

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 2013 に準拠して作成

非ステロイド性消炎・鎮痛剤

クリノリル錠[®]50

クリノリル錠[®]100

Clinoril[®] Tablets-50・100
スリンダク錠

剤 形	錠 剤（裸錠）
製 剤 の 規 制 区 分	該当しない
規 格 ・ 含 量	クリノリル錠 50、クリノリル錠 100 は、それぞれ 1 錠中に日局スリンダク 50mg 又は 100mg を含有。
一 般 名	和名：スリンダク（JAN） 洋名：Sulindac（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：1981 年 12 月 7 日 薬価基準収載年月日：1981 年 12 月 28 日 発 売 年 月 日：1982 年 2 月 1 日
開 発 ・ 製 造 販 売（輸 入）・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売元：日医工株式会社 発 売 元：杏林製薬株式会社
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先	
問 い 合 わ せ 窓 口	杏林製薬株式会社 くすり情報センター TEL 0120-409341 受付時間：9:00～17:30（土・日・祝日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.kyorin-pharm.co.jp/prodinfo/

本 IF は 2021 年 3 月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認下さい。

I F 利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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、I F と略す）の位置付け並びに I F 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 I F 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、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 I F 記載要領 2008 が策定された。

I F 記載要領 2008 では、I F を紙媒体の冊子として提供する方式から、P D F 等の電磁的データとして提供すること（e－I F）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e－I F が提供されることとなった。

最新版の e－I F は、（独）医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」（<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e－I F を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e－I F の情報を検討する組織を設置して、個々の I F が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、I F 記載要領の一部改訂を行い I F 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. I F とは

I F 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 I F の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された I F は、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。

【I F の様式】

- ①規格は A 4 版、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。
- ②I F 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「I F 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。

【 I F の作成】

- ① I F 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。
- ② I F に記載する項目及び配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの I F 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 2013」（以下、「 I F 記載要領 2013」と略す）により作成された I F 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（ P D F ）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【 I F の発行】

- ① 「 I F 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 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、「 I F 記載要領 2013」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 I F が改訂される。

3. I F の利用にあたって

「 I F 記載要領 2013」においては、 P D F 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ある。

電子媒体の I F については、医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」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、 I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の M R 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、 I F の利用性を高める必要がある。

また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、 I F が改訂されるまでの間は、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、 I F の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」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

I F 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。 I F 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、 I F があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、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。

(2013 年 4 月改訂・一部改変)

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	2
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名(命名法)	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2
7. CAS 登録番号	2
III. 有効成分に関する項目	3
1. 物理化学的性質	3
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法	4
4. 有効成分の定量法	4
IV. 製剤に関する項目	5
1. 剤形	5
2. 製剤の組成	5
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5
4. 製剤の各種条件下における安定性	6
5. 調製法及び溶解後の安定性	6
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	6
7. 溶出性	6
8. 生物学的試験法	6
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	6
10. 製剤中の有効成分の定量法	7
11. 力価	7
12. 混入する可能性のある夾雑物	7
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	7
14. その他	7
V. 治療に関する項目	8
1. 効能又は効果	8
2. 用法及び用量	8
3. 臨床成績	8
VI. 薬効薬理に関する項目	10
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	10
2. 薬理作用	10
VII. 薬物動態に関する項目	11
1. 血中濃度の推移・測定法	11
2. 薬物速度論的パラメータ	12
3. 吸収	12
4. 分布	13
5. 代謝	14
6. 排泄	14
7. トランスポーターに関する情報	14
8. 透析等による除去率	14

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	15
1. 警告内容とその理由	15
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	15
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	16
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	16
5. 慎重投与内容とその理由	17
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	19
7. 相互作用	20
8. 副作用	21
9. 高齢者への投与	26
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	26
11. 小児等への投与	26
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	26
13. 過量投与	26
14. 適用上の注意	27
15. その他の注意	27
16. その他	27
IX. 非臨床試験に関する項目	28
1. 薬理試験	28
2. 毒性試験	28
X. 管理的事項に関する項目	30
1. 規制区分	30
2. 有効期間又は使用期限	30
3. 貯法・保存条件	30
4. 薬剤取扱い上の注意点	30
5. 承認条件等	30
6. 包装	30
7. 容器の材質	30
8. 同一成分・同効薬	30
9. 国際誕生年月日	31
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	31
11. 薬価基準収載年月日	31
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	31
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	31
14. 再審査期間	31
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	31
16. 各種コード	31
17. 保険給付上の注意	31
XI. 文献	32
1. 引用文献	32
2. その他の参考文献	32
XII. 参考資料	33
1. 主な外国での発売状況	33
2. 海外における臨床支援情報	33
XIII. 備考	34
その他の関連資料	34

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

インドメタシンを発見した米国メルク社 (Merck Sharp & Dohme) の Shen らは Winter らと共同して、非ステロイド性抗炎症剤について広範なスクリーニングを行った結果、1972 年ベンジリデニルインデン類がインドメタシン系薬物と類似の電子分布を示し、動物モデル及び予備的な臨床試験において効果が優れ、しかも胃腸刺激作用や中枢神経作用が弱いと期待できるスリンダク(クリノリル®)を発見するに至った。

その後の種々の研究から、スリンダク自体は薬理活性をほとんど示さないプロドラッグとして働き、可逆的な生体内変化によって生じるスルフィド体(還元体)が薬理活性の本体であることが明らかとなった。しかも、スリンダクと薬理的に活性なスルフィド体との間の可逆的な生体内変化が、抗炎症剤にしばしばみられる胃腸障害を軽減させるという治療上の利点を有することが確認された。また、活性型のスルフィド体は、比較的長い血中半減期を有しており、このため効果が長時間持続することも確認された。以上の知見を裏づける如く、臨床試験においてはスリンダクが従来の非ステロイド性抗炎症・鎮痛剤に比して優るとも劣らぬ有効性と、高い安全性を有することが確認されている。

本邦においては、1981 年 12 月 7 日に製造承認を受け、翌年 2 月 1 日に発売された。発売後も数多くの臨床試験が積み重ねられ 1989 年 9 月には、医薬品再審査結果として本剤の「効能・効果」、「用法・用量」に変更のないことが通知された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) ユニークな体内動態を示すプロドラッグである。

スリンダク自体は不活性であり、還元代謝物であるスルフィド体が薬理活性を示す。しかも、スルフィド体が元のスリンダクに戻るという従来にないユニークなプロドラッグである¹⁾。

(2) 胃腸管には主に不活性型が接触するため、胃腸障害が少ない²⁾。

(3) 薬理活性を示すスルフィド体は、尿中や胆汁中にほとんど排泄されない¹⁾。

(4) 活性型のスルフィド体は、比較的長い血中半減期を有している³⁾。このため、鎮痛効果が持続する。

(5) 長期連用による蓄積傾向はみられない³⁾。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

クリノリル[®]錠 50、クリノリル[®]錠 100

(2) 洋名

CLINORIL[®] Tablets-50

CLINORIL[®] Tablets-100

(3) 名称の由来

「患者の痛みを抑える」という意味のクリノス（ギリシャ語）を語源とする。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

スリンダク（JAN）

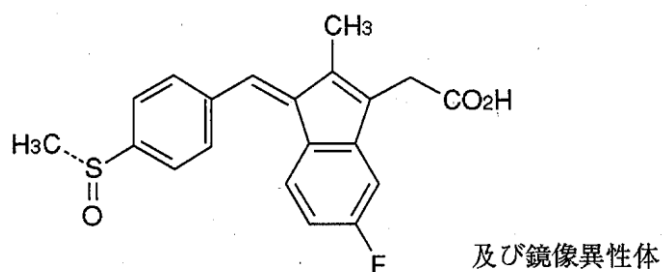
(2) 洋名（命名法）

Sulindac（JAN, INN）

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

C₂₀H₁₇FO₃S : 356.41

5. 化学名（命名法）

(1*Z*) - (5-Fluoro-2-methyl-1- {4- [(*RS*) -methylsulfinyl] benzylidene} -1*H* -inden-3-yl) acetic acid

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号 : MK-231

7. CAS 登録番号

38194-50-2

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。

(2) 溶解性

溶 媒	本品 1g を溶かすのに 要する溶媒量 (mL)	日本薬局方表現
酢酸(100)	7～8	溶けやすい
アンモニア水(30)・ メタノール溶液(2→100)	11～12	やや溶けやすい
塩酸・メタノール溶液(9→1000)	21～24	〃
メタノール	34～35	やや溶けにくい
クロロホルム	37～40	〃
エタノール(99.5)	47～50	〃
アセトン	54～58	〃
ジクロロメタン	82～90	〃
酢酸エチル	260～290	溶けにくい
ジエチルエーテル	2000～2100	きわめて溶けにくい
水	10000 以上	ほとんど溶けない
石油エーテル	10000 以上	〃
0.05M Clark-Lubs 緩衝液 (pH6.0)	4100～4500	きわめて溶けにくい
(pH8.0)	150～160	溶けにくい
(pH10.0)	61～63	やや溶けにくい

