

ロコアテープに関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は大正製薬株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することは出来ません。

大正製薬株式会社

ロコアテープ

CTD 第 1 部

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

大正製薬株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	5
1.5.1 起原又は発見の経緯.....	5
1.5.1.1 変形性関節症とロコモティブシンドローム.....	5
1.5.1.2 OA 治療における非ステロイド性抗炎症薬.....	5
1.5.1.3 本剤の起原.....	6
1.5.2 開発の経緯.....	6
1.5.2.1 品質に関する試験.....	9
1.5.2.2 非臨床試験.....	9
1.5.2.3 臨床試験.....	12
1.5.3 本剤の特徴及び有用性.....	16
1.5.3.1 非臨床成績からみた特徴.....	16
1.5.3.2 臨床試験成績からみた特徴.....	16
1.5.3.3 本剤の治療上の位置づけ.....	17
1.5.4 参考文献.....	18

表

表 1.5-1 実施した臨床試験と使用した製剤.....	12
------------------------------	----

図

図 1.5-1 エスフルルビプロフェンの構造式.....	6
図 1.5-2 開発の経緯図.....	8

略号一覧

略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度時間曲線下面積
AUC _{0-t}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to t hours	0 時間から t 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
AUC _{0-∞}	area under the plasma concentration-time curve extrapolated to infinity	0 時間から無限大（∞）時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
C _{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
COX	cyclooxygenase	シクロオキシゲナーゼ
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
FP	flurbiprofen	フルルビプロフェン
GABA	γ-amino butyric acid	γ-アミノ酪酸
IC ₅₀	half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
MF	master file	原薬等登録原簿
NSAIDs	non-steroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
OA	osteoarthritis	変形性関節症
OARSI	Osteoarthritis Research Society International	
SFPP	esflurbiprofen plaster	エスフルルビプロフェンを含むテープ剤
VAS	visual analogue scale	視覚的評価スケール

試験略名一覧

略名	治験課題名（治験実施計画書番号）
最終製剤 PK 試験	SFPP の薬物動態試験（最終製剤）（SFPP-03-CP01）
皮膚安全性試験	SFPP の臨床第 I 相試験—皮膚安全性試験—（2119-01-600）
単回貼付試験	SFPP の臨床第 I 相試験—単回（24 時間）貼付試験—（2119-02-601）
反復貼付試験①	SFPP の臨床第 I 相試験—反復貼付試験—（2119-03-602）
反復貼付試験②	SFPP の臨床第 I 相試験—反復貼付試験②—（2119-04-602）
高用量安全性試験	SFPP の高用量安全性試験（SFPP-01-CP01）
組織移行性試験	SFPP の組織移行性試験（SFPP-02-LPK01）
P2a 試験	変形性膝関節症に対する SFPP の第 II 相試験（2119-06-641）
P2b 試験①	SFPP の変形性膝関節症を対象とした第 II 相用量設定二重盲検比較試験（SFPP-02-OA02）
P2b 試験②	SFPP の変形性膝関節症を対象とした第 II 相用量設定二重盲検比較試験②（SFPP-02-OA03）
P3 比較試験（OA）	SFPP の変形性膝関節症を対象とした第 III 相試験—フルルビプロフェン水性貼付剤を対照とした無作為化比較試験—（SFPP-03-OA01）
P3 試験（長期）	SFPP の変形性関節症を対象とした長期投与試験（SFPP-03-OA02）
P 試験（ ）	SFPP の を対象とした第 相試験—フルルビプロフェン水性貼付剤を対照とした無作為化比較試験—（SFPP- - 01）

化学構造式一覧

略号又は名称	化学構造式	由来
M1 (4'-ヒドロキシ体)		代謝物
M2 (3', 4'-ジヒドロキシ体)		代謝物
M3 (3'-ヒドロキシ-4'-メトキシ体)		代謝物
*不純物A		製剤類縁物質
*不純物B		製剤類縁物質
*光分解物A		製剤光分解物

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

1.5.1.1 変形性関節症とロコモティブシンドローム

変形性関節症（以下、OA）は関節疾患の中で最も高頻度に見られる疾患で、四肢関節と脊椎で好発する^{1,2}。OAの発症と進展には、加齢、肥満、性別、遺伝的素因などの全身的要因と、関節の不安定性、関節の力学的ストレスなどの局所的要因など、様々な要因が関与している。また、OAの有病率は加齢に伴い増加するため³、OA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る。

OAの発症初期は運動時に軽い疼痛を感じる程度であるが、中期には運動時・荷重時の疼痛が継続するようになり、関節の雑音や関節液貯留を認める。末期には関節可動域が制限され、関節変形が顕著となり、安静時にも疼痛が続くようになる。

OAは「運動器の障害のために移動能力の低下をきたし、要介護の状態や要介護リスクの高い状態」を表す言葉として提唱されたロコモティブシンドローム^{4,5}の主要な原因の一つである。社会問題となっている要介護者の増加を防ぐために、高齢者の健康維持に焦点を当てた取り組みが強化され、「二十一世紀における第二次国民健康づくり運動（健康日本21（第二次））」では、「社会生活を営むために必要な機能の維持及び向上」に掲げられた具体的な目標の一つとして、ロコモティブシンドロームの予防が盛り込まれている⁶。主要な原因の一つであるOAの痛みや炎症を適切に治療し、慢性化や進展を防ぐことができれば、国民の健康寿命を延伸させるだけでなく、医療費、介護保険料の高騰を抑制することへの寄与も期待される。

1.5.1.2 OA治療における非ステロイド性抗炎症薬

OAの治療法には病期に応じて様々なものがあるが、根本的な治療法は確立されていない。発症初期から中期の治療では主に保存的療法が行われ、患者の症状や状況に応じて、生活指導や薬物療法などが様々な組み合わせで行われる。最近の薬物療法ではオピオイド製剤やアセトアミノフェン製剤、オピオイドとアセトアミノフェンの配合剤も使用可能となっているが、薬物療法の中心は非ステロイド性抗炎症薬（以下、NSAIDs）である。Osteoarthritis Research Society International（以下、OARSI）が勧告した大腿骨と膝のOA診療ガイドライン⁷をもとに作成された「変形性膝関節症の管理に関するOARSI勧告 OARSIによるエビデンスに基づくエキスパートコンセンサスガイドライン（日本整形外科学会変形性膝関節症診療ガイドライン策定委員会による適合化終了版）」（以下、膝OA診療ガイドライン）⁸において、NSAIDs経口剤は薬物療法の中で最も推奨度が高く、安全性上の留意点を付記しながらも推奨度をA（行うように強く推奨する）としている。

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坐剤や外用剤が開発された。しかし、NSAIDs外用剤は、開発当時から吸収率が低いことと、標的部位である深部組織への移行性が不十分であることが指摘されてきた⁹。膝OA診療ガイドラインにおいて、NSAIDs外用剤は経口剤に比べて消化管障害のリスクは低いと評価され、疼痛緩和効果は弱く、長期使用で有効性を支持するエビデンスは得られていないと評価され、推奨度は経口剤より1段階低いB（行

うよう推奨する)とされている⁸。それでも、本邦における NSAIDs 製剤の剤形別処方数をみると、外用剤が経口剤を上回り、その中でも貼付剤の処方数が圧倒的に多く¹⁰、医療現場での貼付剤のニーズは極めて大きい。消化管障害を回避しつつ、疼痛緩和効果に優れた NSAIDs 貼付剤の登場が期待されている。

1.5.1.3 本剤の起原

株式会社トクホン（以下、トクホン）は消化管障害を回避したまま、既存の NSAIDs 貼付剤より深部組織への移行性に優れ、確実な臨床効果を示す貼付剤を目指してエスフルルビプロフェン（図 1.5-1）を含有するテープ剤（以下、SFPP）の開発に着手した。エスフルルビプロフェンは経口剤や貼付剤として長く使用されてきたフルルビプロフェン（ラセミ体）の活性本体で、強力なシクロオキシゲナーゼ（以下、COX）阻害作用を有する。また、エスフルルビプロフェンは、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剥がすことで速やかな回復が期待でき、光毒性も示さないといった、貼付剤に適した特長を有している。SFPP は基剤を工夫し、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ることで経皮吸収性を高め、それによって優れた標的組織移行性を可能にしている。さらに、SFPP は伸縮性と程よい保定効果を有する支持体の採用と膏体特性の組み合わせにより、関節等の可動部への貼付や有毛部での連続貼付も可能である。これらの特長を活かし、新しい位置づけの NSAIDs 貼付剤を目指して開発を進めた。

なお、ハッカ油はエスフルルビプロフェンの[]として用いたもので、有効性を期待して配合したものではないが、[]、[]で[]有効成分として扱った。

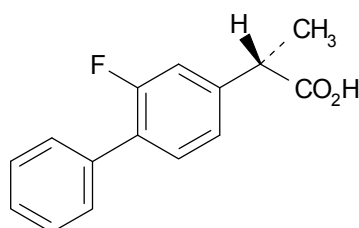


図 1.5-1 エスフルルビプロフェンの構造式

1.5.2 開発の経緯

トクホンは、英国 [] 社（製造部門が [] 社に売却され、現在は [] 社として独立、以下、[]）で合成されたエスフルルビプロフェン原薬を用いて、SFPP の製剤開発を行った。[] 年から [] 株式会社（[] 株式会社、[] 株式会社を経て現在は [] 株式会社、以下、現 []）と共同開発を開始した。[] 試験 [] の準備を進めるため、2 回の治験相談（平成 [] 年 [] 月 [] 日、[]、平成 [] 年 [] 月 [] 日、[]）を行った。しかし、現 [] により、[] 年 [] 月に共同開発から離脱した。現 [] に

代わって、■■■■年■■月より大正製薬株式会社（以下、大正製薬）がトクホンの共同開発に参画し、以降の開発を進めた。開発の経緯を図 1.5-2 に示す。

試験項目	
物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法	
製剤	生物学的同等性
安定性	原薬（SPP） 製剤
毒性試験	単回投与毒性 反復投与毒性 生殖発生毒性 遺伝毒性 局所刺激性・皮膚発がん性
薬理試験	効力を表付ける試験 安全性薬理試験
ADME	動物 ヒト
臨床試験	第Ⅰ相 第Ⅱ相 第Ⅲ相

図 1.5-2 開発の経緯図

1.5.2.1 品質に関する試験

本剤の主要な有効成分であるエスフルルビプロフェンは、[REDACTED]においてラセミ体であるフルルビプロフェンを光学分割して製造される。出発物質から合成中間体まではフルルビプロフェンの原薬等登録原簿（MF 登録番号：[REDACTED]）を用いて製造される。化学構造の確認、物理的・化学的性質、製造方法、規格及び試験方法、安定性試験は主に [REDACTED] にて実施し、一部の試験は、トクホン、現 [REDACTED]、大正製薬にて実施した。

もう一つの有効成分であるハッカ油は原薬等登録原簿（MF 登録番号：[REDACTED]）を用いて [REDACTED] 株式会社（以下、[REDACTED]）で製造され、製造方法、規格及び試験方法の設定、安定性試験は [REDACTED] にて実施した。

製剤開発はトクホンが実施し、製剤化検討と製造、規格及び試験方法の設定、安定性試験をトクホンにて行い、一部の試験は大正製薬にて行った。P2a 試験まで 7 cm×10 cm のテープ剤を用いたが、[REDACTED] に先立って実施した治験相談（平成 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日、[REDACTED]）の助言に基づき [REDACTED]、以後の開発に用いた。また、P3 比較試験（OA）の実施に先立ち、[REDACTED] のため [REDACTED] を変更し、変更前の製剤との生物学的同等性を「局所皮膚適用製剤（半固形製剤及び貼付剤）の処方変更のための生物学的同等性試験ガイドライン」（薬食審査発 1101 第 1 号、平成 22 年 11 月 1 日）に従った試験により確認した。さらに、ハッカ油を有効成分として取り扱うこととしたため、製剤中のハッカ油の規格及び試験方法と安定性試験を追加検討した。

1.5.2.2 非臨床試験

非臨床試験はトクホン、現 [REDACTED]、大正製薬にて実施した。本剤の主要な有効成分であるエスフルルビプロフェンは、既に経口剤や貼付剤として製品化されているフルルビプロフェン（ラセミ体）の S-エナンチオマーであり、薬効の活性本体である。フルルビプロフェンについては文献情報をはじめとして既に多くの情報が利用可能であるため一部の試験は実施しなかった。ハッカ油は有効性を期待して配合した成分でないが、[REDACTED]、[REDACTED] 有効成分とし、[REDACTED]。[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]。

1.5.2.2.1 薬理試験

効力を裏付ける試験として、代表的な動物モデルにおける鎮痛作用、抗炎症作用の検討、及び *in vitro* 試験系を用いた作用機序の検討を行った。また、動物モデルにおける投与回数の検討を行った。

鎮痛作用の検討は、急性、亜急性、慢性の疼痛モデルで、Control、フルルビプロフェン水性貼付剤及びケトプロフェンテープ剤と比較検討した。いずれのモデルにおいても本剤は Control に対して有意な鎮痛作用を示し、さらに慢性疼痛モデルでも比較対照薬に対して有意に強い鎮痛作用を示した。抗炎症作用は急性と慢性の炎症モデルで検討し、いずれも有意な腫脹抑制作用を示し

た。特に、ラット血管透過性充進モデルではケトプロフェンテープ剤に比して深部組織における炎症反応の有意な抑制が見られた。

作用機序の検討では、エスフルルビプロフェンは強い COX 阻害作用を示した。また、エスフルルビプロフェンの阻害作用は R-(-)-フルルビプロフェンより 1000 倍以上強いことから、エスフルルビプロフェンがフルルビプロフェンの活性本体であることが示された。ラット腹腔細胞におけるプロスタグランジン E₂ 産生も有意に阻害し、その作用は他の NSAIDs より強かった。ラット硝酸銀関節炎疼痛モデルを用いた投与回数の検討では 1 日 1 回貼付と 2 回貼付で同様の鎮痛作用を示したことから、1 日 1 回貼付で持続的な鎮痛効果が期待できると判断した。

安全性薬理試験として中枢神経系、心血管系、呼吸系、腎・泌尿器系、消化器系、自律神経系、血液系及び脂質代謝に及ぼす影響を検討した。中枢神経系への検討では、プロスタグランジン産生阻害を介した末梢性の鎮痛作用を示したが、中枢神経系に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。腎・泌尿器系への検討では尿量と尿中電解質排泄に影響が見られた。消化器系への検討では、腸管内輸送に影響は見られなかったが、胃潰瘍惹起作用を示した。経皮投与では経口投与に比して C_{max} で 7 倍、AUC_{0-24h} で 10 倍の高曝露まで胃潰瘍惹起を認めないことから、経皮投与は経口投与に比べ胃潰瘍惹起を回避する上で有利であると考えられた。血液系に対しては、血小板凝集阻害作用を示したが、血液凝固と線溶能には影響を示さなかった。その他は特に影響を示さないか、影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

薬力学的薬物相互作用試験としてフルルビプロフェンとニューキノロン系抗菌薬のエノキサシンとの併用による痙攣誘発及び痙攣増強について報告されている^{11,12}。エノキサシン併用における相互作用をラット大脳皮質粗シナプス膜を用いた ³H 標識ムシモール結合、カエル脊髄後根神経節細胞を用いた γ-アミノ酪酸（以下、GABA）誘発 Cl⁻電流及びマウスを用いた痙攣誘発試験により検討した。エスフルルビプロフェンはエノキサシン存在下で、ムシモール結合及び GABA 誘発 Cl⁻電流を用量依存的に阻害した。エノキサシン併用で行ったマウス痙攣誘発試験では R-(-)-フルルビプロフェンに比べてエスフルルビプロフェンの痙攣誘発作用は弱かった。

1.5.2.2.2 薬物動態試験

ラット及びイヌの背部に SFPP を貼付したときの血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-∞} は貼付面積又は薬物含量の増加に伴って上昇した。経皮吸収率はイヌに比べラットで高く種差が認められた。ラット、イヌのいずれも血漿中には未変化体が最も多く検出され、ラットの貼付部位の皮膚中には主として未変化体が検出された。ラットでは、ビフェニル基が水酸化（M1 及び M2）された後、グルクロン酸抱合、硫酸抱合又はメチル抱合（M3）を受け、さらに M3 はグルクロン酸抱合を受けて、尿、糞又は胆汁中に排泄された。また、未変化体はグルクロン酸抱合を受けて胆汁中に排泄された。イヌでは、主に未変化体がタウリン抱合を受け、尿及び糞中に排泄された。

ヒトに SFPP を貼付した際には、血漿中には未変化体が最も多く、その他に未変化体のグルクロン酸抱合体及び代謝物 M1 が検出され、尿中には未変化体、未変化体のグルクロン酸抱合体、M1、M1 のグルクロン酸又は硫酸抱合体並びに代謝物 M3 のグルクロン酸抱合体が排泄された。

チトクローム P450 2C9（以下、CYP2C9）の遺伝子多型がエスフルルビプロフェンの代謝に及ぼす影響を検討したところ、代謝活性が低い個体（CYP2C9*3/*3）では、代謝活性が正常な個体（CYP2C9*1/*1）の固有クリアランスの 1/69 と低値を示した。第 I 相臨床試験（反復貼付試験①）

において、血漿中未変化体濃度が他の被験者の約 10 倍高値を示した被験者の CYP2C9 の遺伝子型は CYP2C9*3/*3 であった。

エスフルルビプロフェンから R-(-)-フルルビプロフェンへのキラル変換は、マウスでは認められたが、ラットでは認められず、種差が見られた。ヒトでの検討では、キラル変換はないと考えられた。

エスフルルビプロフェンのヒト CYP 分子種に対する阻害能は CYP2C9 に対して最も強く、IC₅₀ 値は 90.7 μmol/L であった。

1.5.2.2.3 毒性試験

SFPP 又はエスフルルビプロフェンを用いて単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験、その他毒性試験として網膜電位図に対する影響に関する試験、光安全性試験、製剤不純物の毒性試験を実施した。エスフルルビプロフェンの全身曝露によるがん原性試験は、治験相談（平成 ■ 年 ■ 月 ■ 日、■■■■）時の助言を踏まえ実施しなかった。なお、投与部位皮膚に対するがん原性については、■■■■相談（平成 ■ 年 ■ 月 ■ 日、■■■■）時の助言を踏まえ、マウス中期皮膚発がん性試験を実施した。

ラット及びイヌに単回経皮投与（それぞれ 60 及び 21 mg/kg まで投与）した結果、死亡や重篤な急性症状は認められなかった。ラット及びイヌに反復経皮投与した結果、いずれも胃から小腸に至る消化管障害と腎障害及びこれらに付随する変化が認められた。反復投与毒性試験における無毒性量（腎への毒性から設定）投与時の曝露量を、ヒトに本剤 40 mg 製剤 1 枚及び 2 枚貼付時の曝露量と比較したところ、ラット、イヌともに安全域は得られなかった。

遺伝毒性試験はいずれも陰性であった。

マウス中期皮膚発がん性試験では、皮膚発がん促進作用は認められなかった。

生殖発生毒性試験において、ラットの受胎能及び初期胚発生に関する試験で、黄体数の減少に起因した着床数及び生存胚数の減少が認められた。ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験にて、分娩への顕著な影響、出生児に体重増加抑制及び初期行動の発現の遅延が認められた。ウサギの胚・胎児に関する試験で早期吸収胚の増加が見られたが、ラットの胚・胎児に関する試験では、影響は認められなかった。

ラット反復経皮投与にて網膜外顆粒層の萎縮が認められたため、治験相談（平成 ■ 年 ■ 月 ■ 日、■■■■）の助言を踏まえ、イヌに 1 箇月間反復経皮投与して視覚機能への影響を検討したところ、影響は認められなかった。

局所刺激性試験では、軽度な皮膚刺激性が認められたが、日局絆創膏と同程度であった。また、皮膚感作性試験、光安全性試験の結果はいずれも陰性であった。

ハッカ油については、ラット反復投与毒性試験、局所刺激性試験及び光安全性試験でハッカ油を含む基剤を投与した群の試験成績並びに公表論文をもとに、皮膚に対する安全性を評価した結果、SFPP 中に含まれる濃度のハッカ油により、ヒトにおいて投与部位皮膚に対し問題となる有害事象が発現する可能性は低いと判断した。

製剤中の類縁物質である *不純物A 及び *不純物B についてラットを用いた反復投与毒性試験及び *in vitro* 遺伝毒性試験を実施した。また、製剤中の光分解物 *光分解物A についてラット反復投与毒性試験と構造活性相関解析に基づく変異原性の予測を行った。それらの結果、いずれ

の製剤不純物においても製剤中の含量規格あるいは臨床試験での最大量である SFPP 80 mg 投与時の安全性が担保された。

1.5.2.3 臨床試験

臨床試験と使用した製剤の一覧を表 1.5-1 に示した。P2a 試験までは現[]が実施し、P2b 試験①から大正製薬が実施した。

なお、ハッカ油は[]、[]有効成分として取り扱うこととし、[]。

[]
[]
[] ハッカ油に関する[]。

表 1.5-1 実施した臨床試験と使用した製剤

臨床試験	使用製剤	製剤中の SFP 含量	製剤サイズ	旧製剤からの 変更内容
皮膚安全性試験	SFPP-1	0 mg (基剤)、5 mg、10 mg、20 mg	7 cm × 10 cm	
単回貼付試験		0 mg (基剤)、2 mg、5 mg、10 mg、20 mg		
反復貼付試験①		0 mg (基剤)、20 mg		
反復貼付試験②	SFPP-2	0 mg (基剤)、20 mg		[]の変更
P2a 試験		0 mg (基剤)、5 mg、10 mg、20 mg		
P2b 試験①	SFPP-3	0 mg (基剤)、10 mg、20 mg、40 mg	10 cm × 14 cm	[]の変更
P[]試験 ([])		40 mg		
組織移行性試験		20 mg		
P2b 試験②		0 mg (基剤)、10 mg、20 mg、40 mg		
高用量安全性試験	SFPP-4 (申請製剤)	0 mg (基剤)、40 mg		[]の変更
P3 比較試験 (OA)		40 mg		
P3 試験 (長期)		40 mg		
最終製剤 PK 試験		40 mg		

1.5.2.3.1 第Ⅰ相臨床試験及び臨床薬理試験

(1) 皮膚安全性試験

健康成人男性を対象に、単純パッチテスト及び光パッチテストにより SFPP (基剤、5、10 及び 20 mg) の皮膚安全性を検討した結果、問題となる所見は認められなかった。

(2) 単回貼付試験

健康成人男性を対象に、SFPP 2 mg から 60 mg までの 6 用量及び基剤を 24 時間貼付し、安全性及び薬物動態を検討した。安全性では、貼付部位に紅斑が認められたが、いずれも処置することなく時間の経過とともに消失した。貼付部位以外も含めて特に臨床的に問題となる所見は認めら

れなかった。薬物動態では、血漿中未変化体の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は用量依存的に増加し、いずれの用量でも高い経皮吸収性を示した。

(3) 反復貼付試験①

健康成人男性を対象に、SFPP 20 mg、40 mg（20 mg 製剤を 2 枚）及び基剤を 1 日 1 回 7 日間反復貼付し、安全性及び薬物動態を検討した。貼付部位以外の安全性に関して特に問題となる所見は認められなかった。一方、全ての投与群で貼付部位の皮膚症状を認め、基剤群の 6 例中 2 例が皮膚症状のため貼付部位を変更して治験を継続した。本剤の開発を進めるためにこれらの皮膚症状の低減が必要と考えられた。薬物動態では、血漿中未変化体濃度は用量とともに増加し、トラフ値は 3 日目ではほぼ一定となり 1 日目の 1.10～1.23 倍であったが、 $C_{\max}$ 及び AUC_{0-23h} は 7 日目に 1 日目の 1.69～1.78 倍を示した。これは SFPP を同一部位に反復貼付することにより角質層のバリア機能が低下し、経皮吸収速度及び吸収量が増加したためと推察した。

(4) 反復貼付試験②

健康成人男性を対象に、貼付部位の皮膚症状低減のため ██████████ 製剤（SFPP-2）を用いて 40 mg（20 mg 製剤を 2 枚）及び基剤を 1 日 1 回 7 日間反復貼付し、安全性及び薬物動態を検討した。貼付部位の副作用として、SFPP 群、基剤群ともに 6 例中 4 例に紅斑が認められたが、貼付部位の変更が必要な皮膚症状は発現せず、その他、臨床上問題となる所見も認められなかった。薬物動態では、██████████ ことによる影響は認められなかった。

(5) 組織移行性試験

SFPP の膝深部組織への移行性を確認するため、人工膝関節置換術を予定している膝 OA 患者に SFPP 20 mg を単回貼付し、フルルビプロフェン（以下、FP）水性貼付剤 40 mg を対照として検討した。その結果、滑膜、関節液及び血漿中エスフルルビプロフェン濃度は、SFPP 群が FP 水性貼付剤群に対していずれも有意に高く、吸収率も高かったことから、SFPP は FP 水性貼付剤に比べ経皮吸収性が高く、それに伴い優れた膝深部組織への移行性を有する薬剤であることが示された。安全性では、いずれの群にも治験薬貼付開始後に有害事象は認められなかった。

(6) 高用量安全性試験

健康成人男性を対象に、SFPP 80 mg（SFPP 40 mg を 2 枚）を単回貼付及び 7 日間反復貼付し、安全性及び薬物動態を検討した。SFPP 80 mg 貼付で見られた有害事象はこれまでに見られていたものと同様であり、用量増加による影響は認められなかった。薬物動態は、単回貼付試験、反復貼付試験①及び②と同様のパターンを示した。

(7) 最終製剤 PK 試験

健康成人男性を対象に、SFPP 40 mg（申請製剤）を 1 枚、24 時間貼付し、薬物動態を検討したところ、これまでに実施した単回貼付試験と同様の結果であった。安全性では貼付部位、貼付部位以外ともに臨床的に問題となる有害事象は認められなかった。

1.5.2.3.2 第Ⅱ相臨床試験

(1) P2a 試験

膝 OA 患者を対象に、SFPP 基剤、5、10 及び 20 mg の 4 群で、2 週間貼付時の有効性の用量反応性及び安全性を二重盲検比較法にて検討した。主要評価項目の臨床症状改善率に用量反応性は認められなかったが、副次評価項目である全般改善度と参考評価項目の椅子に座った状態から立ち上がる時の疼痛を評価した visual analogue scale（以下、VAS）に用量反応性が認められた。また、VAS の改善率で 20 mg 群と基剤群との間に有意差が認められた。安全性については、重篤な副作用及び臨床問題となる副作用は認められなかった。

(2) P2b 試験①

[illegible]

膝 OA 患者を対象に、2 週間貼付時の用量反応性の確認及び至適用量の検討を二重盲検比較法にて行った。その結果、有効性の主要評価項目に用量反応性は認められず、至適用量の設定はできなかった。安全性については、重篤な副作用及び問題となる副作用は認められなかった。

有効性において期待した成績が得られなかったため、追加解析を行ったところ、解析対象を片側及び片側優位の膝 OA 患者に絞った場合と、観察期に VAS 及び臨床症状（自動運動痛）がともに悪化した患者に絞った場合には、期待した成績が得られる可能性が示唆された。

(3) P2b 試験②

[illegible]

膝 OA 患者を対象に、用量反応性の確認及び至適用量の設定を目的として、2 週間貼付により SFPP 基剤、10、20 及び 40 mg の 4 群で二重盲検比較による検証的試験を実施した。主要評価項目である VAS（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）の変化量は、基剤群と 40 mg 群に有意差が認められ、副次評価項目である臨床症状推移（合計）の変化量、その他の有効性評価項目においても同様に基剤群と 40 mg 群に有意差が認められた。また、主要評価項目と副次評価項目で用量反応性を検討したところ、いずれも用量反応性が認められた。また、40 mg 群の有意な効果発現は貼付 1 週後から認められた。

安全性については貼付部位、貼付部位以外のいずれも有害事象の発現率に有意な群間差はなく、重篤な副作用は認められなかった。重要な副作用として 20 mg 群の 1 例で胃潰瘍が認められた。有効性と安全性の結果より、40 mg を至適用量と判断した。

1.5.2.3.3 第Ⅲ相臨床試験

(1) P3 比較試験 (OA)

相談（平成 年 月 日、 ）で の妥当性を確認した。この相談で、本剤は 、 と指摘され、 から P3 比較試験 (OA) では と、 が助言されたが、 として。

膝 OA 患者を対象に、SFPP 40 mg (SFPP 群) の FP 水性貼付剤 80 mg (40 mg/枚、1 日 2 回、FP 群) に対する優越性検証を目的に、非盲検試験であるが、盲検に近いデザイン（被験者、治験担当医師、治験薬管理者及び依頼者は盲検、治験協力者は非盲検）で無作為割付による比較試験を実施した。その結果、主要評価項目である VAS（椅子から立ち上がる時の膝の痛み）の変化量で両群間に有意差が認められ、SFPP 群の FP 群に対する優越性が検証された。また、副次評価項目である臨床症状推移及び全般改善度、さらにその他全ての有効性評価項目において両群間に有意差が認められた。また、SFPP 群では FP 群に比べて有意な効果が貼付 1 週後から認められた。

