

## 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

劇薬

鎮痛・抗炎症・解熱剤

**ニフラン<sup>®</sup>錠 75mg****NIFLAN<sup>®</sup> TABLETS 75mg**

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬
規格・含量	1錠中 日局プラノプロフェン 75mg 含有
一般名	和名：プラノプロフェン 洋名：Pranoprofen
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：2009年7月1日（販売名変更に伴う再承認） 薬価基準収載年月日：2009年9月25日（変更銘柄名での収載日） 発売年月日：1988年9月5日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：田辺三菱製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	田辺三菱製薬株式会社 くすり相談センター TEL：0120-753-280 受付時間：9時～17時30分（土、日、祝日、会社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://medical.mt-pharma.co.jp/">https://medical.mt-pharma.co.jp/</a>

本IFは2021年2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 ー日本病院薬剤師会ー

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

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

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

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

## 2. IF とは

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

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

### [IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- 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があり、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	6	VI. 薬効薬理に関する項目	19
1. 開発の経緯	6	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	19
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	6	2. 薬理作用	19
II. 名称に関する項目	7	VII. 薬物動態に関する項目	21
1. 販売名	7	1. 血中濃度の推移・測定法	21
2. 一般名	7	2. 薬物速度論的パラメータ	21
3. 構造式又は示性式	7	3. 吸収	22
4. 分子式及び分子量	7	4. 分布	22
5. 化学名（命名法）	7	5. 代謝	23
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	7	6. 排泄	24
7. CAS 登録番号	7	7. トランスポーターに関する情報	24
III. 有効成分に関する項目	8	8. 透析等による除去率	24
1. 物理化学的性質	8	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	25
2. 有効成分の各種条件下における安定性	9	1. 警告内容とその理由	25
3. 有効成分の確認試験法	10	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	25
4. 有効成分の定量法	10	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	26
IV. 製剤に関する項目	11	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	26
1. 剤形	11	5. 慎重投与内容とその理由	26
2. 製剤の組成	11	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	27
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	11	7. 相互作用	28
4. 製剤の各種条件下における安定性	12	8. 副作用	29
5. 調製法及び溶解後の安定性	12	9. 高齢者への投与	34
6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	12	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	35
7. 溶出性	12	11. 小児等への投与	35
8. 生物学的試験法	13	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	35
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	13	13. 過量投与	35
10. 製剤中の有効成分の定量法	13	14. 適用上の注意	36
11. 力価	13	15. その他の注意	36
12. 混入する可能性のある夾雑物	13	16. その他	36
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	13	IX. 非臨床試験に関する項目	37
14. その他	13	1. 薬理試験	37
V. 治療に関する項目	14	2. 毒性試験	37
1. 効能又は効果	14		
2. 用法及び用量	14		
3. 臨床成績	14		

<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	39
1. 規制区分.....	39
2. 有効期間又は使用期限.....	39
3. 貯法・保存条件.....	39
4. 薬剤取扱い上の注意点.....	39
5. 承認条件等.....	39
6. 包装.....	39
7. 容器の材質.....	39
8. 同一成分・同効薬.....	39
9. 国際誕生年月日.....	40
10. 製造販売承認年月日及び承認番号.....	40
11. 薬価基準収載年月日.....	40
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.....	40
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容.....	40
14. 再審査期間.....	41
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報.....	41
16. 各種コード.....	41
17. 保険給付上の注意.....	41
<b>X I. 文献</b> .....	42
1. 引用文献.....	42
2. その他の参考文献.....	43
<b>X II. 参考資料</b> .....	44
1. 主な外国での発売状況.....	44
2. 海外における臨床支援情報.....	44
<b>X III. 備考</b> .....	45
その他の関連資料.....	45

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

プラノプロフェンは、サリチル酸系とプロピオン酸系薬剤の薬理作用を併せもつ三環構造を基本骨格とする化合物として創製された、わが国初のプロピオン酸系の酸性非ステロイド性鎮痛・抗炎症・解熱剤である。本剤は1972年より前臨床試験を開始し、その後の臨床試験により、その有効性、安全性並びに有用性が確認され、1981年6月4日プラノプロフェン製剤（ニフランカプセル）の承認を取得し、同年12月にニフランカプセルの販売を開始した。ニフランカプセルの販売開始後、14,113例の使用成績調査を実施した。

その後、高齢者や嚥下困難な患者での服用の容易化を目的に1985年7月にフィルムコーティング錠でのニフラン錠の剤形追加を申請し、1986年4月に承認を取得した。その後、ニフランカプセルとともに1987年9月に再審査申請を行った後、1988年9月よりニフラン錠の販売を開始し、ニフランカプセルは販売を中止した。

プラノプロフェンは、1994年9月に再審査結果として承認事項の一部を変更すれば医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項各号のいずれにも該当しないとのお知らせがなされた。

1989年9月には「痛風発作」の効能追加の一部変更承認を得、更に1995年1月には1994年の再審査結果に基づき、「急性上気道炎」に関する一部変更承認を取得した（「X. 管理的事項に関する項目」の項参照）。その後、2009年7月3日付で通知された『医薬品の効能又は効果等における「関節リウマチ」の呼称の取扱いについて』に基づき、効能又は効果のうち、「慢性関節リウマチ」を「関節リウマチ」に変更した。また、2009年7月に販売名変更に伴う再承認を取得、2009年9月に変更銘柄名で薬価収載された。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) ニフラン（有効成分名：プラノプロフェン）は強力な鎮痛・抗炎症・解熱作用を有し、臨床的には関節リウマチ、変形性関節症、頸肩腕症候群、痛風発作などの疼痛・炎症並びに急性上気道炎の疼痛・発熱に対して優れた効果が認められている非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs）である。

(2) 総症例数15,961例中446例（2.79%）534件の副作用が報告されている。主な副作用は、胃痛62件（0.39%）、腹部不快感42件（0.26%）、下痢42件（0.26%）、発疹44件（0.28%）等であった。（再審査終了時）

痛風発作に対しては、調査症例数41例中副作用は認められていない。（効能追加時—再審査対象外）

重大な副作用としてショック、アナフィラキシー、喘息発作の誘発、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、急性腎障害、ネフローゼ症候群、消化性潰瘍、胃腸出血、肝機能障害、黄疸、間質性肺炎、好酸球性肺炎があらわれることがある。

## II. 名称に関する項目

## 1. 販売名

(1) 和名 :

ニフラン錠 75mg

(2) 洋名 :

NIFLAN TABLETS 75mg

(3) 名称の由来 :

炎症 = inflammation を無くすの文字の組み合わせ

## 2. 一般名

(1) 和名 (命名法) :

プラノプロフェン (JAN)

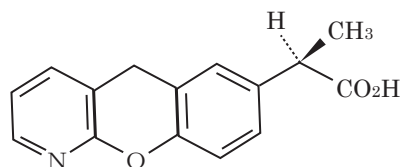
(2) 洋名 (命名法) :

Pranoprofen (JAN, INN)

(3) ステム :

抗炎症薬, イブプロフェン誘導体 : -profen

## 3. 構造式又は示性式



及び鏡像異性体

## 4. 分子式及び分子量

分子式 :  $C_{15}H_{13}NO_3$ 

分子量 : 255.27

## 5. 化学名 (命名法)

(2*RS*)-2-(10*H*-9-Oxa-1-azaanthracen-6-yl)-propanoic acid

## 6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

治験番号 : Y-8004

## 7. CAS 登録番号

52549-17-4

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状：

白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

##### (2) 溶解性：

*N,N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、酢酸（100）にやや溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、アセトニトリル、エタノール（95）又は無水酢酸に溶けにくく、ジエチルエーテルに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

(25℃)

溶媒	本品 1g を溶かすのに要する溶媒量	局方での溶解性の表現
<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	3.5mL	溶けやすい
酢酸（100）	26mL	やや溶けやすい
メタノール	75mL	やや溶けにくい
アセトニトリル	700mL	溶けにくい
エタノール（95）	115mL	溶けにくい
無水酢酸	100mL	溶けにくい
ジエチルエーテル	2,200mL	極めて溶けにくい
水	10,000mL 以上	ほとんど溶けない

##### (3) 吸湿性：

吸湿度：-0.1～0.2%（40℃，60%RH・75%RH・82%RH，4 ヶ月）

##### (4) 融点（分解点），沸点，凝固点：

融点：186～190℃

##### (5) 酸塩基解離定数：

pKa<sub>1</sub>：2.4（ベンゾピラノピリジン環，吸光度法）<sup>a)</sup>

pKa<sub>2</sub>：3.5（カルボキシ基，滴定法）<sup>a)</sup>

##### (6) 分配係数：

pH	クロロホルム／緩衝液
1.85	75.9
2.95	∞
5.20	∞
7.10	0.328
9.10	0.013
11.25	0.0068

##### (7) その他の主な示性値：

旋光度：ラセミ体で旋光性はない。

紫外外部吸収スペクトル：UV<sub>max</sub> 245, 271, 279, 307nm（0.1mol/L HCl 水溶液中）

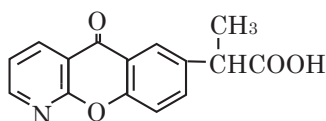


2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 長期保存試験, 加速試験, 苛酷試験

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験*1	25℃, 60%RH	ポリエチレン袋 (二重) + ミニファイバードラム	4 年	9 ヶ月目以降外観の変化 (変色) がみられた (規格内) が, その他の試験項目は変化なし。	
加速試験*2	40℃, 75%RH	ポリエチレン袋 (二重) + ミニファイバードラム	6 ヶ月	変化なし	
苛酷試験	温度*3	40℃	無色透明ガラス容器	4 ヶ月	変化なし
		60℃	無色透明ガラス容器	4 ヶ月	2 ヶ月目以降プラノプロフェン酸化体*のわずかな増加が認められた。
	湿度*4	40℃, 60%RH	無色透明ガラス容器 (開放)	4 ヶ月	1 ヶ月目以降プラノプロフェン酸化体*のわずかな増加が認められた。
		40℃, 82%RH			
	光*3	直射日光	無色透明ガラス容器	7 日	1 日目以降, 結晶表面が淡黄色に変色し, プラノプロフェン酸化体*の増加により含量低下がみられ, プラノプロフェン脱炭酸体がわずかに認められた。
			褐色ガラス容器	7 日	変化なし
		室内 散乱光 (1,000lx)	無色透明ガラス容器	3 ヶ月	30 日目以降, 結晶表面が淡黄色に変色し, プラノプロフェン酸化体*の増加により含量低下がみられ, プラノプロフェン脱炭酸体がわずかに認められた。
			褐色ガラス容器	3 ヶ月	変化なし

