

メロキシカム

資料6-1	成分情報等	p. 3
資料6-2	関係医学会・医会見解	p. 15
参考資料1	医薬品インタビューフォーム	p. 19
参考資料2	厚生労働省科学研究費補助金長寿科学総合研究事業「膝痛・腰痛・骨折に関する高齢者介護予防のための地域代表性を有する大規模住民コホート追跡研究」	p. 57
参考資料3	腰痛診療ガイドライン 2012	p. 77

スイッチ OTC 医薬品の候補となる成分の成分情報等

1. 要望内容に関連する事項

要望番号	H28-13	
要望内容	成分名 (一般名)	メロキシカム
	効能・効果	関節痛、腰痛、肩こり痛
医療用医薬品の情報	販売名	モービック錠 10mg 他 (投与経路：経口) (剤形：素錠)
	効能・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
	用法・用量	通常、成人にはメロキシカムとして 10mg を 1 日 1 回食後 に経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日最高用量は 15mg とする。
	会社名	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 他

2. スイッチ OTC 化の妥当性評価にあたっての必要情報

医療用医薬品 の特徴・概要	承認年月日	2004年9月10日 (参考) モービックカプセル 5mg/モービックカプセル 10mg(承認整理済)の承認年月日:2000年12月22日
	再審査期間	6年(2000年12月22日~2006年12月21日)
	再審査結果 通知日	2009年12月21日
	再審査結果	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(効能・効果、用法・用量等、承認内容に変更はない)。
	開発の経緯 ¹⁾	<p>メロキシカムはドイツベーリンガーインゲルハイム社で1977年に合成された非ステロイド性消炎・鎮痛剤(NSAID)である。慢性関節リウマチ、変形性関節症などの消炎・鎮痛を目的として開発され、欧米を初めとする世界100カ国以上で発売されている(2010年5月現在)。</p> <p>その主たる作用機序はシクロオキシゲナーゼ(以下、「COX」)の活性を抑制して(<i>in vitro</i>)、炎症局所におけるプロスタグランジンの生合成を阻害し(ラット、マウス)、消炎・鎮痛作用を示すと考えられている。またCOXについては、COX-1よりもCOX-2に対して強い阻害活性を示すことが明らかになっている(<i>in vitro</i>)。</p> <p>本邦では、1988年11月から開発に着手し、カプセル剤であるモービックカプセルとして1日1回投与で「慢性関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群」に対する効能・効果が認められ、2000年12月に承認を取得した。2004年9月に錠への剤型変更が承認され、剤型をカプセルから錠に変更した。</p>
治療学的・製剤学的特性 ¹⁾	<p>① COX-2 阻害作用 炎症反応に関与する COX-2 を選択的に阻害する (<i>in vitro</i>)。</p> <p>② すぐれた消炎・鎮痛効果 関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群の症状に対してすぐれた消炎・鎮痛効果を発揮する。</p> <p>③ 1日1回投与で痛みをコントロール 1日1回投与で鎮痛効果を発揮する。</p> <p>④ 再審査終了時における副作用発現率は 6.5% (433 例)</p>	

		<p>/6,693 例)</p> <p>⑤ 主な副作用は、胃不快感 81 件 (1.2%)、上腹部痛 72 件 (1.1%)、発疹 27 件 (0.4%)、悪心 21 件 (0.3%)、胃炎 18 件 (0.3%)、口内炎 18 件 (0.3%) 等であった。臨床検査値においては、一定の傾向を示す変動は認められていない。</p> <p>重大な副作用として、消化性潰瘍 (穿孔を伴うことがある)、吐血、下血等の胃腸出血、大腸炎、喘息、急性腎不全、無顆粒球症、血小板減少、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症 (Lyell 症候群)、水疱、多形紅斑、アナフィラキシー反応/アナフィラキシー様反応、血管浮腫、肝炎、重篤な肝機能障害が認められている。</p> <p>また類薬の重大な副作用として、ショック、再生不良性貧血、骨髄機能抑制、ネフローゼ症候群があらわれることが報告されている。</p>		
<p>安全性に関する情報 (添付文書より)</p>		<p><警告・禁忌> 警告内容：該当しない 禁忌内容： (1) 消化性潰瘍のある患者 (2) 重篤な血液の異常がある患者 (3) 重篤な肝障害のある患者 (4) 重篤な腎障害のある患者 (5) 重篤な心機能不全のある患者 (6) 重篤な高血圧症の患者 (7) 本剤の成分、サリチル酸塩 (アスピリン等) 又は他の非ステロイド性消炎鎮痛剤に対して過敏症の既往歴のある患者 (8) アスピリン喘息 (非ステロイド性消炎鎮痛剤等による喘息発作の誘発) 又はその既往歴のある患者 (9) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人</p> <p><相互作用> 併用禁忌：該当しない 併用注意：添付文書を参照</p> <p><副作用></p> <table border="1" data-bbox="614 1881 1300 1980"> <tr> <td data-bbox="614 1881 986 1980">重大な副作用</td> <td data-bbox="986 1881 1300 1980">高頻度 (5%以上) の副作用</td> </tr> </table>	重大な副作用	高頻度 (5%以上) の副作用
重大な副作用	高頻度 (5%以上) の副作用			

		<ul style="list-style-type: none"> 1) 消化性潰瘍（穿孔を伴うことがある）、吐血、下血等の胃腸出血、大腸炎 2) 喘息 3) 急性腎不全 4) 無顆粒球症、血小板減少 5) 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）、水疱、多形紅斑 6) アナフィラキシー反応/アナフィラキシー様反応、血管浮腫 7) 肝炎、重篤な肝機能障害 	該当なし
	習慣性、依存性、耽溺性について	該当なし	
	毒薬、劇薬等への該当性について	劇薬	
推定使用者数等	腰痛：2,800 万人 ²⁾ 肩こり：1,200 万人（厚生労働省 平成 22 年 国民生活基礎調査：人口千対あたりの有病率から算出）		
同種同効薬・類薬のスイッチ OTC 化の状況について	別添のとおり		
関連するガイドライン等	① 腰痛診療ガイドライン 2012 ³⁾		
その他			

3. 要望内容に係る欧米等での一般用医薬品としての承認状況

欧米等6か国 での承認状 況	<input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	[欧米等6か国での承認内容]		
		欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
	英国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	米国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪州	販売名（企業名）	承認なし
		効能・効果	
用法・用量			
備考			

4. 医学会・医会の見解及び論点等

1. OTC とすることの可否について

- ・OTC とすることは可。

2. OTC とする際の留意事項について (薬剤師の助言も参考に、一般使用者が自己判断可能な疾患か等)

- ・関節リウマチは効能効果から除外すべき (関節痛、腰痛、肩こり痛に限定)。

3. その他

- ・投与日数は1週間程度を限度とし、効果がない場合は医療機関の受診を勧めるべき。
- ・消化性潰瘍やその既往歴のある人は、主治医と相談の上で服用すべき。
- ・降圧薬・抗凝固剤を服用している人は、医師又は薬剤師と相談した上で服用すべき。
- ・OTC としての用法・用量の妥当性について

5. 参考資料一覧

- 1) モービック錠 5mg/モービック錠 10mg 医薬品インタビューフォーム
- 2) 厚労省研究班：主任研究者 吉村典子・東大病院, 2013
- 3) 腰痛診療ガイドライン 2012, 日本整形外科学会・日本腰痛学会監修, 日本整形外科学会診療ガイドライン委員会・腰痛診療ガイドライン策定委員会編集, 南江堂 (p9-11)

	候補成分を含有する医療用医薬品	医療用医薬品	一般用医薬品	医療用医薬品	一般用医薬品
販売名	モービック錠 10mg	ロキソニン錠 60mg	ロキソニンS	ブルフェン錠100	一般用医薬品 解熱鎮痛薬承認基準
薬効群	非ステロイド性消炎・鎮痛剤	鎮痛・抗炎症・解熱剤	解熱鎮痛薬	鎮痛・抗炎症・解熱剤	解熱鎮痛薬
成分分量	(1錠中) メロキシカム 10mg	(1錠中) ロキソプロフェンナトリウム水和物 68.1mg(無水物として60mg)	(1錠中) ロキソプロフェンナトリウム水和物 68.1mg(無水物として60mg)	(1錠中) イブプロフェン 100mg	アセトアミノフェン、アスピリン、イブプロフェン、等
剤形	素錠	素錠	錠剤	糖衣錠	錠剤、カプセル剤、丸剤、顆粒剤、散剤
効能効果	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	①下記疾患並びに症状の消炎・鎮痛 関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、歯痛 ②手術後、外傷後並びに抜歯後の鎮痛・消炎 ③下記疾患の解熱・鎮痛 急性上気道炎(急性気管支炎を伴う急性上気道炎を含む)	○頭痛・歯痛・抜歯後の疼痛・咽喉痛・耳痛・関節痛・神経痛・筋肉痛・肩こり痛・打撲痛・骨折痛・ねんざ痛・月経痛(生理痛)・外傷痛の鎮痛 ○悪寒・発熱時の解熱	①下記疾患並びに症状の消炎・鎮痛 関節リウマチ、関節痛及び関節炎、神経痛及び神経炎、背腰痛、頸肩腕症候群、子宮付属器炎、月経困難症、紅斑(結節性紅斑)、多形滲出性紅斑、速心性環状紅斑 ②手術並びに外傷後の消炎・鎮痛 ③下記疾患の解熱・鎮痛 急性上気道炎(急性気管支炎を伴う急性上気道炎を含む)	1)頭痛・歯痛・抜歯後の疼痛・咽喉痛(のどの痛み)・耳痛・関節痛・神経痛・腰痛・筋肉痛・肩こり痛・打撲痛・骨折痛・ねんざ(こどもなう痛み(ねんざ痛))・月経痛(生理痛)・外傷痛の鎮痛 2)悪寒(発熱によるさむけ)・発熱時の解熱
用法用量	通常、成人にはメロキシカムとして10mgを1日1回食後に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日最高用量は15mgとする。	効能・効果①・②の場合 通常、成人にロキソプロフェンナトリウム(無水物として)1回60mg、1日3回経口投与する。頓用の場合は、1回60～120mgを経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。また、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。	成人(15歳以上)症状があらわれた時、1日1錠をなるべく空腹時をさけて服用する。通常1日2回までとするが、再度症状が現れた場合には3回目を服用できる。服用間隔は4時間以上おくこと。	効能・効果①②の場合 イブプロフェンとして、通常、成人は1日量600mgを3回に分けて経口投与する。 小児は、5～7歳 1日量 200～300mg、8～10歳 1日量 300～400mg、11～15歳 1日量 400～600mgを3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。また、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。	a 1日1回服用の場合 1日1回を限度とし、なるべく空腹時をさけて服用すること。 b 1日2回服用の場合 1日2回を限度とし、なるべく空腹時をさけて服用する。服用間隔は6時間以上おくこと。 c 1日3回服用の場合 1日3回を限度とし、なるべく空腹時をさけて服用する。服用間隔は4時間以上おくこと。
備考	5mg錠も同一の効能効果、用法用量			200mg錠も同一の効能効果、用法用量	



**2011年8月改訂(第9版)
*2010年10月改訂

日本標準商品分類番号
871149

貯法	室温保存 吸湿注意(「取扱上の注意」の項参照)
使用期限	外箱、容器に使用期限を表示

	錠5mg	錠10mg
承認番号	21600AMZ00548000	21600AMZ00547000
薬価収載	2004年12月	2004年12月
販売開始	2005年1月	2005年1月
再審査結果	2009年12月	2009年12月
国際誕生	1995年5月	1995年5月

非ステロイド性消炎・鎮痛剤
劇薬

モービック®錠5mg
モービック®錠10mg
Mobic®Tablets 5mg・10mg

(メロキシカム製剤)



Ⓔ登録商標

 **Boehringer
Ingelheim**

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 消化性潰瘍のある患者[プロスタグランジン合成阻害作用により、胃粘膜防御能が低下し、消化性潰瘍を悪化させるおそれがある(ただし、「慎重投与」(2)の項参照)]
- 重篤な血液の異常がある患者[血液の異常を悪化させるおそれがある]
- 重篤な肝障害のある患者[肝障害を悪化させるおそれがある]
- 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、腎障害を悪化させるおそれがある]
- 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、腎血流量低下及び水、ナトリウムの貯留が起こるため、心機能不全を悪化させるおそれがある]
- 重篤な高血圧症の患者[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、血圧を上昇させるおそれがある]
- 本剤の成分、サリチル酸塩(アスピリン等)又は他の非ステロイド性消炎鎮痛剤に対して過敏症の既往歴のある患者
- 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おそれがある]
- 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)

【組成・性状】

販売名	モービック錠5mg	モービック錠10mg
成分・含量	1錠中 メロキシカム 5mg	1錠中 メロキシカム 10mg
添加物	クエン酸ナトリウム水和物、乳糖水和物、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム	
剤形	淡黄色の錠剤	淡黄色の割線入り錠剤
外形		
直径	約6mm	約8mm
厚さ	約2.3mm	約2.8mm
重さ	約0.09g	約0.18g
識別コード	Ⓔ C5	Ⓔ C10

【効能・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

【用法・用量】

通常、成人にはメロキシカムとして10mgを1日1回食後に経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日最高用量は15mgとする。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

国内において1日15mgを超える用量での安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

【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)
 - 消化性潰瘍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、胃粘膜防御能が低下するため、消化性潰瘍を再発させるおそれがある]
 - 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。)
 - 抗凝血剤(ワルファリン等)を投与中の患者(「相互作用」の項参照)
 - 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]
 - 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]
 - 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、腎機能障害を悪化又は再発させるおそれがある]
 - 心機能障害のある患者[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、心機能障害を悪化させるおそれがある]
 - 高血圧症の患者[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、血圧を上昇させるおそれがある]
 - 気管支喘息のある患者[喘息発作を誘発するおそれがある]
 - 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
 - 体液喪失を伴う大手術直後の患者[循環体液量が減少している状態にある患者では、プロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量の低下、腎機能障害が惹起されるおそれがある]
 - 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]
 - 炎症性腸疾患(クローン病あるいは潰瘍性大腸炎)の患者[症状が悪化するおそれがある]

2. 重要な基本的注意

- 本剤はin vitro試験において、シクロオキシゲナーゼ(COX)-1に対してよりもシクロオキシゲナーゼ-2をより強く阻害することが確認されているが、日本人を対象とした臨床試験ではシクロオキシゲナーゼ-2に対してより選択性の低い非ステロイド性消炎鎮痛剤と比較して、本剤の安全性がより高いことは検証されていない。特に、消化管障害発生のリスクファクターの高い患者(消化性潰瘍の既往歴のある患者等)への投与に際しては副作用の発

現に留意し、十分な観察を行うこと。〔「臨床成績」、「薬効薬理」の項参照〕

- (2) 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を留意すること。また、薬物療法以外の療法も考慮すること。
- (3) 長期投与する場合には、定期的かつ必要に応じて臨床検査(尿検査、血液検査、肝機能検査及び便潜血検査等)を行うこと。また、異常が認められた場合には、減量又は休薬する等の適切な処置を行うこと。
- (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。なお、消化器系の重篤な副作用〔消化性潰瘍(穿孔を伴うことがある)、吐血、下血等の胃腸出血〕が報告されているので、観察を十分に行い(消化管障害、特に胃腸出血に注意すること)、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。〔「副作用」の項参照〕
- (5) 感染症を不顕性化するおそれがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。
- (6) 他の消炎鎮痛剤との併用は避けることが望ましい〔他の非ステロイド性消炎鎮痛剤で、相互に副作用を増強することが報告されている〕。〔「相互作用」の項参照〕
- (7) 眼の調節障害、眠気等の精神神経系症状があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう十分注意すること。

3. 相互作用

【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
ACE阻害薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤	糸球体濾過量がより減少し、腎障害のある患者では急性腎不全を引き起こす可能性がある。	プロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量が低下するためと考えられる。
選択的セロトニン再取り込み阻害剤	出血傾向が増強するおそれがある。	選択的セロトニン再取り込み阻害剤は血小板凝集抑制作用を有するためと考えられる。
プロスタグランジン合成阻害剤(糖質コルチコイド、他の非ステロイド性消炎鎮痛剤、サリチル酸塩(アスピリンを含む))	消化性潰瘍および胃腸出血のリスクを高める可能性がある。	両剤ともプロスタグランジン合成阻害作用を有するためと考えられる。
**抗凝固剤 トロンビン阻害剤 (ダビガトラン、エテキシラン等) クマリン系抗凝固剤 (ワルファリン等) ヘパリン	出血傾向が増強するおそれがあるので、併用が避けられない場合は、血液凝固に関する検査を行うなど、これら薬剤の効果を十分観察すること。	これら薬剤は抗凝固作用を有するためと考えられる。また、CYP2C9による代謝において、本剤とワルファリンとの薬物相互作用が起こるおそれがある。
抗血小板剤 (チクロピジン)	出血傾向が増強するおそれがある。	抗血小板剤は血小板凝集抑制作用を有するためと考えられる。
血栓溶解剤		これら薬剤は血栓溶解作用を有するためと考えられる。
コレステラミン	本剤の作用が減弱する。	コレステラミンの薬物吸着作用により、本剤の消失が速まると考えられる。
経口血糖降下剤	本剤の作用が増強するおそれがある。	機序は十分に解明されていないが、グリベンクラミドが本剤の代謝を阻害した(in vitro試験)との報告がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
キニジン	本剤の作用が減弱するおそれがある。	機序は十分に解明されていないが、キニジンが本剤の代謝を亢進させた(in vitro試験)との報告がある。
リチウム	血中リチウム濃度が上昇する。他の非ステロイド性消炎鎮痛剤で、リチウム中毒を呈したとの報告があるので、本剤の治療開始、用量の変更及び中止時には、血中リチウム濃度を測定するなど留意すること。	プロスタグランジン合成阻害作用により、リチウムの腎排泄が遅延するためと考えられている。
メトトレキサート	メトトレキサートの血液障害を悪化させるおそれがあるので、血液検査を十分行うこと。	プロスタグランジン合成阻害作用により、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。
利尿剤	利尿剤を使用中の患者においては、非ステロイド性消炎鎮痛剤で急性腎不全を起こすおそれがあるので、腎機能に十分留意し、本剤の併用を開始すること。	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るためと考えられている。
降圧薬 (β受容体遮断薬、ACE阻害薬、血管拡張薬、利尿剤等)	他の非ステロイド性消炎鎮痛剤で、降圧薬の効果を減弱させることが報告されている。	血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成が阻害されるため、降圧薬の血圧低下作用を減弱させると考えられている。
シクロスポリン	シクロスポリンの腎毒性が非ステロイド性消炎鎮痛剤により増強されるおそれがあるので、腎機能に十分留意すること。	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。

4. 副作用

<国内>

国内における承認時までの臨床試験及び製造販売後調査の総症例6,693例中副作用が報告された症例は433例(6.5%)であった。このうち、主な副作用は、胃不快感81件(1.2%)、上腹部痛72件(1.1%)、発疹27件(0.4%)、悪心21件(0.3%)、胃炎18件(0.3%)、口内炎18件(0.3%)等であった。臨床検査値においては、一定の傾向を示す変動は認められていない。(再審査終了時)

<海外>

海外における臨床試験は、健康成人、関節リウマチ、変形性関節症又は強直性脊椎炎の患者(5,500例)を対象に実施された。このうち、3,750例に本剤7.5mg、15mgが経口投与され、主な副作用は、消化不良(7.0%)、嘔気(4.6%)、頭痛(4.0%)、下痢(3.5%)、皮疹(2.8%)等であった。(ヨーロッパにおける承認申請時)

(1) 重大な副作用

- 1) 消化性潰瘍(0.1%未満)(穿孔を伴うことがある)、吐血(0.1%未満)、下血等の胃腸出血(0.1%未満)、大腸炎(0.1%未満)：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。
- 2) 喘息(0.1%未満)：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。
- 3) 急性腎不全(0.1%未満)：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。

- 4) 無顆粒球症(頻度不明^{注1)}、血小板減少(0.1%未満)：観察を十分に行い、定期的かつ必要に応じて血液検査を実施し、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。特にメトトレキサートのような骨髓機能を抑制する薬剤と併用する際には、留意すること。〔相互作用〕の項参照)
- 5) 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明^{注1)}、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)(頻度不明^{注1)}、水疱(頻度不明^{注1)}、多形紅斑(頻度不明^{注1)}：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。
- 6) アナフィラキシー反応/アナフィラキシー様反応(0.1%未満^{注1)}、血管浮腫(0.1%未満^{注1)}：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。
- 7) 肝炎(頻度不明^{注1)}、重篤な肝機能障害(1%以下^{注1)}：観察を十分に行い、定期的かつ必要に応じて臨床検査を実施し、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。

注)：頻度は海外の臨床試験成績に基づく。また、頻度不明は海外の市販後の自発報告によるもの(注の記載がないものは国内の臨床試験及び製造販売後調査に基づく)。

(2) 重大な副作用(類薬)

ショック、再生不良性貧血、骨髓機能抑制、ネフローゼ症候群：他の非ステロイド性消炎鎮痛剤でこのようなことがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、定期的かつ必要に応じて臨床検査を実施し、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。

(3) その他の副作用

	0.1~5%未満 ^{注1)}	0.1%未満 ^{注1)}	頻度不明 ^{注2)}
循環器		低血圧、動悸、血圧上昇	
消化器	口内炎、食道炎 ^{注3)} 、悪心・嘔気、食欲不振、胃潰瘍、胃炎、腹痛、消化不良、鼓腸放屁 ^{注3)} 、下痢、便潜血	口内乾燥、口角炎、おくび、嘔吐、腹部膨満感、便秘	
精神神経系	頭痛	知覚異常、眠気、眩暈、味覚障害	錯乱、失見当識、抑うつ
過敏症	発疹、皮膚痒疹	接触性皮膚炎、光線過敏性反応 ^{注3)} 、蕁麻疹	
感覚器		眼異物感、眼球強膜充血、耳鳴	結膜炎、視覚障害、霧視
肝臓	AST(GOT)、ALT(GPT)、LDH、Al-Pの上昇等の肝機能障害、ウロビリノーゲンの上昇	総ビリルビン値の上昇	
腎臓	BUNの上昇、尿蛋白	尿量減少、クレアチニン、尿酸値の上昇、総蛋白、アルブミンの低下、尿糖	
血液	赤血球、白血球 ^{注3)} 、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、リンパ球の減少、好中球、好酸球、好塩基球、単球の増加	白血球の増加、貧血	
その他	浮腫、尿沈渣の増加、尿潜血	咳嗽、腋窩・乳房の痛み、悪寒、潮紅・ほてり、発熱、下肢脱力、倦怠感、気分不快、血清鉄の減少、カリウムの上昇	排尿障害(尿閉を含む)

注1) 頻度は国内の臨床試験及び製造販売後調査に基づく。

注2) 海外の市販後の自発報告によるものであるため頻度不明(国内の臨床試験及び製造販売後調査では認められなかった副作用)。

注3) 海外の臨床試験成績に基づく(国内の臨床試験及び製造販売後調査では認められなかった副作用)。

5. 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(1回5mg 1日1回)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。なお、一般に高齢者においては胃腸出血、潰瘍、穿孔はより重篤な転帰をたどり、きわめてまれにはあるが致死性の消化管障害も報告されている。これらの事象は治療のどの時点でも発現し、重篤な消化管障害の既往の有無にかかわらず発現する可能性があるため、観察を十分に行い(消化管障害、特に胃腸出血に注意すること)、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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 動物実験(ラット及びウサギ)において、次のことが認められているので、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。

- 1) ラットの妊娠前及び妊娠初期投与試験において、黄体数、着床数及び生存胎児数が減少し、着床率の低下と着床後死亡率の増加がみられた。
- 2) ラットの器官形成期投与試験において妊娠期間の延長及び死産児数の増加がみられた。
- 3) ウサギの器官形成期投与試験において有意ではないが着床後死亡率の増加がみられた。
- 4) ラット周産期及び授乳期投与試験において、妊娠期間の延長及び分娩時間の遷延、死産児数及び生後4日までの死亡児数の増加がみられた。

(2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には、授乳を中止させること〔動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが認められている〕。

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する使用経験はなく安全性は確立していない。

8. 過量投与

(1) 症状
過量投与に関する情報は少なく、典型的な臨床症状は確立していない。

(2) 処置
過量投与の場合には、一般的な胃洗浄、支持療法、対症療法を行うこと。なお、コレステラミンが本剤の消失を速めるとの報告がある。¹⁾

9. 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。)

10. その他の注意

- (1) 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。
- (2) 他の非ステロイド性消炎鎮痛剤で、IUDの避妊効果を減弱させることが報告されている。

【薬物動態】

1. 吸収
健康成人に¹⁴C-メロキシカム30mg^{注1)}を経口投与したときの吸収率は約100%であると推定された。²⁾

2. 血中濃度

(1) 単回投与
健康成人にメロキシカム5、10、20mg^{注1)}をカプセル剤として空腹時投与したとき、最高血中濃度は約7時間後に得られ、血中濃度のピークは二峰性を示し、これは腸肝循環及び腸管内へ排泄された後、腸から再吸収される腸から腸への再循環(enteroenteric circulation)によるものと考えられる。Cmax及びAUCは用量相関性を示した。³⁾
健康成人男子を対象にメロキシカム10mgを錠剤及びカプセル剤として空腹時投与し、薬物動態パラメータを比較した結果、両製剤が生物学的に同等であることが確認された。⁴⁾

(2) 反復投与
健康成人男子にメロキシカム10mgをカプセル剤として食後に7日間反復投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりである。⁵⁾

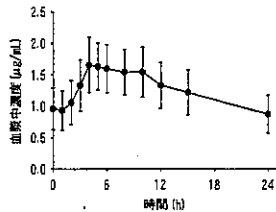


メロキシカム10mg反復投与後の薬物動態パラメータ(食後投与)

薬物動態パラメータ	平均値±S. D.
C _{max} (μg/mL)	1.842±0.428
AUC ₀₋₂₄ (μg·h/mL)	30.21±7.88
C _t (μg/mL)	0.875±0.300
MRT(h)	29.95±7.40
t _{1/2} (h)	18.68±5.20
t _{max} (h)	5.160±1.599

(n=25)

メロキシカム10mg反復投与後の血漿中濃度推移(食後投与, 平均値±S. D.)



