

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領（1998年9月）に準拠して作成

劇薬
指定医薬品

非ステロイド性消炎・鎮痛剤

ジソpain[®]錠75

Disopain[®] TABLETS 75

剤形	フィルムコーティング錠
規格・含量	1錠中 モフェゾラク 75mg 含有
一般名	和名：モフェゾラク 洋名：Mofezolac
製造販売承認年月日・ 薬価基準収載・ 発売年月日	承認年月日：1994年7月1日 薬価基準収載年月日：1994年8月26日 発売年月日：1994年11月22日
開発・製造・輸入・ 発売・提携・販売会社名	製造販売元：田辺三菱製薬株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	TEL. FAX.

本IFは2007年10月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR と略す)等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和 63 年日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IF と略す)として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成 10 年日病薬学術第 3 小委員会によって新たな位置付けと IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な医薬品の適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。

3. IF の様式・作成・発行

規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IF は日病薬が策定した「IF 記載要領」に従って記載するが、本 IF 記載要領は、平成 11 年 1 月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF 記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価(臨床試験実施による)がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合には IF が改訂・発行される。

4. IF 利用にあたって

IF 策定の原点を踏まえ、MR へのインタビュー、自己調査のデータを加えて IF の内容を充実させ、IF の利用性を高めておく必要がある。

MR へのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update (医薬品安全対策情報)等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段に IF 作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の特徴及び有用性…………… 1

II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 2
2. 一般名…………… 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) …… 2
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号…………… 2
7. CAS 登録番号…………… 3

III. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分…………… 4
2. 物理化学的性質…………… 4
3. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 6
4. 有効成分の確認試験法…………… 7
5. 有効成分の定量法…………… 7

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 8
2. 製剤の組成…………… 8
3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意…………… 8
4. 製剤の各種条件下における安定性…………… 9
5. 調製法及び溶解後の安定性…………… 9
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化) …… 9
7. 混入する可能性のある夾雑物…………… 9
8. 溶出試験…………… 10
9. 生物学的試験法…………… 10
10. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 10
11. 製剤中の有効成分の定量法…………… 10
12. 力価…………… 10
13. 容器の材質…………… 10
14. その他…………… 10

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 11
2. 用法及び用量…………… 11
3. 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…………… 21
2. 薬理作用…………… 21

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 27
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 28
3. 吸収…………… 30
4. 分布…………… 30
5. 代謝…………… 32
6. 排泄…………… 33
7. 透析等による除去率…………… 34

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…………… 36
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)…………… 36
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由…………… 37
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由…………… 37
5. 慎重投与内容とその理由…………… 37
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法…………… 38
7. 相互作用…………… 39
8. 副作用…………… 41
9. 高齢者への投与…………… 46
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与…………… 46
11. 小児等への投与…………… 47
12. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 47
13. 過量投与…………… 47
14. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等) 47

15. その他の注意	47
16. その他	48

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理	49
2. 毒性	50

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	55
2. 貯法・保存条件	55
3. 薬剤取扱い上の注意点	55
4. 承認条件	55
5. 包装	55
6. 同一成分・同効薬	55
7. 国際誕生年月日	55
8. 製造販売承認年月日及び承認番号	55
9. 薬価基準収載年月日	55
10. 効能・効果追加, 用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	56
11. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	56
12. 再審査期間	56
13. 長期投与の可否	56
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	56
15. 保険給付上の注意	56

X I. 文献

1. 引用文献	57
2. その他の参考文献	58

X II. 参考資料

主な外国での発売状況	59
------------	----

X III. 備考

その他の関連資料	60
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

モフェゾラクは、カナダの Ronald G. Micetich らにより合成され、わが国で開発されたアリール酢酸系に属する経口酸性非ステロイド性消炎・鎮痛剤である。本剤は消炎・鎮痛剤の分野において「ジフェニルイソキサゾール骨格」を基本構造として導入した薬剤で、基礎的研究においてシクロオキシゲナーゼ活性抑制作用を示し、各種発痛物質によるライジング反応を抑制することが確認されている。更に、各種臨床試験において腰痛症、頸腕症候群、肩関節周囲炎及び手術・外傷・抜歯後の疼痛・炎症に対して有用性が認められている。

本剤は大鵬薬品工業(株)が 1994 年 7 月に承認を取得し、同年 11 月に販売を開始した。その後、1996 年 8 月より当社が本剤を発売することとなり、1997 年 2 月 24 日に承認が大鵬薬品工業(株)から吉富製薬(株)(現 田辺三菱製薬(株))に承継された。製剤の変更として、1998 年 12 月 1 日付で錠剤からフィルムコーティング錠への変更が承認されている。発売後 1995 年 1 月～1998 年 12 月にかけて、3,895 例の使用成績調査を実施し、2000 年 9 月に再審査申請を行った結果、2004 年 9 月に「効能・効果」並びに「用法・用量」は承認事項のとおり変更はない旨の再審査結果が通知された(2004 年 9 月 9 日付厚生労働省医薬食品局長通知)。

2. 製品の特徴及び有用性

- (1) 基本構造「ジフェニルイソキサゾール骨格」をもつ消炎・鎮痛剤である。
- (2) プロスタグランジン生合成抑制作用をもち、抗炎症効果とともに優れた鎮痛効果を示す(ラット、マウス、イヌ)。
- (3) 腰痛症、頸腕症候群、肩関節周囲炎等に対して優れた臨床効果を示す。
- (4) 副作用発現率は 3.49% (189 例/5,410 例)である。

副作用の発現率は 3.49% (189 例/5,410 例)〔承認時までの発現率は 5.15% (78 例/1,515 例)、使用成績調査の発現率は 2.85% (111 例/3,895 例)〕 238 件で、主な副作用は胃痛 30 件(0.55%)、胃部不快感 29 件(0.54%)、嘔気 10 件(0.18%)等の消化器症状で、他に眠気 7 件(0.13%)、発疹 7 件(0.13%)、むくみ 6 件(0.11%)等であった。(再審査終了時)

重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー様症状、喘息発作(アスピリン喘息)、消化性潰瘍、消化管出血、肝機能障害、黄疸、血小板減少があらわれることがある。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名：

ジソペイン錠 75

(2) 洋名：

Disopain TABLETS 75

(3) 名称の由来：

痛み(pain)をとる(dis)ということから disopain と命名した。75 は主成分モフェゾラクの含有量を示している。

2. 一般名

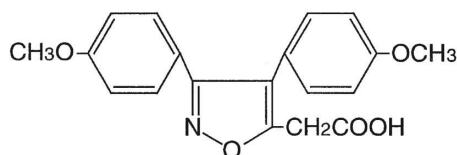
(1) 和名(命名法)：

モフェゾラク (JAN)

(2) 洋名(命名法)：

Mofezolac (JAN, INN)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₉H₁₇NO₅

分子量：339.34

5. 化学名(命名法)

[3,4-di(4-methoxyphenyl)-5-isoxazolyl]-acetic acid(IUPAC)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

N-22 (治験番号)

7. CAS 登録番号

78967-07-4

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

劇薬, 指定医薬品

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

白色の結晶性の粉末で, においはないか又はわずかに特異なにおいがあり, 味はない。

(2) 溶解性：

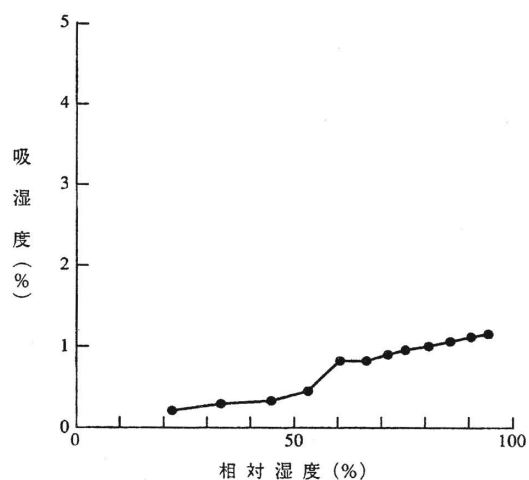
N,N-ジメチルホルムアミドに極めて溶けやすく, クロロホルムに溶けやすく, エタノール(99.5)にやや溶けやすく, ジエチルエーテルにやや溶けにくく, 0.01mol/L 水酸化ナトリウム試液に溶けにくく, 水にほとんど溶けない。

表 モフェゾラクの溶解度(20°C)

溶媒	溶解度(W/V%)
<i>N,N</i> -ジメチルホルムアミド	68.7
クロロホルム	19.5
エタノール(99.5)	3.72
ジエチルエーテル	2.90
水	4.85×10^{-3}

(3) 吸湿性：

温度 25°C, 相対湿度 22 ~ 94% で 14 日間保存し, 吸湿平衡測定法により吸湿性を測定した結果, 相対湿度の上昇に伴い, 水分量が若干増加し, 相対湿度に応じて一定の平衡水分量を持つものと考えられた。



(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点 :

融点 : 144 ~ 150°C

(5) 酸塩基解離定数 :

pKa = 3.3 (カルボキシル基, 滴定法)

(6) 分配係数 :

モフェゾラクは酸性側ではほとんどクロロホルム層に存在するが, pH8以上の領域においてはほとんどが水層中に移行した。

表 モフェゾラクの分配係数

pH	分配係数(クロロホルム/緩衝液*)
2	600
4	276
6	16.6
7	1.87
8	1.78×10^{-1}
10	3.74×10^{-4}
12	4.45×10^{-5}

* : Britton-Robinson 緩衝液(測定温度 : 室温)

(7) その他の主な示性値 :

旋光度 : 旋光性なし

紫外線吸収(水溶液) : 極大吸収波長 236nm

モル吸光係数 1.83×10^4

3. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験*1	室温		気密容器	3年	変化なし
苛酷試験*2	温度	40℃	気密容器	6ヵ月	類縁物質*4が約0.5%（主分解物はD-1）まで増加したが、その他の試験項目は変化なし。
		60℃	気密容器	3ヵ月	類縁物質*4が約0.6%（主分解物D-1:約0.5%）まで増加したが、その他の試験項目は変化なし。
	湿度	40℃, 75%RH	開封容器	6ヵ月	類縁物質*4が約0.5%（主分解物はD-1）まで増加したが、その他の試験項目は変化なし。
		40℃, 91%RH	開封容器	3ヵ月	類縁物質*4が約0.5%（主分解物はD-1）まで増加したが、その他の試験項目は変化なし。
	光	室内散乱光*3	透明瓶	6ヵ月	1ヵ月目から着色を認めたが、その他の試験項目は変化なし。
			褐色瓶（遮光）	6ヵ月	変化なし
直射日光		透明瓶	30日	10日目から着色を認め、30日目にTLCのスポット数が増え、類縁物質*4が約0.7%（主分解物D-1:約0.5%）まで増加した。その他の試験項目は変化なし。	

*1. 試験項目：性状, 確認試験, 融点, 溶状, 類縁物質（薄層クロマトグラフィー(TLC)), 水分, 含量

*2. 試験項目：性状, 融点, 溶状, 類縁物質（薄層クロマトグラフィー(TLC)), 水分, 含量

*3. : 約 1,000lx, 1日 8時間照射

*4. : 類縁物質の規格は 1%以下

(2) 強制分解による生成物

① 酸性及び水溶液中での分解物

希塩酸・ジオキササン混液(4:1)及び水・ジオキササン混液(4:1)で50時間還流加熱したとき, 脱炭酸した3,4-ジ(4-メトキシフェニル)-5-メチルイソキサゾール(以下D-1と略)の生成が認められた。

② 塩基性条件下での分解物

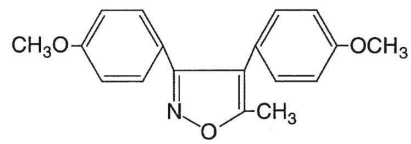
水酸化ナトリウム試液中, 100℃で10日保存したとき, D-1及び脱酢酸した3,4-ジ(4-メトキシフェニル)イソキサゾール(以下D-2と略)の生成が認められた。

③ 直射日光下での分解物

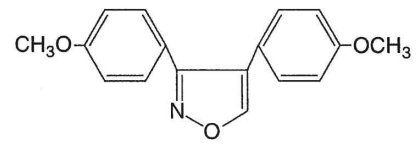
直射日光下に6ヵ月保存したとき, D-1の生成が認められた。

④ 加熱による分解物

100℃で8時間保存したとき, D-1の生成が認められた。



3,4-di(4-methoxyphenyl)-5-methyl isoxazole
(D-1)



3,4-di(4-methoxyphenyl)isoxazole
(D-2)

4. 有効成分の確認試験法

- (1) 熱分解物の融点による確認
- (2) 紫外可視吸光度測定法
- (3) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)




5. 有効成分の定量法

滴定法(指示薬法)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別及び性状：

有効成分 (1錠中)	モフェゾラク 75mg		
性状・剤形	白色・フィルムコーティング錠(割線入り)		
外形			
規格	直径(mm) 7.7	厚さ(mm) 3.9	重さ(mg) 165

(2) 製剤の物性：

硬度：Schleuniger 硬度計により錠剤の直径方向の硬度を測定する。
結果 40N 以上

(3) 識別コード：

Y-DS 75

(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

(5) 酸価, ヨウ素価等：

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量：

1錠中にモフェゾラク 75mg を含有

(2) 添加物：

乳糖, カルメロース Ca, ヒドロキシプロピルセルロース, ステアリン酸 Mg,
ヒドロキシプロピルメチルセルロース, 酸化チタン, カルナウバロウ

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

試験の種類	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験*1	25℃, 60%RH		PTP + 紙箱	48 ヶ月	変化なし
			着色 ポリエチレン容器	48 ヶ月	変化なし
加速試験*2	40℃, 75%RH		PTP + 紙箱	6 ヶ月	わずかな吸湿により硬度の低下(許容できる範囲)が認められたが,その他の試験項目は変化なし。
			着色 ポリエチレン容器	6 ヶ月	変化なし
苛酷試験*2	光	25℃, 60%RH 白色蛍光灯 (約 1,000lx)	ガラスシャーレ (ポリ塩化ビニリデンフィルムで覆う)	120 万 lx・h	変化なし
		25℃, 60%RH 近紫外線蛍光灯*3	ガラスシャーレ (ポリ塩化ビニリデンフィルムで覆う)	200W・h/m ²	変化なし