\* プラノプロフェン酸化体 : 2-(5-oxo-5H [1]benzopyrano[2,3-b]pyridin-7-yl)propionic acid



M.W. : 269.26    M.P. 198.0~200.1℃

プラノプロフェン中の酸化体の混在量は 0.5% 以下である。

試験項目 : \*1. 外観, 確認試験, 融点, 類縁物質, 乾燥減量, 含量

\*2. 外観, 融点, 類縁物質, 乾燥減量, 含量

\*3. 外観, プラノプロフェン酸化体 (プラノプロフェンの分解物), 薄層クロマトグラフィー (TLC), 含量

\*4. 外観, プラノプロフェン酸化体 (プラノプロフェンの分解物), 薄層クロマトグラフィー (TLC), 吸湿度, 含量

(2) 水溶液中での安定性

各 pH の緩衝液に 0.04% (w/v) 濃度に溶かした液を 40℃ で保存した結果, アルカリ側で 1~2% の含量低下がみられた。

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

水溶液中での安定性

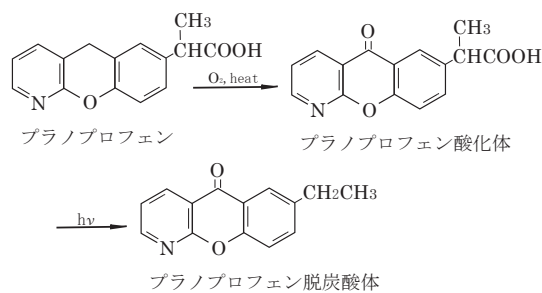
pH	定量値 (%)			
	開始時	30 日後	60 日後	90 日後
2.3	99.8	99.7	99.4	98.4
4.4	100.0	100.1	99.0	98.2
6.6	99.5	99.5	98.1	97.6
8.6	100.7	99.3	98.0	97.0

プラノプロフェンの水溶液は酸性域で安定であるので、pH3 の緩衝液中に 0.04%濃度に溶かし、無色透明及び褐色アンプルに封入し、直射日光下で 2 時間保存したところ無色アンプル中では 20%の含量低下がみられたが、褐色アンプル中では安定であった。

#### (3) 強制分解による生成物<sup>1)</sup>

1mol/L HCl 及び 1mol/L NaOH 液中に 100℃で 5 時間処理した結果、プラノプロフェン酸化体の増加が認められた。

また、プラノプロフェン原末を直射日光下に 1 ヶ月間保存した結果、分解物はプラノプロフェン酸化体とプラノプロフェン脱炭酸体であったことからプラノプロフェンの分解機構は次の如く考えられている。



#### 3. 有効成分の確認試験法

日局「プラノプロフェン」の確認試験による。

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)

#### 4. 有効成分の定量法




日局「プラノプロフェン」の定量法による。

電位差滴定法 (滴定液: 0.1mol/L 過塩素酸)

## IV. 製剤に関する項目

## 1. 剤形

## (1) 剤形の区別, 外観及び性状 :

性状・剤形	白色・フィルムコーティング錠		
外形			
規格	直径 (mm) 7.6	厚さ (mm) 3.8	重量 (mg) 179

## (2) 製剤の物性 :

硬度 : 約 95N

## (3) 識別コード :

Y-NF75

## (4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等 :

該当しない

## 2. 製剤の組成

## (1) 有効成分 (活性成分) の含量 :

有効成分 (1錠中)	日局 プラノプロフェン 75mg
添加物	トウモロコシデンプン, 乳糖水和物, ポリビニルアルコール (部分けん化物), タルク, ステアリン酸カルシウム, ヒプロメロース, 酸化チタン, マクロゴール 6000

## (2) 添加物 :

上記 (1) 項参照

## (3) その他 :

該当しない

## 3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

#### IV. 製剤に関する項目

##### 4. 製剤の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験*1	25℃, 60%RH	PTP + 紙箱	4年	変化なし	
		着色ポリエチレン容器	4年		
苛酷試験	温度*2	40℃	PTP + 紙箱	6ヶ月	プラノプロフェン酸化体*のわずかな増加がみられたが、その他の試験項目は変化なし。
		60℃	PTP + 紙箱	3ヶ月	
	湿度*3	40℃, 60%RH	PTP + 紙箱	3ヶ月	プラノプロフェン酸化体*のわずかな増加がみられたが、その他の試験項目は変化なし。
			褐色ガラス容器 (開放)		
		40℃, 82%RH	PTP + 紙箱	3ヶ月	プラノプロフェン酸化体*のわずかな増加がみられたが、その他の試験項目は変化なし。
			褐色ガラス容器 (開放)		
	光*2	蛍光灯 (3,500lx)	PTP	420万 lx・h	錠剤表面がわずかに微黄白色に変色し、プラノプロフェン酸化体*の増加が認められた。
			PTP + 紙箱		
			褐色ガラス容器 (密栓)		
			着色ポリエチレン容器 (密栓)		
				変化なし	

\*プラノプロフェン酸化体：2-(5-oxo-5H [1]benzopyrano[2,3-b]pyridin-7-yl)propionic acid

試験項目：\*1. 外観，純度試験，溶出試験，硬度，含量

\*2. 外観，プラノプロフェン酸化体（プラノプロフェンの分解物），薄層クロマトグラフィー（TLC），硬度，崩壊時間，含量

\*3. 外観，プラノプロフェン酸化体（プラノプロフェンの分解物），薄層クロマトグラフィー（TLC），硬度，崩壊時間，吸湿度，含量

##### 5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

##### 6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

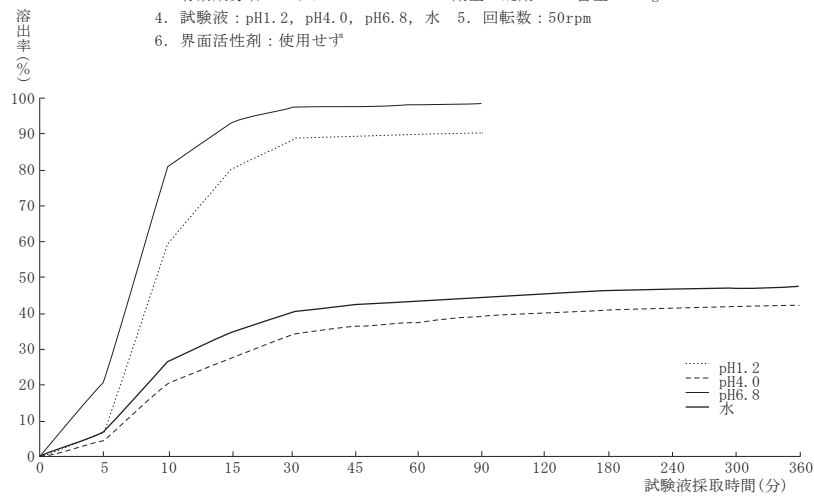
該当しない

##### 7. 溶出性

局外規「プラノプロフェン錠」の溶出試験による。すなわち、試験液に薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液（1→2）900mL を用い、「日局」溶出試験法のパドル法により、毎分 50 回転で試験を行うとき、30 分間の溶出率は 80% 以上である。

ニフラン錠 75mg<sup>b)</sup>

1. 有効成分名：プラノプロフェン 2. 剤型：錠剤 3. 含量：75mg  
 4. 試験液：pH1.2, pH4.0, pH6.8, 水 5. 回転数：50rpm  
 6. 界面活性剤：使用せず



## 8. 生物学的試験法

該当しない

## 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) 硫酸による呈色反応（三員環の確認）
- (2) 塩化鉄（Ⅲ）による呈色反応（カルボキシル基の確認）
- (3) ライネック塩による呈色反応（ピリジン核 N の確認）
- (4) 紫外可視吸光度測定法

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

二波長分光測光法

## 11. 力価

該当しない

## 12. 混入する可能性のある夾雑物

プラノプロフェン酸化体

(Ⅲ. 有効成分に関する項目：2. 有効成分の各種条件下における安定性の項参照)

## 13. 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

## 14. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

- (1) 下記疾患ならびに症状の消炎・鎮痛  
関節リウマチ，変形性関節症，腰痛症，頸肩腕症候群，歯根膜炎，痛風発作
- (2) 下記疾患の解熱・鎮痛  
急性上気道炎（急性気管支炎を伴う急性上気道炎を含む）
- (3) 外傷後，小手術後ならびに抜歯後の消炎・鎮痛

### 2. 用法及び用量

- ・効能・効果 (1)，(3) の場合には  
プラノプロフェンとして，通常，成人 1 回 75mg を 1 日 3 回食後に経口投与する。なお，年齢，症状により適宜増減する。頓用の場合には 1 回 75mg を経口投与する。  
痛風発作にはプラノプロフェンとして，成人 1 回 150mg～225mg を 1 日 3 回，その後翌日から，通常，成人 1 回 75mg を 1 日 3 回食後に経口投与する。
- ・効能・効果 (2) の場合には  
通常，成人にはプラノプロフェンとして，1 回 75mg を頓用する。なお，年齢，症状により適宜増減する。  
ただし，原則として 1 日 2 回までとし，1 日最大 225mg を限度とする。また，空腹時の投与は避けさせることが望ましい。

### 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：

二重盲検比較試験を含む 1,792 例について実施された臨床試験の概要は次のとおりである<sup>2~18)</sup>。なお，1 日投与量は頓用及び痛風発作の初日を除き，ほとんどの例で 225mg であり，投与期間は 1 日～22 週間である。（有効率は“有効と認められるもの”以上を集計）  
なお，二重盲検比較試験によって，腰痛症，変形性関節症，頸肩腕症候群，関節リウマチ，急性上気道炎，歯根膜炎，外傷後・小手術後・抜歯後の疼痛・炎症に対する本剤の有用性が確認されている。

疾患名	有効率
腰痛症	59.9% (401 例/670 例)
変形性関節症	62.3% (114 例/183 例)
頸肩腕症候群	51.3% (61 例/119 例)
関節リウマチ	33.3% (29 例/87 例)
急性上気道炎	65.1% (218 例/335 例)
歯根膜炎	66.7% (24 例/36 例)
外傷後・小手術後・抜歯後	66.1% (213 例/322 例)
痛風発作	90.0% (36 例/40 例)

