

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2008に準拠して作成

鎮痛・抗炎症・解熱剤

## コバロキニン<sup>®</sup>錠60mg

COBALOKININ Tablets 60mg

ロキソプロフェンナトリウム水和物錠

剤形	素錠
製剤の規制区分	該当しない
規格・含量	1錠中、日局ロキソプロフェンナトリウム水和物68.1mg(無水物として60mg)含有
一般名	和名：ロキソプロフェンナトリウム水和物(JAN) 洋名：Loxoprofen Sodium Hydrate(JAN) loxoprofen(INN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2008年3月7日（販売名変更による） 製造販売一部変更承認年月日：2005年12月22日（効能・効果、用法・用量追加による） 薬価基準収載年月日：2008年6月20日（販売名変更による） 発売年月日：1998年7月10日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元： <b>小林化工株式会社</b>
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	小林化工株式会社 安全管理部 TEL：0776-73-0911 FAX：0776-73-0821 医療関係者向けホームページ： <a href="http://www.kobayashikako.co.jp">http://www.kobayashikako.co.jp</a>

本IFは2013年6月改訂（第18版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ  
<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

## IF 利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな IF 記載要領が策定された。

### 2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

#### [IF の様式]

- ①規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

#### [IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### 【IF の発行】

- ①「IF 記載要領 2008」は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

### 3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008 年 9 月)



3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	15
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	15
5. 慎重投与と内容とその理由	15
6. 重要な基本的注意とその理由及び 処置方法	16
7. 相互作用	16
(1) 併用禁忌とその理由	16
(2) 併用注意とその理由	17
8. 副作用	17
(1) 副作用の概要	17
(2) 重大な副作用と初期症状	18
(3) その他の副作用	19
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常 一覧	19
(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の 有無等背景別の副作用発現頻度	19
(6) 薬物アレルギーに対する注意 及び試験法	19
9. 高齢者への投与	19
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	20
11. 小児等への投与	20
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	20
13. 過量投与	20
14. 適用上の注意	20
15. その他の注意	20
16. その他	20
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	
1. 薬理試験	21
(1) 薬効薬理試験 (「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)	21
(2) 副次的薬理試験	21
(3) 安全性薬理試験	21
(4) その他の薬理試験	21
2. 毒性試験	21
(1) 単回投与毒性試験	21
(2) 反復投与毒性試験	21
(3) 生殖発生毒性試験	21
(4) その他の特殊毒性	22
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	
1. 規制区分	23
2. 有効期間又は使用期限	23
3. 貯法・保存条件	23
4. 薬剤取扱い上の注意点	23
(1) 薬局での取り扱いについて	23
(2) 薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)	23
5. 承認条件等	23
6. 包装	23
7. 容器の材質	23
8. 同一成分・同効薬	23
9. 国際誕生年月日	23
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	24
11. 薬価基準収載年月日	24
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加 等の年月日及びその内容	24
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	24
14. 再審査期間	24
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	24
16. 各種コード	24
17. 保険給付上の注意	24

<b>XI. 文献</b>	
1. 引用文献	25
2. その他の参考文献	25
<b>XII. 参考資料</b>	
1. 主な外国での発売状況	26
2. 海外における臨床支援情報	26
<b>XIII. 備考</b>	
その他の関連資料	27
付表	28

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

ロキソプロフェンナトリウム水和物はフェニルプロピオン酸系の非ステロイド性鎮痛・抗炎症剤で、酸性非ステロイド性の同系剤と同様に抗炎症、末梢性鎮痛、解熱作用などの作用スペクトルを示し、特に鎮痛作用に優れている。本剤はプロドラッグで、消化管から速やかに吸収された後、活性代謝物に変換されて作用する。

臨床的には、関節リウマチ、変形性関節痛、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、歯痛並びに手術後・外傷後・抜歯後の鎮痛・消炎、急性上気道炎の解熱・鎮痛に有用性を示す薬剤である。

コバロキニン錠 60mg は、小林化工(株)が後発医薬品として開発を企画し、薬発第 698 号通知(昭和 55 年 5 月 30 日付)に基づき規格及び試験方法の設定、安定性試験、生物学的同等性試験を実施し、1997 年(平成 9 年)5 月に承認を得て、翌年 7 月の薬価収載とともに発売に至った(付表参照)。

本剤は、1999 年(平成 11 年)5 月 10 日付で「急性上気道炎における解熱・鎮痛」の効能を追加、さらに 2005 年(平成 17 年)12 月 22 日付で「歯痛」の効能を追加した。

また、2008 年(平成 20 年)3 月に、医療事故防止対策に基づく販売名の変更(薬食審査発第 0922001 号通知)により、製品名を「コバロキニン錠」から「コバロキニン錠 60mg」に改めた。

本剤は品質再評価に適合している。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- ① 末梢性の鎮痛消炎作用薬で、特に鎮痛作用が強力である。
- ② プロドラッグで、胃粘膜刺激作用の弱い未変化体のまま吸収され、その後速やかにプロスタグランジン生合成抑制作用の強い trans-OH 体に変換されて作用する。
- ③ 関節リウマチ、変形性関節痛、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、歯痛並びに手術後・外傷後・抜歯後の鎮痛・消炎、急性上気道炎の解熱・鎮痛に効果をあらわす。
- ④ 副作用

重大な副作用(頻度不明)としてショック・アナフィラキシー、無顆粒球症・溶血性貧血・白血球減少・血小板減少、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)・皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、急性腎不全・ネフローゼ症候群・間質性腎炎、うっ血性心不全、間質性肺炎、消化管出血、消化管穿孔、肝機能障害・黄疸、喘息発作、無菌性髄膜炎があらわれたとの報告がある。

また、重大な副作用(類薬)として再生不良性貧血があらわれたとの報告がある。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

コバロキニン<sup>®</sup>錠 60mg

#### (2) 洋名

COBALOKININ Tablets 60mg

#### (3) 名称の由来

特になし

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

ロキソプロフェンナトリウム水和物 (JAN)

#### (2) 洋名 (命名法)

Loxoprofen Sodium Hydrate (JAN)

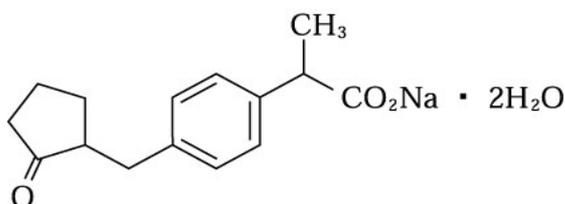
loxoprofen (INN)

#### (3) ステム<sup>1)</sup>

イブプロフェン系の抗炎症薬：-profen

### 3. 構造式又は示性式

構造式：



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NaO<sub>3</sub> · 2H<sub>2</sub>O

