

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2008 に準拠して作成

関節リウマチ治療剤

**カルフェニール錠 40mg**  
**カルフェニール錠 80mg**  
**CARFENIL®**

ロベンザリット二ナトリウム錠

剤 形	フィルムコーティング錠
製 剤 の 規 制 区 分	処方せん医薬品（注意 - 医師等の処方せんにより使用すること）
規 格 ・ 含 量	1 錠中：ロベンザリット二ナトリウム 40mg 錠.....40mg 含有 80mg 錠.....80mg 含有
一 般 名	和 名：ロベンザリット二ナトリウム(JAN) 洋 名：Lobenzarit Disodium(JAN)
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：1986 年 3 月 1 日 薬価基準収載年月日：1986 年 6 月 19 日 発 売 年 月 日：1986 年 6 月 19 日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元 中外製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問 い 合 わ せ 窓 口	中外製薬株式会社 医薬情報センター TEL：0120-189706 FAX：0120-189705 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.chugai-pharm.co.jp">http://www.chugai-pharm.co.jp</a>

本 I F は2013年6月改訂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 - 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、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 ]

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。

IF 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。

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 ]

IF 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。

IF 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。

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。

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。

「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 ]**

「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。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。

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 )

## 目 次

・概要に関する項目.....1	1．薬理的に関連ある化合物又は化合物群.. 12
1．開発の経緯.....1	2．薬理作用..... 12
2．製品の治療学的・製剤学的特性.....1	・薬物動態に関する項目..... 14
・名称に関する項目.....2	1．血中濃度の推移・測定法..... 14
1．販売名.....2	2．薬物速度論のパラメータ..... 15
2．一般名.....2	3．吸収..... 16
3．構造式又は示性式.....2	4．分布..... 16
4．分子式及び分子量.....2	5．代謝..... 17
5．化学名（命名法）.....2	6．排泄..... 18
6．慣用名、別名、略号、記号番号.....2	7．透析等による除去率..... 18
7．CAS登録番号.....2	・安全性（使用上の注意等）に関する項目..... 19
・有効成分に関する項目.....3	1．警告内容とその理由..... 19
1．物理化学的性質.....3	2．禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）.. 19
2．有効成分の各種条件下における安定性.....3	3．効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由..... 19
3．有効成分の確認試験法.....4	4．用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由..... 19
4．有効成分の定量法.....4	5．慎重投与内容とその理由..... 19
・製剤に関する項目.....5	6．重要な基本的注意とその理由及び処置方法..... 19
1．剤形.....5	7．相互作用..... 19
2．製剤の組成.....5	8．副作用..... 20
3．懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意.....5	9．高齢者への投与..... 23
4．製剤の各種条件下における安定性.....6	10．妊婦、産婦、授乳婦等への投与..... 24
5．調製法及び溶解後の安定性.....6	11．小児等への投与..... 24
6．他剤との配合変化（物理化学的变化）.....6	12．臨床検査結果に及ぼす影響..... 24
7．溶出性.....6	13．過量投与..... 24
8．生物学的試験法.....6	14．適用上の注意..... 24
9．製剤中の有効成分の確認試験法.....6	15．その他の注意..... 24
10．製剤中の有効成分の定量法.....6	16．その他..... 24
11．力価.....7	・非臨床試験に関する項目..... 25
12．混入する可能性のある夾雑物.....7	1．薬理試験..... 25
13．治療上注意が必要な容器に関する情報.....7	2．毒性試験..... 26
14．その他.....7	・管理的事項に関する項目..... 27
・治療に関する項目.....8	1．規制区分..... 27
1．効能又は効果.....8	2．有効期間又は使用期限..... 27
2．用法及び用量.....8	
3．臨床成績.....8	
・薬効薬理に関する項目.....12	

3 . 貯法・保存条件.....	27
4 . 薬剤取扱い上の注意点.....	27
5 . 承認条件等.....	27
6 . 包装.....	27
7 . 容器の材質.....	27
8 . 同一成分・同効薬.....	27
9 . 国際誕生年月日.....	27
10 . 製造販売承認年月日及び承認番号 .....	28
11 . 薬価基準収載年月日 .....	28
12 . 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等 年月日及びその内容 .....	28
13 . 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容 .....	28
14 . 再審査期間 .....	28
15 . 投薬期間制限医薬品に関する情報 .....	28
16 . 各種コード .....	28
17 . 保険給付上の注意.....	28
. 文献.....	29
1 . 引用文献 .....	29
2 . その他の参考文献.....	29
. 参考資料.....	30
1 . 主な外国での発売状況.....	30
2 . 海外における臨床支援情報 .....	30
. 備考 .....	31

## ．概要に関する項目

### 1．開発の経緯

カルフェニール (Lobenzarit Disodium) は superoxide ( $O_2^{\cdot-}$ )、hydroxy radical ( $OH\cdot$ )、singlet oxygen ( $^1O_2$ ) などの生体内活性酸素が組織障害を示すことに注目し、その捕捉物となる物質の探索段階で見出された化合物である<sup>1)</sup>。その後、基礎実験で T 細胞 subset への作用を介して各種免疫異常を是正する作用が認められており、反面、急性炎症に対する効果や  $PGE_2$  生合成阻害作用がないことが明らかになった<sup>2)</sup>。

1976 年、塩川によりはじめて関節リウマチ (RA) に臨床応用された。その後、第 Ⅱ 相二重盲検比較試験で RA に対するカルフェニールの有効性が確認され<sup>3)</sup>、RA の臨床症状の改善をもたらすとともに血中免疫グロブリン等の諸種免疫パラメーターが改善されることもあり、免疫パラメーターの異常を是正して抗リウマチ作用を発揮する可能性のある薬剤であると考えられた。

1983 年 4 月に製造承認申請を行い、1986 年 3 月 1 日付で承認された。

なお、1994 年 3 月 4 日付で「薬事法第 14 条第 2 項各号 (承認拒否事由) のいずれにも該当しない」との再審査結果を得ている。

### 2．製品の治療学的・製剤学的特性

( 1 ) RA の腫脹関節に対し、優れた改善が認められた。(「V.3.(5)2)比較試験」参照)

( 2 ) 発症早期の患者でより高い有用性が認められた。(「V.3.(6) 1)使用成績調査」参照)

( 3 ) 直接的免疫調節作用と間接的免疫調節作用により、免疫異常の是正に関与する。( *in vitro*、 「VI.2. 薬理作用」参照)

( 4 ) 副作用の発生頻度は 12.4%( 7,472 例中 926 例、1,388 件 )であり、主な副作用は、腹痛 256 件( 3.34% )、食欲不振 166 件( 2.22% )、嘔気 121 件( 1.62% )、発疹 109 件( 1.46% )、口内乾燥 97 件( 1.30% )、そう痒 84 件( 1.12% )であった(再審査終了時)。

なお、重大な副作用として急性腎不全、間質性腎炎、腎性尿崩症等の重篤な腎障害があらわれることがある。

## ．名称に関する項目

### 1．販売名

#### (1) 和名

カルフェニール®錠 40mg、カルフェニール®錠 80mg

#### (2) 洋名

CARFENIL® Tablet 40mg、CARFENIL® Tablet 80mg

#### (3) 名称の由来

本薬の化学名 N-(2-Carboxyphenyl)-4-chloroanthranilic acid disodium の一部に由来している。

### 2．一般名

#### (1) 和名（命名法）

ロベンザリット二ナトリウム(JAN)

