

効能又は効果、用法及び用量、  
使用上の注意(案)及びその設定根拠

## 効能又は効果、用法及び用量、使用上の注意(案)及びその設定根拠

### 1. 効能又は効果(案)及びその設定根拠

#### 1) 効能又は効果(案)

- 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

#### 2) 設定根拠

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・効果の設定にあたっては、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1)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。

## 2. 用法及び用量(案)及びその設定根拠

### 1) 用法・用量(案)

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。

### 2) 設定根拠

ロキソプロフェンナトリウム水和物は、初回申請時に慢性関節リウマチ29例、抜歯後疼痛177例、腰痛症、頸肩腕症候群、肩関節周囲炎116例を対象に至適用量の検討を行った結果、ロキソプロフェンナトリウム120mg/日以上(1回40mg以上)で他の類薬とほぼ同等の有効性を示すこと、副作用の発現は少なく、かつ軽度のものであり、安全性は高いことが明らかとなった。従って本剤の疼痛、炎症に対する至適用量は他の類薬と同等以上の効果を示し、かつ副作用の発現を低く抑えるという観点から120mg/日以上240mg/日未満が妥当、単回投与では40mg以上が必要と考えられた。これより、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、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、炎症性疾患及び疼痛(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疼痛)への適用として、用法・用量は以下のとおり設定された。なお、後に適用拡大が認められた歯痛に関しても同様である。

通常、成人にロキソプロフェンナトリウム1回60mg、1日3回経口投与する。頓用の場合は、1回60～120mgを経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

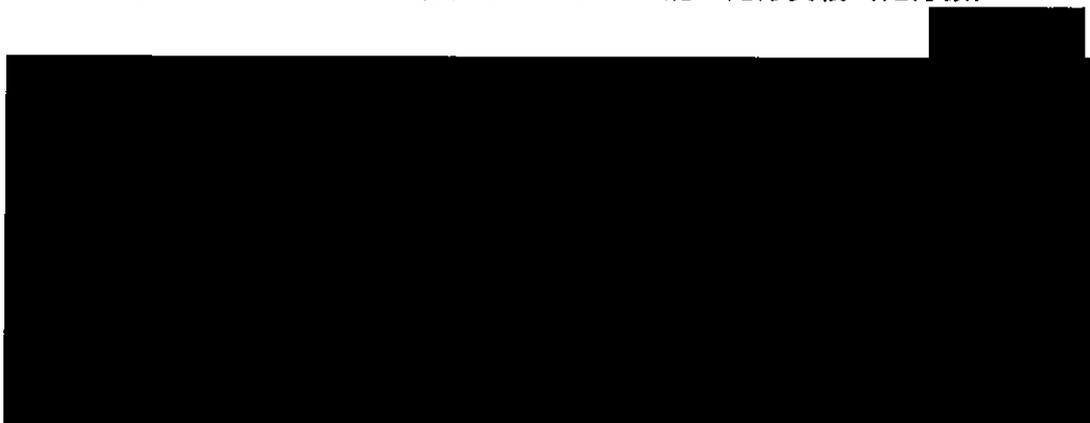
その後、急性上気道炎について効能追加の一変申請を行うにあたり、60mg、1回投与と120mg、1回投与の2用量での第Ⅲ相臨床試験を追加実施した結果、両用量間で有効性及び安全性に大きな差は認められなかった。この結果及び「医薬品再評価結果平成6年度(その2)について」(平成6年9月8日付、薬発第779号)の中で、NSAIDsの効能のうち急性上気道炎の効能が「下記の疾患の解熱・鎮痛 急性上気道炎」に、また用法・用量が「頓用」にそれぞれ改められ、用法・用量の内容がほぼ一律に改められたことから、再評価結果の記載に準じて急性上気道炎効能の場合の用法・用量は以下のとおり設定された。

通常、成人にロキソプロフェンナトリウム60mgを頓用する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、原則として1日2回までとし、1日最大180mgを限度とする。また、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。

ロキソニン<sup>®</sup>は、その後の使用実態からも、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る。スイッチOTC化にあたり、1回用量に関しては、医療用の常用量であるロキソプロフェンナトリウム60mgとすることで差し支えないものと判断した。

また、服用回数に関しては、医療用において、鎮痛効能では1日3回、急性上気道炎（急性気管支炎を伴う急性上気道炎を含む）の解熱・鎮痛には原則として1日2回までであるが、1日最大用量は180mgとされていることから、医療用における適応症として「急性上気道炎（急性気管支炎を伴う上気道炎を含む）の解熱・鎮痛」を有する非ステロイド性抗炎症剤であるロキソニン錠及びブルフェン錠の処方実績（処方数）を調査した。結果を表-1に示す。

表-1 ロキソニン錠及びブルフェン錠の処方実績（処方数）

The table content is completely redacted with a large black box.

Copyright 2007 IMS ジャパン(株) 無断転載禁止  
出典：IMS 処方統計 期間：2007.7～2008.6

医療用における1日最大用量は180mgとの設定は、1日の上限服用量を示しているものであり、1日に可能な服用回数を示しているものではないが、急性上気道炎やいわゆるかぜ症候群に対し、上表の使用実績及び頓用において基本的な用量は1回60mgと設定されていることから、医師により1日最大用量である180mgを3回服用として処方されている例があるものと推察された。

医療用における用法・用量及び以上の医療用における実績から、頓服使用であることにも留意し検討を行い、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、使用者が使用時期及び使用終了時期を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、空腹時の投与をさけることと合せ、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、一般用医薬品で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た。

### 3. 使用上の注意(案)及びその設定根拠

使用上の注意(案)はロキソニン錠の使用上の注意及び一般用解熱・鎮痛薬の承認基準並びに一般用医薬品の使用上の注意記載要領等に関する通知を勘案して、表-2のとおり設定した。表-3に、ロキソプロフェン製剤、イブプロフェン製剤(医療用及び一般用)の使用上の注意一覧表を示す。

- 1) 一般用医薬品の使用上の注意記載要領について(平成11年8月12日付医薬発第983号)
- 2) 一般用医薬品の添付文書記載要領について(平成11年8月12日付医薬発984号)
- 3) 一般用医薬品の添付文書記載要領の留意事項について  
(平成11年8月12日付医薬安第96号)
- 4) 一般用医薬品の使用上の注意記載要領及び添付文書記載要領に関するQ&Aについて  
(平成11年9月13日付事務連絡)
- 5) 一般用医薬品(かぜ薬、解熱鎮痛剤)の使用上の注意事項の変更等について  
(平成12年12月4日付医薬安第155号)
- 6) かぜ薬等の添付文書等に記載する使用上の注意について  
(平成14年8月29日付医薬安発第0829001号・医薬審発第0829001号)

表-2 使用上の注意（案）とその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
<p><b>してはいけないこと</b></p> <p>（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）</p> <p>1. 次の人は服用しないで下さい</p> <p>(1) 本剤によるアレルギー症状を起こしたことがある人</p> <p>(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</p> <p>(3) 15歳未満の小児</p> <p>(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</p> <p>(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</p> <p>(6) 出産予定日12週以内の妊婦</p> <p>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</p> <p>3. 服用時は飲酒しないで下さい</p> <p>4. 長期連用しないで下さい</p>	<p><b>してはいけないこと</b></p> <p>1.</p> <p>(1) 医療用添付文書では、「本剤の成分に過敏症の既往歴のある患者」への投与は禁忌とされている(「禁忌」の項の6)。</p> <p>(2) 医療用添付文書では、「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」への投与は、禁忌とされている(「禁忌」の項の7)。</p> <p>(3) 医療用添付文書では、「低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない」とされている(「7. 小児等への投与」の項)。</p> <p>(4) 医療用添付文書では、「消化性潰瘍のある患者」、「重篤な肝障害のある患者」、「重篤な腎障害のある患者」及び「重篤な心機能不全のある患者」への投与は禁忌とされている(「禁忌」の項の1、3、4、5)。</p> <p>(5) 医療用添付文書では、「重篤な血液の異常のある患者」への投与は禁忌とされている(「禁忌」の項の2)。</p> <p>(6) 医療用添付文書では、「妊娠末期の婦人」への投与は禁忌とされている(「禁忌」の項の8)。「妊娠末期の婦人」については、一般使用者が理解しやすいように一般用医薬品「バイエルアスピリン」(バイエル薬品)の<b>してはいけないこと</b>の項の記載前例を参考に記載した。</p> <p>2. 医療用添付文書では、「他の消炎鎮痛剤との併用は避けることが望ましい」とされている(「2. 重要な基本的注意」の項)。他の一般用医薬品と併用することにより薬理作用の増強、副作用の増強等を生じるおそれがある(一般用医薬品使用上の注意事項の共通事項)。</p> <p>3. 一般的にアルコールは、かぜ薬、解熱鎮痛薬の含有成分の吸収や代謝を促進することがあり、副作用の発現や毒性を増強するおそれがある(一般用医薬品使用上の注意事項の共通事項)。</p> <p>4. 漫然と長期連用すると副作用があらわれるおそれがある(一般用医薬品使用上の注意事項の共通</p>

