

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 2013 に準拠して作成

持続性抗炎症・鎮痛剤

レリフェン[®]錠 400mg
RELIFEN[®] Tab.400mg
 (日本薬局方 ナブメトン錠)

剤形	フィルムコート錠
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	1錠中「日局」ナブメトン 400mg を含有
一般名	和名：ナブメトン（JAN） 洋名：Nabumetone（JAN, INN, USP）
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：2007年18月31日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2007年12月21日（販売名変更による） 発売年月日：2007年12月21日（販売名変更による）
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：株式会社三和化学研究所 提携：グラクソ グループ リミテッド
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	株式会社三和化学研究所 コンタクトセンター TEL 0120-19-8130 FAX (052) 950-1305 医療関係者向けホームページ http://med.skk-net.com/

本 IF は 2018 年 2 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。

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、I F と略す）の位置付け並びに I F 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 I F 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、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 I F 記載要領 2008 が策定された。

I F 記載要領 2008 では、I F を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-I F）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-I F が提供されることとなった。

最新版の e-I F は、（独）医薬品医療機器総合機構ホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-I F を掲載する医薬品医療機器総合機構ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-I F の情報を検討する組織を設置して、個々の I F が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、I F 記載要領の一部改訂を行い I F 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. I F とは

I F 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 I F 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 I F 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。

[I F の様式]

①規格は A 4 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。

② I F 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「I F 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。

[I F の作成]

① I F 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。

② I F に記載する項目及び配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠する。

③添付文書の内容を補完するとの I F 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 2013」（以下、「I F 記載要領 2013」と略す）により作成された I F 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（P D F）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[I F の発行]

①「I F 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 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、「I F 記載要領 2013」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 I F が改訂される。

3. I F の利用にあたって

「I F 記載要領 2013」においては、P D F 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ある。

電子媒体の I F については、医薬品医療機器総合機構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、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の M R 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、I F 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、I F 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、I F の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器総合機構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

I F 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。I F 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、I F があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、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。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	
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	2
7. CAS 登録番号	2
III. 有効成分に関する項目	
1. 物理化学的性質	3
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法	5
4. 有効成分の定量法	5
IV. 製剤に関する項目	
1. 剤形	6
2. 製剤の組成	6
3. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	6
4. 製剤の各種条件下における安定性	7
5. 調製法及び溶解後の安定性	7
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7
7. 溶出性	7
8. 生物学的試験法	8
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8
10. 製剤中の有効成分の定量法	8
11. 力価	8
12. 混入する可能性のある夾雑物	8
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	8
14. その他	8
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	9
2. 用法及び用量	9
3. 臨床成績	9
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	13
2. 薬理作用	13
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	20

3.	吸収	21
4.	分布	22
5.	代謝	24
6.	排泄	24
7.	トランスポーターに関する情報	25
8.	透析等による除去率	25
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	26
2.	禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	26
3.	効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	27
4.	用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	27
5.	慎重投与内容とその理由	27
6.	重要な基本的注意とその理由及び処置方法	28
7.	相互作用	29
8.	副作用	30
9.	高齢者への投与	35
10.	妊婦，産婦，授乳婦等への投与	35
11.	小児等への投与	35
12.	臨床検査結果に及ぼす影響	35
13.	過量投与	35
14.	適用上の注意	35
15.	その他の注意	35
16.	その他	35
IX.	非臨床試験に関する項目	
1.	薬理試験	36
2.	毒性試験	36
X.	管理的事項に関する項目	
1.	規制区分	39
2.	有効期間又は使用期限	39
3.	貯法・保存条件	39
4.	薬剤取扱い上の注意点	39
5.	承認条件等	39
6.	包装	39
7.	容器の材質	39
8.	同一成分・同効薬	40
9.	国際誕生年月日	40
10.	製造販売承認年月日及び承認番号	40
11.	薬価基準収載年月日	40
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	40
13.	再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容	40
14.	再審査期間	40
15.	投薬期間制限医薬品に関する情報	40

16. 各種コード	40
17. 保険給付上の注意	40
X I. 文献	
1. 引用文献	41
2. その他の参考文献	42
X II. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	43
2. 海外における臨床支援情報	43
X III. 備考	
その他の関連資料	44

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

英国 Beecham 社（現：GlaxoSmithKline 社）において、1 日の投与回数が少なく、副作用を軽減した安全係数の高い抗炎症剤を創出すべくスクリーニングを行い、慢性炎症、急性炎症に有効で胃腸管刺激作用の少ない naphthylalkanone 誘導体ナブメトンが見出され、1987 年に英国等で承認を得て、発売された。

本邦では、1984 年より藤沢薬品工業株式会社（現：アステラス製薬株式会社）及びビーチャム薬品株式会社（現：グラクソ・スミスクライン株式会社）の両社による共同開発が開始された。1990 年 3 月 30 日にレリフェン[®]錠として承認され、1990 年 10 月にビーチャム製薬株式会社（現：グラクソ・スミスクライン株式会社）より販売された。その後、1997 年 10 月にスミスクライン・ビーチャム製薬株式会社（現：グラクソ・スミスクライン株式会社）から株式会社三和化学研究所へ販売を移管し、1998 年 1 月に藤沢薬品工業株式会社（現：アステラス製薬株式会社）から株式会社三和化学研究所へ承認も承継された。

5,266 例の使用成績調査を実施し、1996 年 6 月に再審査申請を行った結果、1999 年 3 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 12 月に、医療事故防止対策に伴い、販売名を従来のレリフェン[®]錠からレリフェン[®]錠 400mg に変更した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1)慢性炎症性疾患（関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、頸肩腕症候群、肩関節周囲炎）に対する抗炎症・鎮痛効果を示す。（「V. 3. 臨床成績」の項参照）
- (2)ナブメトンは経口投与後速やかに吸収され、肝臓で速やかに活性代謝物である 6-メトキシ-2-ナフチル酢酸 (6MNA) に変換されて薬効を示すプロドラッグ製剤である。6MNA のヒトにおける血中消失半減期は約 21 時間と持続的であるため、1 日 1 回の投与が可能である。（「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照）
- (3)総症例 6,361 例中、副作用が報告されたのは 270 例（4.24%）であった。主な症状は消化管障害（胃部不快感、胃痛、嘔気、下痢、食欲不振、腹痛、心窩部痛、消化不良等）が 166 例（2.61%）、皮膚・皮膚付属器障害（発疹、痒痒感等）が 41 例（0.64%）であった。[再審査終了時]
重大な副作用としてショック、アナフィラキシー様症状、間質性肺炎、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）、肝機能障害、黄疸、ネフローゼ症候群、腎不全、血管炎、光線過敏症があらわれることがある。（「VIII. 8. 副作用」の項参照）

II. 名称に関する項目

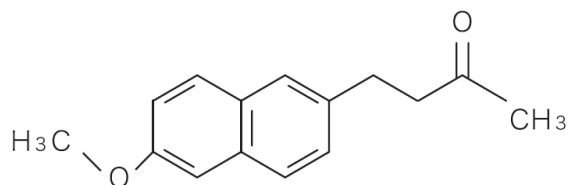
1. 販売名

- (1) 和名：レリフェン[®]錠 400mg
- (2) 洋名：RELIFEN[®] Tab. 400mg
- (3) 名称の由来：Relief from pain

2. 一般名

- (1) 和名（命名法）：ナブメトン（JAN）
- (2) 洋名（命名法）：Nabumetone（JAN, INN, USP）
- (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：C₁₅H₁₆O₂

分子量：228.29

5. 化学名（命名法）

4-(6-Methoxynaphthalen-2-yl)butan-2-one (IUPAC)

6. 慣用名，別名，略号，記号番号

BRL14777（治験番号）

7. CAS 登録番号

42924-53-8

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～帯黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

溶媒名	本品 1g を溶かすのに要する溶媒量	溶解性
アセトニトリル	10mL 以上 30mL 未満	やや溶けやすい
メタノール	30mL 以上 100mL 未満	やや溶けにくい
エタノール(99.5)	30mL 以上 100mL 未満	やや溶けにくい
水	10000mL 以上	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

相対湿度 93%以下において吸湿性を示さない。

(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点

融点 : 79~84℃

(5) 酸塩基解離定数

化学構造上解離基を有していないため、測定せず。

(6) 分配係数

n-オクタノール/水系の分配係数を下記に示す。

試料濃度	分配係数 (n-オクタノール/水)
1W/V%	1.6×10^3
0.1W/V%	1.5×10^3

(7) その他の主な示性値

旋光度 : 本品は化学構造上、不斉炭素はなく、従って旋光性はない。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験項目	保存条件		保存期間	保存形態	結果	
長期保存試験	室温		48 ヶ月	ガラス瓶密栓	変化なし	
加速試験	40℃、75%RH		6 ヶ月		変化なし	
加熱	30℃		12 ヶ月		変化なし	
	50℃		3 ヶ月		変化なし	
加湿	30℃、82%RH		3 ヶ月	ガラス瓶開栓	変化なし	
光	室内散光 (約 500 ルクス)		3 ヶ月	ガラス瓶密栓	変化なし	
強制劣化	固体状態	加熱 (75℃)		3 ヶ月	バイアル瓶密封	15 日目から白色→帯褐白色へ変化し、薄層クロマトグラフ上、構造未知物質のスポットがわずかに増加した。
		人工気象装置 (約 30000 ルクス)		14 日	シャーレ開放	10 日目から白色→微帯黄白色へ変化し、類縁物質 ^{※1} 、構造未知物質の生成が認められた。
	溶液状態	加熱 (50℃)	pH1、7、9 緩衝液・メタノール混液 (200:1)	28 日	アンプル密封遮光	酸性溶液で含量低下と、類縁物質 ^{※1} 、構造未知物質の生成が認められた。
		光 (約 500 ルクス)	pH1、7、9 緩衝液・メタノール混液 (200:1)	28 日	アンプル密封	酸性溶液で含量低下と、類縁物質 ^{※1} 、構造未知物質の生成が認められた。

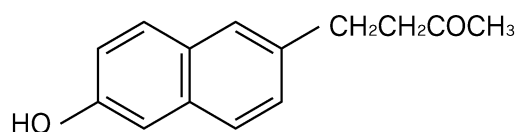
<測定項目>

強制劣化以外：性状、融点、紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、溶状、類縁物質(液体クロマトグラフィー)、乾燥減量、定量、薄層クロマトグラフィー、確認試験(呈色反応)^{※2}

強制劣化：外観、赤外吸収スペクトル^{※3}、pH^{※4}、乾燥減量^{※3}、定量、類縁物質(液体クロマトグラフィー)、薄層クロマトグラフィー^{※3}

※1：強制劣化により生成された類縁物質

4-(6-hydroxy-2-naphthyl)-2-butanone



※2：加速試験のみ実施

※3：固体状態のみ実施

※4：溶液状態のみ実施

3. 有効成分の確認試験法

「日局」ナブメトンの確認試験法に準拠する。

4. 有効成分の定量法

「日局」ナブメトンの定量法に準拠する。


IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状

1) 区別: フィルムコート錠

2) 外観:

	表	裏	側面
外形			
識別コード (PTPに記載) Sc102	直径(mm) 11.1	厚さ(mm) 5.6	重量(mg) 498

3) 性状: 白色～帯黄白色のフィルムコート錠である。

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

Sc102 (PTPシート)、REL (錠剤の表面)

(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

1錠中「日局」ナブメトン 400mg を含有

(2) 添加物

結晶セルロース、ヒプロメロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、マクロゴール、カルナウバロウを含有する。

(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

試験項目	保存条件		保存期間	保存形態	試験結果
長期保存試験 ¹⁾	室温		4年	最終包装	変化なし
加速試験 ²⁾	40°C、75%RH		6ヵ月	PTP	変化なし
苛酷試験	温度	50°C ³⁾	3ヵ月	PTP	規格の範囲内であった
		60°C ⁴⁾	21日	PTP	規格の範囲内であった
	湿度	30°C、82%RH ⁵⁾	3ヵ月	PTP	3ヵ月で硬度が 3.23kg 低下した。
	光	光照射 ⁶⁾ (約 500ルクス)	3ヵ月	PTP	照射面に黄変が見られた
無包装 安定性試験 ⁷⁾	温度	40°C	3ヵ月	非包装 (ガラス瓶)	規格の範囲内であった
		70°C	7日	非包装 (プラスチック瓶)	規格の範囲内であった
	湿度	25°C、75%RH	3ヵ月	非包装 (シャーレ)	規格の範囲内であった
		30°C、82%RH	3ヵ月	非包装 (シャーレ)	規格の範囲内であった
	光	光照射 (約 500ルクス)	3ヵ月	非包装 (シャーレ)	照射面に黄変が見られた
		光照射 (約 1000ルクス)	3ヵ月	非包装 (シャーレ)	照射面に黄変が見られた