- 2) 七川 欽次 他：リウマチ 1979；19 (4)：379-395
- 3) 広畑和志 他：新薬と臨床 1976；25 (1)：37-50
- 4) 青木虎吉 他：新薬と臨床 1979；28 (2)：247-260
- 5) 津山直一 他：臨床評価 1977；5 (3)：493-533
- 6) 嶋 良宗 他：新薬と臨床 1979；28 (3)：391-403
- 7) 伊藤和彦 他：新薬と臨床 1977；26 (7)：1205-1214
- 8) 江藤耕作 他：西日本泌尿器科 1977；39 (5)：866-882
- 9) 山田 享 他：歯界展望 1977；50 (4)：769-781
- 10) 神谷喜作：薬理と治療 1976；4 (1)：135-145
- 11) 谷岡博昭 他：日本口腔外科学会雑誌 1976；22 (5)：733-741
- 12) 五十嵐三都男 他：医学のあゆみ 1981；119 (3)：188-211
- 13) 杉野俊一 他：臨床と研究 1981；58 (7)：2369-2381
- 14) 井上一男 他：新薬と臨床 1983；32 (2)：233-236
- 15) 服部 奨 他：新薬と臨床 1983；32 (5)：733-744
- 16) 吉田 博 他：新薬と臨床 1983；32 (6)：949-953
- 17) 御巫清允 他：医学と薬学 1987；18 (5)：1617-1632
- 18) 松沢佑次 他：新薬と臨床 1987；36 (11)：1759-1778

(3) 臨床薬理試験：

- 1) 健康成人男子 6 名を対象にプラノプロフェン 0.5～30mg を 1 回経口投与した試験では、血液・生化学検査，尿検査，心電図，呼吸数，血圧，心拍数，便潜血反応，自覚症状のいずれにおいても異常は認められなかった。
- 2) 健康成人男子 5 名を対象にプラノプロフェン 30，75，150，225mg/日を各 1 週間ごとに段階的に増量した試験では，1 例に胃腸症状が発現したが，4 例は副作用は認められなかった。また，臨床検査値，呼吸数，脈拍数，血圧，心電図，体重，体温に異常変動は認められなかった。

プラノプロフェン 1 日 225mg までの経口投与は，胃腸症状を起こす可能性を除き，ほぼ安全であると評価された。

*本剤の承認用法・用量は以下の通りである。	
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 下記疾患ならびに症状の消炎・鎮痛 関節リウマチ，変形性関節症，腰痛症，頸肩腕症候群，歯根膜炎，痛風発作</li> <li>○ 外傷後，小手術後ならびに抜歯後の消炎・鎮痛</li> </ul>	<p>プラノプロフェンとして，通常，成人 1 回 75mg を 1 日 3 回食後に経口投与する。なお，年齢，症状により適宜増減する。頓用の場合には 1 回 75mg を経口投与する。</p> <p>痛風発作にはプラノプロフェンとして，成人 1 回 150mg～225mg を 1 日 3 回，その後翌日から，通常，成人 1 回 75mg を 1 日 3 回食後に経口投与する。</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 下記疾患の解熱・鎮痛 急性上気道炎（急性気管支炎を伴う急性上気道炎を含む）</li> </ul>	<p>通常，成人にはプラノプロフェンとして，1 回 75mg を頓用する。なお，年齢，症状により適宜増減する。</p> <p>ただし，原則として 1 日 2 回までとし，1 日最大 225mg を限度とする。また，空腹時の投与は避けさせることが望ましい。</p>

## V. 治療に関する項目

### (4) 探索的試験<sup>7~11, 19)</sup> :

プラノプロフェンの二重盲検試験に際して実施された各種疾患での用量設定のための予備試験で、有効性及び安全性を考慮したプラノプロフェンの至適用量は1日量225mgと評価された。関節リウマチにおける一般的な用量は225mg/日とし、300mg/日は症状により適宜増量する医師の裁量範囲の用量とした。

頓用の用量については、抜歯後痛において50mgの頓用でインドメタシン25mg頓用と同等と判断されたが、他の領域における至適用量が75mg/回であること、75mg頓用で抜歯後痛での臨床試験を行い有効で、副作用の増加はみられなかったことから、プラノプロフェンの頓用の用量は75mgとした。

- 7) 伊藤和彦 他：新薬と臨床 1977 ; 26 (7) : 1205-1214
- 8) 江藤耕作 他：西日本泌尿器科 1977 ; 39 (5) : 866-882
- 9) 山田 享 他：歯界展望 1977 ; 50 (4) : 769-781
- 10) 神谷喜作：薬理と治療 1976 ; 4 (1) : 135-145
- 11) 谷岡博昭 他：日本口腔外科学会雑誌 1976 ; 22 (5) : 733-741
- 19) 津山直一 他：新薬と臨床 1977 ; 26 (7) : 1193-1199

痛風発作の極期には、激しい疼痛、発赤、腫脹、局所発熱を伴うことから、発作極期に強い鎮痛効果を速効的に得るために通常より大量投与し、軽快期に常用量を投与する短期大量療法が行われているので、2倍量(150mg)と3倍量(225mg)の改善度の比較を行った結果、本剤の発作極期の至適用量は150~225mgと考えられた。

痛風発作後48時間以内の原発性痛風患者で、かつ炎症症状が寛解していない症例を対象として、短期大量衝撃療法\*により投与した。

最終全般改善度：

文献 No.	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計
17)	17	3	0	0	0	20
18)	12	4	3	1	0	20

概括安全度：症例中副作用はみられず、臨床検査値においても特に問題となる異常はみられなかったことから、全例が「安全である」であった。

有用度：

文献 No.	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	計
17)	17	3	0	0	0	20
18)	5	10	4	1	0	20

以上より、本剤の痛風発作に対する用法・用量が設定された。

\*短期大量衝撃療法<sup>17, 18)</sup>

初日	初回225mg、その後3時間ごとに第2回目、第3回目に各225mg投与
第2日目～第7日目	1回75mgを1日3回毎食後に投与

- 17) 御巫清允 他：医学と薬学 1987 ; 18 (5) : 1617-1632
- 18) 松沢佑次 他：新薬と臨床 1987 ; 36 (11) : 1759-1778



*本剤の承認用法・用量は以下の通りである。	
○ 下記疾患ならびに症状の消炎・鎮痛 関節リウマチ, 変形性関節症, 腰痛症, 頸肩腕症候群, 歯根膜炎, 痛風発作 ○ 外傷後, 小手術後ならびに抜歯後の消炎・鎮痛	プラノプロフェンとして, 通常, 成人 1 回 75mg を 1 日 3 回食後に経口投与する。なお, 年齢, 症状により適宜増減する。頓用の場合には 1 回 75mg を経口投与する。 痛風発作にはプラノプロフェンとして, 成人 1 回 150mg~225mg を 1 日 3 回, その後翌日から, 通常, 成人 1 回 75mg を 1 日 3 回食後に経口投与する。
○ 下記疾患の解熱・鎮痛 急性上気道炎 (急性気管支炎を伴う急性上気道炎を含む)	通常, 成人にはプラノプロフェンとして, 1 回 75mg を頓用する。なお, 年齢, 症状により適宜増減する。ただし, 原則として 1 日 2 回までとし, 1 日最大 225mg を限度とする。また, 空腹時の投与は避けさせることが望ましい。

(5) 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 :

二重盲検比較試験によって, 腰痛症, 変形性関節症, 頸肩腕症候群, 関節リウマチ, 急性上気道炎, 歯根膜炎, 外傷後・小手術後・抜歯後の疼痛・炎症に対する本剤の有効性が確認されている<sup>2~13)</sup>。

2) 七川欽次 他 : リウマチ 1979 ; 19 (4) : 379-395

3) 広畑和志 他 : 新薬と臨床 1976 ; 25 (1) : 37-50

4) 青木虎吉 他 : 新薬と臨床 1979 ; 28 (2) : 247-260

5) 津山直一 他 : 臨床評価 1977 ; 5 (3) : 493-533

6) 嶋良宗 他 : 新薬と臨床 1979 ; 28 (3) : 391-403

7) 伊藤和彦 他 : 新薬と臨床 1977 ; 26 (7) : 1205-1214

8) 江藤耕作 他 : 西日本泌尿器科 1977 ; 39 (5) : 866-882

9) 山田 享 他 : 歯界展望 1977 ; 50 (4) : 769-781

10) 神谷喜作 : 薬理と治療 1976 ; 4 (1) : 135-145

11) 谷岡博昭 他 : 日本口腔外科学会雑誌 1976 ; 22 (5) : 733-741

12) 五十嵐三都男 他 : 医学のあゆみ 1981 ; 119 (3) : 188-211

13) 杉野俊一 他 : 臨床と研究 1981 ; 58 (7) : 2369-2381

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) 治療の使用 :

1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験) :

使用成績調査

1981 年 6 月 4 日より 1987 年 6 月 3 日までの 6 年間で, 全国 1,978 施設より 14,113 例の症例を収集した。

## V. 治療に関する項目

有効性の解析対象症例は 10,946 例で、著効、有効、やや有効、無効、悪化で判定された症例は 10,863 例、著明改善、改善、やや改善、不変、悪化で判定された症例は 83 例であった。

疾患名	有効率 (有効以上の例数/計)	改善率 (改善以上の例数/計)
関節リウマチ	55.1% (266 例/483 例)	25.0% (2 例/8 例)
変形性関節症	65.7% (680 例/1,035 例)	55.6% (5 例/9 例)
腰痛症	73.9% (1,499 例/2,029 例)	71.4% (10 例/14 例)
頸肩腕症候群	68.8% (462 例/672 例)	100% (4 例/4 例)
計	68.9% (2,907 例/4,219 例)	60.0% (21 例/35 例)
歯根膜炎	82.0% (132 例/161 例)	100% (1 例/1 例)
急性上気道炎	87.9% (3,801 例/4,322 例)	100% (5 例/5 例)
外傷後	80.6% (599 例/743 例)	91.3% (21 例/23 例)
小手術後	86.6% (688 例/794 例)	76.9% (10 例/13 例)
抜歯後	88.5% (552 例/624 例)	100% (6 例/6 例)
計	86.9% (5,772 例/6,644 例)	89.6% (43 例/48 例)
効能内総症例	79.9% (8,679 例/10,863 例)	77.1% (64 例/83 例)

安全性評価対象症例 14,113 例中副作用発現症例率は 2.04% (288 例/14,113 例) であった。副作用の種類別では、腹部不快感、胃痛、下痢、食欲不振等の胃腸系の副作用が 1.48% (209 例) と最も多く、次いで発疹等の皮膚付属器官の副作用が 0.38% (54 例)、浮腫等のその他の副作用 0.24% (34 例) であった。(副作用の詳細については、VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目参照。)

### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要 :