<p>相談すること </p> <p>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</p> <p>(1) 医師又は歯科医師の治療を受けている人</p> <p>(2) 妊婦又は妊娠していると思われる人</p> <p>(3) 授乳中の人</p> <p>(4) 高齢者</p> <p>(5) 本人又は家族がアレルギー体質の人</p> <p>(6) 薬によりアレルギー症状を起こしたことがある人</p> <p>(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</p> <p>(8) 次の病気にかかったことがある人 胃・十二指腸潰瘍、肝臓病、腎臓病、血液の病気</p> <p>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</p> <p>(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。</p>	<p>事項)。</p> <p>相談すること </p> <p>1.</p> <p>(1) 医師又は歯科医師から何らかの薬剤の投与又は処置を受けており、更に他の薬剤を服用することは重複投与や相互作用等を引き起こすおそれがある（一般用医薬品の注意事項の共通事項）。</p> <p>(2)、(3) 医療用添付文書では、「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること」とされている。また、動物実験では、分娩遅延や胎児の動脈管収縮、乳汁中への移行が報告されている（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項）。</p> <p>(4) 医療用添付文書では、患者の状態を観察しながら必要最小限の使用にとどめるなど慎重に投与することとされている（「1. 慎重投与」の項の(11)、「2. 重要な基本的注意」の項の(7)及び「5. 高齢者への投与」の項）。</p> <p>(5)、(6) 医療用添付文書では、「過敏症の既往歴のある患者」には慎重に投与することとされている（「1. 慎重投与」の項の(7)）。</p> <p>(7) 医療用添付文書では、「気管支喘息の患者」、「潰瘍性大腸炎の患者」及び「クローン病の患者」には慎重に投与することとされている（「1. 慎重投与」の(8)、(9)及び(10)）。また、無菌性髄膜炎が特に「全身性エリテマトーデス」又は「混合性結合組織病」の患者に発現しやすいとされている。（副作用1. 重大な副作用の項の(11)）。</p> <p>(8) 医療用添付文書では、「消化性潰瘍の既往歴のある患者」、「血液の異常の既往歴のある患者」、「肝障害の既往歴のある患者」及び「腎障害の既往歴のある患者」には慎重に投与することとされている（「1. 慎重投与」の項の(1)、(3)、(4)及び(5)）。</p> <p>2.</p> <p>(1) 解熱鎮痛薬においてご注意いただきたい症状である「過度の体温低下」「虚脱」及び「四肢冷却」について記載した。</p>
--	--

(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
皮膚	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

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、息苦しき等があらわれる
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、全身の皮膚、口や目の粘膜にあらわれる

(2)医療用添付文書の「(3)その他の副作用」の項に記載されている副作用の中から、一般使用者が臨床検査等を受けることなく自覚できる症状であり、NSAIDs で特にご注意頂きたい副作用として消化器症状及び浮腫について記載した。

(3)医療用添付文書の「(3)その他の副作用」の項に記載されている副作用のうち記載されている副作用のうち、一般使用者が臨床検査等を受けることなく自覚できる症状について記載した。なお、一過性の軽い副作用（口のかわき、便秘、下痢）については、「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」の項に記載した（「4. 副作用」の項の(3)）。

ショック：医療用添付文書の「(1)重大な副作用」の項に「ショック、アナフィラキシー様症状」の発現が記載されている（「4. 副作用」の項の(1)の1)）。

血液障害：医療用添付文書の「(1)重大な副作用」の項に「溶血性貧血、白血球減少、血小板減少」の発現が記載されている（「4. 副作用」の項の(1)の2)）。

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）：医療用添付文書の「(1)重大な副作用」の項に「皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死症」の発現が記載されている（「4. 副作用」の項の(1)の3)）。

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	腎機能障害：医療用添付文書の「(1)重大な副作用」の項に「急性腎不全、ネフローゼ症候群、間質性腎炎」の発現が記載されている（「4. 副作用」の項の(1)の4)。
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	うっ血性心不全：医療用添付文書の「(1)重大な副作用」の項に「うっ血性心不全」の発現が記載されている（「4. 副作用」の項(1)の5)。
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)	間質性肺炎：医療用添付文書の「(1)重大な副作用」の項に「発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎」の発現が記載されている（「4. 副作用」の項の(1)の6)。
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	肝機能障害：医療用添付文書の「(1)重大な副作用」の項に「肝機能障害(黄疸、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、 $\gamma$ -GTP上昇等)、劇症肝炎」の発現が記載されている（「4. 副作用」の項の(1)の9)。
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)	無菌性髄膜炎：医療用添付文書の「(1)重大な副作用」の項に「無菌性髄膜炎」の発現が記載されている（「4. 副作用」の項の(1)の11)。
ぜんそく		ぜんそく：医療用添付文書の「(1)重大な副作用」の項に「喘息発作」の発現が記載されている（「4. 副作用」の項の(1)の10)。
<p>(4) 1~2回服用しても症状がよくなりえない場合(他の疾患の可能性も考えられる)</p> <p>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</p> <p>口のかわき、便秘、下痢</p>		<p>(3) 解熱鎮痛薬は本来必要のつど、頓服的に服用すべきものであることから、1~2回服用しても症状の改善がみられない場合は、他に原因があることも考えられるので、服用を中止し、専門家に相談する必要がある。</p> <p>3. 医療用添付文書の「(3)その他の副作用」の項に記載されている副作用のうち、一過性の軽い副作用(口のかわき、便秘、下痢)について設定した（「4. 副作用」の項の(3)）。</p>

