

※2019年6月改訂(第15版)
 ※2017年4月改訂

日本標準商品分類番号

871149

鎮痛・抗炎症剤

フロベ[®]ン錠40

フロベ[®]ン顆粒8%

FROBEN[®]

フルルビプロフェン製剤

規制区分
劇薬

貯法
室温保存
使用期限
外箱に表示

	フロベ [®] ン錠40	フロベ [®] ン顆粒8%
承認番号	21700AMX00053000	21900AMX01178000
薬価収載	2005年12月	2007年12月
販売開始	1979年4月	1981年9月
効能追加	1981年10月	
再評価結果	1994年9月	

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 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ことがある。]
- 重篤な血液の異常のある患者
 [副作用として血液障害があらわれることがあるので、血液の異常を更に悪化させるおそれがある。]
- 重篤な肝障害のある患者
 [副作用として肝機能異常があらわれることがあるので、肝障害を更に悪化させるおそれがある。]
- 重篤な腎障害のある患者
 [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、腎障害を更に悪化させるおそれがある。]
- 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・ナトリウム貯留傾向があるため、心機能不全が更に悪化するおそれがある。]
- 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・ナトリウム貯留傾向があるため、血圧を更に上昇させるおそれがある。]
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 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。]
- 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」の項参照]
- 妊娠後期の婦人
 [「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

【組成・性状】

フロベ[®]ン錠40

有効成分	1錠中に日本薬局方フルルビプロフェン40mgを含有する。		
添加物	結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、軽質無水ケイ酸、カルメロースカルシウム、ステアリン酸カルシウム、カルメロースナトリウム、精製白糖、ゼラチン、D-ソルビトール、タルク、マクロゴール6000、硫酸カルシウム、酸化チタン、カルナウバロウ		
性状	白色の糖衣錠である。		
外形		サイズ重量	識別コード
表面	裏面	側面	
			F23
直径	7.4mm	厚さ	
重量	0.170g		

フロベ[®]ン顆粒8%

有効成分	0.5g中に日本薬局方フルルビプロフェン40mgを含有する。
添加物	乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、リン酸水素カルシウム水和物、ポリアクリル酸ナトリウム、ステアリン酸カルシウム、バニリン、エチルバニリン、ヒプロメロース、マクロゴール6000、香料
性状	白色の顆粒剤である。

【効能・効果】

- 下記疾患並びに症状の鎮痛・消炎
 関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、歯髄炎、歯根膜炎
- 抜歯並びに歯科領域における小手術後の鎮痛・消炎

【用法・用量】

- フロベ[®]ン錠40** : 通常、成人1回1錠、1日3回(3錠/日)食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。頓用の場合には、1回1~2錠(フルルビプロフェンとして40~80mg)を経口投与する。
- フロベ[®]ン顆粒8%** : 通常、成人1回0.5g、1日3回(1.5g/日)食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。頓用の場合には、1回0.5~1g(フルルビプロフェンとして40~80mg)を経口投与する。

【使用上の注意】

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - 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。]
 - 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。]
 - 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。]
 - 出血傾向のある患者
 [血小板機能低下が起こることがあるので、出血傾向を助長するおそれがある。]
 - 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。]
 - 腎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
 [腎障害を悪化又は再発あるいは誘発させるおそれがある。]
 - 心機能異常のある患者
 [心機能異常を悪化させるおそれがある。]
 - 高血圧症のある患者
 [血圧を上昇させるおそれがある。]

- (9) 過敏症の既往歴のある患者
- (10) 気管支喘息のある患者
[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ことがある。]
- (11) 高齢者
[「重要な基本的注意」「高齢者への投与」の項参照]
- (12) 潰瘍性大腸炎の患者
[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。]
- (13) クロウン氏病の患者
[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。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 過敏症状を予測するため十分な問診を行うこと。
- (2) 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。
- (3) 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、休薬等の適切な措置を講ずること。
 - 2) 薬物療法以外の療法も考慮すること。
- (4) 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。
- (5) 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。
- (6) 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、観察を十分に行い慎重に投与すること。なお、類似化合物(フルルピプロフェン アキセチル)で、エノキサシン水和物、ロメフロキサシン、ノルフロキサシンとの併用により、まれに痙攣があらわれるとの報告があるので、これらニューキノロン系抗菌剤との併用は避けること。また、他のニューキノロン系抗菌剤との併用は避けることが望ましい。
- (7) 他の消炎鎮痛剤との併用は避けることが望ましい。
- (8) 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。

3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP2C9によって代謝される。

(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 パレオン ノルフロキサシン バクシダール ブルリフロキサシン スオード	類似化合物(フルルピプロフェン 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。 併用により痙攣があらわれるおそれがある。	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。

(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。	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。

