

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2008に準拠して作成

鎮痛・抗炎症剤

劇薬

ナイキサン[®]錠100mg**NAIXAN[®]Tablets100mg**

剤形	素錠
製剤の規制区分	劇薬
規格・含量	1錠中 日局 ナプロキセン 100mg 含有
一般名	和名：ナプロキセン 洋名：Naproxen
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2005年2月24日（販売名変更に伴う再承認） 薬価基準収載年月日：2005年6月10日（変更銘柄名での収載日） 発売年月日：1978年3月28日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	販売：ニプロ ES ファーマ株式会社 製造販売元：田辺三菱製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ニプロ株式会社 医薬品情報室 TEL：0120-226-898 FAX：06-6375-0177 医療関係者向けホームページ https://www.nipro-es-pharma.co.jp

本IFは2017年10月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ
<http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

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、添付文書と略す)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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IF と略す)の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」(以下、「IF 記載要領 2008」と略す)により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2008」は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。
③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008 年 9 月)

目次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 6
2. 製品の治療学的・製剤学的特性…………… 6

II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 7
2. 一般名…………… 7
3. 構造式又は示性式…………… 7
4. 分子式及び分子量…………… 7
5. 化学名(命名法) …… 7
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号…………… 7
7. CAS 登録番号…………… 8

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 9
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 10
3. 有効成分の確認試験法…………… 10
4. 有効成分の定量法…………… 10

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 11
2. 製剤の組成…………… 11
3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意…………… 11
4. 製剤の各種条件下における安定性…………… 12
5. 調製法及び溶解後の安定性…………… 12
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化) …… 13
7. 溶出性…………… 13
8. 生物学的試験法…………… 13
9. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 13
10. 製剤中の有効成分の定量法…………… 13
11. 力価…………… 13
12. 混入する可能性のある夾雑物…………… 14
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報…………… 14
14. その他…………… 14

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 15
2. 用法及び用量…………… 15
3. 臨床成績…………… 15

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群…………… 17
2. 薬理作用…………… 17

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 18
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 18
3. 吸収…………… 19
4. 分布…………… 19
5. 代謝…………… 20
6. 排泄…………… 20
7. 透析等による除去率…………… 20

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…………… 21
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)…………… 21
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由…………… 21
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由…………… 21
5. 慎重投与内容とその理由…………… 21
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法…………… 22
7. 相互作用…………… 23
8. 副作用…………… 24
9. 高齢者への投与…………… 26
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与…………… 26
11. 小児等への投与…………… 27
12. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 27
13. 過量投与…………… 27
14. 適用上の注意…………… 28
15. その他の注意…………… 28

16. その他	28
---------	----

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	29
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. 有効期間又は使用期限	31
3. 貯法・保存条件	31
4. 薬剤取扱い上の注意点	31
5. 承認条件等	31
6. 包装	31
7. 容器の材質	31
8. 同一成分・同効薬	32
9. 国際誕生年月日	32
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	32
11. 薬価基準収載年月日	32
12. 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	32
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	32
14. 再審査期間	33
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	33
16. 各種コード	34
17. 保険給付上の注意	34

X I. 文献

1. 引用文献	35
2. その他の参考文献	35

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	37
2. 海外における臨床支援情報	38

X III. 備考

その他の関連資料	41
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ナイキサンはアメリカのシンテックス社において、研究開発されたナプロキセンを含有する製剤である。

ナプロキセンはプロピオン酸系の非ステロイド性の消炎鎮痛剤で、基礎及び臨床試験において優れた鎮痛作用、抗炎症作用、解熱作用が認められている。

1978年3月に「ナイキサン錠」、1987年12月に「ナイキサンカプセル」を発売した。1994年9月に医薬品再評価結果平成6年度その2において再評価結果が通知されている(再評価結果の内容は32頁参照)。平成16年6月2日付薬食発第0602009号「医薬品関連医療事故防止対策の強化・徹底について」に基づき、2005年2月「ナイキサン錠100mg」「ナイキサンカプセル300mg*」として再承認され、同年6月に変更銘柄名にて薬価収載された。

2010年10月に田辺製薬販売(株)(現ニプロESファーマ株式会社)が田辺三菱製薬(株)より移管を受け販売を開始した。

*「ナイキサンカプセル300mg」は2009年5月に販売を中止した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) 本剤は血漿中濃度半減期が約14時間(健康成人6名、250mg経口投与)と中時間持続型に属する非ステロイド性消炎鎮痛剤である。

このため持続性のある鎮痛効果を示し、その作用は速効的であり、また服用が簡便なB.I.D.投与(1日2回投与)が可能である。

(2) 総症例26,917例中副作用が報告されたのは941例(3.50%)であった。主な副作用は胃腸障害(0.6%)、腹痛・胃痛・胃部不快感(1.3%)、悪心・嘔吐(0.4%)、食欲不振(0.3%)、発疹(0.3%)、浮腫(0.2%)であった。(錠：再評価結果、カプセル：承認時)

重大な副作用として、ショック、PIE症候群、皮膚粘膜眼症候群、胃腸出血、潰瘍、再生不良性貧血、溶血性貧血、無顆粒球症、血小板減少、糸球体腎炎、間質性腎炎、腎乳頭壊死、ネフローゼ症候群、腎不全、表皮水疱症、表皮壊死、多形性紅斑、胃腸穿孔、大腸炎、劇症肝炎、聴力障害、視力障害、無菌性髄膜炎、血管炎が報告されている。

Ⅱ. 名称に関する項目

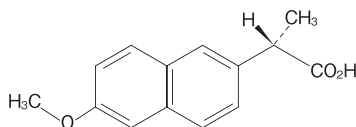
1. 販売名

- (1) 和名：
ナイキサン錠 100mg
- (2) 洋名：
NAIXAN Tablets 100mg
- (3) 名称の由来：
特になし

2. 一般名

- (1) 和名(命名法)：
ナプロキセン(JAN)
- (2) 洋名(命名法)：
Naproxen (INN)
- (3) ステム：
不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式： $C_{14}H_{14}O_3$
分子量：230.26

5. 化学名(命名法)

(2*S*)-2-(6-Methoxynaphthalen-2-yl)propanoic acid (IUPAC)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

治験番号：RS-3540 (ナイキサン錠)

7. CAS 登録番号

22204-53-1 (Naproxen)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはない。

(2) 溶解性：

アセトンに溶けやすく、メタノール、エタノール(99.5)又はクロロホルムにやや溶けやすく、ジエチルエーテルにやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。水酸化ナトリウム試液に溶ける。

(3) 吸湿性：

ほとんど認められない。

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点：

融点：154～158℃

(5) 酸塩基解離定数：

pKa：4.90 (未補正：5%エタノール溶液)

