

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

静注用非ステロイド性鎮痛剤

ロピオン[®]静注50mg**ROPION[®]Intravenous50mg**

剤形	注射剤
製剤の規制区分	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）
規格・含量	1アンプル（5mL）中にフルルビプロフェン アキセチル 50mg 含有
一般名	和名：フルルビプロフェン アキセチル（JAN） 洋名：Flurbiprofen axetil（JAN, INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2007年8月16日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2007年12月21日（販売名変更による） 発売年月日：1992年7月1日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：科研製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問合せ窓口	科研製薬株式会社 医薬品情報サービス室 TEL：0120-519-874 受付時間：9:00～17:00（土、日、祝日、その他当社の休業日を除く） ホームページアドレス： http://www.kaken.co.jp/

本IFは2017年4月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器総合機構ホームページ <http://www.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

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

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

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

2. IF とは

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

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

[IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ① 「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構のホームページに掲載場所が設定されている。

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

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

4. 利用に際しての留意点

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

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

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 1

II. 名称に関する項目

1. 販売名 2
 - (1) 和 名 2
 - (2) 洋 名 2
 - (3) 名称の由来 2
2. 一般名 2
 - (1) 和 名 (命名法) 2
 - (2) 洋 名 (命名法) 2
 - (3) ステム 2
3. 構造式又は示性式 2
4. 分子式及び分子量 2
5. 化学名 (命名法) 2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 2
7. CAS登録番号 2

III. 有効成分に関する項目

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

IV. 製剤に関する項目

1. 剤 形 5
 - (1) 剤形の区別、外観及び性状 5
 - (2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等 5
 - (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類 5
2. 製剤の組成 5
 - (1) 有効成分 (活性成分) の含量 5
 - (2) 添加物 5
 - (3) 電解質の濃度 5
 - (4) 添付溶解液の組成及び容量 5
 - (5) その他 5
3. 注射剤の調製法 5
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 5
5. 製剤の各種条件下における安定性 6
6. 溶解後の安定性 6

7. 他剤との配合変化 (物理化学的变化) 6
8. 生物学的試験法 6
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 6
10. 製剤中の有効成分の定量法 6
11. 力価 6
12. 混入する可能性のある夾雑物 6
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 7
14. その他 7

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 8
2. 用法及び用量 8
3. 臨床成績 8
 - (1) 臨床データパッケージ 8
 - (2) 臨床効果 8
 - (3) 臨床薬理試験 9
 - (4) 探索的試験 9
 - (5) 検証的試験 10
 - (6) 治療的使用 12

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 13
2. 薬理作用 13
 - (1) 作用部位・作用機序 13
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績 13
 - (3) 作用発現時間・持続時間 13

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 14
 - (1) 治療上有効な血中濃度 14
 - (2) 最高血中濃度到達時間 14
 - (3) 臨床試験で確認された血中濃度 14
 - (4) 中毒域 14
 - (5) 食事・併用薬の影響 14
 - (6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因 14
2. 薬物速度論的パラメータ 15
 - (1) 解析方法 15
 - (2) 吸収速度定数 15
 - (3) バイオアベイラビリティ 15
 - (4) 消失速度定数 15
 - (5) クリアランス 15
 - (6) 分布容積 15
 - (7) 血漿蛋白結合率 15
3. 吸 収 15
4. 分 布 15
 - (1) 血液-脳関門通過性 15
 - (2) 血液-胎盤関門通過性 15

(3) 乳汁への移行性	15	(1) 薬効薬理試験	29
(4) 髄液への移行性	16	(2) 副次的薬理試験	29
(5) その他の組織への移行性	16	(3) 安全性薬理試験	29
5. 代謝	16	(4) その他の薬理試験	29
(1) 代謝部位及び代謝経路	16	2. 毒性試験	29
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等) の分子種	16	(1) 単回投与毒性試験	29
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	16	(2) 反復投与毒性試験	29
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	16	(3) 生殖発生毒性試験	30
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	17	(4) その他の特殊毒性	30
6. 排泄	17	X. 管理的事項に関する項目	
(1) 排泄部位及び経路	17	1. 規制区分	31
(2) 排泄率	17	2. 有効期間又は使用期限	31
(3) 排泄速度	17	3. 貯法・保存条件	31
7. トランスポーターに関する情報	17	4. 薬剤取扱い上の注意点	31
8. 透析等による除去率	17	(1) 薬局での取扱い上の留意点について	31
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目		(2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)	31
1. 警告内容とその理由	18	(3) 調剤時の留意点について	31
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	18	5. 承認条件等	31
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意と その理由	19	6. 包装	31
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意と その理由	19	7. 容器の材質	31
5. 慎重投与内容とその理由	19	8. 同一成分・同効薬	31
6. 重要な基本的注意とその理由及び 処置方法	20	9. 国際誕生年月日	31
7. 相互作用	22	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	32
(1) 併用禁忌とその理由	22	11. 薬価基準収載年月日	32
(2) 併用注意とその理由	22	12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	32
8. 副作用	23	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	32
(1) 副作用の概要	23	14. 再審査期間	32
(2) 重大な副作用と初期症状	24	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	32
(3) その他の副作用	24	16. 各種コード	32
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	25	17. 保険給付上の注意	32
(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術 の有無等背景別の副作用発現頻度	26	XI. 文 献	
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び 試験法	26	1. 引用文献	33
9. 高齢者への投与	26	2. その他の参考文献	33
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	26	XII. 参考資料	
11. 小児等への投与	28	1. 主な外国での発売状況	34
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	27	2. 海外における臨床支援情報	34
13. 過量投与	27	XIII. 備 考	
14. 適用上の注意	27	1. その他の関連資料	35
15. その他の注意	28	(1) GS1コード	35
16. その他	28		
IX. 非臨床試験に関する項目			
1. 薬理試験	29		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

酸性の非ステロイド性鎮痛・抗炎症剤（NSAIDs）は、プロスタグランジン生合成阻害作用に基づく鎮痛・抗炎症作用を示し、広く臨床で使用されている。しかし、いずれも胃腸管粘膜障害を発現し、特に、経口剤として用いる場合、疾患によっては十分な薬効を発揮するまで増量するのに障害となる。さらに、腸肝循環する種類の酸性 NSAIDs では血中濃度に個体差がみられたり、下部消化管障害もあること、また血中消失半減期の長い薬物では腎障害を発現し易いことなどの問題もみられる。

一方、プロスタグランジン生合成阻害作用が強いフルルビプロフェンは、血中消失半減期が比較的短く、ヒトではほとんど尿中排泄されて腸肝循環が少ない等の特徴を有することから、注射剤とすることで、①即効性、②十分な効力の発現、③投与量依存的血中濃度の確保、④胃腸管障害の軽減、⑤経口摂取不能な患者へ使用が可能、といった利点を持つものと考えられた。これらの観点から、科研製薬株式会社および(株)ミドリ十字（現 田辺三菱製薬(株)）は 1983 年より、当時経口剤として既に承認されていたフルルビプロフェンの注射剤化に着手した。様々な検討を重ねた結果、フルルビプロフェンをアキセチル化し、さらに脂肪微粒子に封入したりポ化製剤とすることで静脈内投与が可能な製剤の開発に成功し、「術後、各種癌の鎮痛」を適応とした各種臨床試験を実施した結果、1992 年に静注用非ステロイド性鎮痛剤「ロピオン®注」として承認された。