*1. 試験項目：外観, 硬度, 溶出試験, 類縁物質〔薄層クロマトグラフィー(TLC)], 含量

*2. 試験項目：性状, 確認試験, 硬度, 溶出試験, 類縁物質〔薄層クロマトグラフィー(TLC)], 水分, 含量

*3. : 20 ワットの東芝蛍光灯を用い, 光エネルギーを約 3.5W/m²とした。

5. 調製法及び溶解後の安定性

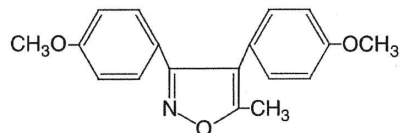
該当しない

6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

該当しない

7. 混入する可能性のある夾雑物

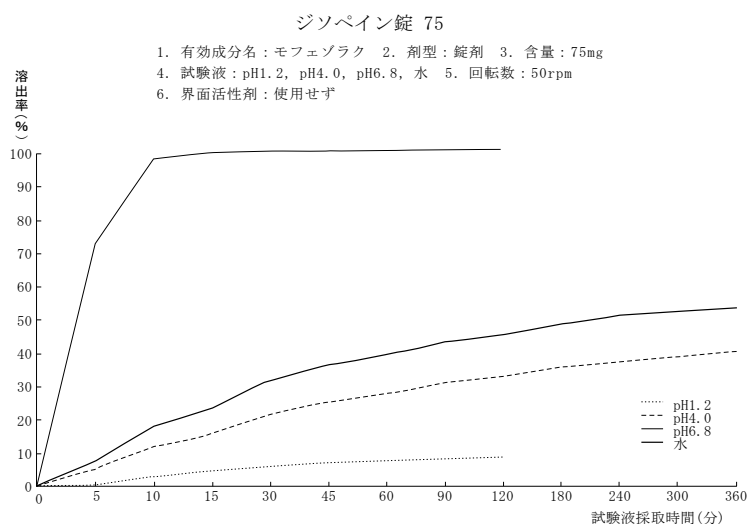
分解物



3,4-di(4-methoxyphenyl)-5-methyl isoxazole
(D-1)

8. 溶出試験

「局外規」モフェゾラク錠の溶出試験による。すなわち、試験液に薄めた pH6.8 のリン酸塩緩衝液(1→2) 900mL を用い、「日局」溶出試験法のパドル法により、毎分 50 回転で試験を行うとき、15 分間の溶出率は 85% 以上である。



9. 生物学的試験法

該当しない

10. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) 薄層クロマトグラフィー
- (2) 紫外可視吸光度測定法

11. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

12. 力価

該当しない

13. 容器の材質

PTP 包装：PTP (ポリ塩化ビニルフィルム, アルミニウム箔) + 紙箱
バラ包装：ポリエチレン容器, ポリプロピレンキャップ

14. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

下記疾患ならびに症状の消炎・鎮痛
腰痛症, 頸腕症候群, 肩関節周囲炎
手術後, 外傷後ならびに抜歯後の消炎・鎮痛

2. 用法及び用量

モフェゾラクとして, 通常, 成人 1 回 75mg を 1 日 3 回食後に経口投与する。
頓用の場合は 1 回 75 ~ 150mg を経口投与する。
なお, 年齢, 症状により適宜増減する。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果：

全国延べ 184 施設で実施された初期臨床, 二重盲検比較, 一般臨床及び長期投与を含む臨床試験の成績を集計した結果, 効果判定可能例数は 979 例で, 有効率(中等度改善以上)は 71.4% (699 例/979 例)であった。
なお, 当該症例における投与量は頓用の場合は 75 ~ 150mg, その他の場合は 1 日 225mg (75mg×3)である^{1~11)}。

- 1) 高橋庄二郎 他：日本口腔外科学会雑誌, 36 (10), 2387 (1990)
- 2) 田口鐵男 他：薬理と治療, 18 (9), 3511 (1990)
- 3) 菅原幸子：新薬と臨床, 39 (9), 1831 (1990)
- 4) 青木虎吉 他：薬理と治療, 18 (9), 3501 (1990)
- 5) 青木虎吉 他：薬理と治療, 18 (9), 3491 (1990)
- 6) 高橋庄二郎 他：日本口腔外科学会雑誌, 36 (10), 2403 (1990)
- 7) 田口鐵男 他：基礎と臨床, 24 (10), 5515 (1990)
- 8) 青木虎吉 他：薬理と治療, 18 (9), 3541 (1990)
- 9) 青木虎吉 他：薬理と治療, 18 (9), 3555 (1990)
- 10) 菅原幸子：薬理と治療, 18 (9), 3533 (1990)
- 11) 菅原幸子：薬理と治療, 21 (2), 601 (1993)

1) 疾患別有効率(中等度改善以上)

疾患名	有効率(%)
腰痛症	76.9 (110/143)
頸腕症候群	61.6 (53/86)
肩関節周囲炎	60.9 (56/92)
手術後疼痛	76.4 (136/178)
外傷後疼痛	77.5 (138/178)
抜歯後疼痛	68.2 (206/302)

2) 投与期間別有効率(中等度改善以上)

	単回	～1週	～2週	～4週	～24週	計
腰痛症			90.6 (48/53)	69.8 (37/53)	67.6 (25/37)	76.9 (110/143)
頸腕症候群			63.0 (34/54)	59.4 (19/32)		61.6 (53/86)
肩関節周囲炎			59.6 (28/47)	62.2 (28/45)		60.9 (56/92)
手術後疼痛	77.4 (103/133)	73.3 (33/45)				76.4 (136/178)
外傷後疼痛		77.5 (138/178)				77.5 (138/178)
抜歯後疼痛	68.2 (206/302)					68.2 (206/302)
合計	71.0 (309/435)	76.7 (171/223)	71.4 (110/154)	64.6 (84/130)	67.6 (25/37)	71.4 (699/979)

3) 1日投与量別有効率(中等度改善以上)

	頓用			その他	計
	75mg	100mg	150mg	225mg	
腰痛症				76.9(110/143)	76.9(110/143)
頸腕症候群				61.6(53/ 86)	61.6(53/ 86)
肩関節周囲炎				60.9(56/ 92)	60.9(56/ 92)
手術後疼痛	76.0(19/ 25)	84.2(16/ 19)	76.4(68/ 89)	73.3(33/ 45)	76.4(136/178)
外傷後疼痛				77.5(138/178)	77.5(138/178)
抜歯後疼痛		58.9(63/107)	73.3(143/195)		68.2(206/302)
合計	76.0(19/ 25)	62.7(79/126)	74.3(211/284)	71.7(390/544)	71.4(699/979)

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験：

目的	安全性,耐薬性について検討
対象	健康成人男性3例,女性3例(30～43歳)
薬剤	モフェゾラク錠
投与方法	75, 150, 300, 450mg/日を各1週間,安全性を確認しつつ逐次投与。いずれも1日3回食後経口投与。
検査項目	問診,理化学的検査(体重,体温,呼吸数,血圧,脈拍数,心電図),臨床検査(血液学的検査,血清生化学的検査,尿検査,便潜血反応)
結果	女性3例に胸やけ,胃部不快感,顔面の浮腫,排ガスの増加のいずれかの症状を認めた。いずれも軽度,一過性の症状で日常生活に支障を来すことなく,全員4週間,試験薬剤の服用を完了した。耐薬性も良好であった。臨床検査成績では1例にAST(GPT)の軽度上昇が認められた。以上より,75～450mg/日の投与量,投与期間内での本剤の耐薬性は良好であった。

12) 菅原幸子：新薬と臨床, 39 (9), 1823 (1990)

目的	安全性及び吸収, 排泄について検討	
対象	健康成人男性 15 例(25 ~ 45 歳)	
薬剤	1錠中モフェゾラク 25mg, 50mg を含有する錠剤	
試験の種類	単回投与試験	反復投与試験
投与方法	25, 50, 100mg/回	150mg/日×3日
検査項目	問診, 触診, 理学検査(体温, 脈拍, 血圧, 体重), 臨床検査(血液学的検査, 血清生化学的検査, 尿検査, 便潜血反応)	
結果	<p>[安全性]</p> <p>自他覚所見において各試験いずれにおいても本剤に起因する症状の変化はみられなかった。臨床検査成績については尿糖, 便潜血反応に単回投与試験 100mg/回投与後に陽性を認めた。</p> <p>[薬物動態]</p> <p>本剤の吸収, 排泄は速やかであり, 投与量と血中濃度の相関性が認められ蓄積性は認められなかった。</p> <p>本剤は 1 回 100mg, 1 日 150mg 程度まで連続投与が可能と思察された。</p>	

13) 角尾道夫：新薬と臨床, 39 (9), 1800 (1990)

注) 本剤の承認されている用法・用量は 1 回 75mg を 1 日 3 回食後, 頓用の場合は 1 回 75 ~ 150mg である。

(3) 探索的試験：用量反応探索試験：

目的	抜歯後疼痛に対する臨床至適投与量の検討
対象	抜歯後疼痛(難抜歯, 下顎智歯抜歯後で疼痛を有する患者)
投与方法	1錠中にモフェゾラク 50mg を含有する錠剤を用いて, 50mg, 100mg, 150mg, 200mg を頓用。
検査項目	疼痛の性質・程度, 効果発現時間, 効果持続時間, 疼痛程度の推移などで評価。
結果	<p>[医師評価] 有効性評価例数 128 例の「有効」以上の評価は, 50mg 投与群 47.6% (20/42), 100mg 投与群 55.0% (22/40), 150mg 投与群 69.2% (27/39), 200mg 投与群 71.4% (5/7) で, 用量依存的であった。</p> <p>[患者の印象] 「効いた」以上は, 50mg 投与群 42.9% (18/42), 100mg 投与群 55.0% (22/40), 150mg 投与群 66.7% (26/39), 200mg 投与群 57.1% (4/7) であった。</p> <p>[効果発現時間及び持続時間] 効果発現時間は 128 例中 78 例(60.9%)が 60 分以内であった。 効果持続時間は 113 例中疼痛再発のみられなかった症例が 55 例(48.7%)あった。また, 6 時間以上効果が持続した症例は 9 例(8.0%), 4 時間以上効果が持続した症例は 13 例(11.5%)であった。</p> <p>[安全性] 副作用は 50mg 投与群で発疹 1 件ならびに眠気 2 件, 150mg 投与群で下痢 1 件ならびに吐気 1 件, 200mg 投与群で腹痛 1 件がみられた。いずれの症状も一過性であり, 重篤な症例はなかった。</p> <p>[有用性] 「有用」以上の有用率は, 50mg 投与群 47.6% (20/42), 100mg 投与群 60.0% (24/40), 150mg 投与群 71.8% (28/39), 200mg 投与群 71.4% (5/7) であった。 50mg 投与群はやや低い, 100mg 投与群以上において高い有用性を示した。</p>

1) 高橋庄二郎 他：日本口腔外科学会雑誌, 36 (10), 2387 (1990)

注) 本剤の承認されている用法・用量は 1 回 75mg を 1 日 3 回食後, 頓用の場合は 1 回 75 ~ 150mg である。

目的	有効性, 安全性及び有用性の検討
対象	外傷後疼痛(骨折, 捻挫, 打撲)患者
投与方法	1錠中にモフェゾラク 25mg 及び 50mg を含有する錠剤を用いて, 1日 150mg (50mg×3), 225mg (75mg×3), 300mg (100mg×3)を1日 3回 7日間投与。
評価項目	疼痛症状(自発痛, 圧痛, 他動運動痛), 炎症症状(局所熱感, 腫脹, 発赤)を試験開始時, 投与 3日後, 投与 7日後に評価。 投与開始時と比較して投与終了時の患者の印象を問診。
結果	<p>[患者の印象] 「効いた」以上の評価は, 50mg 投与群 67.7% (21/31), 75mg 投与群 62.5% (15/24), 100mg 投与群 76.0% (19/25)であった。</p> <p>[最終全般改善度] 「有効」以上の有効率は, 50mg 投与群 67.7% (21/31), 75mg 投与群 75.0% (18/24), 100mg 投与群 72.0% (18/25)であった。</p> <p>[概括安全度] 75mg 投与群に 1例中等度の胃痛及び食欲低下がみられた。臨床検査では本剤に起因すると考えられる異常値は認められなかった。</p> <p>[有用度] 「有用」以上の有用率は, 50mg 投与群 67.7% (21/31), 75mg 投与群 75.0% (18/24), 100mg 投与群 72.0% (18/25)であった。 本剤 1回 75mg 及び 100mg 投与において高い有効性, 安全性及び有用性が示唆された。</p>

3)菅原幸子：新薬と臨床, 39 (9), 1831 (1990)

注) 本剤の承認されている用法・用量は 1回 75mg を 1日 3回食後, 頓用の場合は 1回 75 ~ 150mg である。

目的	術後疼痛に対する有効性及び安全性の検討
対象	手術後に疼痛が認められる経口投与可能な患者
投与方法	1錠中にモフェゾラク 25mg 及び 50mg を含有する錠剤を用いて 1 回 50mg, 75mg, 100mg, 150mg を 1 日 3 回投与。初回服用後疼痛が強い場合、原則として 1 時間以上間隔をあげ、1 日 3 回を限度とした。
評価項目	疼痛症状, 最終全般改善度, 患者の印象
結果	<p>[自発痛の改善度] 「改善」以上の改善率は、50mg 投与群 80.0% (20/25), 75mg 投与群 92.0% (23/25), 100mg 投与群 89.5% (17/19), 150mg 投与群 100% (24/24) であった。</p> <p>[最終全般改善度] 「有効」以上の有効率は、50mg 投与群 72.0% (18/25), 75mg 投与群 76.0% (19/25), 100mg 投与群 84.2% (16/19), 150mg 投与群 79.2% (19/24) であった。</p> <p>[患者の印象] 「効いた」以上の満足率は、50mg 投与群 64.0% (16/25), 75mg 投与群 76.0% (19/25), 100mg 投与群 84.2% (16/19), 150mg 投与群 79.2% (19/24) であった。</p> <p>[概括安全度] 75mg 投与群に胃痛が 1 例, 100mg 投与群に頭痛が 1 例発現したが無処置にて消失した。臨床検査では 150mg 投与群の 1 例に AST(GOT), ALT(GPT)の軽度一過性の上昇が認められたが追跡調査により正常に復していた。</p> <p>[頓用による効果] 1 回の薬剤服用のみの症例についての「有効」以上の有効率は、50mg 投与群 76.5% (13/17), 75mg 投与群 75.0% (15/20), 100mg 投与群 81.3% (13/16), 150mg 投与群 77.3% (17/22) であった。 本剤 50mg ~ 150mg の術後疼痛に対する有用性が期待され、特に 150mg 頓用による有効性及び安全性は高いと考えられた。</p>

2) 田口鐵男 他：薬理と治療, 18 (9), 3511 (1990)

注) 本剤の承認されている用法・用量は 1 回 75mg を 1 日 3 回食後、頓用の場合は 1 回 75 ~ 150mg である。

(4) 検証的試験：

1) 無作為化並行用量反応試験：

目的	用法・用量の妥当性を検討するため二重盲検 3 用量群間比較試験により検討。
対象	拔牙後疼痛(難拔牙, 下顎智歯拔牙後で疼痛を有する患者)
薬剤	1錠中モフェゾラク 50mg を含有する錠剤及び乳糖を主成分とするプラセボ錠をヒートシールで被覆包装し, 外観上識別不能とした。
投与方法	1回 100mg, 150mg, 200mg を疼痛発現時に頓用。
投与期間	1回(評価時期: 1日後)
評価項目	疼痛の性質・程度, 効果発現時間, 効果持続時間, 疼痛程度の推移などで評価。
結果	[有効性] 改善率に用量依存性が認められた。 [安全性] 副作用発現率は 100mg : 1/68 例(癢痒感) 1.5%, 150mg : 0/64 例, 200mg : 2/64 例(眠気, 頭痛各 1 件) 3.1%で, 3 群間に有意差は認められなかった。 [有用性] 有用率に用量依存性が認められた。

投与量	著効	有効	やや有効	無効	計
100mg	5(7.5)	36(61.2)	17(86.6)	9	67
150mg	17(28.3)	27(73.3)	9(88.3)	7	60
200mg	18(29.0)	29(75.8)	15(100)	0	62