(6) 分配係数：

該当資料なし

(7) その他の主な示性値：

旋光度：

$[\alpha]_D^{20}$ ：+63.0～+68.5° (乾燥後, 0.1g, クロロホルム, 10mL, 100mm)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験*1	室温, 室内散光 (200 ~ 1,200lx)		無色瓶	3年	2年目から外観が変化(わずかに黄褐色)し, 400nmにおける透過率の低下がみられた。また, 1年目からエチル体, 2年6ヵ月目からアセチル体が認められ, 3年目にはエタノール体も認められた。
			褐色瓶	3年	変化なし
苛酷試験	温度*1	40℃	褐色瓶	1年	変化なし
		60℃	褐色瓶	1年	変化なし
	湿度*1	25℃, 79%RH	褐色瓶 (開栓)	1年	変化なし
		40℃, 80%RH	褐色瓶 (開栓)	1年	変化なし
	光	太陽光*1	褐色瓶	3ヵ月	変化なし
			無色瓶	3ヵ月	20日目から外観がわずかに黄褐色に変化した。10日目にはTLCは異種スポットを認めた。
		紫外線*2	褐色瓶	60時間	変化なし
			無色瓶	60時間	変化なし

*1. 試験項目：性状, 確認試験, 融点, 旋光度, 純度試験, 乾燥減量, 強熱残分, 赤外吸収スペクトル, 紫外吸収スペクトル, 薄層クロマトグラフィー, ガスクロマトグラフィー, 含量

*2. 試験項目：性状, 確認試験, 融点, 旋光度, 溶状, 赤外吸収スペクトル, 紫外吸収スペクトル, 薄層クロマトグラフィー, ガスクロマトグラフィー, 含量

3. 有効成分の確認試験法

日局「ナプロキセン」の確認試験による。

- (1) ヨウ化カリウム試液及びヨウ素酸カリウム溶液による呈色反応
- (2) 過塩素酸鉄(Ⅲ)・エタノール試液による呈色反応(カルボン酸の反応による確認)
- (3) 紫外可視吸光度測定法
- (4) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

4. 有効成分の定量法

日局「ナプロキセン」の定量法による。

0.1mol/L 水酸化ナトリウム液による滴定法(指示薬：フェノールフタレイン試液 3滴)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 規格及び性状 :

剤形	素錠
色調	白色
外形	
サイズ(mm)	直径 : 7.0 厚さ : 3.5
重さ(g)	0.125

(2) 製剤の物性 :

硬度 : 約 5.5kg/cm² (Schleuniger 硬度計)

(3) 識別コード :

TA124 (錠剤表面)

(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等 :

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量 :

有効成分	日局 ナプロキセン
含量	1 錠中 100mg
添加物	カルメロースカルシウム, ステアリン酸マグネシウム, トウモロコシデンプン, 二酸化ケイ素, ポビドン

(2) 添加物 :

上記(1)項参照

(3) その他 :

該当しない

3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験*1	25℃, 60%RH		PTP +アルミニウム袋+紙箱	4年1ヵ月	変化なし
加速試験*2	40℃, 75%RH		PTP	6ヵ月	外観が変化(ごく薄い黄色)したが、他の試験項目は変化なし。
苛酷試験	温度*3	40℃	ガラス瓶	1年	変化なし
		40℃← →-5℃*5	ガラス瓶	3ヵ月	変化なし
	湿度*3	室温, 75%RH	ガラス瓶 (開放)	1年	乾燥減量が経時的にわずかに増加した。
		40℃, 75%RH	ガラス瓶 (開放)	6ヵ月	乾燥減量のわずかな増加が認められた。
	光	室温, 室内散光*3	ガラス瓶	1年	9ヵ月目に外観がごく薄い黄色に変化した。
			PTP	1年	6ヵ月目に外観がごく薄い黄色に変化した。
		室温, 日光*3	ガラス瓶	3ヵ月	1ヵ月目から外観が帯黄褐色に変化し、特異臭をわずかに感じた。
			褐色ガラス瓶	3ヵ月	変化なし
		25℃ 1,000lx (蛍光灯)*4	PTP	120万lx・h	外観が変化(微淡黄色)した。
			褐色ガラス瓶	120万lx・h	変化なし

*1. 試験項目：性状，確認試験，純度試験，質量偏差試験，溶出試験，含量

*2. 試験項目：外観，確認試験，崩壊試験，含量

*3. 試験項目：性状，硬度，摩損度，乾燥減量，比旋光度，崩壊試験，溶出率，紫外線吸収スペクトル，薄層クロマトグラフィー，ガスクロマトグラフィー，含量

*4. 試験項目：性状，硬度，確認試験，純度試験，崩壊試験，含量

*5：40℃で15時間加熱した後，約1時間で-5℃まで冷却，同温度で7時間保ち，再び1時間で40℃まで加熱し15時間同温度に保つ。以下同様に自動的に周期的変温に設定した。

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

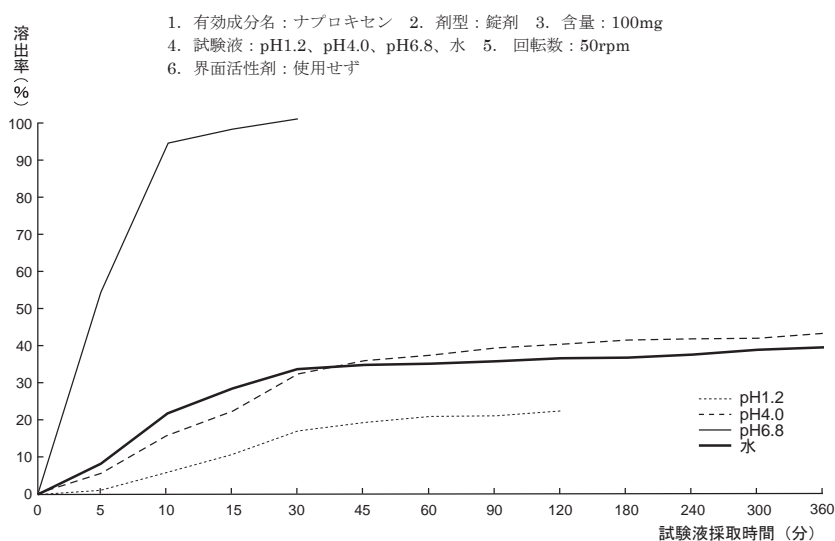
6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない

7. 溶出性

「局外規」ナプロキセン錠の溶出試験による。すなわち、試験液に薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液(1→2) 900mL を用い、「日局」溶出試験法のパドル法により、毎分 50 回転で試験を行うとき、15 分間の溶出率が 85%以上である。

ナイキサン錠100mg^{a)}



8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) 過塩素酸鉄(Ⅲ)・エタノール試液による呈色反応(カルボン酸の反応による確認)
- (2) ヒドロキサム酸鉄錯塩による確認
- (3) 紫外可視吸光度測定法
- (4) 旋光度測定法
- (5) 薄層クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

水酸化ナトリウム液による滴定法

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当資料なし

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 下記疾患の消炎, 鎮痛, 解熱
関節リウマチ, 変形性関節症, 痛風発作, 強直性脊椎炎, 腰痛症, 肩関節周囲炎, 頸肩腕症候群, 腱・腱鞘炎, 月経困難症, 帯状疱疹
- 外傷後並びに手術後の消炎, 鎮痛
- 歯科・口腔外科領域における抜歯並びに小手術後の消炎, 鎮痛