(日本薬局方通則第 21 項による。測定温度 22±1℃)

(3) 吸湿性

吸湿性はない。

曝気状態で 30℃-70%、30℃-80%及び 30℃-90%(相対湿度)の条件下に放置し、4 日、8 日及び 10 日目にそれぞれの重量を測定することにより、付着水分を測定した結果から、本品の吸湿率は 0.06%以下であった。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：約 184℃ (分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa：4.5(25℃、水・メタノール溶液中、スリダクを 0.1N 水酸化カリウム液で滴定)

(6) 分配係数

〔エーテル：水(pH7.5)〕

スリダク=1：9

スリダクスルフィド体(活性型)=90：1

(7) その他の主な示性値

吸光度： $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (258nm)：399～423

$E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (284nm)：407～443

$E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (327nm)：362～384

〔乾燥後、0.15g、塩酸・メタノール溶液(9→1000)、10000mL〕

旋光度：ラセミ体のため旋光性は示さない。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

(1) 各種条件下における安定性

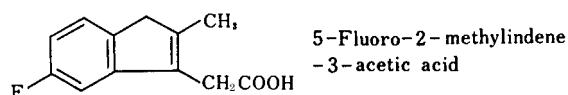
本品は温度、湿度及び光の影響をきわめて受け難く、安定な化合物である。

保 存 条 件	保存期間	保 存 形 態	結 果
室温(9～31℃、RH18～85%)	24 箇月	無色ガラスびん(密閉)	変化なし
40℃	12 箇月	無色ガラスびん(密閉)	変化なし
50℃	6 箇月	無色ガラスびん(密閉)	変化なし
60℃	3 箇月	無色ガラスびん(密閉)	変化なし
25℃、RH80%	6 箇月	無色ガラスびん(曝気)	水分量のわずかな増加が認められた以外に変化なし
40℃、RH80%	3 箇月	無色ガラスびん(曝気)	水分量のわずかな増加が認められた以外に変化なし
フェードメーター(光)	10 時間	ポリエチレン製袋(密閉)	変化なし

(2) 強制分解による生成物

本品は 0.1N 水酸化ナトリウム液中で定量値の低下が認められ、その原因はインデン骨格とフェニル基との間の二重結合が加水分解されて次の分解物を生ずることが推定される。

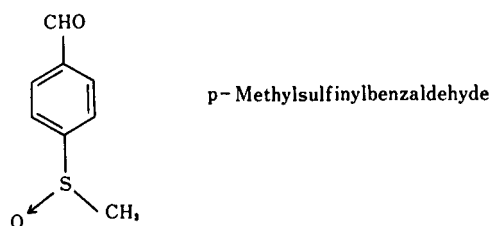
(I)※



(融点 147～149℃)

(※ 単離精製し、同定、確認)

(II)



3. 有効成分の確認試験法

日本薬局方のスリンダクの確認試験法による。

4. 有効成分の定量法

日本薬局方のスリンダクの定量法（電位差滴定法）による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

区別：錠（圧縮錠）

性状：クリノリル®錠はいずれも六角形の裸錠である。

商 品 名	外 形			外観 色調	重量
	表 面	裏 面	側 面		
クリノリル®錠50 (50mg)	 長径：6.7mm 短径：6.1mm		 厚さ：2.6mm	黄色	0.08g
クリノリル®錠100 (100mg)	 長径：8.4mm 短径：7.7mm		 厚さ：3.5mm	黄色	0.17g

(2) 製剤の物性

（崩壊試験）

日局「一般試験法」崩壊試験法操作法(1)錠剤の試験を行うとき、これに適合する。

(3) 識別コード

クリノリル®錠 50 : **n 051**

クリノリル®錠 100 : **n 052**

(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

クリノリル®錠 50 : 1 錠中に日局 スリンダク 50mg 含有

クリノリル®錠 100 : 1 錠中に日局 スリンダク 100mg 含有

(2) 添加物

添加物としてセルロース、アルファー化デンプン、ステアリン酸 Mg を含有する。

(3) その他

該当しない

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

加速試験（40℃、RH75%、6 箇月）を行った結果、クリノリル錠 50 及びクリノリル錠 100 は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。

保存条件	保存期間	保存形態	結 果
40℃、RH75%	6 箇月	最終包装(気密)	変化なし
40℃	12 箇月	同 上	変化なし
50℃	6 箇月	同 上	変化なし
60℃	3 箇月	同 上	変化なし
25℃、RH80%	6 箇月	同 上	水分量の増加 (1.4～1.9%→3.2～3.5%) が認められた以外に変化なし
40℃、RH80%	3 箇月	同 上	水分量の増加 (1.4～1.9%→2.5～2.7%) が認められた以外に変化なし
40℃、RH70%	96 時間	ガラス製薬品びん (曝気)	水分量の増加 (1.4～1.9%→2.5～3.0%) が認められた以外に変化なし
40℃、RH90%	96 時間	同 上	水分量の増加 (1.4～1.9%→4.1～4.4%) が認められた以外に変化なし
フェードメーター (光)	10 時間	ポリエチレン製袋 (密閉)	変化なし

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

7. 溶出性

日本薬局方外医薬品規格 スリンダク錠 溶出試験による。

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) フッ化物及び硫酸塩の定性反応

日局「一般試験法」定性反応のフッ化物及び硫酸塩 (1) による。

(2) ニトロプルシドナトリウムによる呈色反応

金属ナトリウムとの加熱反応後、水にて濾過したろ液はニトロプルシドナトリウム試液により直ちに紫色を呈し、放置するとき、褐色に変わる。

(3) 紫外可視吸収スペクトル

日局「一般試験法」紫外可視吸光度測定法による吸収スペクトルによる。

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

本品は 99%以上の含量を有する高純度品であるため、本品中に含まれる類縁物質は 1%以下である。
合成工程上混入する可能性のある類縁物質は次の通りである。

	化学名	構造式
トランス異性体	(E)-5-Fluoro-2-methyl-1-[[p-(methylsulfinyl)phenyl]methylene]-1H-indene-3-acetic acid	
エチルエステル	(Z)-5-Fluoro-2-methyl-1-[[p-(methylsulfinyl)phenyl]methylene]-1H-indene-3-acetic acid ethyl ester	
スルホン体 (Sulfone)	(Z)-5-Fluoro-2-methyl-1-[[p-(methylsulfonyl)phenyl]methylene]-1H-indene-3-acetic acid	
スルフィド体 (Sulfide)	(Z)-5-Fluoro-2-methyl-1-[[p-(methylthio)phenyl]methylene]-1H-indene-3-acetic acid	

13. 注意が必要な容器・外観が特殊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

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、腱・腱鞘炎

2. 用法及び用量

スリンドクとして、通常成人1日量300mgを1日2回(朝夕)に分けて、食直後に経口投与する。

なお、疾患、症状により適宜増減する。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床効果

国内で実施された総計1,059例の一般臨床試験の概要は次のとおりである。

疾患名 \ 有効率(%)	有 効 以 上	やや有効以上
関節リウマチ	81/158 (51.3)	123/158 (77.8)
変形性関節症	204/312 (65.4)	287/312 (92.0)
腰 痛 症	255/380 (67.1)	340/380 (89.5)
肩関節周囲炎	56/ 92 (60.9)	79/ 92 (85.9)
頸肩腕症候群	30/ 62 (48.4)	49/ 62 (79.0)
腱・腱鞘炎	30/ 55 (54.5)	46/ 55 (83.6)

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

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

二重盲検比較試験によって本剤の有用性が認められている。比較対照薬として肩関節周囲炎でアスピリンを、頸肩腕症候群でインドメタシンを用いて検討した結果、本剤の有用性が認められている^{4), 5)}。

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. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

酸性非ステロイド性抗炎症剤

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

主として末梢におけるプロスタグランジン (PG) 生合成抑制作用に基づくものと考えられている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗炎症作用

スリンダクは急性並びに慢性炎症のいずれに対しても優れた抗炎症作用を有することが示されている。急性炎症としてのラットにおけるカラゲニン浮腫及びモルモットにおける皮膚紫外線紅斑に対する抑制作用は、イブプロフェンと同程度、インドメタシンの 0.3～0.5 倍である。またカラゲニン浮腫に対しては、アスピリンの 16 倍の効力を有することが示されている。さらに慢性炎症としてのラットのアジュバント関節炎に対してはインドメタシンの 0.5 倍の効力を有する^{2), 6), 7)}。