表-3 ロキソプロフェンナトリウム水和物製剤、イブプロフェン製剤（医薬用及び一般用）の使用上の注意一覧

使用上の注意	ロキソニンS（申請中） 一般用（案）	イブ（エヌエヌ製薬株式会社） 一般用	ロキソニン錠（第一三共株式会社） 医薬用 2007年4月改訂	フルンフェン錠100、フルンフェン錠200 （科研製薬株式会社） 医薬用 2005年12月改訂
<p>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、副作用が重くなりやすくなります)</p> <p>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)、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 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、鎮痛薬 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</p> <p>相関すること 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</p>	<p>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、副作用が重くなりやすくなります。)</p> <p>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</p> <p>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、鎮痛薬 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</p> <p>相関すること 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 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</p>	<p>禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>消化性潰瘍のある患者【プロスタグランジン合成抑制により、胃の血流が減少し消化性潰瘍が悪化することがある。】（ただし、「慎重投与」の項参照）</li> <li>重篤な血液の異常のある患者【血小板機能障害を起こし、悪化するおそれがある。】</li> <li>重篤な肝障害のある患者【副作用として肝障害が報告されており、悪化するおそれがある。】</li> <li>重篤な腎障害のある患者【急性腎不全、ネフローゼ症候群等の副作用を発現することがある。】</li> <li>重篤な心機能不全のある患者【胃のプロスタグランジン合成抑制により腎臓、循環体液量の増加が起こり、心臓の仕事量が増加するため症状が悪化させるおそれがある。】</li> <li>本剤の成分に過敏症の既往歴のある患者</li> <li>アスピリン喘息（非ステロイド性消炎薬等による喘息発作の誘発）又はその既往歴のある患者【アスピリン喘息発作を誘発することがある。】</li> <li>妊婦末期の婦人【「妊婦、産婦、授乳中等への投与」の項参照】</li> </ol> <p>慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>消化性潰瘍の既往歴のある患者【潰瘍を再発させることがある。】</li> <li>非ステロイド性消炎薬等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、かつアスピリン</li> </ol>	<p>禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>消化性潰瘍のある患者（ただし、「慎重投与」の項参照）【プロスタグランジン合成阻害作用による胃粘膜防御能の低下により、消化性潰瘍を悪化させることがある。】</li> <li>重篤な血液の異常のある患者【副作用として血液障害があらわれることがあるので、血液の異常を更に悪化させるおそれがある。】</li> <li>重篤な肝障害のある患者【副作用として肝障害があらわれることがあるので、肝障害をさらに悪化させるおそれがある。】</li> <li>重篤な腎障害のある患者【プロスタグランジン合成阻害作用による腎血流量の低下等により、腎障害を更に悪化させるおそれがある。】</li> <li>重篤な心機能不全のある患者【プロスタグランジン合成阻害作用による水・ナトリウム貯留傾向があるため、心機能不全が更に悪化するおそれがある。】</li> <li>重篤な高血圧症のある患者【プロスタグランジン合成阻害作用による水・ナトリウム貯留傾向があるため、血圧を更に上昇させるおそれがある。】</li> <li>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</li> <li>アスピリン喘息（非ステロイド性消炎薬等による喘息発作の誘発）又はその既往歴のある患者【喘息発作を誘発することがある。】</li> <li>ジブプロフェンを投与中の患者【「相互作用」の項参照】</li> </ol> <p>慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>非ステロイド性消炎薬等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、かつアスピリンによる効果が行われている患者【アスピリンによる消化性潰瘍は非ステロイド性消炎薬等により生</li> </ol>	

(8) 次の病気があったことがある人

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、この文章を持って医師、歯科医師又は薬剤師に相談して下さい  
 (1) 本剤の上質な無菌滅菌注射液を服用後、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、消化性腫瘍、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、まれに消化性出血(血を吐く、悪心・嘔吐、腹痛、黒いターゲツ状の便、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察を受けて下さい

(3) 服用後、次の症状があらわれた場合

関係部位	症 状
皮膚	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、胸痛
精神神経系	眩暈、しびれ、めまい、頭暈
その他	胸痛、倦怠感、顔面のほてり、発熱、貧血、血尿

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察を受けて下さい。

症状の名称	症 状
ショック (アナフィラキシー)	服用後すぐにはじめに、浮腫、胸痛、しき等とともに、顔色が青白くなり、手足が冷たくなり、冷汗、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)、骨あさができる(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(アグロノスゾム病)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

(9) 次の病気があったことのある人

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下さい

(1) 服用後、次の症状があらわれた場合

関係部位	症 状
皮膚	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

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察を受けて下さい。

症状の名称	症 状
ショック (アナフィラキシー)	服用後すぐにはじめに、浮腫、胸痛、しき等とともに、顔色が青白くなり、手足が冷たくなり、冷汗、息苦しさ等があらわれる。
皮膚粘膜眼症候群(アグロノスゾム病)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、全身の皮膚、口や目の粘膜にあらわれる。
肝臓腫瘍	全身のだるさ、黄疸(皮膚や白目が黄色くなる)等があらわれる。

ストロールによる治療が行われている患者【ミノプロストロ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別能・効果としているが、ミノプロストロールによる治療に抵抗性を示す消化性潰瘍もあるため、本剤を継続投与する場合には、十分経過を観察し、慎重に投与すること。】

- 血液の異常又はその既往歴のある患者【溶血性貧血等の副作用がおこりやすくなる。】
- 肝障害またはその既往歴のある患者【肝障害を悪化又は再発させることがある。】
- 腎障害又はその既往歴のある患者【腎臓、蛋白質、血中のレアニン上昇、高カリウム血症等の副作用がおこることがある。】
- 心機能異常のある患者【「禁忌」の項参照】
- 過敏症の既往歴のある患者
- 気管支喘息の患者【病態を悪化させることがある。】
- 潰瘍性大腸炎の患者【病態を悪化させることがある。】
- クローン病の患者【病態を悪化させることがある。】
- 高齢者【「高齢者への投与」の項参照】

じた消化性潰瘍を別能・効果としているが、ミノプロストロールによる治療に抵抗性を示す消化性潰瘍もあるため、本剤を継続投与する場合には、十分経過を観察し、慎重に投与すること。】

- 消化性潰瘍の既往歴のある患者【消化性潰瘍を再発させることがある。】
- 血液の異常又はその既往歴のある患者【血液の異常を悪化又は再発させるおそれがある。】
- 出血傾向のある患者【血小板機能低下が起こることがあるため、出血傾向を助長するおそれがある。】
- 腎障害又はその既往歴のある患者【肝障害を悪化又は再発させるおそれがある。】
- 腎臓病又はその既往歴のある患者あるいは腎臓機能が低下している患者【腎臓病を悪化又は再発あるいは再発させるおそれがある。】
- 心機能異常のある患者【心機能異常を悪化させるおそれがある。】
- 高血圧症のある患者【血圧を上昇させるおそれがある。】
- 過敏症の既往歴のある患者
- 気管支喘息のある患者【気管支喘息患者の中にはアスピリン喘息患者も含まれており、それらの患者では喘息発作を誘発することがある。】
- 全身性エリテマトーデス(SLE)の患者【SLE症状(腎臓病等)を悪化させるおそれがある。また、無菌性髄膜炎があらわれることがある。】
- 混合性結合組織病(MCTD)の患者【無菌性髄膜炎があらわれることがある。】
- 潰瘍性大腸炎の患者【他の非ステロイド性消炎剤で症状が悪化したとの報告がある。】
- クローン病の患者【他の非ステロイド性消炎剤で症状が悪化したとの報告がある。】
- 高齢者及び小児【「重篤な副作用の注意」「高齢者への投与」の項参照】

