

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（1998年9月）に準拠して作成

鎮痛・抗炎症剤

日本薬局方 アンピロキシカムカプセル

フルカム[®]カプセル13.5mg**フルカム[®]カプセル27mg****Flucam[®] Capsules**

剤形	硬カプセル剤
規格・含量	1カプセル中に日局 アンピロキシカム13.5mg又は27mg含有
一般名	和名：アンピロキシカム（JAN） 洋名：ampiroxicam（JAN、INN）
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造・輸入承認年月日：1993年10月1日 薬価基準収載年月日：1993年11月26日 発売年月日：1994年1月17日
開発・製造・輸入・ 発売・提携・販売会社名	製造販売：ファイザー株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	TEL： FAX：

本IFは2019年6月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

IF 利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和 63 年日本病院薬剤師会（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）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第 3 小委員会によって新たな位置付けとIF記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報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。

3. IF の様式・作成・発行

規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IF は日病薬が策定した「IF 記載要領」に従って記載するが、本 IF 記載要領は、平成 11 年 1 月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF 記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合には IF が改訂・発行される。

4. IF の利用にあたって

IF 策定の原点を踏まえ、MR へのインタビュー、自己調査のデータを加えて IF の内容を充実させ、IF の利用性を高めておく必要がある。

MR へのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段に IF 作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の特徴及び有用性	1
II. 名称に関する項目	2
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名（命名法）	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3
7. CAS登録番号	3
III. 有効成分に関する項目	4
1. 有効成分の規制区分	4
2. 物理化学的性質	4
3. 有効成分の各種条件下における安定性	5
4. 有効成分の確認試験法	6
5. 有効成分の定量法	6
IV. 製剤に関する項目	7
1. 剤形	7
2. 製剤の組成	7
3. 製剤の各種条件下における安定性	8
4. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8
5. 混入する可能性のある夾雑物	8
6. 溶出試験	9
7. 製剤中の有効成分の確認試験法	9
8. 製剤中の有効成分の定量法	9
9. 力価	9
10. 容器の材質	9
11. その他	9
V. 治療に関する項目	10
1. 効能又は効果	10
2. 用法及び用量	10
3. 臨床成績	11

VI. 薬効薬理に関する項目	14
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	14
2. 薬理作用	14
VII. 薬物動態に関する項目	17
1. 血中濃度の推移・測定法	17
2. 薬物速度論的パラメータ	19
3. 吸収	19
4. 分布	20
5. 代謝	23
6. 排泄	26
7. 透析等による除去率	27
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	28
1. 警告内容とその理由	28
2. 禁忌内容とその理由	28
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	29
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	29
5. 慎重投与内容とその理由	30
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	32
7. 相互作用	33
8. 副作用	37
9. 高齢者への投与	42
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	42
11. 小児等への投与	42
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	42
13. 過量投与	43
14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	43
15. その他の注意	43
16. その他	43
IX. 非臨床試験に関する項目	44
1. 一般薬理	44
2. 毒性	46

X. 取扱い上の注意等に関する項目	48
1. 有効期間又は使用期限	48
2. 貯法・保存条件	48
3. 薬剤取扱い上の注意点	48
4. 承認条件	48
5. 包装	48
6. 同一成分・同効薬	48
7. 国際誕生年月日	48
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	49
9. 薬価基準記載年月日	49
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容.....	49
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	49
12. 再審査期間	49
13. 長期投与の可否	49
14. 厚生労働省薬価基準記載医薬品コード	49
15. 保険給付上の注意	49
XI. 文献	50
1. 引用文献	50
2. その他の参考文献	50
XII. 参考資料	51
主な外国での発売状況	51
XIII. 備考	52
その他の関連資料	52

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アンピロキシカムの活性本体であるピロキシカムは、1967年米国ファイザー社によって合成され、主要な作用機序であるシクロオキシゲナーゼ阻害作用（プロスタグランジン生合成阻害作用）により強力な鎮痛・抗炎症作用を示すオキシカム系の酸性非ステロイド性鎮痛抗炎症剤である。一方、この阻害作用が消化管内で発揮されるとプロスタグランジンによる消化管粘膜保護作用が阻害されて、胃酸による直接的な胃腸障害を生ずる可能性が考えられている。そのため、消化器内では、非活性又は低活性であって、吸収された後に活性体となるピロキシカムのプロドラッグが望まれていた。

富山化学工業とファイザー製薬では、このピロキシカムのプロドラッグの共同開発を進め、多数の化合物の中から経口投与でピロキシカムと同等の効果をもち、かつ、胃腸障害作用の少ないアンピロキシカムを開発した。

1985年より基礎実験、1987年に健常成人を対象とした臨床第I相試験が開始され、その後、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、外傷後・手術後及び抜歯後の鎮痛、消炎に対して有用性が認められ1993年10月に承認、1994年1月発売するに至った。

発売後、本剤の安全性と有効性を確認するために市販後調査を実施し、再審査申請を行った結果、2003年1月薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

2007年6月に欧州規制当局（EMA）から発表された「ピロキシカム製剤に対する使用制限」を踏まえ、2008年4月、「外傷後、手術後及び抜歯後の鎮痛、消炎」の効能又は効果を削除する承認事項一部変更が承認された。

2. 製品の特徴及び有用性

- (1) アンピロキシカムは胃腸内で薬理活性を示さず、腸管で吸収される際、活性本体ピロキシカムに変換され、効果を示すプロドラッグである。
- (2) アンピロキシカムは、各種動物実験において優れた鎮痛・抗炎症作用を示し、その効力は等モル量のピロキシカムと同等である。
- (3) アンピロキシカムの各種動物実験における安全係数はピロキシカムよりも大きく、安全域は広い。
- (4) 慢性疾患患者対象の二重盲検比較試験において、ピロキシカムと同等の効果が認められ、胃腸障害の副作用発現はピロキシカムに比べて低い。
- (5) 1日1回の投与で優れた臨床効果が得られている。
- (6) 関節リウマチを対象とした長期投与試験において忍容性に優れる。
- (7) 承認時までの臨床試験における調査症例1,333例中128例（9.60%）、市販後の使用成績調査症例6,905例中266例（3.85%）、計8,238例中394例（4.78%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。

主な副作用は、胃・腹部痛（1.04%）、胃・腹部不快感（1.02%）、浮腫（0.45%）、発疹（0.36%）等であった。重大な副作用として、消化性潰瘍（穿孔を伴うことがある）（0.21%）、吐血、下血等の胃腸出血（0.1%未満）、ショック、アナフィラキシー、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、急性腎障害、肝機能障害、黄疸の報告がある。

また、本剤の活性本体であるピロキシカムで重大な副作用として、再生不良性貧血、骨髄機能抑制、ネフローゼ症候群の報告がある。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

フルカムカプセル 13.5mg、フルカムカプセル 27mg

(2) 洋名

Flucam Capsules

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

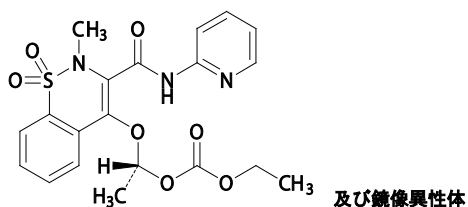
(1) 和名（命名法）

アンピロキシカム（JAN）

(2) 洋名（命名法）

ampiroxicam（JAN、INN）

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₂₀H₂₁N₃O₇S

分子量：447.46

5. 化学名（命名法）

Ethyl (1*RS*) -1- ((2-methyl-1,1-dioxido-3- [(pyridin-2-ylamino) carbonyl] -2*H* -1,2-benzothiazin-4-yl} oxy) ethyl carbonate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名、別名、略号：なし

記号番号（治験番号）：CP-65703

7. CAS 登録番号

99464-64-9

III. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

該当しない

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

酢酸（100）に溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けやすく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

33～92%RHの各種相対湿度で25℃、7日間放置したとき、吸湿増量はなく、極めて吸湿しにくい。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約156℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

解離定数（pKa）＝2.85（吸光度法）

(6) 分配係数

分配係数：170以上（オクタノール／水系：pH7）

(7) その他の主な示性値

アセトニトリル溶液（1→20）は旋光性を示さない。

3. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 固体状態における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	外観	含量(%)	分解物・類縁物質	
長期保存試験	室温	36ヵ月	ポリエチレン袋二重 (蓋付きファイバードラム)	変化なし	100.2~ 100.5	変化なし	
苛酷試験	熱	50℃	6ヵ月	褐色ガラスバイアル (密栓)	変化なし	100.5~ 100.9	3ヵ月の保存よりわずかにデヒドロピロキシカムの生成が認められた。
	湿度	25℃ 85%RH	6ヵ月	褐色ガラスバイアル (開栓)	変化なし	100.2~ 100.9	変化なし
	熱及び湿度	40℃ 75%RH	6ヵ月	褐色ガラスバイアル (開栓)	変化なし	100.8~ 101.2	6ヵ月間保存した場合、わずかにデヒドロピロキシカムの生成が認められた。
	光	室内散光 ^㊸ (500ルクス)	6ヵ月	無色透明ガラスシャーレ	変化なし	98.8~ 99.2	1ヵ月の保存より分解物の生成がわずかに認められた。

㊸試験温度：25.0~26.8℃

(2) 溶液状態における安定性

試験	試料溶液	保存条件	保存期間	保存形態	外観	残存率(%)	分解物・類縁物質
熱	0.05w/v%	室温 ^㊸ 37℃	7日	褐色 フラスコ	変化なし	97.2	ピロキシカムおよびデヒドロピロキシカムが生成した。
					変化なし	86.2	
光	0.05w/v%	室内散光 ^㊹ (1000ルクス)	7日	無色透明 フラスコ	微黄色	85.3	分解物が生成した。
pH	0.05w/v% 各種pH 緩衝液 pH1, 3, 5, 7, 9	室温 ^㊸	7日	褐色 フラスコ	変化なし	82.5~ 99.6	酸性条件下においてはピロキシカムと分解物が生成し、中性条件下及びアルカリ性条件下においてはわずかにデヒドロピロキシカムが生成した。

㊸室温：20.5~27.5℃

㊹試験温度：20.5~26.0℃

4. 有効成分の確認試験法

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

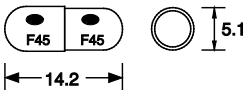
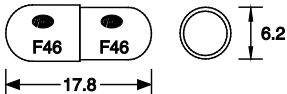
5. 有効成分の定量法

電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別及び性状

販売名	外形 (mm)	色調等	重量 (mg)
フルカムカプセル 13.5mg		キャップ：淡黄色 ボディ：淡黄色 4号硬カプセル	204
フルカムカプセル 27mg		キャップ：淡黄緑色 ボディ：淡黄緑色 2号硬カプセル	364

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

フルカムカプセル 13.5mg :



フルカムカプセル 27mg :



2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

フルカムカプセル 13.5mg は1カプセル中に日局 アンピロキシカム 13.5mg 含有する。

フルカムカプセル 27mg は1カプセル中に日局 アンピロキシカム 27mg 含有する。

〈参考〉

アンピロキシカム 13.5mg とピロキシカム 10mg、アンピロキシカム 27mg とピロキシカム 20mg は、同等の力価である。

(2) 添加物

販売名	フルカムカプセル 13.5mg	フルカムカプセル 27mg
添加物	無水乳糖、部分アルファー化デンプン、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム (カプセル本体) 亜硫酸水素ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、黄色三二酸化鉄、酸化チタン	無水乳糖、部分アルファー化デンプン、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム (カプセル本体) 亜硫酸水素ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、黄色三二酸化鉄、酸化チタン、青色1号

3. 製剤の各種条件下における安定性

(1) PTP 包装時の安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	外観	含量(%)	分解物・類縁物質	
長期保存試験 (13.5、27mg カプセル)	室温 ^㉔	36ヵ月	PTP (紙箱入り)	変化なし	98.9～ 100.3	変化なし	
苛酷試験 (27 mg カプセル)	熱	50℃	6ヵ月	PTP	変化なし	100.1～ 101.3	1ヵ月の保存によりわずかに デヒドロピロキシカムが認め られた。
	湿度	25℃ 85%RH	6ヵ月	PTP	変化なし	99.7～ 101.3	変化なし
	光	室内散光 ^㉕ (500ルクス)	6ヵ月	PTP	変化なし	100.3～ 101.5	わずかなデヒドロピロキシカ ム増加と3ヵ月の保存により わずかに分解物の生成が認め られたが、原体に比べて極め て少なかった。

㉔室温：21.5～26.1℃

㉕試験温度：24.0～26.4℃

(2) 脱カプセル、バラ包装時の安定性 (27mg カプセル)

