

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2013 に準拠して作成

経皮吸収型鎮痛・抗炎症剤

## ロキソプロフェンNaテープ50mg「ユートク」

## ロキソプロフェンNaテープ100mg「ユートク」

LOXOPROFEN SODIUM TAPE  
ロキソプロフェンナトリウム水和物貼付剤

剤形	テープ剤（貼付剤）	
製剤の規制区分	該当しない	
規格・含量	ロキソプロフェンNaテープ50mg 「ユートク」	ロキソプロフェンNaテープ100mg 「ユートク」
	1枚7cm×10cm（膏体1.0g/70cm <sup>2</sup> ）中： 日本薬局方ロキソプロフェンナトリウム 水和物56.7mg（無水物として50mg）含有	1枚10cm×14cm（膏体2.0g/140cm <sup>2</sup> ）中： 日本薬局方ロキソプロフェンナトリウム 水和物113.4mg（無水物として100mg）含有
一般名	和名：ロキソプロフェンナトリウム水和物（JAN） 洋名：Loxoprofen Sodium Hydrate（JAN）	
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 発売年月日	製造販売承認年月日：2013年2月15日 薬価基準収載年月日：2013年6月21日 発売年月日：2013年6月21日	
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：祐徳薬品工業株式会社	
医薬情報担当者の連絡先		
問い合わせ窓口	祐徳薬品工業株式会社 学術研修部 TEL 092-271-7702 FAX 092-271-6405 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.yutokuyakuhin.co.jp/info/index.html">http://www.yutokuyakuhin.co.jp/info/index.html</a>	

本 I F 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

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

## IF 利用の手引きの概要

### —日本病院薬剤師会—

#### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

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

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.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を配慮して、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、薬機法・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もあり，その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし，薬機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，薬機法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

# 目 次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯……………1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性……………1

## II. 名称に関する項目

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

## III. 有効成分に関する項目

1. 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
2. 有効成分の各種条件下における安定性……………3
3. 有効成分の確認試験法……………3
4. 有効成分の定量法……………3

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形……………4
  - (1) 投与経路……………4
  - (2) 剤形の区別, 規格及び性状……………4
  - (3) 製剤の物性……………4
  - (4) 識別コード……………4
  - (5) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定なpH域等……………4
  - (6) 無菌の有無……………4
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) 添付溶液の組成及び容量……………4
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法……………4
4. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意……………4
5. 製剤の各種条件下における安定性……………5
6. 溶解後の安定性……………6
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)……………6
8. 溶出性……………6
9. 生物学的試験法……………6
10. 製剤中の有効成分の確認試験法……………6
11. 製剤中の有効成分の定量法……………6

12. 力価……………6
13. 混入する可能性のある夾雑物……………6
14. 治療上注意が必要な容器に関する情報……………6
15. 刺激性……………6
16. その他……………6

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果……………7
2. 用法及び用量……………7
3. 臨床成績……………7
  - (1) 臨床データパッケージ……………7
  - (2) 臨床効果……………7
  - (3) 臨床薬理試験: 忍容性試験……………7
  - (4) 探索的試験: 用量反応探索試験……………7
  - (5) 検証的試験……………7
  - (6) 治療的使用……………7

## 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……………8
2. 薬理作用……………8
  - (1) 作用部位・作用機序……………8
  - (2) 薬効を裏付ける試験成績……………8
  - (3) 作用発現時間・持続時間……………9

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法……………10
  - (1) 治療上有効な血中濃度……………10
  - (2) 最高血中濃度到達時間……………10
  - (3) 臨床試験で確認された血中濃度……………10
  - (4) 中毒域……………10
  - (5) 食事・併用薬の影響……………10
  - (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……………10
2. 薬物速度論的パラメータ……………10
  - (1) 解析方法……………10
  - (2) 吸収速度定数……………10
  - (3) バイオアベイラビリティ……………10
  - (4) 消失速度定数……………10
  - (5) クリアランス……………10
  - (6) 分布容積……………10
  - (7) 血漿蛋白結合率……………10
3. 吸収……………10
4. 分布……………10
  - (1) 血液-脳関門通過性……………10
  - (2) 血液-胎盤関門通過性……………10
  - (3) 乳汁への移行性……………11
  - (4) 髄液への移行性……………11
  - (5) その他の組織への移行性……………11
5. 代謝……………12
  - (1) 代謝部位及び代謝経路……………12
  - (2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種……………12
  - (3) 初回通過効果の有無及びその割合……………12
  - (4) 代謝物の活性の有無及び比率……………12

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	12
6. 排泄	12
(1) 排泄部位及び経路	12
(2) 排泄率	12
(3) 排泄速度	12
7. トランスポーターに関する情報	12
8. 透析等による除去率	12

#### 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	13
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	13
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	13
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	13
5. 慎重投与内容とその理由	13
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	13
7. 相互作用	13
(1) 併用禁忌とその理由	13
(2) 併用注意とその理由	13
8. 副作用	14
(1) 副作用の概要	14
(2) 重大な副作用と初期症状	14
(3) その他の副作用	14
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	14
(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	14
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	14
9. 高齢者への投与	15
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	15
11. 小児等への投与	15
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	15
13. 過量投与	15
14. 適用上の注意	15
15. その他の注意	15
16. その他	15

#### IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	16
(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）	16
(2) 副次的薬理試験	16
(3) 安全性薬理試験	16
(4) その他の薬理試験	16
2. 毒性試験	16
(1) 単回投与毒性試験	16
(2) 反復投与毒性試験	16
(3) 生殖発生毒性試験	16
(4) その他の特殊毒性	16

#### X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	18
2. 有効期間又は使用期限	18
3. 貯法・保存条件	18
4. 薬剤取扱い上の注意点	18
(1) 薬局での取り扱いについて	18
(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき 必須事項等）	18

5. 承認条件等	18
6. 包装	18
7. 容器の材質	18
8. 同一成分・同効薬	18
9. 国際誕生年月日	18
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	19
11. 薬価基準収載年月日	19
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	19
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	19
14. 再審査期間	19
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	19
16. 各種コード	19
17. 保険給付上の注意	19

#### XI. 文献

1. 引用文献	20
2. その他の参考文献	20

#### XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	20
2. 海外における臨床支援情報	20

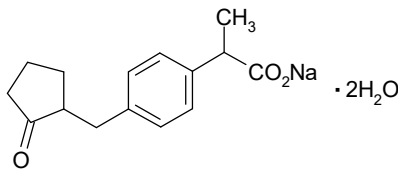
#### XIII. 備考

その他の関連資料	20
----------	----

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	ロキソプロフェン Na テープ 50mg「ユートク」及びロキソプロフェン Na テープ 100mg「ユートク」は、祐徳薬品工業株式会社がロキソニンテープの医療用後発医薬品として開発したテープ剤であり、2013年2月15日に製造販売承認を取得した。
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	<p>(1) 製剤学的特性</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) 微香性で清涼感のあるテープ剤である。（「IV. 1. (2) 剤形の区別、規格及び性状」参照）</li><li>2) 優れた伸縮性と良好な粘着性があるため、関節部などの可動部位にも適用できる。</li><li>3) 非含水性の基剤を用いているため、冬季貼付時にも冷たくない。</li><li>4) 生物学的同等性試験（皮膚薬物動態学的試験）において、ロキソプロフェンナトリウム標準製剤（テープ剤、50mg）との生物学的同等性が確認されている。（「VII. 4. (5) その他の組織への移行性」参照）</li></ol> <p>(2) 治療学的特性</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) 変形性関節症（膝）又は筋肉痛（腰）を有する患者を対象とした第Ⅲ相一般臨床試験（10 cm×14 cm, 100mg, 1回1枚, 1日1回を14日間）を実施した。「改善」以上の有効率は、変形性関節症 84.9%（45例/53例）、筋肉痛 92.0%（46例/50例）であった。（「V. 3. 臨床成績」参照）</li><li>2) 第Ⅲ相一般臨床試験における全症例 105 例中、報告された副作用は 5 例（4.8%）であり、その症状は発赤 3 件、湿疹 2 件、そう痒感 2 件、接触性皮膚炎 1 件であった。（「V. 3. 臨床成績」参照）</li><li>3) 選べる 2 種類のサイズがある。（「IV. 1. (2) 剤形の区別、規格及び性状」参照） ロキソプロフェン Na テープ 50mg「ユートク」：7 cm×10 cm 頸部や肘などの屈曲部に適している。 ロキソプロフェン Na テープ 100mg「ユートク」：10 cm×14 cm 腰や膝など、比較的広い患部に適している。</li></ol> <p>(3) 薬理学的特性</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) 鎮痛作用：本剤は、ラットを用いたイースト誘発炎症足疼痛抑制試験において、対照群及び基剤群に対して有意な鎮痛作用を示した。（「VI. 2. 薬理作用 (2) 1) 鎮痛作用」参照）</li><li>2) 浮腫抑制作用：本剤は、ラットを用いたカラゲニン誘発足浮腫抑制試験において、対照群及び基剤群に対して有意な浮腫抑制作用を示した。（「VI. 2. 薬理作用 (2) 2) 抗炎症作用①」参照）</li><li>3) 腫脹抑制作用：本剤は、ラットを用いたアジュバント関節炎腫脹抑制試験において、対照群及び基剤群に対して有意な腫脹抑制作用を示した。（「VI. 2. 薬理作用 (2) 2) 抗炎症作用②」参照）</li></ol>

## II. 名称に関する項目

<p>1. 販売名</p>	<p>(1) 和名 ロキソプロフェン Na テープ 50mg 「ユートク」 ロキソプロフェン Na テープ 100mg 「ユートク」</p> <p>(2) 洋名 LOXOPROFEN SODIUM TAPE 50mg “YUTOKU” LOXOPROFEN SODIUM TAPE 100mg “YUTOKU”</p> <p>(3) 名称の由来 有効成分の一般名＋剤形＋含量＋屋号</p>
<p>2. 一般名</p>	<p>(1) 和名（命名法） ロキソプロフェンナトリウム水和物（JAN）</p> <p>(2) 洋名（命名法） Loxoprofen Sodium Hydrate（JAN）</p> <p>(3) ステム -profen：イブプロフェン系抗炎症薬</p>
<p>3. 構造式又は示性式</p>	
<p>4. 分子式及び分子量</p>	<p>分子式：C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NaO<sub>3</sub>·2H<sub>2</sub>O 分子量：304.31</p>
<p>5. 化学名（命名法）</p>	<p>Monosodium 2-{4-[(2-oxocyclopentyl)methyl]phenyl}propanoate dihydrate (IUPAC)</p>
<p>6. 慣用名，別名，略号，記号番号</p>	<p>ロキソプロフェンNaテープ50mg「ユートク」：YP-138（開発番号） ロキソプロフェンNaテープ100mg「ユートク」：YP-138W（開発番号）</p>
<p>7. CAS登録番号</p>	<p>80382-23-6</p>