2) 鎮痛作用

スリンダクの鎮痛作用は主として末梢性によるものである。ラットの後肢足蹠へのビール酵母の皮下注射による炎症性疼痛やアジュバント関節炎の屈曲痛に対し、インドメタシンと同程度、イブプロフェンより約 10 倍強い鎮痛作用を示す²⁾。

3) プロスタグランジン合成酵素阻害作用

ヒツジ精囊のプロスタグランジン合成酵素を用いた *in vitro* 試験で、スリンダクはプロスタグランジン合成酵素阻害作用を示さないが、その活性代謝物のスルフィド体はインドメタシンの 0.2 倍の合成酵素阻害作用を示す⁶⁾。

(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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

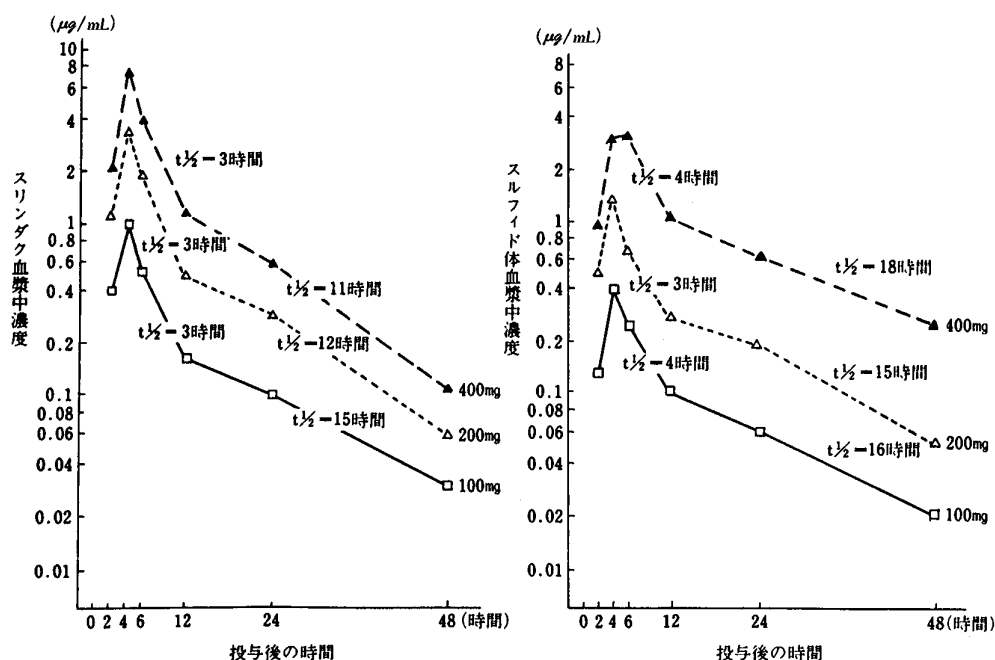
(2) 最高血中濃度到達時間

健康成人 6 名にスリンダク 100mg、200mg、400mg を食後 30 分に経口投与した場合、血漿中スリンダク濃度は服用後約 4 時間で最高値に達する³⁾。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

・血中濃度曲線

健康成人 6 名にスリンダク 100mg、200mg、400mg を食後 30 分に経口投与した場合、スリンダク及び活性型であるスルフィド体の血漿中濃度は下図の如く推移し、長時間高い値が維持される³⁾。



スリンダク 1回投与量		最高血漿中濃度 (μg/mL)	最高血漿中濃度 到達時間(時間)
100mg	スリンダク	1.0 ± 0.2	5.3 ± 1.3
	スルフィド体	0.4 ± 0.1	3.7 ± 0.3
200mg	スリンダク	3.6 ± 0.7	3.3 ± 0.4
	スルフィド体	1.4 ± 0.4	4.3 ± 0.6

・生物学的半減期

スリンダクを経口投与した場合、スリンダク及びその活性型であるスルフィド体はいずれも半減期は 2 相性を示し、その値は前図に示す通りである³⁾。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当資料なし

2) 併用薬の影響

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目、7. 相互作用の項を参照のこと。

(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) 解析方法

該当しない

(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

スリダクを健康成人に経口投与した場合、投与量の約 88%が吸収される。(外国データ)¹⁾

AUC：健康成人 6 名に経口投与した場合

(平均±S. E. ; $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)³⁾

[0～48 時間]	100mg 投与	200mg 投与	400mg 投与
スリダク	8.27±1.57	26.55±6.42	55.87±8.39
スルフィド体	4.28±1.15	12.75±3.40	44.20±9.65

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

(外国人のデータ)⁸⁾

腎クリアランス(150mg 1 回経口投与の場合)

スリダク : 9.1±2.6mL/kg/hr

スルフォン体 : 3.1±1.1mL/kg/hr

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

(外国人データ)⁹⁾

スリダク : 93.1±0.3%

スルフィド体 : 97.9±0.1%

スルフォン体 : 95.4±0.1%

3. 吸収

吸収部位：消化管から投与量の約 88%が吸収される¹⁾。

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

ラットに ^{14}C -標識スリダク 10mg/kg を経口投与した際、脳内の放射活性は認められるが、他の組織に比べ非常に低濃度であり、血液脳関門通過は少ないことが示されている⁹⁾。

(2) 血液－胎盤関門通過性

妊娠 12 日目のラットに ^{14}C -標識スリダク 10mg/kg を、また妊娠 18 日目のラットに ^{14}C -標識スリダク 10mg/kg 及び 100mg/kg をそれぞれ経口投与した際、投与後 1～4 時間までの胎児内濃度は、いずれも母体血漿中濃度の 1.4～5.2% であり、胎盤通過は非常に少ないことが示されている⁹⁾。

(3) 乳汁への移行性

分娩 15 日後のラットに ^{14}C -標識スリダク 10mg/kg を経口投与した際、投与 2～4 時間後の乳汁中濃度は、血漿中濃度の約 10～20% であり、母乳中への分泌は少ないことが示されている⁹⁾。

(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

ラットに ^{14}C -標識スリダク 10mg/kg を経口投与した際、その放射活性は、広く組織に分布し、経時的な濃度推移は次表の通りである⁹⁾。

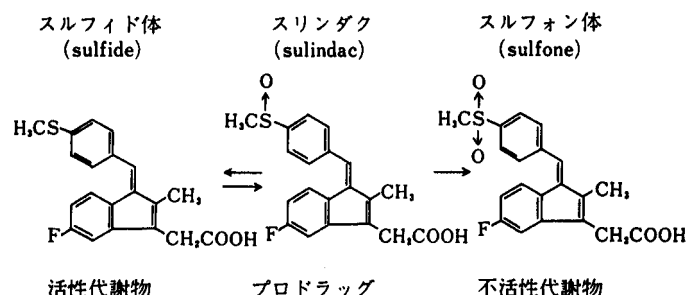
^{14}C -標識スリダク投与ラットの組織内放射能分布				
組 織		組織内濃度(スリダクとして換算) $\mu\text{g/g}$		
		1 時間後	4 時間後	18 時間後
脳		1.6±0.6	1.1±0.1	0.5±0.1
脂 肪		5.5±1.5	3.4±0.3	1.9±1.0
辜 丸		2.3±0.3	2.5±0.3	1.6±0.7
リンパ節		5.8±1.0	5.4±1.3	2.1±0.9
筋 肉		2.7±0.4	2.0±0.0	1.1±0.4
胃		25.7±3.4	37.0±8.0	3.2±1.6
小 腸		13.4±4.8	17.1±1.8	7.2±1.3
大 腸		4.0±0.9	7.2±5.7	5.2±0.4
腎 臓		22.4±3.8	15.9±1.2	10.0±2.7
脾 臓		3.8±0.3	2.8±0.3	0.7±0.4
心 臓		6.7±1.0	5.6±0.6	2.8±1.1
肺		8.3±1.0	6.9±0.9	4.0±1.8
肝 臓		34.2±2.0	28.6±2.8	13.9±4.0
赤 血 球		5.6±0.6	4.3±0.2	3.6±1.2
血 漿		44.0±2.2	34.2±0.2	29.0±11.7

(平均±SD)

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

健康人にスリンダクを経口投与した際、体内で還元によりスルフィド体(薬理活性を有する)に、酸化によるスルフォン体に代謝され、生体内には、スリンダク、スルフィド体及びスルフォン体として存在する³⁾。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

