

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

持続性抗炎症・鎮痛剤
日本薬局方 ナブメトン錠

レリフェン[®]錠 400mg

RELIFEN[®] Tablets

剤形	フィルムコート錠
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	1錠中「日局」ナブメトン 400mg
一般名	和名：ナブメトン(JAN) 洋名：Nabumetone (JAN, INN, USP)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2007年 8月 31日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2007年 12月 21日（販売名変更による） 販売開始年月日：1990年 10月 4日
製造販売（輸入）・提携・ 販売会社名	製造販売元：株式会社三和化学研究所 提携：グラクソ グループ リミテッド
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	株式会社三和化学研究所 コンタクトセンター TEL 0120-19-8130 FAX(052)950-1305 受付時間：9時～17時（土、日、祝日及び弊社休日を除く） 医療関係者向けウェブサイト https://med.skk-net.com/

本IFは2021年11月改訂の添付文書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。

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）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）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目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）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）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009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。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「I F記載要領2018」が公表され、今般「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」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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に記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、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、PMD A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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、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PMD A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「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、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。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	2
II. 名称に関する項目	
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名（命名法）又は本質	3
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	3
III. 有効成分に関する項目	
1. 物理化学的性質	4
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，定量法	6
IV. 製剤に関する項目	
1. 剤形	7
2. 製剤の組成	7
3. 添付溶解液の組成及び容量	8
4. 力価	8
5. 混入する可能性のある夾雑物	8
6. 製剤の各種条件下における安定性	9
7. 調製法及び溶解後の安定性	9
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9
9. 溶出性	9
10. 容器・包装	10
11. 別途提供される資材類	10
12. その他	10
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	11
2. 効能又は効果に関連する注意	11
3. 用法及び用量	11
4. 用法及び用量に関連する注意	11
5. 臨床成績	11
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	15
2. 薬理作用	15
VII. 薬物動態に関する項目	

1.	血中濃度の推移	20
2.	薬物速度論的パラメータ	22
3.	母集団（ポピュレーション）解析	22
4.	吸収	22
5.	分布	23
6.	代謝	25
7.	排泄	26
8.	トランスポーターに関する情報	26
9.	透析等による除去率	26
10.	特定の背景を有する患者	26
11.	その他	26
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	27
2.	禁忌内容とその理由	27
3.	効能又は効果に関連する注意とその理由	28
4.	用法及び用量に関連する注意とその理由	28
5.	重要な基本的注意とその理由	28
6.	特定の背景を有する患者に関する注意	29
7.	相互作用	31
8.	副作用	32
9.	臨床検査結果に及ぼす影響	37
10.	過量投与	37
11.	適用上の注意	37
12.	その他の注意	37
IX. 非臨床試験に関する項目		
1.	薬理試験	38
2.	毒性試験	38
X. 管理的事項に関する項目		
1.	規制区分	41
2.	有効期間	41
3.	包装状態での貯法	41
4.	取扱い上の注意	41
5.	患者向け資材	41
6.	同一成分・同効薬	41
7.	国際誕生年月日	41
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	41
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	41
10.	再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容	41
11.	再審査期間	42
12.	投薬期間制限医薬品に関する情報	42
13.	各種コード	42
14.	保険給付上の注意	42

X I. 文献	
1. 引用文献	43
2. その他の参考文献	44
X II. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	45
2. 海外における臨床支援情報	45
X III. 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	46
2. その他の関連資料	46

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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

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

5,266 例の使用成績調査を実施し、1996 年 6 月に再審査申請を行った結果、1999 年 3 月、薬事法第 14 条第 2 項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

2007 年 12 月に、医療事故防止対策に伴い、販売名を従来のレリフェン[®]錠からレリフェン[®]錠 400mg に変更した。

2. 製品の治療学的特性

- (1)慢性炎症性疾患（関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、頸肩腕症候群、肩関節周囲炎）に対する抗炎症・鎮痛効果を示す。（「V. 5. 臨床成績」の項参照）
- (2)ナブメトンは経口投与後速やかに吸収され、肝臓で速やかに活性代謝物である6-メトキシ-2-ナフチル酢酸(6MNA)に変換されて薬効を示すプロドラッグ製剤である。6MNAのヒトにおける血中消失半減期は約21時間と持続的であるため、1日1回の投与が可能である。（「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照）
- (3)重大な副作用としてショック、アナフィラキシー、間質性肺炎、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、肝機能障害、黄疸、ネフローゼ症候群、腎不全、血管炎、光線過敏症があらわれることがある。（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

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料、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料	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

レリフェン[®]錠 400mg

(2) 洋名

RELIFEN[®] Tablets 400mg

(3) 名称の由来

Relief from pain

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ナブメトン (JAN)

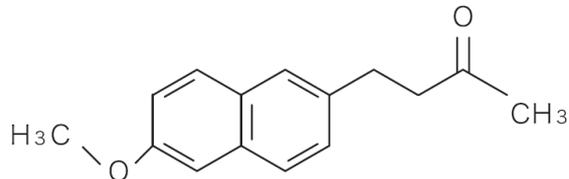
(2) 洋名 (命名法)

Nabumetone (JAN, INN, USP)

(3) ステム (stem)

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₁₅H₁₆O₂

分子量 : 228.29

5. 化学名 (命名法) 又は本質

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

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

BRL14777 (治験番号)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～帯黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

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

(3) 吸湿性

相対湿度 93%以下において吸湿性を示さない。

(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点

融点 : 79~84°C

(5) 酸塩基解離定数

化学構造上解離基を有していないため、測定せず。

(6) 分配係数

n-オクタノール／水系の分配係数を下記に示す。

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

(7) その他の主な示性値

旋光度 : 本品は化学構造上、不斉炭素はなく、従って旋光性はない。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

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

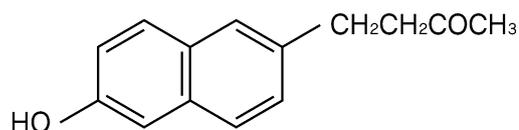
<測定項目>

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

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

※1：強制劣化により生成された類縁物質

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



※2：加速試験のみ実施

※3：固体状態のみ実施

※4：溶液状態のみ実施

3. 有効成分の確認試験法，定量法

確認試験法

「日局」ナブメトンの確認試験法に準拠する

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)

定量法

「日局」ナブメトンの定量法に準拠する

液体クロマトグラフィー

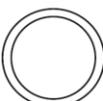
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコート錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名		レリフェン錠400mg
色・剤形		白色～帯黄白色のフィルムコート錠
外形	表	
	裏	
	側面	
直径	11.1mm	
厚さ	5.6mm	
重量	498mg	
識別コード	錠剤本体：REL/PTP：Sc102	

(3) 識別コード

表示部位：錠剤／表示内容：REL

PTP／表示内容：Sc102

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	レリフェン錠 400mg
有効成分	1錠中「日局」ナブメトン 400mg
添加剤	結晶セルロース、ヒプロメロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、マクロゴール、カルナウバロウ