()内は累積%

投与量	きわめて有用	有用	やや有用	どちらともいえない	やや好ましくない	好ましくない	きわめて好ましくない	計
100mg	5(7.5)	37(62.7)	13(82.1)	6	0	6	0	67
150mg	13(21.7)	33(76.7)	6(86.7)	7	0	1	0	60
200mg	19(30.6)	29(77.4)	13(98.4)	1	0	0	0	62

()内は累積%

1) 高橋庄二郎 他：日本口腔外科学会雑誌, 36 (10), 2387 (1990)

注) 本剤の承認されている用法・用量は 1回 75mg を 1日 3回食後, 頓用の場合は 1回 75 ~ 150mg である。

目的	用法・用量の妥当性を検討するため二重盲検 3 用量群間比較試験により検討。
対象	外傷後疼痛(打撲,捻挫,骨折,その他)
薬剤	1錠中モフェゾラク 25mg 及び 50mg を含有する錠剤及び乳糖を主成分とするプラセボ錠をヒートシールで被覆包装し,外観上識別不能とした。
投与方法	1日 150mg, 225mg, 300mg
投与期間	7日間(評価時期:3日,7日後)
評価項目	疼痛症状(自発痛,圧痛,他動運動痛),炎症症状(局所熱感,腫脹,発赤)を高度,中等度,軽度,なしの4段階で評価。
結果	[有効性] 改善率に用量依存性が認められたが,3群間に有意差は認められなかった。 [安全性] 副作用発現率は 150mg : 1/64 例(便秘) 1.6%, 225mg : 3/68 例(胃部不快感,腹痛,下痢各1件) 4.4%, 300mg : 3/64 例(胃部不快感,口内炎各1件,胃痛2件) 4.7%で,3群間に有意差は認められなかった。 [有用性] 有用率に用量依存性を示したが,3群間に有意差は認められなかった。

投与量	著明改善	中等度改善	軽度改善	不変	悪化	計
150mg	7(11.5)	31(62.3)	19(93.4)	4	0	61
225mg	13(19.7)	35(72.7)	17(98.5)	1	0	66
300mg	14(23.0)	32(75.4)	12(95.1)	3	0	61

()内は累積%

投与量	きわめて有用	有用	やや有用	どちらともいえない	やや好ましくない	好ましくない	きわめて好ましくない	計
150mg	8(13.1)	31(63.9)	18(93.4)	4	0	0	0	61
225mg	11(16.9)	36(72.3)	14(93.8)	4	0	1	0	65
300mg	14(23.0)	32(75.4)	10(91.8)	5	0	0	0	61

()内は累積%

4) 青木虎吉 他：薬理と治療, 18 (9), 3501 (1990)

注) 本剤の承認されている用法・用量は1回 75mg を1日3回食後,頓用の場合は1回 75 ~ 150mg である。

2) 比較試験：

抜歯後疼痛,術後疼痛,外傷後疼痛,腰痛症,頸肩腕症候群,肩関節周囲炎を対象とした二重盲検比較試験において本剤の有用性が認められている。

6) 高橋庄二郎 他：日本口腔外科学会雑誌, 36 (10), 2403 (1990)

7) 田口鐵男 他：基礎と臨床, 24 (10), 5515 (1990)

8) 青木虎吉 他：薬理と治療, 18 (9), 3541 (1990)

9) 青木虎吉 他：薬理と治療, 18 (9), 3555 (1990)

3) 安全性試験：

目的	長期投与による有効性, 安全性ならびに有用性の検討
対象	変形性膝関節症*, 腰痛性疾患患者
投与方法	1錠中にモフェゾラク 75mg を含有する錠剤を使用し, 1日3錠を3回に分けて毎食後投与。投与期間は12週以上で24週を限度とした。
評価項目	試験開始時, 投与2週後, 投与4週後, その後4週間隔で試験終了時まで自発痛, 圧痛, 他動運動痛, 運動制限, 筋緊張(腰痛性疾患のみ), 日常生活動作の障害(変形性膝関節症のみ)について4段階で評価。
結果	[最終全般改善度] 中等度改善以上の改善率は腰痛性疾患 67.6% (25/37), 変形性膝関節症* 55.3% (21/38)であった。 [副作用] 4例(5.3%) 5件に認められ, その内訳は胃腸障害3件, 口内炎1件, 顔面浮腫1件で, いずれも重篤なものではなかった。 本剤は腰痛性疾患, 変形性膝関節症*に有効であり, 長期投与においても有用であった。

* 変形性膝関節症は承認「効能・効果」外

11) 菅原幸子：薬理と治療, 21 (2), 601 (1993)

4) 患者・病態別試験：

該当資料なし

(5) 治療的使用：

1) 使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験：

使用成績調査：

1995年1月1日から1998年12月31日の4年間に全国461施設を対象に調査を実施した。安全性評価対象症例3,895例における副作用発現症例率は2.85% (111/3,895例)であり, 承認時までの発現率5.15% (78/1,515例)と比較して高くなる傾向は認められなかった。主な副作用は, 胃不快感, 胃痛, 胃炎等の消化管障害(1.95%, 76/3,895例)であった。副作用の詳細については「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目」参照。

有効性解析対象症例は3,550例で, 担当医による5段階の全般改善度評価(著明改善, 中等度改善, 軽度改善, 不変, 悪化)に基づき, 「不変」又は「悪化」と判定された症例を無効例とした。使用理由別の無効症例率は次のとおりであった。

表 使用理由別の無効症例率

使用理由	承認時までの試験 ^{注1)}	使用成績調査
腰痛症	10.49% (15/143)	5.82% (93/1,599)
頰腕症候群	16.28% (14/86)	6.54% (21/321)
肩関節周囲炎	15.22% (14/92)	7.24% (21/290)
手術後の消炎・鎮痛	3.93% (7/178)	2.09% (9/430)
外傷後の消炎・鎮痛	4.49% (8/178)	1.72% (10/581)
抜歯後の消炎・鎮痛	9.27% (28/302)	1.22% (4/329)

注 1) 承認時における有効性の指標は、「著明改善」、「中等度改善」、「軽度改善」、「無効」の4段階の評価方法を用いており、「無効」と判定された症例を無効例とした。

有効性に影響を与える背景別要因については、腰痛症における罹病期間、健胃消化剤併用の有無、合併症の有無及び新生物合併の有無、本剤投与直前までの消炎鎮痛剤の使用の有無、肩関節周囲炎における使用期間と総投与量、並びに手術後の消炎・鎮痛における重症度について有意な差が認められた。

- 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

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

アリール酢酸系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：

使用部位：炎症・疼痛部位

作用機序：主としてシクロオキシゲナーゼ阻害によるプロスタグランジンの生合成抑制作用で、この作用により消炎・鎮痛効果を示すものと考えられる。

また、付加的にケミカルメディエーター(ブラジキニン及びヒスタミン等)遊離の抑制も関与しているものと考えられる。

	方法	結果
プロスタグランジン生合成抑制作用 (<i>in vitro</i>) ¹⁴⁾	ヒツジ精囊腺マイクロソームに ¹⁴ C-アラキドン酸及び被験薬を添加し、生成するプロスタグランジン E ₂ を薄層クロマトグラフィーで分離、測定。 モフェゾラク代謝物 M-1：[3-(4-ヒドロキシフェニル)-4-(4-メトキシフェニル)-5-イソキサゾリル]酢酸 M-2：[4-(4-ヒドロキシフェニル)-3-(4-メトキシフェニル)-5-イソキサゾリル]酢酸	IC ₅₀ ：μmol/L (μg/mL) モフェゾラク： 0.15 (0.05) M-1： 5.0 (1.6) M-2： 0.20 (0.07) インドメタシン： 0.21 (0.08) イブプロフェン： 7.0 (1.4) メフェナム酸： 0.98 (0.2) アスピリン： 240 (43.2) アミノピリン： 809 (187) (n = 3 ~ 10)
血小板凝集抑制作用 (<i>in vitro</i>) ¹⁴⁾	ウサギの血液より調製した多血小板血漿 (PRP) を用い、アラキドン酸ナトリウム (25μg/mL) 及びコラーゲン (5μg/mL) を添加して血小板凝集抑制を測定。	IC ₅₀ ：μmol/L (μg/mL) アラキドン酸ナトリウム コラーゲン モフェゾラク： 1.3 (0.4) 5.6 (1.9) インドメタシン： 1.4 (0.5) 5.2 (1.9) イブプロフェン： 4.0 (0.8) 16.8 (3.5) メフェナム酸： 3.1 (0.7) 18.0 (4.3) アスピリン： 13.0 (2.3) 36.9 (6.6) (n = 3 ~ 4)
ブラジキニン動脈内投与により誘発した疼痛反応抑制作用 ¹⁵⁾	ラットに被験薬を経口投与後、15分毎に8回、ブラジキニンを注入し、120分まで症状を観察。8回の注入の内のいずれかに①右前肢の屈曲、②頭部の右回転、③運動亢進の3症状のうち2症状以上が抑制された動物を鎮痛効果ありと判定。	モフェゾラクはブラジキニンの動脈内投与により生ずる疼痛反応を用量依存的に抑制。 ED ₅₀ ：mg/kg (95%信頼限界) モフェゾラク： 52.0 (22.3 ~ 121.2) インドメタシン： 34.8 (12.1 ~ 100.2) (n = 10)

	方法	結果
ブラジキニン 腹腔内投与により誘発された疼痛反応抑制作用 ¹⁶⁾	マウスにカオリン 2.5mg/bodyを腹腔内投与し、その1時間後にブラジキニン50 μ g/kgを腹腔内投与して、直後から2分間のライジング数を測定。被験薬はカオリン処置の30分前あるいは30分後に経口投与。なお、対照群のライジング数の1/2以下であった動物を鎮痛効果ありと判定。	ED ₅₀ : mg/kg (95%信頼限界) カオリン処置前 カオリン処置後 モフェゾラク : 0.52 (0.14 ~ 2.00) 14.9 (3.7 ~ 59.6) インドメタシン : 0.73 (0.31 ~ 1.70) 9.8 (2.2 ~ 44.7) (n = 10 ~ 11)
モルモット 気道収縮抑制作用 ¹⁷⁾	モルモットにアラキドン酸(400 μ g/kg)あるいはブラジキニン(32 μ g/kg)を静脈内投与し、惹起された気道収縮反応を Konzett-Rössler 変法に従い測定。なお、被験薬は惹起物質投与の2分前に静脈内に投与。	ID ₅₀ : μ g/kg, i.v. アラキドン酸 ブラジキニン モフェゾラク : 24.2 90.3 インドメタシン : 30.6 91.6 (n = 5)
肥満細胞からのヒスタミン遊離抑制作用 (<i>in vitro</i>) ¹⁷⁾	ラットの腹腔肥満細胞を単離し、実験に供した。ヒスタミン遊離は compound48/80あるいは抗egg albuminラット血清を用いて受動感作した後、抗原添加して惹起した。	ID ₅₀ : μ mol/L (μ g/mL) ヒスタミン遊離 Compound48/80 抗原 モフェゾラク : 75.1 (25.5) 15.3 (5.2) インドメタシン : 175.0 (62.6) 185.8 (66.5) (n = 4 ~ 6)

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

(1) 鎮痛作用

モフェゾラクの鎮痛作用を各種化学刺激によるライジング法と機械的刺激による疼痛モデルを用い、インドメタシン、イブプロフェン、メフェナム酸、アスピリン及びアミノピリン等の類薬と比較検討した。

	方法	結果														
フェニルキノロンライジング抑制作用 ¹⁴⁾	マウスに被験薬を経口投与し、30分あるいは4時間後にフェニルキノロン液を腹腔内注射し、その10分後から10分間のライジング数を測定。対照群のライジング数の1/2以下であった動物を鎮痛効果ありと判定。	ED ₅₀ : mg/kg (95%信頼限界) <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;">30分前投与</td> <td style="text-align: center;">4時間前投与</td> </tr> <tr> <td>モフェゾラク : 3.5 (1.6 ~ 7.6)</td> <td>10.0 (2.0 ~ 48.8)</td> </tr> <tr> <td>インドメタシン : 3.0 (1.6 ~ 5.7)</td> <td>2.6 (1.2 ~ 5.5)</td> </tr> <tr> <td>イブプロフェン : 23.9 (4.6 ~ 123)</td> <td>26.2 (10.1 ~ 68.1)</td> </tr> <tr> <td>メフェナム酸 : 39.6 (18.2 ~ 86.1)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>アスピリン : 109 (44.5 ~ 269)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>アミノピリン : 18.2 (7.2 ~ 46.2)</td> <td></td> </tr> </table> <div style="text-align: right;">(n = 11 ~ 14)</div>	30分前投与	4時間前投与	モフェゾラク : 3.5 (1.6 ~ 7.6)	10.0 (2.0 ~ 48.8)	インドメタシン : 3.0 (1.6 ~ 5.7)	2.6 (1.2 ~ 5.5)	イブプロフェン : 23.9 (4.6 ~ 123)	26.2 (10.1 ~ 68.1)	メフェナム酸 : 39.6 (18.2 ~ 86.1)		アスピリン : 109 (44.5 ~ 269)		アミノピリン : 18.2 (7.2 ~ 46.2)	
	30分前投与	4時間前投与														
モフェゾラク : 3.5 (1.6 ~ 7.6)	10.0 (2.0 ~ 48.8)															
インドメタシン : 3.0 (1.6 ~ 5.7)	2.6 (1.2 ~ 5.5)															
イブプロフェン : 23.9 (4.6 ~ 123)	26.2 (10.1 ~ 68.1)															
メフェナム酸 : 39.6 (18.2 ~ 86.1)																
アスピリン : 109 (44.5 ~ 269)																
アミノピリン : 18.2 (7.2 ~ 46.2)																
ラットに被験薬を経口投与し、30分後にフェニルキノロン液を腹腔内注射し、その10分後から10分間のライジング数を測定。ライジングの全く発現しなかった動物を鎮痛効果ありと判定。	ED ₅₀ : mg/kg (95%信頼限界) <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>モフェゾラク : 8.1 (3.1 ~ 21.3)</td> </tr> <tr> <td>インドメタシン : 3.7 (1.4 ~ 9.6)</td> </tr> <tr> <td>イブプロフェン : 26.2 (13.3 ~ 51.3)</td> </tr> <tr> <td>メフェナム酸 : 31.1 (14.2 ~ 68.1)</td> </tr> <tr> <td>アスピリン : 88.8 (45.6 ~ 173)</td> </tr> <tr> <td>アミノピリン : 35.0 (16.0 ~ 76.4)</td> </tr> </table> <div style="text-align: right;">(n = 12)</div>	モフェゾラク : 8.1 (3.1 ~ 21.3)	インドメタシン : 3.7 (1.4 ~ 9.6)	イブプロフェン : 26.2 (13.3 ~ 51.3)	メフェナム酸 : 31.1 (14.2 ~ 68.1)	アスピリン : 88.8 (45.6 ~ 173)	アミノピリン : 35.0 (16.0 ~ 76.4)									
モフェゾラク : 8.1 (3.1 ~ 21.3)																
インドメタシン : 3.7 (1.4 ~ 9.6)																
イブプロフェン : 26.2 (13.3 ~ 51.3)																
メフェナム酸 : 31.1 (14.2 ~ 68.1)																
アスピリン : 88.8 (45.6 ~ 173)																
アミノピリン : 35.0 (16.0 ~ 76.4)																
アセチルコリンライジング抑制作用 ¹⁴⁾	マウスに被験薬を経口投与し、30分後にアセチルコリン液を腹腔内注射し、その直後から10分間のライジング数を測定。ライジングの全く発現しなかった動物を鎮痛効果ありと判定。	ED ₅₀ : mg/kg (95%信頼限界) <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>モフェゾラク : 2.1 (0.9 ~ 4.9)</td> </tr> <tr> <td>インドメタシン : 0.6 (0.2 ~ 1.5)</td> </tr> <tr> <td>イブプロフェン : 7.2 (3.4 ~ 15.4)</td> </tr> <tr> <td>メフェナム酸 : 35.0 (16.0 ~ 76.4)</td> </tr> <tr> <td>アスピリン : 37.4 (11.1 ~ 127)</td> </tr> <tr> <td>アミノピリン : 30.4 (11.8 ~ 78.4)</td> </tr> </table> <div style="text-align: right;">(n = 12)</div>	モフェゾラク : 2.1 (0.9 ~ 4.9)	インドメタシン : 0.6 (0.2 ~ 1.5)	イブプロフェン : 7.2 (3.4 ~ 15.4)	メフェナム酸 : 35.0 (16.0 ~ 76.4)	アスピリン : 37.4 (11.1 ~ 127)	アミノピリン : 30.4 (11.8 ~ 78.4)								
モフェゾラク : 2.1 (0.9 ~ 4.9)																
インドメタシン : 0.6 (0.2 ~ 1.5)																
イブプロフェン : 7.2 (3.4 ~ 15.4)																
メフェナム酸 : 35.0 (16.0 ~ 76.4)																
アスピリン : 37.4 (11.1 ~ 127)																
アミノピリン : 30.4 (11.8 ~ 78.4)																
酢酸ライジング抑制作用 ¹⁸⁾	マウスに被験薬を経口投与した後に酢酸を腹腔内注射し、その5分後から15分間のライジング数を測定。対照群のライジング数の1/2以下であった動物を鎮痛効果ありと判定。	モフェゾラクは酢酸ライジングを著明に抑制し、ジクロフェナクナトリウム及びロキソプロフェンナトリウムより強かった。 ED ₅₀ : mg/kg (95%信頼限界) <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>モフェゾラク :</td> <td style="text-align: right;">2.2 (1.0 ~ 5.0)</td> </tr> <tr> <td>ジクロフェナクナトリウム :</td> <td style="text-align: right;">4.5 (0.6 ~ 31.9)</td> </tr> <tr> <td>ロキソプロフェンナトリウム :</td> <td style="text-align: right;">27.5 (11.6 ~ 65.5)</td> </tr> </table> <div style="text-align: right;">(n = 10)</div>	モフェゾラク :	2.2 (1.0 ~ 5.0)	ジクロフェナクナトリウム :	4.5 (0.6 ~ 31.9)	ロキソプロフェンナトリウム :	27.5 (11.6 ~ 65.5)								
モフェゾラク :	2.2 (1.0 ~ 5.0)															
ジクロフェナクナトリウム :	4.5 (0.6 ~ 31.9)															
ロキソプロフェンナトリウム :	27.5 (11.6 ~ 65.5)															