試験	保存条件	保存期間	保存形態	性状	含量(%)	分解物・類縁物質	
脱 カ プ セル	1 カ プ セル 分	室内散光下 室温 ^㉔	30日	分包紙	変化なし	97.7～ 98.5	クロマトグラム上に光による 分解物と思われるピークがわ ずかに検出された。
	14 カ プ セル 分	室内散光下 室温 ^㉔	30日	無色透明 ガラス瓶 (密栓)	変化なし	97.8～ 99.3	クロマトグラム上に光による 分解物と思われるピークがわ ずかに検出された。
				褐色 ガラス瓶 (密栓)	変化なし	98.5	変化なし
バラ 包 装	室温 ^㉔	90日	無色透明 ガラス瓶 (開栓)	変化なし	100.0～ 103.3		
	25℃ 75%RH			変化なし	98.2～ 102.9		

㉔室温：19～24℃

4. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし

5. 混入する可能性のある夾雑物

ピロキシカム、デヒドロピロキシカム、分解物 (構造未決定)

6. 溶出試験

日局一般試験法の溶出試験（パドル法）

条件：毎分 50 回転、溶出試験第 1 液 900mL

結果：30 分間の溶出率は 70%以上

7. 製剤中の有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法

8. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

9. 力価

アンピロキシカム ($C_{20}H_{21}N_3O_7S$) としての量を重量で示す。

10. 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニル、アルミ箔

11. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

下記疾患並びに症状の鎮痛、消炎

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

[効能・効果に関連する使用上の注意]

- (1) 腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群に対し本剤を用いる場合には、慢性期のみ投与すること。
- (2) 本剤は、他の非ステロイド性消炎鎮痛剤の治療効果が不十分と考えられる患者のみに投与すること。

(解説) EMEA の勧告に基づき、(1) (2) を追記した。

2. 用法及び用量

通常、成人にはアンピロキシカムとして 27mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜減量する。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

- (1) 本剤は 1 日最大 27mg (ピロキシカムとして 20mg) までの投与とすること。
- (2) 本剤の投与に際しては、その必要性を明確に把握し、少なくとも投与後 2 週間を目処に治療継続の再評価を行い、漫然と投与し続けることのないよう注意すること。[外国において、本剤が、他の非ステロイド性消炎鎮痛剤に比較して、胃腸障害及び重篤な皮膚障害の発現率が高いとの報告がされている。] (「重要な基本的注意」(3) の項参照)

(解説) EMEA の勧告に基づき、(1) (2) を追記した。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果^{1)~10)}

関節リウマチ、変形性膝関節症、腰痛症（変形性脊椎症、椎間板症、腰椎分離症、腰椎迂り症、骨粗鬆症等）、頸肩腕症候群、肩関節周囲炎に対する二重盲検比較試験及び一般臨床試験において、本剤の有用性が認められている。二重盲検比較試験及び一般臨床試験における疾患別改善率は次のとおりである。

疾患名	改善率	
	中等度改善以上	軽度改善以上
関節リウマチ	33.6% (94/280)	66.1% (185/280)
変形性膝関節症	67.2% (135/201)	88.6% (178/201)
腰痛症	75.3% (116/154)	88.3% (136/154)
肩関節周囲炎	71.6% (53/74)	90.5% (67/74)
頸肩腕症候群	52.6% (30/57)	82.5% (47/57)

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験¹¹⁾

健常成人 10 例にフルカム 20mg 及び 27mg を単回投与した結果、自・他覚的副作用は認められず、各種臨床検査値にも異常はなく安全性が確認された。また、健常成人 6 例にフルカム 27mg 1 日 1 回 14 日間投与した結果も同様であった。

注) 承認用法・用量は「通常、成人にはアンピロキシカムとして 27mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。」である。

(3) 探索的試験：用量反応探索試験¹⁾

変形性膝関節症及び腰痛症 73 例にフルカム 20mg 及び 27mg 1 日 1 回 4 週間投与した結果、いずれの用量でも臨床効果が良好であり、安全性にも特に問題がないことが認められた。

			フルカム27mg	フルカム20mg	検定
最終全般改善度	変形性膝関節症	中等度改善以上	55.6% (10/18)	76.9% (10/13)	N. S. ¹⁾
		軽度改善以上	83.3% (15/18)	76.9% (10/13)	
	腰痛症	中等度改善以上	80.0% (16/20)	84.2% (16/19)	N. S. ¹⁾
		軽度改善以上	90.0% (18/20)	84.2% (16/19)	
副作用発現症例率			12.8% (5/39)	6.1% (2/33)	N. S. ²⁾
有用度	変形性膝関節症	有用以上	55.6% (10/18)	76.9% (10/13)	N. S. ¹⁾
		やや有用以上	83.3% (15/18)	76.9% (10/13)	
	腰痛症	有用以上	75.0% (15/20)	84.2% (16/19)	N. S. ¹⁾
		やや有用以上	90.0% (18/20)	84.2% (16/19)	

1)U-検定、2) χ^2 -検定

注) 承認用法・用量は「通常、成人にはアンピロキシカムとして 27mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。」である。

(4) 検証的試験

1) 無作為化平行用量反応試験¹⁾

変形性膝関節症 315 例にフルカム 20mg、27mg 及び対照薬としてピロキシカム 20mg を 1 日 1 回 4 週間投与し、二重盲検比較試験を実施した結果、フルカム 27mg の臨床効果はフルカム 20mg を上回りピロキシカム 20mg とほぼ同等の結果であった。また、フルカム 27mg の副作用発現率はピロキシカム 20mg と比較して低く、本剤の用法・用量は「1 日 1 回 27mg」が妥当であると判断された。

		フルカム27mg	フルカム20mg	ピロキシカム20mg	検定
最終全般改善度	中等度改善以上	68.5% (61/89)	65.3% (62/ 95)	76.1% (67/ 88)	N. S. ¹⁾
	軽度改善以上	88.8% (79/89)	87.4% (83/ 95)	92.0% (81/ 88)	
副作用発現症例率	副作用全体	10.1% (10/99)	9.3% (10/108)	18.6% (19/102)	P<0.1 ²⁾
	胃腸障害	4.0% (4/99)	6.5% (7/108)	12.7% (13/102)	P<0.1 ²⁾ P<0.05 ³⁾
有用度	有用以上	67.4% (64/95)	61.8% (63/102)	66.3% (63/ 95)	N. S. ¹⁾
	やや有用以上	84.2% (80/95)	81.4% (83/102)	84.2% (80/ 95)	

1)H-検定、2) χ^2 -検定、3)フルカム27mg VS ピロキシカム20mg (χ^2 -検定)

注) 承認用法・用量は「通常、成人にはアンピロキシカムとして 27mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。」である。

2) 比較試験³⁾

関節リウマチ 217 例にフルカム 27mg 及びピロキシカム 20mg (対照薬) を 1 日 1 回投与し、投与期間を 6 週間として二重盲検比較試験を実施した結果、両群の改善率に有意差は認められず、副作用発現率及び消化器系症状の発現率はピロキシカム群より低い傾向を示し、本剤の有用性が認められた。

		フルカム27mg	ピロキシカム20mg	検定
最終全般改善度	改善以上	38.2% (34/ 89)	34.0% (32/ 94)	N. S. ¹⁾
	やや改善以上	67.4% (60/ 89)	63.8% (60/ 94)	
副作用発現症例率	副作用全体	8.5% (9/106)	18.5% (20/108)	P<0.1 ²⁾
	胃腸障害	3.8% (4/106)	11.1% (12/108)	P<0.1 ²⁾
有用性	有用以上	44.1% (41/ 93)	33.3% (33/ 99)	N. S. ¹⁾
	やや有用以上	71.0% (66/ 93)	66.7% (66/ 99)	

1)U-検定、2) χ^2 -検定

3) 安全性試験¹⁰⁾

関節リウマチ 141 例にフルカム 27mg 1 日 1 回投与した結果、3 ヶ月以上の長期投与例は 129 例あり、3 ヶ月未満で投与を中止した症例は 12 例 (8.5%) と少なく、91.5%の症例において 3 ヶ月以上の長期投与が行われた。

安全性評価対象症例 140 例のうち副作用は 16 例 (11.4%) に認められ、特に消化器系の副作用は 6 例 (4.3%)、7 件 (5.0%) のみであった。また、発現した副作用症状の程度は“高度”とされた例はなく、すべて“中等度”あるいは“軽度”であった。

臨床検査値の異常は 10 例 (7.1%) に認められた。血清トランスアミナーゼ活性の上昇を示した 3 例のうち 2 例は、70IU 以上の中等度の異常値を示したが、投与中止とともに速やかに正常値に復した。BUN の軽度上昇は 4 例で、投与開始後比較的初期に上昇が認められ、投与期間を通じほぼ同じレベルを保った。

これらの試験の結果より本剤の長期投与時の有効性及び忍容性が確認された。

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

使用成績調査における関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群に対する有効率（「改善」以上）は、66.4%（3,135/4,720）であり、開発時と比較して遜色ない結果であった。[「V-3. (1) 臨床効果」参照]

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

酸性非ステロイド性鎮痛抗炎症剤のプロドラッグ

(ロキソプロフェンナトリウム水和物、プログルメタシンマレイン酸塩、アセメタシン、スリンダク、インドメタシンファルネシル、ナブメトン)

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{12)、13)}

アンピロキシカムは胃内をほとんど未変化体のまま通過し、小腸壁で吸収される際、エステラーゼにより加水分解を受け活性本体ピロキシカムとなって鎮痛・抗炎症作用を示す。

活性本体のピロキシカムの主な作用機序としては、アラキドン酸代謝酵素シクロオキシゲナーゼ阻害によるプロスタグランジン生合成抑制であり、その他に活性酸素の産生抑制、ライソゾーム酵素の遊離抑制、プロテオグリカン分解抑制作用などが知られている。

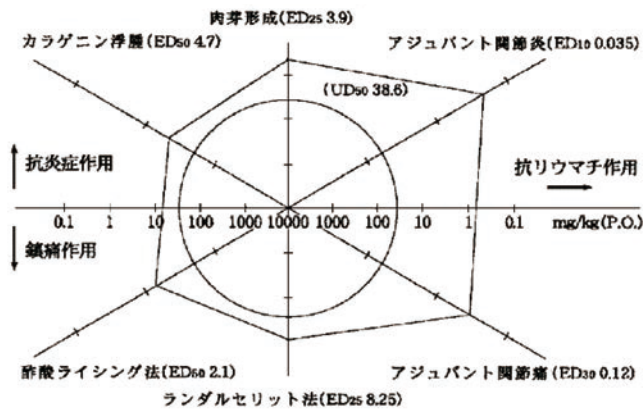
(2) 薬効を裏付ける試験成績¹⁴⁾

1) 各種プロドラッグとの比較 (ラット)

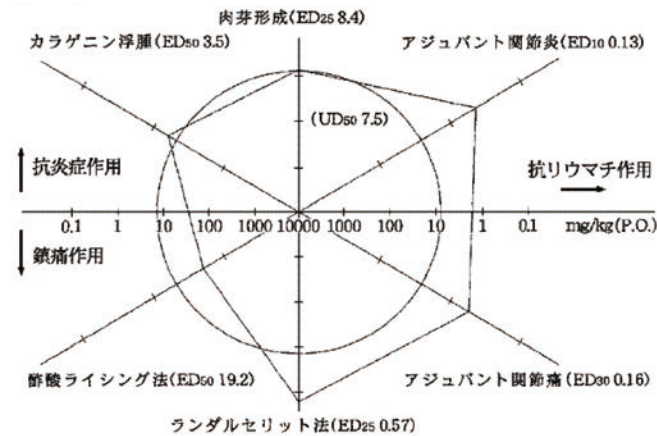
アンピロキシカムを他のプロドラッグの薬理活性プロフィールと比較すると、アンピロキシカムの安全係数は、ロキソプロフェン及びナブメトンより大きくなる。このことよりアンピロキシカムは繁用プロドラッグに比べ強力かつバランスのとれた鎮痛・抗炎症作用を示すプロドラッグであるといえる。

薬理活性プロフィール

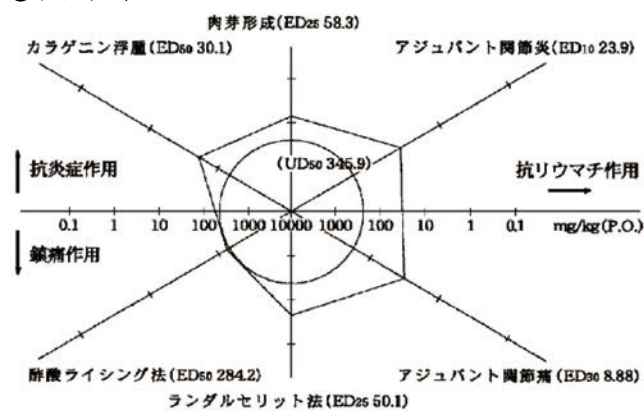
●アンピロキシカム (フルカム)