安全性では、SFPP 群の貼付部位の有害事象発現率が FP 群に比べ高かったが、いずれの群でも程度は軽度が大半を占めており、有害事象による中止も少なかった。貼付部位以外の有害事象発現率に群間差は認められなかった。重篤な副作用として SFPP 群に回転性めまいが 1 例認められ、本症例はめまいに伴う転倒で偶発的に頭蓋骨骨折と外傷性くも膜下出血を呈した。その他に臨床問題となる副作用は認められなかった。

(2) P3 試験 (長期)

相談（平成 年 月 日、 ）で、本剤の有する特徴から が指摘され、長期投与の試験デザインが見直された。 、 、 及び を助言され、これに従い試験を実施した。

OA 患者を対象に、1 枚貼付群 101 例、2 枚貼付群 100 例で 52 週間貼付時の安全性と有効性を検討したところ、約 80% の患者で 52 週間の貼付が可能であった。

安全性では、貼付部位の有害事象発現率は 47.5% (143/301 部位) であり、主な有害事象は、適用部位皮膚炎、適用部位湿疹及び適用部位紅斑であった。評価部位による発現率の違いは認められなかった。貼付部位以外では、両群の副作用の種類及び程度は同様であった。重篤な副作用として 1 枚貼付群に出血性胃潰瘍が 1 例、その他重要な副作用として 2 枚貼付群に胃潰瘍及び十二指腸潰瘍が各 1 例（同一被験者）発現した。その他に臨床問題となる副作用は認められなかった。

有効性では、いずれの罹患部位においても貼付 2 週後より効果が認められ、貼付期間が長くなるとともに更なる改善が認められ、効果は 52 週後まで持続した。

薬物動態は、貼付 4、8 及び 12 週後の血漿中未変化体濃度を確認した結果、健康成人に同用量を 7 日間反復貼付した時と同様であり、評価部位別でも大きな違いは認められなかった。

1.5.2.3.4 申請効能以外の臨床試験

■に対する第■相臨床試験を実施し、FP 水性貼付剤を比較対照にして SFPP 40 mg (SFPP 群) の有効性と安全性を無作為化並行群間比較にて検討した。有効性では痛みの VAS で SFPP 群が FP 群より大きな変化率を示したが有意差は認めなかった。安全性では重篤な副作用及び問題となる副作用は認めなかった。■相談 (平成 ■ 年 ■ 月 ■ 日、■) の結果を踏まえ、■とした。

1.5.3 本剤の特徴及び有用性

1.5.3.1 非臨床成績からみた特徴

(1) 強力な鎮痛作用と抗炎症作用を示す

本剤は疼痛モデルと炎症モデルにおいて、FP 水性貼付剤及びケトプロフェンテープ剤と比較して、有意に強い鎮痛作用と抗炎症作用を示した。

(2) 経口剤に比べて消化管障害が低減できる

経皮投与では経口投与に比して C_{max} で 7 倍、AUC で 10 倍の高曝露まで胃潰瘍惹起を認めず、同じ曝露量では経皮投与の方が消化管障害を低く抑えられた。

(3) 光毒性がない

本剤は光毒性試験及び皮膚光感作性試験のいずれにおいても陰性であった。

1.5.3.2 臨床試験成績からみた特徴

(1) 高い経皮吸収性と標的組織移行性を示す

本剤は膝 OA 患者の膝に貼付した時、滑膜、関節液及び血漿中エスフルルビプロフェン濃度のいずれも FP 水性貼付剤に比して有意に高く、経皮吸収率も顕著に高い値を示したことから、経皮吸収性と膝深部組織中への薬物移行性に優れていた。

(2) 膝 OA 患者において優れた鎮痛効果を示す

本剤は膝 OA 患者を対象とした検証的位置づけの 2 つの比較試験を、患者立脚型の評価項目である VAS (椅子から立ち上がる時の膝の痛み) の変化量を主要評価項目として行った。比較対照である FP 群及び基剤群と本剤との間にそれぞれ有意差を認め、本剤の優越性が検証された。また、副次評価項目あるいはその他の有効性評価項目のいずれにおいても本剤が有意に勝ることが示された。

(3) 本剤は速やかな鎮痛効果を示す

本剤は膝 OA 患者を対象とした 2 つの比較試験において、主要評価項目である VAS (椅子から立ち上がる時の膝の痛み) の変化量で比較対照である FP 群及び基剤群に対して貼付 1 週間でそれぞれ有意差を認め、速やかな鎮痛効果が示された。

(4) 本剤は長期使用でのエビデンスが得られている

長期投与試験において全体の約 80%の患者が 52 週間の貼付が可能であった。2 枚貼付を 52 週間続けても安全性に大きな問題は認められなかった。本剤は貼付期間が長くなると更なる改善が認められ、効果は 52 週まで持続することが確認された。

(5) 消化管障害の発現率が低い

NSAIDs 経口剤では消化管障害が問題となるが、本剤の臨床試験における胃腸障害の有害事象発現率は、2 週間試験 (OA) では基剤群 1.4%、SFPP 40 mg 群 2.0%と低く、長期投与試験では SFPP 40 mg 群 20.8%、SFPP 80 mg 群 23.0%と同程度であり、ほとんどが軽度の事象であった。

(6) 本剤は経皮吸収性に優れるため、経口剤と同様の安全性の配慮が必要である

本剤 2 枚貼付で 52 週間貼付までの安全性に大きな問題を認めなかったが、2 枚貼付を続けると経口剤と同程度の曝露量となるので、経口剤と同様の安全性面での配慮が必要である。

1.5.3.3 本剤の治療上の位置づけ

既存の NSAIDs 貼付剤は経皮吸収性が低く、標的部位である深部組織への移行性が不十分なため、経口剤より効果が弱いと指摘されてきた⁹。本剤は高い経皮吸収性と標的組織移行性が臨床的に確認され、OA 患者を対象にした比較試験において、本剤は 1 日 1 回貼付で 1 日 2 回貼付の FP 水性貼付剤に対して VAS 変化量を指標とした鎮痛効果で優越性が確認された。効果の発現が早いことも確認された。

また、本剤を 2 枚貼付するとエスフルルビプロフェンの全身曝露量は FP 経口剤と同程度となるが、52 週間に亘る長期投与でも安全性に大きな問題は認められなかった。さらに、既存の NSAIDs 外用剤で長期投与の効果が得られていないと指摘される中、本剤は貼付期間が長くなると更なる改善が認められ、効果は 52 週まで持続した。

以上より、本剤は新しい位置づけの NSAIDs 貼付剤として期待されることから、下記の内容で医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

販 売 名	ロコアテープ
成分・含量	1 枚 10 cm×14 cm (膏体 1.73 g/140 cm ²) 中 エスフルルビプロフェン 40 mg 日局ハッカ油 36.2 mg
効能又は効果	下記疾患並びに症状の鎮痛・消炎 変形性関節症
用法及び用量	1 日 1 回、患部に貼付する。1 日 2 枚を超えないこと。

1.5.4 参考文献

- ¹ 古松毅之. II 分類と診断基準. 井上一 監修. 変形性関節症の診かたと治療. 第2版. 医学書院 2012, p6-10.
- ² Yoshimura N, Muraki S, Oka H, et al. Prevalence of knee osteoarthritis, lumbar spondylosis, and osteoporosis in Japanese men and women: the research on osteoarthritis/osteoporosis against disability study. *J Bone Miner Metab.* 2009;27:620-8.
- ³ Yoshimura N, Muraki S, Oka H, et al. Cohort profile: research on osteoarthritis/osteoporosis against disability study. *Int J Epidemiol.* 2010;39:988-95.
- ⁴ Nakamura K. A “super-aged” society and the “locomotive syndrome”. *J Orthop Sci.* 2008;13:1-2.
- ⁵ ロコモパンフレット 2014 年度版. 公益社団法人日本整形外科学会.
- ⁶ 国民の健康の増進の総合的な推進を図るための基本的な方針. 厚生労働省告示第四百三十号, 平成 24 年 7 月 10 日.
- ⁷ Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage.* 2008;16:137-62.
- ⁸ 日本整形外科学会変形性膝関節症診療ガイドライン策定委員会. 変形性膝関節症の管理に関する OARSI 勧告 OARSI によるエビデンスに基づくエキスパートコンセンサスガイドライン (日本整形外科学会変形性膝関節症診療ガイドライン策定委員会による適合化終了版). 2015 年 4 月.
- ⁹ 水島裕. DDS と経皮吸収型製剤 —実際医療現場から—. *Therapeutic Research.* 1988;8:206-12.
- ¹⁰ アイ・エム・エス・ジャパン株式会社. MDI 2013 年 12 月 MAT をもとに集計. Copyright 2013, IMS Health.
- ¹¹ Halliwell RF, Davey PG, Lambert JJ. The effects of quinolones and NSAIDs upon GABA-evoked currents recorded from rat dorsal root ganglion neurones. *J Antimicrob Chemother.* 1991;27:209-18.
- ¹² Shirasaki T, Harata N, Nakaye T, et al. Interaction of various non-steroidal and anti-inflammatories and quinolone antimicrobials on GABA response in rat dissociated hippocampal pyramidal neurons. *Brain Research.* 1991;562:329-31.

ロコアテープ

CTD 第 1 部

1.6 外国における使用状況等に関する資料

大正製薬株式会社

目次

1.6	外国における使用状況等に関する資料	3
1.6.1	外国での許可及び使用状況	3
1.6.2	外国での開発状況	3

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国での許可及び使用状況

本剤は、外国において承認申請されていない。

1.6.2 外国での開発状況

本剤は、外国において開発されていない。

ロコアテープ

CTD 第 1 部

1.7 同種同効品一覧表

大正製薬株式会社

目次

1.7 同種同効品一覧表	3
1.7.1 ロコアテープ（申請する薬剤）	3
1.7.2 ステイバンパップ、ヤクバンテープ	11
1.7.3 フロベン錠、フロベン顆粒	15
1.7.4 ロピオン静注	23
1.7.5 モーラステープ	32
1.7.6 モーラスパップ	37
1.7.7 ロキシニンパップ、ロキシニンテープ	41

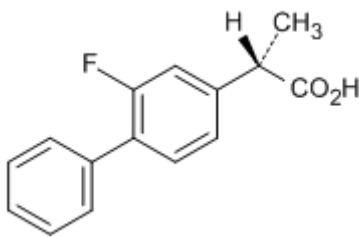
1.7.1 ロコアテープ（申請する薬剤）

1.7 同種同効品一覧表

ロコアテープは、エスフルルビプロフェンを主要な有効成分とする新規の非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）のテープ剤である。

本項においては、同種同効品として、現在国内で使用されているフルルビプロフェン製剤（貼付剤、経口剤、静注剤）、ケトプロフェン貼付剤及びロキソプロフェン貼付剤について記載した。

1.7.1 ロコアテープ（申請する薬剤）

一般的名称	エスフルルビプロフェン	
販売名	ロコアテープ	
会社名	大正製薬株式会社	
承認年月日	—	
再審査年月日	—	
再評価年月日	—	
規制区分	—	
化学構造式	エスフルルビプロフェン	ハッカ油
		該当しない
剤形・含量	1 枚 10 cm×14 cm (膏体 1.73 g/140 cm ²) 中にエスフルルビプロフェン 40 mg 及び日局ハッカ油 36.2 mg を含有する貼付剤	
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。	

1.7.1 ロコアテープ（申請する薬剤）

禁忌 （次の患者には投与しないこと）	1. 消化性潰瘍のある患者（ただし、「慎重投与」の項参照） [プロスタグラン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. 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。] 3. 重篤な肝障害のある患者 [肝機能異常があらわれ、肝障害を更に悪化させるおそれがある。] 4. 重篤な腎障害のある患者 [プロスタグランジン合成阻害作用による腎血流量の低下等により、腎障害を更に悪化させるおそれがある。] 5. 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よる水・ナトリウム貯留が起こり、心機能不全が更に悪化するおそれがある。] 6. 重篤な高血圧症のある患者 [プロスタグランジン合成阻害作用による水・ナトリウム貯留が起こり、血圧を更に上昇させるおそれがある。] 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 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. 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（「相互作用」の項参照） 10. 妊娠後期の女性（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
---------------------------	---

1.7.1 ロコアテープ（申請する薬剤）

使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (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 [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ので、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。] (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。] (3) 血液の異常又はその既往歴のある患者 [血液の異常を悪化又は再発させるおそれがある。] (4) 出血傾向のある患者 [血小板機能低下が起こり、出血傾向を助長するおそれがある。] (5) 肝障害又はその既往歴のある患者 [肝障害を悪化又は再発させるおそれがある。] (6) 腎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 [腎障害を悪化又は再発あるいは誘発させるおそれがある。] (7) 心機能異常のある患者 [心機能異常を悪化させるおそれがある。] (8) 高血圧症のある患者 [血圧を上昇させるおそれがある。] (9) 過敏症の既往歴のある患者 (10) 気管支喘息のある患者 [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。] (11) 高齢者（「重要な基本的注意」及び「高齢者への投与」の項参照） (12) 潰瘍性大腸炎の患者 [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。] (13) 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。]
--------	--

1.7.1 ロコアテープ（申請する薬剤）

使用上の注意

2. 重要な基本的注意

(1) 過敏症状を予測するため十分な問診を行うこと。

(2) 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。

(3) 長期投与する場合には次の事項を考慮すること。

1) 定期的に臨床検査（尿検査、血液検査及び肝機能検査等）を行うこと。また、異常が認められた場合には休薬等の適切な措置を講ずること。

2) 薬物療法以外の療法も考慮すること。

(4) 患者の状態を十分観察し、副作用の発現に留意すること。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。

(5) フルルビプロフェン アキセチルで、エノキサシン水和物、ロメフロキサシン、ノルフロキサシンとの併用により、まれに痙攣があらわれるとの報告があるので、これらニューキノロン系抗菌剤との併用は避けること。また、他のニューキノロン系抗菌剤との併用は避けることが望ましい。

(6) 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。

(7) 高齢者には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慎重に投与すること。

3. 相互作用

エスフルルビプロフェンは、主として肝代謝酵素 CYP2C9 で代謝される。

(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] [バレオン] ノルフロキサシン [バクシダール]	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。
プルリフロキサシン [スオード]	併用により痙攣があらわれるおそれがある。	

1.7.1 ロコアテープ（申請する薬剤）

使用上の注意	(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、プ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。	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。
	メトトレキサート	メト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、メトトレキサートの腎排泄が抑制されることにより、メト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。	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、腎でのナトリウム排泄が減少してリチウムクリアランスを低下させ、リチウムの血中濃度が上昇すると考えられる。
	チアジド系利尿薬 ヒドロクロチアジド等 ループ利尿薬 フロセミド等	これら利尿薬の作用を減弱するおそれがある。	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、水・塩類の体内貯留が生じるためと考えられる。
	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。	両薬剤の消化器系の副作用が併用により増強されると考えられる。
	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。	代謝酵素（CYP2C9）の競合によりエスフルルビプロフェンの代謝が阻害されると考えられる。

1.7.1 ロコアテープ（申請する薬剤）

使用上の注意	4. 副作用 臨床試験において、総症例 1,391 例中、副作用が認められたのは 269 例（19.3%）415 件で、主なものは、適用部位皮膚炎 111 例（8.0%）、適用部位紅斑 44 例（3.2%）、適用部位湿疹 32 例（2.3%）であった。 (1) 重大な副作用 1) ショック、アナフィラキシー：フルルビプロフェンにおいて、ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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、蕁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。 2) 急性腎不全、ネフローゼ症候群：フルルビプロフェンにおいて、急性腎不全、ネフローゼ症候群（いずれも頻度不明）等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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。 3) 胃腸出血：フルルビプロフェンにおいて胃腸出血（頻度不明）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し、適切な処置を行うこと。 4) 再生不良性貧血：フルルビプロフェン経口剤において、再生不良性貧血（頻度不明）があらわれるとの報告があるので、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。 5) 喘息発作の誘発（アスピリン喘息）：フルルビプロフェンにおいて、喘息発作（頻度不明）を誘発することがあるので、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。なお、フルルビプロフェン貼付剤による喘息発作の誘発は、貼付後数時間で発現している。 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：フルルビプロフェンにおいて、中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、剥脱性皮膚炎（いずれも頻度不明）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し、適切な処置を行うこと。 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し、適切な処置を行うこと。
--------	---

1.7.1 ロコアテープ[®]（申請する薬剤）

使用上の注意

(2) その他の副作用

下記のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	1～5%未満	0.2～1%未満
適用部位障害	皮膚炎	紅斑、そう痒感、湿疹、発疹	
神経系障害			浮動性めまい
胃腸障害			腹部不快感、胃炎
臨床検査		血中尿素増加	血中クレアチニン増加、AST(GOT)増加、ALT(GPT)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

5. 高齢者への投与

高齢者では副作用があらわれやすいので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊娠後期の女性には投与しないこと。

[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) 妊婦(妊娠後期以外)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。]

(3) 授乳中の女性に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。

[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。]

(4) 他の非ステロイド性消炎鎮痛剤の外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。

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

[使用経験がない。]

8. 適用上の注意

(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。

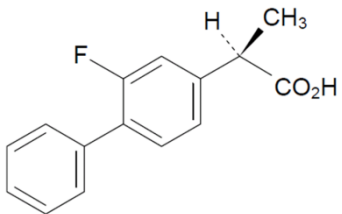
3) 貼付部の皮膚の状態に注意しながら慎重に使用すること。

1.7.1 ロコアテープ（申請する薬剤）

	(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。
使用上の注意	9. その他の注意 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。
添付文書の 作成年月	—

1.7.2 ステイバンパップ、ヤクバンテープ

1.7.2 ステイバンパップ、ヤクバンテープ

一般的名称	フルルビプロフェン
販売名	ステイバンパップ 40mg ヤクバンテープ 20mg、ヤクバンテープ 40mg、ヤクバンテープ 60mg
会社名	株式会社トクホン
承認年月日	[ステイバンパップ 40mg] 1988 年 3 月 29 日 1989 年 9 月 1 日 (効能・効果追加) 2008 年 3 月 7 日 (販売名変更) [ヤクバンテープ 20mg] 2001 年 7 月 17 日 2008 年 9 月 4 日 (販売名変更) [ヤクバンテープ 40mg] 1998 年 3 月 12 日 2001 年 7 月 17 日 (販売名変更) 2008 年 9 月 4 日 (販売名変更) [ヤクバンテープ 60mg] 2008 年 3 月 14 日
再審査年月日	[ステイバンパップ 40mg] 1998 年 3 月 12 日 [ヤクバンテープ 20mg、40mg、60mg] —
再評価年月日	[ステイバンパップ 40mg] — [ヤクバンテープ 20mg、40mg、60mg] —
規制区分	製剤：— 有効成分：毒薬
化学構造式	 及び鏡像異性体

1.7.2 ステイバンパップ、ヤクバンテープ

剤形・含量	[ステイバンパップ 40mg] 1 枚 10 cm×14 cm (膏体 12 g/136 cm²) 中に日局フルルビプロフェン 40 mg を含有する貼付剤 [ヤクバンテープ 20mg] 1 枚 7 cm×10 cm (膏体 0.84 g/70 cm²) 中に日局フルルビプロフェン 20 mg を含有する貼付剤 [ヤクバンテープ 40mg] 1 枚 10 cm×14 cm (膏体 1.68 g/140 cm²) 中に日局フルルビプロフェン 40 mg を含有する貼付剤 [ヤクバンテープ 60mg] 1 枚 15 cm×14 cm (膏体 2.52 g/210 cm²) 中に日局フルルビプロフェン 60 mg を含有する貼付剤
効能・効果	下記疾患並びに症状の鎮痛・消炎 変形性関節症、肩関節周囲炎、腱・腱鞘炎、腱周囲炎、 上腕骨上顆炎（テニス肘等）、筋肉痛、外傷後の腫脹・疼痛
用法・用量	1 日 2 回、患部に貼付する。
禁忌 (次の患者には使用しないこと)	1. 本剤又は他のフルルビプロフェン製剤に対して過敏症の既往歴のある患者 2. アスピリン喘息（非ステロイド性消炎鎮痛剤等による喘息発作の誘発）又はその既往歴のある患者 [喘息発作を誘発することがある。]

1.7.2 ステイバンパップ、ヤクバンテープ

使用上の注意

1. 慎重投与（次の患者には慎重に使用すること）

気管支喘息のある患者

[気管支喘息患者の中にはアスピリン喘息の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ことがある。]

2. 重要な基本的注意

(1) 消炎鎮痛剤による治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること。

(2) 皮膚の感染症を不顕性化するおそれがあるので、感染を伴う炎症に対して用いる場合には適切な抗菌剤又は抗真菌剤を併用し、観察を十分に行い、慎重に使用すること。

(3) 慢性疾患（変形性関節症等）に対し本剤を用いる場合には薬物療法以外の療法も考慮すること。また、患者の状態を十分観察し、副作用の発現に留意すること。

3. 副作用

[ステイバンパップ]

総症例 18,764 例中、副作用が認められたのは 326 例（1.74%）556 件で、その主なものはそう痒 218 件（1.16%）、発赤 210 件（1.12%）、発疹 102 件（0.54%）等であった。（再審査終了時）

[ヤクバンテープ]

総症例 149 例中、副作用が認められたのは 6 例（4.03%）11 件で、その主なものはそう痒 5 件（3.36%）、発赤 5 件（3.36%）等であった。（1998 年 3 月のヤクバン承認時）

(1) 重大な副作用

1) ショック、アナフィラキシー

ショック、アナフィラキシー（頻度不明^{注1)}）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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、蕁麻疹等があらわれた場合には使用を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 喘息発作の誘発（アスピリン喘息）

喘息発作（頻度不明^{注1)}）を誘発することがあるので、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使用を中止すること。なお、本剤による喘息発作の誘発は、貼付後数時間で発現している。

(2) その他副作用

頻度 分類	0.1～5%未満	0.1%未満
皮膚 ^{注2)}	そう痒、発赤、発疹	かぶれ、ヒリヒリ感

注 1) 自発報告により認められている副作用のため頻度不明。

注 2) これらの症状が強い場合には使用を中止すること。

4. 高齢者への使用

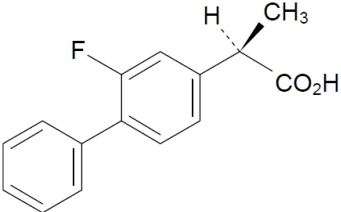
高齢者では、貼付部の皮膚の状態に注意しながら慎重に使用すること。

1.7.2 ステイバンパップ、ヤクバンテープ

使用上の注意	5. 妊婦、産婦、授乳婦等への使用 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。〔妊婦に対する安全性は確立していない。〕 (2) 他の非ステロイド性消炎鎮痛剤の外皮用剤を妊娠後期の女性に使用し、胎児動脈管収縮が起きたとの報告がある。 6. 小児等への使用 小児等に対する安全性は確立していない。（使用経験が少ない。） 7. 適用上の注意 使用部位 (1) 損傷皮膚及び粘膜に使用しないこと。 (2) 湿疹又は発疹の部位に使用しないこと。
添付文書の 作成年月	2014 年 3 月改訂（第 3 版）
備考	対照薬（ステイバンパップ）

1.7.3 フロベン錠、フロベン顆粒

1.7.3 フロベン錠、フロベン顆粒

一般的名称	フルルビプロフェン
販売名	フロベン錠 40 フロベン顆粒 8%
会社名	科研製薬株式会社
承認年月日	[フロベン錠 40] 1978 年 8 月 1 日 1981 年 10 月 31 日 (効能・効果追加) 2005 年 9 月 15 日 (販売名変更による) [フロベン顆粒 8%] 1980 年 4 月 8 日 1981 年 10 月 31 日 (効能・効果追加) 2007 年 8 月 16 日 (販売名変更による)
再審査年月日	—
再評価年月	1994 年 9 月
規制区分	製剤：劇薬 有効成分：毒薬
化学構造式	 及び鏡像異性体
剤形・含量	[フロベン錠 40] 1 錠中に日局フルルビプロフェン 40 mg を含有する糖衣錠 [フロベン顆粒 8%] 0.5 g 中に日局フルルビプロフェン 40 mg を含有する顆粒剤
効能・効果	下記疾患並びに症状の鎮痛・消炎 関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、歯髄炎、歯根膜炎 抜歯並びに歯科領域における小手術後の鎮痛・消炎
用法・用量	[フロベン錠 40] 通常、成人 1 回 1 錠、1 日 3 回 (3 錠/日、フルルビプロフェンとして 120 mg/日) 食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。頓用の場合には、1 回 1～2 錠 (フルルビプロフェンとして 40～80 mg) を経口投与する。 [フロベン顆粒 8%] 通常、成人 1 回 0.5 g、1 日 3 回 (1.5 g/日、フルルビプロフェンとして 120 mg/日) 食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。頓用の場合には、1 回 0.5～1 g (フルルビプロフェンとして 40～80 mg) を経口投与する。

1.7.3 フロベン錠、フロベン顆粒

禁忌 (次の患者には投与しないこと)	1. 消化性潰瘍のある患者（ただし、「慎重投与」の項参照） [プロスタグラン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ことがある。] 2. 重篤な血液の異常のある患者 [副作用として血液障害があらわれることがあるので、血液の異常を更に悪化させるおそれがある。] 3. 重篤な肝障害のある患者 [副作用として肝機能異常があらわれることがあるので、肝障害を更に悪化させるおそれがある。] 4. 重篤な腎障害のある患者 [プロスタグランジン合成阻害作用による腎血流量の低下等により、腎障害を更に悪化させるおそれがある。] 5. 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よる水・ナトリウム貯留傾向があるため、心機能不全が更に悪化するおそれがある。] 6. 重篤な高血圧症のある患者 [プロスタグランジン合成阻害作用による水・ナトリウム貯留傾向があるため、血圧を更に上昇させるおそれがある。] 7. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 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ことがある。] 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 [「相互作用」の項参照] 10. 妊娠後期の婦人 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]
---------------------------	--

1.7.3 フロベン錠、フロベン顆粒

使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (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による治療が行われている患者 [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・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ので、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。] (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ことがある。] (3) 血液の異常又はその既往歴のある患者 [血液の異常を悪化又は再発させるおそれがある。] (4) 出血傾向のある患者 [血小板機能低下が起こることがあるので、出血傾向を助長するおそれがある。] (5) 肝障害又はその既往歴のある患者 [肝障害を悪化又は再発させるおそれがある。] (6) 腎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 [腎障害を悪化又は再発あるいは誘発させるおそれがある。] (7) 心機能異常のある患者 [心機能異常を悪化させるおそれがある。] (8) 高血圧症のある患者 [血圧を上昇させるおそれがある。] (9) 過敏症の既往歴のある患者 (10) 気管支喘息のある患者 [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ことがある。] (11) 高齢者 [「重要な基本的注意」「高齢者への投与」の項参照] (12) 潰瘍性大腸炎の患者 [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。] (13) クローン氏病の患者 [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。]
--------	--

1.7.3 フロベン錠、フロベン顆粒

使用上の注意

2. 重要な基本的注意

(1) 過敏症状を予測するため十分な問診を行うこと。

(2) 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。

(3) 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。

1) 長期投与する場合には定期的に臨床検査（尿検査、血液検査及び肝機能検査等）を行うこと。また、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な措置を講ずること。

2) 薬物療法以外の療法も考慮すること。

(4) 急性疾患に対し本剤を用いる場合には、次の事項を考慮すること。

1) 急性炎症、疼痛の程度を考慮し投与すること。

2) 原則として同一の薬剤の長期投与を避けること。

3) 原因療法があればこれを行うこと。

(5) 患者の状態を十分観察し、副作用の発現に留意すること。過度の体温下降、虚脱、四肢冷却等があらわれることがあるので、特に高熱を伴う小児及び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。

(6) 感染症を不顕性化するおそれがあるので、感染による炎症に対して用いる場合には適切な抗菌剤を併用し、観察を十分に行い慎重に投与すること。なお、類似化合物（フルルビプロフェン アキシセチル）で、エノキサシン水和物、ロメフロキサシン、ノルフロキサシンとの併用により、まれに痙攣があらわれるとの報告があるので、これらニューキノロン系抗菌剤との併用は避けること。また、他のニューキノロン系抗菌剤との併用は避けることが望ましい。

(7) 他の消炎鎮痛剤との併用は避けることが望ましい。

(8) 高齢者及び小児には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慎重に投与すること。

3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素 CYP2C9 で代謝される。

(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 フルマーク ロメフロキサシン ロメバクト バレオン ノルフロキサシン バクシダール	類似化合物（フルルビプロフェン アキシセチル）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。
プルリフロキサシン スオード	併用により痙攣があらわれるおそれがある。	

1.7.3 フロベン錠、フロベン顆粒

使用上の注意	(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、プ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。	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）の作用を増強するとの報告があるので、用量を調節するなど注意すること。	本剤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。
	メトトレキサート	メト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）があらわれたとの報告があるので、用量を調節するなど注意すること。	本剤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、メトトレキサートの腎排泄が抑制されることにより、メト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。	本剤のプロスタグランジン合成阻害作用により、腎でのナトリウム排泄が減少してリチウムクリアランスを低下させ、リチウムの血中濃度が上昇すると考えられる。
	チアジド系利尿薬 ヒドロクロチアジド等 ループ利尿薬 フロセミド	これら利尿薬の作用を減弱するとの報告がある。	本剤のプロスタグランジン合成阻害作用により、水・塩類の体内貯留が生じるためと考えられる。
	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。	両薬剤の消化器系の副作用が併用により増強されると考えられる。
	CYP2C9 阻害作用を有する薬剤 フルコナゾール等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。	代謝酵素（CYP2C9）の競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。

