

esflurbiprofen・mentha oil

## エスフルルビプロフェン・ハッカ油製剤

経皮吸収型鎮痛消炎剤

264

【基本電子添文】 ロコアテープ2024年10月改訂

【製品】 規制等：[劇], [保険通知] 《ロコアテープ  
2015.09.28承認》

ロコア Loqoa テープ（貼付剤）（7枚）（大正一帝人）

【組成】〔貼付剤〕：1枚（10×14cm<sup>2</sup>）中エスフルルビプロ  
フェン40mg、ハッカ油36.2mg

【効能・効果】 変形性関節症における鎮痛・消炎

【用法・用量】 1日1回貼付。同時に2枚を超えて貼付しない

**用法関連注意**：2枚貼付時の全身曝露量がフルルビプロフェン  
経口剤の通常用量投与時と同程度に達することから、1日貼付  
枚数は2枚を超えない。本剤投与時は他の全身作用を期待する  
消炎鎮痛剤との併用は可能な限り避けることとし、やむを得ず  
併用する場合には、必要最小限の使用にとどめ、患者の状態に  
十分注意する

**【禁忌】** ①消化性潰瘍のある患者〔プロスタグランジン合成  
阻害作用による胃粘膜防御能の低下により、消化性潰瘍を悪  
化させるおそれがある〕 ②重篤な血液の異常のある患者  
〔血液障害が現れ、血液の異常を更に悪化させるおそれがある〕  
③重篤な肝機能障害のある患者（特定背景関連注意  
③②参照） ④重篤な腎機能障害のある患者（特定背景関連  
注意②②参照） ⑤重篤な心機能不全のある患者〔プロスタ  
グランジン合成阻害作用による水・ナトリウム貯留が起こ  
り、心機能不全が更に悪化するおそれがある〕 ⑥重篤な高  
血圧症のある患者〔プロスタグランジン合成阻害作用による  
水・ナトリウム貯留が起こり、血圧を更に上昇させるおそれ  
がある〕（特定背景関連注意①①参照） ⑦本剤の成分又は  
フルルビプロフェンに対し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〔喘息発作を誘発するお  
それがある〕（特定背景関連注意①⑨、重大な副作用②参照）  
⑨エノキサシン水和物、ロメフロキサシン、ノルフロ  
キサシン、プルリフロキサシンを投与中の患者（相互作用①  
参照） ⑩妊娠後期の女性（特定背景関連注意④②参照）