なお、「ロピオン®注」は「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて（2000 年 9 月 19 日付医薬発第 935 号）」に基づき、2007 年 8 月に「ロピオン®静注 50mg」へ名称を変更し現在に至っている。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- 1) 本邦で唯一の静注用非ステロイド性鎮痛剤である。
- 2) 鎮痛効果の発現が速やかで、持続的な作用を有する。（ヒト、マウス、ラット）
- 3) プロスタグランジン生合成を強力に阻害するフルルビプロフェンのプロドラッグである。
- 4) 癌性疼痛および術後疼痛に対して効果を発揮する。（「V. 治療に関する項目」参照）
- 5) 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）

II. 名称に関する項目

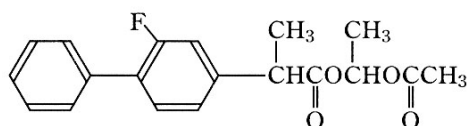
1. 販売名

- (1) 和名：ロピオン®静注 50mg
- (2) 洋名：ROPION® Intravenous 50mg
- (3) 名称の由来：プロピオン酸系非ステロイド性鎮痛剤

2. 一般名

- (1) 和名（命名法）：フルルビプロフェン アキセチル（JAN）
- (2) 洋名（命名法）：Flurbiprofen axetil（JAN, INN）
- (3) ステム：-profen（イブプロフェン系抗炎症薬）

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₉H₁₉FO₄
分子量：330.35

5. 化学名（命名法）

(±)-1-acetoxyethyl 2-(2-fluoro-4-biphenyl) propionate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験成分記号：LFP83

7. CAS 登録番号

91503-79-6

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

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。

(2) 溶解性

溶 媒	1gを溶かすのに要する溶媒量	日本薬局方の 溶解度表記
水	10,000mL 以上	ほとんど溶けない

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。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

有機溶媒層（オクタノール、ヘキサン、クロロホルム、大豆油）と水層における分配係数は4,000 以上である。

(7) その他の主な示性値

旋光度：エタノール (99.5) 溶液 (1→100) は旋光性を示さない。

吸光度（モル吸光係数） ϵ : 1.97×10^4 (247nm、エタノール溶液 (1→100,000))

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験名	保存条件・保存期間	保存形態	測定項目	結果	
長期保存試験	25℃、75%RH 24 ヶ月	・栓付き透明ガラス瓶	<ul style="list-style-type: none"> ・性 状 ・カルボン酸エステルの確認 ・フッ素の確認 ・紫外吸収スペクトル ・屈折率 ・比 重 ・塩化物 ・重金属 ・ヒ素 ・類縁物質 ・強熱残分 ・定 量 	変化なし	
苛酷試験	60℃、50%RH 3 ヶ月	・栓付き透明ガラス瓶	<ul style="list-style-type: none"> ・性 状 ・類縁物質 ・定 量 ・フルルビプロフェン含量 	外観は淡黄色に変化。フルルビプロフェン アキセチルの含量低下と類縁物質のわずかな増加。遮光下では変化なし。	
	人工太陽光線照射下 4,000ルクス、25℃、 75%RH、3 ヶ月	<ul style="list-style-type: none"> ・栓付き透明ガラス瓶 ・遮光及び曝光 			
溶液中での安定性*	水溶液中	60℃、3 ヶ月	<ul style="list-style-type: none"> ・性 状 ・類縁物質 ・定 量 ・フルルビプロフェン含量 	外観は 2 ヶ月目より白色に変色し、3 ヶ月目には白色の結晶が析出。フルルビプロフェン アキセチル含量は 1 ヶ月後より急激に減少しフルルビプロフェン量が増加。	
		人工太陽光線照射下 4,000ルクス、25℃ 3 ヶ月		<ul style="list-style-type: none"> ・栓付き透明試験管 ・遮光及び曝光 	外観は極微黄色に変化。フルルビプロフェン アキセチルのわずかな含量低下と類縁物質の生成。遮光下では変化なし。
	0.1mol/L 塩酸 溶液中	60℃、28 日		・栓付き透明試験管	外観は白色に変化し、フルルビプロフェン アキセチルの含量低下とフルルビプロフェンの経時的増加。
		人工太陽光線照射下 4,000ルクス、25℃ 3 ヶ月		<ul style="list-style-type: none"> ・栓付き透明試験管 ・遮光及び曝光 	外観は微黄色に変化。フルルビプロフェン アキセチルのわずかな含量低下と類縁物質の生成。遮光下では外観に変化はなく、フルルビプロフェン アキセチルのわずかな含量低下。
	0.1mol/L 水酸化ナ トリウム 溶液中	60℃、28 日		・栓付き透明試験管	外観は変色し、フルルビプロフェン アキセチルの含量低下とフルルビプロフェンの経時的増加。遮光下でも同様の変化。
		人工太陽光線照射下 4,000ルクス、25℃ 28 日		<ul style="list-style-type: none"> ・栓付き透明試験管 ・遮光及び曝光 	

*フルルビプロフェン アキセチルは水に不溶であるため、溶液中での安定性は沈殿した状態で試験した。
注) 本試験は、旧販売名での初回承認時の規格に基づく

3. 有効成分の確認試験法

- 1) 塩化鉄 (III) 試液による呈色反応
- 2) フッ化物の定性反応
- 3) 紫外可視吸光度測定法

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

- 1) 剤形の区別：注射剤（乳濁性注射剤）
- 2) 規格：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。
- 3) 性状：白色の乳濁注射液で、わずかに粘性がある。

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

- 1) pH：4.5～6.5
- 2) 浸透圧比：0.9～1.3（生理食塩液に対する比）
- 3) 平均粒子径：0.4 μ m 以下

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

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。

(2) 添加物

1 アンプル（5mL）中に、添加物として、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、pH 調整剤を含有する。

(3) 電解質の濃度

該当しない

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

特になし

3. 注射剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

試験名	保存条件・保存期間	保存形態	測定項目	結 果
長期保存試験	室温（遮光状態） 18 ヶ月	最終包装形態 （透明ガラスアンプル、紙器入り）	<ul style="list-style-type: none"> ・性状 ・確認試験 ・pH ・浸透圧比 ・重金属 ・フルルビプロフェン含量 ・粒子径 ・不溶性異物検査 ・実容量 ・無菌試験 ・定量（フルルビプロフェンアキセチル） 	経時的に pH 低下、含量低下およびフルルビプロフェン量の上昇が認められたが規格の範囲内であった。
苛酷試験	60℃（遮光状態） 5 週間	最終包装形態 （透明ガラスアンプル、紙器入り）	<ul style="list-style-type: none"> ・性状 ・pH ・浸透圧比 ・フルルビプロフェン含量 ・粒子径 ・不溶性異物検査 ・定量（フルルビプロフェンアキセチル） ・平均粒子径 ・TLC による分解物の検索 	分解生成物はフルルビプロフェンのみを認めた。
	蛍光灯照射下 約 10,000 ルクス (30℃) 6 ヶ月	透明ガラスアンプル、 遮光及び曝光		曝光下と遮光下で安定性に差はなかった。
各種輸液中での安定性試験*	室内散乱光下 5 および 100 倍希釈 24 時間	透明ガラス容器	<ul style="list-style-type: none"> ・性状 ・pH ・浸透圧比 ・フルルビプロフェン含量 ・平均粒子径 ・TLC による分解物の検索 ・定量（フルルビプロフェンアキセチル） 	いずれの輸液においても変化は認められなかった。

