

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

<p>経皮鎮痛消炎剤 ケトプロフェン2%</p> <p>モーラス®パップ XR 120mg MOHRUS®Paps XR 120mg</p> <p>モーラス®パップ XR 240mg MOHRUS®Paps XR 240mg</p>	<p>薬価基準収載</p>
--	---------------

剤形	パップ剤		
製剤の規制区分	該当しない		
規格・含量	モーラス®パップ XR120mg	モーラス®パップ XR240mg	
	1枚 10cm×14cm（膏体質量）6g 中に日局ケトプロフェン 120mg を含有	1枚 14cm×20cm（膏体質量）12g 中に日局ケトプロフェン 240mg を含有	
一般名	和名：ケトプロフェン（JAN） 洋名：Ketoprofen（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 製造販売承認事項 一部変更承認年月日 （処方変更による） 薬価基準収載年月日 発売年月日	モーラス®パップ XR120mg 2015年8月17日 2021年1月20日 2015年12月11日 2015年12月15日	モーラス®パップ XR240mg 2016年2月15日 2021年1月20日 2016年12月9日 2017年2月7日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：久光製薬株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	久光製薬株式会社 お客様相談室 〒100-6330 東京都千代田区丸の内二丁目4番1号 フリーダイヤル 0120-381332 FAX. (03)5293-1723 受付時間／9:00－17:50（土日・祝日・会社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.hisamitsu.co.jp/medical/index.html		

®：登録商標

本 IF は 2022 年 1 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、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ

<https://www.pmda.go.jp/> 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 判、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。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	14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	8
1. 開発の経緯	1	15. 刺激性	8
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	2	16. その他	8
II. 名称に関する項目	3	V. 治療に関する項目	9
1. 販売名	3	1. 効能又は効果	9
(1)和名	3	(1)効能又は効果	9
(2)洋名	3	(2)効能又は効果に関連する使用上の注意	9
(3)名称の由来	3	2. 用法及び用量	9
2. 一般名	3	3. 臨床成績	9
(1)和名（命名法）	3	(1)臨床データパッケージ	9
(2)洋名（命名法）	3	(2)臨床効果	9
(3)ステム	3	(3)臨床薬理試験	10
3. 構造式又は示性式	3	(4)探索的試験	10
4. 分子式及び分子量	3	(5)検証的試験	10
5. 化学名（命名法）	3	1)無作為化並行用量反応試験	10
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	2)比較試験	10
7. CAS登録番号	3	3)安全性試験	10
III. 有効成分に関する項目	4	4)患者・病態別試験	10
1. 物理化学的性質	4	(6)治療的使用	10
(1)外観・性状	4	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）	10
(2)溶解性	4	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	10
(3)吸湿性	4	VI. 薬効薬理に関する項目	11
(4)融点（分解点）、沸点、凝固点	4	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	11
(5)酸塩基解離定数	4	2. 薬理作用	11
(6)分配係数	4	(1)作用部位・作用機序	11
(7)その他の主な示性値	4	(2)薬効を裏付ける試験成績	11
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	(3)作用発現時間・持続時間	15
3. 有効成分の確認試験法	4	VII. 薬物動態に関する項目	16
4. 有効成分の定量法	4	1. 血中濃度の推移・測定法	16
IV. 製剤に関する項目	5	(1)治療上有効な血中濃度	16
1. 剤形	5	(2)最高血中濃度到達時間	16
(1)投与経路	5	(3)臨床試験で確認された血中濃度	16
(2)剤形の区別、外観及び性状	5	(4)中毒域	17
(3)製剤の物性	5	(5)食事・併用薬の影響	17
(4)識別コード	5	(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	17
(5)pH、浸透圧、粘度、比重、安定なpH域等	5	2. 薬物速度論的パラメータ	17
(6)無菌の有無	5	(1)解析方法	17
2. 製剤の組成	5	(2)吸収速度定数	17
(1)有効成分（活性成分）の含量	5	(3)バイオアベイラビリティ	17
(2)添加物	5	(4)消失速度定数	18
(3)添付溶解液の組成及び容量	5	(5)クリアランス	18
3. 用時溶解して使用する製剤の調整法	5	(6)分布容積	18
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5	(7)血漿蛋白結合率	18
5. 製剤の各種条件下における安定性	6	3. 吸収	19
6. 溶解後の安定性	8	4. 分布	20
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8	(1)血液－脳関門通過性	20
8. 溶出性	8	(2)血液－胎盤関門通過性	20
9. 生物学的試験法	8	(3)乳汁への移行性	20
10. 製剤中の有効成分の確認試験法	8		
11. 製剤中の有効成分の定量法	8		
12. 力価	8		
13. 混入する可能性のある夾雑物	8		

(4)髄液への移行性	20	X. 管理的事項に関する項目	33
(5)その他の組織への移行性	21	1. 規制区分	33
5. 代謝	22	2. 有効期間又は使用期限	33
(1)代謝部位及び代謝経路	22	3. 貯法・保存条件	33
(2)代謝に關与する酵素 (CYP450等)の分子種	22	4. 薬剤取扱い上の注意点	33
(3)初回通過効果の有無及びその割合	22	(1)薬局での取り扱い上の留意点について	33
(4)代謝物の活性の有無及び比率	22	(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)	33
(5)活性代謝物の速度論的パラメータ	22	(3)調剤時の留意点について	33
6. 排泄	22	5. 承認条件等	33
(1)排泄部位及び経路	22	6. 包装	33
(2)排泄率	22	7. 容器の材質	33
(3)排泄速度	23	8. 同一成分・同効薬	33
7. トランスポーターに関する情報	23	9. 国際誕生年月日	33
8. 透析等による除去率	23	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	34
VIII. 安全性 (使用上の注意等)に関する項目	24	11. 薬価基準収載年月日	34
1. 警告内容とその理由	24	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	34
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	24	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	34
3. 効能又は効果に關連する使用上の注意とその理由	24	14. 再審査期間	34
4. 用法及び用量に關連する使用上の注意とその理由	24	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	34
5. 慎重投与内容とその理由	24	16. 各種コード	34
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	24	17. 保険給付上の注意	34
7. 相互作用	25	X I. 文献	35
(1)併用禁忌とその理由	25	1. 引用文献	35
(2)併用注意とその理由	25	2. その他の参考文献	36
8. 副作用	25	X II. 参考資料	37
(1)副作用の概要	25	1. 主な外国での発売状況	37
(2)重大な副作用と初期症状	26	2. 海外における臨床支援情報	40
(3)その他の副作用	27	X III. 備考	42
(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	28	その他の関連資料	42
(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	29		
(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法	29		
9. 高齢者への投与	30		
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	30		
11. 小児等への投与	30		
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	30		
13. 過量投与	30		
14. 適用上の注意	30		
15. その他の注意	30		
16. その他	30		
IX. 非臨床試験に関する項目	31		
1. 薬理試験	31		
(1)薬効薬理試験 (「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)	31		
(2)副次的薬理試験	31		
(3)安全性薬理試験	31		
(4)その他の薬理試験	31		
2. 毒性試験	31		
(1)単回投与毒性試験	31		
(2)反復投与毒性試験	31		
(3)生殖発生毒性試験	31		
(4)その他の特殊毒性	31		

I. 概要に関する項目

I - 1. 開発の経緯

(1) モーラス®パップXR120mg開発の経緯

久光製薬株式会社では、非ステロイド性消炎鎮痛薬（以下、NSAIDs）であるケトプロフェン（以下、KP）の浸透性が高く、慢性疼痛疾患である「腰痛症」にも効果を発揮させるため、KPを2%含有する1日1回貼付のテープ剤「モーラス®テープ20mg」※1)及び「モーラス®テープL40mg」※1)を開発し、平成7年及び平成14年にそれぞれ製造販売承認を取得した。

さらに、平成21年には「関節リウマチにおける関節局所の鎮痛」、平成23年には「筋肉痛、外傷後の腫脹・疼痛」を追加効能とした製造販売承認事項一部変更承認を取得した。

NSAIDs貼付剤の剤形は、パップ剤及びテープ剤があり、それぞれの製剤の特徴、患者の好みや使用感によって使い分けられていることが多い。モーラス®パップXR120mg開発当時、「腰痛症※2)」に対する効能・効果を有するNSAIDs貼付剤はモーラス®テープのみであり、パップ剤は存在しなかった。しかし、「腰痛症」患者から要望が多い実情より、久光製薬株式会社は「腰痛症※2)」の効能・効果を有するパップ剤は医療上の必要性が高いと考えた。また、パップ剤の用法に関する患者調査において、1日1回貼付製剤を使用したいと希望する患者が多かった。その理由として「貼り替えるのが面倒だから」、「貼り替えるタイミングがないから」など、服薬アドヒアランスの観点から1日1回貼付製剤を希望する患者が多かった。本剤は、モーラス®テープL40mgと同じ用法である1日1回貼付製剤とするため、良好な付着性を有する粘着力を目標に製剤設計を行った。

このような背景から、久光製薬株式会社はモーラス®テープL40mgの剤形追加として、「モーラス®パップXR120mg」の開発に着手した。本剤は局所皮膚適用製剤の生物学的同等性ガイドラインに従い、健康成人男性を対象とした皮膚薬物動態学的試験を実施した結果、モーラス®テープL40mgとの生物学的同等性が確認され、平成27年8月に製造販売承認を取得した。

なお、本剤の販売名は、ブランド名である「モーラス®」と、日局製剤総則¹⁾に記載された剤形名「パップ」と、既承認製剤「モーラス®パップ30mg」及び「モーラス®パップ60mg」と区別するための接尾字として「XR」（1日1回貼付で薬物が持続放出することからExtended Release）と含量を付した「モーラス®パップXR120mg」とした。

※1) 平成16年6月2日付薬食発第0602009号通知「医薬品関連医療事故防止対策の強化・徹底について」に基づき、名称変更の代替新規申請を行い、「モーラス®テープ20mg」及び「モーラス®テープL40mg」として平成20年にそれぞれ製造販売承認を取得した。[旧販売名：モーラス®テープ及びモーラス®テープL]

※2) 腰痛症にかかる本剤の効能・効果は「腰痛症（筋・筋膜性腰痛症、変形性脊椎症、椎間板症、腰椎捻挫）の鎮痛・消炎」である。

(2) モーラス®パップXR240mg開発の経緯

モーラス®パップは10cm×14cm（1枚にケトプロフェン30mg含有）及び14cm×20cm（1枚にケトプロフェン60mg含有）の2つの規格があり、14cm×20cmの規格は腰などの広い患部に多く使用されている実態が示されたことから、広い患部を1枚で覆うことができるサイズの製剤が必要とされていると考えた。

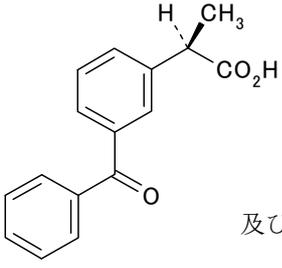
このような背景から、1日1回貼付で、「腰痛症」の効能・効果を有し、広い患部に使用できるサイズのパップ剤の開発を行った。

モーラス®パップXR240mg（14cm×20cm）はモーラス®パップXR120mg（10cm×14cm）と同一処方※3)で、2倍の面積を有するパップ剤として、平成28年2月に製造販売承認を取得した。

※3) モーラス®パップXR120mgと同一成分（添加物含む）が同一濃度で含まれている製剤である。

I - 1. 開発の経緯（つづき）	<p>(3) モーラス®パップXR120mg、モーラス®パップXR240mg一部変更承認申請開発の経緯</p> <p>モーラス®パップXR120mg及びモーラス®パップXR240mgの従来製剤は、上市以降、医療関係者から皮膚刺激に関する報告が寄せられていた。このような状況を鑑み、従来製剤の皮膚刺激性の軽減を目的に、新たな添加剤を配合、既存添加剤の配合量を調整した一変製剤を開発した。本剤は局所皮膚適用製剤（半固形製剤及び貼付剤）の処方変更のための生物学的同等性試験ガイドラインに従い、放出試験及び透過試験を実施した結果、従来製剤との生物学的同等性が確認され、2021年1月に製造販売承認事項一部変更承認を取得した。</p>
I - 2. 製品の治療学的・製剤学的特性	<ol style="list-style-type: none"> 1. 「腰痛症（筋・筋膜性腰痛症、変形性脊椎症、椎間板症、腰椎捻挫）の鎮痛・消炎」効果を有する。（P9参照） 「関節リウマチにおける関節局所の鎮痛」効果を有する。（P9参照） 2. 1日1回貼付のケトプロフェン含有パップ剤である。（P5、9参照） 3. 粘着力が良好なパップ剤である。（P5参照） 4. 生物学的同等性試験（皮膚薬物動態学的試験）において、ケトプロフェン標準製剤（テープ剤、40mg）との生物学的同等性が確認されている。（P19参照） 5. モーラス®パップXR240mg（14cm×20cm）は腰などの広い患部を1枚で覆うことができるサイズのパップ剤である。（P1参照） 6. 副作用 本剤は副作用発現頻度が明確となる臨床試験を実施していない。なお、ケトプロフェン20mg含有テープ剤の重大な副作用として、ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（0.1%未満）、喘息発作の誘発（アスピリン喘息）（0.1%未満）、接触皮膚炎（5%未満、重篤例は頻度不明）、光線過敏症（頻度不明）があげられる。（P25～29参照）