1.7.3 フロベン錠、フロベン顆粒

使用上の注意	4. 副作用 総症例 11,687 例中、副作用が認められたのは 676 例（5.78%）1,003 件で、その主なものは胃管不快感 182 件（1.56%）、食欲不振 120 件（1.03%）、悪心 95 件（0.81%）等の消化器症状、発疹 28 件（0.24%）、そう痒感 26 件（0.22%）、浮腫 25 件（0.21%）等であった。（再評価結果時） (1) 重大な副作用 1) ショック、アナフィラキシー様症状 ショック、アナフィラキシー様症状（いずれも頻度不明*）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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、蕁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。 2) 急性腎不全、ネフローゼ症候群 急性腎不全、ネフローゼ症候群（いずれも頻度不明*）等の重篤な腎障害があるわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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。 3) 胃腸出血 胃腸出血（頻度不明*）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し、適切な処置を行うこと。 4) 再生不良性貧血 再生不良性貧血（頻度不明*）があらわれるとの報告があるので、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。 5) 喘息発作 喘息発作（頻度不明*）を誘発することがあるので、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。 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 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、剥脱性皮膚炎（いずれも頻度不明*）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し、適切な処置を行うこと。 (2) 重大な副作用（類似化合物） 類似化合物（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し、適切な処置を行うこと。
--------	---

1.7.3 フロベン錠、フロベン顆粒

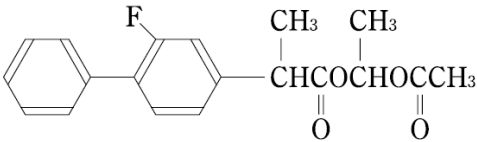
使用上の注意	(3) その他の副作用			
	頻度 分類	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明*
	過敏症**	発疹、そう痒感		
	消化器	食欲不振、嘔気・嘔吐、胃痛、腹痛、胃部不快感、胃・腹部膨満感、便秘、下痢、口渇、口内炎		
	肝臓		AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇	Al-P 上昇
	精神神経系	頭痛	倦怠感、めまい、ふらつき感、眠気	
	循環器		動悸	
	血液		血小板減少	血小板機能低下（出血時間の延長）
	耳		耳鳴り	
	その他	浮腫		
*：自発報告又は海外において認められている副作用のため頻度不明。				
**：発現した場合には投与を中止すること。				
5. 高齢者への投与				
高齢者では副作用があらわれやすいので、少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。				
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与				
(1) 妊娠後期には投与しないこと。				
[妊娠後期のラットに投与した実験で、分娩遅延及び胎児の動脈管収縮が認められている。]				
(2) 妊婦（妊娠後期以外）又は妊娠している可能性のある婦人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。]				
(3) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。				
[母乳中へ移行することが報告されている。]				
〈参考〉周産期・授乳期投与試験				
ラット（経口投与）の 2.5 mg/kg 以上の投与群で、少数例に母体の死亡、衰弱、哺育不良が認められている。				

1.7.3 フロベン錠、フロベン顆粒

使用上の注意	7. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。 8. 適用上の注意 (1) 服用時 食道に停留し崩壊すると、食道潰瘍を起こすおそれがあるので、多めの水で服用させ、特に就寝直前の服用等には注意すること。 (2) 薬剤交付時 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入し、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報告されている。） 9. その他の注意 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。
添付文書の 作成年月	2012 年 4 月改訂（第 13 版）

1.7.4 ロピオン静注

1.7.4 ロピオン静注

一般的名称	フルルビプロフェン アキセチル
販売名	ロピオン静注 50mg
会社名	科研製薬株式会社
承認年月日	1992 年 3 月 27 日 2007 年 8 月 16 日（販売名変更）
再審査年月日	1999 年 10 月 7 日
再評価年月日	—
規制区分	製剤：劇薬、処方せん医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方せんにより使用すること 有効成分：劇薬
化学構造式	
剤形・含量	1 アンプル（5 mL）中にフルルビプロフェン アキセチル 50 mg を含有する注射剤
効能・効果	下記疾患並びに状態における鎮痛 術後、各種癌
用法・用量	通常、成人にはフルルビプロフェン アキセチルとして 1 回 50 mg をできるだけゆっくり静脈内注射する。 その後必要に応じて反復投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。 ただし、本剤の使用は経口投与が不可能な場合又は効果が不十分な場合とする。 〈用法・用量に関する使用上の注意〉 患者の状態に注意し、できるだけゆっくり（1 分間以上の時間をかけて）投与すること。

1.7.4 ロビオン静注

禁忌 (次の患者には投与しないこと)	1. 消化性潰瘍のある患者 [消化性潰瘍を悪化させることがある。] 2. 重篤な血液の異常のある患者 [副作用として血液障害があらわれることがあるので、血液の異常を更に悪化させるおそれがある。] 3. 重篤な肝障害のある患者 [副作用として肝機能異常があらわれることがあるので、肝障害を更に悪化させるおそれがある。] 4. 重篤な腎障害のある患者 [プロスタグランジン合成阻害作用による腎血流量の低下等により、腎障害を更に悪化させるおそれがある。] 5. 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よる水・ナトリウム貯留傾向があるため、心機能不全が更に悪化するおそれがある。] 6. 重篤な高血圧症のある患者 [プロスタグランジン合成阻害作用による水・ナトリウム貯留傾向があるため、血圧を更に上昇させるおそれがある。] 7. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 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ことがある。] 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 [「相互作用」の項参照] 10. 妊娠後期の婦人 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]
---------------------------	---

1.7.4 ロピオン静注

使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 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ことがある。] (2) 血液の異常又はその既往歴のある患者 [血液の異常を悪化又は再発させるおそれがある。] (3) 出血傾向のある患者 [血小板機能低下が起こることがあるので、出血傾向を助長するおそれがある。] (4) 肝障害又はその既往歴のある患者 [肝障害を悪化又は再発させるおそれがある。] (5) 腎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 [腎障害を悪化又は再発あるいは誘発させるおそれがある。] (6) 心機能異常のある患者 [心機能異常を悪化させるおそれがある。] (7) 高血圧症のある患者 [血圧を上昇させるおそれがある。] (8) 過敏症の既往歴のある患者 (9) 気管支喘息のある患者 [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ことがある。] (10) 高齢者 [「重要な基本的注意」「高齢者への投与」の項参照] (11) 潰瘍性大腸炎の患者 [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。] (12) クロウン氏病の患者 [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。]
--------	---

1.7.4 ロビオン静注

使用上の注意

2. 重要な基本的注意

(1) 本剤の適用にあたっては、効能・効果（術後、各種癌の鎮痛）、用法、用量を厳守すること。

(2) ショック等の過敏症があらわれることがあるので、これらの発現を予測するため、十分な問診を行うこと。

(3) ショック発現時に緊急処置のとれる準備をしておくこと。また、投与後患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。

(4) 発熱を伴う患者に対する解熱や、腰痛症の患者に対する鎮痛を目的として使用しないこと。

(5) 経口投与が不可能な患者に投与した場合は、経口投与が可能になれば速やかに投与を中止し、経口投与に切り替えること。

(6) 疼痛の程度を考慮し、必要以上に投与しないこと。また、癌患者において鎮痛効果が見られない場合は、他剤に切り替えるなど適切な処置を行うこと。

(7) 長期投与を避けること。なお、やむを得ず長期投与する場合には定期的に臨床検査（尿検査、血液検査及び肝機能検査等）を行うこと。また、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を講ずること。

(8) 投与中は患者の状態を十分観察し、副作用の発現に留意すること。過度の体温下降、虚脱、四肢冷却等があらわれることがあるので、投与後の患者の状態に十分注意すること。

(9) 高齢者及び小児には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慎重に投与すること。

(10) 感染症を不顕性化するおそれがあるので、感染症を合併している患者に対して用いる場合には適切な抗菌剤を併用し、観察を十分に行い慎重に投与すること。なお、エノキサシン水和物、ロメフロキサシン、ノルフロキサシンとの併用により、まれに痙攣があらわれることがあるので、これらニューキノロン系抗菌剤との併用は避けること。また、他のニューキノロン系抗菌剤との併用は避けることが望ましい。

(11) 他の非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用は避けることが望ましい。

3. 相互作用

本剤の活性代謝物であるフルルビプロフェンは、主として肝代謝酵素 CYP2C9 によって代謝される。

(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 フルマーク ロメフロキサシン ロメバクト バレオン ノルフロキサシン バクシダール	併用により痙攣があらわれることがある。	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。
プルリフロキサシン スオード	併用により痙攣があらわれるおそれがある。	

1.7.4 ロビオン静注

使用上の注意	(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、プ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。	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）の作用を増強するとの報告があるので、用量を調節するなど注意すること。	本剤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。
	メトトレキサート	メト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）があらわれたとの報告があるので、用量を調節するなど注意すること。	本剤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、メトトレキサートの腎排泄が抑制されることにより、メト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。	本剤のプロスタグランジン合成阻害作用により、腎でのナトリウム排泄が減少してリチウムクリアランスを低下させ、リチウムの血中濃度が上昇すると考えられる。
	チアジド系利尿薬 ヒドロクロチアジド等 ループ利尿薬 フロセミド	これら利尿薬の作用を減弱するとの報告がある。	本剤のプロスタグランジン合成阻害作用により、水・塩類の体内貯留が生じるためと考えられる。
	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。	両薬剤の消化器系の副作用が併用により増強されると考えられる。
	CYP2C9 阻害作用を有する薬剤 フルコナゾール等	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。	代謝酵素（CYP2C9）の競合により、フルルビプロフェンの代謝が阻害されると考えられる。

1.7.4 ロビオン静注

使用上の注意	4. 副作用 総症例 6,046 例中、副作用が認められたのは、103 例（1.70%）174 件で、その主なものは、ALT（GPT）上昇 29 件（0.48%）、AST（GOT）上昇 23 件（0.38%）、嘔気 16 件（0.26%）、Al-P 上昇 9 件（0.15%）等であった。（再審査結果時） (1) 重大な副作用 1) ショック、アナフィラキシー様症状 ショック（0.1%未満）、アナフィラキシー様症状（頻度不明*）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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、蕁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。 2) 急性腎不全、ネフローゼ症候群 急性腎不全、ネフローゼ症候群（いずれも 0.1%未満）等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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。 3) 胃腸出血 胃腸出血（頻度不明*）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し、適切な処置を行うこと。 4) 痙攣 意識障害、意識喪失等を伴う痙攣（0.1%未満）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し、適切な処置を行うこと。 5) 喘息発作 喘息発作（頻度不明*）を誘発することがあるので、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。 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 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、剥脱性皮膚炎（いずれも頻度不明*）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し、適切な処置を行うこと。 (2) 重大な副作用（類似化合物） 類似化合物（フルルビプロフェン）において、再生不良性貧血が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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
--------	--

1.7.4 ロビオン静注

使用上の注意	(3) その他の副作用			
	頻度 分類	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明*
	過敏症**		そう痒感、発疹	
	消化器	嘔気、嘔吐	下痢	
	肝臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、Al-P 上昇等		
	精神神経系	熱感	頭痛、倦怠感、眠気、悪寒	
	循環器		血圧上昇、動悸	
	血液			血小板減少、血小板機能低下（出血時間の延長）
	適用部位		注射部位の疼痛、皮下出血	
	*：自発報告又は海外において認められている副作用のため頻度不明。 **：発現した場合には投与を中止すること。 5. 高齢者への投与 高齢者には副作用の発現に特に注意し、少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。			

1.7.4 ロビオン静注

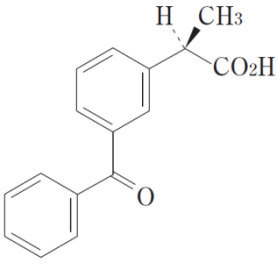
使用上の注意	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊娠後期には投与しないこと。 [妊娠後期のラットに投与した実験で、分娩遅延及び胎児の動脈管収縮が報告されている。] (2) 妊婦（妊娠後期以外）又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 [妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。] (3) 本剤投与中は授乳を避けさせること。 [母乳中へ移行することがある。] 〈参考〉 1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験 ラット（静脈内投与）の 5 mg/kg/日群で、排卵及び着床の減少が認められた。 2) 器官形成期投与試験 ラット（静脈内投与）の 10 mg/kg/日群で、母体の全身状態の悪化に伴う胎児発育遅延、胎児死亡率の増加傾向、哺育能力の低下及び出生児の発育抑制が認められた。また、ウサギ（静脈内投与）の 80 mg/kg/日群で、母体の全身状態の悪化に伴う流・早産の増加及び胎児死亡率の増加が認められた。 3) 周産期及び授乳期投与試験 ラット（静脈内投与）の 0.1、1 mg/kg/日群で、分娩障害による母体死亡、また、1 mg/kg/日群で妊娠期間延長、分娩障害による死産児数の増加及び哺育能力の低下が認められた。 7. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。 8. 適用上の注意 (1) 投与経路 静脈内注射にのみ使用し、筋肉内注射はしないこと。 (2) アンプルカット時 本剤の容器はワンポイントカットアンプルなので丸印を上にして下方向へ折ること。なお、アンプルカット時の異物混入を避けるため、エタノール綿等で清拭しカットすること。 (3) その他 1) 本剤は脂肪乳剤を含有しているため、ポリカーボネート製の三方活栓や延長チューブ等を使用した場合、コネクター部分にひび割れが発生し、血液及び薬液漏れ、空気混入等の可能性がある。その場合、必要な投与量が確保されず期待された鎮痛効果が得られない可能性があるので注意すること。 2) 可塑剤として DEHP [di-(2-ethylhexyl)phthalate ; フタル酸ジ- (2-エチルヘキシル)] を含むポリ塩化ビニル製の輸液セット等を使用した場合、DEHP が製剤中に溶出するので、DEHP を含まない輸液セット等を使用することが望ましい。 9. その他の注意 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。
--------	--

1.7.4 ロビオン静注

添付文書の 作成年月	2012 年 4 月改訂（第 13 版）
---------------	----------------------

1.7.5 モーラステープ

1.7.5 モーラステープ

一般的名称	ケトプロフェン
販売名	モーラステープ 20mg モーラステープ L 40mg
会社名	久光製薬株式会社
承認年月日	[モーラステープ 20mg] 1995 年 8 月 1 日 2008 年 3 月 13 日 (販売名変更) 2009 年 11 月 6 日 (効能追加) 2011 年 2 月 23 日 (効能追加) [モーラステープ L 40mg] 2002 年 3 月 4 日 2008 年 3 月 10 日 (販売名変更) 2009 年 11 月 6 日 (効能追加) 2011 年 2 月 23 日 (効能追加)
再審査年月日	—
再評価年月日	—
規制区分	製剤：— 有効成分：劇薬
化学構造式	 及び鏡像異性体
剤形・含量	[モーラステープ 20mg] 1 枚 7 cm×14 cm (膏体 1 g) 中に日局ケトプロフェン 20 mg を含有する貼付剤 [モーラステープ L 40mg] 1 枚 10 cm×14 cm (膏体 2 g) 中に日局ケトプロフェン 40 mg を含有する貼付剤
効能・効果	下記疾患並びに症状の鎮痛・消炎 腰痛症（筋・筋膜性腰痛症、変形性脊椎症、椎間板症、腰椎捻挫）、変形性関節症、肩関節周囲炎、腱・腱鞘炎、腱周囲炎、上腕骨上顆炎（テニス肘等）、筋肉痛、外傷後の腫脹・疼痛 関節リウマチにおける関節局所の鎮痛 〈効能・効果に関連する使用上の注意〉 (1) 本剤の使用により重篤な接触皮膚炎、光線過敏症が発現することがあり、中には重度の全身性発疹に進展する例が報告されているので、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ使用すること。 (2) 損傷皮膚には本剤を使用しないこと。

1.7.5 モーラステープ

用法・用量	1 日 1 回患部に貼付する。
禁忌 (次の患者には使用しないこと)	1. 本剤又は本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者（「重要な基本的注意」の項（1）参照） 2. アスピリン喘息（非ステロイド性消炎鎮痛剤等による喘息発作の誘発）又はその既往歴のある患者 [喘息発作を誘発するおそれがある。] 3. チアプロフェン酸、スプロフェン、フェノフィブラート並びにオキシベンゾン及びオクトクリレンを含有する製品（サンスクリーン、香水等）に対して過敏症の既往歴のある患者 [これらの成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤に対しても過敏症を示すおそれがある。] 4. 光線過敏症の既往歴のある患者 [光線過敏症を誘発するおそれがある。] 5. 妊娠後期の女性 （「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に使用すること） 気管支喘息のある患者 [アスピリン喘息患者が潜在しているおそれがある。]（「重大な副作用」の項 2）参照）

1.7.5 モーラステープ

使用上の注意

2. 重要な基本的注意

(1) 本剤又は本剤の成分により過敏症（紅斑、発疹・発赤、腫脹、刺激感、瘙痒等を含む）を発現したことがある患者には使用しないこと。

(2) 接触皮膚炎又は光線過敏症を発現することがあり、中には重度の全身性発疹に至った症例も報告されているので、使用前に患者に対し次の指導を十分に行うこと。（「重大な副作用」の項3） 4）参照）

1) 紫外線曝露の有無にかかわらず、接触皮膚炎を発現することがあるので、発疹・発赤、瘙痒感、刺激感等の皮膚症状が認められた場合には、直ちに使用を中止し、患部を遮光し、受診すること。なお、使用後数日を経過して発現する場合があるので、同様に注意すること。

2) 光線過敏症を発現することがあるので、使用中は天候にかかわらず、戸外の活動を避けるとともに、日常の外出時も、本剤貼付部を衣服、サポーター等で遮光すること。なお、白い生地や薄手の服は紫外線を透過させるおそれがあるので、紫外線を透過させにくい色物の衣服などを着用すること。また、使用後数日から数カ月を経過して発現することもあるので、使用後も当分の間、同様に注意すること。異常が認められた場合には直ちに本剤の使用を中止し、患部を遮光し、適切な処置を行うこと。

(3) 皮膚の感染症を不顕性化するおそれがあるので、感染を伴う炎症に対して用いる場合には適切な抗菌剤又は抗真菌剤を併用し、観察を十分に行い慎重に使用すること。

(4) 腰痛症、変形性関節症、肩関節周囲炎、腱・腱鞘炎、腱周囲炎、上腕骨上顆炎、筋肉痛、外傷後の腫脹・疼痛に本剤を使用する場合は、以下の点に注意すること。

1) 本剤による治療は対症療法であるので、症状に応じて薬物療法以外の療法も考慮すること。また、投与が長期にわたる場合には患者の状態を十分に観察し、副作用の発現に留意すること。

(5) 関節リウマチにおける関節局所の鎮痛に本剤を使用する場合は、以下の点に注意すること。

1) 関節リウマチに対する本剤による治療は対症療法であるので、抗リウマチ薬等による適切な治療が行われ、なお関節に痛みの残る患者のみに使用すること。

2) 関節痛の状態を観察しながら使用し、長期にわたり漫然と連用しないこと。また、必要最小限の枚数にとどめること。

3. 相互作用

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
メトトレキサート	ケトプロフェン経口剤とメトトレキサートの併用によりメトトレキサートの作用が増強されることがある。	ケトプロフェンとメトトレキサートを併用した場合、メトトレキサートの腎排泄が阻害されることが報告されている。

1.7.5 モーラステープ

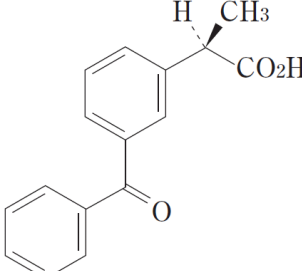
使用上の注意	4. 副作用 腰痛症、変形性関節症、肩関節周囲炎、腱・腱鞘炎、腱周囲炎、上腕骨上顆炎、筋肉痛、外傷後の腫脹・疼痛 総症例 1,156 例中副作用が報告されたのは 57 例（4.93％）であり、発現した副作用は、発疹 11 件、発赤 9 件、瘙痒感 18 件、刺激感 5 件等の接触皮膚炎 54 件（4.67％）、貼付部の膨疹、動悸、顔面及び手の浮腫各 1 件（0.09％）などであった。（モーラステープ承認時） 関節リウマチ 総症例 525 例中副作用が報告されたのは 45 例（8.57％）であり、発現した副作用は、接触性皮膚炎 17 件、適用部位瘙痒感 12 件、適用部位紅斑 6 件、適用部位発疹 6 件、適用部位皮膚炎 3 件等であった。（モーラステープ 20 mg 効能追加承認時）ほかに医師などの自発的報告により、ショック、アナフィラキシー、喘息発作の誘発（アスピリン喘息）、光線過敏症の発現が報告されている。 (1) 重大な副作用 1) ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（0.1％未満） ショック、アナフィラキシー（蕁麻疹、呼吸困難、顔面浮腫等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には使用を中止し、適切な処置を行うこと。 2) 喘息発作の誘発（アスピリン喘息）（0.1％未満） 喘息発作を誘発することがあるので、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使用を中止すること。気管支喘息患者の中には約 10％のアスピリン喘息患者が潜在していると考えられているので留意すること。なお、本剤による喘息発作の誘発は、貼付後数時間で発現している。（【禁忌】の項（2）参照） 3) 接触皮膚炎（5％未満、重篤例は頻度不明） 本剤貼付部に発現した瘙痒感、刺激感、紅斑、発疹・発赤等が悪化し、腫脹、浮腫、水疱・びらん等の重度の皮膚炎症状や色素沈着、色素脱失が発現し、さらに全身に皮膚炎症状が拡大し重篤化することがあるので、異常が認められた場合には直ちに使用を中止し、患部を遮光し、適切な処置を行うこと。なお、使用後数日を経過してから発現することもある。 4) 光線過敏症（頻度不明） 本剤の貼付部を紫外線に曝露することにより、強い瘙痒を伴う紅斑、発疹、刺激感、腫脹、浮腫、水疱・びらん等の重度の皮膚炎症状や色素沈着、色素脱失が発現し、さらに全身に皮膚炎症状が拡大し重篤化することがあるので、異常が認められた場合には直ちに使用を中止し、患部を遮光し、適切な処置を行うこと。なお、使用後数日から数カ月を経過してから発現することもある。
--------	---

1.7.5 モーラステープ

使用上の注意	(2) その他の副作用			
	頻度 分類	頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
	皮膚 ^{注)}	皮膚剥脱	局所の発疹、発赤、腫脹、 掻痒感、刺激感、水疱・び らん、色素沈着等	皮下出血
	過敏症 ^{注)}	蕁麻疹、眼瞼浮腫、顔面 浮腫		
注) このような症状があらわれた場合は直ちに使用を中止すること。 5. 高齢者への投与 類薬（0.3%ケトプロフェン貼付剤）の市販後調査の結果、高齢者で副作用（接触皮膚炎）の発現率が有意に高かったので、高齢者に使用する場合は、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。 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) ケトプロフェンの外皮用剤を妊娠後期の女性に使用した場合、胎児動脈管収縮が起きることがあるので、妊娠後期の女性には本剤を使用しないこと。 (2) 妊婦（妊娠後期以外）、産婦、授乳婦等に対する安全性は確立していないので、これらの患者に対しては、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。 (3) ケトプロフェンの外皮用剤を妊娠中期の女性に使用し、羊水過少症が起きたとの報告があるので、必要最小限の使用にとどめるなど慎重に使用すること。 7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。 8. 適用上の注意 使用部位：使用部位の皮膚刺激をまねくことがあるので、下記の部位には使用しないこと。 (1) 損傷皮膚及び粘膜 (2) 湿疹又は発疹の部位				
添付文書の 作成年月	[モーラステープ 20mg] 2014 年 3 月改訂（第 18 版） [モーラステープ L 40mg] 2014 年 3 月改訂（第 17 版）			

1.7.6 モーラスパップ

1.7.6 モーラスパップ

一般的名称	ケトプロフェン
販売名	モーラスパップ 30mg モーラスパップ 60mg
会社名	久光製薬株式会社
承認年月日	[モーラスパップ 30mg] 1988 年 3 月 1989 年 9 月 1 日 (効能・効果追加) 2007 年 8 月 6 日 (販売名変更) [モーラスパップ 60mg] 2005 年 3 月 2007 年 8 月 6 日 (販売名変更)
再審査年月日	1994 年 3 月
再評価年月日	—
規制区分	製剤：— 有効成分：劇薬
化学構造式	 及び鏡像異性体
剤形・含量	[モーラスパップ 30mg] 1 枚 10 cm×14 cm (膏体 10 g) 中に日局ケトプロフェン 30 mg を含有する貼付剤 [モーラスパップ 60mg] 1 枚 14 cm×20 cm (膏体 20 g) 中に日局ケトプロフェン 60 mg を含有する貼付剤
効能・効果	下記疾患並びに症状の鎮痛・消炎 変形性関節症、肩関節周囲炎、腱・腱鞘炎、腱周囲炎、上腕骨上顆炎（テニス肘等）、筋肉痛、外傷後の腫脹・疼痛 〈効能・効果に関連する使用上の注意〉 (1) 本剤の使用により重篤な接触皮膚炎、光線過敏症が発現することがあり、中には重度の全身性発疹に進展する例が報告されているので、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ使用すること。 (2) 損傷皮膚には本剤を使用しないこと。
用法・用量	1 日 2 回、患部に貼付する。

1.7.6 モーラスパップ

禁忌 (次の患者には使用しないこと)	1. 本剤又は本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者（「重要な基本的注意」の項（1）参照） 2. アスピリン喘息（非ステロイド性消炎鎮痛剤等による喘息発作の誘発）又はその既往歴のある患者 [喘息発作を誘発するおそれがある。] 3. チアプロフェン酸、スプロフェン、フェノフィブラート並びにオキシベンゾン及びオクトクリレンを含有する製品（サンスクリーン、香水等）に対して過敏症の既往歴のある患者 [これらの成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤に対しても過敏症を示すおそれがある。] 4. 光線過敏症の既往歴のある患者 [光線過敏症を誘発するおそれがある。] 5. 妊娠後期の女性（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に使用すること） 気管支喘息のある患者 [アスピリン喘息患者が潜在しているおそれがある。]（「重大な副作用」の項2）参照） 2. 重要な基本的注意 (1) 本剤又は本剤の成分により過敏症（紅斑、発疹・発赤、腫脹、刺激感、瘙痒等を含む）を発現したことがある患者には使用しないこと。 (2) 接触皮膚炎又は光線過敏症を発現することがあり、中には重度の全身性発疹に至った症例も報告されているので、使用前に患者に対し次の指導を十分に行うこと。（「重大な副作用」の項3） 4）参照） 1) 紫外線曝露の有無にかかわらず、接触皮膚炎を発現することがあるので、発疹・発赤、瘙痒感、刺激感等の皮膚症状が認められた場合には、直ちに使用を中止し、患部を遮光し、受診すること。なお、使用後数日を経過して発現する場合があるので、同様に注意すること。 2) 光線過敏症を発現することがあるので、使用中は天候にかかわらず、戸外の活動を避けるとともに、日常の外出時も、本剤貼付部を衣服、サポーター等で遮光すること。なお、白い生地や薄手の服は紫外線を透過させるおそれがあるので、紫外線を透過させにくい色物の衣服などを着用すること。また、使用後数日から数カ月を経過して発現することもあるので、使用後も当分の間、同様に注意すること。異常が認められた場合には直ちに本剤の使用を中止し、患部を遮光し、適切な処置を行うこと。 (3) 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。 (4) 皮膚の感染症を不顕性化するおそれがあるので、感染を伴う炎症に対して用いる場合には適切な抗菌剤又は抗真菌剤を併用し、観察を十分に行い慎重に使用すること。 (5) 慢性疾患（変形性関節症等）に対し本剤を用いる場合には薬物療法以外の療法も考慮すること。また患者の状態を十分に観察し、副作用の発現に留意すること。

1.7.6 モーラスパップ

使用上の注意

3. 副作用

総症例 6,908 例中副作用が報告されたのは 141 例（2.04％）で、すべて接触皮膚炎であった。その症状は、発疹 32 件、発赤 36 件、痒痒感 29 件、刺激感 9 件等であった（モーラス再審査終了時）。ほかに医師などの自発的報告により、ショック、アナフィラキシー、喘息発作の誘発（アスピリン喘息）、光線過敏症の発現が報告されている。

(1) 重大な副作用

1) ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（0.1%未満）

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

2) 喘息発作の誘発（アスピリン喘息）（0.1%未満）

喘息発作を誘発することがあるので、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使用を中止すること。気管支喘息患者の中には約 10％のアスピリン喘息患者が潜在していると考えられているので留意すること。なお、本剤による喘息発作の誘発は、貼付後数時間で発現している。（【禁忌】の項（2）参照）

3) 接触皮膚炎（5%未満、重篤例は頻度不明）

本剤貼付部に発現した痒痒感、刺激感、紅斑、発疹・発赤等が悪化し、腫脹、浮腫、水疱・びらん等の重度の皮膚炎症状や色素沈着、色素脱失が発現し、さらに全身に皮膚炎症状が拡大し重篤化することがあるので、異常が認められた場合には直ちに使用を中止し、患部を遮光し、適切な処置を行うこと。なお、使用後数日を経過してから発現することもある。