分子量：304.31

### 5. 化学名 (命名法)

Monosodium 2-[4-[(2-oxocyclopentyl)methyl]phenyl]propanoate dihydrate (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号：KLOX (治験薬コード)

### 7. CAS 登録番号

80382-23-6 (Loxoprofen Sodium Salt)

68767-14-6 (Loxoprofen)

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色～帯黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

##### (2) 溶解性

各種溶媒における溶解度

水又はメタノールに極めて溶けやすく、エタノール(95)に溶けやすく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

本品 1g は水 1mL、メタノール 1mL、エタノール(95) 6mL に溶ける。クロロホルムには溶けにくく、アセトン、酢酸エチル、ベンゼンにほとんど溶けない。<sup>2)</sup>

各種 pH 緩衝液における溶解度<sup>3)</sup>

試験液	溶解度 (mg/mL)
第一液	1.5
pH4.0	1000 以上
pH6.8	1000 以上
水	1000 以上

##### (3) 吸湿性<sup>4)</sup>

相対湿度 11～94%に調整したデシケーターに入れ、それぞれ温度 40、50℃および 60℃の恒温槽に 96 時間放置し、その重量増加率を測定して得られた吸湿平衡曲線によるといずれの温度において約 70%RH 程度までは重量の増加はみられていない。約 70%RH 以上では湿度の上昇とともに重量増加率の上昇がみられた。

##### (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点<sup>2)</sup>

融点：約 197℃ (分解)

##### (5) 酸塩基解離定数<sup>3)</sup>

pKa：4.20

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値<sup>2)</sup>

水溶液 (1→20) は旋光性を示さない。

1.0g を新たに煮沸して冷却した水 20mL に溶かした液の pH は 6.5～8.5 である。

紫外部吸収スペクトル：本品の水溶液(1→55000)につき、紫外可視吸光度測定法により吸収スペクトルを測定するとき、波長 224nm 付近に吸収の極大を示す。波長 224nm における分子吸光係数( $\epsilon$ )は約 9200 である。

水分：11.0～13.0% (0.2g、容量滴定法、直接滴定)

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性<sup>3)、4)</sup>

pH：酸性～中性は安定。pH13 でやや不安定。

①長期保存試験(保存条件：室温、保存形態：密閉容器、保存期間：42 ヶ月)において性状、確認試験、吸光度、純度試験、乾燥減量、含量(強熱残分は長期保存試験のみ)とも変化は認められなかった。

②苛酷試験(保存条件：40℃75%RH、保存形態：気密容器(ガラス瓶・金属キャップ)、保存期間：6 ヶ月)と(保存条件：50℃、保存形態：気密容器(ガラス瓶・金属キャップ)、保存期間：3 ヶ月)において性状、確認試験、吸光度、純度試験、乾燥減量、含量(強熱残分は長期保存試験のみ)とも変化は認められなかった。また保存条件：60℃、保存形態：気密容器(ガラス瓶・金属キャップ)、保存期間：6 週間において含量の変化は認められないが、乾燥減量の低下(開始時 11.8%、6 週間時 4.2~5.7%)が認められた。また、TLC 上で微量の分解物の生成が認められたが、ガスクロマトグラフ法で試験した結果は 0.2% 以下であった。保存条件：室内散光、60 万 Lux・hr を照射する時、性状、確認試験、吸光度、純度試験、乾燥減量、含量(強熱残分は長期保存試験のみ)とも変化は認められなかった。保存条件：フェードメータ照射、24 時間では、外観の色調が帯黄色に変化した但那他の試験項目には変化は認められなかった。保存条件：40℃31%RH、保存形態：曝気、保存期間：6 ヶ月では、外観の色調が帯黄色に変化した但那他の試験項目には変化が認められなかった。また、保存条件：40℃48%RH、保存形態：曝気、保存期間：6 ヶ月では、外観の色調が帯黄色に変化した但那他の試験項目には変化が認められなかった。保存条件：40℃75%RH、保存形態：曝気、保存期間：6 ヶ月では、外観の色調が変化し、微量の分解物の生成が認められた但那総量は 0.2% 以下であった。保存条件：50℃75%RH、保存形態：曝気、保存期間：3 ヶ月では、外観が帯黄色~微黄色に着色し、含量の低下、わずかに分解物の生成が認められた(試験項目：性状、確認試験、吸光度、純度試験、乾燥減量、含量(強熱残分は長期保存試験のみ))。

### 3. 有効成分の確認試験法<sup>2)</sup>

(日局ロキソプロフェンナトリウム水和物の確認試験による。)

(1)紫外可視吸光度測定法

(2)赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

(3)ナトリウム塩の定性反応

### 4. 有効成分の定量法<sup>2)</sup>

(日局ロキソプロフェンナトリウム水和物の定量法による。)

本品約 60mg を精密に量り、薄めたメタノール(3→5)に溶かし、正確に 100mL とする。この液 5mL を正確に量り、内標準溶液 10mL を正確に加え、更に薄めたメタノール(3→5)を加えて 100mL とし、試料溶液とする。別にロキソプロフェン標準品をデシケーター(減圧、60℃)で 3 時間乾燥し、その約 50mg を精密に量り、薄めたメタノール(3→5)に溶かし、正確に 100mL とする。この液 5mL を正確に量り、以下試料溶液と同様に操作し、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 10 $\mu$ L につき、液体クロマトグラフィーにより試験を行い、内標準物質のピーク面積に対するロキソプロフェンのピーク面積の比  $Q_T$  及び  $Q_S$  を求める。

$$\text{ロキソプロフェンナトリウム (C}_{15}\text{H}_{17}\text{NaO}_3\text{) の量 (mg)} = M_S \times \frac{Q_T}{Q_S} \times 1.089$$

$M_S$  = ロキソプロフェン標準品の秤取量 (mg)

内標準溶液：安息香酸エチルの薄めたメタノール(3→5)溶液(7→50000)

検出器：紫外吸光光度計

測定波長：222nm

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、規格及び性状

製品名	有効成分の名称・含量	性状	外形		
			直径	厚さ	重量
コバロキニン錠 60mg	1錠中 日局ロキソプロフェン ナトリウム水和物 68.1mg (無水物として 60mg)含有	片面に割線の入った、ごくうすい紅色の素錠で、においはなく、わずかに特異な収れん性の味がある。	 約 9.1mm	 約 3.4mm	— 約 240mg

