

日本標準商品分類番号
8 7 1 1 4 9

貯法	室温保存
使用期限	包装に表示の使用期限内に使用すること。

鎮痛・抗炎症・解熱剤

	錠60mg	細粒10%
承認番号	22100AMX01321	22100AMX01295
薬価収載	2009年9月	2009年9月
販売開始	2009年9月	2009年9月
再審査結果	1993年9月	1993年9月
効能追加	2005年12月	2005年12月
国際誕生	1986年3月	

ロキソニン[®]錠60mg

ロキソニン[®]細粒10%

LOXONIN[®] TABLETS, FINE GRANULES

ロキソプロフェンナトリウム水和物製剤

【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[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。](ただし、「慎重投与」の項参照)
- 重篤な血液の異常のある患者[血小板機能障害を起こし、悪化するおそれがある。]
- 重篤な肝障害のある患者[副作用として肝障害が報告されており、悪化するおそれがある。]
- 重篤な腎障害のある患者[急性腎不全、ネフローゼ症候群等の副作用を発現することがある。]
- 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。]
- 本剤の成分に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[アスピリン喘息発作を誘発することがある。]
- 妊娠末期の婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

【効能・効果、用法・用量】

効能・効果	用法・用量
①下記疾患並びに②の症状の消炎・鎮痛 関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、歯痛	効能・効果①・②の場合 通常、成人にロキソプロフェンナトリウム(無水物として)1回60mg、1日3回経口投与する。頓用の場合は、1回60~120mgを経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。また、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。
②手術後、外傷後並びに抜歯後の鎮痛・消炎	
③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)	効能・効果③の場合 通常、成人にロキソプロフェンナトリウム(無水物として)1回60mg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180mg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。

【組成・性状】

1. 組成

1錠又は細粒1g中にそれぞれ次の成分を含有

販売名	有効成分	添加物
ロキソニン錠60mg	ロキソプロフェンナトリウム水和物(日局) 68.1mg (無水物として60mg)	低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、三二酸化鉄、乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム
ロキソニン細粒10%	ロキソプロフェンナトリウム水和物(日局) 113.4mg (無水物として100mg)	ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、三二酸化鉄、乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム

2. 製剤の性状

販売名	剤形	色	におい	味	外形			識別コード	
					直径(mm)	厚さ(mm)	重さ(mg)		
ロキソニン錠60mg	素錠(制線入)	ごくすい紅色	無臭	わずかに特異な収れん性		9.1	3.3	250	SANKYO 157
ロキソニン細粒10%	細粒		わずかに特異臭			—	—	—	—

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 消化性潰瘍の既往歴のある患者[潰瘍を再発させることがある。]
- 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。]
- 血液の異常又はその既往歴のある患者[溶血性貧血等の副作用がおりやすくなる。]
- 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ことがある。]
- 腎障害又はその既往歴のある患者[浮腫、蛋白尿、血清クレアチニン上昇、高カリウム血症等の副作用がおこることがある。]
- 心機能異常のある患者(「禁忌」の項参照)
- 過敏症の既往歴のある患者
- 気管支喘息の患者[病態を悪化させることがある。]
- 潰瘍性大腸炎の患者[病態を悪化させることがある。]
- クローン病の患者[病態を悪化させることがある。]
- 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

2. 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こと。
- (2) 慢性疾患(関節リウマチ、変形性関節症)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。
- (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、疼痛及び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い、本剤を漫然と投与しないこと。
- (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、特に高熱を伴う高齢者又は消耗性疾患を合併している患者においては、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、観察を十分に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