測定項目：長期保存試験（性状、含量、溶出性、硬度）

加速試験（性状、確認試験、溶出性、崩壊性、定量）

苛酷試験（性状、確認試験、重量偏差試験、崩壊性、定量、薄層クロマトグラフィー、溶出性）

無包装安定性試験（性状、確認試験、重量偏差試験、崩壊性、定量、純度試験、溶出性、硬度）

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（物理化学的変化）

該当資料なし

7. 溶出性

レリフェン錠 400mg は、日本薬局方に定められたナブメトン錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

溶出規格：

表示量	規定時間	溶出率
400mg	60分	70%以上

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

「日局」ナブメトン錠の確認試験法に準拠する。

10. 製剤中の有効成分の定量法

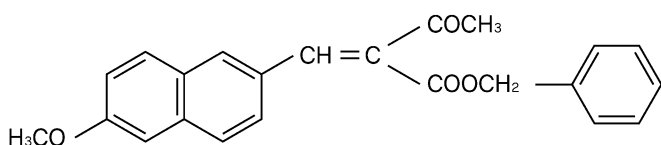
「日局」ナブメトン錠の定量法に準拠する。

11. 力価

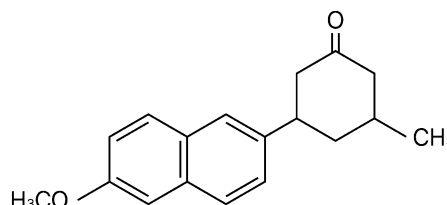
該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

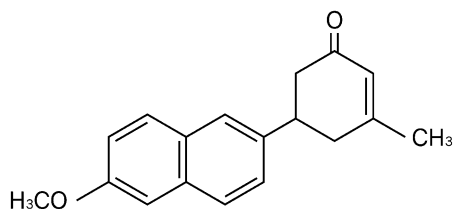
- ・原薬の固体状態での長期保存試験及び熱、湿度、光等の苛酷試験により分解物の生成はほとんど認められない。
- ・合成工程上混入する可能性のある類縁物質は次のとおりである。



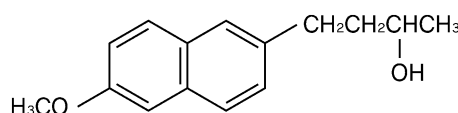
benzyl 2-(6-methoxy-2-naphthylmethylene)-3-oxobutanoate



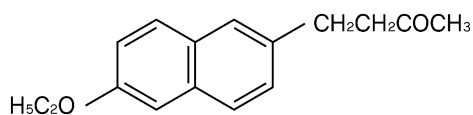
3-(6-methoxy-2-naphthyl)-5-methylcyclohexanone



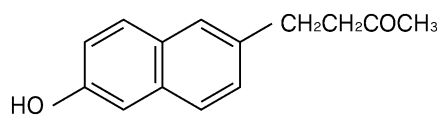
5-(6-methoxy-2-naphthyl)-3-methyl-2-cyclohexene-1-one



4-(6-methoxy-2-naphthyl)-2-butanol



4-(6-ethoxy-2-naphthyl)-2-butanone



4-(6-hydroxy-2-naphthyl)-2-butanone

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

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、頸肩腕症候群、肩関節周囲炎

2. 用法及び用量

通常、成人にはナブメトンとして800mgを1日1回食後に経口投与する。

なお、年齢・症状により適宜増減する。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果⁸⁻²²⁾

二重盲検比較試験を含む1,001例の臨床試験成績の概要は次表のとおりであった。なお、臨床試験の多くは夕食後投与で行われたが、変形性関節症に対しては朝食後投与で本剤の有用性が明らかになった。

疾患名	例数	改善率 (%)	
		中等度改善以上	軽度改善以上
関節リウマチ	308	18.2	46.1
変形性関節症	318	61.6	85.8
腰痛症	176	68.8	79.5
頸肩腕症候群	100	55.0	78.0
肩関節周囲炎	99	58.6	79.8

(3) 臨床薬理試験²³⁾

健康成人男子を対象にナブメトンを500、1000、1500mg（各群6名）の単回投与試験、及び1000mg 1日1回10日間連続投与試験（ナブメトン群6名、プラセボ群3名）を通じ、明らかに本剤によると思われる、臨床上問題となる所見はみられなかった。

23) 小松原良雄 他：薬理と治療 16(5)：2053, 1988

注) 本剤の承認されている用法・用量は「通常、成人にはナブメトンとして800mgを1日1回食後に経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。」である。

(4) 探索的試験

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⁸⁾

関節リウマチ患者 62 例を対象に 4 週間投与による 1 日 1 回 400mg 投与群 (29 例)、投与 4 週以内に 400mg/日から 800mg/日に増量した群 (4 例)、1 日 1 回 800mg 投与群 (29 例) によるオープン試験を実施し至適用量を検討した。その結果、最終全般改善度は「中等度改善」以上で 400mg 群 7.1% (2/28 例)、800mg 群 17.2% (5/29 例)、「軽度改善」以上でそれぞれ 35.7% (10/28 例)、48.3% (14/29 例) といずれも 800mg 群の方が高い改善率を示したが有意差は認められなかった。Lansbury 活動性指数は 800mg 群で有意に改善した (paired t-test : $p < 0.05$)。

副作用は 400mg を投与した 33 例 (増量群の 4 例を含む) では 400mg 投与期間中 3 例 (9.1%)、800mg を投与した 37 例 (増量群の 4 例と、400mg を 4 週投与後に増量された 4 例の計 8 例を含む) では 800mg 投与期間中 6 例 (16.2%) に認められた。症状としては、消化器症状 (胃痛または腹痛、軟便、食欲不振、胃部不快感、胃重感) が 6 例 7 件、皮膚症状 (皮疹・掻痒、蕁麻疹) が 4 例 6 件、頭痛が 2 例、舌炎、顔面浮腫が各 1 例であった。

以上より、ナブメトンの投与量は 800mg/日が適切であると考えられた。

8) 小松原良雄 他：薬理と治療 15(7) : 3115, 1987

注) 本剤の承認されている用法・用量は「通常、成人にはナブメトンとして 800mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。」である。

2) 比較試験

① 関節リウマチ⁹⁾

関節リウマチ患者 196 例を対象にナブメトン 800mg/日 (98 例) を 6 週間経口投与したときの有効性及び安全性を、インドメタシン 75mg/日 (98 例) を対照薬として二重盲検群間比較法により検討した。その結果、最終全般改善度は「やや改善」以上がナブメトン群 61.0% (47/77 例)、インドメタシン群 59.0% (49/83 例) であり、全般有用度は「やや有用」以上がナブメトン群 65.8% (52/79 例)、インドメタシン群 58.1% (50/86 例) であり、両群間に有意差を認めなかった。概括安全度では「ほぼ安全である」、「安全性に問題あり」あるいは「安全ではない」と判定された症例は、ナブメトン群が 11.2% (11/98 例)、インドメタシン群が 25.5% (25/98 例) であった。

ナブメトン群の副作用は 98 例中 8 例 (8.2%) に認められ、発疹が 2 件 (2.0%)、胃痛、嘔気、下痢、口渇、食欲不振、腹部膨満感、口角炎、頭痛、掻痒感、浮腫、眼瞼浮腫、目やに・目のかすみそれぞれ 1 件 (1.0%) であった。

9) 小松原良雄 他：リウマチ 27(4) : 323, 1987

② 変形性関節症²²⁾

変形性関節症患者に 204 例を対象にナブメトン 800mg/日 (102 例) を 4 週間経口投与したときの有効性及び安全性を、インドメタシン 75mg/日 (102 例) を対照薬として二重盲検群間比較法により検討した。その結果、最終全般改善度は「中等度改善」以上がナブメトン群 67.0% (59/88 例)、インドメタシン群 68.8% (53/77 例) であり、全般有用度は「かなり有用」以上がナブメトン群 65.2% (59/89 例)、インドメタシン群 59.0% (49/83 例) であり、両群間に有意差を認めなかった。概括安全度では「安全である」と判定された症例は、ナブメトン群が 6.9% (7/102 例)、インドメタシン群が 20.6% (21/102 例)

であった。

ナブメトン群の副作用は102例中7例(6.9%)に認められ、腹痛、胃部不快感がそれぞれ2件(2.0%)、胃痛、食欲低下、上腹部痛、食欲不振、口内炎様の症状、口渇がそれぞれ1件(1.0%)であった。

22) 青木虎吉 他：新薬と臨床 40(11)：2422, 1991

③腰痛症、頸肩腕症候群、肩関節周囲炎¹⁰⁾

腰痛症、頸肩腕症候群、肩関節周囲炎患者それぞれ137例、124例、124例を対象にナブメトン800mg/日(それぞれ71例、61例、62例)を4週間経口投与したときの有効性及び安全性を、ナプロキセン600mg/日(それぞれ66例、63例、62例)を対照薬として二重盲検群間比較法により検討した。その結果、腰痛症において、最終全般改善度では「中等度改善」以上がナブメトン群80.4%(45/56例)、ナプロキセン群56.5%(35/62例)であり、有意差が認められた(χ^2 検定： $p<0.01$)。全般有用度では「かなり有用」以上と判定された症例は、ナブメトン群72.6%(45/62例)、ナプロキセン群53.8%(35/65例)であり、有意差が認められた(χ^2 検定： $p<0.05$)。その他の疾患では両群間に有意差を認めなかった。

ナブメトン群の副作用は194例中21例(10.8%)に認められ、消化器症状16例(8.2%)、精神神経症状3例(1.5%)、発疹、浮腫がそれぞれ1例(0.5%)であった。

10) 青木虎吉 他：新薬と臨床 37(6)：976, 1988

3) 安全性試験

①長期投与試験 I¹¹⁾

アメリカリウマチ協会の診断基準でclassical又はdefiniteと診断された関節リウマチ患者85例を対象にナブメトン800mg/日を長期投与(投与期間は24週間を目標)したときの有効性及び安全性を検討した。その結果、85例中69例(81.2%)で24週間以上投与が継続された。最終全般改善度は「改善」以上が11.8%(10/85例)、「やや改善」以上が36.5%(31/85例)、概括安全度は「安全である」が90.5%(76/84例)、全般有用度は「有用」以上が18.8%(16/85例)、「やや有用」以上が56.5%(48/85例)であった。

副作用は84例中7例(8.3%)に認められ、消化器症状が3件(3.6%)、皮膚症状が3件(3.6%)、中枢神経症状が2件(2.4%)であった。

11) 長屋郁郎 他：薬理と治療 16(5)：2323, 1988

②長期投与試験 II¹²⁾

アメリカリウマチ協会の診断基準でclassical又はdefiniteと診断された関節リウマチ患者80例を対象にナブメトン800mg/日を24週間投与したときの有効性及び安全性を検討した。その結果、80例中51例(63.8%)で24週間以上投与が継続された。最終全般改善度は「改善」以上が24.7%(18/73例)、「やや改善」以上が46.6%(34/73例)、概括安全度は「安全である」が73.4%(58/79例)、全般有用度は「有用」以上が35.5%(27/76例)、「やや有用」以上が52.6%(40/76例)であった。

副作用は79例中19例(24.1%)に認められ、消化器症状が13件(16.5%)、皮膚症状が5件(6.3%)、浮腫が4件(5.1%)、頭痛、眼瞼浮腫が各1件(1.3%)であった。

12) 延永 正 他：基礎と臨床 22(8)：2357, 1988

4) 患者・病態別試験

関節リウマチ¹³⁾

50歳以下の患者7例(以下、成人群:年齢37~50歳)及び65歳以上の高齢者9例(以下、高齢者群:年齢69~75歳)の関節リウマチ患者に対して、ナブメトン800mg/日、6週間連続投与したときの薬物動態並びに臨床効果について検討した。その結果、最終全般改善度は「改善」以上が12.5%(2/16例)、「やや改善」以上が37.5%(6/16例)、概括安全度は下痢の1例を除いて「安全である」と判定され、全般有用度は「有用」以上が12.5%(2/16例)、「やや有用」以上が37.5%(6/16例)であった。成人群、高齢者群とも連用による蓄積性は認められなかった。また、高齢者群において血清中濃度の著しい上昇及び尿中排泄の遅延は認められず、1例に中等度の下痢の副作用が認められた。

13) 高杉 潔 他: 炎症 8(4): 359, 1988

(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)²⁴⁾

使用成績調査における全体の副作用発現率は、2.5%(134/5,266例)であった。主な副作用は、腹痛、嘔気などの消化器障害1.56%(82/5,266例)、発疹、痒感などの皮膚・皮膚付属器障害0.40%(21/5,266例)、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇などの肝臓・胆管系障害0.27%(14/5,266例)、BUN上昇などの泌尿器系障害0.19%(10/5,266例)であった。有効率は有効解析症例5,192例より「判定不能」8例を除いて総合全般改善度で「中等度改善」以上の症例で算定したところ、63.2%(3,275/5,184例)で、関節リウマチ46.4%(481/1,037例)、腰痛症70.5%(1,351/1,917例)、頸肩腕症候群71.1%(413/581例)、肩関節周囲炎67.3%(230/342例)、変形性膝関節症61.2%(800/1,307例)であった。