*使用した輸液：生理食塩液、5%ブドウ糖注射液、リンゲル液および5%キシリトール注射液
注) 本試験は、旧販売名での初回承認時の規格に基づく

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

「ロピオン静注 50mg 配合変化成績¹⁾」参照

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

液体クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. カ価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

フルルビプロフェン

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

- ・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。
- ・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を使用することが望ましい。

14. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

下記の疾患並びに状態における鎮痛
術後、各種癌

2. 用法及び用量

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。

<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。

（解説）

投与速度を速くすると、血圧、心拍数が上昇したという動物実験データがある²⁾。

3. 臨床成績

（1）臨床データパッケージ

該当しない

（2）臨床効果

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以下のとおりである^{3~13)}。

疾患別鎮痛効果

症例	効果	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化
		癌性疼痛 (236 例)	68 28.8%	97 41.1%	48 20.3%	21 8.9%
		有効率 69.9%				

症例	効果	著明改善	改善	やや改善	無効・不変
		術後疼痛 (234 例)	78 33.3%	89 38.0%	42 17.9%
		有効率 71.4%			

判定基準：癌性疼痛については疼痛改善度に鎮痛効果発現時間、持続時間を加味して5段階で、術後疼痛については疼痛程度の推移により4段階で評価した。

投与方法：フルルビプロフェン アキセチル 50mg を含有する脂肪乳剤1アンプル（5mL）を静脈内投与した。連続投与では、1回1アンプル（フルルビプロフェン アキセチルとして50mg）を最長4週間、1日2回を限度として静脈内投与した。

(3) 臨床薬理試験¹⁴⁾

健常成人 17 名を対象とし、フルルビプロフェン アキセチルとして 10mg, 20mg, 40mg および 80mg の 4 用量を、各群 1 回静注した^{注)}。

また、健常成人 6 名を対象とし、フルルビプロフェン アキセチルとして 30mg および 50mg を 12 時間ごとに 5 回反復投与した^{注)}。

その結果、いずれの試験においても、自他覚的所見、血清生化学検査および尿検査について安全性上問題となる変動は認められなかった。

14) 三浦 克朗：基礎と臨床，23：581，1989.

注) 本剤の承認された用法・用量は下記のとおりである。

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。

(4) 探索的試験

1) 癌性疼痛¹⁵⁾

癌性疼痛を有する各種癌患者 51 例を対象に、フルルビプロフェン アキセチルとして 20mg, 30mg, 40mg, 50mg および 60mg の 5 用量を、疼痛発現時に各用量を 1 回限り静脈内に投与し鎮痛効果を検索した^{注)}。また、投与は 20mg 群より開始し、順次高用量群へ移行した。その結果、疼痛改善度は用量依存的に上昇し、50mg 投与で最高に達した。またいずれの投与量でも副作用は認められなかった。

以上より、フルルビプロフェン アキセチルの癌性疼痛に対する至適投与量は 50mg と推定された。

15) 古江 尚ほか：臨牀と研究，66：1290，1989.

2) 術後疼痛¹⁶⁾

手術後高度の疼痛を訴えた腹部手術施行患者 62 例を対象に、フルルビプロフェン アキセチルとして 10mg, 20mg, 30mg, 40mg, 50mg および 60mg の 6 用量を、疼痛発現時に各用量を 1 回限り静脈内に投与し鎮痛効果を検索した^{注)}。また、投与は 10mg 群より開始し、順次高用量群へ移行した。その結果、疼痛改善度は用量依存的に上昇し、50mg 投与で最高に達した。またいずれの投与量でも副作用は認められなかった。

以上より、フルルビプロフェン アキセチルの術後疼痛に対する至適投与量は 50mg であると推定された。

16) 百瀬 隆：基礎と臨牀，23：2137，1989.

注) 本剤の承認された用法・用量は下記のとおりである。

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。

(5) 検証的試験

1) 無作為化平行用量反応試験

①癌性疼痛：二重盲検法による至適用量設定試験³⁾

試験薬剤	1 アンプル (5mL) 中フルルビプロフェン アキセチル 25mg または 50mg を含有する脂肪乳剤 ^{注)}
対象	中等度～高度の持続性の癌性疼痛を訴える入院患者 101 例
投与方法	疼痛発現時に 1 アンプルを 1 回限り静脈内投与。
観察時期	投与前、投与後 15 分, 30 分, 1, 2, 4, 6, 8, 10 時間
評価項目	疼痛改善度、有用性
結果	疼痛改善度 (中等度改善以上) はそれぞれ 40.8% (25mg 投与群) および 58.3% (50mg 投与群) であり、50mg 投与群で高い傾向が認められた。 副作用は 25mg 投与群で 3 例 (5.9%)、50mg 投与群で 1 例 (2.0%) に発現したが、いずれの副作用も無処置にて消失した。 有用度 (有用以上) はそれぞれ 40.8% (25mg 投与群) および 58.3% (50mg 投与群) であり、50mg 投与群で高い傾向が認められた。 これらの結果から、本剤の至適用量は 50mg であると判断した。

3) 古江 尚ほか：臨牀と研究, 66 : 1622, 1989.

注) 本剤の承認された用法・用量は下記のとおりである。

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。

②術後疼痛

該当資料なし

<参考>

術後疼痛患者を対象とした封筒法による比較試験⁵⁾

試験薬剤	1 アンプル (5mL) 中フルルビプロフェン アキセチル 50mg を含有する脂肪乳剤
対照薬剤	1 瓶中アスピリン-DL-リジン 900mg を含有する製剤
対象	主として開腹術後 24 時間以内に高度の疼痛を訴える患者 120 例
投与方法	疼痛発現時に 1 アンプルまたは 1 瓶を 1 回限り静脈内投与。
観察時期	投与前、投与後 30 分, 1, 2, 3, 4, 5 時間
評価項目	疼痛改善度、安全度、有用性
結果	疼痛改善度 (中等度改善以上) はそれぞれ 67.2% (本剤投与群) および 50.9% (対照薬剤投与群) であった。また、疼痛程度は投与 1 時間後から 5 時間後にかけて本剤投与群が有意に低く推移した。 副作用は対照薬剤投与群で 2 例 (3.4%) に発現したが、いずれの副作用も無処置にて軽快した。本剤投与群では副作用は認められなかった。 有用性 (有用以上) は 67.2% (本剤投与群) および 50.9% (対照薬剤投与群) であり、本剤投与群が有意に高かった。

5) 百瀬 隆：基礎と臨牀, 23 : 2141, 1989.

2) 比較試験

①癌性疼痛：二重盲検群間比較試験⁶⁾

試験薬剤	1 アンプル (5mL) 中フルルビプロフェン アキセチル 50mg を含有する脂肪乳剤
対照薬剤	1 瓶中ケトプロフェン 50mg を含有する製剤
対象	中等度～高度の持続性の癌性疼痛を訴える入院患者 163 例
投与方法	ダブルダミー法を用い、疼痛発現時に本剤 (またはそのプラセボ) 1 アンプルを 1 回限り静脈内投与、次に対照薬剤プラセボ (またはその実薬) 1 瓶を 1 回限り筋肉内投与。
観察時期	投与前、投与後 15 分, 30 分, 1, 2, 4, 6, 8, 10 時間
評価項目	疼痛改善度、有用性
結果	疼痛改善度 (中等度改善以上) は 70.1% (本剤投与群) および 59.3% (対照薬剤投与群) であった。特に、投与 10 時間後での鎮痛効果、及び効果持続時間について本剤投与群が有意に優れていた。 副作用は本剤投与群で 4 例 (5.1%)、対照薬剤投与群で 3 例 (3.5%) に発現したが、ほとんどが軽度で一過性であった。 有用性 (有用以上) は 62.3% (本剤投与群) および 54.3% (対照薬剤投与群) であり、本剤は対照薬剤と同等の有用性が認められた。

6) 古江 尚ほか：臨牀と研究, 66 : 2014, 1989.