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

## 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

アスピリン、インドメタシン、イブプロフェン、ロキソプロフェンナトリウムなどの鎮痛・抗炎症剤

## 2. 薬理作用

## (1) 作用部位・作用機序：

- 1) 作用機序はアラキドン酸カスケード中のシクロオキシゲナーゼ阻害によるプロスタグランジン生合成抑制作用であると考えられている<sup>20)</sup>。
- 2) 抗炎症、鎮痛作用は末梢性で、解熱作用は視床下部の体温調節中枢への作用といわれている<sup>21)</sup>。

## (2) 薬効を裏付ける試験成績：

## 1) ヒトでの作用

変形性膝関節症患者（男性 6 例，女性 24 例）に 1 日 225mg を 2 週間経口投与した場合，膝関節液中のプロスタグランジン E 濃度の低下がみられている<sup>22)</sup>。

## 2) 動物での作用

① 鎮痛作用<sup>23~26)</sup>

硝酸銀関節炎（ラット），ランダルセリット法（ラット），コンカナバリン A 関節炎（ラット）での疼痛反応，フェニルキノン法（マウス）による炎症性疼痛，並びに卵白アルブミン誘発アレルギー性関節炎（モルモット）による持続性疼痛に対しては，インドメタシン，イブプロフェン，アスピリンより強い抑制作用を示す。尿酸塩関節炎（ラット）に対しては，インドメタシン，コルヒチンより強い抑制作用を示す。

## ② 抗炎症作用

a) 急性炎症に対する作用<sup>20, 23, 26)</sup>

カラゲニン，カオリンなどによる足浮腫（ラット，マウス）に対しては，イブプロフェン，アスピリンより強く，インドメタシンと同等の抑制作用を示す。エバンスブルーカラゲニン胸膜炎（ラット）の滲出性反応に対して，インドメタシン，イブプロフェン，アスピリンより強い抑制作用を示す。紫外線紅斑（モルモット）に対して，インドメタシン，イブプロフェン，アスピリンより強い抑制作用を示す。尿酸塩足浮腫（ラット）に対して，インドメタシン，コルヒチンと同等の抑制作用を示す。尿酸塩胸膜炎（ラット）の滲出性反応に対して，インドメタシンより強く，コルヒチンと同等の抑制作用を示す。

b) 慢性炎症に対する作用<sup>23)</sup>

コットンペレット法（マウス，ラット）による肉芽腫形成に対しては，イブプロフェン，アスピリンより強く，インドメタシンと同等の抑制作用を示す。アジュバント関節炎法（ラット）での予防実験において，インドメタシンと同等の抑制作用を示し，治療実験ではイブプロフェン，アスピリンより強く，インドメタシンと同等の抑制作用を示す。

3) 解熱作用<sup>23)</sup>

発熱物質 TTG による発熱（ウサギ）に対しては，インドメタシン，イブプロフェン，アスピリンより強い抑制作用を示すが，正常体温に対してはほとんど影響を与えない。

## VI. 薬効薬理に関する項目

---

(3) 作用発現時間・持続時間：

作用発現時間：30分～1時間（抜歯後疼痛に50mg投与）<sup>11)</sup>

## VII. 薬物動態に関する項目

## 1. 血中濃度の推移・測定法

## (1) 治療上有効な血中濃度：

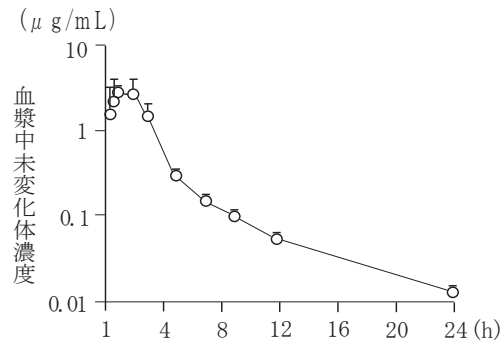
該当資料なし

## (2) 最高血中濃度到達時間：

1.9 時間<sup>27)</sup>

## (3) 臨床試験で確認された血中濃度：

健康成人 5 例にプラノプロフェン 75mg (1 錠) を食後に経口投与したときの血漿中未変化体濃度は、投与後 1.9 時間で最高濃度に達し、以後 2 相性の消失を示し、3~7 時間における消失半減期は 1.3 時間、最終相における消失半減期は 5.4 時間であった<sup>27)</sup>。



健康成人にプラノプロフェンを経口投与したときの血漿中未変化体濃度 (平均値±SD, n=5)

t <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (μg/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC (μg · h/mL)
1.9	3.59 ± 1.04	1.3(3~7) 5.4(最終相)	9.29 ± 0.55

## (4) 中毒域：

該当資料なし

## (5) 食事・併用薬の影響：

「VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目-7. 相互作用」の項を参照のこと。

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

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

## (1) 解析方法：

該当資料なし

## (2) 吸収速度定数：

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

---

(3) バイオアベイラビリティ :

該当資料なし

(4) 消失速度定数<sup>27)</sup> :

Kel : 0.131±0.016h<sup>-1</sup>

(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<sup>28)</sup> :

99.5% (75mg 経口投与後 1 及び 3 時間)

### 3. 吸収

該当資料なし

<参考>動物でのデータ

消化管から速やかに吸収される。

<sup>14</sup>C-プラノプロフェンを経口投与したときのラット<sup>29)</sup>、マウス<sup>29)</sup>、モルモット及びウサギの各血中放射能濃度並びにプラノプロフェンを経口投与したときのイヌの血漿(又は血清)中未変化体濃度(以下血中濃度)は投与後 1 時間以内にピークに達し、プラノプロフェンがこれらの各種動物の消化管から速やかに吸収されることを示している。

また、<sup>14</sup>C-プラノプロフェンを経口投与したマウス<sup>29)</sup>、モルモット及びウサギの尿中にはいずれも投与した放射能の約 80%以上が排泄されること、ラット<sup>29)</sup>の尿中排泄率はやや低いと同量の腹腔内投与によっても同程度の排泄率が得られることから、プラノプロフェンの消化管からの吸収性は良好であると推定された。

ラット<sup>29)</sup>及びマウス<sup>29)</sup>において、経口投与時の投与量別血中濃度及び尿中排泄率を検討したところ、投与量の違いによるプラノプロフェンの消化管吸収性の変化は認められなかった。

### 4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性 :

該当資料なし

<参考>動物のデータ<sup>30)</sup>

ラットに <sup>14</sup>C-プラノプロフェン 5mg/kg を経口投与したとき、本化合物又は代謝産物は中枢神経系へ移行しなかった。

(2) 血液-胎盤関門通過性 :

該当資料なし

<参考>動物のデータ<sup>30)</sup>

マウスに <sup>14</sup>C-プラノプロフェン 5mg/kg を経口投与したとき、投与後 0.5 時間後には胎盤を通過して胎児に移行した。胎盤及び胎児の血中 <sup>14</sup>C 濃度は母体血中濃度より低かった。

## (3) 乳汁への移行性：

該当資料なし

<参考>動物のデータ<sup>30)</sup>

マウスに<sup>14</sup>C-プラノプロフェン 5mg/kg を経口投与したとき、投与後 0.5 時間後にマウスの乳腺中に<sup>14</sup>C が検出されるが、血中濃度よりも低く、2 時間後では 0.5 時間後と同程度で、24 時間後には乳腺中に有意の<sup>14</sup>C は検出されなかった。

## (4) 髄液への移行性：

該当資料なし

## (5) その他の組織への移行性：

関節液中濃度<sup>31)</sup>

関節リウマチ患者 11 例にプラノプロフェン 75mg (カプセル剤<sup>※</sup>) を経口投与した場合、関節液中濃度は約 3 時間で最高になり、半減期は約 3.5 時間である。また、AUC を比較した結果、投与後 7 時間までに血中濃度の約 54% が関節液中に移行した。

※1998 年 9 月販売中止

<参考>動物のデータ<sup>29, 30)</sup>

<sup>14</sup>C-プラノプロフェンをラット及びマウスに 5mg/kg 経口投与すると、いずれの場合にも放射能は血液（特に血清）中に著しく高濃度に、次いで腎及び肝に分布するが、中枢神経系や胸腺、脾臓、生殖器、筋肉などにはほとんど移行しなかった。各組織中の放射能は血中濃度推移と並行して低下するが、消失速度はラットよりマウスの方が速かった。マウスの実験で分布パターンに本質的に性差は認められなかった。

## 5. 代謝

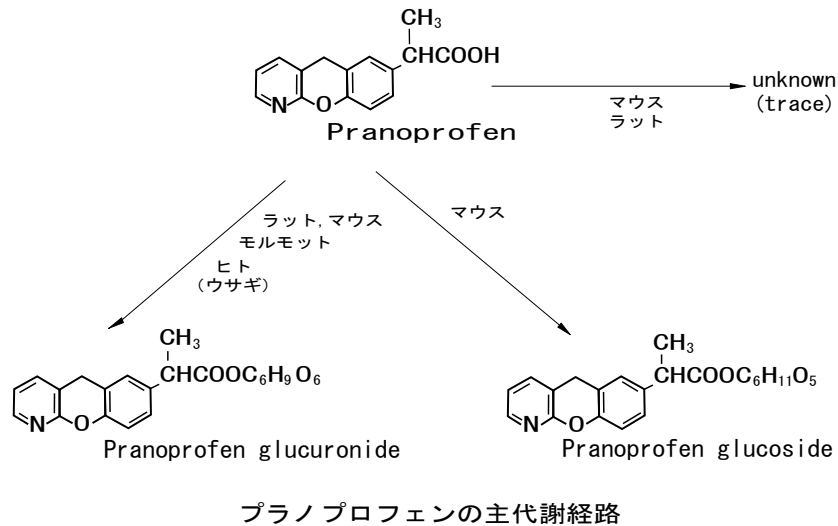
## (1) 代謝部位及び代謝経路：

健康成人 5 例にプラノプロフェン 75mg (1錠) を経口投与したとき、肝及び腎等で大部分がグルクロン酸抱合を受けた<sup>27)</sup>。

<参考>動物のデータ<sup>32)</sup>

プラノプロフェンの尿中及び胆汁中代謝物の検討から、主として抱合反応によって代謝され、他の代謝反応の関与は少ないことが明らかにされている。下に主代謝経路を示した。

## VII. 薬物動態に関する項目



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種 :

該当資料なし

(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 :

該当しない

### 6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路 :

尿中<sup>27)</sup>

(2) 排泄率 :

健康成人 5 例にプラノプロフェン 75mg (1 錠) を経口投与したとき, 未変化体及びグルクロン酸抱合体としてそれぞれ, 投与量の 1.3% 及び 84.0% が 24 時間までの尿中に排泄された<sup>27)</sup>。

