</li> <li>8. 重篤な肝障害のある患者</li> <li>9. 診断の確定していない異常性器出血のある患者〔出血が子宮内膜癌による場合は、癌の悪化あるいは顕性化を促すことがある。〕</li> </ol>				

	<p>10. ポルフィリン症の患者 [症状が増悪することがある。]      &lt;重要な基本的注意&gt;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 外国において、卵胞ホルモン剤と黄体ホルモン剤を長期併用した女性では、乳癌になる危険性が対照群の女性と比較して高くなり、その危険性は併用期間が長期になるに従って高くなるとの報告があるので、本剤の使用にあたっては、患者に対し本剤のリスクとベネフィットについて十分な説明を行うとともに必要最小限の使用にとどめ、漫然と長期使用を行わないこと。</li> <li>2. 使用前に病歴、家族素因等の問診、乳房検診並びに婦人科検診（子宮を有する患者においては子宮内膜細胞診及び超音波検査による子宮内膜厚の測定を含む）を行い、使用開始後は定期的に乳房検診並びに婦人科検診を行うこと。</li> <li>3. 本剤を使用しても効果が認められない場合には、本剤の使用を中止するなど適切な処置を行うこと。</li> </ol> <p>&lt;特定の背景を有する患者に関する注意&gt;</p> <p>1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>1.1 子宮筋腫を有する患者      子宮筋腫の発育を促進するおそれがある。</p> <p>1.2 子宮内膜症のある患者      症状が増悪するおそれがある。</p> <p>1.3 乳癌家族素因が強い患者、乳房結節のある患者、乳腺症の患者又は乳房レントゲン像に異常がみられた患者      症状が増悪するおそれがある。</p> <p>1.4 高血圧、心疾患のある患者又はその既往歴のある患者      体液貯留をきたし、これらの疾患を悪化させるおそれがある。</p> <p>1.5 糖尿病の患者      十分管理を行いながら使用すること。耐糖能を低下させるおそれがある。</p> <p>1.6 片頭痛、てんかんのある患者      症状が増悪するおそれがある。</p> <p>1.7 術前又は長期臥床状態の患者      血液凝固能が亢進され、心血管系の副作用の危険性が高くなることがある。</p> <p>1.8 全身性エリテマトーデスの患者      症状が増悪するおそれがある。</p> <p>2 腎機能障害患者</p>
--	---

	<p>2.1 腎疾患のある患者又はその既往歴のある患者 体液貯留をきたし、疾患を悪化させるおそれがある。</p> <p>3 肝機能障害患者</p> <p>3.1 重篤な肝障害のある患者 使用しないこと。代謝能が低下しており肝臓への負担が増加するため、症状が増悪することがある。</p> <p>3.2 肝障害のある患者（重篤な肝障害のある患者を除く） 症状が増悪するおそれがある。</p> <p>4 妊婦</p> <p>4.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には使用しないこと。卵胞ホルモン剤であるジエチルスチルベストロールを妊娠動物（マウス）あるいは妊婦に投与したとき、出生児に生殖器系臓器の異常が報告されている。エストラジオールのヒトにおける催奇形性の報告はないが、妊娠動物（ラット）への投与によって児の生殖器系臓器に異常が起こることが報告されている。ヒトにおいて、妊娠中の女性ホルモン剤（経口避妊薬等）投与によって児の先天性異常（先天性心臓奇形及び四肢欠損症）のリスク増加の報告がある。黄体ホルモン剤を妊娠初期・中期に投与した場合、女子胎児の外性器の男性化又は男子胎児の女性化が起こることがある。黄体ホルモン剤の使用と先天異常児出産との因果関係はいまだ確立されたものではないが、心臓・四肢等の先天異常児を出産した母親では、対照群に比して妊娠初期に黄体又は黄体・卵胞ホルモン剤を使用していた率に有意差があるとする疫学調査の結果が報告されている。</p> <p>4.2 卵胞ホルモン剤を妊娠動物（マウス）に投与した場合、児の成長後壁上皮及び子宮内膜の癌性変性を示唆する結果が報告されている。新生児（マウス）に投与した場合、児の成長後壁上皮の癌性変性を認めたとの報告がある。</p> <p>5 授乳婦</p> <p>使用しないこと。乳汁中に移行する可能性がある。</p> <p>6 高齢者</p> <p>患者の状態を観察しながら慎重に使用すること。一般に生理機能が低下している。</p> <p>&lt;相互作用&gt;</p> <p>併用禁忌：なし</p> <p>併用注意：抗てんかん剤（フェノバルビタール、フェニトイン、カルバマゼピン）、メプロバメート、フェニルブタゾン、リファンピシン、HIV 逆転写酵素阻害剤（ネビラピン、</p>
--	--

		エファアビレンツ)、プロテアーゼ阻害剤 (リトナビル、ネルフィナビル)、セイヨウオトギリソウ (セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品
	習慣性、依存性について	該当なし
	毒薬、劇薬等への該当性について	該当なし
推定使用者数等	不明	
同種同効薬・類薬のスイッチ OTC 化の状況について	なし	
関連するガイドライン等	産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編 2023	
その他		

### 3. 候補成分の欧米等での承認状況

欧米等6か国 での承認状況	一般用医薬品としての承認状況	
	<input type="checkbox"/> 英国	<input type="checkbox"/> 仏国
	<input type="checkbox"/> 独国	<input type="checkbox"/> 米国
	<input type="checkbox"/> 加国	<input type="checkbox"/> 豪州
	〔欧米等6か国での承認内容〕	
	英国	販売名（企業名） 効能・効果 用法・用量 備考
	仏国	販売名（企業名） 効能・効果 用法・用量 備考
	独国	販売名（企業名） 効能・効果 用法・用量 備考
	米国	販売名（企業名） 効能・効果 用法・用量 備考
	加国	販売名（企業名） 効能・効果 用法・用量 備考
	豪州	販売名（企業名） 効能・効果 用法・用量 備考
医療用医薬品としての承認状況		
<input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input checked="" type="checkbox"/> 豪州		
〔備考〕		

食品、サプリメント等としての販売状況

英国  仏国  独国  米国  加国  豪州

[備考]

## 参考資料一覧

- 1) メノエイドコンビパッチ 医薬品インタビューフォーム 2024年3月改訂(第11版)
- 2) 産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編 2023
- 3) メノエイドコンビパッチ 添付文書 2024年3月改訂(第1版)

貯 法 : 2~8°C  
有効期間 : 36ヶ月

日本標準商品分類番号
872482

承認番号	22000AMX02367000
販売開始	2009年2月

経皮吸収型 卵胞・黄体ホルモン製剤  
エストラジオール・酢酸ノルエチステロン経皮吸収型製剤

処方箋医薬品<sup>注)</sup>

# メノエイドコンビパッチ MENOAIDCOMBI<sub>®</sub>Patches

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

## 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

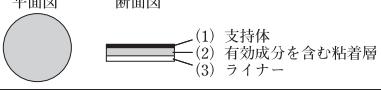
- 2.1 エストロゲン依存性悪性腫瘍(例えば、乳癌、子宮内膜癌)及びその疑いのある患者[腫瘍の悪化あるいは顕性化を促すことがある。][8.2参照]
- 2.2 未治療の子宮内膜増殖症のある患者[子宮内膜増殖症は細胞異型を伴う場合がある。][8.2参照]
- 2.3 乳癌の既往歴のある患者[乳癌が再発することがある。][8.2参照]
- 2.4 血栓性静脈炎や肺塞栓症のある患者又はその既往歴のある患者[エストロゲンは凝固因子を増加させ、血栓形成傾向を促進するとの報告がある。][11.1.2参照]
- 2.5 動脈性の血栓塞栓疾患(例えば、冠動脈性心疾患、脳卒中)又はその既往歴のある患者[15.1.3、15.1.4参照]
- 2.6 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.7 妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び授乳婦[9.5.1、9.6参照]
- 2.8 重篤な肝障害のある患者[9.3.1参照]
- 2.9 診断の確定していない異常性器出血のある患者[出血が子宮内膜癌による場合は、癌の悪化あるいは顕性化を促すことがある。][8.2参照]
- 2.10 ポルフィリン症の患者[症状が増悪することがある。]

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

販売名	メノエイドコンビパッチ
有効成分	1枚(9cm <sup>2</sup> )中 エストラジオール 0.62mg 酢酸ノルエチステロン 2.70mg
添加剤 (エストラジオール、酢酸ノルエチステロンを含む粘着層中)	アクリル酸2-エチルヘキシル・アクリル酸2-ヒドロキシエチル・酢酸ビニル・メタクリル酸グリシジル共重合体、オレイン酸、ジプロピレングリコール、シリコン樹脂、ポビドン

### 3.2 製剤の性状

販売名	メノエイドコンビパッチ
剤形	白色半透明の円形の経皮吸収型製剤
外形	平面図 断面図 
大きさ	直径約34mm
識別コード	HP3220T

## 4. 効能又は効果

更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う血管運動神経系症状(Hot flush及び発汗)

## 5. 効能又は効果に関する注意

本剤は、子宮のない患者には使用しないこと。

## 6. 用法及び用量

通常、成人に対し、メノエイドコンビパッチ1枚を3~4日ごとに1回(週2回)下腹部に貼付する。

## 8. 重要な基本的注意

- 8.1 外国において、卵胞ホルモン剤と黄体ホルモン剤を長期併用した女性では、乳癌になる危険性が対照群の女性と比較して高くなり、その危険性は併用期間が長期になるに従って高くなるとの報告があるので、本剤の使用にあたっては、患者に対し本剤のリスクとベネフィットについて十分な説明を行うとともに必要最小限の使用にとどめ、漫然と長期使用を行わないこと。[15.1.2参照]
- 8.2 使用前に病歴、家族歴等の問診、乳房検診並びに婦人科検診(子宮を有する患者においては子宮内膜細胞診及び超音波検査による子宮内膜厚の測定を含む)を行い、使用開始後は定期的に乳房検診並びに婦人科検診を行うこと。[2.1-2.3、2.9、9.1.1-9.1.3参照]
- 8.3 本剤を使用しても効果が認められない場合には、本剤の使用を中止するなど適切な処置を行うこと。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
  - 9.1.1 子宮筋腫を有する患者  
子宮筋腫の発育を促進するおそれがある。[8.2参照]
  - 9.1.2 子宮内膜症のある患者  
症状が増悪するおそれがある。[8.2参照]
  - 9.1.3 乳癌家族歴が強い患者、乳房結節のある患者、乳腺症の患者又は乳房レントゲン像に異常がみられた患者  
症状が増悪するおそれがある。[8.2参照]
  - 9.1.4 高血圧、心疾患のある患者又はその既往歴のある患者  
体液貯留をきたし、これらの疾患を悪化させるおそれがある。
  - 9.1.5 糖尿病の患者  
十分管理を行なながら使用すること。耐糖能を低下させるおそれがある。
  - 9.1.6 片頭痛、てんかんのある患者  
症状が増悪するおそれがある。
  - 9.1.7 術前又は長期臥床状態の患者  
血液凝固能が亢進され、心血管系の副作用の危険性が高くなることがある。[11.1.2参照]
  - 9.1.8 全身性エリテマトーデスの患者  
症状が増悪するおそれがある。
- 9.2 腎機能障害患者
  - 9.2.1 腎疾患のある患者又はその既往歴のある患者  
体液貯留をきたし、疾患を悪化させるおそれがある。
- 9.3 肝機能障害患者
  - 9.3.1 重篤な肝障害のある患者  
使用しないこと。代謝能が低下しており肝臓への負担が増加するため、症状が増悪することがある。[2.8参照]
  - 9.3.2 肝障害のある患者(重篤な肝障害のある患者を除く)  
症状が増悪するおそれがある。
- 9.5 妊婦
  - 9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には使用しないこと。卵胞ホルモン剤であるジエチルスチルベストロールを妊娠動物(マウス)あるいは妊娠に投与したとき、出生児に生殖器系臓器の異常が報告されている。エストラジオールのヒトにおける催奇

形性の報告はないが、妊娠動物(ラット)への投与によって児の生殖器系臓器に異常が起こることが報告されている。ヒトにおいて、妊娠中の女性ホルモン剤(経口避妊薬等)投与によって児の先天性異常(先天性心臓奇形及び四肢欠損症)のリスク増加の報告がある。黄体ホルモン剤を妊娠初期・中期に投与した場合、女子胎児の外性器の男性化又は男子胎児の女性化が起こることがある。黄体ホルモン剤の使用と先天異常児出産との因果関係はいまだ確立されたものではないが、心臓・四肢等の先天異常児を出産した母親では、対照群に比して妊娠初期に黄体又は黄体・卵胞ホルモン剤を使用していた率に有意差があるとする疫学調査の結果が報告されている。<sup>[2,7参照]</sup>

9.5.2 卵胞ホルモン剤を妊娠動物(マウス)に投与した場合、児の成長後腔上皮及び子宮内膜の癌性変性を示唆する結果が報告されている<sup>[1,2]</sup>。新生児(マウス)に投与した場合、児の成長後腔上皮の癌性変性を認めたとの報告がある<sup>[3]</sup>。

9.6 授乳婦  
使用しないこと。乳汁中に移行する可能性がある。<sup>[2,7参照]</sup>

9.8 高齢者  
患者の状態を観察しながら慎重に使用すること。一般に生理機能が低下している。

## 10. 相互作用

### 10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗てんかん剤 フェノバルビタール フェニトイン カルバマゼピン メプロバメート フェニルブタゾン リファンピシン HIV逆転写酵素阻害剤 ネビラピン エファビレンツ プロテアーゼ阻害剤 リトナビル ネルフィナビル セイヨウオトギリソウ (セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	本剤の代謝が促進されることによって効果が減弱する可能性がある。	これらの薬剤が肝薬物代謝酵素チトクロームP-450を誘導することによって、本剤の代謝を促進する。

## 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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 アナフィラキシー(頻度不明)

呼吸困難、血圧低下等の異常が認められた場合には使用を中止し、適切な処置を行うこと。

#### 11.1.2 静脈血栓塞栓症、血栓性静脈炎(いずれも頻度不明) [2.4, 9.1.7参照]

### 11.2 その他の副作用

頻度種類	5%以上	1~5%未満	0.1~1%未満
皮膚(貼付部位)	そう痒(20.8%)、発赤、皮膚炎	紅斑	色素沈着、水疱、発疹
生殖器	帶下	不正出血、陰炎、子宮頸部ポリープ、外陰部そう痒感	子宮平滑筋腫
乳房	乳房緊満感、乳房痛	乳頭痛	乳腺症、乳房腫瘍

頻度種類	5%以上	1~5%未満	0.1~1%未満
精神神経系		頭痛・片頭痛、めまい	眠気、しひれ
循環器		動悸	血圧上昇
消化器		腹部膨満感、恶心、腹部不快感、腹痛	便秘、下痢、胃痛
電解質		浮腫	
過敏症		発疹	全身のそう痒、尋麻疹
血液		貧血(赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット減少)	白血球減少
肝臓			肝機能障害(AST、ALT、ALP上昇等)
その他	下腹部痛	腰痛、倦怠感	耳鳴、体重増加、背部痛、関節痛、筋骨格硬直、下肢痛、フィブリノーゲン上昇、トリグリセリド上昇、総コレステロール上昇

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤交付時の注意

#### 14.1.1 貼付部位

- (1)衣服との摩擦ではがれるおそれがあるため、ベルトライインを避け下腹部の滑らかな部分に貼付すること。また、乳房には貼付しないこと。
- (2)創傷面又は湿疹・皮膚炎等がみられる部位は避けて貼付すること。
- (3)皮膚刺激を避けるため、毎回、貼付部位を変えることが望ましい。<sup>[14.1.2(3)参照]</sup>

#### 14.1.2 貼付時

- (1)貼付部位の皮膚を拭い、清潔にしてから本剤を貼付すること。また、貼付部位の水分は十分に取り除くこと。<sup>[14.1.2(3)参照]</sup>
- (2)開封後速やかに貼付すること。
- (3)貼付後に本剤がはがれた場合、再貼付又は必要に応じて新しいものを使用すること。<sup>[14.1.1(3)、14.1.2(1)参照]</sup>
- (4)本剤を半分などに切って使用しないこと。

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

#### 15.1.1 ホルモン補充療法(HRT)と子宮内膜癌の危険性

卵胞ホルモン剤を長期間(約1年以上)使用した閉経期以降の女性では、子宮内膜癌になる危険性が対照群の女性と比較して高く、この危険性は、使用期間に相関して上昇し(1~5年間で2.8倍、10年以上で9.5倍)、黄体ホルモン剤の併用により抑えられる(対照群の女性と比較して0.8倍)との疫学調査の結果が報告されている<sup>[4]</sup>。

#### 15.1.2 HRTと乳癌の危険性

- (1)米国における閉経後女性を対象とした無作為化臨床試験(Women's Health Initiative(WHI)試験)の結果、結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群では、乳癌になる危険性がプラセボ投与群と比較して有意に高くなる(ハザード比:1.24)との報告がある<sup>[5]</sup>。並行して行われた子宮摘出者に対する試験の結果、結合型エストロゲン単独投与群では、乳癌になる危険性がプラセボ投与群と比較して有意差はない(ハザード比:0.80)との報告がある<sup>[6,7]</sup>。<sup>[8,1参照]</sup>

(2) 英国における疫学調査[Million Women Study (MWS)]の結果、卵胞ホルモン剤と黄体ホルモン剤を併用している女性では、乳癌になる危険性が対照群と比較して有意に高くなり(2.00倍)、この危険性は、併用期間が長期になるに従って高くなる(1年未満:1.45倍、1~4年:1.74倍、5~9年:2.17倍、10年以上:2.31倍)との報告がある<sup>8)</sup>。[8.1参照]

### 15.1.3 HRTと冠動脈性心疾患の危険性

米国におけるWHI試験の結果、結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群では、冠動脈性心疾患の危険性がプラセボ投与群と比較して高い傾向にあり、特に服用開始1年後では有意に高くなる(ハザード比:1.81)との報告がある<sup>9)</sup>。並行して行われた子宮摘出者に対する試験の結果、結合型エストロゲン単独投与群では、冠動脈性心疾患の危険性がプラセボ投与群と比較して有意差はない(ハザード比:0.91)との報告がある<sup>6)</sup>。[2.5参照]

### 15.1.4 HRTと脳卒中の危険性

米国におけるWHI試験の結果、結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群では、脳卒中(主として脳梗塞)の危険性がプラセボ投与群と比較して有意に高くなる(ハザード比:1.31)との報告がある<sup>10)</sup>。並行して行われた子宮摘出者に対する試験の結果、結合型エストロゲン単独投与群では、脳卒中(主として脳梗塞)の危険性がプラセボ投与群と比較して有意に高くなる(ハザード比:1.37)との報告がある<sup>6,11)</sup>。[2.5参照]

### 15.1.5 HRTと認知症の危険性

米国における65歳以上の閉経後女性を対象とした無作為化臨床試験[WHI Memory Study (WHIMS)]の結果、結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群では、アルツハイマーを含む認知症の危険性がプラセボ投与群と比較して有意に高くなる(ハザード比:2.05)との報告がある<sup>12)</sup>。並行して行われた子宮摘出者に対する試験の結果、結合型エストロゲン単独投与群では、アルツハイマーを含む認知症の危険性がプラセボ投与群と比較して有意ではないが、高い傾向がみられた(ハザード比:1.49)との報告がある<sup>13)</sup>。

### 15.1.6 HRTと卵巣癌の危険性

- (1) 卵胞ホルモン剤を長期間使用した閉経期以降の女性では、卵巣癌になる危険性が対照群の女性と比較して高くなるとの疫学調査の結果が報告されている<sup>14~16)</sup>。
- (2) 米国におけるWHI試験の結果、結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群において、卵巣癌になる危険性がプラセボ投与群と比較して有意ではないが、高い傾向がみられた(ハザード比:1.58)との報告がある<sup>17)</sup>。

### 15.1.7 HRTと胆囊疾患の危険性

米国におけるWHI試験の結果、結合型エストロゲン・黄体ホルモン配合剤投与群において、胆囊疾患になる危険性がプラセボ投与群と比較して有意に高くなる(ハザード比:1.59)との報告がある<sup>18)</sup>。並行して行われた子宮摘出者に対する試験の結果、結合型エストロゲン単独投与群では、胆囊疾患になる危険性がプラセボ投与群と比較して有意に高くなる(ハザード比:1.67)との報告がある<sup>18)</sup>。

### 15.1.8 黄体・卵胞ホルモン配合剤の長期服用により肝腫瘍が発生したとの報告がある。また、腫瘍の破裂により腹腔内出血を起こす可能性がある。

## 15.2 非臨床試験に基づく情報

実験動物にエストロゲンを皮下投与(埋め込み投与を含む)したとき、マウスにおけるリンパ系腫瘍、ラットの下垂体腺腫及びハムスターにおいては腎腫瘍の発生が報告されている。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与

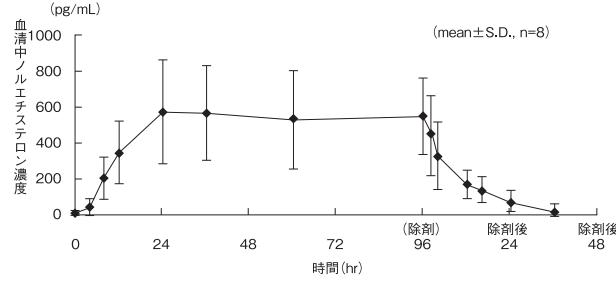
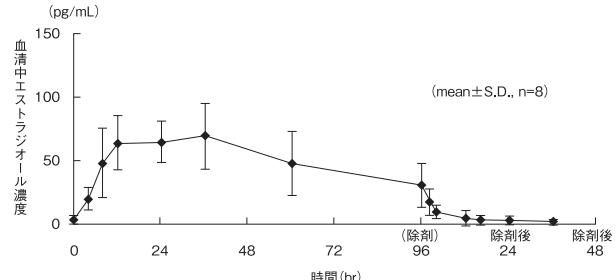
閉経後又は両側卵巣摘出後の健康成人女性8名に単回投与(96時間貼付)した際の血清中エストラジオール(E<sub>2</sub>)濃度は、貼付後4~8時間には上昇し、貼付後23.5時間でC<sub>max</sub>に到達し、貼付後96時間(貼付終了時)までほぼ一定に維持された。除剤後24時間までに速やかに減少し、貼付前値に戻った<sup>19)</sup>。

血清中ノルエチステロン(NET)濃度は貼付後4~8時間には上昇し、貼付後58.5時間でC<sub>max</sub>に到達し、貼付後96時間までほぼ一定濃度が維持され、除剤後、徐々に減少した<sup>19)</sup>。

血清中薬物動態パラメータ

	エストラジオール	ノルエチステロン
C <sub>max</sub> (pg/mL)	77.5±21.2	651.5±254.0
AUC <sub>0~132hr</sub> (pg·hr/mL)	4973.8±1970.6	52265±23133
T <sub>max</sub> (hr)	23.5±11.8	58.5±26.8

(mean±S.D., n=8)



#### 16.1.2 反復投与

##### 〈閉経後又は両側卵巣摘出後の健康成人女性〉

12名に反復投与(14日間貼付)した際の血清中E<sub>2</sub>濃度は、1回目貼付後4~8時間で速やかに上昇し、貼付後22.7時間でC<sub>max</sub>に到達した。1回目貼付後24時間以降は最終除剤時まで168時間後を除き、すべての測定時点で貼付直前よりも有意な上昇を示した。なお、最終除剤後24時間までに速やかに低下した<sup>20)</sup>。

血清中NET濃度は1回目貼付後4時間までに速やかに上昇し、貼付後35.0時間でC<sub>max</sub>に到達した。1回目貼付後48時間以降はすべての測定時点で貼付直前よりも有意な上昇を示し、除剤後の血清中濃度は徐々に低下した<sup>20)</sup>。

血清中薬物動態パラメータ

	エストラジオール	ノルエチステロン
1回目	C <sub>max</sub> (pg/mL)	127.2±133.5
	AUC <sub>0~72hr</sub> (pg·hr/mL)	4925.5±3637.5
	T <sub>max</sub> (hr)	22.7±14.1
4回目	C <sub>max</sub> (pg/mL)	94.0±86.1
	AUC <sub>240~336hr</sub> (pg·hr/mL)	4547.3±5432.6
	T <sub>max</sub> (hr)	254.3±6.0

(mean±S.D., n=12)

##### 〈更年期障害又は卵巣欠落症状を有する患者〉

国内第Ⅱ相臨床試験(二重盲検比較試験)において、本剤を3~4日ごとに下腹部に貼付(16週間)した場合、平均血清中E<sub>2</sub>濃度は、投与前11.55pg/mL、投与8週後71.73pg/mL、投与16週後(又は中止時)41.91pg/mLであった。また、平

均血清中NET濃度は、投与8週後463.49pg/mL、投与16週後(又は中止時)400.15pg/mLであった<sup>21)</sup>。

### 16.3 分布

#### 16.3.1 組織移行

##### (1) エストラジオール

卵巣摘出ラットに[<sup>14</sup>C]E<sub>2</sub>+酢酸ノルエチステロン(NETA)を単回皮下投与した結果、放射能濃度は、肝臓、小腸、大腸、脾臓、副腎、子宮等で高くなつた。投与後96時間では肝臓以外の組織は検出限界未満となつた<sup>22)</sup>(*in vivo*)。

##### (2) 酢酸ノルエチステロン

卵巣摘出ラットにE<sub>2</sub>+[<sup>14</sup>C]NETAを単回皮下投与した結果、放射能濃度は、肝臓、小腸、大腸、副腎、脾臓、白色脂肪等で高くなつた。投与後96時間では腎臓及び肝臓以外の組織は検出限界未満となつた<sup>22)</sup>(*in vivo*)。

#### 16.3.2 蛋白結合率

##### (1) エストラジオール

血漿中蛋白結合率は、98.4~98.6%であり、血清アルブミン(HSA)及び性ホルモン結合グロブリン(SHBG)との結合率は、それぞれ97.5~97.9%及び21.4~23.1%であった<sup>22)</sup>(*in vitro*)。

##### (2) ノルエチステロン

血漿中蛋白結合率は、94.4~95.2%であり、HSA及びSHBGとの結合率は、それぞれ90.4~90.8%及び7.2~10.8%であった<sup>22)</sup>(*in vitro*)。

### 16.4 代謝

#### 16.4.1 エストラジオール

主に肝臓で17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenaseによりエストロン(E<sub>1</sub>)へ可逆的に変換され、その後E<sub>1</sub>は16 $\alpha$ -ヒドロキシE<sub>1</sub>を経由し、エストリオール(E<sub>3</sub>)からE<sub>3</sub>-16-グルクロン酸抱合体(E<sub>3</sub>-16-G)となる経路[一部はE<sub>3</sub>-3-硫酸-16-グルクロン酸抱合体(E<sub>3</sub>-3-S-16-G)に代謝される]と、2-ヒドロキシE<sub>1</sub>を介して2-メトキシE<sub>1</sub>に至る経路及びE<sub>1</sub>からE<sub>1</sub>-3-硫酸抱合体(E<sub>1</sub>-3-S)に至る3経路に主として分かれる。E<sub>1</sub>への変換を受けなかつたE<sub>2</sub>は腎臓においてE<sub>2</sub>-17グルクロン酸抱合体(E<sub>2</sub>-17-G)へと代謝され、一部は尿中へ排泄され、残りは再び血中に戻り、肝臓においてE<sub>2</sub>-3-硫酸-17グルクロン酸抱合体(E<sub>2</sub>-3-S-17-G)へ代謝される。E<sub>3</sub>-3-S-16-G及びE<sub>2</sub>-3-S-17-Gは胆汁中へ排泄された後、腸管で加水分解、再抱合を受けE<sub>1</sub>-3-GあるいはE<sub>2</sub>-3-Gとなり一部は腸肝循環を受けると考えられている<sup>23)</sup>。

#### 16.4.2 酢酸ノルエチステロン

体内でNETに加水分解され、主に肝臓で $\Delta$ 4-5-reductase及び3 $\alpha$ -hydroxysteroid dehydrogenaseにより還元され3 $\alpha$ ,5 $\beta$ -テラヒドロNETやこの立体異性体に代謝された後、硫酸及びグルクロン酸抱合を受ける。NETの一部はエチニルE<sub>2</sub>にも代謝されると考えられている<sup>24-26)</sup>。

### 16.5 排泄

#### 16.5.1 エストラジオール

卵巣摘出ラットに[<sup>14</sup>C]E<sub>2</sub>+NETAを単回皮下投与後96時間までに排泄はほぼ終了し、投与後168時間までの尿及び糞中の排泄率はそれぞれ23.1%及び72.4%であった<sup>22)</sup>。

#### 16.5.2 酢酸ノルエチステロン

卵巣摘出ラットにE<sub>2</sub>+[<sup>14</sup>C]NETAを単回皮下投与後72時間までに排泄はほぼ終了し、投与後168時間までの尿及び糞中の排泄率はそれぞれ16.1%及び80.0%であった<sup>22)</sup>。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 国内第Ⅱ相臨床試験

更年期障害又は卵巣欠落症状を有する患者を対象に、国内で実施した第Ⅱ相臨床試験(プラセボ対照二重盲検比較試験)において、投与16週後(又は中止時)の血管運動神経系症状(Hot flush及び発汗)は、プラセボに比較して有意に改善した。副作用発現頻度は、全身症状が35.7%(30/84例)、投与部位症状が33.3%(28/84例)で

あった。主な副作用は、適用部位うず痒感23.8%(20/84例)、適用部位紅斑14.3%(12/84例)、下腹部痛8.3%(7/84例)、乳房圧痛7.1%(6/84例)であった<sup>21)</sup>。

#### 17.1.2 国内第Ⅲ相臨床試験

更年期障害又は卵巣欠落症状を有する患者を対象に、国内で実施した第Ⅲ相臨床試験(実薬対照非盲検比較試験)において、投与52週後(又は中止時)の血管運動神経系症状(Hot flush及び発汗)に対し有効性が認められた<sup>27)</sup>。

Hot flushの1日平均回数の推移

試験 (投与期間)	投与群	Hot flushの1日平均回数			
		例数	投与前	例数	投与後
第Ⅱ相臨床試験 (16週間)	本剤	54	3.94±2.75	54	0.50±1.14
	プラセボ	58	4.23±3.37	57	1.54±2.13
第Ⅲ相臨床試験 (52週間)	本剤	344	2.93±2.62	342	0.26±0.70

(mean±S.D.)

