イ.　起原又は発見の経緯に関する資料

イ．起原又は発見の経緯に関する資料

１．起原又は発見の経緯

１）開発の経緯

ロキソプロフェンナトリウム水和物は、三共株式会社（現第一三共株式会社）が鎮痛・抗炎症・解熱作用は強く、消化管障害作用は弱い鎮痛・抗炎症・解熱剤の開発を意図して創製されたプロドラッグタイプのフェニルプロピオン酸系の非ステロイド性鎮痛消炎剤(以下、NSAIDs)である。医療用医薬品として評価、検討、開発を進め、慢性関節リウマチ、変形性関節症などの炎症・疼痛性疾患、手術後、外傷後などの疼痛疾患ならびに急性上気道炎などの有熱疾患等において同効対照薬との比較試験等を行い、昭和59年11月30日に医薬品製造承認申請を行い、昭和61年3月1日にロキソニン錠、ロキソニン細粒の販売名で、下記効能・効果で承認された。なお、審査期間中の昭和60年5月に「鎮痛消炎剤の臨床評価方法に関するガイドライン」の改訂（以下、改訂ガイドライン）が行われ、昭和61年3月1日の承認取得時適応疾患より急性上気道炎が除外された。

下記疾患並びに症状の消炎・鎮痛

慢性関節リウマチ、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鎮痛・消炎

市販後使用成績調査(以下、市販後調査)は承認以降6年間にわたり実施され、全国890施設より11,511症例を収集した。それら症例の解析の結果、有効性と安全性が確認されたことから、平成4年5月29日に医薬品再審査申請を行い、平成5年9月8日に再審査結果を得た。

その市販後調査期間中、即ち第3次調査終了時に、調査症例が9,960例集まり、副作用発現症例率が承認時以降1.84%、承認時までを含めても2.97%であり、特に問題となる副作用が認められなかったことから、急性上気道炎を対象とする臨床試験を再開した。臨床試験は改訂ガイドラインに従い実施し、再審査終了後の平成5年9月28日に一部変更承認申請を行い、平成9年6月5日に下記追加効能・効果の承認を得ている。

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）

歯痛については、平成15年10月15日付で日本口腔外科学会よりロキソニン（ロキソニン錠及びロキソニン細粒）の歯・歯周疾患に起因する疼痛に対する適応拡

大を求める要望書が厚生労働大臣宛に提出された。これを受けて、適応外使用に関する医療実態について成書、文献等を調査検討し、本邦の医療現場において相当な適応外使用の実績があり、国内成書、国内文献にその使用を裏付ける記述があることを確認し、ロキソニンの臨床的有用性は医学薬学上公知であると考え、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成11年2月1日付、研第4号・医薬審第104号）に準じて新たな臨床試験を実施することなく、平成16年5月21日に一部変更承認申請し、平成17年12月22日に承認された。また同時に第46回日本リウマチ学会総会（平成14年4月23日）において慢性関節リウマチの関節リウマチへの名称変更決定がなされたのを受け、効能・効果の慢性関節リウマチを関節リウマチとする変更も承認され、効能・効果は以下のように変更、追加されている。

① 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、歯痛
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）

このようにロキソニンは昭和61年に医療用医薬品として発売されて以来、高い有効性と安全性から、適応を拡大しながら長年にわたり国内で最も汎用されているNSAIDsである。

一方、一般用医薬品においてもセルフメディケーションの意識の高まりから、新しいニーズに対応した医薬品や、より安全で効果の高い医薬品の必要性が求められスイッチOTC化が進んできており、近年では、抗アレルギー薬、禁煙補助薬、水虫薬など医療用と同じ用量でのスイッチOTC化が認められるようになってきている。ロキソニンにおいても、22年間に亘る医療用医薬品としての使用実績による有効性や安全性に関する豊富な知見に加え一般用医薬品とした場合、従来の解熱鎮痛成分であるアセトアミノフェン、アスピリン、イブプロフェンを主薬とする製剤に加えて、副作用の軽減を期待できる製剤として新たな選択肢が増えるベネフィットがあること、また、NSAIDｓにおいては多数の薬剤が海外ですでにスイッチOTC化されている観点からも一般用医薬品としてふさわしい医薬品と判断し、一般用医薬品の鎮痛・抗炎症・解熱剤としてスイッチOTC化を企図した。剤型としては、医療用医薬品においても汎用されており、一般用医薬品としても服用のしやすさから適切であると考えられる錠剤を選択した。

今回申請を行うロキソニンＳ（以下、本品）はロキソニン錠をスイッチOTCとして開発するものであり、申請区分2として申請する。なお、製剤の単回投与毒性試

験、性状変更（割線の削除）に伴う試験及び包装形態の追加に伴う安定性試験を新たに実施したが、他の項目については、医療用医薬品としての初回承認時から現在までの承認に係る資料および再審査資料を用いた。なお、ロキソニン錠は平成19年6月13日に処方変更を伴う一部変更申請を行っており、申請時に処方変更前の製剤との生物学的同等性試験を実施している。当該一部変更申請は、平成21年4月28日付で承認された。また、前述のとおり、効能・効果の慢性関節リウマチは関節リウマチに変更されているが、本資料中臨床試験及び市販後調査に関わる部分では、開発あるいは市販後当時の疾患名である慢性関節リウマチで記載した。

２）成分・分量・性状

本品はロキソニン錠と同一処方であり、ロキソニン錠の製造方法に準拠して製造するが、一般用医薬品では不要である識別番号及び割線を削除した。

有効成分：ロキソプロフェンナトリウム水和物（日局）68.1mg
（無水物（以下、ロキソプロフェンナトリウム）として60mg）

添加物　：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

３）効能・効果

一般用医薬品のうち解熱鎮痛薬については「解熱鎮痛薬製造（輸入）承認基準について」（以下、承認基準通知）（昭和47年11月25日薬発第1187号薬務局長通知）により製造（輸入）承認基準が制定されており、その効能・効果は解熱鎮痛成分の薬理作用から設定されているものと考えられる。基準外の解熱鎮痛成分配合製品（スイッチOTCを含む）の効能・効果の設定においても、医療用における臨床試験成績や薬理作用を参考に、一般用医薬品として使用者が理解しやすいよう承認基準の効能・効果を参考として設定されている。

本品の効能・効果の設定にあたり、同じフェニルプロピオン酸系解熱消炎鎮痛剤であり、昭和60年に日本でスイッチOTC化されたイブプロフェンの効能･効果を参考とした。ロキソプロフェンナトリウム水和物の薬理作用機序はイブプロフェンと同様であり、急性炎症での疼痛や発熱などの自覚可能な軽度な症状が対象であり、医療用における適応症から鑑みて、イブプロフェンで設定されている効能・効果をほぼ包含できるものと考え、本品の効能・効果を以下のように設定した。

なお、イブプロフェンの効能・効果が、承認基準通知で定められた効能・効果の記載と一致しているため、結果的に承認基準に準拠することとなった。

○ 頭痛・歯痛・抜歯後の疼痛・咽喉痛・耳痛・関節痛・神経痛・腰痛・筋肉痛・肩こり痛・打撲痛・骨折痛・ねんざ痛・月経痛（生理痛）・外傷痛の鎮痛

○ 悪寒・発熱時の解熱

4）用法・用量

ロキソプロフェンナトリウムの至適用量は、慢性関節リウマチ、変形性関節症、抜歯後疼痛、急性上気道炎を対象にロキソプロフェンナトリウム120mg/日投与と180mg/日投与（抜歯後疼痛については60mg、１回投与と120mg、１回投与）の比較を中心として、対照薬を含めた二重盲検試験も行った結果、上記疾患に対し十分な有効性と安全性を有すること、至適用量は180mg/日（抜歯後疼痛に対しては1回120mgないし60mg）であることが明らかとなっている。以上の結果から、炎症性疾患及び疼痛への適用においては、後に適用拡大された歯痛を含め、通常、成人にロキソプロフェンナトリウム1回60mg、1日3回経口投与、頓用の場合は、1回60～120mgと設定されている。

また効能追加を行った急性上気道炎への適用においては、「医薬品再評価結果平成6年度（その2）について」（平成6年9月8日付、薬発第779号）における用法・用量の変更に準じて、通常、成人にロキソプロフェンナトリウムを1回60mg頓用する。ただし、原則として1日2回までとし、1日最大180mgを限度とすると設定されている。

医療用におけるロキソニンの長年に亘る使用実態からも、当該用法・用量において有効性はもとより、安全性が高いことは明らかであり、スイッチOTC化にあたり、1回用量は医療用常用量と同じ60mgとすることで差し支えないものと判断した。一方、服用回数については、医療用での用法・用量をベースに、頓服使用であることにも留意し検討を行った結果、症状があらわれた時に服用することを明示し、通常１日2回までとするが、医療用において1日最大用量が180mgとされていること、症状が改善したか否かを使用者が適切に判断できると考えられることから、2回服用した後再び症状があらわれた場合には、3回目の服用を可能とすることとした。

なお、一般用医薬品においては、空腹時の投与を避けることと合せて、服用間隔を示すこととされていることから、同種同効薬での設定を参考に服用間隔は4時間以上とすることとした。また、ロキソプロフェンナトリウム水和物については、医療用において小児への安全性が確立されていないことから、一般用医薬品としての安全使用の確保を考慮し、対象を成人（15歳以上）に限定することとし、本品の用法・用量を以下のように設定した。

成人（15歳以上）症状があらわれた時、1回1錠を、なるべく空腹時をさけて服用する。通常1日2回までとするが、再度症状があらわれた場合には3回目を服用できる。服用間隔は4時間以上おくこと。

5）規格及び試験方法

ロキソニン錠は昭和61年3月1日に製造承認され、その後製剤の規格及び試験方法に関しては、再評価結果に適合させるための変更（[redacted]。平成11年10月7日製造承認事項一部変更承認）、第15改正日本薬局方に準拠した記載の整備（平成18年12月25日製造販売承認事項記載整備届）が行われた。更に、平成19年6月13日に[redacted]を目的とした[redacted]とそれに伴う[redacted]を行うための一部変更承認申請が行われている。

本品は平成19年6月13日に一部変更承認申請されたものと同一処方かつ同一製法である。従って、本品の規格及び試験方法は、ロキソニン錠の当該一変申請時の規格及び試験方法を基に設定することで差し支えないと判断した。