(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

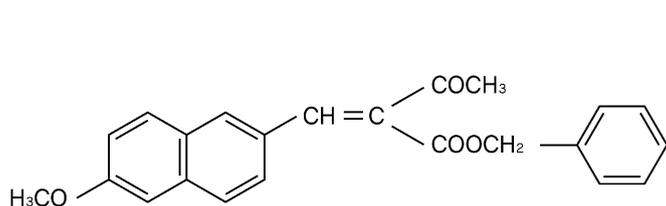
該当しない

4. 力価

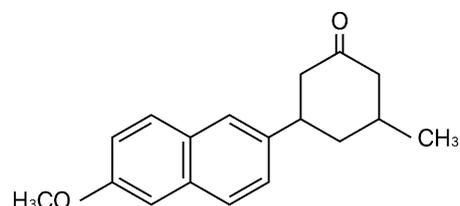
該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

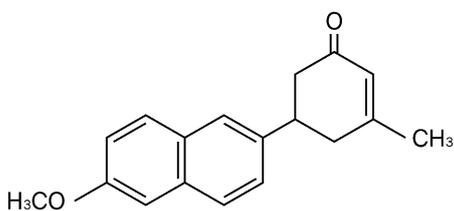
- ・ 原薬の固体状態での長期保存試験及び熱、湿度、光等の苛酷試験により分解物の生成はほとんど認められない。
- ・ 合成工程上混入する可能性のある類縁物質は次のとおりである。



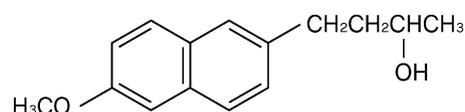
benzyl 2-(6-methoxy-2-naphthylmethylene)-
3-oxobutanoate



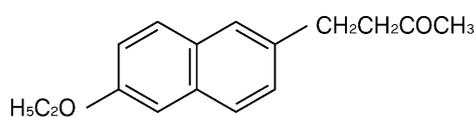
3-(6-methoxy-2-naphthyl)-
5-methylcyclohexanone



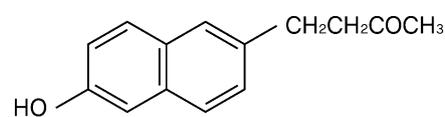
5-(6-methoxy-2-naphthyl)-3-
methyl-2-cyclohexene-1-one



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



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



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

6. 製剤の各種条件下における安定性

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

測定項目：長期保存試験（性状、含量、溶出性、硬度）

加速試験（性状、確認試験、溶出性、崩壊性、定量）

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

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

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（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

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

溶出規格：

表示量	規定時間	溶出率
400mg	60分	70%以上

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

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

<PTP包装>

PTP：ポリ塩化ビニル、アルミ箔

バンディング：ポリプロピレン

ピロー：ポリプロピレン

個装箱：紙

<バラ包装>

ボトル：ポリエチレン

キャップ：ポリプロピレン

個装箱：紙

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

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

下記疾患並びに症状の消炎・鎮痛

関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、頸肩腕症候群、肩関節周囲炎

2. 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

通常、成人にはナブメトンとして 800mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。

なお、年齢・症状により適宜増減する。

(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

〈効能共通〉

7.1 他の消炎鎮痛剤との併用は避けることが望ましい。

〈変形性関節症の消炎・鎮痛〉

7.2 朝食後投与が望ましい。

(解説)