②術後疼痛：二重盲検群間比較試験⁷⁾

試験薬剤	1 アンプル (5mL) 中フルルビプロフェン アキセチル 50mg を含有する脂肪乳剤
対照薬剤	1 瓶中ケトプロフェン 50mg を含有する製剤
対象	GOF 麻酔または GOE 麻酔下に開腹手術を行い、術後 24 時間以内に高度の初回疼痛を訴えた患者 224 例
投与方法	ダブルダミー法を用い、疼痛発現時に本剤 (またはそのプラセボ) 1 アンプルを 1 回限り静脈内投与、次に対照薬剤プラセボ (またはその実薬) 1 瓶を 1 回限り筋肉内投与。
観察時期	投与前、投与後 15 分, 30 分, 1, 2, 3, 4, 5 時間
評価項目	疼痛改善度、概括安全度、有用性
結果	本剤は対照薬剤と同等の効果を示したが、疼痛改善度 (中等度改善以上) はそれぞれ 73.9% (本剤投与群) および 66.1% (対照薬剤投与群) であった。 副作用は本剤投与群で 1 例 (0.88%)、対照薬剤投与群で 4 例 (3.64%) に発現した。 概括安全度は両群間で差は認められず、有用度 (有用以上) は 73.9% (本剤投与群) および 65.1% (対照薬剤投与群) であり、本剤は対照薬剤と同等の有用性が認められた。

7) 百瀬 隆：基礎と臨牀, 23 : 2921, 1989.

3) 安全性試験

①長期投与試験

該当資料なし

<参考>

癌性疼痛を訴える各種癌患者 25 例を対象に、最長 4 週間、1 日 2 回を限度とする反復投与試験を実施し、有効性および安全性を検討した。その結果、本剤は連続投与においても優れた鎮痛効果および安全性が確認された¹³⁾。

13) 古江 尚ほか：医学と薬学, 21 : 370, 1989.

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

①使用成績調査^{注)}

6年間の再審査期間中(1992年3月27日～1998年3月26日)、209施設より収集した2,825例について、有効性および安全性について分析、評価した。

i) 有効性 :

有効性の判定は最終疼痛改善度により行い、術後疼痛では「著明改善」、「中等度改善」、「軽度改善」、「不変」の4段階評価とし、「著明改善」、「中等度改善」を有効とした。一方、癌性疼痛では「著明改善」、「中等度改善」、「軽度改善」、「不変」、「悪化」の5段階評価とし、「著明改善」、「中等度改善」を有効とした。その結果、有効性解析対象2,612例において、有効率は術後疼痛で78.60%(1,767/2,248例)、癌性疼痛で67.70%(245/364例)であった。

ii) 安全性 :

安全性解析対象2,802例において、副作用発現症例率は1.28%(36/2,802例)であった。

注 : 本調査は、「新医薬品等の再審査の申請のために行う使用の成績等に関する調査の実施方法に関するガイドライン」(1993年6月28日薬安第54号)又は「医療用医薬品の使用成績調査等の実施方法に関するガイドライン」(1997年3月27日薬安第34号)により実施された調査ではない。

②特別調査・市販後臨床試験

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

フルルビプロフェン、イブプロフェン、ケトプロフェン等の非ステロイド性鎮痛・消炎剤

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序¹⁷⁾

本剤は血中のエステラーゼで分解され、活性体のフルルビプロフェンに変換される。鎮痛作用はフルルビプロフェンのプロスタグランジン合成阻害により発揮される。

(2) 薬効を裏付ける試験成績¹⁷⁾

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ン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 ED₈₀ 値相当量を投与した試験において、ペンタゾンシンより長く、筋注用ケトプロフェンとほぼ同等であった。

(3) 作用発現時間・持続時間¹⁷⁾

動物試験 (ラット) において、投与後 30 分～240 分にわたって有意な鎮痛効果が認められた。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

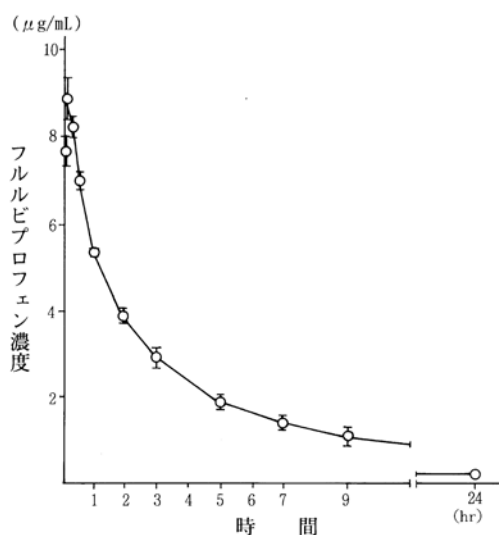
該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

「(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度¹⁸⁾

本剤 5mL (50mg) を健常成人 6 名に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、フルルビプロフェンの血漿中濃度は 6.7±1.7 分後に最高 (C_{max}: 8.9±0.4 μg/mL) となり、消失半減期 (T_{1/2}(β)) は 5.8±0.4 時間であった。一方、本剤 5mL を健常成人 3 名に対し 12 時間おきに 5 回連続投与した場合、フルルビプロフェンの血液中濃度推移は初回投与時とほぼ同様のパターンを示し、蓄積性は認められなかった。



フルルビプロフェンアキセチル 50mg 静脈内投与後のヒト血漿中フルルビプロフェン濃度推移 (Mean±S.E., n=6)

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

「Ⅷ-7. 相互作用」の項参照

(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス¹⁸⁾

CL : 1.1L・hr⁻¹ (50mg 単回投与、血漿)

(6) 分布容積¹⁸⁾

V_C : 4.0L (50mg 単回投与、血漿)

(7) 血漿蛋白結合率¹⁹⁾

本剤の活性体であるフルルビプロフェンのヒト血漿および血清蛋白結合率は 99.9%であった (*in vitro*)。

3. 吸 収

該当資料なし

4. 分 布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

妊娠ラットに ¹⁴C-フルルビプロフェンアキセチル脂肪乳剤 (¹⁴C-LFP83) を静脈内投与したとき、放射能は胎盤を通過して胎仔に移行した。しかし、大部分の胎仔各組織の放射能は、対応する同時点の母獣組織より低かった²⁰⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

分娩後 11 日目のラットに ¹⁴C-LFP83 を静脈内投与して、乳汁中への移行を調べた。ラットにおいて放射能の乳汁中移行が認められたが、その濃度は血液中濃度に比較して低値であった²⁰⁾。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

