

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

非ステロイド性消炎・鎮痛剤

日本薬局方 ロルノキシカム錠

ロルカム[®]錠 2mg**ロルカム[®]錠 4mg****Lorcam[®] tablets 2mg / tablets 4mg**

剤形	白色フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬
規格・含量	ロルカム錠2mg：1錠中 日局 ロルノキシカム2mg ロルカム錠4mg：1錠中 日局 ロルノキシカム4mg
一般名	和名：ロルノキシカム（JAN） 洋名：lornoxepam（JAN、INN）
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：2000年12月22日 薬価基準収載年月日：2001年2月2日 販売開始年月日：2001年2月26日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：大正製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	大正製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター TEL：0120-591-818 9:00～17:30（土・日・祝日、当社休日除く） 医療関係者向けホームページ https://medical.taisho.co.jp/medical/

本IFは2025年5月改訂の電子化された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。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

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、IF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IFの位置付け、IF記載様式、IF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IF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IF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IFが速やかに提供されることとなった。最新版のIF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IF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IFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF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. IFとは

IF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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF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IFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、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。

IF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. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、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、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「X II. 参考資料」、「X III. 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

IF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。IF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IF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、IF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。

目次

I. 概要に関する項目	1	5. 混入する可能性のある夾雑物.....	7
1. 開発の経緯.....	1	6. 製剤の各種条件下における安定性.....	8
2. 製品の治療学的特性.....	1	7. 調製法及び溶解後の安定性.....	9
3. 製品の製剤学的特性.....	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）.....	9
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	1	9. 溶出性.....	9
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	1	10. 容器・包装.....	10
(1) 承認条件.....	1	(1) 注意が必要な容器・包装、	
(2) 流通・使用上の制限事項.....	1	外観が特殊な容器・包装に関する情報.....	10
6. RMPの概要.....	1	(2) 包装.....	10
		(3) 予備容量.....	10
		(4) 容器の材質.....	10
II. 名称に関する項目	2	11. 別途提供される資材類.....	10
1. 販売名.....	2	12. その他.....	10
(1) 和名.....	2		
(2) 洋名.....	2		
(3) 名称の由来.....	2		
2. 一般名.....	2		
(1) 和名（命名法）.....	2		
(2) 洋名（命名法）.....	2		
(3) ステム（stem）.....	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）又は本質.....	2		
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	2		
		V. 治療に関する項目	11
III. 有効成分に関する項目	3	1. 効能又は効果.....	11
1. 物理化学的性質.....	3	2. 効能又は効果に関連する注意.....	11
(1) 外観・性状.....	3	3. 用法及び用量.....	11
(2) 溶解性.....	3	(1) 用法及び用量の解説.....	11
(3) 吸湿性.....	3	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠.....	11
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点.....	3	4. 用法及び用量に関連する注意.....	11
(5) 酸塩基解離定数.....	3	5. 臨床成績.....	11
(6) 分配係数.....	3	(1) 臨床データパッケージ.....	11
(7) その他の主な示性値.....	3	(2) 臨床薬理試験.....	12
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	4	(3) 用量反応探索試験.....	12
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	4	(4) 検証的試験.....	13
		(5) 患者・病態別試験.....	17
		(6) 治療的使用.....	18
		(7) その他.....	18
IV. 製剤に関する項目	5	VI. 薬効薬理に関する項目	19
1. 剤形.....	5	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群.....	19
(1) 剤形の区別.....	5	2. 薬理作用.....	19
(2) 製剤の外観及び性状.....	5	(1) 作用部位・作用機序.....	19
(3) 識別コード.....	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績.....	19
(4) 製剤の物性.....	5	(3) 作用発現時間・持続時間.....	19
(5) その他.....	5		
2. 製剤の組成.....	6	VII. 薬物動態に関する項目	20
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤.....	6	1. 血中濃度の推移.....	20
(2) 電解質等の濃度.....	6	(1) 治療上有効な血中濃度.....	20
(3) 熱量.....	6	(2) 臨床試験で確認された血中濃度.....	20
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	6	(3) 中毒域.....	21
4. 力価.....	6	(4) 食事・併用薬の影響.....	21
		2. 薬物速度論的パラメータ.....	22
		(1) 解析方法.....	22
		(2) 吸収速度定数.....	22
		(3) 消失速度定数.....	22
		(4) クリアランス.....	22
		(5) 分布容積.....	22
		(6) その他.....	22

目次

3. 母集団（ポピュレーション）解析	22	10. 過量投与	45
(1) 解析方法	22	11. 適用上の注意	45
(2) パラメータ変動要因	22	12. その他の注意	46
4. 吸収	22	(1) 臨床使用に基づく情報	46
5. 分布	23	(2) 非臨床試験に基づく情報	46
(1) 血液－脳関門通過性	23		
(2) 血液－胎盤関門通過性	23	IX. 非臨床試験に関する項目	47
(3) 乳汁への移行性	24	1. 薬理試験	47
(4) 髄液への移行性	24	(1) 薬効薬理試験	47
(5) その他の組織への移行性	25	(2) 安全性薬理試験	47
(6) 血漿蛋白結合率	25	(3) その他の薬理試験	47
6. 代謝	26	2. 毒性試験	48
(1) 代謝部位及び代謝経路	26	(1) 単回投与毒性試験	48
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、		(2) 反復投与毒性試験	48
寄与率	26	(3) 遺伝毒性試験	49
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	26	(4) がん原性試験	49
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、		(5) 生殖発生毒性試験	49
存在比率	26	(6) 局所刺激性試験	49
7. 排泄	27	(7) その他の特殊毒性	49
8. トランスポーターに関する情報	29		
9. 透析等による除去率	29	X. 管理的事項に関する項目	50
10. 特定の背景を有する患者	29	1. 規制区分	50
11. その他	29	2. 有効期間	50
		3. 包装状態での貯法	50
		4. 取扱い上の注意	50
		5. 患者向け資材	50
		6. 同一成分・同効薬	50
		7. 国際誕生年月日	50
		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	50
		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	50
		10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び	
		その内容	50
		11. 再審査期間	50
		12. 投薬期間制限に関する情報	50
		13. 各種コード	51
		14. 保険給付上の注意	51
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	30		
1. 警告内容とその理由	30	X I. 文献	52
2. 禁忌内容とその理由	30	1. 引用文献	52
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	30	2. その他の参考文献	53
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	30		
5. 重要な基本的注意とその理由	30	X II. 参考資料	54
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	31	1. 主な外国での発売状況	54
(1) 合併症・既往歴等のある患者	31	2. 海外における臨床支援情報	54
(2) 腎機能障害患者	31		
(3) 肝機能障害患者	31		
(4) 生殖能を有する者	32		
(5) 妊婦	32		
(6) 授乳婦	33		
(7) 小児等	33		
(8) 高齢者	33		
7. 相互作用	33		
(1) 併用禁忌とその理由	34		
(2) 併用注意とその理由	34		
8. 副作用	38		
(1) 重大な副作用と初期症状	38		
(2) その他の副作用	39		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	45		

目 次

XⅢ. 備考	55
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	55
(1) 粉碎	55
(2) 崩壊・懸濁性及び 経管投与チューブの通過性	56
2. その他の関連資料	56

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ロルノキシカム (lornoxicam) は、1977年Hoffmann-La Roche社にて合成され、1985年よりChemie Linz社 (現Takeda Austria社：オーストリア) により国際的に開発、上市されているオキシカム系の非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAIDs) である。

本邦においては、大正製薬株式会社が1988年 (昭和63年) に導入し研究開発に着手、溶出性を改良した配合処方確立した。その結果、本剤は体内動態、特に血中濃度半減期による使い分けが必要とされるNSAIDsの選択肢の一つとなる、速やかな血中濃度の上昇と体内からの迅速な消失を特徴とするNSAIDsとして2000年12月に承認を得るに至った。

なお、医療事故防止対策の一環として、2008年5月に錠剤の識別性を高めるために4mg錠への表示を識別コードから製品名 (カナ印字) に変更した。

市販後の使用成績調査及び特別調査を実施し、再審査申請を行った結果、2010年3月に薬事法第14条第2項3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。

2. 製品の治療学的特性

(1) 本剤は、オキシカム系の非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAIDs) であり、アラキドン酸代謝におけるシクロオキシゲナーゼ活性を阻害することによりプロスタグランジン合成を抑制する。主としてこの作用により抗炎症・鎮痛効果を示す。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)、急性疼痛疾患 (手術後疼痛・外傷後疼痛・抜歯後疼痛) に対して有用性が認められた。
(「V. 5. (4) 検証的試験」、「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)

(2) 重大な副作用として消化性潰瘍 (0.4%)、小腸・大腸潰瘍、ショック、アナフィラキシー、再生不良性貧血、無顆粒球症、血小板減少、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、急性腎障害、ネフローゼ症候群、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、心筋梗塞、脳血管障害 (いずれも頻度不明) が報告されている。

(「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

(1) 製剤学的工夫により、原薬の錠剤からの溶出が早く、速やかな血中濃度の上昇と体内からの迅速な消失を特徴とする。

(2) 吸湿性を有するので、PTPシートの状態で保存すること。

(「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」、「X. 4. 取扱い上の注意」の項参照)

(3) PTPシートは、製品名・含量の識別性を高める目的で、ピッチコントロール (1錠ごとの定位置表示) を行っている。

(4) PTPシートの印字には、見やすく誤認しにくい「ユニバーサルデザインフォント」を採用している。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、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

ロルカム錠2mg

ロルカム錠4mg

(2) 洋名

Lorcam tablets 2mg

Lorcam tablets 4mg

(3) 名称の由来

一般名ロルノキシカムから、ロルカムと命名した。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ロルノキシカム（JAN）

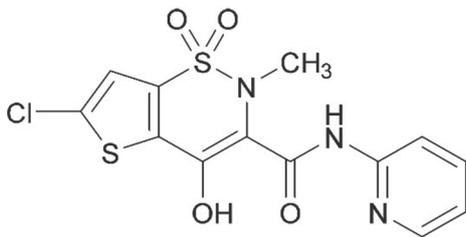
(2) 洋名（命名法）

lornoxicam（JAN、INN）

(3) ステム（stem）

イソキシカム系抗炎症薬：-icam

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₃H₁₀ClN₃O₄S₂

分子量：371.82

5. 化学名（命名法）又は本質

6-Chloro-4-hydroxy-2-methyl-N-(pyridin-2-yl)-2H-thieno[2,3-e][1,2]thiazine-3-carboxamide 1,1-dioxide (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発番号：TS-110

別名：クロルテノキシカム

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

黄色の結晶性の粉末である。
本品は結晶多形が認められる。
味は苦く、においはない。

(2) 溶解性

アセトニトリルに極めて溶けにくく、水、メタノール又はエタノール（99.5）にほとんど溶けない。

溶 媒	本品1gを溶かすのに要した溶媒量 (mL) ^{a)}
ギ 酸	4.5
ジメチルスルホキシド	120
アセトニトリル	4200
酢酸 (100)	1500
水	10000 以上
メタノール	10000 以上
エタノール (95)	10000 以上
エタノール (99.5)	10000 以上
ジエチルエーテル	10000 以上

a) 3回の測定の最大の溶媒量を示した。

(3) 吸湿性

吸湿性を25°C、40~90%RH条件下における重量変化により検討した。その結果、いずれの条件下においても変化がなく、吸湿性がないことが確認された。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約207°C（分解）

(5) 酸塩基解離定数

pKa₁=0.81

pKa₂=5.21

(6) 分配係数

オクチルアルコール/水系（温度25°C）

酸性側 : 無限大

塩基性側 : 約4

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C、55%RH	ポリエチレン袋	6、12、18、24、36箇月	規格内
苛酷試験	60°C	透明ガラス瓶、気密	1、2、3箇月	規格内
	40°C、90%RH	透明ガラスシャーレ+アルミホイル	1、3、6箇月	規格内
	蛍光灯1000Lux	透明ガラスシャーレ+塩化ビニリデンフィルム	1、2、3箇月	わずかに未知分解物検出

測定項目：性状、分解物の検索、乾燥減量、定量等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

日本薬局方「ロルノキシカム」の確認試験法による。

定量法

日本薬局方「ロルノキシカム」の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	剤形	外形・サイズ等		
		上面	下面	側面
ロルカム錠2mg	白色 フィルム コーティング錠			
		直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)
		約6	約2.6	約84
		上面	下面	側面
ロルカム錠4mg	白色 フィルム コーティング錠			
		直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (mg)
		約7	約3.3	約168
		上面	下面	側面

(3) 識別コード

販売名	表示部位	識別コード
ロルカム錠2mg	本体及びPTP包装	T742
ロルカム錠4mg	—	—

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

IV. 製剤に関する項目

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	ロルカム錠2mg	ロルカム錠4mg
有効成分	1錠中 日局 ロルノキシカム2mg	1錠中 日局 ロルノキシカム4mg
添加剤	炭酸水素ナトリウム 結晶セルロース 無水リン酸水素カルシウム 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース ヒドロキシプロピルセルロース ステアリン酸カルシウム ヒプロメロース マクロゴール6000 酸化チタン タルク カルナウバロウ 軽質無水ケイ酸	

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

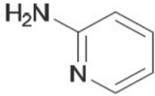
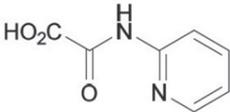
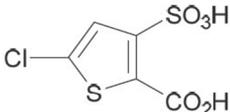
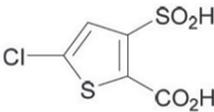
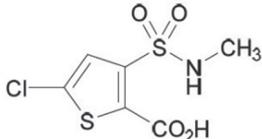
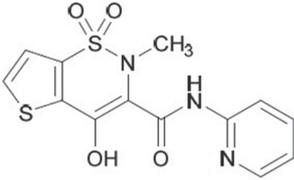
4. 力価

該当しない

IV. 製剤に関する項目

5. 混入する可能性のある夾雑物

副生成物及び分解物

化学名（一般名）	構造式	由来
Pyridin-2-amine		製剤分解物
(Pyridin-2-yl)oxamic acid		製剤分解物
5-Chloro-3-sulfothiophene-2-carboxylic acid		製剤分解物
5-Chloro-3-sulfinothiophene-2-carboxylic acid		製剤分解物
5-Chloro-3-(<i>N</i> -methylsulfamoyl)thiophene-2-carboxylic acid		製剤分解物
4-Hydroxy-2-methyl- <i>N</i> -(pyridin-2-yl)-2 <i>H</i> -thieno[2,3- <i>e</i>][1,2]thiazine-3-carboxamide 1,1-dioxide		合成副生成物

IV. 製剤に関する項目

6. 製剤の各種条件下における安定性

ロルカム錠2mg

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
加速試験	40°C、75%RH	PTP (PVC) + オーバーラップ ^{b)}	6箇月	規格内
予備試験 ^{a)}	40°C、75%RH	PTP (PVC) + オーバーラップ ^{b)}	3箇月	規格内
	50°C	PTP (PVC) + オーバーラップ ^{b)}	3箇月	規格内

ロルカム錠4mg

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C、60%RH	PTP (PVC) + オーバーラップ ^{b)}	36箇月	規格内
加速試験	40°C、75%RH	PTP (PVC) + オーバーラップ ^{b)}	6箇月	規格内
苛酷試験	60°C	褐色ガラス瓶 (開栓)	30日	10日で溶出遅延、含量低下、分解物の増加 (いずれも規格外) が認められた
	25°C、90%RH			10日で乾燥減量値増加、性状変化 (白色→淡黄色)、溶出遅延 (いずれも規格外) が認められた
	40°C、75%RH			10日で乾燥減量値増加、溶出遅延 (いずれも規格外)、20日で分解物の増加、性状変化 (白色→淡黄色)、含量低下 (いずれも規格外) が認められた
	蛍光灯下 1000Lux	透明シャーレ+ 塩化ビニリデンフィルム	50日	10日で乾燥減量値増加 (規格外) が認められた
予備試験 ^{a)}	40°C、75%RH	PTP (PVC) + オーバーラップ ^{b)}	3箇月	規格内
		PTP (PP) + オーバーラップ ^{c)}		規格内
	50°C	PTP (PVC) + オーバーラップ ^{b)}	3箇月	含量低下 (1箇月まで規格内、3箇月で規格外) が認められた
		PTP (PP) + オーバーラップ ^{c)}		含量低下 (1箇月まで規格内、3箇月で規格外) が認められた

測定項目：性状、乾燥減量、溶出試験、定量等

- a) 保存条件の影響を最も受けやすい含量及び包装形態を選択する目的で実施した。
- b) PTP (PVC) 包装 [材質：ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔] したものに、オーバーラップ包装 [材質：アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム] を施したものの。
- c) PTP (PP) 包装 [材質：ポリプロピレンフィルム、アルミ箔] したものに、オーバーラップ包装 [材質：アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム] を施したものの。

IV. 製剤に関する項目

製剤の開封時（アルミピローを外した状態及び無包装状態）の安定性試験結果は以下のとおりである。

①アルミピローを外した状態（PTPのみ）での安定性試験結果

製剤	保存条件	保存形態	保存期間	結果
錠2mg	25°C、75%RH	PTP（PP） ^{d)}	3箇月	硬度の低下が認められた（11.4→7.7kg）
錠4mg	25°C、75%RH	PTP（PP） ^{d)}	3箇月	硬度の低下が認められた（14.8→10.8kg）