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	<p>(1) 外観・性状 白色～帯黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。</p> <p>(2) 溶解性 水又はメタノールに極めて溶けやすく，エタノール(95)に溶けやすく，ジエチルエーテルにほとんど溶けない。</p> <p>(3) 吸湿性 該当資料なし</p> <p>(4) 融点（分解点），沸点，凝固点 融点：約 197℃（分解）</p> <p>(5) 酸塩基解離定数 該当資料なし</p> <p>(6) 分配係数 該当資料なし</p> <p>(7) その他の主な示性値 旋光度：ロキソプロフェンナトリウム水和物の水溶液(1→20)は旋光性を示さない。 pH：6.5～8.5（1.0g に新たに煮沸して冷却した水 20mL を加える） 紫外吸収スペクトル： ロキソプロフェンナトリウム水和物の水溶液(1→55000)につき，紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき，波長 224nm 付近に吸収の極大を示す。波長 224nm における分子吸光係数（<math>\epsilon</math>）は約 9200 である。</p>
2. 有効成分の各種条件下における安定性	該当資料なし
3. 有効成分の確認試験法	日本薬局方「ロキソプロフェンナトリウム水和物」による。
4. 有効成分の定量法	日本薬局方「ロキソプロフェンナトリウム水和物」による。



## IV. 製剤に関する項目

<p>1. 剤形</p>	<p>(1) 投与経路 経皮</p> <p>(2) 剤形の区別, 規格及び性状 剤形の区別: テープ剤 規格: ロキソプロフェン Na テープ 50mg 「ユートク」 1枚 7cm×10cm (膏体 1.0g/70cm<sup>2</sup>) 中: 日本薬局方ロキソプロフェンナトリウム水和物 56.7mg (無水物として 50mg) 含有。 ロキソプロフェン Na テープ 100mg 「ユートク」 1枚 10cm×14cm (膏体 2.0g/140cm<sup>2</sup>) 中: 日本薬局方ロキソプロフェンナトリウム水和物 113.4mg (無水物として 100mg) 含有。 性状: 無色透明の膏体を淡褐色の基布に塗布し, 膏体面をライナーで被覆したテープ剤で, わずかに芳香がある。</p> <p>(3) 製剤の物性 粘着力試験: 0.8 N以上 (プローブタック試験)</p> <p>(4) 識別コード ロキソプロフェン Na テープ 50mg 「ユートク」: YP-LXT50 ロキソプロフェン Na テープ 100mg 「ユートク」: YP-LXT100</p> <p>(5) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定なpH域等 該当資料なし</p> <p>(6) 無菌の有無 該当資料なし</p>
<p>2. 製剤の組成</p>	<p>(1) 有効成分 (活性成分) の含量 上記「IV. 1. (2) 剤形の区別, 規格及び性状」参照</p> <p>(2) 添加物 トメントール, スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体, ポリイソブチレン, 脂環族飽和炭化水素樹脂, 流動パラフィン, ジブチルヒドロキシトルエン, その他 5成分</p> <p>(3) 添付溶解液の組成及び容量 該当しない</p>
<p>3. 用時溶解して使用する製剤の調製法</p>	<p>該当しない</p>
<p>4. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意</p>	<p>該当しない</p>

5. 製剤の各種条件下における安定性

1) ロキソプロフェンNaテープ50mg「ユートク」

長期保存試験を行った結果、外観及び含量等のすべてにおいて規格の範囲内であり、通常の市場流通下において2年間安定であることが確認された。<sup>1)</sup>

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25℃ 60%RH	24ヵ月	遮光した 気密容器	変化なし

試験項目：性状，確認試験，純度試験，形状試験，膏体質量試験，粘着力試験，放出性，含量

(参考) 開封後の安定性<sup>2)</sup>

保存形態	保存状態	保存期間	結果
未開封状態	25℃ 60%RH	4週間	変化なし
開封状態			変化なし
開封後，開封部を 1回折り曲げた状態			変化なし

試験項目：性状，粘着力試験，含量

2) ロキソプロフェンNaテープ100mg「ユートク」

長期保存試験を行った結果、外観及び含量等のすべてにおいて規格の範囲内であり、通常の市場流通下において2年間安定であることが確認された。<sup>3)</sup>

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25℃ 60%RH	24ヵ月	遮光した 気密容器	変化なし