24) 西田春昭 他: 炎症 20(1): 65, 2000

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

インドメタシン

プロピオン酸系化合物、ナプロキセン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{25, 26)}

本剤の作用機序はプロスタグランジン生合成阻害作用である。

ナブメトン経口投与されたとき未変化体のまま吸収され、体内で速やかに活性代謝物に変換される(ヒト)。この活性代謝物 6MNA はシクロオキシゲナーゼ活性抑制作用を有し、プロスタグランジン生合成を阻害することによって、抗炎症・鎮痛作用を発揮する(ラット、モルモット、マウス)。

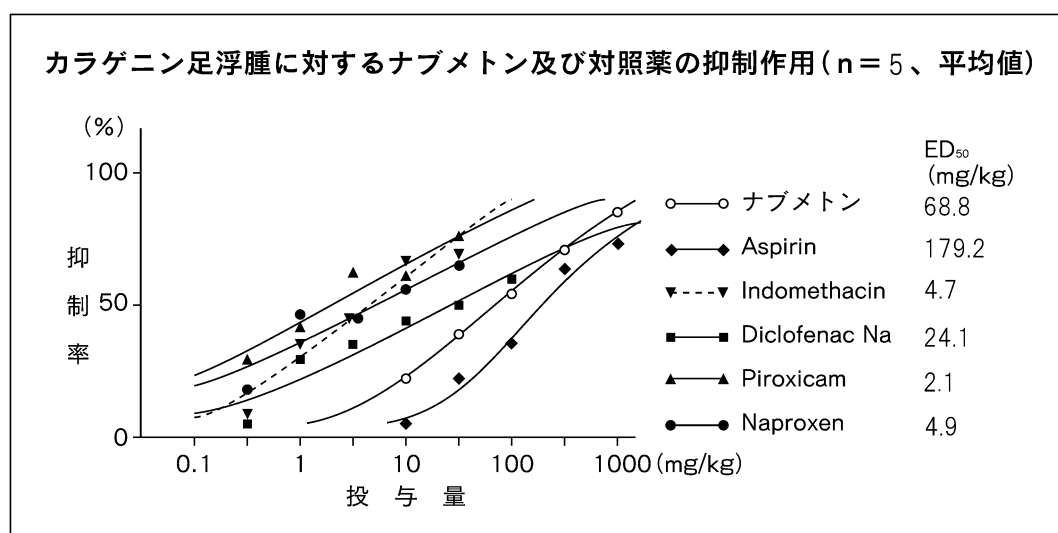
(2) 薬効を裏付ける試験成績

ナブメトンの抗炎症作用及び鎮痛・解熱作用を、インドメタシン等の対照薬と比較検討した。

1) 抗炎症作用

① ラット・カラゲニン足浮腫に対する作用²⁵⁾

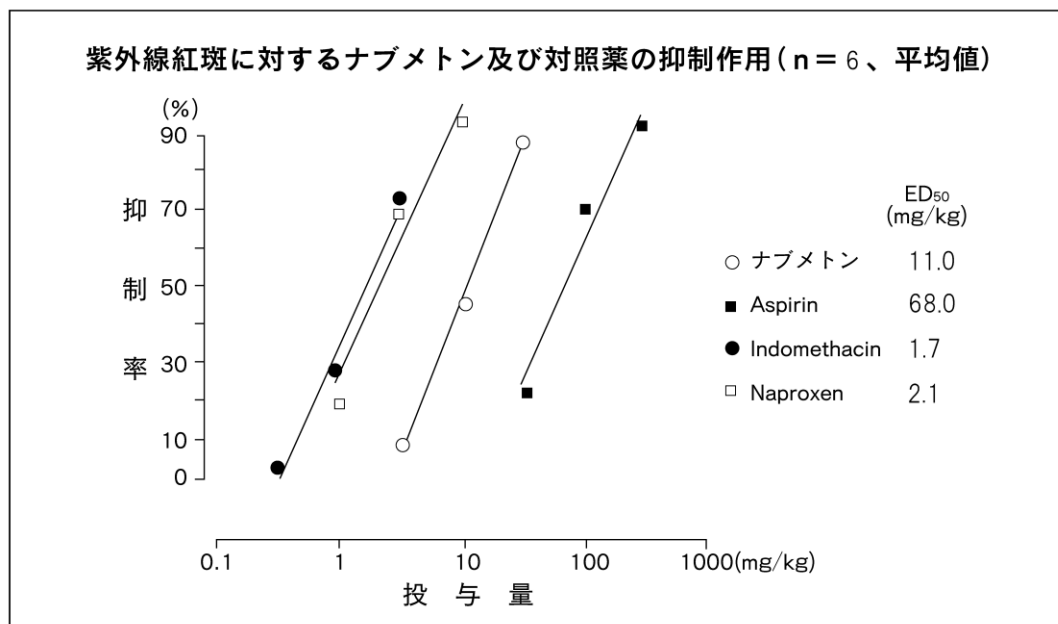
ラットに被験薬をカラゲニン投与の1時間前に経口投与し、カラゲニン投与後3時間目における足浮腫に対する抑制作用を求めた。ナブメトンは、10~1000mg/kgの範囲で用量依存性の抑制作用を示し、ED₅₀値は68.8mg/kgであった。ED₅₀値で比較すると、ナブメトンの活性はピロキシカム、インドメタシン、ナプロキセンの約1/15~1/30、ジクロフェナクナトリウムの約1/3であったが、アスピリンの約2.5倍の活性を示した。(ラット)



②モルモット紫外線紅斑に対する作用²⁶⁾

モルモットに被験薬を経口投与し1時間後に、背部皮膚に対し紫外線を30秒間照射し、2時間後における紅斑の程度をスコア法で評価した。

ナブメトンは、用量依存的に紅斑形成の抑制を示した。ナブメトンのED₅₀値は11.0mg/kgであり、インドメタシン、ナプロキセンの約1/6の活性であったが、アスピリンの約6倍の活性を示した。(モルモット)



③ポリビニルスポンジへの細胞浸潤に対する作用²⁷⁾

ラット背部皮下にポリビニルスポンジを埋込み、24時間後におけるスポンジ中浸潤細胞数(好中球)及びライソゾーム酵素量(β -N-acetyl-glucosaminidase)を測定した。被験薬はスポンジ埋込みの1時間前及び6~8時間後の2回経口投与した。浸潤細胞数及びライソゾーム酵素量に対し、ナブメトン50mg/kgはそれぞれ46%及び34%の抑制作用を示した。

一方、浸潤細胞当たりのライソゾーム酵素量(酵素量/DNA量)に対しては、いずれの場合にも対照群との間に差は見られず、これらの薬物は炎症性細胞からのライソゾーム酵素遊離に対しては作用しないと考えられた。(ラット)

④ラット綿球肉芽腫に対する作用²⁶⁾

ラットの背部両外側部皮下に約30mgの綿球を移植した。

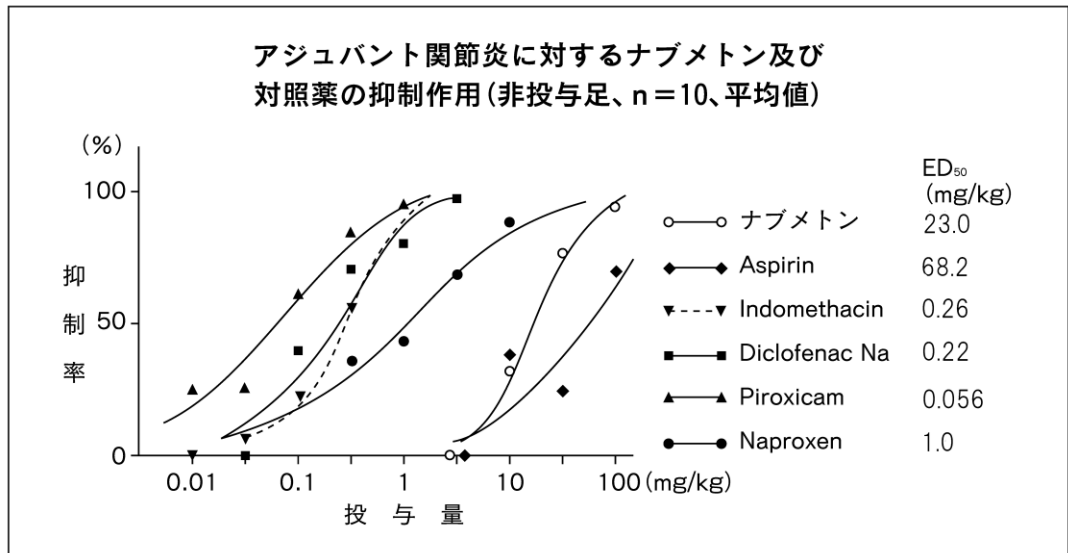
被験薬は、綿球移植日より6日間経口投与し、最終投与の翌日に綿球重量及び胸腺重量を測定した。肉芽腫重量は綿球を乾燥後の重量より元の重量を差し引いて求めた。

ナブメトンは16.7mg/kg、50mg/kg及び150mg/kgでは肉芽腫重量をそれぞれ約18%、26%及び33%抑制したが、体重の増加に影響はなく、胸腺重量も150mg/kgでわずかに抑制したのみであった。(ラット)

⑤ラット・アジュバント関節炎に対する作用²⁵⁾

ラット右後肢足蹠に結核死菌 0.5mg を皮下投与し、アジュバント関節炎を惹起した。被験薬は結核菌投与翌日より 23 日間連続経口投与した。投与期間中、結核菌投与足及び非投与足の足容積の増加値を関節炎の指標とした。

ナブメトンは、10~100mg/kg の範囲で用量依存性の抑制作用を示し、非投与足の二次性炎症に対する ED₅₀ 値は 23.0mg/kg であった。ED₅₀ 値で比較すると、ナブメトンの活性はインドメタシン、ジクロフェナクナトリウム、ピロキシカムの約 1/90~1/400、ナプロキセンの約 1/25 であったが、アスピリンの約 3 倍の活性を示した。(ラット)



2) 鎮痛・解熱作用

①鎮痛作用

a. 酢酸 Writhing 法²⁵⁾

マウスに 0.6% 酢酸を 0.2mL/10g 腹腔内投与して反応を惹起し、3 分後より 10 分間の Writhing 反応の発現回数を測定した。

被験薬を酢酸投与の 1 時間前に経口投与した際の抑制作用を検討した。ナブメトンは、10~320mg/kg の範囲で用量依存性の抑制作用を示し、ED₅₀ 値は 103mg/kg であった。ED₅₀ 値で比較すると、ナブメトンの活性は、インドメタシンの 1/45、ピロキシカムの 1/40、ジクロフェナクナトリウムの 1/8、ナプロキセンの 1/6 であったが、アスピリンの 1.8 倍の活性を示した。(マウス)

b. Randall-Selitto 法²⁵⁾

ラットに 5% Brewer's Yeast 懸濁液 0.1mL を右後肢足蹠に皮下投与して反応を惹起し、圧刺激を加えて疼痛閾値を測定し鎮痛作用を検討した。

被験薬を 5% Brewer's Yeast 懸濁液投与の 2 時間後に経口投与し、その 1 時間後における疼痛閾値を測定した。ナブメトンは、10~320mg/kg の範囲で用量依存性の疼痛閾値上昇作用を示し、薬剤投与 1 時間後の ED₃₀ 値は 223mg/kg であった。ナブメトンの活性を ED₃₀ 値で比較するとインドメタシンの 1/44、ナプロキセンの 1/7 であったが、アスピリンの 2 倍の活性を示した。(ラット)

②解熱作用²⁵⁾

ラットに 5% Brewer's Yeast 懸濁液 10mL/kg を背部皮下に投与して発熱を惹起した。被験薬を 5% Brewer's Yeast 懸濁液投与の 4 時間後に経口投与し、その 1 時間後及び 2 時間後における体温を測定し解熱作用を検討した。ナブメトンは、3.2~320mg/kg の範囲で用量依存性の解熱作用を示し、薬剤投与 1 時間後の ED₅₀ 値は 123mg/kg であった。ナブメトンの活性を ED₅₀ 値で比較すると、ジクロフェナクナトリウムの約 1/615、インドメタシンの約 1/27 であり、アスピリンと同等であった。