Hot flush及び発汗の程度の改善率

試験 (投与期間)	投与群	Hot flushの程度の改善率*	発汗の程度の改善率*
第Ⅱ相臨床試験 (16週間)	本剤	85.2% (46例/54例)	81.4% (35例/43例)
	プラセボ	52.6% (30例/57例)	57.7% (30例/52例)
第Ⅲ相臨床試験 (52週間)	本剤	81.3% (278例/342例)	76.1% (248例/326例)

\*改善率:投与終了後又は中止時の「中等度改善」以上の改善度を示した症例の割合

国内で実施した第Ⅲ相臨床試験(実薬対照非盲検比較試験)において、投与期間(52週間)中の子宮内膜厚の推移は下表のとおりであり、このうち子宮内膜組織診の評価対象331例において、子宮内膜増殖症が発現した症例はみられなかった<sup>27)</sup>。

子宮内膜厚の推移

試験 (投与期間)	投与前		投与後	
	例数	内膜厚(mm)	例数	内膜厚(mm)
第Ⅲ相臨床試験 (52週間)	364	2.53±1.25	363	3.04±1.54

(mean±S.D.)

副作用発現頻度は、全身症状が45.1%(164/364例)、投与部位症状が25.5%(93/364例)であった。主な副作用は、適用部位うず痒感17.3%(63/364例)、下腹部痛12.4%(45/364例)、乳房圧痛10.2%(37/364例)、適用部位紅斑9.3%(34/364例)であった<sup>27)</sup>。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

卵巣機能の急激な低下に伴うエストロゲンの欠乏により、Hot flush、発汗等の血管運動神経系症状が引き起こされる。エストロゲンの補充によりこれらの症状は軽減するが、エストロゲンの子宮内膜に対する増殖刺激を抑制するために、黄体ホルモン剤の併用投与が行われている。

本剤は、エストラジオールと黄体ホルモンである酢酸ノルエチステロンを経皮的に直接全身循環へ供給し、エストラジオール及びノルエチステロンの血中濃度を持続的に維持させることによって、Hot flushや発汗の症状を軽減させるとともに、エストロゲンによる子宮内膜の増殖性変化を抑制させる。

### 18.2 子宮内膜に対する作用

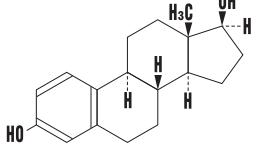
卵巣摘出サルにエストラジオール50 $\mu$ g/日相当を4週間経皮投与すると、子宮内膜は卵胞期(増殖期)に類似した組織像に変化したが、エストラジオール50 $\mu$ g/日相当及び酢酸ノルエチステロン140 $\mu$ g/日相当を4週間経皮あるいは皮下投与すると、子宮内膜は黄体ホルモン作用に基づく黄体期又は妊娠期に類似した組織像に変化した<sup>28)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

### 19.1 エストラジオール

一般的名称:エストラジオール(Estradiol)  
化学名:Estra-1,3,5(10)-triene-3,17 $\beta$ -diol  
分子式:C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>  
分子量:272.38

構造式:



性状:白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。1,4-ジオキサン又はN,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、アセトンにやや溶けやすく、エタノール(95)にやや溶けにくく、ジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。硫酸に溶ける。吸湿性である。

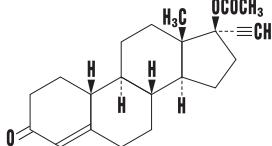
融点:175～180°C

旋光度: [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: +75～+82° (乾燥後、0.1g、1,4-ジオキサン、10mL、100mm)

### 19.2 �酢酸ノルエチステロン

一般的名称:酢酸ノルエチステロン(Norethisterone Acetate)  
化学名:3-Oxo-19-nor-17 $\alpha$ -pregn-4-en-20-yn-17-yl acetate  
分子式:C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>  
分子量:340.46

構造式:



性状:白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。メタノール、アセトン、クロロホルム、1,4-ジオキサン又はテトラヒドロフランに溶けやすく、エタノール(95)又はジエチルエーテルにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

融点:158～164°C

旋光度: [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -32～-38° (乾燥後、0.2g、1,4-ジオキサン、10mL、100mm)

## 22. 包装

24枚[1枚/1袋×24袋]

48枚[1枚/1袋×48袋]

96枚[1枚/1袋×96袋]

## 23. 主要文献

- 1) 安田佳子 ほか: 医学のあゆみ 1976; 98(8): 537-8.
- 2) 安田佳子 ほか: 医学のあゆみ 1976; 99(8): 611-2.
- 3) 守隆夫: 医学のあゆみ 1975; 95(11): 599-602.
- 4) Grady D, et al.: Obstet Gynecol 1995; 85(2): 304-13.
- 5) Chlebowski RT, et al.: JAMA 2003; 289(24): 3243-53.
- 6) Anderson GL, et al.: JAMA 2004; 291(14): 1701-12.
- 7) Stefanick ML, et al.: JAMA 2006; 295(14): 1647-57.
- 8) Beral V, et al.: Lancet 2003; 362: 419-27.
- 9) Manson JE, et al.: N Engl J Med 2003; 349(6): 523-34.
- 10) Wassertheil-Smoller S, et al.: JAMA 2003; 289(20): 2673-84.
- 11) Hendrix SL, et al.: Circulation 2006; 113(20): 2425-34.
- 12) Shumaker SA, et al.: JAMA 2003; 289(20): 2651-62.
- 13) Shumaker SA, et al.: JAMA 2004; 291(24): 2947-58.
- 14) Rodriguez C, et al.: JAMA 2001; 285(11): 1460-5.
- 15) Lacey JV Jr, et al.: JAMA 2002; 288(3): 334-41.
- 16) Beral V, et al.: Lancet 2007; 369(9574): 1703-10.
- 17) Anderson GL, et al.: JAMA 2003; 290(13): 1739-48.
- 18) Cirillo DJ, et al.: JAMA 2005; 293(3): 330-9.
- 19) 久光製薬社内資料. 第I相臨床試験(単回投与試験)(2008年10月16日承認、CTD2.7.2.2).
- 20) 久光製薬社内資料. 第I相臨床試験(反復投与試験)(2008年10月16日承認、CTD2.7.2.2).
- 21) 久光製薬社内資料. 第II相臨床試験(プラセボ対照二重盲検比較試験)(2008年10月16日承認、CTD2.7.2.1、2.7.4.2).
- 22) 久光製薬社内資料. 薬物動態試験(血漿蛋白結合率、組織への移行性、排泄試験)(2008年10月16日承認、CTD2.6.4.4、2.6.4.6、2.7.2.2).
- 23) 本庄英雄: 日本臨床 1979; 37(6): 1186-92.
- 24) Singh H, et al.: Am J Obstet Gynecol 1979; 135(3): 409-14.
- 25) Stanczyk FZ, et al.: Contraception 1990; 42(1): 67-96.
- 26) Braselton WE, et al.: J Steroid Biochem 1977; 8(1): 9-18.
- 27) 真田光博 ほか: 日本更年期医学会雑誌 2008; 16(2): 220-31.
- 28) 久光製薬社内資料. 薬効薬理試験(子宮内膜に対する作用)(2008年10月16日承認、CTD2.6.2.2).

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

久光製薬株式会社 お客様相談室

〒135-6008 東京都江東区豊洲三丁目3番3号

TEL 0120-381332

FAX.(03)5293-1723

受付時間／9:00-17:50(土日・祝日・会社休日を除く)

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元

久光製薬株式会社

〒841-0017 鳥栖市田代大官町408番地

**<日本産科婦人科学会 見解>**  
**スイッチOTC医薬品の候補成分に関する見解**

**1. 候補成分に関する事項**

候補成分の情報	成分名 (一般名)	エストラジオール・酢酸ノルエチステロン
	効能・効果	更年期症状の改善
	OTCとしてのニーズ	更年期障害のセルフメディケーションにおいて安全な薬剤であるため
	OTC化された際の使われ方	—

**2. スイッチOTC化の妥当性に関する事項**

スイッチOTC化の妥当性	1. OTCとするとの賛否について 結論：反対
	<p>[上記と判断した根拠]</p> <p>【薬剤特性の観点から】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>メノエイドコンビパッチを用いたエストロゲン・プロゲスチンの持続併用投与法では、副作用として不正性器出血を生じやすい。ただし、不正性器出血は子宮悪性腫瘍など他の原因で認めるものもあり、婦人科的診察による鑑別が必要不可欠となる。それらの判断を含め、担当医が不在の状況で本剤を管理することは困難と思われる。</li> <li>使用開始前ならびに使用中において定期的な婦人科検診や乳がん検診が必要となるが、担当医が不在の状況で需要者が自発的にこれらを受ける可能性は低く、本剤を漫然と使用するケースが増えることが予想される。また、禁忌・慎重投与に該当するにもかかわらず、使用を開始するケースが生じることが危惧される。</li> <li>本剤の使用にあたっては、リスクとベネフィットのバランスなど多くの要素を考慮する必要があり、需要者自身が的確に判断することは困難と考えられる。</li> <li>上記事項は国際的なコンセンサスでもあり、本剤への安易なアクセス向上は需要者の不利益へつながりかねない。</li> </ul> <p>【対象疾患の観点から】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>更年期障害を自己診断するためのツールは存在せず、その診断には医師による診察を必要とする。</li> </ul>

	<p><b>【適正使用の観点から】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>本剤を過量投与した場合には、乳がんリスクに加えて血栓症や子宮体がんのリスクが高まることが予想される。また、高齢や閉経後10年以上経過してからのホルモン補充療法では心血管リスクが高まることも知られており、開始時期の見極めにも医師の判断が必要である。</li> <li>使用期間については、患者の症状や閉経後期間などから個別に判断すべきであり、一般化して設定することは困難である。</li> </ul> <p><b>【スイッチ化した際の社会への影響の観点から】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>更年期障害の病態は複雑で、診断は容易ではなく治療法も多岐にわたる。ホルモン補充療法のみで全ての症状が解決するとは限らず、不適切な治療法を選択した場合、症状軽快までにかえつて長い時間を要してしまうことも考えられる。</li> </ul> <p>2. その他</p>
備考	

**<日本産婦人科医会 見解>**  
**スイッチOTC医薬品の候補成分に関する見解**

**1. 候補成分に関する事項**

候補成分の情報	成分名 (一般名)	エストラジオール・酢酸ノルエチステロン
	効能・効果	更年期症状の改善
	OTCとしてのニーズ	更年期障害のセルフメディケーションにおいて安全な薬剤であるため
	OTC化された際の使われ方	—

**2. スイッチOTC化の妥当性に関する事項**

スイッチOTC化の妥当性	1. OTCとすることの賛否について 結論：反対
	<p>[上記と判断した根拠]  <b>【薬剤特性の観点から】</b></p> <p>メノエイドコンビパッチがエストロゲンとしてエストラジオール、黄体ホルモンとして酢酸ノルエチステロンとの合剤の貼付剤であるという特性の観点から、以下の理由で OTC とすることは不適切である。</p> <p>1) 本剤はホルモン補充療法 (HRT) の持続的併用投与法に用いる薬剤である。この投与方法における最頻の有害事象は不正子宮出血であり、種々ある薬剤の組み合わせの中で本剤が最も不正子宮出血発現頻度が高い (JH Pickar, et al. Climacteric. 2020;23(6):550-558)。不正子宮出血発現時には、速やかな子宮内膜癌との鑑別が必須である。また患者の自己判断による使用の中止は薬剤の消退による出血の増加を来す可能性があるため、使用継続可否について即日の対応が必要であり、診断・治療が遅れた場合の安全性が担保されない。</p> <p>2) 酢酸ノルエチステロンは HRT に使用する黄体ホルモン製剤のなかでは乳癌リスクが高い薬剤に分類される。処方にあたってはこの事を患者に伝え、本剤使用の対象患者を判別し、薬剤選択の適否について説明と同意の下で処方を行っている。さらに、過去に指摘された乳房所見・乳癌検診の結果により、必要と判断した場合乳腺専門医へ紹介し連携の上慎重に処方を行う必要がある。</p>

### 【対象疾患の観点から】

更年期障害の症状は定型的でなく、ホルモン検査等の他覚的所見での診断は難しく、産婦人科医師のなかでも専門性を必要とする疾患である。

本邦でも一般健康診断に更年期障害を含む女性特有の健康課題の早期発見に資する項目を加える予定であったが、問診や血液検査では診断できないことから、中間とりまとめでは検査の実施は見送り、更年期障害で職場において困っていることがあるか、ないかだけを問う形式が検討されている。

更年期医療の先進国である英国でも、プライマリケア医のトレーニングでは担い手になりえないとして、専門的医療サービスの域に止まっている。

すなわち、医師であっても専門性が問われる疾患であり、自己判断および薬剤師等が質問紙等により適応を判断することは、不適切である。

### 【適正使用の観点から】

以下の理由により、適切な対象に適切な期間安全に投与するためには、専門医の判断が必要であり、OTC とすることは不適切である。

- 1) HRT に用いる薬剤の用量には、通常量と低用量とがある。この用量設定は、患者の年齢、子宮筋腫や子宮内膜症などの併存疾患の有無と程度、既往歴、家族歴など、経験のある医師による問診および診察所見の総合判断で決定することが必須であり、薬剤師等による判断または症状による患者の自己判断では適応の判断が不可能であり、アンダートリアージによる有害事象、オーバートリアージによる治療機会の逸失が懸念される。
- 2) 子宮を有する女性のみが対象となり、子宮を有しない女性や類似の症状を来す更年期障害ではない患者が使用することによりオーバーユースが起こる恐れがある。
- 3) HRT には周期的併用投与法と持続的併用投与法とがあり本剤は後者投与法の薬剤である。この二つの投与法の選択は患者が閉経移行期・周閉経期・閉経後のいずれのライフステージに属するか、また子宮筋腫や子宮内膜症などの併存疾患の有無と程度などの総合判断で決定することが必須であり、不適切な対象および時期での使用により併存疾患や子宮出血の悪化を来す。

### 【スイッチ化した際の社会への影響の観点から】

1. 各国のガイドラインでは更年期障害の複雑性と HRT 施行中の管理に迅速な対応の必要性が課題とされ、専門的知識と技術を有する医師の育成が必要とされている。米国・英国・EU・豪州・NZにおいても HRT は処方箋薬であり、本邦が OTC 化すれば世界で前例

	<p>のない政策となる。具体的な社会への影響として、</p> <p>1) 更年期障害の原因である卵巣機能低下が起こる年齢には大きな幅があり、一方でその症状も多様で画一的でないことから、類似症状を来すうつ病や月経前症候群の女性が、年齢や症状による自己判断で適応のない誤った治療を開始した場合、自殺や過剰なホルモンによる薬害が予測される。</p> <p>2) 最頻の有害事象である不正子宮出血により、医療機関が緊急対応を求められ、婦人科のみならず救急医療へも重い負担を強いることが予想される。</p> <p>2. 厚労省評価検討会議が示す「スイッチ OTC 化する上で満たすべき基本的要件」において、要件に合致していないポイントと懸念される社会的影響と責任について。</p> <p>1) 要件 2. 「初発時は、使用者のみでは自己判断が難しい症状であるものの、一定期間内の診断情報、服薬指導等といった医師、薬剤師による一定の関与により、使用者が適正に購入し使用できる医薬品であること」</p> <p>⇒ 懸念事項：①適応となる「更年期」「閉経」の判断は、非専門医や健康診断での血液検査や市販が検討されている毛髪等によるホルモン値の測定では鑑別できない。②閉経または禁忌である子宮体癌の診断において、不正出血と月経の鑑別は専門医でなければ困難（緊急避妊薬スイッチ OTC 化に向けた薬剤師研修において、薬剤師が月経と不正出血の鑑別を行うことは極めて難しく、ほとんどが専門医への紹介に至るスキームとなることが判明）。</p> <p>2) 要件 3. 「原疾患以外の症状をマスクするリスク等を含め、医療機関への受診が遅れることによって生じるリスクについて、講じる対策により許容可能なリスクにできること」</p> <p>⇒ 懸念事項：更年期障害の最大の鑑別疾患はうつ病であり、受診の遅れにより自殺に至るリスクがある。</p> <p>3) 要件 4. 「スイッチ OTC 化した際に懸念される公衆衛生上のリスク（医薬品の濫用等）について、講じる対策により許容可能なリスクにできる」</p> <p>⇒ 懸念事項：更年期障害は長い場合 10 年以上使用が必要。その間乳がんリスクは上昇することから、専門医が用量調節を行う必要がある。</p> <p>2. その他</p>
備考	

**<日本OTC医薬品協会 見解>**  
**スイッチOTC医薬品の候補成分に関する見解**

**1. 候補成分に関する事項**

候補成分の情報	成分名 (一般名)	エストラジオール・酢酸ノルエチステロン
	効能・効果	更年期症状の改善
	OTCとしてのニーズ	更年期障害のセルフメディケーションにおいて安全な薬剤であるため
	OTC化された際の使われ方	—

**2. スイッチOTC化の妥当性に関する事項**

スイッチOTC化の妥当性	1. OTCとすることの賛否について 結論：賛成
	<p>本剤のスイッチ化に関しては、下記に示した解決すべき課題がある。一方、更年期症状による女性のQOLの低下や社会的・経済的損失などを考慮すると、OTC化が望まれる重要な薬剤とも考えられる。</p> <p>〔上記と判断した根拠〕</p> <p>【薬剤特性の観点から】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 更年期症状に対するホルモン補充療法（HRT）は有効性に優れた治療法で歴史がある。</li> <li>● 本剤は、1回1枚、週2回（3～4日毎）の下腹部に貼付する使用方法で更年期症状を改善する。</li> <li>● エストラジオールを有効成分とし、その効能・効果に「更年期障害諸症状」を持つ一般用医薬品の軟膏剤が長らく使用されている。</li> <li>● 安全性 <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 再審査報告書によると、再審査期間中（2008年10月～2014年10月）に報告された重篤な副作用は7例7件（使用成績調査3例3件、自発報告4例4件）であり、そのうち、既知・重篤な副作用は3例3件で内訳は機能不全性子宮出血、色素沈着障害及び乳癌各1件、未知・重篤な副作用は肝炎、貧血、うつ病及び子宮癌各1件であった。再審査期間中に集積された未知の副作用はいずれも2件以下であり、原疾患、合併症、併用薬等の本剤以外の要因も考えられることから、現時点での注意改訂等の措置を講じる必要性は</li> </ul> </li> </ul>

	<p>ないとされた。</p> <p>➤ PMDA 医薬品副作用データベース「副作用が疑われる症例報告に関する情報」(2020 年～直近) によると、自発報告として乳癌（7 件）等が報告されている。また、乳癌については、投与後約 9 か月～2 年程度で報告されている。</p> <p>再審査報告書、PMDA 医薬品副作用データベースの報告から、本剤を OTC 化する場合において、長期投与する場合には、安全性を考慮し、定期的な医療機関での婦人科検診を受けるよう注意喚起する必要がある。</p> <p><b>【対象疾患の観点から】</b></p> <p>更年期に伴う諸症状に対する、OTC 医薬品としては、女性保健薬、漢方製剤、ビタミン E 主薬製剤などが使用されており、OTC でも対処可能であることが生活者に浸透している。</p> <p>更年期に伴う症状は、女性のライフステージの中の一時期（閉経前後の合計約 10 年間）で起こる一過性の愁訴で、それ自体が生命に係わる重篤な症状であることは少ないが、症状が長引いたり、うつ症状や不安感が強くなると、生活の質が著しく低下する場合がある。</p> <p>このため、新たな女性ホルモン製剤がスイッチ化されることでセルフメディケーションの選択肢拡大に寄与するものと考えられる。</p> <p><b>【適正使用の観点から】</b></p> <p>本剤は HRT に使用する薬剤であり、対象者の選定、使用前及び使用中の定期検診、リスク等を総合的に判断し、薬剤師のサポートを受けながら使用する必要がある。</p> <p><b>【スイッチ化した際の社会への影響の観点から】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 女性特有の健康課題による労働損失等の経済損失は、社会全体で年間約 3.4 兆円と推計され、そのうち、更年期症状は 1.9 兆円と高い<sup>1)</sup>。</li> </ul> <p>また、更年期症状を自覚し始めてから医療機関を受診するまでの期間では、すぐに受診した～3 か月程度してからが 40 歳代で 9.1%、50 歳代で 11.6%、受診していないが 40 歳代で 81.7%、50 歳代で 78.9% と高い<sup>2)</sup>。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 本剤のスイッチ化により、受診しないで我慢していたような生活者に対して、新たな治療法を提案することで、更年期症状による経済損失や受診率に低さを改善する一助となり得る可能性がある。</li> </ul> <p>1) 経済産業省における女性の健康支援について 2024 年 3 月経済産業省 2) 「更年期症状・障害に関する意識調査」基本集計結果（2022 年 7 月 26 日）厚生労働省</p>
--	---

	<p>2. OTCとする際の課題点について</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 使用前、使用中の定期的な検診 本剤は中等度～重度の更年期症状がある方が使用するもので、すでに閉経しているか、子宮はあるか、症状は更年期障害であるか、甲状腺機能亢進症やうつ病、自己免疫疾患など別の疾患ではないかなど、本剤の使用前、使用開始後の定期的な婦人科検診が必要とされている。</li> <li>● 本剤の保管 本剤の貯蔵方法は2～8°C（5±3°Cにおいてのみ3年間の安定性が確認されている）であるため、販売店及び使用者は適切な温度で保管する必要がある。</li> <li>● スイッチ化された場合の効能・効果 要望された効能・効果は「更年期症状の改善」であり、症状を限定していないが、医療用の効能・効果を踏まえ、血管運動神経系症状（Hot flush及び発汗）に限定する必要がある。</li> </ul> <p>3. その他</p>
備考	第33回医療用から要指導・一般用への転用に関する評価検討会議において、「エストラジオール」については、「更年期障害諸症状」の効能・効果を持つ一般用医薬品として、既に承認前例及び使用実態があることから、改めて議論する必要性は高くないと判断され、候補成分から除外された。

## 候補成分（エストラジオール・酢酸ノルエチステロン）のスイッチ OTC 化に関する御意見募集にて寄せられた課題等

令和7年9月12日（金）から令和7年10月11日（土）まで御意見を募集したところ、エストラジオール・酢酸ノルエチステロンのスイッチ OTC 化に係る課題及びその解決策等に関して 21 件の御意見が提出された。お寄せいただいた主な御意見は以下のとおり。なお、取りまとめの都合上、いただいた御意見は適宜要約した。

No.	提出者等	御意見
1	個人	産婦人科医です。メノエイドコンビパッチは更年期障害に使用する薬剤です。更年期障害の症状は多彩で、かつ他の疾患でも同様の症状があることもあります。まず、更年期障害かどうかを判断するのが難しいです。HRT ガイドラインでは、長期使用で乳がんリスクが上がるとして通常 5 年程度の利用とされていますが、OTC 化された場合には自己判断でもっと続けるかもしれません。産婦人科医の診療下での処方管理の方が安全だと思います。
2	個人	薬剤師として処方薬として対応し、服薬指導を経験した専門家としての知見から述べる。 性ホルモンに関連する成分として、血栓症への注意点や不正出血の諸注意は従来通り薬剤師が経験している通りであるが、その対応で難渋した事例・報告はない。 対応した薬剤師が男性であっても女性であってもその対応に差はなく、処方薬であっても OTC 医薬品であっても問題はない。
3	個人	更年期障害であり他の疾患を除外された場合に OTC として使用できるよう OTC 化しておくことが望ましいと思う。 OTC 化に賛成。
4	個人	意見 OTC に反対します。 意見の理由、根拠 産婦人科医として更年期女性の診療にあたっております。 更年期症状に対しての HRT 治療は知られてきていると感じますが、管理の重要性については知られていないと感じています。禁忌や副作用、安全に使用するための検診などには無頓着で、OTC で危ない目に合わないのか不安です。対象者の実際はメリットのみを欲しがり、安全管理をないがしろにしがちな患者様がおられます。子宮がん検診の受診率を見ていただければお分かりと思います。効果を強めたいからと言って倍量使用したり、貼付位置を守れない方、子宮がん検診乳がん検診を受けない方がいる現状です。比較的安全な貼付剤とお考えでしょうが、時期尚早と考えます。
5	個人以外	エストラジオール・酢酸ノルエチステロンのスイッチ OTC 化に反対である。 周期的投与ではなく連続投与が必要となる方は基本的に閉経後の女性であるが、55～59 歳群で 31.7%、60 歳以降でも約 2 割がホットフラッシュの症状を経験していることが報告されており、市場規模は大きいと考えられる。

		しかし、更年期症状に似た症状（甲状腺機能亢進症など）と鑑別が必要であり、薬局において不定愁訴となる症状から鑑別するの は困難である。 乳がん等のリスクが高まることも懸念となる。
6	個人	リスクが内服に比べて少ないとはいえるゼロではない以上、婦人科系の異常がみられた場合にすぐに相談できる主治医がない状 態での使用はリスクがメリットを上回ると考えます。また、使用者に婦人科癌が発生した場合に責任の所在が不明瞭になるおそれ があると考えます。メノエイドについてはOTC化ではなくリフィル化をすすめるほうが安全に医療費を節約できるのではないか と考えます。
7	個人以外	セルフケア・セルフメディケーションの推進にあたって、適正使用のためには薬剤師の専門的関与と医療機関との連携が不可欠で あり、安全性を確保する体制の維持が望ましい。
8	個人	ちょうど当該薬品が製造工程の不具合で処方できなくなっています。 貼付剤ではありますが いわゆる腰痛などの場合の湿布薬とは全く異なり、さまざまな副作用を考慮して内服薬同様の注意を要 する薬剤をOTC化する意味が理解できません。 もしこれがOTC可能であれば、現在医療機関で処方されている全ての薬剤がOTC化できるということです。 何も根拠にそのような意見が出るのか、理解不可能です。
9	個人以外	当会は、候補成分「エストラジオール・酢酸ノルエチステロン」のスイッチOTC化について、慎重な検討を求めます。特に、ホ ルモン製剤の特性および使用対象者の限定性を踏まえ、薬剤師の関与を前提とした制度設計が不可欠と考えます。 その根拠は以下のとおりです。 1) 適正使用の確保と副作用リスクへの対応 本成分は女性ホルモン関連薬であり、使用対象者の年齢・既往歴・服薬状況などによっては、血栓症や乳がんリスクなど重篤な副 作用を引き起こす可能性があります。医師の診断を経ずに自己判断で使用されることは、健康被害のリスクを高める恐れがありま す。 2) 薬剤師による服薬指導の重要性 スイッチOTC化された場合であっても、薬剤師による対面での服薬指導と健康相談は不可欠です。特に、月経異常や更年期症状 などの背景に疾患が潜在する可能性があるため、薬剤師が適切に医療機関への受診を促す役割を担うべきです。 3) 情報提供体制の整備 一般用医薬品として販売される場合、添付文書や店頭表示だけでは情報が十分とはいえない。薬剤師が使用者に対して、ホルモ ン製剤の作用、副作用、使用上の注意点を丁寧に説明できる体制の構築が求められます。