4) 光線過敏症（頻度不明）

本剤の貼付部を紫外線に曝露することにより、強い痒痒を伴う紅斑、発疹、刺激感、腫脹、浮腫、水疱・びらん等の重度の皮膚炎症状や色素沈着、色素脱失が発現し、さらに全身に皮膚炎症状が拡大し重篤化することがあるので、異常が認められた場合には直ちに使用を中止し、患部を遮光し、適切な処置を行うこと。なお、使用後数日から数カ月を経過してから発現することもある。

(2) その他の副作用

頻度 分類	頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
皮膚 ^{注)}		局所の発疹、発赤、腫脹、痒痒感、刺激感、水疱・びらん、色素沈着等	皮下出血
過敏症 ^{注)}	蕁麻疹、眼瞼浮腫、 顔面浮腫		

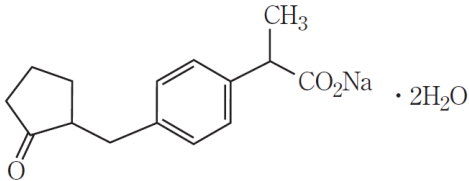
注) このような症状があらわれた場合は直ちに使用を中止すること。

1.7.6 モーラスパップ

使用上の注意	4. 高齢者への投与 1 枚中ケトプロフェン 30 mg 含有貼付剤の市販後の使用成績調査の結果、65 歳以上の高齢者の接触皮膚炎の発現率（2.14%：2,006 例中 43 例）は、65 歳未満（1.06%：3,118 例中 33 例）と比較して有意に高かったので、特に 65 歳以上の高齢者に使用する場合は、貼付部の皮膚の状態に注意しながら慎重に使用すること。 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) ケトプロフェンの外皮用剤を妊娠後期の女性に使用した場合、胎児動脈管収縮が起きることがあるので、妊娠後期の女性には本剤を使用しないこと。 (2) 妊婦（妊娠後期以外）、産婦、授乳婦等に対する安全性は確立していないので、これらの患者に対しては、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。 (3) ケトプロフェンの外皮用剤を妊娠中期の女性に使用し、羊水過少症が起きたとの報告があるので、必要最小限の使用にとどめるなど慎重に使用すること。 6. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。 7. 適用上の注意 使用部位：使用部位の皮膚刺激をまねくことがあるので、下記の部位には使用しないこと。 (1) 損傷皮膚及び粘膜 (2) 湿疹又は発疹の部位
添付文書の 作成年月	[モーラスパップ 30mg] 2014 年 3 月（第 13 版） [モーラスパップ 60mg] 2014 年 3 月（第 9 版）

1.7.7 ロキソニンパップ、ロキソニンテープ

1.7.7 ロキソニンパップ、ロキソニンテープ

一般的名称	ロキソプロフェンナトリウム水和物
販売名	ロキソニンパップ 100mg ロキソニンテープ 50mg、100mg
会社名	リードケミカル株式会社
承認年月日	[ロキソニンパップ 100mg] 2006 年 1 月 23 日 [ロキソニンテープ 50mg] 2008 年 3 月 7 日 [ロキソニンテープ 100mg] 2008 年 3 月 7 日
再審査年月日	2014 年 9 月 26 日
再評価年月日	—
規制区分	製剤：— 有効成分：劇薬
化学構造式	
剤形・含量	[ロキソニンパップ 100mg] 1 枚 10 cm×14 cm (膏体 10 g) 中に日局ロキソプロフェンナトリウム水和物 113.4 mg (無水物として 100 mg) を含む貼付剤 [ロキソニンテープ 50mg] 1 枚 7 cm×10 cm (膏体 1 g) 中に日局ロキソプロフェンナトリウム水和物 56.7 mg (無水物として 50 mg) を含む貼付剤 [ロキソニンテープ 100mg] 1 枚 10 cm×14 cm (膏体 2 g) 中に日局ロキソプロフェンナトリウム水和物 113.4 mg (無水物として 100 mg) を含む貼付剤
効能・効果	下記疾患並びに症状の消炎・鎮痛 変形性関節症、筋肉痛、外傷後の腫脹・疼痛
用法・用量	1 日 1 回、患部に貼付する。
禁忌 (次の患者には使用しないこと)	1. 本剤の成分に過敏症の既往歴のある患者 2. アスピリン喘息 (非ステロイド性消炎鎮痛剤等による喘息発作の誘発) 又はその既往歴のある患者 [喘息発作を誘発することがある。]

1.7.7 ロキソニンパップ、ロキソニンテープ

使用上の注意

1. 慎重投与（次の患者には慎重に使用すること）

気管支喘息の患者

〔病態を悪化させることがある。〕

2. 重要な基本的注意

(1) 消炎鎮痛剤による治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること。

(2) 皮膚の感染症を不顕性化するおそれがあるので、感染による炎症に対して用いる場合には適切な抗菌剤又は抗真菌剤を併用し、観察を十分行い慎重に使用すること。

(3) 慢性疾患（変形性関節症等）に対し本剤を用いる場合には薬物療法以外の療法も考慮すること。また、患者の状態を十分に観察し、副作用の発現に留意すること。

3. 副作用

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

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

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

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

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

注) 自発報告において認められている副作用のため頻度不明。

4. 高齢者への使用

ロキソニンパップ 100mg 及びロキソニンテープ 50mg・100mg の製造販売後調査の結果、65 歳以上の高齢者での副作用の発現率（3.7%、1,738 例中 65 例）は、65 歳未満（1.7%、1,300 例中 22 例）と比較して有意に高かった。主な副作用が貼付部の皮膚症状であったことから、特に 65 歳以上の高齢者に使用する場合は、貼付部の皮膚の状態に注意すること。

1.7.7 ロキソニンパップ、ロキソニンテープ

使用上の注意	5. 妊婦、産婦、授乳婦等への使用 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ使用すること。 〔妊娠中の使用に関する安全性は確立していない。〕 (2) 他の非ステロイド性消炎鎮痛剤の外皮用剤を妊娠後期の女性に使用し、胎児動脈管収縮が起きたとの報告がある。 6. 小児等への使用 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。 7. 適用上の注意 使用部位： (1) 損傷皮膚及び粘膜に使用しないこと。 (2) 湿疹又は発疹の部位に使用しないこと。
添付文書の 作成年月	〔ロキソニンパップ 100mg〕 2014 年 9 月改訂（第 6 版） 〔ロキソニンテープ 50mg、100mg〕 2014 年 9 月改訂（第 7 版）

ロコアテープ

CTD 第 1 部

1.8.1 添付文書（案）

大正製薬株式会社

目次

1.8.1 添付文書（案） 3

1.8.1 添付文書（案）

添付文書（案）を次ページ以降に示す。

2015 年●月作成（第 1 版）

日本標準商品分類番号

872649

貯法：気密容器、室温・遮光保存

使用期限：外箱及び内袋に表示

経皮吸収型鎮痛消炎剤
ロコアテープ
LOQOA[®] tape
 エスフルルピプロフェン・ハッカ油製剤

承認番号	●●
薬価収載	●年●月
販売開始	●年●月
国際誕生	●年●月

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 消化性潰瘍のある患者（ただし、「慎重投与」の項参照）
 [プロスタグラン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. 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。]
3. 重篤な肝障害のある患者 [肝機能異常があらわれ、肝障害を更に悪化させるおそれがある。]
4. 重篤な腎障害のある患者 [プロスタグランジン合成阻害作用による腎血流量の低下等により、腎障害を更に悪化させるおそれがある。]
5. 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よる水・ナトリウム貯留が起こり、心機能不全が更に悪化するおそれがある。]
6. 重篤な高血圧症のある患者 [プロスタグランジン合成阻害作用による水・ナトリウム貯留が起こり、血圧を更に上昇させるおそれがある。]
7. 本剤の成分又はフルルピプロフェンに対し過敏症の既往歴のある患者
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. 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（「相互作用」の項参照）
10. 妊娠後期の女性（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

【組成・性状】

販 売 名	ロコアテープ
成分・含量	1 枚 10 cm×14 cm（膏体 1.73 g/140 cm ² ）中 エスフルルピプロフェン 40 mg、 日局 ハッカ油 36.2 mg
添 加 物	流動パラフィン、ステレン・イソブレン・ ステ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、ジカプリル酸プロピレングリコール、 ジブチルヒドロキソトルエン、その他 1 成分
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ある。
識別コード	TAISHO 630（内袋に記載）

【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。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

本剤 2 枚貼付時の全身曝露量がフルルピ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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (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 [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ので、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。]
- (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。]
- (3) 血液の異常又はその既往歴のある患者 [血液の異常を悪化又は再発させるおそれがある。]
- (4) 出血傾向のある患者 [血小板機能低下が起こり、出血傾向を助長するおそれがある。]
- (5) 肝障害又はその既往歴のある患者 [肝障害を悪化又は再発させるおそれがある。]
- (6) 腎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 [腎障害を悪化又は再発あるいは誘発させるおそれがある。]
- (7) 心機能異常のある患者 [心機能異常を悪化させるおそれがある。]
- (8) 高血圧症のある患者 [血圧を上昇させるおそれがある。]
- (9) 過敏症の既往歴のある患者
- (10) 気管支喘息のある患者 [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。]

- (11) 高齢者（「重要な基本的注意」及び「高齢者への投与」の項参照）
- (12) 潰瘍性大腸炎の患者〔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。〕
- (13) クロウン病の患者〔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。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 過敏症状を予測するため十分な問診を行うこと。
- (2) 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。
- (3) 長期投与する場合には次の事項を考慮すること。
- 定期的に臨床検査（尿検査、血液検査及び肝機能検査等）を行うこと。また、異常が認められた場合には休薬等の適切な措置を講ずること。
 - 薬物療法以外の療法も考慮すること。
- (4) 患者の状態を十分観察し、副作用の発現に留意すること。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。
- (5) フルルビプロフェン アキセチルで、エノキサシン水和物、ロメフロキサシン、ノフロキサシンとの併用により、まれに痙攣があらわれるとの報告があるので、これらニューキノロン系抗菌剤との併用は避けること。また、他のニューキノロン系抗菌剤との併用は避けることが望ましい。
- (6) 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。
- (7) 高齢者には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慎重に投与すること。

3. 相互作用

エスフルビプロフェンは、主として肝代謝酵素 CYP2C9 で代謝される。

(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	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。
ロメフロキサシン 〔ロメバクト〕 〔バレオン〕 ノフロキサシン 〔バクシダール〕		
ブルリフロキサシン 〔スオード〕		

(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。	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。
メトトレキサート	メト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、メトトレキサートの腎排泄が抑制されることにより、メト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。	エスフ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、腎でのナトリウム排泄が減少してリチウムクリアランスを低下させ、リチウムの血中濃度が上昇すると考えられる。
チアジド系利尿薬 ヒドロクロチアジド等 ループ利尿薬 フロセミド等	これら利尿薬の作用を減弱するおそれがある。	エスフ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、水・塩類の体内貯留が生じるためと考えられる。
副腎皮質ホルモン剤 メチルプレドニゾン等	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。	両薬剤の消化器系の副作用が併用により増強されると考えられる。
CYP2C9 阻害作用を有する薬剤 フルコナゾール等	エスフルビプロフェンの血中濃度が上昇するおそれがある。	代謝酵素（CYP2C9）の競合によりエスフルビプロフェンの代謝が阻害されると考えられる。

4. 副作用

臨床試験において、総症例 1,391 例中、副作用が認められたのは 269 例（19.3%）415 件で、主なものは、適用部位皮膚炎 111 例（8.0%）、適用部位紅斑 44 例（3.2%）、適用部位湿疹 32 例（2.3%）であった。

(1) 重大な副作用

- 1) **ショック、アナフィラキシー**：フルルビプロフェンにおいて、

ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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、蕁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。

- 2) **急性腎不全、ネフローゼ症候群**:フルルビプロフェンにおいて、急性腎不全、ネフローゼ症候群（いずれも頻度不明）等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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。
- 3) **胃腸出血**:フルルビプロフェンにおいて胃腸出血（頻度不明）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し、適切な処置を行うこと。
- 4) **再生不良性貧血**:フルルビプロフェン経口剤において、再生不良性貧血（頻度不明）があらわれるとの報告があるので、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。
- 5) **喘息発作の誘発(アスピリン喘息)**:フルルビプロフェンにおいて、喘息発作（頻度不明）を誘発することがあるので、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。なお、フルルビプロフェン貼付剤による喘息発作の誘発は、貼付後数時間で発現している。
- 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**:フルルビプロフェンにおいて、中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、剥脱性皮膚炎（いずれも頻度不明）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し、適切な処置を行うこと。
- 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し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

下記のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	1～5%未満	0.2～1%未満
適用部位障害	皮膚炎	紅斑、そう痒感、 湿疹、発疹	
神経系障害			浮動性めまい
胃腸障害			腹部不快感、胃炎
臨床検査		血中尿素増加	血中クレアチニン増加、AST(GOT)増加、ALT(GPT)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

5. 高齢者への投与

高齢者では副作用があらわれやすいので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊娠後期の女性には投与しないこと。[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) 妊婦（妊娠後期以外）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。]
- (3) 授乳中の女性に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[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。]
- (4) 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。

7. 小児等への投与

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

8. 適用上の注意

- (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。
- (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。

9. その他の注意

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。

【薬物動態】

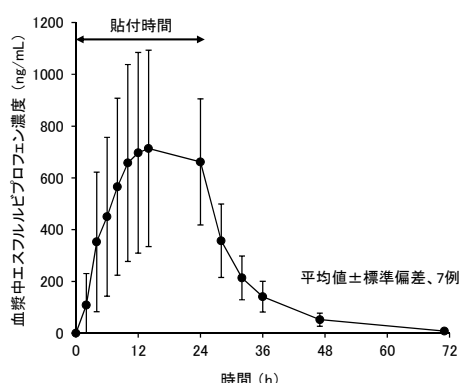
1. 血中濃度

(1) 単回投与¹⁾

健康成人にエスフルルビプロフェン 40 mg 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。

投与量 (例数)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)
40 mg (7 例)	751 ± 360	17.7 ± 5.94	8.60 ± 0.615	19000 ± 9390

平均値 ± 標準偏差



(2) 反復投与²⁾

健康成人にエスフルルビプロフェン 80 mg 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。

投与量 (例数)	投与日	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-23h} (ng・h/mL)
80 mg (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

2. 分布

(1) 組織移行性³⁾

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 20 mg 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 40 mg と比較して、それぞれ 14.8、32.7 及び 34.5 倍高かった。

(2) 蛋白結合率⁴⁾

in vitro 試験において、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。

3. 代謝^{5),6)}

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。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_{int}) は代謝活性が正常な EM (遺伝子型: CYP2C9*1/*1) の 1/69 であった。

4. 排泄^{2),7)}

健康成人にエスフルルビプロフェン 80 mg 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。

尿中の主代謝物は 4'-ヒドロキシ体のグルク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ン酸抱合体が認められた。

【臨床成績】^{8),9)}

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) 及び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 40 mg、基剤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、下表のとおりであった。

* 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Ⅱ相用量設定試験

	10 mg 群	20 mg 群	40 mg 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 ^{a)} [95%信頼区間] ^{a)} p 値 ^{ab)}	-1.9 [-6.0, 2.2]	-2.5 [-6.5, 1.5] p=0.112	-6.1 [-10.1, -2.1] 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、10 mg 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

第Ⅲ相試験

	40 mg 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 ^{a)} [95%信頼区間] ^{a)} p 値 ^{a)}	-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)

【薬効薬理】

1. 鎮痛作用¹⁰⁾

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

2. 抗炎症作用¹¹⁾

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

3. 作用機序¹²⁾

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、*in vitro* 試験において、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、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。

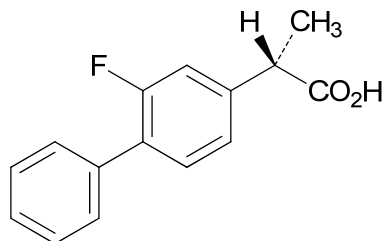
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：エスフルルビプロフェン（Esflurbiprofen）（JAN）

esflurbiprofen (INN)

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

構造式：



分子式：C₁₅H₁₃FO₂

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解やすく、水にほとんど溶けない。

融点：109～113℃

一般名：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。水にほとんど溶けない。

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

70 枚（7 枚×10 袋）

【主要文献】

- 1) 社内資料（健康成人を対象とした薬物動態試験）
- 2) 社内資料（健康成人を対象とした高用量安全性試験）
- 3) 社内資料（変形性膝関節症患者を対象とした組織移行性試験）
- 4) 社内資料（血漿蛋白結合に関する検討：in vitro）
- 5) Tracy TS, et al. Biochem Pharmacol. 52, 1305 (1996)
- 6) 社内資料（肝ミクロソーム代謝に関する検討：in vitro）
- 7) 社内資料（健康成人を対象とした単回貼付試験）
- 8) 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）
- 9) 社内資料（変形性膝関節症患者を対象とした第Ⅲ相試験）
- 10) 社内資料（鎮痛作用に関する検討）
- 11) 社内資料（抗炎症作用に関する検討）
- 12) 社内資料（作用機序に関する検討）

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

大正富山医薬品株式会社 お客様相談室

〒170-8635 東京都豊島区高田 3-25-1

電話 0120-591-818



製造販売

大正製薬株式会社

東京都豊島区高田3-24-1



発売

大正富山医薬品株式会社

東京都豊島区高田 3-25-1

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）に基づき、薬価収載後1年を経過する月の末日までは投薬は1回14日分を限度とされています。

ロコアテープ

CTD 第 1 部

1.8.2 設定根拠

大正製薬株式会社

目次

1.8.2	設定根拠	4
1.8.2.1	効能・効果（案）及び設定根拠	4
1.8.2.1.1	効能・効果（案）	4
1.8.2.1.2	設定根拠	4
1.8.2.2	用法・用量（案）及び設定根拠	7
1.8.2.2.1	用法・用量（案）	7
1.8.2.2.2	設定根拠	7
1.8.2.3	使用上の注意（案）及び設定根拠	10
1.8.2.3.1	禁忌	10
1.8.2.3.2	使用上の注意	14
1.8.2.4	参考文献	26

表

表 1.8.2-1	VAS（椅子）変化量（FAS、終了時、P2b 試験②）	4
表 1.8.2-2	VAS（椅子）変化量 [FAS、終了時、P3 比較試験（OA）]	5
表 1.8.2-3	全般改善度 [FAS、P3 試験（長期）]	6
表 1.8.2-4	評価部位別の臨床症状推移 [FAS、P3 試験（長期）]	6

図

図 1.8.2-1	全般改善度 [FAS、P3 試験（長期）]	5
図 1.8.2-2	臨床症状推移 [FAS、P3 試験（長期）]	6
図 1.8.2-3	健康成人に SFPP 2～60 mg を単回貼付時の血漿中未変化体濃度推移（単回貼付試験）	8
図 1.8.2-4	健康成人に SFPP 80 mg を単回貼付時の血漿中未変化体濃度推移（高用量安全性試験）	8

略号一覧

略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度時間曲線下面積
AUC _{0-t}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to t hours	0 時間から t 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FP	flurbiprofen	フルルビプロフェン
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
NSAIDs	non-steroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
OA	osteoarthritis	変形性関節症
SFPP	esflurbiprofen plaster	エスフルルビプロフェンを含有するテープ剤
VAS	visual analogue scale	視覚的評価スケール

用語一覧

用語	定義
VAS（椅子）	椅子に座った状態から立ち上がる時の膝の痛みを被験者が評価した VAS
VAS（歩行）	歩行時の膝の痛みを被験者が評価した VAS

試験略名一覧

略名	治験課題名（治験実施計画書番号）
単回貼付試験	SFPP の臨床第 I 相試験—単回（24 時間）貼付試験—（2119-02-601）
反復貼付試験①	SFPP の臨床第 I 相試験—反復貼付試験—（2119-03-602）
反復貼付試験②	SFPP の臨床第 I 相試験—反復貼付試験②—（2119-04-602）
高用量安全性試験	SFPP の高用量安全性試験（SFPP-01-CP01）
P2a 試験	変形性膝関節症に対する SFPP の第 II 相試験（2119-06-641）
P2b 試験①	SFPP の変形性膝関節症を対象とした第 II 相用量設定二重盲検比較試験（SFPP-02-OA02）
P2b 試験②	SFPP の変形性膝関節症を対象とした第 II 相用量設定二重盲検比較試験②（SFPP-02-OA03）
P3 比較試験（OA）	SFPP の変形性膝関節症を対象とした第 III 相試験—フルルビプロフェン水性貼付剤を対照とした無作為化比較試験—（SFPP-03-OA01）
P3 試験（長期）	SFPP の変形性関節症を対象とした長期投与試験（SFPP-03-OA02）

1.8.2 設定根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）及び設定根拠

1.8.2.1.1 効能・効果（案）

変形性関節症における鎮痛・消炎

1.8.2.1.2 設定根拠

本剤は、フルルビプロフェン（ラセミ体）の活性本体であるエスフルルビプロフェン（S 体）を主要な有効成分とする NSAIDs のテープ剤である。

フルルビプロフェンの国際誕生日は 1976 年 8 月 10 日であり、世界約 60 カ国以上で承認されており¹、国内では経口剤、外用貼付剤、プロドラッグの注射剤が市販されている。これらのうち、経口剤と貼付剤は変形性関節症の効能を取得している。本剤は経皮吸収性を改良し、活性本体であるエスフルルビプロフェンの患部組織への移行性を高めた外用貼付剤であることから、変形性関節症に対して優れた有効性が期待される。

以下に示す臨床試験において、本剤は変形性関節症患者に対して有効性を示し、安全性についても大きな問題は認められなかったことから、本剤の効能・効果を「変形性関節症における鎮痛・消炎」とした。

1.8.2.1.2.1 比較試験の有効性

P2b 試験②及び P3 比較試験（OA）は変形性膝関節症患者を対象に実施した。

P2b 試験②では SFPP 基剤、10、20 及び 40 mg 1 日 1 回 1 枚の 4 群にて、VAS（椅子）を主要評価項目として、用量反応性の確認及び至適用量の設定を目的として実施した。主要評価項目の VAS（椅子）の変化量は、基剤群に比べて 40 mg 群で有意に改善し（表 1.8.2-1）、副次評価項目及びその他の有効性評価項目についても、同様に基剤群と 40 mg 群の間に有意差が認められた。また、主要評価項目を含む全ての有効性評価項目に用量反応性が認められた。

以上より、SFPP 40 mg を至適用量と判断した。

表 1.8.2-1 VAS（椅子）変化量（FAS、終了時、P2b 試験②）

群	例数	VAS (mm)		VAS 変化量 (mm)			検定
		平均値±標準偏差		最小二乗平均の点推定値 (95%信頼区間)			
		開始時	終了時	変化量		基剤群との差	
基剤	126	58.4 ± 13.5	28.4 ± 18.9	29.5	(26.7～32.4)	—	—
10 mg	121	57.8 ± 12.3	26.1 ± 17.5	31.5	(28.5～34.4)	1.9 (-2.2～6.0)	N.T.
20 mg	127	56.0 ± 12.5	24.5 ± 17.6	32.0	(29.2～34.9)	2.5 (-1.5～6.5)	p = 0.112
40 mg	134	57.0 ± 12.4	21.5 ± 16.7	35.6	(32.9～38.4)	6.1 (2.1～10.1)	p = 0.001

—：該当なし、N.T.：実施せず

[検定] ベースラインを共変量とした共分散分析（高用量からの閉検定手順）、有意水準 = 0.025（片側）
（引用元：5.3.5.1-03 表 11-5）

P3 比較試験（OA）では、VAS（椅子）を主要評価項目として、SFPP 40 mg（1 日 1 回 1 枚貼付）の FP 水性貼付剤 80 mg（40 mg を 1 日 2 回貼付）に対する優越性の検証を目的として実施した。主要評価項目である VAS（椅子）の変化量で、SFPP 群の FP 群に対する優越性が検証された（表 1.8.2-2）。また、副次評価項目である臨床症状推移及び全般改善度でも同様に、SFPP 群は FP 群に対し有意な改善が認められた。

表 1.8.2-2 VAS（椅子）変化量 [FAS、終了時、P3 比較試験（OA）]

群	例数	VAS (mm) 平均値±標準偏差		VAS 変化量 (mm) 最小二乗平均の点推定値 (95%信頼区間)				検定
		開始時	終了時	変化量		FP 群との差		
SFPP ^{a)}	315	59.5 ± 12.7	18.5 ± 15.3	40.9	(39.3～42.6)	10.4	(8.0～12.7)	p < 0.001
FP	317	59.3 ± 12.5	28.8 ± 18.1	30.6	(28.9～32.2)	—	—	

—：該当なし

[検定] ベースラインを共変量とした共分散分析、有意水準 = 0.025（片側）

a) SFPP 群の 1 例は欠測のため解析から除外した

（引用元：5.3.5.1-04 表 11-6）

1.8.2.1.2.2 長期試験の有効性

P3 試験（長期）では変形性関節症全般（膝関節、腰椎、頸椎など）の患者を対象に、SFPP 40 mg を 1 日 1 回 1 枚（1 部位）及び 2 枚（2 部位）、長期間貼付時の有効性及び安全性の検討を目的として実施した。評価部位は膝、腰、頸、肩、肘、股、足、胸椎及び母趾の 9 部位が組み入れられ、8 割程度の患者で 52 週まで貼付が可能であった。

有効性について、貼付 2 週後より改善が認められ、貼付期間が長くなるとともに症状が改善し、52 週にわたって優れた有効性を示した（図 1.8.2-1、表 1.8.2-3）。また、いずれの評価部位でも SFPP の有効性が認められた（図 1.8.2-2、表 1.8.2-4）。

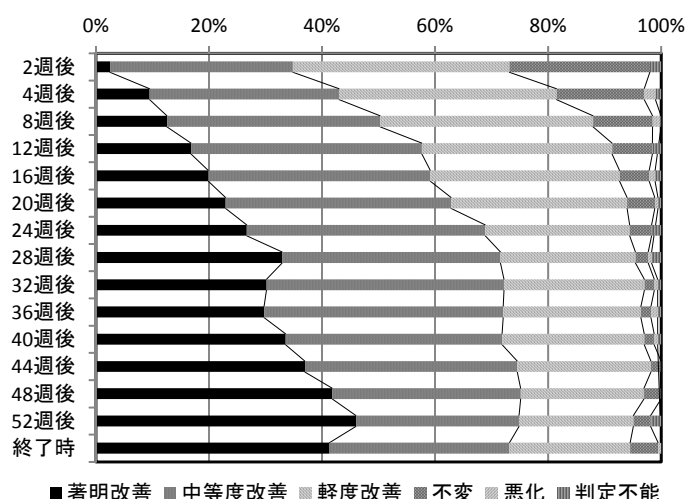


図 1.8.2-1 全般改善度 [FAS、P3 試験（長期）]

（引用元：5.3.5.2-01 図 12-1）

表 1.8.2-3 全般改善度 [FAS、P3 試験 (長期)]

評価時期	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	判定不能	合計
12 週後	33 (16.8)	80 (40.8)	66 (33.7)	14 (7.1)	0	3 (1.5)	196
24 週後	48 (26.7)	76 (42.2)	46 (25.6)	7 (3.9)	0	3 (1.7)	180
36 週後	50 (29.8)	71 (42.3)	41 (24.4)	3 (1.8)	2 (1.2)	1 (0.6)	168
52 週後	75 (46.0)	47 (28.8)	33 (20.2)	5 (3.1)	0	3 (1.8)	163
終了時	83 (41.3)	64 (31.8)	43 (21.4)	10 (5.0)	1 (0.5)	0	201

例数 (%)

(引用元 : 5.3.5.2-01 表 12-1 改変)

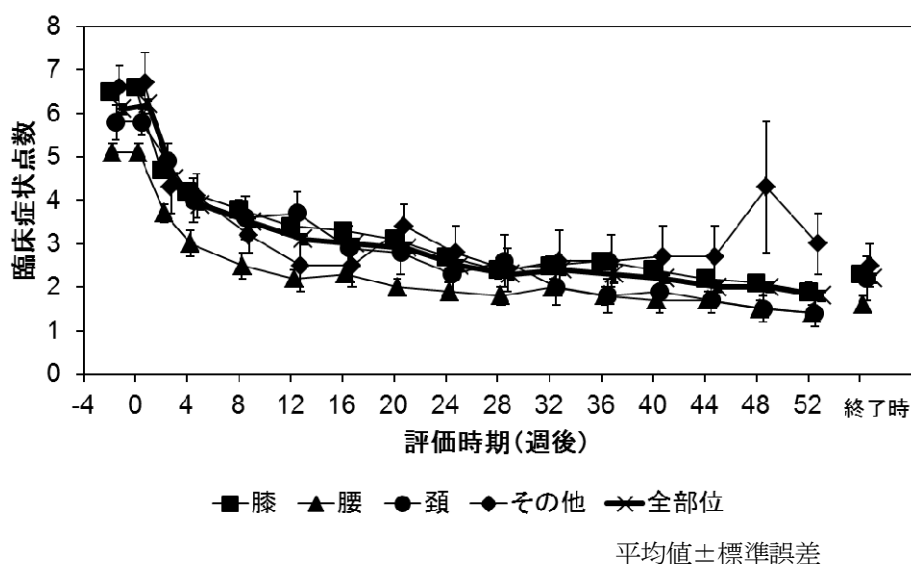


図 1.8.2-2 臨床症状推移 [FAS、P3 試験 (長期)]

(引用元 : 5.3.5.2-01 図 12-2)

表 1.8.2-4 評価部位別の臨床症状推移 [FAS、P3 試験 (長期)]

