

ジョイクル関節注 30mg

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は、
生化学工業株式会社にあります。当該製品の適正使用の利用目的
以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

生化学工業株式会社

ジョイクル関節注 30mg

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

生化学工業株式会社

目次

1.5	起原又は発見の経緯及び開発の経緯	3
1.5.1	起原又は発見の経緯	3
1.5.2	変形性関節症の疾患特性	3
1.5.2.1	変形性関節症の疾患特性	3
1.5.2.2	変形性関節症の治療の現状	4
1.5.3	開発の経緯	6
1.5.3.1	品質試験及び非臨床試験の経緯	8
1.5.3.1.1	品質試験	8
1.5.3.1.2	非臨床試験	8
1.5.3.2	臨床開発の経緯	10
1.5.3.2.1	第 I 相試験（英国）（613/1111 試験）	11
1.5.3.2.2	第 II 相単回投与試験（613/1021 試験）	12
1.5.3.2.3	第 II 相反復投与試験（613/1022 試験）	12
1.5.3.2.4	第 III 相検証的試験（613/1031 試験）	12
1.5.3.2.5	第 III 相試験（613/1033 試験）	13
1.5.3.2.6	第 III 相長期投与試験（613/1032 試験）	13
1.5.3.2.7	独立行政法人医薬品医療機器総合機構との対面助言	13
1.5.3.2.8	申請効能以外の臨床試験	14
1.5.4	参考文献	14

表

表 1.5-1.	開発の経緯図	7
表 1.5-2.	実施した臨床試験の一覧	11

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウム（開発コード：SI-613）は、生化学工業株式会社が開発し、低分子量のヒアルロン酸ナトリウム（HA）にジクロフェナク（DF）を共有結合により化学的に結合させた化合物である。SI-613は、関節内でDFを遊離し、持続的な消炎鎮痛作用を示し、また、低分子量の関節内投与ヒアルロン酸ナトリウム製剤（IA-HA）と同様の関節機能改善作用を持つことを期待して創製された。非臨床試験では、SI-613は、関節炎モデル動物において持続的な消炎鎮痛作用を示した。また、SI-613は、ヒト軟骨細胞においてマトリックスメタロプロテアーゼ（MMP）-1、-3及び-13の産生を抑制し、さらにヒト変形性関節症（OA）患者由来滑膜細胞において高分子量ヒアルロン酸産生を促進し、関節機能改善作用を有すると考えられた⁽¹⁾。今回、臨床試験において、OA患者におけるSI-613のプラセボに対する有効性及び安全性が確認できたため、医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

1.5.2 変形性関節症の疾患特性

1.5.2.1 変形性関節症の疾患特性

OAは、中高年者の多くが罹患する関節疾患である。基本的な病態として、関節軟骨の変性、破壊と、それに続く関節辺縁や軟骨下骨における骨の増殖性変化があり、さらに二次的な滑膜炎がみられる⁽²⁾。OAの症状は、関節痛や関節水腫、可動域制限、関節の変形等がある。罹患関節が下肢の場合はこれらの症状に伴い歩行障害等が現れ、患者の日常生活動作（ADL）や生活の質（QOL）が阻害されることが問題となる⁽³⁾。

関節軟骨は、軟骨細胞と、軟骨細胞から産生されるII型コラーゲン、プロテオグリカン、ヒアルロン酸等を主成分とする細胞外基質から構成される。関節軟骨の有する衝撃吸収作用と極めて低い摩擦性は、軟骨細胞から産生される細胞外基質により維持されており、関節の可動性と支持性に寄与する。これら関節を構成する組織が傷害を受けると関節としての機能が低下する⁽⁴⁾。

関節軟骨の変性、破壊の主なメカニズムは、(1)細胞外基質の産生の障害と(2)細胞外基質の破壊の亢進の二つに大きく分けられる。軟骨細胞は、力学的ストレスや炎症刺激に対応し、細胞外基質を産生することで関節軟骨を保護するが、一方で、軟骨細胞や滑膜で産生されるアグリカナゼやMMPsが細胞外基質の主成分であるII型コラーゲンやプロテオグリカンを分解する。OAのような病的環境では、この細胞外基質の破壊が産生を上回り、細胞外基質の総量が低下する。また、OAの病変進行に伴い軟骨細胞から産生されるコラーゲン種がII型からI型に切り替わることで、元の硝子軟骨が線維軟骨に近い組織になり、衝撃吸収等の関節軟骨としての機能が低下していくと考えられている⁽⁴⁾。健康成人では、滑膜細胞から産生される分子量約400万のヒアルロン酸の存在により、関節液は高い粘弾性を有する。一方、OA患者では、ヒアルロン酸合成酵素（HAS）-1及び-2の遺伝子であるHAS1 mRNA及びHAS2 mRNAの発現低下により、滑膜細胞において産生

されるヒアルロン酸の量及び分子量が低下し、またヒアルロン酸分解酵素（HYAL）の遺伝子である *HYAL2 mRNA* の発現増加により、関節液中のヒアルロン酸の分解が亢進している。そのため、OA 患者の関節液は、ヒアルロン酸の濃度と分子量がともに低下し、粘弾性が低下している。さらに、関節液の粘弾性の低下は関節軟骨の変性、破壊を進行させると考えられている⁽⁵⁾。

OA は、膝や足、股関節等の四肢荷重関節、肩や肘等の上肢関節、脊椎等、様々な関節に発症するが、その病態は共通していると考えられている。一方で、主な発症と疾患の進展の原因は、罹患する関節によって異なる。何らかの疾患に続発して発症するものは二次性 OA、原因となる疾患を見いだせないものは一次性 OA と分類されるが⁽²⁾、膝 OA では一次性が大部分を占めるのに対し、変形性股関節症（股 OA）では寛骨臼形成不全に起因する二次性が大部分を占め、肩関節、肘関節及び足関節 OA では、外傷、過負荷に起因する二次性の割合が大きいと考えられている^{(2) (6) (7) (8)}。

国内の OA の大規模コホート調査（ROAD: Research on Osteoarthritis Against Disability）によると、X 線診断上の変形性膝関節症（膝 OA）患者は 2,530 万人（男性 860 万人、女性 1,670 万人）で、有症患者数は 780 万人（男性 220 万人、女性 560 万人）、膝 OA の年間発症者数は 190 万人（男性 50 万人、女性 140 万人）と推定されている^{(9) (10)}。その他の関節における OA 患者数は、膝 OA と比較すると少ない。しかし、国内の X 線診断上の股 OA の有病率は 1.0~4.3% と報告されていることから⁽¹¹⁾、決して軽視はできない。また、この比率は、高齢化の進行に伴い今後更なる増加が予想される。

1.5.2.2 変形性関節症の治療の現状

OA の治療目標は、症状の軽減と関節機能の維持又は改善である。主な治療方法は、非薬物療法（運動療法、減量、教育等）、薬物療法等の保存的治療であり、この両者の併用が OA の至適な管理において推奨されている⁽¹²⁾。関節破壊が進行した患者で、保存的治療で症状の改善が得られない場合は、手術的治療が考慮される。

OA に対して用いられる薬物療法は、それぞれの関節で共通しており、非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）の経口剤や外用剤、アセトアミノフェン、関節腔内注射剤として副腎皮質ステロイド製剤が用いられ、最近ではオピオイドやデュロキセチンも使用されている。一方、IA-HA は、膝 OA に対してのみ保険の適応が認められている。

日本整形外科学会（JOA）は、OA の中で最も患者数の多い膝 OA について、「変形性膝関節症の管理に関する OARSIS 勧告 OARSIS によるエビデンスに基づくエキスパートコンセンサスガイドライン（日本整形外科学会変形性膝関節症診療ガイドライン策定委員会による適合化終了版）⁽¹²⁾」（以下、膝 OA 診療ガイドライン）の中で、薬物療法における NSAID 及び関節腔内注射剤の推奨度を以下のように示している。

NSAID 経口剤は、推奨度 A（行うように強く推奨する）とされ、膝 OA 患者の疼痛緩和に有効であるとのエビデンスを有する。しかし、NSAID 経口剤は消化管障害のリスクが高く、重篤な消化性潰瘍、穿孔及び出血等を招くことがあり、消化管障害リスクは加齢や他剤併用のほか、治療期間の延長によっても増大する可能性があるため、NSAID 経口剤の長期投与は可能な限り回避するよう推奨されている。また、消化管障害リスクの高い患者に NSAID 経口剤を使用する場合は、消化管保護を目的としたプロトンポンプ阻害薬やミソプロストールの併用投与を考慮することとされている。そのほか、心臓血管系リスク因子のある患者に NSAID 経口剤を使用する場合は注意することとされている。

NSAID 外用剤は、推奨度 B（行うよう推奨する）とされ、適用部位の痒み、灼熱感及び皮疹等の局所反応の頻度は高いものの、NSAID 経口剤に比べて消化管障害のリスクを低減し、概して安全性に優れた製剤とされている。しかし、NSAID 外用剤の疼痛緩和に関する有効性は治療開始 2 週間以内においてのみ認められること、治療開始第 1 週の効果は NSAID 経口剤に比べて劣ることが示されている。また、膝 OA に対する NSAID 外用剤の長期使用を支持するエビデンスは得られていない。これらのことから、NSAID 経口剤への追加又は代替薬と位置づけられている。

副腎皮質ステロイド製剤の関節腔内投与は、推奨度 C（行うことを考慮して良い）とされ、特に NSAID が十分に奏効しない中等度～重度の疼痛がある患者、及び滲出液等の局所炎症の身体兆候を伴う患者に対する使用が考慮される。一方、膝 OA 患者に対する副腎皮質ステロイド関節腔内投与の安全性の程度を示すデータは限られており、長期間にわたり頻回に用いると感染や関節破壊を引き起こす恐れがあると考えられていることから（13）、頻繁すぎる使用に関する注意が喚起され、1 年に 4 回以上繰り返して行うことは一般的に推奨されていない。

IA-HA は、推奨度 B（行うよう推奨する）とされている。HA 製剤には低分子量と、架橋した HA を含む高分子量 HA の製剤が存在する。膝 OA 患者に対する IA-HA の有効性、費用対効果、ベネフィット／リスク比に関しては議論が続いているところではあるが、副腎皮質ステロイド製剤の関節腔内投与と比較して、作用発現は遅いものの、症状緩和作用は長く持続するとされている。IA-HA は、抗炎症作用、鎮痛作用及び関節軟骨の保護作用を有することが示唆されており、関節機能改善効果を有するとの報告がある（14）。また、高分子量 HA は、粘弾性が高く、衝撃吸収作用に優れるとされている一方で低分子量 HA は、粘弾性による効果は明確ではないが、組織浸透性が高く、細胞などへの直接的効果発現に有利と考えられている（15）。国内においては、非架橋の製剤を用いた IA-HA が広く施行されており、治療の導入期に週 1 回、関節腔内に投与されている（16）。

膝以外の関節の OA においても、それぞれの薬物療法に対する利点・懸念点は同様と考えられる。しかし、IA-HA は、上述のとおり膝関節の OA に対してのみ保険適応を持つ。そのため、膝以外の関節の OA では膝 OA と異なり、関節機能改善効果を持つ保険適応の薬剤はない。なお、適応外使用ではあるものの、膝以外の関節の OA に対する IA-HA の効果は示唆されており（17）～（22）、股 OA ガイドラインでは、「IA-HA は、長期的な病期進行予防に関しては不明であるものの、短期

的な疼痛の緩和、機能の改善に有用であり、安全性に関しては、これまでの報告から問題ないと考えられる。」とされている⁽²³⁾。

以上より、OA に対して NSAID 経口剤や副腎皮質ステロイド製剤の関節腔内投与は有効性が期待できる一方で、安全性面への懸念から長期的な使用、頻繁な使用は推奨されていない。NSAID 外用剤や膝 OA に対する IA-HA は、NSAID 経口剤や副腎皮質ステロイドの関節腔内投与と比較して安全に利用できる一方で、早期の有効性や長期投与による効果の持続面において改善の余地があり、新たな治療選択肢のニーズは高い。また、IA-HA は膝以外の関節の OA に対し効果が期待できるものの、保険の適応が認められていないため、膝以外の関節の OA では IA-HA の治療選択肢がない。IA-HA は、他の鎮痛剤や抗炎症剤と異なり関節機能改善効果も有するとされていることから、医療現場からは膝以外の関節にも適応を持つ関節機能改善剤が求められていると考えられる。

1.5.3 開発の経緯

非臨床試験では、SI-613 は、ヒト軟骨細胞において MMP-1、-3 及び-13 の産生を抑制し、さらにヒト OA 患者由来滑膜細胞において高分子量ヒアルロン酸産生を促進した。抗炎症作用は投与後 1 日から認められ 28 日間持続することが示されており、DF は投与後 28 日目まで滑膜組織中に残留が認められている。また、SI-613 は関節腔内に投与され、関節局所で DF を直接作用させるため、DF の全身曝露量は少ない。

また、OA は様々な関節に発症するが、それぞれの関節の構造及び OA の病態は共通していると考えられている^{(2) (24)}。したがって、SI-613 は、膝以外の関節の OA に対しても膝 OA と同様の効果を示すと考えられる。

以上より、SI-613 は、OA に対して早期から有効性を示し、効果が持続し、DF による全身性の安全性のリスクが低い新たな関節機能改善剤になると考えた。そのため、本剤を開発する意義は大きいと考え、開発を進めた。SI-613 の開発の経緯図を表 1.5-1 に示した。

表 1.5-1. 開発の経緯図

		試験項目	
品質	国内	物理化学的性質、規格及び試験方法	
		安定性（原薬）	
		安定性（製剤）	
非臨床	国内	薬理	効力を裏付ける試験
			安全性薬理試験
		薬物動態	吸収
			分布
			代謝
			排泄
			薬物相互作用
			その他の薬物動態試験
		毒性	単回投与毒性試験
			反復投与毒性試験
			遺伝毒性試験
			生殖発生毒性試験
			局所刺激性試験
			その他の毒性試験
臨床	海外	第 I 相試験	613/1111、単回、健康成人男性
	国内	第 II 相試験	613/1021、単回、膝 OA 患者
	国内	第 II 相試験	613/1022、反復、膝 OA 患者
	海外	第 II 相試験	613/1121、反復、膝 OA 患者
	国内	第 III 相試験	613/1031、反復、膝 OA 患者
	国内	第 III 相試験	613/1033、反復、OA 患者
	国内	第 III 相試験	613/1032、長期反復、OA 患者

1.5.3.1 品質試験及び非臨床試験の経緯

1.5.3.1.1 品質試験

本剤の規格及び試験方法は、実測値、物理化学的性質、安定性試験の成績及びロット分析結果並びに「新医薬品の規格及び試験方法の設定について（医薬審発第 568 号、平成 13 年 5 月 1 日付）」及び「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について（医薬審発第 0624001 号、平成 15 年 6 月 24 日付）」に基づき設定した。なお、設定した試験方法については、分析法バリデーションを実施し、採用した規格及び試験方法が妥当であることを確認した。

本剤の安定性試験は「安定性試験ガイドラインの改訂について（医薬審発第 0603001 号、平成 15 年 6 月 3 日付）」及び「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて（薬審第 422 号、平成 9 年 5 月 28 日付）」に基づき実施した。

原薬の安定性試験として、20●●年●●月から長期保存試験を実施している。長期保存試験は現在 18 箇月までデータを取得しており、「安全性データの評価に関するガイドラインについて（医薬審発第 0603004 号、平成 15 年 6 月 3 日付）」に基づいて評価を実施し、リテスト期間を 24 箇月と設定した。製剤の安定性試験として、20●●年●●月から長期保存試験を実施している。長期保存試験は現在 18 箇月までのデータを取得しており、「安全性データの評価に関するガイドラインについて（医薬審発第 0603004 号、平成 15 年 6 月 3 日付）」に基づいて評価を実施し、有効期間を 24 箇月と設定した。原薬及び製剤の長期保存試験はそれぞれ●●箇月及び●●箇月まで継続する予定であり、適宜更新する。

1.5.3.1.2 非臨床試験

1.5.3.1.2.1 薬理試験

ヒトシクロオキシゲナーゼ（COX）-2 酵素に対する SI-613 の阻害活性を *in vitro* で評価した結果、SI-613 そのものは COX-2 阻害活性を示さなかった。関節炎ラットに SI-613 を単回膝関節腔内投与した結果、消炎鎮痛作用が示された。SI-613 の消炎鎮痛作用は、単回膝関節腔内投与した HA 及び DF-Na と HA の混合液並びに連日経口投与した DF-Na の作用を上回った。これらの結果から、SI-613 は単回投与において消炎鎮痛作用を発揮することが示された。単回膝関節腔内投与した SI-613 の抗炎症作用は、投与後 28 日まで持続した。SI-613 投与後に炎症足の関節液中プロスタグランジン E₂（PGE₂）濃度の低下が認められたことから、SI-613 の消炎鎮痛作用は PGE₂ の産生抑制によるものと推察された。薬物動態試験の結果から、SI-613 を単回膝関節腔内投与したとき、少なくとも投与後 28 日まで DF が滑膜組織に残留することが明らかとなり、抗炎症作用と滑膜組織中 DF 濃度に関連性が認められた。これらの結果から、SI-613 から持続的に遊離した DF が COX-2 阻害を介し、PGE₂ の産生抑制による消炎鎮痛作用を発揮すると推察された。さらに、*in vitro* 試験において、SI-613 は MMP-1、-3 及び-13 の産生抑制及び高分子量 HA の産生促進作用を示し、SI-613 は IA-HA と同様の関節機能改善作用を有することが推察された。

以上の結果より、SI-613は、それ自体COX-2阻害活性を有しないが、関節内でDFを遊離することで、持続的な消炎鎮痛作用を示すと考えられた。また、SI-613はDFの薬理作用と、IA-HAと同様の関節機能改善作用を持つことが示唆された。

1.5.3.1.2.2 薬物動態試験

臨床投与経路における体内動態を検討するため、薬理試験及び毒性試験に使用したラット、ウサギ及びサルにSI-613又は¹⁴C-SI-613を膝関節腔内投与したときの薬物動態試験を実施した。膝関節腔内投与されたSI-613は、長期間膝関節に残存し、未変化体のままでは全身循環へは移行せず、HAの低分子化やDFの遊離などの代謝を受けたのち、DF、ジクロフェナクラクタム（DF-ラクタム）及びジクロフェナク結合ヒアルロン酸4糖（DF-HA4mer）を始めとする低分子化体として全身循環へ移行すると考えられた。血漿中DF、DF-ラクタム及びDF-HA4merに明確な性差や反復投与による明確な増加は認められなかった。全身循環に移行した代謝物は各組織へ分布し、更なる代謝を受けたのち、最終的に尿及び糞中に排泄されると考えられた。また、全身循環に移行した代謝物の胎盤通過及び乳汁移行が認められた。

SI-613が未変化体として全身循環へ移行した場合の体内動態を検討するため、¹⁴C-SI-613を静脈内投与したときの薬物動態試験を実施した。血漿中放射能濃度は投与後24時間までに急速に減少し、その後は緩やかに減少した。組織中放射能濃度は多くの組織で投与後1日までに最高濃度に達することから、全身循環へ移行したSI-613は速やかに各組織へ移行すると考えられた。その後、HAの低分子化及びDFの遊離を受け、最終的にDF及びその代謝物、並びにDF-HA4merとして尿及び糞中に排泄されると考えられた。

SI-613の各シトクロムP450（CYP）分子種に対するIC₅₀は、ヒトにおける血漿中SI-613濃度以上であり、SI-613のCYP阻害に起因した薬物相互作用が発生する可能性は低いと考えられた。