測定項目：性状、類縁物質、溶出試験、定量、硬度

d) PTP（PP）包装 [材質：ポリプロピレンフィルム、アルミ箔]。

②無包装状態での安定性試験結果

製剤	保存条件	保存形態	保存期間	結果
錠2mg	40°C	褐色ガラス瓶（開栓）	3箇月	含量低下、類縁物質増加傾向が認められた
	25°C、75%RH	透明シャーレ（開放）	3箇月	性状変化（1箇月まで白色、3箇月で微黄白色）、含量低下、硬度の低下（11.4→6.0kg）、溶出遅延（1週間で規格外）、類縁物質増加傾向が認められた
	蛍光灯下 1000Lux	透明シャーレ＋ 塩化ビニリデンフィルム	50日	類縁物質増加傾向が認められた
錠4mg	40°C	褐色ガラス瓶（開栓）	3箇月	含量低下、類縁物質増加傾向が認められた
	25°C、75%RH	透明シャーレ（開放）	3箇月	性状変化（2週間まで白色、1箇月で微黄白色、3箇月で淡黄白色）、含量低下、硬度の低下（14.8→6.9kg）、溶出遅延（1週間で規格外）、類縁物質増加傾向が認められた
	蛍光灯下 1000Lux	透明シャーレ＋ 塩化ビニリデンフィルム	50日	類縁物質増加傾向が認められた

測定項目：性状、類縁物質、溶出試験、定量、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（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

日局「ロルノキシカム錠」の溶出試験法による。

条件 回転数：毎分75回転

試験液：水（900mL）

溶出率：80%以上（10分間）

IV. 製剤に関する項目

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

ロルカム錠2mg : PTP100錠 [10錠×10]

ロルカム錠4mg : PTP100錠 [10錠×10]、PTP1000錠 [10錠×100]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP : アルミニウム、ポリプロピレン (PP)

アルミピロー : ポリエチレンテレフタレート (PET)、ポリエチレン (PE)、アルミニウム

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

4. 効能又は効果

○下記疾患並びに症状の消炎・鎮痛

関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、頸肩腕症候群、肩関節周囲炎

○手術後、外傷後及び抜歯後の消炎・鎮痛

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

〈関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、頸肩腕症候群、肩関節周囲炎の消炎・鎮痛〉

通常、成人にはロルノキシカムとして1回4mgを1日3回食後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日18mgを限度とする。

〈手術後、外傷後及び抜歯後の消炎・鎮痛〉

通常、成人にはロルノキシカムとして1回8mgを頓用する。ただし、1回量は8mgまで、1日量は24mgまで、投与期間は3日までを限度とする。また、空腹時の投与は避けることが望ましい。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

関節リウマチ等の炎症性疾患を対象とした国内の臨床試験結果から1回4mg1日3回投与が至適用量と判断された。実際の臨床の場では年齢、疾患の程度により増量若しくは減量する場合もあること、また同種同効品の用法及び用量も考慮し、「なお、年齢、症状により適宜増減する」とした。また、1日24mg投与は症例数が十分に集積されていないことや消化器系の副作用の発現が高頻度に認められたこと、1日18mg投与については使用経験が多いことから、「1日18mgを限度とする」とした。

手術後、外傷後及び抜歯後の消炎・鎮痛については、臨床試験において1回8mg投与で十分な効果を期待できることが示され、副作用も同種同効品で認められているものであり、多くは投与中止により回復すると考えられることから、1回量を8mgとした。1回8mg、1日24mg及び3日間を超える試験は行われていないため、それ以上の用量及び期間投与された場合の安全性は予測できず、1日最大量及び最大投与日数を記載した。

(「V. 5. (3) 用量反応探索試験」の項参照)

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 手術後、外傷後及び抜歯後の消炎・鎮痛に用いる場合、1回8mg、1日24mg及び3日間を超えて、投与された経験はなく、安全性は確立されていないので、用法及び用量を遵守すること。

7.2 他の消炎鎮痛剤との併用は避けることが望ましい。

(解説)

1回量、最大1日量及び最大投与日数に関して、「用法及び用量に関連する注意」において「手術後、外傷後及び抜歯後の消炎・鎮痛に用いる場合、1回8mg、1日24mg及び3日間を超えて、投与された経験はなく、安全性は確立していないので、用法及び用量を遵守すること。」と記載し、用法及び用量の制限について、更なる注意喚起を行うこととした。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(2) 臨床薬理試験^{1),2)}

健康成人男性24例を対象として3ステップ二重盲検試験を実施し、ロルノキシカム2mg、4mg、8mg（各ステップ6例）又はプラセボ（各ステップ2例）を空腹時単回投与して安全性及び薬物動態を検討した。ステップ1（2mg）ではクロスオーバー法により食事の影響についても検討した。また、健康成人男性8例（ロルノキシカム6例、プラセボ2例）を対象とした二重盲検試験では、1回8mg 1日3回7日間食後反復投与を行い、その安全性及び薬物動態を検討した。

その結果、臨床使用上特に問題となる異常所見及び臨床検査値の異常変動は認められなかった。

注）本剤の関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、頸肩腕症候群、肩関節周囲炎に対して承認されている用法及び用量は以下の通りである。

通常、成人にはロルノキシカムとして1回4mgを1日3回食後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日18mgを限度とする。

また、手術後、外傷後及び抜歯後の消炎・鎮痛に対して承認されている用法及び用量は以下の通りである。

通常、成人にはロルノキシカムとして1回8mgを頓用する。ただし、1回量は8mgまで、1日量は24mgまで、投与期間は3日までを限度とする。また、空腹時の投与は避けることが望ましい。

(3) 用量反応探索試験

1) 関節リウマチ³⁾

対 象：関節リウマチ患者83例

投与方法：ロルノキシカム1回2mg、4mg、6mgを1日3回投与するオープン試験（6mg 1日3回投与において効果不十分の場合8mg 1日3回投与とした。）

投与期間：6週間

結 果：2mg群においては効果不十分で増量した症例が47.6%（10/21）あったこと、「有用」以上の有用率が4mg群、6mg群と比べ低かったこと、前薬と比較した効果に関する担当医師のコメントにおいて前薬より劣るとされた症例が半数以上あったこと及び至適用量の推定において2mgと判定された症例は少なかったことから、2mgでは用量として不十分と考えられた。また効果に関する担当医のコメントにおいて、「前薬と同等」及び「前薬より有効」とのコメントが4mg群では96.3%（26/27）、6mg群では87.0%（20/23）あったことより、関節リウマチに対しては1日4mg以上で他のNSAIDsと同程度以上の効果と考えられた。

注）本剤の関節リウマチに対して承認されている用法及び用量は以下の通りである。

通常、成人にはロルノキシカムとして1回4mgを1日3回食後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日18mgを限度とする。

2) 変形性関節⁴⁾

対 象：変形性膝関節症患者57例

投与方法：ロルノキシカム1日12mg、18mg、24mg（それぞれ4mg、6mg、8mgを1日3回）投与するオープン試験

投与期間：4週間

結 果：1日12mg投与以上のいずれの用量の改善率も、変形性関節症に対する他のNSAIDsの改善率53.8～67.7%と同程度以上の値であった。

本剤は変形性関節症に対し1日12mg投与以上で他剤と同程度以上の有効性を示すものと考えられ、副作用発現割合及び概括安全度の観点から、至適用量は1日18mg以下と推定された。

注）本剤の変形性関節症に対して承認されている用法及び用量は以下の通りである。

通常、成人にはロルノキシカムとして1回4mgを1日3回食後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日18mgを限度とする。

V. 治療に関する項目

3) 抜歯後疼痛⁵⁾

対 象：抜歯後疼痛患者108例

投与方法：ロルノキシカム4mg、6mg、8mgを単回投与するオープン試験

投与期間：1回

結 果：4mg群は著明改善率、「中等度改善」以上の改善率、疼痛消失率の最高値、1時間値及び5時間値がいずれも6mg群、8mg群と比べやや低かった。以上より、抜歯後疼痛に対し、効果の面、速効性の面、持続性の面で至適用量は6mg以上であることが推定された。

注) 本剤の手術後、外傷後及び抜歯後の消炎・鎮痛に対して承認されている用法及び用量は以下の通りである。通常、成人にはロルノキシカムとして1回8mgを頓用する。ただし、1回量は8mgまで、1日量は24mgまで、投与期間は3日までを限度とする。また、空腹時の投与は避けることが望ましい。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

無作為化並行用量反応試験

① 関節リウマチ⁶⁾

対 象：関節リウマチ患者220例

主な選択基準：発病後6箇月以上経過した20～74歳の関節リウマチ患者。

主な除外基準：消化管出血、消化性潰瘍及びその既往歴のある患者。妊婦、妊娠している可能性のある女性、本試験中に妊娠を希望する女性及び授乳中の女性等。

投与方法：ロルノキシカム4mg、6mg又はプラセボをそれぞれ1日3回食後に経口投与

投与期間：4週間

主要評価項目：最終全般改善度、概括安全度、有用度

解析方法：Kruskal-WallisのH検定、 χ^2 検定及び多重比較（有意水準：両側5%）

結 果：有効性については、改善率（最終全般改善度 改善以上）は、プラセボ群と4mg群の間、プラセボ群と18mg群の間に有意差が認められたが、12mg群と18mg群の間には有意差は認められなかった。

疾患名	関節リウマチ		
	投与量	ロルノキシカム 4mg 1日3回	ロルノキシカム 6mg 1日3回
改善率 (%)	10.0	34.0	31.5
【最終全般改善度 改善以上】	(5/50)	(17/50)	(17/54)

副作用発現割合は4mg群で26.6%（17例/64例）、6mg群で12.5%（9例/72例）であった。主な副作用は4mg群で腹痛、悪心・嘔吐各7.8%（5例/64例）、腹部不快感、そう痒感各4.7%（3例/64例）、発疹3.1%（2例/64例）であり、6mg群で悪心・嘔吐5.6%（4例/72例）、腹痛4.2%（3例/72例）であった。

しかし、変形性関節症に対する用量設定二重盲検試験における6mg群の副作用発現割合は4mg群より有意に高かった⁷⁾ことを考えあわせ、本剤の関節リウマチに対する至適用量は1回4mgの1日3回投与と判断した。

② 変形性関節症⁷⁾

対 象：変形性関節症患者250例

主な選択基準：明らかな疼痛及び炎症症状のある20～74歳の変形性膝関節症患者。

主な除外基準：消化管出血、消化性潰瘍及びその既往歴のある患者。妊婦、妊娠している可能性のある女性、授乳中の女性及び本試験中に妊娠を希望する女性等。

投与方法：ロルノキシカム2mg、4mg、6mgをそれぞれ1日3回食後に経口投与

投与期間：4週間

評価項目：最終全般改善度、概括安全度、有用度、副作用等

解析方法： χ^2 検定、Kruskal-WallisのH検定、Scheffé法による多重比較（有意水準：両側5%）

V. 治療に関する項目

結果：最終全般改善度では有意差は認められなかったが、改善率（最終全般改善度 改善以上）は2mg群が77.1%（54例/70例）であるのに対し、4mg群、6mg群ではそれぞれ84.1%（58例/69例）、81.5%（53例/65例）であった。有用度は、「有用」以上で、2、4、6mg群でそれぞれ74.3%、78.9%、65.8%であり、有意差は認められなかったが、4mg群の有用度が最も高かった。副作用発現割合は4mg群で13.6%（11例/81例）、6mg群で30.1%（25例/83例）であった。主な副作用は4mg群で腹部不快感4.9%（4例/81例）、腹痛2.5%（2例/81例）であり、6mg群で腹痛13.3%（11例/83例）、腹部不快感8.4%（7例/83例）、悪心6.0%（5例/83例）であった。副作用発現割合は3群間で有意差が認められ（ χ^2 検定： $p=0.0073$ ）、6mg群は2mg群、4mg群に比較して有意に高かった。従って、本剤の変形性関節症に対する至適用量は1回4mgの1日3回投与と判断した。

③ 腰痛症、頸肩腕症候群、肩関節周囲炎⁸⁾

対象：腰痛症患者（58例）、頸肩腕症候群患者（43例）、肩関節周囲炎患者（42例）

主な選択基準：腰痛性疾患、頸肩腕症候群、肩関節周囲炎と診断された20～80歳の患者で、明らかな疼痛及び炎症症状を有し、現症状発症後3箇月以内の患者。

主な除外基準：消化管出血、消化性潰瘍及びその既往歴を有する患者。妊婦、妊娠している可能性のある女性、授乳中の女性及び本治験中に妊娠を希望する女性等。

投与方法：ロルノキシカム2mg、4mg、6mgをそれぞれ1日3回食後に経口投与

投与期間：2週間

評価項目：最終全般改善度、概括安全度、有用度、副作用等

解析方法： χ^2 検定、H検定、多重比較（有意水準：両側5%）

結果：改善率（最終全般改善度 改善以上）に有意差は認められなかったが、2mg群の改善率が47.2%（17例/36例）であったのに対し、4mg群、6mg群ではそれぞれ63.9%（23例/36例）、60.5%（23例/38例）であり、用量反応性は明確ではなかった。副作用発現割合は4mg群で7.1%（3例/42例）、6mg群で17.4%（8例/46例）であった。主な副作用は4mg群で食欲不振、発疹・皮疹、頭重感、全身倦怠感各2.4%（1例/42例）であり、6mg群で腹痛6.5%（3例/46例）、腹部不快感、頭痛各4.3%（2例/46例）であった。変形性関節症に対する用量設定二重盲検試験結果において6mgの副作用発現割合が4mgより有意に高かった⁷⁾ことを考慮し、本剤の腰痛症、頸肩腕症候群、肩関節周囲炎に対する至適用量は1回4mgの1日3回投与であると判断した。

④ 抜歯後疼痛⁹⁾

対象：抜歯後疼痛患者316例

主な選択基準：片側の下顎埋伏智歯を抜歯後、鎮痛剤を必要とする程度の痛みの発現が予想される、16～64歳の外来患者。

主な除外基準：消化管出血、消化性潰瘍及びその既往歴を有する患者。妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び授乳中の女性等。

投与方法：ロルノキシカム4mg、6mg、8mgをそれぞれ1回経口投与

投与期間：1回

評価項目：服用後鎮痛効果の発現時間、鎮痛効果

解析方法： χ^2 検定、H検定、生命表法（一般化Wilcoxon検定）、多重比較（有意水準：両側5%）

結果：改善率（疼痛全般改善度 改善以上）は4、6、8mg群でそれぞれ81.4%（70例/86例）、73.6%（67例/91例）、85.7%（72例/84例）で有意差は認められなかったが、著明改善率ではそれぞれ39.5%、37.4%、56.0%で8mgが6mgより有意に高く（ χ^2 検定： $p=0.0473$ ）、順位和検定においても8mgが6mgより有意に高かった（H検定： $p=0.0302$ ）。また、8mg群の累積疼痛消失率はいずれの時間でも他の2群より高い値で推移した。副作用発現割合は8mg群で0%（0例/85例）であった。6mg群では2例に軽度な胃痛、下痢が認められた。以上の結果から抜歯後疼痛に対する至適用量は1回8mgと判断した。

V. 治療に関する項目

⑤ 手術後疼痛、外傷後疼痛¹⁰⁾

対 象：手術後疼痛患者48例、外傷後疼痛患者47例

主な選択基準：20～74歳で、局所麻酔又は伝達麻酔下での小手術後に経口摂取可能な患者、また外傷後疼痛については挫傷、挫創などで受診し明らかな疼痛及び炎症症状を有する患者。

主な除外基準：消化管出血、消化性潰瘍の疑いがある患者及びその既往歴を有する患者。妊婦、妊娠している可能性のある女性、授乳中の女性及び本治験中に妊娠を希望する女性等。

投与方法：ロルノキシカム4mg、6mg、8mgをそれぞれ1日3回食後に経口投与

投与期間：3日間

評価項目：最終全般改善度、概括安全度、有用度、副作用等

解析方法： χ^2 検定、Kruskal-Wallis H検定、多重比較（有意水準：両側5%）

結 果：手術後疼痛における改善率（最終全般改善度 改善以上）は、4、6、8mg群でそれぞれ91.7%、92.9%、100%であり、有意差は認められなかった。外傷後疼痛においてはそれぞれ54.5%、88.2%、100%、全体ではそれぞれ73.9%、90.3%、100%と用量依存的であり、1回8mgは1回4mgより有意に高かった（ χ^2 検定： $p < 0.05$ ）。8mg群の結果は以下のとおりであった。

疾患名	手術後疼痛	外傷後疼痛
投与量	ロルノキシカム 8mg 1日3回	ロルノキシカム 8mg 1日3回
改善率 (%)	100	100
【最終全般改善度 改善以上】	(14/14)	(10/10)

副作用発現割合は手術後疼痛患者8mg群で0%（0例/15例）、外傷後疼痛患者8mg群で0%（0例/12例）であった。4mg群では手術後疼痛で16.7%（2例/12例）に腹痛、悪心、発疹各1件が認められた。6mg群では外傷後疼痛で6.3%（1例/16例）に腹部不快感1件が発現した。手術後疼痛、外傷後疼痛に対する至適用量は、同じ急性疼痛疾患である抜歯後疼痛と同様、1回8mgであることを確認した。

