

承認内容の要旨

一般名： ジクロフェナクナトリウム

販売名： ナボルゲル
ボルタレンゲル

承認取得者名： エスエス製薬株式会社
同仁医薬化工株式会社

承認日： 平成 12 年 1 月 18 日

効能・効果：

下記疾患並びに症状の鎮痛・消炎

変形性関節症、肩関節周囲炎、腱・腱鞘炎、腱周囲炎、上腕骨上顆炎(テニス肘等)、
筋肉痛(筋・筋膜性腰痛症等)、外傷後の腫脹・疼痛

調査報告書

平成11年7月12日
新医薬品第三調査会

調 査	一 般 名	ジクロフェナクナトリウム
品 目	販 売 名	ナポールゲル、ボルタレンゲル
製造承認を申請した会社名	エスエス製薬株式会社、同仁医薬化工株式会社	
<p>調査の概要</p> <p>本薬は有効成分としてジクロフェナクナトリウムを 1.0%含有する経皮吸収型のゲル状軟膏剤である。原薬は 1965 年にスイスのチバガイギー社で開発されたフェニル酢酸系の非ステロイド性消炎鎮痛薬で、経口剤及び坐剤が既に承認されている。本薬は本邦で初めて開発されたジクロフェナクナトリウムの経皮吸収型製剤であり、外国では開発されていない。今回、「下記疾患並びに症状の鎮痛・消炎：変形性関節症、肩関節周囲炎、腱・腱鞘炎、腱周囲炎、上腕骨上顆炎（テニス肘等）、筋肉痛（筋・筋膜性腰痛症等）、外傷後の腫脹・疼痛」を効能・効果として、エスエス製薬株式会社及び同仁医薬化工株式会社より製剤の製造承認申請がなされた。</p> <p>原薬は日局品を使用する。</p> <p>製剤の「規格及び試験方法」については、 回答を了承し、「規格及び試験方法」は、適切に設定されたものと判断した。</p> <p>製剤の「安定性」については、pH の低下及びチューブ内の均一性等についてコメントを求め、回答を了承し、最終包装形態において、室温で3年間安定であることを確認した。</p> <p>単回投与毒性試験はラットを用いた経皮投与により実施された。観察された症状あるいは剖検所見はいずれも非ステロイド性消炎鎮痛剤で見られるものであった。また、概略の致死量はジクロフェナクナトリウムとして 120 mg/kg 以上と判断した。</p> <p>反復投与毒性試験はラットを用いて 30 日間経皮投与により実施された。ジクロフェナクナトリウムとして 8 mg/kg/day 投与群では、リンパ球率の減少、好中球率の増加を伴う白血球数の増加、総蛋白の減少、空回腸の潰瘍形成とその穿孔による腹膜炎が見られた。4 mg/kg/day 投与群の雌に病理組織学的検査で盲腸に潰瘍形成が認められた。2 mg/kg/day 投与群では、本薬に起因すると思われる変化は認められなかったため、無毒性量は 2 mg/kg/day と判断した。</p> <p>皮膚感作性試験及び皮膚光感作性試験はモルモットを用いて検討されたが、共に陰性と判断した。</p> <p>ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験では、刺激性は見られなかった。また、眼粘膜刺激性試験では、本薬及び基剤において、角膜の混濁、虹彩の充血、結膜の発赤、浮腫、分泌物などの刺激</p>		

症状が認められ、いずれも中等度の刺激性と判定された。

モルモットを用いた光毒性試験では、照射及び非照射部位とも皮膚反応が見られず、光毒性は陰性と判定された。

劣化品のウサギ皮膚一次刺激性試験では、刺激性は見られなかった。

劣化品のモルモット光毒性試験では、照射及び非照射部位とも皮膚反応が見られず、光毒性は陰性と判定された。

調査会にて、

①ラット単回経皮投与毒性試験で見られた蒼白化のメカニズムと潰瘍及び潰瘍痕が生じた部位

②ラット 30 日間反復経皮投与毒性試験において 8 mg/kg/day 投与群で見られた精囊及び右副腎の重量減少並びに脾臓の髓外造血増加のメカニズム、腺胃の粘膜上皮の変性について申請者に説明を求めた。

①について申請者は、経皮吸収されたジクロフェナクナトリウムは血中に入り、塩基性条件下である腸管内で生成されたジクロフェナクが消化管粘膜に潰瘍を引起こした結果貧血状態となり、蒼白化が生じたものと推察した。また、潰瘍及び潰瘍痕が生じた部位は、空腸及び回腸の粘膜全層及び筋層であると説明し、調査会はこれを了承した。

②について申請者は、精囊の重量減少及び右副腎の重量減少は、正常範囲内の変動と、脾臓の髓外造血増加については、非ステロイド性消炎鎮痛剤に共通して報告されている持続的な消化管への出血の代償機構によるものと、腺胃の粘膜上皮の変性は、炎症細胞の浸潤は見られず、潰瘍、び爛、壊死は認められなかったと説明し、調査会はこれを了承した。

本製剤の効力を裏付ける試験は、各種の炎症モデル動物を用いて行われ、局所適用により急性炎症、亜急性炎症及び慢性炎症に対する抑制作用が認められた。また、侵害受容（疼痛）反応に対する抑制作用が認められた。その効力はインドメタシン製剤とほぼ同程度であった。調査会では本製剤と他薬との相互作用についてコメントを求めたところ、ニューキノロン系抗菌剤との併用には注意する必要があるとの判断から、使用上の注意に相互作用の項目を設けて注意書きを記載することとされたので回答を了承した。

本薬の吸収・分布・代謝・排泄は、ラット、モルモット、ウサギ及びヒトにおいて検討された。

¹⁴C 標識した本薬を雄性ラット正常皮膚に単純適用 (SA) すると、血液中総放射能濃度は低水準で推移した。損傷皮膚への適用後は、正常皮膚に比して、C_{max} で約 40 倍、AUC で約 4 倍有意に高い数値を示した。また同じく正常皮膚への密封包帯法 (ODT) では、SA に比して、C_{max} は約 11 倍、AUC は約 3 倍有意に高値であった。同じく雄性ラット正常皮膚に SA で 1 日 1 回 10 日間反復経皮投与すると、血液中総放射能濃度は 1~2 回で定常状態に達すると考えられた。モルモットへの投与に関しては、ラットの場合と同様の結果を示した。

雄性ラットに単回経皮投与後の分布に関しては、肝臓、腎臓、小腸及び塗布部皮膚で血漿より高い分布性を示した。また塗布後の薬物は筋肉に移行することが判明し、本薬の局所選択性が示された。さらに反復経皮投与後の各組織内濃度の塗布回数による増加は見られなかった。

本薬経皮投与 1 時間後の血漿中には遊離型ジクロフェナクが最も多く、24 時間後では 5-OH 体

の抱合型が最も多かった。また反復投与時の血漿中代謝物の存在比は単回投与時とほぼ同じであった。一方、尿中主代謝物は 4'-OH 体の抱合型であった。塗布部皮膚では大部分が遊離型ジクロフェナクであった。

雄性ラットに SA で単回経皮投与後の尿及び糞中累積排泄率は正常皮膚でそれぞれ 20% 及び 23% であり、損傷皮膚及び ODT 投与時には尿・糞中ともこれらよりも高い値を示した。1 日 1 回反復投与時には、7～8 回塗布で定常状態に達した。また反復投与後の尿と糞の排泄率の割合は単回投与時とほぼ同様であった。

ヒトにおいては、健康男子の腰背部に本薬 2.5～7.5 g を経皮適用後、血漿中動態は投与量間に差はなく、尿中総排泄率にも差は認められなかった。これは本薬経皮投与後の体循環血への移行量が極めて少なく、2.5 g で吸収はプラトーに達していることによると考えられた。また反復経皮投与による体内動態の変化はなく、蓄積性も無いことが示された。患者に対する本薬経皮吸収及び組織移行性は加齢によって影響を受けることは少ないことも示された。

調査会では、代謝経路において、抱合体がグルクロン酸抱合体か硫酸抱合体かの同定がされていない理由についてコメントを求めたが、存在比率が小さく、また薬効が無いことも考慮して同定しなかったという回答がなされた。ヒトに本薬を ODT で反復経皮投与した場合、吸収が速くなり吸収量が増大する理由についてコメントが求められたが、適用部位の皮膚の角質層中の水分含量が増大したこと、適用部位の皮膚が損傷状態を呈したことに起因するとの推察が提出された。また使用上の注意において、適用上の注意、使用方法の項に「密封包帯法での使用により、全身的投与と同様の副作用が発現する可能性があるため、密封包帯法で使用しないこと。」と記載することが回答された。本薬の皮膚濃度が高い場合、筋肉、滑膜、血漿などの濃度が低い理由についてもコメントが求められ、本薬は投与後角質層に移行し皮下組織あるいは血中に分布するが、その際に角質層の構造や構成成分の個体差により、角質層の親和性に差が生じその親和性が高い場合は皮下組織から血中への移行性が低下するために、皮膚中の濃度が高く、皮下組織あるいは血中濃度が低くなるという考えが提出された。調査会では、これらの回答を了承した。

臨床試験は、健康成人 51 例及び健康高齢者 7 例を対象とした第 I 相試験、及び整形外科領域の疼痛性疾患（変形性膝関節症、変形性股関節症、肩関節周囲炎、腱・腱鞘炎、腱周囲炎、上腕骨上顆炎、筋肉痛、一般外傷性疾患）を対象とした第 II 相試験、第 III 相試験、一般臨床試験が、合計 1917 例を対象として実施された。

第 I 相試験は、1% 製剤 7.5g を ODT による経皮適用単回投与試験を行い安全性に問題はなかった。しかし、同量を 6 日間反復投与した場合には、全例に塗布部位の熱感訴えがあり、中には皮膚紅斑、疼痛、搔痒感が認められる症例もあった。これら副作用は基剤中の によるものと推定され、塗布後直ちに密封したことにより、 が揮発せず皮膚を刺激したものであると考えられた。実際の使用では密封することはないと考えられたため、SA による経皮適用試験を 2.5g、5.0g 及び 7.5g の 3 用量について単回投与を行い、1 回 2.5g、1 日 3 回、7 日間と、1 回 7.5g、1 日 1 回、7 日間投与の反復投与試験を健康成人において行った。また、高齢者を対象とした試験を実施し、特に問題となる副作用は認めなかった。

前期第 II 相試験は、まず、2% 製剤を 1 日数回塗布して有効性を見たところ、変形性関節症

70.0%、肩関節周囲炎 100%、腱・腱鞘炎 75.0%、上腕骨上顆炎 100%、筋肉痛 50%、一般外傷性疾患 90%の改善率が得られた。副作用は認められず、安全性に問題ないと考えられた。次に、用量設定試験として、0.5%、1%、2%の3濃度で変形性膝関節症を対象として試験を行い、0.5%製剤で57.5%、1%製剤で65.2%、2%製剤で67.1%の有効率が認められ、副作用発現率は0.5%製剤7.4%、1%製剤5.3%、2%製剤12.5%と2%製剤が他の用量より副作用が多かったため、臨床推奨用量として1%製剤が適当と考えられた。選択した1%製剤を用いて肩関節周囲炎、腱・腱鞘炎、腱周囲炎、上腕骨上顆炎、筋肉痛、一般外傷性疾患を対象とした試験を行った結果、有効性、安全性が確認された。

第Ⅲ相試験は、プラセボとの二重盲検比較試験及びジクロフェナクナトリウム経口剤とのダブルダミー法による二重盲検比較試験、インドメタシン軟膏との比較試験を行った。基剤を用いたプラセボとの二重盲検比較試験は、変形性膝関節症を対象として行われ基剤に対して有意に優れた最終全般改善度を示し、副作用は両者に差はなかった。ジクロフェナクナトリウム経口剤との二重盲検比較試験は、腱・腱鞘炎、上腕骨上顆炎を対象として行われ、最終全般改善度、有用性では有意差はなかったが、安全性で本薬は有意に優れていた。最終全般改善度については同等性が検証されている。インドメタシン軟膏を対照薬とする比較試験は、肩関節周囲炎、筋肉痛、一般外傷性疾患を対象として行われた。肩関節周囲炎、筋肉痛では、最終全般改善度、安全性、有用性、副作用で有意差はみられなかった。一般外傷性疾患では最終全般改善度、安全性、副作用で有意差はみられなかったが、有用性について本薬が有意に優っていた。

一般臨床試験は整形外科領域の各種疼痛性疾患を対象として、長期投与試験を含めて行われ、改善率で変形性膝関節症 65.6%、肩関節周囲炎 68.8%、腱・腱鞘炎 83.3%、上腕骨上顆炎 50.0%、一般外傷性疾患 90.0%、筋・筋膜性腰痛症 72.2%、の成績が得られ、長期投与した場合には有効性が減弱する傾向はなく特記すべき副作用はみられなかった。

以上の結果を踏まえ調査会では、類薬（外用剤）が既に多種類市販されていることから、類薬の基剤による分類と臨床での使用状況について現状分析し、本薬の特徴および臨床的必要性についてコメントを求めた。回答概略は、経皮吸収型製剤には軟膏剤、ローション剤、貼付剤の3種あり、それぞれ用途別に使用されており、軟膏剤は、皮膚に密着して剥がれないこと、外観上目立たないこと等が利点で、このため外固定や包帯がしにくい体幹部、大きく動く部位、露出部位、複雑な形態の部位に使用されている。さらにマッサージ効果が期待される。また、これら外用剤はかぶれなどの副作用が見られることがあるので、治療上剤型の異なる薬剤が必要である。本薬は類薬に比べて強い抗炎症作用、鎮痛作用を有すること、類薬に比べ作用持続時間が長いこと、皮膚刺激性が少ないこと、使用感に優れることなどの利点を有し、臨床的に有用な薬剤である、との回答を得てこれを了承した。

なお、本申請は新投与経路医薬品としての申請であり、既承認のボルタレン経口剤、坐剤に加え、今回外皮用剤として使用できるよう申請がなされたことから、特別部会に上程して審議すべきものと判断した。

調査会では、以上のような審議を踏まえ、使用上の注意を整備した上で本薬を承認して差し支

えないとの結論に達したので、特別部会に上程することとした。なお、製剤は毒薬及び劇薬に該当しない。

販売名	申請会社	有効成分又は本質、薬効分類名等 (注3)	再審査期間 (注1)	備考
ナボールゲル ボルタレンゲル	エスエス製薬(株) 同仁医薬化工(株)	Ig中、ジクロフェナクトリウムを10mg含有する軟膏剤 新投与経路医薬品 (外用：従来は経口、直腸又は点眼) 効能・効果は 「下記疾患並びに症状の鎮痛・消炎 変形性関節症、肩関節周囲炎、腱・腱鞘炎、腱周囲炎、上腕骨上顆炎 (テニス肘等)、筋肉痛(筋・筋膜性腰痛症等)、外傷後の腫脹・疼痛」 (鎮痛、鎮痒、収斂、消炎剤：264)	6年 規制区分 指定医薬品	

(注1) 薬事法第14条の4第1項の規定に基づき承認の際に指示(又は指定)する期間。

(注2) 薬事法施行令(昭和36年政令第11号)第14条第1項第3号イ(1)ただし書きに規定する承認のための審査につき特に費用を要する医薬品として同法施行規則(昭和36年厚生省令第1号)第64条の1第1号の()内に規定する有効成分。

(注3) 薬効分類については平成2年4月に公表された薬効分類表を適用。