**【重要な基本的注意】** 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 ②長期投与する場合には  
次の事項を考慮する ③定期的に尿検査、血液検査及び肝機能  
検査等を行う（重大な副作用⑥参照） ④薬物療法以外の療法も  
考慮する ⑤過度の体温下降、虚脱、四肢冷却等が現れるおそれ  
があるので、特に高熱を伴う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 ④貼付により  
皮膚症状が発現した場合には、休業又は使用を中止するなど、  
症状に応じて適切な処置を行う **【特定背景関連注意】** ①合併  
症・既往歴等のある患者 ②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prostool等による治療が行われている患  
者：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。ミソprostool等による治療に抵抗性を示す消化  
性潰瘍もある ⑥消化性潰瘍の既往歴のある患者：消化性潰瘍  
を再発させるおそれがある ⑦血液の異常又はその既往歴のあ  
る患者（重篤な血液の異常のある患者を除く）：血液の異常を悪  
化又は再発させるおそれがある ⑧出血傾向のある患者：血小  
板機能低下が起こり、出血傾向を助長するおそれがある ⑨心  
機能異常のある患者（重篤な心機能不全のある患者を除く）：心  
機能異常を悪化させるおそれがある ⑩高血圧症のある患者  
（重篤な高血圧症のある患者を除く）：血圧を上昇させるおそれ  
がある（禁忌⑥参照） ⑪気管支喘息のある患者（アスピリン喘  
息又はその既往歴のある患者を除く）：アスピリン喘息でないこ  
とを十分に確認する。気管支喘息患者の中にはアスピリン喘息  
患者も含まれており、それらの患者では喘息発作を誘発するお  
それがある（禁忌⑧、重大な副作用②参照） ⑫潰瘍性大腸炎の  
患者：症状を悪化させるおそれがある ⑬クローン病の患者：  
他の非ステロイド性消炎鎮痛剤で症状が悪化したとの報告があ  
る ⑭腎機能障害患者 ⑮重篤な腎機能障害のある患者：投与  
しない。プロスタグランジン合成阻害作用による腎血流量の低  
下等により、腎機能障害を更に悪化させるおそれがある（禁忌  
④参照） ⑯腎機能障害又はその既往歴のある患者あるいは腎血  
流量が低下している患者（重篤な腎機能障害のある患者を除  
く）：腎機能障害を悪化又は再発あるいは誘発させるおそれがある  
⑰肝機能障害患者 ⑱重篤な肝機能障害のある患者：投与  
しない。肝機能異常が現れ、肝機能障害を更に悪化させるおそれ  
がある（禁忌④参照） ⑲肝機能障害又はその既往歴のある患  
者（重篤な肝機能障害のある患者を除く）：肝機能障害を悪化又  
は再発させるおそれがある ⑳妊婦 ㉑妊娠後期の女性 ㉒投  
与しない。妊娠後期のラットに投与した実験において、ヒトに  
本剤2枚を貼付した場合に得られる血漿中曝露量（AUC）の等  
倍未満で、母動物の死亡、分娩遅延、出生率の低下、死産児数  
の増加が認められている（禁忌⑩参照） ㉓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 ㉔妊婦又は妊娠している可能性  
のある女性（妊娠後期の女性を除く）：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。投与する際には、  
必要最小限にとどめ、羊水量、胎児の動脈管収縮を疑う所見を  
妊娠週数や投与日数を考慮して適宜確認するなど慎重に投与す  
る。妊娠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。シクロオキシゲナーゼ阻害剤（全身作用を期待す  
る製剤）を妊娠中期の妊婦に使用し、胎児の動脈管収縮が起き  
たとの報告がある ㉕授乳婦：治療上の有益性及び母乳栄養の  
有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する。動物実験  
（ラット）で乳汁中へ移行すること、及び、ヒトに本剤2枚を  
貼付した場合に得られる血漿中曝露量（AUC）の約3倍を示す  
母動物において出生児の体重増加抑制が認められている ㉖小  
児等：小児等を対象とした臨床試験は実施していない ㉗高齢  
者：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  
など患者の状態を観察しながら慎重に投与する。副作用が現れ  
やすい

**【相互作用】** エスフルルビプロフェンは、主としてCYP2C9で

代謝される

①併用禁忌

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エノキサシン水和物 ロメフロキサシン（ロメバクト、パレオン） ノフロキサシン（バクシダール） （禁忌⑨参照）	フルルビプロフェンアキセチルで併用により痙攣が現れたとの報告がある	ニューキノロン系抗菌剤のGABA阻害作用が併用により増強されるためと考えられる
ブルフロキサシン（スオード） （禁忌⑨参照）	併用により痙攣が現れるおそれがある	