7.1 NSAIDs を 2 剤以上併用すると、その効果は増加するが、副作用も増すと考えられる。従って、本剤を投与した場合、他の NSAIDs の併用は避けることが望ましいと考えられる。

7.2 変形性関節症 (OA) は主に昼間の活動に伴う関節の疼痛を主訴とすることから、昼間に本剤の血中濃度が高い方が望ましいと考えられる。

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

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⁸⁾

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

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

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 関節リウマチ I⁹⁾

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

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

以上より、ナブメトンの投与量は 800mg/日が適切であると考えられた。

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

② 関節リウマチ II¹⁰⁾

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

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

③ 変形性関節症¹¹⁾

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

例は、ナブメトン群が 6.9% (7/102 例)、インドメタシン群が 20.6% (21/102 例) であった。

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

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

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

2) 安全性試験

①長期投与試験 I¹³⁾

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

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

②長期投与試験 II¹⁴⁾

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

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

(5) 患者・病態別試験

関節リウマチ¹⁵⁾

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

(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¹⁶⁾

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

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

(7) その他

国内臨床試験（一般臨床試験及び二重盲検試験）^{9-15, 17-24)}

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

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

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

インドメタシン

プロピオン酸系化合物、ナプロキセン

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{25, 26)}

本剤の作用機序はプロスタグランジン生合成阻害作用である。

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

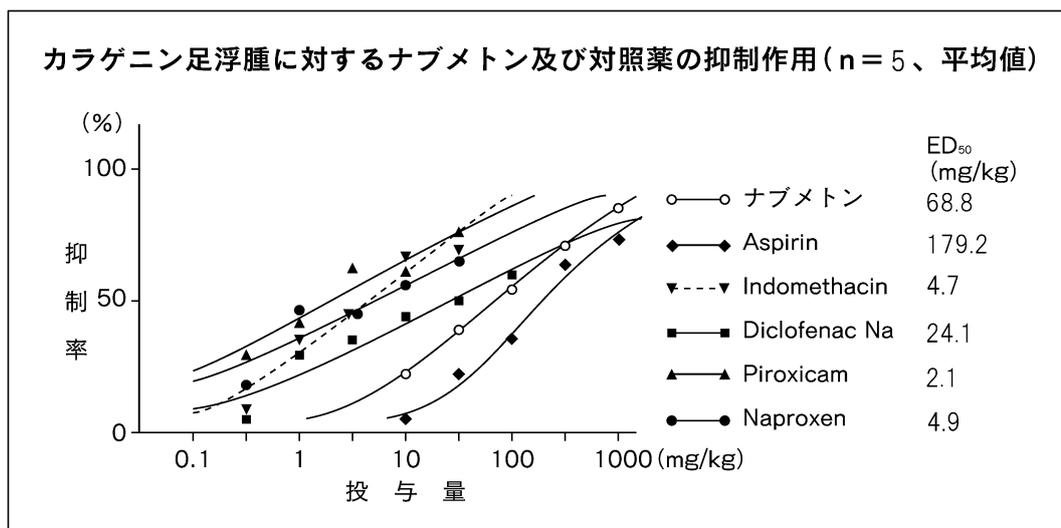
(2) 薬効を裏付ける試験成績

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

1) 抗炎症作用

① ラット・カラゲニン足浮腫に対する作用²⁵⁾

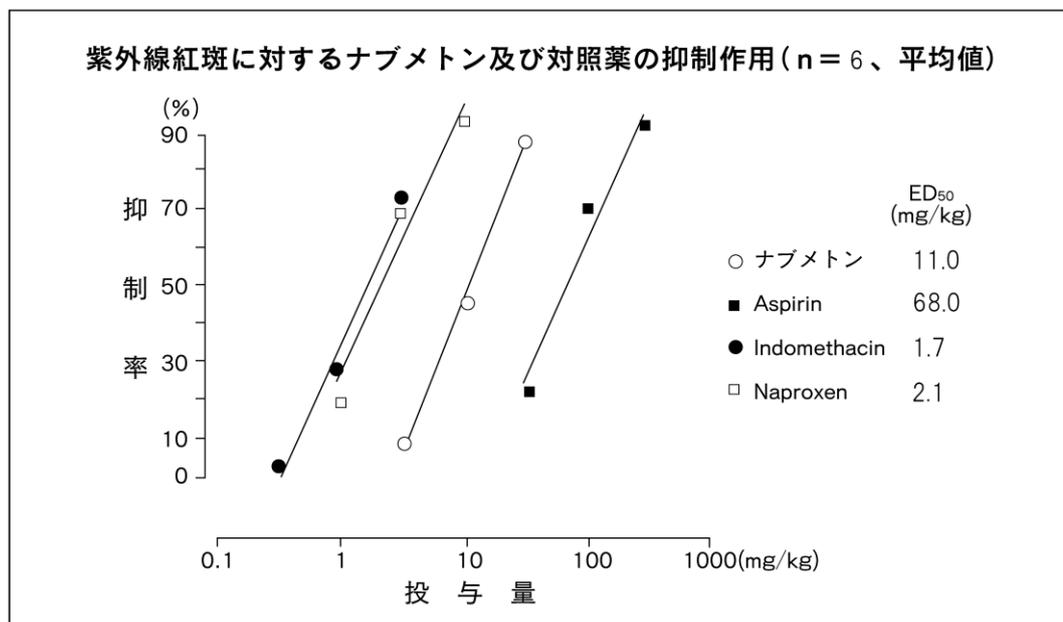
ラットに被験薬をカラゲニン投与の1時間前に経口投与し、カラゲニン投与後3時間目における足浮腫に対する抑制作用を求めた。ナブメトンは、10～1000mg/kgの範囲で用量依存性の抑制作用を示し、ED₅₀値は68.8mg/kgであった。ED₅₀値で比較すると、ナブメトンの活性はピロキシカム、インドメタシン、ナプロキセンの約1/15～1/30、ジクロフェナクナトリウムの約1/3であったが、アスピリンの約2.5倍の活性を示した。（ラット）



②モルモット紫外線紅斑に対する作用²⁶⁾

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

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



③ポリビニルスポンジへの細胞浸潤に対する作用²⁷⁾

ラット背部皮下にポリビニルスポンジを埋込み、24時間後におけるスポンジ中浸潤細胞数(好中球)及びライソゾーム酵素量(β -N-acetyl-glucosaminidase)を測定した。

被験薬はスポンジ埋込みの1時間前及び6~8時間後の2回経口投与した。浸潤細胞数及びライソゾーム酵素量に対し、ナブメトン50mg/kgはそれぞれ46%及び34%の抑制作用を示した。

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

④ラット綿球肉芽腫に対する作用²⁶⁾

ラットの背部両外側部皮下に約30mgの綿球を移植した。

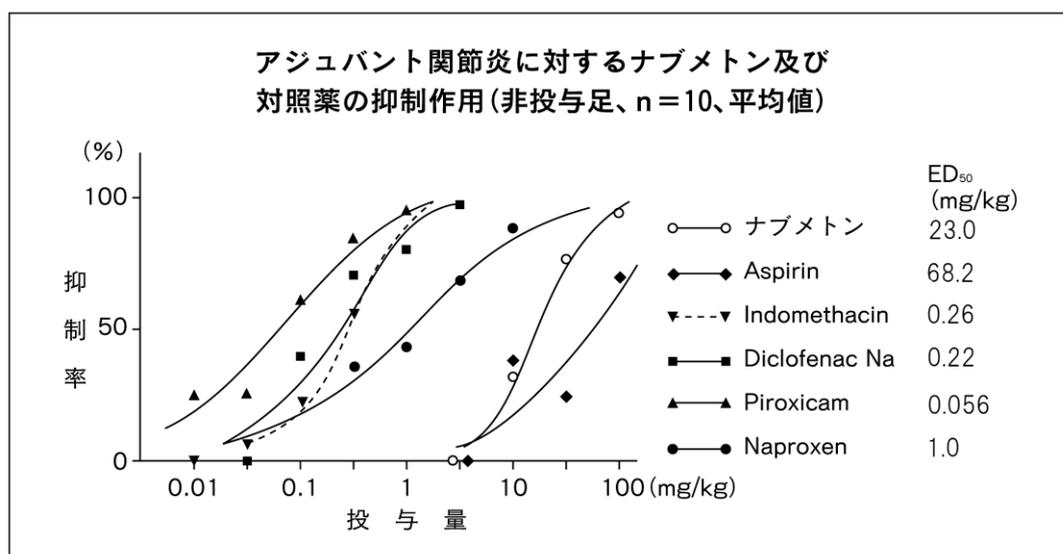
被験薬は、綿球移植日より6日間経口投与し、最終投与の翌日に綿球重量及び胸腺重量を測定した。肉芽腫重量は綿球を乾燥後の重量より元の重量を差し引いて求めた。

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

⑤ラット・アジュバント関節炎に対する作用²⁵⁾

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

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



2) 鎮痛・解熱作用

①鎮痛作用

a. 酢酸 Writhing 法²⁵⁾

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

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

b. Randall-Selitto 法²⁵⁾

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

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

②解熱作用²⁵⁾

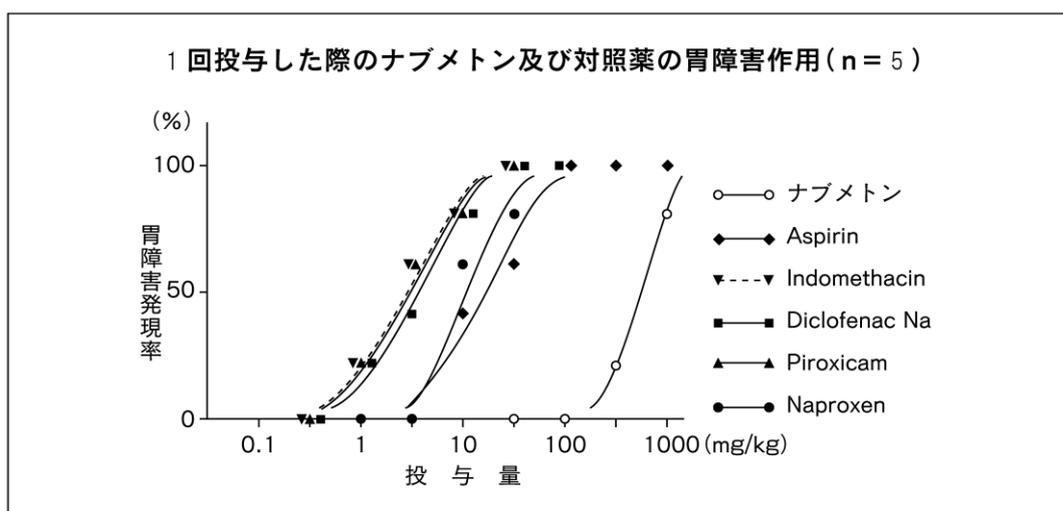
ラットに5% Brewer's Yeast 懸濁液 10mL/kg を背部皮下に投与して発熱を惹起した。被験薬を5% Brewer's Yeast 懸濁液投与の4時間後に経口投与し、その1時間後及び2時間後における体温を測定し解熱作用を検討した。ナブメトンは、3.2~320mg/kg の範囲で用量依存性の解熱作用を示し、薬剤投与1時間後のED₅₀値は123mg/kgであった。ナブメトンの活性をED₅₀値で比較すると、ジクロフェナクナトリウムの約1/615、インドメタシンの約1/27であり、アスピリンと同等であった。