比較試験

① 関節リウマチ¹¹⁾

対 象：関節リウマチ患者189例

主な選択基準：発病後6箇月以上経過した20歳以上の関節リウマチ患者。

主な除外基準：消化管出血、消化性潰瘍のある患者。妊婦、妊娠している可能性のある女性、本治験中に妊娠を希望する女性及び授乳中の女性等。

投与方法：ロルノキシカム4mg又はインドメタシン25mgをそれぞれ1日3回食後に経口投与

投与期間：6週間

主要評価項目：最終全般改善度、概括安全度、有用度

副次評価項目：活動性関節数、関節点数、疼痛点数、日常生活動作等

解析方法： χ^2 検定、2標本Wilcoxon検定（有意水準：両側5%）

結 果：改善率（最終全般改善度 改善以上）は本剤群、インドメタシン群でそれぞれ29.2%（26例/89例）、16.7%（15例/90例）であり、有意差（ χ^2 検定： $p=0.0458$ ）がみられた。改善率の差の90%信頼区間は0.023～0.228で本剤の最終改善度はインドメタシンと同等であった。副作用発現割合は本剤群が20.2%（18例/89例）、インドメタシン群が26.7%（24例/90例）であり、本剤群の主な副作用は腹痛6.7%（6例/89例）、AST上昇3.4%（3例/89例）であった。両群ともNSAIDs特有の消化器症状が多く、重篤なものはなかった。

V. 治療に関する項目

② 変形性関節症¹²⁾

対 象：変形性関節症患者225例

主な選択基準：疼痛、腫脹等の明らかな炎症症状のある20～80歳の変形性膝関節症患者。

主な除外基準：消化管出血、消化性潰瘍及びその既往歴を有する患者。妊婦、妊娠している可能性のある女性、授乳中の女性及び本治験中に妊娠を希望する女性等。

投与方法：ロルノキシカム4mg又はジクロフェナクナトリウム25mgをそれぞれ1日3回食後に経口投与

投与期間：4週間

主要評価項目：最終全般改善度、概括安全度、有用度

副次評価項目：症状改善度（医師の評価）、臨床症状、患者の印象等

解析方法：2標本Wilcoxon検定、分割表 χ^2 検定（有意水準：両側5%）

結 果：本剤群の改善率（最終全般改善度 改善以上）は72.3%（68例/94例）であり、ジクロフェナクナトリウム群の65.3%（62例/95例）と比べて有意差を認めなかった。概括安全度、有用度、各副次評価項目においても両群間に有意差は認められなかった。副作用発現割合は本剤群25.2%（27例/107例）、ジクロフェナクナトリウム群25.9%（28例/108例）であり、本剤群の主な副作用は腹痛14.0%（15例/107例）、悪心・嘔吐5.6%（6例/107例）であった。

③ 腰痛症、頸肩腕症候群、肩関節周囲炎¹³⁾

対 象：腰痛症患者（122例）、頸肩腕症候群患者（110例）、肩関節周囲炎患者（99例）

主な選択基準：明らかな疼痛及び炎症症状を有し、現症状発症後3箇月以内の20～80歳の患者。

主な除外基準：消化管出血、消化性潰瘍及びその既往歴を有する患者。妊婦、妊娠している可能性のある女性、授乳中の女性及び本治験中に妊娠を希望する女性等。

投与方法：ロルノキシカム4mg又はジクロフェナクナトリウム25mgをそれぞれ1日3回食後に経口投与

投与期間：2週間

主要評価項目：最終全般改善度、概括安全度、有用度

副次評価項目：臨床症状の推移、患者の印象、症状改善度（担当医師の評価）、副作用等

解析方法：分割表 χ^2 検定、2標本Wilcoxon検定（有意水準：両側5%）

結 果：改善率（最終全般改善度 改善以上）は本剤群、ジクロフェナクナトリウム群でそれぞれ60.8%（76例/125例）、55.7%（73例/131例）であり、改善率の差の90%信頼区間（-0.051～0.152）より本剤群はジクロフェナクナトリウム群と同等の有効性を有すると判断した。その他の主要評価項目、副次評価項目でも両群間に有意差を認めなかった。副作用発現割合は、本剤群で21.6%（32例/148例）、ジクロフェナクナトリウム群で28.0%（46例/164例）であり、本剤群の主な副作用は腹痛6.8%（10例/148例）、悪心・嘔吐4.7%（7例/148例）、腹部不快感3.4%（5例/148例）であった。

④ 抜歯後疼痛¹⁴⁾

対 象：抜歯後疼痛患者270例

主な選択基準：片側の下顎埋伏智歯を抜歯後、鎮痛剤を必要とする程度の痛みが発現が予想される、16～65歳の外来患者。

主な除外基準：消化管出血、消化性潰瘍及びその既往歴を有する患者。妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び授乳中の女性等。

投与方法：ロルノキシカム8mg又はメフェナム酸500mgをそれぞれ1回経口投与

投与期間：1回

主要評価項目：疼痛全般改善度、概括安全度、有用度、速効性、持続性

解析方法：2標本Wilcoxon検定、分割表 χ^2 検定、生命表法（一般化Wilcoxon法）、Wilcoxon順位和検定

結 果：本剤群、メフェナム酸群の改善率（疼痛全般改善度 改善以上）がそれぞれ78.4%（87例/111例）、69.9%（79例/113例）、「著明改善」がそれぞれ42.3%（47例/111例）、38.9%（44例/113例）であり、改善率の差の90%信頼区間（-0.011～0.180）より本剤はメフェナム酸に対し同等であった。副作用発現割合は、本剤群で2.6%（3例/114例）、メフェナム酸群で1.7%（2例/115例）であり、本剤群で発現した副作用は悪寒1.8%（2例/114例）、頭痛、胸部痛各0.9%（1例/114例）であった。

V. 治療に関する項目

⑤ 手術後疼痛、外傷後疼痛¹⁵⁾

対 象：手術後疼痛患者158例、外傷後疼痛患者127例

主な選択基準：16～80歳で、局所麻酔又は伝達麻酔下での小手術後に経口摂取可能な患者、また外傷後疼痛については挫傷、挫創などで受診し消炎・鎮痛剤の投与を必要とする疼痛及び炎症症状を有する患者。

主な除外基準：消化管出血、消化性潰瘍の疑いがある患者及びその既往歴を有する患者。妊婦、妊娠している可能性のある女性、授乳中の女性及び本試験中に妊娠を希望する女性等。

投与方法：ロルノキシカム8mg又はロキソプロフェンナトリウム60mgをそれぞれ1日3回食後に経口投与
投与期間：3日間

主要評価項目：最終全般改善度、概括安全度、有用度

副次評価項目：効果発現時間、効果持続時間、臨床症状の推移等

解析方法：分割表 χ^2 検定、二標本Wilcoxon検定（有意水準：両側5%）

結 果：最終全般改善度、概括安全度、有用度のいずれにおいても両群間に有意差を認めなかった。本剤8mg群の改善率（最終全般改善度 改善以上）は以下のとおりであった。

疾患名	手術後疼痛	外傷後疼痛
投与量	ロルノキシカム8mg 1日3回	ロルノキシカム8mg 1日3回
改善 (%)	87.9	76.4
【最終全般改善度 改善以上】	(51/58)	(42/55)

本剤群の副作用発現割合は手術後疼痛患者8mg群で11.3%（8例/71例）、主な副作用は腹部不快感4.2%（3例/71例）、ALT上昇2.8%（2例/71例）であり、外傷後疼痛患者8mg群で13.1%（8例/61例）、主な副作用は腹痛4.9%（3例/61例）であった。

2) 安全性試験

長期投与試験¹⁶⁾

対 象：関節リウマチ

投与方法：ロルノキシカム4mgを1日3回食後投与

投与期間：24週以上48週まで（「鎮痛消炎剤の臨床評価方法に関するガイドライン（1985.5）」による）

結 果：総投与症例数は134例であり、12週以上投与108例（80.6%）、24週以上投与82例（61.2%）、48週投与30例（22.4%）であった。全般改善度において「改善」以上の改善率は24週では32.9%（23例/70例）、48週では37.0%（10例/27例）、最終評価日では29.8%（34例/114例）であった。副作用は129例中40例（31.0%）に63件認められた。腹痛、胃潰瘍、腹部不快感等の消化管障害が25件と最も多く、発疹、そう痒感等の過敏症が10件、頭痛が3件、肝機能検査異常2件等その他が13件、尿中NAG上昇4件等臨床検査値異常変動が12件認められた。程度はいずれも軽度又は中等度であった。副作用発現例数は4週未満が最も多く、投与期間に伴い高くなることはなかった。また、発現する副作用の種類は投与期間により変わることはなかった。以上のことから、関節リウマチに対する長期投与において有効性、安全性はいずれも良好であり、臨床的に有用な薬剤であると考えられた。

(5) 患者・病態別試験

該当しない

V. 治療に関する項目

(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

① 使用成績調査：

目標症例数を3,000例とし2001年3月1日～2004年5月31日の期間に中央登録方式で実施し、国内806施設から4,494例を収集した。安全性評価対象症例3,434例中158例189件に副作用があり、副作用発現率は4.6%（158例/3,434例）であった。重篤な副作用は、1件（胃炎）であった。有効性評価対象症例3,376例における有効率*は、慢性疾患（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）2,751例で74.0%（2,036例/2,751例）、急性疾患（手術後、外傷後、拔牙後）625例で86.9%（543例/625例）であった。

② 特別調査（関節リウマチにおける長期使用に関する調査）：

関節リウマチ患者を対象に目標症例数を300例とし2001年3月1日～2005年4月30日の期間に中央登録方式で実施し、国内87施設から450例を収集した。安全性評価対象症例359例中38例45件に副作用があり、副作用発現率は10.6%（38例/359例）であった。重篤な副作用は7件（心筋梗塞、心室性期外収縮、発作性不整脈、胃潰瘍、胃炎、胃腸障害及びイレウス各1件）であった。有効性評価対象症例321例における有効率*は、37.1%（119例/321例）であった。

* 有効率は、最終全般改善度（著明改善、改善、軽度改善、不変、軽度悪化、悪化、著明悪化）を指標に「改善」以上を有効として算出した。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

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

オキシカム系化合物

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子化された添付文書を参照すること。

2. 薬理作用¹⁷⁾

(1) 作用部位・作用機序

ロルノキシカムは*in vitro*、*in vivo*（ラット）の試験において、アラキドン酸代謝におけるシクロオキシゲナーゼ活性を阻害することによりプロスタグランジン合成を抑制することが明らかにされており、主としてこの作用により消炎・鎮痛効果を示すものと考えられる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗炎症作用

急性炎症モデルであるラットカラゲニン足浮腫法及び慢性炎症モデルであるラットアジュバント関節炎法において、テノキシカム、ロキソプロフェンナトリウム、ジクロフェナクナトリウム、インドメタシン、メフェナム酸より強い抗炎症作用を示した。

①ラットカラゲニン足浮腫法

急性炎症モデルであるラットカラゲニン足浮腫法において、ロルノキシカムは0.1mg/kgから有意な足浮腫抑制作用を示したのに対し、テノキシカム、ロキソプロフェンナトリウム及びインドメタシンは1mg/kgから有意な足浮腫抑制作用を示したことから、本モデルにおけるロルノキシカムの浮腫抑制作用は、テノキシカム、ロキソプロフェンナトリウム及びインドメタシンより強いと考えられた。しかし、カラゲニン+プロスタグランジンE₁足浮腫に対しては、ロルノキシカムは抑制作用を示さなかった。

②ラットアジュバント関節炎法

慢性炎症モデルであるラットアジュバント関節炎法において、予防試験では、ロルノキシカムは0.03mg/kg（注射足）及び0.003mg/kg（非注射足）から有意な腫脹抑制作用を示したのに対し、ピロキシカムは0.3mg/kg（注射足）及び0.03mg/kg（非注射足）から、インドメタシンは0.3mg/kgで有意な腫脹抑制作用を示した。また治療試験では、ロルノキシカムは0.03mg/kgから有意な腫脹抑制作用を示したのに対し、ピロキシカムは0.1mg/kg、インドメタシンは0.3mg/kgから有意な腫脹抑制作用を示した。以上のことから、本モデルにおけるロルノキシカムの腫脹抑制作用はピロキシカム及びインドメタシンより強いと考えられた。

2) 鎮痛作用

ラットイースト足浮腫法（ランダルーセリット法）、ラットアジュバント関節炎法（屈曲伸展法）及びマウス酢酸ライジング法において、テノキシカム、ロキソプロフェンナトリウム、ジクロフェナクナトリウム、インドメタシン、メフェナム酸より強い鎮痛作用を示した。

ラットイースト足浮腫法（ランダルーセリット法）において、ロルノキシカムは非炎症足の疼痛閾値を上昇させなかったことより、本剤の鎮痛作用は末梢性のものと考えられた。

急性炎症性疼痛モデルであるマウス酢酸ライジング法において、ロルノキシカムは0.1mg/kgから有意なライジング抑制作用を示したのに対し、テノキシカムは0.5mg/kgから、ピロキシカムは10mg/kgから有意な抑制作用を示した。

慢性炎症性疼痛モデルであるラットアジュバント関節炎法（屈曲伸展法）において、各用量における疼痛反応率により比較すると、ロルノキシカムは同用量のテノキシカム及びピロキシカムより強い鎮痛作用を示すと考えられた。

(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

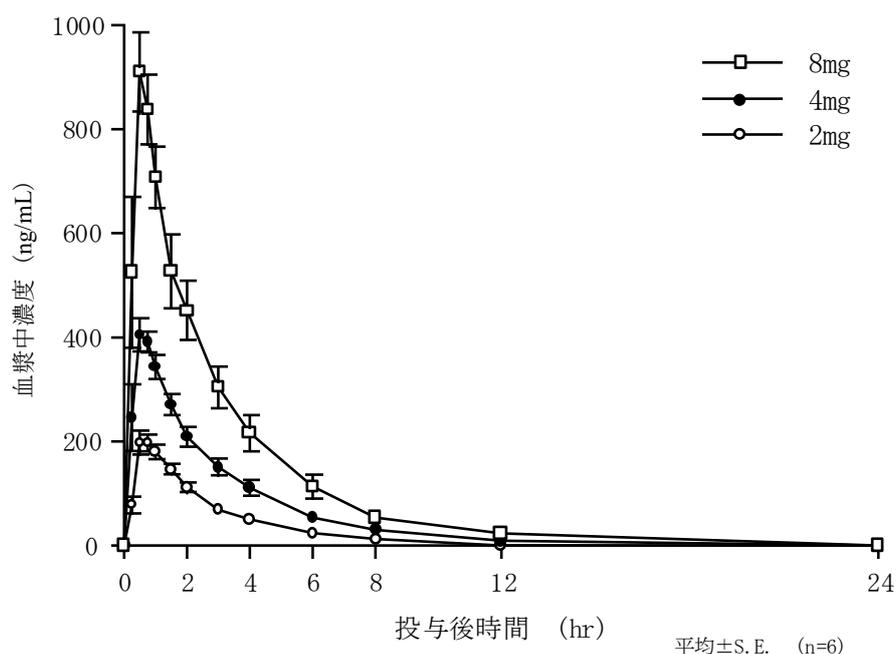
(1) 治療上有効な血中濃度

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¹⁾

健康成人男性にロルノキシカム2、4、8mgを空腹時単回経口投与した場合、未変化体の平均血漿中濃度は約0.5時間で最高値に達した後、半減期約2.5時間で消失した。未変化体のC_{max}及びAUCは用量に比例して上昇した。



健康成人男性にロルノキシカムを単回経口投与後の血漿中濃度推移

健康成人男性にロルノキシカムを単回経口投与後の薬物速度論的パラメータ

投与量 (mg)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{inf} (ng·hr/mL)	CL ^{a)} (mL/hr)
2	210 ± 16	0.58 ± 0.05	2.41 ± 0.10	601 ± 41	3436 ± 265
4	414 ± 30	0.63 ± 0.09	2.30 ± 0.14	1248 ± 132	3319 ± 314
8	931 ± 66	0.54 ± 0.10	2.83 ± 0.39	2645 ± 332	3255 ± 426

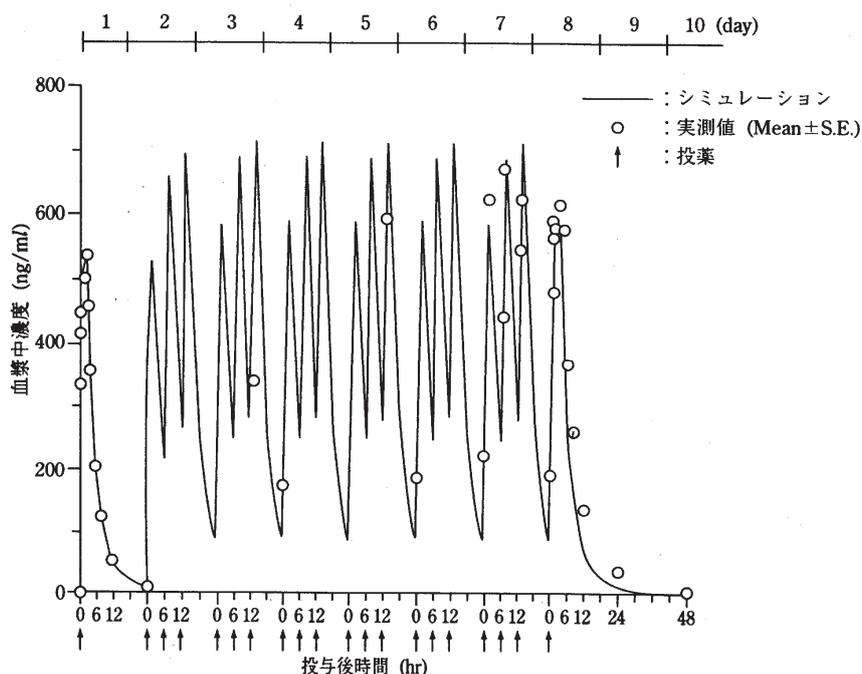
平均±S.E. (n=6)

a) 投与量/AUC

2) 反復投与²⁾

健康成人男性6名にロルノキシカム8mgを1日3回7日間食後反復経口投与した場合、血漿中未変化体濃度は投与回数に従って上昇したが、3日目以降定常状態に達し、初回及び最終回投与後の薬物速度論的パラメータに有意な変動は認められなかった。