評価時期	膝関節			腰椎			頸椎			その他		
	部位数	値	変化量	部位数	値	変化量	部位数	値	変化量	部位数	値	変化量
観察期 ^{a)}	190	6.5 ± 2.1	—	66	5.1 ± 1.5	—	26	5.8 ± 1.8	—	17	6.6 ± 2.1	—
開始時 ^{b)}	192	6.6 ± 2.1	—	66	5.1 ± 1.4	—	26	5.8 ± 1.5	—	17	6.7 ± 2.8	—
2 週後	189	4.7 ± 2.3	1.8 ± 1.9	65	3.7 ± 1.9	1.4 ± 1.4	24	4.9 ± 1.9	1.0 ± 1.2	16	4.3 ± 2.4	2.4 ± 2.6
12 週後	189	3.4 ± 2.2	3.2 ± 2.2	61	2.2 ± 1.8	2.9 ± 1.8	25	3.7 ± 2.4	2.1 ± 2.0	14	2.5 ± 2.2	4.4 ± 3.5
24 週後	173	2.7 ± 2.0	3.8 ± 2.3	58	1.9 ± 1.6	3.2 ± 1.6	22	2.3 ± 2.3	3.5 ± 1.6	11	2.8 ± 2.1	4.9 ± 3.4
36 週後	164	2.6 ± 2.7	3.9 ± 2.8	55	1.8 ± 1.5	3.2 ± 1.8	20	1.8 ± 1.8	3.8 ± 1.4	10	2.6 ± 2.0	5.3 ± 2.9
52 週後	154	1.9 ± 2.1	4.6 ± 2.4	54	1.4 ± 1.5	3.6 ± 1.8	19	1.4 ± 1.5	4.1 ± 1.4	10	3.0 ± 2.2	4.9 ± 3.5
終了時	192	2.3 ± 2.6	4.2 ± 2.6	66	1.6 ± 1.8	3.5 ± 1.9	26	2.2 ± 2.4	3.6 ± 2.1	17	2.5 ± 2.1	4.2 ± 3.0

平均値±標準偏差、a) 観察期開始時、b) 貼付開始時、— : 該当なし

(引用元 : 5.3.5.2-01 表 14.3-5)

1.8.2.1.2.3 結論

本剤は変形性膝関節症に対して実施した P2b 試験②で用量反応性が認められ、P2b 試験②及び P3 比較試験 (OA) では SFPP 40 mg において、VAS (椅子)、臨床症状、全般改善度等による評価で、基剤及び FP 水性貼付剤に対して有意な改善が示された。また、P3 試験 (長期) では変形性関節症の罹患部位に関わらず有効性が認められ、効果は持続した。また、安全性について臨床上大きな問題となるものは認められなかった。

以上のことから本剤の効能・効果を「変形性関節症における鎮痛・消炎」とした。

1.8.2.2 用法・用量 (案) 及び設定根拠

1.8.2.2.1 用法・用量 (案)

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。

<用法・用量に関連する使用上の注意 (案)>

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。

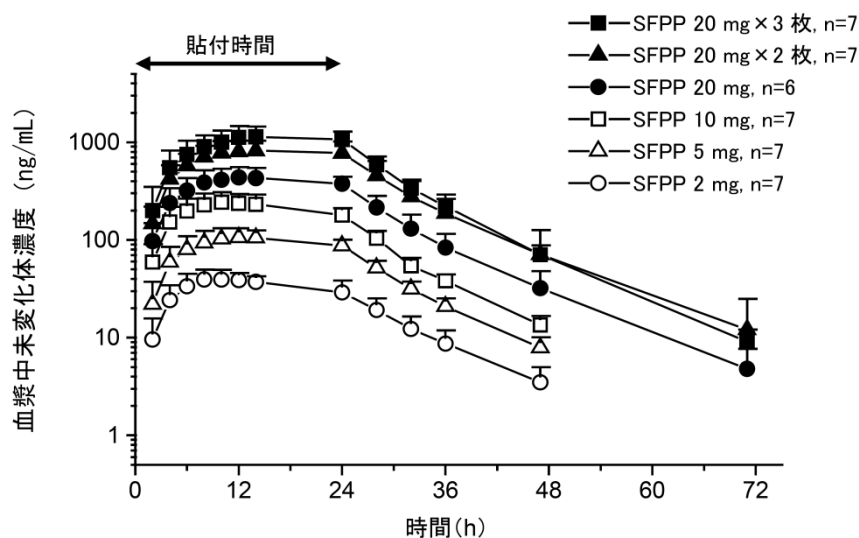
1.8.2.2.2 設定根拠

1.8.2.2.2.1 用法

以下に示す非臨床試験及び臨床試験において 1 日 1 回の貼付で有効性が示され、臨床上大きな問題となるものは認められなかったことから、用法は「1 日 1 回」とした。

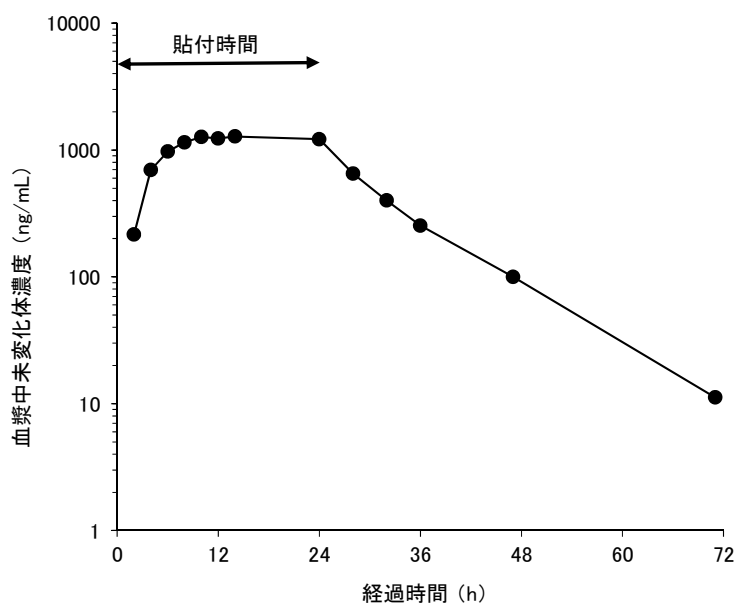
非臨床試験 (ラット硝酸銀関節炎に対する鎮痛作用) において、12 時間ごとに 2 回貼付した場合と 24 時間 1 回貼付した場合の鎮痛作用が同程度であることを確認した [2.6.2.2.4 項]。

健康成人を対象に実施した単回貼付試験、反復貼付試験①、反復貼付試験②、高用量安全性試験では 1 日 1 回で実施した。健康成人に SFPP 2、5、10、20、40、60 及び 80 mg を 24 時間単回貼付時の血漿中未変化体濃度は貼付後 24 時間まで持続的な推移を示した (図 1.8.2-3、図 1.8.2-4)。



平均値＋標準偏差、貼付時間：24 時間

図 1.8.2-3 健康成人に SFPP 2～60 mg を単回貼付時の血漿中未変化体濃度推移（単回貼付試験）
（引用元：5.3.3.1-03 11.4.4 項）



平均値、n = 7、貼付時間：24 時間

図 1.8.2-4 健康成人に SFPP 80 mg を単回貼付時の血漿中未変化体濃度推移（高用量安全性試験）
（引用元：5.3.5.1-06 図 11-1）

また、健康成人に SFPP 20、40 及び 80 mg を 1 日 1 回 7 日間反復貼付した時の安全性及び忍容性に臨床上問題となる所見は認められなかった。接着性は 24 時間十分耐え得るものであった。

以上の結果から、比較対照試験 4 試験（P2a 試験、P2b 試験①、P2b 試験②、P3 比較試験（OA））及び P3 試験（長期）では 1 日 1 回貼付にて有効性及び安全性の検討を行った。その結果、P2b 試験②、

P3 比較試験（OA）では基剤及びFP 水性貼付剤に対して有効性が示され、安全性についても臨床上大きな問題となるものはなかったことから、用法は1日1回と設定した。

1.8.2.2.2.2 用量

P2b 試験②では、変形性膝関節症に対するSFPPの有効性及び安全性を検討し、用量反応性を確認するとともに至適用量を設定することを目的とした試験を実施した。SFPP 基剤、10、20 及び40 mg を二重盲検下で1日1回1枚、2週間貼付した。

主要評価項目のVAS（椅子）変化量の最小二乗平均（95%信頼区間）は表 1.8.2-1 に示したように、終了時に基剤群 29.5 mm（26.7～32.4）、10 mg 群 31.5 mm（28.5～34.4）、20 mg 群 32.0 mm（29.2～34.9）、40 mg 群 35.6 mm（32.9～38.4）であり、基剤群との差は、10 mg 群 1.9 mm（-2.2～6.0）、20 mg 群 2.5 mm（-1.5～6.5）、40 mg 群 6.1 mm（2.1～10.1）であった。基剤群と40 mg 群に有意差が認められたが、基剤群と20 mg 群に有意差は認められなかった。用量反応性については、対比係数（基剤群 10 mg 群 20 mg 群 40 mg 群）=（-3 -1 1 3）に近似したパターンを示した。

副次評価項目の臨床症状変化量、全般改善度、被験者の印象及びVAS（歩行）変化量についても、基剤群と40 mg 群に有意差が認められた。

一方、20 mg 群では、被験者の印象で基剤群に対する有意な改善が認められたものの、VAS（椅子）では有意差が認められなかった。安全性では、貼付部位の副作用発現率は基剤群で5.5%、10 mg 群で9.9%、20 mg 群で3.9%、40 mg 群で10.4%、貼付部位以外では基剤群で2.4%、10 mg 群で4.1%、20 mg 群で3.9%、40 mg 群で3.7%と用量依存的な副作用発現率の増加は認められなかった。主な副作用として、適用部位皮膚炎、適用部位そう痒感、血中尿素増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加等が認められたが、ほとんどは軽度であり、40 mg までの安全性は臨床上大きな問題はないと考えられた。

以上より、本剤の至適用量は40 mg（1枚）と設定した。

P3 試験（長期）では変形性関節症を対象としてSFPP 40 mg を1日1回1枚（1部位）及び2枚（2部位）、長期間貼付時の有効性及び安全性の検討を目的として実施した。およそ8割の患者で52週まで貼付が可能であった。貼付部位の副作用発現率は46.8%で、主な副作用として、適用部位皮膚炎、適用部位湿疹、適用部位紅斑及び適用部位そう痒感等が認められたが、ほとんどが軽度の事象であった。貼付部位以外の副作用発現率は1枚貼付群5.9%、2枚貼付群12.0%と2枚貼付群で1枚貼付群と比較して高かったが、ほとんどが軽度の事象であった。主な副作用として胃炎、血中尿素増加及び尿中血陽性等が認められた。これらの結果から、長期投与による80 mg（2枚）までの忍容性は良好であった。なお、SFPP 40 mg の2枚貼付時（反復貼付7日目）の全身曝露量（ AUC_{0-23h} ：47000 ng・h/mL）は、FP 経口剤であるフロベン錠（40 mg、1日3回）の定常状態の全身曝露量〔 $(AUC_{0-24h})_{ss}$ ：48000 ng・h/mL〕と同程度であったことが確認されている〔2.7.2.3.1.6 項〕。

以上より、本剤2枚貼付時の全身曝露量は既承認のFP 経口剤の通常用量投与時と同程度であること、臨床試験において検討された本剤の枚数は2枚/回/日までであることを踏まえ、用法・用量には「同時に2枚を超えて貼付しないこと」と設定した。

なお、「用法・用量に関連する使用上の注意」において、1日貼付枚数の制限が必要となる根拠を記載し、重ねて注意喚起することとした。また、本剤は貼付剤であるが、全身曝露が高く、既承認の貼付剤と同様の方法でNSAIDs経口剤と使用されると消炎鎮痛成分の過剰投与につながる可能性がある。これらにかかる懸念は用法・用量に関連した一連のものであることから、他の消炎鎮痛剤との併用の注意についても「用法・用量に関連する使用上の注意」に記載し、注意喚起することとした。通常の貼付剤（外用剤）の全身曝露量は、経口剤、注射剤に比べ少ないことから、全身作用を期待して投与される消炎鎮痛剤を併用に注意する消炎鎮痛剤の種類として設定した。

1.8.2.2.3 結論

P2b 試験②において、変形性膝関節症患者を対象に、SFPP 基剤、10、20 及び 40 mg を 1 日 1 回 1 枚、2 週間貼付し、本剤 40 mg（1 枚）は、基剤に対して有意差が認められ、用量反応性も確認できた。また、安全性については臨床上大きな問題となる副作用は認められなかった。以上より至適用量は 40 mg（1 枚）と設定した。

P3 試験（長期）では、本剤 80 mg（2 枚）までの忍容性は良好であった。本剤 2 枚貼付時の全身曝露量は FP 経口剤の通常用量投与時と同程度であること、臨床試験において検討された本剤の枚数は 2 枚/回/日までであることから、1 日の使用枚数を 2 枚までとした。

以上より、SFPP の用法・用量を「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。」、用法・用量に関連する使用上の注意に「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。」と設定した。

1.8.2.3 使用上の注意（案）及び設定根拠

本剤 2 枚貼付時の全身曝露量が FP 経口剤の通常用量投与時と同程度に達することから、本剤の添付文書は類薬（FP 製剤）の添付文書を参考に、一部、準拠して設定した。

1.8.2.3.1 禁忌

使用上の注意（案）	設定根拠
【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 1. 消化性潰瘍のある患者（ただし、「慎重投与」の項参照）[プロスタグラン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。]	1. 本剤の臨床試験では消化性潰瘍の患者における使用経験はほとんどないが、類薬（FP 製剤）においてプロスタグラン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ことがあることから、類薬（FP 製剤）の禁忌に準拠して設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
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. 本剤の臨床試験では重篤な血液の異常のある患者における使用経験はないが、トロンボキサン A ₂ の生合成を抑制し、血小板凝集能を低下させること、類薬（FP 製剤）においてまれに血液障害が現れることから、類薬（FP 製剤）の禁忌に準拠して設定した。
3. 重篤な肝障害のある患者〔肝機能異常があらわれ、肝障害を更に悪化させるおそれがある。〕	3. 本剤の臨床試験では重篤な肝障害患者における使用経験はないが、類薬（FP 製剤）においてまれに肝機能異常が現れることがあり、肝障害をさらに悪化させるおそれがあることから、本剤においても類薬（FP 製剤）の禁忌に準拠して設定した。
4. 重篤な腎障害のある患者〔プロスタグランジン合成阻害作用による腎血流量の低下等により、腎障害を更に悪化させるおそれがある。〕	4. 本剤の臨床試験では重篤な腎障害患者における使用経験はないが、類薬（FP 製剤）と同様にプロスタグランジン合成阻害作用による腎血流量の低下等により、腎障害をさらに悪化させるおそれがあることから、類薬（FP 製剤）の禁忌に準拠して設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
5. 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よる水・ナトリウム貯留が起こり、心機能不全が更に悪化するおそれがある。〕 6. 重篤な高血圧症のある患者〔プロスタグランジン合成阻害作用による水・ナトリウム貯留が起こり、血圧を更に上昇させるおそれがある。〕 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 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。〕	5 及び 6 本剤の臨床試験では重篤な心機能不全患者、重篤な高血圧症患者における使用経験はないが、類薬（FP 製剤）においてプロスタグランジン合成阻害作用により、水及び Na の貯留が起こり、浮腫、高血圧症を呈する傾向があり、また、レニン－アンジオテンシン系のアンジオテンシンⅡの血管収縮作用とプロスタグランジンの血管拡張作用のバランスが損なわれ、循環系のバランスが保てなくなるおそれがあることから、類薬（FP 製剤）の禁忌に準拠して設定した。 7. ある薬剤により過敏症を生じた患者に同一成分を含有する薬剤が再投与された場合、アレルギー症状を呈する可能性が高く、ショック等の重篤な副作用を生じる可能性があるため設定した。 8. アスピリン及び非ステロイド性消炎鎮痛剤による喘息発作の原因は明らかではないが、機序としてシクロオキシゲナーゼ系の阻害によりリポキシゲナーゼ系が亢進し、喘息誘発作用を有するロイコトリエン類の生成が促進すること等が考えられるため、類薬（FP 製剤）の禁忌に準拠して設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
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（「相互作用」の項参照）	9. 本剤の臨床試験では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との併用経験はないが、類薬（フルルビプロフェン アキセチル製剤）との併用によりまれに痙攣を起こすとの報告がある（プルリフロキサシン以外）ことから、類薬（FP 製剤）の禁忌に準拠して設定した。
10. 妊娠後期の女性（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）	10. ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する予備試験にて、分娩への影響として母動物の死亡、分娩遅延、出生率の低下及び死産児数の増加が認められたこと、フルルビプロフェンを妊娠後期のラットに投与した実験で、胎児の動脈管収縮が高度であったと報告されていること、類薬（FP 製剤）において「妊娠後期の女性」が禁忌となっていることを踏まえ設定した。

1.8.2.3.2 使用上の注意

1.8.2.3.2.1 慎重投与

使用上の注意（案）	設定根拠
【使用上の注意】 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (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〔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ので、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。〕 (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。〕	(1) 平成 10 年 2 月 3 日付の厚生省（現厚生労働省）医薬安全局安全対策課事務連絡により、非ステロイド性消炎・鎮痛剤の添付文書に本項目を記載するよう指示があったため、この事務連絡に基づき設定した。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治療には、ミソプロストールの他にエソメプラゾール等のプロトンポンプインヒビターの使用も考えられるため、ミソプロストール等とした。 (2) 本剤の臨床試験において消化性潰瘍の既往歴のある患者に本剤を投与した結果、1 例に胃潰瘍及び十二指腸潰瘍が発現していること、また類薬（FP 製剤）において胃粘膜への直接作用やプロスタグランジン合成阻害作用による胃粘膜防御能の低下等により消化性潰瘍を再発させることがあるとのことから「慎重投与」に設定されているため、設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
(3) 血液の異常又はその既往歴のある患者〔血液の異常を悪化又は再発させるおそれがある。〕	(3) 本剤の臨床試験では血液の異常又はその既往歴のある患者における使用経験はないが、トロンボキサン A ₂ の生合成を抑制し、血小板凝集能を低下させること、類薬（FP 製剤）においてまれに血液障害が現れるとのことから、類薬（FP 製剤）の使用上の注意に準拠して設定した。
(4) 出血傾向のある患者〔血小板機能低下が起こり、出血傾向を助長するおそれがある。〕	(4) 本剤の臨床試験では出血傾向のある患者における使用経験はないが、類薬（FP 製剤）と同様にトロンボキサン A ₂ の生合成を抑制し、血小板凝集能を低下させ、出血傾向を助長するおそれがあることから、類薬（FP 製剤）の使用上の注意に準拠して設定した。
(5) 肝障害又はその既往歴のある患者〔肝障害を悪化又は再発させるおそれがある。〕	(5) 本剤の臨床試験において肝機能関連疾患の既往歴のある患者が 1 例認められたが、副作用は発現しなかった。また、肝機能異常のある患者において肝機能がより悪化する傾向は認められなかった。しかしながら、類薬（FP 製剤）においてまれに肝機能異常が現れるとのことから「慎重投与」に設定されているため設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
(6) 腎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〔腎障害を悪化又は再発あるいは誘発させるおそれがある。〕	(6) 本剤の臨床試験では、腎機能関連の既往歴のある患者における使用経験はなく、また、腎機能の低下した患者において腎機能がより悪化する傾向は認められなかった。しかしながら、類薬（FP 製剤）においてまれに腎機能異常が現れることから「慎重投与」に設定されているため設定した。
(7) 心機能異常のある患者〔心機能異常を悪化させるおそれがある。〕	(7) 本剤の臨床試験では一過性で軽度の動悸が 1 例発現したのみであったが、類薬（FP 製剤）においてプロスタグランジン合成阻害作用により、水及び Na の貯留が起これ、浮腫、高血圧症を呈する傾向があり、また、レニン－アンジオテンシン系のアンジオテンシンⅡの血管収縮作用とプロスタグランジンの血管拡張作用のバランスが損なわれ、循環系のバランスが保てなくなるおそれがあることから「慎重投与」に設定されているため設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
(8) 高血圧症のある患者〔血圧を上昇させるおそれがある。〕	(8) 本剤の臨床試験において血圧に対する影響は認められなかったが、類薬（FP 製剤）において、プロスタグランジン合成阻害作用により、水及び Na の貯留が起こり、浮腫、高血圧症を呈する傾向があり、また、レニン－アンジオテンシン系のアンジオテンシンⅡの血管収縮作用とプロスタグランジンの血管拡張作用のバランスが損なわれ、循環系のバランスが保てなくなるとのことから「慎重投与」に設定されているため設定した。
(9) 過敏症の既往歴のある患者	(9) 過敏症の既往歴のある患者では、アレルギー性の副作用があらわれやすいため設定した。
(10) 気管支喘息のある患者〔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。〕	(10) 本剤の臨床試験では気管支喘息のある患者における使用経験はないが、気管支喘息患者の 10%前後にアスピリン喘息患者が含まれているとも言われており、アスピリン喘息と気づかず投与された場合、重篤なアスピリン喘息発作を起こすことがあるため、類薬（FP 製剤）に準拠して設定した。
(11) 高齢者（「重要な基本的注意」及び「高齢者への投与」の項参照）	(11) 本剤の臨床試験において年齢（65 歳未満、65 歳以上）により副作用の発現に大きな違いはなかったが、高齢者は加齢に伴い代謝・排泄等の身体機能が低下しており、副作用が発現しやすいため、観察を十分に行い、慎重に投与する必要があることから設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
(12) 潰瘍性大腸炎の患者〔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。〕 (13) 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。〕	(12)及び(13) これらの疾患を有する患者に非ステロイド性消炎鎮痛剤が投与され、症状の悪化をきたしたとの報告があることから、類薬（FP 製剤）の使用上の注意に準拠して設定した。

1.8.2.3.2.2 重要な基本的注意

使用上の注意（案）	設定根拠
2. 重要な基本的注意 (1) 過敏症状を予測するため十分な問診を行うこと。 (2) 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。 (3) 長期投与する場合には次の事項を考慮すること。 1) 定期的に臨床検査（尿検査、血液検査及び肝機能検査等）を行うこと。また、異常が認められた場合には休薬等の適切な措置を講ずること。 2) 薬物療法以外の療法も考慮すること。 (4) 患者の状態を十分観察し、副作用の発現に留意すること。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。 (5) フルルビプロフェン アキセチルで、エノキサシン水和物、ロメフロキサシン、ノルフロキサシンとの併用により、まれに痙攣があらわれるとの報告があるので、これらニューキノロン系抗菌剤との併用は避けること。また、他のニューキノロン系抗菌剤との併用は避けることが望ましい。 (6) 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。 (7) 高齢者には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慎重に投与すること。	(1)～(5)、(7) 類薬（FP 製剤）の添付文書に準拠して設定した。なお、類薬（FP 製剤）の添付文書における急性疾患、小児及び感染による炎症に関する記載は、本剤においては適応外のため削除した。 (6) 本剤の臨床試験において、総症例 1,391 例中、適用部位皮膚炎 111 例（8.0%）、適用部位紅斑 44 例（3.2%）、適用部位湿疹 32 例（2.3%）発現しており、皮膚症状が発現した場合には適切な対応を行う必要があることから設定した。

1.8.2.3.2.3 相互作用

使用上の注意（案）			設定根拠
3. 相互作用			(1) 本剤の臨床試験では併用経験はないが、類薬（FP 製剤）の添付文書に準拠して設定した。
エスフルルビプロフェンは、主として肝代謝酵素 CYP2C9 で代謝される。			
(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	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。	
ロメフロキサシン [ロメバクト] [バレオン]			
ノルフロキサシン [バクシダール]			
ブルリフロキサシン [スオード]	併用により痙攣があらわれるおそれがある。		

使用上の注意（案）			設定根拠
(2) 併用注意（併用に注意すること）			(2) 本剤の臨床試験ではニューキノロン系抗菌剤、クマリン系抗凝血剤、チアジド系利尿薬・ループ利尿薬、副腎皮質ホルモン剤及び CYP2C9 阻害作用を有する薬剤を併用した患者において、各薬剤で懸念される有害事象の発現率が高まる傾向は認められなかったが、類薬（FP 製剤）の添付文書に設定されているため、本剤においても慎重に併用する必要があると考え、同様の併用注意を設定した。他の薬剤については併用経験がないが、類薬（FP 製剤）の添付文書に準拠して設定した。
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、プ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。	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。	
メトトレキサート	メト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、メトトレキサートの腎排泄が抑制されることにより、メト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。	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、腎でのナトリウム排泄が減少してリチウムクリアランスを低下させ、リチウムの血中濃度が上昇すると考えられる。	
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	これら利尿薬の作用を減弱するおそれがある。	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、水・塩類の体内貯留が生じるためと考えられる。	
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。	両薬剤の消化器系の副作用が併用により増強されると考えられる。	
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。	代謝酵素（CYP2C9）の競合によりエスフルルビプロフェンの代謝が阻害されると考えられる。	

1.8.2.3.2.4 副作用

使用上の注意（案）	設定根拠
4. 副作用 臨床試験において、総症例 1,391 例中、副作用が認められたのは 269 例（19.3%）415 件で、主なものは、適用部位皮膚炎 111 例（8.0%）、適用部位紅斑 44 例（3.2%）、適用部位湿疹 32 例（2.3%）であった。 (1) 重大な副作用 1) ショック、アナフィラキシー フルルビプロフェンにおいて、ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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、蕁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。 2) 急性腎不全、ネフローゼ症候群 フルルビプロフェンにおいて、急性腎不全、ネフローゼ症候群（いずれも頻度不明）等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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。 3) 胃腸出血 フルルビプロフェンにおいて、胃腸出血（頻度不明）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し、適切な処置を行うこと。 4) 再生不良性貧血 フルルビプロフェン経口剤において、再生不良性貧血（頻度不明）があらわれるとの報告があるので、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。	臨床試験において発現した副作用のうち、2%以上発現したものを主な副作用として記載した。 (1) 1)～7) 類薬（FP 製剤）で副作用が認められているため設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠																				
5) 喘息発作の誘発（アスピリン喘息） フルルビプロフェンにおいて、喘息発作（頻度不明）を誘発することがあるので、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。なお、フルルビプロフェン貼付剤による喘息発作の誘発は、貼付後数時間で発現している。 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 フルルビプロフェンにおいて、中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、剥脱性皮膚炎（いずれも頻度不明）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し、適切な処置を行うこと。 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し、適切な処置を行うこと。 (2) その他の副作用 下記のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。 <table><tr><th></th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th><th>0.2～1%未満</th></tr><tr><td>適用部位障害</td><td>皮膚炎</td><td>紅斑、そう痒感、湿疹、発疹</td><td></td></tr><tr><td>神経系障害</td><td></td><td></td><td>浮動性めまい</td></tr><tr><td>胃腸障害</td><td></td><td></td><td>腹部不快感、胃炎</td></tr><tr><td>臨床検査</td><td></td><td>血中尿素増加</td><td>血中クレアチニン増加、AST(GOT)増加、ALT(GPT)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</td></tr></table>		5%以上	1～5%未満	0.2～1%未満	適用部位障害	皮膚炎	紅斑、そう痒感、湿疹、発疹		神経系障害			浮動性めまい	胃腸障害			腹部不快感、胃炎	臨床検査		血中尿素増加	血中クレアチニン増加、AST(GOT)増加、ALT(GPT)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	(2) その他の副作用は、本剤の臨床試験において、0.2%以上に認められた副作用を記載した。
	5%以上	1～5%未満	0.2～1%未満																		
適用部位障害	皮膚炎	紅斑、そう痒感、湿疹、発疹																			
神経系障害			浮動性めまい																		
胃腸障害			腹部不快感、胃炎																		
臨床検査		血中尿素増加	血中クレアチニン増加、AST(GOT)増加、ALT(GPT)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																		

1.8.2.3.2.5 高齢者への投与

使用上の注意（案）	設定根拠
5. 高齢者への投与 高齢者では副作用があらわれやすいので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。	本剤の臨床試験において年齢（65歳未満、65歳以上）により副作用の発現に大きな違いはなかったが、高齢者は加齢に伴い代謝・排泄等の身体機能が低下しており、副作用が発現しやすいため、観察を十分に行い、慎重に投与する必要があることから設定した。

1.8.2.3.2.6 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

使用上の注意（案）	設定根拠
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊娠後期の女性には投与しないこと。[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。]	(1) ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する予備試験にて、分娩への影響として、ヒトに本剤2枚を貼付した場合に得られるAUCの等倍未満で、母動物の死亡、分娩遅延、出生率の低下及び死産児数の増加が認められたこと、また、フルルビプロフェンを妊娠後期のラットに投与した実験で、胎児の動脈管収縮が高度であったと報告されていることから、妊娠後期の女性に対しての使用は避けるべきと考えて設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
(2) 妊婦（妊娠後期以外）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。〕	(2) ラットの受胎能及び初期胚発生に関する試験で黄体数の減少に起因した着床数及び生存胚数の減少が認められていること、ウサギの胚・胎児に関する試験で早期吸収胚の増加が認められたこと、ラットにおいて胎児への移行が認められたことを踏まえ、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のみ使用すべきと考えて設定した。
(3) 授乳中の女性に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔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。〕	(3) 授乳期のラットへの投与により、ヒトに本剤2枚を貼付した場合に得られる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及び初期行動発現の遅延が認められたこと、ラットにおいて乳汁中への移行が認められたことから、授乳中の女性に投与する場合には授乳を避けるべきと考えて設定した。
(4) 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。	(4) 平成26年3月25日付の厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知（薬食安発0325第1号）により、非ステロイド性消炎・鎮痛剤（外皮用剤）の添付文書に本項目を記載するよう指示があったため、この通知に基づき設定した。

1.8.2.3.2.7 小児等への投与

使用上の注意（案）	設定根拠
7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔使用経験がない。〕	低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する臨床試験は実施しておらず、安全性は確立されていないため設定した。

1.8.2.3.2.8 適用上の注意

使用上の注意（案）	設定根拠
8 適用上の注意 (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。 (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。	(1) 1)～3) 本剤は貼付剤であることから、皮膚へ損傷を与える可能性を考慮して、注意喚起するため設定した。 (2) 急激に本剤を剥離した場合に、皮膚へ損傷を与える可能性があるため、注意喚起するため設定した。

1.8.2.3.2.9 その他の注意

使用上の注意（案）	設定根拠
9. その他の注意 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。	類薬（FP 製剤）の添付文書に準拠して設定した。

1.8.2.4 参考文献

¹ Index Nominum International Drug Directory Volume1. 20th edition. MedPharm, 2011.