	方法	結果
硝酸銀関節炎疼痛抑制作用 ¹⁴⁾	ラットの左後肢踝関節腔内に硝酸銀液を注入後、被験薬を経口投与し、1時間おきに6時間まで啼鳴反応の有無を測定。3回の刺激により2回以上啼鳴を示さなかった場合を陰性と判定し、6回の判定で1回以上陰性であったとき鎮痛効果ありと判定。	モフェゾラクのラット炎症足の痛覚過敏反応抑制作用はインドメタシンより弱かったものの、イブプロフェン、メフェナム酸、アスピリン、アミノピリンよりも強かった。 ED ₅₀ : mg/kg (95%信頼限界) モフェゾラク : 44.0 (22.6 ~ 85.6) インドメタシン : 12.5 (5.6 ~ 27.9) イブプロフェン : 132 (50.8 ~ 343) メフェナム酸 : 137 (70.0 ~ 268) アスピリン : > 300 アミノピリン : 90.2 (34.8 ~ 234) (n = 9 ~ 10)
ランダルセリット法 ¹⁴⁾	ラットに右後肢足蹠皮下にビール酵母液を注射し、その2時間後に被験薬を経口投与して1時間後の正常足及び炎症足の疼痛閾値を測定。炎症足の疼痛閾値が被験薬投与前値の2倍以上であった動物を鎮痛効果ありと判定。	モフェゾラクのラットの炎症足の痛覚過敏反応抑制作用は、インドメタシンより弱かったものの、メフェナム酸、アミノピリンとほぼ同等、アスピリンよりも強かった。正常足の疼痛閾値に対しては影響しなかった。 ED ₅₀ : mg/kg (95%信頼限界) モフェゾラク : 37.2 (14.3 ~ 96.5) インドメタシン : 3.1 (0.4 ~ 23.7) イブプロフェン : 23.6 (6.5 ~ 86.5) メフェナム酸 : 31.1 (4.1 ~ 237) アスピリン : 299 (43.8 ~ 2037) アミノピリン : 38.0 (15.9 ~ 91.0) (n = 8)
ハフナー法 ¹⁴⁾	マウスに被験薬を経口投与(モルヒネの場合は皮下投与)し、30分後から15分間隔で4回動脈クレンメにてマウスの尾根部を一定の力ではさみ、仮性疼痛反応(噛みつき動作)の有無を測定。	モフェゾラクは100mg/kgの用量で鎮痛作用を示さなかった。 ED ₅₀ : mg/kg (95%信頼限界) モフェゾラク : > 100 インドメタシン : > 10 イブプロフェン : > 100 メフェナム酸 : > 100 アスピリン : > 300 アミノピリン : > 100 モルヒネ : 4.4 (2.5 ~ 7.7) (n = 10)
尿酸関節炎抑制 ¹⁴⁾	イヌの右後肢膝関節腔内に2%尿酸塩結晶生理食塩水懸濁液を注射した。3時間後に完全な跛行を示す動物を選択し、被験薬を経口投与。被験薬投与後経時的に歩行状態を観察し、その程度を6段階で評点。	関節炎惹起の3時間後には完全な跛行が観察された。この時点で投与したモフェゾラク(10mg/kg)は投与後0.5時間より歩行異常の改善傾向を認め、2時間後には有意な抑制作用を示した。インドメタシン(10mg/kg)も投与後2及び4時間の歩行異常を有意に改善した。

(2) 抗炎症作用

モフェゾラクの抗炎症作用を急性及び亜急性、慢性炎症モデルを用い、インドメタシン等の類薬と比較検討した。

	方法	結果
血管透過性亢進抑制作用 (腹腔内色素漏出反応) ¹⁴⁾	マウスに被験薬を経口投与し、その 30 分後にフェニルキノンを腹腔内注射して 30 分後にエバンスブルー液を尾静脈内に注射。 その 30 分後に動物を放血致死させ、腹腔内に漏出した色素量を比色法により測定。	モフェゾラクの血管透過性亢進抑制作用はインドメタシンより弱いものの、イブプロフェン、メフェナム酸、アスピリン、アミノピリンよりも強かった。 ID ₃₀ : mg/kg モフェゾラク : 4.2 インドメタシン : 2.5 イブプロフェン : 27.3 メフェナム酸 : 101 アスピリン : 53.8 アミノピリン : 79.3 (n = 12 ~ 13)
カラゲニン足浮腫抑制作用 ¹⁴⁾	ラットに被験薬を経口投与し、30 分後にカラゲニン液を右後肢足蹠皮下に注射。その 3 時間後に動物を屠殺して左右両後肢足を踝関節の一定位置で切断し、その重量差より足浮腫の強度を測定。	ID ₅₀ : mg/kg モフェゾラク : 47.8 インドメタシン : 2.2 イブプロフェン : 18.0 メフェナム酸 : 18.1 アスピリン : 62.1 アミノピリン : 46.9 (n = 10)
カラゲニン肉芽囊抑制作用 ¹⁴⁾	ラットの背部皮下に空気嚢を製作し、カラゲニン液を注入した。被験薬をカラゲニン注入日より 1 日 1 回 7 日間経口投与し、最終投与の翌日に動物を屠殺して肉芽囊内に貯留した滲出液量を測定。	ID ₅₀ : mg/kg/day モフェゾラク : 23.5 インドメタシン : 0.39 イブプロフェン : 19.2 メフェナム酸 : 10.1 アスピリン : 303 アミノピリン : > 100 (n = 10 ~ 11)
アジュバント関節炎抑制作用 ¹⁴⁾ a. 予防効果	ラットの右後肢足蹠皮内に流動パラフィンに懸濁した牛酪菌 (<i>M. butyricum</i>) を注射。被験薬をアジュバント処置日から 1 日 1 回 22 日間経口投与し、投与期間中左右両後肢の足容積を測定して腫脹率を求めた。	モフェゾラクはアジュバント処置足及び非処置足の腫脹を用量依存的に抑制したものの、モフェゾラク 100mg/kg/day はインドメタシン 1mg/kg/day よりも弱かった。図 1 参照。
b. 治療効果	ラットの左後肢足蹠皮内にアジュバントを注射し、15 日目に関節炎の発症が明らかに認められた動物を選別し、非処置足の浮腫率が均等になるように群分け。被験薬は 15 日目から 1 日 1 回 15 日間経口投与し、投与期間中、非処置足の浮腫率を測定。	モフェゾラクは用量依存的な足浮腫抑制作用を示したが、アスピリンよりも若干強かった。図 2 参照。

図 1.

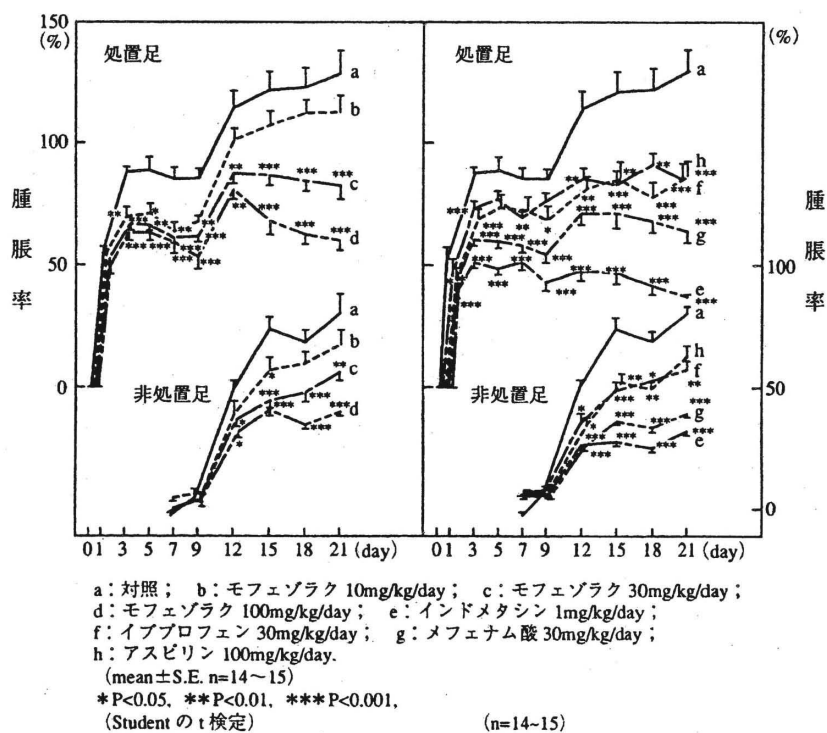
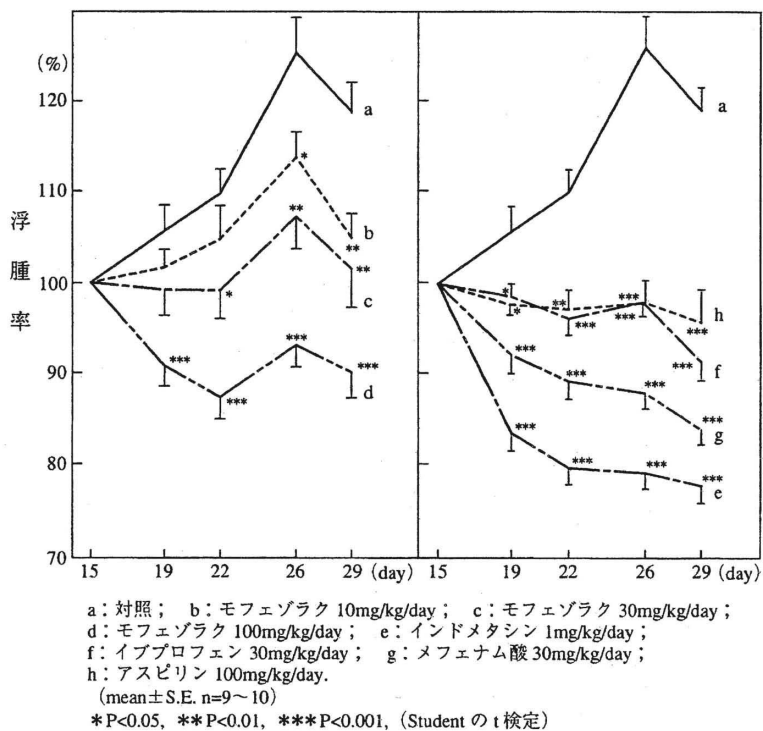


図 2.

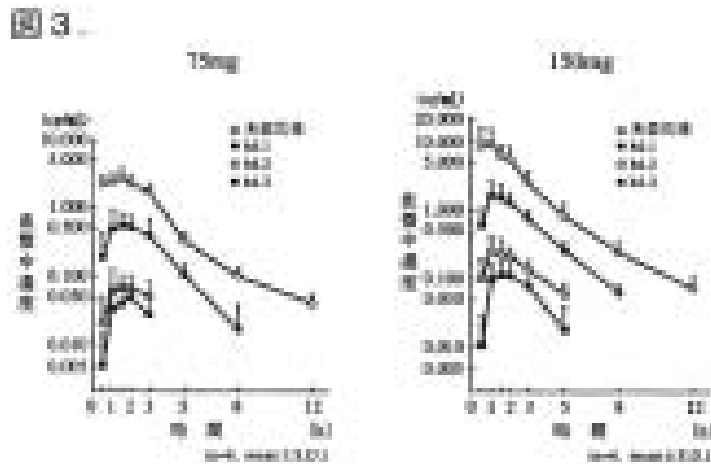


VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

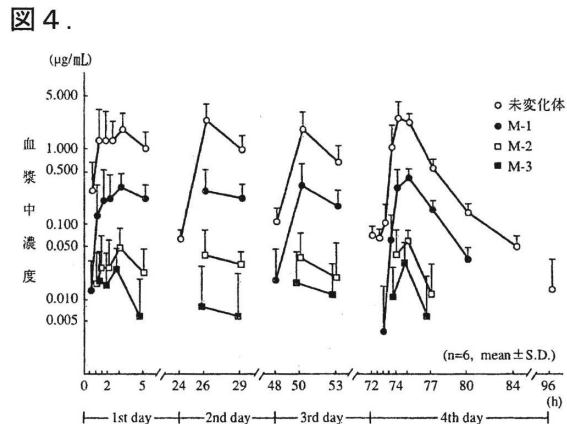
1) 単回投与^{19, 20)}

本剤(素錠) 75mg 及び 150mg を健康成人(20 ~ 46 歳)に空腹時単回経口投与した後の未変化体及び代謝物の血漿中濃度推移を図 3 に示した。血漿中では未変化体が最も高い濃度を示し、次いで[3-(4-ヒドロキシフェニル)-4-(4-メトキシフェニル)-5-イソキサゾリル]酢酸(以下 M-1 と略) , [4-(4-ヒドロキシフェニル)-3-(4-メトキシフェニル)-5-イソキサゾリル]酢酸(以下 M-2 と略) , [3,4-ジ(4-ヒドロキシフェニル)-5-イソキサゾリル]酢酸(以下 M-3 と略)の順であった。



2) 反復投与¹⁹⁾

本剤(素錠) 75mg を健康成人(26 ~ 45 歳)に 1 日 3 回、3 日間及び 4 日目に 1 回反復して食事 30 分後経口投与した後の血漿中濃度推移を図 4 に示した。未変化体及び代謝物の血漿中濃度推移は単回(空腹時)投与の場合に比して t_{max} の延長傾向、 C_{max} の低下傾向が認められるが、1 日目で定常状態に達した。



(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 :

本剤(素錠) 75mg 及び 150mg を健康成人(20 ~ 46 歳)に空腹時単回経口投与した後の血漿中濃度の t max は次のとおりであった^{19, 20)}。

投与量	t max (h)
75mg	1.3±0.9
150mg	1.1±0.6

(n = 6, mean±S.D.)