CYP450 との関与は低い

(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

本剤はプロドラッグであり、スリンダク自体には薬理活性がなく、代謝物であるスルフィド体に薬理活性がある。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

- ・血漿蛋白結合率—スルフィド体：97.9±0.1%(外国データ)⁹⁾
- ・バイオアベイラビリティ—健康成人6名にスリンダク 100mg、200mg 又は 400mg を経口投与した場合のスルフィド体の AUC [0—48 時間] (平均±S.E. ; $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$) は、それぞれ 4.28±1.15、12.75±3.40 及び 44.20±9.65 であった³⁾。

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

腎及び肝より排泄される (主に腎)。

(2) 排泄率

健康人にスリンダク 100mg、200mg 及び 400mg を 1 回経口投与した際、その尿中排泄は、大部分がスリンダク及びスルフォン体の遊離あるいはグルクロン酸抱合型であり、投与 48 時間後までに投与量の 35～39%が排泄される。また、1 日量 300mg を 7 日間、あるいは 1 日量 400mg を 7 日間連続経口投与した際にも、1 回経口投与時と同様に 1 日量の平均 32%が 24 時間で尿中に排泄され、蓄積傾向はみられていない。また、健康人(外国データ)の糞中への排泄は、4 日間で投与量の 25.8±11.4%に達している^{1)、3)}。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 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) 消化性潰瘍又は胃腸出血のある患者（ただし、「慎重投与」の項参照）〔プロスタグランジン合成阻害作用に基づくとされる胃粘膜防御能の低下又は消化器への直接刺激作用により、これらの症状が悪化するおそれがある。〕

（解説）

胃腸障害作用は胃内プロスタグランジン生合成の抑制、特に PGI_2 及び PGE_2 の生合成抑制に基づくものである。 PGI_2 や PGE_2 は胃酸分泌を抑制し、細胞保護作用のある粘液分泌を促進する作用があり、これらの作用がなくなること（胃酸分泌増加、粘液産生低下）により胃粘膜損傷に対する保護作用が減退するものと考えられる。

消化性潰瘍の成因に攻撃因子（胃酸、ペプシン等）と防御因子（粘膜抵抗、粘膜血流等）によるバランス説があるが、内因性プロスタグランジンは胃酸分泌抑制作用と粘膜血流増強作用といった両方の因子を調整する役割を有している。

NSAIDs はアラキドン酸からのプロスタグランジン生合成抑制作用が薬効に結びつくので、消化管の粘膜保護に働いている胃粘膜のプロスタグランジン生合成も抑制されるため、消化性潰瘍のある患者には投与しないこと¹⁰⁾。

2) 重篤な血液の異常のある患者〔血液の異常が悪化するおそれがある。〕

（解説）

NSAIDs による副作用の中で、血液の異常としては再生不良性貧血、赤血球・血小板減少症、白血球減少症、自己免疫性溶血性貧血などがある。

NSAIDs はシクロオキシゲナーゼ阻害作用があり、プロスタグランジン以外にも血液凝固に重要な血小板由来のトロンボキサン A_2 合成も低下させるので、再生不良性貧血や血小板減少症などの患者に NSAIDs を投与すると、出血傾向を増す危険性がある。

塩基性 NSAIDs では血液骨髓障害の副作用の報告はほとんどない。一方、酸性 NSAIDs には骨髓障害や血小板凝集抑制による出血傾向が知られている。従って、重篤な血液疾患患者には投与禁忌である¹⁰⁾。

3) 重篤な肝障害のある患者〔肝障害のため、本剤及び活性代謝物（スルフィド体）の血中濃度上昇、AUC が増加するおそれがある。また、肝障害が悪化するおそれがある。〕

（解説）

肝臓に重篤な障害があると薬物が正常に代謝されず、排泄もされにくくなる。従って、薬物を過量投与したときと同じような毒性を呈する。

また、肝障害時には凝固因子の産生が低下し出血傾向も認められることもあり、重篤な肝障害のある患者には投与しないこと¹⁰⁾。

4) 重篤な腎障害のある患者〔プロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量低下及び水、ナトリウムの貯留が起こるため、腎障害が悪化するおそれがある。〕

（解説）

NSAIDs はシクロオキシゲナーゼの阻害を介して腎のプロスタグランジンの生合成を抑制するため、腎血流量を低下させナトリウムや水分の貯留を起こす。腎障害のある患者では、腎プロスタグランジンは腎血流を保つように作用している。従って、その生合成を抑制すると腎不全に進展する可能性が大きい。更に、稀に間質性腎炎や腎乳頭壊死を来すことがあり、重篤な腎障害のある患者では容易に腎不全へと進展する¹⁰⁾。

5) 重篤な心機能不全のある患者〔プロスタグランジン合成阻害作用により、水、ナトリウムの貯留が起こるため、心機能不全が悪化するおそれがある。〕

(解説)

NSAIDs によって腎におけるプロスタグランジン生合成が抑制されると、プロスタグランジンに依存して維持されている腎機能が障害されるため浮腫や循環体液量が増す。それに伴って、血圧の上昇を来し、心臓の仕事量も増え、心機能を悪化させるおそれがある。また、プロスタグランジンは血管拡張作用もあるが、その作用も低下する。従って、重篤な心機能不全や重篤な高血圧症の患者には投与しないこと¹⁰⁾。

6) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

アスピリンショックはアスピリンに対し過敏症のある患者に限らず NSAIDs 全般に過敏症をもつ患者に生じる。これは、アスピリンショックが免疫学的機序によらず、シクロオキシゲナーゼ阻害作用に基づくからである。しかし、アトピー体質の患者にあらわれやすいという事実もあり、喘息、鼻炎、アトピー性皮膚炎の患者にはとりわけ注意が必要とされる。臨床症状は鼻炎、脈管神経性浮腫、蕁麻疹、気管支喘息に始まり、喉頭水腫、気管支狭窄、血圧下降、ショックに至る。小児には稀である。NSAIDs の過敏症は、シクロオキシゲナーゼ阻害に基づいて過剰に産生されるロイコトリエン系物質の増加による症状である。免疫反応が介在するわけではない。従って、薬剤に対する過敏反応のチェックと NSAIDs 全体についての副作用を問診しなければならない¹⁰⁾。

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〔重症喘息発作を誘発することがある。〕

(解説)

アスピリン喘息とはアスピリンの過敏症ではなく、NSAIDs の薬理作用により喘息発作が誘発されるものをいう。プロスタグランジンは気管支を拡張し、気道分泌液を減少させる。一方、ロイコトリエンは気管支を収縮させる働きがある。アスピリンなどの NSAIDs は薬理作用としてプロスタグランジンの産生を抑制し、ロイコトリエンの産生を高めるので、喘息発作を誘発する可能性をもっている。喘息患者のうちで、プロスタグランジンに依存している患者に NSAIDs を投与すると、激しい喘息発作を来すので投与禁忌である¹⁰⁾。

8) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

(解説)

NSAIDs 全般に妊娠に対する顕著な影響を認める。妊娠期間延長、陣痛遅延、分娩異常、分娩死亡率の増大、分娩前後の出血、胎児の動脈管閉鎖、新生児体重減少などが薬物の副作用として知られている。動物では胎児に対する催奇形成が報告されている。以上のことから、妊娠の可能性のある女性及び妊娠末期の患者には投与すべきではない¹⁰⁾。

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) 消化性潰瘍又は胃腸出血の既往歴のある患者〔プロスタグランジン合成阻害作用に基づくとされる胃粘膜防御能の低下、又は消化器への直接刺激作用により、これらの症状が再発するおそれがある。〕

（解説）

NSAIDs はプロスタグランジン生合成を抑制するので、既に消化性潰瘍を有する患者では、NSAIDs 投与により潰瘍を増悪させる可能性が強い¹⁰⁾。

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。〕

（解説）

NSAIDs 潰瘍の治療原則は NSAIDs を中止することではあるが、関節リウマチや変形性関節症などの慢性骨関節疾患患者の QOL を考慮するなら、容易に投薬を中止することができない場合が多い。このため NSAIDs 継続投与の条件下での抗潰瘍療法が必要とされてくる。