#### (2) 製剤の物性

溶出性：「IV. 製剤に関する項目 7. 溶出性」の項参照

#### (3) 識別コード

薬物本体	PTP シート
KN 129	KN129

#### (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

1錠中、日局ロキソプロフェンナトリウム水和物 68.1mg（無水物として 60mg）含有

#### (2) 添加物

添加物として乳糖水和物、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、三二酸化鉄を含有する。

#### (3) その他

該当資料なし

### 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<sup>5)</sup>

安定性試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験項目	結果	
					試験開始時	試験終了時
苛酷試験	25°C、75%RH	無包装品	30日	性状	*1	*1
				定量試験(対表示量%)	103.0	101.1
	蛍光灯照射		30日 (72万 Lux・hr)	性状	*1	*1
				定量試験(対表示量%)	103.0	102.4
加速試験	40°C、75%RH	PTP包装品 (最終包装品)	6ヵ月	性状・確認試験	*1、*2	*1、*2
				定量試験(対表示量%)	100.0~100.3	99.8~100.5
		ガラスビン 入り包装品 (最終包装品)		性状・確認試験	*1、*2	*1、*2
				定量試験(対表示量%)	100.0~100.3	99.8~100.8
長期保存試験	室内自然条件下	PTP包装品 (最終包装品)	36ヵ月	性状	*1	*1
				溶出試験(%)	91.0~108.1	95.6~105.3
				定量試験(対表示量%)	99.5~102.9	99.2~100.4

\*1：ごくうすい紅色の素錠

\*2：「IV. 製剤に関する項目 9. 製剤中の有効成分の確認試験法」に適合した。

最終包装製品を用いた長期保存試験(室温、3年間)の結果、コバロキニン錠 60mg は通常の市場流通下において3年間安定であることが確認された。

#### 5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

#### 6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

#### 7. 溶出性<sup>3)、6)</sup>

<公的溶出試験への適合性：品質再評価に基づく溶出試験>

日本薬局方外医薬品規格第3部に定められたロキソプロフェンナトリウム水和物錠の溶出試験の項により試験を行うとき、これに適合することが確認されている。

試験条件

日局溶出試験法(パドル法)

回転数 : 50min<sup>-1</sup>

試験液 : 水、900mL

溶出規格：30分間の溶出率は85%以上である。

試験結果

30分間の溶出率は90.4~103.2%であり、規格に適合した(n=18)。

#### 8. 生物学的試験法

該当しない

## 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1)カルボニル基の沈殿物生成反応
- (2)メチレン基の呈色反応
- (3)ヒドロキサム酸鉄キレート生成反応
- (4)紫外可視吸光度測定法
- (5)炎色反応試験(1)
- (6)活性メチレン基の呈色反応
- (7)薄層クロマトグラフィー

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー（内標準法）

検出器：紫外吸光度計

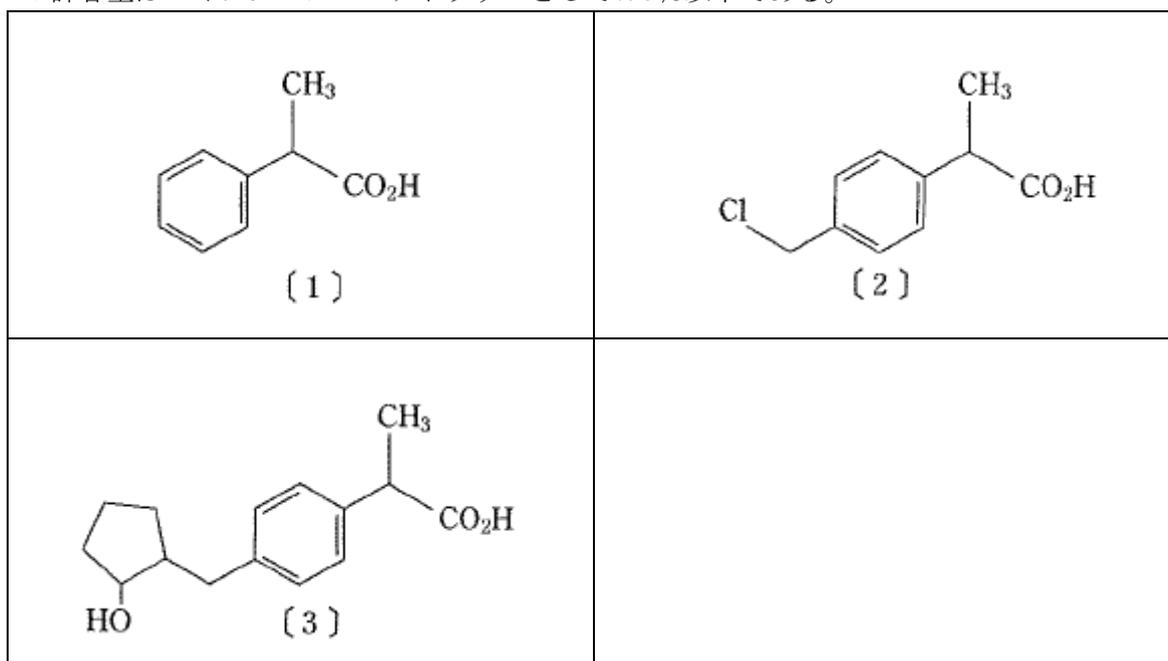
測定波長：222nm

## 11. 力価

該当しない

## 12. 混入する可能性のある夾雑物<sup>2)</sup>

予想される混在物には合成原料である[1]、合成中間体である[2]などのほかに分解物としての[3]などがある。標準溶液は試料溶液を200倍に希釈したものであるので、個々の類縁物質の許容量はロキソプロフェンナトリウムとして0.5%以下である。



## 13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

## 14. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

- ①下記疾患並びに症状の消炎・鎮痛  
関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、歯痛
- ②手術後、外傷後並びに抜歯後の鎮痛・消炎
- ③下記疾患の解熱・鎮痛  
急性上気道炎（急性気管支炎を伴う急性上気道炎を含む）

### 2. 用法及び用量

効能又は効果①・②の場合

通常、成人にロキソプロフェンナトリウム(無水物として) 1回 60mg、1日 3回経口投与する。

頓用の場合は、1回 60～120mg を経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

また、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。

効能又は効果③の場合

通常、成人にロキソプロフェンナトリウム(無水物として) 1回 60mg を頓用する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、原則として1日 2回までとし、1日最大 180mg を限度とする。また、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ（2009年4月以降承認品目）

該当しない

#### (2) 臨床効果

該当資料なし

#### (3) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

#### (4) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

#### (5) 検証的試験

##### 1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

##### 2) 比較試験

該当資料なし

##### 3) 安全性試験

該当資料なし

#### 4) 患者・病態別試験

該当資料なし

#### (6) 治療的使用

##### 1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

該当資料なし

##### 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<sup>7)</sup>

プロピオン酸系 NSAID<sub>s</sub> : イブプロフェン、フルルビプロフェン、ナプロキセン、ケトプロフェン、プラノプロフェン、チアプロフェン酸、オキサプロジン、ザルトプロフェン、ナブメトン

