2024年10月改訂（第18版）
日本標準商品分類番号
872649

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（1998年9月）に準拠して作成[一部2018（2019年更新版）に準拠]

経皮鎮痛消炎剤

ケトプロフェンパップ

モーラス®パップ 30mg

MOHRUS®Paps 30mg

モーラス®パップ 60mg

MOHRUS®Paps 60mg

剤形	パップ剤（外用貼付剤）	
規格・含量	モーラス®パップ 30mg	モーラス®パップ 60mg
	1枚中 日局ケトプロフェン 30mg	1枚中 日局ケトプロフェン 60mg
一般名	和名：ケトプロフェン（JAN） 洋名：Ketoprofen（JAN, INN）	
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・発売年月日		モーラス®パップ 30mg / モーラス®パップ 60mg
	製造承認年月日	平成19年8月6日 / 平成19年8月6日
	薬価基準収載年月日	平成19年12月21日 / 平成19年12月21日
	発売年月日	昭和63年5月27日 / 平成17年9月13日
開発・製造・輸入・発売・提携・販売会社名	製造発売元：久光製薬株式会社	
担当者の連絡先・電話番号・FAX番号		

®：登録商標

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。

※ ① モーラス®パップ30mg及びモーラス®パップ60mgは「モーラス®30」及び「モーラス®60」から販売名変更を行い、2007年8月に製造販売承認取得、2007年12月に薬価収載されています。
② 本文中「本製剤」と記載した箇所は全て、モーラス®パップ30mg及びモーラス®パップ60mgの両製剤を指します。
③ モーラス®パップは1996年5月に製造承認事項の一部変更承認を取得していますが、「旧モーラス®パップ（旧製剤）」と記載した箇所はすべて一部変更前のモーラス®パップの製造承認申請時に得られた情報を掲載しています。

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

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、ＭＲと略す）等にインタビューし，当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを，昭和 63 年日本病院薬剤師会（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）として位置付けを明確化し，その記載様式を策定した．そして，平成 10 年日病薬学術第 3 小委員会によって新たな位置付けとＩＦ記載要領が策定された．

2．ＩＦとは

ＩＦは「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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．

しかし，薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報，製薬企業の製剤意図に反した情報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．

3．ＩＦの様式・作成・発行

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で記載し，印刷は一色刷りとする．表紙の記載項目は統一し，原則として製剤の投与経路別に作成する．ＩＦは日病薬が策定した「ＩＦ記載要領」に従って記載するが，本ＩＦ記載要領は，平成 11 年 1 月以降に承認された新医薬品から適用となり，既発売品については「ＩＦ記載要領」による作成・提供が強制されるものではない．また，再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ，記載内容が大きく異なる場合にはＩＦが改訂・発行される．

4．ＩＦの利用にあたって

ＩＦ策定の原点を踏まえ，ＭＲへのインタビュー，自己調査のデータを加えてＩＦの内容を充実させ，ＩＦの利用性を高めておく必要がある．

ＭＲへのインタビューで調査・補足する項目として，開発の経緯，製剤的特徴，薬理作用，臨床成績，非臨床試験等の項目が挙げられる．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，当該医薬品の製薬企業の協力の下，医療用医薬品添付文書，お知らせ文書，緊急安全性情報，Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）などにより薬剤師等自らが加筆，整備する．そのための参考として，表紙の下段にＩＦ作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している．なお適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量，効能・効果が記載されている場合があり，その取扱いには慎重を要する．

目　次

Ⅰ．概要に関する項目 …… 1
Ⅰ-1　開発の経緯 …… 1
Ⅰ-2　製品の特徴及び有用性 …… 1

Ⅱ．名称に関する項目 …… 2
Ⅱ-1　販売名 …… 2
(1)和名 …… 2
(2)洋名 …… 2
(3)名称の由来 …… 2
Ⅱ-2　一般名 …… 2
(1)和名（命名法） …… 2
(2)洋名（命名法） …… 2
Ⅱ-3　構造式又は示性式 …… 2
Ⅱ-4　分子式及び分子量 …… 2
Ⅱ-5　化学名（命名法） …… 2
Ⅱ-6　慣用名、別名、略号、記号番号 …… 2
Ⅱ-7　CAS登録番号 …… 2

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

Ⅳ．製剤に関する項目 …… 4
Ⅳ-1　剤形 …… 4
(1)投与経路 …… 4
(2)剤形の区別及び性状 …… 4
(3)製剤の物性 …… 4
(4)識別コード …… 4
(5)無菌の有無 …… 4
(6)酸価、ヨウ素価等 …… 4
Ⅳ-2　製剤の組成 …… 4
(1)有効成分（活性成分）の含量 …… 4
(2)添加物 …… 4
(3)添付溶解液の組成及び容量 …… 4
Ⅳ-3　用時溶解して使用する製剤の調製法 …… 4
Ⅳ-4　懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 …… 4
Ⅳ-5　製剤の各種条件下における安定性 …… 5
Ⅳ-6　溶解後の安定性 …… 6
Ⅳ-7　他剤との配合変化（物理化学的変化） …… 6
Ⅳ-8　混入する可能性のある夾雑物 …… 6
Ⅳ-9　溶出試験 …… 6
Ⅳ-10　生物学的試験法 …… 6
Ⅳ-11　製剤中の有効成分の確認試験法 …… 6
Ⅳ-12　製剤中の有効成分の定量法 …… 6
Ⅳ-13　力価 …… 6
Ⅳ-14　容器の材質 …… 6
Ⅳ-15　刺激性 …… 6
Ⅳ-16　その他 …… 9

Ⅴ．治療に関する項目 …… 10
Ⅴ-1　効能又は効果 …… 10
Ⅴ-2　用法及び用量 …… 10
Ⅴ-3　臨床成績 …… 10
(1)臨床効果 …… 10
(2)臨床薬理試験：忍容性試験 …… 10
1)単回貼付試験 …… 10
2)反復貼付試験 …… 10
(3)探索的試験：用量反応探索試験 …… 10
(4)検証的試験 …… 11
1)無作為化並行用量反応試験 …… 11
2)比較試験 …… 11
3)安全性試験 …… 12
4)患者・病態別試験 …… 12
(5)治療的使用 …… 12
1)使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験 …… 12
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 …… 12

Ⅵ．薬効薬理に関する項目 …… 13
Ⅵ-1　薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 …… 13
Ⅵ-2　薬理作用 …… 13
(1)作用部位・作用機序 …… 13
(2)薬効を裏付ける試験成績 …… 13

Ⅶ．薬物動態に関する項目 …… 15
Ⅶ-1　血中濃度の推移・測定法 …… 15
(1)治療上有効な血中濃度 …… 15
(2)最高血中濃度到達時間 …… 15
(3)通常用量での血中濃度 …… 15
(4)中毒症状を発現する血中濃度 …… 16
Ⅶ-2　薬物速度論的パラメータ …… 16
(1)吸収速度定数 …… 16
(2)バイオアベイラビリティ …… 16
(3)消失速度定数 …… 16
(4)クリアランス …… 16
(5)分布容積 …… 16
(6)血漿蛋白結合率 …… 16
Ⅶ-3　吸収 …… 17
Ⅶ-4　分布 …… 17
(1)血液－脳関門通過性 …… 17
(2)胎児への移行性 …… 17
(3)乳汁中への移行性 …… 17
(4)髄液への移行性 …… 17
(5)その他の組織への移行性 …… 18
Ⅶ-5　代謝 …… 20
(1)代謝部位及び代謝経路 …… 20
(2)代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種 20
(3)初回通過効果の有無及びその割合 …… 20
(4)代謝物の活性の有無及び比率 …… 20
(5)活性代謝物の速度論的パラメータ …… 20
Ⅶ-6　排泄 …… 20
(1)排泄部位 …… 20
(2)排泄率 …… 20

(3)排泄速度・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 21
Ⅶ-7 透析等による除去率・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 21
(1)腹膜透析・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 21
(2)血液透析・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 21
(3)直接血液灌流・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 21

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目・・・・・・・・・ 22
Ⅷ-1 警告内容とその理由・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 22
Ⅷ-2 禁忌内容とその理由・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 22
Ⅷ-3 効能又は効果に関連する注意とその理由・・・・ 22
Ⅷ-4 用法及び用量に関連する注意とその理由・・・・ 22
Ⅷ-5 重要な基本的注意とその理由・・・・・・・・・・・・・・ 22
Ⅷ-6 特定の背景を有する患者に関する注意・・・・・・ 23
(1)合併症・既往歴等のある患者・・・・・・・・・・・・ 23
(2)腎機能障害患者・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 23
(3)肝機能障害患者・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 23
(4)生殖能を有する者・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 23
(5)妊婦・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 23
(6)授乳婦・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 23
(7)小児等・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 23
(8)高齢者・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 23
Ⅷ-7 相互作用・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 23
(1)併用禁忌とその理由・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 23
(2)併用注意とその理由・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 24
Ⅷ-8 副作用・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 24
(1)重大な副作用と初期症状・・・・・・・・・・・・・・・・ 25
(2)その他の副作用・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 26
Ⅷ-9 臨床検査結果に及ぼす影響・・・・・・・・・・・・・・・・ 27
Ⅷ-10 過量投与・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 27
Ⅷ-11 適用上の注意・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 27
Ⅷ-12 その他の注意・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 28
(1)臨床使用に基づく情報・・・・・・・・・・・・・・・・・ 28
(2)非臨床使用に基づく情報・・・・・・・・・・・・・・・・ 28