<p>中等性表皮壊死症(24症候群)</p> <p>腎機能障害</p> <p>うつ血性心不全</p>	<p>5、口や目の粘膜にあらわれる</p> <p>尿量が減り、全身のむくみや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。</p>	<p>重要なる基本的注意</p> <p>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。</p> <p>2. 慢性疾患(関節リウマチ、変形性関節症)に対し本剤を用いる場合には、次の事項を考慮すること。</p> <p>7. 長期間投与する場合には定期的に臨床検査(尿検査、血液検査および肝機能検査等)を行うこと。また、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な措置を講ずること。</p>	<p>重要なる基本的注意</p> <p>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。</p> <p>2. 慢性疾患(慢性関節リウマチ等)に対し用いる場合には、次の事項を考慮すること。</p> <p>(1) 長期間投与する場合には定期的に臨床検査(尿検査、血液検査および肝機能検査等)を行うこと。また、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な措置を講ずること。</p> <p>(2) 薬物療法以外の療法も考慮すること。</p>
<p>間質性肺炎</p>	<p>全身のだるさ、黄疽(ぶよや白目が黄色くなる)等があらわれる</p>	<p>4. 薬物療法以外の療法も考慮すること。</p> <p>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。</p> <p>7. 急性炎症、疼痛および発熱の程度を考慮し、投与すること。</p> <p>4. 原則として同一の薬剤の長期投与を避けること。</p> <p>9. 原因療法があればこれを行い、本剤を突然と投与しないこと。</p>	<p>(2) 急性炎症、疼痛、発熱の程度を考慮し投与すること。</p> <p>(1) 急性炎症、疼痛、発熱の程度を考慮し投与すること。</p> <p>(2) 薬物療法以外の療法も考慮すること。</p> <p>(3) 原因療法があればこれを行うこと。</p>
<p>肝機能障害</p>	<p>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)</p>	<p>4. 患者の状態を十分観察し、副作用の発現に留意すること。</p> <p>過度の体温下降、虚脱、四肢冷却等があらわれるので、特に高熱を伴う高齢者又は消滅性疾患を合併している患者においては、投与後の患者の状態に十分注意すること。</p> <p>5. 感染症を不顕性化するおそれがあるので、感染による炎症に対して用いる場合には適切な抗菌剤を併用し、観察を十分に行い慎重に投与すること。</p>	<p>4. 患者の状態を十分観察し、副作用の発現に留意すること。</p> <p>(3) 原因療法があればこれを行うこと。</p> <p>5. 感染症を不顕性化するおそれがあるので、感染による炎症に対して用いる場合には適切な抗菌剤を併用し、観察を十分に行い慎重に投与すること。</p>
<p>無菌性髄膜炎</p>	<p>せんそく</p>	<p>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見られた場合には、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</p> <p>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見られた場合には、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</p>	<p>6. 他の消炎鎮痛剤との併用は避けることが望ましい。</p> <p>7. 高齢者及び小児には副作用の発現に特に注意し、必要最小限の使用にとどめるなど慎重に投与すること。</p>
<p>せんそく</p>	<p>(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)</p>	<p>6. 他の消炎鎮痛剤との併用は避けることが望ましい。</p> <p>7. 高齢者には副作用の発現に特に注意し、必要最小限の使用にとどめるなど慎重に投与すること。</p>	<p>7. 高齢者及び小児には副作用の発現に特に注意し、必要最小限の使用にとどめるなど慎重に投与すること。</p>
<p>せんそく</p>	<p>(2) 5〜6回服用しても症状がよくならない場合。</p>	<p>相互作用</p>	<p>相互作用</p> <p>【併用薬品】</p> <p>1. 薬剤名等</p> <p>ジブゾロン：レトロビル</p> <p>臨床症状・措置方法</p>

		<p><b>【併用注意】</b></p> <p>1. 薬剤名等 クワリノン系抗凝血剤：ワルファリン 臨床症状・措置方法 その抗凝血作用を増強するおそれがあるので注意し、必要があれば減量すること。 機序・危険因子 本剤のプロスタグランジン合成抑制作用により血小板凝集が抑制され血液凝固能が低下し、その薬剤の抗凝血作用に相加されるためと考えられている。</p> <p>2. 薬剤名等 スルホニル尿薬系血漿降下剤：トランプタミド等 臨床症状・措置方法 その血漿降下作用を増強するおそれがあるので注意し、必要があれば減量すること。 機序・危険因子 本剤のヒトでの蛋白結合率は、ロキソプロフェンで97.0%、<i>Enzastam</i> Q11体で92.8%と高く、蛋白結合率の高い薬剤と併用すると血中に高性型の作用薬が増加し、その薬剤の作用が増強されるためと考えられている。</p> <p>3. 薬剤名等 ニューキノロン系抗菌剤：エノキサゾン水和物等 臨床症状・措置方法 その意識誘発作用を増強することがある。 機序・危険因子 ニューキノロン系抗菌剤は、中枢神経系の抑制性神経伝達物質であるGABAの受容体への結合を阻害し、意識誘発作用をおこす。本剤の作用によりその阻害作用を増強するためと考えられている。</p>	<p>血友病患者において出血傾向が増強したとの報告がある。 機序・危険因子 機序は不明である。</p> <p><b>【併用注意】</b></p> <p>1. 薬剤名等 クワリノン系抗凝血剤：ワルファリン 臨床症状・措置方法 クワリノン系抗凝血剤（ワルファリン）の作用を増強するおそれがあるので、用量を調整するなど注意すること。 機序・危険因子 本剤がワルファリンの血漿蛋白結合と競合し、遊離型ワルファリンが増加するためと考えられる。</p> <p>2. 薬剤名等 アスピリン製剤（抗血小板剤として投与している場合） 臨床症状・措置方法 アスピリンの血小板凝集抑制作用を減弱するとの報告がある。 機序・危険因子 本剤が血小板シクロオキシゲナーゼ-1 (COX-1) とアスピリンの結合を阻害するためと考えられる。</p> <p>3. 薬剤名等 リチウム製剤：炭酸リチウム 臨床症状・措置方法 リチウムの血中濃度が上昇し、リチウム中毒を呈したとの報告があるので、併用する場合にはリチウムの血中濃度をモニターするなど、観察を十分にを行い、慎重に投与すること。 機序・危険因子 本剤のプロスタグランジン合成阻害作用により、腎でのナトリウム排泄が減少してリチウムクリアランスを低下させ、リチウムの血中濃度が上昇すると考えられる。</p>
--	--	--	---

		<p>4. 薬剤名等        メトトレキケート        臨床症状・措置方法        血中メトトレキケート濃度を上昇させ、その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。        機序・危険因子        機序は不明であるが、本剤の腎におけるプロスタグランジン合成抑制作用により、これらの薬剤の腎排泄が減少し血中濃度が上昇するためと考えられている。</p> <p>5. 薬剤名等        リチウム製剤：炭酸リチウム        臨床症状・措置方法        血中リチウム濃度を上昇させ、リチウム中毒を起こすこととあるので血中のリチウム濃度に注意し、必要があれば減量すること。        機序・危険因子        機序は不明であるが、本剤の腎におけるプロスタグランジン合成抑制作用により、これらの薬剤の腎排泄が減少し血中濃度が上昇するためと考えられている。</p> <p>6. 薬剤名等        チアジド系利尿薬：        ヒドロフルメチアジド、ヒドロクロチアジド等        臨床症状・措置方法        その利尿・降圧作用を減弱するおそれがある。        機序・危険因子        本剤の腎におけるプロスタグランジン合成抑制作用により、水、ナトリウムの排泄を減少させるためと考えられている。</p>	<p>4. 薬剤名等        チアジド系利尿薬：ヒドロクロチアジド        ルーブ利尿薬：フロセミド        臨床症状・措置方法        これらの利尿薬の作用を減弱するとの報告がある。        機序・危険因子        本剤のプロスタグランジン合成阻害作用により、水・塩分の体内貯留が生じるためと考えられる。</p> <p>5. 薬剤名等        タクロリムス        臨床症状・措置方法        急性腎不全があらわれたとの報告がある。        機序・危険因子        本剤のプロスタグランジン合成阻害作用による腎臓害がタクロリムスの腎臓害を助長するためと考えられる。</p> <p>6. 薬剤名等        ニューキノロン系抗菌剤：エノキサシモン等        臨床症状・措置方法        他の非フラテロイド性消炎鎮痛剤で併用により虚線があらわれたとの報告がある。        機序・危険因子        ニューキノロン系抗菌剤の GABA 阻害作用により増強されるためと考えられる。</p> <p>7. 薬剤名等        メトトレキケート        臨床症状・措置方法        メトトレキケートの作用を増強するおそれがあることで、用量を調節するなど、注意すること。        機序・危険因子        本剤のプロスタグランジン合成阻害作用により腎血流が減少し、メトトレキケートの腎排泄が抑制されることにより、メトトレキケートの血中濃度が上昇すると考えられる。</p>
--	--	--	---