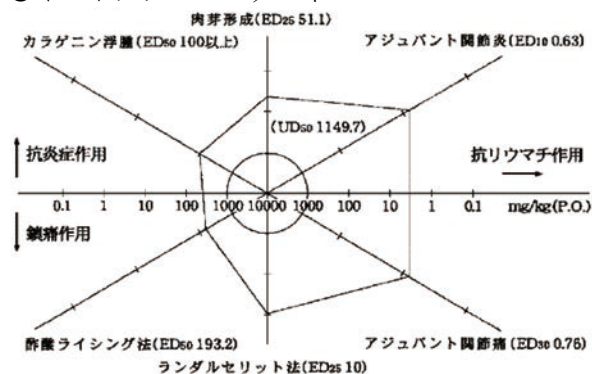
●ロキソプロフェン



●ナブメトン



●インドメタシンファルネシル



2) ピロキシカム、アセメタシンとの比較

①抗炎症作用¹⁵⁾

アンピロキシカムは、1.4~14mg/kgの経口投与によりラットにおけるカラゲニン足蹠浮腫、打撲浮腫及びモルモットの紫外線紅斑に対し、用量依存的な抗炎症効果を示し、その効力は等モル量のピロキシカム(1~10mg/kg)と同等であった。また、ラットにおける肉芽形成に対しても抑制作用が認められた。アジュバント関節炎に対し、アンピロキシカム0.14~1.4mg/kgの経口投与は等モル量のピロキシカム(0.1~1mg/kg)と同等の治療効果を示した。副腎摘出ラットにおけるカラゲニン足蹠浮腫抑制作用は副腎非摘出ラットと差は認められず、本薬の浮腫抑制作用は下垂体-副腎系を介するものではないことが示唆された。

②鎮痛作用¹⁵⁾

アンピロキシカムは、1.4~14mg/kgの経口投与により、マウスの酢酸ライシング及びラットのアジュバント関節痛を抑制し、等モル量のピロキシカム(1~10mg/kg)とほぼ同等の鎮痛作用を示した。またラットの酵母による炎症性疼痛に対しても明らかな鎮痛作用を示した。なお、圧及び熱刺激による非炎症性疼痛に対しては影響はみられず、本薬の鎮痛作用は中枢性のものではなく、ピロキシカム等の非ステロイド性鎮痛抗炎症薬と同様に末梢性のものと考えられる。

③胃腸管障害作用¹⁵⁾

アンピロキシカムをラットに経口投与した時の胃腸管障害作用はピロキシカム、アセメタシンより弱く、胃潰瘍惹起用量(UD₅₀)はアンピロキシカム38.6mg/kg、ピロキシカム17.9mg/kg、アセメタシン5.7mg/kgであった。アンピロキシカムのラット胃粘膜におけるPGE₂生合成抑制作用はピロキシカムより弱く、また、胃・十二指腸組織内のピロキシカム濃度も低かった。

安全係数(UD₅₀/ED₅₀)はいずれの試験項目においてもピロキシカム及びアセメタシンより大きかった。

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

該当資料なし

〈参考〉「VII-1. (3) 通常用量での血中濃度」

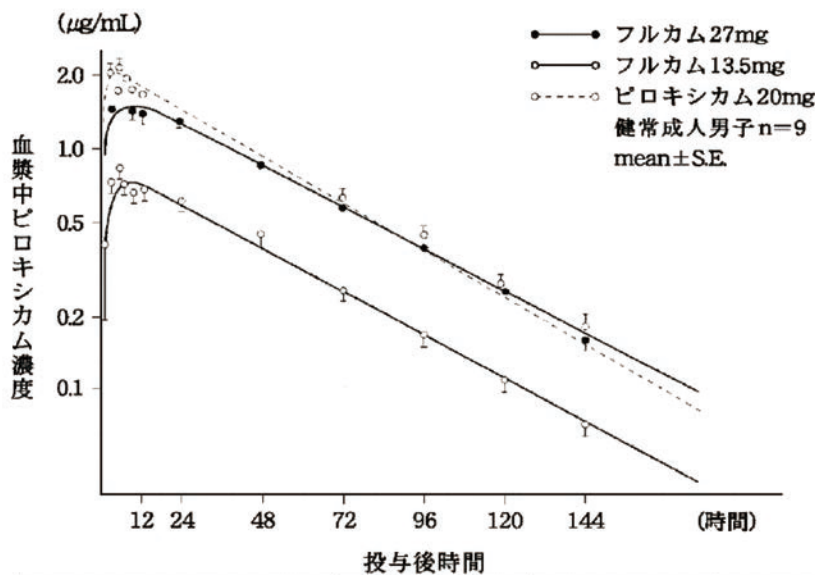
(2) 最高血中濃度到達時間¹¹⁾

T_{max} : 4.0 時間 (健常成人 9 名にフルカム 27mg カプセルを食後経口投与)

(3) 通常用量での血中濃度

1) 単回投与¹¹⁾

健常成人 9 例にフルカム 13.5mg、27mg 及びピロキシカム 20mg をクロスオーバー法により経口投与した時の血漿中ピロキシカム濃度は下図のように推移した。



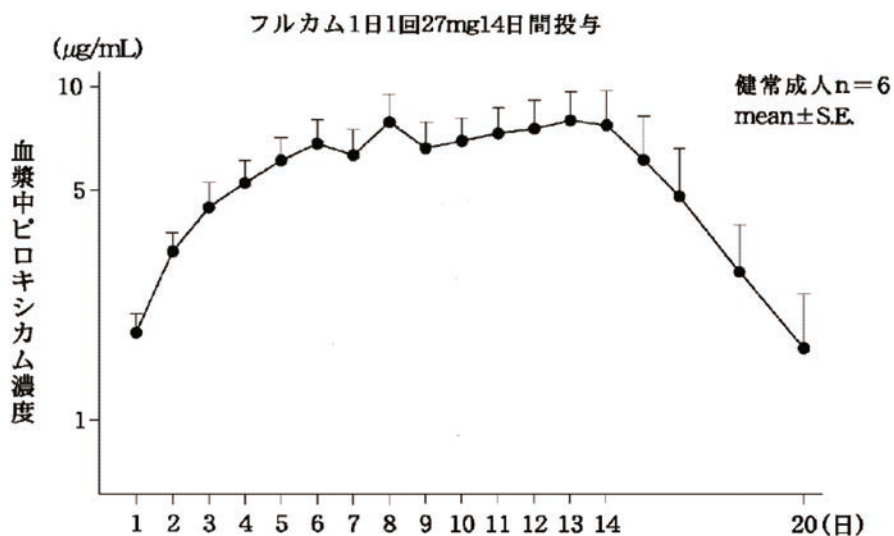
投与薬剤 (投与量)	T_{max} (hr)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	$T_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)
フルカム (27mg)	4.0 \pm 0.0	1.81 \pm 0.10	41.9 \pm 2.2	121.6 \pm 4.8
フルカム (13.5mg)	4.2 \pm 0.5	0.86 \pm 0.04	40.2 \pm 2.3	53.8 \pm 2.8
ピロキシカム (20mg)	3.2 \pm 0.5	2.36 \pm 0.16	40.9 \pm 2.4	129.7 \pm 9.8

投与条件：食後30分投与

mean \pm S. E.

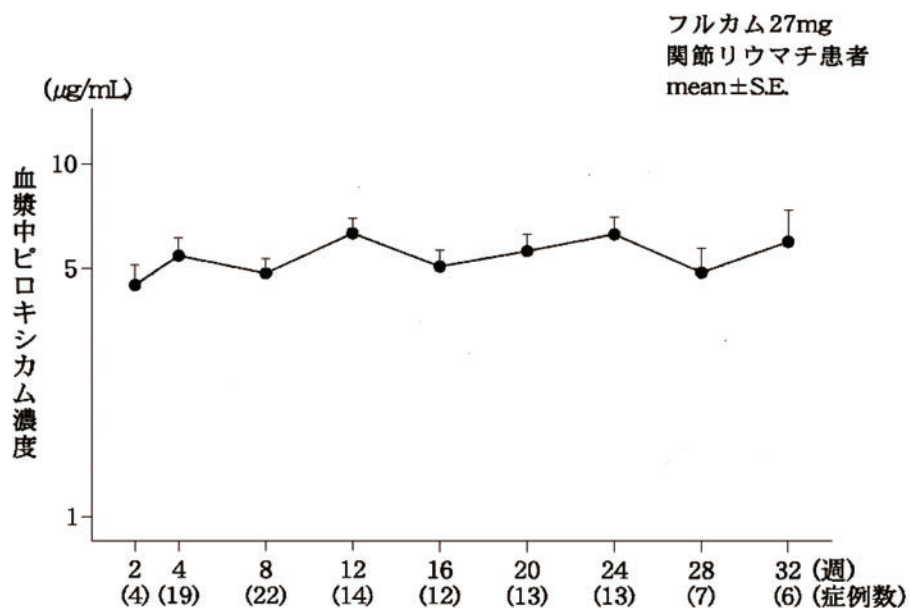
2) 連続投与

健康成人 6 例にフルカム 27mg を 1 日 1 回夕食後 30 分に 14 日間連続投与した時の、毎回投与 24 時間後の血漿中ピロキシカム濃度は下図のように推移した。



3) 長期投与¹⁶⁾

関節リウマチ患者 44 例にフルカム 27mg を 1 日 1 回連続投与し、投与開始後 2 週間から 32 週間までの血漿中ピロキシカム濃度の推移をみたところ、平均 4.6 µg/mL から 6.5 µg/mL を示し、ほぼ一定の血漿中濃度が維持された。



(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数¹¹⁾

0.954hr⁻¹ (n=9)

(2) バイオアベイラビリティ¹¹⁾

フルカム投与時のピロキシカムとしての生物学的利用率は、ピロキシカム投与時と同等であった。
[「VII-1. (3) 通常用量での血中濃度」参照]

(3) 消失速度定数¹¹⁾

0.0165hr⁻¹ (n=9)

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積¹¹⁾

11.5L (n=9)

(6) 血漿蛋白結合率

約 99.8% (ヒトにフルカム 27mg を 1 日 1 回反復経口投与した時の 7 日目投与後 24 時間の血漿について蛋白結合率を限外濾過法により測定)

3. 吸収

吸収部位：十二指腸又は小腸上部

〈参考〉ラットにおけるデータ

アンピロキシカムをラットの胃又は十二指腸ループ内に投与した時の投与後 0.5 時間の血漿中濃度はそれぞれ 0.6 μg/mL 及び 10.4 μg/mL であった。胃からの吸収は少なく、主に十二指腸又は小腸上部から吸収されることが示唆されている。

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 胎児への移行性

該当資料なし

〈参考〉ラットにおけるデータ

胎児への移行性

妊娠12～19日目のラットに³H-アンピロキシカム6.75mg/kgを経口投与した時の胎児全身内濃度は母体血漿中濃度よりやや低い。投与後168時間では検出限界以下であった。

(3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

〈参考〉

活性本体ピロキシカムを授乳婦に20～40mgを経口投与した場合、母乳中濃度は血漿中濃度の約1～3%であったという報告がある^{17)、18)}。

乳汁中への移行性(ラット)

授乳ラットにアンピロキシカム6.75mg/kgを経口投与した時の乳汁中ピロキシカム濃度は投与後8時間に最高濃度を示し、その濃度は授乳ラットの最高血漿中濃度の約1/7であった。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

1) 単回投与時の組織内移行

関節疾患で手術施行の患者にフルカム27mgを単回経口投与した時の組織内ピロキシカム濃度¹⁹⁾

投与後時間	例数	ピロキシカム濃度(μg/mL又はg)				
		血漿	滑膜	皮下組織	筋肉	皮膚
1時間	3	0.26	0.18	0.02	0.08	0.12
2時間	6	0.71	0.21	0.14	0.15	0.40
4時間	2	2.93	0.96	0.95	0.46	0.88
6時間	10	1.05	0.39	0.27	0.29	0.32
移行率(%) (4～6時間)*	12	—	35	25	22	29

*：それぞれの平均値より算出した値、組織内濃度／血漿中濃度

2) 連続投与時の組織内移行

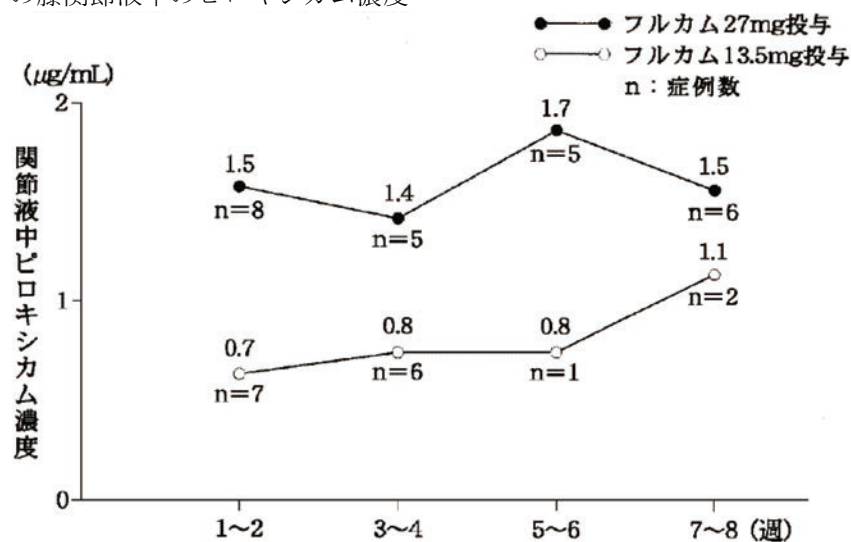
手術施行の患者にフルカム 27mg 又は 13.5mg を 1 日 1 回連続経口投与 (3~14 日間) した時の組織内ピロキシカム濃度⁷⁾

投与量	組織	例数	平均組織内濃度 ($\mu\text{g/g}$)	平均血漿中濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	組織内濃度/ 血漿中濃度 (%)
27mg	脂肪	2	0.62	7.22	9.0*
	筋肉 (筋膜)	4	1.00	4.22	22.8*
	滑膜・関節包	6	0.99	2.76	35.3*
	骨・骨髄	2	0.94	8.02	11.6*
13.5mg	脂肪	4	0.40	1.58	27.1*
	筋肉 (筋膜)	1	0.73	1.99	36.7
	滑膜・関節包	4	0.54	2.35	25.2*
	骨・骨髄	1	0.22	2.48	8.9
	皮膚	1	0.29	2.56	11.3

* : それぞれの平均値より算出した値

3) 連続投与時の膝関節液移行

関節水腫を認める変形性膝関節症患者に、フルカム 27mg 又は 13.5mg を 1 日 1 回連続投与した時の膝関節液中のピロキシカム濃度⁷⁾



〈参考〉ラットにおけるデータ

組織内濃度

ラット（雄）に ^3H -アンピロキシカム 6.75mg/kg を経口投与した時の投与後 2 時間の組織内濃度は、肝臓、腎臓、肺、心臓の順に高かった。肝臓以外の組織内濃度は血漿中濃度よりも低く、脳にはほとんど分布しなかった。投与後 48 時間ではほとんどの組織から消失し、蓄積性は認められなかった¹⁸⁾。

ラットに ^3H -アンピロキシカム 6.75mg/kg を経口投与した時の組織内放射能濃度

組織	組織内濃度 (μg ピロキシカム換算量/gまたはmL)					
	1	2	4	8	24	48(hr)
脳	0.78±0.10	1.15±0.10	1.04±0.09	0.72±0.04	0.09±0.03	ND
眼	0.89±0.11	1.40±0.08	1.32±0.08	0.86±0.07	0.13±0.04	ND
甲状腺	1.52±0.25	2.27±0.27	2.33±0.53	1.43±0.11	0.16±0.08	ND
唾液腺	1.91±0.23	2.68±0.10	2.55±0.08	1.60±0.07	0.21±0.11	ND
胸腺	1.16±0.13	1.71±0.08	1.64±0.05	1.09±0.05	0.17±0.06	ND
心臓	2.21±0.26	3.25±0.06	2.88±0.15	1.98±0.09	0.40±0.14	0.07±0.01
肺	2.81±0.30	3.97±0.07	3.88±0.19	2.58±0.14	0.41±0.14	ND
肝臓	21.19±2.71	30.79±0.80	25.81±1.64	18.07±1.80	3.44±1.32	0.43±0.44
脾臓	1.62±0.16	2.43±0.09	2.31±0.09	1.37±0.09	0.24±0.09	ND
膵臓	1.89±0.21	2.42±0.07	2.38±0.05	1.67±0.12	0.26±0.09	ND
腎臓	7.67±1.09	9.99±0.35	10.48±0.27	8.35±0.20	2.09±0.51	0.40±0.05
副腎	2.15±0.28	3.09±0.16	2.30±0.39	2.01±0.22	0.23±0.08	ND
精巣	0.99±0.12	1.61±0.13	1.63±0.04	0.99±0.06	0.16±0.06	ND
筋肉	1.00±0.11	1.43±0.10	1.27±0.07	0.85±0.07	0.14±0.06	ND
脂肪	0.98±0.14	1.48±0.05	1.59±0.20	0.99±0.12	0.13±0.06	ND
皮膚	2.04±0.25	3.12±0.16	2.86±0.11	1.95±0.19	0.31±0.10	ND
脊髄	0.66±0.05	1.03±0.08	0.76±0.05	0.61±0.02	0.09±0.03	ND
骨髄	2.02±0.14	2.58±0.12	3.97±0.27	1.90±0.09	0.30±0.13	ND
血漿	7.74±0.74	11.28±0.56	11.07±0.46	6.81±0.52	1.18±0.38	0.09±0.00

ND：検出限界 ($0.04\mu\text{g}$ ピロキシカム換算量/gまたはmL) 以下

n=4 mean±S. E.

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

フルカム 27mg を経口投与したとき尿中にフルカムの未変化体は検出されなかったが、ピロキシカム及びその代謝物の投与後 216 時間までの尿中排泄率は、下表の如くである。なお、フルカムは吸収された後、ピロキシカムと同一の代謝経路を通るものと考えられる。

	5'-ヒドロキシ ピロキシカム	5'-ヒドロキシピロキシカ ムのグルクロン酸抱合体	デヒドロ ピロキシカム	ピロキシカム	ピロキシカムの グルクロン酸抱合体	合 計
フルカム経口	約5%	17~18%	約1%	約0.2%	約0.1%	約23%

〈参考〉ラットにおけるデータ

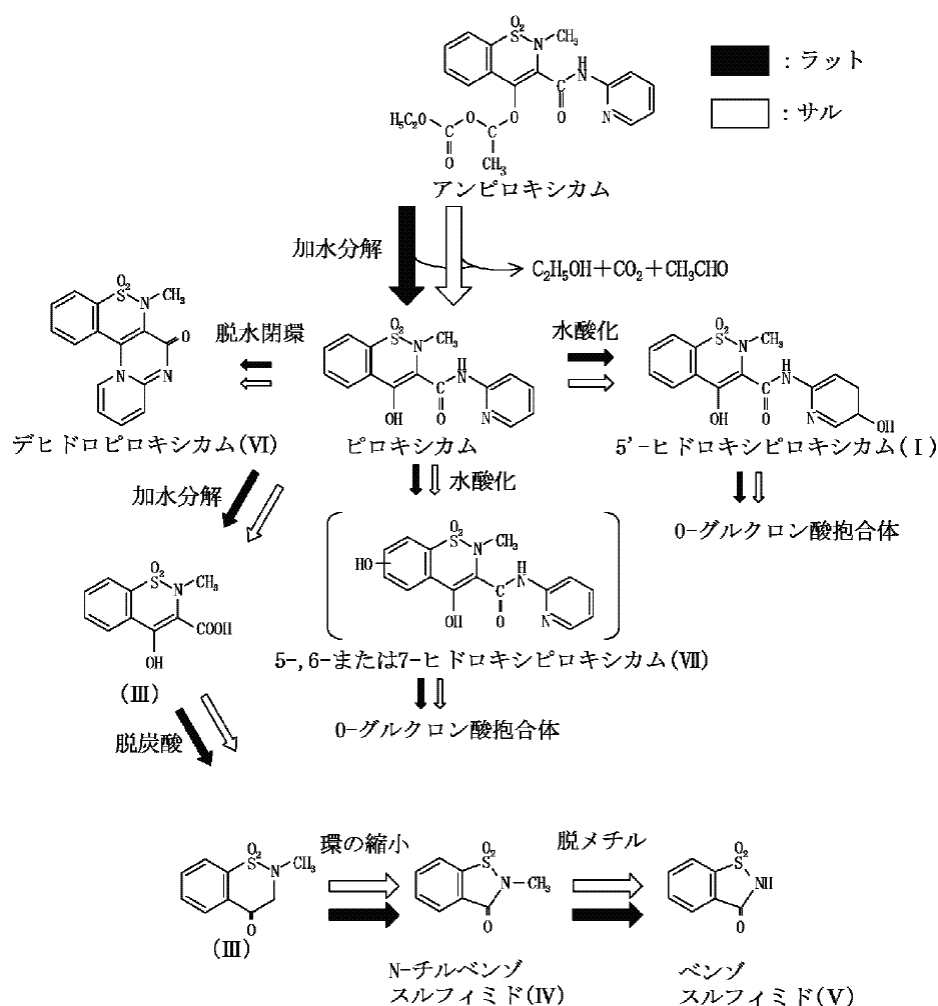
推定代謝経路

アンピロキシカムは小腸壁でピロキシカムに変換された後、ピロキシカムと同様の経路で代謝される。ラット尿中の主な代謝物はベンゾスルフィミド、5'-ヒドロキシピロキシカムであった。

糞中では 5'-ヒドロキシピロキシカム、胆汁中には 5'-ヒドロキシピロキシカムが主な代謝物として存在した。サル尿中では 5'-ヒドロキシピロキシカムが主要代謝物であった。ラット、サルともに未変化体であるアンピロキシカムは尿中には排泄されなかった。

ラット血漿中では主にピロキシカムとして存在するが、他に 5'-ヒドロキシピロキシカム等の代謝物が少量認められた。

³H-アンピロキシカムのラット及びサルにおける推定代謝経路



アンピロキシカムから活性本体ピロキシカムへの変換部位²⁰⁾

開腹手術中の患者 5 例に、アンピロキシカム 27mg を経鼻チューブより十二指腸内に注入した時、門脈及び末梢血漿中にはアンピロキシカム未変化体は検出されず、ピロキシカムのみが検出された。このことより、アンピロキシカムは小腸壁で加水分解され完全にピロキシカムへ変換されることが示唆された。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

〈参考〉

活性本体ピロキシカムは主にチトクローム P-450 (CYP2C9) により代謝される²¹⁾。

(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

〈参考〉

動物：代謝物の活性（経口）²²⁾

1) 抗浮腫作用（ラット、カラゲニン浮腫）

・5'-ヒドロキシピロキシカム

10mg/kg、30mg/kg、50mg/kg の経口投与で軽度の抑制作用が認められる（ピロキシカムの約 1/30）。

・メチルサッカリン、サッカリン、デヒドロピロキシカム

10mg/kg、30mg/kg、50mg/kg の経口投与で抑制作用は認められない。

2) 鎮痛作用（マウス、酢酸ライシング法）

・5'-ヒドロキシピロキシカム、メチルサッカリン、サッカリン、デヒドロピロキシカムの経口投与では有意な抑制作用は認められない。

(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

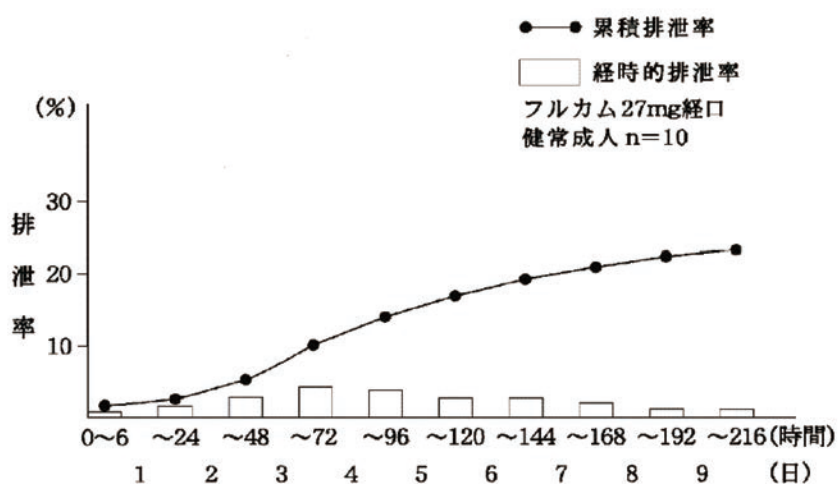
(1) 排泄部位

該当資料なし

(2) 排泄率

1) 単回投与¹¹⁾

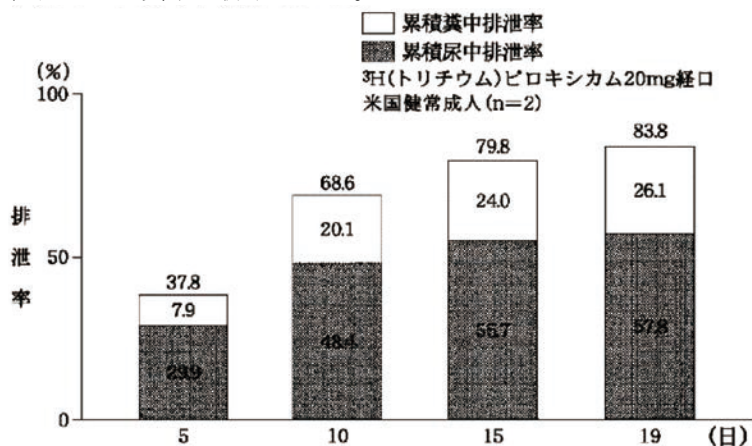
健常成人 10 例にフルカム 27mg 単回経口投与後、投与 9 日目までのピロキシカム及びその代謝物の合計累積尿中排泄率は、ピロキシカム約 0.2%とそのグルクロン酸抱合体約 0.1%、5'-ヒドロキシピロキシカム約 5%とそのグルクロン酸抱合体 17~18%、デヒドロピロキシカム約 1%で総計約 23%であった。



〈参考〉

外国人データ

フルカムの活性本体ピロキシカム 20mg を米国健常成人 2 例に単回経口投与後、19 日間の尿及び糞中のピロキシカム排泄量を測定した結果、19 日間で投与量の 83.8%が回収され、そのうち約 2/3 が尿中に、約 1/3 が糞中に排泄された。



2) 連続投与

健常成人男子 6 例にフルカム 27mg カプセルを 1 日 1 回 14 日間連続経口投与した時の毎回投与後 24 時間のピロキシカム及び 5'-ヒドロキシピロキシカムの尿中排泄率

投与日数	尿中排泄率 (%)	
	ピロキシカム	5'-ヒドロキシピロキシカム
第1日目	0.05±0.01	0.28±0.08
第2日目	0.09±0.02	0.50±0.09
第3日目	0.21±0.05	1.72±0.29
第4日目	0.23±0.03	1.83±0.20
第5日目	0.23±0.03	2.39±0.32
第6日目	0.31±0.06	4.75±0.94
第7日目	0.26±0.04	3.32±0.48
第8日目	0.23±0.02	2.97±0.27
第9日目	0.24±0.05	4.48±0.72
第10日目	0.31±0.06	4.90±1.19
第11日目	0.22±0.05	3.75±0.77
第12日目	0.30±0.10	4.30±0.83
第13日目	0.27±0.07	2.77±0.51
第14日目	0.26±0.07	3.71±0.40
最終投与後24~48hr	0.19±0.03	2.86±0.48

n=6 mean±S. E.

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当記載事項なし

2. 禁忌内容とその理由

【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」（2）の項参照）〔消化性潰瘍を悪化させることがある。〕
- (2) 重篤な血液の異常のある患者〔血液の異常を悪化させることがある。〕
- (3) 重篤な肝障害のある患者〔肝障害を悪化させることがある。〕
- (4) 重篤な腎障害のある患者〔腎障害を悪化させることがある。〕
- (5) 重篤な心機能不全のある患者〔心機能障害を悪化させることがある。〕
- (6) 重篤な高血圧症のある患者〔高血圧症を悪化させることがある。〕
- (7) 妊娠末期の患者〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」（2）の項参照〕
- (8) 本剤の成分又はピロキシカムに対し過敏症の既往歴のある患者
- (9) 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〔重篤な喘息発作を誘発又は再発させることがある。〕
- (10) リトナビルを投与中の患者〔「相互作用」（1）の項参照〕

(解説)

- (1) プロスタグランジン E₂ (PGE₂) やプロスタグランジン I₂ (PGI₂) には胃粘膜の血流を調節し、胃粘膜細胞を保護する作用がある。非ステロイド性鎮痛抗炎症剤 (NSAIDs) は、胃粘膜保護作用のあるプロスタグランジン (PG) 生合成を阻害し、また、胃粘膜への直接刺激作用や抗肉芽作用も有するので、消化性潰瘍を悪化させるおそれがある。
- (2) ピラゾロン系薬剤では顆粒球減少症がみられることが知られているが、ピラゾロン系から発展した非ステロイド性鎮痛抗炎症剤には、すべてこのような血液障害の危険性があるため、血液の異常を悪化させるおそれがある。
- (3) 本剤は肝で代謝される。重篤な肝障害を有する患者では、薬物代謝が低下し、作用が増強するおそれがある。また、副作用として肝障害が報告されており、悪化させるおそれがある。
- (4) 腎機能が低下している患者では、腎におけるプロスタグランジン生合成を阻害し腎血流量減少や腎での水・Na 再吸収増加を引き起こし、急激に腎機能を悪化させるおそれがある。
- (5) 腎におけるプロスタグランジン生合成阻害により、浮腫や循環体液量の増加が起こり、心機能障害を悪化させるおそれがある。
- (6) レニン-アンジオテンシン系の活性が亢進している患者では、プロスタグランジン生合成阻害によりアンジオテンシンⅡの血管収縮作用が優位となり、血圧上昇がみられ、高血圧症を悪化させるおそれがある。
- (7) 動物実験で周産期投与により分娩遅延が報告されている²³⁾ ことに基づく。
- (8) 一般に、ある薬剤により過敏症を生じた患者に同一成分を含有する薬剤が再投与された場合、アレルギー症状を呈する可能性が高く、ショックなどの重篤な副作用を生じる可能性もあるため、投与禁忌である。
- (9) アスピリン喘息は、気道局所におけるプロスタグランジンの急激な減少又は増加により、シクロオキシゲナーゼ系とリポキシゲナーゼ系代謝のアンバランスが生じると発症するといわれている。そのため、同様のプロスタグランジン生合成阻害作用を示す非ステロイド性鎮痛抗炎症剤の投与により、気管支平滑筋収縮物質であるロイコトリエンなどが多く産生され、気道攣縮を起こすため、喘息発作を誘発又は再発させることがある。
- (10) リトナビル添付文書の使用上の注意の記載によれば、リトナビルのチトクローム P450 に対する競合的阻害作用により、本剤の活性本体であるピロキシカムの血中濃度が大幅に上昇し、不整脈、血液障害、痙攣等の重篤な副作用を引き起こす可能性が考えられている。

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 消化性潰瘍の既往歴のある患者 [消化性潰瘍を再発させることがある。]
- (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 [血液の異常を悪化又は再発させることがある。]
- (4) 出血傾向のある患者 [血小板機能異常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 [肝障害を悪化又は再発させることがある。]
- (6) 腎障害又はその既往歴のある患者 [腎障害を悪化又は再発させることがある。]
- (7) 心機能障害のある患者 [水、ナトリウムの貯留が起こる可能性があり、心機能障害を悪化させるおそれがある。]
- (8) 高血圧症のある患者 [水、ナトリウムの貯留が起こる可能性があり、血圧を上昇させるおそれがある。]
- (9) 過敏症の既往歴のある患者
- (10) 気管支喘息のある患者 [喘息発作を誘発させることがある。]
- (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 [「重要な基本的注意」(1) の項参照]

(解説)

(1)、(3) 及び (5) ~ (10) : [「VIII-2. 禁忌内容とその理由」の項参照]

(2) 「消化性潰瘍のある患者」は禁忌としているが、ミソプロストールは非ステロイド性消炎鎮痛剤の長期投与時にみられる消化性潰瘍に効能・効果を有することから、ミソプロストールにより潰瘍を治療中の患者に限り慎重投与とした。

(4) シクロオキシゲナーゼの活性を阻害するため、血小板凝集を起こすトロンボキサン A₂ の生成が抑制され、血小板機能を抑制したり、血液凝固因子欠乏患者で凝固能を悪化させるおそれがある。

(6) (参考) 外国人データ

フルカムの活性本体ピロキシカム20mgを単回投与及び1日1回4週間連続投与後の体内動態を、若年健常者群、高齢健常者群 (Ccr: 平均 88mL/min)、腎機能障害高齢者群 (Ccr: 平均 60mL/min) の3群で比較したところ、腎機能障害の有無あるいは年齢によって臨床的に明らかな影響を受けることがないと報告されている²⁴⁾。しかし、このデータでの腎機能障害者はCcrが平均60mL/minと軽症例であることから、障害の程度が高度になるに従って慎重に投与すべきと考える。

単回投与		T _{max} (hr)	C _{max} (μg/mL)	t _{1/2} (hr)	ピロキシカムの クリアランス (mL/min)
若年健常者群	(n=10)	6	1.9	66.7	2.48
高齢健常者群	(n=12)	4	1.7	70.6	2.53
腎機能障害高齢者群	(n=13)	4	1.8	51.4	2.78

連続投与		T _{max} (hr)	C _{max} (μg/mL)	t _{1/2} (hr)	ピロキシカムの クリアランス (mL/min)
若年健常者群	(n=9)	6	9.3	50.9	2.00
高齢健常者群	(n=11)	2.25	8.4	57.0	2.08
腎機能障害高齢者群	(n=11)	1.75	8.4	56.0	2.34

結論：単回、連続投与ともに、3群間の薬物動態に差はなかった。

(11)、(12) 非ステロイド性消炎鎮痛剤を潰瘍性大腸炎及びクローン病の患者に投与した場合、症状を悪化させることが報告されている。

(13) 高齢者では副作用があらわれやすいので、少量 (13.5mg/日) から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与する。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1) 高齢者では穿孔を伴う消化性潰瘍、胃腸出血等があらわれやすいので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。
- (2) 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。
- (3) 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。
 - 1) 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、肝機能検査及び便潜血検査等）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。
 - 2) 薬物療法以外の療法も考慮すること。
- (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。
- (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) 小児に対する安全性は確立していないので、やむを得ず使用する場合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。

（解説）

- (1) 一般に、高齢者では血清アルブミンが低下するため遊離型薬物濃度が増加することや、肝臓、腎臓の機能低下による薬物の代謝・排泄が低下し、薬物の血中濃度が上昇することなどの理由により、副作用が起りやすくなることが考えられる。
- (2) 炎症・痛みという症状を抑える目的で投与される消炎鎮痛剤は対症療法の一つであると考えられる。疾患の治療にあたっては、原因療法を行うことが基本であり、対症療法は原因が不明な場合かあるいは、症状があまりに悪い場合に症状を抑えるという目的で使用すべきであり、あくまでも補助的な治療と考えるべきである。
- (3)
 - 1) 一般に消炎鎮痛剤は慢性炎症に対して長期にわたり使用されることが多い薬剤であるため、薬剤の副作用をよく知り、使用中に現れる可能性のある副作用をチェックする必要がある。そのためには尿検査、血液検査、肝機能検査及び便潜血検査等の臨床検査を定期的に行い、早期発見に努めなくてはならない。
 - 2) 消炎鎮痛剤を慢性疾患に長期投与すると副作用の発現なども考えられるため、薬物療法以外の治療法（理学療法、運動療法、手術療法など）も考慮する必要がある。
- (4) 一般に消炎鎮痛剤は胃腸障害などの副作用を起こしやすい薬剤であるため、患者の状態を十分観察し、副作用の発現に留意する必要がある。
- (5) 消炎鎮痛剤は対症療法であり感染症に伴う発熱、疼痛、炎症等の臨床症状を不顕性化し症状の軽快を見るが、その間にも原因である細菌、真菌が増殖し、感染は増悪するため、原因療法として適切な抗菌剤を併用し、慎重に投与する必要がある。
- (6) 一般に消炎鎮痛剤の二剤以上の併用は、期待するほどの相加作用はあまり得られず、むしろ副作用が多くなることが考えられる。
- (7) 小児に投与することを目的とした薬剤を除く、全ての薬剤の開発試験段階において小児は投与対象から除外されているため、使用成績データがないため安全性が確立していない。

7. 相互作用

本剤の活性本体であるピロキシカムは、主として肝代謝酵素 CYP2C9 で代謝される。

(1) 併用禁忌とその理由

併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リトナビル (ノービア)	本剤の活性本体であるピロキシカムの血中濃度が大幅に上昇し、不整脈、血液障害、痙攣等の重篤な副作用を起こすおそれがある。	リトナビルのチトクローム P450 に対する競合的阻害作用によると考えられる。

(2) 併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クマリン系抗凝血剤 (ワルファリン等)	本剤の活性本体であるピロキシカムとの併用により、クマリン系抗凝血剤（ワルファリン等）の作用を増強したとの報告があるので、併用する場合にはその医薬品を減量するなど、慎重に投与すること ²⁵⁾ 。	ピロキシカムのヒトでの蛋白結合率が 99.8%と高いため、ワルファリンの活性型が増加するためと考えられている。
選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）	本剤との併用により出血傾向が増強するおそれがある。	SSRIの投与により血小板凝集能が阻害され、併用により出血傾向が増大すると考えられている。
アスピリン	本剤の活性本体であるピロキシカムとの併用により、低用量アスピリンの血小板凝集抑制作用が減弱するおそれがある。	血小板の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ている。
	本剤の活性本体であるピロキシカムとの併用により、双方又は一方の医薬品の副作用の発現頻度が増加したとの報告がある。	両剤ともにプロスタグランジン合成阻害作用を示すためと考えられている。
非ステロイド性消炎鎮痛剤	本剤との併用により、消化性潰瘍、胃腸出血の発現が高まるおそれがある。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗血小板薬	本剤との併用により、胃腸出血の発現が高まるおそれがある。	抗血小板薬が血小板の凝集を阻害するためと考えられている。
リチウム (炭酸リチウム)	本剤の活性本体であるピロキシカムとの併用により、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、併用する場合には観察を十分に行い慎重に投与すること ²⁶⁾ 。	ピロキシカムの腎におけるプロスタグランジン生合成阻害により、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。
メトトレキサート	本剤との併用により、メトトレキサートの作用が増強するおそれがある。併用する場合には観察を十分に行い慎重に投与すること。	
ジゴキシン ジギトキシン	本剤との併用により、これらの薬剤の作用が増強するおそれがある。併用する場合には観察を十分に行い慎重に投与すること。	
チアジド系利尿剤 (ヒドロクロチアジド等)	他の非ステロイド性消炎鎮痛剤とチアジド系利尿剤との併用により、チアジド系利尿剤の作用が減弱したとの報告がある ²⁷⁾ 。	ピロキシカムの腎におけるプロスタグランジン生合成阻害により、水、ナトリウムの排泄が減少するためと考えられている。
フロセミド	本剤の活性本体であるピロキシカムとの併用により、フロセミドの作用が減弱したとの報告がある ²⁸⁾ 。	
カリウム保持性利尿剤 (スピロノラクトン等)	本剤との併用により、降圧作用の減弱、腎機能障害患者における重度の高カリウム血症が発現するおそれがある。	ピロキシカムの腎におけるプロスタグランジン生合成阻害によるためと考えられている。
エプレレノン		
ACE 阻害剤 アンジオテンシンⅡ 受容体拮抗剤 β遮断薬	本剤との併用により、これらの薬剤の降圧作用が減弱するおそれがある。	
コレステラミン	本剤の活性本体であるピロキシカムの排泄が促進され、血中濃度半減期が短縮したとの報告がある ²⁹⁾ 。	コレステラミンの薬物吸着作用により、本剤の活性本体であるピロキシカムの消失が速まると考えられている。
副腎皮質ステロイド剤 (プレドニゾン等)	本剤との併用により、消化性潰瘍、胃腸出血の発現が高まるおそれがある。	両剤とも消化管粘膜を傷害するため、併用した場合その影響が大きくなると考えられている。
シクロスポリン タクロリムス	本剤との併用により、これらの薬剤の腎毒性が高まるおそれがある。	プロスタグランジン生合成阻害に伴う腎血流量低下により、腎障害の副作用が相互に増強されると考えられている。

(解説)

- (1) 選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI)
選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) の添付文書において、非ステロイド性消炎鎮痛剤を併用注意としている。
- (2) アスピリン
本剤の活性本体であるピロキシカムとアスピリンの併用により、アスピリンの血小板凝集抑制作用を減弱することが報告されている³⁰⁾。
- (3) 非ステロイド性消炎鎮痛剤
本剤の活性本体であるピロキシカムが他の非ステロイド性消炎鎮痛剤よりも消化性潰瘍、胃腸出血発現のリスクが高い傾向が認められたことから (社内検討データ)、非ステロイド性消炎鎮痛剤の併用により、消化性潰瘍、胃腸出血が更に発現しやすくなる可能性がある。
- (4) 抗血小板薬
包括的レビューの結果、本剤と抗血小板薬 (薬効群として、アスピリンに限定しない) との併用により、双方又は一方の医薬品の作用により血小板の凝集を阻害し、胃腸出血の発現が高まる可能性がある (社内資料検討データ)。
- (5) フロセミド
本剤の活性本体であるピロキシカムとフロセミドの併用により、フロセミドの作用が減弱したことが報告されている²⁸⁾。
- (6) コレスチラミン
本剤の活性本体であるピロキシカムとコレスチラミンの併用により、ピロキシカムの血中濃度半減期が短縮したことが報告されている²⁹⁾。
- (7) メトトレキサート、ジゴキシン、ジギトキシン、副腎皮質ステロイド剤、シクロスポリン、タクロリムス
他の非ステロイド性消炎鎮痛剤の報告に基づき、メトトレキサート、ジゴキシン、ジギトキシン、副腎皮質ステロイド剤、シクロスポリン、タクロリムスを併用注意とした。
- (8) ACE 阻害剤、アンジオテンシン II 受容体拮抗剤、β 遮断薬
ACE 阻害剤、アンジオテンシン II 受容体拮抗剤の添付文書において、非ステロイド性消炎鎮痛剤を併用注意としていることから、本剤においても ACE 阻害剤、アンジオテンシン II 受容体拮抗剤を併用注意とした。
また、本剤の活性本体であるピロキシカムとβ 遮断薬の併用により、β 遮断薬の降圧作用を減弱することが報告されている³¹⁾。
- (9) カリウム保持性利尿剤 (スピロノラクトン等)、エプレレノン
他の非ステロイド性消炎鎮痛剤とカリウム保持性利尿剤との併用により、腎機能障害患者における重度の高カリウム血症の発現が報告されている。また本剤との併用により降圧作用の減弱が起こる可能性がある³²⁾。

(3) 食物、嗜好品などによる影響

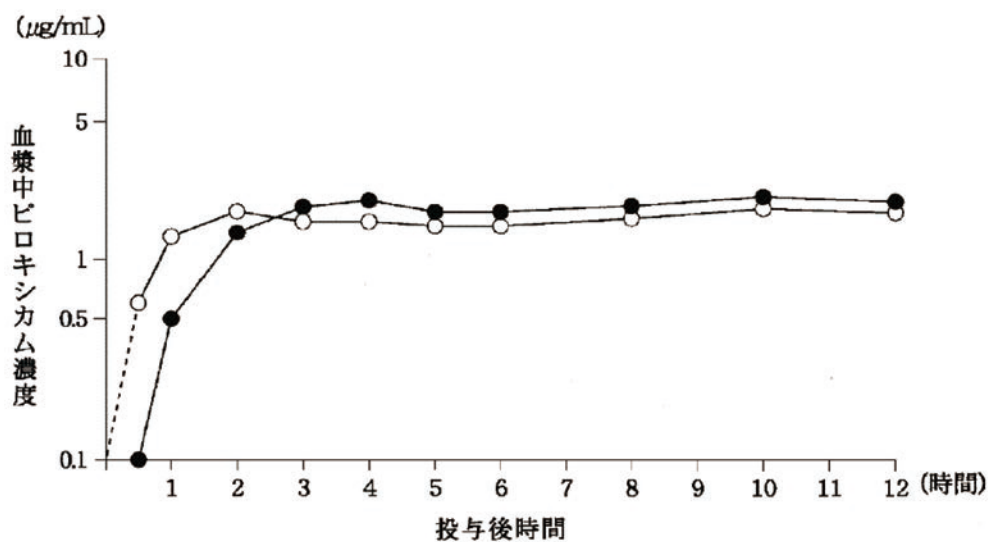
健常成人 18 例を 2 群に分け、アンピロキシカム 27mg をクロスオーバー法で空腹時又は食後に経口投与し、血漿中ピロキシカム濃度推移を比較した。その結果、空腹時投与群の C_{max} ($1.9 \mu\text{g/mL}$) は食後投与群の C_{max} ($2.1 \mu\text{g/mL}$) より有意に低かったものの、AUC では有意差は認められず、本剤の吸収に対する食事の影響は極めて少ないと考えられる。

健常成人男子にアンピロキシカム 27mg を
空腹時又は食後経口投与した時の血漿中ピロキシカム濃度推移 (n=18)

投与条件	T_{max} (hr)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$AUC_{0-144\text{hr}}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)
空腹時 ○—○	5.7 ± 5.3	1.9 ± 0.4	113.0 ± 31.4
食後 ●—●	4.1 ± 1.1	2.1* ± 0.3	110.5 ± 29.1

* : $p < 0.05$ (分散分析)、空腹時との比較

mean \pm S. E.



8. 副作用

(1) 副作用の概要

承認時までの臨床試験における調査症例 1,333 例中 128 例 (9.60%)、市販後の使用成績調査症例 6,905 例中 266 例 (3.85%)、計 8,238 例中 394 例 (4.78%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は、胃・腹部痛 (1.04%)、胃・腹部不快感 (1.02%)、浮腫 (0.45%)、発疹 (0.36%) 等であった。

1) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

- 1) 消化性潰瘍 (穿孔を伴うことがある)、吐血、下血等の胃腸出血：消化性潰瘍 (穿孔を伴うことがある) (0.21%)、吐血、下血等の胃腸出血 (0.1%未満) があらわれることがあるので、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。
- 2) ショック^{注1)}、アナフィラキシー^{注1)}：ショック、アナフィラキシー (蕁麻疹、潮紅、血管浮腫、呼吸困難等) を起こすことがあるので、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。
- 3) 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)^{注1)}、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)^{注1)}：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼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投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 急性腎障害^{注1)}：急性腎障害を起こすことがあるので、乏尿、血尿、尿蛋白、BUN・血中クレアチニン上昇、高カリウム血症、低アルブミン血症等があらわ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。
- 5) 肝機能障害^{注1)}、黄疸^{注1)}：AST (GOT)・ALT (GPT) の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、定期的に肝機能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投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 本剤の活性本体であるピロキシカムで以下のような副作用があらわれるとの報告がある。このような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。
再生不良性貧血、骨髄機能抑制、ネフローゼ症候群

注1：自発報告のため頻度不明。

2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	1%以上	1%未満	頻度不明 ^{注1)}
消化器	胃・腹部痛、 胃・腹部不快感	食欲不振、嘔気・嘔吐、 胸やけ、胃炎、下痢・軟便、便秘、口内炎、舌炎、 口角炎、便潜血、腹部膨満感	便意
血液		白血球数増加、赤血球数減少、 ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少、 好酸球数増加、血小板数減少、貧血	白血球数減少、紫斑、 血小板機能低下(出血時間の延長)
肝臓		AST (GOT)、ALT (GPT)、 Al-P 上昇	LDH 上昇
腎臓		BUN 上昇、蛋白尿	
過敏症 ^{注2)}		発疹、そう痒、湿疹、発赤、 蕁麻疹	光線過敏症
精神・神経系		眠気、めまい、頭痛	
その他		浮腫、口渇、唾液増加、 脱力感、ほてり、充血、 鼻出血、眼のかすみ、 全身倦怠感、発熱	血圧上昇、脱毛、肩こり、 体重増加

注1：自発報告のため頻度不明。

注2：発現した場合には投与を中止すること。

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

対象	時期 承認時迄の調査	使用成績調査の累計 (1993年10月1日～ 1999年9月30日)	計
調査症例数	1,333	6,905	8,238
副作用等の発現症例数	128	266	394
副作用等の発現件数	179	331	510
副作用発現症例数 (%)	9.60	3.85	4.78

件(例)数：器官分類別又は例数、副作用名は件数で表示

副作用の種類	副作用発現症例数又は件数 (%)		
皮膚・皮膚付属器障害	23 (1.73)	17 (0.25)	40 (0.49)
そう痒感	8 (0.60)	6 (0.09)	14 (0.17)
湿疹	1 (0.08)	1 (0.01)	2 (0.02)
発疹	19 (1.43)	11 (0.16)	30 (0.36)
発赤	1 (0.08)	2 (0.03)	3 (0.04)
蕁麻疹	—	1 (0.01)	1 (0.01)
中枢・末梢神経系障害	1 (0.08)	8 (0.12)	9 (0.11)
めまい	1 (0.08)	6 (0.09)	7 (0.08)
頭痛	1 (0.08)	3 (0.04)	4 (0.05)
視覚障害	1 (0.08)	1 (0.01)	2 (0.02)
視力低下	—	1 (0.01)	1 (0.01)
目のかすみ	1 (0.08)	—	1 (0.01)
精神障害	1 (0.08)	6 (0.09)	7 (0.08)
眠気	1 (0.08)	6 (0.09)	7 (0.08)
消化管障害	67 (5.03)	202 (2.93)	269 (3.27)
胃もたれ感	—	2 (0.03)	2 (0.02)
胃炎	2 (0.15)	10 (0.14)	12 (0.15)
胃穿孔	—	1 (0.01)	1 (0.01)
胃腸障害	—	2 (0.03)	2 (0.02)
胃痛	21 (1.58)	37 (0.54)	58 (0.70)
胃潰瘍	—	9 (0.13)	9 (0.11)
胃粘膜糜爛	—	2 (0.03)	2 (0.02)
胃不快感	17 (1.28)	53 (0.77)	70 (0.85)
下血	—	1 (0.01)	1 (0.01)
下痢	4 (0.30)	9 (0.13)	13 (0.16)
胸やけ	2 (0.15)	6 (0.09)	8 (0.10)
口角炎	2 (0.15)	1 (0.01)	3 (0.04)
口渇	1 (0.08)	1 (0.01)	2 (0.02)
口内炎	7 (0.53)	6 (0.09)	13 (0.16)
十二指腸潰瘍	—	4 (0.06)	4 (0.05)
出血性胃潰瘍	—	2 (0.03)	2 (0.02)
消化管出血	—	2 (0.03)	2 (0.02)
消化性潰瘍	—	1 (0.01)	1 (0.01)
食欲不振	3 (0.23)	12 (0.17)	15 (0.18)

副作用の種類	副作用発現症例数又は件数 (%)		
舌炎	1 (0.08)	1 (0.01)	2 (0.02)
唾液増加	1 (0.08)	—	1 (0.01)
腹痛	4 (0.30)	22 (0.32)	26 (0.32)
腹部不快感	2 (0.15)	12 (0.17)	14 (0.17)
腹部膨満感	—	5 (0.07)	5 (0.06)
便潜血陽性	1 (0.08)	—	1 (0.01)
便秘	4 (0.30)	8 (0.12)	12 (0.15)
嘔気	3 (0.23)	16 (0.23)	19 (0.23)
嘔吐	1 (0.08)	5 (0.07)	6 (0.07)
肝臓・肝管系障害	14 (1.05)	6 (0.09)	20 (0.24)
AST (GOT) 上昇	13 (0.98)	3 (0.04)	16 (0.19)
ALT (GPT) 上昇	13 (0.98)	1 (0.01)	14 (0.17)
肝機能異常	—	3 (0.04)	3 (0.04)
代謝・栄養障害	6 (0.45)	2 (0.03)	8 (0.10)
Al-P 上昇	6 (0.45)	2 (0.03)	8 (0.10)
心・血管障害 (一般)	—	1 (0.01)	1 (0.01)
血圧低下	—	1 (0.01)	1 (0.01)
赤血球障害	1 (0.08)	8 (0.12)	9 (0.11)
ヘマトクリット値減少	1 (0.08)	—	1 (0.01)
ヘモグロビン減少	1 (0.08)	5 (0.07)	6 (0.07)
赤血球減少	1 (0.08)	3 (0.04)	4 (0.05)
貧血	—	3 (0.04)	3 (0.04)
白血球・網内系障害	2 (0.15)	1 (0.01)	3 (0.04)
好酸球増多 (症)	1 (0.08)	—	1 (0.01)
白血球増多 (症)	2 (0.15)	1 (0.01)	3 (0.04)
血小板、出血凝血障害	1 (0.08)	1 (0.01)	2 (0.02)
血小板減少 (症)	—	1 (0.01)	1 (0.01)
鼻出血	1 (0.08)	—	1 (0.01)
泌尿器系障害	11 (0.83)	8 (0.12)	19 (0.23)
BUN 上昇	8 (0.60)	6 (0.09)	14 (0.17)
血中クレアチニン上昇	—	2 (0.03)	2 (0.02)
腎機能障害	—	1 (0.01)	1 (0.01)
尿蛋白陽性	3 (0.23)	—	3 (0.04)
尿沈渣異常	1 (0.08)	—	1 (0.01)
頻尿	—	1 (0.01)	1 (0.01)
一般的全身障害	16 (1.20)	30 (0.43)	46 (0.56)
ほてり	—	3 (0.04)	3 (0.04)
ほてり・充血	1 (0.08)	—	1 (0.01)
下肢浮腫	6 (0.45)	4 (0.06)	10 (0.12)
顔面浮腫	7 (0.53)	11 (0.16)	18 (0.22)
気分不良	—	1 (0.01)	1 (0.01)
倦怠 (感)	—	3 (0.04)	3 (0.04)
脱力 (感)	1 (0.08)	—	1 (0.01)
発熱	—	4 (0.06)	4 (0.05)
浮腫	4 (0.30)	5 (0.07)	9 (0.11)

(3) 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

患者背景因子別副作用発現頻度

背景因子		発現率	
総症例		3.85 (266/6,905)	
性別	男	2.39 (61/2,550)	
	女	4.71 (205/4,355)	
年齢	小児 (0-14歳)	0.00 (0/33)	
	成人 (15-64歳)	3.19 (119/3,733)	
	高齢者 (65歳以上)	4.68 (147/3,138)	
	不明	0.00 (0/1)	
	10歳未満	0.00 (0/1)	
	10-19歳	0.00 (0/159)	
	20-29歳	1.24 (6/485)	
	30-39歳	2.48 (10/404)	
	40-49歳	4.09 (30/734)	
	50-59歳	3.66 (43/1,175)	
	60-69歳	4.00 (68/1,701)	
70-79歳	4.99 (83/1,663)		
80歳以上	4.47 (26/582)		
不明	0.00 (0/1)		
使用理由	関節リウマチ	5.66 (26/459)	
	変形性関節症	5.01 (79/1,576)	
	腰痛症	3.99 (74/1,856)	
	肩関節周囲炎	3.51 (19/541)	
	頸肩腕症候群	2.54 (9/355)	
	外傷・手術後の疼痛	2.19 (23/1,049)	
	抜歯後の疼痛	0.73 (3/409)	
	適応外	3.91 (9/230)	
	複数疾患 (適応疾患)	5.45 (21/385)	
	複数疾患 (適応疾患+適応外)	6.67 (3/45)	
投与前重症度	軽症	2.92 (61/2,088)	
	中等症	4.15 (182/4,387)	
	重症	5.39 (23/427)	
	不明	0.00 (0/3)	
合併症有無	なし	3.22 (166/5,159)	
	あり	5.73 (100/1,745)	
	不明	0.00 (0/1)	
	合併症の種類	血液疾患	0.00 (0/25)
		消化性潰瘍	16.67 (3/18)
		高血圧症	5.25 (29/552)
		心疾患	3.15 (4/127)
		肝疾患	8.06 (5/62)
		腎疾患	14.29 (5/35)
気管支喘息		3.33 (1/30)	
その他	5.83 (71/1,217)		
併用薬有無	なし	1.69 (26/1,542)	
	あり	4.48 (240/5,361)	
	不明	0.00 (0/2)	
1日投与量	13.5mg	2.83 (3/106)	
	27mg	3.97 (254/6,397)	
	その他*	2.24 (9/402)	

*54mg、頓用、用量変更、不明等

使用成績調査よりファイザー (株) 集計

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

9. 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（13.5mg/日）から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[「重要な基本的注意」(1)の項参照]

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、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こと。
- (2) 動物実験（ラット）で周産期投与により分娩遅延が報告されているので²³⁾、妊娠末期には投与しないこと。
- (3) ピロキシカムで母乳中へ移行することが報告されているので^{17)、18)}、授乳中の婦人に投与する場合には授乳を中止させること。
- (4) 妊娠末期のラットに投与した実験で、胎仔の動脈管収縮が報告されている³³⁾。

11. 小児等への投与

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。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当記載事項なし

[「VIII-8. (2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」参照]

13. 過量投与

(1) 非ステロイド性消炎鎮痛剤の過量投与時の一般的な徴候・症状、処置は次のとおりである。

徴候・症状：嗜眠、傾眠、嘔気・嘔吐、心窩部痛

処 置：催吐、胃洗浄、活性炭投与、浸透圧性下剤投与、その他症状に応じた支持療法及び対症療法

(2) 本剤は蛋白結合率が高いため、透析による除去は有用ではないと考えられる。

〈参考〉

活性本体ピロキシカム（経口）のPDR（Physicians' Desk Reference）には以下の記載がある。

NSAIDsの過量投与による症状は、通常、嗜眠、傾眠、悪心・嘔吐、心窩部痛に限定されるが、まれに胃腸管出血、高血圧、急性腎不全、呼吸抑制、昏睡、アナフィラキシー反応が起こる可能性がある。

処置は対症療法及び支持療法で、特別な解毒剤はない。催吐剤や活性炭（成人で60～100g/kg、小児で1～2g/kg）、浸透圧性下剤も有用と考えられる。イヌにおける実験では、様々な用量の活性炭をピロキシカム投与から6時間後に使用した場合、ピロキシカムの半減期を50%以上低下させ、バイオアベイラビリティを37%低下させた。

治療の際には、ピロキシカムの長い血中濃度半減期を考慮しなければならない。

本剤は蛋白結合率が高いため、強制利尿、尿アルカリ化剤、血液透析、血液灌流は有用とは言えない。

14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

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）。

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^{34)～37)}。

16. その他

該当しない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

アンピロキシカムの一般薬理作用について検討した成績の概要は以下のとおりである。ピロキシカムで報告されている一般薬理作用と同種のものであり、アンピロキシカムに特記すべき作用はなかった。

一般薬理試験成績一覧表

実験項目	方法	動物	投与経路	試験成績
1. 中枢神経系に対する作用				
(1) 一般症状	多次元観察法	マウス	経口	100、300mg/kg：作用なし 500mg/kg：触反射亢進、体幹緊張度上昇
(2) 自発運動	回転かご法	マウス	経口	100、300、500mg/kg：作用なし
(3) 協調運動	回転棒法	マウス	経口	100、300、500mg/kg：作用なし
(4) 懸垂能	懸垂法	マウス	経口	100、300、500mg/kg：作用なし
(5) 抗痙攣作用	電撃痙攣	マウス	経口	100、300、500mg/kg：作用なし
	ベンテトラゾール痙攣	マウス	経口	100、300、500mg/kg：作用なし
	ストリキニーネ痙攣	マウス	経口	100、300、500mg/kg：作用なし
(6) 睡眠延長作用	ヘキソバルピタール	マウス	経口	30、100mg/kg：作用なし
	睡眠			300mg/kg：約20%延長
(7) 条件回避反応	Jump box法	ラット	経口	100、300mg/kg：作用なし
(8) 催吐作用	嘔吐	イヌ	経口	10、30、50mg/kg：作用なし
2. 呼吸、循環器系に及ぼす影響				
(1) 呼吸、血圧、心拍数、心電図、大腸動脈血流量		イヌ	十二指腸	10、30、60mg/kg：作用なし
(2) 血圧上昇に及ぼす影響	エピネフリン 総頸動脈閉塞	イヌ	十二指腸	30mg/kg：作用なし
(3) 血圧下降に及ぼす影響	アセチルコリン イブプロフェレンール	イヌ	十二指腸	30mg/kg：作用なし
(4) 摘出右心房	収縮力	モルモット	in vitro	10 ⁻⁷ g/mL：作用なし 10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ g/mL：約7～11%抑制
	拍動数			10 ⁻⁷ ～10 ⁻⁵ g/mL：作用なし
3. 自律神経系に対する作用				
(1) 瞳孔径	瞳孔径	マウス	経口	100、300、500mg/kg：作用なし
(2) 胆汁分泌	胆汁量	ラット	十二指腸	42、140、420mg/kg：作用なし
(3) 胃液分泌	胃液量、酸度	ラット	十二指腸	100、300、500mg/kg：作用なし
(4) 小腸輸送能	炭末輸送	マウス	経口	100、300、500mg/kg：作用なし
(5) 瞬膜	瞬膜収縮 (交感神経刺激)	ネコ	十二指腸	10、30、60mg/kg：作用なし
4. 摘出平滑筋に対する作用				
(1) 摘出大動脈	エピネフリン収縮	ウサギ	in vitro	10 ⁻⁷ ～10 ⁻⁵ g/mL：作用なし
	制止時張力			10 ⁻⁷ ～10 ⁻⁵ g/mL：作用なし
(2) 摘出腸管自動運動	自動運動	ウサギ	in vitro	10 ⁻⁷ g/mL：作用なし 10 ⁻⁶ 、0 ⁻⁵ g/mL：抑制 (約13～24%)
(3) 鎮痙作用 (摘出腸管)	アセチルコリン収縮	モルモット	in vitro	10 ⁻⁷ ～10 ⁻⁵ g/mL：作用なし
	ヒスタミン収縮	モルモット	in vitro	10 ⁻⁷ ～10 ⁻⁵ g/mL：作用なし
	セロトニン収縮	モルモット	in vitro	10 ⁻⁷ 、10 ⁻⁶ g/mL：作用なし 10 ⁻⁵ g/mL：抑制(約21%)
(4) 摘出気管	BaCl ₂ 収縮	モルモット	in vitro	10 ⁻⁷ ～10 ⁻⁵ g/mL：作用なし
	アセチルコリン収縮	モルモット	in vitro	10 ⁻⁷ 、10 ⁻⁶ g/mL：作用なし 10 ⁻⁵ g/mL：抑制(24%)
	静止時張力			10 ⁻⁷ ～10 ⁻⁵ g/mL：軽度低下