1.5.3.1.2.3 毒性試験

SI-613の毒性試験として、ラット及びイヌを用いた単回投与毒性試験、カニクイザル、イヌ及びラットを用いた反復投与毒性試験、*in vitro*及び*in vivo*遺伝毒性試験、ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験、カニクイザル及びウサギを用いた局所刺激性試験、*in vitro*光毒性試験、並びに*in vitro*細胞毒性試験を実施した。また、代謝物であるDF-ラクタムの*in vitro*及び*in vivo*遺伝毒性試験、不純物の*in silico*変異原性予測、並びに臨床製剤によるSI-613のカニクイザルを用いた反復投与毒性試験に組み込んだ添加剤の反復毒性試験を実施した。がん原性試験は実施しなかった。安全性薬理評価では、ラットを用いて中枢神経系に対する作用、ヒト*ether-a-go-go*関連遺伝子（hERG）電流に対する作用、イヌ及びカニクイザルを用いて心血管系に対する作用、並びにラットを用いて呼吸系に対する作用を評価した。

臨床投与経路である膝関節腔内投与による試験では、滑膜にSI-613に対する異物処理を反映した変化が認められたが、これと同質の変化は、臨床使用実績が豊富で安全性が確認されている膝関節

腔内投与 HA 製剤の毒性試験においても認められていることから、臨床において問題となる変化ではないと判断した。その他の試験を含め、SI-613 の臨床使用における安全性に関して懸念となる変化は認められなかった。

1.5.3.2 臨床開発の経緯

最初に、英国において白人健康成人及び日本人健康成人を対象とした第 I 相試験（英国）（613/1111 試験）を実施した。その後、国内において、膝 OA 患者を対象とした第 II 相単回投与試験（613/1021 試験）、第 II 相反復投与試験（613/1022 試験）及び第 III 相検証的試験（613/1031 試験）、膝以外の OA 患者として変形性肩関節症（肩 OA）、変形性肘関節症（肘 OA）、変形性股関節症（股 OA）及び変形性足関節症（足 OA）患者を対象とした第 III 相試験（613/1033 試験）、並びに膝、肩、肘、股及び足 OA 患者を対象とした第 III 相長期投与試験（613/1032 試験）を実施した。また、海外において、膝 OA 患者を対象とした第 II 相試験（米国）（613/1121 試験）（参考資料）を実施した。

これまでに実施した臨床試験（7 試験）の一覧を表 1.5-2 に示した。このうち、本申請に関する臨床データパッケージ及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構との対面助言の経緯について、以下に記載する。

表 1.5-2. 実施した臨床試験の一覧

試験名 (治験実施 計画番号)	実施国/ 施設数/ 実施期間	試験の 目的	試験 デザイン	対象	用法/ 用量	観察 期間	目標例数/ 登録例数	試験の 進捗状況/ 資料番号
第 I 相試験 (613/1111)	英国 2 施設 20●●年●月 ～20●●年●月	安全性 忍容性 薬物動態	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 用量漸増	白人及び日本人 健康成人男性	膝関節腔内 3 mL 又は 6 mL 単回投与 プラセボ SI-613 3、6、15、30、 60 mg	28 日	白人 40 例、 日本人 24 例/ 白人 40 例、 日本人 24 例	完了 5.3.3.1-1 評価資料
第 II 相試験 (613/1021)	日本 10 施設 20●●年●月 ～20●●年●月	有効性 安全性	多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	膝 OA 患者	膝関節腔内 3 mL 単回投与 プラセボ SI-613 15、30 mg	12 週	120 例/ 121 例	完了 5.3.5.1-1 評価資料
第 II 相試験 (613/1022)	日本 18 施設 20●●年●月 ～20●●年●月	有効性 安全性	多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	膝 OA 患者	膝関節腔内 3 mL 4 週ごと 3 回投与 プラセボ SI-613 30 mg	24 週	160 例/ 177 例	完了 5.3.5.1-2 評価資料
第 III 相試験 (613/1031)	日本 50 施設 2017 年 4 月 ～20●●年●月	有効性 安全性	多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	膝 OA 患者	膝関節腔内 3 mL 4 週ごと 6 回投与 プラセボ SI-613 30 mg	24 週	440 例/ 440 例	完了 5.3.5.1-3 評価資料
第 III 相試験 (613/1033)	日本 44 施設 2017 年 9 月 ～20●●年●月	有効性 安全性	多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	肩、肘、股及び 足 OA 患者	対象関節腔内 3 mL 4 週ごと 3 回投与 プラセボ SI-613 30 mg	12 週	280 例/ 290 例	完了 5.3.5.1-4 評価資料
第 III 相試験 (613/1032)	日本 10 施設 2018 年 2 月 ～20●●年●月	安全性 有効性	多施設共同 非対照 非盲検	膝、肩、肘、股 及び足 OA 患者	対象関節腔内 3 mL 4 週ごと 13 回投与 SI-613 30 mg	52 週	160 例/ 166 例	完了 5.3.5.2-1 評価資料
第 II 相試験 (613/1121)	米国 11 施設 2017 年 10 月 ～2018 年 11 月	有効性 安全性	多施設共同 無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間比較	膝 OA 患者	膝関節腔内 3 mL 4 週ごと 3 回投与 プラセボ SI-613 30 mg	26 週	80 例/ 80 例	完了 5.3.5.4-1 参考資料

1.5.3.2.1 第 I 相試験（英国）（613/1111 試験）

英国において、白人健康成人男性及び日本人健康成人男性を対象に、SI-613 を膝関節腔内に単回投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態プロファイルを検討することを目的として実施した。

白人男性には、SI-613 3 mg、6 mg、15 mg、30 mg 又は 60 mg が、日本人男性には、SI-613 15 mg、30 mg 又は 60 mg が投与された。

安全性について、重度の有害事象である失神が白人男性の SI-613 15 mg に 1 例発現したが、処置なく回復し、治験薬との因果関係は否定された。その他に臨床上問題となる事象は認められなかった。

白人男性に 3~60 mg 及び日本人男性に 15~60 mg の SI-613 を単回膝関節腔内投与したときの安全性及び忍容性に大きな問題はないことが確認された。また、DF、DF-ラクタム及び DF-HA4mer の薬物動態パラメータが確認され、白人男性及び日本人男性の間で同様であった。

1.5.3.2.2 第 II 相単回投与試験 (613/1021 試験)

膝 OA 患者を対象に、プラセボ、SI-613 15 mg 及び SI-613 30 mg の 3 群で、膝関節腔内に単回投与したときの有効性及び安全性を探索的に検討することを目的として実施した。SI-613 15 mg 群、SI-613 30 mg 群ともに、主要評価項目である WOMAC A (痛み) スコアに初回投与後 12 週までプラセボ群との有意差は認められなかったが、副次評価項目を含む各項目において、SI-613 15 mg と比較して SI-613 30 mg で高い有効性が示唆され、いずれの用量においても臨床上問題となる事象は認められなかったため、推奨用量は SI-613 30 mg とした。

1.5.3.2.3 第 II 相反復投与試験 (613/1022 試験)

膝 OA 患者を対象に、プラセボ又は SI-613 30 mg を膝関節腔内に 4 週間ごとに 3 回投与したときの有効性及び安全性を検討することを目的として実施した。用法は、非臨床試験において抗原誘発ウサギ関節炎モデルに SI-613 を単回投与した場合、滑膜組織に 28 日間 DF が存在すること、投与後 28 日間膝関節腫脹を抑制していることが確認されており、613/1021 試験の追加解析の結果においても投与後 4 週時点の SI-613 30 mg 群の有効性が最も大きいことが示されたため、投与期間を 4 週に 1 回とした。主要評価である初回投与後 12 週間の WOMAC A (痛み) スコア、50-foot walk test 痛みスコア及び被験者日誌による膝の痛みスコアのうち、WOMAC A (痛み) スコア及び被験者日誌による膝の痛みスコアにおいて、SI-613 30 mg のプラセボに対する有意な改善が認められた。安全性について、臨床上問題となる事象は認められなかった。

1.5.3.2.4 第 III 相検証的試験 (613/1031 試験)

膝 OA 患者を対象に、SI-613 30 mg を膝関節腔内に 4 週間ごとに繰り返し投与したときの有効性についてプラセボに対する優越性を検証するとともに、プラセボを対照に安全性を評価することを目的として実施した。主要評価項目である WOMAC A (痛み) スコアにおいて、主要評価期間である初回投与後 12 週間の SI-613 30 mg のプラセボに対する優越性が検証された。また、効果は投与後 1 週から認められ、24 週間持続した。副次評価項目でも主要評価項目と同様の早期効果及び持続性が示され、SI-613 30 mg は疼痛に加え膝 OA の全般的な症状を改善することが示唆された。安全性について、SI-613 30 mg 群で重篤な副作用が 2 例認められ、その内訳は、アナフィラキシーショック及びアナフィラキシー反応が各 1 例であった。いずれの事象も中等度であり、薬剤等による治療により回復が確認され、コントロール可能であった。その他、臨床上問題となる事象は認められなかった。

- (10) 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. 2012;48:706-710.
- (11) 日本整形外科学会, 日本股関節学会, 監修. 日本整形外科学会診療ガイドライン委員会, 変形性股関節症診療ガイドライン策定委員会, 編集. 変形性股関節症診療ガイドライン 2016. 改訂第 2 版. 東京: 株式会社南江堂; 2016:10-13.
- (12) 日本整形外科学会変形性膝関節症診療ガイドライン策定委員会. 変形性膝関節症の管理に関する OARSI 勧告 OARSI によるエビデンスに基づくエキスパートコンセンサスガイドライン (日本整形外科学会変形性膝関節症診療ガイドライン策定委員会による適合化終了版). 2015.
- (13) 松野 丈夫, 中村 利孝, 総編集. 標準整形外科学. 第 12 版. 東京: 株式会社医学書院; 2014:687-692.
- (14) Altman RD, Dasa V, Takeuchi J. Review of the Mechanism of Action for Supartz FX in Knee Osteoarthritis. CARTILAGE. 2018;9:11-20.
- (15) Asari A. Medical Application of Hyaluronan. Chemistry and Biology of Hyaluronan. 2004:457-473.
- (16) 添付文書 : アルツ®関節注 25 mg, 改訂第 12 版: 2016 年 7 月.
- (17) Porcellini G, Merolla G, Giordan N, Paladini P, Burini A, Cesari E, et al. Intra-articular glenohumeral injections of HYADD®4-G for the treatment of painful shoulder osteoarthritis: a prospective multicenter, open-label trial. Joints. 2015;3:116-121.
- (18) Tikiz C, Ünlü Z, Sener A, Efe M, Tüzün C. Comparison of the efficacy of lower and higher molecular weight viscosupplementation in the treatment of hip osteoarthritis. Clin Rheumatol. 2005;24:244-250.
- (19) Berg P, Olsson U. Intra-articular injection of non-animal stabilized hyaluronic acid (NASHA) for osteoarthritis of the hip: a pilot study. Clin Exp Rheumatol. 2004;22:300-306.
- (20) Migliore A, Massafra U, Bizzi E, Lagana B, Germano V, Piscitelli P, et al. Intra-articular injection of hyaluronic acid (MW 1,500-2,000 kDa; HyalOne®) in symptomatic osteoarthritis of the hip: a prospective cohort study. Arch Orthop Trauma Surg. 2011;131:1677-1685.
- (21) Sun SF, Chou YJ, Hsu CW, Hwang CW, Hsu PT, Wang JL, et al. Efficacy of intra-articular hyaluronic acid in patients with osteoarthritis of the ankle: a prospective study. Osteoarthritis Cartilage. 2006;14:867-874.
- (22) Heyworth BE, Lee JH, Kim PD, Lipton CB, Strauch RJ, Rosenwasser MP. Hylan versus corticosteroid versus placebo for treatment of basal joint arthritis: a prospective, randomized, double-blinded clinical trial. J Hand Surg. 2008;33:40-48.
- (23) 日本整形外科学会, 日本股関節学会, 監修. 日本整形外科学会診療ガイドライン委員会, 変形性股関節症診療ガイドライン策定委員会, 編集. 変形性股関節症診療ガイドライン 2016. 改訂第 2 版. 東京: 株式会社南江堂; 2016:117-121.

- (24) Levangie PK, Norkin CC, editors. Joint structure and function: a comprehensive analysis. 5th ed. Philadelphia: F. A. Davis Company;2011:88-93.

ジョイクル関節注 30mg

1.6 外国における使用状況等に関する資料

生化学工業株式会社

目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料.....	3
1.6.1 外国での許可及び使用状況.....	3

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国での許可及び使用状況

ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウムは、米国において臨床試験が実施されているが、2019年12月現在において、本剤の承認を取得している国はなく、承認申請もされていない。

ジョイクル関節注 30mg

1.7 同種同効品一覧表

生化学工業株式会社

目次

1.7 同種同効品一覧表.....	3
-------------------	---

表

表 1.7-1. 同種同効品一覧表（ヒアルロン酸製剤）	4
表 1.7-2. 同種同効品一覧表（ジクロフェナク製剤）	5

1.7 同種同効品一覧表

申請するジョイクル関節注 30 mg（一般的名称 ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウム）は、「変形性関節症（膝関節、股関節、足関節）」を効能・効果としている。本剤はヒアルロン酸ナトリウムとジクロフェナクナトリウムを化学的に結合しており、ヒアルロン酸ナトリウムとジクロフェナクナトリウムの作用を併せ持つ。従って、同種同効品として、変形性膝関節症に対する効能・効果を有するヒアルロン酸ナトリウム製剤であるサイビスク、スペニール及びアルツを表 1.7-1 に、変形性関節症に対する効能・効果を有するジクロフェナク製剤を表 1.7-2 に記載し、各添付文書を添付した。

表 1.7-1. 同種同効品一覧表（ヒアルロン酸製剤）

販売名	ジョイクル関節注 30mg	サイビスクディスポ®関節注 2mL	スベニール®ディスポ関節注 25mg スベニール®バイアル関節注 25mg	アルツディスポ®関節注 25mg
一般的名称又は一般名	ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウム (JAN)	ヒアルロン酸ナトリウム架橋処理ポリマー、ヒアルロン酸ナトリウム架橋処理ポリマービニルスルホン架橋体	精製ヒアルロン酸ナトリウム	精製ヒアルロン酸ナトリウム
会社名	生化学工業株式会社	サノフィ株式会社	中外製薬株式会社	生化学工業株式会社
効能又は効果	変形性関節症（膝関節、股関節、足関節）	保存的非薬物治療及び経口薬物治療が十分奏効しない疼痛を有する変形性膝関節症の患者の疼痛緩和	○変形性膝関節症、肩関節周囲炎 ○関節リウマチにおける膝関節痛（下記(1)～(4)の基準を全て満たす場合に限る） (1) 抗リウマチ薬等による治療で全身の病勢がコントロールできていても膝関節痛のある場合 (2) 全身の炎症症状が CRP 値として 10mg/dL 以下の場合 (3) 膝関節の症状が軽症から中等症の場合 (4) 膝関節の Larsen X 線分類が Grade I から Grade III の場合	○変形性膝関節症、肩関節周囲炎 ○関節リウマチにおける膝関節痛（下記(1)～(4)の基準を全て満たす場合に限る） (1) 抗リウマチ薬等による治療で全身の病勢がコントロールできていても膝関節痛のある場合 (2) 全身の炎症症状が CRP 値として 10mg/dL 以下の場合 (3) 膝関節の症状が軽症から中等症の場合 (4) 膝関節の Larsen X 線分類が Grade I から Grade III の場合
添付文書改訂日	—	2012年10月（第3版）	2016年5月（第14版）	2016年7月（第17版）
再審査年月日	—	—	2007年10月3日	1995年3月9日
再評価年月日	—	—	—	—

表 1.7-2. 同種同効品一覧表（ジクロフェナク製剤）

販売名	ジョイクル関節注 30mg	ボルタレン®ローション 1%	ナポール®パップ 70mg ナポール®パップ 140mg	ナポール®テープ L30mg
一般的名称又は一般名	ジクロフェナクエタルヒアルロン酸ナトリウム (JAN)	ジクロフェナクナトリウム	ジクロフェナクナトリウム	ジクロフェナクナトリウム
会社名	生化学工業株式会社	同仁医薬化工株式会社	久光製薬株式会社	久光製薬株式会社
効能又は効果	変形性関節症（膝関節、股関節、足関節）	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	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	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
添付文書改訂日	—	2015年3月（第8版）	2014年3月（第11版）	2015年7月（第11版）
再審査年月日	—	—	—	—
再評価年月日	—	—	—	—

表 1.7-2. 同種同効品一覧表（ジクロフェナク製剤）（続き）

販売名	ナポール®テープ 15mg	ボルタレン®テープ 15mg ボルタレン®テープ 30mg	ボルタレン®ゲル 1%	ナポール®ゲル 1%
一般的名称又は一般名	ジクロフェナクナトリウム	ジクロフェナクナトリウム	ジクロフェナクナトリウム	ジクロフェナクナトリウム
会社名	久光製薬株式会社	同仁医薬化工株式会社	同仁医薬化工株式会社	久光製薬株式会社
効能又は効果	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	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	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	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
添付文書改定日	2015年7月（第11版）	2015年3月（第13版）	2015年3月（第13版）	2014年3月（第11版）
再審査年月日 再評価年月日	2008年6月17日 —	（15mg）2008年6月17日 —	2008年6月17日 —	2008年6月17日 —

表 1.7-2. 同種同効品一覧表（ジクロフェナク製剤）（続き）

販売名	ボルタレン®SR カプセル 37.5mg	ナポール®SR カプセル 37.5	ボルタレン®サボ®12.5mg ボルタレン®サボ®25mg ボルタレン®サボ®50mg	ボルタレン®錠 25mg
一般的名称又は 一般名	ジクロフェナクナトリウム	ジクロフェナクナトリウム	ジクロフェナクナトリウム	ジクロフェナクナトリウム
会社名	同仁医薬化工株式会社	久光製薬株式会社	ノバルティスファーマ株式 会社	ノバルティスファーマ株式 会社
効能又は効果	下記の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	下記の疾患ならびに症状の 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	○ 下記疾患並びに症状の鎮 痛・消炎 関節リウマチ、変形性関節 症、腰痛症、後陣痛 ○ 手術後の鎮痛・消炎 ○ 他の解熱剤では効果が期 待できないか、あるいは、 他の解熱剤の投与が不可能 な場合の急性上気道炎（急 性気管支炎を伴う急性上気 道炎を含む）の緊急解熱	①下記の疾患ならびに症状 の鎮痛・消炎 関節リウマチ、変形性関節 症、変形性脊椎症、腰痛 症、腱鞘炎、頸肩腕症候 群、神経痛、後陣痛、骨盤 内炎症、月経困難症、膀胱 炎、前眼部炎症、歯痛 ②手術ならびに抜歯後の鎮 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）
添付文書改訂日	2016年7月（第13版）	2016年7月（第12版）	2016年7月（第12版）	2016年7月（第16版）
再審査年月日	1996年12月12日	1996年12月12日	1994年9月8日	—
再評価年月日	—	—	—	1994年9月8日



※※2012年10月改訂（第3版）
※2011年9月改訂

日本標準商品分類番号	873999
------------	--------

承認番号	22200AMX00877000
薬価収載	2010年9月
販売開始	2010年12月
国際誕生	1992年11月

処方箋医薬品^{注)}

注) 注意—医師等の処方箋により
使用すること

ヒアルロン酸ナトリウム架橋製剤

サイブスグディスポ[®] 関節注2mL

ヒアルロン酸ナトリウム架橋処理ポリマー及びヒアルロン酸ナトリウム
架橋処理ポリマービニルスルホン架橋体関節内注射剤

SYNVISC[®] 2mL

【貯 法】 室温保存

【使用期限】 包装に表示されている期限内に使用すること

0315-05802 D0351702

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分又はヒアルロン酸ナトリウム、鳥類のたんぱく質、羽毛、卵に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

有効成分	1 シリンジ（2mL）中にヒアルロン酸ナトリウム架橋処理ポリマー 14.4mg及びヒアルロン酸ナトリウム架橋処理ポリマービニルスルホン架橋体 1.6mgを含有する。
添加物	塩化ナトリウム リン酸二水素ナトリウム リン酸水素二ナトリウム
性状	無色澄明又はわずかに混濁したゲル
pH	6.9～7.5
浸透圧比	1.05～1.15（生理食塩液に対する比）