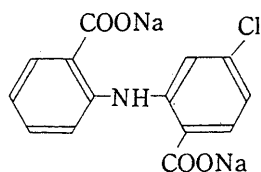
#### (2) 洋名（命名法）

Lobenzarit Disodium (JAN) lobenzarit (INN)

#### (3) ステム

ロベンザリット又はクロブザリット様抗関節炎薬（-fenamate、-profen で表される抗炎症薬とは異なった作用機序を持つもの）: -arit

### 3．構造式又は示性式



### 4．分子式及び分子量

分子式：C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>ClNNa<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

分子量：335.65

### 5．化学名（命名法）

Disodium 4-chloro-2,2'-iminodibenzoate (IUPAC)

### 6．慣用名、別名、略号、記号番号

治験略号：CCA

### 7．CAS登録番号

63329-53-3

## ．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～微黄白色の結晶性の粉末で、においはなく、わずかに塩味がある。

#### (2) 溶解性

水にやや溶けやすく、メタノールに溶けにくく、エタノール（99.5）、アセトン、ジエチルエーテル又はテトラヒドロフランにほとんど溶けない。

#### (3) 吸湿性

臨界相对湿度(CRH) 約 85%。RH85%以下では、ほとんど吸湿性を認めない。

#### (4) 融点（分解点） 沸点、凝固点

融点：320 以上

#### (5) 酸塩基解離定数

pka = 3.2 及び 5.1

#### (6) 分配係数

pH	クロロホルム / 各種 pH 溶液
4.0	100/0
7.0	1/99
9.0	1/99
10.8	1/99

#### (7) その他の主な示性値

吸光度： $E_{1\text{cm}}^{1\%}(299\text{nm}) = 409.3$  [ 水溶液（1→100000）中 ]

$E_{1\text{cm}}^{1\%}(222\text{nm}) = 759.1$  [ 水溶液（1→100000）中 ]

安定な pH 域：pH7 及び pH9 では安定（酸性域では不溶）

### 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

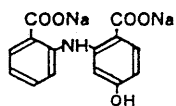
保存条件		保存状態	保存期間	性状	確認試験	含量(残存率%)
室温		無色透明なガラス瓶・密栓	36 ヲ月	変化なし	変化なし	99.7
熱	40	無色透明なガラス瓶・密栓	6 ヲ月	変化なし	変化なし	98.9
	50		6 ヲ月	変化なし	変化なし	98.5
温度	25 、RH75%	無色透明なガラス瓶・開栓	27 ヲ月	変化なし	変化なし	98.9
	40 、RH75%		6 ヲ月	変化なし	変化なし	99.2
光	室内散乱光下	無色透明なガラス瓶・密栓	6 ヲ月	変化なし	変化なし	98.9
	人工太陽光下		60 時間	外観及び性状にわずかな着色	変化なし	99.5
溶液	pH7、100	ガラスアンプル	10 日間	外観がわずかに着色	変化なし	100.7
	pH9、100		10 日間	外観がわずかに着色	変化なし	100.3



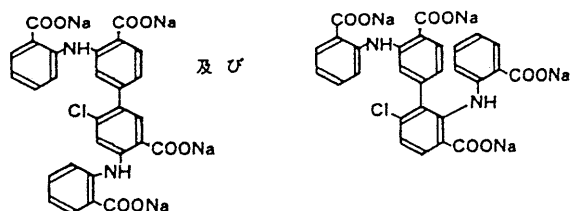
(2) 加速変化試験による主な反応生成物

本品の2%水溶液に人工太陽光を360時間照射したところ、分解物として化合物及び(-1、2)が生成した。

化合物 I



化合物 II-1, II-2



3. 有効成分の確認試験法

- (1) 亜硝酸ナトリウムによる呈色反応
- (2) 紫外可視吸光度測定法
- (3) 赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)
- (4) ナトリウム塩の定性反応
- (5) 塩化物の定性反応







4. 有効成分の定量法

中和滴定法

## ．製剤に関する項目

### 1．剤形

#### (1) 剤形の区別、規格及び性状

販売名	カルフェニール錠 40mg	カルフェニール錠 80mg
色・剤形	白色フィルムコーティング錠	
外形	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">表 </div> <div style="text-align: center;">裏 </div> <div style="text-align: center;">側面 </div> </div>	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">表 </div> <div style="text-align: center;">裏 </div> <div style="text-align: center;">側面 </div> </div>
直径	8.6mm	9.2mm
厚さ	3.8mm	4.2mm
総重量	約 240mg	約 312mg

#### (2) 製剤の物性

該当資料なし

#### (3) 識別コード

カルフェニール錠 40mg : C-14A・40 (錠剤表面)

カルフェニール錠 80mg : C-14A・80 (錠剤表面)

#### (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 : ロベンザリット二ナトリウム

カルフェニール錠 40mg.....40mg

カルフェニール錠 80mg.....80mg

#### (2) 添加物

乳糖水和物、結晶セルロース、トウモロコシデンプン、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、ヒプロメロース、メタクリル酸コポリマーLD、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート 80、酸化チタン、タルク、グリセリン、マクロゴール 6000、白色セラック、カルナウバロウ、ステアリン酸

#### (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

保存条件	剤形	保存期間	含量、性状、確認試験等
25 、RH60%	80 mg 錠	72 カ月	変化なし
25 、RH60%	40 mg 錠	72 カ月	変化なし
25 、RH75%	80 mg 錠	24 カ月	変化なし
25 、RH75%	40 mg 錠	27 カ月	変化なし
40	40,80mg 錠	6 カ月	変化なし
50	40,80mg 錠	3 カ月	変化なし
40 、RH75%	40,80mg 錠	6 カ月	変化なし
室内散乱光下	40,80mg 錠	6 カ月	変化なし
人工太陽光下	40,80mg 錠	60 時間	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（物理化学的变化）

該当しない

#### 7. 溶出性

日局溶出試験法（パドル法：回転数 - 50rpm、試験液 - リン酸塩緩衝液（pH 6.8））により試験を行い、本品が下記の溶出規格を満たすとき適合とする。

表示量	規定時間	溶出率
40mg	30 分	80%以上
80mg	30 分	80%以上

局外規第三部「ロベンザリット二ナトリウム錠」より

#### 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) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 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

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

「 . - 2. 有効成分の各種条件化における安定性」参照

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

## ．治療に関する項目

### 1．効能又は効果

#### 関節リウマチ

<効能・効果に関連する使用上の注意>

活動性を有し、比較的発症早期の関節リウマチに対して使用すること。

(解説)

臨床試験において、罹病期間の短い発症早期の症例に対し、より有効率が高かった。

### 2．用法及び用量

通常他の消炎鎮痛剤等とともに、ロベンザリット二ナトリウムとして成人 1 日量 240mg を 3 回に分割経口投与する。

なお、症状により適宜増減する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

遅効性であるため従来より投与している消炎鎮痛剤等を適宜併用すること。

### 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

1．全国 87 施設において実施された第 3 相試験 642 例の試験結果は次のとおりであった。

			二重盲検試験	一般臨床試験	計
全症例数			124	518	642
症例 内訳	判定症例数		108	488	596
	判定不能症例数		16	30	46
臨床 効果	有効以上	有効症例数 /判定症例数	36/108 (33.3%)	144/488 (29.5%)	180/596 (30.2%)
	やや有効 以上	有効症例数 /判定症例数	67/108 (62.0%)	262/488 (53.7%)	329/596 (55.2%)