		<p>副作用 (本項には頻度が事出できない副作用報告を含む。)</p> <p>総症例 13,488 例中副作用の報告されたものは 409 例 (3.0%) であった。その主なものは、消化器症状 (胃部不快感、腹痛、悪心・嘔吐、食欲不振等 2.2%)、呼吸 (むくみ (0.5%)、発疹・麻疹等 (0.2%)、眠気 (0.1%) 等が報告されている。[再審査終了時及び効能追加時]</p> <p>1. 重大な副作用</p> <p>(1) ショック (頻度不明)、アナフィラキシー様症状 (頻度不明) :</p> <p>ショック、アナフィラキシー様症状 (血圧低下、紫癍、喉頭浮腫、呼吸困難等) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) 溶血性貧血 (頻度不明)、白血球減少 (頻度不明)、血小板減少 (頻度不明) :</p> <p>溶血性貧血、白血球減少、血小板減少があらわれることがあるので、血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(3) 皮膚粘膜眼症候群 (頻度不明)、中毒性表皮壊死症 (頻度不明) :</p> <p>皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>	<p>8. 薬剤名等</p> <p>コレスチラミン</p> <p>臨床症状・措置方法</p> <p>本剤の血中濃度が低下するおそれがある。</p> <p>機序・危険因子</p> <p>コレスチラミンは陰イオン交換樹脂であり、消化管内で本剤と結合して本剤の吸収が遅延・抑制されると考えられる。</p> <p>副作用</p> <p>総症例 17,485 例中、副作用が認められたのは 532 例 (3.0%) 690 件で、その主なものは消化器系 (胃部不快感、食欲不振、腹痛、悪心・嘔吐等 : 2.9%)、発疹 (0.2%)、発熱 (0.1%)、顔面浮腫 (0.1%) 等であった (再評価結果時)</p> <p>1. 重大な副作用</p> <p>(1) ショック</p> <p>ショック (頻度不明) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、胸内苦悶、悪寒、冷汗、呼吸困難、四肢しびれ感、血圧低下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。</p> <p>(2) 再生不良性貧血、溶血性貧血、無顆粒球症、血小板減少</p> <p>再生不良性貧血、溶血性貧血、無顆粒球症、血小板減少 (いずれも頻度不明) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(3) 消化性潰瘍、胃腸出血、潰瘍性大腸炎</p> <p>消化性潰瘍、胃腸出血、潰瘍性大腸炎 (いずれも頻度不明) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(4) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群)</p> <p>皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中</p>

		<p>(4) 急性腎不全 (頻度不明)、ネフロローゼ症候群 (頻度不明)、 間質性腎炎 (頻度不明) : 急性腎不全、ネフロローゼ症候群、間質性腎炎があらわれた場合には直ちに投与を中止し、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、急性腎不全に伴い前カリウム血症があらわれることがあるので、特に注意すること。</p> <p>(5) うっ血性心不全 (頻度不明) : うっ血性心不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(6) 間質性肺炎 (頻度不明) : 発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部×線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。</p> <p>(7) 消化管出血 (頻度不明) : 重篤な消化性潰瘍又は小腸、大腸からの吐血、下血、血便等の消化管出血が出現し、それに伴うショックがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、これらの症兆が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(8) 消化管穿孔 (頻度不明) : 消化管穿孔があらわれることがあるので、心窩部痛、腹痛等が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(9) 肝機能障害 (頻度不明)、黄疸 (頻度不明) : 肝機能障害 (黄疽、AST(GOT) 上昇、ALT(GPT) 上昇、γ-GTP 上昇等)、劇症肝炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(10) 喘息発作 (頻度不明) : 喘息発作等の急性呼吸障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。</p>	<p>性表皮壊死症 (Stevens-Johnson 症候群) (いずれも頻度不明) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(5) 急性腎不全、間質性腎炎、ネフロローゼ症候群 急性腎不全、間質性腎炎、ネフロローゼ症候群 (いずれも頻度不明) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、尿、血尿、尿蛋白、BUN、血中クレアチニン上昇、前カリウム血症、低アルブミン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。</p> <p>(6) 無菌性髄膜炎 無菌性髄膜炎 (頻度不明) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、項部硬直、発熱、頭痛、嘔気、嘔吐あるいは意識障害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。[特に SLE 又は MCTD の患者に発現しやすい。]</p> <p>(7) 肝機能障害、黄疸 肝機能障害 (黄疽、AST(GOT) 上昇、ALT(GPT) 上昇、γ-GTP 上昇等)、劇症肝炎 (いずれも頻度不明) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(8) 喘息発作 喘息発作 (頻度不明) を誘発することがあるので、喘息、呼吸困難等の症兆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。</p>
--	--	---	---

(11) 無菌性髄膜炎 (頻度不明) :

無菌性髄膜炎 (発熱、頭痛、悪心・嘔吐、項部硬直、意識混濁等) があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと (特にSLE又はMCTDの患者に発現しやすい。)

2. 重篤な副作用 (観察)

再生不良性貧血 :

他の非ステロイド性消炎剤で、再生不良性貧血があらわれるとの報告がある。

3. その他の副作用

	副作用の頻度		
	0.1~1%未満又は頻度不明	0.05~0.1%未満	0.05%未満
過敏症 <sup>注1)</sup>	発疹、発熱 <sup>注2)</sup>	痒痒感	薬疹 <sup>注3)</sup>
消化器	腹痛、胃部不快感、食欲不振、悪心・嘔吐、下痢、口乾 <sup>注4)</sup> 、腹部膨満 <sup>注5)</sup>	消化性潰瘍 <sup>注6)</sup> 、便秘、胸やけ、口内炎	消化不良
腎臓器	血圧上昇 <sup>注7)</sup>		脚背
精神神経系	眠気、しびれ <sup>注8)</sup> 、めまい <sup>注9)</sup>		頭痛
血液	血小板減少 <sup>注10)</sup>		貧血、白血球減少、好酸球増多
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇		AI-P上昇
泌尿器	血尿 <sup>注11)</sup> 、蛋白尿 <sup>注12)</sup>		
その他	浮腫、陽萎 <sup>注13)</sup> 、陰萎 <sup>注14)</sup>		顔面熱感

注1) 投与を中止すること。

注2) 頻度不明

高齢者への投与

高齢者では、副作用があらわれやすいので、少量から開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること (重要な基本的注意) の項参照)。

2. その他の副作用

分類	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明 <sup>1)</sup>
血液 <sup>2)</sup>			血小板機能低下 (出血時間) の延長
消化器	食欲不振、嘔気・嘔吐、胃部不快感、腹痛、消化不良、下痢	口内炎、口内炎、腹部膨満感、便秘	
肝臓		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、AI-P上昇等	黄疸 <sup>2)</sup>
過敏症 <sup>2)</sup>	発疹、痒痒感	薬疹 <sup>注3)</sup> 、腫毒	薬斑
感覚器		霧視等の視覚障害 <sup>2)</sup>	難聴、耳鳴、味覚異常
精神神経系	頭痛、眠気、めまい、不眠		抑うつ
循環器		血圧上昇、脚背	血圧低下
その他	浮腫	陰萎感、発熱	鼻出血

1) 自発報告又は海外において認められている副作用のため頻度不明。

2) 発現した場合には中止すること。

高齢者への投与

高齢者では、副作用があらわれやすいので、少量から開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

		<p><b>妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b></p> <p>1. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること【妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。】。</p> <p>2. 妊娠末期の婦人には投与しないこと【動物実験（ラット）で分娩遅延が報告されている。】。</p> <p>3. 妊娠末期のラットに投与した実験で、胎児の動脈管収縮が報告されている。</p> <p>4. 授乳中の婦人に投与することを選び、やむをえず投与する場合には授乳を中止させること【動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。】。</p>	<p><b>妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b></p> <p>1. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する【妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、マウスの高用量(60mg/kg以上)投与群で対胚致死的な出生数の相副が認められている。】。</p> <p>2. 妊娠末期には投与しないことが望ましい。【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。また、他の解熱鎮痛消炎剤を妊娠末期に投与したところ、胎児肺動脈狭窄症(PFC)が起きたとの報告がある。】。</p> <p>3. 授乳中の婦人に投与することを選び、やむをえず投与する場合には授乳を中止させること。【乳汁中へ移行することが認められている。】。</p>
	<p><b>小児等への投与</b></p> <p>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。</p> <p><b>適用上の注意</b></p> <p>薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること（PTPシートの剥離により、鋭い端が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。）。</p> <p><b>その他の注意</b></p> <p>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。</p>	<p><b>小児等への投与</b></p> <p>低出生体重児、新生児、乳児、又は4歳以下の幼児に対する安全性は確立していない【使用経験が少ない】。</p> <p><b>適用上の注意</b></p> <p>薬剤交付時 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。（PTPシートの剥離により、鋭い端が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。）</p> <p><b>その他の注意</b></p> <p>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。</p>	

