

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 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

非ステロイド性鎮痛・消炎剤

日本薬局方 ザルトプロフェン錠

ソレトン[®]錠 80

Soleton[®] Tablets 80

| | | |
|-----------------------|--|-----------------|
| 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 | 1 錠中（日局）ザルトプロフェン 80mg 含有 | |
| 一般名 | 和名：ザルトプロフェン（JAN） 洋名：Zaltoprofen（JAN） | |
| | 製造販売承認年月日 | 1993 年 7 月 2 日 |
| | 薬価基準収載年月日 | 1993 年 8 月 27 日 |
| | 販売開始年月日 | 1993 年 9 月 1 日 |
| 製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名 | 製造販売元：日本ケミファ株式会社 | |
| 医薬情報担当者の連絡先 | | |
| 問い合わせ窓口 | 日本ケミファ株式会社 くすり相談室 TEL.0120-47-9321 03-3863-1225／FAX.03-3861-9567 受付時間：8:45～17:30（土日祝祭日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.nc-medical.com/ | |

本 IF は 2024 年 10 月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）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医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988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I Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I Fは紙媒体の冊子としての提供方式からPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDAと略す）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「I F記載要領2018」として公表された。

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。

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。ただし、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わ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の提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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I Fを作成・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、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

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、その取り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いただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の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。

(2018 年 10 月改訂)

目 次

| | | | |
|-----------------------|----|--------------------------------------|----|
| I. 概要に関する項目 | 1 | 9. 透析等による除去率 | 16 |
| 1. 開発の経緯 | 1 | 10. 特定の背景を有する患者 | 16 |
| 2. 製品の治療学的特性 | 1 | 11. その他 | 16 |
| 3. 製品の製剤学的特性 | 1 | VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 | 17 |
| 4. 適正使用に関して周知すべき特性 | 1 | 1. 警告内容とその理由 | 17 |
| 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 | 1 | 2. 禁忌内容とその理由 | 17 |
| 6. RMPの概要 | 1 | 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 | 17 |
| II. 名称に関する項目 | 2 | 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 | 17 |
| 1. 販売名 | 2 | 5. 重要な基本的注意とその理由 | 17 |
| 2. 一般名 | 2 | 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 | 17 |
| 3. 構造式又は示性式 | 2 | 7. 相互作用 | 19 |
| 4. 分子式及び分子量 | 2 | 8. 副作用 | 20 |
| 5. 化学名（命名法）又は本質 | 2 | 9. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 23 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | 2 | 10. 過量投与 | 23 |
| III. 有効成分に関する項目 | 3 | 11. 適用上の注意 | 23 |
| 1. 物理化学的性質 | 3 | 12. その他の注意 | 23 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 4 | IX. 非臨床試験に関する項目 | 24 |
| 3. 有効成分の確認試験法、定量法 | 4 | 1. 薬理試験 | 24 |
| IV. 製剤に関する項目 | 5 | 2. 毒性試験 | 28 |
| 1. 剤形 | 5 | X. 管理的事項に関する項目 | 30 |
| 2. 製剤の組成 | 5 | 1. 規制区分 | 30 |
| 3. 添付溶解液の組成及び容量 | 5 | 2. 有効期間 | 30 |
| 4. 力価 | 5 | 3. 包装状態での貯法 | 30 |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物 | 5 | 4. 取扱い上の注意 | 30 |
| 6. 製剤の各種条件下における安定性 | 6 | 5. 患者向け資材 | 30 |
| 7. 調製法及び溶解後の安定性 | 6 | 6. 同一成分・同効薬 | 30 |
| 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化） | 6 | 7. 国際誕生年月日 | 30 |
| 9. 溶出性 | 6 | 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 | 30 |
| 10. 容器・包装 | 6 | 9. 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 | 30 |
| 11. 別途提供される資材類 | 7 | 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 | 30 |
| 12. その他 | 7 | 11. 再審査期間 | 30 |
| V. 治療に関する項目 | 8 | 12. 投薬期間制限に関する情報 | 30 |
| 1. 効能又は効果 | 8 | 13. 各種コード | 31 |
| 2. 効能又は効果に関連する注意 | 8 | 14. 保険給付上の注意 | 31 |
| 3. 用法及び用量 | 8 | X I. 文献 | 32 |
| 4. 用法及び用量に関連する注意 | 8 | 1. 引用文献 | 32 |
| 5. 臨床成績 | 8 | 2. その他の参考文献 | 33 |
| VI. 薬効薬理に関する項目 | 12 | X II. 参考資料 | 34 |
| 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 | 12 | 1. 主な外国での発売状況 | 34 |
| 2. 薬理作用 | 12 | 2. 海外における臨床支援情報 | 34 |
| VII. 薬物動態に関する項目 | 13 | X III. 備考 | 35 |
| 1. 血中濃度の推移 | 13 | 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 | 35 |
| 2. 薬物速度論的パラメータ | 14 | 2. その他の関連資料 | 36 |
| 3. 母集団（ポピュレーション）解析 | 14 | | |
| 4. 吸収 | 14 | | |
| 5. 分布 | 14 | | |
| 6. 代謝 | 15 | | |
| 7. 排泄 | 16 | | |
| 8. トランスポーターに関する情報 | 16 | | |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

日本ケミファ株式会社は、新規の抗炎症剤の開発を目的として基礎研究を実施した結果、三環系化合物であるジベンゾオキセピン、ジベンゾチエピン誘導体が強い鎮痛・抗炎症作用を有しながら消化管障害が弱いことを見出した。これらの事実に着目し、強い鎮痛・抗炎症作用を有し副作用が少ない安全性の高い新しい三環系の鎮痛・抗炎症剤の創製を目的として、1974 年 4 月から数多くの三環系化合物の合成を開始し、種々の病態動物モデルを用いた薬効スクリーニングを実施した。

その結果、目的に適す優れた化合物としてザルトプロフェンが選択された。

2. 製品の治療学的特性

(1) 薬理学的特徴

正常細胞あるいは胃粘膜に比し炎症性細胞及び炎症部位におけるプロスタグランジン (PG) の生合成を強く抑制する（「VI. -2. 薬理作用」の項参照）。

ラットを用いたブラジキニン (BK) 動注法で強い鎮痛効果を示す（「VI. -2. 薬理作用」の項参照）。

(2) 臨床的特徴

関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群並びに手術後・外傷後、抜歯後の炎症・疼痛に有用性が高い薬剤であることが認められている（「V. -1. 効能又は効果」の項参照）。

(3) 副作用

承認時及び承認後の調査症例 8,190 例中 450 例（5.49%）に臨床検査値の異常を含む副作用が認められた。主な副作用は胃不快感、胃痛、嘔気、下痢、胸やけ等の消化管症状（3.48%）、発疹、皮疹等の過敏症（0.45%）であった。

重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、急性腎障害、ネフローゼ症候群、肝機能障害、消化性潰瘍、小腸・大腸潰瘍、出血性大腸炎、無顆粒球症、白血球減少、血小板減少、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、溶血性貧血、再生不良性貧血が報告されている（「VIII. -8. 副作用」の項参照）。

3. 製品の製剤学的特性

円形のフィルムコーティング錠である。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

| 適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等 | 有無 |
|--------------------------|----|
| RMP | 無 |
| 追加のリスク最小化活動として作成されている資材 | 無 |
| 最適使用推進ガイドライン | 無 |
| 保険適用上の留意事項通知 | 無 |

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ソレトン錠 80

(2) 洋名

Soleton

(3) 名称の由来

Sole (独特の、他に類を見ない) と Zaltoprofen の複合語

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ザルトプロフェン

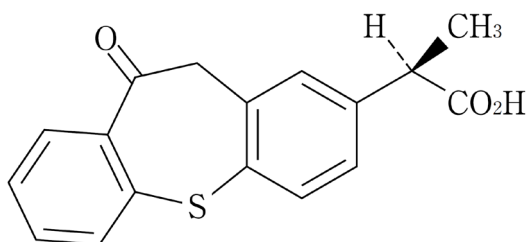
(2) 洋名 (命名法)

Zaltoprofen (JAN, INN)

(3) ステム

抗炎症薬、イブプロフェン誘導体: -profen

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: C₁₇H₁₄O₃S

分子量: 298.36

5. 化学名 (命名法) 又は本質

(2R, S)-2-(10-oxo-10,11-dihydrodibenzo[b, f]thiepin-2-yl) propanoic acid (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号: CN-100

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～淡黄色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

1) 各種溶媒における溶解度 (20℃)

| 溶媒 | 溶媒量※ (mL) | 日局の溶解度表記 |
|------------|-----------|----------|
| 水酸化ナトリウム試液 | 4 | 溶けやすい |
| クロロホルム | 5 | |
| アセトン | 7 | |
| ジクロルメタン | 7 | |
| 氷酢酸 | 16 | やや溶けやすい |
| メタノール | 19 | |
| 無水エタノール | 20 | |
| エタノール | 21 | |
| エーテル | 44 | やや溶けにくい |
| 水 | 10000 以上 | ほとんど溶けない |

※本品 1g を溶かすのに必要な溶媒量

2) 各種 pH 溶媒における溶解度 (37℃)

| 条件 | 溶解度 |
|-------|-----------------|
| pH1.2 | 4.79 μ g/mL |
| pH4.0 | 7.78 μ g/mL |
| pH6.8 | 387 μ g/mL |
| 水 | 14.9 μ g/mL |

(3) 吸湿性

本品は 25℃、相対湿度 33～100%の条件下で 2 カ月間保存した結果、いずれの条件においても重量変化は -0.074～+0.004%であり、吸湿性がなかった。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：135～139℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa：3.8 (カルボキシル基、滴定法)

(6) 分配係数

| pH | クロロホルム/緩衝液* | オクチルアルコール/緩衝液* |
|------|-------------|----------------|
| 2.0 | 1000 以上 | 1000 以上 |
| 3.0 | 1000 以上 | 1000 以上 |
| 4.0 | 1000 以上 | 1000 以上 |
| 5.0 | 1000 以上 | 1000 以上 |
| 6.0 | 739 | 1000 以上 |
| 7.0 | 11.1 | 14.5 |
| 8.0 | 1.11 | 4.41 |
| 9.0 | 0.06 | 1.99 |
| 10.0 | 0.001 以下 | 1.93 |
| 11.0 | 0.001 以下 | 1.75 |
| 12.0 | 0.001 以下 | 1.11 |