なお、本品においてはロキソニン錠とは異なり、錠剤の割線を削除していること等から、性状に関しては新たに試験を実施し規格を設定した。

6）安定性

ロキソニン錠では、初回申請時に、長期保存試験、苛酷試験により安定性を確認し、本品で採用するPTP（ポリ塩化ビニル、アルミ）／アルミ・ポリエチレンラミネート袋包装品について、室温で長期間品質を保証することができるものと推察されると結論されている。処方変更後のロキソニン錠については、前述の包装形態において40℃75%RH条件下で既承認製剤との3ヶ月の相対比較試験が実施され、安定性は同等であると報告されている。また、本品において予定している[redacted]（[redacted]、[redacted]）包装品について、40℃75%RH条件下で6ヵ月の加速試験を実施し、安定であることを確認した。

本品は処方変更後のロキソニン錠と同一処方、同一製法であり、当該安定性試験結果をもって、本品で予定している何れの包装形態についても、室温に保存するとき3年間の安定性を保証できるものと考える。

7）吸収・排泄

ヒト生体内動態については、医療用初回申請時に健康成人を対象に、ロキソプロフェンナトリウム80mg、40mgを1回経口投与した結果、吸収、排泄とも速やかであること、血漿中主要代謝物は未変化体、*trans*-OH体（活性代謝物）及び*cis*-OH体であること、尿中主代謝物はこれらの抱合体であることが確認されている。また、ロキソプロフェンナトリウム80mgを1日3回食後、5日間連続投与した結果、蓄積性は認めら

れなかったことを確認している。

更に急性上気道炎効能追加申請時に臨床用量、即ちロキソプロフェンナトリウム1回60mgを健康成人に経口投与し血漿中濃度を測定した。その結果、ロキソプロフェンナトリウムは速やかに吸収され、血漿中の未変化体、活性代謝物の *trans*-OH 及び *cis*-OH は、いずれも投与後30～50分に最高値に到達し、およそ1時間の半減期で速やかに消失することを確認している。

ロキソプロフェンナトリウムの消化管からの吸収、活性代謝物への代謝変換、体内消失がいずれも速やかであることは、一般用医薬品としても速効性、安全性の面からメリットであると考える。

8）毒性試験

(1) ロキソプロフェンナトリウム水和物の単回経口投与毒性試験

医療用初回申請時におけるロキソプロフェンナトリウム水和物での単回経口投与毒性試験結果を表イ－1に示す。経口投与LD_{50}値はマウス(RFVL系)：♂3030mg/kg、♀3150mg/kg、ラット(Wistar-Imamichi系)：♂150mg/kg、♀145mg/kg、ラット(Fischer系)：♂480mg/kg、♀490mg/kgであった。

表イ－1　ロキソプロフェンナトリウム水和物の単回経口投与毒性試験結果（LD_{50}値）

動　物	雌雄	LD_{50}値(95%C.L.)：mg/kg
マウス	♂	3030（2705～3394）
(RFVL系)	♀	3150（2739～3623）
ラット	♂	150（114～198）
(Wistar-Imamichi系)	♀	145（109～193）
ラット	♂	480（410～562）
(Fischer系)	♀	490（408～588）

(2) ロキソニン錠の単回経口投与毒性試験（ラットWistar-Imamichi系）

一般用医薬品として承認申請するにあたり、ロキソプロフェンナトリウム水和物での単回経口投与毒性試験で感受性の高かったラットWistar-Imamichi系を用いて、ロキソニン錠における単回経口投与による毒性試験を実施した。その結果は表イ－2のとおりであり、製剤でのLD_{50}値は♂555mg/kg、♀481.6mg/kgであった。

表イ－２　ロキソニン錠の単回経口投与毒性試験（LD_{50}値）

動物種	性	LD_{50}値（95%信頼区間）：mg/kg
ラット (Wistar-Imamichi 系)	♂	555.0 (473.3～ 783.9)
	♀	481.6 (409.7～ 616.5)

(3) ロキソプロフェンナトリウムの反復経口投与毒性試験

ラット（Wistar-Imamichi 系及び Fischer 系）、イヌ（ビーグル）及びサル（カニクイザル）を用いて表イ－３に示すように強制反復経口投与毒性試験を実施した。その結果、主要毒性所見として消化管障害（潰瘍、粘膜面のびらん・充出血、嘔吐など）とこれに伴う出血（黒色便の排泄、糞潜血陽性）及び貧血、並びに貧血に対する反応としての赤血球造血系活性の亢進（骨髄造血細胞の増加、脾重量の増加、赤脾髄の拡大）が見られた。しかし、これらの変化はいずれも対照に用いたケトプロフェン、フルルビプロフェンよりも弱く、また、休薬により回復ないし回復傾向を示した。また、最大無影響量はラット（Wistar-Imamichi 系）5 週間 4mg/kg、同 26 週間 8mg/kg 以上、ビーグル犬 5 週間 3mg/kg、カニクイザル 5 週間及び 13 週間 15mg/kg、同 1 年間 5mg/kg であった。

表イ－３　ロキソプロフェンナトリウムの反復経口投与毒性試験一覧

動物種	試験項目
ラット（ＷＩ系、Ｆ系）	2 週間投与試験（ＷＩ系及びＦ系） 5 週間投与試験（ＷＩ系） 26 週間投与試験（ＷＩ系）
イヌ（ビーグル）	5 週間低量投与試験 5 週間高量投与試験
サル（カニクイザル）	5 週間投与試験 13 週間投与試験 1 年間投与試験

ＷＩ系：Wistar-Imamichi系　Ｆ系：Fischer系

９）臨床試験

有効性及び安全性に関しては、ロキソニンの臨床試験並びに市販後調査を通して豊富なデータを有しており、それらを活用することで本品の有効性及び安全性を十分に評価できると判断し、改めて一般用医薬品としての臨床試験は実施しなかった。以下に有効性及び安全性についてまとめた。

(1) 有効性

医療用初回申請時及び急性上気道炎の効能追加申請時に行った臨床試験は二重盲検比較試験を含め、国内216施設において実施された。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）の臨床成績を表イ－4及び表イ－5に示すが、ロキソニンは優れた鎮痛、抗炎症、解熱作用を示した。

表イ－4　ロキソニンの一般臨床試験成績

改善率(%) 疾患名	改善以上 改善以上症例数/解析症例数 (累積改善率)		やや改善以上 やや改善以上症例数/解析症例数 (累積やや改善率)	
慢性関節リウマチ	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)

表イ－5　ロキソニンの二重盲検比較試験成績

改善率(%) 疾患名	改善以上 改善以上症例数/解析症例数 (累積改善率)		やや改善以上 やや改善以上症例数/解析症例数 (累積やや改善率)	
慢性関節リウマチ	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)

(2) 安全性

医療用初回申請時の臨床試験、市販後調査及び急性上気道炎効能追加時の臨床試験における副作用及び臨床検査値異常の発現状況を表イ－6に示した。総症例13,486例中副作用の報告されたものは409例(3.03%)であり、主な副作用は胃痛、胃不快感等を主とした消化管障害252例（1.87%）、浮腫、顔面浮腫を主とした一般的全身障害75例（0.56%）、発疹・瘙痒感などの皮膚・皮膚付属器障害33例(0.24%)、GOT・GPT上昇などの肝臓・胆管系障害23例（0.17%）の順であった。

表イ－6　項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

時期 対象	承認時迄の調査	使用成績の調査の累計(昭和61年3月1日～平成4年2月29日)	「急性上気道炎」効能追加承認時の調査	計
副作用調査症例数	1,700例	11,511例	275例	13,486例
副作用発現症例数	163例	232例	14例	409例
副作用発現症例率	9.59%	2.02%	5.09%	3.03%
副作用の種類	副作用の種類別発現件数（%）			
(皮膚・皮膚付属器障害]	20 (1.18) [25 (1.47)]	12 (0.10) [15 (0.13)]	1 (0.36) [1 (0.36)]	33 (0.24) [41 (0.30)]
発疹	11 (0.65)	5 (0.04)	—	16 (0.12)
薬疹	2 (0.12)	1 (0.01)	—	3 (0.02)
皮疹	2 (0.12)	—	—	2 (0.01)
瘙痒感	6 (0.35)	1 (0.01)	1 (0.36)	8 (0.06)
かゆみ	—	1 (0.01)	—	1 (0.01)
瘙痒	—	2 (0.02)	—	2 (0.01)
蕁麻疹	2 (0.12)	3 (0.03)	—	5 (0.04)
湿疹	—	2 (0.02)	—	2 (0.01)
肌荒れ	1 (0.06)	—	—	1 (0.01)
脱毛	1 (0.06)	—	—	1 (0.01)
[中枢・末梢神経系障害]	5 (0.29) [6 (0.35)]	4 (0.03) [4 (0.03)]	—	9 (0.07) [10 (0.07]
頭痛	1 (0.06)	3 (0.03)	—	4 (0.03)
頭重感	1 (0.06)	1 (0.01)	—	2 (0.01)
めまい	1 (0.06)	—	—	1 (0.01)
寝汗	1 (0.06)	—	—	1 (0.01)
感覚異常	1 (0.06)	—	—	1 (0.01)
しびれ感	1 (0.06)	—	—	1 (0.01)
[視覚障害]	1 (0.06) [1(0.06)]	—	—	1 (0.01) [1(0.01)]
結膜炎	1 (0.06)	—	—	1 (0.01)
[精神障害]	10 (0.59) [10 (0.59)]	4 (0.03) [4 (0.03)]	2 (0.73) [2 (0.73)]	16 (0.12) [16 (0.12)]
浮遊感	1 (0.06)	—	—	1 (0.01)
眠気	8 (0.47)	4 (0.03)	2 (0.73)	14 (0.10)
ぼんやり	1 (0.06)	—	—	1 (0.01)
[消化管障害]	87 (5.12) [115(6.76)]	157(1.36) [178 (1.55)]	8 (2.91) [11 (4.00)]	252(1.87) [304 (2.25)]
食欲不振	9 (0.53)	5 (0.04)	—	14 (0.10)
食欲減退	—	3 (0.03)	—	3 (0.02)
嘔気	4 (0.24)	9 (0.08)	2 (0.73)	15 (0.11)
悪心	3 (0.18)	8 (0.07)	—	11 (0.08)
吐き気	—	4 (0.03)	—	4 (0.03)
むかつき	—	1 (0.01)	—	1 (0.01)

