

貯法：室温保存
有効期間：24箇月

承認番号	22700AMX01021000
販売開始	2016年1月

経皮吸収型鎮痛消炎剤
エスフルルビプロフェン・ハッカ油製剤

劇薬 **ロコアテープ**
LOQOA tapes

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 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。〕
- 2.2 重篤な血液の異常のある患者〔血液障害があらわれ、血液の異常を更に悪化させるおそれがある。〕
- 2.3 重篤な肝機能障害のある患者 [9.3.1 参照]
- 2.4 重篤な腎機能障害のある患者 [9.2.1 参照]
- 2.5 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。〕
- 2.6 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。〕 [9.1.6 参照]
- 2.7 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
- 2.8 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。〕 [9.1.7、11.1.5 参照]
- 2.9 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iproキサシンを投与中の患者 [10.1 参照]
- 2.10 妊娠後期の女性 [9.5.1 参照]

3. 組成・性状**3.1 組成**

販売名	ロコアテープ
有効成分	1枚 10cm×14cm（膏体 1.73g/140cm ² ）中 エスフルルビプロフェン 40mg、 日局 ハッカ油 36.2mg
添加剤	流動パラフィン、ステレン・イソブレン・ステレンプロ ック共重合体、ポリイソブチレン、エステルガム HG、 ジカプリル酸プロピレングリコール、ジブチルヒドロキ シトルエン、その他1成分

3.2 製剤の性状

販売名	ロコアテープ
性状	無色～淡黄色透明膏体の貼付剤で、特異な芳香を有し、 膏体は支持体に展延され、膏体面をライナーで被覆して ある。
識別コード	TAISHO 630（内袋に記載）

4. 効能又は効果

変形性関節症における鎮痛・消炎

6. 用法及び用量

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。

7. 用法及び用量に関連する注意

本剤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枚を超えないこと。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こと。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。
- 8.2 長期投与する場合には次の事項を考慮すること。
・定期的に尿検査、血液検査及び肝機能検査等を行うこと。 [11.1.2 参照]
・薬物療法以外の療法も考慮すること。
- 8.3 過度の体温下降、虚脱、四肢冷却等があらわれるおそれがある中で、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こと。
- 8.4 本剤の貼付により皮膚症状が発現した場合には、本剤を休業又は本剤の使用を中止するなど、症状に応じて適切な処置を行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意**9.1 合併症・既往歴等のある患者**

9.1.1 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、慎重に投与すること。ミソプロストール等による治療に抵抗性を示す消化性潰瘍もある。

9.1.2 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。

9.1.3 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。

9.1.4 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。

9.1.5 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。

9.1.6 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。 [2.6 参照]

9.1.7 気管支喘息のある患者（アスピリン喘息又はその既往歴のある患者を除く）

アスピリン喘息でないことを十分に確認すること。気管支喘息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。 [2.8、11.1.5 参照]

9.1.8 潰瘍性大腸炎の患者

症状を悪化させるおそれがある。

9.1.9 クロウン病の患者

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。

9.2 腎機能障害患者**9.2.1 重篤な腎機能障害のある患者**

投与しないこと。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。 [2.4 参照]

9.2.2 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。

9.3 肝機能障害患者**9.3.1 重篤な肝機能障害のある患者**

投与しないこと。肝機能異常があらわれ、肝機能障害を更に悪化

させるおそれがある。[2.3 参照]

9.3.2 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。

9.5 妊婦

9.5.1 妊娠後期の女性

(1) 投与しないこと。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。[2.10 参照]

(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。

9.5.2 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。

9.6 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こと。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。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 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こと。副作用があらわれやすい。

10. 相互作用

エスフルピプロフェンは、主としてCYP2C9で代謝される。

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

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] [バレオン] ノルフロキサシン [バクシダール] [2.9 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あらわ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。
ブルリフロキサシン [スオード] [2.9 参照]	併用により痙攣があらわれるおそれがある。	