		<p>以上を踏まえ、スイッチOTC化を行う場合には、以下を強く求めます。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・「要指導医薬品」として位置づけ、薬剤師の対面指導を必須とすること</li> <li>・使用対象者の年齢制限や既往歴確認のためのチェックリストを導入すること</li> <li>・地域薬局における薬剤師研修を強化し、相談体制を整備すること</li> </ul>
10	個人	<p>HRTには禁忌症例が多数存在します。スイッチOTCということは今後ネットでも購入できるようになるということのようですから、禁忌対象の方が知らずに使用して有害事象が発生した場合は購入者自身単独の自己責任として突っぱねることになるのですね。そういう時代なのかと感じました。</p> <p>具体的な予想有害事象一つ一つのコメントはおそらく多数寄せられると思いますのでわたくしは以上にとどめておきます。</p>
11	個人	<p>産婦人科専門医です。</p> <p>本剤は「更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う血管運動神経系症状」を適応としておりますが、スイッチOTC化によって、多様な症状（つかれやすさ、肩こり、うつ・いらつきなど）を「更年期障害」と自己判断することにより、本来の適応を逸脱して使用される可能性があります。</p> <p>本剤には多数の禁忌があるほか、子宮筋腫・子宮内膜症など注意すべき疾患も多いため、安全性の観点からスイッチOTC化には適さないと思います。血栓塞栓症や悪性腫瘍など致命的な合併症に繋がる可能性もあります。</p> <p>必ず産婦人科医を受診し、本来の適応疾患かどうかを診断し、多様な禁忌や注意事項にも留意して処方されるべきと考えます。</p>
12	個人	<p>産婦人科医として日常的にメノエイドコンビパッチを処方していますが、下記の理由により、メノエイドコンビパッチのOTC化は慎重であるべきと考えます。</p> <p>厚労省の「スイッチOTC医薬品の候補となる成分及びその検討結果について」(<a href="https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000144557.html">https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000144557.html</a>)によると、メノエイドコンビパッチのOTC化についての「要望する効能・効果」は「更年期症状の改善」とされているが、どの様な症状をもって「更年期症状」とするのかが明確にされていない。</p> <p>OTC化の是非を問うのであれば、どの様な症状を「更年期症状」とするのかを明確にすべきである。</p> <p>日本女性医学学会ホームページ(<a href="https://www.jmwh.jp/n-yokuaru.html">https://www.jmwh.jp/n-yokuaru.html</a>)を見ると、「更年期女性にみられる症状」として極めて多岐にわたる症状が記載されているが、これらの症状は更年期に多くみられる症状ではあっても更年期に特有の症状ではなく、様々な疾患によって起こり得る症状であり、エストロゲン補充を行うのであれば、患者が訴える症状が他の疾患によるものではなく真に更年期症状であることを確認が必須である。</p> <p>当院において自ら更年期症状を疑って受診した患者の中から、処方前の検査によって甲状腺機能低下症とバセドウ病がそれぞれ</p>

		<p>毎年数名ずつ発見されている。これらはエストロゲン補充が無効なだけでなく、適切な治療が行われなければ重大な健康障害や生命の危険につながる疾患であり、OTC 化するのであれば販売する薬剤師の責任において、これらの疾患を除外する体制が必須である。</p> <p>また、メノエイドコンビパッチを始めとするホルモン補充療法が健康リスクのないものであれば OTC 化も可能と思われるが、現状の添付文書の禁忌事項に記載されている通り、エストロゲン依存性悪性腫瘍の悪化あるいは顕性化や乳癌の再発等、健康上重大な影響を及ぼす恐れがある薬剤である。</p> <p>そのため、添付文書の「重要な基本的注意」に「使用前に病歴、家族歴等の問診、乳房検診並びに婦人科検診（子宮を有する患者においては子宮内膜細胞診及び超音波検査による子宮内膜厚の測定を含む）を行い、使用開始後は定期的に乳房検診並びに婦人科検診を行うこと。」と記載されており、当院ではエストロゲン補充療法開始前に乳癌検診を実施しているが、治療開始前の乳房腫瘍を自覚しない患者から開院以来 10 例を超える乳癌が発見されている。</p> <p>OTC 化するのであれば、販売する薬剤師の責任において、この「重要な基本的注意」が守られる体制が必須である。</p>
13	個人	<p>メノエイドコンビパッチは更年期障害及び卵巣欠落症状に伴う血管運動神経系症状（Hot flush 及び発汗）の改善に有効です。OTC 化によって薬局で容易に入手できる利便性が期待されます。しかし、ホルモン補充療法薬であるため、副反応（不正出血など）や血栓症、乳がん発症リスク、既に乳がんを罹患している患者への悪影響が懸念されます。適正使用には女性医学に精通した専門医による処方・管理が不可欠であり、誤用や自己判断による使用は患者の健康被害につながる恐れが高いです。不適切な使用により、乳がん発症リスク、現時点で乳がんを罹患している患者へのリスクを鑑みると到底安全性を確保できません。</p> <p>更年期女性の活躍は経済的にも日本において重大であり、安易な OTC 化には反対致します。</p>
14	個人	<p>乳癌は 9 人に 1 人はかかる女性がんの 1 位で、罹患者はどこにいるかは分かりません。</p> <p>乳がん検診は日本では、まだ十分には普及してはなく、未だに未受診の方も多くおられます。</p> <p>乳癌はその 78% はホルモン依存性のがんであり、その治療には抗エストロゲン剤を使用します。</p> <p>メノエイドコンビパッチが手軽に薬局で手に入れることができれば、必ずすでに乳癌になっている方も使用します。</p> <p>それはかえって医療費を増やすことになると思われます。</p> <p>マンモグラフィによる乳がん検診がはじまって 20 数年たちますが、今だにそれを受けたことがない進行した乳癌を毎週みている婦人科医です。</p> <p>薬局でのメノエイドは時期尚早と思います。</p>
15	個人	OTC 販売では過量服用などのリスクがあり、OTC 薬としての販売は現状困難と考える。また、OTC 販売では副作用をモニタリングが十分に行えない可能性が高く、困難と考える。

		週2回の貼付は一般的な用法とは言えず、毎日貼付するなどの間違が起こりやすいと思われる。過剰投与により、重大な副作用のリスクが高くなると考える。また、血栓塞栓症の副作用モニタリングについて、OTC販売の場で十分にモニタリングが行えると考えにくい環境である為、販売困難だと考える。
16	個人	<p>メノエイドコンビパッチ（投与経路：経皮）（剤形：貼付剤）のOTC化に反対です。</p> <p>貼付剤であり肝臓の初回通過効果がなくエストロゲンと黄体ホルモンの合剤であるなど子宮のある患者さんは1剤の処方で良い為に評判も良いです。しかし、日本人に8人に1人が乳がんを発症しているといわれ、処方前の乳がんリスクに対する詳しい説明は不可欠です。婦人科を受診せずに処方した際に不正出血が子宮体がんや内膜がんなどの見落としや、子宮筋腫や子宮内膜症の増大が懸念されます。血栓のリスクもあり、術前1ヶ月前の薬の中止すること。中年女性は胆嚢疾患の罹患率が男性より高く、薬剤の慎重投与対象であること。子宮がない方には黄体ホルモンが不要で、この薬の対象とならないこと。サプリメントの併用で出血する場合があります。女性ホルモンの効用を求めて、下腹部ではなく顔や乳房に貼付することによるデメリットがあり、現在の糖尿病治療薬がダイエット目的で使われていることからも、間違った使用にならないか危惧しています。ホルモン補充療法だけで1冊のガイドラインがあることからその使用にはガイドラインに従った処方が望ましいです。</p> <p>正しい使用には初回の丁寧な説明が重要です。女性医学を学んだ産婦人科医または正確な知識を持った医師による処方が望ましいと考える為、OTC化には反対します。</p>
17	個人	<p>OTC化に反対です。</p> <p>理由：</p> <p>産婦人科医として多くの更年期の女性を診療しています。</p> <p>更年期障害は器質的疾患を除外した上で初めて診断できるものです。</p> <p>内科疾患、精神疾患、整形外科的疾患などが原因で更年期障害様の症状を呈することが少なくありません。実際、更年期障害を主訴に来院した場合、器質的疾患を除外するために血液検査等を行いますが、甲状腺疾患、糖尿病、関節リウマチなどが判明するケースがあります。また、服用にあたっては子宮体癌、乳がんを否定することがHRTガイドラインでも必須となっています。血栓リスクもあるため、事前の脂質代謝等の評価も必須です。</p> <p>そういうことを評価せずに、安易に更年期症状を理由にOTCでメノエイドを服用すると、適切な診断や治療が行われず、女性の健康をかえって脅かす可能性があります。</p>
18	個人	<p>産婦人科開業医です。OTC化には反対です。</p> <p>まず、メノエイドコンビパッチは、閉経前でも後でも、非常に不正出血を生じやすいおそれです。特に、子宮腺筋症や子宮筋腫がある場合には、本人が驚くほどの多量出血になる場合もあります。</p>

		<p>OTC 化されてしまうと、不正出血への理解不足から、不要な救急受診などが増えるのは明白です。</p> <p>また、本人が更年期症候群と思っていた、実は結核だった、悪性腫瘍だった、甲状腺機能亢進症だった、というケースはたくさんあります。</p> <p>OTC 化されたホルモンを用いることにより、適切な診断が遅れるリスクがあります。</p> <p>以上の理由化から、メノエイドコンビパッチは OTC 化すべきではないと考えます。</p>
19	個人	<p>スイッチ OTC 化には反対です。</p> <p>理由 1：OTC 化以前の診療現場でさえ現在当該薬剤が供給停止になっている状況で、市販化する理由がわからない。</p> <p>理由 2：医療現場では処方前に貼付可能症例か事前に婦人科検診や乳がん検査等を行っているが、がん検診率が低い本邦で事前検査もなく貼付する事例が多くなることが憂慮される。</p> <p>理由 3：不正性器出血等のトラブルがあった場合、医療現場では事前の説明を含め対処しているが、患者背景もわからず副作用受診者が多くなった場合、それでなくても産婦人科医療提供が大変な中、現場が非常に混乱することが予想される。</p>
20	個人	<p>産婦人科医師です。</p> <p>本剤のスイッチ OTC 化に反対します。</p> <p>本剤はホルモン補充療法（HRT）に用いるエストロゲン・黄体ホルモンの合剤であり、医師による診断・管理が不可欠な医療用薬剤です。</p> <p>本剤に最も多い有害事象は不正子宮出血であり、出血時には産婦人科医が診察を行い、子宮内膜癌と鑑別を行う必要があります。自己判断や薬剤師の助言のみで安全かつ適正に使用することは困難であり、他の先進国においても、本剤 OTC 化の前例はありません。</p> <p>日本でのスイッチ OTC 化は早計であり、不適切と考えます。</p>
21	個人	<p>東京都内で産婦人科を行っている現役の医師です。</p> <p>ホルモン製剤は、不正出血などの副作用があります。</p> <p>実際、出血止まらないなどで製剤を変えることがあります。</p> <p>また内膜肥厚がある場合は、子宮内膜増殖症や子宮体癌の検査を実施したうえで 投与を行います。</p> <p>そういった検査なしで、また、諸外国どこも一般用医薬品として承認されていない中で、日本だけ先駆けてチャレンジするのはリスクが大きく、患者の利益に必ずしもならず、反対いたします。</p>

ホルモン製剤を用いた更年期障害治療（ホルモン補充療法：HRT）管理・処方に、産婦人科医の診療が必要であるか。英国における調査より説明いたします。

公益社団法人日本産婦人科医会 女性保健委員会 副委員長  
岡野浩哉

海外では更年期障害治療の最初の受診先は General Practitioner(GP) または家庭医 (family physician) となります。産婦人科専門医ではない GP による治療が医療として適切であるか、患者の訴えを十全に治療できているかについての研究が成されています。GP 制度は日本にはありませんが、一般的な医療提供能力を有している GP における更年期障害に対するホルモン治療の実態は、薬剤師にその責務を負わせた際の参考となります。

結論は一般的な医師としての資格と知識を有している GP においても、更年期障害、ホルモン治療に関する専門的な教育と技術習得をしなければ、処方ができないというものでした。また、更年期障害の治療ができないため、GP が地域の中核病院産婦人科へ紹介した件数は月 650 件に及び、受診まで平均 4 か月待たされたという結果でした。家庭医でも困難な治療・管理を、薬剤師に行わせることが、不適当であり、患者の危険を伴うものであることをご理解いただけだと考えます。

以下に、参考とした論文とその解説を示しました。ご参照ください。

参考論文 : Jocelyne Tedajo Tsambou, et al. A retrospective audit of general practitioner's referrals to Guys and St Thomas' specialist menopause clinic between 2021 and 2022. Post Reprod Health. 2024;30(2):121-126. PMID: 38513147 PMCID: PMC11188553

これは 2024 年のイギリスからの論文で、更年期医療先進国と言われている英国の現状を報告しています。GP からロンドンにある更年期障害治療も行っている Guys and St Thomas' や specialist menopause clinic (GSTT) への紹介内容について検討しています。

背景には更年期の専門的医療サービスの欠如があり需要を満たしていないことがあります。英国における更年期ケアの現状は、GP が担うため専門サービスの不足を特徴としており、更年期女性への不十分な支援の要因として、①プライマリケア提供者の不十分なトレーニングと信頼性、②医師の不足、③通院における地理的課題、④Covid-19 パンデミックによる予算の制約、⑤英国保健社会福祉省による更年期障害ケアへの優先順位付けの欠如（低く算定されている）が挙げられています。

これらの障壁に対処し、英国全土で包括的かつ質の高い更年期ケアを確保するために、英

国更年期学会（the British Menopause Society: BMS）は更年期障害ケアのビジョンを打ち出し、地方自治体がサービス提供を見直して再設計し、GP の紹介経路を明確にし、治療・管理が困難な症例を更年期障害の診療ができる婦人科医に紹介することを推奨しています。

実際は平均して月間 580 件の GP からの紹介を受け、三次紹介を含めて月平均 650 件の紹介を受けると報告されました。紹介日から患者が実際に婦人科医の診察を受けるまでのいわゆる待ち時間は、平均 4 か月で、2 か月から 16 か月の範囲でした。

更年期障害専門クリニックへの紹介理由を列挙します。

- ① 紹介の 26% は、既存のホルモン補充療法（HRT）で改善しなかった、または厄介な副作用が継続している女性に対するもので、予定外の出血が精査を必要とする最も一般的で深刻な副作用であった。
- ② 2 番目に多かった紹介は、原発性卵巣機能不全（POI）の女性でした。ほとんどの女性は POI の診断が確立されており、長期管理のために紹介された。（POI は 40 歳未満の卵巣機能不全または早発閉経ですが、平均的な 50～51 歳（閉経年齢）まで長期間に及ぶホルモン治療が必要なため専門性が必要です。）
- ③ 乳がんを患っている、または乳がんのリスクが高い更年期の女性。この中には BRCA1 遺伝子の保因者も含まれていた。
- ④ 静脈血栓塞栓症（VTE）のリスクが高い更年期の女性、たとえば、強い家族歴または遺伝性血栓形成傾向のある女性。
- ⑤ GP が患者の更年期症状に最適な治療選択肢について確信が持てなかつたための紹介で、具体的には子宮内膜症、下垂体腺腫および性腺機能低下症の患者、再生不良性貧血の治療のための化学療法誘発性性腺機能低下症の患者などであった。
- ⑥ 糖尿病および関連する高血圧の患者、および通常の治療では改善しない泌尿生殖器症状のある患者。
- ⑦ 非エストロゲン依存性がんの既往歴のある患者。
- ⑧ 年齢に関する懸念から紹介。（年齢やホルモン治療継続年数に対する適切な知識が無い）
- ⑨ 家族歴および関連する遺伝的懸念による紹介。
- ⑩ 患者が婦人科医の診察を希望。

ディスカッションとして本論文では専門的知識が必要な具体例を示しています。

ひとつは Cancer Survivor へのホルモン補充療法についてです。子宮頸がんは扁平上皮がんであるため、エストロゲンに依存しません。ホルモン補充療法は子宮頸がんの腫瘍学的転帰に有害な影響を及ぼさないと判断され、かつ代謝性疾患リスクの低下や生活の質の改善など、いくつかの利点が実証されています。また、早期閉経管理のためにホルモン補充療法を若い子宮頸がんサバイバーに提供すべきであることが示唆されております。婦人科が

んの既往歴を持つ閉経期の女性を管理するためのトレーニングや教育機会を GP に施し、早急に明確なガイダンスを GP に提供し、罹患した女性の治療の遅れを減らさなければならぬと警鐘を鳴らしています。

年齢に関して、GP は、10 年以上 ホルモン補充療法を使用している患者のホルモン補充療法を中止しようとする傾向が強く、患者の症状が再発し、生活の質に悪影響を及ぼしている。と言及し GP がホルモン補充療法の長期的なリスクを懸念していた。と結論づけています。コクラン研究および WHI の長期追跡データでは、長期間に及ぶホルモン補充療法を行う際は、VTE および脳卒中のリスクが低いため低用量で経皮吸収エストロゲン剤で開始することが推奨されていることを認識することが重要です。とも述べています。まさに婦人科医としての専門性の必要性を明示する事例で有り、患者の健康状態の正確な把握と、安全なホルモン補充療法を行うための薬剤の投与量・投与ルートを選択できる技術が必要ということに他なりません。最終的に、ホルモン補充療法の使用期間に恣意的な制限を設定しないことが重要です。患者が継続的な症状に苦しんでいる場合、通常、リスクは利益を上回ります。とまとめています。

治療の決定は、患者のインフォームドコンセントを得て、個別に行う必要ですが、最新の研究結果に基づいた知識と技術を GP が有していないため対処ができない実態が解明されました。知識・技術を有さない GP では更年期障害を管理できず、症状を効果的に治療するためのプライマリケアサービスに対する患者の信頼の欠如に反映されていました。

英国では、患者のアンメットニーズ（「満たされていない」「達成されていない」ニーズ）と GP の教育ニーズが特定されており、学術的会議やウェビナーを通じて対処する必要があると判断しています。GP の信頼の欠如は、トレーニングシステムの欠如と、紛らわしい古い研究結果に未だ縛られている不十分な知識の存在が原因としています。また、更年期障害の治療は複雑であり、管理にはいくつかの専門的知識が含まれ、GP が本治療に対しプレッシャーを感じているという事実があることを考えると、各地域または PCN(プライマリケアネットワーク)が、増大する需要に対応してトリアージ、タイムリーなアドバイス、ケアを提供できるように、GP の更年期障害専門家を奨励し、投資することを提案する方が現実的であると述べ、地域の更年期障害専門医クリニックの設立まで提案しています。

以上まとめますと、更年期障害治療の重要性と煩雑さ・難しさを強く主張していること。医師の知識と技量不足から更年期障害に苛まれている女性に対し有効なホルモン補充療法が適切に成されていないこと。専門でない医師は自身がホルモン製剤の処方ができないゆえに推奨しないこと。これらの現状打破には医師の教育しかないこと。が挙げられます。プライマリケアの専門的知識を有する医師ですら困難なホルモン治療・管理を、薬剤師に重い責任と追わせることは不可能であり、まず確実に英國同様、面倒で責任の重いホルモン治療を、本当に必要な患者に推奨しない方針を採用するでしょう。すなわち、OTC 化しても、治

療は決して患者に届かないことは明白です。

ゆえに、最も更年期医療が進み充実している英國ですら、全身に作用するホルモン製剤は全て医師の管理下の処方箋薬であり、世界中の国々が OTC 薬とすることができないのです。

## スイッチ OTC 医薬品の候補成分の成分情報等シート

### 1. 候補成分に関する事項

候補成分の情報	成分名 (一般名)	エスフルルビプロフェン・ハッカ油
	スイッチ OTC とした際の 効能・効果	鎮痛、消炎
	OTC としての ニーズ	効果の高い貼付剤を使用したいから
	OTC 化された 際の使われ方	—
候補成分に 対する医療 用医薬品の 情報	販売名	ロコアテープ (投与経路: 経皮) (剤形: 貼付剤)
	効能・効果	変形性関節症における鎮痛・消炎
	用法・用量	1日1回、患部に貼付する。同時に2枚を超えて貼付しないこと。
	会社名	大正製薬株式会社

## 2. スイッチ OTC 化の妥当性評価にあたっての必要情報

医療用医薬品の特徴・概要	承認年月日	2015年9月28日
	再審査期間	2015年9月28日～2023年9月27日
	再審査結果通知日	2024年12月25日
	再審査結果	医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハのいずれにも該当しない。
	開発の経緯 (インタビューフォーム <sup>1)</sup> 等より)	<p>変形性関節症は関節疾患の中で最も高頻度に見られる疾患であり、その患者数は高齢者数の増加に伴って当面増加が続くと推定されている。変形性関節症が進行すると介護や手術の必要性が高まるため、早期から適切に治療することが重要である。</p> <p>非ステロイド性抗炎症薬（以下、NSAIDs）は変形性関節症の薬物療法において中心的に使用されてきた。</p> <p>NSAIDs 経口剤では消化管障害の発現頻度が高いことから、これを回避するため外用剤が開発された。しかし、NSAIDs 外用剤は、経皮吸収性と標的部位である深部組織への移行性が不十分であったことから、大正製薬（株）と（株）トクホンはこれらを克服して、確実な臨床効果を示す NSAIIDs 貼付剤を目指して共同開発を行った。</p> <p>ロコアテープはエスフルルビプロフェンとハッカ油を有効成分とする経皮吸収型 NSAIIDs である。主要な有効成分であるエスフルルビプロフェンは、経口剤や貼付剤として 1970 年代から使用されているフルルビプロフェン（ラセミ体）の活性本体（光学異性体：S 体）であり、シクロオキシゲナーゼ（COX）活性を阻害し、鎮痛及び抗炎症作用を示す。また、経皮吸収性に優れ、体内からの消失が比較的早く、副作用発現時には製剤をはがすことで速やかな回復が期待でき、光毒性も示さないことから、貼付剤に適している。</p> <p>ロコアテープは、基剤を工夫することによって経皮吸収性を高め、より標的組織への移行性を高めた NSAIIDs テープ剤である。膏体の特性とともに、伸縮性と程よい保定効果を有する支持体を採用することによって、関節などの可動部への貼付や有毛部での連続貼付も可能な NSAIIDs 貼付剤である。</p> <p>わが国で実施した臨床試験では、変形性膝関節症患者を対象としたプラセボ又は実薬との比較試験及び変形性関節症患者を対象とした長期投与試験などにおいて本剤の有効性及び</p>

	<p>安全性が確認されたことから、2014年10月に医薬品製造販売承認申請を行い、2015年9月に「変形性関節症における鎮痛・消炎」の効能又は効果で製造販売承認を取得した。その後、貼付中のはがれにくさを維持したまま、使用後のはがしやすさを改善する目的で、製剤の処方を一部変更し、2020年2月に一部変更承認を取得した。</p>
治療学的・製剤学的特性（インタビューフォーム <sup>1)</sup> 等より）	<p>&lt;治療学的特性&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(1) 本剤は NSAIDs テープ剤であり、主要な有効成分であるエスフルルビプロフェンはラセミ体であるフルルビプロフェンの活性本体（光学異性体：S 体）であり、COX 活性を阻害し、鎮痛及び抗炎症作用を示す。</li> <li>(2) 1 日 1 回の変形性関節症患者の患部への貼付により、Visual Analogue Scale（以下、VAS）で評価した起立時痛<sup>a)</sup>、臨床症状において有効性が示された。</li> <li>(3) 1 日 1 回の患部への貼付により、貼付 2 日目から VAS で評価した歩行時痛<sup>b)</sup>において有効性が示された。</li> <li>(4) 1 日 1 回の患部への貼付による長期投与試験において、52 週後における全般改善度の中等度改善以上の割合は、73.1%（147/201 例）であった。</li> <li>(5) 本剤は経皮吸収性が高く、2 枚貼付時の全身曝露量がフルルビプロフェン経口剤の通常用量投与時と同程度に達することから、1 日に貼付可能な枚数を 2 枚までとし、「用法及び用量」に明記している。</li> <li>(6) 本剤は経皮吸収性が高いことから、他の全身作用を期待する消炎鎮痛剤との併用は可能な限り避けることとし、やむを得ず併用する場合には、必要最小限の使用にとどめ、患者の状態に十分注意することを「用法及び用量に関する注意」に明記している。</li> </ul> <p>a) 椅子から立ち上がる時の膝の痛みを患者が評価した VAS</p> <p>b) 歩行時の膝の痛みを患者が評価した VAS</p> <p>&lt;製剤学的特性&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(1) エスフルルビプロフェンを膏体中に溶解状態で高濃度かつ均一に分散させ、経皮吸収性を高めることによって、標的組織への移行性を高めた。</li> <li>(2) エスフルルビプロフェンは、フルルビプロフェン及び R-(-)-フルルビプロフェンより高い皮膚透過性を示した (<i>in vitro</i>)。</li> <li>(3) 本剤の適正使用を目的として、製品のアルミ内袋に 1 日の使用枚数制限、他の消炎鎮痛剤との併用に関する注意事</li> </ul>

	項、及び妊娠後期の女性に対する注意喚起を記載している。また、製品のライナーに「1日最大2枚まで」と記載している。				
臨床での使われ方 <sup>3)</sup>	NSAIDs 外用薬は、併存疾患がない場合、高齢者の変形性膝関節症の薬物療法の第一選択として、アセトアミノフェン、非選択的 NSAIDs 内服薬、ヒアルロン酸関節内注射、COX-2 選択的阻害薬とともに推奨され、変形性膝関節症の保存的治療の一つとして臨床的に広く使用されている。NSAIDs 内服は胃腸障害などの合併症のため投薬できない場合がある一方、外用は重篤な合併症がなく使いやすい。ただし、薬剤適用部位の光線過敏症や湿疹などの皮膚障害が頻度の高い合併症として報告されており、使用にあたり注意を要する。また、薬物移行性が高いエスフルルビプロフェン・ハッカ油製剤は、重篤な腎障害のある患者には禁忌となっており、腎機能を考慮したうえで処方する必要がある。				
安全性に関する情報 (添付文書 <sup>2)</sup> より)	<p>&lt;副作用&gt;</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>重大な副作用</th> <th>高頻度(5%以上)の副作用</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ショック、アナフィラキシー 急性腎障害、ネフローゼ症候群 胃腸出血 再生不良性貧血 喘息発作の誘発(アスピリン 喘息) 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、剥脱性皮膚炎 意識障害、意識喪失を伴う痙攣 心筋梗塞、脳血管障害</td> <td>皮膚炎</td> </tr> </tbody> </table>	重大な副作用	高頻度(5%以上)の副作用	ショック、アナフィラキシー 急性腎障害、ネフローゼ症候群 胃腸出血 再生不良性貧血 喘息発作の誘発(アスピリン 喘息) 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、剥脱性皮膚炎 意識障害、意識喪失を伴う痙攣 心筋梗塞、脳血管障害	皮膚炎
重大な副作用	高頻度(5%以上)の副作用				
ショック、アナフィラキシー 急性腎障害、ネフローゼ症候群 胃腸出血 再生不良性貧血 喘息発作の誘発(アスピリン 喘息) 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、剥脱性皮膚炎 意識障害、意識喪失を伴う痙攣 心筋梗塞、脳血管障害	皮膚炎				
禁忌・注意事項 (添付文書 <sup>2)</sup> より)	<p>&lt;警告&gt;該当なし</p> <p>&lt;禁忌&gt;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>消化性潰瘍のある患者</li> <li>重篤な血液の異常のある患者</li> <li>重篤な肝機能障害のある患者</li> <li>重篤な腎機能障害のある患者</li> </ol>				