表イ－６　項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧（つづき①）

時期 対象	承認時迄の調査	使用成績の調査の累計（昭和61年3月1日～平成4年2月29日）	「急性上気道炎」効能追加承認時の調査	計
副作用の種類	副作用の種類別発現件数（％）			
嘔　吐	1 (0.06)	6 (0.05)	－	7 (0.05)
胃重感	2 (0.12)	5 (0.04)	－	7 (0.05)
胃もたれ感	3 (0.18)	－	－	3 (0.02)
胸やけ	5 (0.29)	4 (0.03)	－	9 (0.07)
胃膨満	3 (0.18)	－	－	3 (0.02)
腹　痛	6 (0.35)	5 (0.04)	1 (0.36)	12 (0.09)
胃不快感	22 (1.29)	35 (0.30)	－	57 (0.43)
胃部不快感	－	－	2 (0.73)	2 (0.01)
胃　痛	24 (1.41)	29 (0.25)	1 (0.36)	54 (0.40)
上腹部痛	－	7 (0.06)	－	7 (0.05)
腹部不快感	2 (0.12)	5 (0.04)	－	7 (0.05)
季肋部の疼痛	－	1 (0.01)	－	1 (0.01)
心窩部痛	1 (0.06)	10 (0.09)	2 (0.73)	13 (0.10)
便　秘	6 (0.35)	1 (0.01)	1 (0.36)	8 (0.06)
下　痢	5 (0.29)	8 (0.07)	－	13 (0.10)
口内炎	4 (0.24)	4 (0.03)	－	8 (0.06)
口内異常感	－	1 (0.01)	－	1 (0.01)
胃　炎	－	2 (0.02)	－	2 (0.01)
胃潰瘍	－	8 (0.07)	－	8 (0.06)
十二指腸潰瘍	－	2 (0.12)	－	2 (0.01)
胃腸障害	2 (0.12)	6 (0.05)	－	8 (0.06)
胃腸症状	－	1 (0.01)	－	1 (0.01)
腹部膨満感	1 (0.06)	3 (0.03)	2 (0.73)	6 (0.04)
出血性胃潰瘍	－	1 (0.01)	－	1 (0.01)
胃圧迫感	－	1 (0.01)	－	1 (0.01)
軟　便	－	2 (0.02)	－	2 (0.01)
口唇腫脹	1 (0.06)	1 (0.01)	－	2 (0.01)
血　便	1 (0.06)	－	－	1 (0.01)
メレナ	2 (0.12)	－	－	2 (0.01)
口　渇	2 (0.12)	－	－	2 (0.01)
口角炎	2 (0.12)	－	－	2 (0.01)
舌　炎	1 (0.06)	－	－	1 (0.01)
舌あれ	1 (0.06)	－	－	1 (0.01)
げっぷ	1 (0.06)	－	－	1 (0.01)
口唇のあれ	1 (0.06)	－	－	1 (0.01)
〔肝臓・胆管系障害〕	9 (0.53) 〔15 (0.88)〕	13 (0.11) 〔21 (0.18)〕	1 (0.36) 〔2 (0.73)〕	23 (0.17) 〔38 (0.28〕
GOT上昇	7 (0.41)	8 (0.07)	1 (0.36)	16 (0.12)
GPT上昇	8 (0.47)	8 (0.07)	1 (0.36)	17 (0.13)
肝機能障害	－	3 (0.03)	－	3 (0.02)
肝機能異常	－	1 (0.01)	－	1 (0.01)
肝障害	－	1 (0.01)	－	1 (0.01)
〔代謝・栄養障害〕	5 (0.29) 〔6 (0.35)〕	2 (0.02) 〔2 (0.02)〕	－	7 (0.05) 〔8 (0.06)〕
Ａｌ－Ｐ上昇	1 (0.06)	1 (0.01)	－	2 (0.01)
ＬＤＨ上昇	1 (0.06)	1 (0.01)	－	2 (0.01)
糖　尿	2 (0.12)	－	－	2 (0.01)
蛋白尿	2 (0.12)	－	－	2 (0.01)
〔心・血管障害（一般）〕	3 (0.18) 〔3 (0.18)〕	1 (0.01) 〔1 (0.01)〕	－	4 (0.03) 〔4 (0.03)〕
心悸亢進	1 (0.06)	－	－	1 (0.01)
動　悸	1 (0.06)	－	－	1 (0.01)
高血圧	－	1 (0.01)	－	1 (0.01)
血圧上昇	1 (0.06)	－	－	1 (0.01)

表イ－６　項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧（つづき②）

時期 対象	承認時迄の調査	使用成績の調査の累計 (昭和61年3月1日～平成4年2月29日)	「急性上気道炎」効能追加承認時の調査	計
副作用の種類	副作用発現件数（%）			
〔血管（心臓外）障害〕	1 (0.06) 〔1 (0.06)〕	1 (0.01) 〔1 (0.01)〕	－	2 (0.01) 〔2 (0.01)〕
顔面発赤	1 (0.06)	1 (0.01)	－	2 (0.01)
〔呼吸器系障害〕	1 (0.06) 〔1 (0.06)〕	－	1 (0.36) 〔1 (0.36)〕	2 (0.01) 〔2 (0.01)〕
鼻　血	1 (0.06)	－	－	1 (0.01)
咽頭異和感	－	－	1 (0.36)	1 (0.01)
〔赤血球障害〕	1 (0.06) 〔1 (0.06)〕	3 (0.03) 〔3 (0.03)〕	－	4 (0.03) 〔4 (0.03)〕
貧　血	1 (0.06)	3 (0.03)	－	4 (0.03)
〔白血球・網内系障害〕	2 (0.12) 〔3 (0.18)〕	－	1 (0.36) 〔1 (0.36)〕	3 (0.02) 〔4 (0.03)〕
白血球増多	1 (0.06)	－	－	1 (0.01)
白血球減少	－	－	1 (0.36)	1 (0.01)
好酸球増多	1 (0.06)	－	－	1 (0.01)
好中球減少	1 (0.06)	－	－	1 (0.01)
〔泌尿器系障害〕	6 (0.35) 〔6 (0.35)〕	5 (0.04) 〔7 (0.06)〕	－	11 (0.08) 〔13 (0.10)〕
尿量減少	－	2 (0.02)	－	2 (0.02)
血　尿	－	1 (0.01)	－	1 (0.01)
ＢＵＮ上昇	2 (0.12)	3 (0.03)	－	5 (0.04)
クレアチニン上昇	1 (0.06)	1 (0.01)	－	2 (0.01)
尿検査異常	3 (0.18)	－	－	3 (0.02)
〔女性生殖器障害〕	1 (0.06) 〔1 (0.06)〕	1 (0.01) 〔1 (0.01)〕	－	2 (0.02) 〔2 (0.02)〕
月経異常	1 (0.06)	－	－	1 (0.01)
月経不順	－	1 (0.01)	－	1 (0.01)
〔一般的全身障害〕	34 (2.00) 〔40 (2.35)〕	38 (0.33) 〔40 (0.35)〕	3 (1.09) 〔3 (1.09)〕	75 (0.56) 〔83 (0.62)〕
浮　腫	3 (0.18)	10 (0.09)	－	13 (0.10)
顔面浮腫	13 (0.76)	19 (0.17)	1 (0.36)	33 (0.24)
顔面腫脹	10 (0.59)	－	－	10 (0.07)
下肢浮腫	4 (0.24)	4 (0.03)	－	8 (0.06)
下腿浮腫	4 (0.24)	4 (0.03)	－	8 (0.06)
手掌浮腫	1 (0.06)	1 (0.01)	－	2 (0.01)
全身浮腫	－	1 (0.01)	－	1 (0.01)
眼瞼浮腫	1 (0.06)	1 (0.01)	－	2 (0.01)
眼瞼腫脹	1 (0.06)	－	－	1 (0.01)
腫　脹	1 (0.06)	－	－	1 (0.01)
結核菌感染	1 (0.06)	－	－	1 (0.01)
顔面熱感	1 (0.06)	－	2 (0.73)	3 (0.02)

〔～障害〕の項目は、副作用発現症例数(副作用発現症例率)、〔副作用発現件数（副作用発現件数率)〕で表示。

また、直近5年間（平成[redacted]年[redacted]月～平成[redacted]年[redacted]月）の、ロキソニンにおける胃腸障害及び浮腫（腫脹を含む）についての自発報告件数は、胃腸障害で55件/年から73件/年の範囲であり、年次での変動は認められず、浮腫・腫脹でも24件/年から38件/年の範囲にあり、年次での変動は認められなかった。年間の推定処方患者数（延べ数）は4,500万人から4,900万人の幅で推移しており、推定処方患者数を勘案すると、報告件数は非常に少ないものと推察された。

10) 医療用医薬品の開発の経緯

医療用医薬品ロキソニンの開発の経緯を表イ－7及び表イ－8に示した。

表イ－7　開発の経緯

時　期	事　項
[redacted]	

表イ－８　医療用ロキソニンの開発の経緯

元号（昭和、平成）		[redacted]
西暦		
医療用	前臨床試験	
	第Ｉ相	
	第Ⅱ相	
	第Ⅲ相	
	慢性関節リウマチ	
	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	
	抜歯後	
	急性上気道炎	
	急性上気道炎追加	

２．外国における使用状況

１）医療用医薬品

ロキソプロフェンナトリウム製剤は、アジア、中東を中心に海外展開をはかり、1989年10月にタイで承認されたのをはじめに、2008年現在では26カ国で医療用医薬品として販売されている。外国での承認及び販売状況を表イ－９に示した。

表イ－９　外国での承認及び発売状況

国名	承認年月	発売年月	商品名
タイ	1989.10	1992.11	LOXONIN
パキスタン	1992.10	1993.10	LOXONIN
大韓民国	1993.10	1994.9	LOXONIN
中国	1996.2	1997	LOXONIN
インドネシア	1997.2	事業終結	LOXONIN
ブラジル	1999.1	2000.5	LOXONIN
ベネズエラ	1999.6	2000.5	LOXONIN
ガテマラ	2000.10	2001.10	LOXONIN
フィリピン	2000.5	事業終結	LOXONIN
コスタリカ	2000.10	2001.10	LOXONIN
ドミニカ共和国	2001.1	2001.10	LOXONIN
エルサルバドル	2001.6	2001.10	LOXONIN
ペルー	2001.2	2004.4	LOXONIN
メキシコ	2001.4	2001.7	LOXONIN
アルゼンチン	2001.4	2001.8	OXENO
パナマ	2001.8	2001.10	LOXONIN
ハイチ	2001.9	2001.11	LOXONIN
エクアドル	2002.4	2002.5	LOXONIN
ホンデュラス	2002.4	2002.7	LOXONIN
サウジアラビア	2005.3	2005.4	ROXONIN
アラブ首長国連邦	2005.7	2006.12	ROXONIN
バーレイン	2005.7	2006.12	ROXONIN
クエイト	2005.7	2007.1	ROXONIN
カタール	2005.7	2006.9	ROXONIN
オマーン	2005.7	2007.1	ROXONIN
イエメン	2005.7	2007.5	ROXONIN
ヨルダン	2007.5	2008.1	ROXONIN
エジプト	2007.11	2008.6予定	ROXONIN