II. 名称に関する項目

II - 1.	販売名	
(1)	和名	モーラス®パップXR120mg モーラス®パップXR240mg
(2)	洋名	MOHRUS® Paps XR 120mg MOHRUS® Paps XR 240mg
(3)	名称の由来	ブランド名+剤形+接尾字+規格(含量) 1日2回製剤との区別のため、接尾字に「XR」を付した。 「XR」は、本剤の用法・用量が1日1回で薬物が持続放出することから、 <u>Extended Release</u> を由来としている。
II - 2.	一般名	
(1)	和名(命名法)	ケトプロフェン(JAN)
(2)	洋名(命名法)	Ketoprofen(JAN, INN)
(3)	ステム ²⁾	抗炎症剤、イブプロフェン誘導体：-profen
II - 3.	構造式又は示性式	 <p>及び鏡像異性体</p>
II - 4.	分子式及び分子量	分子式：C ₁₆ H ₁₄ O ₃ 分子量：254.28
II - 5.	化学名(命名法)	(2 <i>RS</i>)-2-(3-Benzoylphenyl)propanoic acid (IUPAC)
II - 6.	慣用名、別名、略号、記号番号	開発コード：HP-5030、HP-5031 開発コード：HP-5040、HP-5041
II - 7.	CAS登録番号	22071-15-4

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ - 1. 物理化学的性質^{1,3)}

- (1) 外観・性状 白色の結晶性の粉末である。
光によって微黄色になる。
- (2) 溶解性 メタノールに極めて溶けやすく、エタノール（95）またはアセトンに溶けやすく、水にほとんど溶けない。
- (3) 吸湿性 該当資料なし
- (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点 融点：94～97℃
- (5) 酸塩基解離定数 約 3.90（30℃）
- (6) 分配係数 該当資料なし
- (7) その他の主な示性値 紫外可視吸収スペクトル：本品のメタノール溶液は254nm付近に吸収の極大を示す。
旋光度：本品のエタノール（99.5）溶液（1→100）は旋光性を示さない。

Ⅲ - 2. 有効成分の各種条件下における安定性³⁾

保存条件	保存期間	保存形態	結果
室温	30 カ月	褐色瓶、密閉、室内乱光下	変化なし
45℃	6 カ月	褐色瓶、密閉、遮光	変化なし
30℃、 90%RH	6 カ月	褐色シャーレ、開放、遮光	変化なし
直射日光下	17 日	褐色瓶、密閉	経時的に微黄色に着色し、 17 日後に含量が 3%低下
	6 カ月	褐色瓶、密閉	変化なし

Ⅲ - 3. 有効成分の確認試験法¹⁾

- 日本薬局方による
1. 紫外可視吸光度測定法
 2. 赤外吸収スペクトル測定法

Ⅲ - 4. 有効成分の定量法¹⁾

日本薬局方による
電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

IV - 1.	剤形	経皮																
(1)	投与経路																	
(2)	剤形の区別、外観及び性状		<table border="1"> <thead> <tr> <th>品名</th> <th>モーラス®パップ XR120mg</th> <th>モーラス®パップ XR240mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>区別</td> <td colspan="2">パップ剤（貼付剤）</td> </tr> <tr> <td>性状</td> <td colspan="2">白色～淡黄色の膏体が支持体に展延されており、膏体面がライナーで被覆された貼付剤である。</td> </tr> <tr> <td>製剤の大きさ</td> <td>10cm×14cm</td> <td>14cm×20cm</td> </tr> <tr> <td>膏体質量</td> <td>6g</td> <td>12g</td> </tr> </tbody> </table>	品名	モーラス®パップ XR120mg	モーラス®パップ XR240mg	区別	パップ剤（貼付剤）		性状	白色～淡黄色の膏体が支持体に展延されており、膏体面がライナーで被覆された貼付剤である。		製剤の大きさ	10cm×14cm	14cm×20cm	膏体質量	6g	12g
品名	モーラス®パップ XR120mg		モーラス®パップ XR240mg															
区別	パップ剤（貼付剤）																	
性状	白色～淡黄色の膏体が支持体に展延されており、膏体面がライナーで被覆された貼付剤である。																	
製剤の大きさ	10cm×14cm	14cm×20cm																
膏体質量	6g	12g																
(3)	製剤の物性	粘着性：スチールボール（直径7.9mm、重量2.0g）を転がすとき、5秒以上粘着面上に留まる（傾斜式ボールタック試験法）。																
(4)	識別コード	モーラス®パップXR120mg：HP317P モーラス®パップXR240mg：HP318P																
(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。																
IV - 2.	製剤の組成																	
(1)	有効成分（活性成分）の含量	<table border="1"> <thead> <tr> <th>販売名</th> <th>モーラス®パップ XR120mg</th> <th>モーラス®パップ XR240mg</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>有効成分の名称・含量</td> <td>1枚 10cm×14cm（膏体質量）6g中に日局ケトプロフェン120mgを含有</td> <td>1枚 14cm×20cm（膏体質量）12g中に日局ケトプロフェン240mgを含有</td> </tr> </tbody> </table>	販売名	モーラス®パップ XR120mg	モーラス®パップ XR240mg	有効成分の名称・含量	1枚 10cm×14cm（膏体質量）6g中に日局ケトプロフェン120mgを含有	1枚 14cm×20cm（膏体質量）12g中に日局ケトプロフェン240mgを含有										
販売名	モーラス®パップ XR120mg	モーラス®パップ XR240mg																
有効成分の名称・含量	1枚 10cm×14cm（膏体質量）6g中に日局ケトプロフェン120mgを含有	1枚 14cm×20cm（膏体質量）12g中に日局ケトプロフェン240mgを含有																
(2)	添加物	エデト酸ナトリウム水和物、 <i>l</i> -メントール、クロタミトン、合成ケイ酸アルミニウム、香料、ゼラチン、濃グリセリン、4- <i>tert</i> -ブチル-4'-メトキシジベンゾイルメタン、プロピレングリコール、ポリアクリル酸部分中和物、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、その他5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																
IV - 3.	用時溶解して使用する製剤の調製法	該当しない																
IV - 4.	懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	該当しない																

IV - 5. 製剤の各種条件下に
おける安定性

(1) モーラス[®]パップ XR120mg

試験名		保存条件及び保存期間			結果
		保存条件	保存（包装）形態	保存期間	
長期保存試験 （一部変更時）		25℃/60%RH	複合ラミネート袋 ^{注1)}	24 カ月	含量及び放出性の経時的な低下並びに類縁物質の増加が認められたが、規格内の変化であった。他の試験項目に変化は認められなかった。
加速試験 （承認申請時）		40℃/75%RH	複合ラミネート袋 ^{注1)}	6 カ月	含量及び放出性の経時的な低下が認められたが、規格内の変化であった。類縁物質の増加が認められ、規格外となった。他の試験項目に変化は認められなかった。
苛酷試験 （承認申請時）	温度	50℃/75%RH	複合ラミネート袋 ^{注1)}	3 カ月	含量及び放出性の経時的な低下が認められたが規格内の変化であった。類縁物質の増加が認められ、規格外となった。他の試験項目に変化は認められなかった。
		60℃/75%RH		1 カ月	
	湿度	25℃/30%RH	複合ラミネート袋 ^{注1)} にて開封口開放	3 カ月	質量の減少による規格外の含量の増加が認められた。他の試験項目に変化は認められなかった。
				3 カ月	質量の増加による規格外の含量の低下が認められた。他の試験項目に変化は認められなかった。
		25℃/60%RH		3 カ月	質量の減少による規格外の含量の増加が認められた。他の試験項目に変化は認められなかった。
				3 カ月	質量の減少による規格外の含量の増加が認められた。他の試験項目に変化は認められなかった。
	光	室温 光 D ₆₅	複合ラミネート袋 ^{注1)}	120 万 lx・h 及び 200W・hr/m ²	変化なし
				120 万 lx・h 及び 200W・hr/m ²	質量の減少による規格外の含量の増加が認められた。他の試験項目に変化は認められなかった。

測定項目：性状、確認試験、粘着性、純度試験、放出性、定量法

注 1) 複合ラミネート袋：アルミニウムを主体とした複合ラミネート袋である。

注 2) 透明フィルム袋：水分の揮散量を小さくする目的で透明なフィルムに包装したもの。

(2) モーラス[®]パップ XR240mg

試験名		保存条件及び保存期間			結果
		保存条件	保存（包装）形態	保存期間	
長期保存試験 （一部変更時）		25℃/60%RH	複合ラミネート袋 ^{注1)}	24 カ月	含量及び放出性の経時的な低下並びに類縁物質の増加が認められたが、規格内の変化であった。他の試験項目に変化は認められなかった。
加速試験 （承認申請時）		40℃/75%RH	複合ラミネート袋 ^{注1)}	6 カ月	含量及び放出性の経時的な低下が認められたが、規格内の変化であった。類縁物質の増加が認められ、規格外となった。他の試験項目に変化は認められなかった。
苛酷試験 （承認申請時）	温度	50℃/75%RH	複合ラミネート袋 ^{注1)}	3 カ月	含量及び放出性の経時的な低下が認められたが、規格内の変化であった。類縁物質の増加が認められ、規格外となった。他の試験項目に変化は認められなかった。
		60℃/75%RH		1 カ月	
	湿度	25℃/30%RH	複合ラミネート袋 ^{注1)} にて開封口開放	3 カ月	質量の減少による規格外の含量の増加が認められた。他の試験項目に変化は認められなかった。
				3 カ月	質量の増加による含量の低下が認められたが、規格内であった。他の試験項目に変化は認められなかった。
		25℃/60%RH		3 カ月	質量の減少による規格外の含量の増加が認められた。他の試験項目に変化は認められなかった。
				3 カ月	質量の減少による規格外の含量の増加が認められた。他の試験項目に変化は認められなかった。
	光	室温 光 D ₆₅	複合ラミネート袋 ^{注1)}	120 万 lx・h 及び 200W・hr/m ²	変化なし
				透明フィルム袋 ^{注2)}	120 万 lx・h 及び 200W・hr/m ²

測定項目：性状、確認試験、粘着性、純度試験、放出性、定量法

注 1) 複合ラミネート袋：アルミニウムを主体とした複合ラミネート袋である。

注 2) 透明フィルム袋：水分の揮散量を小さくする目的で透明なフィルムに包装したもの。

IV - 6.	溶解後の安定性	該当しない
IV - 7.	他剤との配合変化(物理化学的变化)	該当しない
IV - 8.	溶出性	該当しない
IV - 9.	生物学的試験法	該当しない
IV - 10.	製剤中の有効成分の確認試験法	1. ヒドラゾンの呈色反応による沈殿反応 2. 液体クロマトグラフィー (フォトダイオードアレイ検出器、測定波長：210～370nm、標準溶液との同一波長における吸収強度の比較)
IV - 11.	製剤中の有効成分の定量法	液体クロマトグラフィー 内標準溶液：ベンゾフェノンのメタノール溶液 (1→10000) 試験条件 検出器：紫外吸光光度計 (測定波長：254nm) 充填剤：液体クロマトグラフィー用オクタデシルシリル化シリカゲル 移動相：薄めた酢酸 (100) (1→500) / アセトニトリル混液 (3 : 2)
IV - 12.	力価	該当しない
IV - 13.	混入する可能性のある夾雑物	ケトプロフェンの <i>l</i> -メントールエステル、グリセリンエステル、プロピレングリコールエステル、他
IV - 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
IV - 15.	刺激性	皮膚累積刺激性試験 (ウサギ) ⁴⁾ JW系雌性ウサギを用いた皮膚累積刺激性試験 (Draize基準) において、本剤の最高平均皮膚反応スコアは0.2であった。(一変製剤)
IV - 16.	その他	特になし