- |  |  |
|--|--|
|  | <p>5. 重篤な心機能不全のある患者</p> <p>6. 重篤な高血圧症のある患者</p> <p>7. 本剤の成分又はフルルビプロフェンに対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>8. アスピリン喘息</p> <p>9. エノキサシン水和物、ロメフロキサシン、ノルフロキサシン、プルリフロキサシンを投与中の患者</p> <p>10. 妊娠後期の女性</p> <p>&lt;重要な基本的注意&gt;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>2. 長期投与する場合には次の事項を考慮すること。       <ul style="list-style-type: none"> <li>定期的に尿検査・血液検査及び肝機能検査等を行うこと。</li> <li>薬物療法以外の療法も考慮すること。</li> </ul> </li> <li>3. 過度の体温下降、虚脱、四肢冷却等があらわれるおそれがあるので、特に高熱を伴う高齢者又は消耗性疾患の患者においては、投与後の患者の状態に十分注意すること。</li> <li>4. 本剤の貼付により皮膚症状が発現した場合には、本剤を休薬又は本剤の使用を中止するなど、症状に応じて適切な処置を行うこと。</li> </ol> <p>&lt;特定の背景を持つ患者に関する注意&gt;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1 合併症・既往歴等のある患者       <ol style="list-style-type: none"> <li>1.1 非ステロイド性消炎鎮痛剤の長期投与による消化性潰瘍のある患者で、本剤の長期投与が必要であり、かつミソプロストール等による治療が行われている患者           <p>本剤を継続投与する場合には、十分経過を観察し、慎重に投与すること。ミソプロストール等による治療に抵抗性を示す消化性潰瘍もある。</p> </li> <li>1.2 消化性潰瘍の既往歴のある患者           <p>消化性潰瘍を再発させるおそれがある。</p> </li> <li>1.3 血液の異常又はその既往歴のある患者（重篤な血液の異常のある患者を除く）           <p>血液の異常を悪化又は再発させるおそれがある。</p> </li> <li>1.4 出血傾向のある患者           <p>血小板機能低下が起り、出血傾向を助長するおそれがある。</p> </li> <li>1.5 心機能異常のある患者（重篤な心機能不全のある患者を除く）</li> </ol> </li> </ol> |
|--|--|

	<p>心機能異常を悪化させるおそれがある。</p> <p>1.6 高血圧症のある患者（重篤な高血圧症のある患者を除く） 血圧を上昇させるおそれがある。</p> <p>1.7 気管支喘息のある患者（アスピリン喘息又はその既往歴のある患者を除く） アスピリン喘息でないことを十分に確認すること。気管支喘息患者の中にはアスピリン喘息患者も含まれており、それらの患者では喘息発作を誘発するおそれがある。</p> <p>1.8 潰瘍性大腸炎の患者 症状を悪化させるおそれがある。</p> <p>1.9 クローン病の患者 他の非ステロイド性消炎鎮痛剤で症状が悪化したとの報告がある。</p> <p>2 腎機能障害患者</p> <p>2.1 重篤な腎機能障害のある患者 投与しないこと。プロスタグラランジン合成阻害作用による腎血流量の低下等により、腎機能障害を更に悪化させるおそれがある。</p> <p>2.2 腎機能障害又はその既往歴のある患者あるいは腎血流量が低下している患者（重篤な腎機能障害のある患者を除く） 腎機能障害を悪化又は再発あるいは誘発させるおそれがある。</p> <p>3 肝機能障害患者</p> <p>3.1 重篤な肝機能障害のある患者 投与しないこと。肝機能異常があらわれ、肝機能障害を更に悪化させるおそれがある。</p> <p>3.2 肝機能障害又はその既往歴のある患者（重篤な肝機能障害のある患者を除く） 肝機能障害を悪化又は再発させるおそれがある。</p> <p>5 妊婦</p> <p>5.1 妊娠後期の女性</p> <p>(1) 投与しないこと。妊娠後期のラットに投与した実験において、ヒトに本剤 2 枚を貼付した場合に得られる血漿中曝露量 (AUC) の等倍未満で、母動物の死亡、分娩遅延、出生率の低下、死産児数の増加が認められている。</p> <p>(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。</p> <p>5.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性（妊娠後期の女性を除く）</p>
--	--

	<p>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投与すること。投与する際には、必要最小限にとどめ、羊水量、胎児の動脈管収縮を疑う所見を妊娠週数や投与日数を考慮して適宜確認するなど慎重に投与すること。妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。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。COX 阻害剤（全身作用を期待する製剤）を妊娠中期の妊婦に使用し、胎児の動脈管収縮が起きたとの報告がある。</p> <p><b>6 授乳婦</b></p> <p>治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中へ移行すること、及び、ヒトに本剤 2 枚を貼付した場合に得られる血漿中曝露量（AUC）の約 3 倍を示す母動物において出生児の体重増加抑制が認められている。</p> <p><b>7 小児等</b></p> <p>小児等を対象とした臨床試験は実施していない。</p> <p><b>8 高齢者</b></p> <p>副作用の発現に特に注意し、必要最小限の使用にとどめるなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。副作用があらわれやすい。</p> <p>&lt;相互作用&gt;</p> <p>併用禁忌：エノキサシン水和物、ロメフロキサシン、ノルフロキサシン、フルリフロキサシン</p> <p>併用注意：ニューキノロン系抗菌剤、クマリン系抗凝血剤、メトトレキサート、リチウム製剤、チアジド系利尿薬、ループ利尿薬、副腎皮質ホルモン剤、CYP2C9 阻害作用を有する薬剤</p>
習慣性、依存性について	該当しない
毒薬、劇薬等への該当性について	劇薬
推定使用者数等	変形性膝関節症は約 800 万人が疼痛を有しており、X 線学的な関節症変化は約 2,500 万人に存在し、40 歳以上での有病率が約 55%、有症状者が 1,800 万人に達するといわれている <sup>3)</sup>
同種同効薬・類薬のスイ	「変形性関節症」の効能・効果を有する医療用 NSAIDs 含有貼付剤のうち、下記の成分がスイッチ OTC 化されている。

ツチ OTC 化の状況について	<ul style="list-style-type: none"> <li>・インドメタシン（1985 年承認）</li> <li>・ケトプロフェン（1994 年承認）</li> <li>・フェルビナク（1995 年承認）</li> <li>・ジクロフェナクナトリウム（2009 年承認）</li> <li>・ロキソプロフェンナトリウム水和物（2015 年承認）</li> <li>・フルルビプロフェン（2024 年承認）</li> </ul>
関連するガイドライン等	変形性膝関節症診療ガイドライン 2023（日本整形外科学会）
その他	

### 3. 候補成分の欧米等での承認状況

欧米等 6 か国での承認状況	一般用医薬品としての承認状況																																																														
	<input type="checkbox"/> 英国	<input type="checkbox"/> 仏国																																																													
	<input type="checkbox"/> 独国	<input type="checkbox"/> 米国																																																													
	<input type="checkbox"/> 加国	<input type="checkbox"/> 豪州																																																													
	〔欧米等 6 か国での承認内容〕																																																														
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">欧米各国での承認内容</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>英国</td><td>販売名（企業名）</td></tr> <tr> <td></td><td>承認なし</td></tr> <tr> <td></td><td>効能・効果</td></tr> <tr> <td></td><td>用法・用量</td></tr> <tr> <td></td><td>備考</td></tr> <tr> <td>仏国</td><td>販売名（企業名）</td></tr> <tr> <td></td><td>承認なし</td></tr> <tr> <td></td><td>効能・効果</td></tr> <tr> <td></td><td>用法・用量</td></tr> <tr> <td></td><td>備考</td></tr> <tr> <td>独国</td><td>販売名（企業名）</td></tr> <tr> <td></td><td>承認なし</td></tr> <tr> <td></td><td>効能・効果</td></tr> <tr> <td></td><td>用法・用量</td></tr> <tr> <td></td><td>備考</td></tr> <tr> <td>米国</td><td>販売名（企業名）</td></tr> <tr> <td></td><td>承認なし</td></tr> <tr> <td></td><td>効能・効果</td></tr> <tr> <td></td><td>用法・用量</td></tr> <tr> <td></td><td>備考</td></tr> <tr> <td>加国</td><td>販売名（企業名）</td></tr> <tr> <td></td><td>承認なし</td></tr> <tr> <td></td><td>効能・効果</td></tr> <tr> <td></td><td>用法・用量</td></tr> <tr> <td></td><td>備考</td></tr> <tr> <td>豪州</td><td>販売名（企業名）</td></tr> <tr> <td></td><td>承認なし</td></tr> <tr> <td></td><td>効能・効果</td></tr> <tr> <td></td><td>用法・用量</td></tr> <tr> <td></td><td>備考</td></tr> </tbody> </table>		欧米各国での承認内容		英国	販売名（企業名）		承認なし		効能・効果		用法・用量		備考	仏国	販売名（企業名）		承認なし		効能・効果		用法・用量		備考	独国	販売名（企業名）		承認なし		効能・効果		用法・用量		備考	米国	販売名（企業名）		承認なし		効能・効果		用法・用量		備考	加国	販売名（企業名）		承認なし		効能・効果		用法・用量		備考	豪州	販売名（企業名）		承認なし		効能・効果		用法・用量	
欧米各国での承認内容																																																															
英国	販売名（企業名）																																																														
	承認なし																																																														
	効能・効果																																																														
	用法・用量																																																														
	備考																																																														
仏国	販売名（企業名）																																																														
	承認なし																																																														
	効能・効果																																																														
	用法・用量																																																														
	備考																																																														
独国	販売名（企業名）																																																														
	承認なし																																																														
	効能・効果																																																														
	用法・用量																																																														
	備考																																																														
米国	販売名（企業名）																																																														
	承認なし																																																														
	効能・効果																																																														
	用法・用量																																																														
	備考																																																														
加国	販売名（企業名）																																																														
	承認なし																																																														
	効能・効果																																																														
	用法・用量																																																														
	備考																																																														
豪州	販売名（企業名）																																																														
	承認なし																																																														
	効能・効果																																																														
	用法・用量																																																														
	備考																																																														
医療用医薬品としての承認状況																																																															
<input type="checkbox"/> 英国	<input type="checkbox"/> 仏国																																																														
<input type="checkbox"/> 独国	<input type="checkbox"/> 米国																																																														
<input type="checkbox"/> 加国	<input type="checkbox"/> 豪州																																																														
〔備考〕																																																															

タイ、マレーシア及びフィリピンで発売されている。（2024年10月現在）（インタビューフォーム）

食品、サプリメント等としての販売状況

英国  仏国  独国  米国  加国  豪州

〔備考〕

#### 参考資料一覧

- 1) ロコアテープ インタビューフォーム 2024年12月改訂（第14版）
- 2) ロコアテープ 添付文書 2024年12月改訂（第4版）
- 3) 変形性膝関節症診療ガイドライン 2023（日本整形外科学会）

貯法：室温保存  
有効期間：24箇月

承認番号	22700AMX01021000
販売開始	2016年1月

経皮吸収型鎮痛消炎剤  
エスフルルビプロフェン・ハッカ油製剤  
劇薬 **ロコア®テープ**  
**LOQOA® tapes**

**2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）**

- 2.1 消化性潰瘍のある患者** [プロスタグラジン合成阻害作用による胃粘膜防御能の低下により、消化性潰瘍を悪化させるおそれがある。]  
**2.2 重篤な血液の異常のある患者** [血液障害があらわれ、血液の異常を更に悪化させるおそれがある。]  
**2.3 重篤な肝機能障害のある患者** [9.3.1 参照]  
**2.4 重篤な腎機能障害のある患者** [9.2.1 参照]  
**2.5 重篤な心機能不全のある患者** [プロスタグラジン合成阻害作用による水・ナトリウム貯留が起り、心機能不全が更に悪化するおそれがある。]  
**2.6 重篤な高血圧症のある患者** [プロスタグラジン合成阻害作用による水・ナトリウム貯留が起り、血圧を更に上昇させるおそれがある。] [9.1.6 参照]  
**2.7 本剤の成分又はフルルビプロフェンに対し過敏症の既往歴のある患者**  
**2.8 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おそれがある。] [9.1.7、11.1.5 参照]  
**2.9 エノキサシン水和物、ロメフロキサシン、ノルフロキサシン、ブルリフロキサシンを投与中の患者** [10.1 参照]  
**2.10 妊娠後期の女性** [9.5.1 参照]

**3. 組成・性状**

**3.1 組成**

販売名	ロコアテープ
有効成分	1枚 10cm×14cm (膏体 1.73g/140cm <sup>2</sup> ) 中 エスフルルビプロフェン 40mg、 日局 ハッカ油 36.2mg
添加剤	流動パラフィン、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、エステルガム HG、 ジカブリル酸プロピレングリコール、ジブチルヒドロキシトルエン、その他 1 成分

**3.2 製剤の性状**

販売名	ロコアテープ
性状	無色～淡黄色透明膏体の貼付剤で、特異な芳香を有し、膏体は支持体に展延され、膏体面をライナーで被覆している。
識別コード	TAISHO 630 (内袋に記載)

**4. 効能又は効果**

**変形性関節症における鎮痛・消炎**

**6. 用法及び用量**

1日1回、患部に貼付する。同時に2枚を超えて貼付しないこと。

**7. 用法及び用量に関する注意**

本剤2枚貼付時の全身曝露量がフルルビプロフェン経口剤の通常用量投与時と同程度に達することから、1日貼付枚数は2枚を超えないこと。本剤投与時は他の全身作用を期待する消炎鎮痛剤との併用は可能な限り避けることとし、やむを得ず併用する場合には、必要最小限の使用にとどめ、患者の状態に十分注意すること。

**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 長期投与する場合には次の事項を考慮すること。**
  - ・定期的に尿検査、血液検査及び肝機能検査等を行うこと。 [11.1.2 参照]
  - ・薬物療法以外の療法も考慮すること。**8.3 過度の体温下降、虚脱、四肢冷却等があらわれるおそれがあるもので、特に高熱を伴う高齢者又は消耗性疾患の患者においては、投与後の患者の状態に十分注意すること。**  
**8.4 本剤の貼付により皮膚症状が発現した場合には、本剤を休薬又は本剤の使用を中止するなど、症状に応じて適切な処置を行うこと。**

**9. 特定の背景を有する患者に関する注意**

**9.1 合併症・既往歴等のある患者**

- 9.1.1 非ステロイド性消炎鎮痛剤の長期投与による消化性潰瘍のある患者で、本剤の長期投与が必要であり、かつミソプロストール等による治療が行われている患者**  
本剤を継続投与する場合には、十分経過を観察し、慎重に投与すること。ミソプロストール等による治療に抵抗性を示す消化性潰瘍もある。

**9.1.2 消化性潰瘍の既往歴のある患者**

- 消化性潰瘍を再発させるおそれがある。  
**9.1.3 血液の異常又はその既往歴のある患者（重篤な血液の異常のある患者を除く）**  
血液の異常を悪化又は再発させるおそれがある。

**9.1.4 出血傾向のある患者**

- 血小板機能低下が起り、出血傾向を助長するおそれがある。  
**9.1.5 心機能異常のある患者（重篤な心機能不全のある患者を除く）**  
心機能異常を悪化させるおそれがある。

**9.1.6 高血圧症のある患者（重篤な高血圧症のある患者を除く）**

- 血圧を上昇させるおそれがある。 [2.6 参照]

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

- アスピリン喘息でないことを十分に確認すること。気管支喘息患者の中にはアスピリン喘息患者も含まれており、それらの患者では喘息発作を誘発するおそれがある。 [2.8、11.1.5 参照]

**9.1.8 潰瘍性大腸炎の患者**

- 症状を悪化させるおそれがある。

**9.1.9 クローン病の患者**

- 他の非ステロイド性消炎鎮痛剤で症状が悪化したとの報告がある。

**9.2 腎機能障害患者**

**9.2.1 重篤な腎機能障害のある患者**

- 投与しないこと。プロスタグラジン合成阻害作用による腎血流量の低下等により、腎機能障害を更に悪化させるおそれがある。 [2.4 参照]

**9.2.2 腎機能障害又はその既往歴のある患者あるいは腎血流量が低下している患者（重篤な腎機能障害のある患者を除く）**  
腎機能障害を悪化又は再発あるいは誘発させるおそれがある。

**9.3 肝機能障害患者**

**9.3.1 重篤な肝機能障害のある患者**

- 投与しないこと。肝機能異常があらわれ、肝機能障害を更に悪化

させるおそれがある。[2.3 参照]

### 9.3.2 肝機能障害又はその既往歴のある患者（重篤な肝機能障害のある患者を除く）

肝機能障害を悪化又は再発させるおそれがある。

## 9.5 妊婦

### 9.5.1 妊娠後期の女性

- (1) 投与しないこと。妊娠後期のラットに投与した実験において、ヒトに本剤 2 枚を貼付した場合に得られる血漿中曝露量 (AUC) の等倍未満で、母動物の死亡、分娩遅延、出生率の低下、死産児数の増加が認められている。[2.10 参照]  
(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。

### \*9.5.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性（妊娠後期の女性を除く）

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投与すること。投与する際には、必要最小限にとどめ、羊水量、胎児の動脈管収縮を疑う所見を妊娠週数や投与日数を考慮して適宜確認するなど慎重に投与すること。妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。シクロオキシゲナーゼ阻害剤（経口剤、坐剤）を妊娠に使用し、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。シクロオキシゲナーゼ阻害剤（全身作用を期待する製剤）を妊娠中期の妊娠に使用し、胎児の動脈管収縮が起きたとの報告がある。

## 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中へ移行すること、及び、ヒトに本剤 2 枚を貼付した場合に得られる血漿中曝露量 (AUC) の約 3 倍を示す母動物において出生児の体重増加抑制が認められている。

## 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。

## 9.8 高齢者

副作用の発現に特に注意し、必要最小限の使用にとどめるなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。副作用があらわれやすい。

## 10. 相互作用

エスフルルビプロフェンは、主として CYP2C9 で代謝される。

### 10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エノキサシン水和物 ロメフロキサシン 〔ロメバクト〕 〔パレオン〕 ノルフロキサシン 〔バクシダール〕 [2.9 参照]	フルルビプロフェンアキセチルで併用により痙攣があらわれたとの報告がある。	ニューキノロン系抗菌剤の GABA 阻害作用が併用により増強されるためと考えられる。
ブルリフロキサシン 〔スオード〕 [2.9 参照]	併用により痙攣があらわれるおそれがある。	

### 10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ニューキノロン系抗菌剤（ただし、エノキサシン水和物、ロメフロキサシン、ノルフロキサシン、ブルリフロキサシンは併用禁忌） オフロキサシン 等	併用により痙攣があらわれるおそれがある。併用は避けることが望ましい。	ニューキノロン系抗菌剤の GABA 阻害作用が併用により増強されるためと考えられる。
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	クマリン系抗凝血剤（ワルファリン）の作用を増強するおそれがあるので、用量を調節するなど注意すること。	エスフルルビプロフェンがワルファリンの血漿蛋白結合と競合し、遊離型ワルファリンが増加するためと考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
メトレキサート	メトレキサートの作用が増強され、中毒症状（貧血、血小板減少等）があらわれるおそれがあるので、用量を調節するなど注意すること。	エスフルルビプロフェンのプロスタグランジン合成阻害作用により腎血流が減少し、メトレキサートの腎排泄が抑制されることにより、メトレキサートの血中濃度が上昇すると考えられる。
リチウム製剤 炭酸リチウム		リチウムの血中濃度が上昇し、リチウム中毒を呈するおそれがあるので、併用する場合にはリチウムの血中濃度をモニターするなど観察を十分に行い、慎重に投与すること。
チアジド系利尿薬 ヒドロクロロチアジド 等 ループ利尿薬 フロセミド 等		左記薬剤の作用を減弱するおそれがある。
副腎皮質ホルモン剤 メチルプレドニゾロン 等		相互に消化器系の副作用（消化性潰瘍、消化管出血等）が増強されるおそれがある。
CYP2C9 阻害作用を有する薬剤 フルコナゾール 等		エスフルルビプロフェンの血中濃度が上昇するおそれがある。

## 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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

胸内苦悶、悪寒、冷汗、呼吸困難、四肢しびれ感、血圧低下、血管浮腫、荨麻疹等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### 11.1.2 急性腎障害、ネフローゼ症候群（いずれも頻度不明）

乏尿、血尿、尿蛋白、BUN・血中クレアチニン上昇、高カリウム血症、低アルブミン血症等が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[8.2 参照]

#### 11.1.3 胃腸出血（頻度不明）

#### 11.1.4 再生不良性貧血（頻度不明）

乾性ラ音、喘鳴、呼吸困難感等の初期症状が発現した場合は投与を中止すること。[2.8、9.1.7 参照]

#### 11.1.6 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、剥脱性皮膚炎（いずれも頻度不明）

#### 11.1.7 意識障害、意識喪失を伴う痙攣

フルルビプロフェン アキセチルにおいて、意識障害、意識喪失を伴う痙攣（0.1% 未満）があらわれるとの報告がある。

#### \*11.1.8 心筋梗塞、脳血管障害（いずれも頻度不明）

心筋梗塞、脳血管障害等の心血管系血栓塞栓性事象があらわれることがある<sup>1)</sup>。

### 11.2 その他の副作用

	5% 以上	1~5% 未満	1% 未満	頻度不明
適用部位障害	皮膚炎	紅斑、そう痒感、湿疹、発疹	内出血、刺激感、色素沈着	浮腫、変色、疼痛、熱感
神経系障害			浮動性めまい	頭痛
胃腸障害			腹部不快感、胃炎、消化性潰瘍、腹痛、恶心、嘔吐、口内炎	便秘、下痢、食欲減退、変色便

	5% 以上	1~5% 未満	1% 未満	頻度不明
過敏症			発疹	血管浮腫（顔面、眼瞼等）、湿疹、紅斑、蕁麻疹、潮紅、そう痒症
臨床検査		血中尿素增加	血中クレアチニン増加、AST 増加、ALT 増加、尿中血陽性、血中ビリルビン増加、血中乳酸脱水素酵素増加、尿中ブドウ糖陽性、尿中蛋白陽性	血圧上昇
その他			動悸	末梢性浮腫

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤交付時の注意

#### 14.1.1 貼付部位

- (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。
- (3) 貼付部の皮膚の状態に注意しながら慎重に使用すること。

#### 14.1.2 貼付時

本剤を剥離する際は皮膚の損傷を避けるため、ゆっくりと慎重に剥離すること。

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

非ステロイド消炎鎮痛剤を長期間投与されている女性において、一時的な不妊が認められたとの報告がある。

## 16. 薬物動態

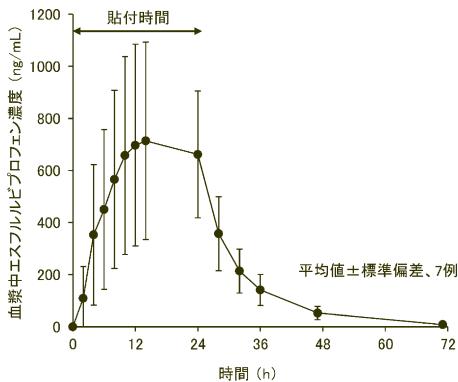
### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与

健康成人にエスフルルビプロフェン 40mg を 24 時間単回貼付した時の薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移は以下のとおりであった。また、製剤中の薬物残存量から求めた経皮吸収率は 48.34% であった<sup>2)</sup>。

投与量 (例数)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)
40mg (7 例)	751±360	17.7±5.94	8.60±0.615	19000±9390

平均値 ± 標準偏差



#### 16.1.2 反復投与

健康成人にエスフルルビプロフェン 80mg を 1 日 1 回 23 時間、7 日間反復貼付した時の薬物動態パラメータは以下のとおりであった<sup>3)</sup>。

投与量 (例数)	投与日	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-23h</sub> (ng·h/mL)
80mg (6 例)	1 日目	1360±551	10.3±1.51	—	23500±8530
	7 日目	2710±669	6.67±2.07	8.13±0.503	47000±10100

平均値 ± 標準偏差、—：データなし

## 16.3 分布

### 16.3.1 組織移行性

人工膝関節置換術を予定している変形性膝関節症患者に、エスフ

ルルビプロフェン 20mg を 12 時間単回貼付した時の滑膜、関節液及び血漿中エスフルルビプロフェン濃度は、いずれもフルルビプロフェン水性貼付剤 40mg と比較して、それぞれ 14.8、32.7 及び 34.5 倍高かった<sup>4)</sup>。

### 16.3.2 蛋白結合率

エスフルルビプロフェンのヒト血漿蛋白結合率は 99.95% であり、結合蛋白は主にアルブミンと考えられた<sup>5)</sup> (*in vitro*)。

### 16.4 代謝

エスフルルビプロフェンは主として CYP2C9 で酸化代謝される<sup>6)</sup>。代謝における CYP2C9 遺伝子多型の影響をヒト肝ミクロソームを用いて検討した結果、代謝活性の低い PM (遺伝子型: CYP2C9\*3/\*3) の 4'-水酸化活性 (CL<sub>int</sub>) は代謝活性が正常な EM (遺伝子型: CYP2C9\*1/\*1) の 1/69 であった<sup>7)</sup> (*in vitro*)。

### 16.5 排泄

健康成人にエスフルルビプロフェン 80mg を 24 時間単回貼付した時、貼付開始後 72 時間までの未変化体の尿中排泄率は投与量の 0.253% であり、尿中にはほとんど排泄されなかった<sup>3)</sup>。

尿中の主代謝物は 4'-ヒドロキシ体のグルクロロン酸又は硫酸抱合体であり、そのほかに未変化体のグルクロロン酸抱合体、4'-ヒドロキシ体、3'-ヒドロキシ-4'-メトキシ体のグルクロロン酸抱合体が認められた<sup>8)</sup>。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 (用量設定試験/第 II 相試験/国内)

変形性膝関節症患者を対象にプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 (第 II 相用量設定試験) を実施した。エスフルルビプロフェン 10mg、20mg、40mg、又は基剤を 2 週間貼付した時、VAS (椅子から立ち上がる時の膝の痛み) のベースラインからの変化量は、以下のとおりであった。

#### 第 II 相用量設定試験

	10mg 群	20mg 群	40mg 群	基剤群
ベースライン	57.8±12.3 (121)	56.0±12.5 (127)	57.0±12.4 (134)	58.4±13.5 (126)
最終評価時	26.1±17.5 (121)	24.5±17.6 (127)	21.5±16.7 (134)	28.4±18.9 (126)
変化量	-31.7±17.1 (121)	-31.5±16.1 (127)	-35.5±17.1 (134)	-30.1±18.8 (126)
群間差 <sup>a)</sup> [95% 信頼区間] <sup>a)</sup> p 値 <sup>a), b)</sup>	-1.9 [-6.0, 2.2]	-2.5 [-6.5, 1.5]	-6.1 [-10.1, -2.1]	p=0.112 p=0.001

平均値 (mm) ± 標準偏差 (例数)

a) ベースライン値及び投与群を説明変数とした共分散分析モデル (有意水準片側 0.025)

b) 本剤 40、20、10mg 群と基剤群との対比較について、固定順序法により、検定の多重性を考慮

貼付部位の副作用発現割合は、10mg 群で 9.9% (12 例/121 例)、20mg 群で 3.9% (5 例/127 例)、40mg 群で 10.4% (14 例/134 例) であった。40mg 群における主な副作用として、適用部位皮膚炎が 7.5% (10 例/134 例) 及び適用部位そう痒感が 1.5% (2 例/134 例) 認められた。

