

2019年4月（改訂第5版）

日本標準商品分類番号

871149

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領（1998年9月）に準拠して作成

持続性消炎・鎮痛剤

劇薬 **アルボ錠[®] 100mg**

劇薬 **アルボ錠[®] 200mg**

Alvo[®] tab. 100mg / tab. 200mg

オキサプロジン製剤

| | | |
|-----------------------------------------------|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 剤 | 形 | 白色素錠 |
| 規 格 ・ 含 | 量 | アルボ錠100mg：1錠中 日局オキサプロジン 100mg アルボ錠200mg：1錠中 日局オキサプロジン 200mg |
| 一 般 | 名 | 和名：オキサプロジン（JAN） 洋名：oxaprozin（JAN、INN） |
| 製造・輸入承認年月日 薬 価 基 準 収 載 ・ 発 売 年 月 日 | | 承認年月日： アルボ錠100mg：2007年 3月22日 アルボ錠200mg：2007年 3月22日 薬価基準収載年月日： アルボ錠100mg：2007年 6月15日 アルボ錠200mg：2007年 6月15日 発売年月日： アルボ錠100mg：1985年12月18日 アルボ錠200mg：1985年12月18日 |
| 開 発 ・ 製 造 ・ 輸 入 ・ 発 売 ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名 | | 製造販売：大正製薬株式会社 |
| 担 当 者 の 連 絡 先 ・ 電 話 番 号 ・ F A X 番 号 | | |

本 I F は 2019年4月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

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

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

2. IFとは

IFは「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な医薬品の適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。

3. IFの様式・作成・発行

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

4. IFの利用にあたって

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

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

目 次

| | | | |
|------------------------------|----|---------------------------------------|----|
| I. 概要に関する項目 | 1 | その理由 | 16 |
| 1. 開発の経緯 | 1 | 4. 用法・用量に関連する使用上の注意と その理由 | 16 |
| 2. 製品の特徴及び有用性 | 1 | 5. 慎重投与内容とその理由 | 17 |
| II. 名称に関する項目 | 2 | 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 | 17 |
| 1. 販売名 | 2 | 7. 相互作用 | 18 |
| 2. 一般名 | 2 | 8. 副作用 | 19 |
| 3. 構造式又は示性式 | 2 | 9. 高齢者への投与 | 22 |
| 4. 分子式及び分子量 | 2 | 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 | 22 |
| 5. 化学名（命名法） | 2 | 11. 小児等への投与 | 22 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | 3 | 12. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 22 |
| 7. CAS登録番号 | 3 | 13. 過量投与 | 23 |
| III. 有効成分に関する項目 | 4 | 14. 適用上及び薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等) | 23 |
| 1. 有効成分の規制区分 | 4 | 15. その他の注意 | 23 |
| 2. 物理化学的性質 | 4 | 16. その他 | 23 |
| 3. 有効成分の各種条件下における安定性 | 5 | IX. 非臨床試験に関する項目 | 24 |
| 4. 有効成分の確認試験法 | 5 | 1. 一般薬理 | 24 |
| 5. 有効成分の定量法 | 5 | 2. 毒性 | 24 |
| 6. 構造上関連のある化合物又は化合物群 | 5 | X. 取扱い上の注意等に関する項目 | 27 |
| IV. 製剤に関する項目 | 6 | 1. 有効期間又は使用期限 | 27 |
| 1. 剤形 | 6 | 2. 貯法・保存条件 | 27 |
| 2. 製剤の組成 | 6 | 3. 薬剤取扱い上の注意点 | 27 |
| 3. 製剤の各種条件下における安定性 | 7 | 4. 承認条件 | 27 |
| 4. 他剤との配合変化（物理化学的変化） | 7 | 5. 包装 | 27 |
| 5. 混入する可能性のある夾雑物 | 7 | 6. 同一成分・同効薬 | 27 |
| 6. 溶出試験 | 8 | 7. 国際誕生年月日 | 27 |
| 7. 製剤中の有効成分の確認試験法 | 8 | 8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号 | 27 |
| 8. 製剤中の有効成分の定量法 | 8 | 9. 薬価基準収載年月日 | 27 |
| 9. 容器の材質 | 8 | 10. 効能・効果追加，用法・用量変更追加等の 年月日及びその内容 | 27 |
| 10. その他 | 8 | 11. 再審査結果，再評価結果公表年月日 及びその内容 | 28 |
| V. 治療に関する項目 | 9 | 12. 再審査期間 | 28 |
| 1. 効能又は効果 | 9 | 13. 長期投与の可否 | 28 |
| 2. 用法及び用量 | 9 | 14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード | 28 |
| 3. 臨床成績 | 9 | 15. 保険給付上の注意 | 28 |
| VI. 薬効薬理に関する項目 | 10 | XI. 文献 | 29 |
| 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 | 10 | 1. 引用文献 | 29 |
| 2. 薬理作用 | 10 | 2. その他の参考文献 | 30 |
| VII. 薬物動態に関する項目 | 11 | XII. 参考資料 | 31 |
| 1. 血中濃度の推移・測定法 | 11 | 主な外国での発売状況 | 31 |
| 2. 薬物速度論的パラメータ | 12 | XIII. 備考 | 32 |
| 3. 吸収 | 12 | その他の関連資料 | 32 |
| 4. 分布 | 13 | | |
| 5. 代謝 | 14 | | |
| 6. 排泄 | 15 | | |
| 7. 透析等による除去率 | 15 | | |
| VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する 項目 | 16 | | |
| 1. 警告内容とその理由 | 16 | | |
| 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） | 16 | | |
| 3. 効能・効果に関連する使用上の注意と | | | |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アルボの主成分であるオキサプロジン (oxaprozin) は、1968年Brownら (英国) により合成された既存の薬物にみられないジアリールオキサゾール骨格を有するプロピオン酸系の酸性非ステロイド性消炎鎮痛剤である。

オキサプロジンは消化管からの吸収が良好で血中半減期が長く、しかも各種動物試験において優れた抗炎症・鎮痛・解熱作用が認められた。

以来、米国Wyeth社を中心に世界各国で開発が行われた。本邦においては1978年大正製薬(株)と日本ワイズ(株)が共同で本剤の研究開発に着手し、大正製薬(株)では1985年承認を得て発売に至った。2007年に、医療事故防止対策として、販売名を「アルボ錠100mg」、「アルボ錠200mg」に変更した。

