

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 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・抗炎症剤
劇薬
エトドラク錠

ハイペン[®]錠100mg
ハイペン[®]錠200mg

Hypen[®] Tablets

| | |
|---------------------------------|--|
| 剤形 | フィルムコーティング錠 |
| 製剤の規制区分 | 劇薬 |
| 規格・含量 | ハイペン錠 100mg：1錠中 エトドラク 100mg を含有 ハイペン錠 200mg：1錠中 エトドラク 200mg を含有 |
| 一般名 | 和名：エトドラク（JAN） 洋名：Etodolac（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：1994年7月1日 薬価基準収載年月日：1994年8月26日 販売開始年月日：1994年9月9日 |
| 製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名 | 製造販売元：日本新薬株式会社 |
| 医薬情報担当者の連絡先 | |
| 問い合わせ窓口 | 日本新薬株式会社 製品情報担当 TEL 0120-321-372 FAX 075-321-9061 医療関係者向けホームページ https://med.nippon-shinyaku.co.jp/ |

本 I F は2022年6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。

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、「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 | | V. 治療に関する項目 | |
| 1. 開発の経緯..... | 1 | 1. 効能又は効果..... | 8 |
| 2. 製品の治療学的特性..... | 1 | 2. 効能又は効果に関連する注意..... | 8 |
| 3. 製品の製剤学的特性..... | 1 | 3. 用法及び用量..... | 8 |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性.... | 1 | 4. 用法及び用量に関連する注意..... | 8 |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 | 2 | 5. 臨床成績..... | 8 |
| 6. RMPの概要..... | 2 | | |
| | | VI. 薬効薬理に関する項目 | |
| II. 名称に関する項目 | | 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 | |
| 1. 販売名..... | 3 | | 12 |
| 2. 一般名..... | 3 | 2. 薬理作用..... | 12 |
| 3. 構造式又は示性式..... | 3 | | |
| 4. 分子式及び分子量..... | 3 | VII. 薬物動態に関する項目 | |
| 5. 化学名（命名法）又は本質..... | 3 | 1. 血中濃度の推移..... | 13 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号..... | 3 | 2. 薬物速度論的パラメータ..... | 14 |
| | | 3. 母集団（ポピュレーション）解析.. | 15 |
| III. 有効成分に関する項目 | | 4. 吸収..... | 15 |
| 1. 物理化学的性質..... | 4 | 5. 分布..... | 15 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 4 | 6. 代謝..... | 17 |
| 3. 有効成分の確認試験法、定量法..... | 4 | 7. 排泄..... | 17 |
| | | 8. トランスポーターに関する情報.... | 18 |
| IV. 製剤に関する項目 | | 9. 透析等による除去率..... | 18 |
| 1. 剤形..... | 5 | 10. 特定の背景を有する患者..... | 18 |
| 2. 製剤の組成..... | 5 | 11. その他..... | 18 |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量..... | 5 | | |
| 4. 力価..... | 5 | VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 | |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物..... | 6 | 1. 警告内容とその理由..... | 19 |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性.... | 6 | 2. 禁忌内容とその理由..... | 19 |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性..... | 6 | 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 | |
| 8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） | 6 | | 19 |
| 9. 溶出性..... | 6 | 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 | |
| 10. 容器・包装..... | 6 | | 19 |
| 11. 別途提供される資材類..... | 7 | 5. 重要な基本的注意とその理由..... | 19 |
| 12. その他..... | 7 | 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 | XII. 参考資料 | |
| 9. 臨床検査結果に及ぼす影響..... | 25 | 1. 主な外国での発売状況..... | 35 |
| 10. 過量投与..... | 25 | 2. 海外における臨床支援情報..... | 35 |
| 11. 適用上の注意..... | 26 | XIII 備考 | |
| 12. その他の注意..... | 26 | 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..... | 36 |
| IX. 非臨床試験に関する項目 | | 2. その他の関連資料..... | 36 |
| 1. 薬理試験..... | 27 | | |
| 2. 毒性試験..... | 29 | | |
| X. 管理的事項に関する項目 | | | |
| 1. 規制区分..... | 31 | | |
| 2. 有効期間..... | 31 | | |
| 3. 包装状態での貯法..... | 31 | | |
| 4. 取扱い上の注意..... | 31 | | |
| 5. 患者向け資材..... | 31 | | |
| 6. 同一成分・同効薬..... | 31 | | |
| 7. 国際誕生年月日..... | 31 | | |
| 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 ... | 31 | | |
| 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 | 31 | | |
| 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容 | 31 | | |
| 11. 再審査期間..... | 31 | | |
| 12. 投薬期間制限に関する情報..... | 32 | | |
| 13. 各種コード..... | 32 | | |
| 14. 保険給付上の注意..... | 32 | | |
| XI. 文献 | | | |
| 1. 引用文献..... | 33 | | |
| 2. その他の参考文献..... | 34 | | |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は、1976年にアメリカのAyerst社（現Wyeth社）で合成されたテトラヒドロピラノ [3,4-*b*] インドール-1-アルカン酸の一連の化合物中から選択され、開発された非ステロイド性消炎鎮痛剤（以下、NSAIDsと略記）である。

本剤は明らかな抗炎症作用を有しており、絶食時ラットの胃潰瘍形成を指標とした安全係数が高く、また、ヒトにおける血漿中濃度消失半減期が6～8時間で1日2回の投与で治療効果が期待できることが確認され、開発が進められた。現在、アメリカ、イギリス、フランス等の世界各国で発売されている。

国内においては1983年より日本新薬株式会社と日本ワイス株式会社（現ワイス株式会社）により共同で開発を進めた。

非臨床試験はGLP基準に従って実施し、本剤が急性炎症及び慢性炎症に対する抑制作用や圧刺激疼痛、発熱に対する鎮痛・解熱作用等を示すことが明らかにされた。また、各種動物を用いた安全性試験では、従来のNSAIDsに見られる毒性所見以外に本剤の特徴的毒性の発現は認められなかった。

国内臨床試験は「鎮痛消炎剤の臨床評価方法に関するガイドライン」に従って1985年に臨床第I相試験を開始し、本剤の安全性について特に問題とすべきものは認められなかった。その後、一連の臨床試験が実施され、本剤の各種疾患に対する有効性、安全性及び有用性が確認され、1994年7月に承認を得て発売に至った。

1994年7月～2000年6月に市販後調査を実施し、再審査申請を行った結果、薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を2003年3月に得て現在に至っている。

2. 製品の治療学的特性

- ① 初めてのピラノ酢酸系鎮痛・抗炎症剤である。
- ② 選択的なシクロオキシゲナーゼ (COX) -2 阻害作用により炎症部位でのプロスタグランジン E₂ 生合成を抑制し、鎮痛・抗炎症作用を示す (*in vitro*、ラット・マウス)。
- ③ ブラジキニン生合成阻害による鎮痛・抗炎症作用も示す (*in vitro*、ラット)。
- ④ 外傷・術後の疼痛に対して速やかな鎮痛効果を示す。
- ⑤ 重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、消化性潰瘍（穿孔を伴うことがある）、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）、汎血球減少、溶血性貧血、無顆粒球症、血小板減少、腎不全、肝機能障害、黄疸、うっ血性心不全、好酸球性肺炎、間質性肺炎が認められている。

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

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

ハイペン錠 100mg

ハイペン錠 200mg

(2) 洋名

Hypen Tablets 100mg

Hypen Tablets 200mg

(3) 名称の由来

High speed pain blocker より命名

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

エトドラク (JAN)

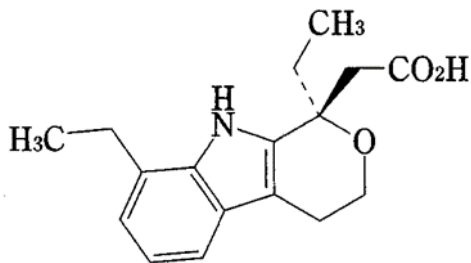
(2) 洋名 (命名法)

Etodolac (JAN、INN)

(3) ステム

抗炎症剤、イブフェナック誘導体：-ac

3. 構造式又は示性式



及び鏡像異性体

4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₇H₂₁NO₃

分子量：287.35

5. 化学名 (命名法) 又は本質

2-[(1*RS*)-1,8-Diethyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano [3,4-*b*] indol-1-yl] acetic acid

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発記号：RAK-591

CAS 登録番号：41340-25-4

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～微黄色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は苦い。

(2) 溶解性

| 溶媒 | 1gを溶解するのに要する溶媒量 (mL) | 日局による溶解性の表現 |
|--------------|----------------------|-------------|
| アセトン | 2 | 溶けやすい |
| メタノール | 3 | 溶けやすい |
| エタノール (99.5) | 4 | 溶けやすい |
| ジエチルエーテル | 8.5 | 溶けやすい |
| 水 | >10000 | ほとんど溶けない |

(3) 吸湿性

37℃、91%RH、30日間保存下、吸湿性は認められなかった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 147℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

pKa=4.5

(6) 分配係数

n-オクタノール/第2液：17.8

(7) その他の主な示性値

旋光度：本品のメタノール溶液（1→50）は旋光性を示さない。

吸光度： $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (280nm) :288～305

（乾燥後、15mg、エタノール（99.5）、1000mL）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：日局「一般試験法 紫外可視吸光度測定法」、
日局「一般試験法 赤外吸収スペクトル測定法」

定量法：日局「滴定終点検出法」







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 | 表面 | 裏面 | 側面 | 色調 | 直径 | 厚さ | 重さ |
|-------------|---|---|---|-----|-------|-------|-------|
| ハイペン錠 100mg |  |  |  | 淡黄色 | 7.1mm | 3.5mm | 130mg |
| ハイペン錠 200mg |  |  |  | 淡黄色 | 9.2mm | 4.3mm | 260mg |

(3) 識別コード

ハイペン錠 100mg :  116 (錠剤及び PTP シートに表示)

ハイペン錠 200mg :  117 (錠剤及び PTP シートに表示)