V. 治療に関する項目

V - 1. 効能又は効果

(1) 効能又は効果

- 下記疾患並びに症状の鎮痛・消炎
腰痛症（筋・筋膜性腰痛症、変形性脊椎症、椎間板症、腰椎捻挫）、
変形性関節症、肩関節周囲炎、腱・腱鞘炎、腱周囲炎、上腕骨上顆
炎（テニス肘等）、筋肉痛、外傷後の腫脹・疼痛
- 関節リウマチにおける関節局所の鎮痛

(2) 効能又は効果に関連する使用上の注意

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- (1) 本剤の使用により重篤な接触皮膚炎、光線過敏症が発現することがあり、中には重度の全身性発疹に進展する例が報告されているので、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ使用すること。
- (2) 損傷皮膚には本剤を使用しないこと。

V - 2. 用法及び用量

1日1回患部に貼付する。

V - 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

該当資料なし

<参考>モーラス®テープ 20mg のデータ

- 腰痛症、変形性関節症、肩関節周囲炎、腱・腱鞘炎、腱周囲炎、上腕骨上顆炎、筋肉痛、外傷後の腫脹・疼痛^{5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18}

国内延べ 231 施設で総計 1,206 例について実施された 1 枚中ケトプロフェン 20mg 含有テープ剤の二重盲検及び一般臨床を含む臨床試験の概要は次のとおりである。

疾患名	使用量 (1日量)	改善率% (症例数/症例数)	
		中等度改善以上	軽度改善以上
腰痛症	2枚×1回	63.0% (155/246)	89.8% (221/246)
変形性関節症	1枚×1回	68.0% (155/228)	93.4% (213/228)
肩関節周囲炎		61.1% (116/190)	86.3% (164/190)
腱・腱鞘炎		69.4% (25/ 36)	83.3% (30/ 36)
腱周囲炎		75.0% (9/ 12)	100.0% (12/ 12)
上腕骨上顆炎		72.1% (31/ 43)	88.4% (38/ 43)
筋肉痛		90.7% (136/150)	97.3% (146/150)
外傷後の腫脹・疼痛 ^{注)}	1~2枚×1回	83.3% (35/ 42)	97.6% (41/ 42)

注) 外傷後の腫脹・疼痛に対する臨床試験は投与期間を 1 週間と設定し実施した。

それ以外の疾患に対する臨床試験は投与期間を 2 週間と設定して実施した（長期投与試験を除く）。

○関節リウマチ¹⁹⁾

国内 80 施設で 676 例の関節リウマチ患者を対象にケトプロフェン 20mg 含有テープ剤を 1 日 1 回、1 回 1 枚を 2 週間貼付したときの手関節における疼痛軽減効果をプラセボ対照ランダム化二重盲検試験により検討した結果、患者による疼痛 VAS^{注)} 値変化率（平均値±標準偏差）はプラセボ（338 例）25.453±31.191%、ケトプロフェン 20mg 含有テープ剤（338 例）31.198±30.256%であり、両群間に有意差が認められた（対応のない t 検定：p=0.0153）。なお、手関節での優越性は検証されたが、他の関節における優越性は確認されていない。

注) 100mm のスケールを用い痛みを評価する視覚アナログスケール（Visual Analogue Scale）の略。

(3) 臨床薬理試験	該当資料なし
(4) 探索的試験	該当資料なし
(5) 検証的試験	該当資料なし
1) 無作為化並行用量反応試験	該当資料なし
2) 比較試験	該当資料なし
3) 安全性試験	該当資料なし
4) 患者・病態別試験	該当資料なし
(6) 治療的使用	該当資料なし
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

(2) 薬効を裏付ける試験成績 (つづき)

②慢性炎症モデル

該当資料なし

<参考>モーラス®テープ20mgにおける薬理作用

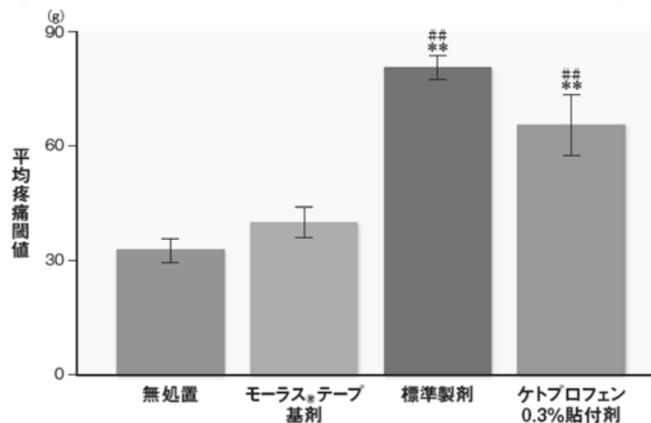
カオリン・カラゲニン炎症足疼痛モデルに対する鎮痛作用²⁰⁾

試験方法：ラット (n=各7~8) 右後肢に薬剤※を3時間適用し、薬剤除去後、その足蹠皮下に10%カオリン/1%カラゲニン混合液0.1mLを注射し、4時間後に炎症足の圧疼痛閾値を測定した。

試験結果：モーラス®テープ20mg群 (標準製剤) は無処置群に対して有意な鎮痛作用を示した。

※テープ剤：3cm×3cm、ケトプロフェン0.3%貼付剤：3cm×4cm

●カオリン・カラゲニン炎症足疼痛モデルに対する鎮痛作用 (ラット)



: p<0.01 vs. モーラス®テープ基剤

** : p<0.01 vs. 無処置

(Dunnett 多重比較検定)

平均値±標準誤差

(2) 薬効を裏付ける試験成績 (つづき)

③関節炎モデル

該当資料なし

<参考>モーラス®テープ20mgにおける薬理作用

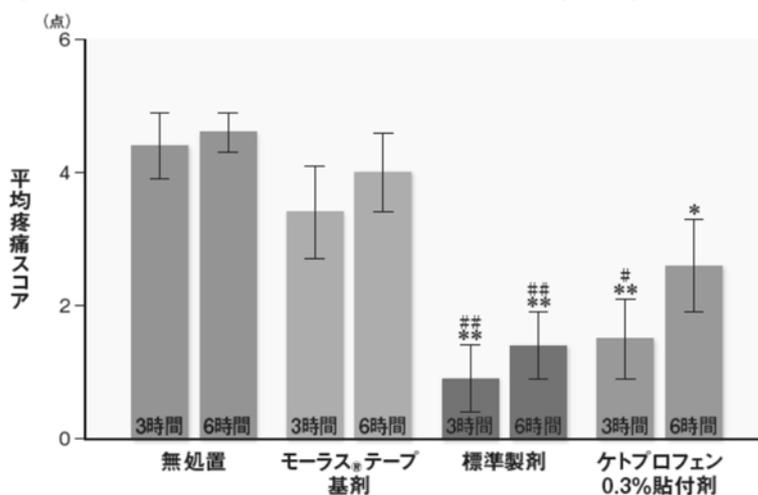
硝酸銀関節炎疼痛モデルに対する鎮痛作用²⁰⁾

試験方法：ラット (n=各8~9) 右後肢膝関節内に1%硝酸銀溶液0.1mLを注射し、関節炎を惹起させた。硝酸銀投与18時間後に炎症側関節を軽く5回屈伸した際、5回とも啼鳴反応 (疼痛スコア) を示す固体を選択した。炎症側関節に薬剤*を3時間適用し、薬剤除去後3及び6時間に5回屈伸時の啼鳴反応を測定した。

試験結果：モーラス®テープ20mg群 (標準製剤) は無処置群に対して有意な鎮痛作用を示した。

※テープ剤：4cm×5cm、ケトプロフェン0.3%貼付剤：5.1cm×5.1cm

●硝酸銀関節炎疼痛モデルに対する鎮痛作用 (ラット)



: p < 0.05

: p < 0.01 vs. モーラス®テープ基剤 (Mann-Whitney U検定)

* : p < 0.05

** : p < 0.01 vs. 無処置

平均値±標準誤差

(2) 薬効を裏付ける試験成績 (つづき)

2. 深部の鎮痛作用

該当資料なし

<参考>モーラス®テープ 20mg における薬理作用

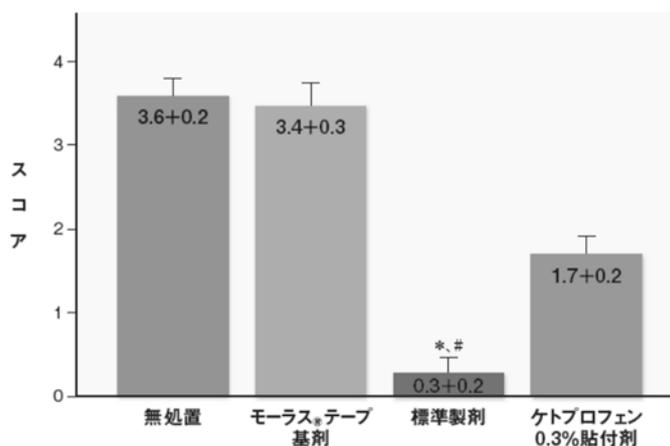
深部の鎮痛作用 (ウサギ) ²²⁾

試験方法: ウサギ (n=7) の右膝関節部にモーラス®テープ 20mg、モーラス®テープ基剤及びケトプロフェン 0.3%貼付剤を 4 時間貼付^{*}した。剥離後、同部位に 10%針状性尿酸生理食塩水懸濁液 0.5mL を注入し、5 時間後右後肢にかかる体重負荷重量および歩行障害 (疼痛スコア) を測定した。

試験結果: モーラス®テープ 20mg 群 (標準製剤) は皮下に対し、より深部である膝関節部において歩行障害 (疼痛スコア)、右後肢 (炎症部) の体重負荷重量変化率において、無処置群に対して有意な鎮痛作用を示した。

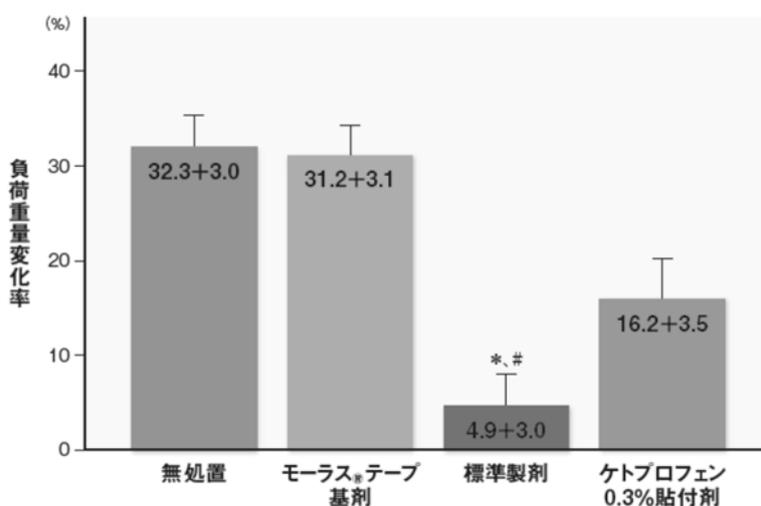
※各製剤ともに全て 5cm×7cm に裁断して貼付した。

●歩行障害 (疼痛スコア)



* : p < 0.01 vs. モーラス®テープ基剤 (Dunnettの多重比較検定)
: p < 0.01 vs. ケトプロフェン0.3%貼付剤 (Mann-Whitney U検定)
平均値 + 標準誤差

●右後肢 (炎症部) の体重負荷重量変化率



* : p < 0.01 vs. モーラス®テープ基剤 (Dunnettの多重比較検定)
: p < 0.05 vs. ケトプロフェン0.3%貼付剤 (Student's t 検定)
平均値 + 標準誤差

(2) 薬効を裏付ける試験成績 (つづき)