２）一般用医薬品

ロキソプロフェンナトリウム製剤は、一般用医薬品として承認・発売されている国はない。海外において、一般用医薬品として積極的な展開がなされていないのは、医療用医薬品として海外展開をはかっている各国のライセンス先が、一般用医薬品の販売網をほとんど保有していないことなどから、一般用医薬品とする必要性やノウハウがないことによるものと考える。一方、多種のNSAIDsがすでに海外でスイッチOTC化されており、海外主要各国における、経口剤でのNSAIDsのスイッチOTCの承認状況を表イ－10に示した。なお、日本においても1985年にイブプロフェンがスイッチOTC化されている。

表イ－10　諸外国でのNSAIDsのスイッチOTC（経口剤）承認状況

	ジクロフェナク	イブプロフェン	ケトプロフェン	ナプロキセン	メフェナム酸
アメリカ	×	1984	1995	1994	×
イギリス	×	1983	×	×	×
フランス	×	1992	1997	2007	×
ドイツ	2004	1989	×	2001	×
ｵｰｽﾄﾗﾘｱ	2005	1989	×	1990	1999
ﾆｭｰｼﾞｰﾗﾝﾄﾞ	1998	1985	○	○	○
中国	2005	○	○	○	×
韓国	○	○	×	○	○

＊表中の数字は承認年、○は承認年不明、×は未承認

３．特性及び他の医薬品との比較検討等

１）特性

ロキソニンはプロドラッグタイプのNSAIDsであり、強力かつバランスの良い鎮痛・抗炎症・解熱作用を有する。特に、鎮痛、解熱効果の発現が早く、吸収及び排泄が速やかであり、急・慢性疾患に伴う疼痛、炎症及び急性上気道炎にも高い臨床効果を示す。また、生体内で活性体に変換されたのち作用を示すプロドラッグであるため、他のNSAIDsに比して消化管障害が比較的少ないなど優れた特性を有している。

一般用医薬品の解熱鎮痛薬は、主に使用者の過去の疼痛症状経験に基づき、必要に応じて使われることが多く、第一に症状の早期かつ確実な消失が求められ、効果発現の速い薬剤は一般用医薬品としての有用性が高いと考えられる。また、安全性の高い薬剤であるということは、セルフメディケーションの観点からは特に重要なポイントであることは言うまでもない。

今回、ロキソニン錠をスイッチOTC化するにあたり、一般用医薬品としての特性について検討し、以下の点からも一般用解熱鎮痛薬として承認申請することが適切であるとの判断に至った。

①医療用医薬品申請時の臨床試験、6年に亘る市販後調査の結果並びにそれ以降、現在に至るまでの使用実績から、ロキソニンの安全性及び有効性は十分確認されている。

②医療用の効能・効果は主に自覚症状のある痛み、炎症、発熱であり、一般用医薬品の承認基準の効能・効果をほぼ包含する。即ち、本品の使用時期並びに使用終了時期は個々人で適切に判断でき、自己管理が容易である。

③プロドラッグであり、他のNSAIDsに比べて消化管障害が比較的少なく、使用者にメリットがある。

④消化管からの吸収、活性体への代謝変換、体内消失がいずれも速やかであり、速効性や安全性面からメリットがある。また、反復投与による蓄積性は認められていない。

⑤日本においては昭和60年のイブプロフェンのスイッチOTC化以降、NSAIDsのスイッチOTC化は行われていないが、海外においてすでに多種のNSAIDsがスイッチOTC化されている事実からも、有用性の高い本品を新たな選択肢として提供することは使用者にメリットがある。

２）他の医薬品との比較検討：イブプロフェンとの比較

ロキソプロフェンナトリウム水和物と同じプロピオン酸系の NSAIDs であるイブプロフェンは昭和 60 年 11 月 30 日にスイッチ OTC 薬として承認され、発売以来約 20 年間、一般用医薬品として実績をあげている。医療用医薬品として開発した際のイブプロフェンとの比較データを以下にまとめた。

(1) 非臨床試験

抗炎症・鎮痛・解熱作用及び胃障害作用についてイブプロフェンとの比較を表イ-11に示した。ロキソプロフェンナトリウムはイブプロフェンより鎮痛作用及び抗炎症作用が強く、解熱鎮痛剤で最も多い副作用である消化管障害作用が弱い。また、薬理効果と胃障害作用の用量比である安全係数 (UD_{50}／ID_{50} あるいは UD_{50}／ED_{50}) を表イ－12に示したが、ロキソプロフェンナトリウムは鎮痛作用、抗炎症作用において安全係数が大きく、イブプロフェンと比較して安全性の高い結果が得られた。消化管障害作用が弱い理由については、ロキソプロフェンナトリウムがプロドラッグであり、経口投与後、胃粘膜刺激作用の弱い未変化体のまま消化管から吸収され、主に肝臓で PG 生合成阻害作用を示す活性代謝物に代謝されるためであることが明らかにされている。

表イ－11 ﾛｷｿﾌﾟﾛﾌｪﾝﾅﾄﾘｳﾑとｲﾌﾞﾌﾟﾛﾌｪﾝの抗炎症・鎮痛・解熱・胃障害作用 (ID_{50}、ED_{50} or UD_{50})

試験項目	解熱作用		鎮痛作用			抗炎症作用		胃障害作用
	Yeast	LPS	RS	Scald P.	Adj.P.	Carrag.	Adj,Ther	
動物種	ﾗｯﾄ	ﾓﾙﾓｯﾄ	ﾗｯﾄ	ﾗｯﾄ	ﾗｯﾄ	ﾗｯﾄ	ﾗｯﾄ	ﾗｯﾄ
(mg/kg)	ID_{50}	ID_{50}	ED_{50}	ID_{50}	ED_{50}	ID_{50}	ID_{50}	UD_{50}
ﾛｷｿﾌﾟﾛﾌｪﾝNa	1.3	0.76	0.13	0.76	0.53	1.2	3.1	16.1
ｲﾌﾞﾌﾟﾛﾌｪﾝ	1.1	1.3	2.0	15.9	17.8	10.8	105.0	33.6

Yeast：ｲｰｽﾄ発熱法、LPS：LPS発熱法、RS：炎症足加圧痛法、Scald P：火傷疼痛法
Adj.P.：慢性関節炎疼痛法、Carrag.：ｶﾗｹﾞﾆﾝ浮腫法、Adj.Ther：ｱｼﾞｭﾊﾞﾝﾄ関節炎治療法
ID_{50}：50%抑制薬用量、ED_{50}：50%有効薬用量、UD_{50}：50%胃障害薬用量

表イ－12 ﾛｷｿﾌﾟﾛﾌｪﾝﾅﾄﾘｳﾑとｲﾌﾞﾌﾟﾛﾌｪﾝの安全係数の比較 (UD_{50}/ID_{50} or UD_{50}/ED_{50}；ラット)

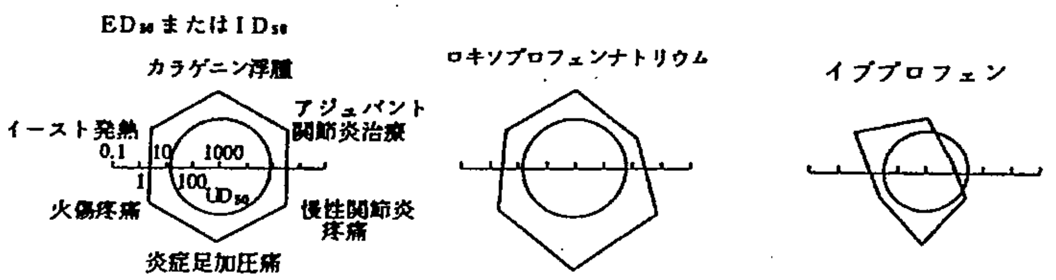
試験項目	解熱作用	鎮痛作用			抗炎症作用	
	Yeast	RS	Scald P.	Adj.P.	Carrag.	Adj,Ther
動物種	ﾗｯﾄ	ﾗｯﾄ	ﾗｯﾄ	ﾗｯﾄ	ﾗｯﾄ	ﾗｯﾄ
ﾛｷｿﾌﾟﾛﾌｪﾝNa	12.5	123.8	21.1	30.4	13.4	5.2
ｲﾌﾞﾌﾟﾛﾌｪﾝ	32.0	16.8	2.1	1.9	3.1	0.32

安全係数：(UD_{50}／ID_{50}あるいはUD_{50}／ED_{50})

以上の薬理試験の結果から、その作用の特徴を明瞭にするために、ID_{50}またはED_{50}を放射状対数座標上にとり、中心点からの六角形の各頂点までの長さの長短で薬効の強さを示し、消化管障害作用UD_{50}を同心円で示す方法により表示すると、図イ－1のとおりとなる。ロキソプロフェンナトリウム水和物の特徴を見ると、全体的に見て効果のバランスが良く、特に鎮痛作用の部分が大きく外側にふくらんだ形をしており、強い鎮痛作用をもつことが示されている。また、円で示された消化管障害作用は、薬効を示す六角形の各頂点から充分に離れており、安全係数の大きい事が図に反映され

ている。一方、イブプロフェンは全体的にバランスを欠いた六角形となっており、解熱作用が強いが、慢性炎症のアジュバント関節炎効果がかなり弱いことが示されている。また薬効発現と消化管障害発現の用量の関係から、安全係数が小さいことが解る。以上のように、ロキソプロフェンナトリウム水和物は、解熱・鎮痛・抗炎症作用のバランスが良く、消化管障害作用の比較的弱い安全係数が大きい薬剤であることが薬理学的に示された。