2．インドメタシン 75mg/日を基礎療法におき、本剤 240mg/日投与の効果を inert placebo 投与群と比較した二重盲検試験の結果、有用性が認められた<sup>3)</sup>。

3) 塩川優一、他：医学のあゆみ、124(6)：660 (1983)

#### (3) 臨床薬理試験：忍容性試験

健康成人男子 7 名にロベンザリット二ナトリウム 120mg を 1 回、2 日休薬後 120mg を 1 日 2 回ずつ (240mg/日) 5 日間、更に 2 日休薬後 1 日 3 回ずつ (360mg/日) 5 日間、連続投与した結果、1 例に便秘、鼓膨感、1 例に皮膚の紅潮、1 例に口内乾燥が出現したが、いずれも軽度、一過性であり継続投与により消失したことから、薬剤によるものとは断定できなかった。Vital sign (体重、体温、脈拍数、呼吸数、血圧、心電図) 及び血液・生化学的諸検査では薬物によると思われる明らかな変化は認められな

かった。

注) 本剤の承認されている用法・用量は 1 日量 240mg を 3 回に分割経口投与である。

(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<sup>3)</sup>

目的：本剤の関節リウマチに対する有用性を確認する

試験デザイン：多施設二重盲検比較試験

対象：関節リウマチ患者で、アメリカリウマチ協会の診断基準で classical または definite RA と診断され、発症後 6 ヶ月以上を経過し、予備観察期間終了時に下記項目中 3 項目以上を満たす症例。

- ・朝のこわばりの持続時間：30 分以上
- ・握力：150mmHg 以下
- ・赤沈（Westergren 法、1 時間値）：25mm 以上
- ・疼痛関節数（他動運動痛または圧痛）：6 個以上
- ・腫脹関節数：3 個以上

また、以下の項目に該当する症例は除外することとした。

- ・試験開始前 3 ヶ月以内に金剤、D-ペニシラミン、レバミゾール、免疫抑制剤の投与を受けた
- ・妊娠中または妊娠の可能性のある女性、及び授乳中
- ・消化性潰瘍、肝・腎障害、血液疾患、アレルギーその他の重篤な合併症及び既往歴を有する
- ・16 歳未満
- ・その他医師が試験対象として不適と判断したもの

試験方法：被験薬群（C 群）：ロベンザリットニナトリウム 80mg を 1 日 3 回毎食直後服用、16 週間

対照薬群（P 群）：inert placebo（乳糖）を 1 日 3 回毎食直後服用、16 週間

両群とも開始前 1～2 週間の予備観察期間よりインドメタシン製剤 75mg/日を投与、併用した。

評価項目：活動性関節、朝のこわばりの持続時間、握力、赤沈値、Lansbury の活動性指数、疼痛点数、医師評価、患者評価

結果：

- ・試験開始例数は C 群 124 例、P 群 122 例であったが、このうち有効性、有用性の評価は C 群 108 例、P 群 109 例、安全性の評価には C 群 123 例、P 群 119 例を解析対象とした。
- ・総合評価のなかの有効性の評価では C 群が、安全性の評価では P 群が有意（それぞれ  $p < 0.001$ 、 $p < 0.05$ ）に勝り、それらを加味した有用性の評価では C 群が有意（ $p < 0.05$ ）に優れる結果を得た。
- ・各評価項目の群内の推移を観察すると試験開始時に比較し、C 群では握力と疼痛点数の 4 週目、赤沈値の 8 週目を除く全項目、全評価時点で、P 群では赤沈値の全時点と疼痛点数の 4 週目を除くいずれの時点でも有意差を認め、とくに C 群では 8 週以降の疼痛関節、握力、朝のこわばりの持続時間に著明な改善が認められた。
- ・各評価項目に関する 2 群間の比較では赤沈値の 4 週目、腫脹関節の 12、16 週目、Lansbury の活動

性指数の 8、12、16 週目、CRP の 8 週目で有意の傾向または有意差を認め、C 群が P 群に勝る改善値を示した。

- ・副作用の発生頻度は C 群 33.1%、P 群 21.3%と C 群が有意に多かったが、消化器系症状が主体であり、軽度なものが多かった。副作用のため投与を中止した例は C 群 21 例 (16.9%)、P 群 13 例 (10.7%)であったが、中止後いずれも回復をみた。

3) 塩川優一、他：医学のあゆみ、124(6)：660(1983)

### 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) 治療的試験

### 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）

使用成績調査（1986 年 3 月 1 日～1992 年 2 月 29 日）

#### 全般改善度

		「改善」以上	著明改善	改善	やや改善	不変・悪化
使用成績調査		2524/6363 (39.7%)	420/6363 (6.6%)	2104/6363 (39.7%)	2291/6363 (75.7%)	1548/6363 (100.0%)
承認時		「有効」以上	著効	有効	やや有効	無効・悪化
	一般臨床	144/488 (29.5%)	22/488 (4.5%)	122/488 (29.5%)	118/488 (53.7%)	226/488 (100.0%)
	二重盲検	36/108 (33.3%)	3/108 (2.8%)	33/108 (33.3%)	31/108 (62.0%)	41/108 (100.0%)
<sup>2</sup> -test : p < 0.01 : N . S		Mann-Whitney : p < 0.01 : p < 0.01				

注)分子：評価区分毎の症例数

分母：評価対象症例数

本剤が 1 年(52 週)以上投与された改善度、評価対象症例は 2337 例であり、その改善率は「改善」以上が 41.4%であり、投与期間が 51 週以下の症例における改善率とに差は見られなかった。

#### 全般改善度（層別：投与期間）

	「改善」以上	著明改善	改善	やや改善	不変または悪化
～ 51 週	1546/3997 (38.7%)	261/3997 (6.5%)	1285/3997 (38.7%)	1420/3997 (74.2%)	1031/3997 (100.0%)
52 週～	967/2337 (41.4%)	157/2337 (6.7%)	810/2337 (41.4%)	860/2337 (78.2%)	510/2337 (100.0%)

罹病期間が長くなるほど改善率が低下した。承認時も同様の傾向にあり、罹病期間が長くなるにつれて不可逆的病変が進展し、本剤が奏効しにくくなると推定された。

全般改善度（層別：罹病期間）

層別	< 6 年	6 年 , < 11 年	11 年	2-test
使用成績調査	1747/3876 (45.1%)	433/1243 (34.8%)	315/1166 (27.0%)	: p < 0.01 : p < 0.01 : p < 0.01
承認時	86/215 (40.0%)	44/189 (23.3%)	50/190 (26.3%)	

罹病期間不明：78 例

承認時と同様、probable、definite、classical と診断が確実となるにつれて改善率が低下した。これは罹病期間と相関するものと考えられる。

全般改善度（層別：診断）

層別	classical	definite	probable	possible
使用成績調査	1279/3559 (35.9%)	911/2149 (42.4%)	278/514 (54.1%)	39/97 (40.2%)
承認時	136/471 (28.9%)	44/125 (35.2%)		
2-test	: p < 0.01	: p < 0.01	: p < 0.01	
	: p < 0.01	+ : +	p < 0.01	

ARA 診断不明：44 例

1 日投与量別では、改善率に差は見られなかった。

全般改善度（層別：最大 1 日投与量）

層別	120	120 < , < 240	= 240	240 < *	2-test
使用成績調査	131/361 (36.3%)	588/1546 (38.0%)	1793/4423 (40.5%)	9/23 (39.1%)	N . S .