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>4)</sup>

本剤の作用機序は、プロスタグランジン合成阻害作用で、その作用点はサイクロオキシゲナーゼである。ロキソプロフェンナトリウムは経口投与されたとき、胃粘膜刺激作用の弱い未変化体のまま消化管より吸収され、その後速やかにプロスタグランジン合成阻害作用の強い活性代謝物〔*trans*-OH 体(SRS 配位)〕に変換されて作用する。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

以下の報告がある。<sup>4)</sup>

##### 鎮痛作用：

- ①ロキソプロフェンナトリウムは、Randall-Selitto 法（炎症足加圧法：ラット経口）による試験において ED<sub>50</sub> 値は 0.13mg/kg と対照のケトプロフェン、ナプロキセン、インドメタシンに比べ 10～20 倍の強い鎮痛作用を示す。
- ②ラット熱炎症性疼痛法（ラット経口）においてロキソプロフェンナトリウム ID<sub>50</sub> 値は、0.76mg/kg であり、ナプロキセンと同等、ケトプロフェン、インドメタシンの 3～5 倍以上の効力を示す。
- ③慢性関節疼痛法（ラット経口）において、ロキソプロフェンナトリウムの ED<sub>50</sub> は、0.53mg/kg と最も強い鎮痛作用を示し、インドメタシン、ケトプロフェン、ナプロキセンの 4～6 倍の効力を示す。
- ④本剤の鎮痛作用は末梢性である。

##### 抗炎症作用：

ロキソプロフェンナトリウムは、カラゲニン浮腫（ラット）、アジュバント関節炎（ラット）等の急・慢性炎症に対して、ケトプロフェン、ナプロキセンとほぼ同等の抗炎症作用を示す。

##### 解熱作用：

ロキソプロフェンナトリウムは、イーストによる発熱（ラット）に対し、ケトプロフェン、ナプロキセンとほぼ同等、インドメタシンの約 3 倍の解熱作用を示す。

#### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

以下の報告がある。<sup>4)</sup>

##### 作用発現時間：

手術後・外傷後疼痛に対するロキソプロフェンナトリウム水和物製剤(180mg/日、3日間)の鎮痛効果は、15分以内に52%、30分以内には54%の症例に認められた。また、抜歯後疼痛に対するロキソプロフェンナトリウム水和物製剤(120mg 屯用)の鎮痛効果は、15分以内に52%、30分以内には84%の症例にみられ、速効性に優れている。

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 最高血中濃度到達時間<sup>8)</sup>

製品名		Tmax (hr)
コバロキニン錠 60mg	ロキソプロフェン	0.54±0.04
	<i>trans</i> -0H体	0.86±0.03

(Mean±S. E.、n=14)

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度<sup>8)</sup>

後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン 医薬審第487号(平成9年12月22日付)  
コバロキニン錠60mgと標準製剤を、それぞれ1錠(ロキソプロフェンナトリウムを無水物として60mg)2剤2期のクロスオーバー法により健康成人男子に水180mLとともに絶食単回経口投与した。第Ⅰ期と第Ⅱ期の休薬期間は7日間とした。治験薬の投与前、投与0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、4、6及び8時間の計10時点に採血を行いLC/MS/MS法にて血漿中未変化体濃度及び*trans*-0H体(活性代謝物)濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、Cmax)について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された(図1、図2、表)。

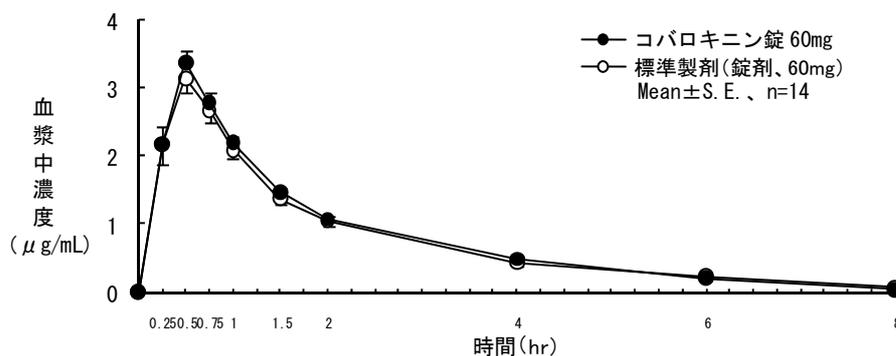


図1 ロキソプロフェンの血漿中濃度推移

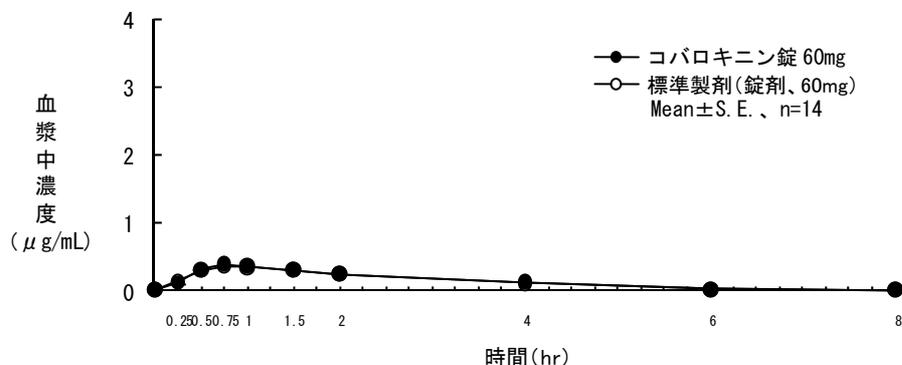


図2 *trans*-0H体の血漿中濃度推移

表 薬物動態パラメータ

薬 剤 名		判定パラメータ		参考パラメータ	
		AUC <sub>0→8hr</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ )	Cmax ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)
ロキソプロフェン	コバロキニン錠 60mg	6.387±0.234	3.48±0.16	0.54±0.04	1.42±0.05
	標準製剤(錠剤、60mg)	6.148±0.352	3.37±0.18	0.54±0.04	1.48±0.05
<i>trans</i> -OH 体	コバロキニン錠 60mg	1.046±0.088	0.38±0.02	0.86±0.03	1.91±0.10
	標準製剤(錠剤、60mg)	0.985±0.073	0.37±0.02	0.86±0.10	1.99±0.19

(Mean±S. E.、n=14)

