

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 2018（2019年更新版）に準拠して作成

非ステロイド性鎮痛・消炎剤
日本薬局方 ザルトプロフェン錠

ペオン[®]錠 80
Peon[®] tablets 80

剤形	白色のフィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬
規格・含量	1錠中日局ザルトプロフェンを80mg含有
一般名	和名：ザルトプロフェン（JAN） 洋名：Zaltoprofen（JAN, INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：1993年7月2日 薬価基準収載年月日：1993年8月27日 販売開始年月日：1993年9月1日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ゼリア新薬工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ゼリア新薬工業株式会社 お客様相談室 TEL(03)3661-0277 FAX(03)3663-2352 受付時間 9:00～17:50（土日祝日・弊社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://medical.zeria.co.jp/

本 IF は 2023 年 2 月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。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、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1
6. RMP の概要	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）又は本質	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	3
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	5
2. 製剤の組成	5
3. 添付溶解液の組成及び容量	5
4. 力価	5
5. 混入する可能性のある夾雑物	5
6. 製剤の各種条件下における安定性	6
7. 調製法及び溶解後の安定性	6
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6
9. 溶出性	6
10. 容器・包装	7
11. 別途提供される資材類	7
12. その他	7

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	8
2. 効能又は効果に関連する注意	8
3. 用法及び用量	8
4. 用法及び用量に関連する注意	8
5. 臨床成績	8

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	14
2. 薬理作用	14

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	15
2. 薬物速度論的パラメータ	16
3. 母集団（ポピュレーション）解析	16
4. 吸収	16
5. 分布	16
6. 代謝	17
7. 排泄	18
8. トランスポーターに関する情報	18

9. 透析等による除去率	18
10. 特定の背景を有する患者	18
11. その他	18

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	19
2. 禁忌内容とその理由	19
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	19
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	19
5. 重要な基本的注意とその理由	19
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	19
7. 相互作用	21
8. 副作用	21
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	25
10. 過量投与	25
11. 適用上の注意	25
12. その他の注意	25

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	26
2. 毒性試験	28

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	30
2. 有効期間	30
3. 包装状態での貯法	30
4. 取扱い上の注意	30
5. 患者向け資材	30
6. 同一成分・同効薬	30
7. 国際誕生年月日	30
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 収載年月日、販売開始年月日	30
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容	30
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	30
11. 再審査期間	30
12. 投薬期間制限に関する情報	30
13. 各種コード	31
14. 保険給付上の注意	31

XI. 文献

1. 引用文献	32
2. その他の参考文献	33

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	34
2. 海外における臨床支援情報	34

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	35
2. その他の関連資料	35

略語表

略語	省略していない表現	略語の内容
Al-P	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasmaconcentration-time curve	台形法により求めた薬物濃度時間曲線下面積
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
C_{max}	maximum drug concentration	最高血中濃度
ED	effective dose	有効量
LD ₅₀	50% lethal dose	50%致死量
RA	rheumatoid arthritis	関節リウマチ
T _{1/2α}	elimination half life α	二相性の消失を示す薬剤における分布相の薬物消失半減期
T _{1/2β}	elimination half life β	二相性の消失を示す薬剤における消失相の薬物消失半減期
T _{max}	time to maximum drug concentration	最高血中濃度到達時間
UD ₅₀	50% ulcerogenic dose	50%の動物が消化管粘膜障害を発現する用量
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ザルトプロフェンはゼリア新薬工業株式会社と日本ケミファ株式会社により共同開発された新しい三環系の構造を有するプロピオン酸系の非ステロイド性鎮痛消炎剤である。

本剤は、強い抗炎症・鎮痛作用を有し、副作用が少なく安全性の高い新しい三環系の抗炎症剤の創製を目的として1974年（昭和49年）から合成された数多くの三環系化合物の中からスクリーニングされた。

2. 製品の治療学的特性

1. ザルトプロフェンは、選択的に炎症性細胞及び炎症部位におけるプロスタグランジン生合成を抑制することにより、優れた鎮痛・抗炎症作用を有する薬剤である。

(14 ページ参照)

2. 臨床的には、関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群並びに手術後・外傷後、抜歯後の炎症・疼痛に有効性があることが認められている。

(8～13 ページ参照)

3. 重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、急性腎障害、ネフローゼ症候群、肝機能障害、消化性潰瘍、小腸・大腸潰瘍、出血性大腸炎、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、溶血性貧血、再生不良性貧血が報告されている。

(21～22 ページ参照)

3. 製品の製剤学的特性

白色のフィルムコーティング錠である。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件
該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項
該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ペオン®錠 80

(2) 洋名

Peon® tablets 80

(3) 名称の由来

Pain (痛み) が Non (無い)、及び成分がプロピオン酸系に属する化合物であるため、これらを組み合わせて命名した。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ザルトプロフェン (JAN)

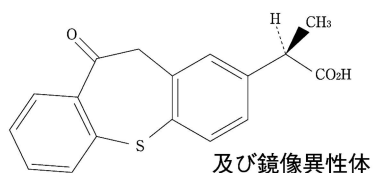
(2) 洋名 (命名法)

Zaltoprofen (JAN, INN)

(3) ステム (stem)

抗炎症薬、イブプロフェン誘導体: -profen

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{17}H_{14}O_3S$

分子量: 298.36

5. 化学名 (命名法) 又は本質

(2*RS*)-2-(10-Oxo-10,11-dihydrodibenzo[*b,f*]thiepin-2-yl) propanoic acid (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名 : 該当しない

別名 : 該当しない

略号 : 該当しない

記号番号 : CN-100 (治験番号)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～淡黄色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

各種溶媒における溶解度 (20℃)

溶 媒	溶媒量* (mL)	日局の溶解度表記
クロロホルム	5	溶けやすい
アセトン	7	
ジクロロメタン	7	
水酸化ナトリウム試液	4	
氷酢酸	16	やや溶けやすい
メタノール	19	
無水エタノール	20	
エタノール	21	
エーテル	44	やや溶けにくい
水	10000 以上	ほとんど溶けない

* ギルトプロフェン 1g を溶かすために必要な溶媒量

(3) 吸湿性

本品を 25℃、相対湿度 33～100%の条件下で 2 ヶ月間保存した結果、いずれの条件においても重量変化は -0.074～+0.004%であり、吸湿性はなかった。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：135～139℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa：3.8

(6) 分配係数

クロロホルム水系及びオクチルアルコール水系での分配係数

測定温度：25℃

pH	クロロホルム/緩衝液*	オクチルアルコール/緩衝液*
2.0	1000 以上	1000 以上
3.0	1000 以上	1000 以上
4.0	1000 以上	1000 以上
5.0	1000 以上	1000 以上
6.0	739	1000 以上
7.0	11.1	14.5
8.0	1.11	4.41
9.0	0.06	1.99
10.0	0.001 以下	1.93
11.0	0.001 以下	1.75
12.0	0.001 以下	1.11

* Britton-Robinson 緩衝液

(7) その他の主な示性値

比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$ ：+0.0°～+0.1°、クロロホルム溶液 (1→10)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

各種条件下における安定性

		条 件			保存期間	保存形態	結 果
		温度	湿度	光			
長期保存試験		室温	—	—	39 ヶ月	茶色ガラス瓶 (密栓)	規格内
加速試験		40℃	75%RH	—	6 ヶ月	茶色ガラス瓶 (密栓)	規格内
苛 酷 試 験	温度・ 湿度	60℃	—	—	6 ヶ月	茶色ガラス瓶 (開放)	分解物としてエチルエステルを認めたが、 規格内であった。
		40℃	75%RH	—			規格内
		25℃	75%RH	—			規格内
	光	—	—	蛍光灯 (2000lx)	120 万 lx・hr	ガラスシャーレ (開放)	外観が微黄色～淡黄色に、溶状が微黄色～ 淡黄色澄明に変化した。また、分解物とし てエチル体が認められたが、いずれも規格 内であった。
—		—	室内散光	6 ヶ月 (約 72 万 lx・hr)	規格内		

試験項目：外観、におい、確認試験、融点、溶状、重金属、ヒ素、類縁物質、乾燥減量、強熱残分、含量

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

- (1) 硫化物の定性反応
- (2) 紫外可視吸光度測定法
- (3) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

定量法

電位差滴定法




IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ペオン錠80		
性状	白色のフィルムコーティング錠		
外形	表	裏	側面
			
大きさ	直径	7.6mm	
	厚さ	3.4mm	
	質量	150mg	

(3) 識別コード

⑩101 (PTP に記載)

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ペオン錠80
有効成分 (1錠中)	(日局) ザルトプロフェン80mg
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、トウモロコシデンプン、カルメロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、カルナウバロウ

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

ザルトプロフェンのS-オキサイド体、エチルエステル体、エチル体、アセチル体及び二量体

IV. 製剤に関する項目

6. 製剤の各種条件下における安定性

		保存条件	保存期間	保存形態	結 果
長期保存試験		室温	39 ヶ月	紙箱入 PTP	規格内
加速試験		40℃・75%RH	6 ヶ月	紙箱入 PTP	規格内
苛酷試験	温度	50℃	3 ヶ月	PTP	規格内
	湿度	25℃・75%RH	3 ヶ月	ガラスシャーレ	規格内
		25℃・90%RH	4 週間	ガラスシャーレ	錠剤重量が約 4%増加したが規格内であった。
	光	蛍光灯 (2000lx)	10 万 lx・hr	ガラスシャーレ	規格内
			60 万 lx・hr	ガラスシャーレ	分解物としてエチル体が認められたが規格内であった。
		室内散光	6 ヶ月 (約 60 万 lx・hr)	PTP	
相対比較試験		40℃・75%RH	3 ヶ月	紙箱入 PTP ポリエチレン容器	規格内