【効能・効果】

保存的非薬物治療及び経口薬物治療が十分奏効しない疼痛を有する変形性膝関節症の患者の疼痛緩和

【用法・用量】

通常、成人1回2mL（ヒアルロン酸ナトリウム架橋処理ポリマーとして14.4mg及びヒアルロン酸ナトリウム架橋処理ポリマービニルスルホン架橋体として1.6mg）を1週間ごとに連続3回、膝関節腔内に投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 本剤の使用は、1週間ごとに連続3回投与を1クールとし、原則1クールとする。
- 複数回クールでの有効性・安全性は確立していない。
[本剤は初回クールに比較して、2クール目以降では有害事象が増加するとの報告がある。]
- 本剤は関節腔内に投与するので、厳重な無菌的操作のもとに行うこと。

【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）

- 治療対象の関節側の下肢に静脈血又はリンパ液のうっ滞が認められる患者 [血液循環の低下と注射部位の感染による合併症を起こすおそれがある。]
- 肝障害又はその既往歴のある患者 [肝障害を悪化させるおそれがある。]
- 投与関節部に皮膚疾患又は感染がある患者 [本剤は関節腔内に投与するため。]

2. 重要な基本的注意

- 本剤と非ステロイド性抗炎症薬との併用による有効性

は確立していない。また、他の関節内注入療法との併用は、原則避けること。

- 関節液の貯留がある場合には、あらかじめ関節液を除去する。
- 変形性膝関節症で関節に炎症が著しい場合は、本剤の投与により局所炎症症状の悪化を招くことがあるので**炎症症状を抑えてから**本剤を投与することが望ましい。
- 本剤の投与により、局所痛を起こすおそれがあるので、**投与後の局所安静**を指示するなどの措置を講ずること。
- 関節腔外に漏れると疼痛や肉芽腫を起こすおそれがあるので、**関節腔内に確実に投与**すること。
- 投与後15分間は、医療機関にて過敏反応の徴候の有無を観察すること。

※ 3. 副作用

海外における変形性膝関節症患者を対象とした7試験（症例数511例（559膝）、1771回の投与）において、511例中46例（9.0%）に副作用が認められた。投与部位に認められた副作用は疼痛28例（5.5%）、腫脹24例（4.7%）、こわばり、しびれ感、灼熱感、不快感各1例（各0.2%）であった。投与部位に関連しない副作用は、10例（2.0%）で、発疹、そう痒感、腓腹筋痙攣、痔核、足首の浮腫、筋痛、扁桃炎、頻脈性不整脈、静脈炎、腰部の捻挫各1例（各0.2%）であった。[承認申請時]

(1) 重大な副作用

- ショック、アナフィラキシー様症状（いずれも頻度不明^{注1)}）：ショック、アナフィラキシー様症状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。
- 関節炎（頻度不明^{注1)}）：発熱、疼痛、水腫を伴う関節炎があらわれることがあるので、患者に十分説明し、このような症状があらわれた場合には、主治医に連絡するよう指示するなど適切な対応をとること。

(2) その他の副作用

以下のような症状が認められた場合は適切な処置を行うこと。

	5%以上 ^{注2)}	5%未満 ^{注2)}	頻度不明 ^{注1)}
投与関節	疼痛	腫脹、こわばり、しびれ感、灼熱感、不快感	関節滲出液
その他全身症状等		発疹、そう痒感、腓腹筋痙攣、痔核、足首の浮腫、筋痛、扁桃炎、頻脈性不整脈、静脈炎、腰部の捻挫	蕁麻疹、発熱、悪心、頭痛、浮動性めまい、悪寒、錯感覚、末梢性浮腫、倦怠感、呼吸困難、潮紅、顔面腫脹

注1) 海外又は国内自発報告による副作用のため頻度不明

注2) 海外臨床試験において認められた副作用



4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

5. 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されていないので、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のみ使用すること。
- (2) 乳汁中への移行については不明であるため、授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。

6. 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（使用経験がない）。

7. 適用上の注意

(1) 注射時の注意

- 1) 開封後は速やかに使用し、使用後は残液を廃棄すること。
- 2) 本剤の投与にあたっては18～23ゲージの適切な注射針を使用すること。
- 3) 疼痛の軽減が認められない場合は、使用を中止すること。

(2) その他

- 1) 関節内投与後は、長時間体重負荷のかかる活動や激しい運動を避けること。
- 2) 関節外、滑膜組織内及び関節包内に本剤を投与しないこと。
- 3) 本剤を血管内へ投与しないこと。
- 4) 投与の際、殺菌消毒剤（ベンザルコニウム塩化物等の第4級アンモニウム塩及びクロロヘキシジン）により、沈殿を生じることがあるので十分注意すること。

【薬物動態】

(参考) 動物におけるデータ

1. 膝関節内投与

本剤標識化合物をウサギ膝関節内に単回注入後、関節組織への分布を検討した結果、28日間以上関節腔内に滞留することが認められた。関節内組織以外への分布は認められなかった¹⁾。

2. 静脈内投与

可溶化したヒアルロン酸ナトリウム架橋処理ポリマービニルスルホン架橋体の標識化合物をラットに静脈内投与後の動態を検討した結果、投与後1時間以内に尿中に約75%が排泄された²⁾。

【臨床成績】

海外で実施された臨床試験

- (1) 他の保存療法及び薬物療法が無効で日常的に疼痛を有する変形性膝関節症患者110例を対象とし、生理食塩液投与を対照群として、無作為比較試験を実施した。12週目及び26週目の体重負荷時痛、夜間痛、膝の運動の改善及び活動性の低下の評価において、本剤投与群は対照群より有意な疼痛の改善を示した ($p < 0.05$)。12週目及び26週目の無症状患者の割合は、本剤投与群の方が対照群より高かった ($p < 0.05$)³⁾。
- (2) 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) によって疼痛の軽減の得られなかった変形性膝関節症患者102例を対象とし、本剤単独群、本剤とNSAID併用群、及びNSAID単独群の3群で比較検討した26週間の無作為比較臨床試験において、本剤単独群は、疼痛の程度が治療前よりも有意に改善し ($p < 0.05$)、NSAID単独群と同様であった⁴⁾。

【薬効薬理】

疼痛軽減作用

- (1) ネコの正常膝関節及び炎症膝関節において、痛覚受容求心神経線維からの神経応答が低下し、疼痛軽減作用が認められた⁵⁾。
- (2) ラットの正常膝関節及び炎症膝関節において、疼痛誘発性神経活動を低減し疼痛軽減作用が認められた⁶⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ヒアルロン酸ナトリウム架橋処理ポリマー (Sodium Hyaluronate Crosslinked Polymer)

本質：本品は、健康なニワトリのトサカ由来のヒアルロン酸誘導体（分子量：約6,000,000）で、ヒアルロン酸及びタンパク質がホルムアルデヒド処理により架橋されている。

一般名：ヒアルロン酸ナトリウム架橋処理ポリマービニルスルホン架橋体 (Sodium Hyaluronate Crosslinked Polymer Crosslinked with vinylsulfone)

本質：本品は、ヒアルロン酸誘導体（分子量：6,000,000以上）で、ヒアルロン酸ナトリウム架橋処理ポリマーがジビニルスルホン処理により架橋されている。

【取扱い上の注意】

- 1) 再滅菌して使用しないこと。
- 2) 使用前に本剤の包装が開封されたり、破損している際は使用しないこと。

【包装】

サイビスクディスポ関節注 2 mL：1 シリンジ

【主要文献】

- 1) 社内資料：薬物動態（ウサギ膝関節内投与），1994
- 2) 社内資料：薬物動態（ラット静脈内投与），1994
- 3) Wobig M. et al. : Clin. Ther., 1998, 20(3), 410-423
- 4) Adams M.E. et al. : Osteoarthritis Cartilage, 1995, 3(4), 213-225
- 5) Pozo M.A. et al. : Exp Brain Res., 1997, 116, 3-9
- 6) Gomis A. et al. : Arthritis Rheum., 2004, 50(1), 314-326

【文献請求先】

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。

帝人ファーマ株式会社 学術情報部

〒100-8585 東京都千代田区霞が関3丁目2番1号

フリーダイヤル 0120-189-315

※※製造販売

サノフィ株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

販売

帝人ファーマ株式会社

東京都千代田区霞が関3丁目2番1号

サイビスクディスポ®/SYNVISC® is the registered trademark of Genzyme Corporation.



- * 規制区分：処方箋医薬品^{注1)}
貯 法：室温保存
- * 使用期限：包装に表示の使用期限内に使用すること

関節機能改善剤
日本薬局方
精製ヒアルロン酸ナトリウム注射液
スベニール[®]ディスポ関節注25mg
スベニール[®]バイアル関節注25mg
SUVENYL[®]

	ディスポ	バイアル
承認番号	21800AMX10829	21800AMX10828
薬価収載	2006年12月	2006年12月
販売開始	2000年8月	2000年8月
効能追加	2000年3月	2000年3月
再審査結果	2007年10月	2007年10月



Roche ロシュグループ

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名		スベニール ディスポ関節注25mg	スベニール バイアル関節注25mg
成分・含有量	有効成分	1 シリンジ(2.5mL)中	1 バイアル(2.5mL)中
	添加物	日局精製ヒアルロン酸ナトリウム 25mg L-メチオニン 2.5mg リン酸水素ナトリウム水和物 リン酸二水素ナトリウム 塩化ナトリウム	
剤形	注射剤		
性状	無色澄明な粘稠性のある液		
pH	6.8~7.8		
浸透圧比	約1.1（生理食塩液に対する比）		

【効能・効果】

- 変形性膝関節症、肩関節周囲炎
- 関節リウマチにおける膝関節痛（下記(1)~(4)の基準を全て満たす場合に限り）
 - (1)抗リウマチ薬等による治療で全身の病勢がコントロールできていても膝関節痛のある場合
 - (2)全身の炎症症状がCRP値として10mg/dL以下の場合
 - (3)膝関節の症状が軽症から中等症の場合
 - (4)膝関節のLarsen X線分類がGrade I からGrade III の場合

【用法・用量】

- 変形性膝関節症
通常、成人1回2.5mLを1週間毎に連続5回膝関節腔内に投与する。その後、症状の維持を目的とする場合は、2~4週間隔で投与する。
- 肩関節周囲炎
通常、成人1回2.5mLを1週間毎に連続5回肩関節（肩関節腔、肩峰下滑液包又は上腕二頭筋長頭腱腱鞘）内に投与する。
- 関節リウマチにおける膝関節痛
通常、成人1回2.5mLを1週間毎に連続5回膝関節腔内に投与する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

本剤は、関節内に投与するので、厳重な無菌的操作のもとに行うこと。

【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)他の薬剤に対して過敏症の既往歴のある患者

注1）注意 - 医師等の処方箋により使用すること

- (2)肝障害又はその既往歴のある患者〔肝障害を悪化させるおそれがある。〕
- (3)対象関節部に皮膚疾患又は感染症のある患者〔本剤は関節内に投与するため。〕

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤の投与により、ときに局所痛があらわれることがあるので、投与後の局所安静を指示するなどの措置を講じること。
- (2)注入部位以外に漏れると疼痛を起こすおそれがあるので、確実に投与すること。
- (3)変形性膝関節症、関節リウマチにおける膝関節痛については、投与関節の炎症又は関節液貯留が著しい場合、本剤の投与により当該部位の炎症症状の悪化を招くことがあるので、炎症症状を抑えてから本剤を投与することが望ましい。
- (4)関節リウマチにおける膝関節痛については以下の点に注意すること。
 - 1)本剤による治療は原因療法ではなく局所に対する対症療法であるので抗リウマチ薬等と併用すること。本剤は漫然と連用する薬剤ではない。
 - 2)抗リウマチ薬等の治療により全身の病勢がコントロールできていても膝関節痛のある場合、当該膝関節腔内に投与すること。
 - 3)膝関節以外の使用経験はなく、他の関節については有効性・安全性が確立していないため本剤を投与しないこと。
 - 4)関節リウマチでは膝関節の器質の変化が高度なものは有効性・安全性が確立していないため本剤を投与しないこと。

3. 副作用

承認時までの臨床試験、市販後の使用成績調査及び市販後臨床試験における安全性評価対象例3,179例中、129例（4.06%）、179件の副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、投与関節での疼痛41件（1.29%）、ALT（GPT）上昇12件（0.38%）、Al-P上昇10件（0.31%）、AST（GOT）上昇9件（0.28%）、LDH上昇8件（0.25%）等であった。（関節リウマチにおける膝関節痛^{注2)}についての再審査終了時）

(1)重大な副作用

ショック（頻度不明）：ショック症状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。

(2)その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	0.1～2%未満	0.1%未満
過敏症	発疹	発熱、掻痒症、蕁麻疹、紅斑
投与部位	疼痛、腫脹、関節液貯留、熱感	関節周囲のしびれ感
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P上昇、LDH上昇	
腎臓	尿沈渣異常、BUN上昇	尿中蛋白陽性
血液	白血球数増加	好酸球数増加、ヘマトクリット減少
その他		総蛋白減少、倦怠感、動悸、ほてり

注2)「効能・効果」の項参照

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には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。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
- (2)授乳婦への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。〔動物実験(ラット i. v.)で乳汁中へわずかに移行することが認められている。〕

5. 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(使用経験がない)。

6. 適用上の注意

(1)調製方法

- 1)本剤は粘稠なため、バイアル製剤では18～20G程度の注射針を用いて注射筒に吸引し、投与時は22～23G程度の注射針を用いて投与することが望ましい。
- 2)殺菌消毒剤であるベンザルコニウム塩化物等の第4級アンモニウム塩及びクワトロヘキシジンにより沈殿を生じることがあるので十分注意すること。

(2)投与部位

- 1)関節液の貯留があるときには、必要に応じ穿刺により排液すること。
- 2)血管内へは投与しないこと。
- 3)眼科用には使用しないこと。

(3)投与時

症状の改善が認められない場合は、5回を限度として投与を中止すること。

(4)投与残液の取扱い

本剤の使用は開封後1回限りとして速やかに使用し、使用後は残液を廃棄すること。

【薬物動態】

1. 血中濃度¹⁾

健康成人の膝関節腔内へ本剤(15～50mg)を単回投与したときの血清中ヒアルロン酸濃度は、投与前から投与168時間後を通じて約50～150ng/mLの範囲内で変動し、対照のプラセボ(生理食塩液)投与群の約30～110ng/mLの範囲内の変動とほぼ同様の推移を示していた。

(注)本剤の承認された1回用量は25mgである(「用法・用量」の項参照)

2. (参考)動物における吸収・分布・代謝・排泄

(1)関節腔内における残存時間

- 1)ウサギの膝関節腔内へ粘度平均分子量約190万のヒアルロン酸ナトリウムを単回投与(1mg/0.1mL/kg)したとき、関節腔内における貯留は投与後約5日間認められた²⁾。
- 2)ウサギの膝関節腔内へ粘度平均分子量約190万の¹⁴C-ヒアルロン酸ナトリウムを単回投与(1mg/0.1mL/kg)し

たとき、軟骨表層、滑膜及び関節液中における放射能の残存は投与後216時間(9日間)まで認められた³⁾。

(2)関節腔内での代謝

ウサギの膝関節腔内へ粘度平均分子量約190万の¹⁴C-ヒアルロン酸ナトリウムを単回投与(1mg/0.1mL/kg)したとき、投与後24時間では軟骨組織、滑膜組織及び関節液中の分子量の低下はほとんどみられなかった⁴⁾。

(3)血中動態

- 1)ウサギ及びイヌの膝関節腔内へ粘度平均分子量約190万の¹⁴C-ヒアルロン酸ナトリウムを単回投与(1mg/0.1mL/kg)した際の血中放射能濃度は、投与48時間後に最高濃度に達し、その後緩徐に消失した³⁾。
- 2)ウサギの膝関節腔内へ粘度平均分子量約190万の¹⁴C-ヒアルロン酸ナトリウムを7回反復投与(1mg/0.1mL/kg)した際の血中放射能濃度は、投与6回目でほぼ定常状態に達し、最終回投与以降は緩徐に消失した⁵⁾。

(4)組織内濃度

- 1)ウサギの膝関節腔内へ粘度平均分子量約190万の¹⁴C-ヒアルロン酸ナトリウムを単回投与(1mg/0.1mL/kg)した際の組織内放射能濃度は投与24及び48時間後に肝、脾、下顎腺で高く、脊髄、副腎、骨格筋、皮膚、精巣及び精巣上体は投与72時間後に、また、他の組織は投与48時間後に最高濃度を示した³⁾。
- 2)ウサギの膝関節腔内へ粘度平均分子量約190万の¹⁴C-ヒアルロン酸ナトリウムを週2回、7回反復投与(1mg/0.1mL/kg)した際、軟骨、半月板、骨髄、副腎、リンパ節、皮膚は投与72時間後に、骨格筋、脊髄、甲状腺、脂肪は投与後120時間後に最高濃度を示し、他の組織は48時間後に最高濃度を示した⁵⁾。
- 3)妊娠ラットの静脈内へ粘度平均分子量約190万の¹⁴C-ヒアルロン酸ナトリウムを単回投与(1mg/2mL/kg)した際の胎児のオートラジオグラムの放射能分布は、投与10分後では認められず、投与6時間後では母体血漿より高い放射能濃度が認められた。なお、本現象は本剤の代謝分解物を生体が再利用したことによるものと考えられる⁵⁾。
- 4)分娩後13日目の哺育中ラットの静脈内へ粘度平均分子量約190万の¹⁴C-ヒアルロン酸ナトリウムを単回投与(1mg/2mL/kg)した際の乳汁中放射能濃度は、投与1時間後までは血漿中濃度より低く、投与4時間後に最高濃度を示したのち、投与24時間後には検出限界以下まで減少した⁵⁾。

(5)排泄

ウサギ及びイヌの膝関節腔内へ粘度平均分子量約190万の¹⁴C-ヒアルロン酸ナトリウムを単回投与(1mg/0.1mL/kg)した際の投与後216時間までの呼気中、尿中及び糞中への排泄率は、それぞれ74.7%及び75.6%、7.3%及び7.1%、0.3%及び1.1%であった³⁾。

【臨床成績】⁶⁻¹⁶⁾

「変形性膝関節症」、「肩関節周囲炎」及び「関節リウマチにおける膝関節痛」に対する第Ⅲ相比較臨床試験における成績は次のとおりである。

疾患名	改善率(中等度改善以上)
変形性膝関節症	69/95 (72.6%)
肩関節周囲炎	65/99 (65.7%)
関節リウマチにおける膝関節痛 ^{注2)}	44/68 (64.7%)

注2)「効能・効果」の項参照

【薬効薬理】

1. 関節軟骨に対する作用

- (1)ウサギの実験的変形性膝関節症モデルにおいて、濃度及び分子量依存的な軟骨変性抑制作用を示した¹⁷⁾。
- (2)ラットの実験的関節軟骨損傷モデルにおいて、軟骨修復作用を示した¹⁸⁾。
- (3)ウサギの関節軟骨培養系において、軟骨基質を保持し、プロテオグリカン及びフィブロネクチンの遊離を濃度及び分子量依存的に抑制した (*in vitro*)^{19,20)}。

2. 関節可動域改善及び癒着防止作用

- (1)ウサギの実験的関節拘縮モデルにおいて、関節の可動域を改善した²¹⁾。
- (2)ニワトリの趾屈筋腱を外科的に半切した損傷腱に対して、癒着防止作用が認められた²²⁾。