血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

**(4) 中毒域**

該当資料なし

**(5) 食事・併用薬の影響**

「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 7. 相互作用」の項参照

**(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因**

該当資料なし

**2. 薬物速度論的パラメータ**

**(1) コンパートメントモデル**

該当資料なし

**(2) 吸収速度定数**

該当資料なし

**(3) バイオアベイラビリティ**

該当資料なし

**(4) 消失速度定数**

該当資料なし

**(5) クリアランス**

該当資料なし

**(6) 分布容積**

該当資料なし

**(7) 血漿蛋白結合率**

該当資料なし

ヒト(5 例、ロキソプロフェンナトリウム水和物製剤(60mg)1 回経口投与 1 時間後)で血漿蛋白結合率を検討したところ、ロキソプロフェン、*trans*-OH 体の結合率はそれぞれ 97.0、92.8%であったとの報告がある。<sup>4)</sup>

### 3. 吸収

該当資料なし

以下の報告がある。<sup>4)</sup>

<参考>

吸収部位：1群 3～6匹のラットを用い、胃、十二指腸、空腸および回腸に結紮ループを製作し、ループ内にロキソプロフェンナトリウム水和物 5mg/kg 注入し、各部位の吸収性を検討したが、各ループ間に差は認められず、ロキソプロフェンナトリウム水和物は消化管で一様に吸収されると考えられる。

吸収率：経口投与したときの血中濃度は投与後 30 分～1 時間で最高となり、吸収は速やかであった(ラット、イヌ、サル)。また、血中濃度の減衰も速やかで、投与 24 時間後には最高濃度の 0.8～2.2%となった(ラット、イヌ、サル)。

### 4. 分布

#### (1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

ラットに 2mg/kg 経口投与で脳内濃度は血漿の 1/30 で、脳への移行は低かったとの報告がある。<sup>4)</sup>

#### (2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

以下の報告がある。<sup>4)</sup>

<参考>

妊娠 19 日目のラット 3 匹に <sup>14</sup>C-ロキソプロフェンナトリウム水和物を 2mg/kg 経口投与し、投与 15 分、3 時間および 24 時間後の組織中(血漿、胎盤、羊水、胎仔および胎仔の血液、心、肺、肝、腎等)濃度および分布率を測定した成績によれば、濃度は投与 15 分後では母体血漿中濃度(8.82 μg/mL)を 100 としたとき、胎盤 18、胎仔 12、羊水 2 で、胎仔組織は 9～15、投与 3 時間後(母体血漿中濃度 1.86 μg/mL)では胎盤 41、胎仔 32、羊水 20 で、胎仔組織は 23～39 であった。投与 24 時間後には胎仔および胎仔組織はいずれも最高濃度の 9%以下に低下した。

#### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

以下の報告がある。<sup>4)</sup>

ヒトへの 60mg 経口投与(5 例)において、1～6 時間後の乳汁中ロキソプロフェンおよび *trans*-OH 体濃度はいずれも測定限界(0.02 μg/mL)以下との報告がある。

<参考>

分娩後 14 日目の哺育中ラット 3 匹に <sup>14</sup>C-ロキソプロフェンナトリウム水和物を 2mg/kg 経口投与し、投与後 30 分、2、4、6、24 時間および 48 時間に乳汁と血液を採取し、放射能を測定した。乳汁中濃度は投与後 4 時間に最高濃度(1.15 μg/mL)を示し、投与後 6 時間には最高濃度の 84%、24 時間には 11%と減少し、48 時間では検出限界以下となった。同時に測定した血液中濃度と比較すると乳汁中濃度は投与後 4 時間(4.3 倍)、6 時間(3.9 倍)で高かった。

#### (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

以下の報告がある。<sup>4)</sup>

関節リウマチ患者の手術施行例に、手術前の異なる時間にロキソプロフェンナトリウム水和物製剤 1錠 (60mg) を経口投与したところ標的組織である滑膜内濃度は薬剤投与 2 時間で最高値を示し、ロキソプロフェン  $0.49 \pm 0.09 \mu\text{g/g}$ 、*trans*-OH 体  $0.32 \pm 0.06 \mu\text{g/g}$  であった。以後漸時減少し投与 10 時間後で微量となった。

<参考>

炎症組織への移行性(ラット) :

アジュバンド関節炎ラットに <sup>14</sup>C-ロキソプロフェンナトリウム水和物を 2mg/kg 経口投与し、炎症組織への移行性を全身オートラジオグラフィで検討した。その結果、投与 5 分後で前肢、後肢、尾部および皮膚などの全身の炎症部位に低濃度ながら移行し、投与 15 分後には周辺の筋肉を上回る明らかな炎症部位への分布が観察された。以上のように、ロキソプロフェンナトリウム水和物製剤は炎症部位に速やかに移行することが確認された。ラットに <sup>14</sup>C-ロキソプロフェンナトリウム水和物を 2mg/kg 経口投与したときの全身組織中放射能濃度を検討した成績によれば、すべての組織が投与後 30 分~1 時間に最高濃度を示し、血流中の放射能は速やかに全身に分布することが示された。このとき、濃度は腎>肝>血漿>肺>心>副腎>皮膚>褐色脂肪>脾>膵>精巣>筋肉>白色脂肪>脳の順であった。その後、脂肪組織で減衰が緩やかであったが、その他の組織の放射能は血漿とほぼ平行して減衰し、投与 24 時間および 48 時間後には低値を示した。

## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

### (2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種

該当資料なし

### (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

該当資料なし

代謝物 *trans*-OH 体が活性を有するとの報告がある。<sup>4)</sup>

### (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

## 6. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

以下の報告がある。<sup>4)</sup>

排泄部位：尿中

### (2) 排泄率

該当資料なし

尿中への排泄は速やかで、大部分がロキソプロフェンまたは *trans*-OH 体のグルクロン酸抱合体として、投与後 8 時間後までに投与量の約 50%が排泄されるとの報告がある。<sup>4)</sup>

### (3) 排泄速度

該当資料なし

尿中への排泄は速やかで、大部分がロキソプロフェンまたは *trans*-OH 体のグルクロン酸抱合体として排泄されるとの報告がある。<sup>4)</sup>

## 7. 透析等による除去率

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

該当しない

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

#### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 消化性潰瘍のある患者 [プロスタグランジン生合成抑制により、胃の血流量が減少し消化性潰瘍が悪化することがある。]（ただし、「慎重投与」の項参照）
- (2) 重篤な血液の異常のある患者 [血小板機能障害を起こし、悪化するおそれがある。]
- (3) 重篤な肝障害のある患者 [副作用として肝障害が報告されており、悪化するおそれがある。]
- (4) 重篤な腎障害のある患者 [急性腎不全、ネフローゼ症候群等の副作用を発現することがある。]
- (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) 本剤の成分に過敏症の既往歴のある患者
- (7) 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 [アスピリン喘息発作を誘発することがある。]
- (8) 妊娠末期の婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