\*承認外用量

単位：mg

安全性については「 . - 8 . 副作用」参照

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



## ．薬効薬理に関する項目

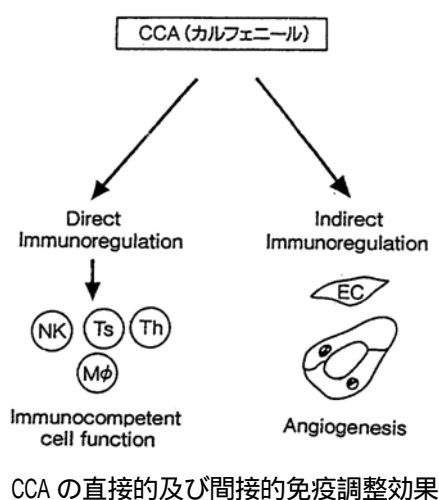
### 1．薬理的に関連ある化合物又は化合物群

なし

### 2．薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

ロベンザリット二ナトリウムの免疫調節効果にはマクロファージやリンパ球などの免疫担当細胞に対する直接作用と RA 滑膜の表層下の血管新生の抑制により、それらを母床として生じる免疫担当細胞浸潤の阻害を介する間接的免疫調節作用があり、これらが抗 RA 効果の重要な背景となっていると考えられる<sup>4)</sup>。



#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 各種病態モデルにおける効果

###### (a) アジュバント関節炎ラット

ロベンザリット二ナトリウムの経口投与により完全フロインドアジュバントで惹起される、アジュバント関節炎ラットの二次炎症のみが抑制された<sup>5,6)</sup>。

###### (b) NZB/W F<sub>1</sub> マウス

ロベンザリット二ナトリウムを9週齢から経口投与することにより本マウスにみられる腎炎は抑制され、また、種々の自己抗体産生も阻害された<sup>7,8)</sup>。

###### (c) MRL/l マウス

ロベンザリット二ナトリウムを、6～8週齢から経口投与することにより、本マウスにみられる腎炎及び関節炎が抑制され、また、IgG 免疫グロブリン産生も抑制された<sup>9,10)</sup>。

##### 2) 急性炎症に対する効果

ロベンザリット二ナトリウムは、カラゲニン足浮腫試験、肉芽腫試験などの急性炎症（ラット）に対し全く作用せず、酢酸 writhing 試験及び熱板法試験（マウス）において鎮痛作用も示さなかった。また、PGE<sub>2</sub> 生合成阻害作用（ラット、*in vitro*）もなかった<sup>2)</sup>。

### 3) 胸腺及び胸腺細胞への作用

ロベンザリット二ナトリウムの経口投与により、アジュバント関節炎ラットにおいて認められる胸腺退縮あるいは、酢酸コルチゾン、デキサメタゾン及びエタノールにより誘発される胸腺退縮が有意に抑制された<sup>5,11,12)</sup>。

### 4) リンパ球への作用

(a)ロベンザリット二ナトリウムを C3H/He 系マウスに経口投与すると 24 時間後に脾細胞中の Fc $\mu$  リセプター陽性細胞数及び L $_{yt}$  1 陽性細胞数の減少(ヘルパーT 細胞の減少)、Fc $\gamma$  リセプター陽性細胞数及び L $_{yt}$ 2 陽性細胞数の増加(サブレッサー / キラーT 細胞の増加)が認められた<sup>13)</sup>。

(b)カルフェニールを関節リウマチ患者に投与したところ、投与前の末梢血中 OKT8 陽性細胞(サブレッサー / キラーT 細胞)比が、異常低値であった群において、有意に正常値に回復し、しかも、それはランスバリー活動性指数の改善と関連した<sup>14)</sup>。

### 5) 抗体産生系への作用

(a) 9 ヶ月齢の NZB/WF<sub>1</sub> マウス(サブレッサーT 細胞活性が既に低下している)にロベンザリット二ナトリウムを 4 週間連日投与し、脾細胞からの Con A 誘導サブレッサーT 細胞の抗 SRBC(ヒツジ赤血球)抗体産生抑制能を非投与群のそれと比較すると、ロベンザリット二ナトリウム投与群で有意な抑制作用の増強がみられ、サブレッサーT 細胞活性の回復が認められた<sup>15)</sup>。

(b)関節リウマチ患者にカルフェニールを投与し、血中免疫複合体値の経過を調べると 12 週時には、有意な減少がみられ、これは、臨床症状の改善ともほぼ並行した<sup>16)</sup>。

### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## ．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

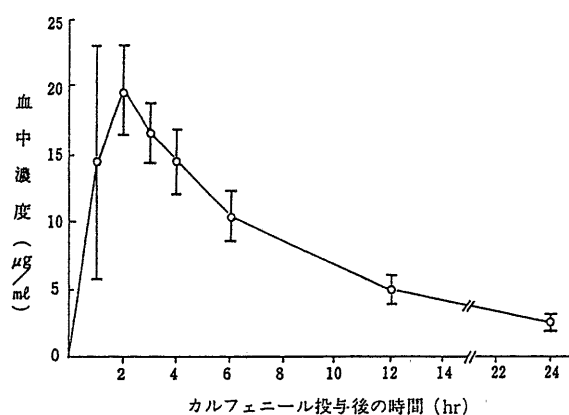
リウマチ活動性を有する 10 症例に、カルフェニールを 1 日量 240mg 連日 12 週間(1 例は 8 週で中止)投与した場合、いずれの時期においても血中濃度の平均値は約 20  $\mu\text{g/mL}$  であった。  
しかし、改善の程度と血中濃度は必ずしも相関しない<sup>17)</sup>。

#### (2) 最高血中濃度到達時間

「(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

- 1) 健康成人男子 14 名にカルフェニール 80mg 錠を 1 錠経口投与した場合、消化管より速やかに吸収され、血中濃度は 1.9 時間後にピークに達し最高血中濃度は 20.5  $\mu\text{g/mL}$  であった。また、血中濃度の半減期は 9.4 時間であった<sup>18)</sup>。



製 剤	t <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC( $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ )
80mg 錠	1.9 ± 0.6	20.5 ± 3.8	9.4 ± 1.2	174.0 ± 33.2

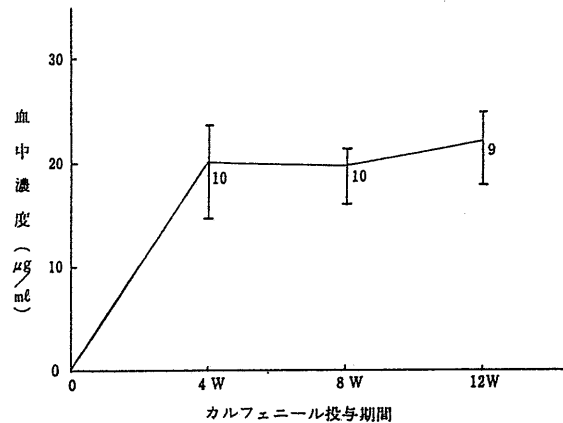
(mean ± S.D.)