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	クマリン系抗凝血剤(ワルファリン)の作用を増強するとの報告があるので、用量を調節するなど注意すること。	本剤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)があらわれたとの報告があるので、用量を調節するなど注意すること。	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、慎重に投与すること。	本剤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 ヒドロクロチアジド等 ループ利尿薬 フロセミド	これら利尿薬の作用を減弱するとの報告がある。	本剤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と考えられる。
副腎皮質ホルモン剤 メチルプレドニゾロン等	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	本剤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、本剤の代謝が阻害されると考えられる。

4. 副作用

総症例11,687例中、副作用が認められたのは676例(5.78%) 1,003件で、その主なものは胃部不快感182件(1.56%)、食欲不振120件(1.03%)、悪心95件(0.81%)等の消化器症状、発疹28件(0.24%)、そう痒感26件(0.22%)、浮腫25件(0.21%)等であった。
(再評価結果時)

(1) 重大な副作用

※ 1) ショック、アナフィラキシー

ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明*)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。

※ 2) 急性腎障害、ネフローゼ症候群

急性腎障害、ネフローゼ症候群(いずれも頻度不明*)等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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。

3) 胃腸出血

胃腸出血(頻度不明*)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。

4) 再生不良性貧血

再生不良性貧血(頻度不明*)があらわれるとの報告があるので、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。

5) 喘息発作

喘息発作(頻度不明*)を誘発することがあるので、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。

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

中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、剥脱性皮膚炎(いずれも頻度不明*)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。

(2) 重大な副作用(類似化合物)

類似化合物(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。

(3) その他の副作用

頻度 分類	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明*
過敏症**	発疹、そう痒感		
消化器	食欲不振、嘔気・嘔吐、胃痛、腹痛、胃部不快感、胃・腹部膨満感、便秘、下痢、口渇、口内炎		
肝臓		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇	Al-P上昇
精神神経系	頭痛	倦怠感、めまい、ふらつき感、眠気	
循環器		動悸	
血液		血小板減少	血小板機能低下(出血時間の延長)
耳		耳鳴り	
その他	浮腫		

*：自発報告又は海外において認められている副作用のため頻度不明。

**：発現した場合には投与を中止すること。

5. 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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊娠後期には投与しないこと。

[妊娠後期のラットに投与した実験で、分娩遅延及び胎児の動脈管収縮が認められている¹²⁾。]

(2) 妊婦(妊娠後期以外)又は妊娠している可能性のある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。

[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

(3) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。

[母乳中へ移行することが報告されている。]

〈参考〉周産期・授乳期投与試験³⁾

ラット(経口投与)の2.5mg/kg以上の投与群で、少数例に母体の死亡、衰弱、哺育不良が認められている。

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

8. 適用上の注意

(1) 服用時

食道に停留し崩壊すると、食道潰瘍を起こすおそれがあるので、多めの水で服用させ、特に就寝直前の服用等には注意すること。

(2) 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、更には穿孔をお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。)

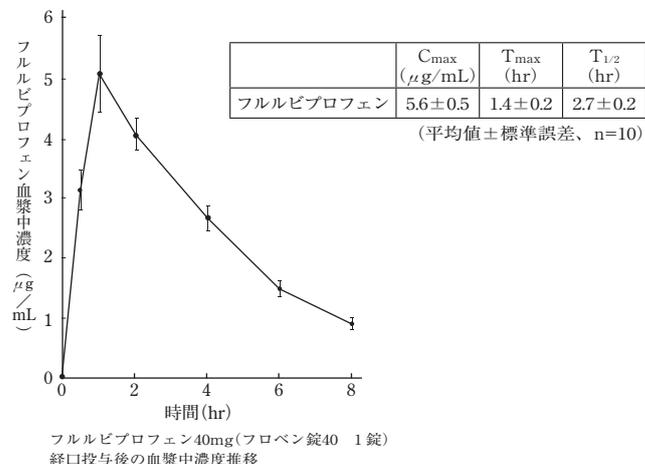
9. その他の注意

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。

【薬物動態】

1. 吸収⁴⁾

健康成人10例にフルルビプロフェン40mg(フロベン錠40錠)を単回経口投与したときの最高血漿中フルルビプロフェン濃度(C_{max})は5.6μg/mLであり、最高血漿中濃度到達時間(T_{max})は1.4時間、血漿中濃度半減期(T_{1/2})は2.7時間であった。顆粒剤についてもほぼ同様のパターンであった。



2. 代謝・排泄⁵⁾

健康成人にフルルビプロフェン40mgを単回経口投与した場合、尿中には投与後24時間以内に投与量の約73%が排泄され、未変化体、3種類の代謝物(4'-ヒドロキシ体、3',4'-ジヒドロキシ体及び3'-ヒドロキシ-4'-メトキシ体)及びこれらの抱合体が確認された。