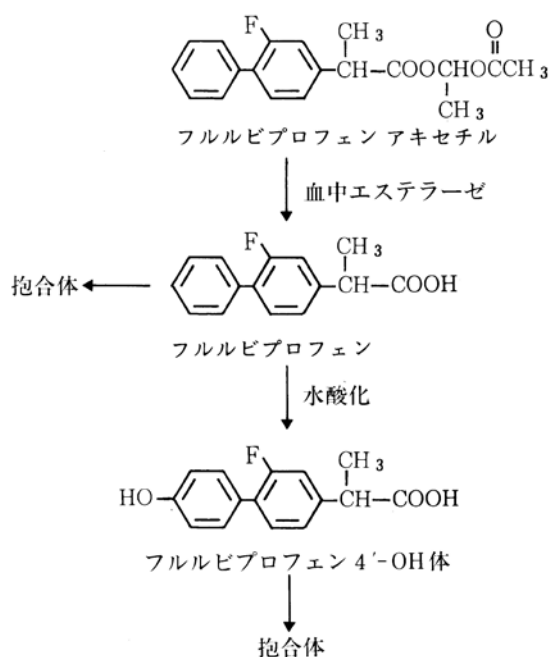
<参考>

雄性ラットに¹⁴C-LFP83を単回投与5分後の組織中放射能濃度は血漿が最も高く、腎、肺、甲状腺、心および肝の濃度もかなり高かった。しかし、これらの組織中放射能は24時間後では著しく減少し、96時間後では腎と肝に微量の放射能が認められたのみであった。また、連続投与により、組織中放射能は、投与日数の増加に伴って増加した。しかし、放射能の増加は、7~14日間の連続投与でほぼ一定となる傾向が認められ、14日間投与後の放射能も低レベルであった。最終投与24時間後には著しく減少し、10日後では、肝、腎、甲状腺、脾に微量の放射能が認められたが、その他の組織ではほとんど認められなかった²⁰⁾。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路¹⁹⁾

フルルビプロフェン アキセチルの推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種²¹⁾

フルルビプロフェン アキセチルは血中エステラーゼにより速やかに代謝されフルルビプロフェンとなり、フルルビプロフェンは CYP2C9 により代謝される。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

有 (フルルビプロフェン アキセチルは血中エステラーゼにより速やかに代謝されフルルビプロフェンとなり、活性を示す。)

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

「2. 薬物速度論的パラメータ」参照 (活性代謝物：フルルビプロフェン)

6. 排泄

(1) 排泄部位および経路¹⁸⁾

大部分は尿中に排泄される。

(2) 排泄率¹⁸⁾

本剤 (50mg) を健康成人に単回静脈内投与したとき、48 時間までに尿中に約 85% が排泄された。さらに 12 時間おきに 5 回連続投与したとき、最終投与後 48 時間までの累積投与量に対する尿中累積排泄率は約 100% であり、蓄積性は認められなかった。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

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、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]

(解説)

1. 本剤のプロスタグランジン合成阻害作用による胃腸粘膜防御能の低下等により、消化性潰瘍を悪化させることがある。
 2. 本剤は血小板凝集促進作用を有するトロンボキサン A₂ の生合成を抑制し、血小板凝集能を低下させることがある。また、まれに血液障害があらわれることがあるので、血液の異常をさらに悪化させるおそれがある。
 3. 重篤な肝障害患者は薬物代謝機能が著しく低下している可能性があり、本剤の薬理機序による副作用が発現しやすい。また、まれに肝機能異常があらわれることがあり、肝障害が悪化するおそれがある。
 4. 重篤な腎障害患者は薬物排泄機能が著しく低下している可能性があり、本剤の薬理機序による副作用が発現しやすい。また、本剤のプロスタグランジン合成阻害作用が腎血流量減少や腎での水、Na 再呼吸を引き起こし、腎障害をさらに悪化させるおそれがある。
- 5 及び 6.
腎における本剤の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る。また、心不全などレニン-アンジオテンシン系の活性が亢進している状態では、アンジオテンシンⅡの血管収縮作用に対しプロスタグランジンの血管拡張作用が拮抗的に働き、循環系のバランスを保っているが、本剤のプロスタグランジン合成阻害作用により、バランスが損なわれる可能性がある。

7. 本剤の成分により過敏症を生じたことのある患者に本剤の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。
8. アスピリン喘息の発症機序として、非ステロイド性消炎鎮痛剤がアラキドン酸カスケードのシクロオキシゲナーゼ系を阻害すること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などの機序が考えられている。
9. 非ステロイド性抗炎症剤とニューキノロン系（NQ系）抗菌剤との併用による痙攣の発現機序は十分に解明されていないが、NQ系抗菌剤が脳内の抑制性神経伝達物質である GABA（ γ -アミノ酪酸）の受容体結合を濃度依存的に阻害し、ある種の非ステロイド性抗炎症剤との共存下ではその阻害作用が増強されることから、GABA 受容体を介する機序等が考えられている。相互作用によって生じたかは不明であるが、上記薬剤との併用により痙攣を発現したとの報告または発現するおそれがあるため、これらの薬剤を投与中の患者には、本剤は投与禁忌である（「7.（1）併用禁忌とその理由」の項参照）。
10. 本剤と類似の構造を持つイブプロフェン製剤の欧州添付文書において、「妊娠後期の婦人」が禁忌とされていること、及び妊娠後期のラットにフルルビプロフェンを投与した実験で、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を踏まえ、「妊娠後期の婦人」に対する本剤の投与を禁忌と設定した。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」参照

5. 慎重投与内容とその理由

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。〕

(解説)

(1) 本剤のプロスタグランジン合成阻害作用による胃腸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。

(2) 及び (3)

本剤は血小板凝集促進作用を有するトロンボキサン A₂ の生合成を抑制し、血小板凝集能を低下させることがあるので、出血傾向を助長するおそれがある。また、まれに血液障害があらわれることがあるので、血液の異常をさらに悪化させるおそれがある。

(4) 肝障害又はその既往がある患者に対しては、本剤の投与により肝障害が悪化又は再発する可能性があることから、慎重に投与する必要がある。

(5) 腎障害又はその既往がある患者に対しては、本剤の投与により腎障害が悪化又は再発する可能性があることから、慎重に投与する必要がある。

(6) 及び (7)

腎における本剤のプロスタグランジン合成阻害作用により、水及び Na の貯留が起り、浮腫、高血圧症を呈する傾向がある。また、心不全などレニン-アンジオテンシン系の活性が亢進している状態では、アンジオテンシン II の血管収縮作用に対しプロスタグランジンの血管拡張作用が拮抗的に働き、循環系のバランスを保っているが、本剤のプロスタグランジン合成阻害作用により、バランスが損なわれる可能性がある。このような患者に投与した場合、症状の悪化又は再発をきたすことがある。

(8) 一般に過敏症の既往歴がある患者では、アレルギー性の副作用が現れやすいため、本剤を慎重に投与する必要がある。

(9) アスピリン喘息の発症機序として、非ステロイド性消炎鎮痛剤がアラキドン酸カスケードのシクロオキシゲナーゼ系を阻害すること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などの機序が考えられている。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、慎重に投与する必要がある。

(10) 高齢者は加齢に伴い代謝・排泄等の身体諸機能が低下しており、副作用があらわれやすいので、観察を十分に行い、慎重に投与する必要がある。

(11) 及び (12)

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する報告がある。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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。
- (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、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。

(解説)