試験項目：性状，確認試験，純度試験，形状試験，膏体質量試験，粘着力試験，放出性，含量

(参考) 開封後の安定性<sup>2)</sup>

保存形態	保存状態	保存期間	結果
未開封状態	25℃ 60%RH	4週間	変化なし
開封状態			変化なし
開封後，チャック を閉じた状態			変化なし

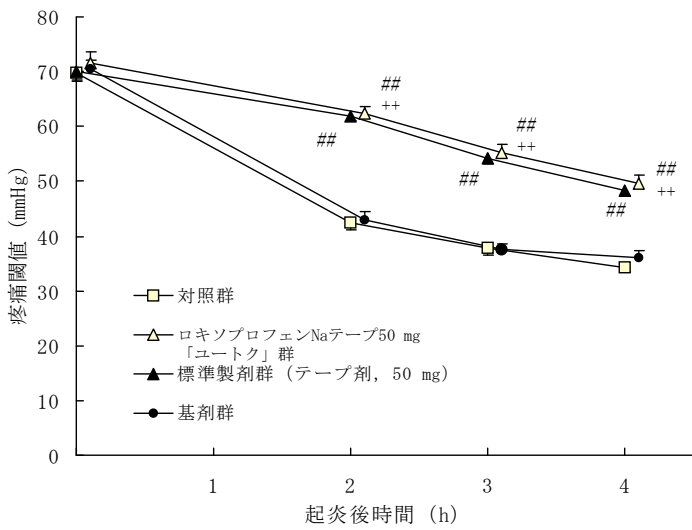
試験項目：性状，粘着力試験，含量

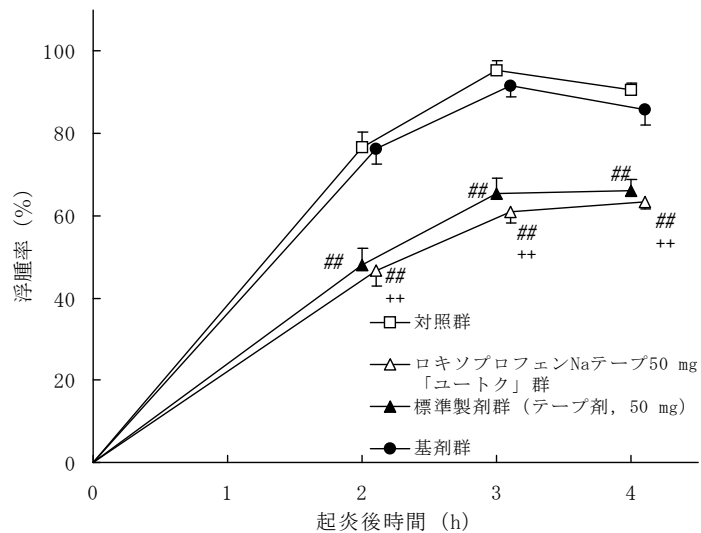
6. 溶解後の安定性	該当しない
7. 他剤との配合 変化 (物理化学的变化)	該当しない
8. 溶出性	該当資料なし  <参考資料> 放出性：日局一般試験法「溶出試験法（パドル法）」準用
9. 生物学的試験法	該当しない
10. 製剤中の有効 成分の確認 試験法	日局一般試験法「液体クロマトグラフィー」による。
11. 製剤中の有効 成分の定量法	日局一般試験法「液体クロマトグラフィー」による。
12. 力価	該当しない
13. 混入する可能 性のある夾雑物	ロキソプロフェンメントールエステル
14. 治療上注意が 必要な容器に関 する情報	該当しない
15. 刺激性	「IX. 2. (4) その他の特殊毒性」参照
16. 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	下記疾患並びに症状の消炎・鎮痛 変形性関節症，筋肉痛，外傷後の腫脹・疼痛						
2. 用法及び用量	1日1回，患部に貼付する。						
3. 臨床成績	<p>(1) 臨床データパッケージ 該当資料なし</p> <p>(2) 臨床効果 ロキソプロフェン Na テープ 100mg 「ユートク」を変形性関節症（膝）又は筋肉痛（腰）を有する患者を対象に，1回1枚，1日1回を14日間貼付した第Ⅲ相一般臨床試験の結果は以下のとおりである。<sup>4)</sup></p> <p>[有効性]</p> <table border="1" data-bbox="475 801 1345 965"> <thead> <tr> <th>疾患名</th> <th>有効率（「改善」以上例数／評価例数）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>変形性関節症</td> <td>84.9%（45例／53例）</td> </tr> <tr> <td>筋 肉 痛</td> <td>92.0%（46例／50例）</td> </tr> </tbody> </table> <p>[安全性] 全症例 105 例中，報告された副作用は 5 例（4.8%）であり，その症状は発赤 3 件，湿疹 2 件，そう痒感 2 件，接触性皮膚炎 1 件であった。</p> <p>(3) 臨床薬理試験：忍容性試験 該当資料なし</p> <p>(4) 探索的試験：用量反応探索試験 該当資料なし</p> <p>(5) 検証的試験 該当資料なし</p> <p>(6) 治療的使用 該当資料なし</p>	疾患名	有効率（「改善」以上例数／評価例数）	変形性関節症	84.9%（45例／53例）	筋 肉 痛	92.0%（46例／50例）
疾患名	有効率（「改善」以上例数／評価例数）						
変形性関節症	84.9%（45例／53例）						
筋 肉 痛	92.0%（46例／50例）						