2. 製品の特徴及び有用性

- (1) アルボはオキサゾール骨格を有するプロピオン酸系の非ステロイド性消炎鎮痛剤である。アルボは消化管からの吸収が良好であり^{1) ~3)}、単回投与では血中半減期が約50時間と長時間持続するが、反復投与では蛋白結合率の低下によりクリアランスが亢進するという特徴を有する薬剤である⁴⁾。また、二重盲検比較試験において1日1回の投与で効果が得られる薬剤との評価を受けており^{6) ~9)}、その有用性の高いことが認められた。
- (2) 総症例数43,787例中、571例(1.30%) 648件に副作用が認められた。その主な副作用は胃部不快感117件、胃痛112件、発疹62件、嘔気41件、浮腫31件であった。[再審査結果時]

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アルボ錠100mg

アルボ錠200mg

(2) 洋名

Alvo tab. 100mg

Alvo tab. 200mg

(3) 名称の由来

2. 一般名

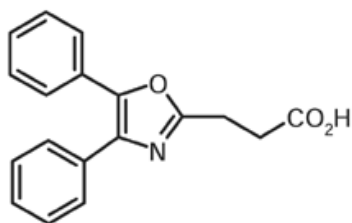
(1) 和名 (命名法)

オキサプロジン (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

oxaprozin (JAN, INN)

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{18}H_{15}NO_3$

分子量 : 293.32

5. 化学名

3-(4,5-Diphenyloxazol-2-yl) propanoic acid

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

OXF

7. CAS登録番号

21256-18-8

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

劇薬

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～帯黄白色の結晶性の粉末である。

光によって徐々に変化する。

(2) 溶解性

メタノール又はエタノール（95）にやや溶けやすく、ジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点 : 161～165℃

(5) 酸塩基解離定数

$pK a_1 = 1.00$ （溶解度法）

$pK a_2 = 4.23$

(6) 分配係数

(37℃)

| pH | 溶媒 | クロロホルム | イソアミルアルコール | ヘキサン |
|----|----|--------|------------|------|
| | 2 | | 8.4 | 0.48 |
| 4 | | 26.1 | 1.2 | 1.8 |
| 6 | | 40.3 | 8.5 | 0.1 |
| 8 | | 1.9 | 22.1 | — |
| 10 | | 0.1 | 29.7 | 0.01 |

(7) その他の主な示性値

吸光度 $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (285nm) : 455～495（乾燥後、10mg、メタノール、1000mL）

3. 有効成分の各種条件下における安定性

各種条件下における安定性

| 試験 | 保存条件 | 保存期間 | 保存状態 | 結果 |
|-----------|-----------|------|---------|----------------------------|
| 長期保存試験 | 室温 | 3ヵ月 | 褐色ガラスびん | 変化なし |
| 加温保存試験 | 40℃ | 6ヵ月 | | 変化なし |
| | 50℃ | 3ヵ月 | | 変化なし |
| 加温・加湿保存試験 | 40℃・75%RH | 6ヵ月 | | 変化なし |
| | 40℃・90%RH | 3ヵ月 | | 変化なし |
| 光照射保存試験 | 室内散光 | 3ヵ月 | 無色ペトリ皿 | 2ヵ月目より、外観の淡黄色化、芳香臭の発生を認めた。 |
| | | 3ヵ月 | 褐色ペトリ皿 | 変化なし |

4. 有効成分の確認試験法

日本薬局方「オキサプロジン」の確認試験法による。

5. 有効成分の定量法

日本薬局方「オキサプロジン」の定量法による。


6. 構造上関連のある化合物又は化合物群

イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、プラノプロフェン、チアプロフェン酸、ロキソプロフェンナトリウム 他 (以上プロピオン酸系)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別及び性状

| 販売名 | 剤形 | 外形・サイズ等 | | |
|-----------|------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| | | 上面 | 下面 | 側面 |
| アルボ錠100mg | 白色素錠 |  |  |  |
| | | 直径 (mm) | 厚み (mm) | 重量 (mg) |
| | | 約7 | 約2.7 | 約115 |
| | | 上面 | 下面 | 側面 |
| アルボ錠200mg | 白色素錠 |  |  |  |
| | | 直径 (mm) | 厚み (mm) | 重量 (mg) |
| | | 約8 | 約4.1 | 約230 |
| | | 上面 | 下面 | 側面 |

(2) 製剤の物性

崩壊性：本品は、日本薬局方一般試験法36、崩壊試験法により試験するとき、錠剤の試験に適合する。

崩壊時間が早い。(2~9分)

(3) 識別コード

| 販売名 | 表示部位 | 識別コード |
|-----------|-----------|-------|
| アルボ錠100mg | 本体及びPTP包装 | T71 |
| アルボ錠200mg | 本体及びPTP包装 | T72 |

2. 製剤の組成

| 販売名 | アルボ錠100mg | アルボ錠200mg |
|-------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| 成分・含量 | 1錠中 日局 オキサプロジン 100mg | 1錠中 日局 オキサプロジン 200mg |
| 添加物 | カルメロースカルシウム ヒプロメロース 結晶セルロース メタケイ酸アルミン酸マグネシウム ステアリン酸マグネシウム | |

3. 製剤の各種条件下における安定性

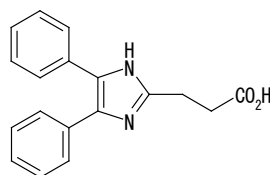
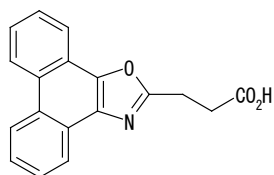
各種条件下における安定性

| 製剤 | 試験 | 保存条件 | 保存期間 | 保存状態 | 結果 |
|--------|-----------|-----------|-----------------------|-------------------------|------|
| 100mg錠 | 長期保存試験 | 室温 | 5カ年 | ・PTP/ピロー/紙器包装(遮光) | 変化なし |
| | 加温保存試験 | 40℃ | 6ヵ月 | ・PTP包装(遮光) | 変化なし |
| | | 50℃ | 3ヵ月 | ・カン包装(密閉) | 変化なし |
| | 加温・加湿保存試験 | 40℃・75%RH | 6ヵ月 | ・PTP包装(遮光) ・カン包装(開放) | 変化なし |
| | 光照射保存試験 | 室内散光 | 3ヵ月 | ・PTP包装(遮光) ・カン包装(密閉) | 変化なし |
| 3ヵ月 | | | ・PTP包装(無色) ・無色ペトリ皿 | 1ヵ月目より芳香臭の発生を認めた。 | |
| 200mg錠 | 長期保存試験 | 室温 | 5カ年 | ・PTP/ピロー/紙器包装(遮光) | 変化なし |
| | 加温保存試験 | 40℃ | 6ヵ月 | ・PTP包装(遮光) | 変化なし |
| | | 50℃ | 3ヵ月 | ・カン包装(密閉) | 変化なし |
| | 加温・加湿保存試験 | 40℃・75%RH | 6ヵ月 | ・PTP包装(遮光) ・カン包装(開放) | 変化なし |
| | 光照射保存試験 | 室内散光 | 3ヵ月 | ・PTP包装(遮光) ・カン包装(密閉) | 変化なし |
| 3ヵ月 | | | ・PTP包装(無色) ・無色ペトリ皿 | 1ヵ月目より芳香臭の発生を認めた。 | |