3. 抗炎症作用

該当資料なし

<参考> モーラス®テープ20mgにおける薬理作用

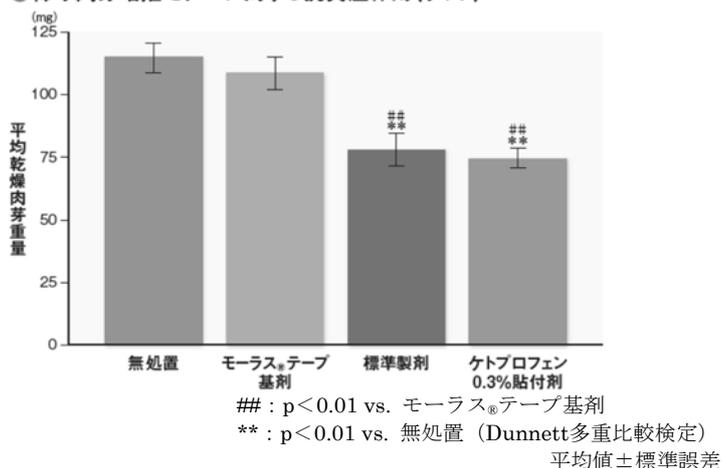
綿球肉芽増殖モデルに対する抗炎症作用 (ラット) ²⁰⁾

試験方法: ラット (n=各8~9) の正中線背部皮膚を小切開し、滅菌綿球を両側腹部皮下に1個ずつ挿入して縫合した。手術日より薬剤*を1日6時間、7日間適用し、最終薬剤適用の翌日に肉芽腫を採取し、乾燥肉芽重量を測定した。

試験結果: モーラス®テープ20mg群 (標準製剤) は無処置群に対して有意な肉芽形成抑制作用を示した。

※テープ剤: 3cm×3cm、ケトプロフェン0.3%貼付剤: 3cm×4cm

●綿球肉芽増殖モデルに対する抗炎症作用(ラット)



<参考> モーラス®テープ20mgにおける薬理作用

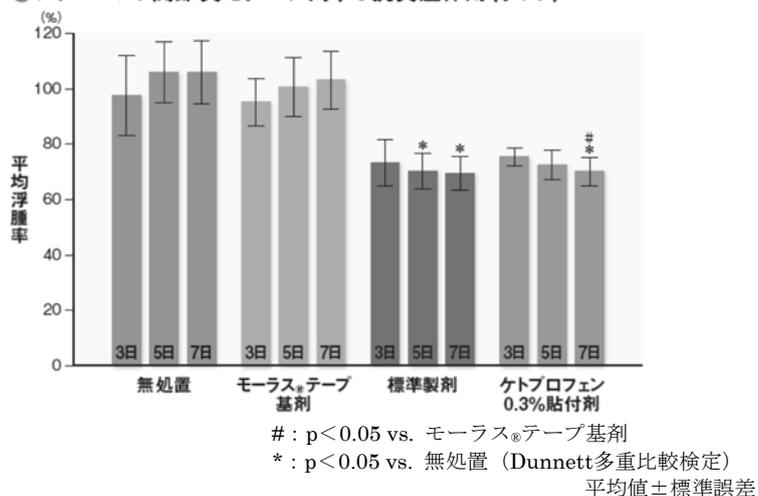
アジュバント関節炎モデルに対する抗炎症作用 (ラット) ²⁰⁾

試験方法: ラット (n=各7~8) の尾根部皮内に0.6% *Mycobacterium butylicum* (Difco) 流動パラフィン懸濁液0.1mLを注射し、関節炎を惹起させた。15日後に右後肢容積を測定し、十分に二次炎症が発症した個体を選択し、薬剤*適用を1日6時間、7日間繰り返し、右後肢容積を経日的に測定した。

試験結果: モーラス®テープ20mg群 (標準製剤) は薬剤適用後、5日および7日目で無処置群に対して有意な浮腫抑制作用を示した。

※テープ剤: 3cm×4cm、ケトプロフェン0.3%貼付剤: 4cm×4cm

●アジュバント関節炎モデルに対する抗炎症作用(ラット)



(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

VII - 1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度 該当しない

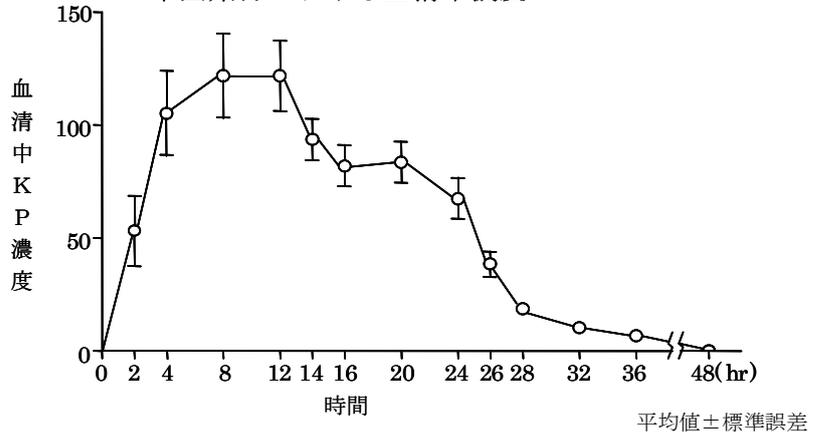
(2) 最高血中濃度到達時間 該当資料なし
 <参考>モーラス®テープ20mgのデータ
 適用後12.7時間²³⁾

(3) 臨床試験で確認された血中濃度 該当資料なし
 <参考>モーラス®テープ20mgのデータ

1. 単回貼付²³⁾

健康成人男子6名の背部へのモーラス®テープ20mg 1枚（ケトプロフェン：20mg）24時間単回貼付において、投与12.7±1.6時間後に135.85±18.02ng/mLの最高血清中濃度を示し、48時間後には血清中よりほとんど消失していた。

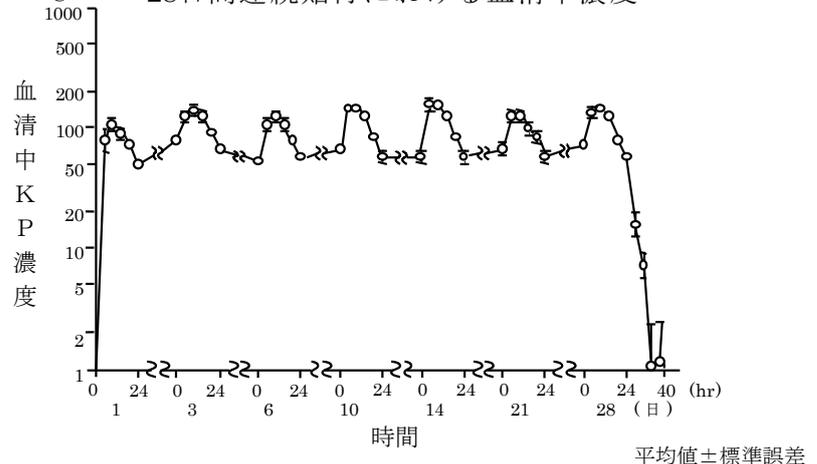
(ng/mL) 単回貼付における血清中濃度



2. 28日間連続貼付²⁴⁾

健康成人男子6名の背部へのモーラス®テープ20mgの1日1回1枚、28日間連続貼付において、測定したどの適用回数においても8時間前後に最高濃度に達しその後漸減した。C_{max}およびAUC_{0~24hr}は、3回投与以降定常状態に達し、それぞれ122.02~156.34ng/mLおよび2106.57~2529.51ng・hr/mLであった。

(ng/mL) 28日間連続貼付における血清中濃度



- (4) 中毒域 該当資料なし
- (5) 食事・併用薬の影響 該当資料なし
- (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

VII - 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

<参考>モーラス[®]テープ20mgのデータ

健康成人男子6名の背部へモーラス[®]テープ20mg（ケトプロフェン：20mg/1枚）24時間単回貼付におけるAUC_{0~∞}、T_{max}等は次の通りである^{23,25}。

貼付枚数	C _{max} (Mean ± S.E.)	T _{max} (Mean ± S.E.)	AUC _{0~∞} (Mean ± S.E.)
1枚	135.85 ± 18.02 ng/mL	12.67 ± 1.61 hr	2447.83 ± 198.67 ng·hr/mL
8枚	919.04 ± 60.36 ng/mL	13.33 ± 2.23 hr	18209.98 ± 962.52 ng·hr/mL

ケトプロフェンの血清中濃度は12.7時間後に最高に達した後、徐々に低下し、本剤除去後は速やかに減少した。本剤8枚を貼付したとき、剥離後のT_{1/2}は4.52 ± 0.65hrで、除去48時間後には検出限界以下になった。

<参考>

ケトプロフェン速放性および徐放性カプセル剤を単回および反復経口投与したときの薬物動態パラメータは次の通りである。

<<速放性カプセル剤>>²⁶⁾

投与	C _{max} (Mean ± S.E.)	T _{max} (Mean ± S.E.)	AUC* (Mean ± S.E.)
100mg単回 (n=7)	10100 ± 1100 ng/mL	1.22 ± 0.28 hr	21910 ± 1570 ng·hr/mL
50mg反復 (n=7)	5620 ± 510 ng/mL	1.16 ± 0.25 hr	11550 ± 560 ng·hr/mL

承認された用法・用量は「1回50mg、1日3回」である。

*単回投与時はAUC_{0~∞}、反復投与時は定常状態におけるある投与から次投与までのAUCを示した。

(3) バイオアベイラビリティ (つづき)

《徐放性カプセル剤》²⁷⁾

製剤	C _{max} (Mean ± S.E.)	T _{max} (Mean ± S.E.)	AUC _{0~∞} (Mean ± S.E.)
150mg 単回 (n=8)	2383 ± 294 ng/mL	4.8 ± 0.4 hr	25170 ± 2120 ng·hr/mL
150mg 反復 (n=8)	1713 ± 195 ng/mL	5.6 ± 0.6 hr	20630 ± 2630 ng·hr/mL

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

Ⅶ - 3. 吸収

本剤は皮膚から吸収され、適用部直下の組織へ移行する。

1. 本剤の血中濃度
該当資料なし

<参考>

[Ⅶ - 1. (3) 「臨床試験で確認された血中濃度」の項 (P16) 参照]

2. モーラス®テープL40mgとの生物学的同等性²⁸⁾
(皮膚薬物動態学的試験^{注1,注2)})

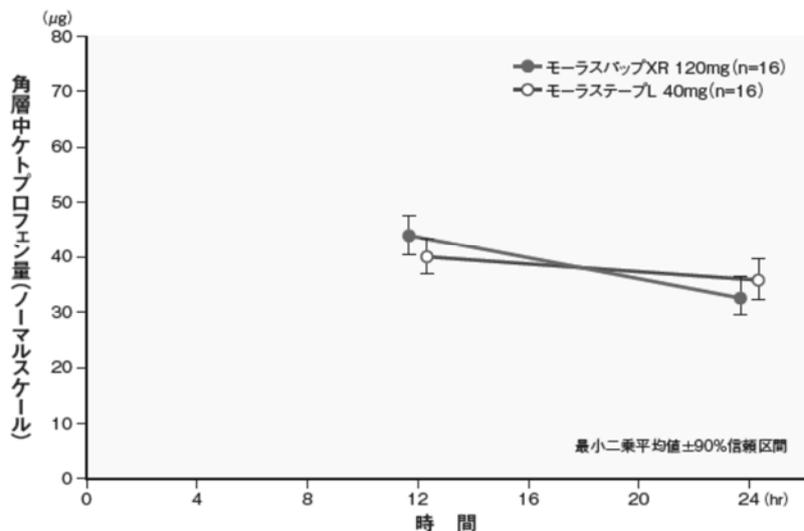
健康成人男性16名を対象に、皮膚薬物動態学的試験の手法を用いて、モーラス®パップXR120mgとモーラス®テープL40mg投与時の角層中ケトプロフェン量を比較検討した。

方法：被験者背部の左右それぞれ2箇所投与予定部位を設け、左右のどちらかにモーラス®パップXR120mg、もう一方にモーラス®テープL40mgを投与した。製剤面積は9cm²とした。投与12及び24時間後に製剤を除去し、角層を剥離した後、角層中ケトプロフェン量を測定した。

結果：評価時点である投与12及び24時間後の各時点における角層中ケトプロフェン量のモーラス®テープL40mgに対する本剤のlog(GMR)^{*}は、12時間後でlog(1.098)、24時間後でlog(0.917)だった。その90%信頼区間はそれぞれlog(1.045)～log(1.153)及びlog(0.845)～log(0.995)であり、生物学的同等性の判断基準であるlog(0.70)～log(1.43)を満たしたことから、生物学的同等性が確認された。

※log(GMR)：各時点における角層中ケトプロフェン量のモーラス®テープL40mgに対する対数変換値の平均値の差

●角層中ケトプロフェン量の推移



投与時間	12時間後	24時間後
角層中KP量の対数変換値の平均値の差 [(90%信頼区間)]	log(1.098) [log(1.045)～log(1.153)]	log(0.917) [log(0.845)～log(0.995)]

90%信頼区間の範囲 log(0.70)～log(1.43)

注1) 局所皮膚適用製剤の剤形追加のための生物学的同等性試験ガイドライン (平成18年11月24日付薬食審査発第1124001号)