- (1) 本剤を効能外（解熱、腰痛症の鎮痛）で使用した症例や、小児及び高齢者等の全身状態の悪い症例で副作用が発現したことがあるため、本剤の適用にあたっては、効能・効果、用法・用量を厳守すること。
- (2) 及び (3)
過敏症状（皮疹、発熱、肝障害、血液障害）を予測するには、過去に薬剤（特に NSAIDs）を投与されて皮疹などの症状が出現したことがあるか、十分に問診を行うことが重要である。過去に NSAIDs による過敏症状が出現したと推測される場合は投与しないこと。
- (4) 本剤は解熱や腰痛症には適用がないので、これらの患者には用いないこと。
- (5) 本剤は経口投与が不可能な場合や効果不十分な場合に用いる製剤である。特に術後疼痛に対して用いた場合など、経口投与が可能になれば速やかに経口剤に切り替える。
- (6) 本剤には麻薬と異なり耽溺性、習慣性がないといった利点はあるが、特に癌患者で効果がなければより強力なオピオイド系の中枢性鎮痛剤などに切り替えるべきである。
- (7) 短期間の使用では特に問題がなくても、長期間使用することによって、本剤のプロスタグランジン合成阻害作用の影響が強く現れ、腎機能障害、消化管出血、肝機能障害などをきたす可能性があるため、特に注意すること。
- (8) 解熱作用を有する消炎鎮痛解熱剤（特に注射剤及び坐剤）を、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投与した場合、急激な体温下降やそれに伴う虚脱等があらわれることが報告されているため、注意する必要がある。
- (9) 高齢者は加齢に伴い代謝・排泄等の身体諸機能が低下しており、また小児は身体諸機能が未発達である。このような患者では副作用があらわれやすいので、観察を十分に行い、慎重に投与する必要がある。
- (10) 本剤は解熱・鎮痛・消炎作用を有する薬剤である。そのため感染症による発熱、疼痛、炎症等の臨床症状を不顕性化し、これら症状は軽減するが、感染は持続するため、原因療法としての適切な抗菌剤を併用し、慎重に投与する必要がある。
- (11) 非ステロイド性消炎鎮痛剤を 2 剤以上併用すると、その効果は増加するが、副作用も増すと考えられる。さらに 2 剤間の相互作用も想定されるため、併用は避けることが望ましい。

7. 相互作用

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) 併用禁忌とその理由

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 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 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。
	併用により痙攣があらわれるおそれがある。	

(解説)

非ステロイド性抗炎症剤とニューキノロン系 (NQ 系) 抗菌剤との併用による痙攣の発現機序は十分に解明されていないが、NQ 系抗菌剤が脳内の抑制性神経伝達物質である GABA (γ-アミノ酪酸) の受容体結合を濃度依存的に阻害し、ある種の非ステロイド性抗炎症剤との共存下ではその阻害作用が増強されることから、GABA 受容体を介する機序等が考えられている。相互作用によって生じたかは不明であるが、本剤とエノキサシン、ロメフロキサシン、ノルフロキサシンとの併用時に痙攣を生じた症例が報告されているため、併用は禁忌である。またこれら以外の NQ 系抗菌剤を併用する場合でも痙攣の発現に十分注意し、慎重に投与する必要がある。対処法としては気道を確保し、ジアゼパム等を投与する。

(2) 併用注意とその理由

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、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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。
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	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。

(解説)

- ・ニューキノロン系抗菌剤

「(1) 併用禁忌とその理由」の項参照

- ・クマリン系抗凝血剤

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。また本剤は血小板凝集促進作用を有するトロンボキサン A₂ の生合成を抑制し、血小板凝集能を低下させることがあるので、併用する場合には血液凝固能検査など出血管理に十分注意する必要がある。

- ・メトトレキサート

メトトレキサートとフルルビプロフェン製剤との併用例で、メトトレキサートの血中濃度が上昇し、メトトレキサート中毒を生じたとする報告がある²²⁾。発現機序として非ステロイド性抗炎症剤の有する腎プロスタグランジン合成阻害作用により、メトトレキサートの腎クリアランスが低下する可能性等が考えられている。メトトレキサート中毒は重篤であるので、十分な注意が必要である。

- ・リチウム製剤

本剤の有する腎プロスタグランジン合成阻害作用により、リチウムの腎クリアランスが低下し、リチウムの血中濃度を上昇させる。リチウムは有効維持量と中毒量の差が小さく、十分な注意が必要である。

- ・チアジド系利尿薬、ループ利尿薬

チアジド系利尿剤は腎尿細管に作用して電解質の再吸収を抑制し、Na、Cl 及び水の排泄を促進する。またフロセミドの利尿作用、レニン分泌作用等は腎プロスタグランジンの産生亢進等が関与しているとされる。非ステロイド性抗炎症剤はプロスタグランジン合成阻害作用により腎血流量の低下と Na の貯留を引き起こし、これら利尿剤の利尿作用を減弱させることがある。併用する場合には血圧の変化に注意し、利尿剤の増量等を考慮する。効果が不十分な場合には他剤への変更を考慮する。

- ・副腎皮質ホルモン剤

非ステロイド性抗炎症剤及び副腎皮質ステロイド剤はいずれも消化性潰瘍等を起こすことがあり、両剤を併用した場合、より胃腸障害等があらわれやすいため注意が必要である。

- ・CYP2C9 阻害作用を有する薬剤

本剤とフルコナゾール等の CYP2C9 阻害作用を有する薬剤と併用することで、フルルビプロフェンの代謝が阻害され、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ため、十分な注意が必要である。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

<p>副作用</p> <p>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、GPT</p>
--

上昇 29 件 (0.48%)、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)

(2) 重大な副作用と初期症状

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る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

胃腸出血症 (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使用を中止すること。

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。

重大な副作用 (類薬)

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。

* : 自発報告により認められている副作用のため頻度不明。

(3) その他の副作用

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、けん怠感、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。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

項目	承認時	使用成績調査		合計
		ロビオン	リップフェン [®]	
調査症例数	1,300	2,802	1,944	6,046
副作用発現症例数(%)	54(4.15)	36(1.28)	13(0.67)	103(1.70)
副作用発現件数	76	74	24	174
副作用の種類	副作用発現件数(%)			
<皮膚・皮膚付属器障害>	3例(0.23)	1例(0.04)	3例(0.04)	7例(0.12)
全身蕁麻疹	1(0.08)	-	-	1(0.02)
全身そう痒感	1(0.08)	-	-	1(0.02)
発疹	-	1(0.08)	2(0.10)	3(0.05)
顔面発疹	1(0.08)	-	-	1(0.02)
薬疹	-	-	1(0.05)	1(0.02)
<中枢・末梢神経系障害>	4例(0.31)	2例(0.07)	1例(0.05)	7例(0.12)
痙攣	1(0.08)	1(0.04)	-	2(0.03)
めまい	1(0.08)	1(0.04)	1(0.05)	3(0.05)
頭痛	1(0.08)	1(0.04)	-	2(0.03)
指のしびれ	1(0.08)	-	-	1(0.02)
<視覚障害>	-	1例(0.04)	-	1例(0.02)
閃輝暗点	-	2(0.07)	-	2(0.03)
<精神障害>	2例(0.15)	-	-	2例(0.03)
眠気	2(0.15)	-	-	2(0.03)
<消化器障害>	13例(1.00)	10例(0.36)	2例(0.10)	25例(0.41)
嘔気	9(0.69)	6(0.21)	1(0.05)	16(0.26)
嘔吐	2(0.15)	3(0.11)	2(0.10)	7(0.12)
下痢	3(0.23)	1(0.04)	-	4(0.07)
耳下腺痛	-	1(0.04)	-	1(0.02)
心窩部不快感	1(0.08)	-	-	1(0.02)
便秘	-	2(0.07)	-	2(0.03)
<肝臓・胆管系障害>	11例(0.85)	14例(0.50)	9例(0.46)	34例(0.56)
GOT 上昇	8(0.62)	10(0.36)	5(0.26)	23(0.38)
GPT 上昇	9(0.69)	11(0.39)	9(0.46)	29(0.48)
ウロビリノーゲン陽性	1(0.08)	-	-	1(0.02)
γ-GTP 上昇	-	4(0.14)	-	4(0.07)
<代謝・栄養障害>	5例(0.38)	8例(0.29)	-	13例(0.22)
AIP 上昇	3(0.23)	6(0.21)	-	9(0.15)
LDH 上昇	2(0.15)	-	-	2(0.03)
ナトリウム上昇	-	1(0.04)	-	1(0.02)
電解質異常	-	1(0.04)	-	1(0.02)
尿糖陽性	1(0.08)	1(0.04)	-	2(0.03)
総蛋白減少	1(0.08)	-	-	1(0.02)
<心・血管障害(一般)>	2例(0.15)	3例(0.11)	-	5例(0.08)
血圧上昇	1(0.08)	-	-	1(0.02)
血圧低下	-	2(0.07)	-	2(0.03)
ショック	1(0.08)	1(0.04)	-	2(0.03)
<心拍数・心リズム障害>	1例(0.08)	-	-	1例(0.02)
動悸	1(0.08)	-	-	1(0.02)
<呼吸器系障害>	-	1例(0.04)	-	1例(0.02)
喘息発作	-	1(0.04)	-	1(0.02)