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

3) 胃粘膜刺激作用と安全係数

①ラットに薬物を1回投与した際の作用²⁵⁾

カラゲニン足浮腫抑制作用試験に用いたラットに薬物を経口投与した5時間後に屠殺して、肉眼的に胃粘膜の障害を観察し、障害の発生したラット数で薬物の胃障害作用を評価した。半数のラットに胃障害を起こす用量(UD₅₀)、胃障害を全く起こさない量としての最大安全量(UD₀)、及びカラゲニン足浮腫に対する薬効量との比(UD₅₀/ED₅₀)を安全係数とした。ナブメトンの安全係数は8.3であり、UD₀がED₅₀を上回った。(ラット)



カラゲニン足浮腫ラットでの胃粘膜障害作用と足浮腫抑制作用の関係

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

②ラットに薬物を 23 回投与した際の作用²⁵⁾

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

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

(3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

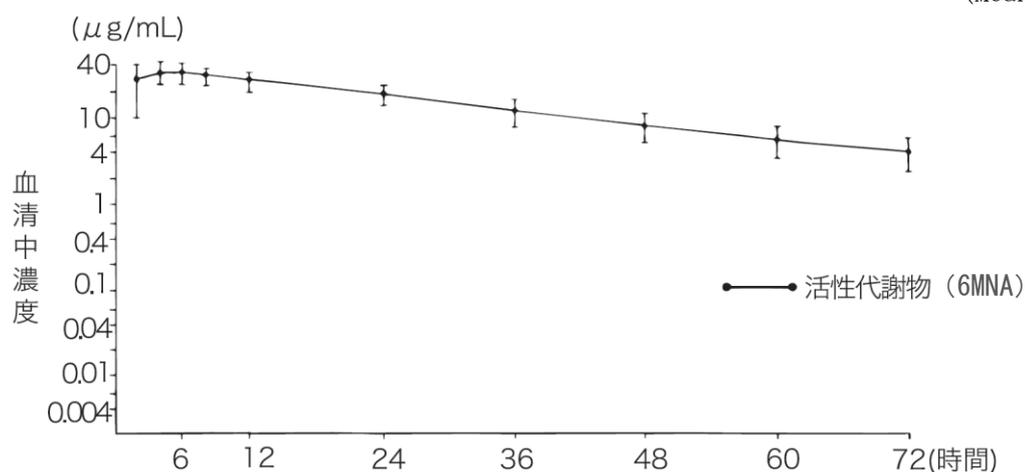
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与²⁸⁾

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

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

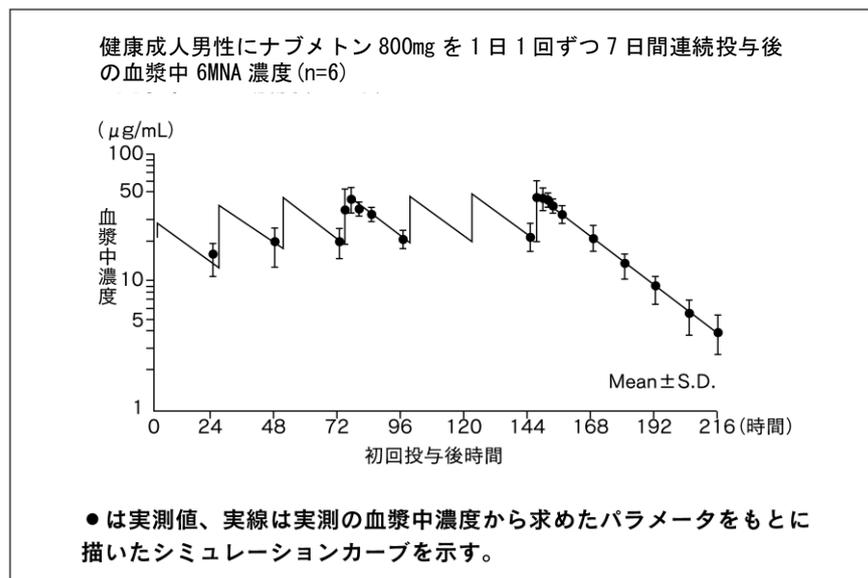
(Mean \pm S. D.)



2) 連続投与²⁸⁾

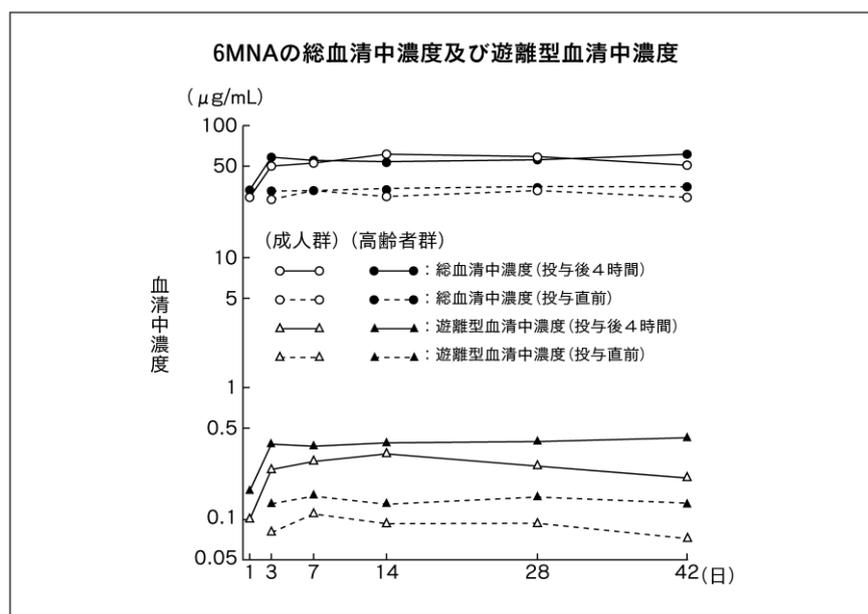
健康成人男性(6例)にナブメトン800mgを朝食後に1日1回7日間経口投与した。その活性代謝物6MNAの血漿中濃度を単回投与同様にHPLC法により測定した。投与開始後4日目ではほぼ定常状態となり、7日目投与後の $t_{1/2}$ は単回投与と比べて差はなかった。

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



3) 関節リウマチ患者での血清中濃度¹⁵⁾

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



(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

「VIII. 7. 相互作用」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法²⁸⁾

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

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

(Mean±S. D.)