(4) 製剤の物性

崩壊度：日局「一般試験法 崩壊試験法」に適合する。

(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 | ハイペン錠 100mg | ハイペン錠 200mg |
|------|--|--------------------|
| 有効成分 | 1錠中 エトドラク 100mg | 1錠中 エトドラク 200mg |
| 添加剤 | 乳糖水和物、トウモロコシデンプン、クロスカルメロースナトリウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、プロピレングリコール、酸化チタン、カルナウバロウ、黄色三二酸化鉄 | |

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

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

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

ハイペン 100mg 錠、ハイペン 200mg 錠

| 試験 | 保存条件 | 保存期間 | 保存形態 | 結果 | |
|------|-------------------|-------------------------------------|---|-----|-----|
| 苛酷 | 熱 | 60℃ | 3 ヶ月 | 開放 | 規格内 |
| | 湿度 | 40℃、75%RH | 3 ヶ月 | 開放 | 規格内 |
| | 光 | D65 ランプ 近紫外蛍光ランプ (25℃±2℃/成り行き湿度) | 総照射度 120 万 lux・hr、総近紫外 放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上 | 開放 | 規格内 |
| 加速 | 40℃±2℃、75%RH±5%RH | 6 ヶ月 | PTP ^a | 規格内 | |
| 長期保存 | 25℃±2℃、60%RH±5%RH | 36 ヶ月 | PTP ^a | 規格内 | |

測定項目：外観、錠剤物性、溶出性、含量（光虐待は外観と含量のみ実施）

a：ポリ塩化ビニル

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

日局「一般試験法 溶出試験 第2法」に準じて溶出試験を行った。

| | D60 分値 pH 1.2 | T75%値 | |
|-------------|------------------|--------|--------|
| | | pH 6.5 | pH 7.2 |
| ハイペン錠 100mg | 53.2% | 4.7 分 | 4.7 分 |
| ハイペン錠 200mg | 55.3% | 3.5 分 | 3.4 分 |

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

該当資料なし

(2) 包装

〈ハイペン錠 100mg〉

100 錠 [10 錠 (PTP) ×10]、500 錠 [10 錠 (PTP) ×50]、1000 錠 [10 錠 (PTP) ×100]

〈ハイペン錠 200mg〉

100 錠 [10 錠 (PTP) ×10]、500 錠 [10 錠 (PTP) ×50]、700 錠 [14 錠 (PTP) ×50]、1000 錠 [10 錠 (PTP) ×100]、500 錠 [瓶、バラ、乾燥剤入り]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニル、アルミニウム

バラ（200mg 錠のみ）：ボトルの材質；ポリエチレン
フタの材質；ポリプロピレン

11. 別途提供される資材類
該当資料なし

12. その他
該当しない

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、頸腕症候群、腱鞘炎
- 手術後並びに外傷後の消炎・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、成人にはエトドラクとして1日量400mgを朝・夕食後の2回に分けて経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

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 高齢者では、少量（例えば200mg/日）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。[9.8 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¹⁾

健常成人に本剤100～800mg（各群5例）を単回経口投与した結果、安全性及び薬物体内動態において、特に問題となる点は認められなかった。

また、健常成人6例に本剤1回用量200mgを1日2回5日間経口投与した結果も単回投与と同様の結果であった。

注) 本剤が承認されている用法・用量は「1日量400mgを朝・夕食後の2回に分けて経口投与」である。

(3) 用量反応探索試験^{2) -6)}

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、手術後疼痛を対象に本剤1日用量100～600mgで臨床用量を検討した。

注) 本剤が承認されている用法・用量は「1日量400mgを朝・夕食後の2回に分けて経口投与」である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①無作為化平行用量反応試験⁷⁾

関節リウマチ患者において、本剤1日用量200～400mgの有効性、安全性及び有用性を二重盲検試験（治療期間6週間）で検討した結果、1日用量400mgが適当であることが示唆された。

②比較試験^{8) -11)}

下表の疾患群を対象として本剤 1 日用量 400mg と各群との 2 群間比較試験を行った。

| 疾患名 | 本剤投与量 | 対照薬 |
|-------------------|---------|--------------------|
| 関節リウマチ | 400mg/日 | インドメタシン (75mg/日) |
| 腰痛症、頸肩腕症候群、肩関節周囲炎 | 400mg/日 | ジクロフェナク Na(75mg/日) |
| 変形性膝関節症 | 400mg/日 | インドメタシン (75mg/日) |
| 外傷ならびに手術後の疼痛・炎症 | 400mg/日 | ケトプロフェン (150mg/日) |

2) 安全性試験

①関節リウマチ及び変形性関節症に対する長期投与試験^{12) -16)}

関節リウマチ患者 162 例、変形性関節症患者 104 例に本剤を 1 回 200mg、1 日 2 回 24 週間以上経口投与した。総投与症例のうち 12 週以上投与例は 222 例 (83.5%) (関節リウマチ 143 例、変形性関節症 79 例)、24 週以上投与例は 202 例 (75.9%) (関節リウマチ 135 例、変形性関節症 67 例)であった。最終全般改善度は「中等度改善」以上が関節リウマチで 31.4%、変形性関節症で 70.5%であった。副作用は 11.6% (29/251 例) に認められ、長期投与による副作用の増加等は認められなかった。

②変形性関節症に対する長期投与試験¹⁷⁾

変形性膝関節症患者 54 例に本剤を 1 回 200mg、1 日 2 回 12 週間以上 (可能な場合は 52 週間) 経口投与した。日本整形外科学会膝疾患治療成績判定基準 (JOA スコア) で評価したところ、総合点及びいずれの項目においても有意な改善がみられた。最終全般改善度を年齢で層別解析した結果、65 歳以上と 65 歳未満で差はみられず、高齢の変形性膝関節症患者においても十分な効果が認められた。副作用は 15.4% (8/52 例) に発現し、65 歳以上で 3 例、65 歳未満で 5 例にみられた。65 歳以上における副作用発現率は 65 歳未満の患者より低かった。

(5) 患者・病態別試験

①関節リウマチ患者への投与⁷⁾

62 例に本剤を 1 回 200mg、1 日 2 回 6 週間経口投与した。各臨床症状について投与開始前及び投与終了時の平均値を比較した結果、朝のこわばりの持続時間、疼痛関節数、腫脹関節数、活動性関節点数、疼痛点数及びランスバリー活動性指数で有意な改善が認められた。副作用は 18.6% (11/59 例) に認められた。

②変形性膝関節症患者への投与⁵⁾

76 例に本剤を 1 回 200mg、1 日 2 回 4 週間経口投与した。各臨床症状とも投与 2 週間後に明らかな改善が認められ、投与継続によって 4 週間後の改善率はさらに上昇した。副作用は 13.2% (10/76 例) に認められた。

③腰痛症患者への投与¹⁸⁾

38 例に本剤を 1 回 200mg、1 日 2 回 1 週間～3 ヶ月間経口投与したところ、各種腰痛性疾患の自覚症状をすべて有意に改善させた。原因疾患別では、いずれの疾患においても有意に改善したが、特に、骨粗鬆症に伴う腰痛症に高い効果を発揮した。副作用は 5.3% (2/38 例) にみられた。

④頸腕症候群及び肩関節周囲炎患者への投与⁴⁾

52 例に本剤を 1 回 200mg、1 日 2 回 2 週間経口投与したところ、各臨床症状とも投与 1 週間後で明らかな改善が認められ、投与継続によって 2 週間後の改善率はさらに上昇した。副作用は 12.2% (6/49 例) に認められた。

⑤外傷及び手術後で疼痛・炎症症状を有する患者への投与¹¹⁾

151 例に本剤を 1 回 200mg、1 日 2 回 3～4 日間経口投与したところ、初回投与後 30 分以内に約 47%、60 分以内に約 78%の対象症例で鎮痛効果が認められ、その作用は速やかであった。副作

用は 3.4% (5/147 例) に認められた。

(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

①使用成績調査

1994 年 10 月 1 日から 1997 年 9 月 30 日まで副作用発現症例率について患者背景別に調査を行った。3 年間の使用成績調査における副作用・感染症の発現症例率は 3.05% (183/6,007 例) であり、承認時までの調査における 10.37% (152/1,466 例) に比べて低かった。

主な副作用の種類は腹痛 63 件 (1.05%) が最も多く、次いで嘔気 18 件 (0.30%)、発疹 17 件 (0.28%)、胃炎及び食欲不振各 11 件 (0.18%) の順であった。

併用薬剤有無：鎮痙剤非併用群及び消化性潰瘍用剤併用群で副作用発現症例率が有意に高かった。消化性潰瘍用剤併用群において消化器系疾患の合併症又は既往歴有群の副作用発現症例率が有意に高かった。

高齢者 (65 歳以上)：以下のように 65 歳未満群と比較して副作用発現症例率に有意差はなく、副作用の種類についても特有の発現傾向は認められなかった。

| 年齢 | 調査症例数 | 副作用発現状況 | | 検定結果 |
|--------|-------|---------|---------|--------------------|
| | | 症例数 | 症例率 (%) | |
| 65 歳以上 | 2,485 | 88 | 3.54 | N.S. ^{a)} |
| 65 歳未満 | 3,522 | 95 | 2.70 | |

a) : χ^2 検定

小児：49 例が収集されたが、副作用の発現は認められなかった。

妊産婦：使用例なし

②特別調査 (関節リウマチ患者を対象とした 24 週以上の長期使用に関する調査)

1998 年 9 月 1 日から 1999 年 12 月 31 日まで調査を行った。副作用発現症例率は 4.51% (12/266 例) であり、そのうち 24 週以降の副作用発現症例率は 2.26% (6/266 例) であった。24 週以降に発現した副作用は AST (GOT) 上昇 2 件 (0.75%)、次いで痒痒 (症)、下肢しびれ (感)、胃炎、肝機能異常、ALT (GPT) 上昇、Al-P 上昇及び下肢浮腫各 1 件 (0.38%) であり、重篤なものは無く、長期投与による特有の副作用の発現及び副作用発現症例率の上昇は認められなかった。