試験項目：性状、確認試験、崩壊性、類縁物質、錠剤重量、含量、溶出性

無包装状態での安定性

平成 11 年 8 月 20 日付 (社)日本病院薬剤師会の答申「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について」による。

試験条件

- ①温度に対する安定性：40℃±2℃（遮光・気密容器）、保存期間 3 ヶ月
- ②湿度に対する安定性：75%RH±5%、30℃±2℃（遮光・開放）、保存期間 3 ヶ月
- ③光に対する安定性：60 万 lx・hr（気密容器）

結果

条件	外 観	含 量	硬 度	崩壊性	溶出性
温度	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
湿度	変化なし	変化なし	11.1→7.6N に低下	変化なし	変化なし
光	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

方 法：日局溶出試験法（パドル法）

回転数：50rpm

試験液：溶出試験第 2 液（900mL）

分析法：紫外可視吸光度測定法

結 果：30 分後の溶出率は 75%以上

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報
該当しない

(2) 包装

- 100錠 [10錠 (PTP) ×10]
- 500錠 [10錠 (PTP) ×50]
- 1,000錠 [10錠 (PTP) ×100]
- 1,000錠 [ポリエチレン瓶、バラ]
- 1,050錠 [21錠 (PTP) ×50]
- 2,100錠 [21錠 (PTP) ×100]
- 3,000錠 [10錠 (PTP) ×300]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP : ポリ塩化ビニル、アルミ箔
ボトル: ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 下記疾患並びに症状の消炎・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
- 手術後、外傷後並びに抜歯後の消炎・鎮痛

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人にザルトプロフェン1回80mg、1日3回経口投与する。
頓用の場合は、1回80～160mgを経口投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 他の消炎鎮痛剤との併用は避けることが望ましい。
- 7.2 高齢者に投与する際には消化器症状等患者の状態を観察しながら、投与回数を減らす（例えば1回1錠1日2回）か又は休薬するなど必要最低限の使用にとどめるよう慎重に投与すること。本剤は血漿蛋白結合率が高く、また、主として腎臓から排泄されるが、高齢者では、血漿アルブミンが減少していることが多く、腎機能も低下していることがあり、高い血中濃度が持続するおそれがある。[16.5 参照]

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

健康成人男性12名（単回投与6名、反復投与6名）に対して、ザルトプロフェンを150mg～300mgの単回投与および1回100mg、1日3回の7日間反復投与を行った結果、蓄積性は認められなかった。
また副作用についても自覚症状、他覚所見で特に問題となる症状は見られなかった²⁾。

注) 本剤の関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、手術後、外傷後並びに抜歯後の消炎・鎮痛に承認されている用法及び用量は、1回80mg、1日3回。頓用の場合は1回80mg～160mgである。

(3) 用量反応探索試験

1. 関節リウマチ³⁾

対 象 : 関節リウマチ49例

試験デザイン: 多施設非盲検試験

投与方法 : ザルトプロフェン1日用量120、180または240mgのいずれかを1日3回毎食後、6週間投与

結 果 : 最終全般改善度において「改善」以上で、120mg群15.4%、180mg群11.8%、240mg群26.3%であり、240mg群がやや高かった。副作用は120および180mg群には認められず、240mg群の1例に軽度なものが発現したのみであった。臨床検査値異常は、120mg群3例、180mg群1例、240mg群1例がみられたが、いずれも軽度であった。以上の結果より、関節リウマチに対し、240mg/日の用量でほぼ良好な臨床効果を示し、高い安全性が示唆された。

注) 本剤の関節リウマチに対して承認されている用法及び用量は、1回80mg、1日3回。頓用の場合は1回80mg～160mgである。

2. 変形性関節症⁴⁾

対 象 : 変形性関節症 80 例

試験デザイン: 多施設非盲検試験

投与方法 : ギルトプロフェン 1 日用量 120、180 または 240mg のいずれかを 1 日 3 回毎食後、4 週間投与
また、副作用など好ましくない作用がなく、効果発現が認められない場合は担当医師の判断において増量してもよいこととした。

結 果 : 最終全般改善度において「改善」以上で、120mg 群 36.0%、180mg 群 78.6%、240mg 群 82.6%であった。副作用は 120mg 群では認められず、180mg 群で 2 例、240mg 群で 2 例が認められたが、すべて軽度であった。臨床検査値異常は 180mg 群および変量群 (120→180mg/日) でそれぞれ軽度が 1 例認められた。以上の結果より、変形性関節症に対する至適用量については 180mg/日以上であることが示唆された。

注) 本剤の変形性関節症に対して承認されている用法及び用量は、1 回 80mg、1 日 3 回。頓用の場合は 1 回 80mg～160mg である。

3. 抜歯後疼痛⁵⁾

対 象 : 抜歯後疼痛 73 例

試験デザイン: 多施設非盲検試験

投与方法 : ギルトプロフェン 60mg、120mg のいずれかを 1 回、疼痛発生時に投与

結 果 : 有効性は担当医評価において、「有効」以上が 60mg 群 68.6%、120mg 群 86.8%であった。副作用は 60mg 群で 4 例にみられたが、いずれも軽度であり、120mg 群では 1 例もみられなかった。本剤の 120mg は疼痛抑制度はやや低かったが、十分な速攻性、持続性を有し、さらに安全性が非常に高いことから、抜歯後疼痛に対して臨床的に有用な薬剤であると考えられた。

注) 本剤の抜歯後疼痛に対して承認されている用法及び用量は、1 回 80mg、1 日 3 回。頓用の場合は 1 回 80mg～160mg である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

(1) 無作為化並行用量反応試験

1. 関節リウマチ⁶⁾

対 象 : 関節リウマチ 157 例

試験デザイン: 多施設非盲検試験

投与方法 : ギルトプロフェン 1 日用量 180mg、240mg のいずれかを 1 日 3 回毎食後、6 週間投与

結 果 : 最終全般改善度において「改善」以上の成績は、180mg 群 14.7%、240mg 群 27.0%と 240mg 群が改善率で優れる傾向を示した。概括安全度において「安全である」と判定された症例は、180mg 群 92.3%、240mg 群 88.0%と両群間で有意差は認められなかった。副作用は、180mg 群で 5 例、240mg 群で 7 例に認められたが、両群ともに重篤な副作用は認められなかった。臨床検査値異常は 180mg 群で 5 例、240mg 群で 4 例に認められたが、いずれも軽度であった。以上の結果より、関節リウマチに対する至適用量として 1 日用量 240mg が適当であると結論された。

注) 本剤の関節リウマチに対して承認されている用法及び用量は、1 回 80mg、1 日 3 回。頓用の場合は 1 回 80mg～160mg である。

2. 変形性膝関節症¹⁴⁾

対 象 : 変形性膝関節症 156 例

試験デザイン: 多施設二重盲検比較試験

投与方法 : ギルトプロフェン 1 日用量 180mg、240mg のいずれかを 1 日 3 回毎食後、4 週間投与

結 果 : 最終全般改善度において「改善」以上は、180mg 群 53.2%、240mg 群 62.5%であり、有意差は認められなかったが 240mg 群で高い成績を示した。概括安全度においては「安全である」が 180mg 群 84.4%、240mg 群 87.3%であった。また、副作用は 180mg 群 10 例、240mg 群 10 例に認められ、両群間に発現の差はみられなかった。重篤なものはみられなかった。臨床検査値異常は 180mg 群に 2 例にみられたが、いずれも軽度であった。以上の結果より、変形性膝関節症に対しての至適用量は 1 日 240mg が適当であると結論された。

注) 本剤の変形性関節症に対して承認されている用法及び用量は、1 回 80mg、1 日 3 回。頓用の場合は 1 回 80mg～160mg である。

3. 抜歯後疼痛⁷⁾

対 象 : 抜歯後疼痛 146 例

試験デザイン: 多施設二重盲検比較試験

投与方法 : ギルトプロフェン 80mg、160mg のいずれかを 1 回、疼痛発生時に投与

結 果 : 有効性は担当医評価において、「有効」以上で 80mg 群 71.0%、160mg 群 93.2%で、両群間に有意差が認められた。副作用は 80mg 群のみに 3 例認められたが、重篤なものは認められなかった。概括安全度は、「安全である」が 80mg 群 95.8%、160mg 群 100%であった。以上の結果により、抜歯後疼痛に対する投与量として 1 回 160mg が適当な薬用量であると考えられた。

(2) 比較試験

本剤の関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、手術後・外傷後並びに抜歯後の消炎・鎮痛を対象とした二重盲検比較試験において、本剤の有用性が認められた。

1. 関節リウマチ⁸⁾

関節リウマチに対してギルトプロフェン (240mg/日、1 日 3 回) 及び対照薬としてジクロフェナクナトリウム (75mg/日、1 日 3 回) を 6 週間経口投与にて二重盲検比較試験を実施し、本剤の有用性が認められた。

対 象 : 関節リウマチ 150 例

試験デザイン: 二重盲検比較試験

投与方法 : ギルトプロフェン (240mg/日、1 日 3 回) 及び対照薬としてジクロフェナクナトリウム (75mg/日、1 日 3 回) を 6 週間経口投与