* Britton-Robinson 緩衝液

(7) その他の主な示性値

本品は光によって徐々に分解する。

旋光度 $[\alpha]_D^{25}$: +0.0° ～ +0.1° (クロロホルム溶液 (1→10))

2. 有効成分の各種条件下における安定性

| 項目 | 保存条件 | 保存期間 | 保存形態 | 結果 |
|------------|-------------|-------|-----------------|------|
| 長期 保存試験 | 室温 | 39 ヶ月 | 茶色ガラスびん (密栓) | 変化なし |
| 加速試験 | 40℃・75%R.H. | 6 ヶ月 | 茶色ガラスびん (密栓) | 変化なし |

過酷試験

| 項目 | 保存条件 | 保存期間 | 保存形態 | 結果 |
|-----------------|---------------------|-----------------------|--------------------|---|
| 温度・湿度 | 60℃ | 6 ヶ月 | 茶色ガラスびん (開放) | 分解物としてエチルエステルが認められた (0.1%以下)。 |
| | 40℃・75%R.H. | 6 ヶ月 | 茶色ガラスびん (開放) | 変化なし |
| | 25℃・75%R.H. | | | |
| 光 | 蛍光灯 (2000lx) | 120 万 lx・hr | ガラスシャーレ (開放) | 外観が淡黄色に、溶状が淡黄色～黄色澄明に変化した。分解物としてエチル体が認められた (0.08 ～ 0.14%以下)。 |
| | 室内散光 | 6 ヶ月 (約72 万 lx・hr) | ガラスシャーレ (開放) | 変化なし |
| 水溶液 (1→1000) | 室温・蛍光灯 (2500lux) | 120 万 lx・hr | ガラスビーカー (開放) | 不溶物が淡黄色に変化し、液も濁った。また、含量の低下が認められ (88～91%)、主分解物としてアセチル体及びエチル体が認められた (4.9 ～ 6.9% 及び 1.9 ～ 2.6%)。 |
| | 40℃ | 7 日 | ガラスビーカー (遮光、気密) | 変化なし |
| | pH1、40℃ | | | |
| | pH10、40℃ | 7 日 | ガラスビーカー (遮光、気密) | 外観が淡黄色澄明に変化し、また、含量の低下が認められ (90～92%)、分解物として S オキシド (0.29～0.35%) 及び分離又は同定不能の分解物数種が認められた。 |

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日局「ザルトプロフェン」の確認試験による。

定量法

日局「ザルトプロフェン」の定量法による。




IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

| 販売名 | 表面 | 裏面 | 側面 | 色調 |
|------------------------------|---|---|--|----|
| ソレトン錠80 |  |  |  | 白色 |
| 直径：7.6 mm、厚さ：3.4mm、重量：150 mg | | | | |

(3) 識別コード

錠剤表面：NCP 114N

(4) 製剤の物性

崩壊試験：日局一般試験法崩壊試験法により試験するとき、これに適合する。

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加物

| | |
|----------------|--|
| | ソレトン錠80 |
| 有効成分 (1 錠中) | (日局) ギャルトプロフェン80.0mg |
| 添加剤 | 乳糖水和物、結晶セルロース、トウモロコシデンプン、カルメロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、カルナウバロウ |

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

本剤のS オキサイド、エチルエステル、エチル体、アセチル体及び二量体

6. 製剤の各種条件下における安定性^{1),2)}

各種条件下における安定性

| 試験名 | 保存条件 | 保存期間 | 保存形態 | 結果 |
|--------------|---|---------|------------|---|
| 長期保存試験 | 温度 成り行き (5.5～30.5℃) 湿度 成り行き (50.5～62.5%RH) 蛍光灯下 | 36 ヶ月 | 遮光 気密容器 | 規格内 |
| 無包装 安定性試験 | 40℃ | 3 ヶ月 | 遮光 気密容器 | 規格内 |
| | 25℃ 75%RH | 3 ヶ月 | 遮光 開放 | 硬度の低下が認められた。 11.1N (開始時) → 7.6N (3 ヶ月) |
| | 総照度 60 万lx・hr | 約12.5 日 | | 規格内 |

試験項目：性状、含量、溶出性〈長期保存試験〉

試験項目：性状、含量、溶出性、崩壊性、硬度〈無包装安定性試験〉

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

（方法）日局一般試験法溶出試験法パドル法

回転数：50rpm

試験液：リン酸塩緩衝液（pH6.8）900mL

（結果）30分後の溶出率は75%以上であった。

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

500錠 [10錠 (PTP) ×50]

500錠 [ポリエチレン瓶、バラ]

1,000錠 [10錠 (PTP) ×100]

1,050錠 [21錠 (PTP) ×50]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTPシート：ポリ塩化ビニル、アルミ箔

外袋（バラ包装）：ポリエチレン、金属

- 11. 別途提供される資材類
該当しない
- 12. その他
該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 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、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群
- 手術後、外傷後並びに抜歯後の消炎・鎮痛

2. 効能又は効果に関連する注意

該当しない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

通常、成人にザルトプロフェン 1 回 80mg、1 日 3 回経口投与する。
頓用の場合は、1 回 80～160mg を経口投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 他の消炎鎮痛剤との併用は避けることが望ましい。
- 7.2 高齢者に投与する際には消化器症状等患者の状態を観察しながら、投与回数を減らす（例えば 1 回 1 錠 1 日 2 回）か又は休薬するなど必要最低限の使用にとどめるよう慎重に投与すること。本剤は血漿蛋白結合率が高く、また、主として腎臓から排泄されるが、高齢者では、血漿アルブミンが減少していることが多く、腎機能も低下していることがあり、高い血中濃度が持続するおそれがある。[16.5 参照]

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

忍容性試験³⁾

150、300mg の単回投与試験、1 回 100mg 1 日 3 回の連続投与試験（7 日間）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、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、手術後、外傷後並びに抜歯後の消炎・鎮痛に対して承認されている用法及び用量は以下の通りである。
通常、成人に 1 回 1 錠（ザルトプロフェンとして 80mg）、1 日 3 回経口投与する。頓用の場合は、1 回 1～2 錠（ザルトプロフェンとして 80～160mg）を経口投与する。

(3) 用量反応探索試験

1) 関節リウマチ⁴⁾

対象：関節リウマチ

投与方法：ザルトプロフェン 1 日 120、180、240mg 食後分 3 によるオープン試験（効果不十分の場合は、最高用量 240mg/日まで増量可能）

投与期間：6 週間

結果：最終全般改善度において「改善」以上の成績は、120mg 群 15.4%、180mg 群 11.8%、240mg 群 26.3%と 240mg 群が改善率で優れる傾向を示した。副作用は 240mg 群に 1 例軽度なものが認められた。臨床検査値異常は 120、180 および 240mg でそれぞれ 3、1 および 3 例認められたが、いずれも軽微であった。以上の結果より、関節リウマチに対して、1 日用量 240mg でほぼ良好な臨床効果を示し、安全性も高いことが示唆された。

注) 本剤の関節リウマチに対して承認されている用法及び用量は以下の通りである。
通常、成人に 1 回 1 錠（ザルトプロフェンとして 80mg）、1 日 3 回経口投与する。
頓用の場合は、1 回 1～3 錠（ザルトプロフェンとして 80～160mg）を経口投与する。

2) 変形性関節症⁵⁾

対象：変形性関節症

投与方法：ザルトプロフェン 1 日 120、180、240mg 食後分 3 によるオープン試験（効果不十分の場合は、最高用量 240mg/日まで増量可能）

投与期間：4 週間

結果：最終全般改善度において「改善」以上の成績は、120mg 群 36.0%、180mg 群 78.6%、240mg 群 82.6%であった。概括安全度において「安全である」と判定された症例は、120mg 群では副作用は認められず、180mg 群 6.9% (2/29)、240mg 群 8.7% (2/23) ですべて軽度なものであった。以上の結果より、変形性関節症に対する至適用量については 1 日用量 180mg 以上であることが示唆された。

注) 本剤の変形性関節症に対して承認されている用法及び用量は以下の通りである。
通常、成人に 1 回 1 錠（ザルトプロフェンとして 80mg）、1 日 3 回経口投与する。
頓用の場合は、1 回 1～2 錠（ザルトプロフェンとして 80～160mg）を経口投与する。

3) 抜歯後疼痛⁶⁾

対象：抜歯後疼痛

投与方法：ザルトプロフェン 60、120mg 分 1 によるオープン試験

投与期間：1 回

結果：有効性は「有効」以上で 60mg 群 68.6%、120mg 群 86.8%であり、有用度は「有用」以上で 60mg 群 57.1%、120mg 群 89.5%であった。また、副作用は 60mg 群に 4 例認められたがいずれも軽度であった。本剤の 120mg は、疼痛抑制度はやや低かったが、十分な速効性、持続性を有し、さらに安全性が非常に高いことから、抜歯後疼痛に対して臨床的に有用な薬剤であると考えられた。

注) 本剤の抜歯後疼痛に対して承認されている用法及び用量は以下の通りである。
通常、成人に 1 回 1 錠（ザルトプロフェンとして 80mg）、1 日 3 回経口投与する。
頓用の場合は、1 回 1～2 錠（ザルトプロフェンとして 80～160mg）を経口投与する。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①無作為化並行用量反応試験

1. 関節リウマチ⁷⁾

対象：関節リウマチ

投与方法：ザルトプロフェン 1 日 180、240mg 食後分 3 による試験

投与期間：6 週間

結果：最終全般改善度において「改善」以上の成績は、180mg 群 14.7%、240mg 群 27.0%と 240mg 群が改善率で優れる傾向を示した。概括安全度において「安全である」と判定された症例は、180mg 群 92.3%、240mg 群 88.0%と両群間で有意差は認められなかった。また、副作用、臨床検査値異常については、両群間に発現の差は認められず、臨床上問題となる症例もみられなかった。有用度においては、「有用」以上で 180mg 群 22.1%、240mg 群 33.3%と、240mg 群が有用率で優れていた。以上の結果より、関節リウマチに対する至適用量として 1 日用量 240mg が適当であると結論された。