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 29
Ⅸ-1 一般薬理・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 29
Ⅸ-2 毒性・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 29
(1)単回投与毒性試験・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 29
(2)反復投与毒性試験・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 29
(3)生殖発生毒性試験・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 29
(4)その他の特殊毒性・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 29

Ⅹ. 取扱い上の注意等に関する項目・・・・・・・・・・・・・・ 30
Ⅹ-1 有効期間又は使用期限・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 30
Ⅹ-2 貯法・保存条件・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 30
Ⅹ-3 薬剤取扱い上の注意点・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 30
Ⅹ-4 承認条件・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 30
Ⅹ-5 包装・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 30
Ⅹ-6 同一成分・同効薬・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 30
Ⅹ-7 国際誕生年月日・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 30
Ⅹ-8 製造・輸入承認年月日及び承認番号・・・・・・・・ 30
Ⅹ-9 薬価基準収載年月日・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 30
Ⅹ-10 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 31
Ⅹ-11 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 31
Ⅹ-12 再審査期間・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 31
Ⅹ-13 長期投与の可否・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 31
Ⅹ-14 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード・・・・・・ 31
Ⅹ-15 保険給付上の注意・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 31

ⅩⅠ. 文献・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 32
ⅩⅠ-1 引用文献・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 32
ⅩⅠ-2 その他の参考文献・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 32
ⅩⅠ-3 文献請求先及び問い合わせ先・・・・・・・・・・・・・ 32

ⅩⅡ. 参考資料・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 33
ⅩⅡ-1 主な外国での発売状況・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 33

ⅩⅢ. 備考・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 34
ⅩⅢ-1 その他の関連資料・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 34

Ⅰ．概要に関する項目

Ⅰ－1.　開発の経緯

(1) モーラス®パップ 30mg 開発の経緯

久光製薬（株）では，昭和 56 年から経皮適用できる外用剤の開発に積極的に取り組んできた結果､有用性の高いケトプロフェンを経皮吸収性そして薬理作用、安全性の点から選択し、軟膏に引き続き貼付剤への応用に着手し、販売名「モーラス®」として昭和 63 年 3 月に製造承認を取得した。

平成 4 年 9 月再審査申請を行い、平成 6 年 3 月薬事法第 14 条第 2 項（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの審査結果を得た。
モーラス®60 の承認に伴い、医療過誤防止の観点からモーラス®の販売名を見直すこととし、販売名変更の代替新規申請を行いモーラス®30 の製造承認を平成 17 年 7 月に取得した。

また、医療事故防止対策の一環として、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、販売名変更の代替新規申請を行い、モーラス®パップ 30mg の製造販売承認を平成 19 年 8 月に取得した。

(2) モーラス®パップ 60mg 開発の経緯

モーラス®パップ 30mg の用法・用量としては「1 日 2 回、患部に貼付する」であり、従来のモーラス®パップ 30mg（１0 cm×1 4 cm）で覆える足首や肘などの罹患部へは 1 枚貼付されるのが一般的であるが、膝や腰などのより広範囲な罹患部への投与においては 1 枚で覆うことが困難であるため、医師の判断により 1 回に 2 枚貼付として使用されることがある。

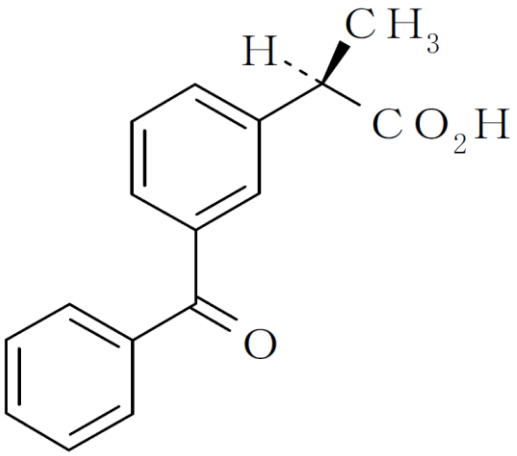
このような背景より、使用性の向上のためモーラス®パップ 30mg より大きな製剤が必要とされた。そこで当社はモーラス®パップ 30mg の 2 倍の面積を有するパップ剤であるモーラス®60 の開発を行い、平成 17 年 3 月に製造承認を取得した。

また、医療事故防止対策の一環として、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、販売名変更の代替新規申請を行い、モーラス®パップ 60mg の製造販売承認を平成 19 年 8 月に取得した。

Ⅰ－2.　製品の特徴及び有用性

1. 経皮吸収されたケトプロフェンが局所の炎症疼痛部位に直接到達し、強い鎮痛・抗炎症作用を発揮する。
2. 従来のサリチル酸メチル含有貼付剤との筋肉痛患者を対象とした二重盲検比較試験で優れた有効性が確認された。
3. ケトプロフェン経口剤との変形性関節症を対象とした試験で同等の有用性を示した。
4. 粘着性・伸縮性に優れ、関節などの屈曲伸展部位にもよくフィットする。
5. 臭いは少なく、刺激感がある。
6. 総症例6,908例中副作用が報告されたのは141例（2.04%）で、すべて接触皮膚炎であった。その症状は、発疹32件、発赤36件、そう痒感29件、刺激感9件等であった。（再審査終了時）
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。

Ⅱ．名称に関する項目

Ⅱ－1.	販売名	
(1)	和名	モーラス®パップ 30mg モーラス®パップ 60mg
(2)	洋名	MOHRUS® Paps 30mg MOHRUS® Paps 60mg
(3)	名称の由来	特になし
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）
Ⅱ－3.	構造式又は示性式	 及び鏡像異性体
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*RS*)-2-(3-Benzoylphenyl)propanoic acid （IUPAC）
Ⅱ－6.	慣用名、別名、略号、記号番号	開発コード：HKP-210
Ⅱ－7.	CAS登録番号	*22071-15-4*

Ⅲ．有効成分に関する項目

Ⅲ－1.　有効成分の規制区分

劇薬

Ⅲ－2.　物理化学的性質

(1)　外観・性状

本品は白色の結晶性の粉末である。本品はメタノールに極めて溶けやすく、エタノール（95）又はアセトンに溶けやすく、水にはほとんど溶けない。本品は光によって微黄色になる。

(2)　溶解性

測定温度：20℃

溶媒（1mL）	溶解性（g）
水	10×10^{-4}以下
メタノール	1.25
エタノール（95）	0.50
ジエチルエーテル	0.16

(3)　吸湿性

吸湿性はない

(4)　融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：94～97℃

(5)　酸塩基解離定数

pKa≒3.9（30℃）

(6)　分配係数

n－オクタノール／水（pH＝7.4）：0.97

(7)　その他の主な示性値

紫外吸収スペクトル：252～256nm に吸収の極大を示す。

Ⅲ－3.　有効成分の各種条件下における安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結果
室温	36 カ月	気密容器	変化なし
40℃	360 日	気密容器	変化なし

Ⅲ－4.　有効成分の確認試験法

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－5.　有効成分の定量法

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**	
(1)	**投与経路**	経皮
(2)	**剤形の区別及び性状**	支持体上に膏体を成形し、その膏体表面をライナーで被覆したパップ剤である。ライナーを除き、白紙上に置き、直ちに観察するとき、膏体面は白色～淡黄白色で、特異な芳香がある。
(3)	**製剤の物性**	pH：5～7
(4)	**識別コード**	モーラス®パップ30mg：HP315P モーラス®パップ60mg：HP316P
(5)	**無菌の有無**	無菌製剤ではない。
(6)	**酸価、ヨウ素価等**	該当しない
Ⅳ－2.	**製剤の組成**	
(1)	**有効成分（活性成分）の含量**	モーラス®パップ 30mg ： 1 枚中に日局ケトプロフェン 30mg を含有する。 モーラス®パップ 60mg ： 1 枚中に日局ケトプロフェン 60mg を含有する。
(2)	**添加剤**	ℓ-メントール オキシベンゾン クロタミトン 合成ケイ酸アルミニウム 香料 酸化チタン ゼラチン 濃グリセリン 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 3 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. 旧モーラス®パップ30mg（承認申請時）
　アルミニウムを主体とした複合ラミネート袋で遮光・気密包装した旧モーラス®パップ30mgについて、長期保存試験を実施した。更に各種条件にて試験を実施し、39カ月長期試験の結果を考慮し、旧モーラス®パップ30mgの使用期限を3年とした。
2. モーラス®パップ30mg（製造承認事項一部変更時）[2)]
　アルミ箔をベースとした複合フィルム袋で遮光・気密包装したモーラス®パップ30mgについて加速試験を実施した結果、6カ月間で安定性に問題はなく、通常の市場条件下での製品の品質は3年間安定な医薬品であると推定された。
3. モーラス®パップ60mg
　アルミ箔をベースとした複合フィルム袋で遮光・気密包装したモーラス®パップ60mgについて加速試験を実施した結果、6カ月間で安定性に問題はなく、通常の市場条件下での製品の品質は3年間安定な医薬品であると推定された。