図イー１　ﾛｷｿﾌﾟﾛﾌｪﾝﾅﾄﾘｳﾑ水和物及びｲﾌﾞﾌﾟﾛﾌｪﾝの薬理作用ﾌﾟﾛﾌｨｰﾙ（ﾗｯﾄ）



(2) 臨床薬理試験

ロキソプロフェンナトリウム製剤（ロキソニン錠）とイブプロフェン製剤（ブルフェン錠）の血中濃度比較については、表イー13に示したとおり、ロキソプロフェンナトリウムの最高血中濃度(Tmax)到達時間が約30分と速いのに対して、イブプロフェンは約2時間を要しており、効果発現に時間を要することが示唆される。解熱鎮痛薬の使用者は速く痛みが消失することを望んでおり、その効果が速く得られることは、一般用解熱鎮痛薬としても、より有用性が高いと考えられる。

表イー13　ﾛｷｿﾌﾟﾛﾌｪﾝﾅﾄﾘｳﾑ製剤、ｲﾌﾞﾌﾟﾛﾌｪﾝ製剤の血中濃度及び尿中排泄の比較

ロキソニン錠		ブルフェン錠	
1錠：ﾛｷｿﾌﾟﾛﾌｪﾝﾅﾄﾘｳﾑ 60mg投与 n=16		2錠：ｲﾌﾞﾌﾟﾛﾌｪﾝ 200mg投与 n=14	
Cmax	5.04μg/ml(*trans*-OH体0.85)	Cmax	16.6±0.904μg/ml
Tmax	0.45hr.(同上　0.79)	Tmax	2.1±0.2 hr.
$T_{1/2}$	1.22hr.(同上　1.31)	$T_{1/2}$	1.8±0.1 hr.
代謝・排泄	投与8時間後迄に50%尿中排泄	代謝・排泄	投与24時間迄に60%尿中排泄

ｲﾌﾞﾌﾟﾛﾌｪﾝのﾃﾞｰﾀはﾌﾞﾙﾌｪﾝ錠医療用添付文書より抜粋

(3) 臨床試験

医療用申請時の臨床試験の中から、急性上気道炎、腰痛症、肩関節周囲炎及び頸肩腕症候群を対象にイブプロフェンとの二重盲検比較試験を行った結果について、表イ－14にまとめた。有用性において、ロキソニンは頸肩腕症候群で有意に優れ、腰痛症及び肩関節周囲炎では高い傾向を示し、急性上気道炎では同等であった。また、概括安全度は両剤同等であった。

表イ－14 ロキソニンとイブプロフェンの二重盲検試験成績

対象疾患	投与群	1日投与量	最終全般改善度 改善以上(%)	概括安全度 副作用なし(%)	有用性 有用以上(%)
急性上気道炎	LOX	180mg	61.6 (69/112例)	93.1 (121/130例)	61.6 (69/112例)
	IBP	600mg	61.1 (69/113例)	90.2 (119/132例)	60.2 (68/113例)
腰痛症	LOX	180mg	62.7 (52/83例)	82.5 (80/97例)	61.4 (51/83例)
	IBP	900mg	56.5 (48/85例)	83.2 (84/101例)	55.3 (47/85例)
肩関節周囲炎	LOX	180mg	57.4 (35/61例)	84.3 (59/70例)	56.5 (35/62例)
	IBP	900mg	47.8 (33/69例)	88.2 (67/76例)	50.7 (35/69例)
頸肩腕症候群	LOX	180mg	61.9 (39/63例)	87.7 (64/73例)	62.1* (41/66例)
	IBP	900mg	43.1 (25/58例)	90.0 (54/60例)	43.1 (25/58例)

LOX ：ロキソニン、IBP：イブプロフェン、＊：$P<0.05$

(4) 副作用

医療用添付文書に基づき、ロキソプロフェンナトリウム製剤（ロキソニン）とイブプロフェン製剤（ブルフェン）の副作用を抜粋し、その比較を表イ－15に示した。副作用発現症例率は、ロキソニン3.03%、ブルフェン3.04%とほぼ同等であるが、ロキソニンでは消化器症状がやや少なく、ブルフェンでは浮腫等がやや少ない傾向がみられた。

表イ－15 ロキソニンとブルフェンの副作用比較

	ロキソニン		ブルフェン	
副作用調査症例数	13,486(例)		17,485(例)	
副作用発現症例数	409例		532例	
副作用発現症例率	3.03%		3.04%	
主な副作用症状	消化器症状	2.25%	消化器症状	2.99%
	浮腫・むくみ	0.59%	顔面浮腫等	0.15%
	発疹・蕁麻疹	0.21%	発疹	0.20%
	眠気	0.10%	搔痒	0.14%
備考	再審査終了時及び効能追加時		再評価結果時	

さらに、ロキソニン及びブルフェンのインタビューフォームより、副作用のうち、消化器障害及び浮腫における症状及び発現件数を抜粋し、その比較表を表イ－16、イ－17に示した。

消化器障害については、ロキソニンの消化器症状全体の発現率で、ロキソニンでやや低い傾向が見られた。承認時以降の調査における発現件数率は、ロキソニンで低い傾向があり、胃部不快感や食欲不振でブルフェンより低かった。また、主な副作用症状も、ロキソニンで胃不快感 0.43%、胃痛 0.40%、嘔気 0.11%、食欲不振 0.10%等に対し、ブルフェンは胃部不快感 0.69%、食欲不振 0.66%、胃痛 0.39%、嘔気・悪心 0.27%等であり、ロキソニンに特異的な傾向は見られなかった。

一方、浮腫については、ブルフェンの一般全身系の発現率 0.23%の中で、浮腫（顔面）0.15%、浮腫（くるぶし）0.01%、浮腫 0.01%に対し、ロキソニンの一般的全身障害の発現率 0.62%の中で、顔面浮腫 0.24%、顔面腫脹 0.07%、浮腫 0.10%、下肢浮腫 0.06%、下腿浮腫 0.06%、手掌浮腫 0.01%、眼瞼浮腫 0.01%、眼瞼腫脹 0.01%、全身浮腫 0.01%であった。浮腫の発現率に関しては、ロキソニンでやや高い傾向が見られたが、発現率が高いものではなく、程度としても軽度から中等度であった。また、発生部位については、顔面浮腫を主要な部位として、その他四肢等への発生は見られるものの、ロキソニンに特異的な傾向は見られなかった。

表イ－16　ロキソニンとブルフェンの消化器障害副作用発現状況比較

ロキソニン					ブルフェン			
	承認時迄の調査	使用成績の調査の累計 1986年3月1日から 1992年2月29日	急性上気道炎効能追加承認時の調査	計		承認時迄の調査	承認時以降の調査（P・IV）昭和54年9月30日迄	計
副作用の種類	副作用の種類別発現件数(%)				副作用の種類	副作用の種類別発現件数(%)		
〔消化器障害〕	115(6.76)	178 (1.55)〕	11(4.00)	304 (2.25)	〔胃腸系〕	69(4.23)	453(2.86)	552(2.99)
食欲不振	9(0.53)	5(0.04)	―	14(0.10)	食欲不振	13(0.80)	103(0.65)	116(0.66)
食欲減退	―	3(0.03)	―	3(0.02)	食欲障害		1(0.01)	1(0.01)
嘔気	4(0.24)	9(0.08)	2(0.73)	15(0.11)	嘔気・悪心	6(0.37)	42(0.26)	48(0.27)
悪心	3(0.18)	8(0.07)		11(0.08)				
吐き気	―	4(0.03)	―	4(0.03)				
むかつき	―	1(0.01)	―	1(0.01)				
嘔吐	1(0.06)	6(0.05)	―	7(0.05)	嘔吐	―	8(0.05)	8(0.05)
胃重感	2(0.12)	5(0.04)	―	7(0.05)	胃重	―	10(0.06)	10(0.06)
胃もたれ感	3(0.18)	―	―	3(0.03)	胃のもたれ	―	12(0.08)	12(0.07)
胸やけ	5(0.29)	4(0.03)	―	9(0.07)	胸やけ	8(0.49)	14(0.09)	22(0.13)
胃膨満	3(0.18)	―	―	3(0.02)	胃部膨満感	―	6(0.04)	6(0.04)
					胃腸部膨満感	―	1(0.01)	1(0.01)
腹痛	6(0.35)	5(0.04)	1(0.36)	12(0.09)	腹痛	―	8(0.05)	8(0.05)
胃不快感	22(1.29)	35(0.30)	―	57(0.43)				
胃部不快感	―	―	2(0.73)	2(0.01)	胃部不快感	22(1.35)	98(0.62)	120(0.69)
胃痛	24(1.41)	29(0.25)	1(0.36)	54(0.40)	胃痛	15(0.92)	53(0.33)	68(0.39)
上腹部痛	―	7(0.06)	―	7(0.05)	上腹部痛	―	5(0.03)	5(0.03)
腹部不快感	2(0.12)	5(0.04)	―	7(0.05)	腹部不快感	―	16(0.10)	16(0.10)
季肋部の疼痛	―	1(0.01)	―	1(0.01)	季肋部の疼痛	―	2(0.01)	2(0.01)
心窩部痛	1(0.06)	10(0.09)	2(0.73)	13(0.10)	心窩部痛	―	8(0.05)	8(0.05)
便秘	6(0.35)	1(0.01)	1(0.36)	8(0.06)	便秘	1(0.06)	5(0.03)	6(0.03)
下痢	5(0.29)		―	13(0.10)	下痢	2(0.12)	16(0.10)	18(0.10)
口内炎	4(0.24)	4(0.03)	―	8(0.06)	口内炎	―	5(0.03)	5(0.03)
口内異常	―	1(0.01)	―	1(0.01)				
胃炎	―	2(0.02)	―	2(0.01)				
胃潰瘍	―	8(0.07)	―	8(0.06)				
十二指腸潰瘍	―	2(0.02)	―	2(0.01)				
胃腸障害	2(0.12)	6(0.05)	―	8(0.06)	胃腸障害	―	9(0.06)	9(0.06)