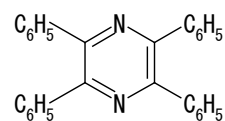
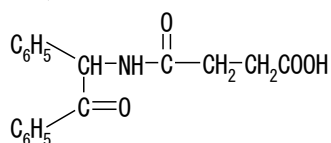
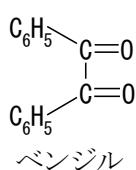
4. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

5. 混入する可能性のある夾雑物



4,5-ジフェニル-2-イミダゾールプロピオン酸



テトラフェニルピラジン

6. 溶出試験

該当資料なし

7. 製剤中の有効成分の確認試験法

1) 芳香族第一アミン定性反応を呈する。

2) 赤外吸収スペクトル測定法

波数 1719cm^{-1} 、 1442cm^{-1} 、 1271cm^{-1} 、 1059cm^{-1} 、 965cm^{-1} 、 922cm^{-1} 、 758cm^{-1} 、及び
 692cm^{-1} 付近に吸収を認める。

3) 液体クロマトグラフ

内部標準物質ジフェニルに対する試料溶液のオキサプロジンの相対保持時間は標準溶液に
等しい。

8. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフ法

メタノールを用いて抽出した液で試験する。

充填剤：オクタデシルシリル化シリカゲル

移動相：メタノール・水・リン酸混液（650：350：2）

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：280nm）

9. 容器の材質

PTP：ポリプロピレン（PP）、アルミニウム、

10. その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果, 2. 用法及び用量

| 効能・効果 | 用法・用量 |
|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| ○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、変 形性脊椎症、頸肩腕症候群、肩関節周囲炎、 痛風発作 | 通常、成人にはオキサプロジンとして1日量 400mgを1～2回に分けて経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日 最高量は600mgとする |
| ○外傷後及び手術後の消炎・鎮痛 | |

3. 臨床成績

(1) 臨床効果^{5~17)}

承認時に実施された二重盲検比較試験^{5~9)}を含む臨床試験及び市販後使用成績調査の成績は以下の通りである。

| 疾患名 | 改善率(%)【改善以上】 |
|----------------|----------------------|
| 関節リウマチ | 52.1 (894 / 1715) |
| 変形性関節症 | 67.8 (2172 / 3203) |
| 腰痛症 | 84.6 (11065 / 13076) |
| 変形性脊椎症 | 67.9 (2153 / 3170) |
| 頸肩腕症候群 | 80.5 (2712 / 3369) |
| 肩関節周囲炎 | 77.0 (2100 / 2727) |
| 痛風発作 | 86.3 (176 / 204) |
| 外傷後及び手術後の炎症・疼痛 | 84.0 (1549 / 1844) |

(2) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

該当しない

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

イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、プラノプロフェン、チアプロフェン酸、ロキソプロフェンナトリウム他（以上プロピオン酸系）

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序¹⁸⁾

オキサプロジンの抗炎症・鎮痛作用は、主としてプロスタグランジン生合成抑制作用に基づくものと考えられる。

ウシ精のう腺を用いた*in vitro*試験でシクロオキシゲナーゼを阻害することにより、プロスタグランジン生合成を抑制した。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗炎症作用¹⁸⁾

ラットにおけるカラゲニン急性足浮腫法、綿球肉芽腫法、アジュバント関節炎法などの急性・慢性炎症に対する抑制作用はアスピリンと同程度であった。また、マウスにおけるカラゲニン急性足浮腫法による炎症に対しては、イブプロフェン、フェンブフェン、スリンダクより強い抑制作用を示し、酢酸惹起血管透過性亢進に対しても、フェニルブタゾン、アスピリン、イブプロフェンより強い抑制作用を示した。

2) 鎮痛作用¹⁹⁾

ラットにおけるRandall-Selitto法、硝酸銀関節炎法、アジュバント関節炎法などの急性・慢性炎症性疼痛に対する抑制作用はアスピリンより若干強い程度であったが、マウスにおける酢酸・フェニルキノリン・アセチルコリンwrithing法、イースト投与圧刺激法では、フェニルブタゾン、アスピリンよりはるかに強い抑制作用を示した。

また、イヌにおける尿酸関節炎疼痛抑制作用は約20時間持続した。

(3) 薬理学的特徴¹⁸⁾

オキサプロジンは、急性・慢性炎症並びに急性・慢性炎症性疼痛を抑制する。

ラットでの抗炎症効果はアスピリンと同程度であったが、胃粘膜障害作用はフェニルブタゾン及びアスピリンより弱く、イブプロフェンと同程度であった。以上のことから、オキサプロジンは一般的な酸性非ステロイド性消炎鎮痛剤と同質の抗炎症活性を有するが、消化管障害は比較的弱いものと考えられた。

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²⁾

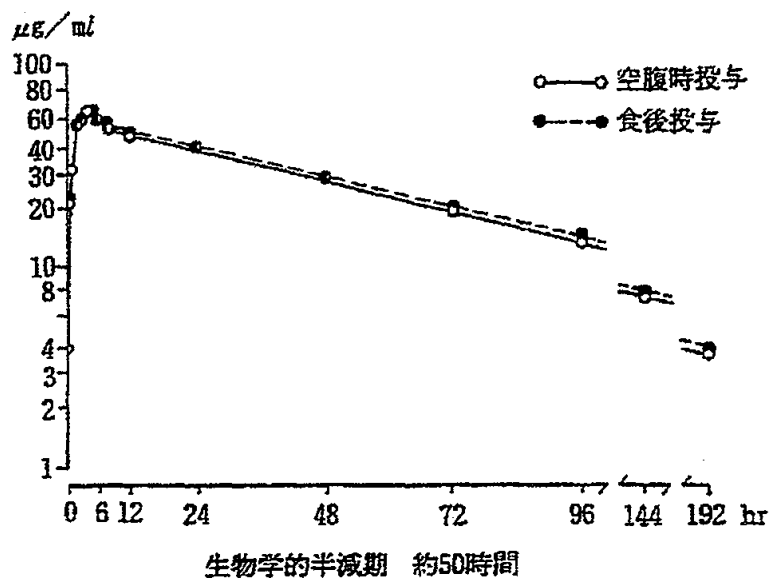
健康成人にオキサプロジン400mgを単回経口投与した場合、血中濃度は約3.7時間後に最高に達した。