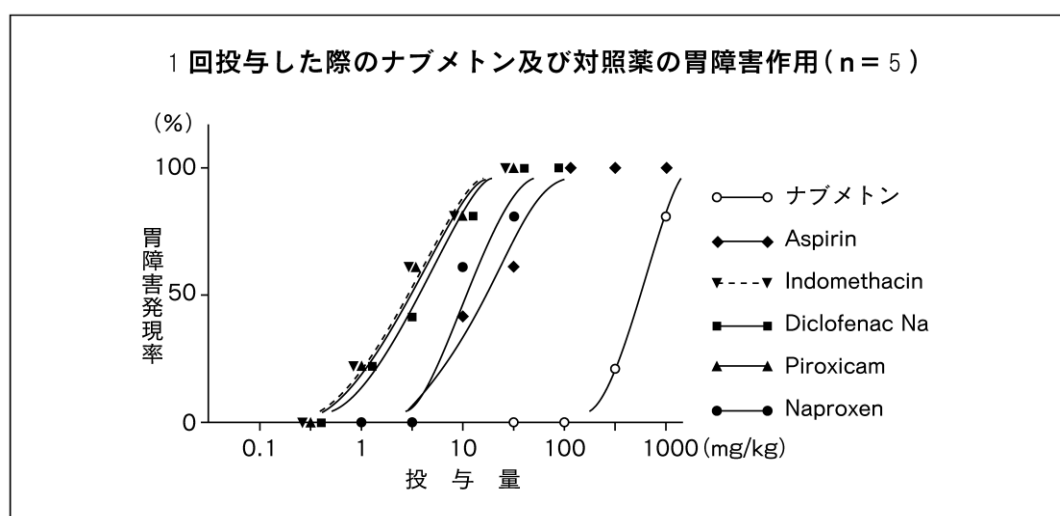
また、ナブメトンの解熱作用は薬物投与 2 時間後では ED₅₀ 値が 27.3mg/kg であり、アスピリンの約 2 倍、他の被験薬の約 1/45~1/10 の活性を示した。(ラット)

3) 胃粘膜刺激作用と安全係数

①ラットに薬物を 1 回投与した際の作用²⁵⁾

カラゲニン足浮腫抑制作用試験に用いたラットに薬物を経口投与した 5 時間後に屠殺して、肉眼的に胃粘膜の障害を観察し、障害の発生したラット数で薬物の胃障害作用を評価した。

半数のラットに胃障害を起こす用量 (UD₅₀)、胃障害を全く起こさない量としての最大安全量 (UD₀)、及びカラゲニン足浮腫に対する薬効量との比 (UD₅₀/ED₅₀) を安全係数とした。ナブメトンの安全係数は 8.3 であり、UD₀ が ED₅₀ を上回った。(ラット)



カラゲニン足浮腫ラットでの胃粘膜障害作用と足浮腫抑制作用の関係

	ナブメトン	Aspirin	Indomethacin	Diclofenac Na	Piroxicam	Naproxen
足浮腫抑制作用 (ED ₅₀ , mg/kg)	69	179	4.7	24.1	2.1	4.9
胃粘膜障害作用 (UD ₅₀ , mg/kg)	570	16.1	2.9	3.5	2.9	11.8
最大安全量 (UD ₀ , mg/kg)	100	<10	0.32	0.32	0.32	3.2
安全係数 (UD ₅₀ /ED ₅₀)	8.3	0.09	0.62	0.15	1.4	2.4

②ラットに薬物を 23 回投与した際の作用²⁵⁾

アジュバント関節炎の予防効果試験に用いたラットを薬物最終経口投与の翌日に屠殺して胃粘膜障害の有無を調べた。UD₅₀ 値及びアジュバント関節炎に対する薬効量との比 (UD₅₀/ED₅₀) を安全係数としたところ、ナブメトンの安全係数は 4.3 であった。(ラット)

	ナブメトン	Aspirin	Indomethacin	Diclofenac Na	Prioxicam	Naproxen
胃粘膜障害作用 (UD ₅₀ , mg/kg)	98.7	<3.2	0.069	0.094	0.024	0.95
安全係数 (UD ₅₀ /ED ₅₀)	4.3	<0.05	0.27	0.43	0.43	0.95

(3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

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

(2) 最高血中濃度到達時間²⁸⁾

活性代謝物 6MNA : 4.0 ± 1.8 (h) (Mean ± S. D., n=6)

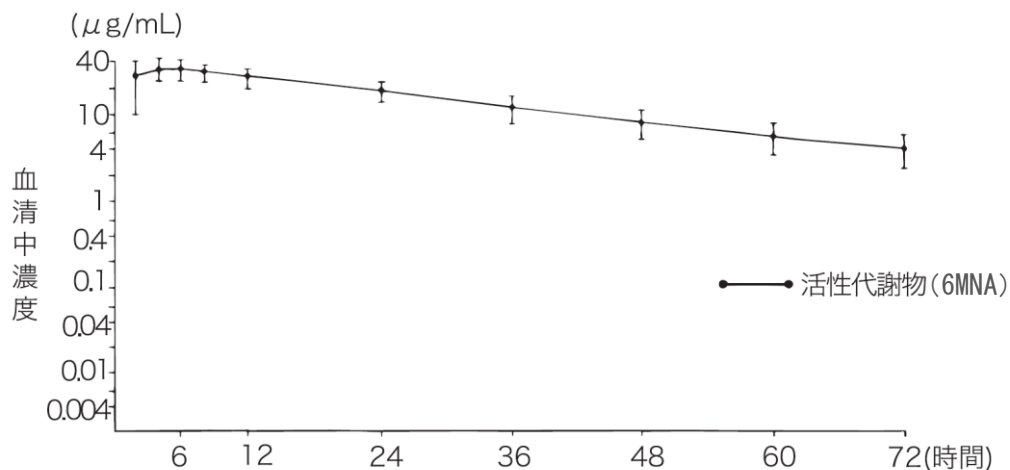
(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与²⁸⁾

健康成人男子6例にナブメトン800mgを朝食後1回経口投与し、血清中の活性代謝物6MNA、血漿中のナブメトン、その他の代謝物(4-(6-methoxy-2-naphthyl)-butan-2-ol)をHPLC法により測定した。

	t_{max} (h)	C_{max}	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)
6MNA	4.0 ± 1.8	36.7 ± 8.5 ($\mu\text{g/mL}$)	20.5 ± 2.2	1140 ± 353
ナブメトン	3.0 ± 1.7	22.6 ± 2.0 (ng/mL)		
その他の代謝物	3.0 ± 1.7	8.6 ± 2.9 (ng/mL)		

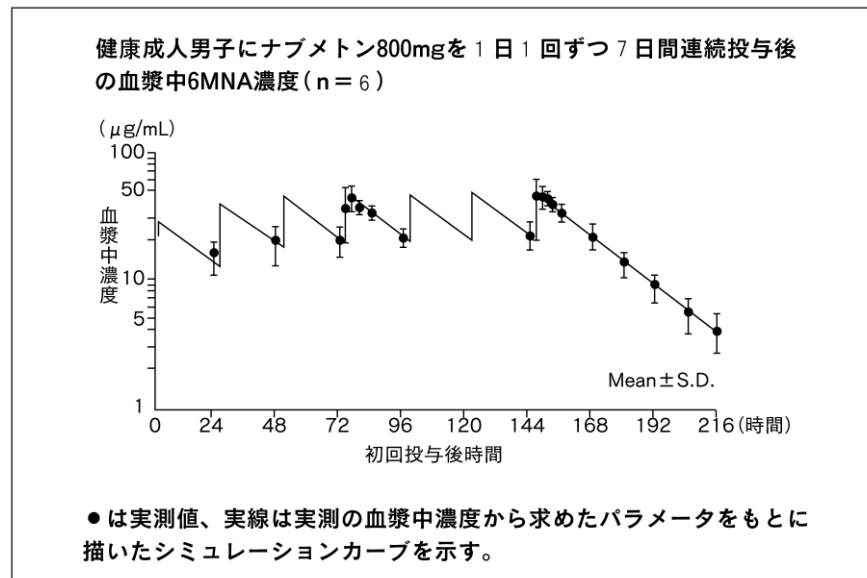
(Mean ± S. D.)



2) 連続投与²⁸⁾

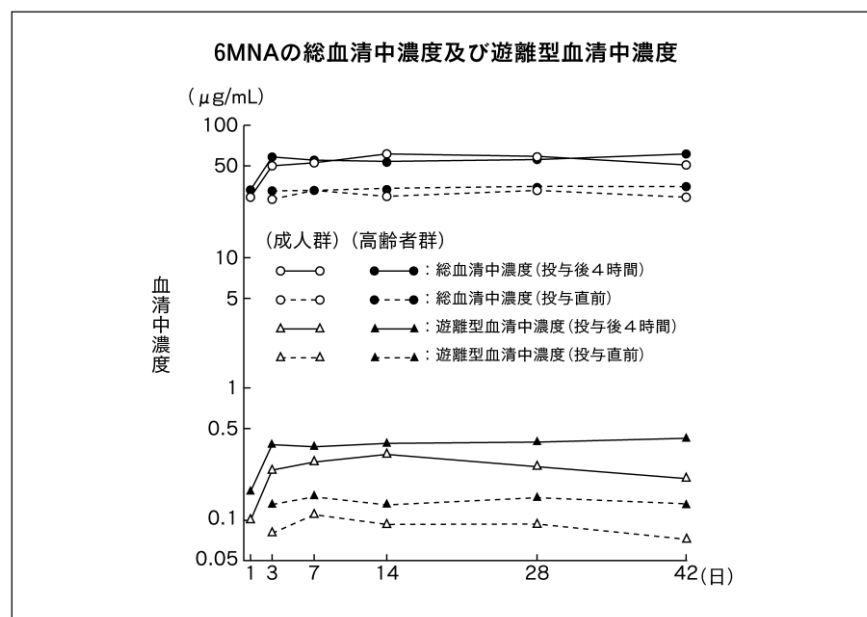
健康成人男子6例にナブメトン800mgを朝食後に1日1回7日間経口投与した。その活性代謝物6MNAの血漿中濃度を単回投与と同様にHPLC法により測定した。投与開始後4日目ではほぼ定常状態となり、7日目投与後の $t_{1/2}$ は単回投与と比べて差はなかった。

	t_{max} (h)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)
4日目	4.0 ± 1.3	47.6 ± 11.7		799 ± 130
7日目	3.0 ± 1.7	54.9 ± 9.5	19.2 ± 1.5	874 ± 157



3) 関節リウマチ患者での血清中濃度¹³⁾

成人 (37~50 歳) の関節リウマチ患者 7 例にナブメトン 800mg (400mg 錠 2 錠) を 1 日 1 回朝食後 42 日間経口投与し、6MNA の総血清中濃度を測定した。3 日目の投与直前値は、 $28.7 \pm 14.8 \mu\text{g/mL}$ 、42 日目では $31.8 \pm 20.6 \mu\text{g/mL}$ 、3 日目の投与後 4 時間値は、 $54.1 \pm 20.9 \mu\text{g/mL}$ 、42 日目では $57.6 \pm 28.0 \mu\text{g/mL}$ であり、総血清中濃度は 3 日目で定常状態となっていた。これらの値は健康成人にナブメトン 800mg を 1 日 1 回 7 日間経口投与したときの 4 日目及び 7 日目の投与直前値と比べて 1.2~1.4 倍高かった。また、高齢 (69~75 歳) の患者 9 例に対し測定した結果、成人患者とほぼ同じ総血清中濃度であった。6MNA の血清蛋白と結合していない遊離型血清中濃度も測定したところ、成人群と高齢者群の総血清中濃度および遊離型血清中濃度の間に有意な差は認められなかった。



(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

「VIII. 7. 相互作用」の項参照

(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) 解析方法²⁸⁾

健康成人男子からナブメトン単回経口投与時の血清中 6MNA 濃度測定データ 10 時点、連続経口投与時の血漿中 6MNA 濃度測定データ 20 時点を収集し、1-コンパートメントモデルを仮定し、コンピュータプログラム NONLIN を使って解析したところ、モデルによらない方法で求めたパラメータ値（「VII. 1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度 1)、2)」の項参照）と同程度であった。

	t_{\max} (h)	C_{\max} (μ g/mL)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (μ g·h/mL)
単回投与	3.44 ± 2.66	35.5 ± 8.3	20.0 ± 2.1	1130 ± 357
連続投与	2.64 ± 2.48	28.9 ± 4.9	19.0 ± 1.5	843 ± 169

(Mean ± S. D.)

(2) 吸収速度定数²⁸⁾

「VII. 2. (1) 解析方法」により求めた 6MNA の生成速度定数 (Mean ± S. D.)

単回投与 : $K_f = 3.90 \pm 2.59$ (h^{-1})

連続投与 : $K_f = 4.80 \pm 2.54$ (h^{-1})

(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²⁸⁾

「VII. 2. (1) 解析方法」より求めた 6MNA の消失速度定数 (Mean ± S. D.)