表イ－16　ロキソニンとブルフェンの消化器障害副作用発現状況比較（つづき）

ロキソニン					ブルフェン			
	承認時迄の調査	使用成績の調査の累計 1986 年 3 月 1 日から 1992 年 2 月 29 日	急性上気道炎効能追加承認時の調査	計		承認時迄の調査	承認時以降の調査 (P・IV) 昭和 54 年 9 月 30 日迄	計
副作用の種類	副作用の種類別発現件数(%)				副作用の種類	副作用の種類別発現件数(%)		
胃腸症状	—	1(0.01)	—	1(0.01)				
腹部膨満感	1(0.06)	3(0.03)	2(0.73)	6(0.04)	腹部膨満感	—	9(0.06)	9(0.05)
出血性胃潰瘍	—	1(0.01)	—	1(0.01)				
胃圧迫感	—	1(0.01)	—	1(0.01)				
軟便	—	2(0.02)	—	2(0.01)	軟便	—	2(0.01)	2(0.01)
口唇腫脹	1(0.06)	1(0.01)	—	2(0.01)	口唇腫脹	—	1(0.01)	1(0.01)
血便	1(0.06)	—	—	1(0.01)				
メレナ	2(0.12)	—	—	2(0.01)				
口渇	2(0.12)	—	—	2(0.01)	口渇	—	5(0.03)	5(0.03)
口角炎	2(0.12)	—	—	2(0.01)	口角炎	1(0.06)	5(0.03)	6(0.03)
舌炎	1(0.06)	—	—	1(0.01)				
舌あれ	1(0.06)	—	—	1(0.01)				
げっぷ	1(0.06)	—	—	1(0.01)				
口唇のあれ	1(0.06)	—	—	1(0.01)				
					胃灼熱感	—	1(0.01)	1(0.01)
					腹部重圧感	—	1(0.01)	1(0.01)
					下腹部痛	—	1(0.01)	1(0.01)
					舌潰瘍	—	1(0.01)	1(0.01)
					胃炎	—	3(0.02)	3(0.02)
					吐血	1(0.06)	—	1(0.01)
					下血	—	1(0.01)	1(0.01)
					口唇乾燥感	—	1(0.01)	1(0.01)

表イ－17　ロキソニンとブルフェンの一般的全身障害副作用発現状況比較

ロキソニン					ブルフェン			
時期	承認時迄の調査	使用成績の調査の累計 1986 年 3 月 1 日から 1992 年 2 月 29 日	急性上気道炎効能効果承認時の調査	計		承認時迄の調査	承認時以降の調査（P・IV）昭和 54 年 9 月 30 日迄	計
副作用の種類	副作用の種類別発現件数(%)				副作用の種類	副作用の種類別発現件数(%)		
〔一般的全身障害〕	40 (2.35)	40 (0.35)	3(1.09)	83(0.62)	〔一般全身系〕	2(0.12)	39(0.25)	41(0.23)
浮腫	3(0.18)	10(0.09)	—	13(0.10)	浮腫	—	2(0.26)	2(0.01)
顔面浮腫	13(0.10)	19(0.17)	—	33(0.24)	浮腫（顔面）	2(0.12)	24(0.15)	26(0.15)
顔面腫脹	10(0.59)	—	1(0.36)	10(0.07)				
下肢浮腫	4(0.24)	4(0.03)		8(0.06)				
					浮腫（くるぶし）	—	1(0.01)	1(0.01)
下腿浮腫	4(0.24)	4(0.03)	—	8(0.06)				
手掌浮腫	1(0.06)	1(0.01)	—	2(0.01)				
全身浮腫	—	1(0.01)	—	1(0.01)				
眼瞼浮腫	1(0.06)	1(0.01)	—	2(0.01)				
眼瞼腫脹	1(0.06)	—	—	1(0.01)				
腫脹	1(0.06)	—	—	1(0.01)				
結核菌感染	1(0.06)	—	—	1(0.01)				
顔面熱感	1(0.06)	—	2(0.73)	3(0.02)				
						—	3(0.02)	3(0.02)
					倦怠感	—	1(0.01)	1(0.01)
					不快感	—	2(0.01)	2(0.01)
					脱力感	—	1(0.01)	1(0.01)
					ほてり	—	1(0.01)	1(0.01)
					悪寒	—	1(0.01)	1(0.01)
					発熱	—	3(0.02)	3(0.02)
					疼痛			

3）同種同効薬

本品の一般用医薬品としての同種同効薬を、既承認のスイッチ OTC 成分であるイブプロフェンの配合製品を中心に、表イ－18 に示す。

表イ－18　一般用医薬品における同種同効薬

販売名 (会社名)	ロキソニンS (第一三共ヘルスケア)	イブ (エスエス製薬)	ナロンエース (大正製薬)	サリドンA (第一三共ヘルスケア)	イブクイック頭痛薬 (エスエス製薬)	バファリンA (ライオン)
承認年月日	申請中	S60.11.30	H2.8.21	H3.7.25	H17.11.21	H12.7.14
成分・分量 (1 回量)	(1 錠中) ロキソプロフェンナトリウム水和物　68.1mg (無水物として 60mg)	(2 錠中) イブプロフェン　150mg	(2 錠中) イブプロフェン　144mg エテンザミド　84mg ブロムワレリル尿素　200mg 無水カフェイン　50mg	(1 錠中) イソプロピルアンチピリン　150mg エテンザミド　250mg カフェイン水和物　50mg	(2 錠中) イブプロフェン　150mg アリルイソプロピルアセチル尿素　60mg 無水カフェイン　80mg 酸化マグネシウム　100mg	(2 錠中) アセチルサリチル酸　660mg 合成ヒドロタルサイト(ダイバッファーHT)　200mg
効能・効果	○ 頭痛・歯痛・抜歯後の疼痛・咽喉痛・耳痛・関節痛・神経痛・腰痛・筋肉痛・肩こり痛・打撲痛・骨折痛・ねんざ痛・月経痛(生理痛)・外傷痛の鎮痛 ○ 悪寒・発熱時の解熱	○ 頭痛・歯痛・生理痛・咽喉痛・関節痛・筋肉痛・神経痛・腰痛・肩こり痛・抜歯後の疼痛・打撲痛・耳痛・骨折痛・ねんざ痛・外傷痛の鎮痛 ○ 悪寒・発熱時の解熱	○ 頭痛・歯痛・月経痛(生理痛)・咽喉痛・関節痛・筋肉痛・神経痛・腰痛・肩こり痛・抜歯後の疼痛・打撲痛・耳痛・骨折痛・ねんざ痛・外傷痛の鎮痛 ○ 悪寒・発熱時の解熱	○ 頭痛・歯痛・月経痛(生理痛)・咽喉痛・関節痛・筋肉痛・神経痛・腰痛・肩こり痛・抜歯後の疼痛・打撲痛・耳痛・骨折痛・ねんざ痛・外傷痛の鎮痛 ○ 悪寒・発熱時の解熱	○ 頭痛・歯痛・生理痛・咽喉痛・関節痛・筋肉痛・神経痛・腰痛・肩こり痛・抜歯後の疼痛・打撲痛・耳痛・骨折痛・ねんざ痛・外傷痛の鎮痛 ○ 悪寒・発熱時の解熱	○ 頭痛・歯痛・生理痛・咽喉痛・関節痛・筋肉痛・神経痛・腰痛・肩こり痛・抜歯後の疼痛・打撲痛・耳痛・骨折痛・ねんざ痛・外傷痛の鎮痛 ○ 悪寒・発熱時の解熱
用法・用量	症状があらわれた時、次の量を、なるべく空腹時をさけて水又はお湯で服用して下さい 年齢：成人(15 歳以上)／15 歳未満 1 回量：1 錠／服用しないで下さい 1 日服用回数：2 回まで ただし、再度症状があらわれた場合には 3 回目を服用できる。(服用間隔は 4 時間以上おいて下さい) <用法・用量に関連する注意> (1) 用法・用量を厳守して下さい (2) 錠剤の取り出し方 錠剤の入っている PTP シートの凸部を指先で強く押して、裏面のアルミ箔を破り、取り出して服用して下さい (誤ってそのまま飲み込んだりすると食道粘膜に突き刺さる等思わぬ事故につながります)	次の 1 回量を、なるべく空腹時をさけて服用します。 年齢：大人(15 歳以上)／15 歳未満 1 回量：2 錠／服用しないこと 1 日服用回数：3 回まで(服用間隔は 4 時間以上おいて下さい) <用法・用量に関連する注意> (1) 用法・用量を厳守してください。 (2) 錠剤の取り出し方 錠剤の入っている PTP シートの凸部を指先で強く押して、裏面のアルミ箔を破り、取り出してお飲みください。 (誤ってそのまま飲み込んだりすると食道粘膜に突き刺さるなど思わぬ事故につながります)	次の量を、なるべく空腹時をさけて服用してください。 年齢：15 歳以上／15 歳未満 1 回量：2 錠／服用しないこと 1 日服用回数：3 回まで(服用間隔は 4 時間以上おいてください) <用法・用量に関連する注意> (1) 定められた用法、用量を厳守してください。 (2) 錠剤の取り出し方 錠剤の入っている PTP シートの凸部を指先で強く押して、裏面のアルミ箔を破り、取り出して服用してください。 (誤ってそのまま飲み込んだりすると食道粘膜に突き刺さる等思わぬ事故につながります)	次の量を、空腹時をさけて水またはお湯で服用してください。 年齢／1 回量／1 日服用回数 15 歳以上：1 錠／3 回まで(服用間隔は 4 時間以上あけること) 8～15 歳未満：1/2 錠／3 回まで(服用間隔は 4 時間以上あけること) 8 歳未満：服用しないこと <用法・用量に関連する注意> (1) 用法・用量を厳守してください (2) 小児に服用させる場合には、保護者の指導監督のもとに服用させてください (3) 錠剤の取り出し方 錠剤の入っている PTP シートの凸部を指先で強く押して、裏面のアルミ箔を破り、取り出して服用してください(誤ってそのまま飲み込んだりすると食道粘膜に突き刺さる等思わぬ事故につながる)	次の量を、なるべく空腹時をさけて服用します。 年齢：大人(15 歳以上)／15 歳未満 1 回量：2 錠／服用しないこと 1 日服用回数：3 回まで(服用間隔は 4 時間以上おいてください) <用法・用量に関連する注意> (1) 用法・用量を厳守してください。 (2) 錠剤の取り出し方 錠剤の入っている PTP シートの凸部を指先で強く押して、裏面のアルミ箔を破り、取り出してお飲みください。(誤ってそのまま飲み込んだりすると食道粘膜に突き刺さるなど思わぬ事故につながります。)	なるべく空腹時をさけて服用してください。 年齢：成人(15 歳以上)／15 歳未満 1 回量：2 錠／服用しないこと 1 日服用回数：1 日 2 回まで(服用間隔は 6 時間以上おいてください) <用法・用量に関連する注意> 錠剤の取り出し方 図のように錠剤の入っている PTP シートの凸部を指先で強く押して裏面のアルミ箔を破り、取り出してお飲みください。(誤ってそのまま飲み込んだりすると食道粘膜に突き刺さる等思わぬ事故につながります。)
使用上の注意	してはいけないこと (守らないと現在の症状が悪化したり、副作用が起こりやすくなります) 1. 次の人は服用しないで下さい (1) 本剤によるアレルギー症状を起こしたことがある人 (2) 本剤又は他の解熱鎮痛薬、かぜ薬を服用してぜんそくを起こしたことがある人 (3) 15 歳未満の小児 (4) 医療機関で次の治療を受けている人 胃・十二指腸潰瘍、肝臓病、腎臓病、心臓病 (5) 医師から赤血球数が少ない(貧血)、血小板数が少ない(血が止まりにくい、血が出やすい)、白血球数が少ない等の血液異常(血液の病気)を指摘されている人 (6) 出産予定日 12 週以内の妊婦	してはいけないこと (守らないと現在の症状が悪化したり、副作用・事故が起こりやすくなります。) 1. 次の人は服用しないでください (1) 本剤によるアレルギー症状を起こしたことがある人。 (2) 本剤又は他の解熱鎮痛薬、かぜ薬を服用してぜんそくを起こしたことがある人。 (3) 15 歳未満の小児。	してはいけないこと (守らないと現在の症状が悪化したり、副作用・事故が起こりやすくなります) 1. 次の人は服用しないでください (1) 本剤によるアレルギー症状を起こしたことがある人。 (2) 本剤又は他の解熱鎮痛薬、かぜ薬を服用してぜんそくを起こしたことがある人。 (3) 15 歳未満の小児。	してはいけないこと (守らないと現在の症状が悪化したり、副作用が起こりやすくなる) 1. 次の人は服用しないでください (1) 本剤によるアレルギー症状を起こしたことがある人 (2) 本剤又は他の解熱鎮痛薬、かぜ薬を服用してぜんそくを起こしたことがある人	してはいけないこと (守らないと現在の症状が悪化したり、副作用・事故が起こりやすくなります。) 1. 次の人は服用しないでください (1) 本剤によるアレルギー症状を起こしたことがある人。 (2) 本剤又は他の解熱鎮痛薬、かぜ薬を服用してぜんそくを起こしたことがある人。 (3) 15 歳未満の小児。	してはいけないこと (守らないと現在の症状が悪化したり、副作用が起こりやすくなる) 1. 次の人は服用しないでください (1) 本剤によるアレルギー症状を起こしたことがある人。 (2) 本剤又は他の解熱鎮痛薬、かぜ薬を服用してぜんそくを起こしたことがある人。 (3) 15 歳未満の小児。 (4) 出産予定日 12 週以内の妊婦。