(2) 吸収速度定数²⁸⁾

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

単回投与：Kf=3.90±2.59 (h⁻¹)

連続投与：Kf=4.80±2.54 (h⁻¹)

(3) 消失速度定数²⁸⁾

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

単回投与：Kel=0.0350±0.0034 (h⁻¹)

連続投与：Kel=0.0367±0.0028 (h⁻¹)

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(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

(1) 吸収部位

該当資料なし

<参考：動物試験データ ラット²⁹⁾>

ラットに [¹⁴C] ナブメトン 20mg/kg を十二指腸内投与すると門脈血中には、ナブメトンが認

められたが、頸動脈血中では認められず、頸動脈全血中放射能の大部分は活性代謝物 6MNA であった。

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

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

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

Mean \pm S. E., * : 1 例の結果

(2) 吸収率

該当資料なし

<参考：動物試験データ ラット³⁰⁾>

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

(3) 腸肝循環

該当資料なし

<参考：外国人データ³¹⁾>

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

5. 分布

該当資料なし

<参考：動物試験データ ラット³²⁾>

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

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

臓器	放射能濃度 ($\mu\text{g eq/g}$ 又は mL)		臓器	放射能濃度 ($\mu\text{g eq/g}$ 又は mL)	
	2 時間	24 時間		2 時間	24 時間
血 漿	15.15 \pm 1.81	0.06 \pm 0.01	脾 臓	1.39 \pm 0.13	0.02 \pm 0.00
全 血	9.43 \pm 1.46	0.05 \pm 0.01	腓 臓	1.97 \pm 0.18	0.03 \pm 0.01
大 脳	0.37 \pm 0.05	N. D.	脂 肪	1.01 \pm 0.11	0.02 \pm 0.01
小 脳	0.45 \pm 0.05	N. D.	筋 肉	1.09 \pm 0.13	N. D.
下 垂 体	1.94 \pm 0.16	N. D.	皮 膚	2.63 \pm 0.16	0.03 \pm 0.01
眼 球	0.73 \pm 0.07	N. D.	骨 髄	2.00 \pm 0.16	N. D.
甲 状 腺	2.16 \pm 0.29	N. D.	前 立 腺	1.66 \pm 0.14	N. D.
唾 液 腺	1.98 \pm 0.22	0.03 \pm 0.00	辜 丸	2.44 \pm 0.33	N. D.
胸 腺	1.05 \pm 0.12	N. D.	膀 胱	7.68 \pm 1.37	N. D.
心 臓	2.60 \pm 0.34	N. D.	胃	12.87 \pm 1.24	0.02 \pm 0.01
肺	3.43 \pm 0.50	0.02 \pm 0.01	小 腸	2.45 \pm 0.42	0.07 \pm 0.01
肝 臓	10.70 \pm 1.28	0.22 \pm 0.01	大 腸	1.47 \pm 0.23	0.22 \pm 0.06
腎 臓	14.90 \pm 1.55	0.24 \pm 0.04	動 脈	2.86 \pm 0.55	N. D.
副 腎	2.84 \pm 0.21	N. D.			

Mean \pm S. E., n=3, N. D. : 検出限界以下

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

<参考：動物試験データ ラット³²⁾>

「VII. 4. 分布」の項の冒頭参照。

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

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：動物試験データ ラット³³⁾>

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

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：動物試験データ ラット³⁴⁾>

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

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

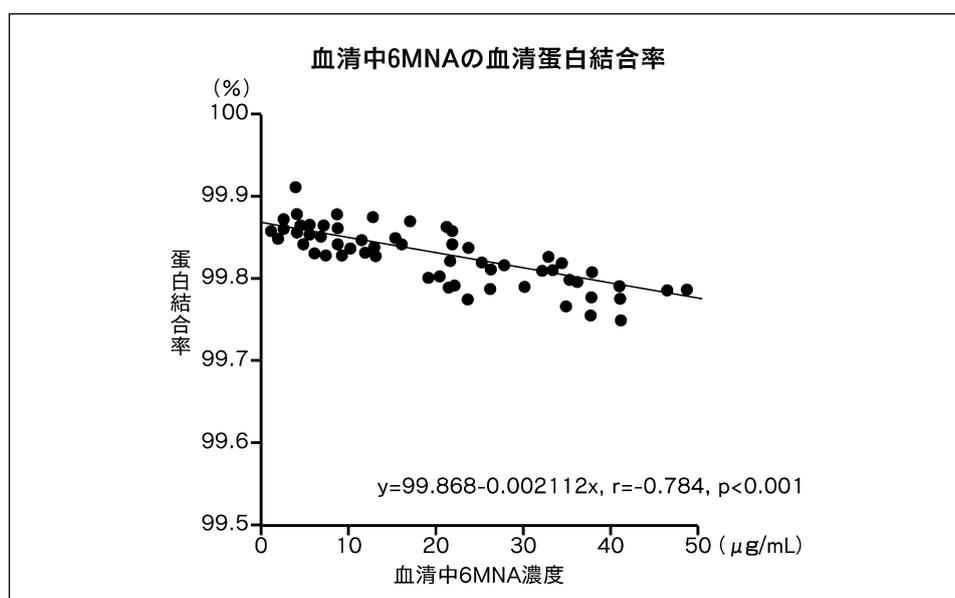
<参考：動物試験データ ラット^{32, 35)}>

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

(6) 血漿蛋白結合率

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

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



2) 関節リウマチに罹患している成人患者 (37～50 歳) 7 例及び高齢患者 (69～75 歳) 9 例にナブメトン 800mg を 1 日 1 回 42 日間経口投与し、血清蛋白結合率を 1) の方法にて測定した。6MNA の血清蛋白結合率は、投与後 1 日目から 42 日目まで成人及び高齢患者とも、いずれの時点においても 99% 以上であり、期間中一定であった¹⁵⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考：外国人データ³⁶⁾>

海外において 3 名の健康成人に対し [¹⁴C] のナブメトンを経口投与した結果、生体内で酸化・還元・脱メチル化等の第 1 段階反応及び抱合をうけ代謝された。血漿中主物質は、活性代謝

物 6MNA であり非抱合体として存在し、これ以外に 6-ヒドロキシ-2-ナフチル酢酸、4-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-2-ブタノール、4-(6-ヒドロキシ-2-ナフチル)-2-ブタノンがわずかに認められた。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種, 寄与率³⁷⁾

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

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

「VII. 4. (1) 吸収部位」の項参照

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比, 存在比率

「VII. 1. 血中濃度の推移」の項参照

7. 排泄

健康成人 (6) 名にナブメトン 800mg を単回経口投与後、尿中にナブメトンは殆ど排泄されず、投与後 72 時間迄の排泄率は投与量の 0.023% であった。同様に活性代謝物 6MNA の投与量に対する排泄率も 2.32% と非常に低かったが抱合体をも含めた 6MNA の排泄率は高く、25.6% であった²⁸⁾。

