

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 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

静注用非ステロイド性鎮痛剤
フルルビプロフェン アキセチル注射液
ロピオン[®] 静注 50mg
ROPION[®] Intravenous

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

本 IF は 2024 年 10 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF 記載要領 2018 が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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 の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索の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 IF を作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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 PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	5. 混入する可能性のある夾雑物	6
1. 開発の経緯	1	6. 製剤の各種条件下における安定性	7
2. 製品の治療学的特性	1	7. 調製法及び溶解後の安定性	7
3. 製品の製剤学的特性	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	9. 溶出性	7
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	10. 容器・包装	7
(1) 承認条件	1	(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な 容器・包装に関する情報	7
(2) 流通・使用上の制限事項	2	(2) 包装	7
6. RMP の概要	2	(3) 予備容量	8
II. 名称に関する項目	3	(4) 容器の材質	8
1. 販売名	3	11. 別途提供される資材類	8
(1) 和名	3	12. その他	8
(2) 洋名	3	V. 治療に関する項目	9
(3) 名称の由来	3	1. 効能又は効果	9
2. 一般名	3	2. 効能又は効果に関連する注意	9
(1) 和名（命名法）	3	3. 用法及び用量	9
(2) 洋名（命名法）	3	(1) 用法及び用量の解説	9
(3) ステム（stem）	3	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	9
3. 構造式又は示性式	3	4. 用法及び用量に関連する注意	9
4. 分子式及び分子量	3	5. 臨床成績	9
5. 化学名（命名法）又は本質	3	(1) 臨床データパッケージ	9
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	(2) 臨床薬理試験	10
III. 有効成分に関する項目	4	(3) 用量反応探索試験	10
1. 物理化学的性質	4	(4) 検証的試験	11
(1) 外観・性状	4	(5) 患者・病態別試験	13
(2) 溶解性	4	(6) 治療的使用	13
(3) 吸湿性	4	(7) その他	13
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	4	VI. 薬効薬理に関する項目	14
(5) 酸塩基解離定数	4	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	14
(6) 分配係数	4	2. 薬理作用	14
(7) その他の主な示性値	4	(1) 作用部位・作用機序	14
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	14
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	(3) 作用発現時間・持続時間	14
IV. 製剤に関する項目	6	VII. 薬物動態に関する項目	15
1. 剤形	6	1. 血中濃度の推移	15
(1) 剤形の区別	6	(1) 治療上有効な血中濃度	15
(2) 製剤の外観及び性状	6	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	15
(3) 識別コード	6	(3) 中毒域	15
(4) 製剤の物性	6	(4) 食事・併用薬の影響	15
(5) その他	6	2. 薬物速度論的パラメータ	15
2. 製剤の組成	6	(1) 解析方法	15
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	6	(2) 吸収速度定数	15
(2) 電解質等の濃度	6	(3) 消失速度定数	16
(3) 熱量	6	(4) クリアランス	16
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	(5) 分布容積	16
4. 力価	6		

(6) その他	16	(2) 非臨床試験に基づく情報	28
3. 母集団 (ポピュレーション) 解析	16	IX. 非臨床試験に関する項目	29
(1) 解析方法	16	1. 薬理試験	29
(2) パラメータ変動要因	16	(1) 薬効薬理試験	29
4. 吸収	16	(2) 安全性薬理試験	29
5. 分布	16	(3) その他の薬理試験	29
(1) 血液-脳関門通過性	16	2. 毒性試験	29
(2) 血液-胎盤関門通過性	16	(1) 単回投与毒性試験	29
(3) 乳汁への移行性	16	(2) 反復投与毒性試験	29
(4) 髄液への移行性	16	(3) 遺伝毒性試験	29
(5) その他の組織への移行性	17	(4) がん原性試験	30
(6) 血漿蛋白結合率	17	(5) 生殖発生毒性試験	30
6. 代謝	17	(6) 局所刺激性試験	30
(1) 代謝部位及び代謝経路	17	(7) その他の特殊毒性	30
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、 寄与率	17	X. 管理的事項に関する項目	31
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	17	1. 規制区分	31
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、 存在比率	18	2. 有効期間	31
7. 排泄	18	3. 包装状態での貯法	31
8. トランスポーターに関する情報	18	4. 取扱い上の注意	31
9. 透析等による除去率	18	5. 患者向け資材	31
10. 特定の背景を有する患者	18	6. 同一成分・同効薬	31
11. その他	18	7. 国際誕生年月日	31
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目	19	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 収載年月日、販売開始年月日	31
1. 警告内容とその理由	19	9. 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	31
2. 禁忌内容とその理由	19	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	31
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	20	11. 再審査期間	31
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	20	12. 投薬期間制限に関する情報	32
5. 重要な基本的注意とその理由	20	13. 各種コード	32
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	21	14. 保険給付上の注意	32
(1) 合併症・既往歴等のある患者	21	XI. 文献	33
(2) 腎機能障害患者	22	1. 引用文献	33
(3) 肝機能障害患者	22	2. その他の参考文献	33
(4) 生殖能を有する者	22	XII. 参考資料	34
(5) 妊婦	22	1. 主な外国での発売状況	34
(6) 授乳婦	23	2. 海外における臨床支援情報	34
(7) 小児等	23	XIII. 備考	35
(8) 高齢者	23	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあ たつての参考情報	35
7. 相互作用	23	(1) 粉碎	35
(1) 併用禁忌とその理由	23	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通 過性	35
(2) 併用注意とその理由	24	2. その他の関連資料	35
8. 副作用	25	(1) 提供用資料	35
(1) 重大な副作用と初期症状	26	(2) GS1 コード	35
(2) その他の副作用	26		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	27		
10. 過量投与	27		
11. 適用上の注意	28		
12. その他の注意	28		
(1) 臨床使用に基づく情報	28		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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

一方、プロスタグランジン生合成阻害作用が強いフルルビプロフェンは、血中消失半減期が比較的短く、ヒトではほとんど尿中排泄されて腸肝循環が少ない等の特徴を有することから、注射剤とすることで、①即効性、②十分な効力の発現、③投与量依存的血中濃度の確保、④胃腸管障害の軽減、⑤経口摂取不能な患者へ使用が可能、といった利点を持つものと考えられた。

これらの観点から、科研製薬株式会社および（株）ミドリ十字（現 田辺三菱製薬（株））は 1983 年より、当時経口剤として既に承認されていたフルルビプロフェンの注射剤化に着手した。様々な検討を重ねた結果、フルルビプロフェンをアキセチル化し、さらに脂肪微粒子に封入したりポリ化製剤とすることで静脈内投与が可能な製剤の開発に成功し、「術後、各種癌の鎮痛」を適応とした各種臨床試験を実施した結果、1992 年に静注用非ステロイド性鎮痛剤「ロピオン®注」として承認された。