結 果 : 最終全般改善度において、「改善」以上で本剤群 24.2% (16/66 例)、対照薬群 23.1% (15/65 例) であり、ほぼ同等の結果が認められ、両群間に有意差はみられなかった。副作用は本剤群 9.1% (7/77 例)、対照薬群 16.4% (12/73 例) であり、両群間に有意差は認められなかった。臨床検査値異常は、本剤群で 5.2%、対照薬群で 12.3%が認められた。重篤な副作用は認められなかった。概括安全度においては、「安全である」が本剤群 90.9% (70/77 例)、対照薬群 79.5% (58/73 例) であり、両群間に有意差は認められなかった。以上の結果より、本剤は関節リウマチに対して有用性が認められた。

2. 変形性関節症⁹⁾

変形性関節症に対してギルトプロフェン (240mg/日、1 日 3 回) 及び対照薬としてジクロフェナクナトリウム (75mg/日、1 日 3 回) を 4 週間経口投与にて二重盲検比較試験を実施し、本剤の有用性が認められた。

対 象 : 変形性関節症 167 例

試験デザイン: 二重盲検比較試験

投与方法 : ギルトプロフェン (240mg/日、1 日 3 回) 及び対照薬としてジクロフェナクナトリウム (75mg/日、1 日 3 回) を 4 週間経口投与

結 果 : 最終全般改善度において、「改善」以上の改善率は、本剤群 53.8% (35/65 例)、対照薬群 53.7% (36/67 例) であり、両群間に有意な差は認められなかった。概括安全度においては、「ほぼ安全である」以下と判定された症例は、本剤群 12.5% (10/80 例)、対照群 17.6% (15/85 例) であり、両群間に有意な差は認められなかった。副作用の発現をみた症例は、本剤群 11.3% (9/80 例)、対照薬群 12.9% (11/85 例) であり、副作用のため試験を中止した症例は、本剤群 6.3% (5/80 例)、対照薬群 7.1% (6/85 例) であった。大部分は両群とも消化器症状であり、重篤なものはなかった。以上の結果により、本剤は変形性関節症に対して有用性が認められた。

3. 腰痛症・頸肩腕症候群・肩関節周囲炎¹⁰⁾

腰痛症・頸肩腕症候群・肩関節周囲炎に対してザルトプロフェン (240mg/日、1 日 3 回) 及び対照薬としてインドメタシン (75mg/日、1 日 3 回) を 2 週間経口投与にて二重盲検比較試験を実施し、本剤の有用性が認められた。

対 象 : 腰痛症・頸肩腕症候群・肩関節周囲炎 356 例

試験デザイン: 二重盲検比較試験

投与方法 : ザルトプロフェン (240mg/日、1 日 3 回) 及び対照薬としてインドメタシン (75mg/日、1 日 3 回) を 2 週間経口投与

結 果 : 最終全般改善度において、3 疾患合計の「改善」以上の改善率は、本剤群 66.0% (99/150 例)、対照薬群 64.5% (91/141 例) であり、両群間に有意な差は認められなかった。各疾患別にみると腰痛症における「改善」以上の改善率は本剤群で 71.4% (35/49 例)、対照薬群で 63.3% (31/49 例)、頸肩腕症候群においては本剤群で 70.0% (35/50 例)、対照薬群 69.6% (32/46 例)、肩関節周囲炎においては本剤群 56.9% (29/51 例)、対照薬群 60.9% (28/46 例) であった。概括安全度において、3 疾患の合計の「安全である」と判定された症例は、本剤群で 90.8% (158/174 例)、対照薬群で 83.4% (141/169 例) であり、両群間に有意差を認めた。各疾患別の「安全である」と判定された症例は、肩関節周囲炎では本剤群 94.8% (55/58 例)、対照薬群 80.4% (41/51 例) であり、両群間に有意差を認めた。腰痛症では本剤群 86.4% (51/59 例)、対照薬群 80.6% (50/62 例)、頸肩腕症候群では本剤群 91.2% (52/57 例)、対照薬群 89.3% (50/56 例) であり、いずれも両群間に有意差は認められなかった。副作用は本剤群 8.6% (15/174 例)、対照薬群に 16.0% (27/169 例) 認められ、両群間に有意差を認めた。両薬剤群とも主な症状は消化器症状であり、重篤なものはなかった。

4. 術後・外傷後疼痛¹¹⁾

術後・外傷後疼痛に対してザルトプロフェン (240mg/日、1 日 3 回) 及び対照薬としてケトプロフェン (150mg/日、1 日 3 回) を原則 7 日間経口投与にて二重盲検比較試験を実施し、本剤の有用性が認められた。

対 象 : 術後・外傷後疼痛 267 例

試験デザイン: 二重盲検比較試験

投与方法 : ザルトプロフェン (240mg/日、1 日 3 回) 及び対照薬としてケトプロフェン (150mg/日、1 日 3 回) を原則 7 日間経口投与

結 果 : 最終全般改善度において「改善」以上の改善率は、手術例では本剤群 79.1% (53/67 例)、対照薬群 73.6% (53/72 例)、外傷例では本剤群 83.7% (41/49 例)、対照薬群 68.8% (33/48 例)、全症例 (手術+外傷) では本剤群 81.0% (94/116 例)、対照薬群 71.7% (86/120 例) であり、すべて両群間に有意な差はみられなかった。概括安全度において「安全である」と判定された症例は、手術例では本剤群 100% (72/72 例)、対照薬群 90.9% (70/77 例) であり、両群間に有意差を認めた。外傷例では本剤群 100% (53/53 例)、対照薬群 98.0% (50/51 例) であり、両群間に有意な差はみられなかった。全症例 (手術+外傷) では本剤群 100% (125/125 例)、対照薬群 93.8% (120/128 例) であり、両群間に有意差を認めた。副作用は本剤群ではみられず、対照薬群で 7 例にみられ、副作用発現率は 5.5% であった。

V. 治療に関する項目

5. 抜歯後疼痛¹²⁾

抜歯後疼痛に対してザルトプロフェン（160mg/日、1日1回）及び対照薬としてメフェナム酸（250mg/日、1日1回）を1回経口投与にて二重盲検比較試験を実施し、本剤の有用性が認められた。

対 象 : 抜歯後疼痛 149 例

試験デザイン : 二重盲検比較試験

投与方法 : ザルトプロフェン（160mg/日、1日1回）及び対照薬としてメフェナム酸（500mg/日、1日1回）を1回経口投与

結 果 : 担当医評価の鎮痛効果は、本剤群では「有効」以上 84.6%（55/65 例）であり、対照薬群では「有効」以上 71.6%（53/74 例）であり、両群間に有意差は認められなかった。副作用は両群とも認められなかった。

2) 安全性試験

長期投与試験¹³⁾

対 象 : 慢性関節リウマチ

試験デザイン : 多施設非盲検非対照試験

投与方法 : ザルトプロフェン 1 日用量 240mg を 1 日 3 回毎食後投与

投与期間 : 24 週以上を目標とし、少なくとも 12 週以上 48 週まで（「鎮痛消炎剤の臨床評価方法に関するガイドライン（1985.5）」による）

結 果 : 総投与症例は 155 例で、そのうち 12 週以上は 123 例（79.4%）、24 週以上は 94 例（60.6%）、48 週以上は 19 例（12.3%）であった。全般改善度においては、「改善」以上の改善率は、24 週で 27.6%（24/87 例）、48 週では 29.4%（5/17 例）、最終全般改善度では 29.7%（41/138 例）であった。副作用発現例数は 151 例中 18 例（11.9%）であった。副作用の内訳は消化器症状が 12 例 14 件、皮膚症状が 2 例 2 件、その他の症状として口腔内しびれ感 1 例、全身倦怠感 1 例、顔面浮腫 1 例、単純性血管炎 1 例であり、そのほとんどが軽度～中等度であった。臨床検査値異常を示した 13 例でとくに問題とすべきものは認めなかった。副作用発現時期については副作用発現例 18 例（20 件）中、9 例（11 件）が投与開始後 4 週未満に発現しており、4 週以後の投与継続により副作用発現率が増加することはなかった。以上の結果より、本剤は関節リウマチに対し、長期間使用可能な臨床的有用性の高い薬剤であると考えられた。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

市販後の使用成績調査は 1993 年 7 月 2 日から 1999 年 7 月 1 日までの 6 年間に、5,644 例が収集され、そのうち 5,568 例を有効性解析対象症例とした。

その結果、改善率（「改善」以上）は、関節リウマチ 46.4%、変形性関節症 68.6%、腰痛症 73.9%、肩関節周囲炎 71.5%、頸肩腕症候群 72.6%、手術後 89.3%、外傷後 88.8%、抜歯後 92.4%であった。

市販後に実施した関節リウマチに対する特別調査は、627 例が収集されそのうち 539 例を有効性解析対象症例とした。

その結果、改善率（「改善」以上）は、48 週以上の投与で 44.7%であった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

有効性及び安全性に関する試験（国内臨床試験）

国内延べ 355 施設で実施された、二重盲検比較試験を含む臨床試験で効果判定が行われた総症例 1,393 例（一般臨床試験 793 例、二重盲検試験 600 例）の臨床成績の概要は次のとおりである^{3), 4), 6)~28)}。

疾患名	投与量 (mg/日)	投与期間	改善率 (%)	
			改善以上	やや改善以上
関節リウマチ	240	～52 週	90/334 (26.9)	183/334 (54.8)
変形性関節症	240	4 週	144/229 (62.9)	193/229 (84.3)
腰痛症	240	2 週	120/168 (71.4)	147/168 (87.5)
肩関節周囲炎	240	2 週	71/120 (59.2)	93/120 (77.5)
頸肩腕症候群	240	2 週	81/118 (68.6)	101/118 (85.6)
手術後・外傷後	240	7 日	173/210 (82.4)	202/210 (96.2)
抜歯後	160	頓用	195/214 (91.1)*	210/214 (98.1)**