単回投与 : $K_{el} = 0.0350 \pm 0.0034$ (h^{-1})

連続投与 : $K_{el} = 0.0367 \pm 0.0028$ (h^{-1})

(5) クリアランス

該当資料なし

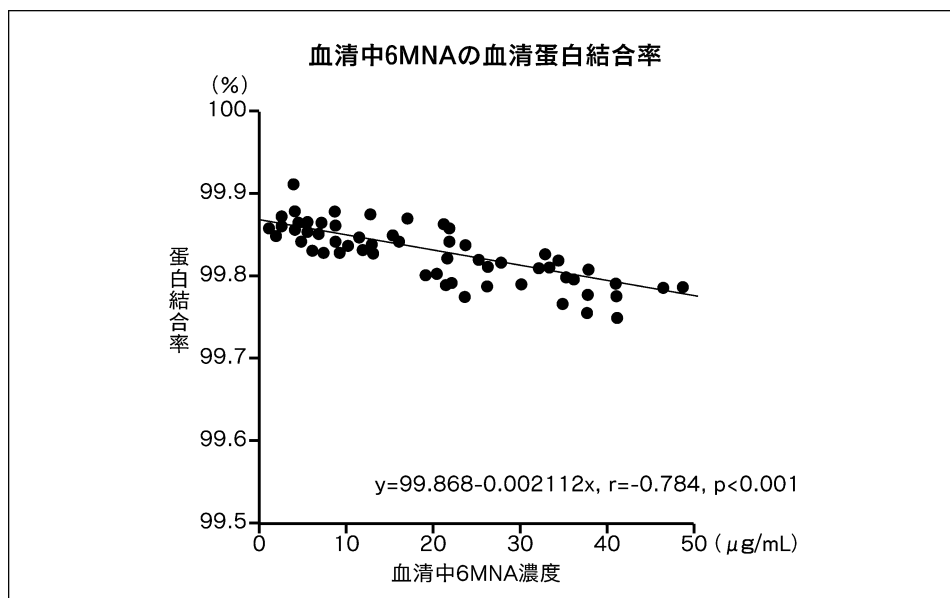
(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

1) 健康成人男子 6 例にナブメトン 800mg を食後 1 回経口投与し、その活性代謝物 6MNA の血清中非結合型濃度を HPLC 法により測定した。蛋白結合率は、同一検体から得られた 6MNA と非結合型 6MNA とから算出した。

血清中 6MNA の蛋白結合率は非常に高く、1.8~48.4 μg/mL の濃度範囲で 99.75~99.91% の蛋白結合率が得られ、その結合率に濃度依存性がみられた²⁸⁾。



2) 関節リウマチに罹患している成人患者 (37~50 歳) 7 例及び高齢患者 (69~75 歳) 9 例にナブメトン 800mg を 1 日 1 回 42 日間経口投与し、血清蛋白結合率を 1) の方法にて測定した。6MNA の血清蛋白結合率は、投与後 1 日目から 42 日目まで成人及び高齢患者とも、いずれの時点においても 99% 以上であり、期間中一定であった¹³⁾。

3. 吸収

(1) 吸収部位

該当資料なし

<参考：動物試験データ (ラット²⁹⁾>

ラットに [¹⁴C] ナブメトン 20mg/kg を十二指腸内投与すると門脈血中には、ナブメトンが認められたが、頸動脈血中では認められず、頸動脈全血中放射能の大部分は活性代謝物 6MNA であった。

したがって、経口投与されたナブメトンは消化管内より吸収後、肝通過時に著しい初回通過代謝を受けることが示唆された。

[¹⁴C] ナブメトン 20mg/kg をラットの十二指腸内に
投与後の門脈血中及び頸動脈血中濃度

投与後時間 (分)	例数	門脈血中濃度 (μg/mL 又は μg eq/mL)			頸動脈血中濃度 (μg/mL 又は μg eq/mL)		
		放射能	ナブメトン	6MNA*	放射能	ナブメトン	6MNA*
5	3	8.1±0.4	3.3±0.2	2.3	2.9±0.1	N. D.	2.2
45	3	25.1±1.5	2.0±0.6	17.2	22.4±1.10	0.2±0.2	16.7

Mean±S. E., * : 1 例の結果

(2) 吸収率

該当資料なし

<参考：動物試験データ ラット³⁰⁾>

ラットにナブメトン 10mg/kg を経口投与すると血清中の活性代謝物 6MNA 濃度は投与後 1~2 時間で最高となり、その後速やかに消失した。t_{1/2} は 1.8 時間であり、静脈内投与後の 6MNA の t_{1/2} は 1.6 時間とほぼ同じであった。経口及び静脈内投与後の血清中 6MNA の AUC はそれぞれ、47.9、55.7 μg・h/mL であり、AUC 比較に基づくナブメトンの推定吸収率は 86% であった。

(3) 腸肝循環

該当資料なし

<参考：外国人データ³¹⁾>

ナブメトンの活性代謝物である 6MNA を 8 日間投与し、定常状態にした上で、最終投与直後にコレスチラミンとプラセボを投与した群で比較した結果、腸肝循環は認められなかった。

4. 分布

該当資料なし

<参考：動物試験データ ラット³²⁾>

ラットに [¹⁴C] ナブメトン 10mg/kg を経口投与 2 時間後の放射能は全身に分布するが、血漿中では 15 μg ナブメトン相当量/mL (以下 μg eq/mL) であり、肝臓、腎臓及び胃では、これと同程度であった。大脳、小脳、眼球では著しく低く、1 μg eq/g 以下であった。その他の組織は血漿中濃度の約 1/10 程度であった。また、放射能は投与後 24 時間でほぼ消失した。

ラットに [¹⁴C] ナブメトン 10mg/kg を経口投与後の組織中放射能濃度

臓器	放射能濃度 (μg eq/g 又は mL)		臓器	放射能濃度 (μg eq/g 又は mL)	
	2 時間	24 時間		2 時間	24 時間
血漿	15.15 ± 1.81	0.06 ± 0.01	脾臓	1.39 ± 0.13	0.02 ± 0.00
全血	9.43 ± 1.46	0.05 ± 0.01	膵臓	1.97 ± 0.18	0.03 ± 0.01
大脳	0.37 ± 0.05	N. D.	脂肪	1.01 ± 0.11	0.02 ± 0.01
小脳	0.45 ± 0.05	N. D.	筋肉	1.09 ± 0.13	N. D.
下垂体	1.94 ± 0.16	N. D.	皮膚	2.63 ± 0.16	0.03 ± 0.01
眼球	0.73 ± 0.07	N. D.	骨髓	2.00 ± 0.16	N. D.
甲状腺	2.16 ± 0.29	N. D.	前立腺	1.66 ± 0.14	N. D.
唾液腺	1.98 ± 0.22	0.03 ± 0.00	睪丸	2.44 ± 0.33	N. D.
胸腺	1.05 ± 0.12	N. D.	膀胱	7.68 ± 1.37	N. D.
心臓	2.60 ± 0.34	N. D.	胃	12.87 ± 1.24	0.02 ± 0.01
肺	3.43 ± 0.50	0.02 ± 0.01	小腸	2.45 ± 0.42	0.07 ± 0.01
肝臓	10.70 ± 1.28	0.22 ± 0.01	大腸	1.47 ± 0.23	0.22 ± 0.06
腎臓	14.90 ± 1.55	0.24 ± 0.04	動脈	2.86 ± 0.55	N. D.
副腎	2.84 ± 0.21	N. D.			

Mean ± S. E., n=3, N. D. : 検出限界以下

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

<参考：動物試験データ ラット³²⁾>

「VII. 4. 分布」の項の冒頭参照。

血液-脳関門を通過することが確認されたが、大脳、小脳への移行は他の組織と比べ著しく低く、24 時間後には検出限界以下であった。

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：動物試験データ ラット³³⁾>

妊娠 15 日目の雌性ラットに [¹⁴C] ナブメトン 400mg/kg を経口投与すると、放射能は胎盤、胎児中に移行したが、投与後 24 時間までの母獣の血漿中濃度と比べて胎盤中濃度は 1/4、胎児中濃度は 1/10 程度と低かった。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：動物試験データ ラット³⁴⁾>

授乳中の雌性ラットに [¹⁴C] ナブメトン 20mg/kg を経口投与し、全血及び乳汁中放射能濃度を測定した。乳汁中放射能濃度は全血中濃度と同様に投与後 1 時間で最高となり、その時の濃度 22.2 μg eq/mL は同時点の血中濃度に比べてやや低く、その比は 0.8 程度であった。乳汁中放射能濃度は投与後 24 時間には最高濃度の 8%に減少した。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考：動物試験データ ラット^{32, 35)}>

「VII. 4. 分布」の項の冒頭参照。

綿球肉芽腫を惹起したラットにナブメトン 40mg/kg を 1 日 1 回、2 日又は 5 日間経口投与し、3 日目又は 6 日目に [¹⁴C] ナブメトン 40mg/kg を経口投与すると肉芽腫中放射能濃度は 4~6 時間後で最高になった。一方、血漿中放射能濃度は投与後 1~2 時間後最高となった。両濃度推移を比較すると肉芽腫への移行は遅れることが示唆された。肉芽腫中放射能濃度の最高値は血漿中放射能濃度の最高値の 1/3 程度であった。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考：外国人データ³⁶⁾>

海外において3名の健康成人に対し^[14C]のナブメトンを経口投与した結果、生体内で酸化・還元・脱メチル化等の第1段階反応及び抱合をうけ代謝された。血漿中主物質は、活性代謝物6MNAであり非抱合体として存在し、これ以外に6-ヒドロキシ-2-ナフチル酢酸、4-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-2-ブタノール、4-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-2-ブタノンがわずかに認められた。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種³⁷⁾

6MNAは推定した臨床での肝臓中濃度(約40 μ mol/L)の2.5倍高い濃度でも主要なヒトP450分子種(CYP1A1&2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8&9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4)を阻害しないことが確認された。一方ナブメトンはCYP1A1&2、CYP2C19に対し阻害を示したが、仮にCYP1A1&2、CYP2C19より代謝される医薬品とナブメトンを併用した場合においても併用薬の血中濃度あるいはAUCの上昇は殆どないと予測され、ナブメトンの代謝における阻害作用はないものと推測される。(in vitro)

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

「VII. 3. (1) 吸収部位」の項参照

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

「VII. 1. 血中濃度の推移・測定法」の項参照

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

「VII. 1. 血中濃度の推移・測定法」の項参照

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

<参考：外国人データ³⁶⁾>

海外において3名の健康成人に対し^[14C]のナブメトンを7mg/kg 経口投与し、投与72時間後までの尿中及び糞中の放射能排泄を測定した。

平均して投与量の約77%が尿中に、約9%が糞中に排泄された。

(2) 排泄率²⁸⁾

健康成人6名にナブメトン800mgを単回経口投与後、尿中にナブメトンは殆ど排泄されず、投与後72時間迄の排泄率は投与量の0.023%であった。同様に活性代謝物6MNAの投与量に対する排泄率も2.32%と非常に低かったが抱合体をも含めた6MNAの排泄率は高く、25.6%であった。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

- (1) 消化性潰瘍のある患者（ただし、「VIII. 5. 慎重投与内容とその理由」の項参照）〔プロスタグランジン生合成抑制作用により胃の血流量が減少し、消化性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〔症状を悪化させるおそれがある。〕
- (3) 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、肝障害を更に悪化させるおそれがある。〕
- (4) 重篤な腎障害のある患者〔プロスタグランジン生合成抑制作用による腎血流量の低下等により、腎障害を悪化させるおそれがある。〕
- (5) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (6) 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〔喘息発作を誘発させるおそれがある。〕
- (7) 妊娠末期の婦人〔「VIII. 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

（解説）

- (1) 消化性潰瘍のある患者に本剤を投与したとの研究報告はない。しかし、副作用として消化性潰瘍が報告されていることから、本剤投与により消化性潰瘍が悪化するおそれがあるので投与を避けること。
機序としては、プロスタグランジン生合成抑制作用³⁸⁾による消化管血流量低下が考えられる。
- (2) 重篤な血液の異常のある患者に本剤を投与したとの研究報告はない。しかし、本剤の活性代謝物と化学構造が類似のナプロキセン等の非ステロイド性抗炎症・鎮痛剤（NSAIDs）では重篤な血液障害が報告されており、本剤投与により症状が悪化するおそれがあるので投与を避けること。
- (3) 副作用として肝機能異常が報告されていることから、本剤投与により症状が悪化するおそれがあると考えられる。また、肝障害患者において6MNAの t_{max} が延長されたとの報告³⁹⁾がある。本剤は主に肝で代謝され、活性体に変換されるため、重篤な肝障害のある患者には投与を避けること。
- (4) 副作用として腎機能障害が報告されていることから、本剤投与により症状が悪化するおそれがあると考えられる。また、腎障害患者において6MNAの $t_{1/2}$ が延長されたとの報告⁴⁰⁾がある。本剤は主に腎から排泄されるため、重篤な腎障害のある患者には投与を避けること。機序としては、プロスタグランジン生合成抑制作用³⁸⁾による腎血流量低下が考えられている。
- (5) 本剤に過敏症の既往歴がある場合には、再投与により重篤な過敏症状が発現する可能性が高いため投与を避けること。
- (6) アスピリン喘息は、アスピリンに特異的な過敏症ではなく、アスピリンを始めとする酸性NSAIDsに広く過敏症を共有する点が特徴で、プロスタグランジンを介した薬理的機序に基づくものと考えられている。気管支喘息患者に本剤を投与したという研究報告、および本剤投与により喘息発作が起きたという報告はないが、本剤の活性代謝物は酸性であることから他の酸性NSAIDs同様、プロスタグランジン生合成抑制作用により気管支筋攣縮が起き、喘息発作を誘発するおそれがあるので投与を避けること。