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

2. 製品の治療学的特性

- 1) 静注用非ステロイド性鎮痛剤である。
- 2) 鎮痛効果の発現が速やかで、持続的な作用を有する（ヒト、マウス、ラット）。
- 3) 癌性疼痛および術後疼痛に対して効果を発揮する。（「IV. 5.（4）検証的試験」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

プロスタグランジン生合成を強力に阻害するフルルビプロフェンのプロドラッグである。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有無
医薬品リスク管理計画（RMP）	無
追加のリスク最小化活動として 作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

（1）承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ロピオン®静注 50mg

(2) 洋名

ROPION® Intravenous 50mg

(3) 名称の由来

プロピオン酸系非ステロイド性鎮痛剤

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

フルルビプロフェン アキセチル（JAN）

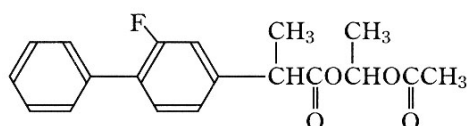
(2) 洋名（命名法）

Flurbiprofen axetil（JAN, INN）

(3) ステム（stem）

-profen（イブプロフェン系抗炎症薬）

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₉H₁₉FO₄

分子量：330.35

5. 化学名（命名法）又は本質

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

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験成分記号：LFP83

CAS 登録番号：91503-79-6

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色～微黄色の油状の液であり、通例、澄明であるが固化して不透明となることがある。

(2) 溶解性

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

アセトニトリル、エタノール (99.5) 又はアセトンと混和する。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

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

(7) その他の主な示性値

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

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

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験名	保存条件・保存期間	保存形態	測定項目	結果
長期保存試験	25℃、75%RH 24 ヶ月	・栓付き透明ガラス瓶	・性 状 ・カルボン酸エステルの確認 ・フッ素の確認 ・紫外吸収スペクトル ・屈折率 ・比 重 ・塩化物 ・重金属 ・ヒ素 ・類縁物質 ・強熱残分 ・定 量	規格の範囲内であった。
苛酷試験	60℃、50%RH 3 ヶ月	・栓付き透明ガラス瓶	・性 状 ・類縁物質 ・定 量 ・フルルビプロフェン含量	外観は淡黄色に変化。フルルビプロフェン アキセチルの含量低下と類縁物質のわずかな増加。遮光下では変化なし。
	人工太陽光線照射下 4,000 ルクス、 25℃、75%RH、3 ヶ月	・栓付き透明ガラス瓶 ・遮光及び曝光		
溶液中での安定性*	水溶液中	60℃、3 ヶ月	・栓付き透明試験管	外観は 2 ヶ月目より白色に変色し、3 ヶ月目には白色の結晶が析出。フルルビプロフェン アキセチル含量は 1 ヶ月後より急激に減少しフルルビプロフェン量が増加。
		人工太陽光線照射下 4,000 ルクス、25℃ 3 ヶ月	・栓付き透明試験管 ・遮光及び曝光	外観は極微黄色に変化。フルルビプロフェン アキセチルのわずかな含量低下と類縁物質の生成。遮光下では変化なし。
	0.1mol/L 塩酸溶液中	60℃、28 日	・栓付き透明試験管	外観は白色に変化し、フルルビプロフェン アキセチルの含量低下とフルルビプロフェンの経時的増加。
		人工太陽光線照射下 4,000 ルクス、25℃ 3 ヶ月	・栓付き透明試験管 ・遮光及び曝光	外観は微黄色に変化。フルルビプロフェン アキセチルのわずかな含量低下と類縁物質の生成。遮光下では外観に変化はなく、フルルビプロフェン アキセチルのわずかな含量低下。
	0.1mol/L 水酸化ナトリウム溶液中	60℃、28 日	・栓付き透明試験管	外観は変色し、フルルビプロフェン アキセチルの含量低下とフルルビプロフェンの経時的増加。遮光下でも同様の変化。
		人工太陽光線照射下 4,000 ルクス、25℃ 28 日	・栓付き透明試験管 ・遮光及び曝光	

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

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：

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

定量法：

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（乳濁性注射剤）

(2) 製剤の外観及び性状

白色の乳濁注射液で、わずかに粘性がある。

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

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

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類 : 窒素

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

有効成分	1 アンプル（5mL）中にフルルビプロフェン アキセチル 50mg
添加剤	精製ダイズ油 500mg、精製卵黄レシチン 60mg、濃グリセリン 110.5mg、リン酸水素ナトリウム水和物、pH 調整剤

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

フルルビプロフェン

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験名	保存条件・保存期間	保存形態	測定項目	結 果
長期保存試験	室温（遮光状態） 18 ヶ月	最終包装形態 （透明ガラスアンプル、紙器入り）	・性状 ・確認試験 ・pH ・浸透圧比 ・重金属 ・フルルビプロフェン含量 ・粒子径 ・不溶性異物検査 ・実容量 ・無菌試験 ・定量（フルルビプロフェンアキセチル）	経時的に pH 低下、含量低下およびフルルビプロフェン量の上昇が認められたが規格の範囲内であった。
苛酷試験	60℃（遮光状態） 5 週間	最終包装形態 （透明ガラスアンプル、紙器入り）	・性状 ・pH ・浸透圧比 ・フルルビプロフェン含量 ・粒子径 ・不溶性異物検査 ・定量（フルルビプロフェンアキセチル） ・平均粒子径 ・TLC による分解物の検索	分解生成物はフルルビプロフェンのみを認めた。
	蛍光灯照射下 約 10,000 ルクス (30℃) 6 ヶ月	透明ガラスアンプル、 遮光及び曝光		曝光下と遮光下で安定性に差はなかった。
各種輸液中での安定性試験*	室内散乱光下 5 および 100 倍希釈 24 時間	透明ガラス容器	・性状 ・pH ・浸透圧比 ・フルルビプロフェン含量 ・平均粒子径 ・TLC による分解物の検索 ・定量（フルルビプロフェンアキセチル）	いずれの輸液においても変化は認められなかった。

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

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

ロピオン静注 50mg 配合変化試験成績 第 16 版（2020 年 10 月改訂）

「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

（1）注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

- ・本剤は脂肪乳剤を含有しているため、ポリカーボネート製の三方活栓や延長チューブ等を使用した場合、コネクター部分にひび割れが発生し、血液及び薬液漏れ、空気混入等の可能性がある。その場合、必要な投与量が確保されず期待された鎮痛効果が得られない可能性がある。ので注意すること。
- ・可塑剤として DEHP [di-(2-ethylhexyl)phthalate；フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)] を含むポリ塩化ビニル製の輸液セット等を使用した場合、DEHP が製剤中に溶出するので、DEHP を含まない輸液セットを使用することが望ましい。

（2）包装

5mL [10、50 アンプル]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

アンプル：ガラス

個装箱：紙

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

下記疾患並びに状態における鎮痛
術後、各種癌

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

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

(解説)

本剤は解熱や腰痛症には適用がないので、これらの患者には用いないこと。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人にはフルルビプロフェン アキセチルとして 1 回 50mg をできるだけゆっくり静脈内注射する。

