

2019年4月(改訂第17版)

日本標準商品分類番号

871149

## 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

### 非ステロイド性消炎・鎮痛剤

劇薬 **ロルカム錠 2mg**

劇薬 **ロルカム錠 4mg**

*Lorcam<sup>®</sup> tab.2mg*

*Lorcam<sup>®</sup> tab.4mg*

ロルノキシカム製剤

剤	形	白色フィルムコーティング錠
規格・含	量	ロルカム錠2mg：1錠中ロルノキシカム2mg ロルカム錠4mg：1錠中ロルノキシカム4mg
一般	名	和名：ロルノキシカム (JAN) 洋名：lornoxycam (JAN、INN)
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日		承認年月日： ロルカム錠2mg：2000年12月22日 ロルカム錠4mg：2000年12月22日 薬価基準収載年月日： ロルカム錠2mg：2001年 2月 2日 ロルカム錠4mg：2001年 2月 2日 発売年月日： ロルカム錠2mg：2001年 2月26日 ロルカム錠4mg：2001年 2月26日
開発・製造・ 輸入・発売・提携・ 販売会社名		製造販売：大正製薬株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号		

本IFは2019年4月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

## IF利用の手引きの概要 — 日本病院薬剤師会 —

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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	4. 用法・用量に関連する使用上の注意と その理由	28
1. 開発の経緯	1	5. 慎重投与内容とその理由	29
2. 製品の特徴及び有用性	1	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	29
II. 名称に関する項目	2	7. 相互作用	30
1. 販売名	2	8. 副作用	34
2. 一般名	2	9. 高齢者への投与	43
3. 構造式又は示性式	2	10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	44
4. 分子式及び分子量	2	11. 小児等への投与	44
5. 化学名（命名法）	2	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	45
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	13. 過量投与	45
7. CAS登録番号	3	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）	45
III. 有効成分に関する項目	4	15. その他の注意	45
1. 有効成分の規制区分	4	16. その他	45
2. 物理化学的性質	4	IX. 非臨床試験に関する項目	46
3. 有効成分の各種条件下における安定性	5	1. 一般薬理	46
4. 有効成分の確認試験法	5	2. 毒性	47
5. 有効成分の定量法	5	X. 取扱い上の注意等に関する項目	50
IV. 製剤に関する項目	6	1. 有効期間又は使用期限	50
1. 剤形	6	2. 貯法・保存条件	50
2. 製剤の組成	6	3. 薬剤取扱い上の注意点	50
3. 製剤の各種条件下における安定性	7	4. 承認条件	50
4. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7	5. 包装	50
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	6. 同一成分・同効薬	50
6. 溶出試験	8	7. 国際誕生年月日	50
7. 製剤中の有効成分の確認試験法	8	8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	50
8. 製剤中の有効成分の定量法	8	9. 薬価基準収載年月日	50
9. 容器の材質	9	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	50
10. その他	9	11. 再審査結果，再評価結果公表年月日 及びその内容	51
V. 治療に関する項目	10	12. 再審査期間	51
1. 効能又は効果	10	13. 長期投与の可否	51
2. 用法及び用量	10	14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	51
3. 臨床成績	10	15. 保険給付上の注意	51
VI. 薬効薬理に関する項目	16	XI. 文献	52
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	16	1. 引用文献	52
2. 薬理作用	16	2. その他の参考文献	53
VII. 薬物動態に関する項目	18	XII. 参考資料	54
1. 血中濃度の推移・測定法	18	主な外国での発売状況	54
2. 薬物速度論的パラメータ	20	XIII. 備考	55
3. 吸収	21	その他の関連資料	55
4. 分布	21		
5. 代謝	23		
6. 排泄	25		
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（原則禁忌を含む）	28		
3. 効能・効果に関連する使用上の注意と その理由	28		

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

ロルノキシカム (lornoxicam) は、1977年Hoffmann-La Roche社にて合成され、1985年より Chemie Linz社 (現Takeda Austria社：オーストリア) により国際的に開発、上市されているオキシカム系の非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAID) である。

本邦においては、大正製薬(株)が1988年 (昭和63年) に導入し研究開発に着手、溶出性を改良した配合処方確立した。その結果、本剤は体内動態、特に血中濃度半減期による使い分けが必要とされるNSAIDsの選択肢の一つとなる、速やかな血中濃度の上昇と体内からの迅速な消失を特徴とするNSAIDとして2000年12月に承認を得るに至った。

なお、医療事故防止対策の一環として、2008年5月に錠剤の識別性を高めるために4mg錠への表示を識別コードから製品名 (カナ印字) に変更した。

市販後の使用成績調査及び特別調査を実施し、再審査申請を行った結果、2010年3月に薬事法第14条第2項3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。

### 2. 製品の特徴及び有用性

(1) 本剤は、オキシカム系の非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAID) であり、アラキドン酸代謝におけるシクロオキシゲナーゼ活性を阻害することによりプロスタグランジン合成を抑制する。主としてこの作用により抗炎症・鎮痛効果を示す。また、製剤学的工夫により、原薬の錠剤からの溶出が早く、速やかな血中濃度の上昇と体内からの迅速な消失を特徴とし慢性炎症性疾患 (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)、急性疼痛疾患 (手術後疼痛・外傷後疼痛・抜歯後疼痛) に対して高い有用性が認められる。

(2) **承認時**：国内において総症例2,017例中282例 (14.0%) 392件に副作用が認められた。消化器系の副作用は191例 (9.5%) に認められ、その主なものは、腹痛94件、腹部不快感37件、嘔気31件であった。肝臓系の副作用 (肝機能異常、肝機能検査異常) は17例 (0.8%) に認められた。その他の主な副作用としては、発疹24件であった。

**再審査終了時**：市販後の使用成績調査及び特別調査において総症例3,793例中196例 (5.2%) 234件の副作用が認められた。消化器系の副作用は163例 (4.3%) に認められ、その主なものは、腹部不快感51件、腹痛39件、胃炎19件であった。その他の主な副作用としては、浮腫7件であった。

また重大な副作用として消化性潰瘍、小腸・大腸潰瘍 (いずれも出血、穿孔を伴うことがある)、ショック、アナフィラキシー (いずれも頻度不明)、血小板減少 (頻度不明)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群) (頻度不明)、急性腎障害 (頻度不明)、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸 (いずれも頻度不明) が報告されている。また他のオキシカム系消炎鎮痛剤で、再生不良性貧血、無顆粒球症、骨髓機能抑制、ネフローゼ症候群、中毒性表皮壊死症 (Lyell症候群) があらわれるとの報告がある。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和名

ロルカム錠2mg

ロルカム錠4mg

(2) 洋名

Lorcam tab. 2mg

Lorcam tab. 4mg

(3) 名称の由来

一般名ロルノキシカムから、ロルカムと命名した。

### 2. 一般名

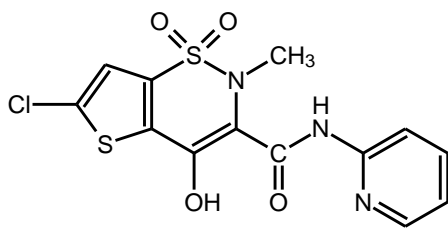
(1) 和名 (命名法)

ロルノキシカム (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

lornoxicam (JAN, INN)

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式 :  $C_{13}H_{10}ClN_3O_4S_2$

分子量 : 371.82

### 5. 化学名 (命名法)

6-chloro-4-hydroxy-2-methyl-*N*-(2-pyridyl)-2*H*-thieno[2,3-*e*]-1,2-thiazine-3-carboxamide 1,1-dioxide (IUPAC)

6. 慣用名，別名，略号，記号番号

治験番号：TS-110

7. CAS登録番号

70374-39-9

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 有効成分の規制区分

劇薬

#### 2. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

黄色の結晶性の粉末

##### (2) 溶解性

各種溶媒に対する溶解性(室温)

溶 媒	本品1 g を溶かすのに 要した溶媒量 (mL) <sup>a)</sup>
ギ 酸	4.5
ジメチルスルホキシド	120
アセトニトリル	4200
酢酸 (100)	1500
水	10000 以上
メタノール	10000 以上
エタノール (95)	10000 以上
ジエチルエーテル	10000 以上

a) 測定3回の最大の溶媒量を示した。

##### (3) 吸湿性

吸湿性を25°C40~90%RH条件下における重量変化により検討した。その結果、いずれの条件下においても変化がなく、吸湿性がないことが確認された。

##### (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点 : 約207°C (分解)

沸点 : 該当しない

凝固点 : 該当しない

##### (5) 酸塩基解離定数

$pK_{a1} = 0.81$

$pK_{a2} = 5.21$

##### (6) 分配係数

オクタールアルコール/水系 (温度25°C)

酸性側 : 無限大

塩基性側 : 約4

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

3. 有効成分の各種条件下における安定性

各種条件下における安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結果
60℃	3箇月	透明ガラス瓶、気密	変化なし
40℃、90%RH	6箇月	透明ガラスシャーレ＋ アルミホイル	変化なし
蛍光灯1000Lux	3箇月	透明ガラスシャーレ＋ 塩化ビニリデンフィルム	わずかに未知分解 物検出
25℃、55%RH	36箇月	ポリエチレン袋	変化なし

4. 有効成分の確認試験法

- (1) 塩化鉄（Ⅲ）試液によるエノール性水酸基の確認
- (2) 紫外吸収スペクトルによる確認
- (3) 赤外吸収スペクトルによる確認
- (4) 炎色反応による塩素の確認

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	剤形	外形・サイズ等		
		上面	下面	側面
ロルカム錠2mg	白色 フィルム コーティング錠			
		直径 (mm)	厚み (mm)	重量 (mg)
		約6	約2.6	約84
		上面	下面	側面
ロルカム錠4mg	白色 フィルム コーティング錠			
		直径 (mm)	厚み (mm)	重量 (mg)
		約7	約3.3	約168
		上面	下面	側面

#### (2) 製剤の物性

含量均一性試験：本品は日局「含量均一性試験法」により試験を行うとき、これに適合する。

溶出性試験：IV-6 溶出試験の項目を参照

#### (3) 識別コード

販売名	表示部位	識別コード
ロルカム錠2mg	本体及びPTP包装	T742
ロルカム錠4mg	本体及びPTP包装	—

## 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

ロルカム錠2mg：1錠中ロルノキシカムを2mg含有

ロルカム錠4mg：1錠中ロルノキシカムを4mg含有

#### (2) 添加物

炭酸水素ナトリウム、結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸カルシウム、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン、タルク、カルナウバロウ、軽質無水ケイ酸

### 3. 製剤の各種条件下における安定性

製剤	保存条件	保存期間	保存状態	結果
2mg錠	25°C、75%RH	3箇月	PTP(PP) <sup>a)</sup>	硬度11.4→7.7kgに低下
			透明シャーレ（開放）	微黄白色に変化（規格外）（1箇月後は変化なし）、含量3.8%低下、硬度11.4→6.0kgに低下、溶出性は1週間後に不適合（規格外）、類縁物質増加傾向
	40°C	3箇月	褐色ガラス瓶（開栓）	含量3.4%低下、類縁物質増加傾向
	蛍光灯下1000Lux	50日	透明シャーレ＋ 塩化ビニリデンフィルム	類縁物質増加傾向
	40°C、75%RH	6箇月	PTP(PVC)＋オーバーラップ <sup>b)</sup>	変化なし
	50°C	3箇月		
4mg錠	25°C、75%RH	3箇月	PTP(PP) <sup>a)</sup>	硬度14.8→10.8kgに低下
			透明シャーレ（開放）	1箇月後微黄白色に変化（規格外）（2週間後は変化なし）、含量4.1%低下、硬度14.8→6.9kgに低下、溶出性は1週間後に不適合（規格外）、類縁物質増加傾向
	40°C	3箇月	褐色ガラス瓶（開栓）	含量3.0%低下、類縁物質増加傾向
	蛍光灯下1000Lux	50日	透明シャーレ＋ 塩化ビニリデンフィルム	10日で乾燥減量値増加
				類縁物質増加傾向
	40°C、75%RH	6箇月	PTP(PVC)＋オーバーラップ <sup>b)</sup>	変化なし
	50°C	3箇月		50°C、3箇月で含量低下
	40°C、75%RH		PTP(PP)＋オーバーラップ <sup>c)</sup>	変化なし
	50°C	50°C、3箇月で含量低下		
	60°C	30日	褐色ガラス瓶（開栓）	10日で含量低下、未知分解物検出
	25°C、90%RH			10日で乾燥減量値増加、性状変化、溶出遅延
	40°C、75%RH			20日で未知分解物検出、性状変化、乾燥減量値増加、溶出遅延、含量低下
25°C、60%RH	36箇月	PTP(PVC)＋オーバーラップ <sup>b)</sup>	変化なし	

a) PTP(PP) 包装 [材質：ポリプロピレンフィルム，アルミ箔]（現行品）。

b) PTP(PVC) 包装 [材質：ポリ塩化ビニルフィルム，アルミ箔]（非現行品）したものに、オーバーラップ包装 [材質：アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム] を施したものの。

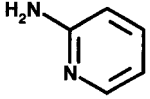
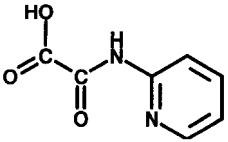
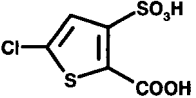
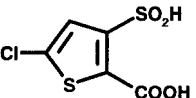
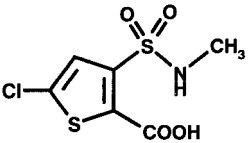
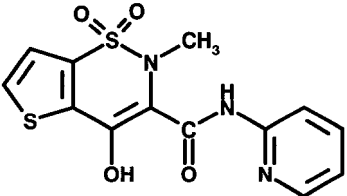
c) PTP(PP) 包装 [材質：ポリプロピレンフィルム，アルミ箔]（現行品）したものに、オーバーラップ包装 [材質：アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム] を施したものの。