3. 滑膜に対する作用

- (1)ヒトの滑膜細胞培養系において、サイクリックAMPの産生を分子量依存的に抑制した (*in vitro*)²³⁾。
- (2)ヒトの滑膜細胞培養系において、本薬無添加培地のものに比べ、本薬添加培地のものでは高分子量のヒアルロン酸の産生を促進した (*in vitro*)²⁴⁾。
- (3)ヒトの滑膜細胞培養系において、血管新生に関与する塩基性繊維芽細胞増殖因子の産生を濃度及び分子量依存的に抑制した (*in vitro*)²⁵⁾。

4. 関節疼痛抑制作用

- (1)イヌの尿酸塩結晶誘発関節疼痛モデルにおいて、濃度及び分子量依存的な関節疼痛抑制作用（歩行動作及び体重負荷率を指標）が認められた²⁶⁾。
- (2)ヒトの滑膜細胞培養系において、PGE₂の産生を抑制した (*in vitro*)²³⁾。
- (3)サル²⁷⁾及びラット²⁸⁾のコラーゲン関節炎モデルにおいて、投与関節で発痛増強物質の産生抑制が認められた。
- (4)ラットのコラーゲン関節炎モデルにおいて、安静時及び連続他動運動時の膝関節内侵害受容器からの発射活動電位が抑制され、疼痛抑制作用が認められた²⁹⁾。

5. 関節液に対する作用

ウシの関節軟骨から抽出されたプロテオグリカン及びコンドロイチン硫酸に本薬を添加することにより、相互干渉に基づく比粘度の上昇が認められた (*in vitro*)³⁰⁾。

6. 潤滑作用

ヒトの関節軟骨とガラス板との間の摩擦係数を、分子量依存的に減少させるとともに、液体膜の厚さを維持した (*in vitro*)³¹⁾。

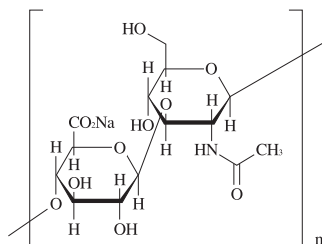
7. 粘弾性効果

貯蔵弾性率（弾性）、損失弾性率（粘性）からなる粘弾性が分子量依存的に上昇することが認められた (*in vitro*)³²⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：精製ヒアルロン酸ナトリウム(Purified Sodium Hyaluronate)

構造式：



分子式：(C₁₄H₂₀NNaO₁₁)_n

分子量：平均分子量 150万～390万

性状：白色の粉末、粒又は繊維状の塊である。

水にやや溶けにくく、エタノール（99.5）にほとんど溶けない。

吸湿性である。

*【包装】

スベニールディスポ関節注25mg：2.5mL×10シリンジ
スベニールバイアル関節注25mg：2.5mL×10バイアル

【主要文献】

- 1) 岩田 久, 他：薬理と治療, 22(6)：311(1994)
- 2) 梅田俊彦, 他：薬理と治療, 22(S-3)：S779(1994)
- 3) 堀 勝行, 他：薬理と治療, 22(S-3)：S717(1994)
- 4) 石崎正男, 他：薬理と治療, 22(S-3)：S765(1994)
- 5) 堀 勝行, 他：薬理と治療, 22(S-3)：S745(1994)
- 6) 山本 真, 他：薬理と治療, 21(3)：247(1993)
- 7) 山本龍二, 他：薬理と治療, 21(2)：267(1993)
- 8) 田中清介, 他：臨床リウマチ, 12(2)：157(2000)
- 9) 山本 真, 他：薬理と治療, 22(6)：327(1994)
- 10) 山本龍二, 他：薬理と治療, 22(6)：351(1994)
- 11) 山本 真, 他：薬理と治療, 22(9)：319(1994)
- 12) 山本龍二, 他：薬理と治療, 22(9)：289(1994)
- 13) 田中清介, 他：臨床リウマチ, 12(2)：179(2000)
- 14) 山本龍二, 他：薬理と治療, 22(9)：251(1994)
- 15) 田中清介, 他：臨床リウマチ, 12(3)：213(2000)
- 16) 黒川高秀, 他：薬理と治療, 22(9)：267(1994)
- 17) 菊地寿幸, 他：Osteoarthritis Cartilage, 4(2)：99(1996)
- 18) 伊勢亀富士朗, 他：関節外科, 13(7)：761(1994)
- 19) 菊地寿幸, 他：Jpn. J. Rheumatol., 5(3)：207(1994)
- 20) 中村茂夫, 他：関節外科, 13(3)：275(1994)
- 21) 並木 脩, 他：Prog. Med., 14(2)：189(1994)
- 22) 池上博泰, 他：Prog. Med., 14(2)：211(1994)
- 23) 田元浩一, 他：Jpn. J. Rheumatol., 5(3)：227(1994)
- 24) 池谷仁志, 他：Connect. Tissue, 25(4)：243(1994)
- 25) 松原 司, 他：臨床リウマチ, 5(4)：247(1994)
- 26) 小田康弘, 他：Prog. Med., 16(1)：84(1996)
- 27) 鶴狩善一, 他：日本リウマチ・関節外科学会雑誌, 12(4)：351(1993)
- 28) 金 強中, 他：関節外科, 17(2)：247(1998)
- 29) 社内資料：山下義久, 他：ラットのコラーゲン関節炎モデルにおける疼痛抑制作用の検討
- 30) 椋代義樹, 他：関節外科, 13(6)：619(1994)
- 31) 岡 正典, 他：日本リウマチ・関節外科学会雑誌, 12(3)：259(1993)
- 32) 小林良之, 他：Biorheology, 31(3)：235(1994)

【文献請求先】

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。

** 中外製薬株式会社 メディカルインフォメーション部
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町 2-1-1
電話：0120-189706
Fax：0120-189705
<http://www.chugai-pharm.co.jp>

製造販売元



中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

® 登録商標

84012981/P2401-05

関節機能改善剤

日本標準商品分類番号

8 7 3 9 9 9

※※ 日本薬局方 精製ヒアルロン酸ナトリウム注射液

アルツディスポ[®]関節注25mg

ARTZDispo[®]25mg

キット製剤

規制区分
処方箋医薬品 (注意－医師等の処方箋により使用すること)
貯法
室温保存
使用期限
外箱及びシリンジに表示 注意
取扱い上の注意の項参照

	アルツディスポ関節注25mg
承認番号	21800AMX10774000
薬価収載	2006年12月
販売開始	1993年 2 月
効能追加	2005年 5 月
再審査結果	1995年 3 月

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

有効成分	1シリンジ(2.5mL)中に日局 精製ヒアルロン酸ナトリウム25mgを含有する。
添加物	塩化ナトリウム リン酸水素ナトリウム水和物 リン酸二水素ナトリウム
製剤の性状	無色澄明の粘稠な水性注射液で、においはない。
pH	6.8～7.8
浸透圧比	1.0～1.2(生理食塩液に対する比)

【効能・効果】

- 変形性膝関節症、肩関節周囲炎
- 関節リウマチにおける膝関節痛(下記(1)～(4)の基準を全て満たす場合に限り)
 - (1)抗リウマチ薬等による治療で全身の病勢がコントロールできていても膝関節痛のある場合
 - (2)全身の炎症症状がCRP値として10mg/dL以下の場合
 - (3)膝関節の症状が軽症から中等症の場合
 - (4)膝関節のLarsen X線分類がGrade I からGrade IIIの場合

【用法・用量】

- 変形性膝関節症、肩関節周囲炎
通常、成人1回1シリンジ(精製ヒアルロン酸ナトリウムとして1回25mg)を1週間ごとに連続5回膝関節腔内又は肩関節(肩関節腔、肩峰下滑液包又は上腕二頭筋長頭腱鞘)内に投与するが、症状により投与回数を適宜増減する。
- 関節リウマチにおける膝関節痛
通常、成人1回2.5mL(1シリンジ、精製ヒアルロン酸ナトリウムとして1回25mg)を1週間毎に連続5回膝関節腔内に投与する。

本剤は関節内に投与するので、厳重な無菌的操作のもとに行うこと。

【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)他の薬剤に対して過敏症の既往歴のある患者

- (2)肝障害又はその既往歴のある患者
[肝障害の既往歴のある患者においてAST(GOT)、ALT(GPT)異常値例がみられた。]
- (3)投与関節部に皮膚疾患又は感染のある患者
[本剤は関節内に投与するため。]

2. 重要な基本的注意

- (1)変形性膝関節症、関節リウマチにおける膝関節痛については、投与関節の炎症又は関節液貯留が著しい場合は、本剤の投与により局所炎症症状の悪化を招くことがあるので、**炎症症状を抑えてから**本剤を投与することが望ましい。
- (2)本剤の投与により、ときに局所痛があらわれることがあるので、**投与後の局所安静**を指示するなどの措置を講じること。
- (3)関節腔外に漏れると疼痛を起こすおそれがあるので、**関節腔内に確実に投与**すること。
- (4)関節リウマチにおける膝関節痛については以下の点に注意すること。
 - 1)本剤による治療は原因療法ではなく局所に対する対症療法であるので抗リウマチ薬等と併用すること。本剤は漫然と連用する薬剤ではない。
 - 2)抗リウマチ薬等の治療により全身の病勢がコントロールできていても膝関節痛がある場合、当該膝関節腔内に投与すること。
 - 3)膝関節以外の使用経験はなく、他の関節については有効性・安全性が確立していないため本剤を投与しないこと。
 - 4)関節リウマチでは膝関節の器質の変化が高度なものは有効性・安全性が確立していないため本剤を投与しないこと。

3. 副作用

総症例9,574例中、副作用が報告されたのは50例(0.52%)73件であった。また、臨床検査値には一定傾向の変動は認められなかった。
変形性膝関節症については、7,845例中にみられた副作用45例(0.57%)68件の主なものは、局所疼痛37件(0.47%)、腫脹14件(0.18%)、関節水腫3件(0.04%)であった。
肩関節周囲炎については、1,729例中にみられた副作用5例(0.29%)5件の主なものは、局所疼痛4件(0.23%)であった。
(アルツ再審査終了時：承認申請資料及び再審査申請資料)

(1) 重大な副作用

ショック

ショック症状(頻度不明^{注1)})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。

(2) その他の副作用

以下のような症状が認められた場合は適切な処置を行うこと。

頻度 分類	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{注1)} 、 ^{注2)}
過敏症 ^{注3)}		蕁麻疹等の発疹、そう痒感	浮腫(顔面、眼瞼等) ^{注1)} 、顔面発赤 ^{注1)}
投与関節	疼痛(主に投与後の一過性の疼痛)、腫脹	水腫、発赤、熱感、局所の重苦しさ	関節周囲のしびれ感 ^{注2)}
肝臓			AST(GOT)上昇 ^{注2)} 、ALT(GPT)上昇 ^{注2)} 、Al-P上昇 ^{注2)} 、LDH上昇 ^{注2)}
血液			好酸球増多 ^{注2)} 、ヘマトクリット低下 ^{注2)} 、白血球増多 ^{注2)}
その他			嘔気・嘔吐 ^{注1)} 、発熱 ^{注1)} 、倦怠感 ^{注2)} 、蛋白尿 ^{注2)} 、尿沈渣異常 ^{注2)} 、動悸 ^{注2)} 、ほてり ^{注2)} 、総蛋白低下 ^{注2)} 、BUN上昇 ^{注2)}

注1) 自発報告により認められている副作用のため頻度不明。

注2) 関節リウマチにおける膝関節痛適用をもつ類薬により認められている副作用のため頻度不明。

注3) 発現した場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので注意すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。

[動物実験(ウサギ)では催奇形性は認められていないが、妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

(2) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。

[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。]

6. 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。

7. 適用上の注意

(1) 注射時の注意

- 1) 本剤は膝関節腔内又は肩関節内に投与するので、厳重な無菌的操作のもとに行うこと。
- 2) 症状の改善が認められない場合は、5回を限度として投与を中止すること。
- 3) 関節液の貯留があるときには、必要に応じ穿刺により排液すること。

(2) その他

- 1) 血管内へは投与しないこと。
- 2) 眼科用には使用しないこと。
- 3) 本剤は粘稠なため、22～23G程度の注射針を用いて投与することが望ましい。
- 4) 本剤の使用は1回限りとし、開封後は速やかに使用し、使用後は廃棄すること。
- 5) 本剤は、殺菌消毒剤であるベンザルコニウム塩化物等の第4級アンモニウム塩及びククロルヘキシジンにより沈殿を生じることがあるので十分注意すること。

【薬物動態】^{1,2)}

(参考) 動物における吸収、分布、代謝、排泄

ウサギの膝関節腔内に1%¹⁴C-ヒアルロン酸ナトリウム0.1mL/kgを単回投与した結果は以下のとおりであった。

関節液中濃度	投与後約3日間で関節液中より消失した。関節液中半減期は約20時間であった。
血中濃度	投与後約48時間に最高値を示し、以後徐々に減少した。
関節組織内濃度	靭帯、滑膜組織に高く、次いで半月板、関節軟骨で高い分布が認められた。肝臓、脾臓でも高い分布が認められたが、蓄積は認められなかった。
代謝	関節液中ではほとんど代謝されることなく滑膜組織にとり込まれ、そこで一部低分子化をうけ血中へ移行したのち、主に肝で代謝された。
排泄	大部分が呼気中に、一部が尿中及び糞中に排泄された。

【臨床成績】

国内の延べ109施設において総計557例の変形性膝関節症及び肩関節周囲炎を対象として実施された群間比較試験及び一般臨床試験の概要は次のとおりである。

1. 変形性膝関節症

422例を対象として実施した比較試験³⁾及び一般臨床試験の結果、運動時痛、安静時痛、圧痛、日常生活動作等を指標とした有効率(中等度改善以上)は66.1%(279/422)であった。また、比較試験で有用性が認められている。

2. 肩関節周囲炎

101例を対象として実施した比較試験⁴⁾及び一般臨床試験の結果、夜間時痛、運動時痛、圧痛、日常生活動作等を指標とした有効率(中等度改善以上)は70.3%(71/101)であった。また、比較試験で有用性が認められている。

【薬効薬理】

本剤は、関節組織を被覆・保護し、潤滑機能を改善するとともに、変性軟骨に浸みこみ、変性変化の抑制、軟骨代謝の改善をもたらす。さらに滑膜組織に浸みこみ、炎症及び変性変化を抑制する。また、発痛物質の作用を抑制して、疼痛抑制作用を発揮する。これらのことから疼痛の寛解、日常生活動作及び関節可動域の改善をもたらす。

1. 関節組織浸透性

変性軟骨や滑膜の深部まで浸透する(モルモット⁵⁾、*in vitro*⁶⁾。

2. 関節軟骨に対する作用

- (1)軟骨と親和性を有し、軟骨表面を被覆、保護する(ウサギ^{7, 8)}。
- (2)軟骨の変性変化を抑制する(ウサギ^{9, 10, 11, 12, 13)}、マウス¹⁴⁾。
- (3)軟骨破壊に関与する軟骨からの活性酸素、マトリックスメタロプロテアーゼ-1、3及び13の産生を抑制する(*in vitro*^{15, 16)}。
- (4)軟骨マトリックスからのプロテオグリカンの遊出を抑制し、軟骨代謝を改善する(ウサギ¹⁷⁾、*in vitro*^{6, 7, 18)}。
- (5)関節軟骨の変性変化を抑制し、軟骨下骨の修復を促進する(ウサギ¹⁹⁾。

3. 滑膜に対する作用

- (1)滑膜細胞に作用し、滑膜の炎症及び変性変化を抑制する(イヌ²⁰⁾、*in vitro*²¹⁾。
- (2)滑膜細胞に作用し、インターロイキン-1 β の産生を抑制し、軟骨の変性変化を抑制する(*in vitro*²²⁾。
- (3)コラーゲンで誘発した実験的関節炎モデルにおいて、滑膜の炎症を抑制する(ラット²³⁾。

4. 関節液に対する作用

- (1)滑膜細胞に作用し、高分子ヒアルロン酸の合成を促進する(患者：成人男女²⁴⁾、イヌ²⁰⁾。
- (2)病的関節液のヒアルロン酸濃度及び分子量を高め、曳糸性等を改善する(患者：成人男女^{24, 25)}。
- (3)関節液中のコンドロイチン4硫酸及びコンドロイチン6硫酸、ヒアルロン酸濃度を改善する(患者：成人男女²⁶⁾。

5. 疼痛抑制作用

- (1)実験的関節疼痛モデルにおいてブラジキニン単独及びブラジキニンとPGE₂併用による発痛作用を抑制する(ラット^{27, 28, 29)}。
- (2)尿酸塩結晶による関節疼痛モデルにおいて、発痛作用を抑制する(イヌ³⁰⁾。
- (3)炎症性疼痛増強物質であるPGE₂の産生等を抑制し、疼痛を抑制する(患者：成人男女^{31, 32)}。

6. 関節拘縮改善作用

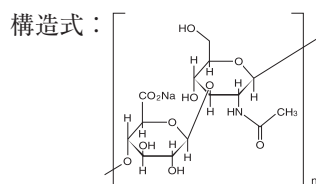
- (1)腱と腱鞘の間の物理的なバリアとして働き、腱の癒着を防止する(ラット³³⁾。
- (2)実験的関節拘縮モデルの関節可動域を改善する(ウサギ^{10, 34)}。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：Purified Sodium Hyaluronate
(精製ヒアルロン酸ナトリウム)

分子式：(C₁₄H₂₀NNaO₁₁)_n

分子量：平均分子量50万～120万



性状：本品は白色の粉末、粒又は繊維状の塊である。
本品は水にやや溶けにくく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。
本品は吸湿性である。

【取扱い上の注意】

- (1)プリスター包装内は滅菌済みのため、使用直前に開封すること。開封後はすみやかに使用すること。
- (2)プリスター包装が開封していたり、破損している場合、またはシリンジにひび・破損等の異常が認められるときは使用しないこと。
- (3)本品は、落としたり衝撃を与えたりしないこと。容器の破損の原因となることがある。

【包装】

1%2.5mL：10シリンジ キット製剤

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) 坂本 崇他：応用薬理，**28**，375～387(1984)
- 2) 水野祥二他：基礎と臨床，**22**，972～981(1988)
- 3) 七川歆次他：リウマチ，**23**，280～290(1983)
- 4) 山本龍二他：臨床薬理，**19**，717～733(1988)
- 5) 浅利 晃：Chemistry and Biology of Hyaluronan，457～473(2004)
- 6) 福田寛二他：J Pharmacol Exp Ther，**277**，1672～1675(1996)
- 7) 坂本 崇他：整形外科基礎科学，**11**，264～266(1984)
- 8) J. M. Williams他：Osteoarthritis and Cartilage，**5**，235～240(1997)
- 9) 豊島 弘道：東京女子医科大学雑誌，**48**，890～910(1978)
- 10) 並木 脩：関節外科，**15**，1173～1179(1996)
- 11) 清水長司他：J Rheumatol，**25**，1813～1819(1998)
- 12) 高橋謙司他：J Rheumatol，**27**，1713～1720(2000)
- 13) 大塚博徳他：東日本臨床整形外科学会雑誌，**8**，51～55(1996)
- 14) 中村靖史他：日本整形外科学会雑誌，**63**，1189(1989)
- 15) 福田寛二他：Inflamm Res，**46**，114～117(1997)
- 16) S. M. Julovi他：Arthritis Rheum，**50**，516～525(2004)

- 17) 岩田 久他：関節の外科，19，31～36(1992)
- 18) 相部和士他：J Orthop Sci，1，268～276(1996)
- 19) 喜久生明男他：中部整形外科災害外科学会雑誌，38，333～334(1995)
- 20) 浅利 晃他：Arch Histol Cytol，61，125～135(1998)
- 21) 清水 真他：J Rheumatol，30，1164～1172(2003)
- 22) S. Takeshita他：Biochemical Research，18，187～194(1997)
- 23) 田澤洋一他：薬理と治療，33，481～488(2005)
- 24) 並木 脩他：膝，9，69～73(1983)
- 25) 新名正由他：膝，9，108～113(1983)
- 26) 上坂真司他：関節の外科，26，106～112(1999)
- 27) 後藤幸子他：日本薬理学雑誌，92，17～27(1988)
- 28) 山下 泉他：北海道整形災害外科雑誌，36，33～36(1993)
- 29) 山下 泉他：日本整形外科学会雑誌，69，735～743(1995)
- 30) 田澤洋一他：薬理と治療，33，475～480(2005)
- 31) 池田 和男：東京女子医科大学雑誌，68，22～36(1998)
- 32) 後藤 真他：Clinical and Experimental Rheumatology，19，377～383(2001)
- 33) 後藤幸子他：応用薬理，35，359～364(1988)
- 34) 宮崎匡輔他：整形外科基礎科学，11，125～127(1984)

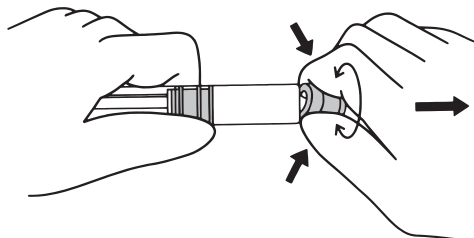
＜文献請求先＞

科研製薬株式会社 医薬品情報サービス室
〒113-8650 東京都文京区本駒込2丁目28-8
電話 0120-519-874

＜ガラスシリンジ＞

アルツディスポ[®]関節注25mgの使用法

- ①プリスター包装を開封し、シリンジを取り出して
ください。
- ②ゴム栓を外してください。



ゴム栓の太い部分(シリンジ側)をつまみ、
変形させ回しながら引き抜いてください。
なお、シリンジ先端部に触れないように
してください。

- ③22～23G程度の注射針をしっかり固定されるまで
装着してください。

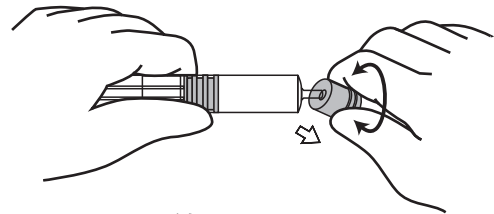
投与に先立ち、注射部位を嚴重に消毒してく
ださい。

＜プラスチックシリンジ＞

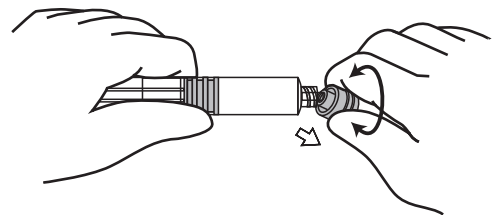
※ アルツディスポ[®]関節注25mgの使用法

- ①プリスター包装を開封し、シリンジを取り出して
ください。
- ②ゴム栓を外してください。

ルアーフィット



ルアーロック付き



ゴム栓の太い部分(先端側)をつまみ、回
しながら斜め方向にゆっくりと引き抜い
てください。なお、シリンジ先端部に触れ
ないようにしてください。

- ③22～23G程度の注射針をしっかり固定されるまで
装着してください。

投与に先立ち、注射部位を嚴重に消毒してく
ださい。



発売元
科研製薬株式会社
東京都文京区本駒込2丁目28-8



製造販売元
生化学工業株式会社
東京都千代田区丸の内一丁目6-1

貯法：室温保存（気密容器）

経皮鎮痛消炎剤

使用期限：

包装に表示の使用期限内に使用
すること

使用期限内であっても、開封後は
なるべく速やかに使用すること

注意：火気に近づけないこと

ボルタレン[®]ローション1%
Voltaren[®] Lotion 1%
ジクロフェナクナトリウムローション

承認番号	21800AMZ10159000
薬価収載	2006年7月
販売開始	2006年8月



【禁忌（次の患者には使用しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. アスピリン喘息（非ステロイド性消炎鎮痛剤等により誘発される喘息発作）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。〕

【組成・性状】

品名	ボルタレンローション1%
成分・含量	1g中ジクロフェナクナトリウム(日局)10mg
添加物	アジピン酸ジイソプロピル、ヒドロキシエチルセルロース、乳酸、ピロ亜硫酸ナトリウム、イソプロパノール
外観・性状	無色澄明な液で、特異な芳香がある。

【効能又は効果】

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

【用法及び用量】

症状により、適量を1日数回患部に塗布する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に使用すること）

気管支喘息のある患者〔気管支喘息患者の中にはアスピリン喘息患者も含まれており、それらの患者では重症喘息発作を誘発するおそれがある。〕

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) 皮膚の感染症を不顕性化するおそれがあるので、感染を伴う炎症に対して用いる場合には適切な抗菌剤又は抗真菌剤を併用し、観察を十分に行い慎重に使用すること。
- (3) 慢性疾患（変形性関節症等）に対し本剤を用いる場合には、薬物療法以外の療法も考慮すること。また、患者の状態を十分観察し、副作用の発現に留意すること。

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
ニューキノロン系抗菌剤 エノキサシン等	痙攣を起こすおそれがある。痙攣が発現した場合には、気道を確保し、ジアゼパムの静注等を行う。	ニューキノロン系抗菌剤が脳内の抑制性神経伝達物質であるGABAの受容体結合を濃度依存的に阻害し、ある種の非ステロイド性消炎剤との共存下ではその阻害作用が増強されることが動物で報告されている。

4. 副作用

本剤は、副作用発現頻度が明確となる臨床試験を実施していない。なお、1%ジクロフェナクナトリウム軟膏において承認時までに報告された副作用は、総症例1,062例中41例（3.9%）53件であった。その主な症状は、皮膚炎（発疹、湿疹、皮疹、かぶれ）27件（2.5%）、そう痒感9件（0.8%）、発赤8件（0.8%）、皮膚のあれ4件（0.4%）、刺激感3件（0.3%）等であった。

(1%ジクロフェナクナトリウム軟膏承認時)

1%ジクロフェナクナトリウム軟膏において製造販売後調査の総症例3,157例中、副作用が報告されたのは19例（0.60%）20件であった。その主な症状は、皮膚炎13件（0.4%）、そう痒感3件（0.1%）等であった。（1%ジクロフェナクナトリウム軟膏再審査終了時）

(1) 重大な副作用（頻度不明）

- 1) ショック、アナフィラキシー：ショック、アナフィラキシー（蕁麻疹、血管浮腫、呼吸困難等）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使用を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 接触皮膚炎：本剤使用部位に発赤、紅斑、発疹、そう痒感、疼痛の皮膚症状があらわれ、腫脹、浮腫、水疱・びらん等に悪化し、さらに全身に拡大し重篤化することがあるので、異常が認められた場合には直ちに使用を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	頻度不明	0.1%～5%未満	0.1%未満
皮膚 ^{注)}	光線過敏症、浮腫、腫脹	皮膚炎、そう痒感、発赤、皮膚のあれ、刺激感	水疱、色素沈着、皮膚剥脱

注) このような症状があらわれた場合には、使用を中止するなど適切な処置を行うこと。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への使用

- * (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対して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使用すること。〔妊婦に対する安全性は確立していない。〕
- * (2) 他の非ステロイド性消炎鎮痛剤の外皮用剤を妊娠後期の女性に使用し、胎児動脈管収縮が起きたとの報告がある。

6. 小児等への使用

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

7. 適用上の注意

(1) 使用部位

- 1) 眼及び粘膜に使用しないこと。
- 2) 表皮が欠損している場合に使用すると一時的にしみる、ヒリヒリ感を起こすことがあるので使用に際し注意すること。

(2) 使用方法

密封包帯法（ODT）での使用により、全身的投与（経口剤、坐剤）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。

【薬物動態】

健康成人男子の背部に、本剤及び1%ジクロフェナクナトリウム軟

膏を塗布又は塗擦したとき、両剤の角層内ジクロフェナク濃度は同等であった。¹⁾

【臨床成績】

1%ジクロフェナクナトリウム軟膏における二重盲検試験を含む935例の臨床試験結果より得られた改善率は以下のとおりであった。²⁻¹⁷⁾

疾患名	症例数	中等度改善以上 (%)
変形性関節症	212	135 (63.7)
肩関節周囲炎	135	81 (60.0)
腱・腱鞘炎、腱周囲炎	127	85 (66.9)
上腕骨上顆炎	106	70 (66.0)
筋肉痛	205	153 (74.6)
外傷後の腫脹・疼痛	150	117 (78.0)

(1%ジクロフェナクナトリウム軟膏の臨床成績)

【薬効薬理】

1. 抗炎症作用

(1) 急性炎症

1%ジクロフェナクナトリウム軟膏は、カラゲニン足蹠浮腫(ラット)、紫外線紅斑(モルモット)で、1%インドメタシン軟膏と同程度の抗炎症作用を示す。また、カラゲニン誘発炎症足中(ラット)のプロスタグランジンE₂の産生を有意に抑制する。^{18, 19)}

(2) 亜急性・慢性炎症

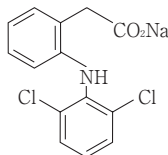
1%ジクロフェナクナトリウム軟膏は、マスタード足蹠浮腫(ラット)、ペーパーディスク試験(ラット)、アジュバント関節炎(ラット)で、1%インドメタシン軟膏と同程度の抗炎症作用を示す。^{18, 20)}

2. 鎮痛作用

1%ジクロフェナクナトリウム軟膏は、酢酸ライジング疼痛試験(マウス)、イースト疼痛試験(ラット)で、1%インドメタシン軟膏と同程度の疼痛抑制作用を示す。¹⁸⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名：ジクロフェナクナトリウム (Diclofenac Sodium)

化学名：Monosodium 2-(2,6-dichlorophenylamino) phenylacetate

分子式：C₁₅H₁₀Cl₂NNaO₂

分子量：318.13

性状：白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノール又はエタノール(95)に溶けやすく、水又は酢酸(100)にやや溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。吸湿性である。

分配係数：13.4 [1-オクタノール/水(pH7.4のリン酸塩緩衝液)]

【取扱い上の注意】

- 火気を避けて保存すること。
- 合成樹脂を軟化させたり、塗料を溶かしたり、金属を変色させるおそれがあるので注意すること。

【包装】

ボルタレン ローション1% : 50g×10

【主要文献】

- 社内資料：皮膚薬物動態試験(健康成人男子) [VOLU00247]
- 社内資料：変形性膝関節症に対する用量設定試験(後期第Ⅱ相) [VOLU00202]
- 宗広忠平ほか：臨床医薬16(4), 407, 2000 [VOLJ01687]

- 真鍋等ほか：臨床医薬16(4), 419, 2000 [VOLJ01688]
- 青木虎吉ほか：臨床医薬16(4), 427, 2000 [VOLJ01689]
- 青木虎吉ほか：臨床医薬16(4), 445, 2000 [VOLJ01690]
- 青木虎吉ほか：臨床医薬16(4), 469, 2000 [VOLJ01691]
- 青木虎吉ほか：臨床医薬16(4), 489, 2000 [VOLJ01692]
- 長屋郁郎ほか：臨床医薬16(4), 505, 2000 [VOLJ01693]
- 竹光義治ほか：臨床医薬16(4), 521, 2000 [VOLJ01694]
- 渡辺好博ほか：臨床医薬16(4), 529, 2000 [VOLJ01695]
- 小野啓郎ほか：臨床医薬16(4), 539, 2000 [VOLJ01696]
- 岩崎勝郎ほか：臨床医薬16(4), 557, 2000 [VOLJ01697]
- 高橋栄明ほか：臨床医薬16(4), 567, 2000 [VOLJ01698]
- 山野慶樹ほか：臨床医薬16(4), 577, 2000 [VOLJ01699]
- 井形高明ほか：臨床医薬16(4), 587, 2000 [VOLJ01700]
- 杉岡洋一ほか：臨床医薬16(4), 595, 2000 [VOLJ01701]
- 社内資料：抗炎症作用及び鎮痛作用 [VOLU00188]
- 社内資料：カラゲニン誘発足蹠浮腫(プロスタグランジンE₂産生に対する作用) [VOLU00189]
- 社内資料：マスタード誘発足蹠浮腫に対する作用 [VOLU00190]

【文献請求先】

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下さい。

ノバルティス ファーマ株式会社 ノバルティス ダイレクト
** 〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9：00～17：30
(祝祭日及び当社休日を除く)

www.novartis.co.jp

製造販売

同仁医薬化工株式会社

東京都中野区弥生町5丁目2番2号

販売

ノバルティス ファーマ株式会社

** 東京都港区虎ノ門1-23-1

※2014年 3月改訂(第11版)
※2013年 6月改訂

日本標準商品分類番号
872649

貯 法: 遮光した気密容器、室温保存

使用期限: 外箱に記載の期限内に使用すること。

	ナボルパップ70mg	ナボルパップ140mg
承認番号	22000.AMX00250000	22000.AMX00249000
薬価収載	2008年6月	
販売開始	2006年8月	

※経皮鎮痛消炎剤(無臭性)

ナボル[®]パップ70mg

ナボル[®]パップ140mg

(ジクロフェナクナトリウムパップ剤)

NABOAL[®]PAP 70mg

NABOAL[®]PAP 140mg

【禁忌】(次の患者には使用しないこと)

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) アスピリン喘息(非ステロイド性消炎鎮痛剤等により誘発される喘息発作)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。〕

【組成・性状】

販売名	ナボルパップ70mg	ナボルパップ140mg
有効成分	1枚7cm×10cm(膏体7g/70cm ²)中にジクロフェナクナトリウム70mgを含有する。	1枚10cm×14cm(膏体14g/140cm ²)中にジクロフェナクナトリウム140mgを含有する。
※添加物	アジピン酸ジイソプロピル、エドト酸ナトリウム水和物、カオリン、カルメロースナトリウム、乾燥亜硫酸ナトリウム、乾燥硫酸アルミニウムカリウム、グリセリン、ジブチルヒドロキシトルエン、D-ソルビトール、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸メチル、pH調節剤、ポリアクリル酸ナトリウム、その他6成分	
※剤形・性状	白色～淡褐色の膏体を支持体に展延し、膏体表面をライナーで被覆したパップ剤である。	
1枚の大きさ	7cm×10cm	10cm×14cm
識別コード	HP306P	HP307P

【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

【用法・用量】

1日1回患部に貼付する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に使用すること)

気管支喘息のある患者

〔気管支喘息患者の中にはアスピリン喘息患者も含まれており、それらの患者では重症喘息発作を誘発するおそれがある。〕

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) 皮膚の感染症を不顕性化するおそれがあるので、感染を伴う炎症に対して用いる場合には適切な抗菌剤又は抗真菌剤を併用し、観察を十分行い慎重に使用すること。
- (3) 慢性疾患(変形性関節症等)に対し本剤を用いる場合には、薬物療法以外の療法も考慮すること。また、患者の状態を十分観察し、副作用の発現に留意すること。

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
ニューキノロン系抗菌剤 エノキサシン等	痙攣を起こすおそれがある。痙攣が発現した場合には、気道を確保し、ジアゼパムの静注等を行う。	ニューキノロン系抗菌剤が脳内の抑制性神経伝達物質であるGABAの受容体結合を濃度依存的に阻害し、ある種の非ステロイド性消炎剤との共存下ではその阻害作用が増強されることが動物で報告されている。

4. 副作用

本剤は、副作用発現頻度が明確となる臨床試験を実施していない。(承認時)

製造販売後調査の総症例1,057例中、副作用が報告されたのは25例(2.37%)26件で、その主な症状は、皮膚炎21件(2.0%)、痒痒感3件(0.3%)等であった。(ジクロフェナクナトリウムテープ15mg再審査終了時)

(1) 重大な副作用

1) ショック、アナフィラキシー(頻度不明)

ショック、アナフィラキシー(蕁麻疹、血管浮腫、呼吸困難等)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使用を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 接触皮膚炎(頻度不明)

本剤使用部位に発赤、紅斑、発疹、痒痒感、疼痛の皮膚症状があらわれ、腫脹、浮腫、水疱・びらん等に悪化し、さらに全身に拡大し重篤化することがあるので、異常が認められた場合には直ちに使用を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

頻度 種類	頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
皮膚 [※]	光線過敏症、浮腫、腫脹、皮膚のあれ、刺激感、水疱、色素沈着	皮膚炎、痒痒感	発赤、皮膚剥脱

注)このような症状があらわれた場合には、使用を中止するなど適切な処置を行うこと。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への使用

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対して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使用すること。〔妊婦に対する安全性は確立していない。〕

※(2) 他の非ステロイド性消炎鎮痛剤の外皮用剤を妊娠後期の女性に使用し、胎児動脈管収縮が起きたとの報告がある。

6. 小児等への使用

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

7. 適用上の注意

使用部位

- (1) 損傷皮膚及び粘膜に使用しないこと。
- (2) 湿疹又は発疹の部位に使用しないこと。

【薬物動態】

健康成人男子の背部に、本剤及び膏体中にジクロフェナクナトリウムを1%含有するテープ剤を貼付した時の角質中ジクロフェナク濃度は同等であった。¹⁾

【臨床成績】

1. 臨床成績

1%ジクロフェナクナトリウム軟膏における二重盲検試験を含む935例の臨床試験結果より得られた改善率は以下のとおりである。²⁻¹⁷⁾

疾患名	改善率(%) (中等度改善以上/評価例数)
変形性関節症	63.7 (135/212)
肩関節周囲炎	60.0 (81/135)
腱・腱鞘炎、腱周囲炎	66.9 (85/127)
上腕骨上顆炎	66.0 (70/106)
筋肉痛	74.6 (153/205)
外傷後の腫脹・疼痛	78.0 (117/150)
計	68.6 (641/935)

(1%ジクロフェナクナトリウム軟膏の臨床成績)

2. その他

健康成人男子の背部に、脊椎を境に左右対称となるように本剤及びプラセボを貼付し、パッチテスト並びに光パッチテストを行なったところ、本剤及びプラセボ貼付部位のいずれにおいても光蕁麻疹性、光毒性は認められなかった。¹⁸⁾

【薬効薬理】

1. 抗炎症作用

(1) 急性炎症

1%ジクロフェナクナトリウム軟膏は、カラゲニン足蹠浮腫(ラット)、紫外線紅斑(モルモット)で、1%インドメタシン軟膏と同程度の抗炎症作用を示した。また、カラゲニン誘発炎症足中(ラット)のプロスタグランジンE₂の産生を有意に抑制した。¹⁹⁾²⁰⁾

なお、本剤はカラゲニン足蹠浮腫試験(ラット)で、1%ジクロフェナクナトリウム軟膏と同等とされたテープ剤と同程度の抗炎症作用を示した。²¹⁾

(2) 亜急性・慢性炎症

1%ジクロフェナクナトリウム軟膏は、マスタード足蹠浮腫(ラット)、ペーパーディスク試験(ラット)、アジュバント関節炎(ラット)で、1%インドメタシン軟膏と同程度の抗炎症作用を示した。¹⁹⁾²²⁾

なお、本剤はマスタード足蹠浮腫試験(ラット)、アジュバント関節炎試験(ラット)で、1%ジクロフェナクナトリウム軟膏と同等とされたテープ剤と同程度の抗炎症作用を示した。²³⁾

2. 鎮痛作用

1%ジクロフェナクナトリウム軟膏は、酢酸ライジング疼痛試験(マウス)、イースト疼痛試験(ラット)で、1%インドメタシン軟膏と同程度の疼痛抑制作用を示した。¹⁹⁾

なお、本剤はビール酵母誘発疼痛試験(ラット)で、1%ジクロフェナクナトリウム軟膏と同等とされたテープ剤と同程度の疼痛抑制作用を示した。²⁴⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名:ジクロフェナクナトリウム

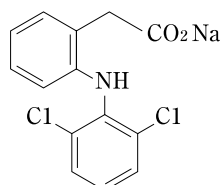
(Diclofenac Sodium)

化学名: monosodium 2-(2,6-dichlorophenylamino) phenylacetate

分子式: C₁₄H₁₀Cl₂NNaO₂

分子量: 318.13

構造式:



性状: 白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノール又はエタノール(95)に溶けやすく、水又は酢酸(100)にやや溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。吸湿性である。

融点: 280℃(分解)

【包装】

ナポールパップ70mg: 70枚[7枚/1袋×10袋]
280枚[7枚/1袋×40袋]

ナポールパップ140mg: 70枚[7枚/1袋×10袋]
280枚[7枚/1袋×40袋]
560枚[7枚/1袋×80袋]

【主要文献】

- 1) 久光製薬社内資料(皮膚薬物動態学的試験に関する資料)
- 2) 久光製薬社内資料(ジクロフェナクナトリウム1%軟膏の臨床試験に関する資料)
- 3) 宗広忠平他: 臨床医薬16(4) 407(2000)
- 4) 真鍋 等他: 臨床医薬16(4) 419(2000)
- 5) 青木虎吉他: 臨床医薬16(4) 427(2000)
- 6) 青木虎吉他: 臨床医薬16(4) 445(2000)
- 7) 青木虎吉他: 臨床医薬16(4) 469(2000)
- 8) 青木虎吉他: 臨床医薬16(4) 489(2000)
- 9) 長屋郁郎他: 臨床医薬16(4) 505(2000)
- 10) 竹光義治他: 臨床医薬16(4) 521(2000)
- 11) 渡辺好博他: 臨床医薬16(4) 529(2000)
- 12) 小野啓郎他: 臨床医薬16(4) 539(2000)
- 13) 岩崎勝郎他: 臨床医薬16(4) 557(2000)
- 14) 高橋栄明他: 臨床医薬16(4) 567(2000)
- 15) 山野慶樹他: 臨床医薬16(4) 577(2000)
- 16) 井形高明他: 臨床医薬16(4) 587(2000)
- 17) 杉岡洋一他: 臨床医薬16(4) 595(2000)
- 18) 久光製薬社内資料(健康成人を対象とした皮膚安全性試験)
- 19) 久光製薬社内資料(ジクロフェナクナトリウム1%軟膏の薬理作用に関する資料)
- 20) 久光製薬社内資料(ジクロフェナクナトリウム1%軟膏のラットのカラゲニン誘発足蹠浮腫におけるPGE₂産生に対する作用)
- 21) 久光製薬社内資料(ラット・カラゲニン誘発足蹠浮腫モデル)
- 22) 久光製薬社内資料(ジクロフェナクナトリウム1%軟膏の抗炎症作用に関する資料)
- 23) 久光製薬社内資料(治療効果における薬力学的同等性)
- 24) 久光製薬社内資料(ラット・ビール酵母誘発炎症性疼痛モデル)

【文献請求先】

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。

久光製薬株式会社 学術部 お客様相談室

〒100-6330 東京都千代田区丸の内2-4-1

フリーダイヤル 0120-381332

FAX. (03) 5293-1723

製造販売元



久光製薬株式会社

〒841-0017 鳥栖市田代大官町408

※※2015年7月改訂（第11版）

※2014年3月改訂

貯 法：遮光した気密容器、室温保存

使用期限：3年（外箱に記載の期限内に使用すること）

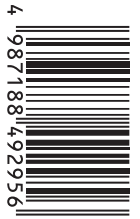
日本標準商品分類番号

872649

承認番号 22000AMX00247000

薬価収載 2008年6月

販売開始 2006年8月



経皮鎮痛消炎剤

ナボール[®]テープL 30mg

Naboal[®] TapeL 30mg

（ジクロフェナクナトリウムテープ）

【禁忌】（次の患者には使用しないこと）

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) アスピリン喘息（非ステロイド性消炎鎮痛剤等により誘発される喘息発作）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。〕

【組成・性状】

販売名	ナボールテープL 30mg
有効成分	1枚10cm×14cm（膏体3g/140cm ² ）中にジクロフェナクナトリウム30mgを含有する。
※※ 添加物	ℓ-メントール、ジブチルヒドロキシトルエン、スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体、テルペン樹脂、ポリイソブチレン、流動パラフィン、その他2成分
※※ 剤形・性状	膏体を淡褐色～褐色の支持体に展延し、膏体面をライナーで被覆したテープ剤である。本品からライナーを除き、直ちに観察するとき、膏体面は淡褐色～褐色半透明で、特異な芳香がある。
1枚の大きさ	10cm×14cm
識別コード	HP305T（アルミ袋に記載）

【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

【用法・用量】

1日1回患部に貼付する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に使用すること）
気管支喘息のある患者
〔気管支喘息患者の中にはアスピリン喘息患者も含まれており、それらの患者では重症喘息発作を誘発するおそれがある。〕
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) 皮膚の感染症を不顕性化するおそれがあるので、感染を伴う炎症に対して用いる場合には適切な抗菌剤又は抗真菌剤を併用し、観察を十分行い慎重に使用すること。
 - (3) 慢性疾患（変形性関節症等）に対し本剤を用いる場合には、薬物療法以外の療法も考慮すること。また、患者の状態を十分観察し、副作用の発現に留意すること。

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
ニューキノロン系抗菌剤 エノキサシン等	痙攣を起こすおそれがある。痙攣が発現した場合には、気道を確保し、ジアゼパムの静注等を行う。	ニューキノロン系抗菌剤が脳内の抑制性神経伝達物質であるGABAの受容体結合を濃度依存的に阻害し、ある種の非ステロイド性消炎剤との共存下ではその阻害作用が増強されることが動物で報告されている。

4. 副作用

本剤は、副作用発現頻度が明確となる臨床試験を実施していない。（承認時）

製造販売後調査の総症例1,057例中、副作用が報告されたのは25例（2.37%）26件で、その主な症状は、皮膚炎21件（2.0%）、痒痒感3件（0.3%）等であった。（ジクロフェナクナトリウムテープ15mg再審査終了時）

(1) 重大な副作用

1) ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

ショック、アナフィラキシー（蕁麻疹、血管浮腫、呼吸困難等）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使用を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 接触皮膚炎（頻度不明）

本剤使用部位に発赤、紅斑、発疹、痒痒感、疼痛の皮膚症状があらわれ、腫脹、浮腫、水疱・びらん等に悪化し、さらに全身に拡大し重篤化することがあるので、異常が認められた場合には直ちに使用を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

頻度 種類	頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
皮膚 ^{注)}	光線過敏症、浮腫、腫脹、皮膚のあれ、刺激感、水疱、色素沈着	皮膚炎、痒痒感	発赤、皮膚剥脱

注)このような症状があらわれた場合には、使用を中止するなど適切な処置を行うこと。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への使用

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対して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使用すること。〔妊婦に対する安全性は確立していない。〕

※(2) 他の非ステロイド性消炎鎮痛剤の外皮用剤を妊娠後期の女性に使用し、胎児動脈管収縮が起きたとの報告がある。

6. 小児等への使用

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

7. 適用上の注意

使用部位

- (1) 損傷皮膚及び粘膜に使用しないこと。
- (2) 湿疹又は発疹の部位に使用しないこと。

【薬物動態】

健康成人男子の背部に、膏体1.5g中にジクロフェナクナトリウム15mgを含有するテープ剤及び1%ジクロフェナクナトリウム軟膏を貼付又は塗擦した時の角質中ジクロフェナク濃度は同等であった。¹⁾

【臨床成績】

1. 臨床成績

1%ジクロフェナクナトリウム軟膏における二重盲検試験を含む935例の臨床試験結果より得られた改善率は以下のとおりである。^{2)~17)}

疾患名	改善率(%) (中等度改善以上/評価例数)
変形性関節症	63.7(135/212)
肩関節周囲炎	60.0(81/135)
腱・腱鞘炎、腱周囲炎	66.9(85/127)
上腕骨上顆炎	66.0(70/106)
筋肉痛	74.6(153/205)
外傷後の腫脹・疼痛	78.0(117/150)
計	68.6(641/935)

(1%ジクロフェナクナトリウム軟膏の臨床成績)

2. その他

健康成人男子の背部に、脊椎を境に左右対称となるように膏体1.5g中にジクロフェナクナトリウム15mgを含有するテープ剤及びプラセボを貼付し、パッチテスト並びに光パッチテストを行なったところ、貼付部位のいずれにおいても光蕁麻疹性、光毒性は認められなかった。¹⁸⁾

【薬効薬理】

1. 抗炎症作用

(1) 急性炎症

1%ジクロフェナクナトリウム軟膏は、カラゲニン足蹠浮腫(ラット)、紫外線红斑(モルモット)で、1%インドメタシン軟膏と同程度の抗炎症作用を示した。また、カラゲニン誘発炎症足中(ラット)のプロスタグランジンE₂の産生を有意に抑制した。¹⁹⁾²⁰⁾

なお、膏体1.5g中にジクロフェナクナトリウム15mgを含有するテープ剤はカラゲニン足蹠浮腫試験(ラット)で、1%ジクロフェナクナトリウム軟膏と同程度の抗炎症作用を示した。²¹⁾

(2) 亜急性・慢性炎症

1%ジクロフェナクナトリウム軟膏は、マスタード足蹠浮腫(ラット)、ペーパーディスク試験(ラット)、アジュバント関節炎(ラット)で、1%インドメタシン軟膏と同程度の抗炎症作用を示した。¹⁹⁾²²⁾

なお、膏体1.5g中にジクロフェナクナトリウム15mgを含有するテープ剤はマスタード足蹠浮腫試験(ラット)、アジュバント関節炎試験(ラット)で、1%ジクロフェナクナトリウム軟膏と同程度の抗炎症作用を示した。²³⁾

2. 鎮痛作用

1%ジクロフェナクナトリウム軟膏は、酢酸ライジング疼痛試験(マウス)、イースト疼痛試験(ラット)で、1%インドメタシン軟膏と同程度の疼痛抑制作用を示した。¹⁹⁾

なお、膏体1.5g中にジクロフェナクナトリウム15mgを含有するテープ剤はビール酵母誘発疼痛試験(ラット)で、1%ジクロフェナクナトリウム軟膏と同程度の疼痛抑制作用を示した。²⁴⁾

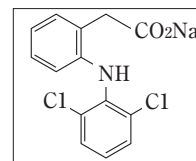
【有効成分に関する理化学的知見】

一般名:ジクロフェナクナトリウム(Diclofenac Sodium)

化学名:monosodium 2-(2,6-dichlorophenylamino)phenylacetate

分子式: C₁₄H₁₀Cl₂NNaO₂ (分子量:318.13)

性状:白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノール又はエタノール(95)に溶けやすく、水又は酢酸(100)にやや溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。吸湿性である。



融点:280℃(分解)

【包装】

ナポールテープL 30mg:70枚 [7枚/1袋×10袋]
280枚[7枚/1袋×40袋]
560枚[7枚/1袋×80袋]

【主要文献】

- 1) 久光製薬社内資料(皮膚薬物動態学的試験)
- 2) 久光製薬社内資料(1%ジクロフェナクナトリウム軟膏の臨床試験に関する資料)
- 3) 宗広忠平他:臨床医薬16(4)407(2000)
- 4) 真鍋 等他:臨床医薬16(4)419(2000)
- 5) 青木虎吉他:臨床医薬16(4)427(2000)
- 6) 青木虎吉他:臨床医薬16(4)445(2000)
- 7) 青木虎吉他:臨床医薬16(4)469(2000)
- 8) 青木虎吉他:臨床医薬16(4)489(2000)
- 9) 長屋郁郎他:臨床医薬16(4)505(2000)
- 10) 竹光義治他:臨床医薬16(4)521(2000)
- 11) 渡辺好博他:臨床医薬16(4)529(2000)
- 12) 小野啓郎他:臨床医薬16(4)539(2000)
- 13) 岩崎勝郎他:臨床医薬16(4)557(2000)
- 14) 高橋栄明他:臨床医薬16(4)567(2000)
- 15) 山野慶樹他:臨床医薬16(4)577(2000)
- 16) 井形高明他:臨床医薬16(4)587(2000)
- 17) 杉岡洋一他:臨床医薬16(4)595(2000)
- 18) 久光製薬社内資料(健康成人を対象とした皮膚安全性試験)
- 19) 久光製薬社内資料(1%ジクロフェナクナトリウム軟膏の薬理作用に関する資料)
- 20) 久光製薬社内資料(1%ジクロフェナクナトリウム軟膏のラットのカラゲニン誘発足蹠浮腫におけるPGE₂産生に対する作用)
- 21) 久光製薬社内資料(ラット・カラゲニン誘発足蹠浮腫モデル)
- 22) 久光製薬社内資料(1%ジクロフェナクナトリウム軟膏の抗炎症作用に関する資料-亜急性炎症、慢性炎症-)
- 23) 久光製薬社内資料(治療効果に関する資料)
- 24) 久光製薬社内資料(ラット・ビール酵母の誘発炎症性疼痛モデル)

【文献請求先】

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。

久光製薬株式会社 学術部 お客様相談室
〒100-6330 東京都千代田区丸の内二丁目4番1号
フリーダイヤル 0120-381332
FAX.(03)5293-1723
受付時間/9:00-17:50(土日・祝日・会社休日を除く)

製造販売元  **久光製薬株式会社**
〒841-0017 鳥栖市田代大官町408番地

※※2015年7月改訂（第11版）

※2014年3月改訂

貯 法：遮光した気密容器、室温保存

使用期限：3年（外箱に記載の期限内に使用すること）

日本標準商品分類番号

872649

承認番号	22000AMX00679000
薬価収載	2008年6月
販売開始	2004年8月
再審査結果	2008年6月



経皮鎮痛消炎剤

ナボルテープ® 15mg

Nabopal Tape 15mg

（ジクロフェナクナトリウムテープ）

【禁忌】（次の患者には使用しないこと）

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) アスピリン喘息（非ステロイド性消炎鎮痛剤等により誘発される喘息発作）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。〕

【組成・性状】

販売名	ナボルテープ15mg
有効成分	1枚7cm×10cm（膏体1.5g/70cm ² ）中にジクロフェナクナトリウム15mgを含有する。
※※ 添加物	ℓ-メントール、ジブチルヒドロキシトルエン、スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体、テルペン樹脂、ポリイソブチレン、流動パラフィン、その他2成分
※※ 剤形・性状	膏体を淡褐色～褐色の支持体に展延し、膏体面をライナーで被覆したテープ剤である。本品からライナーを除き、直ちに観察するとき、膏体面は淡褐色～褐色半透明で、特異な芳香がある。
1枚の大きさ	7cm×10cm
識別コード	HP304T（アルミ袋に記載）

【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

【用法・用量】

1日1回患部に貼付する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に使用すること）
気管支喘息のある患者
〔気管支喘息患者の中にはアスピリン喘息患者も含まれており、それらの患者では重症喘息発作を誘発するおそれがある。〕
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) 皮膚の感染症を不顕性化するおそれがあるので、感染を伴う炎症に対して用いる場合には適切な抗菌剤又は抗真菌剤を併用し、観察を十分行い慎重に使用すること。
(3) 慢性疾患（変形性関節症等）に対し本剤を用いる場合には、薬物療法以外の療法も考慮すること。また、患者の状態を十分観察し、副作用の発現に留意すること。

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
ニューキノロン系抗菌剤 エノキサシン等	痙攣を起こすおそれがある。痙攣が発現した場合には、気道を確保し、ジアゼパムの静注等を行う。	ニューキノロン系抗菌剤が脳内の抑制性神経伝達物質であるGABAの受容体結合を濃度依存的に阻害し、ある種の非ステロイド性消炎剤との共存下ではその阻害作用が増強されることが動物で報告されている。

4. 副作用

本剤は、副作用発現頻度が明確となる臨床試験を実施していない。（承認時）

製造販売後調査の総症例1,057例中、副作用が報告されたのは25例（2.37%）26件で、その主な症状は、皮膚炎21件（2.0%）、痒痒感3件（0.3%）等であった。（再審査終了時）

(1) 重大な副作用

1) ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

ショック、アナフィラキシー（蕁麻疹、血管浮腫、呼吸困難等）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使用を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 接触皮膚炎（頻度不明）

本剤使用部位に発赤、紅斑、発疹、痒痒感、疼痛の皮膚症状があらわれ、腫脹、浮腫、水疱・びらん等に悪化し、さらに全身に拡大し重篤化することがあるので、異常が認められた場合には直ちに使用を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

頻度 種類	頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
皮膚 ^{注)}	光線過敏症、浮腫、腫脹、皮膚のあれ、刺激感、水疱、色素沈着	皮膚炎、痒痒感	発赤、皮膚剥脱

注)このような症状があらわれた場合には、使用を中止するなど適切な処置を行うこと。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への使用

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対して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使用すること。〔妊婦に対する安全性は確立していない。〕

※(2) 他の非ステロイド性消炎鎮痛剤の外皮用剤を妊娠後期の女性に使用し、胎児動脈管収縮が起きたとの報告がある。

6. 小児等への使用

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

7. 適用上の注意

使用部位

- (1) 損傷皮膚及び粘膜に使用しないこと。
- (2) 湿疹又は発疹の部位に使用しないこと。

【薬物動態】

健康成人男子の背部に、本剤及び1%ジクロフェナクナトリウム軟膏を貼付又は塗擦した時の角質中ジクロフェナク濃度は同等であった。¹⁾

【臨床成績】

1. 臨床成績

1%ジクロフェナクナトリウム軟膏における二重盲検試験を含む935例の臨床試験結果より得られた改善率は以下のとおりである。^{2)~17)}

疾患名	改善率(%) (中等度改善以上/評価例数)
変形性関節症	63.7(135/212)
肩関節周囲炎	60.0(81/135)
腱・腱鞘炎、腱周囲炎	66.9(85/127)
上腕骨上顆炎	66.0(70/106)
筋肉痛	74.6(153/205)
外傷後の腫脹・疼痛	78.0(117/150)
計	68.6(641/935)

(1%ジクロフェナクナトリウム軟膏の臨床成績)

2. その他

健康成人男子の背部に、脊椎を境に左右対称となるように本剤及びプラセボを貼付し、パッチテスト並びに光パッチテストを行なったところ、本剤及びプラセボ貼付部位のいずれにおいても光蕁麻疹性、光毒性は認められなかった。¹⁸⁾

【薬効薬理】

1. 抗炎症作用

(1) 急性炎症

1%ジクロフェナクナトリウム軟膏は、カラゲニン足趾浮腫(ラット)、紫外線紅斑(モルモット)で、1%インドメタシン軟膏と同程度の抗炎症作用を示した。また、カラゲニン誘発炎症足中(ラット)のプロスタグランジンE₂の産生を有意に抑制した。¹⁹⁾²⁰⁾

なお、本剤はカラゲニン足趾浮腫試験(ラット)で、1%ジクロフェナクナトリウム軟膏と同等の抗炎症作用を示した。²¹⁾

(2) 亜急性・慢性炎症

1%ジクロフェナクナトリウム軟膏は、マスタード足趾浮腫(ラット)、ペーパーディスク試験(ラット)、アジュバント関節炎(ラット)で、1%インドメタシン軟膏と同程度の抗炎症作用を示した。¹⁹⁾²²⁾

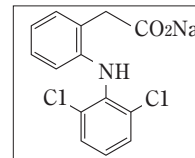
なお、本剤はマスタード足趾浮腫試験(ラット)、アジュバント関節炎試験(ラット)で、1%ジクロフェナクナトリウム軟膏と同等の抗炎症作用を示した。²³⁾

2. 鎮痛作用

1%ジクロフェナクナトリウム軟膏は、酢酸ライジング疼痛試験(マウス)、イースト疼痛試験(ラット)で、1%インドメタシン軟膏と同程度の疼痛抑制作用を示した。¹⁹⁾

なお、本剤はビール酵母誘発疼痛試験(ラット)で、1%ジクロフェナクナトリウム軟膏と同程度の疼痛抑制作用を示した。²⁴⁾

性状: 白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。
メタノール又はエタノール(95)に溶けやすく、水又は酢酸(100)にやや溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。吸湿性である。



融点: 280℃(分解)

【包装】

ナポールテープ 15mg: 70枚 [7枚/1袋×10袋]
350枚 [7枚/1袋×50袋]
700枚 [7枚/1袋×100袋]

【主要文献】

- 1) 久光製薬社内資料(皮膚薬物動態学的試験)
- 2) 久光製薬社内資料(1%ジクロフェナクナトリウム軟膏の臨床試験に関する資料)
- 3) 宗広忠平他: 臨床医薬16(4)407(2000)
- 4) 真鍋 等他: 臨床医薬16(4)419(2000)
- 5) 青木虎吉他: 臨床医薬16(4)427(2000)
- 6) 青木虎吉他: 臨床医薬16(4)445(2000)
- 7) 青木虎吉他: 臨床医薬16(4)469(2000)
- 8) 青木虎吉他: 臨床医薬16(4)489(2000)
- 9) 長屋郁郎他: 臨床医薬16(4)505(2000)
- 10) 竹光義治他: 臨床医薬16(4)521(2000)
- 11) 渡辺好博他: 臨床医薬16(4)529(2000)
- 12) 小野啓郎他: 臨床医薬16(4)539(2000)
- 13) 岩崎勝郎他: 臨床医薬16(4)557(2000)
- 14) 高橋栄明他: 臨床医薬16(4)567(2000)
- 15) 山野慶樹他: 臨床医薬16(4)577(2000)
- 16) 井形高明他: 臨床医薬16(4)587(2000)
- 17) 杉岡洋一他: 臨床医薬16(4)595(2000)
- 18) 久光製薬社内資料(健康成人を対象とした皮膚安全性試験)
- 19) 久光製薬社内資料(1%ジクロフェナクナトリウム軟膏の薬理作用に関する資料)
- 20) 久光製薬社内資料(1%ジクロフェナクナトリウム軟膏のラットのカラゲニン誘発足趾浮腫におけるPGE₂産生に対する作用)
- 21) 久光製薬社内資料(ラット・カラゲニン誘発足趾浮腫モデル)
- 22) 久光製薬社内資料(1%ジクロフェナクナトリウム軟膏の抗炎症作用に関する資料-亜急性炎症、慢性炎症-)
- 23) 久光製薬社内資料(治療効果に関する資料)
- 24) 久光製薬社内資料(ラット・ビール酵母の誘発炎症性疼痛モデル)

【文献請求】

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。

久光製薬株式会社 学術部 お客様相談室
〒100-6330 東京都千代田区丸の内二丁目4番1号
フリーダイヤル 0120-381332
FAX.(03)5293-1723
受付時間/9:00-17:50(土日・祝日・会社休日を除く)

製造販売元  **久光製薬株式会社**
〒841-0017 鳥栖市田代大官町408番地

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: ジクロフェナクナトリウム(Diclofenac Sodium)
化学名: monosodium 2-(2,6-dichlorophenylamino)phenylacetate
分子式: C₁₄H₁₀Cl₂NNaO₂(分子量: 318.13)

貯法：室温保存(遮光した気密容器)

経皮鎮痛消炎剤

使用期限：

- 包装に表示の使用期限内に使用すること
使用期限内であっても、開封後はなるべく速やかに使用すること

ボルタレン[®]テープ 15mg

ボルタレン[®]テープ 30mg

Voltaren[®] Tape

ジクロフェナクナトリウムテープ

	ボルタレンテープ15mg	ボルタレンテープ30mg
承認番号	22000AMX00653000	22000AMX00708000
薬価収載	2008年6月	2008年6月
販売開始	2004年8月	2006年9月
再審査結果	2008年6月	—

 NOVARTIS

【禁忌 (次の患者には使用しないこと)】

- 本剤の成分に対し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り誘発される喘息発作) 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。]

【組成・性状】

品名	ボルタレンテープ15mg	ボルタレンテープ30mg
成分・含量	1枚7cm×10cm (膏体1.5g/70cm ²)中にジクロフェナクナトリウム(日局)15mgを含有する。	1枚10cm×14cm (膏体3.0g/140cm ²)中にジクロフェナクナトリウム(日局)30mgを含有する。
添加物	脂環族飽和炭化水素樹脂、スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体、流動パラフィン、ポリイソブチレン、N-メチル-2-ピロリドン、ジブチルヒドロキシトルエン、l-メントールその他2成分	
外観・性状	無色透明～淡黄色透明で、わずかに芳香のある膏体を支持体に均一に展延し、膏体表面をプラスチックフィルムで被覆した貼付剤	
1枚の大きさ	7cm×10cm	10cm×14cm

【効能又は効果】

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

【用法及び用量】

1日1回患部に貼付する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に使用すること)

気管支喘息のある患者 [気管支喘息患者の中にはアスピリン喘息患者も含まれており、それらの患者では重症喘息発作を誘発するおそれがある。]

2. 重要な基本的注意

- 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。
- 皮膚の感染症を不顕性化するおそれがあるので、感染を伴う炎症に対して用いる場合には適切な抗菌剤又は抗真菌剤を併用し、観察を十分に行い慎重に使用すること。
- 慢性疾患 (変形性関節症等) に対し本剤を用いる場合には、薬物療法以外の療法も考慮すること。また、患者の状態を十分観察し、副作用の発現に留意すること。

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
ニューキノロン系抗菌剤 エノキサシン等	痙攣を起こすおそれがある。痙攣が発現した場合には、気道を確保し、ジアゼパムの静注等を行う。	ニューキノロン系抗菌剤が脳内の抑制性神経伝達物質であるGABAの受容体結合を濃度依存的に阻害し、ある種の非ステロイド性抗炎症剤との共存下ではその阻害作用が増強されることが動物で報告されている。

4. 副作用

本剤は、副作用発現頻度が明確となる臨床試験を実施していない。(承認時)

製造販売後調査の総症例1,057例中、副作用が報告されたのは25例 (2.37%) 26件で、その主な症状は、皮膚炎21件 (2.0%)、そう痒感3件 (0.3%) 等であった。

(ジクロフェナクナトリウムテープ15mg再審査終了時)

(1) 重大な副作用 (頻度不明)

- ショック、アナフィラキシー：ショック、アナフィラキシー (蕁麻疹、血管浮腫、呼吸困難等) 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使用を中止し、適切な処置を行うこと。
- 接触皮膚炎：本剤使用部位に発赤、紅斑、発疹、そう痒感、疼痛の皮膚症状があらわれ、腫脹、浮腫、水疱・びらん等に悪化し、さらに全身に拡大し重篤化することがあるので、異常が認められた場合には直ちに使用を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	頻度不明	0.1%～5%未満	0.1%未満
皮膚 ^(注)	光線過敏症、浮腫、腫脹、皮膚のあれ、刺激感、水疱、色素沈着	皮膚炎、そう痒感	発赤、皮膚剥脱

注) このような症状があらわれた場合には、使用を中止するなど適切な処置を行うこと。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への使用

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対して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使用すること。〔妊婦に対する安全性は確立していない。〕
- (2) 他の非ステロイド性消炎鎮痛剤の外皮用剤を妊娠後期の女性に使用し、胎児動脈管収縮が起きたとの報告がある。

6. 小児等への使用

小児等に対する安全性は確立していない (使用経験がない)。

7. 適用上の注意

使用部位

- (1) 損傷皮膚及び粘膜に使用しないこと。
- (2) 湿疹又は発疹の部位に使用しないこと。

【薬物動態】

健康成人男子の背部に、本剤及び1%ジクロフェナクナトリウム軟膏を貼付又は塗擦したとき、両剤の角質中ジクロフェナク濃度は同等であった。¹⁾

【臨床成績】

1. 臨床成績

1%ジクロフェナクナトリウム軟膏における二重盲検試験を含む935例の臨床試験結果より得られた改善率は以下のとおりであった。²⁻¹⁷⁾

疾患名	症例数	中等度改善以上 (%)
変形性関節症	212	135 (63.7)
肩関節周囲炎	135	81 (60.0)
腱・腱鞘炎、腱周囲炎	127	85 (66.9)
上腕骨上顆炎	106	70 (66.0)
筋肉痛	205	153 (74.6)
外傷後の腫脹・疼痛	150	117 (78.0)

(1%ジクロフェナクナトリウム軟膏の臨床成績)

2. その他

健康成人男子の背部に、脊椎を境に左右対称となるように本剤及びプラセボを貼付し、パッチテスト並びに光パッチテストを施行したところ、本剤及びプラセボ貼付部位のいずれにも光蕁麻疹性及び光毒性は認められなかった。¹⁸⁾

【薬効薬理】

1. 抗炎症作用

(1) 急性炎症

1%ジクロフェナクナトリウム軟膏は、カラゲニン足趾浮腫(ラット)、紫外線紅斑(モルモット)で、1%インドメタシン軟膏と同程度の抗炎症作用を示す。また、カラゲニン誘発炎症足中(ラット)のプロスタグランジンE₂の産生を有意に抑制する。^{19, 20)}

なお、本剤はカラゲニン足趾浮腫試験(ラット)で、1%ジクロフェナクナトリウム軟膏と同等の抗炎症作用を示す。²¹⁾

(2) 亜急性・慢性炎症

1%ジクロフェナクナトリウム軟膏は、マスタード足趾浮腫(ラット)、ペーパーディスク試験(ラット)、アジュバント関節炎(ラット)で、1%インドメタシン軟膏と同程度の抗炎症作用を示す。^{19, 22)} なお、本剤はマスタード足趾浮腫試験(ラット)、アジュバント関節試験(ラット)で、1%ジクロフェナクナトリウム軟膏と同等の抗炎症作用を示す。^{23, 24)}

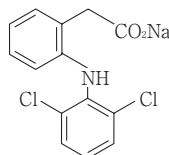
2. 鎮痛作用

1%ジクロフェナクナトリウム軟膏は、酢酸ライジング疼痛試験(マウス)、イースト疼痛試験(ラット)で、1%インドメタシン軟膏と同程度の疼痛抑制作用を示す。¹⁹⁾

なお、本剤はビール酵母誘発疼痛試験(ラット)で、1%ジクロフェナクナトリウム軟膏と同等の疼痛抑制作用を示す。²⁵⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式:



一般名: ジクロフェナクナトリウム (Diclofenac Sodium)

化学名: Monosodium 2-(2,6-dichlorophenylamino) phenylacetate

分子式: C₁₄H₁₀Cl₂NNaO₂

分子量: 318.13

性状: 白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノール又はエタノール(95)に溶けやすく、水又は酢酸(100)にやや溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。吸湿性である。

分配係数: 13.4 [1-オクタノール/水(pH7.4のリン酸塩緩衝液)]

【包装】

ボルタレン テープ15mg : 7枚×10 7枚×100 (アルミ袋)

ボルタレン テープ30mg : 7枚×10 7枚×100 (アルミ袋)

【主要文献】

- 1) 社内資料: 皮膚薬物動態試験(健康成人男子) [VOLU00232]
- 2) 社内資料: 変形性膝関節症に対する用量設定試験(後期第Ⅱ相) [VOLU00202]
- 3) 宗広忠平ほか: 臨床医薬16(4), 407, 2000 [VOLJ01687]
- 4) 真鍋 等 ほか: 臨床医薬16(4), 419, 2000 [VOLJ01688]
- 5) 青木虎吉ほか: 臨床医薬16(4), 427, 2000 [VOLJ01689]
- 6) 青木虎吉ほか: 臨床医薬16(4), 445, 2000 [VOLJ01690]
- 7) 青木虎吉ほか: 臨床医薬16(4), 469, 2000 [VOLJ01691]
- 8) 青木虎吉ほか: 臨床医薬16(4), 489, 2000 [VOLJ01692]
- 9) 長屋郁郎ほか: 臨床医薬16(4), 505, 2000 [VOLJ01693]
- 10) 竹光義治ほか: 臨床医薬16(4), 521, 2000 [VOLJ01694]
- 11) 渡辺好博ほか: 臨床医薬16(4), 529, 2000 [VOLJ01695]
- 12) 小野啓郎ほか: 臨床医薬16(4), 539, 2000 [VOLJ01696]
- 13) 岩崎勝郎ほか: 臨床医薬16(4), 557, 2000 [VOLJ01697]
- 14) 高橋栄明ほか: 臨床医薬16(4), 567, 2000 [VOLJ01698]
- 15) 山野慶樹ほか: 臨床医薬16(4), 577, 2000 [VOLJ01699]
- 16) 井形高明ほか: 臨床医薬16(4), 587, 2000 [VOLJ01700]
- 17) 杉岡洋一ほか: 臨床医薬16(4), 595, 2000 [VOLJ01701]
- 18) 社内資料: 皮膚安全性試験(健康成人男子) [VOLU00234]
- 19) 社内資料: 抗炎症作用及び鎮痛作用 [VOLU00188]
- 20) 社内資料: カラゲニン誘発足趾浮腫(プロスタグランジンE₂産生に対する作用) [VOLU00189]
- 21) 社内資料: カラゲニン誘発足趾浮腫(ジクロフェナクナトリウム軟膏との比較) [VOLU00225]
- 22) 社内資料: マスタード誘発足趾浮腫に対する作用 [VOLU00190]
- 23) 社内資料: マスタード誘発足趾浮腫(ジクロフェナクナトリウム軟膏との比較) [VOLU00227]
- 24) 社内資料: アジュバント関節炎(ジクロフェナクナトリウム軟膏との比較) [VOLU00228]
- 25) 社内資料: ビール酵母誘発炎症性疼痛(ジクロフェナクナトリウム軟膏との比較) [VOLU00230]

【文献請求先】

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下さい。

ノバルティス ファーマ株式会社 ノバルティス ダイレクト
**〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間: 月～金 9:00～17:30
(祝祭日及び当社休日を除く)

www.novartis.co.jp

製造販売

同仁医薬化工株式会社

東京都中野区弥生町5丁目2番2号

販売

ノバルティス ファーマ株式会社

** 東京都港区虎ノ門1-23-1

貯法：室温保存

経皮鎮痛消炎剤

使用期限：

包装に表示の使用期限内に使用
すること

使用期限内であっても、開封後は
なるべく速やかに使用すること

注意：火気に近づけないこと

ボルタレン[®]ゲル1%
Voltaren[®] Gel 1%
ジクロフェナクナトリウム軟膏

承認番号	22000AMX00652000
薬価収載	2008年6月
販売開始	2000年4月
再審査結果	2008年6月

 NOVARTIS

【禁忌（次の患者には使用しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. アスピリン喘息（非ステロイド性消炎鎮痛剤等により誘発される喘息発作）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。〕

【組成・性状】

品名	ボルタレンゲル1%
成分・含量	1g中ジクロフェナクナトリウム(日局)10mg
添加物	アジピン酸ジイソプロピル、乳酸、イソプロパノール、ピロ亜硫酸ナトリウム、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース
外観・性状	無色～微黄色の澄明なゲル状の軟膏で、特異な芳香がある。

【効能又は効果】

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・筋膜炎腰痛症等）、外傷後の腫脹・疼痛

【用法及び用量】

症状により、適量を1日数回患部に塗擦する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に使用すること）

気管支喘息のある患者〔気管支喘息患者の中にはアスピリン喘息患者も含まれており、それらの患者では重症喘息発作を誘発するおそれがある。〕

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) 皮膚の感染症を不顕性化するおそれがあるので、感染を伴う炎症に対して用いる場合には適切な抗菌剤又は抗真菌剤を併用し、観察を十分に行い慎重に使用すること。
- (3) 慢性疾患（変形性関節症等）に対し本剤を用いる場合には、薬物療法以外の療法も考慮すること。また、患者の状態を十分観察し、副作用の発現に留意すること。

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
ニューキノロン系抗菌剤 エノキサシン等	痙攣を起こすおそれがある。痙攣が発現した場合には、気道を確保し、ジアゼパムの静注等を行う。	ニューキノロン系抗菌剤が脳内の抑制性神経伝達物質であるGABAの受容体結合を濃度依存的に阻害し、ある種の非ステロイド性抗炎症剤との共存下ではその阻害作用が増強されることが動物で報告されている。

4. 副作用

臨床試験の総症例1,062例中、副作用が報告されたのは41例（3.9%）53件で、その主な症状は、皮膚炎（発疹、湿疹、皮疹、かぶれ）27件（2.5%）、そう痒感9件（0.8%）、発赤8件（0.8%）、皮膚のあれ4件（0.4%）、刺激感3件（0.3%）等であった。（承認時）製造販売後調査の総症例3,157例中、副作用が報告されたのは19例（0.60%）20件であった。その主な症状は、皮膚炎13件（0.4%）、そう痒感3件（0.1%）等であった。（再審査終了時）

(1) 重大な副作用（頻度不明）

- 1) ショック、アナフィラキシー：ショック、アナフィラキシー（蕁麻疹、血管浮腫、呼吸困難等）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使用を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 接触皮膚炎：本剤使用部位に発赤、紅斑、発疹、そう痒感、疼痛の皮膚症状があらわれ、腫脹、浮腫、水疱・びらん等に悪化し、さらに全身に拡大し重篤化することがあるので、異常が認められた場合には直ちに使用を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	頻度不明	0.1%～5%未満	0.1%未満
皮膚 ^{*)}	光線過敏症、浮腫、腫脹	皮膚炎、そう痒感、発赤、皮膚のあれ、刺激感	水疱、色素沈着、皮膚剥脱

注) このような症状があらわれた場合には、使用を中止するなど適切な処置を行うこと。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への使用

- * (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対して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使用すること。〔妊婦に対する安全性は確立していない。〕
- * (2) 他の非ステロイド性消炎鎮痛剤の外皮用剤を妊娠後期の女性に使用し、胎児動脈管収縮が起きたとの報告がある。

6. 小児等への使用

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

7. 適用上の注意

(1) 使用部位

- 1) 眼及び粘膜に使用しないこと。
- 2) 表皮が欠損している場合に使用すると一時的にしみる、ヒリヒリ感を起こすことがあるので使用に際し注意すること。

(2) 使用方法

密封包帯法（ODT）での使用により、全身的投与（経口剤、坐剤）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。

【薬物動態】

健康成人男子の腰背部に1%ジクロフェナクナトリウム軟膏2.5g、5g、7.5gを単回及び2.5g、7.5gを反復経皮適用したときの血漿中ジクロフェナク濃度はいずれも、経口剤25mg 1回投与に比べ著しく低い濃度であり、また尿中排泄率もわずかであった。¹⁻³⁾ 高齢者の薬物動態は非高齢者と同程度であり、加齢の影響は少なかった。⁴⁾ また、変形性関節症患者における組織移行性の検討では、経皮適用部

直下の皮下脂肪、筋肉、滑膜中に血漿中ジクロフェナク濃度より高濃度に検出された。⁵⁾

【臨床成績】

二重盲検試験を含む935例の臨床試験結果より得られた適応疾患の改善率は以下のとおりであった。⁶⁻²¹⁾

疾患名	症例数	中等度改善以上 (%)
変形性関節症	212	135 (63.7)
肩関節周囲炎	135	81 (60.0)
腱・腱鞘炎、腱周囲炎	127	85 (66.9)
上腕骨上顆炎	106	70 (66.0)
筋肉痛	205	153 (74.6)
外傷後の腫脹・疼痛	150	117 (78.0)

【薬効薬理】

1. 抗炎症作用

(1) 急性炎症

1%ジクロフェナクナトリウム軟膏は、カラゲニン足趾浮腫（ラット）、紫外線紅斑（モルモット）で、1%インドメタシン軟膏と同程度の抗炎症作用を示す。また、カラゲニン誘発炎症足中（ラット）のプロスタグランジンE₂の産生を有意に抑制する。^{22, 23)}

(2) 亜急性・慢性炎症

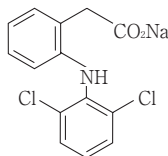
1%ジクロフェナクナトリウム軟膏は、マスタード足趾浮腫（ラット）、ペーパーディスク試験（ラット）、アジュバント関節炎（ラット）で、1%インドメタシン軟膏と同程度の抗炎症作用を示す。^{22, 24)}