VII. 薬物動態に関する項目



(1日目：1回8mg, 2～7日目：1回8mg 1日3回, 8日目：1回8mg)

健康成人男性にロルノキシカムを反復経口投与（8mg、1日3回、7日間）時の血漿中濃度推移

健康成人男性にロルノキシカムを反復経口投与時の薬物速度論的パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)
1日目	591 ± 101	1.50 ± 0.26	3.27 ± 0.43	3349 ± 898
8日目	687 ± 116	2.42 ± 0.45	5.27 ± 0.88	6312 ± 2105

平均±S.E. (n=6)
検定法：t検定

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

食事の影響¹⁾

健康成人男性6名にロルノキシカム2mgを食後経口投与後の血漿中濃度推移は、空腹時投与と比較して T_{max} の遅延及び C_{max} の低下が認められ、吸収速度の遅延が示唆されたが、 AUC には有意な変化がなく吸収量は変動しなかった。

ロルノキシカムを空腹時又は食後に経口投与後の薬物速度論的パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$T_{1/2}$ (hr)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	CL (mL/hr)
空腹時	210 ± 16	0.58 ± 0.05	2.41 ± 0.10	601 ± 41	3436 ± 265
食後	136 ± 12*	1.38 ± 0.22*	2.16 ± 0.11	546 ± 53	3887 ± 404

平均±S.E. (n=6)
*: p<0.05, t検定

併用薬の影響

「VIII. 7. 相互作用」の項参照

VII. 薬物動態に関する項目

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

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

「VII. 1. (2) 1) 単回投与」の項参照

(5) 分布容積¹⁸⁾

見かけの分布容積 (Vd)

10.0±2.2 L (外国人データ、健康成人に4mg静脈内単回投与)

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

バイオアベイラビリティ¹⁹⁾

外国人の健康成人男性12名に空腹下ロルノキシカム4mgを溶液により単回経口投与した場合の血漿中濃度を、静脈内投与後と比較した結果、絶対的バイオアベイラビリティは殆ど100%であり、経口投与されたロルノキシカムは完全に吸収されることが示された。

健康成人男性にロルノキシカム4mgを経口又は静脈内投与後の薬物速度論的パラメータ

		経口投与	静脈内投与
C ₀	(ng/mL)	—	499 ± 27.3 ^{a)}
C _{max}	(ng/mL)	325 ± 27.3	—
T _{max}	(hr)	0.5 ± 0.03	—
T _{1/2}	(hr)	4.6 ± 0.57	5.2 ± 0.60
AUC _{0-48h}	(ng·hr/mL)	1320 ± 197	1180 ± 94
AUC _{inf}	(ng·hr/mL)	1360 ± 200	1230 ± 105

平均±S.E. (n=12) a) n=9
—: 算出せず

VII. 薬物動態に関する項目

吸収部位²⁰⁾

(ラット)

ラットの結紮胃及び腸管内に投与した場合、投与後1時間において小腸各部位から約90%が吸収され、胃からも投与量の44.6%が吸収された。

ラットに¹⁴C-ロルノキシカム (0.3mg/kg) を投与後1時間の消化管吸収

組 織	吸収率 (% of dose)
胃	44.6 ± 4.0
十二指腸	94.1 ± 1.1
空腸	91.0 ± 0.8
回腸	88.6 ± 3.0

平均±S.E. (n=4)

腸肝循環²⁰⁾

(ラット)

雄ラットに¹⁴C-ロルノキシカム0.3mg/kgを経口投与後に排泄された胆汁を別のラットの十二指腸内に注入した場合、放射能の37.3%が再吸収された。

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性²¹⁾

(ラット)

雄ラットに¹⁴C-ロルノキシカム0.3mg/kgを経口投与後1時間の脳内濃度は血漿中濃度の1.3%であった。

(2) 血液—胎盤関門通過性²¹⁾

(ラット)

妊娠12あるいは18日目のラットに¹⁴C-ロルノキシカム0.3mg/kgを単回経口投与し、母体及び胎児の組織中放射濃度を全身オートラジオグラフィーにより検討した。

- 1) 妊娠12日目における羊水及び胎児中放射能濃度は、投与2時間後で母体血漿中濃度のそれぞれ2.6%及び1.7%であり、24時間後には2時間後の放射能の9%及び18%に低下した。また、胎盤中の放射能濃度は2時間後に母体血漿中濃度の19%であったが、24時間では2時間後の放射能の45.3%が残存していた。
- 2) 妊娠18日目の胎児において、1匹あたりの残存する放射能は投与後24時間で0.18%と低かった。また、胎盤及び羊水における分布パターンは妊娠12日目と同様であった。

VII. 薬物動態に関する項目

妊娠ラットに¹⁴C-ロルノキシカム (0.3mg/kg) を経口投与後の組織中放射能濃度

組 織	放射能濃度 (ng eq./g or mL)					
	12日目			18日目		
	2時間	6時間	24時間	2時間	6時間	24時間
母 体						
血 漿	1284 ± 43	888 ± 17	176 ± 9	929 ± 110	925 ± 29	301 ± 11
血 液	784 ± 31	544 ± 6	107 ± 6	585 ± 68	595 ± 19	196 ± 10
脳	16 ± 1	11 ± 0	2 ± 0	11 ± 2	12 ± 0	4 ± 0
心 臓	201 ± 15	161 ± 12	29 ± 2	145 ± 16	166 ± 7	52 ± 3
肺	346 ± 14	282 ± 12	65 ± 1	248 ± 26	285 ± 17	105 ± 4
肝 臓	3514 ± 97	2235 ± 86	369 ± 7	2114 ± 220	2039 ± 136	685 ± 69
腎 臓	2199 ± 67	1363 ± 156	389 ± 21	1173 ± 88	1717 ± 104	831 ± 27
子 宮	369 ± 22	322 ± 29	78 ± 9	318 ± 37	400 ± 48	158 ± 20
卵 巢	256 ± 15	212 ± 6	44 ± 3	193 ± 26	207 ± 9	72 ± 4
胎 盤	247 ± 13	292 ± 28	112 ± 26	157 ± 19	204 ± 12	81 ± 5
羊 膜	104 ± 21	48 ± 9	29 ± 9	50 ± 9	137 ± 19	95 ± 21
羊 水	33 ± 14	12 ± 1	3 ± 1	21 ± 4	48 ± 2	47 ± 6
胎 児						
全胎児	22 ± 3	19 ± 4	4 ± 1	60 ± 4	116 ± 2	58 ± 4
血 液	—	—	—	102 ± 11	159 ± 14	77 ± 6
脳	—	—	—	9 ± 1	12 ± 1	5 ± 0
心 臓	—	—	—	53 ± 14	58 ± 5	26 ± 1
肺	—	—	—	56 ± 7	70 ± 2	33 ± 1
肝 臓	—	—	—	52 ± 14	94 ± 3	48 ± 4
腎 臓	—	—	—	54 ± 9	85 ± 4	38 ± 2

平均±S.E. (n=4)

— : 未測定

(3) 乳汁への移行性²¹⁾

(ラット)

分娩後10日目の哺育中ラットに¹⁴C-ロルノキシカムを経口投与した場合、乳汁中の放射能濃度は血漿中濃度に比べ高く推移し、投与後8時間で最高濃度に達し、同時点の血漿の6.08倍を示したが、投与後24時間には8時間の約60%、48時間には約15%に低下した。

哺育中のラットに¹⁴C-ロルノキシカム (0.3mg/kg) を経口投与後の乳汁中移行

時 間	放射能濃度 (ng eq./mL)		乳汁/血漿
	乳 汁	血 漿	
15min	206 ± 73	365 ± 53	0.56
1hr	527 ± 87	487 ± 41	1.08
2	1168 ± 211	460 ± 25	2.54
4	1853 ± 255	412 ± 11	4.50
8	1963 ± 116	323 ± 20	6.08
24	1182 ± 249	279 ± 15	4.24
48	289 ± 61	87 ± 12	3.32

平均±S.E. (n=4)

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(5) その他の組織への移行性

関節リウマチ患者（外国人）にロルノキシカム4mgを1日2回5日間反復投与し、滑液中のロルノキシカム濃度を測定したところ、ロルノキシカムは滑液に移行していることが判った。滑液中AUC/血漿中AUC比は約0.5であった²²⁾。

注) 本剤の関節リウマチに対して承認されている用法及び用量は以下の通りである。

通常、成人にはロルノキシカムとして1回4mgを1日3回食後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日18mgを限度とする。

(ラット)

ラットに¹⁴C-ロルノキシカムを単回経口投与して1時間後、肝臓、腎臓、血漿の順に高い分布がみられたが、その他の組織ではいずれも血漿と同程度かそれ以下の濃度であり、脳、眼球及び精巣への分布は低かった。その後、大部分の組織の濃度は時間とともに減少し、血漿とほぼ平行に消失した²¹⁾。反復経口投与後、組織中濃度は多くの組織で14回投与までにはほぼ一定となり、21回投与後168時間では皮膚をはじめとして肝臓、腎臓、血液、血漿、心臓、肺、脾臓、筋肉、褐色脂肪、精巣上体及び大腸に放射能が検出された²³⁾。

(6) 血漿蛋白結合率²⁴⁾

ヒト血清中における結合率は0.1～10μg/mLの範囲で99.30～99.35%であり、ロルノキシカムの結合部位はアルブミンのワルファリンサイトであった (*in vitro*)。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

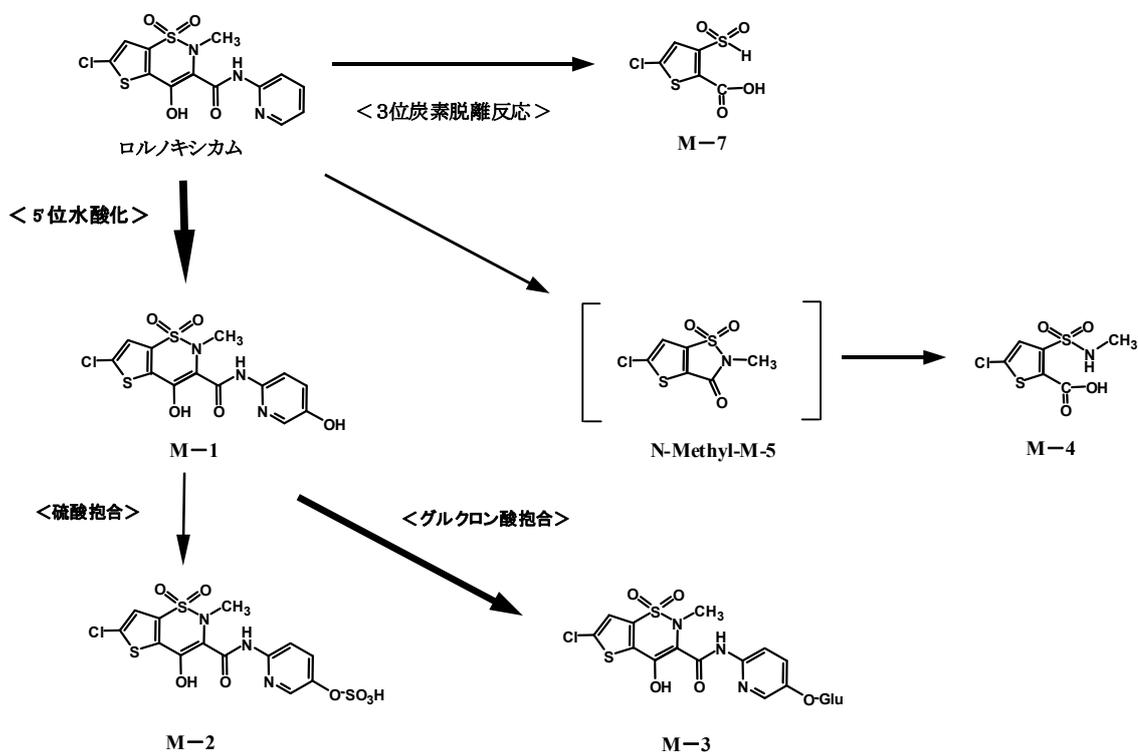
6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路²⁵⁾

健康成人男性にロルノキシカムを空腹時経口投与後の血漿及び尿中代謝物を液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法により検討した結果、8mgを経口投与後4時間の血漿中には未変化体及びM-1が、尿中からはその他にM-2～M-7が検出された。

投与後24時間までの尿中の未変化体は検出限界以下であり、M-1及びそのグルクロン酸抱合体（M-3）が投与量の4.6～5.7%及び5.8～7.4%、M-4が0.4～1.1%検出された。以上の結果からヒトにおけるロルノキシカムの主代謝経路は5'位水酸化とそれに続くグルクロン酸抱合であると考えられた。

[ロルノキシカムのヒトにおける推定代謝経路]



(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率^{26),27)}

ロルノキシカムの主代謝経路である5'位水酸化反応はCYP2C9により触媒される。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

「Ⅶ. 4. 吸収」の項参照

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

(*in vitro*)²⁸⁾

ヒツジ精嚢腺ミクロソームを用いたシクロオキシゲナーゼ活性測定系において、ロルノキシカムの血漿中主代謝物M-1及び他の代謝物M-4～6のIC₅₀値は、10μM又は100μM以上であり、そのシクロオキシゲナーゼ阻害作用は、ロルノキシカムに比べ弱かった。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

7. 排泄

排泄部位・排泄率

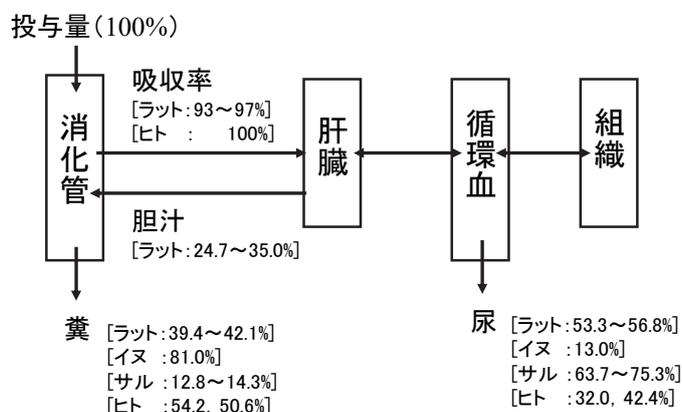
健康成人男性にロルノキシカム4mgを空腹時経口投与後24時間までの尿中に、ロルノキシカムの5'位水酸化体（M-1）及びそのグルクロン酸抱合体（M-3）が、それぞれ投与量の4.9%及び5.8%、5-chloro-3-(N-methylsulfamoyl)-2-thiophenecarboxylic acid 体（M-4）が0.7%排泄された。尿中に未変化体は検出されなかった²⁵⁾。

（外国人データ）²⁹⁾

¹⁴C-ロルノキシカム4mgを外国人の健康成人男性2名に空腹時経口投与後120時間までの尿中に投与放射能の32.0%、42.4%、糞中に投与放射能の54.2%、50.6%が排泄された。