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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、ノルフロキサシン、ブルリフロキサシンは併用禁忌） オフロキサシン等	併用により痙攣があらわれるおそれがある。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ため、用量を調節するなど注意すること。	エスフルピ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）があらわれるおそれがあるため、用量を調節するなど注意すること。	エスフルピ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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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ため、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、慎重に投与すること。	エスフルピ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。	エスフルピ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	エスフルピ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ピプロフェンの代謝が阻害されると考えられる。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 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、蕁麻疹等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.2 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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。[8.2 参照]

11.1.3 胃腸出血（頻度不明）

11.1.4 再生不良性貧血（頻度不明）

11.1.5 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投与を中止すること。[2.8、9.1.7 参照]

11.1.6 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）

11.1.7 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）があらわれるとの報告がある。

11.2 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、そう痒感、湿疹、発疹	内出血、刺激感	浮腫
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
過敏症			発疹	血管浮腫（顔面、眼瞼等）、湿疹、紅斑、蕁麻疹、潮紅
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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 貼付部位

- (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。
- (3) 貼付部の皮膚の状態に注意しながら慎重に使用すること。

14.1.2 貼付時

本剤を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こと。

15. その他の注意

15.1 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。

16. 薬物動態

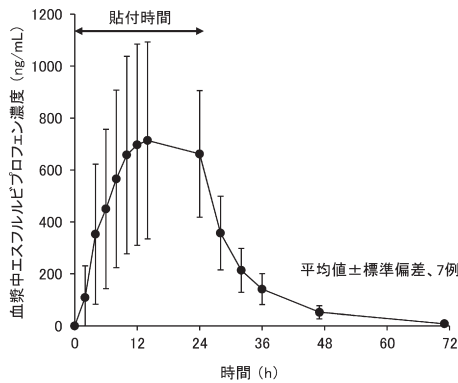
16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人にエスフルルビプロフェン 40mg を 24 時間単回貼付した時の薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移は以下のとおりであった。また、製剤中の薬物残存量から求めた経皮吸収率は 48.34% であった¹⁾。

投与量 (例数)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
40mg (7 例)	751±360	17.7±5.94	8.60±0.615	19000±9390

平均値±標準偏差



16.1.2 反復投与

健康成人にエスフルルビプロフェン 80mg を 1 日 1 回 23 時間、7 日間反復貼付した時の薬物動態パラメータは以下のとおりであった²⁾。

投与量 (例数)	投与日	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-23h} (ng·h/mL)
80mg (6 例)	1 日目	1360±551	10.3±1.51	—	23500±8530
	7 日目	2710±669	6.67±2.07	8.13±0.503	47000±10100

平均値±標準偏差、—: データなし

16.3 分布

16.3.1 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 時間単回貼付した時の滑膜、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³⁾。

16.3.2 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% であり、結合蛋白は主にアルブミンと考えられた⁴⁾ (*in vitro*)。

16.4 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⁵⁾。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_{int}) は代謝活性が正常な EM (遺伝子型: CYP2C9*I/*I) の 1/69 であった⁶⁾ (*in vitro*)。

16.5 排泄

健康成人にエスフルルビプロフェン 80mg を 24 時間単回貼付した

時、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% であり、尿中にはほとんど排泄されなかった²⁾。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あり、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⁷⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 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を対象にプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 (第Ⅱ相用量設定試験) を実施した。エスフルルビプロフェン 10mg、20mg、40mg、又は基剤を 2 週間貼付した時、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は、以下のとおりであった。

第Ⅱ相用量設定試験

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

平均値 (mm) ±標準偏差 (例数)

a) 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)

b) 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

貼付部位の副作用発現割合は、10mg 群で 9.9% (12 例/121 例)、20mg 群で 3.9% (5 例/127 例)、40mg 群で 10.4% (14 例/134 例) であった。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 例/134 例) 及び適用部位そう痒感が 1.5% (2 例/134 例) 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 例/121 例)、20mg 群で 3.9% (5 例/127 例)、40mg 群で 3.7% (5 例/134 例) であった。40mg 群における主な副作用として、血中尿素増加が 2.2% (3 例/134 例) 認められた⁸⁾。

