

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

鎮痛・抗炎症・解熱剤

劇薬

ニフラン[®]錠 75mg

NIFLAN[®] TABLETS 75mg

| | |
|--------------------------------|---|
| 剤形 | フィルムコーティング錠 |
| 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 | 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・輸入・ 発売・提携・ 販売会社名 | 製造販売元：田辺三菱製薬株式会社 |
| 担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号 | TEL. FAX. |

本IFは2009年10月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

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

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 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もと, 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)等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. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の特徴及び有用性…………… 1

II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 2
2. 一般名…………… 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…………… 3

III. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分…………… 4
2. 物理化学的性質…………… 4
3. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 6
4. 有効成分の確認試験法…………… 8
5. 有効成分の定量法…………… 8

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 9
2. 製剤の組成…………… 9
3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意…………… 9
4. 製剤の各種条件下における安定性…………… 10
5. 調製法及び溶解後の安定性…………… 10
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化) …… 10
7. 混入する可能性のある夾雑物…………… 11
8. 溶出試験…………… 11
9. 生物学的試験法…………… 11
10. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 11
11. 製剤中の有効成分の定量法…………… 11
12. 力価…………… 11
13. 容器の材質…………… 12
14. その他…………… 12

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 13
2. 用法及び用量…………… 13
3. 臨床成績…………… 13

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群…………… 19
2. 薬理作用…………… 19

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 21
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 22
3. 吸収…………… 22
4. 分布…………… 23
5. 代謝…………… 23
6. 排泄…………… 24
7. 透析等による除去率…………… 25

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…………… 26
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)…………… 26
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由…………… 27
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由…………… 27
5. 慎重投与内容とその理由…………… 27
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法…………… 28
7. 相互作用…………… 30
8. 副作用…………… 32
9. 高齢者への投与…………… 38
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与…………… 38
11. 小児等への投与…………… 38
12. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 38
13. 過量投与…………… 38
14. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等) 39

- 15. その他の注意…………… 39
- 16. その他…………… 39

IX. 非臨床試験に関する項目

- 1. 一般薬理…………… 40
- 2. 毒性…………… 40

X. 取扱い上の注意等に関する項目

- 1. 有効期間又は使用期限…………… 42
- 2. 貯法・保存条件…………… 42
- 3. 薬剤取扱い上の注意点…………… 42
- 4. 承認条件…………… 42
- 5. 包装…………… 42
- 6. 同一成分・同効薬…………… 42
- 7. 国際誕生年月日…………… 42
- 8. 製造販売承認年月日及び承認番号…………… 42
- 9. 薬価基準収載年月日…………… 42
- 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…… 43
- 11. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容…………… 43
- 12. 再審査期間…………… 44
- 13. 長期投与の可否…………… 44
- 14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード…………… 44
- 15. 保険給付上の注意…………… 44

X I . 文献

- 1. 引用文献…………… 45
- 2. その他の参考文献…………… 46

X II . 参考資料

- 主な外国での発売状況…………… 47

X III . 備考

- その他の関連資料…………… 48

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再承認を申請し、1986年4月30日に承認を取得した。その後、ニフランカプセルとともに1987年9月1日再審査申請を行った後、1988年9月5日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8日に再審査結果として承認事項の一部を変更すれば薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しないとの通知がなされた(1994年9月8日付 厚生省薬務局長通知)。

1989年9月1日には「痛風発作」の効能追加の一部変更承認を得、更に1995年1月19日には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. 取扱い上の注意等に関する項目」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. 製品の特徴及び有用性

(1)ニフラン(一般名：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。

(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、アナフィラキシー様症状、喘息発作の誘発、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)、急性腎不全、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

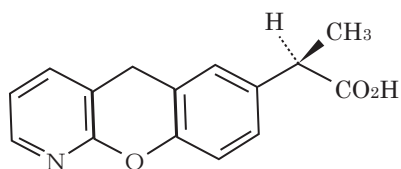
(1) 和名(命名法)：

プラノプロフェン(JAN)

(2) 洋名(命名法)：

Pranoprofen (JAN, INN)

3. 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：C₁₅H₁₃NO₃

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. 有効成分の規制区分

劇薬

2. 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。

表

(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：

吸湿性なし

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点：

融点：186～190℃

(5) 酸塩基解離定数：

カルボン酸の pK_a' ：3.5 (滴定法)

窒素塩基の pK_a' ：2.4±0.01 (紫外線吸光度法)