(3) 通常用量での血中濃度 :

図 3,4 参照

(4) 中毒症状を発現する血中濃度 :

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

1) 単回投与^{19, 20)}

本剤(素錠) 75mg 及び 150mg を健康成人(20 ~ 46 歳)の空腹時単回経口投与した後の未変化体及びその代謝物の薬物速度論的パラメータは次のとおりであった。未変化体の t max, t_{1/2} は投与量に関係なくほぼ一定した値を示し, C max, AUC_{0~24h} は 150mg 投与群が 75mg 投与群のそれぞれ 2.2 倍, 2.3 倍であり, この 2 用量間に線形性が認められた。

パラメータ	代謝物	75mg/body (n = 6)	150mg/body (n = 6)
t max (h)	未変化体	1.3±0.9	1.1±0.6
	M-1	1.6±0.8	1.4±0.5
	M-2	1.6±0.8	1.4±0.5
	M-3	1.8±0.8	1.8±0.8
C max (µg/mL)	未変化体	5.405±0.958	11.926±3.350
	M-1	0.894±0.242	1.881±0.626
	M-2	0.113±0.027	0.296±0.082
	M-3	0.066±0.026	0.136±0.038
AUC _{0~24h} (µg·h/mL)	未変化体	9.297±1.992	21.813±5.209
	M-1	1.769±0.434	4.583±1.035
	M-2	0.127±0.074	0.683±0.165
	M-3	0.068±0.070	0.282±0.132
t _{1/2} (h)	未変化体	2.2±0.4	2.0±0.2
	M-1	—	—
	M-2	—	—
	M-3	—	—

— : 算出せず

(mean±S.D.)

2) 反復投与¹⁹⁾

本剤(素錠) 75mg を 1 日 3 回, 3 日間及び 4 日目に 1 回反復して健康成人 (26 ~ 45 歳) に食事 30 分後経口投与し, 最終投与後における未変化体及びその代謝物の薬物速度論的パラメータは次のとおりであった。

75mg 単回(空腹時)投与に比べて t max の遅延及び C max の低下がみられ, 吸収に及ぼす食事の影響に起因するものと考えられた。なお, 最終投与後の t_{1/2} は単回投与とほぼ同様であった。

パラメータ	代謝物	75mg/body (n = 6)
t max (h)	未変化体	2.3±0.5*
	M-1	3.0±1.1
	M-2	3.0±1.1
	M-3	2.7±1.6
C max (µg/mL)	未変化体	3.217±0.947*
	M-1	0.479±0.098
	M-2	0.069±0.027
	M-3	0.038±0.020
AUC _{0~24h} (µg·h/mL)	未変化体	8.065±1.615
	M-1	1.330±0.207
	M-2	0.074±0.074
	M-3	0.012±0.019
t _{1/2} (h)	未変化体	2.0±0.2
	M-1	—
	M-2	—
	M-3	—

(n = 6, mean±S.D.)

t_{1/2} は最終投与後 12 時間までの推移を用い算出した。

— : 算出せず

* : 未変化体の pharmacokinetic parameter で単回投与と比較し有意な差 (p < 0.05)であることを示す。

(1) 吸収速度定数 :

該当資料なし

(2) バイオアベイラビリティ :

該当資料なし

(3) 消失速度定数 :

該当資料なし

(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) 血漿蛋白結合率：

血清蛋白結合率²¹⁾

未変化体，M-1，M-2 及び M-3 の各種動物血清，ヒト血清及びヒト血清アルブミン(HSA)に対する蛋白結合率を限外濾過法で測定した結果，未変化体，M-1，M-2 及び M-3 はいずれの動物及びヒト血清ともに高い結合率を示した。ヒト血清における未変化体の結合画分はアルブミンであった。

薬物	濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	蛋白結合率(%)					
		アルブミン	血清				
		HSA (40.1) *	ヒト (73.4) *	サル (89.1) *	イヌ (65.0) *	ラット (55.2) *	マウス (52.0) *
未変化体	1	> 98	> 99	> 99	97.0 \pm 0.2	> 99	97.2
M-1	1	96.3	98.0 \pm 0.2	98.5 \pm 0.2	95.6 \pm 0.6	96.8	95.6
M-2	1	> 98	> 99	> 99	98.6 \pm 0.6	97.4	95.8
M-3	1	92.9	96.5 \pm 0.2	94.4 \pm 0.4	93.7 \pm 0.6	91.4	86.1

*蛋白濃度($\mu\text{g/mL}$) (n = 3, mean \pm S.D.)
ただしマウス，ラットはプールした血清を使用した。

3. 吸収

主として小腸，胃より吸収されると考えられる。

<参考>

In situ 連続灌流による吸収速度²²⁾

In situ 連続灌流法を用い，胃，小腸における吸収速度を測定した。

小腸ではインドメタシン，サリチル酸と差のない吸収速度を示した。胃内では pH6.4 のときはほとんど吸収されなかったが，pH3.0 では小腸の約 1/2 の吸収速度を示した。

吸収速度定数 (Kapp, min⁻¹)

	モフェズラク	インドメタシン	サリチル酸
小腸 pH6.4	0.0067 \pm 0.0009	0.0088 \pm 0.0017	0.0073 \pm 0.0013
胃 pH6.4	0.0008 \pm 0.0004	—	—
pH3.0	0.0030 \pm 0.0010	—	—

—：測定せず (n = 5, mean \pm S.D.)

4. 分布

(1) 血液—脳関門通過性：

該当資料なし

(2) 胎児への移行性：

該当資料なし

＜参考＞動物でのデータ(ラット) ²³⁾

妊娠 11 日目及び 18 日目のラットに ¹⁴C-モフェゾラクを経口投与した後の組織内放射能濃度を測定した。

妊娠 11 日目の胎児では投与後 15 分で最高濃度を示し、母体血漿の 37% の放射能が認められた。以降胎児内放射能は減少し、24 時間では検出されなかった。

妊娠 18 日目の、胎児内放射能は投与後 1 時間で最高濃度を示した後減少し、24 時間では放射能は検出されなかった。また、胎児の各組織は脳内濃度が最も低く、心、肺、肝、腎には濃度の差は認められなかった。

(3) 乳汁中への移行性：

該当資料なし

＜参考＞動物でのデータ(ラット) ²³⁾

分娩後 9～10 日目のラットに ¹⁴C-モフェゾラクを経口投与した後、経時的に乳汁及び血漿を採取した。乳汁中濃度は投与後 2 時間で最高値 18.33 μ g \cdot eq モフェゾラク/mL を示し、乳汁移行性が認められた。

なお、48 時間では検出されなかった。

(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＞動物でのデータ(ラット) ²³⁾

○ 全身オートラジオグラフィ

雌ラットに ¹⁴C-モフェゾラクを経口投与した後の全身オートラジオグラムを作製し、放射能の分布並びに推移を観察した。

投与後 15 分～1 時間では消化管内容物に最も高い放射能が認められ、次いで腎及び肝に高く、中枢神経系、眼球及び精巣では低かった。投与後 6 時間では全体の放射能は低下したが消化管内容物、腎及び肝に高い放射能が観察され、以後漸減し、96 時間では消化管内容物にわずかな放射能が認められたのみであった。

○ 組織内分布

雌雄ラットに ¹⁴C-モフェゾラクを経口投与した後の組織内放射能を測定した。

雄ラットの投与後 15 分では胃、腎及び肝に高い放射能が認められ、血漿中濃度の 1.5～7 倍を示した。その他の組織は血漿中濃度より低かった。それ以降は盲腸が投与後 6 時間で最高濃度を示した以外、大部分の組織内放射能は血漿と同様に速やかに消失し、48 時間では盲腸にわずかに放射能を認めたのみであった。雌ラットの放射能の組織への分布は雄ラットと同様の推移を示し、卵巣、子宮及び膈への放射能の分

布は最も高い濃度を示した 15 分においても血漿中濃度の約 15%であった。

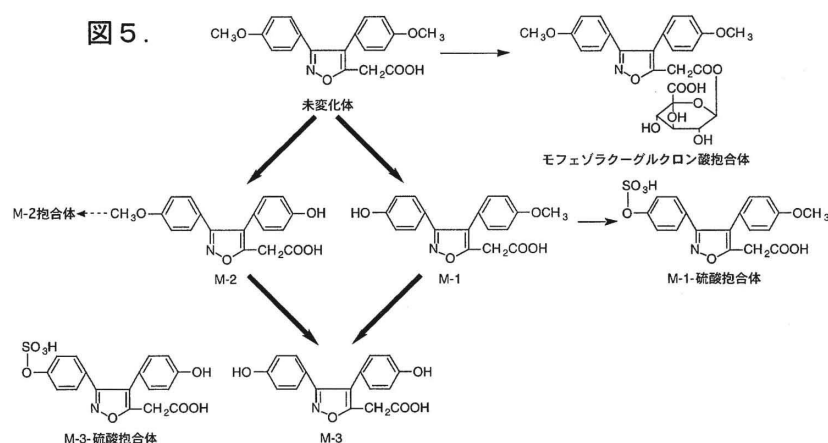
5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路：

代謝部位：主に肝

代謝経路：本剤の推定代謝経路は以下のとおりである。

ヒトの血漿中に確認された主な物質は未変化体，M-1，M-2 及び M-3 であり，尿中に未変化体及び下記の代謝物が確認された。



<参考>

○ 推定代謝経路²²⁾

モフェゾラクの代謝経路は *in vivo* 及び *in vitro* での代謝物動態により，図 5 のように考えられた。

すなわち，投与されたモフェゾラクはまずグルクロン酸抱合を受け，モフェゾラク-グルクロン酸抱合体に代謝されるか，あるいは脱メチル化を受け，主として M-1 に，一部は M-2 に代謝されるものと推察された。脱メチル化された代謝物のうち，一部は更に脱メチル化を受け M-3 へと代謝された。M-1，M-3 の一部は 3-(4-methoxyphenyl) の水酸基が硫酸抱合され，それぞれ尿中あるいは胆汁中へ排泄されるものと推察された。

○ *in vivo* における血漿，尿糞中及び胆汁中代謝物²⁴⁾

雄ラットに ¹⁴C-モフェゾラクを経口投与した後，血漿中濃度及び尿糞中，胆汁中排泄を測定した。血漿中濃度(1 時間)は未変化体が最も高かった。尿中及び糞中へは M-1，胆汁中へは M-1-硫酸抱合体として主に排泄された。モフェゾラク及び同定代謝物の全放射能に占める割合はそれぞれ血漿で 90% 以上，尿で約 90%，糞で約 50% 及び胆汁で約 80% であった。

○ *in vitro* での代謝²²⁾

雄マウス, 雌雄ラット, 雄イヌ及び雄サルの肝ミクロゾーム及びサイトゾルにおけるモフェゾラク及びM-1の代謝を比較した。肝ミクロゾーム中におけるモフェゾラク脱メチル化活性はサル, ラットで最も高く, マウスがそれに次ぎ, イヌではマウスの1/10以下で最も低かった。モフェゾラク-グルクロン酸抱合活性はサル, イヌでは同じ活性で最も高く, ラットではイヌ, サルの約1/3であった。サイトゾル中のM-1-硫酸抱合活性はラットで高かったが, サルとイヌでわずかしかなく, マウスでは活性がみられなかった。硫酸抱合活性はラットの雄が雌の約3倍であった。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種 :

モフェゾラクの酸化的代謝はCYP2C9が関与しているとの報告がある²⁵⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合 :

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率 :

<参考>

血漿中で確認された代謝物のプロスタグランジン生合成抑制作用を表11に示した。各代謝物M-1, M-2, M-3の薬理活性はそれぞれ未変化体の約1/30, 約3/4, 約1/300であった。

表 プロスタグランジン生合成抑制作用
(*in vitro* ヒツジ精囊腺ミクロゾーム)

	IC ₅₀ : $\mu\text{mol/L}$ ($\mu\text{g/mL}$)
未変化体	0.15 (0.05)
M-1	5.0 (1.6)
M-2	0.20 (0.07)
M-3	47.4 (14.8)

(n = 3 ~ 10)

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ :

VII.-2.薬物速度論的パラメータの項参照

6. 排泄

(1) 排泄部位 :

尿中

(2) 排泄率 :

健康成人(26 ~ 45歳)における経口投与後の尿中排泄

(1) 単回投与¹⁹⁾

本剤(素錠) 75mg を空腹時単回経口投与した後の尿中排泄率は次のとおりであった。尿中の主代謝物は M-1, 次いで M-3 であった。投与後 24 時間までの未変化体及び代謝物の総排泄率は投与量の約 44% であり, 6 時間までにそのうちの約 80% が排泄された。

	排泄率(% of dose)				
	0-2	-4	-6	-12	-24h
未変化体	1.46±1.60	3.08±2.29	3.40±2.39	4.08±2.33	4.34±2.30
モフェゾラク-グルクロン酸抱合体	1.66±1.04	2.61±1.80	3.23±1.82	3.91±2.02	4.43±2.21
M-1	7.46±3.90	16.69±2.20	19.51±2.25	21.37±2.63	21.68±2.71
M-1-硫酸抱合体	0.04±0.07	0.15±0.13	0.35±0.21	0.49±0.26	0.54±0.27
M-2	1.23±0.76	2.75±0.82	3.42±0.94	4.08±1.19	4.08±1.19
M-2-抱合体	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.95±0.47	2.80±1.37
M-3	1.44±1.05	3.94±1.15	4.90±1.26	5.19±1.34	5.19±1.34
M-3-硫酸抱合体	0.20±0.25	0.44±0.53	0.57±0.53	1.01±0.63	1.13±0.64
Total	13.49±6.88	29.65±4.44	35.37±4.10	41.07±5.00	44.18±5.79

(n = 6, mean±S.D.)