(3) 通常用量での血中濃度²⁾

1) 単回投与

健康成人にオキサプロジン400mgを単回投与した場合、血中濃度は約3.7時間後に最高に達し、その血中濃度は約67 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で、その後約50時間の半減期で緩徐に減少した。

オキサプロジン（400mg）単回投与後の血清中濃度推移（ヒト）（n=6）



2) 反復投与

健康成人にオキサプロジン400mgを1日1回又は2回に分割して10日間連続経口投与した場合の血中濃度は、いずれも4~6日間で定常状態に達し、その平均血中濃度はいずれの投与方法でもほぼ一定値（約100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）を示した。

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数⁴⁾

0.604±0.127hr⁻¹ (ヒト400mg単回投与)

(2) バイオアベイラビリティ³⁾

¹⁴C-オキサプロジンヒトに投与後60%以上の放射活性が尿中から回収されることにより、本剤の吸収は良好である。同時に糞便中の放射活性はほとんどが48時間以降に排泄されたもので、またこれが代謝産物であることは、本剤の糞便排泄が胆汁中排泄によることを示唆している。したがって本剤の吸収はほぼ完全と考えられる。

本剤を連投(10日間)すると、C_{max}は単回投与時の推定値より約40%減少する。これは本剤の血清中濃度が上昇した結果蛋白結合率が低下し、非結合型薬物の濃度が増加することにより全身クリアランスが亢進し、排泄が促進されたことを示す。

(3) 消失速度定数⁴⁾

0.0241±0.0059hr⁻¹ (ヒト400mg単回投与)

(4) クリアランス⁴⁾

113±4mL/hr

(5) 分布容積⁴⁾

6.90±0.59L

(6) 血漿蛋白結合率⁴⁾

総オキサプロジン濃度 50 μg/mL 結合率 約99.8%

総オキサプロジン濃度 150 μg/mL 結合率 約99.7%

ヒト血清中に種々の濃度で¹⁴C-オキサプロジン(0.8~300 μg/mL)を添加し、総薬物濃度と非結合型薬物の比率との相関を予測した結果、血清中総オキサプロジン濃度の上昇に伴い、蛋白結合率は低下した(*in vitro*)。

3. 吸収

(1) 吸収部位¹⁾

〈参考〉

幽門結紮又は腸管結紮ラットを用いて¹⁴C-オキサプロジンの吸収部位を調べた結果、胃からの吸収もわずかに認められたが、主な吸収部位は腸管であった。

ラット、マウス、ウサギ及びイヌに¹⁴C-オキサプロジン 50mg/kgを経口投与したのちの血中放射能濃度は、いずれの動物種においても速やかに上昇し、血中からの消失半減期はウサギ、ラットが3~4時間、マウスが8.3時間、イヌは53.9時間と著明に長かった。

(2) 腸肝循環¹⁾

〈参考〉

ラットに¹⁴C-オキサプロジン¹⁹を投与後採取した胆汁1mLを別の胆管カニューレションを施したラットの十二指腸内に注入し、再度胆汁中に排泄される放射能を測定した結果、48時間までに約70%が回収され腸肝循環の存在が示された。

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 胎児への移行性²⁰⁾

〈参考〉

妊娠ラットに¹⁴C-オキサプロジン¹⁹を経口投与し、胎児への移行性を全身オートラジオグラフィ及び組織中濃度の定量により検討した。妊娠12日目の全胎児中濃度は投与後2時間で母体の血漿の約1/10であり、胎児への移行が血液-胎盤関門により強く阻止されることが示された。妊娠19日目では胎児の肝、腎などに活性が検出されたが、母体血漿の約1/6と低濃度であった。なお、母体の分布パターンは雄ラットの場合と同様であった。

(3) 乳汁中への移行性²⁰⁾

〈参考〉

分娩5日後のラットに¹⁴C-オキサプロジン¹⁹を投与し、経時的に乳汁を採取して放射能濃度を測定した結果、母体の最高血中濃度とほぼ同じレベルの活性が検出された。また、乳汁を介しての乳児一匹当たりの総移行量は、投与後24時間までで投与量の0.1%にすぎなかった。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性²¹⁾

〈参考〉

マウス、ラット及びウサギに¹⁴C-オキサプロジン¹⁹を経口投与したのちの組織中放射能濃度は、肝、腎に高い分布が認められ、他の組織は血漿レベルより低く中枢神経系への移行は極めて低かった。また特定臓器への蓄積性、残留性は認められなかった。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路^{2)、3)}

健康成人にオキサプロジン400mgを単回経口投与した場合、5日間で尿中には投与量の約32%が排泄された。主代謝物はオキサプロジンのエステル型グルクロニドでありほかにフェニル基の水酸化体及びそれらのグルクロニドが検出された。

〈参考〉²²⁾

イヌ及びマウスの血漿においては大部分が未変化体であり、代謝物は極めて少量であったのに対し、ウサギ、ラットでは多量の代謝物が検出された。

尿中代謝物を分析した結果、イヌは未変化体が大部分を占めたのに対して、マウス、ウサギはフェニル基の水酸化体であるM-2、M-3あるいはそのグルクロニドが主要代謝物であった。ラットの場合にはこれらの他にフェニル基のメトキシ水酸化体あるいはジオール体の生成も認められた。

(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²³⁾

代謝物5-(4-ヒドロキシフェニル)-4-フェニル-2-オキサゾールプロピオン酸（M-2）、4-(4-ヒドロキシフェニル)-5-フェニル-2-オキサゾールプロピオン酸（M-3）、副生成物4, 5-ジフェニル-2-オキサゾールプロピオン酸アミド（Wy-22075）、4, 5-ジフェニル-2-イミダゾールプロピオン酸（Wy-23120）の抗炎症鎮痛作用を検討したが、これらはオキサプロジンの1/6～1/10の効力にすぎないか、試験項目によっては無効であった。

(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^{2)、3)} (2) 排泄率^{2)、3)}

健康成人にオキサプロジン400mgを単回経口投与した場合、5日間で尿中には投与量の約32%が排泄された。

〈参考〉

海外において健康成人男子にオキサプロジン600mgを単回投与した場合、投与後15日間の尿中回収率は約60%であった。

〈参考〉

ラット、マウス、ウサギの場合は投与量の多くが48時間までに尿糞中に回収されたが、イヌの排泄はより緩慢であり、体内貯留性に種差がみられた。

ウサギ、サルは尿中に、イヌ、ラット、マウスは糞中に多く排泄された。

胆汁排泄は48時間までにラットが60%、ウサギが18%であった。¹⁾

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析²⁴⁾

海外において健康成人、クレアチニンクリアランスの低下した患者及び血液透析患者各5名にオキサプロジン600mgを単回経口投与し、体内動態を検討した。3群間には有意な半減期の差は認められなかったが、患者群の最高血中濃度及びAUCは健康成人群より低かった。患者群では血漿中のアルブミン含量が低いことから、健康成人群の場合よりオキサプロジンは薬理作用を示す蛋白非結合型として多く存在すると考えられた。したがって腎機能障害患者には、この点を配慮した投与が望まれる。