(3) 排泄速度 :

該当資料なし

### 7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

### 8. 透析等による除去率

該当資料なし



## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

## 1. 警告内容とその理由

該当しない（現段階では定められていない）

## 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

## 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- (1) 消化性潰瘍のある患者（ただし、「慎重投与」の項参照）〔プロスタグランジン生合成抑制により、胃の血流量が減少し消化性潰瘍が悪化することがある。〕
- (2) 重篤な血液の異常のある患者〔副作用として血液障害が報告されているため血液の異常を更に悪化させるおそれがある。〕
- (3) 重篤な肝障害のある患者〔副作用として肝機能障害が報告されているため肝障害を更に悪化させるおそれがある。〕
- (4) 重篤な腎障害のある患者〔腎血流量減少や腎での水及び Na 再吸収増加を引き起こし、腎機能を低下させるおそれがある。〕
- (5) 重篤な心機能不全のある患者〔腎のプロスタグランジン生合成抑制により、浮腫、循環体液量の増加が起こり、心臓の仕事量が増加するため症状を悪化させるおそれがある。〕
- (6) 重篤な高血圧症の患者〔プロスタグランジン合成阻害作用に基づく Na・水分貯留傾向があるため血圧を更に上昇させるおそれがある。〕
- (7) 本剤の成分に過敏症の既往歴のある患者
- (8) アスピリン喘息（非ステロイド性消炎鎮痛剤等による喘息発作の誘発）又はその既往歴のある患者〔重症喘息発作を誘発する。〕
- (9) 妊娠末期の女性（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

## &lt;解説&gt;

- (1) 消化器系への直接作用及びプロスタグランジン生合成阻害作用による粘膜防御能低下等により、消化性潰瘍を悪化させる可能性がある。
- (2) NSAIDs はシクロオキシゲナーゼ阻害作用があり、トロンボキサン A<sub>2</sub> 合成能も低下させるため、再生不良性貧血や血小板減少症などの重篤な血液障害のある患者に投与した場合、出血傾向を増強するなど血液異常を悪化させるおそれがある。
- (3) 重篤な肝障害患者は薬物代謝機能が低下しており、NSAIDs による肝障害があらわれるおそれがある。
- (4) 重篤な腎障害患者は薬物排泄機能が低下しており、腎でのプロスタグランジン生合成阻害作用による腎血流量の低下、ナトリウムや水分の貯留を来し、腎障害を悪化させるおそれがある。
- (5) (6) プロスタグランジン生合成阻害により、水及びナトリウム貯留で浮腫、血圧上昇があらわれることがある。また、アンジオテンシン II の血管収縮作用とプロスタグランジンの血管拡張作用の循環系のバランスがプロスタグランジン生合成阻害により損われ、心機能不全に悪影響を与える可能性がある。
- (7) 一般に薬剤による過敏症を起こした患者に同じ薬剤を再度投与すると重篤な過敏症を起こす可能性がある。
- (8) アスピリン及び NSAIDs による喘息発作の原因は明らかではないが、プロスタグランジン生合成阻害の関与が考えられており、本剤のようにシクロオキシゲナーゼ阻害作用を有する薬剤は禁忌である。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(9) ラットの周産期及び授乳期投与試験で、2.5mg/kg 投与群において分娩時間の延長が認められていること（IX. -2. 毒性試験（3）生殖発生毒性試験の項参照），並びに妊娠末期のラットに投与した試験で胎児の動脈管収縮が報告されている<sup>o</sup>ことから，妊娠末期の女性には投与しないこと。

酸性の非ステロイド性消炎鎮痛剤はプロスタグランジンの生合成を阻害する。胎生期の動脈管開大には内因性のプロスタグランジンが関与していることから，妊娠末期に非ステロイド性消炎鎮痛剤を服用すると，胎児の動脈管が収縮して心不全を生じたり，出生後に胎児循環持続症又は新生児肺高血圧持続症を生じることがある<sup>o</sup>。

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない（現段階では定められていない）

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない（現段階では定められていない）

### 5. 慎重投与内容とその理由

- (1) 消化性潰瘍の既往歴のある患者〔消化性潰瘍を再発させることがある。〕
- (2) 血液の異常又はその既往歴のある患者〔血液の異常を悪化又は再発させるおそれがある。〕
- (3) 出血傾向のある患者〔血小板機能異常が起こることがあるため出血傾向を助長するおそれがある。〕
- (4) 肝障害又はその既往歴のある患者〔肝障害を悪化又は再発させるおそれがある。〕
- (5) 腎障害又はその既往歴のある患者〔腎機能を低下させるおそれがある。〕
- (6) 心機能異常のある患者〔心機能を悪化させるおそれがある。〕
- (7) 高血圧症の患者〔血圧を上昇させるおそれがある。〕
- (8) 過敏症の既往歴のある患者
- (9) 気管支喘息の患者〔重症喘息発作（アスピリン喘息）を誘発することがある。〕
- (10) SLE（全身性エリテマトーデス），潰瘍性大腸炎，クローン病の患者〔これらの疾患を悪化させるおそれがある。〕
- (11) 非ステロイド性消炎鎮痛剤の長期投与による消化性潰瘍のある患者で，本剤の長期投与が必要であり，かつミソプロストールによる治療が行われている患者（ミソプロストールは非ステロイド性消炎鎮痛剤により生じた消化性潰瘍を効能・効果としているが，ミソプロストールによる治療に抵抗性を示す消化性潰瘍もあるので，本剤を継続投与する場合には，十分経過を観察し，慎重に投与すること。）
- (12) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

<解説>

- (1) (2) (4) ～ (8) 「禁忌」の項参照。
- (3) プロスタグランジン生合成抑制による血小板凝集抑制により，出血傾向を助長するおそれがある。
- (9) 気管支喘息患者は潜在的にアスピリン喘息（NSAIDsによる喘息）患者が含まれている可能性があり，アスピリン喘息を惹起する可能性がある（「禁忌」の項参照）。

- (10) SLE の患者に NSAIDs（フェニルブタゾン等）を投与し、SLE 症状を悪化させたとの報告がある。また、NSAIDs により、潰瘍性大腸炎の患者及びクローン病の患者の症状を悪化させたとの報告がある。
- (11) 長期投与可能な酸性 NSAIDs 全薬とミソプロストールの添付文書との整合性を図るため、厚生労働省指導に基づき、追加記載した。  
ミソプロストールが市販されるまでわが国では、NSAIDs は消化性潰瘍に対し投与禁忌であった。ミソプロストールは NSAIDs 継続投与下でも高い潰瘍治癒効果を示すため、NSAIDs 長期投与中に認められた潰瘍に対し、NSAIDs を中止することなく潰瘍の治療を行うことが可能となった。しかし、とくに高齢者等では NSAIDs による潰瘍の悪化のリスクが高く、またミソプロストールが十分奏効しない症例もあることから、十分な経過観察が必要となる。
- (12) 高齢者では一般に肝機能、腎機能等の生理機能が低下しているので副作用が強くあらわれることがある。

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 消炎鎮痛剤による治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること。
- (2) 慢性疾患（関節リウマチ、変形性関節症等）に対し本剤を用いる場合には、次の事項を考慮すること。
- 1) 長期投与する場合には定期的に臨床検査（尿検査、血液検査及び肝機能検査等）を行うこと。また、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を講ずること。
  - 2) 薬物療法以外の療法も考慮すること。
- (3) 急性疾患に対し本剤を用いる場合には、次の事項を考慮すること。
- 1) 急性炎症、疼痛、発熱の程度を考慮し投与すること。
  - 2) 原則として同一の薬剤の長期投与を避けること。
  - 3) 原因療法があればこれを行うこと。
- (4) 患者の状態を十分観察し、副作用の発現に留意すること。過度の体温下降、虚脱、四肢冷却等があらわれることがあるので、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おいては、投与後の患者の状態に十分注意すること。
- (5) 感染症を不顕性化するおそれがあるので、感染による炎症に対して用いる場合には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。
- (6) 他の消炎鎮痛剤との併用は避けることが望ましい。
- (7) 高齢者及び小児には副作用の発現に特に注意し、必要最小限の使用にとどめるなど慎重に投与すること。

### <解説>

- (1) 本剤は消炎・鎮痛を目的に投与される補助的な薬剤であり、原因療法とはなり得ない。原因が判明している場合は原因療法を施し、原因の除去に努める。
- (2) 長期投与する場合には、副作用の発現を早期に発見する上でも定期的に臨床検査を行う必要がある。また、薬物療法だけでなく、物理療法等も考慮する必要がある。
- (3) 急性炎症に対しては原因療法及び効果的な対症療法を施す必要がある。
- ・ 広範囲な激性の急性炎症疾患には強力なステロイド系の消炎剤等が必要な場合があるので、炎症や疼痛などの疾病程度を十分考慮する。
  - ・ また、NSAIDs は、種類によって効果発現の速さと持続性が異なっており、有効性がほぼ同じであっても患者一人一人の反応は異なるため、患者によっては他の NSAIDs が

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

より効果的で副作用が少ないことがある。したがって、数回服用しても症状の改善がみられない場合は、他の薬剤に変更する必要がある。NSAIDs を長期に連用する場合は副作用が起こることもあるので、長期投与は避けること。

・原因療法があれば、それを優先する。

- (4) 解熱作用を有する解熱鎮痛消炎剤（特に注射剤や坐剤）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。
- (5) 感染による炎症に対して用いる場合は症状が消失あるいは軽減しても、感染が増悪していることもあり、必要に応じて適切な抗菌剤を併用する必要がある。
- (6) 一般に消炎鎮痛剤の複数使用により、期待する効果は得られず、副作用が強くあらわれる可能性がある。
- (7) 高齢者は代謝・排泄機能が低下しており、また幼小児はこれらの機能が未熟であり、副作用が発現しやすい。