その後、必要に応じて反復投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

ただし、本剤の使用は経口投与が不可能な場合又は効果が不十分な場合とする。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「Ⅳ. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 患者の状態に注意し、できるだけゆっくり（1 分間以上の時間をかけて）投与すること。

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

7.3 他の非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用は避けることが望ましい。

(解説)

7.1 投与速度を速くすると、血圧、心拍数が上昇したという動物実験データがある¹⁾。

7.2 本剤は経口投与が不可能な場合や効果不十分な場合に用いる製剤である。特に術後疼痛に対して用いた場合など、経口投与が可能になれば速やかに経口剤に切り替える。

7.3 非ステロイド性消炎鎮痛剤を 2 剤以上併用すると、その効果は増加するが、副作用も増すと考えられる。さらに 2 剤間の相互作用も想定されるため、併用は避けることが望ましい。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

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

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

その結果、いずれの試験においても、自他覚的所見、血清生化学検査および尿検査について安全性上問題となる変動は認められなかった²⁾。

注) 本剤の承認された用法・用量は下記のとおりである。

通常、成人にはフルルビプロフェン アキセチルとして 1 回 50mg をできるだけゆっくり静脈内注射する。その後、必要に応じて反復投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、本剤の使用は経口投与が不可能な場合又は効果が不十分な場合とする。

(3) 用量反応探索試験

1) 癌性疼痛

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

以上より、フルルビプロフェン アキセチルの癌性疼痛に対する至適投与量は 50mg と推定された³⁾。

2) 術後疼痛

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

以上より、フルルビプロフェン アキセチルの術後疼痛に対する至適投与量は 50mg であると推定された⁵⁾。

注) 本剤の承認された用法・用量は下記のとおりである。

通常、成人にはフルルビプロフェン アキセチルとして 1 回 50mg をできるだけゆっくり静脈内注射する。その後、必要に応じて反復投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、本剤の使用は経口投与が不可能な場合又は効果が不十分な場合とする。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

・国内臨床試験

術後及び各種癌の患者を対象とした総計 470 例について実施された二重盲検比較試験を含む臨床試験の結果は以下のとおりである^{5~15)}。

疾患別鎮痛効果

症例 \ 効果	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化
癌性疼痛 (236 例)	68	97	48	21	2
	28.8%	41.1%	20.3%	8.9%	0.8%
	有効率 69.9%				

症例 \ 効果	著明改善	改善	やや改善	無効・不変
術後疼痛 (234 例)	78	89	42	25
	33.3%	38.0%	17.9%	10.7%
	有効率 71.4%			

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

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

・無作為化平行用量反応試験

①癌性疼痛：二重盲検法による至適用量設定試験⁵⁾

試験薬剤	1 アンプル（5mL）中フルルビプロフェン アキセチル 25mg または 50mg を含有する脂肪乳剤 ^{注)}
対象	中等度～高度の持続性の癌性疼痛を訴える入院患者 101 例（25mg 投与群 51 例、50mg 投与群 50 例）
投与方法	疼痛発現時に 1 アンプルを 1 回限り静脈内投与。
観察時期	投与前、投与後 15 分, 30 分, 1, 2, 4, 6, 8, 10 時間
評価項目	疼痛改善度、有用性
結果	疼痛改善度（中等度改善以上）はそれぞれ 40.8%（25mg 投与群）および 58.3%（50mg 投与群）であり、50mg 投与群で高い傾向が認められた。 副作用は 25mg 投与群で 3 例（5.9%）、50mg 投与群で 1 例（2.0%）に発現したが、いずれの副作用も無処置にて消失した。 有用度（有用以上）はそれぞれ 40.8%（25mg 投与群）および 58.3%（50mg 投与群）であり、50mg 投与群で高い傾向が認められた。 これらの結果から、本剤の至適用量は 50mg であると判断した。

注) 本剤の承認された用法・用量は下記のとおりである。

通常、成人にはフルルビプロフェン アキセチルとして 1 回 50mg をできるだけゆっくり静脈内注射する。その後、必要に応じて反復投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、本剤の使用は経口投与が不可能な場合又は効果が不十分な場合とする。

②術後疼痛

該当資料なし

<参考>

術後疼痛患者を対象とした封筒法による比較試験⁶⁾

試験薬剤	1 アンプル (5mL) 中フルルビプロフェン アキセチル 50mg を含有する脂肪乳剤
対照薬剤	1 瓶中アスピリン・DL-リジン 900mg を含有する製剤
対象	主として開腹術後 24 時間以内に高度の疼痛を訴える患者 120 例 (本剤投与群、対照薬剤投与群各 60 例)
投与方法	疼痛発現時に 1 アンプルまたは 1 瓶を 1 回限り静脈内投与。
観察時期	投与前、投与後 30 分, 1, 2, 3, 4, 5 時間
評価項目	疼痛改善度、安全度、有用性
結果	疼痛改善度 (中等度改善以上) はそれぞれ 67.2% (本剤投与群) および 50.9% (対照薬剤投与群) であった。また、疼痛程度は投与 1 時間後から 5 時間後にかけて本剤投与群が有意に低く推移した。 副作用は対照薬剤投与群で 2 例 (3.4%) に発現したが、いずれの副作用も無処置にて軽快した。本剤投与群では副作用は認められなかった。 有用性 (有用以上) は 67.2% (本剤投与群) および 50.9% (対照薬剤投与群) であり、本剤投与群が有意に高かった。

・比較試験

①癌性疼痛：二重盲検群間比較試験⁷⁾

試験薬剤	1 アンプル (5mL) 中フルルビプロフェン アキセチル 50mg を含有する脂肪乳剤
対照薬剤	1 瓶中ケトプロフェン 50mg を含有する製剤
対象	中等度～高度の持続性の癌性疼痛を訴える入院患者 163 例 (本剤投与群 78 例、対照薬剤投与群各 85 例)
投与方法	ダブルダミー法を用い、疼痛発現時に本剤 (またはそのプラセボ) 1 アンプルを 1 回限り静脈内投与、次に対照薬剤プラセボ (またはその実薬) 1 瓶を 1 回限り筋肉内投与。
観察時期	投与前、投与後 15 分, 30 分, 1, 2, 4, 6, 8, 10 時間
評価項目	疼痛改善度、有用性
結果	疼痛改善度 (中等度改善以上) は 70.1% (本剤投与群) および 59.3% (対照薬剤投与群) であった。特に、投与 10 時間後での鎮痛効果、及び効果持続時間について本剤投与群が有意に優れていた。 副作用は本剤投与群で 4 例 (5.1%)、対照薬剤投与群で 3 例 (3.5%) に発現したが、ほとんどが軽度で一過性であった。 有用性 (有用以上) は 62.3% (本剤投与群) および 54.3% (対照薬剤投与群) であり、本剤は対照薬剤と同等の有用性が認められた。