## VI. 薬効薬理に関する項目

<p>1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群</p>	<p>非ステロイド性消炎鎮痛剤 インドメタシン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ジクロフェナクナトリウム、フェルビナク、フルルビプロフェンなど</p>																									
<p>2. 薬理作用</p>	<p>(1) 作用部位・作用機序 ロキソプロフェンの作用機序は、プロスタグランジン生合成抑制作用で、その作用点は、シクロオキシゲナーゼである。<sup>5)</sup> ロキソプロフェンナトリウム水和物は経皮投与後、プロスタグランジン生合成抑制作用の活性代謝物 <i>trans</i>-OH 体 (SRS 配位) に変換されて作用する。<sup>6)</sup></p> <p>(2) 薬効を裏付ける試験成績</p> <p>1) 鎮痛作用 (ラットを用いたイースト誘発炎症足疼痛抑制試験)<sup>7)</sup> ラットを用いたイースト誘発炎症足疼痛モデルにおいて、ロキソプロフェン Na テープ 50mg 「ユートク」群は、起炎 2、3 及び 4 時間後のいずれも対照群及び基剤群に対して有意な疼痛閾値上昇作用を示した。 また、標準製剤群も起炎 2、3 及び 4 時間後のいずれにおいても対照群に対して有意な疼痛閾値上昇作用を示した。 一方、基剤群は、起炎 2、3 及び 4 時間後のいずれも対照群に対して有意な疼痛閾値上昇作用は認められなかった。</p>  <table border="1"> <caption>疼痛閾値の推移 (平均値±標準誤差, n=10)</caption> <thead> <tr> <th>起炎後時間 (h)</th> <th>対照群 (□)</th> <th>ロキソプロフェンNaテープ 50 mg 「ユートク」群 (△)</th> <th>標準製剤群 (テープ剤, 50 mg) (▲)</th> <th>基剤群 (●)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>70</td> <td>70</td> <td>70</td> <td>70</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>43</td> <td>62</td> <td>62</td> <td>43</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>38</td> <td>55</td> <td>55</td> <td>38</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>35</td> <td>50</td> <td>50</td> <td>35</td> </tr> </tbody> </table> <p>ラットを用いたイースト誘発炎症足疼痛抑制試験における疼痛閾値の推移 (平均値±標準誤差, n=10) ## : p&lt;0.01 ; 対 対照群 ++ : p&lt;0.01 ; 対 基剤群 (Tukey の多重比較検定)</p> <p>2) 抗炎症作用</p> <p>①急性炎症モデル (ラットを用いたカラゲニン誘発足浮腫抑制試験)<sup>8)</sup> ラットを用いたカラゲニン誘発足浮腫モデルにおいて、ロキソプロフェン Na テープ 50mg 「ユートク」群は、起炎 2、3 及び 4 時間後のいずれも対照群及び基剤群に対して有意な浮腫抑制作用を示した。 また、標準製剤群も起炎 2、3 及び 4 時間後のいずれも対照群に対して有意な浮腫抑制作用を示した。 一方、基剤群は、起炎 2、3 及び 4 時間後のいずれも対照群に対して有意な浮腫抑制作用は認められなかった。</p>	起炎後時間 (h)	対照群 (□)	ロキソプロフェンNaテープ 50 mg 「ユートク」群 (△)	標準製剤群 (テープ剤, 50 mg) (▲)	基剤群 (●)	0	70	70	70	70	2	43	62	62	43	3	38	55	55	38	4	35	50	50	35
起炎後時間 (h)	対照群 (□)	ロキソプロフェンNaテープ 50 mg 「ユートク」群 (△)	標準製剤群 (テープ剤, 50 mg) (▲)	基剤群 (●)																						
0	70	70	70	70																						
2	43	62	62	43																						
3	38	55	55	38																						
4	35	50	50	35																						



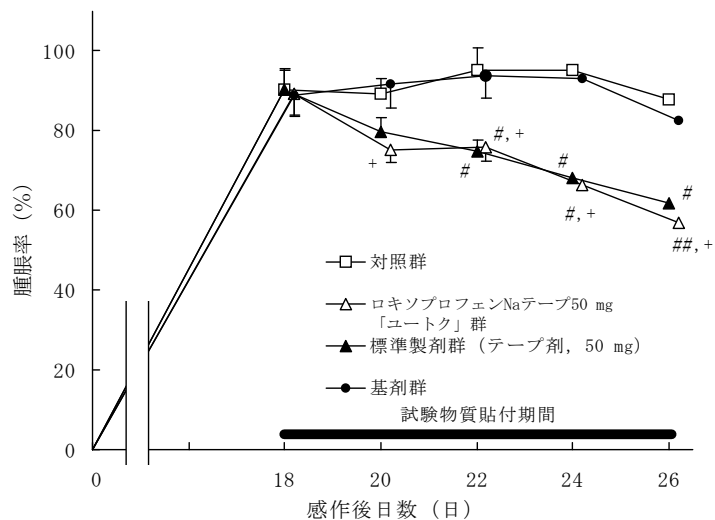
ラットを用いたカラゲニン誘発足浮腫抑制試験における浮腫率の推移  
 (平均値±標準誤差, n=10)  
 ##: p<0.01; 対 対照群  
 ++: p<0.01; 対 基剤群  
 (Tukeyの多重比較検定)