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
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	その抗凝血作用を増強するおそれがあるので注意し、必要があれば減量すること。	本剤のプロスタグランジン生合成抑制作用により血小板凝集が抑制され血液凝固能が低下し、その薬剤の抗凝血作用に相加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	その血糖降下作用を増強するおそれがあるので注意し、必要があれば減量すること。	本剤のヒトでの蛋白結合率は、ロキソプロフェンで97.0%、trans-OH体で92.8%と高く、蛋白結合率の高い薬剤と併用すると血中に活性型の併用薬が増加し、その薬剤の作用が増強されるためと考えられている。
ニューキノロン系 抗菌剤 エノキサシン 水和物等	その痙攣誘発作用を増強することがある。	ニューキノロン系抗菌剤は、中枢神経系の抑制性神経伝達物質であるGABAの受容体への結合を阻害し、痙攣誘発作用をおこす。本剤の併用によりその阻害作用を増強するためと考えられている。
メトトレキサート	血中メトトレキサート濃度を上昇させ、その作用を増強すること。必要があれば減量すること。	機序は不明であるが、本剤の腎におけるプロスタグランジン生合成抑制作用により、これらの薬剤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。

リチウム製剤 炭酸リチウム	血中リチウム濃度を上昇させ、リチウム中毒を起こすこと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。	機序は不明であるが、本剤の腎におけるプロスタグランジン生合成抑制作用により、これらの薬剤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。
チアジド系利尿薬 ヒドロフルメチアジド、ヒドロクロロチアジド等	その利尿・降圧作用を減弱するおそれがある。	本剤の腎におけるプロスタグランジン生合成抑制作用により、水、ナトリウムの排泄を減少させるためと考えられている。
** 降圧剤 ACE阻害剤 アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤等	その降圧作用を減弱するおそれがある。	本剤のプロスタグランジンの生合成抑制作用により、これらの薬剤の降圧作用を減弱させる可能性がある。
	腎機能を悪化させるおそれがある。	本剤のプロスタグランジンの生合成抑制作用により、腎血流量が低下するためと考えられる。

4. 副作用(本項には頻度が算出できない副作用報告を含む。)
 総症例13,486例中副作用の報告されたものは409例(3.03%)であった。その主なものは、消化器症状(胃部不快感、腹痛、悪心・嘔吐、食欲不振等2.25%)、浮腫・むくみ(0.59%)、発疹・蕁麻疹等(0.21%)、眠気(0.10%)等が報告されている。
 [再審査終了時¹⁾及び効能追加時²⁻⁷⁾]

(1) 重大な副作用(頻度不明)

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状：ショック、アナフィラキシー様症状(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投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- **2) 無顆粒球症、溶血性貧血、白血球減少、血小板減少：無顆粒球症、溶血性貧血、白血球減少、血小板減少があらわれることがあるので、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投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- **3) 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)：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群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、間質性腎炎：急性腎不全、ネフローゼ症候群、間質性腎炎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投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、急性腎不全に伴い高カリウム血症があらわれることがあるので、特に注意すること。
- 5) うっ血性心不全：うっ血性心不全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投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 間質性肺炎：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎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直ちに投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 7) 消化管出血：重篤な消化性潰瘍又は小腸、大腸からの吐血、下血、血便等の消化管出血が出現し、それに伴うショックがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、これらの症状が認めら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。
- 8) 消化管穿孔：消化管穿孔があらわれることがあるので、心窩部痛、腹痛等が認めら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。

【薬物動態】

- 9) 肝機能障害、黄疸：肝機能障害(黄疸、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、 γ -GTP上昇等)、劇症肝炎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中止するなど適切な処置を行うこと。
- 10) 喘息発作：喘息発作等の急性呼吸障害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、本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。
- 11) 無菌性髄膜炎：無菌性髄膜炎(発熱、頭痛、悪心・嘔吐、項部硬直、意識混濁等)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投与を中止し、適切な処置を行うこと。(特にSLE又はMCTDの患者に発現しやすい。)

**12) 横紋筋融解症：横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等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。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。

(2) 重大な副作用(類薬)