②併用注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ニューキノロン系抗菌剤（ただし、エノキサシン水和物、ロメフロキサシン、ノフロキサシン、ブルフロキサシンは併用禁忌） ・オフロキサシン等	併用により痙攣が現れるおそれがある。併用は避けることが望ましい	ニューキノロン系抗菌剤のGABA阻害作用が併用により増強されるためと考えられる
クマリン系抗凝血剤 ・ワルファリン	クマリン系抗凝血剤（ワルファリン）の作用を増強するおそれがあるので、用量を調節するなど注意する	エスフルビプロフェンがワルファリンの血漿蛋白結合と競合し、遊離型ワルファリンが増加するためと考えられる
メトトレキサート	メトトレキサートの作用が増強され、中毒症状（貧血、血小板減少等）が現れるおそれがあるので、用量を調節するなど注意する	エスフルビプロフェンのプロスタグランジン合成阻害作用により腎血流が減少し、メトトレキサートの腎排泄が抑制されることにより、メトトレキサートの血中濃度が上昇すると考えられる
リチウム製剤 ・炭酸リチウム	リチウムの血中濃度が上昇し、リチウム中毒を呈するおそれがあるので、併用する場合にはリチウムの血中濃度をモニターするなど観察を十分に行い、慎重に投与する	エスフルビプロフェンのプロスタグランジン合成阻害作用により、腎でのナトリウム排泄が減少してリチウムクリアランスを低下させ、リチウムの血中濃度が上昇すると考えられる
チアジド系利尿薬 ・ヒドロクロロチアジド等 ループ利尿薬 ・フロセミド等	左記薬剤の作用を減弱するおそれがある	エスフルビプロフェンのプロスタグランジン合成阻害作用により、水・塩類の体内貯留が生じるためと考えられる
副腎皮質ホルモン剤 ・メチルプレドニゾン等	相互に消化器系の副作用（消化性潰瘍、消化管出血等）が増強されるおそれがある	両薬剤の消化器系の副作用が併用により増強されると考えられる
CYP2C9阻害作用を有する薬剤 ・フルコナゾール等	エスフルビプロフェンの血中濃度が上昇するおそれがある	代謝酵素（CYP2C9）の競合によりエスフルビプロフェンの代謝が阻害されると考えられる

【副作用】 次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①重大な副作用 ①ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）：胸内苦悶、悪寒、冷汗、呼吸困難、四肢しびれ感、血圧低下、血管浮腫、蕁麻疹等が現れた場合には中止し、適切な処置を行う ②急性腎障害、ネフローゼ症候群（いずれも頻度不明）：乏尿、血尿、尿蛋白、BUN・血中クレ

アチニン上昇、高カリウム血症、低アルブミン血症等が認められた場合には中止するなど適切な処置を行う（重要な基本的注意②参照） ③胃腸出血（頻度不明） ④再生不良性貧血（頻度不明） ⑤喘息発作の誘発（アスピリン喘息）（頻度不明）：乾性ラ音、喘鳴、呼吸困難感等の初期症状が発現した場合は中止する（禁忌⑧、特定背景関連注意①⑧参照） ⑥中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、剥脱性皮膚炎（いずれも頻度不明） ⑦意識障害、意識喪失を伴う痙攣：フルルビプロフェンアキセチルにおいて、意識障害、意識喪失を伴う痙攣（0.1%未満）が現れるとの報告がある ⑧心筋梗塞、脳血管障害（いずれも頻度不明）：心筋梗塞、脳血管障害等の心血管系血栓栓性事象が現れることがある

②その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
適用部位障害	皮膚炎	紅斑、痒感、湿疹、発疹	内出血、刺激感、色素沈着	浮腫、変色、疼痛、熱感
神経系障害			浮動性めまい	頭痛
胃腸障害			腹部不快感、胃炎、消化性潰瘍、腹痛、悪心、嘔吐、口内炎	便秘、下痢、食欲減退、変色便
過敏症			発疹	血管浮腫（顔面、眼瞼等）、湿疹、紅斑、蕁麻疹、潮紅、痒痒症
臨床検査		血中尿素増加	血中クレアチニン増加、AST増加、ALT増加、尿中血陽性、血中ビリルビン増加、血中乳酸脱水素酵素増加、尿中ブドウ糖陽性、尿中蛋白陽性	血圧上昇
その他			動悸	末梢性浮腫

【適用上の注意】 薬剤交付時の注意 ①貼付部位 ②損傷皮膚及び粘膜に使用しない ③湿疹又は発疹の部位に使用しない ④貼付部の皮膚の状態に注意しながら慎重に使用する ⑤貼付時：剥離する際は皮膚の損傷を避けるため、ゆっくりと慎重に剥離する 【その他の注意】 臨床使用に基づく情報：非ステロイド性消炎鎮痛剤を長期間投与されている女性において、一時的な不妊が認められたとの報告がある 【取扱い上の注意】 アルミ内袋開封後は、湿気を避けて遮光して保存する 【保存等】 室温保存。有効期間：24ヵ月 【承認条件】 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施する