2. 用法及び用量

通常, 成人にはナプロキセンとして 1 日量 300 ~ 600mg (本剤 3 ~ 6 錠) を 2 ~ 3 回に分け, なるべく空腹時をさけて経口投与する。痛風発作には初回 400 ~ 600mg (本剤 4 ~ 6 錠) を経口投与する。頓用する場合及び外傷後並びに術後初回には 300mg (本剤 3 錠) を経口投与する。
なお, 年齢, 症状により適宜増減する。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ(2009年4月以降承認品目) :

該当しない

(2) 臨床効果 :

二重盲検比較試験を含む国内で実施された経口剤(錠, カプセル)による臨床試験 2,090 例の概要は下記のとおりである。

疾患名	有効率	(有効以上)
関節リウマチ	48.6%	87/179
変形性関節症	55.8%	149/267
痛風発作	82.6%	76/92
強直性脊椎炎	61.3%	19/31
腰痛症	60.6%	97/160
肩関節周囲炎	73.3%	63/86
頸肩腕症候群	62.2%	56/90
腱・腱鞘炎	68.5%	50/73
月経困難症	63.9%	69/108
帯状疱疹	86.2%	188/218
外傷後・手術後	54.4%	191/351
抜歯後・小手術後	69.2%	301/435

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験：

該当資料なし

(4) 探索的試験：用量反応探索試験：

該当資料なし

(5) 検証的試験：

1) 無作為化並行用量反応試験：

該当資料なし

2) 比較試験：

・ 関節リウマチ

フェニルブタゾンを対照薬とした多施設二重盲検試験¹⁾。

・ 変形性関節症

ジクロフェナックナトリウムを対照薬とした多施設二重盲検試験²⁾。

・ 腰痛症

インドメタシンを対照薬とした多施設二重盲検試験³⁾。

イブプロフェンとの二重盲検試験⁴⁾。

1) 勝 正孝 他：臨床と研究 1973；55（12）：3997-4020

2) 天児民和 他：臨床と研究 1978；55（5）：1555-1563

3) 服部 奨 他：基礎と臨床 1978；12（11）：2902-2912

4) 日下部明 他：現代の診療 1979；21（4）：521-534

3) 安全性試験：

該当資料なし

4) 患者・病態別試験：

該当資料なし

(6) 治療的使用：

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験
(市販後臨床試験)：

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要：

該当しない

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

非ステロイド性消炎鎮痛剤等

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

リゾチーム系の組織分解酵素活性の抑制(ラット)⁵⁾, 肉芽組織構成成分の構造的安定化(ラット)⁶⁾, プロスタグランジン生合成の抑制(ラット, *in vitro*)⁷⁾等の作用に基づくと考えられる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

1) 鎮痛作用

酢酸法(マウス)⁸⁾, 圧刺激法(マウス)⁸⁾, Randall & Selitto 法(ラット)⁹⁾等の実験において鎮痛作用が認められた。

2) 抗炎症作用

アジュバント関節炎抑制(ラット)¹⁰⁾, 血管透過性抑制(マウス)¹⁰⁾, カラゲニン浮腫抑制(ラット)^{9,10)}, 肉芽腫抑制(ラット)^{9,10)}を指標とする実験において, 抗炎症作用が認められた。

3) 解熱作用

アジュバント投与による発熱(ラット)¹⁰⁾, 及び酵母投与による発熱(ラット)⁹⁾に対して, 解熱作用が認められた。

(3) 作用発現時間・持続時間：

該当資料なし

<参考>動物でのデータ

解熱作用：アジュバント投与による発熱に対しナプロキセン 20mg/kg 投与されたラットにおいて投与 11 時間後に有意な解熱効果が認められ, 25 時間以上の効果の持続がみられた¹⁰⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度：

本剤の血中濃度と有効率には、相関があるとの報告がある。

トラフ(継続投与中の最低濃度)時、本剤は 25 ~ 41 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で約 30%、42 ~ 54 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で約 55%、55 ~ 92 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で 70%以上の有効率で、逆に 18 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下では有効例はなかった(対象：関節リウマチ)¹¹⁾。

(2) 最高血中濃度到達時間：

投与後 2 ~ 4 時間(健康成人, 250mg 経口投与)¹²⁾

(3) 臨床試験で確認された血中濃度：

1) 単回経口投与

健康成人にナプロキセンを経口投与(250mg)した場合、速やかに吸収され、血漿中濃度のピークは 2 ~ 4 時間後に認められ、半減期は約 14 時間(8 ~ 16 時間)であった¹²⁾。

2) 反復経口投与

関節リウマチ患者 3 例に 1 日量 600mg を 2 回に分けて 2 週間連続投与した時、2 週間目の投与 3 時間後の平均血中濃度は 48.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった¹³⁾。

(4) 中毒域：

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響：

「VIII.安全性(使用上の注意等)」に関する項目-7.相互作用」の項を参照のこと。

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因：

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル：

該当資料なし

(2) 吸収速度定数：

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ：

該当資料なし

- (4) 消失速度定数：
該当資料なし
- (5) クリアランス：
該当資料なし
＜参考＞外国人でのデータ¹⁴⁾
5.46mL/min（腎機能正常者：8名）
- (6) 分布容積：
8.3L（腎機能正常者：8名）¹⁴⁾
- (7) 血漿蛋白結合率：
約 99%¹⁵⁾

3. 吸収

吸収部位：消化管（特定されていない）
腸肝循環：認められる¹⁵⁾。

4. 分布

- (1) 血液－脳関門通過性：
該当資料なし
＜参考＞動物でのデータ¹⁵⁾
通過する（ラット）。
- (2) 血液－胎盤関門通過性：
該当資料なし
＜参考＞動物でのデータ¹⁵⁾
通過する（マウス）。
- (3) 乳汁への移行性：
該当資料なし
＜参考＞外国人でのデータ¹⁶⁾
血中濃度の約 1%の濃度が乳汁中から検出されている。
- (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＞動物でのデータ¹⁵⁾
血漿中に最も高く，肝，腎がついで高く，脳に比較的少なかった。

分布ピークは各臓器とも投与後 1～3 時間とみられ、6 時間後以降は著しく減少し、24 時間後ではほとんど消失した(ラット, マウス)。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路：

部位：肝臓

経路：健康成人にナプロキセンを経口投与(200mg)した場合、尿中代謝物は約 50%がナプロキセンのグルクロン酸抱合体で、他は主として O-脱メチル化を受けた 6-Demethylnaproxen の硫酸抱合体やグルクロン酸抱合体であった¹⁷⁾。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種：

CYP2C9

(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比率：

主代謝物である 6-Demethylnaproxen には活性はない。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ：

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路：

健康成人(腎機能正常者)にナプロキセン(250mg)を経口投与した場合、主として腎臓より排泄される¹²⁾。

(2) 排泄率：

健康成人(腎機能正常者)にナプロキセン(250mg)を経口投与した場合、尿中排泄率は 24 時間後で 61.8%、48 時間後で 78.9%であった¹²⁾。

(3) 排泄速度：

健康成人(腎機能正常者)にナプロキセン(250mg)を経口投与した場合、経口投与後 72 時間内で投与量の 95%が尿中に排泄された¹⁵⁾。

7. 透析等による除去率

血液透析：ナプロキセンは透析されないが、主代謝物 6-Demethylnaproxen は除去される^{18, 19)}。

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

該当しない(現段階では定められていない)