再生不良性貧血：他の非ステロイド性消炎鎮痛剤で、再生不良性貧血があらわれるとの報告がある。

(3) その他の副作用

	0.1~1%未満	0.05~0.1%未満	0.05%未満	頻度不明
過敏症 ^{注)}	発疹	そう痒感	蕁麻疹	発熱
消化器	腹痛、胃部不快感、食欲不振、悪心・嘔吐、下痢	消化性潰瘍 ^{注)} 、便秘、胸やけ、口内炎	消化不良	口渇、腹部膨満
循環器			動悸	血圧上昇
精神神経系	眠気		頭痛	しびれ、めまい
血液			貧血、白血球減少、好酸球増多	血小板減少
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇		ALP上昇	
泌尿器				血尿、蛋白尿
その他	浮腫		顔面熱感	胸痛、倦怠感

注)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)。

6. 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。]
- (2) 妊娠末期の婦人には投与しないこと。[動物実験(ラット)で分娩遅延が報告されている。]
- (3) 妊娠末期のラットに投与した実験で、胎児の動脈管収縮が報告されている。
- (4) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむをえず投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。]

7. 小児等への投与

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。

8. 適用上の注意

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。)

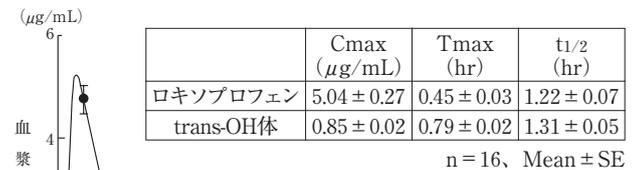
9. その他の注意

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。

1. 吸収・代謝⁸⁾

健康成人16例にロキソニン錠(60mg)を1回経口投与したところ、速やかに吸収され、血中にはロキソプロフェン(未変化体)のほか、trans-OH体(活性代謝物)の型で存在した。最高血漿中濃度に到達する時間はロキソプロフェンで約30分、trans-OH体で約50分であり、半減期はいずれも約1時間15分であった。

ロキソニン錠(60mg)投与後の血漿中濃度
(シミュレーションカーブ)



2. 薬物代謝酵素

ロキソプロフェンナトリウム水和物はヒト肝ミクロソームを用いたin vitro代謝阻害試験において、最高血漿中濃度の約10倍の濃度(200µM)でもチトクロームP450各分子種(CYP1A1/2、2A6、2B6、2C8/9、2C19、2D6、2E1及び3A4)の基質となる種々薬物の代謝に対して影響を与えなかった。(社内資料)

3. 薬物速度論的パラメータ(単回投与)

(1) 吸収速度定数⁸⁾・消失速度定数⁸⁾

	吸収速度定数 (hr ⁻¹)	消失速度定数 (hr ⁻¹)
ロキソプロフェン	11.21 ± 1.82	$\lambda_1 = 4.04 \pm 0.93$ $\lambda_2 = 0.59 \pm 0.04$
trans-OH体	3.56 ± 0.21	$\lambda_1 = 0.99 \pm 0.07$ $\lambda_2 = 0.54 \pm 0.02$

n = 16, Mean ± SE

(2) 血漿蛋白結合率

ヒト(5例、ロキソニン錠(60mg)1回経口投与1時間後)で血漿蛋白結合率を検討したところ、ロキソプロフェン、trans-OH体の結合率はそれぞれ97.0%、92.8%であった。

(3) AUC⁸⁾(n = 16, Mean ± SE)

ロキソプロフェン：6.70 ± 0.26 µg · hr/mL

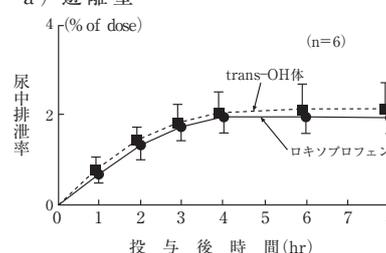
trans-OH体：2.02 ± 0.05 µg · hr/mL

4. 排泄⁸⁾

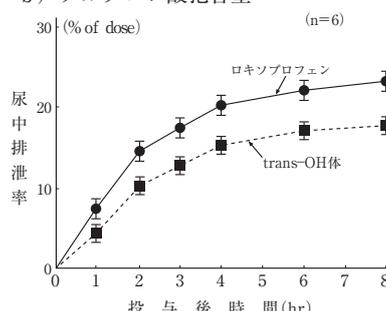
尿中への排泄は速やかで、大部分がロキソプロフェン又はtrans-OH体のグルクロン酸抱合体として排泄される。