製剤名	試験名			保存条件				結果
				温度	湿度	期間	形態	
旧モーラス®パップ30mg（承認申請時）	長期保存試験			室温	－	39カ月	複合ラミネート袋（気密、遮光）	性状にわずかな変化が見られたほか、わずかな分解物の生成及び含量の低下傾向がややあるものの規格内で、他の試験項目には有意な変化を認めなかった。
	苛酷試験	熱		-10℃	－	6カ月		変化なし。
				15℃	75% RH	39カ月		わずかな分解物の生成及び含量の低下はあるものの規格内で、他の試験項目には有意な変化を認めなかった。
				30℃		6カ月		性状にわずかな変化が見られたほか、わずかな分解物の生成及び含量の低下傾向があるものの規格内で、他の試験項目には有意な変化を認めなかった。
				40℃				性状にわずかな変化が見られたほか、わずかな分解物の生成及び含量の低下傾向があるものの規格内で、他の試験項目には有意な変化を認めなかった。
				60℃		1カ月		性状に変化が見られたほか、わずかな分解物の生成及び含量の低下傾向が認められた。
		湿度		室温	自然湿度	1カ月	複合ラミネート袋（開封、遮光）	性状にわずかな変化が見られたほか、乾燥に伴う相対的含量の上昇を認めた。
				40℃	75% RH			性状にわずかな変化が見られたほか、乾燥に伴う相対的含量の上昇を認めた。
		光	室内散光	室温	－	3カ月	ポリエチレン袋（気密）	性状にわずかな変化及び分解物の生成が見られた。
			直射日光			1カ月		性状にわずかな変化が見られたほか、わずかな分解物の生成及び含量の低下が見られた。
モーラス®パップ30mg（製造承認事項一部変更時）	加速試験			40℃	75% RH	6カ月	複合フィルム袋（気密、遮光）	性状にわずかな変化が見られたほか、わずかな分解物の生成及び含量の低下があるものの規格内で、他の試験項目には有意な変化を認めなかった。
モーラス®パップ60mg	加速試験			40℃	75% RH	6カ月	複合フィルム袋（気密、遮光）	性状にわずかな変化が見られたほか、わずかな分解物の生成及び含量の低下があるものの規格内で、他の試験項目には有意な変化を認めなかった。

Ⅳ－6.	**溶解後の安定性**	該当しない
Ⅳ－7.	**他剤との配合変化（物理化学的変化）**	該当しない
Ⅳ－8.	**混入する可能性のある夾雑物**	ケトプロフェンのグリセリンエステル及びメントールエステル
Ⅳ－9.	**溶出試験**	該当しない
Ⅳ－10.	**生物学的試験法**	該当しない
Ⅳ－11.	**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澱反応 2. 紫外可視吸光度測定法 3. 薄層クロマトグラフ法
Ⅳ－12.	**製剤中の有効成分の定量法**	液体クロマトグラフ法（内標準法）
Ⅳ－13.	**力価**	該当しない
Ⅳ－14.	**容器の材質**	複合フィルム袋
Ⅳ－15.	**刺激性**	1. ウサギでの皮膚一次刺激性（承認申請時）[1)] ウサギの正常及び損傷皮膚に旧モーラス®パップ、同基剤、旧モーラス®パップ劣化品、サリチル酸メチル含有貼付剤等各薬剤を24時間適用し、薬物除去後24、48、72時間及び7日に紅斑、痂皮及び浮腫を指標として肉眼的に観察し、Draize法により刺激性を評価した。 その結果、サリチル酸メチル含有貼付剤は軽度の刺激作用を示したが、旧モーラス®パップ及び同基剤にはまったく認められなかった（n＝6）。 2. ウサギでの皮膚累積刺激性（承認申請時）[1)] ウサギの正常皮膚に旧モーラス®パップ、同基剤、サリチル酸メチル含有貼付剤及び白色ワセリンを1日6時間、14日間適用、Draize法により刺激性を評価した結果、皮膚累積刺激性は認められなかった（n＝6又は7）。 また、ウサギの正常皮膚及び角質層除去皮膚に13週間連続経皮適用した結果、旧モーラス®パップによる皮膚累積刺激性は認められなかった（n＝8）。 3. 健康成人によるパッチテスト（承認申請時）[2)] 健康成人男子35名を対象として、旧モーラス®パップ、同基剤、サリチル酸メチル含有貼付剤及び白色ワセリンを上背部に48時間closed patch testを行った。薬剤除去後、30分及び24時間後の2回、各貼付部位における皮膚症状の有無、程度について観察、判定した。 その結果、旧モーラス®パップ及び同基剤の貼付48時間後における陽性反応の発現率は、サリチル酸メチル含有貼付剤とともに極めて低く、白色ワセリンと同等以下で、72時間後にはすべて消褪していた。

薬剤除去後30分

薬　剤	判　定					
	例　数					陽性率
	+++	++	+	±	－	(±以上%)
旧モーラス®パップ	0	0	1	0	34	2.9
旧モーラス®パップ基剤	0	0	0	2	33	5.7
サリチル酸メチル含有貼付剤	0	0	1	0	34	2.9
白色ワセリン	0	0	2	0	34	5.7

薬剤除去後24時間

薬　剤	判　定					
	例　数					陽性率
	+++	++	+	±	-	(±以上%)
旧モーラス®パップ	0	0	0	0	35	0.0
旧モーラス®パップ基剤	0	0	0	0	35	0.0
サリチル酸メチル含有貼付剤	0	0	0	0	35	0.0
白色ワセリン	0	0	0	0	35	0.0

パッチテスト判定基準

- ： 反応なし
± ： 弱い紅斑
+ ： 明らかな紅斑
++ ： 紅斑と腫脹又は丘疹
+++ ： 上記以外に水疱を認めるもの

4. 患者によるパッチテスト（承認申請時）[3)]

皮膚疾患患者48名（接触皮膚炎、その他）を対象として、旧モーラス®パップ、同基剤、サリチル酸メチル含有貼付剤、ケトプロフェン0.3%含有白色ワセリン及び白色ワセリンを傍脊椎部に48時間closed patch testを行った。薬剤除去後1時間、24時間に判定した。

その結果、48時間後では旧モーラス®パップ及び同基剤はサリチル酸メチル含有貼付剤に比較し皮膚刺激反応が弱い傾向が認められ、ケトプロフェン0.3%含有白色ワセリンはサリチル酸メチル含有貼付剤に比べ皮膚刺激反応が弱かった。72時間後では各薬剤間の±反応、+反応以上の陽性発現率に有意差を認めなかった。

薬剤除去後1時間

薬　剤	判　定					
	例　数					陽性率
	+++	++	+	±	－	(±以上%)
旧モーラス®パップ	0	0	0	4	44	8.3
旧モーラス®パップ基剤	0	0	0	4	33	8.3
サリチル酸メチル含有貼付剤	0	0	3	7	38	20.8
0.3%ケトプロフェン含有 白色ワセリン	0	0	0	3	45	6.3
白色ワセリン	0	0	1	6	41	14.6

薬剤除去後24時間

薬　剤	判　定					
	例　数					陽性率
	+++	++	+	±	-	(±以上%)
旧モーラス®パップ	0	0	0	1	46	2.1
旧モーラス®パップ基剤	0	0	0	0	47	0.0
サリチル酸メチル含有貼付剤	0	0	1	0	46	2.1
0.3%ケトプロフェン含有 白色ワセリン	0	0	0	0	47	0.0
白色ワセリン	0	0	0	0	35	0.0

パッチテスト判定基準

- ： 反応なし
± ： 弱い紅斑
+ ： 明らかな紅斑
++ ： 紅斑と腫脹又は丘疹
+++ ： 上記以外に水疱を認めるもの

5. 健康成人によるパッチテスト（製造承認一部変更時）[4)]

健康成人男子30名を対象として、一変本製剤、同基剤、旧製剤及び白色ワセリンを上背部に48時間closed patch testを行った。薬剤除去後、1時間後及び24時間の2回、各貼付部位における皮膚症状の有無、程度について観察、判定した。