### ②慢性炎症モデル (ラットを用いたアジュバント関節炎腫脹抑制試験)<sup>9)</sup>

ラットを用いたアジュバント関節炎モデルにおいて、ロキソプロフェンNaテープ50mg「ユートク」群は、感作20日後に基剤群に、感作22, 24及び26日後に対照群及び基剤群に対して、それぞれ有意な腫脹抑制作用を示した。

また、標準製剤群も感作22, 24及び26日後に対照群に対して有意な腫脹抑制作用を示した。

一方、基剤群は、感作20, 22, 24及び26日後のいずれも対照群に対して有意な腫脹抑制作用は認められなかった。



ラットを用いたアジュバント関節炎腫脹抑制試験における腫脹率の推移  
 (平均値±標準誤差, n=10)  
 #, ##: p<0.05, p<0.01; 対 対照群  
 +: p<0.05; 対 基剤群  
 (Tukeyの多重比較検定)

### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

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 該当資料なし  (3) 臨床試験で確認された血中濃度 該当資料なし  (4) 中毒域 該当資料なし  (5) 食事・併用薬の影響 該当資料なし  (6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因 該当資料なし
2. 薬物速度論的 パラメータ	(1) 解析方法 該当資料なし  (2) 吸収速度定数 該当資料なし  (3) バイオアベイラビリティ 該当資料なし  (4) 消失速度定数 該当資料なし  (5) クリアランス 該当資料なし  (6) 分布容積 該当資料なし  (7) 血漿蛋白結合率 該当資料なし
3. 吸収	経皮吸収
4. 分布	(1) 血液－脳関門通過性 該当資料なし  (2) 血液－胎盤関門通過性 該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

1) 生物学的同等性試験<sup>4)</sup>

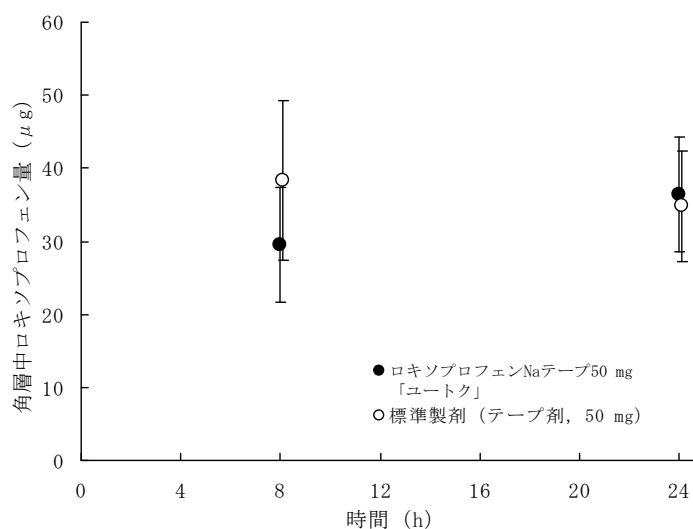
「局所皮膚適用製剤の後発医薬品のための生物学的同等性試験ガイドライン」の皮膚薬物動態学的試験の手法により実施した。

<予試験>

ロキソプロフェンNaテープ50mg「ユートク」及び標準製剤（テープ剤，50mg）を健康成人男性の背部に貼付し，貼付4，8，12及び24時間後における角層中ロキソプロフェン量を測定した。その結果，貼付8時間後以降において定常状態にあると判断し，本試験における製剤適用時間を8時間と24時間に設定した。

<本試験>

ロキソプロフェンNaテープ50mg「ユートク」及び標準製剤（テープ剤，50mg）について，健康成人男性の背部に8及び24時間貼付したときの角層中ロキソプロフェン量を測定した。得られた両製剤の角層中ロキソプロフェン量の平均値の差の90%信頼区間は，製剤適用8時間で $\log(0.72) \sim \log(0.82)$ ，24時間で $\log(0.97) \sim \log(1.13)$ であり，いずれの製剤適用時間においても生物学的同等性の判定基準である $\log(0.70) \sim \log(1.43)$ の範囲内であり，両製剤の生物学的同等性が確認された。



角層中ロキソプロフェン量（本試験）  
（平均値±標準偏差，n=6）



5. 代謝	<p>(1) 代謝部位及び代謝経路<sup>5)</sup> 皮膚, 直下の筋肉, 及び肝臓</p> <p>(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等) の分子種 該当資料なし</p> <p>(3) 初回通過効果の有無及びその割合 該当資料なし</p> <p>(4) 代謝物の活性の有無及び比率<sup>5)</sup> 代謝物 <i>trans</i>-OH体 が活性を有する。</p> <p>(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ 該当資料なし</p>
6. 排泄	<p>(1) 排泄部位及び経路 尿中に, 大部分がロキソプロフェン又は <i>trans</i>-OH体のグルクロン酸抱合体として排泄される。</p> <p>(2) 排泄率 該当資料なし</p> <p>(3) 排泄速度 該当資料なし</p>
7. トランスポーターに関する情報	該当資料なし
8. 透析等による除去率	該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由	該当しない
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	<div style="border: 1px solid red; padding: 5px;"> <p><b>【禁忌（次の患者には使用しないこと）】</b></p> <p>1. 本剤の成分に過敏症の既往歴のある患者</p> <p>2. アスピリン喘息（非ステロイド性消炎鎮痛剤等による喘息発作の誘発）又はその既往歴のある患者〔喘息発作を誘発することがある。〕</p> </div>
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	該当しない
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	該当しない
5. 慎重投与内容とその理由	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p><b>慎重投与（次の患者には慎重に使用すること）</b></p> <p>気管支喘息の患者〔病態を悪化させることがある。〕</p> </div>
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p><b>重要な基本的注意</b></p> <p>(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。</p> <p>(2) 皮膚の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適切な抗菌剤又は抗真菌剤を併用し、観察を十分行い慎重に使用すること。</p> <p>(3) 慢性疾患（変形性関節症等）に対し本剤を用いる場合には薬物療法以外の療法も考慮すること。また、患者の状態を十分に観察し、副作用の発現に留意すること。</p> </div>
7. 相互作用	<p>(1) 併用禁忌とその理由 該当しない</p> <p>(2) 併用注意とその理由 該当しない</p>