ロキソニン錠(60mg)投与後の尿中排泄

a) 遊離型



b) グルクロン酸抱合型



	投与 8 時間後までの尿中排泄(% of dose)	
	遊離型	グルクロン酸抱合型
ロキソプロフェン	2.07 ± 0.29	21.0 ± 0.4
trans-OH体	2.21 ± 0.47	16.0 ± 0.6

n = 6, Mean ± SE

5. 連続投与時の吸収・排泄⁹⁾

健康成人 5 例にロキソニン 80mg、1 日 3 回 5 日間連続経口投与した場合、いずれも 1 回投与時と大きな差異はなく、蓄積性は認められていない。

【臨床成績】^{2~7, 10-16)}

二重盲検比較試験を含め、国内 216 施設において実施され、適応疾患を対象とした 1,836 例（一般臨床試験 882 例、二重盲検比較試験 954 例）の臨床成績の概要は次のとおりである。

1. 一般臨床試験成績

疾患名	有効率(%)	有効以上	やや有効以上
関節リウマチ	80/284 (28.2)	163/284 (57.4)	
変形性関節症	96/155 (61.9)	130/155 (83.9)	
腰痛症	96/127 (75.6)	112/127 (88.2)	
肩関節周囲炎	7/14 (50.0)	9/14 (64.3)	
頸肩腕症候群	15/24 (62.5)	20/24 (83.3)	
手術後・外傷後	4/4 (100.0)	4/4 (100.0)	
抜歯後	124/177 (70.1)	170/177 (96.0)	
急性上気道炎	64/97 (66.0)	93/97 (95.9)	

2. 二重盲検比較試験

下表の 8 疾患群を対象とした 954 例の二重盲検比較試験の結果、本剤の有用性が認められた。

疾患名	有効率(%)	有効以上	やや有効以上
関節リウマチ	22/95 (23.2)	53/95 (55.8)	
変形性関節症	68/110 (61.8)	96/110 (87.3)	
腰痛症	52/83 (62.7)	64/83 (77.1)	
肩関節周囲炎	35/61 (57.4)	52/61 (85.2)	
頸肩腕症候群	39/63 (61.9)	56/63 (88.9)	
手術後・外傷後	83/109 (76.1)	104/109 (95.4)	
抜歯後	160/178 (89.9)	173/178 (97.2)	
急性上気道炎	178/255 (69.8)	228/255 (89.4)	

【薬効薬理】

ロキソプロフェンナトリウム水和物は、すぐれた鎮痛・抗炎症・解熱作用を有するが、特に鎮痛作用が強力である。本剤はまたプロドラッグであり、消化管から吸収されたのち活性代謝物に変換されて作用する。

1. 鎮痛作用^{17,18)}

- ロキソプロフェンナトリウム水和物は Randall-Selitto 法（炎症足加圧法：ラット経口）による試験において ED₅₀ 値が 0.13mg/kg であり、対照のケトプロフェン、ナプロキセン、インドメタシンに比べ、10~20 倍の強い鎮痛作用を示す。
- ラット熱炎症性疼痛法（ラット経口）においてロキソプロフェンナトリウム水和物の ID₅₀ 値は、0.76mg/kg であり、ナプロキセンと同等、ケトプロフェン、インドメタシンの 3~5 倍以上の効力を示す。
- 慢性関節炎疼痛法（ラット経口）においてロキソプロフェンナトリウム水和物の ED₅₀ 値は 0.53mg/kg と最も強い鎮痛作用を示し、インドメタシン、ケトプロフェン、ナプロキセンの 4~6 倍の効力を示す。
- 本剤の鎮痛作用は末梢性である。