貼付部位以外の副作用発現割合は、10mg 群で 4.1% (5 例/121 例)、20mg 群で 3.9% (5 例/127 例)、40mg 群で 3.7% (5 例/134 例) であった。40mg 群における主な副作用として、血中尿素増加が 2.2% (3 例/134 例) 認められた<sup>9)</sup>。

#### 17.1.2 フルルビプロフェン貼付剤を対照とした非盲検\*無作為化並行群間比較試験 (第 III 相試験/国内)

変形性膝関節症患者を対象にフルルビプロフェン貼付剤を対照とした非盲検\*無作為化並行群間比較試験 (第 III 相試験) を実施した。エスフルルビプロフェン 40mg 又はフルルビプロフェン貼付剤を 2 週間貼付した時、VAS (椅子から立ち上がる時の膝の痛み) のベースラインからの変化量は、以下のとおりであった。

\*被験者及び治験担当医師に対して、投与群に関する情報を適切に管理し、試験を実施した。

### 第Ⅲ相試験

	40mg 群	フルルビプロフェン貼付剤群
ベースライン	59.5±12.7 (315)	59.3±12.5 (317)
最終評価時	18.5±15.3 (315)	28.8±18.1 (317)
変化量	-41.0±15.5 (315)	-30.5±15.9 (317)
群間差 <sup>a)</sup> [95% 信頼区間] <sup>a)</sup> p 値 <sup>a)</sup>	-10.4 [-12.7, -8.0] p<0.001	—

平均値 (mm) ± 標準偏差 (例数)

a) ベースライン値及び投与群を説明変数とした共分散分析モデル (有意水準片側 0.025)

エスフルルビプロフェン 40mg 群の貼付部位の副作用発現割合は 9.5% (30 例/316 例) であり、主な副作用として、適用部位皮膚炎 3.5% (11 例/316 例)、適用部位湿疹 1.9% (6 例/316 例)、適用部位紅斑 1.6% (5 例/316 例) 及び適用部位そゝ痒感 1.6% (5 例/316 例) が認められた。貼付部位以外の副作用発現割合は 4.4% (14 例/316 例) であり、主な副作用として、血中尿素增加 1.6% (5 例/316 例)、血中クレアチニン增加 1.3% (4 例/316 例) が認められた<sup>10)</sup>。

### 18. 薬効薬理

#### 18.1 作用機序

エスフルルビプロフェンは、ラセミ体であるフルルビプロフェンの光学異性体 (S 体) である。

エスフルルビプロフェンは、シクロオキシゲナーゼ活性を阻害することが明らかにされており<sup>11)</sup> (*in vitro*)、主としてこの作用により消炎・鎮痛効果を示すものと考えられる。

#### 18.2 鎮痛作用

疼痛モデルであるイヌの尿酸塩膝関節炎疼痛<sup>12)</sup>、ラットのカラゲニン炎症性疼痛<sup>12)</sup>、硝酸銀関節炎疼痛<sup>12)</sup> 及びアジュバント関節炎疼痛<sup>11)</sup> のいずれにおいても、鎮痛作用を示した。

#### 18.3 抗炎症作用

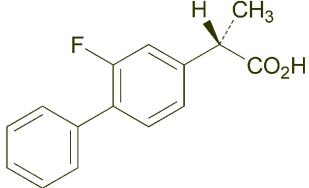
炎症モデルであるラットのカラゲニン足蹠炎症<sup>13)</sup>、打撲浮腫<sup>13)</sup> 及びアジュバント関節炎<sup>11)</sup> のいずれにおいても、抗炎症作用を示した。

### 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：エスフルルビプロフェン (Esflurbiprofen)

化学名：(2S)-2-(2-Fluorobiphenyl-4-yl)propanoic acid

化学構造式：



分子式：C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>FO<sub>2</sub>

分子量：244.26

性状：白色の粉末である。メタノール、エタノール (99.5)、2-フェノキシエタノール又はアセトンに溶けやすく、水にはほとんど溶けない。

融点：109~113°C

一般的名称：ハッカ油 (Mentha Oil) (日局)

性状：無色～微黄色澄明の液で、特異でそう快な芳香があり、味は初め舌をやくようで、後に清涼となる。エタノール (95)、エタノール (99.5)、温エタノール (95) 又はジエチルエーテルと混和する。水にはほとんど溶けない。

### 20. 取扱い上の注意

アルミ内袋開封後は、湿気を避けて遮光して保存すること。

### 22. 包装

70 枚 [7 枚 (アルミ内袋) × 10]

560 枚 [7 枚 (アルミ内袋) × 80]

### \*23. 主要文献

- データベース調査結果の概要 (NDB を用いた非ステロイド性抗炎症薬による心血管系イベント発現のリスク評価) : <https://www.pmda.go.jp/files/000270714.pdf>
- 社内資料 (健康成人を対象とした薬物動態試験) (2015 年 9 月 28 日承認、CTD 2.7.6.1) [T27A001]
- 社内資料 (健康成人を対象とした高用量安全性試験) (2015 年 9 月 28 日承認、CTD 2.7.6.6) [T27C007]
- Yatabe I, et al.: Eur J Clin Pharmacol. 2016; 72 (1): 53-59
- 社内資料 (血漿蛋白結合に関する検討: *in vitro*) (2015 年 9 月 28 日承認、CTD 2.6.4.4.3) [T27A002]
- Tracy TS, et al.: Biochem Pharmacol. 1996; 52: 1305-1309
- 社内資料 (肝ミクロソーム代謝に関する検討: *in vitro*) (2015 年 9 月 28 日承認、CTD 2.6.4.5.6) [T27A007]
- 社内資料 (健康成人を対象とした単回貼付試験) (2015 年 9 月 28 日承認、CTD 2.7.6.3) [T27C004]
- 社内資料 (変形性膝関節症患者を対象とした第Ⅱ相用量設定試験) (2015 年 9 月 28 日承認、CTD 2.7.6.10) [T27C002]
- 社内資料 (変形性膝関節症患者を対象とした第Ⅲ相試験) (2015 年 9 月 28 日承認、CTD 2.7.6.11) [T27C003]
- Sugimoto M, et al.: Drug Dev Res. 2016; 77 (4): 206-211
- 社内資料 (鎮痛作用に関する検討) (2015 年 9 月 28 日承認、CTD 2.6.2.2.1) [T27P002]
- 社内資料 (抗炎症作用に関する検討) (2015 年 9 月 28 日承認、CTD 2.6.2.2.2) [T27P003]

### 24. 文献請求先及び問い合わせ先

大正製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター  
〒170-8633 東京都豊島区高田 3-24-1  
電話 0120-591-818

### 26. 製造販売業者等

#### 26.1 製造販売



**<日本整形外科学会 見解>**  
**スイッチOTC医薬品の候補成分に関する見解**

**1. 候補成分に関する事項**

候補成分の情報	成分名 (一般名)	エスフルルビプロフェン・ハッカ油
	効能・効果	鎮痛、消炎
	OTCとしてのニーズ	効果の高い貼付剤を使用したいから
	OTC化された際の使われ方	—

**2. スイッチOTC化の妥当性に関する事項**

スイッチOTC化の妥当性	1. OTCとするとの賛否について 結論：反対
	<p>[上記と判断した根拠]</p> <p>【薬剤特性の観点から】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>他の貼付剤と異なり、血中濃度を常に留意する必要があること。</li> <li>本剤の過剰使用により血中濃度が高くなると、消化性潰瘍や腎機能障害などの副作用を生じる可能性があること。</li> <li>本剤の過剰使用により特に高齢者では副作用が起こりやすくなるとされているので、症状を観察しながら使用する必要性があること。</li> <li>本剤は経皮吸収性が高いことから、他の全身作用を期待する消炎鎮痛剤（ロキソプロフェンなど）との併用は可能な限り避けこととされており、やむを得ず併用する場合には、必要最小限の使用にとどめ、患者の状態に十分注意すること明記されていること。</li> </ul> <p>【対象疾患の観点から】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>適応疾患である変形性膝関節症が開発の対象になったのは、定期的に医師の診察がなされ、適正使用の状況が把握しやすいと考えられるからである。</li> <li>変形性関節症に対する本剤の使用は対症療法であり、原因療法のために定期的な医師の診察が必要であるが、本剤がスイッチOTC化されることにより、定期的な受診機会の喪失が懸念されること。</li> <li>禁忌疾患として、消化性潰瘍のある患者、重篤な血液異常のある患者、重篤な肝機能障害のある患者、重篤な腎機能障害のある患者、</li> </ul>

	<p>重篤な心機能不全のある患者、重篤な高血圧症のある患者、アスピリン喘息、妊娠後期の女性などと制限が多いこと。</p> <p><b>【スイッチ化した際の社会への影響の観点から】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・貼付剤は患者が1回に複数枚を使用する可能性の高い製剤であり、過剰投与につながる恐れがあること。</li> <li>・スイッチOTC化されているNSAIDsにおいても、変形性関節症を効能・効果を有するものではないこと。</li> <li>・スイッチOTC化の制度的要件として自己判断可能性があるが、変形性膝関節症を患者が自己判断し本剤を使用することは困難であること。</li> <li>・他の貼付剤と同様の使用方法をすることにより、健康被害を受ける患者数の増加が懸念される。</li> <li>・スイッチOTC化されているNSAIDs（ロキソプロフェンなど）と併用することにより副作用の発現がより助長される可能性があること。</li> </ul> <p>2. その他</p>
備考	

**<日本臨床整形外科学会 見解>**  
**スイッチOTC医薬品の候補成分に関する見解**

**1. 候補成分に関する事項**

候補成分の情報	成分名 (一般名)	エスフルルビプロフェン・ハッカ油
	効能・効果	鎮痛、消炎
	OTCとしてのニーズ	効果の高い貼付剤を使用したいから
	OTC化された際の使われ方	—

**2. スイッチOTC化の妥当性に関する事項**

スイッチOTC化の妥当性	1. OTCとするとの賛否について 結論：反対
	<p>[上記と判断した根拠]  <b>【薬剤特性の観点から】</b>          本剤は劇薬に指定されている医薬品である。  <u>本剤2枚貼付時の全身曝露量は、フルルビプロフェン経口剤の通常用量投与時と同程度に達する。</u>このため、経皮吸収性が極めて高く、貼付剤でありながら経口剤と同様の全身性の副作用（胃腸出血、急性腎障害、ネフローゼ症候群、心筋梗塞、脳血管障害など）が重大な副作用として報告され、内服NSAIDsと同様の注意が必要されている。  <u>重篤な腎機能障害、肝機能障害、心機能不全、消化性潰瘍、アスピリン喘息、妊娠後期の女性など、禁忌とされる対象者が多岐にわたる。</u>これらは一般的な消費者が自己判断することは極めて困難である。          接触皮膚炎・光線過敏など貼付部位の合併症は一定頻度で起り、症状遷延時は中止・変更の判断が必要。OTCでは重症化まで受診が遅れる懸念がある。          添付文書には「長期投与する場合には定期的に尿検査・血液検査及び肝機能検査等を行うこと」と記載されているが、OTC医薬品として使用される場合、このような医学的管理は不可能である。          さらに、小児を対象とした臨床試験は実施されておらず、<u>小児への安全性は確立されていない。</u>  <b>【対象疾患の観点から】</b> </p>

医療用医薬品としての効能・効果は「変形性関節症における鎮痛・消炎」に限定されている。これは、本剤の全身暴露量が高く過量投与のリスクがあるため、定期的に医師の診察がなされ、適正使用の状況が把握しやすいと考えられる変形性関節症に開発対象が絞られたという経緯がある。

変形性関節症の治療は、本剤のような対症療法だけでなく、薬物療法以外の療法も考慮されるべき原因療法のための定期的な医師の診察が重要である。本剤が OTC 化されることで、安易な自己判断による使用が続き、適切な診断や治療を受ける機会が失われ、症状が悪化する懸念がある。

現在スイッチ OTC 化されている他の NSAIDs 貼付剤は、「変形性関節症」を効能・効果として有していない。本剤の医療上の位置づけは、他の OTC 貼付剤とは明確に異なる。

#### 【適正使用の観点から】

本剤は「同時に 2 枚を超えて貼付しないこと」と厳格な枚数制限がある。また、特定のニューキノロン系抗菌剤は併用禁忌であり、ワルファリン、メトトレキサート、リチウム製剤など、併用に慎重な注意を要する薬剤も多岐にわたる。

OTC 医薬品として流通した場合、複数の部位の痛みに使用したい患者が自己判断で 3 枚以上使用したり、他の NSAIDs 含有的 OTC 医薬品（内服薬・外用薬）と安易に併用したりするなど、過量投与のリスクが医療用よりも格段に高まる。

これらの情報を一般消費者が自己判断で正確に把握し、適切に使用することは極めて困難である。

本剤は医師の診断に基づき、副作用のリスクを勘案した上で処方されるべき医薬品であり、症状の一時的な緩和を目的とした自己判断での使用には適していない。

特に、副作用があらわれやすい高齢者においては、必要最小限の使用にとどめるなど慎重な投与が求められる。特に、貼付剤という剤形から「経口剤より安全」という誤解を消費者に与えやすく、漫然とした使用や重篤な副作用の見逃しにつながる危険性も懸念される。

欧米 6 か国において、本成分が一般用医薬品として承認された実績はない。これは、海外においても本剤の OTC としての使用には慎重な判断がなされていることを示唆する。

#### 【スイッチ化した際の社会への影響の観点から】

本剤の主な使用者層と考えられる高齢者は、合併症を有していることや、皮膚が脆弱であること、認知機能の低下が見られることが多い。誤用による皮膚障害や全身性の副作用は、患者本人だけでなく、介護者や医療機関にも大きな負担をもたらす。

OTC 化により、患者が複数の製品を自己判断で使用する可能性が高まり、薬剤管理が複雑化することで、副作用の見逃しや治療効果

	<p>の低下を招く恐れがある。</p> <p>セルフメディケーションは、消費者が自らの健康を管理する上で重要であるが、本剤のように専門的な医学的判断を要する医薬品をその対象とすることは、セルフメディケーションの理念から逸脱し、国民の健康にリスクをもたらす可能性がある。</p> <p>2. その他</p> <p>エスフルルビプロフェン・ハッカ油製剤は、その強力な薬理作用と高い全身移行性から、専門的な管理下でその恩恵を最大化すべき医薬品である。</p> <p>OTC化によって適正使用が損なわれる危険性が極めて高く、誤用による健康被害のリスクは看過できない。したがって、現時点でのスイッチOTC化は不適切であると強く考える。</p>
備考	

**<日本OTC医薬品協会 見解>**  
**スイッチOTC医薬品の候補成分に関する見解**

**1. 候補成分に関する事項**

候補成分の情報	成分名 (一般名)	エスフルルビプロフェン・ハッカ油
	効能・効果	鎮痛、消炎
	OTCとしてのニーズ	効果の高い貼付剤を使用したいから
	OTC化された際の使われ方	—

**2. スイッチOTC化の妥当性に関する事項**

スイッチOTC化の妥当性	1. OTCとするとの賛否について 結論：反対
	<p>[上記と判断した根拠]  <b>【薬剤特性の観点から】</b>          本剤はフルルビプロフェン（以下、FP）の活性本体であるS体（エスフルルビプロフェン）とハッカ油を有効成分とした薬剤であり、活性本体のエスフルルビプロフェンは、原体は毒薬、製剤は劇薬に該当する。</p> <p>また、本剤は製剤的な工夫が施されており、高い薬剤吸収性を示すため、従来のNSAIDs貼付剤より強い鎮痛効果や抗炎症効果をしめす。</p> <p>一方、本剤の1日最大使用量2枚を貼付した際の全身暴露量は、既承認されているFP経口剤と同等であるため、FP経口剤と同様の注意喚起が添付文書に記載されている。</p> <p>更に本剤の適応は「変形性関節症」のみであり、保険診療においては他のNSAIDs貼付剤とは異なる制限を受けている。</p> <p>以上のように、本剤は既にスイッチOTC化された他のNSAIDs貼付剤とは薬剤特性上で大きく異なっていることから、反対とした。</p> <p>以下に、詳細を示す。</p> <p><b>(有効成分)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 有効成分は、エスフルルビプロフェンとハッカ油である。</li> <li>➤ 開発当初、ハッカ油は添加剤として配合されたが、有効成分に近似した薬用量であるため、有効成分とした経緯がある。</li> <li>➤ ラセミ体のフルルビプロフェン（以下、FP）の活性本体はS</li> </ul>

	<p>体（エスフルルビプロフェン）であり、R 体の約 1000 倍の効果を有する。</p> <p><b>(血中濃度、組織移行)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 活性本体のエスフルルビプロフェンとハッカ油の配合剤で血中や組織への高い吸収性を示す。</li> <li>➤ また、基材設計等の製剤上の工夫が施されており、炎症・疼痛部位への移行性を高めている。</li> <li>➤ 本剤 2 枚貼付時の全身曝露量は、既承認の FP 経口剤やフルルビプロフェンアキセチル静注剤と同程度に達する。</li> <li>➤ 滑膜、関節液及び血漿中の移行濃度（エスフルルビプロフェン）は、FP 貼付剤の 14.8 倍、32.7 倍、34.5 倍であり、経皮吸収率も 7.6 倍を示す。</li> </ul> <p><b>【適正使用の観点から】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 本剤 2 枚を貼付した時の全身曝露量が、FP 経口剤や注射剤と同等であることから、承認審査においてこれらと同様の注意喚起を添付文書にて行うこととなった。</li> <li>➤ また、用法・用量として、「1 日 1 回、患部に貼付する。同時に 2 枚を超えて貼付しないこと」とされ、貼付枚数が制限されている。</li> <li>➤ 同様に、FP 経口剤の全身曝露量を示すため、他の全身作用を期待する NSAIDs との併用は可能な限り避けること、やむを得ず併用する場合は必要最小限の併用にとどめることとされている。</li> <li>➤ なお、再審査結果では、経口 NSAIDs 併用は 15% 程度であり、8 割以上が併用されずに使用されていることが確認されている。</li> </ul> <p><b>【対象疾患の観点から】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 適応症である「変形性関節症」は、昨今、傷病名に部位を記載するよう指導がされているが、本剤の使用にあたっては、「X 線検査の実施状況及び具体的な傷病名が保険診療上求められている。医療機関でないと対応できないことが求められており、その点が他の NSAIDs 貼付剤とは異なっている。</li> </ul> <p><b>2. その他</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 本剤をスイッチ OTC はすることは難しいと考えている。その根本の課題認識は医療用製剤に求められている適用使用、安全使用の方策と同様のことが OTC となった場合にできうるのかという点である。その課題を挙げるとすると、       <ul style="list-style-type: none"> <li>① 変形性関節症の確認方法（X 線検査が必要）</li> <li>② 禁忌とされている症例の確認方法</li> <li>③ 貼付枚数の厳密な管理方法</li> </ul> </li> </ul>
--	---

	<p>④ 他の全身作用を期待する NSAIDs との厳密な管理方法 ⑤ 胃潰瘍等の重篤な副作用の早期発見方法</p> <p>なお、厳密な管理方法とは単なる服薬指導等ではなく、システム的に薬剤師等の専門家が管理できる方法が必要ではないか。</p>
備考	

## 候補成分（エスフルルビプロフェン・ハッカ油）のスイッチ OTC 化に関する御意見募集にて寄せられた課題等

令和7年9月12日（金）から令和7年10月11日（土）まで御意見を募集したところ、エスフルルビプロフェン・ハッカ油のスイッチ OTC 化に係る課題及びその解決策等について6件の御意見が提出された。お寄せいただいた主な御意見は以下のとおり。なお、取りまとめの都合上、いただいた御意見は適宜要約した。

No.	提出者等	御意見
1	個人	医療費の抑制が求められる現在、湿布薬は高齢者を中心に広く処方されており、その使用量が多いことが指摘されています。湿布薬が使用される症状は比較的軽度である場合も多く、公的保険を用いて医療用医薬品として処方することの妥当性については再検討の余地があると考えます。そのため、湿布薬全般を一般用医薬品（OTC）へ移行することが望ましいと考えます。 仮に湿布薬が OTC へ移行した場合でも、ロコアテープは劇薬指定であることから医療用として処方が続けられる可能性があります。その場合には、安価に湿布薬を求める患者が医師に対しロコアテープの処方を希望する事態が懸念されます。 以上より、ロコアテープの劇薬指定を見直し、スイッチ OTC 化を検討することが適切であると考えます。
2	個人	外用で内服薬と同様の効果がある本当の効果ある外用剤として OTC 化に賛成。 ただし薬剤師が胃潰瘍などをしっかり聴取する必要がある。
3	個人以外	エスフルルビプロフェン・ハッカ油のスイッチ OTC 化に賛成である。 変形性膝関節症の患者数は、自覚症状のある人だけでも約 1,000 万人以上と推定されており、また根治が難しく、いかに痛みをコントロール出来るかが重要となっている。 しかし、現状の市販薬では強い鎮痛効果のある薬が無く、手に入れるには受診が必須となっているが、医療機関へのアクセスが悪い患者は受診ができず我慢したり不適切な治療を繰り返している可能性がある。これらは放置すれば QOL の低下や転倒のリスク増加により要介護状態や将来的な医療費増加に繋がる可能性がある。 よって、これらが市販化されれば、受診ができない患者でも治療を継続でき、また薬剤師からのアドバイスや受診勧奨に繋げることが可能となる。 外用剤の為、内服薬と異なり胃腸への負担が少なく安全性が高い。 ただし、かぶれが起こりやすく事前の説明が必要となること、また、一日使用量などの制限があることから、当面は薬剤師からの情報提供必須とするべき。
4	個人	意見：ロコアテープ（エスフルルビプロフェン・ハッカ油）のスイッチ OTC 化に関しては反対いたします。

		意見の理由、根拠等：現状ロコアテープは医療用医薬品としても慎重に扱われる薬であり、1日の処方枚数制限（1日2枚まで）がある強力な効果があるため医師・薬剤師が定期的に状態確認ができる状況での使用が推奨される。一般用医薬品として販売されれば用法無視・他薬局での複数購入などによるオーバードーズが懸念されるため、現状スイッチOTC化はすべきでないと考えられる。
5	個人以外	セルフケア・セルフメディケーションの推進にあたって、適正使用のためには薬剤師の専門的関与と医療機関との連携が不可欠であり、安全性を確保する体制の維持が望ましい。
6	個人以外	消炎鎮痛剤として、現在のOTCに加えて使えることは、選択肢が広がることによりセルフケーションを推進するにおいても有効である。しかし、現在の医療用においても使用枚数に注意が必要な医薬品であり、副作用発現を抑制する観点から必要最小限の使用に留めるなど、薬剤師による十分な説明や指導が必要であることを考慮して一定期間経過後においても薬剤師による説明が必要な区分として指定しておく必要がある。

## スイッチ OTC 医薬品の候補成分の成分情報等シート

### 1. 候補成分に関する事項

候補成分の情報	成分名 (一般名)	セレコキシブ
	スイッチ OTC とした際の効能・効果	各種鎮痛
	OTC としてのニーズ	ロキソプロフェンより消化管潰瘍を起こしにくいから。 1日2回の服用で良いから
	OTC 化された際の使われ方	—
候補成分に対する医療用医薬品の情報	販売名	セレコックス錠 100mg、セレコックス錠 200mg (投与経路：経口) (剤形：錠剤(素錠))
	効能・効果	○下記疾患並びに症状の消炎・鎮痛 関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、腱・腱鞘炎 ○手術後、外傷後並びに抜歯後の消炎・鎮痛
	用法・用量	<関節リウマチ> 通常、成人にはセレコキシブとして1回100～200mgを1日2回、朝・夕食後に経口投与する。 <変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、腱・腱鞘炎> 通常、成人にはセレコキシブとして1回100mgを1日2回、朝・夕食後に経口投与する。 <手術後、外傷後並びに抜歯後の消炎・鎮痛> 通常、成人にはセレコキシブとして初回のみ400mg、2回目以降は1回200mgとして1日2回経口投与する。なお、投与間隔は6時間以上あけること。 頓用の場合は、初回のみ400mg、必要に応じて以降は200mgを6時間以上あけて経口投与する。ただし、1日2回までとする。
	会社名	ヴィアトリス製薬合同会社

## 2. スイッチ OTC 化の妥当性評価にあたっての必要情報

医療用医薬品 の特徴・概要	承認年月日	2007年1月26日（関節リウマチ、変形性関節症） 2009年6月17日（腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、腱・腱鞘炎の効能追加） 2011年12月22日（手術後、外傷後並びに抜歯後の消炎・鎮痛の効能追加）
	再審査期間	関節リウマチ、変形性関節症： 2007年1月26日～2015年1月25日（8年間） 腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、腱・腱鞘炎： 2009年6月17日～2015年1月25日 手術後、外傷後並びに抜歯後： 2011年12月22日～2015年1月25日
	再審査結果 通知日	2020年3月18日
	再審査結果	医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。
	開発の経緯 (インタビ ューフォー ム <sup>1)</sup> 等より)	<p>セレコキシブは、1992年に米国サール社（現米国ファイザー社）で合成された、世界初のコキシブ系の非ステロイド性消炎・鎮痛剤（NSAIDs）である。</p> <p>1991年、シクロオキシゲナーゼ（COX）は、体内のほとんどの正常組織に広く存在する COX-1（構成酵素）と、炎症時に主に炎症組織で誘導される COX-2（誘導酵素）の2種類が存在することが明らかになった。そこで、COX-2を選択的に阻害することで既存の NSAIDs と同様の消炎・鎮痛効果を有しつつ、消化管障害等の副作用が既存の NSAIDs よりも少ない薬剤の開発が期待されてきた。</p> <p>セレコキシブは、この COX-2 をターゲットとした分子設計に基づくドラッグデザインにより初めて創薬され、COX-1 よりも COX-2 への阻害活性が高いことが示された (<i>in vitro</i>、ヒト組換え酵素)。また、既存の NSAIDs と同等の消炎・鎮痛作用を示す一方、消化管及び血小板に対する影響は既存の NSAIDs よりも少ないことが確認された(ラット)。</p> <p>本邦においては、1995年10月より第I相試験が開始され、1996年4月から山之内製薬（現アステラス製薬）と日本モンサント（現ファイザー）が共同開発を実施し、関節リウマチ、変形性関節症に対する臨床的有用性が認められたことから、2007年1月に承認された。また、2009年6月には腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、腱・腱鞘炎、さ</p>

		らに 2011 年 12 月には、手術後、外傷後並びに抜歯後の消炎・鎮痛の効能・効果が追加承認された。米国では変形性関節症・関節リウマチ・若年性関節リウマチ・強直性脊椎炎の微候及び症状の軽減、急性疼痛管理、原発性月経困難症、欧州連合諸国では変形性関節症、関節リウマチにおける症状軽減の承認を取得している。
	治療学的・製剤学的特性 (インタビューフォーム <sup>1)</sup> 等より)	<p>&lt;治療学的特性&gt;</p> <p>COX-2 をターゲットにドラッグデザインした、世界初のコキシブ系 NSAIDs である。</p> <p>(1)炎症時に誘導される COX-2 を選択的に阻害する（ラット）。</p> <p>(2)下記の消炎・鎮痛に優れた有効性を示す。</p> <p>関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、腱・腱鞘炎、手術後、外傷後並びに抜歯後の消炎・鎮痛</p> <p>(3)健康成人対象の国内製造販売後臨床試験（プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験）の結果、投与 2 週後の胃・十二指腸潰瘍発現率（内視鏡所見）はセレコキシブ 100mg 1 日 2 回投与で 1.4%（1/74 例）、対照薬で 27.6%（21/76 例）、プラセボで 2.7%（1/37 例）であった。</p> <p>また、関節リウマチ患者の海外臨床試験では、投与 12 週後の内視鏡下における胃・十二指腸潰瘍発現率は、100mg 1 日 2 回投与群で 6%（9/148 例）、200mg 1 日 2 回投与群で 4%（6/145 例）であった。</p> <p>(4)国内臨床試験では、安全性評価症例における臨床検査値異常を含む副作用発現率は以下のとおりであった。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・関節リウマチ及び変形性関節症患者：24.6%（426/1,734 例）（承認時：2007 年 1 月）</li> <li>・腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱・腱鞘炎患者：34.6%（451/1,304 例）（効能・効果追加時：2009 年 6 月）</li> <li>・手術後患者、外傷後患者及び抜歯後患者：13.1%（113/861 例）（効能・効果追加時：2011 年 12 月）</li> </ul>
	臨床での使われ方 <sup>2),3)</sup>	慢性疼痛治療において、運動器疼痛に対し使用することを強く推奨されている。変形性膝関節症の管理において内服薬による薬物療法として NSAIDs の使用を推奨されているが、膝以外にも変形性関節症を認め、軽度合併症のある場合には特に COX-2 選択性の高い NSAIDs が推奨される。また、併存疾患がない場合、高齢者の変形性膝関節症の薬