②術後疼痛：二重盲検群間比較試験⁸⁾

試験薬剤	1 アンプル (5mL) 中フルルビプロフェン アキセチル 50mg を含有する脂肪乳剤
対照薬剤	1 瓶中ケトプロフェン 50mg を含有する製剤
対象	GOF 麻酔または GOE 麻酔下に開腹手術を行い、術後 24 時間以内に高度の初回疼痛を訴えた患者 224 例 (本剤投与群 114 例、対照薬剤投与群各 110 例)
投与方法	ダブルダミー法を用い、疼痛発現時に本剤 (またはそのプラセボ) 1 アンプルを 1 回限り静脈内投与、次に対照薬剤プラセボ (またはその実薬) 1 瓶を 1 回限り筋肉内投与。
観察時期	投与前、投与後 15 分, 30 分, 1, 2, 3, 4, 5 時間
評価項目	疼痛改善度、概括安全度、有用性
結果	本剤は対照薬剤と同等の効果を示したが、疼痛改善度 (中等度改善以上) はそれぞれ 73.9% (本剤投与群) および 66.1% (対照薬剤投与群) であった。 副作用は本剤投与群で 1 例 (0.88%)、対照薬剤投与群で 4 例 (3.64%) に発現した。概括安全度は両群間で差は認められず、有用度 (有用以上) は 73.9% (本剤投与群) および 65.1% (対照薬剤投与群) であり、本剤は対照薬剤と同等の有用性が認められた。

2) 安全性試験

①長期投与試験

該当資料なし

<参考>

癌性疼痛を訴える各種癌患者 25 例を対象に、最長 4 週間、1 日 2 回を限度とする反復投与試験を実施し、有効性および安全性を検討した。その結果、本剤は連続投与においても優れた鎮痛効果および安全性が確認された¹⁰⁾。

(5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

①使用成績調査^{注)}

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

i) 有効性：

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

ii) 安全性：

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

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

②製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験

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調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

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

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤の鎮痛作用は、フルルビプロフェン アキセチルがカルボキシエステラーゼにより加水分解されて生じたフルルビプロフェンのプロスタグランジン生合成阻害作用に基づくものと考えられる¹⁶⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 鎮痛作用

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

鎮痛作用の持続時間は、硝酸銀関節炎疼痛法及び adjuvant 関節炎疼痛法による鎮痛作用の ED80 値相当量を投与した試験において、ペンタゾシンより長く、筋注用ケトプロフェンとほぼ同等であった¹⁶⁾。

2) 消化管障害作用

ラットに本剤（静脈内）、フルルビプロフェン（経口）を単回投与及び7日連続投与した結果、両剤とも投与量に依存した胃粘膜障害がみられたが、本剤の胃粘膜障害作用はフルルビプロフェンより弱かった¹⁷⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

動物試験（ラット）において、投与後30分～240分にわたって有意な鎮痛効果が認められた¹⁶⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

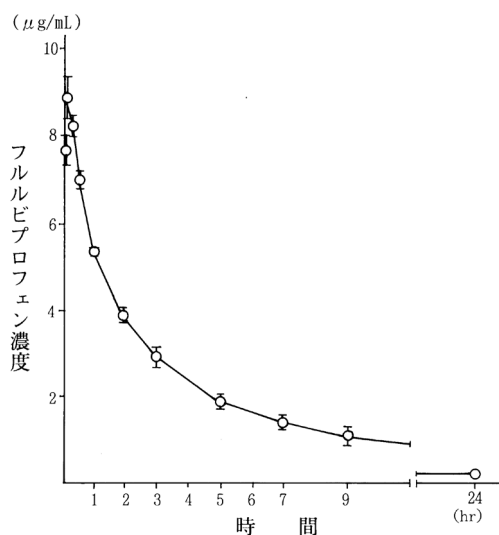
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

本剤 5mL (50mg) を健常成人 6 名に単回静脈内投与した場合、フルルビプロフェン アキセチルは速やかに加水分解され、フルルビプロフェンの血漿中濃度は 6.7 ± 1.7 分後に最高 ($C_{\max}$: $8.9 \pm 0.4 \mu\text{g/mL}$) となり、消失半減期 ($T_{1/2}(\beta)$) は 5.8 ± 0.4 時間であった。

一方、本剤 5mL を健常成人 3 名に対し 12 時間おきに 5 回連続投与した場合、フルルビプロフェンの血液中濃度推移は初回投与時とほぼ同様のパターンを示し、蓄積性は認められなかった¹⁸⁾。



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

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

「VIII. 7. 相互作用」の項参照

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) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

CL : $1.1\text{L} \cdot \text{hr}^{-1}$ (50mg 単回投与、血漿) ¹⁸⁾

(5) 分布容積

V_C : 4.0L (50mg 単回投与、血漿) ¹⁸⁾

(6) その他

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

妊娠ラットに ¹⁴C-フルルビプロフェン アキセチル脂肪乳剤 (¹⁴C-LFP83) を静脈内投与したとき、放射能は胎盤を通過して胎仔に移行した。しかし、大部分の胎仔各組織の放射能は、対応する同時点の母獣組織より低かった ¹⁹⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

分娩後 11 日目のラットに ¹⁴C-LFP83 を静脈内投与して、乳汁中への移行を調べた。ラットにおいて放射能の乳汁中移行が認められたが、その濃度は血液中濃度に比較して低値であった ¹⁹⁾。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>

雄性ラットに ^{14}C -LFP83 を単回投与 5 分後の組織中放射能濃度は血漿が最も高く、腎、肺、甲状腺、心および肝の濃度もかなり高かった。しかし、これらの組織中放射能は 24 時間後では著しく減少し、96 時間後では腎と肝に微量の放射能が認められたのみであった。また、連続投与により、組織中放射能は、投与日数の増加に伴って増加した。しかし、放射能の増加は、7～14 日間の連続投与でほぼ一定となる傾向が認められ、14 日間投与後の放射能も低レベルであった。最終投与 24 時間後には著しく減少し、10 日後では、肝、腎、甲状腺、脾に微量の放射能が認められたが、その他の組織ではほとんど認められなかった¹⁹⁾。

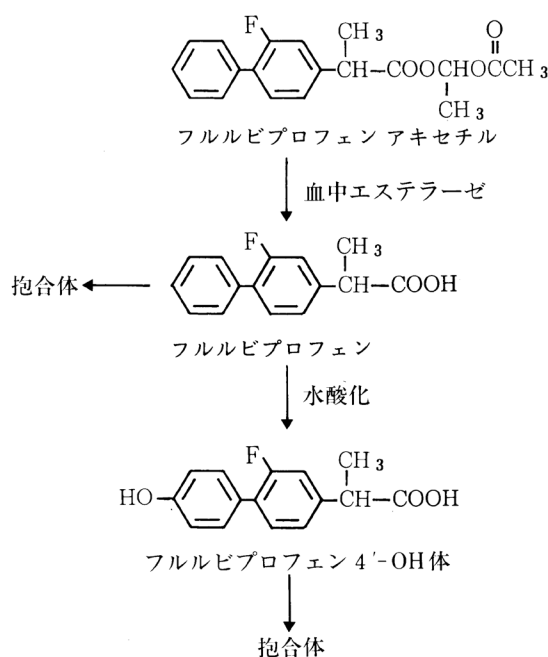
(6) 血漿蛋白結合率

本剤の活性体であるフルルビプロフェンのヒト血漿および血清蛋白結合率は 99.9%であった (*in vitro*)²⁰⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