NSAIDs 潰瘍においては、NSAIDs による胃粘膜プロスタグランジン産生障害が潰瘍誘発の主因と考えられ、プロスタグランジンの経口的補充が必要とされている。

PGE₁ 誘導体であるミソプロストールは、NSAIDs 継続投与下における胃・十二指腸潰瘍の治療に適応症を有している¹⁰⁾。

3) 血液の異常又はその既往歴のある患者〔血液の異常が悪化又は再発するおそれがある。〕

4) 出血傾向のある患者〔血小板機能異常が起こることがあるため、出血傾向を助長するおそれがある。〕

（解説）

NSAIDs はシクロオキシゲナーゼ阻害作用があり、プロスタグランジン以外にも血液凝固に重要な血小板由来のトロンボキサン A₂ 合成も低下させるので、再生不良性貧血や血小板減少症などの患者に NSAIDs を投与すると、出血傾向を増す危険性がある。従って、血液障害のある患者に対しては慎重に投与する必要がある¹⁰⁾。

5) 肝障害又はその既往歴のある患者〔肝障害のため、本剤及び活性代謝物（スルフィド体）の血中濃度上昇、AUC が増加するおそれがある。また、肝障害が悪化又は再発するおそれがある。〕

（解説）

NSAIDs の中には肝機能障害を引き起こすものがあり、既に肝障害を有する患者では障害を増悪させる。肝障害のある患者、あるいは既往歴のある患者に投与するときには少量から投与を開始し、肝機能検査を頻繁に行う必要がある¹⁰⁾。

6) 腎障害又はその既往歴のある患者〔プロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量低下及び水、ナトリウムの貯留が起こるため、腎障害が悪化又は再発するおそれがある。〕

（解説）

NSAIDs はシクロオキシゲナーゼの阻害を介して腎プロスタグランジン生合成を抑制するため、腎血流量を低下させナトリウムや水分の貯留を起こすので慎重に投与する必要がある¹⁰⁾。

7) 心機能異常のある患者〔プロスタグランジン合成阻害作用により、水、ナトリウムの貯留が起こるため、心機能異常が悪化するおそれがある。〕

（解説）

NSAIDs はシクロオキシゲナーゼ阻害作用により、腎のプロスタグランジン生合成を抑制する。このため、プロスタグランジンに依存して持続されている腎機能が障害され、ナトリウムの貯留が生じ体液循環量が増すので、慎重に投与する必要がある¹⁰⁾。

8)過敏症の既往歴のある患者

(解説)

NSAIDs の過敏症には、シクロオキシゲナーゼ阻害に基づいて過剰に産生されたロイコトリエン系物質の増加による症状がある。従って、薬剤に対する過敏反応のチェックと NSAIDs 全体についての副作用を問診しなければならない。

また、一般には、化学構造の類似した NSAIDs 間で互いに過敏症のある患者が、他の化学構造の全く異なる NSAIDs でも同様の過敏症を起こしたとする報告もあり、明らかな過敏症が、ある NSAIDs で確認された場合には、他の NSAIDs でも慎重な投与が望まれる¹⁰⁾。

9)気管支喘息のある患者〔重症喘息発作を誘発することがある。〕

(解説)

NSAIDs はプロスタグランジン合成を抑制する。このため気道拡張性のプロスタグランジンも減少するため、気道を収縮させる。また、アラキドン酸からプロスタグランジンが生成されない分、リポキシゲナーゼ経路に流れる結果、気管収縮作用のあるロイコトリエンが多く生産され、喘息が誘発される。

気管支喘息のある患者に投与する必要がある場合には少量から投与を開始し、喘息発作が起こらないことを確かめながら増量する。喘息発作があらわれたら直ちに中止する¹⁰⁾。

10) SLE(全身性エリテマトーデス)の患者〔無菌性髄膜炎等の副作用があらわれやすい。〕

11) MCTD(混合性結合組織病)の患者〔無菌性髄膜炎等の副作用があらわれやすい。〕

(解説)

SLE そのものに NSAIDs が有効であるという報告はないが、対症的に投与されることがある。しかし、SLE は明らかな腎機能低下を認めない症例でも潜在的に障害があると考えたほうがよい。健康人では腎のプロスタグランジンは腎血流を調節する主要な因子ではないが、SLE の患者では軽度の腎血流低下を補うべく腎プロスタグランジンが多量に分泌されている。そこに NSAIDs を投与すると、腎プロスタグランジンの生合成が抑制され、腎機能障害が顕在化することになり危険である。

また、稀ではあるが、SLE、MCTD の患者に投与して無菌性髄膜炎を発現したという報告がある。症状は発熱、頭痛、嘔吐・悪心などで急激に発症し、項部硬直や Kernig 徴候が認められる。髄液所見は、外見は無色・透明、細胞数は初期は多核球優位であるが、その後単核球増加を示し、総蛋白は正常かあるいは軽度上昇、糖は正常範囲内である。臨床症状は短期間で軽快するが、髄液の異常は遅れて正常化する。無菌性髄膜炎の発症機序として、過敏性反応、免疫複合体の沈着、直接的な薬物毒性などが考えられている¹⁰⁾。

12)潰瘍性大腸炎の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕

13)クローン病の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕

(解説)

非ステロイド性消炎鎮痛剤はプロスタグランジン合成を抑制するため粘膜保護作用を低下させ、潰瘍性大腸炎又はクローン病の患者の症状を悪化させることがある。クリノリルをこれらの患者に投与し症状が悪化したとの報告はない。

14)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

(解説)

高齢者は生理機能が一般の成人よりも低下しているので慎重に投与しなければならない¹⁰⁾。

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。

(解説)

NSAIDs は抗炎症、鎮痛を目的に投与されるが、対象疾患は慢性炎症性疾患などである。いずれの疾患に対しても原因療法とはなり得ないため、適応、使用時期、中止時期などを常に留意しつつ投与しなければならない¹⁰⁾。

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。

(解説)

短期間の使用では特に問題がなくても長期間使用することによって、上記薬剤の薬理作用であるプロスタグランジン生合成抑制の影響が強くあらわれ、腎機能障害、消化管出血、肝機能障害などを来す可能性がある。関節リウマチや変形性関節症などの慢性疾患では、長期間にわたって使用することが多い。この場合臨床症状からだけでなく、臨床検査の上からも副作用のチェックが必要である。特に腎障害、顆粒球減少、溶血性貧血、血小板減少、肝障害などの副作用を予見するために、尿検査、末梢血検査、肝機能や腎機能検査を定期的に行う。そして、これらの臨床検査値に異常が認められた場合には、その程度と薬剤の必要性を勘案して減量、休薬などの措置を講ずるべきである¹⁰⁾。

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、発熱の程度を考慮し、投与すること。

② 原則として**同一の薬剤の長期投与を避けること**。

③ 原因療法があればこれを行うこと。

(解説)

急性炎症性疾患においても慢性疼痛性疾患と同様、原因療法が医療の本道であり、これを怠って NSAIDs による対症療法のみを行うことは許されない。原因療法がある疾患(細菌感染症による発熱、疼痛、腎結石などの結石痛等)であれば、積極的に原因療法をすべきである¹⁰⁾。

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、特に高熱を伴う小児及び高齢者又は消耗性疾患の患者においては、投与後の患者の状態に十分注意すること。

(解説)

NSAIDs には薬理作用上必然的に生じる副作用と、アレルギーによると考えられる副作用がある。前者はシクロオキシゲナーゼを阻害してプロスタグランジンの生合成を抑えるなど、本剤の薬理作用に基づく作用が患者にとって不都合な作用を呈するもので、用量依存的なことが多い。後者のアレルギーによる副作用は用量依存的でなく、また、個人差のみられる反応である。薬剤が異なっても以前に NSAIDs で薬疹などを生じた既往のある患者では、投与後の患者の観察を十分に行うべきである。

高熱を伴う小児及び高齢者又は消耗性疾患の患者に解熱を目的に使用する場合には、上記薬剤の薬理作用のために過度の体温低下、虚脱などが生じることがある。これらの患者では投与後の観察を十分に行うとともに、投与量を必要最小限にとどめる努力をすべきである。これには半量から投与してみることも必要である。

小児は各臓器が未発達であり、高齢者は生理機能が衰えているため、特に注意が必要である¹⁰⁾。

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、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。

(解説)

感染症による炎症には、細菌などの病原微生物に対する生体側の防御反応という面がある。NSAIDs を感染症に投与すると炎症を抑えるので、発熱、疼痛などの症状が一時的に消退し、感染症が制御されたようにみえるが、微生物の増殖を阻止することはできないため、感染症を完全に抑制することはできない。従って、感染症に NSAIDs を用いる場合には、病原微生物に対する抗菌剤を投与しながら補助的に用いるのみで、NSAIDs をむやみに使用すべきではない¹⁰⁾。

