

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2013 に準拠して作成

非ステロイド性鎮痛・抗炎症剤

オステラック[®]錠 100

オステラック[®]錠 200

OSTELUC[®] TABLETS 100, 200

エトドラク錠

剤 形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬
規格・含量	錠 100 : 1錠中 日局エトドラク 100mg 錠 200 : 1錠中 日局エトドラク 200mg
一般名	和名 : エトドラク (JAN) 洋名 : Etodolac (JAN)
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 : 1994年7月1日 薬価基準収載年月日 : 1994年8月26日 発売年月日 : 1994年9月9日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元 : あすか製薬株式会社 販 売 : 武田薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	あすか製薬株式会社 くすり相談室 TEL 0120-848-339 FAX 03-5484-8358 医療関係者向けホームページ https://www.aska-pharma.co.jp/medical/index.html

本 IF は 2021 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、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 — 日本病院薬剤師会 —

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

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

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

更に 10 年が経過し、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 IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF 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-IF）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-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」（<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>）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-IF 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-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF 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、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

【IF の様式】

- ①規格は 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 IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[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（PDF）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、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

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 MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、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・一部変更)

目 次

I. 概要に関する項目	1	VI. 薬効薬理に関する項目	11
1. 開発の経緯	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	11
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	11
II. 名称に関する項目	2	2. 薬理作用	11
1. 販売名	2	VII. 薬物動態に関する項目	12
2. 一般名	2	1. 血中濃度の推移・測定法	12
3. 構造式又は示性式	2	2. 薬物速度論的パラメータ	14
4. 分子式及び分子量	3	3. 吸収	14
5. 化学名（命名法）	3	4. 分布	15
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	5. 代謝	15
7. CAS登録番号	3	6. 排泄	16
III. 有効成分に関する項目	4	7. トランスポーターに関する情報	16
1. 物理化学的性質	4	8. 透析等による除去率	16
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	17
3. 有効成分の確認試験法	5	1. 警告内容とその理由	17
4. 有効成分の定量法	5	2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	17
IV. 製剤に関する項目	6	17
1. 剤形	6	3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	17
2. 製剤の組成	6	4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	17
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	5. 慎重投与内容とその理由	18
4. 製剤の各種条件下における安定性	7	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	19
5. 調製法及び溶解後の安定性	7	19
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7	7. 相互作用	19
7. 溶出性	7	8. 副作用	20
8. 生物学的試験法	7	9. 高齢者への投与	24
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	24
10. 製剤中の有効成分の定量法	7	11. 小児等への投与	24
11. 力価	8	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	25
12. 混入する可能性のある夾雑物	8	13. 過量投与	25
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. 適用上の注意	25
14. その他	8	15. その他の注意	25
V. 治療に関する項目	9	16. その他	25
1. 効能又は効果	9	IX. 非臨床試験に関する項目	26
2. 用法及び用量	9	1. 薬理試験	26
3. 臨床成績	9	2. 毒性試験	28

X. 管理的事項に関する項目	30
1. 規制区分	30
2. 有効期間又は使用期限	30
3. 貯法・保存条件	30
4. 薬剤取扱い上の注意点	30
5. 承認条件等	30
6. 包装	30
7. 容器の材質	30
8. 同一成分・同効薬	31
9. 国際誕生年月日	31
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	31
11. 薬価基準収載年月日	31
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	31
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びそ の内容	31
14. 再審査期間	31
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	31
16. 各種コード	32
17. 保険給付上の注意	32
X I . 文献	33
1. 引用文献	33
2. その他の参考文献	34
X II . 参考資料	35
1. 主な外国での発売状況	35
2. 海外における臨床支援情報	35
X III . 備考	36

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は、アメリカの Ayerst 社(現 Wyeth-Ayerst 社)により合成されたテトラヒドロピラノ〔3, 4-b〕 インドール-1-アルカン酸の一連の化合物の中から選択され、開発された非ステロイド性鎮痛・抗炎症剤である。

本剤は明らかな抗炎症作用を有し、絶食時ラットの胃潰瘍形成を指標とした安全係数が高いこと、ヒトにおける血漿中濃度消失半減期が 6～8 時間で、1 日 2 回の投与で治療効果が期待できることが確認され、世界各国で開発が進められ、本邦においては 1983 年よりワイス(当時日本ワイス)と日本新薬により、非臨床試験は GLP 基準、臨床試験は「鎮痛消炎剤の臨床評価ガイドライン」に従って実施した。その結果、本剤の有効性、安全性が確認され、1994 年に承認を得て発売に至った。

2010 年 5 月にワイス(現ファイザー)からあすか製薬に製造販売承認が承継された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 新規構造のピラノインドール骨格を持つ鎮痛・抗炎症剤である。
- (2) 選択的なシクロオキシゲナーゼ(COX)-2阻害作用により、炎症部位でのプロスタグランジン(PG)_{E2}生合成を抑制し、鎮痛・抗炎症作用を示す(in vitro、ラット・マウス)。
- (3) ブラジキニン遊離・産生抑制作用による鎮痛・抗炎症作用も示す(in vitro、ラット)。
- (4) 1日2回の経口投与で効果を示す。
- (5) 軟骨基質からのグリコサミノグリカンの遊離を抑制し、関節軟骨の骨破壊を抑制します(ウサギ)。
- (6) 主な副作用として、腹痛、悪心・嘔吐、食欲不振、下痢、口内炎、消化不良、胃炎等の消化器症状、発疹、痒感等の皮膚症状、AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP の上昇等の肝機能異常であった(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、消化性潰瘍、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)、汎血球減少、溶血性貧血、無顆粒球症、血小板減少、腎不全、肝機能障害、黄疸、うっ血性心不全、好酸球性肺炎、間質性肺炎が報告されている。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

オステラック[®]錠 100

オステラック[®]錠 200

(2) 洋名

OSTELUC[®] TABLETS 100

OSTELUC[®] TABLETS 200

(3) 名称の由来

オステラック (OSTELUC) は、osteo の骨と、luc は一般名 Etodolac の語尾 lac をとったもの (lac は登録できなかつたため、luc となっている)。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

エトドラク (JAN)

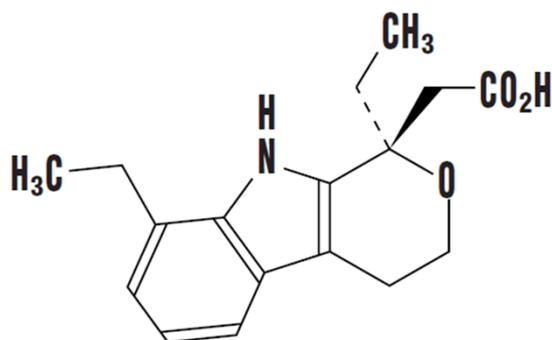
(2) 洋名 (命名法)

Etodolac (JAN)

(3) ステム

抗炎症薬、イブフェナク誘導体：-ac(x)