### 7. 相互作用

#### (1) 併用禁忌とその理由：

該当しない（現段階では定められていない）

#### (2) 併用注意とその理由：

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝固剤 (ワルファリン, ダビガトランエテキシラート等)	これらの薬剤との併用により、出血の危険性が増大する可能性がある。このような場合には、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。	本剤は血小板凝集抑制作用を有するため、これら薬剤と併用すると出血を助長するおそれがある。
抗血小板剤 (クロピドグレル等)		
スルホニル尿素系血糖降下剤 (トルブタミド等)	血糖降下作用を増強することがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	本剤のヒトでの蛋白結合率が高いため、血中に活性型の併用薬が増加し、併用薬の作用が増強されるためと考えられている。
炭酸リチウム	リチウム中毒を起こすおそれがあるので、血中のリチウム濃度に注意し、必要があれば減量すること。	本剤が腎のプロスタグランジン合成を阻害することにより、炭酸リチウムの腎排泄が減少し、血中濃度が上昇するためと考えられている。
ACE 阻害剤 A-II 受容体拮抗剤	腎機能障害を引き起こす可能性がある。異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な措置を行うこと。	本剤のプロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量が低下するためと考えられる。
降圧剤 ( $\beta$ 遮断剤, ACE 阻害剤, A-II 受容体拮抗剤)	降圧作用が減弱することがある。	本剤はプロスタグランジンを介する血管拡張作用及び水・Na 排泄作用を抑制する。
チアジド系利尿薬 (ヒドロクロチアジド等) フロセミド	利尿降圧作用が減弱することがある。	

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	痙攣を起こすおそれがある。	ニューキノロン系抗菌剤の中樞神経における GABA 受容体への結合阻害が併用により増強されることが、痙攣発現機序の一つと考えられている。
イグラチモド	胃腸障害の発現率が増加するおそれがあるので、特に消化性潰瘍があらわれた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと（「副作用」の項参照）。	両剤ともにプロスタグランジン合成阻害作用を有する。

<解説>

- ・抗凝固剤，抗血小板剤：本剤は血小板凝集抑制作用を有し，これら薬剤と併用すると出血を助長するおそれがある。
- ・スルホニル尿素系血糖降下剤（トルブタミド等）：NSAIDsにより肝での代謝が抑制され，トルブタミドの血中濃度が上昇する。また，蛋白結合部位での置換が起こり，遊離のトルブタミドが増加すると考えられている。
- ・炭酸リチウム：NSAIDsは腎のプロスタグランジン合成を阻害し，腎血流量を減少させることからリチウムの腎排泄が減少し，血中濃度が上昇するためと考えられている。
- ・ACE阻害剤，A-II受容体拮抗剤：NSAIDsとACE阻害剤やA-II受容体拮抗剤との併用により腎機能障害が悪化したとの報告がある。
- ・降圧剤（ $\beta$ 遮断剤，ACE阻害剤，A-II受容体拮抗剤）：NSAIDsはプロスタグランジン合成阻害により血管拡張作用及び水・Naの排泄作用を抑制する作用を持つため，降圧剤の降圧作用が減弱する可能性がある。
- ・チアジド系利尿薬（ヒドロクロロチアジド等），フロセミド：NSAIDsはプロスタグランジン合成阻害により血管拡張作用及び水・Naの排泄作用を抑制する作用を持つため，チアジド系利尿薬，フロセミドの降圧作用及び利尿作用が減弱する可能性がある。
- ・ニューキノロン系抗菌剤：ニューキノロン系抗菌剤は，中樞神経における抑制伝達物質である $\gamma$ -アミノ酪酸（GABA）受容体への結合を阻害し，痙攣誘発作用を有することが知られている。NSAIDsとニューキノロン系抗菌剤との併用によりGABA受容体への阻害作用が増強され，痙攣誘発作用が増強すると考えられている。
- ・イグラチモド：両剤ともにプロスタグランジン合成阻害作用を有し，胃腸障害の発現率が増加するおそれがある。

8. 副作用

(1) 副作用の概要：

総症例数 15,961 例中 446 例（2.79%）534 件の副作用が報告されている。  
 主な副作用は，胃痛 62 件（0.39%），腹部不快感 42 件（0.26%），下痢 42 件（0.26%），  
 発疹 44 件（0.28%）等であった。（再審査終了時）  
 痛風発作に対しては，調査症例数 41 例中副作用は認められていない。（効能追加時一  
 再審査対象外）

(2) 重大な副作用と初期症状：

- 1) ショック，アナフィラキシー（頻度不明）：ショック（胸内苦悶，呼吸困難，冷汗，血圧低下，頻脈等），アナフィラキシー（発疹，喉頭浮腫，呼吸困難等）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，これらの症状があらわれた場合には，直ちに投与を中止し，適切な処置を行うこと。
- 2) 喘息発作の誘発（0.1%未満）：喘息発作の誘発があらわれることがある。このような症状があらわれた場合には，投与を中止すること。
- 3) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群），中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明）：このような副作用があらわれることがあるので，このような場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。
- 4) 急性腎障害，ネフローゼ症候群（頻度不明）：このような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し，適切な処置を行うこと。
- 5) 消化性潰瘍，胃腸出血（頻度不明）：このような副作用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，投与を中止すること。
- 6) 肝機能障害，黄疸（頻度不明）：肝機能障害，黄疸があらわれることがあるので，肝機能検査値に注意するなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。
- 7) 間質性肺炎，好酸球性肺炎（頻度不明）：間質性肺炎，好酸球性肺炎があらわれることがあるので，発熱，咳嗽，呼吸困難等の症状があらわれた場合には投与を中止し，速やかに胸部 X 線検査，血液検査等を実施し，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

<解説>

- 1) プラノプロフェン製剤投与によるアナフィラキシーショックの症例が報告されている。
- 2) プラノプロフェン製剤投与による喘息発作の誘発が報告されている。（「禁忌」の項参照）
- 3) プラノプロフェン製剤投与により，皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群），中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）を来したとする症例が報告されている。
- 4) プラノプロフェン製剤投与による急性腎障害の症例（ネフローゼ症候群を併発した症例を含む）が報告されている。
- 5) プラノプロフェン製剤投与による消化性潰瘍，胃腸出血の症例が報告されている。
- 6) プラノプロフェン製剤投与による AST(GOT)，ALT(GPT)，Al-P の上昇を伴った肝機能障害及び黄疸の症例が報告されている。
- 7) プラノプロフェン製剤投与による間質性肺炎，好酸球性肺炎の症例が報告されている。

(3) その他の副作用：

種類 \ 頻度	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
消化器	食欲不振, 悪心・嘔吐, 胃痛, 腹痛, 胃・腹部不快感, 下痢	便秘, 口内炎, 口渇, 胸やけ	
過敏症 <sup>注1)</sup>	発疹	かゆみ, 蕁麻疹	
血液 <sup>注2)</sup>			顆粒球減少, 血小板減少, 血小板機能低下 (出血時間の延長)
肝臓		AST(GOT), ALT(GPT)の上昇	Al-P, LDH, $\gamma$ -GTPの上昇
精神神経系		頭痛, ふらつき感, 眠気, 倦怠感, 耳鳴り, 不眠, めまい	
腎臓	浮腫		BUN 上昇

注1) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。  
 注2) 血液検査を行うなど, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には, 直ちに中止すること。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

項目別副作用発現頻度

	承認時までの調査	再審査終了時の累計	計
調査症例数	1,848	14,113	15,961
副作用発現症例数	158	288	446
副作用発現件数	201	333	534
副作用発現症例率	8.55%	2.04%	2.79%

副作用の種類	承認時までの調査	再審査終了時の累計	計
	副作用発現件数 (%)		
<b>皮膚・皮膚附属器障害</b>	<b>6(0.32)</b>	<b>54(0.38)</b>	<b>60(0.38)</b>
発疹	4(0.22)	40(0.28)	44(0.28)
皮疹	0	4(0.03)	4(0.03)
湿疹	0	2(0.01)	2(0.01)
蕁麻疹	0	5(0.04)	5(0.03)
瘙癢感	2(0.11)	5(0.04)	7(0.04)
<b>中枢・末梢神経系障害</b>	<b>12(0.65)</b>	<b>3(0.02)</b>	<b>15(0.09)</b>
ふらつき (感)	10(0.54)	2(0.01)	12(0.08)
めまい	1(0.05)	0	1(0.01)
しびれ感 (口唇)	1(0.05)	0	1(0.01)
手足のしびれ (感)	0	1(0.01)	1(0.01)
<b>自律神経系障害</b>	<b>0</b>	<b>1(0.01)</b>	<b>1(0.01)</b>
動悸	0	1(0.01)	1(0.01)
<b>聴覚前庭障害</b>	<b>2(0.11)</b>	<b>0</b>	<b>2(0.01)</b>
耳鳴	2(0.11)	0	2(0.01)
<b>精神障害</b>	<b>5(0.27)</b>	<b>2(0.01)</b>	<b>7(0.04)</b>
眠気	4(0.22)	2(0.01)	6(0.04)
不眠	1(0.05)	0	1(0.01)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

	承認時までの調査	再審査終了時の累計	計
副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
<b>消化管障害</b>	<b>126(6.82)</b>	<b>209(1.48)</b>	<b>335(2.10)</b>
口渇	0	3(0.02)	3(0.02)
口内炎	3(0.16)	5(0.04)	8(0.05)
舌炎	0	1(0.01)	1(0.01)
口腔粘膜びらん	1(0.05)	0	1(0.01)
舌の荒れ	1(0.05)	0	1(0.01)
舌変色	0	1(0.01)	1(0.01)
悪心	6(0.32)	17(0.12)	23(0.14)
嘔気	18(0.97)	1(0.01)	19(0.12)
嘔吐	3(0.16)	7(0.05)	10(0.06)
食欲不振	14(0.76)	20(0.14)	34(0.21)
胸やけ	6(0.32)	8(0.06)	14(0.09)
むかつき	1(0.05)	0	1(0.01)
心窩部痛	2(0.11)	9(0.06)	11(0.07)
胃痛	24(1.30)	38(0.27)	62(0.39)
腹痛	5(0.27)	12(0.09)	17(0.11)
不快感（腹部）	0	42(0.30)	42(0.26)
胃重感	2(0.11)	1(0.01)	3(0.02)
胃膨満	2(0.11)	1(0.01)	3(0.02)
胃不快感	28(1.52)	8(0.06)	36(0.23)
胃もたれ感	2(0.11)	1(0.01)	3(0.02)
腹鳴	1(0.05)	0	1(0.01)
腹部膨満感	1(0.05)	0	1(0.01)
胃炎	0	12(0.09)	12(0.08)
胃腸障害	5(0.27)	26(0.18)	31(0.19)
便秘	6(0.32)	5(0.04)	11(0.07)
下痢	20(1.08)	22(0.16)	42(0.26)
軟便	1(0.05)	2(0.01)	3(0.02)
<b>呼吸器系障害</b>	<b>0</b>	<b>1(0.01)</b>	<b>1(0.01)</b>
喘息発作	0	1(0.01)	1(0.01)
<b>一般的全身障害</b>	<b>20(1.08)</b>	<b>27(0.19)</b>	<b>47(0.29)</b>
頭痛	6(0.32)	2(0.01)	8(0.05)
倦怠（感）	3(0.16)	2(0.01)	5(0.03)
顔面浮腫	8(0.43)	11(0.08)	19(0.12)
全身浮腫	0	1(0.01)	1(0.01)
浮腫	7(0.38)	11(0.08)	18(0.11)
発熱	0	1(0.01)	1(0.01)