(6) 分配係数 :

分配係数(25°C)

| pH | Chloroform/Buffer |
|-------|-------------------|
| 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。

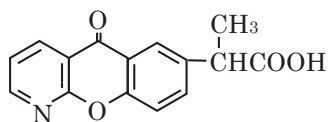
紫外外部吸収スペクトル : UV_{max} 245, 271, 279, 307nm (0.1mol/L HCl
水溶液中)

3. 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ヵ月日以降外観の変化(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ヵ月 | 変化なし | |
| 苛酷試験 | 温度 ³⁾ | 40℃ | 無色透明ガラス容器 | 4ヵ月 | 変化なし |
| | | 60℃ | 無色透明ガラス容器 | 4ヵ月 | 2ヵ月日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ヵ月 | 1ヵ月日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日日以降,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ヵ月 | 30日日以降,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ヵ月 | 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。
 プラノプロフェン酸化体のLD₅₀はマウスではほぼ近似しているが,ラットでは約10倍弱い。
 また,薬理作用はプラノプロフェンと類似した抗炎症作用を示したが,その活性は1/10~1/200であった。

- 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°C, 60°C 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。

水溶液中での安定性

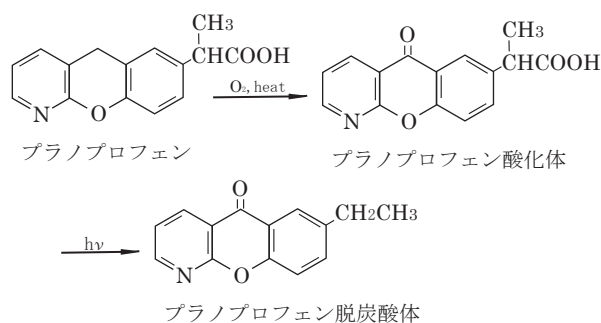
| pH | 定量値 (%) | | | |
|-----|---------|-------|-------|-------|
| | 開始時 | 30 日後 | 60 日後 | 90 日後 |
| 2.3 | 99.8 | 99.7 | 99.4 | 98.4 |
| 4.4 | 100.0 | 100.1 | 99.0 | 98.2 |
| 6.6 | 99.5 | 99.5 | 98.1 | 97.6 |
| 8.6 | 100.7 | 99.3 | 98.0 | 97.0 |

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¹⁾

1mol/L HCl 及び 1mol/L NaOH 液中に 100°C 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, 直射日光下に 1 時間保存した結果, 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。



4. 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。




5. 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。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別及び性状：

| | | | |
|---------------|---|--|---|
| 有効成分 (1錠中) | 日局 プラノプロフェン 75mg | | |
| 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

(5) 酸価, ヨウ素価等：

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. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

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ヵ月 | 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ヵ月 | |
| | 湿度 ³⁾ | 40℃, 60%RH | PTP + 紙箱 | 3ヵ月 | 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ヵ月 | 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。 吸湿度が若干増加し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。 変化なし |
| | | | PTP + 紙箱 | | |
| | | | 褐色ガラス容器 | | |
| | | | 着色ポリエチレン容器 | | |

*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. 混入する可能性のある夾雑物

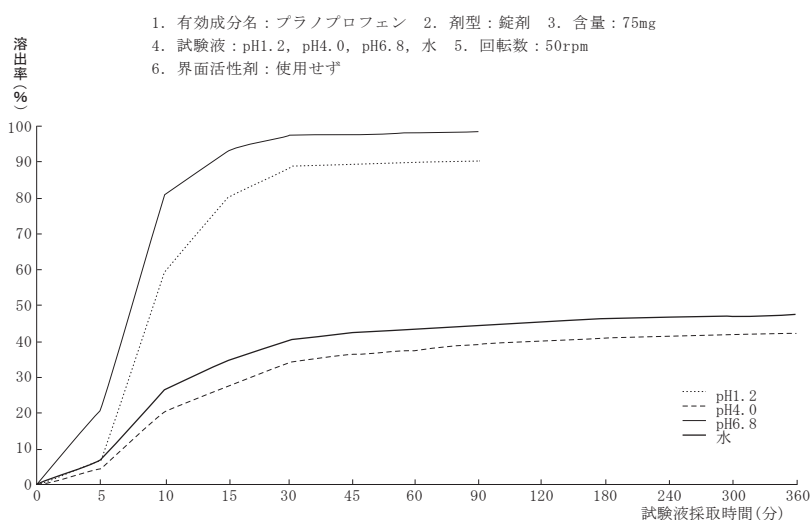
プラノプロフェン酸化体

(Ⅲ. 有効成分に関する項目：3. 有効成分の各種条件下における安定性の項参照)