<理由><sup>9)</sup>

- (7) 酸性非ステロイド系消炎鎮痛薬による COX の阻害から PG 産生が抑制され、ロイコトリエン類のアラキドン酸代謝産物が関与して発症すると考えられている。

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 5. 慎重投与内容とその理由

#### 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 消化性潰瘍の既往歴のある患者 [潰瘍を再発させることがある。]
- (2) 非ステロイド性消炎鎮痛剤の長期投与による消化性潰瘍のある患者で、本剤の長期投与が必要であり、かつミソプロストールによる治療が行われている患者 [ミソプロストールは非ステロイド性消炎鎮痛剤により生じた消化性潰瘍を効能・効果としているが、ミソプロストールによる治療に抵抗性を示す消化性潰瘍もあるので、本剤を継続投与する場合には、十分経過を観察し、慎重に投与すること。]
- (3) 血液の異常又はその既往歴のある患者 [溶血性貧血等の副作用がおこりやすくなる。]
- (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ことがある。]
- (5) 腎障害又はその既往歴のある患者 [浮腫、蛋白尿、血清クレアチニン上昇、高カリウム血症等の副作用がおこることがある。]
- (6) 心機能異常のある患者（「禁忌」の項参照）
- (7) 過敏症の既往歴のある患者
- (8) 気管支喘息の患者 [病態を悪化させることがある。]
- (9) 潰瘍性大腸炎の患者 [病態を悪化させることがある。]
- (10) クローン病の患者 [病態を悪化させることがある。]
- (11) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

### 重要な基本的注意

- (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) 慢性疾患（関節リウマチ、変形性関節症）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) 長期投与する場合には定期的に臨床検査（尿検査、血液検査及び肝機能検査等）を行うこと。  
また、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な措置を講ずること。
  - 2) 薬物療法以外の療法も考慮すること。
- (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。
  - 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い、本剤を漫然と投与しないこと。
- (4) 患者の状態を十分観察し、副作用の発現に留意すること。過度の体温下降、虚脱、四肢冷却等があらわれることがあるので、特に高熱を伴う高齢者又は消耗性疾患を合併している患者においては、投与後の患者の状態に十分注意すること。
- (5) 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、観察を十分行い慎重に投与すること。
- (6) 他の消炎鎮痛剤との併用は避けることが望ましい。
- (7) 高齢者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。

<理由><sup>9)、10)</sup>

- (2) 慢性疾患である慢性関節リウマチ、変形性関節症の患者では、肝臓、腎臓に合併症を有する 경우가多く、長期投与においては肝、腎、血液の異常の有無について定期的検査が必要である。また、薬物療法を漫然と長く続けることは副作用のリスクを高めることになり理学療法等を取り入れる必要がある。
- (3) 一般に NSAID<sub>s</sub> の作用機序はほとんど同じと考えられ、他の NSAID<sub>s</sub> に変えて意味がある場合が少ないので、NSAIDS 系統全般の長期連用を避けるべきである。
- (5) 病原体が生体内に侵入し、感染が起こっているにもかかわらず、NSAID<sub>s</sub> の解熱作用により感染症の臨床症状を不顕性化し、抗生剤による治療を遅らせるおそれがある。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

## (2) 併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	その抗凝血作用を増強するおそれがあるので注意し、必要があれば減量すること。	本剤のプロスタグランジン生合成抑制作用により血小板凝集が抑制され血液凝固能が低下し、その薬剤の抗凝血作用に相加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	その血糖降下作用を増強するおそれがあるので注意し、必要があれば減量すること。	本剤のヒトでの蛋白結合率は、ロキソプロフェンで97.0%、 <i>trans</i> -OH体で92.8%と高く、蛋白結合率の高い薬剤と併用すると血中に活性型の併用薬が増加し、その薬剤の作用が増強されるためと考えられている。
ニューキノロン系抗菌剤 エノキサシン水和物等	その痙攣誘発作用を増強することがある。	ニューキノロン系抗菌剤は、中枢神経系の抑制性神経伝達物質であるGABAの受容体への結合を阻害し、痙攣誘発作用をおこす。本剤の併用によりその阻害作用を増強するためと考えられている。
メトトレキサート	血中メトトレキサート濃度を上昇させ、その作用を増強することがあるので、必要があれば減量すること。	機序は不明であるが、本剤の腎におけるプロスタグランジン生合成抑制作用により、これらの薬剤の腎排泄が減少し血中濃度が上昇するためと考えられている。
リチウム製剤 炭酸リチウム	血中リチウム濃度を上昇させ、リチウム中毒を起こすこと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。	
チアジド系利尿薬 ヒドロフルメチアジド、 ヒドロクロチアジド等	その利尿・降圧作用を減弱するおそれがある。	本剤の腎におけるプロスタグランジン生合成抑制作用により、水、ナトリウムの排泄を減少させるためと考えられている。
降圧剤 ACE阻害剤 アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤等	その降圧作用を減弱するおそれがある。	本剤のプロスタグランジンの生合成抑制作用により、これらの薬剤の降圧作用を減弱させる可能性がある。
	腎機能を悪化させるおそれがある。	本剤のプロスタグランジンの生合成抑制作用により、腎血流量が低下するためと考えられる。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

## (2) 重大な副作用と初期症状

### 重大な副作用（頻度不明）

- 1) ショック、アナフィラキシー：ショック、アナフィラキシー（血圧低下、蕁麻疹、喉頭浮腫、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、異常が認めら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) 無顆粒球症、溶血性貧血、白血球減少、血小板減少：無顆粒球症、溶血性貧血、白血球減少、血小板減少があらわれることがあるので、血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認めら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。
- 3) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群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直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 急性腎不全、ネフローゼ症候群、間質性腎炎：急性腎不全、ネフローゼ症候群、間質性腎炎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直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、急性腎不全に伴い高カリウム血症があらわれることがあるので、特に注意すること。
- 5) うっ血性心不全：うっ血性心不全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直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 間質性肺炎：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 7) 消化管出血：重篤な消化性潰瘍又は小腸、大腸からの吐血、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、これらの症状が認めら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。
- 8) 消化管穿孔：消化管穿孔があらわれることがあるので、心窩部痛、腹痛等が認めら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。
- 9) 肝機能障害、黄疸：肝機能障害（黄疸、AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、 $\gamma$ -GTP上昇等）、劇症肝炎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中止するなど適切な処置を行うこと。
- 10) 喘息発作：喘息発作等の急性呼吸障害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、本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。
- 11) 無菌性髄膜炎：無菌性髄膜炎（発熱、頭痛、悪心・嘔吐、項部硬直、意識混濁等）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直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。（特にSLE又はMCTDの患者に発現しやすい。）
- 12) 横紋筋融解症：横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇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。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。