厚生労働省により策定された「抗微生物薬適正使用の手引き 第二版（厚生労働省健康局結核感染症課編）」¹⁶⁾において、薬剤耐性対策として抗微生物薬の適正使用が求められており、「重要な基本的注意」の項における NSAIDs と抗微生物薬との併用について、当局において記載の見直しが検討された。その結果を受け、「重要な基本的注意」の項に「適切な抗菌剤を併用」する旨の記載を有する NSAIDs（ただし、「皮膚及び眼の感染症」に限定されている薬剤を除く）に共通した改訂として、「必要に応じて」を追記した。（2021 年 3 月）

6) **他の消炎鎮痛剤との併用は避けることが望ましい。**

(解説)

多くの NSAIDs は、その作用機序としてシクロオキシゲナーゼの阻害によるプロスタグランジンの生合成を抑制する。NSAIDs を 2 剤以上併用するとその効果は増加するが、副作用も増すと考えられる。更には NSAIDs 間の相互作用も想定される。NSAIDs は高い蛋白結合率を有しているので、他の NSAIDs を併用すると相互に拮抗して非結合の部分がが増えて作用が増強する可能性が考えられる。また一方の薬剤が他方の薬剤の腎排出を抑制する可能性も考えられる。これらのことから併用を避けることが望ましい¹⁰⁾。

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。**

(解説)

抗ヒスタミン剤ほど明らかなではないが、NSAIDs も中枢神経症状として眠気、めまいを起こすことがある。サリチリズム（サリチル酸中毒症）と同様な中枢神経系への毒性であり、NSAIDs 大量投与時には悪心、嘔吐、めまい、耳鳴、譫妄、錯乱、昏迷、昏睡などの症状が出現することもあり、また、常用量では眠気、めまいを訴えることが多い¹⁰⁾。

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
メトトレキサート	メトトレキサートの血中濃度が上昇し、その副作用を増強する。 血中濃度をモニターし、メトトレキサートの量を調節すること。	非ステロイド性消炎鎮痛剤のプロスタグランジン合成阻害作用により腎血流量が減少し、メトトレキサートの尿細管分泌を抑制するためと考えられている。
経口抗凝血剤： ワルファリンカリウム	臨床的に有意な相互作用は認められないが、プロトロンビン時間の延長があらわれたとの報告がある。	本剤及び代謝物が血漿蛋白と高率に結合するため、結合部位で抗凝血剤を遊離させ、その抗凝血作用を増強させると考えられている。
血糖降下剤： トルブタミド	臨床的に有意な相互作用は認められないが、血糖降下作用が増強される可能性がある。	本剤及び代謝物は血漿蛋白と高率に結合するため、遊離型の血糖降下剤が増加すると考えられている。
ACE 阻害剤 A-II 受容体拮抗剤	腎機能が悪化している患者では、さらに腎機能が悪化するおそれがある。	機序不明
チアジド系利尿剤： ヒドロクロロチアジド	これらの医薬品の利尿降圧作用を減弱させることがある。	本剤がプロスタグランジン合成を阻害して、水、塩類の体内貯留が生じ、利尿剤の水、塩類排泄作用に拮抗するためと考えられている。
アスピリン	消化器系の副作用の発現率が上昇する。また、活性代謝物（スルフィド体）の血中濃度が低下する。	機序不明
シクロスポリン	シクロスポリンによる腎毒性が増強されることがあるので、腎機能に注意すること。	本剤のプロスタグランジン合成阻害作用により腎血流量が減少するためと考えられている。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

臨床試験（治験） 総症例 1,176 例中、副作用が報告されたのは 181 例（15.39%）であり、主な副作用症状としては、腹痛 64 件（5.44%）、発疹 27 件（2.30%）であった。また、主な臨床検査値異常としては、AST（GOT）上昇 5 件（0.43%）、ALT（GPT）上昇 6 件（0.51%）であった。 使用成績調査 総症例 14,563 例中、副作用が報告されたのは 497 例（3.41%）であり、主な副作用症状としては、腹痛 166 件（1.14%）、発疹 81 件（0.56%）であった。また、主な臨床検査値異常としては、AST（GOT）上昇 21 件（0.14%）、ALT（GPT）上昇 22 件（0.15%）であった。
--

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

次のような副作用があらわれることがあるので、症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 1) **ショック、アナフィラキシー様症状**（いずれも頻度不明）：冷汗、顔面蒼白、呼吸困難、血圧低下等があらわれることがあるので観察を十分に行うこと。
- 2) **消化性潰瘍**（0.1%未満）、**胃腸出血、胃腸穿孔**（いずれも頻度不明）
- 3) **皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）**（いずれも頻度不明）
- 4) **血管浮腫**（頻度不明）
- 5) **うっ血性心不全**（頻度不明）
- 6) **再生不良性貧血、無顆粒球症、骨髄抑制**（いずれも頻度不明）：血液検査を行うなど観察を十分に行うこと。
- 7) **急性腎不全、急性間質性腎炎、ネフローゼ症候群**（いずれも頻度不明）：乏尿、血尿、尿蛋白、BUN・血中クレアチニン上昇、高カリウム血症、低アルブミン血症等があらわれることがある。
- 8) **膵炎**（頻度不明）：血中、尿中アミラーゼ、アミラーゼ・クレアチニンクリアランス比、電解質、血中カルシウム、グルコース、リパーゼ等の検査を行うこと。
- 9) **無菌性髄膜炎**（頻度不明）：項部硬直、発熱、頭痛、悪心・嘔吐あるいは意識混濁等を伴う無菌性髄膜炎があらわれることがある。特に SLE 又は MCTD の患者に発現しやすい。
- 10) **肝炎**（0.1%未満）、**肝機能障害**（頻度不明）、**黄疸**（0.1%未満）：肝炎、肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、検査を実施するなど観察を十分に行うこと。

(3) その他の副作用

次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種類／頻度	頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
消化器	腹部不快感、 胃腸痙攣	腹痛、食欲不振、消化不良、 胃腸炎、悪心・嘔吐、便秘、 下痢、口内炎	胃炎、鼓腸放屁、口渇、舌 荒れ
精神神経系	神経過敏、不眠、発汗、無力症、 抑うつ、精神障害		頭痛、めまい、傾眠、知覚 異常
皮膚	多形紅斑、 光線過敏症		脱毛
過敏症	粘膜乾燥、 さむけ	発疹、そう痒	口内粘膜びらん、蕁麻疹、 発赤、発熱、ほてり、好酸 球増多
肝臓	胆汁うっ滞、 胆石	肝機能異常（AST〔GOT〕上 昇、ALT〔GPT〕上昇、A1-P 上昇等）	
循環器	血圧上昇		心悸亢進
血液	溶血性貧血、 血小板機能低下 （出血時間の延長）		貧血、白血球減少、血小板 減少、紫斑
腎臓	血尿、高カリウム血症、結晶尿		
感覚器	難聴		耳鳴、視力障害、味覚異常
その他		浮腫	

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用発現頻度一覧表(再審査結果)⁶⁾

対 象 \ 時 期	承認時迄の 調 査	使用成績の 調査の累計 (昭和56年12 月7日から62 年12月6日 まで)	計
調査施設数①	104	1,856	1,960
調査症例数②	1,176	14,563	15,739
副作用発現症例数③	181	497	678
副作用発現件数④	240	602	842
副作用発現症例率 (③/②×100)(%)	15.39	3.41	4.31

副作用の種類	副作用発現件数(%)		
〈皮膚付属器官障害〉	32(2.98)	95(0.65)	130(0.83)
発疹	21(1.79)	70(0.48)	91(0.56)
そう痒	12(1.02)	24(0.16)	36(0.23)
湿疹	4(0.34)	5(0.03)	9(0.06)
紅斑性発疹	—	2(0.01)	2(0.01)
斑状丘疹性皮膚疹	—	2(0.01)	2(0.01)
水疱性皮膚疹	1(0.09)	1(0.01)	2(0.01)
皮膚炎	1(0.09)	1(0.01)	2(0.01)
蕁麻疹	2(0.17)	—	2(0.01)
脱毛	1(0.09)	—	1(0.01)
〈中枢・末梢神経系障害〉	15(1.28)	6(0.04)	21(0.13)
頭痛	6(0.51)	3(0.02)	9(0.06)
めまい	4(0.34)	2(0.01)	6(0.04)
感覚異常	1(0.09)	1(0.01)	2(0.01)
振戦	1(0.09)	—	1(0.01)
知覚減退	1(0.09)	—	1(0.01)
音声障害	1(0.09)	—	1(0.01)
舌麻痺	1(0.09)	—	1(0.01)
〈自律神経系障害〉	1(0.09)	4(0.03)	5(0.03)
潮紅(フラッシング)	1(0.09)	4(0.03)	5(0.03)
〈視覚障害〉	—	1(0.01)	1(0.01)
結膜炎	—	1(0.01)	1(0.01)
〈聴覚・前庭障害〉	3(0.26)	—	3(0.02)
耳鳴	2(0.17)	—	2(0.01)
耳痛	1(0.09)	—	1(0.01)
〈その他の特殊感覚障害〉	1(0.09)	—	1(0.01)
味覚喪失	1(0.09)	—	1(0.01)
〈精神障害〉	—	2(0.01)	2(0.01)
傾眠	—	2(0.01)	2(0.01)
〈消化管障害〉	127(10.80)	339(2.33)	466(2.96)
腹痛	64(5.44)	145(1.00)	209(1.33)
嘔気	18(1.53)	35(0.24)	53(0.34)
食欲不振	11(0.94)	29(0.20)	40(0.25)
胃腸障害	6(0.51)	33(0.23)	39(0.25)
消化不良	15(1.28)	19(0.13)	34(0.22)
口内炎	12(1.02)	17(0.12)	29(0.18)
便秘	5(0.43)	23(0.16)	28(0.18)
下痢	6(0.51)	18(0.12)	24(0.15)