17.1.2 フルルビプロフェン貼付剤を対照とした非盲検*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を対象にフルルビプロフェン貼付剤を対照とした非盲検*無作為化並行群間比較試験 (第Ⅲ相試験) を実施した。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 週間貼付した時、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は、以下のとおりであった。

*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、試験を実施した。

第Ⅲ相試験

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

平均値 (mm) ±標準偏差 (例数)

a) 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)

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 例/316 例) であり、主な副作用として、適用部位皮膚炎 3.5% (11 例/316 例)、適用部位湿疹 1.9% (6 例/316 例)、適用部位紅斑 1.6% (5 例/316 例) 及び適用部位そう痒感 1.6% (5

例/316例)が認められた。貼付部位以外の副作用発現割合は4.4%(14例/316例)であり、主な副作用として、血中尿素増加1.6%(5例/316例)、血中クレアチニン増加1.3%(4例/316例)が認められた⁹⁾。

18. 薬効薬理

18.1 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¹⁰⁾(*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。

18.2 鎮痛作用

疼痛モデルであるイヌの尿酸塩関節炎疼痛¹¹⁾、ラットのカラゲニン炎症性疼痛¹¹⁾、硝酸銀関節炎疼痛¹¹⁾及びアジュバント関節炎疼痛¹⁰⁾のいずれにおいても、鎮痛作用を示した。

18.3 抗炎症作用

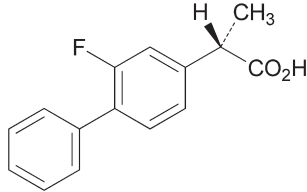
炎症モデルであるラットのカラゲニン足蹠炎症¹²⁾、打撲浮腫¹²⁾及びアジュバント関節炎¹⁰⁾のいずれにおいても、抗炎症作用を示した。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：エスフルルビプロフェン (Esfuribiprofen)

化学名：(2S)-2-(2-Fluorobiphenyl-4-yl)propanoic acid

化学構造式：



分子式：C₁₅H₁₃FO₂

分子量：244.26

性状：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℃

一般的名称：ハッカ油 (Mentha Oil) (日局)

性状：無色~微黄色澄明の液で、特異で爽快な芳香があり、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。

20. 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こと。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

70枚 [7枚(アルミ内袋)×10]

560枚 [7枚(アルミ内袋)×80]

23. 主要文献

- 1) 社内資料(健康成人を対象とした薬物動態試験)(2015年9月28日承認、CTD 2.7.6.1)
- 2) 社内資料(健康成人を対象とした高用量安全性試験)(2015年9月28日承認、CTD 2.7.6.6)
- 3) Yataba I, et al.: Eur J Clin Pharmacol. 2016; 72 (1): 53-59
- 4) 社内資料(血漿蛋白結合に関する検討: *in vitro*)(2015年9月28日承認、CTD 2.6.4.4.3)
- 5) Tracy TS, et al.: Biochem Pharmacol. 1996; 52: 1305-1309
- 6) 社内資料(肝ミクロソーム代謝に関する検討: *in vitro*)(2015年9月28日承認、CTD 2.6.4.5.6)
- 7) 社内資料(健康成人を対象とした単回貼付試験)(2015年9月28日承認、CTD 2.7.6.3)
- 8) 社内資料(変形性膝関節症患者を対象とした第II相用量設定試験)(2015年9月28日承認、CTD 2.7.6.10)

験)(2015年9月28日承認、CTD 2.7.6.10)

9) 社内資料(変形性膝関節症患者を対象とした第III相試験)(2015年9月28日承認、CTD 2.7.6.11)

10) Sugimoto M, et al.: Drug Dev Res. 2016; 77 (4): 206-211

11) 社内資料(鎮痛作用に関する検討)(2015年9月28日承認、CTD 2.6.2.2.1)

12) 社内資料(抗炎症作用に関する検討)(2015年9月28日承認、CTD 2.6.2.2.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

大正製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター
〒170-8633 東京都豊島区高田3-24-1
電話 0120-591-818

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売



大正製薬株式会社
東京都豊島区高田3-24-1