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 1) 消化性潰瘍のある患者(ただし, 慎重投与の項参照)〔胃粘膜の防御因子の一つであるプロスタグランジン(PG)の生合成を阻害し, 胃潰瘍を悪化させるおそれがある。〕
- 2) 重篤な血液の異常のある患者
- 3) 重篤な肝障害のある患者〔2), 3) 副作用として血液・肝障害が報告されているため, さらに悪化させるおそれがある。〕
- 4) 重篤な腎障害のある患者〔腎血流量を低下させることがあるので, 腎障害をさらに悪化させるおそれがある。〕
- 5) 重篤な心機能不全のある患者
- 6) 重篤な高血圧症の患者〔5), 6) 腎血流量及び水・電解質代謝の調節作用を有する PG の生合成を阻害することにより, Na・水分貯留傾向があるため心機能を悪化させたり, 血圧をさらに上昇させるおそれがある。〕
- 7) 本剤の成分又は他の非ステロイド性消炎鎮痛剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- 8) アスピリン喘息(非ステロイド性消炎鎮痛剤等により誘発される喘息発作)又はその既往歴のある患者〔気管支筋拡張に関与する PG の合成を阻害することにより, 気管支のれん縮が引き起こされ喘息発作を誘発する。〕
- 9) 妊娠後期の婦人(「妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項参照)

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

- 1) 消化性潰瘍の既往歴のある患者〔「禁忌」の項参照〕
- 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〔ミソプロストールは非ステロイド性消炎鎮痛剤により生じた消化性潰瘍を効能・効果としているが, ミソプロストールによる治

療に抵抗性を示す消化性潰瘍もあるので、本剤を継続投与する場合には、十分経過を観察し、慎重に投与すること。]

- 3) 血液の異常又はその既往歴のある患者[まれに血液障害があるので、投与する場合は定期的に血液検査を実施すること。]
- 4) 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。]
- 5) 肝障害又はその既往歴のある患者[まれに肝障害があらわれることがあるので、投与する場合は定期的に肝機能検査を実施すること。]
- 6) 腎障害又はその既往歴のある患者及び腎血流量が低下している患者
- 7) 心機能障害のある患者
- 8) 高血圧症の患者(6), 7), 8)非ステロイド性消炎鎮痛剤一般に、腎血流量及び水・電解質代謝の調節作用を有するPGの生合成を阻害することにより、腎障害、浮腫、高血圧症等を発生させる可能性がある。また、腎血流量が低下している患者では代償的に腎内PGが増加するとされており、PG合成阻害作用をもつ本剤の影響を受けやすい。]
- 9) 過敏症の既往歴のある患者
- 10) 気管支喘息の患者[気管支喘息患者の中には禁忌であるアスピリン喘息患者が含まれている。]
- 11) 潰瘍性大腸炎の患者[病態を悪化させることがある。]
- 12) クロウン病の患者[病態を悪化させることがある。]
- 13) 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- 1) 消炎鎮痛剤による治療は原因療法ではなく、対症療法であることに留意すること。
- 2) 慢性疾患(関節リウマチ、変形性関節症等)に対し本剤を用いる場合には、次の事項を考慮すること。
 - ア. 長期投与する場合には、定期的に臨床検査(尿検査、血液検査及び肝機能検査等)を行うこと。
また、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な措置を講ずること。
 - イ. 薬物療法以外の療法も考慮すること。
- 3) 急性疾患に対し本剤を用いる場合には、次の事項を考慮すること。
 - ア. 急性炎症、疼痛及び発熱の程度を考慮し、投与すること。
 - イ. 原則として同一の薬剤の長期投与を避けること。
 - ウ. 原因療法があればこれを行うこと。
- 4) 患者の状態を十分観察し、副作用の発現に留意すること。
過度の体温低下、虚脱、四肢冷却等があらわれることがあるので、特に高熱を伴う小児及び高齢者又は消耗性疾患の患者においては、投与後の患者の状態に十分注意すること。
- 5) 感染症を不顕性化するおそれがあるので、感染による炎症に対して用いる場合には適切な抗菌剤を併用し、観察を十分行い慎重に投与すること。
- 6) 他の消炎鎮痛剤との併用は避けることが望ましい。

7) 高齢者、小児及び虚弱者には、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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由：

該当しない(現段階では定められていない)

(2) 併用注意とその理由：

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ヒダントイン系抗てんかん剤 (フェニトイン)	ヒダントインの血中濃度が上昇し、作用が増強することがある。 異常が認められた場合には、本剤を減量するなど適切な処置を行う。	血漿蛋白結合の競合的拮抗作用 (本剤の蛋白結合率が高く、併用により作用が増強する。)
スルホニル尿素系血糖降下剤 (クロロプロパミド、トルブタミド、グリベンクラミド)	血糖降下剤の作用が増強(低血糖)することがある。 血糖値に注意し、異常が認められた場合には、本剤を減量するなど適切な処置を行う。	
抗凝固剤 (ワルファリン、ダビガトランエテキシラート等)	これらの薬剤との併用により、出血の危険性が増大する可能性がある。このような場合には、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。	本剤は血小板凝集抑制作用を有するため、これら薬剤と併用すると出血を助長するおそれがある。
抗血小板剤 (クロピドグレル等)		
プロベネシド	本剤の血中濃度が上昇し、半減期が延長することがある。 異常が認められた場合には、本剤を減量するなど適切な処置を行う。	プロベネシドは、本剤の腎排泄並びに肝代謝を抑える可能性がある。
メトトレキサート	メトトレキサートの血中濃度が上昇し、副作用(骨髄抑制、腎機能不全等)が増強することがある。 異常が認められた場合には、メトトレキサートを減量するなど適切な処置を行う。	メトトレキサートの腎クリアランス及び尿細管分泌を抑制する。
降圧剤 (β遮断剤、利尿剤、ACE阻害剤、A-II受容体拮抗剤等)	降圧作用及び利尿作用が低下することがある。 併用する場合には、定期的に血圧を測定し、用量について注意する。	本剤はPGを介する血管拡張作用及び水、ナトリウム排泄作用を抑制する。
ACE阻害剤 A-II受容体拮抗剤	腎障害があらわれることがある。 異常が認められた場合には、両剤を減量するなど適切な処置を行う。	本剤のプロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量が低下するためと考えられる。
リチウム製剤(炭酸リチウム)	リチウム中毒(振戦、悪心、嘔吐等)を起こすことがある。 定期的にリチウムの血中濃度を測定し、異常が認められた場合にはリチウム製剤を減量するなど適切な処置を行う。	本剤はリチウムの腎クリアランスを低下させ、血中濃度を上昇させる。
ジドブジン	ジドブジンの血中濃度が上昇し、副作用(骨髄抑制等)があらわれるおそれがある。 定期的に血液検査を行うなど観察を十分行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行う。	ジドブジンの代謝を抑制する。
ニューキノロン系抗菌剤(エノキサシン等)	痙攣発作を増強するおそれがある。 異常が認められた場合には両剤の投与を中止し、適切な処置を行う。	ニューキノロン系抗菌剤のもつGABA結合阻害作用が考えられる。
イグラチモド	胃腸障害の発現率が増加するおそれがあるので、特に消化性潰瘍があらわれた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと(「副作用」の項参照)。	両剤ともにプロスタグランジン合成阻害作用を有する。