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

#### 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

### (2) 重大な副作用と初期症状

#### 重大な副作用（頻度不明）

ショック，アナフィラキシー：ショック，アナフィラキシー（血圧低下，蕁麻疹，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，異常が認められた場合には直ちに使用を中止し，適切な処置を行うこと。

### (3) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には，症状に応じて使用を中止するなど適切な処置を行うこと。

分類 \ 頻度	頻度不明
皮膚	そう痒，紅斑，接触性皮膚炎，皮疹，皮下出血，皮膚刺激，色素沈着，水疱，腫脹
消化器	胃不快感，上腹部痛，下痢・軟便
肝臓	AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇， $\gamma$ -GTP上昇
その他	浮腫

### (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

### (5) 基礎疾患，合併症，重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

### (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

#### 【禁忌（次の患者には使用しないこと）】

1. 本剤の成分に過敏症の既往歴のある患者
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ことがある。〕

#### 慎重投与（次の患者には慎重に使用すること）

気管支喘息の患者〔病態を悪化させることがある。〕

9. 高齢者への投与	<p><b>高齢者への使用</b>  類薬の市販後調査の結果、65歳以上の高齢者での副作用の発現率は、65歳未満と比較して有意に高かった。主な副作用が貼付部の皮膚症状であったことから、特に65歳以上の高齢者に使用する場合は、貼付部の皮膚の状態に注意すること。</p>
10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	<p><b>妊婦，産婦，授乳婦等への使用</b>  (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。〔妊娠中の使用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) 他の非ステロイド性消炎鎮痛剤の外皮用剤を妊娠後期の女性に使用し、胎児動脈管収縮が起きたとの報告がある。</p>
11. 小児等への投与	<p><b>小児等への使用</b>  低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。</p>
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
14. 適用上の注意	<p><b>使用部位：</b>  (1) 損傷皮膚及び粘膜に使用しないこと。  (2) 湿疹又は発疹の部位に使用しないこと。</p>
15. その他の注意	該当しない
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	<p>(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）</p> <p>(2) 副次的薬理試験 該当資料なし</p> <p>(3) 安全性薬理試験 該当資料なし</p> <p>(4) その他の薬理試験 該当資料なし</p>
2. 毒性試験	<p>(1) 単回投与毒性試験 該当資料なし</p> <p>(2) 反復投与毒性試験</p> <p>1) ラットにおける14日間反復経皮投与毒性試験<sup>10)</sup> ロキソプロフェンNaテープ50mg「ユートク」、基剤及び熱苛酷経時品をラットに14日間反復経皮投与し、本剤の毒性発現の有無及びその概要を検討した。その結果、本剤は、基剤と比較して明らかな毒性発現は認められず、かつ、熱苛酷経時品との間に明らかな差異は認められなかった。 従って、本剤は、劣化によって毒性が増強されることはなく、新たな毒性が発現することもないと考えられた。</p> <p>(3) 生殖発生毒性試験 該当資料なし</p> <p>(4) その他の特殊毒性</p> <p>1) ウサギにおける皮膚一次刺激性試験<sup>11)</sup> ウサギを用いてロキソプロフェンNaテープ50mg「ユートク」、基剤、熱苛酷経時品及び標準製剤（テープ剤、50mg）の皮膚一次刺激性を検討した。いずれの製剤においても皮膚刺激は認められず、「弱い刺激物」に分類された。 従って、本剤は、ウサギの皮膚に対して一次刺激性を有しないと考えられた。</p> <p>2) ウサギにおける連続皮膚刺激性試験<sup>12)</sup> ウサギを用いてロキソプロフェンNaテープ50mg「ユートク」、基剤、熱苛酷経時品及び標準製剤（テープ剤、50mg）を28日間連続経皮投与し、本剤の皮膚累積刺激性を検討した。いずれの製剤においても投与1日から投与28日後までの観察時期に皮膚反応は認められず、「弱い刺激物」に分類された。 従って、本剤は、ウサギの皮膚に対して累積刺激性を有しないと考えられた。</p> <p>3) 熱苛酷経時品のモルモットにおける皮膚感作性試験<sup>13)</sup> モルモットを用いてロキソプロフェンNaテープ50mg「ユートク」の基剤及び熱苛酷経時品の皮膚感作性をAdjuvant and Patch Testにより検討した。その結果、熱苛酷経時品は、モルモットの皮膚に対して感作性を有しないと考えられた。</p>