		物療法の第一選択として、アセトアミノフェン、NSAIDs 外用薬、非選択的 NSAIDs 内服薬、ヒアルロン酸関節内注射とともに COX-2 選択的阻害薬が推奨される。				
安全性に関する情報(添付文書 <sup>4)</sup> より)	<副作用>	<table border="1" data-bbox="600 384 1367 1657"> <thead> <tr> <th data-bbox="700 406 890 467">重大な副作用</th><th data-bbox="1044 406 1330 467">高頻度(5%以上)の副作用</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="605 496 981 1657">ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明) 消化性潰瘍(0.2%)、消化管出血(0.1%未満)、消化管穿孔(頻度不明) 心筋梗塞、脳卒中(いずれも頻度不明) 心不全、うつ血性心不全(いずれも頻度不明) 肝不全、肝炎(いずれも頻度不明)、肝機能障害(0.1%未満)、黄疸(頻度不明) 再生不良性貧血、汎血球減少症、無顆粒球症(いずれも頻度不明) 急性腎障害、間質性腎炎(いずれも頻度不明) 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis:TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症、剥脱性皮膚炎(いずれも頻度不明) 間質性肺炎(頻度不明)</td><td data-bbox="1002 496 1362 579"><math>\beta_2</math>-マイクログロブリン増加</td></tr> </tbody> </table>	重大な副作用	高頻度(5%以上)の副作用	ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明) 消化性潰瘍(0.2%)、消化管出血(0.1%未満)、消化管穿孔(頻度不明) 心筋梗塞、脳卒中(いずれも頻度不明) 心不全、うつ血性心不全(いずれも頻度不明) 肝不全、肝炎(いずれも頻度不明)、肝機能障害(0.1%未満)、黄疸(頻度不明) 再生不良性貧血、汎血球減少症、無顆粒球症(いずれも頻度不明) 急性腎障害、間質性腎炎(いずれも頻度不明) 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis:TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症、剥脱性皮膚炎(いずれも頻度不明) 間質性肺炎(頻度不明)	$\beta_2$ -マイクログロブリン増加
重大な副作用	高頻度(5%以上)の副作用					
ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明) 消化性潰瘍(0.2%)、消化管出血(0.1%未満)、消化管穿孔(頻度不明) 心筋梗塞、脳卒中(いずれも頻度不明) 心不全、うつ血性心不全(いずれも頻度不明) 肝不全、肝炎(いずれも頻度不明)、肝機能障害(0.1%未満)、黄疸(頻度不明) 再生不良性貧血、汎血球減少症、無顆粒球症(いずれも頻度不明) 急性腎障害、間質性腎炎(いずれも頻度不明) 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis:TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症、剥脱性皮膚炎(いずれも頻度不明) 間質性肺炎(頻度不明)	$\beta_2$ -マイクログロブリン増加					
禁忌・注意事項(添付文書 <sup>4)</sup> より)	<警告>	<p>外国において、COX-2 選択的阻害剤等の投与により、心筋梗塞、脳卒中等の重篤で場合によっては致命的な心血管系血栓塞栓性事象のリスクを増大させる可能性があり、これらのリスクは使用期間とともに増大する可能性があると報告されている。</p> <p>&lt;禁忌&gt;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>本剤の成分又はスルホンアミドに対し過敏症の既往歴</li> </ol>				

		<p>のある患者</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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[重症喘息発作を誘発するおそれがある。]</li> <li>3. 消化性潰瘍のある患者[消化性潰瘍を悪化させるおそれがある。]</li> <li>4. 重篤な肝障害のある患者</li> <li>5. 重篤な腎障害のある患者</li> <li>6. 重篤な心機能不全のある患者[プロスタグランジン合成阻害作用に基づくナトリウム・水分貯留傾向があるため心機能を悪化させるおそれがある。]</li> <li>7. 冠動脈バイパス再建術の周術期患者[外国において、類薬で心筋梗塞及び脳卒中の発現が増加するとの報告がある。]</li> <li>8. 妊娠末期の女性</li> </ol> <p>&lt;重要な基本的注意&gt;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本剤を使用する場合は、有効最小量を可能な限り短期間投与することに留め、長期にわたり漫然と投与しないこと。</li> <li>2. 本剤の投与により、心筋梗塞、脳卒中等の重篤で場合によっては致命的な心血管系血栓塞栓性事象が発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、これらの徴候及び症状の発現には十分に注意すること。</li> <li>3. 本剤には血小板に対する作用がないので、心血管系疾患予防の目的でアスピリンの代替薬として使用しないこと。抗血小板療法を行っている患者については、本剤投与に伴い、その治療を中止してはならない。</li> <li>4. 国内で患者を対象に実施した臨床試験では COX-2 に対して選択性の高い本剤と選択性の低い非ステロイド性消炎・鎮痛剤による消化管の副作用発現率に差は認められなかった。特に、消化管障害発生のリスクファクターの高い患者への投与に際しては副作用の発現に十分な観察を行うこと。</li> <li>5. 肝不全、肝炎、AST、ALT、ビリルビン等の上昇、黄疸の発現が報告されているので、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行うこと。</li> <li>6. 急性腎障害、間質性腎炎等の重篤な腎障害の発現が報告されているので、定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行うこと。</li> </ol>
--	--	---

	<p>7. 本剤の投与により、TEN、Stevens-Johnson 症候群等の重篤で場合によっては致命的な皮膚症状が発現するおそれがあり、多くの場合、これらの事象は投与開始後 1 カ月以内に発現しているので、治療初期には特に注意すること。</p> <p>8. 慢性疾患（関節リウマチ、変形性関節症等）に対し本剤を用いる場合には、次の事項を考慮すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・定期的あるいは必要に応じて臨床検査（尿検査、血液検査、腎機能検査、肝機能検査、心電図検査及び便潜血検査等）を行うこと。</li> <li>・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。また、薬物療法以外の療法も考慮すること。</li> </ul> <p>9. 急性疾患（手術後、外傷後並びに抜歯後の消炎・鎮痛）に対し本剤を用いる場合には、次の事項を考慮すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・急性炎症及び疼痛の程度を考慮し、投与すること。</li> <li>・原則として長期投与を避けること。</li> <li>・原因療法があればこれを行い、本剤を漫然と投与しないこと。</li> <li>・初回の投与量が 2 回目以降と異なることに留意し、患者に対し服用方法について十分説明すること。</li> </ul> <p>10. 本剤で報告されている薬理作用により、感染症を不顕性化するおそれがあるので、感染症の発現に十分に注意し慎重に投与すること。</p> <p>11. 浮動性めまい、回転性めまい、傾眠等が起こることがあるので、自動車の運転等危険を伴う作業に従事する場合には注意させること。</p> <p>&lt;特定の背景を有する患者に関する注意&gt;</p> <p>1. 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>1.1 心血管系疾患又はその既往歴のある患者（冠動脈バイパス再建術の周術期患者を除く）</p> <p>1.2 心機能障害のある患者（重篤な心機能不全のある患者を除く）</p> <p>水、ナトリウムの貯留が起こる可能性があり、心機能障害を悪化させるおそれがある。</p> <p>1.3 高血圧症のある患者</p> <p>水、ナトリウムの貯留が起こる可能性があり、血圧を上昇させるおそれがある。</p>
--	--

	<p>1.4 消化性潰瘍の既往歴のある患者 消化性潰瘍を再発させるおそれがある。</p> <p>1.5 非ステロイド性消炎・鎮痛剤の長期投与による消化性潰瘍のある患者で、本剤の長期投与が必要であり、かつミソプロストールによる治療が行われている患者 本剤を継続投与する場合には、十分経過を観察し、慎重に投与すること。ミソプロストールは非ステロイド性消炎・鎮痛剤により生じた消化性潰瘍を効能又は効果としているが、ミソプロストールによる治療に抵抗性を示す消化性潰瘍もある。</p> <p>1.6 気管支喘息のある患者（アスピリン喘息又はその既往歴のある患者を除く） 喘息発作を誘発するおそれがある。</p> <p>2. 腎機能障害患者</p> <p>2.1 重篤な腎障害のある患者 投与しないこと。腎障害を悪化させるおそれがある。</p> <p>2.2 腎障害又はその既往歴のある患者（重篤な腎障害のある患者を除く） 腎血流量低下及び水、ナトリウムの貯留が起こる可能性があり、腎障害を悪化又は再発させるおそれがある。</p> <p>3. 肝機能障害患者</p> <p>3.1 重篤な肝障害のある患者 投与しないこと。肝障害を悪化させるおそれがある。</p> <p>3.2 肝障害又はその既往歴のある患者（重篤な肝障害のある患者を除く） 用量を減らすなど慎重に投与すること。血中濃度が高くなるとの報告がある。</p> <p>5. 妊婦</p> <p>5.1 妊娠末期の女性 投与しないこと。妊娠末期のマウス及びヒツジへの投与において、胎児の動脈管収縮が報告されている。</p> <p>5.2 妊婦（妊娠末期を除く）又は妊娠している可能性のある女性 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投与すること。投与する際には、必要最小限にとどめ、羊水量、胎児の動脈管収縮を疑う所見を妊娠週数や投与日数を考慮して適宜確認するなど慎重に投与すること。COX 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</p>
--	--

		<p>起きたとの報告がある。COX 阻害剤（全身作用を期待する製剤）を妊娠中期の妊婦に使用し、胎児の動脈管収縮が起きたとの報告がある。培養細胞を用いた染色体異常試験において、細胞毒性が認められる濃度で染色体の数的異常（核内倍加細胞の増加）が、生殖発生毒性試験で着床後死亡数や死産の増加、横隔膜ヘルニア、胎児体重減少等が認められている。またラットにおいて本剤が胎児に移行することが報告されている。</p> <p>6. 授乳婦</p> <p>治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中の移行が報告されている。</p> <p>7. 小児等</p> <p>小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。</p> <p>8. 高齢者</p> <p>患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。</p> <p>&lt;相互作用&gt;</p> <p>本剤は、主として薬物代謝酵素 CYP2C9 で代謝される。また、本剤は CYP2D6 の基質ではないが、CYP2D6 の阻害作用を有する。</p>
	習慣性、依存性について	該当なし
	毒薬、劇薬等への該当性について	劇薬
推定使用者数等		変形性膝関節症は約 800 万人が疼痛を有しており、X 線学的な関節症変化は約 2,500 万人に存在し、40 歳以上での有病率が約 55%、有症状者が 1,800 万人に達するといわれている <sup>4)</sup> 。 腰痛：2,800 万人 <sup>5)</sup> 、肩こり：2,500 万人 <sup>6)</sup>
同種同効薬・類薬のスイッチ OTC 化の状況について		経口投与する COX-2 選択性の高い NSAIDs の「メロキシン」（一般名：メロキシカム）のスイッチ OTC 化が 2025 年に承認された。その効能・効果は、「関節痛・腰痛・肩こり痛の鎮痛」である。
関連するガイドライン等		変形性膝関節症診療ガイドライン 2023（日本整形外科学会） 慢性疼痛治療ガイドライン（「慢性の痛み診療・教育の基盤となるシステム構築に関する研究」研究班）
その他		

### 3. 候補成分の欧米等での承認状況

欧米等 6 か国 での承認状況	一般用医薬品としての承認状況	
	<input type="checkbox"/> 英国	<input type="checkbox"/> 仏国
	<input type="checkbox"/> 独国	<input type="checkbox"/> 米国
	<input type="checkbox"/> 加国	<input checked="" type="checkbox"/> 豪州
	〔欧米等 6 か国での承認内容〕	
	英國	販売名（企業名） 効能・効果 用法・用量 備考
	仏国	販売名（企業名） 効能・効果 用法・用量 備考
	独国	販売名（企業名） 効能・効果 用法・用量 備考
	米国	販売名（企業名） 効能・効果 用法・用量 備考
	加国	販売名（企業名） 効能・効果 用法・用量 備考
	豪州	販売名（企業名） CELEBREX RELIEF (Viatris Pty Ltd) <sup>7)</sup> 効能・効果 用法・用量

	<input type="checkbox"/> 備考	(S3) Pharmacist Only Medicine
<p>医療用医薬品としての承認状況</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 英国    <input checked="" type="checkbox"/> 仏国    <input checked="" type="checkbox"/> 独国    <input checked="" type="checkbox"/> 米国    <input checked="" type="checkbox"/> 加国    <input checked="" type="checkbox"/> 豪州</p> <p>[備考]</p> <div style="border: 1px solid black; height: 100px; width: 100%;"></div>		
<p>食品、サプリメント等としての販売状況</p> <p><input type="checkbox"/> 英国    <input type="checkbox"/> 仏国    <input type="checkbox"/> 独国    <input type="checkbox"/> 米国    <input type="checkbox"/> 加国    <input type="checkbox"/> 豪州</p> <p>[備考]</p> <div style="border: 1px solid black; height: 100px; width: 100%;"></div>		

## 参考資料一覧

- 1) セレコックス錠 100mg／セレコックス錠 200mg インタビューフォーム 2024 年 10 月改訂(第 4 版)
- 2) 慢性疼痛治療ガイドライン（「慢性の痛み診療・教育の基盤となるシステム構築に関する研究」研究班）
- 3) 変形性膝関節症診療ガイドライン 2023 (日本整形外科学会)
- 4) セレコックス錠 100mg／セレコックス錠 200mg 添付文書 2025 年 7 月改訂(第 6 版)
- 5) 厚労省研究班：主任研究者 吉村典子・東大病院,2013
- 6) 厚生労働省 平成 22 年 国民生活基礎調査
- 7) TGA. "ARTG ID : 463627 Consumer Medicines Information  
<https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent&id=CP-2024-CMI-03020-1&d=202104131016933>, (参照 2025-7-8)

\* \* 2025年7月改訂（第6版）  
\* 2024年10月改訂（第5版）

貯 法：室温保存  
有効期間：3年

劇薬、処方箋医薬品注)

## 非ステロイド性消炎・鎮痛剤（COX-2選択的阻害剤）

### セレコキシブ錠

日本標準商品分類番号

871149

# セレコックス錠100mg セレコックス錠200mg Celecox Tablets

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

	100mg	200mg
承認番号	21900AMZ00003	21900AMZ00004
販売開始	2007年6月	

#### 1. 警告

外国において、シクロオキシゲナーゼ（COX）-2選択的阻害剤等の投与により、心筋梗塞、脳卒中等の重篤で場合によっては致命的な心血管系血栓塞栓性事象のリスクを増大させる可能性があり、これらのリスクは使用期間とともに増大する可能性があると報告されている。[7.2、8.1、8.2、9.1.1、11.1.3、17.3.1参照]

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分又はスルホンアミド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〔重症喘息発作を誘発するおそれがある。〕[9.1.6参照]
- 2.3 消化性潰瘍のある患者〔消化性潰瘍を悪化させるおそれがある。〕[9.1.4参照]
- 2.4 重篤な肝障害のある患者 [9.3.1参照]
- 2.5 重篤な腎障害のある患者 [9.2.1参照]
- 2.6 重篤な心機能不全のある患者〔プロスタグランジン合成阻害作用に基づくナトリウム・水分貯留傾向があるため心機能を悪化させるおそれがある。〕[9.1.2参照]
- 2.7 冠動脈バイパス再建術の周術期患者〔外国において、類薬で心筋梗塞及び脳卒中の発現が増加するとの報告がある。〕[9.1.1参照]
- 2.8 妊娠末期の女性 [9.5.1参照]

#### 3. 組成・性状

##### 3.1 組成

	有効成分（1錠中）	添加剤
セレコックス錠100mg	日局 セレコキシブ100mg	乳糖水和物、低置換度ヒドロキシブロビルセルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、ヒドロキシプロビルセルロース、ステアリン酸マグネシウム
セレコックス錠200mg	日局 セレコキシブ200mg	

##### 3.2 製剤の性状

	剤形	色	外形・大きさ・重量			識別コード
			表	裏	側面	
セレコックス錠100mg	素錠 (割線入)	白色				VT214
			直径	厚さ	重量	
			8.0mm	2.7mm	0.18g	
セレコックス錠200mg	素錠 (割線入)	白色				VT215
			直径	厚さ	重量	
			長径13.0mm 短径6.5mm	5.1mm	0.36g	

#### 4. 効能又は効果

##### ○下記疾患並びに症状の消炎・鎮痛

関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、腱・腱鞘炎

##### ○手術後、外傷後並びに抜歯後の消炎・鎮痛

#### 6. 用法及び用量

##### 〈関節リウマチ〉

通常、成人にはセレコキシブとして1回100～200mgを1日2回、朝・夕食後に経口投与する。

##### 〈変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、腱・腱鞘炎〉

通常、成人にはセレコキシブとして1回100mgを1日2回、朝・夕食後に経口投与する。

##### 〈手術後、外傷後並びに抜歯後の消炎・鎮痛〉

通常、成人にはセレコキシブとして初回のみ400mg、2回目以降は1回200mgとして1日2回経口投与する。なお、投与間隔は6時間以上あけること。

頓用の場合は、初回のみ400mg、必要に応じて以降は200mgを6時間以上あけて経口投与する。ただし、1日2回までとする。

#### 7. 用法及び用量に関する注意

7.1 慢性疾患（関節リウマチ、変形性関節症等）に対する使用において、本剤の投与開始後2～4週間を経過しても治療効果に改善が認められない場合は、他の治療法の選択について考慮すること。

7.2 本剤の1年を超える長期投与時の安全性は確立されておらず、外国において、本剤の長期投与により、心筋梗塞、脳卒中等の重篤で場合によっては致命的な心血管系血栓塞栓性事象の発現を増大させるとの報告がある。[1.参考]

7.3 他の消炎・鎮痛剤（心血管系疾患予防の目的で使用するアスピリンを除く）との併用は避けることが望ましい。

#### 8. 重要な基本的注意

8.1 本剤を使用する場合は、有効最小量を可能な限り短期間投与することに留め、長期にわたり漫然と投与しないこと。[1.参考]

8.2 本剤の投与により、心筋梗塞、脳卒中等の重篤で場合によっては致命的な心血管系血栓塞栓性事象が発現するおそれがあるので、観察を十分に行い、これらの徴候及び症状の発現には十分に注意すること。[1.、9.1.1参照]

8.3 本剤には血小板に対する作用がないので、心血管系疾患予防の目的でアスピリンの代替薬として使用しないこと。抗血小板療法を行っている患者については、本剤投与に伴い、その治療を中止してはならない。

8.4 国内で患者を対象に実施した臨床試験ではCOX-2に対して選択性の高い本剤と選択性の低い非ステロイド性消炎・鎮痛剤による消化管の副作用発現率に差は認められなかった。特に、消化管障害発生のリスクファクターの高い患者への投与に際しては副作用の発現に十分な観察を行うこと。[17.1.2、18.3参照]

8.5 肝不全、肝炎、AST、ALT、ビリルビン等の上昇、黄疸の発現が報告されているので、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行うこと。[11.1.5参照]

8.6 急性腎障害、間質性腎炎等の重篤な腎障害の発現が報告されているので、定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行うこと。[11.1.7参照]

8.7 本剤の投与により、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）等の重篤で場合によっては致命的な皮膚症状が発現するおそれがあり、多くの場合、これらの事象は投与開始後1カ月以内に発現しているので、治療初期には特に注意すること。[11.1.8参照]

**8.8 慢性疾患（関節リウマチ、変形性関節症等）に対し本剤を用いる場合には、次の事項を考慮すること。**

- 定期的あるいは必要に応じて臨床検査（尿検査、血液検査、腎機能検査、肝機能検査、心電図検査及び便潜血検査等）を行うこと。
- 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。また、薬物療法以外の療法も考慮すること。

**8.9 急性疾患（手術後、外傷後並びに抜歯後の消炎・鎮痛）に対し本剤を用いる場合には、次の事項を考慮すること。**

- 急性炎症及び疼痛の程度を考慮し、投与すること。
- 原則として長期投与を避けること。
- 原因療法があればこれを行い、本剤を漫然と投与しないこと。
- 初回の投与量が2回目以降と異なることに留意し、患者に対し服用方法について十分説明すること。

**8.10 本剤で報告されている薬理作用により、感染症を不顕性化するおそれがあるので、感染症の発現に十分に注意し慎重に投与すること。**

**8.11 浮動性めまい、回転性めまい、傾眠等が起こることがあるので、自動車の運転等危険を伴う作業に従事する場合には注意させること。**

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1.1 心血管系疾患又はその既往歴のある患者（冠動脈バイパス再建術の周術期患者を除く）

[1.、2.7、8.2参照]

#### 9.1.2 心機能障害のある患者（重篤な心機能不全のある患者を除く）

水、ナトリウムの貯留が起こる可能性があり、心機能障害を悪化させるおそれがある。[2.6参照]

#### 9.1.3 高血圧症のある患者

水、ナトリウムの貯留が起こる可能性があり、血圧を上昇させるおそれがある。

#### 9.1.4 消化性潰瘍の既往歴のある患者

消化性潰瘍を再発させるおそれがある。[2.3参照]

#### 9.1.5 非ステロイド性消炎・鎮痛剤の長期投与による消化性潰瘍のある患者で、本剤の長期投与が必要であり、かつミソプロストールによる治療が行われている患者

本剤を継続投与する場合には、十分経過を観察し、慎重に投与すること。ミソプロストールは非ステロイド性消炎・鎮痛剤により生じた消化性潰瘍を効能又は効果としているが、ミソプロストールによる治療に抵抗性を示す消化性潰瘍もある。

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

喘息発作を誘発するおそれがある。[2.2参照]

### 9.2 腎機能障害患者

#### 9.2.1 重篤な腎障害のある患者

投与しないこと。腎障害を悪化させるおそれがある。[2.5参照]

#### 9.2.2 腎障害又はその既往歴のある患者（重篤な腎障害のある患者を除く）

腎血流量低下及び水、ナトリウムの貯留が起こる可能性があり、腎障害を悪化又は再発させるおそれがある。

### 9.3 肝機能障害患者

#### 9.3.1 重篤な肝障害のある患者

投与しないこと。肝障害を悪化させるおそれがある。[2.4参照]

#### 9.3.2 肝障害又はその既往歴のある患者（重篤な肝障害のある患者を除く）

用量を減らすなど慎重に投与すること。血中濃度が高くなるとの報告がある。[16.6.2参照]

### 9.5 妊婦

#### 9.5.1 妊娠末期の女性

投与しないこと。妊娠末期のマウス<sup>1)</sup>及びヒツジ<sup>2)</sup>への投与において、胎児の動脈管収縮が報告されている。[2.8参照]

#### \*9.5.2 妊婦（妊娠末期を除く）又は妊娠している可能性のある女性

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投与すること。投与する際には、必要最小限にとどめ、羊水量、胎児の動脈管収縮を疑う所見を妊娠週数や投与日数を考慮して適宜確認するなど慎重に投与すること。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。シクロオキシゲナーゼ阻害剤（全身作用を期待する製剤）を妊娠中期の妊婦に使用し、胎児の動脈管収縮が起きたとの報告がある。培養細胞を用いた染色体異常試験において、細胞毒性が認められる濃度で染色体の数的異常（核内倍加細胞の増加）が、生殖発生毒性試験で着床後死亡数や死産の増加、横隔膜ヘルニア、胎児体重減少等が認められている。またラットにおいて本剤が胎児に移行することが報告されている。

### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中への移行が報告されている<sup>3,4)</sup>。

### 9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

### 9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

## 10. 相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素CYP2C9で代謝される。また、本剤はCYP2D6の基質ではないが、CYP2D6の阻害作用を有する。[16.4参照]

### 10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ACE阻害剤 エナラブリルマレイン酸塩 イミダブリル塩酸塩 テモカブリル塩酸塩 等 アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤 カンデサルタンシレキセチル バルサルタン ロサルタンカリウム 等	非ステロイド性消炎・鎮痛剤（NSAID）はアンジオテンシン（ACE）阻害剤の降圧効果を弱めさせる可能性があるとの報告がある。本剤とACE阻害剤又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤との相互作用は明らかではないが、併用する場合は相互作用の起こる可能性を考慮すること。（なお、リシノブリルを併用した臨床試験では、顕著な血圧変化は認められなかったとの報告がある）	他のNSAIDでは、腎臓におけるプロスタグランジン合成阻害によると考えられている。
フロセミド チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド ヒドロクロロチアジド 等	患者によっては他のNSAIDがフロセミド及びチアジド系利尿剤のナトリウム排泄作用を低下させることが示されている。本剤と、フロセミド又はチアジド系利尿剤との相互作用は明らかではないが、併用する場合は相互作用の起こる可能性を考慮すること。	
アスピリン	本剤と低用量アスピリン（1日325mg以下）を併用した場合、本剤のみを使用したときに比べて消化性潰瘍・消化管出血等の発生率が高くなることが報告されている。	アスピリンの併用によりNSAIDの消化性潰瘍・消化管出血等を助長させると考えられている。
抗血小板薬 クロビドグレル 等	本剤と抗血小板薬を併用した場合、本剤のみを服用したときに比べて消化管出血の発生率が高くなることが報告されている。	これらの薬剤は血小板凝集抑制作用を有するため、NSAIDの消化管出血を助長させると考えられている。
リチウム [16.7.1参照]	リチウムの血漿中濃度が上昇し、リチウムの作用が增强するおそれがある。リチウムを使用中の患者に本剤の投与を開始又は中止するときには十分に患者をモニターすること。	機序は明らかではないが、腎排泄を阻害するためと考えられている。
フルコナゾール [16.7.2参照]	本剤の血漿中濃度が上昇し、本剤の作用が增强するおそれがある。フルコナゾールを使用中の患者には本剤の投与を低用量から開始すること。	CYP2C9による本剤の代謝を阻害すると考えられている。
フルバスタチン [16.7.3参照]	本剤及びフルバスタチンの血漿中濃度が上昇し、本剤及びフルバスタチンの作用が增强するおそれがある。	CYP2C9による本剤の代謝を阻害するため、また本剤と同じCYP2C9で代謝されるためと考えられている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン [16.7.4参照]	プロトロンビン時間が延長するおそれがある。海外で特に高齢者において、重篤の場合によっては致命的な出血が報告されている。ワルファリンを使用中の患者に本剤の投与を開始あるいは用法を変更する際には十分注意して観察すること。	CYP2C9を介する代謝の競合阻害によると考えられている。
パロキセチン [16.7.5参照]	本剤の血漿中濃度が低下し、パロキセチンの血漿中濃度が上昇した。本剤の作用が減弱し、パロキセチンの作用が増強するおそれがある。	CYP2D6の阻害作用によると考えられている。
デキストロメトルファン [16.7.6参照]	デキストロメトルファンの血漿中濃度が上昇し、デキストロメトルファンの作用が増強するおそれがある。	
制酸剤 アルミニウム製剤 マグネシウム製剤 等 [16.7.7参照]	本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の作用が減弱するおそれがある。	機序は明らかでない。

## 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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

ショック、アナフィラキシー、呼吸困難、血管浮腫、血管炎、気管支痙攣等の重篤な過敏症の発現が報告されている。

#### 11.1.2 消化性潰瘍（0.2%）、消化管出血（0.1%未満）、消化管穿孔（頻度不明）

吐血、下血（メレナ）等の症状が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### 11.1.3 心筋梗塞、脳卒中（いずれも頻度不明）

心筋梗塞、脳卒中等の重篤で場合によっては致命的な心血管系血栓塞栓性事象が報告されている。[1.参照]