<参考>

ロルノキシカムの体内動態



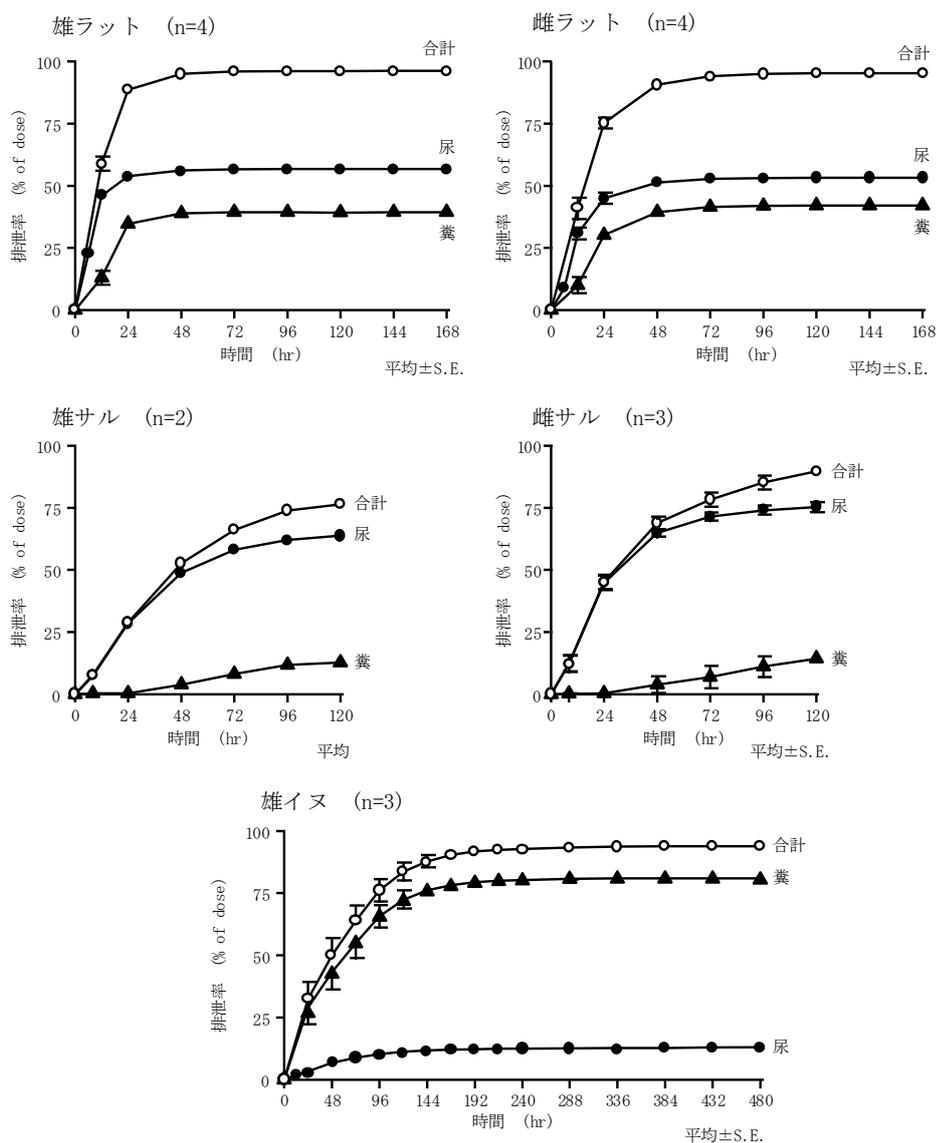
排泄速度

（ラット、サル、イヌ）

1) 単回投与

¹⁴C-ロルノキシカム0.3mg/kgを経口投与後の尿糞中への排泄はラット²⁰⁾では48時間までにはほぼ終了した。サル³⁰⁾、イヌ³¹⁾の排泄はラットに比べ緩慢であった。ラット及びサルでは尿中排泄が、イヌでは糞中排泄が多かった。

VII. 薬物動態に関する項目

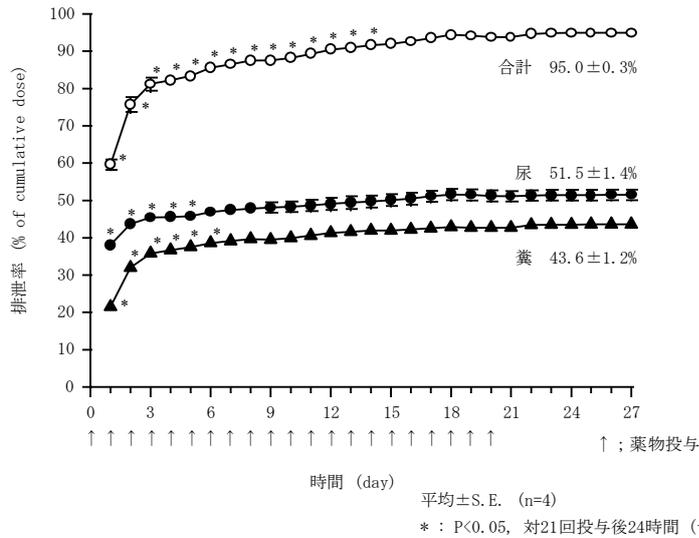


^{14}C -ロールノキシカム (0.3mg/kg) を経口投与後の尿糞中排泄

2) 反復投与²³⁾

雄ラットに ^{14}C -ロールノキシカムを1日1回21日間反復経口投与した結果、放射能の累積排泄率は15日目以降ほぼ一定となった。最終投与後7日までの尿中に総投与量の51.5%、糞中に43.6%が排泄され、体内の残存放射能量は0.4%であった。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目



ラットに¹⁴C-ロルノキシカム (0.3mg/kg/日) を反復経口投与後の尿糞中排泄

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

血液透析³²⁾ : 外国人透析患者においてロルノキシカムは、透析によって除去されなかった。

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者

(外国人データ)³³⁾

クレアチニンクリアランス60mL/min以下の腎疾患患者にロルノキシカム8mg錠を空腹時単回経口投与し血漿中濃度推移を腎機能正常者と比較した結果、いずれのパラメータにも差は認められなかった。

(2) 肝機能障害患者

(外国人データ)³⁴⁾

肝硬変、又は臨床検査あるいは超音波診断等により肝疾患が認められた患者 (男性8名、女性4名) にロルノキシカム8mg錠を1日2回3日間 (計4回) 経口投与し、初回及び最終回投与後の体内動態を健康成人 (男性8名、女性4名) と比較した。肝障害の程度はアミノピリン呼吸試験及びカフェインクリアランス試験等により判定した。なお、被験者は薬物投与1日目及び3日目の薬物投与前8時間以上投与後4時間までは絶食とした。その結果、最終回投与時のT_{max}に有意な差が認められたが、その他のパラメータに差は認められなかった。

(3) 高齢者

(外国人データ)³⁵⁾

高齢者 (男女各6名、年齢66~79歳) にロルノキシカム4mg錠を1日1回9日間食後反復経口投与時の体内動態を検討した結果、いずれのパラメータも反復投与による変動は認められなかった。また、初回投与時のパラメータは健康成人男性に投与した場合と大きな差はなかった。

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 消化性潰瘍のある患者〔消化性潰瘍を悪化させることがある〕〔11.1.1参照〕

2.2 重篤な血液の異常のある患者〔9.1.3、11.1.3参照〕

2.3 重篤な肝機能障害のある患者〔9.3.1、11.1.6参照〕

2.4 重篤な腎機能障害のある患者〔9.2.1、11.1.5参照〕

2.5 重篤な心機能不全のある患者〔9.1.4参照〕

2.6 重篤な高血圧症のある患者〔9.1.5参照〕

2.7 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

2.8 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〔重篤な喘息発作を誘発するおそれがある〕〔9.1.6参照〕

2.9 妊娠後期の女性〔9.5.1参照〕

（解説）

2.1～2.7、2.9

消炎鎮痛剤の第12次再評価（1977年（昭和52年）7月6日）の結果による同種同効品の使用上の注意の記載を参考として、発売時より使用上の注意に記載し注意を喚起した。

2.8

昭和53年10月12日薬安第63号に従って設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

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」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 消炎鎮痛剤による治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること。

8.2 慢性疾患（関節リウマチ、変形性関節症等）に対し本剤を用いる場合には、次の事項を考慮すること。

・長期投与する場合には定期的に尿検査、血液検査及び肝機能検査等を行うこと。〔11.1.3参照〕

・薬物療法以外の療法も考慮すること。

8.3 急性疾患に対し本剤を用いる場合には、次の事項を考慮すること。

・急性炎症及び疼痛の程度を考慮し、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 消炎鎮痛剤共通の基本的注意事項として設定した。抗炎症療法は一種の対症療法であり、これのみで疾患の治癒は期待できないことに留意するよう注意喚起した。

8.2 消炎鎮痛剤共通の基本的注意事項として設定した。消炎鎮痛剤は慢性疾患に対し長期に使用されることも多いため、有効性に関しては常に臨床効果があるか評価しながら使用し、無効であるのに漫然と連用せず、必要に応じ薬物療法以外についても考慮するよう注意喚起した。

8.3 消炎鎮痛剤共通の基本的注意事項として設定した。頓用で済むものを同じ用量で漫然と続けることは、生体の治癒反応を妨げたり、感染症の招来を助長する恐れもあるため、原則として同一の薬剤の長期投与は避け、原因療法があればこれを行うよう注意喚起した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 消化性潰瘍の既往歴のある患者

消化性潰瘍を再発させることがある。[11.1.1参照]

9.1.2 非ステロイド性消炎鎮痛剤の長期投与による消化性潰瘍のある患者で、本剤の長期投与が必要であり、かつミソプロストールによる治療が行われている患者

本剤を継続投与する場合には、十分経過を観察し、慎重に投与すること。ミソプロストールは非ステロイド性消炎鎮痛剤により生じた消化性潰瘍を効能・効果としているが、ミソプロストールによる治療に抵抗性を示す消化性潰瘍もある。

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）

血液の異常を悪化あるいは再発させるおそれがある。[2.2、11.1.3参照]

9.1.4 心機能障害のある患者（重篤な心機能不全のある患者を除く）

心機能障害を悪化させるおそれがある。[2.5参照]

9.1.5 高血圧症のある患者（重篤な高血圧症のある患者を除く）

血圧をさらに上昇させるおそれがある。血圧上昇が報告されている。[2.6参照]

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）

喘息発作を誘発させるおそれがある。[2.8参照]

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 感染症を合併している患者

必要に応じて適切な抗菌剤を併用し、観察を十分に行い慎重に投与すること。感染症を不顕性化するおそれがある。

(解説)

9.1.1 消炎鎮痛剤共通の一般的留意事項として設定した。

9.1.3～9.1.5 一般的留意事項として設定した。

9.1.6、9.1.9 消炎鎮痛剤共通の基本的注意事項として設定した。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎機能障害のある患者

投与しないこと。腎機能障害を悪化させるおそれがある。[2.4、11.1.5参照]

9.2.2 腎機能障害又はその既往歴のある患者（重篤な腎機能障害のある患者を除く）

腎機能障害を悪化あるいは再発させることがある。[11.1.5参照]

(解説)

9.2.2 一般的留意事項として設定した。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝機能障害のある患者

投与しないこと。肝機能障害を悪化させるおそれがある。[2.3、11.1.6参照]

9.3.2 肝機能障害又はその既往歴のある患者（重篤な肝機能障害のある患者を除く）

肝機能障害を悪化あるいは再発させることがある。[11.1.6参照]

(解説)

9.3.2 一般的留意事項として設定した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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 妊娠後期の女性

投与しないこと。動物実験（ラット）で胎児の動脈管収縮、分娩遅延、妊娠期間の延長が報告されている。
[2.9参照]

9.5.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性（妊娠後期の女性を除く）

治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。投与する際には、必要最小限にとどめ、羊水量、胎児の動脈管収縮を疑う所見を妊娠週数や投与日数を考慮して適宜確認するなど慎重に投与すること。シクロオキシゲナーゼ阻害剤（経口剤、坐剤）を妊婦に使用し、胎児の腎機能障害及び尿量減少、それに伴う羊水過少症が起きたとの報告がある。シクロオキシゲナーゼ阻害剤（全身作用を期待する製剤）を妊娠中期の妊婦に使用し、胎児の動脈管収縮が起きたとの報告がある。

（解説）

9.5.1 ラットの受胎能及び一般生殖能試験では、低用量（雄：0.20mg/kg、雌：0.08mg/kg）から出産率の低下、妊娠日数の延長、出生児生存率の低下、中間用量（雄：0.50mg/kg、雌：0.24mg/kg）から、着床前死亡率及び着床後死亡率に増加、高用量群（雄：1.25mg/kg、雌：0.72mg/kg）で、黄体数及び着床数等の減少がみられている。催奇形性試験では、2.7mg/kgの用量においてラットで出生児体重の増加抑制、ウサギで着床後死亡率の増加等がみられているが、催奇形作用を示唆するような変化は認められなかった。ラットの周産期及び授乳期投与試験では0.06mg/kgの用量から妊娠日数の延長、出産率の低下がみられ、0.1mg/kgの用量から出生児の生存に対する影響が認められている。ラット胎児の動脈管収縮に対する作用は0.2mg/kg以上の用量で認められている。

9.5.2 非ステロイド性抗炎症薬（以下、NSAIDs）の妊婦への投与例で認められた胎児の腎機能障害及び尿量低下、それに伴う羊水過少症に関するリスクに基づき、妊娠20～30週の妊婦に対するNSAIDsの処方は限定的にし、必要な場合にも最小限の用量で可能な限り最短期間の処方とする旨の注意喚起を行うとの米国FDAの措置情報³⁶⁾を受け、PMDAにおいて検討が行われた結果、非臨床試験、臨床試験、観察研究、症例報告等の公表論文において次の報告があることから、当該リスクはシクロオキシゲナーゼ-2（以下、COX-2）阻害作用によるものと考えられ、注意喚起が必要と判断された（2021年2月25日付厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知）。

- ・ヒト胎児の腎臓においてCOX-2発現が報告されている^{37)、38)}
 - ・早期分娩のリスクが高い妊婦を対象とした前向き観察研究において、COX-2選択的阻害剤で用量依存的なamniotic fluid index（AFI[※]）の減少が認められている³⁹⁾
 - ・新生仔ウサギにおいてCOX-2選択的阻害剤の用量依存的に腎血流量及び腎糸球体濾過量の低下が認められることが報告されている⁴⁰⁾
- ※子宮腔を4分割し、それぞれの羊水深度（子宮壁から胎児までの距離の最も長い部分）を合計した羊水量の指標

米国FDAの措置では妊娠20～30週の妊婦が注意喚起の対象とされているが、以下の点から、胎児の腎機能障害等のリスクの対象となる具体的な妊娠時期の目安は明示せず注意喚起することが適切と判断された。

- ・論文等において報告されている症例の妊娠時期は一定の範囲に留まっているものの、早産の予防を目的として短期間投与した報告が多いことが影響していると考えられる
- ・胎児における尿産生は妊娠初期（8～11週）から始まっており、胎児の腎血流量を低下させるNSAIDsの作用が妊娠20週以前には生じないことを積極的に支持する知見は得られていないことから、妊娠時期により当該リスクの有無が異なるとまではいえないと考えられる

さらに、欧州⁴¹⁾及び英国⁴²⁾にてNSAIDsの使用により胎児動脈管収縮が起こる可能性がある旨の注意喚起が追加されたことから、PMDAにおいて、欧州にて安全対策措置の根拠とされた論文⁴³⁾、妊娠中期におけるNSAIDsの曝露に関する観察研究、系統的レビュー等の公表論文^{44)、45)}、海外添付文書、胎児動脈管収縮関連症例等を精査した結果、妊娠中期のNSAIDs（低用量アスピリン製剤を除く）の曝露による胎児動脈管収縮について注意喚起が必要と判断された（2024年10月8日付厚生労働省医薬局医薬安全対策課長通知）。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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）で乳汁への移行が報告されている。

（解説）

分娩後10日目の哺育中ラットに¹⁴C-ロルノキシカム0.3mg/kgを単回経口投与8時間後の乳汁中放射能濃度は血漿中濃度（323ng eq./mL）の約6倍高い値を示した²¹⁾。（「Ⅶ. 5. (3) 乳汁への移行性」の項参照）

乳児に影響を与えるおそれがあるので、本剤を授乳中の女性に投与することは避け、やむを得ず投与する場合には、授乳の継続又は中止を検討するよう注意喚起した。

(7) 小児等

9.7 小児等

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 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）

本剤の臨床試験及び市販後調査において低出生体重児、新生児、乳児又は幼児に対する使用経験はなく、小児には使用経験が少ない。そのため小児等に対する安全性は確立していない。

なお、小児に対する使用例は、市販後調査（使用成績調査）において18例が報告（12歳～14歳）されている。いずれの症例も副作用は発現していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

副作用の発現に特に注意し、少量から投与を開始するなど必要最小限の使用にとどめ患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。本剤は肝臓で代謝される薬剤であり、一般に高齢者では肝機能をはじめとする生理機能が低下していることが多い。

なお、本剤における消化性潰瘍は、高齢者でより多く報告されており、自覚症状のないまま重篤化（突然の吐血等）することがある。また、これらの事象は消化性潰瘍の既往の有無や投与期間の長さにかかわらず発現する可能性がある。[11.1.1参照]

（解説）

国内で実施された臨床試験において、65歳以上の高齢者は総症例2,017例中516例（25.6%）であった。高齢者と非高齢者における副作用発現率はそれぞれ慢性炎症性疾患で20.8%（99/477）、18.8%（158/842）、急性疼痛疾患で5.1%（2/39）、3.5%（23/659）であり、いずれも差は認められなかった。副作用の種類においても、ほとんど差は認められなかった。

ただし、一般に高齢者では肝機能や腎機能等の生理機能が低下している傾向にあるため、少量から投与を開始するなどの慎重投与が必要とされている。

発売開始時（平成13年2月）から平成13年10月22日迄に収集された副作用情報を解析した結果、消化性潰瘍が高齢者（65歳以上）でより多く報告されているため、消化性潰瘍に関する注意を追記した。

なお、本剤による消化性潰瘍には、

①自覚症状のないまま重篤化することがある（突然の吐血・下血等）。

②消化性潰瘍の既往歴の有無にかかわらず発現している。

③投与3日以内の短期間で発現する症例もあれば、8週以上投与した後に発現する症例もあり、投与期間の長さにかかわらず発現している。

以上の特徴が認められた。

7. 相互作用

10.相互作用

本剤は、主としてCYP2C9で代謝される。[16.4参照]

