

貯 法：室温保存、気密容器
使用期限：外箱に表示

非ステロイド性鎮痛・抗炎症剤
劇薬 ハイペン錠100mg
劇薬 ハイペン錠200mg
Hypen® Tablets
＜エトドラク錠＞

日本標準商品分類番号

8 7 1 1 4 9

	100mg	200mg
承認番号	(6AM)1112	(6AM)1113
薬価収載	1994年8月	1994年8月
販売開始	1994年9月	1994年9月
再審査結果	2003年3月	2003年3月

Z17

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（ただし、「慎重投与」の項参照）
[プロスタグランジン生合成阻害作用に基づき胃の血流量が減少するため、消化性潰瘍を悪化させることがある。]
- 重篤な血液の異常のある患者
[白血球・赤血球・血小板減少が報告されているため、血液の異常を悪化させることがある。]
- 重篤な肝障害のある患者
[副作用として肝障害が報告されており、悪化するおそれがある。]
- 重篤な腎障害のある患者
[プロスタグランジン生合成阻害作用に基づく腎血流量低下作用があるため、腎障害を悪化させることがある。]
- 重篤な心機能不全のある患者
[プロスタグランジン生合成阻害作用に基づくNa・水分貯留傾向があるため、心機能不全を悪化させることがある。]
- 重篤な高血圧症のある患者
[プロスタグランジン生合成阻害作用に基づくNa・水分貯留傾向があるため、血圧を上昇させることがある。]
- 本剤の成分に対し過敏症のある患者
- 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
[シクロオキシゲナーゼの活性を阻害するので、喘息を誘発することがある。]
- 妊婦末期の女性（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

※※

組成・性状

1. 組成

ハイペン錠100mg：1錠中エトドラク100mgを含有する。添加物として乳糖水和物、トウモロコシデンプン、クロスカルメロースナトリウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、プロピレングリコール、酸化チタン、カルナウバロウ、黄色三산화鉄を含有する。

ハイペン錠200mg：1錠中エトドラク200mgを含有する。添加物として乳糖水和物、トウモロコシデンプン、クロスカルメロースナトリウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、プロピレングリコール、酸化チタン、カルナウバロウ、黄色三산화鉄を含有する。

2. 製剤の性状

ハイペン錠100mg及びハイペン錠200mgは淡黄色のフィルムコーティング錠である。

製品名	表	裏	側面	識別コード	重量(mg)	直径(mm)	厚さ(mm)
ハイペン錠100mg				116	130	7.1	3.5
ハイペン錠200mg				117	260	9.2	4.3

※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、頸腕症候群、腱鞘炎

手術後並びに外傷後の消炎・鎮痛

用法・用量

通常、成人にはエトドラクとして1日量400mgを朝・夕食後の2回に分けて経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

使用上の注意

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 消化性潰瘍の既往歴のある患者

[プロスタグランジン生合成阻害作用に基づき胃の血流量が減少するため、消化性潰瘍を再発させることがある。]

(2) 非ステロイド性消炎鎮痛剤の長期投与による消化性潰瘍のある患者で、本剤の長期投与が必要であり、かつミソプロストールによる治療が行われている患者

[ミソプロストールは非ステロイド性消炎鎮痛剤により生じた消化性潰瘍を効能・効果としているが、ミソプロストールによる治療に抵抗性を示す消化性潰瘍もあるので、本剤を継続投与する場合には、十分経過を観察し、慎重に投与すること。]

(3) 血液の異常又はその既往歴のある患者

[白血球・赤血球・血小板減少が報告されているため、血液の異常を悪化あるいは再発させることがある。]

(4) 肝障害又はその既往歴のある患者

[副作用として肝障害が報告されており、悪化あるいは再発させることがある。]

(5)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基づく腎血流量低下作用があるため、腎障害を悪化あるいは再発させることがある。〕

(6)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基づくNa・水分貯留傾向があるため、心機能障害を悪化させることがある。〕