## 製剤の劇薬指定の見直しについて

1. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

(現行)

化学名・別名	2-[4-[(2-オキシシクロペンチル)メチル]フェニル]プロピオン酸ナトリウム二水和物 (別名:ロキソプロフェンナトリウム水和物) 及びその製剤															
構造式																
効能・効果	<p>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</p> <p>② 手術後, 外傷後並びに抜歯後の鎮痛・消炎</p> <p>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)</p>															
用法・用量	<p>効能・効果①・②の場合 通常, 成人にロキソプロフェンナトリウム水和物 (無水物として) 1回60mg, 1日3回経口投与する。頓用の場合は, 1回60~120mgを経口投与する。 なお, 年齢, 症状により適宜増減する。</p> <p>効能・効果③の場合 通常, 成人にロキソプロフェンナトリウム水和物 (無水物として) 1回60mgを頓用する。 なお, 年齢, 症状により適宜増減する。ただし, 原則として1日2回までとし, 1日最大180mgを限度とする。</p>															
劇薬等の指定	<p>原体: 劇薬, 指定医薬品 製剤: 劇薬, 指定医薬品</p>															
市販名及び有効成分・分量	<p>原体: ロキソプロフェンナトリウム水和物 製剤: ロキソニン錠 (1錠中日局ロキソプロフェンナトリウム水和物を無水物として60mg含有) ロキソニン細粒 (1g中日局ロキソプロフェンナトリウム水和物を無水物として100mg含有)</p>															
毒性		動物種	経口	皮下	腹腔	静脈										
	LD <sub>50</sub> mg/kg	マウス (RFVL系) ♀	3,150	1,080	1,020	795										
		ラット (W-I系) ♀	145	285	275	155										
副作用	<p>副作用発現率 409/13,486=3.03%</p> <p>副作用の種類 (%)</p> <table border="0"> <tr> <td>消化器症状 (胃部不快感, 腹痛, 悪心・嘔吐, 食欲不振等)</td> <td>2.25</td> </tr> <tr> <td>浮腫・むくみ</td> <td>0.59</td> </tr> <tr> <td>発疹・蕁麻疹等</td> <td>0.21</td> </tr> <tr> <td>眠気</td> <td>0.10</td> </tr> <tr> <td></td> <td>等</td> </tr> </table>						消化器症状 (胃部不快感, 腹痛, 悪心・嘔吐, 食欲不振等)	2.25	浮腫・むくみ	0.59	発疹・蕁麻疹等	0.21	眠気	0.10		等
消化器症状 (胃部不快感, 腹痛, 悪心・嘔吐, 食欲不振等)	2.25															
浮腫・むくみ	0.59															
発疹・蕁麻疹等	0.21															
眠気	0.10															
	等															
会社名	第一三共プロファーマ株式会社			第一三共株式会社												
				製剤: 製造 製造販売元												

(現行のつづき)

化学名・別名					
構造式					
効能・効果	下記疾患並びに症状の消炎・鎮痛 変形性関節症，筋肉痛，外傷後の腫脹・疼痛				
用法・用量	1日1回，患部に貼付する。				
劇薬等の指定	原体：劇薬，指定医薬品 製剤：指定医薬品				
市販名及び有効成分・分量	製剤：ロキソニンパップ100mg (膏体質量10g(1枚)中日局ロキソプロフェンナトリウム水和物を無水物として100mg含有) ロキソニンテープ50mg (膏体質量1g(1枚)中日局ロキソプロフェンナトリウム水和物を無水物として50mg含有) ロキソニンテープ100mg (膏体質量2g(1枚)中日局ロキソプロフェンナトリウム水和物を無水物として100mg含有)				
毒性	試験項目	動物種	投与期間	被験薬剤	主な所見又は試験結果
	単回投与毒性	ラット(W-I系)	単回	基剤(0mg/body) 2%製剤(28.6mg/body) 4%製剤(57.1mg/body)	死亡例なし 投与による影響なし
	反復投与毒性	ラット(W-I系)	13週	基剤(0mg/body) 0.5%製剤(2mg/body) 1%製剤(4mg/body) 2%製剤(8mg/body)	無毒性量： ♂ 0.5%(10mg/kg相当) ♀ 0.5%(10mg/kg相当) より低い
		カニクイザル	13週	基剤(0mg/body) 1%製剤(100mg/body) 2%製剤(200mg/body) 4%製剤(400mg/body)	無毒性量： ♂♀ 4%以上
副作用	副作用発現率 91/1,075=8.5%				
	副作用の種類 (%)				
	そう痒 2.1				
	紅斑 1.5				
	接触性皮膚炎 1.4				
	胃不快感 0.6				
	ALT 上昇 0.6				
	AST 上昇 0.5				
	等				
会社名	リードケミカル株式会社		製剤：製造		
	第一三共株式会社		共同開発		

(追加)

化学名・別名							
構造式							
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						
用法・用量	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。						
劇薬等の指定							
市販名及び有効成分・分量	製剤：ロキソニンS （1錠中日局ロキソプロフェンナトリウム水和物を無水物として60 mg 含有）						
毒性	製剤の単回投与毒性 <table border="1"><thead><tr><th></th><th>動物種</th><th>経口</th></tr></thead><tbody><tr><td>LD<sub>50</sub> mg/kg</td><td>ラット (W-I系)</td><td>♂555 ♀481</td></tr></tbody></table>		動物種	経口	LD <sub>50</sub> mg/kg	ラット (W-I系)	♂555 ♀481
	動物種	経口					
LD <sub>50</sub> mg/kg	ラット (W-I系)	♂555 ♀481					
副作用	新たな情報なし						
会社名	第一三共プロファーマ株式会社                      製剤：製造 第一三共ヘルスケア株式会社                      製造販売元						

(変更)

化学名・別名	
構造式	
効能・効果	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）
用法・用量	効能・効果①・②の場合 通常，成人にロキソプロフェンナトリウム水和物（無水物として）1回60mg，1日3回経口投与する。頓用の場合は，1回60～120mg経口投与する。 なお，年齢，症状により適宜増減する。 効能・効果③の場合 通常，成人にロキソプロフェンナトリウム水和物（無水物として）1回60mgを頓用する。 なお，年齢，症状により適宜増減する。ただし，原則として1日2回までとし，1日最大180mgを限度とする。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	製剤：ロキソニン錠 （1錠中日局ロキソプロフェンナトリウム水和物を無水物として60mg含有） ロキソニン細粒 （1g中日局ロキソプロフェンナトリウム水和物を無水物として100mg含有）
毒性	新たな情報なし
副作用	新たな情報なし
会社名	第一三共プロファーマ株式会 第一三共株式会社 製剤：製造 製造販売元

## 2. ロキソニン製剤の劇薬指定の見直しについて

ロキソニン製剤（ロキソプロフェンナトリウム 60mg 含有）は、原体であるロキソプロフェンナトリウム水和物の急性毒性試験の結果<sup>1, 2, 3)</sup>から、「毒薬劇薬指定基準」に照らし、医療用医薬品としての承認時（昭和 61 年 3 月 1 日）に、原体と共に製剤についても劇薬に指定されている（昭和 61 年 3 月 1 日付薬発第 143 号「薬事法施行規則の一部改正について」）。

### 【毒薬劇薬指定基準】（医薬品製造販売指針より）

①急性毒性（概略の致死量：mg/kg）が次のいずれかに該当するもの

- i) 経口投与の場合，毒薬が 30mg/kg 以下，劇薬が 300mg/kg 以下の値を示すもの
- ii) 皮下投与の場合，毒薬が 20mg/kg 以下，劇薬が 200mg/kg 以下の値を示すもの
- iii) 静脈（腹腔）投与の場合，毒薬が 10mg/kg 以下，劇薬が 100mg/kg 以下の値を示すもの