項目	承認時	使用成績調査		合計
		ロビオン	リップフェン [®]	
<赤血球障害>	2例(0.15)	3例(0.11)	-	5例(1.08)
貧血	-	1(0.04)	-	1(0.02)
血色素減少	-	2(0.07)	-	2(0.03)
赤血球減少	1(0.08)	2(0.07)	-	3(0.05)
ヘマトクリット値減少	1(0.08)	2(0.07)	-	3(0.05)
<白血球・網内系障害>	1例(0.08)	1例(0.04)	2例(0.04)	4例(0.07)
単球減少	-	1(0.04)	-	1(0.02)
好酸球増多(症)	1(0.08)	-	1(0.05)	2(0.03)
白血球減少(症)	-	1(0.04)	1(0.05)	2(0.03)
白血球増多(症)	-	1(0.04)	-	1(0.02)
<泌尿器系障害>	5例(0.38)	4例(0.14)	-	9例(0.15)
急性腎不全	-	1(0.04)	-	1(0.02)
腎機能異常	-	1(0.04)	-	1(0.02)
BUN 上昇	5(0.38)	1(0.04)	-	6(0.10)
BUN 低下	-	1(0.04)	-	1(0.02)
<一般的全身障害>	12例(0.92)	2例(0.07)	1例(0.05)	15例(0.25)
悪寒	2(0.15)	-	-	2(0.03)
頬・耳介前部膨張感	1(0.08)	-	-	1(0.02)
胸内苦悶感	-	1(0.04)	-	1(0.02)
胸部不快感	-	1(0.04)	-	1(0.02)
多汗	-	1(0.04)	-	1(0.02)
発熱	1(0.08)	-	-	1(0.02)
けん怠(感)	1(0.08)	-	-	1(0.02)
ほてり	1(0.08)	-	1(0.05)	2(0.03)
顔面紅潮	1(0.08)	-	-	1(0.02)
足の脱力感	1(0.08)	-	-	1(0.02)
熱感	6(0.46)	-	-	6(0.10)
<適用部位障害>	2例(0.15)	-	-	2例(0.03)
注射部疼痛	1(0.08)	-	-	1(0.02)
注射部出血斑	1(0.08)	-	-	1(0.02)

(再審査結果時)

注) 本剤と同一成分を含有する製剤(共同開発品)だが、現在は販売されていない。

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

要 因		症例数	副作用発現	
			症例数	症例率 (%)
使用理由	術後疼痛	2429	29	1.19
	癌性疼痛	373	7	1.88
性 別	男	1252	19	1.52
	女	1550	17	1.10
年 齢 (歳)	小児・15歳未満	30	1	3.33
	成人・15～64歳	1980	20	1.01
	高齢者・65歳以上	789	15	1.90
	未記載	3	0	0.00
合併症	な し	2228	19	0.85
	あ り	572	17	2.97
	未記載	2	0	0.00
薬剤アレルギー	な し	2729	33	1.21
	あ り	63	2	3.17
	不明・未記載	10	1	10.00
心機能異常の有無	正 常	2620	30	1.15
	異 常	182	6	3.30
肝機能異常の有無	正 常	2604	31	1.19
	異 常	198	5	2.53
腎機能異常の有無	正 常	2706	31	1.15
	異 常	96	5	5.21
併用薬の有無	な し	1042	9	0.86
	あ り	1759	27	1.53
	不明・未記載	1	0	0.00
1日投与量	～50mg	1824	26	1.43
	51～100mg	879	9	1.02
	101mg以上	93	1	1.08
	不 明	6	0	0.00

(再審査申請資料より抜粋)

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)」「5. 慎重投与内容とその理由」「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」「(2) 重大な副作用と初期症状」及び「(3) その他の副作用」の項参照

9. 高齢者への投与

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。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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²³⁾。]

(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²⁴⁾
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
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世児の発育抑制が認められた²⁵⁾。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²⁶⁾。
3. 周産期及び授乳期投与試験²⁷⁾
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増加及び哺育能力の低下が認められた。

11. 小児等への投与

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）。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当しない

14. 適用上の注意

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を使用することが望ましい。

15. その他の注意

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。

16. その他

特になし

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験 (「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験²⁸⁻³⁰⁾

一般薬理作用についてマウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌおよびサルを用いて中枢神経系、呼吸・循環器系、平滑筋・骨格筋、自律神経系、消化器系、泌尿器系に対する影響を検討した。

本剤 1mg/kg (i.v.) の用量から尿量および尿 Na⁺の減少、胃液分泌の増加を示した。3mg/kg (i.v.) の投与直後に一過性の軽度の呼吸数および血流量の増加を示したが、3 分間の持続投与ではこれらに変化は認められなかった。10mg/kg (i.v.) 投与で鎮静作用、自発運動の抑制、胃運動の亢進、胆汁量の増加、心電図 R 波振幅の低下、呼吸数および血流量の一過性の増加を示した。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験^{31,32)}

(LD₅₀ 値 : mg/kg)

動物	投与経路			
	静脈内	皮下	経口	
マウス (ddY)	♂	210	210	87
	♀	194	183	69
ラット (Wistar)	♂	88	66	66
	♀	160	135	138
サル (<i>M.fascicularis</i>)	♂	219	—	—
	♀	188	—	—

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性

ラットに 20~1.25mg/kg を 1 日 1 回、28 日間静脈内投与した試験において、小腸粘膜の障害およびこれに伴う貧血が主な毒性変化であり、無影響量は 1.25mg/kg と推定された³³⁾。また、サルに 25~1mg/kg を 1 日 1 回、28 日間静脈内投与した試験では、胃および腎に軽度の障害を認めたのみであり、無影響量は 5mg/kg と推定された³⁴⁾。