8. 溶出試験

「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



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

- (1) 硫酸による呈色反応(三環の確認)
- (2) 塩化鉄(Ⅲ)による呈色反応(カルボキシル基の確認)
- (3) ライネッケ塩による呈色反応(ピリジン核 N の確認)
- (4) 紫外可視吸光度測定法

11. 製剤中の有効成分の定量法

二波長分光測光法

12. 力価

該当しない

13. 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
バラ包装：着色ポリエチレン容器, ポリプロピレンキャップ

14. その他

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^{2~18)}。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 歆次 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

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験：

- 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 | |
|---|--|
| <p>○ 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</p> <p>○ 外傷後, 小手術後ならびに抜歯後の消炎・鎮痛</p> | <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> |
| <p>○ 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)</p> | <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> |

(3) 探索的試験：用量反応探索試験^{7~11, 19)}：

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 41 例を対象として, 短期大量衝撃療法*により投与した。1 例は投

与開始後、関節リウマチを合併していることが判明し、効果判定及び有用性判定より除外した。

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：41 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^{17, 18)}

| | |
|---------------|--|
| 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 | |
|---|--|
| ○ 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。 |

(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：

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^{2~13)}。

- 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

| 本剤の承認用法・用量 | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ○ 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 | <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"> ○ 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) | <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> |

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

(5) 治療的使用 :

1) 使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験 :

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。

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

安全性評価対象症例14,113例中副作用発現症例率は2.04% (288/14,113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²⁰⁾。
- 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²¹⁾。

(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²²⁾。

2) 動物での作用

(1) 鎮痛作用^{23~26)}

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

1) 急性炎症に対する作用^{20, 23, 26)}

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。

2) 慢性炎症に対する作用²³⁾

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²³⁾

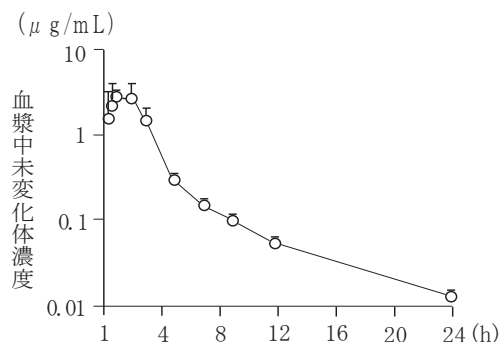
TTG による発熱(ウサギ)に対しては, インドメタシン, イブプロフェン, アスピリンより強い抑制作用を示すが, 正常体温に対してはほとんど影響を与えない。

VII. 薬物動態に関する項目

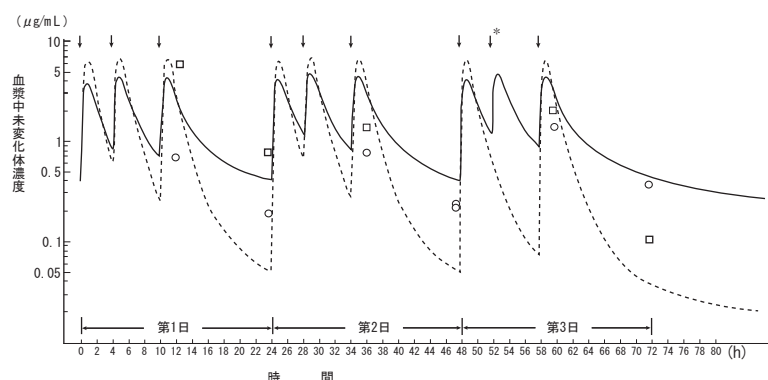
1. 血中濃度の推移・測定法

血漿中濃度²⁷⁾

健康成人に 75mg 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。



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)



ヒトにプラノプロフェンを反復経口投与 (75mg×3回/日×3日) 後の血中濃度

- ; ヒトA } 測定値
- ; ヒトB } 測定値
- ; ヒトAの1回投与から推定した血漿中濃度曲線
- ; ヒトBの1回投与から推定した血漿中濃度曲線
- *; ヒトBはこの時間に薬物投与していない