<参考：外国人データ³⁶⁾>

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

平均して投与量の約 77% が尿中に、約 9% が糞中に排泄された。

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

該当資料なし

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 [プロスタグランジン生合成抑制作用により胃の血流量が減少し、消化性潰瘍を悪化させるおそれがある。] [9.1.2 参照]
- 2.2 重篤な血液の異常のある患者 [9.1.3 参照]
- 2.3 重篤な腎障害のある患者 [9.2.1 参照]
- 2.4 重篤な肝障害のある患者 [9.3.1 参照]
- 2.5 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.6 アスピリン喘息（非ステロイド性消炎鎮痛剤等による喘息発作の誘発）又はその既往歴のある患者 [喘息発作を誘発させるおそれがある。]
- 2.7 妊娠末期の女性 [9.5.1 参照]

（解説）

- 2.1 消化性潰瘍のある患者に本剤を投与したとの研究報告はない。しかし、副作用として消化性潰瘍が報告されていることから、本剤投与により消化性潰瘍が悪化するおそれがあるので投与を避けること。
機序としては、プロスタグランジン生合成抑制作用³⁸⁾による消化管血流量低下が考えられる。
- 2.2 重篤な血液の異常のある患者に本剤を投与したとの研究報告はない。しかし、本剤の活性代謝物と化学構造が類似のナプロキセン等の非ステロイド性抗炎症・鎮痛剤（NSAIDs）では重篤な血液障害が報告されており、本剤投与により症状が悪化するおそれがあるので投与を避けること。
- 2.3 副作用として腎機能障害が報告されていることから、本剤投与により症状が悪化するおそれがあると考えられる。また、腎障害患者において6MNAの $t_{1/2}$ が延長されたとの報告³⁹⁾がある。本剤は主に腎から排泄されるため、重篤な腎障害のある患者には投与を避けること。機序としては、プロスタグランジン生合成抑制作用³⁸⁾による腎血流量低下が考えられている。
- 2.4 副作用として肝機能異常が報告されていることから、本剤投与により症状が悪化するおそれがあると考えられる。また、肝障害患者において6MNAの t_{max} が延長されたとの報告⁴⁰⁾がある。本剤は主に肝で代謝され、活性体に変換されるため、重篤な肝障害のある患者には投与を避けること。
- 2.5 本剤に過敏症の既往歴がある場合には、再投与により重篤な過敏症状が発現する可能性が高いため投与を避けること。
- 2.6 アスピリン喘息は、アスピリンに特異的な過敏症ではなく、アスピリンを始めとする酸性NSAIDsに広く過敏症を共有する点が特徴で、プロスタグランジンを介した薬理的機序に基づくものと考えられている。気管支喘息患者に本剤を投与したという研究報告、および本剤投与により喘息発作が起きたという報告はないが、本剤の活性代謝物は酸性であることから他の酸性NSAIDs同様、プロスタグランジン生合成抑制作用により気管支筋攣縮が起き、喘息発作を誘発するおそれがあるので投与を避けること。
- 2.7 動物実験（ラット）において本剤高用量投与（臨床用量の20倍）により分娩遅延が認められ

たとの報告がある。妊娠末期の女性に本剤を投与したとの研究報告はないが、プロスタグランジンが子宮収縮に関与していること、本剤がプロスタグランジン生合成抑制作用を有していることから、分娩遅延が起こるおそれがあるので投与を避けること。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」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。
- ・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。

(解説)

8.1 NSAIDs は炎症・痛みという症状を抑える目的で投与されるものであり、対症療法の一つである。

8.2 NSAIDs は短期間の使用では特に問題がなくても、長期間使用することによって、薬理作用であるプロスタグランジン生合成抑制の影響が強く現れ、腎機能障害、消化管出血、肝機能障害等を来すおそれがある。慢性疾患に対して本剤を用いる場合、投与が長期におよぶことが多く、また、関節リウマチ (RA) においてはステロイド剤や疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) が多く併用されている。このような慢性疾患の薬物療法にあたっては常に副作用の発生を念頭に置き、副作用を早期に発見するために定期的な臨床検査が必要と考え設定した。また、これらの臨床検査値に異常が認められた場合には、その程度と薬剤の必要性を勘案して減量、休薬等の処置を講ずる必要がある。

・NSAIDs による治療は対症療法の一つであり、患者の病状に応じて、理学療法、外科療法など薬物療法以外の治療法も考慮する必要がある。

8.3 本項は、急性上気道炎等の急性疾患を適応症に持つ NSAIDs の一般的注意。本剤は急性上気道炎等の急性疾患の適応を有していないが、既存の NSAIDs (急性疾患を適応症に持つ NSAIDs) の使用上の注意を参考に作成したため、本項を記載している。

- ・様々な NSAIDs があるので、症例によって使い分けることが大切である。また、同じ薬剤であっても投与される人によってその効果の発現は異なり、副作用の発現も個人差があるので、投与する薬剤の性質と投与される人の体質の両方に配慮する必要がある。
- ・NSAIDs の効果や副作用は個人差が強く、どの薬剤においても患者によって全く効力の期待できない場合がある。従って、薬剤の効果の評価せずに漫然と連用すべきではなく、効果を認めない場合、あるいは副作用が出現した場合には他の薬剤に変更する必要がある。

・NSAIDsによる治療はあくまで対症療法である。発熱を主体とした急性炎症性疾患の多くは、感染症によるものであるため、NSAIDsの投与のみでは危険であり、発熱の原因となっている感染症の診断と原因菌に対する適切な原因療法を行う必要がある。

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おそれがある。

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又は効果としているが、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。[2.2 参照]

9.1.4 心機能障害のある患者

プロスタグランジン生合成抑制作用により、浮腫、循環体液量の増加が起こり、心臓の仕事量が増加するため、症状を悪化させるおそれがある。

9.1.5 高血圧症の患者

プロスタグランジン生合成抑制作用により、浮腫、循環体液量の増加が起こり、血圧を上昇させるおそれがある。

9.1.6 気管支喘息の患者（アスピリン喘息又はその既往歴のある患者を除く）

喘息発作を悪化させるおそれがある。

9.1.7 潰瘍性大腸炎の患者

症状を悪化させるおそれがある。

9.1.8 クローン病の患者

症状を悪化させるおそれがある。

9.1.9 感染症合併している患者

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。

(解説)

9.1.1 副作用として消化性潰瘍が報告されていることから、本剤投与により消化性潰瘍が再発するおそれがある。

9.1.3 血液の異常またはその既往歴のある患者に本剤を投与したとの研究報告はない。しかし、本剤の活性代謝物と化学構造が類似のナプロキセン等のNSAIDsでは重篤な血液障害が報告されており、本剤投与により症状が悪化または再発するおそれがある。

9.1.4 心機能障害のある患者に本剤を投与したとの研究報告はない。しかし、本剤の活性代謝物と化学構造が類似のナプロキセン等のNSAIDsの慎重投与の項に記載があり、本剤投与により症状が悪化するおそれがあると考えられる。機序としてはNSAIDsによって腎におけるプロスタグランジン生合成が抑制されると、プロスタグランジンに依存して維持されている腎機能が障害されるため浮腫や循環体液量が増加する。それに伴って、血圧の上昇を来し、