注2) 局所皮膚適用製剤の後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイドライン (平成18年11月24日付薬食審査発第1124004号)

VII - 3. 吸収（つづき）

3. 単回貼付

該当資料なし

<参考>モーラス[®]テープ20mgのデータ

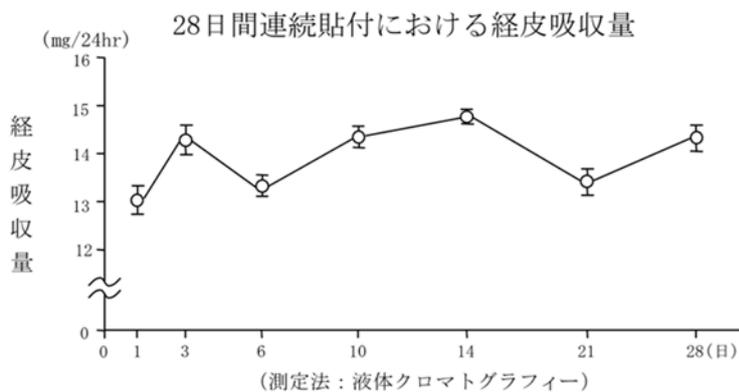
健康成人男子6名の背部へのモーラス[®]テープ20mg 1枚（ケトプロフェン：20mg）24時間単回貼付において、投与24時間までのケトプロフェン吸収量は13.67mgで、適用量に対する吸収率は69.74%であった²³⁾。

4. 28日間連続貼付

該当資料なし

<参考>モーラス[®]テープ20mgのデータ

健康成人男子6名の背部へのモーラス[®]テープ20mgの1日1回1枚、28日間貼付において、測定した日の適用回数においても、平均13.02mg～14.94mgとほぼ同様な吸収量を示した²⁴⁾。



平均値±標準誤差

VII - 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 |
| (3) 乳汁への移行性 | 該当資料なし |
| (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>モーラス®テープ20mgのデータ

手術適用患者の患部にモーラス®テープ20mgを1日1回、1回1~4枚を単回貼付または連続貼付した場合のケトプロフェンの組織内濃度は、共に皮膚、皮下脂肪、筋肉、滑膜と深部になるにつれ低下した²⁹⁾。

<参考>ケトプロフェン含有テープ剤における動物での分布

1. 組織内濃度

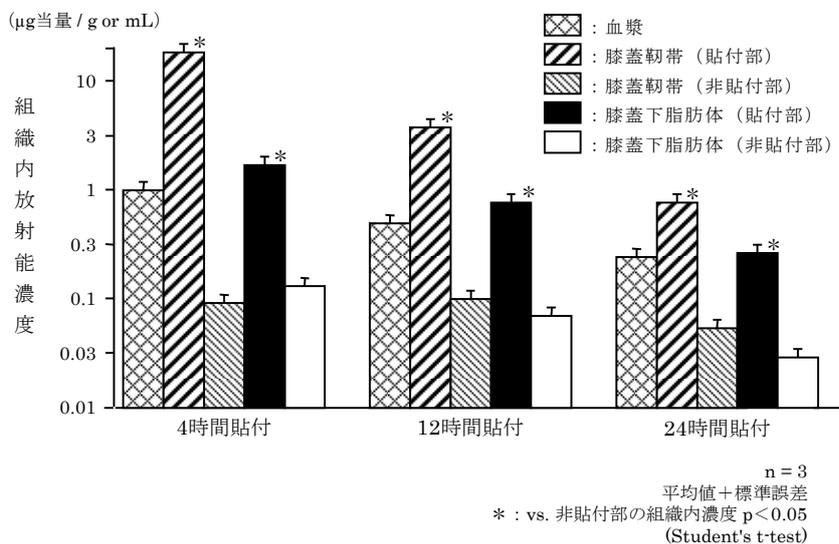
1) モルモット背部皮膚³⁰⁾

正常皮膚への¹⁴C-ケトプロフェン含有テープ剤（ケトプロフェンとして1.53mg/匹）を24時間単回投与した場合、血漿中ケトプロフェン濃度及び経皮適用部直下の筋膜、筋肉内ケトプロフェン濃度は共に8時間で最高に達し、それぞれ0.15 μ g/mL、1.48 μ g/g、0.36 μ g/gであった。筋膜、筋肉内ケトプロフェン濃度は最高血漿中ケトプロフェン濃度より高く、¹⁴C-ケトプロフェン（5mg/kg）経口投与による当該ケトプロフェン濃度（筋膜内0.37 μ g/g、筋肉内0.32 μ g/g）より高かった。さらに、24時間においてもそれぞれ、1.05 μ g/g、0.21 μ g/gと高濃度を維持していた。また、その他の臓器で血漿中より高い放射能を示した臓器は腎臓のみであったが、その最高濃度は0.19 μ g/gと低かった。

2) ウサギ膝関節³¹⁾

白色在来種雄性ウサギの膝関節部に¹⁴C-ケトプロフェン含有テープ剤（ケトプロフェン；4.57mg/匹）を単回投与した場合、4時間後のケトプロフェン濃度は貼付部直下の膝蓋靭帯で14.33 μ g/g、膝蓋下脂肪体で1.37 μ g/gと非貼付部位に比較して高く、投与後12及び24時間においても両組織中濃度は血漿中ケトプロフェン濃度よりも高く維持されていた。

ウサギ膝関節内濃度推移



2. 組織への分布

1) Hartley系雄性モルモットのマイクロオートラジオグラムでは、正常皮膚への¹⁴C-ケトプロフェン含有テープ剤（ケトプロフェンとして1.53mg/匹）の単回経皮適用の場合、角質層、表皮、真皮及び毛嚢内に高い放射能が認められ、また、更に深部の筋肉層にも放射能が認められた³⁰⁾。

- (5) その他の組織への移行性(つづき) 2) 白色在来種雄性ウサギの全身オートラジオグラムでは、正常皮膚への¹⁴C-ケトプロフェン含有テープ剤(ケトプロフェンとして12.51mg/匹)の単回経皮適用の場合、適用部皮膚、膀胱尿、腎臓、肝臓に高濃度のケトプロフェンの分布が認められた。また、角質層除去皮膚への単回適用の場合も同様に分布したが、適用24時間後には、吸収された放射能の大部分は体内から消失した³¹⁾。

VII - 5. 代謝

- (1) 代謝部位及び代謝経路 経皮適用による代謝物は非経皮投与による代謝物と著しく異なるとは考えられず、貼付後の尿中代謝物は主にケトプロフェングルクロナイドと考えられる³²⁾。
- (2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種 ケトプロフェンの主な代謝酵素はUDP-glucuronosyltransferases(UGTs)のうち、UGT2B1である³³⁾。
- (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
- (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ 該当資料なし

VII - 6. 排泄

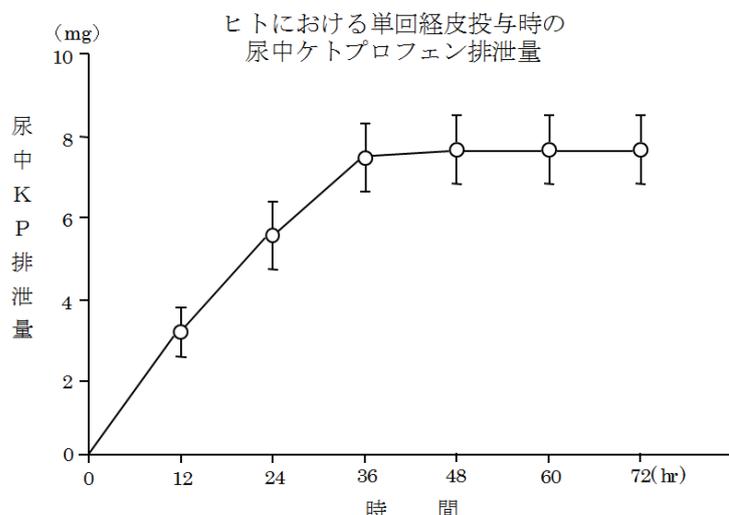
- (1) 排泄部位及び経路 主に腎臓を経て尿中へ排泄される。

- (2) 排泄率 該当資料なし
 <参考>モーラス®テープ20mgのデータ

1. 単回貼付²³⁾

健康成人男子6名の背部へのモーラス®テープ20mg 1枚(ケトプロフェン:20mg)24時間単回貼付において、ケトプロフェンは速やかに排泄され、投与終了後12時間までに総排泄量の約95~99%が排泄された。

また、投与後72時間までの総排泄量は7.66mgで、総投与量の38.3%に達した。

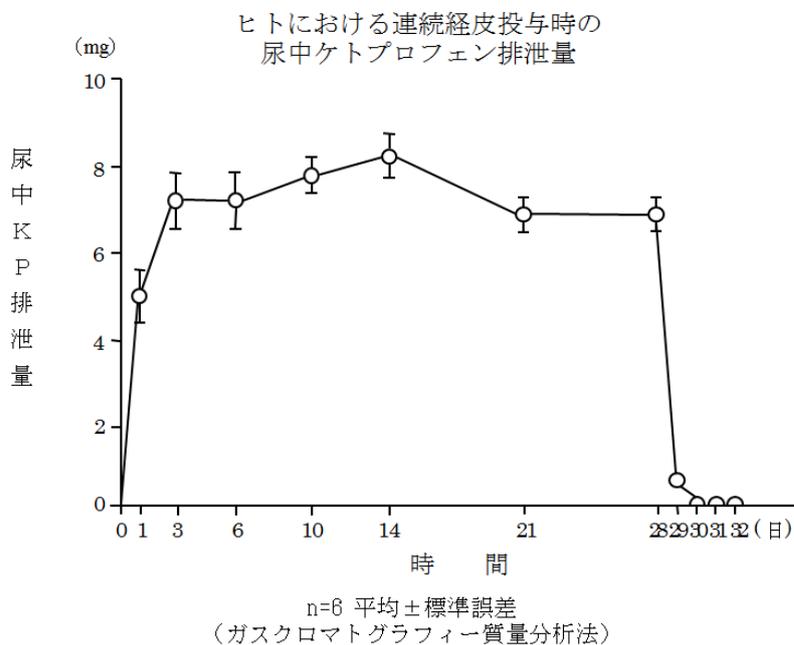


n=6 平均±標準誤差
 (ガスクロマトグラフィー質量分析法)

(2) 排泄率 (つづき)

2. 28日間連続貼付²⁴⁾

健康成人男子6名の背部へのモーラス®テープ20mgの1日1回1枚、28日間連続貼付において、尿中1日排泄量は3日目以降定常状態に達し、6.75~8.05mgの範囲であった。また、蓄積率として1日排泄量を貼付開始日の1日量で除した値を算出したが、3日目から28日目まで1.45~1.73と低く蓄積性は認められなかった。



(3) 排泄速度

「VII - 6.(2)排泄率」の項 (P22) 参照

VII - 7. トランスポーターに関する情報 該当資料なし

VII - 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

VIII - 1.	警告内容とその理由	該当しない
VIII - 2.	禁忌内容とその理由 （原則禁忌を含む）	<p>【禁忌】（次の患者には使用しないこと）</p> <p>(1) 本剤又は本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者（「重要な基本的注意」の項(1)（P24）参照）</p> <p>(2) アスピリン喘息（非ステロイド性消炎鎮痛剤等による喘息発作の誘発）又はその既往歴のある患者〔喘息発作を誘発するおそれがある。〕</p> <p>(3) チアプロフェン酸、スプロフェン、フェノフィブラート並びにオキシベンゾン及びオクトクリレンを含有する製品（サンスクリーン、香水等）に対して過敏症の既往歴のある患者〔これらの成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤に対しても過敏症を示すおそれがある。³⁴⁾〕</p> <p>(4) 光線過敏症の既往歴のある患者〔光線過敏症を誘発するおそれがある。〕</p> <p>(5) 妊娠後期の女性（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項（P30）参照）</p>
VIII - 3.	効能又は効果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（P9）すること。
VIII - 4.	用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	該当しない
VIII - 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使用すること）</p> <p>気管支喘息のある患者〔アスピリン喘息患者が潜在しているおそれがある。〕（「重大な副作用」の項 2）（P26）参照）</p>
VIII - 6.	重要な基本的注意とその理由及び処置方法	<p>(1) 本剤又は本剤の成分により過敏症（紅斑、発疹・発赤、腫脹、刺激感、痒痒等を含む）を発現したことがある患者には使用しないこと。</p> <p>(2) 接触皮膚炎又は光線過敏症を発現することがあり、中には重度の全身性発疹に至った症例も報告されているので、使用前に患者に対し次の指導を十分に行うこと。（「重大な副作用」の項 3） 4）（P27）参照）</p> <p>1) 紫外線曝露の有無にかかわらず、接触皮膚炎を発現することがあるので、発疹・発赤、痒痒感、刺激感等の皮膚症状が認められた場合には、直ちに使用を中止し、患部を遮光し、受診すること。なお、使用後数日を経過して発現する場合があるので、同様に注意すること。</p> <p>2) 光線過敏症を発現することがあるので、使用中は天候にかかわらず、戸外の活動を避けるとともに、日常の外出時も、本剤貼付部を衣服、サポーター等で遮光すること。なお、白い生地や薄手の服は紫外線を透過させるおそれがあるので、紫外線を透過させにくい色物の衣服などを着用すること。また、使用後数日から数カ月を経過して発現することもあるので、使用後も当分の間、同様に注意すること。異常が認められた場合には直ちに本剤の使用を中止し、患部を遮光し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(3) 皮膚の感染症を不顕性化するおそれがあるので、感染を伴う炎症に対して用いる場合には適切な抗菌剤又は抗真菌剤を併用し、観察を十分に行い慎重に使用すること。</p>

