

静注用非ステロイド性鎮痛剤

ロピオン® 静注50mg

ROPION®

フルルビプロフェン アキセチル注射液

規制区分
劇薬 処方箋医薬品(注意-医師等の 処方箋により使 用すること)

貯法
室温保存
使用期限
外箱及びラベルに表示

	ロピオン静注50mg
承認番号	21900AMX01179000
薬価収載	2007年12月
販売開始	1992年7月
再審査結果	1999年10月

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 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。]
- 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。]
- 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。]
- 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。]
- 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。]
- 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。]
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 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。]
- 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、プリフロキサシンを投与中の患者
[「相互作用」の項参照]
- 妊娠後期の婦人
[「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

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。

【使用上の注意】

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - 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。]
 - 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。]
 - 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。]
 - 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。]
 - 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。]
 - 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。]
 - 高血圧症のある患者
[血圧を上昇させるおそれがある。]
 - 過敏症の既往歴のある患者
 - 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。]
 - 高齢者
[「重要な基本的注意」「高齢者への投与」の項参照]
 - 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。]
 - 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。]
- 重要な基本的注意
 - 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。
 - 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。
 - 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。
 - 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。
 - 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。
 - 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みられない場合は、他剤に切り替えるなど適切な処置を行うこと。
 - 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。

【組成・性状】

有効成分	1 アンプル(5mL)中にフルルビプロフェン アキセチル50mgを含有する。
添加物	精製ダイズ油500mg、精製卵黄レシチン60mg、濃グリセリン110.5mg、リン酸水素ナトリウム水和物、pH調整剤
性状	白色の乳濁注射液で、わずかに粘性がある。
pH	4.5~6.5
浸透圧比	0.9~1.3(生理食塩液に対する比)

【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50mg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。

- (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 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ことがある。 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。

(2) 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ニューキノロン系抗菌剤(ただし、エノキサシン水和物、ロメフロキサシン、ノルフロキサシン、ブルリフロキサシンは併用禁忌) オフロキサシン等	併用により痙攣があらわれるおそれがある。	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量が減少し、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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

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

ショック(0.1%未満)、アナフィラキシー(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。

(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	

頻度 分類	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明*
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	

*：自発報告により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。

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¹⁾。]

(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²⁾

ラット(静脈内投与)の5mg/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^{3,4)}

ラット(静脈内投与)の10mg/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80mg/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⁵⁾

ラット(静脈内投与)の0.1、1mg/kg/日群で、分娩障害による母体死亡、また、1mg/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) アンブルカット時

本剤の容器はワンポイントカットアンブルなので丸印を上にして下方向へ折ること。なお、アンブ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ため注意すること。

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。

【薬物動態】

1. 血中濃度⁶⁾

健康男子6名に本剤5mL(50mg)を単回静脈内投与した場合、フルルビプロフェン アキセチルは速やかに加水分解され、5分後には未変化体は認められず、フルルビプロフェンのみが認められた。フルルビプロフェンの血漿中濃度は6.7分後に最高となり(8.9μg/mL)、消失半減期は5.8時間であった。

2. 代謝・排泄⁶⁾

健康男子6名に本剤5mL(50mg)を単回静脈内投与した場合、投与24時間後の尿中にフルルビプロフェン、その水酸化体等の代謝物が認められ、それらの大部分は抱合体であった。

【臨床成績】^{7~17)}

術後及び各種癌の患者を対象とした総計470例について実施された二重盲検比較試験を含む臨床試験の結果は下表のとおりである。

疾患・状態	有効率(%)	改善以上
	術後	
各種癌		71.4%(167/234)
		69.9%(165/236)

【薬効薬理】

1. 鎮痛作用¹⁸⁾

酢酸writhing法(マウス、ラット)、phenylquinone writhing法(マウス)、Randall&Selitto法(ラット)、硝酸銀関節炎疼痛法(ラット)及びadjuvant関節炎疼痛法(ラット)によるED₅₀値で本剤の鎮痛作用を比較すると、筋注用ケトプロフェン及びペンタゾシンと同等かそれ以上であった。

鎮痛作用の持続時間は、硝酸銀関節炎疼痛法及びadjuvant関節炎疼痛法による鎮痛作用のED₅₀値相当量を投与した試験において、ペンタゾシンより長く、筋注用ケトプロフェンとほぼ同等であった。

2. 消化管障害作用¹⁹⁾

ラットに本剤(静脈内)、フルルビプロフェン(経口)を単回投与及び7日連続投与した結果、両剤とも投与量に依存した胃粘膜障害がみられたが、本剤の胃粘膜障害作用はフルルビプロフェンより弱かった。

3. 作用機序¹⁸⁾

本剤の鎮痛作用は、フルルビプロフェン アキセチルがカルボキシエステラーゼにより加水分解されて生じたフルルビプロフェンのプロスタグランジン生合成阻害作用に基づくものと考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

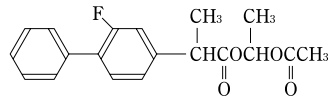
一般名：Flurbiprofen axetil(フルルビプロフェン アキセチル)

化学名：(±)-1-acetoxyethyl 2-(2-fluoro-4-biphenyl)propionate

分子式：C₁₉H₁₉FO₄

分子量：330.35

構造式：



※※性 状：フルルビプロフェン アキセチルは無色～微黄色の油状の液であり、通例、澄明であるが固化して不透明となることがある。

アセトニトリル、エタノール(99.5)又はアセトンと混和する。

水にほとんど溶けない。

エタノール(99.5)溶液(1→100)は旋光性を示さない。

【包装】

5mL×10アンブル、5mL×50アンブル

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) 今井正彦 他：医薬品研究, 20, 42~47(1989)
- 2) 今井正彦 他：薬理と治療, 16, 3671~3687(1988)
- 3) 今井正彦 他：薬理と治療, 16, 3689~3712(1988)
- 4) 今井正彦 他：薬理と治療, 16, 3731~3741(1988)
- 5) 今井正彦 他：薬理と治療, 16, 3713~3730(1988)



- 6) 東野正男 他：基礎と臨床, 26, 3907～3921 (1992)
- 7) 古江 尚 他：臨牀と研究, 66, 1622～1630 (1989)
- 8) 古江 尚 他：臨牀と研究, 66, 2303～2311 (1989)
- 9) 百瀬 隆：基礎と臨床, 23, 2141～2146 (1989)
- 10) 古江 尚 他：臨牀と研究, 66, 2014～2024 (1989)
- 11) 百瀬 隆：基礎と臨床, 23, 2921～2926 (1989)
- 12) 平賀一陽 他：基礎と臨床, 22, 6523～6534 (1988)
- 13) 松村公人：基礎と臨床, 23, 917～922 (1989)
- 14) 小川 郁 他：基礎と臨床, 23, 699～704 (1989)
- 15) 吉野肇一：新薬と臨床, 38, 166～174 (1989)
- 16) 富岡峰敏 他：診療と新薬, 26, 290～299 (1989)
- 17) 古江 尚 他：医学と薬学, 21, 370～377 (1989)
- 18) 栗山 澄 他：日本薬理学雑誌, 93, 61～73 (1989)
- 19) 奥村 誠 他：ラット胃障害誘起作用 - 同種同効注射薬との比較試験 - (科研製薬(株)社内資料)

〈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。

科研製薬株式会社 医薬品情報サービス室
〒113-8650 東京都文京区本駒込2丁目28-8
電話 0120-519-874



製造販売元
科研製薬株式会社
東京都文京区本駒込2丁目28-8