### 重大な副作用（類薬）

再生不良性貧血：他の非ステロイド性消炎鎮痛剤で、再生不良性貧血があらわれるとの報告がある。

### (3) その他の副作用

その他の副作用	
	頻 度 不 明
過敏症 <sup>注)</sup>	発疹、掻痒感、蕁麻疹、発熱
消化器	腹痛、胃部不快感、食欲不振、悪心・嘔吐、下痢、消化性潰瘍 <sup>注)</sup> 、便秘、胸やけ、口内炎、消化不良、口渇、腹部膨満
循環器	動悸、血圧上昇
精神神経系	眠気、頭痛、しびれ、めまい
血 液	貧血、白血球減少、好酸球増多、血小板減少
肝 臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、A1-P上昇
泌尿器	血尿、蛋白尿
その他	浮腫、顔面熱感、胸痛、倦怠感

注) 投与を中止すること。

### (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

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

該当資料なし

### (6) 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）】

- (6) 本剤の成分に過敏症の既往歴のある患者
- (7) 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 [アスピリン喘息発作を誘発することがある。]

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (7) 過敏症の既往歴のある患者

重大な副作用（頻度不明）

- 1) ショック、アナフィラキシー：ショック、アナフィラキシー（血圧低下、蕁麻疹、喉頭浮腫、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、異常が認めら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

	頻 度 不 明
過敏症 <sup>注)</sup>	発疹、掻痒感、蕁麻疹、発熱

注) 投与を中止すること。

## 9. 高齢者への投与

高齢者への投与

高齢者では、副作用があらわれやすいので、少量から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。（「重要な基本的注意」の項参照）

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

### 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まわ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) 妊娠末期の婦人には投与しないこと。[動物実験(ラット)で分娩遅延が報告されている。]
- (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。
- (4) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむをえず投与する場合には授乳を中止させること。  
[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。]

## 11. 小児等への投与

### 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

## 13. 過量投与

該当しない

## 14. 適用上の注意

### 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

## 15. その他の注意

### 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、一時的に不妊が認められたとの報告がある。

## 16. その他

該当しない

## 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) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

以下の報告がある。<sup>4)</sup>

①体のロキソプロフェンナトリウム水和物についての単回投与毒性試験

動物		LD <sub>50</sub> (mg/kg)									
		マウス		ラット(WI系)		ラット(F系)		ケトプロフェンラット(WI系)		ケトプロフェンラット(F系)	
投与経路		♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
経口		3,030	3,150	150	145	480	490	26.7	30.2	48.2	70.0

②ロキソプロフェンナトリウム水和物錠 60mg を用いた単回投与毒性試験

動物		LD <sub>50</sub> (mg/kg)	
		ラット(WI系)	
投与経路		♂	♀
経口		555.0	481.6

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

以下の報告がある。<sup>4)</sup>

亜急性・慢性毒性：

ラット 1、2、4、8mg/kg/日 26 週間経口（4 週間回復試験）：特記すべき異常所見は認められず、最高の 8mg/kg/日 も無影響量であった。

サル 15、60mg/kg/日 13 週間、5、15、45mg/kg/日 1 年経口（3 ヶ月の回復試験）による無影響量は、それぞれ 13 週間投与時：15mg/kg/日、1 年経口投与時：5mg/kg/日であった。

高用量投与群における異常所見として、軽度の消化管障害（嘔吐、胃粘膜びらん等）を認めたが、3 ヶ月の休薬により回復した。

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

以下の報告がある。<sup>4)</sup>

妊娠前・妊娠初期投与試験：

（ラット：2、4、8mg/kg/日、経口）：8mg/kg/日投与群で黄体数、着床数、生存胎仔数の減少が認められたが、雄雌とも交尾能、受胎能に影響はなく、胚・胎仔に対しても発育抑制作用は認められなかった。

#### 器官形成期投与試験：

(ラット：2、4、8mg/kg/日、ウサギ：2、10、50mg/kg/日、経口)：ラット 8mg/kg/日投与群で投与初期に母動物の摂餌抑制が認められたのみで、妊娠の継続、分娩、哺育能に影響はなく、胚・胎仔に対する致死、催奇形性作用や新生仔に対する有害作用は認められなかった。ウサギでも妊娠の継続に影響はなく、胚・胎仔に対しても致死、催奇形性作用および発育抑制作用は認められなかった。

#### 周産期および授乳期投与試験：

(ラット：0.25、0.5、1、2、4、8mg/kg/日、経口)：1mg/kg/日以上投与群で妊娠期間の延長、分娩中の母動物の死亡、死産仔数の増加が認められ、0.5mg/kg/日投与群では新生仔死亡率の軽度な増加が認められた。

#### (4) その他の特殊毒性

該当資料なし

以下の報告がある。<sup>4)</sup>

##### 変異原性：

サルモネラ菌および大腸菌を用いた復帰突然変異試験および枯草菌を用いた DNA 損傷性試験、マウスを用いた小核試験、ならびにマウスを用いた優性致死試験を行ったが、ロキソプロフェンナトリウム水和物に変異原性は認められなかった。

##### 依存性：

ラットを用いて身体依存形成試験、モルフィンおよびフェノバルビタール依存ラットを用いて Substitution 試験を行ったが、ロキソプロフェンナトリウム水和物に依存性は認められなかった。

##### 抗原性：

モルモットおよびウサギを用いて、単独投与(経口、皮下)、FCA(フロイントコンプライートアジュバンド)とともに皮下投与、ならびに FCA とともにロキソプロフェンナトリウム水和物と HSA(ヒト血清アルブミン)との結合物の皮下投与を行い、体液性および細胞性免疫反応を検討したが、抗原性は認められなかった。また、マウスを用いて、水酸化アルミニウムゲルとともにロキソプロフェンナトリウム水和物と HSA との結合物を腹腔内投与し、抗ロキソプロフェンナトリウム水和物抗体を検討したが、抗体産生は認められなかった。

##### がん原性：

ロキソプロフェンナトリウム水和物を 2、4、8mg/kg/日、雌雄の F 系ラットに 104 週間投与したが、観察された腫瘍の発生率および病理組織学的な特徴は対照群と投与群との間に差が認められなかった。したがって、ロキソプロフェンナトリウム水和物は F 系ラットに対してがん原性を示さないと判断した。また、腎臓の乳頭部に壊死が観察されたが、この病変について本がん原性試験と同一条件で併行して実施した試験(26 週、52 週に各群雌雄 5 匹、78 週に各群雌雄 10 匹を殺し、病理組織学的に検討)の成績も合わせて詳細に検討した結果、非ステロイド性消炎鎮痛剤をラットに長期投与した場合に一般的に知られている腎の病変と同一であった。