(2) 反復投与¹⁹⁾

本剤(素錠) 75mg を 1 日 3 回, 3 日間及び 4 日目に 1 回反復して食事 30 分後投与した後の尿中排泄率は次のとおりであった。未変化体及び各代謝物の尿中排泄推移は空腹時単回投与時とほぼ同様であり, 最終投与後 24 時間までの未変化体及び代謝物の総排泄率は約 37% であった。

	排泄率(% of dose)				
	0-4	-24	-48	-72	-96h
未変化体	3.80±2.86	4.97±1.38	5.09±1.25	5.99±1.50	6.51±1.38
モフェゾラク-グルクロン酸抱合体	0.88±1.00	1.72±0.79	1.64±0.64	1.21±0.47	1.14±0.46
M-1	10.80±5.63	20.24±2.84	20.67±1.91	20.56±2.12	20.67±2.09
M-1-硫酸抱合体	0.44±0.44	1.06±1.15	0.83±1.01	0.64±0.73	0.61±0.71
M-2	1.48±0.87	3.26±0.49	3.61±0.62	3.65±0.81	3.57±0.80
M-2-抱合体	0.51±0.34	0.44±0.45	0.22±0.23	0.22±0.22	0.40±0.30
M-3	1.92±1.21	4.44±1.19	4.36±0.93	4.33±1.07	4.31±1.07
M-3-硫酸抱合体	0.07±0.10	0.23±0.31	0.15±0.17	0.14±0.13	0.16±0.12
Total	19.91±10.54	36.36±6.36	36.58±4.65	36.74±5.54	37.37±5.30

(n = 6, mean±S.D.)

(3) 排泄速度 :

該当資料なし

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析 :

該当資料なし

(2) 血液透析：
該当資料なし

(3) 直接血液灌流：
該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

現段階では定められていない

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)

- (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により、胃の血流量が減少し消化性潰瘍が悪化することがある。〕
- (2) 重篤な血液の異常のある患者〔血液の異常を更に悪化させるおそれがある。〕
- (3) 重篤な肝障害のある患者〔肝障害を更に悪化させるおそれがある。〕
- (4) 重篤な腎障害のある患者〔腎血流量減少や腎での水及び Na 再吸収増加を引き起こし、腎機能を更に低下させるおそれがある。〕
- (5) 重篤な心機能不全のある患者〔腎のプロスタグランジン生合成抑制により浮腫、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。〕
- (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基づく Na・水分貯留傾向があるため、血圧を更に上昇させるおそれがある。〕
- (7) 本剤の成分に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。〕

<解説>

- (1) 消化器系への直接作用及びプロスタグランジン合成阻害作用による粘膜防御能低下等により、消化性潰瘍を悪化させる可能性がある。
- (2) NSAIDs はシクロオキシゲナーゼ阻害作用があり、トロンボキサン A₂ 合成能も低下させるため、再生不良性貧血や血小板減少症などの重篤な血液障害のある患者に投与した場合、出血傾向を増強するなど血液異常を悪化させるおそれがある。
- (3) 重篤な肝障害患者は薬物代謝機能が低下しており、NSAIDs による肝障害があらわれるおそれがある。
- (4) 重篤な腎障害患者は薬物排泄機能が低下しており、腎でのプロスタグランジン合成阻害作用による腎血流量の低下、ナトリウムや水分の貯留を来し、腎障害を悪化させるおそれがある。
- (5) プロスタグランジン合成阻害により、水及びナトリウム貯留で浮腫、血圧上昇があらわれることがある。また、アンジオテンシン II の血管収縮作用とプロスタグランジンの血管拡張作用の循環系のバランスがプロスタグランジン合成阻害により損われ、心不全に悪影響を与える可能性がある。
- (6) プロスタグランジン合成阻害により、水及びナトリウム貯留で浮腫、血圧上昇があらわれることがある。

- (7) 一般に薬剤による過敏症を起こした患者に同じ薬剤を再度投与すると重篤な過敏症を起こす可能性がある。
- (8) アスピリン及びNSAIDsによる喘息発作の原因は明らかではないが、プロスタグランジン合成阻害の関与が考えられており、本剤のようにシクロオキシゲナーゼ阻害作用を有する薬物は禁忌である。

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

- (1) 消化性潰瘍の既往歴のある患者〔消化性潰瘍を再発させることがある。〕
- (2) 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。〕
- (3) 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。〕
- (4) 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。〕
- (5) 腎障害又はその既往歴のある患者〔腎機能を低下させるおそれがある。〕
- (6) 心機能異常のある患者〔心機能を悪化させるおそれがある。〕
- (7) 高血圧症の患者〔血圧を上昇させることがある。〕
- (8) 過敏症の既往歴のある患者
- (9) 気管支喘息の患者〔重症喘息発作(アスピリン喘息)を誘発することがある。〕
- (10) SLE (全身性エリテマトーデス), 潰瘍性大腸炎, クロウン病の患者〔これらの疾患を悪化させるおそれがある。〕
- (11) 高齢者, 小児(「高齢者への投与」, 「小児等への投与」の項参照)

<解説>

- (1) 「禁忌」の項参照。
- (2) 「禁忌」の項参照。
- (3) プロスタグランジン生合成抑制による血小板凝集抑制により, 出血傾向を助長するおそれがある。
- (4) 「禁忌」の項参照。
- (5) 「禁忌」の項参照。
- (6) 「禁忌」の項参照。
- (7) 「禁忌」の項参照。
- (8) 「禁忌」の項参照。

- (9) 気管支喘息患者は潜在的にアスピリン喘息(NSAIDsによる喘息)患者が含まれている可能性があり,アスピリン喘息を惹起する可能性がある(「禁忌」の項参照)。
- (10) SLEの患者にNSAIDs(フェニルブタゾン等)を投与し,SLE症状を悪化させたとの報告がある。また,NSAIDsにより,潰瘍性大腸炎の患者及びクローン病の患者の症状を悪化させたとの報告がある。
- (11) 高齢者では生理機能が低下しているので副作用が強くあらわれることがある。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 消炎鎮痛剤による治療は**原因療法ではなく,対症療法である**ことに留意すること。
- (2) 急性疾患に対し,本剤を用いる場合には次の事項を考慮すること。
 - 1) 急性炎症,疼痛及び発熱の程度を考慮し,投与すること。
 - 2) 原則として同一の薬剤の長期投与を避けること。
 - 3) 原因療法があればこれを行うこと。
- (3) 患者の状態を十分観察し,副作用の発現に留意すること。
- (4) **感染症を不顕性化するおそれがある**ので,感染による炎症に対して用いる場合には適切な抗菌剤を併用し,観察を十分に行い慎重に投与すること。
- (5) **他の消炎鎮痛剤との併用は避ける**ことが望ましい。
- (6) 高齢者及び小児には副作用の発現に特に注意し,必要最小限の使用にとどめるなど慎重に投与すること。

<解説>

- (1) 本剤は消炎・鎮痛を目的に投与される補助的な薬剤であり,原因療法とはなり得ない。原因が判明している場合は原因療法を施し,原因の除去に努める。
- (2) 急性炎症に対しては原因療法及び効果的な対症療法を施す必要がある。
 - ・ 広範囲な激性の急性炎症疾患には強力なステロイド系の消炎剤等が必要な場合があるので,炎症や疼痛などの疾病程度を十分考慮する。
 - ・ また,NSAIDsは,種類によって効果発現の速さと持続性が異なっており,有効性がほぼ同じであっても患者一人一人の反応は異なるため,患者によっては他のNSAIDsがより効果的で副作用が少ないことがある。従って,数回服用しても症状の改善がみられない場合は,他の薬剤に変更する必要がある。NSAIDsを長期に連用する場合は副作用が起こることもあるので,長期投与は避けること。
 - ・ 原因療法があれば,それを優先する。
- (3) 副作用と疑われる症状があらわれないか十分注意する必要がある。
- (4) 感染による炎症に対して用いる場合は症状が消失あるいは軽減しても,感染が増悪していることもあり,適切な抗菌剤を併用する必要がある。
- (5) 一般に消炎鎮痛剤の複数使用により,期待する効果は得られず,副作用が強くあらわれる可能性がある。

- (6) 高齢者では、一般成人と比べて、生理機能が低下していることが多く、また、小児においては、安全性が確立していないため記載した。なお、再審査結果での副作用発現率は高齢者(65歳以上, 1,388例)では3.66%, 非高齢者(15～64歳, 2,520例)では2.42%であった。

7. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素 CYP2C9 で代謝される。

(1) 併用禁忌とその理由：

現段階では定められていない

(2) 併用注意とその理由：

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、減量するなど 慎重に投与すること。	本剤のヒトでの蛋白結合率が高い ので、血中に活性型の併用薬が増 加し、併用薬の作用が増強される 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、減量するな ど慎重に投与すること。	
炭酸リチウム	リチウム中毒を起こすおそ れがあるので、血中のリチ ウム濃度に注意し必要があ れば減量すること。	本剤が腎のプロスタグランジン合 成を抑制することにより、炭酸リ チウムの腎排泄が減少し、血中濃 度が上昇するためと考えられてい る。
ACE 阻害剤 A-II 受容体拮抗剤	腎機能障害を引き起こす可 能性がある。 異常が認められた場合に は、投与を中止するなど適 切な措置を行うこと。	機序不明
降圧剤 (β 遮断剤, ACE 阻害剤, A-II 受容 体拮抗剤)	降圧作用が減弱することが ある。	本剤はプロスタグランジンを介す る血管拡張作用及び水・Na 排泄 作用を抑制する。
チアジド系利尿薬 (ヒドロクロチ アジド等)	利尿降圧作用が減弱するこ とがある。	
フロセミド		
ニューキノロン系 抗菌剤	痙攣を起こすおそれがあ る。	ニューキノロン系抗菌剤の中 枢神経における GABA 受容体への結 合阻害が併用により増強されるこ とが、痙攣発現機序の一つと考え られている。

<解説>

- **クマリン系抗凝血剤**(ワルファリン等) : 明らかにされていないが, 以下のように考えられている。
 - ① NSAIDs のプロスタグランジン合成抑制作用により血小板凝集が抑制されて血液凝固能が低下し, ワルファリンの抗凝固作用に相加される。
 - ② NSAIDs のプロスタグランジン合成抑制作用により, 消化管粘膜障害が起こり出血が起こりやすくなる。
 - ③ NSAIDs がワルファリンの蛋白結合率を減少させ, 遊離型のワルファリンを増加させる。
本剤のラットを用いた試験において, 併用によりワルファリンのプロトロンビン時間の延長が認められている。
- **スルホニル尿素系血糖降下剤**(トルブタミド等) : NSAIDs により肝での代謝が抑制され, トルブタミドの血中濃度が上昇する。また, 蛋白結合部位での置換が起こり, 遊離のトルブタミドが増加すると考えられている。
本剤のラットを用いた試験において, 併用によりトルブタミドの血糖降下作用が認められており, 相互作用は本剤の血漿蛋白結合作用によると思われる。
- **炭酸リチウム** : NSAIDs は腎のプロスタグランジン合成を抑制し, 腎血流量を減少させることからリチウムの腎排泄が減少し, 血中濃度が上昇するためと考えられている。
- **ACE 阻害剤, A-II 受容体拮抗剤** : NSAIDs は ACE 阻害剤や A-II 受容体拮抗剤との併用により腎機能障害が悪化するとの報告がある。
- **降圧剤**(β 遮断剤, ACE 阻害剤, A-II 受容体拮抗剤) : NSAIDs はプロスタグランジン合成阻害により血管拡張作用及び水・Na の排泄作用を抑制する作用を持つため, 降圧剤の降圧作用が減弱する可能性がある。
- **チアジド系利尿薬**(ヒドロクロチアジド等), **フロセミド** : NSAIDs はプロスタグランジン合成阻害により血管拡張作用及び水・Na の排泄作用を抑制する作用を持つため, チアジド系利尿薬, フロセミドの降圧作用及び利尿作用が減弱する可能性がある。
- **ニューキノロン系抗菌剤** : ニューキノロン系抗菌剤は, 中枢神経における抑制伝達物資である γ -アミノ酪酸(GABA)受容体への結合を阻害し, 痙攣誘発作用を有することが知られている。NSAIDs とニューキノロン系抗菌剤との併用により GABA 受容体への阻害作用が増強され, 痙攣誘発作用が増強すると考えられている。

8. 副作用

(1) 副作用の概要：

総症例数 5,410 例中 189 例(3.49%) 238 件の副作用が報告されている。主な副作用は胃痛 30 件(0.55%), 胃部不快感 29 件(0.54%), 嘔気 10 件(0.18%)等の消化器症状で,他に眠気 7 件(0.13%), 発疹 7 件(0.13%), むくみ 6 件(0.11%)等であった。(再審査終了時)

1) 重大な副作用と初期症状：

- 1) **ショック, アナフィラキシー様症状**(いずれも頻度不明)：ショック, アナフィラキシー様症状(発疹, 浮腫, 呼吸困難等)があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, これらの症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し, 適切な処置を行うこと。
- 2) **喘息発作(アスピリン喘息)**(頻度不明)：喘息発作を誘発することがある。このような症状があらわれた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。
- 3) **消化性潰瘍(0.1%未満), 消化管出血**(頻度不明)：消化性潰瘍又は吐血, 下血, 血便等の消化管出血が出現し, それに伴うショックがあらわれることがあるので, 観察を十分に行い, これらの症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し, 適切な処置を行うこと。
- 4) **肝機能障害, 黄疸**(いずれも頻度不明)：肝機能障害(AST(GOT), ALT(GPT), γ -GTP, LDH, Al-P 上昇等), 黄疸があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 5) **血小板減少**(頻度不明)：血小板減少があらわれることがあるので, 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) その他の副作用：

種類 \ 頻度	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
消化器	胃痛, 悪心・嘔吐, 胃部不快感, 腹痛, 胃重感, 口内炎, 食欲不振, 腹部膨満感	胸やけ, 下痢, 便秘	
血液		白血球増多, 貧血	点状出血
過敏症 ^{注)}	発疹	かゆみ	蕁麻疹, 紅斑
腎臓	BUNの上昇	クレアチニンの上昇	乏尿, 血尿
精神神経系	眠気	めまい, 立ちくらみ, 頭痛	しびれ, 振戦
その他	むくみ	眼瞼のはれ	血圧上昇, 発熱, 動悸, 味覚異常

注) このような症状があらわれた場合には, 投与を中止すること。

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧：

○項目別副作用発現頻度

	承認時までの状況	使用成績調査	合計
調査症例数	1,515	3,895	5,410
副作用発現症例数	78	111	189
副作用発現件数	97	141	238
副作用発現症例率	5.15%	2.85%	3.49%
副作用の種類	副作用発現症例(件数)率(%)		
皮膚・皮膚付属器障害	6 (0.40)	12 (0.31)	18 (0.33)
かゆみ	2 (0.13)	—	2 (0.04)
そう痒感	—	3 (0.08)	3 (0.06)
発疹	4 (0.26)	3 (0.08)	7 (0.13)
皮疹	—	3 (0.08)	3 (0.06)
蕁疹	—	5 (0.13)	5 (0.09)
痒疹	1 (0.07)	—	1 (0.02)
中枢・末梢神経系障害	4 (0.26)	3 (0.08)	7 (0.13)
手指振戦	—	1 (0.03)	1 (0.02)
頭痛	3 (0.20)	1 (0.03)	4 (0.07)
めまい	1 (0.07)	1 (0.03)	2 (0.04)
立ちくらみ	1 (0.07)	—	1 (0.02)
視覚障害	—	1 (0.03)	1 (0.02)
視野狭窄	—	1 (0.03)	1 (0.02)
精神障害	5 (0.33)	2 (0.05)	7 (0.13)
眠気	5 (0.33)	2 (0.05)	7 (0.13)