\* 痛風発作に対しては、調査症例数 41 例中副作用は認められていない。



臨床検査値異常

	承認時までの調査	再審査終了時の累計	痛風発作の調査
赤血球数減少	0/372	2/1,273	0/18
血色素量減少	0/466	2/1,251	0/18
白血球数減少	0/437	1/1,322	0/18
血小板数減少	0/61	0/732	0/17
AST(GOT)上昇	3/446	2/1,140	0/41
ALT(GPT)上昇	3/453	2/1,133	0/41
BUN 上昇	14/363	1/961	0/41
クレアチニン上昇	0/21	1/813	0/41

(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：

使用成績調査における背景別副作用発現頻度

1) 疾患別副作用発現率

疾患名	合併症	調査症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率 (%)
関節リウマチ	無	363	18	4.96
	有	220	10	4.55
変形性関節症	無	869	38	4.37
	有	472	15	3.18
腰痛症	無	1,749	38	2.17
	有	784	19	2.42
頸肩腕症候群	無	557	9	1.62
	有	307	13	4.23
歯根膜炎	無	137	0	0
	有	49	0	0
急性上気道炎	無	3,749	33	0.88
	有	834	21	2.52
外傷後	無	702	14	1.99
	有	165	4	2.42
小手術後	無	731	5	0.68
	有	130	4	3.08
抜歯後	無	569	5	0.88
	有	103	1	0.97

\*「痛風発作」は調査症例数 41 例中副作用は認められていない。

2) 合併症の有無別副作用発現率

合併症	調査症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率 (%)
無	11,882	222	1.87
有	2,231	66	2.96

3) 性別副作用発現率

性別	症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率 (%)
男	6,925	101	1.46
女	7,124	185	2.60

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

4) 年齢別副作用発現率

年齢	症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率 (%)
15歳未満	219	2	0.91
15～19歳	605	6	0.99
20～29歳	1,963	20	1.02
30～39歳	2,392	41	1.71
40～49歳	2,422	51	2.11
50～59歳	2,702	73	2.70
60～69歳	1,829	50	2.73
70～79歳	1,475	35	2.37
80歳以上	369	7	1.90

5) 投与量別副作用発現率

1日投与量	症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率 (%)
75mg	113	4	3.54
150mg	209	5	2.39
225mg	12,681	259	2.04
300mg	474	4	0.84
～450mg	612	16	2.61
451mg以上	24	0	0

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法：

**禁忌（次の患者には投与しないこと）＜抜粋＞**

- (7) 本剤の成分に過敏症の既往歴のある患者
- (8) アスピリン喘息（非ステロイド性消炎鎮痛剤等による喘息発作の誘発）又はその既往歴のある患者〔重症喘息発作を誘発する。〕

**慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）＜抜粋＞**

- (8) 過敏症の既往歴のある患者

**重大な副作用＜抜粋＞**

- 1) ショック，アナフィラキシー
- 2) 喘息発作の誘発

**その他の副作用＜抜粋＞**

種類	頻度		
	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 <sup>注1)</sup>	発疹	かゆみ，蕁麻疹	

注1) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

高齢者では，副作用があらわれやすいので，少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。（「重要な基本的注意」の項参照）

<解説>

「重要な基本的注意」の項を参照のこと。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦（妊娠末期以外）又は妊娠している可能性のある女性及び授乳中の女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。投与する際には、必要最小限にとどめ、適宜羊水量を確認するなど慎重に投与すること。〔妊娠中及び授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕シクロオキシゲナーゼ阻害剤（経口剤、坐剤）を妊婦に使用し、胎児の腎機能障害及び尿量減少、それに伴う羊水過少症が起きたとの報告がある。
- (2) 妊娠末期には投与しないこと。〔動物実験（ラット）で分娩遅延及び胎児の動脈管収縮<sup>d,e)</sup>が報告されている。〕

<解説>

- ・ NSAIDs はプロスタグランジン類の合成を抑制するため、妊娠中に副作用を起こす可能性があることから、他の NSAIDs 製剤に準じて設定している。
- ・ ラットの周産期及び授乳期投与試験で、2.5mg/kg 投与群において分娩時間の延長が認められている。（IX. -2. 毒性試験（3）生殖発生毒性試験の項参照）
- ・ プラノプロフェンは胎児の動脈管収縮に関する門間の判定基準による評価で、高度の動脈管収縮作用を有する<sup>e)</sup>ことから、他の NSAIDs 製剤に準じて設定している<sup>d,e)</sup>。

11. 小児等への投与

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。）

<解説>

本剤は小児を対象とした臨床試験を実施していないことより、平成9年4月25日薬発第607号「医療用医薬品の使用上の注意」記載要領に基き、臨床試験データが十分でない場合に準じて記載している。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

<参考>

プロピオン酸系解熱・鎮痛・消炎剤の中毒症状及び処置法は次の通り<sup>f)</sup>。

(1) 症状

悪心、嘔吐、上腹部痛、消化管出血、消化性潰瘍、下痢、軟便、食欲不振、便秘、口内炎、口渇、低体温、頭痛、めまい、ふらつき、不眠、倦怠感、錯乱、手足のしびれ、耳鳴、難聴、眼振、血圧低下、心悸亢進、ほてり、脱力感、浮腫、低カリウム血症、腎障害、顆粒球減少、血小板減少、溶血性貧血、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、肝障害（AST、ALT、ALPの上昇、黄疸等）、無呼吸、昏睡

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### (2) 処置法

- 1) 胃洗浄
- 2) 吸着剤（活性炭）
- 3) 下剤（硫酸マグネシウムまたはマグコロール P）
- 4) 輸液（糖液または生理食塩液）
- 5) 尿のアルカリ化（炭酸水素ナトリウム注）
- 6) 対症療法（ドパミン注，ノルアドレナリン注，制酸剤，H<sub>2</sub>-ブロッカー）

### 14. 適用上の注意

#### 薬剤交付時：

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

#### <解説>

平成 8 年 3 月 27 日付日薬連発第 240 号に基づき PTP 誤飲対策の一環として，「薬剤交付時」の注意を記載している。

### 15. その他の注意

非ステロイド性消炎鎮痛剤を長期間投与されている女性において，一時的な不妊が認められたとの報告がある。

#### <解説>

- ・海外において，炎症性関節疾患治療のため NSAIDs（インドメタシン，ジクロフェナク，ピロキシカム，ナプロキセン等）を長期間投与された女性において，一時的な不妊が認められたとする症例が報告されている<sup>g)j)</sup>。
- ・これらの情報を受けて，2001 年 1 月にスウェーデン規制当局（Medicinal Products Agency：MPA）より，EU 領域内において，全ての NSAIDs で「シクロオキシゲナーゼ阻害剤は可逆的不妊症の原因となる可能性がある」旨の注意を添付文書に記載することを求める声明が出された<sup>k)</sup>。
- ・わが国においては，これまでのところ NSAIDs による不妊に関する文献報告はみられていないが，海外での文献報告，スウェーデン規制当局の声明等が勘案されて，NSAIDs 共通の改訂事項として「その他の注意」に記載されることになった。（ただし貼付剤，軟膏剤等は対象外となっている。）

### 16. その他

該当しない

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」参照）：

(2) 副次的薬理試験：

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験<sup>33)</sup>：

- ・ 中枢神経系（マウス，ウサギ），自律神経系（マウス，ラット，モルモット，イヌ），体性神経系（マウス，ラット）にはほとんど影響を及ぼさない。
- ・ 呼吸循環系（モルモット，イヌ）に対する作用は弱い。
- ・ 摘出回腸標本（モルモット）で抗ヒスタミン作用，抗コリン作用，抗ブラジキニン作用を示さないが，Konzett-Rossher 法（モルモット）でブラジキニンによる気管支収縮を特異的に抑制する。
- ・ 血液凝固線溶系に対する作用として，出血時間を延長させ（マウス），血小板凝集能を低下させた（モルモット）。血液のカルシウム再加凝固時間の延長及び線溶系の活性化は認められなかった（ラット）。

(4) その他の薬理試験：

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験<sup>34)</sup>：

(LD<sub>50</sub>mg/kg)

使用動物	投与経路	♂	♀
dd 系マウス	経口	447.3	466.3
	皮下	502.6	686.4
	腹腔内	353.9	411.7
Wistar 系ラット	経口	83.7	59.5
	皮下	54.8	51.5
	腹腔内	61.4	51.2

(2) 反復投与毒性試験：

マウスに1日 5, 10, 25, 50, 100mg/kg, 1 ヶ月間経口投与した試験では，50mg/kg 以上の投与群で消化管障害とそれに続発した貧血，下痢，体重増加の抑制などの二次的变化が認められた。

ラットに1 ヶ月<sup>34)</sup>，3 ヶ月，6 ヶ月<sup>34)</sup>，イヌ<sup>35)</sup>に3 ヶ月間経口投与した試験では，主な毒性は，消化性潰瘍であり，その程度はインドメタシンよりやや弱かった。

(3) 生殖発生毒性試験：

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験<sup>36)</sup>

妊娠前及び妊娠初期投与試験（ラット：0.5, 1, 2.5mg/kg/日経口）では特記すべき異常所見は認められなかった。

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

---

### 2) 胎児の器官形成期投与試験

マウス<sup>37)</sup>、ラット<sup>37)</sup>及びウサギの器官形成期にそれぞれ2.5, 5, 10, 25mg/kg/日, 0.5, 1, 2.5, 5mg/kg/日及び1, 5, 25mg/kg/日強制経口投与した試験では、催奇形作用は認められなかった。

### 3) 周産期及び授乳期投与試験

周産期及び授乳期投与試験（ラット<sup>38)</sup>：0.5, 1, 2.5mg/kg/日経口、ウサギ：1, 5, 25mg/kg/日経口）において、ウサギでは異常所見は認められなかったが、ラットの2.5mg/kg投与群で分娩時間の延長が認められた。

### (4) その他の特殊毒性：

#### 1) 胃粘膜に対する作用<sup>23)</sup>

① 胃粘膜に対する潰瘍惹起作用（ラット、マウス）はインドメタシンより弱かった。

② 胃液分泌抑制作用及び粘液分泌促進作用を有するプロスタグランジン E<sub>2</sub> 様物質の産生抑制作用（マウス胃粘膜）はインドメタシンより弱かった。