##### 局所刺激性：

1 群 3 匹のウサギ(日本白色種、雄)を用い、ロキソプロフェンナトリウム水和物の 10mg(結晶)および 20%水溶液を点眼し、点眼後 1、24、48、72、96 時間および 7 日に Draize 法により刺激性をスコア化し、Kay and Calandra 法により判定した。その結果、刺激性はほとんど認められなかった。

##### 胎生期動脈管に及ぼす影響：

1 群 3 匹の妊娠末期ラット(W 系)にロキソプロフェンナトリウム水和物を 0.01、0.1、1、10mg/kg および 100mg/kg 強制経口投与し、投与後 4 時間に胎仔を摘出、1 母体につき 5 匹の凍結胎仔を作製し、主肺動脈と動脈管の内径を測定した。その結果、主肺動脈と動脈管の内径比は 0.01mg/kg 群で 0.99、0.1mg/kg 群 0.86、1mg/kg 群 0.34、10mg/kg 群 0.24、100mg/kg 群 0.13 と用量依存的な動脈管収縮作用が認められた。また、門間の判定基準に従うと、臨床推定常用 1 回量である 1mg/kg の主肺動脈と動脈管の内径比は 0.34 でロキソプロフェンナトリウム水和物のラット胎生期動脈管収縮作用は高度と判定された。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：コバロキニン錠60mg 該当しない

有効成分：ロキソプロフェンナトリウム水和物 劇薬

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（外箱に表示）（安定性試験結果に基づく）

### 3. 貯法・保存条件

貯 法：室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱いについて

該当資料なし

#### (2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」参照

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包 装

PTP：100錠（10錠×10シート）、1000錠（10錠×100シート）

バラ：1000錠

### 7. 容器の材質

PTP：

シート：ポリ塩化ビニル(PVC)、アルミ箔(金属)

ピロー：ポリエチレン(PE)、アルミ箔(金属)

箱：紙

乾燥剤(板状乾燥剤)

バラ：

キャップ：ポリプロピレン(PP)

中栓・詰め物：ポリエチレン(PE)

キャップシール：ポリ塩化ビニル(PVC)

瓶：ガラス(褐色)

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ロキソニン錠 60mg

同 効 薬：イブプロフェン、ナプロキセン、チアプロフェン酸、アルミノプロフェン

### 9. 国際誕生年月日<sup>4)</sup>

1986年3月

**10. 製造販売承認年月日及び承認番号**

製品名	製造販売承認年月日	承認番号
コバロキニン錠60mg (旧 コバロキニン錠)	2008年3月7日 (1997年5月28日)	22000AMX00426000 (20900AMZ00442000)

**11. 薬価基準収載年月日**

製品名	薬価基準収載年月日
コバロキニン錠60mg (旧 コバロキニン錠)	2008年6月20日 (1998年7月10日)

(旧 コバロキニン錠 経過措置期間終了：2009年3月31日)

**12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容**

効能・効果追加：急性上気道炎における解熱・鎮痛（1999年5月10日付承認）  
歯痛（2005年12月22日付承認）

**13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容**

該当しない

**14. 再審査期間**

該当しない

**15. 投薬期間制限医薬品に関する情報**

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

**16. 各種コード**

製品名	HOT(9桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト 電算コード
コバロキニン錠60mg	100995801	1149019F1463	620006908

**17. 保険給付上の注意**

本剤は、保険診療上の後発医薬品である。

## X I . 文 献

### 1. 引用文献

- 1) 医薬品製造指針 追補 2004
- 2) 第十六改正日本薬局方解説書
- 3) (財)日本公定書協会編：医療用医薬品品質情報集 (Orange Book) No.2
- 4) (財)日本公定書協会編：日本薬局方医薬品情報 2011(JPDI)
- 5) 小林化工株式会社・社内資料 (安定性試験)
- 6) 小林化工株式会社・社内資料 (溶出試験)
- 7) JAPAN DRUGS 編：日本医薬品総覧 2008～2009
- 8) 小林化工株式会社・社内資料 (生物学的同等性試験)
- 9) 松田重三編：この薬のこの副作用、224(1996)
- 10) 日本薬剤師研修センター編：医薬品服薬指導情報集[薬効別](下)

### 2. その他の参考文献

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

### 2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

## XⅢ. 備 考

### その他の関連資料

承認申請に際し、準拠又は参考とした通知名

- ・医薬品の承認申請について 薬発第 698 号通知(昭和 55 年 5 月 30 日付)
- ・後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン 医薬審第 487 号(平成 9 年 12 月 22 日付)
- ・後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について 医薬審第 786 号  
(平成 13 年 5 月 31 日付)

## 付表

薬発第 698 号(昭和 55 年 5 月 30 日付)に基づく承認申請時に添付する資料

別表 1 及び別表 2- (1) 医療用医薬品より改変

		新有効成分含有医薬品 (先発医薬品)	その他の医薬品 (後発医薬品)	剤型追加に係る医薬品 (後発医薬品)
イ 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	1 起原又は発見の経緯	○	×	○
	2 外国における使用状況	○	×	○
	3 特性及び他の医薬品との比較検討等	○	×	○
ロ 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料	1 構造決定	○	×	×
	2 物理的・化学的性質等	○	×	×
	3 規格及び試験方法	○	○	○
ハ 安定性に関する資料	1 長期保存試験	○	×	×
	2 苛酷試験	○	×	×
	3 加速試験	×	○	○
ニ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料	1 急性毒性	○	×	×
	2 亜急性毒性	○	×	×
	3 慢性毒性	○	×	×
	4 生殖に及ぼす影響	○	×	×
	5 依存性	△	×	×
	6 抗原性	△	×	×
	7 変異原性	△	×	×
	8 がん原性	△	×	×
	9 局所刺激	△	×	×
ホ 薬理作用に関する資料	1 効力を裏付ける試験成績	○	×	×
	2 一般薬理	○	×	×
ヘ 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料	1 吸収	○	×	×
	2 分布	○	×	×
	3 代謝	○	×	×
	4 排泄	○	×	×
	5 生物学的同等性	×	○	○
ト 臨床試験の試験成績に関する資料	臨床試験の試験成績	○	×	○

○：添付、×：添付不要、△：個々の医薬品により判断される

製造販売元



**小林化工株式会社**

〒919-0603 福井県あわら市矢地 5-15