(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²⁷⁾

(3) 通常用量での血中濃度 :

上図参照

(4) 中毒症状を発現する血中濃度：

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(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：

該当資料なし

(3) 消失速度定数²⁷⁾：

$K_{el} : 0.131 \pm 0.016h^{-1}$

(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²⁸⁾：

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²⁹⁾

消化管から速やかに吸収される。

¹⁴C-プラノプロフェンを経口投与したときのラット、マウス、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及びヒトの血漿(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及びヒト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、¹⁴C-プラノプロフェンを経口投与したマウス、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、マウス及びヒトにおいて、投与量別経口投与時の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

(2) 胎児への移行性：

該当資料なし

＜参考＞動物のデータ³⁰⁾

マウスに¹⁴C-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。胎盤及び胎仔の血中¹⁴C 濃度は母体血中濃度より低かった。

(3) 乳汁中への移行性：

該当資料なし

＜参考＞動物のデータ³⁰⁾

マウスに¹⁴C-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¹⁴C-プラノプロフェンが検出されるが、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¹⁴C-プラノプロフェン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³¹⁾

関節リウマチ患者にニフラン 75mg 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、投与後 7 時間までに血中濃度の約 54% が関節液中に移行する。

＜参考＞動物のデータ^{29, 30)}

¹⁴C-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、腎及び肝に中程度に分布するが、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。

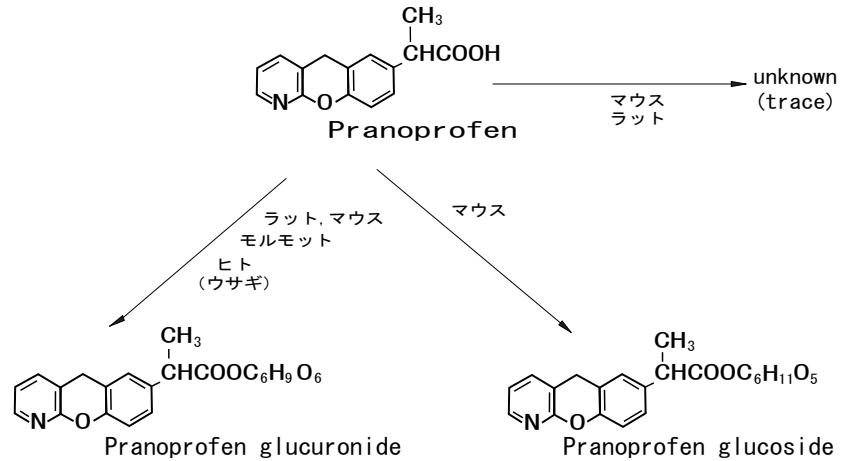
5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路：

健康成人に 75mg 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る²⁷⁾。

<参考>動物のデータ³²⁾

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、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。



プラノプロフェンの主代謝経路

(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：

尿中

(2) 排泄率：

健康成人に75mg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る²⁷⁾。

(3) 排泄速度：

該当資料なし

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

1. 警告内容とその理由

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) 妊娠末期の婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

<解説>

- (1) 消化器系への直接作用及びプロスタグランジン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 A₂ 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。

(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(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^{a)}ことから、妊娠末期の婦人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^{a)}。

3. 効能・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・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

- | |
|---|
| <p>(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。〕</p> <p>(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。〕</p> <p>(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。〕</p> <p>(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。〕</p> <p>(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。〕</p> <p>(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。〕</p> <p>(7) 高血圧症の患者〔血圧を上昇させるおそれがある。〕</p> <p>(8) 過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(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。〕</p> <p>(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。〕</p> |
|---|

- (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非ステロイド性消炎鎮痛剤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適切な抗菌剤を併用し、観察を十分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、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、副作用が強くなる可能性がある。
- (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：

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 |
|---|---|---|
| クマリン系抗凝血剤 (ワルファリン等) | 抗凝血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。 |
| 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。 | |
| 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 ジン合成を抑制することに 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。 | 機序不明 |
| 降圧剤 (β 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。 | |
| 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 中枢神経における 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 1 つと考えら れている。 |