* 有効以上 ** やや有効以上

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

ロキソプロフェンナトリウム水和物、ジクロフェナクナトリウム、インドメタシン 等

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

アラキドン酸代謝系におけるシクロオキシゲナーゼ阻害によりプロスタグランジン生合成を抑制することで鎮痛及び抗炎症作用をあらわす。また、白血球遊走抑制作用及びライソゾーム酵素遊離抑制作用等の白血球細胞膜安定化作用も抗炎症作用の一機序になっているものと考えられる^{29)~31)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) プロスタグランジン生合成抑制作用²⁹⁾

プロスタグランジン生合成抑制作用は、選択的に炎症反応に係る細胞からのプロスタグランジン生合成を強く抑制し (*in vitro*)、ラット胃組織のプロスタグランジン生合成抑制作用はインドメタシンより弱く、尿中プロスタグランジン排泄の抑制も軽度であった。

2) 鎮痛作用^{32), 33)}

酢酸ライジング法 (マウス、ラット)、ブラジキニン動注法 (ラット)、ランダルーセリット法 (ラット) 及びアジュバント関節痛 (ラット) の各種疼痛モデルに対して鎮痛作用を示した。特に、ブラジキニンによる疼痛反応に対しては、インドメタシン、プラノプロフェン、ジクロフェナクナトリウム、ケトプロフェン、メフェナム酸、ロキソプロフェンナトリウムよりも約 3~28 倍の強い効果を示した。

3) 抗炎症作用^{29), 33), 35), 36)}

カラゲニン足蹠浮腫 (ラット)、血管透過性亢進 (ラット)、紫外線紅斑 (モルモット)、コットンペレット法 (ラット)、カルボキシメチルセルロース空気嚢炎モデル (ラット) 及びアレルギー性空気嚢炎モデル (ラット) 等の急性、亜急性及び慢性の各種炎症モデルにおいて抗炎症作用を示し、関節リウマチの病態モデルであるアジュバント関節炎モデル (ラット) に対して治療効果が認められた。

4) 薬理学的特徴^{29)~36)}

①ザルトプロフェンは急性、亜急性及び慢性の各種炎症モデルにおいて、炎症初期の血管透過性亢進から白血球遊走及び肉芽増殖にいたる一連の炎症反応過程を用量依存的に強く抑制し、その効果は炎症初期においてジクロフェナクナトリウムよりも強く、関節リウマチの病態モデルであるアジュバント関節炎に対してはプラノプロフェンとほぼ同等の効果を示した。

②ザルトプロフェンは化学的刺激や炎症による各種疼痛モデルにおいて用量依存的な鎮痛作用を示し、特に内因性疼痛物質とされるブラジキニンによる疼痛反応を、インドメタシン、プラノプロフェン、ジクロフェナクナトリウム、ケトプロフェン、ロキソプロフェンナトリウムなどの対照薬よりも強く抑制した。

③ザルトプロフェンの消化管障害作用は軽度であり、その程度はインドメタシン、プラノプロフェン、ジクロフェナクナトリウム、ケトプロフェン、ロキソプロフェンナトリウムよりも弱いものであった。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

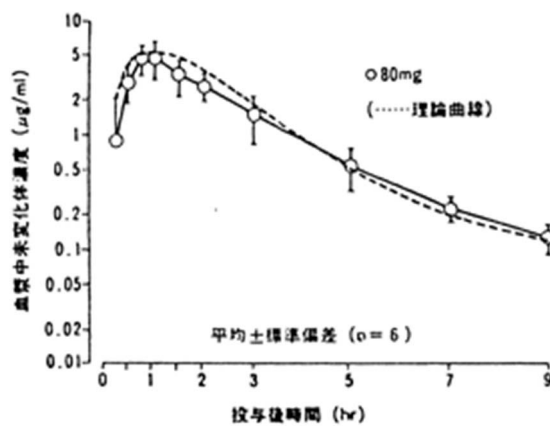
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回経口投与¹⁾

健康成人男性6名にザルトプロフェン80mgを絶食下单回経口投与した際の血漿中未変化体濃度は下図のように速やかに上昇し、投与最高値(5.00 μ g/mL)に達し、その後二相性($T_{1/2\alpha}$ 約0.9時間、 $T_{1/2\beta}$ 約9時間)で低下した。

ヒトにおけるザルトプロフェン経口投与後の血漿中未変化体濃度推移(80mg)



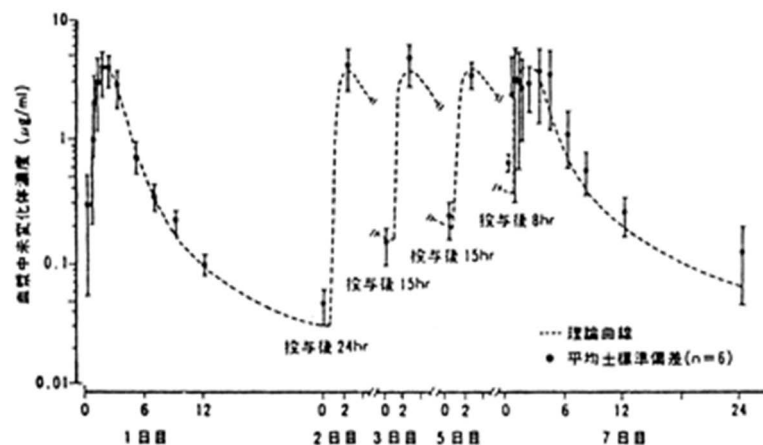
T_{max} (hr)	C_{max} (μ g/mL)	$T_{1/2\alpha}$ (hr)	$T_{1/2\beta}$ (hr)	AUC (μ g \cdot hr/mL)
1.17 \pm 0.49	5.00 \pm 1.65	0.87 \pm 0.36	9.08 \pm 6.79	12.77 \pm 1.56

(平均値 \pm 標準偏差, n=6)

2) 反復経口投与²⁾

健康成人男性6名にザルトプロフェンを反復経口投与(1日目:100mgを朝食後1時間に1回投与、2~6日目:100mgを1日3回投与、7日目:100mgを絶食下、朝1回投与)した際の血漿中未変化体濃度は、下図のように推移した。蓄積性は認められていない。

ヒトにおけるザルトプロフェン(100mg)反復経口投与時の血漿中未変化体濃度推移



注) 本剤の承認された用法及び用量は1回80mg、1日3回。頓用の場合は1回80~160mgである。

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

血漿中濃度の解析は Yamaoka のプログラム「MULTI」を用いて、一次吸収過程のある 2-コンパートメントオープンモデルによるパラメーターの算出を行った。

(2) 吸収速度定数

$1.84 \pm 0.75 \text{ (hr}^{-1}\text{)}^1$

(健康成人男性 6 名にザルトプロフェン 80mg 絶食下单回経口投与)

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

$0.090 \pm 0.011 \text{ (L/hr/kg)}^1$

(健康成人男性 6 名にザルトプロフェン 80mg 絶食下单回経口投与)

(5) 分布容積

$1.20 \pm 0.93 \text{ (L/kg)}^1$

(健康成人男性 6 名にザルトプロフェン 80mg 絶食下单回経口投与)

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

健康成人男性 6 名にザルトプロフェン 80mg を単回経口投与した結果、吸収率は 82%以上と推察された¹⁾。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

妊娠 17 日目のラットに ^{14}C 標識ザルトプロフェン 2mg/kg を単回経口投与した結果、胎仔中の放射能濃度は投与 4 時間後に最高値 (母獣血清放射能濃度の約 1/3) を示し、投与 24 時間後では 4 時間値の約 1/10 まで低下した。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

授乳中ラットに ^{14}C 標識ザルトプロフェン 2mg/kg を単回経口投与した結果、乳汁中放射能濃度は投与 2 時間後に最高値（母獣全血中放射能濃度の約 1/2）を示し、それ以降の消失はほぼ母獣の全血中放射能濃度の消失と並行していた。

(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

該当資料なし

<参考>

雄性ラットに ^{14}C 標識ザルトプロフェン 2mg/kg を単回経口投与した結果、組織中放射能濃度は、大部分の組織で投与 15 分後に最高値に達し、胃、肝、腎、小腸で高く、脳では著しく低かった。

また、下垂体及び神経への分布は認められなかった。

組織からの放射能の消失は血清からの消失と並行しており、残留性は認められず、反復投与しても蓄積性を示す組織は認められなかった。

なお、炎症部位へ良好に移行することがカラゲニン足蹠浮腫モデルにおける検討で確認された。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

<参考>

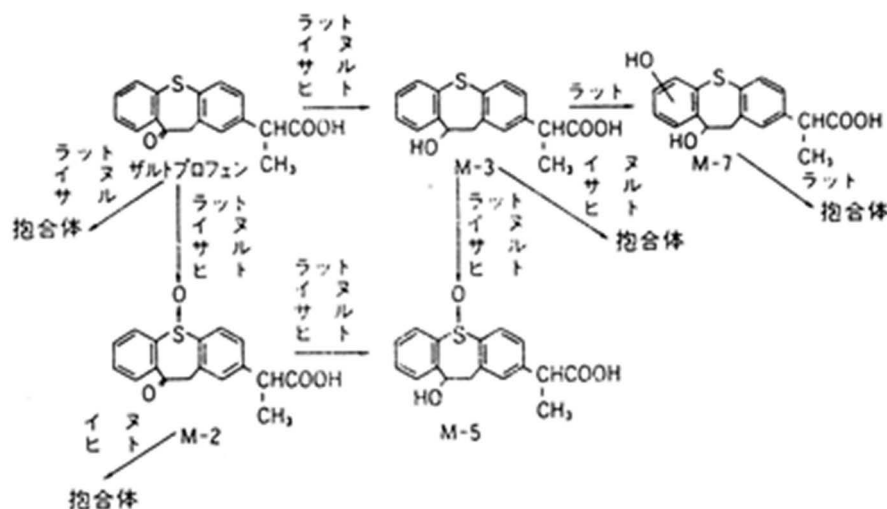
雄性ラットに ^{14}C 標識ザルトプロフェン 2mg/kg を単回経口投与した結果、投与 15 分後及び 4 時間後の血清蛋白結合率はそれぞれ 99.3%及び 98.4%であった。

