

2015年5月（改訂第7版）

日本標準商品分類番号

871149

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領（1998年9月）に準拠して作成

持続性抗炎症・鎮痛剤

バキソ[®]カプセル10

バキソ[®]カプセル20

BAXO[®] ピロキシカムカプセル

剤	形	カプセル
規 格 ・ 含	量	1カプセル中、日局 ピロキシカム 10mg又は20mgを含有
一 般	名	和名：ピロキシカム 洋名：Piroxicam
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日		製造承認年月日：1982年 6月15日 薬価基準収載年月日：1982年 8月12日 発売年月日：1982年 8月12日
開発・製造・輸入・ 発売・提携・販売会社名		開発・製造販売：富山化学工業株式会社 発 売：大正富山医薬品株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号		

本 I F は2015年5月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

IF利用の手引きの概要 —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

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

2. IFとは

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

3. IFの様式・作成・発行

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

4. IFの利用にあたって

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

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

目 次

I. 概要に関する項目	1	7. 透析等による除去率	19
1. 開発の経緯	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	20
2. 製品の特徴及び有用性	1	1. 警告内容とその理由	20
II. 名称に関する項目	2	2. 禁忌内容とその理由	20
1. 販売名	2	3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	21
2. 一般名	2	4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	21
3. 構造式又は示性式	2	5. 慎重投与内容とその理由	22
4. 分子式及び分子量	2	6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	23
5. 化学名（命名法）	2	7. 相互作用	24
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	8. 副作用	26
7. CAS登録番号	2	9. 高齢者への投与	32
III. 有効成分に関する項目	3	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	33
1. 有効成分の規制区分	3	11. 小児等への投与	33
2. 物理化学的性質	3	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	33
3. 有効成分の各種条件下における安定性	5	13. 過量投与	33
4. 有効成分の確認試験法	6	14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	33
5. 有効成分の定量法	6	15. その他の注意	33
6. 構造上関連のある化合物又は化合物群	6	IX. 非臨床試験に関する項目	34
IV. 製剤に関する項目	7	1. 一般薬理	34
1. 剤形	7	2. 毒性	36
2. 製剤上の特徴	7	3. 動物での体内動態	38
3. 製剤の組成	7	X. 取扱い上の注意等に関する項目	41
4. 製剤の各種条件下における安定性	7	1. 有効期間又は使用期限	41
5. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8	2. 貯法・保存条件	41
6. 混入する可能性のある夾雑物	8	3. 薬剤取扱い上の注意点	41
7. 溶出試験	8	4. 承認条件	41
8. 生物学的試験法	8	5. 包装	41
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8	6. 同一成分・同効薬	41
10. 製剤中の有効成分の定量法	8	7. 国際誕生年月日	41
11. 力価	8	8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	41
12. 容器の材質	8	9. 薬価基準収載年月日	41
13. その他	8	10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	41
V. 治療に関する項目	9	11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	41
1. 効能又は効果	9	12. 再審査期間	41
2. 用法及び用量	9	13. 長期投与の可否	42
3. 臨床成績	9	14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	42
4. その他の薬理作用	11	15. 保険給付上の注意	42
5. 治療の特徴	11	XI. 文献	43
VI. 薬効薬理に関する項目	12	1. 引用文献	43
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	12	2. その他の参考文献	44
2. 薬理作用	12	XII. 参考資料	45
3. 薬理学的特徴	14	主な外国での発売状況	45
VII. 薬物動態に関する項目	15	XIII. 備考	46
1. 血中濃度の推移・測定法	15		
2. 薬物速度論的パラメータ	17		
3. 吸収	17		
4. 分布	17		
5. 代謝	18		
6. 排泄	19		

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAID) はインドール酢酸系 (インドメタシンなど)、プロピオン酸系 (イブプロフェンなど) などのカルボン酸系統が開発されている。しかし、これらは生体内での代謝速度が速いため作用の持続性及び薬効と安全性からみた安全域など問題を有している。

バキソは、1967年米国ファイザー社で開発されたNSAIDの中では全く新しい系統のオキシカム系の酸性型NSAIDであり、一般名をピロキシカムといい、各種動物実験において優れた鎮痛・抗炎症作用を有することが認められている。また、経口投与後腸管から良好に吸収され、炎症組織へ優れた移行性を示す。血中半減期はヒトにおいて36時間と長く、安定した有効血中濃度が長時間持続するので、1日1回投与で優れた臨床効果が期待できる。

本剤は、1977年より健常人を対象とした臨床第I相試験が、1978年より一般臨床試験、各種二重盲検比較試験が実施され、バキソカプセルの臨床的有用性が確かめられ1982年8月の承認で発売に至っている。

なお、1994年9月に再審査が終了している。

2007年6月に欧州規制当局 (EMA) から発表された「ピロキシカム製剤に対する使用制限」を踏まえ、2008年4月、「外傷後、手術後及び抜歯後の消炎、鎮痛」の効能又は効果を削除する承認事項一部変更が承認された。

また、2010年4月に2009年7月3日付 薬食案発第0703第10号により「慢性関節リウマチ」を「関節リウマチ」に読み替えた。

2. 製品の特徴及び有用性

ピロキシカムはオキシカム系の新規な化学構造を有し、血中半減期は約36時間と長く、1日1回20mg投与で安定した鎮痛・抗炎症作用を24時間持続する薬物である。また、関節リウマチを対象とした長期投与試験において忍容性に優れている。

なお、市販後の38,854例に及ぶ症例調査等で安全性が確立されている。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名：バキソカプセル10 バキソカプセル20

(2) 洋名：Baxo Capsule 10 Baxo Capsule 20

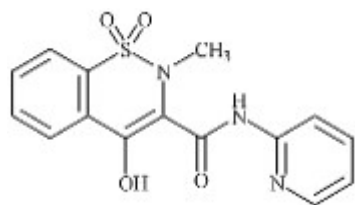
(3) 名称の由来：特になし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）：ピロキシカム

(2) 洋名（命名法）：Piroxicam

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₅H₁₃N₃O₄S

分子量：331.35

5. 化学名（命名法）

化学名：4-Hydroxy-2-methyl-N-(pyridin-2-yl)-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide 1,1-dioxide

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名、別名、略号：なし

記号番号（治験番号）：CP-16171

7. CAS登録番号

36322-90-4

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

該当しない

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色～淡黄色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

1) 各種溶媒に対する溶解性

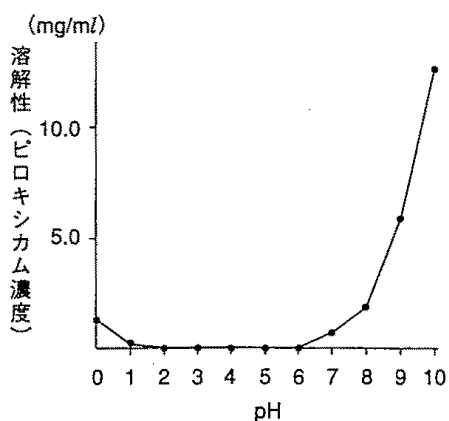
本品は無水酢酸にやや溶けにくく、アセトニトリル、メタノール又はエタノール（99.5）に溶けにくく、酢酸（100）に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

ピロキシカムの各種溶媒に対する溶解性

溶 媒	1 g を溶解するに要する溶媒量 (mL)	日局通則による表現
ク ロ ロ ホ ル ム	9	溶けやすい
ジ オ キ サ ン	31	やや溶けにくい
ア セ ト ン	51	やや溶けにくい
酢 酸 エ チ ル	79	やや溶けにくい
2-メトキシエタノール	52	やや溶けにくい
メ タ ノ ー ル	540	溶けにくい
水	10000以上	ほとんど溶けない

(試験温度：20℃)

2) 各種 pH 溶液に対する溶解性



pH	溶解性 (mg/mL)
0	1.29
1.0	0.20
2.0	0.04
3.0	0.02
4.0	0.01
5.0	0.03
6.0	0.07
7.0	0.66
8.0	1.80
9.0	5.77
10.0	12.5

(試験温度：20℃)

(3) 吸湿性

37℃、19日間保存するとき、相対湿度90～100%においても、吸湿増量はほとんどなく、吸湿性は認められなかった。

各種相対湿度における吸湿増量(%)

相対湿度(%) 保存期間	32	42	50	62	75	80	90	100
9日	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.1	0.1	0.3
19日	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.1	0.1	0.3

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点

融点: 約200℃(分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa(吸光度法) ピリジル基 1.8 エノール性水酸基 5.1

(6) 分配係数

pH1～10における水-クロロホルムの分配係数を求め、次表に示した。分配後の両相中のピロキシカム濃度は吸光度法により測定した。

分配係数(クロロホルム/水)

pH	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
分配係数	90	90	90	100 以上	100 以上	100 以上	60	15	1.2	0.2

(7) その他の主な示性値

- 1) 旋光性を示さない。
- 2) 紫外吸収

紫外吸収における極大吸収および比吸光度 ($E_{1\text{cm}}^{1\%}$)

溶 媒	極大吸収波長 nm	$E_{1\text{cm}}^{1\%}$
0.01N塩酸メタノール溶液	243	353
	334	818
0.01N水酸化ナトリウム メタノール溶液	257	386
	291	299
	360	448

3. 有効成分の各種条件下における安定性²⁾

ピロキシカム原薬は固体状態では熱、湿度、光に対して安定であった。また、室温下、遮光状態での長期保存試験でも安定であった。

水溶液中ではpH緩衝液中および加熱時にピロキシカム1水和物がみられたが、他の試験項目では変化は認められなかった。

(1) 固体状態における安定性

試 験	保存条件	保存期間	保存形態	結 果	
長期保存試験	室 温	36カ月	褐色気密 バイアル	変化なし	
苛 酷 試 験	熱	80℃	1カ月	褐色気密 バイアル	変化なし
		60℃	4カ月		
		50℃	6カ月		
40℃		12カ月			
湿度	40℃, 75%RH	6カ月	褐色開栓 バイアル	変化なし	
	50℃, 80%RH				
光	人工気象器※ 直射日光 室内散光	3カ月	透明気密 バイアル	変化なし	
		60時間 12カ月			

※3000ルクス, 25℃, 60%RH

(2) 溶液状態における安定性

試験	試料溶液	保存条件	保存期間	保存形態	結 果
熱	0.1w/v% 水性懸濁液	5℃, 20℃, 40℃, 60℃	7日	褐色 アンプル	ピロキシカム1水和物が認められた
光	0.1w/v% メタノール溶液	キセノン 光 直射日光	10時間 8時間	透明 バイアル	変化なし
pH	0.1w/v% 各種pH 緩衝液 pH2, 3, 5, 7, 9	室 温	7日	褐色 バイアル	ピロキシカム1水和物が認められた