【臨床成績】^{6~15)}

二重盲検比較試験及び一般臨床試験において、本剤の有用性が認められている。本剤の疾患別有効率は次のとおりである。

疾患名	有効率(%)	
	有効以上	やや有効以上
関節リウマチ	34/74(45.9)	62/74(83.8)
変形性関節症	57/123(46.3)	94/123(76.4)
腰痛症	194/326(59.5)	286/326(87.7)
歯髄炎	88/165(53.3)	136/165(82.4)
歯根膜炎	95/155(61.3)	140/155(90.3)
抜歯並びに歯科領域における小手術後の鎮痛・消炎	276/407(67.8)	355/407(87.2)

【薬効薬理】

1. 抗炎症作用¹⁶⁾

カラゲニン浮腫(ラット)、紫外線紅斑(モルモット)の急性炎症に対するID₅₀(経口投与)は、それぞれ0.48mg/kg、0.19mg/kgで、アスピリン(それぞれ122.0mg/kg、150.0mg/kg)及びインドメタシン(それぞれ6.8mg/kg、4.8mg/kg)に比し強力である。アジュバンド関節炎(ラット)の慢性炎症に対しては、3mg/kg/日の経口投与で約50%の抑制作用を示し、インドメタシンと同程度の作用を示す。

2. 鎮痛作用^{17,18)}

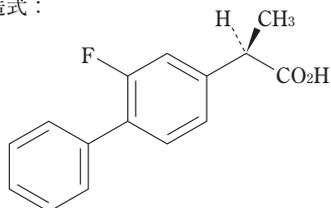
酢酸ライシング法(マウス)によるID₅₀(経口投与)は3.1mg/kgで、アスピリン(255.0mg/kg)に比し少量で作用を示す。ラット足趾の炎症性疼痛(Randall-Selitto法)に対する最小有効量(経口投与)は0.33mg/kgで、アスピリン(90mg/kg)に比し強い作用を示す。

3. プロスタグランジン生合成阻害作用¹⁹⁾

関節リウマチ患者の滑液膜細胞のマイクロソームでのプロスタグランジン生合成の50%阻害濃度は0.06μMで、インドメタシン(0.54μM)、ジクロフェナクナトリウム(0.2μM)より強い作用を示す。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：Flurbiprofen (フルルビプロフェン)
化学名：(2*RS*)-2-(2-Fluorobiphenyl-4-yl) propanoic acid
分子式：C₁₅H₁₃FO₂
分子量：244.26
融点：114～117℃
※構造式：



及び鏡像異性体

性状：フルルビプロフェンは白色の結晶性の粉末で、わずかに刺激性のにおいがある。
メタノール、エタノール(95)、アセトン又はジエチルエーテルに溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。
エタノール(95)溶液(1→50)は旋光性を示さない。

【包装】

※※フロベン錠40 : (PTP)100、500、1,000錠
フロベン顆粒8% : (ビン入り)100g

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) 門間和夫 他：日本新生児学会雑誌, **20**, 508～518 (1984)
- 2) 門間和夫 他：小児科の進歩, **2**, 95～101 (1983)
- 3) 吉中一郎 他：薬理と治療, **4**, 2187～2223 (1976)
- 4) 木村新一 他：フロベン顆粒血中濃度比較試験(科研製薬(株)社内資料)
- 5) 石井幸久 他：ヒト内服時の吸収、代謝および排泄について(科研製薬(株)社内資料)
- 6) 辻本正記 他：臨牀と研究, **53**, 255～260 (1976)
- 7) 広畑和志：薬理と治療, **4**, 687～699 (1976)
- 8) 石川武憲 他：診療と新薬, **13**, 1493～1506 (1976)
- 9) 大橋 靖 他：日本口腔外科学会雑誌, **22**, 880～887 (1976)
- 10) 福田仁一 他：歯界展望, **47**, 641～644 (1976)
- 11) 志村介三 他：臨牀と研究, **53**, 610～619 (1976)
- 12) 花岡英弥 他：薬理と治療, **8**, 4365～4377 (1980)
- 13) 榑田喜三郎 他：薬理と治療, **8**, 4379～4388 (1980)
- 14) 神山義信 他：歯界展望, **56**, 849～858 (1980)
- 15) 堀 亘孝 他：歯科ジャーナル, **12**, 377～385 (1980)
- 16) 高瀬健一郎 他：日本薬理学雑誌, **71**, 573～583 (1975)
- 17) 吉中一郎 他：薬理と治療, **4**, 1931～1942 (1976)
- 18) Adams, S. S. et al. : *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)*, **25**, 1786～1791 (1975)
- 19) Steele, L. et al. : *J. Pharmacol. Methods*, **5**, 341～345 (1981)

〈文献請求先〉

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

科研製薬株式会社 医薬品情報サービス室
〒113-8650 東京都文京区本駒込2丁目28-8
電話 0120-519-874



製造販売元

科研製薬株式会社
東京都文京区本駒込2丁目28-8