<p>アスピリン製剤(抗血小板剤として投与している場合)</p>	<p>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。</p>	<p>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>
----------------------------------	-------------------------------------	--

8. 副作用

(1) 副作用の概要：

総症例 26,917 例中副作用が報告されたのは 941 例(3.50%)であった。主な副作用は胃腸障害(0.6%), 腹痛・胃痛・胃部不快感(1.3%), 悪心・嘔吐(0.4%), 食欲不振(0.3%), 発疹(0.3%), 浮腫(0.2%)であった。(錠：再評価結果, カプセル：承認時)

(2) 重大な副作用と初期症状：

以下のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分行い、副作用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。

- 1) ショック(頻度不明)
- 2) PIE 症候群(好酸球増多を伴う肺浸潤：発熱, 咳嗽, 喀痰を伴うことが多い)(頻度不明)
- 3) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)(頻度不明)
- 4) 胃腸出血, 潰瘍(いずれも頻度不明)
- 5) 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)
- 6) 糸球体腎炎, 間質性腎炎, 腎乳頭壊死, ネフローゼ症候群, 腎不全(いずれも頻度不明)
- 7) 表皮水疱症, 表皮壊死, 多形性紅斑, 胃腸穿孔, 大腸炎, 劇症肝炎, 聴力障害, 視力障害, 無菌性髄膜炎, 血管炎(いずれも頻度不明)が報告されている。

(3) その他の副作用：

副作用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。

頻度 種類	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	発疹, そう痒		蕁麻疹
皮膚			光線過敏症
消化器	胃部不快感, 胃痛, 悪心・嘔吐, 食欲不振, 下痢, 便秘, 口内炎	腹部膨満感, 口渇	
血液		血小板機能低下(出血時間の延長) 〔「臨床検査結果に及ぼす影響」の項参照〕	
肝臓		黄疸, AST (GOT)・ALT (GPT)の上昇	
精神神経系	眠気	めまい, 頭痛, 手足のしびれ感, 耳鳴, 聴力減退	痙攣, 集中力低下, 見当識障害, 不眠症, 脱毛
その他	浮腫	心悸亢進, 脱力感, 血尿	

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

調査症例数	26,917
副作用発現症例数	941
副作用発現件数	1,139
副作用発現症例率	3.50%
副作用の種類	副作用発現症例数(%)
消化器系	856 (3.20)
胃・腹痛・胃部不快感	340 (1.26)
胃腸障害	162 (0.60)
悪心・嘔吐	116 (0.43)
食欲不振	79 (0.30)
下痢・軟便	47 (0.17)
口内炎・口角炎	39 (0.14)
便秘	26 (0.10)
過敏症	107 (0.40)
発疹	82 (0.30)
そう痒	22 (0.08)
精神神経系	72 (0.27)
眠気・朦朧感	25 (0.10)
眩暈・ふらつき	22 (0.08)
頭痛	14 (0.05)
その他	86 (0.32)
浮腫	61 (0.23)

(錠：再評価結果, カプセル：承認時)

(5) 基礎疾患, 合併症, 重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度：

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法：

禁忌(次の患者には投与しないこと) <抜粋>

- 7) 本剤の成分又は他の非ステロイド性消炎鎮痛剤に対し過敏症の既往歴のある患者
- 8) アスピリン喘息(非ステロイド性消炎鎮痛剤等により誘発される喘息発作)又はその既往歴のある患者〔気管支筋拡張に關与するPGの合成を阻害することにより,気管支のれん縮が引き起こされ喘息発作を誘発する。〕

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 9) 過敏症の既往歴のある患者
- 10) 気管支喘息の患者〔気管支喘息患者の中には禁忌であるアスピリン喘息患者が含まれている〕

重大な副作用

- 1) ショック(頻度不明)

その他の副作用 <抜粋>

副作用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。

種類 \ 頻度	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症	発疹, そう痒		蕁麻疹

9. 高齢者への投与

一般に高齢者では副作用があらわれやすいので,次の点に注意し,少量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(「重要な基本的注意」の項参照)。

- ・ 高齢者では,一般に消炎鎮痛剤による消化管の潰瘍,出血等の発現率が高い傾向が認められている。

10. 妊婦,産婦,授乳婦等への投与

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上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。〕
- 2) 妊娠後期には投与しないこと。〔動物実験で周産期・授乳期投与により母体への影響(ラット：妊娠期間延長,死亡)及び新生児毒性(ウサギ,マウス：死産児数増加,離乳率の抑制)並びに胎児毒性(ラット(妊娠末期)：動脈管収縮)が報告されている。〕

3) 授乳中の婦人に投与する場合には授乳を避けさせること。〔母乳中への移行が報告されている。〕

11. 小児等への投与

1 歳以下の乳児に対する安全性は確立していないので、投与しないことが望ましい。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

- 1) 17-KGS の測定に影響を与えるので、測定に当たっては 72 時間前までに本剤の投与を打ち切ること。
- 2) 血小板凝集を抑制し、出血時間を延長させることがあるので、出血時間を測定する際には注意すること。

13. 過量投与

該当資料なし

<参考>

ナプロキセンの過量投与時の症状と治療^{b)}

症状：臨床的に有意の事故的過量投与の成人での 4 例が報告されている。用量範囲は 1900 ~ 3000mg を毎日(常用量 1 日 500mg の 4 ~ 6 倍)。期間は 3 ~ 7 日。患者の 1 人を除き、うとうと状態、胸やけ、嘔吐(1 人)が生じた。5 ~ 15 ヶ月後に毒性徴候あるいは続発症は生じていない。

本薬の血漿中濃度が数例調査されている。時間に対する血漿中薬物濃度曲線下の面積は、500mg 1 日 2 回の投与までは比例して上昇するのに対し、大量では上昇が比例せず少ない。本薬の不完全な吸収という要因は除外するとして、この結果は、不均衡に増加した蛋白と結合していない本薬の腎クリアランスの促進のためであるようだ。この効果が本薬の毒性を増したか減少したかについては確かめられていない。

治療：・催吐、あるいは吸引と胃洗による胃内容物の排除。

- ・動物実験では、服用直後に活性炭 5g を適用すると、薬物のその後の吸収を著しく低下させる。
- ・一般的維持療法。
- ・それ以上の治療は、対症的に行う。

症例：・健康人を対象とした過量投与後の薬物動態学的研究。ナプロキセン 1 回投与量 1, 2, 3, 4g が、それぞれ投与された。ナプロキセンの血漿中濃度は、100 ~ 200 μ g/ml へと上昇し、尿中への排泄速度に増加が観察された。研究の結果は、生体は、4g までの用量では、外見上、排泄機構にどのような飽和も見られず、治療範囲の用量と同様の挙動での処理が可能であることを示していた。3g の投与量を夕方を受けた 1 人に、上