- 2) 健康人にカルフェニール 240mg/日にて 5 日間連続投与した時の Trough 値(連続投与時の谷間となる最小血中濃度)は 4 日以降約 23 ~ 24  $\mu\text{g/mL}$  で安定していた<sup>19)</sup>。

Trough 値の移動(  $\mu\text{g/mL}$ ) (Mean ± SE, n = 6)

Day 4	Day 5	Day 6
23.6 ± 1.4	22.6 ± 1.3	23.9 ± 1.7

- 3) リウマチ活動性を有する関節リウマチ患者 10 例に、カルフェニールを一日量 240mg 連日 12 週間(1 例は 8 週で中止)投与した場合の血中濃度の平均値は約 20  $\mu\text{g/mL}$  で推移した<sup>17)</sup>。



(4) 中毒域  
該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響  
該当資料なし

<参考：ラット>

ラットにロベンザリット二ナトリウム、インドメタシン各 5mg/kg を、単独あるいは両薬物を同時に静脈内投与した。両薬物の血漿中濃度推移には単独投与群及び同時投与群間でほとんど差は認められなかった。<sup>20)</sup>

(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

健康成人男子 5 名にカルフェニール 80mg を単回経口投与したときの血漿中濃度推移データを用い、2-コンパートメントモデルを仮定し、薬物速度論的解析を行った。

### (2) 吸収速度定数

1.50hr<sup>-1</sup> (健康成人男子 5 名に 80mg 単回経口投与)

### (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

0.15hr<sup>-1</sup> (健康成人男子 5 名に 80mg 単回経口投与)

### (5) クリアランス

腎クリアランス	1.69mL/min (健康成人男子 5 名に 80mg 単回経口投与)
肝クリアランス	2.12mL/min (健康成人男子 5 名に 80mg 単回経口投与)
全身クリアランス	3.81 mL/min (健康成人男子 5 名に 80mg 単回経口投与)

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

80mg 錠を 1 錠投与した 2 時間後 (血漿中濃度範囲:6.6 ~ 23.7  $\mu$ g/mL) の血漿蛋白との結合率は平均 99.5%であった<sup>21)</sup>。

3. 吸収

吸収部位: 消化管

<参考: イヌ>

イヌにロベンザリットニナトリウム 160mg/body を投与した場合のバイオアベイラビリティ ( $AUC_{0-24}P.O./AUC_{0-24}I.V. \times 100$ )は 86.4%であった。

4. 分布

(1) 血液 - 脳関門通過性

該当資料なし

<参考: ラット>

ラットに  $^{14}C$ -ロベンザリットニナトリウムを 1 回経口投与後各臓器ごとに放射能を測定した結果及びラットでの全身オートラジオグラフィーの結果より微量しか通過しないものと考えられた<sup>22,23)</sup>。

(2) 血液 - 胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考: ラット>

妊娠ラットに  $^{14}C$ -ロベンザリットニナトリウムを経口投与し、胎児移行について検討した結果、胎児中の放射能のピークは、投与 12 時間目であり母体血漿中のピーク値の 1/10 以下であった。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考: ラット>

授乳中のラットに  $^{14}C$ -ロベンザリットニナトリウムを経口投与し、乳汁中の放射能の推移について検討した結果、ロベンザリットニナトリウムは投与後緩徐に乳汁中へ移行するが、その量は投与後 24 時間までで約 2%であった<sup>23)</sup>。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考: ラット体組織への分布>

ラットに  $^{14}C$ -ロベンザリットニナトリウムを 1 回経口投与後各臓器ごとに放射能を測定した結果、投与

後 30 分後には、血液、消化管、肝、腎など放射能活性は最高値を示し、以後速やかに減少し、24 時間後では、消化管内容物及び残骸に放射能が若干残存したのみで、他の臓器中には、ほとんど残存しなかった<sup>23)</sup>。

ラットに  $^{14}\text{C}$ -ロベンザリットニナトリウム ( $8.80 \mu\text{Ci}/11.5\text{mg/kg}$ ) を 1 回経口投与した場合の放射能の組織内分布 (組織毎の投与放射能に対する%)

Tissue	% of dose			
	0.5	2	6	24(hrs)
Brain	$0.043 \pm 0.005$	$0.023 \pm 0.006$	$0.016 \pm 0.003$	$0.005 \pm 0.000$
Eyes	$0.011 \pm 0.001$	$0.008 \pm 0.001$	$0.012 \pm 0.002$	$0.002 \pm 0.000$
Thymus	$0.046 \pm 0.007$	$0.035 \pm 0.008$	$0.026 \pm 0.005$	$0.004 \pm 0.000$
Lung	$0.300 \pm 0.024$	$0.151 \pm 0.023$	$0.176 \pm 0.049$	$0.026 \pm 0.003$
Heart	$0.227 \pm 0.047$	$0.066 \pm 0.009$	$0.077 \pm 0.009$	$0.013 \pm 0.000$
Liver	$4.627 \pm 1.254$	$1.158 \pm 0.076$	$0.798 \pm 0.044$	$0.149 \pm 0.021$
Spleen	$0.099 \pm 0.017$	$0.038 \pm 0.004$	$0.023 \pm 0.004$	$0.006 \pm 0.001$
Pancreas	$0.155 \pm 0.012$	$0.071 \pm 0.009$	$0.049 \pm 0.011$	$0.008 \pm 0.000$
Kidneys	$2.544 \pm 0.317$	$0.950 \pm 0.233$	$0.460 \pm 0.044$	$0.075 \pm 0.004$
Adrenals	$0.008 \pm 0.001$	$0.004 \pm 0.001$	$0.003 \pm 0.000$	$0.001 \pm 0.000$
Testis	$0.218 \pm 0.054$	$0.231 \pm 0.039$	$0.221 \pm 0.009$	$0.037 \pm 0.007$
Gastrointestinal tract	$8.218 \pm 0.970$	$3.971 \pm 0.176$	$1.845 \pm 0.377$	$0.159 \pm 0.005$
Contents of Gastrointestinal tract	$32.474 \pm 4.602$	$44.228 \pm 15.199$	$27.212 \pm 5.452$	$0.966 \pm 0.289$
Blood	$11.495 \pm 0.873$	$5.544 \pm 0.700$	$3.612 \pm 0.472$	$0.671 \pm 0.066$
Urine	$3.543 \pm 0.743$	$14.285 \pm 6.700$	$32.863 \pm 4.875$	$53.874 \pm 1.246$
Feces				$29.765 \pm 2.129$
Carcass	$33.493 \pm 2.189$	$23.541 \pm 6.156$	$21.074 \pm 1.726$	$3.778 \pm 0.292$
Total	$96.573 \pm 1.055$	$94.303 \pm 2.110$	$88.464 \pm 1.706$	$89.534 \pm 1.201$

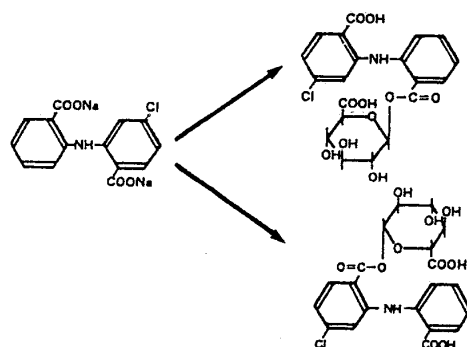
注：数値は各 4 週平均値  $\pm$  SE で示した。

## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

ヒト尿中代謝物の同定結果より、主代謝物はエステルグルクロナイドであることを確認した。

ラット、ウサギ、イヌに経口又は静脈内投与した場合の尿中排泄物を検討すると未変化体と代謝産物としては、エステルグルクロナイドのみであった。



### (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

該当資料なし

(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

「 . - 6 (2) 排泄率」参照

<参考：ラット>

<sup>14</sup>C-ロベンザリット二ナトリウム 11.5mg/kg をラットに 1 回経口投与した場合、投与 24 時間後の尿中排泄率は 54.9%、糞中排泄率は 14.9%、肝汁中排泄率は 8.6%であり、ロベンザリット二ナトリウムの排泄経路は主として腎と考えられた<sup>23)</sup>。