その結果、一変本製剤及び同基剤に反応は認められず、ヒト皮膚に対する刺激性が少ないことが確認された。

薬剤除去後1時間

薬剤	判定					
	例数					陽性率 (±以上%)
	+++	++	+	±	－	
一変本製剤	0	0	0	0	30	0.0
一変本製剤基剤	0	0	0	0	30	0.0
旧製剤	0	0	0	1	29	3.3
白色ワセリン（日局）	0	0	0	2	28	6.7

薬剤除去後24時間

薬剤	判定					
	例数					陽性率 (±以上%)
	+++	++	+	±	-	
一変本製剤	0	0	0	0	30	0.0
一変本製剤基剤	0	0	0	0	30	0.0
旧製剤	0	0	0	1	29	3.3
白色ワセリン（日局）	0	0	0	0	30	0.0

パッチテスト判定基準

- ： 反応なし
± ： 弱い紅斑
＋ ： 明らかな紅斑
++ ： 紅斑と腫脹又は丘疹
+++ ： 上記以外に水疱を認めるもの

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

下記疾患並びに症状の鎮痛・消炎
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

5. 効能又は効果に関連する注意
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。［2.4、8.1、9.8、11.1.3、11.1.4参照］

Ⅴ－2. 用法及び用量

1日2回、患部に貼付する。

Ⅴ－3. 臨床成績

(1) 臨床効果[5)]

国内延べ 285 施設で実施された二重盲検比較試験及び一般臨床を含む臨床試験計 1,836 例の概要は次のとおりである。

疾　患　名	使用量	使用期間	改善率（中等度改善以上）
変形性関節症	1 日当たり 1 枚×2 回	2 週間	58.8%（410／697 例）
肩関節周囲炎			55.7%（ 54／ 97 例）
腱・腱鞘炎、腱周囲炎			80.4%（ 37／ 46 例）
上腕骨上顆炎			77.8%（ 21／ 27 例）
筋肉痛			72.2%（135／187 例）
外傷後の腫脹・疼痛		1 週間	83.4%（361／433 例）

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験[6)]

1) 単回貼付試験

健康成人 6 名に対する旧製剤（ケトプロフェン：30mg）6 枚／回の単回適用において臨床検査値、理学検査などには異常は認められなかった。

書誌事項：久光製薬社内資料. HKP-210 のヒトにおける経皮吸収・代謝及び全身的影響について －単回適用試験・連続適用試験－.

2) 反復貼付試験

健康成人 6 名に対する旧製剤（ケトプロフェン:30mg）2 枚／回の 14 日間連続適用、及び健康成人 6 名に対する旧製剤（ケトプロフェン：30mg）1 枚／回の連続 28 日間連続適用において臨床検査値、理学検査などには異常は認められなかった。

書誌事項：久光製薬社内資料. HKP-210 のヒトにおける経皮吸収・代謝及び全身的影響について －単回適用試験・連続適用試験－.

(3) 探索的試験：用量反応探索試験[7)]

外傷性疾患（打撲、捻挫、骨折等）及び非外傷性疾患（変形性関節症、肩関節周囲炎、筋肉痛、腱・腱鞘炎、腱周囲炎、上腕骨上顆炎等）を対象として、1回1枚を1日1、2、3回適用（外傷性疾患には1週間以上、非外傷性疾患には2週間以上）して実施した結果、有用性の点から1回＜2回＝3回となり1日2回が適していると判断された。

書誌事項：酒匂崇 ほか: 臨床と研究 1986; 63(11): 3785-93.

投与回数別有用度

区分	有用度 / 投与回数	症例数	極めて有用	かなり有用	やや有用	どちらともいえない	好ましくない	有用率 かなり有用以上	U検定
外傷	1日1回	15	4	6	5	0	0	66.7%	3回 / 2回 N.S. / 1回 N.S. N.S.
	1日2回	31	12	15	4	0	0	87.1%	
	1日3回	18	7	7	4	0	0	77.8%	
非外傷	1日1回	33	4	12	11	6	0	48.5%	3回 / 2回 N.S. / 1回 ＊ ＊
	1日2回	46	6	28	11	1	0	73.9%	
	1日3回	22	7	9	4	2	0	72.7%	
合計	1日1回	48	8	18	16	6	0	54.2%	3回 / 2回 N.S. / 1回 ＊＊ ＊
	1日2回	77	18	43	15	1	0	79.2%	
	1日3回	40	14	16	8	2	0	75.0%	

＊：名目P＜0.05、＊＊名目P＜0.01、N.S.：Not significant

ケトプロフェンの用量に関しては、血中濃度データ及び製剤製造上の理由などから0.3%が適当であると判断された。

(4) **検証的試験**

1) **無作為化並行用量反応試験**

該当資料なし

2) **比較試験**[8,27)]

① 筋肉痛疾患の患者を対象とした旧製剤とサリチル酸メチル含有パップ剤との二重盲検試験で、旧製剤は最終全般改善度において有意に改善した。症状別改善度では、旧製剤は安静時痛、圧痛、他動運動痛で優れ、鎮痛効果が高く、かつ早期に発現することが確認された。
副作用は発現例数において、両群間に有意差は認められなかった。
書誌事項：酒匂崇 ほか: 臨床と研究 1986; 63(10): 3455-67.

最終全般改善度

	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	計	中等度改善以上	U検定
旧製剤（累積%）	45 (43.7)	34 (76.7)	18 (94.2)	6 (100.0)	103	76.7%	名目P＜0.01
サリチル酸メチル含有パップ剤（累積%）	32 (30.8)	31 (60.6)	27 (86.5)	14 (100.0)	104	60.6%	

副作用

	副作用 なし	副作用 あり	計	χ^2検定
旧製剤（%）	109 (99.1)	1 (0.9)	110	N.S.
サリチル酸メチル含有パップ剤（%）	110 (30.8)	4 (3.5)	114	

N.S.：Not significant

② 変形性膝関節症を対象とした、経口剤との比較試験で、旧製剤は有用性において経口剤と同等であった。
書誌事項：三浦隆行 ほか: 薬理と治療 1986; 14(10): 6679-704.

3) **安全性試験**	該当資料なし 「Ⅳ－15 刺激性」の項目を参照
4) **患者・病態別試験**	該当資料なし
(5) **治療的使用**	
1) **使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験**	各疾患ごとに承認時の有効性と比較した結果、いずれの疾患においても有意差は認められず、ほぼ同等の成績であった。 使用成績調査 5,130 症例中 76 例、1.48%に副作用が認められた。承認時迄の調査 3.33%と比較すると、発現率は低かった。解析の結果、65 歳以上の高齢者で副作用の発現率は 2.14%で、やや高かった。 使用期間別の副作用発現率にほとんど差がなく（1～7 日がやや高い）特に問題点は認められなかった。使用期間が 6 カ月を越えた症例で副作用が発現した症例は、使用後 268 日目にかぶれを発現した 1 例（294 例中）のみで、程度は軽度であり、特に治療を要せず旧製剤の中止により消失した。 小児への投与 151 例において副作用は認められず、小児に対する安全性に問題点は認められなかった。また、妊婦への投与は 4 例で、副作用は認められなかった。
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

Ⅵ－1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

非ステロイド系鎮痛消炎剤
インドメタシン、イブプロフェン、フルルビプロフェン、ジクロフェナクナトリウムなど

Ⅵ－2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序[9)]

本剤は貼付部位で局所性に作用を発揮する。
ケトプロフェンの抗炎症、鎮痛作用の主な機序として、プロスタグランジン生合成抑制作用、血管透過性亢進抑制作用、白血球遊走阻止作用、蛋白熱変性抑制作用、細胞膜安定化作用及びブラジキニン遊離抑制作用などが考えられている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績[9,10)]

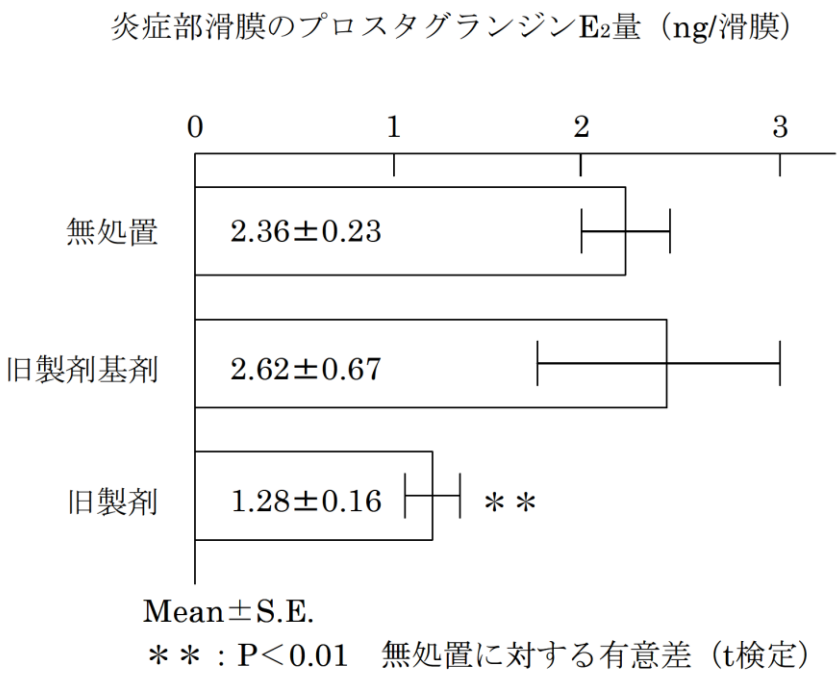
1. 鎮痛作用
旧製剤は、カオリン・カラゲニン炎症足疼痛及び硝酸銀関節炎疼痛モデルにおいて、ケトプロフェン3%軟膏と同程度の、また、サリチル酸メチル含有パップ剤及びインドメタシン1%軟膏より強い鎮痛作用を示した。