腹部に軽度の疼痛が生じたのを除き、副作用の生じなかったことが報告されている。臨床検査の資料は正常であった^{o)}。

- ・ナプロキセン 25g を経口摂取した患者。一過性の軽い胃腸管障害に限って発生した。経口摂取 15 時間後のナプロキセン血漿中濃度は、414 μ g/ml であった^{d)}。

14. 適用上の注意

薬剤交付時：

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。
〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜に刺入し、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報告されている。〕

15. その他の注意

非ステロイド性消炎鎮痛剤を長期間投与されている女性において、一時的な不妊が認められたとの報告がある。

<解説>

- ・海外において、炎症性関節疾患治療のため NSAIDs（ピロキシカム、ナプロキセン等）を長期間投与された女性において、一時的な不妊が認められたとする症例が報告されている²⁰⁾。
- ・これらの情報を受けて、2001 年 1 月にスウェーデン規制当局 (Medical Products Agency:MPA) より、EU 領域内において、全ての NSAIDs で「シクロオキシゲナーゼ阻害剤は可逆的不妊症の原因となる可能性がある」旨の注意を添付文書に記載することを求める声明が出された。
- ・わが国においては、これまでのところ NSAIDs による不妊に関する文献報告はみられていないが、海外での文献報告、スウェーデン規制当局の声明等が勘案されて、NSAIDs 共通の改訂事項として「その他の注意」に記載されることになった。(ただし貼付剤、軟膏剤等は対象外となっている。)

16. その他

該当資料なし

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」参照) :

(2) 副次的薬理試験 :

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験 :

- ・ 中枢神経系への影響は大量投与時にわずかに認められるが, 抗炎症剤として用いられる可能性のある用量において, ほとんど認められない(マウス)^{8, 21)}。
- ・ 胃潰瘍形成作用(ラット)^{9, 10)}はアスピリン, インドメタシンより弱かった。また, 胃酸分泌(ラット)^{21, 22)}に対して有意な影響を及ぼさなかった。
- ・ ヒトの血液を用いた *in vitro* 試験で, 血小板凝集抑制作用が認められた²³⁾。

(4) 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 :

LD₅₀ (mg/kg) : 7 日間観察²⁴⁾

		経口	皮下	腹腔内
Wistar 系ラット	雄	347.0	989.1	353.5
	雌	338.1	963.4	401.6
dd 系マウス	雄	824.8	1042.6	570.6
	雌	991.1	1098.5	547.5

(2) 反復投与毒性試験 :

- ・ Wistar 系雌雄ラットに 10, 20, 30 及び 60mg/kg/日 1 ヶ月間経口投与において, 一般症状及び血液, 尿, 病理組織学的所見において, 本剤に起因すると考えられる変化は, 30mg/kg 以上の高用量で認められた。20mg/kg 以下の低用量群では対照群との有意な差は認められなかった²⁵⁾。

- ・ Wistar 系雌雄ラットに 6 ヶ月間経口投与した結果, 20mg/kg 以下では, 雌 1 例に限局性の胃潰瘍の発生をみた以外は, 異常所見は認められなかった。
また 30mg/kg では軽度貧血症状, 摂餌量の低下, 体重増加の抑制, 尿量増加, 尿中電解質の減少, 血清総蛋白量の低下, 脾臓の腫大, 軽度の間質性腎炎, 雌 1 例に胃潰瘍の発生, 脾並びに腸間膜リンパ節に貧血に伴う二次的変化が認められた。
1 ヶ月の回復期間では, 上記所見はいずれも認められなかった²⁶⁾。
- ・ ラットに, 24 ヶ月間ナプロキセンを 8 ~ 24mg/kg/日経口投与した結果, 発癌性は認められなかった^{e)}。

(3) 生殖発生毒性試験 :

ラットでの妊娠前及び妊娠初期投与試験において, 雌雄の繁殖能, 胎児に対する影響は認められなかった²⁷⁾。
また, ラット, マウスでの器官形成期投与試験においても催奇形作用は認められなかった²⁸⁾。
マウス²⁹⁾, ラット³⁰⁾, ウサギ³¹⁾での周産期投与及び授乳期投与試験において, ラットでは 10mg/kg で妊娠期間の延長, 母獣の周産期死亡が認められ, 5mg/kg 以上で, 死産児数が増加したが, ウサギでは 40mg/kg, マウスでは 80mg/kg で死産児数の増加及び離乳率の抑制が認められた。

(4) その他の特殊毒性 :

依存性は認められなかった。(ラット)³²⁾

<参考>

ラット胎生期動脈管収縮作用

酸性の非ステロイド性消炎鎮痛剤ではプロスタグランジンの合成阻害作用と関連した胎生期動脈管収縮作用が認められている^{f, g)}。ナプロキセンは胎児の動脈管収縮に関する門間の判定基準による評価で, 高度の動脈管収縮作用を有することが報告されている^{h)}。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

- (1) 製剤：劇薬
- (2) 有効成分：劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年(安定性試験結果に基づく)

3. 貯法・保存条件

室温保存
開封後は光を避けて保存のこと。

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて：

該当資料なし

(2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)：

「Ⅷ.安全性(使用上の注意等)に関する項目-14.適用上の注意」の項を参照のこと。

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

100錠 (10錠×10)
1000錠 (10錠×100)
500錠 (バラ)

7. 容器の材質

PTP包装：PTP (ポリ塩化ビニルフィルム, アルミニウム箔)+アルミニウム袋
(アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム)+紙箱
瓶包装：褐色ガラス瓶, 金属キャップ+紙箱

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：

なし

同効薬：

インドメタシン, ジクロフェナク, ロキソプロフェン, ピロキシカム

9. 国際誕生年月日

1980 年

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

承認年月日：

- ・ ナイキサン錠 100mg 2005 年 2 月 24 日 (販売名変更に伴う再承認)
- ・ ナイキサン錠 (旧販売名) 1978 年 1 月 24 日

承認番号：

- ・ ナイキサン錠 100mg 21700AMZ00196000
- ・ ナイキサン錠 (旧販売名) 15300AMZ00010000

11. 薬価基準収載年月日

- ・ ナイキサン錠 100mg 2005 年 6 月 10 日 (変更銘柄名での収載日)
- ・ ナイキサン錠 (旧販売名) 1978 年 3 月 10 日 (2006 年 3 月 31 日経過措置期間終了)

12. 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

- 一部変更承認年月日：1995 年 1 月 19 日 (再評価結果に伴う変更)
内容：効能・効果の「急性上気道炎」を削除。用法・用量の記載整備。
- 効能・効果の呼称変更：2009 年 7 月 3 日付通知 (薬食審査発 0703 第 10 号, 薬食安発 0703 第 10 号)「医薬品の効能又は効果等における「関節リウマチ」の呼称の取扱いについて」に基づく。
内容：「慢性関節リウマチ」を「関節リウマチ」に変更した。