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

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（ただし、「慎重投与」の項参照）〔副作用として消化性潰瘍が報告されているため、消化性潰瘍を悪化させるおそれがある。〕
2. 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いるため、肝障害を悪化させるおそれがある。〕
3. 重篤な腎障害のある患者〔腎血流量を低下させ腎障害を悪化させるおそれがある。〕
4. 本剤の成分に対し過敏症の患者
5. アスピリン喘息（非ステロイド性消炎鎮痛剤等による喘息発作の誘発）又はその既往歴のある患者〔喘息発作を誘発させるおそれがある。〕
6. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

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 [消化性潰瘍を再発させるおそれがある。]
- (2) 非ステロイド性消炎鎮痛剤の長期投与による消化性潰瘍のある患者で、本剤の長期投与が必要であり、かつミソプロストールによる治療が行われている患者 [ミソプロストールは非ステロイド性消炎鎮痛剤により生じた消化性潰瘍を効能・効果としているが、ミソプロストールによる治療に抵抗性を示す消化性潰瘍もあるので、本剤を継続投与する場合には、十分経過を観察し、慎重に投与すること。]
- (3) 血液の異常又はその既往歴のある患者 [血液の異常を悪化又は再発させるおそれがある。]
- (4) 肝障害又はその既往歴のある患者 [肝障害を悪化又は再発させるおそれがある。]
- (5) 腎障害又はその既往歴のある患者 [腎血流量を低下させ腎障害を悪化又は再発させるおそれがある。]
- (6) 過敏症の既往歴のある患者
- (7) 気管支喘息の患者 [喘息発作を誘発させるおそれがある。]
- (8) 潰瘍性大腸炎の患者 [症状を悪化させるおそれがある。]
- (9) クロウン病の患者 [症状を悪化させるおそれがある。]
- (10) 高齢者 [「重要な基本的注意」、「高齢者への投与」の項参照]
- (11) 小児 [「重要な基本的注意」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。
 - 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) 外傷後及び手術後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) 炎症及び疼痛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。
- (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。
- (5) 感染症を不顕性化するおそれがあるので、感染症を合併している患者に対し用いる場合には適切な抗菌剤を併用し、観察を十分に行い慎重に投与すること。
- (6) 他の非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用は避けることが望ましい。
- (7) 高齢者及び小児には副作用の発現に特に注意し、必要最小限の使用にとどめるなど慎重に投与すること。

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 |
| 経口抗凝血剤 | 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。 | 本剤は血漿アルブミンと高率に結合するので、血漿アルブミン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。 |
| リチウム製剤 | 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生合成阻害作用により、炭酸リチウムの腎排泄が減少するためと考えられている。 |
| ニューキノロン系抗菌剤 | 動物実験で痙攣があらわれたとの報告があるので注意すること。 | 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、痙攣誘発作用を起こす。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。 |

(3) 食品、嗜好品等による影響²⁾

食後投与と空腹投与時ではTmax、CmaxおよびAUCに有意差をみず、本剤の体内動態は摂食の有無にほとんど影響されない。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

総症例43,787例中、571例（1.30%）648件に副作用が認められた。その主な副作用は胃部不快感117件、胃痛112件、発疹62件、嘔気41件、浮腫31件であった。[再審査結果時]

1) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

- 1) ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（頻度不明）：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常（蕁麻疹、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。
- 2) 消化性潰瘍（頻度不明）：消化性潰瘍があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常（胃痛、嘔吐、吐血・下血等を伴う胃腸出血）が認められた場合には必要に応じて減量、休薬、投与中止等の適切な処置を行うこと。
- 3) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens - Johnson症候群）（頻度不明）、急性腎障害（頻度不明）：皮膚粘膜眼症候群（Stevens - Johnson症候群）、急性腎障害が報告されているので、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。

2) その他の副作用

| | 0.1～1%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 |
|-------|-------------|------------------------------------------------------------------------|-------------|
| 精神神経系 | | 眠気 めまい 頭痛 | |
| 消化器 | 胃部不快感 胃痛 | 嘔気 食欲不振 便秘 下痢 口内炎 胃炎 腹痛 腹部不快感 舌の荒れ 口渇 嘔吐 | |
| 血液 | | | 貧血 白血球減少 |
| 皮膚 | 発疹 | かゆみ | |
| 肝臓 | | AST(GOT)の上昇 ALT(GPT)の上昇 A1-Pの上昇 | 肝炎 |
| その他 | | 浮腫 けん怠感 胸部圧迫感 霞目 発汗 耳鳴り 尿沈渣異常 | |

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

承認時及び使用成績調査

[再審査期間：昭和60年（1985年）8月22日～平成3年（1991年）8月21日]