#### 11.1.4 心不全、うっ血性心不全（いずれも頻度不明）

#### 11.1.5 肝不全、肝炎（いずれも頻度不明）、肝機能障害（0.1%未満）、黄疸（頻度不明）

肝不全、肝炎、AST、ALT、ビリルビン等の上昇、黄疸の発現が報告されている。[8.5参照]

#### 11.1.6 再生不良性貧血、汎血球減少症、無顆粒球症（いずれも頻度不明）

再生不良性貧血、汎血球減少症、無顆粒球症、白血球減少症、血小板減少症の発現が報告されている。

#### 11.1.7 急性腎障害、間質性腎炎（いずれも頻度不明）

急性腎障害、間質性腎炎等の重篤な腎障害の発現が報告されている。[8.6参照]

#### 11.1.8 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症、剥脱性皮膚炎（いずれも頻度不明）

中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症、剥脱性皮膚炎等の重篤で場合によっては致命的な皮膚症状の発現が報告されているので、発疹、粘膜障害もしくは他の過敏症に関連する徵候が認められた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。[8.7参照]

#### 11.1.9 間質性肺炎（頻度不明）

咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常（捻髪音）等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

### 11.2 その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明
全身			倦怠感、口渴、末梢性浮腫	悪寒、全身浮腫、疲労、ほてり、体重増加	インフルエンザ様疾患

	5%以上	1~5%未満	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明
精神神経系		傾眠	頭痛、浮動性めまい、味覚異常	酩酊感、体位性めまい、感覺鈍麻、意識レベルの低下	不眠症、睡眠障害、錯乱状態、不安、幻覚、筋緊張亢進、無嗅覚
肝胆道系		ALT増加	AST増加、γ-GTP増加、Al-P増加、血中ビリルビン増加、尿ウロビリノーゲン陽性		
代謝・栄養		BUN増加	CK増加、食欲不振、LDH増加、尿糖陽性	糖尿病	血中カリウム増加、血中ナトリウム増加
消化器		腹痛、口内炎、下痢、便潜血陽性	悪心、鼓腸、消化不良、便秘、胃炎、口内乾燥、舌障害、嘔吐、口角びらん、腹部膨満、上腹部痛、胃不快感	胃腸障害、舌炎、口腔内潰瘍、嚥下障害、胃食道逆流性疾患、脾炎、憩室、過敏性腸症候群、痔出血、排便回数増加	歯の脱落、口腔内潰瘍、嚥下障害、胃食道逆流性疾患、脾炎、憩室、過敏性腸症候群、痔出血、排便回数増加
泌尿器	β <sub>2</sub> -マイクログロブリン増加	NAG増加、尿潜血陽性	尿蛋白陽性	多尿、尿閉、頻尿、腎機能障害	腎結石症、良性前立腺肥大症、前立腺炎、PSA増加、血中クレアチニン増加
循環器			高血圧、潮紅、動悸	高血圧増悪、循環虚脱	不整脈、頻脈、洞性徐脈、狭心症、不安定狭心症、大動脈弁閉鎖不全症、冠動脈硬化症、心室肥大、深部静脈血栓症、血腫
呼吸器				咽頭炎、鼻出血、鼻咽頭炎	気管支炎、咳嗽、鼻炎、副鼻腔炎、呼吸困難、発声障害
皮膚		発疹	そう痒症、顔面浮腫、紅斑性皮疹、湿疹、荨麻疹、葉疹	点状出血、斑状丘疹状皮疹、皮膚乾燥、頭部皰疹、多汗、皮膚炎、紅斑	斑状出血、光線過敏性反応、脱毛症、水疱性皮膚炎
感覚器			耳鳴、回軛性めまい	耳痛、霧視、眼そう痒症	硝子体浮遊物、結膜出血、聽力低下

	5%以上	1~5%未満	0.1~1%未満	0.1%未満	頻度不明
その他			背部痛、筋硬直、関節痛、四肢痛、不正子宮出血、月経障害、ウイルス感染、細菌性腸炎、頸部痛	貧血、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン増加、真菌感染、細菌感染、ヘリコバクター感染、尿路感染、上気道感染、耳感染、帯状疱疹、丹毒、創傷感染、歯肉感染、迷路炎、アレルギー増悪、無菌性髄膜炎、筋痙攣、脂肪腫、ガングリオニン、膿出血、乳房圧痛、卵巣嚢胞、閉経期症状、血中テストステロン減少、上頸炎、腱断裂、骨折、損傷	

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺し入、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

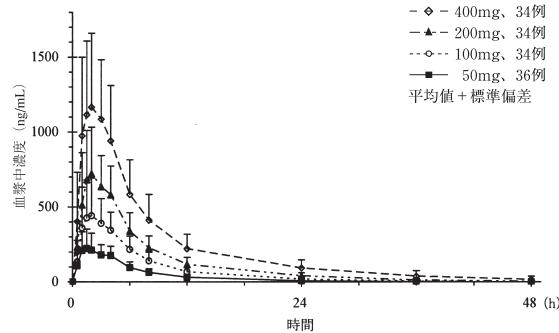
外国におけるクロスオーバーニュートラル化試験において、本剤非投与時に比べて本剤投与時に排卵障害の割合が増加したとの報告がある。また、他の非ステロイド性消炎・鎮痛剤を長期間投与されている女性において、一時的な不妊が認められたとの報告がある。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 健康成人における薬物動態

健康成人男女36例にセレコキシブ50~400mg<sup>注)</sup>を空腹下単回投与したときの血漿中濃度は投与約2時間後に最高血漿中濃度（Cmax）に達した後、約5~9時間の半減期（t<sub>1/2</sub>）で消失し、Cmax及び血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）は高用量比より低い比率で上昇した<sup>5)</sup>。



健康成人にセレコキシブを単回経口投与したときの血漿中濃度推移

健康成人にセレコキシブを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

用量 (例数)	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUCinf (ng · h/mL)
50mg (36例)	2±1.3	287±100.4	5±2.4	1631±540.2
100mg (34例)	2±1.4	553±212.2	7±3.2	3429±1149.8
200mg (34例)	2±0.9	815±303.0	8±3.5	5832±1674.5
400mg (34例)	2±0.9	1296±457.7	9±4.1	10789±3793.4

平均値±標準偏差

また、健康成人男性30例にセレコキシブ200mgを空腹下もしくは食後に単回投与したとき、食後投与時のCmaxは1.5倍に上昇したが、AUCは影響を受けなかった<sup>6)</sup>。健康成人男性35例にセレコキシブ100mgを1日2回、食後7日間反復投与したとき、定常状態（7日目）のCmaxは約607ng/mL、AUC<sub>0-12h</sub>は約2652ng · h/mLであり、蓄積性は観察されなかった<sup>7)</sup>。

### 16.1.2 患者における薬物動態

関節リウマチ患者及び変形性膝関節症患者609例にセレコキシブ25~300mg<sup>注)</sup>を1日2回、食後反復投与したときの血漿中濃度値1,160点を用いた母集団薬物動態解析の結果、定常状態における経口クリアランス（CL/F）及びみかけの分布容積（Vd/F）の母集団平均（個体間変動）はそれぞれ21.2L/h（約42%）及び335L（約77%）と推定された。また、年齢及び体重はCL/Fの、血清アルブミン濃度はVd/Fの変動要因であると推察された<sup>8)</sup>。

### 16.3 分布

#### 16.3.1 蛋白結合率

*In vitro*及び*ex vivo*による検討の結果、本剤の血漿蛋白結合率は約97%であり、主としてアルブミンに、ついでα<sub>1</sub>-酸性糖蛋白質に結合することが示された<sup>9)</sup>。

### 16.4 代謝

*In vitro*<sup>10)</sup>及び*in vivo*<sup>11)</sup>試験の結果から、本剤は主として薬物代謝酵素CYP2C9を介して代謝されることが明らかとなっている。

CYP2C9には遺伝多型が存在し、Ile<sup>359</sup>→Leu<sup>359</sup>のアミノ酸置換により薬剤によっては代謝速度が低下する場合がある。日本人218例を対象としたCYP2C9の研究では、Ile<sup>359</sup>→Leu<sup>359</sup>のホモ接合体（CYP2C9\*3/\*3）は存在しなかったが、Leu<sup>359</sup>のヘテロ接合体（CYP2C9\*1/\*3）は218例中9例（4.1%）存在したとの報告がある<sup>12)</sup>。

CYP2C9の遺伝多型（CYP2C9\*3）の影響として、セレコキシブを単回又は反復投与したとき、CYP2C9のヘテロ接合体（Ile<sup>359</sup>→Leu<sup>359</sup>、CYP2C9\*1/\*3）を有する健康成人15例のAUCは野生型（CYP2C9\*1/\*1）の健康成人137例に比べて約1.6倍と高値を示した<sup>13)</sup>。

健康成人にセレコキシブ100mgを単回投与<sup>注)</sup>したとき、CYP2C9\*1/\*1（4例）と比較し、CYP2C9\*3/\*3（3例）のAUCは約3倍高値を示し<sup>14)</sup>（外国人データ）、健康成人にセレコキシブ200mgを1日1回<sup>注)</sup>7日間反復投与したとき、CYP2C9\*1/\*1（7例）と比較し、CYP2C9\*3/\*3（3例）のCmaxは約4倍、AUCは約7倍高値を示すことが報告されている<sup>15)</sup>（外国人データ）。[10. 参照]

### 16.5 排泄

健康成人男性にセレコキシブを投与したときの未変化体の尿及び糞中排泄率は低く（～3%）、本剤のクリアランスは主として代謝クリアランスによると推察された。健康成人男性に<sup>14</sup>C-セレコキシブ300mg<sup>注)</sup>を空腹下単回投与したときの血漿、尿及び糞中にCOX-1及びCOX-2阻害活性を示さない代謝物が3種類同定され、血漿中には主として未変化体が存在していた。また、放射能の尿及び糞中排泄率はそれぞれ用量の約27%及び約58%であった<sup>16)</sup>（外国人データ）。

### 16.6 特定の背景を有する患者

#### 16.6.1 腎障害患者

慢性腎障害患者（糸球体濾過率35~60mL/分）22例にセレコキシブ200mgを1日2回、食後7日間反復投与したときのAUC<sub>0-72h</sub>は健康成人における値と大差なかった<sup>17)</sup>（外国人データ）。

#### 16.6.2 肝障害患者

肝障害患者及び健康成人にセレコキシブ100mgを1日2回、食後5日間反復投与したとき、軽度肝障害患者（Child-Pugh Class A : 12例）のAUC<sub>0-12h</sub>は健康成人（12例）に比べて約1.3倍に、中等度肝障害患者（Child-Pugh Class B : 11例）では健康成人（11例）に比べて約2.7倍に上昇した<sup>18)</sup>（外国人データ）。[9.3.2 参照]

#### 16.6.3 高齢者

健康高齢男女（66~83歳）24例及び非高齢男女（19~48歳）24例にセレコキシブ200mgを1日2回、8日間反復投与したとき、定常状態における空腹下投与時の高齢男女のCmax及びAUC<sub>0-12h</sub>（Cmax : 1808ng/mL、AUC<sub>0-12h</sub> : 11852ng · h/mL）は非高齢男女（Cmax : 973ng/mL、AUC<sub>0-12h</sub> : 5871ng · h/mL）と比較して高値を示した。また、高齢女性のCmax及びAUC<sub>0-12h</sub>（Cmax: 2362ng/mL、AUC<sub>0-12h</sub> : 15466ng · h/mL）は高齢男性（Cmax : 1254ng/mL、AUC<sub>0-12h</sub> : 8238ng · h/mL）より高値を示した<sup>19)</sup>（外国人データ）。

### 16.7 薬物相互作用

#### 16.7.1 リチウム

健康成人24例に本剤200mgとリチウム450mgを1日2回、食後7日間併用したとき、定常状態におけるリチウムのCmax及びAUCは併用によりいずれも約1.2倍に上昇した<sup>20)</sup>（外国人データ）。[10.2 参照]

#### 16.7.2 フルコナゾール

健康成人17例にフルコナゾール200mgを1日1回、食後7日間投与した後に、本剤200mgを空腹下単回併用投与したとき、本剤のCmax及びAUCは併用によりそれぞれ約1.7倍及び約2.3倍に上昇した<sup>11)</sup>（外国人データ）。[10.2 参照]

### 16.7.3 フルバスタチン

健康成人15例に本剤200mgとフルバスタチン20mgを1日2回、食後7日間併用したとき、本剤のCmax及びAUCは併用によりいずれも約1.3倍に上昇した。また、健康成人13例に本剤200mgとフルバスタチン20mgを1日2回、食後7日間併用したとき、フルバスタチンのCmaxは併用により約1.2倍に上昇したが、AUCは影響を受けなかった<sup>21)</sup>（外国人データ）。[10.2参照]

### 16.7.4 ワルファリン

健康成人12例にワルファリンを事前投与した後に、本剤200mgを1日2回とワルファリン1～5mgを1日1回、7日間併用したとき、本剤はワルファリンの血漿中濃度及びプロトロンビン時間に影響を及ぼさなかった<sup>22)</sup>。しかしながら、海外で特に高齢者において、本剤とワルファリンを併用している患者に、プロトロンビン時間の延長を伴う重篤な出血によって致命的な出血が報告されている<sup>23)</sup>（外国人データ）。[10.2参照]

### 16.7.5 パロキセチン

健康成人18例にパロキセチン20mgを1日1回、食後7日間投与した後に、本剤200mgを空腹下単回併用投与したとき、本剤のCmaxは併用により約0.7倍に低下したが、AUCは影響を受けなかった<sup>24)</sup>。また、健康成人18例に本剤200mgを1日2回、食後7日間投与した後に、パロキセチン20mgを空腹下単回併用投与したとき、パロキセチンのCmax及びAUCは併用によりそれぞれ約1.5倍及び約1.8倍に上昇した<sup>25)</sup>（外国人データ）。[10.2参照]

### 16.7.6 デキストロメトルファン

健康成人14例に本剤200mgとデキストロメトルファン30mgを1日2回、食後7日間併用したとき、デキストロメトルファンのCmax及びAUCは併用によりそれぞれ約2.4倍及び約2.6倍に上昇した<sup>26)</sup>（外国人データ）。[10.2参照]

### 16.7.7 制酸剤

健康成人24例に本剤200mgと制酸剤（アルミニウム・マグネシウム含有製剤）を空腹下単回併用投与したとき、本剤のCmaxは併用により約0.6倍に低下したが、AUCは影響を受けなかった<sup>27)</sup>（外国人データ）。[10.2参照]

注) 本剤の承認された用法及び用量は関節リウマチ：100～200mgを1日2回、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、腱・腱鞘炎：100mgを1日2回、手術後、外傷後、抜歯後の消炎・鎮痛：初回のみ400mg、2回目以降は1回200mgとして1日2回経口投与する。なお、投与間隔は6時間以上あけること。頓用の場合は、初回のみ400mg、必要に応じて以降は200mgを6時間以上あけて経口投与する。ただし、1日2回までとする。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 有効性の主要な成績（国内臨床試験）

国内で関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、腱・腱鞘炎、手術後、外傷後及び抜歯後患者を対象に実施された臨床試験における有効性の主要な成績は以下のとおりであった。

関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、腱・腱鞘炎

疾患名	関節リウマチ			変形性関節症				
	後期第Ⅱ相試験 <sup>28)</sup>		第Ⅲ相試験 <sup>29)</sup>	後期第Ⅱ相試験 <sup>30)</sup>		第Ⅲ相試験 <sup>31)</sup>		
薬剤 用法・用量	セレコキシブ 100mg 1日2回	セレコキシブ 200mg 1日2回	セレコキシブ 200mg 1日2回	セレコキシブ 100mg 1日2回	セレコキシブ 100mg 1日2回	セレコキシブ 100mg 1日2回		
	4週	12週	4週	4週	4週	4週		
有効性解析症例数 <sup>a)</sup>	74	72	79	318	90	84	151	295
患者の疼痛評価 (VAS) 平均変化量 (mm)	3.4 ±17.39	-7.4 ±20.09	-11.4 ±19.01	-9.4 ±21.15	-19.8 ±21.23	-26.4 ±24.77	-21.6 <sup>f)</sup>	-30.6 <sup>f)</sup>
患者の疾患活動性全般評価 (VAS) <sup>b)</sup> 平均変化量 (mm)	2.5 ±19.82	-7.5 ±17.03	-9.3 ±18.07	-9.3 ±20.26	-20.2 ±20.69	-25.1 ±24.07	-20.0 <sup>f)</sup>	-27.3 <sup>f)</sup>
医師の疾患活動性全般評価 (VAS) <sup>c)</sup> 平均変化量 (mm)	-2.3 ±14.60	-8.8 ±15.81	-11.9 ±16.17	-9.6 ±19.85	-18.6 ±19.32	-24.9 ±21.66	-22.2 <sup>f)</sup>	-30.2 <sup>f)</sup>
ACR (療法) による改善率 <sup>d)</sup>	5/67 (7.5%)	12/72 (16.7%)	19/79 (24.1%)	68/318 (21.4%)				
最終全般改善度判定による改善率 <sup>e)</sup>	17/73 (23.3%)	23/72 (31.9%)	25/79 (31.6%)	84/318 (26.4%)	45/90 (50.0%)	57/84 (67.9%)	74/151 (49.0%)	200/286 (69.9%)

疾患名	腰痛症	肩関節周囲炎	頸肩腕症候群	腱・腱鞘炎
試験名	第Ⅲ相試験 <sup>32)</sup>	一般臨床試験 <sup>33～35)</sup>		
薬剤 用法・用量	セレコキシブ 100mg 1日2回	セレコキシブ 100mg 1日2回	セレコキシブ 100mg 1日2回	
投与期間	4週	4週	4週	2週
有効性解析症例数 <sup>a)</sup>	414	74	80	79
患者の疼痛評価 (VAS) 平均変化量 (mm)	-29.4 <sup>f)</sup>	-33.2 ±20.57	-34.3 ±21.28	-31.5 ±19.80
患者の全般評価 (VAS) 平均変化量 (mm)	-25.0 <sup>f)</sup>	-32.4 ±23.56	-36.0 ±21.77	-28.1 ±20.41
医師の全般評価 (VAS) 平均変化量 (mm)	-27.1 <sup>f)</sup>	-39.9 ±22.72	-37.3 ±17.38	-33.5 ±19.75
患者の改善度評価 改善率 <sup>h)</sup>		36/74 (48.6%)	43/80 (53.8%)	41/79 (51.9%)
RDQ <sup>i)</sup> 平均変化量 (スコア)	-3.6 <sup>f)</sup>			
最終全般改善度 判定による改善率 <sup>e)</sup>	261/401 (65.1%)	48/74 (64.9%)	56/80 (70.0%)	53/79 (67.1%)

a) PPS (Per Protocol Set)：治験実施計画書に適合した対象集団

b) 変形性関節症では、患者の全般評価

c) 変形性関節症では、医師の全般評価

d) ACR改善基準（療法）による改善率（以下の1）及び2）を満たす場合「改善」とする。

1) 痛み強度及び腫脹強度数がいずれも20%以上改善、2) 患者の疼痛評価（Visual Analogue Scale : VAS）、患者の疾患活動性全般評価（VAS）、医師の疾患活動性全般評価（VAS）、患者の身体機能評価（mHAQ）の4項目のうち3項目以上において20%以上改善）

e) 全般改善度判定の最終評価時ににおける改善率又は最終全般改善度判定における改善率（「中等度改善」以上の割合）

f) 共分散分析による調整済み平均値であるため、標準偏差については記載せず

g) FAS (Full Analysis Set)：薬剤を1回以上服用し、投与後に有効性評価項目が評価されている対象集団

h) 患者の改善度評価が「良くなった」以上の割合

i) RDQ (Roland-Morris Disability Questionnaire)：生活行動の障害に関する24項目の質問

### 手術後、外傷後並びに抜歯後患者

疾患名	手術後疼痛				外傷後疼痛		
	第Ⅲ相試験 <sup>36)</sup>		一般臨床試験 <sup>37)</sup>				
試験名	プラセボ	セレコキシブ <sup>d)</sup>	セレコキシブ <sup>e)</sup>	セレコキシブ <sup>e)</sup>			
	投与期間		2日		8日		
有効性解析症例数 <sup>a)</sup>	124		248		80		
患者の印象による有効率 <sup>b)</sup>	79/124 (63.7%)		189/248 (76.2%)		70/80 (87.5%)		
疼痛強度差 (VAS) (mm) <sup>c)</sup>	34.82±29.318		45.51±24.781		52.6±15.2		
疾患名	抜歯後疼痛				抜歯後疼痛		
試験名	第Ⅱ相試験 <sup>38)</sup> 単回投与				第Ⅱ相試験 <sup>39)</sup> 追加投与 <sup>f)</sup>		
薬剤 用法・用量	プラセボ	25mg 単回	50mg 単回	100mg 単回	200mg 単回		
投与期間	1日（単回）				1日（2回）		
有効性解析症例数 <sup>a)</sup>	53	58	54	54	58		
患者の印象による有効率 <sup>b)</sup>	13/53 (24.5%)	28/58 (48.3%)	27/54 (50.0%)	39/54 (72.2%)	47/58 (73.6%)		
疼痛強度差 (VAS) (mm) <sup>c)</sup>	39/53 (73.6%)				47/58 (81.0%)		
					15/58 (25.9%)		
					41/64 (64.1%)		
					12.3		
					33.4		
					±19.5		
					±24.2		

a) FAS (Full Analysis Set) 又はITT (Intention To Treat)：薬剤を1回以上服用し、投与後に有効性評価項目が評価されている対象集団

b) 患者の印象による有効率（「効いた」又は「よく効いた」と評価した患者の割合）

c) 痛み強度差 (VAS)（患者による評価、ベースライン時～最終評価時）

d) 初回セレコキシブ400mg投与後、同日にセレコキシブ200mgを投与し、翌日はセレコキシブ200mgを1日2回投与した

e) 初回セレコキシブ400mg投与後、同日にセレコキシブ200mgを投与し、翌日以降はセレコキシブ200mgを1日2回投与した

f) セレコキシブ400mg投与後に、更に鎮痛薬を必要とした患者を対象に追加投与を行い、追加投与の有効性を評価した

### 17.1.2 消化管に対する影響（国内臨床試験）

関節リウマチ患者（投与期間：12週間）、変形性関節症患者（投与期間：4週間）を対象とする実薬対照試験2試験の被験者データを集計した結果、消化管障害（症状）全体での副作用発現率はセレコキシブ100～200mg1日2回投与で11.3% (86/759)、対照薬（COX-2に対して選択性の低い非ステロイド性消炎・鎮痛剤）で11.7% (90/769) であった<sup>40)</sup>。腰痛症患者（投与期間：4週間）を対象とする実薬対照試験2試験の被験者データを集計した結果では、消化管障害（症状）全体での副作用発現率はセレコキシブ100～200mg1日2回投与で17.2% (144/835)、対照薬（COX-2に対して選択性の低い非ステロイド性消炎・鎮痛剤）で19.3% (160/831) であった。手術後患者（投与期間：2日間）

を対象とする実薬対照試験の被験者データを集計した結果では、消化管障害(症状)全体での副作用発現率はセレコキシブ<sup>\*</sup>で0.4% (1/248)、対照薬(非ステロイド性消炎・鎮痛剤)で1.6% (4/244)であった<sup>[36]</sup>。[8.4参照]

\*用量：初回セレコキシブ400mg投与後、同日にセレコキシブ200mgを投与し、翌日はセレコキシブ200mgを1日2回投与した。

### 17.1.3 心血管系に対する影響(国内臨床試験)

国内で実施した関節リウマチ患者(投与期間:12週間)、変形性関節症患者(投与期間:4週間)を対象とする実薬対照試験2試験の被験者データを集計した結果、重篤な心血管事象の発現率は、セレコキシブ100~200mg1日2回投与で0% (0/759)、対照薬(COX-2)に対して選択性の低い非ステロイド性消炎・鎮痛剤)で0.3% (2/769)であった。また、関節リウマチ患者(投与期間:4週間)及び変形性関節症患者(投与期間:4週間)を対象とするプラセボ対照二重盲検比較試験3試験における重篤な心血管事象の発現率はセレコキシブ100~200mg1日2回投与で0% (0/675)、プラセボで0.2% (1/412)であった。なお、2007年の承認時までに実施された最長1年までの投与期間で安全性を評価した国内全臨床試験12試験(関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱・腱鞘炎患者を対象とした臨床試験)の被験者データにおける重篤な心血管事象の発現率は、セレコキシブ25~400mg1日2回投与<sup>[37]</sup>で0.1% (2/2,398)であり、このうち、セレコキシブ100~200mg1日2回投与では0.1% (2/1,992)であった<sup>[41]</sup>。さらに、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群(いずれも投与期間:4週間)及び腱・腱鞘炎患者(投与期間:2週間)を対象とした試験8試験の被験者データの集計では、重篤な心血管事象の発現率はセレコキシブ100~200mg1日2回投与で0% (0/1,304)、プラセボで0.2% (1/411)、対照薬(COX-2)に対して選択性の低い非ステロイド性消炎・鎮痛剤)で0.1% (1/831)であった。手術後(投与期間:2日間)、外傷後(投与期間:8日間)、抜歯後(投与期間:1回又は2回)の患者を対象とした試験4試験では、重篤な心血管事象の発現はセレコキシブ、プラセボ及び対照薬(非ステロイド性消炎・鎮痛剤)のいずれの投与後にも認められなかった。

### 17.2 製造販売後調査等

#### 17.2.1 国内製造販売後臨床試験(健康成人の上部消化管粘膜に及ぼす影響の検討)

健康成人(投与期間:2週間)を対象とする実薬対照試験の結果、胃・十二指腸の潰瘍発現率(内視鏡所見<sup>\*</sup>)はセレコキシブ100mg 1日2回投与で1.4% (1/74)、対照薬(COX-2)に対して選択性の低い非ステロイド性消炎・鎮痛剤)で27.6% (21/76)、プラセボで2.7% (1/37)であった<sup>[42]</sup>。

セレコキシブ群の胃・十二指腸の潰瘍以外で2例以上の副作用の発現率は、びらん性胃炎10.5% (8/76)、腹部不快感2.6% (2/76)、上腹部痛2.6% (2/76)、胃炎2.6% (2/76)、口内炎2.6% (2/76)であった。

\*内視鏡データモニタリング委員会による判定

### 17.3 その他

#### 17.3.1 長期予防投与試験(プラセボ比較大腸ポリープ再発予防試験)

外国において、セレコキシブの大腸ポリープ再発予防<sup>[38]</sup>(本剤の効能又は効果ではない)の検討を目的とする2試験が実施され、このうちAPC試験(散発性大腸腺腫再発予防試験)では、3年間の治療期間中にプラセボと比較し、セレコキシブ投与での複合評価項目(心血管事象による死亡、心筋梗塞又は脳卒中)の発現率に用量相関的な増加が認められた。複合評価項目のプラセボに対するセレコキシブの相対リスクは400mg1日2回投与で3.4 (95%CI: 1.4~8.5)、200mg1日2回投与で2.8 (95%CI: 1.1~7.2)であった。3年間の複合評価項目の累積発現率では、プラセボでは0.9% (6/679)、セレコキシブ400mg1日2回投与で3.0% (20/671)、200mg1日2回投与で2.5% (17/685)であった。一方、PreSAP試験(大腸腺腫性ポリープ再発予防試験)では、複合評価項目についてプラセボと比較した相対リスクは400mg1日1回投与で1.2 (95%CI: 0.6~2.4)で有意なリスクの増大は認められなかった。3年間の複合評価項目の累積発現率では、プラセボでは1.9% (12/628)、セレコキシブ400mg1日1回投与で2.3% (21/933)であった<sup>[43~45]</sup>(外国人データ)。[1.参照]

注) 本剤の承認された用法及び用量は関節リウマチ:100~200mgを1日2回、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、腱・腱鞘炎:100mgを1日2回、手術後、外傷後、抜歯後の消炎・鎮痛:初回のみ400mg、2回目以降は1回200mgとして1日2回経口投与する。なお、投与間隔は6時間以上あけること。頓用の場合は、初回のみ400mg、必要に応じて以降は200mgを6時間以上あけて経口投与する。ただし、1日2回までとする。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