	承認時までの状況	使用成績調査	合計
副作用の種類	副作用発現症例(件数)率(%)		
消化管障害	53 (3.50)	76 (1.95)	129 (2.38)
胃炎	—	9 (0.23)	9 (0.17)
胃のあれ	1 (0.07)	—	1 (0.02)
胃潰瘍	—	1 (0.03)	1 (0.02)
出血〔消化管〕	—	1 (0.03)	1 (0.02)
嘔気	6 (0.40)	4 (0.10)	10 (0.18)
悪心	—	3 (0.08)	3 (0.06)
吐き気	3 (0.20)	—	3 (0.06)
嘔吐	1 (0.07)	1 (0.03)	2 (0.04)
下痢	2 (0.13)	3 (0.08)	5 (0.09)
軟便	1 (0.07)	—	1 (0.02)
口内炎	5 (0.33)	3 (0.08)	8 (0.15)
胃膨満	—	2 (0.05)	2 (0.04)
胃不調	—	1 (0.03)	1 (0.02)
胃もたれ感	—	1 (0.03)	1 (0.02)
胸やけ	1 (0.07)	2 (0.05)	3 (0.06)
食欲不振	4 (0.26)	3 (0.08)	7 (0.13)
舌の炎症	—	1 (0.03)	1 (0.02)
腹痛	6 (0.40)	1 (0.03)	7 (0.13)
胃不快感	7 (0.46)	22 (0.56)	29 (0.54)
胃痛	15 (0.99)	15 (0.39)	30 (0.55)
心窩部不快感	—	2 (0.05)	2 (0.04)
不快感〔腹部〕	—	1 (0.03)	1 (0.02)
心窩部痛(心窩部の疼痛)	—	1 (0.03)	1 (0.02)
胃重感	4 (0.26)	2 (0.05)	6 (0.11)
便秘	2 (0.13)	1 (0.03)	3 (0.06)
腹部膨満感	2 (0.13)	2 (0.05)	4 (0.07)
腹鳴	1 (0.07)	—	1 (0.02)
胃腸障害	—	2 (0.05)	2 (0.04)
肝臓・胆管系障害	4 (0.26)	3 (0.08)	7 (0.13)
肝機能障害	—	1 (0.03)	1 (0.02)
AST(GOT)上昇	4 (0.26)	1 (0.03)	5 (0.09)
ALT(GPT)上昇	3 (0.20)	2 (0.05)	5 (0.09)
代謝・栄養障害	1 (0.07)	4 (0.10)	5 (0.09)
アルカリフォスファターゼ上昇	1 (0.07)	2 (0.05)	3 (0.06)
LDH 上昇	—	1 (0.03)	1 (0.02)
体重増加	—	1 (0.03)	1 (0.02)

	承認時までの状況	使用成績調査	合計
副作用の種類	副作用発現症例(件数)率(%)		
赤血球障害	—	2 (0.05)	2 (0.04)
貧血	—	1 (0.03)	1 (0.02)
Hb 減少	—	1 (0.03)	1 (0.02)
赤血球減少	—	1 (0.03)	1 (0.02)
ヘマトクリット値減少	—	1 (0.03)	1 (0.02)
白血球・網内系障害	1 (0.07)	1 (0.03)	2 (0.04)
好酸球増多(症)	—	1 (0.03)	1 (0.02)
白血球増多(症)	1 (0.07)	—	1 (0.02)
血小板・出血凝血障害	—	1 (0.03)	1 (0.02)
血小板増加	—	1 (0.03)	1 (0.02)
泌尿器系障害	2 (0.13)	7 (0.18)	9 (0.17)
クレアチニン上昇[血中]	1 (0.07)	1 (0.03)	2 (0.04)
尿蛋白陽性	—	1 (0.03)	1 (0.02)
BUN 上昇	2 (0.13)	6 (0.15)	8 (0.15)
一般的全身障害	7 (0.46)	11 (0.28)	18 (0.33)
さむけ	—	1 (0.03)	1 (0.02)
顔面浮腫	—	2 (0.05)	2 (0.04)
眼瞼のはれ	1 (0.07)	—	1 (0.02)
眼瞼浮腫	—	3 (0.08)	3 (0.06)
浮腫	—	3 (0.08)	3 (0.06)
むくみ	6 (0.40)	—	6 (0.11)
浮腫[末梢性]	—	1 (0.03)	1 (0.02)
下肢浮腫	—	3 (0.08)	3 (0.06)
腫脹[手足の]	—	1 (0.03)	1 (0.02)
CRP 上昇	—	1 (0.03)	1 (0.02)

再審査終了時

○臨床検査値異常(承認時)

項目	異常値発現例数/評価症例数	発現率(%)
白血球増多	1/469	0.2
AST(GOT)上昇	4/460	0.9
ALT(GPT)上昇	3/460	0.7
Al-P 上昇	1/446	0.2
BUN 上昇	2/452	0.4
クレアチニン上昇	1/442	0.2

(3) 基礎疾患, 合併症, 重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度 :

○ 使用成績調査における患者背景別副作用発現頻度

要因		症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 症例率(%)
性別	男	1,781	42	2.36
	女	2,113	69	3.27
年齢	20歳未満	144	1	0.69
	20～29歳	347	4	1.15
	30～39歳	381	6	1.57
	40～49歳	575	14	2.43
	50～59歳	680	21	3.09
	60～69歳	844	31	3.67
	70～79歳	675	22	3.26
	80歳以上	247	11	4.45
	不明・未記載	2	1	50.00
使用理由	腰痛症	1,625	62	3.82
	頰腕症候群	323	12	3.72
	肩関節周囲炎	293	7	2.39
	手術後の消炎・鎮痛	431	7	1.62
	外傷後の消炎・鎮痛	584	9	1.54
	抜歯後の消炎・鎮痛	330	4	1.21
罹病期間	～1日	934	14	1.50
	～7日	829	19	2.29
	～1ヵ月未満	428	11	2.57
	～3ヵ月未満	496	25	5.04
	～6ヵ月未満	166	7	4.22
	～1年未満	139	12	8.63
	～3年未満	150	7	4.67
	3年以上	132	7	5.30
	不明・未記載	621	9	1.45
1日投与量	75mg以下	18	1	5.56
	75mg超～150mg以下	156	0	0.00
	150mg超～225mg以下	3,328	106	3.19
	225mg超	9	0	0.00
併用薬剤	なし	615	6	0.98
	あり	3,280	105	3.20
合併症	なし	2,812	67	2.38
	あり	1,083	44	4.06
アレルギー 体質	なし	3,770	102	2.71
	あり	88	7	7.95
	不明・未記載	37	2	5.41

(4) 薬物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)＜抜粋＞

(7) 本剤の成分に過敏症の既往歴のある患者

慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)＜抜粋＞

(8) 過敏症の既往歴のある患者

重大な副作用＜抜粋＞

1) ショック, アナフィラキシー様症状(いずれも頻度不明)：ショック, アナフィラキシー様症状(発疹, 浮腫, 呼吸困難等)があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, これらの症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し, 適切な処置を行うこと。

その他の副作用＜抜粋＞

種類 \ 頻度	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注)}	発疹	かゆみ	蕁麻疹, 紅斑

注) このような症状があらわれた場合には, 投与を中止すること。

9. 高齢者への投与

高齢者では副作用(消化器症状等)があらわれやすいので, 少量(半量)から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- (2) 投与中は授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁移行が報告されている。]
- (3) 妊娠末期のラットに投与した実験で, 胎児の動脈管収縮が報告されている。

＜解説＞

- (1) NSAIDs はプロスタグランジン類の合成を抑制するため, 妊娠中に副作用を起こす可能性があることから, 他の NSAIDs 製剤に準じて設定している。
- (2) また, ¹⁴C 標識モフェゾラクを分娩後 9～10 日目のラットに対して経口投与した実験で乳汁移行が報告されていることから(投与後の乳汁中濃度は投与後 2 時間で最高値を示し, 以降放射能は減少し 48 時間では検出されなかった)²³⁾, 他の NSAIDs 製剤に準じて設定している。

(3)モフェゾラクは胎児の動脈管収縮に関する門間の判定基準*による評価で、軽度の動脈管収縮作用を有することから、他のNSAIDs製剤に準じて設定している^{a, b)}。(＊門間和夫：日本薬剤師会雑誌 34 (8) ,745 (1982))(IX.-2. 毒性 (4)その他の特殊毒性の項参照。)

11. 小児等への投与

小児に対する安全性は確立していない。(使用経験が少ない。)

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

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。〕

<解説>

平成8年3月27日付日薬連発第240号に基づき、PTP誤飲対策の一環として「薬剤交付時」の注意を記載している。

15. その他の注意

非ステロイド性消炎鎮痛剤を長期間投与されている女性において、一時的な不妊が認められたとの報告がある。

<解説>

- ・海外において、炎症性関節疾患治療のためNSAIDs（インドメタシン、ジクロフェナク、ピロキシカム、ナプロキセン等）を長期間投与された女性において、一時的な不妊が認められたとする症例が報告されている^{c~f)}。
- ・これらの情報を受けて、2001年1月にスウェーデン規制当局(Medicinal Products Agency：MPA)より、EU領域内において、全てのNSAIDsで「シクロオキシゲナーゼ阻害剤は女性で可逆的不妊症の原因となる可能性がある」旨の注意を添付文書に記載することを求める声明が出された^{g)}。
- ・わが国においては、これまでのところNSAIDsによる不妊に関する文献報告はみられていないが、海外での文献報告、スウェーデン規制当局の声明等が勘

案されて、NSAIDs 共通の改訂事項として「その他の注意」に記載されることになった。(但し貼付剤, 軟膏剤等は対象外となっている。)

16. その他

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

(1) 中枢神経系に及ぼす影響²⁶⁾

モフェゾラクは 300mg/kg 投与(経口)において、自発運動量減少、ヘキソバルビタール睡眠増強作用が認められたが、電撃・薬物痙攣、協調運動、脳波に影響は認められなかった(マウス)。また、30mg/kg 投与(静脈内注射)において脊髄反射に影響を与えなかった(ネコ)。一方、インドメタシンでは 30mg/kg 投与(経口)において自発運動量減少が認められた。

(2) 呼吸・循環器系に及ぼす影響²⁷⁾

モフェゾラクは *in vitro* の試験で心房標本(モルモット)において 10^{-4} g/mL で心収縮力及び心拍数の増加を、心臓標本(ウサギ)において 10^{-2} g/mL で冠灌流量の増加を、耳介血管標本(ウサギ)において $10^{-4} \sim 10^{-2}$ g/mL 以上で用量依存的に冠灌流量の増加を示し、また大動脈標本(ウサギ)のノルアドレナリン及び塩化カリウム収縮の抑制を 10^{-4} g/mL で抑制した。モルモットの摘出気管標本においては $10^{-7} \sim 10^{-5}$ g/mL 以上で用量依存的な弛緩作用を示したが、インドメタシンの 1/10 の作用であった。

麻酔下イヌに静脈内投与すると 10mg/kg で血圧上昇あるいは脈圧の増大、心拍数の増加及び大腿動脈血流量の増加を示し、30mg/kg では血圧の低下と大腿動脈血流量の減少を示し、心電図においては T 波の上昇及び R 波の低下を示した。しかし、無麻酔下イヌに 300mg/kg を経口投与した結果、血圧、心拍数及び心電図に対して影響は認められなかった。

(3) 消化器系に及ぼす影響²⁷⁾

モフェゾラクは 300mg/kg 投与(経口)において胃酸分泌の抑制を、100mg/kg 投与(経口)以上で胆汁分泌の促進を示した(ラット)。またマウスの腸管炭末輸送を 100mg/kg 投与(経口)以上で抑制したが、インドメタシンより弱い作用であった。*in vitro* の試験において十二指腸標本の自動運動を 10^{-4} g/mL 以上(ウサギ)で、回腸標本の各種アゴニストによる収縮を 3×10^{-4} g/mL 以上(モルモット)で抑制した。

(4) 泌尿・生殖器系に及ぼす影響²⁷⁾

モフェゾラクは 10mg/kg 投与(経口)以上で Na^+ 排泄の抑制、100mg/kg 投与(経口)以上で尿量の減少を示したが、インドメタシンより弱い作用であった(ラット)。また、輸精管標本のアドレナリン収縮を 3×10^{-4} g/mL 以上で軽度抑制した(モルモット)。一方、妊娠及び非妊娠子宮標本の自動運動をそれぞれ 10^{-6} g/mL 以上、 10^{-5} g/mL 以上で用量依存的に抑制した(ラット)。

(5) その他に及ぼす影響²⁷⁾

モフェゾラクは血糖値、血液凝固には作用を示さなかったが、30mg/kg 投与(経口)以上でトルブタミドの血糖降下作用及びワルファリンの抗凝固作用を増強した(ラット)。一方、血圧反応(イヌ)や瞬膜収縮(ネコ)、腓腹筋収縮(ラット)、瞬目反射(モルモット)には作用を示さなかった。

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験：

雌雄のマウス、ラット及びイヌを用い、モフェゾラク及びその代謝物・分解物の急性毒性試験を実施した。

1) モフェゾラク^{28,29)}

モフェゾラクをマウスあるいはラットに経口、皮下及び腹腔内投与した場合、また、イヌに経口投与した場合、いずれの動物種においても性差はみられず、主な死因として非ステロイド性抗炎症薬の毒性として知られている消化管障害及びそれに基づく全身状態の悪化が示唆された。経口投与による LD₅₀ 値はマウスがラット及びイヌの 1.5 ～ 2 倍の値を示した。

動物	投与経路	性	LD ₅₀ 値 (mg/kg)	一般状態
マウス ¹⁾	経口	♂	1528 (1427-1636)	各投与経路の生存例及び死亡例に投与後 15 分頃より自発運動の減少が認められ、重篤例では昏迷、昏睡等が認められた。また、経口及び腹腔内投与では腹部膨満、肛門周囲の汚染、皮膚蒼白化等が投与後 1 日より認められた。死亡例は各投与経路ともほとんどの例で投与後 0 ～ 5 日に、経口投与の一部の例で投与後 7 ～ 13 日に認められ、生存例は投与後 4 ～ 11 日以降回復傾向。
		♀	1740 (1669-1814)	
	腹腔内	♂	275 (263-287)	
		♀	321 (309-333)	
	皮下	♂	612 (590-635)	
		♀	545 (525-566)	
ラット ¹⁾	経口	♂	920 (847-999)	各投与経路の生存例及び死亡例に投与後 10 分より自発運動の減少が認められ、更に投与後 1 日より下痢、肛門周囲の汚染、皮膚蒼白化、流涙、削瘦等のほか、経口及び腹腔内投与では間代性痙攣、呼吸困難が認められ、重篤例は各投与経路ともほとんどの例で投与後 0 ～ 7 日に、経口及び腹腔内投与の一部の例で投与後 11 ～ 14 日に死亡。生存例では投与後 5 ～ 9 日以降回復傾向。
		♀	887 (824-955)	
	腹腔内	♂	378 (354-404)	
		♀	342 (316-370)	
	皮下	♂	572 (532-616)	
		♀	510 (481-540)	
イヌ ²⁾	経口	♂	約 800	死亡例では投与後 3 時間に嘔吐がみられ、投与後 18 時間以内に死亡。 生存例では投与後 30 分～ 3 日より全例で嘔吐あるいは血性嘔吐が、ほぼ全例で血便の排泄がみられたが、投与後 3 時間～ 11 日以降回復。
		♀	約 800	