心窩部痛	—	21 (0.14)	21 (0.13)
嘔吐	7 (0.60)	11 (0.08)	18 (0.11)
胃腸症状	2 (0.17)	7 (0.05)	9 (0.06)
胃炎	1 (0.09)	7 (0.05)	8 (0.05)
鼓腸放屁	1 (0.09)	6 (0.04)	7 (0.04)
副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
季肋部の疼痛	—	6 (0.04)	6 (0.04)
舌炎	1 (0.09)	4 (0.03)	5 (0.03)
口内乾燥	—	4 (0.03)	4 (0.03)
胃潰瘍	—	1 (0.01)	1 (0.01)
潰瘍性口内炎	—	1 (0.01)	1 (0.01)
歯肉増生	—	1 (0.01)	1 (0.01)
食道炎	—	1 (0.01)	1 (0.01)
舌変色	—	1 (0.01)	1 (0.01)
吐血	—	1 (0.01)	1 (0.01)
メレナ	—	1 (0.01)	1 (0.01)
〈肝臓・胆管系障害〉	6 (0.51)	31 (0.21)	37 (0.24)
肝機能異常	3 (0.26)	14 (0.10)	17 (0.11)
血清 GPT 上昇	1 (0.09)	7 (0.05)	8 (0.05)
血清 GOT 上昇	—	6 (0.04)	6 (0.04)
肝細胞性障害	—	5 (0.03)	5 (0.03)
肝炎	—	3 (0.02)	3 (0.02)
血清トランスアミナーゼ上昇	2 (0.17)	1 (0.01)	3 (0.02)
黄疸	—	1 (0.01)	1 (0.01)
〈代謝・栄養障害〉	—	1 (0.01)	1 (0.01)
血清 Al-P 上昇	—	1 (0.01)	1 (0.01)
〈心拍数・心リズム障害〉	3 (0.26)	—	3 (0.02)
心悸亢進	3 (0.26)	—	3 (0.02)
〈呼吸器系障害〉	—	1 (0.01)	1 (0.01)
咽頭炎	—	1 (0.01)	1 (0.01)
〈赤血球障害〉	—	2 (0.01)	2 (0.01)
貧血	—	2 (0.01)	2 (0.01)
〈白血球・網内系障害〉	—	8 (0.05)	8 (0.05)
白血球減少(症)	—	5 (0.03)	5 (0.03)
好酸球増多(症)	—	3 (0.02)	3 (0.02)
顆粒球減少(症)	—	1 (0.01)	1 (0.01)
リンパ節症	—	1 (0.01)	1 (0.01)
〈血小板・出血凝血障害〉	1 (0.09)	2 (0.01)	3 (0.02)
血小板減少(症)	—	2 (0.01)	2 (0.01)
紫斑	1 (0.09)	—	1 (0.01)
〈泌尿器系障害〉	3 (0.26)	4 (0.03)	7 (0.04)
排尿頻度	—	2 (0.01)	2 (0.01)
BUN 上昇	1 (0.09)	1 (0.01)	2 (0.01)
尿異常	—	1 (0.01)	1 (0.01)
乏尿	1 (0.09)	—	1 (0.01)
排尿障害	1 (0.09)	—	1 (0.01)
〈一般的全身障害〉	14 (1.19)	30 (0.21)	44 (0.28)
顔面浮腫	8 (0.68)	11 (0.08)	19 (0.12)
浮腫	1 (0.09)	8 (0.05)	9 (0.06)
発熱	4 (0.34)	4 (0.03)	8 (0.05)
ほてり	2 (0.17)	4 (0.03)	6 (0.04)
倦怠(感)	—	2 (0.01)	2 (0.01)
末梢性浮腫	—	2 (0.01)	2 (0.01)
胸痛	—	1 (0.01)	1 (0.01)
下腿浮腫	—	1 (0.01)	1 (0.01)
〈抵抗機構障害〉	1 (0.09)	2 (0.01)	3 (0.02)
アフタ性口内炎	1 (0.09)	2 (0.01)	3 (0.02)

(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

再審査申請時の総症例 14,563 例における副作用発現率を、性別、年齢別、疾患別、合併症の有無別、併用薬の有無別、1 日投与量別、投与期間別に解析した結果を表に示す。その結果、女性の患者、関節リウマチの患者、合併症のある患者、併用薬のある患者、投与量の多い患者で、副作用発現率が高くなることが認められた。

背景別副作用出現率

		症例数	副作用発現症 例数	副作用発現 頻度(%)	検定結果 (χ^2 検定)
総症例		14,563	497	3.4	
性	男	5,810	120	2.1	p<0.01
	女	8,711	377	4.3	
年齢(歳)	～15	102	3	2.9	N. S.
	16～30	1,148	31	2.7	
	31～45	2,688	89	3.3	
	46～60	4,847	177	3.7	
	61～75	4,443	149	3.4	
	76～	1,212	45	3.7	
対象疾患※	関節リウマチ	1,480	89	6.0	p<0.01
	変形性関節症	1,882	67	3.6	
	腰痛症	2,443	65	2.7	
	肩関節周囲炎	671	21	3.1	
	頸肩腕症候群	827	17	2.1	
	腱・腱鞘炎	556	5	0.9	
合併症	あり	3,304	132	4.0	p<0.05
	なし	10,579	346	3.3	
併用薬	あり	11,058	404	3.7	p<0.01
	なし	3,505	93	2.7	
1 日投与量 (mg)	～150	343	10	2.9	p<0.01
	151～300	11,879	355	3.0	
	301～450	2,074	116	5.6	
	451～	267	16	6.0	
投与期間 (日)	～3	14,563	71	0.5	N. S.
	4～7	14,479	88	0.6	
	8～14	13,611	96	0.7	
	15～30	11,663	110	0.9	
	31～60	7,436	52	0.7	
	61～90	4,537	22	0.5	
	91～180	3,061	22	0.7	
	181～365	1,340	12	0.9	
	366～	393	1	0.3	

※各症例数は合併症「あり」の症例を除いた例数

(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) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

8) 過敏症の既往歴のある患者

副作用

(1) 重大な副作用

1) ショック、アナフィラキシー様症状（いずれも頻度不明）：冷汗、顔面蒼白、呼吸困難、血圧低下等があらわれることがあるので観察を十分に行うこと。

(2) その他の副作用

過敏症：粘膜乾燥、さむけ（いずれも頻度不明）、発疹、そう痒（いずれも 0.1～5%未満）、口内粘膜びらん、蕁麻疹、発赤、発熱、ほてり、好酸球増多（いずれも 0.1%未満）

9. 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。〔「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

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。〔妊娠末期に投与したところ、胎児の動脈管収縮、羊水過少症が起きたとの報告がある。〕

(2) 本剤投与中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。〕

（解説）

妊娠末期にスリダクを投与したところ、胎児の動脈管収縮、羊水過少症が認められたとの報告がある¹¹⁾。

妊娠末期の投与により、子宮収縮にプロスタグランジンが関与するため、分娩が遅延することがあったり、胎児循環に必要な動脈管が早期に閉鎖してしまう可能性がある。また、動物実験で乳汁移行が認められているため授乳中は使用を避けた方がよい¹⁰⁾。

11. 小児等への投与

小児等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

（参考）

本剤過量投与による中毒例は 2 例報告されており、その服用量はそれぞれ 2.6g と 12g であったが、2 例とも回復している。症状としては低血圧、過呼吸、嘔吐、中等度の興奮と錯乱状態、服用 2 時間後に意識喪失がみら