また、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトの血清に、 ^{14}C -ザルトプロフェンを $3\mu\text{g/mL}$ および $30\mu\text{g/mL}$ の濃度で添加して血清蛋白結合率を求めた結果、いずれの種および濃度でも血清蛋白結合率 (*in vitro*) は 98%以上であった³⁷⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝経路には下図のような種差が認められ、ヒトにおける主代謝物は未変化体の抱合体であった^{2), 37), 38)}。



M-2：ザルトプロフェンのS-オキシサイド体

M-3：ザルトプロフェンの10-ヒドロキシ体

M-5：ザルトプロフェンの10-ヒドロキシスルホキシド体

M-7：ザルトプロフェンの10-ヒドロキシ体の芳香環の水酸化体

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

ザルトプロフェンは主にグルクロン酸抱合酵素である UGT2B7 によって代謝され、CYP2C9 による関与は少ないものと考えられる³⁹⁾。

(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活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

健康成人男性 6 名にザルトプロフェン 80mg を単回経口投与した結果、投与後 24 時間以内に投与量の約 82%が尿中に排泄され、その大部分は未変化体の抱合体であった¹⁾。

<参考>

雄性及び雌性ラットに ¹⁴C 標識ザルトプロフェン 2mg/kg を単回経口投与した結果、投与 120 時間後までの放射能の累積排泄率は投与量に対し、尿中でそれぞれ 22.4%及び 43.1%、糞中では 81.1%及び 56.3%であった。

また、雄性ラットで呼気中への放射能の排泄を検討した結果、呼気中排泄は認められなかった。

雄性ラットに ¹⁴C 標識ザルトプロフェン 2mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した結果、反復投与期間中の尿及び糞中への放射能排泄パターンはほぼ一定であった。

また、最終投与後 168 時間までの尿及び糞中への累積放射能の排泄率は、投与量のそれぞれ 27.3%及び 80.5%であった。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

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 [消化性潰瘍を悪化させることがある。] [9.1.2 参照]
- 2.2 重篤な血液の異常のある患者 [血液の異常をさら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 [心機能不全をさらに悪化させるおそれがある。]
- 2.6 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.7 アスピリン喘息（非ステロイド性消炎鎮痛剤等により誘発される喘息発作）又はその既往歴のある患者 [喘息発作を誘発させるおそれがある。]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

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 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。
 - ・長期投与する場合には定期的に尿検査、血液検査及び肝機能検査等を行うこと。[11.1.2、11.1.3、11.1.5、11.1.7 参照]
 - ・薬物療法以外の療法も考慮すること。
- 8.3 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。
 - ・急性炎症、疼痛及び発熱の程度を考慮し、投与すること。
 - ・原則として長期投与を避けること。
 - ・原因療法があればこれを行うこと。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。

9.1.2 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、かつミソプロストール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。[2.1 参照]

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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

9.1.4 心機能障害のある患者（重篤な心機能不全のある患者を除く）

心機能障害を悪化させるおそれがある。

9.1.5 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）

喘息発作を誘発させるおそれがある。

9.1.6 潰瘍性大腸炎の患者

症状を悪化させるおそれがある。

9.1.7 クロウン病の患者

症状を悪化させるおそれがある。

9.1.8 感染症を合併している患者

必要に応じて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。感染症を不顕性化するおそれがある。

(2) 腎機能障害患者

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。腎機能障害をさら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（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させるおそれがある。

(3) 肝機能障害患者

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。肝機能障害をさら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。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性

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。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。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。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。

〈理由と解説〉

妊婦への投与に関する安全性は確立していないことから設定した。

(6) 授乳婦

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）で乳汁中に移行することが報告されている³⁷⁾。

〈理由と解説〉

授乳婦への投与に関する安全性は確立していないことから設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

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。小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈理由と解説〉

小児等を対象とした臨床試験は実施しておらず、安全性が確立していないことから設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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 エノキサシン等	痙攣を誘発することがあるので、用量を調節するなど注意すること。	ニューキノロン系抗菌剤は、中枢神経系の抑制性伝達物質である γ -アミノ酪酸 (GABA) の受容体への結合を阻害することにより痙攣を誘発する。本剤はその阻害作用を増強すると考えられている ⁴⁰⁾ 。
クマリン系抗凝血剤 ワルファリンカリウム等	抗凝血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こと。	本剤のヒトにおける血漿蛋白結合率 (<i>in vitro</i>) は 99%以上と高く、血漿蛋白結合率の高い薬剤と併用すると、血中の遊離型薬剤の濃度が上昇するためと考えられている ⁴¹⁾ 。
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おそれがあるので、用量を調節するなど注意すること。	
チアジド系利尿剤 ヒドロクロチアジド等	チアジド系利尿剤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生合成抑制作用により、水・塩類の排泄を低下させる可能性が考えられている。
リチウム製剤 炭酸リチウム	リチウム製剤の作用を増強するとの報告があるので、リチウム製剤の用量を調節するなど注意すること。	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、血中濃度が高くなる可能性が考えられている。
メトトレキサート	メトトレキサートの作用を増強するとの報告があるので、メトトレキサートの用量を調節するなど注意すること。	

8. 副作用

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（頻度不明）

呼吸困難、血圧低下、冷汗、悪寒、発疹、かゆみ、紅潮、顔面浮腫、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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11.1.2 急性腎障害（頻度不明）、ネフローゼ症候群（頻度不明）

急性腎障害、ネフローゼ症候群等の腎機能障害があらわれることがあるので、BUN・血中クレアチニンの上昇、乏尿、浮腫、蛋白尿、低蛋白血症等の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。[8.2 参照]

11.1.3 肝機能障害（頻度不明）

黄疸、AST 上昇、ALT 上昇、Al-P 上昇、γ-GTP 上昇があらわれることがある。[8.2 参照]

11.1.4 消化性潰瘍（0.1%未満）、小腸・大腸潰瘍（頻度不明）、出血性大腸炎（頻度不明）

消化性潰瘍及び小腸・大腸潰瘍（出血や穿孔を伴うことがある）、出血性大腸炎があらわれることがある。

11.1.5 無顆粒球症（頻度不明）、白血球減少（0.1%未満）、血小板減少（頻度不明）

[8.2 参照]

11.1.6 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）

11.1.7 溶血性貧血（頻度不明）、再生不良性貧血（頻度不明）

[8.2 参照]

〈理由と解説〉

11.1.1 本剤の成分又は他の非ステロイド性消炎鎮痛剤に対して過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	副作用発現頻度		
	0.1%～1%	0.1%未満	頻度不明
消化器	胃不快感、胃痛、嘔気、心窩部痛、下痢、胃重感、胸やけ、口内炎、悪心、食欲不振、腹痛、嘔吐	便秘、腹部膨満感、舌炎、口渇	
精神神経系		眠気、めまい、頭痛、しびれ（感）	
過敏症	発疹、皮疹	湿疹、そう痒	光線過敏症
血液	ヘモグロビン減少、ヘマトクリット値低下、赤血球減少、好酸球増加	血小板増加、白血球増加	
肝臓	ALT 上昇、AST 上昇、Al-P 上昇、γ-GTP 上昇		
腎臓	BUN 上昇	血中クレアチニン上昇、血尿	
その他	浮腫	倦怠感、排尿痛、排尿障害、発熱	ほてり、頻尿

注) 発現頻度は使用成績調査の結果を含む。

〈理由と解説〉

副作用発生原因及び処置法

過敏症状：非ステロイド性消炎鎮痛剤一般にみられるアレルギー性反応である。

消化器症状：消化器系におけるプロスタグランジン生合成阻害作用に基づくものと考えられている。

浮腫：腎におけるプロスタグランジン生合成阻害による水、ナトリウム排泄抑制のため。

処置：投与を中止し、適切な処置を行うこと。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧⁴²⁾（承認時～平成15年1月再審査終了時まで）