(3) 食事の影響

健康成人にメロキシカム10mgを空腹時及び食後に投与したときの薬物動態パラメータを比較した。その結果、C_{max}は食後投与時で高かったが、AUCに差は認められず、メロキシカムの吸収に対する食事の影響は少ないものと考えられた。⁶⁾

メロキシカム10mg単回経口投与後の薬物動態パラメータ(空腹時及び食後投与)⁶⁾

薬物動態パラメータ	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC ₀₋₂₄ (μg·h/mL)
空腹時投与	0.741±0.101	8.0±8.0	28.7±5.6	26.6±5.0
食後投与	0.851±0.139	5.0±1.0	23.7±5.3	26.9±5.1

(平均値±S. D., n=12)

3. 分布(参考)

¹⁴C-メロキシカム 1mg/kgを経口投与した場合、消化管の他に血液、肝臓、腎臓、肺、甲状腺で高濃度であり、脳にはほとんど分布しなかった(ラット⁷⁾)。また乳汁中に移行した(ラット⁸⁾)。

4. 蛋白結合率

(1) in vivo試験成績

健康成人に¹⁴C-メロキシカム30mg²⁾を経口投与したとき、血清蛋白との結合率は99%以上であった。²⁾

(2) in vitro試験成績

ヒト血清蛋白との結合率は99%以上であり⁹⁾、主結合蛋白はアルブミンであると考えられた。¹⁰⁾

5. 代謝

健康成人に¹⁴C-メロキシカム30mg²⁾を経口投与したとき、血漿中ではほとんどが未変化体であり、代謝物はほとんど認められなかった。⁹⁾尿中には未変化体は認められず、主な代謝物は5'-ヒドロキシメチル体、5'-カルボキシ体及びチアジン環の酸化的開裂によって生じるオキサム酸化合物等であった。²⁾メロキシカムの代謝には主に肝臓のチトクロームP-450のCYP2C9が、また、部分的にCYP3A4が関与することが示唆された。¹¹⁾

6. 排泄

健康成人に¹⁴C-メロキシカム30mg²⁾を経口投与したとき、未変化体及び代謝物の総量は、投与後168時間までに尿中に約43%、180時間までに糞中に約47%排泄された。²⁾

[2)は外国人でのデータ]

注)本剤の承認された用法・用量は、メロキシカムとして1日1回10mg食後経口投与である。

【臨床成績】

1. 臨床効果

モービックカプセルについて、関節リウマチ¹²⁾、変形性関節症¹³⁾、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群¹⁴⁾を対象とした二重盲検比較試験の結果、本剤の有効性が認められた。

これらの二重盲検比較試験を含む国内延べ280施設、効果判定の対象となった955例中、承認された効能・効果及び用法・用量における臨床試験成績(636例)は次のとおりであった。

投与対象	有効例数/効果判定例数	有効率(中等度改善以上)
関節リウマチ	102/306	33.3%
変形性関節症	120/166	72.3%
腰痛症	48/57	84.2%
肩関節周囲炎	37/55	67.3%
頸肩腕症候群	42/52	80.8%

2. 安全性(二重盲検比較試験成績)

(1)モービックカプセルについて関節リウマチを対象に、比較対照薬としてピロキシカムカプセル20mg(1日1回投与)を用いて実施した二重盲検比較試験では、本剤の概括安全性は対照薬との間に有意差を認めなかった。¹⁵⁾

(2)モービックカプセルについて変形性関節症を対象に、比較対照薬としてジクロフェナク錠25mg(1日3回投与)を用いて実施した二重盲検比較試験では、本剤の概括安全性は対照薬に比し有意に優れていた。¹⁶⁾

(3)モービックカプセルについて腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群を対象に、比較対照薬としてインドメタシンカプセル25mg(1日3回投与)を用いて実施した二重盲検比較試験では、本剤の概括安全性は対照薬との間に有意差を認めなかった。¹⁴⁾

【薬効薬理】

1. 抗炎症作用

メロキシカムはカオリン足腫(ラット¹⁷⁾)において、インドメタシンとはほぼ同等の抗炎症作用を示した。アジュバント関節炎(ラット^{18,19)})においては、インドメタシン、ピロキシカム及びジクロフェナクナトリウムに比し、数倍強力な作用を示した。カラゲニン足腫(ラット²⁰⁾)、綿球法による肉芽形成(ラット²¹⁾)、カラゲニン胸膜炎(ラット²²⁾)においても抗炎症作用を示した。

2. 鎮痛作用

メロキシカムは足腫(ラット¹⁷⁾)、Randall-Selitto法)、アジュバント関節炎(ラット¹⁹⁾)、酢酸wringing(マウス²³⁾)において、インドメタシン及びピロキシカムとはほぼ同程度の鎮痛作用を示した。

3. 消化管に対する作用

メロキシカムの胃粘膜障害作用(ラット^{18,19)})及び小腸潰瘍発起作用(ラット²⁴⁾)は、ピロキシカム及びインドメタシンよりも弱かった。また、塩酸による胃粘膜障害(ラット)に対して、抗炎症用量でピロキシカムは有意に増悪作用を示したが、メロキシカムは増悪作用を示さなかった。¹⁹⁾

4. シクロオキシゲナーゼ(COX)-1及びCOX-2に対する阻害活性

メロキシカムは、酵素実験²⁵⁾及び細胞を用いた実験²⁶⁾において、COX-1よりもCOX-2に対して強い阻害活性を示した。

in vitro試験におけるCOX-1、COX-2に対する阻害活性比^{18,27)}

	酵素実験 ²⁵⁾	細胞実験 ²⁶⁾
IC ₅₀ (COX-2/COX-1)	0.0825	0.33

5. 作用機序

メロキシカムはシクロオキシゲナーゼ(COX)の活性を抑制して(in vitro^{18,20)})、炎症局所におけるプロスタグランジンの生合成を阻害し(ラット、マウス²¹⁾)、消炎・鎮痛作用を示すと考えられる。

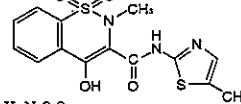
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：メロキシカム(JAN)

Meloxicam(JAN)

化学名：4-hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide-1,1-dioxide

化学構造式：



分子式：C₁₄H₁₄N₂O₄S₂

分子量：351.40

性状：淡黄色の粉末である。

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

融点：241℃(分解)

【取扱上の注意】

本品は品質保証上、防湿包装にしているため、開封後の保管及び投薬調剤の場合は、吸湿に注意すること。

【包装】

モービック錠5mg：100錠(10錠×10)PTP

モービック錠10mg：100錠(10錠×10)PTP

700錠(14錠×50)PTP

1000錠(10錠×100)PTP

【主要文献】

- 1) Busch U et al: Eur J Clin Pharmacol 48: 269, 1995
- 2) Schmid J et al: Drug Metab Dispos 23: 1206, 1995
- 3) 東純一ほか: 基礎と臨床 30(12): 3189, 1996
- 4) 社内資料: 体内動態の検討(空腹時単回投与)
- 5) 社内資料: 体内動態の検討(食後反復投与)
- 6) 入江伸ほか: 基礎と臨床 30(12): 3249, 1996
- 7) 大岩陽子ほか: 薬物動態 12(2): 108, 1997
- 8) Busch U: Drug Metab Dispos 26(6): 576, 1998
- 9) 社内資料: 蛋白結合率のin vitro試験成績
- 10) Türk D et al: Arzneim-Forsch 47(1): 253, 1997
- 11) Chesne C et al: Xenobiotica 28(1): 1, 1998
- 12) 水島裕ほか: 基礎と臨床 31(3): 1115, 1997
- 13) 青木虎吉ほか: 臨床医薬 13(4): 973, 1997
- 14) 桜井実ほか: 基礎と臨床 31(3): 1201, 1997
- 15) Engelhardt G et al: Inflamm Res 44: 423, 1995
- 16) Engelhardt G et al: Inflamm Res 44: 548, 1995
- 17) 吉田益美ほか: 応用薬理 53: 351, 1997
- 18) Ogino K et al: Pharmacology 55(1): 44, 1997
- 19) 社内資料: 消化管に対する作用の検討
- 20) Engelhardt G et al: Biochem Pharmacol 51: 21, 1996
- 21) Engelhardt G et al: Biochem Pharmacol 51: 29, 1996

*【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

日本ベリンガーインゲルハイム株式会社

DIセンター

〒141-6017 東京都品川区大崎2丁目1番1号

ThinkPark Tower

0120-189-779

(受付時間) 9:00~18:00

(土・日・祝日・弊社休業日を除く)

*製造販売

日本ベリンガーインゲルハイム株式会社

東京都品川区大崎2丁目1番1号

スイッチOTC医薬品の候補となる成分についての要望
に対する見解

1. 要望内容に関連する事項

組織名	公益社団法人日本整形外科学会	
要望番号	H28-13	
要望内容	成分名 (一般名)	メロキシカム
	効能・効果	関節痛、腰痛、肩こり痛

2. スイッチOTC化の妥当性に関連する事項

スイッチ OTC化の 妥当性	<p>1. OTC とすることの可否について OTC とすることは可</p> <p>[上記と判断した根拠] 2000年12月に承認されて以来、約16年経過している薬剤で広く臨床的に使用されてきた。副作用も軽微なものが多くOTC化に問題なしと考える。</p> <p>2. OTC とする際の留意事項について 関節リウマチは効能効果から除外する。</p> <p>[上記と判断した根拠] 関節リウマチにおける薬剤療法はほぼ確立しており、当該薬剤の治療上の必要性は少ないため関節リウマチは効能効果から除外することが望ましい。</p> <p>3. その他 投与日数は1週間程度を限度とし、効果がない場合は医療機関の受診を勧めるべきである。</p>
備考	

スイッチOTC医薬品の候補となる成分についての要望
に対する見解

1. 要望内容に関連する事項

組織名	一般社団法人日本臨床整形外科学会	
要望番号	H28-13	
要望内容	成分名 (一般名)	メロキシカム
	効能・効果	関節痛、腰痛、肩こり痛

2. スイッチ OTC 化の妥当性に関連する事項

スイッチ OTC 化の 妥当性	<p>1. OTC とすることの可否について 国内、海外においての大規模調査において、高い有効性と安全性が確立されているので可とする。</p> <p>〔上記と判断した根拠〕 2007 年の 5,626 例を対象としたプロスペクティブ大規模市販後調査において、86.8%の有効性が示された。またドイツにおいて 1998 年に 13,307 例に対しプロスペクティブ大規模観察的コホート研究が行われ、総合評価は有効以上が 85%であった。</p> <p>2. OTC とする際の留意事項について 効能、効果については関節痛、腰痛、肩こりに限定する。 消化性潰瘍やその既往のある人に対しては、原則販売不可とする。</p> <p>〔上記と判断した根拠〕 市販後調査において、有効性は変形性膝関節症で 89.1%、腰痛症で 90.1%、肩関節周囲炎で 89.7%、頰肩腕症候群で 90.2%であったのに対し、関節リウマチでは 66.3%であった。 市販後調査において器官大分類副作用発現状況では胃腸障害が 3.01%と最も多くみられた。英国における薬剤安全性調査班の 19,087 例の調査においても上部消化管障害の発現率は 7.2%であった。</p> <p>3. その他 1 日 1 回 10mg とし、空腹時を避ける。</p>
-----------------------	--

	<p>消化性潰瘍のある人、またその既往のある人は、主治医と相談のうえ服用すること。</p> <p>降圧剤、抗凝固剤を服用している人は、医師あるいは薬剤師に相談の上服用すること。</p> <p>1週以上服用しても改善の見られない場合は、必ず医療機関を受診すること。</p>
備考	

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2008に準拠して作成

非ステロイド性消炎・鎮痛剤

モービック®錠5mg

モービック®錠10mg

Mobic®Tablets 5mg

Mobic®Tablets 10mg

(メロキシカム製剤)

®—登録商標

剤形	薬錠
製剤の規格	劇薬
規格・含量	モービック錠5mg : 1錠中メロキシカム5mg含有 モービック錠10mg : 1錠中メロキシカム10mg含有
一般名	和名 : メロキシカム 洋名 : Meloxicam
製造販売承認年月日	2004年 9月 10日
薬価基準収載年月日	2004年 12月 15日
発売年月日	2005年 1月 5日
開発・製造販売・提携・販売会社名	日本ベレーリಂಗーインゲルハルハイム株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	日本ベレーリングーインゲルハルハイム株式会社 DIセンター 医療関係者向けホームページ TEL : 0120-189-779 http://www.bi.j-kusuri.jp/

本IFは2011年9月改訂の添付文書 (第9版) の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、PMDA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充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充し、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・製薬企業秘密等に関わるもの、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、必要な補充をするものという認識を持つことを前提としている。

[IFの様式]

①規格はA4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。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

①IFは原則として製剤の投与経路別 (内用剤、注射剤、外用剤) に作成される。

②IFに記載する項目及び記列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。

③添付文書の内容を補充するものIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。

④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

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
(1) 和名	2
(2) 洋名	2
(3) 名称の由来	2
2. 一般名	2
(1) 和名 (命名法)	2
(2) 洋名 (命名法)	2
(3) システム	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)	3
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	3
7. CAS 登録番号	3
III. 有効成分に関する項目	4
1. 物理化学的性質	4
(1) 外觀・性状	4
(2) 溶解性	4
(3) 吸湿性	4
(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点	4
(5) 酸塩基解離定数	4
(6) 分配係数	5
(7) その他の主な示性値	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法	5
4. 有効成分の定量法	5

④ 「IF記載要領2008」により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体 (PDF) から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

① 「医薬品インタビュフォーム記載要領2008」(以下、「IF記載要領2008」と略す) は、平成21年4月以降に承認された新医薬品から適用となる。

② 上記以外の医薬品については、「IF記載要領2008」による作成・提供は強制されるものではない。

③ 使用上の注意の改訂, 再審査結果又は再評価結果 (臨床再評価) が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ, 記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「医薬品インタビュフォーム記載要領2008」においては, 従来の主に紙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紙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WEB等のインタビュ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ついては, 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ことともに, 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は日精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があくまで添付文書を補完する情報資料であり, 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)

IV. 製剤に関する項目	6	VI. 薬物薬理に関する項目	13
1. 剤形	6	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	13
(1) 剤形の区別、規格及び性状	6	2. 薬理作用	13
(2) 製剤の物性	6	(1) 作用部位・作用機序	13
(3) 識別コード	6	(2) 薬効を裏付ける試験成績	16
(4) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定な pH 域等	6	(3) 作用発現時間・持続時間	20
2. 製剤の組成	7		
(1) 有効成分 (活性成分) の含量	7	VII. 薬物動態に関する項目	21
(2) 添加物	7	1. 血中濃度の推移・測定法	21
(3) その他	7	(1) 治療上有効な血中濃度	21
3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意	7	(2) 最高血中濃度到達時間	21
4. 製剤の各種条件下における安定性	7	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	21
5. 調製法及び溶解後の安定性	7	(4) 中毒域	24
6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	8	(5) 食事・併用薬の影響	25
7. 溶出性	8	(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	25
8. 生物学的試験法	8	2. 薬物速度論的パラメータ	25
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8	(1) コンパートメントモデル	25
10. 製剤中の有効成分の定量法	8	(2) 吸収速度定数	25
11. 方価	8	(3) パイオアベイラビリティ	25
12. 混入する可能性のある夾雑物	8	(4) 消失速度定数	25
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	8	(5) クリアランス	25
14. その他	8	(6) 分布容積	25
		(7) 血漿蛋白結合率	26
V. 治療に関する項目	9	3. 吸収	26
1. 効能又は効果	9	4. 分布	26
2. 用法及び用量	9	(1) 血液一瞬閉門通過性	27
3. 臨床成績	9	(2) 血液一胎盤閉門通過性	27
(1) 臨床データパッケージ (2009 年 4 月以降承認品目)	9	(3) 乳汁への移行性	27
(2) 臨床効果	9	(4) 髄液への移行性	27
(3) 臨床薬理試験: 忍容性試験	10	(5) その他の組織への移行性	27
(4) 探索的試験: 用量反応探索試験	10	5. 代謝	28
(5) 検証的試験	11	(1) 代謝部位及び代謝経路	28
(6) 治療的使用	12	(2) 代謝に関連する酵素 (CYP450 等) の分子種	28
		(3) 初回通過効果の有無及びその割合	28
		(4) 代謝物の活性の有無及び比率	28
		(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	29
		6. 排泄	29
		(1) 排泄部位及び経路	29
		(2) 排泄率	29
		(3) 排泄速度	29
		7. 透析等による除去率	29

Ⅳ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	30
1. 警告内容とその理由	30
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	30
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	32
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	32
5. 慎重投与内容とその理由	33
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	36
7. 相互作用	38
(1) 併用禁忌とその理由	38
(2) 併用注意とその理由	39
8. 副作用	43
(1) 副作用の概要	43
(2) 重大な副作用と初期症状	43
(3) その他の副作用	44
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覽	45
(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	47
(6) 薬剤アレルギーに対する注意及び試験法	48
9. 高齢者への投与	48
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	48
11. 小児等への投与	48
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	49
13. 過量投与	49
14. 適用上の注意	49
15. その他の注意	49
16. その他	49
Ⅴ. 非臨床試験に関する項目	50
1. 薬理試験	50
(1) 薬効薬理試験（「Ⅶ. 薬効薬理に関する項目」参照）	50
(2) 副次的薬理試験	50
(3) 安全性薬理試験	51
(4) その他の薬理試験	52
2. 毒性試験	52
(1) 単回投与毒性試験	52
(2) 反復投与毒性試験	52
(3) 生殖発生毒性試験	54
(4) その他の特殊毒性	55

Ⅹ. 管理的事項に関する項目	56
1. 規制区分	56
2. 有効期間又は使用期限	56
3. 貯法・保存条件	56
4. 薬剤取扱上の注意	56
(1) 薬局での取り扱いについて	56
(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	56
5. 承認条件等	56
6. 包装	56
7. 容器の材質	57
8. 同一成分・同効薬	57
9. 国際誕生年月日	57
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	57
11. 薬価基準収載年月日	57
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	57
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	57
14. 再審査期間	57
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	57
16. 各種コード	58
17. 保険給付上の注意	58
Ⅺ. 文献	59
1. 引用文献	59
2. その他の参考文献	60
Ⅻ. 参考資料	61
1. 主な外国での発売状況	61
2. 海外における臨床支援情報	63
Ⅼ. 備考	64
その他の関連資料	64

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

メロキシカムはドイツベリンガーインゲルハイルム社で1977年に合成された非ステロイド性消炎・鎮痛剤 (NSAID) である。慢性関節リウマチ、変形性関節症などの消炎・鎮痛を目的として開発され、欧米を初めとする世界100か国以上で発売されている (2010年5月現在)。

その主たる作用機序はシクロオキシゲナーゼ (COX) の活性を抑制して (*in vitro*)、炎症局所におけるプロスタグランジンの生合成を阻害し (ラット、マウス)、消炎・鎮痛作用を示すと考えられている。またシクロオキシゲナーゼ (COX) については、COX-1よりもCOX-2に対して強い阻害活性を示すことが明らかになっている (*in vitro*)。

本邦では、1988年11月から開発に着手し、カプセル剤であるモービック錠として1日1回投与で「慢性関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群」に対する効能・効果が認められ、2000年12月に承認を取得した。2004年9月に錠への剤型変更が承認され、剤型をカプセルから錠に変更した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(1) シクロオキシゲナーゼ (COX)-2 阻害作用

炎症反応に関与するCOX-2を選択的に阻害する (*in vitro*)。

(2) すぐれた消炎・鎮痛効果

関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群の症状に対してすぐれた消炎・鎮痛効果を発揮する。

(3) 1日1回投与で痛みをコントロール

1日1回投与で鎮痛効果を発現する。

(4) 再審査終了時における副作用発現率は6.5% (433例/6,693例)

主な副作用は、胃不快感 81 件 (1.2%)、上腹部痛 72 件 (1.1%)、発疹 27 件 (0.4%)、悪心 21 件 (0.3%)、胃炎 18 件 (0.3%)、口内炎 18 件 (0.3%) 等であった。臨床検査値においては、一定の傾向を示す変動は認められていない。

重大な副作用として、消化性潰瘍 (穿孔を伴うことがある)、吐血、下血等の胃腸出血、大腸炎、喘息、急性腎不全、無顆粒球症、血小板減少、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮剥離症 (Lyell症候群)、水疱、多形紅斑、アナフィラキシー反応/アナフィラキシー様反応、血管浮腫、肝炎、重篤な肝機能障害が認められている。

また類薬の重大な副作用として、ショック、再生不良性貧血、骨髄機能抑制、ネフロローゼ症候群があらわれることが報告されている。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名
モービック錠 5mg
モービック錠 10mg

(2) 洋名

MOBIC[®] TABLETS 5mg
MOBIC[®] TABLETS 10mg

(3) 名称の由来

リウマチ、変形性関節症の患者が、罹病前のように、運動器が円滑に動きやすくなる (mobile) ことから考えて命名している。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

メロキシカム (JAN)

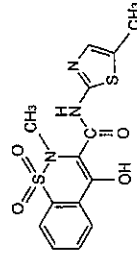
(2) 洋名 (命名法)

Meloxicam (JAN)
meloxicam (INN)

(3) ステラ

-cam : イノキシカム系抗炎症薬

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₁₄H₁₃N₃O₅
分子量 : 353.40

II. 名称に関する項目

5. 化学名 (命名法)

4-hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide-1,1-dioxide
 4-ヒドロキシ-2-メチル-N-(5-メチル-2-チアゾリル)-2H-1,2-ベンゾチアジン-3-カルボキサミド-1,1-ジオキソイド (IUPAC)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

UFT-AC62 (治験番号)

7. CAS登録番号

71125-38-7

III. 有効成分に関する項目

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

淡黄色の粉末である。

(2) 溶解性

各種溶媒に対する溶解性 (20°C)

溶媒名	本品1gを溶かすに 要する溶媒量 (mL)	溶解性 (日 局)
ギ酸	9~10	溶けやすい
メタノール	2755~3057	極めて溶けにくい
エタノール (95)	7915~9985	極めて溶けにくい
水	10000以上	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	10000以上	ほとんど溶けない

各種缓冲液に対する溶解性 (20°C)

缓冲液のpH	本品1gを溶かすに 要する溶媒量 (mL)	溶解性 (日 局)
1	10000以上	ほとんど溶けない
3	10000以上	ほとんど溶けない
5	10000以上	ほとんど溶けない
7	6920	極めて溶けにくい
9	668	溶けにくい
11	169	溶けにくい
13	44	やや溶けにくい

(3) 吸湿性

75%及び93%相対湿度条件下 (25°C) に保存し、その重量の増加量を調査した。その結果、本品には吸湿性は認められない。

(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点

融点: 241°C (分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa₁: 1.09

pKa₂: 4.18

(6) 分配係数

本品は酸性条件で有機層に溶けやすい傾向が見られる。

分配比 (n-オクタノール/緩衝液)	
pH	分配比
1	267
3	508
5	78
7	1.5
9	2.9
11	2.4
13	2.1

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

各種条件下で本品の安定性を検討した。その結果、外観・UV・純度試験・乾燥減量・定量に変化は認められず安定であった。

試験項目	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	室温散光下	36カ月	無色瓶 (密栓)	変化は認められなかった。
	25℃, 60%R.H., 暗所 30℃, 70%R.H., 暗所	36カ月	ポリエチレン袋 ファイバードラム	変化は認められなかった。
苛酷試験	60℃, 暗所	1ヵ月	瓶, 密栓	変化は認められなかった。
	40℃, 暗所	6カ月	ポリエチレン袋 ファイバードラム	変化は認められなかった。
加速試験	25℃, 95%R.H., 暗所	1ヵ月	瓶, 開栓	変化は認められなかった。
	室温 蛍光灯	120万lux・hr	無色瓶	変化は認められなかった。
加速試験	40℃, 75%R.H., 暗所	6カ月	ポリエチレン袋 ファイバードラム	変化は認められなかった。

3. 有効成分の確認試験法

- (1) 紫外可視波長測定法
- (2) 紫外吸収スペクトル測定法

4. 有効成分の定量法

電位差滴定法



Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 規格及び性状

区分: 素錠

性状:

販売名	モービック錠5mg	モービック錠10mg
成分・含量	1錠中 メロキシカム 5mg	1錠中 メロキシカム 10mg
剤形	淡黄色の錠剤	淡黄色の割線入り錠剤
外形		
直径	約6mm	約8mm
厚さ	約2.3mm	約2.8mm
重量	約0.09g	約0.18g
識別コード	Ⓐ C5	Ⓐ C10

(2) 製剤の物性

本剤は「日局 一般試験法」, 重量偏差試験により試験を行うときこれに適合する。

(3) 識別コード

モービック錠5mg : C5 (薬物本体)

モービック錠10mg : C10 (薬物本体)

(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

IV. 製剤に関する項目

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量

モービック錠5mg : 1錠中メロキシカムΔ5mgを含有する。
 モービック錠10mg : 1錠中メロキシカムΔ10mgを含有する。

(2) 添加物

添加物としてクエン酸ナトリウム水和物、乳糖水和物、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウムを含有する。

(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

各種条件下で本剤の安定性を検討した。その結果、外觀、含量等のすべての試験項目で安定であり、本剤は通常の流通条件下で安定であると考えられた。

各種条件下での安定性 (5mg錠, 10mg錠)

試験	保存条件	期間 (月)	包装形態	成績	試験項目
長期保存試験	25℃, 60%R.H. (暗所)	36	PTP PTP/アルミビロー 褐色ガラス瓶	規格外の変化は認められなかった。	性状
					含量
苛酷試験	60℃ (暗所)	1	PTP PTP/アルミビロー 褐色ガラス瓶	規格外の変化は認められなかった。	溶出試験
					純度試験
加速試験	120万lux・hr (約25℃) 40℃, 75%R.H. (暗所)	6	PTP PTP/アルミビロー 褐色ガラス瓶	規格外の変化は認められなかった。	性状
					含量

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

IV. 製剤に関する項目

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

方法: 「日局 一般試験法」溶出試験法第2法による。
 回転数: 100回転
 試験液: 「日局 一般試験法」崩壊試験法第2液
 結果: 96.7~106.3% (60分における溶出率)

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

紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

HPLC法による。

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

原薬・メロキシカムの固体状態での長期保存試験、加速試験及び苛酷試験 (温度、湿度、光) において、分解物の生成は認められなかった (HPLC法による)。
 モービック錠 (5mg, 10mg) の長期保存試験、加速試験及び苛酷試験 (温度、湿度、光) において分解物の生成は認められなかった (HPLC法)。

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当資料なし

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

2. 用法及び用量

通常、成人にはメロキシカムとして10mgを1日1回食後に経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日最高用量は15mgとする。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

国内において1日15mgを超える用量での安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ (2009年4月以降承認品目)

該当しない

(2) 臨床効果

モービックカプセルについて、慢性関節リウマチ^{※1}、変形性関節症^{※2}、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群^{※3}を対象とした二重盲検比較試験の結果、本剤の有用性が認められた。
これらの二重盲検比較試験を含む国内延べ280施設、効果判定の対象となった955例中、承認された効能・効果及び用法・用量における臨床試験成績 (636例) は次のとおりであった。

投与対象	有効例数/効果判定例数	有効率 (中等度改善以上)
慢性関節リウマチ ^{※1}	102/306	33.3%
変形性関節症	120/166	72.3%
腰痛症	48/57	84.2%
肩関節周囲炎	37/55	67.3%
頸肩腕症候群	42/52	80.8%

※：治験時にはこの疾患名を用いていたが、現在は「関節リウマチ」を用いる。

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

第 I 相臨床試験

健康成人にメロキシカム5, 10, 20mg[※]を単回及び10, 20mg[※]を1日1回10日間連続経口投与した結果、忍容性に問題はなかった^{4) 6)}。また、バイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響は少ないものと考えられた⁶⁾。

注) 本剤の承認された用法・用量は、通常、成人にはメロキシカムとして10mgを1日1回食後に経口投与する。

4) 東 純一ほか：基礎と臨床 30 (12)：3189, 1996

5) 東 純一ほか：基礎と臨床 30 (12)：3211, 1996

6) 入江 伸ほか：基礎と臨床 30 (12)：3249, 1996

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

前期第 II 相臨床試験

1) 慢性関節リウマチ患者を対象に、漸増法に従い、メロキシカム5, 10, 15及び20mg[※]を1日1回4～21週間夕食後に経口投与した結果、至適用量は15mg以下であると考えられた⁷⁾。

2) 変形性関節症患者を対象に、メロキシカムを5, 10, 15mgを1日1回4週間夕食直後に経口投与した結果、10mgで最も高い有用性が得られたため、至適用量は10mgであると考えられた⁸⁾。

注) 本剤の承認された用法・用量は、通常、成人にはメロキシカムとして10mgを1日1回食後に経口投与する。

7) 堀川 優一ほか：基礎と臨床 31 (3)：1057, 1997

8) 青木 虎吉ほか：臨床医薬 13 (2)：341, 1997

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

後期第II相臨床試験

- ① 慢性関節リウマチ患者を対象に、5, 10, 15mgを1日1回経口投与し至適用量を検討した。その結果、5mgでは効果不十分であり、また、10mgと15mgでは有用性において有意な差が認められなかったことから、1日10mgが適当と判断した^{9, 10, 11)}。
- ② 変形性膝関節症患者を対象に、メロキシカムを二重盲検詳細比較試験により、5, 10及び15mgを1日1回4週間投与した結果、有効性において10mgと15mgは5mgに比して優れており、安全性においては3用量間にも有意な差はなかったことから、臨床用量としては10mgが適当であると判断した¹²⁾。
- ③ 腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群に対する用量反応試験は実施しなかったが、これらの疾患は主に疼痛症状を主訴とし、変形性関節症の臨床症状及び評価項目と類似している。したがって、変形性関節症の至適用量と同量の10mgが臨床用量として適当であると考えられた。