2. 抗炎症作用^{17,18)}

ロキソプロフェンナトリウム水和物は、カラゲニン浮腫（ラット）、アジュバント関節炎（ラット）等の急・慢性炎症に対して、ケトプロフェン、ナプロキセンとほぼ同等の抗炎症作用を示す。

3. 解熱作用¹⁸⁾

ロキソプロフェンナトリウム水和物は、イーストによる発熱（ラット）に対し、ケトプロフェン、ナプロキセンとほぼ同等、インドメタシンの約 3 倍の解熱作用を示す。

4. 作用機序^{19,20)}

本剤の作用機序は、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。

ロキソプロフェンナトリウム水和物は経口投与されたとき、胃粘膜

刺激作用の弱い未変化体のまま消化管より吸収され、その後速やかにプロスタグランジン生合成抑制作用の強い活性代謝物 trans-OH 体（SRS 配位）に変換されて作用する。

【有効成分に関する理化学的知見】

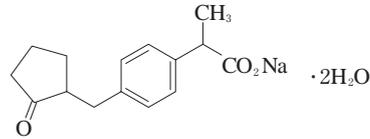
一般名：ロキソプロフェンナトリウム水和物 (Loxoprofen Sodium Hydrate)

化学名：Monosodium 2-[4-[(2-oxocyclopentyl)methyl]phenyl]propanoate dihydrate

分子式：C₁₅H₁₇NaO₃ · 2H₂O

分子量：304.31

構造式：



性状：白色～帯黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

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。

水溶液 (1 → 20) は旋光性を示さない。

分配係数

有機溶媒	水相の pH	分配係数 K
1-オクタノール	日局、第 1 液 (pH1.2)	190
	日局、第 2 液 (pH6.8)	0.82
クロロホルム	日局、第 1 液 (pH1.2)	87
	日局、第 2 液 (pH6.8)	0.95

*【取り扱い上の注意】

ロキソニン錠 60mg は、錠剤表面に使用色素による赤い斑点がみられることがある。

【包装】

ロキソニン錠 60mg

(PTP) 100錠 1,000錠 3,000錠 3,150錠
(缶) 1,000錠 (21錠 × 150)

ロキソニン細粒 10%

(瓶) 100g
(缶) 500g

【主要文献】

- 医薬品副作用情報別冊 平成 5 年度新医薬品等の副作用のまとめ 厚生省薬務局 1995:9-10
- 齊藤敏二：臨牀と研究 1984;61(8):2734-2743
- 藤森一平ほか：Prog Med 1985;5(5):1469-1485
- 原田容治ほか：臨床医薬 1992;8(5):1205-1218
- 荻原俊男ほか：臨床医薬 1992;8(5):1219-1225
- 勝 正孝ほか：臨床医薬 1993;9(10):2299-2320
- 勝 正孝ほか：臨床医薬 1993;9(10):2321-2331
- 長沼英夫ほか：臨床医薬 1986;2(9):1219-1237
- 阿部重人ほか：炎症 1985;5(1):67-79
- 菅原幸子ほか：臨牀と研究 1985;62(10):3395-3412
- 今井 望：臨牀と研究 1985;62(7):2257-2267
- 比嘉康宏ほか：薬理と治療 1983;11(8):3235-3248
- 太田信夫ほか：新薬と臨牀 1984;33(11):1535-1546
- 内藤正俊ほか：診療と新薬 1984;21(12):2546-2552
- 長屋郁郎ほか：臨床医薬 1985;1(1):69-89
- 内田安信ほか：歯科薬物療法 1984;3(1):32-48
- 三坂英一ほか：応用薬理 1981;21(5):753-771
- 飯塚義夫ほか：薬理と治療 1986;14(8):5191-5209
- 松田啓一ほか：炎症 1982;2(3):263-266
- 山口 武ほか：炎症 1983;3(1):63-67

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

第一三共株式会社 製品情報センター

〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1

TEL: 0120-189-132

製造販売元



Daiichi-Sankyo

第一三共株式会社

東京都中央区日本橋本町 3-5-1