有効性について、評価時期別改善率を以下に示す。

| 評価時期 | 改善率 ^{a)} | 検定結果 |
|-------|-------------------|-----------------------|
| 12 週時 | 40.2% (105/261 例) | p<0.001 ^{b)} |
| 24 週時 | 51.3% (134/261 例) | |

a) : 有効性は医師の判断により投与前と比較し、「著明改善」、「中等度改善」、「軽度改善」、「不変」、「悪化」及び「判定不能」の 6 区分で評価し、「著明改善」及び「中等度改善」を改善として、その割合を改善率とした。

b) : Wilcoxon's signed rank test

以上のように使用成績調査及び特別調査において、安全性及び有効性に関して特に問題とすべき点はなかった。

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

国内で実施された二重盲検比較試験を含む臨床試験において、評価対象総計 1,331 例における臨

床成績は次のとおりである^{2) -7)、12) -16)、19) -21)}。

| 疾患名 | 中等度改善以上例数/評価対象例数 | 改善率 |
|------------------------|------------------|-------|
| 関節リウマチ | 123/474 | 25.9% |
| 変形性関節症 | 175/275 | 63.6% |
| 腰痛症 肩関節周囲炎 頸腕症候群 | 223/367 | 60.8% |
| 腱鞘炎 | 28/52 | 53.8% |
| 手術後・外傷後 ^{注)} | 106/163 | 65.0% |

注) 鎮痛効果の発現は 30 分以内に 43.6% (71/163)、60 分以内に 77.9% (127/163) であった。

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

インドメタシン、ジクロフェナクナトリウム、ピロキシカム、アスピリンなどの非ステロイド性消炎鎮痛剤

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{22) -27)}

エトドラクは、①プロスタグランジン E₂ 合成阻害作用（シクロオキシゲナーゼ-2 選択的阻害作用）、②多形核白血球機能抑制作用（ライソゾーム酵素遊離抑制作用、活性酸素産生抑制作用、遊走抑制作用）、③ブラジキニン産生抑制作用を有することが明らかにされている（*in vitro*）。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

① 急性炎症モデル動物における作用^{22)、23)、28)}

エトドラクはカラゲニン浮腫（ラット）及びコンカナバリン A 浮腫（ラット）に対し 5mg/kg (p.o.) 以上で抑制作用を示し、紫外線紅斑（モルモット）における ED₅₀ 値は 8.98mg/kg (p.o.) である。

コンカナバリン A 浮腫に対する抑制作用はインドメタシン及びジクロフェナクナトリウムより強い。

② 慢性炎症モデル動物における作用^{22)、28) -30)}

エトドラクは肉芽腫形成（ラット）に対し 1mg/kg (p.o.) 以上でインドメタシンと同程度の抑制作用を示し、アジュバント関節炎（ラット）に対し 0.5mg/kg (p.o.) 以上、MRL/MpJ-*lpr/lpr* (MRL/*lpr*) マウスの関節炎に対し 1mg/kg (p.o.) 以上及びコラーゲン関節炎（マウス）に対し 10mg/kg (p.o.) で抑制作用を示す。MRL/*lpr* マウスでの関節軟骨・骨組織の障害に対する抑制作用はインドメタシンより強い。

| 作用プロフィール | | 薬剤 | | | | |
|----------|--------|----------------------------|---------|------------|--------|------|
| | | エトドラク | インドメタシン | ジクロフェナク Na | ピロキシカム | |
| 抗炎症作用 | 急性 | カラゲニン浮腫 ED ₃₀ | 6.99 | 2.32 | 0.96 | 1.31 |
| | 慢性 | 肉芽腫形成 MED | 1.0 | 2.0 | — | — |
| | | アジュバント関節炎 ED ₅₀ | | | | |
| | | 予防注射足 | 1.18 | 0.19 | 1.72 | 0.27 |
| | | 予防非注射足 | 0.96 | 0.31 | 1.28 | 0.24 |
| | | 治療注射足 | 1.61 | 0.42 | 0.99 | 0.26 |
| | 治療非注射足 | 1.20 | 0.27 | 1.14 | 0.24 | |

単位：mg/kg、p.o.

③ 鎮痛作用^{22)、26)}

酢酸ライシング法（マウス）におけるエトドラクの ED₅₀ 値は 3.67mg/kg (p.o.) であり、ビール酵母注射足（ラット）及びコンカナバリン A 注射足（ラット）の圧刺激疼痛に対するエトドラクの ED₅₀ 値はそれぞれ 9.24mg/kg (p.o.) 及び 3.88mg/kg (p.o.) である。

(3) 作用発現時間・持続時間

「V.3. (5) 4) ⑤ 外傷及び手術後で疼痛・炎症症状を有する患者への投与」の項参照

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

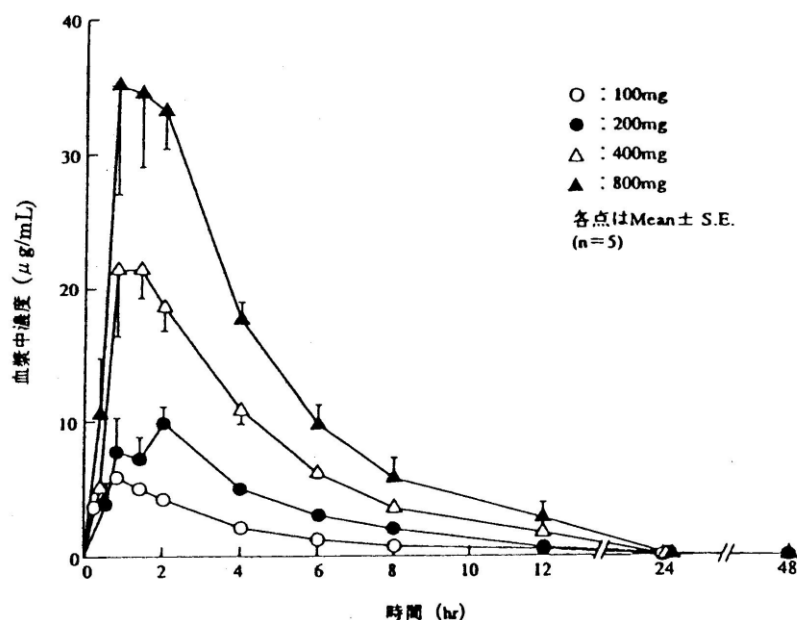
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

① 単回投与¹⁾

健常成人 5 例に本剤 100、200、400 及び 800mg^{注)} を食後に単回経口投与した場合の血漿中未変化体濃度の推移を下図に示す。いずれの用量においても、投与後 1~2 時間で C_{max} に到達し、 $T_{1/2,\beta}$ は 6~8 時間であった。 C_{max} 及び AUC は用量に比例して増加した。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはエトドラクとして 1 日量 400mg を朝・夕食後の 2 回に分けて経口投与する。」である。

血漿中未変化体濃度推移 (食後単回経口投与)



薬物動態パラメータ

| 投与量 (mg) | C_{max} ($\mu\text{g/mL}$) | T_{max} (hr) | $T_{1/2,\beta}$ ^{a)} (hr) | $AUC_{0\sim 48\text{hr}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$) |
|-------------|-----------------------------------|-------------------|---------------------------------------|---|
| 100 | 6.1±0.6 | 1.2±0.2 | 7.49 | 31.6±1.7 |
| 200 | 12.2±0.8 | 1.4±0.2 | 6.03 | 61.1±8.3 |
| 400 | 25.3±3.2 | 1.3±0.2 | 7.64 | 127±8 |
| 800 | 40.8±6.7 | 1.6±0.2 | 6.73 | 205±27 |

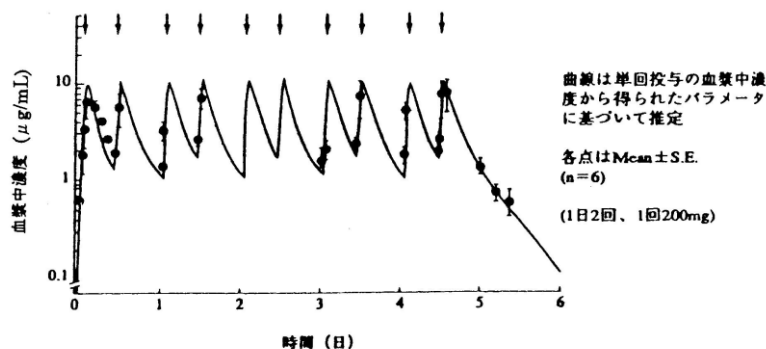
各値は平均値±S.E. (n=5)

a): 一次吸収を伴う two compartment model 式に平均血漿中濃度をあてはめて算出した。

② 反復投与¹⁾

健常成人 6 例に本剤を 1 回 200mg、1 日 2 回 5 日間反復経口投与した後の血漿中未変化体濃度の推移を下図に示す。血漿中未変化体濃度の実測値とシミュレーション曲線は良好に一致しており、本剤の体内動態は反復投与期間中に変化しなかった。

5 日間反復経口投与した後の血漿中未変化体濃度推移（食後投与）



(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

食事の影響^{1)、31)}

健常成人における食後投与と絶食時投与で得られた血漿中濃度を比較したところ、両者の間に有意な差は認められず、吸収に及ぼす食事の影響は少ないものと推察された。

食後及び絶食条件下でエトドラク 200mg を単回経口投与した後の血漿中未変化体の速度論的パラメータ

| 投与条件 | n | C _{max} (μg/mL) | T _{max} (hr) | T _{1/2} (hr) ^{a)} | AUC _{0~∞} (μg·hr/mL) |
|------|----|-----------------------------|--------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|
| 食後 | 5 | 12.2±0.8 | 1.4±0.2 | 5.53±0.66 | 61.3±8.5 |
| 絶食時 | 20 | 12.1±0.6 | 1.9±0.2 | 5.68±0.23 | 57.2±2.4 |

各値は平均値±S.E.

a) : 消失相の濃度値を直線回帰することにより算出

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法¹⁾

一次吸収を伴う two compartment model

(2) 吸収速度定数¹⁾

200mg 単回経口投与 : 0.74 (1/hr)