【薬物動態】 ①血中濃度 ②単回投与：健康成人7例にエスフルルビプロフェン40mgを24時間単回貼付時の薬物動態パラメータは、 $C_{max}$  751 ± 360ng/mL,  $t_{max}$  17.7 ± 5.94時間,  $t_{1/2}$  8.60 ± 0.615時間,  $AUC_{0-\infty}$  19,000 ± 9,390ng・h/mL。血漿中濃度推移は添付文書参照。また、製剤中の薬物残存量から求めた経皮吸収率は48.34% ③反復投与：健康成人6

例にエスフルルビプロフェン80mgを1日1回23時間、7日間反復貼付時の薬物動態パラメータは次表のとおり

投与日	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)
1日目	1,360 ± 551	10.3 ± 1.51	データなし	23,500 ± 8,530
7日目	2,710 ± 669	6.67 ± 2.07	8.13 ± 0.503	47,000 ± 10,100

②分布 ①組織移行性：人工膝関節置換術を予定している変形性膝関節症患者に、エスフルルビプロフェン20mgを12時間単回貼付時の滑膜、関節液及び血漿中エスフルルビプロフェン濃度は、いずれもフルルビプロフェン水性貼付剤40mgと比較して、それぞれ14.8、32.7及び34.5倍高かった ②蛋白結合率：エスフルルビプロフェンのヒト血漿蛋白結合率は99.95%で、結合蛋白は主にアルブミンと考えられた (*in vitro*) ③代謝：エスフルルビプロフェンは主としてCYP2C9で酸化代謝される。代謝におけるCYP2C9遺伝子多型の影響をヒト肝ミクロソームを用いて検討した結果、代謝活性の低いPM (遺伝子型：

CYP2C9\*3/\*3) の4'-水酸化活性 (CL<sub>int</sub>) は代謝活性が正常なEM (遺伝子型：CYP2C9\*1/\*1) の1/69 (*in vitro*) ④排泄：健康成人にエスフルルビプロフェン80mgを24時間単回貼付開始後72時間までの未変化体の尿中排泄率は投与量の0.253%で、尿中にはほとんど排泄されなかった。尿中の主代謝物は4'-ヒドロキシ体のグルクロン酸又は硫酸抱合体で、そのほかに未変化体のグルクロン酸抱合体、4'-ヒドロキシ体、3'-ヒドロキシ-4'-メトキシ体のグルクロン酸抱合体が認められた 【臨床成績】 有効性及び安全性に関する試験 ①プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 (用量設定試験/第II相試験/国内)：変形性膝関節症患者にプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施 ②エスフルルビプロフェン10、20、40mg、又は基剤を2週間貼付時、VAS (椅子から立ち上がる時の膝の痛み) のベースラインからの変化量 (mm) は、次表のとおり

	10mg群 (121例)	20mg群 (127例)	40mg群 (134例)	基剤群 (126例)
ベースライン	57.8 ± 12.3	56.0 ± 12.5	57.0 ± 12.4	58.4 ± 13.5
最終評価時	26.1 ± 17.5	24.5 ± 17.6	21.5 ± 16.7	28.4 ± 18.9
変化量	-31.7 ± 17.1	-31.5 ± 16.1	-35.5 ± 17.1	-30.1 ± 18.8
群間差 <sup>※1</sup> [95%信頼区間] <sup>※1</sup> , p値 <sup>※1</sup> , <sup>※2</sup>	-1.9 [-6.0, 2.2]	-2.5 [-6.5, 1.5] p=0.112	-6.1 [-10.1, -2.1] p=0.001	—