2. 抗炎症作用
1）急性炎症モデル
旧製剤は単回経皮適用によりラットのカラゲニン背部皮膚浮腫、同足浮腫、打撲足浮腫及びモルモットの紫外線紅斑などの急性炎症に対して、ケトプロフェン3%軟膏と同程度の、また、サリチル酸メチル含有パップ剤及びインドメタシン1%軟膏より強い抗炎症作用を示した。
ウサギでのカラゲニン背部皮膚浮腫についても、旧製剤はインドメタシン1%軟膏に比べ強い浮腫抑制作用を示した。

2）慢性炎症モデル
旧製剤はラットの綿球肉芽増殖及びアジュバント関節炎などの慢性炎症に対して、連続経皮適用によりケトプロフェン3%軟膏と同程度の、また、インドメタシン1%軟膏より若干強い抑制作用を示した。サリチル酸メチル含有パップ剤の作用は弱かった。

3）プロスタグランジン合成阻害作用

旧製剤はウサギの抗原誘発膝関節炎での滑膜内プロスタグランジンE_2の上昇を有意に抑制した。



Mean±S.E.

＊＊：P＜0.01　無処置に対する有意差（t検定）

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

該当資料なし

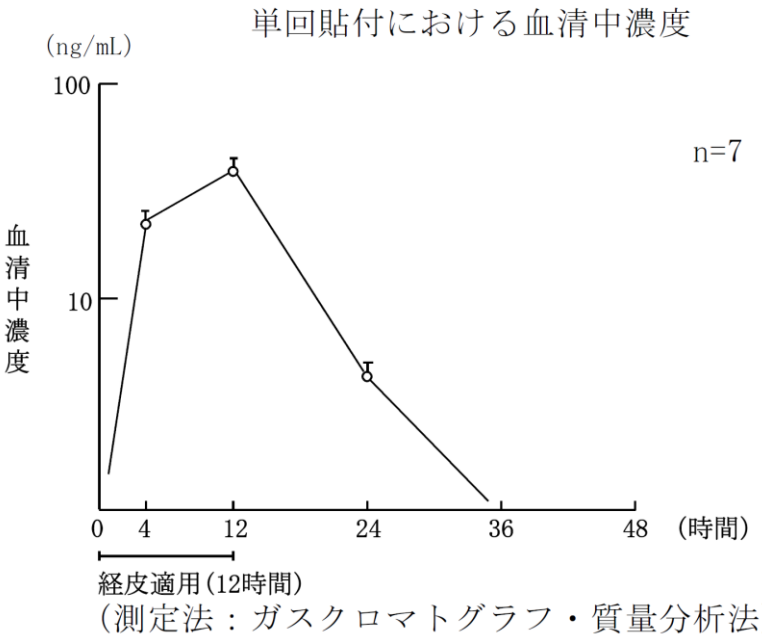
(2) 最高血中濃度到達時間

適用12時間

(3) 通常用量での血中濃度[11,12)]

① 単回貼付

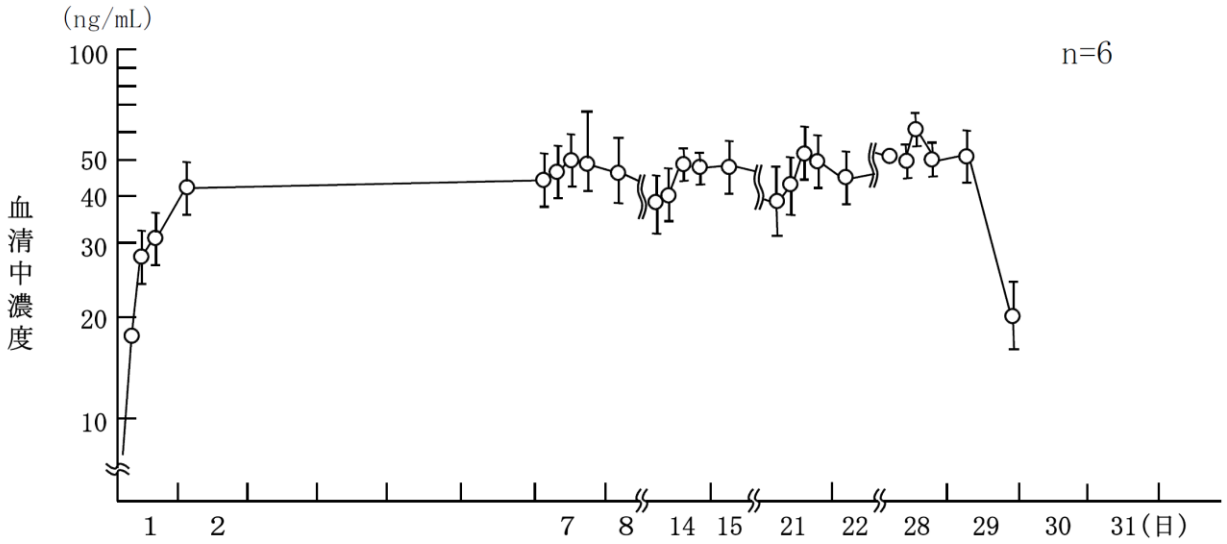
健康成人男子7名の背部への旧製剤（ケトプロフェン：30mg）1枚、12時間単回貼付において、投与12時間後に43.11ng/mLの血清中濃度を示し、48時間後には血清中よりほとんど消失していた。



② 連続貼付

健康成人男子6名の背部への旧製剤（ケトプロフェン：30mg）1回1枚12時間、1日2回、28日間貼付において、投与開始日の適用8時間後及び12時間後の血清中濃度は、27.55ng/mL及び31.14ng/mLであり、7日目のそれは51.32ng/mL及び50.16ng/mL、14日目のそれは、49.43ng/mL及び48.54ng/mL、21日目のそれは52.27ng/mL及び50.83ng/mL、28日目のそれは62.56ng/mL及び48.71ng/mLと、7日目以降は同様の推移を示した。

28日間連続貼付における血清中濃度



(測定法：ガスクロマトグラフ・質量分析法)

(4) 中毒症状を発現する血中濃度	該当資料なし
Ⅶ－2. 薬物速度論的パラメータ[11]	
(1) 吸収速度定数	該当資料なし
(2) バイオアベイラビリティ	健康成人男子7名の背部への旧製剤（ケトプロフェン：30mg）1枚、12時間単回貼付におけるC_{max},T_{max}等は次の通りである。

$AUC_{0\sim12hr}$注)	C_{max}	T_{max}	$T_{1/2}$注)
322.26ng・hr/mL	43.11ng/mL	12hr	3.6hr

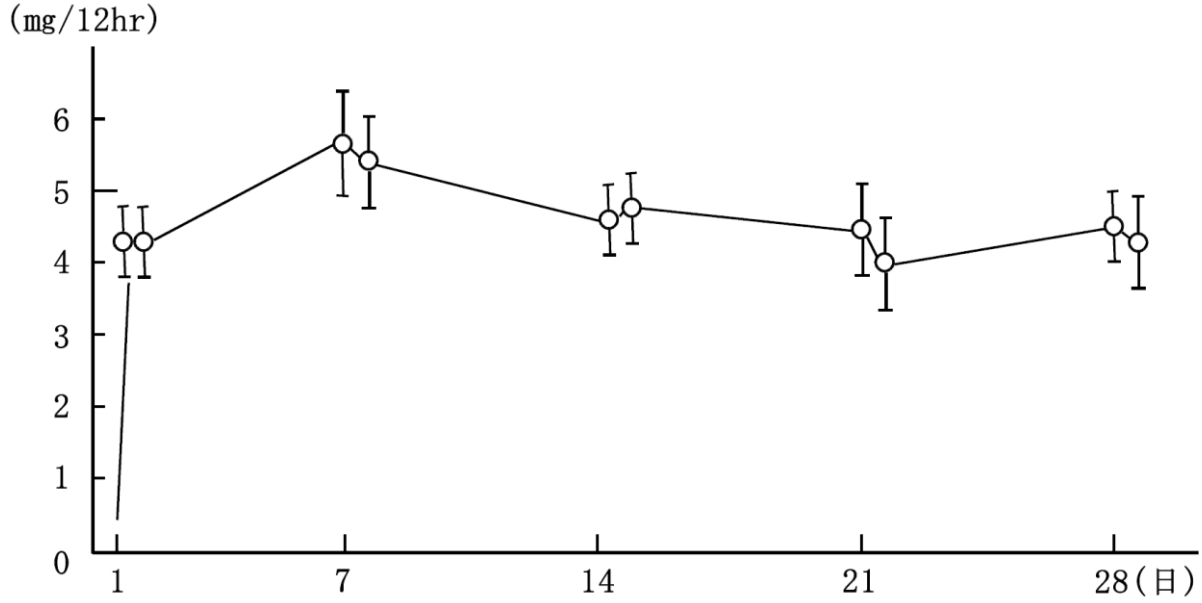
注）社内資料に基づき算出

(3) 消失速度定数	該当資料なし
(4) クリアランス	該当資料なし
(5) 分布容積	該当資料なし
(6) 血漿蛋白結合率	該当資料なし

Ⅶ－3.　**吸収**[11,12)]