<解説>

- クマリン系抗凝血剤(ワルファリン等)：明らかにされていないが、以下のように考えられている。
 - 1) NSAIDs のプロスタグランジン合成抑制作用により血小板凝集が抑制されて血液凝固能が低下し、ワルファリンの抗凝固作用に相加される。
 - 2) NSAIDs のプロスタグランジン合成抑制作用により、消化管粘膜障害が起こり出血が起こりやすくなる。
 - 3) NSAIDs がワルファリンの蛋白結合率を減少させ、遊離型のワルファリンを増加させる。また、本剤の一般薬理試験(ラット)で、併用によりワルファリンのプロトロンビン時間の延長が認められている。
- 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抑制し、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 は 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するとの報告がある。
- 降圧剤(β 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、中枢神経における抑制伝達物質である γ -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。

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－再審査対象外)

1) 重大な副作用と初期症状：

- 1) ショック, アナフィラキシー様症状 (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), アナフィラキシー様症状 (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), 中毒性表皮壊死症 (Lyell 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, 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) 急性腎不全, 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), 中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群) 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不全の症例 (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。

2) 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 ^{注1)} | 発疹 | かゆみ, 蕁麻疹 | |
| 血液 ^{注2)} | | | 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, γ -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。

(2) 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(1987.6.まで)

| | 承認時までの調査 | 承認時以降の累計 | 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 | 副作用発現件数(%) | | |
| 皮膚・皮膚附属器障害 | 6(0.32) | 54(0.38) | 60(0.38) |
| 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) |
| 癢痒感 | 2(0.11) | 5(0.04) | 7(0.04) |
| 中枢・末梢神経系障害 | 12(0.65) | 3(0.02) | 15(0.09) |
| 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) |
| 自律神経系障害 | 0 | 1(0.01) | 1(0.01) |
| 動悸 | 0 | 1(0.01) | 1(0.01) |
| 聴覚前庭障害 | 2(0.11) | 0 | 2(0.01) |
| 耳鳴 | 2(0.11) | 0 | 2(0.01) |
| 精神障害 | 5(0.27) | 2(0.01) | 7(0.04) |
| 眠気 | 4(0.22) | 2(0.01) | 6(0.04) |
| 不眠 | 1(0.05) | 0 | 1(0.01) |
| 消化管障害 | 126(6.82) | 209(1.48) | 335(2.10) |
| 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) |

| | 承認時までの調査 | 承認時以降の累計 | 計 |
|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 副作用の種類 | 副作用発現件数(%) | | |
| 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) |
| 呼吸器系障害 | 0 | 1(0.01) | 1(0.01) |
| 喘息発作 | 0 | 1(0.01) | 1(0.01) |
| 一般的全身障害 | 20(1.08) | 27(0.19) | 47(0.29) |
| 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 | 承認時以降の累計 | 痛風発作の調査 |
|----------|----------|----------|---------|
| 赤血球数 | 0/372 | 2/1,273 | 0/18 |
| 血色素量 | 0/466 | 2/1,251 | 0/18 |
| 白血球数 | 0/437 | 1/1,322 | 0/18 |
| 血小板数 | 0/61 | 0/732 | 0/17 |
| AST(GOT) | 3/446 | 2/1,140 | 0/41 |
| ALT(GPT) | 3/453 | 2/1,133 | 0/41 |
| BUN | 14/363 | 1/961 | 0/41 |
| クレアチニン | 0/21 | 1/813 | 0/41 |

(3) 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 :

1) 疾患別副作用発現率

| 疾患名 | | 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 | 合併症 無 | 363 | 18 | 4.96 |
| | 合併症 有 | 220 | 10 | 4.55 |
| 変形性関節症 | 合併症 無 | 869 | 38 | 4.37 |
| | 合併症 有 | 472 | 15 | 3.18 |
| 腰痛症 | 合併症 無 | 1,749 | 38 | 2.17 |
| | 合併症 有 | 784 | 19 | 2.42 |
| 頸肩腕症候群 | 合併症 無 | 557 | 9 | 1.62 |
| | 合併症 有 | 307 | 13 | 4.23 |
| 歯根膜炎 | 合併症 無 | 137 | 0 | 0 |
| | 合併症 有 | 49 | 0 | 0 |
| 急性上気道炎 | 合併症 無 | 3,749 | 33 | 0.88 |
| | 合併症 有 | 834 | 21 | 2.52 |
| 外傷後 | 合併症 無 | 702 | 14 | 1.99 |
| | 合併症 有 | 165 | 4 | 2.42 |
| 小手術後 | 合併症 無 | 731 | 5 | 0.68 |
| | 合併症 有 | 130 | 4 | 3.08 |
| 抜歯後 | 合併症 無 | 569 | 5 | 0.88 |
| | 合併症 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 |