※1：ベースライン値及び投与群を説明変数とした共分散分析モデル (有意水準片側0.025)。※2：本剤40、20、10mg群と基剤群との対比較について、固定順序法により、検定の多重性を考慮

③貼付部位の副作用発現割合は、10mg群で9.9% (12/121)、20mg群で3.9% (5/127)、40mg群で10.4% (14/134)。40mg群における主な副作用として、適用部位皮膚炎が7.5% (10/134)

及び適用部位痒感が1.5% (2/134) 認められた。貼付部位以外の副作用発現割合は、10mg群で4.1% (5/121)、20mg群で3.9% (5/127)、40mg群で3.7% (5/134)。40mg群における主な副作用として、血中尿素増加が2.2% (3/134) 認められた

④フルルビプロフェン貼付剤を対照とした非盲検<sup>※</sup>無作為化並行群間比較試験 (第III相試験/国内)：変形性膝関節症患者にフルルビプロフェン貼付剤を対照とした非盲検<sup>※</sup>無作為化並行群間比較試験を実施 ⑤エスフルルビプロフェン40mg又はフルルビプロフェン貼付剤を2週間貼付時、VASのベースラインからの変化量 (mm) は、次表のとおり。<sup>※</sup>：被験者及び治験担当医師に対して、投与群に関する情報を適切に管理し、試験を実施

	40mg群 (315例)	フルルビプロフェン 貼付剤群 (317例)
ベースライン	59.5 ± 12.7	59.3 ± 12.5
最終評価時	18.5 ± 15.3	28.8 ± 18.1
変化量	-41.0 ± 15.5	-30.5 ± 15.9
群間差 <sup>※</sup> [95%信頼区間] <sup>※</sup> , p値 <sup>※</sup>	-10.4 [-12.7, -8.0] p<0.001	—

※：ベースライン値及び投与群を説明変数とした共分散分析モデル (有意水準片側0.025)

⑥エスフルルビプロフェン40mg群の貼付部位の副作用発現割合は9.5% (30/316)、主な副作用として、適用部位皮膚炎3.5% (11/316)、適用部位湿疹1.9% (6/316)、適用部位紅斑1.6% (5/316) 及び適用部位痒感1.6% (5/316) が認められた。貼付部位以外の副作用発現割合は4.4% (14/316)、主な副作用として、血中尿素増加1.6% (5/316)、血中クレアチニン増加1.3% (4/316) が認められた 【薬効薬理】 ①作用機序：エスフルルビプロフェンは、ラセミ体であるフルルビプロフェンの光学異性体 (S体) である。エスフルルビプロフェンは、シクロオキシゲナーゼ活性を阻害することが明らかにされており (*in vitro*)、主としてこの作用により消炎・鎮痛効果を示すものと考えられる ②鎮痛作用：疼痛モデルであるイヌの尿酸塩膝関節炎疼痛、ラットのカラゲニン炎症性疼痛、硝酸銀関節炎疼痛及びアジュバント関節炎疼痛のいずれにおいても、鎮痛作用を示した ③抗炎症作用：炎症モデルであるラットのカラゲニン足蹠炎症、打撲浮腫及びアジュバント関節炎のいずれにおいても、抗炎症作用を示した

【性状】 エスフルルビプロフェン (JAN) は白色の粉末である。メタノール、エタノール (99.5)、2-フェノキシエタノール又はアセトンに溶けやすく、水にほとんど溶けない。融点：109~113°C

ハッカ油 (JP) は無色~微黄色澄明の液で、特異でそう快な芳香があり、味は初め舌をやくようで、後に清涼となる。エタノール (95)、エタノール (99.5)、温エタノール (95) 又はジエチルエーテルと混和する。水にほとんど溶けない

【保険通知】 平成27年11月25日保医発第1125第1号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について ロコアテープ 本製剤の用法・用量は、「1日1回患部に貼付する。同時に2枚を超えて貼付しないこと。」とされていることから、1日2枚までに限り算定できるものであること