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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
ジゴキシン	併用時、ジゴキシンのクリアランスが14%程度低下することが報告されている（外国人のデータ）。ジゴキシンの強心作用を増強させるおそれがあるので注意し、必要があれば減量すること。	機序は不明だが、両薬剤の併用によりジゴキシンのクリアランスの低下が認められる。
クマリン系抗凝血剤 ワルファリンカリウム等	併用後、ロルノキシカムのみを休薬したところ、ワルファリンの血清中濃度は16%低下し、プロトロンビン時間は19%低下したことが報告されている（外国人のデータ）。併用により抗凝血作用を増強させるおそれがあるので注意し、必要があれば減量すること。	CYP2C9に対する競合によるためと考えられる。
抗血小板剤 アスピリン、 チクロピジン塩酸塩等	消化管からの出血が助長されるおそれがある。	抗血小板剤による血小板凝集抑制作用のためと考えられる。
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させるおそれがあるので注意し、必要があれば減量すること。また、グリベンクラミドと併用した場合、グリベンクラミドの体内動態に影響を及ぼすことはなかったが、血漿インスリン濃度（AUC）は増加し、血漿グルコース濃度（AUC）は低下したことが報告されている（外国人のデータ）。	スルホニル尿素系血糖降下剤は、主にCYP2C9により代謝されることから、競合によるためと考えられる。
リチウム製剤 炭酸リチウム	併用時、リチウムのC _{max} が約20%増加したことが報告されている（外国人のデータ）。リチウム血中濃度を上昇させリチウム中毒を起こすおそれがあるので、血中のリチウム濃度に注意し、必要があれば減量すること。	本剤の腎におけるプロスタグランジン合成阻害により、二次的に再吸収が促進され、リチウムの腎排泄が減少するためと考えられている。
メトトレキサート製剤 メトトレキサート	併用時、メトトレキサートの血清中濃度（AUC）は21.9%上昇したことが報告されている（外国人のデータ）。メトトレキサートの血中濃度を上昇させるおそれがある。	メトトレキサートの腎尿細管分泌を競合的に阻害することにより腎排泄が遅延するためと考えられる。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ループ利尿剤 フロセミド等	フロセミドの利尿作用が減弱したとの報告がある。	本剤の腎におけるプロスタグランジン合成阻害作用により、水、ナトリウムの排泄が減少するためと考えられている。
チアジド系利尿剤 ヒドロクロチアジド等	他の非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用により、利尿作用が減弱したとの報告がある。	
アンジオテンシン変換酵素阻害剤 エナラプリルマレイン酸塩等	他の非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用により、アンジオテンシン変換酵素阻害剤の効果が減弱したとの報告がある。	本剤のプロスタグランジンの合成阻害作用により、アンジオテンシン変換酵素阻害剤のプロスタグランジン合成による血圧低下作用を減弱させるためと考えられている。

(解説)

[ジゴキシシン]⁴⁶⁾

健康成人12名（外国人）を対象にジゴキシシン0.25mg及び本剤4mgを併用投与し、それぞれの血清中濃度推移から薬物速度論的パラメータを算出してジゴキシシンもしくは本剤の単独投与時と比較検討した。

併用によりジゴキシシンのクリアランスに有意な低下（約14%）が認められ、本剤はジゴキシシンの作用を増強する可能性が示唆された。しかし作用機序に関しては明らかではない。

特に、腎機能の低下している患者に併用する場合は必要に応じて、減量などの措置を行うこと。

ジゴキシシン及びロルノキシカムを併用投与後の薬物速度論的パラメータ

	ジゴキシシン		ロルノキシカム	
	ジゴキシシン単独	+ロルノキシカム	ロルノキシカム単独	+ジゴキシシン
AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	26.50	29.18	—	—
AUC ₀₋₁₂ (ng・hr/mL)	—	—	1531.02	1509.71
C _{max} (ng/mL)	2.52	2.69	363.44	287.70*
T _{max} ^{a)} (hr)	1.83	1.25	2.08	2.54
T _{1/2} (hr)	41.38	49.94	2.64	3.58*
Vd (L)	586.52	594.28	9.67	13.69
CL (mL/min)	170.91	147.04*	47.70	50.51

平均 (n=12), — : 算出せず

* : p<0.05

検定法 : t検定 a) Wilcoxon順位和検定

[クマリン系抗凝血剤（ワルファリンカリウム等）]⁴⁷⁾

健康成人男性12名（外国人）を対象にワルファリン2～7mg及び本剤4mgを1日2回反復経口投与し、ワルファリン血清中濃度とプロトロンビン時間を測定して単独投与時と比較検討した。

併用後、本剤のみを中止することでワルファリン血清中濃度は約16%低下し、それに伴ってプロトロンビン時間も有意に短縮（約19%）し、本剤はワルファリンの抗凝血作用を増強する可能性が示唆された。

オキシカム系非ステロイド性消炎鎮痛剤は、主に肝ミクロソームの代謝酵素CYP2C9により代謝されるが、ワルファリンをはじめとするクマリン系抗凝血剤も同じ酵素分子種により代謝を受けるため、代謝の競合により相互作用を生じるものと考えられる。

[抗血小板剤（アスピリン、チクロピジン塩酸塩等）]

本剤とアスピリン、チクロピジン等の抗血小板剤を併用している症例において、本剤による消化管出血が発生した場合、出血が助長されるおそれがある。

抗血小板剤との併用による出血の助長が血液凝固検査（INR等）により確認された症例はないが、本剤による消化管出血の症例において抗血小板剤の併用例の報告があった。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

[スルホニル尿素系血糖降下剤（トルブタミド等）]

本剤とトルブタミドとの薬物相互作用のメカニズムは、両薬剤共にCYP2C9で代謝されることから、競合的阻害によることが考えられる²⁷⁾。

グリベンクラミドとの相互作用は健康成人12名（外国人）を対象に本剤4mgを1日2回8日間反復経口投与し、その最終日にグリベンクラミド5mgを経口投与することで検討した。

両薬物併用時のグリベンクラミドの体内動態並びにインスリン及びグルコース濃度を単独投与時と比較検討した結果、グリベンクラミドの体内動態に変動は認められなかったが、血漿インスリン濃度が併用により有意に上昇し、血漿中グルコース濃度は単独投与時と比べて低下した。なお、本剤の薬物速度論的パラメータに有意な変動は認められなかった⁴⁸⁾。

グリベンクラミド併用時のロルノキシカム及びグリベンクラミドの薬物速度論的パラメータ

	ロルノキシカム		グリベンクラミド	
	ロルノキシカム単独	+グリベンクラミド	グリベンクラミド単独	+ロルノキシカム
C _{max} (ng/mL)	310.73 ± 109.52	312.50 ± 103.64	122.83 ± 53.16	95.69 ± 41.15
T _{max} ^{a)} (hr)	2 (1-6)	1 (0.5-4)	3 (1-6)	3 (1-4)
AUC ₀₋₁₂ (ng·hr/mL)	1646 ± 756	1522 ± 750	548 ± 263	432 ± 184

平均±S.D. (n=12), a) 中央値 (範囲)
検定法: t検定, a) Wilcoxon順位和検定

ロルノキシカム、グリベンクラミド併用時のインスリン及びグルコース薬物速度論的パラメータ

	インスリン		グルコース		
	グリベンクラミド	グリベンクラミド +ロルノキシカム		グリベンクラミド	グリベンクラミド +ロルノキシカム
C _{max} (IU/L)	124.73 ± 41.14	167.73 ± 91.38	C _{max} (mmol/L)	5.98 ± 0.87	5.87 ± 0.85
C _{min} (IU/L)	9.02 ± 2.50	12.95 ± 4.51*	C _{min} (mmol/L)	3.03 ± 0.49	2.56 ± 0.61
T _{max} ^{a)} (hr)	6 (1-8)	8 (6-12) *	T _{max} ^{a)} (hr)	7 (0.5-24)	8 (0-12)
T _{min} ^{a)} (hr)	3 (0-24)	2.25 (0-24)	T _{min} ^{a)} (hr)	2 (2-4)	2 (0.5-3)
AUC ₀₋₂₄ (IU·hr/L)	845 ± 280	1239 ± 461*	AUC ₀₋₂₄ (mmol·hr/L)	117 ± 10	108 ± 11*

平均±S.D. (n=12), a) 中央値 (範囲)
*: p<0.05
検定法: t検定, a) Wilcoxon順位和検定

非ステロイド性消炎鎮痛剤にはインスリン分泌能を促進する機序が知られているが、本剤とグリベンクラミドとの相互作用機序の詳細は明らかではない。

[リチウム製剤（炭酸リチウム）]⁴⁹⁾

健康成人12名（外国人）を対象に本剤4mg及び炭酸リチウム250mgを1日2回併用投与後11日目における体内動態を単独投与と比較検討した。その結果、併用投与により炭酸リチウムのC_{max}は単独投与と比較して約20%増加することが認められた。この機構としては、本剤のプロスタグランジン合成阻害作用により、腎において二次的にリチウムの再吸収が促進され、腎排泄が減少するために結果として血漿中濃度が上昇すると思われる。

ロルノキシカム併用時の炭酸リチウムの薬物速度論的パラメータ

	炭酸リチウム	
	炭酸リチウム単独	+ロルノキシカム併用
C _{max} (mmol/L)	0.55 ± 0.10*	0.66 ± 0.18
T _{max} ^{a)} (hr)	1.0	1.0
T _{1/2} (hr)	10.06 ± 3.10	8.85 ± 2.97
AUC ₀₋₁₂ (mmol·hr/L)	4.22 ± 0.97	4.60 ± 1.79
CL (mL/min)	28.20 ± 6.50	27.31 ± 7.88

平均±S.D. (n=11), a) 中央値 (範囲)
*: p<0.05
検定法: t検定, a) Wilcoxon順位和検定

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

[メトトレキサート製剤（メトトレキサート）]⁵⁰⁾

メトトレキサート5～15mgを投与している関節リウマチ患者又は乾癬患者11名（外国人）を対象に本剤4又は8mg1日2回を併用投与し、メトトレキサート単独投与の場合と体内動態を比較検討した。

その結果、両群間でC_{max}及びT_{max}に有意な変動はなかったが、併用によりメトトレキサートのAUCの上昇（21.9%）が認められ、本剤はメトトレキサートの作用を増強する可能性が示唆された。

非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用によりメトトレキサートの血漿中濃度が上昇する機構については、腎におけるプロスタグランジンE₂及びプロスタサイクリン生成阻害作用による腎血流の低下、血中タンパク結合の競合による非結合型分率の上昇、尿細管分泌の競合による腎排泄遅延及び肝代謝の阻害などが考えられているが、その中でも尿細管分泌の阻害による腎排泄の遅延が重要と考えられる。

ロルノキシカム併用時のメトトレキサートの薬物速度論的パラメータ

		メトトレキサート	
		メトトレキサート単独	+ロルノキシカム
C _{max}	(µmol/L)	409.1 ± 125.7	434.7 ± 117.9
T _{max} ^{a)}	(hr)	1.17 (0.5-2.0)	1.44 (1.0-2.0)
AUC	(µmol·hr/L)	1585.9 ± 426.5	1934.0 ± 567.0*
T _{1/2}	(hr)	2.19 ± 0.78	2.32 ± 0.68

平均±S.D. (n=11), a) 中央値 (範囲)

* : p<0.05

検定法 : t検定, a) Wilcoxon順位和検定

[ループ利尿剤（フロセミド等）]⁵¹⁾

併用により、フロセミドの利尿作用が減弱したとの報告がある。

この機序に関しては、腎におけるプロスタグランジン生成阻害作用が関係しており、水、ナトリウムの排泄が減少するためと考えられており、利尿剤を要する患者では併用に十分な注意が必要と考えられる。

[チアジド系利尿剤（ヒドロクロロチアジド等）]

非ステロイド性消炎鎮痛剤の多くがチアジド系利尿剤との併用により、利尿効果を減弱することが認められている。

この機序に関しては、腎におけるプロスタグランジン生成阻害作用が関係しており、水、ナトリウムの排泄が減少するためと考えられており、利尿剤を要する患者では併用に十分な注意が必要と考えられる。

[アンジオテンシン変換酵素阻害剤（エナラプリルマレイン酸塩等）]

アンジオテンシン変換酵素阻害剤の相互作用・併用注意に「インドメタシン等の非ステロイド性消炎鎮痛剤：降圧作用が減弱することがある」との記載があり、その機序として「非ステロイド性消炎鎮痛剤がプロスタグランジンの合成を阻害し、降圧効果を減弱させる」と記載されている。また、インドメタシンの相互作用・併用注意にも「アンジオテンシン変換酵素阻害剤」が記載されており、テノキシカムにも、同様の記載がある。現在までのところ、国内外とも本剤とアンジオテンシン変換酵素阻害剤との相互作用の報告はないが、本剤のプロスタグランジンの合成阻害作用は承認申請時の動物試験（ラット）においてインドメタシン、テノキシカムよりも強いことが示されており、理論的にはアンジオテンシン変換酵素阻害剤との相互作用が発現する可能性が強いと考えられる。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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 消化性潰瘍（0.4%）、小腸・大腸潰瘍（頻度不明）

出血、穿孔を伴うことがある。腹痛、嘔吐、吐血・下血等を伴う胃腸出血が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。[2.1、9.1.1、9.8参照]

11.1.2 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

蕁麻疹、潮紅、浮腫、呼吸困難、血圧低下等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。

11.1.3 再生不良性貧血、無顆粒球症、血小板減少（いずれも頻度不明）

[2.2、8.2、9.1.3参照]

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

11.1.5 急性腎障害、ネフローゼ症候群（いずれも頻度不明）

浮腫、乏尿、血尿、尿蛋白、BUN・血中クレアチニン上昇、低アルブミン血症等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。[2.4、9.2.1、9.2.2参照]

11.1.6 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

劇症肝炎等の重篤な肝炎、AST、ALT、 γ -GTP、ALP上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。[2.3、9.3.1、9.3.2参照]

11.1.7 心筋梗塞、脳血管障害（いずれも頻度不明）

心筋梗塞、脳血管障害等の心血管系血栓栓性事象があらわれることがある⁵²⁾。

(解説)

11.1.1 国内の臨床試験の総症例2,017例中8例（0.4%）に消化性潰瘍がみられ、厚生省薬務局審査課長通知、薬審第227号（平成7年3月20日）の「重篤」の定義「治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの」に該当する消化性潰瘍が1例認められたことから、「消化性潰瘍」を重大な副作用の項に記載した。また、いずれの症例においても減量、休薬又は投与中止等により副作用は消失しており、消化性潰瘍がみられた場合には、必要に応じて減量、休薬、投与中止等の適切な処置を行う必要がある。

11.1.2～11.1.6 市販後、本剤による重篤な副作用症例が報告されている。

11.1.7 米国⁵³⁾及び欧州⁵⁴⁾のNSAIDsの添付文書で心血管系イベント（急性冠症候群、脳梗塞及び脳出血）の発現リスクについて注意喚起されていることを踏まえ、PMDAにおいて厚生労働省保健局が保有する匿名医療保険等関連情報データベース（NDB）を用いたNSAIDsによる心血管系イベント発現のリスク評価を実施した結果、NSAIDs（アスピリンを除く）による心血管系イベント発現のリスク増加傾向が認められ⁵²⁾注意喚起が必要と判断された（2024年10月8日付厚生労働省医薬局医薬安全対策課長通知）。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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	蕁麻疹、口唇腫脹、アレルギー性紫斑病	
精神神経系	頭痛、めまい	眠気、しびれ（感）、傾眠	
感覚器		視力異常、耳鳴り	
消化器	腹痛、腹部不快感、嘔気、嘔吐、消化不良、下痢、食欲不振、口内炎、腹部膨満、便秘	口渇、便潜血陽性、血便、おくび、苦味、口角炎、食道炎、胃炎	しゃっくり、舌炎
血液	ヘモグロビン減少	赤血球減少、ヘマトクリット値減少、血小板減少、好酸球増多、好中球増多、白血球減少	
肝臓	ALT上昇、AST上昇、ALP上昇	ウロビリノーゲン陽性	
腎臓	尿中NAG上昇、BUN上昇、尿蛋白陽性	高尿素窒素血症、蛋白尿増加、クレアチニン上昇	
その他	浮腫、倦怠感、季肋部疼痛、悪寒	浮遊感、血尿、高尿酸血症、咽頭炎、関節痛、眼球充血、胸痛、高血圧、体重減少、動悸、尿閉、熱感、鼻炎、頻尿、夜間頻尿	発熱

(解説)

「過敏症」「精神神経系」「感覚器」「消化器」「血液」「肝臓」「腎臓」及び「その他」の項は、申請時までの国内で実施された臨床試験における副作用発現状況に応じて記載した。また、国内の臨床試験実施例2,017例のうち、1～2例に発現した副作用を0.1%未満、3～100例に発現した副作用を0.1～5%未満に分類し記載した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆ 副作用頻度一覧表等

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

承認時：国内において総症例2,017例中282例（14.0%）392件の副作用が認められた。消化器系の副作用は191例（9.5%）に認められ、その主なものは、腹痛94件、腹部不快感37件、嘔気31件であった。肝臓系の副作用（肝機能異常、肝機能検査異常）は17例（0.8%）に認められた。その他の主な副作用としては、発疹24件であった。

再審査終了時：市販後の使用成績調査及び特別調査において総症例3,793例中196例（5.2%）234件の副作用が認められた。消化器系の副作用は163例（4.3%）に認められ、その主なものは、腹部不快感51件、腹痛39件、胃炎19件であった。その他の主な副作用としては、浮腫7件であった。