吸収部位： 皮膚から吸収され、適用部直下の組織へ移行する。
経皮吸収量・吸収率：
① 単回貼付
　健康成人男子7名の背部への旧製剤（ケトプロフェン：30mg）1枚、12時間単回貼付において、投与12時間までのケトプロフェン吸収量は4.00±0.33mgで、適用量に対する吸収率は13.3±1.2%であった。
② 28日間連続貼付
　健康成人男子6名の背部への旧製剤（ケトプロフェン：30mg）1回1枚12時間、1日2回28日間貼付において、ケトプロフェンの経皮吸収量は投与開始日4.24mg/12hr、7日目5.66mg/12hr、14日目4.51mg/12hr、21日目4.38mg/12hr及び28日目4.43mg/12hrであった。
　経皮吸収率は投与開始日13.97%/12hr、7日目18.58%/12hr、14日目14.33%/12hr、21日目14.70%/12hr及び28日目15.18%/12hrであった。

28日間連続貼付における経皮吸収量



（測定法：液体クロマトグラフ法）

Ⅶ－4.　**分布**[13,14,15)]

(1)　**血液－脳関門通過性**　該当資料なし

(2)　**胎児への移行性**　該当資料なし

(3)　**乳汁中への移行性**　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

変形性膝関節症などの手術をひかえた患者に、単回8時間及び連続貼付7日目8時間貼付後、組織内濃度及び血清中濃度を測定した結果は、以下の通りである。

組織内濃度は、貼付部位の皮膚で最も高く、以下、皮下脂肪、筋肉、滑膜、血清の順になっている。単回貼付8時間後はケトプロフェンの滑液中濃度と血清中濃度とがほぼ等しく、この時、皮膚、皮下脂肪、筋肉及び滑膜の濃度は滑液及び血清中濃度より高い値であった。

連続貼付では、単回貼付後と同じく深部になるに従い濃度が低くなっていた。

また、連続貼付においても、単回貼付に比較し著しく高い濃度を示さなかったことから、蓄積性は小さいと推定された。

組織内濃度

	皮膚 (ng/g)	皮下脂肪 (ng/g)	筋肉 (ng/g)	滑膜 (ng/g)	滑液 (ng/mL)	血清 (ng/mL)
単回貼付 (貼付8時間後)	16,273 ± 6,074	4,298 ± 2,142	581 ± 233	345 ± 139	2.10 ± 0.07	2.78 ± 0.73
連続貼付 7日目最終 (貼付8時間後)	26,579 ±11,436	767 ± 192	442 ± 262	292 ± 270	24.42 ± 4.91	13.49 ± 4.93

(測定法：ガスクロマトグラフ・質量分析法)

＜参考＞

組織濃度

① Hartley系雄モルモット

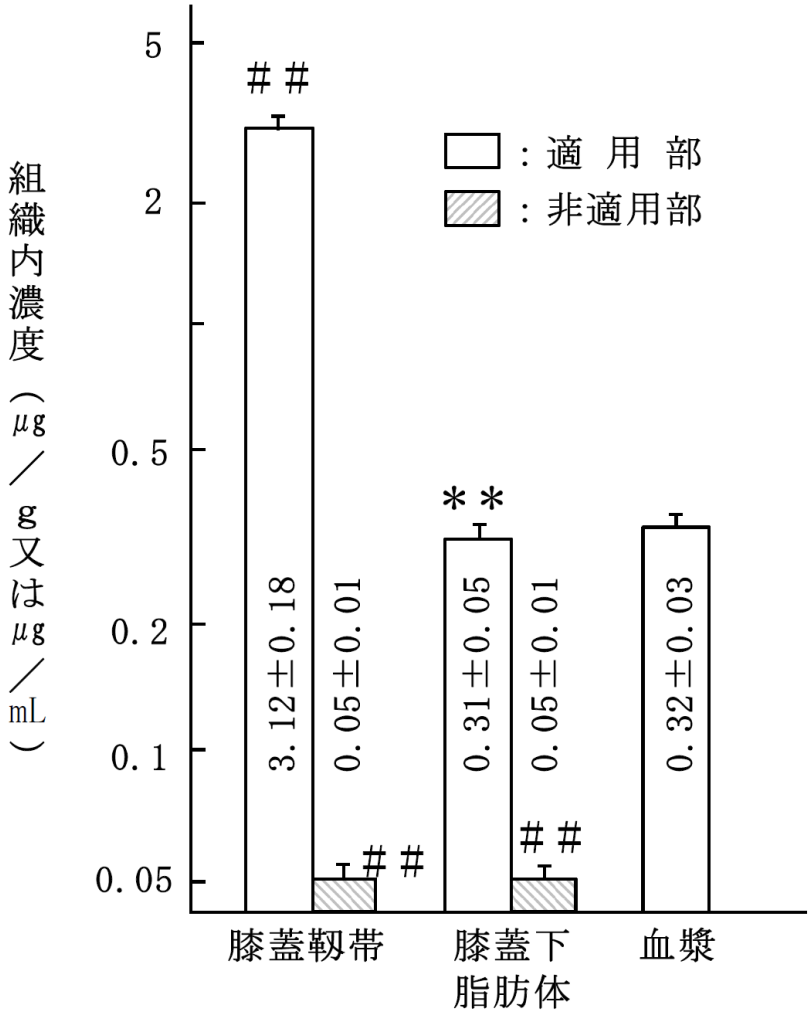
正常臀部皮膚への^{14}C－ケトプロフェン0.3%含有パップ剤（ケトプロフェン：1.5mg）の単回経皮適用において、ケトプロフェンは比較的速やかに吸収され、血中ケトプロフェン濃度は4時間後で最高に達し（血漿中0.12μg/ml）、^{14}C－ケトプロフェン経口投与後の最高血中ケトプロフェン濃度の1/8～1/12であった。

また、6時間で経皮適用部直下の筋肉（0.33μg/g）、筋膜（0.98μg/g）のケトプロフェン濃度は最高となり、それは最高血中ケトプロフェン濃度より高く、^{14}C－ケトプロフェン経口投与による当該最高組織内ケトプロフェン濃度（筋肉内0.32μg/g、筋膜内0.37μg/g）とほぼ同等か、それ以上であった。また、肝、腎、経皮適用部皮膚の最高ケトプロフェン濃度も高かったが、経皮適用部皮膚を除き、総ての組織内ケトプロフェン濃度は24時間後には低下した。

角質剥離皮膚では、貼付後直下の筋膜及び筋肉、血漿及び全血中濃度、各組織においても、貼付後2hrで最高濃度に達した。また、組織内への蓄積性は認められなかった。

② 膝関節組織内濃度

白色在来種雄ウサギの膝関節部に^{14}Cーケトプロフェン0.3%含有パップ剤（ケトプロフェン：3.6mg）を貼付した時、4時間後のケトプロフェンの平均濃度は膝蓋靭帯に3.12μg/g、膝蓋下脂肪体に0.31μg/gで、非貼付部位と比較し高濃度であり、血中ケトプロフェン濃度も低いことから組織へのケトプロフェンの移行は血中を介さずに、直接浸透するものと思われる。



組織への分布

Hartley系雄モルモットのミクロオートラジオグラムによると、正常皮膚への^{14}Cーケトプロフェン0.3%含有パップ剤の経皮適用によって、経皮適用部直下の表皮、真皮はもちろん、深部の筋肉にまでケトプロフェンが浸透していることが確認された。

白色在来種ウサギの全身オートラジオグラムによると、正常背部皮への^{14}C-ケトプロフェン0.3%含有パップ剤の単回経皮適用の場合、適用部皮膚、腎、肝、肺、心などに高濃度のケトプロフェンの分布が認められ、また、角質層除去背部皮膚への単回適用の場合も同様に分布していたが、7回連続適用24時間後においては、いずれも適用部皮膚にのみケトプロフェンの存在が認められた。