注) 本剤の関節リウマチに対して承認されている用法及び用量は以下の通りである。
通常、成人に1回1錠（ザルトプロフェンとして80mg）、1日3回経口投与する。
頓用の場合は、1回1～2錠（ザルトプロフェンとして80～160mg）を経口投与する。

2. 変形性関節症⁸⁾

対象：変形性関節症

投与方法：ザルトプロフェン1日180、240mg 食後分3による多施設二重盲検試験

投与期間：4週間

結果：最終全般改善度において「改善」以上の成績は、180mg 群 53.2%、240mg 群 62.5%と240mg 群が改善率で優れる傾向を示した。概括安全度において「安全である」と判定された症例は、180mg 群 84.4%、240mg 群 87.3%と両群間で有意差は認められなかった。また、副作用については、両群間に発現の差は認められなかった。臨床検査値異常は180mg 投与群に2例みられたが、投与終了時には正常範囲に回復した。有用度においては、「有用」以上で180mg 群 48.5%、240mg 群 58.6%と、240mg 群が有用率で優れる傾向を示した。以上の結果より、変形性関節症に対する至適用量として1日用量240mgが適当であると結論された。

注) 本剤の変形性関節症に対して承認されている用法及び用量は以下の通りである。
通常、成人に1回1錠（ザルトプロフェンとして80mg）、1日3回経口投与する。
頓用の場合は、1回1～2錠（ザルトプロフェンとして80～160mg）を経口投与する。

3. 抜歯後疼痛⁹⁾

対象：抜歯後疼痛

投与方法：ザルトプロフェン80、160mg 分1による多施設二重盲検試験

投与期間：1回

結果：有効性は「有効」以上で80mg 群 87.0%、160mg 群 97.3%であり、有用度は「有用」以上で80mg 群 84.1%、160mg 群 97.3%であった。また、副作用は80mg 群に3例認められた。以上の結果より、抜歯後疼痛に対する投与量として1回160mgが妥当な薬用量であると結論された。

②比較試験

1. 関節リウマチ¹⁰⁾

関節リウマチに対してザルトプロフェン1日240mg 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、本剤の有用性が認められた。

2. 変形性関節症¹¹⁾

変形性関節症に対してザルトプロフェン1日240mg 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、本剤の有用性が認められた。

3. 腰痛症・頸肩腕症候群・肩関節周囲炎¹²⁾

腰痛症・頸肩腕症候群・肩関節周囲炎に対してザルトプロフェン1日240mg 分3及びインドメタシン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、本剤の有用性が認められた。

4. 術後・外傷後疼痛¹³⁾

術後・外傷後疼痛に対しザルトプロフェン1日240mg 分3及びケトプロフェン1日150mg 分3（対照薬）を7日間経口投与にて二重盲検比較試験を実施し、本剤の有用性が認められた。

5. 抜歯後疼痛¹⁴⁾

抜歯後疼痛に対してザルトプロフェン1日160mg 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、本剤の有用性が認められた。

2) 安全性試験

長期投与試験¹⁵⁾

対象：関節リウマチ

投与方法：ザルトプロフェン 1 日 240mg 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治療のガイドライン(1985.5)」による）

結果：総投与症例は 155 例であり、12 週以上で 123 例(79.4%)、24 週以上で 94 例(60.6%)、48 週以上で 19 例(12.3%)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 27.6%(24/87)、48 週では 29.4%(5/17)、最終評価日では 29.7%(41/138)であった。副作用は 151 例中 18 例(11.9%)認められ、胃部不快感、胃痛、嘔気等の消化管障害が 14 件と最も多く、皮膚症状が 2 件、その他、口腔内しびれ、全身倦怠感、単純性血管炎および顔面浮腫が各 1 例あったが、そのほとんどが軽度～中等度であった。臨床検査値異常は 13 例に認められた。副作用発現例数は 4 週未満が最も多く(9/18)、投与期間に伴い副作用が増加することはなかった。また、本剤の副作用発現率(11.9%)は他剤の副作用発現率 13.9～24.1%に比べ低かった。以上の結果より、本剤は関節リウマチに対して長期間使用可能な臨床的有用性の高い薬剤であると考えられた。

(5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

ソレトン錠 80 使用成績調査の結果（再審査結果公表 2003 年 1 月）、カテゴリー 1 と判定された。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

有効性及び安全性に関する試験

国内臨床試験

国内で実施された、二重盲検比較試験を含む臨床試験で効果判定が行われた総症例 1,393 例（一臨床試験 793 例、二重盲検試験 600 例）の臨床成績の概要は次のとおりである^{4),5),7)~29)}。

| 疾患名 | 投与量 (mg/日) | 投与期間 | 改善率(%) | |
|---------|---------------|-------|-----------------|------------------|
| | | | 改善以上 | やや改善以上 |
| 関節リウマチ | 240 | ～52 週 | 90/334(26.9) | 183/334(54.8) |
| 変形性関節症 | 240 | 4 週 | 144/229(62.9) | 193/229(84.3) |
| 腰痛症 | 240 | 2 週 | 120/168(71.4) | 147/168(87.5) |
| 肩関節周囲炎 | 240 | 2 週 | 71/120(59.2) | 93/120(77.5) |
| 頸肩腕症候群 | 240 | 2 週 | 81/118(68.6) | 101/118(85.6) |
| 手術後・外傷後 | 240 | 7 日 | 173/210(82.4) | 202/210(96.2) |
| 抜歯後 | 160 | 頓用 | 195/214(91.1) * | 210/214(98.1) ** |

*有効以上 **やや有効以上

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

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、インドメタシン等

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

アラキドン酸代謝系におけるシクロオキシゲナーゼ阻害によりプロスタグランジン生合成を抑制することで鎮痛及び抗炎症作用をあらわす。また、白血球遊走抑制作用及びライソゾーム酵素遊離抑制作用等の白血球細胞膜安定化作用も抗炎症作用の一機序になっているものと考えられる^{30)~32)}。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

プロスタグランジン生合成抑制作用

選択的に炎症反応にかかわる細胞からのプロスタグランジン生合成を強く抑制し (*in vitro*)、ラット胃組織のプロスタグランジン生合成抑制作用はインドメタシンより弱く、尿中プロスタグランジン排泄の抑制も軽度であった³⁰⁾。

鎮痛作用

酢酸ライジング法 (マウス、ラット)、ブラジキニン動注法 (ラット)、ランダル-セリット法 (ラット) 及びアジュバント関節痛 (ラット) の各種疼痛モデルに対して鎮痛作用を示した。特にブラジキニンによる疼痛反応に対しては、インドメタシン、プラノプロフェン、ジクロフェナクナトリウム、ケトプロフェン、メフェナム酸、ロキソプロフェンナトリウムよりも約3倍~28倍の強い効果を示した^{33),34)}。

抗炎症作用

カラゲニン足蹠浮腫 (ラット)、血管透過性亢進 (ラット)、紫外線紅斑 (モルモット)、コットンペレット法 (ラット)、CMC 空気囊炎モデル (ラット) 及びアレルギー性空気囊炎モデル (ラット) 等の急性、亜急性及び慢性の各種炎症モデルにおいて抗炎症作用を示した。また、関節リウマチの病態モデルであるアジュバント関節炎モデル (ラット) に対して治療効果が認められた^{30),34)~36)}。

(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

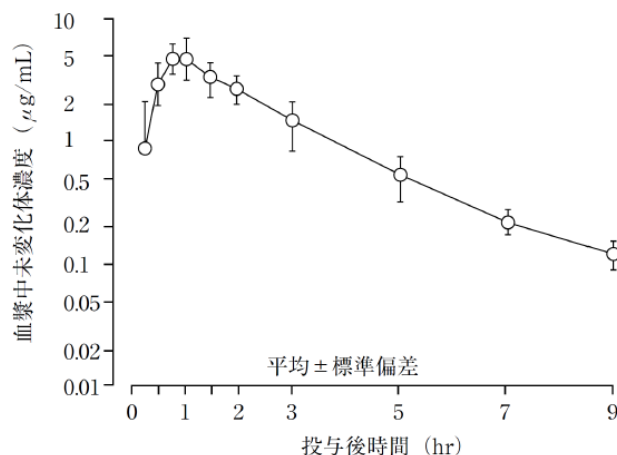
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与³⁷⁾

健康成人男子 6 例にザルトプロフェン 80mg を単回経口投与した結果、未変化体の血漿中濃度は速やかに上昇し、投与約 1.2 時間後に最高値 ($5.00 \mu\text{g/mL}$) に達し、その後二相性 ($T_{1/2\alpha}$ 約 0.9 時間、 $T_{1/2\beta}$ 約 9 時間) で低下した。

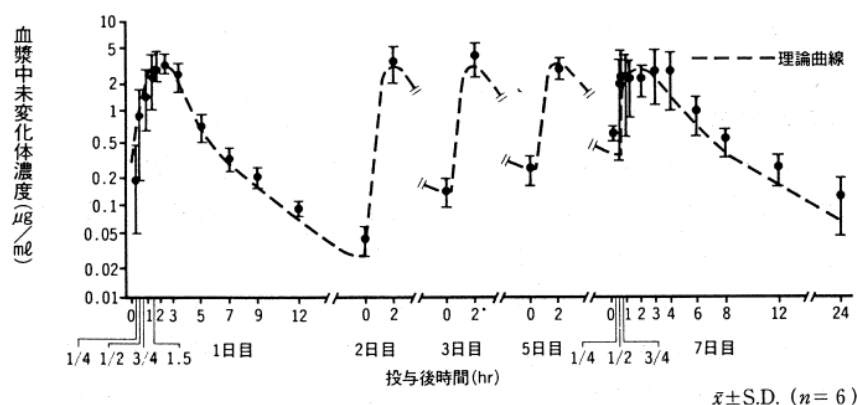


| T_{\max} (hr) | C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$) | $T_{1/2\alpha}$ (hr) | $T_{1/2\beta}$ (hr) | AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$) |
|--------------------|------------------------------------|-------------------------|------------------------|---|
| 1.17 ± 0.49 | 5.00 ± 1.65 | 0.87 ± 0.36 | 9.08 ± 6.79 | 12.77 ± 1.56 |

(平均値±標準偏差, $n=6$)

2) 反復投与³⁾

健康成人男子 6 例にザルトプロフェンを反復経口投与※ (1 日目 1 回 100mg、1 日 1 回 (食後 1 時間)、2～6 日目 1 回 100mg、1 日 3 回、7 日目 1 回 100mg、1 日 1 回 (空腹時)) したときの血漿中濃度は、下図のように推移した。



※本データは通常 1 回量又は 1 日用量を超えたものである。通常、成人に 1 回 1 錠 (ザルトプロフェンとして 80mg)、1 日 3 回経口投与する。

頓用の場合は、1 回 1～2 錠 (ザルトプロフェンとして 80～160mg) を経口投与する。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

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³⁷⁾

1.84 ± 0.75 (hr⁻¹)

(健康成人男子 6 例にザルトプロフェン 80mg を空腹時単回経口投与)

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス³⁷⁾

0.090 ± 0.011 (l/hr/kg)

(健康成人男子 6 例にザルトプロフェン 80mg を空腹時単回経口投与)

(5) 分布容積³⁷⁾

1.20 ± 0.93 (l/kg)

(健康成人男子 6 例にザルトプロフェン 80mg を空腹時単回経口投与)

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収³⁷⁾

健康成人男子 6 例にザルトプロフェン 80mg を単回経口投与した結果、吸収率は 82%以上と推察された。

5. 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

〈参考〉

胎仔の組織内濃度（ラット）³⁸⁾

妊娠 17 日目のラットに ¹⁴C 標識ザルトプロフェンを 2mg/kg 単回経口投与した結果、胎児中の放射能濃度は、投与 4 時間後に最高値（母獣血清放射能濃度の約 1/3）を示し、投与 24 時間後では 4 時間値の約 1/10 まで低下した。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

〈参考〉

乳汁中への移行性（ラット）³⁸⁾

授乳中のラットに ^{14}C 標識ザルトプロフェンを 2mg/kg 単回経口投与した結果、乳汁中放射能濃度は投与 2 時間後に最高値（母獣全血中放射能濃度の約 1/2）を示し、それ以降の消失はほぼ母乳の全血中放射能濃度の消失と平行していた。

(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〉

単回投与³⁸⁾

雄性ラットに ^{14}C 標識ザルトプロフェン 2mg/kg を単回経口投与した際、組織中放射能濃度は大部分の組織で投与 15 分後に最高値に達し、胃、肝、腎、小腸で高く、脳では著しく低かった。また、下垂体及び神経への分布は認められなかった。組織からの放射能の消失は血清からの消失と平行しており、残留性は認められなかった。なお、炎症部位へ良好に移行することがカラゲニン足蹠浮腫モデルにおける検討で確認された。

反復投与³⁸⁾

^{14}C 標識ザルトプロフェン 2mg/kg をラットに 1 日 1 回 7 日間経口投与後の組織内放射能濃度は、15 分後ではほぼ単回投与と同様の分布を示し、蓄積性は認めず、168 時間後では腎、脂肪、肝及び脾に微量の放射能が検出されたのみであり、残留性を示す組織はなかった。

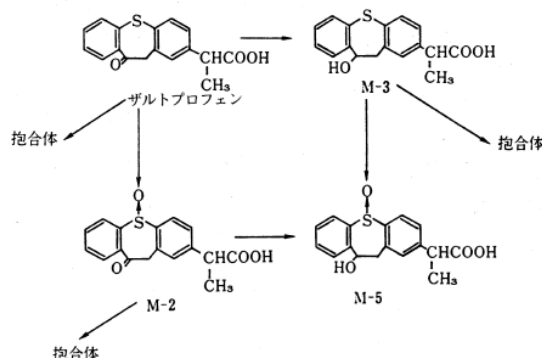
(6) 血漿蛋白結合率³⁹⁾

98%以上 (in vitro)

6. 代謝³⁷⁾

(1) 代謝部位及び代謝経路

ヒトにおける主代謝物は未変化体の抱合体であった。



(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率⁴⁰⁾

ザルトプロフェンの代謝は、主に肝臓の UGT2B7 によって代謝（グルクロン酸包合）され、チトクローム P-450 では CYP2C9 が関与することが示唆された。

(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活性化、存在比率

主代謝物である、M-2、M-3、M-5 には、抗炎症作用は認められなかった。

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路³⁷⁾

健常成人男子 6 名にザルトプロフェン 80mg を単回経口投与した結果、投与 24 時間以内に投与量の約 82%が尿中に排泄され、その大部分は未変化体の抱合体であった。

健常成人男子 6 名にザルトプロフェンを 7 日間反復投与（1 日目 1 回 100mg、1 日 1 回、2～6 日目 1 回 100mg、1 日 3 回、7 日目 1 回 100mg、1 日 1 回）した結果、蓄積性は認められていない。（ただし、本剤の承認された 1 回用量は 80mg である。）

〈参考〉

ラットに ¹⁴C 標識ザルトプロフェン 2 mg/kg を単回経口投与時の尿、糞中への排泄率はそれぞれ投与量の 22.4%（0～120 時間）、81.1%（0～120 時間）であった。胆汁中への排泄率は投与量の 83.6%（0～26 時間）であり、また、¹⁴C 標識ザルトプロフェン由来放射能は腸肝循環することが示唆された。

(2) 排泄率

「VII-7-(1).排泄部位及び経路」の項参照。

(3) 排泄速度

「VII-7-(1).排泄部位及び経路」の項参照。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当しない

11. その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 消化性潰瘍のある患者〔消化性潰瘍を悪化させることがある。〕[9.1.2 参照]
- 2.2 重篤な血液の異常のある患者〔血液の異常をさらに悪化させるおそれがある。〕
- 2.3 重篤な肝機能障害のある患者 [9.3.1 参照]
- 2.4 重篤な腎機能障害のある患者 [9.2.1 参照]
- 2.5 重篤な心機能不全のある患者〔心機能不全をさらに悪化させるおそれがある。〕
- 2.6 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.7 アスピリン喘息（非ステロイド性消炎鎮痛剤等により誘発される喘息発作）又はその既往歴のある患者〔喘息発作を誘発させるおそれがある。〕

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.治療に関する項目」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.治療に関する項目」の項参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。
- 8.2 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。
 - ・ 長期投与する場合には定期的に尿検査、血液検査及び肝機能検査等を行うこと。[11.1.2、11.1.3、11.1.5、11.1.7 参照]
 - ・ 薬物療法以外の療法も考慮すること。
- 8.3 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。
 - ・ 急性炎症、疼痛及び発熱の程度を考慮し、投与すること。
 - ・ 原則として長期投与を避けること。
 - ・ 原因療法があればこれを行うこと。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。

9.1.2 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

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。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。[2.1 参照]

9.1.3 血液の異常又はその既往歴のある患者（重篤な血液の異常のある患者を除く）血液の異常を悪化又は再発させるおそれがある。

- 9.1.4 心機能障害のある患者（重篤な心機能不全のある患者を除く）
心機能障害を悪化させるおそれがある。
- 9.1.5 気管支喘息のある患者（アスピリン喘息又はその既往歴のある患者を除く）
喘息発作を誘発させるおそれがある。
- 9.1.6 潰瘍性大腸炎の患者
症状を悪化させるおそれがある。
- 9.1.7 クローン病の患者
症状を悪化させるおそれがある。
- 9.1.8 感染症を合併している患者
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。感染症を不顕性化させるおそれがある。

(2) 腎機能障害患者

- 9.2 腎機能障害患者
- 9.2.1 重篤な腎機能障害のある患者
投与しないこと。腎機能障害をさらに悪化させるおそれがある。[2.4 参照]
- 9.2.2 腎機能障害又はその既往歴のある患者（重篤な腎機能障害のある患者を除く）
腎機能障害を悪化又は再発させるおそれがある。

(3) 肝機能障害患者

- 9.3 肝機能障害患者
- 9.3.1 重篤な肝機能障害のある患者
投与しないこと。肝機能障害をさらに悪化させるおそれがある。[2.3 参照]
- 9.3.2 肝機能障害又はその既往歴のある患者（重篤な肝機能障害のある患者を除く）
肝機能障害を悪化又は再発させるおそれがある。

(4) 生殖能を有する者

該当資料なし

(5) 妊婦

- 9.5 妊婦
- 9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性
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。投与する際には、必要最小限にとどめ、羊水量、胎児の動脈管収縮を疑う所見を妊娠週数や投与日数を考慮して適宜確認するなど慎重に投与すること。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。シクロオキシゲナーゼ阻害剤を妊娠中期以降の妊婦に使用し、胎児の動脈管収縮が起きたとの報告があり、また妊娠後期はその発現リスクがより高くなることが知られている。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。

(6) 授乳婦

- 9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている³⁹⁾。

(7) 小児等

9.7 小児等

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。小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

該当資料なし

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

| 10.2 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 |
| ニューキノロン系抗菌剤 エノキサシン等 | 痙攣を誘発することがあるので、用量を調節するなど注意すること。 | ニューキノロン系抗菌剤は中枢神経系の抑制性伝達物質であるγ-アミノ酪酸 (GABA) の受容体への結合を阻害することにより痙攣を誘発する。本剤はその阻害作用を増強すると考えられている ⁴¹⁾ 。 |
| クマリン系抗凝血剤 ワルファリンカリウム等 | 抗凝血作用を増強するおそれがあるので、用量を調節するなど注意すること。 | 本剤のヒトにおける血漿蛋白結合率 (<i>in vitro</i>) は99%以上と高く、血漿蛋白結合率の高い薬剤と併用すると、血中の遊離型薬剤の濃度が上昇するためと考えられている ⁴²⁾ 。 |
| 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おそれがあるので、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 | チアジド系利尿剤の作用を減弱するとの報告がある。 | 本剤のプロスタグランジン生合成抑制作用により、水・塩類の排泄を低下させる可能性が考えられている。 |
| リチウム製剤 炭酸リチウム | リチウム製剤の作用を増強するとの報告があるので、リチウム製剤の用量を調節するなど注意すること。 | 本剤の腎における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、血中濃度が高くなる可能性が考えられている。 |
| メトトレキサート | メトトレキサートの作用を増強するとの報告があるので、メトトレキサートの用量を調節するなど注意すること。 | |

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用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。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（頻度不明）

呼吸困難、血圧低下、冷汗、悪寒、発疹、かゆみ、紅潮、顔面浮腫、蕁麻疹等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。

11.1.2 急性腎障害（頻度不明）、ネフローゼ症候群（頻度不明）

急性腎障害、ネフローゼ症候群等の腎機能障害があらわれることがあるので、BUN・血中クレアチニンの上昇、乏尿、浮腫、蛋白尿、低蛋白血症等の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。[8.2 参照]

11.1.3 肝機能障害（頻度不明）

黄疸、AST 上昇、ALT 上昇、ALP 上昇、 γ -GTP 上昇があらわれることがある。[8.2 参照]

11.1.4 消化性潰瘍（0.1%未満）、小腸・大腸潰瘍（頻度不明）、出血性大腸炎（頻度不明）

消化性潰瘍及び小腸・大腸潰瘍（出血や穿孔を伴うことがある）、出血性大腸炎があらわれることがある。

11.1.5 無顆粒球症（頻度不明）、白血球減少（0.1%未満）、血小板減少（頻度不明）[8.2 参照]

11.1.6 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）

11.1.7 溶血性貧血（頻度不明）、再生不良性貧血（頻度不明）[8.2 参照]

11.1.8 心筋梗塞（頻度不明）、脳血管障害（頻度不明）心筋梗塞、脳血管障害等の心血管系血栓塞栓性事象があらわれることがある⁴³⁾。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

| | 副作用頻度発現率 | | |
|-------|--|------------------|--------|
| | 0.1%～1% | 0.1%未満 | 頻度不明 |
| 消化器 | 胃不快感、胃痛、嘔気、心窩部痛、下痢、胃重感、胸やけ、口内炎、悪心、食欲不振、腹痛、嘔吐 | 便秘、腹部膨満感、舌炎、口渇 | 消化器 |
| 精神神経系 | | 眠気、めまい、頭痛、しびれ（感） | |
| 過敏症 | 発疹、皮疹 | 湿疹、そう痒 | 光線過敏症 |
| 血液 | ヘモグロビン減少、ヘマトクリット値低下、赤血球減少、好酸球増加 | 血小板増加、白血球増加 | |
| 肝臓 | ALT 上昇、AST 上昇、ALP 上昇、 γ -GTP 上昇 | | |
| 腎臓 | BUN 上昇 | 血中クレアチニン上昇、血尿 | |
| その他 | 浮腫 | 倦怠感、排尿痛、排尿障害、発熱 | ほてり、頻尿 |

注）発現頻度は使用成績調査の結果を含む。

◆副作用頻度一覧表等 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用発現状況一覧（承認時～平成 15 年 1 月再審査終了時まで）

()内：％

| 時期 | 承認時までの調査 | 使用成績調査の累計 | 関節リウマチ長期特別調査 | 合計 |
|-------------|-------------|--------------|--------------|--------------|
| 調査症例数 | 1,919 | 5,644 | 627 | 8,190 |
| 副作用発現症例数 | 165 | 231 | 54 | 450 |
| 副作用発現件数 | 236 | 317 | 96 | 649 |
| 副作用発現症例率 | 8.60% | 4.09% | 8.61% | 5.49% |
| 副作用の種類 | 副作用発現頻度 | | | |
| 皮膚・皮膚付属器障害 | 14 例 (0.73) | 15 例 (0.27) | 8 例 (1.28) | 37 例 (0.45) |
| 発疹 | 6 件 (0.31) | 6 件 (0.11) | 4 件 (0.64) | 16 件 (0.20) |
| 皮疹 | 3 件 (0.16) | 5 件 (0.09) | 1 件 (0.16) | 9 件 (0.11) |
| 湿疹 | 2 件 (0.10) | 2 件 (0.04) | 1 件 (0.16) | 5 件 (0.06) |
| そう痒（症） | — | 4 件 (0.07) | 1 件 (0.16) | 5 件 (0.06) |
| そう痒感 | 1 件 (0.05) | — | 1 件 (0.16) | 2 件 (0.02) |
| 蕁麻疹 | 1 件 (0.05) | — | — | 1 件 (0.01) |
| そう痒性皮疹 | 1 件 (0.05) | — | — | 1 件 (0.01) |
| 中枢・末梢神経系障害 | 5 例 (0.26) | 4 例 (0.07) | 1 例 (0.16) | 10 例 (0.12) |
| めまい | 2 件 (0.10) | 1 件 (0.02) | 1 件 (0.16) | 4 件 (0.05) |
| 頭痛 | 2 件 (0.10) | 1 件 (0.02) | — | 3 件 (0.04) |
| 口内しびれ感 | 1 件 (0.05) | 1 件 (0.02) | — | 2 件 (0.02) |
| 下肢痙直 | — | 1 件 (0.02) | — | 1 件 (0.01) |
| 聴覚・前庭障害 | 1 例 (0.05) | 1 例 (0.02) | 0 例 (0.00) | 2 例 (0.02) |
| 耳鳴 | 1 件 (0.05) | 1 件 (0.02) | — | 2 件 (0.02) |
| 精神障害 | 2 例 (0.10) | 5 例 (0.09) | 2 例 (0.32) | 9 例 (0.11) |
| 眠気 | 2 件 (0.10) | 4 件 (0.07) | 1 件 (0.16) | 7 件 (0.09) |
| 幻覚 | — | — | 1 件 (0.16) | 1 件 (0.01) |
| 不眠（症） | — | 1 件 (0.02) | — | 1 件 (0.01) |
| 消化管障害 | 97 例 (5.05) | 169 例 (2.99) | 19 例 (3.03) | 285 例 (3.48) |
| 胃不快感 | 19 件 (0.99) | 54 件 (0.96) | 6 件 (0.96) | 79 件 (0.96) |
| 胃痛 | 18 件 (0.94) | 31 件 (0.55) | 6 件 (0.96) | 55 件 (0.67) |
| 嘔気 | 14 件 (0.73) | 18 件 (0.32) | 1 件 (0.16) | 33 件 (0.40) |
| 心窩部痛（心窩部疼痛） | 9 件 (0.47) | 10 件 (0.18) | 2 件 (0.32) | 21 件 (0.26) |
| 下痢 | 6 件 (0.31) | 15 件 (0.27) | — | 21 件 (0.26) |
| 胃重感 | 5 件 (0.26) | 14 件 (0.25) | 2 件 (0.32) | 21 件 (0.26) |
| 胸やけ | 4 件 (0.21) | 16 件 (0.28) | 1 件 (0.16) | 21 件 (0.26) |
| 口内炎 | 8 件 (0.42) | 11 件 (0.19) | 1 件 (0.16) | 20 件 (0.24) |
| 悪心 | 7 件 (0.36) | 7 件 (0.12) | — | 14 件 (0.17) |
| 食欲不振 | 3 件 (0.16) | 8 件 (0.14) | 3 件 (0.48) | 14 件 (0.17) |
| 腹痛 | 6 件 (0.31) | 6 件 (0.11) | — | 12 件 (0.15) |
| 嘔吐 | 5 件 (0.26) | 3 件 (0.05) | — | 8 件 (0.10) |
| 便秘 | 2 件 (0.10) | 4 件 (0.07) | — | 6 件 (0.07) |
| 消化性潰瘍 | — | 2 件 (0.04) | 2 件 (0.32) | 4 件 (0.05) |
| 口渇 | 1 件 (0.05) | 1 件 (0.02) | 1 件 (0.16) | 3 件 (0.04) |
| 腹部膨満（感） | 1 件 (0.05) | 2 件 (0.04) | — | 3 件 (0.04) |
| 口角炎 | 1 件 (0.05) | — | 1 件 (0.16) | 2 件 (0.02) |
| 便潜血陽性 | 1 件 (0.05) | 1 件 (0.02) | — | 2 件 (0.02) |

| 副作用の種類 | 副作用発現頻度 | | | |
|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 胃潰瘍 | — | 2 件 (0.04) | 1 件 (0.16) | 3 件 (0.04) |
| 胃炎 | — | — | 1 件 (0.16) | 1 件 (0.01) |
| 胃圧迫感 | 1 件 (0.05) | — | — | 1 件 (0.01) |
| 上腹部痛 | 1 件 (0.05) | — | — | 1 件 (0.01) |
| 胃腸障害 | 1 件 (0.05) | — | — | 1 件 (0.01) |
| 舌荒れ | 1 件 (0.05) | — | — | 1 件 (0.01) |
| 心窩部不快感 | 1 件 (0.05) | — | — | 1 件 (0.01) |
| 胃腸出血 | — | 1 件 (0.02) | — | 1 件 (0.01) |
| 十二指腸潰瘍 | — | — | 1 件 (0.16) | 1 件 (0.01) |
| 腹部不快感 | — | 1 件 (0.02) | — | 1 件 (0.01) |
| ゲップ | — | 1 件 (0.02) | — | 1 件 (0.01) |
| 肝臓・胆管系障害 | 15 例 (0.78) | 20 例 (0.35) | 5 例 (0.80) | 40 例 (0.49) |
| AST (GOT) 上昇 | 14 件 (0.73) | 13 件 (0.23) | 3 件 (0.48) | 30 件 (0.37) |
| ALT (GPT) 上昇 | 12 件 (0.63) | 18 件 (0.32) | 3 件 (0.48) | 33 件 (0.40) |
| γ-GTP 上昇 | 5 件 (0.26) | 6 件 (0.11) | 2 件 (0.32) | 13 件 (0.16) |
| 代謝・栄養障害 | 10 例 (0.52) | 6 例 (0.11) | 9 例 (1.44) | 25 例 (0.31) |
| AIP 上昇 | 8 件 (0.42) | 5 件 (0.09) | 8 件 (1.28) | 21 件 |
| トリグリセライド上昇 | — | — | 1 件 (0.16) | 1 件 (0.01) |
| 尿糖陽性 | 2 件 (0.10) | — | — | 2 件 (0.02) |
| 血清コレステロール上昇 | — | 1 件 (0.02) | — | 1 件 (0.01) |
| 呼吸器系障害 | — | 1 例 (0.02) | — | 1 例 (0.01) |
| 喘息 | — | 1 件 (0.02) | — | 1 件 (0.01) |
| 赤血球障害 | 8 例 (0.42) | 6 例 (0.11) | 4 例 (0.64) | 18 例 (0.22) |
| ヘモグロビン減少 | 7 件 (0.36) | 6 件 (0.11) | 4 件 (0.64) | 17 件 (0.21) |
| ヘマトクリット値低下 | 7 件 (0.36) | 5 件 (0.09) | 4 件 (0.64) | 16 件 (0.20) |
| 赤血球減少 | 2 件 (0.10) | 5 件 (0.09) | 3 件 (0.48) | 10 件 (0.12) |
| 白血球・網内系障害 | 8 例 (0.42) | 9 例 (0.16) | 4 例 (0.64) | 21 例 (0.26) |
| 好酸球増多 (症) | 5 件 (0.26) | 3 件 (0.05) | 2 件 (0.32) | 10 件 (0.12) |
| 白血球減少 (症) | — | 4 件 (0.07) | — | 4 件 (0.05) |
| 白血球増多 (症) | 2 件 (0.10) | — | 1 件 (0.16) | 3 件 (0.04) |
| 好中球増多 (症) | 1 件 (0.05) | — | 1 件 (0.16) | 2 件 (0.02) |
| 単球増多 (症) | 1 件 (0.05) | — | — | 1 件 (0.01) |
| リンパ球減少 | 1 件 (0.05) | — | — | 1 件 (0.01) |
| 好酸球減少 | — | 1 件 (0.02) | — | 1 件 (0.01) |
| 異型リンパ球 | — | 1 件 (0.02) | — | 1 件 (0.01) |
| 血小板・出血凝血障害 | 4 例 (0.21) | 1 例 (0.02) | 2 例 (0.32) | 7 例 (0.09) |
| 血小板増加 | 3 件 (0.16) | 1 件 (0.02) | 2 件 (0.32) | 6 件 (0.07) |
| 紫斑 (病) | 1 件 (0.05) | — | — | 1 件 (0.01) |
| 泌尿器系障害 | 15 例 (0.78) | 6 例 (0.11) | 12 例 (1.91) | 33 例 (0.40) |
| BUN 上昇 | 11 件 (0.57) | 1 件 (0.02) | 9 件 (1.44) | 21 件 (0.26) |
| 蛋白尿 (尿蛋白陽性) | 2 件 (0.10) | 4 件 (0.07) | 2 件 (0.32) | 8 件 (0.10) |
| 血中クレアチニン上昇 | 2 件 (0.10) | — | 3 件 (0.48) | 5 件 (0.06) |
| 排尿痛 | 1 件 (0.05) | 1 件 (0.02) | — | 2 件 (0.02) |
| 尿蛋白増加 | — | — | 1 件 (0.16) | 1 件 (0.01) |
| 血尿 | — | — | 1 件 (0.16) | 1 件 (0.01) |
| 顕微鏡的血尿 | — | — | 1 件 (0.16) | 1 件 (0.01) |
| 尿中WBC 増加 | — | — | 1 件 (0.16) | 1 件 (0.01) |
| 尿量減少 | 1 件 (0.05) | — | — | 1 件 (0.01) |
| 排尿障害 | 1 件 (0.05) | — | — | 1 件 (0.01) |

| 副作用の種類 | 副作用発現頻度 | | | |
|----------|-------------|------------|------------|-------------|
| | 10 例 (0.52) | 6 例 (0.11) | 4 例 (0.64) | 20 例 (0.24) |
| 一般的全身障害 | | | | |
| 浮腫 | 8 件 (0.42) | 3 件 (0.05) | 3 件 (0.48) | 14 件 (0.17) |
| 全身倦怠 (感) | 1 件 (0.05) | 2 件 (0.04) | — | 3 件 (0.04) |
| 全身脱力 (感) | 1 件 (0.05) | — | — | 1 件 (0.01) |
| 温度感覚変化 | — | — | 1 件 (0.16) | 1 件 (0.01) |
| 微熱 | — | 1 件 (0.02) | — | 1 件 (0.01) |

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

10. 過量投与

該当資料なし

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

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^{44)~47)}。

(2) 非臨床試験に基づく情報

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) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響^{48)~50)}

| 項目 | 動物種 (n/群) | 適用経路 | 投与量 (mg/kg) | 試験成績 |
|--------------------|------------|-------------|---------------|-------------------|
| 症状観察 | マウス (5~10) | <i>p.o.</i> | 100、200、400 | 400mg/kg で運動性経度低下 |
| 自発運動 (Animex 法) | マウス (6) | <i>p.o.</i> | 100、200 | 200mg/kg で軽度低下 |
| メタンフェタミン | マウス (6) | <i>p.o.</i> | 100、200 | 200mg/kg で軽度抑制 |
| 筋弛緩作用(懸垂法) | マウス (10) | <i>p.o.</i> | 20、50、100、200 | 作用なし |
| 協調運動 (回転棒法) | マウス (10) | <i>p.o.</i> | 20、50、100、200 | 100mg/kg 以上で落下例増加 |
| カタレプシー惹起 | マウス (10) | <i>p.o.</i> | 20、50、100、200 | 作用なし |
| ペントバルビタール睡眠 | マウス (20) | <i>p.o.</i> | 100、200 | 200mg/kg で睡眠時間の延長 |
| レセルピン眼瞼下垂 | マウス (10) | <i>p.o.</i> | 100、200 | 作用なし |
| 抗痙攣作用 | | | | |
| (1) 最大電撃痙攣 | マウス (10) | <i>p.o.</i> | 100、200 | 作用なし |
| (2) ペンテトラゾール痙攣 | マウス (10) | <i>p.o.</i> | 100、200 | 作用なし |
| 正常体温 | マウス (10) | <i>p.o.</i> | 50、100、200 | 作用なし |
| 条件回避反応 | ラット (9) | <i>p.o.</i> | 50、100、200 | 作用なし |
| 脊髄反応 | ネコ (4) | <i>i.v.</i> | 20 | 作用なし |
| 脳波(ウサギ慢性植え込み) | | | | |
| (1) 自発脳波 | ウサギ | <i>i.v.</i> | 5、10 | 10mg/kg で軽度抑制 |
| (2) ブザー音刺激 | ウサギ | <i>i.v.</i> | 10 | 作用なし |
| (3) 痛み刺激 | ウサギ | <i>i.v.</i> | 10 | 軽度抑制 |
| (4) 中脳網様体刺激 | ウサギ | <i>i.v.</i> | 10 | 作用なし |

2) 呼吸・循環器系に及ぼす影響⁵¹⁾

| 項目 | 動物種 (n/群) | 適用経路 | 投与量 (mg/kg) | 試験成績 |
|------------------|-----------|-----------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| 血圧 | イヌ (4) | <i>i.v.</i> | 5、10、20、40 | 40mg/kg で一過性下降 |
| 心拍数 | イヌ (4) | <i>i.v.</i> | 5、10、20、40 | 20mg/kg 以上で軽度の増加後徐々に減少 |
| 呼吸 | イヌ (4) | <i>i.v.</i> | 5、10、20、40 | 40mg/kg 以上で血圧低下を伴った一過性軽度の興奮 |
| 心電図 | イヌ (4) | <i>i.v.</i> | 5、10、20、40 | 40mg/kg 以上で周期の延長 (波形変化なし) |
| 血流量 | | | | |
| (1) 椎骨、内頸動脈 | イヌ (4) | <i>i.v.</i> | 5、10、20、40 | 5、10、20mg/kg で軽度増加、40mg/kg で軽度減少 |
| (2) 大腿動脈 | イヌ (3) | <i>i.v.</i> | 10、20 | 20mg/kg で軽度増加 |
| 血圧反応・心拍数変化 | | | | |
| (1) ノルアドレナリン | イヌ (5) | <i>i.v.</i> | 40 | 昇圧優位に増加($p<0.05$) 心拍数変化に影響なし |
| (2) アドレナリン | イヌ (5) | <i>i.v.</i> | 40 | 変化なし |
| (3) イソプロテレノール | イヌ (5) | <i>i.v.</i> | 40 | 変化なし |
| (4) チラミン | イヌ (5) | <i>i.v.</i> | 40 | 変化なし |
| 頸動脈洞反射 | イヌ (5) | <i>i.v.</i> | 40 | 軽度増強 ($p<0.05$) |
| 迷走神経反射 | イヌ (5) | <i>i.v.</i> | 40 | 変化なし |
| 星状神経反射 節前節後刺激 | イヌ (5) | <i>i.v.</i> | 40 | 心拍数増加を軽度増強 ($p<0.05$) |
| 心房標本 | モルモット (3) | <i>In vitro</i> | $10^{-5} \sim 10^{-4}$ (g/mL) | 心拍数の軽度減少 (濃度依存) |

3) 体性神経系に及ぼす影響^{40,52)}

| 項目 | 動物種 (n/群) | 適用経路 | 投与量 (mg/kg) | 試験成績 |
|----------------------|-----------|-----------------|--------------------------|------|
| 横隔膜神経筋標本 (神経筋接合部) | ラット (8) | <i>In vitro</i> | $10^{-6} \sim 10^{-4}$ M | 作用なし |
| 局所麻酔 | モルモット (3) | 局所 | 0.01~0.1% | 作用なし |
| 歯髄神経叢刺激 | イヌ (3) | <i>i.v.</i> | 0.1~10 | 作用なし |

4) 自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響⁴⁹⁾

| 項目 | 動物種 (n/群) | 適用経路 | 投与量 (mg/kg) | 試験成績 |
|-------------|-----------|-----------------|---------------------------------|---------------------------------------|
| 瞳孔径 | マウス (10) | <i>p.o.</i> | 50、100、200 | 影響なし |
| 瞬膜収縮 | ネコ (6) | <i>i.v.</i> | 10、20 | 影響なし |
| 摘出回腸 | | | | |
| (1) Ach 収縮 | モルモット (3) | <i>In vitro</i> | $10^{-6} \sim 10^{-4} \text{M}$ | 影響なし |
| (2) Hist 収縮 | モルモット (4) | <i>In vitro</i> | $10^{-7} \sim 10^{-5} \text{M}$ | 影響なし |
| 摘出胃条片 | | | | |
| (1) Ach 収縮 | ラット (4) | <i>In vitro</i> | $10^{-6} \sim 10^{-4} \text{M}$ | $10^{-5} \sim 10^{-4} \text{M}$ で軽度抑制 |
| (2) 5-HT 収縮 | ラット (6) | <i>In vitro</i> | $10^{-7} \sim 10^{-5} \text{M}$ | 軽度抑制 |
| 摘出輸精管 | | | | |
| NE 収縮 | ラット (3) | <i>In vitro</i> | $10^{-6} \sim 10^{-4} \text{M}$ | 影響なし |
| 摘出静脈条片 | | | | |
| (1) NE 収縮 | ウサギ (8) | <i>In vitro</i> | $10^{-6} \sim 10^{-4} \text{M}$ | 影響なし |
| (2) Hist 収縮 | ウサギ (6) | <i>In vitro</i> | $10^{-6} \sim 10^{-4} \text{M}$ | 10^{-4}M で軽度抑制 |
| 摘出気管 | | | | |
| (1) 直接作用 | モルモット (3) | <i>In vitro</i> | $3 \times 10^{-6} \text{g/mL}$ | 張力の低下 |
| (2) Ach 収縮 | モルモット (3) | <i>In vitro</i> | $3 \times 10^{-6} \text{g/mL}$ | 収縮作用を軽度増加 |
| (3) NE 弛緩 | モルモット (3) | <i>In vitro</i> | $3 \times 10^{-6} \text{g/mL}$ | 弛緩作用の抑制 |
| (4) 電気刺激 | モルモット (3) | <i>In vitro</i> | $3 \times 10^{-6} \text{g/mL}$ | 収縮反応を軽度増強 |
| 摘出子宮 | | | | |
| (1) 妊娠 | ラット (5) | <i>In vitro</i> | $10^{-6} \sim 10^{-4} \text{M}$ | 10^{-4}M で自動運動抑制 |
| (2) 非妊娠 | ラット (5) | <i>In vitro</i> | $10^{-6} \sim 10^{-4} \text{M}$ | 10^{-4}M で自動運動抑制 |
| 生体位子宮運動 | | | | |
| (1) 妊娠 | ラット (5) | <i>i.v.</i> | 10、20 | 20mg/kg で収縮抑制 |
| (2) 非妊娠 | ラット (6) | <i>i.v.</i> | 5、10、20 | 20mg/kg で収縮抑制 |

5) 消化器系に及ぼす影響⁴⁹⁾

| 項目 | 動物種 (n/群) | 適用経路 | 投与量 (mg/kg) | 試験成績 |
|--------|-------------|-------------|-------------|---------------------------|
| 腸管輸送能 | マウス (10) | <i>p.o.</i> | 50、100、200 | 軽度抑制 (9～15%) |
| 生体位胃運動 | ラット (4～8) | <i>i.v.</i> | 2.5、5、10、20 | 10mg/kg 以上一過性抑制後亢進 |
| 生体位腸運動 | モルモット (6～7) | <i>i.v.</i> | 10、20 | 影響なし |
| 胃液分泌 | ラット (8) | <i>p.o.</i> | 50、100、200 | 200mg/kg 以上で胃液量、酸排出量の軽度増加 |
| 胆汁分泌 | ラット (6) | <i>p.o.</i> | 50、100、200 | 100mg/kg で軽度減少 |
| 唾液分泌 | ラット (9～10) | <i>p.o.</i> | 50、100、200 | 影響なし |

6) その他の作用 (48), (49), (53)

| 項目 | 動物種 (n/群) | 適用経路 | 投与量 (mg/kg) | 試験成績 |
|--|-----------|-----------------|----------------------------------|---|
| 血液凝固 | | | | |
| (1) 部分活性化 トロンボプ ラスチン時 間 | ラット (5~6) | <i>p.o.</i> | 50、100、200 | 50mg/kg で軽度短縮 用量依存性なし |
| (2) プロトロン ビン時間 | ラット (5~6) | <i>p.o.</i> | 50、100、200 | 影響なし |
| 溶血 | ウサギ (5) | <i>In vitro</i> | 10^{-5} ~ 3×10^{-3} M | 10^{-3} M以上で溶血作用 |
| 血糖値 | ラット (6) | <i>p.o.</i> | 50、100、200 | 100mg/kg 以上で上昇 |
| 肝機能 (BSP 排 泄能) | ラット (8~9) | <i>p.o.</i> | 50、100、200 | 影響なし |
| 腎機能 | イヌ (4~5) | <i>i.v.</i> | 0.5、1.0、2.5 | 尿量、腎血漿流量、糸球 体濾過率は 1.0 ~ 2.5 mg/kg で軽度減少傾向。 尿中電解質は K^{+} 排泄を 1.0 mg/kg 以上で減少 傾向 |
| コリンエステラ ーゼ活性 | ラット (6) | <i>In vitro</i> | 10^{-6} ~ 10^{-4} M | 影響なし |
| 単核球細胞 IL-1 遊離作用 | ヒト | <i>In vitro</i> | ~ 10^{-4} M | IC ₅₀ : > 10^{-4} M |
| 薬物相互作用 | | | | |
| (1) トルブタミ ド | ラット (12) | <i>p.o.</i> | 25、50、100 | 100mg/kg でトルブタ ミドの血糖効果作用を 増強 |
| (2) ワルファリ ン | ラット (5) | <i>p.o.</i> | 40、80、160 | 80mg/kg 以上でワルフ ァリンの血液凝固抑制 作用を増強 |
| (3) イミプラミ ド | | | | |
| ① うつ病モ デル (強制水 泳法) | マウス (8) | <i>p.o.</i> | 50、100 | イミプラミンの不動化 時間短縮作用に影響を 与えない |
| ② 脳シナプ トゾーム 画分 セロトニ ン、ノルア ドレナリ ン取り込 み阻害作 用 | ラット (5~6) | <i>In vitro</i> | 10^{-7} ~ 10^{-4} M | イミプラミン取り込み 阻害作用に影響を与え ない |

(参考)

本剤の主代謝物 M-2、M-3 及び M-5 は、マウス等を対象とした実験で中枢神経系、循環器系、平滑筋に対して明かな影響を及ぼさなかった。

(3) 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⁵⁴⁾

ラットでは、ザルトプロフェン投与により自発運動の低下、不整呼吸などが発現し、死亡がみられた。経口投与では、消化管障害による遅延死亡（2日目以降）が多かった。イヌでは1000mg/kgまでの経口投与で嘔吐、自発運動の減少及び消化管障害による血便などがみられたが、死亡はみられなかった。

| 動物種／投与経路 | | 経口 LD50 (mg/kg) | 皮下 LD50 (mg/kg) | 腹腔内 LD50 (mg/kg) |
|----------|----------|--------------------|--------------------|---------------------|
| マウス | ♂ (n=10) | 410 (330~510) | 781 (604~1011) | 214 (191~240) |
| | ♀ (n=10) | 611 (511~730) | 995 (803~1232) | 286 (255~322) |
| ラット | ♂ (n=10) | 425 (376~481) | 427 (373~489) | 217 (193~244) |
| | ♀ (n=10) | 483 (419~556) | 509 (434~597) | 248 (216~285) |

() : 95%信頼限界、Probit 法

(2) 反復投与毒性試験

亜急性毒性⁵⁵⁾

ラットに 2.5、5、10、15、20mg/kg/日の用量で 13 週間経口投与した結果、5mg/kg/日以上での投与で消化管障害及び腎乳頭壊死等が認められ、20mg/kg/日投与で消化管潰瘍の穿孔による死亡例がみられた。休薬後では、15mg/kg/日以上で腎乳頭部の変化が散見されたが、その他の変化は回復した。また、無影響量は 2.5mg/kg/日であった。

慢性毒性⁵⁶⁾

ラットに 2、4、8mg/kg/日の用量で 52 週間経口投与した結果、4mg/kg/日以上での投与で亜急性毒性試験と同様の毒性症状が認められたが、長期投与による増悪はみられなかった。また、無影響量は、雄で 2mg/kg/日で、雌で 4mg/kg/日であった。

(3) 遺伝毒性試験⁵⁷⁾

マウス、ラットにおいて、変異原性(復帰突然変異、染色体異常、小核)は認められなかった。

(4) がん原性試験^{58, 59)}

マウス、ラットにおいて、認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験⁶⁰⁾

1) 妊娠前・妊娠初期投与試験

ラットに 10、20、30mg/kg/日の用量で雄には 6 週齢より交配開始までの 63 日間と交配期間中、雌には 13 週齢より交配開始までの 14 日間と交配期間中および妊娠 7 日まで経口投与した結果、20mg/kg/日以上での投与で母動物に着床数の減少がみられたが、胎児に異常はみられなかった。

2) 器官形成期投与試験

ラットに 10、20、30mg/kg/日の用量で妊娠 7 日より 17 日までの 11 日間経口投与した結果、催奇形性及び新生児の成長・発達に異常はみられなかった。

3) 周産期・授乳期投与試験

ラットに 10、20、30mg/kg/日の用量で妊娠 17 日より分娩後 21 日まで経口投与した結果、20mg/kg/日以上での投与で、一部の母動物に消化管障害に基づく哺育不良がみられたが、新生児の成長・発達に異常はみられなかった。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性^{61, 62)}

身体依存症（ラット）、抗原性（モルモット、マウス）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：ソレトン錠 80 劇薬

有効成分：ザルトプロフェン 劇薬

2. 有効期間

使用期限：3 年（安定性試験結果に基づく）

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当資料なし

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：無し

くすりのしおり：有り

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ペオン錠 80

同効薬：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、インドメタシン等

7. 国際誕生年月日

1993 年 7 月 2 日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

| 販売名 | 製造販売承認年月日 | 承認番号 | 薬価基準収載 年月日 | 販売開始 年月日 |
|---------|----------------|------------------|--------------------|-------------------|
| ソレトン錠80 | 1993 年 7 月 2 日 | 20500AMZ00351000 | 1993 年 8 月 27 日 | 1993 年 9 月 1 日 |