使用上の注意 (続き)	2. 本剤を服用している間は、次のいずれの医薬品も服用しないで下さい 他の解熱鎮痛薬、かぜ薬、鎮静薬 3. 服用時は飲酒しないで下さい 4. 長期連用しないで下さい 相談すること 1. 次の人は服用前に医師、歯科医師又は薬剤師に相談して下さい (1)医師又は歯科医師の治療を受けている人 (2)妊婦又は妊娠していると思われる人 (3)授乳中の人 (4)高齢者 (5)本人又は家族がアレルギー体質の 人 (6) 薬によりアレルギー症状を起こしたことがある人 (7)次の診断を受けた人 気管支ぜんそく、潰瘍性大腸炎、クローン病、全身性エリテマトーデス、混合性結合組織病 (8)次の病気にかかったことのある人 胃・十二指腸潰瘍、肝臓病、腎臓病、血液の病気 2. 次の場合は、直ちに服用を中止し、この文書を持って医師、歯科医師又は薬剤師に相談して下さい (1) 本剤のような解熱鎮痛薬を服用後、過度の体温低下、虚脱（力がでない）、四肢冷却（手足が冷たい）などの症状があらわれることがあります。その場合には、直ちに服用を中止し、医師、歯科医師又は薬剤師に相談して下さい (2)服用後、消化性潰瘍、むくみがあらわれた場合には、直ちに服用を中止し、医師、歯科医師又は薬剤師に相談して下さい。また、まれに消化管出血（血を吐く、悪心・嘔吐、腹痛、黒いタール状の便、血便等があらわれる）、消化管穿孔（消化管に穴があくこと。悪心・嘔吐、激しい腹痛等があらわれる）の重篤な症状が　起こることがあります。その場合は直ちに医師の診療を受けて下さい (3) 服用後、次の症状があらわれた場合 関係部位：症状 皮ふ：発疹・発赤、かゆみ 消化器：腹痛、胃部不快感、食欲不振、悪心・嘔吐、腹部膨満、胸やけ、口内炎、消化不良 循環器：血圧上昇、動悸 精神神経系：眠気、しびれ、めまい、頭痛 その他：胸痛、倦怠感、顔面のほてり、発熱、貧血、血尿	2. 本剤を服用している間は、次のいずれの医薬品も服用しないでください 他の解熱鎮痛薬、かぜ薬、鎮静薬 3. 服用時は飲酒しないでください 4. 長期連用しないでください 相談すること 1. 次の人は服用前に医師、歯科医師又は薬剤師に相談してください (1)医師又は歯科医師の治療を受けている人。 (2)妊婦又は妊娠していると思われる人。 (3)授乳中の人。 (4)高齢者。 (5)本人又は家族がアレルギー体質の人。 (6) 薬によりアレルギー症状を起こしたことがある人。 (7)次の診断を受けた人。 心臓病、腎臓病、肝臓病、全身性エリテマトーデス、混合性結合組織病 (8)次の病気にかかったことのある人。 胃・十二指腸潰瘍、潰瘍性大腸炎、クローン病 2. 次の場合は、直ちに服用を中止し、この説明書を持って医師、歯科医師又は薬剤師に相談してください (1) 服用後、次の症状があらわれた場合 関係部位：症状 皮ふ：発疹・発赤、かゆみ 消化器：悪心・嘔吐、食欲不振、胃痛、胃部不快感、口内炎 精神神経系：めまい その他：目のかすみ、耳なり、むくみ	2. 本剤を服用している間は、次のいずれの医薬品も服用しないでください 他の解熱鎮痛薬、かぜ薬、鎮静薬、乗物酔い薬 3. 服用後、乗物又は機械類の運転操作をしないでください（眠気があらわれることがあります。） 4. 服用時は飲酒しないでください 5. 長期連用しないでください 相談すること 1. 次の人は服用前に医師、歯科医師又は薬剤師に相談してください (1) 医師又は歯科医師の治療を受けている人 (2) 妊婦又は妊娠していると思われる人。 (3) 授乳中の人。 (4) 高齢者。 (5) 本人又は家族がアレルギー体質の人。 (6) 薬によりアレルギー症状を起こしたことがある人。 (7) 次の診断を受けた人。 心臓病、腎臓病、肝臓病、全身性エリテマトーデス、混合性結合組織病 (8) 次の病気にかかったことがある人。 胃・十二指腸潰瘍、潰瘍性大腸炎、クローン氏病 2. 次の場合は、直ちに服用を中止し、この説明書を持って医師、歯科医師又は薬剤師に相談してください (1) 服用後、次の症状があらわれた場合。 関係部位：症状 皮ふ：発疹・発赤、かゆみ 消化器：悪心・嘔吐、食欲不振、胃痛、胃部不快感、口内炎 精神神経系：めまい その他：目のかすみ、耳なり、むくみ	2. 本剤を服用している間は、次のいずれの医薬品も服用しないでください 他の解熱鎮痛薬、かぜ薬、鎮静薬 3. 服用時は飲酒しないでください 4. 長期連用しないでください 相談すること 1. 次の人は服用前に医師、歯科医師又は薬剤師にご相談ください (1) 医師又は歯科医師の治療を受けている人 (2) 妊婦又は妊娠していると思われる人 (3) 水痘（水ぼうそう）もしくはインフルエンザにかかっている又はその疑いのある乳・幼・小児（15 歳未満） (4) 高齢者 (5) 本人又は家族がアレルギー体質の人 (6) 薬によりアレルギー症状を起こしたことがある人 (7) 次の診断を受けた人 心臓病、腎臓病、肝臓病、胃・十二指腸潰瘍 2. 次の場合は、直ちに服用を中止し、この文書を持って医師、歯科医師又は薬剤師にご相談ください (1) 服用後、次の症状があらわれた場合 関係部位：症状 皮ふ：発疹・発赤、かゆみ、はれ 消化器：悪心・嘔吐、食欲不振 精神神経系：めまい	2. 本剤を服用している間は、次のいずれの医薬品も服用しないでください 他の解熱鎮痛薬、かぜ薬、鎮静薬、乗物酔い薬 3. 服用後、乗物又は機械類の運転操作をしないでください（眠気があらわれることがあります。） 4. 服用時は飲酒しないでください 5. 長期連用しないでください 相談すること 1. 次の人は服用前に医師、歯科医師又は薬剤師に相談してください (1) 医師又は歯科医師の治療を受けている人。 (2) 妊婦又は妊娠していると思われる人。 (3) 授乳中の人。 (4) 高齢者。 (5) 本人又は家族がアレルギー体質の人。 (6) 薬によりアレルギー症状を起こしたことがある人。 (7) 次の診断を受けた人。 心臓病、腎臓病、肝臓病、全身性エリテマトーデス、混合性結合組織病 (8) 次の病気にかかったことのある人。 胃・十二指腸潰瘍、潰瘍性大腸炎、クローン病 2. 次の場合は、直ちに服用を中止し、この説明書を持って医師、歯科医師又は薬剤師に相談してください (1) 服用後、次の症状があらわれた場合。 関係部位：症状 皮ふ：発疹・発赤、かゆみ 消化器：悪心・嘔吐、食欲不振、胃痛、胃部不快感、口内炎 精神神経系：めまい その他：目のかすみ、耳なり、むくみ	2. 本剤を服用している間は、次のいずれの医薬品も服用しないでください 他の解熱鎮痛薬、かぜ薬、鎮静薬 3. 服用時は飲酒しないでください 4. 長期連用しないでください 相談すること 1. 次の人は服用前に医師、歯科医師又は薬剤師に相談してください (1) 医師又は歯科医師の治療を受けている人。 (2) 妊婦又は妊娠していると思われる人。 (3) 高齢者。 (4) 本人又は家族がアレルギー体質の人。 (5) 薬によりアレルギー症状を起こしたことがある人。 (6) 次の診断を受けた人。 心臓病、腎臓病、肝臓病、胃・十二指腸潰瘍 2. 次の場合は、直ちに服用を中止し、この文書を持って医師、歯科医師又は薬剤師に相談してください (1) 服用後、次の症状があらわれた場合。 関係部位：症状 皮ふ：発疹・発赤、かゆみ 消化器：悪心・嘔吐、食欲不振 精神神経系：めまい

まれに下記の重篤な症状が起こることがあります。その場合は直ちに医師の診療を受けて下さい

症状の名称	症 状
ショック（アナフィラキシー）	服用後すぐにじんましん、浮腫、胸苦しさ等とともに、顔色が青白くなり、手足が冷たくなり、冷や汗、息苦しさ等があらわれる
血液障害	のどの痛み、発熱、全身のだるさ、顔やまぶたのうらが白っぽくなる、出血しやすくなる（歯茎の出血、鼻血等）、青あざができる（押しても色が消えない）等があらわれる
皮膚粘膜眼症候群(スティーブンス・ジョンソン症候群) 中毒性表皮壊死症(ライエル症候群)	高熱を伴って、発疹・発赤、火傷様の水ぶくれ等の激しい症状が、全身の皮ふ、口や目の粘膜にあらわれる
腎機能障害	尿量が減り、全身のむくみ及びこれらに伴って息苦しさ、だるさ、悪心・嘔吐、血尿・蛋白尿等があらわれる
うっ血性心不全	全身のだるさ、動悸、息切れ、胸部の不快感、胸が痛む、めまい、失神等があらわれる
間質性肺炎	空せき(たんを伴わないせき)を伴い、息切れ、呼吸困難、発熱等があらわれる。(これらの症状は、かぜの諸症状と区別が難しいこともあり、空せき、発熱等の症状が悪化した場合にも、服用を中止するとともに、医師の診療をうけること)
肝機能障害	全身のだるさ、黄疸（皮ふや白目が黄色くなる）等があらわれる
無菌性髄膜炎	首すじのつっぱりを伴った激しい頭痛、発熱、悪心・嘔吐等の症状があらわれる(このような症状は、特に全身性エリテマトーデス又は混合性結合組織病の治療を受けている人で多く報告されている)
ぜんそく	

(4) 1～2回服用しても症状がよくならない場合（他の疾患の可能性も考えられる)

3．次の症状があらわれることがありますので、このような症状の継続又は増強が見ら

まれに下記の重篤な症状が起こることがあります。その場合は直ちに医師の診療を受けてください。

症状の名称	症 状
ショック（アナフィラキシー）	服用後すぐにじんましん、浮腫、胸苦しさ等とともに、顔色が青白くなり、手足が冷たくなり、冷や汗、息苦しさ等があらわれる。
皮膚粘膜眼症候群(スティーブンス・ジョンソン症候群) 中毒性表皮壊死症(ライエル症候群)	高熱を伴って、発疹・発赤、火傷様の水ぶくれ等の激しい症状が、全身の皮ふ、口や目の粘膜にあらわれる。
肝機能障害	全身のだるさ、黄疸(皮ふや白目が黄色くなる)等があらわれる。
腎障害	尿量が減り、全身のむくみ及びこれらに伴って息苦しさ、だるさ、悪心・嘔吐、血尿・蛋白尿等があらわれる。
無菌性髄膜炎	首すじのつっぱりを伴った激しい頭痛、発熱、悪心・嘔吐等の症状があらわれる。(このような症状は、特に全身性エリテマトーデス又は混合性結合組織病の治療を受けている人で多く報告されている。)
ぜんそく	

(2)5～6回服用しても症状がよくならない場合。

3．次の症状があらわれることがあるので、このような症状の継続又は増強がみられた場合

まれに下記の重篤な症状が起こることがあります。その場合は直ちに医師の診療を受けてください。

症状の名称	症 状
ショック（アナフィラキシー）	服用後すぐにじんましん、浮腫、胸苦しさ等とともに、顔色が青白くなり、手足が冷たくなり、冷や汗、息苦しさ等があらわれる。
皮膚粘膜眼症候群(スティーブンス・ジョンソン症候群)、中毒性表皮壊死症(ライエル症候群)	高熱を伴って、発疹・発赤、火傷様の水ぶくれ等の激しい症状が、全身の皮ふ、口や目の粘膜にあらわれる。
肝機能障害	全身のだるさ、黄疸(皮ふや白目が黄色くなる)等があらわれる。
腎障害	尿量が減り、全身のむくみ及びこれらに伴って息苦しさ、だるさ、悪心・嘔吐、血尿・蛋白尿等があらわれる。
無菌性髄膜炎	首すじのつっぱりを伴った激しい頭痛、発熱、悪心・嘔吐等の症状があらわれる。(このような症状は、特に全身性エリテマトーデス又は混合性結合組織病の治療を受けている人で多く報告されている)
ぜんそく	

(2) 5～6回服用しても症状がよくならない場合

3．次の症状があらわれることがあるので、このような症状の継続又は増強がみられた場合には、服用を中止し、医師、歯科医師又は

まれに下記の重篤な症状が起こることがあります。その場合は直ちに医師の診療を受けてください。

症状の名称	症 状
ショック（アナフィラキシー）	服用後すぐにじんましん、浮腫、胸苦しさ等とともに、顔色が青白くなり、手足が冷たくなり、冷や汗、息苦しさ等があらわれる
皮膚粘膜眼症候群(スティーブンス・ジョンソン症候群) 中毒性表皮壊死症(ライエル症候群)	高熱を伴って、発疹・発赤、火傷様の水ぶくれ等の激しい症状が、全身の皮ふ、口や目の粘膜にあらわれる
肝機能障害	全身のだるさ、黄疸（皮ふや白目が黄色くなる)等があらわれる
ぜんそく	

(2) 5～6回服用しても症状がよくならない場合

まれに下記の重篤な症状が起こることがあります。その場合は直ちに医師の診療を受けてください。

症状の名称	症 状
ショック（アナフィラキシー）	服用後すぐにじんましん、浮腫、胸苦しさ等とともに、顔色が青白くなり、手足が冷たくなり、冷や汗、息苦しさ等があらわれる。
皮膚粘膜眼症候群(スティーブンス・ジョンソン症候群)、中毒性表皮壊死症(ライエル症候群)	高熱を伴って、発疹・発赤、火傷様の水ぶくれ等の激しい症状が、全身の皮ふ、口や目の粘膜にあらわれる。
肝機能障害	全身のだるさ、黄疸（皮ふや白目が黄色くなる)等があらわれる。
腎障害	尿量が減り、全身のむくみ及びこれらに伴って息苦しさ、だるさ、悪心・嘔吐、血尿・蛋白尿等があらわれる。
無菌性髄膜炎	首すじのつっぱりを伴った激しい頭痛、発熱、悪心・嘔吐等の症状があらわれる。(このような症状は、特に全身性エリテマトーデス又は混合性結合組織病の治療を受けている人で多く報告されている。)
ぜんそく	

(2)5～6回服用しても症状がよくならない場合。

3．次の症状があらわれることがあるので、このような症状の継続又は増強がみられた場合には、服用を中止し、医師、歯科医師又は

まれに下記の重篤な症状が起こることがあります。その場合は直ちに医師の診療を受けてください。

症状の名称	症 状
ショック（アナフィラキシー）	服用後すぐにじんましん、浮腫、胸苦しさ等とともに、顔色が青白くなり、手足が冷たくなり、冷や汗、息苦しさ等があらわれる。
皮膚粘膜眼症候群(スティーブンス・ジョンソン症候群) 中毒性表皮壊死症(ライエル症候群)	高熱を伴って、発疹・発赤、火傷様の水ぶくれ等の激しい症状が、全身の皮ふ、口や目の粘膜にあらわれる。
肝機能障害	全身のだるさ、黄疸（皮ふや白目が黄色くなる)等があらわれる。
ぜんそく	

(2) 5～6回服用しても症状がよくならない場合

	れた場合には、服用を中止し、医師、歯科医師又は薬剤師に相談して下さい 口のかわき、便秘、下痢 保管および取扱い上の注意 (1) 直射日光の当たらない湿気の少ない涼しい所に保管して下さい (2) 小児の手の届かない所に保管して下さい (3) 他の容器に入れ替えないで下さい(誤用の原因になったり品質が変わります) (4) 使用期限を過ぎた製品は服用しないで下さい	には、服用を中止し、医師、歯科医師又は薬剤師に相談してください。 便秘、下痢 保管および取扱い上の注意 (1) 直射日光の当たらない湿気の少ない涼しい所に保管して下さい。 (2) 小児の手の届かない所に保管して下さい。 (3) 他の容器に入れかえないでください。(誤用の原因になったり品質が変わることがあります。) (4) 使用期限を過ぎたものは服用しないでください。	薬剤師に相談してください 便秘、下痢 保管および取扱い上の注意 (1) 直射日光の当たらない湿気の少ない涼しい所に保管して下さい。 (2) 小児の手の届かない所に保管して下さい。 (3) 他の容器に入れかえないでください。(誤用の原因になったり品質が変わることがあります) (4) 使用期限を過ぎた製品は服用しないでください。	保管および取扱い上の注意 (1) 直射日光の当たらない湿気の少ない涼しい所に保管して下さい (2) 小児の手の届かない所に保管して下さい (3) 他の容器に入れかえないでください(誤用の原因になったり、品質が変わる) (4) 1錠を分割した残りを服用する場合には、清潔な紙に包み外箱中に保管し、2日以内に服用してください (5) 使用期限を過ぎた製品は使用しないでください。	薬剤師に相談してください。 便秘、下痢 保管および取扱い上の注意 (1) 直射日光の当たらない湿気の少ない涼しい所に保管してください。 (2) 小児の手の届かない所に保管して下さい。 (3) 他の容器に入れかえないでください。(誤用の原因になったり品質が変わることがあります。) (4) 使用期限を過ぎたものは服用しないでください。	保管および取扱い上の注意 (1) 直射日光の当たらない湿気の少ない涼しい所に保管してください。 (2) 小児の手の届かない所に保管してください (3) 他の容器に入れかえないでください。(誤用の原因になったり品質が変わる ことがあります。) (4) 使用期限を過ぎた製品は使用しないでください。 (5) 変質の原因となりますので、包装シートをミシン目に沿って切り離す際などに、服用なさらない錠剤の裏のアルミ箔に傷をつけないようにしてください。