13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果公表年月日：1994 年 9 月 8 日

内容：「承認事項の一部を変更すれば, 14 条第 2 項各号 (承認拒否事由) のいずれにも該当しない。」との結果であった。

	承認内容	再評価結果
効能・効果	<p>下記疾患の消炎、鎮痛、解熱 慢性関節リウマチ、変形性関節症、痛風発作、強直性脊椎炎、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、腱・腱鞘炎、急性上気道炎、月経困難症、帯状疱疹 外傷後ならびに手術後の消炎、鎮痛 歯科・口腔外科領域における抜歯ならびに小手術後の消炎、鎮痛</p>	<p>下記疾患の消炎、鎮痛、解熱 慢性関節リウマチ[*]、変形性関節症、痛風発作、強直性脊椎炎、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、腱・腱鞘炎、月経困難症、帯状疱疹 外傷後並びに手術後の消炎、鎮痛 歯科・口腔外科領域における抜歯ならびに小手術後の消炎、鎮痛</p>
用法・用量	<p>(錠剤) 通常成人にはナプロキセンとして1日量 300～600mg を2～3回に分け、なるべく空腹時をさけて経口投与する。痛風発作には初回 400～600mg を投与する。頓用する場合及び外傷後ならびに術後初回には 300mg を経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 (300mg カプセル剤) 通常成人には1日量として本剤2カプセルを2回に分け、なるべく空腹時をさけて経口投与する。痛風発作には初回本剤2カプセルを経口投与する。頓用する場合及び外傷後ならびに術後初回には本剤1カプセルを経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 なお、ナプロキセンの用法・用量は以下のとおりである。 「通常成人には1日量として300～600mg を2～3回に分け、なるべく空腹時をさけて経口投与する。痛風発作には初回 400～600mg を経口投与する。頓用する場合及び外傷後ならびに術後初回には 300mg を経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」</p>	<p>(錠剤) 通常、成人にはナプロキセンとして1日量 300～600mg を2～3回に分け、なるべく空腹時をさけて経口投与する。痛風発作には初回 400～600mg を経口投与する。頓用する場合及び外傷後並びに術後初回には 300mg を経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 (300mg カプセル剤) 通常、成人にはナプロキセンとして1日量 600mg を2回に分け、なるべく空腹時をさけて経口投与する。痛風発作には初回 600mg を経口投与する。頓用する場合及び外傷後並びに術後初回には 300mg を経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 なお、ナプロキセンの用法・用量は以下のとおりである。 「通常、成人にはナプロキセンとして1日量 300～600mg を2～3回に分け、なるべく空腹時をさけて経口投与する。痛風発作には初回 400～600mg を経口投与する。頓用する場合及び外傷後並びに術後初回には 300mg を経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」</p>

※その後「関節リウマチ」という呼称が適当とされ読み替えられている。

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	レセプト 電算コード
ナイキサン錠 100mg	100932302	1149007F1142	620002531

17. 保険給付上の注意

該当しない

1. 引用文献

- 1) 勝 正孝 他 : 臨床と研究 1973 ; 55 (12) : 3997-4020
- 2) 天児民和 他 : 臨床と研究 1978 ; 55 (5) : 1555-1563
- 3) 服部 奨 他 : 基礎と臨床 1978 ; 12 (11) : 2902-2912
- 4) 日下部明 他 : 現代の診療 1979 ; 21 (4) : 521-534
- 5) Suzuki, Y. et al. : Jpn. J. Pharmacol. 1976 ; 26 : 91-103
- 6) 鈴木良雄 他 : 日薬理誌 1974 ; 70 : 465-477
- 7) Greaves, M. W. et al. : Br. J. Pharmacol. 1975 ; 53 : 470-470
- 8) 小澤 光 他 : 応用薬理 1972 ; 6 (5) : 1039-1044
- 9) Roszkowski, A. P. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther. 1971 ; 179 (1) : 114-123
- 10) 小澤 光 他 : 応用薬理 1972 ; 6 (1) : 201-210
- 11) Day, R. O. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 1982 ; 31 (6) : 733-740
- 12) 鈴木輝彦 他 : 田辺製薬研究報告 1978 ; 225-228
- 13) 小倉博人 他 : 現代の診療 1981 ; 23 : 195-202
- 14) Anttila, M. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 1980 ; 18 : 263-268
- 15) 高橋忠男 他 : Radioisotopes 1973 ; 22 (7) : 351-359
- 16) Briggs, G. G. et al. : Drugs in Pregnancy and Lactation 7th. ed. 2005 ; 1121-1124
- 17) Sugawara, Y. et al. : Chem. Pharm. Bull. 1978 ; 26 (11) 3312-3321
- 18) Lars, W. et al. : Scand. J. Rheumatol, 1977 ; 6 : 71-72
- 19) Weber, S. S. et al. : Am. J. Hosp. Pharm. 1979 ; 36 : 1567-1569
- 20) Smith, G. et al. : Br J. Reumatol. 1996 ; 35 (5) : 458-462
- 21) 石田柳一 他 : 基礎と臨床 1974 ; 8 (10) : 3056-3064
- 22) 工藤幸司 他 : 応用薬理 1979 ; 18 (4) : 681-693
- 23) McIntyre, B. A. et al. : Thromb. Res. 1977 ; 12 (1) : 67-77
- 24) 倉本昌明 他 : 四国医学雑誌 1973 ; 29 : 439-453
- 25) 藤村 一 他 : 薬理と治療 1978 ; 6 (4) : 934-949
- 26) 藤村 一 他 : 薬理と治療 1978 ; 6 (4) : 951-979
- 27) 鈴木利昭 他 : 田辺製薬研究報告 1978 ; 133-155
- 28) 倉本昌明 他 : 四国医学雑誌 1973 ; 29 : 465-470
- 29) 鈴木利昭 他 : 田辺製薬研究報告 1978 ; 188-121
- 30) 鈴木利昭 他 : 田辺製薬研究報告 1978 ; 156-170
- 31) 平沢和男 他 : 田辺製薬研究報告 1978 ; 202-215
- 32) 石田柳一 他 : 応用薬理 1979 ; 18 (4) : 673-680

2. その他の参考文献

- a) 日本公定書協会編 : 医療用医薬品 品質情報集(オレンジブック), 薬事日報社

2002 ; 13 : 126-126

- b) 清藤英一 : 過量投与時の症状と治療(第2版), 東洋書店 1990 : 64-65
- c) Runkel R. et al. : Clin. Pharmac. Ther. 1976 ; 20 (3) : 269-277
- d) Fredel E. W. et al. : JAMA 1977 ; 238 (9) : 938-938
- e) Roche Laboratories Inc. : Naprosyn 米国添付文書 2007年9月
- f) 厚生省薬務局安全課 : 医薬品副作用情報, 1984 ; 66 : 9-12
- g) 門間和夫 他 : 小児科の進歩 1983 ; 2 : 95-101
- h) 門間和夫 他 : 日本新生児学会雑誌 1984 ; 20 (3) : 508-518

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない(本剤は外国では発売されていない)

<参考>

ナプロキセンとして

Naprosyn (Roche, アメリカ, イギリス, カナダ, オーストラリア等)などが発売されている。

本邦における効能又は効果, 用法及び用量は以下のとおりであり, 外国での承認状況とは異なる。

【効能・効果】

- ・ 下記疾患の消炎, 鎮痛, 解熱, 関節リウマチ, 変形性関節症, 痛風発作, 強直性脊椎炎, 腰痛症, 肩関節周囲炎, 頸肩腕症候群, 腱・腱鞘炎, 月経困難症, 帯状疱疹
- ・ 外傷後並びに手術後の消炎, 鎮痛
- ・ 歯科・口腔外科領域における抜歯並びに小手術後の消炎, 鎮痛