Ⅶ－5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(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。

(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

該当資料しない

Ⅶ－6. 排泄

(1) 排泄部位

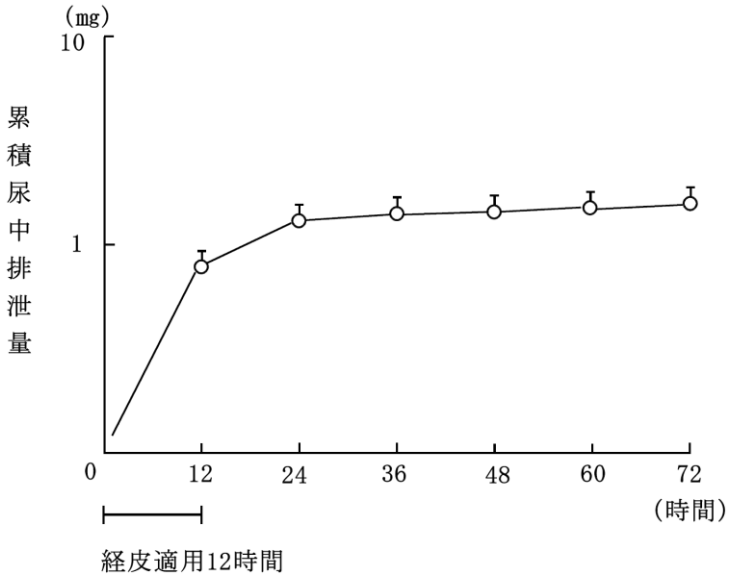
主に腎臓を経て尿中へ排泄される。

(2) 排泄率 [11,12]

1. 単回貼付

健康成人男子7名の背部への旧製剤（ケトプロフェン：30mg）1枚、12時間単回貼付において、ケトプロフェンの累積尿中排泄量は貼付24時間までに1.30mg、48時間までに1.42mgで、総排泄量のほとんどが48時間までに排泄された。

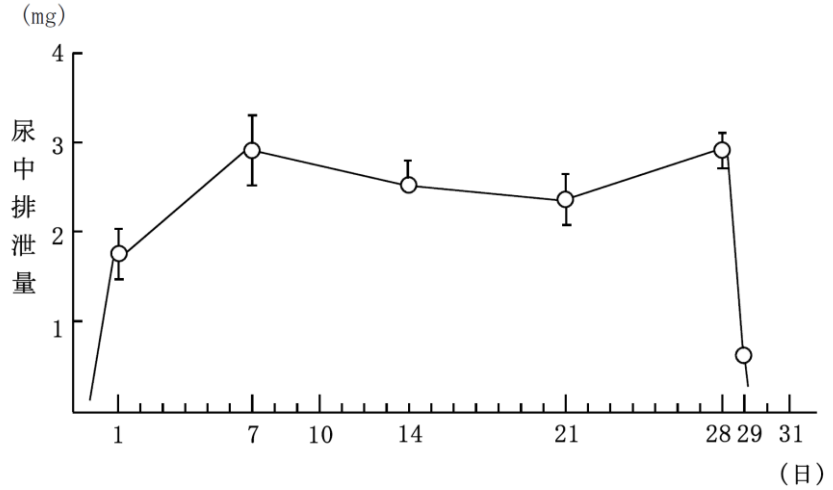
適用量に対する排泄率は4.7%で、経皮吸収量に対する排泄率は35.8%であった。



（測定法：ガスクロマトグラフ・質量分析法）

2．28日間連続貼付

健康成人男子6名の背部への旧製剤（ケトプロフェン：30mg）1回1枚12時間、1日2回28日間貼付において、ケトプロフェンの尿中排泄量は投与開始日が1.78mg/24hr、投与7日目が2.95mg/24hrであったのに対し、投与14日目2.55mg/24hr、投与21日目2.39mg/24hr、投与28日目2.96mg/24hrであり、7日目以降はほとんど差が認められなかった。また、投与終了後は速やかに減少した。



（測定法：ガスクロマトグラフ・質量分析法）

＜参考＞

単回経皮適用後の尿・糞中排泄

Hartley系雄モルモット

正常臀部皮膚及び角層剥離皮膚への^{14}C－ケトプロフェン0.3%含有パップ剤（ケトプロフェン：1.5mg）の単回経皮適用において、正常臀部皮膚に貼布した場合、120hrまでに尿中へ24.38%、糞中へ0.52%排泄された。角層剥離皮膚に貼付した場合、120hrまでに尿中へ96.69%、糞中へ0.60%排泄された。

(3) 排泄速度

排泄率の項参照

Ⅶ－7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

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

設定されていない

Ⅷ－2. 禁忌内容とその理由[16)]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 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

2.2 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。］［9.1.1、11.1.2参照］

2.3 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レリンを含有する製剤（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[16)]。］

2.4 光線過敏症の既往歴のある患者［5.、8.1、11.1.4参照］

2.5 妊娠後期の女性［9.5.1参照］

Ⅷ－3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ－1.効能又は効果」を参照すること。

Ⅷ－4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

Ⅷ－5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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。［2.4、5.、9.8、11.1.3、11，1.4参照］

・ 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、そう痒感、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。

・ 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、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使用を中止し、患部を遮光し、適切な処置を行うこと。

8.2 消炎鎮痛剤による治療は原因療法ではなく、対処療法であることに留意すること。

8.3 慢性疾患（変形性関節症等）に対し用いる場合には薬物療法以外の療法も考慮すること。

Ⅷ－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 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が潜在していることが考えられており、それらの患者では喘息発作を誘発するおそれがある。［2.2、11.1.2参照］

9.1.2 皮膚感染症のある患者

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。皮膚の感染症を不顕性化するおそれがある。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦 [20,21]

9.5 妊婦

9.5.1 妊娠後期の女性

使用しないこと。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。［2.5参照］

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使用すること。必要最小限の使用にとどめるなど慎重に使用すること。ケトプロフェンの外皮用剤を妊娠中期の女性に使用し、羊水過少症がおきたとの報告がある。また、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、胎児動脈管収縮が起きたとの報告がある。

使用成績調査において、妊婦への投与は 4 例に行われたが、副作用は認められなかった。

(6) 授乳婦

設定されていない

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

承認時までの調査、使用成績調査等における16歳未満の小児への投与は、それぞれ57例、151例で、副作用は認められなかった。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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。市販後の使用成績調査の結果、65歳以上の高齢者の接触皮膚炎の発現率（2.14%：2,006例中43例）は65歳未満（1.06%：3,118例中33例）と比較して有意に高かった。［5.、8.1、11.1.3参照］

Ⅷ－7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) **併用注意とその理由**	設定されていない
Ⅷ－8. **副作用**[17,18,19]	**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使用を中止するなど適切な処置をおこなうこと。 総症例数6,908例中副作用が報告されたのは141例（2.04%）で、すべて接触皮膚炎であった。その症状は、発疹32件、発赤36件、そう痒感29件、刺激感9件等であった。（再審査終了時） 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。

(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（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。

11.1.2 喘息発作の誘発（アスピリン喘息）（0.1%未満）

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。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。［2.2、9.1.1参照］

11.1.3 接触皮膚炎（5%未満、重篤例は頻度不明）

貼付部に発現した発疹・発赤、そう痒感、刺激感、紅斑等が悪化し、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。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。［5.、8.1、9.8参照］

11.1.4 光線過敏症（頻度不明）

貼付部を紫外線に曝露することにより、強いそう痒を伴う紅斑、腫脹、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。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。［2.4、5.、8.1参照］

（解説）

11.1.1 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。

アトピー性素因のある患者に多いといわれているので、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎などの既往歴又は家族歴のある患者には特に注意が必要である。

11.1.2 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。非特異的な反応で、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。ケトプロフェンの0.3%パップ剤の例では、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。

11.1.3　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、そう痒感、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ので、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。症状が強い場合には、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ので、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。
11.1.4　上記 11.1.3 の項参照

(2)　その他の副作用

11.2 その他の副作用

分類＼頻度	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
皮　　膚	局所の発疹、発赤、そう痒感、刺激感、水疱・びらん、色素沈着	皮下出血	
過　敏　症			蕁麻疹、眼瞼浮腫、顔面浮腫

注）発現頻度には使用成績調査の結果を含む。

◆ 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧[17,18,19]

承認時迄の調査 1,778 例、使用成績調査 5,130 例における副作用の症状と発現率を下表に示す。

		承認時迄の調査 *	市販後の使用成績調査	合　計
調査症例数		1,778	5,130	6,908
副作用発現症例数（%）		65（3.66）	76（1.48）	141（2.04）
項目	発疹	18（1.01）	14（0.27）	32（0.46）
	発赤	18（1.01）	18（0.35）	36（0.52）
	腫脹	3（0.17）	1（0.02）	4（0.06）
	そう痒感	20（1.12）	9（0.18）	29（0.42）
	刺激感	5（0.28）	4（0.08）	9（0.13）
	かぶれ	18（1.01）	41（0.80）	59（0.85）
	水疱性皮疹	0（0.00）	1（0.02）	1（0.01）
	皮膚潰瘍形成	0（0.00）	1（0.02）	1（0.01）