3. 構造式又は示性式



及び鏡像異性体

4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₇H₂₁NO₃

分子量：287.35

5. 化学名（命名法）

2-[(1*RS*)-1,8-Diethyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-*b*]indol-1-yl]acetic acid

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当しない

7. CAS登録番号

41340-25-4

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～微黄色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

メタノール又はエタノール (95.5) に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

<参考>

溶媒	溶解度 (mL/1g)	溶媒	溶解度 (mL/1g)
アセトン	2	氷酢酸	8
メタノール	3	エーテル	8.5
無水エタノール	4	トルエン	132
酢酸エチル	4.5	水	>10000
クロロホルム	5.5	n-ヘキサン	>10000

(3) 吸湿性

吸湿性は認められなかった (37°C、91%RH、30 日間)。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：約 147°C (分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa：4.5

(6) 分配係数

n-オクタノール／第 2 液：17.8

(7) その他の主な示性値

1) 旋光度：メタノール溶液 (1→50) は旋光性を示さない。

2) 吸光度： $E_{1cm}^{1\%}$ (280nm) 288～305 (乾燥後、15mg、無水エタノール、1000mL)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存状態	結果
加速試験	40°C±2°C、 75%RH±5%RH	6 カ月	※注	変化を認めなかった
長期保存試験	30°C±2°C、 65%RH±5%RH	60 カ月	※注	変化を認めなかった

※注

無色透明のポリエチレン袋に入れ、更に黒色ポリエチレン袋に入れた状態で、ファイバードラムに保存した。

3. 有効成分の確認試験法

日本薬局方「エトドラク」の確認試験による。

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

4. 有効成分の定量法

日本薬局方「エトドラク」の定量法による。

電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	オステラック錠 100			オステラック錠 200		
剤形	白色フィルムコーティング錠					
外形	表	側面	裏	表	側面	裏
						
	直径約 7.1mm 厚さ約 3.5mm 重量約 132mg			直径約 9.1mm 厚さ約 4.5mm 重量約 260mg		

(2) 製剤の物性

本剤は日本薬局方一般試験崩壊試験法により試験を行うとき白糖又はそのほかの適当なコーティング剤で剤皮を施した錠剤の項に適合する（いずれの試料も 4～12 分で崩壊した）。

(3) 識別コード

販売名	オステラック錠100	オステラック錠200
識別コード	AK441	AK451

錠剤表面及び PTP シートに表示

(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

販売名	オステラック錠100	オステラック錠200
含量	1錠中 日局エトドラクを100mg含有	1錠中 日局エトドラクを200mg含有

(2) 添加物

販売名	オステラック錠100	オステラック錠200
添加物	カルナウバロウ、クロスカルメロースナトリウム、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、タルク、トウモロコシデンプン、乳糖水和物、ヒプロメロース、プロピレングリコール、ポリビニルアルコール（部分けん化物）	

(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

〈オステラック錠100、オステラック錠200〉

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
加速試験	40°C±2°C、75%RH±5%RH	6カ月	PTP包装	変化を認めなかった

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

7. 溶出性

日本薬局方外医薬品規格第三部「エトドラク錠」の溶出規格に適合する。

溶出規格 a

表示量	規定時間	溶出率
100mg	15分	85%以上
200mg	15分	80%以上

溶出規格 b

表示量	規定時間	溶出率
100mg	30分	85%以上
200mg	30分	85%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

原薬の試験法に準ずる。

10. 製剤中の有効成分の定量法

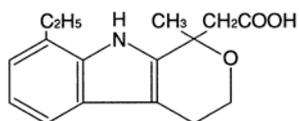
液体クロマトグラフィー

11. 力価

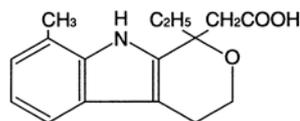
該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

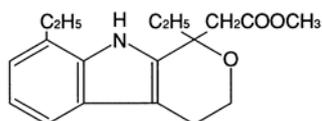
合成過程上混入する可能性のある類縁物質は次の3種類である。



1-メチル-8-エチル-1,3,4,9-テトラヒド
ロピラノ[3,4-b]インドール-1-酢酸
(化合物 I)



1-エチル-8-メチル-1,3,4,9-テトラヒド
ロピラノ[3,4-b]インドール-1-酢酸
(化合物 II)



メチル1,8-ジエチル-1,3,4,9-テトラヒド
ロピラノ[3,4-b]インドール-1-アセテート
(化合物 III)

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

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

下記の疾患並びに症状の消炎・鎮痛

関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸腕症候群、腱鞘炎
手術後並びに外傷後の消炎・鎮痛

2. 用法及び用量

通常、成人にはエトドラクとして1日量400mgを朝・夕食後の2回に分けて経口投与する。
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

国内で実施された二重盲検比較試験を含む臨床試験において、評価対象総計1,331例における臨床成績は次のとおりである^{1)~14)}。

疾患名	中等度改善以上例数 ／評価対象例数	改善率
関節リウマチ	123/474	25.9%
変形性関節症	175/275	63.6%
腰痛症 肩関節周囲炎 頸腕症候群	223/367	60.8%
腱鞘炎	28/52	53.8%
手術後・外傷後 ^{注)}	106/163	65.0%

注) 鎮痛効果の発現は30分以内43.6%(71/163)、60分以内77.9%(127/163)であった。

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

関節リウマチでは、1日用量100mg、200mg～400mg(各分2)のパイロット試験を実施した。その結果、1日用量100mgの改善効果は不十分であり、1日用量200mg～400mgで有効性、安全性が認められた¹⁾。

腰痛症及び頸肩腕症候群・肩関節周囲炎では1日用量200mg、400mg(各分2)の比較試験(非盲検法)をそれぞれ実施し、有用率において400mgが優れていた^{3)、4)}。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

関節リウマチ 192 例を対象に、1 日投与量を 200mg、300mg、400mg（各分 2）とし 6 週間投与した結果、有用度において 1 日 400mg が、200mg、300mg に比べ有意に優れており、1 日投与量が適当であると結論した²⁾。

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

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

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アスピリン、インドメタシン、ケトプロフェン、ジクロフェナクナトリウム、スリンダク、ピロキシカム、ロキソプロフェンナトリウム水和物

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

エトドラクの PGE₂ 生合成阻害作用はインドメタシンの約 1/5 の効力であり、多形核白血球機能（多形核白血球遊走、ライソゾーム酵素遊離、活性酸素産生）に対しては、他の非ステロイド剤（インドメタシン、ジクロフェナク Na、ピロキシカム、ナプロキセン、ケトプロフェン、アスピリン）と同程度の抑制作用を示した。また、エトドラクはインドメタシンでは認められないブラジキニン生成酵素の阻害作用を有する。エトドラクの胃培養細胞での PGE₂ 生合成阻害作用は、インドメタシンの約 1/19 であった (in vitro)^{15) ~20)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 急性炎症モデル動物における作用^{15)、16)、21)}

エトドラクはカラゲニン浮腫（ラット）及びコンカナバリンA浮腫（ラット）に対し 5mg/kg(p.o.)以上で抑制作用を示し、紫外線紅斑（モルモット）における ED₅₀ 値は 8.98mg/kg(p.o.)である。コンカナバリンA浮腫に対する抑制作用はインドメタシン及びジクロフェナクNaより強い。

2) 慢性炎症モデル動物における作用^{15)、21) ~23)}

エトドラクは肉芽腫形成（ラット）に対し1mg/kg(p.o.)以上でインドメタシンと同程度の抑制作用を示し、アジュバント関節炎（ラット）に対し0.5mg/kg(p.o.)以上、MRL/1prマウスの関節炎に対し1mg/kg(p.o.)以上及びコラーゲン関節炎（マウス）に対し10mg/kg(p.o.)で抑制作用を示す。MRL/1prマウスでの関節軟骨・骨組織の障害に対する抑制作用はインドメタシンより強い。

3) 鎮痛作用^{15)、21)}

酢酸ライシング法（マウス）におけるエトドラクのED₅₀値は3.67mg/kg(p.o.)であり、ビール酵母注射足及びコンカナバリンA注射足の圧刺激疼痛（ラット）に対するエトドラクのED₅₀値はそれぞれ9.24mg/kg(p.o.)及び3.88mg/kg(p.o.)である。

(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

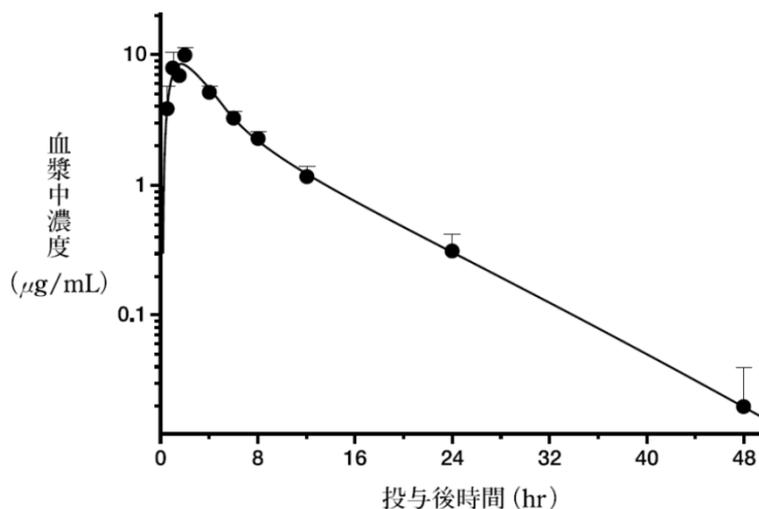
(2) 最高血中濃度到達時間

「(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

健康成人男性 5 例にエトドラク 200mg を単回経口投与した場合、血漿中未変化体濃度は投与後 1.4 時間で最高値に達し、その後、6 時間の半減期で消失した。



健康成人男性にエトドラク 200mg を単回経口投与した後の血漿中未変化体濃度推移曲線は一次吸収を伴う two compartment model 式に基づく理論曲線を示す。

各点は平均値±S.D. (n=5)

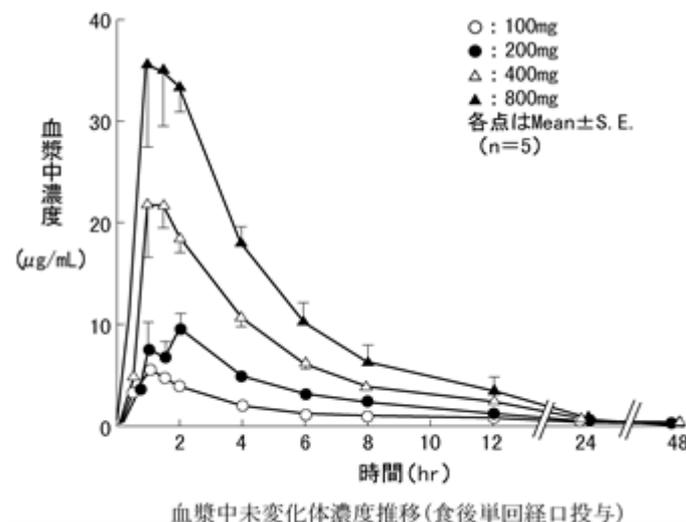
健康成人男性 5 例にエトドラク 200mg を単回経口投与した時の薬物動態パラメータ値は次のとおりである。

	投与量 (mg/body)	AUC _{0-48hr} (μg·hr/mL)	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)
オステラック錠200	200	61.10 ±8.30	12.20 ±0.80	1.40 ±0.20	6.03 ^{注)}

注) 一次吸収を伴う two compartment model 式に平均血漿中濃度をあてはめ、算出した。

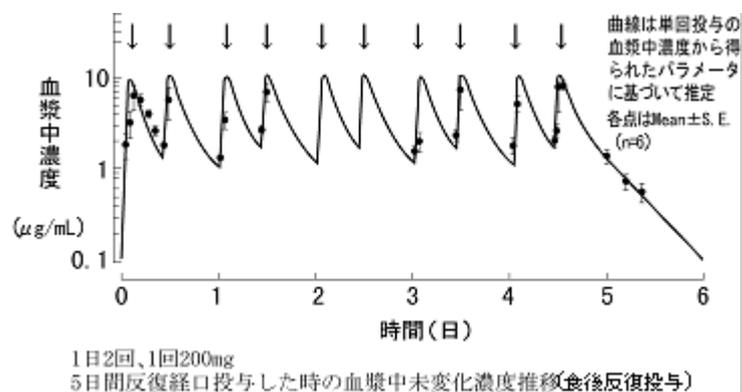
健康成人男性 5 例に本剤 100、200、400 及び 800mg を食後単回経口投与した場合の血漿中未変化体濃度の推移を下図に示す。

いずれの用量においても、投与後 1~2 時間で C_{max} に到達し、 $T_{1/2}$ (β 相) は 6~8 時間であった。 C_{max} 及び AUC は用量に比例して増加している²⁴⁾。



2) 反復投与

健康成人男性 6 例に本剤を 1 回 200mg、1 日 2 回 5 日間食後反復経口投与した後の血漿中未変化体濃度の推移を下図に示す。血漿中未変化体濃度の実測値とシミュレーション曲線は良好に一致しており、本剤の体内動態は反復投与期間中に変化しなかった²⁴⁾。



3) 食事の影響

健康成人男性における食後投与と絶食時投与で得られた血漿中濃度を比較したところ、両者の間に有意な差は認められず、吸収に及ぼす食事の影響は少ないものと推察された。

食後及び絶食条件下で200mg単回経口投与した後の
血漿中未変化体の速度論的パラメータ

投与条件	n	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ ^{a)} (hr)	$AUC_{0\sim\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)
食 後	5	12.2±0.8	1.4±0.2	5.53±0.66	61.3±8.5
絶食時	20	12.1±0.6	1.9±0.2	5.68±0.23	57.2±2.4

各値は平均値±S.E.

a) 消失相の濃度値を直線回帰することにより算出

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(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

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

200mg 単回経口投与：0.74 (1/hr)²⁴⁾

(3) バイオアベイラビリティ

100～800mg の投与量範囲内では、本剤のバイオアベイラビリティは一定であり、投与量による体内動態に対する影響は認められなかった²⁴⁾。

(4) 消失速度定数

健康成人男性 5 例に本剤 100 及び 200mg を食後単回投与した場合の消失半減期はそれぞれ 7.49 及び 6.03 時間であった²⁴⁾。

(5) クリアランス

200mg 単回経口投与：54.5 (mg/kg/hr) [体重 60kg と仮定]²⁴⁾

(6) 分布容積

200mg 単回経口投与：9.67 (L)²⁴⁾

(7) 血漿蛋白結合率

ヒト血清中では 0.5～50µg/mL の濃度範囲で 98.6～98.9%であった (in vitro)²⁵⁾。

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(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

<参考>：外国人でのデータ²⁶⁾

○滑液移行性

関節リウマチ患者 5 例にエトドラク 400mg/日を分 2 にて 7 日間経口投与した後、8 日目に単回投与した時の平均血清中濃度及び平均滑液中濃度は下記の通りである。

投与後時間(hr)	エトドラク濃度(μg/mL)					
	0	2	4	8	24	32
血清中	1.60	7.78	3.74	1.52	0.28	0.16
滑液中	1.14	2.26	2.38	1.82	0.32	0.17

投与後時間(hr)	非蛋白結合エトドラク(ng/mL)					
	0	2	4	8	24	32
血清中	13.6	72.2	40.0	15.0	2.2	1.3
滑液中	28.8	56.0	60.4	46.6	6.4	2.7

滑液中濃度は投与 2～4 時間後には血清中濃度に比べて高く、投与後 30 数時間持続した。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

エトドラクの代謝物、分解物並びに夾雑物の抗炎症作用、鎮痛作用及び白血球遊走に対する作用はエトドラクに比べ弱く、エトドラクの薬効は未変化体により発現することが示された。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

主として尿中に排泄される。

(2) 排泄率

エトドラクを健康成人男性 5 例に 100 及び 200mg 単回経口投与すると、各用量とも投与後 24 時間までに 7-OH 体が投与量の 17~25%、次いでエトドラクが投与量の 15~16%尿中に排泄された。これらは大部分はグルクロン酸抱合体として存在していた²⁴⁾。

尿中代謝物の排泄率 (単回投与)

投与量 (mg)	排泄率(% of dose)		
	エトドラク	6-OH体	7-OH体
100	15.4±0.6	4.6±0.3	23.0±1.7
200	15.8±1.2	3.6±1.0	16.8±5.3

各値はMean±S.E. (n=5)

<参考> : 外国人でのデータ²⁷⁾

健康成人男性に ¹⁴C-エトドラク 200mg を経口投与した場合、投与後 24 時間で投与量の 61%が尿中へ、168 時間 (7 日間) 以内に 73%が尿中に、14%が糞便中に排泄された。

(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)

【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、「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阻害作用に基づき胃の血流量が減少するため、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
[白血球・赤血球・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ことがある。]
- (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、悪化するおそれがある。]
- (4) 重篤な腎障害のある患者
[プロスタグランジン生合成阻害作用に基づく腎血流量低下作用があるため、腎障害を悪化させることがある。]
- (5) 重篤な心機能不全のある患者
[プロスタグランジン生合成阻害作用に基づくNa・水分貯留傾向があるため、心機能不全を悪化させることがある。]
- (6) 重篤な高血圧症のある患者
[プロスタグランジン生合成阻害作用に基づくNa・水分貯留傾向があるため、血圧を上昇させることがある。]
- (7) 本剤の成分に対し過敏症のある患者
- (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
[シクロオキシゲナーゼの活性を阻害するので、喘息を誘発することがある。]
- (9) 妊娠末期の女性 (「10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

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
[プロスタグランジン生合成阻害作用に基づき胃の血流量が減少するため、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
[白血球・赤血球・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ことがある。]
- (4) 肝障害又はその既往歴のある患者
[副作用として肝障害が報告されており、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
[プロスタグランジン生合成阻害作用に基づく腎血流量低下作用があるため、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
[プロスタグランジン生合成阻害作用に基づくNa・水分貯留傾向があるため、心機能障害を悪化させることがある。]
- (7) 高血圧症のある患者
[プロスタグランジン生合成阻害作用に基づくNa・水分貯留傾向があるため、血圧を上昇させることがある。]
- (8) 過敏症の既往歴のある患者
- (9) 気管支喘息のある患者
[病態を悪化させることがある。]
- (10) SLE（全身性エリテマトーデス）の患者
[SLE 症状（腎障害等）を悪化させることがある。]
- (11) 潰瘍性大腸炎の患者
[病態を悪化させることがある。]
- (12) クロウン病の患者
[病態を悪化させることがある。]
- (13) 高齢者（「9. 高齢者への投与」の項参照）

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

(1) 消炎鎮痛剤による治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること。
(2) 慢性疾患（関節リウマチ、変形性関節症等）に対し本剤を用いる場合には、次の事項を考慮すること。 <ol style="list-style-type: none"> 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行うこと。 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。 <ol style="list-style-type: none"> 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、感染を合併している患者に用いる場合には必要に応じて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. 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

【併用注意】（併用に注意すること）		
薬剤名	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	プロトロンビン時間延長（出血を伴うことがある）があらわれたとの報告がある。 抗凝血作用を増強することがあるので注意し、必要があれば減量すること。	本剤のヒトでの蛋白結合率は、 99% と高く、蛋白結合率の高い薬剤と併用すると血中に活性型の併用薬が増加し、その薬剤の作用が増強されるためと考えられている。
チアジド系利尿降圧剤 ヒドロフルメチアジド、ヒドロクロロチアジド 等	利尿降圧作用を減弱するおそれがある。	本剤の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、Naの排泄を減少させるためと考えられている。
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作用により、炭酸リチウムの腎排泄を減少させるためと考えられている。

(続き)

薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
メトトレキサート	メトトレキサートの血中濃度を高めるおそれがあるので、観察を十分に行うこと。	本剤の腎におけるプロスタグランジン生合成阻害作用により、メトトレキサートの腎排泄を減少させるためと考えられている。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

総症例7,473例中副作用の報告されたものは335例（4.48%）であった。その主なものは、腹痛（1.58%）、悪心・嘔吐（0.48%）、食欲不振（0.25%）、下痢（0.24%）、口内炎（0.17%）、消化不良（0.17%）、胃炎（0.16%）等の消化器症状、発疹（0.45%）、痒痒感（0.16%）等の皮膚症状、AST（GOT）、ALT（GPT）、ALPの上昇等の肝機能異常（0.32%）であった（再審査終了時）。

なお、自発報告のみで報告された副作用は頻度不明とした。

(2) 重大な副作用と初期症状

- 1) **ショック**：ショック（頻度不明）を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) **アナフィラキシー**：アナフィラキシー（呼吸困難、蕁麻疹、全身潮紅、血管浮腫、喘鳴等）（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) **消化性潰瘍（穿孔を伴うことがある）**：消化性潰瘍（0.1%未満）があらわれることがあり、また、穿孔に至る場合もあるので、異常（胃痛、嘔吐、吐血・下血等を伴う胃腸出血）が認められた場合には観察を十分に行い、必要に応じて本剤の減量、休薬、投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 4) **皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）**：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）（いずれも頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) **汎血球減少、溶血性貧血、無顆粒球症、血小板減少**：汎血球減少、溶血性貧血、無顆粒球症、血小板減少（いずれも頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 6) **腎不全**：急性腎障害（間質性腎炎、腎乳頭壊死等）や慢性腎不全の急性増悪（いずれも頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合に

は本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

- 7) **肝機能障害、黄疸**：AST（GOT）、ALT（GPT）、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害や黄疸（いずれも頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 8) **うっ血性心不全**：うっ血性心不全（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
- 9) **好酸球性肺炎、間質性肺炎**：好酸球性肺炎、間質性肺炎（いずれも頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線上の異常陰影等の異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤投与等の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 ^{注2)}
皮膚 ^{注1)}	発疹、瘙痒感	蕁麻疹、紅斑	光線過敏症、紫斑、斑状出血、皮膚血管炎（白血球破碎性血管炎を含む）
消化器	腹痛、悪心・嘔吐、食欲不振、下痢、口内炎、消化不良、胃炎	腹部膨満感、舌炎、口渇、便秘	しゃっくり
精神神経系		めまい、しびれ、眠気、頭痛	振戦
肝臓	肝機能異常（AST（GOT）、ALT（GPT）、ALPの上昇等）		
腎臓	腎機能異常（蛋白尿、BUNの上昇等）	顕微鏡的血尿	
血液	貧血	白血球減少	好酸球増多
その他	浮腫	発熱、胸痛、倦怠感、ほてり	発赤、排尿困難、動悸、喘息、味覚異常、視覚異常（かすみ目等）

注1) 投与を中止すること。

注2) 国内あるいは海外の自発報告に基づく記載のため頻度不明。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	承認時迄の状況	使用成績調査	合計
①調査施設数	189	974 [#]	1,147 [#]
②調査症例数	1,466	6,007	7,473
③副作用等の発現症例数	152	183	335
④副作用等の発現件数	208	234	442
⑤副作用等の発現症例率 (③/②×100)	10.37%	3.05%	4.48%
副作用の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 (%)		
皮膚・皮膚付属器障害	23 (1.57)	22 (0.37)	45 (0.60)
紅斑	—	2 (0.03)	2 (0.03)
湿疹	1 (0.07)	1 (0.02)	2 (0.03)
蕁麻疹	1 (0.07)	1 (0.02)	2 (0.03)
そう痒 (症)	9 (0.61)	3 (0.05)	12 (0.16)
発疹	17 (1.16)	17 (0.28)	34 (0.45)
中枢・末梢神経系障害	8 (0.55)	6 (0.10)	14 (0.19)
*こわばり感	1 (0.07)	—	1 (0.01)
*昏迷	1 (0.07)	—	1 (0.01)
頭痛	1 (0.07)	1 (0.02)	2 (0.03)
舌しびれ	1 (0.07)	1 (0.02)	2 (0.03)
口内しびれ	1 (0.07)	1 (0.02)	2 (0.03)
しびれ	1 (0.07)	—	1 (0.01)
*脳炎	—	1 (0.02)	1 (0.01)
*顔面神経麻痺	—	1 (0.02)	1 (0.01)
めまい	2 (0.14)	2 (0.03)	4 (0.05)
視覚障害	1 (0.07)	—	1 (0.01)
*白内障の悪化	1 (0.07)	—	1 (0.01)
聴覚・前庭障害	1 (0.07)	1 (0.02)	2 (0.03)
*耳鳴	1 (0.07)	1 (0.02)	2 (0.03)
その他の特殊感覚障害	—	1 (0.02)	1 (0.01)
*異味感	—	1 (0.02)	1 (0.01)
精神障害	1 (0.07)	2 (0.03)	3 (0.04)
眠気	1 (0.07)	2 (0.03)	3 (0.04)
消化管障害	87 (5.93)	124 (2.06)	211 (2.82)
アフタ性口内炎	—	1 (0.02)	1 (0.01)
胃炎	1 (0.07)	11 (0.18)	12 (0.16)
胃潰瘍	—	4 (0.07)	4 (0.05)
嘔気	13 (0.89)	18 (0.30)	31 (0.41)
嘔吐	3 (0.20)	4 (0.07)	7 (0.09)
下痢	8 (0.55)	10 (0.17)	18 (0.24)
*口唇炎	—	1 (0.02)	1 (0.01)
口内炎	5 (0.34)	8 (0.13)	13 (0.17)
口内乾燥感	2 (0.14)	1 (0.02)	3 (0.04)
消化不良	6 (0.41)	7 (0.12)	13 (0.17)
食欲不振	8 (0.55)	11 (0.18)	19 (0.25)
舌炎	3 (0.20)	1 (0.02)	4 (0.05)
胃潰瘍穿孔	1 (0.07)	—	1 (0.01)
腹痛	55 (3.75)	63 (1.05)	118 (1.58)
*便秘	1 (0.07)	1 (0.02)	2 (0.03)
腹部膨満 (感)	3 (0.20)	2 (0.03)	5 (0.07)
*腹鳴	—	1 (0.02)	1 (0.01)
黒色便	—	1 (0.02)	1 (0.01)
胃腸障害	1 (0.07)	2 (0.03)	3 (0.04)
*腸炎	—	1 (0.02)	1 (0.01)

	承認時迄の状況	使用成績調査	合計
肝臓・胆管系障害	13 (0.89)	12 (0.20)	25 (0.33)
肝機能障害	2 (0.14)	3 (0.05)	5 (0.07)
肝機能障害の増悪	1 (0.07)	—	1 (0.01)
GOT 上昇	10 (0.68)	6 (0.10)	16 (0.21)
GPT 上昇	7 (0.48)	6 (0.10)	13 (0.17)
トランスアミナーゼ上昇	—	1 (0.02)	1 (0.01)
肝酵素上昇	—	1 (0.02)	1 (0.01)
γ-GTP 上昇	—	2 (0.03)	2 (0.03)
ビリルビン尿 (症)	—	1 (0.02)	1 (0.01)
代謝・栄養障害	3 (0.20)	2 (0.03)	5 (0.07)
ALP 上昇	3 (0.20)	1 (0.02)	4 (0.05)
*血中尿酸上昇	—	1 (0.02)	1 (0.01)
心・血管障害 (一般)	1 (0.07)	—	1 (0.01)
*高血圧	1 (0.07)	—	1 (0.01)
心筋・心内膜・心膜・弁膜障害	—	1 (0.02)	1 (0.01)
*狭心症	—	1 (0.02)	1 (0.01)
赤血球障害	3 (0.20)	5 (0.08)	8 (0.11)
低色素性貧血	1 (0.07)	—	1 (0.01)
貧血	2 (0.14)	5 (0.08)	7 (0.09)
白血球・網内系障害	2 (0.14)	1 (0.02)	3 (0.04)
*好酸球増多	1 (0.07)	—	1 (0.01)
*白血球左方移動	1 (0.07)	—	1 (0.01)
白血球減少症	—	1 (0.02)	1 (0.01)
泌尿器系障害	9 (0.61)	12 (0.20)	21 (0.28)
*クレアチニン上昇 (血中)	1 (0.07)	1 (0.02)	2 (0.03)
顕微鏡的血尿	2 (0.14)	1 (0.02)	3 (0.04)
腎機能障害	—	1 (0.02)	1 (0.01)
蛋白尿	4 (0.27)	6 (0.10)	10 (0.13)
*円柱尿	1 (0.07)	—	1 (0.01)
*尿異常	—	1 (0.02)	1 (0.01)
BUN 上昇	5 (0.34)	3 (0.05)	8 (0.11)
*夜間頻尿	1 (0.07)	—	1 (0.01)
女性生殖 (器) 障害	1 (0.07)	—	1 (0.01)
*月経不順	1 (0.07)	—	1 (0.01)
一般的全身障害	14 (0.95)	8 (0.13)	22 (0.29)
顔面浮腫	2 (0.14)	1 (0.02)	3 (0.04)
胸痛	2 (0.14)	1 (0.02)	3 (0.04)
全身浮腫	1 (0.07)	—	1 (0.01)
*背部痛	1 (0.07)	1 (0.02)	2 (0.03)
発熱	2 (0.14)	1 (0.02)	3 (0.04)
けん怠 (感)	1 (0.07)	2 (0.03)	3 (0.04)
浮腫	1 (0.07)	—	1 (0.01)
顔のほてり	1 (0.07)	—	1 (0.01)
下肢浮腫	1 (0.07)	—	1 (0.01)
手指腫脹感	1 (0.07)	—	1 (0.01)
*下肢脱力感	1 (0.07)	—	1 (0.01)
下腿浮腫	1 (0.07)	2 (0.03)	3 (0.04)
眼窩周囲浮腫	—	1 (0.02)	1 (0.01)

(再審査終了時・社内資料)

*「使用上の注意」から予測できない副作用等

調査施設実数

注) 器官別大分類及び個々の副作用等の数値は、それぞれ発現症例数及び発現件数である。

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

本剤の成分に対し過敏症のある患者には投与しないこと。

過敏症の既往歴のある患者には慎重に投与すること。

ショックを起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

アナフィラキシー様症状（呼吸困難、蕁麻疹、全身潮紅、血管浮腫、喘鳴等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

9. 高齢者への投与

高齢者では、一般的に腎機能の低下により高い血中濃度が持続したり、血漿アルブミンの減少により、遊離の薬物の血中濃度が高くなるおそれがある。本剤は、主として腎臓から排泄され、また、血漿アルブミンとの結合性が強い薬物であるので、少量（例えば 200mg/日）から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦（妊娠末期以外）又は妊娠している可能性のある女性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のみ投与すること。投与する際には、必要最小限にとどめ、適宜羊水量を確認するなど慎重に投与すること。

[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。シクロオキシゲナーゼ阻害剤（経口剤、坐剤）を妊婦に使用し、胎児の腎機能障害及び尿量減少、それに伴う羊水過少症が起きたとの報告がある。]

(2) 妊娠末期の女性には投与しないこと。

[動物実験（ラット）で分娩障害が報告されている。]

(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) 授乳中の女性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。]

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

ビリルビン試験で偽陽性を示すことがある(尿中に排泄されるフェノール性代謝物による)。

13. 過量投与

本剤は過量投与に関する情報が少なく、典型的な臨床症状は確立していない。非ステロイド性消炎鎮痛剤の過量投与時の一般的な徴候・症状、処置は次のとおりである。

徴候、症状：嗜眠、傾眠、悪心・嘔吐、心窩部痛

処置：催吐、活性炭投与、浸透圧性下剤投与

本剤は蛋白結合率が高いため、強制利尿、血液透析等はそれほど有用ではないと考えられる。

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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）。

15. その他の注意

- (1) 国内において1日600mgを超える用量での安全性は確立していない（使用経験が少ない）。
- (2) 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

該当しない

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

該当資料なし

(4) その他の薬理試験

一般薬理作用として中枢神経系、自律神経系、知覚神経系、呼吸・循環器系、平滑筋、血液凝固系、尿・尿中電解質、排泄、血糖値に対する作用について検討した結果、薬効に基づくと思われる子宮運動の抑制作用が認められたが、その他の作用は軽度であった²⁸⁾。

	試験項目	試験方法	使用動物	例数	用量・投与経路	結果
中枢神経系	自発運動に対する作用	光線遮断法	ラット	6	100mg/kg 経口	作用なし
	協調運動に対する作用	回転棒法	マウス	6	100mg/kg 経口	作用なし
	筋弛緩作用	懸垂法	マウス	8	100mg/kg 経口	作用なし
	ヘキソバルビタール睡眠時間に対する作用	正向反射消失時間の観察	マウス	8	100mg/kg 経口	作用なし
	ペンテトラゾール誘発痙攣に対する作用	間代性痙攣抑制作用の観察	マウス	8	100mg/kg 経口	作用なし
	最大電撃痙攣に対する作用	強直性伸展痙攣抑制作用の観察	マウス	8	100mg/kg 経口	作用なし
	脳波に対する作用	睡眠-覚醒周期及び自発脳波の解析	ウサギ	5	100mg/kg 経口	作用なし
自律神経系	諸種自律神経作動薬による血圧反応及び瞬膜収縮に対する作用	圧及び等尺性張力トランスデューサーによる測定	ネコ	4	10mg/kg 静脈内	作用なし
	瞳孔径に対する作用	実体顕微鏡下での瞳孔径測定	ラット	6	100mg/kg 経口	作用なし
	小腸輸送能に対する作用	炭末懸濁液の輸送距離の測定	ラット	6	100mg/kg 経口	作用なし
神経系	表面麻酔作用	角膜反射消失による判定	ウサギ	6	1%	作用なし
	浸潤麻酔作用	皮膚反射消失による判定	モルモット	6	1%	作用なし
呼吸・循環器系	呼吸、血圧、心拍数及び心電図に対する作用	呼吸用ピックアップ、圧トランスデューサー、心拍計及び心電図による測定	ネコ	5	1~10mg/kg 静脈内	10mg/kg で一過性の呼吸抑制傾向 血圧上昇傾向及び心拍数減少傾向
	呼吸、血圧及び心拍数に対する作用	呼吸用ピックアップ、圧トランスデューサー及び心拍計による測定	ウサギ	4	3~10mg/kg 静脈内	作用なし
	摘出耳介血管に対する作用	滴数計による流量測定	ウサギ	8	10 ⁻⁶ ~10 ⁻⁶ mol/ear	10 ⁻⁶ mol/ear で流量増加 (約 52%)
	摘出右心房に対する作用	等尺性張力トランスデューサー及び心拍計による拍動数測定	モルモット	7	10 ⁻⁶ ~10 ⁻⁴ M	10 ⁻⁴ M で拍動数の軽度な減少 (約 17%)
	摘出乳頭筋に対する作用	等尺性張力トランスデューサーによる収縮力測定	モルモット	7	10 ⁻⁵ ~10 ⁻⁴ M	作用なし
平滑筋	摘出腸管自動運動に対する作用	Magnus 法 (十二指腸、回腸、結腸)	ウサギ	4~5	10 ⁻⁶ ~10 ⁻⁴ M	10 ⁻⁴ M で回腸及び結腸の自動運動を軽度抑制
	摘出子宮自動運動に対する作用	Magnus 法 (非妊娠子宮、妊娠 10 日目子宮、妊娠 20 日目子宮)	ラット	5~8	10 ⁻⁸ ~10 ⁻⁴ M	10 ⁻⁷ あるいは3×10 ⁻⁷ M 以上で自動運動の抑制 (インドメタシン及びジクロフェナク Na は 10 ⁻⁸ あるいは 10 ⁻⁷ M 以上で自動運動の抑制)
	摘出気管筋に対する作用	Magnus 法 (気管筋)	モルモット	4	10 ⁻⁷ ~10 ⁻⁴ M	10 ⁻⁴ M で弛緩 (インドメタシンは 10 ⁻⁶ M 以上で弛緩)
	抗カルバコール作用	Magnus 法 (気管筋)	モルモット	4	10 ⁻⁷ ~10 ⁻⁴ M	作用なし
	抗アセチルコリン作用	Magnus 法 (回腸)	モルモット	5	10 ⁻⁴ M	作用なし
	抗ヒスタミン作用	Magnus 法 (回腸)	モルモット	5	10 ⁻⁴ M	作用なし
	抗バリウム作用	Magnus 法 (回腸)	モルモット	5	10 ⁻⁴ M	作用なし
	抗セロトニン作用	Magnus 法 (胃条片)	ラット	4	10 ⁻⁴ M	作用なし
抗ノルアドレナリン作用	Magnus 法 (輸精管)	ラット	4	10 ⁻⁴ M	作用なし	
その他	血液凝固系 (プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間) に対する作用	血液凝固測定装置による血漿凝固時間の測定	ラット	7	100mg/kg/day ×2 経口	作用なし
	尿量及び尿中電解質排泄に対する作用	尿量、電解質及び pH	ラット	8	10~100mg/kg 経口	100mg/kg で Cl ⁻ 排泄量のみ減少 (約 33%)
	血糖値に対する作用	グルコースオキシダーゼ法による測定	ラット	8	30~100mg/kg 経口	100mg/kg で軽度低下 (約 17%、投与 2 時間後)
	網膜電位に対する作用	網膜電図の解析	ラット	6	100mg/kg 単回腹腔内 10, 25mg/kg/day 4 週間連続経口	作用なし

使用動物はマウス (ddY、雄、体重 17~36g)、ラット (SD、雄、体重 130~330g 並びに雌、非妊娠、体重約 240g 及び雌、妊娠、体重約 290g)、モルモット (Hartley、雄、体重約 650g)、ウサギ (JW-NIBS、雄、体重約 3kg) 及びネコ (雑種、雌雄、体重約 4kg) を用いた。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

急性毒性 LD₅₀ (mg/kg) ²⁹⁾

動物・性		投与経路		
		経口	腹腔内	皮下
マウス	♂	593	364	512
	♀	596	338	502
ラット	♂	94	100	113
	♀	275	145	216

(2) 反復投与毒性試験

亜急性毒性 ^{30)、31)}

ラット (SD系) に、4、10、25mg/kg/日を3カ月間経口投与したところ、10mg/kg以上で消化管の潰瘍が認められ、25mg/kgでは、消化管の潰瘍に起因する死亡例が認められた。無影響量は4mg/kgであった。

また、イヌ (ビーグル) に5、25、125mg/kg/日を3カ月間経口投与したところ、25mg/kg以上で消化管の急性炎症が、125mg/kgでは消化管の潰瘍、肝臓の単細胞壊死の増加、腎臓の線維化巣及び消化管潰瘍に起因する死亡例が認められた。なお、1カ月の回復期間終了時の検査では、本剤の影響を認めなかった。無影響量は5mg/kgであった。

慢性毒性 ^{32)、33)}

ラット (SD系) に4、8、16mg/kg/日を12カ月連続経口投与したところ、8mg/kg以上で消化管の潰瘍及び腎臓の線維化巣が認められた。無影響量は4mg/kgと推定された。

イヌ (ビーグル) に10、40、80mg/kg/日を12カ月連続経口投与したところ、10mg/kg以上で糞便の変化が、40mg/kg以上で消化管のびらん又は潰瘍が認められた。また、80mg/kgで尿細管腎症が認められた。無影響量は約3mg/kgと推定された。

(3) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験³⁴⁾

ラット (SD系) に4、8、16mg/kg/日を経口投与したところ、16mg/kgで雄に消化管障害が認められたが、雌雄ラットの交尾能力、受胎能力に影響は認められなかった。

胎児検査では8mg/kg以上で未着床卵数の増加が、16mg/kgで死胚数の増加及び生存胎児数の減少が認められた。

無影響量は親動物の一般毒性に対しては8mg/kg、また雌雄の生殖能力に対しては16mg/kg、胚・胎児に対しては4mg/kgであった。

2) 器官形成期投与試験^{35)、36)}

ラット (SD系) に4、8、16mg/kg/日を経口投与したところ、母動物に16mg/kgで消化管の潰瘍が認められたが、胎児については16mg/kgまで催奇形性は認められず、新生児についても16mg/kgまで影響は認められなかった。

ウサギ (JW-NIBS系) に8、32、128mg/kg/日を経口投与したところ、母動物に128mg/kgで消化管の潰瘍に起因する死亡例が認められ、胎児については128mg/kgで雄生存胎児体重の減少が認められたが、128mg/kgでも催奇形性は認められなかった。

無影響量は母獣の一般毒性に対しては、ラットで8mg/kg、ウサギで32mg/kg、母動物の生殖に対しては、ラットで16mg/kg、ウサギで128mg/kg、そして胎児及び出生児に対しては、ラットで16mg/kg、ウサギで32mg/kgであった。

3) 周産期及び授乳期投与試験³⁷⁾

ラット (SD系) に2、4、8mg/kg/日を経口投与したところ、2mg/kg以上で妊娠期間の延長、4mg/kg以上で分娩障害、消化管びらん又は潰瘍が、8mg/kgで出産率の低下が認められた。また、8mg/kgで出産児数の減少、4mg/kg以上で出生率の低下及び生存率の低下傾向が認められた。

無影響量は母獣の一般毒性に対しては 2mg/kg、母動物の生殖に対しては 2mg/kg 未満、出生児に対しては 2mg/kg であった。

(4) その他の特殊毒性

1) 抗原性試験³⁸⁾

モルモットを用いた能動性皮膚アナフィラキシー反応試験、能動性全身アナフィラキシー反応試験、受動性皮膚アナフィラキシー反応試験及び寒天ゲル内沈降反応試験において、抗原性は認められなかった。

2) 変異原性試験^{39) ~41)}

細菌を用いた復帰変異試験、哺乳動物培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験において、変異原性は認められなかった。

3) 癌原性試験^{42)、43)}

マウスに 18 カ月、ラットに 24 カ月、餌に混合して摂取させたが、癌原性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：劇薬

有効成分：劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

気密容器、室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当資料なし

(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）

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

オステラック錠 100 と 200 は、含量別に PTP シートの色調は異なるが、錠剤は同じ色調であるため取扱いに注意すること。

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

オステラック錠100： 100錠（10錠×10）

オステラック錠200： 100錠（10錠×10）

7. 容器の材質

PTP シート	ポリプロピレン、アルミニウム
瓶（容器） （キャップ）	ポリエチレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分：ハイペン錠 100mg・200mg

同効薬：アスピリン、インドメタシン、ケトプロフェン、ジクロフェナクナトリウム、スリ
ンダク、ピロキシカム、ロキソプロフェンナトリウム水和物

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	承認年月日	承認番号
オステラック錠 100	1994年 7月 1日	20600AMZ01114000
オステラック錠 200	1994年 7月 1日	20600AMZ01115000

11. 薬価基準収載年月日

販売名	薬価基準収載年月日
オステラック錠 100	1994年 8月 26日
オステラック錠 200	1994年 8月 26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

該当しない

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

通知年月日：2003年 3月 26日

再審査結果：薬事法第 14 条第 2 項各号のいずれにも該当しない。

(承認事項に変更なし)

14. 再審査期間

6年〔1994年 7月 1日～2000年 6月 30日（終了）〕

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	薬価基準収載 医薬品コード	HOT (9桁) コード	レセプト電算 コード
オステラック錠 100	1149032F1035	101052701	610406382
オステラック錠 200	1149032F2031	101054101	610406383

17. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 本間光夫 他 : 臨床医薬, 7 (Suppl,1) : 3, 1991
- 2) 本間光夫 他 : 臨床医薬, 7 (Suppl,1) : 29, 1991
- 3) 小野啓郎 他 : 臨床医薬, 7 (Suppl,1) : 51, 1991
- 4) 小野啓郎 他 : 臨床医薬, 7 (Suppl,1) : 69, 1991
- 5) 青木虎吉 他 : 臨床医薬, 7 (Suppl,1) : 87, 1991
- 6) 廣畑和志 他 : 臨床医薬, 7 (Suppl,1) : 99, 1991
- 7) 小坂志朗 他 : 臨床医薬, 7 (Suppl,1) : 111, 1991
- 8) 本間光夫 他 : 臨床医薬, 7 (Suppl,1) : 129, 1991
- 9) 長屋郁朗 他 : 臨床医薬, 7 (Suppl,1) : 155, 1991
- 10) 青木虎吉 他 : 臨床医薬, 7 (Suppl,1) : 177, 1991
- 11) 田邊剛造 他 : 臨床医薬, 7 (Suppl,1) : 195, 1991
- 12) 福田眞輔 他 : 臨床医薬, 7 (Suppl,1) : 213, 1991
- 13) 青木虎吉 他 : 臨床医薬, 7 (Suppl,1) : 227, 1991
- 14) 室田景久 他 : 臨床医薬, 7 (Suppl,1) : 241, 1991
- 15) Inoue, K., et al. : *Arzneim-Forsch* , 41 : 228, 1991
- 16) Inoue, K., et al. : *Arzneim-Forsch* , 41 : 235, 1991
- 17) 提中順一 他 : 炎症, 15 : 409, 1995
- 18) Inoue, K., et al. : *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 51 : 451, 1994
- 19) Inoue, K., et al. : *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 51 : 457, 1994
- 20) Glaser, K. et al. : *Eur.J.Pharmacol.*, 281 : 107, 1995
- 21) Inoue, K., et al. : *Biol.Pharm.Bull.*, 17 : 1577, 1994
- 22) Yoshida-Suzuka, H. et al. : *Agents and Actions*, 33 : 310, 1991
- 23) Inoue, K., et al. : *Agents and Actions*, 39 : 187, 1993
- 24) 栗山欣彌 他 : 臨床医薬, 3 : 419, 1987
- 25) 本田一義 他 : 医薬品研究, 22 : 109, 1991
- 26) Kraml, M. et al. : *Clin.Pharmacol.Ther.*, 43 : 571, 1988
- 27) Ferdinandi, E.S. et al. : *Xenobiotica*, 16 : 153, 1986
- 28) 倉 紘平 他 : 応用薬理, 41 : 173, 1991
- 29) 西口保幸 他 : 応用薬理, 40 : 469, 1990
- 30) 鷺見信好 他 : 応用薬理, 40 : 491, 1990
- 31) 鷺見信好 他 : 応用薬理, 40 : 515, 1990
- 32) 鷺見信好 他 : 応用薬理, 40 : 561, 1990
- 33) Wrenn, J.M., et al. : 応用薬理, 40 : 599, 1990
- 34) 二宮博徳 他 : 応用薬理, 40 : 647, 1990
- 35) 二宮博徳 他 : 応用薬理, 40 : 657, 1990
- 36) 二宮博徳 他 : 応用薬理, 40 : 687, 1990

- 37) 二宮博徳 他：応用薬理, 40 : 673, 1990
- 38) 藤沢 広 他：応用薬理, 40 : 461, 1990
- 39) 岩倉啓子 他：応用薬理, 40 : 723, 1990
- 40) 岩倉啓子 他：応用薬理, 40 : 727, 1990
- 41) 岩倉啓子 他：応用薬理, 40 : 733, 1990
- 42) Wrenn, J.M. et al. : 応用薬理, 41 : 113, 1991
- 43) Wrenn., J.M. et al. : 応用薬理, 41 : 129, 1991

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

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

X Ⅲ . 備考

その他の関連資料

該当資料なし