1) : Probit 法, 2) : Up and Down 法

() : 95%信頼限界

2) モフェゾラクの代謝物及び分解物^{30,31)}

代謝物及び分解物をマウスに投与した場合、いずれも母化合物であるモフェゾラクより低毒性であった。

(2) 反復投与毒性試験：

1) 亜急性毒性

(1) ラット経口投与による亜急性毒性試験³²⁾

(6, 20, 60, 200mg/kg/day, 3 ヶ月間投与, 1 ヶ月回復試験)

20mg/kg 以上の雄に尿 pH の低下及び血中 Cl⁻の減少が, 60mg/kg 以上の雄に尿ウロビリノーゲンの陽性化及び血中 Ca²⁺の減少が認められた。200mg/kg では消化管の潰瘍, 腹腔内諸臓器の癒着と炎症性変化等がみられ, 一般状態の悪化を呈して雄 9 匹, 雌 13 匹が死亡した(投与 4 ~ 13 週)。回復試験では上記諸変化は回復ないし回復傾向を示した。

ラットにおける無影響量は 6mg/kg (雄: 6mg/kg, 雌: 60mg/kg), 確実中毒量は 200mg/kg と推定された。なお, 雌雄の無影響量で差異がみられているが, 本薬の主要な毒性である消化管障害の発現に差異はみられなかった。

(2) イヌ経口投与による亜急性毒性試験³³⁾

(2, 6, 20mg/kg/day, 3 ヶ月間投与, 1 ヶ月間回復試験)

2mg/kg 以上の雄に赤血球数及びヘモグロビン量の減少が, 6mg/kg 以上の雄にヘマトクリット値の減少がみられ, 6mg/kg の雌に腎間質の細胞浸潤, 尿細管の変性及び拡張が認められた。20mg/kg では雌雄に胃及び小腸の潰瘍又は潰瘍痕, 雄に肝の限局性細胞壊死及び上記 6mg/kg の雌と同様の腎の軽度な変化がみられ, 一般状態の悪化を呈して雌雄各 3 頭が死亡した(投与 2 ~ 7 週)。回復試験では上記諸変化は回復ないし回復傾向を示した。

イヌにおける無影響量は約 2mg/kg (雄: 2mg/kg 未満, 雌: 2mg/kg), 確実中毒量は 20mg/kg と推定された。

2) 慢性毒性

(1) ラット経口投与による慢性毒性試験³⁴⁾

(5, 20, 60, 120mg/kg/day, 52 週間投与, 5 週間回復試験)

60mg/kg 以上の雌雄の胃の潰瘍, びらん及び粘膜の再生が, 雌に尿量の増加, 尿浸透圧, 尿比重の低下, ヘマトクリット値とヘモグロビン量の減少及び腎尿細管又は乳頭管拡張が認められた。更に 120mg/kg では雌雄に血液学的, 血液生化学的検査値の変動と消化管の潰瘍, 腎の表面粗造化, 雌に腎及び肝重量の増加がみられ, 一般状態の悪化を呈して雌 9 匹が死亡又は瀕死のため切迫屠殺した(投与 20 ~ 52 週)。回復試験では上記諸変化は回復ないし回復傾向を示した。ラットにおける無影響量は 20mg/kg (雄: 20mg/kg, 雌: 20mg/kg)と推定された。

(2) イヌ経口投与による慢性毒性試験³⁵⁾

(1, 3, 6, 12mg/kg/day, 52 週間投与, 5 週間回復試験)

6mg/kg の雌 1 頭に小腸絨毛の欠損が, 12mg/kg の雌雄各 1 頭に小腸のびらん又は小腸絨毛の短小化及び潰瘍が認められたのみであった。回復試験では何ら著変はみられなかった。

イヌにおける無影響量は 3mg/kg (雄 : 6mg/kg, 雌 : 3mg/kg) と推定された。

(3) 生殖発生毒性試験 :

下表の条件でモフェゾラクの生殖試験を実施した。

[方法]

試験	妊娠前及び 妊娠初期投与試験	器官形成期投与試験		周産期及び 授乳期投与試験
	ラット	ラット	ウサギ	ラット
投与量 (経口投与)	10, 30, 90 mg/kg	10,50,100,150 mg/kg	12.5,50,200 mg/kg	25,50,100 mg/kg
投与期間	雄 : 交配開始 64 日前より交配終了 まで 雌 : 交配開始 15 日前より妊娠 7 日 まで	雌 : 妊娠 7 日よ り 17 日まで	雌 : 妊娠 6 日よ り 18 日まで	雌 : 妊娠 17 日よ り分娩後 21 日ま で
観察	雌雄親動物 : F ₀ 胎児 : F ₁	母動物 : F ₀ 胎児 : F ₁ , F ₂ 出生児 : F ₁ , F ₂	母動物 : F ₀ 胎児 : F ₁	母動物 : F ₀ 出生児 : F ₁ , F ₂

[結果]

1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験

(ラット : 10, 30, 90mg/kg/day 経口投与) ³⁶⁾

親動物への影響として雄の 30mg/kg 以上で胃粘膜の癒痕等の消化管障害が増加し, 雌 90mg/kg で体重・摂餌量への影響がみられた。しかし, 交尾率, 妊娠率等の生殖能力及び胚・胎児への影響はみられなかった。

親動物に対する一般毒性学的無影響量は雄が 10mg/kg, 雌が 30mg/kg 及び生殖能力と胎児に対する無影響量は 90mg/kg と推定された。

2) 器官形成期投与試験

(ラット : 10, 50, 100, 150mg/kg/day, 経口投与 ; ウサギ : 12.5, 50, 200mg/kg/day, 経口投与) ^{37, 38)}

ラットでは 100mg/kg 以上で腹部汚れや哺育不良がみられた。また, 150mg/kg で 3/30 匹が途中死亡したが, 死因は消化管障害による全身状態の悪化によるものと考えられた。胎児については 150mg/kg で胎児体重が有意に低下していたが, 催奇形性作用及び出生児への影響はみられなかった。

ラットにおける母動物及び出生児の無影響量は 50mg/kg であり, 胎児に対する無影響量は 100mg/kg と推定された。

ウサギでは 200mg/kg で母動物の摂餌量が低下し, 早期吸収胚の増加がみられたが, 催奇形性作用はみられなかった。また, ウサギにおける無影響量は母動物及び胎児とも 50mg/kg と推定された。

3) 周産期及び授乳期投与試験

(ラット：25, 50, 100mg/kg/day 経口投与)³⁹⁾

母動物では 50mg/kg 以上で体重増加抑制, 100mg/kg で哺育不良と妊娠期間の軽度延長がみられた。出生児では, 100mg/kg で母動物の哺育不良に伴う 4 日生存率の低下がみられた。

母動物の一般毒性学的無影響量は 25mg/kg, 同生殖能力及び出生児への無影響量は 50mg/kg と推定された。

(4) その他の特殊毒性：

1) 抗原性試験⁴⁰⁾

マウスを用いた PCA 反応において, モフェゾラク単独感作では陰性の結果であったが, モフェゾラクの蛋白結合物(モフェゾラク-OVA)感作で 4/10 例の動物に陽性反応がみられた。

モルモットを用いた試験では PCA, ASA 及び PHA 反応とも, 陰性であった。

2) 変異原性試験

1. 復帰突然変異試験⁴¹⁾

モフェゾラクは 50 ~ 5000 μ g/プレートの用量範囲で代謝活性化の有無にかかわらず溶媒対照群に比べ, 復帰突然変異コロニー数を増加させなかった。

2. 染色体異常試験⁴¹⁾

モフェゾラクに代謝活性化を行った場合のみ, 450 μ g/mL 以上で染色体の構造異常が, 300 μ g/mL 以上で倍数体の出現頻度が増加した。

3. 小核試験⁴²⁾

モフェゾラクに小核の誘発能はみられなかった。

3) ラット胎生期動脈管収縮作用に関する試験⁴³⁾

モフェゾラクの 10mg/kg では中等度の動脈管収縮作用, 50mg/kg では強い動脈管収縮作用がみられたが, モフェゾラクの臨床推定常用 1 回量に近い量である 2mg/kg では主肺動脈と動脈管の内径比は 1.01 であり, 対照群の 1.03 に比べて差はなかった。門間の判定基準に従うと, 酸性非ステロイド性抗炎症剤の中で弱い部類に入ると考えられた。

4) 局所刺激性試験⁴⁴⁾

モフェゾラクの 20%液はウサギ眼粘膜に対して「わずかな刺激性」を示した。

5) 胃粘膜障害作用¹⁴⁾

モフェゾラクの UD₅₀ 値は 28.3mg/kg で, 潰瘍発生率で比較するとイブプロフェンと同等であったが, 100mg/kg の用量においても潰瘍係数の上昇の程度は弱かった。

6) 塩酸の胃粘膜障害作用に及ぼす影響⁴⁵⁾

ラットに被験薬を経口投与し, 1 時間後に 0.6mol/L HCl (5mL/kg) を経口投与し, その 1 時間後に胃粘膜障害部位の長径(mm)を測定し, その総和を潰瘍係数とした結果, モフェゾラク 3 及び 10mg/kg は塩酸に

より惹起される胃粘膜障害を増強する傾向を示したが、有意な増強作用ではなかった。一方、インドメタシンでは塩酸による胃粘膜障害を有意に増強した。

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年(安定性試験結果に基づく)

2. 貯法・保存条件

室温保存

3. 薬剤取扱い上の注意点

特になし

4. 承認条件

該当しない

5. 包装

100錠(10錠×10), 500錠(バラ), 1,000錠(10錠×100),
2,100錠(21錠×100), 3,000錠(10錠×300)

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：

なし

同効薬：

インドメタシン, イブプロフェン, メフェナム酸

7. 国際誕生年月日

1994年7月1日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号

承認年月日：1994年7月1日

承認番号：20600AMZ01111000

9. 薬価基準収載年月日

1994年8月26日

10. 効能・効果追加, 用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2004年9月9日

内容：薬事法第14条の2（承認拒否事由）のいずれにも該当しない

12. 再審査期間

1994年7月1日～2000年6月30日（終了）

13. 長期投与の可否

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

1149033F1021

15. 保険給付上の注意

該当しない

1. 引用文献

- 1) 高橋庄二郎 他：日本口腔外科学会雑誌, 36 (10), 2387 (1990)
- 2) 田口鐵男 他：薬理と治療, 18 (9), 3511 (1990)
- 3) 菅原幸子：新薬と臨床, 39 (9), 1831 (1990)
- 4) 青木虎吉 他：薬理と治療, 18 (9), 3501 (1990)
- 5) 青木虎吉 他：薬理と治療, 18 (9), 3491 (1990)
- 6) 高橋庄二郎 他：日本口腔外科学会雑誌, 36 (10), 2403 (1990)
- 7) 田口鐵男 他：基礎と臨床, 24 (10), 5515 (1990)
- 8) 青木虎吉 他：薬理と治療, 18 (9), 3541 (1990)
- 9) 青木虎吉 他：薬理と治療, 18 (9), 3555 (1990)
- 10) 菅原幸子：薬理と治療, 18 (9), 3533 (1990)
- 11) 菅原幸子：薬理と治療, 21 (2), 601 (1993)
- 12) 菅原幸子：新薬と臨床, 39 (9), 1823 (1990)
- 13) 角尾道夫：新薬と臨床, 39 (9), 1800 (1990)
- 14) 小野尚彦 他：日本薬理学雑誌, 95 (2), 63 (1990)
- 15) 秋澤有四郎 他：社内資料 研究報告書 No.69 (1994)
- 16) 秋澤有四郎 他：社内資料
- 17) 秋澤有四郎 他：社内資料
- 18) 田中和彦 他：薬理と治療, 18 (9), 3347 (1990)
- 19) 丁宗鉄 他：基礎と臨床, 24 (10), 5379 (1990)
- 20) 丁宗鉄 他：社内資料
- 21) 新藤恭司 他：薬物動態, 5 (3), 405 (1990)
- 22) 増田啓年 他：薬物動態, 5 (3), 429 (1990)
- 23) 川内隆史 他：薬物動態, 5 (3), 383 (1990)
- 24) 増田啓年 他：薬物動態, 5 (3), 439 (1990)
- 25) 藤崎 浩 他：薬物動態, 12, Suppl., S254 (1997)
- 26) 山本潤二 他：応用薬理, 39 (5), 485 (1990)
- 27) 吉村祐志 他：応用薬理, 39 (5), 495 (1990)
- 28) K. Satoh et al. : J. Toxicol. Sci., 15 (SII), 1 (1990)
- 29) 竹内雅也 他：社内資料 研究報告書 No.70 (1994)
- 30) 西村信雄 他：社内資料
- 31) 西村信雄 他：社内資料
- 32) K. Shimpo et al. : J. Toxicol. Sci., 15 (SII), 11 (1990)
- 33) K. Shimpo et al : J. Toxicol. Sci., 15 (SII), 43 (1990)
- 34) 佐藤喜代隆 他：社内資料
- 35) M. Ohkubo et al : J. Toxicol. Sci., 15 (SII), 111 (1990)
- 36) O. Yamakita et al : J. Toxicol. Sci., 15 (SII), 151 (1990)
- 37) I. Toteno et al : J. Toxicol. Sci., 15 (SII), 165 (1990)

- 38) K. Fuchigami et al : J. Toxicol. Sci., 15 (SII), 209 (1990)
- 39) O. Yamakita et al : J. Toxicol. Sci., 15 (SII), 219 (1990)
- 40) M. Takemoto et al : J. Toxicol. Sci., 15 (SII), 261 (1990)
- 41) A. Ohuchida et al : J. Toxicol. Sci., 15 (SII), 239 (1990)
- 42) A. Ohuchida et al : J. Toxicol. Sci., 15 (SII), 253 (1990)
- 43) 古橋忠和 他 : 社内資料 研究報告書 No.68 (1994)
- 44) 曾根久雄 他 : 社内資料
- 45) 小野尚彦 他 : 社内資料

2. その他の参考文献

- a) 厚生労働省 : 医薬品副作用情報 No.57 (1982)
- b) 厚生労働省 : 医薬品副作用情報 No.66 (1984)
- c) Akil, M. et al. : Br. J. Rheumatol., 35, 76 (1996)
- d) Smith, G. et al. : Br.J.Rheumatol., 35, 458 (1996)
- e) Mendonca, L.L.F. et al. : Rheumatology, 39, 880 (2000)
- f) Calmels, C. et al. : Rev. Rhum. [Engl.Ed], 66 (3), 167 (1999)
- g) SCRIP No.2610, 2001/1/19, p4

X II. 参考資料

主な外国での発売状況

該当しない(本剤は外国では発売されていない)

XⅢ. 備考

その他の関連資料