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス¹⁾

200mg 単回経口投与 : 54.5 (mL/kg/hr) [体重 60kg と仮定]

(5) 分布容積¹⁾

200mg 単回経口投与 : 9.67 (L)

(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

該当資料なし

〈参考〉³²⁾

未変化体は、主として小腸全域より門脈を経て吸収される（ラット）。

¹⁴C-エトドラク静脈内及び経口投与後の放射能の尿中排泄率から求めた吸収率は 82.6%と良好であった（ラット）。

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

〈参考〉³³⁾

ラットに ¹⁴C-エトドラクを 7 回投与後 24 時間における放射能濃度は、大脳及び小脳で血漿中の 2~3%とごくわずかであった。

21 回投与終了後、72 及び 120 時間における放射能濃度は単回投与後より高い濃度を示し、特に血球、脾臓、脳及び甲状腺ではその消失が遅延したが、いずれの組織においても放射能には一定の消失傾向が認められた。

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

〈参考〉³³⁾

器官形成期（妊娠後 12~13 日）のラットに ¹⁴C-エトドラクを経口投与した場合、胎児中放射能濃度は母獣血漿中の 2~3%とわずかであり、残留性も認められなかった。

妊娠末期（妊娠後 18~19 日）においては、胎児中放射性濃度は母獣血漿中の 9%と器官形成期より増加する傾向を示し、胎盤通過性が若干高まっていたものの、母獣血漿中放射能の消失に伴って減少した。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

〈参考〉³³⁾

¹⁴C-エトドラクを授乳期ラット（分娩後 2 週間）に単回経口投与した後の乳汁中放射能濃度は、投与後 2 時間で最高濃度に達したが、母獣血漿中に比べてわずかであり、それ以降は血漿中放射能濃度の消失に伴って速やかに減少し、残留性も認められなかった。

(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〉³³⁾

ラットに ^{14}C -エトドラクを 1 日 1 回、最大 21 日間 10mg/kg 反復経口投与時の組織中放射能濃度を全身オートラジオグラムにて検討した。7 回投与後 24 時間における組織中放射能濃度は肝臓で最も高く、次いで腎臓、小腸及び血漿で高かった。心臓、肺及び甲状腺中放射能濃度は血漿中の 30~50%、顎下腺、副腎、脾臓、膵臓、前立腺、骨髄、睾丸及び筋肉中は血漿中の 20~40%、大脳及び小脳中は血漿中の 2~3%であった。7 回投与後 24 時間の放射能濃度は大部分の組織において単回投与に比べ約 2 倍に上昇したが、その後 14 及び 21 回投与後ではほとんどの組織で、7 回投与後の組織中濃度に比べて顕著な上昇が認められず、反復経口投与期間中の組織中濃度は、7 回投与後でほぼ定常状態に達していることが示唆された。血球、脾臓、骨髄及び下垂体では放射能濃度は投与回数の増加に伴い上昇した。21 回投与終了後、72 及び 120 時間における組織中濃度は単回投与後より高い濃度を示し、特に血球、脾臓、脳及び甲状腺でその消失が遅延した。しかし、いずれの組織においても、放射能は一定の消失傾向を示したことより、反復経口投与による顕著な残留性はないものと考えられた。

雄性ラットにおける ^{14}C -エトドラク経口投与後の組織内濃度

| 組織 | 組織中放射能濃度 (µg/g or mL) | | | | | | | |
|-------------------|-----------------------|-------------|------------|-------------------------|------------|------------|------------|-------------|
| | 最終投与後 1 hr | | 最終投与後 24hr | | | | 最終投与後 72hr | 最終投与後 120hr |
| | 単回 | 21 回 | 単回 | 7 回 | 14 回 | 21 回 | 21 回 | 21 回 |
| 血漿 | 15.06±1.50 | 26.78±3.38 | 3.37±0.99 | 7.27±1.84 | 4.99±1.69 | 5.89±1.50 | 0.54±0.23 | 0.19±0.12 |
| 血液 | 8.77±1.56 | 16.80±2.17 | 2.16±0.57 | 4.71±1.31 | 3.69±0.71 | 4.98±0.84 | 1.70±0.25 | 1.06±0.21 |
| 赤血球 ^{a)} | N.D. | 0.77±0.74 | 0.45±0.20 | N.D. | 0.93±1.17 | 3.56±0.39 | 3.42±0.54 | 2.98±0.61 |
| 大脳 | 0.37±0.07 | 0.70±0.12 | 0.09±0.02 | 0.18±0.07 | 0.20±0.06 | 0.26±0.07 | 0.12±0.01 | 0.09±0.02 |
| 小脳 | 0.43±0.06 | 0.76±0.16 | 0.10±0.02 | 0.21±0.05 | 0.22±0.06 | 0.28±0.07 | 0.13±0.01 | 0.10±0.03 |
| 下垂体 | 2.19±0.21 | 2.71±1.87 | 0.43±0.15 | 0.50±0.75 | 0.92±0.25 | 1.34±0.71 | 0.40±0.29 | N.D. |
| 眼球 | 0.81±0.18 | 1.63±0.29 | 0.19±0.02 | 0.39±0.16 | 0.46±0.06 | 0.50±0.07 | 0.24±0.03 | 0.18±0.02 |
| 顎下腺 | 2.85±0.25 | 4.29±1.09 | 0.59±0.11 | 1.16±0.31 | 1.24±0.18 | 1.48±0.54 | 0.43±0.07 | 0.28±0.04 |
| 甲状腺 | 3.52±0.51 | 4.65±1.59 | 0.84±0.14 | 2.23±1.07 ^{b)} | 2.01±0.25 | 3.00±1.06 | 0.97±0.24 | 0.86±0.23 |
| 胸腺 | 1.20±0.25 | 2.43±0.29 | 0.35±0.09 | 0.73±0.27 | 0.74±0.09 | 0.94±0.16 | 0.38±0.05 | 0.21±0.04 |
| 肺 | 3.07±0.41 | 7.10±1.91 | 0.86±0.23 | 2.22±0.93 | 1.61±0.27 | 2.08±0.37 | 0.64±0.10 | 0.43±0.06 |
| 心臓 | 6.79±0.43 | 10.98±1.86 | 2.04±0.52 | 3.61±0.66 | 3.63±0.81 | 3.69±1.20 | 0.67±0.14 | 0.38±0.06 |
| 肝臓 | 14.48±3.11 | 34.21±6.32 | 5.12±0.76 | 13.12±2.61 | 12.04±2.25 | 13.53±2.60 | 2.86±0.40 | 1.41±0.19 |
| 胃 | 19.55±7.43 | 27.30±7.88 | 0.78±0.29 | 1.85±0.90 | 1.82±0.78 | 2.29±1.11 | 0.76±0.23 | 0.56±0.15 |
| 小腸 | 14.43±7.15 | 37.67±29.19 | 3.81±2.69 | 8.71±4.34 | 7.55±8.22 | 6.39±7.29 | 0.62±0.14 | 0.28±0.11 |
| 腎臓 | 10.03±1.20 | 21.75±2.14 | 4.48±0.94 | 9.18±1.92 | 9.47±2.21 | 9.30±0.86 | 3.79±1.07 | 2.02±0.14 |
| 副腎 | 3.53±1.42 | 4.82±0.40 | 0.77±0.15 | 1.80±0.94 | 1.30±0.19 | 1.63±0.28 | 0.58±0.22 | 0.33±0.09 |
| 脾臓 | 1.57±0.16 | 3.41±0.45 | 0.51±0.12 | 1.08±0.36 | 1.24±0.25 | 1.51±0.14 | 0.56±0.18 | 0.43±0.06 |
| 膵臓 | 1.89±0.19 | 3.76±0.49 | 0.53±0.08 | 1.14±0.42 | 1.07±0.15 | 1.31±0.16 | 0.38±0.05 | 0.26±0.05 |
| 前立腺 | 1.48±0.12 | 3.11±1.23 | 0.46±0.11 | 1.02±0.41 | 0.80±0.10 | 0.97±0.19 | 0.37±0.14 | 0.19±0.07 |
| 骨髄 | 2.14±0.40 | 4.65±1.76 | 0.66±0.23 | 0.94±0.46 | 1.15±0.13 | 1.63±0.21 | 0.44±0.12 | 0.15±0.11 |
| 睾丸 | 1.26±0.05 | 3.40±0.52 | 0.59±0.14 | 1.03±0.30 | 0.80±0.09 | 1.25±0.39 | 0.28±0.03 | 0.15±0.02 |
| 筋肉 | 1.60±0.16 | 3.04±0.83 | 0.43±0.10 | 0.97±0.21 | 0.80±0.12 | 0.96±0.13 | 0.41±0.08 | 0.32±0.05 |
| 白色脂肪 | 1.52±0.08 | 3.12±0.28 | 0.74±0.18 | 1.28±0.18 | 1.36±0.22 | 1.16±0.21 | 0.37±0.03 | 0.25±0.05 |