心臓の仕事量も増え、心機能を悪化させるおそれがある。

- 9.1.6 気管支喘息のある患者の中にはアスピリン喘息患者も含まれており、これらの患者においては、本剤投与により症状が悪化するおそれがある。
- 9.1.7-9.1.8 潰瘍性大腸炎、クローン病共に炎症性腸疾患であり、非ステロイド性消炎鎮痛剤は炎症性腸疾患の危険因子とされている。また、非ステロイド性消炎鎮痛剤の投与はプロスタグランジン生合成を抑制し、粘膜保護作用を低下させ、潰瘍性大腸炎患者またはクローン病の症状を悪化させることがある。
- 9.1.9 NSAIDs は炎症を抑える薬剤であるので、感染症の症状である発熱、疼痛などを一時的に消退し、不顕性化する。従って、本剤を投与した場合にも感染症を不顕性化するおそれがある。脊椎カリエス、化膿性脊椎炎などに伴う腰痛に対して本剤を使用する場合などには、適切な抗菌剤を併用すべきと考えられる。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害のある患者

投与しないこと。プロスタグランジン生合成抑制作用による腎血流量の低下等により、腎障害を悪化させるおそれがある。 [2.3 参照]

9.2.2 腎障害又はその既往歴のある患者（重篤な腎障害のある患者を除く）

腎障害を悪化又は再発させることがある。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝障害のある患者

投与しないこと。副作用として肝障害が報告されており、肝障害を更に悪化させるおそれがある。 [2.4 参照]

9.3.2 肝障害又はその既往歴のある患者（重篤な肝障害のある患者を除く）

肝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

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

9.5.1 妊娠末期の女性

投与しないこと。

動物実験（ラット）で分娩遅延が報告されている。また、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。 [2.7 参照]

9.5.2 妊婦（妊娠末期を除く）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、適宜羊水量を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。

(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）で乳汁中への移行が報告されている。

(7)小児等

9.7 小児等

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

9.8 高齢者

副作用の発現に注意し、必要最小限の使用にとどめるなど慎重に投与すること。

(解説)

9.8 高齢者は腎機能、肝機能等の生理機能が低下していることが多く医薬品の副作用が発現しやすい傾向にあり、投与する場合には十分な注意が必要であると考えられる。

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
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン等	抗凝血作用を増強すること があるので、用量を調節する など注意すること。	本剤の蛋白結合率は高いの で、これらの薬剤の血漿蛋白 結合と競合し、それらの遊離 型の血中濃度を増加し、作用 が増強されるためと考えら れている。
スルホニル尿素系血糖降下 剤 トルブタミド等	血糖降下作用を増強するこ とがあるので、用量を調節す るなど注意すること。	
チアジド系利尿剤 ヒドロクロチアジド等 ループ利尿剤 フロセミド等	利尿作用を減弱するおそれ がある。	本剤のプロスタグランジン 生合成抑制作用により、水、 ナトリウムの腎排泄を減少 させるためと考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
メトトレキサート	血中メトトレキサート濃度を上昇させ、作用を増強するおそれがあるので血中メトトレキサート濃度に注意し、必要があれば、用量を調節すること。	本剤のプロスタグランジン生合成抑制作用により、これらの薬剤の腎排泄が減少し、血中濃度が上昇するためと考えられる。
リチウム製剤 炭酸リチウム	血中リチウム濃度を上昇させ、リチウム中毒を起こすおそれがあるので血中リチウム濃度に注意し、必要があれば、用量を調節すること。	

8. 副作用

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、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、蕁麻疹、顔面浮腫等）があらわれることがある。

11.1.2 間質性肺炎（頻度不明）

発熱、咳嗽、労作時息切れ等の呼吸器症状があらわれた場合には、速やかに胸部 X 線、血液ガス分析等の検査を実施し、間質性肺炎が疑われる場合には直ちに投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤を投与するなど適切な処置を行うこと。

11.1.3 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（いずれも頻度不明）

11.1.4 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALT、Al-P の上昇を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがある。

11.1.5 ネフローゼ症候群、腎不全（いずれも頻度不明）

11.1.6 血管炎（頻度不明）

11.1.7 光線過敏症（頻度不明）

皮膚の露光部に発赤、水疱等の症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

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

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧⁹⁻²⁴⁾

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

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

基礎疾患別副作用発現状況¹⁶⁾

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

合併症有無別副作用発現状況

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

重症度別副作用発現状況

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

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

＜参考：外国人データ⁴¹⁾＞

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

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

15. その他の注意

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。

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験⁴²⁾

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

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

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

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

(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⁴³⁾

急性毒性 (LD₅₀mg/kg)

動物種 性 投与経路	マウス		ラット	
	雄	雌	雄	雌
経口	4290	10000	4640	3880
腹腔内	2520	2380	1520	2050

中毒症状と死因

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

(2) 反復投与毒性試験

1) ラット、サルに 13 週間経口投与した試験^{44, 45)}

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

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

サルにおいては、20 及び 80mg/kg 群では、いずれの検査においても特に異常は認められなか

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

2) ラット、サルに 26 週間経口投与した試験⁴⁶⁾

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

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

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

サルにおいては、20、80mg/kg 群ではいずれの検査項目においても異常はみられなかった。320mg/kg 群で雄 1 例が投与開始後 85 日に死亡した。剖検で結腸及び直腸粘膜表面の蒼白化、出血等が、また病理組織学的検査で結腸粘膜下に著明な浮腫がみられた。生存動物では顔面の浮腫性腫脹、軟便・水様便等が、また雄 1 例に胃粘膜のびらんが認められた。

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

3) ラット、サルに 52 週間経口投与した試験^{43, 47)}

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

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

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

(3) 遺伝毒性試験

変異原性試験⁴⁸⁻⁵⁰⁾

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

(4) がん原性試験^{46, 51, 52)}

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

(5) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前、妊娠期及び授乳期投与試験^{46, 53)}

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

2) 胎児の器官形成期投与試験⁵⁴⁾

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

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

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

3) 周産期及び授乳期投与試験^{46, 55)}

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

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 抗原性⁵⁶⁾

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

2) 胎生期動脈管に対する作用⁵⁷⁾

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

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

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

2. 有効期間

有効期間：4年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

くすりのしおり：有り

6. 同一成分・同効薬

該当しない

7. 国際誕生年月日

1984年3月15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

	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
レリフェン錠 400mg	2007年8月31日	21900AMX01336000	2007年12月21日	2007年12月21日
レリフェン錠 (旧販売名)	1990年3月30日	20200AMZ00645000	1990年5月25日 経過措置期間終了： 2008年8月31日	1990年10月4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

効能又は効果追加：1993年3月3日（変形性関節症）

10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：1999年3月3日

再審査結果：薬事法第14条第2項の各号のいずれにも該当しない。

（「効能又は効果」及び「用法及び用量」ともに変更なし）

1 1. 再審査期間

1990年3月30日～1996年3月29日

1 2. 投与期間制限に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等（平成18年厚生労働省告示第107号）の一部を改正した平成20年厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