れている^{12)、13)}。

処置：胃洗浄、吸着剤(活性炭)、下剤、利尿剤(フロセミド等)を投与。

重症な場合には血液灌流(DHP-1 カラム)を行う¹²⁾。

14. 適用上の注意

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

15. その他の注意

(1) 本剤の代謝物が腎結石の構成成分として大量に含まれていたとの報告がある。

(2) 尿が変色することがある。

(解説)

PDR (米国添付文書集、2006) では、副作用の欄に urine discoloration (尿変色) の記載があり、尿の色は bright yellow、dark orange、blue-green が報告されている¹⁴⁾。

(3) 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)

スリンドクには報告はないが、インドメタシンを含む他の NSAIDs を長期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¹⁵⁾。

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

スリンダクは、マウスにおいて大量投与時に接触刺激に対する反応性亢進 (300mg/kg) や受動性の亢進 (1000mg/kg)、バルビツレートによる睡眠時間に対する延長効果 (100mg/kg) 並びにウサギにおいて自発脳波に一過性の徐波比 (20mg/kg) を惹起した以外は、中枢神経並びに自律神経系に対し認めるべき作用を示さなかった。なお、マウスにおいて認められた一般症状の変化や麻酔増強作用は、インドメタシンよりも弱いものであった。

摘出回腸及び摘出子宮の自動運動に対し、スリンダクは軽度の抑制作用を示したが、抗コリン、抗バリウム並びに抗セロトニン作用は認められなかった。また、スリンダクは呼吸循環系、神経－筋接合部、腎機能及び感覚器 (耳及び眼) に影響を及ぼさなかった。

スリンダクの胃・腸管に対する作用は弱いものであり、ラットにおいてスリンダクの胃粘膜刺激作用はインドメタシンの約 1/7 倍であり、連続投与した際の小腸潰瘍形成作用はインドメタシンの 1/8 倍であった。

(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

・LD₅₀ (mg/kg)

動物 投与経路	マウス		ラット	
	雄	雌	雄	雌
経口	507	621	390	353
腹腔内	359	305	294	289
皮下	480	398	365	336

・症状

自発運動の減少、鎮静、筋緊張力の低下、眼瞼下垂、体温低下、呼吸緩徐が観察されている。

(2) 反復投与毒性試験

1) ラットにスリンダク 20、40 及び 80mg/kg/日を 4 週間経口投与した試験では、主な毒性症状として潰瘍性腸炎及び腎乳頭水腫がみられており、これらを指標とした場合の最小中毒量はそれぞれ 20～40mg/kg/日及び 40～80mg/kg/日であった。また、潰瘍性腸炎に随伴すると考えられる貧血及び造血機能亢進像も認められたが、20mg/kg/日投与では特記すべき変化は認められなかった。

従ってラットの最大無作用量は 20mg/kg/日と推定される。

2) ラットにスリンダク 5、10、20 及び 40mg/kg/日を 25 週間経口投与した試験では、主な毒性症状として潰瘍性腸炎及び腎乳頭水腫がみられており、また小腸潰瘍に随伴する変化と考えられる貧血及び造血機能亢進像も認められている。しかし、10mg/kg/日以下の用量を 25 週間投与しても特記すべき変化は認められなかった。

従ってラットの最大無作用量は 10mg/kg/日と推定される。

- 3) イヌにスリダク 5、10 及び 20mg/kg/日を 53 週間経口投与した試験では、20mg/kg/日投与群のみに肝臓にわずかな変化が認められた。
その他には、投与に関連した変化は観察されなかった。

(3) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前・妊娠初期投与試験

マウスにスリダク 10、20 及び 40mg/kg/日を交配前から妊娠初期 7 日間、経口投与した試験では、雌雄マウスの生殖能に対して有害作用は認められなかった。

2) 器官形成期投与試験

マウス及びウサギの胎児の器官形成期にスリダク 20、40 及び 60mg/kg/日を経口投与した試験では、胚致死作用及び催奇形作用は認められなかった。

また、生後観察において、60mg/kg/日投与群でマウス雌産児の体重増加抑制の傾向が認められた以外には、発達(行動も含む)及び繁殖能への影響は認められなかった。

3) 周産期及び授乳期投与試験

マウスにスリダク 10、20 及び 40mg/kg/日を妊娠 15 日より分娩後 20 日まで経口投与した試験では、40mg/kg/日投与群で妊娠期間の延長が認められた以外には、産児の成長、発達(行動も含む)及び繁殖能への影響は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性

1) 突然変異性試験

マウスにスリダク 5 及び 15mg/kg/日を 5 日間連続投与し、突然変異誘発性を優性致死法により検討した結果、急性及び亜急性のいずれの試験においても、突然変異誘発性は認められなかった。

2) 腫瘍及び過形成に関する試験

マウス及びラットに、スリダク 5、10 及び 20mg/kg/日を飼料中に混和し、それぞれ 81 週間及び 105 週間投与した結果、本剤投与による影響は認められなかった。

3) 抗原性試験

ラット及びモルモットに、スリダク及びその代謝物であるスルフィド体、スルフォン体について抗体産生試験を行った結果、いずれもこれら 3 剤に対する抗体は認められず、抗原性の存在は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：該当しない*

*：1 個中スリンドクとして 100mg 以下を含有する内用剤は除かれる。

有効成分：劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期間：3 年

使用期限：外箱に表示

3. 貯法・保存条件

気密容器、室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当資料なし

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（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. 適用上の注意の項を参照のこと。

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当資料なし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

クリノリル®錠 50 1 錠 50mg : PTP 100 錠 (10 錠×10)

クリノリル®錠 100 1 錠 100mg : PTP 100 錠 (10 錠×10)

1000 錠 (10 錠×100)

7. 容器の材質

PTP：環状ポリオレフィン

瓶：白色ポリボトル

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：インドメタシン、ジクロフェナクナトリウム、イブプロフェン、ロキソプロフェンナトリウム、
ピロキシカム 等

9. 国際誕生年月日

不明

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造承認年月日：1981年12月7日

承認番号：クリノリル®錠 50：15600AMZ01017000

クリノリル®錠 100：15600AMZ01016000

11. 薬価基準収載年月日

1981年12月28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

1984年12月20日(承認事項一部変更承認：頸肩腕症候群、腱・腱鞘炎追加)

13. 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：1989年9月5日

	承認内容	再審査結果
承認の効能 ・効果	下記疾患並びに症状の消炎・鎮痛 変形性関節症、関節リウマチ、 腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、腱・ 腱鞘炎	申請通り
承認の用法 ・用量	スリンドクとして、通常成人1日量 300mg を1 日2回（朝夕）に分けて、食直後に経口投与す る。なお、疾患、症状により適宜増減する。	申請通り

14. 再審査期間

1981年12月7日～1987年12月6日（終了）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	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
クリノリル®錠 50	100969901	1149015F1023	611140139
クリノリル®錠 100	100970501	1149015F2020	611140138

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Duggan, D. E., et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 21(3) : 326-335, 1977
- 2) 牧 栄二、他 : 応用薬理 17(2) : 223-231, 1979
- 3) 景山孝正、他 : 未公表資料
- 4) 薄井正道、他 : 基礎と臨床 13(2) : 646-658, 1979
- 5) 七川敏次、他 : 薬理と治療 11(8) : 3313-3325, 1983
- 6) Van Arman, C. G., et al. : Clinoril in the treatment of rheumatic disorders, edited by Huskisson, E. C. et al., 9-36, 1976
- 7) 倉知忠史、他 : 応用薬理 17(2) : 233-239, 1979
- 8) Sitar, D. S., et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 38(2) : 228-234, 1985
- 9) Hucker, H. B., et al. : Drug Metab. Dispos. 1(6) : 721-736, 1973
- 10) 高橋隆一 総監修 : 「非ステロイド性消炎鎮痛剤・非麻薬性オピオイド薬」(ミクス, 東京, 1996)
- 11) Kramer, W. B., et al. : Am. J. Obst. Gynecol. 180(2, Part 1) : 396-401, 1999
- 12) Harima, Y., et al. : Intensive Care Med. 13(5) : 361-362, 1987
- 13) Gross, G. E. : Ann. Intern. Med. 96(6) : 793-794, 1982
- 14) PHYSICIAN'S DESK REFERENCE(PDR) 60 EDITION, p1899-1903, 2006
- 15) Akil, M., et al. : Br. J. Rheumatol. 35(1) : 76-78, 1996
- 16) 厚生労働省健康局結核感染症課編. 抗微生物薬適正使用の手引き 第二版(2019年12月5日)

2. その他の参考文献

なし

XII. 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

該当しない

XII. 備考

その他の関連資料

なし