注) 本剤の承認された用法・用量は、通常、成人にはメロキシカムとして10mgを1日1回食後に経口投与する。

- 9) 塩川 優一ほか：基礎と臨床 31 (3)：1077, 1997
 10) 水島 裕ほか：炎症 17 (2)：151, 1997
 11) 菅原 幸子ほか：炎症 17 (2)：173, 1997
 12) 青木 虎吉ほか：臨床医薬 13 (2)：365, 1997

2) 比較試験

第III相試験

- ① 慢性関節リウマチ患者を対象に、メロキシカム10mg及びビロキシカム20mg (対照薬)を1日1回6週間夕食直後に経口投与する二重盲検比較試験を実施し、本剤の有用性が認められた¹⁾。
- ② 変形性膝関節症患者を対象に、メロキシカム10mgを1日1回夕食後及びシクロフェナク25mg (対照薬)を1日3回4週間経口投与する二重盲検比較試験を実施し、本剤の有用性が認められた²⁾。
- ③ 腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群患者を対象に、メロキシカム10mgを1日1回夕食後及びインドメタシン25mg (対照薬)を1日3回4週間夕食後に経口投与する二重盲検比較試験を実施し、本剤の有用性が認められた³⁾。

- 1) 水島 裕ほか：基礎と臨床 31 (3)：1115, 1997
 2) 青木 虎吉ほか：臨床医薬 13 (4)：973, 1997
 3) 桜井 実ほか：基礎と臨床 31 (3)：1201, 1997

3) 安全性試験

長期投与試験

慢性関節リウマチ患者を対象に、メロキシカム10mg 1日1回を12週間以上、最長73週間 (平均投与期間33.1週) 経口投与した結果、本剤の長期投与による効果の減弱及び副作用発現率の上昇は認められなかった¹³⁾。

- 13) 桜井 実ほか：基礎と臨床 31 (3)：1167, 1997

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)

メロキシカムは海外で実施された多くの臨床試験の結果、従来NSAIDsと比較して、消化管障害の発生率が低いことが実証されている。しかし、日本人を対象とした本剤の安定性は検証されていない。そこで、関節リウマチ、変形性関節炎、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群の患者を対象として、国内の日常診療下におけるメロキシカム (モービック・カプセル) の消化管障害を中心とする安全性プロファイルと有効性を明らかにすることを目的として、6ヵ月間投与のプロムベクティブ大規模市販後調査を実施した。

対象は2001年10月～2004年9月の間に全国826の医療機関を受診した前記疾患の患者で、メロキシカムが処方された5,626例であった。

安全性集計対象症例数は5,221例で、副作用が発現した症例は4.02%であった。安全性に影響を及ぼす要因を検討するために、背景因子別に解析を行った結果、「性別」、「合併症有無」、「アレルギー歴有無」、「罹病期間」、「上部消化管の穿孔・潰瘍・出血の既往歴有無」、「現在の喫煙状況」、「副作用歴有無」及び「併用療法有無」において有意差が認められた。

有効性集計対象症例は5,198例で、有効症例は86.8%であった。有効性に影響を及ぼす要因を検討するために、患者背景因子別に解析を行った結果、「罹病期間」、「副作用歴有無」、「投与開始状況」、「併用薬剤有無」及び「併用療法有無」において有意差が認められた。

安全性評価対象となった特別な背景を有する患者は小児が5例、高齢者が3,434例、腎機能障害を有する患者が33例、肝機能障害を有する患者が90例で、これらを評価した結果、特に問題はみられなかった。

今回の市販後調査の結果、日本人を対象とした日常診療下における本剤の安全性及び有効性が確認された¹⁴⁾。

- 14) 田村 幸實ほか：Pharma Medica 25 (12)：155, 2007

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

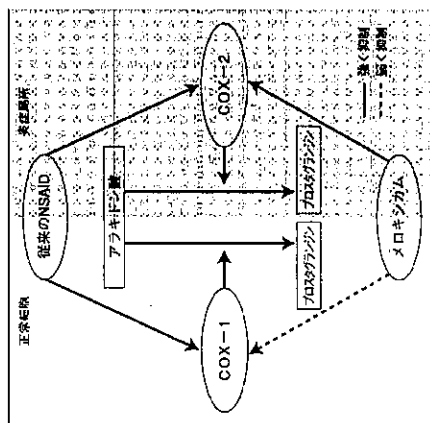
1. 薬理学的に関連する化合物又は化合物群

ロキソプロフェンナトリウム水和物、ジクロフェナクナトリウム、ザルトプロフェン、アンピロキサカム、エトドラク、メフェナム酸、インドメタシンプアルネシル、インドメタシンなどの非ステロイド性消炎・鎮痛剤

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

メロキシカムはシクロオキシゲナーゼ (COX) の作用を抑制して (*in vitro*)^{15, 16)}、炎症局所に おけるプロスタグランジン (PG) の生合成を阻害し (ラット、マウス)¹⁷⁾、消炎・鎮痛作用を示すと考えられる。



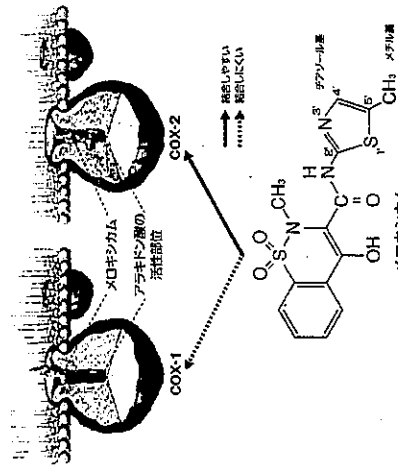
メロキシカムの作用機序

COX-1及びCOX-2の構造とメロキシカムとの結合様式

NSAIDの主な作用機序は、COX活性阻害によるPGの生合成抑制である。1991年、COXには2種類のアイソザイムが存在していることが明らかとなり、主に生理機能の調節に重要な役割を果たしているのがCOX-1、主に炎症に関与するのはCOX-2であることが判明した。

COX-1とCOX-2の立体構造はよく似ているが、アラキドン酸の活性部位へのスペースはCOX-1の方がCOX-2よりも狭いと考えられている。

メロキシカムは、COX-1よりもCOX-2に対して強い阻害活性を示す。これはメロキシカムが構造学的にチアゾール基の6'位に突出したメチル基を有し、このメチル基の配置がCOX-2への選択的に関与していると考えられている¹⁸⁾。



COXの構造とメロキシカムの結合イメージ図

VI. 薬効薬理に関する項目

1) COX-1及びCOX-2に対する選択性

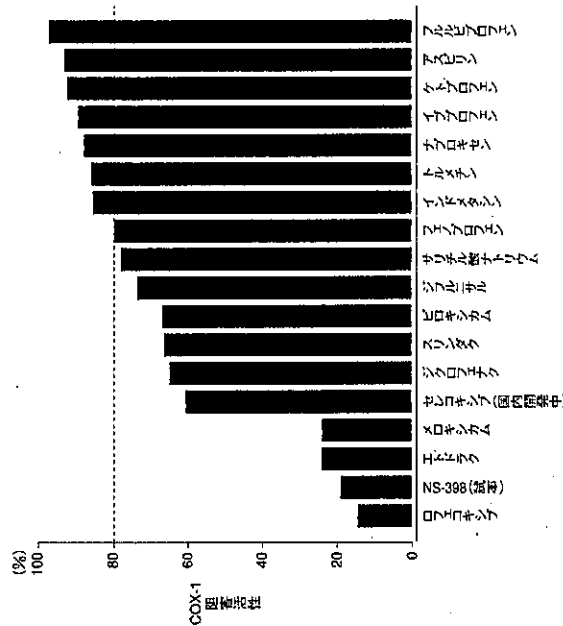
① COX-1及びCOX-2に対する阻害活性 (*in vitro*)¹⁵⁾

メロキシカムは酵素実験において、COX-1よりもCOX-2に対して強い阻害作用を示した。

薬物	IC ₅₀ [μM] (95%信頼区間)		IC ₅₀ [μM] 選択比
	COX-1	COX-2	
メロキシカム	143 (90.3-225)	11.8 (5.69-24.5)	12.1
ピロキシカム	176 (62.4-497)	153 (41.7-560)	1.15
インドメタシン	0.21 (0.09-0.50)	0.36 (0.25-0.51)	0.58

② COX-2活性80%阻害時の濃度におけるCOX-1阻害活性 (*in vitro*) [ヒト]¹⁶⁾

各種NSAIDがCOX-2活性を80%阻害した時の濃度におけるCOX-1阻害活性を検討した結果、メロキシカムはCOX-1活性を約25%阻害した。



COX-2活性80%阻害時の濃度におけるCOX-1阻害活性 (*in vitro*)

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗炎症作用

① カオリン足腫浮腫に対する作用 (ラット)²⁰⁾

ラットにカオリン足腫浮腫を惹起させ抗炎症作用を検討したところ、メロキシカムはピロキシカム、インドメタシン、ジクロフェナクとほぼ同等のID₅₀値を示した。

ラットのカオリン足腫浮腫抑制作用

薬物	用量 [mg/kg]	n	ID ₅₀ [mg/kg] (95%信頼区間)
メロキシカム	1~8	10	3.35 (2.93~3.91)
ピロキシカム	0.5~8	10	2.71 (2.30~3.25)
インドメタシン	2~8	10	3.42 (2.39~4.49)
ジクロフェナク	2~16	9~10	4.03 (3.01~5.08)
ナプロキセン	2.5~20	15	6.25 (5.46~7.11)

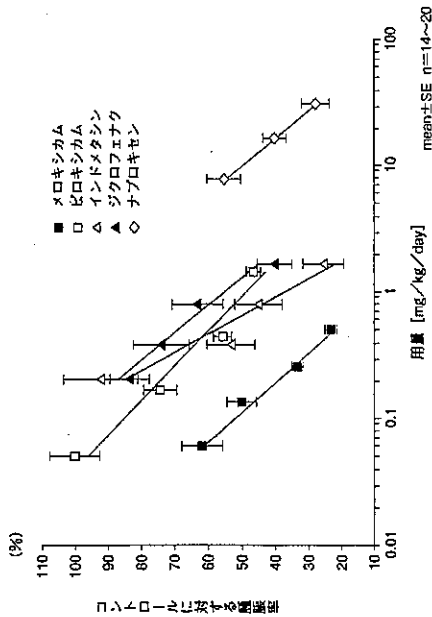
n = 例数

ラットの後肢足趾皮下に10%カオリンを注射して浮腫を誘発させた。各薬物は浮腫誘発30分前に経口投与し、浮腫誘発5時間後に後肢の厚さを測定してID₅₀値を算出した。

VI. 薬効薬理に関する項目

② アジュバンメント関節炎に対する作用 (ラット) 20)

メロキシカムはアジュバンメント関節炎 (ラット) における後肢腫脹 (2次炎症; 非処置足の腫脹) を用量依存的に抑制した。



ラットのメロキシカム、ピロキシカム、インドメタシン、ジクロフェナク、ナプロキセンによる後肢腫脹 (2次炎症) に対する作用

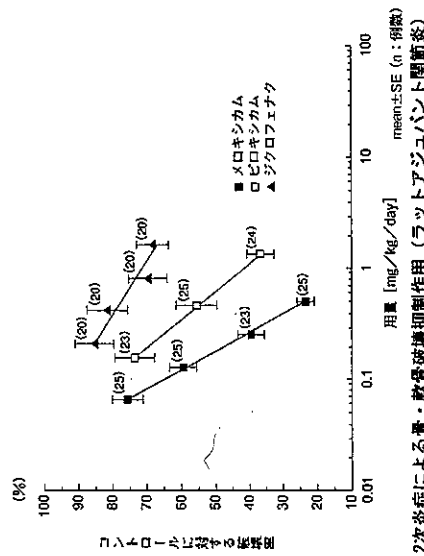
VI. 薬効薬理に関する項目

③ アジュバンメント関節炎における骨・軟骨の破壊抑制作用 (ラット) 20)

メロキシカム投与ラット及びメロキシカム非投与ラット (コントロール) の後肢X線写真を示す。メロキシカム投与ラットは、X線写真により明らかに骨・軟骨破壊抑制作用が確認され、その作用は用量依存的であった。また、メロキシカムはピロキシカム及びジクロフェナクに比べて低用量で用量依存的に骨・軟骨破壊抑制作用を示した。



コントロール X線写真による骨・軟骨破壊抑制作用 (ラット) メロキシカム (0.125mg/kg)



ラットの右後肢足趾皮下にマイコバクテリア死菌を注射して、アジュバンメント関節炎を誘発させた。各薬物は、アジュバンメント処置日より1日1回、21日間経口投与し、22日に非処置後肢の骨及び軟骨破壊の程度をX線写真所見のスコアにより評価し、コントロールと比較した。

薬物	用量 [mg/kg/day]	n	ID ₅₀ [mg/kg/day] (95%信頼区間)
メロキシカム	0.063~0.5	23~25	0.176 (0.152~)
ピロキシカム	0.15~1.35	23~25	0.635 (0.439~)
ジクロフェナク	0.2~1.6	20	>1.6

VI. 薬効薬理に関する項目

2) 鎮痛作用

① 炎症性疼痛に対する作用 (ラット) ²⁰⁾

メロキシカムは足蹠浮腫の炎症性疼痛 (ラット: Randall Selitto法) に対して、持続性の鎮痛作用を示した。

ラットにおける炎症性疼痛に対する作用

薬物	用量 [mg/kg]	ED ₅₀ ²⁰⁾ [mg/kg] (95%信頼区間)			
		90分	180分	360分	18時間
メロキシカム	2~16	5.64 (5.00~6.36)	6.30 (5.61~7.11)	6.14 (5.47~6.93)	15.7 (12.6~21.4)
ピロキシカム	4~64	6.06 (5.24~6.86)	8.37 (7.20~9.56)	13.3 (11.6~15.5)	89 (外挿値)
ジクロフェナク	1~32	2.23 (1.91~2.70)	3.87 (3.40~4.49)	7.67 (6.67~8.99)	>32
インドメタシン	1.5~24	3.09 (2.83~3.38)	7.62 (6.84~8.64)	13.0 (11.9~14.2)	>24
ナプロキセン	5~40	11.0 (9.26~12.8)	13.5 (10.8~16.6)	20.3 (16.9~24.4)	>40

注) D₅₀: 疼痛閾値を50%高める用量

② 酢酸writthingに対する作用 (マウス) ²⁰⁾

酢酸writthing (マウス) 試験においてメロキシカムはピロキシカム及びビンドメタシンとほぼ同程度の鎮痛作用を示した。

マウスの酢酸writthingに対する作用

薬物	用量 [mg/kg]	n	writthing数	抑制率 [%]	ID ₅₀ [mg/kg] (95%信頼区間)
コントロール	-	20	28.9±1.8	-	-
メロキシカム	0.3	10	18.6±1.8*	35.6	
	1	10	14.0±3.3**	51.6	0.87
	3	10	9.6±2.0**	66.8	(0.82~0.93)
ピロキシカム	0.3	10	5.7±1.8**	80.3	
	1	10	21.9±2.1	24.2	0.97
	3	10	14.6±4.0**	49.5	(0.44~2.14)
インドメタシン	10	10	5.8±1.4**	79.9	
	1	10	4.9±2.0**	83.0	
	3	10	18.2±5.4*	37.0	1.32
	10	10	4.6±2.2**	84.1	(0.19~9.10)
	10	10	2.8±1.2**	90.3	

平均値±S.E. Dunnettの検定 * : p<0.05, ** : p<0.01 (コントロールとの比較)

絶食下のマウスに各薬物を経口投与し、1時間後に0.6%酢酸を腹腔内投与した。

酢酸投与後5~20分までの15分間のライジンング数を測定した。

VI. 薬効薬理に関する項目

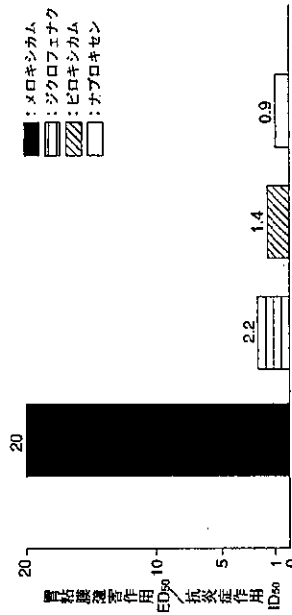
3) その他

① 消化管に対する作用 (ラット) ²⁰⁾

胃粘膜障害作用 (ED₅₀) とアジュバント関節炎における抗炎症作用 (ID₅₀) から求めた安全係数 胃粘膜障害作用 (ED₅₀) / 抗炎症作用 (ID₅₀) は、メロキシカムでは20と高い値が得られた。

胃粘膜障害作用 / 抗炎症作用 (ラット)

	胃粘膜障害作用 ED ₅₀ (mg/kg/day)	抗炎症作用 ID ₅₀ (mg/kg/day)	胃粘膜障害作用 / 抗炎症作用 (ラット)
メロキシカム	2.47	0.12	20
ジクロフェナク	2.71	1.24	2.2
ピロキシカム	1.07	0.76	1.4
ナプロキセン	11.1	11.8	0.9



ラットに各薬物を1日1回3日間経口投与し、最終投与の4時間後に胃・十二指腸を摘出した。一群中の胃粘膜障害作用 (消化性潰瘍又は出血性びらん) が1ヵ所以上発生) が認められたラットの比率からED₅₀値を算出した。抗炎症作用は、上記アジュバント関節炎に対するID₅₀値。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅵ. 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：約7時間 (5mg, 10, 20mg単回空腹経口投与)^{a)}

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

単回投与

最高血中濃度：0.72 μ g/mL^{a)}

(1回10mgを空腹経口投与，健康成人)

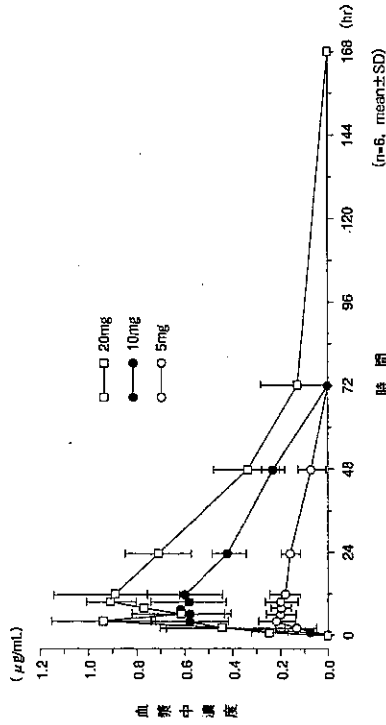
反復投与

最高血中濃度：1.5 μ g/mL (定常状態4日目)^{b)}

(1回10mgを食後経口投与，健康成人)

1) 単回投与

健康成人にメロキシカム5, 10, 20mgをカプセル剤として空腹経口投与したとき，最高血中濃度 (C_{max}) は約7時間後に得られ，血中濃度のピークは二峰性を示し，これは腸肝循環及び腸管内へ排泄された後，腸から再吸収される腸から腸への再循環 (enteroenteric circulation) によると考えられた^{4, 20)}。 C_{max} 及びAUCは用量相関性を示した⁴⁾。



メロキシカム単回経口投与後の血漿中濃度推移 (カプセル剤として空腹投与)

メロキシカム単回経口投与後の薬物動態パラメータ (カプセル剤として空腹投与)

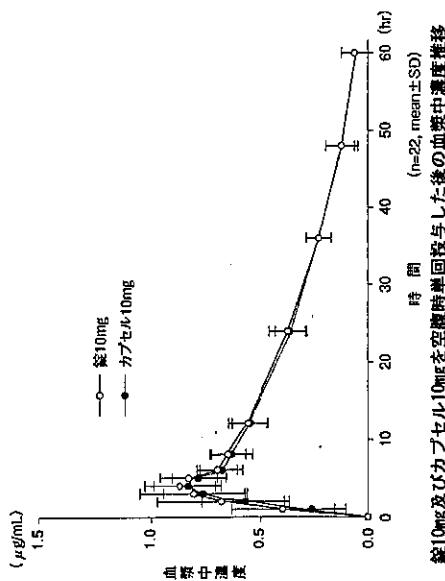
Dose	C_{max} (μ g/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-168} (μ g \cdot hr/mL)	Vd (L)	Cl_{Rat} (L/hr)
5mg	0.26 \pm 0.06	7.00 \pm 2.76	—	7.87 \pm 2.13	—	—
10mg	0.72 \pm 0.20	7.00 \pm 3.29	27.59 \pm 7.30	22.79 \pm 3.61	13.69 \pm 3.70	0.35 \pm 0.05
20mg	1.06 \pm 0.15	8.33 \pm 3.67	25.42 \pm 8.70	42.16 \pm 15.14	16.81 \pm 4.14	0.49 \pm 0.15

n=6, mean \pm SD
(—: 検出限界のため，薬物動態パラメータの算出が不能であった。)

VI. 薬物動態に関する項目

2) 生物学的同等性

健康成人男子を対象にメロキシカム10mgを錠剤及びカプセル剤として空腹時投与し、薬物動態パラメータを比較した結果、両製剤が生物学的に同等であることが確認された²⁰⁾。



錠10mg及びカプセル10mgを空腹時単回投与した後の薬物動態パラメータ

	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-∞} (μg·hr/mL)	MRT _{0-∞} (hr)	t _{1/2} (hr)	t _{max} (hr)
錠剤	0.917±0.149	22.92±4.83	27.07±4.37	18.32±2.83	3.818±1.053
カプセル	0.853±0.144	22.34±4.40	28.11±4.68	18.81±3.05	4.000±0.690

注) MRT_{0-∞}: 平均滞留時間
n=22, mean±SD

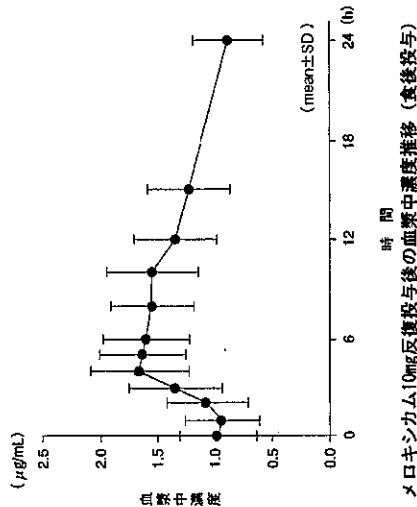
VII. 薬物動態に関する項目

3) 反復投与

健康成人男子にメロキシカム10mgをカプセル剤として食後に7日間反復投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった²⁰⁾。

メロキシカム10mg反復投与後の薬物動態パラメータ (食後投与)
n=25, mean±SD

C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-τ} (μg·h/mL)	C _r (μg/mL)	MRT (h)	t _{1/2} (h)	t _{max} (h)
1.842±0.428	30.21±7.88	0.875±0.300	29.95±7.40	18.66±5.20	5.160±1.599



4) 高齢者及び病態時における体内動態

<参考；海外データ>

高齢者では非高齢者に比較して、t_{1/2}とMRTが延長する傾向が認められている。患者（慢性関節リウマチ及び変形性関節症）における検討では、高齢女性患者では定常状態におけるC_{max}及びAUCが、非高齢女性患者に比較して有意に高値を示すこと、中等度の腎臓患者においては腎機能正常者に比べ全身クリアランスが有意に大きく定常状態におけるAUCが有意に低値を示すこと、肝機能障害患者においては健康成人とほとんど同じ推移を示すことが確認されている²⁰⁾。

(4) 中毒域

該当資料なし

(ペーリンガーインゲルハイム社 社内資料)

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(5) 食事・併用薬の影響

健康成人にメロキシカム10mgをカプセル剤として空腹時及び食後に経口投与したときの薬物動態パラメータを比較した。その結果、 C_{max} は食後投与時が高かったが、AUCに差が認められず、メロキシカムの吸収に対する食事の影響は少ないものと考えられた⁶⁾。

メロキシカム10mg単回経口投与後の薬物動態パラメータ (空腹時及び食後投与)				
薬物動態パラメータ	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC ₀₋₇₂ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)
空腹時投与	0.741±0.101	8.0±8.0	28.7±5.6	26.6±5.0
食後投与	0.851±0.139	5.0±1.0	23.7±5.3	26.9±5.1

mean±SD, n=12

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

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

<参考; 外国人データ>

97% (30mg経口投与)²⁰⁾

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(6) クリアランス

0.38L/hr (10mg食後経口投与, 健康成人)²⁰⁾

(6) 分布容積

11.52L (10mg食後経口投与, 健康成人)²⁰⁾

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

<参考; 外国人データ>

1) *in vivo* 試験成績

健康成人に¹⁴C-メロキシカム30mgを経口投与したとき、血漿蛋白との結合率は99%以上であった²⁰⁾。

2) *in vitro* 試験成績

ヒト血漿蛋白との結合率は99%以上であり²⁰⁾、主結合蛋白はアルブミンであると考えられた²⁰⁾。

3. 吸 収

(1) 吸収部位

該当資料なし

<参考; 動物データ>

絶食ラットで¹⁴C-メロキシカム (1mg/kg) の吸収部位を検討した。

消化管の広い部位で吸収された。

(ベーリンガンゲルハイム社 社内資料)

(2) 吸収率

該当資料なし

<参考; 外国人データ>

約100% (30mg経口投与, 健康成人)²⁰⁾

4. 分 布

該当資料なし

<参考; 動物データ>

ラットに¹⁴C-メロキシカム1mg/kgを経口投与した場合、4時間後に組織内放射能濃度は最大となり、消化管、肝臓、血漿、腎臓に高濃度に分布し、次いで肺、甲状腺及び心臓で高かった²⁰⁾。

(1) 血液-脳門通過性

該当資料なし

<参考; 動物データ>

ラットに¹⁴C-メロキシカム1mg/kgを経口投与した。脳へはほとんど移行しなかった³⁰⁾。

(2) 血液-胎盤門通過性

該当資料なし

<参考; 動物データ>

妊娠13日目のラットに¹⁴C-メロキシカムを1mg/kg経口投与した。

胎児中の放射能濃度は投与1時間後に0.01 μg eq/gとなり、4時間後には0.04 μg eq/gとなり、胎

児への移行が認められたが、母体の血中濃度はそれぞれ1.17 μg eq/mL及び2.5 μg eq/mLであり、

母体血中濃度よりも著しく低く推移した³¹⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考; 動物データ>

分娩後9~11日の授乳中ラットに¹⁴C-メロキシカム5mg/kgを経口投与した。投与5時間以降の乳汁

中濃度は血中よりも約1.2~1.7倍高く推移した³²⁾。

(4) 種液への移行性

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; 動物データ>

アジュバント関節炎ラットに¹⁴C-メロキシカムを経口投与したところ、オートラジオグラムにお

いて放射能は前肢にほとんど認められず、炎症部位に選択的に分布することが認められた。また、

染色像においてもメロキシカムは炎症部位である後肢結合組織内に高濃度に移行することが認

められ、この分布は投与後24時間持続することが示された³³⁾。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考; 外国人データ>

健康成人に¹⁴C-メロキシカム30mgを経口投与したとき、血漿中ではほとんどが未変化体であり、

代謝物はほとんど認められなかった³⁴⁾。

尿中には未変化体は認められず、主な代謝物は5'-ヒドロキシメチル体、5'-カルボキシ体及びびチ

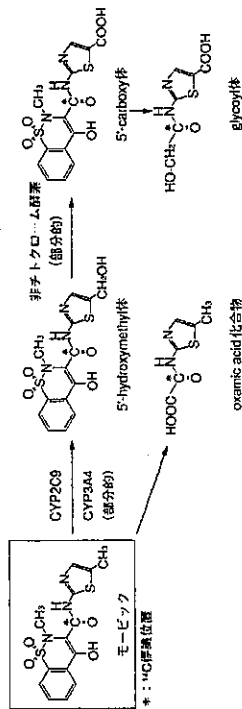
アジン環の酸化的開裂によって生じるオキササム酸化合物などであった³⁵⁾。

¹⁴C-メロキシカム30mg経口投与後の尿及び糞中未変化体及び代謝物
<試料中の存在割合, %> (空腹時投与, 投与2時間後に食事摂取)