#### 2) 抗原性

モルモットに対して局所感作性試験、全身感作性試験及びマウス、ラットに対してIgE抗体産生能を検討した結果、プラノプロフェンに感作性は認められなかった。

#### 3) 依存性<sup>39)</sup>

ジャンピング法（マウス）、体重変動法（ラット）により身体依存性の形成はみられなかった。

#### 4) 遺伝毒性

Rec assay, バクテリアプレート法及びマウスの優性致死突然変異性試験では、遺伝毒性は認められなかった。

#### 5) 視聴覚器障害性

障害性を示さなかった（モルモット、イヌ<sup>35)</sup>）。

#### 6) 局所刺激性

1回、頻回及び長期点眼によってもウサギの眼粘膜に障害作用を示さなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

## 1. 規制区分

- (1) 製剤：劇薬
- (2) 有効成分：劇薬

## 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

## 3. 貯法・保存条件

遮光保存，室温保存

## 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：

該当しない

- (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. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」の項を参照のこと

- (3) 調剤時の留意点について：

該当しない

## 5. 承認条件等

該当しない

## 6. 包装

ニフラン錠 75mg：100錠（10錠×10）  
1,000錠（10錠×100）

## 7. 容器の材質

PTP包装：PTP（ポリ塩化ビニルフィルム，アルミニウム箔）＋紙箱

## 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：

ニフラン点眼剤 0.1%（千寿），他

同効薬：

ロキソプロフェンナトリウム，インドメタシン，イブプロフェン，ジクロフェナクナトリウムなど

X. 管理的事項に関する項目

9. 国際誕生年月日

1981年6月4日（国内開発）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	承認年月日	承認番号
ニフラン錠 75mg	2009年7月1日 (販売名変更に伴う再承認)	22100AMX01673000 (販売名変更に伴う再承認)
ニフラン錠 (旧販売名)	1986年4月30日	(61AM) 第 3223 号

11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日
ニフラン錠 75mg	2009年9月25日 (変更名柄名での収載日)
ニフラン錠 (旧販売名)	1988年7月15日 (2010年6月30日 経過措置期間終了)

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

- 一部変更承認年月日：1989年9月1日  
効能・効果, 用法・用量の追加：痛風発作
- 一部変更承認年月日：1995年1月19日  
効能・効果, 用法・用量の変更：急性上気道炎 (急性気管支炎を伴う急性上気道炎を含む)  
下線部追加。急性上気道炎の用法・用量変更。
- 効能・効果の呼称変更：2009年7月3日付通知（薬食審査発 0703 第 10 号, 薬食安発 0703 第 10 号）『医薬品の効能又は効果等における「関節リウマチ」の呼称の取扱いについて』に基づく。  
内容：「慢性関節リウマチ」を「関節リウマチ」に変更した。

13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：1994年9月8日

内容：「製造（輸入）承認事項の一部を変更すれば医薬品, 医療機器等の品質, 有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。」と判定され, 急性上気道炎に係る効能・効果及び用法・用量について変更した。

	承認内容	再審査結果
効能・効果	1. 下記疾患ならびに症状の消炎・鎮痛 <u>関節リウマチ, 変形性関節症, 腰痛症, 頸肩腕症候群, 歯根膜炎, 痛風発作</u> 2. 下記疾患の鎮痛・解熱 <u>急性上気道炎</u> 3. 外傷後, 小手術後ならびに抜歯後の消炎・鎮痛	1. 下記疾患ならびに症状の消炎・鎮痛 関節リウマチ, 変形性関節症, 腰痛症, 頸肩腕症候群, 歯根膜炎, 痛風発作 2. 下記疾患の解熱・鎮痛 急性上気道炎 (急性気管支炎を伴う急性上気道炎を含む) 3. 外傷後, 小手術後ならびに抜歯後の消炎・鎮痛



X. 管理的事項に関する項目

	承認内容	再審査結果
用法・用量	<p>プラノプロフェンとして、通常成人1回75mgを1日3回食後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>頓用の場合には1回75mgを経口投与する。</p> <p>痛風発作にはプラノプロフェンとして、成人1回150mg～225mgを1日3回、その後翌日から、通常、成人1回75mgを1日3回食後に経口投与する。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 効能・効果1, 3の場合 プラノプロフェンとして、通常成人1回75mgを1日3回食後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。頓用の場合には1回75mgを経口投与する。</li> <li>痛風発作にはプラノプロフェンとして、成人1日150mg～225mgを1日3回、その後翌日から、通常、成人1回75mgを1日3回食後に経口投与する。</li> <li>・ 効能・効果2の場合 通常、成人にはプラノプロフェンとして、1回75mgを頓用する。なお、年齢、症状により適宜増減する。</li> </ul> <p>ただし、原則として1日2回までとし、1日最大225mgを限度とする。また、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。</p>

\* 下線部は再審査対象の効能・効果

14. 再審査期間

1981年6月4日～1987年6月3日（ニフランカプセルの承認日から6年）（終了）

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。

16. 各種コード

販売名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
ニフラン錠 75mg	100944602	1149010F1136	620094401

17. 保険給付上の注意

該当しない

### 1. 引用文献

- 1) 延時道春 他：医薬品研究 1976 ; 7 (2) : 200-210
- 2) 七川敏次 他：リウマチ 1979 ; 19 (4) : 379-395
- 3) 広畑和志 他：新薬と臨床 1976 ; 25 (1) : 37-50
- 4) 青木虎吉 他：新薬と臨床 1979 ; 28 (2) : 247-260
- 5) 津山直一 他：臨床評価 1977 ; 5 (3) : 493-533
- 6) 嶋 良宗 他：新薬と臨床 1979 ; 28 (3) : 391-403
- 7) 伊藤和彦 他：新薬と臨床 1977 ; 26 (7) : 1205-1214
- 8) 江藤耕作 他：西日本泌尿器科 1977 ; 39 (5) : 866-882
- 9) 山田 享 他：歯界展望 1977 ; 50 (4) : 769-781
- 10) 神谷喜作：薬理と治療 1976 ; 4 (1) : 135-145
- 11) 谷岡博昭 他：日本口腔外科学会雑誌 1976 ; 22 (5) : 733-741
- 12) 五十嵐三都男 他：医学のあゆみ 1981 ; 119 (3) : 188-211
- 13) 杉野俊一 他：臨床と研究 1981 ; 58 (7) : 2369-2381
- 14) 井上一男 他：新薬と臨床 1983 ; 32 (2) : 233-236
- 15) 服部 奨 他：新薬と臨床 1983 ; 32 (5) : 733-744
- 16) 吉田 博 他：新薬と臨床 1983 ; 32 (6) : 949-953
- 17) 御巫清允 他：医学と薬学 1987 ; 18 (5) : 1617-1632
- 18) 松沢佑次 他：新薬と臨床 1987 ; 36 (11) : 1759-1778
- 19) 津山直一 他：新薬と臨床 1977 ; 26 (7) : 1193-1199
- 20) 今吉朋憲 他：炎症 1982 ; 2 (3) : 267-272
- 21) 吉成昌郎：改訂 2 版 医薬品作用の基礎と応用， 薬業時報社 1993 ; 116-141
- 22) 菅原幸子 他：炎症 1984 ; 4 (4) : 531-534
- 23) 丸山 裕 他：日本薬理学雑誌 1975 ; 71 : 857-873
- 24) 田辺三菱製薬 (株)：プラノプロフェンの薬効薬理に関わる資料 1 (Pranoprofen の ConcanavalinA 誘発関節炎に対する作用) (社内資料)
- 25) 田辺三菱製薬 (株)：プラノプロフェンの薬効薬理に関わる資料 2 (Pranoprofen のアレルギー性関節炎に対する効果) (社内資料)
- 26) 寺澤道夫 他：日本薬理学雑誌 1987 ; 89 : 129-137
- 27) 吉尾郁美 他：薬学雑誌 1990 ; 110 (7) : 509-515
- 28) 田辺三菱製薬 (株)：プラノプロフェンの薬物動態に関わる資料 (ニフラン®錠の短期大量投与による体内薬物動態試験) (社内資料)
- 29) 加藤安之 他：薬学雑誌 1976 ; 96 (7) : 819-826
- 30) 加藤安之 他：薬理と治療 1976 ; 4 (6) : 1463-1472
- 31) 辻本正記：新薬と臨床 1983 ; 32 (3) : 483-486
- 32) 加藤安之 他：医薬品の比較生体内動態 1984 ; 1 : 223-229
- 33) 丸山 裕 他：日本薬理学会雑誌 1976 ; 72 : 403-416
- 34) 枝長正修 他：医薬品研究 1976 ; 7 (2) : 211-232
- 35) 田辺三菱製薬 (株)：プラノプロフェンの非臨床試験に関わる資料 (Y-8004 のイヌでの 1 回投与および 3 ヶ月間投与毒性試験) (社内資料)
- 36) 浜田佑二 他：医薬品研究 1977 ; 8 (4) : 625-629
- 37) 浜田佑二 他：医薬品研究 1976 ; 7 (3) : 301-311

38) 浜田佑二 他 : 医薬品研究 1978 ; 9 ( 1 ) : 194-204

39) 丸山 裕 他 : 薬学雑誌 1977 ; 97 ( 4 ) : 343-349

## 2. その他の参考文献

- a) 日本公定書協会 編 : 医療用医薬品 品質情報集 (オレンジブック), 薬事日報社 2002 ; 13 : 149-149
- b) 日本公定書協会 編 : 医療用医薬品 品質情報集 (オレンジブック), 薬事日報社 2002 ; 13 : 127-127
- c) 門間和夫 他 : 日本新生児学会雑誌 1984 ; 20 ( 3 ) : 508-518
- d) 門間和夫 他 : 小児科の進歩 1983 ; 2 : 95-101
- e) 厚生省薬務局安全課 : 医薬品副作用情報 1984 ; No.66 : 9-12
- f) 森 博美 他 編 : 急性中毒情報ファイル 第 4 版, 廣川書店 2008; 410-410
- g) Akil, M. et al. : Br. J. Rheumatol. 1996 ; 35 : 76-78
- h) Smith, G. et al. : Br. J. Rheumatol. 1996 ; 35 : 458-462
- i) Mendonca, L.L.F. et al. : Rheumatology 2000 ; 39 : 880-882
- j) Calmels, C. et al. : Rev. Rhum. [Engl. Ed] 1999 ; 66 ( 3 ) : 167-168
- k) SCRIP 2001 ; No.2610 : 4-4

---

## X II. 参考資料

---

### 1. 主な外国での発売状況

該当しない（本剤は外国では発売していない）

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

---

XⅢ. 備考

---

その他の関連資料

該当資料なし