（注）

1. 通例，医薬品の製造販売承認申請に際して添付すべき毒性に関する資料に基づき判定するものであり，平成元年 9 月 11 日付薬審 1 第 24 号審査第一課長通知「医薬品の製造（輸入）承認申請時に必要な毒性試験のガイドラインについて」において定める「概略の致死量」以上の資料の提出を要求するものではない。
2. 信頼限界が付されているものはその下限を採用する。
3. 動物の種類又は投与方法により，差異があるものは，原則として，最も強い急性毒性を採用する。

②次のいずれかに該当するもの。なお，毒薬又は劇薬のいずれかに指定するかは，その程度により判断する。

- i) 原則として，動物に薬用量の 10 倍以下を長期連続投与で，機能又は組織に障害を認めるもの
- ii) 通例，同一投与方法による致死量と有効量の比又は毒性勾配から，安全域が狭いと認められるもの
- iii) 臨床上中毒量と薬用量が極めて接近しているもの
- iv) 臨床上薬用量において副作用の発現率の高いもの又はその程度が重篤なもの
- v) 臨床上蓄積作用が強いもの
- vi) 臨床上薬用量において薬理作用が激しいもの

今回、医療用医薬品承認時に劇薬指定とされた根拠を「毒薬劇薬指定基準」に照らし再度検証するとともに、製剤については毒性試験を実施していなかったことから試験を実施し、製剤の劇薬指定に関する該当性を検討した。

### 3. 医療用医薬品承認時の劇薬指定について

「毒薬劇薬指定基準」における①“急性毒性（概略の致死量：mg/kg）が次のいずれかに該当するもの”について、ロキソプロフェンナトリウム水和物のラットにおける単回経口投与毒性試験の結果は表1のとおり、マウス及びラット（Fischer系）におけるLD<sub>50</sub>値は毒薬劇薬指定基準を上回っていたが、ラット（Wistar-Imamichi系）についてはLD<sub>50</sub>値が雄で150mg/kg(114~198mg/kg)、雌で145mg/kg(109~193mg/kg)であり、経口剤の劇薬指定の基準となる300mg/kgを下回っていた。

表1 単回経口投与毒性試験結果（LD<sub>50</sub>値：原体）

動物種	性	LD <sub>50</sub> 値（95%信頼区間）：mg/kg	
マウス (RFVL系)	♂	3030	(2705 ~ 3394)
	♀	3150	(2739 ~ 3623)
ラット (Wistar-Imamichi系)	♂	150	(114 ~ 198)
	♀	145	(109 ~ 193)
ラット (Fischer系)	♂	480	(410 ~ 562)
	♀	490	(408 ~ 588)

また、毒薬劇薬指定基準の②“次のいずれかに該当するもの。なお、毒薬又は劇薬のいずれかに指定するかは、その程度により判断する”については、i)~vi)のそれぞれについて、試験結果を踏まえ理由を示すが、概ね該当しないものと考えられる。

i) 原則として、動物に薬用量の10倍以下を長期連続投与で、機能又は組織に障害を認めるもの

医療用申請時に実施した反復投与毒性（亜急性毒性、慢性毒性）試験の結果、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。また、共通して見られた毒性所見は非ステロイド系酸性消炎鎮痛剤で一般的である消化管障害（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）、貧血および貧血に対する反応としての赤血球造血系活性の亢進（骨髓造血細胞増加、赤脾髄の拡大など）が見られたが、休薬により回復ないし回復傾向を示した。

また、急性毒性試験ではラットFischer系とWistar-Imamichi系で感受性の差が見られたが、亜急性毒性試験では明確な差異は認められなかった。

ii) 通例、同一投与方法による致死量と有効量の比又は毒性勾配から、安全域が狭いと認められるもの

iii) 临床上中毒量と薬用量が極めて接近しているもの

ロキソプロフェンナトリウム水和物は、医療用申請時に実施した薬理試験の結果、同じプロピオン酸系の非ステロイド消炎鎮痛薬であるイブプロフェン（昭和60年11月30

日スイッチOTCとして承認)と比較して薬理効果と胃障害作用の用量比である安全係数(UD<sub>50</sub>/ID<sub>50</sub>あるいはUD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>)が鎮痛作用、抗炎症作用において大きく、安全性の高い結果が得られている。ロキソプロフェンナトリウム水和物はii)及びiii)の項目に該当しないものとする。

iv) 临床上薬用量において副作用の発現率の高いもの又はその程度が重篤なもの

医療用申請時の臨床試験における副作用の発現状況は、総症例1,700例中149例(8.8%)であり、その主な症状は消化器症状(胃・腹部不快感26例(1.5%)、胃痛24例(1.4%)、発疹・皮疹17例(1.0%)、浮腫32例(1.9%)であった。ほとんどが軽度及び中等度であったことなどから、iv)の項目に該当しないものとする。

v) 临床上蓄積作用が強いもの

1) 1回投与時の血漿中濃度および尿中排泄

健康男性6名にロキソプロフェンナトリウムを80mgまたは40mgを1回経口投与したところ、最高血中濃度到達時間は未変化体で0.5時間、*trans*-0H体、*cis*-0H体では、1.0~1.5時間と速やかであった。血中からの消失も比較的速やかで、投与24時間後の血中濃度はほぼ検出限界付近であった。半減期は未変化体で1.2時間、*trans*-0H体、*cis*-0H体はいずれも2.1時間であった。また、尿中への排泄は速やかで、大部分が未変化体又は*trans*-0H体のグルクロン酸抱合体として排泄されており、投与後12時間までに排泄がほぼ完了していた。

2) 連続投与時の血漿中濃度、尿中排泄

健康男性5名にロキソプロフェンナトリウムを80mg、1日3回食後、5日間連続経口投与したところ、血中濃度、尿中排泄とも表2-1、2-2に示すとおり大きな変動はなく、蓄積性は認められなかった。

以上、ヒトにおける体内動態の結果より、v)の項目に該当しないものとする。

表2-1 連続投与時の服薬前血漿中濃度 (μgロキソプロフェンナトリウム当量/mL)

	ロキソプロフェン (未変化体)	<i>trans</i> -0H体	<i>Cis</i> -0H体	計
第3日朝	0.06	0.21	0.18	0.44
第4日朝	0.06	0.23	0.20	0.48
第5日朝	0.06	0.28	0.24	0.58
第6日朝	0.04	0.23	0.20	0.47

n=5

表 2-2 連続投与時の尿中排泄

(mg)

	ロキソプロフェン* (未変化体)	<i>trans</i> -OH 体*	<i>cis</i> -OH 体*	計	(%1日投与量)
第1日	72.07	60.21	23.04	155.32	(64.7)
第2日	68.92	62.87	24.86	156.65	(65.3)
第3日	68.30	65.51	22.26	159.07	(66.3)
第4日	71.96	65.69	32.81	171.06	(71.3)
第5日	74.78	66.02	25.19	166.00	(69.2)

\*) 遊離型と抱合型の合量

n=5

## vi) 臨床上薬用量において薬理作用が激しいもの

ロキソプロフェンナトリウム水和物は、フェニルプロピオン酸系の非ステロイド性鎮痛消炎剤であり、消化管より速やかに吸収され、すぐれた鎮痛・抗炎症・解熱作用を發揮する。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クであるため、他の非ステロイド性鎮痛消炎剤に比べ消化管障害が比較的少ない特性を有している。薬理試験においても抗炎症・鎮痛・解熱作用及び消化管障害作用を類薬と比較した結果、非常にバランスの良い薬剤であることを確認している。優れた作用を示すが激しい作用とは考えられず、vi) に該当しないものとする。

以上、ロキソプロフェンナトリウム水和物が、原体及び製剤ともに劇薬指定された根拠は急性毒性試験結果にあると思われ、急性毒性試験で最も感受性の高かったラット Wistar-Imamichi 系を用いて、ロキソニン製剤（ロキソニン錠）での急性毒性試験を実施することとした。

## 4. ロキソニン製剤の「毒薬劇薬指定基準」への該当性について

ロキソニン錠で実施した、単回経口投与毒性試験結果<sup>4)</sup>を表3に示した。

表3 単回経口投与毒性試験結果 (LD<sub>50</sub>値: ロキソニン錠)

動物種	性	LD <sub>50</sub> 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)

ロキソニン錠における試験結果は、雄のLD<sub>50</sub>値は555mg/kg (473.3~783.9mg/kg)、雌では481.6mg/kg (409.7~616.5mg/kg)であり、劇薬指定基準の300mg/kgを上回っていた。

ロキソニン錠の成分・分量は、以下のとおりであり、当該製剤は賦形剤等の添加物を含み、原体(ロキソプロフェンナトリウム水和物)を約1/4に希釈した状態となっており、原体と製剤の試験結果の差はこの事に起因するものと推察された。

(1錠 250mg 中)

有効成分	日局	ロキソプロフェンナトリウム水和物	68.1mg
		低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	
		三ニ酸化鉄	
		乳糖水和物	(約 )
		ステアリン酸マグネシウム	

なお、錠剤と同様に経口製剤であるロキソニン細粒については、以下のとおり、ロキソニン錠との生物学的同等性試験が実施され、医療用製剤の初回申請(錠剤及び細粒剤の2剤型での申請)時に、当時のへ(吸収・分布・代謝・排泄)項の添付資料<sup>5)</sup>として、提出されている。

試験では、錠剤と10%細粒剤を、16名の健常成人男子に単回経口投与(1回ロキソプロフェンナトリウムとして60mg、2剤2期クロスオーバー法)し、未変化体の血漿中濃度を測定することにより生物学的同等性を検討した結果、投与後6時間までの平均血漿中濃度、平均血漿中濃度時間曲線下面積値(AUC)及び最高血漿中濃度(Cmax)は表4に示したように、60mg錠のCmaxは $4.91 \pm 0.21 \mu\text{g/mL}$ 、10%細粒剤のCmaxは $4.99 \pm 0.21 \mu\text{g/mL}$ であり、両製剤間で有意な差は認められなかった。また、AUC、Cmaxについて検定を行った結果、両製剤間で有意な差は認められず( $P > 0.05$ )、両製剤は生物学的に同等であることが確認されている。

表4 60mg錠と10%細粒の投与後6時間までの血漿中濃度、  
血漿中濃度時間曲線下面積値及び最高血漿中濃度

時間 (hr)	時間							AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ )	Cmax ( $\mu\text{g/mL}$ )
	0.25	0.5	1.0	1.5	2.0	4.0	6.0		
60mg錠	2.43 $\pm 0.45$	4.77 $\pm 0.24$	2.70 $\pm 0.13$	1.71 $\pm 0.06$	1.13 $\pm 0.07$	0.29 $\pm 0.02$	0.10 $\pm 0.01$	6.70 $\pm 0.25$	4.91 $\pm 0.21$
10%細粒	4.95 $\pm 0.22$	3.94 $\pm 0.14$	2.16 $\pm 0.05$	1.44 $\pm 0.04$	1.01 $\pm 0.04$	0.29 $\pm 0.03$	0.13 $\pm 0.02$	6.48 $\pm 0.15$	4.93 $\pm 0.21$

また、一般用医薬品においては、錠剤からの散剤、細粒剤への変更は剤型の相違が軽微な範囲として取り扱われている。

ロキソニン細粒の成分・分量は、以下のとおりであり、当該製剤についても賦形剤等の添加物を含有し、原体(ロキソプロフェンナトリウム水和物)を約1/10に希釈した状態となっており、細粒剤の単回経口投与毒性試験におけるLD<sub>50</sub>値は、劇薬指定基準を上回るものと推察された。

(1g 中)

有効成分	日局	ロキソプロフェンナトリウム水和物	113.4mg
		ヒドロキシプロピルセルロース	
		低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	

三二酸化鉄  
乳糖水和物  
ステアリン酸マグネシウム

(約 )

また、既存の医薬品の中でも原体のLD<sub>50</sub>値が劇薬の指定基準を満たしていても、製剤は劇薬から除外されている例は数多くあり、経口投与でのLD<sub>50</sub>値が劇薬の指定基準である300mg以下であるにも関わらず、製剤に除外規定が設けられている例を表5に示した。

表5 LD<sub>50</sub>が毒薬劇薬指定基準に該当するが製剤は劇薬から除外されている例

成分名	急性毒性 (LD <sub>50</sub> mg/kg)	製剤の除外規定
塩酸エブラジノン	マウス：経口286, 皮下300, 腹腔内135, 静注28 ラット：経口763, 皮下234, 腹腔内191	1個中塩基として30mg以下を含有する内用剤
塩酸チザニジン	マウス：経口235, 静注48 ラット：経口414, 皮下302, 静注59	1個中塩基として1mg以下を含有する内用剤
塩酸プロメタジン	マウス：経口125, 静注50 ラット：静注15	塩基として1個中25mg以下を含有するもの、1容器中25mg以下を含有する内用液剤及び5%以下を含有する外用剤
塩酸ミドドリン	マウス：経口246, 皮下209, 腹腔内171, 静注56.2 ラット：経口86.2, 皮下63.2, 腹腔内43.8, 静注18.2 イヌ：経口150~330	1個中塩基として2mg以下を含有する内用剤
塩酸ロペラミド	マウス：経口199, 皮下57.6, 静注12.6 ラット：経口741, 皮下93.2, 静注7.49	1個中塩基として1mg以下を含有する内用剤, 塩基0.2%以下を含有する内用剤
カフェイン	マウス：経口620, 皮下180, 静注68 ラット：経口192, 静注105	1個中0.25g以下を含有するもの、0.5%以下を含有する内用液剤であって1容器中0.25g以下を含有するもの、2.5%以下を含有する散剤及び顆粒剤, 1容器中55mg以下を含有する内用液剤, 等
酒石酸 アリメマジン	マウス：経口300, 皮下300, 腹腔内140, 静注33 ラット：経口210, 腹腔内110, 静注35	塩基として1錠・1カプセル・1包中25mg以下を含有するもの及び0.2%以下を含有するシロップ剤
メキタジン	マウス：経口242, 皮下278, 腹腔内56 ラット：経口285, 皮下1480, 腹腔内58	1個中本剤3mg以下を含有する内用剤

リン酸 ジヒドロコデイン	ラット：経口240	1個中15mg以下を含有するもの、 1日量中50mg以下を含有するシ ップ剤、エリキシル剤
-----------------	-----------	---

出典：規制医薬品辞典第5版（薬業時報社）

ロキソニン製剤は承認時の臨床試験に加え、承認以降に実施された市販後調査結果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例数は、総症例13,486例中409例（3.03%）であり、その主な症状は消化管障害252例（1.87%）、浮腫を主とした一般的全身障害72例（0.56%）、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%）の順であり、ほとんどが軽度及び中等度であった。副作用発現頻度は低く、特に市販後調査において、その発現が、年齢や使用期間などの影響を受けないことも確認されており、安全性の面からも有用性が示されたものとする。

以上の通り、ロキソニン製剤は承認以来22年に亘る使用実績を有しており、その有効性、安全性は確立されているものと考えられ、ロキソニン錠での単回経口投与毒性試験結果に鑑みても、「毒薬劇薬指定基準」のいずれの項目にも該当しないものとする。

<引用文献>

- 1) [ ] : CS-600の雌雄マウス，ラットに対する急性毒性試験  
初回申請資料（二－1），三共株式会社 安全性研究所
- 2) [ ] : CS-600のWistar-Imamichi系ラットに対する急性毒性  
試験（Ⅰ）（経口投与） 初回申請資料（二－2），三共株式会社 安全性研究所
- 3) [ ] : CS-600のWistar-Imamichi系ラットに対する急性毒性  
試験（Ⅱ）（腹腔内，皮下，静脈内投与） 初回申請資料（二－3），三共株式  
会社 安全性研究所
- 4) [ ] : CS-600-OTCの単回経口  
投与によるラットに対する毒性試験 社内報告書 [ ]
- 5) [ ] : CS-600錠および10%細粒の生  
物学的同等性試験 初回申請資料（へ－22），三共株式会社 生産技術研究所、三共  
株式会社 品川工場診療所