(7)動物実験(ラット)において本剤高用量投与(臨床用量の20倍)により分娩遅延が認められたとの報告がある。妊娠末期の婦人に本剤を投与したとの研究報告はないが、プロスタグランジンが子宮収縮に関与していること、本剤がプロスタグランジン生合成抑制作用を有していることから、分娩遅延が起こるおそれがあるので投与を避けること。

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

- | |
|---|
| <p>(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おそれがある。〕</p> <p>(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。〕</p> <p>(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おそれがある。〕</p> <p>(4)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おそれがある。〕</p> <p>(5)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。〕</p> <p>(6)心機能障害のある患者〔プロスタグランジン生合成抑制により、浮腫、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、症状を悪化させるおそれがある。〕</p> <p>(7)高血圧症の患者〔プロスタグランジン生合成抑制作用により、浮腫、循環体液量の増加が起こり、血圧を上昇させるおそれがある。〕</p> <p>(8)過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(9)気管支喘息の患者〔喘息発作を悪化させるおそれがある。〕</p> <p>(10)潰瘍性大腸炎の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕</p> <p>(11)クローン病の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕</p> <p>(12)高齢者〔「VIII. 9. 高齢者への投与」の項参照〕</p> |
|---|

(解説)

- (1)副作用として消化性潰瘍が報告されていることから、本剤投与により消化性潰瘍が再発するおそれがある。
- (3)血液の異常またはその既往歴のある患者に本剤を投与したとの研究報告はない。しかし、本剤の活性代謝物と化学構造が類似のナプロキセン等のNSAIDsでは重篤な血液障害が報告されており、本剤投与により症状が悪化または再発するおそれがある。
- (4)副作用として肝機能異常が報告されていることから、本剤投与により症状が悪化または再発するおそれがあるので、肝障害の既往歴のある患者にも慎重に投与すること。また、肝障害患者において6MNAの t_{max} が延長されたとの報告³⁹⁾がある。本剤は主に肝で代謝され、活性体に変換されるため、肝障害のある患者には慎重に投与すべきと考えられる。

- (5) 副作用として腎機能障害が報告されていることから、本剤投与により症状が悪化または再発するおそれがあるので、腎障害の既往歴のある患者にも慎重に投与すること。
また、腎障害患者において6MNAの $t_{1/2}$ が延長されたとの報告⁴⁰⁾がある。6MNAは主に腎から排泄されるため、腎障害のある患者には慎重に投与すべきと考えられる。
- (6) 心機能障害のある患者に本剤を投与したとの研究報告はない。しかし、本剤の活性代謝物と化学構造が類似のナプロキセン等のNSAIDsの慎重投与の項に記載があり、本剤投与により症状が悪化するおそれがあると考えられる。機序としてはNSAIDsによって腎におけるプロスタグランジン生合成が抑制されると、プロスタグランジンに依存して維持されている腎機能が障害されるため浮腫や循環体液量が増加する。それに伴って、血圧の上昇を来し、心臓の仕事量も増え、心機能を悪化させるおそれがある。
- (8) 一般的に、薬物過敏症の既往歴のある患者は、本剤によっても過敏症状を惹起する可能性が高いため慎重に投与すべきと考えられる。
- (9) 気管支喘息のある患者の中にはアスピリン喘息患者も含まれており、これらの患者においては、本剤投与により症状が悪化するおそれがある。
- (10)、(11) 潰瘍性大腸炎、クローン病共に炎症性腸疾患であり、非ステロイド性消炎鎮痛剤は炎症性腸疾患の危険因子とされている。また、非ステロイド性消炎鎮痛剤の投与はプロスタグランジン生合成を抑制し、粘膜保護作用を低下させ、潰瘍性大腸炎患者またはクローン病の症状を悪化させることがある。
- (12) 高齢者は腎機能、肝機能等の生理機能が低下していることが多く医薬品の副作用が発現しやすい傾向にあり、投与する場合には十分な注意が必要であると考えられる。

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、血液検査及び肝機能検査等）を行うこと。また、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を講ずること。
 - 2) 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。
- 1) 急性炎症、疼痛及び発熱の程度を考慮し、投与すること。
 - 2) 原則として同一の薬剤の長期投与を避けること。
 - 3) 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。
- (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。
- (6) 他の消炎鎮痛剤との併用は避けることが望ましい。
- (7) 変形性関節症に対し本剤を用いる場合には朝食後投与が望ましい。

(解説)

- (1) NSAIDsは炎症・痛みという症状を抑える目的で投与されるものであり、対症療法の一つである。
- (2)
- 1) NSAIDsは短期間の使用では特に問題がなくても、長期間使用することによって、薬理作用であるプロスタグランジン生合成抑制の影響が強くなり、腎機能障害、消化管出血、肝機能障害等を来すおそれがある。

慢性疾患に対して本剤を用いる場合、投与が長期におよぶことが多く、また、関節リウマチ（RA）においてはステロイド剤や疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）が多く併用されている。このような慢性疾患の薬物療法にあたっては常に副作用の発生を念頭に置き、副作用を早期に発見するために定期的な臨床検査が必要と考え設定した。また、これらの臨床検査値に異常が認められた場合には、その程度と薬剤の必要性を勘案して減量、休薬等の処置を講ずる必要がある。

- 2) NSAIDsによる治療は対症療法の一つであり、患者の病状に応じて、理学療法、外科療法など薬物療法以外の治療法も考慮する必要がある。
- (3) 本項は、急性上気道炎等の急性疾患を適応症に持つNSAIDsの一般的注意。本剤は急性上気道炎等の急性疾患の適応を有していないが、既存のNSAIDs（急性疾患を適応症に持つNSAIDs）の使用上の注意を参考に作成したため、本項を記載している。
 - 1) 様々なNSAIDsがあるので、症例によって使い分けることが大切である。また、同じ薬剤であっても投与される人によってその効果の発現は異なり、副作用の発現も個人差があるので、投与する薬剤の性質と投与される人の体質の両方に配慮する必要がある。
 - 2) NSAIDsの効果や副作用は個人差が強く、どの薬剤においても患者によって全く効力の期待できない場合がある。従って、薬剤の効果を評価せずに漫然と連用すべきではなく、効果を認めない場合、あるいは副作用が出現した場合には他の薬剤に変更する必要がある。
 - 3) NSAIDsによる治療はあくまで対症療法である。発熱を主体とした急性炎症性疾患の多くは、感染症によるものであるので、NSAIDsの投与のみでは危険であり、発熱の原因となっている感染症の診断と原因菌に対する適切な原因療法を行う必要がある。
- (5) NSAIDsは炎症を抑える薬剤であるので、感染症の症状である発熱、疼痛などを一時的に消退し、不顕性化する。従って、本剤を投与した場合にも感染症を不顕性化するおそれがある。脊椎カリエス、化膿性脊椎炎などに伴う腰痛に対して本剤を使用する場合などには、適切な抗菌剤を併用すべきと考えられる。
- (6) NSAIDsを2剤以上併用すると、その効果は増加するが、副作用も増すと考えられる。従って、本剤を投与した場合、他のNSAIDsの併用は避けることが望ましいと考えられる。
- (7) 変形性関節症（OA）は主に昼間の活動に伴う関節の疼痛を主訴とすることから、昼間に本剤の血中濃度が高い方が望ましいと考えられる。

OAを対象とした本剤とインドメタシンとの二重盲検比較試験²²⁾において、1日800mg朝食後1回投与により、インドメタシン25mg1日3回投与と同程度の有効性を示した。従って、本剤の効果発現時期、効果持続時間などから、投与時期は朝食後が適当であると考えられる。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(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
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン等	抗凝血作用を増強すること があるので、用量を調節する など注意すること。	本剤の蛋白結合率は高いの で、これらの薬剤の血漿蛋白 結合と競合し、それらの遊離 型の血中濃度を増加し、作用 が増強されるためと考えられ ている。
スルホニル尿素系血糖降下剤 トルブタミド等	血糖降下作用を増強するこ とがあるので、用量を調節す るなど注意すること。	
チアジド系利尿剤 ヒドロクロロチアジド等 ループ利尿剤 フロセミド等	利尿作用を減弱するおそれ がある。	本剤のプロスタグランジン生 合成抑制作用により、水、ナ トリウムの腎排泄を減少させ るためと考えられる。
メトトレキサート	血中メトトレキサート濃度 を上昇させ、作用を増強する おそれがあるので血中メト トレキサート濃度に注意し、 必要があれば、用量を調節す ること。	本剤のプロスタグランジン生 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 られる。
リチウム製剤 炭酸リチウム	血中リチウム濃度を上昇さ せ、リチウム中毒を起こすお それがあるので血中リチウ ム濃度に注意し、必要があれ ば、用量を調節すること。	

8. 副作用

(1) 副作用の概要

総症例 6,361 例中、副作用が報告されたのは 270 例 (4.24%) であった。主な症状は消化管障害 (胃部不快感、胃痛、嘔気、下痢、食欲不振、腹痛、心窩部痛、消化不良等) 166 例 (2.61%)、皮膚・皮膚付属器障害 (発疹、痒痒感等) 41 例 (0.64%) であった。[再審査終了時]
なお、本項には頻度が算出できない副作用報告を含む。

(2) 重大な副作用と初期症状

- 1) **ショック、アナフィラキシー様症状**：ショック、アナフィラキシー様症状（呼吸困難、蕁麻疹、顔面浮腫等）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投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) **間質性肺炎**：間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、労作時息切れ等の呼吸器症状があらわれた場合には、速やかに胸部 X 線、血液ガス分析等の検査を実施し、間質性肺炎が疑われる場合には直ちに投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤を投与するなど適切な処置を行うこと。
- 3) **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）**：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投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) **肝機能障害、黄疸**：AST（GOT）、ALT（GPT）、A1-P の上昇を伴う肝機能障害や黄疸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。
- 5) **ネフローゼ症候群、腎不全**：ネフローゼ症候群、腎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投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) **血管炎**：血管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投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) **光線過敏症**：光線過敏症があらわれることがあるので、皮膚の露光部に発赤、水疱等の症状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。

(3) その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注)}	発疹、痒痒感		
消化器	胃部不快感、胃痛、嘔気、下痢、食欲不振、腹痛、心窩部痛、消化不良	消化性潰瘍、口渇、便秘、口内炎、心窩部不快感、胃重感、嘔吐	胃腸出血
精神神経系		めまい、頭痛、眠気	
血液		好酸球増多	白血球減少
肝臓	AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、A1-P 上昇		
腎臓	BUN 上昇	蛋白尿、血清クレアチニン上昇	
その他	浮腫		

注) 症状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。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧^{8-22, 24)}

対象	時期 承認時 迄の調査	使用成績調査の 累計 (平成2年3月30日～ 平成8年3月29日)	計
調査症例数	1,095	5,266	6,361
副作用発現症例数	136	134	270
副作用発現件数	183	166	349
副作用発現症例率 (%)	12.42	2.54	4.24
副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
皮膚・皮膚付属器障害	20(1.83)	21 (0.40)	41 (0.64)
蕁麻疹様発疹	1 (0.09)	—	1 (0.02)
湿疹	—	2 (0.04)	2 (0.03)
掻痒感	6 (0.55)	7 (0.13)	13 (0.20)
発疹	15(1.37)	15 (0.28)	30 (0.47)
中枢・末梢神経系障害	8 (0.73)	1 (0.02)	9 (0.14)
頭痛	6 (0.55)	—	6 (0.09)
めまい	2 (0.18)	1 (0.02)	3 (0.05)
視覚障害	1 (0.09)	—	1 (0.02)
目やに	1 (0.09)	—	1 (0.02)
眼がかすむ	1 (0.09)	—	1 (0.02)
精神障害	1 (0.09)	2 (0.04)	3 (0.05)
眠気	1 (0.09)	2 (0.04)	3 (0.05)
消化管障害	84(7.67)	82 (1.56)	166 (2.61)
アフタ性口内炎	1 (0.09)	—	1(0.02)
胃炎	—	1 (0.02)	1(0.02)
げっぷ	1 (0.09)	—	1(0.02)
嘔気	9 (0.82)	12 (0.23)	21(0.33)
嘔吐	1 (0.09)	1 (0.02)	2(0.03)
口角炎	1 (0.09)	—	1(0.02)
下痢	10(0.91)	5 (0.09)	15(0.24)
鼓腸放屁	2 (0.18)	—	2(0.03)
口唇腫脹	1 (0.09)	—	1(0.02)
口内炎	3 (0.27)	2 (0.04)	5(0.08)
口渇	2 (0.18)	3 (0.06)	5 (0.08)
十二指腸潰瘍	—	1 (0.02)	1 (0.02)
出血性胃炎	—	1 (0.02)	1 (0.02)
消化不良	2 (0.18)	5 (0.09)	7 (0.11)
食欲不振	11(1.00)	3 (0.06)	14(0.22)
舌炎	1 (0.09)	—	1 (0.02)
舌荒れ	—	1 (0.02)	1 (0.02)
舌痛	—	1 (0.02)	1 (0.02)