Ⅷ - 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法（つづき）

- (4) 腰痛症、変形性関節症、肩関節周囲炎、腱・腱鞘炎、腱周囲炎、上腕骨上顆炎、筋肉痛、外傷後の腫脹・疼痛に本剤を使用する場合は、以下の点に注意すること。
- 1) 本剤による治療は対症療法であるので、症状に応じて薬物療法以外の療法も考慮すること。また、投与が長期にわたる場合には患者の状態を十分に観察し、副作用の発現に留意すること。
- (5) 関節リウマチにおける関節局所の鎮痛に本剤を使用する場合は、以下の点に注意すること。
- 1) 関節リウマチに対する本剤による治療は対症療法であるので、抗リウマチ薬等による適切な治療が行われ、なお関節に痛みの残る患者のみに使用すること。
- 2) 関節痛の状態を観察しながら使用し、長期にわたり漫然と連用しないこと。また、必要最小限の枚数にとどめること。
- (1) 本剤又は本剤の成分により過敏症（紅斑、発疹・発赤、腫脹、刺激感、癢痒等を含む）を発現したことがある患者には、以後本剤や他のケトプロフェン製剤（坐剤など剤形の異なる製剤、一般用を含む）を使用しないよう指導すること。

Ⅷ - 7. 相互作用

- (1) 併用禁忌とその理由
- (2) 併用注意とその理由

該当しない

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
メトトレキサート ³⁵⁾	ケトプロフェン経口剤とメトトレキサートの併用によりメトトレキサートの作用が増強されることがある。	ケトプロフェンとメトトレキサートを併用した場合、メトトレキサートの腎排泄が阻害されることが報告されている。

Ⅷ - 8. 副作用

- (1) 副作用の概要

本剤は、副作用発現頻度が明確となる臨床試験を実施していない。なお、ケトプロフェン 20mg 含有テープ剤の各承認時までに報告された副作用は次のとおりである。

○腰痛症、変形性関節症、肩関節周囲炎、腱・腱鞘炎、腱周囲炎、上腕骨上顆炎、筋肉痛、外傷後の腫脹・疼痛
 総症例 1,156 例中副作用が報告されたのは 57 例（4.93%）であり、発現した副作用は、発疹 11 件、発赤 9 件、癢痒感 18 件、刺激感 5 件等の接触皮膚炎 54 件（4.67%）、貼付部の膨疹、動悸、顔面及び手の浮腫各 1 件（0.09%）などであった。（モーラステープ承認時）

○関節リウマチ
 総症例 525 例中副作用が報告されたのは 45 例（8.57%）であり、発現した副作用は、接触性皮膚炎 17 件、適用部位癢痒感 12 件、適用部位紅斑 6 件、適用部位発疹 6 件、適用部位皮膚炎 3 件等であった。（モーラステープ 20mg 効能追加承認時）
 ほかに医師などの自発的報告により、ショック、アナフィラキシー、喘息発作の誘発（アスピリン喘息）、光線過敏症の発現が報告されている。

(2) 重大な副作用と初期
症状

1) ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（0.1%未満）

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

ショックとは、急激で全身的な血圧低下に伴う組織還流低下によって組織が低酸素状態に陥り、細胞代謝が傷害された状態である。

本剤の使用中に急激な血圧低下や顔面蒼白、口唇のしびれ、結膜充血、鼻閉、蕁麻疹、呼吸困難感などのショック症状やアナフィラキシーが発現した場合には、直ちに使用を中止し本剤を除去するとともに適切な処置を行う。また、本剤を投与する際には、貼付部位の膨疹や顔面浮腫など初期症状の発現に留意する。

2) 喘息発作の誘発（アスピリン喘息）（0.1%未満）

喘息発作を誘発することがあるので、乾性ラ音、喘鳴、呼吸困難感等の初期症状が発現した場合は使用を中止すること。気管支喘息患者の中には約10%のアスピリン喘息患者が潜在していると考えられているので留意すること。なお、本剤による喘息発作の誘発は、貼付後数時間で発現している。（【禁忌】の項(2)（P24）参照）

アスピリン喘息は、アスピリンをはじめとする非ステロイド性抗炎症剤等により発作が誘発される喘息のことで、プロスタグランジンの生合成抑制作用に基づく非アレルギー的機序によると考えられているが、現在のところ詳細は不明である。一つの薬剤で発作が誘発される場合には、他の非ステロイド性抗炎症剤でも誘発するおそれがある。0.3%ケトプロフェン貼付剤の例では、貼付後4～6時間で発作が発現しており、血中濃度との関連が示唆されている。

アスピリン喘息は大発作に至ることが多いので、本剤の使用中に乾性ラ音、喘鳴、呼吸困難感等の初期症状が発現した場合には、直ちに使用を中止し、喘息の専門医等による適切な処置を行う必要がある。

(2) 重大な副作用と初期症状（つづき）

3) 接触皮膚炎（5%未満、重篤例は頻度不明）

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

接触皮膚炎は、本剤（主剤又は基剤成分）による一次（単純）刺激又はアレルギー機序による。

光線過敏症は光アレルギー性接触皮膚炎とする報告が多いが、詳細は不明である。

本剤の使用により、発疹、発赤、腫脹、痒痒感、刺激感、水疱・びらんなどの症状があらわれた場合には使用を中止する。薬剤が皮膚に残っている可能性があるため、水又はぬるま湯で患部を払拭するか、又は水で洗い流すなどして薬剤を除去する。治療には、抗ヒスタミン剤、外用ステロイド剤を投与する。特に症状が激しい場合はステロイド剤の短期全身投与（内服、注射）などを行う。また、光線過敏症が疑われる場合は、患部及び本剤を貼付した部位を直射日光などに当てないように注意する。アレルギー性接触皮膚炎、光アレルギー性接触皮膚炎の場合、原因物質との接触を避ける必要があるため、48時間クローズドパッチテスト及び光パッチテストを行い、原因物質を確定することが望ましい。

4) 光線過敏症（頻度不明）

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

（上記 3）の項参照）

(3) その他の副作用

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

注) このような症状があらわれた場合は直ちに使用を中止すること。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

本剤は、副作用発現頻度が明確となる臨床試験を実施していない。なお、ケトプロフェン 20mg 含有テープ剤の各承認時までに報告された副作用は次のとおりである。

- 腰痛症、変形性関節症、肩関節周囲炎、腱・腱鞘炎、腱周囲炎、上腕骨上顆炎、筋肉痛、外傷後の腫脹・疼痛
承認時までの調査 1,156 例における副作用の症状と発現率を下表に示す。

調査症例数	1,156	—
副作用発現症例数 (%)	57	(4.93%)
副作用発現件数	68	—
主な副作用の種類	発現件数	発現頻度
接触皮膚炎	54	(4.67%)
発疹	11	(0.95%)
発赤	9	(0.78%)
痒痒感	18	(1.56%)
刺激感	5	(0.43%)
丘疹	1	(0.09%)
接触皮膚炎NOS	20	(1.73%)
膨疹 (貼付部)	1	(0.09%)
蕁麻疹 (全身) ※1	1	(0.09%)
動悸※2	1	(0.09%)
浮腫 (顔面、手) ※2	1	(0.09%)

※1 投与終了後2日目に、全身の蕁麻疹が出るようになった、原因は不明。

※2 同一症例で発現(動悸、浮腫)

臨床検査値異常

1,156 例中、臨床検査が実施された 329 例について調査した結果、本剤に起因すると考えられる臨床検査値の異常変動は認められなかった。

- 関節リウマチ

効能追加承認時までの調査 525 例における副作用の症状と発現率を下表に示す。

	例数	(%)	件数
評価対象例	525	—	—
副作用発現症例数	45	(8.57)	56
全身障害および投与局所様態	26	(5.0)	35
適用部位皮膚炎	3	(0.6)	3
適用部位紅斑	6	(1.1)	6
適用部位癢痒感	12	(2.3)	12
適用部位発疹	6	(1.1)	6
胸部不快感	1	(0.2)	1
末梢性浮腫	1	(0.2)	1
適用部位内出血	1	(0.2)	1
適用部位丘疹	1	(0.2)	1
適用部位湿疹	3	(0.6)	3
適用部位腫脹	1	(0.2)	1
筋骨格系および結合組織障害	1	(0.2)	1
関節痛	1	(0.2)	1
神経系障害	2	(0.4)	2
浮動性めまい	1	(0.2)	1
錯感覚	1	(0.2)	1
皮膚および皮下組織障害	17	(3.2)	18
接触性皮膚炎	16	(3.0)	17
紅斑性皮疹	1	(0.2)	1

(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）

臨床検査値異常

	例数	(%)	件数
評価対象例	525	—	—
臨床検査値異常発現症例数	17	(3.2)	22
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4	(0.8)	4
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(0.4)	2
血中クレアチニン増加	1	(0.2)	1
血中乳酸脱水素酵素増加	2	(0.4)	2
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	(0.6)	3
尿中ブドウ糖陽性	1	(0.2)	1
尿中血陽性	2	(0.4)	2
白血球数減少	1	(0.2)	1
白血球数増加	1	(0.2)	1
血小板数増加	1	(0.2)	1
リンパ球百分率減少	1	(0.2)	1
尿中蛋白陽性	2	(0.4)	2
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(0.2)	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

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

1. 注意

- 1) 本剤又は本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者には使用しないこと。
- 2) まれにアナフィラキシー（蕁麻疹、呼吸困難、顔面浮腫等）があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には使用を中止すること。
- 3) アレルギー性接触皮膚炎又は光線過敏症があらわれることがある。
- 4) 化学構造が類似している場合には交叉感作の可能性があるので注意する。
ケトプロフェンとオキシベンゾン又はチアプロフェン酸との間に交叉感作性があるとの報告がある。なお、オキシベンゾンは紫外線吸収剤として日焼け止めクリームなどにも使用されている。

2. 試験法

1) 接触皮膚炎

48時間クローズドパッチテスト

2) 光線過敏症

光パッチテスト

3) アナフィラキシー様反応

30分間オープンパッチテスト、20分間クローズドパッチテスト、乱切20分間クローズドパッチテストなど。

ただし、テスト中にアナフィラキシーショックを惹起するおそれがあるので、緊急時の設備がある場所などで慎重に行うこと。

専門医のもとで実施することが望ましい。

VIII - 9. 高齢者への投与	<p>類薬（0.3%ケトプロフェン貼付剤）の市販後調査の結果、高齢者で副作用（接触皮膚炎）の発現率が有意に高かったので、高齢者に使用する場合は、貼付部の皮膚の状態に注意しながら慎重に使用すること。</p>
VIII - 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	<p>(1) ケトプロフェンの外皮用剤を妊娠後期の女性に使用した場合、胎児動脈管収縮が起きることがあるので、妊娠後期の女性には本剤を使用しないこと。</p> <p>(2) 妊婦（妊娠後期以外）、産婦、授乳婦等に対する安全性は確立していないので、これらの患者に対しては、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。</p> <p>(3) 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。</p> <p>(4) ケトプロフェンの外皮用剤を妊娠中期の女性に使用し、羊水過少症が起きたとの報告があるので、必要最小限の使用にとどめるなど慎重に使用すること。</p>
VIII - 11. 小児等への投与	<p>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。</p>
VIII - 12. 臨床検査結果に及ぼす影響	<p>VIII - 8. (4) 「項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項（P28）参照</p>
VIII - 13. 過量投与	<p>該当資料なし</p>
VIII - 14. 適用上の注意	<p>使用部位：使用部位の皮膚刺激をまねくことがあるので、下記の部位には使用しないこと。</p> <p>(1) 損傷皮膚及び粘膜</p> <p>(2) 湿疹又は発疹の部位</p>
VIII - 15. その他の注意	<p>該当しない</p>
VIII - 16. その他	<p>該当しない</p>