(2) 排泄率

健康成人男子 14 名にカルフェニール 80mg 錠を 1 錠経口投与した場合、投与後 24 時間までに未変化体として 30.8%、エステルグルクロナイドとして 26.5%が尿中に排泄された<sup>18)</sup>。

(3) 排泄速度

「 . - 6 (2) 排泄率」参照

7 . 透析等による除去率

該当資料なし

## ．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）

- |  |
|--|
| 1．重篤な腎障害のある患者[血中半減期の延長、血中濃度・時間曲線下面積の増大等により、副作用が増強される。] |
| 2．妊婦、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．効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「 ．治療に関する項目」を参照すること。

### 4．用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「 ．治療に関する項目」を参照すること。

### 5．慎重投与内容とその理由

- |   |
|---|
| (1)腎障害又はその既往歴のある患者[血中半減期の延長、血中濃度・時間曲線下面積の増大等により、副作用が増強される。]                   |
| (2)肝障害のある患者[本剤の一部は肝臓で代謝されるため、これらの患者では高い血中濃度で推移する可能性がある。]                      |
| (3)消化性潰瘍又はその既往歴のある患者[本剤投与により消化器系副作用がみられ、さらに本剤は非ステロイド系消炎鎮痛剤と併用されることから、注意を要する。] |

### 6．重要な基本的注意とその理由及び処置方法

本剤投与中は腎機能、肝機能等の検査を定期的実施することが望ましい。
-----------------------------------

### 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

本剤は血漿蛋白結合率が高いので、他剤との併用により、本剤または併用薬剤の作用が増強されるおそれがある。
---

（解説）

「VII - 2.(7)血漿蛋白結合率」参照



## 8 . 副作用

### (1) 副作用の概要

総症例数 7,472 例中、926 例 (12.4%) 1,388 件に副作用が認められた。主な副作用は、腹痛 256 件 (3.34%) 食欲不振 166 件 (2.22%) 嘔気 121 件 (1.62%) 発疹 109 件 (1.46%) 口内乾燥 97 件 (1.30%) そう痒 84 件 (1.12%) であった。(再審査終了時)

### (2) 重大な副作用と初期症状

急性腎不全 (0.1%未満) 間質性腎炎 (頻度不明) 腎性尿崩症 (0.1%未満) 等の重篤な腎障害：これらの副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### (解説)

腎障害の発生機序としては動物試験の所見より、腎尿細管障害が考えられている。また、臨床例での腎機能障害発現例での生検結果から尿細管及び間質での炎症像が見られている<sup>24)</sup>。

従って、本剤投与に当たっては臨床検査とくに BUN、クレアチニンの観察は重要であり、正常値を逸脱した場合、本剤を含む被疑薬の減量ないし休薬が必要である。

### (3) その他の副作用

以下のような副作用が認められた場合には、減量・休薬など適切な処置を行うこと。

	0.1 ~ 5%未満	0.1%未満
腎臓 <sup>注)</sup>	BUN 上昇、血中クレアチニン上昇、蛋白尿、血尿等	多尿、頻尿等
皮膚	そう痒感、発疹等	紅斑性発疹、湿疹、蕁麻疹、脱毛等
消化器	胃炎、嘔気、悪心、嘔吐、下痢、口内炎、口渇、腹痛、心窩部痛、胃重感、胸やけ、食欲不振、胃不快感、胃痛、便秘等	胃もたれ感、舌炎、腹部膨満感等
肝臓		AST(GOT)の上昇、ALT(GPT)の上昇、Al-P の上昇等
血液		貧血
その他	味覚倒錯等	発熱、けん怠感、気分不良、浮腫、頭痛、めまい等

注) 副作用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。

## (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	承認時迄の調査	使用成績調査 1986.3.1 ~ 1992.2.29
調査症例数	813 例	6659 例
副作用発現例数	195 例	731 例
副作用発現件数	314 件	1074 件
副作用発現症例率	23.99%	10.98%
副作用の種類	副作用発現数 ( % )	
消化管障害	140 例(17.22%)	467 例 (7.01%)
腹痛	67 件 ( 8.24%)	189 件 (2.84%)
食欲不振	42 件 ( 5.17%)	124 件 (1.86%)
嘔気	33 件 ( 4.06%)	88 件 (1.32%)
嘔吐	8 件 ( 0.98%)	18 件 (0.27%)
口内乾燥	18 件 ( 2.21%)	79 件 (1.19%)
多飲		2 件 ( 0.03%)
唾液変性		1 件 ( 0.02%)
下痢	5 件 ( 0.62%)	25 件 (0.38%)
消化不良	10 件 ( 1.23%)	20 件 (0.30%)
メレナ		2 件 ( 0.03%)
口内炎	11 件 ( 1.35%)	22 件 (0.33%)
潰瘍性口内炎		1 件 ( 0.02%)
胃炎		14 件 (0.21%)
胃潰瘍	1 件 ( 0.12%)	1 件 ( 0.02%)
吐血	1 件 ( 0.12%)	
出血性十二指腸潰瘍		1 件 ( 0.02%)
胃腸炎		1 件 ( 0.02%)
舌炎	3 件 ( 0.37%)	6 件 ( 0.09%)
舌疾患		1 件 ( 0.02%)
便秘	5 件 ( 0.62%)	5 件 ( 0.08%)
口唇炎		2 件 ( 0.03%)
口唇腫脹		1 件 ( 0.02%)
鼓腸放屁	1 件 ( 0.12%)	4 件 ( 0.06%)
おくび		1 件 ( 0.02%)
食欲亢進		1 件 ( 0.02%)
嚥下障害		1 件 ( 0.02%)
消化管障害	10 件 (1.23%)	42 件 (0.63%)
皮膚・皮膚付属器障害	51 例 (6.27%)	144 例 (2.16%)
発疹	37 件 (4.55%)	72 件 (1.08%)
そう痒	22 件 (2.71%)	62 件 (0.93%)
蕁麻疹		12 件 (0.18%)
湿疹		7 件 ( 0.11%)
紅斑性発疹		6 件 ( 0.09%)
多形滲出性紅斑		1 件 ( 0.02%)
脱毛 ( 症 )	3 件 ( 0.37%)	5 件 ( 0.08%)
斑状丘疹性皮疹	1 件 ( 0.12%)	1 件 ( 0.02%)
水疱性皮疹	1 件 ( 0.12%)	
多汗		1 件 ( 0.02%)
類天疱瘡反応		1 件 ( 0.02%)
皮膚炎	2 件 ( 0.25%)	
泌尿器系障害	6 例 ( 0.74%)	109 例 (1.64%)
腎機能異常		39 件 (0.59%)
BUN 上昇		39 件 (0.59%)

	承認時迄の調査	使用成績調査 1986.3.1 ~ 1992.2.29
血中尿酸上昇 尿酸クリアランス低下 蛋白尿 急性腎不全 血尿 多尿 腎性尿崩症 排尿頻度 夜間頻尿 乏尿 尿異常	2 件 (0.25%)  4 件 (0.49%)	18 件 (0.27%) 1 件 (0.02%) 14 件 (0.21%) 1 件 (0.02%) 4 件 (0.06%) 4 件 (0.06%) 1 件 (0.02%) 3 件 (0.05%) 2 件 (0.03%) 2 件 (0.03%) 1 件 (0.02%)
一般的全身障害	7 例 (0.86%)	58 例 (0.87%)
けん怠 (感) 顔面浮腫 浮腫 末梢性浮腫 下腿浮腫 発熱 ほてり 疼痛 体重減少 無力症	4 件 (0.49%)     1 件 (0.12%) 3 件 (0.37%)	28 件 (0.42%) 8 件 (0.12%) 4 件 (0.06%) 4 件 (0.06%) 3 件 (0.05%) 6 件 (0.09%) 2 件 (0.03%) 3 件 (0.05%) 2 件 (0.03%) 2 件 (0.03%)
肝臓・胆管系障害		13 例 (0.20%)
肝機能異常 肝細胞性障害 血清 AST(GOT)上昇 血清 ALT(GPT)上昇 -GTP 上昇		5 件 (0.08%) 1 件 (0.02%) 5 件 (0.08%) 7 件 (0.11%) 1 件 (0.02%)
中枢・末梢神経系障害	7 例 (0.86%)	12 例 (0.18%)
めまい 眩暈 頭痛 舌麻痺 音声障害	4 件 (0.49%)  2 件 (0.25%) 1 件 (0.12%)	6 件 (0.09%) 1 件 (0.02%) 5 件 (0.08%) 1 件 (0.02%) 1 件 (0.02%)
その他の特殊感覚障害	1 例 (0.12%)	8 例 (0.12%)
味覚倒錯 味覚喪失	1 件 (0.12%)	7 件 (0.11%) 1 件 (0.02%)
赤血球障害		4 例 (0.06%)
貧血		4 件 (0.06%)
呼吸器系障害		4 例 (0.06%)
咽頭炎 咽喉頭症状 呼吸困難		2 件 (0.03%) 1 件 (0.02%) 1 件 (0.02%)
代謝・栄養障害		3 例 (0.05%)
高カリウム血症 アルカフォスファターゼ 上昇		2 件 (0.03%) 1 件 (0.02%)
心・血管障害 (一般)		2 例 (0.03%)
循環不全 高血圧悪化		1 件 (0.02%) 1 件 (0.02%)
血管 (心臓外) 障害	1 例 (0.12%)	2 例 (0.03%)

	承認時迄の調査	使用成績調査 1986.3.1 ~ 1992.2.29
潮紅（フラッシング） 紫斑（病）	1 件 (0.12%)	2 件 (0.03%)
筋・骨格系障害		2 例 (0.03%)
関節痛		1 件 (0.02%)
頸部異和感		1 件 (0.02%)
精神障害	4 例 (0.49%)	2 例 (0.03%)
傾眠	2 件 (0.25%)	1 件 (0.02%)
不眠（症）		1 件 (0.02%)
あくび	2 件 (0.25%)	
視覚障害	1 例 (0.12%)	1 例 (0.02%)
視力異常		1 件 (0.02%)
眼の異常	1 件 (0.12%)	
聴覚・前庭障害	2 件 (0.25%)	1 例 (0.02%)
聴覚過敏		1 件 (0.02%)
耳鳴	2 件 (0.25%)	
抵抗機構障害		1 例 (0.02%)
アフタ性口内炎		1 件 (0.02%)
心拍数・心リズム障害	3 例 (0.37%)	
心悸亢進	3 件 (0.37%)	

(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

使用成績調査（1986 年 3 月 1 日～1992 年 2 月 29 日）より

・年齢

60 歳以上の高齢者に、副作用発生頻度が高かった。

副作用発現頻度（層別：年齢）

層別	60 歳未満	60 歳以上	<sup>2</sup> -test p < 0.05
副作用発現頻度	392/4009 (9.78%)	338/2648 (12.76%)	

・罹病期間

罹病期間の長い症例に、副作用発生頻度が高かった。

副作用発現頻度（層別：罹病期間）

層別	< 6 年	6 年 , < 11 年	11 年	<sup>2</sup> -test : : p < 0.01 p < 0.05
副作用発現頻度	405/4046 (10.01%)	142/1300 (10.92%)	175/1230 (14.23%)	

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当しない

9 . 高齢者への投与

本剤は主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため、高い血中濃度で推移する可能性があり、かつ副作用発現も高い傾向にあるので、少量から開始するなど、定期的な腎機能検査を行いながら慎重に投与すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- |  |
|--|
| (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[ 妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお、動物実験(ラット)で胎児への移行が認められている。]<br>(2)授乳中の婦人に投与する場合は、授乳を避けさせること。[ 動物実験(ラット)で乳汁中への移行が認められている。] |
|--|

11. 小児等への投与

該当しない

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

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を刺入し、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

該当しない

16. その他

## ．非臨床試験に関する項目

### 1．薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「 ．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<sup>25)</sup>

ロベンザリットニナトリウム的一般薬理作用を種々の動物及び臓器を用いて検討した。その結果、ロベンザリットニナトリウムは高用量で軽度の血圧下降及び心拍数増加(一過性)ならびに平滑筋の弛緩を示した。また、尿量、尿中蛋白及び K<sup>+</sup>排泄量、摂水量などを増加させた。しかし、中枢神経系、自律神経系、末梢神経系、聴覚機能、その他生体諸機能に対してはほとんど影響は認められなかった。

#### 1) 症状及び中枢神経系に及ぼす影響

マウスの一般症状、自発運動量、懸垂動作、正常体温に影響を示さなかった。また、抗痙攣作用、barbital 増強作用及び鎮痛作用も認められなかった(300mg/kg、p.o.)。

ウサギの脳波(300mg/kg、p.o.)及び麻酔ネコの脊髄反射電位(30mg/kg、i.v.)にも影響は認められなかった。

#### 2) 呼吸及び循環系に及ぼす影響

麻酔イヌにおいて軽度の血圧下降及び心拍数増加(30mg/kg 以上、i.v.)がみられたが、いずれも一過性であった。また大腿動脈血流量(1mg/kg 以上、i.v.)も増加したが、一過性にすぎなかった。呼吸及び心電図(60mg/kg、i.v.)には影響は認められなかった。

#### 3) 自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響

麻酔イヌ及びネコの自律神経系(30mg/kg、i.v.)に影響は認められなかった。

平滑筋については、麻酔ウサギの子宮運動(妊娠、非妊娠、30mg/kg、i.v.)に影響がみられず、麻酔イヌの消化管運動(30mg/kg、i.v.)は軽度抑制されたが、一過性であった。マウスの小腸 BaSO<sub>4</sub> 輸送(300mg/kg、p.o.)は軽度抑制された。モルモットの摘出気管筋(10<sup>-4</sup>M)は軽度弛緩したが、摘出腸管を用いての抗アセチルコリン作用及び抗ヒスタミン作用(3 × 10<sup>-4</sup>M)は認められなかった。

#### 4) 神経筋接合部及び局所作用

ラットの摘出横隔膜神経 - 横隔膜標本(10<sup>-4</sup>M)に影響は認められなかった。モルモットでの局所麻酔作用(1%溶液、i.d.)、マウスにおける局所刺激作用(1%溶液、s.c.)はいずれも認められなかった。

#### 5) 腎機能に及ぼす影響

ロベンザリットニナトリウムを 7 日間経口投与したラット(50mg/kg 以上)で尿量、尿中 K<sup>+</sup>及び蛋白排泄量ならびに摂水量が増加した。同様に、bromoethylamine hydrobromide 腎炎ラット及び puromycin aminonucleoside 腎炎ラットで同様に検討したところ、前者では 25mg/kg 以上で尿量、尿中蛋白排泄量、及び飲水量が、50mg/kg で血漿中 BUN 濃度が軽度増加した。また、後者では 50mg/kg で尿量、尿中蛋白排泄量及び摂水量に軽度の増加がみられた。

イヌ(麻酔下)で軽度の腎血漿流量の減少(10mg/kg 以上、i.v.)、尿量の変動、糸球体濾過量減少及び尿中電解質排泄量増加(30mg/kg、i.v.)がみられたが、いずれも軽度であった。

#### 6) 聴覚機能に及ぼす影響

ラット(100mg/kg、28 日間 p.o.)の聴覚機能に著しい影響はみられなかった。

#### 7) その他

ラット(300mg/kg、p.o.)の血糖値及び血液凝固時間には著しい影響はみられなかった。ウサギの血小

板凝集は in vitro( $5 \times 10^{-4}$ M)で軽度亢進したが、ex vivo(100mg/kg、p.o.)では著しい影響はみられなかった。  
ラット、イヌの赤血球膜( $10^{-3}$ M)に対して溶血作用は認められなかった。

- (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

LD <sub>50</sub> (mg/kg) <sup>26)</sup>		投与経路		
動物種		経口	皮下	腹腔内
マウス	雄	820	500	405
	雌	740	515	320
ラット	雄	1,200	455	435
	雌	1,150	314	263

### (2) 反復投与毒性試験

ラットを用いた亜急性毒性試験(12.5 ~ 400 mg/kg、ラット 28 日間 p.o.)において、最高用量の 400mg/kg のみに胃・腎の出血を伴う死亡例が認められ、その大部分は投与開始初期に集中していた。また、50mg/kg 以上投与群で摂水量の増加、400mg/kg で尿蛋白の陽性例がみられた。生化学的検査では、クレアチニン、ビリルビン、総蛋白量等がわずかに変動し、組織学的には高用量で消化管、腎への影響が認められた <sup>27)</sup>。

ラット及びイヌを用いた慢性毒性試験(12.5 ~ 200mg/kg、6 カ月 p.o.)において、摂水量、尿量の増加等とともに BUN、クレアチニン、Al-P 等の諸生化学的検査の変動、及び消化管、肝、腎の病理学的変化が認められた。これらの変化は 3 カ月の休薬期間内に消失あるいは回復がみられた <sup>28)</sup>。

### (3) 生殖発生毒性試験

妊娠前、妊娠初期(ラット)、器官形成期(ラット、ウサギ)、及び周産期、授乳期(ラット)の経口投与試験から、生殖機能、催奇性作用、新生児の行動、発育、分化、受精・繁殖能に対する影響は認められなかった <sup>29)</sup>。

### (4) その他の特殊毒性

#### 1) 溶血性

ラット、イヌの赤血球膜に対して、溶血作用は認められなかった <sup>25)</sup>。

#### 2) 抗原性

モルモットの全身能動アナフィラキシー反応、Schultz-Dale 反応及び PCA 反応において抗原性は認められなかった <sup>30)</sup>。

#### 3) 変異原性

Ames 試験において変異原性は、認められなかった <sup>31)</sup>。

## ．管理的事項に関する項目

### 1．規制区分

製剤：カルフェニール錠 40mg、80mg      処方せん医薬品：注意 - 医師等の処方せんにより使用すること  
有効成分：ロベンザリット二ナトリウム      該当しない

### 2．有効期間又は使用期限

使用期限：6 年（外箱に表示の使用期限内に使用すること）

### 3．貯法・保存条件

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

該当しない

#### （2）薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

「 - 14．適用上の注意」参照のこと

### 5．承認条件等

該当しない

### 6．包装

40mg 錠：500 錠（PTP 包装）

80mg 錠：100 錠、500 錠（PTP 包装）

### 7．容器の材質

PTP：ポリプロピレン、アルミ箔

### 8．同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：なし

### 9．国際誕生年月日

1986 年 3 月 1 日（国内開発）



10. 製造販売承認年月日及び承認番号

承認年月日：1986 年 3 月 1 日

承認番号：40mg 錠 16100AMZ01101、80mg 錠 16100AMZ01102

11. 薬価基準収載年月日

1986 年 6 月 19 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

該当しない

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：1994 年 3 月 4 日

薬事法第 14 条第 2 項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

14. 再審査期間

1986 年 3 月 1 日～1992 年 2 月 29 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
カルフェニール錠 40mg	101011401	1149020F1024	611140688
カルフェニール錠 80mg	101012101	1149020F2020	611140689

17. 保険給付上の注意

該当しない

## . 文献

### 1 . 引用文献

- 1) 種村 満、他：炎症、5(1)：37 (1985)
- 2) 種村 満、他：炎症、4(3)：239 (1984)
- 3) 塩川優一、他：医学のあゆみ、124(6)：660 (1983)
- 4) 松原 司、他：Clin . Rheumatol.,1：152 (1988)
- 5) Ohsugi, Y. et al. : J . Pharm . Pharmacol.,29：636 (1977)
- 6) 藤村 一、他：炎症、3 (2)：158 (1983)
- 7) Ohsugi, Y. et al. : J . Pharm . Pharmacol.,30：126 (1978)
- 8) Nakano, T. et al. : Immunopharmacol.,5：293 (1983)
- 9) Abe, C. et al. : The Ryumachi , 21 ( suppl. ) : 165 (1981)
- 10) 大杉義征、他：免疫調節剤の薬効評価法：日本リウマチ協会薬効検定委員会編、P.67 (1985)
- 11) 畑 俊一、他：炎症、1(1)：145 (1980)
- 12) 種村 満、他：炎症、1(4)：502 (1981)
- 13) 伊東恭悟、他：臨床免疫、15(3)：242 (1983)
- 14) 園崎秀吉、他：リウマチ、24(1)：3 (1984)
- 15) Ohsugi, Y. et al. : Int . J . Immunotherapy,1(2)：85 (1985)
- 16) 小坂志朗、他：臨床と研究、58(3)：977 (1981)
- 17) 宗広忠平、他：薬理と治療、10(11)：6467 (1982)
- 18) 社内資料：三原真理、他：健康成人における薬物動態 (1983)
- 19) 浦江明憲、他：Pro . Med.,11(6)：1531 (1991)
- 20) 社内資料：岡崎 彬、他：ラットにおける薬物相互作用(1985)
- 21) 社内資料：岡崎 彬、他：健康成人における血漿蛋白結合率 (1982)
- 22) 神山 博、他：応用薬理、26(5)：695 (1983)
- 23) 日野原好和、他：応用薬理、26(5)：687 (1983)
- 24) 佐藤昌志、他：臨床免疫、19(11)：967 (1987)
- 25) 柿本守夫、他：薬理と治療、15(12)：5165 (1987)
- 26) 野口午郎、他：薬理と治療、15(11)：4579 (1987)
- 27) 佐藤忠夫、他：薬理と治療、15(11)：4587 (1987)
- 28) 内山智晴、他：薬理と治療、15(11)：4633 (1987)
- 29) 遠矢まゆみ、他：薬理と治療、15(12)：5193 (1987)
- 30) 社内資料：佐藤忠夫、他：抗原性試験 (1981)
- 31) 佐藤忠夫、他：基礎と臨床、17(11)：3507 (1983)

### 2 . その他の参考文献

## ．参考資料

- 1．主な外国での発売状況  
該当しない
- 2．海外における臨床支援情報  
該当しない

. 備考  
その他の関連資料