() : %

副作用の種類	承認時	再審査結果		合計
		使用成績調査	RA長期特別調査	
調査症例数	1,919	5,644	627	8,190
副作用発現症例数	165	231	54	450
副作用発現件数	236	317	96	649
副作用発現症例率	8.60%	4.09%	8.61%	5.49%
皮膚・皮膚附属器障害	14例 (0.73)	15例 (0.27)	8例 (1.28)	37例 (0.45)
発疹	6件 (0.31)	6件 (0.11)	4件 (0.64)	16件 (0.20)
皮疹	3件 (0.16)	5件 (0.09)	1件 (0.16)	9件 (0.11)
湿疹	2件 (0.10)	2件 (0.04)	1件 (0.16)	5件 (0.06)
蕁麻疹	1件 (0.05)	—	—	1件 (0.01)
そう痒感	1件 (0.05)	—	1件 (0.16)	2件 (0.02)
そう痒性皮疹	1件 (0.05)	—	—	1件 (0.01)
そう痒 (症)	—	4件 (0.07)	1件 (0.16)	5件 (0.06)
中枢・末梢神経系障害	5例 (0.26)	4例 (0.07)	1例 (0.16)	10例 (0.12)
頭痛	2件 (0.10)	1件 (0.02)	—	3件 (0.04)
めまい	2件 (0.10)	1件 (0.02)	1件 (0.16)	4件 (0.05)
口内しびれ (感)	1件 (0.05)	1件 (0.02)	—	2件 (0.02)
下肢痙直	—	1件 (0.02)	—	1件 (0.01)
聴覚・前庭障害	1例 (0.05)	1例 (0.02)	—	2例 (0.02)
耳鳴	1件 (0.05)	1件 (0.02)	—	2件 (0.02)
精神障害	2例 (0.10)	5例 (0.09)	2例 (0.32)	9例 (0.11)
眠気	2件 (0.10)	4件 (0.07)	1件 (0.16)	7件 (0.09)
幻覚	—	—	1件 (0.16)	1件 (0.01)
不眠 (症)	—	1件 (0.02)	—	1件 (0.01)
消化管障害	97例 (5.05)	169例 (2.99)	19例 (3.03)	285例 (3.48)
胃不快感	19件 (0.99)	54件 (0.96)	6件 (0.96)	79件 (0.96)
胃痛	18件 (0.94)	31件 (0.55)	6件 (0.96)	55件 (0.67)
嘔気	14件 (0.73)	18件 (0.32)	1件 (0.16)	33件 (0.40)
心窩部痛 (心窩部の疼痛)	9件 (0.47)	10件 (0.18)	2件 (0.32)	21件 (0.26)
口内炎	8件 (0.42)	11件 (0.19)	1件 (0.16)	20件 (0.24)
悪心	7件 (0.36)	7件 (0.12)	—	14件 (0.17)
下痢	6件 (0.31)	15件 (0.27)	—	21件 (0.26)
腹痛	6件 (0.31)	6件 (0.11)	—	12件 (0.15)
胃重感	5件 (0.26)	14件 (0.25)	2件 (0.32)	21件 (0.26)
嘔吐	5件 (0.26)	3件 (0.05)	—	8件 (0.10)
胸やけ	4件 (0.21)	16件 (0.28)	1件 (0.16)	21件 (0.26)
食欲不振	3件 (0.16)	8件 (0.14)	3件 (0.48)	14件 (0.17)
便秘	2件 (0.10)	4件 (0.07)	—	6件 (0.07)
胃炎	—	—	1件 (0.16)	1件 (0.01)
胃圧迫感	1件 (0.05)	—	—	1件 (0.01)
上腹部痛	1件 (0.05)	—	—	1件 (0.01)
胃腸障害	1件 (0.05)	—	—	1件 (0.01)
口角炎	1件 (0.05)	—	1件 (0.16)	2件 (0.02)
口渇	1件 (0.05)	1件 (0.02)	1件 (0.16)	3件 (0.04)
舌荒れ	1件 (0.05)	—	—	1件 (0.01)
心窩部不快感	1件 (0.05)	—	—	1件 (0.01)
腹部膨満感	1件 (0.05)	2件 (0.04)	—	3件 (0.04)
便潜血陽性	1件 (0.05)	1件 (0.02)	—	2件 (0.02)
胃腸出血	—	1件 (0.02)	—	1件 (0.01)
胃潰瘍	—	2件 (0.04)	1件 (0.16)	3件 (0.04)
消化性潰瘍	—	2件 (0.04)	2件 (0.32)	4件 (0.05)
十二指腸潰瘍	—	—	1件 (0.16)	1件 (0.01)
腹部不快感	—	1件 (0.02)	—	1件 (0.01)
ゲップ	—	1件 (0.02)	—	1件 (0.01)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	承認時	再審査結果		合計
		使用成績調査	RA長期特別調査	
肝臓・胆管系障害	15例 (0.78)	20例 (0.35)	5例 (0.80)	40例 (0.49)
AST上昇	14件 (0.73)	13件 (0.23)	3件 (0.48)	30件 (0.37)
ALT上昇	12件 (0.63)	18件 (0.32)	3件 (0.48)	33件 (0.40)
γ-GTP上昇	5件 (0.26)	6件 (0.11)	2件 (0.32)	13件 (0.16)
代謝・栄養障害	10例 (0.52)	6例 (0.11)	9例 (1.44)	25例 (0.31)
Al-P上昇	8件 (0.42)	5件 (0.09)	8件 (1.28)	21件 (0.26)
尿糖陽性	2件 (0.10)	—	—	2件 (0.02)
血清コレステロール上昇	—	1件 (0.02)	—	1件 (0.01)
トリグリセライド上昇	—	—	1件 (0.16)	1件 (0.01)
呼吸器系障害	—	1例 (0.02)	—	1例 (0.01)
喘息	—	1件 (0.02)	—	1件 (0.01)
赤血球障害	8例 (0.42)	6例 (0.11)	4例 (0.64)	18例 (0.22)
ヘマトクリット値減少	7件 (0.36)	5件 (0.09)	4件 (0.64)	16件 (0.20)
ヘモグロビン減少	7件 (0.36)	6件 (0.11)	4件 (0.64)	17件 (0.21)
赤血球減少	2件 (0.10)	5件 (0.09)	3件 (0.48)	10件 (0.12)
白血球・網内系障害	8例 (0.42)	9例 (0.16)	4例 (0.64)	21例 (0.26)
好酸球増多 (症)	5件 (0.26)	3件 (0.05)	2件 (0.32)	10件 (0.12)
白血球増多 (症)	2件 (0.10)	—	1件 (0.16)	3件 (0.04)
好中球増多 (症)	1件 (0.05)	—	1件 (0.16)	2件 (0.02)
単球増多 (症)	1件 (0.05)	—	—	1件 (0.01)
リンパ球減少	1件 (0.05)	—	—	1件 (0.01)
好酸球減少	—	1件 (0.02)	—	1件 (0.01)
白血球減少 (症)	—	4件 (0.07)	—	4件 (0.05)
異型リンパ球	—	1件 (0.02)	—	1件 (0.01)
血小板・出血凝血障害	4例 (0.21)	1例 (0.02)	2例 (0.32)	7例 (0.09)
血小板増加	3件 (0.16)	1件 (0.02)	2件 (0.32)	6件 (0.07)
紫斑 (病)	1件 (0.05)	—	—	1件 (0.01)
泌尿器系障害	15例 (0.78)	6例 (0.11)	12例 (1.91)	33例 (0.40)
BUN上昇	11件 (0.57)	1件 (0.02)	9件 (1.44)	21件 (0.26)
血中クレアチニン上昇	2件 (0.10)	—	3件 (0.48)	5件 (0.06)
蛋白尿	2件 (0.10)	4件 (0.07)	2件 (0.32)	8件 (0.10)
尿蛋白増加	—	—	1件 (0.16)	1件 (0.01)
血尿	—	—	1件 (0.16)	1件 (0.01)
顕微鏡的血尿	—	—	1件 (0.16)	1件 (0.01)
尿中WBC増加	—	—	1件 (0.16)	1件 (0.01)
尿量減少	1件 (0.05)	—	—	1件 (0.01)
排尿痛	1件 (0.05)	1件 (0.02)	—	2件 (0.02)
排尿障害	1件 (0.05)	—	—	1件 (0.01)
一般的全身障害	10例 (0.52)	6例 (0.11)	4例 (0.64)	20例 (0.24)
浮腫	8件 (0.42)	3件 (0.05)	3件 (0.48)	14件 (0.17)
全身倦怠 (感)	1件 (0.05)	2件 (0.04)	—	3件 (0.04)
全身脱力 (感)	1件 (0.05)	—	—	1件 (0.01)
微熱	—	1件 (0.02)	—	1件 (0.01)
温度感覚変化	—	—	1件 (0.16)	1件 (0.01)

◆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

再審査の結果、体重、入院・外来区分、合併症の種類別、併用薬剤の種類別、特異体質の種類別、重傷度等について、副作用の発現頻度に差はなかった。

また、性別、年齢、合併症の有無、併用薬剤の有無、投与期間等について副作用の発現頻度に差が見られたが、これは慢性炎症疾患群（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）と、急性炎症群（手術後・外傷後・抜歯後疼痛）の分布の偏りが、副作用発現率の偏りとして表れたため、結果として慢性炎症疾患群の副作用発現率が高い結果となった。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

〈理由と解説〉

PTP 包装の誤飲事故防止のため、「PTP 誤飲対策について」（平成 8 年 3 月 27 日 日薬連発第 240 号）に則り、設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

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^{43)~46)}。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響^{47), 48)}

項目	動物種 (n/群)	適用経路	投与量 (mg/kg)	試験成績
症状観察	マウス (5~10)	<i>p.o.</i>	100、200、400	400mg/kg で運動性軽度低下
自発運動 (Animex 法)	マウス (6)	<i>p.o.</i>	100、200	200mg/kg で軽度低下
メタンフェタミン	マウス (6)	<i>p.o.</i>	100、200	200mg/kg で軽度抑制
筋弛緩作用 (懸垂法)	マウス (10)	<i>p.o.</i>	20、50、100、200	作用なし
協調運動 (回転棒法)	マウス (10)	<i>p.o.</i>	20、50、100、200	100mg/kg 以上で落下例増加
カタレプシー惹起	マウス (10)	<i>p.o.</i>	20、50、100、200	作用なし
ペントバルビタール睡眠	マウス (20)	<i>p.o.</i>	100、200	200mg/kg で睡眠時間の延長
レセルピン眼瞼下垂	マウス (10)	<i>p.o.</i>	100、200	作用なし
抗痙攣作用				
(1) 最大電撃痙攣	マウス (10)	<i>p.o.</i>	100、200	作用なし
(2) ペンテトラゾール痙攣	マウス (10)	<i>p.o.</i>	100、200	作用なし
正常体温	マウス (10)	<i>p.o.</i>	50、100、200	作用なし
条件回避反応	ラット (9)	<i>p.o.</i>	50、100、200	作用なし
脊髄反応	ネコ (4)	<i>i.v.</i>	20	作用なし
脳波 (ウサギ慢性植え込み)				
(1) 自発脳波	ウサギ	<i>i.v.</i>	5、10	10mg/kg で軽度抑制
(2) ブザー音刺激	ウサギ	<i>i.v.</i>	10	作用なし
(3) 痛み刺激	ウサギ	<i>i.v.</i>	10	軽度抑制
(4) 中脳網様体刺激	ウサギ	<i>i.v.</i>	10	作用なし