副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
腹痛	59(5.39)	57 (1.08)	116 (1.82)
胃重圧感	—	1 (0.02)	1 (0.02)
胃部不快感	21 (1.92)	24 (0.46)	45 (0.71)
胃痛	20 (1.83)	19 (0.36)	39 (0.61)
上腹部痛	1 (0.09)	—	1 (0.02)
心窩部不快感	2 (0.18)	2 (0.04)	4 (0.06)
腹痛	8 (0.73)	5 (0.09)	13 (0.20)
腹部不快感	1 (0.09)	—	1 (0.02)
心窩部痛	4 (0.37)	5 (0.09)	9 (0.14)
胃重感	2 (0.18)	1 (0.02)	3 (0.05)
便秘	2 (0.18)	2 (0.04)	4 (0.06)
血便	—	1 (0.02)	1 (0.02)
便潜血	1 (0.09)	—	1 (0.02)
肝臓・胆管系障害	6 (0.55)	14 (0.27)	20 (0.31)
肝機能異常	—	5 (0.09)	5 (0.08)
γ-GTP上昇	—	3 (0.06)	3 (0.05)
AST(GOT)上昇	5 (0.46)	4 (0.08)	9 (0.14)
ALT(GPT)上昇	5 (0.46)	10 (0.19)	15 (0.24)
代謝・栄養障害	3 (0.27)	4 (0.08)	7 (0.11)
アルカリホスファターゼ上昇	3 (0.27)	4 (0.08)	7 (0.11)
赤血球障害	1 (0.09)	—	1 (0.02)
ヘモグロビン減少	1 (0.09)	—	1 (0.02)
ヘマトクリット値低下	1 (0.09)	—	1 (0.02)
白血球・網内系障害	4 (0.37)	2 (0.04)	6 (0.09)
好酸球増多(症)	3 (0.27)	2 (0.04)	5 (0.08)
白血球増加	1 (0.09)	—	1 (0.02)
泌尿器系障害	7 (0.64)	10 (0.19)	17 (0.27)
血中クレアチニン上昇	1 (0.09)	1 (0.02)	2 (0.03)
腎機能障害	—	1 (0.02)	1 (0.02)
蛋白尿	—	2 (0.04)	2 (0.03)
ネフローゼ症候群	—	1 (0.02)	1 (0.02)
尿沈渣	2 (0.18)	—	2 (0.03)
BUN上昇	6 (0.55)	6 (0.11)	12 (0.19)
一般的全身障害	14 (1.28)	4 (0.08)	18 (0.28)
下腿浮腫	1 (0.09)	2 (0.04)	3 (0.05)
顔面浮腫	10 (0.91)	1 (0.02)	11 (0.17)
倦怠感	1 (0.09)	—	1 (0.02)
発熱	—	1 (0.02)	1 (0.02)
潮紅	1 (0.09)	—	1 (0.02)
末梢性浮腫	3 (0.27)	—	3 (0.05)

(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²⁴⁾

基礎疾患別副作用発現状況

		計	関節リウマチ	腰痛症	頸肩腕症候群	肩関節周囲炎	変形性膝関節症	承認効能外疾患	腰痛症・肩関節周囲炎
調査症例数		5,266	1,056	1,942	587	343	1,329	8	1
副作用発現症例数		134	48	33	9	7	36	0	1
副作用発現件数		166	61	42	11	7	43	0	2
副作用発現症例率 (%)		2.54	4.55	1.70	1.53	2.04	2.71	0.00	100.00
χ^2 検定			p<0.01						
発現症例数 (%)	皮膚・皮膚付属器障害	21(0.40)	17(1.61)	3(0.15)	0	0	1(0.08)	0	0
	中枢・末梢神経系障害	1(0.02)	1(0.09)	0	0	0	0	0	0
	精神障害	2(0.04)	1(0.09)	0	1(0.17)	0	0	0	0
	消化管障害	82(1.56)	12(1.14)	26(1.34)	6(1.02)	7(2.04)	30(2.26)	0	1(100.00)
	肝臓・胆管系障害	14(0.27)	7(0.66)	3(0.15)	2(0.34)	0	2(0.15)	0	0
	代謝・栄養障害	4(0.08)	3(0.28)	1(0.05)	0	0	0	0	0
	白血球・網内系障害	2(0.04)	2(0.19)	0	0	0	0	0	0
	泌尿器系障害	10(0.19)	8(0.76)	1(0.05)	0	0	1(0.08)	0	0
一般的全身障害	4(0.08)	2(0.19)	0	0	0	2(0.15)	0	0	

合併症有無別副作用発現状況

		有	無	不明	計
調査症例数		1,607	3,658	1	5,266
副作用発現症例数		57	77	0	134
副作用発現件数		75	91	0	166
副作用発現症例率 (%)		3.55	2.10	0.00	2.54
χ^2 検定		p<0.01			
発現症例数 (%)	皮膚・皮膚付属器障害	7(0.44)	14(0.38)	0	21(0.40)
	中枢・末梢神経系障害	0	1(0.03)	0	1(0.02)
	精神障害	1(0.06)	1(0.03)	0	2(0.04)
	消化管障害	32(1.99)	50(1.37)	0	82(1.56)
	肝臓・胆管系障害	8(0.50)	6(0.16)	0	14(0.27)
	代謝・栄養障害	3(0.19)	1(0.03)	0	4(0.08)
	白血球・網内系障害	2(0.12)	0	0	2(0.04)
	泌尿器系障害	8(0.50)	2(0.05)	0	10(0.19)
一般的全身障害	0	4(0.11)	0	4(0.08)	

重症度別副作用発現状況

副作用調査症例数	5,266			
副作用発現症例数	134			
副作用発現件数	166			
副作用発現症例率 (%)	2.54			
副作用による中止症例数	75 (1.42%)			
	程 度			
	軽症	中等症	重症	計
湿疹	2			2
掻痒感	7			7
発疹	11	4		15
皮膚・皮膚付属器障害	21 (0.40%)			
めまい		1		1
中枢・末梢神経系障害	1 (0.02%)			
眠気	2			2
精神障害	2 (0.04%)			
胃炎		1		1
嘔気	11	1		12
嘔吐				1
下痢	3	2		5
口内炎	2			2
口渇	3			3
十二指腸潰瘍	1			1
出血性胃炎	1			1
消化不良	5			5
食欲不振	3			3
舌荒れ	1			1
舌痛	1			1
腹痛	52	5		57
便秘	2			2
血便		1		1
消化管障害	82 (1.56%)			
肝機能障害	3	2		5
γ-GTP 上昇	3			3
AST (GOT) 上昇	2	2		4
ALT (GPT) 上昇	8	2		10
肝臓・胆管系障害	14 (0.27%)			
アルカリフォスファターゼ上昇	4			4
代謝・栄養障害	4 (0.08%)			
好酸球増多	2			2
白血球・網内系障害	2 (0.04%)			
血中クレアチニン上昇		1		1
腎機能障害		1		1
蛋白尿	2			2
ネフローゼ症候群		1		1
BUN 上昇	4	2		6
泌尿器系障害	10 (0.19%)			
下腿浮腫	1	1		2
顔面浮腫	1			1
発熱		1		1
一般的全身障害	4 (0.08%)			
計	138	28	0	166

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「VIII. 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」、「VIII. 8. (2) 重大な副作用と初期症状」及び「VIII. 8. (3) その他の副作用」の項参照

9. 高齢者への投与

高齢者には副作用の発現に注意し、必要最小限の使用にとどめるなど慎重に投与すること。

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回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⁴¹⁾。]
- (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。]
- (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⁴²⁾。
- (4) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得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³⁴⁾。]

11. 小児等への投与

小児等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

該当資料なし

13. 過量投与

<参考：外国人データ⁴³⁾>

過量投与が起きた場合には、必要に応じて催吐を行い、全身的な支持療法を行うことを勧める。さらに、最高 60g までの活性炭を用いればナブメトン吸収を効果的に減らすことができる。ヒトにおいてナブメトンと活性炭を併用したところ、活性代謝物の最高血漿中濃度が 80%減少した。腹痛の既往のある 17 歳の女性患者が本剤の 500mg 錠を 30 錠（15g）服用したところ、腹痛が増強し入院したという例がある。便潜血は陰性であり、ヘモグロビンの低下は認められなかった。他の症状はなく、H₂受容体拮抗剤投与により後遺症もなく退院した。

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。

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⁴⁴⁾

ナブメトン及びその主活性代謝物 6MNA の一般薬理作用をマウス、ラット、モルモット、ウサギ、ネコ及びイヌを用いて検討し、インドメタシンの作用と比較した。

ナブメトンは水に不溶なため、*in vivo*での経口投与試験のみを行った。また、ナブメトンは経口投与されると吸収後、直ちに主活性代謝物 6MNA に代謝され薬効を示すことより静脈内投与及び *in vitro* 試験ではすべて 6MNA を用いた。投与量の上限は経口投与で 1000mg/kg、静脈内投与で 32mg/kg とした。これらの検討の結果、ナブメトンはインドメタシンと同様、心房収縮増強作用、平滑筋弛緩作用、ストレス潰瘍増悪作用及び血小板凝集抑制作用を示した。

6MNA は、尿中 K⁺の排泄を増加させたがインドメタシンにはこの作用は認められなかった。

6MNA 以外の代謝物は、中枢神経系及び循環器系に対し有意な作用を示さなかった。

(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⁴⁵⁾

		急性毒性 (LD ₅₀ mg/kg)			
		マウス		ラット	
投与経路	動物種	雄	雌	雄	雌
	経口		4290	10000	4640
腹腔内		2520	2380	1520	2050

中毒症状と死因

マウス、ラットでの一般状態は、腹腔内及び経口投与ではほぼ共通して自発運動の抑制、横・腹臥位、水様便あるいは軟便及び黒色便がみられた。また、マウスでは腹腔内及び経口投与で間代性痙攣が、腹腔内投与でライジングが、ラットでは腹腔内投与で瘦削、経口投与で四肢末端部及び耳介の蒼白化がみられた。剖検及び病理組織学的検査ではマウス、ラットで腹腔内及び経口投与の死亡例、生存例に消化管の粘膜出血及び潰瘍形成がみられた。

(2) 反復投与毒性試験

1) ラット、サルに 13 週間経口投与した試験^{46, 47)}

ラット及びサルに 20、80、320mg/kg/日を 13 週間経口投与した。

ラットにおいて、80mg/kg 群で貧血様症状がみられたが、1 例においてのみであり、その他の検査では異常がなかったことから本試験における無影響量は 80mg/kg と判断された。

サルにおいては、20 及び 80mg/kg 群では、いずれの検査においても特に異常は認められなかった。320mg/kg 群の雄 1 例で軟便・水様便、体重減少、摂餌量減少等体調の悪化がみられ、投与開始後 85 日に死亡した。剖検で結腸及び直腸粘膜表面の蒼白化、暗色の出血部等が、また病理組織学的検査で結腸粘膜下に著明な浮腫がみられた。生存動物ではいずれの検査でも異常は認められなかった。これらから本試験における無影響量は 80mg/kg と判断された。

2) ラット、サルに 26 週間経口投与した試験⁴¹⁾

ラット及びサルに 20、80、320mg/kg/日を 26 週間経口投与した。

ラットにおいて、80mg/kg 群では雌 2 例に貧血様症状がみられたが、その他の検査で異常はみられなかった。320mg/kg 群では貧血様症状、摂水量の増加にともなう尿量の増加、ヘモグロビンの軽度減少、肝及び腎重量の軽度増加がみられたが、血液生化学的検査及び骨髓検査では異常はみられなかった。

320mg/kg を 26 週間投与後 4 週間休薬した群でも貧血様症状及び消化管障害が認められたが、体重、摂餌量、飼料利用効率は回復傾向を示した。80mg/kg 群で雌 2 例に貧血様症状がみられたが、継続的なものではなく、他のいずれの検査においても異常はみられなかった。以上の結果から本試験における無影響量は 80mg/kg と判断された。

サルにおいては、20、80mg/kg 群ではいずれの検査項目においても異常はみられなかった。

320mg/kg 群で雄 1 例が投与開始後 85 日に死亡した。剖検で結腸及び直腸粘膜表面の蒼白化、出血等が、また病理組織学的検査で結腸粘膜下に著明な浮腫がみられた。生存動物では顔面の浮腫性腫脹、軟便・水様便等が、また雄 1 例に胃粘膜のびらんが認められた。

320mg/kg を 26 週間投与後 4 週間休薬した動物では回復がみられ、その他いずれの検査項目においても異常はみられなかった。以上の結果から、本試験における無影響量は 80mg/kg と判断された。なお、薬物投与によってみられた影響は投薬中止後 4 週に屠殺した動物では認められず可逆性のものと考えられた。