### 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

副生成物及び分解物

化学名（一般名）	構造式	由来
2-aminopyridine		製剤分解物
<i>N</i> -(2-pyridyl)oxamic acid		製剤分解物
5-chloro-2-carboxy-3-thiophenesulfonic acid		製剤分解物
5-chloro-2-carboxy-3-thiophenesulfonic acid		製剤分解物
5-chloro-3-( <i>N</i> -methylsulfamoyl)-2-thiophenecarboxylic acid		製剤分解物
4-hydroxy-2-methyl- <i>N</i> -(2-pyridyl)-2 <i>H</i> -thieno[2,3- <i>e</i> ]-1,2-thiazine-3-carboxamide 1,1-dioxide (テノキシカム, JAN)		合成副生成物

## 6. 溶出試験

日局溶出試験法第2法（パドル法）により試験を行う。

条件 回転数 : 毎分75回転

試験液 : 水

溶出率 : 80%以上（10分間）

## 7. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) 塩化鉄（Ⅲ）試液によるエノール性水酸基の確認
- (2) 紫外吸収スペクトルによる確認試験

## 8. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフ法

## 9. 容器の材質

PTP：アルミニウム、ポリプロピレン（PP）

## 10. その他

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果, 2. 用法及び用量

効能・効果	用法・用量
○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	通常、成人にはロルノキシカムとして1回4mgを1日3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が、1日18mgを限度とする。
○手術後、外傷後及び抜歯後の消炎・鎮痛	通常、成人にはロルノキシカムとして1回8mgを頓用する。ただし、1回量は8mgまで、1日量は24mgまで、投与期間は3日までを限度とする。また、空腹時の投与は避けることが望ましい。

#### 用法・用量に関連する使用上の注意

手術後、外傷後及び抜歯後の消炎・鎮痛に用いる場合、1回8mg、1日24mg及び3日間を超えて、投与された経験はなく、安全性は確立されていないので、用法・用量を遵守すること。

(解説)

1回量

最大1日量及び最大投与日数に関して、「用法・用量に関連する使用上の注意」において「手術後、外傷後及び抜歯後の消炎・鎮痛に用いる場合、1回8mg、1日24mg及び3日間を超えて、投与された経験はなく、安全性は確立していないので、用法・用量を遵守すること。」と記載し、用法・用量の制限について、更なる注意喚起を行うこととした。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床効果<sup>1)~15)</sup>

国内で実施された二重盲検比較試験を含む臨床試験の成績は以下の通りである。

疾患名	用法・用量	改善率(%)【改善以上】
関節リウマチ	1回4mg 1日3回 食後投与	26.0 (88/338)
変形性関節症		76.9 (143/186)
腰痛症		70.2 (40/57)
頸肩腕症候群		58.0 (29/50)
肩関節周囲炎		55.6 (30/54)
手術後疼痛	1回8mg 1日3回	90.3 (65/72)
外傷後疼痛	3日間 食後投与	80.0 (52/65)
抜歯後疼痛	1回8mg	81.4 (184/226)

## (2) 臨床薬理試験：忍容性試験<sup>16)</sup>

2、4、8mg空腹時単回投与（3ステップ）、食事の影響の検討（2mgクロスオーバー）、1回8mg 1日3回7日間食後反復投与を行い、その安全性及び薬物動態を検討した。

その結果、臨床使用上特に問題となる異常所見及び臨床検査値の異常変動は認められなかった。

注) 本剤の関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、頸肩腕症候群、肩関節周囲炎に対して承認されている用法・用量は以下の通りである。

通常、成人にはロルノキシカムとして1回4mgを1日3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が、1日18mgを限度とする。

また、手術後、外傷後及び抜歯後の消炎・鎮痛に対して承認されている用法・用量は以下の通りである。

通常、成人にはロルノキシカムとして1回8mgを頓用する。ただし、1回量は8mgまで、1日量は24mgまで、投与期間は3日までを限度とする。また、空腹時の投与は避けることが望ましい。

## (3) 探索的試験：用量反応探索試験

### 1) 関節リウマチ<sup>1)</sup>

対 象：関節リウマチ

投与方法：ロルノキシカム1日6、12、18mg分3によるオープン試験（18mg分3において効果不十分の場合1日24mg分3とした。）

投与期間：6週間

結 果：6mg群においては効果不十分で増量した症例が47.6%（10/21）あったこと、「有用」以上の有用率が12mg群、18mg群と比べ低かったこと、前薬と比較した効果に関する担当医師のコメントにおいて前薬より劣るとされた症例が半数以上あったこと及び至適用量の推定において6mgと判定された症例は少なかったことから、6mgでは用量として不十分と考えられた。また効果に関する担当医のコメントにおいて、「前薬と同等」及び「前薬より有効」とのコメントが12mg群では96.3%（26/27）、18mg群では87.0%（20/23）あったことより、関節リウマチに対しては1日12mg以上で他のNSAIDと同程度以上の効果と考えられた。

注) 本剤の関節リウマチに対して承認されている用法・用量は以下の通りである。

通常、成人にはロルノキシカムとして1回4mgを1日3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が、1日18mgを限度とする。

### 2) 変形性関節症<sup>5)</sup>

対 象：変形性関節症

投与方法：ロルノキシカム1日12、18、24mg分3によるオープン試験

投与期間：4週間

結 果：1日12mg投与以上のいずれの用量の改善率も、変形性関節症に対する他のNSAIDの改善率53.8～67.7%と同程度以上の値であった。

本剤は変形性関節症に対し1日12mg投与以上で他剤と同程度以上の有効性を示すものと考えられ、副作用発現率及び概括安全度の観点から、至適用量は1日18mg以下と推定された。

注) 本剤の変形性関節症に対して承認されている用法・用量は以下の通りである。

通常、成人にはロルノキシカムとして1回4mgを1日3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が、1日18mgを限度とする。

3) 抜歯後疼痛<sup>12)</sup>

対 象：抜歯後疼痛

投与方法：ロルノキシカム4、6、8mg分1によるオープン試験

投与期間：1回

結 果：改善率は抜歯後疼痛に対する他のNSAIDの改善率69～88%と比べていずれの用量でも同程度の値であったが、4mg群は著明改善率、「中等度改善」以上の改善率、疼痛消失率の最高値、1時間値及び5時間値がいずれも6mg群、8mg群と比べやや低かった。以上より、抜歯後疼痛に対し、効果の面、速効性の面、持続性の面で至適用量は6mg以上であることが推定された。

(4) 検証的試験

1) 無作為化平行用量反応試験

① 関節リウマチ<sup>3)</sup>

対 象：関節リウマチ

投与方法：プラセボ1日3回、ロルノキシカム1日12、18mg分3による二重盲検試験

投与期間：4週間

結 果：有効性については、最終全般改善度の「改善」以上の改善率は、プラセボ群と12mg群間、プラセボ群と18mg群間に有意差が認められたが、12mg群と18mg群間には有意差は認められなかった。しかし、変形性関節症に対する用量設定二重盲検試験における18mg群の副作用発現率は12mg群より有意に高かった<sup>6)</sup>ことを考えあわせ、本剤の関節リウマチに対する至適用量は12mgと判断した。

② 変形性関節症<sup>6)</sup>

対 象：変形性関節症

投与方法：ロルノキシカム1日6、12、18mg分3による二重盲検試験

投与期間：4週間投与

結 果：最終全般改善度では有意差は認められなかったが、「改善」以上の改善率は6mg群が77.1%であるのに対し、12mg群、18mg群ではそれぞれ84.1%、81.5%であった。有用度は、「有用」以上で、6、12、18mg群でそれぞれ74.3%、78.9%、65.8%であり、有意差は認められなかったが12mg群の有用度が最も高かった。

従って、本剤の変形性関節症に対する至適用量は1日12mgと判断した。

③ 腰痛症、頸肩腕症候群、肩関節周囲炎<sup>8)</sup>

対 象：腰痛症、頸肩腕症候群、肩関節周囲炎

投与方法：ロルノキシカム1日6、12、18mg分3によるオープン試験

投与期間：2週間

結 果：改善率に有意差は認められなかったが、6mg群の改善率が47.2%であったのに対し、12mg群、18mg群ではそれぞれ63.9%、60.5%であり、用量反応性は明確で

はなかった。しかし、変形性関節症に対する用量設定二重盲検試験結果において18mg分3の副作用発現率が12mg分3より有意に高かった<sup>6)</sup>ことを考慮し、本剤の腰痛症、頸肩腕症候群、肩関節周囲炎に対する至適用量は1日12mgであると判断した。

④ 抜歯後疼痛<sup>13)</sup>

対 象：抜歯後疼痛

投与方法：ロルノキシカム4、6、8mg分1による二重盲検試験

投与期間：1回

結 果：「中等度改善」以上の改善率は4、6、8mg群それぞれ81.4%、73.6%、85.7%で有意差は認められなかったが、著明改善率ではそれぞれ39.5%、37.4%、56.0%で8mgが6mgより有意に優れており、順位和検定においても8mgが6mgより有意に優れていた。また、8mg群の累積疼痛消失率はいずれの時間でも他の2群より高い値で推移した。他のNSAIDの比較試験成績が著明改善率11～35%、改善率69～88%であることを考慮すると、8mgの効果は他剤と比較しても十分と考えられた。以上の結果から抜歯後疼痛に対する至適用量は1回8mgと判断した。

⑤ 手術後疼痛、外傷後疼痛<sup>10)</sup>

対 象：手術後疼痛、外傷後疼痛

投与方法：ロルノキシカム1回4、6、8mg1日3回によるオープン試験

投与期間：3日間

結 果：「改善」以上の改善率は用量依存的であり1回8mgは1回4mgより有意に優れていた。手術後疼痛、外傷後疼痛に対する至適用量は、同じ急性疼痛疾患である抜歯後疼痛と同様、1回8mgであることを確認した。

## 2) 比較試験

① 関節リウマチ<sup>4)</sup>

関節リウマチに対してロルノキシカム1日12mg分3及びインドメタシン1日75mg分3（対照薬）を6週間経口投与にて二重盲検比較試験を実施し、本剤の有効性が認められた。

② 変形性関節症<sup>7)</sup>

変形性関節症に対してロルノキシカム1日12mg分3及びジクロフェナクナトリウム1日75mg分3（対照薬）を4週間経口投与にて二重盲検比較試験を実施し、本剤の有効性が認められた。

③ 腰痛症、頸肩腕症候群、肩関節周囲炎<sup>9)</sup>

腰痛症、頸肩腕症候群、肩関節周囲炎に対してロルノキシカム1日12mg分3及びジクロフェナクナトリウム1日75mg分3（対照薬）を2週間経口投与にて二重盲検比較試験を実施し、本剤の有効性が認められた。

④ 抜歯後疼痛<sup>14)</sup>

抜歯後疼痛に対してロルノキシカム1日8mg分1及びメフェナム酸1日500mg分1（対照薬）を1回経口投与にて二重盲検比較試験を実施し、本剤の有効性が認められた。

⑤ 手術後疼痛、外傷後疼痛<sup>11)</sup>

手術後疼痛、外傷後疼痛に対してロルノキシカム1日24mg分3及びロキソプロフェン



ナトリウム1日180mg分3（対照薬）を3日間経口投与にて二重盲検比較試験を実施し、本剤の有効性が認められた。

### 3) 安全性試験

長期投与試験<sup>15)</sup>

対 象：関節リウマチ

投与方法：ロルノキシカム1日12mg分3によるオープン試験

投与期間：24週以上48週まで（「鎮痛消炎剤の臨床評価方法に関するガイドライン（1985.5）」による）

結 果：総投与症例数は134例であり、12週以上投与108例（80.6%）、24週以上投与82例（61.2%）、48週投与30例（22.4%）であった。全般改善度において「改善」以上の改善率は24週では32.9%（23/70）、48週では37.0%（10/27）、最終評価日では29.8%（34/114）であった。副作用は129例中40例（31.0%）に63件認められた。腹痛、胃潰瘍、腹部不快感等の消化管障害が25件と最も多く、発疹、そう痒感等の過敏症が10件、頭痛が3件、肝機能検査異常2件等その他が13件、尿中NAG上昇4件等臨床検査値異常変動が12件に認められた。程度はいずれも軽度または中等度であった。副作用発現例数は4週未満が最も多く、投与期間に伴い高くなることはなかった。また、発現する副作用の種類は投与期間により変わることはなかった。以上のことから、関節リウマチに対する長期投与において有効性、安全性はいずれも良好であり、臨床的に有用な薬剤であると考えられた。

### 4) 患者・病態別試験

該当しない

## (5) 治療的使用

### 1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

#### ① 使用成績調査：

目標症例数を3,000例とし2001年3月1日～2004年5月31日の期間に中央登録方式で実施し、国内806施設から4,494例を収集した。安全性評価対象症例3,434例中158例189件に副作用があり、副作用発現率は4.6%（158/3,434例）であった。有効性評価対象症例3,376例における有効率\*は、慢性疾患（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）2,751例で74.0%（2,036/2,751例）、急性疾患（手術後、外傷後、抜歯後）625例で86.9%（543/625例）であった。

#### ② 特別調査（関節リウマチにおける長期使用に関する調査）：

関節リウマチ患者を対象に目標症例数を300例とし2001年3月1日～2005年4月30日の期間に中央登録方式で実施し、国内87施設から450例を収集した。安全性評価対象症例359例中38例45件に副作用があり、副作用発現率は10.6%（38/359例）であった。有効性評価対象症例321例における有効率\*は、37.1%（119/321例）であった。

\*有効率は、最終全般改善度（著明改善、改善、軽度改善、不変、軽度悪化、悪化、著明悪化）を指標に「改善」以上を有効として算出した。

なお、市販後臨床試験は実施されていない。

- 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

ピロキシカム、テノキシカム等のオキシカム系化合物

### 2. 薬理作用<sup>17)</sup>

#### (1) 作用部位・作用機序

ロルノキシカムは*in vitro*、*in vivo* (ラット) の試験において、アラキドン酸代謝におけるシクロオキシゲナーゼ活性を阻害することによりプロスタグランジン合成を抑制することが明らかにされており、主としてこの作用により消炎・鎮痛効果を示すものと考えられる。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 抗炎症作用