1) 承認時

副作用評価対象例数	2,017
副作用発現例数	282 (13.98)
副作用発現件数	392 (19.43)
副作用の種類	副作用発現症例 (%)
消化器	191 (9.47)
腹痛	94 (4.66)
腹部不快感	37 (1.83)
嘔気	31 (1.54)
消化不良	10 (0.50)
嘔吐	9 (0.45)
下痢	9 (0.45)
食欲不振	9 (0.45)
消化性潰瘍	8 (0.40)
口内炎	7 (0.35)
腹部膨満	4 (0.20)
便秘	3 (0.15)
胃炎	2 (0.10)
口渇	2 (0.10)
便潜血陽性	2 (0.10)
血便	1 (0.05)
おくび	1 (0.05)
苦味	1 (0.05)
口角炎	1 (0.05)
食道炎	1 (0.05)
過敏症	32 (1.59)
発疹	24 (1.19)
そう痒感	7 (0.35)
蕁麻疹	2 (0.10)
口唇腫脹	1 (0.05)
アレルギー性紫斑病	1 (0.05)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	副作用発現症例 (%)
精神神経系	23 (1.14)
頭痛	14 (0.69)
めまい	6 (0.30)
眠気	2 (0.10)
しびれ (感)	1 (0.05)
傾眠	1 (0.05)
感覚器	2 (0.10)
視力異常	1 (0.05)
耳鳴り	1 (0.05)
血液	7 (0.35)
Hb減少	3 (0.15)
赤血球減少	2 (0.10)
Ht値減少	1 (0.05)
血小板減少	1 (0.05)
好酸球増多	1 (0.05)
好中球増多	1 (0.05)
白血球減少	1 (0.05)
肝臓	17 (0.84)
ALT上昇	8 (0.40)
AST上昇	8 (0.40)
Al-P上昇	3 (0.15)
肝機能異常	2 (0.10)
肝検査値異常	1 (0.05)
ウロビリノーゲン陽性	1 (0.05)
腎臓	15 (0.74)
尿中NAG上昇	8 (0.40)
BUN上昇	6 (0.30)
尿蛋白陽性	3 (0.15)
高尿素窒素血症	1 (0.05)
蛋白尿増加	1 (0.05)
クレアチニン上昇	1 (0.05)
その他	35 (1.74)
浮腫	16 (0.79)
倦怠感	5 (0.25)
季肋部疼痛	3 (0.15)
悪寒	3 (0.15)
浮遊感	1 (0.05)
血尿	1 (0.05)
高尿酸血症	1 (0.05)
咽頭炎	1 (0.05)
関節痛	1 (0.05)
眼球充血	1 (0.05)
胸痛	1 (0.05)
高血圧	1 (0.05)
女性化乳房 *	1 (0.05)
体重減少	1 (0.05)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	副作用発現症例 (%)
動悸	1 (0.05)
尿閉	1 (0.05)
熱感	1 (0.05)
鼻炎	1 (0.05)
頻尿	1 (0.05)
夜間頻尿	1 (0.05)

* 症例固定後の追跡調査にて本剤との因果関係はないものと判断された。

2) 再審査終了時

	使用成績調査	特別調査	合計
副作用評価対象例数	3,434	359	3,793
副作用発現例数	158 (4.6)	38 (10.58)	196 (5.16)
副作用発現件数	189	45	234
副作用の種類 (MedDRA/J Ver.9.1)	副作用発現症例 (件数) (%)		
血液およびリンパ系障害		1 (0.28)	1 (0.03)
好中球減少症		1 (0.28)	1 (0.03)
心臓障害	1 (0.03)	3 (0.84)	4 (0.11)
心筋梗塞		1 (0.28)	1 (0.03)
動悸	1 (0.03)		1 (0.03)
心室性期外収縮		1 (0.28)	1 (0.03)
発作性不整脈		1 (0.28)	1 (0.03)
耳および迷路障害	2 (0.06)	1 (0.28)	3 (0.08)
耳鳴	1 (0.03)	1 (0.28)	2 (0.05)
回転性めまい	1 (0.03)		1 (0.03)
胃腸障害	133 (3.87)	26 (7.24)	159 (4.19)
腹部不快感	22 (0.64)		22 (0.58)
腹部膨満	5 (0.15)		5 (0.13)
腹痛	9 (0.26)		9 (0.24)
上腹部痛	24 (0.70)	4 (1.11)	28 (0.74)
アフタ性口内炎	1 (0.03)		1 (0.03)
口唇炎	1 (0.03)	1 (0.28)	2 (0.05)
便秘	2 (0.06)		2 (0.05)
下痢	4 (0.12)	1 (0.28)	5 (0.13)
十二指腸潰瘍		1 (0.28)	1 (0.03)
消化不良	5 (0.15)	3 (0.84)	8 (0.21)
胃潰瘍	1 (0.03)	2 (0.56)	3 (0.08)
出血性胃潰瘍	1 (0.03)		1 (0.03)
胃炎	13 (0.38)	6 (1.67)	19 (0.50)
胃腸障害		1 (0.28)	1 (0.03)
舌炎		1 (0.28)	1 (0.03)
イレウス		1 (0.28)	1 (0.03)
メレナ	1 (0.03)		1 (0.03)
悪心	16 (0.47)	2 (0.56)	18 (0.47)
消化性潰瘍		1 (0.28)	1 (0.03)
胃不快感	27 (0.79)	3 (0.84)	30 (0.79)
口内炎	10 (0.29)	2 (0.56)	12 (0.32)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	副作用発現症例（件数）（%）		
	使用成績調査	特別調査	合計
舌苔	1 (0.03)		1 (0.03)
嘔吐	1 (0.03)		1 (0.03)
心窩部不快感	1 (0.03)		1 (0.03)
口の錯感覚	1 (0.03)		1 (0.03)
胃粘膜病変	1 (0.03)		1 (0.03)
全身障害および投与局所様態	9 (0.26)	2 (0.56)	11 (0.29)
状態悪化		1 (0.28)	1 (0.03)
顔面浮腫	3 (0.09)		3 (0.08)
異常感	1 (0.03)		1 (0.03)
浮腫	2 (0.06)		2 (0.05)
末梢性浮腫	2 (0.06)		2 (0.05)
発熱		1 (0.28)	1 (0.03)
口渇	1 (0.03)		1 (0.03)
異物感		1 (0.28)	1 (0.03)
肝胆道系障害		1 (0.28)	1 (0.03)
肝機能異常		1 (0.28)	1 (0.03)
臨床検査	5 (0.15)		5 (0.13)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.03)		1 (0.03)
肝機能検査異常	2 (0.06)		2 (0.05)
尿量減少	1 (0.03)		1 (0.03)
便潜血	1 (0.03)		1 (0.03)
代謝および栄養障害	9 (0.26)		9 (0.24)
食欲不振	7 (0.20)		7 (0.18)
食欲減退	2 (0.06)		2 (0.05)
神経系障害	7 (0.20)	2 (0.56)	9 (0.24)
浮動性めまい	3 (0.09)		3 (0.08)
体位性めまい	1 (0.03)		1 (0.03)
苦味	1 (0.03)		1 (0.03)
頭痛		1 (0.28)	1 (0.03)
傾眠	2 (0.06)	1 (0.28)	3 (0.08)
腎および尿路障害	1 (0.03)	1 (0.28)	2 (0.05)
頻尿		1 (0.28)	1 (0.03)
排尿回数減少	1 (0.03)		1 (0.03)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		1 (0.28)	1 (0.03)
咳嗽		1 (0.28)	1 (0.03)
皮膚および皮下組織障害	6 (0.17)	3 (0.84)	9 (0.24)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	副作用発現症例（件数）（%）		
	使用成績調査	特別調査	合計
湿疹	1（0.03）	1（0.28）	2（0.05）
多汗症	1（0.03）		1（0.03）
そう痒症		1（0.28）	1（0.03）
紫斑	1（0.03）		1（0.03）
発疹	1（0.03）	1（0.28）	2（0.05）
全身性皮疹	1（0.03）		1（0.03）
全身性そう痒症	2（0.06）		2（0.05）
血管障害	1（0.03）		1（0.03）
潮紅	1（0.03）		1（0.03）

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〔調査期間：2001（平成13）年3月1日～2004（平成16）年5月31日〕による3,434例の年齢別、基礎疾患別、合併症の有無別の副作用発現頻度は以下に示す通りであった。

1) 年齢別

	症例数	副作用発現症例（%）
調査症例数	3,434	158（4.60）
10～19歳	100	1（1.00）
20～29歳	256	4（1.56）
30～39歳	376	12（3.19）
40～49歳	374	14（3.74）
50～59歳	656	41（6.25）
60～69歳	768	39（5.08）
70～79歳	693	37（5.34）
80歳以上	211	10（4.74）

2) 基礎疾患別

	症例数	副作用発現症例（%）
調査症例数	3,434	158（4.60）
関節リウマチ	88	13（14.77）
変形性関節症	750	44（5.87）
腰痛症	1,196	47（3.93）
頸肩腕症候群	345	12（3.48）
肩関節周囲炎	262	10（3.82）
手術後	182	7（3.85）
外傷後	273	12（4.40）
抜歯後	163	1（0.61）
その他の慢性疾患	2	0（0.00）
疾患重複*	173	12（6.94）

* 慢性疾患の重複、急性疾患の重複、慢性疾患と急性疾患の重複を含む

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

3) 合併症の有無別

		症例数	副作用発現症例 (%)
調査症例数		3,434	158 (4.60)
合併症	無	2,738	112 (4.09)
	有	695	46 (6.62)
	不明・未記載	1	0 (0.00)
合併症の種類	肝障害	無	3,388 (4.55)
		有	45 (8.89)
	腎障害	無	3,410 (4.57)
		有	23 (8.70)
	消化器障害	無	3,291 (4.35)
		有	142 (10.56)

特別調査（関節リウマチにおける長期使用に関する調査）

特別調査〔調査期間：2001（平成13）年3月1日～2005（平成17）年4月30日〕による359例の合併症の有無別の副作用発現頻度は以下に示す通りであった。

合併症の有無別副作用発現頻度

		症例数	副作用発現症例 (%)
調査症例数		359	38 (10.58)
合併症	無	157	8 (5.10)
	有	202	30 (14.85)
合併症の種類	肝障害	無	348 (10.34)
		有	11 (18.18)
	腎障害	無	355 (10.70)
		有	4 (0.00)
	消化器障害	無	284 (8.80)
		有	75 (17.33)

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

設定されていない

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。

（解説）

日薬連発第240号（平成8年3月27日付）「PTPの誤飲対策について」の申し合わせ事項に基づいて記載した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

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。

(解説)

他の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ことから、平成13年4月25日付厚生労働省医薬局安全対策課事務連絡に基づき注意喚起した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 安全性薬理試験⁵⁵⁾

1) 一般症状に対する作用

ロルノキシカムは、マウス及びラットへの30mg/kgの経口投与で、一般状態及び行動に影響を及ぼさなかった。

2) 中枢神経系に対する作用

ロルノキシカムは、マウスへの30mg/kgの経口投与で、自発運動量、チオペンタールによる睡眠時間、電撃、ペンテトラゾール及びピククリンによる痙攣並びにペンテトラゾールによる痙攣誘発閾値、角膜反射及び耳介反射に対し影響を及ぼさず、抗侵害作用（熱板法）及び抗オキソトレモリン振戦作用も示さなかった。また、ラット正常体温に対し30mg/kgの経口投与で、ウサギ自発脳波に対し3mg/kgの静脈内投与で、影響を及ぼさなかった。

3) 呼吸・循環系に対する作用

ロルノキシカムは、イヌへの3mg/kgの静脈内投与で、呼吸数、血圧、心拍数、心電図及び総頸動脈血流量に対し影響を及ぼさなかった。また、ラット摘出心房標本の心拍数及び心収縮力に対し、 10^{-6} g/mLで影響を及ぼさなかった。

4) 自律神経系及び摘出平滑筋に対する作用

ロルノキシカムは、マウスへの30mg/kgの経口投与で瞳孔径、炭末輸送能及び唾液分泌に対し影響を及ぼさなかった。また、3mg/kgの静脈内投与でイヌの瞬膜収縮、ラットの生体位胃運動及び生体位子宮運動（非妊娠・妊娠）並びにモルモットの生体位小腸運動に対し影響を及ぼさなかった。更に、30mg/kgの十二指腸内投与でラットの胃液分泌に対し影響を及ぼさなかった。ロルノキシカムは、ラット摘出胃あるいは摘出輸精管及び摘出子宮（非妊娠・妊娠）に対し 10^{-6} g/mLあるいは 10^{-5} g/mLで影響を及ぼさなかった。ロルノキシカムは、モルモット摘出回腸及び摘出気管に対し直接作用は示さなかったが、回腸のBaCl₂収縮に対しては 10^{-7} g/mL以上で濃度に依存しない増強作用を示し、気管のイソプロテレノール弛緩に対しては 10^{-6} g/mLで有意な抑制作用を示した。回腸のBaCl₂収縮に対する増強作用は低濃度から認められたが、濃度と作用強度は関連しなかった。

5) 泌尿器系・体性神経系及びその他に対する作用

ロルノキシカムは、ラットへの30mg/kgの経口投与で尿量並びに尿中電解質排泄量及び胆汁分泌に対し影響を及ぼさなかった。また、マウスへの30mg/kgの経口投与で筋弛緩作用（懸垂法）を示さなかった。ラットの摘出横隔膜神経筋標本の電気刺激による収縮に対し 10^{-6} g/mLで影響せず、モルモットにおいて表面麻酔作用（1%溶液、0.1mL点眼）及び浸潤麻酔作用（1%溶液、0.02mL皮内投与）も示さなかった。ロルノキシカムはラットへの30mg/kgの経口投与でプロトンピン時間に対して影響を及ぼさず、 10^{-5} g/mLでカルシウム再加凝固時間に対しては影響を及ぼさなかったが、赤血球に対しては軽度の溶血作用（ $22.2 \pm 18.3\%$ 、平均値 \pm S.D.、n=4）を示した。高濃度で溶血作用があると報告されているNSAIDsもあり、その原因として不溶解性分子の影響が考えられている。ロルノキシカムの溶血作用もこれらと同様に高濃度で見られる作用で軽度であることから、臨床上前問題となるものではないと考えられる。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

IX. 非臨床試験に関する項目

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

急性毒性

経口投与によるラットのLD₅₀値は、雄 82mg/kg、雌 37mg/kgであり、雌の毒性が強く認められた⁵⁶⁾。また、サルの最小致死量は400mg/kg以上と推定され⁵⁷⁾、ラットに比べサルの毒性は弱かった。これら動物の一般状態では、主として下痢、体重減少等の全身状態の悪化がみられ、剖検及び病理組織学的検査では、胃の潰瘍等の消化管障害及びサルで腎尿細管の壊死等の腎臓障害が観察された。これらの変化はプロスタグランジン合成抑制の過大発現に起因したものと考えられた。ラットでの死亡例は、消化管障害及びそれに起因する摂餌不良で衰弱し、死に至ったものと推察された。なお、ロルノキシカムのラットでの静脈内投与によるLD₅₀値（雄 85mg/kg、雌 34mg/kg）が経口投与によるLD₅₀値とかわらなかつた⁵⁸⁾が、これは経口投与で、静脈内投与とほぼ同様な血中濃度推移を示すことから、経口投与と静脈内投与のLD₅₀値がほぼ同じ値を示すものと考えられた。原因については、経口投与の吸収性（バイオアベイラビリティ）が良好なことによるものと考えられた。

急性毒性

動物種（系統）等	投与（処置）経路	投与量	試験結果	
ラット (Wistar)	経口	6~225 mg/kg	LD ₅₀ 値	雄 82 mg/kg 雌 37 mg/kg
	静脈内	4~150 mg/kg	LD ₅₀ 値	雄 85 mg/kg 雌 34 mg/kg
サル（カニクイザル）	経口	10~400 mg/kg	最小致死量	雄 400 mg/kg以上

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性・慢性毒性^{59~63)}

ラットの6週間経口投与では0.25mg/kgから消化管障害及び腎障害がみられ、1.0mg/kgでは死亡例がみられた。3箇月間投与では消化管障害及び腎障害が主として1.6mg/kgに、12箇月間投与では腎障害が0.06mg/kg以上、消化管障害が0.16mg/kg以上にみられた。これらの変化は概ね雄より雌で強く発現し、血漿中ロルノキシカム濃度も、雄に比べ雌で高値を示した。また、投与期間の延長により毒性は増強したが質的には変わらず、無毒性量は6週間投与で雌雄0.125mg/kg、3箇月間投与で雄0.4mg/kg、雌0.1mg/kg、12箇月間投与で雌雄0.01mg/kgと推定された。

サルの6週間経口投与試験では、1.00mg/kg以上の雌雄に消化管障害による死亡例が認められた⁶²⁾。12箇月間経口投与試験では薬物に由来する死亡例は認められず、高用量の0.50/0.60mg/kg（投与39~52週に0.60mg/kgに増量）に体重増加抑制、貧血性変化、消化管障害等が認められた。これら毒性には性差は認められず、血漿中ロルノキシカム濃度においても雌雄に差は認められなかった。また、投与期間の延長により毒性は増強したが質的には変わらず、無毒性量は6週間投与で雌雄0.50mg/kg、12箇月間投与で雌雄0.25mg/kgと推定された。