| | 承認時迄の調査 | 使用成績調査 | 合計 | |
|----------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 解析対象例数 | 2,518 | 41,269 | 43,787 | |
| 副作用発現症例数 | 181 (7.19%) | 390 (0.95%) | 571 (1.30%) | |
| 副作用発現件数 | 214 (8.50%) | 434 (1.05%) | 648 (1.48%) | |
| 内訳（件数） | | | | |
| 消化器 | 胃・腹痛 | 42 (1.67%) | 85 (0.20%) | 127 (0.29%) |
| | 胃・腹部不快感 | 38 (1.51%) | 86 (0.21%) | 124 (0.28%) |
| | 嘔気・嘔吐 | 14 (0.56%) | 30 (0.07%) | 44 (0.10%) |
| | 食欲不振 | 12 (0.48%) | 20 (0.05%) | 32 (0.07%) |
| | 胃腸障害 | 2 (0.08%) | 26 (0.06%) | 28 (0.06%) |
| | 便秘 | 9 (0.36%) | 16 (0.04%) | 25 (0.06%) |
| | 下痢 | 3 (0.12%) | 15 (0.04%) | 18 (0.04%) |
| | 胃炎 | 2 (0.08%) | 14 (0.03%) | 16 (0.04%) |
| | 胃重感 | 6 (0.24%) | 5 (0.01%) | 11 (0.03%) |
| | 胸やけ | 3 (0.12%) | 7 (0.02%) | 10 (0.02%) |
| | 胃・腹部膨満感 | 3 (0.12%) | 4 (0.01%) | 7 (0.02%) |
| | 胃部灼熱感 | | 1 (0.00%) | 1 (0.00%) |
| | 悪心 | | 1 (0.00%) | 1 (0.00%) |
| | むかつき | | 1 (0.00%) | 1 (0.00%) |
| タール便 | | 1 (0.00%) | 1 (0.00%) | |
| 十二指腸潰瘍悪化 | | 1 (0.00%) | 1 (0.00%) | |
| 小計 | 134 (5.32%) | 313 (0.76%) | 447 (1.02%) | |
| 過敏症 | 発疹 | 15 (0.60%) | 47 (0.11%) | 62 (0.14%) |
| | かゆみ | 3 (0.12%) | 3 (0.01%) | 6 (0.01%) |
| | 発赤 | 1 (0.04%) | 3 (0.01%) | 4 (0.01%) |
| | 薬疹 | | 2 (0.00%) | 2 (0.00%) |
| | 蕁麻疹 | | 1 (0.00%) | 1 (0.00%) |
| | 皮膚炎 | 1 (0.04%) | | 1 (0.00%) |
| 小計 | 20 (0.79%) | 56 (0.14%) | 76 (0.17%) | |
| 精神神経系 | 眠気 | 7 (0.28%) | 6 (0.01%) | 13 (0.03%) |
| | めまい | 3 (0.12%) | 4 (0.01%) | 7 (0.02%) |
| | 頭痛 | 4 (0.16%) | 2 (0.00%) | 6 (0.01%) |
| | ふらふら感 | 1 (0.04%) | 3 (0.01%) | 4 (0.01%) |
| | 不眠 | | 1 (0.00%) | 1 (0.00%) |
| | 心悸亢進 | | 1 (0.00%) | 1 (0.00%) |
| 小計 | 15 (0.60%) | 17 (0.04%) | 32 (0.07%) | |
| 肝臓 | ALT(GPT)の上昇 | 7 (0.28%) | 2 (0.00%) | 9 (0.02%) |
| | AST(GOT)の上昇 | 4 (0.16%) | 3 (0.01%) | 7 (0.02%) |
| | Al-Pの上昇 | 1 (0.04%) | | 1 (0.00%) |
| | 肝機能悪化 | | 1 (0.00%) | 1 (0.00%) |
| | 小計 | 12 (0.48%) | 6 (0.01%) | 18 (0.04%) |
| その他 | 浮腫・腫脹 | 12 (0.48%) | 20 (0.05%) | 32 (0.07%) |
| | 口内炎 | 9 (0.36%) | 9 (0.02%) | 18 (0.04%) |
| | 舌の荒れ | 2 (0.08%) | 2 (0.00%) | 4 (0.01%) |
| | 口渇・口内乾燥 | 1 (0.04%) | 3 (0.01%) | 4 (0.01%) |
| | 胸部圧迫感 | 1 (0.04%) | 1 (0.00%) | 2 (0.00%) |
| | 霞目 | 1 (0.04%) | 1 (0.00%) | 2 (0.00%) |
| | けん怠感 | 1 (0.04%) | 1 (0.00%) | 2 (0.00%) |
| | 発汗 | 1 (0.04%) | | 1 (0.00%) |
| | 耳鳴り | 1 (0.04%) | | 1 (0.00%) |

| | | | | |
|-----|------------|------------|------------|-----------|
| その他 | 気分不快 | 1 (0.04%) | | 1 (0.00%) |
| | 尿混濁 | 1 (0.04%) | | 1 (0.00%) |
| | 頻尿 | | 1 (0.00%) | 1 (0.00%) |
| | 咳 | | 1 (0.00%) | 1 (0.00%) |
| | 結膜充血 | | 1 (0.00%) | 1 (0.00%) |
| | 唾液増加 | | 1 (0.00%) | 1 (0.00%) |
| | 顔面熱感 | | 1 (0.00%) | 1 (0.00%) |
| | 尿沈渣 | 1 (0.04%) | | 1 (0.00%) |
| | 白血球減少 | 1 (0.04%) | | 1 (0.00%) |
| 小計 | 33 (1.31%) | 42 (0.10%) | 75 (0.17%) | |

(3) 背景別副作用発現率 (使用成績調査集計)

| | | |
|-----------|-----------|---------------------|
| 年 齢 別 | ～29才 | 17 / 3271 (0.52%) |
| | ～49才 | 80 / 10012 (0.80%) |
| | ～69才 | 137 / 12702 (1.08%) |
| | 70才～ | 56 / 4457 (1.26%) |
| | 不明又は未記載 | 5 / 247 (2.02%) |
| 合 併 症 | あり | 237 / 27904 (0.85%) |
| | なし | 58 / 2784 (2.08%) |
| 1 日 投 与 量 | ～200mg | 5 / 656 (0.76%) |
| | 201～399mg | 1 / 381 (0.26%) |
| | 400mg | 216 / 23493 (0.92%) |
| | 401～600mg | 71 / 6110 (1.16%) |
| | 600mg< | 1 / 33 (3.03%) |
| | 不明又は未記載 | 1 / 16 (6.25%) |
| 投 与 方 法 | 分 1 | 42 / 3515 (1.19%) |
| | 分 2 | 182 / 20846 (0.87%) |
| | 分 3 | 70 / 6254 (1.12%) |
| | 分 4 | 0 / 5 (0.00%) |
| | その他 | 1 / 69 (1.45%) |
| 併 用 薬 | あり | 37 / 9731 (0.38%) |
| | なし | 258 / 20958 (1.23%) |
| 使 用 理 由 | 関節リウマチ | 23 / 1532 (1.50%) |
| | 変形性関節症 | 31 / 3024 (1.03%) |
| | 腰痛症 | 101 / 13495 (0.75%) |
| | 変形性脊椎症 | 62 / 3516 (1.76%) |
| | 頸肩腕症候群 | 32 / 3331 (0.96%) |
| | 肩関節周囲炎 | 21 / 2631 (0.80%) |
| | 痛風発作 | 1 / 186 (0.54%) |
| | 外傷後 | 15 / 1543 (0.97%) |
| | 手術後 | 1 / 209 (0.48%) |
| | その他 | 31 / 2310 (1.34%) |

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

4. 本剤の成分に対し過敏症の患者
5. アスピリン喘息（非ステロイド性消炎鎮痛剤等による喘息発作の誘発）又はその既往歴のある患者〔喘息発作を誘発させるおそれがある。〕

【使用上の注意】

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (6) 過敏症の既往歴のある患者

【使用上の注意】

4. 副作用

(1) 重大な副作用

- 1) ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（頻度不明）：ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常（蕁麻疹、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。