	尿		糞
	0~48時間	0~96時間	0~96時間
未変化体	0~0.8%	0.6~7.6%	—
glycoyl体	7.0~11.0	—	—
oxamic acid化合物	32.3~36.5	—	—
5'-carboxy体	29.1~34.4	87.4~98.0	—
5'-hydroxymethyl体	17.3~18.8	0.4~2.3	—
その他	0.4~2.0	0.1~1.2	—

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等) の分子種

メロキシカムの代謝には主に肝臓のチトクロームP-450のCYP2C9が、また、部分的にCYP3A4が関与することが示唆された³⁶⁾。



メロキシカムの推定代謝経路及び代謝酵素

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

バイオアベイラビリティが97%であることから、初回通過効果は無視できると考えられる³⁸⁾。

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

主代謝物oxamic acid化合物、5'-hydroxymethyl体及び5'-carboxy体には、抗炎症作用は認められなかった。

(ペーリンガン-インゲルハイム社 社内資料)

(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

<参考：外国人データ>
尿及び糞中²⁷⁾

(2) 排泄率

<参考：外国人データ>

健康成人に²⁸⁾メロキシカム30mgを経口投与したとき、未変化体及び代謝物の総量は、投与後168時間までに尿中に約43%、180時間までに糞中に約47%排泄された²⁷⁾。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

血液透析

<参考：外国人データ>

末期腎不全患者において血中濃度は血液透析の影響を受けなかったことから、本剤は血液透析によって除去されないと考えられる³⁰⁾。

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 消化性潰瘍のある患者 [プロスタグランジン合成阻害作用により、胃粘膜防御能が低下し、消化性潰瘍を悪化させるおそれがある（ただし、「慎重投与」(2)の項参照）]
- (2) 重篤な血液の異常がある患者 [血液の異常を悪化させるおそれがある]
- (3) 重篤な肝障害のある患者 [肝障害を悪化させるおそれがある]
- (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、腎障害を悪化させるおそれがある]
- (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、腎血流量低下及び水、ナトリウムの貯留が起こるため、心機能不全を悪化させるおそれがある]
- (6) 重篤な高血圧症の患者 [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、血圧を上昇させるおそれがある]
- (7) 本剤の成分、サリチル酸塩（アスピリン等）又は他の非ステロイド性消炎鎮痛剤に対して過敏症の既往歴のある患者
- (8) アスピリン喘息（非ステロイド性消炎鎮痛剤等による喘息発作の誘発）又はその既往歴のある患者 [重症喘息発作を誘発するおそれがある]
- (9) 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

（理由）：

- (1) 非ステロイド性消炎鎮痛剤のプロスタグランジン（PG）合成阻害作用により、胃粘膜血流減少、胃液分泌増加、粘膜の抵抗性低下が生じ、消化管障害があらわれることがある。また、消化管粘膜に対する直接的な局所刺激も消化管障害の原因と言われている。
- 消化性潰瘍のある患者では、本剤のような非ステロイド性消炎鎮痛剤の投与により消化性潰瘍を増悪させる可能性があることから、投与を避ける必要がある。
- （ただし、「Ⅷ.5. 慎重投与内容とその理由」(2)の項を参照）
- (2) 非ステロイド性消炎鎮痛剤の投与により、溶血性貧血、無顆粒球症等の血液障害の副作用が報告されている。
- 重篤な血液の異常がある患者に対しては、本剤の投与により血液の異常が悪化する可能性があることから、投与を避ける必要がある。
- (3) 非ステロイド性消炎鎮痛剤の投与により、肝障害の副作用が報告されている。
- 重篤な肝障害のある患者に対しては、本剤の投与により肝障害を悪化させる可能性があることから、投与を避ける必要がある。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- (4) 腎機能障害等の腎血流量が低下している患者では、PG類の産生が亢進しており、腎血流量を維持しようとする状態にある。このような状態に非ステロイド性消炎鎮痛剤を投与した場合、PG類により保持されていた腎血流量が減少し、急激に腎機能が悪化する可能性がある。また、非ステロイド性消炎鎮痛剤では免疫的な機序によって発生する間質性腎炎や、腎臓質の血流低下により生じるとされる腎乳頭壊死などの腎障害も報告されている。以上ことから、重篤な腎障害のある患者に対しては、本剤のような非ステロイド性消炎鎮痛剤の投与を避ける必要がある。
- (5) 非ステロイド性消炎鎮痛剤のPG合成阻害作用により、腎での水、ナトリウム貯留や、末梢血管での抵抗性の上昇が生じ、循環体液量が増加することがある。循環体液量が増加した場合、心仕事量が増大し、心機能不全のある患者では心機能を悪化させる可能性がある。また、心不全や高血圧等のレニン-アンジオテンシン系の活性が亢進した状態で非ステロイド性消炎鎮痛剤を使用すると、PG合成が抑制され、アンジオテンシンⅡの血管収縮作用が優位となり、血圧上昇（後負荷増加）がみられ、血行動態の悪化をもたらす可能性もある。
- 以上のことから、重篤な心機能不全のある患者では本剤の投与を避ける必要がある。
- (6) 非ステロイド性消炎鎮痛剤のPG合成阻害作用により、腎での水、ナトリウム貯留や、末梢血管での抵抗性の上昇が生じ、循環体液量が増加することがある。循環体液量が増加した場合、高血圧症の患者では血圧を上昇させる可能性がある。
- また、心不全や高血圧等のレニン-アンジオテンシン系の活性が亢進した状態で非ステロイド性消炎鎮痛剤を使用すると、PG合成が抑制され、アンジオテンシンⅡの血管収縮作用が優位となり、血圧が上昇する可能性もある。
- (7) 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与を避ける必要がある。同様に、サリチル酸塩（アスピリン等）や、他の非ステロイド性消炎鎮痛剤に対して過敏症の既往歴のある患者に対しても本剤の投与を避ける必要がある。
- (8) アスピリン喘息とは、アスピリンを代表とする非ステロイド性消炎鎮痛剤等によって誘発される気管支喘息のことを示す。明確な機序は解明されていないが、アスピリン喘息は免疫機序により発症するといわれ、PG系の合成を非ステロイド性消炎鎮痛剤が阻害することにより、リポキシングナーゼ系代謝産物のロイコトリエンの産生が亢進し気道収縮を引き起こすという説がある。
- このような患者では、本剤のような非ステロイド性消炎鎮痛剤の投与は避ける必要がある。
- (9) 動物における生殖・発生毒性試験において、胎児に対し種々の影響が認められているので、妊婦や、妊娠している可能性のある婦人に対する投与は避けること。
- （Ⅷ.10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与）の項を参照

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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
 <用法・用量に関連する使用上の注意>
 国内において1日15mgを超える用量での安全性は確立していない（使用経験が少ない）。
- （理由）：
 本剤における慢性関節リウマチ患者を対象とした前期第Ⅱ相試験の成績から、1回20mg投与は、5～15mgに比し、副作用の発現率が高いことが認められている（次表参照）。さらに、海外の臨床試験では1回15mgを超えて投与された場合には副作用の発現頻度が高くなり、かつ消化性潰瘍等の重大な副作用が認められたことから、海外では1日最高用量を15mgと設定している。
- これら的事実を考慮して、本剤における1日最高用量を15mgと設定した。

慢性関節リウマチ患者を対象とした前期第Ⅱ相試験における投与量別副作用発現率

1日投与量	5mg	10mg	15mg	20mg
副作用発現率	8.7%	10.7%	13.8%	33.3%

5. 慎重投与内容とその理由

<p>慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>(1) 消化性潰瘍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、胃粘膜防御能が低下するため、消化性潰瘍を再発させるおそれがある]</p> <p>(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・効果としていますが、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。)</p> <p>(3) 抗凝血剤 (ワルファリン等) を投与中の患者 (「相互作用」の項参照)</p> <p>(4) 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]</p> <p>(5) 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]</p> <p>(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、ナトリウム貯留が起るため、腎機能障害を悪化又は再発させるおそれがある]</p> <p>(7) 心機能障害のある患者 [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、ナトリウム貯留が起るため、心機能障害を悪化させるおそれがある]</p> <p>(8) 高血圧症の患者 [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、ナトリウム貯留が起るため、血圧を上昇させるおそれがある]</p> <p>(9) 気管支喘息のある患者 [喘息発作を誘発するおそれがある]</p> <p>(10) 高齢者 (高齢者への投与) の項参照)</p> <p>(11) 体液喪失を伴う大手術直後の患者 [循環体液量が減少している状態にある患者では、プロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流の低下、腎機能障害が惹起されるおそれがある]</p> <p>(12) 出血傾向のある患者 [血小板機能異常が起ることがあるため、出血傾向を助長するおそれがある]</p> <p>(13) 炎症性腸疾患 (クローン病あるいは潰瘍性大腸炎) の患者 [症状が悪化するおそれがある]</p>	<p>(理由) :</p> <p>(1) 非ステロイド性消炎鎮痛剤のPG合成阻害作用により、胃粘膜血流減少、胃液分泌増加、粘膜の抵抗性低下が生じ、消化管障害があらわれることがある。また、消化管粘膜に対する直接的な局所刺激も消化管障害の原因と言われている。</p> <p>消化性潰瘍の既往歴のある患者では、本剤のような非ステロイド性消炎鎮痛剤の投与により消化性潰瘍を再発させるおそれがあることから、慎重に投与する必要がある。</p>
--	---

- (2) 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・効果としていますが、ミソプロストールによる治療の抵抗性を示す消化性潰瘍も存在する。そのため、ミソプロストールが投与されている患者においても、本剤のような非ステロイド性消炎鎮痛剤の長期投与が必要のために本剤を継続投与する場合には、十分経過を観察し、慎重に投与する必要がある。
- なお、この注意は平成10年2月3日厚生省薬務局安全課長通知第12号、及び平成10年2月3日付事務連絡に基づき、非ステロイド性消炎鎮痛剤に共通の記載内容である。
- (3) クマリン系抗凝血剤 (ワルファリン) との併用により、血中蛋白結合率に影響は認められなかったが、本剤の代謝が阻害されたとの報告がある (*in vitro*)。本剤とワルファリンの代謝酵素は同一 (CYP2C9) であることが代謝阻害の原因であると考えられる。そのため、代謝酵素の競合によりワルファリンの抗凝血作用が増強する可能性も考えられることから、慎重に投与する必要がある。(「Ⅷ. 7. 相互作用 (2)」の項を参照)
- (4) 非ステロイド性消炎鎮痛剤の投与により、溶血性貧血、無顆粒球血症等の血液障害の副作用が報告されている。
- 血液の異常又はその既往歴のある患者に対しては、本剤の投与により血液の異常が悪化又は再発する可能性があることから、慎重に投与する必要がある。
- (5) 非ステロイド性消炎鎮痛剤の投与により、肝障害の副作用が報告されている。
- 肝障害又はその既往歴のある患者に対しては、本剤の投与により肝障害が悪化又は再発する可能性があることから、慎重に投与する必要がある。
- (6) 腎機能障害等の腎血流量が低下している患者では、PG類の産生が亢進しており、腎血流量を維持しようとする状態にある。このような状態に非ステロイド性消炎鎮痛剤を投与した場合は、PG類により保持されていた腎血流量が減少し、急激に腎機能が悪化する可能性がある。
- また、非ステロイド性消炎鎮痛剤では免疫的な機序によって発生する間質性腎炎や、腎臓質の血流低下により生じるとされる腎乳頭壊死などの腎障害も報告されている。
- 以上のことから、腎障害又はその既往歴のある患者に対しては、本剤のような非ステロイド性消炎鎮痛剤は慎重に投与する必要がある。
- (7) 非ステロイド性消炎鎮痛剤のPG合成阻害作用により、腎での水、ナトリウム貯留や、末梢血管での抵抗性の上昇が生じ、循環体液量が増加することがある。循環体液量が増加した場合、心仕事量が増大し、心機能障害のある患者では心機能を悪化させる可能性がある。
- また、心不全や高血圧等のレニン-アンジオテンジン系の活性が亢進した状態で非ステロイド性消炎鎮痛剤を使用すると、PG合成が抑制され、アンジオテンジンⅡの血管収縮作用が優位となり、血圧上昇 (後負荷増加) がみられ、血行動態の悪化をもたらす可能性がある。
- 以上のことから、心機能障害のある患者では、本剤のような非ステロイド性消炎鎮痛剤は慎重に投与する必要がある。

- (8) 非ステロイド性消炎鎮痛剤のPG合成阻害作用により、腎での水、ナトリウム貯留や、末梢血管での抵抗性の上昇が生じ、循環体流量が増加することがある。循環体流量が増加した場合、高血圧症の患者では血圧を上昇させる可能性がある。
- また、心不全や高血圧等のレニン-アンジオテンシン系の活性が亢進した状態で非ステロイド性消炎鎮痛剤を使用すると、PG合成が抑制され、アンジオテンシンⅡの血管収縮作用が優位となり、血圧が上昇する可能性もある。
- 以上のことから、高血圧症の患者では、本剤のような非ステロイド性消炎鎮痛剤は慎重に投与する必要がある。
- (9) 報告により差はあるが、アスピリン喘息は成人喘息患者の約10%に認められているといわれている。アスピリン喘息発生の明確な機序は解明されていないが、PG系の合成を非ステロイド性消炎鎮痛剤が阻害することにより、リボキシガナーゼ系代謝産物のロイコトリエンの産生が亢進し気道収縮を引き起こすという説がある。
- 以上のことから、気管支喘息患者に対しては、本剤のような非ステロイド性消炎鎮痛剤は慎重に投与する必要がある。なお、アスピリン喘息又はその既往歴のある患者は【禁忌】に設定されている。
- (10) 一般に高齢者は非高齢者に比し、副作用の発現頻度の上昇や、程度が悪化することが考えられるため、慎重に投与する必要がある。
- (Ⅷ. 9. 高齢者への投与) の項を参照)
- (11) 大手術を受け、体液喪失を伴った患者では、循環体流量が減少している状態にあり、PG合成阻害作用により、胃血流量の低下、腎機能障害が惹起される可能性がある。そのため慎重に投与する必要がある。
- (12) 非ステロイド性消炎鎮痛剤は、シクロオキシゲナーゼ (COX) -1活性阻害作用によって、トロンボキサムによる血小板凝集を抑制し、出血傾向を助長する可能性がある。本剤も同様の薬理作用を有していることから、出血傾向のある患者に使用する場合は、慎重に投与する必要がある。
- (13) 非ステロイド性消炎鎮痛剤を炎症性腸疾患の患者に投与した場合に、炎症性腸疾患を悪化させるとの報告がある。これは非ステロイド性消炎鎮痛剤によるPG合成阻害作用のために、粘膜保護作用が低下し、症状が悪化するものと考えられている。本剤も同様の薬理作用を有していることから、炎症性腸疾患の患者に使用する場合は、慎重に投与する必要がある。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 本剤はin vitro試験において、シクロオキシゲナーゼ (COX) -1に対してよりもシクロオキシゲナーゼ-2をより強く強く阻害することが確認されているが、日本人を対象とした臨床試験ではシクロオキシゲナーゼ-2に対してより選択性の低い非ステロイド性消炎鎮痛剤と比較して、本剤の安全性がより高いことは検証されていない。特に、消化管障害発生のリスクファクターの高い患者 (消化性潰瘍の既往歴のある患者等) への投与に際しては副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。(「臨床成績」, 「薬効薬理」の項参照)
- (2) 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。また、薬物療法以外の療法も考慮すること。
- (3) 長期投与する場合には、定期的かつ必要に応じて趣味検査 (尿検査、血液検査、肝機能検査及び便潜血検査等) を行うこと。また、異常が認められた場合には、減量又は休薬する等の適切な処置を行うこと。
- (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。なお、消化器系の重篤な副作用 (消化性潰瘍 (穿孔を伴うことがある)、吐血、下血等の胃腸出血) が報告されているので、観察を十分に行い (消化管障害、特に胃腸出血に注意すること)、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。(「副作用」の項参照)
- (5) 感染症を不顕性化するおそれがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与すること。
- (6) 他の消炎鎮痛剤との併用は避けることが望ましい[他の非ステロイド性消炎鎮痛剤で、相互に副作用を増強することが報告されている]。(「相互作用」の項参照)
- (7) 眼の調節障害、眩気等の精神神経系症状があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機種の操作に従事させないよう十分注意すること。

(解説) :

(1) 本剤は *in vitro* 試験において、シクロオキシゲナーゼ-1よりもシクロオキシゲナーゼ-2をより強く阻害することが確認されている。(「Ⅶ. 薬効薬理に関する項目」の項を参照)
理論的にはシクロオキシゲナーゼ-2に選択的に作用する薬剤は、そうでない薬剤 (シクロオキシゲナーゼ-2に対してより選択性の低い非ステロイド性消炎鎮痛剤) に比し消化管障害の程度や頻度は小さいと考えられている。

一方、海外の臨床試験 (本剤投与量7.5mg, 15mg)¹⁾ では、本剤の安全性は対照薬 (ピロキシカム, シクロフェナク, ナプロキセン) に比し同等もしくは優れていることが認められた。しかし、市販後に消化管障害発生のリスクファクターの高い患者 (消化性潰瘍の既往歴のある患者等) へ投与され、その結果、消化器系の重篤な副作用が報告された。

また、国内における第Ⅲ相二重盲検比較試験では、変形性関節症を対象とした試験において本剤の安全性は対照薬に比し優れていたが、他の2試験では安全性について対照薬との間に有意差は認められなかった。(「Ⅴ. 3. 臨床成績」の項を参照)
以上のことから、消化管障害発生のリスクファクターの高い患者に本剤を投与する際には、副作用の発現に留意し、十分に観察を行う必要がある。

注) 本剤の承認された用法・用量は、通常、成人にはメロキシカムとして10mgを1日1回食後経口投与である。

<参考>

1) *in vitro* 試験におけるCOX-1, COX-2に対する阻害活性の比較

IC ₅₀ (COX-1/COX-2)	酵素実験
	12.1

(「Ⅶ. 2. (1) 1) ① COX-1及COX-2に対する阻害活性 (*in vitro*)」の項を参照)

2) 国内二重盲検比較試験における安全性 (他剤との比較)
・変形性関節リウマチを対象に、対照薬としてピロキシカムセル20mg (1日1回投与) を用いて実施した二重盲検比較試験では、概括安全性は本剤と対照薬との間に有意差を認めなかった¹⁾。

・変形性関節症を対象に、対照薬としてジクロフェナク錠25mg (1日3回投与) を用いて実施した二重盲検比較試験では、本剤の概括安全性は対照薬に比し有意に優れていた²⁾。

・腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群を対象に、対照薬としてインドメタシンカプセル25mg (1日3回投与) を用いて実施した二重盲検比較試験では、概括安全性は本剤と対照薬との間に有意差を認めなかった³⁾。

(2) 本剤を含む非ステロイド性消炎鎮痛剤は、COX阻害により炎症を抑制するが、炎症を発生させている原因を改善・除去することはない。

また、本剤の対象疾患である関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群の治療においては、薬物療法以外の療法も考慮する必要がある。

(3) 本剤を含む非ステロイド性消炎鎮痛剤には、消化管障害、肝障害、腎障害、血液障害等の副作用が報告されており、重篤化することもある。そのため、長期投与の際には、定期的かつ必要に応じて尿検査、血液検査、肝機能検査及び便潜血検査等の臨床検査を実施し患者の状態に十分注意すること。

本剤投与中に異常が認められた場合には、減量 (例えば10mg/日から5mg/日へ減量する) 又は投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。

(「Ⅶ. 8. (1) 1) 1) 重大な副作用と初期症状」の項を参照)

(4) 本剤の投与期間中は、患者の状態を十分に観察し、副作用の発現に注意を払うこと。重篤な消化管障害 (穿孔を伴う消化性潰瘍、吐血、下血等の胃腸出血等) が報告されていることから、消化管障害 (特に胃腸出血) に注意し、観察を十分に行う必要がある。本剤投与中に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。

(「Ⅶ. 8. (1) 1) 1) 重大な副作用と初期症状」の項を参照)

(5) 非ステロイド性消炎鎮痛剤の抗炎症作用により、感染症の不顕性化の可能性がある。本剤の投与期間中は、感染症を見逃さないよう患者の観察を十分に行うこと。

(6) 他の非ステロイド性消炎鎮痛剤と併用した場合、両剤の作用が相加的に働き、副作用の発現頻度の上昇や、程度が悪化することが考えられる。

以上のことから、他の非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用はできるだけ避けること。

(「Ⅶ. 7. (2) 併用注意とその理由」の項を参照)

(7) 本剤の投与により、眼の調節障害、眠気等の精神神経系症状があらわれることがある。本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう、十分に注意すること。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
利尿剤	利尿剤を使用中の患者において、非ステロイド性消炎鎮痛剤で急性腎不全を起すおそれがあるため、腎機能に十分留意し、本剤の併用を開始すること。	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るためと考えられている。
降圧薬 (β受容体遮断薬、ACE阻害薬、血管拡張薬、利尿剤等)	他の非ステロイド性消炎鎮痛剤で、降圧薬の効果を減弱させることと報告されている。	血管拡張作用を有するプロスタグランジンの合成が阻害されるため、降圧薬の血圧低下作用を減弱させると考えられている。
シクロスポリン	シクロスポリンの腎毒性が非ステロイド性消炎鎮痛剤により増強されるおそれがあるため、腎機能に十分留意すること。	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。

(理由) :

・プロスタグランジン合成阻害剤 (解熱コルチコイド、他の非ステロイド性消炎鎮痛剤、サリチル酸塩 (アスピリンを含む))

(機序) これら薬剤は本剤と同様にプロスタグランジン (PG) 合成阻害作用を有する。そのため、両剤の作用が相加的に働き、副作用の発現頻度の上昇や、程度が悪化することが考えられる。

(処置) できるだけ併用を避けること。

また、消化器症状をはじめとする異常所見が認められた場合には、原因薬剤を減量・中止するなど、適切な処置を行うこと。

・抗凝固剤、チクロピジン、血栓溶解剤

(機序) これら薬剤では、その抗凝固作用、血小板凝集抑制作用、血栓溶解作用により、出血の危険性が高いことが知られている。本剤の投与により消化管障害が発生した場合、消化管出血の危険性が高まるなど、出血傾向が増強する可能性がある。

また、非ステロイド性消炎鎮痛剤はPG合成阻害作用による血小板凝集作用への影響を完全に否定することはできない。

なお、クマリン系抗凝固剤 (ワルファリン) との併用により、血中蛋白結合率に影響は認められなかったが、本剤の代謝が阻害されたとの報告がある (*in vitro*)。本剤の代謝が阻害された機序は明らかではないが、本剤とワルファリンの代謝酵素は同一 (CYP2C9) であることが原因の一つであると考慮される。

(処置) 血小板凝集能、線溶系、及び血液凝固に関する検査を行う等、これら薬剤の効果を十分観察すること。また、出血傾向が増強した場合には、直ちに本剤及びこれら薬剤を減量・中止するなど、適切な処置を行うこと。

Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目

(2) 併用注意とその理由

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ACE阻害薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤	糸球体濾過量がより減少し、腎障害のある患者では急性腎不全を引き起こす可能性がある。 出血傾向が増強するおそれがある。	プロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量が低下するためと考えられる。 選択的セロトニン ₂ 再取り込み阻害剤は血小板凝集抑制作用を有するためと考えられる。
選択的セロトニン ₂ 再取り込み阻害剤	消化性潰瘍および胃腸出血のリスクを高める可能性がある。	同剤ともプロスタグランジン合成阻害作用を有するためと考えられる。
プロスタグランジン合成阻害剤 (糖質コルチコイド、他の非ステロイド性消炎鎮痛剤、サリチル酸塩 (アスピリンを含む))	出血傾向が増強するおそれがあるため、併用が避けられない場合は、血液凝固に関する検査を行うなど、これら薬剤の効果を十分観察すること。	これら薬剤は抗凝固作用を有するためと考えられる。 また、CYP2C9 による代謝において、本剤とワルファリンとの薬物相互作用が起るおそれがある。
抗凝固剤 トロンピン阻害剤 (ダビガトラン、エデキサラート等) クマリン系抗凝固剤 (ワルファリン等) ヘパリン	出血傾向が増強するおそれがある。	抗血小板剤は血小板凝集抑制作用を有するためと考えられる。 これら薬剤は血栓溶解作用を有するためと考えられる。 コレステラミンの薬物吸着作用により、本剤の消失が速まると考えられる。
抗血小板剤 (チクロピジン) 血栓溶解剤	本剤の作用が減弱する。	機序は十分に解明されていないが、グリベンクラミドが本剤の代謝を阻害した (<i>in vitro</i> 試験) との報告がある。
コレステラミン	本剤の作用が増強するおそれがある。	機序は十分に解明されていないが、キニジンが本剤の代謝を促進させた (<i>in vitro</i> 試験) との報告がある。
経口血糖降下剤	本剤の作用が増強するおそれがある。	プロスタグランジン合成阻害作用により、リチウムの腎排泄が遅延するためと考えられている。
キニジン	本剤の作用が減弱するおそれがある。	プロスタグランジン合成阻害作用により、リチウムの腎排泄が遅延するためと考えられている。
リチウム	血中リチウム濃度が上昇する。他の非ステロイド性消炎鎮痛剤で、リチウム中毒を呈したとの報告があるため、本剤の投与開始、用量の変更及び中止時には、血中リチウム濃度を測定するなど留意すること。	プロスタグランジン合成阻害作用により、メトトレキサートの尿管分泌を抑制するためと考えられている。
メトトレキサート	メトトレキサートの血液障害を悪化させるおそれがあるため、血液検査を十分行うこと。	

Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目

・コレステラミン

(機序) コレスチラミンとの併用により、本剤の血中濃度消失半減期、AUC等が有意に減少し、全身クリアランスが有意に増加したとの報告がある。

コレステラミンの腸管内における薬物吸着作用により、本剤の体内薬物動態に影響を受けるため、体内からの消失が速まると考えられる。

(処置) 本剤の効果が不十分な場合には、コレステラミンを減量・中止させるか又は本剤から他の治療法への変更を検討すること。

・経口血糖降下剤

(機序) 経口血糖降下剤のグリベンクラミドとの併用により、血中蛋白結合率に影響は認められなかったが、本剤の代謝が阻害されたとの報告がある (*in vitro*)。しかし、グリベンクラミドの代謝酵素は解明されておらず、本剤の代謝が阻害された機序については十分解明されていない。

(処置) 消化器症状をはじめとする異常所見が認められた場合には、原因薬剤を減量・中止するなど、適切な処置を行うこと。

・キニジン

(機序) キニジンとの併用により、本剤の代謝が亢進したとの報告がある (*in vitro*)。本剤の代謝が亢進した機序は明らかではないが、本剤の代謝にCYP3A4が部分的に関与しているとの報告もあり、またキニジンがCYP3A4の基質であり、CYP3A4のアロステリック部位に結合してその酵素活性が増加し、本剤の代謝に影響を受けることが原因の一つであると考えられる。

(処置) 本剤の効果が不十分な場合には、キニジンを減量・中止させるか又は本剤から他の治療法への変更を検討すること。

・リチウム

(機序) 本剤の投与によりリチウムの血中濃度が上昇したとの報告がある。リチウムは主に腎排泄されることから、本剤のPG合成阻害作用によりリチウムの腎排泄が遅延し、血中リチウム濃度が上昇することがある。その結果リチウム中毒があらわれる可能性がある。

また、他の非ステロイド性消炎鎮痛剤の投与により、リチウム中毒があらわれることが報告されている。

(処置) リチウムの治療濃度域は狭いので、本剤の治療開始、用量の変更及び中止時には、血中リチウム濃度を測定するなど十分に観察を行うこと。また、血中リチウム濃度の上昇やリチウムによる副作用が認められた場合には、原因薬剤を減量・中止させるなど、適切な処置を行うこと。

Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目

・メトトレキサート

(機序) 本剤のPG合成阻害作用により、メトトレキサートの尿細管分泌が抑制され、血中濃度が上昇する可能性がある。その結果メトトレキサートの副作用である血液障害を発現・悪化させる可能性がある。

また、他の非ステロイド性消炎鎮痛剤の投与により、メトトレキサートの副作用を増強することが報告されている。

(処置) 血液検査を十分に行いメトトレキサートの副作用に注意し、また腎機能等、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、原因薬剤を減量・中止させるなど、適切な処置を行うこと。

・利尿剤

(機序) 利尿剤を使用中の患者では利尿剤により腎機能が維持されていることがある。

非ステロイド性消炎鎮痛剤のPG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生じるため、利尿剤の効果が相殺され、急性腎不全を起す可能性がある。腎機能に十分留意し、本剤の併用を開始すること。また、投与期間中の腎機能等、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、原因薬剤を減量・中止させるなど、適切な処置を行うこと。

・降圧薬 (β受容体遮断薬、ACE阻害薬、血管拡張薬、利尿剤等)

(機序) 他の非ステロイド性消炎鎮痛剤において、降圧薬の効果を減弱させたことが報告されている。PGには血管拡張作用があり、非ステロイド性消炎鎮痛剤のPG合成阻害作用により血管拡張作用が阻害されるため、降圧薬の血圧低下作用を減弱させる可能性がある。

(処置) 降圧薬の効果が不十分な場合には、本剤を減量・中止させるなど、適切な処置を行うこと。

・シクロスポリン

(機序) 本剤のPG合成阻害作用により、シクロスポリンの腎排泄が遅延し、血中濃度が上昇する可能性がある。その結果シクロスポリンの腎毒性を増強させる可能性がある。

また、他の非ステロイド性消炎鎮痛剤の投与により、シクロスポリンの腎毒性を増強させることが報告されている。

(処置) 腎機能等、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、原因薬剤を減量・中止させるなど、適切な処置を行うこと。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 副作用

(1) 副作用の概要

<国内>

国内における承認時までの臨床試験及び製造販売後調査の総症例6,693例中副作用が報告された症例は433例（6.5%）であった。このうち、主な副作用は、胃不快感81件（1.2%）、上腹部痛72件（1.1%）、発疹27件（0.4%）、悪心21件（0.3%）、胃炎18件（0.3%）等であった。臨床検査値においては、一定の傾向を示す変動は認められていない。（再審査終了時）

<海外>

海外における臨床試験は、健康成人、関節リウマチ、変形性関節症又は強直性脊椎炎の患者（5,500例）を対象に実施された。このうち、3,750例に本剤7.5mg、15mgが経口投与され、主な副作用は、消化不良（7.0%）、嘔気（4.6%）、頭痛（4.0%）、下痢（3.5%）、発疹（2.8%）等であった。（ヨーロッパにおける承認申請時）

(2) 重大な副作用と初期症状

(1) 重大な副作用

- 1) 消化性潰瘍（0.1%未満）（穿孔を伴うことがある）、吐血（0.1%未満）、下血等の胃腸出血（0.1%未満）、大腸炎（0.1%未満）：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。
- 2) 喘息（0.1%未満）：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。
- 3) 急性腎不全（0.1%未満）：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。
- 4) 無顆粒球症（頻度不明）、血小板減少（0.1%未満）：観察を十分に行い、定期的かつ必要に応じて血液検査を実施し、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。特にメトトレキサートのような骨髄機能を抑制する薬剤と併用する際には、留意すること。（「相互作用」の項参照）
- 5) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）（頻度不明）、水疱（頻度不明）、多形紅斑（頻度不明）：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。
- 6) アナフィラキシー反応/アナフィラキシー様反応（0.1%未満）、血管浮腫（0.1%未満）：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。
- 7) 肝炎（頻度不明）、重篤な肝機能障害（1%以下）：観察を十分に行い、定期的かつ必要に応じて臨床検査を実施し、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。

注）：頻度は海外の臨床試験成績に基づく。また、頻度不明は海外の市販後の自発報告によるもの（注の記載がないものは国内の臨床試験及び製造販売後調査に基づく）。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 重大な副作用（頻度）

ショック、再生不良性貧血、骨髄機能抑制、ネフロローゼ症候群：他の非ステロイド性消炎鎮痛剤でこのようなことがあらわれない、観察を十分に行い、定期的かつ必要に応じて臨床検査を実施し、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。

(3) その他の副作用

	0.1～5%未満 ^(注1)	0.1%未満 ^(注1)	頻度不明 ^(注2)
循環器		低血圧、動悸、血圧上昇	
消化器	口内炎、食道炎 ^(注3) 、悪心・嘔気、食欲不振、胃潰瘍、胃炎、腹痛、消化不良、鼓腸 ^(注4) 、下痢、便潜血	口内乾燥、口角炎、おくび、嘔吐、腹部膨満感、便秘	
精神神経系	頭痛	知覚異常、眩暈、味覚障害	錯乱、失見当識、抑うつ
過敏症	発疹、皮膚掻痒	接触性皮炎、光線過敏性反応 ^(注5) 、蕁麻疹	
感覚器		眼異物感、眼球強膜充血、耳鳴	結膜炎、視覚障害、霧視
肝臓	AST (GOT)、ALT (GPT)、LDH、AL-Pの上昇等の肝機能障害、γグロブリンの上昇	総ビリルビン値の上昇	
腎臓	BUNの上昇、尿蛋白	尿量減少、クレアチニン、尿酸値の上昇、総蛋白、アルブミンの低下、尿糖	
血液	赤血球、白血球 ^(注6) 、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、リンパ球の減少、好中球、好酸球、好塩基球、単球の増加	白血球の増加、貧血	
その他	浮腫、尿沈渣の増加、尿潜血	咳嗽、腋窩・乳房の痛み、悪寒、潮紅・ほてり、発熱、下股脱力、倦怠感、気分不快、血清鉄の減少、カリウムの上昇	排尿障害（尿閉を含む）

注1）頻度は国内の臨床試験及び製造販売後調査に基づく。
 注2）海外の市販後の自発報告によるものであるため頻度不明（国内の臨床試験及び製造販売後調査では認められなかった副作用）。
 注3）海外の臨床試験成績に基づく（国内の臨床試験及び製造販売後調査では認められなかった副作用）。

Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目

(6) 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 (承認時成績)

背景因子	要因	症例数	副作用発現	
			例数	件数
性別	男	237	33 (13.9)	36
	女	891	150 (16.8)	183
年齢 (歳)	~49	240	43 (17.9)	48
	50~64	470	76 (16.2)	96
	65~	418	64 (15.3)	75
入院、外来	入院	47	5 (10.6)	6
	外来	1,062	176 (16.6)	211
	入院→外来	10	2 (20.0)	2
	外来→入院	4	0 (0.0)	0
診断名	その他	5	0 (0.0)	0
	慢性関節リウマチ	627	96 (15.3)	122
	変形性関節症	348	52 (14.9)	60
	腰痛症・肩関節周囲炎・頸肩腕症候群	163	35 (22.9)	37
	~49	349	57 (16.3)	65
	50~59	459	75 (16.3)	93
	60~	313	48 (15.3)	58
	不明	7	3 (42.9)	3
	~23	434	86 (19.8)	100
	24~59	231	28 (12.1)	31
罹病期間 (月)	60~119	189	25 (13.2)	34
	120~	266	43 (16.2)	53
	不明	8	1 (12.5)	1
合母症	なし	762	123 (16.1)	148
	あり	366	60 (16.4)	71
既往歴	なし	886	126 (14.2)	153
	あり	242	57 (23.6)	66
前投薬	なし	355	59 (16.6)	67
	あり	773	124 (16.0)	152
併用薬	なし	451	71 (15.7)	83
	あり	677	112 (16.5)	136
合計		1,128	183 (16.2)	219 (19.4)

() 内: %

Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目

(6) 薬剤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)】

本剤の成分、サリチル酸塩 (アスピリン等) 又は他の非ステロイド性消炎鎮痛剤に対して過敏症の既往歴のある患者

重大な副作用

アナフィラキシー反応/アナフィラキシー様反応 (0.1%未満)、血管浮腫 (0.1%未満): 観察を十分行い、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。

その他の副作用

発疹、皮膚掻痒 (0.1~5%未満)、接触性皮膚炎、光線過敏性反応、蕁麻疹 (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 (1回5mg 1日1回) 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。なお、一般に高齢者においては胃腸出血、潰瘍、穿孔はより重篤な転帰をたどり、きわめてまれにはあるが致死性の消化管障害も報告されている。これらの事象は治療のどの時点でも発現し、重篤な消化管障害の既往の有無にかかわらず発現する可能性があるため、観察を十分行い (消化管障害、特に胃腸出血に注意すること)、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。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 動物実験 (ラット及びウサギ) において、次のことが認められているので、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。

- 1) ラットの妊娠前及び妊娠初期投与試験において、黄体数、着床数及び生存胎児数が減少し、着床率の低下と着床後死亡率の増加がみられた。
- 2) ラットの器形成期投与試験において妊娠期間の延長及び死産児数の増加がみられた。
- 3) ウサギの器形成期投与試験において有意ではないが着床後死亡率の増加がみられた。
- 4) ラット周産期及び授乳期投与試験において、妊娠期間の延長及び分娩時間の遅延、死産児数及び生後4日までの死亡児数の増加がみられた。

(2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には、授乳を中止させることと [動物実験 (ラット) で乳汁中へ移行することが認められている]。

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する使用経験はなく安全性は確立していない。

Ⅶ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

(1) 症状

過量投与に関する情報は少なく、典型的な臨床症状は確立していない。

(2) 処置

過量投与の場合には、一般的な胃洗浄、支持療法、対症療法を行うこと。なお、コレステラミンが本剤の消失を速めるとの報告がある²⁾。

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シートの膜状により、鋭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肺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) 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。

(2) 他の非ステロイド性消炎鎮痛剤で、IUDの避妊効果を減弱させることが報告されている。

16. その他

該当資料なし

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

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

IX. 非臨床試験に関する項目

(3) 安全性薬理試験 (15, 20, 22, 26, 27, 30)

試験項目	動物種 (n)	試験方法	試験成績
(1) 一般症状及び行動に及ぼす影響	マウス (10)	Irwinの多次元法	10~100mg/kg, p.o. で異常な症状は認められず、睡眠及び咀嚼の臨床的作用は認められなかった。
(2) 中枢神経系に及ぼす影響	マウス (8) マウス (9~10) マウス (10)	光電バリア接触回数 ベソノバビウール誘発睡眠 痙攣発作 ペンテアトランゾール痙攣	12.5~50mg/kg, p.o. で影響はなかった。 12.5~100mg/kg, p.o. で影響はなかった。 12.5~50mg/kg, p.o. で影響はなかった。 12.5~50mg/kg, p.o. で影響はなかった。
(3) 自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響	ウサギ (3) モット (8) モット (3) モット (7) ラット (10) ラット (9)	自動運動 カルバコール誘発収縮 アセチルコリン誘発収縮 ヒスタミン誘発収縮 塩化バリウム誘発収縮 セロトニン誘発収縮 ブラジキニン誘発収縮	10 ⁻⁷ ~10 ⁻⁵ g/ml で影響はなかった。 10 ⁻⁵ ~4×10 ⁻⁶ g/ml で影響はなかった。 10 ⁻⁷ ~10 ⁻⁵ g/ml で影響はなかった。 5×10 ⁻⁶ ~10 ⁻⁵ g/ml で影響はなかった。 10 ⁻⁵ ~10 ⁻⁶ g/ml で影響はなかった。 10 ⁻⁵ ~10 ⁻⁶ g/ml で影響はなかった。 10 ⁻⁵ ~10 ⁻⁶ g/ml で影響はなかった。
(4) 呼吸・循環器系に及ぼす影響	ネコ (6) イヌ (3) ラット (7~9) ネコ (6) イヌ (3) ネコ (6) イヌ (5) イヌ (3) ネコ (6)	分時呼吸量 分時呼吸量 尾動脈 大腸動脈 頸動脈	0.5~4mg/kg, i.v. (無投与) で影響はなかった。 0.1~1mg/kg, i.v. で、1mg/kg で投与直後のみに一時的に増加した。 20~80mg/kg, p.o. で影響はなかった。 0.5~4mg/kg, i.v. (果糖投与) で、1mg/kg のみ並強弱圧をわずかに上昇させた。 0.1~1mg/kg, i.v. で、影響はなかった。 0.5~4mg/kg, i.v. (果糖投与) で影響はなかった。 0.5~4mg/kg, i.v. (果糖投与) で影響はなかった。 0.1~1mg/kg, i.v. で、影響はなかった。 0.5~4mg/kg, i.v. (果糖投与) で影響はなかった。
(5) 心臓	ラット (10) ラット (10) ラット (6) ラット (6) ラット (3)	腸管内輸送 (飲用法) 胃内容排出能 Shawらの方法で胃液採集濃度は滴定で測定	8~32mg/kg, p.o. で32mg/kg でわずかに抑制した。 8~32mg/kg, p.o. で影響はなかった。 3~30mg/kg, i.d. において胃液量, pH, 遊離塩酸度, 総酸度に対して影響はなかった。 30mg/kg でベプシン活性を低下させた。 1~30mg/kg, i.d. で影響はなかった。 1~30mg/kg, i.d. において、3mg/kg で3例中1例、10及び30mg/kg では全例において胃運動を亢進させた。 3~30mg/kg, p.o. で胃、十二指腸及び回腸の自動運動に対して影響はなかった。 1.25~20mg/kg (単回投与) でID ₅₀ 値は5.92mg/kgであった。 0.5~4mg/kg (連続経口投与) でID ₅₀ 値は2.47mg/kgであった。 1~10mg/kg (単回経口投与) でID ₅₀ 値は8.6mg/kgであった。
(6) 水及び電解質代謝に及ぼす影響	ウサギ (3) ラット (7~8) ラット (20) ラット (8)	生体位動管運動 胃粘膜炎作用 水及び電解質代謝	3~30mg/kg, p.o. で影響はなかった。

IX. 非臨床試験に関する項目

(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^{38, 40)}

経路の致死量 (50%致死量でなく最小致死量に近い) (mg/kg) : 14日間観察

	ラット		ミニブタ	
	♂	♀	♂	♀
経口	100	50	1600	1600
静脈内	100	30	—	—

(2) 反復投与毒性試験

1) ラット13週間経口投与試験

ラット3ヵ月間投与試験では、試験 (a) (投与量0 (対照)), 1, 3.5, 10mg/kg) において高用量10mg/kg群の死亡率が高かったため、7.5mg/kgを高用量に設定した試験 (b) (投与量0 (対照), 1, 2.5, 7.5mg/kg) を追加した。

<試験結果>

試験 (a) では、10mg/kg群で赤血球系測定値の減少、総蛋白及びアルブミンの減少、腎臓及び脾臓重量の増加が認められた。また、病理組織学的検査では3.5及び10mg/kg群で胃潰瘍が、10mg/kg群で十二指腸潰瘍が認められた。試験 (b) では、試験 (a) とほぼ同様の毒性所見が発見し、無毒性量も同用量の1mg/kgであったが、高用量7.0mg/kg群では腎乳頭壊死が認められた。以上より、ラット3ヵ月間投与試験の無毒性量は1mg/kgであった。

(ベーリンガンイーンゲルハイム社社内資料)

2) ラット26週間経口投与試験³⁹⁾

ラットを用い、0 (対照群), 1, 2, 3.5mg/kgの用量を6ヵ月間 (26週間) 経口投与した。

<試験結果>

3.5mg/kg群で3ヵ月試験と同様の臨床検査値及び臓器重量の変化がみられた。病理組織学的検査では、1mg/kg以上の投与量で胃潰瘍が、2mg/kg以上の投与群の雄ではこれに加えて腎盂腎炎が、さらに3.5mg/kg群雄では十二指腸潰瘍及び腎乳頭壊死がみられた。これらの結果から、無毒性量は1mg/kg未満であった。

(ベーリンガンイーンゲルハイム社社内資料)

3) ラット52週間経口投与試験³⁹⁾

ラットを用い、0 (対照群), 0.2, 0.4, 0.8mg/kgの用量を12ヵ月間 (52週間) 経口投与した。

<試験結果>

最高用量 (0.8mg/kg) 群においても特記すべき毒性変化が認められなかったため、無毒性量は0.8mg/kgであった。

(ベーリンガンイーンゲルハイム社社内資料)

IX. 非臨床試験に関する項目

4) ラット78週間経口投与試験

ラットを用い、0 (対照群)、1, 2, 3.5mg/kgの用量 (6ヵ月試験と同用) を18ヵ月間 (78週間) 経口投与した。

<試験結果>

この試験で発現した毒性所見は6ヵ月試験とほぼ同様のものではあったが、胃腸管及び腎臓の病理学的変化の発生頻度が増し、低用量1mg/kg群においても胃潰瘍及び腎乳頭嚢腫死が認められた。したがって、無毒性量は6ヵ月試験と同様に1mg/kg未満であった。

(ペーリンガーインゲルハイム社 社内資料)

5) ミニプタ13週間投与試験⁴⁰⁾

ミニプタを用い、0 (対照群)、1, 3.5, 10mg/kgの用量を3ヵ月間 (13週間) 経口投与した。

<試験結果>

一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査値、血液生化学的検査値及び臓器重量には投与の影響はみられなかった。剖検及び病理組織学的検査では、3.5及び10mg/kg群で胃潰瘍が認められた。したがって、無毒性量は1.0mg/kgであった。

(ペーリンガーインゲルハイム社 社内資料)

6) ミニプタ52週間投与試験⁴⁰⁾

ミニプタを用い、0 (対照群)、1, 2.5, 6mg/kgの用量を52週間 (12ヵ月間) 経口投与した。<試験結果> 6mg/kg群では雌雄ともに頻回の嘔吐がみられ、さらに、雄の肝臓及び副腎重量が増加した。従って、52週間投与による無毒性量は2.5mg/kgであった。

(ペーリンガーインゲルハイム社 社内資料)

IX. 非臨床試験に関する項目

(3) 生殖発生毒性試験

1) ラットの妊娠前及び妊娠初期経口投与試験 (Seg. I)⁴¹⁾

ラットSeg. I試験は0 (対照群)、1, 2.5, 5 (雌)、9 (雄) mg/kgを用いて実施した。

<試験結果>

親動物の生殖能すなわち性周期、交尾能及び受胎能に変化はみられなかったが、投与群で着床数及び生存胎児数の減少がみられ、5mg/kg群では黄体数にも減少がみられた。剖検では雄で胃潰瘍が用量に相関した頻度でみられた。雄の2.5mg/kg群以上では体重及び摂餌量の低下がみられた。胎児には顕微鏡の骨の遅れが投与群でみられたが、その他に特記すべき変化はみられなかった。したがって、親動物の生殖能に対する無毒性量は、雄0mg/kg及び雌5mg/kg、胎児に対する無毒性量は1mg/kg未満であった。

2) ラットの胎児器官形成期経口投与試験 (Seg. II)⁴²⁾

ラットSeg. II試験は0, 1, 2, 4mg/kgを用いて実施した。

<試験結果>

帝王切開群の母動物及び胎児には特記すべき変化はみられず、胎児毒性あるいは種奇形性は認められなかった。しかし、帝王切開時の剖検では母動物に胃潰瘍がみられた。自然出産群の母動物には妊娠期間の延長と分娩時の貧血が投与群でみられ、また、死産児数が増加した。しかし、産後の次世代児の成長、形態分化及び機能の発達に阻害で、その生殖能にも本薬投与の影響は認められなかった。本試験における無毒性量は、母動物では1mg/kg未満、胎児では4mg/kg、出生児では1mg/kg未満であった。

3) ウサギの胎児器官形成期経口投与試験 (Seg. II)⁴³⁾

ウサギSeg. II試験は2試験を実施した。試験 (a) は0, 1, 20, 60mg/kgを用いて実施した。高用量60mg/kg群では母動物で消化管の潰瘍あるいは出血による死亡及び全胚吸収がみられた。また、胎児では着床後死亡率が有意に上昇した。20mg/kg群でも有意ではないが着床後死亡率が上昇した。

胎児致死作用の発現用量をより明確にする目的で、0, 1, 3, 8, 20mg/kgを用い追加試験 (b) を実施したが、いずれの群においても胎児致死作用は認められなかった。

これらの結果から、母動物に対する無毒性量は20mg/kg、胎児については5mg/kgと判断した。

4) ラットの周産期及び授乳期経口投与試験 (Seg. III)⁴⁴⁾

ラットSeg. III試験は0, 0.125, 0.25, 0.5mg/kgを用いて実施した。

<試験結果>

0.125mg/kg群以上で妊娠期間の延長及び分娩時間の遅延がみられ、0.125mg/kg群1匹、0.5mg/kg群4匹の母動物が分娩途中に死亡した。また、分娩後4日以内に全児が死亡した母動物が投与群で3~9匹みられた。これらの母動物の剖検では、いずれも胃潰瘍が観察された。しかし、次世代児の産後の成長、形態分化及び機能の発達は順調であり、生殖能にも特記すべき異常は認められなかった。以上の結果から、本試験における無毒性量は、母動物、出生児ともに0.125mg/kg未満であった。

IX. 非臨床試験に関する項目

(4) その他の特殊毒性

1) 依存性

本薬はほとんど中枢作用を示さず、腹への移行もごく僅かであり、さらに、反復投与試験においても依存性形成を示唆する所見は認められなかったことから、依存性試験は実施しなかった。

2) 抗原性

モルモットにおける試験で抗原性は認められなかった。

(ペーリンガンゲルハルハイム社 社内資料)

3) 遺伝毒性

微生物 (ネズミチフス菌及び大腸菌) を用いた復帰突然変異試験、ヒトリンパ球培養細胞を用いた染色体異常試験ならびにマウスを用いた小核試験で、いずれも変異原性は認められなかった。

(ペーリンガンゲルハルハイム社 社内資料)

4) がん原性

マウス及びラットにおける試験で、がん原性は認められなかった。

(ペーリンガンゲルハルハイム社 社内資料)

X. 管理的事項に関する項目

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤 : 劇薬
有効成分 : 劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限 : 3年
外箱、容器に使用期限を表示

3. 貯法・保存条件

室温保存
吸湿注意 (「取扱い上の注意」の項参照)

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて
本品は品質保証上、防湿包装にしているため、開封後の保管及び投薬調剤の場合は、吸湿に注意すること。

(2) 薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)

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シートの剥離により、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。)

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

モービック錠5mg : 100錠 (10錠×10) PTP
700錠 (14錠×50) PTP
モービック錠10mg : 100錠 (10錠×10) PTP
700錠 (14錠×50) PTP
1,000錠 (10錠×100) PTP

X. 管理的事項に関する項目

7. 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニルフィルム/アルミ箔

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：メロキシカム錠5mg/10mg「タナベ」、メロキシカム錠5mg/10mg「サワイ」、等
 同効薬：ジクロフェナクナトリウム、ロキソプロフェンナトリウム水和物、ピロキシカム、ア
 ンピロキシカム

9. 国際誕生年月日

1995年5月

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2004年9月10日
 製造販売承認番号：モービック錠5mg 21600AMZ00548000
 モービック錠10mg 21600AMZ00547000

11. 薬価基準収載年月日

2004年12月15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：2009年12月21日（厚生労働省医薬食品局長通知 薬食発1221第2号）
 内容：薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

14. 再審査期間

6年（2000年12月22日～2006年12月21日（終了））

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）による投与期間の制限は設けられていない。

X. 管理的事項に関する項目

16. 各種コード

販売名	HOT番号 (9桁)	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
モービック錠5mg	116580703	1149035F1020	620002431
モービック錠10mg	116581403	1149035F2027	620002432

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI 文 献

1. 引用文献

- 1) 水島 裕ほか：基礎と臨床 31 (3) : 1115, 1997
- 2) 青木 虎吉ほか：臨床医薬 13 (4) : 973, 1997
- 3) 桜井 実ほか：基礎と臨床 31 (3) : 1201, 1997
- 4) 東 純一ほか：基礎と臨床 30 (12) : 3189, 1996
- 5) 東 純一ほか：基礎と臨床 30 (12) : 3211, 1996
- 6) 入江 伸ほか：基礎と臨床 30 (12) : 3249, 1996
- 7) 塩川 優一ほか：基礎と臨床 31 (3) : 1057, 1997
- 8) 青木 虎吉ほか：臨床医薬 13 (2) : 341, 1997
- 9) 塩川 優一ほか：基礎と臨床 31 (3) : 1077, 1997
- 10) 水島 裕ほか：炎症 17 (2) : 151, 1997
- 11) 菅原 幸子ほか：炎症 17 (2) : 173, 1997
- 12) 青木 虎吉ほか：臨床医薬 13 (2) : 365, 1997
- 13) 桜井 実ほか：基礎と臨床 31 (3) : 1167, 1997
- 14) 田村 幸賢ほか：Pharma Medica 25 (12) : 155, 2007
- 15) Ogino K, et al. : Pharmacology 55 (1) : 44, 1997
- 16) Engelhardt G, et al. : Biochem Pharmacol 51 : 21, 1996
- 17) Engelhardt G, et al. : Biochem Pharmacol 51 : 29, 1996
- 18) Peiret M, et al. : Inflamm Res 47 : 270, 1998
- 19) Warner TD, et al. : Proc Natl Acad Sci 96 (13) : 7563, 1999
- 20) Engelhardt G, et al. : Inflamm Res 44 : 423, 1995
- 21) Engelhardt G, et al. : Inflamm Res 44 : 548, 1995
- 22) 吉田 益美ほか：応用薬理 53 (4/5) : 351, 1997
- 23) Busch U, et al. : Eur J Clin Pharmacol 48 : 269, 1995
- 24) Konishi K, et al. : ベーリンガーインゲルハイルム社 社内資料
- 25) Hagiwara M, et al. : ベーリンガーインゲルハイルム社 社内資料
- 26) Busch U, et al. : Clin Drug Invest 11 (2) : 97, 1996
- 27) Schmid J, et al. : Drug Metab Dispos 23 (11) : 1206, 1995
- 28) Busch U, et al. : ベーリンガーインゲルハイルム社 社内資料
- 29) Türek D, et al. : Arzneim Forsch Drug Res 47 (1), Nr. 3 : 253, 1997
- 30) 大岩 勝子ほか：薬物動態 112 (2) : 108, 1997
- 31) 大岩 勝子ほか：薬物動態 12 (2) : 118, 1997
- 32) Busch U, et al. : Drug Metab Dispos 26 (6) : 576, 1998
- 33) Busch U, et al. : Drugs Expl Clin Res 16 (2) : 49, 1990
- 34) Chesné C, et al. : Xenobiotica 28 (1) : 1, 1998

- 35) Türek D, et al. : Eur J Clin Pharmacol 51 : 309, 1996
- 36) 山口 和政ほか：応用薬理 52 (2) : 89, 1996
- 37) Engelhardt G, et al. : Gen Pharmac 27 (4) : 673, 1996
- 38) Engelhardt G, et al. : Gen Pharmac 27 (4) : 679, 1996
- 39) Yabe T, et al. : 応用薬理 53 (1) : 29, 1997
- 40) Yabe T, et al. : 応用薬理 53 (3) : 197, 1997
- 41) Matsuo A, et al. : 応用薬理 53 (1) : 51, 1997
- 42) Matsuo A, et al. : 応用薬理 53 (1) : 61, 1997
- 43) Matsuo A, et al. : 応用薬理 53 (1) : 87, 1997
- 44) Matsuo A, et al. : 応用薬理 53 (1) : 75, 1997

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

メロキシカムは1995年にベリンガーインゲルハイル社が承認を取得して以来、欧米を初めとする世界96カ国で発売又は承認されている (2014年11月現在)。

本剤における効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

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

用法及び用量

通常、成人にはメロキシカムとして10mgを1日1回食後に経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日最高用量は15mgとする。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

国内において1日15mgを超える用量での安全性は確立していない (使用経験が少ない)。

外国における発売状況

1997年ドイツのベリンガーインゲルハイル社からMOBEC (日本での商品名: モービック) が発売された。

EUの薬剤に関する製品特性情報 (Summary of Products Characteristics 2010年5月8日改訂)

製剤 (含量)	錠剤 (7.5mg, 15mg)
適 症	- 変形性関節症発症時の短期対症療法 - 慢性関節リウマチ, 強直性脊椎炎の長期対症療法 - 変形性関節症増悪: 1回7.5mgを1日1回経口投与する。なお、必要に応じて1日15mgまで増量することができる。 - 慢性関節リウマチ, 強直性脊椎炎: 1回15mgを1日1回経口投与する。 - 1日最大投与量は15mgである。 - 高齢の慢性関節リウマチ, 強直性脊椎炎患者の長期治療に対する推奨用量は、1日7.5mgである。副作用発現の危険性の高い患者では、1日7.5mgで治療を開始すること。 - 透析患者には、1日7.5mgを超えないこと。 - 軽度~中等度の腎障害患者 (クレアチニンクリアランスが25mL/min以上) では用量低減の必要はない。 - 軽度~中等度の腎障害患者では投与禁忌である。 - 16歳未満の小児には投与禁忌ではない。
用 法 ・ 用 量	①妊娠第三期 ②16歳未満の小児 ③本剤の成分又は非ステロイド性消炎鎮痛剤やアスピリンに過敏症のある患者 (アスピリンや他の非ステロイド性消炎鎮痛剤投与後に喘息、鼻ポリープ、血管神経性浮腫やじんま疹を発生した患者) ④非ステロイド性消炎鎮痛剤治療で消化管出血または穿孔の既往のある患者 ⑤再発性消化性潰瘍/出血のある患者又はその既往のある患者 ⑥重篤な肝障害のある患者 ⑦重篤な腎障害 (非透析) のある患者 ⑧消化管出血のある患者又は脳血管出血やその他の出血性疾患の既往のある患者 ⑨重篤な心不全のある患者
禁 忌	(項目名のみ抜粋) ①消化器系に対する影響 ②心血管系、脳血管系に対する影響 ③皮膚反応 ④肝臓・腎機能パラメーター ⑤機能的腎不全 ⑥ナトリウム、カリウム、保水 ⑦高カリウム血症 ⑧その他の注意事項 ①他の非ステロイド性消炎鎮痛剤, アスピリン ②コルチコステロイド (グルココルチコイド等) ③抗凝固剤, ヘパリン ④血栓溶解剤, 抗血小板剤 ⑤選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) ⑥利尿剤, ACE阻害剤, アンジオテンシンII拮抗剤 ⑦他の抗高血圧症治療剤 (βブロッカー等) ⑧カルシウム拮抗剤 (シクロスタチン, タクロリムス等) ⑨子宮内挿入具 (IUD) ⑩リチウム ⑪メトトレキサート ⑫コレステラミン
重 大 な 基 本 的 注 意 事 項 及 び 慎重 投 与	
相 互 作 用	

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報 (FDA, オーストラリア分類)

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国FDA, オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

- (1) 動物実験 (ラット及びウサギ) において、次のことが認められているので、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。
 - 1) ラットの妊娠前及び妊娠初期投与試験において、黄体数、着床数及び生存胎児数が減少し、着床率の低下と着床後死亡率の増加がみられた。
 - 2) ラットの器官形成期投与試験において妊娠期間の延長及び死産児数の増加がみられた。
 - 3) ウサギの器官形成期投与試験において有意ではないが着床後死亡率の増加がみられた。
 - 4) ラット周産期及び授乳期投与試験において、妊娠期間の延長及び分娩時間の遅延、死産児数及び生後4日までの死亡児数の増加がみられた。
- (2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には、授乳を中止させることと【動物実験 (ラット) で乳汁中へ移行することが認められている】。

	分類
FDA: Pregnancy Category	C
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	D starting 30 weeks gestation (2012年5月のLabel Informationより) C (2015年5月のPrescribing medicines in pregnancy databaseより)


FDA: Pregnancy Category

- C: Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.
- D: There is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience or studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

- C: Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

【資料請求先】
日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
DIセンター
〒141-6017 東京都品川区大崎2丁目1番1号
ThinkPark Tower
フリーダイヤル：0120-189-779, FAX：0120-189-255
(受付時間) 9:00~18:00 (土・日・祝日・弊社休業日を除く)



Boehringer
Ingelheim
日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
東京都品川区大崎2丁目1番1号

厚生労働科学研究費補助金
長寿科学総合研究事業

膝痛・腰痛・骨折に関する高齢者介護予防のための
地域代表性を有する大規模住民コホート追跡研究

平成24年度総括研究報告書

主任研究者 吉村 典子

平成25年3月

**厚生労働科学研究費補助金
長寿科学総合研究事業**

**膝痛・腰痛・骨折に関する高齢者介護予防のための
地域代表性を有する大規模住民コホート追跡研究**

平成24年度総括研究報告書

主任研究者 吉村 典子

平成25年3月

目 次

I. 総括研究報告

- 膝痛・腰痛・骨折に関する高齢者介護予防のための
地域代表性を有する大規模住民コホート追跡研究 …… 1
東京大学医学部附属病院関節疾患総合研究講座 特任准教授
吉村 典子

II. 分担研究報告

1. 複数回転倒の予測因子：大規模住民コホート追跡研究より …… 15
国立障害者リハビリテーションセンター自立支援局 局長
中村 耕三
2. 加齢性筋肉減少現象（サルコペニア）の実態：地域住民コホートより …… 23
東京大学医学部附属病院臨床運動器医学講座 特任准教授
阿久根 徹
3. 要介護状態の推移と要介護状態に関連する要因 広島コホート調査 …… 29
広島原爆障害対策協議会健康管理・増進センター 副所長
藤原 佐枝子
4. 地域在住の女性後期高齢者におけるSF-8と要介護認定発生との関連性 …… 39
東京都健康長寿医療センター 研究員
清水 容子
5. 地域在住高齢者における骨折経験が健康関連QOLに及ぼす影響
—秋田コホート調査より— …… 45
東京都健康長寿医療センター 研究副部長
吉田 英世
6. 変形性膝関節症における下肢筋力・歩行時スラストの関連性 …… 51
新潟大学研究推進機構超域学術院 教授
大森 豪
7. 変形性膝関節症・骨粗鬆症・椎体骨折が生命予後に与える影響について …… 53
三重大学医学部整形外科学 教授
須藤 啓広
8. 脊柱前傾と将来のADL低下との関連 …… 67
東邦大学医学部衛生学 教授
西脇 祐司

9. 地域住民コホートにおける腰部脊柱管狭窄症の有病率 The Wakayama Spine Study.....	73
和歌山県立医科大学医学部整形外科学 教授 吉田 宗人	
10. 一般住民におけるADL低下の危険因子とその閾値に関する研究	77
国立長寿医療研究センター予防開発部 部長 下方 浩史	
Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧.....	83
Ⅳ. 研究成果の刊行物・別刷.....	103
Ⅴ. 資料.....	513

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

平成24年度総括研究報告書

膝痛・腰痛・骨折に関する高齢者介護予防のための地域代表性を有する大規模住民コホート追跡研究

主任研究者 吉村典子 東京大学医学部附属病院 関節疾患総合研究講座 特任准教授
分担研究者 中村耕三 国立障害者リハビリテーションセンター自立支援局 局長
阿久根徹 東京大学医学部附属病院 臨床運動器医学講座 特任准教授
藤原佐枝子 広島原爆障害対策協議会健康管理・増進センター 副所長
清水容子 東京都健康長寿医療センター 研究員
吉田英世 東京都健康長寿医療センター 研究副部長
大森豪 新潟大学研究推進機構超域学術院 教授
須藤啓広 三重大学医学部整形外科学 教授
西脇祐司 東邦大学医学部衛生学 教授
吉田宗人 和歌山県立医科大学医学部整形外科学 教授
下方浩史 国立長寿医療研究センター予防開発部 部長

研究要旨

介護予防対策の推進により健康寿命を延伸し、膝痛・腰痛・骨折などの運動器障害による要介護高齢者を低減させるためには、運動器障害とその主要原因疾患（変形性膝関節症（KOA）、変形性腰椎症（LS）、骨粗鬆症（OP））に関する日本人の疫学エビデンスを構築し、危険因子を解明することが必須である。本研究では、わが国において骨関節疾患予防を目的として行われてきた代表的な9つの地域コホート研究のうち、東京①、和歌山（山村、漁村）、広島、三重、新潟、東京②、秋田、群馬の8地域コホートの情報を統合し、大規模統合コホートを設立し、残る愛知コホートは大規模コホートの結果の検証を行うこととした。初年度から開始してきた8つのコホートの統合作業により、最終的に約12,019人が参加する大規模統合コホートの構築に成功した。また検証コホートとして愛知コホート（2,500人）を設定し、総数で約14,500人からなる世界最大規模のコホート研究となった。

平成24年度は、まず統合コホートの結果を用いて、膝痛、腰痛の頻度を推定したところ、総数で見ると膝痛の割合は32.7%（男性27.9%、女性35.1%）、腰痛の割合は37.7%（男性34.2%、女性39.4%）であった。

統合コホートベースライン調査参加者12,019人のうち、平成24年末で10,084人（83.9%、男性3,312人、女性6,772人）を追跡し得た。統合コホートベースライン調査参加者のうち、65歳以上の地域住民を対象として、要介護移行率を推定すると、総数で3.58/100人年（男性3.17/100人年、女性3.78/100人年）であることがわかった。要介護移行の関連要因をCoxの比例ハザードモデルを用いて推定したところ、年齢が高いほど要介護移行へのリスクは高く（+1歳, Hazard ratio 1.14, 95%信頼区間1.12-4.45, $p < 0.001$ ）、やせが有意に関連していることがわかった（やせvs.正常範囲のBMI, 1.24, 1.01-1.54, $p = 0.043$ ）。また地域特性で要介護の発生に差がみられることもわかった。（都会居住0.63, 0.54-0.73, p

< 0.001)。一方、性差、過体重については有意ではなかったが要介護リスクをあげる傾向にあった（男性vs.女性, 1.14, 0.98-1.32, $p=0.099$; 過体重vs.正常範囲BMI, 1.16, 0.98-1.36, $p=0.082$ ）。

分担研究者が担当する各地域コホートでは、統合コホートでは得られない独自のアウトカムの設定に対する詳細な疫学指標を確立すべく、蓄積データを活用した追跡調査を統合コホート追跡と併用して行い、いずれにおいても高齢者介護予防において極めて重要な新しい知見を得た。

A. 研究目的

超高齢社会を迎えた日本において、介護予防対策の推進により健康寿命を延伸し、膝痛・腰痛・骨折などの運動器障害による要介護高齢者を低減させるためには、運動器障害とその主要原因疾患（変形性膝関節症（KOA）、変形性腰椎症（LS）、骨粗鬆症（OP））に関する日本人の疫学エビデンスを構築し、危険因子を解明することが必須であるが、それらは皆無に近かった。

本研究では、膝痛、腰痛、並びにその原因疾患であるKOA、LS、OPによる大腿骨頸部骨折、脊椎椎体骨折等の発生率、有病率の推移、予後などの疫学指標を確立し、危険因子を同定すること、さらに日常生活活動度（ADL）、生活の質（QOL）や要介護度との関係を検証しエビデンスを解明することを主目的としている。

この目的を達成するために、本研究班ではふたつのアプローチを行った。すなわち、1) 地域代表性をもち骨関節疾患を予防目的として運営されてきた全国のコホートの情報を統合した大規模統合コホートの構築と、2) 独自に詳細なデータ蓄積がなされている地域コホートのさらなる追跡である。大規模な統合コホート研究と詳細な情報を含む各地域コホート、これら二つのアプローチから、膝痛、腰痛、並びにその原因疾患であるKOA、LS、OPによる骨折の疫学指標を確立し、さらに日常生活活動度（ADL）、生活の質（QOL）や要介護度との関係を検証すること、および要介護移行予測者早期発見ツールを開発し、介護予防策を提案すること、あわせてその提案

を地域保健の現場に還元することにより、国民全体の介護予防力の向上に寄与することを最終目的としている。

この最終目標を完遂するために、本研究班では初年度から、わが国において骨関節疾患予防を目的として行われてきた代表的な9つの地域コホート研究のうち、東京①、和歌山、広島、三重、新潟、東京②、秋田、群馬の8地域コホートの情報を統合した大規模統合コホートの構築に取り組んできた。この8つのコホートの統合作業は、最終的に12,019人が参加する世界最大規模の大規模統合コホートの構築に結実した。平成24年度は、統合コホートの結果をさらに詳細に解析することにより、膝痛、腰痛の頻度を明らかにするとともに、平成22年度以降に開始された共通項目（膝痛、腰痛、生活の質（QOL）、日常生活活動度（ADL）、要介護度など）を導入した統合コホート追跡調査の結果をもとに、地域在住高齢者の要介護移行率を推定し、それに影響する要因について検討した。

B. 研究方法

1) 大規模統合コホートの構築と解析

骨関節疾患を目的として行われてきた地域コホート研究のうち、大規模統合コホート統合データベース構築に参加したコホートは、東京①、和歌山、広島、三重、新潟、東京②、秋田、群馬の8地域コホートである。

大規模コホートでベースラインデータ共通項目として統合し得たのは以下の項目である：

ID、性別、アンケート実施年月日
ベースライン時年齢
身長、体重、体格指数Body Mass Index (BMI, kg/m²)
飲酒、喫煙
膝痛、腰痛の有無
転倒の有無
骨折の既往
骨密度
閉経年齢
膝X線結果
腰椎X線結果
脊椎圧迫骨折 (X線) 結果

さらに大規模統合コホートでは今後の追跡調査の際に、共通の測定項目を用いることにした。今後の追跡調査での調査項目は以下の通りである：

立ちしゃがみ時間、歩行速度、片脚起立時間などの運動能力
身長変化、体重変化
握力、大腿四頭筋などの筋力
転倒
ビタミンDをはじめとする栄養項目
膝の痛みの指標としてのWOMAC
QOLの指標としてのEQ5D、SF8
要介護度

本年度はこれらの解析を行い、膝痛、腰痛の頻度を明らかにした。

2) 検証コホートの設定

大規模統合コホートで得られた結果の妥当性を検証するために、本研究では全9コホートのうちのひとつである愛知コホートを検証コホートとして大規模コホートに含めないこととした。検証コホートでは、大規模統合コホートと同様のベースライン項目の解析、および同内容の追跡調査を行い、大規模統合コホートの結果妥当性

を確認することとした。

3) 大規模コホートの追跡

平成22年度に完成した統合コホート12,019人のデータベースを平成24年末まで追跡した。追跡項目は、ベースライン調査時と同様の調査項目に加えて、追跡期間中の死亡、転出の有無、その後の疾病の発症や要介護認定の有無である。65歳以上の地域住民の追跡結果から、要介護移行率を推定し、それに影響を及ぼす要因を検討した。

4) 各地域コホートの追跡

分担研究者が担当する各地域コホートでは、統合コホートでは得られない独自のアウトカムの設定に対する詳細な疫学指標を確立すべく、蓄積データを活用した追跡調査を統合コホート追跡と併用して行っている。これら地域コホートは、班研究開始時点ですでに2～17年の追跡調査が実施されており、それぞれ詳細なデータ蓄積がなされている。本年度においても引き続き追跡調査を行い、独自アウトカムに対するデータ蓄積につとめた。

(倫理面への配慮)

それぞれの研究分担者の地域コホート研究は、それぞれの所属機関において、倫理委員会の承認を得ている（東京①、和歌山コホート；東京大学研究倫理審査委員会1264、和歌山県立医科大学倫理委員会 373、広島コホート；放射線影響研究所人権擁護調査委員会RP03-89、東京②、秋田コホート；東京都老人総合研究所倫理委員会5、新潟コホート；新潟大学医学部倫理委員会446、三重コホート；三重大学倫理審査837、139、群馬コホート；慶應義塾大学医学部倫理委員会16-20、愛知コホート；国立長寿医療センター倫理審査委員会249）。本研究は、各種法律・政令・各省通達特に、疫学研究に関する倫理指針（平成19年文部科学省・厚生労働省告示第1号）、臨床

研究に関する倫理指針（平成16年厚生労働省告示第459号）および、各研究者が所属する機関である東京大学、放射線影響研究所、東京都健康長寿医療センター、新潟大学、三重大学、慶應義塾大学、和歌山県立医科大学、国立長寿医療センター研究所が定めた倫理規定をそれぞれ遵守して行った。研究遂行にあたり倫理面での問題はなかった。

C. 研究結果

1) 大規模統合コホートベースライン調査参加者の背景要因

統合コホートを形成する8コホートにおいて、無記名化データの抽出、統合を行い、12,019人（男性3,959人、女性8,060人）からなる大規模統合コホートデータベースの構築に成功した。表1にそのコホート別参加者数を、表2に性・年齢別分布を示す。参加者数として最も多いのは70-79歳代（41.9%）であり、続いて60歳代（26.4%）、80歳代（17.6%）であった。

表3に統合対象者の特徴を示す。参加者の平均年齢は男性70.0歳、女性71.0歳となり、女性に高かった（ $p<0.001$ ）。また平均身長、平均体重はいずれも男性の方が高かったが、体格指数であるBody Mass Index（BMI）は男性22.8kg/m²、女性23.0kg/m²となり、女性に有意に高かった（ $p<0.01$ ）。喫煙率、飲酒率はいずれも男性に高かった（ $p<0.001$ ）。

2) 膝痛、腰痛の頻度

医師による問診で、過去1ヶ月以内に一日以上続く膝痛をもつと答えたものまたは医師の診察で膝痛をみとめたものを膝痛有りとし、過去1ヶ月以内に一日以上続く腰痛をもつと答えたものまたは医師の診察で腰痛をみとめたものを腰痛有りとし、その有病率を求めたところ、総数で見ると膝痛の割合は32.7%（男性27.9%、女性35.1%）、腰痛の割合は37.7%（男性34.2%、女性39.4%）であった。これを性・年代別に図1に示

す（図1）。

この有病率を平成22年度国勢調査による性・年齢別人口比率を用いて計算すると、膝痛をもつものは1800万人（男性710万人、女性1090万人）、腰痛を持つものは2770万人（男性1210万人、女性1560万人）と推定された。

3) 追跡率と要介護移行率

統合コホートベースライン調査参加者12,019人のうち、平成24年末で10,084人（83.9%、男性3,312人、女性6,772人）を追跡し得た。不参加者1,935人のうち、死亡は642人、転出は80人であった。

統合コホートベースライン調査参加者のうち、65歳以上の地域住民を対象として、要介護移行率を推定すると、総数で3.58/100人年（男性3.17/100人年、女性3.78/100人年）であることがわかった。これを性・年代別に図2に示す（図2）。

この要介護移行率を平成22年度国勢調査による性・年齢別人口比率を用いて計算すると、年間111万人（男性41万人、女性70万人）が要介護に移行することがわかった。

4) 要介護移行に関連する要因

要介護移行の関連要因をCoxの比例ハザードモデルを用いて推定した。目的変数を要介護移行の有無とし、性、年齢、体格（0: BMI正常範囲, 1: BMI<18.5kg/m², 2: BMI>=25kg/m²）、地域（0: 田舎地域; 和歌山、三重、新潟、秋田、群馬, 1: 都会地域; 東京①、東京②、広島）を説明変数としてモデルに入れてついて検討したところ、年齢が高いほど要介護移行へのリスクは高く（+1歳, Hazard ratio 1.14, 95%信頼区間1.12-4.45, $p<0.001$ ）、やせが有意に関連していることがわかった（やせvs.正常範囲のBMI, 1.24, 1.01-1.54, $p=0.043$ ）。また地域特性が要介護の発生に関連していることもわかった（都会居住0.63, 0.54-0.73, $p<0.001$ ）。一方、性差、過体重については、要介護リスクをあげる傾向にあったが有意ではなかった（男性vs.女性, 1.14, 0.98-1.32, $p=0.099$; 過体重vs.正常範

囲BMI, 1.16, 0.98-1.36, $p = 0.082$).

5) 地域コホート研究における要介護予防の成果

各地域コホートにおいて高齢者介護予防に寄与することが期待できる重要な疫学的研究が行われた。すなわち、女性の膝痛および歩行時間の遅延が複数回転倒の予測指標となりうる(中村)、地域住民における加齢性筋肉減少現象(サルコペニア)の実態(阿久根)、中年期から2cm以上の身長低下は要介護状態の予測因子となる(藤原)、地域在住の女性後期高齢者におけるSF-8と要介護認定発生との関連性の検討(清水)、地域在住高齢者における骨折経験が健康関連QOLに及ぼす影響についての検討(吉田英)、大腿四頭筋力と歩行時スラストは両者ともKOAの発症・進行に関連する(大森)、KOA、OP、脊椎椎体骨折が生命予後に与える影響の検討(須藤)、追跡研究による脊柱姿勢と将来のADL低下の関連の検討(西脇)、地域コホートにおける腰部脊柱管狭窄症の有病率(吉田宗)、一般住民におけるADL低下の危険因子とその閾値に関する研究(下方)である。これらの地域コホート研究からは、要介護予防における多くの新しい知見を得ることができた。詳細な結果については、それぞれの分担研究者の研究結果を参照されたい。

D. 考察

膝痛・腰痛・骨折は高齢者のADLやQOLを著しく低下させ、ひいては要介護状態に陥る原因となるため、本研究ではこれら運動器疾患の予防による高齢者の要介護予防を最終目的とした。

本研究班では初年度、2年目の2年間で高齢者介護予防のための地域代表性を有する住民コホートの共通のデータを統合し、大規模コホートデータベースを構築することが出来た。このデータベース構築には、全国8地域の住民コホートが参加しており、まさに全国規模の調査結果と言ってよい。さらに参加者総数約12,000人、検証コホートを含めると14,500人の男女が参加している本コ

ホートは世界的にみても類をみない規模であり、きわめて貴重なデータベースであると自負している。このデータベースを用いて、今回は一般住民における膝痛、腰痛の頻度を明らかにした。

さらに平成22年度から、統合コホートすべての集団で共通の指標で追跡調査が開始され、統合コホートベースライン調査参加者12,019人のうち、平成24年末で10,084人(83.9%)を追跡し得た。統合コホートベースライン調査参加者のうち、65歳以上の地域住民を対象として、要介護移行率を推定すると、総数で3.58/100人年であり、さらに要介護移行には年齢が関連すると共に、やせ、地域差が見られることが明らかになった。要介護移行率は、要介護予防の目的因子として最も重要な疫学指標であり、引き続き統合コホートの追跡を行い、さらに詳細な危険因子を明らかにし、運動器疾患による要介護状態の一次、二次、三次予防に寄与できるように努力する所存である。

E. 結論

全国の骨関節疾患予防を目的とした9つの住民コホートのうち、8つのコホート結果を統合した。統合コホート12,019人のデータベースを構築し、その後追跡調査を実施した。統合コホートベースライン調査参加者のうち、65歳以上の地域住民を対象として、要介護移行率を推定すると、総数で3.58/100人年であり、さらに要介護移行には年齢が関連すると共に、やせ、地域差が見られることが明らかになった。

分担研究者の地域コホート研究から、要介護予防、膝痛、腰痛、骨折やその原因となる運動器疾患の早期予測にとって極めて有用な疫学研究の報告がみられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

論文発表

1) 原著論文

1. Hirata M, Kugimiya F, Fukai A, Saito T, Yano F, Ikeda T, Mabuchi A, Sapkota BR, Akune T, Nishida N, Yoshimura N, Nakagawa T, Tokunaga K, Nakamura K, Chung U, Kawaguchi H: C/EBP β and RUNX2 cooperate to degrade cartilage with MMP-13 as the target and HIF-2 α as the inducer in chondrocytes. *Human Molecular Genetics* 21, 1111-1123, 2012
2. Muraki S, Akune T, Oka H, Ishimoto Y, Nagata K, Yoshida M, Tokimura F, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Incidence and risk factors for radiographic knee osteoarthritis and knee pain in Japanese men and women: A longitudinal population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 64, 1447-1456, 2012
3. Muraki S, Akune T, Oka H, Ishimoto Y, Nagata K, Yoshida M, Tokimura F, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Incidence and risk factors for radiographic lumbar spondylosis and lower back pain in Japanese men and women: the ROAD study. *Osteoarthritis Cartilage* 20, 712-718, 2012
4. Kwok AWL, Leung JCS, Chan AYH, Au1 NSK, Lau EMC, Yurianto H, Yuktanandana P, Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Akune T, Leung PC: The prevalence of vertebral fracture in Asian men and women: Comparison between Hong Kong, Thailand, Indonesia and Japan. *Public Health* 126, 523-531, 2012
5. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidaemia, and impaired glucose tolerance raises the risk of occurrence and progression of knee osteoarthritis: A 3-year follow-up of the ROAD study. *Osteoarthritis Cartilage* 20, 1217-1226, 2012
6. Watanabe M, Kato J, Yoshimura N, Inoue I, Mukoubayashi C, Yoshida T, Deguchi H, Enomoto S, Ueda K, Maekita T, Iguchi M, Tamai H, Utsunomiya H, Yamamichi N, Fujishiro M, Inada K, Iwane M, Takeshita T, Mohara O, Ushijima T, Ichinose M: Development of gastric cancer in non-atrophic stomach with highly active inflammation identified by serum levels of pepsinogen and Helicobacter pylori antibody together with endoscopic rugal hyperplastic gastritis. *Int J Cancer* 131, 2632-2642, 2012
7. Nagata K, Yoshimura N, Muraki S, Hashizume H, Ishimoto Y, Yamada H, Takiguchi N, Nakagawa Y, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T, Yoshida M: Prevalence of cervical cord compression and its association with physical performance in a population-based cohort in Japan: the Wakayama Spine Study. *Spine* 37, 1892-1898, 2012
8. Watanuki A, Tsutsui S, Yamada H, En-yo Y, Yoshida M, Yoshimura N: Radiographic features and risk for curve progression of de novo lumbar scoliosis in the elderly. A 15-year follow-up study in a community-based cohort. *J Orthop Sci* 17, 526-531, 2012
9. Coggon D, Ntani G, Palmer KT, Felli VE, Harari R, Barrero LH, Felknor SA, Gimeno D, Cattrell A, Serra C, Bonzini M, Solidaki E, Merisalu E, Habib RR, Sadeghian F, Kadir M, Warnakulasuriya SS, Matsudaira K, Nyantumbu B, Sim MR, Harcombe H, Cox K, Marziale MH, Sarquis LM, Harari F, Freire R, Harari N, Monroy MV, Quintana LA, Rojas M, Salazar Vega EJ, Harris EC, Vargas-Prada S, Martinez JM, Delclos G, Benavides FG, Carugno M, Ferrario MM, Pesatori AC, Chatzi L, Bitsios P, Kogevinas M, Oha K, Sirk T, Sadeghian A, Peiris-John RJ, Sathiakumar N, Wickremasinghe AR, Yoshimura N, Kielkowski D, Kelsall HL, Hoe VC, Urquhart DM, Derrett

- S, McBride D, Gray A: The CUPID (Cultural and Psychosocial Influences on Disability) study: methods of data collection and characteristics of study sample. *PLoS One* 7(7), e39820, 2012, Correction (authors' affiliation), *Plos One* 7(10) doi: 10.1371/annotation/3faf76e5-f73e-427f-9d60-8f94939b0f7e
10. Ishimoto Y, Yoshimura N, Muraki S, Yamada H, Nagata K, Hashizume H, Takiguchi N, Minamide A, Oka H, Kawaguchi K, Nakamura K, Akune T, Yoshida M: Prevalence of lumbar spinal stenosis and its association with physical performance in a population-based cohort in Japan: the Wakayama Spine Study. *Osteoarthritis Cartilage* 20, 1103-1108, 2012
 11. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Tanaka S, Akune T: Does mild cognitive impairment affect the occurrence of radiographic knee osteoarthritis? A 3-year follow-up in the ROAD study. *BMJ Open* at: <http://bmjopen.bmj.com/cgi/content/full/bmjopen-2012-001520>
 12. Nishizawa Y, Ohta H, Miura M, Inaba M, Ichimura S, Shiraki M, Takada J, Chaki O, Hagino H, Fujiwara S, Fukunaga M, Miki T, Yoshimura N, for the Committee on the Guidelines for the Use of Biochemical Markers of Bone Turnover in Osteoporosis, Japan Osteoporosis Society Committee organization: Guidelines for the use of bone metabolic markers in the diagnosis and treatment of osteoporosis (2012 Edition), *J Bone Miner Metab* 31, 1-15, 2013
 13. Muraki S, Oka H, Akune T, Ishimoto Y, Nagata K, Yoshida M, Tokimura F, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Physical performance, bone and joint diseases, and incidence of falls in Japanese men and women: A longitudinal cohort study. *Osteoporos Int* 24, 459-466, 2013
 14. Muraki S, Akune T, Ishimoto Y, Nagata K, Yoshida M, Tanaka S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N: Risk factors for falls in a longitudinal population-based cohort study of Japanese men and women: The ROAD Study. *Bone* 52, 516-523, 2013
 15. Fujii T, Matsudaira K, Yoshimura N, Hirai M, Tanaka S: Associations between neck and shoulder discomfort (Katakori) and job demand, job control, and worksite support. *Mod Rheumatol*, in press
 16. Oka H, Akune T, Muraki S, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N: The mid-term efficacy of intra-articular hyaluronic acid injections on joint structure: A nested case-control study. *Mod Rheumatol*, in press
 17. Mithal A, Boonen S, Bonjour J-P, Burckhardt P, Degens H, Hajj Fuleihan G El, Josse R, Lips P, Morales Torres J, Rizzoli R, Yoshimura N, Wahl DA, Cooper C, Dawson-Hughes B: Impact of nutrition on muscle mass, strength, and performance in older adults. *Osteoporos Int*, in press
 18. Ishimoto Y, Yoshida M, Nagata K, Yamada H, Hashizume H, Yoshimura N: Consuming breakfast and exercising longer during high school increases bone mineral density in young Japanese men. *J Bone Miner Metab*, in press
 19. David Coggon; Georgia Ntani; Keith T Palmer; Vanda E Felli; Raul Harari; Lope H Barrero; Sarah A Felkner; David Gimeno; Anna Cattrell; Consol Serra; Matteo Bonzini; Eleni Solidaki; Eda Merisalu; Rima R Habib; Farideh Sadeghian; M. Masood Kadir; Sudath S P Warnakulasuriya; Ko Matsudaira; Busisiwe Nyantumbu; Malcolm R Sim; Helen Harcombe; Ken Cox; Maria H Marziale; Leila M Sarquis; Florencia Harari; Rocio Feire; Natalia Harari; Magda V Monroy; Leonardo A Quintana; Marianela Rojas; Eduardo J Salazar Vega; E Clare Harris; Sergio Vargas-Prada; José Miguel Martínez; George Declos;

- Fernando G Benavides; Michele Carugno; Marco M Ferrario; Angela C Pesatori; Leda Chatzi; Panos Bitsios; Manolis Kogevinas; Kristel Oha; Tuuli Sirk; Ali Sadeghian; Roshini J Peiris-John; Nalini Sathiakumar; A Rajitha Wickremasinghe; Noriko Yoshimura; Helen L Kelsall; Victor C W Hoe; Donna M Urquhart; Sarah Derrett; David McBride; Peter Herbison; Andrew Gray: Disabling musculoskeletal pain in working populations: Is it the job, the person or the culture? *Pain*, in press
20. Muraki S, Oka H, Akune T, En-yo Y, Yoshida M, Sasaki S, Nakamura K, Kawaguchi H, Yoshimura N: Association of dietary intake with joint space narrowing and osteophytosis at the knee in Japanese men and women: The ROAD Study. *Mod Rheumatol*, in press
21. Ishimoto Y, Yoshimura N, Muraki S, Yamada H, Nagata K, Hashizume H, Takiguchi N, Minamide A, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T, Yoshida M: Associations between radiographic lumbar spinal stenosis and clinical symptoms in the general population: The Wakayama Spine Study. *Osteoarthritis Cartilage*, in press
22. Hashizume H, Yoshimura N, Nagata K, Miyazaki N, Ishimoto Y, Nishiyama R, Yamada H, Yoshida M: Development and evaluation of a video exercise program for locomotive syndrome in the elderly. *Mod Rheumatol*, in press
23. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Morita M, Yamada H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Profiles of vitamin D insufficiency and deficiency in Japanese men and women: Association with biological, environmental, and nutritional factors and coexisting disorders: The ROAD study. *Osteoporos Int*, in press
24. David Coggon, Georgia Ntani, Sergio Vargas-Prada, Jose Miguei Martinez, Consol Serra, Fernando G Benavides, Keith T Palmer, on behalf of the CUPID Collaboration (Vanda E Felli, Raul Harari, Lope H Barrero, Sarah A. Felkner, David Gimeno, Anna Cattrell, Matteo Bonzini, Eleni Solidaki, Eda Merisalu, Rima R. Habib, Farideh Sadeghian, M Masood Kadir, Sudath SP Warnakulasuriya, Ko Matsudaira, Busisiwe Nyantumbu, Malcolm R Sim, Helen Harcombe, Ken Cox, Maria H Marziale, Leila M Sarquis, Florencia Harari, Rocio Freire, Natalia Harari, Magda V Monroy, Leonardo A Quintana, Marianela Rojas, Eduardo J. Salazar Vega, E Clare Harris, George Delclos, Michele Carugno, Marco M Ferrario, Angela C Pesatori, Leda Chatzi, Panos Bitsios, Manolis Kogevinas, Kristel Oha, Tuuli Sirk, Ali Sadeghian, Roshini J Peiris-John, Nalini Sathiakumar, A Rajitha Wickremasinghe, Noriko Yoshimura, Helen L Kelsall, Victor C W Hoe, Donna M Urquhart, Sarah Derrett, David McBride, Peter Herbison, Andrew Gray: International variation in musculoskeletal sickness absence: Finding from the CUPID Study. *Occup Environ Med*, in press
25. Tsutsui S, Yoshimura N, Watanuki A, Yamada H, Nagata K, Ishimoto Y, Enyo Y, Yoshida M: Risk factors and natural history of de novo degenerative lumbar scoliosis in a community-based cohort: The Miyama Study. *Spine deformity*, in press
26. 西澤良記、太田博明、三浦雅一、稲葉雅章、市村正一、白木正孝、高田潤一、茶木修、萩野浩、藤原佐枝子、福永仁夫、三木隆己、吉村典子：日本骨粗鬆症学会骨代謝マーカー検討委員会（委員長：西澤良記、副委員長：太田博明・副委員長：三浦雅一編）：骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの適正使用ガイドライン2012年版。 *Osteoporosis Jpn* 20: 33-55, 2012
27. 吉村典子、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、阿久根徹：骨代謝マーカーによる骨粗鬆症発生の予測, *Osteoporosis Jpn* 20: 179-183, 2012

28. 吉村典子、村木重之、岡敬之、川口浩、中村耕三、阿久根徹: ビタミンD不足が要介護移行に及ぼす影響: The ROAD Study. Osteoporosis Jpn 20: 265-266, 2012
29. 村木重之、吉村典子: 地域住民コホート縦断研究による転倒の発生率および予測因子に関する研究. Osteoporosis Jpn 20, 647-651, 2012
- 2) 総説
1. 吉村典子: 骨粗鬆症の疫学. 知っておきたい骨粗鬆症診療マニュアル Monthly Book Orthopaedics 2012 5月増刊号, 7-11, 2012
2. 吉村典子: 運動器症候群 (ロコモティブシンドローム) の疫学: 大規模住民調査ROADより. 整形外科65(8), 703-707, 2012
3. 吉村典子: 成人の変形性関節症の頻度. 日本医師会雑誌「成人の関節痛の臨床」, 141(8), 1687-1690, 2012
4. 吉村典子: コホート研究からみたロコモティブシンドローム: 大規模住民調査ROADより. 臨床と研究 89(11), 6-9 (1478-1481), 2012
5. 吉村典子: ロコモティブシンドロームとメタボリックシンドローム, プラクティス29(6), 647-650, 2012
6. 吉村典子: 日本人の変形性関節症: ROADスタディより. リウマチ科48(6), 706-710, 2012
7. 吉村典子: 生活習慣病と運動器の障害: メタボとロコモ. 臨床整形外科48(2), 146-149, 2013
8. 吉村典子: 骨粗鬆症の有病率と発生率. 図で見る骨粗鬆症2013(疫学編): Osteoporosis Jpn 21(1), 38-39, 2013
9. 吉村典子: 大腿骨頸部骨折の地域差. 図で見る骨粗鬆症2013(疫学編): Osteoporosis Jpn 21(1), 42-43, 2013
10. 吉村典子、中村耕三、阿久根徹、藤原佐枝子、清水容子、吉田英世、大森豪、須藤啓広、西脇祐司、吉田宗人、下方浩史: 骨粗鬆症の最新知見-LOCOMOスタディ. 日本臨牀社: 「最新の骨粗鬆症学」, 642-645, 2013
11. 吉村典子: 大規模住民調査ROADスタディからみたロコモの疫学, 整形外科ナース「超高齢社会における運動器医療とケア『ロコモティブシンドローム』」, in press
12. 吉村典子: 将来の自立度低下の予測におけるロコチェックの有用性: ROADスタディから, 整形外科ナース「超高齢社会における運動器医療とケア『ロコモティブシンドローム』」, in press
- 3) 著書
1. 吉村典子: II. 骨粗鬆症の疫学 2. 骨折の疫学 3) 非脊椎骨折 (大腿骨頸部骨折を除く) 「骨粗鬆症診療ハンドブック改訂5版」(中村利孝、松本俊夫編)、pp125-130、医薬ジャーナル社、大阪、2012
2. 吉村典子: ロコモティブシンドロームの疫学. ロコモティブシンドロームと栄養日本、栄養・食糧学会 監修、田中清、上西一弘、近藤和雄 責任編集、pp13-22、建帛社、東京、2012
3. 吉村典子: コホート研究からみた運動器障害. ロコモティブシンドローム、メディカルレビュー社、大阪、2012
- 学会発表
- 1) 国際学会等
1. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T: Accumulation of Metabolic Risk Factors Raises The Risk of Occurrence and Progression of Knee Osteoarthritis: The ROAD Study. Annual European Congress of Rheumatology 2012, Berlin, Germany, 2012.6.6-9
2. Ishimoto Y, Yamada H, Hashizume H, Nagata K, Takiguchi N, Yoshida M, Kawaguchi H, Nakamura K, Muraki S, Oka H, Akune T, Yoshimura N: The relation between radiographic lumbar spinal stenosis and symptomatic persons in the general population -The Wakayama. Golden Jubilee Congress of The Asia Pacific Orthopaedic

- Association(APOA) and 7th Congress of the Asia Pacific Knee Society(APKS), New Delhi, India, 2012.10.3-6.
3. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T; Mild Cognitive Impairment Increases The Risk of Knee Osteoarthritis: A 3-Year Follow-Up in The ROAD Study. IOF Regionals - 3rd Asia-Pacific Osteoporosis Meeting, Kuala Lumpur, Malaysia, 2012.12.13-16
 4. Muraki S, Akune T, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Oka H, Yoshimura N: Physical Performance, Bone and Joint Diseases, and Incidence of Falls in Japanese Men and women: The ROAD Study. IOF Regionals - 3rd Asia-Pacific Osteoporosis Meeting, Kuala Lumpur, Malaysia, 2012.12.13-16
- 2) シンポジウム, 学術講演等
 1. 吉村典子, 村木重之, 岡敬之, 川口浩, 中村耕三, 阿久根徹: シンポジウム6 OA治療学の疫学から治療まで: 住民疫学研究ROADからみえてきた日本のOA 第56回日本リウマチ学会総会 グランドプリンホテル新高輪、東京、2012.4.26-28
 2. 吉村典子: 教育講演: 変形性関節症の疫学: ROAD Study 第56回日本リウマチ学会総会 グランドプリンホテル新高輪、東京、2012.4.26-28
 3. 村木重之: 関節症マーカー・画像診断と関節病の疫学: 変形性関節症の疫学 The ROAD Study 第40回日本関節病学会 鹿児島市、2012.11.8
 4. 森田充浩, 山田治基, 吉村典子, 伊達秀樹, 岡敬之, 村木重之, 阿久根徹, 川口浩: 関節症マーカー・画像診断と関節症の疫学 大規模住民コホートにおける変形性膝関節症と関節マーカー 第40回日本関節病学会 鹿児島市、2012.11.8
 5. 岡敬之, 川口浩, 村木重之, 阿久根徹, 吉村典子: 関節症マーカー・画像診断と関節病の疫学: 単純X線画像における変形性膝関節症のコンピュータ支援診断システムKOACADの臨床利用 第40回日本関節病学会 鹿児島市、2012.11.8
- 3) 全国学会
 1. 石元優々, 吉田宗人, 長田圭司, 山田宏, 橋爪洋, 瀧口登, 村木重之, 岡敬之, 阿久根徹, 吉村典子: 一般住民における腰部脊柱管狭窄症とその身体運動機能に及ぼす影響 the Wakayama Spine Study: 第41回日本脊椎脊髄病学会 久留米市、2012.4.19-21
 2. 長田圭司, 橋爪洋, 石元優々, 山田宏, 南出晃人, 中川幸洋, 河合将紀, 岩崎博, 木岡雅彦, 瀧口登, 村木重之, 岡敬之, 阿久根徹, 吉村典子, 吉田宗人: 頸椎画像所見と頸髄圧迫との関連 大規模住民コホートを用いた検討: 第41回日本脊椎脊髄病学会 久留米市、2012.4.19-21
 3. 長田圭司, 橋爪洋, 石元優々, 山田宏, 南出晃人, 中川幸洋, 河合将紀, 岩崎博, 木岡雅彦, 瀧口登, 村木重之, 岡敬之, 阿久根徹, 吉村典子, 吉田宗人: 頸椎脊柱管前後径の年代別評価 大規模一般住民コホートを用いた頸椎単純X線の検討: 第41回日本脊椎脊髄病学会 久留米市、2012.4.19-21
 4. 橋爪洋, 吉村典子, 山田宏, 南出晃人, 中川幸洋, 河合将紀, 岩崎博, 筒井俊二, 長田圭司, 石元優々, 吉田宗人: 脊椎脊髄外科指導医からみたロコモティブシンドローム 地域住民における横断研究の結果より: 第41回日本脊椎脊髄病学会 久留米市、2012.4.19-21
 5. 吉村典子, 村木重之, 岡敬之, 川口浩, 中村耕三, 阿久根徹: 要介護移行の予測におけるロコチェックの有用性の検討:The ROAD Study: 第85回日本整形外科学会 京都、2012.5.17-20

6. 岡敬之、村木重之、阿久根徹、中村耕三、川口浩、吉村典子：コンピュータ自動計測を用いた定量評価に基づく3年間での膝X線画像縦断変化に関する検討:The ROAD Study：第85回日本整形外科学会 京都、2012.5.17-20
7. 岡敬之、村木重之、阿久根徹、中村耕三、川口浩、吉村典子：定量評価ソフトウェアにて求めたX線画像、MRI計測値と体格との関連:The ROAD Study：第85回日本整形外科学会 京都、2012.5.17-20
8. 村木重之、阿久根徹、岡敬之、中村耕三、川口浩、吉村典子：変形性膝関節症の発生率及びその危険因子 —The ROAD Study—：第85回日本整形外科学会 京都、2012.5.17-20
9. 橋爪洋、吉村典子、宮崎展行、長田圭司、石元優々、山田宏、南出晃人、中川幸洋、吉田宗人：地域在住高齢者における腰痛、膝痛、骨粗鬆症と運動機能の関係：第85回日本整形外科学会 京都、2012.5.17-20
10. 山田宏、石元優々、長田圭司、瀧口登、橋爪洋、村木重之、岡敬之、阿久根徹、吉村典子、吉田宗人：腰部脊柱管狭窄症の最新知見 腰部脊柱管狭窄症の疫学 The Wakayama Spine Study：第85回日本整形外科学会 京都、2012.5.17-20
11. 速水正、大森豪、山際浩史、渡辺博史、遠藤直人、吉村典子、田西信睦、古賀良生：変形性膝関節症と変形性腰椎症の骨、軟骨代謝マーカーの値への影響について 松代膝検診の結果より：第85回日本整形外科学会 京都、2012.5.17-20
12. 長田圭司、吉田宗人、橋爪洋、石元優々、山田宏、瀧口登、村木重之、岡敬之、阿久根徹、吉村典子：大規模一般住民コホートにおける脊柱管前後径の検討：第85回日本整形外科学会 京都、2012.5.17-20
13. 村木重之、岡敬之、田中栄、川口浩、中村耕三、阿久根徹、吉村典子：膝関節裂隙狭小化および骨棘形成における痛みおよび身体機能への影響の違い —The ROAD Study—：第32回日本骨形態計測学会 大阪、2012.6.7-9
14. 村木重之、岡敬之、田中栄、川口浩、中村耕三、阿久根徹、吉村典子：経口摂取栄養素が膝関節裂隙狭小化および骨棘形成に与える影響 —The ROAD Study—：第32回日本骨形態計測学会 大阪 2012.6.7-9
15. 村木重之、岡敬之、田中栄、川口浩、中村耕三、阿久根徹、吉村典子：膝関節裂隙狭小化および骨棘形成がADL/QOLに与える影響 —The ROAD Study—：第24回日本運動器科学会 東京、2012.7.7
16. 橋爪洋、吉田宗人、宮崎展行、長田圭司、石元優々、山田宏、南出晃人、中川幸洋、河合将紀、岩崎博、筒井俊二、吉村典子：高齢者運動器疾患予防のための体操プログラムの開発：第80回和歌山医学会総会 和歌山、2012.7.8
17. 吉村典子、村木重之、岡敬之、田中栄、川口浩、中村耕三、阿久根徹：高骨密度者の特徴とその経過：ROAD追跡調査より Characteristics of individuals being high bone density: A follow-up of the ROAD cohorts：第30回日本骨代謝学会 東京、2012.7.19-21
18. 村木重之、阿久根徹、岡敬之、田中栄、川口浩、中村耕三、吉村典子：複数回転倒の危険因子：ROAD追跡調査より Risk Factors for Multiple Falls: A follow-up of the ROAD cohorts：第30回日本骨代謝学会 東京、2012.7.19-21
19. 宮崎展行、橋爪洋、吉村典子、長田圭司、石元優々、吉田宗人：DVDを用いた体操プログラムが膝痛とロコモティブシンドロームに及ぼす影響：第4回日本関節鏡・膝・スポーツ整形外科学会 宜野湾市、2012.7.19-21
20. 吉村典子、村木重之、岡敬之、田中栄、川口浩、中村耕三、阿久根徹：高骨密度を有する者の特徴とその予後：第14回日本骨粗鬆症学会/骨ドック・健診分科会 新潟市、2012.9.27-29
21. 村木重之、阿久根徹、岡敬之、田中栄、川口浩、

中村耕三、吉村典子：大規模住民追跡調査による複数回転倒の危険因子：ROADスタディ：第14回日本骨粗鬆症学会/骨ドック・健診分科会 新潟市、2012.9.27-29

表1. 大規模統合コホートの地域・性別参加者数

地域コホート	総数	男性	女性
東京①	1,350	465	885
和歌山(山村)	864	319	545
和歌山(漁村)	826	277	549
広島	2,613	794	1,819
三重	1,175	423	752
新潟	1,474	628	846
東京②	1,453	59	1,394
秋田	852	366	486
群馬	1,412	628	784
総計	12,019	3,959	8,060

表2. 大規模統合コホートの性・年齢別参加者数

年齢(歳)	総数(%)	男性(%)	女性(%)
<19	1(0.01)	1(0.03)	0(0.00)
20-29	35(0.3)	16(0.4)	19(0.2)
30-39	89(0.7)	32(0.8)	57(0.7)
40-49	483(4.0)	183(4.6)	300(3.7)
50-59	963(8.0)	320(8.1)	643(8.0)
60-69	3,170(26.4)	1,161(29.3)	2,009(24.9)
70-79	5,041(41.9)	1,573(39.7)	3,468(43.0)
80-89	2,111(17.6)	627(15.8)	1,484(18.4)
90-	126(1.1)	46(1.2)	80(1.0)
総計	12,019(100.0)	3,959(100.0)	8,060(100.0)

表3. 大規模統合コホート参加者の身体特性

項目	男性	女性
年齢(歳)	70.0(10.6)	71.0(10.3)
身長(cm)	161.1(6.8)	148.5(6.4)
体重(kg)	59.3(9.5)	50.8(8.6)
BMI(kg/m ²)	22.8(3.0)	23.0(3.5)
喫煙[%]	34.0	4.8
飲酒[%]	52.4	21.1

平均値(標準偏差).

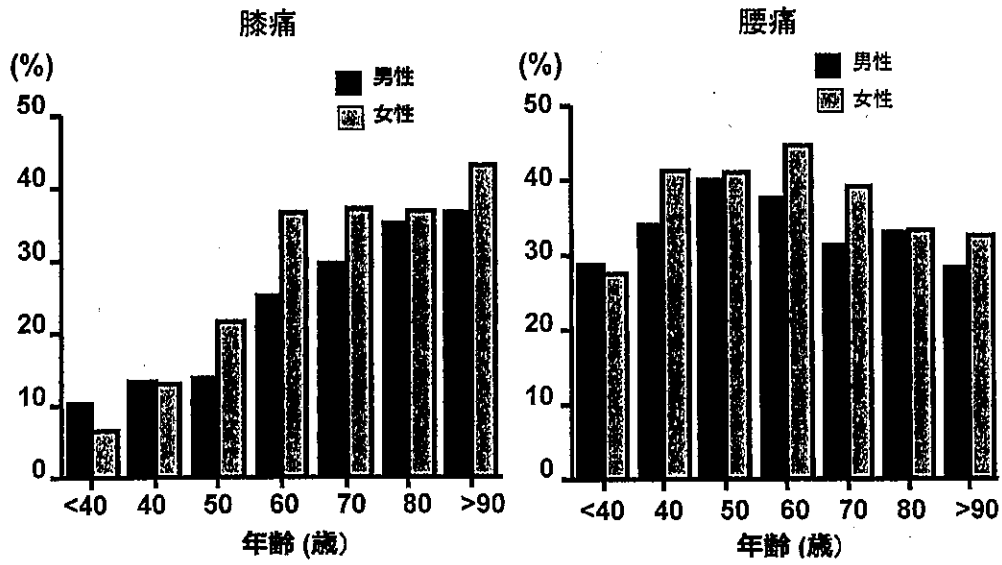


図1. 膝痛、腰痛の有病率

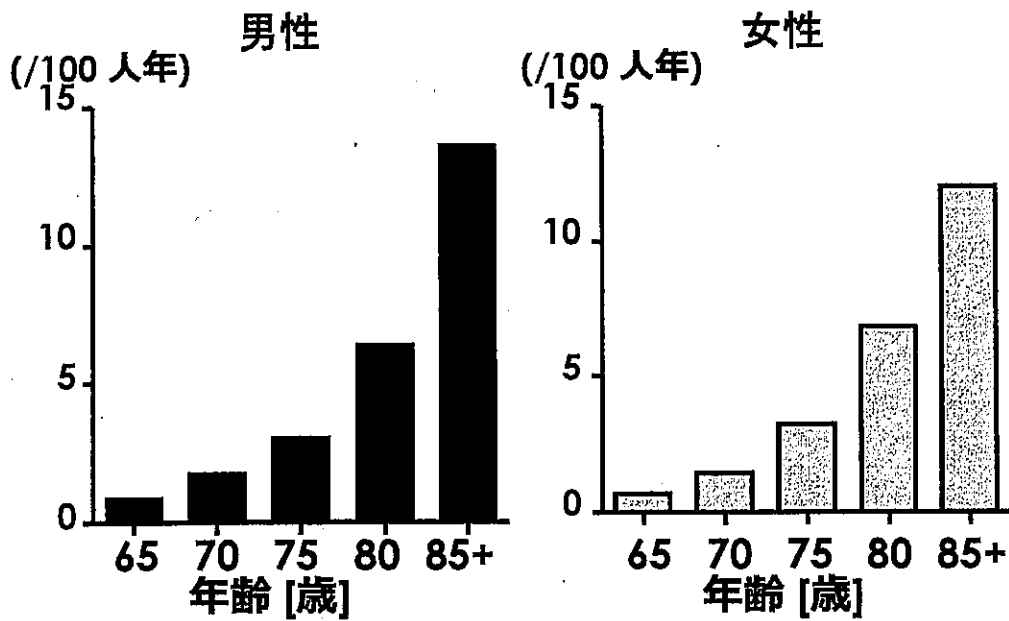


図2. 要介護移行率

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
平成24年度分担研究報告書

複数回転倒の予測因子：大規模住民コホート追跡研究より

研究分担者 中村耕三 国立障害者リハビリテーションセンター自立支援局 局長
研究協力者 村木重之 東京大学医学部附属病院臨床運動器医学講座 特任助教

研究要旨

本研究の目的は、握力、歩行時間、椅子立ち上がり時間などの運動機能値や変形性膝関節症（膝OA）や変形性腰椎症（腰椎OA）、圧迫骨折などの運動器疾患、さらにはそれらの諸症状が複数回転倒発生の予測因子になりうるかを明らかにすることである。

対象は、追跡調査に参加した男女のうち、転倒に関する情報を得た1,348例（平均年齢63.9歳）。ベースライン調査から追跡調査までの3年間における転倒回数を調査した。また、ベースライン時に、握力、歩行速度、椅子立ち上がり時間を計測した。さらに、膝および腰椎レントゲンを撮影し、Kellgren Lawrence grade 3以上を重症変形ありとした。さらに、膝および腰痛の有無も問診した。また、日本骨代謝学会の基準を用い、腰椎圧迫骨折の読影を行った。

約3年間の追跡期間中に、79例（17.4%）の男性および216例（24.1%）の女性が転倒していた。年齢、BMIで補正した多項ロジスティック回帰分析を用いたところ、男性においては、歩行時間、椅子立ち上がり時間が、女性では、歩行時間、膝痛が複数回転倒と有意な関連を認めた。さらに、腰椎圧迫骨折も、女性において転倒との関連傾向を認めた。さらに、歩行時間の遅延は、女性において独立した複数回転倒予測因子であった（オッズ比1.08、95%信頼区間1.00-1.18）。

結論として、特に女性において、膝痛および歩行時間の遅延が複数回転倒の予測指標となりうるということが分かった。膝痛の問診、歩行速度測定とも非常に簡便であり、地域保健現場における転倒の予測指標として有用であると考えられる。

A. 研究目的

転倒予防は高齢者にとって非常に重要である。実際、転倒・骨折は要介護の原因の第4位である1)。高齢者の骨折の多くは軽微な転倒により起こっており、転倒を予防する事で骨折を予防する事が可能である。しかし、転倒の予測因子については、これまで、筋力の低下、バランス力の低下、視力の低下、認知症などが挙げられてきたが2,3)、本邦において、どのような運動機能の低下が転倒発生の予測因子となりうるかについて明らかにした報告はない。

また、関節症（OA）も高齢者のADL、QOLを低下させる重大な疾患である4-7)。特に膝および腰椎の関節症のレントゲン上の有病率は非常に高く8,9)、推定患者数はそれぞれ25,300,000人及び37,900,000人である10)。また、平成22年度国民生活基礎調査によると、OAは要介護の第5位、要支援の第1位の疾患である1)。しかし、OAやそれに伴う痛みが転倒の予測因子であるかどうかについて調査した研究はほとんどない。そこで、われわれは運動器疾患をターゲットにした一般住民コホート研究を立ち上げ、2005年よりベ-



文献アブストラクトCD-ROM付

腰痛診療ガイドライン

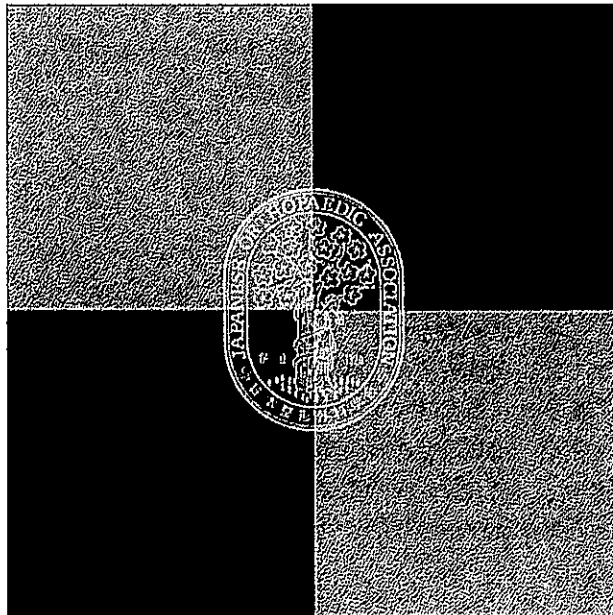
2012

監修

日本整形外科学会 日本腰痛学会

編集

日本整形外科学会診療ガイドライン委員会
腰痛診療ガイドライン策定委員会



南江堂

監 修

日本整形外科学会
日本腰痛学会

編 集

日本整形外科学会診療ガイドライン委員会
腰痛診療ガイドライン策定委員会

■ 診療ガイドライン策定組織 ■

<日本整形外科学会>

理事長 岩本 幸英 九州大学大学院 教授

<日本整形外科学会診療ガイドライン委員会>

担当理事 久保 俊一 京都府立医科大学大学院 教授

委員長 金谷 文則 琉球大学大学院 教授

<腰痛診療ガイドライン策定委員会>

委員長 白土 修 福島県立医科大学会津医療センター 教授

委 員 新井 嘉容 国立印刷局東京病院 部長

稲見 聡 獨協医科大学 講師

内田 研造 福井大学 准教授

川口 善治 富山大学 准教授

木村 敦 自治医科大学 講師

竹下 克志 東京大学大学院 准教授

辻 崇 慶應義塾大学

土井田 稔 高槻病院 副院長

宮本 雅史 日本医科大学 准教授

矢吹 省司 福島県立医科大学 教授

アドバイザー 高橋 和久 千葉大学大学院 教授

米延 策雄 大阪南医療センター 院長

<構造化抄録作成協力者>

新井 嘉容	石川 哲大	稲見 聡
岩井智守男	内田 研造	江口 和
遠藤 健司	大鳥 寧	大鳥 精司
萩久保 修	小野寺 剛	折田 純久
恩田 啓	角谷賢一朗	加藤 剛
加藤 仲幸	鴨田 博人	川口 善治
川端 茂徳	北村 繁行	木村 敦
金 竜	元文 芳和	今野 俊介
坂井顕一郎	佐々木真一	白土 修
杉田 守礼	杉田 大輔	鈴木 都
須藤賢太郎	関 庄二	相馬 一仁
高橋 和久	竹下 克志	筑田 博隆
張 鍾穎	辻 崇	土井田 稔
富澤 將司	中嶋 隆夫	中嶋 秀明
中野 正人	並川 崇	二階堂琢也
西田康太郎	原 慶宏	前野耕一郎
増田 和浩	宮城 正行	宮本 雅史
村上 秀樹	森井 次郎	森山 徳秀
安田 剛敏	矢吹 省司	山本 潤哉
由留部 崇	吉井 俊貴	米澤 郁穂
米延 策雄	渡邊 修司	

日本整形外科学会診療ガイドライン策定にあたって

高齢社会を迎えたわが国では、2010年時点の平均寿命が男性79.6歳、女性が86.4歳、65歳以上の高齢者人口が2,956万人に及んでいます。1947年時点の平均寿命は男性50.1歳、女性54.0歳でしたから、わずか60余年の間に平均寿命が男女とも約30年も延長したことになります。急激な高齢化により疾病構造も様変わりし、骨粗鬆症や変形性関節症、腰部脊柱管狭窄症などが、整形外科の主要疾患に仲間入りしました。一方、診断・治療技術も近年めざましい進歩をとげました。画像診断をはじめとする診断技術の進歩により病変の早期かつ正確な診断が可能となり、数々の優れた薬剤や高度な手術法の開発により優れた治療成績が得られるようになったのです。しかし一方で、幾多の診断技術や治療法のオプションの中から、個々の患者さんのために最も適切な方法を選ぶにあたり、何らかのガイドラインが必要になってきました。

ほとんどの患者さんが求めている医療は、安全で確実な医療、すなわち標準的な医療です。日本整形外科学会では、運動器疾患の患者さんに標準的な医療を提供するために、各疾患に対するエビデンスに基づいた「ガイドライン」を策定し、時間が経過したものについては改訂作業を進めています。この診療ガイドラインが、医療の現場、および医師教育の場で十分に活かされ、運動器医療の向上につながっていくことを願ってやみません。

2012年10月

日本整形外科学会理事長
岩本 幸英

運動器疾患ガイドライン策定の基本方針

2011年2月25日

日本整形外科学会診療ガイドライン委員会委員長 金谷文則

1. 作成の目的

本ガイドラインは運動器疾患の診療に従事する医師を対象とし、日本で行われる運動器疾患の診療において、より良い方法を選択するための1つの基準を示し、現在までに集積されたその根拠を示している。ただし、本書に記載されていない治療法が行われることを制限するものではない。主な目的を以下に列記する。

- 1) 運動器疾患の現時点で適切と考えられる予防・診断・治療法を示す。
- 2) 運動器疾患の治療成績と予後の改善を図る。
- 3) 施設間における治療レベルの偏りを是正し、向上を図る。
- 4) 効率的な治療により人的・経済的負担を軽減する。
- 5) 一般に公開し、医療従事者間や医療を受ける側との相互理解に役立てる。

2. 作成の基本方針

- 1) 本ガイドラインはエビデンスに基づいた現時点における適切な予防・診断と適正な治療法の適応を示すものとする。
- 2) 記述は可能な限りエビデンスに基づくことを原則とするが、エビデンスに乏しい分野では、従来の治療成績や理論的な根拠に基づいて注釈をつけた上で記述してもよい。
- 3) 日常診療における推奨すべき予防・診断と治療法をエビデンスに基づいて検証することを原則とするが、評価が定まっていない、あるいはまだ普及していないが有望な治療法について注釈をつけて記載してもよい。

3. ガイドラインの利用

- 1) 運動器疾患を診療する際には、このガイドラインに準拠し適正な予防・診断・治療を行うことを推奨する。
- 2) 本ガイドラインは一般的な記述であり、個々のケースに短絡的に当てはめてはならない。
- 3) 診療方針の決定は医師および患者のインフォームド・コンセントの形成の上で行われるべきであり、とくに本ガイドラインに記載のない、あるいは推奨されていない治療を行う際は十分な説明を行い、同意を得る必要がある。
- 4) 本ガイドラインの一部を学会方針のごとく引用し、裁判・訴訟に用いることは本ガイドラインの主旨ではない。

4. 改訂

本ガイドラインは、運動器疾患診療の新たなエビデンスの蓄積に伴い随時改訂を行う。

序 文

腰痛は一つの疾患単位ではなく、症状の名称である。しかし、これが最も代表的な common disease (誰でもなり得るありふれた病気、頻度の高い疾患) の一つであることは疑いの余地がない。事実、厚生労働省国民生活基礎調査でも、常に上位に名を連ねる。Common disease であるが故に、その具体的な詳細に関する研究、文献、書籍は膨大な数に上る。一般大衆向けの雑誌、テレビなどのマスメディアでも腰痛に関わる記事、番組の特集は枚挙に遑がない。医療者、非医療者が腰痛という「国民病」に関心を持ち、時に正しい行動を取り、時に誤った情報を流す。しかし、我々整形外科医は、骨・軟骨・関節・脊椎・脊髄・神経・筋肉という運動器のエキスパートである。腰痛の研究、治療に携わって100年以上という確固たる歴史を有する。我々が腰痛治療の王道を行かずして、誰がその道を行こうか？

腰痛診療ガイドラインに係る状況を鑑み、日本整形外科学会が企画し、日本腰痛学会が主体となり作成された。その理念は、腰痛治療のプライマリケアに焦点を絞り、腰痛に苦しむ患者に対して正しく、的確なトリアージを可能せしめることである。腰痛に最も豊富な治療経験を有する整形外科医はもちろん、内科を始めとする各専門医家にとって、EBMに則った適切な情報を提供することを目的とした。その理念・目的を基に、平成20年冬、第一回腰痛診療ガイドライン策定委員会が開催された。爾来4年の歳月が流れ、ここに日本版腰痛診療ガイドラインが上梓された。読者諸氏が、委員会メンバーの真意と労苦を汲み取り、本ガイドラインを有効活用して下さることを心よりお願い申し上げたい。

本ガイドライン作成に際しては、数多くの方々の御協力を得た。特に、腰痛診療ガイドライン策定委員会委員とアドバイザーの諸先生方には、計20回に及ぶ委員会でお世話になった。彼らとは時に激論を交わし、時に腰痛診療に対するシンパシーを共有した。今では、「戦友」のような感慨を抱く。深甚なる感謝の意を表したい。日本整形外科学会理事長 岩本幸英先生、同診療ガイドライン委員会担当理事 久保俊一先生、同委員長 金谷文則先生の御支援・御配慮が無ければ、もとより本ガイドラインは日の目を見るに至らなかった。作製の過程においては、日本整形外科学会、日本脊椎脊髄病学会、日本腰痛学会の代議員、評議員の先生方から、多数の貴重な御意見を頂戴した。この場を借りて、心からの御礼を申し上げたい。文献検索、構造化抄録作成等の実務面では、国際医学情報センター逸見麻理子氏に無理難題を常に快くお引き受け戴いた。併せて御礼を申し上げる。

本ガイドラインが腰痛診療に携わる全ての医師、腰痛に苦しむ全ての患者さんの福音となることを祈念して、本書の序に代える。

2012年10月

日本整形外科学会
腰痛診療ガイドライン策定委員会
委員長 白土 修

目次

前文	1
1 はじめに	1
2 診療ガイドラインの作成手順	1
2.1. 作成のための基本理念	1
2.2. 章立てとクリニカルクエスチョン	2
2.3. 文献の検索と選択, 内容の記載	2
2.4. エビデンスレベルと推奨度の決定	8
3 おわりに	8
第1章 定義	11
CO 1. 腰痛はどのように定義されるか	12
第2章 疫学	15
CO 2. 腰痛と職業との間に関係はあるか	16
CO 3. 腰痛は生活習慣と関係があるか	18
CO 4. 腰痛は心理社会的因子と関係があるか	21
CO 5. 腰痛の自然経過はどのようなものであるか	23
第3章 診断	25
CO 6. 腰痛患者が初診した場合に必要なとされる診断の手順は	26
CO 7. 腰痛診断において有用な画像検査は何か, またはその他に有用な検査はあるか	30
第4章 治療	37
CO 8. 腰痛の治療に安静は必要か	38
CO 9. 腰痛に薬物療法は有効か	40
CO 10. 腰痛に物理・装具療法は有効か	46
CO 11. 腰痛に運動療法は有効か	48
CO 12. 腰痛に患者教育と心理行動的アプローチ(認知行動療法)は有効か	54

☐☐ 13. 腰痛に神経ブロック・注射療法は有効か	57
☐☐ 14. 腰痛に手術療法(脊椎固定術)は有効か	59
☐☐ 15. 腰痛に代替療法は有効か	61
☐☐ 16. 腰痛の治療評価法で有用なものは何か	64

第 5 章 予 防 67

☐☐ 17. 腰痛は予防可能か, 可能であるならば有効な予防法は	68
----------------------------------	----

用語解説	71
------	----

索引	74
----	----

Clinical Question

9

腰痛に薬物療法は有効か

要約

Grade A	▶	腰痛に対して薬物療法は有用である。
Grade A	▶	第一選択薬は急性・慢性腰痛ともに以下の薬剤を推奨する。
Grade A		非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)
Grade A		アセトアミノフェン
Grade I	▶	第二選択薬は急性腰痛に対して以下の薬剤を推奨する。
Grade I		筋弛緩薬
Grade A	▶	第二選択薬は慢性腰痛に対して以下の薬剤を推奨する。
Grade A		抗不安薬
Grade B		抗うつ薬
Grade I		筋弛緩薬
Grade A		オピオイド

解説

3つの優れた系統的レビューをベースとし、他の報告を加えながら詳述していく。一つ目のCochraneレビュー¹⁻⁶⁾は最も詳細な分析を行っている。非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) について2007年6月までの文献から65件のランダム化比較試験 (RCT)^{1, 2)} [(LF03580, EV level I), (LF00642, EV level I)], 抗うつ薬は2008年11月までの文献から10のプラセボとのRCT³⁾ (LF00657, EV level II), 筋弛緩薬は2002年10月までの文献から30件のRCT⁴⁾ (LF02266, EV level I), オピオイドは2006年5月までの文献から4件のRCT⁵⁾ (LF00652, EV level I)の詳細な検討を行っている。二つ目のヨーロッパガイドライン^{6, 7)} [(LF00856, EV level I), (LF00857, EV level I)]は2002年11月までのRCTを分析している。三つ目は米国内科医学会と米国疼痛学会によるガイドライン^{8, 9)} [(LF00183, EV level I), (LF00185, EV level I)]で2006年11月までの7件の系統的レビューとRCTを分析している。

急性腰痛と慢性腰痛における推奨を表1, 2に示した。

日本でよく使用される薬剤としてはNSAIDs, 抗不安薬, 筋弛緩薬, 抗うつ薬などがある。ただし、海外ではアセトアミノフェンが第一選択薬とされているし、オピオイド, 抗てんかん薬なども使用されている。質の高い薬物研究が欧米に偏っている現状では、エビデンスのみに依存して薬物療法を総括した場合、日本の実情との隔たりが大きく現実的でない推奨となる危険がある。一方で、日本でもアセトアミノフェンの使用が次第に広まりつつあるし、癌性疼痛のみの適応であっ

表1 急性腰痛に対する各薬剤の推奨度

	日本	Cochrane ¹⁻⁴⁾	European ²⁾	USA ³⁾
NSAIDs (COX-2阻害薬含)	◎	○	○	◎
アセトアミノフェン	◎		○	◎
抗不安薬		○	○	○
筋弛緩薬	○	○	○	○
オピオイド				○

◎：第一選択薬，○：第二選択薬

表2 慢性腰痛に対する各薬剤の推奨度

	日本	Cochrane ¹⁻⁵⁾	European ²⁾	USA ³⁾	UK ^{1b)}
NSAIDs (COX-2阻害薬含)	◎	○	○	◎	○
アセトアミノフェン	◎			◎	◎
抗不安薬	○	○	○	○	
筋弛緩薬	○	○	○		
抗うつ薬	○		○	○	○
オピオイド	○	○	○	○	○

◎：第一選択薬，○：第二選択薬

たオピオイドは慢性疼痛に適応が広がった。抗けいれん薬も腰痛に合併しやすい末梢性神経障害性疼痛に対して認可された。また、各薬物間の比較で差が出たものはほとんどない。いずれの効果も小さいために、統計学的有意差を示すことが難しいことが一因と思われる。試験は3ヵ月程度までの調査にとどまるものが多く、長期的成績を示したものはほとんどない。いずれの薬物も短期間の処方に限定した方が安全であろう。

今回、慢性腰痛ではエビデンスのあった中で特に推奨する薬物はあげなかった。慢性腰痛において薬物治療はさまざまな治療法の一環として使用すべきであり、薬物だけに依存した治療は望ましくない。

1. 非ステロイド性抗炎症薬

NSAIDsは現在日本で腰痛に対してもっとも使用されている薬剤であり、急性・慢性いずれの腰痛にも有効であることが示されている。欧米では副作用の少ないアセトアミノフェンの処方を優先するのが一般的であるが、効果のない場合にNSAIDsの急性腰痛の初期ないしは慢性腰痛の増悪期など、疼痛の強い時期に限った短期間の投与が望ましい。

坐骨神経痛を伴わない急性腰痛では、プラセボとのRCTでNSAIDsが短期間は有効であることが、7件の研究のメタ解析で示されている²⁾(LF00642, EV level I)。ただしその効果は、疼痛強度の相違は小さく、患者による全般的評価や追加処方の相違も大きくない。慢性腰痛でも、プラセボとのRCTで疼痛強度による評価でNSAIDsが有効であることが、4件のメタ解析で示されている。慢性腰痛にお

いても、疼痛強度の改善の相違が小さい。NSAIDsの種類による違いは明確でない。また3～23%の患者が有害事象のために試験を中断している¹⁰⁾ (LF03175, EV level I)。非選択的NSAIDsはアラキドン酸カスケードにおいてシクロオキシゲナーゼ (cyclooxygenase : COX) のCOX-1, COX-2いずれの活性も阻害し、胃潰瘍や消化管出血、腎障害の原因となる。NSAIDsの処方の際にはこれらの副作用には常に留意する必要がある。最も多い上部消化管症状への対策としてはプロトンポンプ阻害薬の処方などがある。

坐骨神経痛を伴う急性腰痛では、プラセボとの比較で成績に差がなかった^{2, 11)} [(LF00642, EV level I), (LF03612, EV level I)]。NSAIDsと他の薬剤あるいは薬物以外の治療法との比較はいずれも成績に差がなかった²⁾ (LF00642, EV level I)。

2. COX-2 選択的阻害薬

COX-2 選択的阻害薬は一般的NSAIDsと同等の鎮痛効果があり、上部消化管症状などの副作用が少ない。特に胃潰瘍既往患者や長期の内服が予期される患者などでは、非選択的NSAIDsでなくCOX-2 選択的阻害薬の処方が望ましい。

鎮痛効果は、一般的NSAIDsとの比較で急性腰痛では3件の研究のメタ解析で差がなく²⁾ (LF00642, EV level I)、慢性腰痛でも同等であった¹²⁾ (LF00688, EV level III)。COX-2 選択的阻害薬は従来のNSAIDsと比較して副作用が少なかった²⁾ (LF00642, EV level I)。COX-2 選択的阻害薬は心筋梗塞や脳血管障害、死亡を含めた心血管リスクの増加が問題視されているが、そのリスクはNSAIDsに共通の問題とする報告もある¹³⁾ (LF03613, EV level I)。長期的な結果や副作用に関するデータはほとんどなかった。

3. アセトアミノフェン

多くのガイドラインで第一選択薬にあげられている薬剤である。NSAIDsより若干効果が弱いものの、通常量での重篤な有害事象はまれと思われ、日本においてもアセトアミノフェンの処方を考慮してよい。

NSAIDsと比較した6件のRCTのうち、急性腰痛において5件のRCTで同等の効果があつた²⁾ (LF00642, EV level I)、慢性腰痛において質の高い1件のRCTでNSAIDsの方が効果が大きかった²⁾ (LF00642, EV level I)。有害事象はNSAIDsの方がリスクが高かった²⁾ (LF00642, EV level I)。腰痛に限らない筋骨格系疾患におけるすべてのレビューでアセトアミノフェンはNSAIDsよりもわずかに効果が劣るとされている⁹⁾ (LF00185, EV level I)。アセトアミノフェンの副作用は大量摂取による肝障害であるが、上記RCTでの通常量での副作用は記載がない。

4. 筋弛緩薬

日本で処方される筋弛緩薬の多くは中枢性筋弛緩薬に属するものであるが、以下に示すエビデンスの高い薬剤は末梢性であり、通常日本では使用されない。従って、そのエビデンスをそのまま日本で使用することができないことに注意する必要がある。筋弛緩薬は急性腰痛に有効であるが、高率に副作用が見られる。急性腰痛に関しては2件のプラセボとのRCTでバクロフェンやダントロレンが

有効としている。慢性腰痛に関しては質の高い論文がない。日本では鎮痛補助薬として中枢性筋弛緩薬を使用することが多いが、眠気やふらつきといった副作用に注意する。

5. 抗不安薬

抗不安薬（マイナートランキライザー）は急性・慢性腰痛に効果があるが、中枢神経系の副作用に留意する必要がある。

Cochraneの系統的レビューやヨーロッパガイドラインでは、抗不安薬は筋弛緩薬の項に antispasmodics（抗てんかん薬）として組み込まれている。ベンゾジアゼピン系では急性腰痛に関して一定の見解はなく、慢性腰痛に関しては2件の質の高いRCTで tetrazepam（日本非承認）に疼痛緩和の効果が見られた¹⁰⁾ (LF03175, EV level II)。非ベンゾジアゼピン系では急性腰痛に関しては3件の質の高い試験のメタ解析で疼痛緩和や患者による全般的評価で効果が認められた。慢性腰痛に関しては相反する報告がなされている。いずれのRCTにも共通して高率に眠気やふらつきの副作用が認められ、10～44%の患者が有害事象のために試験を中断している¹⁰⁾ (LF03175, EV level II)。NSAIDsと比較して質の高い論文が少なく、他の薬剤との比較を含めた検証が今後必要である。

6. 抗うつ薬

慢性腰痛にはうつ状態を合併することが多く、著効する例もあり日本でもよく使用される。これまでの多くのガイドラインでも抗うつ薬は効果があるとされてきた^{7,9,13)} [(LF00857, EV level I), (LF00185, EV level I), (LF03613, EV level I)]。しかし2008年のCochraneレビュー³⁾ (LF00657, EV level II)ではエビデンスが不十分とされた。処方に関しては高率に発生する副作用に注意する必要がある。

抗うつ薬は三環系抗うつ薬が代表であるが、近年は選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) そしてセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI) さらにノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ薬 (NaSSA) といった薬剤が登場している。アセトアミノフェンやNSAIDsで治療効果がみられない慢性腰痛で処方を検討するが、口渇やめまいなどの副作用発現に注意する必要がある。

2000年のレビュー¹⁴⁾ (LF03614, EV level I)では、SNRIでは10件のうち7件の試験において、NaSSAでは5件のうち4件のRCTにおいて効果があったが、SSRIでは2 RCTとも有効でなかったと分析している。ヨーロッパガイドライン⁷⁾ (LF00857, EV level II)が上記レビューを含めた3件のレビューを分析し、SNRIおよびNaSSAは有効で、SSRIはおそらく効果がないとしている。2008年のCochraneレビュー³⁾ (LF00657, EV level II)では統合的分析では疼痛強度、抑うつともに有意な差がなく、定性的分析では有効と効果なしの相反する結果があり、感度分析的手法を加えても結論が変わらなかったとしている。

副作用はプラセボと比較して高率で、口渇、眠気、めまい、便秘などがみられる¹⁵⁾ (LF00223, EV level I)。SSRIやSNRIは三環系よりは副作用が少ないとされる。

7. オピオイド

弱オピオイドはアセトアミノフェンやNSAIDsで治療に難渋する重篤な急性・慢性腰痛に有効である高いエビデンスがある。また、日本でも強オピオイドが貼付剤として処方可能となった。しかし、長期投与による有害事象や乱用・依存の問題があるため、慎重に適応を選び、定期的な評価を欠かさずに長期投与にならないよう努めていく必要がある。厳重な注意が必要である。

Cochrane レビュー⁵⁾ (LF00652, EV level I) による3件のRCTのメタ解析を分析した。いずれも使用オピオイドはトラマドールで抗うつ薬の作用を兼ねる弱オピオイドである。平均10.8/100の疼痛改善の効果が得られ、Roland-Morris Disability Questionnaire (24点満点) でプラセボよりも1点多い改善が得られた。副作用のための中断率は高率(20~40%)であり、すべての試験で見られた副作用は嘔気と頭痛で、それ以外に眠気、便秘、口渇、めまいがあった。機能改善は限定的である¹⁶⁾ (LF03462, EV level I)。

8. その他

経皮吸収型薬物送達システム (transdermal drug delivery system : TDDS) と総称されるものには経皮吸収貼付剤 (湿布)、ローション、クリーム、軟膏などがある。そのうち、湿布とは皮膚に粘着させて用いる局所作用型の剤形を示し、皮膚から吸収される薬剤は多岐にわたる。含有物として冷湿布ではメントール、ハッカ油など、温湿布ではトウガラシエキスであるカプサイシンが代表的である。さらに現在の湿布にはNSAIDsを配合したもの、さらに前述したようにオピオイドを加えたものもある (ただしオピオイドは局所作用を意図していない)。日本では湿布、ローション、クリーム、軟膏いずれも腰痛をふくめた筋骨格系疼痛で広く用いられている。NSAIDsを配合したものでは関節痛や捻挫でのRCTでは有効性が示されているが、腰痛でのエビデンスの高い報告はない¹⁷⁾ (LF03620, EV level I)。温湿布 (カプサイシン入り貼付剤) で短期間 (3週間) では2件のRCTで効果が認められた⁷⁾ (LF00857, EV level I)。

ワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液は副作用がきわめてまれであり、重篤でない腰痛に処方しうる。日本で開発されRCT¹⁸⁾ (LJ01030, EV level IV) が行われており、“痛み”、“放散痛”および“有痛性運動制限”において有意に優れ、罹病期間4ヵ月以上の中等症の症例に適していた。

ステロイドの内服はプラセボと差がないことが報告されている⁹⁾ (LF00185, EV level II)。

漢方薬でエビデンスの高い報告は医中誌 (1983年以降) およびPubMedでは見当たらなかった。

文献

- 1) LF03580 Roelofs PD, Deyo RA, Koes BW, et al : Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for low back pain : an updated Cochrane review. Spine (Phila Pa 1976) 33 (16) : 1766-1774, 2008
- 2) LF00642 van Tulder MW, Scholten RJ, Koes BW, et al : WITHDRAWN : Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for low-back pain. Cochrane Database Syst Rev 2006 (2) : CD000396

- 3) **LF00657** Urquhart DM, Hoving JL, Assendelft WW, et al : Antidepressants for non-specific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 (1) : CD001703
- 4) **LF02266** van Tulder MW, Touray T, Furlan AD, et al : Muscle relaxants for nonspecific low back pain : a systematic review within the framework of the cochrane collaboration. *Spine (Phila Pa 1976)* 28 (17) : 1978-1992, 2003
- 5) **LF00652** Deshpande A, Furlan AD, Mailis-Gagnon A, et al : Opioids for chronic low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 (3) : CD004959
- 6) **LF00856** van Tulder M, Becker A, Bekkering T, et al : Chapter 3. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care. *Eur Spine J* 15 Suppl 2 : S169-191, 2006
- 7) **LF00857** Airaksinen O, Brox JJ, Cedraschi C, et al : Chapter 4. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. *Eur Spine J* 15 Suppl 2 : S192-300, 2006
- 8) **LF00183** Chou R, Qaseem A, Snow V, et al : Diagnosis and treatment of low back pain : a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann Intern Med* 2 : 147 (7) : 478-491, 2007
- 9) **LF00185** Chou R, Huffman LH : American Pain Society, et al : Medications for acute and chronic low back pain : a review of the evidence for an American Pain Society/American College of Physicians clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2 : 147 (7) : 505-514, 2007
- 10) **LF03175** Schnitzer TJ, Ferraro A, Hunsche E, et al : A comprehensive review of clinical trials on the efficacy and safety of drugs for the treatment of low back pain. *J Pain Symptom Manage* 28 (1) : 72-95, 2004
- 11) **LF03612** Vroomen PC, de Krom MC, Slofstra PD, et al : Conservative treatment of sciatica : a systematic review. *J Spinal Disord* 13 (6) : 463-469, 2000
- 12) **LF00688** Zerbini C, Ozturk ZE, Grifka J, et al : Efficacy of etoricoxib 60 mg/day and diclofenac 150 mg/day in reduction of pain and disability in patients with chronic low back pain : results of a 4-week, multinational, randomized, double-blind study. *Curr Med Res Opin* 21 (12) : 2037-2049, 2005
- 13) **LF03613** Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, et al : Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs : network meta-analysis. *BMJ* 342 : c7086, 2011
- 14) **LF03614** Fishbain D : Evidence-based data on pain relief with antidepressants. *Ann Med* 32 (5) : 305-316, 2000
- 15) **LF00223** Salerno SM, Browning R, Jackson JL : The effect of antidepressant treatment on chronic back pain : a meta-analysis. *Arch Intern Med* 162 (1) : 19-24, 2002
- 16) **LF03462** Schofferman J, Mazanec D : Evidence-informed management of chronic low back pain with opioid analgesics. *Spine J* 8 (1) : 185-194, 2008
- 17) **LF03620** Haroutiunian S, Drennan DA, Lipman AG : Topical NSAID therapy for musculoskeletal pain. *Pain Med* 11 (4) : 535-549, 2010
- 18) **LJ01030** 小野啓郎, 井上明生, 浜田秀樹 : 腰痛性疾患に対するノイロトロピン錠 (NT) の臨床評価-イブプロフェン錠を基礎薬とするプラセボ錠との二重盲検比較試験. *薬理と治療* 10 (10) : 5813-5832, 1982