ロコアテープ

CTD 第 1 部

1.9 一般的名称に係る文書

大正製薬株式会社

目次

1.9 一般的名称に係る文書.....	3
1.9.1 エスフルルビプロフェン	3
1.9.2 ハッカ油	3

1.9 一般的名称に係る文書

本薬の一般的名称は、INN 及び JAN において、下記の通り決定している。

1.9.1 エスフルルビプロフェン

(1) INN (Recommended INN List 27、WHO Drug Information、Vol.1、No.4、1987)

esflurbiprofen

(2) INN 化学名

(*S*)-2-fluoro- α -methyl-4-biphenylacetic acid

(3) JAN (薬食審査発 0401 第 1 号、平成 25 年 4 月 1 日)

日本名：エスフルルビプロフェン

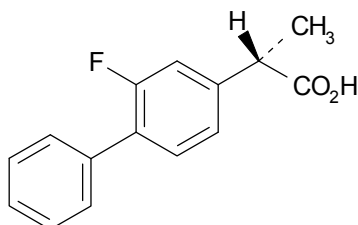
英名：Esflurbiprofen

(4) JAN 化学名

日本名：(2*S*)-2-(2-フルオロビフェニル-4-イル)プロパン酸

英名：(2*S*)-2-(2-Fluorobiphenyl-4-yl)propanoic acid

(5) JAN 化学構造式



1.9.2 ハッカ油

該当しない。

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances

In accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances,¹ notice is hereby given that the following are selected as recommended international nonproprietary names.

The inclusion of a name in the lists of recommended international nonproprietary names does not imply any recommendation for the use of the substance in medicine or pharmacy.

Recommended International Nonproprietary Names (Rec. INN): List 27²

Recommended International Nonproprietary Name (Latin, English)

Chemical Name or Description and Molecular Formulae

acidum piridronicum piridronic acid	[2-(2-pyridyl)ethylidene]diphosphonic acid $C_7H_{11}NO_6P_2$
acitretinum acitretin	(<i>all-E</i>)-9-(4-methoxy-2,3,6-trimethylphenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonatetraenoic acid $C_{21}H_{26}O_3$
adibendandum adibendan	5,7-dihydro-7,7-dimethyl-2-(4-pyridyl)pyrrolo[2,3- <i>f</i>]benzimidazol-6(3 <i>H</i>)-one $C_{16}H_{14}N_4O$
albendazolum oxidum albendazole oxide	methyl 5-(propylsulfinyl)-2-benzimidazolecarbamate $C_{12}H_{15}N_3O_3S$
aloxistatinum aloxistatin	ethyl (+)-(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-2,3-epoxy- <i>N</i> -[(<i>S</i>)-1-(isopentylcarbamoyl)-3-methylbutyl]succinamate $C_{17}H_{30}N_2O_5$
amproxicamum amproxicam	(±)-4-(1-hydroxyethoxy)-2-methyl- <i>N</i> -2-pyridyl-2 <i>H</i> -1,2-benzothiazine-3-carboxamide ethyl carbonate (ester), 1,1-dioxide $C_{20}H_{21}N_3O_7S$

¹ *Off. Rec. Wld Hlth Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15 R7), 1969, **1973**, 10 (Resolution EB43.R9).

² Other lists of recommended international nonproprietary names can be found in *Cumulative List No. 6, 1982*.

*Recommended International
Nonproprietary Name (Latin, English)*

Chemical Name or Description and Molecular Formulae

erdosteinum erdosteine	(±)-[[[(tetrahydro-2-oxo-3-thienyl)carbamoyl]methyl]thio]acetic acid C ₈ H ₁₁ NO ₄ S ₂
erythromycini stinopras erythromycin stinoprate	erythromycin 2'-propionate, compound with <i>N</i> -acetyl-L-cysteine (1:1) C ₄₀ H ₇₁ NO ₁₄ · C ₅ H ₉ NO ₃ S or C ₄₅ H ₈₀ N ₂ O ₁₇ S
esflurbiprofenum esflurbiprofen	(<i>S</i>)-2-fluoro- α -methyl-4-biphenylacetic acid C ₁₅ H ₁₃ FO ₂
etanidazolum etanidazole	<i>N</i> -(2-hydroxyethyl)-2-nitroimidazole-1-acetamide C ₇ H ₁₀ N ₄ O ₄
etofenproxum etofenprox	α -[(<i>p</i> -ethoxy- β , β -dimethylphenethyl)oxy]- <i>m</i> -phenoxytoluene C ₂₃ H ₂₈ O ₃
exametazimum exametazime	(±)-(3 <i>RS</i> , 3' <i>RS</i>)-3,3'-[(2,2-dimethyltrimethylene)diimino]di-2-butanone dioxime C ₁₃ H ₂₈ N ₄ O ₂
fazarabinum fazarabine	4-amino-1- β -D-arabinofuranosyl-S-triazin-2(1 <i>H</i>)-one C ₈ H ₁₂ N ₄ O ₃
floxacinum floxacin	6,8-difluoro-1-(2-fluoroethyl)-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid C ₁₇ H ₁₈ F ₃ N ₃ O ₃
flosequinam flosequinan	7-fluoro-1-methyl-3-(methylsulfinyl)-4(1 <i>H</i>)-quinolone C ₁₁ H ₁₀ FNO ₂ S
fosinoprilum fosinopril	(4 <i>S</i>)-4-cyclohexyl-1-[[[(<i>RS</i>)-1-hydroxy-2-methylpropoxy](4-phenylbutyl)-phosphinyl]acetyl]-L-proline propionate (ester) C ₃₀ H ₄₈ NO ₇ P
fotemustinum fotemustine	(±)-diethyl [1-[3-(2-chloroethyl)-3-nitrosoureido]ethyl]phosphonate C ₉ H ₁₉ ClN ₃ O ₃ P
ganciclovirum ganciclovir	9-[[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethoxy]methyl]guanine C ₉ H ₁₃ N ₅ O ₄
foserelinum foserelin	1-(5-oxo-L-prolyl-L-histidyl-L-tryptophyl-L-seryl-L-tyrosyl- <i>O</i> - <i>tert</i> -butyl-D-seryl-L-leucyl-L-arginyl-L-prolyl)semicarbazide C ₅₉ H ₈₄ N ₁₈ O ₁₄
guaisteinum guaisteine	thioacetic acid, <i>S</i> -ester with (±)-3-(mercaptoacetyl)-2-[(<i>o</i> -methoxyphenoxy)methyl]thiazolidine C ₁₅ H ₁₉ NO ₄ S ₂
ibacitabinum ibacitabine	2'-deoxy-5-iodocytidine C ₉ H ₁₂ IN ₃ O ₄
ilmofosinum ilmofosine	choline hydroxide, (±)-3-(hexadecylthio)-2-(methoxymethyl)propyl hydrogen phosphate, inner salt C ₂₆ H ₅₆ NO ₃ PS

薬食審査発 0401 第 1 号
平成 25 年 4 月 1 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）

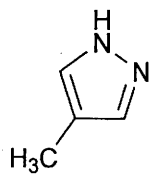
日本医薬品一般名称データベース：URL <http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx>

（別添の情報のうち、JAN 以外の情報は、最新の情報に基づいて随時変更される可能性がある。）

登録番号 24-1-B5

JAN (日本名): ホメピゾール

JAN (英名): Fomepizole



C₄H₆N₂

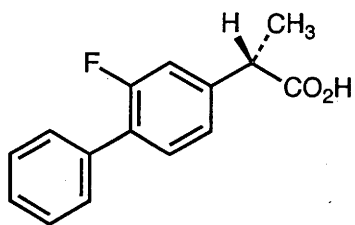
4-メチル-1*H*ピラゾール

4-Methyl-1*H*pyrazole

登録番号 24-1-B6

JAN (日本名): エスフルルビプロフェン

JAN (英名): Esflurbiprofen



C₁₅H₁₃FO₂

(2*S*)-2-(2-フルオロビフェニル-4-イル)プロパン酸

(2*S*)-2-(2-Fluorobiphenyl-4-yl)propanoic acid

ロコアテープ

CTD 第 1 部

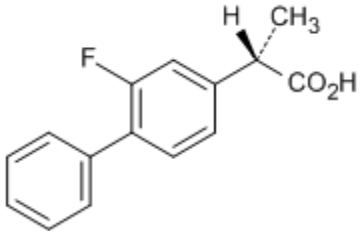
1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

大正製薬株式会社

目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ	3
------------------------------	---

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	(2S)-2-(2-フルオロビフェニル-4-イル)プロパン酸 (別名：エスフルルビプロフェン) 及びその製剤			ハッカ油及びその製剤
構造式				該当しない
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。			
劇薬等の指定				
市販名及び 有効成分・分量	有効成分：エスフルルビプロフェン、ハッカ油 製剤：ロコアテープ (1枚中エスフルルビプロフェン 40 mg / ハッカ油 36.2 mg 含有)			
毒性（製剤）	エスフルルビプロフェン（製剤）			
	急性毒性（単回投与毒性試験）			
	動物種	投与経路	エスフルルビプロフェンとしての投与量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)
	ラット	経皮 (貼付)	10、30、60	>60（雌雄）
	イヌ	経皮 (貼付)	5.25、10.5、21	>21（雄）

毒性（製剤） （続き）	亜急性及び慢性毒性（反復投与毒性試験）					
	動物種	投与 期間	投与 経路	エスフルルビ プロフェンと しての投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)	主な所見
	ラット	3 箇月	経皮 (貼付)	0.03、0.1、 0.3、1、3、10	0.3 (雌雄)	10 mg/kg: 死亡、黒色便、 体重増加抑制、尿潜血、 尿蛋白、赤血球数 (RBC)、ヘモグロビン量 (Hb)及びヘマトクリッ ト値(Ht)の低下、白血球 数(WBC)、好中球分節 核球比(NEUT)、血中尿 素窒素(BUN)及びカリ ウム(K)の上昇、血中総 蛋白(TP)及びアルブミ ン(Alb)の低下、空腸又 は回腸の潰瘍 3 mg/kg 以上: 赤色尿、 腎臓及び脾臓重量の 上昇 1 mg/kg 以上: 腺胃潰瘍 /びらん、腎乳頭部の尖 端部壊死/うっ血及び間 質の水腫性変化、集合 管上皮の腫大
	ラット	6 箇月	経皮 (貼付)	0.1、0.3、1	0.1 (雄) 0.3 (雌)	1 mg/kg: 尿潜血及び腎 乳頭における限局性出 血(雄)、尿蛋白、腎乳頭 部間質の水腫性変化及 び集合管上皮肥大(雌 雄) 0.3 mg/kg 以上: 尿蛋白 (雄)、腎乳頭部間質の水 腫性変化及び腎乳頭部 の先端部壊死(雄)
	イヌ	3 箇月	経皮 (貼付)	0.1、0.3、1	0.1 (雌雄)	1 mg/kg: 体重減少、 WBC 及び NEUT の上 昇、BUN 上昇、Alb 低 下、腎盂上皮過形成、 胃上皮の変性 0.3 mg/kg 以上: 便潜 血、RBC、Hb、Ht 及び TP の低下、腎乳頭上皮 過形成、腎間質水腫性 変化、集合管上皮肥大
	イヌ	12 箇月	経皮 (貼付)	0.03、0.1、0.3	0.03 (雄) 0.1 (雌)	0.3 mg/kg: 腎乳頭尖端 部上皮過形成(雌) 0.1 mg/kg: 腎乳頭尖端 部上皮過形成(雄)

毒性（原薬）	エスフルルビプロフェン（原薬）					
	亜急性及び慢性毒性（反復投与毒性試験）					
	動物種	投与期間	投与経路	エスフルルビプロフェンとしての投与量（mg/kg）	無毒性量（mg/kg）	主な所見
	マウス	13 週	経皮（塗布）	3、10、20	3（雌雄）	20 mg/kg：死亡、体重増加抑制、Ht の低下、WBC、NEUT 及びリンパ球数の上昇、BUN の上昇、腎乳頭部壊死、消化管潰瘍 10 mg/kg 以上：RBC 及び Hb の低下、網赤血球数(RETIC)及び血小板数 (PLT) の上昇、血中の総コレステロール上昇と Alb 低下、肝臓及び脾臓重量の増加、脾臓における造血亢進、投与部位皮膚の表皮の肥厚
	ラット	13 週	経皮（塗布）	1、3、10	1 未満（雌雄）	10 mg/kg：RBC、Hb、Ht の低下、RETIC 及び NEUT の上昇、WBC 及び PLT の上昇、血中のクロライド、K 及び乳酸脱水素酵素の上昇、Alb 低下、回腸粘膜再生及び好中球浸潤、胃粘膜下細胞浸潤、腎乳頭部壊死、脾臓重量増加と造血亢進 3 mg/kg 以上：腺胃部びらん、腎間質の細胞浸潤 1 mg/kg 以上：BUN 上昇、TP の低下、腎乳頭水腫
毒性（原薬・製剤）	ハッカ油 該当資料なし。					

副作用	副作用発現率：19.3%（269/1391 例）	
	主な副作用	例数（発現率：%）
	適用部位皮膚炎	111（8.0）
	適用部位紅斑	44（3.2）
	適用部位湿疹	32（2.3）
	適用部位そう痒感	26（1.9）
	適用部位発疹	15（1.1）
	腹部不快感	7（0.5）
	胃炎	4（0.3）
	血中尿素増加	21（1.5）
	血中クレアチニン増加	8（0.6）
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6（0.4）
会社	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6（0.4）
	尿中血陽性	4（0.3）
製造販売：大正製薬株式会社		

ロコアテープ

CTD 第 1 部

1.12 添付資料一覧

大正製薬株式会社

第3部(モジュール3):品質に関する文書

資料番号	試験番号	試験名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌名	評価/ 参考
3.1 第3部(モジュール3)目次								
-	-	3.1 第3部(モジュール3)目次	-	-	-	-	-	-
3.2 データ又は報告書								
3.2.S 原薬								
3.2.S.1 一般情報								
3.2.S.1.1-01	-	Nomenclature	■■■■	-	■■■■	海外	■■■■ 社内資料	評価
3.2.S.1.2-01	-	Structure	■■■■	-	■■■■	海外	■■■■ 社内資料	評価
3.2.S.1.3-01	-	General Properties	■■■■	-	■■■■	海外	■■■■ 社内資料	評価
3.2.S.2 製造								
3.2.S.2.1-01	-	Manufacturer	■■■■	-	■■■■	海外	■■■■ 社内資料	評価
3.2.S.2.2-01	-	Description of Manufacturing Process and Process controls	■■■■	-	■■■■	海外	■■■■ 社内資料	評価
3.2.S.2.3-01	-	Control of Materials	■■■■	-	■■■■	海外	■■■■ 社内資料	評価
3.2.S.2.4-01	-	Control of Critical Steps and Intermediates	■■■■	-	■■■■	海外	■■■■ 社内資料	評価
3.2.S.2.5-01	-	Process validation and Evaluation	■■■■	-	■■■■	海外	■■■■ 社内資料	評価
3.2.S.2.6-01	-	Manufacturing process development	■■■■	-	■■■■	海外	■■■■ 社内資料	評価
3.2.S.2.6-02	M■■D04-2	エスフルルビプロフェン(ロットNo.■■及び■■)の製造方法の 主な変更点	トクホン	■■■■年■■月～■■■■年■■月	トクホン	国内	トクホン 社内資料	評価
3.2.S.2.6-03	S06311	開発レポート S-(+)-flurbiprofenの重要品質特性の特定と 管理戦略の開発	大正製薬	-	大正製薬	国内	大正 社内資料	評価

第3部(モジュール3):品質に関する文書

資料番号	試験番号	試験名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌名	評価/ 参考
3.2.S.3 特性								
3.2.S.3.1-01	-	Elucidation of structure and other characteristics	■■■■	-	■■■■	海外	■■■■ 社内資料	評価
3.2.S.3.1-02	■■M0039	エスフルルビプロフェンの絶対構造の決定	■■■■■■■■■■	■■■■年■月～■■■■年■月	■■■■■■■■■■ (現■■■■■■■■)	国内	トクホン 社内資料	評価
3.2.S.3.1-03	A■■C25-1	エスフルルビプロフェンの溶解性の確認	トクホン	■■■■年■月～■■■■年■月	トクホン	国内	トクホン 社内資料	評価
3.2.S.3.2-01	-	Impurities	■■■■	-	■■■■	海外	■■■■ 社内資料	評価
3.2.S.4 原薬の管理								
3.2.S.4.1-01	-	Specification	■■■■	-	■■■■	海外	■■■■ 社内資料	評価
3.2.S.4.2-01	-	Analytical Procedures	■■■■	-	■■■■	海外	■■■■ 社内資料	評価
3.2.S.4.3-01	-	Validation of Analytical Procedures	■■■■	-	■■■■	海外	■■■■ 社内資料	評価
3.2.S.4.4-01	-	Batch Analysis	■■■■	-	■■■■	海外	■■■■ 社内資料	評価
3.2.S.4.4-02	M■■D04-1	SFP原薬のロット分析	トクホン	■■■■年■月～■■■■年■月	トクホン	国内	トクホン 社内資料	評価
3.2.S.4.5-01	-	Justification of Specification	■■■■	-	■■■■	海外	■■■■ 社内資料	評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質								
3.2.S.5-01	-	S(+)-Flurbiprofen Reference Standard	■■■■	-	■■■■	海外	■■■■ 社内資料	評価
3.2.S.5-02	-	Reference Standards of Related substance	■■■■	-	■■■■	海外	■■■■ 社内資料	評価
3.2.S.6 容器及び施栓系								
3.2.S.6-01	-	Container Closure System	■■■■	-	■■■■	海外	■■■■ 社内資料	評価

第3部(モジュール3):品質に関する文書

資料番号	試験番号	試験名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌名	評価/ 参考
3.2.S.7 安定性								
3.2.S.7.1-01	-	Stability Summary	■■■■	-	■■■■	海外	■■■■ 社内資料	評価
3.2.S.7.2-01	-	Post Approval Stability Protocol and Stability Commitment	■■■■	-	■■■■	海外	■■■■ 社内資料	評価
3.2.S.7.3-01	-	Stability Data	■■■■	-	■■■■	海外	■■■■ 社内資料	評価
3.2.P 製剤								
3.2.P.1 製剤及び処方								
3.2.P.1-01	-	【3.2.P.2.2-01参照】	-	-	-	-	-	-
3.2.P.2 製剤開発の経緯								
3.2.P.2.1-01	-	【3.2.P.2.2-01参照】	-	-	-	-	-	-
3.2.P.2.2-01	F■■G05-1	SFPPの処方設計	トクホン	■■■年■月～■■■年■月	トクホン	国内	トクホン 社内資料	評価
3.2.P.2.2-02	F■■B04-1	SFPPの■■■■の選定	トクホン	■■■年■月～■■■年■月	トクホン	国内	トクホン 社内資料	評価
3.2.P.2.2-03	F■■B15-1	SFPPの■■■■の検討	トクホン	■■■年■月～■■■年■月	トクホン	国内	トクホン 社内資料	評価
3.2.P.2.2-04	F■■C12-1	SFPPの■■■■の検討	トクホン	■■■年■月～■■■年■月	トクホン	国内	トクホン 社内資料	評価
3.2.P.2.2-05	Q■■K15	SFPP処方変更品の生物学的同等性試験(放出試験)	トクホン	■■■年■月～■■■年■月	トクホン	国内	トクホン 社内資料	評価
3.2.P.2.2-06	■■K22107	治験薬SFPP (40) L (■■■■) の長期保存試験	トクホン	■■■年■月～■■■年■月	トクホン	国内	トクホン 社内資料	参考
3.2.P.2.3-01	F■■G08-1	SFPPの製造工程開発研究	トクホン	■■■年■月～■■■年■月	トクホン	国内	トクホン 社内資料	評価
3.2.P.3 製造								
3.2.P.3-01	M■■D07-1	SFPPのプロセスバリデーション	トクホン	■■■年■月～■■■年■月	トクホン	国内	トクホン 社内資料	評価

第3部(モジュール3):品質に関する文書

資料番号	試験番号	試験名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌名	評価/ 参考
3.2.P.4 添加剤の管理								
3.2.P.4.1-01	F■C14-3	SFPP 添加剤の管理	トクホン	■年■月～■年■月	トクホン	国内	トクホン 社内資料	評価
3.2.P.4.1-02	A■A10-1	エステルガムHGの規格及び試験方法の設定	トクホン	■年■月～■年■月	トクホン	国内	トクホン 社内資料	評価
3.2.P.4.2-01	-	【3.2.P.4.1-01、02参照】	-	-	-	-	-	-
3.2.P.4.3-01	-	【3.2.P.4.1-01、02参照】	-	-	-	-	-	-
3.2.P.4.4-01	-	【3.2.P.4.1-01、02参照】	-	-	-	-	-	-
3.2.P.5 製剤の管理								
3.2.P.5.1-01	-	【3.2.P.5.6-02参照】	-	-	-	-	-	-
3.2.P.5.2-01	A■C26-1	システム適合性試験用 *不純物A の規格及び試験方法 の設定	トクホン	■年■月～■年■月	トクホン	国内	トクホン 社内資料	評価
3.2.P.5.3-01	A■I26-1	SFPP (40) Lの確認試験及び定量法の分析法バリデーション	トクホン	■年■月～■年■月	トクホン	国内	トクホン 社内資料	評価
3.2.P.5.3-02	A■I21-1	SFPP (40) L中/-メントールの確認試験の分析法バリデーション	トクホン	■年■月～■年■月	トクホン	国内	トクホン 社内資料	評価
3.2.P.5.3-03	A■I02-1	SFPP (40) Lの純度試験(類縁物質)の分析法バリデーション	トクホン	■年■月～■年■月	トクホン	国内	トクホン 社内資料	評価
3.2.P.5.3-04	A■E30-1	SFPP (40) Lの純度試験(類縁物質)における *不純物B 追加に伴う分析法バリデーション	トクホン	■年■月～■年■月	トクホン	国内	トクホン 社内資料	評価
3.2.P.5.3-05	A■J06-1	SFPP (40) Lの純度試験(エナンチオマー)の分析法 バリデーション	トクホン	■年■月～■年■月	トクホン	国内	トクホン 社内資料	評価
3.2.P.5.3-06	A■A18-1	SFPP (40) Lの放出性の分析法バリデーション	トクホン	■年■月～■年■月	トクホン	国内	トクホン 社内資料	評価
3.2.P.5.3-07	A■J25-1	SFPP (40) L中メントールの定量法の分析法バリデーション	トクホン	■年■月～■年■月	トクホン	国内	トクホン 社内資料	評価
3.2.P.5.3-08	A■L25-1	SFPP (40) L中メントールの定量法の分析法バリデーション (室内再現精度)	トクホン	■年■月～■年■月	トクホン	国内	トクホン 社内資料	評価

*新薬承認情報提供時に置き換えた

第3部(モジュール3):品質に関する文書

資料番号	試験番号	試験名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌名	評価/ 参考
3.2.P.5.4-01	F■C14-1	SFPPのロット分析	トクホン	■年■月～■年■月	トクホン	国内	トクホン 社内資料	評価
3.2.P.5.5-01	A■C26-2	SFPP (40) Lの不純物の同定	トクホン	■年■月～■年■月	トクホン	国内	トクホン 社内資料	評価
3.2.P.5.5-02	R00086	TT-063 製剤中未知不純物の構造決定	大正製薬	■年■月～■年■月	大正製薬	国内	大正 社内資料	評価
3.2.P.5.5-03	R00087	TT-063 製剤中 *不純物C 及び *不純物D の 分割測定	大正製薬	■年■月～■年■月	大正製薬	国内	大正 社内資料	評価
3.2.P.5.6-01	A■K01-3	SFPP (40) Lの実測値測定	トクホン	■年■月～■年■月	トクホン	国内	トクホン 社内資料	評価
3.2.P.5.6-02	A■C14-1	SFPPの規格及び試験方法の設定	トクホン	■年■月～■年■月	トクホン	国内	トクホン 社内資料	評価
3.2.P.5.6-03	A■K29-1	SFPP (40) Lの ■■■■■ 含量 (■■■■■) の分析法バリデーション	トクホン	■年■月～■年■月	トクホン	国内	トクホン 社内資料	評価
3.2.P.5.6-04	A■L29-1	SFPP (40) Lの抗酸化保存剤含量 (ジブチルヒドロキシルエン) の分析法バリデーション	トクホン	■年■月～■年■月	トクホン	国内	トクホン 社内資料	評価
3.2.P.5.6-05	■-MV-1090	SFPP (40) Lの微生物限度試験法バリデーション	■■■■■	■年■月～■年■月	■■■■■	国内	トクホン 社内資料	評価
3.2.P.5.6-06	■-M0-2846	申請用SFPP (40) Lの微生物限度試験2	■■■■■	■年■月～■年■月	■■■■■	国内	トクホン 社内資料	評価
3.2.P.7 容器及び施栓系								
3.2.P.7-01	-	【3.2.P.3-01参照】	-	-	-	-	-	-

*新薬承認情報提供時に置き換えた

第3部(モジュール3):品質に関する文書

資料番号	試験番号	試験名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌名	評価/ 参考
3.2.P.8 安定性								
3.2.P.8.1-01	-	【3.2.P.8.3-01、02、03、04、05、06、07、08、09、10、11参照】	-	-	-	-	-	-
3.2.P.8.3-01	S■K01-1	SFPP (40) Lの長期保存試験	トクホン	■年■月～■年■月	トクホン	国内	トクホン 社内資料	評価
3.2.P.8.3-02	■-M0-3276	申請用SFPP (40) Lの長期保存試験18箇月後の 微生物限度試験	■	■年■月～■年■月	■	国内	トクホン 社内資料	評価
3.2.P.8.3-03	S■C14-1	SFPP (40) Lの長期保存試験 安定性予測	トクホン	■年■月～■年■月	トクホン	国内	トクホン 社内資料	評価
3.2.P.8.3-04	S■K01-2	SFPP (40) Lの加速試験	トクホン	■年■月～■年■月	トクホン	国内	トクホン 社内資料	評価
3.2.P.8.3-05	S■C03-1	SFPP (40) Lの加速試験 追加解析	トクホン	■年■月～■年■月	トクホン	国内	トクホン 社内資料	評価
3.2.P.8.3-06	S■D17-1	SFPP (40) Lの中間的試験	トクホン	■年■月～■年■月	トクホン	国内	トクホン 社内資料	評価
3.2.P.8.3-07	S■K20-1	SFPP (40) Lの苛酷試験(温度苛酷及び湿度苛酷)	トクホン	■年■月～■年■月	トクホン	国内	トクホン 社内資料	評価
3.2.P.8.3-08	S■A30-1	SFPP (40) Lの苛酷試験(光苛酷)	トクホン	■年■月～■年■月	トクホン	国内	トクホン 社内資料	評価
3.2.P.8.3-09	S■C31-1	SFPP (40) Lの苛酷試験 追加解析	トクホン	■年■月～■年■月	トクホン	国内	トクホン 社内資料	評価
3.2.P.8.3-10	R00100	SFPP (40) Lの貼付時を想定した光安定性試験	大正製薬	■年■月～■年■月	大正製薬	国内	大正 社内資料	評価
3.2.P.8.3-11	R00101	SFPP (40) Lの光分解物の構造決定	大正製薬	■年■月～■年■月	大正製薬	国内	大正 社内資料	評価
3.2.P.8.3-12	S■A30-3	SFPP (40) Lの長期保存試験	トクホン	■年■月～■年■月	トクホン	国内	トクホン 社内資料	参考
3.2.P.8.3-13	■-M0-3422	申請用SFPP (40) Lの長期保存試験24箇月後の 微生物限度試験	■	■年■月～■年■月	■	国内	トクホン 社内資料	評価

第3部(モジュール3):品質に関する文書

資料番号	試験番号	試験名	著者名	掲載誌名
3.3 参考文献				
3.3-01	-	The 500 Dalton rule for the skin penetration of chemical compounds and drugs.	Bos JD, et al.	Exp Dermatol. 2000;9:165-9.
3.3-02	-	Prediction of skin permeability of drugs: Comparison of human and hairless rat skin.	Morimoto Y, et al.	J Pharm Pharmacol. 1992;44:634-9.
3.3-03	-	Controlled release of biologically active agents.	Barker R.	John Wiley & Sons; 1987. p.221-65.
3.3-04	-	皮膚適用製剤の現状と展望:Global な視点から.	渡邊哲也.	Drug Delivery System 2007;22:450-7.
3.3-05	-	医療用医薬品再評価 No. 15 ―品質に係る再評価― 総合版, 第4 部 Q&A, 品質に係る再評価に関する質疑応答, 試験全般について Q4)~6).	-	日本製薬団体連合会薬効委員会, 平成13年8月.
3.3-06	-	日本薬局方溶出規格の設定方針について.	-	日本薬局方収載品目の溶出規格設定に関する説明会資料, 平成20年7月3日.
3.3-07	-	ICH レポート① 光安定性試験ガイドライン.	吉岡澄江.	Pharm Tech Japan. 1997;13(7):927-33.
3.3-08	-	Photodegradation of pesticides : Photolysis of [REDACTED] and [REDACTED].	Parkanyi C, et al.	Heterocycles. 1985;23:2917-26.