＊一部変更承認時の調査を含む

臨床検査値異常
承認時までの調査において423例について投与前後に臨床検査値を測定したが、旧製剤に起因すると思われる異常値は認められなかった。

◆ **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**

当社使用成績調査5,130例について背景因子に対する副作用発現率を解析した結果、年齢別（高齢者への投与の項参照）において差が認められたが、それ以外に特に問題となるものはなかった。

年齢別

年　齢	副作用発現率	検　定
0～15歳	0.00%（ 0/ 151）	P_0=0.0144*
16～29歳	0.96%（ 4/ 418）	
30～39歳	1.28%（ 5/ 392）	
40～49歳	0.83%（ 5/ 604）	
50～59歳	1.13%（11/ 970）	
60～69歳	1.29%（15/1,167）	
70～79歳	2.38%（26/1,092）	
80歳以上	3.30%（10/ 330）	

＊：P＜0.05（Fisherの直接確立法）

◆ **薬物アレルギーに対する注意及び試験法**

（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）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差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差感作性があるとの報告がある。なお、基剤成分の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。

（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.　**臨床検査結果に及ぼす影響**

臨床検査値異常

承認時までの調査において423例について投与前後に臨床検査値を測定したが、旧製剤に起因すると思われる異常値は認められなかった。

Ⅷ－10.　**過量投与**

設定されていない

Ⅷ－11.　**適用上の注意**

14. 適用上の注意

14.1 薬剤使用時の注意

使用部位の皮膚刺激をまねくことがあるので、損傷皮膚、粘膜、湿疹又は発疹の部位には使用しないこと。

Ⅷ－12.	**その他の注意**	
(1)	**臨床使用に基づく情報**	設定されていない
(2)	**非臨床使用に基づく情報**	設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

Ⅸ－1. 一般薬理

該当資料なし

Ⅸ－2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験[22)]

急性毒性　（正常皮膚適用）

動物	系	性	経皮LD_{50}（mg/kg）
ラット	Wistar	♂，♀	＞20,000　（＞280cm²）
ウサギ	白色在来種	♂	＞8,000　（＞112cm²）

（　）内：製剤面積

(2) 反復投与毒性試験[23)]

経皮亜急性毒性

ニュージーランド白色ウサギに、1日17時間薬剤を1枚(140cm²／個体）、13週間連続経皮適用した実験で、正常皮膚及び角質層を除去した損傷皮膚ともに経皮適用による変化は認められなかった。

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性[1,24,25,26)]

1. 抗原性

皮膚感作性：Hartley系雄性モルモットを用いたmaximization testにおいて、ケトプロフェンは皮膚感作性に基づくアレルギー反応を示さなかった。

2. 局所刺激性

皮膚一次刺激：「Ⅳ－15 刺激性」の項参照

累積皮膚刺激：「Ⅳ－15 刺激性」の項参照

3. 消化管障害作用

Wistar系雄性ラットでの実験で、旧製剤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．取扱い上の注意等に関する項目

X－1. 有効期間又は使用期限

有効期間：3年

X－2. 貯法・保存条件

室温保存

X－3. 薬剤取扱い上の注意点

直射日光や高温をさけて保存すること。

X－4. 承認条件

該当しない

X－5. 包装

モーラス®パップ 30mg
70 枚［7 枚／1 袋×10 袋］
210 枚［7 枚／1 袋×30 袋］
840 枚［7 枚／1 袋×120 袋］

モーラス®パップ 60mg
70 枚［7 枚／1 袋×10 袋］
280 枚［7 枚／1 袋×40 袋］

X－6. 同一成分・同効薬

同一成分薬
外用塗布剤　：セクター®ゲル3%、セクター®クリーム3%（久光）など
外用液剤　：セクター®ローション3%（久光）など
坐剤　：ケトプロフェン坐剤50mg・75mg（日新）など
外用貼付剤　：モーラス®テープ20mg、モーラス®パップXR120mg（久光）、ミルタックス®パップ30mg（第一三共）など
注射剤(筋注)：カピステン®筋注50mg（キッセイ）など

同　効　薬
外用塗布剤　：インドメタシン軟膏、フェルビナク軟膏、副腎エキス配合軟膏など
外用液剤　：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
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

X－7. 国際誕生年月日

不明

X－8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号

	モーラス®パップ30mg	モーラス®パップ60mg
製造承認年月日	平成19年8月6日	平成19年8月6日
承認番号	21900AMX01121000	21900AMX01120000

X－9. 薬価基準収載年月日

	モーラス®パップ30mg	モーラス®パップ60mg
薬価基準収載年月日	平成19年12月21日	平成19年12月21日

X－10. **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**

効能又は効果追加
平成１年９月１日（外傷後の腫脹・疼痛）

X－11. **再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容**

平成6年3月 薬事法第14条第2項（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの審査結果を得た。

X－12. **再審査期間**

モーラス®パップ30mg　：　平成4年9月再審査申請
平成6年3月再審査済み

X－13. **長期投与の可否**

長期投与制限医薬品に該当しない

X－14. **厚生労働省薬価基準収載医薬品コード**

	モーラス®パップ30mg	モーラス®パップ60mg
厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	2649729S1154	2649729S4030

X－15. **保険給付上の注意**

該当しない

ＸＩ．文献

ＸＩ-1. 引用文献

1) 斉田勝 ほか. 応用医学 1986; 32(5): 991-9.
2) 久光製薬社内資料. HKP-210パッチテスト.
3) 早川律子 ほか: 皮膚 1985; 27(3): 375-8.
4) 久光製薬社内資料. HKP-212パッチテスト.
5) 久光製薬社内資料. 臨床試験に関する資料.
6) 久光製薬社内資料. HKP-210のヒトにおける経皮吸収・代謝及び全身的影響について －単回適用試験・連続適用試験－.
7) 酒匂崇 ほか. 臨床と研究 1986; 63(11): 3785-93.
8) 酒匂崇 ほか. 臨床と研究 1986; 63(10): 3455-67.
9) 斉田勝 ほか. 医薬品研究 1986; 17(6): 1133-43.
10) 久光製薬社内資料. ウサギでのcarrageenin背部皮膚浮腫および抗原誘発膝関節炎に対する作用.
11) 久光製薬社内資料. ヒトにおけるHKP-210単回および連続経皮適用後の経皮吸収ならびに尿中排泄の検討.
12) 久光製薬社内資料. ケトプロフェン貼付剤の反復投与におけるヒトでの経皮吸収量、血清中濃度および尿中排泄量の検討.
13) 菅原幸子 ほか. 薬理と治療 1986; 14(10): 6631-7.
14) 矢野忠則 ほか. 応用薬理 1986; 32(6): 1181-9.
15) 矢野忠則 ほか. 応用薬理 1986; 32(6): 1191-203.
16) Veyrac G, et al.: Thérapie 2002; 57: 55-64.
17) 久光製薬社内資料. モーラス®パップ30mg 使用成績等の調査概要.
18) 久光製薬社内資料. 変形性膝関節症に対するHKP-212の臨床評価.
19) 久光製薬社内資料. 外傷性疾患に対するHKP-212の臨床評価.
20) J B Gouyon, et al.: Arch Fr Pediatr 1991; 48: 347-8.
21) B Llanas, et al.: Arch Pediatr 1996; 3: 248-53.
22) 久光製薬社内資料. Ketprofen貼付剤（HKP）の毒性学的研究 －経皮急性毒性試験－.
23) 久光製薬社内資料. ケトプロフェン貼付剤（HKP）のウサギにおける正常および損傷皮膚への13週間経皮投与亜急性毒性試験および5週間回復試験.
24) 斉田勝 ほか. 応用薬理 1985; 29(6):1031-9.
25) 遠藤敏和 ほか. 応用薬理 1985; 30(1): 159-64.
26) 久光製薬社内資料. Ketoprofen貼付剤（HKP）の消化管障害作用 －Ketoprofen経口投与との比較－.
27) 三浦隆行 ほか. 薬理と治療 1986; 14(10): 6679-704.

ＸＩ-2. その他の参考文献

該当資料なし

ＸＩ-3. 文献請求先及び問い合わせ先

久光製薬株式会社　お客様相談室
〒135-6008　東京都江東区豊洲三丁目3番3号
TEL. 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

ＸⅡ．参考資料

ＸⅡ-1.	**主な外国での発売状況**	本剤は外国では発売していない。

ＸⅢ. 備考

ＸⅢ-1. **その他の関連資料**	該当資料なし

久光製薬株式会社