急性炎症モデルであるラットカラゲニン足浮腫法及び慢性炎症モデルであるラットアジュバント関節炎法において、テノキシカム、ロキソプロフェンナトリウム、ジクロフェナクナトリウム、インドメタシン、メフェナム酸より強い抗炎症作用を示した。

##### ①ラットカラゲニン足浮腫法

急性炎症モデルであるラットカラゲニン足浮腫法において、ロルノキシカムは0.1mg/kgから有意な足浮腫抑制作用を示したのに対し、テノキシカム、ピロキシカム及びインドメタシンは1mg/kgから有意な足浮腫抑制作用を示したことから、本モデルにおけるロルノキシカムの浮腫抑制作用は、テノキシカム、ピロキシカム及びインドメタシンより強いと考えられた。しかし、カラゲニン+プロスタグランジンE<sub>1</sub>足浮腫に対しては、ロルノキシカムは抑制作用を示さなかった。

##### ②ラットアジュバント関節炎法

慢性炎症モデルであるラットアジュバント関節炎法において、予防試験では、ロルノキシカムは0.03mg/kg (注射足) 及び0.003mg/kg (非注射足) から有意な腫脹抑制作用を示したのに対し、ピロキシカムは0.3mg/kg (注射足) 及び0.03mg/kg (非注射足) から、インドメタシンは0.3mg/kgで有意な腫脹抑制作用を示した。また治療試験では、ロルノキシカムは0.03mg/kgから有意な腫脹抑制作用を示したのに対し、ピロキシカムは0.1mg/kg、インドメタシンは0.3mg/kgから有意な腫脹抑制作用を示した。以上のことから、本モデルにおけるロルノキシカムの腫脹抑制作用はピロキシカム及びインドメタシンより強いと考えられた。

##### 2) 鎮痛作用

ラットイースト足浮腫法 (ランダルーセリット法)、ラットアジュバント関節炎法 (屈曲伸展法) 及びマウス酢酸ライジング法において、テノキシカム、ロキソプロフェンナトリウム、ジクロフェナクナトリウム、インドメタシン、メフェナム酸より強い鎮痛作用を示した。ラットイースト足浮腫法 (ランダルーセリット法) において、ロルノキシカムは非炎症足の疼痛閾値を上昇させなかったことより、本剤の鎮痛作用は末

梢性のもと考えられた。

①マウス酢酸ライジング法

急性炎症性疼痛モデルであるマウス酢酸ライジング法において、ロルノキシカムは0.1mg/kgから有意なライジング抑制作用を示したのに対し、テノキシカムは0.5mg/kgから、ピロキシカムは10mg/kgから有意な抑制作用を示した。

②ラットアジュバント関節炎法

慢性炎症性疼痛モデルであるラットアジュバント関節炎法（屈曲伸展法）において、各用量における疼痛反応率により比較すると、ロルノキシカムは同用量のテノキシカム及びピロキシカムより強い鎮痛作用を示すと考えられた。

## 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

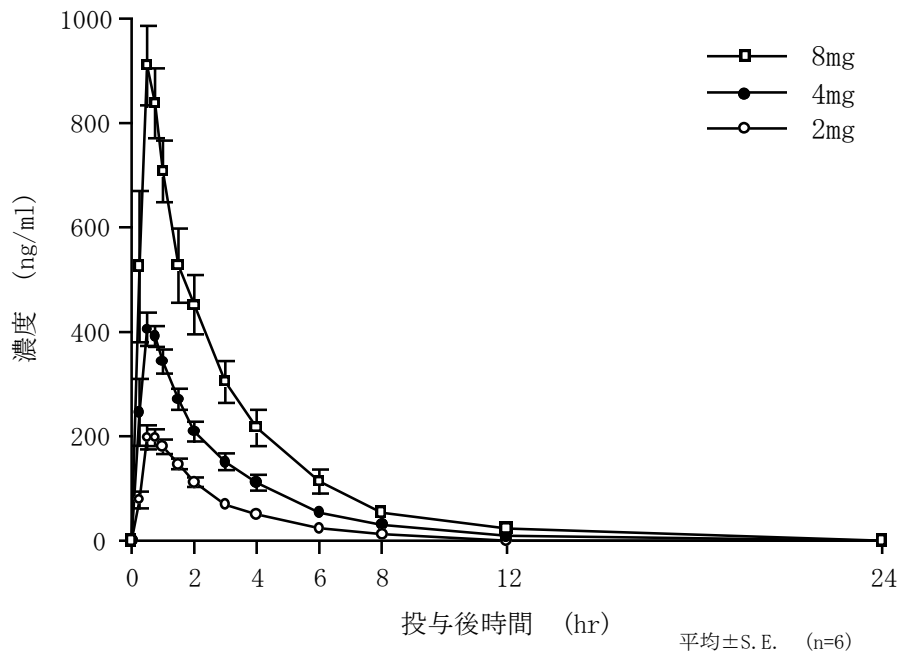
#### (2) 最高血中濃度到達時間<sup>6)</sup>

約0.5時間（健康成人、空腹時4mg単回経口投与、血漿中）

#### (3) 通常用量での血中濃度

##### 1) 単回投与<sup>16)</sup>

健康成人男子にロルノキシカム2、4、8mgを空腹時単回経口投与した場合、未変化体の平均血漿中濃度は約0.5時間で最高値に達した後、半減期約2.5時間で消失した。未変化体のC<sub>max</sub>及びAUCは用量に比例して上昇した。



健康成人男子にロルノキシカムを経口投与後の血漿中濃度推移

健康成人男子にロルノキシカムを経口投与後の薬物速度論的パラメータ

投与量 (mg)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>inf</sub> (ng·hr/mL)	CL <sup>a)</sup> (mL/hr)
2	210 ± 16	0.58 ± 0.05	2.41 ± 0.10	601 ± 41	3436 ± 265
4	414 ± 30	0.63 ± 0.09	2.30 ± 0.14	1248 ± 132	3319 ± 314
8	931 ± 66	0.54 ± 0.10	2.83 ± 0.39	2645 ± 332	3255 ± 426

平均±S. E. (n=6)

a) : 投与量/AUC

## 食事の影響

健康成人男子6名にロルノキシカム2mgを食後経口投与後の血漿中濃度推移は、空腹時投与と比較してT<sub>max</sub>の遅延及びC<sub>max</sub>の低下が認められ、吸収速度の遅延が示唆されたが、AUCには有意な変化がなく吸収量は変動しなかった。

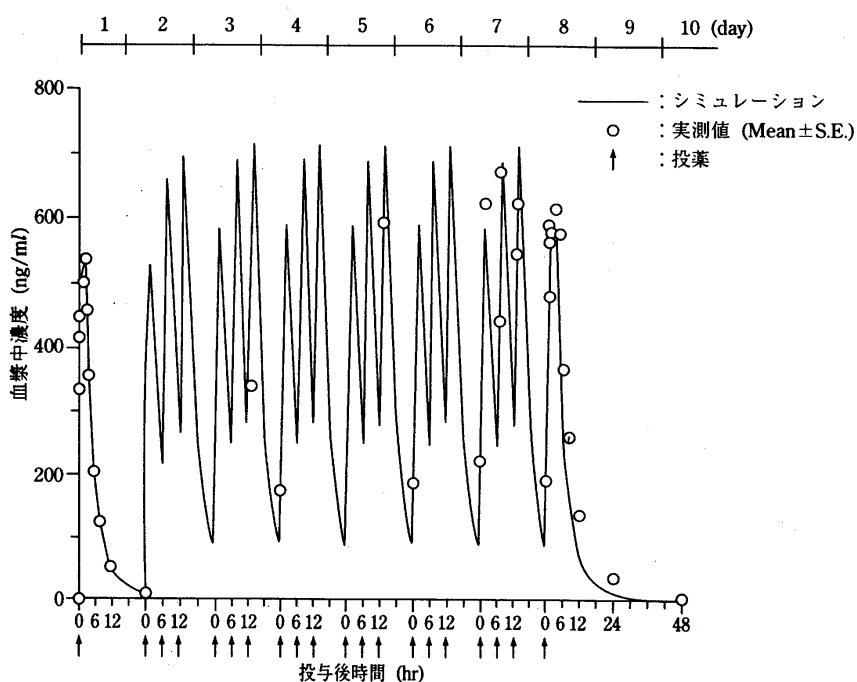
ロルノキシカムを空腹時又は食後に経口投与後の薬物速度論的パラメータ

	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>inf</sub> (ng·hr/mL)	CL (mL/hr)
空腹時	210 ± 16	0.58 ± 0.05	2.41 ± 0.10	601 ± 41	3436 ± 265
食後	136 ± 12*	1.38 ± 0.22*	2.16 ± 0.11	546 ± 53	3887 ± 404

平均±S. E. (n=6)  
\*: p<0.05, t 検定

## 2) 反復投与<sup>18)</sup>

健康成人男子6名にロルノキシカム8mgを1日3回7日間食後反復経口投与した場合、血漿中未変化体濃度は投与回数に従って上昇したが、3日目以降定常状態に達し、初回及び最終回投与後の薬物速度論的パラメータに有意な変動は認められなかった。



(1日目: 1回8mg, 2~7日目: 1回8mg 1日3回, 8日目: 1回8mg)

成人男子にロルノキシカムを反復経口投与 (8mg、1日3回、7日間) 時の血漿中濃度推移

健康成人男子にロルノキシカムを反復経口投与時の薬物速度論的パラメータ

	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>inf</sub> (ng·hr/mL)
1日目	591 ± 101	1.50 ± 0.26	3.27 ± 0.43	3349 ± 898
8日目	687 ± 116	2.42 ± 0.45	5.27 ± 0.88	6312 ± 2105

平均±S. E. (n=6)  
検定法: t 検定

(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

該当資料なし

(2) バイオアベイラビリティ<sup>19)</sup>

外国人の健康成人男子12名に空腹下ロルノキシカム4mgを溶液により単回経口投与した場合の血漿中濃度を、静脈内投与後と比較した結果、絶対的バイオアベイラビリティは殆ど100%であり、経口投与されたロルノキシカムは完全に吸収されることが示された。

健康成人男子にロルノキシカム4mgを経口又は静脈内投与後の薬物速度論的パラメータ

	経口投与	静脈内投与
C <sub>0</sub> (ng/mL)	—	499 ± 27.3 <sup>a)</sup>
C <sub>max</sub> (ng/mL)	325 ± 27.3	—
T <sub>max</sub> (hr)	0.5 ± 0.03	—
T <sub>1/2</sub> (hr)	4.6 ± 0.57	5.2 ± 0.60
AUC <sub>0-48</sub> (ng·hr/mL)	1320 ± 197	1180 ± 94
AUC <sub>inf</sub> (ng·hr/mL)	1360 ± 200	1230 ± 105

平均±S.E (n=12) a)n=9  
—: 算出せず

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

VII-1-(3) 通常用量での血中濃度の項目を参照

(5) 分布容積<sup>20)</sup>

見かけの分布容積 (Vd)

10.0±2.2 L (外国人データ、4mg静脈内投与)

(6) 血漿蛋白結合率<sup>21)</sup>

ロルノキシカムの結合部位はアルブミンのワルファリンサイトであり、ヒト血清中における結合率は0.1~10 µg/mLの範囲で99.30~99.35%であった (*in vitro*)。

### 3. 吸収

VII-2-(2) バイオアベイラビリティの項目を参照

<参考>

#### (1) 消化管吸収<sup>22)</sup>

ラットの結紮胃及び腸管内に投与した場合、投与後1時間において小腸各部位から約90%が吸収され、胃からも投与量の44.6%が吸収された。

ラットに<sup>14</sup>C-ロルノキシカム (0.3mg/kg) を投与後1時間の消化管吸収

組 織	吸収率 (% of dose)
胃	44.6 ± 4.0
十二指腸	94.1 ± 1.1
空腸	91.0 ± 0.8
回腸	88.6 ± 3.0

平均±S. E. (n=4)

#### (2) 腸肝循環<sup>22)</sup>

雄ラットに<sup>14</sup>C-ロルノキシカム0.3mg/kgを経口投与後に排泄された胆汁を別のラットの十二指腸内に注入した場合、放射能の37.3%が再吸収された。

### 4. 分布

#### (1) 血液-脳関門通過性<sup>23)</sup>

<参考>

雄ラットに<sup>14</sup>C-ロルノキシカム0.3mg/kgを経口投与後1時間の脳内濃度は血漿中濃度の1.3%であった。

#### (2) 胎児への移行性<sup>23)</sup>

<参考>

妊娠12あるいは18日目のラットに<sup>14</sup>C-ロルノキシカム0.3mg/kgを単回経口投与した。

1) 妊娠12日目における羊水及び胎児中放射能濃度は、投与2時間後で母体血漿中濃度のそれぞれ2.6%及び1.7%であり、さらに24時間後には2時間の放射能の9%及び18%に低下した。また、胎盤中の放射能濃度は2時間後に母体血漿中濃度の19%であったが、24時間では2時間後の放射能の45.3%が残存していた。

2) 妊娠18日目の胎児において、1匹あたりの残存する放射能は投与後24時間で0.18%と低かった。また、胎盤及び羊水における分布パターンは妊娠12日目と同様であった。