第4部(モジュール4):非臨床試験報告書

資料番号	試験番号	試験名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌名	評価/ 参考
4.1 第4部(モジュール4)目次								
-	-	4.1 第4部(モジュール4)目次	-	-	-	-	-	-
4.2 試験報告書								
4.2.1 薬理試験								
4.2.1.1 効力を裏付ける試験								
4.2.1.1-01	■P048	SFPPのイヌ尿酸塩関節炎に対する作用	■	■年■月～■年■月	(現■)	国内	トクホン 社内資料	評価
4.2.1.1-02	TSFPP-P002	エスフルルビプロフェンプラスター(SFPP)のラットカラゲニン炎症疼痛に対する鎮痛効果(Randall-Selitto法)	トクホン	■年■月～■年■月	トクホン	国内	トクホン 社内資料	評価
4.2.1.1-03	■J186	SFPPのラット硝酸銀関節炎に対する作用(用量依存性試験)	■	■年■月～■年■月	(現■)	国内	トクホン 社内資料	評価
4.2.1.1-04	■P126	SFPPのラット硝酸銀関節炎に対する作用	■	■年■月～■年■月	(現■)	国内	トクホン 社内資料	評価
4.2.1.1-05	■P124	SFPPのラットアジュバント関節炎に対する作用	■	■年■月～■年■月	(現■)	国内	トクホン 社内資料	評価
4.2.1.1-06	TSFPP-P001	エスフルルビプロフェンプラスター(SFPP)のラットカラゲニン足浮腫抑制効果	トクホン	■年■月～■年■月	トクホン	国内	トクホン 社内資料	評価
4.2.1.1-07	TSFPP-P004	エスフルルビプロフェンプラスター(SFPP)のラット足打撲浮腫抑制効果	トクホン	■年■月～■年■月	トクホン	国内	トクホン 社内資料	評価
4.2.1.1-08	■P230	SFPPのラットカラゲニン後肢足皮内、皮下および筋肉内血管透過性亢進に対する作用	■	■年■月～■年■月	(現■)	国内	トクホン 社内資料	評価
4.2.1.1-09	■P180	SFPPのラットアジュバント関節炎に対する作用(用量依存性試験)	■	■年■月～■年■月	(現■)	国内	トクホン 社内資料	評価
4.2.1.1-10	■C0035	ラットアジュバント関節炎に対するSFPPおよびモーステープの治療効果	■	■年■月～■年■月	(現■)	国内	トクホン 社内資料	評価
4.2.1.1-11	P20888	ヒトcyclooxygenase (COX)-1及びCOX-2酵素活性に対するS(+)-flurbiprofen及び主代謝物M1の阻害作用	大正製薬	■年■月～■年■月	大正製薬	国内	大正 社内資料	評価
4.2.1.1-12	■J202	エスフルルビプロフェン関連化合物のプロスタグランジン産生阻害作用	■	■年■月～■年■月	(現■)	国内	トクホン 社内資料	評価
4.2.1.1-13	■J327	ラット硝酸銀関節炎に対するSFPPの鎮痛作用(1日の適用回数検討)	■	■年■月～■年■月	(現■)	国内	トクホン 社内資料	評価

第4部(モジュール4):非臨床試験報告書

資料番号	試験番号	試験名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌名	評価/ 参考
4.2.1.3 安全性薬理試験								
4.2.1.3-01	■- YXGP-162	エスフルルビプロフェンの一般薬理試験	■ ■	■年■月~■年■月	■	国内	トクホン 社内資料	評価
4.2.1.3-02	■1185	Esflurbiprofen のhERG 電流に及ぼす影響	■ ■	■年■月~■年■月	■ (現■)	国内	大正 社内資料	評価
4.2.1.3-03	■P020	SFPP 単回貼付による胃潰瘍惹起作用と血漿中濃度の関係について	■	■年■月~■年■月	■ (現■)	国内	トクホン 社内資料	評価
4.2.1.3-04	■J020	SFPP貼付およびエスフルルビプロフェン経口投与によるラット胃潰瘍惹起作用	■	■年■月~■年■月	■ (現■)	国内	トクホン 社内資料	評価
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験								
4.2.1.4-01	■P029	ラット大脳皮質粗シナプス膜への ^3H -muscimol 結合に及ぼす影響:キノロン系抗菌薬(Enoxacin)との相互作用	■	■年■月~■年■月	■ (現■)	国内	トクホン 社内資料	評価
4.2.1.4-02	■G221	キノロン系抗菌薬存在下でのエスフルルビプロフェンまたは R(-) フルルビプロフェンの ^3H -ムシモール結合に及ぼす影響	■	■年■月~■年■月	■ (現■)	国内	トクホン 社内資料	評価
4.2.1.4-03	■J334	カエル知覚神経細胞におけるエスフルルビプロフェン(SFPP)および光学異性体の GABA 誘発 Cl^- 電流におけるキノロン系抗菌薬 enoxacin との相互作用	■	■年■月~■年■月	■ (現■)	国内	トクホン 社内資料	評価
4.2.1.4-04	■P030	Esflurbiprofen とキノロン系抗菌薬との併用によるマウス痙攣誘発作用	■	■年■月~■年■月	■ (現■)	国内	トクホン 社内資料	評価
4.2.1.4-05	■J306	エスフルルビプロフェンまたは R(-) フルルビプロフェンとニューキノロン抗菌剤エノキサシンの併用によるマウス痙攣誘発作用	■	■年■月~■年■月	■ (現■)	国内	トクホン 社内資料	評価
4.2.1.4-06	■C0014	SFPP、R(-) フルルビプロフェン含有プラスターまたはフルルビプロフェン含有プラスター(ラセミ体)とニューキノロン系抗菌薬エノキサシン併用によるマウス痙攣誘発作用	■ ■	■年■月~■年■月	■ (現■)	国内	トクホン 社内資料	評価

第4部(モジュール4):非臨床試験報告書

資料番号	試験番号	試験名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌名	評価/ 参考
4.2.2 薬物動態試験								
4.2.2.1 分析及びバリデーション報告書								
4.2.2.1-01	■K012	HPLC法を用いたマウス血漿中エスフルビプロフェン(S(+)-FP)およびR(-)-フルルビプロフェン(R(-)-FP)の定量法の確立	■■■■■	■■■年■月～■■■年■月	(現■■■■■)	国内	トクホン社内資料	評価
4.2.2.1-02	■M089	HPLC法を用いたラット組織中、イヌ血漿および組織中のエスフルビプロフェン(S(+)-FP)およびR(-)-フルルビプロフェン(R(-)-FP)の定量法の確立	■■■■■	■■■年■月～■■■年■月	(現■■■■■)	国内	トクホン社内資料	評価
4.2.2.1-03	■M051	HPLC法を用いたラット血漿中 S(+)-FlurbiprofenおよびR(-)-Flurbiprofen の定量法の確立(追加試験)	■■■■■	■■■年■月～■■■年■月	(現■■■■■)	国内	トクホン社内資料	評価
4.2.2.1-04	SFPPM301	HPLC法を用いたラット血漿中S(+)-Flurbiprofen定量法の確立	■■■■■	■■■年■月～■■■年■月	(現■■■■■)	国内	トクホン社内資料	評価
4.2.2.1-05	BA■■127	ヘアレスラット皮膚透過試験におけるエスフルビプロフェン定量法バリデーション	トクホン	■■■年■月～■■■年■月	トクホン	国内	トクホン社内資料	評価
4.2.2.1-06	■■■146	イヌおよびラット血漿中のS(+)-フルルビプロフェン濃度測定法の確認試験	■■■■■	■■■年■月～■■■年■月	■■■■■	国内	トクホン社内資料	評価
4.2.2.1-07	■M068	HPLC法を用いたイヌ血漿中のS(+)-Flurbiprofen の定量法の確立	■■■■■	■■■年■月～■■■年■月	(現■■■■■)	国内	トクホン社内資料	評価
4.2.2.2 吸収								
4.2.2.2-01	■-■■■-■	SFPPの動態試験[Ⅱ] ラットにおける吸収、分布、排泄(本試験)	■■■■■	■■■年■月～■■■年■月	(現■■■■■)	国内	トクホン社内資料	評価
4.2.2.2-02	■-■■■-■	SFPPの動態試験[V] イヌにおける吸収、排泄(本試験)	■■■■■	■■■年■月～■■■年■月	(現■■■■■)	国内	トクホン社内資料	評価
4.2.2.2-03	■M063	ヘアレスラットにおけるSFPP(10mg/sheet)の薬物動態試験-用量依存性および生体内利用率について-	■■■■■	■■■年■月～■■■年■月	(現■■■■■)	国内	トクホン社内資料	評価
4.2.2.2-04	■M077	ビーグル犬におけるSFPP(10)の薬物動態試験	■■■■■	■■■年■月～■■■年■月	(現■■■■■)	国内	トクホン社内資料	評価
4.2.2.2-05	■M064	ヘアレスラットにおける薬物含有量の異なるSFPP(2, 5, 10および20 mg/sheet)の薬物動態試験	■■■■■	■■■年■月～■■■年■月	(現■■■■■)	国内	トクホン社内資料	評価
4.2.2.2-06	■M050	ヘアレスラットにおけるSFPPおよびステイバン®の経皮吸収性の比較	■■■■■	■■■年■月～■■■年■月	(現■■■■■)	国内	トクホン社内資料	評価
4.2.2.2-07	BA■■K08	SFPP処方変更品の生物学的同等性試験(ヘアレスラット皮膚透過試験)	トクホン	■■■年■月～■■■年■月	トクホン	国内	トクホン社内資料	評価

第4部(モジュール4):非臨床試験報告書

資料番号	試験番号	試験名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌名	評価/ 参考
4.2.2.3 分布								
4.2.2.3-01	K01118	S-(+)-[¹⁴ C]FLURBIPROFENを雄性有色ラットに皮下投与後の組織中放射能濃度	大正製薬	■年■月～■年■月	大正製薬	国内	大正社内資料	評価
4.2.2.3-02	■M149	ラットカラゲニン足浮腫モデルを用いたSFPP(20)およびモーラス®テープ貼付後の皮下組織移行性	■	■年■月～■年■月	(現■)	国内	トクホン社内資料	評価
4.2.2.3-03	■M002	ラットカラゲニン足浮腫モデルを用いたSFPP(20)およびステイバン®貼付後の皮下組織移行性	■	■年■月～■年■月	(現■)	国内	トクホン社内資料	評価
4.2.2.3-04	■-■-■	SFPPの動態試験[IV] 血漿蛋白結合および血球移行に関する検討(in vitro)	■	■年■月～■年■月	(現■)	国内	トクホン社内資料	評価
4.2.2.3-05	K01119	S-(+)-[¹⁴ C]FLURBIPROFENのラットにおける胎児移行性及び乳汁移行性	大正製薬	■年■月～■年■月	大正製薬	国内	大正社内資料	評価
4.2.2.4 代謝								
4.2.2.4-01	■-■-■	SFPPの動態試験[Ⅲ] ラットおよびイヌにおける代謝	■	■年■月～■年■月	(現■)	国内	トクホン社内資料	評価
4.2.2.4-02	■-■-■	SFPPの動態試験[Ⅵ] イヌ尿中未知代謝物の構造推定	■	■年■月～■年■月	(現■)	国内	トクホン社内資料	評価
4.2.2.4-03	■A0011	マウスにおけるエスフルルビプロフェンおよびR(-)フルルビプロフェン経口投与後の薬物動態試験(ニューキノロン系抗菌剤との併用時)	■	■年■月～■年■月	(現■)	国内	トクホン社内資料	評価
4.2.2.4-04	■-■-■	エスフルルビプロフェンのin vitro 代謝試験[Ⅱ] —ヒト肝ミクロソームを用いたKm、Vmaxの検討—	■	■年■月～■年■月	(現■)	国内	トクホン社内資料	評価
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用(非臨床)								
4.2.2.6-01	■1117	エスフルルビプロフェンのヒトCYP阻害試験—分子種特異的代謝活性に及ぼす影響—	■	■年■月～■年■月	(現■)	国内	大正社内資料	評価

第4部(モジュール4):非臨床試験報告書

資料番号	試験番号	試験名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌名	評価/ 参考
4.2.3 毒性試験								
4.2.3.1 単回投与毒性試験								
4.2.3.1-01	■201	エスフルルビプロフェンプラスターのラットにおける 単回貼付毒性試験	■	■年■月～■年■月	■	国内	トクホン 社内資料	評価
4.2.3.1-02	■202	エスフルルビプロフェンプラスターのイヌにおける 単回貼付毒性試験	■	■年■月～■年■月	■	国内	トクホン 社内資料	評価
4.2.3.2 反復投与毒性試験								
4.2.3.2-01	■4982	A 13-week Repeated Percutaneous Dose Toxicity Study of Esflurbiprofen Ointment in Mice (Dose-ranging Study for Carcinogenicity Study)	■ ■	■年■月～■年■月	■	国内	トクホン 社内資料	参考
4.2.3.2-02	■180	S(+)-フルルビプロフェンのラットにおける2週間反復貼付 および皮下投与毒性試験	■	■年■月～■年■月	■	国内	トクホン 社内資料	参考
4.2.3.2-03	■4981	A 13-week Repeated Percutaneous Dose Toxicity Study of Esflurbiprofen Ointment in Rats (Dose-ranging Study for Carcinogenicity Study)	■ ■	■年■月～■年■月	■	国内	トクホン 社内資料	参考
4.2.3.2-04	■030	エスフルルビプロフェンプラスターのラットにおける 3か月間反復貼付毒性試験および回復性試験	■	■年■月～■年■月	■	国内	トクホン 社内資料	評価
4.2.3.2-05	■118	エスフルルビプロフェンプラスターのラットにおける 3か月間反復貼付毒性試験(低用量における追加試験)	■	■年■月～■年■月	■	国内	トクホン 社内資料	評価
4.2.3.2-06	■102	A 6-Month Dermal Application Toxicity Study of Esflurbiprofen Plaster in Rats	■	■年■月～■年■月	■	国内	トクホン 社内資料	評価
4.2.3.2-07	■181	S(+)-フルルビプロフェンのイヌにおける2週間反復貼付 および皮下投与毒性試験	■	■年■月～■年■月	■	国内	トクホン 社内資料	参考
4.2.3.2-08	■031	エスフルルビプロフェンプラスターのイヌにおける 3か月間反復貼付毒性試験および回復性試験	■	■年■月～■年■月	■	国内	トクホン 社内資料	評価
4.2.3.2-09	■101	A 12-Month Dermal Application Toxicity Study of Esflurbiprofen Plaster in Dogs	■	■年■月～■年■月	■	国内	トクホン 社内資料	評価
4.2.3.3 遺伝毒性試験								
4.2.3.3.1-01	■066	エスフルルビプロフェンの細菌を用いる 復帰突然変異試験	■	■年■月～■年■月	(現■)	国内	トクホン 社内資料	評価
4.2.3.3.1-02	■067	エスフルルビプロフェンの培養細胞を用いる 染色体異常試験	■	■年■月～■年■月	(現■)	国内	トクホン 社内資料	評価
4.2.3.3.2-01	■068	エスフルルビプロフェンのマウスを用いる小核試験	■	■年■月～■年■月	(現■)	国内	トクホン 社内資料	評価

第4部(モジュール4):非臨床試験報告書

資料番号	試験番号	試験名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌名	評価/ 参考
4.2.3.4 がん原性試験								
4.2.3.4.2-01	24	エスフルルビプロフェン:マウス中期皮膚発がん性試験		年 月 ~ 年 月		国内	大正 社内資料	評価
4.2.3.5 生殖発生毒性試験								
4.2.3.5.1-01	RSFM-205	エスフルルビプロフェンのラットにおける受胎能および着床までの初期胚発生に関する試験		年 月 ~ 年 月		国内	トクホン 社内資料	評価
4.2.3.5.2-01	RSTM-218	エスフルルビプロフェンのラットにおける胚・胎児発生に関する皮下投与試験		年 月 ~ 年 月		国内	トクホン 社内資料	評価
4.2.3.5.2-02	01	エスフルルビプロフェンのウサギにおける胚・胎児発生に関する皮下投与予備試験		年 月 ~ 年 月	(現)	国内	トクホン 社内資料	参考
4.2.3.5.2-03	19	エスフルルビプロフェンのウサギにおける胚・胎児発生に関する皮下投与試験		年 月 ~ 年 月	(現)	国内	トクホン 社内資料	評価
4.2.3.5.3-01	T40054	S(+)-Flurbiprofen: ラットにおける皮下投与による出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する予備試験	大正製薬	年 月 ~ 年 月	大正製薬	国内	大正 社内資料	評価
4.2.3.5.3-02	322	S(+)-Flurbiprofen: ラットにおける皮下投与による出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験		年 月 ~ 年 月		国内	大正 社内資料	評価
4.2.3.6 局所刺激性試験								
4.2.3.6-01	077	S(+)-フルルビプロフェンプラスターのウサギにおける皮膚一次刺激性試験(その2)		年 月 ~ 年 月		国内	トクホン 社内資料	評価
4.2.3.6-02	T72164	SFPP基剤LS2、SFPP(10)LS2、SFPP(20)LS2及びSFPP(40)LS2のウサギにおける皮膚一次刺激性試験	大正製薬	年 月 ~ 年 月	大正製薬	国内	大正 社内資料	評価
4.2.3.6-03	078	S(+)-フルルビプロフェンプラスターのウサギにおける皮膚累積刺激性試験(その2)		年 月 ~ 年 月		国内	トクホン 社内資料	評価
4.2.3.6-04	205	エスフルルビプロフェンプラスターのモルモットにおける皮膚感作性試験		年 月 ~ 年 月		国内	トクホン 社内資料	評価
4.2.3.6-05	069	エスフルルビプロフェンプラスターのモルモットにおける皮膚感作性試験(Buehler Test)		年 月 ~ 年 月		国内	トクホン 社内資料	評価

第4部(モジュール4):非臨床試験報告書

資料番号	試験番号	試験名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌名	評価/ 参考
4.2.3.7 その他の毒性試験								
4.2.3.7.3-01	T30088	エスフルルビプロフェンプラスターのイヌにおける網膜電位図に対する影響	大正製薬	■年■月～■年■月	大正製薬	国内	大正社内資料	参考
4.2.3.7.6-01	■331	エスフルルビプロフェン苛酷経変製剤: ラットを用いた14日間反復投与毒性試験	■	■年■月～■年■月	■	国内	大正社内資料	評価
4.2.3.7.6-02	T60161	*不純物A の細菌を用いる復帰突然変異試験	大正製薬	■年■月～■年■月	大正製薬	国内	大正社内資料	評価
4.2.3.7.6-03	■035-114	*不純物A のヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験	■	■年■月～■年■月	■	国内	大正社内資料	評価
4.2.3.7.6-04	■188	*不純物B 含有エスフルルビプロフェンプラスター: ラットを用いた14日間反復投与毒性試験	■	■年■月～■年■月	■	国内	大正社内資料	評価
4.2.3.7.6-05	■0625	*不純物B :細菌を用いる復帰突然変異試験	■ ■	■年■月～■年■月	■ (現■)	国内	大正社内資料	評価
4.2.3.7.6-06	■0779	*不純物B :ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験	■ ■	■年■月～■年■月	■ (現■)	国内	大正社内資料	評価
4.2.3.7.6-07	■120	エスフルルビプロフェンプラスター光劣化製剤: ラットを用いた14日間反復投与毒性試験	■	■年■月～■年■月	■	国内	大正社内資料	評価
4.2.3.7.6-08	DJ-000074	TT-063 製剤中光分解物及びその分解物に関する遺伝毒性不純物調査	大正製薬	■年■月	大正製薬	国内	大正社内資料	参考
4.2.3.7.7-01	T91106	S(+)-Flurbiprofenの <i>in vitro</i> 3T3 Neutral red uptake 光毒性試験	大正製薬	■年■月～■年■月	大正製薬	国内	大正社内資料	参考
4.2.3.7.7-02	■203	エスフルルビプロフェンプラスターのモルモットにおける光毒性試験	■	■年■月～■年■月	■	国内	トクホン社内資料	評価
4.2.3.7.7-03	■204	エスフルルビプロフェンプラスターのモルモットにおける皮膚光感作性試験	■	■年■月～■年■月	■	国内	トクホン社内資料	評価

*新薬承認情報提供時に置き換えた

第4部(モジュール4):非臨床試験報告書

資料番号	試験番号	試験名	著者名	掲載誌名
4.3 参考文献				
4.3-01	-	Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) on renal excretion of sodium and water, and on body fluid volume in rats.	Kadokawa T, et al.	J Pharmacol Exp Ther. 1978;209:219-24.
4.3-02	-	Role of direct cytotoxic effects of NSAIDs in the induction of gastric lesions.	Tomisato W, et al.	Biochem Pharmacol. 2004;67:575-85.
4.3-03	-	Membrane permeabilization by non-steroidal anti-inflammatory drugs.	Tomisato W, et al.	Biochem Biophys Res Commun. 2004;323:1032-9.
4.3-04	-	Studies of flurbiprofen 4'-hydroxylation. Additional evidence suggesting the sole involvement of cytochrome P450 2C9.	Tracy TS, et al.	Biochem Pharmacol. 1996;52:1305-9.
4.3-05	-	Interaction of various non-steroidal anti-inflammatories and quinolone antimicrobials on GABA response in rat dissociated hippocampal pyramidal neurons.	Shirasaki T, et al.	Brain Res. 1991;562:329-31.
4.3-06	-	The effects of quinolones and NSAIDs upon GABA-evoked currents recorded from rat dorsal root ganglion neurones.	Halliwell RF, et al.	J Antimicrob Chemother. 1991;27:209-18.
4.3-07	-	Comparison of the efficacy and skin permeability of topical NSAID preparations used in Europe.	Komatsu T, et al.	Eur J Pharm Sci. 2012;18:890-5.
4.3-08	-	Topical application of ketoprofen improves gait disturbance in rat models of acute inflammation.	Amagai Y, et al.	Biomed Res Int. 2013;2013:540231.
4.3-09	-	薬物の経皮吸収にみられる種差.	林輝朗, 他.	PHARM TECH JAPAN. 1991;7:37-51.
4.3-10	-	2-(2-Fluoro-4-biphenyl)propionic Acid (Flurbiprofen) の吸収・分布・代謝および排泄について.	石井幸久, 他.	応用薬理 1975;10:645-52.
4.3-11	-	Stereoselective disposition of flurbiprofen in healthy subjects following administration of the single enantiomers.	Geisslinger G, et al.	Br J Clin Pharmacol. 1994;37:392-4.
4.3-12	-	抗炎症／抗リウマチ／抗痛風剤.	中根貞雄, 他.	福田英臣, 秋元健, 坂口孝 編集. 毒性試験講座15 医薬品. 地人書館 1990, p.129-32.
4.3-13	-	解熱鎮痛薬.	増沢國泰, 他.	福田英臣, 秋元健, 坂口孝 編集. 毒性試験講座15 医薬品. 地人書館 1990, p.99-110.
4.3-14	-	Techniques for evaluation of phototoxicity and photoallergy in laboratory animals and man.	Morikawa F, et al.	Fitzpatrick T, editors. Sunlight and man. University of Tokyo press; 1974. p.529-57.
4.3-15	-	Product information. Ansaïd.	-	Physician's desk reference 1996:2579-81.
4.3-16	-	Cloud point extraction-HPLC method for determination and pharmacokinetic study of flurbiprofen in rat plasma after oral and transdermal administration.	Han F, et al.	J Chromatogr B. 2008;868:64-9.

第4部(モジュール4):非臨床試験報告書

資料番号	試験番号	試験名	著者名	掲載誌名
4.3-17	-	ステイバンパップ40 mg 医薬品インタビューフォーム, 2014年3月作成(第3版).	株式会社トクホン.	-
4.3-18	-	ヤクバンテープ20 mg/ 40 mg/ 60 mg 医薬品インタビューフォーム, 2014 年3月作成(第3 版).	株式会社トクホン.	-
4.3-19	-	Clinical safety of flurbiprofen.	Brooks CD, et al.	J Clin Pharmacol. 1990;30:342-51.
4.3-20	-	Light-induced retinal degeneration, rat.	Peiffer RL Jr, et al.	Jones TG, Mohr U, Hunt RD, editors. Monograph on pathology of laboratory animals, eye and ear. Berlin: Springer-Verlag; 1991. p.82-7.
4.3-21	-	眼／付属腺.	田中浩二.	日本毒性病理学会編集. 毒性病理組織学. 毒性病理学会 2000, p.462.
4.3-22	-	Differences in sensitivity of various ophthalmological methods of detecting light-induced retinal damage in rats.	Kobayashi K, et al.	Anim Eye Res. 1993;13:17-28.
4.3-23	-	Lighting in the animal environment.	Bellhorn RW.	Lab Anim Sci. 1980;30:440-50.
4.3-24	-	Light-induced retinopathy in the albino rat in long-term studies.	Perez J, et al.	Exp Toxicol Pathol. 1994;46:229-35.
4.3-25	-	運動器毒性, 感覚器毒性.	久世博.	日本トキシコロジー学会編集. トキシコロジー. 朝倉書店 2003, p.285.
4.3-26	-	Retinal cyclic light damage threshold for albino rats.	Semple-Rowland SL, et al.	Lab Anim Sci. 1987;37:289-98.
4.3-27	-	抗加齢眼科学入門.	坪田一男, 他.	坪田一男 編集. 眼科プラクティス 抗加齢眼科学22. 文光堂 2008, p.2-15.
4.3-28	-	Ophthalmic screening of patients receiving ketoprofen or flurbiprofen medication for inflammatory and degenerative joint diseases.	Williams H, et al.	Scand J Rheumatology. 1976;Suppl.14:85-92.
4.3-29	-	Final report on the safety assessment of Mentha Piperita (Peppermint) oil, Mentha Piperita (Peppermint) leaf extract, Mentha Piperita (Peppermint) leaf, and Mentha Piperita (Peppermint) leaf water.	Nair B.	Int J Toxicol. 2001;20:61-73.