4. 有効成分の確認試験法

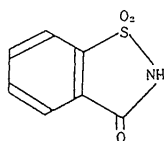
- (1) 日局 ピロキシカムの「紫外可視吸光度測定法」による。
- (2) 日局 ピロキシカムの「赤外吸収スペクトル測定法」による。

5. 有効成分の定量法

日局 ピロキシカムの「電位差滴定法」による。

6. 構造上関連のある化合物又は化合物群

サッカリン



オキシカム系の薬物 (アンピロキシカム, テノキシカム, メロキシカム, ロルノキシカム)

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 規格及び性状

カプセル剤：1カプセル中に日局ピロキシカム10mgまたは20mgを含有する。

商品名	剤形	サイズ	色	重量
カプセル10	硬カプセル	3号	キャップ・ボディ	300mg
カプセル20		2号	不透明な淡かつ色	425mg

(2) 製剤の物性

崩壊試験：バキソカプセル10およびバキソカプセル20は、日本薬局方一般試験法第33項崩壊試験（4）カプセル剤の試験に適合している。

(3) 識別コード

バキソカプセル10：（カプセル）（3号）（PTP） BX A 10

バキソカプセル20：（カプセル）（2号）（PTP） BX A 20

2. 製剤上の特徴

該当資料なし

3. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

バキソカプセル10：カプセル1個中に日局ピロキシカム10mgを含有する。

バキソカプセル20：カプセル1個中に日局ピロキシカム20mgを含有する。

(2) 添加物

乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム
カプセル本体：酸化チタン、黄色5号、ゼラチン

4. 製剤の各種条件下における安定性¹⁾

固形状態における安定性

試験		保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験		室温	36カ月	市販包装	変化なし
苛酷試験	熱	40℃ 50℃	12カ月 6カ月	PTP包装	変化なし
	湿度	40℃, 75%RH	6カ月	市販包装*	変化なし
	光	キャノンランプ 直射日光 室内散光	20時間 1カ月 6カ月	PTP包装	変化なし

*市販包装：PTP+アルミ包装

5. 他剤との配合変化

該当資料なし

6. 混入する可能性のある夾雑物

メチルベンゾチアジン、6-メチルピロキシカム

7. 溶出試験

該当しない

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

(1) 日局 ピロキシカムの「紫外可視吸光度測定法」による。

(2) 日局 ピロキシカムの「赤外吸収スペクトル測定法」による。

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局 ピロキシカムの「電位差滴定法」による。

11. 力価

ピロキシカム ($C_{15}H_{13}N_3O_4S$) としての量を重量で表示する。

12. 容器の材質

PTP：アルミニウム、ポリプロピレン (PP)

13. その他

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

<効能又は効果に関連する使用上の注意>

1. 腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群に対し本剤を用いる場合には、慢性期のみ
に投与すること。
2. 本剤は、他の非ステロイド性消炎鎮痛剤の治療効果が不十分と考えられる患者のみに
投与すること。

(解説) EMEAの勧告に基づき、1. 2. を追記した。

2. 用法及び用量

通常、成人にはピロキシカムとして、20mgを1日1回食後に経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜減量する。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

1. 本剤は1日最大20mgまでの投与とすること。
2. 本剤の投与に際しては、その必要性を明確に把握し、少なくとも投与後2週間を目処に
治療継続の再評価を行い、漫然と投与し続けることのないように注意すること。[外国
において、本剤が、他の非ステロイド性消炎鎮痛剤に比較して、胃腸障害及び重篤な皮
膚障害の発現率が高いとの報告がされている (p23「重要な基本的注意」(3)の項参照)]

(解説) EMEAの勧告に基づき、1. 2. を追記した。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果

一般臨床試験^{30) ~34)}

関節リウマチ、変形性膝関節症、腰痛症(変形性脊椎症、椎間板症、腰椎分離症、腰椎迂り症、骨粗鬆症等)、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群に対する二重盲検比較試験及び一般臨床試験において、本剤の有用性が認められている(総症例879例)。

疾患別臨床成績

疾患名	改善率	
	中等度改善以上	軽度改善以上
関節リウマチ	42.6% (127/ 298)	66.8% (199/ 298)
変形性膝関節症	57.6% (91/ 158)	73.4% (116/ 158)
腰痛症	71.4% (147/ 206)	86.4% (178/ 206)
肩関節周囲炎	44.4% (52/ 117)	76.9% (90/ 117)
頸肩腕症候群	57.0% (57/ 100)	85.0% (85/ 100)

(2) 検証的試験

比較試験成績^{(1) ~ (4)}

対象疾患：関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、頸肩腕痛（肩関節周囲炎、頸肩腕症候群）

対 照 薬：インドメタシン

症 例 数、投与期間、投与量：

		関節 リウマチ	変形性 関節症	腰痛症	頸肩腕痛
症例数	バキソカプセル	109	108	115	147
	インドメタシン	55	111	114	148
投与期間		6週間	6週間	2週間	2週間
投与量	バキソカプセル	10mg, 20mg/日、1日1回		20mg/日、1日1回	
	インドメタシン	75mg/日、1日3回			

比較試験成績

		関節 リウマチ	変形性関節症	腰痛症
最終全般改善度 (%) (軽度改善以上)	バキソカプセル	60/100 (60.0)	80/107 (74.8)	98/116 (84.5)
	インドメタシン	24/47 (51.1)	86/111 (77.5)	90/114 (78.9)
副作用 (%) (有用以上)	バキソカプセル	28/109 (25.7)	24/108 (22.2)	13/116 (11.2)
	インドメタシン	20/55 (36.4)	28/111 (25.2)	15/114 (13.2)
有用性 (%) (有用以上)	バキソカプセル	61/108 (56.5)	81/107 (75.7)	94/116 (81.0)
	インドメタシン	25/54 (46.3)	78/111 (70.3)	86/114 (75.4)

		頸肩腕痛
最終全般改善度(%) (軽度改善以上)	バキソカプセル	116/147(60.0)
	インドメタシン	115/148(77.7)
副作用(%) (有用以上)	バキソカプセル	21/147(14.3)
	インドメタシン	27/148(18.2)
有用性(%) (有用以上)	バキソカプセル	114/147(77.6)
	インドメタシン	114/148(77.0)

4. その他の薬理作用

特になし

5. 治療的特徴

- 1) 鎮痛効果・抗炎症効果に優れている。
- 2) 急性から慢性疾患まで幅広い適応症を有している。
- 3) 1日1回1カプセルで優れた臨床効果を発揮する。
- 4) 血中半減期が約36時間と長く、高い血中及び組織内濃度が長時間持続する。
- 5) 長期投与での忍容性に優れている。
- 6) 市販後の38,854例に及ぶ症例調査等で安全性が確立されている。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

酸性非ステロイド性消炎鎮痛剤（インドメタシン、ケトプロフェン、フェルビナクなど）

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：炎症部位、抹消の痛覚受容器等である。

作用機序：主としてアラキドン酸代謝におけるシクロオキシゲナーゼの活性を阻害することにより、炎症、疼痛等に関与するプロスタグランジンの合成を阻害することとされている。

(2) 効力を裏付ける試験成績

1) 抗炎症作用

① カラゲニン浮腫抑制作用³⁾

ラットの後肢足蹠にカラゲニンを皮下注射し、生ずる浮腫に対する抑制作用を検討した。ピロキシカムのED₅₀（浮腫を50%抑制する用量）は1.5mg/kgとなり、ピロキシカムはインドメタシンの3.6倍、フルフェナム酸の22倍、フェニルブタゾンの51倍優れた作用を示した。

② 紫外線紅斑抑制作用⁴⁾

モルモットの腹部に紫外線を照射しておこした紅斑に対する抑制作用を検討した。ピロキシカムの紫外線紅斑抑制作用におけるED₅₀（紅斑を50%抑制する用量）は0.25mg/kgであった。

ピロキシカムはフルフェナム酸、イブプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、ナプロキセン、フェニルブタゾン、トルメチンより十数倍ないし数十倍優れ、アスピリンより460倍優れた作用を示した。

③ 肉芽形成抑制作用（コットン・ペレット法）³⁾

ラットの肩胛部皮下に綿球（コットン・ペレット）を埋入後7日間薬剤を経口投与し抑制作用を検討した。

ピロキシカムは3及び5mg/kgの投与で肉芽形成に対して各々17.1、36.2%の有意な抑制を示し、この作用はフェニルブタゾンより強く、インドメタシンとほぼ同等であった。

④ アジュバント関節炎抑制作用⁵⁾

ラットの左後肢足蹠皮下にアジュバント（M. butyricum 0.6mg）を注射し、19日後、右後肢足蹠に腫脹（第二次炎症）が認められた時に、薬剤を7日間1日1回経口投与し、左後肢足蹠の腫脹の抑制効果を測定した。

ピロキシカムはインドメタシンの3倍、フェニルブタゾンの30倍の作用を示した。

2) 鎮痛作用

① 酢酸ライジング法³⁾

● 薬剤投与1時間後に酢酸を投与した時の疼痛抑制効果

マウスの酢酸ライジングに対する抑制作用を検討した。

ピロキシカムのED₅₀ (よじりの回数を50%減少させる用量) は3.2mg/kgとなり、その効力はナプロキセンの6倍、イブプロフェンの15倍、アミノピリンの22倍、メフェナム酸の27倍、フェニルブタゾンの62倍以上、フルフェナム酸の93倍以上、アスピリンの約80倍、インドメタシンとほぼ同等であった。

● 薬剤投与24時間後の酢酸を投与した時の疼痛抑制効果

マウスの薬剤投与24時間後の酢酸ライジングに対する抑制作用を検討した。

ピロキシカムのライジング (よじり) 抑制率は1mg/kgで25.4%、3mg/kgで49.7%となり、対照のインドメタシンでは1mg/kgで11.7%、3mg/kgで26.4%であった。

ピロキシカムはインドメタシンより優れた疼痛抑制効果を有し、作用の持続性を示した。

② ランダル・セリットー法³⁾

ラットの後肢足蹠皮下にビール酵母水性懸濁液を注射しておこした炎症性疼痛の抑制作用を検討した。

ピロキシカムは10mg/kgの経口投与で著明な疼痛抑制作用を示し、その効力はアスピリンの約10~30倍、インドメタシンとほぼ同等であった。

③ アジュバント関節痛抑制作用³⁾

ラットの右後肢足蹠皮下にアジュバント (M. butyricum 0.6mg) を注射し、16日後左後肢における炎症性疼痛の抑制作用を検討した。

ピロキシカムは0.3mg/kgより用量に対応した有意な疼痛閾値の上昇を示し、この作用はメフェナム酸、ナプロキセン、イブプロフェンより強く、インドメタシンとほぼ同等であった。