投与量：10mg/kg、各値は平均値±S.D. (n=4)、N.D.：検出限界以下[0.017µg/g (組織 100mg 当たり 10dpm 未満)]

a)： $[C_{\text{blood}} - (1 - Ht) \cdot C_{\text{plasma}}]/Ht$ 、b)：n=3

(6) 血漿蛋白結合率

ヒト血清中では 0.5~50µg/mL の濃度範囲で 98.6~98.9%であった (*in vitro*)³²⁾。

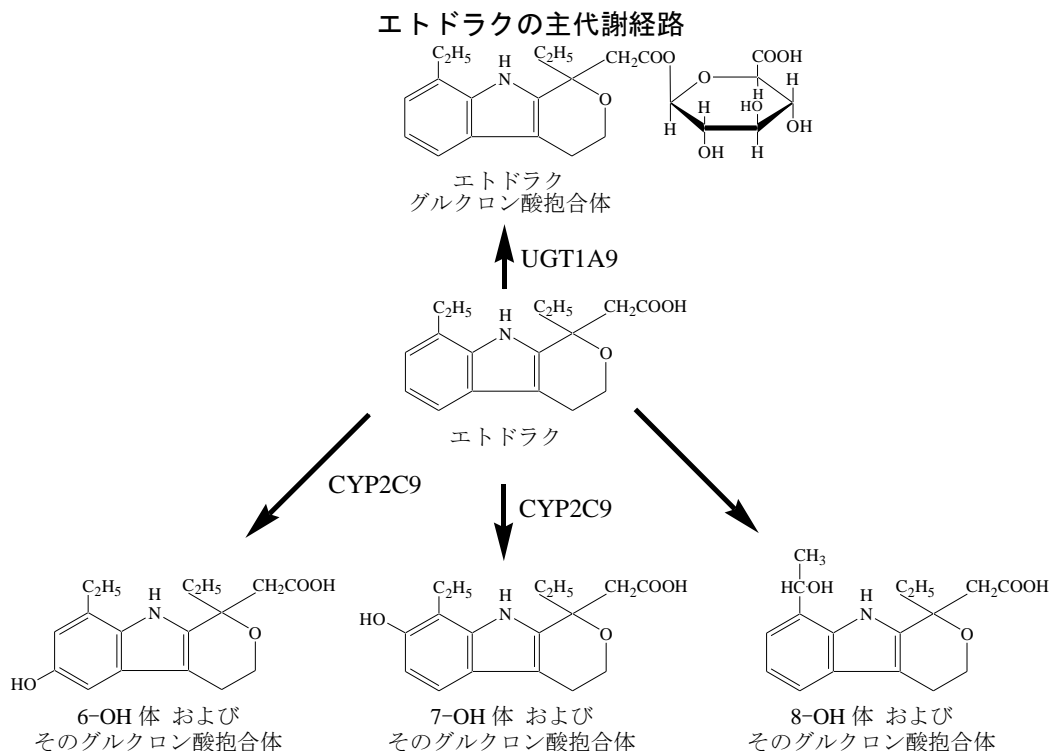
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

健常成人にエトドラクを経口投与（単回、反復）した場合、尿中に未変化体のグルクロン酸抱合体ならびに 6-OH 体、7-OH 体及びそれらのグルクロン酸抱合体が認められた¹⁾。

〈参考〉海外のデータ³⁴⁾

海外臨床試験では上記代謝物のほかに 8-OH 体が同定されている。



(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

本剤の水酸化反応には CYP2C9 が、グルクロン酸抱合反応にはグルクロン酸転移酵素の UGT1A9 が主に関与している³⁵⁾。

(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

エトドラクの代謝物、分解物ならびに夾雑物の抗炎症作用、鎮痛作用及び白血球遊走に対する作用はエトドラクに比べ弱く、エトドラクの薬効は未変化体により発現することが示された。

7. 排泄

健常成人に¹⁴C-エトドラク 200mg を単回経口投与後、24 時間までに投与量の 61%が尿中に排泄され、このうち 65%が未変化体、未変化体のグルクロン酸抱合体及び水酸化体であった。また、投与後 168 時間までに放射能投与量の 73%が尿中に、14%が糞中に排泄された³⁴⁾（外国人データ）。

エトドラクを健常成人 5 例に 100^{注)} 及び 200mg 単回経口投与すると、各用量とも投与後 24 時間までに 7-OH 体が投与量の 17~25%、次いでエトドラクが投与量の 15~16%尿中に排泄された。エトドラクの大部分はグルクロン酸抱合体として存在していた¹⁾。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはエトドラクとして 1 日量 400mg を朝・夕食後の 2 回に分けて経口投与する。」である。

エトドラク単回投与後の尿中代謝物排泄率 (%)

| 投与量 (mg) | 排泄率 (%) | | |
|-------------|----------|---------|----------|
| | エトドラク | 6-OH 体 | 7-OH 体 |
| 100 | 15.4±0.6 | 4.6±0.3 | 23.0±1.7 |
| 200 | 15.8±1.2 | 3.6±1.0 | 16.8±5.3 |

各値は平均値±S.E. (n=5)

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。〕〔9.1.1、11.1.3 参照〕

2.2 重篤な血液の異常のある患者〔9.1.3、11.1.5 参照〕

2.3 重篤な肝障害のある患者〔9.3.1、11.1.7 参照〕

2.4 重篤な腎障害のある患者〔9.2.1、11.1.6 参照〕

2.5 重篤な心機能不全のある患者〔9.1.4、11.1.8 参照〕

2.6 重篤な高血圧症のある患者〔9.1.5 参照〕

2.7 本剤の成分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〔シクロオキシゲナーゼの活性を阻害するので、喘息を誘発することがある。〕〔9.1.6 参照〕

2.9 妊娠後期の女性〔9.5.1 参照〕

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、休薬等の適切な処置を行うこと。
- ・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。

- ・急性炎症及び疼痛の程度を考慮し、投与すること。
- ・原則として同一の薬剤の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

プロスタグランジン生合成阻害作用に基づき胃の血流量が減少するため、消化性潰瘍を再発させることがある。〔2.1、11.1.3 参照〕

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又は効果としているが、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。

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）

白血球・赤血球・血小板減少が報告されているため、血液の異常を悪化あるいは再発させることがある。[2.2、11.1.5 参照]

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）

プロスタグランジン生合成阻害作用に基づく Na・水分貯留傾向があるため、心機能障害を悪化させることがある。[2.5、11.1.8 参照]

9.1.5 高血圧症のある患者（重篤な高血圧症のある患者を除く）

プロスタグランジン生合成阻害作用に基づく Na・水分貯留傾向があるため、血圧を上昇させることがある。[2.6 参照]

9.1.6 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）

病態を悪化させることがある。[2.8 参照]

9.1.7 SLE（全身性エリテマトーデス）の患者

SLE 症状（腎障害等）を悪化させることがある。

9.1.8 潰瘍性大腸炎の患者

病態を悪化させることがある。

9.1.9 クロウン病の患者

病態を悪化させることがある。

9.1.10 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 重篤な腎障害のある患者

投与しないこと。プロスタグランジン生合成阻害作用に基づく腎血流量低下作用があるため、腎障害を悪化させることがある。[2.4、11.1.6 参照]

9.2.2 腎障害又はその既往歴のある患者（重篤な腎障害のある患者を除く）

プロスタグランジン生合成阻害作用に基づく腎血流量低下作用があるため、腎障害を悪化あるいは再発させることがある。[11.1.6 参照]

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者

投与しないこと。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。[2.3、11.1.7 参照]

9.3.2 肝障害又はその既往歴のある患者（重篤な肝障害のある患者を除く）

副作用として肝障害が報告されており、悪化あるいは再発させることがある。[11.1.7 参照]

(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 妊娠後期の女性

投与しないこと。動物実験（ラット）で分娩障害が報告されている。また、妊娠後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。[2.9 参照]

9.5.2 妊婦（妊娠後期を除く）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。

(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）で乳汁中への移行が報告されている。

(7) 小児等

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。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

本剤は、主として腎臓から排泄され、また、血漿アルブミンとの結合性が強い薬物であるので、腎機能の低下により高い血中濃度が持続したり、血漿アルブミンの減少により、遊離の薬物の血中濃度が高くなるおそれがある。[7.2 参照]

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 |
|---|---|--|
| クマリン系抗凝血剤 ワルファリン等 | プロトロンビン時間の延長（出血を伴うことがある）があらわれたとの報告がある。抗凝血作用を増強することがあるので、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、99%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。 |
| チアジド系利尿降圧剤 ヒドロフルメチアジド ヒドロクロロチアジド 等 | 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阻害作用により、水、Naの排泄を減少させ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おそれがあるので、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。 | 本剤の腎におけるプロスタグランジン生合成阻害作用により、炭酸リチウムの腎排泄を減少させるためと考えられている。 |
| メトトレキサート | メトトレキサートの血中濃度を高めるおそれがあるので、観察を十分に行うこと。 | 本剤の腎におけるプロスタグランジン生合成阻害作用により、メトトレキサートの腎排泄を減少させるためと考えられている。 |

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

| |
|---|
| <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 ショック (頻度不明)</p> <p>11.1.2 アナフィラキシー (頻度不明)</p> <p>アナフィラキシー (呼吸困難、蕁麻疹、全身潮紅、血管浮腫、喘鳴等) があらわれることがある。</p> <p>11.1.3 消化性潰瘍 (穿孔を伴うことがある) (0.1%未満)</p> <p>穿孔に至る場合もあるので、異常 (胃痛、嘔吐、吐血・下血等を伴う胃腸出血) が認められた場合には、必要に応じて減量、休薬、投与中止等の適切な処置を行うこと。[2.1、9.1.1 参照]</p> <p>11.1.4 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) (いずれも頻度不明)</p> <p>11.1.5 汎血球減少、溶血性貧血、無顆粒球症、血小板減少 (いずれも頻度不明)</p> <p>[2.2、9.1.3 参照]</p> <p>11.1.6 腎不全 (頻度不明)</p> <p>急性腎障害 (間質性腎炎、腎乳頭壊死等) や慢性腎不全の急性増悪があらわれることがある。[2.4、9.2.1、9.2.2 参照]</p> <p>11.1.7 肝機能障害、黄疸 (いずれも頻度不明)</p> <p>AST、ALT、γ-GTP の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。[2.3、9.3.1、9.3.2 参照]</p> <p>11.1.8 うっ血性心不全 (頻度不明)</p> <p>[2.5、9.1.4 参照]</p> <p>11.1.9 好酸球性肺炎、間質性肺炎 (いずれも頻度不明)</p> <p>発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線上の異常陰影等の異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤投与等の適切な処置を行うこと。</p> |
|---|