2) 呼吸・循環器系に及ぼす影響⁴⁹⁾

項目	動物種 (n/群)	適用経路	投与量 (mg/kg)	試験成績
血圧	イヌ (4)	<i>i.v.</i>	5、10、20、40	40mg/kg で一過性下降
心拍数	イヌ (4)	<i>i.v.</i>	5、10、20、40	20mg/kg 以上で軽度の増加後徐々に減少
呼吸	イヌ (4)	<i>i.v.</i>	5、10、20、40	40mg/kg 以上で血圧低下を伴った一過性軽度の興奮
心電図	イヌ (4)	<i>i.v.</i>	5、10、20、40	40mg/kg 以上で周期の延長 (波形変化なし)
血流量				
(1) 椎骨、内頸動脈	イヌ (4)	<i>i.v.</i>	5、10、20、40	5、10、20mg/kg で軽度増加、40mg/kg で軽度減少
(2) 大腿動脈	イヌ (3)	<i>i.v.</i>	10、20	20mg/kg で軽度増加
血圧反応・心拍数変化				
(1) ノルアドレナリン	イヌ (5)	<i>i.v.</i>	40	昇圧優位に増加 (p<0.05) 心拍数変化に影響なし
(2) アドレナリン	イヌ (5)	<i>i.v.</i>	40	変化なし
(3) イソプロテレノール	イヌ (5)	<i>i.v.</i>	40	変化なし
(4) チラミン	イヌ (5)	<i>i.v.</i>	40	変化なし

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

項目	動物種 (n/群)	適用経路	投与量 (mg/kg)	試験成績
頸動脈洞反射	イヌ (5)	<i>i.v.</i>	40	軽度増強 (p<0.05)
迷走神経反射	イヌ (5)	<i>i.v.</i>	40	変化なし
星状神経反射節前節後刺激	イヌ (5)	<i>i.v.</i>	40	心拍数増加を軽度増強 (p<0.05)
心房標本	モルモット (3)	<i>In vitro</i>	10 ⁻⁵ ~10 ⁻⁴ (g/mL)	心拍数の軽度減少 (濃度依存)

3) 体性神経系に及ぼす影響^{39), 50)}

項目	動物種 (n/群)	適用経路	投与量 (mg/kg)	試験成績
横隔膜神経筋標本 (神経筋接合部)	ラット (8)	<i>In vitro</i>	10 ⁻⁶ ~10 ⁻⁴ M	作用なし
局所麻酔	モルモット (3)	局所	0.01~0.1%	作用なし
歯髄神経叢刺激	イヌ (3)	<i>i.v.</i>	0.1~10	作用なし

4) 自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響⁴⁸⁾

項目	動物種 (n/群)	適用経路	投与量 (mg/kg)	試験成績
瞳孔径	マウス (10)	<i>p.o.</i>	50, 100, 200	影響なし
瞬膜収縮	ネコ (6)	<i>i.v.</i>	10, 20	影響なし
摘出回腸				
(1) ACh 収縮	モルモット (3)	<i>In vitro</i>	10 ⁻⁶ ~10 ⁻⁴ M	影響なし
(2) Hist 収縮	モルモット (4)	<i>In vitro</i>	10 ⁻⁷ ~10 ⁻⁵ M	影響なし
摘出胃条片				
(1) ACh 収縮	ラット (4)	<i>In vitro</i>	10 ⁻⁶ ~10 ⁻⁴ M	10 ⁻⁵ ~10 ⁻⁴ M で軽度抑制
(2) 5-HT 収縮	ラット (6)	<i>In vitro</i>	10 ⁻⁷ ~10 ⁻⁵ M	軽度抑制
摘出輸精管				
NE 収縮	ラット (3)	<i>In vitro</i>	10 ⁻⁶ ~10 ⁻⁴ M	影響なし
摘出静脈条片				
(1) NE 収縮	ウサギ (8)	<i>In vitro</i>	10 ⁻⁶ ~10 ⁻⁴ M	影響なし
(2) Hist 収縮	ウサギ (6)	<i>In vitro</i>	10 ⁻⁶ ~10 ⁻⁴ M	10 ⁻⁴ M で軽度抑制
摘出気管				
(1) 直接作用	モルモット (3)	<i>In vitro</i>	3×10 ⁻⁶ g/mL	張力の低下
(2) ACh 収縮	モルモット (3)	<i>In vitro</i>	3×10 ⁻⁶ g/mL	収縮作用を軽度増加
(3) NE 弛緩	モルモット (3)	<i>In vitro</i>	3×10 ⁻⁶ g/mL	弛緩作用の抑制
(4) 電気刺激	モルモット (3)	<i>In vitro</i>	3×10 ⁻⁶ g/mL	収縮反応を軽度増強
摘出子宮				
(1) 妊娠	ラット (5)	<i>In vitro</i>	10 ⁻⁶ ~10 ⁻⁴ M	10 ⁻⁴ M で自動運動抑制
(2) 非妊娠	ラット (5)	<i>In vitro</i>	10 ⁻⁶ ~10 ⁻⁴ M	10 ⁻⁴ M で自動運動抑制
生体子宮運動				
(1) 妊娠	ラット (5)	<i>i.v.</i>	10, 20	20mg/kg で収縮抑制
(2) 非妊娠	ラット (6)	<i>i.v.</i>	5, 10, 20	20mg/kg で収縮抑制

5) 消化器系に及ぼす影響⁴⁸⁾

項目	動物種 (n/群)	適用経路	投与量 (mg/kg)	試験成績
腸管輸送能	マウス (10)	<i>p.o.</i>	50, 100, 200	軽度抑制 (9~15%)
生体位胃運動	ラット (4~8)	<i>i.v.</i>	2.5, 5, 10, 20	10mg/kg 以上一過性抑制後亢進
生体位腸運動	モルモット (6~7)	<i>i.v.</i>	10, 20	影響なし
胃液分泌	ラット (8)	<i>p.o.</i>	50, 100, 200	200mg/kg 以上で胃液量、酸排出量の軽度増加
胆汁分泌	ラット (6)	<i>p.o.</i>	50, 100, 200	100mg/kg で軽度減少
唾液分泌	ラット (9~10)	<i>p.o.</i>	50, 100, 200	影響なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

6) その他の作用^{48), 51)~54)}

項目	動物種 (n/群)	適用経路	投与量 (mg/kg)	試験成績
血液凝固				
(1) 部分活性化トロンボプラスチン時間	ラット (5~6)	<i>p.o.</i>	50, 100, 200	50mg/kg で軽度短縮 用量依存性なし
(2) プロトロンビン時間	ラット (5~6)	<i>p.o.</i>	50, 100, 200	影響なし
溶血	ウサギ (5)	<i>In vitro</i>	10 ⁻⁵ ~3×10 ⁻³ M	10 ⁻³ M 以上で溶血作用
血糖値	ラット (6)	<i>p.o.</i>	50, 100, 200	100mg/kg 以上で上昇
肝機能 (BSP 排泄能)	ラット (8~9)	<i>p.o.</i>	50, 100, 200	影響なし
腎機能	イヌ (4~5)	<i>i.v.</i>	0.5, 1.0, 2.5	尿量、腎血漿流量、糸球体濾過率は 1.0~2.5mg/kg で軽度減少傾向 尿中電解質は K ⁺ 排泄を 1.0mg/kg 以上で減少傾向
コリンエステラーゼ活性	ラット (6)	<i>In vitro</i>	10 ⁻⁶ ~10 ⁻⁴ M	影響なし
単核球細胞 IL-1 遊離作用	ヒト	<i>In vitro</i>	~10 ⁻⁴ M	IC ₅₀ : >10 ⁻⁴ M
薬物相互作用				
(1) トルブタミド	ラット (12)	<i>p.o.</i>	25, 50, 100	100mg/kg でトルブタミドの血糖効果作用を増強
(2) ワルファリン	ラット (5)	<i>p.o.</i>	40, 80, 160	80mg/kg 以上でワルファリンの血液凝固抑制作用を増強
(3) イミプラミド ①うつ病モデル (強制水泳法)	マウス (8)	<i>p.o.</i>	50, 100	イミプラミンの不動化時間短縮作用に影響を与えない
②脳シナプトゾーム画分 セロトニン、ノルアドレナリン取り込み阻害作用	ラット (5~6)	<i>In vitro</i>	10 ⁻⁷ ~10 ⁻⁴ M	イミプラミン取り込み阻害作用に影響を与えない

<参考>

本剤の主代謝物 M-2、M-3 及び M-5 は、マウス等を対象とした実験で中枢神経系、循環器系、平滑筋に対して明らかな影響を及ぼさなかった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験⁵⁵⁾

(LD₅₀ 値 mg/kg)

動物	性	経口	皮下	腹腔内
マウス	雄 n=10	410 (330~510)	781 (604~1011)	214 (191~240)
	雌 n=10	611 (511~730)	995 (803~1232)	286 (255~322)
ラット	雄 n=10	425 (376~481)	427 (373~489)	217 (193~244)
	雌 n=10	483 (419~556)	509 (434~597)	248 (216~285)

() : 95%信頼限界、Probit 法

(2) 反復投与毒性試験

1) ラット 13 週間反復経口投与試験⁵⁶⁾

ラットにザルトプロフェンを 2.5、5、10、15、20mg/kg/日の用量で 13 週間反復経口投与した結果、5mg/kg/日以上での投与で消化管障害及び腎乳頭壊死等が認められ、20mg/kg/日投与群で消化管潰瘍の穿孔による死亡例が認められた。休薬後では、15mg/kg/日以上での投与群で腎乳頭部の変化が散見されたが、その他の変化は回復した。

また、無影響量は 2.5mg/kg/日であった。

2) ラット 52 週間反復経口投与試験⁵⁷⁾

ラットにザルトプロフェンを 2、4、8mg/kg/日の用量で 52 週間反復経口投与した結果、4mg/kg/日以上での投与で亜急性毒性試験と同様の毒性症状が認められたが、長期投与による増悪は認められなかった。

また、無影響量は雄で 2mg/kg/日、雌で 4mg/kg/日であった。

(3) 遺伝毒性試験

変異原性（復帰突然変異、染色体異常、小核）はみられなかった⁵⁸⁾。

(4) がん原性試験

癌原性（マウス、ラット）はみられなかった^{59)、60)}。

(5) 生殖発生毒性試験⁶¹⁾

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験

ラットにザルトプロフェンを 10、20、30mg/kg/日の用量で経口投与した結果、20mg/kg/日以上での投与で母動物に着床数の減少がみられたが、胎仔に異常はみられなかった。

2) 器官形成期投与試験

ラットにザルトプロフェンを 10、20、30mg/kg/日の用量で妊娠 7 日より 17 日までの 11 日間経口投与した結果、催奇形性及び新生仔の成長、発達に異常はみられなかった。

3) 周産期・授乳期投与試験

ラットにザルトプロフェンを 10、20、30mg/kg/日の用量で妊娠 17 日より分娩 21 日まで経口投与した結果、20mg/kg/日以上での投与で、一部の母動物に消化管障害に基づく哺育不良がみられたが、新生仔の成長、発達に異常はみられなかった。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

身体依存性（ラット）、抗原性（モルモット、マウス）はみられなかった^{58)、62)}。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ペオン錠 80 劇薬
有効成分：ザルトプロフェン 劇薬

2. 有効期間

3 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし
くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ソレトン錠 80
同 効 薬：ロキソプロフェンナトリウム水和物、ジクロフェナクナトリウム、インドメタシン 等

7. 国際誕生年月日

1993 年 7 月 2 日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ペオン錠 80	1993 年 7 月 2 日	20500AMZ00353000	1993 年 8 月 27 日	1993 年 9 月 1 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 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：2003 年 1 月 17 日
医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しないとの判断を得た。
効能又は効果、用法及び用量等の承認事項変更なし。

11. 再審査期間

6 年間：1993 年 7 月 2 日～1999 年 7 月 1 日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ペオン錠80	1149029F1033	1149029F1033	101046601	611140845

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 佐々木 克、他：薬理と治療. 1992 ; 20 : 2167-2174
- 2) 石崎 高志、他：リウマチ. 1992 ; 32 : 12-18
- 3) 吉澤 久嘉、他：薬理と治療. 1991 ; 19 : 557-569
- 4) 有富 寛、他：医学と薬学. 1991 ; 25 : 527-544
- 5) 石橋 克禮、他：診療と新薬. 1991 ; 28 : 49-61
- 6) 吉澤 久嘉、他：薬理と治療. 1991 ; 19 : 571-583
- 7) 石橋 克禮、他：歯科薬物療法. 1991 ; 10 : 101-118
- 8) 吉澤 久嘉、他：リウマチ. 1991 ; 31 : 127-138
- 9) 有富 寛、他：リウマチ. 1991 ; 31 : 112-126
- 10) 青木 虎吉、他：薬理と治療. 1991 ; 19 : 585-610
- 11) 小松原良雄、他：薬理と治療. 1991 ; 19 : 1545-1565
- 12) 石橋 克禮、他：歯科薬物療法. 1991 ; 10 : 169-184
- 13) 小松原良雄、他：リウマチ. 1991 ; 31 : 230-246
- 14) 有富 寛、他：医学と薬学. 1991 ; 25 : 545-561
- 15) 菅原 幸子、他：薬理と治療. 1990 ; 18 : 4925-4943
- 16) 小松原良雄、他：薬理と治療. 1990 ; 18 : 4945-4962
- 17) 磯 武信、他：診療と新薬. 1990 ; 27 : 1613-1639
- 18) 林 徹、他：診療と新薬. 1991 ; 28 : 63-75
- 19) 万波 健二、他：診療と新薬. 1990 ; 27 : 2317-2330
- 20) 小原 昇、他：診療と新薬. 1991 ; 28 : 77-95
- 21) 緒方 公介、他：診療と新薬. 1990 ; 27 : 2297-2315
- 22) 酒井 宏哉、他：薬理と治療. 1991 ; 19 : 1033-1046
- 23) 藤村 祥一、他：診療と新薬. 1990 ; 27 : 2279-2295
- 24) 南 昌平、他：診療と新薬. 1991 ; 28 : 37-48
- 25) 原田 征行、他：診療と新薬. 1990 ; 27 : 1577-1611
- 26) 田中 寿一、他：診療と新薬. 1990 ; 27 : 2331-2347
- 27) 高野 治雄、他：診療と新薬. 1990 ; 27 : 1799-1824
- 28) 水野 和生、他：診療と新薬. 1990 ; 27 : 1825-1836
- 29) 吉野 康、他：基礎と臨床. 1991 ; 25 : 153-160
- 30) 米田 智幸、他：日薬理誌. 1991 ; 97 : 23-30
- 31) 伊東 晃、他：Res Commun Chem Pathol Pharmacol. 1990 ; 70 : 131-142
- 32) 吉野 康、他：薬理と治療. 1993 ; 21 : 2121-2129
- 33) 吉野 康、他：基礎と臨床. 1991 ; 25 : 135-152
- 34) 松倉 均、他：応用薬理. 1993 ; 45 : 239-248
- 35) 鶴見 介登、他：Arzneim-Forsch/Drug Res. 1986 ; 36 : 1801-1805
- 36) 米田 智幸、他：炎症. 1990 ; 10 : 405-409
- 37) 春木左千夫、他：薬理と治療. 1990 ; 18 : 3843-3863
- 38) 春木左千夫、他：薬理と治療. 1991 ; 19 : 123-131
- 39) Shigeru, F. et al. : Br J Clin Pharmacol. 2002 ; 54 : 295-303 (PMID : 12236850)
- 40) 河野 健一、他：応用薬理. 1994 ; 48 : 289-296
- 41) 佐野 廣、他：薬理と治療. 1995 ; 23 : 1477-1487
- 42) 社内資料：再審査終了時の副作用集計結果
- 43) Mendonca, L. L. F. et al. : Rheumatology. 2000 ; 39 : 880-882 (PMID : 10952743)
- 44) Akil, M. et al. : Br J Rheumatol. 1996 ; 35 : 76-78 (PMID : 8624628)

- 45) Smith, G. et al. : Br J Rheumatol. 1996 ; 35 : 458-462 (PMID : 8646437)
- 46) Calmels, C. et al. : Rev Rhum. [Engl. Ed] 1999 ; 66 : 167-168 (PMID : 10327496)
- 47) 田辺 恭子、他 : 米子医学雑誌. 1982 ; 33 : 487-494
- 48) 吉野 康、他 : 応用薬理. 1991 ; 41 : 277-293
- 49) 榎来 和司、他 : 日薬理誌. 1989 ; 94 : 299-307
- 50) 社内資料 : CN-100 イヌ歯髄神経装叢刺激による疼痛反応に対する作用
- 51) 社内資料 : ヒト末梢単球細胞 IL-1 遊離に対する CN-100 の影響
- 52) 社内資料 : (±)-2-(10,11-Dihydro-10-oxodi benzo [b,f] thiepin-2-yl) propionic acid (CN-100)のトルブタミドとの薬物相互作用
- 53) 社内資料 : CN-100 と warfarin 併用による血液凝固機能への影響
- 54) 社内資料 : CN-100 と三環系抗うつ薬との相互作用の検討
- 55) 天野 英敏、他 : 基礎と臨床. 1990 ; 24 : 5979-5989
- 56) 清水 康資、他 : 基礎と臨床. 1990 ; 24 : 5990-6022
- 57) 清水 康資、他 : 基礎と臨床. 1990 ; 24 : 7435-7456
- 58) 長谷川隆司、他 : 基礎と臨床. 1990 ; 24 : 6069-6077
- 59) 中嶋 圓、他 : 基礎と臨床. 1990 ; 24 : 7955-7964
- 60) 社内資料 : CN-100 のラットを用いた癌原性試験
- 61) 島津 宏、他 : 基礎と臨床. 1990 ; 24 : 6773-6784
- 62) 小野 宏、他 : 医薬品研究. 1990 ; 21 : 559-573

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

個別に照会すること

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること

問い合わせ窓口：

ゼリア新薬工業株式会社 お客様相談室

TEL (03) 3661-0277 FAX (03) 3663-2352

受付時間 9:00～17:50 (土日祝日・弊社休業日を除く)

2. その他の関連資料

該当資料なし