妊娠ラットに<sup>14</sup>C-ロルノキシカム (0.3mg/kg) を経口投与後の組織中放射能濃度

組 織	放射能濃度 (ng eq. /g or mL)					
	12日目			18日目		
	2時間	6時間	24時間	2時間	6時間	24時間
母 体						
血 漿	1284 ± 43	888 ± 17	176 ± 9	929 ± 110	925 ± 29	301 ± 11
血 液	784 ± 31	544 ± 6	107 ± 6	585 ± 68	595 ± 19	196 ± 10
脳	16 ± 1	11 ± 0	2 ± 0	11 ± 2	12 ± 0	4 ± 0
心 臓	201 ± 15	161 ± 12	29 ± 2	145 ± 16	166 ± 7	52 ± 3
肺	346 ± 14	282 ± 12	65 ± 1	248 ± 26	285 ± 17	105 ± 4
肝 臓	3514 ± 97	2235 ± 86	369 ± 7	2114 ± 220	2039 ± 136	685 ± 69
腎 臓	2199 ± 67	1363 ± 156	389 ± 21	1173 ± 88	1717 ± 104	831 ± 27
子 宮	369 ± 22	322 ± 29	78 ± 9	318 ± 37	400 ± 48	158 ± 20
卵 巢	256 ± 15	212 ± 6	44 ± 3	193 ± 26	207 ± 9	72 ± 4
胎 盤	247 ± 13	292 ± 28	112 ± 26	157 ± 19	204 ± 12	81 ± 5
羊 膜	104 ± 21	48 ± 9	29 ± 9	50 ± 9	137 ± 19	95 ± 21
羊 水	33 ± 14	12 ± 1	3 ± 1	21 ± 4	48 ± 2	47 ± 6
胎 児						
全胎児	22 ± 3	19 ± 4	4 ± 1	60 ± 4	116 ± 2	58 ± 4
血 液	—	—	—	102 ± 11	159 ± 14	77 ± 6
脳	—	—	—	9 ± 1	12 ± 1	5 ± 0
心 臓	—	—	—	53 ± 14	58 ± 5	26 ± 1
肺	—	—	—	56 ± 7	70 ± 2	33 ± 1
肝 臓	—	—	—	52 ± 14	94 ± 3	48 ± 4
腎 臓	—	—	—	54 ± 9	85 ± 4	38 ± 2

平均±S. E. (n=4)  
— : 未測定

(3) 乳汁中への移行性<sup>23)</sup>

<参考>

分娩後10日目の哺育中ラットに<sup>14</sup>C-ロルノキシカムを経口投与した場合、乳汁中の放射能濃度は血漿中濃度に比べ高く推移し、投与後8時間で最高濃度に達し、同時点の血漿の6.08倍を示したが、24時間には8時間の約60%、48時間には約15%に低下した。

哺育中のラットに<sup>14</sup>C-ロルノキシカム (0.3mg/kg) を経口投与後の乳汁中移行

時 間	放射能濃度 (ng eq. /mL)				乳汁／血漿
	乳 汁		血 漿		
15min	206 ± 73	365 ± 53			0.56
1hr	527 ± 87	487 ± 41			1.08
2	1168 ± 211	460 ± 25			2.54
4	1853 ± 255	412 ± 11			4.50
8	1963 ± 116	323 ± 20			6.08
24	1182 ± 249	279 ± 15			4.24
48	289 ± 61	87 ± 12			3.32

平均±S. E. (n=4)

(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

関節リウマチ患者（外国人）にロルノキシカム4mgを1日2回5日間反復投与し、滑液中のロルノキシカム濃度を測定したところ、ロルノキシカムは滑液に移行していることが判った。滑液中AUC/血漿中AUC比は約0.5であった<sup>24)</sup>。

<参考>

ラットに<sup>14</sup>C-ロルノキシカムを単回経口投与して1時間後、肝臓、腎臓、血漿の順に高い分布がみられたが、その他の組織では何れも血漿と同程度かそれ以下の濃度であり、脳、眼球及び精巣への分布は低かった。その後、大部分の組織の濃度は時間とともに減少し、血漿とほぼ平行に消失した<sup>23)</sup>。

反復経口投与後、組織中濃度は多くの組織で14回投与までにはほぼ一定となり、21回投与後168時間では皮膚をはじめとして肝臓、腎臓、血液、血漿、心臓、肺、脾臓、筋肉、褐色脂肪、精巣上体及び大腸に放射能が検出された<sup>25)</sup>。

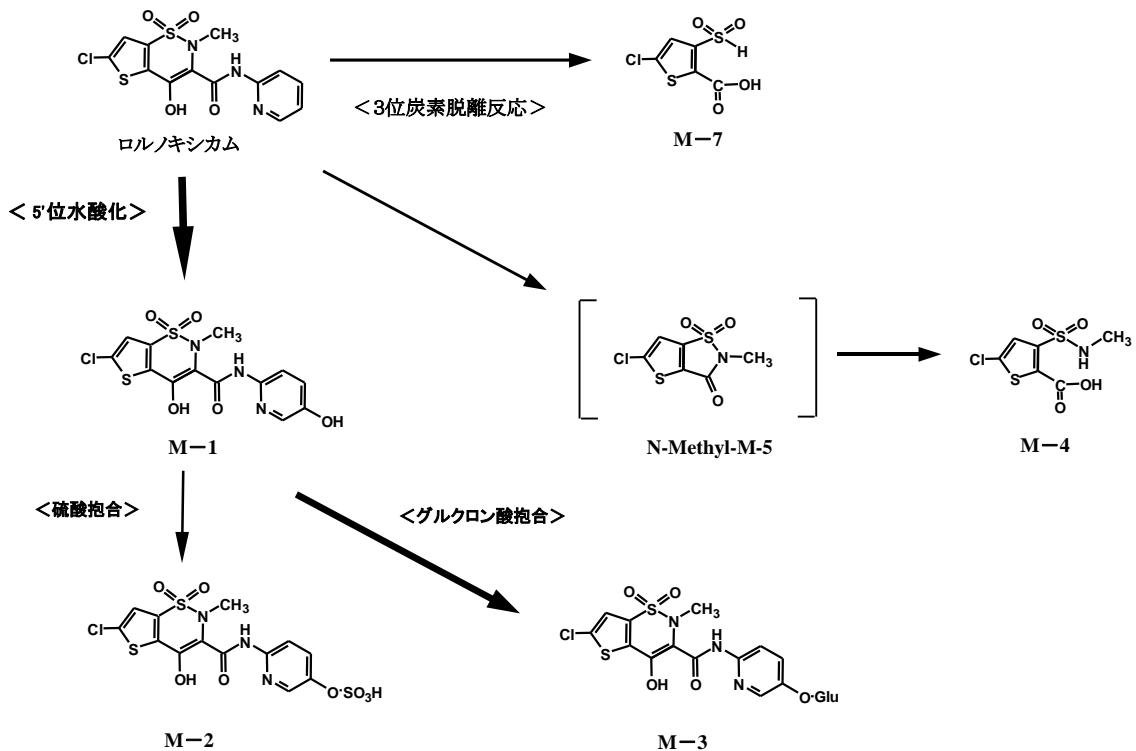
## 5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路<sup>26)</sup>

健康成人男子にロルノキシカムを空腹時経口投与後の血漿及び尿中代謝物を液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法により検討した結果、8mgを経口投与後4時間の血漿中には未変化体及びM-1が、尿中からはその他にM-2～M-7が検出された。

投与後24時間までの尿中では未変化体は検出限界以下であり、M-1及びそのグルクロン酸抱合体（M-3）が投与量の4.6～5.7%及び5.8～7.4%、M-4が0.4～1.1%検出された。以上の結果からヒトにおけるロルノキシカムの主代謝経路は5'位水酸化とそれに続くグルクロン酸抱合であると考えられた。

[ロルノキシカムのヒトにおける推定代謝経路]



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等) の分子種<sup>27), 28)</sup>

ロルノキシカムの主代謝経路である5'位水酸化反応はP450CYP2C9により触媒される。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

VII-2-(2) バイオアベイラビリティの項目参照

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

<参考><sup>29)</sup>

ヒツジ精囊腺ミクロソームを用いたシクロオキシゲナーゼ活性測定系 (*in vitro*) において、ロルノキシカムの血漿中主代謝物M-1及び他の代謝物M-4~6のIC<sub>50</sub>値は、10 μM又は100 μM以上であり、そのシクロオキシゲナーゼ阻害作用は、ロルノキシカムに比べ弱かった。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当しない

## 6. 排泄

### (1) 排泄部位 (2) 排泄率

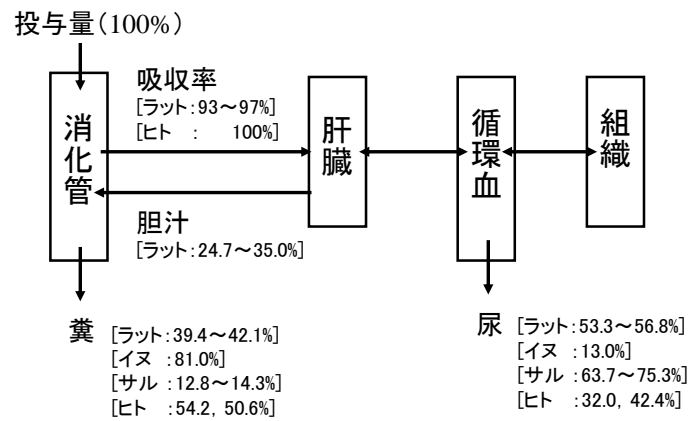
健康成人男子にロルノキシカム4mgを空腹時経口投与後24時間までの尿中に、ロルノキシカムの5'位水酸化体及びそのグルクロン酸抱合体が、それぞれ投与量の4.9%及び5.8%、5-chloro-3-(N-methylsulfamoyl)-2-thiophenecarboxylic acid 体が0.7%排泄された。尿中に未変化体は検出されなかった<sup>26)</sup>。

○外国人データ<sup>30)</sup>

<sup>14</sup>C-ロルノキシカム4mgを外国人の健康成人男子2名に空腹時経口投与後120時間までの尿中に投与放射能の32.0%、42.4%、糞中に投与放射能の54.2%、50.6%が排泄された。

<参考>

### ロルノキシカムの体内動態

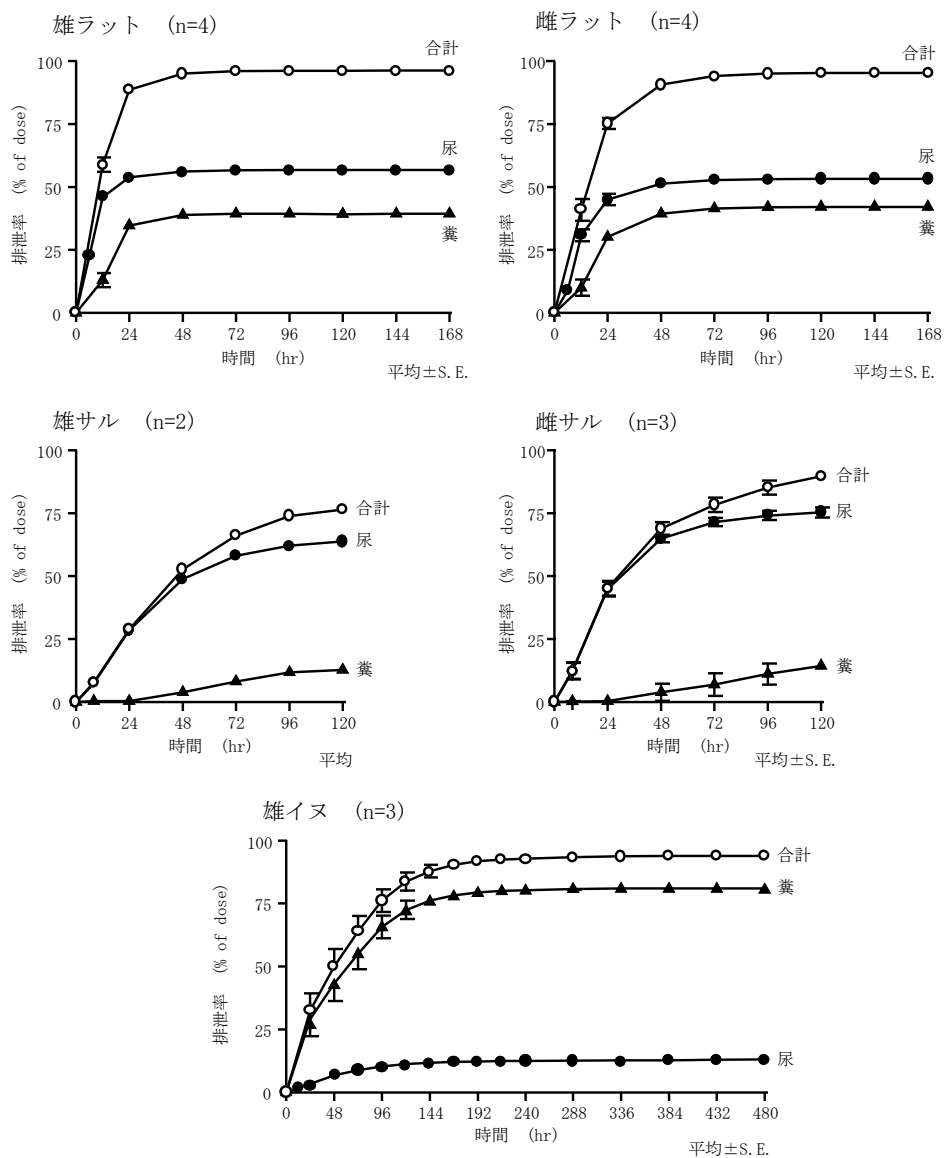


### (3) 排泄速度

<参考>

#### 1) 単回投与

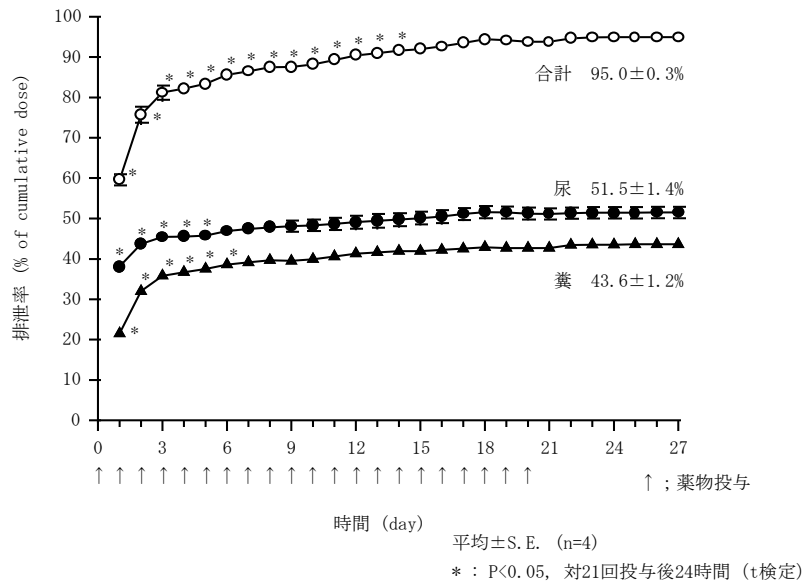
$^{14}\text{C}$ -ロルノキシカム0.3mg/kgを経口投与後の尿糞中への排泄はラット<sup>22)</sup>では48時間までにはほぼ終了した。サル<sup>31)</sup>、イヌ<sup>32)</sup>の排泄はラットに比べ緩慢であった。ラット及びサルでは尿中排泄が、イヌでは糞中排泄が多かった。



$^{14}\text{C}$ -ロルノキシカム (0.3mg/kg) を経口投与後の尿糞中排泄

#### 2) 反復投与<sup>25)</sup>

雄ラットに $^{14}\text{C}$ -ロルノキシカムを1日1回21日間反復経口投与した結果、放射能の累積排泄率は15日目以降ほぼ一定となった。最終投与後7日までの尿中に総投与量の51.5%、糞中に43.6%が排泄され、体内の残存放射能量は0.4%であった。



ラットに<sup>14</sup>C-ロルノキシカム (0.3mg/kg/日) を反復経口投与後の尿糞中排泄

## 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<sup>33)</sup>

外国人透析患者においてロルノキシカムは、透析によって除去されなかった。

### (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

該当しない

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

#### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 消化性潰瘍のある患者（ただし、「慎重投与」の項参照）〔消化性潰瘍の発現が報告されているため、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〔ヘモグロビン減少、赤血球減少、白血球減少、血小板減少が報告されているため、血液の異常を悪化させるおそれがある〕
3. 重篤な肝障害のある患者〔肝機能異常が報告されているため、肝障害を悪化させるおそれがある〕
4. 重篤な腎障害のある患者〔腎障害を悪化させるおそれがある〕
5. 重篤な心機能不全のある患者〔心機能不全を悪化させるおそれがある〕
6. 重篤な高血圧症のある患者〔血圧上昇が報告されているため、血圧をさらに上昇させるおそれがある〕
7. 本剤の成分に対して過敏症のある患者
8. アスピリン喘息（非ステロイド性消炎鎮痛剤等による喘息発作の誘発）又はその既往歴のある患者〔重篤な喘息発作を誘発するおそれがある〕
9. 妊娠末期の婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

### 3. 効能・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・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〔ヘモグロビン減少、赤血球減少、白血球減少、血小板減少が報告されているため、血液の異常を悪化あるいは再発させるおそれがある〕
- (4) 肝障害又はその既往歴のある患者〔肝機能異常が報告されているため、肝障害を悪化あるいは再発させることがある〕
- (5) 腎障害又はその既往歴のある患者〔腎障害を悪化あるいは再発させることがある〕
- (6) 心機能障害のある患者〔心機能障害を悪化させるおそれがある〕
- (7) 高血圧症のある患者〔血圧上昇が報告されているため、血圧をさらに上昇させるおそれがある〕
- (8) 過敏症の既往歴のある患者
- (9) 気管支喘息の患者〔喘息発作を誘発させるおそれがある〕
- (10) 潰瘍性大腸炎の患者〔症状を悪化させるおそれがある〕
- (11) クロウン病の患者〔症状を悪化させるおそれがある〕
- (12) 高齢者〔「重要な基本的注意」及び「高齢者への投与」の項参照〕
- (13) 小児等〔「重要な基本的注意」及び「小児等への投与」の項参照〕

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 消炎鎮痛剤による治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること。
- (2) 慢性疾患（関節リウマチ、変形性関節症等）に対し本剤を用いる場合には、次の事項を考慮すること。
  - 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。
- (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) 急性炎症及び疼痛の程度を考慮し、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、感染症を合併している患者に対して用いる場合には適切な抗菌剤を併用し、観察を十分行い慎重に投与すること。
- (6) 他の消炎鎮痛剤との併用は避けることが望ましい。
- (7) 高齢者及び小児等には副作用の発現に特に注意し、必要最小限の使用にとどめるなど慎重に投与すること。



## 7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由 該当しない

(2) 併用注意とその理由

本剤は、主として肝代謝酵素CYP 2C9で代謝される。[「薬物動態」の項参照]

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
ジゴキシン	併用時、ジゴキシンのクリアランスが14%程度低下することがヒト（外国人）で報告されている。ジゴキシンの強心作用を増強させるおそれがあるので注意し必要があれば減量すること。	機序は不明だが、両薬剤の併用によりジゴキシンのクリアランスの低下が認められる。
クマリン系抗凝血剤 ワルファリンカリウム等	併用後、ロルノキシカムのみを休薬したところ、ワルファリンの血清中濃度は16%低下し、プロトロンビン時間は19%低下したことがヒト（外国人）で報告されている。併用により抗凝血作用を増強させるおそれがあるので注意し、必要があれば減量すること。	肝臓の薬物代謝酵素チトクロームP450 2C9（CYP 2C9）に対する競合によるためと考えられる。
抗血小板剤 アスピリン、 チクロピジン塩酸塩等	併用により消化管からの出血が助長されるおそれがあるので、観察を十分に行うこと。	抗血小板剤による血小板凝集抑制作用のためと考えられる。
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させるおそれがあるので注意し、必要があれば減量すること。また、グリベンクラミドと併用した場合、グリベンクラミドの体内動態に影響を及ぼすことはなかったが、血漿インスリン濃度（AUC）は増加し、血漿グルコース濃度（AUC）は低下したことがヒト（外国人）で報告されている。	スルホニル尿素系血糖降下剤は、肝において主にチトクロームP450 2C9（CYP 2C9）により代謝されることから、競合によるためと考えられる。
リチウム製剤 炭酸リチウム	併用時Cmaxが約20%増加したことがヒト（外国人）で報告されている。リチウム血中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、血中のリチウム濃度に注意し、必要があれば減量すること。	本剤の腎におけるプロスタグランジン生合成阻害により、二次的に再吸収が促進され、リチウムの腎排泄が減少するためと考えられている。
メトトレキサート製剤 メトトレキサート	併用時、メトトレキサートの血清中濃度（AUC）は21.9%上昇したことがヒト（外国人）で報告されている。メトトレキサートの血中濃度を上昇させるおそれがあるので、観察を十分に行うこと。	メトトレキサートの腎尿細管分泌を競合的に阻害することにより腎排泄が遅延するためと考えられる。
ループ利尿剤 フロセミド等	併用により、フロセミドの利尿作用が減弱したとの報告がある。	腎におけるプロスタグランジン生合成阻害作用により、水、ナトリウムの排泄が減少するためと考えられている。
チアジド系利尿剤 ヒドロクロロチアジド等	他の非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用により、利尿作用が減弱したとの報告がある。	
アンジオテンシン変換 酵素阻害剤 エナラプリルマレイン酸塩等	他の非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用により、アンジオテンシン変換酵素阻害剤の効果が減弱したとの報告がある。	本剤のプロスタグランジンの合成阻害作用により、アンジオテンシン変換酵素阻害剤のプロスタグランジン合成による血圧低下作用を減弱させるためと考えられている。

（解説）

[ジゴキシン]<sup>34)</sup>

健康成人12名（外国人）を対象にジゴキシン0.25mg及び本剤4mgを併用投与し、それぞれの血清中濃度推移から薬物速度論的パラメータを算出してジゴキシンもしくは本剤の単独投与時と比較検討した。

併用によりジゴキシンのクリアランスに有意な低下（約14%）が認められ、本剤はジゴキシンの作用を増強する可能性が示唆された。しかし作用機序に関しては明らかではない。特に、腎機能の低下している患者に併用する場合は必要に応じて、減量などの措置を行うこと。

ジゴキシシ及びロルノキシカムを併用投与後の薬物速度論的パラメータ

	ジゴキシシ		ロルノキシカム	
	ジゴキシシ単独	+ロルノキシカム	ロルノキシカム単独	+ジゴキシシ
AUC <sub>0-24</sub> (ng・hr/mL)	26.50	29.18	—	—
AUC <sub>0-12</sub> (ng・hr/mL)	—	—	1531.02	1509.71
C <sub>max</sub> (ng/mL)	2.52	2.69	363.44	287.70*
T <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (hr)	1.83	1.25	2.08	2.54
T <sub>1/2</sub> (hr)	41.38	49.94	2.64	3.58*
Vd (L)	586.52	594.28	9.67	13.69
CL (mL/min)	170.91	147.04*	47.70	50.51

平均 (n=12), — : 算出せず

\* : p<0.05

検定法 : t 検定 a) : Wilcoxon 順位和検定

[クマリン系抗凝血剤（ワルファリンカリウム等）]<sup>35)</sup>

健康成人男子12名（外国人）を対象にワルファリン2～7mg及び本剤4mgを1日2回反復経口投与し、ワルファリン血清中濃度とプロトロンビン時間を測定して単独投与と比較検討した。

併用後、本剤のみを中止することでワルファリン血清中濃度は約16%低下し、それに伴ってプロトロンビン時間も有意に短縮（約19%）し、本剤はワルファリンの抗凝血作用を増強する可能性が示唆された。

オキシカム系非ステロイド性消炎鎮痛剤は、主に肝ミクロソームの代謝酵素チトクローム P450 2C9により代謝されるが、ワルファリンをはじめとするクマリン系抗凝血剤も同じ酵素分子種により代謝を受けるため、代謝の競合により相互作用を生じるものと考えられる。

[抗血小板剤（アスピリン、チクロピジン塩酸塩等）]

本剤とアスピリン、チクロピジン等の抗血小板剤を併用している症例において、本剤による消化管出血が発生した場合、出血が助長されるおそれがある。

抗血小板剤との併用による出血の助長が血液凝固検査（INR等）により確認された症例はないが、本剤による消化管出血の症例において抗血小板剤の併用例の報告があった。

[スルホニル尿素系血糖降下剤（トルブタミド等）]

本剤とトルブタミドとの薬物相互作用のメカニズムは、両薬剤共にP450 2C9で代謝されることから、競合的阻害によることが考えられる<sup>28)</sup>。

グリベンクラミドとの相互作用は健康成人12名（外国人）を対象に本剤4mgを1日2回8日間反復経口投与し、その最終日にグリベンクラミド5mgを経口投与することで検討した。

両薬物併用時のグリベンクラミドの体内動態並びにインスリン及びグルコース濃度を単独投与と比較検討した結果、グリベンクラミドの体内動態に変動は認められなかったが、血漿インスリン濃度が併用により有意に上昇し、血漿中グルコース濃度は単独投与時と比べて低下した。なお、本剤の薬物速度論的パラメータに有意な変動は認められなかった<sup>36)</sup>。

グリベンクラミド併用時のロルノキシカム及びグリベンクラミド  
の薬物速度論的パラメータ

	ロルノキシカム		グリベンクラミド	
	ロルノキシカム単独	+グリベンクラミド	グリベンクラミド単独	+ロルノキシカム
$C_{max}$ (ng/mL)	310.73 ± 109.52	312.50 ± 103.64	122.83 ± 53.16	95.69 ± 41.15
$T_{max}^{a)}$ (hr)	2 (1-6)	1 (0.5-4)	3 (1-6)	3 (1-4)
$AUC_{0-12}$ (ng·hr/mL)	1646 ± 756	1522 ± 750	548 ± 263	432 ± 184

平均±S.D. (n=12), a) : 中央値 (範囲)  
検定法 : t 検定, a) : Wilcoxon順位和検定

ロルノキシカム、グリベンクラミド併用時のインスリン及びグル  
コース薬物速度論的パラメータ

	インスリン		グルコース		
	グリベンクラミド	グリベンクラミド +ロルノキシカム		グリベンクラミド	グリベンクラミド +ロルノキシカム
$C_{max}$ (IU/L)	124.73 ± 41.14	167.73 ± 91.38	$C_{max}$ (mmol/L)	5.98 ± 0.87	5.87 ± 0.85
$C_{min}$ (IU/L)	9.02 ± 2.50	12.95 ± 4.51*	$C_{min}$ (mmol/L)	3.03 ± 0.49	2.56 ± 0.61
$T_{max}^{a)}$ (hr)	6 (1-8)	8 (6-12)*	$T_{max}^{a)}$ (hr)	7 (0.5-24)	8 (0-12)
$T_{min}^{a)}$ (hr)	3 (0-24)	2.25 (0-24)	$T_{min}^{a)}$ (hr)	2 (2-4)	2 (0.5-3)
$AUC_{0-24}$ (IU·hr/L)	845 ± 280	1239 ± 461*	$AUC_{0-24}$ (mmol·hr/L)	117 ± 10	108 ± 11*

平均±S.D. (n=12), a) : 中央値 (範囲)  
\* : p<0.05  
検定法 : t 検定, a) : Wilcoxon順位和検定

非ステロイド性消炎鎮痛剤にはインスリン分泌能を促進する機序が知られているが、本剤とグリベンクラミドとの相互作用機序の詳細は明らかではない。

[リチウム製剤 (炭酸リチウム)]<sup>37)</sup>

健康成人12名 (外国人) を対象に本剤4mg及び炭酸リチウム250mgを1日2回併用投与後11日目における体内動態を単独投与と比較検討した。

その結果、併用投与により炭酸リチウムの $C_{max}$ は単独投与に比較して約20%増加することが認められた。

この機構としては、本剤のプロスタグランジン生合成阻害作用により、腎において二次的にリチウムの再吸収が促進され、腎排泄が減少するために結果として血漿中濃度が上昇すると思われる。

ロルノキシカム併用時の炭酸リチウムの薬物速度論的パラメータ

	炭酸リチウム	
	炭酸リチウム単独	+ロルノキシカム併用
$C_{max}$ (mmol/L)	0.55 ± 0.10*	0.66 ± 0.18
$T_{max}^{a)}$ (hr)	1.0	1.0
$T_{1/2}$ (hr)	10.06 ± 3.10	8.85 ± 2.97
$AUC_{0-12}$ (mmol·hr/L)	4.22 ± 0.97	4.60 ± 1.79
CL (mL/min)	28.20 ± 6.50	27.31 ± 7.88

平均±S.D. (n=11), a) : 中央値 (範囲)  
\* : p<0.05  
検定法 : t 検定, a) : Wilcoxon順位和検定

[メトトレキサート製剤 (メトトレキサート)]<sup>38)</sup>

メトトレキサート5～15mgを投与している関節リウマチ患者又は乾癬患者11名 (外国人)を対象に本剤4又は8mg1日2回を併用投与し、メトトレキサート単独投与の場合と比較検討した。

その結果、両群間でC<sub>max</sub>及びT<sub>max</sub>に有意な変動はなかったが、併用によりメトトレキサートのAUCの上昇 (21.9%) が認められ、本剤はメトトレキサートの作用を増強する可能性が示唆された。

非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用によりメトトレキサートの血漿中濃度が上昇する機構については、腎におけるプロスタグランジンE<sub>2</sub>及びプロスタサイクリン生合成阻害作用による腎血流の低下、血中タンパク結合の競合による非結合型分率の上昇、尿細管分泌の競合による腎排泄遅延及び肝代謝の阻害などが考えられているが、その中でも尿細管分泌の阻害による腎排泄の遅延が重要と考えられる。

ロルノキシカム併用時のメトトレキサートの薬物速度論的パラメータ

		メトトレキサート	
		メトトレキサート単独	+ロルノキシカム
C <sub>max</sub>	( $\mu$ mol/L)	409.1 $\pm$ 125.7	434.7 $\pm$ 117.9
T <sub>max</sub> <sup>a)</sup>	(hr)	1.17 (0.5-2.0)	1.44 (1.0-2.0)
AUC	( $\mu$ mol $\cdot$ hr/L)	1585.9 $\pm$ 426.5	1934.0 $\pm$ 567.0*
T <sub>1/2</sub>	(hr)	2.19 $\pm$ 0.78	2.32 $\pm$ 0.68

平均 $\pm$ S. D. (n=11), a) : 中央値 (範囲)

\* : p<0.05

検定法 : t 検定, a) : Wilcoxon順位和検定

[ループ利尿剤 (フロセミド等)]<sup>39)</sup>

併用により、フロセミドの利尿作用が減弱したとの報告がある。

この機序に関しては、腎におけるプロスタグランジン生合成阻害作用が関係しており、水、ナトリウムの排泄が減少するためと考えられており、利尿剤を要する患者では併用に十分な注意が必要と考えられる。

[チアジド系利尿剤 (ヒドロクロロチアジド等)]

非ステロイド性消炎鎮痛剤の多くがチアジド系利尿剤との併用により、利尿効果を減弱することが認められている。

この機序に関しては、腎におけるプロスタグランジン生合成阻害作用が関係しており、水、ナトリウムの排泄が減少するためと考えられており、利尿剤を要する患者では併用に十分な注意が必要と考えられる。

[アンジオテンシン変換酵素阻害剤 (エナラプリルマレイン酸塩等)]

アンジオテンシン変換酵素阻害剤の相互作用・併用注意に「インドメタシン等の非ステロイド性消炎鎮痛剤：降圧作用が減弱することがある」との記載があり、その機序として「非ステロイド性消炎鎮痛剤がプロスタグランジンの合成を阻害し、降圧効果を減弱させる」と記載されている。また、インドメタシンの相互作用・併用注意にも「アンジオテンシン

変換酵素阻害剤」が記載されており、テノキシカムにも、同様の記載がある。

現在までのところ、国内外とも本剤とアンジオテンシン変換酵素阻害剤との相互作用の報告はないが、本剤のプロスタグランジンの合成阻害作用は承認申請時の動物試験（ラット）においてインドメタシン、テノキシカムよりも強いことが示されており、理論的にはアンジオテンシン変換酵素阻害剤との相互作用が発現する可能性が強いと考えられる。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

**承認時：**国内において総症例2,017例中282例（14.0%）392件の副作用が認められた。消化器系の副作用は191例（9.5%）に認められ、その主なものは、腹痛94件、腹部不快感37件、嘔気31件であった。肝臓系の副作用（肝機能異常、肝機能検査異常）は17例（0.8%）に認められた。その他の主な副作用としては、発疹24件であった。

**再審査終了時：**市販後の使用成績調査及び特別調査において総症例3,793例中196例（5.2%）234件の副作用が認められた。消化器系の副作用は163例（4.3%）に認められ、その主なものは、腹部不快感51件、腹痛39件、胃炎19件であった。その他の主な副作用としては、浮腫7件であった。

### 1) 重大な副作用と初期症状

#### (1) 重大な副作用

- 1) **消化性潰瘍、小腸・大腸潰瘍（いずれも出血、穿孔を伴うことがある）：**消化性潰瘍（0.4%）、小腸・大腸潰瘍（頻度不明）があらわれることがあり、穿孔に至る場合もある（頻度不明）ので、観察を十分に行い、異常（腹痛、嘔吐、吐血・下血等を伴う胃腸出血）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、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）：**ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常（蕁麻疹、潮紅、浮腫、呼吸困難、血圧低下等）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) **血小板減少（頻度不明）：**血小板減少があらわれることがあるので、血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) **皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）：**皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson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。
- 5) **急性腎障害（頻度不明）：**急性腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常（浮腫、乏尿、血尿、尿蛋白、BUN・血中クレアチニン上昇、低アルブミン血症等）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) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸 (いずれも頻度不明) : 劇症肝炎等の重篤な肝炎、AST(GOT)、ALT(GPT)、 $\gamma$ -GTP、Al-P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、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) 重大な副作用 (類薬)

他のオキシカム系消炎鎮痛剤で、以下のような副作用があらわれるとの報告がある。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。

- 1) 再生不良性貧血、無顆粒球症、骨髄機能抑制
- 2) ネフローゼ症候群
- 3) 中毒性表皮壊死症 (Lyell症候群)

## 2) その他の副作用

	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明 <sup>注1)</sup>
過敏症	発疹、そう痒感	蕁麻疹、口唇腫脹、アレルギー性紫斑病	
精神神経系	頭痛、めまい	眠気、しびれ(感)、傾眠	
感覚器		視力異常、耳鳴り	
消化器	腹痛、腹部不快感、嘔気、嘔吐、消化不良、胃炎 <sup>注2)</sup> 、下痢、食欲不振、口内炎、腹部膨満、便秘	口渇、便潜血陽性、血便、おくび、苦味、口角炎、食道炎、舌炎 <sup>注2)</sup>	しゃっくり
血液	ヘモグロビン減少	赤血球減少、ヘマトクリット値減少、血小板減少、好酸球増多、好中球増多、白血球減少	
肝臓	ALT (GPT) 上昇、AST (GOT) 上昇、Al-P上昇	ウロビリノーゲン陽性	
腎臓	尿中NAG上昇、BUN上昇、尿蛋白陽性	高尿素窒素血症、蛋白尿増加、クレアチニン上昇	
その他	浮腫、けん怠感、季肋部疼痛、悪寒	浮遊感、血尿、高尿酸血症、咽頭炎、関節痛、眼球充血、胸痛、高血圧、体重減少、動悸、尿閉、熱感、鼻炎、頻尿、夜間頻尿、発熱 <sup>注2)</sup>	

各副作用の頻度は承認時の国内臨床試験に基づく。

注1) 自発報告のため頻度不明。

注2) 頻度は市販後の使用成績調査及び特別調査に基づく。

## (2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

## 1) 承認時

副作用評価対象例数	2,017
副作用発現例数	282 ( 13.98 )
副作用発現件数	392 ( 19.43 )
副作用の種類	副作用発現症例 (%)
消化器	191 ( 9.47 )
腹痛	94 ( 4.66 )
腹部不快感	37 ( 1.83 )
嘔気	31 ( 1.54 )
消化不良	10 ( 0.50 )
嘔吐	9 ( 0.45 )
下痢	9 ( 0.45 )
食欲不振	9 ( 0.45 )
消化性潰瘍	8 ( 0.40 )
口内炎	7 ( 0.35 )
腹部膨満	4 ( 0.20 )
便秘	3 ( 0.15 )
胃炎	2 ( 0.10 )
口渇	2 ( 0.10 )
便潜血陽性	2 ( 0.10 )
血便	1 ( 0.05 )
おくび	1 ( 0.05 )
苦味	1 ( 0.05 )
口角炎	1 ( 0.05 )
食道炎	1 ( 0.05 )
過敏症	32 ( 1.59 )
発疹	24 ( 1.19 )
そう痒感	7 ( 0.35 )
蕁麻疹	2 ( 0.10 )
口唇腫脹	1 ( 0.05 )
アレルギー性紫斑病	1 ( 0.05 )
精神神経系	23 ( 1.14 )
頭痛	14 ( 0.69 )
めまい	6 ( 0.30 )
眠気	2 ( 0.10 )
しびれ(感)	1 ( 0.05 )
傾眠	1 ( 0.05 )
感覚器	2 ( 0.10 )
視力異常	1 ( 0.05 )
耳鳴り	1 ( 0.05 )



副作用の種類	副作用発現症例 (%)
血液	7 ( 0.35 )
Hb減少	3 ( 0.15 )
赤血球減少	2 ( 0.10 )
Ht値減少	1 ( 0.05 )
血小板減少	1 ( 0.05 )
好酸球增多	1 ( 0.05 )
好中球增多	1 ( 0.05 )
白血球減少	1 ( 0.05 )
肝臓	17 ( 0.84 )
ALT (GPT) 上昇	8 ( 0.40 )
AST (GOT) 上昇	8 ( 0.40 )
Al-P上昇	3 ( 0.15 )
肝機能異常	2 ( 0.10 )
肝検査値異常	1 ( 0.05 )
ウロビリノーゲン陽性	1 ( 0.05 )
腎臓	15 ( 0.74 )
尿中NAG上昇	8 ( 0.40 )
BUN上昇	6 ( 0.30 )
尿蛋白陽性	3 ( 0.15 )
高尿素窒素血症	1 ( 0.05 )
蛋白尿増加	1 ( 0.05 )
クレアチニン上昇	1 ( 0.05 )
その他	35 ( 1.74 )
浮腫	16 ( 0.79 )
けん怠感	5 ( 0.25 )
季肋部疼痛	3 ( 0.15 )
悪寒	3 ( 0.15 )
浮遊感	1 ( 0.05 )
血尿	1 ( 0.05 )
高尿酸血症	1 ( 0.05 )
咽頭炎	1 ( 0.05 )
関節痛	1 ( 0.05 )
眼球充血	1 ( 0.05 )
胸痛	1 ( 0.05 )
高血圧	1 ( 0.05 )
女性化乳房 *	1 ( 0.05 )
体重減少	1 ( 0.05 )
動悸	1 ( 0.05 )
尿閉	1 ( 0.05 )
熱感	1 ( 0.05 )
鼻炎	1 ( 0.05 )
頻尿	1 ( 0.05 )
夜間頻尿	1 ( 0.05 )

\* 症例固定後の追跡調査にて本剤との因果関係はないものと判断された。

2) 再審査終了時

	使用成績調査	特別調査	合計
副作用評価対象例数	3,434	359	3,793
副作用発現例数	158( 4.6 )	38( 10.58 )	196( 5.16 )
副作用発現件数	189	45	234
副作用の種類 (MedDRA/J Ver. 9.1)	副作用発現症例 (件数) (%)		
血液およびリンパ系障害		1 ( 0.28 )	1 ( 0.03 )
好中球減少症		1 ( 0.28 )	1 ( 0.03 )
心臓障害	1 ( 0.03 )	3 ( 0.84 )	4 ( 0.11 )
心筋梗塞		1 ( 0.28 )	1 ( 0.03 )
動悸	1 ( 0.03 )		1 ( 0.03 )
心室性期外収縮		1 ( 0.28 )	1 ( 0.03 )
発作性不整脈		1 ( 0.28 )	1 ( 0.03 )
耳および迷路障害	2 ( 0.06 )	1 ( 0.28 )	3 ( 0.08 )
耳鳴	1 ( 0.03 )	1 ( 0.28 )	2 ( 0.05 )
回転性めまい	1 ( 0.03 )		1 ( 0.03 )
胃腸障害	133 ( 3.87 )	26 ( 7.24 )	159 ( 4.19 )
腹部不快感	22 ( 0.64 )		22 ( 0.58 )
腹部膨満	5 ( 0.15 )		5 ( 0.13 )
腹痛	9 ( 0.26 )		9 ( 0.24 )
上腹部痛	24 ( 0.70 )	4 ( 1.11 )	28 ( 0.74 )
アフタ性口内炎	1 ( 0.03 )		1 ( 0.03 )
口唇炎	1 ( 0.03 )	1 ( 0.28 )	2 ( 0.05 )
便秘	2 ( 0.06 )		2 ( 0.05 )
下痢	4 ( 0.12 )	1 ( 0.28 )	5 ( 0.13 )
十二指腸潰瘍		1 ( 0.28 )	1 ( 0.03 )
消化不良	5 ( 0.15 )	3 ( 0.84 )	8 ( 0.21 )
胃潰瘍	1 ( 0.03 )	2 ( 0.56 )	3 ( 0.08 )
出血性胃潰瘍	1 ( 0.03 )		1 ( 0.03 )
胃炎	13 ( 0.38 )	6 ( 1.67 )	19 ( 0.50 )
胃腸障害		1 ( 0.28 )	1 ( 0.03 )
舌炎		1 ( 0.28 )	1 ( 0.03 )
イレウス		1 ( 0.28 )	1 ( 0.03 )
メレナ	1 ( 0.03 )		1 ( 0.03 )
悪心	16 ( 0.47 )	2 ( 0.56 )	18 ( 0.47 )
消化性潰瘍		1 ( 0.28 )	1 ( 0.03 )
胃不快感	27 ( 0.79 )	3 ( 0.84 )	30 ( 0.79 )
口内炎	10 ( 0.29 )	2 ( 0.56 )	12 ( 0.32 )

	使用成績調査	特別調査	合計
舌苔	1 ( 0.03 )		1 ( 0.03 )
嘔吐	1 ( 0.03 )		1 ( 0.03 )
心窩部不快感	1 ( 0.03 )		1 ( 0.03 )
口の錯感覚	1 ( 0.03 )		1 ( 0.03 )
胃粘膜病変	1 ( 0.03 )		1 ( 0.03 )
全身障害および投与局所様態	9 ( 0.26 )	2 ( 0.56 )	11 ( 0.29 )
状態悪化		1 ( 0.28 )	1 ( 0.03 )
顔面浮腫	3 ( 0.09 )		3 ( 0.08 )
異常感	1 ( 0.03 )		1 ( 0.03 )
浮腫	2 ( 0.06 )		2 ( 0.05 )
末梢性浮腫	2 ( 0.06 )		2 ( 0.05 )
発熱		1 ( 0.28 )	1 ( 0.03 )
口渇	1 ( 0.03 )		1 ( 0.03 )
異物感		1 ( 0.28 )	1 ( 0.03 )
肝胆道系障害		1 ( 0.28 )	1 ( 0.03 )
肝機能異常		1 ( 0.28 )	1 ( 0.03 )
臨床検査	5 ( 0.15 )		5 ( 0.13 )
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 ( 0.03 )		1 ( 0.03 )
肝機能検査異常	2 ( 0.06 )		2 ( 0.05 )
尿量減少	1 ( 0.03 )		1 ( 0.03 )
便潜血	1 ( 0.03 )		1 ( 0.03 )
代謝および栄養障害	9 ( 0.26 )		9 ( 0.24 )
食欲不振	7 ( 0.20 )		7 ( 0.18 )
食欲減退	2 ( 0.06 )		2 ( 0.05 )
神経系障害	7 ( 0.20 )	2 ( 0.56 )	9 ( 0.24 )
浮動性めまい	3 ( 0.09 )		3 ( 0.08 )
体位性めまい	1 ( 0.03 )		1 ( 0.03 )
苦味	1 ( 0.03 )		1 ( 0.03 )
頭痛		1 ( 0.28 )	1 ( 0.03 )
傾眠	2 ( 0.06 )	1 ( 0.28 )	3 ( 0.08 )
腎および尿路障害	1 ( 0.03 )	1 ( 0.28 )	2 ( 0.05 )
頻尿		1 ( 0.28 )	1 ( 0.03 )
排尿回数減少	1 ( 0.03 )		1 ( 0.03 )
呼吸器、胸郭および縦隔障害		1 ( 0.28 )	1 ( 0.03 )
咳嗽		1 ( 0.28 )	1 ( 0.03 )
皮膚および皮下組織障害	6 ( 0.17 )	3 ( 0.84 )	9 ( 0.24 )

	使用成績調査	特別調査	合計
湿疹	1 ( 0.03 )	1 ( 0.28 )	2 ( 0.05 )
多汗症	1 ( 0.03 )		1 ( 0.03 )
そう痒症		1 ( 0.28 )	1 ( 0.03 )
紫斑	1 ( 0.03 )		1 ( 0.03 )
発疹	1 ( 0.03 )	1 ( 0.28 )	2 ( 0.05 )
全身性皮疹	1 ( 0.03 )		1 ( 0.03 )
全身性そう痒症	2 ( 0.06 )		2 ( 0.05 )
血管障害	1 ( 0.03 )		1 ( 0.03 )
潮紅	1 ( 0.03 )		1 ( 0.03 )

### (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

使用成績調査〔調査期間:2001(平成13)年3月1日～2005(平成17)年5月31日〕による3,434例の年齢別、基礎疾患別、合併症の有無別の副作用発現頻度は以下に示す通りであった。

#### 1) 年齢別

	症例数	副作用発現症例(%)
調査症例数	3,434	158 ( 4.60 )
10～19歳	100	1 ( 1.00 )
20～29歳	256	4 ( 1.56 )
30～39歳	376	12 ( 3.19 )
40～49歳	374	14 ( 3.74 )
50～59歳	656	41 ( 6.25 )
60～69歳	768	39 ( 5.08 )
70～79歳	693	37 ( 5.34 )
80歳以上	211	10 ( 4.74 )

## 2) 基礎疾患別

	症例数	副作用発現症例(%)
調査症例数	3,434	158 ( 4.60 )
関節リウマチ	88	13 ( 14.77 )
変形性関節症	750	44 ( 5.87 )
腰痛症	1,196	47 ( 3.93 )
頸肩腕症候群	345	12 ( 3.48 )
肩関節周囲炎	262	10 ( 3.82 )
手術後	182	7 ( 3.85 )
外傷後	273	12 ( 4.40 )
抜歯後	163	1 ( 0.61 )
その他の慢性疾患	2	0 ( 0.00 )
疾患重複 *	173	12 ( 6.94 )

\* 慢性疾患の重複、急性疾患の重複、慢性疾患と急性疾患の重複を含む

## 3) 合併症の有無別

		症例数	副作用発現症例(%)
調査症例数		3,434	158 ( 4.60 )
合併症	無	2,738	112 ( 4.09 )
	有	695	46 ( 6.62 )
	不明・未記載	1	0 ( 0.00 )
合併症 の種類	肝障害	無	3,388 ( 4.55 )
		有	45 ( 8.89 )
	腎障害	無	3,410 ( 4.57 )
		有	23 ( 8.70 )
	消化器障害	無	3,291 ( 4.35 )
		有	142 ( 10.56 )

## 4) 特別調査（関節リウマチにおける長期使用に関する調査）

特別調査〔調査期間：2001（平成13）年3月1日～2006（平成17）年4月30日〕による359例の合併症の有無別の副作用発現頻度は以下に示す通りであった。

合併症の有無別副作用発現頻度

		症例数	副作用発現症例 (%)
調査症例数		359	38 ( 10.58 )
合併症	無	157	8 ( 5.10 )
	有	202	30 ( 14.85 )
合併症の種類	肝障害	無	348 ( 10.34 )
		有	11 ( 18.18 )
	腎障害	無	355 ( 10.70 )
		有	4 ( 0.00 )
	消化器障害	無	284 ( 8.80 )
		有	75 ( 17.33 )

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

<p><b>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</b></p> <p>7. 本剤の成分に対して過敏症のある患者</p>
---------------------------------------------------------------

<p><b>【使用上の注意】</b></p> <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(8) 過敏症の既往歴のある患者</p>
--------------------------------------------------------------------------------

<p><b>【使用上の注意】</b></p> <p>4. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>2) ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常（蕁麻疹、潮紅、浮腫、呼吸困難、血圧低下等）が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

9. 高齢者への投与

<p>本剤は肝臓で代謝される薬剤であるが、一般に高齢者では肝機能をはじめとする生理機能が低下していることが多いので、少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p> <p>なお、本剤における消化性潰瘍は、高齢者でより多く報告されており、自覚症状のないまま重篤化（突然の吐血等）することがある。また、これらの事象は消化性潰瘍の既往の有無や投与期間の長さにかかわらず発現する可能性があるため、観察を十分に行い、異常（腹痛、嘔吐、吐血・下血等を伴う胃腸出血）が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

(解説)

国内で実施された臨床試験において、65歳以上の高齢者は総症例2,017例中516例(25.6%)であった。高齢者と非高齢者における副作用発現率はそれぞれ慢性炎症性疾患で20.8%(99/477)、18.8%(158/842)、急性疼痛疾患で5.1%(2/39)、3.5%(23/659)であり、いずれも差は認められなかった。副作用の種類においても、ほとんど差は認められなかった。

ただし、一般に高齢者では肝機能や腎機能等の生理機能が低下している傾向にあるため、少量から投与を開始するなどの慎重投与が必要とされている。

発売開始時(平成13年2月)から平成13年10月22日迄に収集された副作用情報を解析した結果、消化性潰瘍が高齢者(65歳以上)でより多く報告されているため、消化性潰瘍に関する注意を追記した。

なお、本剤による消化性潰瘍には、

- ①自覚症状のないまま重篤化することがある(突然の吐血・下血等)
- ②消化性潰瘍の既往歴の有無にかかわらず発現している
- ③投与3日以内の短期間で発現する症例もあれば、8週以上投与した後に発現する症例もあり、投与期間の長さにかかわらず発現している。

以上の特徴が認められた。

## 10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- (2) 妊娠末期の婦人には投与しないこと。[動物実験(ラット)で胎児の動脈管収縮、分娩遅延、妊娠期間の延長が報告されている。]
- (3) 授乳中の婦人に投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験(ラット)で乳汁への移行が報告されている。]

## 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(低出生体重児、新生児、乳児又は幼児に対しては使用経験がない。小児には使用経験が少ない。)

(解説)

本剤の臨床試験及び市販後調査において低出生体重児、新生児、乳児又は幼児に対する使用経験はなく、小児には使用経験が少ない。そのため小児等に対する安全性は確立していない。

なお、小児に対する使用例は、市販後調査(使用成績調査)において18例が報告(12歳~14歳)されている。いずれの症例も副作用は発現していない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当しない

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。

16. その他



## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 一般薬理<sup>40)</sup>

#### 1) 一般症状に対する作用

ロルノキシカムは、マウス及びラットへの30mg/kgの経口投与で、一般状態及び行動に影響を及ぼさなかった。

#### 2) 中枢神経系に対する作用

ロルノキシカムは、マウスへの30mg/kgの経口投与で、自発運動量、チオペンタールによる睡眠時間、電撃、ペンテトラゾール及びピククリンによる痙攣並びにペンテトラゾールによる痙攣誘発閾値、角膜反射及び耳介反射に対し影響を及ぼさず、抗侵害作用（熱板法）及び抗オキソトレモリン振戦作用も示さなかった。また、ラット正常体温に対し30mg/kgの経口投与で、ウサギ自発脳波に対し3mg/kgの静脈内投与で、影響を及ぼさなかった。

#### 3) 呼吸・循環系に対する作用

ロルノキシカムは、イヌへの3mg/kgの静脈内投与で、呼吸数、血圧、心拍数、心電図及び総頸動脈血流量に対し影響を及ぼさなかった。また、ラット摘出心房標本の心拍数及び心収縮力に対し、 $10^{-6}$ g/mLで影響を及ぼさなかった。

#### 4) 自律神経系及び摘出平滑筋に対する作用

ロルノキシカムは、マウスへの30mg/kgの経口投与で瞳孔径、炭末輸送能及び唾液分泌に対し影響を及ぼさなかった。また、3mg/kgの静脈内投与でイヌの瞬膜収縮、ラットの生体位胃運動及び生体位子宮運動（非妊娠・妊娠）並びにモルモットの生体位小腸運動に対し影響を及ぼさなかった。更に、30mg/kgの十二指腸内投与でラットの胃液分泌に対し影響を及ぼさなかった。ロルノキシカムは、ラット摘出胃あるいは摘出輸精管及び摘出子宮（非妊娠・妊娠）に対し $10^{-6}$ g/mLあるいは $10^{-5}$ g/mLで影響を及ぼさなかった。ロルノキシカムは、モルモット摘出回腸及び摘出気管に対し直接作用は示さなかったが、回腸のBaCl<sub>2</sub>収縮に対しては $10^{-7}$ g/mL以上で濃度に依存しない増強作用を示し、気管のイソプロテレンール弛緩に対しては $10^{-6}$ g/mLで有意な抑制作用を示した。回腸のBaCl<sub>2</sub>収縮に対する増強作用は低濃度から認められたが、濃度と作用強度は相関しなかった。

#### 5) 泌尿器系・体性神経系及びその他に対する作用

ロルノキシカムは、ラットへの30mg/kgの経口投与で尿量並びに尿中電解質排泄量及び胆汁分泌に対し影響を及ぼさなかった。また、マウスへの30mg/kgの経口投与で筋弛緩作用（懸垂法）を示さなかった。ラットの摘出横隔膜神経筋標本の電気刺激による収縮に対し $10^{-6}$ g/mLで影響せず、モルモットにおいて表面麻酔作用（1%溶液、0.1mL点眼）及び浸潤麻酔作用（1%溶液、0.02mL皮内投与）も示さなかった。ロルノキシカムはラットへの30mg/kgの経口投与でプロトンピン時間に対して影響を及ぼさず、 $10^{-5}$ g/mLでカルシウム再加凝固時間に対しては影響を及ぼさなかったが、赤血球に対しては軽度の溶血作用（ $22.2 \pm 18.3\%$ 、平均値±S. D.、n=4）を示した。高濃度で溶血作用があると報告されているNSAID

もあり、その原因として不溶解性分子の影響が考えられている。ロルノキシカムの溶血作用もこれらと同様に高濃度で見られる作用で軽度であることから、臨床上問題となるものではないと考えられる。

## 2. 毒性

### (1) 単回投与毒性試験

#### 急性毒性

経口投与によるラットのLD<sub>50</sub>値は、雄 82mg/kg、雌 37mg/kgであり、雌の毒性が強く認められた<sup>41)</sup>。また、サルの最小致死量は400mg/kg以上と推定され<sup>42, 43)</sup>、ラットに比べサルの毒性は弱かった。これら動物の一般状態では、主として下痢、体重減少等の全身状態の悪化がみられ、剖検及び病理組織学的検査では、胃の潰瘍等の消化管障害及びサルで腎尿細管の壊死等の腎臓障害が観察された。これらの変化はプロスタグランジン生合成抑制の過大発現に起因したものと考えられた。ラットでの死亡例は、消化管障害及びそれに起因する摂餌不良で衰弱し、死に至ったものと推察された。なお、ロルノキシカムのラットでの静脈内投与によるLD<sub>50</sub>値（雄 85mg/kg、雌 34mg/kg）が経口投与によるLD<sub>50</sub>値とかわらなかった<sup>44)</sup>が、これは経口投与で、静脈内投与とほぼ同様な血中濃度推移を示すことから、経口投与と静脈内投与のLD<sub>50</sub>値がほぼ同じ値を示すものと考えられた。原因については、経口投与の吸収性（バイオアベイラビリティ）が良好なことによるものと考えられた。

#### 急性毒性

動物種（系統）等	投与（処置） 経路	投 与 量	試 験 結 果
ラット (Wistar)	経 口	6～225 mg/kg	LD <sub>50</sub> 値 雄 82 雌 37 mg/kg
	静 脈 内	4～150 mg/kg	LD <sub>50</sub> 値 雄 85 雌 34 mg/kg
サル (カニクイザル)	経 口	10～400 mg/kg	最小致死量 雄 400 mg/kg以上

### (2) 反復投与毒性試験

#### 1) 亜急性毒性・慢性毒性<sup>45～49)</sup>

ラットの6週間経口投与では0.25mg/kgから消化管障害及び腎障害がみられ、1.0mg/kgでは死亡例がみられた。3箇月間投与では消化管障害及び腎障害が主として1.6mg/kgに、12箇月間投与では腎障害が0.06mg/kg以上、消化管障害が0.16mg/kg以上にみられた。これらの変化は概ね雄より雌で強く発現し、血漿中ロルノキシカム濃度も、雄に比べ雌で高値を示した。また、投与期間の延長により毒性は増強したが質的には変わらず、無毒性量は6週間投与で雌雄0.125mg/kg、3箇月間投与で雄0.4mg/kg、雌0.1mg/kg、12箇月間投与で雌雄0.01mg/kgと推定された。

サルの6週間経口投与試験では、1.00mg/kg以上の雌雄に消化管障害による死亡例が認め

られた<sup>48)</sup>。12箇月間経口投与試験では薬物に由来する死亡例は認められず、高用量の0.50/0.60mg/kg（投与39～52週に0.60mg/kgに増量）に体重増加抑制、貧血性変化、消化管障害等が認められた。これら毒性には性差は認められず、血漿中ロルノキシカム濃度においても雌雄に差は認められなかった。また、投与期間の延長により毒性は増強したが質的には変わらず、無毒性量は6週間投与で雌雄0.50mg/kg、12箇月間投与で雌雄0.25mg/kgと推定された。

1箇月間の休薬によりラットで認められた変化は、腎臓に関連する一部の变化を除き、軽減又は消失し、サルで見られた変化は全て消失した。

ラットで認められた性差は、血漿中ロルノキシカム濃度に起因した差と考えられた。すなわち、ロルノキシカムは主代謝経路に肝P450の関与が示唆されることから、肝薬物代謝酵素の活性の違いが性差発現の原因と考えられる。なお、通常性差はラットのみにみられ、モルモット、ウサギ、ネコ及びイヌでは認められていない。本剤もサルの12箇月間投与毒性試験における血漿中未変化体濃度の体内動態パラメータに性差は認められなかった。また、ラット及びサルの種差は、腎障害を除く他の毒性所見には大きな差はなく、ラットの腎臓がサルの腎臓と比較して、ロルノキシカムの影響を受け易いことに起因した差と考えられた。なお、非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAID）による腎乳頭壊死等の腎障害はラットで起こり易く、ウサギやイヌでは発現率が少なく、サルでは稀にしか見られないことが報告されている。

### (3) 生殖発生毒性試験<sup>50,51)</sup>

ラットの受胎能及び一般生殖試験において交配前、交配中、妊娠中及び授乳中投与では、雌雄親動物（F<sub>0</sub>）の最低用量（雄0.20mg/kg、雌0.08mg/kg）から一般毒性学的な影響が見られ、親動物（F<sub>0</sub>）の毒性発現に伴った二次的な影響が、出生児（F<sub>1</sub>）については最低用量（雌0.08mg/kg）から、胎児（F<sub>1</sub>）については中間用量（雌0.24mg/kg）から生存に対して認められた。無毒性量は親動物（F<sub>0</sub>）の生殖能への影響に対して、雄0.50mg/kg、雌0.08mg/kg未満、胎児（F<sub>1</sub>）に対して0.08mg/kg、出生児に対して0.08mg/kg未満と推定された。追加試験の交配前、交配中及び妊娠中投与では、雄（F<sub>0</sub>）0.20mg/kg及び雌（F<sub>0</sub>）0.08mg/kgにおいて、親動物（F<sub>0</sub>）並びに胎児（F<sub>1</sub>）への影響は認められず、無毒性量は親動物（F<sub>0</sub>）の一般毒性学及び生殖能への影響に対し雄0.20mg/kg及び雌0.08mg/kg、胎児（F<sub>1</sub>）に対し0.08mg/kgと推定された。両試験を通して、ロルノキシカムは一般毒性学的な影響の現れる投与量で雌雄ラットの交尾、授・受胎に影響を与えず、黄体数、着床数、胚・胎児の生存、妊娠日数、出産に影響を与えた。ラット及びウサギの催奇形試験では親動物（F<sub>0</sub>）に毒性が現れる最高用量の2.7mg/kgにおいても催奇形作用は見られず、ラットでは出生児（F<sub>1</sub>）の成長、発達及び生殖能等への影響も認められなかった。無毒性量は親動物（F<sub>0</sub>）においてラット及びウサギ共0.3mg/kg、F<sub>1</sub>で2.7mg/kg（ラット胎児）及び0.9mg/kg（ウサギ胎児及びラット出生児）と推定された。ラットの周産期及び授乳期投与試験では0.06mg/kgから妊娠日数の延長、出産率の低下並びに胃又は腸管障害による死亡例が見られ、0.1mg/kgから出生児（F<sub>1</sub>）の生存に対する影響が認められた。しかし、出生児（F<sub>1</sub>）の成長、発達及び生殖能等への影響は見られず、無毒性量は親動物（F<sub>0</sub>）に対して0.06mg/kg未満、出生児（F<sub>1</sub>）に対して0.06mg/kgと推定された。追加試験では0.03mg/kgにおいても

親動物 (F<sub>0</sub>) に影響が見られ、無毒性量はF<sub>0</sub>に対し0.003mg/kg、出生児 (F<sub>1</sub>) に対し0.03mg/kgと推定された。ラット胎児の動脈管収縮に対する無影響量は0.02mg/kgであった。

#### (4) その他の特殊毒性

##### 1) 抗原性<sup>52)</sup>

モルモットによる全身性アナフィラキシー反応及び遅延型皮膚反応、ウサギによるアルサス反応、異種PCA反応及び受身血球凝集反応並びにマウスによるIgE型抗体産生反応の結果から、ロルノキシカムに抗原性はないものと考えられた。

##### 2) 変異原性<sup>53~55)</sup>

細菌を用いる復帰突然変異試験では陰性、哺乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験では陽性（代謝活性化法でのD<sub>20</sub>値：0.451mg/mL）であったが、マウスを用いる小核試験では陰性であり、生体内で変異原性を示す可能性は低いものと考えられた。

##### 3) がん原性<sup>56, 57)</sup>

マウスに96週間及びラットに104週間強制経口投与した結果、マウス、ラットのいずれにおいてもがん原性は認められなかった。

##### 4) 光毒性及び光感作性<sup>58, 59)</sup>

モルモットにおいて、経口投与による光毒性及び光感作性は認められなかった。

## 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（安定性試験結果に基づく）

### 2. 貯法・保存条件

気密容器・室温保存（注意：吸湿性を有するので、開封後は湿気を避けて保存すること）

### 3. 薬剤取扱い上の注意点

該当しない

### 4. 承認条件

該当しない

### 5. 包装

ロルカム錠2mg：PTP100錠

ロルカム錠4mg：PTP100錠、PTP1000錠、PTP1050錠

### 6. 同一成分・同効薬

同効薬：ロキソプロフェンナトリウム、インドメタシン、ジクロフェナクナトリウム、  
メフェナム酸、モフェゾラク、エトドラク、テノキシカム、ピロキシカム、  
アンピロキシカム、メロキシカム

### 7. 国際誕生年月日

1995年11月27日

### 8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号

承認年月日

ロルカム錠2mg：2000年12月22日

ロルカム錠4mg：2000年12月22日

承認番号

ロルカム錠2mg：21200AMZ00644000

ロルカム錠4mg：21200AMZ00643000

### 9. 薬価基準収載年月日

ロルカム錠2mg：2001年2月2日

ロルカム錠4mg：2001年2月2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

該当しない

**11. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容**

再審査結果公表年月日：2010年3月24日

再審査結果：薬事法第14条第2項3号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。

**12. 再審査期間**

6年間（2000年12月22日～2006年12月21日）

**13. 長期投与の可否**

長期投与可能である

本剤は厚生労働省令第23号（平成14年3月8日付け）および厚生労働省告示第99号（平成14年3月18日付け）による薬剤投与期間の制限を受けない。

**14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード**

ロルカム錠2mg：1149036F1025

ロルカム錠4mg：1149036F2021

**15. 保険給付上の注意**

該当しない

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) 水島 裕ほか：基礎と臨床, 31(4), 1603, 1997
- 2) 水島 裕ほか：基礎と臨床, 31(4), 1635, 1997
- 3) 水島 裕ほか：臨床医薬, 17(3), 405, 2001
- 4) 水島 裕ほか：炎症・再生, 21(3), 243, 2001
- 5) 青木虎吉ほか：基礎と臨床, 30(12), 3577, 1996
- 6) 青木虎吉ほか：臨床医薬, 13(1), 71, 1997
- 7) 青木虎吉ほか：炎症, 17(2), 195, 1997
- 8) 廣畑和志ほか：臨床医薬, 13(4), 923, 1997
- 9) 小野村敏信ほか：炎症, 17(3), 275, 1997
- 10) 杉岡洋一ほか：臨床医薬, 13(4), 947, 1997
- 11) 杉岡洋一ほか：炎症, 17(3), 297, 1997
- 12) 道 健一ほか：歯科薬物療法, 15(2), 51, 1996
- 13) 道 健一ほか：歯科薬物療法, 16(1), 15, 1997
- 14) 道 健一ほか：歯科薬物療法, 16(2), 53, 1997
- 15) 水島 裕ほか：炎症・再生, 21(3), 273, 2001
- 16) 東 純一ほか：基礎と臨床, 30(10), 2587, 1996
- 17) 二木伸子ほか：薬理と治療, 25(4), 925, 1997
- 18) 東 純一ほか：基礎と臨床, 30(10), 2603, 1996
- 19) G. Hitzenberger : Postgrad. Med. J. , 66 (Suppl 4), S22, 1990
- 20) S. Radhofer-Welte et al : Drugs of Today, 36(1), 55, 2000
- 21) 浦野英俊ほか：基礎と臨床, 31(4), 1415, 1997
- 22) 浦野英俊ほか：基礎と臨床, 31(4), 1389, 1997
- 23) 浦野英俊ほか：基礎と臨床, 31(4), 1401, 1997
- 24) J A. Balfour et al. : Drugs, 51(4), 639, 1996
- 25) 浦野英俊ほか：基礎と臨床, 31(4), 1441, 1997
- 26) 社内資料 (代謝・排泄に関する資料)
- 27) 社内資料 (代謝に関与する酵素分子種に関する資料)
- 28) P. Bonnabry et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. , 49, 305, 1996
- 29) 社内資料
- 30) ニコメッド・オーストリア社社内資料
- 31) ニコメッド・オーストリア社社内資料
- 32) 浦野英俊ほか：基礎と臨床, 31(4), 1455, 1997
- 33) ニコメッド・オーストリア社社内資料
- 34) ニコメッド・オーストリア社社内資料
- 35) ニコメッド・オーストリア社社内資料
- 36) ニコメッド・オーストリア社社内資料
- 37) M. Ravic et al. : Human Psychopharmacol. , 8, 289, 1993

- 38) ニコメッド・オーストリア社社内資料
- 39) Hitoglou-Makedou A et al. : Postgraduate Med J. , 65, 821, 1989
- 40) 福崎好一郎ほか：薬理と治療, 25(2), 401, 1997
- 41) 社内資料
- 42) ニコメッド・オーストリア社社内資料
- 43) ニコメッド・オーストリア社社内資料
- 44) 社内資料
- 45) ニコメッド・オーストリア社社内資料
- 46) 社内資料
- 47) G. POHLMAYER-ESCH et al. : Food and Chemical Toxicology. , 35(9), 909, Sep, 1997
- 48) E. ATZPODIEN et al. : Food and Chemical Toxicology. , 35(5), 465, May, 1997
- 49) ニコメッド・オーストリア社社内資料
- 50) 山田 隆ほか：応用薬理, 54(4), 235, 1997
- 51) 社内資料
- 52) 社内資料
- 53) 社内資料
- 54) 社内資料
- 55) 社内資料
- 56) 社内資料
- 57) 社内資料
- 58) 社内資料
- 59) 社内資料

## 2. その他の参考文献



## XII. 参考資料

### 主な外国での発売状況

ロルノキシカムは、1997年4月にデンマークにおいて発売が開始された。本邦を含め、アルゼンチン、オーストリア、ベルギー、ブルガリア、中国、エストニア、フィンランド、ドイツ、ギリシャ、アイルランド、ラトヴィア、リトアニア、ルクセンブルグ、オランダ、ノルウェー、ポーランド、ポルトガル、ロシア、スロバキア、スロベニア、南アフリカ共和国、スペイン、スウェーデン、スイス、ベネズエラの計27ヶ国で発売されている(2009年6月現在)。

## XIII. 備考

その他の関連資料



**大正製薬株式会社**

〒170-8633東京都豊島区高田3-24-1  
<https://www.taisho.co.jp/>