(2) その他の副作用

| | | | |
|---------------------|---------------------------------------|------------|---------------------------------------|
| 11.2 その他の副作用 | | | |
| | 0.1~5%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 |
| 皮膚 | 発疹、そう痒感 | 蕁麻疹 | 紅斑、光線過敏症、紫斑、斑状出血、皮膚血管炎 (白血球破砕性血管炎を含む) |
| 消化器 | 腹痛、悪心・嘔吐、食欲不振、下痢、口内炎、消化不良、腹部膨満感、舌炎、口渇 | 胃炎、便秘 | しゃっくり |
| 精神神経系 | めまい | しびれ、眠気、頭痛 | 振戦 |
| 肝臓 | 肝機能異常 (AST、ALT、Al-P の上昇等) | | |
| 腎臓 | 腎機能異常 (蛋白尿、BUN の上昇等)、顕微鏡的血尿 | | |
| 血液 | 貧血 | 好酸球増多 | 白血球減少 |
| その他 | 発熱、胸痛 | 浮腫、倦怠感、ほてり | 発赤、排尿困難、動悸、喘息、味覚異常、視覚異常 (かすみ目等) |

<参考情報>

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧（再審査終了時まで）

| 対象 | 承認時まで | 承認時以降* | 計 |
|---------------|-------|--------|-------|
| 調査症例数 | 1,466 | 6,007 | 7,473 |
| 副作用等発現症例数 | 152 | 183 | 335 |
| 副作用等発現件数 | 208 | 234 | 442 |
| 副作用等発現症例率 (%) | 10.37 | 3.05 | 4.48 |

*：承認時以降の調査；1994年10月1日～1997年9月30日

| 副作用等の種類 | 副作用等発現症例数（件数）率 (%) | | 計 |
|-------------------|--------------------|------------|------------|
| | 承認時まで | 承認時以降 | |
| 皮膚・皮膚付属器障害 | 23 (1.57) | 22 (0.37) | 45 (0.60) |
| 紅斑 | — | 2 (0.03) | 2 (0.03) |
| 湿疹 | 1 (0.07) | 1 (0.02) | 2 (0.03) |
| 蕁麻疹 | 1 (0.07) | 1 (0.02) | 2 (0.03) |
| そう痒（症） | 9 (0.61) | 3 (0.05) | 12 (0.16) |
| 発疹 | 17 (1.16) | 17 (0.28) | 34 (0.45) |
| 中枢・末梢神経系障害 | 8 (0.55) | 6 (0.10) | 14 (0.19) |
| こわばり感 | 1 (0.07) | — | 1 (0.01) |
| 昏迷 | 1 (0.07) | — | 1 (0.01) |
| 頭痛 | 1 (0.07) | 1 (0.02) | 2 (0.03) |
| 舌しびれ | 1 (0.07) | 1 (0.02) | 2 (0.03) |
| 口内しびれ | 1 (0.07) | 1 (0.02) | 2 (0.03) |
| しびれ | 1 (0.07) | — | 1 (0.01) |
| 脳炎 | — | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| 顔面神経麻痺 | — | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| めまい | 2 (0.14) | 2 (0.03) | 4 (0.05) |
| 視覚障害 | 1 (0.07) | — | 1 (0.01) |
| 白内障悪化 | 1 (0.07) | — | 1 (0.01) |
| 聴覚・前庭障害 | 1 (0.07) | 1 (0.02) | 2 (0.03) |
| 耳鳴 | 1 (0.07) | 1 (0.02) | 2 (0.03) |
| その他の特殊感覚障害 | — | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| 異味感 | — | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| 精神障害 | 1 (0.07) | 2 (0.03) | 3 (0.04) |
| 眠気 | 1 (0.07) | 2 (0.03) | 3 (0.04) |
| 消化管障害 | 87 (5.93) | 124 (2.06) | 211 (2.82) |
| アフタ性口内炎 | — | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| 胃炎 | 1 (0.07) | 11 (0.18) | 12 (0.16) |
| 胃潰瘍 | — | 4 (0.07) | 4 (0.05) |
| 嘔気 | 13 (0.89) | 18 (0.30) | 31 (0.41) |
| 嘔吐 | 3 (0.20) | 4 (0.07) | 7 (0.09) |
| 下痢 | 8 (0.55) | 10 (0.17) | 18 (0.24) |
| 口唇炎 | — | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| 口内炎 | 5 (0.34) | 8 (0.13) | 13 (0.17) |
| 口内乾燥感 | 2 (0.14) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| 消化不良 | 6 (0.41) | 7 (0.12) | 13 (0.17) |

| 副作用等の種類 | 副作用等発現症例数（件数）率（%） | | 計 |
|-----------------------|-------------------|-----------|------------|
| | 承認時まで | 承認時以降 | |
| 食欲不振 | 8 (0.55) | 11 (0.18) | 19 (0.25) |
| 舌炎 | 3 (0.20) | 1 (0.02) | 4 (0.05) |
| 胃潰瘍穿孔 | 1 (0.07) | — | 1 (0.01) |
| 腹痛 | 55 (3.75) | 63 (1.05) | 118 (1.58) |
| 便秘 | 1 (0.07) | 1 (0.02) | 2 (0.03) |
| 腹部膨満（感） | 3 (0.20) | 2 (0.03) | 5 (0.07) |
| 腹鳴 | — | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| 黒色便 | — | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| 胃腸障害 | 1 (0.07) | 2 (0.03) | 3 (0.04) |
| 腸炎 | — | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| 肝臓・胆管系障害 | 13 (0.89) | 12 (0.20) | 25 (0.33) |
| 肝機能障害 | 2 (0.14) | 3 (0.05) | 5 (0.07) |
| 肝機能障害の増悪 | 1 (0.07) | — | 1 (0.01) |
| AST（GOT）上昇 | 10 (0.68) | 6 (0.10) | 16 (0.21) |
| ALT（GPT）上昇 | 7 (0.48) | 6 (0.10) | 13 (0.17) |
| トランスアミンゼン上昇 | — | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| 肝酵素上昇 | — | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| γ-GTP上昇 | — | 2 (0.03) | 2 (0.03) |
| ビリルビン尿（症） | — | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| 代謝・栄養障害 | 3 (0.20) | 2 (0.03) | 5 (0.07) |
| Al-P上昇 | 3 (0.20) | 1 (0.02) | 4 (0.05) |
| 血中尿酸上昇 | — | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| 心・血管障害（一般） | 1 (0.07) | — | 1 (0.01) |
| 高血圧 | 1 (0.07) | — | 1 (0.01) |
| 心筋・心内膜・心膜・弁膜障害 | — | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| 狭心症 | — | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| 赤血球障害 | 3 (0.20) | 5 (0.08) | 8 (0.11) |
| 低色素性貧血 | 1 (0.07) | — | 1 (0.01) |
| 貧血 | 2 (0.14) | 5 (0.08) | 7 (0.09) |
| 白血球・網内系障害 | 2 (0.14) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| 好酸球増多 | 1 (0.07) | — | 1 (0.01) |
| 白血球分画異常 | 1 (0.07) | — | 1 (0.01) |
| 白血球減少症 | — | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| 泌尿器系障害 | 9 (0.61) | 12 (0.20) | 21 (0.28) |
| クレアチニン上昇（血中） | 1 (0.07) | 1 (0.02) | 2 (0.03) |
| 顕微鏡的血尿 | 2 (0.14) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| 腎機能障害 | — | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| 蛋白尿 | 4 (0.27) | 6 (0.10) | 10 (0.13) |
| 円柱尿 | 1 (0.07) | — | 1 (0.01) |
| 尿異常 | — | 1 (0.02) | 1 (0.01) |
| BUN上昇 | 5 (0.34) | 3 (0.05) | 8 (0.11) |
| 夜間頻尿 | 1 (0.07) | — | 1 (0.01) |
| 女性生殖（器）障害 | 1 (0.07) | — | 1 (0.01) |
| 月経不順 | 1 (0.07) | — | 1 (0.01) |

| 副作用等の種類 | 副作用等発現症例数（件数）率（％） | | 計 |
|---------|-------------------|----------|-----------|
| | 承認時まで | 承認時以降 | |
| 一般的全身障害 | 14 (0.95) | 8 (0.13) | 22 (0.29) |
| 顔面浮腫 | 2 (0.14) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| 胸痛 | 2 (0.14) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| 全身浮腫 | 1 (0.07) | — | 1 (0.01) |
| 背部痛 | 1 (0.07) | 1 (0.02) | 2 (0.03) |
| 発熱 | 2 (0.14) | 1 (0.02) | 3 (0.04) |
| 倦怠（感） | 1 (0.07) | 2 (0.03) | 3 (0.04) |
| 浮腫 | 1 (0.07) | — | 1 (0.01) |
| 顔のほてり | 1 (0.07) | — | 1 (0.01) |
| 下肢浮腫 | 1 (0.07) | — | 1 (0.01) |
| 手指腫脹感 | 1 (0.07) | — | 1 (0.01) |
| 下肢脱力感 | 1 (0.07) | — | 1 (0.01) |
| 下腿浮腫 | 1 (0.07) | 2 (0.03) | 3 (0.04) |
| 眼窩周囲浮腫 | — | 1 (0.02) | 1 (0.01) |

器官別大分類の数値は発現症例数（症例数率）、個々の副作用等の数値は発現件数（件数率）をそれぞれ示す。

使用理由別副作用発現状況

| | 承認時までの調査 | | | | 使用成績調査 | | | |
|-----------|-------------|---------|-----|-------|-------------|---------|----|------|
| | 評価対象 症例数 | 副作用発現状況 | | | 評価対象 症例数 | 副作用発現状況 | | |
| | | 症例数 | 件数 | 症例率 | | 症例数 | 件数 | 症例率 |
| 関節リウマチ | 533 | 69 | 112 | 12.95 | 319 | 29 | 35 | 9.09 |
| 変形性関節症 | 299 | 33 | 42 | 11.04 | 1,317 | 43 | 51 | 3.26 |
| 腰痛症 | 177 | 16 | 21 | 9.04 | 1,705 | 44 | 54 | 2.58 |
| 肩関節周囲炎 | 114 | 13 | 16 | 11.40 | 495 | 12 | 21 | 2.42 |
| 頸腕症候群 | 107 | 9 | 11 | 8.41 | 357 | 8 | 9 | 2.24 |
| 腱鞘炎 | 59 | 4 | 4 | 6.78 | 162 | 1 | 1 | 0.62 |
| 手術後の疼痛・炎症 | 177 | 8 | 9 | 4.52 | 583 | 17 | 25 | 2.92 |
| 外傷後の疼痛・炎症 | | | | | 682 | 10 | 13 | 1.47 |

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12.臨床検査結果に及ぼす影響

ビリルビン試験で偽陽性を示すことがある（尿中に排泄されるフェノール性代謝物による）。

10. 過量投与

13.過量投与

13.1 症状

非ステロイド性消炎鎮痛剤の過量投与時の一般的な症状は、嗜眠、傾眠、悪心・嘔吐、心窩部痛である。

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、更には穿孔を起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。

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

15.1.1 国内において1日600mgを超える用量での臨床試験は実施していない。

15.1.2 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。

(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³⁶⁾

一般薬理作用として中枢神経系、自律神経系、知覚神経系、呼吸・循環器系、平滑筋、血液凝固系、尿・尿中電解質、排泄、血糖値に対する作用について検討した結果、薬効に基づくと思われる子宮運動の抑制作用が認められたが、その作用は軽度であった。

| 試験項目 | | 試験方法 | 使用動物 | 例数 | 用量・投与経路 | 結果 |
|---------|------------------------------|------------------------------------|-------|----|-------------------------------|-------------------------------------|
| 中枢神経系 | 自発運動に対する作用 | 光線遮断法 | ラット | 6 | 100mg/kg (p.o.) | 作用なし |
| | 協調運動に対する作用 | 回転棒法 | マウス | 6 | | |
| | 筋弛緩作用 | 懸垂法 | マウス | 8 | | |
| | ヘキパルビタル睡眠時間に対する作用 | 正向反射消失時間の観察 | | | | |
| | ペンテタール誘発痙攣に対する作用 | 間代性痙攣抑制作用の観察 | | | | |
| | 最大電撃痙攣に対する作用 | 強直性伸展痙攣抑制作用の観察 | ウサギ | 5 | | |
| | 脳波に対する作用 | 睡眠－覚醒周期及び自発脳波の解析 | | | | |
| 自律神経系 | 諸種自律神経作働薬による血圧反応及び瞬膜収縮に対する作用 | 圧及び等尺性張力トランスデューサーによる測定 | ネコ | 4 | 10mg/kg (i.v.) | 作用なし |
| | 瞳孔径に対する作用 | 実体顕微鏡下での瞳孔径測定 | ラット | 6 | 100mg/kg (p.o.) | |
| | 小腸輸送能に対する作用 | 炭末懸濁液の輸送距離の測定 | | | | |
| 知覚神経系 | 表面麻酔作用 | 角膜反射消失による判定 | ウサギ | 6 | 1% | 作用なし |
| | 浸潤麻酔作用 | 皮膚反射消失による判定 | モルモット | 6 | | |
| 呼吸・循環器系 | 呼吸、血圧、心拍数及び心電図に対する作用 | 呼吸用ピックアップ、圧トランスデューサー、心拍計及び心電計による測定 | ネコ | 5 | 1~10mg/kg (i.v.) | 10mg/kg で一過性の呼吸抑制傾向、血圧上昇傾向及び心拍数減少傾向 |
| | 呼吸、血圧及び心拍数に対する作用 | 呼吸用ピックアップ、圧トランスデューサー及び心拍計による測定 | ウサギ | 4 | 3~10mg/kg (i.v.) | 作用なし |
| | 摘出耳介血管に対する作用 | 滴数計による流量測定 | ウサギ | 8 | 10^{-8} ~ 10^{-6} mol/ear | 10^{-6} mol/ear で流量増加 (約 52%) |
| | 摘出右心房に対する作用 | 等尺性張力トランスデューサー及び心拍計による拍動数測定 | モルモット | 7 | 10^{-6} ~ 10^{-4} M | 10^{-4} M で拍動数の軽度な減少 (約 17%) |
| | 摘出乳頭筋に対する作用 | 等尺性張力トランスデューサーによる収縮力測定 | | | | 作用なし |

(続き)

| 試験項目 | 試験方法 | 使用動物 | 例数 | 用量・投与経路 | 結果 | |
|-------------|---|--|-------|---------|--|--|
| 平滑筋 | 摘出腸管自動運動に対する作用 | Magnus 法 (十二指腸、回腸、結腸) | ウサギ | 4~5 | 10^{-5} ~ 10^{-4} M | 10^{-4} Mで回腸及び結腸の自動運動を軽度抑制 |
| | 摘出子宮自動運動に対する作用 | Magnus 法 (非妊娠子宮、妊娠 10 日目子宮、妊娠 20 日目子宮) | ラット | 5~8 | 10^{-8} ~ 10^{-4} M | 10^{-7} あるいは 3×10^{-7} M 以上で自動運動の抑制 (インドメタシン及びジクロフェナクNaは 10^{-8} あるいは 10^{-7} M 以上で自動運動の抑制) |
| | 摘出気管筋に対する作用 | Magnus 法 (気管筋) | モルモット | 4 | 10^{-7} ~ 10^{-4} M | 10^{-4} Mで弛緩 (インドメタシンは 10^{-6} M 以上で弛緩) |
| | 抗カルバコール作用 | | | | | 作用なし |
| | 抗アセチルコリン作用 | Magnus 法 (回腸) | モルモット | 5 | 10^{-4} M | 作用なし |
| | 抗ヒスタミン作用 | | | | | |
| | 抗バリウム作用 | | | | | |
| | 抗セロトニン作用 | | | | | |
| 抗ノルアドレナリン作用 | Magnus 法 (胃条片) | ラット | 4 | | | |
| | Magnus 法 (輸精管) | | | | | |
| その他 | 血液凝固系 (プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間) に対する作用 | 血液凝固測定装置による血漿凝固時間の測定 | ラット | 7 | 100mg/kg/day×2 (p.o.) | 作用なし |
| | 尿量及び尿中電解質排泄に対する作用 | 尿量、電解質及び pH | ラット | 8 | 10~100mg/kg (p.o.) | 100mg/kg で Cl ⁻ 排泄量のみ減少 (約 33%) |
| | 血糖値に対する作用 | グルコースオキシダーゼ法による測定 | | | 30~100mg/kg (p.o.) | 100mg/kg で軽度低下 (約 17%、投与 2 時間後) |
| | 網膜電位に対する作用 | 網膜電図の解析 | ラット | 6 | 100mg/kg (i.p., 単回) 10、25mg/kg/day (p.o., 4 週間連続) | 作用なし |

使用動物：マウス (ddY、雄、体重 17~36g)

ラット (SD、雄、体重 130~330g ならびに雌、非妊娠、体重約 240g 及び雌、妊娠、体重約 290g)

モルモット (Hartley、雄、体重約 650g)

ウサギ (JW-NIBS、雄、体重約 3kg)

ネコ (雑種、雌雄、体重約 4kg)

(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³⁷⁾

LD₅₀ (mg/kg)

| 動物種 \ 投与経路 | 性 | 経口 | 腹腔内 | 皮下 |
|------------|---|-----|-----|-----|
| マウス | 雄 | 593 | 364 | 512 |
| | 雌 | 596 | 338 | 502 |
| ラット | 雄 | 94 | 100 | 113 |
| | 雌 | 275 | 145 | 216 |

(2) 反復投与毒性試験^{38) -41)}

| 動物種 | 投与方法 投与期間 | 投与量 (mg/kg/day) | 結果 |
|-----|-----------------------------|--------------------|--|
| ラット | 3ヵ月反復経口投与後、1ヵ月間の回復期間を設けて検討 | 4、10、25 | 10mg/kg で1例に、25mg/kg でほぼ全例に消化管の潰瘍性変化とそれに随伴する炎症、貧血が認められたが、1ヵ月間の休薬により回復した。25mg/kg 投与群で消化管の潰瘍に起因する死亡例が認められた。無影響量は4mg/kg であった。 |
| | 12ヵ月反復経口投与後、2ヵ月間の回復期間を設けて検討 | 4、8、16 | 8mg/kg 投与で過半数例に、16mg/kg でほぼ全例に消化管の潰瘍性変化等が認められた。また、8mg/kg 以上で腎に褐色色素沈着、線維化巣等が、16mg/kg で2例に腎乳頭壊死が認められた。これらの変化は2ヵ月間の休薬により回復ないし回復傾向を示した。無影響量は4mg/kg であった。 |
| イヌ | 3ヵ月反復経口投与後、1ヵ月間の回復期間を設けて検討 | 5、25、125 | 25mg/kg 投与から消化管の急性炎症が、125mg/kg 投与では消化管の潰瘍、肝臓の単細胞壊死の増加、腎臓の線維化巣が、そして消化管潰瘍に起因する死亡例が認められた。なお、1ヵ月の回復期間終了時の検査では、本剤の影響を認めなかった。無影響量は5mg/kg であった。 |
| | 12ヵ月反復経口投与 | 10、40、80 | 10mg/kg 投与から糞便の変化、40mg/kg 投与から消化管のびらんないし潰瘍が認められた。また、80mg/kg 投与で1例に尿細管腎症が認められた。無影響量は約3mg/kg と推定された。 |

(3) 遺伝毒性試験^{42) -44)}

細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳動物培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験において、変異原性は認められなかった。

(4) がん原性試験^{45)、46)}

マウスに18ヵ月、ラットに24ヵ月、混餌投与試験の結果、癌原性は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験⁴⁷⁾-51)

| 動物種 | 性別 | 投与方法・ 投与期間 | Seg. | 投与量 (mg/kg/day) | 結果 |
|-----|----|-----------------------|------|--------------------|---|
| ラット | 雌雄 | 経口・交配前 及び交配期 間中 | I | 4、8、16 | 16mg/kg で雄に消化管障害が認められたが、雌雄ラットの交尾能力、受胎能力にも影響は認められなかった。胎児検査では 8mg/kg 投与から未着床卵数の増加が、16mg/kg 投与で死胚数の増加及び生存胎児数の減少が認められた。無影響量は親動物の一般毒性に対しては 8mg/kg、また雌雄の生殖能力に対して 16mg/kg、胚・胎児に対しては 4mg/kg であった。 |
| | 雌 | 経口・胎児器 官形成期 | II | 4、8、16 | 母動物に 16mg/kg 投与で消化管の潰瘍が認められたが、胎児については 16mg/kg 投与まで催奇形性は認められず、新生児についても 16mg/kg 投与まで影響は認められなかった。無影響量は母動物の一般毒性に対しては 8mg/kg、母動物の生殖に対しては 16mg/kg、胎児及び出生児に対しては 16mg/kg であった。 |
| | 雌 | 経口・周産期 及び授乳期 | III | 2、4、8 | 2mg/kg 投与から妊娠期間の延長、4mg/kg から分娩障害、消化管びらん及び潰瘍が、8mg/kg 投与で出産率の低下が認められた。また、8mg/kg 投与で出産児数の減少、4mg/kg 投与から出生率の低下及び生存率の低下傾向が認められたが離乳期以後の発育には影響は認められなかった。無影響量は母動物の一般毒性に対して 2mg/kg、母動物の生殖に対しては 2mg/kg 未満、出生児に対しては 2mg/kg であった。 |
| | | | | 0.16、0.8、4、20 | 4mg/kg 投与で胎児に中等度の動脈管の収縮作用がみられた。 |
| ウサギ | 雌 | 経口・胎児器 官形成期 | II | 8、32、128 | 母動物に 128mg/kg 投与で消化管の潰瘍に起因する死亡例が認められ、胎児については 128mg/kg 投与で雄生存胎児体重の減少が認められたが、128mg/kg 投与でも催奇形性は認められなかった。無影響量は母動物の一般毒性に対しては 32mg/kg、母動物の生殖に対しては 128mg/kg、胎児及び出生児に対しては 32mg/kg であった。 |

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

抗原性試験⁵²⁾

モルモットを用いた能動性皮膚アナフィラキシー反応、能動性全身アナフィラキシー反応、受動性皮膚アナフィラキシー反応及び寒天ゲル内沈降反応において、抗原性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ハイペン錠 100mg、ハイペン錠 200mg 劇薬
有効成分：エトドラク 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：オステラック錠 100、オステラック錠 200
同効薬：ジクロフェナクナトリウム、インドメタシン、ケトプロフェン、ロキソプロフェンナトリウム、セレコキシブ、メロキシカム、ロルノキシカム

7. 国際誕生年月日

1984年8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

| 販売名 | 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 |
|-------------|-----------|------------------|------------|-----------|
| ハイペン錠 100mg | 1994年7月1日 | 20600AMZ01112000 | 1994年8月26日 | 1994年9月9日 |
| ハイペン錠 200mg | 1994年7月1日 | 20600AMZ01113000 | 1994年8月26日 | 1994年9月9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

2009年6月12日

効能・効果 「慢性関節リウマチ」を「関節リウマチ」に変更

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日 2003年3月26日

薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない

11. 再審査期間

6年：1994年7月1日～2000年6月30日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は投与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 |
|-------------|-----------------------|---------------------|-------------|----------------------|
| ハイペン錠 100mg | 1149032F1027 | 1149032F1027 | 101051001 | 610406387 |
| ハイペン錠 200mg | 1149032F2023 | 1149032F2023 | 101053401 | 610406388 |

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 栗山 欣彌ほか：臨床医薬 3 (4) , 419 (1987)
- 2) 本間 光夫ほか：臨床医薬 7 (Suppl.1) , 3 (1991)
- 3) 小野 啓郎ほか：臨床医薬 7 (Suppl.1) , 51 (1991)
- 4) 小野 啓郎ほか：臨床医薬 7 (Suppl.1) , 69 (1991)
- 5) 青木 虎吉ほか：臨床医薬 7 (Suppl.1) , 87 (1991)
- 6) 廣畑 和志ほか：臨床医薬 7 (Suppl.1) , 99 (1991)
- 7) 本間 光夫ほか：臨床医薬 7 (Suppl.1) , 29 (1991)
- 8) 本間 光夫ほか：臨床医薬 7 (6) , 1287 (1991)
- 9) 小野 啓郎ほか：臨床医薬 7 (4) , 799 (1991)
- 10) 青木 虎吉ほか：臨床医薬 7 (7) , 1543 (1991)
- 11) 廣畑 和志ほか：臨床医薬 7 (5) , 1041 (1991)
- 12) 小坂 志朗ほか：臨床医薬 7 (Suppl.1) , 111 (1991)
- 13) 本間 光夫ほか：臨床医薬 7 (Suppl.1) , 129 (1991)
- 14) 長屋 郁郎ほか：臨床医薬 7 (Suppl.1) , 155 (1991)
- 15) 青木 虎吉ほか：臨床医薬 7 (Suppl.1) , 177 (1991)
- 16) 田邊 剛造ほか：臨床医薬 7 (Suppl.1) , 195 (1991)
- 17) 徳廣 聡ほか：臨床医薬 15 (1) , 113 (1999)
- 18) 岡本 佳隆ほか：臨床医薬 15 (8) , 1365 (1999)
- 19) 福田 眞輔ほか：臨床医薬 7 (Suppl.1) , 213 (1991)
- 20) 青木 虎吉ほか：臨床医薬 7 (Suppl.1) , 227 (1991)
- 21) 室田 景久ほか：臨床医薬 7 (Suppl.1) , 241 (1991)
- 22) K.Inoue, *et al.* : *Arzneim. - Forsch./Drug Res.* 41 (1) , 228 (1991) (PMID: 1651085)
- 23) K.Inoue, *et al.* : *Arzneim. - Forsch./Drug Res.* 41 (1) , 235 (1991) (PMID: 1714278)
- 24) 梶中 順一ほか：炎症 15 (5) , 409 (1995)
- 25) K.Inoue, *et al.* : *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 51 (6) , 451 (1994) (PMID: 7708811)
- 26) K.Inoue, *et al.* : *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 51 (6) , 457 (1994) (PMID: 7708812)
- 27) K.Glaser, *et al.* : *Eur.J.Pharmacol.* 281 (1) , 107 (1995) (PMID: 8566109)
- 28) K.Inoue, *et al.* : *Biol.Pharm.Bull.* 17 (12) , 1577 (1994) (PMID: 7735198)
- 29) H.Yoshida-Suzuka, *et al.* : *Agents and Actions* 33 (3/4) , 310 (1991) (PMID: 1835269)
- 30) K.Inoue, *et al.* : *Agents and Actions* 39 (3/4) , 187 (1993) (PMID: 8304247)
- 31) 日本新薬社内資料：RAK-591 製剤間の生物学的同等性試験
- 32) 本田 一義ほか：医薬品研究 22 (1) , 109 (1991)
- 33) 中村 明生ほか：医薬品研究 22 (1) , 124 (1991)
- 34) E.S.Ferdinandi, *et al.* : *Xenobiotica* 16 (2) , 153 (1986) (PMID: 2938343)
- 35) 日本新薬社内資料：エトドラクの前駆体の代謝反応に関する薬物代謝酵素
- 36) 倉 紘平ほか：応用薬理 41 (2) , 173 (1991)
- 37) 西口 保幸ほか：応用薬理 40 (4) , 469 (1990)
- 38) 鷺見 信好ほか：応用薬理 40 (5) , 491 (1990)
- 39) 鷺見 信好ほか：応用薬理 40 (5) , 515 (1990)
- 40) 鷺見 信好ほか：応用薬理 40 (5) , 561 (1990)
- 41) J.M.Wrenn, *et al.* : 応用薬理 40 (5) , 599 (1990)
- 42) 岩倉 啓子ほか：応用薬理 40 (6) , 723 (1990)
- 43) 岩倉 啓子ほか：応用薬理 40 (6) , 727 (1990)
- 44) 岩倉 啓子ほか：応用薬理 40 (6) , 733 (1990)
- 45) J.M.Wrenn, *et al.* : 応用薬理 41 (2) , 113 (1991)
- 46) J.M.Wrenn, *et al.* : 応用薬理 41 (2) , 129 (1991)

- 47) 二宮 博徳ほか：応用薬理 40 (5) , 647 (1990)
- 48) 二宮 博徳ほか：応用薬理 40 (5) , 657 (1990)
- 49) 二宮 博徳ほか：応用薬理 40 (5) , 687 (1990)
- 50) 二宮 博徳ほか：応用薬理 40 (5) , 673 (1990)
- 51) 古橋 忠和ほか：応用薬理 40 (6) , 717 (1990)
- 52) 藤沢 広ほか：応用薬理 40 (4) , 461 (1990)

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

海外での承認状況は以下のとおりである。(2022年6月時点)

| 国名 | 販売名 |
|------|-------------------------|
| アメリカ | Etodolac |
| イギリス | Lodine 600mg SR Tablets |

注) 上記品目については、ライセンス関係のない企業が販売している。

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

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉碎

ハイペン錠 100mg、ハイペン錠 200mg の粉碎後の安定性は以下の通りであった。

| 試験 | 保存条件 | 保存期間 | 保存形態 | 結果 |
|----|------|-----------|---------------|------------|
| 通常 | 室温 | 40 ヶ月 | 褐色ガラス瓶遮光 | 規格内 |
| 苛酷 | 熱 | 50℃ | ポリエチレン袋(無色透明) | 規格内 |
| | 湿度 | 40℃、75%RH | シャーレ開放 | 規格内 |
| | 光 | 蛍光灯下 | 3 週間 | 遮光, 褐色ガラス瓶 |

測定項目：外観、類縁物質、含量

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの透過性

ハイペン錠 200mg

条件：本剤を約 55℃の温湯 20mL に入れ、5 分又は 10 分放置後に攪拌

結果：錠剤のまま温湯中で 10 分以内に崩壊した。崩壊した懸濁液は、8Fr.経管チューブを通過し、流路を洗浄後の注入器内・チューブ内に残存物はなかった。

2. その他の関連資料

該当資料なし