3) 解熱作用

① エンドトキシン発熱に対する抑制作用 (ウサギ) ⁵⁾

ウサギの*E. coli* リポ多糖類による発熱の抑制作用を検討した。

ピロキシカムは優れた解熱作用を有し、インドメタシンの2.3倍の効力を示した。

② エンドトキシン発熱に対する作用 (ラット) ⁴⁾

ラットの*E. coli* リポ多糖類による発熱の抑制作用を検討した。

ピロキシカムは優れた解熱作用を有し、アスピリンの約6倍の効力を示した。

③ 正常体温に対する作用³⁾

ピロキシカムは正常体温には影響を及ぼさなかった。

4) 作用機序に関する試験

① プロスタグランジン生合成阻害作用^{6) 7)}

Levineらの方法によりマウス線維芽細胞とアラキドン酸を至適条件下で1時間インキュベーションした際のプロスタグランジン生合成量と薬剤添加時の生合成量を比較した。ピロキシカムの IC_{50} (プロスタグランジンの生合成を50%阻害する薬剤濃度)は $0.8 \mu M$ であり、この作用はイブプロフェンの約4.8倍、フェニルブタゾンの約15倍、インドメタシンとほぼ同等であった。またマウス線維芽細胞を用いてプロスタグランジン生合成に関連する各種酵素に対する影響について検討した結果、アラキドン酸からプロスタグランジン G_2 、プロスタグランジン H_2 を生成するのに関与するシクロオキシゲナーゼを阻害することが認められた。

② 毛細血管透過性抑制作用³⁾

Whittle法により、マウス腹腔内に酢酸を投与して惹起した血管透過性亢進に対する抑制作用を検討した。

毛細血管透過性を30%抑制する用量 (ED_{30}) を求めるとピロキシカムは $1.8 mg/kg$ でこの作用はアスピリンの42倍、フェニルブタゾンの48倍、インドメタシンとほぼ同等であった。

③ 白血球遊走抑制作用³⁾

中西らの方法により、ラットに薬剤を経口投与し、1時間後にカラゲニンを腹腔内投与して腹膜炎を誘発し、腹水中の白血球数、腹水量、腹水中の蛋白量を測定した。ピロキシカムは $10 mg/kg$ で腹水中の白血球数を、また $1 mg/kg$ 以上で腹水量を、 $3 mg/kg$ 以上で腹水中蛋白量を有意に減少させた。

ピロキシカムはインドメタシンよりやや強く、フェニルブタゾン、アスピリンよりはるかに強い作用を示した。

④ 赤血球加熱溶血抑制作用³⁾

イヌ赤血球を用い、Mizushimaの方法により、赤血球加熱溶血に対する溶血抑制率を測定した。

ピロキシカムは $100 \mu M$ の濃度で加熱赤血球の溶血を約55%抑制し、対照のアスピリンより優れた作用を示した。

⑤ アルブミン熱変性抑制作用³⁾

ウシ血清アルブミンを用い、アルブミン熱変性抑制率を求めた。

ピロキシカムはアスピリンより優れたアルブミン熱変性抑制作用を示した。

3. 薬理学的特徴

特になし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

10mg、20mgいずれも3.0時間（健康成人、食後投与）

(3) 通常用量での血中濃度

1) 単回投与^{11) 12)}

健康成人各5名にバキソカプセル10mgおよび20mgを食後に1回経口投与し、その血中濃度を測定した結果、次のように推移した。

健康成人、n=5

投与薬剤 (投与量)	Tmax (hr)	Cmax ($\mu\text{g/ml}$)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$)
バキソカプセル(10mg)	3±0.3	1.11±0.04	26.20±1.26
バキソカプセル(20mg)	3±0.3	2.08±0.05	105.35±3.54

mean±S. E.

図1. 10mg・20mg経口投与時（食後）

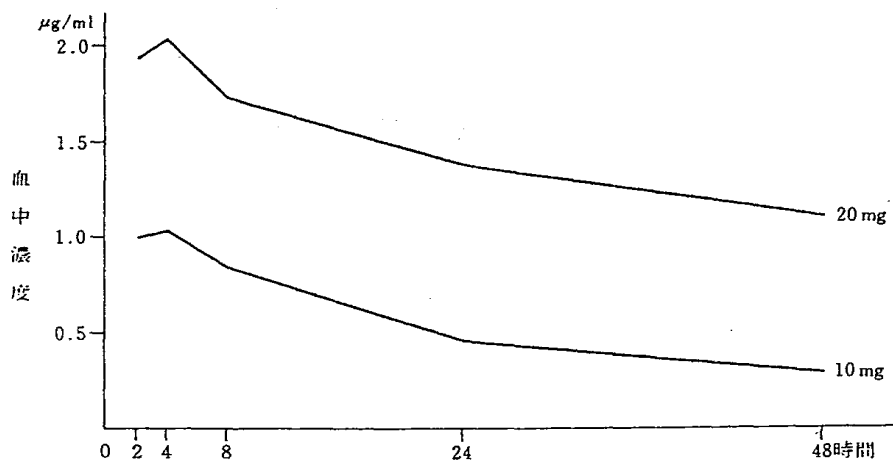


図2. 30mg・60mg経口投与時（食後）（参考）

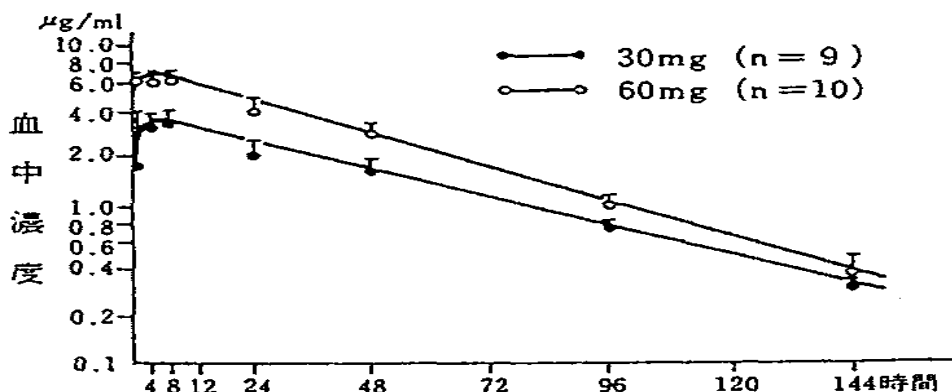
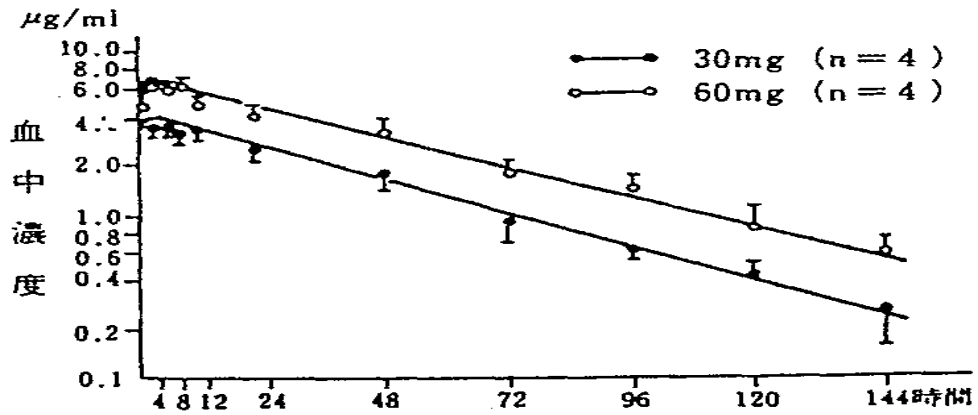


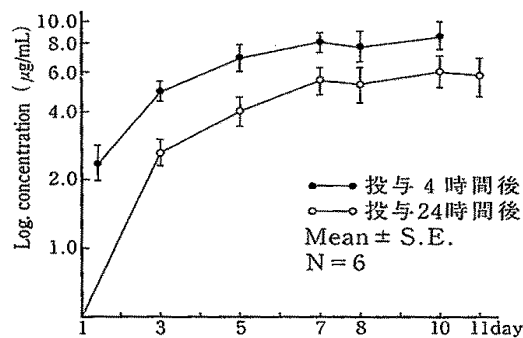
図3. 30mg・60mg経口投与時（空腹時）（参考）



2) 連続投与^{11) 12)}

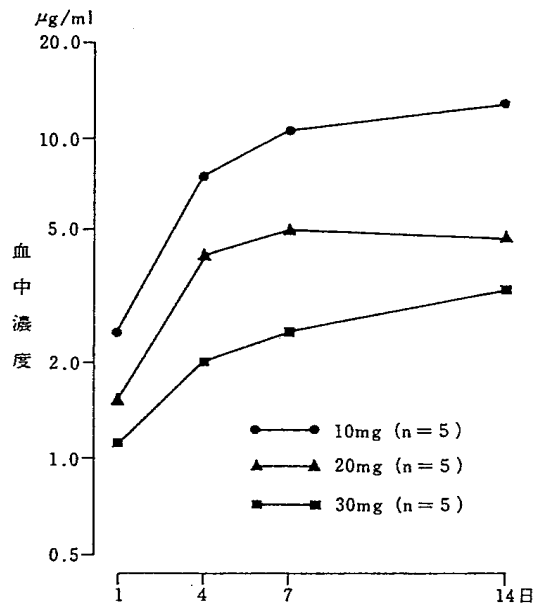
健康成人に1回経口投与した時の最高血中濃度は2.8~4.3時間後に得られ、その半減期は約1.5日である。また、健康成人に1日1回20mgを10日間連続経口投与した時の血中濃度は漸次増加して投与後7日間でプラトーに達する。

図4. 健康成人におけるピロキシカム1日1回20mg10日間連続経口投与時の血中濃度推移



3) 慢性関節リウマチ患者¹³⁾

図5. 14日間連続経口投与時の血中濃度



(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ¹⁰⁾

(1) 吸収速度定数

7.86hr⁻¹

(2) バイオアベイラビリティ

AUC : 105.35 μg · hr/mL

(3) 消失速度定数

0.48day⁻¹

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

8.51 L

(6) 血漿蛋白結合率^{10) 14)}

ピロキシカムのヒト血清蛋白結合率 : 99.2% (遠心限外濾過法)

3. 吸 収

吸収部位 : 経口投与により小腸から速やかに吸収される。

吸 収 率 : 該当資料なし

4. 分 布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 母乳中への移行性

[参考] 外国人でのデータ

授乳婦にピロキシカムカプセル20~40mgを経口投与した場合、血漿中濃度の約1~3%が母乳中に移行した。⁴⁰⁾

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

主代謝物5'-ヒドロキシピロキシカムはピロキシカムの1/30とわずかな薬理活性を示す(ラット)。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位

(2) 排泄率

(3) 排泄速度

主として尿中及び糞便中に排泄される。

「参考」外国人のデータ^{17), 18)}

ピロキシカム20mg経口(食前)では投与後19日間に尿中に57.7%、糞中に26.1%排出され、総排泄量は投与量の83.6%であった(2例平均)。

ピロキシカム20mg経口(10日間連続投与)では、投与開始8日目より投与量に対する尿中排泄率は1日平均40%とほぼ一定の値を示した。

その大部分は5'-ヒドロキシピロキシカム及び5'-ヒドロキシピロキシカム抱合体である。

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

なし

2. 禁忌内容とその理由

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. リトナビルを投与中の患者
〔「7. 相互作用」の項参照〕
2. 消化性潰瘍のある患者（ただし、「5. 慎重投与」（1）の項参照）
3. 重篤な血液の異常のある患者
〔血液の異常を悪化させることがある〕
4. 重篤な肝障害のある患者
〔肝障害を悪化させることがある〕
5. 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〕
6. 重篤な心機能不全のある患者
〔プロスタグランジン合成阻害作用により、水、ナトリウムの貯留が起こるため、心機能障害を悪化させることがある〕
7. 重篤な高血圧症のある患者
〔プロスタグランジン合成阻害作用により、水、ナトリウム貯留が起こるため、高血圧症を悪化させることがある〕
8. 妊娠末期の患者
〔「10. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与」（2）、（3）の項参照〕
9. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
10. 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
〔重篤な喘息発作を誘発又は再発させることがある〕

解説

1. 本剤の活性本体ピロキシカムは主に肝臓の薬物代謝酵素チトクロームP-450（CYP2C）により代謝される。リトナビルはこの酵素（CYP2C）を阻害するため、併用した場合、ピロキシカムの血中濃度が大幅に上昇し、重篤な副作用が発現するおそれがある。
2. プロスタグランジンE₂やプロスタグランジンI₂には胃粘膜の血流を調節し、胃粘膜を保護する作用がある。非ステロイド性鎮痛抗炎症剤は、胃粘膜保護作用のあるプロスタグランジン生合成を阻害し、また、胃粘膜への直接刺激作用や抗肉芽作用も有するので、消化性潰瘍を悪化させるおそれがある。

3. ピラズロン系薬剤では顆粒球減少症がみられることが知られているが、ピラズロン系から発展した非ステロイド性鎮痛抗炎症剤には、すべてこのような血液障害の危険性があるため、血液の異常を悪化させるおそれがある。
4. 本剤は肝臓で代謝される。重篤な肝障害を有する患者では、薬物代謝が低下し、作用が増強するおそれがある。また、肝障害が報告されており、悪化させるおそれがある。
5. 腎機能が低下している患者では、腎におけるプロスタグランジン生合成を阻害し腎血流量減少や腎での水及びNa再吸収増加を引き起こし、急激に腎機能を悪化させるおそれがある。
6. 7. レニン・アンジオテンシン系の活性が亢進している患者では、プロスタグランジン産生が亢進している状態では、アンジオテンシンⅡの血管収縮作用に対してプロスタグランジンの血管拡張作用が拮抗的に働き、循環器系のバランスが保たれているが、非ステロイド性鎮痛抗炎症剤のプロスタグランジン生合成阻害作用により、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、心拍出量低下、全末梢血管抵抗上昇等をもたらすため、重篤な心機能不全や高血圧症のある患者では症状が悪化するおそれがある。
8. 本剤の活性本体のピロキシカムを妊娠末期のラットに投与した実験で、胎児の動脈管収縮が報告されており、また、周産期投与により分娩遅延が報告されていることに基づく。
9. 一般に、ある薬剤により過敏症を生じた患者に同一成分を含有する薬剤が再投与された場合、アレルギー症状を呈する可能性が高く、ショックなどの重篤な副作用を生じる可能性もあるので、投与禁忌である。
10. アスピリン喘息は、気道局所におけるプロスタグランジンの急激な減少又は増加により、シクロオキシゲナーゼ系とリポキシゲナーゼ系代謝のアンバランスが生じると発症すると言われている。そのため、同様のプロスタグランジン生合成阻害作用を示す非ステロイド性鎮痛抗炎症剤の投与により、気管支平滑筋収縮物質であるロイコトリエンなどが多く産生され、気道痙攣を起こすため、喘息発作を誘発又は再発させることがある。本剤の再投与により再び過敏症を起こす危険性があるのでピロキシカム製剤や軟膏基剤で過敏症の既往歴のある患者は禁忌としている。

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 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〕
- (2) 消化性潰瘍の既往歴のある患者
〔消化性潰瘍を再発させることがある〕
- (3) 血液の異常又はその既往歴のある患者
〔血液の異常を悪化又は再発させることがある〕
- (4) 出血傾向のある患者
〔血小板機能異常が起こることがある〕
- (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ことがある〕
- (6) 腎障害又はその既往歴のある患者
〔腎障害を悪化又は再発させることがある〕
- (7) 心機能障害のある患者
〔水、ナトリウムの貯留が起こる可能性があり、心機能障害を悪化させるおそれがある〕
- (8) 高血圧症のある患者
〔水、ナトリウムの貯留が起こる可能性があり、血圧を上昇させるおそれがある〕
- (9) 過敏症の既往歴のある患者
- (10) 気管支喘息のある患者
〔喘息発作を誘発させることがある〕
- (11) 潰瘍性大腸炎の患者
〔病態を悪化させることがある〕
- (12) クローン病の患者
〔病態を悪化させることがある〕
- (13) 高齢者
〔「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」(1)の項参照〕

解説

- (2) (3) 及び (5) ～ (10) [VIII-2 禁忌内容とその理由の項参照]
- (1) 「消化性潰瘍のある患者」は禁忌としているが、ミソプロストールは非ステロイド性消炎鎮痛剤の長期投与時にみられる消化性潰瘍に効能・効果を有することから、ミソプロストールにより潰瘍を治療中の患者に限り慎重投与とした。
- (4) シクロオキシゲナーゼの活性を阻害するため、血小板凝集を起こすトロンボキサン₂の生成

が抑制され、血小板機能を抑制したり、血液凝固因子欠乏患者で凝固能を悪化させるおそれがある。

- (11)、(12) 潰瘍性大腸炎、クローン病は炎症性腸疾患であり、非ステロイド性消炎鎮痛剤の投与はプロスタグランジン合成を抑制し、粘膜防御機構を脆弱にすることにより、病態を悪化させるおそれがある。また、潰瘍性大腸炎やクローン病の患者に非ステロイド性消炎鎮痛剤を投与した場合に、症状を悪化させることが報告されている。
- (13) 高齢者では副作用があらわれやすいので、少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与する。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1) 高齢者は穿孔を伴う消化性潰瘍、胃腸出血、浮腫等があらわれやすいので副作用の発現に特に注意し、必要最小限の使用にとどめるなど慎重に投与すること。
- (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。
- (3) 慢性疾患（関節リウマチ、変形性関節症等）に対し本剤を用いる場合には次の事項を考慮すること。
 - 1) 長期投与する場合には、定期的に臨床検査（尿検査、血液検査、肝機能検査及び便潜血検査等）を行うこと。また、異常がみとめられた場合には、減量、休薬等の適切な処置を講ずること。
 - 2) 薬物療法以外の療法も考慮すること。
- (4) 患者の状態を十分観察し、副作用の発現に留意すること。
- (5) 感染症を不顕性化するおそれがあるので、感染による炎症に対して用いる場合には適切な抗菌剤を併用し、観察を十分行い慎重に投与すること。
- (6) 他の消炎鎮痛剤との併用は避けることが望ましい。
- (7) 小児に対する安全性は確立していないので、やむを得ず使用する場合には副作用の発現に特に注意し、必要最小限の使用にとどめるなど慎重に投与すること。

解説

- (1) 一般に、高齢者では血清アルブミンが低下するため遊離型薬物濃度が増加することや、肝臓、腎臓の機能低下による薬物の代謝・排泄が低下し、薬物の血中濃度が上昇することなどの理由により、副作用が起りやすくなることが考えられる。
- (2) 炎症・痛みという症状を抑える目的で投与される消炎鎮痛剤は対症療法の一つであると考えられる。疾患の治療にあたっては、原因療法を行うことが基本であり、対症療法は原因が不明な場合かあるいは、症状があまりに悪い場合に症状を抑えると言う目的で使用すべきであり、あくまでも補助的な治療と考えるべきである。
- (3) 1) 一般に消炎鎮痛剤は慢性炎症に対して長期にわたり使用されることが多い薬剤であるため、薬剤の副作用をよく知り、使用中に現れる可能性のある副作用をチェックする必要がある。その

ためには次の表に示すような尿検査、血液検査、肝機能検査及び便潜血検査等の臨床検査を定期的に行い、早期発見に努めなくてはならない。

- (4) 一般に消炎鎮痛剤は胃腸障害などの副作用を起こしやすい薬剤であるため、患者の状態を十分観察し、副作用の発現に留意する必要がある。
- (5) 消炎鎮痛剤は対症療法であり感染症に伴う発熱、疼痛、炎症等の臨床症状を不顕性化し症状の軽快を見るが、その間にも原因である細菌、真菌が増殖し、感染は増悪するため、原因療法として適切な抗菌剤を併用し、慎重に投与する必要がある。
- (6) 一般に消炎鎮痛剤の2剤以上の併用は、期待するほどの相加作用はあまり得られず、むしろ副作用が多くなることが考えられることから記載されている。
- (7) 小児に投与することを目的とした薬剤を除く、全ての薬剤の開発試験段階において小児は投与対象から除外されており、使用成績データが無いため安全性が確立していない。

7. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素 CYP2C9 で代謝される。

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リトナビル [ノービア]	本剤の血中濃度が大幅に上昇し、重篤な副作用を起こすおそれがある。	リトナビルのチトクロームP450に対する阻害作用によると考えられる。

(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン等	クマリン系抗凝血剤（ワルファリン等）の作用を増強したとの報告があるので、血液凝固能検査を行うなど注意すること ⁴⁸⁾ 。	本剤のヒトでの蛋白結合率が99.8%と高いため、ワルファリンの活性型が増加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(SSRI)	本剤との併用により出血傾向が増強するおそれがある。	SSRIの投与により血小板凝集能が阻害され、併用により出血傾向が増大すると考えられる。
アスピリン	本剤との併用により、低用量アスピリンの血小板凝集抑制作用が減弱するおそれがある。	血小板のシクロオキシゲナーゼ-1 (COX-1) とアスピリンの結合を阻害するためと考えられる。
	双方又は一方の医薬品の副作用の発現頻度が増加したとの報告がある。	両剤ともにプロスタグランジン合成阻害作用を示すためと考えられる。
非ステロイド性消炎鎮痛剤	本剤との併用により、消化性潰瘍、胃腸出血の発現が高まるおそれがある。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リチウム製剤 炭酸リチウム	リチウムの血中濃度が上昇し、リチウム中毒を呈したとの報告があるので、血中リチウム濃度を測定するなど注意すること ⁴⁹⁾ 。	本剤の腎におけるプロスタグランジン生合成阻害により、これらの薬剤の腎排泄が減少し、血中濃度が上昇するためと考えられる。
メトトレキサート	本剤との併用により、メトトレキサートの作用が増強するおそれがある。併用する場合には観察を十分に行い慎重に投与すること。	
ジゴキシン ジギトキシン	本剤との併用により、これらの薬剤の作用が増強するおそれがある。併用する場合には観察を十分に行い慎重に投与すること。	本剤の腎におけるプロスタグランジン生合成阻害により、これらの薬剤の腎排泄が減少し、血中濃度が上昇するためと考えられる。
チアジド系利尿薬 ヒドロクロロチアジド等	他の非ステロイド性消炎鎮痛剤とチアジド系利尿薬との併用により、チアジド系利尿薬の作用が減弱したとの報告がある。	本剤の腎におけるプロスタグランジン生合成阻害により、水、ナトリウムの排泄が減少するためと考えられる。
フロセミド	本剤との併用により、フロセミドの作用が減弱したとの報告がある ⁵⁰⁾ 。	
カリウム保持性利尿剤 スピロラクトン等 エプレレノン	本剤との併用により、降圧作用の減弱、腎機能障害患者における重度の高カリウム血症が発現するおそれがある ⁵¹⁾ 。	本剤の腎におけるプロスタグランジン生合成阻害によるためと考えられる。
ACE阻害剤 アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤 β遮断薬	本剤との併用により、これらの薬剤の降圧作用が減弱するおそれがある。	
コレステラミン	本剤の排泄が促進され、血中濃度半減期が短縮したとの報告がある ⁵²⁾ 。	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。
副腎皮質ステロイド剤 プレドニゾン等	本剤との併用により、消化性潰瘍、胃腸出血の発現が高まるおそれがある。	両剤とも消化管粘膜を傷害するため、併用した場合その影響が大きくなると考えられる。
シクロスポリン タクロリムス	本剤との併用により、これらの薬剤の腎毒性が高まるおそれがある。	プロスタグランジン生合成阻害に伴う腎血流量低下により、腎障害の副作用が相互に増強されると考えられる。

(3) 食物、嗜好品等による影響

特になし

「参考」¹⁰⁾

22名の健康成人を早朝空腹時投与群と朝食後投与群の2群に分け、両群のそれぞれにピロキシカム30mgまたは60mgを1回投与した。その結果、空腹時投与群と食後投与群ではAUCおよび半減期には差が認められなかったが、Cmaxおよび最高血中濃度到達時間 (Tmax) に差がみられ、食事によりCmaxが低くなり吸収が遅延することが認められた。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

承認時及び承認後6年間（1982年6月～1988年6月）の調査において、副作用（臨床検査値の変動を含む）は総症例40,309例中1,565例（3.88%）に認められ、発現件数は2,193件であった。その主なものは、胃・腹部痛、胃・腹部不快感552件（1.37%）、浮腫206件（0.51%）、嘔気（悪心）、嘔吐146件（0.36%）、発疹130件（0.32%）、食欲不振95件（0.24%）、胃もたれ感82件（0.20%）等であった。³⁵⁾

なお、本項には承認時以降発現した頻度が不明な副作用も含む。

1) 重大な副作用と初期症状

- 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（0.2%未満）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) ショック、アナフィラキシー様症状（蕁麻疹、潮紅、血管浮腫、呼吸困難等）（頻度不明^{注)}）を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明^{注)}）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 再生不良性貧血、骨髄機能抑制（頻度不明^{注)}）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) 急性腎不全、ネフローゼ症候群（頻度不明^{注)}）があらわれることがあるので、乏尿、血尿、尿蛋白、BUN・血中クレアチニン上昇、高カリウム血症、低アルブミン血症等があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) AST (GOT)・ALT (GPT)の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸（頻度不明^{注)}）があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種 類	0.1～2%未満 又は頻度不明 ^{注)}	0.1%未満
消 化 器	胃・腹部痛、胃・腹部不快感、胃のもたれ、食欲不振、悪心・嘔吐、下痢・軟便、口内炎、膣炎 ^{注)}	便秘、舌炎、胃炎、腹部膨満感
血 液	—	貧血、顆粒球減少、血小板減少、紫斑、血小板機能低下（出血時間の延長）、白血球増加、赤血球減少
肝 臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇	Al-P 上昇、LDH 上昇
腎 臓	—	BUN 上昇、蛋白尿
過 敏 症	発疹、瘙痒	光線過敏症、湿疹、発赤、蕁麻疹
精神神経系	—	眠気、めまい、頭痛 耳鳴、手足のしびれ
そ の 他	浮腫、腫脹 ^{注)}	口渇、全身倦怠感 肩こり、発熱、動悸 ほてり、発赤

注) 自発報告又は外国での報告のため頻度不明。

3) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常

時期	承認時までの調査	使用成績調査の累計 (' 82. 6 ~ ' 88. 6)	計
調査施設数	198	2, 823	2, 940
調査症例数	1, 455	38, 854	40, 309
副作用発現症例数	198	1, 367	1, 565
副作用発現件数	292	1, 901	2, 193
副作用発現症例率	13. 61	3. 52	3. 88
副作用の種類		副作用発現件数(%)	
皮膚・皮膚附属器障害	18 (1. 24)	179 (0. 46)	197 (0. 49)
発疹	9 (0. 62)	121 (0. 31)	130 (0. 32)
そう痒感	9 (0. 62)	55 (0. 14)	64 (0. 16)
単純疱疹	1 (0. 07)	—	1 (0. 002)
滲出性紅斑	—	1 (0. 002)	1 (0. 002)
脱毛(症)	—	1 (0. 002)	1 (0. 002)
紅斑性発疹	—	8 (0. 02)	8 (0. 02)
皮膚炎	—	6 (0. 02)	6 (0. 01)
湿疹	—	11 (0. 03)	11 (0. 03)
色素沈着	—	1 (0. 002)	1 (0. 002)
蕁麻疹	—	7 (0. 02)	7 (0. 02)
水疱性皮疹	—	2 (0. 01)	2 (0. 004)
光線過敏症	—	1 (0. 002)	1 (0. 002)
丘疹性皮疹	—	1 (0. 002)	1 (0. 002)
中枢・末梢神経系障害	11 (0. 76)	48 (0. 12)	59 (0. 15)
頭痛・頭重感	7 (0. 48)	20 (0. 05)	27 (0. 07)
めまい・ふらふら(感)	4 (0. 27)	20 (0. 05)	24 (0. 06)
意識混濁	—	1 (0. 002)	1 (0. 002)
顔面神経麻痺	—	1 (0. 002)	1 (0. 002)
緊張亢進<肩こり>	4 (0. 27)	3 (0. 01)	7 (0. 02)
平衡障害	—	1 (0. 002)	1 (0. 002)
知覚減退<手足のしびれ>	1 (0. 07)	4 (0. 01)	5 (0. 01)
嘔声	—	1 (0. 002)	1 (0. 002)
自律神経系障害	4 (0. 27)	19 (0. 05)	23 (0. 06)
口渇	4 (0. 27)	6 (0. 02)	10 (0. 02)
発赤	—	12 (0. 03)	12 (0. 03)
発汗	—	1 (0. 002)	1 (0. 002)
視覚障害	—	2 (0. 01)	2 (0. 004)
眼精疲労	—	2 (0. 01)	2 (0. 004)
聴覚・前庭障害	4 (0. 27)	2 (0. 01)	6 (0. 01)
耳鳴	4 (0. 27)	1 (0. 002)	5 (0. 01)
難聴	—	1 (0. 002)	1 (0. 002)
その他の特殊感覚障害	2 (0. 14)	3 (0. 01)	5 (0. 01)
味覚異常	2 (0. 14)	3 (0. 01)	5 (0. 01)
精神障害	6 (0. 41)	10 (0. 03)	16 (0. 04)
眠気	6 (0. 41)	10 (0. 03)	16 (0. 04)

副作用の種類	承認時までの調査	副作用発現件数(%)	計
消化器障害	121 (8.32)	825 (2.12)	946 (2.35)
胃・腹部痛	69 (4.74)	259 (0.67)	552 (1.37)
胃・腹部不快感		224 (0.58)	
胃もたれ感<胸やけ感>	18 (1.24)	64 (0.16)	82 (0.20)
食欲不振	11 (0.76)	84 (0.22)	95 (0.24)
嘔気(悪心)	14 (0.96)	104 (0.27)	118 (0.29)
嘔吐	2 (0.14)	26 (0.07)	28 (0.07)
下痢・軟便	11 (0.76)	44 (0.11)	55 (0.14)
腹部膨満感・腹鳴	3 (0.21)	13 (0.03)	16 (0.04)
便秘	4 (0.27)	14 (0.04)	18 (0.04)
胃炎	1 (0.07)	9 (0.02)	10 (0.02)
胃潰瘍	—	42 (0.11)	42 (0.10)
消化性潰瘍	—	2 (0.01)	2 (0.004)
出血性胃潰瘍	—	6 (0.02)	6 (0.01)
胃・十二指腸潰瘍	—	3 (0.01)	3 (0.01)
出血性胃・十二指腸潰瘍	—	1 (0.002)	1 (0.002)
十二指腸潰瘍	—	8 (0.02)	8 (0.02)
再発性十二指腸潰瘍	—	1 (0.002)	1 (0.002)
穿孔性胃潰瘍	—	2 (0.01)	2 (0.004)
胃腸出血	—	2 (0.01)	2 (0.004)
口内炎	9 (0.62)	39 (0.10)	48 (0.12)
舌炎	—	7 (0.02)	7 (0.02)
胃腸症状	—	68 (0.18)	68 (0.17)
メレナ	—	11 (0.03)	11 (0.03)
おくび	—	1 (0.002)	1 (0.002)
口唇炎	—	3 (0.01)	3 (0.01)
吐血	—	2 (0.01)	2 (0.004)
排便回数増加	—	1 (0.002)	1 (0.002)
舌尖部発疹	1 (0.07)	—	1 (0.002)
肝臓・胆管系障害	19 (1.31)	76 (0.20)	95 (0.24)
GOT上昇	12 (0.82)	48 (0.12)	60 (0.15)
GPT上昇	17 (1.17)	51 (0.13)	68 (0.17)
γ-GTP上昇	—	11 (0.03)	11 (0.03)
肝機能障害	—	13 (0.03)	13 (0.03)
トランスアミナーゼ(値)上昇	—	2 (0.01)	2 (0.004)
TTT上昇	—	6 (0.02)	6 (0.01)
黄疸	—	2 (0.01)	2 (0.004)
LAP上昇	—	3 (0.01)	3 (0.01)
ZTT上昇	—	3 (0.01)	3 (0.01)
総ビリルビン上昇	—	5 (0.01)	5 (0.01)
代謝・栄養障害	10 (0.69)	74 (0.19)	84 (0.21)
Al-P上昇	7 (0.48)	23 (0.06)	30 (0.07)
LDH上昇	—	14 (0.04)	14 (0.03)
BUN上昇	3 (0.21)	31 (0.08)	34 (0.08)
総コレステロール高値	—	1 (0.002)	1 (0.002)
中性脂肪高値	—	1 (0.002)	1 (0.002)
尿糖	—	3 (0.01)	3 (0.01)
血中尿酸上昇	—	5 (0.01)	5 (0.01)
高カリウム血症	—	1 (0.002)	1 (0.002)
低アルブミン血症	—	1 (0.002)	1 (0.002)
血中クレアチニン上昇	1 (0.07)	5 (0.01)	6 (0.01)
CPK上昇	—	2 (0.01)	2 (0.004)

副作用の種類	承認時までの調査	副作用発現件数(%)	計
心・血管障害(一般)	—	4(0.01)	4(0.01)
高血圧	—	2(0.01)	2(0.004)
血圧上昇	—	1(0.002)	1(0.002)
チアノーゼ	—	1(0.002)	1(0.002)
心拍数・心リズム障害	1(0.07)	7(0.02)	8(0.02)
動悸・心悸亢進	1(0.07)	6(0.02)	7(0.02)
頻脈	—	1(0.002)	1(0.002)
呼吸器系障害	—	3(0.01)	3(0.01)
息苦しい	—	1(0.002)	1(0.002)
咽頭異和感	—	1(0.002)	1(0.002)
呼吸不全	—	1(0.002)	1(0.002)
赤血球障害	6(0.41)	29(0.07)	35(0.09)
貧血	1(0.07)	16(0.04)	17(0.04)
ヘモグロビン値減少	4(0.27)	10(0.03)	14(0.03)
赤血球減少	4(0.27)	8(0.02)	12(0.03)
ヘマトクリット値減少	2(0.14)	4(0.01)	6(0.01)
白血球・網内系障害	5(0.34)	11(0.03)	16(0.04)
白血球減少(症)	1(0.07)	6(0.02)	7(0.02)
白血球増多(症)	1(0.07)	2(0.01)	3(0.01)
好中球減少(症)	1(0.07)	—	1(0.002)
好酸球増多(症)	2(0.14)	3(0.01)	5(0.01)
血小板・出血凝血障害	—	11(0.03)	11(0.03)
血小板減少(症)	—	6(0.02)	6(0.01)
出血傾向	—	2(0.01)	2(0.004)
術後出血	—	1(0.002)	1(0.002)
紫斑(症)	—	3(0.01)	3(0.01)
鼻出血	—	1(0.002)	1(0.002)
プロトロンビン時間延長	—	1(0.002)	1(0.002)
泌尿器系障害	3(0.21)	22(0.06)	25(0.06)
乏尿<尿量減少>	1(0.07)	2(0.01)	3(0.01)
頻尿	—	4(0.01)	4(0.01)
血尿	—	4(0.01)	4(0.01)
蛋白尿	2(0.14)	3(0.01)	5(0.01)
尿変色	—	3(0.01)	3(0.01)
腎機能異常	—	5(0.01)	5(0.01)
円柱尿	—	1(0.002)	1(0.002)
尿中WBC増加	—	1(0.002)	1(0.002)
排尿障害	—	1(0.002)	1(0.002)
女性生殖(器)障害	—	1(0.002)	1(0.002)
生理不順	—	1(0.002)	1(0.002)
一般的全身障害	33(2.27)	198(0.51)	231(0.57)
浮腫	32(2.20)	174(0.45)	206(0.51)
倦怠(感)	4(0.27)	6(0.02)	10(0.02)
感冒様症状	1(0.07)	—	1(0.002)
発熱	—	8(0.02)	8(0.02)
悪寒	—	2(0.01)	2(0.004)
ほてり	—	9(0.02)	9(0.02)
疼痛	—	1(0.002)	1(0.002)
全身異和感	—	1(0.002)	1(0.002)
全身嫌悪	—	1(0.002)	1(0.002)
ESR亢進	—	3(0.01)	3(0.01)
CRP陽性	—	2(0.01)	2(0.004)
体重減少	—	1(0.002)	1(0.002)

副作用の種類	承認時までの調査	副作用発現件数(%)	計
ピリピリ感	—	1(0.002)	1(0.002)
脱力(感)	—	1(0.002)	1(0.002)
抵抗機能障害	—	10(0.03)	10(0.02)
アフタ性口内炎	—	10(0.03)	10(0.02)
症状不明	—	5(0.01)	5(0.01)

(3) 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

患者背景因子別副作用発現頻度

背景因子		副作用例数/集計対象(発現率%)
性	男	152/9257 (1.64)
	女	359/11940 (3.01)
	不明	0/ 6 (0)
年齢 (歳)	15未満	3/ 262 (1.15)
	15～19	5/ 626 (0.80)
	20～29	24/2367 (1.01)
	30～39	50/2904 (1.72)
	40～49	87/3392 (2.56)
	50～59	113/4215 (2.68)
	60～69	123/3681 (3.34)
	70～79	84/3027 (2.78)
	80以上	22/ 721 (3.05)
	不明	0/ 8 (0)
対象疾患	関節リウマチ	63/1274 (4.95)
	変形性関節症	35/1374 (2.55)
	腰痛症	54/2974 (1.82)
	肩関節周囲炎	8/ 663 (1.21)
	頸肩腕症候群	23/ 823 (2.79)
	外傷後	13/1270 (1.02)
	手術後	13/ 790 (1.65)
	抜歯後	13/1184 (1.10)
	その他	46/3619 (1.27)
重症度	軽症	112/7200 (1.56)
	中等症	337/12680 (2.66)
	重症	59/1211 (4.87)
	不明	3/ 112 (2.68)
合併症	なし	319/15391 (2.07)
	あり	192/5784 (3.32)
	不明	0/ 28 (0)
併用薬剤	なし	87/6819 (1.28)
	あり	424/14383 (2.95)
	不明	0/ 1 (0)

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

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
〔重篤な喘息発作を誘発又は再発させることがある〕

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

過敏症の既往歴のある患者
気管支喘息のある患者
〔喘息発作を誘発させることがある〕

副作用³⁾

(1) 重大な副作用

2) ショック、アナフィラキシー様症状（蕁麻疹、潮紅、血管浮腫、呼吸困難等）（頻度不明^{注)}）を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

種 類	0.1～2%未満 又は頻度不明 ^{注)}	0.1%未満
過 敏 症	発疹、痒痒	光線過敏症、 湿疹、発赤、 蕁麻疹

注) 自発報告又は外国での報告のため頻度不明。

9. 高齢者への投与

高齢者への投与

高齢者には慎重に投与すること（「6. 重要な基本的注意」(1)の項参照）

10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

妊婦・産婦・授乳婦等への投与

- (1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
- (2) 動物実験（ラット）で周産期投与により分娩遅延が報告されているので⁴⁵⁾、妊娠末期には投与しないこと。
- (3) 妊娠末期のラットに投与した実験で、胎児の動脈管収縮が報告されている⁴⁶⁾。
- (4) 母乳中への移行が報告されているので^{40) 47)}、授乳中の婦人に投与する場合には授乳を中止させること。

11. 小児等への投与

小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

VIII-8- (1) -3) 「項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常」参照

13. 過量投与

- (1) 非ステロイド性消炎鎮痛剤の過量投与時の一般的な兆候・症状、処置は次のとおりである。
兆候・症状：嗜眠、傾眠、悪心・嘔吐・心窩部痛
処 置：催吐、胃洗浄、活性炭投与、浸透圧性下剤投与、その他症状に応じた支持療法及び対症療法
- (2) 本剤は蛋白結合率が高いため、透析による除去は有用ではないと考えられる。

14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

薬剤交付時

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

15. その他の注意

非ステロイド性消炎鎮痛剤を長期間投与されている女性において、一時的な不妊が認められたとの報告がある^{36) ~39)}。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

(1) 消化器系におよぼす影響

1) 胃粘膜におよぼす影響³⁾

ラットに薬剤を経口投与し、18時間後に胃を摘出し、潰瘍の有無を観察した。

ピロキシカムのUD₅₀ (50%のラットに潰瘍を惹起させる薬剤量) は21.5mg/kg、インドメタシンでは8.2mg/kgとなり、ピロキシカムの潰瘍惹起作用はインドメタシンの約1/3以下と弱いことが認められた。またピロキシカムによる胃障害の強さもインドメタシンの約1/2以下であった。

2) 安全係数³⁾

ピロキシカムの抗炎症・鎮痛作用の作用発現用量と潰瘍惹起用量から求めた安全係数は最小2.2、最大67.2であった。ピロキシカムの安全係数を1とし、インドメタシン、フェニルブタゾンと比較すると両剤ともピロキシカムよりはるかに小さい値を示した。

このことよりピロキシカムの潰瘍発生に対する安全性はインドメタシン、フェニルブタゾンより2~17倍高いものと考えられる。

3) 「参考」ヒトの胃腸管に対する影響⁸⁾

健康成人にピロキシカム、アスピリンを4日間投与し、⁵¹Cr標識赤血球を用いた糞中出血量の測定および胃内視鏡検査による胃粘膜変化の観察を行い、薬剤の消化管に対する影響を検討した。アスピリン投与群では全例に出血がみられたが、ピロキシカム投与群では出血は認められなかった。

また、内視鏡検査ではアスピリン投与群5例中4例に紅斑などの炎症所見がみられ、うち1例は軽度のびらんを伴っていたが、ピロキシカム投与群においては炎症所見は認められなかった。

(2) 腎機能におよぼす影響^{3), 9)}

1) 尿量および尿中電解質におよぼす影響 (ピロキシカム単独投与時)

実験前16時間絶食したラットに (ただし水は自由摂取) 薬剤を生理食塩液に懸濁し投与した。投与後5時間、ラットを代謝ケージに入れ、尿量、尿中Na⁺、K⁺、Cl⁻を測定した。一般に非ステロイド性抗炎症剤には抗利尿作用がみられるが、ピロキシカムも同様に尿量、尿中Na⁺及びCl⁻排泄量に減少傾向を示した。

2) 尿量および尿中電解質におよぼす影響 (利尿剤との併用時)

1) と同様の方法により、ピロキシカム100mg/kgとトリクロロメチアジド0.5mg/kgとを併用した場合の尿量および尿中Na⁺、K⁺、Cl⁻を測定した。トリクロロメチアジド併用群では対照群より尿量および尿中電解質排泄は増加し、その程度はトリクロロメチアジド単独投与群とほぼ同等であった。また、ピロキシカムによる尿排泄抑制作用の可逆性を検討するために3日後に薬剤を投与しないで実施した尿排泄試験成績では投与群と対照群との間の差は認められず、ピロキシカムでみられた尿排泄抑制作用は可逆的と考えられる。

(3) 平滑筋におよぼす影響^{3),9)}

1) 摘出腸管の自動運動におよぼす影響

ウサギの摘出小腸を用い、自動運動におよぼすピロキシカムの影響を検討した。

ピロキシカムは 10^{-6} g/mL (液槽内の濃度) までの濃度では影響をおよぼさず、 10^{-5} g/mL以上の濃度で運動の抑制がみられた。なおこの抑制は洗浄により回復した。

2) 摘出子宮の自動運動におよぼす影響

非妊娠、妊娠ラットの摘出子宮を用い、自動運動におよぼすピロキシカムの影響を検討した。

ピロキシカムは非妊娠ラット子宮に対して 10^{-4} g/mL (液槽内の濃度) で影響をおよぼさなかった。妊娠ラット子宮に対して 10^{-5} g/mLで影響をおよぼさず、 10^{-4} g/mLで軽度の抑制傾向がみられた。なお、この抑制作用は洗浄により回復した。

3) アセチルコリンおよびヒスタミンによる摘出腸管の収縮におよぼす影響

モルモットの摘出回腸を用い、アセチルコリンまたはヒスタミンによる収縮におよぼすピロキシカムの収縮抑制率を測定した。

アセチルコリンによる収縮に対し、ピロキシカム 10^{-5} ~ 10^{-4} g/mL (液槽内の濃度) では軽度の抑制がみられ、ヒスタミンによる収縮に対しては、ピロキシカム 10^{-5} g/mLでは影響をおよぼさず、 10^{-4} g/mLで抑制がみられた。

4) 摘出気管平滑筋におよぼす影響

モルモットの摘出気管標本をConstantineの方法により作製し、張力変化におよぼすピロキシカムの影響を検討した。

ピロキシカム 10^{-5} g/mL (液槽内の濃度) では影響がみられず、 10^{-4} g/mLで軽度の弛緩作用がみられた。アセチルコリンによる気管平滑筋収縮に対してピロキシカム 10^{-5} g/mLでは影響をおよぼさず、 10^{-4} g/mLで抑制を示した。

(4) その他の一般薬理作用^{3),9)}

マウス、ラット、モルモット、ウサギ、ネコ、イヌを用いてピロキシカムの一般薬理作用を検討した。ピロキシカムは前述したように大量投与で他の非ステロイド性消炎鎮痛剤全般にみられる潰瘍惹起作用、抗利尿作用、摘出平滑筋自動運動抑制作用を示したが臨床投与量では中枢神経系、呼吸、循環器系、自律神経系に影響せず、また、マウス小腸輸送能、神経一筋伝達能に対する作用および局所麻酔作用も示さなかった。

2. 毒性

(1) 急性毒性試験

表1. LD₅₀値（観察期間30日）¹⁶⁾

動物種	系 統	投与方法	年令	性	動物数	LD ₅₀ 値mg/kg (95%信頼限界)
マウス	ICR系	経 口	5W	♂	100	390 (311~489)
				♀	100	350 (281~435)
		皮 下	5W	♂	90	300 (219~412)
				♀	90	308 (242~393)
腹腔内	5W	♂	60	350 (285~430)		
		♀	60	380 (326~443)		
		静脈内	5W	♂	10	>6.0*
ラット	SD系	経 口	5W	♂	90	450 (369~549)
				♀	100	520 (411~612)
		皮 下	5W	♂	60	260 (217~312)
				♀	50	148 (116~188)
腹腔内	5W	♂	90	365 (312~427)		
		♀	90	335 (285~436)		
ハムスター	ゴールデン	経 口	7W	♂	28	1180 (834~1670)
イヌ	雑 種	経 口	成犬	♂, ♀	18	108 (51~229)
サル	アカゲザル	経 口	成獣	♀	2	1000***

※：投与しうる最大量

※※：致死例の発現した用量

(2) 亜急性毒性試験

表2. 亜急性毒性試験^{16) 19) ~23)}

動 物	1日投与量 (mg/kg/day)	投与方法	投与期間	最大無作用量 (mg/kg/day)	所 見
ラ ッ ト (SD系)	2.5 5 10 20 40	経 口	1ヵ月	5	20mg、40mg群に穿孔性の消化管潰瘍に併発した腹膜炎による死亡例が発生し、10mg群の雌で体重増加抑制、胃のびらんがみられた。
	2.5 5 10 20 40	腹腔内	1ヵ月	5	潰瘍発生などの毒性を発現する用量は経口投与の場合と同様であった。
ハムスター (ゴールデン)	100 300 600	経口	1ヵ月	100	600mg群の雌雄、300mg群の雌で胃に潰瘍がみられ、潰瘍穿孔による死亡例が発生した。
サ ル (アカゲザル)	2.5 5 10	経 口	3ヵ月	4	10mg群で軽度な消化管病変がみられたのみで、他に薬剤投与に関連したと考えられる変化はなかった。

(3) 慢性毒性

表3. 慢性毒性試験^{16) 19) ~23)}

動物	1日投与量 (mg/kg/day)	投与方法	投与期間	最大無作用量 (mg/kg/day)	所見
ラット (SD系)	1 2.5 5 10	経口	12ヵ月	1	5mg、10mg群の雌雄、2.5mgの雌では多発性消化管潰瘍が、2.5mg以上の群で雌雄ともに腎乳頭部の壊死がみられた。いずれの変化も雌で強く性差がみられた。
ハムスター (ゴールデン)	50 75 150 300	経口	12ヵ月		50mg以上の群で胃のびらんないし潰瘍がみられ、150mg群の雌、300mg群の雌雄に潰瘍穿孔による死亡例が発生した。腎乳頭部の壊死は雄75mg以上、雌50mg以上にみられた。
サル (アカゲザル)	2.5 5 10	経口	12ヵ月	5	10mg群の雌で腎障害がみられた他は、問題となる変化はみられなかった。

(4) 生殖試験

ラットにピロキシカムを2.5, 5, 10mg/kg経口投与した。妊娠前および妊娠初期投与試験では非ステロイド性抗炎症剤に共通してみられる着床数の減少があったが、交尾率、妊娠率に影響はみられなかった。胎児の器官形成期投与試験では催奇形成作用はみられなかった。ラットの周産期・授乳期投与試験では他の非ステロイド性消炎鎮痛剤で報告されているように種特異的な分娩障害がみられたため、乳母哺育を行った。

10mg/kgでは生存胎児体重の減少、出生児離乳率の低下がみられたが2.5mg/kg、5mg/kgでは対照群と差はなかった。²⁴⁾

(5) 毒性における動物差、性差（系統差）

経口投与におけるLD₅₀値を比較すると、マウス、ラット、イヌに比し、ハムスター、サルで大きな値が得られた。

(6) その他の特殊毒性

1) 依存性試験²⁶⁾

ラットを用い、ピロキシカムの身体依存性形成能について検討した。ピロキシカム2.5, 5mg/kgまたは1~5mg/kg（2週間毎に漸増）を約7週間連続経口投与後に投薬を中止したが禁断症状は認められなかった。

2) 抗原性試験²⁷⁾

ピロキシカムの抗原性についてモルモットの全身性アナフィラキシー試験、マウス、ラットでのIgE型抗体産生誘発試験、ウサギ抗血清を用いての沈降反応・赤血球凝集反応およびモルモットでのPCA反応により検討したが、抗原性は認められなかった。

3) 視聴覚に及ぼす影響^{22) 23) 27)}

モルモットにピロキシカム10mg/kg及び50mg/kgを28日間連続経口投与し、聴覚に及ぼす影響を検討したが、異常は認められなかった。また、ラット及びハムスターの慢性毒性試験で聴覚に及ぼす影響を検討したが、影響は認められなかった。

4) 変異原性試験²⁸⁾

ピロキシカムの突然変異誘発性を微生物を用いた点突然変異試験、宿主経路試験および前進突然変異試験、マウス骨髄細胞およびヒトリンパ球による細胞遺伝学的試験およびマウスでの優性致死試験を行って検討したが、いずれの試験でもピロキシカムの突然変異誘発性は認められなかった。

5) 発がん性試験²⁹⁾

ピロキシカムの発がん性について、ラットにピロキシカムを0.3, 1, 3mg/kgになるよう飼料に混入して18ヶ月間連続摂取させ検討したが、ピロキシカム投与群と対照群との間に差は認められなかった。

3. 動物での体内動態¹⁰⁾

(1) 吸収

ラットにピロキシカムを10mg/kgを経口投与した場合、投与後1時間に最高血中濃度(47.8 μg/mL)が得られ、血中からの消失半減期は5.7時間であった。

また、経口投与時の血中濃度一時間曲線下面積(AUC)は静脈内投与と大差なく、経口投与したピロキシカムの生物学的利用率は高かった。

イヌでは、最高血中濃度(18.7 μg/mL)は投与後2時間で認められ、半減期は約36時間であった。

(2) 分布

ラットに経口投与した場合、ラットでは肝臓、腎臓以外の臓器・組織濃度は血中濃度より低かった。

イヌでも、経口投与24時間後における臓器・組織内濃度は血中濃度より低かった。

³⁵S-ピロキシカムを経口投与したマウスのカラゲニン足蹠炎症部位への放射能の分布は非炎症足蹠より高かった。

(3) 代謝

³H-ピロキシカムを経口投与したラット、イヌの尿・糞で認められた代謝物は5'-ヒドロキシピロキシカムとその抱合体、N-メチルベンゾスルフィミド、ベンゾスルフィミド及び脱水閉環体であった。

(4) 排泄

ピロキシカムを経口投与した時、ラットでは尿中に約76%、糞中には約22%が排泄された。

イヌでは、尿中に約43%、糞中に約57%であった。

(5) その他

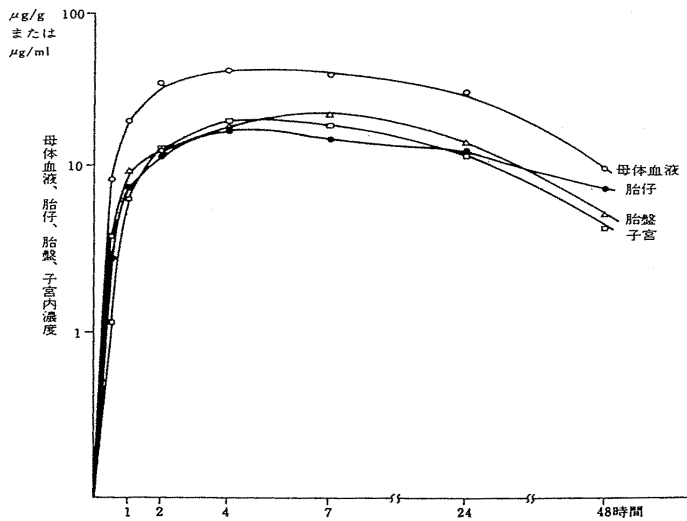
1) 蓄積性

ラットにピロキシカム10mg/kg/日を連続21日間及びイヌに1mg/kg/日を連続16日間又は³H-ピロキシカム1mg/kg/日を20日間連続投与しても、血中、臓器・組織内に蓄積性を認めなかった。

2) 胎児移行

妊娠ラットにピロキシカム10mg/kgを経口投与し、母体血液、胎児、胎盤および子宮内濃度を測定した。図5に示すように母体血液、胎児、胎盤、子宮内濃度は投与4~7時間後に最高に達し、その後母体の血中濃度の減少にともない、胎児、胎盤、子宮内濃度も減少した。いずれの測定時においても胎児、胎盤、子宮内濃度は母体の血中濃度より低い傾向を示した。

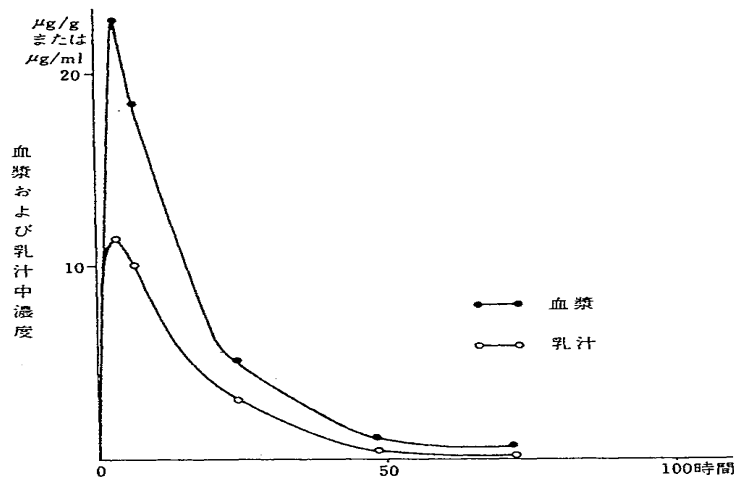
図7. 妊娠ラットのバキソ10mg/kg経口投与時の母体血液、胎児、胎盤、子宮内濃度



3) 乳汁中への移行性

授乳ラットにピロキシカム10mg/kgを経口投与し、乳汁中濃度および血中濃度を測定した。乳汁中濃度は投与4時間後に最高 (11.5 µg/mL) に達し、以後漸減した。いずれの測定時においても乳汁中濃度は授乳ラットの血中濃度のほぼ1/2を示した。

図8. 血漿及び乳汁中移行性



4) 炎症部位への移行性

マウスの後肢足蹠にカラゲニンを用いて炎症をおこさせ、ピロキシカム20mg/kg (³⁵S-ピロキシカム) を経口投与したときの後肢足蹠のオートラジオグラムを作製した。炎症足蹠への放射能分布は非炎症足蹠より高く、ピロキシカムは炎症組織に高濃度に移行することが認められた。

5) 胎盤関門通過性

妊娠ラットにピロキシカム10mg/kgを経口投与し、母体血液、胎児、胎盤および子宮内濃度を測定した。母体血液、胎児、胎盤、子宮内濃度は投与4~7時間後に最高に達し、その後母体の血中濃度の減少にともない、胎児、胎盤、子宮内濃度も減少した。いずれの測定時においても胎児、胎盤、子宮内濃度は母体の血中濃度より低い傾向を示した。

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限

使用期限：4年（外箱に表示の期限内に使用すること）

2. 貯法・保存条件

室温保存

3. 薬剤取扱い上の注意

該当しない

4. 承認条件

該当しない

5. 包装

バキソカプセル10：100カプセル（PTP）

バキソカプセル20：100カプセル（PTP）

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：フェルデン坐剤20mg、フェルデン軟膏0.5%

同効薬：インドール酢酸系、プロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤など

7. 国際誕生年月日

1978年11月

8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号

承認年月日：1982年 6月15日

承認番号：(57AM) 617（バキソカプセル10）

(57AM) 618（バキソカプセル20）

9. 薬価基準収載年月日

1982年 8月12日

10. 効能・効果追加、用法・用量追加等の年月日及びその内容

2008年 4月 3日「外傷後、手術後及び抜歯後の消炎、鎮痛」の効能又は効果を削除

11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

1994年 9月 8日

12. 再審査期間

該当しない

13. 長期投与の可否

本剤は厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付け）による「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

バキソカプセル10：1149017M1030

バキソカプセル20：1149017M2079

15. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 伊藤 照弥, 他 : 社内資料
- 2) 藤井 敏雄, 他 : 社内資料
- 3) 大槻 勲夫, 他 : 薬理と治療, 8 (12), 4623, 1980
- 4) E. H. Wiseman et al : Animal Pharmacology studies with Piroxicam. 社内資料
- 5) 渡辺 勲, 他 : 社内資料
- 6) T. J. Carty et al : Piroxicam, A Potent Inhibitor of Prostaglandin Production in Cell Culture, Structure-Activity Study. Prostaglandins, 19 (1), 51, 1980
- 7) T. J. Carty et al : Piroxicam, A Structurally Novel Anti-inflammatory Compound Mode of Prostaglandin Synthesis Inhibition Prostaglandins, 19 (5), 671, 1980
- 8) J. R. Bianchin : Summary Number 38-3-Aspirin/Piroxicam G. I. Toleration-. 社内資料
- 9) 大槻 勲夫, 他 : 社内資料
- 10) 田中 悌二, 他 : 社内資料
- 11) 七川 敏次, 他 : リウマチ、20 (3) : 214, 1980
- 12) 田井 賢, 他 : 社内資料
- 13) P. Nuotio et al : Pharmacokinetic and Clinical Study of Piroxicam. Royal Society of Medicine International Congress and Symposium Series, No 1 : 25, 1978., Academic Press., London
- 14) D. C. Hobbs et al : Piroxicam Pharmacokinetics in Man : Aspirin and Artacid Interaction Studies. J. Clin. Pharmacol, 19 (5-6) : 270, 1979
- 15) Study 20 : Biotrans formation in Man at Steady-state. 社内資料
- 16) 野口 晏弘, 他 : 薬理と治療, 8 (12), 125, 1980
- 17) Study 19 : Disposition in Man Over Extended Period. 社内資料
- 18) 菅原 幸子, 他 : 薬理と治療, 9 (2), 507, 1981
- 19) 白沢 春之, 他 : 社内資料
- 20) 白沢 春之, 他 : 社内資料
- 21) Preclinical Safety Evaluation of CP-1671 A Three-Month Study in Monkeys. 社内資料
- 22) 白沢 春之, 他 : 社内資料
- 23) One-Year, Oral Dose study in Monkeys with CP-1671. 社内資料
- 24) 酒井 健夫, 他 : 社内資料
- 25) 大槻 勲夫, 他 : 社内資料
- 26) 酒井 健夫, 他 : 社内資料
- 27) 酒井 健夫, 他 : 社内資料
- 28) Genetic Toxicology Report and Addendum
- 29) Chronic Toxicity Study in Rats with CP-16171 (Piroxicam). 社内資料
- 30) 入交昭一郎, 他 : 薬理と治療, 9 (12), 309, 1981
- 31) 景山 孝正, 他 : 医学と薬学, 5 (1), 189, 1981
- 32) 青木 虎吉, 他 : 医学と薬学, 5 (1), 179, 1981
- 33) 山本 真, 他 : 医学と薬学, 5 (1) : 169, 1981

- 34) 渡部 洋三, 他 : 医学と薬学, 5 (1) : 159, 1981
- 35) 厚生省薬務局 : 医薬品研究, 25(11), 1026, 1994
- 36) Mendonca, L.L.F., et al : Rheumatology, 39 : 880, 2000
- 37) Akil, M., et al : Br. J. Rheumatol., 35(1) : 76, 1996
- 38) Smith, G., et al : Br. J. Rheumatol., 35(5) : 458, 1996
- 39) Calmels, C., et al : Rev. Rhum(Engl. Ed.), 66(3) : 167, 1999
- 40) Ostensen, M. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 25 : 829, 1983
- 41) 七川 歆次, 他 : リウマチ, 20 (3), 220, 1980
- 42) 景山 孝正, 他 : 臨床成人病, 11(6), 927, 1981
- 43) 青木 虎吉, 他 : 臨床成人病, 11(7), 1101, 1981
- 44) 山本 真, 他 : 臨床薬理, 12(3), 277, 1981
- 45) 酒井 建夫, 他 : 薬理と治療, 8(12), 4655, 1980
- 46) 門間 和夫, 他 : 日本新生児学会雑誌, 20(3), 508, 1984
- 47) Ostensen, M., et al : Eur. J. Clin. Clin. Pharmacol., 35 : 567, 1988
- 48) Jacotot, B., et al : Proceeding of 9th European Congress of Rheumatology : 46, 1979
- 49) 宮川 朋大, 他 : 精神医学, 38(2) : 205, 1996
- 50) Baker, D. E. : Drug Intell. Clin. Pharm., 22 (6) : 505, 1988
- 51) Mathews A., et al. : Vet Hum Toxicol., 28 (3) : 224, 1986
- 52) Ferry, D. G., et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol., 39 (6) : 599, 1990
- 53) 金沢 真雄, 他 : 医学と薬学, 16(4), 1055, 1986
- 54) E. H. Wiseman, et al : 社内資料
- 55) 入交昭一郎, 他 : 薬理と治療, 9 (12), 5143, 1981

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

主な外国での発売状況

1982年イタリアで承認されて以来、フランス等で承認されている（2008年4月現在）。

XIII. 備 考

文献請求先

大正富山医薬品株式会社 お客様相談室

〒170-8635 東京都豊島区高田3-25-1

TEL 0120-591-818

9 : 00～17 : 30 (土・日・祝日、当社休日除く)