フルルビプロフェン アキセチルの推定代謝経路²⁰⁾



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

フルルビプロフェン アキセチルは血中エステラーゼにより速やかに代謝されフルルビプロフェンとなり、フルルビプロフェンは CYP2C9 により代謝される²¹⁾。

(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活性比、存在比率

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

7. 排泄

健康男子 6 名に本剤 5mL (50mg) を単回静脈内投与した場合、投与 24 時間後の尿中にフルルビプロフェン、その水酸化体等の代謝物が認められ、それらの大部分は抱合体であった¹⁸⁾。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 消化性潰瘍のある患者〔消化性潰瘍を悪化させることがある。〕
- 2.2 重篤な血液の異常のある患者〔血液の異常を更に悪化させるおそれがある。〕〔9.1.2、11.1.7 参照〕
- 2.3 重篤な肝障害のある患者〔9.3.1 参照〕
- 2.4 重篤な腎障害のある患者〔9.2.1、11.1.2 参照〕
- 2.5 重篤な心機能不全のある患者〔心機能不全を更に悪化させるおそれがある。〕〔9.1.4 参照〕
- 2.6 重篤な高血圧症のある患者〔9.1.5 参照〕
- 2.7 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.8 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〔喘息発作を誘発させることがある。〕〔9.1.6、11.1.5 参照〕
- 2.9 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〔9.1.7、10.1 参照〕
- 2.10 妊娠後期の女性〔9.5.1 参照〕

（解説）

- 2.1 本剤のプロスタグランジン合成阻害作用による胃腸粘膜防御能の低下等により、消化性潰瘍を悪化させることがある。
- 2.2 本剤は血小板凝集促進作用を有するトロンボキサン A₂ の生合成を抑制し、血小板凝集能を低下させることがある。また、まれに血液障害があらわれることがあるので、血液の異常をさらに悪化させるおそれがある。
- 2.3 重篤な肝障害患者は薬物代謝機能が著しく低下している可能性があり、本剤の薬理機序による副作用が発現しやすい。また、まれに肝機能異常があらわれることがあり、肝障害が悪化するおそれがある。
- 2.4 重篤な腎障害患者は薬物排泄機能が著しく低下している可能性があり、本剤の薬理機序による副作用が発現しやすい。また、本剤のプロスタグランジン合成阻害作用が腎血流量減少や腎での水、Na 再呼吸を引き起こし、腎障害をさらに悪化させるおそれがある。
- 2.5 及び 2.6
腎における本剤のプロスタグランジン合成阻害作用により、水及び Na の貯留が起こり、浮腫、高血圧症を呈する傾向がある。また、心不全などレニン-アンジオテンシン系の活性が亢進している状態では、アンジオテンシン II の血管収縮作用に対しプロスタグランジンの血管拡張作用が拮抗的に働き、循環系のバランスを保っているが、本剤のプロスタグランジン合成阻害作用により、バランスが損なわれる可能性がある。
- 2.7 本剤の成分により過敏症を生じたことのある患者に本剤の成分を含有する薬剤が再投与された場合、アレルギー症状を呈する可能性が高く、ショック等の重篤な副作用を生じる可能性がある。
- 2.8 アスピリン喘息の発症機序として、非ステロイド性消炎鎮痛剤がアラキドン酸カスケードのシクロオキシゲナーゼ系を阻害することによりリポキシゲナーゼ系が亢進し、喘息誘発作用を有するロイコトリエン類の生成が促進するなどの機序が考えられている。
- 2.9 非ステロイド性抗炎症剤とニューキノロン系（NQ 系）抗菌剤との併用による痙攣の発現機序は十分に解明されていないが、NQ 系抗菌剤が脳内の抑制性神経伝達物質である GABA（γ-アミノ酪酸）の受容体結合を濃度依存的に阻害し、ある種の非ステロイド性抗炎症剤との共

存下ではその阻害作用が増強されることから、GABA 受容体を介する機序等が考えられている。相互作用によって生じたかは不明であるが、上記薬剤との併用により痙攣を発現したとの報告または発現するおそれがあるため、これらの薬剤を投与中の患者には、本剤は投与禁忌である（「7.（1）併用禁忌とその理由」の項参照）。

2. 10 本剤と類似の構造を持つイブプロフェン製剤の欧州添付文書において、「妊娠後期の女性」が禁忌とされていること、及び妊娠後期のラットにフルルビプロフェンを投与した実験で、胎児の動脈管収縮が高度であったと報告されていることを踏まえ、「妊娠後期の女性」に対する本剤の投与を禁忌と設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅳ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅳ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8. 1 ショック発現時に緊急処置のとれる準備をしておくこと。また、投与後患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。[11.1.1 参照]
8. 2 疼痛の程度を考慮し、必要以上に投与しないこと。
8. 3 長期投与を避けること。なお、やむを得ず長期投与する場合には定期的に尿検査、血液検査及び肝機能検査等を行うこと。
8. 4 過度の体温下降、虚脱、四肢冷却等があらわれることがあるので、投与後の患者の状態に十分注意すること。
8. 5 急性腎障害、ネフローゼ症候群等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に腎機能検査を行うなど観察を十分に行うこと。[11.1.2 参照]

〈各種癌における鎮痛〉

8. 6 鎮痛効果がみられない場合は、他剤に切り替えるなど適切な処置を行うこと。

(解説)

8. 1 過敏症状（皮疹、発熱、肝障害、血液障害）を予測するには、過去に薬剤（特に NSAIDs）を投与されて皮疹などの症状が出現したことがあるか、十分に問診を行うことが重要である。過去に NSAIDs による過敏症状が出現したと推測される場合は投与しないこと。
8. 2 本剤には麻薬と異なり耽溺性、習慣性がないといった利点はあるが、特に癌患者で効果がなければより強力なオピオイド系の中枢性鎮痛剤などに切り替えるべきである。
8. 3 短期間の使用では特に問題がなくても、長期間使用することによって、本剤のプロスタグランジン合成阻害作用の影響が強く現れ、腎機能障害、消化管出血、肝機能障害などをきたす可能性があるため、特に注意すること。
8. 4 解熱作用を有する消炎鎮痛解熱剤（特に注射剤及び坐剤）を、特に高熱を伴う小児及び高齢者又は消耗性疾患の患者に投与した場合、急激な体温下降やそれに伴う虚脱等があらわれることが報告されているため、注意する必要がある。
8. 6 本剤には麻薬と異なり耽溺性、習慣性がないといった利点はあるが、特に癌患者で効果がなければより強力なオピオイド系の中枢性鎮痛剤などに切り替えるべきである。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 消化性潰瘍の既往歴のある患者

消化性潰瘍を再発させることがある。

9.1.2 血液の異常又はその既往歴のある患者（重篤な血液の異常のある患者を除く）

血液の異常を悪化又は再発させるおそれがある。[2.2、11.1.7 参照]

9.1.3 出血傾向のある患者

血小板機能低下が起こることがあるので、出血傾向を助長するおそれがある。

9.1.4 心機能異常のある患者（重篤な心機能不全のある患者を除く）

プロスタグランジン合成阻害作用による水・ナトリウム貯留傾向があるため、心機能異常を悪化させるおそれがある。[2.5 参照]

9.1.5 高血圧症のある患者（重篤な高血圧症のある患者を除く）

プロスタグランジン合成阻害作用による水・ナトリウム貯留傾向があるため、血圧を上昇させるおそれがある。[2.6 参照]

9.1.6 気管支喘息のある患者（アスピリン喘息又はその既往歴のある患者を除く）

アスピリン喘息でないことを十分に確認すること。気管支喘息の患者の中にはアスピリン喘息患者も含まれている可能性があり、それらの患者では喘息発作を誘発させることがある。[2.8、11.1.5 参照]

9.1.7 感染症を合併している患者

必要に応じて適切な抗菌剤を併用し、観察を十分に行い慎重に投与すること。感染症を不顕性化するおそれがある。[2.9、10.1、10.2 参照]

9.1.8 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。

9.1.9 クロウン病の患者

他の非ステロイド性消炎鎮痛剤で症状が悪化したとの報告がある。

(解説)

9.1.1 本剤のプロスタグランジン合成阻害作用による胃腸粘膜防御能の低下等により、消化性潰瘍を再発させることがある。

9.1.2 及び 9.1.3

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

9.1.4 及び 9.1.5

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

9.1.6 アスピリン喘息の発症機序として、非ステロイド性消炎鎮痛剤がアラキドン酸カスケードのシクロオキシゲナーゼ系を阻害することによりリポキシゲナーゼ系が亢進し、喘息誘発作用を有するロイコトリエン類の生成が促進するなどの機序が考えられている。気管支喘息患者の中にはアスピリン喘息患者も含まれており、慎重に投与する必要がある。

9.1.7 本剤は解熱・鎮痛・消炎作用を有する薬剤である。そのため感染症による発熱、疼痛、炎症等の臨床症状を不顕性化し、これら症状は軽減するが、感染は持続するため、原因療法としての必要に応じて適切な抗菌剤を併用し、慎重に投与する必要がある。

9.1.8 及び 9.1.9

これらの疾患を有する患者に非ステロイド性消炎鎮痛剤が投与され、症状の悪化をきたしたとする報告がある。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害のある患者

投与しないこと。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。[2.4、11.1.2 参照]

9.2.2 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（重篤な腎障害のある患者を除く）

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。[11.1.2 参照]

(解説)

9.2.1 重篤な腎障害患者は薬物排泄機能が著しく低下している可能性があり、本剤の薬理機序による副作用が発現しやすい。また、本剤のプロスタグランジン合成阻害作用が腎血流量減少や腎での水、Na 再呼吸を引き起こし、腎障害をさらに悪化させるおそれがある。

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

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者

投与しないこと。副作用として肝機能異常があらわれることがあるので、肝障害を更に悪化させるおそれがある。[2.3 参照]

9.3.2 肝障害又はその既往歴のある患者（重篤な肝障害のある患者を除く）

肝障害を悪化又は再発させるおそれがある。

(解説)

9.3.1 重篤な肝障害患者は薬物代謝機能が著しく低下している可能性があり、本剤の薬理機序による副作用が発現しやすい。また、まれに肝機能異常があらわれることがあり、肝障害が悪化するおそれがある。

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

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

9.5.1 妊娠後期の女性

投与しないこと。妊娠後期のラットに投与した実験で、分娩遅延及び胎児の動脈管収縮が報告されている²²⁾。[2.10 参照]

9.5.2 妊婦（妊娠後期を除く）又は妊娠している可能性のある女性

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、羊水量、胎児の動脈管収縮を疑う所見を妊娠週数や投与日数を考慮して適宜確認するなど慎重に投与すること。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。シクロオキシゲナーゼ阻害剤（全身作用を期待する製剤）を妊娠中期の妊婦に使用し、胎児の動脈管収縮が起

きたとの報告がある。妊娠前及び妊娠初期投与試験では、ラット（静脈内投与）の 5mg/kg/日群で、排卵及び着床の減少が認められた²³⁾。器官形成期投与試験では、ラット（静脈内投与）の 10mg/kg/日群で、母体の全身状態の悪化に伴う胎児発育遅延、胎児死亡率の増加傾向、哺育能力の低下及び出生児の発育抑制が認められた²⁴⁾。また、ウサギ（静脈内投与）の 80mg/kg/日群で、母体の全身状態の悪化に伴う流・早産の増加及び胎児死亡率の増加が認められた²⁵⁾。周産期及び授乳期投与試験では、ラット（静脈内投与）の 0.1、1mg/kg/日群で、分娩障害による母体死亡、また、1mg/kg/日群で妊娠期間延長、分娩障害による死産児数の増加及び哺育能力の低下が認められた²⁶⁾。[9.6 参照]

(解説)

- 9.5.1 本剤と類似の構造を持つイブプロフェン製剤の欧州添付文書において、「妊娠後期の女性」が禁忌とされていること、及び妊娠後期のラットにフルルビプロフェンを投与した実験で、胎児の動脈管収縮が高度であったと報告されていることを踏まえ、「妊娠後期の女性」に対する本剤の投与を禁忌と設定した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁移行が認められている。[9.5.2 参照]

(7) 小児等

9.7 小児等

- 9.7.1 小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。
9.7.2 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)

- 9.7.2 小児は身体諸機能が未発達であり、副作用があらわれやすいので、観察を十分に行い、慎重に投与する必要がある。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

副作用の発現に特に注意し、少量から投与を開始するなど必要最小限の使用にとどめ慎重に投与すること。

(解説)

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

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

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

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エノキサシン水和物 ロメフロキサシン (バレオン) ノルフロキサシン (バクシダール) [2.9、9.1.7、10.2、11.1.4 参照]	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) [2.9、9.1.7、10.2、11.1.4 参照]		

(解説)

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

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ニューキノロン系抗菌剤（ただし、エノキサシン水和物、ロメフロキサシン、ノルフロキサシン、プルリフロキサシンは併用禁忌） オフロキサシン等 [9.1.7、10.1、11.1.4 参照]	痙攣があらわれるおそれがある。併用は避けることが望ましい。	ニューキノロン系抗菌剤の GABA 阻害作用が併用により増強されるためと考えられる。
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	クマリン系抗凝血剤（ワルファリン）の作用を増強するとの報告があるので、用量を調節するなど注意すること。	ワルファリンの血漿蛋白結合と競合し、遊離型ワルファリンが増加するためと考えられる。
メトトレキサート	メトトレキサートの作用が増強され、中毒症状（貧血、血小板減少等）があらわれたとの報告があるので、用量を調節するなど注意すること。	プロスタグランジン合成阻害作用により腎血流が減少し、メトトレキサートの腎排泄が抑制されることにより、メトトレキサートの血中濃度が上昇すると考えられる。
リチウム製剤 炭酸リチウム	リチウムの血中濃度が上昇し、リチウム中毒を呈するおそれがあるので、併用する場合にはリチウムの血中濃度をモニターするなど観察を十分に行い、慎重に投与すること。	プロスタグランジン合成阻害作用により、腎でのナトリウム排泄が減少してリチウムクリアランスを低下させ、リチウムの血中濃度が上昇すると考えられる。

チアジド系利尿薬 ヒドロクロチアジド等 ループ利尿薬 フロセミド	これら利尿薬の作用を減弱するとの報告がある。	プロスタグランジン合成阻害作用により、水・塩類の体内貯留が生じるためと考えられる。
副腎皮質ホルモン剤 メチルプレドニゾロン等 [11.1.3 参照]	相互に消化器系の副作用（消化性潰瘍、消化管出血等）が増強されるおそれがある。	両薬剤の消化器系の副作用が併用により増強されると考えられる。
CYP2C9 阻害作用を有する薬剤 フルコナゾール等	フルルビプロフェンの血中濃度が上昇するおそれがある。	代謝酵素（CYP2C9）の競合により、フルルビプロフェンの代謝が阻害されると考えられる。

(解説)

- ・ニューキノロン系抗菌剤

「（１）併用禁忌とその理由」の項参照

- ・クマリン系抗凝血剤

本剤がワルファリンの血漿蛋白結合と競合し、遊離型ワルファリンが増加するためと考えられる。また本剤は血小板凝集促進作用を有するトロンボキサン A₂ の生合成を抑制し、血小板凝集能を低下させることがあるので、併用する場合には血液凝固能検査など出血管理に十分注意する必要がある。

- ・メトトレキサート

メトトレキサートとフルルビプロフェン製剤との併用例で、メトトレキサートの血中濃度が上昇し、メトトレキサート中毒を生じたとする報告がある²⁷⁾。発現機序として非ステロイド性抗炎症剤の有する腎プロスタグランジン合成阻害作用により、メトトレキサートの腎クリアランスが低下する可能性等が考えられている。メトトレキサート中毒は重篤であるので、十分な注意が必要である。

- ・リチウム製剤

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

- ・チアジド系利尿薬、ループ利尿薬

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

- ・副腎皮質ホルモン剤

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

- ・CYP2C9 阻害作用を有する薬剤

本剤とフルコナゾール等の CYP2C9 阻害作用を有する薬剤と併用することで、フルルビプロフェンの代謝が阻害され、フルルビプロフェンの血中濃度が上昇するおそれがあるので、十分な注意が必要である。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

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。[8.1 参照]

11.1.2 急性腎障害、ネフローゼ症候群（いずれも頻度不明）

急性腎障害、ネフローゼ症候群等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、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。[2.4、8.5、9.2.1、9.2.2 参照]

11.1.3 胃腸出血（頻度不明）

[10.2 参照]

11.1.4 痙攣（頻度不明）

意識障害、意識喪失等を伴う痙攣があらわれることがある。[10.1、10.2 参照]

11.1.5 喘息発作（頻度不明）

喘鳴、呼吸困難感等の初期症状が発現した場合は投与を中止すること。[2.8、9.1.6 参照]

11.1.6 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（いずれも頻度不明）

11.1.7 再生不良性貧血（頻度不明）

[2.2、9.1.2 参照]

11.1.8 心筋梗塞、脳血管障害（いずれも頻度不明）

心筋梗塞、脳血管障害等の心血管系血栓塞栓性事象があらわれることがある²⁸⁾。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
過敏症			そう痒感、発疹
消化器	嘔気	嘔吐	下痢
肝臓		AST 上昇、ALT 上昇	Al-P 上昇等
精神神経系		熱感、倦怠感、悪寒	頭痛、眠気
循環器			血圧上昇、動悸
血液			血小板減少、血小板機能低下（出血時間の延長）
適用部位			注射部位の疼痛、皮下出血

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

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

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

(再審査結果時)

注) 本剤と同一成分を含有する製剤(共同開発品)だが、現在は販売されていない。承認時までの状況は第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験の合計である。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

可塑剤として DEHP [di- (2-ethylhexyl) phthalate;フタル酸ジ- (2-エチルヘキシル)] を含むポリ塩化ビニル製の輸液セット等を使用した場合、DEHP が製剤中に溶出するので、DEHP を含まない輸液セット等を使用することが望ましい。

14.2 薬剤投与時の注意

本剤は脂肪乳剤を含有しているため、ポリカーボネート製の三方活栓や延長チューブ等を使用した場合、コネクター部分にひび割れが発生し、血液及び薬液漏れ、空気混入等の可能性がある。その場合、必要な投与量が確保されず期待された鎮痛効果が得られない可能性があるので注意すること。

<参考>

アンプルカット時の留意点

本剤の容器はワンポイントカットアンプルなので丸印を上にして下方向へ折ること。なお、アンプルカット時の異物混入を避けるため、エタノール綿等で清拭しカットすること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

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。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験

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

本剤 1mg/kg (i.v.) の用量から尿量および尿 Na⁺の減少、胃液分泌の増加を示した。3mg/kg (i.v.) の投与直後に一過性の軽度の呼吸数および血流量の増加を示したが、3 分間の持続投与ではこれらに変化は認められなかった。10mg/kg (i.v.) 投与で鎮静作用、自発運動の抑制、胃運動の亢進、胆汁量の増加、心電図 R 波振幅の低下、呼吸数および血流量の一過性の増加を示した^{29~31)}。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験^{32, 33)}

(LD₅₀ 値 : mg/kg)

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

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性

ラットに 20~1.25mg/kg を 1 日 1 回、28 日間静脈内投与した試験において、小腸粘膜の障害およびこれに伴う貧血が主な毒性変化であり、無影響量は 1.25mg/kg と推定された³³⁾。また、サルに 25~1mg/kg を 1 日 1 回、28 日間静脈内投与した試験では、胃および腎に軽度の障害を認めたのみであり、無影響量は 5mg/kg と推定された³⁵⁾。

2) 慢性毒性

ラットに 5~0.31mg/kg を 1 日 1 回、26 週間静脈内投与した試験において、軽微な消化管出血に起因すると考えられる軽度の貧血が主な毒性変化であり、無影響量は 0.31mg/kg と推定された³⁶⁾。また、サルに 5~0.2mg/kg を 1 日 1 回、26 週間静脈内投与した試験では、腎乳頭部の形態変化として粘膜上皮細胞の軽度の増生が認められたが、無影響量は 1mg/kg と推定された³⁷⁾。

(3) 遺伝毒性試験

復帰変異試験、染色体異常試験およびマウス小核試験のいずれにおいても変異原性は認められなかった³⁸⁾。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前および妊娠初期投与試験

ラットに 5～0.2mg/kg を 1 日 1 回、静脈内投与したところ、5mg/kg で排卵および着床の減少が認められた²³⁾。

2) 器官形成期投与試験

ラットに 10～1mg/kg を 1 日 1 回、静脈内投与したところ、10mg/kg で母体の全身状態の悪化に伴う胎仔発育遅延、胎仔死亡率の増加傾向、哺育能力の低下および出生仔の発育抑制が認められた²⁴⁾。また、ウサギに 80～5mg/kg を 1 日 1 回、静脈内投与したところ、流・早産の増加および胎仔死亡率の増加が認められた。なお、ラット、ウサギの試験においていずれも催奇形性は認められなかった²⁵⁾。

3) 周産期および授乳期投与試験

ラットに 1～0.001mg/kg を 1 日 1 回、静脈内投与したところ、0.1 および 1mg/kg で分娩障害による母体死亡、1mg/kg で妊娠期間の延長、死産仔数の増加および哺育能力の低下が認められた²⁶⁾。

(6) 局所刺激性試験

ウサギを用いた局所刺激性試験の結果、筋肉刺激性は生理食塩液よりやや強いが、基剤と同等であり、血管刺激性（貯留法、静注法）は生理食塩液および基剤と同等であった³⁹⁾。

(7) その他の特殊毒性

1) 抗原性

モルモットを用いた全身アナフィラキシー、受身皮膚アナフィラキシーおよびアレルギー性皮内反応の各試験ならびにサル血清を用いた受身皮膚アナフィラキシーおよび受身赤血球凝集の各試験において、抗原性は認められなかった⁴⁰⁾。

2) 妊娠ラットに本剤を静脈内投与したとき、1mg/kg/日以上投与で胎生期動脈管収縮作用が認められた²²⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
有効成分：劇薬

2. 有効期間

18 箇月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

くすりのしおり：あり
患者向医薬品ガイド：なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし
同 効 薬：ケトプロフェン、ペンタゾシン等

7. 国際誕生年月日

1992 年 3 月 27 日（日本）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製品名	承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
旧販売名ロピオン注 ^{注)}	1992 年 3 月 27 日	(04AM) 0771	1992 年 5 月 22 日	1992 年 7 月 1 日
販売名変更ロピオン静注 50mg	2007 年 8 月 16 日	21900AMX01179000	2007 年 12 月 21 日	2007 年 12 月 21 日

注) 経過措置期間終了：2008 年 8 月 31 日

9. 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

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知日：1999 年 10 月 7 日
再審査結果：薬事法第 14 条第 2 項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

再審査期間：1992 年 3 月 27 日～1998 年 3 月 26 日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9 桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
1149407A1040	1149407A1040	101106701	620006355

14. 保険給付上の注意

特になし

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：無麻酔ラット血圧、心拍数に対する LFP83 投与速度の影響
- 2) 三浦克朗：基礎と臨床.1989；23：581-591
- 3) 古江尚 他：臨牀と研究.1989；66：1290-1296
- 4) 百瀬隆：基礎と臨牀.1989；23：2137-2410
- 5) 古江尚 他：臨牀と研究.1989；66：1622-1630
- 6) 百瀬隆：基礎と臨床.1989；23：2141-2146
- 7) 古江尚 他：臨牀と研究.1989；66：2014-2024
- 8) 百瀬隆：基礎と臨床.1989；23：2921-2926
- 9) 古江尚 他：医学と薬学.1989；21：370-377
- 10) 松村公人：基礎と臨床.1989；23：917-922
- 11) 古江尚 他：臨牀と研究.1989；66：2303-2311
- 12) 平賀一陽 他：基礎と臨床.1988；22：6523-6534
- 13) 小川郁 他：基礎と臨床.1989；23：699-704.
- 14) 吉野肇一：新薬と臨牀.1989；38：166-174
- 15) 富岡峰敏 他：診療と新薬.1989；26：290-299
- 16) 栗山澄 他：日本薬理学雑誌.1989；93：61-73
- 17) 社内資料：ラット胃障害誘起作用一同種同効注射薬との比較試験－
- 18) 東野正男 他：基礎と臨床.1992；26：3907-3921
- 19) 東野正男 他：基礎と臨床.1988；22：4009-4030
- 20) 東野正男 他：基礎と臨床.1988；22：4031-4045
- 21) Miners, J.O.et al.：Br.J.Clin.Pharmacol.1998；45：525-538
- 22) 今井正彦 他：医薬品研究.1989；20：42-47
- 23) 今井正彦 他：薬理と治療.1988；16：3671-3687
- 24) 今井正彦 他：薬理と治療.1988；16：3689-3712
- 25) 今井正彦 他：薬理と治療.1988；16：3731-3741
- 26) 今井正彦 他：薬理と治療.1988；16：3713-3730
- 27) Frenia, M.L.et al.：Ann.Pharmacother.1992；26：234-237
- 28) データベース調査結果の概要（NDB を用いた非ステロイド性抗炎症薬による心血管系イベント発現のリスク評価）：<https://www.pmda.go.jp/files/000270714.pdf>
- 29) 久保里子 他：薬理と治療.1988；16：4389-4399
- 30) 藤井政博 他：薬理と治療.1988；16：4401-4424
- 31) 社内資料：LFP83 粒子系大小製剤の中樞神経系及び呼吸循環器系に対する作用
- 32) 高橋順一 他：基礎と臨床.1988；22：3949-3964.
- 33) 中西秀樹 他：実中研・前臨床研究報.1988；14：81-85
- 34) 高橋順一 他：基礎と臨床.1988；22：3965-3987
- 35) 谷本義文 他：実中研・前臨床研究報.1988；14：87-107
- 36) 高橋順一 他：基礎と臨床.1988；22：3989-4008
- 37) 谷本義文 他：実中研・前臨床研究報.1988；14：109-127
- 38) 吉田純一 他：基礎と臨床.1988；22：3383-3393
- 39) 奥田敏明 他：応用薬理.1988；36：237-255
- 40) 永田平良一 他：基礎と臨床.1988；22：3373-3382

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

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

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

(1) 提供用資料

ロピオン静注 50mg 配合変化試験成績 第16版（2020年10月改訂）

（科研製薬株式会社 医療用医薬品等情報サイト参照：

https://www.kaken.co.jp/wp/wp-content/uploads/medical_code/2017/10/ropion_16.pdf）

(2) GS1 コード

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