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 |

(4) 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, アナフィラキシー様症状

2) 喘息発作の誘発

その他の副作用＜抜粋＞

| | 0.1～5%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 |
|--------------------|----------|----------|------|
| 過敏症 ^{注1)} | 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) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳中の婦人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。〔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。〕
- (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^{b,c)}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 (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^{a)}ことから、他の NSAIDs 製剤に準じて設定している^{b,c)}。

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

14. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

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^{d~g)}。
- ・ 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^{h)}。
- ・ 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

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理³³⁾

- ・ 中枢神経系, 自律神経系, 体性神経系にはほとんど影響を及ぼさない。
- ・ 呼吸循環系に対する作用は弱い。
- ・ 摘出回腸標本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。
- ・ 血小板に対する膜安定化作用がある。

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験³⁴⁾ :

| 使用動物 | 投与経路 | (LD ₅₀ mg/kg) | |
|------------|------|--------------------------|-------|
| | | ♂ | ♀ |
| dd マウス | 経口 | 447.3 | 466.3 |
| | 皮下 | 502.6 | 686.4 |
| | 腹腔内 | 353.9 | 411.7 |
| Wistar 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^{34, 35)} :

マウスに1日5, 10, 25, 50, 100mg/kg, 1ヵ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変化が認められる。

ラットに1ヵ月, 3ヵ月, 6ヵ月, イヌに3ヵ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い。

(3) 生殖発生毒性試験^{36~38)} :

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験

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ていない。

2) 胎児の器官形成期投与試験

マウス, ラット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実験では, 催奇形作用は認められていない。

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：0.5, 1, 2.5mg/kg/日経口, ウサギ：1, 5, 25mg/kg/日経口)は, ウサギでは異常所見は認められていないが, ラットの 2.5mg/kg 投与群で分娩時間の延長が認められている。

(4) その他の特殊毒性：

1) 胃粘膜に対する作用²³⁾

① 胃粘膜に対する潰瘍惹起作用(UD₅₀：ラット, マウス)はインドメタシンより弱い。

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 E₂ 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い。

2) 感作性

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) 身体依存性³⁹⁾

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

4) 突然変異性

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, 突然変異性は認められない。

5) 視聴覚器障害性

障害性を示さない³⁵⁾(モルモット, イヌ)。

6) 粘膜刺激性

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い。

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 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)

2. 貯法・保存条件

遮光保存, 室温保存

3. 薬剤取扱い上の注意点

特になし

4. 承認条件

該当しない

5. 包装

100錠(10錠×10), 1,000錠(10錠×100), 2,100錠(21錠×100),
3,000錠(10錠×300), 500錠(バラ)

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：

セスフラン錠(長生堂), 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

7. 国際誕生年月日

1981年6月4日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号

承認年月日：2009年7月1日(販売名変更に伴う再承認)

承認番号：22100AMX01673000

9. 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)

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

- 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。

11. 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. 下記疾患の鎮痛・解熱 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 |
| 用法・用量 | 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。 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。 ・ 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。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。 |

* 下線部は再審査対象の効能・効果

12.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)

13.長期投与の可否

14.厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

1149010F1136

15.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) 七川歎次 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 ; 117-141
- 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 (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 (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(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(社内資料)
- 36) 浜田佑二 他：医薬品研究 1976 ; 7 (3) : 301-311
- 37) 浜田佑二 他：医薬品研究 1977 ; 8 (4) : 625-629

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) 門間和夫 他 : 日本新生児学会雑誌 1984 ; 20 (3) : 508-518

b) 門間和夫 他 : 小児科の進歩 1983 ; 2 : 95-101

c) 厚生省薬務局安全課 : 医薬品副作用情報 1984 ; No.66 : 9-12

d) Akil, M. et al. : Br. J. Rheumatol. 1996 ; 35 : 76-78

e) Smith, G. et al. : Br. J. Rheumatol. 1996 ; 35 : 458-462

f) Mendonca, L.L.F. et al. : Rheumatology 2000 ; 39 : 880-882

g) Calmels, C. et al. : Rev. Rhum. [Engl. Ed] 1999 ; 66 (3) : 167-168

h) SCRIP 2001 ; No.2610 : 4-4

X II. 参考資料

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)

なお,シロップ剤は韓国で「Pransus syrup」の販売名で発売されている。

XⅢ. 備考

その他の関連資料