2) 慢性毒性

ラットに 5~0.31mg/kg を 1 日 1 回、26 週間静脈内投与した試験において、軽微な消化管出血に起因すると考えられる軽度の貧血が主な毒性変化であり、無影響量は 0.31mg/kg と推定された³⁵⁾。また、サルに 5~0.2mg/kg を 1 日 1 回、26 週間静脈内投与した試験では、腎乳頭部の形態変化として粘膜上皮細胞の軽度の増生が認められたが、無影響量は 1mg/kg と推定された³⁶⁾。

(3) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前および妊娠初期投与試験²⁴⁾

ラットに 5~0.2mg/kg を 1 日 1 回、静脈内投与したところ、5mg/kg で排卵および着床の減少が認められた。

2) 器官形成期投与試験

ラットに 10~1mg/kg を 1 日 1 回、静脈内投与したところ、10mg/kg で母体の全身状態の悪化に伴う胎仔発育遅延、胎仔死亡率の増加傾向、哺育能力の低下および出生仔の発育抑制が認められた²⁵⁾。また、ウサギに 80~5mg/kg を 1 日 1 回、静脈内投与したところ、流・早産の増加および胎仔死亡率の増加が認められた。なお、ラット、ウサギの試験においていずれも催奇形性は認められなかった²⁶⁾。

3) 周産期および授乳期投与試験²⁷⁾

ラットに 1~0.001mg/kg を 1 日 1 回、静脈内投与したところ、0.1 および 1mg/kg で分娩障害による母体死亡、1mg/kg で妊娠期間の延長、死産仔数の増加および哺育能力の低下が認められた。

(4) その他の特殊毒性

1) 変異原性³⁷⁾

復帰変異試験、染色体異常試験およびマウス小核試験のいずれにおいても変異原性は認められなかった。

2) 抗原性³⁸⁾

モルモットを用いた全身アナフィラキシー、受身皮膚アナフィラキシーおよびアレルギー性皮内反応の各試験ならびにサル血清を用いた受身皮膚アナフィラキシーおよび受身赤血球凝集の各試験において、抗原性は認められなかった。

3) 局所刺激性³⁹⁾

ウサギを用いた局所刺激性試験の結果、筋肉刺激性は生理食塩液よりやや強いが、基剤と同等であり、血管刺激性（貯留法、静注法）は生理食塩液および基剤と同等であった。

4) 妊娠ラットに本剤を静脈内投与したとき、1mg/kg/日以上以上の投与で胎生期動脈管収縮作用が認められた²³⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：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）

有効成分：劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：18 ヶ月（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

（1）薬局での取扱い上の留意点について

該当資料なし

（2）薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

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。

くすりのしおり：有り

（3）調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

なし

6. 包 装

5mL×10 アンプル、5mL×50 アンプル

7. 容器の材質

アンプル：ガラス

個 装 箱：紙

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：ケトプロフェン、ペントゾシン等

9. 国際誕生年月日

1992年3月27日（国内開発）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2007年8月16日

承認番号：21900AMX01179000

備考：旧販売名および旧販売名での承認年月日

ロピオン注 承認年月日：1992年3月27日

11. 薬価基準収載年月日

2007年12月21日

備考：旧販売名および旧販売名での薬価収載年月日、経過措置期間終了年月日

ロピオン注 薬価収載年月日：1992年5月22日 経過措置期間終了：2008年8月31日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知日：1999年10月7日

再審査結果：薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。

14. 再審査期間

再審査期間：1992年3月27日～1998年3月26日（終了）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	レセプト電算コード
101106701	1149407A1040	620006355

17. 保険給付上の注意

特になし

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) ロピオン静注 50mg 配合変化試験成績
- 2) 村岡 完治 : 科研製薬株式会社 社内資料
- 3) 古江 尚ほか : 臨牀と研究, 66 : 1622, 1989.
- 4) 古江 尚ほか : 臨牀と研究, 66 : 2303, 1989.
- 5) 百瀬 隆 : 基礎と臨床, 23 : 2141, 1989.
- 6) 古江 尚ほか : 臨牀と研究, 66 : 2014, 1989.
- 7) 百瀬 隆 : 基礎と臨床, 23 : 2921, 1989.
- 8) 平賀 一陽ほか : 基礎と臨床, 22 : 6523, 1988.
- 9) 松村 公人 : 基礎と臨床, 23 : 917, 1989.
- 10) 小川 郁ほか : 基礎と臨床, 23 : 699, 1989.
- 11) 吉野 肇一 : 新薬と臨牀, 38 : 166, 1989.
- 12) 富岡 峰敏ほか : 診療と新薬, 26 : 290, 1989.
- 13) 古江 尚ほか : 医学と薬学, 21 : 370, 1989.
- 14) 三浦 克朗 : 基礎と臨床, 23, 581, 1989.
- 15) 古江 尚ほか : 臨牀と研究, 66, 1290, 1989.
- 16) 百瀬 隆 : 基礎と臨牀, 23, 2137, 1989.
- 17) 栗山 澄ほか : 日本薬理学雑誌, 93 : 61, 1989.
- 18) 東野 正男ほか : 基礎と臨床, 26 : 3907, 1992.
- 19) 東野 正男ほか : 基礎と臨床, 22 : 4031, 1988.
- 20) 東野 正男ほか : 基礎と臨床, 22 : 4009, 1988.
- 21) Miners, J. O., et al : Br. J. Clin. Pharmacol., 45 : 525, 1998.
- 22) Frenia, M. L., et al. : Ann. Pharmacother., 26 : 234, 1992.
- 23) 今井 正彦ほか : 医薬品研究, 20 : 42, 1989.
- 24) 今井 正彦ほか : 薬理と治療, 16 : 3671, 1988.
- 25) 今井 正彦ほか : 薬理と治療, 16 : 3689, 1988.
- 26) 今井 正彦ほか : 薬理と治療, 16 : 3731, 1988.
- 27) 今井 正彦ほか : 薬理と治療, 16 : 3713, 1988.
- 28) 久保 里子ほか : 薬理と治療, 16 : 4389, 1988.
- 29) 藤井 政博ほか : 薬理と治療, 16 : 4401, 1988.
- 30) 内田 武ほか : 科研製薬株式会社 社内資料
- 31) 高橋 順一ほか : 基礎と臨床, 22 : 3949, 1988.
- 32) 中西 秀樹ほか : 実中研・前臨床研究報, 14 : 81, 1988.
- 33) 高橋 順一ほか : 基礎と臨床, 22 : 3965, 1988.
- 34) 谷本 義文ほか : 実中研・前臨床研究報, 14 : 87, 1988.
- 35) 高橋 順一ほか : 基礎と臨床, 22 : 3989, 1988.
- 36) 谷本 義文ほか : 実中研・前臨床研究報, 14 : 109, 1988.
- 37) 吉田 純一ほか : 基礎と臨床, 22 : 3383, 1988.
- 38) 永田平 良一ほか : 基礎と臨床, 22 : 3373, 1988.
- 39) 奥田 敏明ほか : 応用薬理, 36 : 237, 1988.

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

国名	販売名	会社名	発売年月	効能・効果
中華人民共和国	Kaifen	北京泰徳製薬股份有限公司	2005.1	術後、各種癌における鎮痛

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

XIII. 備 考

1. その他の関連資料

(1) GS1コード

製品名	包装	GS1コード	
		販売包装単位	調剤包装単位
ロピオン静注 50mg	10 アンプル	(01)14987042 183157	(01)04987042 183600
	50 アンプル	(01)14987042 183171	