1箇月間の休薬によりラットで認められた変化は、腎臓に関連する一部の变化を除き、軽減又は消失し、サルで見られた変化は全て消失した。

ラットで認められた性差は、血漿中ロルノキシカム濃度に起因した差と考えられた。すなわち、ロルノキシカムは主代謝経路に肝P450の関与が示唆されることから、肝薬物代謝酵素の活性の違いが性差発現の原因と考えられる。なお、通常性差はラットのみにみられ、モルモット、ウサギ、ネコ及びイヌでは認められていない。本剤もサルの12箇月間投与毒性試験における血漿中未変化体濃度の体内動態パラメータに性差は認められなかった。また、ラット及びサルの種差は、腎障害を除く他の毒性所見には大きな差はなく、ラットの腎臓がサルの腎臓と比較して、ロルノキシカムの影響を受け易いことに起因した差と考えられた。なお、非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs）による腎乳頭壊死等の腎障害はラットで起こり易く、ウサギやイヌでは発現率が少なく、サルでは稀にしか見られないことが報告されている。

IX. 非臨床試験に関する項目

(3) 遺伝毒性試験^{64~66)}

細菌を用いる復帰突然変異試験では陰性、哺乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験では陽性（代謝活性化法でのD₂₀値：0.451mg/mL）であったが、マウスを用いる小核試験では陰性であり、生体内で変異原性を示す可能性は低いものと考えられた。

(4) がん原性試験^{67),68)}

マウスに96週間及びラットに104週間強制経口投与した結果、マウス、ラットのいずれにおいてもがん原性は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験^{69),70)}

ラットの受胎能及び一般生殖試験において交配前、交配中、妊娠中及び授乳中投与では、雌雄親動物（F₀）の最低用量（雄0.20mg/kg、雌0.08mg/kg）から一般毒性学的な影響が見られ、親動物（F₀）の毒性発現に伴った二次的な影響が、出生児（F₁）については最低用量（雌0.08mg/kg）から、胎児（F₁）については中間用量（雌0.24mg/kg）から生存に対して認められた。無毒性量は親動物（F₀）の生殖能への影響に対して、雄0.50mg/kg、雌0.08mg/kg未満、胎児（F₁）に対して0.08mg/kg、出生児に対して0.08mg/kg未満と推定された。追加試験の交配前、交配中及び妊娠中投与では、雄（F₀）0.20mg/kg及び雌（F₀）0.08mg/kgにおいて、親動物（F₀）並びに胎児（F₁）への影響は認められず、無毒性量は親動物（F₀）の一般毒性学及び生殖能への影響に対し雄0.20mg/kg及び雌0.08mg/kg、胎児（F₁）に対し0.08mg/kgと推定された。両試験を通して、ロルノキシカムは一般毒性学的な影響の現れる投与量で雌雄ラットの交尾、授・受胎に影響を与えず、黄体数、着床数、胚・胎児の生存、妊娠日数、出産に影響を与えた。

ラット及びウサギの催奇形試験では親動物（F₀）に毒性が現れる最高用量の2.7mg/kgにおいても催奇形作用は見られず、ラットでは出生児（F₁）の成長、発達及び生殖能等への影響も認められなかった。無毒性量は親動物（F₀）においてラット及びウサギ共0.3mg/kg、F₁で2.7mg/kg（ラット胎児）及び0.9mg/kg（ウサギ胎児及びラット出生児）と推定された。

ラットの周産期及び授乳期投与試験では0.06mg/kgから妊娠日数の延長、出産率の低下並びに胃又は腸管障害による死亡例が見られ、0.1mg/kgから出生児（F₁）の生存に対する影響が認められた。しかし、出生児（F₁）の成長、発達及び生殖能等への影響は見られず、無毒性量は親動物（F₀）に対して0.06mg/kg未満、出生児（F₁）に対して0.06mg/kgと推定された。追加試験では0.03mg/kgにおいても親動物（F₀）に影響が見られ、無毒性量はF₀に対し0.003mg/kg、出生児（F₁）に対し0.03mg/kgと推定された。ラット胎児の動脈管収縮に対する無影響量は0.02mg/kgであった。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 光毒性及び光感作性^{71),72)}

モルモットにおいて、経口投与による光毒性及び光感作性は認められなかった。

2) 抗原性⁷³⁾

モルモットによる全身性アナフィラキシー反応及び遅延型皮膚反応、ウサギによるアルサス反応、異種PCA反応及び受身血球凝集反応並びにマウスによるIgE型抗体産生反応の結果から、ロルノキシカムに抗原性はないものと考えられた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ロルカム錠2mg、ロルカム錠4mg 劇薬
有効成分：ロルノキシカム 劇薬

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

貯法：室温保存

4. 取扱い上の注意

20.取扱い上の注意

吸湿性を有するので、PTPシートの状態で保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし
くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：後発品あり

7. 国際誕生年月日

1995年11月27日（デンマーク）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ロルカム錠 2mg	2000年12月22日	21200AMZ00644000	2001年2月2日	2001年2月26日
ロルカム錠 4mg	2000年12月22日	21200AMZ00643000	2001年2月2日	2001年2月26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

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2010年3月24日

再審査結果：薬事法第14条第2項3号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

6年：2000年12月22日～2006年12月21日

12. 投薬期間制限に関する情報

平成18年3月6日付 厚生労働省告示第107号（改正：平成20年3月19日付 厚生労働省告示第97号）の「投与期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

X. 管理的事項に関する項目

13. 各種コード

販 売 名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ロルカム錠2mg	1149036F1025	1149036F1025	113872601	610443079
ロルカム錠4mg	1149036F2021	1149036F2021	113873301	610443080

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 東純一ほか：基礎と臨床. 1996; 30(10): 2587-2602
- 2) 東純一ほか：基礎と臨床. 1996; 30(10): 2603-2616
- 3) 水島裕ほか：基礎と臨床. 1997; 31(4): 1603-1634
- 4) 青木虎吉ほか：基礎と臨床. 1996; 30(12): 3577-3597
- 5) 道健一ほか：歯科薬物療法. 1996; 15(2): 51-62
- 6) 水島裕ほか：臨床医薬. 2001; 17(3): 405-436
- 7) 青木虎吉ほか：臨床医薬. 1997; 13(1): 71-96
- 8) 廣畑和志ほか：臨床医薬. 1997; 13(4): 923-946
- 9) 道健一ほか：歯科薬物療法. 1997; 16(1): 15-27
- 10) 杉岡洋一ほか：臨床医薬. 1997; 13(4): 947-971
- 11) 水島裕ほか：炎症・再生. 2001; 21(3): 243-272
- 12) 青木虎吉ほか：炎症. 1997; 17(2): 195-214
- 13) 小野村敏信ほか：炎症. 1997; 17(3): 275-294
- 14) 道健一ほか：歯科薬物療法. 1997; 16(2): 53-67
- 15) 杉岡洋一ほか：炎症. 1997; 17(3): 297-319
- 16) 水島裕ほか：炎症・再生. 2001; 21(3): 273-307
- 17) 二木伸子ほか：薬理と治療. 1997; 25(4): 925-941
- 18) Radhofer-Welte S, et al. : Drugs of Today. 2000; 36(1): 55-76 (PMID : 12879104)
- 19) Hitzenberger G. : Postgrad.Med.J. 1990; 66(Suppl 4): S22-27 (PMID : 2284217)
- 20) 浦野英俊ほか：基礎と臨床. 1997; 31(4): 1389-1400
- 21) 浦野英俊ほか：基礎と臨床. 1997; 31(4): 1401-1413
- 22) A.Balfour J, et al. : Drugs. 1996; 51(4): 639-657 (PMID : 8706598)
- 23) 浦野英俊ほか：基礎と臨床. 1997; 31(4): 1441-1453
- 24) 浦野英俊ほか：基礎と臨床. 1997; 31(4): 1415-1424
- 25) 社内資料：ロルノキシカムの体内動態－ヒトにおける代謝－（2000年12月22日承認、申請資料概要へ 3.1）
- 26) 社内資料：ロルノキシカムの代謝に関与するヒトP450分子種の同定（2000年12月22日承認、申請資料概要へ 3.3）
- 27) Bonnabry P, et al. : Eur.J.Clin.Pharmacol. 1996; 49: 305-308 (PMID : 8857077)
- 28) ヒツジ精嚢腺マイクロソームを用いたシクロオキシゲナーゼ活性測定系 (*in vitro*) (承認年月日：2000年12月22日、申請資料概要 ホ.1.5.1)
- 29) 承認時資料：C-14ロルノキシカムの血漿中動態及び尿糞中排泄
- 30) 尿糞中排泄 (承認年月日：2000年12月22日、申請資料概要 へ 2.5.2)
- 31) 浦野英俊ほか：基礎と臨床. 1997; 31(4): 1455-1463
- 32) 承認時資料：ロルノキシカムの体内動態に対する腎不全の影響
- 33) 腎疾患患者 (承認年月日：2000年12月22日、申請資料概要 へ.3.5)
- 34) 肝疾患患者 (承認年月日：2000年12月22日、申請資料概要 へ.3.5)
- 35) 高齢者における体内動態[外国人] (承認年月日：2000年12月22日、申請資料概要 へ.3.4)
- 36) Drug Safety Communication (2020年10月15日 FDA)
(<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-recommends-avoiding-use-nsaids-pregnancy-20-weeks-or-later-because-they-can-result-low-amniotic>)
- 37) Khan KN, et al. : Pediatr Develop Pathol. 2001 ; 4 (5) : 461-466 (PMID : 11779048)
- 38) Khan KN, et al. : Kidney Int. 2002 ; 61 (4) : 1210-1219 (PMID : 11918727)
- 39) Sawdy RJ, et al. : J Obstet Gynaecol. 2004 ; 24 (3) : 226-229 (PMID : 15203612)
- 40) Prévot A, et al. : Pediatr Res. 2004 ; 55 (2) : 254-260 (PMID : 14605244)
- 41) Report from the CMDh meeting held on 19-20 July 2022 (2022年7月29日/EMA)
(https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/CMDh_pressreleases/2022/CMDh_press_release_-_July_2022.pdf)
- 42) Drug Safety Update (2023年6月27日/MHRA)
(<https://www.gov.uk/drug-safety-update/non-steroidal-anti-inflammatory-drugs-nsaids-potential-risks-following-prolonged-use-after-20-weeks-of-pregnancy>)

XI. 文献

- 43) Dathe K, et al. : BMC Pregnancy and Childbirth. 2022 ; 22 (1) : 666 (PMID : 36028798)
- 44) Dathe K, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2019 ; 75 (10) : 1347-1353 (PMID : 31273431)
- 45) Kolding L, et al. : J Perinat Med. 2020 ; 48 (3) : 199-208 (PMID : 32069248)
- 46) 体内動態に関する相互作用：ジゴキシシン（承認年月日：2000年12月22日、申請資料概要 へ 3.6.1)
- 47) 体内動態に関する相互作用：ワルファリン（承認年月日：2000年12月22日、申請資料概要 へ 3.6.2)
- 48) 体内動態に関する相互作用：グリベンクラミド（承認年月日：2000年12月22日、申請資料概要 へ 3.6.6)
- 49) Ravic M, et al. : Human Psychopharmacol. 1993; 8: 289-292
- 50) 体内動態に関する相互作用：メトトレキセート（承認年月日：2000年12月22日、申請資料概要 へ 3.6.7)
- 51) Hitoglou-Makedou A, et al. : Postgraduate Med J. 1989; 65(769): 821-823 (PMID : 2694142)
- 52) データベース調査結果の概要（NDBを用いた非ステロイド性抗炎症薬による心血管系イベント発現のリスク評価）：
<https://www.pmda.go.jp/files/000270714.pdf>
- 53) Food and Drug Administration（2015年7月9日／FDA）
<https://www.fda.gov/media/92768/download>
- 54) European Medicines Agency（2012年6月14日／EMA）
https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/prac-recommends-same-cardiovascular-precautions-diclofenac-selective-cox-2-inhibitors_en.pdf
- 55) 福崎好一郎ほか：薬理と治療. 1997; 25(2): 401-421
- 56) ラットにおける経口投与急性毒性試験（承認年月日：2000年12月22日、申請資料概要 ニ.1.1)
- 57) サルにおける急性毒性試験（承認年月日：2000年12月22日、申請資料概要 ニ.1.3)
- 58) ラットにおける静脈内投与急性毒性試験（承認年月日：2000年12月22日、申請資料概要 ニ.1.2)
- 59) ラットにおける6週間投与試験（承認年月日：2000年12月22日、申請資料概要 ニ.2.1)
- 60) ラットにおける3箇月間投与試験（承認年月日：2000年12月22日、申請資料概要 ニ.2.3)
- 61) Pohlmeier-Esch G, et al. : Food and Chemical Toxicology. 1997 Sep; 35(9): 909-922 (PMID : 9409632)
- 62) Atzpodien E, et al. : Food and Chemical Toxicology. 1997; 35(5): 465-474 (PMID : 9216745)
- 63) ラットにおける12箇月間投与試験（承認年月日：2000年12月22日、申請資料概要 ニ.2.5)
- 64) 細菌を用いる復帰突然変異試験（承認年月日：2000年12月22日、申請資料概要 ニ.6.1)
- 65) 哺乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験（承認年月日：2000年12月22日、申請資料概要 ニ.6.2)
- 66) げっ歯類を用いる小核試験（承認年月日：2000年12月22日、申請資料概要 ニ.6.3)
- 67) マウスにおける96週間がん原性試験（承認年月日：2000年12月22日、申請資料概要 ニ.7.1)
- 68) ラットにおける104週間がん原性試験（承認年月日：2000年12月22日、申請資料概要 ニ.7.2)
- 69) 山田 隆ほか：応用薬理. 1997; 54(4): 235-247
- 70) 生殖に及ぼす影響（承認年月日：2000年12月22日、申請資料概要 ニ.3)
- 71) 光毒性試験（承認年月日：2000年12月22日、申請資料概要 ニ.8.1)
- 72) 光感作性試験（承認年月日：2000年12月22日、申請資料概要 ニ.8.2)
- 73) 抗原性（承認年月日：2000年12月22日、申請資料概要 ニ.5)

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

ロルノキシカムは、1997年4月にデンマークにおいて発売が開始された。

EU、英国、デンマークでの発売を確認している（2024年10月時点）。

※確認した国：米国、カナダ、EU、英国、デンマーク、オーストラリア

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

ⅩⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

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

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

ロルカム錠を粉砕して経口投与、又は粉砕法・簡易懸濁法により経管投与することは適応外の用法である。また、これらの方法で投与した場合の、有効性・安全性・体内動態を検討したデータはないため、原則として粉砕もしくは簡易懸濁法を適用して投与することは推奨できない。

(1) 粉砕

ロルカム錠4mg粉砕後の安定性試験を、下記条件につき実施した。

ロルカム錠4mg粉砕後の安定性試験結果

保存条件		試験項目	包装	保存期間			
				直後	1週間 or 30万Lux・hr*2	2週間 or 60万Lux・hr*3	4週間
加温	40°C	外観	ポリセロ	黄色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
		定量 (%) *1		100.0	99.6	99.8	99.8
		重量変化 (%)		-	-0.36	-0.38	-0.64
		溶出試験 (%)		79.2*4	変化なし	変化なし	1ベッセル低値 (47.5%)、 その他は変化なし*5
加湿	25°C 75%RH	外観	ポリセロ	黄色の粉末	変化なし	変化なし	変化なし
			瓶（密閉）	変化なし	変化なし	変化なし	
		定量 (%) *1	ポリセロ	100.0	100.0	101.0	100.8
			瓶（密閉）	100.9	100.6	101.2	
		重量変化 (%)	ポリセロ	-	+3.45	+4.49	+4.94
			瓶（密閉）	+0.04	+0.05	+0.06	
		溶出試験 (%)	ポリセロ	79.2*4	変化なし	1ベッセル低値 (32.8%)、 他は変化なし*5	変化なし
			瓶（密閉）	変化なし	変化なし	変化なし	
照射	D65ランプ	外観	ポリセロ	黄色の粉末	変化なし	黄色から褐色に変化	-
		定量 (%) *1		100	96.4	93.4	-
		重量変化 (%)		-	+2.06	+2.74	-
		溶出試験 (%)		79.2*4	変化なし	変化なし	-

数値はn=3の平均

*1：数値は重量補正を行い、対直後%で示した。

*2：加温及び加湿は1週間、照射は30万Lux・hrの結果を記載した。

*3：加温及び加湿は2週間、照射は60万Lux・hrの結果を記載した。

*4：粉末がベッセルの表面に浮いた状態となり、溶解しきれないサンプルがあるため低い溶出率になったものと考えられる。

*5：低値を示したサンプルではベッセル中でダマの状態となり分散しなかったことが観察されている。

-：測定せず

XIII. 備考

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

ロルカム錠2mg、ロルカム錠4mgの簡易懸濁法適用時の安定性試験を、下記条件につき実施した。

試験方法

ロルカム錠2mg（1錠中ロルノキシカム2mg含有）1錠、ロルカム錠4mg（1錠中ロルノキシカム4mg含有）1錠に約55°Cの水20mLを加え、照度800Lux条件の下、室温で10分間静置した液を被験液とし、主薬の含量を定量した。

簡易懸濁法適用時の安定性試験結果

販売名	条件	残存率 (%)
ロルカム錠2mg	室温、照度800Lux	97.83
ロルカム錠4mg		97.75

残存率：被験液につき液体クロマトグラフィー法にて主薬の含量を測定し、主薬の表示量を100%とした場合の残存率 (%) を求めた。

2. その他の関連資料

該当資料なし



大正製薬株式会社

〒170-8633東京都豊島区高田3-24-1
<https://www.taisho.co.jp/>

2025年5月改訂