(7)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基づくNa・水分貯留傾向があるため、血圧を上昇させることがある。〕

(8)過敏症の既往歴のある患者

(9)気管支喘息のある患者

〔病態を悪化させることがある。〕

(10)SLE（全身性エリテマトーデス）の患者

〔SLE症状（腎障害等）を悪化させることがある。〕

(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（「高齢者への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

(1)消炎鎮痛剤による治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること。

(2)慢性疾患（関節リウマチ、変形性関節症等）に対し本剤を用いる場合には、次の事項を考慮すること。

1)長期投与する場合には定期的に臨床検査（尿検査、血液検査及び肝機能検査等）を行うこと。また、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

2)薬物療法以外の療法も考慮すること。

(3)急性疾患に対し本剤を用いる場合には、次の事項を考慮すること。

1)急性炎症及び疼痛の程度を考慮し、投与すること。

2)原則として同一の薬剤の長期投与を避けること。

3)原因療法があればこれを行うこと。

(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。

※※(5)感染症を不顕性化するおそれがあるので、感染症を合併している患者に用いる場合には必要に応じて適切な抗菌剤を併用し、観察を十分に行い慎重に投与すること。

(6)他の消炎鎮痛剤との併用は避けることが望ましい。

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
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン等	プロトロンビン時間の延長（出血を伴うことがある）があらわれたとの報告がある。抗凝血作用を増強することがあるので注意し、必要があれば減量すること。	本剤のヒトでの蛋白結合率は、99%と高く、蛋白結合率の高い薬剤と併用すると血中に活性型の併用薬が増加し、その薬剤の作用が増強されるためと考えられている。
チアジド系利尿降圧剤 ヒドロフルメチアジド ヒドロクロロチアジド 等	利尿降圧作用を減弱するおそれがある。	本剤の腎におけるプロスタグランジン合成阻害作用により、水、Naの排泄を減少させるためと考えられている。

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	血中リチウム濃度を上昇させ、リチウム中毒を起こすおそれがあるので、血中のリチウム濃度に注意し、必要があれば減量すること。	本剤の腎におけるプロスタグランジン合成阻害作用により、炭酸リチウムの腎排泄を減少させ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中濃度を高めるおそれがあるので、観察を十分に行うこと。	本剤の腎における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腎排泄を減少させるためと考えられている。

4. 副作用

総症例7,473例中副作用の報告されたものは335例（4.48%）であった。その主なものは、腹痛（1.58%）、悪心・嘔吐（0.48%）、食欲不振（0.25%）、下痢（0.24%）、口内炎（0.17%）、消化不良（0.17%）、胃炎（0.16%）等の消化器症状、発疹（0.45%）、そう痒感（0.16%）等の皮膚症状、AST（GOT）、ALT（GPT）、Al-Pの上昇等の肝機能異常（0.32%）であった。（再審査終了時）

なお、自発報告のみで報告された副作用は頻度不明とした。

(1)重大な副作用

1) ショック

ショック（頻度不明）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本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) アナフィラキシー様症状

アナフィラキシー様症状（呼吸困難、蕁麻疹、全身潮紅、血管浮腫、喘鳴等）（頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) 消化性潰瘍（穿孔を伴うことがある）

消化性潰瘍（0.1%未満）があらわれることがあり、また、穿孔に至る場合もあるので、異常（胃痛、嘔吐、吐血・下血等を伴う胃腸出血）が認められた場合には観察を十分に行い、必要に応じて本剤の減量、休薬、投与中止等の適切な処置を行うこと。

4) 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）

皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）（いずれも頻度不明）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本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5) 汎血球減少、溶血性貧血、無顆粒球症、血小板減少

汎血球減少、溶血性貧血、無顆粒球症、血小板減少（いずれも頻度不明）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本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

6) 腎不全

急性腎不全（間質性腎炎、腎乳頭壊死等）や慢性腎不全の急性増悪（いずれも頻度不明）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本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

7) 肝機能障害、黄疸

AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）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本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

8) うっ血性心不全

うっ血性心不全（頻度不明）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本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

9) 好酸球性肺炎、間質性肺炎

好酸球性肺炎、間質性肺炎（いずれも頻度不明）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線上の異常陰影等の異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤投与等の適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

種類	頻度	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{注2)}
皮膚 ^{注1)}	発疹、そう痒感	蕁麻疹、紅斑	光線過敏症、紫斑、斑状出血、皮膚血管炎（白血球破砕性血管炎を含む）	
消化器	腹痛、悪心・嘔吐、食欲不振、下痢、口内炎、消化不良、胃炎	腹部膨満感、舌炎、口渇、便秘	しゃっくり	
精神神経系		めまい、しびれ、眠気、頭痛	振戦	
肝臓	肝機能異常〔AST (GOT)、ALT (GPT)、 Al-P の上昇等〕			
腎臓	腎機能異常（蛋白尿、BUNの上昇等）	顕微鏡的血尿		
血液	貧血	白血球減少	好酸球増多	
その他	浮腫	発熱、胸痛、倦怠感、ほてり	発赤、排尿困難、動悸、喘息、味覚異常、視覚異常（かすみ目等）	

注1) 投与を中止すること。

注2) 国内あるいは海外の自発報告に基づく記載のため頻度不明。

5. 高齢者への投与

高齢者では、一般的に腎機能の低下により高い血中濃度が持続したり、血漿アルブミンの減少により、遊離の薬物の血中濃度が高くなるおそれがある。本剤は、主として腎臓から排泄され、また、血漿アルブミンとの結合性が強い薬物であるので、少量（例えば200mg/日）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。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

※※(1)妊婦（妊娠末期以外）又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。投与する際には、必要最小限にとどめ、適宜羊水量を確認するなど慎重に投与すること。妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。シクロオキシゲナーゼ阻害剤（経口剤、坐剤）を妊婦に使用し、胎児の腎機能障害及び尿量減少、それに伴う羊水過少症が起きたとの報告がある。

※※(2)妊娠末期の女性には投与しないこと。〔動物実験（ラット）で分娩障害が報告されている。〕

(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。

※※(4)授乳中の女性に投与することを避け、やむをえ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）で乳汁中への移行が報告されている。〕

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

ビリルビン試験で偽陽性を示すことがある（尿中に排泄されるフェノール性代謝物による）。

9. 過量投与

本剤は過量投与に関する情報が少なく、典型的な臨床症状は確立していない。非ステロイド性消炎鎮痛剤の過量投与時の一般的な徴候・症状、処置は次のとおりである。

徴候・症状：嗜眠、傾眠、悪心・嘔吐、心窩部痛

処置：催吐、活性炭投与、浸透圧性下剤投与

本剤は蛋白結合率が高いため、強制利尿、血液透析等はそれほど有用ではないと考えられる。

10. 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。〕

11. その他の注意

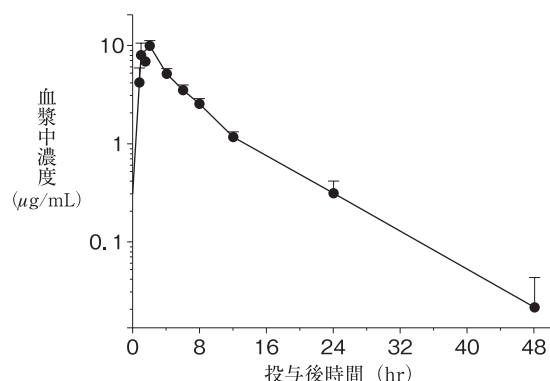
(1)国内において1日600mgを超える用量での安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

(2)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。

薬物動態^{1), 2)}

1. 血漿中濃度

健康成人5例にエトドラク200mgを単回経口投与した場合、血漿中未変化体濃度は投与後1.4時間で最高値に達し、その後、6時間の半減期で消失した。



健康成人にエトドラク200mgを単回経口投与した後の血漿中未変化体濃度推移曲線は一次吸収を伴うtwo compartment model式に基づく理論曲線を示す。

各点は平均値±標準誤差（n = 5）

2. 薬物動態パラメータ

健康成人5例にエトドラク200mgを単回経口投与した時の薬物動態パラメータは次のとおりである。

Dose (mg/body)	T _{max} (hr)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-48hr} (μg·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
200	1.4 ± 0.2	12.2 ± 0.8	61.1 ± 8.3	6.03 ^{注3)}

平均値±標準誤差（n = 5）



- 注3) 一次吸収を伴うtwo compartment model式に平均血漿中濃度をあてはめ、算出した。
- 3.血清蛋白結合率
ヒト血清中での*in vitro*蛋白結合率は0.5～50μg/mLの濃度範囲で98.6～98.9%であった。
- 4.尿中排泄率
健康成人5例にエトドラク200mgを単回経口投与した場合、エトドラク、6-OH体及び7-OH体が投与量のそれぞれ15.8、3.6及び16.8%尿中に排泄された。これらの大部分はいずれもグルクロン酸抱合体として存在していた。
- 5.反復投与時の吸収及び排泄
健康成人6例にエトドラク200mgを1日2回5日間反復経口投与した場合、血漿中未変化体濃度推移及び尿中排泄は、単回投与時と大差なく、蓄積性は認められなかった。

臨床成績^{3)～16)}

国内で実施された二重盲検比較試験を含む臨床試験において、評価対象総計1,331例における臨床成績は次のとおりである。

疾患名	中等度改善以上例数 /評価対象例数	改善率
関節リウマチ	123/474	25.9%
変形性関節症	175/275	63.6%
腰痛症 肩関節周囲炎 頸腕症候群	223/367	60.8%
腱鞘炎	28/52	53.8%
手術後・外傷後 ^{注4)}	106/163	65.0%

注4) 鎮痛効果の発現は30分以内に43.6% (71/163)、60分以内に77.9% (127/163) であった。

薬効薬理

1.急性炎症モデル動物における作用^{17)～19)}

エトドラクはカラゲニン浮腫（ラット）及びコンカナバリンA浮腫（ラット）に対し5mg/kg（p.o.）以上で抑制作用を示し、紫外線紅斑（モルモット）におけるED₅₀値は8.98mg/kg（p.o.）である。コンカナバリンA浮腫に対する抑制作用はインドメタシン及びジクロフェナクNaより強い。

2.慢性炎症モデル動物における作用^{17)、19)～21)}

エトドラクは肉芽腫形成（ラット）に対し1mg/kg（p.o.）以上でインドメタシンと同程度の抑制作用を示し、アジュバント関節炎（ラット）に対し0.5mg/kg（p.o.）以上、MRL/lprマウスの関節炎に対し1mg/kg（p.o.）以上及びコラーゲン関節炎（マウス）に対し10mg/kg（p.o.）で抑制作用を示す。MRL/lprマウスでの関節軟骨・骨組織の障害に対する抑制作用はインドメタシンより強い。

3.鎮痛作用^{17)、19)}

酢酸ライシング法（マウス）におけるエトドラクのED₅₀値は3.67mg/kg（p.o.）であり、ビール酵母注射足及びコンカナバリンA注射足の圧刺激疼痛（ラット）に対するエトドラクのED₅₀値はそれぞれ9.24mg/kg（p.o.）及び3.88mg/kg（p.o.）である。

4.作用機序（*in vitro*）^{17)、18)、22)～25)}

エトドラクは①プロスタグランジンE₂ 生合成阻害作用（シクロオキシゲナーゼ-2選択的阻害作用）、②多形核白血球機能抑制作用（ライソゾーム酵素遊離抑制作用、活性酸素産生抑制作用、遊走抑制作用）、③ブラジキニン産生抑制作用を有することが明らかにされている。

有効成分に関する理化学的知見

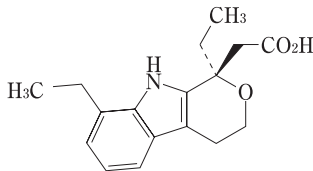
一般名：エトドラク（Etodolac）（JAN）

化学名：2-[(1*RS*)-1,8-Diethyl-1,3,4,9-tetrahydropyrano[3,4-*b*]indol-1-yl]acetic acid

分子式：C₁₇H₂₁NO₃

分子量：287.35

化学構造式：



及び鏡像異性体

性状：本品は白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末である。
本品はメタノール又はエタノール（99.5）に溶けやすく、水にほとんど溶けない。
本品のメタノール溶液（1→50）は旋光性を示さない。

融点：約147℃（分解）

分配係数：n-オクタノール／第2液；17.8

包装

ハイベン錠100mg：PTP100錠、500錠、1000錠

ハイベン錠200mg：PTP100錠、500錠、700錠、1000錠
バラ500錠

主要文献

- 1) 栗山欣彌ほか：臨床医薬, 3(4), 419-446(1987)
- 2) 本田一義ほか：医薬品研究, 22(1), 109-123(1991)
- 3) 本間光夫ほか：臨床医薬, 7(Suppl. 1), 3-27 (1991)
- 4) 本間光夫ほか：臨床医薬, 7(Suppl. 1), 29-50(1991)
- 5) 小野啓郎ほか：臨床医薬, 7(Suppl. 1), 51-68(1991)
- 6) 小野啓郎ほか：臨床医薬, 7(Suppl. 1), 69-86(1991)
- 7) 青木虎吉ほか：臨床医薬, 7(Suppl. 1), 87-98(1991)
- 8) 廣畑和志ほか：臨床医薬, 7(Suppl. 1), 99-109(1991)
- 9) 小坂志朗ほか：臨床医薬, 7(Suppl. 1), 111-128(1991)
- 10) 本間光夫ほか：臨床医薬, 7(Suppl. 1), 129-154(1991)
- 11) 長屋郁郎ほか：臨床医薬, 7(Suppl. 1), 155-175(1991)
- 12) 青木虎吉ほか：臨床医薬, 7(Suppl. 1), 177-193(1991)
- 13) 田邊剛造ほか：臨床医薬, 7(Suppl. 1), 195-212(1991)
- 14) 福田眞輔ほか：臨床医薬, 7(Suppl. 1), 213-225(1991)
- 15) 青木虎吉ほか：臨床医薬, 7(Suppl. 1), 227-239(1991)
- 16) 室田景久ほか：臨床医薬, 7(Suppl. 1), 241-254(1991)
- 17) K. Inoue, et al. : Arzneimittel Forschung, 41(1), 228-235(1991)
- 18) K. Inoue, et al. : Arzneimittel Forschung, 41(1), 235-239(1991)
- 19) K. Inoue, et al. : Biol. Pharm. Bull., 17(12), 1577-1583(1994)
- 20) H. Yoshida-Suzuka, et al. : Agents and Actions, 33(3/4), 310-313(1991)
- 21) K. Inoue, et al. : Agents and Actions, 39, 187-194(1993)
- 22) 提中順一ほか：炎症, 15(5), 409-411(1995)
- 23) K. Inoue, et al. : Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids, 51, 451-455(1994)
- 24) K. Inoue, et al. : Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids, 51, 457-462(1994)
- 25) K. Glaser, et al. : Eur. J. Pharm., 281, 107-111(1995)

文献請求先

日本新薬株式会社 製品情報担当
☎601-8550 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14
フリーダイヤル 0120-321-372
TEL 075-321-9064
FAX 075-321-9061

製造販売元

日本新薬株式会社

京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14