9. 高齢者への投与

本剤は、主として腎臓から排泄され、また血漿アルブミンとの結合性が強い（「相互作用」の項参照）薬物であるので、少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔高齢者では、一般に腎機能の低下により高い血中濃度が持続したり、血漿アルブミンの減少により、遊離の薬物の血中濃度が高くなるおそれがある。〕

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、妊娠末期のラットに投与した実験で、胎児の動脈管収縮が報告されている。〕
- (2) 授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けること。〔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

小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

二重盲検試験及び一般試験の計1,203例について投与開始前及び終了時の検査値の推移において各項目の平均値に臨床的に意味のある変動は認められなかった。

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

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

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。

16. その他

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

(1) 中枢神経系に対する作用 ²⁵⁾

大量投与により若干の中枢神経抑制作用を有する。しかし対照薬であるイブプロフェン、フェニルブタゾンでも同様の中枢神経抑制作用が認められたことからこれら対照薬と同質の作用があると考えられた。

(2) 自律神経系及び摘出平滑筋に対する作用 ²⁶⁾

各種アゴニストによる摘出平滑筋（回腸、胃、輸精管、子宮、気管）の収縮をオキサプロジンは非競合的に抑制し、また子宮や回腸の自動運動も抑制するが、いずれも非常に弱い作用であった。炭末輸送能、生体位消化管運動抑制も極めて弱かった。

(3) 呼吸・循環系に対する作用 ²⁶⁾

特に無し

(4) 泌尿器系・体性神経系及びその他に対する作用 ²⁶⁾

オキサプロジンは表面・浸潤・伝達麻酔作用及び血液凝固系、溶血性、尿排泄、胆汁排泄に対する作用は認められなかった。

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

急性毒性 ²⁷⁾

オキサプロジンLD₅₀値 (mg/kg)

| 動物種・性 | | 投与経路 | | | |
|-----------------|---|--------|-------|-----|-----|
| | | 経口 | 皮下 | 腹腔内 | 静脈内 |
| マウス (d d Y系) | ♂ | 1,530 | 893 | 385 | 93 |
| | ♀ | 1,210 | 556 | 376 | 102 |
| ラット (SD系) | ♂ | 4,470 | 4,580 | 541 | 85 |
| | ♀ | >5,000 | 2,910 | 506 | 82 |

中毒症状はいずれの動物種、いずれの投与経路においても酸性抗炎症剤に共通してみられる鎮静、呼吸数減少などの中枢抑制症状並びに閉眼、間代性痙攣などが見られ、特異的なものはなかった。

最大無作用量はラットで25mg/kg、イヌで6.4mg/kgと考えられた。

(2) 反復投与毒性試験 ^{28~30)}

亜急性毒性・慢性毒性

ラットに65, 160, 400及び1000mg/kg/日を30日間、また、25, 50, 100, 200および400mg/kg/日を6ヶ月間経口投与した試験において、高投与量では体重増加抑制、消化管障害に伴う変化と考えられる軽度な貧血、薬物代謝酵素誘導に基づく肝細胞肥大が認められた。

しかし65mg/kg/日を30日間及び25mg/kg/日を6ヶ月間経口投与しても特記すべき変化は認められなかった。

ラットの場合亜急性毒性における最大無作用量は65mg/kg、慢性毒性における最大無作用量は25mg/kgであった。

また、イヌに6.4, 16, 40mg/kg/日を6ヶ月間経口投与した試験では、40mg/kg/日に貧血及び消化管障害が観察された。

イヌにおける最大無作用量は6.4mg/kgと推察された。

(3) 生殖発生毒性試験 ^{31~34)}

オキサプロジンの生殖に及ぼす影響を検討するため、妊娠前、妊娠初期（ラット）、器官形成期（ラット、ウサギ）並びに周産期・授乳期（ラット）の各投与試験を行った。

20~300mg/kg/日をラットの妊娠前及び妊娠初期に経口投与した試験では、300mg/kg/日においても生殖能に対する有害作用は認められなかった。

20~500mg/kg/日をラットの、また、3~30mg/kg/日をウサギの胎児の器官形成期に経口投与した試験では、催奇形性作用は認められず、産児の発育、生殖能にも異常は認められなかった。20~400mg/kg/日をラットの周産期・授乳期に経口投与した試験では400mg/kg/日で母体及び産児の体重に増加抑制が認められた以外には産児の行動、学習能及び生殖能に影響は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性

1) 突然変異性 ³⁵⁾

哺乳動物（ラット）肝臓由来の薬物代謝酵素系を組み込んだ細菌株復帰突然変異試験（Ames試験）ならびに哺乳動物（マウス）を用いた染色体異常誘発試験同じくマウスを用いた小核形成試験のそれぞれにおいて陰性であった。

2) 溶血性組織障害 ²⁶⁾

溶血性については、イヌ赤血球 *in vitro*でオキサプロジンは 2×10^{-3} Mの濃度まで溶血性は認められなかった。

3) 身体依存性 ³⁶⁾

ラットにオキサプロジンを反復投与しても抗炎症及び鎮痛作用に対する耐性は形成されず、MOR (morphine hydrochloride)、PHB (phenobarbital) 型の身体依存性はないものと考えられる。

4) 抗原性 ³⁷⁾

アナフィラキシー反応、モルモット受身皮膚アナフィラキシー（PCA）反応、受身血球凝集（PHA）反応、アルサス反応、遅延型皮膚反応、ラット受身皮膚アナフィラキシー（PCA）反応により抗原性を観察したが、いずれの試験においても抗原性は認められなかった。

- 5) 癌原性³⁸⁾
2年間の発癌性試験において、オキサプロジンに癌原性を示唆する所見は得られていない(ラット)。
- 6) 局所刺激性³⁹⁾
皮膚一次刺激性、眼粘膜刺激性を検討したところ、いずれの試験にも刺激性は認められなかった。(ウサギ)。
- 7) 感覚器に対する作用⁴⁰⁾
網膜機能に及ぼす影響、視覚系に及ぼす影響及び臓器に対する作用を検討した結果、致死量以下の用量では影響は認められなかった(ラット)。
- 8) 肝臓に対する作用⁴¹⁾
オキサプロジンは肝臓に対し薬物代謝酵素誘導、BSP排泄促進等の機能亢進作用を有するが、障害作用はないと判断した(ラット)。
- 9) 腎臓に対する作用⁴²⁾
オキサプロジン200, 400mg/kgのラット経口投与により、摂水量の増加、腎臓重量の増加が認められた。
しかし、尿成分の半定量、クレアチニンクリアランス、PSP排泄、酸負荷及び病理学的な各検査において、対照として用いたピューロマイシン、ゲンタマイシン、フェニルアントラニル酸で認められたような腎機能異常を示す変化は認められなかった。
- 10) 胎児動脈管に対する作用⁴³⁾
オキサプロジンはラットに対し、他の非ステロイド性消炎鎮痛剤にみられるのと同様な胎児動脈管収縮作用を示したが、その程度はアスピリンよりやや高く、インドメタシン、イブプロフェンより弱かった。