セレコキシブは、シクロオキシゲナーゼ(COX)に対する阻害活性を検討するためのヒト遺伝子組換え酵素を用いた実験及びCOX-1、COX-2をそれぞれ発現したヒト由来細胞を用いた実験において、COX-2に対して選択性的阻害作用を示した<sup>[46,47]</sup>(in vitro試験)。セレコキシブは、炎症局所に誘導されるCOX-2を選択的に阻害し、COX-2由来のプロスタグランジン類の合成を抑制することにより、消炎・鎮痛作用を示すと考えられる。

### 18.2 抗炎症及び鎮痛作用

セレコキシブは、慢性炎症モデルであるラットのアジュバント関節炎モデルにおいて、ロキソプロフェン及びインドメタシンと同程度の抗炎症及び鎮痛作用を示した<sup>[48]</sup>。

### 18.3 消化管に対する作用

セレコキシブは、ラットに対して胃及び小腸粘膜障害作用を示さなかった。一方、インドメタシン、ロキソプロフェン、ジクロフェナク及びナプロキセンは用量依存的に胃及び小腸粘膜障害を惹起した<sup>[47]</sup>。[8.4参照]

### 18.4 血小板凝集に対する作用

セレコキシブは、ヒト末梢血小板においてアラキドン酸惹起血小板凝集を抑制しなかった。一方、ロキソプロフェン、インドメタシン、ジクロフェナク及びイブプロフェンは濃度依存的に血小板凝集を抑制した<sup>[47]</sup>(in vitro試験)。

### 18.5 ニューキノロン系抗菌薬との併用

一部のニューキノロン系抗菌薬は、ある種の非ステロイド性消炎・鎮痛剤を併用することで、まれに痙攣を誘発することが知られている<sup>[49]</sup>。セレコキシブとエノキサシン等のニューキノロン系抗菌薬をマウスに併用投与しても、痙攣は誘発されなかった<sup>[50]</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称:セレコキシブ(Celecoxib)

化学名:4-[5-(4-Methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide

分子式:C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S

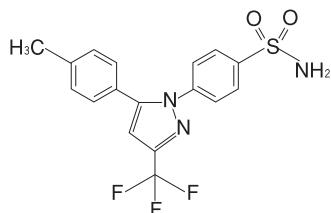
分子量:381.37

性状:白色の粉末又は結晶性の粉末である。

メタノールに溶けやすく、エタノール(99.5)にやや溶けやすく、水にはほとんど溶けない。

結晶多形が認められる。

化学構造式:



融点:161~164°C

### \*\*22. 包装

〈セレコックス錠100mg〉

100錠 [10錠(PTP) × 10]  
140錠 [14錠(PTP) × 10]  
700錠 [14錠(PTP) × 50]

〈セレコックス錠200mg〉

100錠 [10錠(PTP) × 10]  
140錠 [14錠(PTP) × 10]

### 23. 主要文献

- 1) Sakai, M. et al.: Mol. Hum. Reprod. 2001; 7 (6): 595-602
- 2) Takahashi, Y. et al.: Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2000; 278 (6): R1496-R1505
- 3) Knoppert, D.C. et al.: Pharmacotherapy. 2003; 23 (1): 97-100
- 4) Hale, T.W. et al.: J. Hum. Lact. 2004; 20 (4): 397-403
- 5) 藤田雅己 他: Prog. Med. 2006; 26 (Suppl. 3): 2960-2969
- 6) 松岡 治 他: Prog. Med. 2006; 26 (Suppl. 3): 2970-2976
- 7) 松岡 治 他: Prog. Med. 2006; 26 (Suppl. 3): 2977-2987
- 8) 社内資料: 関節リウマチ及び変形性膝関節症患者・薬物動態 (2007年1月26日承認 CTD2.7.2.3.8)
- 9) Paulson, S.K. et al.: Biopharm. Drug Dispos. 1999; 20 (6): 293-299
- 10) Tang, C. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther. 2000; 293 (2): 453-459
- 11) 社内資料: 海外健康成人・代謝及び薬物相互作用 (2007年1月26日承認 CTD2.7.2.2.3.1.1)
- 12) Nasu, K. et al.: Pharmacogenetics. 1997; 7 (5): 405-409
- 13) 社内資料: 健康成人・代謝 (2007年1月26日承認 CTD2.7.2.3.2.6)
- 14) Kirchheimer, J. et al.: Pharmacogenetics. 2003; 13 (8): 473-480
- 15) Lundblad, M.S. et al.: Clin. Pharmacol. Ther. 2006; 79 (3): 287-288
- 16) Paulson, S.K. et al.: Drug Metab. Dispos. 2000; 28 (3): 308-314
- 17) 社内資料: 海外腎障害患者・薬物動態 (2007年1月26日承認 CTD2.7.6.17)
- 18) 社内資料: 肝障害患者・薬物動態 (2007年1月26日承認 CTD2.7.2.2.2.2)
- 19) 社内資料: 海外健康成人・薬物動態 (2007年1月26日承認 CTD2.7.6.15)
- 20) 社内資料: 海外健康成人・薬物相互作用 (2007年1月26日承認 CTD2.7.6.20)

- 21) 社内資料：海外健康成人・薬物相互作用（2007年1月26日承認 CTD2.7.6.27）  
22) Karim, A. et al. : J. Clin. Pharmacol. 2000 ; 40 (6) : 655-663  
23) 社内資料：海外健康成人・薬物相互作用  
24) 社内資料：海外健康成人・薬物相互作用（2007年1月26日承認 CTD2.7.6.30）  
25) 社内資料：海外健康成人・薬物相互作用（2007年1月26日承認 CTD2.7.6.31）  
26) 社内資料：海外健康成人・薬物相互作用（2007年1月26日承認 CTD2.7.6.28）  
27) 社内資料：海外健康成人・薬物相互作用（2007年1月26日承認 CTD2.7.6.25）  
28) 安倍 達 他 : Prog. Med. 2006 ; 26 (Suppl. 3) : 2788-2819  
29) 安倍 達 他 : Prog. Med. 2006 ; 26 (Suppl. 3) : 2820-2845  
30) 青木虎吉 他 : Prog. Med. 2006 ; 26 (Suppl. 3) : 2869-2910  
31) 菅原幸子 : Prog. Med. 2006 ; 26 (Suppl. 3) : 2911-2931  
32) 菊地臣一 他 : Prog. Med. 2009 ; 29 (Suppl. 2) : 2853-2872  
33) 高岸憲二 他 : Prog. Med. 2009 ; 29 (Suppl. 2) : 2893-2917  
34) 高岸憲二 他 : Prog. Med. 2009 ; 29 (Suppl. 2) : 2918-2940  
35) 萩野利彦 他 : Prog. Med. 2009 ; 29 (Suppl. 2) : 2941-2963  
36) 社内資料：手術後患者・国内臨床試験  
37) 太田博嘉 他 : Prog. Med. 2010 ; 30 (12) : 3117-3130  
38) 代田達夫 他 : 歯科薬物療法 2001 ; 20 (3) : 154-172  
39) 社内資料：抜歯後患者・国内臨床試験  
40) 社内資料：関節リウマチ及び変形性関節症患者・国内臨床試験（消化管障害発現率）  
41) 社内資料：関節リウマチ及び変形性関節症患者・国内臨床試験（重篤な心血管事象発現率）  
42) 社内資料：健康成人・製造販売後臨床試験  
43) Bertagnolli, M.M. et al. : N. Engl. J. Med. 2006 ; 355 (9) : 873-884  
44) Arber, N. et al. : N. Engl. J. Med. 2006 ; 355 (9) : 885-895  
45) Solomon, S.D. et al. : Circulation. 2006 ; 114 (10) : 1028-1035  
46) Penning, T.D. et al. : J. Med. Chem. 1997 ; 40 (9) : 1347-1365  
47) Yoshino, T. et al. : Arzneimittel-Forschung/Drug Res. 2005 ; 55 (7) : 394-402  
48) Noguchi, M. et al. : Eur. J. Pharmacol. 2005 ; 513 (3) : 229-235  
49) 厚生省薬務局：医薬品副作用情報No.98,1989  
50) Yoshino, T. et al. : Eur. J. Pharmacol. 2005 ; 507 (1-3) : 69-76

#### 24. 文献請求先及び問い合わせ先

ヴィアトリス製薬合同会社 メディカルインフォメーション部  
〒106-0041 東京都港区麻布台一丁目3番1号  
フリーダイヤル 0120-419-043

#### 26. 製造販売業者等

##### 26.1 製造販売元

**ヴィアトリス製薬合同会社**  
東京都港区麻布台一丁目3番1号

**<日本整形外科学会 見解>**  
**スイッチOTC医薬品の候補成分に関する見解**

**1. 候補成分に関する事項**

候補成分の情報	成分名 (一般名)	セレコキシブ
	効能・効果	各種鎮痛
	OTCとしてのニーズ	ロキソプロフェンより消化管潰瘍を起こしにくいか ら。 1日2回の服用で良いから。
	OTC化された際の使われ方	—

**2. スイッチOTC化の妥当性に関する事項**

スイッチOTC化の妥当性	1. OTCとすることの賛否について 結論:反対
	〔上記と判断した根拠〕 【薬剤特性の観点から】 ・本剤は心筋梗塞・脳卒中など重篤かつ致死的な心血管系血栓塞栓性事象のリスクを増大させる可能性があり、特に長期使用によりリスクが高まる。したがって、医師による定期的な診察が必要であり、患者が自己判断で漫然と使用することは極めて危険であると考えられるため。 ・本剤は従来薬に比して消化管潰瘍の頻度が低いとされるものの、国内臨床試験ではその差異が明確ではなく、特に潰瘍既往者や高齢者においては依然として高リスクと考えられるため。
	【対象疾患の観点から】 ・本剤の適応疾患にある関節リウマチは医師の診断が必要である。患者が自己診断して医療機関の受診が遅れることにより、病状の進行をきたす可能性があるため。
	【適正使用の観点から】 ・その他の NSAID(ロキソプロフェン、ジクロフェナクなど)にはない禁忌疾患としてスルホンアミドに対し過敏症の既往のある患者、冠動脈バイパス再建術の周術期の患者などがあるため。 ・その他の禁忌として消化性潰瘍のある患者、重篤な肝障害のある患

	<p>者、重篤な腎障害のある患者、重篤な心機能不全ある患者、妊娠後期の女性などの制限が多い点。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・注意事項として定期的に腎機能検査などの臨床検査を行い、副作用の発現に留意することあるため。</li> </ul> <p><b>【スイッチ化した際の社会への影響の観点から】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤の適応には関節リウマチが含まれており、これは専門医管理下での長期治療が必須であり、OTC 対象とすべきではない。</li> <li>・変形性関節症や腰痛などの慢性疼痛に対しても、疾患評価や併存疾患管理を伴うべきであり、単なる対症療法薬として長期使用することは医療機関受診の遅れや病態悪化につながる。</li> <li>・手術後、外傷後並びに抜歯後の消炎・鎮痛の際には成人は本剤を初回 400mg、2回目以降は1回 200mg として1日 2回経口投与。なお、投与間隔は6時間以上あけること。頓用の場合は、初回のみ 400mg、必要に応じて以降は 200mg を6時間以上あけて投与する。など服用方法が複雑であるため OTC 化には馴染まない薬剤である。</li> </ul> <p>2. その他</p>
備考	

**<日本臨床整形外科学会 見解>**  
**スイッチOTC医薬品の候補成分に関する見解**

**1. 候補成分に関する事項**

候補成分の情報	成分名 (一般名)	セレコキシブ
	効能・効果	各種鎮痛
	OTCとしてのニーズ	ロキソプロフェンより消化管潰瘍を起こしにくいか ら。 1日2回の服用で良いから。
	OTC化された際の使われ方	—

**2. スイッチOTC化の妥当性に関する事項**

スイッチOTC化の妥当性	1. OTCとするとの賛否について 結論：反対
	〔上記と判断した根拠〕 【薬剤特性の観点から】 セレコキシブは、医師によるリスク評価と継続的なモニタリングが必須な医薬品であり、OTCとして自己管理下で使用するには不適切と考える。
	① 心血管リスク：COX-2選択的阻害薬であるセレコキシブは、 <u>心筋梗塞や脳卒中といった重篤で致死的な心血管系血栓塞栓性事象のリスクを増大させる可能性が添付文書の警告欄に記載されている。</u> 特に、長期使用によりリスクが高まるため、医師の監督なしに自己判断で漫然と使用される事態は極めて危険である。外国の長期投与試験においても、心血管事象のリスク増加が報告されている。
	② 消化管リスク：OTC化のニーズとして「消化管潰瘍を起こしにくい」とされているが、添付文書の「重要な基本的注意」には「国内で患者を対象に実施した臨床試験ではCOX-2に対して選択性の高い本剤と選択性の低い非ステロイド性消炎・鎮痛剤による消化管の副作用発現率に差は認められなかった」と明記されている。 <u>特に、潰瘍の既往がある患者や高齢者では依然として高リスクである。</u>

	<p>(Stevens-Johnson 症候群)、間質性肺炎など、致命的となりうる重大な副作用が報告されている。これらの副作用は OTC 医薬品として自己管理するにはリスクが高すぎる。</p> <p>④ 多数の禁忌・相互作用と不適切な使用リスク：本剤は、スルホンアミド過敏症、アスピリン喘息、重篤な心機能不全、冠動脈バイパス再建術の周術期の患者、妊娠末期の女性など、禁忌事項が非常に多く設定されている。また、ACE 阻害剤や抗血小板薬、ワルファリン、リチウムなど、多岐にわたる薬剤との相互作用が報告されており、自己判断での併用は極めて危険である。</p> <p>特に、本剤は血小板に作用しないため、心血管疾患予防目的のアスピリンの代替薬として使用してはならないとされているが、OTC 化によりこの重要な情報が伝わらず、誤った自己判断で使われる危険性がある。</p> <p>さらに、肝機能障害患者や高齢者では血中濃度が上昇しやすく、個々の状態に応じた慎重な用量調節が不可欠であり、小児等への安全性も確立されていない。これらを一般消費者が自己管理することは不可能である。</p>
	<p><b>【対象疾患の観点から】</b></p> <p>OTC 化によって適切な医療を受ける機会が失われ、病態が悪化する懸念がある。医療用の効能・効果には、専門医による長期的な管理が必須である「関節リウマチ」が含まれており、これは OTC の対象とすべきではない。</p> <p>変形性関節症や腰痛症などの慢性疼痛に対しても、単なる対症療法薬として自己使用されることで、<u>医療機関の受診が遅れ、根本的な原因の診断や治療が遅延し、病態を悪化させる可能性がある。</u></p> <p>医療用ではこれらの慢性疾患に対し、定期的な臨床検査が推奨されているが、OTC 化によりこの管理機会が失われることとなりかねない。</p> <p>整形外科領域の疼痛は、単なる筋肉痛などにとどまらず、骨折、感染症、腫瘍、神経障害、自己免疫疾患といった、専門医による診断が不可欠な重篤な基礎疾患の初期症状である可能性が常にある。</p> <p>OTC 薬による安易な対症療法は、これらの発見を遅らせ、不可逆的な機能障害を招く危険性が極めて高い。</p> <p><b>【適正使用の観点から】</b></p> <p>用法・用量が複雑であり、一般消費者が正しく使用することは困難である。セレコキシブは、医療用の「手術後、外傷後並びに抜歯後の消炎・鎮痛」の効能において「初回のみ 400mg、2 回目以降は 1 回 200mg」といった特殊な投与方法が設定されている。</p> <p>医療用ですら「患者に対し服用方法について十分説明すること」と注意喚起されているほど複雑な用法・用量を、一般消費者が添付文書のみを頼りに正確に理解し、適切に服用することは困難である。</p>

	<p>結果として、過量投与や服薬管理の不備によるリスクが非常に高くなる。これは、OTC 医薬品に求められる「簡便性」及び「安全性」の要件を満たしているとは言えない。</p> <p><b>【スイッチ化した際の社会への影響の観点から】</b></p> <p>① 亂用リスクの増大と国民のヘルスリテラシーの問題：近年、市販薬の過剰摂取や乱用による健康被害（アセトアミノフェン中毒、依存症など）が社会問題化しており、特に若年層での乱用が急増している。</p> <p>また、種々の調査から日本の消費者は市販薬を選ぶ際に「薬剤師からの助言」を重視しない傾向があることも調査で示されている。</p> <p>セレコキシブのような強力な医療用医薬品を OTC 化することは、この乱用リスクをさらに増大させ、新たな社会問題を引き起こす可能性が強く危惧される。</p> <p>② 国際的な状況との乖離：国際的な状況に鑑みても、日本での一般用 OTC 化は慎重であるべきである。<u>米国、英国、ドイツ、フランス、カナダといった欧米主要国において、セレコキシブは一般用医薬品 (OTC) として承認されていない。</u></p> <p>オーストラリアでは、薬剤師の管理下でのみ (Pharmacist Only Medicine)、かつ腰痛や月経痛などに対して最大 5 日までという短期間の使用に限定して承認されている。</p> <p>日本において一般用 OTC 薬として承認することは国際的にも異例であり、安全性の観点から認められるべきではない。</p> <p><b>2. その他</b></p> <p>セレコキシブのような強力な薬剤の適正使用には、医師による正確な診断と処方、薬剤師による詳細な服薬指導、そして継続的な副作用のモニタリングといった多職種連携が不可欠となる。</p> <p>真のセルフメディケーションの推進には、安易なスイッチ OTC 化ではなく、国民のヘルスリテラシー向上と、専門家による適切な情報提供・管理体制の強化こそが必要であると強く提言する。</p>
備考	

**<日本臨床内科医会見解>**  
**スイッチOTC医薬品の候補成分に関する見解**

**1. 候補成分に関する事項**

候補成分の情報	成分名 (一般名)	セレコキシブ
	効能・効果	各種鎮痛
	OTCとしてのニーズ	ロキソプロフェンより消化管潰瘍を起こしにくいか ら。 1日2回の服用で良いから。
	OTC化された際の使われ方	—

**2. スイッチOTC化の妥当性に関する事項**

スイッチOTC化の妥当性	1. OTCとするとの賛否について 結論：賛成、 <b>反対</b>
	〔上記と判断した根拠〕 【薬剤特性の観点から】 セレコキシブは、CYP2C9で代謝されるため、様々な薬剤（ワルファリン、フルコナゾール、利尿薬、ACE阻害薬等）との相互作用を認める。そのため、OTC化された場合には、販売時にお薬手帳を持参してもらい、服用している薬を確認する必要がある（特に高齢者において）。現時点では、そのような体制は構築されておらず、薬剤特性の観点から、OTC化は不適と考える。
	【対象疾患の観点から】 痛みの原因を考慮せず、適応外である疾患に対し、漫然と使用されることが予想される。一時的に症状がマスクされることにより、医療機関への受診が遅れ、重篤な疾患が見逃される危険がある。対象疾患の観点からも、本薬のOTC化は不適と考える。
	【適正使用の観点から】 セレコキシブはCOX-2を選択的に阻害するため、COX-1阻害による胃腸障害が少ないという利点がある。一方、特に高用量、長期投与において、心筋梗塞や脳梗塞等的心血管疾患のリスクが高まっている。したがって、医療現場では、服薬前のリスク評価、服薬後のきめ細かい経過観察あるいはモニタリングが必須になる。適正使用という観点からスイッチOTCには不向きと思われる。

	<p>【スイッチ化した際の社会への影響の観点から】</p> <p>セレコキシブを含む、NSAIDs は腎臓のプロスタグランдинの産生を抑制し、水やナトリウムの排泄低下や血管拡張抑制を通じ、血圧の上昇を来たすことが知られている。したがって、高血圧患者に投与する場合には、慎重に経過観察する必要があると考える。本邦の高血圧患者数は、推定で約 4,300 万人と言われており、社会的影響の観点からもスイッチ OTC 化には、慎重な姿勢をとるべきと考える。</p> <p>2. その他</p> <p>すでに、非選択的 NSAIDs が複数販売されており、消化管の有害事象の予防を理由に、セレコキシブを OTC 化する必要性は乏しいと思われる。セレコキシブを投与しても消化管の有害事象が、完全に予防できるわけではなく、日常診療では、プロトンポンプ阻害薬を併用し、対応せざるをえない患者も多いことに留意すべきである。</p>
備考	

**<日本OTC医薬品協会 見解>**  
**スイッチOTC医薬品の候補成分に関する見解**

**1. 候補成分に関する事項**

候補成分の情報	成分名 (一般名)	セレコキシブ
	効能・効果	各種鎮痛
	OTCとしてのニーズ	ロキソプロフェンより消化管潰瘍を起こしにくいかから。 1日2回の服用で良いから。
	OTC化された際の使われ方	—

**2. スイッチOTC化の妥当性に関する事項**

スイッチOTC化の妥当性	1. OTCとすることの賛否について  結論：反対  米国では他のNSAIDsの系統はスイッチOTC化されているにもかかわらず、世界で最初に開発された米国においても本成分はスイッチOTC化されていない。米国でのスイッチOTC化の議論や、医療用医薬品の安全性評価が変更される、またはFDAの新しい見解等の状況変化があった場合に、改めて検討することとしてはどうか？  〔上記と判断した根拠〕 【薬剤特性の観点から】 ➤ セレコキシブ（以下、本薬）は、非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs）であり、原体及び製剤ともに劇薬に該当する。 ➤ 本薬は、炎症時に主に炎症組織で誘導されるCOX-2を選択的に阻害することで、既存のNSAIDsと同様に消炎・鎮痛作用を示す。一方、消化管及び血小板に対する影響は既存のNSAIDsよりも弱いことが確認されている（ラット）。 ➤ 臨床試験では、従来のNSAIDsに比べて胃腸障害を明らかに減少させることが確認されており、従来のNSAIDsと同等又はそれ以上の有効性も確認されている。  ＜米国の状況及び日本の添付文書＞ ➤ 2005年にCOX-2選択的阻害薬に心筋梗塞等の重篤な心血管系副作用を引き起こす可能性があるとして、FDAがCOX-2選択的阻害薬全体の安全性を再評価し、セレコキシブを含む全ての

	<p>NSAIDsに対して、心血管系リスクを添付文書に明記するよう強く勧告し、ボックス警告が追記された。</p> <p>警告内容：</p> <p>心血管リスク：心筋梗塞、脳卒中などの致死的イベント</p> <p>消化管リスク：胃腸出血、潰瘍、穿孔など</p> <p>CABG術後の使用禁忌（冠動脈バイパス術）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 2016年、PRECISION試験（Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety vs Ibuprofen Or Naproxen）の結果が報告され、FDAは「セレコキシブは心血管安全性において他のNSAIDsと同等」と評価したが、枠組み警告は削除しなかった。</li> <li>➤ 上記を受け、日本においても、外国においてCOX-2選択的阻害剤等の投与により心血管系のリスクを増大する可能性があること、これらのリスクは治療初期から発生する可能性があるとともに、使用期間が長くなるほど増大する可能性があることが、添付文書の警告欄等に記載されている。</li> <li>➤ なお、世界で最初に本成分が開発された米国において、本成分のスイッチOTC化はされていない。</li> </ul> <p>● 安全性（再審査結果）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 使用成績調査（関節リウマチ・変形性関節症患者に対する使用実態）における副作用の発現割合は5.9%（191/3,257例）であり、そのうち、消化管障害2.7%（89例）、心血管系障害0.2%（7例）、皮膚・皮膚付属器官障害1.0%（33例）であった。</li> <li>➤ 特定使用成績調査（関節リウマチ・変形性関節症患者に対する心血管系有害事象発現状況をNSAIDsと比較）における心血管有害事象の発現率は、セレコキシブ群1.4%（79/5470例）と非選択的NSAIDs1.7%（84/5059例）と同程度であることが示唆され、現時点で新たな対応の必要はないと判断された。</li> </ul> <p>● 有効性（再審査結果）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 使用成績調査における1回100mg投与時の全般改善度（中等度改善以上）は、関節リウマチ50.9%、変形性関節症70.0%、手術後の消炎・鎮痛82.1%、外傷後の消炎・鎮痛89.1%、拔歯後の消炎・鎮痛87.8%であった。            （なお、本剤の効能・効果は、①下記疾患並びに症状の消炎・鎮痛（関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、腱・腱鞘炎）、②手術後、外傷後並びに拔歯後の消炎・鎮痛、手術後、外傷後並びに拔歯後の消炎・鎮痛。用法用量は、通常、成人にはセレコキシブとして初回のみ400mg、2回目以降は1回200mgとして1日2回経口投与する。なお、投与間隔は6時間以上あけること。頓用の場合は、</li> </ul>
--	---

	<p>初回のみ 400mg、必要に応じて以降は 200mg を 6 時間以上あけて経口投与する。ただし、1 日 2 回までとする。)</p> <p><b>【対象疾患の観点から】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 2022 年に実施された国民生活基礎調査によると、症状別に見た有訴者率の第 1 位は男女とも「腰痛」、第 2 位は「肩こり」であり、疼痛症状に悩む国民が多数存在している。</li> <li>➤ 疼痛症状を緩和する NSAIDs は既に OTC として使用されており、COX-2 選択的阻害薬である本薬は、セルフメディケーションの選択肢の一つとなり得る</li> </ul> <p><b>【スイッチ化した際の社会への影響の観点から】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 腰痛、肩こり痛は日本人にとって有訴者の多い症状であり、本薬のスイッチ化はセルフメディケーションの選択肢拡大に寄与すると考える。</li> </ul> <p>2. その他 特になし</p>
<b>備考</b>	COX-2 選択的阻害薬のロフェコキシブ (Vioxx 自主的) やバルデコキシブ (Bextra FDA 要請) は、心筋梗塞等の重篤な心血管系副作用を引き起こす可能性があるとして市場から撤退

## 候補成分（セレコキシブ）のスイッチ OTC 化に関する御意見募集にて寄せられた課題等

令和7年9月12日（金）から令和7年10月11日（土）まで御意見を募集したところ、セレコキシブのスイッチ OTC 化に係る課題及びその解決策等について5件の御意見が提出された。お寄せいただいた主な御意見は以下のとおり。なお、取りまとめの都合上、いただいた御意見は適宜要約した。

No.	提出者等	御意見
1	個人	安全性が非常に高く、選択肢として OTC 化しておくことは医薬品不足などがあった時に国民の役に立つ。 薬剤師の聴取が必須になると思うが OTC 化に賛成。
2	個人以外	セレコキシブのスイッチ OTC 化について賛成である。 変形性膝関節症の患者数は、自覚症状のある人だけでも約 1,000 万人以上と推定されており、また根治が難しく、いかに痛みをコントロール出来るかが重要となっている。 しかし、現状の市販薬では強い鎮痛効果のある薬が無く、手に入れるには受診が必須となっているが、医療機関へのアクセスが悪い患者は受診ができず我慢したり不適切な治療を繰り返している可能性がある。これらは放置すれば QOL の低下や転倒のリスク増加により要介護状態や将来的な医療費増加に繋がる可能性がある。 よって、これらが市販化されれば、受診ができない患者でも治療を継続でき、また薬剤師からのアドバイスや受診勧奨に繋げることが可能となる。 1 日 2 回で COX 選択型なので胃腸障害の副作用リスクが低い。
3	個人	セレコキシブは遅延型の薬疹を何回か経験しています。スルホンアミドの骨格を有するからではないかと推測しておりますが、薬疹の発現について長期的に注意する必要があると思われます。
4	個人以外	セルフケア・セルフメディケーションの推進にあたって、適正使用のためには薬剤師の専門的関与と医療機関との連携が不可欠であり、安全性を確保する体制の維持が望ましい。
5	個人以外	既存の OTC 鎮痛薬では胃の負担が強く十分に使えないという現状に対して、セレコキシブ成分がスイッチ OTC 化されることにより選択肢が広がりセルフケーション推進につながる。 一方、セレコキシブは消化管リスクが少ない反面、心疾患や腎機能への影響が問題視されている。 OTC 化された場合、慢性的な痛みに対して長期運用される可能性が高くリスクの増大が懸念されるため、販売形態は要指導医薬品に限定し、使用期間を短期使用と明確化して、市販後調査の徹底等、国民が安全な使用が行えるように体制を整えることが不可欠である。