1 3. 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
レリフェン錠 400mg	1149027F1034	1149027F1034	101041101	620006174

1 4. 保険給付上の注意

該当しない

X I. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料 (長期保存試験)
- 2) 社内資料 (加速試験)
- 3) 社内資料 (苛酷試験 (50°C))
- 4) 社内資料 (苛酷試験 (60°C))
- 5) 社内資料 (苛酷試験 (30°C、82%RH))
- 6) 社内資料 (苛酷試験 (約 500 ルクス))
- 7) 社内資料 (無包装安定性試験)
- 8) 小松原良雄 他 : 薬理と治療. 1988 ; 16 (5) : 2053-2078
- 9) 小松原良雄 他 : 薬理と治療. 1987 ; 15 (7) : 3115-3128
- 10) 小松原良雄 他 : リウマチ. 1987 ; 27 (4) : 323-334
- 11) 青木虎吉 他 : 新薬と臨牀. 1991 ; 40 (11) : 2422-2439
- 12) 青木虎吉 他 : 新薬と臨牀. 1988 ; 37 (6) : 976-995
- 13) 長屋郁郎 他 : 薬理と治療. 1988 ; 16 (5) : 2323-2339
- 14) 延永 正 他 : 基礎と臨牀. 1988 ; 22 (8) : 2357-2371
- 15) 高杉 潔 他 : 炎症. 1988 ; 8 (4) : 359-365
- 16) 西田春昭 他 : 炎症. 2000 ; 20(1) : 65-86
- 17) 青木虎吉 他 : 薬理と治療. 1987 ; 15 (5) : 2225-2235
- 18) 柘植和郎 他 : 臨牀医薬. 1988 ; 4 (8) : 1465-1475
- 19) 鏡 邦芳 他 : 新薬と臨牀. 1988 ; 37 (5) : 713-721
- 20) 勝呂 徹 他 : 基礎と臨牀. 1988 ; 22 (8) : 2332-2341
- 21) 小松原良雄 : 基礎と臨牀. 1988 ; 22 (8) : 2343-2356
- 22) 廣畑和志 他 : 薬理と治療. 1987 ; 15 (7) : 3129-3138
- 23) 松本忠美 他 : 薬理と治療. 1988 ; 16 (5) : 2341-2349
- 24) 五十嵐三都男 他 : 薬理と治療. 1988 ; 16 (5) : 2309-2321
- 25) 藤津 隆 他 : 基礎と臨牀. 1990 ; 24 (10) : 5187-5210
- 26) Boyle EA, et al. : J Pharm Pharmacol. 1982 ; 34 (9) : 562-569 PMID:6127380
- 27) Boyle EA, et al. : J Pharm Pharmacol. 1982 ; 34 (9) : 570-575 PMID:6127381
- 28) 寺川雅人 他 : 薬物動態誌. 1988 ; 3 (4) : 407-416
- 29) 社内資料 (ラットにおける門脈と頸動脈血中濃度の測定)
- 30) 土屋為弘 他 : 薬物動態. 1988 ; 3 (3) : 301-308
- 31) Brett MA, et al. : Drugs. 1990 ; 40 (S5) : 67-70 PMID:2081498
- 32) 社内資料 (ラットにおける反復投与時の薬物動態)
- 33) 社内資料 (妊娠ラットにおける胎盤通過性)
- 34) 社内資料 (雌ラットにおける薬物動態及び乳汁移行)
- 35) 社内資料 (ラットにおける炎症滲出液移行)
- 36) Haddock RE, et al. : Xenobiotica. 1984 ; 14 (4) : 327-337 PMID:6464502
- 37) 社内資料 (肝薬物代謝酵素系に対する阻害作用)
- 38) 原田芳照 他 : 感染・炎症・免疫. 1995 ; 25 (1) : 50-53
- 39) Boelaert RJ, et al. : Am J Med. 1987 ; 83(4B) : 107-109 PMID:3687998

- 4 0) Maleev A, et al. : Int J Clin Pharmacol. 1986 ; 24(8) : 425-429 PMID:3759278
- 4 1) PHYSICIAN' DESK REFERENCE 2001. 2000 : 3120-3122
- 4 2) 社内資料 (一般薬理試験)
- 4 3) 藤井登志之 他 : 基礎と臨床. 1988 ; 22 (10) : 2939-2952
- 4 4) Rivett KF, et al. :Huntingdon Research Center. 1978/7/18
- 4 5) Rivett KF, et al. :Huntingdon Research Center. 1978/8/9
- 4 6) 西岡佳隆 他 : 基礎と臨床. 1988 ; 22 (10) : 2953-2973
- 4 7) Rivett KF, et al. :Huntingdon Research Center. 1980/4/11
- 4 8) 社内資料 (ヒトリンパ球を用いた染色体異常誘発による変異原性試験)
- 4 9) 社内資料 (マウスを用いた小核試験による変異原性試験)
- 5 0) 社内資料 (サルモネラ菌を用いた復帰変異試験による変異原性試験)
- 5 1) Hunter B, et al. :Huntingdon Research Center. 1983/3/23
- 5 2) Hunter B, et al. :Huntingdon Research Center. 1983/5/6
- 5 3) Palmer AK, et al. :Huntingdon Research Center. 1978/5/31
- 5 4) 藤井登志之 他 : 基礎と臨床. 1988 ; 22 (10) : 2975-2984
- 5 5) Palmer AK, et al. :Huntingdon Research Center. 1979/3/8
- 5 6) 小原 要 他 : 基礎と臨床. 1988 ; 22 (10) : 2985-2992
- 5 7) 社内資料 (ラットにおける胎生期動脈管収縮作用)
- 5 8) Gerald GB, et al. : Drugs in Pregnancy and Lactation 8th ed. 2008 ; 1260-1261
- 5 9) Therapeutic Goods Administration, Prescribing medicines in pregnancy database
<http://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database> > (2021/11/01 アクセス)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤と同一製剤は外国で発売されていない。

2. 海外における臨床支援情報^{58, 59)}

妊婦に関する海外情報 (FDA、オーストラリア分類)

日本の添付文書の「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦等」の項の記載は以下のとおりであり、FDA、オーストラリア分類とは異なる。

本邦における使用上の注意

9.5 妊婦

9.5.1 妊娠末期の女性

投与しないこと。

動物実験 (ラット) で分娩遅延が報告されている。また、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。 [2.7 参照]

9.5.2 妊婦 (妊娠末期を除く) 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、適宜羊水量を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。

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) で乳汁中への移行が報告されている。

	分類
FDA : Pregnancy category	C (2008 年)
オーストラリア分類 An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy	C (2021 年 11 月現在)

参考 : 分類の概要

<FDA Pregnancy category>

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

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

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

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

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

XⅢ. 備考

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

(1) 粉碎

参考情報については、表紙に記載の問い合わせ窓口で個別に照会すること。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

参考情報については、表紙に記載の問い合わせ窓口で個別に照会すること。

2. その他の関連資料

該当資料なし