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限

使用期限：5年

2. 貯法・保存条件

しゃ光・室温保存

3. 薬剤取扱い上の注意点

該当しない

4. 承認条件

該当しない

5. 包装

アルボ錠100mg：PTP100錠

アルボ錠200mg：PTP100錠

6. 同一成分・同効薬

同効薬：イブプロフェン、インドメタシン、ジクロフェナクナトリウム、アンピロキシカム、ザルトプロフェン、プラノプロフェン、ロキソプロフェンナトリウム等

7. 国際誕生年月日

1968年7月13日

8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号

承認年月日

アルボ錠100mg：2007年 3月22日 [アルボ100：1985年 8月22日]

アルボ錠200mg：2007年 3月22日 [アルボ200：1985年 8月22日]

承認番号

アルボ錠100mg：21900AMX00675000 [アルボ100：(60AM) 第4126号]

アルボ錠200mg：21900AMX00676000 [アルボ200：(60AM) 第4127号]

9. 薬価基準収載年月日

アルボ錠100mg：2007年 6月15日 [アルボ100：1985年12月17日]

アルボ錠200mg：2007年 6月15日 [アルボ200：1985年12月17日]

10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：1992年12月 2日

12. 再審査期間

6年間（1985年8月22日～1991年8月21日：終了）

13. 長期投与の可否

該当しない

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

アルボ錠100mg：1149026F1056 [アルボ100：1149026F1030]

アルボ錠200mg：1149026F2206 [アルボ200：1149026F2036]

15. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 諏訪 俊男 ほか：応用薬理, 27(1), 133~139(1984)
- 2) 東 威 ほか：臨床薬理, 15(4), 555~565(1984)
- 3) Janssen, F. W., et al : Clin. Pharmacol. Ther. 27(3), 352~362(1980)
- 4) 諏訪 俊男 ほか：薬学雑誌, 107(6), 440~448(1987)
- 5) 塩川 優一 ほか：炎症, 4(2), 131~149(1984)
- 6) 塩川 優一 ほか：医学のあゆみ, 130(5), 386~403(1984)
- 7) 広畑 和志 ほか：医学のあゆみ, 130(2), 164~178(1984)
- 8) 津山 直一 ほか：臨床評価, 12(3), 729~764(1984)
- 9) 鈴木 勝己 ほか：Prog. Med., 4(4), 975~994(1984)
- 10) 津山 直一 ほか：基礎と臨床, 18(3), 1021~1036(1984)
- 11) 菅原 幸子 ほか：基礎と臨床, 18(4), 1135~1146(1984)
- 12) 室田 景久 ほか：基礎と臨床, 18(3), 1037~1045(1984)
- 13) 岡田 孝三 ほか：基礎と臨床, 18(4), 1249~1253(1984)
- 14) 花井 謙次 ほか：基礎と臨床, 18(4), 1254~1262(1984)
- 15) 猪又 義男 : 基礎と臨床, 18(4), 1297~1302(1984)
- 16) 山中 寿 ほか：臨床成人病, 14(6), 849~857(1984)
- 17) 青木 虎吉 ほか：基礎と臨床, 18(4), 1337~1341(1984)
- 18) 樋口 昭平 ほか：日薬理誌, 83(5), 383~394(1984)
- 19) 天沼 二三雄 ほか：日薬理誌, 83(4), 345~354(1984)
- 20) 諏訪 俊男 ほか：応用薬理, 27(1), 157~163(1984)
- 21) 諏訪 俊男 ほか：応用薬理, 27(1), 141~146(1984)
- 22) 諏訪 俊男 ほか：応用薬理, 27(1), 147~155(1984)
- 23) 天沼 二三雄 ほか：「社内資料」
- 24) Chiang, S. T., et al : Clin. Pharmacol. Ther. 31(4), 509~515(1982)
- 25) 天沼 二三雄 ほか：応用薬理, 27(2), 315~328(1984)
- 26) 土田 勝晴 ほか：応用薬理, 27(2), 329~344(1984)
- 27) 阿部 訓志 ほか：医薬品研究, 15(3), 359~370(1984)
- 28) 木村 正明 ほか：医薬品研究, 15(3), 371~390(1984)
- 29) 樽本 保男 ほか：医薬品研究, 15(3), 391~405(1984)
- 30) 樽本 保男 ほか：医薬品研究, 15(3), 406~418(1984)
- 31) 山田 隆 ほか：医薬品研究, 15(2), 207~224(1984)
- 32) 山田 隆 ほか：医薬品研究, 15(2), 225~249(1984)
- 33) 山田 隆 ほか：医薬品研究, 15(2), 250~264(1984)
- 34) 山田 隆 ほか：医薬品研究, 15(2), 265~292(1984)
- 35) 安井 一 ほか：基礎と臨床, 18(2), 461~467(1984)
- 36) 阿部 訓志 ほか：応用薬理, 27(2), 345~352(1984)
- 37) 阿部 訓志 ほか：基礎と臨床, 18(2), 453~460(1984)

- 38) Green, M. A., et al :ワイス社「社内資料」
- 39) 大島 隆 :「社内資料」
- 40) 阿部 訓志 ほか：基礎と臨床, 18(2), 468～486(1984)
- 41) 阿部 訓志 ほか：基礎と臨床, 18(2), 489～495(1984)
- 42) 阿部 訓志 ほか：基礎と臨床, 18(2), 496～510(1984)
- 43) 山田 隆 ほか：基礎と臨床, 18(2), 528～532(1984)

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

主な外国での発売状況

- DAYPRO (PFIZER, アメリカ, 1993年発売)
- DAYPRO (PFIZER, プエルトリコ, 1993年発売)
- DAYPRO (PFIZER, カナダ, 1997年発売)
- DURAPROX (SANOFI-AVENTIS, チリ, 2002年発売)
- DURAPROX (WYETH, メキシコ, 1985年発売)
- DURAPROX (IL DONG, 韓国, 1992年発売)
- OXZIN (IL HWA, 韓国, 1996年発売)
- VOIR (ALET, アルゼンチン, 1995年発売)
- WALIX (FIDIA, イタリア, 2000年発売)

XIII. 備考

その他の関連資料



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/>