【用法・用量】

通常, 成人にはナプロキセンとして 1 日量 300 ~ 600mg (本剤 3 ~ 6 錠) を 2 ~ 3 回に分け, なるべく空腹時をさけて経口投与する。痛風発作には初回 400 ~ 600mg (本剤 4 ~ 6 錠) を経口投与する。頓用する場合及び外傷後並びに術後初回には 300mg (本剤 3 錠) を経口投与する。なお, 年齢, 症状により適宜増減する。

米国における発売状況

販売名	Naprosyn
会社名	Genentech Inc.
剤形・規格	錠剤 : 250mg, 375mg, 500mg 懸濁液 : 125mg/5mL
効能・効果	<ul style="list-style-type: none">・ 関節リウマチ, 骨粗しょう症, 強直性脊椎炎及び若年性関節リウマチの症状緩和・ 腱炎, 滑液包炎及び痛風発作の症状緩和・ 鎮痛・ 月経困難症
用法・用量	<ul style="list-style-type: none">・ 関節リウマチ, 変形性関節症, 強直性脊椎炎の症状緩和 250, 375 または 500mg/日を朝夕 2 回投与。・ 若年性関節リウマチ 1 日 10mg/kg を 2 回に分けて投与。2 歳以上の患者に投与することが望ましく, 投与量は患者の体重を基にして算出すること。・ 鎮痛, 月経困難症, 急性腱炎, 滑液包炎 初回投与量はナプロキセン塩として 550mg (ナプロキセン 500mg) とし, 必要に応じて 12 時間毎に 550mg あるいは 6 ~ 8 時間毎に 275mg を投与する。初回 1 日量は 1375mg を超えてはいけない。・ 痛風発作 初回 750mg を投与し, 発作が寛解するまで 8 時間毎に 250mg を追加投与すること。

DailyMed [Naprosyn(Genentech Inc.),2010 年 10 月]より

英国における発売状況

販売名	Naprosyn 250mg Tablets, 500mg Tablets
会社名	Roche Products Limited
剤形・規格	錠剤：250mg, 500mg
効能・効果	関節リウマチ, 変形性関節症, 強直性脊椎炎, 痛風発作, 筋骨格障害, 月経困難症, 若年性関節リウマチ
用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> ・ 関節リウマチ, 変形性関節症及び強直性脊椎炎 500mg～1gを12時間毎に2回あるいは1回量として投与。以下の場合, 急性期用量として750mg/日あるいは1g/日が推奨される。 a) 重症の夜間疼痛/朝のこわばりを繰り返す患者 b) 高用量の他の抗リウマチ薬からNaprosynに変更された患者 c) 疼痛が主要な症状である変形性関節症 ・ 痛風発作 初回750mgを投与し, 発作が寛解するまで8時間毎に250mgを追加投与すること。 ・ 筋骨格障害, 月経困難症 初回投与量は500mgとし, 必要に応じて6～8時間毎に250mgを投与する。初日以降, 最大1日量は1250mgとする。 ・ 若年性関節リウマチ(5歳以上) 1日10mg/kgを12時間毎に2回に分けて投与。本剤は16歳以下の小児では他の疾患に用いないことがのぞましい。

eMC [Naprosyn(Roche Products Limited), 2013年4月]より

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

本邦における使用上の注意「妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり, 米FDA, オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には, 治療上の有益性が危険性を上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。]
- 2) 妊娠後期には投与しないこと。[動物実験で周産期・授乳期投与により母体への影響(ラット：妊娠期間延長, 死亡)及び新生児毒性(ウサギ, マウス：死産児数増加, 離乳率の抑制)並びに胎児毒性(ラット(妊娠末期)：動脈管収縮)が報告されている。]
- 3) 授乳中の婦人に投与する場合には授乳を避けさせること。[母乳中への移行が報告されている。]

	分類
FDA : Pregnancy Category	C (2010年10月) *1
オーストラリアの分類 (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)	C (2013年7月) *2

*1 : 米国の添付文書[Naprosyn(Genentech Inc.)]より

*2 : Prescribing medicines in pregnancy database (Australian Government)より

参考：分類の概要

FDA：Pregnancy Category

C：Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

オーストラリアの分類：

C：Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

(2) 小児への投与に関する情報

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書および英国の SPC とは異なる。

【使用上の注意】小児等への投与

1 歳以下の乳児に対する安全性は確立していないので、投与しないことが望ましい。

	記載内容
米国の添付文書*1 (2010 年 10 月)	<p>CLINICAL PHARMACOLOGY (抜粋) Special Populations Pediatric Patients In pediatric patients aged 5 to 16 years with arthritis, plasma naproxen levels following a 5 mg/kg single dose of naproxen suspension (see DOSAGE AND ADMINISTRATION) were found to be similar to those found in normal adults following a 500 mg dose. The terminal half-life appears to be similar in pediatric and adult patients. Pharmacokinetic studies of naproxen were not performed in pediatric patients younger than 5 years of age. Pharmacokinetic parameters appear to be similar following administration of naproxen suspension or tablets in pediatric patients. EC-NAPROSYN has not been studied in subjects under the age of 18.</p> <p>PRECAUTION (抜粋) Pediatric Use Safety and effectiveness in pediatric patients below the age of 2 years have not been established. Pediatric dosing recommendations for juvenile arthritis are based on well-controlled studies (see DOSAGE AND ADMINISTRATION). There are no adequate effectiveness or dose-response data for other pediatric conditions, but the experience in juvenile arthritis and other use experience have established that single doses of 2.5 to 5 mg/kg (as naproxen suspension, see DOSAGE AND ADMINISTRATION), with total daily dose not exceeding 15 mg/kg/day, are well tolerated in pediatric patients over 2 years of age.</p>

	記載内容
米国の添付文書* ¹ (2010年12月)	<p>DOSAGE AND ADMINISTRATION (抜粋) Juvenile Arthritis The use of NAPROSYN Suspension is recommended for juvenile arthritis in children 2 years or older because it allows for more flexible dose titration based on the child's weight. In pediatric patients, doses of 5 mg/kg/day produced plasma levels of naproxen similar to those seen in adults taking 500 mg of naproxen (see CLINICAL PHARMACOLOGY).</p> <p>The recommended total daily dose of naproxen is approximately 10 mg/kg given in 2 divided doses (ie, 5 mg/kg given twice a day).</p>
英国のSPC* ² (2013年4月)	<p>4. CLINICAL PARTICULARS(抜粋) 4.1 Therapeutic indications Children : Juvenile rheumatoid arthritis</p> <p>4.2 Posology and method of administration Children (over 5 years) For juvenile rheumatoid arthritis: 10mg/kg/day taken in 2 doses at 12-hour intervals. Naprosyn is not recommended for use in any other indication in children under 16 years of age.</p>

*1 : DailyMed [Naprosyn(Genentech Inc.)]より

*2 : eMC [Naprosyn(Roche Products Limited)]より

XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし