

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2008に準拠して作成

非ステロイド性消炎・鎮痛剤

モービック[®]錠5mg**モービック[®]錠10mg****Mobic[®]Tablets 5mg****Mobic[®]Tablets 10mg**

(メロキシカム製剤)

® = 登録商標

剤形	素錠
製剤の規制区分	劇薬
規格・含量	モービック錠5mg : 1錠中メロキシカム5mg含有 モービック錠10mg : 1錠中メロキシカム10mg含有
一般名	和名 : メロキシカム 洋名 : Meloxicam
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 発売年月日	2004年 9月 10日 2004年 12月 15日 2005年 1月 5日
開発・製造販売・ 提携・販売会社名	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 DIセンター TEL : 0120-189-779 医療関係者向けホームページ http://www.boehringer-ingenheim.co.jp/

本IFは2011年8月改訂の添付文書（第9版）の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.info.pmda.go.jp/>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年が経過した現在、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新たなIF記載要領が策定された。

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A4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。
- ②IF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。

[IFの作成]

- ①IF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。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIF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「IF記載要領2008」により作成されたIF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。

[IFの発行]

- ①「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」（以下、「IF記載要領2008」と略す）は、平成21年4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、「IF記載要領2008」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IFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、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、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供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、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF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、IF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、IF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、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供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があり、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

IF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。IF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、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後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。

(2008年9月)

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	2
1. 販売名	2
(1) 和名	2
(2) 洋名	2
(3) 名称の由来	2
2. 一般名	2
(1) 和名 (命名法)	2
(2) 洋名 (命名法)	2
(3) ステム	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名 (命名法)	3
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	3
7. CAS 登録番号	3
III. 有効成分に関する項目	4
1. 物理化学的性質	4
(1) 外観・性状	4
(2) 溶解性	4
(3) 吸湿性	4
(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点	4
(5) 酸塩基解離定数	4
(6) 分配係数	5
(7) その他の主な示性値	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法	5
4. 有効成分の定量法	5

IV. 製剤に関する項目	6
1. 剤形	6
(1) 剤形の区別, 規格及び性状	6
(2) 製剤の物性	6
(3) 識別コード	6
(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等	6
2. 製剤の組成	7
(1) 有効成分 (活性成分) の含量	7
(2) 添加物	7
(3) その他	7
3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意	7
4. 製剤の各種条件下における安定性	7
5. 調製法及び溶解後の安定性	7
6. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)	8
7. 溶出性	8
8. 生物学的試験法	8
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8
10. 製剤中の有効成分の定量法	8
11. 力価	8
12. 混入する可能性のある夾雑物	8
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	8
14. その他	8
V. 治療に関する項目	9
1. 効能又は効果	9
2. 用法及び用量	9
3. 臨床成績	9
(1) 臨床データパッケージ (2009 年 4 月以降承認品目)	9
(2) 臨床効果	9
(3) 臨床薬理試験: 忍容性試験	10
(4) 探索的試験: 用量反応探索試験	10
(5) 検証的試験	11
(6) 治療的使用	12

VI. 薬効薬理に関する項目	13
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	13
2. 薬理作用	13
(1) 作用部位・作用機序	13
(2) 薬効を裏付ける試験成績	16
(3) 作用発現時間・持続時間	20
VII. 薬物動態に関する項目	21
1. 血中濃度の推移・測定法	21
(1) 治療上有効な血中濃度	21
(2) 最高血中濃度到達時間	21
(3) 臨床試験で確認された血中濃度	21
(4) 中毒域	24
(5) 食事・併用薬の影響	25
(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	25
2. 薬物速度論的パラメータ	25
(1) コンパートメントモデル	25
(2) 吸収速度定数	25
(3) バイオアベイラビリティ	25
(4) 消失速度定数	25
(5) クリアランス	25
(6) 分布容積	25
(7) 血漿蛋白結合率	26
3. 吸収	26
4. 分布	26
(1) 血液－脳関門通過性	27
(2) 血液－胎盤関門通過性	27
(3) 乳汁への移行性	27
(4) 髄液への移行性	27
(5) その他の組織への移行性	27
5. 代謝	28
(1) 代謝部位及び代謝経路	28
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種	28
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	28
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	28
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	29
6. 排泄	29
(1) 排泄部位及び経路	29
(2) 排泄率	29
(3) 排泄速度	29
7. 透析等による除去率	29

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	30
1. 警告内容とその理由	30
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	30
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	32
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	32
5. 慎重投与内容とその理由	33
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	36
7. 相互作用	38
(1) 併用禁忌とその理由	38
(2) 併用注意とその理由	39
8. 副作用	43
(1) 副作用の概要	43
(2) 重大な副作用と初期症状	43
(3) その他の副作用	44
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	45
(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	47
(6) 薬剤アレルギーに対する注意及び試験法	48
9. 高齢者への投与	48
10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与	48
11. 小児等への投与	48
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	49
13. 過量投与	49
14. 適用上の注意	49
15. その他の注意	49
16. その他	49
IX. 非臨床試験に関する項目	50
1. 薬理試験	50
(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）	50
(2) 副次的薬理試験	50
(3) 安全性薬理試験	51
(4) その他の薬理試験	52
2. 毒性試験	52
(1) 単回投与毒性試験	52
(2) 反復投与毒性試験	52
(3) 生殖発生毒性試験	54
(4) その他の特殊毒性	55

X. 管理的事項に関する項目	56
1. 規制区分	56
2. 有効期間又は使用期限	56
3. 貯法・保存条件	56
4. 薬剤取扱い上の注意点	56
(1) 薬局での取り扱いについて	56
(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	56
5. 承認条件等	56
6. 包装	56
7. 容器の材質	57
8. 同一成分・同効薬	57
9. 国際誕生年月日	57
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	57
11. 薬価基準収載年月日	57
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	57
13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容	57
14. 再審査期間	57
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	57
16. 各種コード	58
17. 保険給付上の注意	58
XI 文献	59
1. 引用文献	59
2. その他の参考文献	60
XII 参考資料	61
1. 主な外国での発売状況	61
2. 海外における臨床支援情報	63
XIII 備考	64
その他の関連資料	64

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

メロキシカムはドイツベーリンガーインゲルハイム社で1977年に合成された非ステロイド性消炎・鎮痛剤（NSAID）である。慢性関節リウマチ，変形性関節症などの消炎・鎮痛を目的として開発され，欧米を初めとする世界100か国以上で発売されている（2010年5月現在）。

その主たる作用機序はシクロオキシゲナーゼ（COX）の活性を抑制して（*in vitro*），炎症局所におけるプロスタグランジンの生合成を阻害し（ラット，マウス），消炎・鎮痛作用を示すと考えられている。またシクロオキシゲナーゼ（COX）については，COX-1よりもCOX-2に対して強い阻害活性を示すことが明らかになっている（*in vitro*）。

本邦では，1988年11月から開発に着手し，カプセル剤であるモービックカプセルとして1日1回投与で「慢性関節リウマチ，変形性関節症，腰痛症，肩関節周囲炎，頸肩腕症候群」に対する効能・効果が認められ，2000年12月に承認を取得した。2004年9月に錠への剤型変更が承認され，剤型をカプセルから錠に変更した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) シクロオキシゲナーゼ（COX）-2 阻害作用

炎症反応に関与するCOX-2を選択的に阻害する（*in vitro*）。

(2) すぐれた消炎・鎮痛効果

関節リウマチ，変形性関節症，腰痛症，肩関節周囲炎，頸肩腕症候群の症状に対してすぐれた消炎・鎮痛効果を発揮する。

(3) 1日1回投与で痛みをコントロール

1日1回投与で鎮痛効果を発揮する。

(4) 再審査終了時における副作用発現率は6.5%（433例／6,693例）

主な副作用は，胃不快感81件（1.2%），上腹部痛72件（1.1%），発疹27件（0.4%），悪心21件（0.3%），胃炎18件（0.3%），口内炎18件（0.3%）等であった。臨床検査値においては，一定の傾向を示す変動は認められていない。

重大な副作用として，消化性潰瘍（穿孔を伴うことがある），吐血，下血等の胃腸出血，大腸炎，喘息，急性腎不全，無顆粒球症，血小板減少，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），水疱，多形紅斑，アナフィラキシー反応／アナフィラキシー様反応，血管浮腫，肝炎，重篤な肝機能障害が認められている。

また類薬の重大な副作用として，ショック，再生不良性貧血，骨髓機能抑制，ネフローゼ症候群があらわれることが報告されている。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和 名

モービック[®]錠 5mg

モービック[®]錠 10mg

(2) 洋 名

MOBIC[®] TABLETS 5mg

MOBIC[®] TABLETS 10mg

(3) 名称の由来

リウマチ，変形性関節症の患者が，罹病前のように，運動器が円滑に動きやすくなる（mobile）ことから考えて命名している。

2. 一般名

(1) 和 名（命名法）

メロキシカム（JAN）

(2) 洋 名（命名法）

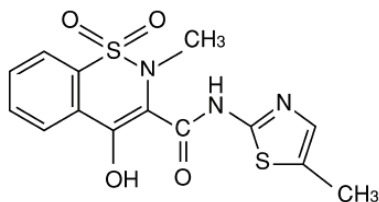
Meloxicam（JAN）

meloxicam（INN）

(3) ステム

-cam：イソキシカム系抗炎症薬

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₄H₁₃N₃O₄S₂

分子量：351.40

5. 化学名 (命名法)

4-hydroxy-2-methyl-*N*-(5-methyl-2-thiazolyl)-2*H*-1,2-benzothiazine-3-carboxamide-1,1-dioxide

4-ヒドロキシ-2-メチル-*N*-(5-メチル-2-チアゾリル)-2*H*-1,2-ベンゾチアジン-3-カルボキサミド-1,1-ジオキシド (IUPAC)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

UH-AC62 (治験番号)

7. CAS登録番号

71125-38-7

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

淡黄色の粉末である。

(2) 溶解性

各種溶媒に対する溶解性 (20℃)

溶媒名	本品1gを溶かすに 要する溶媒量 (mL)	溶解性 (日 局)
ギ 酸	9~10	溶けやすい
メタノール	2755~3057	極めて溶けにくい
エタノール (95)	7915~9985	極めて溶けにくい
水	10000以上	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	10000以上	ほとんど溶けない

各緩衝溶液に対する溶解性 (20℃)

緩衝液のpH	本品1gを溶かすに 要する溶媒量 (mL)	溶解性 (日 局)
1	10000以上	ほとんど溶けない
3	10000以上	ほとんど溶けない
5	10000以上	ほとんど溶けない
7	6920	極めて溶けにくい
9	668	溶けにくい
11	169	溶けにくい
13	44	やや溶けにくい

(3) 吸湿性

75%及び93%相対湿度条件下 (25℃) に保存し, その重量の増加量を調査した。その結果, 本品には吸湿性は認められない。

(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点

融点 : 241℃ (分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa₁ : 1.09

pKa₂ : 4.18

(6) 分配係数

本品は酸性条件で有機層に溶けやすい傾向が見られる。

分配比 (n-オクタノール/緩衝液)

pH	分配比
1	267
3	508
5	78
7	1.5
9	2.9
11	2.4
13	2.1

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

各種条件下で本品の安定性を検討した。その結果、外観・UV・純度試験・乾燥減量・定量に変化は認められず安定であった。

		保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存 試験		室温散光下	36ヵ月	無色瓶 (密栓)	変化は認められなかった。
		25℃, 60%R. H., 暗所 30℃, 70%R. H., 暗所	36ヵ月	ポリエチレン袋 ファイバードラム	変化は認められなかった。
苛酷 試験	温度	60℃, 暗所	1ヵ月	瓶, 密栓	変化は認められなかった。
		40℃, 暗所	6ヵ月	ポリエチレン袋 ファイバードラム	変化は認められなかった。
	湿度	25℃, 93%R. H., 暗所	1ヵ月	瓶, 開栓	変化は認められなかった。
	光	室温 蛍光灯	120万lux・ hr	無色瓶	変化は認められなかった。
加速試験		40℃, 75%R. H., 暗所	6ヵ月	ポリエチレン袋 ファイバードラム	変化は認められなかった。

3. 有効成分の確認試験法

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 赤外吸収スペクトル測定法

4. 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, 規格及び性状

区 分 : 素錠

性 状 :

販 売 名	モービック®錠5mg	モービック®錠10mg
成分・含量	1錠中 メロキシカム 5mg	1錠中 メロキシカム 10mg
剤 形	淡黄色の錠剤	淡黄色の割線入り錠剤
外 形		
直 径	約6mm	約8mm
厚 さ	約2.3mm	約2.8mm
重 さ	約0.09g	約0.18g
識別コード	 C5	 C10

(2) 製剤の物性

本剤は「日局 一般試験法」, 重量偏差試験により試験を行うときこれに適合する。

(3) 識別コード

モービック錠5mg : C5 (薬物本体)

モービック錠10mg : C10 (薬物本体)

(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

モービック錠5mg : 1錠中メロキシカム5mgを含有する。

モービック錠10mg : 1錠中メロキシカム10mgを含有する。

(2) 添加物

添加物としてクエン酸ナトリウム水和物、乳糖水和物、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウムを含有する。

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

各種条件下で本剤の安定性を検討した。その結果、外観、含量等のすべての試験項目で安定であり、本剤は通常の流通条件下で安定であると考えられた。

各種条件下での安定性（5mg錠、10mg錠）

試験	保存条件	期間 (月)	包装形態	成績	試験項目	
長期保存試験	25℃, 60%R. H. (暗所)	36	PTP PTP/アルミピロー 褐色ガラス瓶	規格外の変化は認められなかった。	性状 含量 溶出試験	
苛酷 試験	温度	60℃ (暗所)	1	PTP PTP/アルミピロー 褐色ガラス瓶	規格外の変化は認められなかった。	純度試験
	湿度	25℃, 93%R. H. (暗所)	1			
	光	120万lux・hr (約25℃)				
加速試験	40℃, 75%R. H. (暗所)	6	PTP PTP/アルミピロー 褐色ガラス瓶	規格外の変化は認められなかった。		

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）

該当しない

7. 溶 出 性

方 法：「日局 一般試験法」溶出試験法第2法による。

回転数：100回転

試験液：「日局 一般試験法」崩壊試験法第2液

結 果：96.7～106.3%（60分における溶出率）

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

紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

HPLC法による。

11. カ 価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

原薬・メロキシカムの固体状態での長期保存試験，加速試験及び苛酷試験（温度，湿度，光）において，分解物の生成は認められなかった（HPLC法による）。

モービック錠（5mg，10mg）の長期保存試験，加速試験及び苛酷試験（温度，湿度，光）において分解物の生成は認められなかった（HPLC法）。

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当資料なし

14. そ の 他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

下記疾患並びに症状の消炎・鎮痛

関節リウマチ，変形性関節症，腰痛症，肩関節周囲炎，頸肩腕症候群

2. 用法及び用量

通常，成人にはメロキシカムとして10mgを1日1回食後に経口投与する。

なお，年齢，症状により適宜増減するが，1日最高用量は15mgとする。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

国内において1日15mg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）。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ（2009年4月以降承認品目）

該当しない

(2) 臨床効果

モービックカプセルについて，慢性関節リウマチ^{※, 1)}，変形性関節症²⁾，腰痛症，肩関節周囲炎，頸肩腕症候群³⁾を対象とした二重盲検比較試験の結果，本剤の有用性が認められた。

これらの二重盲検比較試験を含む国内延べ280施設，効果判定の対象となった955例中，承認された効能・効果及び用法・用量における臨床試験成績（636例）は次のとおりであった。

投与対象	有効例数／効果判定例数	有効率（中等度改善以上）
慢性関節リウマチ [※]	102／306	33.3%
変形性関節症	120／166	72.3%
腰痛症	48／57	84.2%
肩関節周囲炎	37／55	67.3%
頸肩腕症候群	42／52	80.8%

※：治験時にはこの疾患名を用いていたが，現在は「関節リウマチ」を用いる。

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

第 I 相臨床試験

健康成人にメロキシカム5, 10, 20mg^{注)}を単回及び10, 20mg^{注)}を1日1回10日間連続経口投与した結果、忍容性に問題はなかった^{4) 5)}。また、バイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響は少ないものと考えられた⁶⁾。

注) 本剤の承認された用法・用量は、通常、成人にはメロキシカムとして10mgを1日1回食後に経口投与する。

4) 東 純一ほか：基礎と臨床 30 (12) : 3189, 1996

5) 東 純一ほか：基礎と臨床 30 (12) : 3211, 1996

6) 入江 伸ほか：基礎と臨床 30 (12) : 3249, 1996

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

前期第 II 相臨床試験

1) 慢性関節リウマチ患者を対象に、漸増法に従い、メロキシカム5, 10, 15及び20mg^{注)}を1日1回4~21週間夕食後に経口投与した結果、至適用量は15mg以下であると考えられた⁷⁾。

2) 変形性関節症患者を対象に、メロキシカムを5, 10, 15mgを1日1回4週間夕食直後に経口投与した結果、10mgで最も高い有用性が得られたため、至適用量は10mgであると考えられた⁸⁾。

注) 本剤の承認された用法・用量は、通常、成人にはメロキシカムとして10mgを1日1回食後に経口投与する。

7) 塩川 優一ほか：基礎と臨床 31 (3) : 1057, 1997

8) 青木 虎吉ほか：臨床医薬 13 (2) : 341, 1997

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

後期第Ⅱ相臨床試験

- ① 慢性関節リウマチ患者を対象に，5，10，15mgを1日1回経口投与し至適用量を検討した。その結果，5mgでは効果不十分であり，また，10mgと15mgでは有用性において有意な差が認められなかったことから，1日10mgが適当と判断した^{9, 10, 11)}。
- ② 変形性膝関節症患者を対象に，メロキシカムを二重盲検群間比較試験により，5，10及び15mgを1日1回4週間投与した結果，有効性において10mgと15mgは5mgに比して優れており，安全性においては3用量間にも有意な差はなかったことから，臨床用量としては10mgが適当であると判断した¹²⁾。
- ③ 腰痛症，肩関節周囲炎，頸肩腕症候群に対する用量反応試験は実施しなかったが，これらの疾患は主に疼痛症状を主訴とし，変形性関節症の臨床症状及び評価項目と類似している。したがって，変形性関節症の至適用量と同量の10mgが臨床用量として適当であると考えられた。

注) 本剤の承認された用法・用量は，通常，成人にはメロキシカムとして10mgを1日1回食後に経口投与する。

9) 塩川 優一ほか：基礎と臨床 31 (3) : 1077, 1997

10) 水島 裕ほか：炎症 17 (2) : 151, 1997

11) 菅原 幸子ほか：炎症 17 (2) : 173, 1997

12) 青木 虎吉ほか：臨床医薬 13 (2) : 365, 1997

2) 比較試験

第Ⅲ相試験

- ① 慢性関節リウマチ患者を対象に，メロキシカム10mg及びピロキシカム20mg（対照薬）を1日1回6週間夕食直後に経口投与する二重盲検比較試験を実施し，本剤の有用性が認められた¹⁾。
- ② 変形性膝関節症患者を対象に，メロキシカム10mgを1日1回夕食後及びジクロフェナク25mg（対照薬）を1日3回4週間経口投与する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⁾。
- ③ 腰痛症，肩関節周囲炎，頸肩腕症候群患者を対象に，メロキシカム10mgを1日1回夕食後及びインドメタシン25mg（対照薬）を1日3回4週間食後に経口投与する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⁾。

1) 水島 裕ほか：基礎と臨床 31 (3) : 1115, 1997

2) 青木 虎吉ほか：臨床医薬 13 (4) : 973, 1997

3) 桜井 実ほか：基礎と臨床 31 (3) : 1201, 1997

3) 安全性試験

長期投与試験

慢性関節リウマチ患者を対象に、メロキシカム10mg 1日1回を12週間以上、最長73週間（平均投与期間33.1週）経口投与した結果、本剤の長期投与による効果の減弱及び副作用発現率の上昇は認められなかった¹³⁾。

13) 桜井 実ほか：基礎と臨床 31 (3) : 1167, 1997

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）

メロキシカムは海外で実施された多くの臨床試験の結果、従来のNSAIDsと比較して、消化管障害の発生率が低いことが実証されている。しかし、日本人を対象とした本剤の安定性は検証されていない。そこで、関節リウマチ、変形性関節炎、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群の患者を対象として、国内の日常診療下におけるメロキシカム（モービック[®]カプセル）の消化管障害を中心とする安全性プロファイルと有効性を明らかにすることを目的として、6ヵ月間投与のプロスペクティブ大規模市販後調査を実施した。

対象は2001年10月～2004年9月の間に全国826の医療機関を受診した前記疾患の患者で、メロキシカムが処方された5,626例であった。

安全性集計対象症例数は5,221例で、副作用が発現した症例は4.02%であった。安全性に影響を及ぼす要因を検討するために、背景因子別に解析を行った結果、「性別」、「合併症有無」、「アレルギー歴有無」、「罹病期間」、「上部消化管の穿孔・潰瘍・出血の既往歴有無」、「現在の喫煙状況」、「副作用歴有無」及び「併用療法有無」において有意差が認められた。

有効性集計対象症例は5,198例で、有効症例は86.8%であった。有効性に影響を及ぼす要因を検討するために、患者背景因子別に解析を行った結果、「罹病期間」、「副作用歴有無」、「投与開始状況」、「併用薬剤有無」及び「併用療法有無」において有意差が認められた。

安全性評価対象となった特別な背景を有する患者は小児が5例、高齢者が3,434例、腎機能障害を有する患者が33例、肝機能障害を有する患者が90例で、これらを評価した結果、特に問題はみられなかった。

今回の市販後調査の結果、日本人を対象とした日常診療下における本剤の安全性及び有効性が確認された¹⁴⁾。

14) 田村 幸資ほか：Pharma Medica 25 (12) : 155, 2007

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

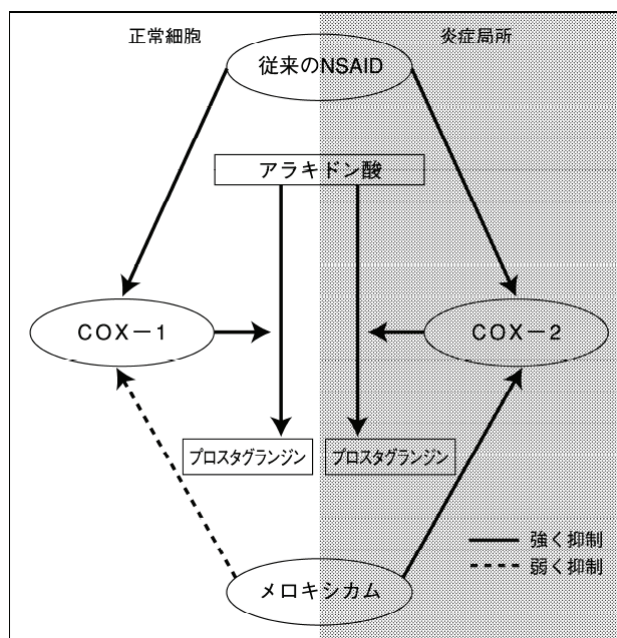
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

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、ザルトプロフェン、アンピロキシカム、エトドラク、メフェナム酸、インドメタシンファルネシル、インドメタシンなどの非ステロイド性消炎・鎮痛剤

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

メロキシカムはシクロオキシゲナーゼ (COX) の作用を抑制して (*in vitro*)^{15, 16)}、炎症局所におけるプロスタグランジン (PG) の生合成を阻害し (ラット, マウス)¹⁷⁾、消炎・鎮痛作用を示すと考えられる。



メロキシカムの作用機序

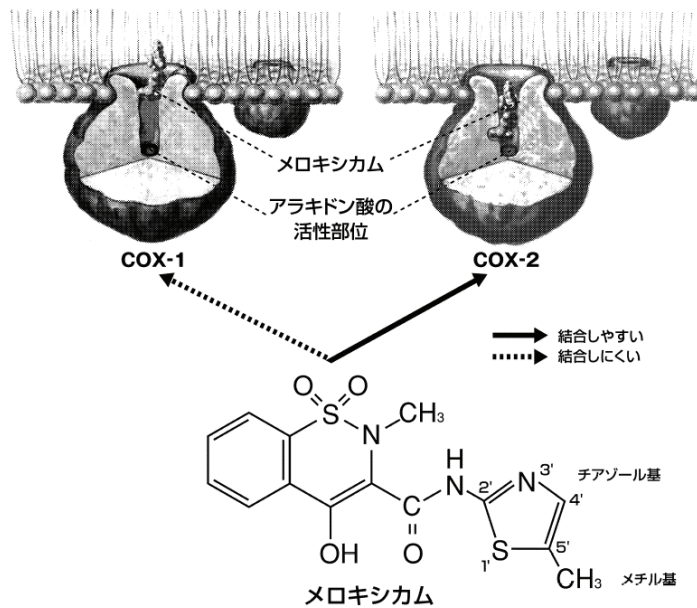
VI. 薬効薬理に関する項目

COX-1及びCOX-2の構造とメロキシカムとの結合様式

NSAIDの主な作用機序は、COX活性阻害によるPGの生合成抑制である。1991年、COXには2種類のアイソザイムが存在していることが明らかとなり、主に生理機能の調節に重要な役割を果たしているのがCOX-1、主に炎症に関与するのはCOX-2であることが判明した。

COX-1とCOX-2の立体構造はよく似ているが、アラキドン酸の活性部位へのスペースはCOX-1の方がCOX-2よりも狭いと考えられている。

メロキシカムは、COX-1よりもCOX-2に対して強い阻害活性を示す。これはメロキシカムが構造的にチアゾール基の5'位に突出したメチル基を有し、このメチル基の配置がCOX-2への選択性に関与していると考えられている¹⁸⁾。



COXの構造とメロキシカムの結合イメージ図

1) COX-1及びCOX-2に対する選択性

① COX-1及びCOX-2に対する阻害活性 (*in vitro*)¹⁵⁾

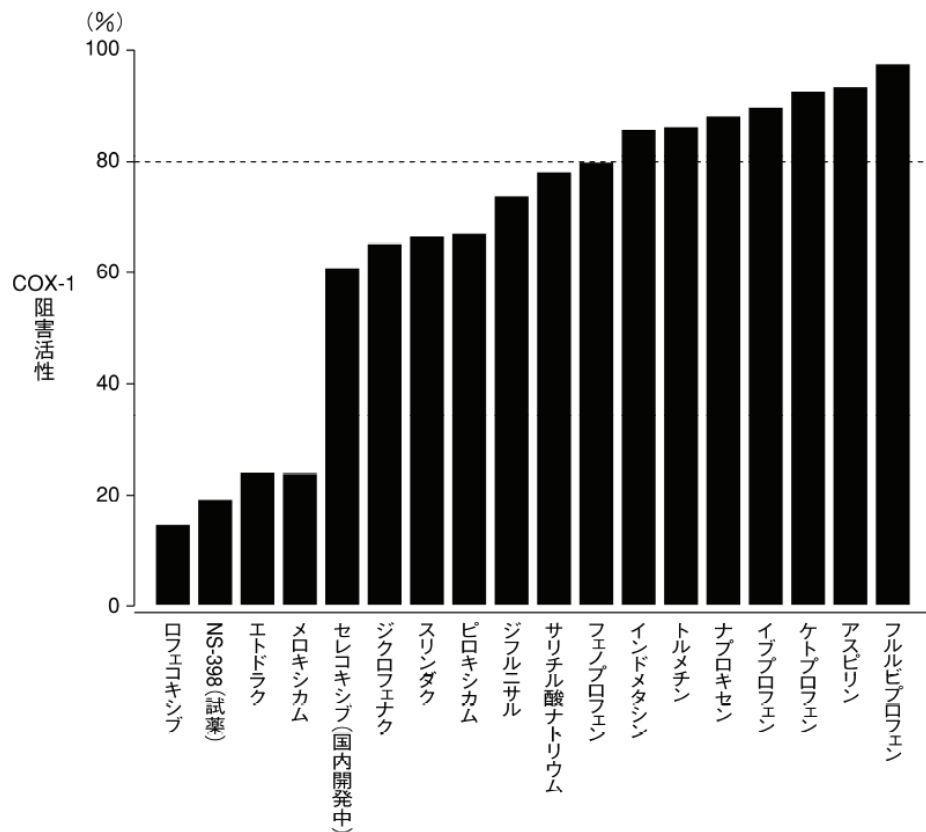
メロキシカムは酵素実験において、COX-1よりもCOX-2に対して強い阻害作用を示した。

COX-1（ヒツジ精囊由来）、COX-2（ヒツジ胎盤由来）阻害活性の比較 (*in vitro*)

薬物	IC ₅₀ [μM] (95%信頼区間)		IC ₅₀ [μM] 選択比
	COX-1	COX-2	
メロキシカム	143 (90.3-225)	11.8 (5.69-24.5)	12.1
ピロキシカム	176 (62.4-497)	153 (41.7-560)	1.15
インドメタシン	0.21 (0.09-0.50)	0.36 (0.25-0.51)	0.58

② COX-2活性80%阻害時の濃度におけるCOX-1阻害活性 (*in vitro* [ヒト])¹⁹⁾

各種NSAIDがCOX-2活性を80%阻害した時の濃度におけるCOX-1阻害活性を検討した結果、メロキシカムはCOX-1活性を約25%阻害した。

COX-2活性80%阻害時の濃度におけるCOX-1阻害活性 (*in vitro*)

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗炎症作用

① カオリン足蹠浮腫に対する作用 (ラット) ²⁰⁾

ラットにカオリン足蹠浮腫を惹起させ抗炎症作用を検討したところ、メロキシカムはピロキシカム、インドメタシン、ジクロフェナクとほぼ同等のID₃₅値を示した。

ラットのカオリン足蹠浮腫抑制作用

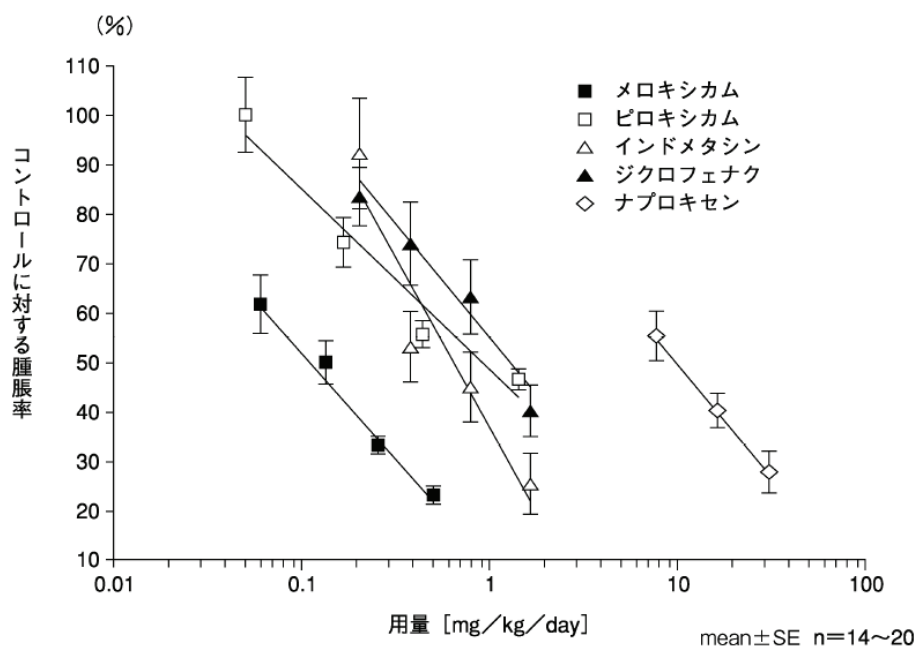
薬物	用量 [mg/kg]	n	ID ₃₅ [mg/kg] (95%信頼区間)
メロキシカム	1~8	10	3.35 (2.93~3.91)
ピロキシカム	0.5~8	10	2.71 (2.30~3.25)
インドメタシン	2~8	10	3.42 (2.39~4.49)
ジクロフェナク	2~16	9~10	4.03 (3.01~5.08)
ナプロキセン	2.5~20	15	6.25 (5.46~7.11)

n=例数

ラットの後肢足蹠皮下に10%カオリンを注射して浮腫を誘発させた。各薬物は浮腫誘発30分前に経口投与し、浮腫誘発5時間後に後肢の厚さを測定してID₃₅値を算出した。

② アジュバント関節炎に対する作用 (ラット) ²⁰⁾

メロキシカムはアジュバント関節炎 (ラット) における後肢腫脹 (2次炎症; 非処置足の腫脹) を用量依存的に抑制した。



ラットのアジュバント関節炎における後肢腫脹 (2次炎症) に対する作用

ラットのアジュバント関節炎における後肢腫脹 (2次炎症) 抑制作用

薬物	用量 [mg/kg/day]	n	ID ₅₀ [mg/kg/day] (95%信頼区間)
メロキシカム	0.063~0.5	20	0.12 (0.09~0.14)
ピロキシカム	0.05~1.35	14~15	0.76 (0.49~1.52)
インドメタシン	0.2~1.6	19~20	0.67 (0.50~0.95)
ジクロフェナク	0.2~1.6	20	1.24 (0.84~2.68)
ナプロキセン	8~32	14~15	11.8 (8.12~14.9)

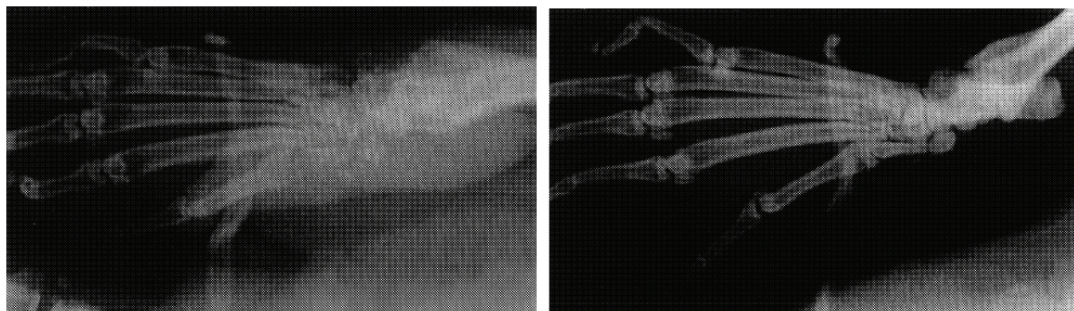
ラットの右後肢足蹠皮下にマイコバクテリア死菌を注射して、アジュバント関節炎を誘発させた。

各薬物は、アジュバント処置日より1日1回、21日間経口投与した。非処置後肢の容積をアジュバント処置前と処置後21日目に測定し、その平均増加率をコントロールと比較し、ID₅₀値を算出した。

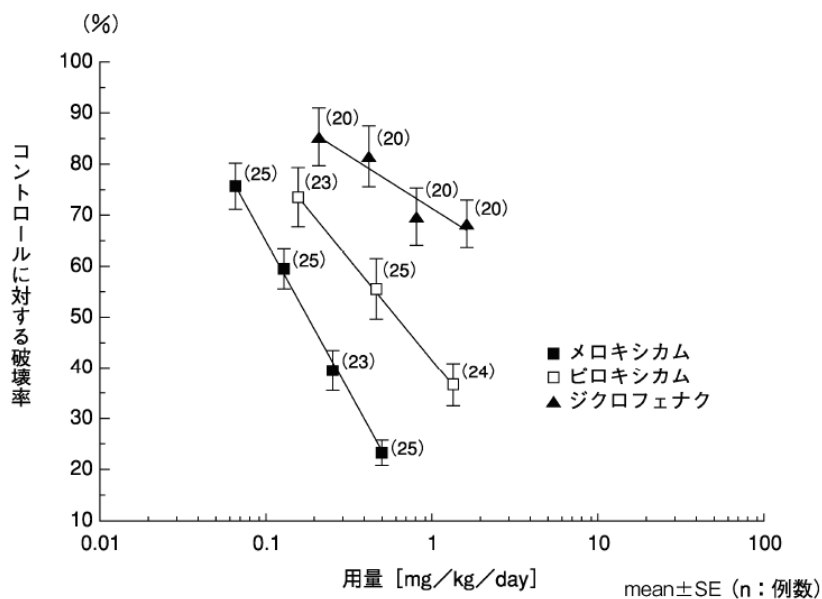
VI. 薬効薬理に関する項目

③ アジュバント関節炎における骨・軟骨の破壊抑制作用（ラット）²¹⁾

メロキシカム投与ラット及びメロキシカム非投与ラット（コントロール）の後肢X線写真を示す。メロキシカム投与ラットは、X線写真により明らかに骨・軟骨破壊抑制作用が確認され、その作用は用量依存的であった。また、メロキシカムはピロキシカム及びジクロフェナクに比べて低用量で用量依存的に骨・軟骨破壊抑制作用を示した。



コントロール
メロキシカム (0.125mg/kg)
X線写真による骨・軟骨破壊抑制作用（ラット）



2次炎症による骨・軟骨破壊抑制作用（ラットアジュバント関節炎）

ラットの右後肢足蹠皮下にマイコバクテリア死菌を注射して、アジュバント関節炎を誘発させた。

各薬物は、アジュバント処置日より1日1回、21日間経口投与し、22日目に非処置後肢の骨及び軟骨破壊の程度をX線写真所見のスコアにより評価し、コントロールと比較した。

ラットのアジュバント関節炎における2次炎症による骨・軟骨破壊抑制作用

薬物	用量 [mg/kg/day]	n	ID ₅₀ [mg/kg/day] (95%信頼区間)
メロキシカム	0.063~0.5	23~25	0.176 (0.152~)
ピロキシカム	0.15~1.35	23~25	0.635 (0.439~)
ジクロフェナク	0.2~1.6	20	>1.6

2) 鎮痛作用

① 炎症性疼痛に対する作用 (ラット) ²⁰⁾

メロキシカムは足蹠浮腫の炎症性疼痛 (ラット: Randall Selitto法) に対して、持続性の鎮痛作用を示した。

ラットにおける炎症性疼痛に対する作用

薬物	用量 [mg/kg]	ED ₁₅₀ ^{注)} [mg/kg] (95%信頼区間)			
		90分	180分	360分	18時間
メロキシカム	2~16	5.64 (5.00~6.36)	6.30 (5.61~7.11)	6.14 (5.47~6.93)	15.7 (12.6~21.4)
ピロキシカム	4~64	6.06 (5.24~6.86)	8.37 (7.20~9.56)	13.3 (11.6~15.5)	89 (外挿値)
ジクロフェナク	1~32	2.23 (1.91~2.70)	3.87 (3.40~4.49)	7.67 (6.67~8.99)	>32
インドメタシン	1.5~24	3.09 (2.83~3.38)	7.62 (6.84~8.64)	13.0 (11.9~14.2)	>24
ナプロキセン	5~40	11.0 (9.26~12.8)	13.5 (10.8~16.6)	20.3 (16.9~24.4)	>40

注) D₁₅₀: 疼痛閾値を50%高める用量

② 酢酸writhingに対する作用 (マウス) ²²⁾

酢酸writhing (マウス) 試験においてメロキシカムはピロキシカム及びインドメタシンとほぼ同程度の鎮痛作用を示した。

マウスの酢酸writhingに対する作用

薬物	用量 [mg/kg]	n	writhing数	抑制率 [%]	ID ₅₀ [mg/kg] (95%信頼区間)
コントロール	—	20	28.9±1.8	—	—
メロキシカム	0.3	10	18.6±1.8*	35.6	0.87 (0.82~0.93)
	1	10	14.0±3.3**	51.6	
	3	10	9.6±2.0**	66.8	
	10	10	5.7±1.8**	80.3	
ピロキシカム	0.3	10	21.9±2.1	24.2	0.97 (0.44~2.14)
	1	10	14.6±4.0**	49.5	
	3	10	5.8±1.4**	79.9	
	10	10	4.9±2.0**	83.0	
インドメタシン	1	10	18.2±5.4*	37.0	1.32 (0.19~9.10)
	3	10	4.6±2.2**	84.1	
	10	10	2.8±1.2**	90.3	

平均値±S.E. Dunnettの検定 * : p<0.05, ** : p<0.01 (コントロールとの比較)

絶食下のマウスに各薬物を経口投与し、1時間後に0.6%酢酸を腹腔内投与した。

酢酸投与後5~20分までの15分間のライジング数を測定した。

VI. 薬効薬理に関する項目

3) その他

① 消化管に対する作用（ラット）²⁰⁾

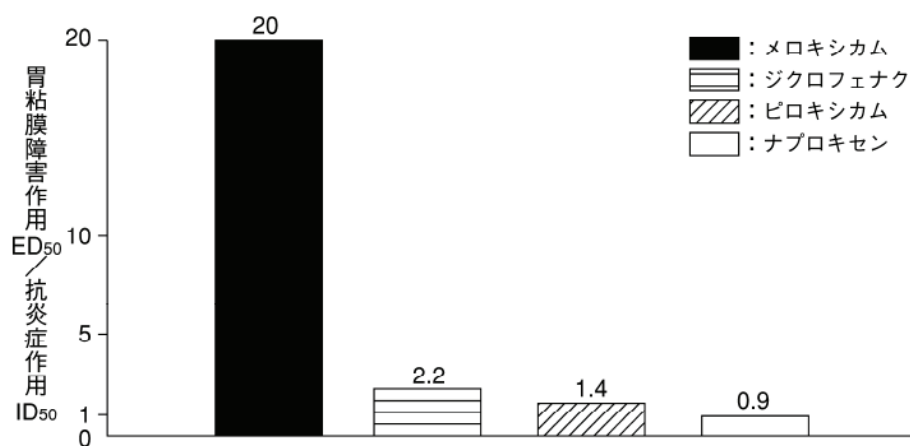
胃粘膜障害作用（ED₅₀値）とアジュバント関節炎における抗炎症作用（ID₅₀値）から求めた安全係数

胃粘膜障害作用

$$\frac{\text{ED}_{50}}{\text{ID}_{50}}$$
 は、メロキシカムでは20と高い値が得られた。

胃粘膜障害作用／抗炎症作用（ラット）

	胃粘膜障害作用 ED ₅₀ (mg/kg/day)	抗炎症作用 ID ₅₀ (mg/kg/day)	胃粘膜障害作用 (ED ₅₀) 抗炎症作用 (ID ₅₀)
メロキシカム	2.47	0.12	20
ジクロフェナク	2.71	1.24	2.2
ピロキシカム	1.07	0.76	1.4
ナプロキセン	11.1	11.8	0.9



ラットに各薬物を1日1回3日間経口投与し、最終投与の4時間後に胃・十二指腸を摘出した。一群中の胃粘膜障害作用（消化性潰瘍又は出血性びらんが1ヵ所以上発生）が認められたラットの比率からED₅₀値を算出した。抗炎症作用は、上記アジュバント関節炎に対するID₅₀値。

(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

健康成人：約7時間（5mg, 10, 20mg単回空腹時経口投与）⁴⁾

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

単回投与

最高血中濃度：0.72 μ g/mL⁴⁾

（1回10mgを空腹時経口投与，健康成人）

反復投与

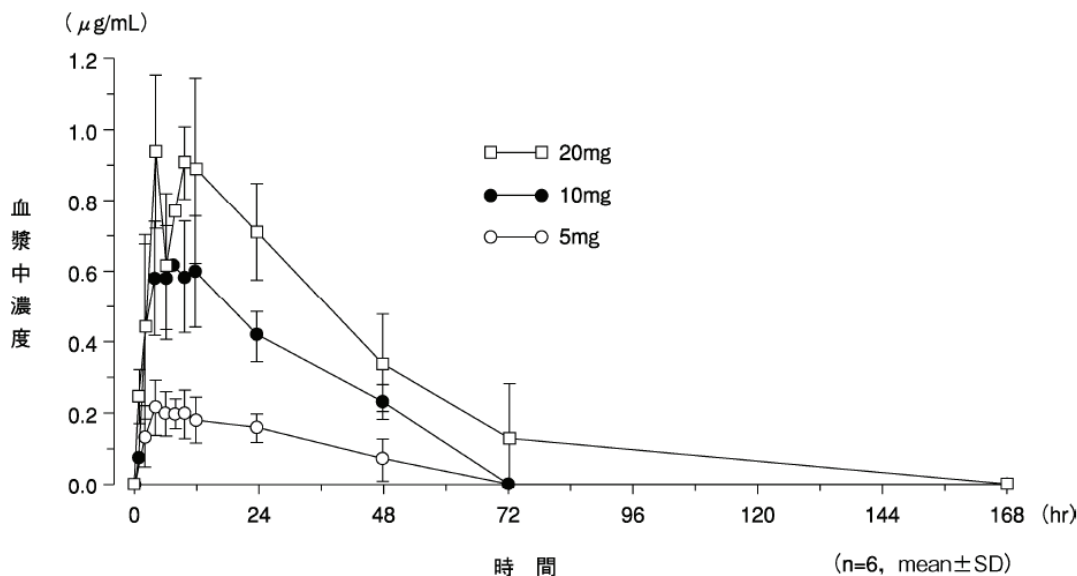
最高血中濃度：1.5 μ g/mL（定常状態4日目）⁵⁾

（1回10mgを食後経口投与，健康成人）

VII. 薬物動態に関する項目

1) 単回投与

健康成人にメロキシカム5, 10, 20mgをカプセル剤として空腹時経口投与したとき, 最高血中濃度 (C_{max}) は約7時間後に得られ, 血中濃度のピークは二峰性を示し, これは腸肝循環及び腸管内へ排泄された後, 腸から再吸収される腸から腸への再循環 (enteroenteric circulation) によると考えられた^{4, 23)}。 C_{max} 及びAUCは用量相関性を示した⁴⁾。



メロキシカム単回経口投与後の血漿中濃度推移 (カプセル剤として空腹時投与)

メロキシカム単回経口投与後の薬物動態パラメータ (カプセル剤として空腹時投与)

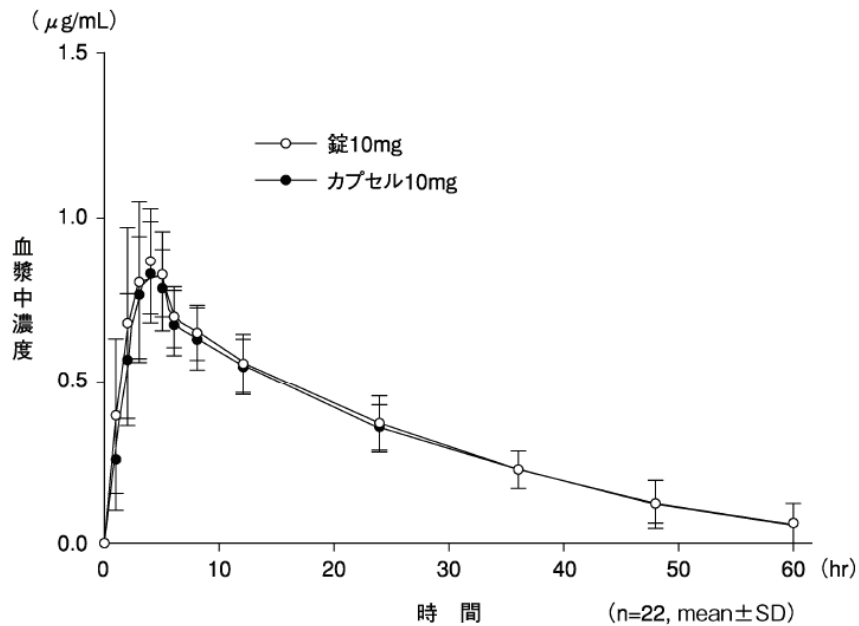
Dose	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-168} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	Vd (L)	Cl_{tot} (L/hr)
5mg	0.26 ± 0.06	7.00 ± 2.76	—	7.87 ± 2.13	—	—
10mg	0.72 ± 0.20	7.00 ± 3.29	27.59 ± 7.30	22.79 ± 3.61	13.69 ± 3.70	0.35 ± 0.05
20mg	1.06 ± 0.15	8.33 ± 3.67	25.42 ± 8.70	42.16 ± 15.14	16.81 ± 4.14	0.49 ± 0.15

n=6, mean \pm SD

(—: 検出限界のため, 薬物動態パラメータの算出が不能であった。)

2) 生物学的同等性

健康成人男子を対象にメロキシカム10mgを錠剤及びカプセル剤として空腹時投与し、薬物動態パラメータを比較した結果、両製剤が生物学的に同等であることが確認された²⁴⁾。



錠10mg及びカプセル10mgを空腹時単回投与した後の血漿中濃度推移

錠10mg及びカプセル10mgを空腹時単回投与した後の薬物動態パラメータ

	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	MRT_{po} ^{注)} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	t_{max} (hr)
錠剤	0.917 ± 0.149	22.92 ± 4.83	27.07 ± 4.37	18.32 ± 2.83	3.818 ± 1.053
カプセル	0.853 ± 0.144	22.34 ± 4.40	28.11 ± 4.68	18.81 ± 3.05	4.000 ± 0.690

注) MRT_{po} : 平均滞留時間

n=22, mean±SD

VII. 薬物動態に関する項目

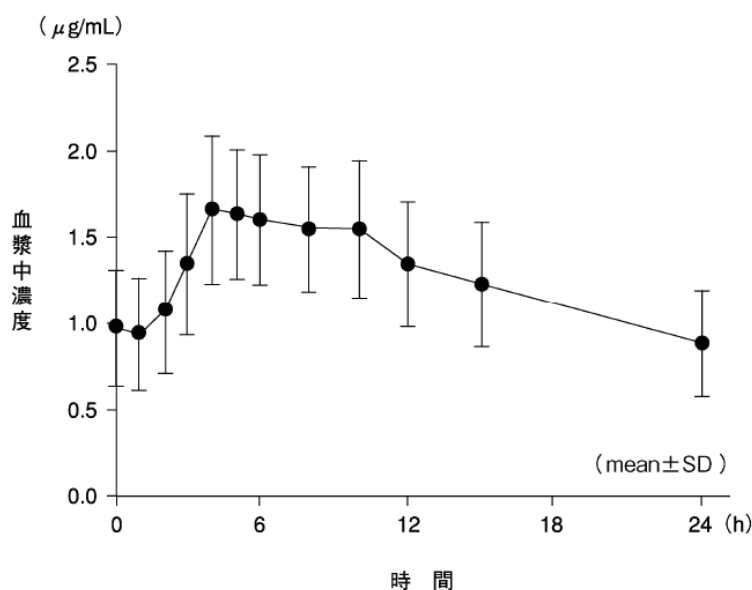
3) 反復投与

健康成人男子にメロキシカム10mgをカプセル剤として食後に7日間反復投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった²⁵⁾。

メロキシカム10mg反復投与後の薬物動態パラメータ (食後投与)

C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC _{0-r} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	C _r ($\mu\text{g/mL}$)	MRT (h)	t _{1/2} (h)	t _{max} (h)
1.842 \pm 0.428	30.21 \pm 7.88	0.875 \pm 0.300	29.95 \pm 7.40	18.68 \pm 5.20	5.160 \pm 1.599

n=25, mean \pm SD



メロキシカム10mg反復投与後の血漿中濃度推移 (食後投与)

4) 高齢者及び病態時における体内動態

<参考; 海外データ>

高齢者では非高齢者に比較して, t_{1/2}とMRTが延長する傾向が認められている。

患者 (慢性関節リウマチ及び変形性関節症) における検討では, 高齢女性患者では定常状態におけるC_{max}及びAUCが, 非高齢女性患者に比較して有意に高値を示すこと, 中等度の腎障害患者においては腎機能正常者に比べ全身クリアランスが有意に大きく定常状態におけるAUCが有意に低値を示すこと, 肝機能障害患者においては健康成人とほとんど同じ推移を示すことが確認されている²⁶⁾。

(ベーリンガーインゲルハイム社 社内資料)

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

健康成人にメロキシカム10mgをカプセル剤として空腹時及び食後に経口投与したときの薬物動態パラメータを比較した。その結果、 C_{max} は食後投与時で高かったが、AUCに差が認められず、メロキシカムの吸収に対する食事の影響は少ないものと考えられた⁶⁾。

メロキシカム10mg単回経口投与後の薬物動態パラメータ（空腹時及び食後投与）

薬物動態 パラメータ	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-72} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)
空腹時投与	0.741 \pm 0.101	8.0 \pm 8.0	28.7 \pm 5.6	26.6 \pm 5.0
食後投与	0.851 \pm 0.139	5.0 \pm 1.0	23.7 \pm 5.3	26.9 \pm 5.1

mean \pm SD, n=12

(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) コンパートメントモデル

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

<参考；外国人データ>

97%（30mg経口投与）²⁷⁾

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

0.38L/hr（10mg食後経口投与，健康成人）⁵⁾

(6) 分布容積

11.52L（10mg食後経口投与，健康成人）⁵⁾

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

<参考；外国人データ>

1) *in vivo*試験成績

健康成人に¹⁴C-メロキシカム30mgを経口投与したとき、血清蛋白との結合率は99%以上であった²⁷⁾。

2) *in vitro*試験成績

ヒト血漿蛋白との結合率は99%以上であり²⁸⁾、主結合蛋白はアルブミンであると考えられた²⁹⁾。

3. 吸 収

(1) 吸収部位

該当資料なし

<参考；動物データ>

絶食ラットで¹⁴C-メロキシカム (1mg/kg) の吸収部位を検討した。

消化管の広い部位で吸収された。

(ベーリンガーインゲルハイム社 社内資料)

(2) 吸収率

該当資料なし

<参考；外国人データ>

約100% (30mg経口投与, 健康成人) ²⁷⁾

4. 分 布

該当資料なし

<参考；動物データ>

ラットに¹⁴C-メロキシカム1mg/kgを経口投与した場合、4時間後に組織内放射能濃度は最大となり、消化管、肝臓、血液、腎臓に高濃度に分布し、次いで肺、甲状腺及び心臓で高かった³⁰⁾。

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考；動物データ>

ラットに¹⁴C-メロキシカム1mg/kgを経口投与した。脳へはほとんど移行しなかった³⁰⁾。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考；動物データ>

妊娠13日目のラットに¹⁴C-メロキシカムを1mg/kg経口投与した。

胎児中の放射能濃度は投与1時間後に0.01 $\mu\text{g eq/g}$ となり、4時間後には0.04 $\mu\text{g eq/g}$ となり、胎児への移行が認められたが、母体の血中濃度はそれぞれ1.17 $\mu\text{g eq/mL}$ 及び2.5 $\mu\text{g eq/mL}$ であり、母体血中濃度よりも著しく低く推移した³¹⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考；動物データ>

分娩後9～11日の授乳中ラットに¹⁴C-メロキシカム5mg/kgを経口投与した。投与5時間以降の乳汁中濃度は血中よりも約1.2～1.7倍高く推移した³²⁾。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考；動物データ>

アジュバント関節炎ラットに¹⁴C-メロキシカムを経口投与したところ、オートラジオグラムにおいて放射能は前肢にほとんど認められず、炎症部位に選択的に分布することが認められた。また、染色像においてもメロキシカムは炎症部位である後肢結合組織内に高濃度に移行することが認められ、この分布は投与後24時間持続することが示された³³⁾。

5. 代 謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考；外国人データ>

健康成人に¹⁴C-メロキシカム30mgを経口投与したとき、血漿中ではほとんどが未変化体であり、代謝物はほとんど認められなかった²⁷⁾。

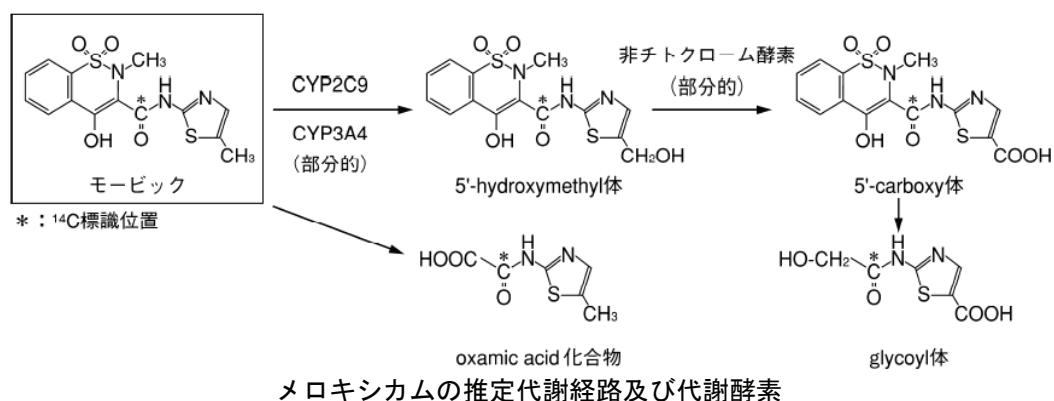
尿中には未変化体は認められず、主な代謝物は5'-ヒドロキシメチル体、5'-カルボキシ体及びチアジン環の酸化的開裂によって生じるオキサム酸化合物などであった²⁷⁾。

¹⁴C-メロキシカム30mg経口投与後の尿及び糞中未変化体及び代謝物
<試料中の存在割合，%>（空腹時投与，投与2時間後に食事摂取）

	尿	糞
	0～48時間	0～96時間
未変化体	0～0.8%	0.6～7.6%
glycoyl体	7.0～11.0	—
oxamic acid化合物	32.3～36.5	—
5'-carboxy体	29.1～34.4	87.4～98.0
5'-hydroxymethyl体	17.3～18.8	0.4～2.3
その他	0.4～2.0	0.1～1.2

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種

メロキシカムの代謝には主に肝臓のチトクロームP-450のCYP2C9が、また、部分的にCYP3A4が関与することが示唆された³⁴⁾。



(3) 初回通過効果の有無及びその割合

バイオアベイラビリティが97%であることから、初回通過効果は無視できると考えられる²⁶⁾。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

主代謝物oxamic acid化合物、5'-hydroxymethyl体及び5'-carboxy体には、抗炎症作用は認められなかった。

(バーリンガーインゲルハイム社 社内資料)

(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

<参考；外国人データ>

尿及び糞中²⁷⁾

(2) 排 泄 率

<参考；外国人データ>

健康成人に¹⁴C-メロキシカム30mgを経口投与したとき、未変化体及び代謝物の総量は、投与後168時間までに尿中に約43%、180時間までに糞中に約47%排泄された²⁷⁾。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

血液透析

<参考；外国人データ>

末期腎不全患者において血中濃度は血液透析の影響を受けなかったことから、本剤は血液透析によって除去されないと考えられる³⁵⁾。

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 [プロスタグランジン合成阻害作用により、胃粘膜防御能が低下し、消化性潰瘍を悪化させるおそれがある（ただし、「慎重投与」（2）の項参照）]
- (2) 重篤な血液の異常がある患者 [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 [プロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量低下及び水、ナトリウムの貯留が起こるため、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 [プロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量低下及び水、ナトリウムの貯留が起こるため、心機能不全を悪化させるおそれがある]
- (6) 重篤な高血圧症の患者 [プロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量低下及び水、ナトリウムの貯留が起こるため、血圧を上昇させるおそれがある]
- (7) 本剤の成分、サリチル酸塩（アスピリン等）又は他の非ステロイド性消炎鎮痛剤に対して過敏症の既往歴のある患者
- (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 [重症喘息発作を誘発するおそれがある]
- (9) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

（理由）：

- (1) 非ステロイド性消炎鎮痛剤のプロスタグランジン（PG）合成阻害作用により、胃粘膜血流減少、胃液分泌増加、粘膜の抵抗性低下が生じ、消化管障害があらわれることがある。また、消化管粘膜に対する直接的な局所刺激も消化管障害の原因と言われている。

消化性潰瘍のある患者では、本剤のような非ステロイド性消炎鎮痛剤の投与により消化性潰瘍を増悪させる可能性があることから、投与を避ける必要がある。

（ただし、「VIII. 5. 慎重投与内容とその理由」（2）の項を参照）

- (2) 非ステロイド性消炎鎮痛剤の投与により、溶血性貧血、無顆粒球症等の血液障害の副作用が報告されている。

重篤な血液の異常がある患者に対しては、本剤の投与により血液の異常が悪化する可能性があることから、投与を避ける必要がある。

- (3) 非ステロイド性消炎鎮痛剤の投与により、肝障害の副作用が報告されている。

重篤な肝障害のある患者に対しては、本剤の投与により肝障害を悪化させる可能性があることから、投与を避ける必要がある。

- (4) 腎機能障害等の腎血流量が低下している患者では、PG類の産生が亢進しており、腎血流量を維持しようとする状態にある。このような状態に非ステロイド性消炎鎮痛剤を投与した場合、PG類により保持されていた腎血流量が減少し、急激に腎機能が悪化する可能性がある。

また、非ステロイド性消炎鎮痛剤では免疫的な機序によって発生する間質性腎炎や、腎髄質の血流低下により生じるとされる腎乳頭壊死などの腎障害も報告されている。

以上のことから、重篤な腎障害のある患者に対しては、本剤のような非ステロイド性消炎鎮痛剤の投与を避ける必要がある。

- (5) 非ステロイド性消炎鎮痛剤のPG合成阻害作用により、腎での水、ナトリウム貯留や、末梢血管での抵抗性の上昇が生じ、循環体液量が増加することがある。循環体液量が増加した場合、心仕事量が増大し、心機能不全のある患者では心機能を悪化させる可能性がある。

また、心不全や高血圧等のレニン-アンジオテンシン系の活性が亢進した状態で非ステロイド性消炎鎮痛剤を使用すると、PG合成が抑制され、アンジオテンシンⅡの血管収縮作用が優位となり、血圧上昇（後負荷増加）がみられ、血行動態の悪化をもたらす可能性もある。

以上のことから、重篤な心機能不全のある患者では本剤の投与を避ける必要がある。

- (6) 非ステロイド性消炎鎮痛剤のPG合成阻害作用により、腎での水、ナトリウム貯留や、末梢血管での抵抗性の上昇が生じ、循環体液量が増加することがある。循環体液量が増加した場合、高血圧症の患者では血圧を上昇させる可能性がある。

また、心不全や高血圧等のレニン-アンジオテンシン系の活性が亢進した状態で非ステロイド性消炎鎮痛剤を使用すると、PG合成が抑制され、アンジオテンシンⅡの血管収縮作用が優位となり、血圧が上昇する可能性もある。

以上のことから、重篤な高血圧症の患者では本剤の投与を避ける必要がある。

- (7) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与を避ける必要がある。同様に、サリチル酸塩（アスピリン等）や、他の非ステロイド性消炎鎮痛剤に対して過敏症の既往歴のある患者に対しても本剤の投与を避ける必要がある。

- (8) アスピリン喘息とは、アスピリンを代表とする非ステロイド性消炎鎮痛剤等によって誘発される気管支喘息のことを示す。明確な機序は解明されていないが、アスピリン喘息は非免疫機序により発症するといわれ、PG系の合成を非ステロイド性消炎鎮痛剤が阻害することにより、リポキシゲナーゼ系代謝産物のロイコトリエンの産生が亢進し気道収縮を引き起こすという説がある。

このような患者では、本剤のような非ステロイド性消炎鎮痛剤の投与は避ける必要がある。

- (9) 動物における生殖・発生毒性試験において、胎児に対し種々の影響が認められているので、妊婦や、妊娠している可能性のある婦人に対する投与は避けること。

（「VIII. 10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項を参照）

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

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

国内において1日15mg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）。

（理由）：

本邦における慢性関節リウマチ患者を対象とした前期第Ⅱ相試験の成績から、1回20mg投与は、5～15mgに比し、副作用の発現率が高いことが認められている（次表参照）。

さらに、海外の臨床試験では1回15mgを超えて投与された場合には副作用の発現頻度が高くなり、かつ消化性潰瘍等の重大な副作用が認められたことから、海外では1日最高用量を15mgと設定している。

これらのことを考慮して、本邦における1日最高用量を15mgと設定した。

慢性関節リウマチ患者を対象とした前期第Ⅱ相試験における投与量別副作用発現率

1日投与量	5mg	10mg	15mg	20mg
副作用発現率	8.7%	10.7%	13.8%	33.3%

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合成阻害作用により、胃粘膜防御能が低下するため、消化性潰瘍を再発させるおそれがある]
- (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) 抗凝血剤（ワルファリン等）を投与中の患者（「相互作用」の項参照）
- (4) 血液の異常又はその既往歴のある患者 [血液の異常を悪化又は再発させるおそれがある]
- (5) 肝障害又はその既往歴のある患者 [肝障害を悪化又は再発させるおそれがある]
- (6) 腎障害又はその既往歴のある患者 [プロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量低下及び水、ナトリウムの貯留が起こるため、腎機能障害を悪化又は再発させるおそれがある]
- (7) 心機能障害のある患者 [プロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量低下及び水、ナトリウムの貯留が起こるため、心機能障害を悪化させるおそれがある]
- (8) 高血圧症の患者 [プロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量低下及び水、ナトリウムの貯留が起こるため、血圧を上昇させるおそれがある]
- (9) 気管支喘息のある患者 [喘息発作を誘発するおそれがある]
- (10) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- (11) 体液喪失を伴う大手術直後の患者 [循環体液量が減少している状態にある患者では、プロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流の低下、腎機能障害が惹起されるおそれがある]
- (12) 出血傾向のある患者 [血小板機能異常が起こることがあるため、出血傾向を助長するおそれがある]
- (13) 炎症性腸疾患（クローン病あるいは潰瘍性大腸炎）の患者 [症状が悪化するおそれがある]

（理由）：

- (1) 非ステロイド性消炎鎮痛剤のPG合成阻害作用により、胃粘膜血流減少、胃液分泌増加、粘膜の抵抗性低下が生じ、消化管障害があらわれることがある。また、消化管粘膜に対する直接的な局所刺激も消化管障害の原因と言われている。
消化性潰瘍の既往歴のある患者では、本剤のような非ステロイド性消炎鎮痛剤の投与により消化性潰瘍を再発させるおそれがあることから、慎重に投与する必要がある。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- (2) 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の抵抗性を示す消化性潰瘍も存在する。そのため、ミソプロストールが投与されている患者においても、本剤のような非ステロイド性消炎鎮痛剤の長期投与が必要なために本剤を継続投与する場合には、十分経過を観察し、慎重に投与する必要がある。

なお、この注意は平成10年2月3日付厚生省薬務局安全課長通知第12号、及び平成10年2月3日付事務連絡に基づく、非ステロイド性消炎鎮痛剤に共通の記載内容である。

- (3) クマリン系抗凝血剤（ワルファリン）との併用により、血中蛋白結合率に影響は認められなかったが、本剤の代謝が阻害されたとの報告がある（*in vitro*）。本剤とワルファリンの代謝酵素は同一（CYP2C9）であることが代謝阻害の原因であると考えられる。そのため、代謝酵素の競合によりワルファリンの抗凝血作用が増強する可能性も考えられることから、慎重に投与する必要がある。（「VIII. 7. 相互作用（2）」の項を参照）

- (4) 非ステロイド性消炎鎮痛剤の投与により、溶血性貧血、無顆粒球症等の血液障害の副作用が報告されている。

血液の異常又はその既往歴のある患者に対しては、本剤の投与により血液の異常が悪化又は再発する可能性があることから、慎重に投与する必要がある。

- (5) 非ステロイド性消炎鎮痛剤の投与により、肝障害の副作用が報告されている。

肝障害又はその既往歴のある患者に対しては、本剤の投与により肝障害が悪化又は再発する可能性があることから、慎重に投与する必要がある。

- (6) 腎機能障害等の腎血流量が低下している患者では、PG類の産生が亢進しており、腎血流量を維持しようとする状態にある。このような状態に非ステロイド性消炎鎮痛剤を投与した場合、PG類により保持されていた腎血流量が減少し、急激に腎機能が悪化する可能性がある。

また、非ステロイド性消炎鎮痛剤では免疫的な機序によって発生する間質性腎炎や、腎髄質の血流低下により生じるとされる腎乳頭壊死などの腎障害も報告されている。

以上のことから、腎障害又はその既往歴のある患者に対しては、本剤のような非ステロイド性消炎鎮痛剤は慎重に投与する必要がある。

- (7) 非ステロイド性消炎鎮痛剤のPG合成阻害作用により、腎での水、ナトリウム貯留や、末梢血管での抵抗性の上昇が生じ、循環体液量が増加することがある。循環体液量が増加した場合、心仕事量が増大し、心機能障害のある患者では心機能を悪化させる可能性がある。

また、心不全や高血圧等のレニン-アンジオテンシン系の活性が亢進した状態で非ステロイド性消炎鎮痛剤を使用すると、PG合成が抑制され、アンジオテンシンⅡの血管収縮作用が優位となり、血圧上昇（後負荷増加）がみられ、血行動態の悪化をもたらす可能性もある。

以上のことから、心機能障害のある患者では、本剤のような非ステロイド性消炎鎮痛剤は慎重に投与する必要がある。

- (8) 非ステロイド性消炎鎮痛剤のPG合成阻害作用により、腎での水、ナトリウム貯留や、末梢血管での抵抗性の上昇が生じ、循環体液量が増加することがある。循環体液量が増加した場合、高血圧症の患者では血圧を上昇させる可能性がある。

また、心不全や高血圧等のレニン-アンジオテンシン系の活性が亢進した状態で非ステロイド性消炎鎮痛剤を使用すると、PG合成が抑制され、アンジオテンシンⅡの血管収縮作用が優位となり、血圧が上昇する可能性もある。

以上のことから、高血圧症の患者では、本剤のような非ステロイド性消炎鎮痛剤は慎重に投与する必要がある。

- (9) 報告により差はあるが、アスピリン喘息は成人喘息患者の約10%に認められているといわれている。アスピリン喘息発生の明確な機序は解明されていないが、PG系の合成を非ステロイド性消炎鎮痛剤が阻害することにより、リポキシゲナーゼ系代謝産物のロイコトリエンの産生が亢進し気道収縮を引き起こすという説がある。

以上のことから、気管支喘息患者に対しては、本剤のような非ステロイド性消炎鎮痛剤は慎重に投与する必要がある。なお、アスピリン喘息又はその既往歴のある患者は【禁忌】に設定されている。

- (10) 一般に高齢者は非高齢者に比し、副作用の発現頻度の上昇や、程度が悪化することが考えられるため、慎重に投与する必要がある。

（「VIII. 9. 高齢者への投与」の項を参照）

- (11) 大手術を受け、体液喪失を伴った患者では、循環体液量が減少している状態にあり、PG合成阻害作用により、腎血流量の低下、腎機能障害が惹起される可能性があるので慎重に投与する必要がある。

- (12) 非ステロイド性消炎鎮痛剤は、シクロオキシゲナーゼ（COX）-1活性阻害作用によって、トロンボキサン_{A2}による血小板凝集を抑制し、出血傾向を助長する可能性がある。本剤も同様の薬理作用を有していることから、出血傾向のある患者に使用する場合は、慎重に投与する必要がある。

- (13) 非ステロイド性消炎鎮痛剤を炎症性腸疾患の患者に投与した場合に、炎症性腸疾患を悪化させるとの報告がある。これは非ステロイド性消炎鎮痛剤によるPG合成阻害作用のために、粘膜保護作用が低下し、症状が悪化するものと考えられている。本剤も同様の薬理作用を有していることから、炎症性腸疾患の患者に使用する場合は、慎重に投与する必要がある。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 本剤はin vitro試験において、シクロオキシゲナーゼ（COX）-1に対してよりもシクロオキシゲナーゼ-2をより強く阻害することが確認されているが、日本人を対象とした臨床試験ではシクロオキシゲナーゼ-2に対してより選択性の低い非ステロイド性消炎鎮痛剤と比較して、本剤の安全性がより高いことは検証されていない。特に、消化管障害発生のリスクファクターの高い患者（消化性潰瘍の既往歴のある患者等）への投与に際しては副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。（「臨床成績」, 「薬効薬理」の項参照）
- (2) 消炎鎮痛剤による治療は原因療法ではなく、対症療法であることに留意すること。また、薬物療法以外の療法も考慮すること。
- (3) 長期投与する場合には、定期的かつ必要に応じて臨床検査（尿検査、血液検査、肝機能検査及び便潜血検査等）を行うこと。また、異常が認められた場合には、減量又は休薬する等の適切な処置を行うこと。
- (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。なお、消化器系の重篤な副作用〔消化性潰瘍（穿孔を伴うことがある）、吐血、下血等の胃腸出血〕が報告されているので、観察を十分に行い（消化管障害、特に胃腸出血に注意すること）、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。（「副作用」の項参照）
- (5) 感染症を不顕性化するおそれがあるので、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[他の非ステロイド性消炎鎮痛剤で、相互に副作用を増強することが報告されている]。（「相互作用」の項参照）
- (7) 眼の調節障害、眠気等の精神神経系症状があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように十分注意すること。

（解説）：

- (1) 本剤は*in vitro*試験において、シクロオキシゲナーゼ-1よりもシクロオキシゲナーゼ-2をより強く阻害することが確認されている。（「VI. 薬効薬理に関する項目」の項を参照）

理論的にはシクロオキシゲナーゼ-2に選択的に作用する薬剤は、そうでない薬剤（シクロオキシゲナーゼ-2に対してより選択性の低い非ステロイド性消炎鎮痛剤）に比し消化管障害の程度や頻度は小さいと考えられている。

一方、海外の臨床試験（本剤投与量7.5mg, 15mg）^注では、本剤の安全性は対照薬（ピロキシカム、ジクロフェナク、ナプロキセン）に比し同等もしくは優れていることが認められた。しかし、市販後に消化管障害発生のリスクファクターの高い患者（消化性潰瘍の既往歴のある患者等）へ投与され、その結果、消化器系の重篤な副作用が報告された。

また、国内における第Ⅲ相二重盲検比較試験では、変形性関節症を対象とした試験において本剤の安全性は対照薬に比し優れていたが、他の2試験では安全性について対照薬との間に有意差は認められなかった。（「V. 3. 臨床成績」の項を参照）

以上のことから、消化管障害発生のリスクファクターの高い患者に本剤を投与する際には、副作用の発現に留意し、十分に観察を行う必要がある。

注）本剤の承認された用法・用量は、通常、成人にはメロキシカムとして10mgを1日1回食後経口投与である。

<参考>

- 1) *in vitro*試験におけるCOX-1, COX-2に対する阻害活性の比較

	酵素実験
IC ₅₀ (COX-1/COX-2)	12.1

（「VI. 2. (1) 1)」① COX-1及びCOX-2に対する阻害活性（*in vitro*）」の項を参照）

- 2) 国内二重盲検比較試験における安全性（他剤との比較）

- ・慢性関節リウマチを対象に、対照薬としてピロキシカムカプセル20mg（1日1回投与）を用いて実施した二重盲検比較試験では、概括安全度は本剤と対照薬との間に有意差を認めなかった¹⁾。
- ・変形性関節症を対象に、対照薬としてジクロフェナク錠25mg（1日3回投与）を用いて実施した二重盲検比較試験では、本剤の概括安全度は対照薬に比し有意に優れていた²⁾。
- ・腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群を対象に、対照薬としてインドメタシンカプセル25mg（1日3回投与）を用いて実施した二重盲検比較試験では、概括安全度は本剤と対照薬との間に有意差を認めなかった³⁾。

- (2) 本剤を含む非ステロイド性消炎鎮痛剤は、COX阻害により炎症を抑制するが、炎症を発生させている原因を改善・除去することはない。

また、本剤の対象疾患である関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群の治療においては、薬物療法以外の療法も考慮する必要がある。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- (3) 本剤を含む非ステロイド性消炎鎮痛剤には、消化管障害、肝障害、腎障害、血液障害等の副作用が報告されており、重篤化することもある。そのため、長期投与の際には、定期的かつ必要に応じて尿検査、血液検査、肝機能検査及び便潜血検査等の臨床検査を実施し患者の状態に十分注意すること。

本剤投与中に異常が認められた場合には、減量（例えば10mg/日から5mg/日へ減量する）又は投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

（「VIII. 8. (1) 1」 重大な副作用と初期症状」の項を参照）

- (4) 本剤の投与期間中は、患者の状態を十分に観察し、副作用の発現に注意を払うこと。重篤な消化管障害（穿孔を伴う消化性潰瘍、吐血、下血等の胃腸出血等）が報告されていることから、消化管障害（特に胃腸出血）に注意し、観察を十分に行う必要がある。本剤投与中に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。

（「VIII. 8. (1) 1」 重大な副作用と初期症状」の項を参照）

- (5) 非ステロイド性消炎鎮痛剤の抗炎症作用により、感染症の不顕性化の可能性がある。本剤の投与期間中は、感染症を見逃さないよう患者の観察を十分に行うこと。
- (6) 他の非ステロイド性消炎鎮痛剤と併用した場合、両剤の作用が相加的に働き、副作用の発現頻度の上昇や、程度が悪化することが考えられる。

以上のことから、他の非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用はできるだけ避けること。

（「VIII. 7. (2) 併用注意とその理由」の項を参照）

- (7) 本剤の投与により、眼の調節障害、眠気等の精神神経系症状があらわれることがある。本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように、十分に注意すること。

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

【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
ACE阻害薬，アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤	糸球体濾過量がより減少し，腎障害のある患者では急性腎不全を引き起こす可能性がある。	プロスタグランジン合成阻害作用により，腎血流量が低下するためと考えられる。
選択的セロトニン再取り込み阻害剤	出血傾向が増強するおそれがある。	選択的セロトニン再取り込み阻害剤は血小板凝集抑制作用を有するためと考えられる。
プロスタグランジン合成阻害剤 （糖質コルチコイド，他の非ステロイド性消炎鎮痛剤，サリチル酸塩（アスピリンを含む））	消化性潰瘍および胃腸出血のリスクを高める可能性がある。	両剤ともプロスタグランジン合成阻害作用を有するためと考えられる。
抗凝固剤 トロンビン阻害剤 （ダビガトランエテキシラート等） クマリン系抗凝血剤 （ワルファリン等） ヘパリン	出血傾向が増強するおそれがあるので，併用が避けられない場合は，血液凝固に関する検査を行うなど，これら薬剤の効果を十分観察すること。	これら薬剤は抗凝固作用を有するためと考えられる。 また，CYP2C9 による代謝において，本剤とワルファリンとの薬物相互作用が起こるおそれがある。
抗血小板剤 （チクロピジン）	出血傾向が増強するおそれがある。	抗血小板剤は血小板凝集抑制作用を有するためと考えられる。
血栓溶解剤		これら薬剤は血栓溶解作用を有するためと考えられる。
コレステラミン	本剤の作用が減弱する。	コレステラミンの薬物吸着作用により，本剤の消失が速まると考えられる。
経口血糖降下剤	本剤の作用が増強するおそれがある。	機序は十分に解明されていないが，グリベンクラミドが本剤の代謝を阻害した（in vitro試験）との報告がある。
キニジン	本剤の作用が減弱するおそれがある。	機序は十分に解明されていないが，キニジンが本剤の代謝を亢進させた（in vitro試験）との報告がある。
リチウム	血中リチウム濃度が上昇する。他の非ステロイド性消炎鎮痛剤で，リチウム中毒を呈したとの報告があるので，本剤の治療開始，用量の変更及び中止時には，血中リチウム濃度を測定するなど留意すること。	プロスタグランジン合成阻害作用により，リチウムの腎排泄が遅延するためと考えられている。
メトトレキサート	メトトレキサートの血液障害を悪化させるおそれがあるので，血液検査を十分行うこと。	プロスタグランジン合成阻害作用により，メトトレキサートの尿細管分泌を抑制するためと考えられている。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
利尿剤	利尿剤を使用中の患者においては、非ステロイド性消炎鎮痛剤で急性腎不全を起こすおそれがあるので、腎機能に十分留意し、本剤の併用を開始すること。	プロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量低下及び水、ナトリウムの貯留が起こるためと考えられている。
降圧薬 （ β 受容体遮断薬、ACE阻害薬、血管拡張薬、利尿剤等）	他の非ステロイド性消炎鎮痛剤で、降圧薬の効果を減弱させることが報告されている。	血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成が阻害されるため、降圧薬の血圧低下作用を減弱させると考えられている。
シクロスポリン	シクロスポリンの腎毒性が非ステロイド性消炎鎮痛剤により増強されるおそれがあるので、腎機能に十分留意すること。	プロスタグランジン合成阻害作用により腎血流量が減少するためと考えられている。

（理由）：

- ・ **プロスタグランジン合成阻害剤（糖質コルチコイド、他の非ステロイド性消炎鎮痛剤、サリチル酸塩（アスピリンを含む））**

（機序） これら薬剤は本剤と同様にプロスタグランジン（PG）合成阻害作用を有する。そのため、両剤の作用が相加的に働き、副作用の発現頻度の上昇や、程度が悪化することが考えられる。

（処置） できるだけ併用を避けること。

また、消化器症状をはじめとする異常所見が認められた場合には、原因薬剤を減量・中止するなど、適切な処置を行うこと。

- ・ **抗凝固剤、チクロピジン、血栓溶解剤**

（機序） これら薬剤では、その抗凝固作用、血小板凝集抑制作用、血栓溶解作用により、出血の危険性が高いことが知られている。本剤の投与により消化管障害が発生した場合、消化管出血の危険性が高まるなど、出血傾向が増強する可能性がある。

また、非ステロイド性消炎鎮痛剤はPG合成阻害作用による血小板凝集作用への影響を完全に否定することはできない。

なお、クマリン系抗凝固剤（ワルファリン）との併用により、血中蛋白結合率に影響は認められなかったが、本剤の代謝が阻害されたとの報告がある（*in vitro*）。本剤の代謝が阻害された機序は明らかではないが、本剤とワルファリンの代謝酵素は同一（CYP2C9）であることが原因の一つであると考えられる。

（処置） 血小板凝集能、線溶系、及び血液凝固に関する検査を行う等、これら薬剤の効果を十分観察すること。また、出血傾向が増強した場合には、直ちに本剤及びこれら薬剤を減量・中止するなど、適切な処置を行うこと。

・ コレスチラミン

(機序) コレスチラミンとの併用により、本剤の血中濃度消失半減期、AUC等が有意に減少し、全身クリアランスが有意に増加したとの報告がある。

コレスチラミンの腸管内における薬物吸着作用により、本剤の体内薬物動態が影響を受けるため、体内からの消失が速まると考えられる。

(処置) 本剤の効果が不十分な場合には、コレスチラミンを減量・中止させるか又は本剤から他の治療法への変更を検討すること。

・ 経口血糖降下剤

(機序) 経口血糖降下剤のグリベンクラミドとの併用により、血中蛋白結合率に影響は認められなかったが、本剤の代謝が阻害されたとの報告がある (*in vitro*)。しかし、グリベンクラミドの代謝酵素は解明されておらず、本剤の代謝が阻害された機序については十分解明されていない。

(処置) 消化器症状をはじめとする異常所見が認められた場合には、原因薬剤を減量・中止するなど、適切な処置を行うこと。

・ キニジン

(機序) キニジンとの併用により、本剤の代謝が亢進したとの報告がある (*in vitro*)。本剤の代謝が亢進した機序は明らかではないが、本剤の代謝にCYP3A4が部分的に関与しているとの報告もあり、またキニジンがCYP3A4の基質であり、CYP3A4のアロステリック部位に結合してその酵素活性が増加し、本剤の代謝に影響を受けることが原因の一つであると考えられる。

(処置) 本剤の効果が不十分な場合には、キニジンを減量・中止させるか又は本剤から他の治療法への変更を検討すること。

・ リチウム

(機序) 本剤の投与によりリチウムの血中濃度が上昇したとの報告がある。リチウムは主に腎排泄されることから、本剤のPG合成阻害作用によりリチウムの腎排泄が遅延し、血中リチウム濃度が上昇することがある。その結果リチウム中毒があらわれる可能性がある。

また、他の非ステロイド性消炎鎮痛剤の投与により、リチウム中毒があらわれることが報告されている。

(処置) リチウムの治療濃度域は狭いので、本剤の治療開始、用量の変更及び中止時には、血中リチウム濃度を測定するなど十分に観察を行うこと。また、血中リチウム濃度の上昇やリチウムによる副作用が認められた場合には、原因薬剤を減量・中止させるなど、適切な処置を行うこと。

・メトトレキサート

（機序） 本剤のPG合成阻害作用により、メトトレキサートの尿細管分泌が抑制され、血中濃度が上昇する可能性がある。その結果メトトレキサートの副作用である血液障害を発現・悪化させる可能性がある。

また、他の非ステロイド性消炎鎮痛剤の投与により、メトトレキサートの副作用を増強することが報告されている。

（処置） 血液検査を十分に行いメトトレキサートの副作用に注意し、また腎機能等、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、原因薬剤を減量・中止させるなど、適切な処置を行うこと。

・利尿剤

（機序） 利尿剤を使用中の患者では利尿剤により腎機能が維持されていることがある。

非ステロイド性消炎鎮痛剤のPG合成阻害作用により、腎血流量低下及び水、ナトリウムの貯留が生じるため、利尿剤の効果が相殺され、急性腎不全を起こす可能性がある。

（処置） 腎機能に十分留意し、本剤の併用を開始すること。また、投与期間中の腎機能等、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、原因薬剤を減量・中止させるなど、適切な処置を行うこと。

・降圧薬（ β 受容体遮断薬、ACE阻害薬、血管拡張薬、利尿剤等）

（機序） 他の非ステロイド性消炎鎮痛剤において、降圧薬の効果を減弱させたことが報告されている。PGには血管拡張作用があり、非ステロイド性消炎鎮痛剤のPG合成阻害作用により血管拡張作用が阻害されるため、降圧薬の血圧低下作用を減弱させる可能性がある。

（処置） 降圧薬の効果が不十分な場合には、本剤を減量・中止させるなど、適切な処置を行うこと。

・シクロスポリン

（機序） 本剤のPG合成阻害作用により、シクロスポリンの腎排泄が遅延し、血中濃度が上昇する可能性がある。その結果シクロスポリンの腎毒性を増強させる可能性がある。

また、他の非ステロイド性消炎鎮痛剤の投与により、シクロスポリンの腎毒性を増強することが報告されている。

（処置） 腎機能等、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、原因薬剤を減量・中止させるなど、適切な処置を行うこと。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

<国内>

国内における承認時までの臨床試験及び製造販売後調査の総症例6,693例中副作用が報告された症例は433例（6.5%）であった。このうち、主な副作用は、胃不快感81件（1.2%）、上腹部痛72件（1.1%）、発疹27件（0.4%）、悪心21件（0.3%）、胃炎18件（0.3%）、口内炎18件（0.3%）等であった。臨床検査値においては、一定の傾向を示す変動は認められていない。（再審査終了時）

<海外>

海外における臨床試験は、健康成人、関節リウマチ、変形性関節症又は強直性脊椎炎の患者（5,500例）を対象に実施された。このうち、3,750例に本剤7.5mg, 15mgが経口投与され、主な副作用は、消化不良（7.0%）、嘔気（4.6%）、頭痛（4.0%）、下痢（3.5%）、皮疹（2.8%）等であった。（ヨーロッパにおける承認申請時）

(2) 重大な副作用と初期症状

(1) 重大な副作用

- 1) 消化性潰瘍（0.1%未満）（穿孔を伴うことがある）、吐血（0.1%未満）、下血等の胃腸出血（0.1%未満）、大腸炎（0.1%未満^注）：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) 喘息（0.1%未満^注）：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。
- 3) 急性腎不全（0.1%未満）：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) 無顆粒球症（頻度不明^注）、血小板減少（0.1%未満）：観察を十分に行い、定期的かつ必要に応じて血液検査を実施し、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。特にメトトレキサートのような骨髓機能を抑制する薬剤と併用する際には、留意すること。（「相互作用」の項参照）
- 5) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明^注）、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）（頻度不明^注）、水疱（頻度不明^注）、多形紅斑（頻度不明^注）：観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) アナフィラキシー反応／アナフィラキシー様反応（0.1%未満^注）、血管浮腫（0.1%未満^注）：観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) 肝炎（頻度不明^注）、重篤な肝機能障害（1%以下^注）：観察を十分に行い、定期的かつ必要に応じて臨床検査を実施し、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。

注）：頻度は海外の臨床試験成績に基づく。また、頻度不明は海外の市販後の自発報告によるもの（注の記載がないものは国内の臨床試験及び製造販売後調査に基づく）。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 重大な副作用（類薬）

ショック，再生不良性貧血，骨髓機能抑制，ネフローゼ症候群：他の非ステロイド性消炎鎮痛剤でこのようなことがあらわれることがあるので，観察を十分行い，定期的かつ必要に応じて臨床検査を実施し，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。

(3) その他の副作用

	0.1～5%未満 ^{注1)}	0.1%未満 ^{注1)}	頻度不明 ^{注2)}
循環器		低血圧，動悸，血圧上昇	
消化器	口内炎，食道炎 ^{注3)} ，悪心・嘔気，食欲不振，胃潰瘍，胃炎，腹痛，消化不良，鼓腸放屁 ^{注3)} ，下痢，便潜血	口内乾燥，口角炎，おくび，嘔吐，腹部膨満感，便秘	
精神神経系	頭痛	知覚異常，眠気，眩暈，味覚障害	錯乱，失見当識，抑うつ
過敏症	発疹，皮膚瘙痒	接触性皮膚炎，光線過敏性反応 ^{注3)} ，蕁麻疹	
感覚器		眼異物感，眼球強膜充血，耳鳴	結膜炎，視覚障害，霧視
肝臓	AST (GOT)，ALT (GPT)，LDH，Al-Pの上昇等の肝機能障害，ウロビリノーゲンの上昇	総ビリルビン値の上昇	
腎臓	BUNの上昇，尿蛋白	尿量減少，クレアチニン，尿酸値の上昇，総蛋白，アルブミンの低下，尿糖	
血液	赤血球，白血球 ^{注3)} ，ヘモグロビン，ヘマトクリット値，リンパ球の減少，好中球，好酸球，好塩基球，単球の増加	白血球の増加，貧血	
その他	浮腫，尿沈渣の増加，尿潜血	咳嗽，腋窩・乳房の痛み，悪寒，潮紅・ほてり，発熱，下肢脱力，倦怠感，気分不快，血清鉄の減少，カリウムの上昇	排尿障害（尿閉を含む）

注1) 頻度は国内の臨床試験及び製造販売後調査に基づく。

注2) 海外の市販後の自発報告によるものであるため頻度不明（国内の臨床試験及び製造販売後調査では認められなかった副作用）。

注3) 海外の臨床試験成績に基づく（国内の臨床試験及び製造販売後調査では認められなかった副作用）。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

再審査終了時までの調査症例6,693例中、副作用が報告されたのは433例（6.5%）であった。また、臨床検査値においては、一定の傾向を示す変動は認められていない（2006年12月現在）。

時期	承認時迄の状況	特別調査	特別調査 (長期使用)	合計	副作用等の種類別発現件数 (%)				
					時期	承認時迄の状況	特別調査	特別調査 (長期使用)	合計
調査施設数	274	757	68	1,099					
調査症例数	1,128	5,221	344	6,693	舌痛	—	1 (0.02)	—	1 (0.01)
副作用等の発現症例数	183	210	40	433	血便排泄	—	1 (0.02)	—	1 (0.01)
副作用等の発現件数	219	241	50	510	口唇乾燥	1 (0.09)	—	—	1 (0.01)
副作用等の発現症例率	16.22%	4.02%	11.63%	6.47%	悪心	9 (0.80)	11 (0.21)	1 (0.29)	21 (0.31)
					口腔内不快感	—	2 (0.04)	—	2 (0.03)
					レッチング	—	1 (0.02)	—	1 (0.01)
					胃不快感	34 (3.01)	46 (0.88)	1 (0.29)	81 (1.21)
					口内炎	9 (0.80)	9 (0.17)	—	18 (0.27)
					嘔吐	2 (0.18)	3 (0.06)	—	5 (0.07)
					心窩部不快感	1 (0.09)	1 (0.02)	—	2 (0.03)
					肝胆道系障害	1例 (0.09)	2例 (0.04)	5例 (1.45)	8例 (0.12)
					肝機能異常	1 (0.09)	1 (0.02)	4 (1.16)	6 (0.09)
					肝障害	—	1 (0.02)	1 (0.29)	2 (0.03)
					皮膚および皮下組織障害	34例 (3.01)	19例 (0.36)	2例 (0.58)	55例 (0.82)
					接触性皮膚炎	1 (0.09)	—	—	1 (0.01)
					薬疹	2 (0.18)	—	—	2 (0.03)
					湿疹	—	1 (0.02)	—	1 (0.01)
					紅斑	—	1 (0.02)	—	1 (0.01)
					掻痒症	10 (0.89)	6 (0.11)	—	16 (0.24)
					発疹	19 (1.68)	6 (0.11)	2 (0.58)	27 (0.40)
					全身性皮疹	—	1 (0.02)	—	1 (0.01)
					掻痒性皮疹	1 (0.09)	—	—	1 (0.01)
					皮膚剥脱	—	1 (0.02)	—	1 (0.01)
					顔面腫脹	1 (0.09)	—	—	1 (0.01)
					蕁麻疹	1 (0.09)	2 (0.04)	—	3 (0.04)
					全身性蕁麻疹	—	3 (0.06)	—	3 (0.04)
					筋骨格系および結合組織障害	—	2例 (0.04)	1例 (0.29)	3例 (0.04)
					関節痛	—	—	1 (0.29)	1 (0.01)
					背部痛	—	1 (0.02)	—	1 (0.01)
					筋骨格硬直	—	1 (0.02)	—	1 (0.01)
					腎および尿路障害	—	2例 (0.04)	1例 (0.29)	3例 (0.04)
					蛋白尿	—	—	1 (0.29)	1 (0.01)
					急性腎不全	—	1 (0.02)	—	1 (0.01)
					腎機能障害	—	1 (0.02)	—	1 (0.01)
					生殖系および乳房障害	—	—	1例 (0.29)	1例 (0.01)
					不正子宮出血	—	—	1 (0.29)	1 (0.01)
					全身障害および投与局所様態	20例 (1.78)	14例 (0.27)	4例 (1.16)	38例 (0.57)
					突然死	—	—	1 (0.29)	1 (0.01)
					無力症	2 (0.18)	2 (0.04)	—	4 (0.06)
					胸部不快感	—	1 (0.02)	—	1 (0.01)
					悪寒	1 (0.09)	—	—	1 (0.01)
					顔面浮腫	2 (0.18)	4 (0.08)	1 (0.29)	7 (0.10)
					異常感	—	3 (0.06)	—	3 (0.04)
					倦怠感	4 (0.35)	2 (0.04)	—	6 (0.09)
					浮腫	5 (0.44)	—	1 (0.29)	6 (0.09)
					末梢性浮腫	1 (0.09)	1 (0.02)	1 (0.29)	3 (0.04)
					発熱	1 (0.09)	—	—	1 (0.01)
					口渇	4 (0.35)	1 (0.02)	—	5 (0.07)
					腋窩痛	1 (0.09)	—	—	1 (0.01)
					臨床検査	11例 (0.98)	4例 (0.08)	4例 (1.16)	19例 (0.28)
					吐血	—	1 (0.29)	1 (0.01)	—
					口唇浮腫	—	1 (0.29)	1 (0.01)	—
					消化性潰瘍	—	2 (0.58)	2 (0.03)	—
					歯肉浮腫	—	1 (0.29)	1 (0.01)	—
					腹部不快感	7 (0.62)	—	—	7 (0.10)
					腹部膨満	1 (0.09)	4 (0.08)	—	5 (0.07)
					腹痛	6 (0.53)	6 (0.11)	1 (0.29)	13 (0.19)
					上腹部痛	33 (2.93)	35 (0.67)	4 (1.16)	72 (1.08)
					アフタ性口内炎	—	1 (0.02)	—	1 (0.01)
					口唇炎	—	3 (0.06)	—	3 (0.04)
					便秘	1 (0.09)	3 (0.06)	1 (0.29)	5 (0.07)
					下痢	6 (0.53)	4 (0.08)	2 (0.58)	12 (0.18)
					十二指腸潰瘍	—	1 (0.02)	—	1 (0.01)
					消化不良	7 (0.62)	3 (0.06)	1 (0.29)	11 (0.16)
					おくび	2 (0.18)	—	—	2 (0.03)
					胃潰瘍	3 (0.27)	12 (0.21)	2 (0.58)	17 (0.25)
					出血性胃潰瘍	—	1 (0.02)	—	1 (0.01)
					胃炎	—	15 (0.29)	3 (0.87)	18 (0.27)
					胃腸障害	—	5 (0.10)	—	5 (0.07)
					消化管壊死	—	1 (0.02)	—	1 (0.01)
					消化管穿孔	—	1 (0.02)	—	1 (0.01)
					舌炎	—	1 (0.02)	—	1 (0.01)
					アランニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.18)	—	2 (0.58)	4 (0.06)
					アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.09)	1 (0.02)	1 (0.29)	3 (0.04)
					血中ビリルビン増加	—	1 (0.02)	—	1 (0.01)
					血中クレアチン	—	1 (0.02)	—	1 (0.01)
					ホスホキナーゼ増加	—	—	—	—
					血中クレアチニン増加	1 (0.09)	—	—	1 (0.01)
					血圧上昇	2 (0.18)	—	—	2 (0.03)
					血中尿素増加	2 (0.18)	—	1 (0.29)	3 (0.04)
					血中尿酸値上昇	1 (0.09)	—	—	1 (0.01)
					ヘモグロビン減少	1 (0.09)	—	1 (0.29)	2 (0.03)
					尿蛋白	1 (0.09)	—	—	1 (0.01)
					尿中蛋白陽性	—	1 (0.02)	—	1 (0.01)
					血中アルカリ	—	—	—	—
					ホスファターゼ増加	1 (0.09)	—	—	1 (0.01)
					尿量減少	1 (0.09)	—	—	1 (0.01)
					潜血陽性	2 (0.18)	—	—	2 (0.03)
					傷害、中毒および処置合併症	—	1例 (0.02)	—	1例 (0.01)
					転倒	—	1 (0.02)	—	1 (0.01)
					大腿骨頸部骨折	—	1 (0.02)	—	1 (0.01)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

臨床検査値異常

(承認時成績)

		実施例数	発現件数
血液学的検査	白血球数	980	2 (0.2)
	赤血球数	979	9 (0.9)
	血色素量	979	15 (1.5)
	ヘマトクリット値	979	12 (1.2)
	白血球分画	874	8 (0.9)
	血小板数	977	1 (0.1)
血液生化学的検査	総蛋白	953	2 (0.2)
	アルブミン	823	1 (0.1)
	総ビリルビン	911	1 (0.1)
	BUN	973	24 (2.5)
	クレアチニン	971	3 (0.3)
	尿酸	918	3 (0.3)
	AST (GOT)	980	9 (0.9)
	ALT (GPT)	981	12 (1.2)
	LDH	912	4 (0.4)
	Al-P	963	9 (0.9)
	K	893	3 (0.3)
血清鉄	133	2 (1.5)	
尿検査	蛋白	924	15 (1.6)
	糖	923	2 (0.2)
	ウロビリノーゲン	914	1 (0.1)
	沈渣	758	12 (1.6)
	潜血	885	10 (1.1)
便潜血		89	5 (5.6)

()内: %

(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

(承認時成績)

背景因子		要 因	症例数	副作用発現	
				例 数	件 数
性別	男		237	33 (13.9)	36
	女		891	150 (16.8)	183
年齢 (歳)	～49		240	43 (17.9)	48
	50～64		470	76 (16.2)	96
	65～		418	64 (15.3)	75
入院・ 外来	入 院		47	5 (10.6)	6
	外 来		1,062	176 (16.6)	211
	入院→外来		10	2 (20.0)	2
	外来→入院		4	0 (0.0)	0
	その他		5	0 (0.0)	0
診断名	慢性関節リウマチ		627	96 (15.3)	122
	変形性関節症		348	52 (14.9)	60
	腰痛症・肩関節周囲炎 ・頸肩腕症候群		153	35 (22.9)	37
体重 (kg)	～49		349	57 (16.3)	65
	50～59		459	75 (16.3)	93
	60～		313	48 (15.3)	58
	不 明		7	3 (42.9)	3
罹病 期間 (ヵ月)	～23		434	86 (19.8)	100
	24～59		231	28 (12.1)	31
	60～119		189	25 (13.2)	34
	120～		266	43 (16.2)	53
	不 明		8	1 (12.5)	1
合併症	な し		762	123 (16.1)	148
	あ り		366	60 (16.4)	71
既往歴	な し		886	126 (14.2)	153
	あ り		242	57 (23.6)	66
前治療薬	な し		355	59 (16.6)	67
	あ り		773	124 (16.0)	152
併用薬	な し		451	71 (15.7)	83
	あ り		677	112 (16.5)	136
合 計			1,128	183 (16.2)	219 (19.4)

() 内：%

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(6) 薬剤アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分，サリチル酸塩（アスピリン等）又は他の非ステロイド性消炎鎮痛剤に対して過敏症の既往歴のある患者

重大な副作用

アナフィラキシー反応／アナフィラキシー様反応（0.1%未満），血管浮腫（0.1%未満）：観察を十分行い，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。

その他の副作用

発疹，皮膚瘙痒（0.1～5%未満），接触性皮膚炎，光線過敏性反応，蕁麻疹（0.1%未満）

9. 高齢者への投与

高齢者では副作用があらわれやすいので，少量（1回5mg 1日1回）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。なお，一般に高齢者においては胃腸出血，潰瘍，穿孔はより重篤な転帰をたどり，きわめてまれにはあるが致死性の消化管障害も報告されている。これらの事象は治療のどの時点でも発現し，重篤な消化管障害の既往の有無にかかわらず発現する可能性があるため，観察を十分行い（消化管障害，特に胃腸出血に注意すること），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。

10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

- (1) 動物実験（ラット及びウサギ）において，次のことが認められているので，妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。
- 1) ラットの妊娠前及び妊娠初期投与試験において，黄体数，着床数及び生存胎児数が減少し，着床率の低下と着床後死亡率の増加がみられた。
 - 2) ラットの器官形成期投与試験において妊娠期間の延長及び死産児数の増加がみられた。
 - 3) ウサギの器官形成期投与試験において有意ではないが着床後死亡率の増加がみられた。
 - 4) ラット周産期及び授乳期投与試験において，妊娠期間の延長及び分娩時間の遷延，死産児数及び生後4日までの死亡児数の増加がみられた。
- (2) 授乳中の婦人に投与することを避け，やむを得ず投与する場合には，授乳を中止させること [動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが認められている]。

11. 小児等への投与

低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する使用経験はなく安全性は確立していない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

(1) 症状

過量投与に関する情報は少なく，典型的な臨床症状は確立していない。

(2) 処置

過量投与の場合には，一般的な胃洗浄，支持療法，対症療法を行うこと。なお，コレステラミンが本剤の消失を速めるという報告がある²³⁾。

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) 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。

(2) 他の非ステロイド性消炎鎮痛剤で，IUDの避妊効果を減弱させることが報告されている。

16. その他

該当資料なし

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験^{15, 20, 22, 36, 37, 38)}

試験項目	動物種 (n)	試験方法	試験成績
(1) 一般症状及び行動に及ぼす影響	マウス (10)	Irwinの多次元法	10~100mg/kg, p. o. で異常な症状は認められず、睡眠及び痙攣の誘発作用は認められなかった。
(2) 中枢神経系に及ぼす影響 1) 自発運動量 2) 麻酔作用 3) 痙攣作用	マウス (8) マウス (9~10) マウス (10) マウス (10)	光電バリア接触回数 ヘキソバルビタール誘発睡眠 電撃痙攣 ペンテトラゾール痙攣	12.5~50mg/kg, p. o. で影響はなかった。 12.5~100mg/kg, p. o. で影響はなかった。 12.5~50mg/kg, p. o. で影響はなかった。 12.5~50mg/kg, p. o. で影響はなかった。
(3) 自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響 1) 摘出回腸 2) 摘出子宮	ウサギ (3) モルモット (8) モルモット (3) モルモット (7) ラット (10) ラット (9)	自動運動 カルバコール誘発収縮 ヒスタミン誘発収縮 塩化バリウム誘発収縮 セロトニン誘発収縮 ブラジキニン誘発収縮	10^{-7} ~ 10^{-5} g/mLで影響しなかった。 10^{-5} ~ 4×10^{-5} g/mLで影響しなかった。 10^{-7} ~ 10^{-5} g/mLで影響しなかった。 5×10^{-6} ~ 10^{-5} g/mLで影響しなかった。 10^{-6} ~ 10^{-5} g/mLで影響しなかった。 10^{-6} ~ 10^{-5} g/mLで影響しなかった。
(4) 呼吸・循環器系に及ぼす影響 1) 呼吸量 2) 血圧 3) 血流量 4) 心拍数 5) 心電図	ネコ (5) イヌ (3) ラット (7~9) ネコ (5) イヌ (3) ネコ (5) ネコ (5) イヌ (3) ネコ (5)	分時呼吸量 分時呼吸量 尾動脈 大腿動脈 頸動脈	0.5~4mg/kg, i. v. (累積投与) で影響しなかった。 0.1~1mg/kg, i. v. で、1mg/kgで投与直後のみ一時的に増加した。 20~80mg/kg, p. o. で影響しなかった。 0.5~4mg/kg, i. v. (累積投与) で、1mg/kgでのみ拡張期圧をわずかに上昇させた。 0.1~1mg/kg, i. v. で、影響しなかった。 0.5~4mg/kg, i. v. (累積投与) で影響しなかった。 0.5~4mg/kg, i. v. (累積投与) で影響しなかった。 0.1~1mg/kg, i. v. で、影響しなかった。 0.5~4mg/kg, i. v. (累積投与) で影響しなかった。
(5) 消化器系に及ぼす影響 1) 胃腸管内輸送能 2) 胃液分泌 3) 胆汁分泌 4) 生体位胃運動 5) 生体位腸管運動 6) 胃粘膜障害作用 7) 小腸粘膜障害作用	ラット (10) ラット (10) ラット (6) ラット (6) ラット (3) ウサギ (3) ラット (7~8) ラット (20) ラット (8)	腸管内輸送 (炭末法) 胃内容排出能 Shayらの方法で胃液採集酸濃度は滴定で測定	8~32mg/kg, p. o. で32mg/kgでわずかに抑制した。 8~32mg/kg, p. o. で影響しなかった。 3~30mg/kg, i. d. において胃液量, pH, 遊離塩酸度, 総酸度に対して影響しなかった。 30mg/kgでペプシン活性を低下させた。 3~30mg/kg, i. d. で影響しなかった。 1~30mg/kg, i. d. において、3mg/kgで3例中1例、10及び30mg/kgでは全例において胃運動を亢進させた。 3~30mg/kg, p. o. で胃、十二指腸及び回腸の自動運動に対して影響しなかった。 1.25~20mg/kg (単回経口投与) でED ₅₀ 値は5.92mg/kgであった。 0.5~4mg/kg (連続経口投与) でED ₅₀ 値は2.47mg/kgであった。 1~10mg/kg (単回経口投与) でED ₅₀ 値は8.6mg/kgであった。
(6) 水及び電解質代謝に及ぼす影響 尿量及び尿中電解質排泄量 (Na ⁺ , K ⁺ , Cl ⁻)	ラット (6)		3~30mg/kg, p. o. で影響しなかった。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験^{39, 40)}

概略の致死量（50%致死量でなく最小致死量に近い）（mg/kg）：14日間観察

	ラット		ミニブタ	
	♂	♀	♂	♀
経口	100	50	1600	1600
静脈内	100	30	—	—

(2) 反復投与毒性試験

1) ラット13週間経口投与試験

ラット3ヵ月間投与試験では、試験（a）（投与量0（対照），1，3.5，10mg/kg）において高用量10mg/kg群の死亡率が高かったため、7.5mg/kgを高用量に設定した試験（b）（投与量0（対照），1，2.5，7.5mg/kg）を追加した。

<試験結果>

試験（a）では、10mg/kg群で赤血球系測定値の減少、総蛋白及びアルブミンの減少、腎臓及び脾臓重量の増加がみられた。また、病理組織学的検査では3.5及び10mg/kg群で胃潰瘍が、10mg/kg群で十二指腸潰瘍が認められた。試験（b）では、試験（a）とほぼ同様の毒性所見が発現し、無毒性量も同用量の1mg/kgであったが、高用量7.0mg/kg群雌では腎乳頭壊死が認められた。以上より、ラット3ヵ月間投与試験の無毒性量は1mg/kgであった。

（ベーリンガーインゲルハイム社社内資料）

2) ラット26週間経口投与試験³⁹⁾

ラットを用い、0（対照群），1，2，3.5mg/kgの用量を6ヵ月間（26週間）経口投与した。

<試験結果>

3.5mg/kg群で3ヵ月試験と同様の臨床検査値及び臓器重量の変化がみられた。病理組織学的検査では、1mg/kg以上の投与量で胃潰瘍が、2mg/kg以上の投与群の雌ではこれに加えて腎盂腎炎が、さらに3.5mg/kg群雌では十二指腸潰瘍及び腎乳頭壊死がみられた。これらの結果から、無毒性量は1mg/kg未満であった。

（ベーリンガーインゲルハイム社 社内資料）

3) ラット52週間経口投与試験³⁹⁾

ラットを用い、0（対照群），0.2，0.4，0.8mg/kgの用量を12ヵ月間（52週間）経口投与した。

<試験結果>

最高用量（0.8mg/kg）群においても特記すべき毒性変化が認められなかったため、無毒性量は0.8mg/kgであった。

（ベーリンガーインゲルハイム社 社内資料）

4) ラット78週間経口投与試験

ラットを用い、0 (対照群), 1, 2, 3.5mg/kgの用量 (6ヵ月試験と同用) を18ヵ月間 (78週間) 経口投与した。

<試験結果>

この試験で発現した毒性所見は6ヵ月試験とほぼ同様のものではあったが、胃腸管及び腎臓の病理学的変化の発生頻度が増し、低用量1mg/kg群においても胃潰瘍及び腎乳頭壊死が認められた。したがって、無毒性量は6ヵ月試験と同様に1mg/kg未満であった。

(ベーリンガーインゲルハイム社 社内資料)

5) ミニブタ13週間投与試験⁴⁰⁾

ミニブタを用い、0 (対照群), 1, 3.5, 10mg/kgの用量を3ヵ月間 (13週間) 経口投与した。

<試験結果>

一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査値、血液生化学的検査値及び臓器重量には投与の影響はみられなかった。剖検及び病理組織学的検査では、3.5及び10mg/kg群で胃潰瘍が認められた。したがって、無毒性量は1.0mg/kgであった。

(ベーリンガーインゲルハイム社 社内資料)

6) ミニブタ52週間投与試験⁴⁰⁾

ミニブタを用い、0 (対照群), 1, 2.5, 6mg/kgの用量を52週間 (12ヵ月間) 経口投与した。

<試験結果>

6mg/kg群では雌雄ともに頻回の嘔吐がみられ、さらに、雄の肝臓及び副腎重量が増加した。従って、52週間投与による無毒性量は2.5mg/kgであった。

(ベーリンガーインゲルハイム社 社内資料)

(3) 生殖発生毒性試験

1) ラットの妊娠前及び妊娠初期経口投与試験 (Seg. I) ⁴¹⁾

ラットSeg. I 試験は0 (対照群), 1, 2.5, 5 (雌), 9 (雄) mg/kgを用いて実施した。

<試験結果>

親動物の生殖能すなわち性周期, 交尾能及び受胎能に変化はみられなかったが, 投与群で着床数及び生存胎児数の減少がみられ, 5mg/kg群では黄体数にも減少がみられた。剖検では雄で胃潰瘍が用量に相関した頻度でみられた。雌の2.5mg/kg群以上では体重及び摂餌量の低下がみられた。胎児には頸椎の化骨の遅れが投与群でみられたが, その他に特記すべき変化はみられなかった。したがって, 親動物の生殖能に対する無毒性量は, 雄9mg/kg及び雌5mg/kg, 胎児に対する無毒性量は1mg/kg未満であった。

2) ラットの胎児器官形成期経口投与試験 (Seg. II) ⁴²⁾

ラットSeg. II 試験は0, 1, 2, 4mg/kgを用いて実施した。

<試験結果>

帝王切開群の母動物及び胎児には特記すべき変化はみられず, 胎児毒性あるいは催奇形性は認められなかった。しかし, 帝王切開時の剖検では母動物に胃潰瘍がみられた。自然出産群の母動物には妊娠期間の延長と分娩時の貧血が投与群でみられ, また, 死産児数が増加した。しかし, 離乳後の次世代児の成長, 形態分化及び機能の発達は順調で, その生殖能にも本薬投与の影響は認められなかった。本試験における無毒性量は, 母動物では1mg/kg未満, 胎児では4mg/kg, 出生児では1mg/kg未満であった。

3) ウサギの胎児器官形成期経口投与試験 (Seg. II) ⁴³⁾

ウサギSeg. II 試験は2試験を実施した。試験 (a) は0, 1, 20, 60mg/kgを用いて実施した。高用量60mg/kg群では母動物で消化管の潰瘍あるいは出血による死亡及び全胚吸収がみられた。また, 胎児では着床後死亡率が有意に上昇した。20mg/kg群でも有意ではないが着床後死亡率が上昇した。

胎児致死作用の発現用量をより明確にする目的で, 0, 1, 3, 8, 20mg/kgを用い追加試験 (b) を実施したが, いずれの群においても胎児致死作用は認められなかった。

これらの結果から, 母動物に対する無毒性量は20mg/kg, 胎児については8mg/kgと判断した。

4) ラットの周産期及び授乳期経口投与試験 (Seg. III) ⁴⁴⁾

ラットSeg. III 試験は0, 0.125, 0.25, 0.5mg/kgを用いて実施した。

<試験結果>

0.125mg/kg群以上で妊娠期間の延長及び分娩時間の遷延がみられ, 0.125mg/kg群1匹, 0.5mg/kg群4匹の母動物が分娩途中で死亡した。また, 分娩後4日以内に全児が死亡した母動物が投与群で3~9匹みられた。これらの母動物の剖検では, いずれも胃潰瘍が観察された。しかし, 次世代児の離乳後の成長, 形態分化及び機能の発達は順調であり, 生殖能にも特記すべき異常は認められなかった。以上の結果から, 本試験における無毒性量は, 母動物, 出生児ともに0.125mg/kg未満であった。

(4) その他の特殊毒性

1) 依存性

本薬はほとんど中枢作用を示さず、脳への移行もごく僅かであり、さらに、反復投与試験においても依存性形成を示唆する所見は認められなかったことから、依存性試験は実施しなかった。

2) 抗原性

モルモットにおける試験で抗原性は認められなかった。

(ベーリンガーインゲルハイム社 社内資料)

3) 遺伝毒性

微生物（ネズミチフス菌及び大腸菌）を用いた復帰突然変異試験、ヒトリンパ球培養細胞を用いた染色体異常試験ならびにマウスを用いた小核試験で、いずれも変異原性は認められなかった。

(ベーリンガーインゲルハイム社 社内資料)

4) がん原性

マウス及びラットにおける試験で、がん原性は認められなかった。

(ベーリンガーインゲルハイム社 社内資料)

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

外箱, 容器に使用期限を表示

3. 貯法・保存条件

室温保存

吸湿注意（「取扱い上の注意」の項参照）

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

本品は品質保証上, 防湿包装にしているため, 開封後の保管及び投薬調剤の場合は, 吸湿に注意すること。

(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

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。）

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

モービック錠5mg : 100錠 (10錠×10) PTP
700錠 (14錠×50) PTP
1,000錠 (10錠×100) PTP
500錠 瓶

モービック錠10mg : 100錠 (10錠×10) PTP
700錠 (14錠×50) PTP
1,000錠 (10錠×100) PTP
500錠 瓶

7. 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニルフィルム／アルミ箔
バラ：褐色のガラス瓶

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：メロキシカム錠5mg/10mg「タナベ」、メロキシカム錠5mg/10mg「サワイ」、等
同効薬：ジクロフェナクナトリウム、ロキソプロフェンナトリウム水和物、ピロキシカム、ア
ンピロキシカム

9. 国際誕生年月日

1995年5月

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2004年9月10日
製造販売承認番号：モービック錠5mg 21600AMZ00548000
モービック錠10mg 21600AMZ00547000

11. 薬価基準収載年月日

2004年12月15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

再審査結果通知年月日：2009年12月21日（厚生労働省医薬食品局長通知 薬食発1221第2号）
内容：薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

14. 再審査期間

6年（2000年12月22日～2006年12月21日（終了））

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）による投与期間の制限は設けられていない。

X. 管理的事項に関する項目

16. 各種コード

販売名	HOT番号 (9桁)	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト 電算コード
モービック錠5mg	116580703	1149035F1020	620002431
モービック錠10mg	116581403	1149035F2027	620002432

17. 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 (3) : 1115, 1997
- 2) 青木 虎吉ほか：臨床医薬 13 (4) : 973, 1997
- 3) 桜井 実ほか：基礎と臨床 31 (3) : 1201, 1997
- 4) 東 純一ほか：基礎と臨床 30 (12) : 3189, 1996
- 5) 東 純一ほか：基礎と臨床 30 (12) : 3211, 1996
- 6) 入江 伸ほか：基礎と臨床 30 (12) : 3249, 1996
- 7) 塩川 優一ほか：基礎と臨床 31 (3) : 1057, 1997
- 8) 青木 虎吉ほか：臨床医薬 13 (2) : 341, 1997
- 9) 塩川 優一ほか：基礎と臨床 31 (3) : 1077, 1997
- 10) 水島 裕ほか：炎症 17 (2) : 151, 1997
- 11) 菅原 幸子ほか：炎症 17 (2) : 173, 1997
- 12) 青木 虎吉ほか：臨床医薬 13 (2) : 365, 1997
- 13) 桜井 実ほか：基礎と臨床 31 (3) : 1167, 1997
- 14) 田村 幸資ほか：Pharma Medica 25 (12) : 155, 2007
- 15) Ogino K, et al. : Pharmacology 55 (1) : 44, 1997
- 16) Engelhardt G, et al. : Biochem Pharmacol 51 : 21, 1996
- 17) Engelhardt G, et al. : Biochem Pharmacol 51 : 29, 1996
- 18) Pairet M, et al. : Inflamm Res 47 : 270, 1998
- 19) Warner TD, et al. : Proc Natl Acad Sci 96 (13) : 7563, 1999
- 20) Engelhardt G, et al. : Inflamm Res 44 : 423, 1995
- 21) Engelhardt G, et al. : Inflamm Res 44 : 548, 1995
- 22) 吉田 益美ほか：応用薬理 53 (4/5) : 351, 1997
- 23) Busch U, et al. : Eur J Clin Pharmacol 48 : 269, 1995
- 24) Konishi K, et al. : ベーリンガーインゲルハイム社 社内資料
- 25) Hagiwara M, et al. : ベーリンガーインゲルハイム社 社内資料
- 26) Busch U, et al. : Clin Drug Invest 11 (2) : 97, 1996
- 27) Schmid J, et al. : Drug Metab Dispos 23 (11) : 1206, 1995
- 28) Busch U, et al. : ベーリンガーインゲルハイム社 社内資料
- 29) Türck D, et al. : Arzneimittel Forsch Drug Res 47 (1) ,Nr. 3 : 253, 1997
- 30) 大岩 陽子ほか：薬物動態 112 (2) : 108, 1997
- 31) 大岩 陽子ほか：薬物動態 12 (2) : 118, 1997
- 32) Busch U, et al. : Drug Metab Dispos 26 (6) : 576, 1998
- 33) Busch U, et al. : Drugs Expl Clin Res 16 (2) : 49, 1990
- 34) Chesné C, et al. : Xenobiotica 28 (1) : 1, 1998

- 35) Türck D, et al. : Eur J Clin Pharmacol 51 : 309, 1996
- 36) 山口 和政ほか : 応用薬理 52 (2) : 89, 1996
- 37) Engelhardt G, et al. : Gen Pharmac 27 (4) : 673, 1996
- 38) Engelhardt G, et al. : Gen Pharmac 27 (4) : 679, 1996
- 39) Yabe T, et al. : 応用薬理 53 (1) : 29, 1997
- 40) Yabe T, et al. : 応用薬理 53 (3) : 197, 1997
- 41) Matsuo A, et al. : 応用薬理 53 (1) : 51, 1997
- 42) Matsuo A, et al. : 応用薬理 53 (1) : 61, 1997
- 43) Matsuo A, et al. : 応用薬理 53 (1) : 87, 1997
- 44) Matsuo A, et al. : 応用薬理 53 (1) : 75, 1997

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII 参考資料

1. 主な外国での発売状況

メロキシカムは1995年にベーリンガーインゲルハイム社が承認を取得して以来、欧米を初めとする世界100ヵ国以上で発売又は承認されている（2010年5月現在）。

本邦における効能・効果，用法・用量は以下のとおりであり，外国での承認状況とは異なる。

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

用法及び用量

通常，成人にはメロキシカムとして10mgを1日1回食後に経口投与する。

なお，年齢，症状により適宜増減するが，1日最高用量は15mgとする。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

国内において1日15mg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）。

外国における発売状況

1997年ドイツのベーリンガーインゲルハイム社からMOBEC（日本での商品名：モービック）が発売された。剤形はカプセル剤，錠剤，内服液剤，坐剤，注射剤を有す。

EUの錠剤に関する製品特性情報（Summary of Products Characteristics 2010年5月8日改訂）

製剤（含量）	錠剤（7.5mg, 15mg）
適 応 症	<ul style="list-style-type: none"> - 変形性関節症増悪時の短期対症療法 - 慢性関節リウマチ，強直性脊椎炎の長期対症療法
用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> - 変形性関節症増悪：1回7.5mgを1日1回経口投与する。なお，必要に応じて1日15mgまで増量することができる。 - 慢性関節リウマチ，強直性脊椎炎：1回15mgを1日1回経口投与する。 - 1日最大投与量は15mgである。 - 高齢の慢性関節リウマチ，強直性脊椎炎患者の長期治療に対する推奨用量は，1日7.5mgである。副作用発現の危険性の高い患者では，1日7.5mgで治療を開始すること。 - 透析患者には，1日7.5mgを超えないこと。 - 軽度～中等度の腎障害患者（クレアチニンクリアランスが25mL/min以上）では用量低減の必要はない。 - 軽度～中等度の肝障害患者では用量低減の必要はない。 - 16歳未満の小児には投与禁忌である。
禁 忌	<p>①妊娠第三期 ②16歳未満の小児 ③本剤の成分又は非ステロイド性消炎鎮痛剤やアスピリンに過敏症のある患者（アスピリンや他の非ステロイド性消炎鎮痛剤投与後に喘息，鼻ポリープ，血管神経性浮腫やじんま疹を発現した患者）</p> <p>④非ステロイド性消炎鎮痛剤治療で消化管出血または穿孔の既往のある患者</p> <p>⑤再発性消化性潰瘍/出血のある患者又はその既往のある患者 ⑥重篤な肝障害のある患者 ⑦重篤な腎障害（非透析）のある患者 ⑧消化管出血のある患者又は脳血管出血やその他の出血性疾患の既往のある患者 ⑨重篤な心不全のある患者</p>
重大な基本的注意事項及び慎重投与	<p>（項目名のみ抜粋）</p> <p>①消化器系に対する影響 ②心血管系，脳血管系に対する影響 ③皮膚反応</p> <p>④肝臓・腎機能パラメーター ⑤機能的腎不全 ⑥ナトリウム，カリウム，保水 ⑦高カリウム血症 ⑧その他の注意事項</p>
相 互 作 用	<p>①他の非ステロイド性消炎鎮痛剤，アスピリン ②コルチコステロイド（グルココルチコイド等） ③抗凝固剤，ヘパリン ④血栓溶解剤，抗血小板剤 ⑤選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI） ⑥利尿剤，ACE阻害剤，アンジオテンシンⅡ拮抗剤 ⑦他の抗高血圧症治療剤（βブロッカー等） ⑧カルシニューリン阻害剤（シクロスポリン，タクロリムス等） ⑨子宮内挿入具（IUD） ⑩リチウム ⑪メトトレキサート ⑫コレステラミン</p>

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（FDA, オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり，米国FDA，オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」

- (1) 動物実験（ラット及びウサギ）において，次のことが認められているので，妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。
- 1) ラットの妊娠前及び妊娠初期投与試験において，黄体数，着床数及び生存胎児数が減少し，着床率の低下と着床後死亡率の増加がみられた。
 - 2) ラットの器官形成期投与試験において妊娠期間の延長及び死産児数の増加がみられた。
 - 3) ウサギの器官形成期投与試験において有意ではないが着床後死亡率の増加がみられた。
 - 4) ラット周産期及び授乳期投与試験において，妊娠期間の延長及び分娩時間の遷延，死産児数及び生後4日までの死亡児数の増加がみられた。
- (2) 授乳中の婦人に投与することを避け，やむを得ず投与する場合には，授乳を中止させること [動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが認められている]。

	分類
FDA: Pregnancy Category	C (2010年7月のPrescribing Informationより)
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	C (2009年9月のProduct Informationより)

FDA: Pregnancy Category

C: Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

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

C: Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

XIII. 備 考

その他の関連資料

【資料請求先】

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

DIセンター

〒141-6017 東京都品川区大崎 2 丁目 1 番 1 号

ThinkPark Tower

フリーダイヤル：0120-189-779, FAX：0120-189-255

(受付時間) 9:00~18:00 (土・日・祝日・弊社休業日を除く)