9. 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

2009 年 7 月 3 日付 薬食審査発 0703 第 10 号並びに薬食安発 0703 第 10 号『医薬品の効能又は効果等における「関節リウマチ」の呼称の取扱いについて』に基づき、慢性関節リウマチを関節リウマチに変更した。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

ソレトン錠 80 使用成績調査の結果（再審査結果公表：2003 年 1 月 17 日）、カテゴリー 1 と判定された。

11. 再審査期間

1993 年 7 月 2 日～1999 年 7 月 1 日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

| 販売名 | 厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード | 個別医薬品コード (YJ コード) | HOT(9 桁) 番号 | レセプト電算処理 システム用コード |
|---------|---------------------------|----------------------|-------------|----------------------|
| ソレトン錠80 | 1149029F1025 | 1149029F1025 | 101045901 | 611140844 |

14. 保険給付上の注意
該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 安定性に関する資料(社内資料)
- 2) 無包装状態における安定性に関する資料(社内資料)
- 3) 石崎高志、他：リウマチ. 1992 ; 32 : 12-18
- 4) 吉澤久嘉、他：薬理と治療. 1991 ; 19 : 557-569
- 5) 有富寛、他：医学と薬学. 1991 ; 25 : 527-544
- 6) 石橋 克禮、他：診療と新薬. 1991 ; 28(1) : 49-61
- 7) 吉澤久嘉、他：薬理と治療. 1991 ; 19 : 571-583
- 8) 有富寛、他：医学と薬学. 1991 ; 25 : 545-561
- 9) 石橋克禮、他：歯科薬物療法. 1991 ; 10 : 101-118
- 10) 吉澤久嘉、他：リウマチ. 1991 ; 31 : 127-138
- 11) 有富寛、他：リウマチ. 1991 ; 31 : 112-126
- 12) 青木虎吉、他：薬理と治療. 1991 ; 19 : 585-610
- 13) 小松原良雄、他：薬理と治療. 1991 ; 19 : 1545-1565
- 14) 石橋克禮、他：歯科薬物療法. 1991 ; 10 : 169-184
- 15) 小松原良雄、他：リウマチ. 1991 ; 31 : 230-246
- 16) 磯武信、他：診療と新薬. 1990 ; 27 : 1613-1639
- 17) 林徹、他：診療と新薬. 1991 ; 28 : 63-75
- 18) 万波健二、他：診療と新薬. 1990 ; 27 : 2317-2330
- 19) 小原昇、他：診療と新薬. 1991 ; 28 : 77-95
- 20) 緒方公介、他：診療と新薬. 1990 ; 27 : 2297-2315
- 21) 菅原幸子、他：薬理と治療. 1990 ; 18 : 4925-4943
- 22) 小松原良雄、他：薬理と治療. 1990 ; 18 : 4945-4962
- 23) 酒井宏哉、他：薬理と治療. 1991 ; 19 : 1033-1046
- 24) 藤村祥一、他：診療と新薬. 1990 ; 27 : 2279-2295
- 25) 南昌平、他：診療と新薬. 1991 ; 28 : 37-48
- 26) 原田征行、他：診療と新薬. 1990 ; 27 : 1577-1611
- 27) 田中寿一、他：診療と新薬. 1990 ; 27 : 2331-2347
- 28) 高野治雄、他：診療と新薬. 1990 ; 27 : 1799-1824
- 29) 水野和生、他：診療と新薬. 1990 ; 27 : 1825-1836
- 30) 吉野康、他：基礎と臨床. 1991 ; 25 : 153-160
- 31) 米田智幸、他：日薬理誌. 1991 ; 97 : 23-30
- 32) 伊東晃、他：Res Commun Chem Pathol Pharmacol. 1990 ; 70 : 131-142
- 33) 吉野康、他：薬理と治療. 1993 ; 21 : 2121-2129
- 34) 吉野康、他：基礎と臨床. 1991 ; 25 : 135-152
- 35) 鶴見介登、他：Arzneim-Forsch/Drug Res. 1986 ; 36 : 1801-1805
- 36) 米田智幸、他：炎症. 1990 ; 10 : 405-409
- 37) 佐々木克、他：薬理と治療. 1992 ; 20 : 2167-2174
- 38) 春木左千夫、他：未発表
- 39) 春木左千夫、他：薬理と治療. 1990 ; 18 : 3843-3863
- 40) Shigeru, F., et al. : Br. J. Clin Pharmacol. 2002 ; 54 : 295
- 41) 河野健一、他：応用薬理. 1994 ; 48 : 289-296
- 42) 佐野廣、他：薬理と治療. 1995 ; 23 : 1477-1487
- 43) データベース調査結果の概要 (NDB を用いた非ステロイド性抗炎症薬による心血管系イベント発現のリスク評価) : <https://www.pmda.go.jp/files/000270714.pdf>
- 44) Mendonca, L. L. F. et al. : Rheumatology. 2000 ; 39 : 880-882
- 45) Akil, M. et al. : Br J Rheumatol. 1996 ; 35 : 76-78
- 46) Smith, G. et al. : Br J Rheumatol. 1996 ; 35 : 458-462

- 47) Calmels, C. et al. : Rev Rhum. [Engl Ed.] 1999 ; 66 : 167-168
- 48) 田辺 恭子、他：米子医学雑誌.1982 ; 33 : 487
- 49) 吉野 康、他：応用薬理.1991 ; 41 : 277
- 50) 日本ケミファ(株)社内資料
- 51) 櫛采 和司、他：日理薬誌.1989 ; 94 : 299
- 52) 山路 美明、他：未発表
- 53) 瀬川 美秀、他：未発表
- 54) 天野 英敏、他：基礎と臨床.1990 ; 24 : 5979
- 55) 清水 康資、他：基礎と臨床.1990 ; 24 : 5990
- 56) 清水 康資、他：基礎と臨床.1990 ; 24 : 7435
- 57) 長谷川隆司、他：基礎と臨床.1990 ; 24 : 6069
- 58) 中嶋 鳳、他：基礎と臨床.1990 ; 24 : 7955
- 59) 井上 博之、他：未発表
- 60) 島津 宏、他：基礎と臨床 1990 ; 24 : 6773
- 61) 小野 宏、他：医薬品研究.1990 ; 21 : 559
- 62) 長谷川 隆司、他：基礎と臨床.1990 ; 24 : 6069
- 63) 粉碎後の安定性に関する資料(社内資料)
- 64) 簡易懸濁に関する資料(社内資料)

2. その他の参考文献

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

1999 年 8 月から韓国において発売されている。

| | |
|-------|---|
| 国名 | 韓国 |
| 販売名 | ソレトン soleton |
| 会社名 | HK inno. N Corporation (旧社名 : Cheil Jedang) |
| 発売年 | 1999 年 |
| 剤型・規格 | Tablets 80mg |
| 効能・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、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群 手術後、外傷後並びに抜歯後の消炎・鎮痛 |
| 用法・用量 | 通常、成人に 1 回 1 錠（ザルトプロフェンとして 80mg）、1 日 3 回経口投与する。 頓用の場合は 1 回 1～2 錠（ザルトプロフェンとして 80～160mg）を経口投与する。 |

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について（その 3）」（令和元年 9 月 6 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡）

(1) 粉砕

粉砕後の安定性試験 ⁶³⁾

| 保存条件 | 保存期間 | 保存形態 | 結果 |
|---|--------|---------------------|-----|
| 25±5℃ 湿度 成り行き (実測：28～61%RH) | 4 週間 | ビーカー (遮光・開放) | 規格内 |
| 25℃ 75%RH | 4 週間 | ビーカー (遮光・開放) | 規格内 |
| 温度・湿度 成り行き (実測：47～78%RH) 総照度 60 万 lx・hr | 約 13 日 | シャーレ (ラップの覆い・開放) | 規格内 |

試験項目：性状、定量法、分解物の検索、水分量、重量変化（粉砕後安定性試験）

【参考；以下の点にご留意ください】

原薬に刺激性があるので粉砕したソレトン錠80 をそのまま服用することは推奨できません。したがって、粉砕したソレトン錠80 を服用する場合には、オブラートで包むなど口腔粘膜等への直接接触を避けることをご考慮ください。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 ⁶⁴⁾

● 目的

ソレトン錠 80 の経管投与の可否を確認するため、簡易懸濁法（崩壊懸濁試験、通過性試験）を実施した。

● 試験方法

崩壊懸濁試験： 注入器内にソレトン錠 80 を 1 錠入れ、55℃の温湯 20mL を吸い取り、5 分間放置した後、注入器を 90 度 15 往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察した。
崩壊しない場合は、更に 5 分放置後、同様の操作を行った。

通過性試験： 崩壊懸濁試験で得られた懸濁液を、8Fr.の経管栄養チューブの注入端より約 2～3mL/秒の速度で注入し、通過性を観察した。

● 結果

崩壊懸濁試験：5分以内に崩壊・懸濁した。

通過性試験：8Fr.チューブを通過した。

| 経管投与の可否 | 崩壊懸濁試験（水：約 55℃） | | 通過性試験 （通過サイズ） |
|---------|-----------------|-----|------------------|
| | 5分 | 10分 | |
| 適 1 | ○ | | 8Fr. |

○： 完全崩壊、または注入器に吸い取り可能

×： 投与困難な崩壊状況

△： 時間をかければ完全崩壊しそうな状況、またはコーティング残留等によりチューブを閉塞する危険性がある崩壊状況

<経管投与の可否の判定基準>

適 1： 10分以内に崩壊・懸濁し、8Fr.チューブを通過する

適 2： 錠剤のコーティングを破壊、あるいはカプセルを開封すれば、10分以内に崩壊・懸濁し、8Fr.チューブを通過する

条 1： 条件付通過：チューブサイズにより通過の状況が異なる

条 2： 条件付通過：腸溶錠のためチューブが腸まで挿入されていれば使用可能である

条 3： 条件付通過：備考欄参照

不適： 簡易懸濁法では経管投与に適さない

出典：内服薬 経管投与ハンドブック 第2版（株じほう）

● 結論

ソレトン錠 80 の簡易懸濁法を実施した結果、55℃の温湯で5分以内に崩壊・懸濁し、8Fr.のチューブを通過したため、経管投与は「適 1」と判定された。

2. その他の関連資料