一般薬理試験成績一覧表（つづき）

実験項目	方法	動物	投与経路	試験成績
(5) 摘出輸精管	エピネフリン収縮 静止時張力	モルモット	in vitro	10 ⁻⁷ ~10 ⁻⁵ g/mL：作用なし 10 ⁻⁷ ~10 ⁻⁵ g/mL：作用なし
(6) 摘出子宮自動運動（非妊娠および妊娠子宮）	収縮力 収縮頻度	ラ ッ ト	in vitro	10 ⁻⁷ ~10 ⁻⁵ g/mL：作用なし 10 ⁻⁷ ~10 ⁻⁵ g/mL：妊娠子宮で抑制（約13~38%）
5. 神経-筋伝達に及ぼす影響				
	坐骨神経- 腓腹筋標本 （神経刺激）	ラ ッ ト	十二指腸	140、420mg/kg：作用なし
6. 尿量及び尿中電解質に及ぼす影響				
	尿量、尿中電解質 （Na ⁺ 、K ⁺ 、Cl ⁻ ）	ラ ッ ト	経 口	100mg/kg：作用なし 300、500mg/kg：抑制 尿量（約25~53%） Na ⁺ （約46~53%） Cl ⁻ （約46~56%）
7. 薬理相互作用				
(1) 抗炎症薬	カラゲニン浮腫	ラ ッ ト	経 口	アセメタシンまたはアスピリンと併用しても、浮腫抑制作用に減弱はみられなかった。
(2) トルブタミド	血糖値	ラ ッ ト	経 口	トルブタミドの血糖低下はアンピロキシカムとの併用により影響を受けない。
(3) ワルファリン	プロトロンビン時間	ラ ッ ト	経 口	ワルファリンの血漿プロトロンビン時間の延長はアンピロキシカムとの併用により影響を受けない。
(4) ノルフロキサシン	痙攣	マ ウ ス	経 口	ノルフロキサシンとの併用により痙攣の発現はみられない。
8. 主要代謝物の一般薬理作用				
(1) 協調運動	回転棒法	マ ウ ス	経 口	代謝物 I、IV、V、VI： 300mg/kg：作用なし
(2) 抗痙攣作用	電撃痙攣	マ ウ ス	経 口	代謝物 I、IV、V、VI： 300mg/kg：作用なし
(3) 小腸輸送能	炭末輸送	マ ウ ス	経 口	代謝物 I、IV、V、VI： 300mg/kg：作用なし
9. 分解生成物の一般薬理作用				
(1) 協調運動	回転棒法	マ ウ ス	経 口	分解物 I、II： 100mg/kg：作用なし
(2) 懸垂能	懸垂法	マ ウ ス	経 口	分解物 I、II： 100mg/kg：作用なし
(3) 小腸輸送能	炭末輸送	マ ウ ス	経 口	分解物 I、II： 100mg/kg：作用なし

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

LD ₅₀ (mg/kg)				
動物	性	経口	腹腔内	皮下
マウス (ICR 5週)	♂	2,291	1,358	4,259
	♀	2,571	1,365	4,540
ラット (SD 5週)	♂	1,798	502	2,598
	♀	747	282	2,963

(2) 反復投与毒性試験³⁸⁾

ラットに 1.4~14mg/kg/日を 3 ヶ月間経口投与した試験では、14mg/kg 群で軽度な体重増加抑制、摂餌量の減少、小腸潰瘍とこれに伴う炎症性変化、貧血がみられた。7mg/kg 群では体重増加抑制はみられなかったが、その他 14mg/kg 群とほぼ同様な変化が認められた。これらの諸変化は休薬 8 週目に著しく軽減ないしは消失し、回復傾向が認められた。無毒性量は 1.4mg/kg/日であった。ラットに 0.7~3.5mg/kg/日を 12 ヶ月間経口投与した試験では、3.5mg/kg/群で体重増加抑制(雌)、貧血傾向(雌)、胃のびらん及び潰瘍(雌雄)、腎乳頭壊死(雌)が認められた。無毒性量は 1.4mg/kg/日であった。

(3) 生殖発生毒性試験²³⁾

ラットの妊娠前及び妊娠初期投与試験では経口投与により、3.5mg/kg 群の親動物で軽度な体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められたが、交尾率、妊娠率には影響はみられなかった。無毒性量は親動物で 1.4mg/kg/日、胎仔では 3.5mg/kg/日以上であった。

ラット及びウサギの胎仔器官形成期投与試験では経口投与により、それぞれ 7mg/kg、75mg/kg を投与しても催奇形作用は認められなかった。

ラットの周産期・授乳期投与試験では経口投与により、0.14mg/kg 以上では分娩障害、出生仔生存率の低下が認められた。無毒性量は母体、出生仔とも 0.07mg/kg/日であった。

(4) その他の特殊毒性

1) 抗原性試験

モルモット全身性アナフィラキシー試験、マウス IgE 型抗体産生試験並びにウサギ抗血清について沈降反応、PCA 反応、間接赤血球凝集反応による特異抗体の検出を実施した結果、いずれも陰性で、アンピロキシカムに抗原性は認められなかった。

2) 変異原性試験

微生物を用いた復帰突然変異試験、哺乳類の培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験を実施した結果、いずれも陰性でアンピロキシカムに、変異原性は認められなかった。

3) 癌原性試験

ラットに 0.21~1.4mg/kg/日を 24~26 ヶ月間、マウスに 1.4~5.6mg/kg/日を 23 ヶ月混餌投与した癌原性試験では、ラット、マウスともに生存率、腫瘍発生率には投与群と対照群で差はみられず、催腫瘍性は認められなかった。

4) ラット胎仔動脈管に及ぼす影響

初妊ラット妊娠 21 日目に 0.14~14mg/kg 単回経口投与し、動脈管収縮率が最も強い投与 2 時間後に屠殺して胎仔の動脈管に及ぼす影響を検討した結果、経胎盤性胎生期動脈管収縮作用が用量依存的に認められ、その作用の程度はピロキシカムとほぼ同等とみなされた。

5) 消化管潰瘍惹起試験¹⁵⁾

ラットに単回経口投与した場合の胃潰瘍惹起用量 (UD₅₀) はアンピロキシカム 38.6mg/kg、ピロキシカム 17.9mg/kg、アセメタシン 5.7mg/kg であり、本薬の胃粘膜障害作用はピロキシカム、アセメタシンより弱かった。

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（最終年月を外箱等に記載）

本剤は、PTP包装紙箱入りの状態で長期保存するとき、36ヵ月後も外観、性状、含量の変化はなく、分解生成物も認められなかった。

2. 貯法・保存条件

室温保存、密閉容器

3. 薬剤取扱い上の注意点

特になし

4. 承認条件

特になし

5. 包装

フルカムカプセル 13.5mg：100カプセル（PTP）

フルカムカプセル 27mg：100カプセル（PTP）

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：(1) オキシカム系非ステロイド性鎮痛抗炎症剤

ピロキシカム

メロキシカム

ロルノキシカム

(2) 非ステロイド性鎮痛抗炎症剤のプロドラッグ

ロキソプロフェンナトリウム水和物

インドメタシンファルネシル

スリンダク

アセメタシン

プログルメタシンマレイン酸塩

ナブメトン

7. 国際誕生年月日

1993年10月1日

8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号

製造承認年月日：1993年10月1日

承認番号：13.5mg 20500AMZ00557 [(05AM) 第0557号]

27mg 20500AMZ00558 [(05AM) 第0558号]

9. 薬価基準収載年月日

1993年11月26日

10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

2008年4月3日「外傷後、手術後及び抜歯後の鎮痛、消炎」の効能又は効果を削除

11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知日：2003年1月17日

再審査結果：薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。

12. 再審査期間

1993年10月1日～1999年9月30日（終了）

13. 長期投与の可否

本剤は、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）による「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

フルカムカプセル 13.5mg：1149030M1027

フルカムカプセル 27mg：1149030M2023

15. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 藤巻 悦夫ほか：臨床医学 6 (9) : 1829, 1990 [L19961018306]
- 2) 鈴木 明夫ほか：Progress in Medicine 11 (6) : 1544, 1991 [L19961018409]
- 3) 菅原 幸子ほか：臨床と研究 68 (11) : 3569, 1991 [L19961018406]
- 4) 青木 虎吉ほか：薬理と治療 19 (6) : 2267, 1991 [L19961018203]
- 5) 菅原 幸子ほか：医学と薬学 25 (6) : 1665, 1991 [L19961018403]
- 6) 井田 英雄ほか：医学と薬学 25 (6) : 1669, 1991 [L19961017304]
- 7) 佐々木 孝ほか：医学と薬学 25 (6) : 1616, 1991 [L19961017207]
- 8) 岩佐 悟ほか：医学と薬学 25 (6) : 1685, 1991 [L19961017405]
- 9) 増田 明敏ほか：医学と薬学 25 (6) : 1697, 1991 [L19961018103]
- 10) 入交 昭一郎ほか：炎症 12 (1) : 81, 1992 [L19961018106]
- 11) 金沢 真雄ほか：炎症 11 (1) : 81, 1991 [L19961017204]
- 12) Abramson, S. et al. : Inflammation 8 (Suppl.) : S103, 1984 [L19970519042]
- 13) 菊池 寿幸ほか：炎症 11 (3) : 249, 1991 [L19961017408]
- 14) 宗蓮 司郎ほか：薬理と治療 20 (8) : 2941, 1992 [L19961018302]
- 15) 山中 教造ほか：応用薬理 41 (6) : 597, 1991 [L19961031201]
- 16) 菅原 幸子ほか：炎症 11 (6) : 597, 1991 [L19961018404]
- 17) Ostensen, M. : Eur J Clin Pharmacol 25 (6) : 829, 1983 [L19961114207]
- 18) Ostensen, M. et al. : Eur J Clin Pharmacol 35 (5) : 567, 1988 [L19961114208]
- 19) 岩田 久ほか：医学と薬学 25 (6) : 1645, 1991 [L19961017407]
- 20) Falkner, F. C. et al. : Xenobiotica 20 (6) : 645, 1990 [L19961031203]
- 21) 千葉 寛：ファルマシア 31 (9) : 992, 1995 [L19990419035]
- 22) 社内資料：薬理作用 [L19970530027]
- 23) 堀本 政夫ほか：応用薬理 42 (6) : 559, 1991 [L19961114105]
- 24) Rudy, A.C. et al. : Br J Clin Pharmacol 37 : 1, 1994 [L19961115206]
- 25) Jacotot, B. : Proceedings of 9th European Congress of Rheumatology : 46, 1979 [L19961114512]
- 26) 宮川 朋大ほか：精神医学 38 (2) : 205, 1996 [L19970213001]
- 27) 厚生省薬務局企画課 監修：医薬品相互作用ハンドブック 薬業時報社：195, 1992 [L19970110030]
- 28) Baker, D. E. : Drug Intell Clin Pharm 22 (6) : 505, 1988 [L20070411064]
- 29) Ferry, D. G. et al. : Eur J Clin Pharmacol 39 (6) : 599, 1990 [L20070409008]
- 30) Hohlfeld, T. et al. : Thromb Haemost 109 (5) : 825, 2013 [L20150115068]
- 31) Ebel, D. L. et al. : Adv Ther 2 (4) : 131, 1985 [L20150115069]
- 32) Mathews, A. et al. : Vet Hum Toxicol 28 (3) : 224, 1986 [L20071129001]
- 33) 社内資料：ラット胎児動脈管に及ぼす影響 [L20070418010]
- 34) Mendonca, L. L. F. et al. : Rheumatology 39 (8) : 880, 2000 [L20010326030]
- 35) Akil, M. et al. : Br J Rheumatol 35 (1) : 76, 1996 [L20010326029]
- 36) Smith, G. et al. : Br J Rheumatol 35 (5) : 458, 1996 [L20010326001]
- 37) Calmels, C. et al. : Rev Rhum Engl Ed 66 (3) : 167, 1999 [L19990507027]
- 38) 飯島 護丈ほか：応用薬理 43 (1) : 1, 1992 [L19961114210]

2. その他の参考文献

Physician's Desk Reference 2004

XII. 参考資料

主な外国での発売状況

該当しない

XIII. 備考

その他の関連資料

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

製造販売

ファイザー株式会社
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7