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

Ⅸ - 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
- (3) 安全性薬理試験
- (4) その他の薬理試験

該当資料なし
 該当資料なし
 該当資料なし

Ⅸ - 2. 毒性試験

- (1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

<参考>ケトプロフェンテープ剤の経皮投与急性毒性試験³⁶⁾

動物	系	性	適用皮膚	経皮 LD ₅₀ (mg/body)
ラット	CD (SD)	雄、雌	正常皮膚	≥22.0
			損傷皮膚	≥22.0

- (2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

<参考>ケトプロフェンテープ剤の経皮投与亜急性毒性試験³⁷⁾

日本白色在来種雌雄ウサギの剪毛した背部皮膚へ、薬剤（それぞれケトプロフェンとして 10.2、19.7 及びおよび 94.9mg 含有する）を 1 日 17 時間 2 枚（140cm²/匹）、13 週間反復経皮適用した実験で、全身への影響は認められず、ケトプロフェンテープの無毒性量はケトプロフェンに換算して 189.8mg/匹/日であると推察された。

- (3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

- (4) その他の特殊毒性

皮膚累積刺激性試験（ウサギ）^{4,38)}

方法：

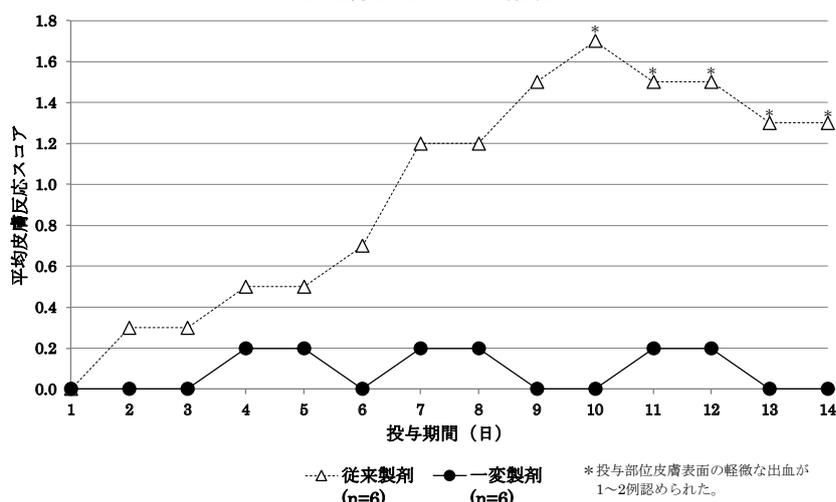
JW 系雌性ウサギ（25 週齢、6 例/群）の背部健常皮膚に、一変製剤及び従来製剤（2.5cm×2.5cm）を 14 日間（1 回 24 時間を 1 日 1 回）反復経皮投与し、Draize 基準に従い皮膚反応を観察し、皮膚累積刺激性を評価した。また、投与後の製剤を回収し、その製剤に付着した角質をアミドブラック色素で染色し、吸光度によりその色素濃度を確認した。平均皮膚反応スコアは同群の各個体の評点（紅斑・痂皮形成+浮腫）を合計し、群動物数で除した値とした。

結果：

1. 平均皮膚反応スコア⁴⁾

一変製剤は、投与期間を通してほぼ皮膚反応は認められず、投与4、5、7、8、11及び12日後に6例中1例で非常に軽度の紅斑が認められたのみで、最高平均皮膚反応スコアは0.2であった。従来製剤は、投与2日後以降、投与回数増加に伴って平均皮膚反応スコアが上昇し、投与10日後に最高平均皮膚反応スコア1.7を示した。いずれの製剤も観察期間を通して、浮腫は認められなかった。

平均皮膚反応スコア推移^{a)}



a: 皮膚反応は Draize 基準に従って肉眼的に評価した。平均皮膚反応スコアは同群の各個体の評点 (紅斑・痂皮形成+浮腫) を合計し、群動物数で除した値とした。

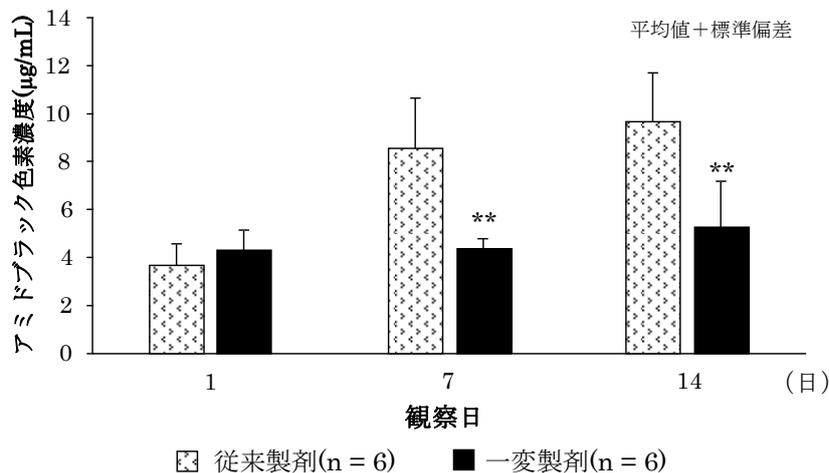
皮膚反応の判定基準 (Draize 基準):

評価項目 \ 評点	0	1	2	3	4
紅斑・痂皮形成	紅斑なし	非常に軽度の紅斑	はっきりした紅斑	中等度ないし高度紅斑	高度紅斑からわずかな痂皮の形成
浮腫	浮腫なし	非常に軽度の浮腫	軽度浮腫	中等度浮腫	高度浮腫

2. 角質剥離量³⁸⁾

一変製剤は、従来製剤と比較して有意に低いアミドブラック色素濃度を示したことから角質剥離量は減少したと考えられた。

アミドブラック色素濃度による角質剥離量



アミドブラック色素: タンパク質の染色や定量に用いられる色素
 **: p<0.05 一対の標本におけるt検定

<参考>ケトプロフェンテープ剤の消化管障害作用³⁹⁾

Wistar 系雄性ラットでの実験で、モーラス®テープの消化管障害作用はケトプロフェンの経口投与に比較し、極めて弱かった。

X. 管理的事項に関する項目

X - 1.	規制区分	製 剤：該当しない 有効成分：該当しない
X - 2.	有効期間又は使用期限	使用期限：24 カ月（薬袋・外箱に記載）
X - 3.	貯法・保存条件	室温保存（遮光した気密容器に高温を避けて保存）
X - 4.	薬剤取扱い上の注意 点	
(1)	薬局での取り扱い上の留意点について	直射日光や高温を避けて保存すること。
(2)	薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）	「Ⅷ - 14. 適用上の注意」（P30）参照 患者向け医薬品ガイド：あり くすりのしおり：あり
(3)	調剤時の留意点について	該当資料なし
X - 5.	承認条件等	該当しない
X - 6.	包装	モーラス [®] パップ XR120mg： 70 枚 [7 枚/1 袋×10 袋] 280 枚 [7 枚/1 袋×40 袋] 560 枚 [7 枚/1 袋×80 袋] モーラス [®] パップ XR240mg： 70 枚 [7 枚/1 袋×10 袋] 280 枚 [7 枚/1 袋×40 袋]
X - 7.	容器の材質	薬袋：アルミニウムをベースとした複合フィルム袋
X - 8.	同一成分・同効薬	同一成分薬 外用貼付剤：モーラス [®] パップ 30mg・60mg（久光）、 モーラス [®] テープ 20mg・L40mg（久光）など 外 皮 用 薬：セクターゲル [®] 3%、セクター [®] クリーム 3%、 セクター [®] ローション 3%（久光）など 注射剤(筋注)：カピステン [®] 筋注 50mg（キッセイ）など 同効薬 外用貼付剤：インドメタシン貼付剤、フェルビナク貼付剤、 フルルビプロフェン貼付剤など 外 皮 用 薬：インドメタシン軟膏、フェルビナク軟膏など インドメタシン外用液、フェルビナク外用液など 経 口 剤：ジクロフェナクナトリウムカプセル、 ロキソプロフェンナトリウム錠など 坐 剤：インドメタシン坐剤、 ジクロフェナクナトリウム坐剤など
X - 9.	国際誕生年月日	不明

- X - 10. 製造販売承認年月日及び承認番号
- モーラス®パップ XR120mg :
 製造販売承認年月日：2015年8月17日
 承認番号：22700AMX00891000
 製造販売承認事項一部変更承認年月日：2021年1月20日（処方変更による）
- モーラス®パップ XR240mg :
 製造販売承認年月日：2016年2月15日
 承認番号：22800AMX00257000
 製造販売承認事項一部変更承認年月日：2021年1月20日（（処方変更による）
- X - 11. 薬価基準収載年月日
- モーラス®パップ XR120mg：2015年12月11日
 モーラス®パップ XR240mg：2016年12月9日
- X - 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
- X - 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
- X - 14. 再審査期間
- 該当しない
- X - 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報
- 本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。
- X - 16. 各種コード
- | 販売名 | HOT 番号
(9桁) | 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 |
|---------------------|----------------|-----------------------|---------------|
| モーラス®パップ
XR120mg | 124661201 | 2649729S5028 | 622466101 |
| モーラス®パップ
XR240mg | 125295801 | 2649729S6024 | 622529501 |
- X - 17. 保険給付上の注意
- 本剤は診療報酬上の後発医薬品に該当しない。

X I . 文 献

X I - 1. 引用文献

- 1) 第十七改正 日本薬局方.
- 2) WHO: The use of stems in the selection of International Nonproprietary Names (INN) for pharmaceutical substances. 2018(Stem Book 2018). p. 152.
- 3) 財団法人日本薬剤師研修センター: 日本薬局方 医薬品情報 2011. (株)じほう; 2011. p. 646-52.
- 4) 久光製薬社内資料. モーラス®パップXR製造販売承認事項一部変更承認時評価資料, ウサギ皮膚累積刺激性試験.
- 5) 山本喜昭: 基礎と臨床 1993; 27(11): 4425-35.
- 6) 金子毅 ほか: 基礎と臨床 1993; 27(11): 4437-46.
- 7) 酒匂崇: 薬理と治療 1993; 21(8):2695-2710.
- 8) 高岸直人 ほか: 薬理と治療 1993; 21(8): 2711-27.
- 9) 青木虎吉 ほか: 薬理と治療 1993; 21(8): 2729-38.
- 10) 菅原幸子: 薬理と治療 1993; 21(9): 3173-3200.
- 11) 長屋郁郎 ほか: 基礎と臨床 1993; 27(11): 4447-71.
- 12) 小松原良雄: 薬理と治療 1993; 21(9): 3201-16.
- 13) 鈴木和彦 ほか: 薬理と治療 1993; 21(10): 3839-55.
- 14) 南昌平 ほか: 基礎と臨床 1993; 27(12): 4877-91.
- 15) 酒匂崇: 基礎と臨床 1993; 27(12): 4893-921.
- 16) 青木虎吉: 基礎と臨床 1993; 27(12): 4923-44.
- 17) 蜂谷将史: 基礎と臨床 1993; 27(12): 4945-56.
- 18) 杉岡洋一 ほか: 薬理と治療 1994; 22(9): 4089-110.
- 19) 久光製薬集計資料. 関節リウマチの臨床試験に関する資料.
- 20) 谷口恭章 ほか: 医薬品研究 1993; 24(8): 819-30.
- 21) 久光製薬社内資料. モーラス®パップ XR120mg のラットイースト炎症足疼痛モデルに対する鎮痛作用.
- 22) 久光製薬社内資料. ウサギによる深部領域における抗炎症、鎮痛作用.
- 23) 久光製薬社内資料. ケトプロフェン含有テープ剤(KPT)の単回経皮適用試験 - モーラス®との比較による至適回数の検討 - .
- 24) 久光製薬社内資料. KPT-220 の連続適用試験 - 4 週間連続適用試験による安全性の検討 - .
- 25) 久光製薬社内資料. KPT-220 の大量単回適用試験 - 大量単回適用による全身影響の検討 - .
- 26) 佐々木富男 ほか: リウマチ 1981; 21(4): 277-89.
- 27) 小池勇一 ほか: 薬理と治療 1989; 17(7): 3267-89.
- 28) 久光製薬社内資料. モーラス®パップ XR120mg の健康成人男性を対象とした皮膚薬物動態学的試験.
- 29) 久光製薬社内資料. KPT-220 経皮適用による患者関節液ならびに組織内濃度の検討.
- 30) 矢野忠則 ほか: 医薬品研究 1993; 24(7): 727-41.
- 31) 矢野忠則 ほか: 医薬品研究 1993; 24(7): 742-58.
- 32) 笹井陽一郎 ほか: 薬理と治療 1984; 12(6): 2273-84.
- 33) Terrier N, et al.: Mol. Pharmacol 1999; 56(1): 226-34.
- 34) Veyrac G, et al.: Thérapie 2002; 57(1): 55-64.
- 35) Thyss A, et al.: Lancet 1986; 8475: 256-8.
- 36) 久光製薬社内資料. KPT-220 のラットにおける正常皮膚および損傷皮膚への経皮投与急性毒性試験.
- 37) 久光製薬社内資料. KPT-220 のウサギにおける 13 週間経皮投与亜急性毒性試験及び 4 週間回復試験.
- 38) 久光製薬社内資料. モーラス®パップXR製造販売承認事項一部変更承認時参考資料, アミドブラック色素濃度による角質剥離量.
- 39) 谷口恭章 ほか: 医薬品研究 1993; 24(8): 831-41.

X I - 2. その他の参考文献 | 該当資料なし

X II . 参考資料

X II - 1. 主な外国での発売状況

本剤と同一の製剤は外国では発売されていない（2018年4月現在）。
同一成分を含む貼付剤として下記の製剤があげられる。

国名	イタリア
販売名	Keplat® 20 mg cerotto medicato
会社名	製造：久光製薬株式会社 販売：Abiogen Pharma S.p.A.
含量	Ogni cerotto contiene: ketoprofene 20 mg.
効能・効果	Trattamento sintomatico del dolore e dell'infiammazione associate a condizioni muscoloscheletriche acute quali traumi, distorsioni e contusioni, così come dolore muscolare, indolenzimento, dolore alle articolazioni, dolore lombare.
用法・用量	<p><u>Posologia</u></p> <p><u>Adulti</u>: salvo diversa prescrizione del medico, applicare un solo cerotto al giorno.</p> <p><u>Popolazione Pediatrica</u>: bambini di età compresa tra i 12 e i 18 anni: secondo prescrizione medica.</p> <p>Non utilizzare in bambini di età inferiore ai 12 anni.</p> <p>Durata del trattamento espressa in giorni: secondo prescrizione medica.</p> <p>Non superare i 14 giorni di trattamento.</p> <p>Il cerotto deve essere sostituito giornalmente nella zona interessata.</p> <p><u>Modo di somministrazione</u></p> <p>Prima di applicare il cerotto, detergere e asciugare la zona interessata. Rimuovere la pellicola protettiva e applicare la parte adesiva direttamente sulla cute. Se il cerotto deve essere applicato su articolazioni ad elevata mobilità quali il gomito o il ginocchio, può essere utile applicare un bendaggio ad articolazione flessa, al fine di mantenere il cerotto in sede.</p>
国名	香港
販売名	MOHRUS®PATCH (慕拉適®貼藥)
会社名	製造：久光製薬株式会社 販売：DKSH Hong Kong Limited
含量	本品每克 (1 片貼藥) 含 20 毫克 ketoprofen
効能・効果	Each one gram of adhesive mass of this product contains 20mg ketoprofen, which is listed in the Japanese Pharmacopoeia.
効能・効果	<p>止痛消炎，緩解以下疾患之慢性症狀 (包括血行障礙、肌肉痙攣、肌肉攣縮)，腰痛症 (肌筋與腰膜痛、變形性脊椎症、椎間盤病變、腰椎扭傷)，骨關節炎，肩周炎，腱炎、腱鞘炎，腱周炎，肱骨上髁炎 (例如網球肘)。肌痛和創傷後腫脹 / 痛楚。</p> <p>緩解類風濕關節炎的關節疼楚。</p> <p>Relief of pain and inflammation in the following disorders and symptoms: lumbago (muscular and fascial lumbago, spondylosis deformans, discopathy, and sprain of lumbar spine), osteoarthritis, humeroscapular peri-arthritis, tendinitis/tendovaginitis, peritendinitis, humeral epicondylitis (e.g., tennis elbow), myalgia and post-traumatic swelling/pain.</p> <p>Relief of local joint pain in rheumatoid arthritis.</p>
用法・用量	將本品敷貼於患部，一日一次。僅供外用。
	Apply this product to the affected site once a day. For external use only.

国名	ポルトガル
販売名	Keplat®, 20 mg, emplastro medicamentoso
会社名	製造：久光製薬株式会社 販売：Laboratórios Azevedos Indústria Farmacêutica, S.A.
含量	Cada emplastro contém 20 mg de cetoprofeno.
効能・効果	Para o alívio sintomático da dor e inflamação associadas a condições musculoesqueléticas agudas tais como traumatismo, entorses e contusões, bem como dor muscular, rigidez, dor articular e dor lombar.
用法・用量	<p><u>Posologia</u></p> <p><u>Adultos:</u> a menos que prescrito de forma diferente pelo médico, aplicar somente um emplastro por dia.</p> <p><u>População pediátrica</u></p> <p>Crianças entre os 12 e 18 anos de idade: conforme prescrito pelo médico. Não utilizar em crianças com menos de 12 anos de idade.</p> <p>Duração do tratamento em dias: conforme prescrito pelo médico. Não exceder os 14 dias de tratamento. O emplastro deve ser mudado diariamente na área afetada.</p> <p><u>Modo de administração</u></p> <p>Limpe e seque a área afetada antes de aplicar o emplastro. Retire a película protetora e aplique a parte adesiva diretamente na pele. Se o emplastro for aplicado em articulações muito móveis tais como o cotovelo ou o joelho, poderá aplicar uma ligadura na articulação quando dobrada, para manter o emplastro no lugar.</p>
国名	ハンガリー
販売名	Keplat® 20 mg gyógyszeres tapasz
会社名	製造：久光製薬株式会社 販売：Sager Pharma Kft.
含量	20 mg ketoprofén gyógyszeres tapaszonként.
効能・効果	Akut mozgásszervi betegségekkel, például traumás sérüléssel, ficammal és zúzódással járó fájdalom és gyulladás, valamint izomfájdalom, izommerevség, ízületi fájdalom és derékfájás tüneti kezelése.
用法・用量	<p><u>Adagolás</u></p> <p><u>Felnőttek</u></p> <p>Ha az orvos másképp nem rendel, naponta csak egy tapasz alkalmazható.</p> <p><u>Gyermekek és serdülők</u></p> <p>12 és 18 éves életkor között: az orvos utasítása szerint. Tizenkét évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem alkalmazható.</p> <p>A kezelés időtartama napokban: az orvos utasítása szerint. A kezelés időtartama nem haladhatja meg a 14 napot. A tapaszt az érintett területen naponta cserélni kell.</p> <p><u>Az alkalmazás módja</u></p> <p>A tapasz alkalmazását megelőzően az érintett területet meg kell tisztítani és szárítani. A védőréteg eltávolítása után az öntapadó részt közvetlenül a bőrre kell helyezni. Amennyiben a tapaszt nagy mozgásterjedelmű ízületeken (például térd, könyök) alkalmazzák, a behajlított ízületre kötés is helyezhető, hogy a tapasz a helyén maradjon.</p> <p>Gondoskodni kell arról, hogy a beteg megértse a betegtájékoztatóban részletezett alkalmazási útmutatót!</p>

国名	チェコ
販売名	Keplat® 20 mg léčivá náplast
会社名	製造：久光製薬株式会社 販売：NORDIC Pharma s.r.o.
含量	Jedna léčivá náplast obsahuje ketoprofenum 20 mg.
効能・効果	Symptomatická úleva od bolestí a zánětů souvisejících s akutními potížemi svalové a kosterní soustavy, jako je trauma, podvrtnutí a kontuze, stejně jako bolesti svalů, ztuhlost, bolesti kloubů a bederní páteře.
用法・用量	<p><u>Dospělí</u>: Použijte jednu náplast denně, pokud lékař neurčí jinak.</p> <p><u>Pediatrická populace</u>: děti ve věku 12 až 18 let: podle pokynů lékaře. Nepoužívejte u dětí do 12 let.</p> <p>Délka trvání léčby ve dnech: podle pokynů lékaře. Nepřekračujte 14denní léčbu. Náplast na postiženém místě je třeba denně měnit.</p> <p>Před aplikací náplasti očistěte a osušte postižené místo. Sejměte ochrannou fólii a adhezivní díl aplikujte přímo na kůži. Pokud má být náplast aplikována na vysoce pohyblivé klouby, jako je loket či koleno, lze na ohnutý kloub použít obvaz, který náplast udrží na místě.</p>

X II - 2. 海外における臨床支援情報

1. 妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類とは異なる。

[使用上の注意]「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

- (1) ケトプロフェンの外皮用剤を妊娠後期の女性に使用した場合、胎児動脈管収縮が起きることがあるので、妊娠後期の女性には本剤を使用しないこと。
- (2) 妊婦（妊娠後期以外）、産婦、授乳婦等に対する安全性は確立していないので、これらの患者に対しては、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。
- (3) 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。
- (4) ケトプロフェンの外皮用剤を妊娠中期の女性に使用し、羊水過少症が起きたとの報告があるので、必要最小限の使用にとどめるなど慎重に使用すること。

	分類
オーストラリア分類： The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy	C (2021年3月)

参考：分類の概要

オーストラリア分類：The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy

C : Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

2. 小児等に関する情報

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、イタリア、香港、ポルトガル、ハンガリー、チェコの添付文書とは異なる。

[使用上の注意]「小児等への投与」

低出生体重時、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

出典	記載内容
イタリアの添付文書 (2018年4月現在)	<p>< SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS ></p> <p>4.2 Posologia e modo di somministrazione <u>Popolazione Pediatrica</u>: bambini di età compresa tra i 12 e i 18 anni: secondo prescrizione medica. Non utilizzare in bambini di età inferiore ai 12 anni.</p>
	<p>< Package leaflet: Information for the user></p> <p>3. Come usare KEPLAT® Bambini/Adolescenti: Tra i 12 e i 18 anni, secondo prescrizione del medico. Non utilizzare in bambini di età inferiore ai 12 anni.</p>
香港の添付文書 (2018年4月現在)	<p>小兒之使用</p> <p>本品對低出生體重兒、新生兒、嬰兒及孩童之使用，其安全性尚未確立（使用經驗有限）。</p>
	<p>PEDIATRIC USE</p> <p>The safety of this product has not been established for low birth weight infants, neonates, babies, infants or children (limited clinical experience of use).</p>
ポルトガルの添付文書 (2018年4月現在)	<p>< SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS ></p> <p>4.2 Posologia e modo de administração <u>População pediátrica</u> Crianças entre os 12 e 18 anos de idade: conforme prescrito pelo médico. Não utilizar em crianças com menos de 12 anos de idade.</p>
	<p>< Package leaflet: Information for the user></p> <p>3. Como utilizar KEPLAT® Crianças: Entre os 12 e os 18 anos, use conforme indicado pelo médico. Não utilizar em crianças com menos de 12 anos.</p>
ハンガリーの添付文書 (2018年4月現在)	<p>< SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS ></p> <p>4.2 Adagolás és alkalmazás <u>Gyermekek és serdülők</u> 12 és 18 éves életkor között: az orvos utasítása szerint. Tizenkét évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem alkalmazható.</p>
	<p>< Package leaflet: Information for the user></p> <p>3. Hogyan kell alkalmazni a KEPLAT® gyógyszeres tapaszt? <u>Gyermekek és serdülők</u>: 12 és 18 éves életkor között az orvos utasításai szerint. 12 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem alkalmazható!</p>
チェコの添付文書 (2018年4月現在)	<p>< SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS ></p> <p>4.2 Dávkování a způsob podání <u>Pediatrická populace</u>: děti ve věku 12 až 18 let: podle pokynů lékaře. Nepoužívejte u dětí do 12 let.</p>
	<p>< Package leaflet: Information for the user></p> <p>3. Jak se přípravek KEPLAT používá Dospívající: ve věku 12 až 18 let: podle pokynů lékaře. Nepoužívejte u dětí do 12 let.</p>

XIII. 備考

その他の関連資料