**4) 熱苛酷経時品のモルモットにおける皮膚光感作性試験<sup>14)</sup>**

モルモットを用いてロキソプロフェンNaテープ50mg「ユートク」の基剤及び熱苛酷経時品の皮膚光感作性をAdjuvant and Strip法により検討した。その結果、熱苛酷経時品は、モルモットの皮膚に対して光感作性を有しないと考えられた。

**5) 熱苛酷経時品のモルモットにおける光毒性試験<sup>15)</sup>**

モルモットを用いてロキソプロフェンNaテープ50mg「ユートク」の基剤及び熱苛酷経時品の光毒性をMorikawa法により検討した。その結果、熱苛酷経時品は、モルモットに対して光毒性を有しないと考えられた。

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製 剤：該当しない 有効成分：劇薬
2. 有効期間又は使用期限	使用期限：2年（外箱，内袋に表示）
3. 貯法・保存条件	室温保存（遮光した気密容器）
4. 薬剤取扱い上の注意点	(1) 薬局での取り扱いについて 該当しない  (2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等） 「Ⅷ. 14. 適用上の注意」参照  (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	ロキソプロフェン Na テープ 50mg 「ユートク」 70 枚（7 枚/袋×10 袋） 700 枚（7 枚/袋×100 袋）  ロキソプロフェン Na テープ 100mg 「ユートク」 70 枚（7 枚/袋×10 袋） 560 枚（7 枚/袋×80 袋）
7. 容器の材質	複合フィルム（外側：ポリエチレンテレフタレート／ポリオレフィン／アルミニウム／ポリオレフィン：内側）
8. 同一成分・同効薬	同一成分薬 ロキソニン錠 60mg，ロキソニン細粒 10%，ロキソニンパップ 100mg， ロキソニンテープ 50mg・100mg，ロキソニンゲル 1%等  同 効 薬 インドメタシン貼付剤，ケトプロフェン貼付剤， ジクロフェナクナトリウム貼付剤，フェルビナク貼付剤， フルルビプロフェン貼付剤等
9. 国際誕生年月日	不明

10. 製造販売承認 年月日及び 承認番号	販売名	製造販売承認年月日	承認番号	
	ロキソプロフェンNa テープ50mg「ユートク」	2013年2月15日	22500AMX00274000	
	ロキソプロフェンNa テープ100mg「ユートク」	2013年2月15日	22500AMX00275000	
11. 薬価基準収載 年月日	販売名	薬価基準収載年月日		
	ロキソプロフェンNa テープ50mg「ユートク」	2013年6月21日		
	ロキソプロフェンNa テープ100mg「ユートク」	2013年6月21日		
12. 効能又は効果 追加、用法及び 用量変更追加等 の年月日及び その内容	該当しない			
13. 再審査結果、 再評価結果公表 年月日及びその 内容	該当しない			
14. 再審査期間	該当しない			
15. 投薬期間制限 医薬品に 関する情報	本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。			
16. 各種コード	販売名	HOT番号	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	レセプト 電算コード
	ロキソプロフェンNa テープ50mg 「ユートク」	70枚：1225976010101 700枚：1225976010103	2649735S2016 (統一収載コード)	622259701
	ロキソプロフェンNa テープ100mg 「ユートク」	70枚：1225983010101 560枚：1225983010103	2649735S3209	622259801
17. 保険給付上の 注意	本剤は保険診療上の後発医薬品である。			



## X I . 文献

1. 引用文献	1) 祐徳薬品工業株式会社 社内資料 (安定性試験) 2) 祐徳薬品工業株式会社 社内資料 (開封後の安定性) 3) 祐徳薬品工業株式会社 社内資料 (安定性試験) 4) 黒田康二ほか, ジェネリック医薬品ロキソプロフェンNaテープ50mg「ユートク」および100mg「ユートク」の臨床開発, 医学と薬学, 69 (4) , 609-620, 2013 5) 松田啓一ほか, 新抗炎症薬CS-600のプロスタグランジン生合成阻害を中心とする薬効作用機序, 炎症, 2 (3) , 263-266, 1982 6) 松澤孝泰ほか, ロキソプロフェンナトリウム含有水性貼付剤 (LX-A) の動態試験ーラットにおける吸収, 分布, 代謝, 排泄ー, 臨床医薬, 22 (3) , 187-203, 2006 7) 祐徳薬品工業株式会社 社内資料 (薬効薬理試験: 鎮痛作用) 8) 祐徳薬品工業株式会社 社内資料 (薬効薬理試験: 抗炎症作用 (急性)) 9) 祐徳薬品工業株式会社 社内資料 (薬効薬理試験: 抗炎症作用 (慢性)) 10) 祐徳薬品工業株式会社 社内資料 (反復投与毒性試験) 11) 祐徳薬品工業株式会社 社内資料 (皮膚一次刺激性試験) 12) 祐徳薬品工業株式会社 社内資料 (連続皮膚刺激性試験) 13) 祐徳薬品工業株式会社 社内資料 (皮膚感作性試験) 14) 祐徳薬品工業株式会社 社内資料 (皮膚光感作性試験) 15) 祐徳薬品工業株式会社 社内資料 (光毒性試験)
2. その他の参考文献	該当資料なし

## X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況	該当しない
2. 海外における臨床支援情報	該当資料なし

## X III . 備考

その他の関連資料	該当資料なし
----------	--------