第5部(モジュール5):臨床試験報告書

資料番号	試験番号	試験名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌名	評価/ 参考
5.1 第5部(モジュール5)目次								
-	-	5.1 第5部(モジュール5)目次	-	-	-	-	-	-
5.2 全臨床試験一覧表								
-	-	5.2 全臨床試験一覧表	-	-	-	-	-	-
5.3 臨床試験報告書								
5.3.1 生物薬剤学試験報告書								
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書								
5.3.1.4-01	0141	ヒト血漿中エスフルルビプロフェンおよび代謝物の定量法の確立およびバリデーションスタディ		年 月 ~ 年 月		国内	トクホン社内資料	評価
5.3.1.4-02	058	ヒト血漿中エスフルルビプロフェン(抱合体)および代謝物(抱合体)の定量法の確立およびバリデーションスタディ		年 月 ~ 年 月		国内	トクホン社内資料	評価
5.3.1.4-03	007	ヒト血漿および尿中のエスフルルビプロフェン代謝物(タウリン抱合体、M4)の定量法の確立		年 月 ~ 年 月		国内	トクホン社内資料	評価
5.3.1.4-04	028	ヒト血漿および尿中のエスフルルビプロフェンおよびR(-)-フルルビプロフェンの定量法の確立		年 月 ~ 年 月		国内	トクホン社内資料	評価
5.3.1.4-05	K00857	ヒト血漿、関節液及び組織中エスフルルビプロフェン濃度測定法バリデーション	大正製薬	年 月 ~ 年 月	大正製薬	国内	大正社内資料	評価
5.3.1.4-06	040	ヒト尿中エスフルルビプロフェンおよび代謝物の定量法の確立およびバリデーションスタディ		年 月 ~ 年 月		国内	トクホン社内資料	評価
5.3.1.4-07	059	ヒト尿中エスフルルビプロフェン(抱合体)および代謝物(抱合体)の定量法の確立およびバリデーションスタディ		年 月 ~ 年 月		国内	トクホン社内資料	評価
5.3.1.4-08	R90214	TT-063 最終製剤PK試験における製剤中薬物濃度の定量法確立	大正製薬	年 月 ~ 年 月	大正製薬	国内	大正社内資料	評価
5.3.1.4-09	038	SFPP中のエスフルルビプロフェン濃度測定に関するバリデーション試験		年 月 ~ 年 月		国内	トクホン社内資料	評価
5.3.1.4-10	R90057	TT-063 高用量安全性試験における製剤中濃度測定法の確立	大正製薬	年 月 ~ 年 月	大正製薬	国内	大正社内資料	評価
5.3.1.4-11	R90014	TT-063 組織移行性試験(本試験)における製剤中濃度測定法の確立	大正製薬	年 月 ~ 年 月	大正製薬	国内	大正社内資料	評価

第5部(モジュール5):臨床試験報告書

資料番号	試験番号	試験名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌名	評価/ 参考
5.3.3 臨床薬物動態(PK)試験報告書								
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書								
5.3.3.1-01	SFPP-03-CP01	SFPP の薬物動態試験(最終製剤)	大正製薬	■年■月～■年■月	■■■■■■■■	国内	大正社内資料	評価
5.3.3.1-02	2119-01-600	SFPP の臨床第 I 相試験 —皮膚安全性試験—	■■■■■	■年■月～■年■月	■■■■■■■■ ■■■■■■■■ ■■■■■■■■	国内	トクホン社内資料	評価
5.3.3.1-03	2119-02-601	SFPPの臨床第 I 相試験 —単回(24時間)貼付試験—	■■■■■	■年■月～■年■月	■■■■■■■■ ■■■■■■■■ ■■■■■■■■	国内	トクホン社内資料	評価
5.3.3.1-04	2119-03-602	SFPPの臨床第 I 相試験 —反復貼付試験—	■■■■■	■年■月～■年■月	■■■■■■■■ ■■■■■■■■ ■■■■■■■■	国内	トクホン社内資料	評価
5.3.3.1-05	2119-04-602	SFPPの臨床第 I 相試験 —反復貼付試験②—	■■■■■	■年■月～■年■月	■■■■■■■■ ■■■■■■■■ ■■■■■■■■	国内	トクホン社内資料	評価
5.3.3.1-06	SFPP-01-CP01	SFPPの高用量安全性試験	大正製薬	■年■月～■年■月	■■■■■■■■	国内	大正社内資料	評価
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書								
5.3.3.2-01	SFPP-02-LPK01	SFPPの組織移行性試験	大正製薬	■年■月～■年■月	■■■■■■■■	国内	大正社内資料	評価

第5部(モジュール5):臨床試験報告書

資料番号	試験番号	試験名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌名	評価/ 参考
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書								
5.3.3.3-01	-	Pharmacokinetics of flurbiprofen in man. I. Area/dose relationships.	Szpunar, G J. 他	-	-	-	Biopharm Drug Dispos. 1987;8:273-83.	参考
5.3.3.3-02	-	Excretion of flurbiprofen into breast milk.	Cox SR. 他	-	-	-	Pharmacotherapy. 1987;7:211-5.	参考
5.3.3.3-03	-	The pharmacokinetics of flurbiprofen in younger and elderly patients with rheumatoid arthritis.	Kean WF. 他	-	-	-	J Clin Pharmacol. 1992;32:41-8.	参考
5.3.3.3-04	-	Drug metabolism of flurbiprofen enantiomers in liver disease.	Blouin RA. 他	-	-	-	Pharm Res. 1988;5 Suppl:S220 PP1485.	参考
5.3.3.3-05	-	Stereoselective disposition of flurbiprofen in normal volunteers.	Knadler MP. 他	-	-	-	Br J Clin Pharmacol. 1992;33:369-75.	参考
5.3.3.3-06	-	Stereoselective disposition of flurbiprofen in uraemic patients.	Knadler MP. 他	-	-	-	Br J Clin Pharmacol. 1992;33:377-83.	参考
5.3.3.3-07	-	Effects of flurbiprofen on renal function in patients with moderate renal insufficiency.	Murray MD. 他	-	-	-	Br J Clin Pharmacol. 1992;33:385-93.	参考
5.3.3.3-08	-	Pharmacokinetic comparison of flurbiprofen in end-stage renal disease subjects and subjects with normal renal function.	Cefali EA. 他	-	-	-	J Clin Pharmacol. 1991;31:808-14.	参考
5.3.3.3-09	-	The effects of liver and renal disease on stereoselective serum binding of flurbiprofen.	Blouin R. 他	-	-	-	Br J Clin Pharmacol. 1993;35:62-4.	参考

第5部(モジュール5):臨床試験報告書

資料番号	試験番号	試験名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌名	評価/ 参考
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書								
5.3.3.4-01	-	Evaluation of flurbiprofen urinary ratios as in vivo indices for CYP2C9 activity.	Zgheib NK. 他	-	-	-	Br J Clin Pharmacol. 2007;63:477-87.	参考
5.3.3.4-02	-	Differential genotype dependent inhibition of CYP2C9 in humans.	Kumar V. 他	-	-	-	Drug Metab Dispos. 2008;36:1242-8.	参考
5.3.3.4-03	-	Characterization of an important drug binding area on human serum albumin including the high-affinity binding sites of warfarin and azapropazone.	Fehske KJ. 他	-	-	-	Mol Pharmacol. 1982;21:387-93.	参考
5.3.3.4-04	-	Lack of significant interaction between low dose methotrexate and ibuprofen or flurbiprofen in patients with arthritis.	Skeith KJ. 他	-	-	-	J Rheumatol. 1990;17:1008-10.	参考
5.3.3.4-05	-	The effect of flurbiprofen on steady-state plasma lithium levels.	Hughes BM. 他	-	-	-	Pharmacotherapy. 1997;17:113-20.	参考
5.3.3.4-06	-	The effect of flurbiprofen on the responses to frusemide in healthy volunteers.	Symmons DP. 他	-	-	-	Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol. 1983;21:350-4.	参考
5.3.3.4-07	-	The effects of selective and non-selective inhibition of cyclo-oxygenase on frusemide-stimulated natriuresis.	Wilkins MR. 他	-	-	-	Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol. 1986;24:55-7.	参考
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書								
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書								
5.3.5.1-01	2119-06-641	変形性膝関節症に対するSFPPの第Ⅱ相試験	██████ ██████	████年██月～████年██月	██████████ 他計27施設	国内	トクホン社内資料	評価
5.3.5.1-02	SFPP-02-OA02	SFPPの変形性膝関節症を対象とした第Ⅱ相用量設定二重盲検比較試験	大正製薬	████年██月～████年██月	██████████ 他計17施設	国内	大正社内資料	評価
5.3.5.1-03	SFPP-02-OA03	SFPPの変形性膝関節症を対象とした第Ⅱ相用量設定二重盲検比較試験②	大正製薬	████年██月～████年██月	██████████ 他計59施設	国内	大正社内資料	評価
5.3.5.1-04	SFPP-03-OA01	SFPPの変形性膝関節症を対象とした第Ⅲ相試験—フルルビプロフェン水性貼付剤を対照とした無作為化比較試験—	大正製薬	████年██月～████年██月	██████████ 他計70施設	国内	大正社内資料	評価
5.3.5.2 非対照試験報告書								
5.3.5.2-01	SFPP-03-OA02	SFPPの変形性関節症を対象とした長期投与試験	大正製薬	████年██月～████年██月	██████████ 他計11施設	国内	大正社内資料	評価

第5部(モジュール5):臨床試験報告書

資料番号	試験番号	試験名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌名	評価/ 参考
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書								
5.3.5.3-01	-	SFPPの申請時における統合解析① 統計解析報告書	大正製薬	-	大正製薬	-	大正社内資料	評価
5.3.5.3-02	-	SFPPの申請時における統合解析② 統計解析報告書	大正製薬	-	大正製薬	-	大正社内資料	評価
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書								
5.3.5.4-01	SFPP-01	SFPPの を対象とした第 相試験 —フルルビプロフェン水性貼付剤を対照とした 無作為化比較試験—	大正製薬	年 月 ~ 年 月	他計7施設	国内	大正社内資料	評価
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録								
5.3.7.1 有効性を検討した臨床試験の症例一覧表								
5.3.7.1-01	2119-06-641	有効性を検討した臨床試験の症例一覧表 (P2a試験、2119-06-641)	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.1-02	SFPP-02-OA02	有効性を検討した臨床試験の症例一覧表 (P2b試験①、SFPP-02-OA02)	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.1-03	SFPP-02-OA03	有効性を検討した臨床試験の症例一覧表 (P2b試験②、SFPP-02-OA03)	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.1-04	SFPP-03-OA01	有効性を検討した臨床試験の症例一覧表 (P3比較試験(OA)、SFPP-03-OA01)	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.1-05	SFPP-03-OA02	有効性を検討した臨床試験の症例一覧表 (P3試験(長期)、SFPP-03-OA02)	-	-	-	-	大正社内資料	評価

第5部(モジュール5):臨床試験報告書

資料番号	試験番号	試験名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌名	評価/ 参考
5.3.7.2 有害事象が観察された症例の一覧表								
5.3.7.2-01	SFPP-03-CP01	有害事象が観察された症例の一覧表 (最終製剤PK試験、SFPP-03-CP01)	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.2-02	2119-01-600	有害事象が観察された症例の一覧表 (皮膚安全性試験、2119-01-600)	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.2-03	2119-02-601	有害事象が観察された症例の一覧表 (単回貼付試験、2119-02-601)	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.2-04	2119-03-602	有害事象が観察された症例の一覧表 (反復貼付試験①、2119-03-602)	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.2-05	2119-04-602	有害事象が観察された症例の一覧表 (反復貼付試験②、2119-04-602)	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.2-06	SFPP-01-CP01	有害事象が観察された症例の一覧表 (高用量安全性試験、SFPP-01-CP01)	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.2-07	SFPP-02-LPK01	有害事象が観察された症例の一覧表 (組織移行性試験、SFPP-02-LPK01)	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.2-08	2119-06-641	有害事象が観察された症例の一覧表 (P2a試験、2119-06-641)	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.2-09	SFPP-02-OA02	有害事象が観察された症例の一覧表 (P2b試験①、SFPP-02-OA02)	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.2-10	SFPP-02-OA03	有害事象が観察された症例の一覧表 (P2b試験②、SFPP-02-OA03)	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.2-11	SFPP-03-OA01	有害事象が観察された症例の一覧表 (P3比較試験(OA)、SFPP-03-OA01)	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.2-12	SFPP-03-OA02	有害事象が観察された症例の一覧表 (P3試験(長期)、SFPP-03-OA02)	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.2-13	SFPP- ■■■■ -01	有害事象が観察された症例の一覧表 (P ■■■■ 試験(■■■■))、SFPP- ■■■■ -01)	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.3 重篤な有害事象が観察された症例の一覧表								
5.3.7.3-01	-	【5.3.7.2-08参照】	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.3-02	-	【5.3.7.2-10参照】	-	-	-	-	大正社内資料	評価

第5部(モジュール5):臨床試験報告書

資料番号	試験番号	試験名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌名	評価/ 参考
5.3.7.3-03	-	【5.3.7.2-11参照】	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.3-04	-	【5.3.7.2-12参照】	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.4 臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表								
5.3.7.4-01	SFPP-03-CP01	臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表 (最終製剤PK試験、SFPP-03-CP01)	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.4-02	2119-01-600	臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表 (皮膚安全性試験、2119-01-600)	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.4-03	2119-02-601	臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表 (単回貼付試験、2119-02-601)	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.4-04	2119-03-602	臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表 (反復貼付試験①、2119-03-602)	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.4-05	2119-04-602	臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表 (反復貼付試験②、2119-04-602)	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.4-06	SFPP-01-CP01	臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表 (高用量安全性試験、SFPP-01-CP01)	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.4-07	SFPP-02-LPK01	臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表 (組織移行性試験、SFPP-02-LPK01)	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.4-08	2119-06-641	臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表 (P2a試験、2119-06-641)	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.4-09	SFPP-02-OA02	臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表 (P2b試験①、SFPP-02-OA02)	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.4-10	SFPP-02-OA03	臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表 (P2b試験②、SFPP-02-OA03)	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.4-11	SFPP-03-OA01	臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表 (P3比較試験(OA)、SFPP-03-OA01)	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.4-12	SFPP-03-OA02	臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表 (P3試験(長期)、SFPP-03-OA02)	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.4-13	SFPP-■■■■01	臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表 (P■■試験(■■■■)、SFPP-■■■■01)	-	-	-	-	大正社内資料	評価

第5部(モジュール5):臨床試験報告書

資料番号	試験番号	試験名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌名	評価/ 参考
5.3.7.5 臨床検査値の変動図								
5.3.7.5-01	SFPP-03-CP01	臨床検査値の変動図 (最終製剤PK試験、SFPP-03-CP01)	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.5-02	2119-01-600	臨床検査値の変動図 (皮膚安全性試験、2119-01-600)	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.5-03	2119-02-601	臨床検査値の変動図 (単回貼付試験、2119-02-601)	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.5-04	2119-03-602	臨床検査値の変動図 (反復貼付試験①、2119-03-602)	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.5-05	2119-04-602	臨床検査値の変動図 (反復貼付試験②、2119-04-602)	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.5-06	SFPP-01-CP01	臨床検査値の変動図 (高用量安全性試験、SFPP-01-CP01)	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.5-07	SFPP-02-LPK01	臨床検査値の変動図 (組織移行性試験、SFPP-02-LPK01)	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.5-08	2119-06-641	臨床検査値の変動図 (P2a試験、2119-06-641)	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.5-09	SFPP-02-OA02	臨床検査値の変動図 (P2b試験①、SFPP-02-OA02)	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.5-10	SFPP-02-OA03	臨床検査値の変動図 (P2b試験②、SFPP-02-OA03)	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.5-11	SFPP-03-OA01	臨床検査値の変動図 (P3比較試験(OA)、SFPP-03-OA01)	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.5-12	SFPP-03-OA02	臨床検査値の変動図 (P3試験(長期)、SFPP-03-OA02)	-	-	-	-	大正社内資料	評価
5.3.7.5-13	SFPP-■-■01	臨床検査値の変動図 (P■試験(■)、SFPP-■-■01)	-	-	-	-	大正社内資料	評価

第5部(モジュール5):臨床試験報告書

資料番号	試験番号	試験名	著者名	掲載誌名
5.4 参考文献				
5.4-01	-	II 分類と診断基準.	古松毅之.	井上一 監修. 変形性関節症の診かたと治療. 第2版. 医学書院 2012, p6-10.
5.4-02	-	Prevalence of knee osteoarthritis, lumbar spondylosis, and osteoporosis in Japanese men and women: the research on osteoarthritis/osteoporosis against disability study.	Yoshimura N, et al.	J Bone Miner Metab. 2009;27:620-8.
5.4-03	-	Cohort profile: research on osteoarthritis/osteoporosis against disability study.	Yoshimura N, et al.	Int J Epidemiol. 2010;39:988-95.
5.4-04	-	A “super-aged” society and the “locomotive syndrome”.	Nakamura K.	J Orthop Sci. 2008;13:1-2.
5.4-05	-	ロコモパンフレット2014年度版.	公益社団法人日本整形外科学会.	-
5.4-06	-	国民の健康の増進の総合的な推進を図るための基本的な方針.	厚生労働省告示第四百三十号, 平成24年7月10日.	-
5.4-07	-	OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines.	Zhang W, et al.	Osteoarthritis Cartilage. 2008;16:137-62.
5.4-08	-	変形性膝関節症の管理に関するOARSI 勧告.	日本整形外科学会変形性膝関節症診療ガイドライン策定委員会.	OARSI によるエビデンスに基づくエキスパートコンセンサスガイドライン(日本整形外科学会変形性膝関節症診療ガイドライン策定委員会による適合化終了版). 2015年4月.
5.4-09	-	DDSと経皮吸収型製剤 —実際医療現場から—.	水島裕.	Therapeutic Research. 1988;8:206-12.
5.4-10	-	MDI 2013年12月MATをもとに集計.	アイ・エム・エス・ジャパン株式会社.	Copyright 2013, IMS Health.
5.4-11	-	The effects of quinolones and NSAIDs upon GABA-evoked currents recorded from rat dorsal root ganglion neurones.	Halliwel RF, et al.	J Antimicrob Chemother. 1991;27:209-18.
5.4-12	-	Interaction of various non-steroidal and anti-inflammatories and quinolone antimicrobials on GABA response in rat dissociated hippocampal pyramidal neurons.	Shirasaki T, et al.	Brain Research. 1991;562:329-31.
5.4-13	-	変形性関節症.	木村友厚.	中村利孝, 松野丈夫, 井樋栄二, 他 編集. 標準整形外科学. 第11版. 医学書院 2011, p.254-7.
5.4-14	-	変形性膝関節症.	福井尚志.	織田弘美, 高取吉雄 編集. 整形外科クルズ. 改訂第4版. 南江堂 2003, p.573-80.
5.4-15	-	ひざの痛みをとる本.	黒澤尚.	講談社 1994, p.110-5.

第5部(モジュール5):臨床試験報告書

資料番号	試験番号	試験名	著者名	掲載誌名
5.4-16	-	わが国における変形性関節症の疫学 ～大規模住民コホート研究 ROADより～.	吉村典子.	CLINICAL CALCIUM. 2011;21:821-5.
5.4-17	-	平成25年国民生活基礎調査の概況, 平成26年7月15日.	厚生労働省.	-
5.4-18	-	Association of knee osteoarthritis with the accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidemia, and impaired glucose tolerance in Japanese men and women: the ROAD study.	Yoshimura N, et al.	J Rheumatol. 2011;38:921-30.
5.4-19	-	認知機能のアンチエイジングと運動療法.	兵頭和樹, 他.	MEDICAL REHABILITATION. 2010;124:115-20.
5.4-20	-	Does mild cognitive impairment affect the occurrence of radiographic knee osteoarthritis? A 3-year follow-up in the ROAD study.	Yoshimura N, et al.	BMJ Open. 2012;2:e001520.
5.4-21	-	健康づくりのための身体活動基準2013. 平成25年3月.	厚生労働省.	-
5.4-22	-	変形性関節症における薬物療法の実際—新規鎮痛薬の有用性—.	園畑素樹.	Mebio. 2012;29:6-11.
5.4-23	-	変形性関節症.	鴨川盛秀.	織田弘美, 高取吉雄 編集. 整形外科クルズ. 改訂第4版. 南江堂 2003, p.334-7.
5.4-24	-	Studies of flurbiprofen 4'-hydroxylation. Additional evidence suggesting the sole involvement of cytochrome P450 2C9.	Tracy TS, et al.	Biochem Pharmacol. 1996;52:1305-9.
5.4-25	-	Stereoselective disposition of flurbiprofen in healthy subjects following administration of the single enantiomers.	Geisslinger G, et al.	Br J Clin Pharmacol. 1994;37:392-4.
5.4-26	-	The effect of aging on percutaneous absorption in man.	Roskos KV, et al.	J Pharmacokinet Biopharm. 1989;17:617-30.
5.4-27	-	Hepatic cytochrome P450 enzyme alterations in humans with progressive stages of nonalcoholic fatty liver disease.	Fisher CD, et al.	Drug Metab Dispos. 2009;37:2087-94.
5.4-28	-	Differential alterations of cytochrome P450 proteins in livers from patients with severe chronic liver disease.	George J, et al.	Hepatology. 1995;21:120-8.
5.4-29	-	フロベン錠40, フロベン顆粒8% 添付文書, 2012年4月改訂(第13版).	科研製薬株式会社.	-
5.4-30	-	Guidance for Industry Clinical development programs for drugs, devices, and biological products intended for the treatment of osteoarthritis, draft guidance, 1999.	U.S. department of health and human services food and drug administration.	-
5.4-31	-	Minimal perceptible clinical improvement with the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index questionnaire and global assessments in patients with osteoarthritis.	Ehrich EW, et al.	J Rheumatol. 2000;27:2635-41.

第5部(モジュール5):臨床試験報告書

資料番号	試験番号	試験名	著者名	掲載誌名
5.4-32	-	Evaluation of clinically relevant changes in patient reported outcomes in knee and hip osteoarthritis: the minimal clinically important improvement.	Tubach F, et al.	Ann Rheum Dis. 2005;64:29-33.
5.4-33	-	接触皮膚炎診療ガイドライン.	高山かおる, 他.	日本皮膚科学会雑誌 2009;119:1757-93.
5.4-34	-	フロベン錠40, フロベン顆粒8% 医薬品インタビューフォーム, 2012年5月改訂(第8版).	科研製薬株式会社.	-
5.4-35	-	ロピオン静注50 mg 医薬品インタビューフォーム, 2012年5月改訂(第8版).	科研製薬株式会社.	-
5.4-36	-	セレコキシブ臨床概要, 2.7.4.2.1.5.1項:96-8.	アステラス製薬株式会社, ファイザー株式会社.	-
5.4-37	-	ソレトン錠80 医薬品インタビューフォーム, 2010年3月(改訂第5版).	日本ケミファ株式会社.	-
5.4-38	-	ロキソニン錠60 mg, ロキソニン細粒10% 医薬品インタビューフォーム, 2013年8月改訂(第7版).	第一三共株式会社.	-
5.4-39	-	モービック錠5 mg, モービック錠10 mg 医薬品インタビューフォーム, 2011年8月(改訂第9版).	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社.	-
5.4-40	-	ブルフェン錠100, ブルフェン錠200, ブルフェン顆粒20% 医薬品インタビューフォーム, 2012年5月改訂(第7版).	科研製薬株式会社.	-
5.4-41	-	ニフラン錠75 mg 医薬品インタビューフォーム, 2013年9月改訂(第9版).	田辺三菱製薬株式会社.	-
5.4-42	-	経皮吸収型製剤による皮膚へのトラブルとその対策・対応.	塩原哲夫.	薬局 2013;64:3159-66.
5.4-43	-	Index Nominum International Drug Directory Volume1. 20th edition.	-	MedPharm. 2011.
5.4-44	-	消化性潰瘍診療ガイドライン.	日本消化器病学会.	南江堂 2009年, p.92.
5.4-45	-	Photosensitivity to ketoprofen: mechanisms and pharmacoepidemiological data.	Bagheri H, et al.	Drug Saf. 2000;22:339-49.
5.4-46	-	高齢者における湿布の使用に関する実態調査.	波多江崇, 他.	医学と薬学 2010;63:617-21.
5.4-47	-	湿布剤に関する外来患者の意識調査.	相良英憲, 他.	医療薬学 2006;32:1059-64.
5.4-48	-	ロキソニンパップ(ロキソプロフェンナトリウム水和物貼付剤)の使用成績調査.	水谷英樹, 他.	臨床医薬 2010;26:227-40.
5.4-49	-	ロキソニンテープ50 mg・100 mg(ロキソプロフェンナトリウム水和物貼付剤)の特定使用成績調査.	水谷英樹, 他.	臨床医薬 2010;26:727-41.

第5部(モジュール5):臨床試験報告書

資料番号	試験番号	試験名	著者名	掲載誌名
5.4-50	-	外用貼付剤使用患者の実態, ニーズの把握—貼付剤使用経験を有する20歳以上の患者を対象としたオンラインWeb調査から—.	平形道人.	Therapeutic Research. 2007;28:1723-31.
5.4-51	-	アップノン錠40 mg 添付文書, 2012年4月改訂(第15版).	株式会社イセイ.	-
5.4-52	-	ステイバンパップ40 mg 医薬品インタビューフォーム, 2014年3月作成(第3版).	株式会社トクホン.	-
5.4-53	-	LFP83単回および連続静脈内投与時のヒト血中濃度推移および代謝.	東野正男, 他.	基礎と臨床 1992;26:83-97.
5.4-54	-	Ansaid 50 mg and 100 mg添付文書, 2010年7月改訂.	Pfizer.	-
5.4-55	-	Drug analysis print(Drug name: Flurbiprofen), 2012年7月19日更新.	-	-
5.4-56	-	Credible Medsホームページ(URL: http://crediblemeds.org/).	-	-
5.4-57	-	大学病院医療情報ネットワーク. フルルビプロフェンアキセチルと痙攣.	-	-
5.4-58	-	術前エノキサシン単回経口投与および術後フルルビプロフェンアキセチル単回静脈内投与により発症した痙攣の1症例.	水野樹, 他.	麻酔 2001;50:425-8.
5.4-59	-	フルルビプロフェン含有貼付薬によりリチウム中毒を呈した1例.	宗岡克政, 他.	九州神経精神医学 1991;37:252-5.
5.4-60	-	医薬品副作用症例報告書. 識別番号C03-823. 1991年12月25日.	株式会社トクホン.	-
5.4-61	-	医薬品副作用症例報告書. 識別番号2-04008944. 2004年11月25日.	株式会社トクホン.	-
5.4-62	-	医薬品副作用症例報告書. 識別番号2-04026073. 2005年4月12日.	株式会社トクホン.	-
5.4-63	-	Methotrexate and nonsteroidal antiinflammatory drug interactions.	Frenia ML, et al.	The Annals of Pharmacotherapy. 1992;26:234-7.
5.4-64	-	変形性膝関節症に対するFlurbiprofenの使用経験.	佐竹成夫, 他.	現代の診療 1981;23:343-7.
5.4-65	-	形成外科領域におけるFrobenの使用経験.	原徹, 他.	新薬と臨床 1985;34:973-8.
5.4-66	-	転移性骨腫瘍の疼痛に対するフルルビプロフェンの効果について.	小松原良雄, 他.	医学と薬学 1985;13:653-6.
5.4-67	-	A case of acute interstitial nephritis induced by flurbiprofen.	Tazoe N, et al.	Jpn J Med. 1987;26:230-3.
5.4-68	-	The efficacy of flurbiprofen versus piroxicam in the treatment of acute soft tissue rheumatism.	Rosenthal M.	Curr Med Res Opi. 1984;9:304-9.

第5部(モジュール5):臨床試験報告書

資料番号	試験番号	試験名	著者名	掲載誌名
5.4-69	-	NSAID-induced gastric ulceration is dose related by weight: an endoscopic study with flurbiprofen.	Lanza. FL, et al.	Am J Gastroenterol. 1993;88:683-6.
5.4-70	-	Product information. Ansaid.	-	Physician's desk reference 1996:2579-81.
5.4-71	-	Loss of consciousness induced by a single dose flurbiprofen.	Memis D, et al.	J Clin Anal Med. 2012;3:92-3.
5.4-72	-	医薬品副作用・感染症症例報告書. 識別番号C99-189. 1999年4月5日.	株式会社トクホン.	-
5.4-73	-	Skin symptoms among workers in a spice factory.	Meding B.	Contact Dermatitis. 1993;29:202-5.
5.4-74	-	Contact dermatitis to fragrances.	Santucci B, et al.	Contact Dermatitis. 1987;16:93-5.
5.4-75	-	Balsam of Peru as screening agent for essential oils sensitivity.	Rudzki E, et al.	Dermatologica. 1977;155:115-21.
5.4-76	-	Final report on the safety assessment of mentha piperita(peppermint) oil, mentha piperita(peppermint) leaf extract, mentha piperita(peppermint) leaf, and mentha piperita(peppermint) leaf water.	Bindu N.	Int J Tox. 2001;20(suppl. 3):61-73.
5.4-77	-	Allergy to perfume mixture.	Rudzki E, et al.	Contact Dermatitis. 1986;15:115-6.
5.4-78	-	Chronic urticaria investigations with patch and challenge tests.	Warin RP, et al.	Contact Dermatitis. 1982;8:117-21.
5.4-79	-	接触皮膚炎とパッチテスト.	須貝哲郎.	皮膚 1977;19:210-21.
5.4-80	-	貼布試験標準化の基礎的研究.	川村太郎, 他.	日本皮膚科学会雑誌 1970;80:301-14.
5.4-81	-	循環器用薬のより適切な第 I 相, および第 II 相試験実施のために.	加藤和三, 他.	臨床医薬 1988;4:303-36.
5.4-82	-	変形性膝関節症に対するフルルビプロフェン含有貼付剤の有用性—インドメタシン軟膏との比較—.	塩川優一, 他.	炎症 1987;7:97-104.
5.4-83	-	変形性膝関節症に対するフルルビプロフェン貼付剤 (FP-A) の臨床評価—フルルビプロフェン経口剤との二重盲検比較試験—.	塩川優一, 他.	炎症 1987;7:203-211.
5.4-84	-	変形性膝関節症に対するFP-M (フルルビプロフェン貼付剤) の臨床評価—基剤を対照薬とした二重盲検比較試験—.	黒川高秀, 他.	Therapeutic Research. 1988;8:311-334.

添付しない資料一覧

第3部(モジュール3):品質に関する文書

3.2.P.2.4	容器及び施栓系
3.2.P.2.5	微生物学的観点からみた特徴
3.2.P.2.6	溶解液や使用時の容器/用具との適合性
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤
3.2.P.4.6	新規添加剤
3.2.P.6	標準品又は標準物質
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施
3.2.A	その他
3.2.R	各極の要求資料

第4部(モジュール4):非臨床試験報告書

4.2.1.2	副次的薬理試験
4.2.2.5	排泄
4.2.2.7	その他の薬物動態試験
4.2.3.4.1	長期がん原性試験
4.2.3.4.3	その他の試験
4.2.3.5.4	新生児を用いた試験
4.2.3.7.1	抗原性試験
4.2.3.7.2	免疫毒性試験
4.2.3.7.4	依存性試験
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験

第5部(モジュール5):臨床試験報告書

5.3.1.1	バイオアベイラビリティ(BA)試験報告書
5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書
5.3.1.3	<i>In Vitro-In Vivo</i> の関連を検討した試験報告書
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.3.5	ポピュレーションPK試験報告書
5.3.4	臨床薬力学(PD)試験報告書
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書