3) ラット、サルに 52 週間経口投与した試験^{45, 48)}

ラットに 20、40、80mg/kg/日を 52 週間経口投与及びサルに 25、75、225mg/kg/日を 52 週間経口投与した。

ラットにおいて、80mg/kg 群で腎重量の軽度な増加がみられ、病理組織学的検査で 40 及び 80mg/kg 群の雌それぞれ 2 例及び 5 例に腎乳頭上皮の脂肪沈着が認められたが、これらの所見は脂肪染色で観察される極めて軽度なものであった。なお、その他の検査及び剖検ではいずれの投与群においても薬物によると思われる異常所見はなかった。以上の結果から、本試験における無影響量は 20mg/kg と判断された。

サルにおいては、25 及び 75mg/kg 群ではいずれの検査においても異常はみられなかった。225mg/kg 群の雌雄各 1 例の剖検で胃に赤変部が観察され、病理組織学的検査で胃の上皮下に出血及びうっ血がみられた。以上の結果から、本試験における無影響量は 75mg/kg と判断された。

(3) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前、妊娠期及び授乳期投与試験^{41, 49)}

ラットに 20、80、320mg/kg/日を連続経口投与した。20、80mg/kg 群では、雌雄ともいずれの検査項目においても薬物によると思われる異常はみられなかった。320mg/kg の高用量群で体重増加の軽度抑制、妊娠期間の軽度延長がみられた。出生した次世代児の発達、生殖能及びその胎児への影響もなかった。本試験における無影響量は 80mg/kg と判断された。

2) 胎児の器官形成期投与試験⁵⁰⁾

ラットに 40、80、160mg/kg/日を連続経口投与及びウサギに 20、80、320mg/kg/日を連続経口投与した。

ラットにおいて、160mg/kg 群で黒赤色便、眼球退色、摂餌量の減少にともなう体重増加の抑制がみられ 2 例が死亡した。また、妊娠 20 日で開腹した剖検で小腸粘膜面に白色斑点を呈する例がみられた。しかし、いずれの投与群においても胎児への影響はなく催奇形作用は認められなかった。次世代児の発達、生殖能及び第 2 世代児への影響もなかった。なお、母体に対する無影響量は 40mg/kg と判断された。

一方、ウサギにおいても胚、胎児に対して致死、催奇形作用及び発育抑制は認められなかった。本試験における無影響量は 80mg/kg と判断された。

3) 周産期及び授乳期投与試験^{41, 51)}

ラットに 20、80、320mg/kg/日を連続経口投与したとき高用量群で妊娠期間の延長、分娩困難による死亡児数の増加が認められたが、新生児の発達、生殖能への影響は認められなかった。なお、本試験における無影響量は 80mg/kg と判断された。

(4) その他の特殊毒性

1) 変異原性試験⁵²⁻⁵⁴⁾

サルモネラ菌を用いた復帰変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常の誘発及びマウスを用いた小核試験を行ったが、変異原性は認められなかった。

2) 癌原性試験^{41, 55, 56)}

ナブメトン飼料に添加して、マウスでは 30、120、480mg/kg/日を 108~109 週間、またラットでは 30、60、120mg/kg/日を 114~122 週間経口投与した。いずれの試験とも、薬物によると思われる異常な腫瘍の発生はなく、また、通常対照群にみられる腫瘍の発生頻度の増加もなかった。

3) 抗原性⁵⁷⁾

マウスを用いて IgE 抗体産生、誘発抗原性について試験を行った。IgE 抗体の産生は認められず、PCA 反応の誘発もなかった。モルモットを用いて皮膚反応、全身アナフィラキシー反応、IgG 抗体産生、アナフィラキシー性ヒスタミン遊離及び Schultz-Dale 反応試験を行ったが、いずれも陰性であった。ナブメトンは即時型、遅延型アレルギーを誘導する抗原性は無いものと判断された。

4) 胎生期動脈管に対する作用⁴²⁾

ラットの妊娠 21 日に 3.2、32、320、3200mg/kg を経口投与し 4 時間後に胎児を摘出し、主肺動脈と動脈管の内径を測定しその比を検討した。32mg/kg 以上で投与量に依存して収縮作用を示した。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：レリフェン錠 400mg 該当しない
有効成分：ナブメトン 該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：製造後 4 年（外装に表示の使用期限内に使用すること）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

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）

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

100 錠（PTP10 錠×10）、500 錠（PTP10 錠×50）、1000 錠（PTP10 錠×100）

7. 容器の材質

<PTP 包装>

PTP：ポリ塩化ビニル、アルミ箔

バンディング：ポリプロピレン

ピロー：ポリプロピレン

個装箱：紙

<バラ包装>

ボトル：ポリエチレン

キャップ：ポリプロピレン

個装箱：紙

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：アンピロキシカム、ナプロキセン、ロキソプロフェンナトリウム水和物、
ジクロフェナクナトリウム 等

9. 国際誕生年月日

1984年3月15日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日 レリフェン錠 400mg：2007年8月31日

レリフェン錠（旧販売名）：1990年3月30日

承認番号 レリフェン錠 400mg：21900AMX01336000

レリフェン錠（旧販売名）：20200AMZ00645000

11. 薬価基準収載年月日

レリフェン錠 400mg：2007年12月21日

レリフェン錠（旧販売名）：1990年5月25日（経過措置期間終了：2008年8月31日）

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

効能又は効果追加：1993年3月3日（変形性関節症）

13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：1999年3月3日

再審査結果：薬事法第14条第2項の各号のいずれにも該当しない。

（「効能又は効果」及び「用法及び用量」ともに変更なし）

14. 再審査期間

1990年3月30日～1996年3月29日

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等（平成18年厚生労働省告示第107号）の一部を改正した平成20年厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）の「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。

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
レリフェン錠 400mg	101041101	1149027F1034	620006174

17. 保険給付上の注意

該当しない

X I. 文献

1. 引用文献

- 1) (株) 三和化学研究所 社内資料 (長期保存試験)
- 2) (株) 三和化学研究所 社内資料 (加速試験)
- 3) (株) 三和化学研究所 社内資料 (苛酷試験 (50°C))
- 4) (株) 三和化学研究所 社内資料 (苛酷試験 (60°C))
- 5) (株) 三和化学研究所 社内資料 (苛酷試験 (30°C、82%RH))
- 6) (株) 三和化学研究所 社内資料 (苛酷試験 (約 500 ルクス))
- 7) (株) 三和化学研究所 社内資料 (無包装安定性試験)
- 8) 小松原良雄 他 : 薬理と治療 15 (7) : 3115, 1987 J511540
- 9) 小松原良雄 他 : リウマチ 27 (4) : 323, 1987 J511478
- 10) 青木虎吉 他 : 新薬と臨床 37 (6) : 976, 1988 J511482
- 11) 長屋郁郎 他 : 薬理と治療 16 (5) : 2323, 1988 J511541
- 12) 延永 正 他 : 基礎と臨床 22 (8) : 2357, 1988 J511479
- 13) 高杉 潔 他 : 炎症 8 (4) : 359, 1988 J511542
- 14) 青木虎吉 他 : 薬理と治療 15 (5) : 2225, 1987 J511562
- 15) 柘植和郎 他 : 臨床医薬 4 (8) : 1465, 1988 J511563
- 16) 鏡 邦芳 他 : 新薬と臨床 37 (5) : 713, 1988 J511564
- 17) 勝呂 徹 他 : 基礎と臨床 22 (8) : 2332, 1988 J511565
- 18) 小松原良雄 他 : 基礎と臨床 22 (8) : 2343, 1988 J511566
- 19) 廣畑和志 他 : 薬理と治療 15 (7) : 3129, 1987 J511567
- 20) 松本忠美 他 : 薬理と治療 16 (5) : 2341, 1988 J511568
- 21) 五十嵐三都男 他 : 薬理と治療 16 (5) : 2309, 1988 J511569
- 22) 青木虎吉 他 : 新薬と臨床 40 (11) : 2422, 1991 J511481
- 23) 小松原良雄 他 : 薬理と治療 16 (5) : 2053, 1988 J511683
- 24) 西田春昭 他 : 炎症 20(1) : 65, 2000 J514427
- 25) 藤津 隆 他 : 基礎と臨床 24 (10) : 5187, 1990 J511486
- 26) Boyle EA, et al : J Pharm Pharmacol 34 : 562, 1982 J511488
- 27) Boyle EA, et al : J Pharm Pharmacol 34 : 570, 1982 J511489
- 28) 寺川雅人 他 : 薬物動態 3 (4) : 407, 1988 J511483
- 29) (株) 三和化学研究所 社内資料 (ラットにおける門脈と頸動脈血中濃度の測定) J517205
- 30) 土屋為弘 他 : 薬物動態 3 (3) : 301, 1988 J511485
- 31) Brett MA, et al : Drugs 40 (S5) : 67, 1990 J511546
- 32) (株) 三和化学研究所 社内資料 (ラットにおける反復投与時の薬物動態) J517206
- 33) (株) 三和化学研究所 社内資料 (妊娠ラットにおける胎盤通過性) J517207
- 34) (株) 三和化学研究所 社内資料 (雌ラットにおける薬物動態及び乳汁移行) J517235
- 35) (株) 三和化学研究所 社内資料 (ラットにおける炎症滲出液移行) J517208
- 36) Haddock RE, et al : Xenobiotica 14 (4) : 327, 1984 J511484
- 37) (株) 三和化学研究所 社内資料 (肝薬物代謝酵素系に対する阻害作用) J517224
- 38) 原田芳照 他 : 感染・炎症・免疫 25 (1) : 50, 1995 J514340
- 39) Maleev A, et al : Int J Clin Pharmacol 24(8) : 425, 1986 J511655

- 4 0) Boelaert RJ, et al : Am J Med 83(4B) : 107, 1987 J511656
- 4 1) 西岡佳隆 他 : 基礎と臨床 22 (10) : 2953, 1988 J511491
- 4 2) (株) 三和化学研究所 社内資料 (ラットにおける胎生期動脈管収縮作用) J517209
- 4 3) PHYSICIAN' DESK REFERENCE 2001 : 3120, 2000 J521542」
- 4 4) (株) 三和化学研究所 社内資料 (一般薬理試験) J521545
- 4 5) 藤井登志之 他 : 基礎と臨床 22 (10) : 2939, 1988 J511490
- 4 6) Rivett KF, et al : Huntingdon Research Center 1978/7/18 J521546
- 4 7) Rivett KF, et al : Huntingdon Research Center 1978/8/9 J521547
- 4 8) Rivett KF, et al : Huntingdon Research Center 1980/4/11 J521548
- 4 9) Palmer AK, et al : Huntingdon Research Center 1978/5/31 J521549
- 5 0) 藤井登志之 他 : 基礎と臨床 22 (10) : 2975, 1988 J511492
- 5 1) Palmer AK, et al : Huntingdon Research Center 1979/3/8 J517210
- 5 2) (株) 三和化学研究所 社内資料 (ヒトリンパ球を用いた染色体異常誘発による変異原性試験) J517212
- 5 3) (株) 三和化学研究所 社内資料 (マウスを用いた小核試験による変異原性試験) J517213
- 5 4) (株) 三和化学研究所 社内資料 (サルモネラ菌を用いた復帰変異試験による変異原性試験) J517211
- 5 5) Hunter B, et al : Huntingdon Research Center 1983/3/23 J521550
- 5 6) Hunter B, et al : Huntingdon Research Center 1983/5/6 J521551
- 5 7) 小原 要 他 : 基礎と臨床 22 (10) : 2985, 1988 J511493
- 5 8) Gerald GB, et al : Drugs in Pregnancy and Lactation 8th ed. 1260, Lippincott Williams & Wilkins, 2008
- 5 9) Therapeutic Goods Administration, Prescribing medicines in pregnancy database <<http://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database>> (2018/02/07 アクセス)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤と同一製剤は外国で発売されていない。

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（FDA分類、オーストラリアの分類）^{58,59)}

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分類、オーストラリアの分類とは異なる。

<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回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。]
- (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。
- (4) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得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。]

	分類
FDA : PregnancyCategory	C (2008 年)
オーストラリアの分類 : An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy	C (2018 年 2 月現在)

参考：分類の概要

<FDA : PregnancyCategory>

C : Either studies in animals have revealed adverse effects on the fetus (teratogenic or embryocidal or other) and there are no controlled studies in women or studies in women and animals are not available. Drugs should be given only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

[動物を用いた研究では、薬物に催奇形性、または胎児（芽）致死作用が証明されており、ヒト妊婦での対照比較研究は実施されていないもの。あるいはヒト妊婦、動物ともに研究が入手できないもの。]

<オーストラリアの分類 : (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)>

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.

[その薬理効果によって、胎児や新生児に有害作用を引き起こし、または有害作用を引き起こすことが疑われる薬だが、奇形を引き起こすことはない。これらの効果は可逆的なこともある。]

XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし