

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

経皮吸収型鎮痛消炎剤

劇薬 **ロコア[®]テープ**

LOQOA[®] tape

エスフルルビプロフェン・ハッカ油製剤

剤形	貼付剤
製剤の規制区分	劇薬
規格・含量	1枚10cm×14cm（膏体1.73g/140cm ² ）中 エスフルルビプロフェン40mg、日局 ハッカ油36.2mg含有
一般名	和名：エスフルルビプロフェン（JAN） ハッカ油（日局） 洋名：Esflurbiprofen（JAN）、esflurbiprofen（INN） Mentha Oil（日局）
製造販売承認年月日	製造販売承認年月日：2015年9月28日
薬価基準収載年月日	薬価基準収載年月日：2015年11月26日
発売年月日	発売年月日：2016年1月21日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：大正製薬株式会社
医薬情報担当者の 連絡先	
問い合わせ窓口	大正製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター TEL：0120-591-818 9:00～17:30（土・日・祝日、当社休日除く） 医療関係者向けホームページ https://medical.taisho.co.jp/

本IFは2021年8月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、PMDAホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

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、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、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.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を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて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か審査・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。
- ② IF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]

- ① IF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。
- ② IF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医薬品医療機器情報提供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情報提供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 3
 - (1) 和名 3
 - (2) 洋名 3
 - (3) 名称の由来 3
2. 一般名 3
 - (1) 和名 (命名法) 3
 - (2) 洋名 (命名法) 3
 - (3) ステム 3
3. 構造式又は示性式 3
4. 分子式及び分子量 3
5. 化学名 (命名法) 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 3
7. CAS登録番号 3

III. 有効成分に関する項目

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

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 6
 - (1) 投与経路 6
 - (2) 剤形の区別、外観及び性状 6
 - (3) 製剤の物性 6
 - (4) 識別コード 6
 - (5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等 6
 - (6) 無菌の有無 6
2. 製剤の組成 6
 - (1) 有効成分 (活性成分) の含量 6
 - (2) 添加物 6
 - (3) 添付溶解液の組成及び容量 6
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法 6
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 6
5. 製剤の各種条件下における安定性 7
6. 溶解後の安定性 7
7. 他剤との配合変化 (物理化学的变化) 7
8. 溶出性 7
9. 生物学的試験法 7
10. 製剤中の有効成分の確認試験法 7
11. 製剤中の有効成分の定量法 7
12. 力価 7
13. 混入する可能性のある夾雑物 8

14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 8
15. 刺激性 8
16. その他 8

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 9
2. 用法及び用量 9
3. 臨床成績 10
 - (1) 臨床データパッケージ 10
 - (2) 臨床効果 11
 - (3) 臨床薬理試験 12
 - (4) 探索的試験 12
 - (5) 検証的試験 13
 - (6) 治療の使用 23

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 24
2. 薬理作用 24
 - (1) 作用部位・作用機序 24
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績 24
 - (3) 作用発現時間・持続時間 29

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 30
 - (1) 治療上有効な血中濃度 30
 - (2) 臨床試験で確認された血中濃度 30
 - (3) 中毒域 32
 - (4) 食事・併用薬の影響 32
 - (5) 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 32
2. 薬物速度論的パラメータ 33
 - (1) 解析方法 33
 - (2) 吸収速度定数 33
 - (3) バイオアベイラビリティ 33
 - (4) 消失速度定数 33
 - (5) クリアランス 33
 - (6) 分布容積 33
 - (7) 血漿蛋白結合率 33
3. 吸収 33
4. 分布 33
 - (1) 血液-脳関門通過性 33
 - (2) 血液-胎盤関門通過性 33
 - (3) 乳汁への移行性 33
 - (4) 髄液への移行性 34
 - (5) その他の組織への移行性 34
5. 代謝 35
 - (1) 代謝部位及び代謝経路 35
 - (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等) の分子種 36
 - (3) 初回通過効果の有無及びその割合 37
 - (4) 代謝物の活性の有無及び比率 37
 - (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ 37
6. 排泄 37
 - (1) 排泄部位及び経路 37

目 次

(2) 排泄率	37	(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)	61
(3) 排泄速度	39	(3) 調剤時の留意点について	61
7. トランスポーターに関する情報	39	5. 承認条件等	61
8. 透析等による除去率	39	6. 包装	61
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目		7. 容器の材質	61
1. 警告内容とその理由	40	8. 同一成分・同効薬	61
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	40	9. 国際誕生日	61
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意と その理由	41	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	61
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意と その理由	41	11. 薬価基準収載年月日	61
5. 慎重投与内容とその理由	41	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	62
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	43	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	62
7. 相互作用	44	14. 再審査期間	62
(1) 併用禁忌とその理由	44	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	62
(2) 併用注意とその理由	44	16. 各種コード	62
8. 副作用	45	17. 保険給付上の注意	62
(1) 副作用の概要	45	XI. 文献	
(2) 重大な副作用と初期症状	45	1. 引用文献	63
(3) その他の副作用	47	2. その他の参考文献	63
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	47	XII. 参考資料	
(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	49	1. 主な外国での発売状況	64
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び 試験法	52	2. 海外における臨床支援情報	64
9. 高齢者への投与	52	XIII. 備考	
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	52	その他の関連資料	65
11. 小児等への投与	53		
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	53		
13. 過量投与	53		
14. 適用上の注意	53		
15. その他の注意	54		
16. その他	54		
IX. 非臨床試験に関する項目			
1. 薬理試験	55		
(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する 項目」参照）	55		
(2) 副次的薬理試験	55		
(3) 安全性薬理試験	55		
(4) その他の薬理試験	56		
2. 毒性試験	57		
(1) 単回投与毒性試験	57		
(2) 反復投与毒性試験	57		
(3) 生殖発生毒性試験	58		
(4) その他の特殊毒性	59		
X. 管理的事項に関する項目			
1. 規制区分	61		
2. 有効期間又は使用期限	61		
3. 貯法・保存条件	61		
4. 薬剤取扱い上の注意点	61		
(1) 薬局での取扱い上の留意点について	61		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

変形性関節症は関節疾患の中で最も高頻度に見られる疾患であり、その患者数は高齢者数の増加に伴って当面増加が続くと推定されている。変形性関節症が進行すると介護や手術の必要性が高まるため、早期から適切に治療することが重要である。

非ステロイド性抗炎症薬（以下、NSAIDs）は変形性関節症の薬物療法において中心的に使用されてきた。NSAIDs経口剤では消化管障害の発現頻度が高いことから、これを回避するため外用剤が開発された。しかし、NSAIDs外用剤は、経皮吸収性と標的部位である深部組織への移行性が不十分であることから、大正製薬（株）と（株）トクホンはこれらを克服して、確実な臨床効果を示すNSAIDs貼付剤を目指して共同開発を行った。

ロコアテープはエスフルルビプロフェンとハッカ油を有効成分とする経皮吸収型NSAIDsである。主要な有効成分であるエスフルルビプロフェンは、経口剤や貼付剤として1970年代から使用されているフルルビプロフェン（ラセミ体）の活性本体（光学異性体：S体）であり、シクロオキシゲナーゼ（COX）活性を強力に阻害し、鎮痛及び抗炎症作用を示す。また、経皮吸収性に優れ、体内からの消失が比較的早く、副作用発現時には製剤を剥がすことで速やかな回復が期待でき、光毒性も示さないことから、貼付剤に適している。

ロコアテープは、基剤を工夫することによって経皮吸収性を高め、より標的組織への移行性を高めたNSAIDsテープ剤である。膏体の特性とともに、伸縮性と程よい保定効果を有する支持体を採用することによって、関節などの可動部への貼付や有毛部での連続貼付も可能なNSAIDs貼付剤である。

わが国で実施した臨床試験では、変形性膝関節症患者を対象としたプラセボ又は実薬との比較試験及び変形性関節症患者を対象とした長期投与試験などにおいて本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、2014年10月に医薬品製造販売承認申請を行い、2015年9月に「変形性関節症における鎮痛・消炎」の効能・効果で製造販売承認を取得した。その後、貼付中のはがれにくさを維持したまま、使用後のはがしやすさを改善する目的で、製剤の処方の一部を変更し、2020年2月に一部変更承認を取得した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) 本剤はNSAIDsテープ剤であり、主要な有効成分であるエスフルルビプロフェンはラセミ体であるフルルビプロフェンの活性本体（光学異性体：S体）であり、COX活性を強力に阻害し、鎮痛及び抗炎症作用を示す。

(VI-2. (1) 作用部位・作用機序 の項参照)

(2) エスフルルビプロフェンを膏体中に溶解状態で高濃度かつ均一に分散させ、経皮吸収性を高めることによって、標的組織への移行性を高めた。

(VII-4. (5) その他の組織への移行性 の項参照)

(3) 1日1回の変形性関節症患者の患部への貼付により、Visual Analogue Scale（以下、VAS）で評価した起立時痛^{a)}、臨床症状において有効性が示された。

(V-3. (5) 検証的試験 の項参照)

(4) 1日1回の患部への貼付により、貼付2日目からVASで評価した歩行時痛^{b)}において有効性が示された。

(V-3. (5) 検証的試験 の項参照)

(5) 1日1回の患部への貼付により、長期（52週）にわたって有効性を維持し、貼付期間が長くなるとともに症状が改善した。

(V-3. (5) 検証的試験 の項参照)

I. 概要に関する項目

2. 製品の治療学的・ 製剤学的特性 (つづき)

(6) 本剤は経皮吸収性が高く、2枚貼付時の全身曝露量がフルルビプロフェン経口剤の通常用量投与時と同程度に達することから、1日に貼付可能な枚数を2枚までとし、「用法・用量」に明記している。

(V-2. 用法及び用量 の項参照)

(7) 本剤は経皮吸収性が高いことから、他の全身作用を期待する消炎鎮痛剤との併用は可能な限り避けることとし、やむを得ず併用する場合には、必要最小限の使用にとどめ、患者の状態に十分注意することを「用法・用量に関連する使用上の注意」に明記している。

(V-2. 用法及び用量 の項参照)

(8) 臨床試験において、総症例1,391例中269例(19.3%) 415件に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は適用部位皮膚炎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。

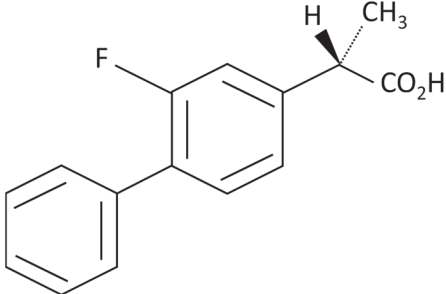
重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、急性腎不全、ネフローゼ症候群、胃腸出血、再生不良性貧血、喘息発作の誘発(アスピリン喘息)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群

(Stevens-Johnson 症候群)、剥脱性皮膚炎(いずれも頻度不明)、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)が報告されている。

(VIII-8. 副作用 の項参照)

- a) 椅子から立ち上がる時の膝の痛みを患者が評価したVAS
- b) 歩行時の膝の痛みを患者が評価したVAS

II. 名称に関する項目

1. 販売名	
(1) 和名	ロコアテープ
(2) 洋名	LOQQA tape
(3) 名称の由来	OA患者さんのQOLを向上させたいという願いを込め、 QOLとOAを組み合わせたアナグラムとしてLOQQAと命名した。
2. 一般名	
(1) 和名 (命名法)	エスフルルビプロフェン (JAN) ハッカ油 (日局)
(2) 洋名 (命名法)	Esflurbiprofen (JAN)、esflurbiprofen (INN) Mentha Oil (日局)
(3) ステム	エスフルルビプロフェン：-profen (イブプロフェン系抗炎症薬) ハッカ油：不明
3. 構造式又は示性式	エスフルルビプロフェン 
4. 分子式及び分子量	エスフルルビプロフェン 分子式：C ₁₅ H ₁₃ FO ₂ 分子量：244.26
5. 化学名 (命名法)	エスフルルビプロフェン 和名：(2 <i>S</i>)-2-(2-フルオロビフェニル-4-イル)プロパン酸 (JAN) 洋名：(2 <i>S</i>)-2-(2-Fluorobiphenyl-4-yl)propanoic acid (JAN) (<i>S</i>)-2-fluoro- α -methyl-4-biphenylacetic acid (INN)
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	治験番号：SFPP
7. CAS登録番号	エスフルルビプロフェン 51543-39-6 ハッカ油 該当しない

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

エスフルルビプロフェン

白色の粉末である。

ハッカ油

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。

(2) 溶解性

エスフルルビプロフェン

メタノール、エタノール (99.5)、2-フェノキシエタノール又はアセトンに溶けやすく、水にほとんど溶けない。

ハッカ油

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。

(3) 吸湿性

エスフルルビプロフェン：なし

ハッカ油：該当資料なし

(4) 融点（分解点）、 沸点、凝固点

融点

エスフルルビプロフェン：109～113℃

ハッカ油：該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

エスフルルビプロフェン：pKa=3.83

ハッカ油：該当資料なし

(6) 分配係数

エスフルルビプロフェン：141 (1-オクタノール/pH2.2 緩衝液)、
25 (1-オクタノール/pH6.8 緩衝液)、
12 (1-オクタノール/pH7.6 緩衝液)

ハッカ油：該当資料なし

(7) その他の 主な示性値

旋光度

エスフルルビプロフェン： $[\alpha]_D^{25} = +41.6^\circ$ (200mm)

ハッカ油： $\alpha_D^{20} = -17.0 \sim -36.0^\circ$ (100mm)

屈折率

エスフルルビプロフェン：該当資料なし

ハッカ油： $n_D^{20} = 1.455 \sim 1.467$

比重

エスフルルビプロフェン：該当資料なし

ハッカ油： $d_{25}^{25} = 0.885 \sim 0.910$

酸価

エスフルルビプロフェン：該当資料なし

ハッカ油：1.0以下

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

エスフルルビプロフェンの各種条件下での安定性

試験項目：性状、純度試験、乾燥減量、定量法

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		25°C/60%RH	ポリエチレン袋 2重	60 箇月	変化なし
加速試験		40°C/75%RH	ポリエチレン袋 2重	6 箇月	変化なし
苛酷試験	温度	70°C	遮光したガラス瓶	3 箇月	変化なし
	湿度	40°C/75%RH	遮光したガラス瓶 (開栓)	3 箇月	変化なし
	光	総照度 130 万 lx・h、 総近紫外放射エネルギー 329W・h/m ²	シャーレ	約 3 日	変化なし

3. 有効成分の確認試験法

エスフルルビプロフェン：赤外吸収スペクトル

ハッカ油：日局「ハッカ油」の性状、屈折率、施光度、比重、酸価、純度試験2項目及び定量法による

4. 有効成分の定量法

エスフルルビプロフェン：液体クロマトグラフィー

ハッカ油：日局「ハッカ油」の定量法による

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	
(1) 投与経路	経皮
(2) 剤形の区別、 外観及び性状	剤形の区別：貼付剤 外観：1枚10cm×14cm（膏体1.73g/140cm ² ） 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。
(3) 製剤の物性	該当しない
(4) 識別コード	TAISHO 630（内袋に記載）
(5) pH、浸透圧比、 粘度、比重、安定 なpH域等	該当資料なし
(6) 無菌の有無	無菌製剤ではない
2. 製剤の組成	
(1) 有効成分（活性 成分）の含量	1枚10cm×14cm（膏体1.73g/140cm ² ）中にエスフルルビプロフェン40mg、日局 ハッカ油36.2mgを含有する。
(2) 添加物	流動パラフィン、スチレン・イソブレン・スチレンブロック共重合体、ポリイソブチレン、エステルガムHG、ジカプリル酸プロピレングリコール、ジブチルヒドロキシトルエン、その他1成分を含有する。
(3) 添付溶解液の 組成及び容量	該当しない
3. 用時溶解して使用 する製剤の調製法	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

IV. 製剤に関する項目

5. 製剤の各種条件下における安定性

試験項目：性状、純度試験、形状試験、質量試験、粘着力試験、放出性、定量法（エスフルルビプロフェン、ハッカ油）

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25°C/60%RH	アルミラミネート袋 (7枚入り)	24箇月	変化なし	
加速試験	40°C/75%RH	アルミラミネート袋 (7枚入り)	6箇月	変化なし	
苛酷試験	温度	60°C/75%RH	アルミラミネート袋 (7枚入り)	2箇月	性状、純度において、経時変化が認められた
	湿度	25°C/90%RH (高湿度)	アルミラミネート袋 (7枚入り) 開封	3箇月	定量法（ハッカ油）において、経時変化が認められた
			アルミラミネート袋 (7枚入り)		変化なし
	湿度	25°C/40%RH (低湿度)	アルミラミネート袋 (7枚入り) 開封	3箇月	定量法（ハッカ油）において、経時変化が認められた
			アルミラミネート袋 (7枚入り)		変化なし
	光	D65 ランプ (3000lx)	無包装 ¹⁾	17日 ²⁾	性状、純度、放出性、定量法（ハッカ油）において、経時変化が認められた
アルミラミネート袋 (7枚入り)			変化なし		

1) 膏体面へ光照射

2) 総照度123.3万lx・h、総近紫外エネルギー449W・h/m²

本剤は2020年2月に承認事項の一部変更を行ったが、一部変更承認申請時に実施した安定性試験〔加速試験、40°C/75%RH、アルミラミネート袋（7枚入り）、6箇月〕の結果は「変化なし」であり、変更前製剤と同様であった。また、長期保存試験を継続中である。

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)

該当しない

8. 溶出性

該当しない

9. 生物学的試験法

該当しない

10. 製剤中の有効成分 の確認試験法

エスフルルビプロフェン：液体クロマトグラフィー
ハッカ油：薄層クロマトグラフィー

11. 製剤中の有効成分 の定量法

エスフルルビプロフェン：液体クロマトグラフィー
ハッカ油：ガスクロマトグラフィー

12. 力価

該当しない

IV. 製剤に関する項目

13. 混入する可能性のある夾雑物	製剤に混入する可能性のある夾雑物は、エスフルルビプロフェンとハッカ油又は製剤添加物との反応生成物である。
14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	該当しない
15. 刺激性	<p>1) ヒト¹⁾</p> <p>皮膚安全性を検討するために、健康成人男性30例を対象に、エスフルルビプロフェン（基剤、5、10及び20mg）を含有するテープ剤及び参照薬としてケトプロフェンテープ、日局絆創膏について単純パッチテストでは48時間、光パッチテストでは24時間背部皮膚に貼付した。その結果、単純パッチテスト、光パッチテストにおいて被験薬に起因した症状は認められず、皮膚刺激指数も0であり、皮膚安全性に関して問題となる所見は認められなかった。</p> <p>2) ウサギ²⁾</p> <p>エスフルルビプロフェン貼付剤のウサギを用いた皮膚一次刺激性試験及び皮膚累積刺激性試験（14日間）を実施したところ、軽度な皮膚刺激性が認められたが、速やかに回復するとともに、反復投与による皮膚刺激性の増強は認められなかった。</p> <p>（IX-2. (4) その他の特殊毒性 3) 局所刺激性試験 の項参照）</p>
16. その他	該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	変形性関節症における鎮痛・消炎
2. 用法及び用量	1日1回、患部に貼付する。同時に2枚を超えて貼付しないこと。
	<p>〈用法・用量に関連する使用上の注意〉</p> <p>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。</p>
	<p>(解説)</p> <p>健康成人男性を対象とした臨床薬理試験〔高用量安全性試験 (SFPP-01-CP01)〕において、本剤2枚(エスフルルビプロフェン80mg)反復貼付7日目の全身曝露量(AUC_{0-23h}:47000ng・h/mL)は、フルルビプロフェン経口剤(40mg、1日3回)の定常状態の全身曝露量[(AUC_{0-24h})_{ss}:48000ng・h/mL]と同程度であったことから、用法・用量は「同時に2枚を超えて貼付しないこと」とし、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経口剤と併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、他の全身作用を期待する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。</p> <p>(V-3. (5) 検証的試験 3) 安全性試験 の項参照)</p>

V. 治療に関する項目

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

国内臨床試験一覧（評価資料）

	番号	試験名	対象（例数）	デザイン	試験の目的
臨床薬理 試験	SFPP-03 -CP01	最終製剤 薬物動態試験	健康成人男性 (7例)	単回、非盲検 非対照	薬物動態及び安全性を検討する。
	2119 -01-600	第Ⅰ相 皮膚安全性試験	健康成人男性 (30例)	単回、単盲検 実薬・プラセボ対照 無作為化	皮膚安全性を単純及び光パッチテストにより検討する（参照薬：ケトプロフェンテープ及び日局絆創膏）。
	2119 -02-601	第Ⅰ相 単回貼付試験	健康成人男性 (32例)	単回、単盲検 プラセボ対照 無作為化	安全性及び薬物動態を検討する。
	2119 -03-602	第Ⅰ相 反復貼付試験①	健康成人男性 (20例)	7日間、単盲検 プラセボ対照 無作為化	安全性及び薬物動態を検討する。
	2119 -04-602	第Ⅰ相 反復貼付試験②	健康成人男性 (12例)	7日間、単盲検 プラセボ対照 無作為化	製剤変更後の本剤の安全性及び薬物動態を検討する。
	SFPP-01 -CP01	高用量安全性試験	健康成人男性 (14例)	単回・7日間、単盲検 プラセボ対照 無作為化	高用量による安全性及び薬物動態を検討する。
臨床薬理 試験	SFPP-02 -LPK01	組織移行性試験	人工膝関節置換 術予定の変形性 膝関節症患者 (20例)	単回、非盲検 実薬対照 並行群間比較 無作為化	フルルビプロフェン水性貼付剤を対照に膝深部 組織への移行性及び安全性を検討する。
用量設定 試験	2119 -06-641	前期第Ⅱ相 臨床試験 (探索的試験)	変形性 膝関節症患者 (248例)	2週間、二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較 無作為化	有効性及び安全性を検討する。
	SFPP-02 -0A02	後期第Ⅱ相 臨床試験① (検証的試験)	変形性 膝関節症患者 (409例)	2週間、二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較 無作為化	有効性及び安全性を検討し、本剤の用量反応性 を確認し至適用量を設定する。
	SFPP-02 -0A03	後期第Ⅱ相 臨床試験② (検証的試験)	変形性 膝関節症患者 (509例)		
優越性試験	SFPP-03 -0A01	第Ⅲ相 比較試験 (検証的試験： 変形性膝関節症)	変形性 膝関節症患者 (633例)	2週間、非盲検 ^{a)} 実薬対照 並行群間比較 無作為化	フルルビプロフェン水性貼付剤を対照に有効性 (優越性) 及び安全性を検討する。
長期投与 試験	SFPP-03 -0A02	第Ⅲ相臨床試験 (長期投与試験： 変形性関節症)	変形性関節症 患者 (201例)	52週間、非盲検 非対照	長期投与時の安全性、有効性及び薬物動態を検 討する。

a) 可能な限り盲検に近いデザイン（依頼者、治験担当医師及び患者は盲検、治験協力者は非盲検）で実施した

V. 治療に関する項目

(2) 臨床効果

比較対照試験：第Ⅱ相用量設定試験（SFPP-02-0A03）³⁾、第Ⅲ相試験（SFPP-03-0A01）^{4), 5)}

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40mg、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

	10mg群	20mg群	40mg群	基剤群
ベースライン	57.8±12.3 (121)	56.0±12.5 (127)	57.0±12.4 (134)	58.4±13.5 (126)
最終評価時	26.1±17.5 (121)	24.5±17.6 (127)	21.5±16.7 (134)	28.4±18.9 (126)
変化量	-31.7±17.1 (121)	-31.5±16.1 (127)	-35.5±17.1 (134)	-30.1±18.8 (126)
群間差 ^{a)} [95%信頼区間] ^{a)} p値 ^{a), b)}	-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、10mg群と基剤群との対比較について、固定順序法により、
検定の多重性を考慮

3) 大正製薬(株) 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)

第Ⅲ相試験

	40mg群	フルルビプロフェン 貼付剤群
ベースライン	59.5±12.7 (315)	59.3±12.5 (317)
最終評価時	18.5±15.3 (315)	28.8±18.1 (317)
変化量	-41.0±15.5 (315)	-30.5±15.9 (317)
群間差 ^{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)

4) 大正製薬(株) 社内資料(変形性膝関節症患者を対象とした第Ⅲ相試験)

5) Yataba I., et al.: Mod. Rheumatol., 27(1), 130-136 (2017)

注)【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。[本剤1枚中エスフルルビプロフェン40mg]

V. 治療に関する項目

(3) 臨床薬理試験

1) 健康成人男性を対象とした単回貼付試験 (2119-02-601)^{6), 7)} 及び反復貼付試験 (2119-03-602、2119-04-602)^{8), 9)}

健康成人男性を対象に実施した単回貼付試験 (24時間貼付) 及び反復貼付試験① (7日間、1日1回23時間貼付) において、基剤群を含む各群に貼付部位の皮膚症状として主に紅斑が認められ、反復貼付試験①では基剤 (プラセボ) 貼付の6例中2例に貼付部位の変更を要する皮膚症状 (浮腫を伴う紅斑、浮腫と小水疱を伴う紅斑) が認められた。この皮膚症状を回避するため製剤変更したところ、本剤群、基剤群とも貼付部位の変更を要する皮膚症状の発現は認められず、皮膚に対する安全性は向上したと考えられた。

注) 【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。〔本剤1枚中エスフルルビプロフェン40mg〕

6) 大正製薬 (株) 社内資料 (健康成人を対象とした単回貼付試験)

7) Yataba I., et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol., 72(1), 53-59 (2016)

8) 大正製薬 (株) 社内資料 (健康成人を対象とした反復貼付試験①)

9) 大正製薬 (株) 社内資料 (健康成人を対象とした反復貼付試験②)

2) 健康成人男性を対象とした高用量安全性試験 (SFPP-01-CP01)¹⁰⁾

健康成人男性での忍容性は、本剤40mgを1日1回、1回2枚反復貼付し (7日間、1日23時間貼付)、80mgまで確認した。

10) 大正製薬 (株) 社内資料 (健康成人を対象とした高用量安全性試験)

3) 変形性膝関節症患者を対象とした組織移行性試験 (SFPP-02-LPK01)^{7), 11)}

人工膝関節置換術を予定している変形性膝関節症患者を対象に、本剤20mgを12時間単回貼付した時の組織移行性について、フルルビプロフェン水性貼付剤40mgと比較検討した。その結果、滑膜、関節液及び血漿中のエスフルルビプロフェン濃度は、本剤群がフルルビプロフェン群に対していずれも有意に高値であり、本剤はフルルビプロフェン水性貼付剤に比べ、膝深部組織中及び血漿中への移行性が高い薬剤であることが示された [2標本t検定 (Welch検定)、有意水準=0.05 (両側)]。経皮吸収率は、本剤群44.46%、フルルビプロフェン群5.82%であり、フルルビプロフェン水性貼付剤に比べ本剤で高かった。安全性については、いずれの群でも治験薬貼付開始後の有害事象は認められなかった。

注) 【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。〔本剤1枚中エスフルルビプロフェン40mg〕

7) Yataba I., et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol., 72(1), 53-59 (2016)

11) 大正製薬 (株) 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) 探索的試験

用量反応探索試験：前期第Ⅱ相臨床試験 (2119-06-641)¹²⁾

① 試験の概要

目的	変形性膝関節症患者を対象に、本剤の有効性における用量反応関係及び安全性を無作為化二重盲検並行群間比較法により検討した。
試験デザイン	多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験
対象	変形性膝関節症患者248例 〔基剤 (プラセボ) 群63例、5mg群63例、10mg群62例、20mg群60例〕

V. 治療に関する項目

(4) 探索的試験 (つづき)

主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 同意取得日前1年以内のX線所見で、膝関節に①骨棘形成及び②関節裂隙の狭小、骨硬化あるいは軟骨下嚢胞のいずれか1つ以上、の両所見を認める者 ● 治験薬貼付開始時の疼痛症状の少なくとも1項目に中等度以上を認め、かつ炎症症状、日常生活動作障害のそれぞれに少なくとも1つの項目が軽度以上の症状を認める者 ● 歩行可能な外来患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 消化性潰瘍、重症高血圧症(拡張期血圧\geq110mmHg又は収縮期血圧\geq180mmHg)を合併している者 ● 気管支喘息の合併又はアスピリン喘息の既往又は合併のある者
試験方法	本剤5mg、10mg、20mg又は基剤を1日1回1枚2週間連続貼付する。
主要評価項目	臨床症状改善率 評価項目：疼痛症状（他動運動痛、自動運動痛、安静時痛、圧痛）、炎症症状（膝関節軟部腫脹、膝蓋骨跳動）、日常生活動作障害（しゃがみこみ動作、立ち上がり動作、歩行動作） [評価スケール] 0点；なし、1点；軽度、2点；中等度、3点；高度、最高27点
副次的評価項目	全般改善度

② 結果

主要評価項目の臨床症状改善率の中央値(25%点, 75%点)は基剤群38.90%(23.10, 63.20)、5mg群44.95%(18.35, 61.50)、10mg群48.35%(25.00, 69.20)、20mg群50.00%(38.90, 66.70)であり、用量反応性は認められなかった。

副次評価項目の全般改善度では有意な用量反応性が認められた(Jonckheere検定、 $p=0.0202$)が、基剤群と20mg群との間に有意差は認められなかった(閉手順Wilcoxon検定)。貼付部位の副作用発現率は、基剤群6.3%(4/63例)、5mg群6.3%(4/63例)、10mg群9.7%(6/62例)、20mg群8.3%(5/60例)であった。貼付部位以外の副作用発現率は、基剤群6.3%(4/63例)、5mg群4.8%(3/63例)、10mg群8.1%(5/62例)、20mg群8.3%(5/60例)であった。主な副作用(いずれかの群で発現率が3%以上)として、貼付部位では適用部位皮膚炎(基剤群、5mg群、10mg群、20mg群でそれぞれ4例、2例、4例、6例)及び適用部位そう痒感(それぞれ1例、1例、2例、0例)が、貼付部位以外では血中尿素増加(それぞれ0例、0例、1例、3例)が認められた。重篤な副作用は認められなかった。適用部位皮膚炎を発現した被験者のうち4例(基剤群1例、5mg群1例、20mg群2例)が貼付を中止した。

注【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。[本剤1枚中エスフルルビプロフェン40mg]

12) 大正製薬(株) 社内資料(変形性膝関節症患者を対象とした前期第II相用量探索試験)

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量 反応試験

用量設定試験：後期第II相臨床試験(SFPP-02-0A03)³⁾

① 試験の概要

目的	変形性膝関節症患者を対象に、本剤又は基剤を二重盲検下で2週間貼付したときの有効性及び安全性を検討し、本剤の用量反応性を確認するとともに至適用量を設定する。
試験デザイン	多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験
対象	変形性膝関節症患者509例 [基剤(プラセボ)群127例、10mg群121例、20mg群127例、40mg群134例]
主な登録基準	● 観察期開始日前90日以内の立位荷重伸展位X線で、評価膝が

V. 治療に関する項目

1) 無作為化並行用量 反応試験 (つづき)

	<p>Kellgren-Lawrence分類のgrade II～IIIに該当し、かつ非評価膝のgradeが評価膝のgradeを超えない者</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 観察期開始日前3週間以上、評価膝の変形性膝関節症治療のためにNSAIDsを使用し、その後も休薬開始時まで使用した者 ● 評価膝のVAS (椅子)^{※)}が、①休薬開始時<80mm、②治験薬貼付開始時≥40mm、③NSAIDsの使用中止により治験薬貼付開始時が休薬開始時より≥15mm悪化、の全てを満たす者 ● 評価膝の臨床症状(階段昇降時痛)の値が、治験薬貼付開始時に休薬開始時より1段階以上悪化した者 ● 観察期間を通して評価膝の症状が非評価膝の症状より常に重い者〔臨床症状(疼痛症状の合計点)及び患者日誌で調査〕 ● 歩行可能な外来患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 膝の伸展障害(>10度)又は著しい可動域制限(≥120度の屈曲不可)のある者 ● いずれかの膝に手術(関節鏡検査を含む)を施行した者 ● 観察期開始日2週間(13日)前から治験薬貼付開始時までに副腎皮質ホルモン剤の投与や膝関節の穿刺・排液などの治療を実施している者 ● 硬性装具療法、アヘンアルカロイド系麻薬、合成麻薬の治療を受けている及び必要と考えられる者
試験方法	本剤10mg、20mg、40mg又は基剤を1日1回1枚2週間連続貼付する。
主要評価項目	VASによる疼痛評価(椅子から立ち上がる時の膝の痛み)
副次的評価項目	<p>臨床症状推移</p> <p>評価項目：疼痛症状(他動運動痛、階段昇降時痛、安静時痛、圧痛)、炎症症状(膝関節軟部腫脹、膝蓋骨跳動)、日常生活動作障害(しゃがみこみ動作、立ち上がり動作、歩行動作)</p> <p>[評価スケール] 0点；なし、1点；軽度、2点；中等度、3点；高度、最高27点</p>

※) 椅子から立ち上がる時の膝の痛みを患者が評価したVAS

② 結果

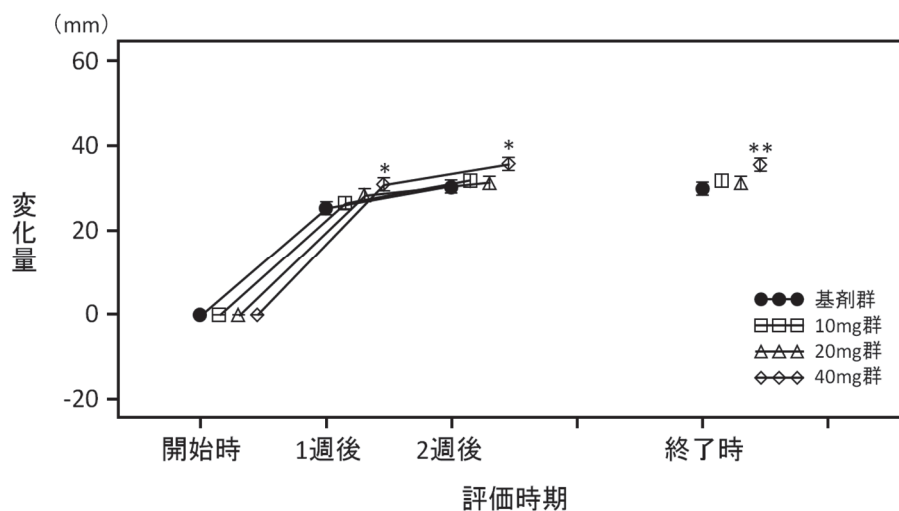
<主要評価>

終了時における開始時からのVAS(椅子)^{※)}変化量の基剤群との差は、本剤10mg群、20mg群、40mg群でそれぞれ-1.9mm、-2.5mm、-6.1mmであり、基剤群と40mg群に有意差が認められた(p=0.001)。また、基剤群に対する40mg群の有意な改善は貼付1週間後から認められた(p=0.002)。

V. 治療に関する項目

1) 無作為化並行用量 反応試験 (つづき)

VAS (椅子) ※) 変化量の推移 (FAS^{a)})



a) Full Analysis Set (最大の解析対象集団、以下、FAS)

* : p=0.002, ** : p=0.001、vs 基剤群

平均値±標準誤差

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)

※) 椅子から立ち上がる時の膝の痛みを患者が評価したVAS

VAS (椅子) ^{a)} 変化量 (mm) (FAS)

投与群	n	VAS ^{b)}			VAS変化量 ^{c)}		p値 ^{d)}
		開始時	終了時	変化量	変化量	基剤群との差	
基剤	126	58.4±13.5	28.4±18.9	30.1±18.8	29.5[26.7, 32.4]	—	—
10mg	121	57.8±12.3	26.1±17.5	31.7±17.1	31.5[28.5, 34.4]	-1.9[-6.0, 2.2]	N. T.
20mg	127	56.0±12.5	24.5±17.6	31.5±16.1	32.0[29.2, 34.9]	-2.5[-6.5, 1.5]	0.112
40mg	134	57.0±12.4	21.5±16.7	35.5±17.1	35.6[32.9, 38.4]	-6.1[-10.1, -2.1]	0.001

— : 該当なし、N. T. : 実施せず

a) 椅子から立ち上がる時の膝の痛みを患者が評価したVAS

b) 平均値±標準偏差

c) 最小二乗平均の点推定値 [95%信頼区間]

d) 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)

<副次的評価>

終了時における開始時からの臨床症状 (合計) 変化量の基剤群との差は、本剤10mg群、20mg群、40mg群でそれぞれ0.0、-0.8、-1.2であり、基剤群と40mg群に有意差が認められた (p=0.002)。また、基剤群に対する40mg群の有意な改善は貼付1週後から認められた (p=0.002)。

V. 治療に関する項目

1) 無作為化並行用量 反応試験 (つづき)

臨床症状 (合計) 変化量 (FAS)

投与群	n	臨床症状 ^{a)}			臨床症状変化量 ^{b)}		p値 ^{c)}
		開始時	終了時	変化量	変化量	基剤群との差	
基剤	127	12.1±4.2	6.7±4.0	5.3±3.6	5.3[4.7, 5.9]	—	—
10mg	121	12.2±3.9	6.7±4.1	5.4±3.8	5.3[4.7, 5.9]	0.0[-0.9, 0.8]	0.456
20mg	127	11.8±4.3	5.8±3.9	6.0±3.9	6.1[5.5, 6.7]	-0.8[-1.6, 0.0]	0.025
40mg	134	11.9±4.2	5.5±3.4	6.4±4.4	6.5[5.9, 7.0]	-1.2[-2.0, -0.4]	0.002

— : 該当なし

a) 平均値±標準偏差

b) 最小二乗平均の点推定値 [95%信頼区間]

c) 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)

<副作用>

主な副作用 (いずれかの群で発現率が1%以上) として、貼付部位では適用部位皮膚炎28例 (基剤群7例、10mg群8例、20mg群3例、40mg群10例) 及び適用部位そう痒感4例 (10mg群1例、20mg群1例、40mg群2例) が、貼付部位以外では血中尿素増加8例 (基剤群1例、10mg群2例、20mg群2例、40mg群3例) 及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加5例 (基剤群1例、10mg群1例、20mg群2例、40mg群1例) が認められた。重篤な副作用は認められなかった。適用部位皮膚炎を発現した被験者のうち6例 (基剤群1例、10mg群1例、20mg群1例、40mg群3例) が貼付を中止した。

副作用発現例数 (安全性解析対象集団)

投与群	n	貼付部位	貼付部位以外	全体
基剤	127	7 (5.5)	3 (2.4)	10 (7.9)
10mg	121	12 (9.9)	5 (4.1)	16 (13.2)
20mg	127	5 (3.9)	5 (3.9)	10 (7.9)
40mg	134	14 (10.4)	5 (3.7)	19 (14.2)

[n (%)]

注) 【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。[本剤1枚中エスフルルビプロフェン40mg]

3) 大正製薬 (株) 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)

2) 比較試験

第Ⅲ相比較試験 (SFPP-03-0A01) ^{4), 5)}

① 試験の概要

目的	変形性膝関節症患者に対する本剤40mg2週間貼付の有効性について、フルルビプロフェン水性貼付剤 (以下、FP) に対する優越性を検証し、かつ安全性について検討する。
試験デザイン	多施設共同実薬対照無作為化非盲検並行群間比較試験 〔非盲検試験ではあるが、可能な限り盲検に近いデザイン (被験者、治験担当医師、治験依頼者は盲検、治験協力者は非盲検)〕
対象	変形性膝関節症患者633例 (40mg群316例、FP群317例)
主な登録基準	● 観察期開始日前90日以内の立位荷重伸展位X線で、評価膝が

V. 治療に関する項目

2) 比較試験 (つづき)

	<p>Kellgren-Lawrence分類のgradeⅡ～Ⅲに該当し、かつ非評価膝のgradeが評価膝のgradeを超えない者</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 観察期開始日前3週間以上、評価膝の変形性膝関節症治療のためにNSAIDsを使用し、その後も休薬開始時まで使用した者 ● 評価膝のVAS (椅子)^{※)} が①休薬開始時<80mm、②治験薬貼付開始時≥40mm、③NSAIDsの使用中止により治験薬貼付開始時が休薬開始時より≥15mm悪化、の全てを満たす者 ● 評価膝の臨床症状(階段昇降時痛)の値が、治験薬貼付開始時に休薬開始時より1段階以上悪化した者 ● 観察期間を通して評価膝の症状が非評価膝の症状より常に重い者〔臨床症状(疼痛症状の合計点)及び患者日誌で調査、確認〕 ● 歩行可能な外来患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 膝の伸展障害(>10度)又は著しい可動域制限(≥120度の屈曲不可)のある者 ● いずれかの膝に手術(有効性評価に影響を及ぼすと考えられる関節鏡手術を含む)を施行した者 ● 観察期開始日2週間(13日)前から治験薬貼付開始時まで副腎皮質ホルモン薬の投与や膝関節の穿刺・排液などの治療を実施している者 ● 硬性装具療法、オピオイド鎮痛薬の治療を受けている及びこれらの治療が必要と考えられる者
試験方法	本剤40mgを1日1回1枚又はFP40mgを1日2回(1回1枚)2週間連続貼付する。
主要評価項目	VASによる疼痛評価(椅子から立ち上がる時の膝の痛み)
副次的評価項目	<p>臨床症状推移</p> <p>評価項目:疼痛症状(他動運動痛、階段昇降時痛、安静時痛、圧痛)、炎症症状(膝関節軟部腫脹、膝蓋骨跳動)、日常生活動作障害(しゃがみこみ動作、立ち上がり動作、歩行動作)</p> <p>[評価スケール] 0点;なし、1点;軽度、2点;中等度、3点;高度、最高27点</p> <p>全般改善度</p> <p>[評価スケール] 著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化</p>

※) 椅子から立ち上がる時の膝の痛みを患者が評価したVAS

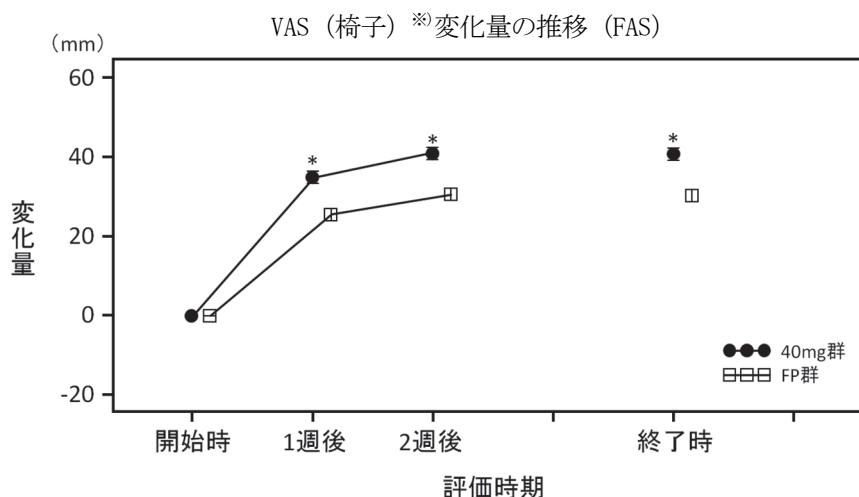
② 結果

<主要評価>

終了時における開始時からのVAS(椅子)^{※)}変化量のFP群との差は-10.4mmであり、FP群に対する本剤群の優越性が検証された(p<0.001)。また、FP群に対する本剤群の有意な改善は貼付1週後から認められた(p<0.001)。

V. 治療に関する項目

2) 比較試験 (つづき)



* : $p < 0.001$ vs FP群

平均値±標準誤差

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)

※) 椅子から立ち上がる時の膝の痛みを患者が評価したVAS

VAS (椅子) a) 変化量 (mm) (FAS)

投与群	n	VAS ^{b)}			VAS変化量 ^{c)}		p値 ^{d)}
		開始時	終了時	変化量	変化量	FP群との差	
40mg	315 ^{e)}	59.5±12.7	18.5±15.3	41.0±15.5	40.9 [39.3, 42.6]	-10.4 [-12.7, -8.0]	<0.001
FP	317	59.3±12.5	28.8±18.1	30.5±15.9	30.6 [28.9, 32.2]	—	—

— : 該当なし

a) 椅子から立ち上がる時の膝の痛みを患者が評価したVAS

b) 平均値±標準偏差

c) 最小二乗平均の点推定値 [95%信頼区間]

d) 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)

e) 欠測のため1例を解析から除外

<副次的評価：臨床症状推移>

終了時における開始時からの臨床症状 (合計) 変化量のFP群との差は-2.0であり、FP群に対する本剤群の有意な改善が認められた ($p < 0.001$)。また、FP群に対する本剤群の有意な改善は貼付1週後から認められた ($p < 0.001$)。

臨床症状 (合計) 変化量 (FAS)

投与群	n	臨床症状 ^{a)}			臨床症状変化量 ^{b)}		p値 ^{c)}
		開始時	終了時	変化量	変化量	FP群との差	
40mg	315 ^{d)}	12.5±3.6	5.2±2.9	7.3±3.5	7.3[6.9, 7.6]	-2.0[-2.4, -1.5]	<0.001
FP	317	12.4±3.7	7.1±3.6	5.3±3.5	5.3[5.0, 5.6]	—	—

— : 該当なし

a) 平均値±標準偏差

b) 最小二乗平均の点推定値 [95%信頼区間]

c) 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)

d) 欠測のため1例を解析から除外

<副次的評価：全般改善度>

終了時における全般改善度は、本剤群では著明改善が137例 (43.4%)、中等度改善が116例

V. 治療に関する項目

2) 比較試験 (つづき)

(36.7%)、FP群ではそれぞれ47例 (14.8%)、92例 (29.0%) であり、FP群に対する本剤群の有意な改善が認められた ($p < 0.001$)。

終了時における全般改善度 (FAS)

投与群	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	判定不能	合計	p値 ^{a)}
40mg	137 (43.4)	116 (36.7)	54 (17.1)	7 (2.2)	0	2 (0.6)	316	<0.001
FP	47 (14.8)	92 (29.0)	126 (39.7)	46 (14.5)	3 (0.9)	3 (0.9)	317	

[n (%)]

a) 2標本Wilcoxon検定、有意水準=0.05 (両側)

<その他評価：被験者の印象>

終了時における被験者の印象は、非常に良くなったが本剤群99例 (31.3%)、FP群38例 (12.0%)、良くなったが本剤群163例 (51.6%)、FP群106例 (33.4%) であり、FP群に対する本剤群の有意な改善が認められた ($p < 0.001$)。

終了時における被験者の印象 (FAS)

投与群	非常に良くなった	良くなった	少し良くなった	変わらない	悪くなった	判定不能	合計	p値 ^{a)}
40mg	99 (31.3)	163 (51.6)	46 (14.6)	6 (1.9)	1 (0.3)	1 (0.3)	316	<0.001
FP	38 (12.0)	106 (33.4)	120 (37.9)	50 (15.8)	1 (0.3)	2 (0.6)	317	

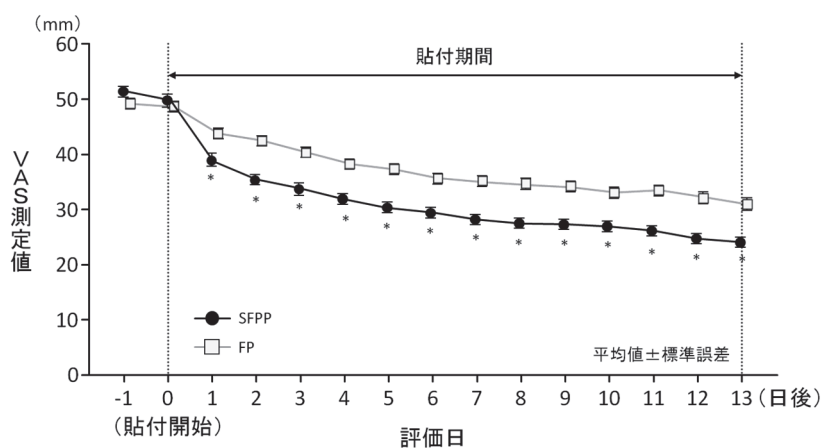
[n (%)]

a) 2標本Wilcoxon検定、有意水準=0.05 (両側)

<その他評価：VAS (歩行) ※ >

歩行時の膝の痛みについては、貼付2日目からVAS (歩行) ※ の改善が認められ、終了時の群間差は-7.8mmであり、本剤群はFP群に対し有意に改善した ($p < 0.001$)。

VAS (歩行) ※ の推移 (FAS)



SFPP：エスフルルビプロフェン

FP：フルルビプロフェン水性貼付剤

* $p < 0.001$

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)

※) 歩行時の膝の痛みを患者が評価したVAS

V. 治療に関する項目

2) 比較試験 (つづき)

<副作用>

本剤群の主な副作用は、貼付部位では適用部位皮膚炎(11例)、適用部位湿疹(6例)、適用部位紅斑(5例)及び適用部位そう痒感(5例)、貼付部位以外では血中尿素増加(5例)及び血中クレアチニン増加(4例)が認められた。FP群では、貼付部位では適用部位皮膚炎(2例)、貼付部位以外ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加(2例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加(2例)が認められた。

重篤な副作用として、本剤群に回転性めまいが1例認められた(貼付中止)。重篤な副作用以外に適用部位皮膚炎を発現した被験者のうち4例(本剤群3例、FP群1例)が貼付を中止した。

副作用発現例数(安全性解析対象集団)

投与群	n	貼付部位	貼付部位以外	全体
40mg	316	30 (9.5)	14 (4.4)	41 (13.0)
FP	317	5 (1.6)	7 (2.2)	12 (3.8)

[n (%)]

4) 大正製薬(株) 社内資料(変形性膝関節症患者を対象とした第Ⅲ相試験)

5) Yataba I., et al.: Mod. Rheumatol., 27(1), 130-136 (2017)

3) 安全性試験

第Ⅲ相長期投与試験(SFPP-03-0A02)^{13), 14)}

① 試験の概要

目的	変形性関節症患者を対象に、本剤40mg1枚又は2枚を長期間貼付した際の安全性、有効性及び薬物動態を検討する。
試験デザイン	多施設共同非対照非盲検試験
対象	変形性関節症患者201例(1枚貼付群101例、2枚貼付群100例)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 観察期開始日前90日以内のX線で、評価部位に変形性変化の所見が認められる者 ● 評価部位に明らかな疼痛症状(治験薬貼付開始時に運動痛、安静時痛、圧痛のうち少なくとも1つの項目に中等度以上の症状)を有し、長期間のNSAIDs治療を必要とする者 ● 外来患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 治験期間中に何らかの手術が予定されている者(抜歯、白内障手術などの安全性評価に影響を及ぼさないと考えられる手術は除く) ● オピオイド鎮痛薬の治療を受けている及びこれらの治療が必要と考えられる者 ● 観察期開始日2週間(13日)前から治験薬貼付開始時まで、整形外科疾患治療のためにNSAIDsの継続治療が必要な疼痛部位(評価部位を含む)を3部位以上有する者 ● 関節リウマチなどの全身性疼痛疾患を合併している者 ● 観察期開始日2週間(13日)前から治験薬貼付開始時まで、副腎皮質ホルモン薬(非評価部位への局所注射を除く)や消化性潰瘍治療薬及び制酸薬を服用している者
試験方法	本剤40mgを1日1回1枚又は2枚、評価部位1部位につき1枚を52週間連続貼付する。
評価項目	安全性: 副作用・有害事象、臨床検査値・理学検査値 有効性: 全般改善度、被験者の印象、臨床症状〔疼痛症状(運動痛、安静時痛、圧痛)、炎症症状(腫脹、局所熱感)、運動制限、日常生活動作障害(評価スケール: 0点; なし、1点; 軽度、2点; 中等度、3点; 高度、最高21点)〕

V. 治療に関する項目

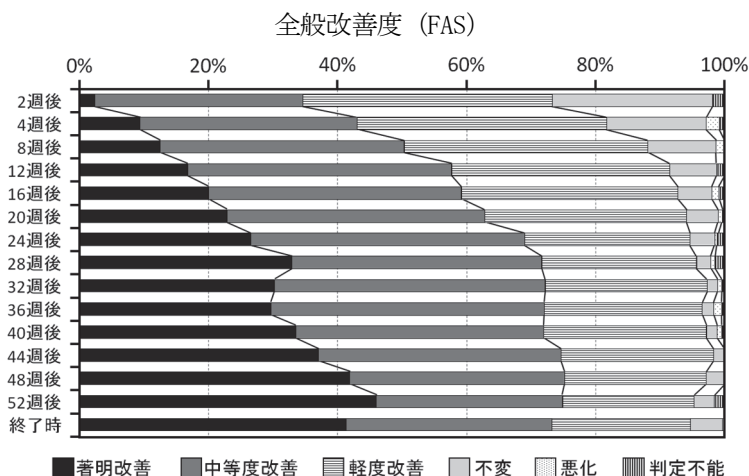
3) 安全性試験 (つづき)

② 結果

有効性解析対象集団 (FAS) 201例中163例 (81.1%) の患者が治療を完了した。貼付部位は、膝192、腰66、頸26、肩9、肘3、股2、足1、その他2部位であった。

<有効性：全般改善度>

終了時における全般改善度は、著明改善が83例 (41.3%)、中等度改善が64例 (31.8%) であり、中等度改善以上の割合は73.1% (147例) であった。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著明改善の割合が増加し、終了時には4割以上を占めた。



全般改善度 (FAS)

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
2週後	5 (2.5)	65 (32.3)	77 (38.3)	50 (24.9)	0	4 (2.0)	201
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

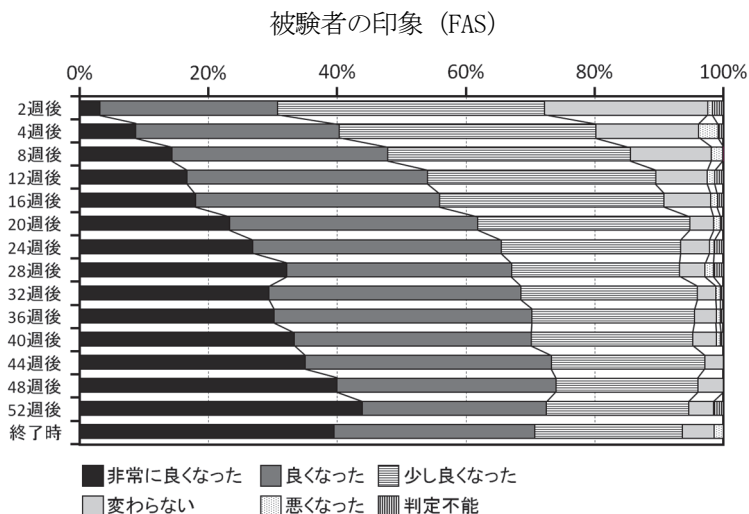
[n (%)]

<有効性：被験者の印象>

終了時における被験者の印象は、「非常に良くなった」80例 (39.8%)、「良くなった」62例 (30.8%) であり、「良くなった」以上の割合は70.6%であった。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「非常に良くなった」の割合が増加し、終了時には4割以上を占めた。

V. 治療に関する項目

3) 安全性試験 (つづき)



被験者の印象 (FAS)

評価時期	非常に良くなった	良くなった	少し良くなった	変わらない	悪くなった	判定不能	合計
2週後	7 (3.5)	55 (27.4)	83 (41.3)	51 (25.4)	1 (0.5)	4 (2.0)	201
12週後	33 (16.8)	73 (37.2)	69 (35.2)	16 (8.2)	2 (1.0)	3 (1.5)	196
24週後	49 (27.2)	69 (38.3)	50 (27.8)	8 (4.4)	1 (0.6)	3 (1.7)	180
36週後	51 (30.4)	67 (39.9)	42 (25.0)	6 (3.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	168
52週後	72 (44.2)	46 (28.2)	36 (22.1)	6 (3.7)	0	3 (1.8)	163
終了時	80 (39.8)	62 (30.8)	46 (22.9)	10 (5.0)	3 (1.5)	0	201

[n (%)]

<有効性：臨床症状推移>

終了時における開始時からの臨床症状（全部位）変化量は4.0であった。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更なる改善が認められた。

臨床症状推移（全部位）(FAS)

評価時期	n ^{a)}	臨床症状点数	開始時からの変化量
貼付開始時	301	6.2±2.1	—
2週後	294	4.5±2.2	1.7±1.8
12週後	289	3.1±2.2	3.1±2.2
24週後	264	2.5±1.9	3.7±2.2
36週後	249	2.3±2.4	3.8±2.6
52週後	237	1.8±2.0	4.4±2.3
終了時	301	2.2±2.4	4.0±2.5

—：該当なし
 平均値±標準偏差
 a) 部位数

V. 治療に関する項目

3) 安全性試験 (つづき)

<安全性：副作用>

投与201例中161例 (80.1%) で52週間の連続貼付が可能であった。52週間で一度以上、貼付部位に紅斑・そう痒を含む何らかの皮膚所見を認めたのは、貼付部位301部位中141部位 (46.8%) で、128部位では無処置又は休薬、処置薬の使用により軽快・回復して貼付を継続できた。主な副作用は適用部位皮膚炎(88例)、適用部位湿疹(32例)、適用部位紅斑(17例)及び適用部位そう痒感(10例)が認められ、貼付部位による副作用発現率の違いは認められなかった。適用部位皮膚炎を発現した被験者のうち7例 (10部位)、適用部位湿疹を発現した被験者のうち2例 (3部位) が貼付を中止した。

貼付部位以外の副作用発現率は1枚貼付 (40mg) 群5.9%、2枚貼付 (80mg) 群は12.0%であり、主な副作用は2枚貼付群に胃炎(3例)、血中尿素増加(3例)及び尿中血陽性(2例)が認められた。両群における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例認められ、本剤を中止し治療薬投与により回復した。

副作用発現例数 (安全性解析対象集団)

投与群	n	貼付部位数	貼付部位 ^{a)}	貼付部位以外
40mg (/部位)	—	301	141 (46.8)	—
1枚貼付 (40mg)	101	101	54 (53.5)	6 (5.9)
2枚貼付 (80mg)	100	200	87 (43.5)	12 (12.0)

[n (%)]

—: 該当なし

a) 副作用発現率の分母は貼付部位数

13) 大正製薬 (株) 社内資料 (変形性関節症患者を対象とした長期投与試験)

14) Yataba I., et al.: Clin. Drug Investig., 36(8), 673-682 (2016)

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・ 特定使用成績調査 (特別調査)・ 製造販売後臨床 試験 (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

非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

エスフルルビプロフェンは、ラセミ体であるフルルビプロフェンの光学異性体 (S体) であり、COX活性を強力に阻害することにより消炎・鎮痛効果を示す。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) COX阻害作用

・組換えヒト COX-1 及び COX-2 阻害作用^{15), 16)}

組換えヒトCOX-1又はCOX-2に試験物質を加えて前処理した後、基質として¹⁴C標識アラキドン酸を添加して反応させた。反応後、未反応のアラキドン酸を除去し、反応液中の放射活性を測定した。その結果、エスフルルビプロフェンはヒトCOX-1及びCOX-2に対して濃度依存的な阻害作用を示した。IC₅₀値で比較すると、エスフルルビプロフェンのCOX-1及びCOX-2阻害活性はフルルビプロフェンの2倍、R-(-)-フルルビプロフェンの1000倍以上強いことが示唆された。

エスフルルビプロフェン及び関連化合物のCOX-1及びCOX-2阻害作用

試験物質	IC ₅₀ [95%信頼限界] (mol/L)	
	COX-1	COX-2
エスフルルビプロフェン	8.97×10 ⁻⁹ [3.82~21.1×10 ⁻⁹]	2.94×10 ⁻⁹ [1.41~6.12×10 ⁻⁹]
R-(-)-フルルビプロフェン	2.95×10 ⁻⁵ [2.26~3.86×10 ⁻⁵]	4.96×10 ⁻⁶ [1.74~14.2×10 ⁻⁶]
フルルビプロフェン	1.75×10 ⁻⁸ [0.737~4.14×10 ⁻⁸]	4.59×10 ⁻⁹ [2.68~7.85×10 ⁻⁹]
インドメタシン	3.34×10 ⁻⁸ [0.924~12.1×10 ⁻⁸]	4.89×10 ⁻⁸ [4.14~5.79×10 ⁻⁸]
ケトプロフェン	3.82×10 ⁻⁸ [0.687~21.3×10 ⁻⁸]	2.61×10 ⁻⁸ [1.40~4.87×10 ⁻⁸]
ロキソプロフェン活性代謝物	1.47×10 ⁻⁶ [1.03~2.10×10 ⁻⁶]	2.59×10 ⁻⁸ [1.56~4.30×10 ⁻⁸]

ロキソプロフェン活性代謝物; ロキソプロフェン (2*S*, 1' *R*, 2' *S*)-*trans*-OH n=4

2) PGE₂産生阻害作用

・ラット腹腔内細胞 PGE₂産生阻害作用^{15), 17)}

雄性Wistarラットの腹腔内細胞に試験物質及び不活性化百日咳菌を加え、菌貪食により誘発される培養上清中のPGE₂産生量に対する阻害作用を検討した。

その結果、エスフルルビプロフェンは、PGE₂産生に対して濃度依存的に抑制し、IC₅₀値は1.4×10⁻⁸mol/Lであり、R-(-)-フルルビプロフェンの1000倍以上強力であった。

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける 試験成績 (つづき)

エスフルルビプロフェン及び関連化合物のPGE₂産生阻害作用

試験物質	IC ₅₀ [95%信頼限界] (mol/L)
エスフルルビプロフェン	1.4×10 ⁻⁸ [0.61~3.1×10 ⁻⁸]
R-(-)-フルルビプロフェン	1.7×10 ⁻⁵ [0.77~4.2×10 ⁻⁵]
フルルビプロフェン	5.2×10 ⁻⁸ [2.3~12×10 ⁻⁸]
インドメタシン	1.4×10 ⁻⁷ [0.63~3.4×10 ⁻⁷]
ケトプロフェン	1.2×10 ⁻⁶ [0.54~2.8×10 ⁻⁶]

n=3

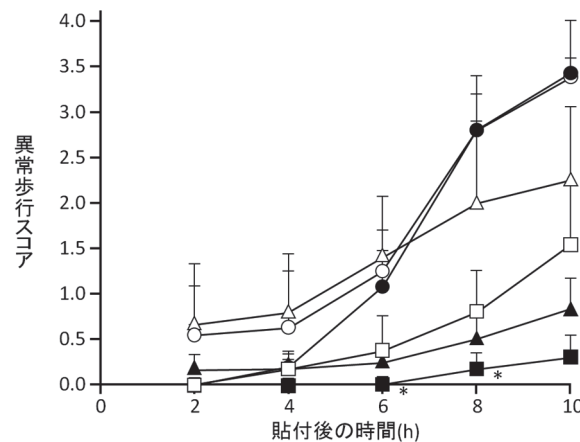
3) 鎮痛作用

① イヌ尿酸塩膝関節炎モデルにおける急性疼痛に対する作用¹⁸⁾

雄性ビーグル犬の右後肢膝関節腔内に2%尿酸塩生理食塩水懸濁液0.5mLを投与し、直後に試験物質を経皮投与した。歩行状態を経皮投与後2~10時間まで経時的に観察し、5段階にスコア化して評価した [正常 (0点)、時々跛行 (1点)、常に跛行 (2点)、時々3本足歩行 (3点)、常に3本足歩行 (4点)]。

その結果、エスフルルビプロフェン20mg/siteは、経皮投与後6及び8時間において対照群と比べ、有意に歩行異常を抑制した。

急性疼痛に対する鎮痛作用 (イヌ尿酸塩膝関節炎モデル) 経時変化



* : p<0.05 vs 対照群 (ノンパラメトリックTukey法)

平均値+標準誤差 n=6

○ : 対照群 ● : エスフルルビプロフェン基剤群 ▲ : エスフルルビプロフェン (10mg/site) 群
 ■ : エスフルルビプロフェン (20mg/site) 群 △ : フルルビプロフェン水性貼付剤 (40mg/site) 群
 □ : ケトプロフェンテープ剤 (20mg/site) 群

② ラット硝酸銀関節炎モデルにおける亜急性疼痛に対する作用¹⁸⁾

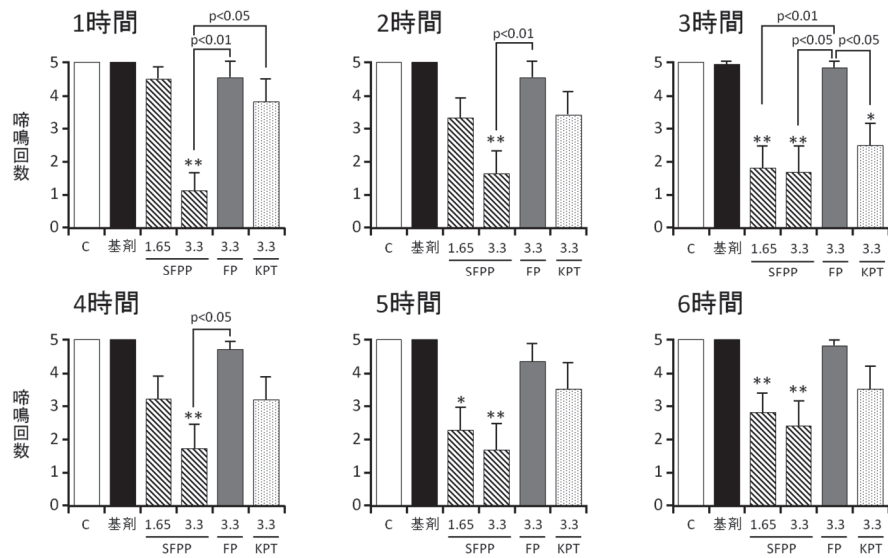
雄性Donryuラットの後肢足関節に1%硝酸銀水溶液0.2mLを投与して関節炎を惹起した。20時間後に炎症関節を5回伸展刺激して5回啼鳴反応を示す動物に対し、炎症関節に試験物質 (3.3×3.5cm) を経皮投与し3時間後、再び炎症関節部を5回伸展刺激したときの啼鳴回数を1時間毎に6時間まで測定した。

その結果、エスフルルビプロフェン3.3mg/siteは経皮投与後1~6時間までのいずれの時間においても対照群と比べ啼鳴回数を有意に減少させた。

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける 試験成績 (つづき)

亜急性疼痛に対する鎮痛作用（ラット硝酸銀関節炎モデル）（経時変化）



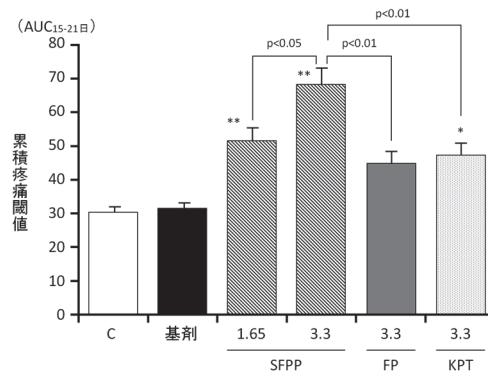
* : $p < 0.05$ vs 対照群, ** : $p < 0.01$ vs 対照群, $p < 0.05$, $p < 0.01$ (ノンパラメトリックTukey法)
 平均値+標準誤差 n=10

C : 対照群 基剤 : エスフルルビプロフェン基剤群
 SFPP : エスフルルビプロフェン (1.65, 3.3mg/site) 群
 FP : フルルビプロフェン水性貼付剤 (3.3mg/site) 群
 KPT : ケトプロフェンテープ剤 (3.3mg/site) 群

③ラットアジュバント関節炎モデルにおける慢性疼痛に対する鎮痛作用¹⁸⁾

雄性LEWラットの尾根部皮内に0.5%結核死菌 (*M. Butyricum*) 流動パラフィン懸濁液0.1mLを接種し、15日目に関節炎を発症した動物に対し、試験物質 (3.3×3.5cm) を右後肢に1日1回6時間、7日間経皮投与した。アジュバント接種前及び接種後15~21日までの7日間、試験物質投与の投与前及び除去時の1日2回、Randall-Selitto法により疼痛閾値を測定した。その結果、エスフルルビプロフェン3.3mg/siteは経皮投与1~7日目において、対照群に比べ疼痛閾値を有意に上昇させ、経皮投与7日目までの累積疼痛閾値において、エスフルルビプロフェン1.65及び3.3mg/siteはいずれも対照群に比べ、有意な上昇が認められた。さらにエスフルルビプロフェン3.3mg/siteはケトプロフェンテープ剤3.3mg/site及びフルルビプロフェン水性貼付剤3.3mg/siteに比べ、累積疼痛閾値を有意に上昇させた。

慢性疼痛に対する鎮痛作用（ラットアジュバント関節炎モデル）（累積）



* : $p < 0.05$ vs 対照群, ** : $p < 0.01$ vs 対照群, $p < 0.05$, $p < 0.01$ (Tukey法)
 平均値+標準誤差 n=10

C : 対照群 基剤 : エスフルルビプロフェン基剤群
 SFPP : エスフルルビプロフェン (1.65, 3.3mg/site) 群
 FP : フルルビプロフェン水性貼付剤 (3.3mg/site) 群
 KPT : ケトプロフェンテープ剤 (3.3mg/site) 群

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける 試験成績 (つづき)

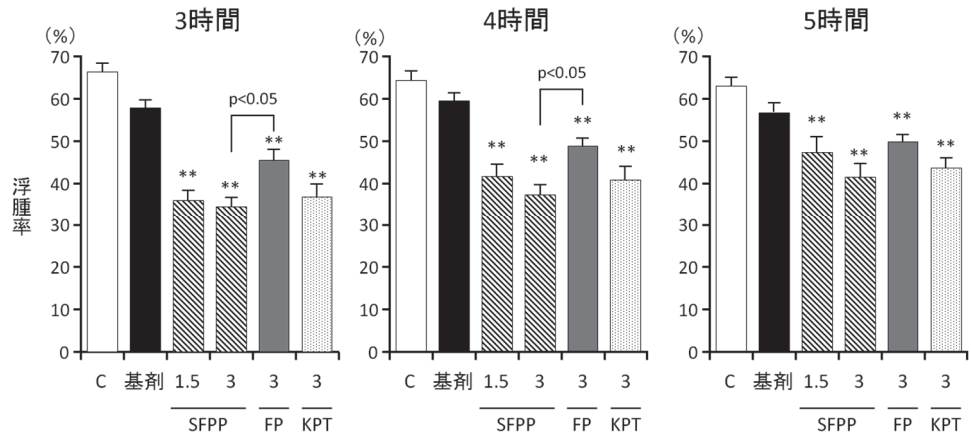
4) 抗炎症作用

①ラットカラゲニン足蹠炎症モデルにおける急性炎症に対する抗炎症作用¹⁹⁾

雄性Wistarラットの右後肢に試験物質 (3.0×3.5cm) を経皮投与し3時間後、除去し、1%カラゲニン生理食塩液0.1mLを足蹠皮下に注射して炎症を惹起し、3、4及び5時間後に足容積を測定した。

その結果、エスフルルビプロフェン1.5及び3mg/siteは、カラゲニン投与後3～5時間までのいずれの時間においても対照群と比べ足浮腫率の増加を有意に抑制した。

急性炎症に対する抗炎症作用 (ラットカラゲニン足蹠炎症モデル)



** : p < 0.01 vs 対照群, p < 0.05 (Tukey-Kramer法)

平均値+標準誤差 n=10

C : 対照群 基剤 : エスフルルビプロフェン基剤群

SFPP : エスフルルビプロフェン (1.5, 3mg/site) 群

FP : フルルビプロフェン水性貼付剤 (3mg/site) 群

KPT : ケトプロフェンテープ剤 (3mg/site) 群

②ラット血管透過性亢進モデルにおける急性炎症に対する抗炎症作用¹⁹⁾

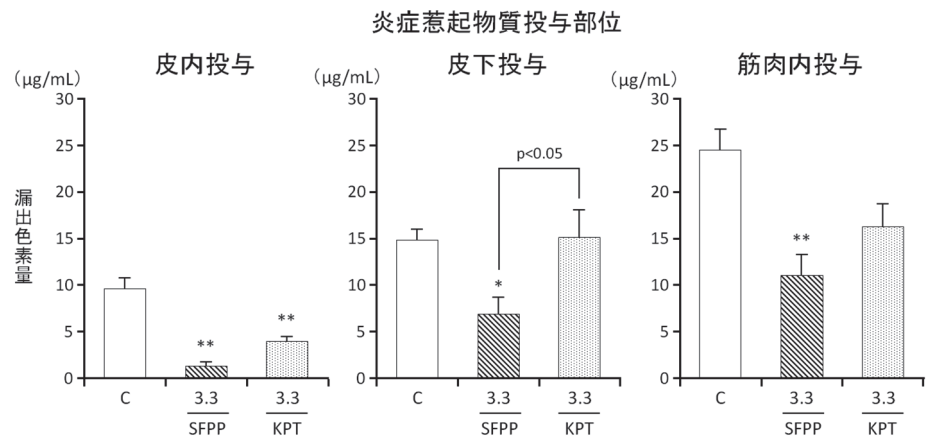
雄性Donryuラットの右後肢の皮内、皮下又は筋肉内に2%カラゲニン生理食塩液0.025mLを投与し、直後に同投与部位に試験物質 (3.3×3.5cm) を経皮投与した。2時間後に1%エバンスブルー生理食塩液を静脈内投与し、その1時間後にラットを放血致死させた。左右足組織より色素を抽出して色素量を算出し、投与足と非投与足の色素量の差を漏出色素量とした。

その結果、エスフルルビプロフェン3.3mg/siteは、ラットの右後肢の皮内、皮下及び筋肉内のいずれにおいても対照群と比べ、漏出色素量を有意に減少し、カラゲニン惹起血管透過性亢進を有意に抑制した。

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける 試験成績 (つづき)

急性炎症に対する抗炎症作用 (ラット血管透過性亢進モデル)



* : $p < 0.05$ vs 対照群, ** : $p < 0.01$ vs 対照群, $p < 0.05$ (Tukey法)

平均値+標準誤差 n=7

C : 対照群 SFPP : エスフルルビプロフェン (3.3mg/site) 群

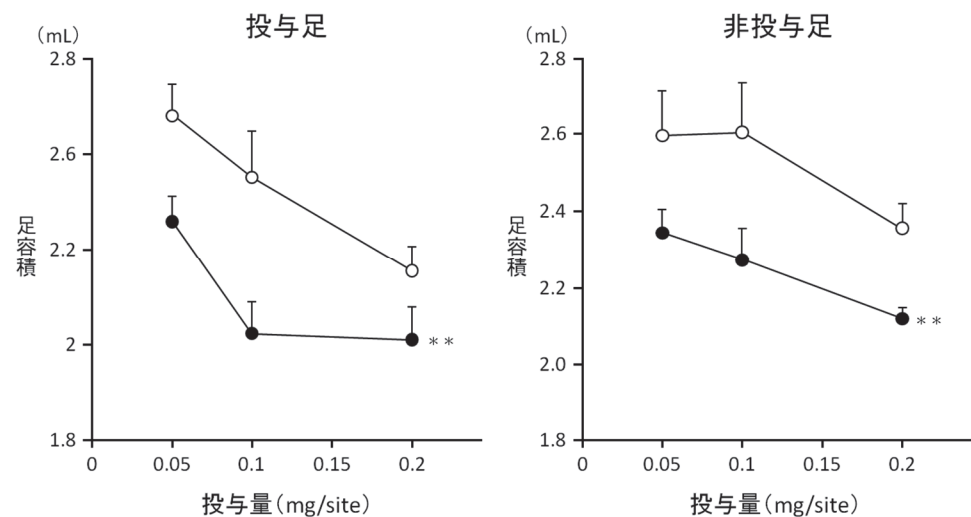
KPT : ケトプロフェンテープ剤 (3.3mg/site) 群

③ラットアジュバント関節炎モデルにおける慢性炎症に対する抗炎症作用¹⁹⁾

雄性LEWラットの尾根部皮内に0.5%結核死菌 (*M. Butyricum*) 流動パラフィン懸濁液0.1mLを接種し、15日目に関節炎を発症した動物に対し、試験物質を右後肢に1日1回6時間、7日間経皮投与し、アジュバント接種前及び接種後15~22日まで1日1回、試験物質の投与前に投与足と非投与足の足容積を測定した。

その結果、投与足及び非投与足いずれにおいても評価最終日 (22日目) の同用量間の比較においてエスフルルビプロフェンはケトプロフェンテープ剤に対して有意に強い抗炎症作用を示した。

慢性炎症に対する抗炎症作用 (ラットアジュバント関節炎モデル)



** : $p < 0.01$ エスフルルビプロフェン vs ケトプロフェン (二元配置分散分析)

平均値+標準誤差 n=7

● : エスフルルビプロフェン群

○ : ケトプロフェンテープ剤群

VI. 薬効薬理に関する項目

(3) 作用発現時間・持続時間

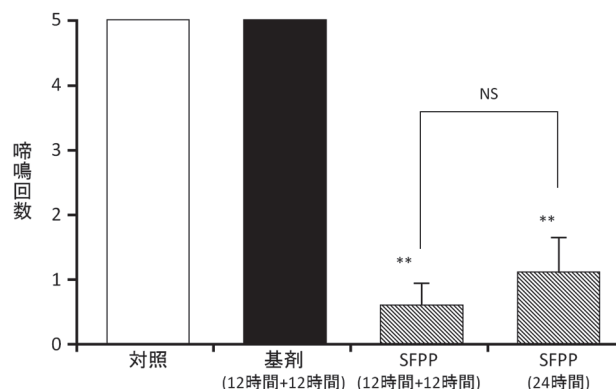
1) 作用持続時間

①ラット硝酸銀関節炎モデルにおける投与回数の比較¹⁹⁾

雄性Donryuラットの右後肢足関節に1%硝酸銀水溶液0.2mLを投与して関節炎を惹起させ、20時間後に炎症足関節を5回伸展刺激し、5回啼鳴反応を示す動物に対し、炎症関節にエスフルルビプロフェン (3.3×3.5cm) を1日2回 (12時間+12時間) 又は1日1回 (24時間) 経皮投与した後、再び炎症関節部を5回伸展刺激したときの啼鳴回数を測定した。

その結果、エスフルルビプロフェン (3.3mg/site) の1日2回投与と1日1回投与はともに対照群に比べ、有意に啼鳴回数を抑制し、両群間に有意差は認められなかった。

ラット硝酸銀関節炎モデルに対する鎮痛作用 (投与回数の比較)



** : $p < 0.01$ vs 対照群 NS : 有意差なし (ノンパラメトリックTukey法)

平均値+標準誤差 n=10

SFPP (12時間+12時間) : エスフルルビプロフェン (3.3mg/site) を2回投与 (12時間毎)

SFPP (24時間) : エスフルルビプロフェン (3.3mg/site) を1回投与 (24時間)

VII. 薬物動態に関する項目

本剤は2020年2月に承認事項の一部変更を行っており、放出性試験及びラット皮膚透過性試験で変更前製剤との生物学的同等性が確認されている²⁰⁾。

本項の情報は、全て初回製造販売承認時のデータを掲載している。

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

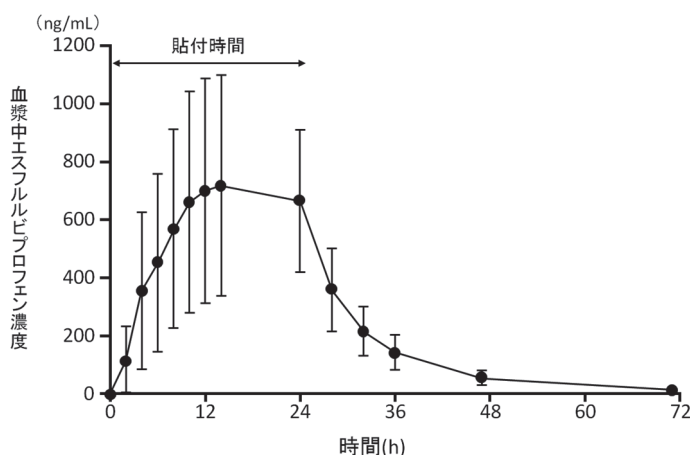
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人

① 単回投与²¹⁾

健康成人男性（7例）に本剤40mgを24時間単回貼付した時のエスフルルビプロフェンの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

単回貼付時の血漿中エスフルルビプロフェン濃度推移



平均値 ± 標準偏差 (n=7)

単回貼付時の血漿中エスフルルビプロフェンの薬物動態パラメータ及び経皮吸収率

投与量	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng · h/mL)	経皮吸収率 ^{a)} (%)
40mg (n=7)	751 ± 360	17.7 ± 5.94	8.60 ± 0.615	19000 ± 9390	48.34 ± 16.70

平均値 ± 標準偏差

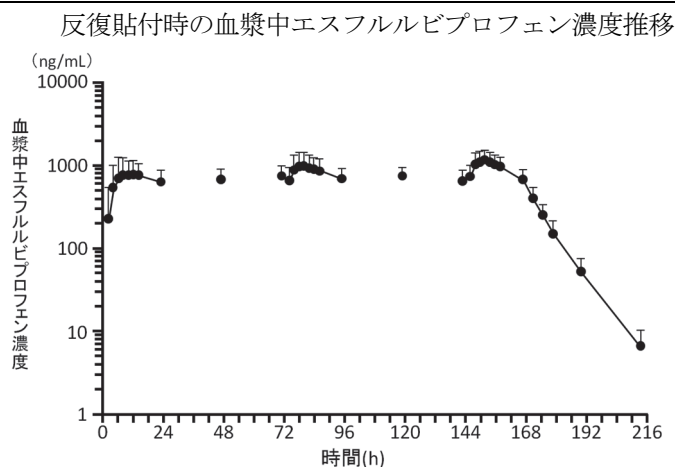
a) 製剤中の薬物残存量から算出

② 反復投与⁹⁾

健康成人男性（6例）に本剤40mgを1日1回（23時間）7日間反復貼付した時のエスフルルビプロフェンの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。また、血漿中濃度は反復7日目で定常状態に達すると考えられた。

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 臨床試験で 確認された 血中濃度 (つづき)



反復貼付時の血漿中エスフルルビプロフェンの薬物動態パラメータ及び経皮吸収率

投与量	投与 日数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-23h} (ng·h/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	経皮吸収率 ^{a)} (%)
40mg (n=6)	1日目	877.6±486.0	15.0±6.8	—	14718.1±7276.4	—	56.7±18.5
	4日目	1007.7±441.4	8.7±1.6	—	18691.7±7310.2	—	60.1±14.8
	7日目	1175.6±379.2	8.3±0.8	7.2±0.5	20800.0±6367.7	27027.4±8432.4	70.2±10.9

—：該当なし

平均値±標準偏差

a) 製剤中の薬物残存量から算出

③高用量反復投与¹⁰⁾

健康成人男性（6例）に本剤80mg（40mgを2枚）を1日1回（23時間）7日間反復貼付した時のエスフルルビプロフェンの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。また、血漿中濃度は7日目で定常状態に達すると考えられた。

反復貼付時の血漿中エスフルルビプロフェンの薬物動態パラメータ及び経皮吸収率

投与量	投与 日数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-23h} (ng·h/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	経皮吸収率 ^{a)} (%)
80mg (n=6)	1日目	1360±551	10.3±1.51	—	23500±8530	—	54.36±14.19
	4日目	2250±743	8.67±3.27	—	41000±12200	—	65.77±14.76
	7日目	2710±669	6.67±2.07	8.13±0.503	47000±10100	59200±12900	73.24±11.58

—：該当なし

平均値±標準偏差

a) 製剤中の薬物残存量から算出

2) 変形性関節症患者¹³⁾

変形性関節症患者（201例）に本剤40mg（1枚）又は80mg（40mgを2枚）を1日1回（評価部位1部位につき1枚）、4、8及び12週間貼付した時の血漿中エスフルルビプロフェン濃度を測定したところ、各用量で4～12週後の濃度に大きな違いはなく、定常状態であると考えられた（①）。また、健康成人男性に同用量を7日間反復貼付した時の血漿中濃度^{9), 10)}と大きな違いは認められなかった（②）。なお、患者背景別（性別、年齢、体重、BMI、eGFR）及び40mg群における貼付部位別（膝、腰、頸、肩、肘、母趾）の血漿中エスフルルビプロフェン濃度も大きな違いは認められなかった。

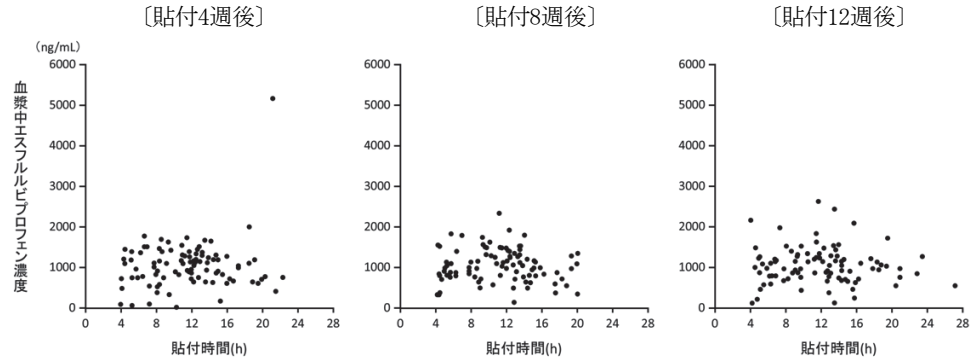
VII. 薬物動態に関する項目

(2) 臨床試験で
確認された
血中濃度
(つづき)

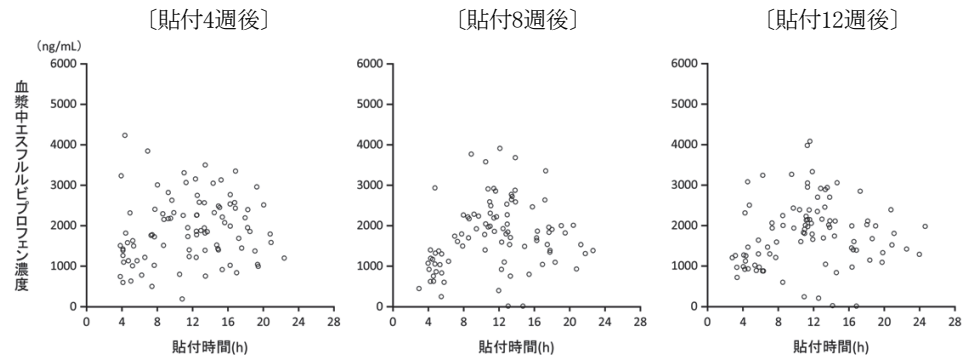
①貼付期間別 (貼付4、8及び12週後)

反復貼付時の血漿中エスフルルビプロフェン濃度

a) 40mg群 (n=101)



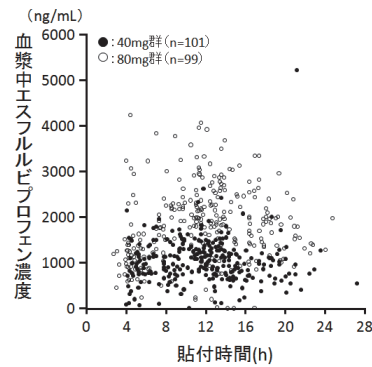
b) 80mg群 (n=99)



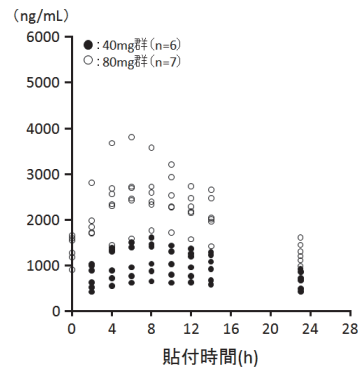
②健康成人男性との比較

反復貼付時の血漿中エスフルルビプロフェン濃度

〔変形性関節症患者 (貼付4、8及び12週後)〕



〔健康成人男性 (反復7日目)〕



(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の
影響

該当資料なし

(5) 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

VII. 薬物動態に関する項目

<p>2. 薬物速度論的パラメータ</p> <p>(1) 解析方法</p> <p>(2) 吸収速度定数</p> <p>(3) バイオアベイラビリティ</p> <p>(4) 消失速度定数</p> <p>(5) クリアランス</p> <p>(6) 分布容積</p>	<p>該当資料なし</p> <p>該当資料なし</p> <p>該当資料なし</p> <p>該当資料なし</p> <p>該当資料なし</p> <p>該当資料なし</p>
<p>(7) 血漿蛋白結合率</p>	<p>ヒト男性の血漿に $[^{14}\text{C}]$ エスフルルビプロフェンを $10\ \mu\text{g/mL}$ の濃度になるように添加し、限外ろ過法により <i>in vitro</i> 血漿蛋白結合率を測定したところ、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²²⁾。</p>
<p>3. 吸収</p>	<p>①経皮吸収率（単回貼付） 健康成人男性に本剤40mg（7例）又は80mg（7例）を24時間単回貼付した時、剥離した製剤中の薬物残存量から求めた経皮吸収率は、それぞれ 48.34 ± 16.70、$52.81 \pm 14.48\%$ であった^{10), 21)}。</p> <p>②経皮吸収率（反復貼付） 健康成人男性に本剤40mg（6例）又は80mg（6例）を1日1回（23時間）7日間反復貼付した時、最終貼付後に剥離した製剤中の薬物残存量から求めた経皮吸収率は、それぞれ 70.2 ± 10.9、$73.24 \pm 11.58\%$ であった^{9), 10)}。</p>
<p>4. 分布</p>	<p>(1) 血液－脳関門通過性 該当資料なし <参考>動物（ラット）におけるデータ²³⁾ 雄性SDラット（4例）の背部に $[^{14}\text{C}]$ エスフルルビプロフェン含有貼付剤 1mg/kg を単回経皮投与（24時間貼付）した時、血漿に対する大脳及び小脳中の放射能濃度比は 0.02 未満であり、脳への移行性は低かった。</p> <p>(2) 血液－胎盤関門通過性 該当資料なし <参考>動物（ラット）におけるデータ²⁴⁾ 妊娠18日目のSDラット（3例）に $[^{14}\text{C}]$ エスフルルビプロフェン 1mg/kg を単回皮下投与した時、胎盤、胎児全身及び胎児の各組織（血液、脳、心臓、肺、肝臓及び腎臓）中放射能濃度はいずれも母体血漿中放射能濃度の 0.27 倍以下であり、胎児全身に分布した放射能は母体への投与量の 0.2% 以下であった。</p> <p>(3) 乳汁への移行性 該当資料なし <参考>動物（ラット）におけるデータ²⁵⁾ 分娩後13日目の授乳SDラット（3例）に $[^{14}\text{C}]$ エスフルルビプロフェン 1mg/kg を単回皮下投与した時、乳汁中放射能濃度は投与後 4.3 時間に C_{max} を示し、時間の経過に伴って低下した。</p>

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 乳汁への移行性
(つづき)

血漿に対する乳汁中放射能濃度比は、投与後1～24時間で0.09～0.22であった。

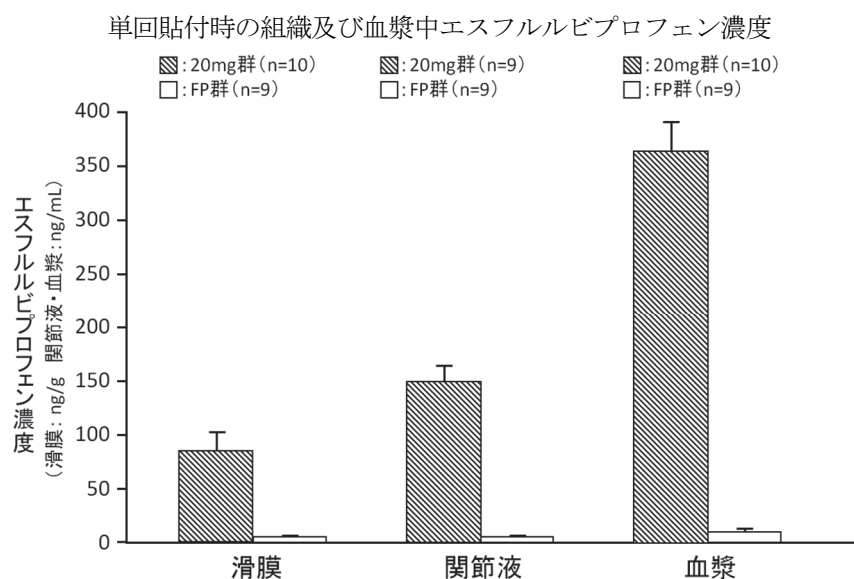
(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

1) 膝深部組織への移行性^{7), 11)}

人工膝関節置換術を予定している変形性膝関節症患者（20例）に本剤20mg又はフルルビプロフェン水性貼付剤（FP）40mg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、いずれも本剤20mgの方が有意に高く、それぞれ14.8、32.7及び34.5倍であった〔滑膜：p=0.002、関節液・血漿：p<0.001、2標本t検定（Welch検定）〕。



FP：フルルビプロフェン水性貼付剤
 平均値±標準誤差

単回貼付時の組織及び血漿中エスフルルビプロフェン濃度並びに経皮吸収率

投与群	エスフルルビプロフェン濃度			経皮吸収率 ^{a)} (%)
	滑膜 (ng/g)	関節液 (ng/mL)	血漿 (ng/mL)	
20mg (n=10)	84.5 ± 17.7	149 ± 15.0 ^{b)}	362 ± 26.8	44.46 ± 3.36
FP (n=9)	5.70 ± 0.700 ^{c)}	4.55 ± 1.22	10.5 ± 3.38	5.82 ± 0.55
p値 ^{d)}	0.002	<0.001	<0.001	<0.001

平均値±標準誤差

a) 製剤中の薬物残存量から算出

b) n=9

c) 定量下限未満の症例は定量限界値（5.0ng/g）を代入

d) 2標本t検定（Welch検定）、有意水準=0.05（両側）

<参考：その他の組織への移行性>動物（ラット）におけるデータ²³⁾

雄性SDラット（4例）の背部に [¹⁴C]エスフルルビプロフェン含有貼付剤1mg/kgを単回経皮投与（24時間貼付）した時、放射能濃度は投与部位皮膚及び投与部位直下の皮筋では投与後2時間、盲腸及び結腸では投与後24時間、その他の組織では投与後8時間にそれぞれ最高濃度を示した。投与部位皮膚及び投与部位直下の皮筋を除く各組織中の放射能濃度のほと

VII. 薬物動態に関する項目

(5) その他の組織への移行性 (つづき)

んどは血漿中よりも低く、消失は血漿とほぼ同様であった。投与部位直下の皮筋及び骨格筋の放射能濃度は非投与部位のそれらと比較して高かった。

[¹⁴C] エスフルルビプロフェン単回経皮投与時の組織中放射能濃度 (ラット)

組織	放射能濃度 (μg eq./g or mL)				
	2時間	8時間	24時間	48時間	72時間
血漿	1.09 ± 0.86	2.12 ± 0.81	0.98 ± 0.39	0.10 ± 0.02	0.01 ± 0.00
血液	0.61 ± 0.48	1.16 ± 0.43	0.54 ± 0.23	0.05 ± 0.01	0.01 ± 0.00
大脳	0.02 ± 0.01	0.03 ± 0.01	0.02 ± 0.01	0.00 ± 0.00 ^{a)}	N. D.
小脳	0.02 ± 0.01	0.04 ± 0.01	0.02 ± 0.01	0.00 ± 0.00 ^{a)}	N. D.
下垂体	0.14 ± 0.10	0.31 ± 0.06	0.13 ± 0.04	N. D.	N. D.
眼球	0.03 ± 0.02	0.08 ± 0.04	0.05 ± 0.02	0.01 ± 0.01	0.00 ± 0.00 ^{a)}
ハーパー腺	0.08 ± 0.06	0.19 ± 0.08	0.09 ± 0.04	0.01 ± 0.01	0.00 ± 0.00 ^{a)}
甲状腺	0.24 ± 0.08	0.42 ± 0.16	0.28 ± 0.07	0.07 ± 0.03	N. D.
気管	0.16 ± 0.09	0.31 ± 0.11	0.19 ± 0.09	0.03 ± 0.01	N. D.
顎下腺	0.12 ± 0.09	0.23 ± 0.08	0.12 ± 0.05	0.01 ± 0.00	0.00 ± 0.00 ^{a)}
胸腺	0.06 ± 0.05	0.12 ± 0.05	0.06 ± 0.02	0.01 ± 0.00	0.00 ± 0.00 ^{a)}
心臓	0.13 ± 0.10	0.29 ± 0.12	0.13 ± 0.05	0.02 ± 0.01	0.00 ± 0.00 ^{a)}
肺	0.21 ± 0.16	0.41 ± 0.14	0.20 ± 0.08	0.03 ± 0.01	0.01 ± 0.01
肝臓	0.16 ± 0.12	0.42 ± 0.16	0.22 ± 0.08	0.05 ± 0.02	0.02 ± 0.01
腎臓	0.30 ± 0.24	1.72 ± 0.90	1.08 ± 0.44	0.37 ± 0.08	0.15 ± 0.02
副腎	0.11 ± 0.07	0.23 ± 0.09	0.10 ± 0.05	0.01 ± 0.01	N. D.
脾臓	0.08 ± 0.05	0.15 ± 0.05	0.08 ± 0.03	0.02 ± 0.01	0.00 ± 0.00 ^{a)}
膵臓	0.08 ± 0.06	0.20 ± 0.07	0.09 ± 0.04	0.01 ± 0.00	0.00 ± 0.00 ^{a)}
白色脂肪	0.04 ± 0.03	0.09 ± 0.04	0.04 ± 0.02	0.01 ± 0.01	N. D.
褐色脂肪	0.12 ± 0.08	0.33 ± 0.11	0.14 ± 0.07	0.02 ± 0.01	0.00 ± 0.00 ^{a)}
骨格筋(投与部位直下)	0.12 ± 0.09	0.36 ± 0.10	0.13 ± 0.09	0.02 ± 0.01	0.00 ± 0.01
骨格筋(非投与部位)	0.05 ± 0.04	0.11 ± 0.04	0.05 ± 0.03	0.01 ± 0.01	N. D.
皮筋(投与部位直下)	2.09 ± 1.49	0.56 ± 0.14	0.24 ± 0.09	0.02 ± 0.01	0.01 ± 0.01
皮筋(非投与部位)	0.11 ± 0.09	0.31 ± 0.12	0.12 ± 0.05	0.01 ± 0.01	0.02 ± 0.01
皮膚(投与部位)	123.83 ± 64.19	63.91 ± 28.39	24.81 ± 7.88	24.77 ± 6.33	21.32 ± 5.90
皮膚(非投与部位)	0.13 ± 0.11	0.38 ± 0.14	0.18 ± 0.07	0.02 ± 0.01	0.01 ± 0.01
骨髄	0.15 ± 0.11	0.31 ± 0.08	0.15 ± 0.05	0.03 ± 0.01	N. D.
大動脈	0.11 ± 0.09	0.24 ± 0.12	0.13 ± 0.03	0.03 ± 0.01	N. D.
腸間膜リンパ節	0.12 ± 0.08	0.33 ± 0.14	0.14 ± 0.05	0.02 ± 0.00	0.00 ± 0.00 ^{a)}
精巣	0.09 ± 0.10	0.30 ± 0.12	0.14 ± 0.07	0.02 ± 0.01	0.00 ± 0.00 ^{a)}
精巣上体	0.11 ± 0.09	0.40 ± 0.16	0.18 ± 0.05	0.03 ± 0.01	0.00 ± 0.00 ^{a)}
前立腺	0.08 ± 0.06	0.18 ± 0.08	0.07 ± 0.03	0.01 ± 0.00	0.00 ± 0.00 ^{a)}
胃	0.09 ± 0.05	0.20 ± 0.06	0.11 ± 0.05	0.02 ± 0.01	0.00 ± 0.00 ^{a)}
空腸	0.13 ± 0.08	0.29 ± 0.11	0.16 ± 0.08	0.04 ± 0.01	0.01 ± 0.01
回腸	0.10 ± 0.05	0.42 ± 0.14	0.28 ± 0.18	0.15 ± 0.09	0.01 ± 0.00
盲腸	0.11 ± 0.05	0.44 ± 0.19	0.48 ± 0.30	0.29 ± 0.11	0.04 ± 0.01
結腸	0.09 ± 0.05	0.28 ± 0.13	0.33 ± 0.19	0.09 ± 0.07	0.03 ± 0.00
膀胱	0.23 ± 0.19	0.58 ± 0.23	0.24 ± 0.10	0.06 ± 0.03	0.01 ± 0.01

平均値 ± 標準偏差 (n=4) N. D. : 検出限界未満 a) 放射能濃度 < 0.005 μg eq./g

<参考: 血球移行性> *in vitro*におけるデータ²⁶⁾

ヒト男性の血液に [¹⁴C] エスフルルビプロフェンを0.1~10 μg/mLとなるように添加した時の放射能の血球移行性を検討したところ、放射能の血球移行率は3.91~5.95%であった。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

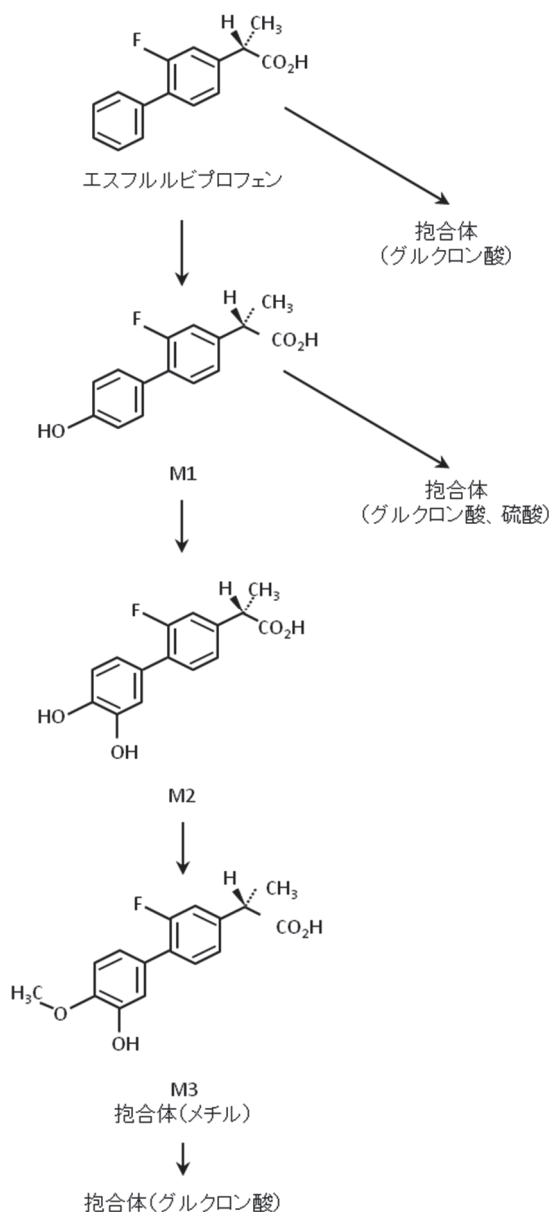
健康成人男性に本剤20mgを24時間単回貼付した時、血漿中にはエスフルルビプロフェン抱合体(グルクロン酸)及びM1が、尿中にはエスフルルビプロフェン抱合体(グルクロン酸)、M1、M1抱合体(グルクロン酸又は硫酸)及びM3抱合体(グルクロン酸)が認められた⁶⁾。したがって、ヒトにおいてエスフルルビプロフェンはプロピオン酸基のグルクロン酸抱合

VII. 薬物動態に関する項目

(1) 代謝部位及び
代謝経路
(つづき)

あるいはビフェニル基の水酸化によって代謝された後、グルクロン酸抱合、硫酸抱合あるいはメチル抱合を受けると推定された。

ヒトにおけるエスフルルビプロフェンの推定代謝経路



(2) 代謝に関与する
酵素 (CYP450等)
の分子種

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²⁷⁾。

健康成人男性 (7例) に本剤40mgを1日1回 (23時間) 7日間反復貼付した時、1例の血漿中濃度 (C_{max} , AUC_{0-23h}) が他の症例 (6例) と比較して約10倍高値を示したことから、この症例のCYP2C9の遺伝子型を検査したところ、代謝活性が低いPM (遺伝子型: $CYP2C9^*3/*3$) であった⁸⁾。

<参考: 肝ミクロソーム代謝 (CYP2C9遺伝子多型の影響) > *in vitro*におけるデータ²⁸⁾

ヒト肝ミクロソームを用いて、エスフルルビプロフェンの代謝におけるCYP2C9遺伝子多型の影響を検討したところ、代謝活性の低いPM (遺伝子型: $CYP2C9^*3/*3$) の4'-水酸化活性に対する固有クリアランス (CL_{int}) は $2.6 \mu L/min/mg$ proteinであり、代謝活性が正常なEM (遺伝子型: $CYP2C9^*1/*1$) の $180 \mu L/min/mg$ proteinの69分の1であった。

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 代謝に関与する
酵素 (CYP450等)
の分子種
(つづき)

<参考：ヒトCYP阻害作用> *in vitro*におけるデータ²⁹⁾
ヒト肝ミクロソームを用いて、エスフルルビプロフェン（最終濃度：0.8～500 $\mu\text{mol/L}$ ）のヒトCYP分子種（CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1及びCYP3A4）に対する阻害能を検討したところ、CYP2C9に対する阻害が最も強く、 IC_{50} 値は90.7 $\mu\text{mol/L}$ であった。CYP2B6、CYP2C8及びCYP2C19に対する IC_{50} 値は142～373 $\mu\text{mol/L}$ であり、その他のCYP分子種に対する IC_{50} 値は500 $\mu\text{mol/L}$ より高値であった。
健康成人男性（6例）に本剤80mgを反復貼付した時の C_{max} （2710ng/mL、11.1 $\mu\text{mol/L}$ ）¹⁰⁾及び*in vitro*血漿蛋白結合率（99.95%）²²⁾から算出したエスフルルビプロフェンの最高血漿中遊離型濃度（0.006 $\mu\text{mol/L}$ ）と比較すると、CYP2C9に対する IC_{50} 値の方が15000倍以上高かった。

(3) 初回通過効果の
有無及び
その割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の
有無及び比率

該当資料なし
<参考> *in vitro*におけるデータ¹⁵⁾
ヒト血漿中主要代謝物M1のヒトCOX-1及びCOX-2阻害活性は、エスフルルビプロフェンと比較して1000分の1以下であった。

組換えヒトCOX-1及びCOX-2阻害作用 (mol/L)

試験物質	COX阻害活性	
	COX-1	COX-2
エスフルルビプロフェン	8.97 $\times 10^{-9}$ [3.82 $\times 10^{-9}$, 21.1 $\times 10^{-9}$]	2.94 $\times 10^{-9}$ [1.41 $\times 10^{-9}$, 6.12 $\times 10^{-9}$]
M1	1.77 $\times 10^{-5}$ [0.657 $\times 10^{-5}$, 4.77 $\times 10^{-5}$]	1.01 $\times 10^{-5}$ [0.102 $\times 10^{-5}$, 10.0 $\times 10^{-5}$]

IC_{50} [95%信頼限界] (n=4)

(5) 活性代謝物の
速度論的パラメ
ータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び
経路

健康成人男性に本剤を貼付した時、尿中からエスフルルビプロフェン及び代謝物が排泄された。
ヒトにおいてエスフルルビプロフェンはプロピオン酸基のグルクロン酸抱合あるいはビフェニル基の水酸化によって代謝された後、グルクロン酸抱合、硫酸抱合あるいはメチル抱合を受け、排泄されると推定される⁶⁾。

(2) 排泄率

1) 尿中排泄率

①単回貼付^{6), 10)}

健康成人男性に本剤40mg（7例）又は本剤80mg（40mgを2枚）（7例）を24時間単回貼付した時、貼付後72時間（除去後48時間）までのエスフルルビプロフェンの累積尿中排泄率はいずれも投与量の0.3%であった。

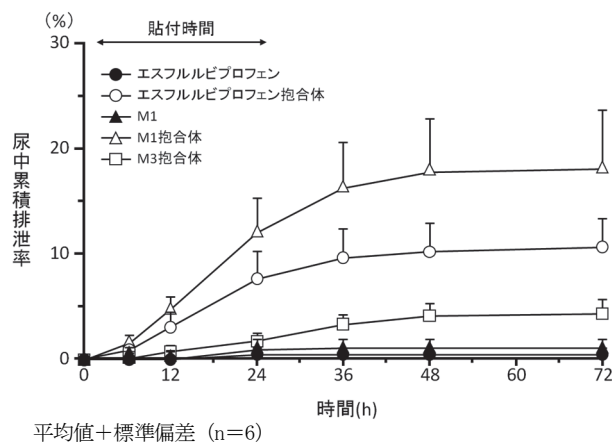
また、健康成人男性（6例）に本剤20mgを24時間単回貼付した時の尿中の主要代謝物はM1抱合体（グルクロン酸又は硫酸）であり、尿中排泄率は投与量の18.0%であった。その他にはエ

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 排泄率 (つづき)

スフルルビプロフェン抱合体（グルクロン酸）、M3抱合体（グルクロン酸）、M1が認められ、エスフルルビプロフェン及び各代謝物の総排泄率は投与量の34.2%であった。

本剤20mg単回貼付時のエスフルルビプロフェン及び代謝物の尿中累積排泄率



<参考>動物（ラット）におけるデータ³⁰⁾

雄性SDラット（4例）の背部に [¹⁴C]エスフルルビプロフェン含有貼付剤1mg/kgを単回経皮投与（24時間貼付）した時、投与後168時間までの尿及び糞中放射能排泄率は、投与した放射能のそれぞれ43.5%及び40.3%であった。このときの製剤中放射能残存率は16.9%であった。

②反復貼付^{8), 10)}

健康成人男性（6例）に本剤40mgを1日1回（23時間）7日間反復貼付した時、1日投与量に対する尿中排泄率は以下のとおりであり、3日目以降でほぼ一定となった⁸⁾。

また、健康成人男性（6例）に本剤80mg（40mgを2枚）を1日1回（23時間）7日間反復貼付した時、1日投与量に対する尿中排泄率は以下のとおりであり、4日目以降でほぼ一定となった¹⁰⁾。

本剤40mg反復貼付時のエスフルルビプロフェン及び代謝物の尿中排泄率 (%)

40mg投与 (n=6)	評価時点								
	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目	8日目	9日目
エスフルルビ プロフェン	0.1± 0.1	0.3± 0.2	0.3± 0.2	0.3± 0.2	0.3± 0.1	0.3± 0.1	0.3± 0.1	0.1± 0.1	N. C.
エスフルルビ プロフェン 抱合体	5.2± 2.4	6.4± 4.0	6.4± 2.8	5.8± 3.1	6.6± 2.8	7.0± 2.7	7.8± 2.3	1.4± 0.8	0.3± 0.2
M1	0.7± 0.4	0.9± 0.4	0.9± 0.3	1.0± 0.5	1.1± 0.5	1.3± 0.6	1.2± 0.4	0.4± 0.3	N. C.
M1抱合体	11.4± 4.9	14.4± 8.5	13.8± 5.3	13.1± 6.6	15.2± 5.6	17.9± 6.8	18.9± 7.2	5.6± 2.5	1.6± 2.4

平均値±標準偏差 N. C. : 算出せず

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 排泄率 (つづき)

本剤80mg反復貼付時のエスフルルビプロフェン及び代謝物の尿中排泄率 (%)

80mg投与 (n=6)	評価時点								
	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目	8日目	9日目
エスフルルビ プロフェン	0.229± 0.105	0.215± 0.0842	0.289± 0.118	0.287± 0.121	0.273± 0.0967	0.278± 0.0953	0.298± 0.112	0.0541± 0.0160	N. C.
エスフルルビ プロフェン 抱合体	5.71± 2.77	8.22± 3.31	8.60± 3.46	9.83± 3.21	10.0± 3.35	10.2± 2.99	10.8± 2.38	1.96± 0.470	0.188± 0.0619
M1	0.893± 0.315	1.01± 0.283	1.16± 0.342	1.51± 0.523	1.25± 0.407	1.42± 0.423	1.59± 0.477	0.338± 0.0502	N. C.
M1抱合体	13.0± 5.95	20.0± 7.75	20.7± 7.47	26.3± 9.38	26.1± 10.0	27.7± 9.79	30.2± 10.3	7.78± 2.65	1.04± 0.566

平均値±標準偏差 N. C. : 算出せず

(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（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）

（解説）

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、フルルビプロフェンの添付文書を参考に記載した。

1. 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ため設定した。
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₂の生合成を抑制し、血小板凝集能を低下させること、フルルビプロフェンにおいて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ことから設定した。
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、フルルビプロフェンにおいて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ため設定した。
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、フルルビプロフェン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、腎障害を更に悪化させるおそれがあることから設定した。
- 5、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、プロスタグランジン合成阻害作用により、水及びナトリウムの貯留が起こり、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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）（つづき）	<p>環系のバランスが保てなくなるおそれがあることから設定した。</p> <p>7. 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おそれがあるため設定した。</p> <p>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COX系の阻害によりリポキシングナーゼ系が亢進し、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設定した。</p> <p>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、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痙攣があらわれるおそれがあり、エノキサシン水和物、ロメフロキサシン、ノルフロキサシンについてはフルルビプロフェン アキセチル（注射剤）との併用により痙攣があらわれたとの報告があり、プルリフロキサシンについても痙攣があらわれるおそれがあることから、設定した。</p> <p>10. 妊娠後期のラットに投与した試験において、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から設定した。</p>
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」を参照すること。
5. 慎重投与内容とその理由	<p>慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p> <p>(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。]</p> <p>(8) 高血圧症のある患者 [血圧を上昇させるおそれがある。]</p> <p>(9) 過敏症の既往歴のある患者</p>

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

5. 慎重投与内容とその理由（つづき）

- (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。]

（解説）

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、フルルビプロフェンの添付文書を参考に設定した。

- (1) 「非ステロイド性消炎鎮痛剤の長期投与にみられる胃潰瘍及び十二指腸潰瘍」を効能・効果として有するミソプロストールと非ステロイド性消炎鎮痛剤間における使用上の注意の整合を図る平成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設定した。非ステロイド性消炎鎮痛剤の投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制として、その後承認された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への投与例に胃潰瘍及び十二指腸潰瘍が発現していること、また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ことから慎重に投与する必要がある。
- (3) 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、また、フルルビプロフェンにおいて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ため、血液の異常又はその既往歴のある患者には慎重に投与する必要がある。
- (4) 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、出血傾向を助長するおそれがあることから出血傾向のある患者には慎重に投与する必要がある。
- (5) フルルビプロフェンにおいて肝機能異常があらわれることがあり、肝障害を悪化又は再発させるおそれがあることから設定した。なお、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1例に本剤が使用されたが、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。
- (6) フルルビプロフェンにおいて腎機能異常があらわれることがあり、腎障害を悪化又は再発させるおそれがあることから設定した。なお、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かった。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。
- (7)、(8)
プロスタグランジン合成阻害作用により、水及びナトリウムの貯留が起こり、浮腫、高血圧症を呈する傾向がある。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。なお、本剤の臨床試験において心機能に関する副作用として動悸が1例報告され、血圧に関する副作用は報告されなかった。
- (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慎重に投与する必要がある。
- (10) 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おそれがあるため慎重に投与する必要がある。
- (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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

5. 慎重投与内容とその理由（つづき）

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、副作用があらわれやすいため、観察を十分に行い、慎重に投与する必要がある。

(12)、(13)

潰瘍性大腸炎、クローン病は炎症性腸疾患であり、非ステロイド性消炎鎮痛剤の投与はプロスタグランジン合成阻害作用を抑制し、粘膜防御機構を脆弱にすることにより、症状を悪化させるおそれがある。また、潰瘍性大腸炎やクローン病の患者に非ステロイド性消炎鎮痛剤を投与した場合に、症状を悪化させることが報告されている。

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) 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ため、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。

（解説）

- (1) 十分に問診を行い、過去にNSAIDsによる過敏症状（皮疹、発熱、肝障害、血液障害等）が発現されたと考えられる場合には、本剤の投与は避けること。
- (4) 解熱作用を有する消炎鎮痛解熱剤を、特に高熱を伴う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。
- (5) VIII-2. 禁忌内容とその理由 の項参照
- (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、皮膚症状の発現には十分に注意する必要があることから設定した。
- (7) VIII-9. 高齢者への投与 の項参照

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

7. 相互作用

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。	

(解説)

VIII-2. 禁忌内容とその理由 の項参照

(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ため、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ため、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ため、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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 併用注意とその理由 (つづき)

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。

(解説)

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、併用する場合には注意すること。

本剤の臨床試験ではメトトレキサート、リチウム製剤との併用経験はないが、フルルビプロフェンと併用することによりメトトレキサート、リチウムの血中濃度を上昇させることから同様に併用する場合には注意すること。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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。

(解説)

臨床試験における副作用の発現状況の概要を記載した。

(2) 重大な副作用と初期症状

- ショック、アナフィラキシー**：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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 喘息発作の誘発（アスピリン喘息）**：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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 重大な副作用と 初期症状 (つづき)

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。
- 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。

(解説)

- 1) ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、症状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) 急性腎不全、ネフローゼ症候群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、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。
- 3) 胃腸出血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。臨床試験において胃腸出血に関連した副作用として出血性胃潰瘍が1例報告されている。

出血性胃潰瘍を発現した症例概要（長期投与試験：40mg群）

事象名	性別 年代	合併症	貼付部位 一日投与量 (投与期間)	発現までの 貼付日数	処置	転帰 (転帰 までの期間)
出血性 胃潰瘍	男性 70代	高血圧 糖尿病 腰部脊柱管狭窄症 萎縮性胃炎	腰 1枚40mg (148日)	130日目	入院 内視鏡的 止血術	回復 (81日後)

併用薬：ピオグリタゾン塩酸塩、バルサルタン、アムロジピンベシル酸塩、ボグリボース

治療薬：ランソプラゾールOD、レバミピド、クエン酸第一鉄ナトリウム、オメプラゾールナトリウム水和物注射剤

- 4) 再生不良性貧血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) 喘息発作の誘発（アスピリン喘息）をおこすことがあるので、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など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) フルルビプロフェン アキセチル（注射剤）において意識障害、意識喪失を伴う痙攣があらわれることがあるので、本剤においても観察を十分に行い、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。なお、臨床試験において報告はなかった。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) 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	1%未満	頻度不明
適用部位 障害	皮膚炎	紅斑、そう痒 感、湿疹、発 疹	内出血、刺激感	浮腫
神経系 障害			浮動性めまい	頭痛
胃腸障害			腹部不快感、胃炎、 消化性潰瘍、腹痛、 悪心、嘔吐、口内炎	便秘、下痢、食欲減 退
過敏症			発疹	血管浮腫（顔面、眼 瞼等）、湿疹、紅斑、 蕁麻疹、潮紅
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	血圧上昇
その他			動悸	末梢性浮腫

（解説）

本剤の臨床試験において1,391例中3例（0.2%）以上に発現した副作用及び市販後において集積された副作用※（適用部位内出血、適用部位刺激感、適用部位浮腫、頭痛、消化性潰瘍、腹痛、悪心、嘔吐、口内炎、便秘、下痢、食欲減退、発疹、血管浮腫（顔面、眼瞼等）、湿疹、紅斑、蕁麻疹、潮紅、血圧上昇、動悸、末梢性浮腫）を記載した。

※ 臨床試験で発現していた副作用については臨床試験の発現率をもとに記載し、その他の副作用については市販後の自発報告に基づくため頻度不明とした。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

臨床試験における項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧を下記に示す。

安全性解析対象例数	1,391例
副作用発現例数（%）	269例（19.3%）
副作用発現件数	415件

副作用の種類		発現例数（%）
心臓障害		1（0.1）
	動悸	1（0.1）
耳および迷路障害		1（0.1）
	回転性めまい	1（0.1）

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧（つづき）

副作用の種類	発現例数 (%)	
胃腸障害	19	(1.4)
腹部不快感	7	(0.5)
上腹部痛	1	(0.1)
十二指腸潰瘍	1	(0.1)
消化不良	1	(0.1)
胃潰瘍	2	(0.1)
出血性胃潰瘍	1	(0.1)
胃炎	4	(0.3)
胃食道逆流性疾患	1	(0.1)
歯肉痛	1	(0.1)
悪心	1	(0.1)
口内炎	1	(0.1)
嘔吐	1	(0.1)
心窩部不快感	1	(0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	219	(15.7)
適用部位皮膚炎	111	(8.0)
適用部位紅斑	44	(3.2)
適用部位刺激感	1	(0.1)
適用部位そう痒感	26	(1.9)
適用部位発疹	15	(1.1)
適用部位湿疹	32	(2.3)
適用部位内出血	2	(0.1)
適用部位変色	2	(0.1)
適用部位出血	1	(0.1)
肝胆道系障害	1	(0.1)
肝機能異常	1	(0.1)
臨床検査	45	(3.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6	(0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6	(0.4)
血中ビリルビン増加	3	(0.2)
血中クレアチニン増加	8	(0.6)
血中乳酸脱水素酵素増加	3	(0.2)
血中カリウム増加	2	(0.1)
血中尿素増加	21	(1.5)
好酸球数増加	1	(0.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(0.1)
尿中ブドウ糖陽性	3	(0.2)
尿中血陽性	4	(0.3)
リンパ球数減少	1	(0.1)
単球数増加	1	(0.1)
好中球数増加	1	(0.1)
白血球数増加	1	(0.1)
尿中蛋白陽性	3	(0.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	2	(0.1)
便潜血	1	(0.1)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧（つづき）

副作用の種類		発現例数 (%)	
臨床検査（つづき）			
	尿中ウロビリノーゲン増加	1	(0.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）			
	大腸腺腫	1	(0.1)
神経系障害			
	浮動性めまい	3	(0.2)
皮膚および皮下組織障害			
	皮膚炎	1	(0.1)
	発疹	1	(0.1)
	全身性皮疹	1	(0.1)

(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

項目		対象例数	発現例数 (%)	
性別	男性	261	58	(22.2)
	女性	1,130	211	(18.7)
年齢（歳）	<65	490	83	(16.9)
	≥65	901	186	(20.6)
eGFR (mL/min/1.73m ²)	<30	1	0	(0.0)
	30 ~ <60	288	66	(22.9)
	60 ~ <90	917	166	(18.1)
	≥90	185	37	(20.0)
肝機能異常*	なし	1,329	254	(19.1)
	あり	62	15	(24.2)
高血圧合併	なし	830	164	(19.8)
	あり	561	105	(18.7)
利尿剤併用	なし	1,315	257	(19.5)
	あり	76	12	(15.8)
ワルファリン併用	なし	1,385	269	(19.4)
	あり	6	0	(0.0)

* 観察開始時のAST又はALTのいずれかが「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」におけるグレード1以上（1.25×基準範囲上限以上、又は、≥50 U/L）に相当かつ貼付開始時も同様の基準に相当、又は、SMQ「肝障害」に該当する合併症あり。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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（つづき）

2週間試験（0A）

	発現 件数	重篤度		重症度		副作用発現時の 本剤の処置				副作用 処置薬剤 投与			発現までの日数(日目)					転帰			回復までの日数(日目)																			
		非重篤	重篤	情報なし	高度	軽度	情報なし	中止	休業	継続	最終評価日	情報なし	無処置	治療実施	情報なし	1	2	4	8	15	不明	回復	軽減(軽快)	不変	不明	1	4	8	15	29	85	不明								
心臓障害																																								
動悸	1	1			1	1					1			1							1						1													
耳および迷路障害																																								
回転性めまい	1		1	1			1						1													1														
胃腸障害																																								
腹部不快感	5	5			1	4		1	4		2	3		2	2	1					5															4	1			
胃潰瘍	1	1			1				1		1										1	1																	1	
歯肉痛	1	1			1						1										1						1													
悪心	1	1			1		1				1										1					1														
口内炎	1	1			1			1			1										1																1			
嘔吐	1	1			1		1				1										1					1														
心窩部不快感	1	1			1			1			1										1					1														
一般・全身障害および投与部位の状態																																								
適用部位皮膚炎	50	50			12	38		16	1	27	2	4	24	25	1	1	16	16	16	1	49	1*			3	10	20	15	2											
適用部位紅斑	32	32			1	31		2	26	3	1	29	3			2	12	16	2	32					5	7	18	2												
適用部位刺激感	1	1			1				1				1								1																			
適用部位そう痒感	16	16			16			1	13	2		15	1		1		10	4	1	16					6	4	5	1												
適用部位発疹	15	15			15			1	11	3		15				1	4	7	3	15					1	5	4	5												
適用部位湿疹	9	9			9			1	7	1		6	3			1	4	4		9							5	1	3											
適用部位内出血	2	2			2				2			2					1	1		2																				
適用部位出血	1	1			1				1			1								1																				
臨床検査																																								
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6	4	2		4	2			4	2	4	2					1	3	2	3	1	2													2	2		2		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6	5	1		5	1			5	1	5	1					1	4	1	4	1	1														3	2		1	
血中ビリルビン増加	3	3			3				3		3									3	3															1	2			
血中クレアチニン増加	7	7			7				7		7									7	5	2														1	3	3		
血中乳酸脱水素酵素増加	3	2	1		2	1			2	1	2	1								2	1	2		1													1	1		
血中カリウム増加	2	1	1		1	1			1	1	1	1								1	1	1		1													1	1		
血中尿素増加	17	14	3		14	3			14	3	14	3					1	13	3	12	2	3															5	2	7	3
好酸球数増加	1	1			1				1		1									1	1																			
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	1			1				1		1									1																				
尿中ブドウ糖陽性	3	2	1		1	1	1		2	1	2	1								2	1	2		1														1	1	
尿中血陽性	1	1			1				1		1									1	1																			
リンパ球数減少	1		1			1					1										1				1															
単球数増加	1	1			1				1		1									1	1																			
好中球数増加	1		1		1				1		1									1					1															
白血球数増加	1		1		1				1		1									1					1															
尿中蛋白陽性	2	2			2				2		2									2	2																			
血中アルカリホスファターゼ増加	2		2		2				2		2									2					2															
尿中ウロビリノーゲン増加	1		1		1				1		1									1																				
神経系障害																																								
浮動性めまい	3	3			3		2	1			3						1	1	1					3																
皮膚および皮下組織障害																																								
発疹	1	1			1		1						1							1																				
全身性皮疹	1	1			1				1				1							1																				
	203	187	1	15	1	19	168	15	24	6	96	56	21	145	41	17	6	26	54	54	48	15	181	6	1	15	22	33	69	44	19	1							15	

・発現までの日数＝副作用発現日－治療薬貼付開始日＋1

・2週間試験（0A）：4試験（前期第Ⅱ相臨床試験、後期第Ⅱ相臨床試験①、後期第Ⅱ相臨床試験②、第Ⅲ相比較試験）の統合

・前期第Ⅱ相臨床試験データは下記基準で集計した

「処置薬」、「処置」の集計項目が無かったため、コメントから判断して集計し、判断できないものについては「情報なし」とした

臨床検査値異常変動の「重篤度」、「重症度」の集計項目がなかったため「情報なし」とした

副作用の「転帰」、「因果関係」の判断は、医師の判断による集計である

*：発現から34日後時点

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(6) 薬物アレルギー
に対する注意及
び試験法

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

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

9. 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。

（解説）

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、副作用があらわれやすいため、観察を十分に行い、慎重に投与すること。

10. 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。投与する際には、必要最小限にとどめ、適宜羊水量を確認するなど慎重に投与すること。妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。シクロオキシゲナーゼ阻害剤（経口剤、坐剤）を妊婦に使用し、胎児の腎機能障害及び尿量減少、それに伴う羊水過少症が起きたとの報告がある。

(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。

（解説）

(1) 妊娠後期のラットに投与した実験において、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³¹⁾ こと、また、フルルピプロフェンを妊娠後期のラットに投与した実験において、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であるため設定した。

(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³²⁾ 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³³⁾ こと、ラットにおいて胎児への移行が認められた²⁴⁾ 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であるため設定した。

また、NSAIDsの妊婦への投与例で認められた胎児の腎機能障害及び尿量低下、それに伴う羊水過少症に関するリスクに基づき、妊娠20～30週の妊婦に対するNSAIDsの処方限定的にし、必要な場合にも最小限の用量で可能な限り最短期間の処方とする旨の注意喚起を行うとの米国FDAの措置情報³⁴⁾を受け、PMDAにおいて検討が行われた結果、非臨床試験、臨床試験、観察研究、症例報告等の公表論文において次の報告があることから、当該リスクはCOX-2阻害作用によるものと考えられ、注意喚起が必要と判断されたため記載した（2021年2月25日付厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知）。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与（つづき）

- ・ヒト胎児の腎臓においてCOX-2発現が報告されている^{35), 36)}
- ・早期分娩のリスクが高い妊婦を対象とした前向き観察研究において、COX-2選択的阻害剤で用量依存的なamniotic fluid index (AFI[※]) の減少が認められている³⁷⁾
- ・新生仔ウサギにおいてCOX-2選択的阻害剤の用量依存的に腎血流量及び腎糸球体濾過量の低下が認められることが報告されている³⁸⁾

※子宮腔を4分割し、それぞれの羊水深度（子宮壁から胎児までの距離の最も長い部分）を合計した、羊水量の指標

米国FDAの措置では妊娠20～30週の妊婦が注意喚起の対象とされているが、以下の点から、胎児の腎機能障害等のリスクの対象となる具体的な妊娠時期の目安は明示せず注意喚起することが適切と判断された。

- ・論文等において報告されている症例の妊娠時期は一定の範囲に留まっているものの、早産の予防を目的として短期間投与した報告が多いことが影響していると考えられる
- ・胎児における尿産生は妊娠初期（8～11週）から始まっており、胎児の腎血流量を低下させるNSAIDsの作用が妊娠20週以前には生じないことを積極的に支持する知見は得られていないことから、妊娠時期により当該リスクの有無が異なるとまではいえないと考えられる

(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³¹⁾ こと、ラットにおいて乳汁中への移行が認められた²⁵⁾ 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であるため設定した。

(4) ケトプロフェン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ことから記載した（平成26年3月25日付厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知）。

11. 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。]

（解説）

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。

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

(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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

15. 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。

（解説）

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ことから設定した（平成13年4月25日付厚生労働省医薬局安全対策課事務連絡）。

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

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、血小板凝集、血液凝固、線溶能及び脂質代謝に対するエスフルルビプロフェンの影響を検討した³⁹⁾。

試験項目	動物種 (性別、n/群)	投与量 (mg/kg) [投与方法]	試験結果	
中枢神経系	一般症状及び行動 (Irwinの多次元 観察法)	マウス (雄、3例)	0.1、1、10 [単回皮下]	影響なし(自動運動量の測定結果を含めた総合的な判断による)
	自発運動量 (運動量自動測定法)	マウス (雄、10例)	0.1、1、10 [単回皮下]	影響なし
	麻酔作用 (ヘキソバルビ タール誘発)	マウス (雄、10例)	0.1、1、10 [単回皮下]	影響なし
	痙攣作用 (①最大電撃痙 攣法、②ペンチレ ンテトラゾール 誘発痙攣法)	マウス (雄、10例)	0.1、1、10 [単回皮下]	影響なし
	痛覚作用 (①酢酸ライジ ング法、②テール ピンチ法)	マウス (雄、10例)	0.1、1、10 [単回皮下]	①0.1mg/kg：影響なし 1mg/kg：ライジング回数減少(約64%抑制) 10mg/kg：ライジング回数減少(約84%抑制) ②影響なし
	正常体温 (直腸温)	ラット (雄、8例)	0.1、1、10 [単回皮下]	影響なし
心血管系	hERG電流 (パッチクランプ 法)	hERG導入 HEK293細胞 (5例)	0.1、1、10 $\mu\text{mol/L}$ [<i>in vitro</i>]	影響なし
	血圧、心拍数、心 電図及び血流量 (麻酔下イヌ)	ビーグル犬 (雄、3例)	0.1、1、10 [単回静脈内]	影響なし
呼吸系	呼吸回数及び呼 吸圧 (麻酔下イヌ)	ビーグル犬 (雄、3例)	0.1、1、10 [単回静脈内]	影響なし
腎・泌尿器系	尿量及び尿中電 解質排泄	ラット (雄、8例)	0.1、1、10 [単回皮下]	0.1mg/kg：影響なし 1及び10mg/kg：尿量増加(投与後6～24 時間)、Cl ⁻ 排泄量減少及びNa ⁺ /K ⁺ 比低下 (投与後0～6時間) 10mg/kg：Na ⁺ 排泄量減少(投与後0～6 時間)

IX. 非臨床試験に関する項目

(3) 安全性薬理試験 (つづき)

試験項目	動物種 (性別、n/群)	投与量 (mg/kg) [投与方法]	試験結果	
消化器系	胃潰瘍惹起作用 (経口投与との比較)	ラット (雄、10例)	1、3、10、30 [単回経皮 (24時間背部 貼付)] 0.1、0.3、1、 3 [4時間毎3回 分割経口]	経皮投与は $\geq 3\text{mg/kg}$ 、経口投与は $\geq 0.1\text{mg/kg}$ で胃潰瘍惹起作用を示し、潰瘍を惹起した個体の血漿中未変化体濃度の C_{max} 及び $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ は経皮投与では $\geq 1.70\ \mu\text{g/mL}$ 及び $\geq 26.01\ \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、経口投与では $\geq 0.25\ \mu\text{g/mL}$ 及び $\geq 2.49\ \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$
	消化管輸送能 (炭末輸送能)	マウス (雄、10例)	0.1、1、10 [単回皮下]	影響なし
自律神経系	自動運動 (摘出回腸)	ウサギ (雄、5例)	0.1、1、10 $\mu\text{mol/L}$ [<i>in vitro</i>]	影響なし
	薬物誘発収縮 [刺激薬(アセチルコリン、ヒスタミン、塩化バリウム、セロトニン)存在下] (摘出回腸)	モルモット (雄、5例)	0.1、1、10 $\mu\text{mol/L}$ [<i>in vitro</i>]	アセチルコリン収縮：影響なし ヒスタミン収縮：影響なし 塩化バリウム収縮：影響なし セロトニン収縮：影響なし
その他	血小板凝集	ウサギ (雄、4例)	0.1、1、10 $\mu\text{mol/L}$ [<i>in vitro</i>]	[コラーゲン凝集] 0.1及び $1\ \mu\text{mol/L}$ ：影響なし $10\ \mu\text{mol/L}$ ：血小板凝集抑制(約66%) [アデノシン二リン酸(ADP)凝集] 影響なし
	血液凝固	ラット (雄、5例)	0.1、1、10 [単回皮下]	影響なし
	線溶能	ウサギ (雄、4例)	0.1、1、10 $\mu\text{mol/L}$ [<i>in vitro</i>]	影響なし
	脂質代謝	ラット (雄、5例)	0.1、1、10 [単回皮下]	影響なし

hERG：ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子、HEK：ヒト胎児腎由来の樹立細胞株

(4) その他の 薬理試験

本剤とキノロン系抗菌薬の併用による痙攣誘発作用について検討した⁴⁰⁾。

① [³H]ムシモール結合試験

エノキサシン存在下でエスフルルビプロフェン及びR(-)-フルルビプロフェンのGABA_A受容体への[³H]ムシモール結合に対する影響を検討した結果、IC₅₀値はそれぞれ $7.6\ \mu\text{mol/L}$ 及び $0.74\ \mu\text{mol/L}$ であり、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の1/10であった。

② GABA誘発Cl⁻電流試験

エノキサシン存在下、エスフルルビプロフェンのGABA_A受容体を介する抑制作用はR(-)-フルルビプロフェンの1/10であった。

③ マウスを用いた痙攣誘発試験

経皮投与による検討において、R(-)-フルルビプロフェン貼付剤(200~300mg/kg)及びフルルビプロフェン貼付剤(200~300mg/kg)はエノキサシン併用下で痙攣惹起作用を示したが、本剤はエノキサシン併用下で痙攣を惹起しなかった。

IX. 非臨床試験に関する項目

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

動物種 /系統 (性別、n/群)	投与経路 投与量(mg/kg)	概略の 致死量 (mg/kg)	毒性所見あるいは試験結果
ラット ⁴¹⁾ /SD (雌雄、各5例)	経皮 (24時間貼付) 10、30、60	雌雄：>60	死亡及び毒性変化なし
イヌ ⁴¹⁾ /ビーグル (雄、2例)	経皮 (24時間貼付) 5.25、10.5、21	雄：>21	死亡及び重篤な急性毒性変化なし 21mg/kg：摂餌量減少、好中球分節核球比の上昇を伴う白血球数増加、無機リン、カルシウム、アルブミン及び A/G比減少 ≥10.5mg/kg：血便、泥状便、粘液便、便潜血陽性反応 ≥5.25mg/kg：嘔吐、軟便 5.25及び21mg/kg：体重減少 5.25及び10.5mg/kg：赤血球、ヘモグロビン量又はヘマトクリット値の減少

(2) 反復投与毒性試験

動物種 /系統 (性別、n/群)	投与期間 (回復期間)	投与経路 投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)	毒性所見あるいは試験結果
ラット ⁴²⁾ /SD (雌雄、 各10~16例)	13週間 (4週間)	経皮(貼付) 0、1、3、10	雌雄：<1	10mg/kg：死亡(雄2/16例、雌4/16例：投与22~85日)、赤色尿、黒色便、排便量減少、体重増加抑制、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値減少、好中球分節核球比の上昇を伴う白血球数増加、尿素窒素増加、カルシウム、総蛋白及びアルブミン減少、尿潜血、蛋白尿、尿中赤血球、便潜血陽性反応、空腸癒着、腎皮質部の灰白色化、空腸又は回腸の潰瘍(雌雄)、無排便、摂餌量減少、赤血球数減少、K増加、腎臓重量増加、腎臓腫大、腎皮質部の表面粗造、腺胃部潰瘍、腹腔内臓器癒着、空腸に黒褐色結節及び陥凹硬化部、胃に炎症性肉芽腫(雄)、尿に扁平上皮細胞、腎乳頭先端部壊死、皮質尿細管壊死(雌) ≥3mg/kg：摂水量増加、胃の上皮再生(雌雄) 脾臓及び腎臓重量増加(雌) 3mg/kg：赤色尿(雌) ≥1mg/kg：腺胃部暗赤色点、腎臓集合管に上皮腫大、間質に水腫性変化、腎乳頭うっ血、尿細管に塩基性上皮、管腔拡張及び硝子円柱、腺胃部びらん、胃粘膜下に炎症性細胞浸潤(雌雄) 腎乳頭先端部壊死(雄) 1mg/kg：腺胃部出血、胃の上皮再生(雄) 腺胃部潰瘍(雌) 4週間の休薬によりいずれの変化も投与終了時と比較して回復又は回復傾向
ラット ⁴²⁾ /SD (雌雄、 各10例)	13週間 (低用量 追加)	経皮(貼付) 0、0.03、 0.1、0.3	雌雄：0.3	死亡及び毒性変化なし
ラット ⁴²⁾ /SD (雌雄、 各12例)	6ヵ月間	経皮(貼付) 0、0.1、 0.3、1	雄：0.1 雌：0.3	死亡なし 1mg/kg：尿蛋白、腎臓乳頭部間質に水腫性変化、腎乳頭集合管上皮肥大(雌雄) 赤色尿、尿潜血陽性反応、尿中ケトン体増加、尿沈渣中の赤血球出現、尿細管上皮の好塩基性変化及び腎乳頭限局性出血(雄) ≥0.3mg/kg：腎乳頭先端部壊死(雄) 0.3mg/kg：尿蛋白、腎臓乳頭部間質に水腫性変化(雄) ≥0.1mg/kg：表皮炎(雌) 0.1mg/kg：表皮炎(雄)

IX. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与毒性試験 (つづき)

動物種 /系統 (性別、n/群)	投与期間 (回復期間)	投与経路 投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)	毒性所見あるいは試験結果
イヌ ⁴²⁾ /ビーグル (雌雄、 各3~5例)	3ヵ月間 [4週間]	経皮 (貼付) 0、0.1、 0.3、1	雌雄：0.1	死亡なし 1mg/kg：血便の発現頻度増加、赤血球数、ヘモグロビン量又はヘマトクリット値減少、便潜血陽性反応 (雌雄) 腎盂上皮過形成又は直部尿管上皮肥大 (雄) 体重減少、好中球分節核球比の上昇を伴う白血球数増加、尿素窒素増加、アルブミン、A/G比、蛋白分画のアルブミン比低下、胃幽門部暗赤色斑及びびらん、胸腺萎縮、胸腺重量減少、胃上皮変性及び間質線維化、胸腺皮質リンパ球数減少 (雌) ≥0.3mg/kg：腎乳頭上皮過形成、腎臓間質の水腫性変化又は集合管上皮肥大 (雌雄)、総蛋白減少 (雄) 0.3mg/kg：赤血球数、ヘモグロビン量又はヘマトクリット値減少、便潜血陽性反応 (雄)、無機リン及びK減少 (雌) 0.1mg/kg：投与部位皮膚の表皮肥厚 (雄)、投与部位皮膚の炎症性細胞浸潤 (雌) 4週間の休薬によりいずれの変化も投与終了時と比較して回復又は回復傾向
イヌ ⁴²⁾ /ビーグル (雌雄、 各4例)	12ヵ月間	経皮 (貼付) 0、0.03、 0.1、0.3	雄：0.03 雌：0.1	死亡なし 0.3mg/kg：投与部位皮膚の発赤 (雌雄)、腎乳頭上皮肥大 (雄)、投与部位の暗赤色化及び丘疹、腎乳頭尖端部上皮過形成 (雌) ≥0.1mg/kg：投与部位の暗赤色化 (雄) 0.1mg/kg：腎乳頭尖端部上皮過形成、投与部位の丘疹 (雄) 0.03mg/kg：投与部位の丘疹又は発赤を伴う腫脹など (雌)

エスフルルビプロフェン貼付剤を用いたデータ

(3) 生殖発生毒性試験

動物種 /系統 (性別、n/群)	投与期間	投与経路 投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)	毒性所見あるいは試験結果
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験				
ラット ³²⁾ /SD (雌雄、 各20例)	雄：交配 前4週間 ~解剖前 日 雌：交配 前2週間 ~妊娠7 日	皮下 0、0.3、1、 3	<親動物> 一般毒性 及び 生殖能：1 <初期胚> 発生：3	<親動物> 3mg/kg：体重増加抑制 (雄)、摂餌量減少、黄体数及び着床数減少 (雌) <初期胚> 3mg/kg：生存胚数減少 (母動物の排卵に対する影響による二次的な変化)
胚・胎児発生に関する試験				
ラット ³³⁾ /SD (雌、各 19~20例)	妊娠 7~17日	皮下 0、0.3、1、 3	<母動物> 一般毒性 ：1 生殖能：3 <胚・胎児> 発生：3	<母動物> 3mg/kg：死亡 (1/20例、妊娠17日) <胚・胎児> 毒性変化なし
ウサギ ³³⁾ /JW (雌、各18例)	妊娠 6~18日	皮下 0、3、10、 30	<母動物> 一般毒性 ：3 生殖能：10 <胚・胎児> 発生：10	<母動物> 30mg/kg：死亡 (1/18例、妊娠19日)、乏尿、摂餌量減少、胃のびらん、針状出血斑 ≥10mg/kg：体重増加抑制 10mg/kg：流産 (1/18例、妊娠24日)、消瘦 <胚・胎児> 30mg/kg：早期吸収胚増加

IX. 非臨床試験に関する項目

(3) 生殖発生毒性試験 (つづき)

動物種 /系統 (性別、n/群)	投与期間	投与経路 投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)	毒性所見あるいは試験結果
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				
ラット ³¹⁾ /SD (雌、8例)	妊娠17～ 授乳4日	皮下 0、0.1、 0.3、1、3	<母動物> 一般毒性 : 0.3 生殖能 : <0.1 <出生児> 発生 : <0.1	<母動物> 3mg/kg: 死亡(3/8例、分娩開始後)、体重及び摂餌量低値 ≥1mg/kg: 分娩未完了、分娩時間の延長、出産率の低値 1mg/kg: 死亡(4/8例、分娩開始後) 0.3mg/kg: 死亡(1/8例、分娩開始後)、分娩遅延(妊娠期間の延長) 0.1mg/kg: 死亡(1/8例、分娩開始後) <出生児> ≥0.3mg/kg: 出生時生存児数及び出生率の低値又は低値傾向 0.1、0.3及び3mg/kg: 死産児数及び死産児率の高値傾向 0.1及び0.3mg/kg: 全出生児死亡、生後4日生存率の低値傾向
ラット ³¹⁾ /SD (雌、 21～22例)	妊娠7～ 授乳20日 (妊娠20 ～授乳0 日は休 薬)	皮下 0、0.3、1、 3	<母動物> 一般毒性 : 1 生殖能 : 0.3 <出生児> 発生: 1	<母動物> 3mg/kg: 死亡(4/22例、分娩前又は分娩中)、体重及び摂餌量低値又は低値傾向、消化管、リンパ節及び脾臓大型化、出産率低値、死産児数増加 ≥1mg/kg: 妊娠期間延長、分娩時に生存児なし 1mg/kg: 死亡(1/22例、分娩前又は分娩中) <出生児> 3mg/kg: 出生後の体重増加抑制、初期行動の発現遅延

有効成分(エスフルルビプロフェン)のデータ
JW: 日本白色種

(4) その他の特殊 毒性

1) 遺伝毒性試験⁴³⁾

細菌を用いる復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験及びマウスを用いる骨髄小核試験の3つの試験を実施したところ、いずれの試験においても陰性であり、エスフルルビプロフェンに遺伝毒性は認められなかった。

2) がん原性試験⁴⁴⁾

マウス中期皮膚がん性試験を実施したところ、エスフルルビプロフェンに皮膚がん促進作用は認められなかった。

3) 局所刺激性試験²⁾

①皮膚刺激性試験

エスフルルビプロフェン貼付剤のウサギ(日本白色種)を用いた皮膚一次刺激性試験及び皮膚累積刺激性試験(14日間)を実施したところ、軽度な皮膚刺激性が認められたが、速やかに回復するとともに、反復投与による皮膚刺激性の増強は認められなかった。

②皮膚感作性試験

エスフルルビプロフェン貼付剤のモルモット(Hartley系)を用いた皮膚感作性試験を実施したところ、エスフルルビプロフェンの皮膚感作性は陰性であった。

IX. 非臨床試験に関する項目

(4) その他の特殊
毒性
(つづき)

4) 不純物の毒性試験⁴⁵⁾

製剤類縁物質である2種及び製剤光分解物1種について遺伝毒性及び反復投与毒性を評価したところ、これら不純物に起因した毒性は認められなかった。

5) 光安全性試験⁴⁶⁾

エスフルルビプロフェンの哺乳類細胞を用いた *in vitro* 光毒性試験並びにエスフルルビプロフェン貼付剤のモルモット (Hartley系) を用いた光毒性試験及び皮膚光感作性試験を実施したところ、いずれの試験においても陰性であった。

6) ハッカ油の毒性試験⁴⁷⁾

エスフルルビプロフェン貼付剤で実施した毒性試験のうち、基剤群 (ハッカ油を含有し、エスフルルビプロフェンを含有しない群) 及び無投与群との比較が可能であった試験においてハッカ油の毒性を評価した。ラット反復投与毒性試験では基剤投与部位皮膚にハッカ油に起因した毒性所見は認められなかった。また、ウサギ皮膚一次刺激性試験及び皮膚累積刺激性試験 (14日間) では軽度な皮膚刺激性が認められたが速やかに回復した。さらに、モルモット皮膚感作性試験、皮膚光毒性試験及び皮膚光感作性試験では陰性であった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製剤：ロコアテープ 有効成分：エスフルルビプロフェン ハッカ油	劇薬 毒薬 該当しない
2. 有効期間又は使用期限	有効期間：2年 使用期限：外箱及び内袋に表示	
3. 貯法・保存条件	気密容器、室温・遮光保存	
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	該当しない	
(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）	「Ⅷ-14. 適用上の注意」の項参照 患者向医薬品ガイド：有り 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	<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。 <医薬品リスク管理計画について> 本剤の医薬品リスク管理計画は下記URLに公表されている。 医薬品医療機器総合機構ホームページ 「RMP提出品目一覧」 http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html	
6. 包装	70枚（7枚×10袋） 560枚（7枚×80袋）	
7. 容器の材質	内袋：複合アルミフィルム	
8. 同一成分・同効薬	同一成分：なし 同効薬：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、ロキソプロフェン貼付剤	
9. 国際誕生年月日	2015年9月28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：2015年9月28日 承認番号：22700AMX01021000 一部変更承認年月日：2020年2月14日	
11. 薬価基準収載年月日	2015年11月26日	

X. 管理的事項に関する項目

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

該当しない

14. 再審査期間

8年：2015年9月28日～2023年9月27日

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

製品名	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
ロコアテープ	124487803	2649896S1022	622448701

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 大正製薬 (株) 社内資料 (健康成人を対象とした皮膚安全性試験)
- 2) 大正製薬 (株) 社内資料 (局所刺激性試験：ウサギ、モルモット)
- 3) 大正製薬 (株) 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)
- 4) 大正製薬 (株) 社内資料 (変形性膝関節症患者を対象とした第Ⅲ相試験)
- 5) Yataba I., et al.: Mod. Rheumatol., 27(1), 130-136 (2017)
- 6) 大正製薬 (株) 社内資料 (健康成人を対象とした単回貼付試験)
- 7) Yataba I., et al.: Eur. J. Clin. Pharmacol., 72(1), 53-59 (2016)
- 8) 大正製薬 (株) 社内資料 (健康成人を対象とした反復貼付試験①)
- 9) 大正製薬 (株) 社内資料 (健康成人を対象とした反復貼付試験②)
- 10) 大正製薬 (株) 社内資料 (健康成人を対象とした高用量安全性試験)
- 11) 大正製薬 (株) 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)
- 12) 大正製薬 (株) 社内資料 (変形性膝関節症患者を対象とした前期第Ⅱ相用量探索試験)
- 13) 大正製薬 (株) 社内資料 (変形性関節症患者を対象とした長期投与試験)
- 14) Yataba I., et al.: Clin. Drug Investig., 36(8), 673-682 (2016)
- 15) 大正製薬 (株) 社内資料 (作用機序に関する検討)
- 16) Sugimoto M., et al.: Drug Dev. Res., 77(1), 20-28 (2016)
- 17) Toda Y., et al.: Pharmacol. Pharm., 7(8), 305-312 (2016)
- 18) 大正製薬 (株) 社内資料 (鎮痛作用に関する検討)
- 19) 大正製薬 (株) 社内資料 (抗炎症作用に関する検討)
- 20) 遠藤継良ほか: 医療薬学, 46(2), 109-117 (2020)
- 21) 大正製薬 (株) 社内資料 (健康成人を対象とした薬物動態試験)
- 22) 大正製薬 (株) 社内資料 (血漿蛋白結合に関する検討: *in vitro*)
- 23) 大正製薬 (株) 社内資料 (組織分布に関する検討: ラット)
- 24) 大正製薬 (株) 社内資料 (血液-胎盤関門通過性に関する検討: ラット)
- 25) 大正製薬 (株) 社内資料 (乳汁移行性に関する検討: ラット)
- 26) 大正製薬 (株) 社内資料 (血球移行性に関する検討: *in vitro*)
- 27) Tracy TS., et al.: Biochem. Pharmacol., 52(8), 1305-1309 (1996)
- 28) 大正製薬 (株) 社内資料 (肝ミクロソーム代謝に関する検討: *in vitro*)
- 29) 大正製薬 (株) 社内資料 (ヒト CYP 阻害作用に関する検討: *in vitro*)
- 30) 大正製薬 (株) 社内資料 (尿糞中排泄に関する検討: ラット)
- 31) 大正製薬 (株) 社内資料 (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)
- 32) 大正製薬 (株) 社内資料 (受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験)
- 33) 大正製薬 (株) 社内資料 (胚・胎児発生に関する試験)
- 34) Drug Safety Communication (2020年10月15日 FDA)
(<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-recommends-avoiding-use-nsaids-pregnancy-20-weeks-or-later-because-they-can-result-low-amniotic>)
- 35) Khan KN., et al.: Pediatr. Develop. Pathol., 4(5), 461-466 (2001)
- 36) Khan KN., et al.: Kidney. Int., 61(4), 1210-1219 (2002)
- 37) Sawdy RJ., et al.: J. Obstet. Gynaecol., 24(3), 226-229 (2004)
- 38) Prévot A., et al.: Pediatr. Res., 55(2), 254-260 (2004)
- 39) 大正製薬 (株) 社内資料 (安全性薬理試験)
- 40) 大正製薬 (株) 社内資料 (キノロン系抗菌薬との薬物相互作用)
- 41) 大正製薬 (株) 社内資料 (単回投与毒性試験)
- 42) 大正製薬 (株) 社内資料 (反復投与毒性試験)
- 43) 大正製薬 (株) 社内資料 (遺伝毒性試験)
- 44) 大正製薬 (株) 社内資料 (がん原性試験)
- 45) 大正製薬 (株) 社内資料 (不純物の毒性試験)
- 46) 大正製薬 (株) 社内資料 (光安全性試験)
- 47) 大正製薬 (株) 社内資料 (ハッカ油の毒性試験)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

- | | |
|---------------------|-----------------------------------|
| 1. 主な外国での発売
状況 | 該当しない
〔外国では発売していない（2021年2月現在）〕 |
| 2. 海外における臨床
支援情報 | 該当資料なし |

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