2. 鎮痛作用

1%ジクロフェナクナトリウム軟膏は、酢酸ライジング疼痛試験（マウス）、イースト疼痛試験（ラット）で、1%インドメタシン軟膏と同程度の疼痛抑制作用を示す。²²⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名：ジクロフェナクナトリウム（Diclofenac Sodium）

化学名：Monosodium 2-(2,6-dichlorophenylamino) phenylacetate

分子式：C₁₅H₁₀Cl₂NNaO₂

分子量：318.13

性状：白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノール又はエタノール(95)に溶けやすく、水又は酢酸(100)にやや溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。吸湿性である。

分配係数：13.4 [1-オクタノール/水(pH7.4のリン酸塩緩衝液)]

【取扱い上の注意】

- 火気を避けて保存すること。
- 合成樹脂を軟化させたり、塗料を溶かしたり、金属を変色させるおそれがあるので注意すること。

【包装】

ボルタレン ゲル1% : 25g×10 25g×50
50g×10 50g×50

【主要文献】

- 社内資料：第Ⅰ相単回投与試験(経口剤との比較) [VOLU00197]
- 社内資料：第Ⅰ相単回投与試験 [VOLU00198]
- 社内資料：第Ⅰ相反復投与試験 [VOLU00199]
- 社内資料：第Ⅰ相高齢者単回投与試験 [VOLU00200]
- 吉田浩ほか：臨床医薬16(4), 393, 2000 [VOLJ01686]

6) 社内資料：変形性膝関節症に対する用量設定試験(後期第Ⅱ相)

[VOLU00202]

7) 宗広忠平ほか：臨床医薬16(4), 407, 2000

[VOLJ01687]

8) 真鍋等ほか：臨床医薬16(4), 419, 2000

[VOLJ01688]

9) 青木虎吉ほか：臨床医薬16(4), 427, 2000

[VOLJ01689]

10) 青木虎吉ほか：臨床医薬16(4), 445, 2000

[VOLJ01690]

11) 青木虎吉ほか：臨床医薬16(4), 469, 2000

[VOLJ01691]

12) 青木虎吉ほか：臨床医薬16(4), 489, 2000

[VOLJ01692]

13) 長屋郁郎ほか：臨床医薬16(4), 505, 2000

[VOLJ01693]

14) 竹光義治ほか：臨床医薬16(4), 521, 2000

[VOLJ01694]

15) 渡辺好博ほか：臨床医薬16(4), 529, 2000

[VOLJ01695]

16) 小野啓郎ほか：臨床医薬16(4), 539, 2000

[VOLJ01696]

17) 岩崎勝郎ほか：臨床医薬16(4), 557, 2000

[VOLJ01697]

18) 高橋栄明ほか：臨床医薬16(4), 567, 2000

[VOLJ01698]

19) 山野慶樹ほか：臨床医薬16(4), 577, 2000

[VOLJ01699]

20) 井形高明ほか：臨床医薬16(4), 587, 2000

[VOLJ01700]

21) 杉岡洋一ほか：臨床医薬16(4), 595, 2000

[VOLJ01701]

22) 社内資料：抗炎症作用及び鎮痛作用

[VOLU00188]

23) 社内資料：カラゲニン誘発足趾浮腫(プロスタグランジンE₂産生に対する作用)

[VOLU00189]

24) 社内資料：マスタード誘発足趾浮腫に対する作用

[VOLU00190]

【文献請求先】

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下さい。

ノバルティス ファーマ株式会社 ノバルティス ダイレクト

**〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9：00～17：30
(祝祭日及び当社休日を除く)

www.novartis.co.jp

製造販売

同仁医薬化工株式会社

東京都中野区弥生町5丁目2番2号

販売

ノバルティス ファーマ株式会社

** 東京都港区虎ノ門1-23-1

※※2014年3月改訂（第11版）

※2013年2月改訂

貯 法：室温保存

使用期限：外箱及びチューブに記載の期限内に

使用すること。

注 意：火気に近づけないこと。

日本標準商品分類番号

872649

承認番号	22000AMX00678000
薬価収載	2008年6月
販売開始	2000年4月
再審査結果	2008年6月

経皮鎮痛消炎剤

ナボル®ゲル1%

NABOAL®GEL1%

(ジクロフェナクナトリウムゲル軟膏)

【禁忌】(次の患者には使用しないこと)

- (1)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
 (2)アスピリン喘息（非ステロイド性消炎鎮痛剤等により誘発される喘息発作）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。]

【組成・性状】

販売名	ナボルゲル1%
有効成分	ジクロフェナクナトリウム
含量(1g中)	10mg(1%)
添加物	アジピン酸ジイソプロピル、イソプロパノール、乳酸、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ピロ亜硫酸ナトリウム
剤形・性状	無色～微黄色の澄明なゲル状の軟膏で、特異な芳香がある。
識別コード	HP201G(チューブに記載)

【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

【用法・用量】

症状により、適量を1日数回患部に塗擦する。

【使用上の注意】

- 慎重投与（次の患者には慎重に使用すること）
 気管支喘息のある患者
 [気管支喘息患者の中にはアスピリン喘息患者も含まれており、それらの患者では重症喘息発作を誘発するおそれがある。]
- 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)皮膚の感染症を不顕性化するおそれがあるので、感染を伴う炎症に対して用いる場合には適切な抗菌剤又は抗真菌剤を併用し、観察を十分行い慎重に使用すること。
 (3)慢性疾患（変形性関節症等）に対し本剤を用いる場合には、薬物療法以外の療法も考慮すること。また、患者の状態を十分観察し、副作用の発現に留意すること。
- 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
ニューキノロン系抗菌剤 エノキサシン等	痙攣を起こすおそれがある。痙攣が発現した場合には、気道を確保し、ジアゼパムの静注等を行う。	ニューキノロン系抗菌剤が脳内の抑制性神経伝達物質であるGABAの受容体結合を濃度依存的に阻害し、ある種の非ステロイド性抗炎症剤との共存下ではその阻害作用が増強されることが動物で報告されている。

4. 副作用

臨床試験の総症例1,062例中、副作用が報告されたのは41例（3.9%）53件で、その主な症状は、皮膚炎（発疹、湿疹、皮疹、かぶれ）27件（2.5%）、痒痒感9件（0.8%）、発赤8件（0.8%）、皮膚のあれ4件（0.4%）、刺激感3件（0.3%）等であった。（承認時）製造販売後調査の総症例3,157例中、副作用が報告されたのは19例（0.60%）20件であった。その主な症状は、皮膚炎13件（0.4%）、痒痒感3件（0.1%）等であった。（再審査終了時）

(1) 重大な副作用

- ショック、アナフィラキシー（頻度不明）：ショック、アナフィラキシー（蕁麻疹、血管浮腫、呼吸困難等）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使用を中止し、適切な処置を行うこと。
- 接触皮膚炎（頻度不明）：本剤使用部位に発赤、紅斑、発疹、痒痒感、疼痛の皮膚症状があらわれ、腫脹、浮腫、水疱・びらん等に悪化し、さらに全身に拡大し重篤化することがあるので、異常が認められた場合には直ちに使用を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

種類	頻度	頻度不明	0.1%～5%未満	0.1%未満
皮膚 ^{*)}		光線過敏症、浮腫、腫脹	皮膚炎、痒痒感、発赤、皮膚のあれ、刺激感	水疱、色素沈着、皮膚剥脱

注) このような症状があらわれた場合には、使用を中止するなど適切な処置を行うこと。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への使用

- 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対して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使用すること。[妊婦に対する安全性は確立していない。]

※※(2)他の非ステロイド性消炎鎮痛剤の外皮用剤を妊娠後期の女性に使用し、胎児動脈管収縮が起きたとの報告がある。

6. 小児等への使用

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

7. 適用上の注意

(1) 使用部位

- 眼及び粘膜に使用しないこと。
- 表皮が欠損している場合に使用すると一時的にしみる、ヒリヒリ感を起こすことがあるので使用に際し注意すること。

(2) 使用方法

密封包帯法（ODT）での使用により、全身的投与（経口剤、坐剤）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。

【薬物動態】

健康成人男子の腰背部に、本剤2.5g、5g、7.5gを単回及び2.5g、7.5gを反復経皮適用したときの血漿中ジクロフェナク濃度はいずれも、経口剤25mg単回投与に比べ著しく低濃度であり、また尿中排泄率もわずかであった。高齢者の薬物動態は非高齢者と同程度であり、加齢の影響は少な

った。また、変形性関節症患者における組織移行性の検討では、経皮適用部直下の皮下脂肪、筋肉、滑膜中には、血漿中ジクロフェナク濃度より高濃度に検出された。¹⁾

【臨床成績】

二重盲検試験を含む935例の臨床試験結果より、本剤の有効性が認められている。^{2) - 17)}

疾患名	改善率(%) (中等度改善以上/評価例数)
変形性関節症	63.7 (135/212)
肩関節周囲炎	60.0 (81/135)
腱・腱鞘炎、腱周囲炎	66.9 (85/127)
上腕骨上顆炎	66.0 (70/106)
筋肉痛	74.6 (153/205)
外傷後の腫脹・疼痛	78.0 (117/150)
計	68.6 (641/935)

【薬効薬理】

1. 抗炎症作用¹⁸⁾

(1) 急性炎症

カラゲニン足蹠浮腫（ラット）、紫外線紅斑（モルモット）で、1%インドメタシン軟膏と同程度の抗炎症作用を示した。また、カラゲニン誘発炎症足中（ラット）のプロスタグランジンE₂の産生を有意に抑制した。

(2) 亜急性・慢性炎症

マスタート足蹠浮腫（ラット）、ペーパーディスク試験（ラット）、アジュバント関節炎（ラット）で、1%インドメタシン軟膏と同程度の抗炎症作用を示した。

2. 鎮痛作用

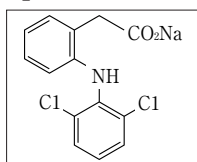
酢酸ライジング疼痛試験（マウス）、イースト疼痛試験（ラット）で、1%インドメタシン軟膏と同程度の疼痛抑制作用を示した。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ジクロフェナクナトリウム
(Diclofenac Sodium)

化学名：Monosodium 2-(2,6-dichlorophenylamino)phenylacetate

分子式：C₁₄H₁₀Cl₂NNaO₂
(分子量：318.13)



性状：白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノール又はエタノール（95）に溶けやすく、水又は酢酸（100）にやや溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。吸湿性である。

融点：280℃（分解）

【取扱い上の注意】

1. 火気を避けて保存すること。
2. 合成樹脂を軟化させたり、塗料を溶かしたり、金属を変色させるおそれがあるので注意すること。

【包装】

ナポールゲル1%：25g×10、50g×10（ラミネートチューブ）
25g×40、50g×40（ラミネートチューブ）

【主要文献】

- 1) 吉田 浩他：臨床医薬16(4)393(2000)
- 2) 久光製薬社内資料（臨床試験に関する資料）
- 3) 宗広忠平他：臨床医薬16(4)407(2000)
- 4) 真鍋 等他：臨床医薬16(4)419(2000)
- 5) 青木虎吉他：臨床医薬16(4)427(2000)
- 6) 青木虎吉他：臨床医薬16(4)445(2000)
- 7) 青木虎吉他：臨床医薬16(4)469(2000)
- 8) 青木虎吉他：臨床医薬16(4)489(2000)
- 9) 長屋郁郎他：臨床医薬16(4)505(2000)
- 10) 竹光義治他：臨床医薬16(4)521(2000)

- 11) 渡辺好博他：臨床医薬16(4)529(2000)
- 12) 小野啓郎他：臨床医薬16(4)539(2000)
- 13) 岩崎勝郎他：臨床医薬16(4)557(2000)
- 14) 高橋栄明他：臨床医薬16(4)567(2000)
- 15) 山野慶樹他：臨床医薬16(4)577(2000)
- 16) 井形高明他：臨床医薬16(4)587(2000)
- 17) 杉岡洋一他：臨床医薬16(4)595(2000)
- 18) 久光製薬社内資料（薬理作用に関する資料）

【文献請求先】

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。
久光製薬株式会社 学術部 お客様相談室

※ 〒100-6330 東京都千代田区丸の内二丁目4番1号

フリーダイヤル0120-381332

FAX. (03) 5293-1723

製造販売元  **久光製薬株式会社**
〒841-0017 鳥栖市田代大官町408番地

貯法:

防湿、室温保存

使用期限:

包装に表示の使用期限内に使用
すること

使用期限内であっても、開封後は
なるべく速やかに使用すること

徐放性鎮痛・抗炎症剤

劇薬、処方箋医薬品

(注意-医師等の処方箋により使用すること)

ボルタレン®SRカプセル 37.5mg
Voltaren®SRCapsules 37.5mg

ジクロフェナクナトリウムカプセル



承認番号	22000AMX00680000
薬価収載	2008年6月
販売開始	1990年12月
再審査結果	1996年12月

 NOVARTIS

【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〔消化性潰瘍を悪化させる。〕
(ただし、「1. 慎重投与」の項参照)
- 重篤な血液の異常のある患者〔副作用として血液障害が報告されているため血液の異常を悪化させるおそれがある。〕
(「4. 副作用」の項参照)
- 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いるため肝障害を悪化させることがある。〕
(「4. 副作用」の項参照)
- 重篤な腎障害のある患者〔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さらに上昇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基づくNa・水分貯留傾向があるため心機能を悪化させるおそれがある。〕
- 本剤の成分に対し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り誘発される喘息発作) 又はその既往歴のある患者〔重症喘息発作を誘発する。〕
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 (「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
- トリアムテレンを投与中の患者 (「3. 相互作用」の項参照)

【組成・性状】

品名	ボルタレンSRカプセル37.5mg	
成分・含量	1カプセル中ジクロフェナクナトリウム (日局) 37.5mg (速溶性顆粒と徐放性顆粒を3:7の割合で混合)	
添加物	白糖、ヒドロキシプロピルセルロース、トウモロコシデンプン、メタクリル酸コポリマーS、グリセリン脂肪酸エステル、タルク カプセル本体にゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム、酸化チタン含有	
外観・性状	白色の3号硬カプセル	
外形		
識別コード	CG 305	
大きさ(約)	長径:15.8mm 短径:5.8mm 質量:0.27g	

【効能又は効果】

下記の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、成人にはジクロフェナクナトリウムとして1回37.5mgを1日2回食後に経口投与する。

【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)

- 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。〕
- 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。〕
- 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。〕
- 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。〕
- 腎障害又はその既往歴のある患者〔腎血流量低下作用があるため腎障害を悪化又は誘発することがある。〕
- 腎血流量が低下しやすい患者〔心機能障害のある患者、利尿剤や腎機能に著しい影響を与える薬剤を投与中の患者、腹水を伴う肝硬変のある患者、大手術後、高齢者等では有効循環血流量が低下傾向にあり、腎血流量が低下しやすいので、腎不全を誘発するおそれがある。〕
- 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さらに上昇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基づくNa・水分貯留傾向があるため心機能を悪化させるおそれがある。〕
- SLE (全身性エリテマトーデス) の患者〔SLE症状 (腎障害等) を悪化させるおそれがある。〕
- 過敏症の既往歴のある患者
- 気管支喘息のある患者〔気管支喘息患者の中にはアスピリン喘息患者も含まれており、それらの患者では重症喘息発作を誘発する。〕
- 潰瘍性大腸炎の患者〔症状が悪化したとの報告がある。〕
- クローン病の患者〔症状が悪化したとの報告がある。〕
- 食道通過障害のある患者〔食道に停留し食道潰瘍を起こすおそれがある。〕 (「9. 適用上の注意」の項参照)
- 高齢者〔副作用、特に過度の体温下降・血圧低下によるショック症状があらわれやすい。〕 (「2. 重要な基本的注意」, 「5. 高齢者への投与」の項参照)
- 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prostoolによる治療が行われている患者 (ミソprostool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又は効果としているが、ミソprostool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. 重要な基本的注意

- 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。
- 患者の状態を十分に観察し、副作用の発現に留意すること。**過度の体温下降、虚脱、四肢冷却等**があらわれることがあるので、特に高熱を伴う高齢者又は消耗性疾患の患者においては、投与後の患者の状態に十分注意すること。
- 重篤な肝障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。特に連用する場合は定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。また、肝障害に先行して、あるいは同時に急激な意識障害があらわれることがある。



- (4) 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、休薬等の適切な措置を講ずること。
 - 2) 薬物療法以外の療法も考慮すること。
- (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。
- (7) 本剤投与中に眠気、めまい、霧視を訴える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に十分注意すること。

3. 相互作用

本剤は主に代謝酵素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
トリアムテレン（トリテレン）	急性腎不全があらわれたとの報告がある。	本剤の腎プロスタグランジン合成阻害作用により、トリアムテレンの腎障害を増大すると考えられる。

(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
CYP2C9を阻害する薬剤 ポリコナゾール等	本剤のCmaxとAUCが増加することがある。	これらの薬剤は本剤の代謝酵素であるCYP2C9を阻害する。
ニューキノロン系抗菌剤 エノキサシン等	痙攣を起こすおそれがある。痙攣が発現した場合には、気道を確保し、ジアゼパムの静注等を行う。	ニューキノロン系抗菌剤が脳内の抑制性神経伝達物質であるGABAの受容体結合を濃度依存的に阻害し、ある種の非ステロイド性抗炎症剤との共存下ではその阻害作用が増強されることが動物で報告されている。
リチウム 強心配糖体 ジゴキシン等 メトトレキサート	これらの薬剤の血中濃度を高め、その作用を増強することがある。必要に応じて、これらの薬剤の用量を調節する。	本剤の腎プロスタグランジン合成阻害作用により、これらの薬剤の腎クリアランスが低下するためと考えられる。
アスピリン	相互に作用が減弱されることがある。	アスピリンは本剤の血漿蛋白結合を減少させ、血漿クリアランスを増加させることにより、その血中濃度を減少させる。逆に、本剤により、アスピリンの尿中排泄量が増加するとの報告がある。
	消化器系の副作用を増強させるおそれがある。	両剤とも消化管の障害作用をもつため、併用した場合その影響が大きくなるおそれがある。
非ステロイド性消炎鎮痛剤	相互に胃腸障害等が増強されることがある。	両剤とも消化管の障害作用をもつため、併用した場合その影響が大きくなるおそれがある。
副腎皮質ステロイド剤 プレドニゾン等	相互に副作用、特に、胃腸障害等が増強されることがある。	両剤とも消化管の障害作用をもつため、併用した場合その影響が大きくなる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
降圧剤 β-遮断剤 ACE阻害剤 アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤等	これらの薬剤の降圧作用を減弱することがあるので、用量に注意すること。	本剤の腎プロスタグランジン合成阻害作用により、これらの薬剤の血圧低下作用を減弱するおそれがある。
	腎機能を悪化させるおそれがある。	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。 危険因子：高齢者
利尿剤 ヒドロクロロチアジド フロセミド等	これらの薬剤の作用を減弱させることがある。利尿効果、血圧を観察し、必要に応じてこれらの薬剤の増量を考慮する。	本剤の腎プロスタグランジン合成阻害作用により、これらの薬剤の利尿効果を減弱するおそれがある。
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン カンレノ酸 抗アルドステロン剤 エプレレノン	これらの薬剤の作用を減弱させることがある。また、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。	プロスタグランジン産生が抑制されることにより、ナトリウム貯留作用による降圧作用の減弱、カリウム貯留作用による血清カリウム値の上昇が起これらとされる。危険因子：腎機能障害
抗凝血剤及び抗血小板薬 ワルファリン レビパリン クロピドグレル エノキサパリン等	出血の危険性が增大するとの報告がある。血液凝固能検査等出血管理を十分に行う。	本剤の血小板機能阻害作用とこれらの薬剤の作用により、出血の危険性が増大する。
シクロスポリン	シクロスポリンによる腎障害を増強するとの報告がある。腎機能を定期的にモニターしながら慎重に投与する。	機序は十分解明されていないが、本剤はシクロスポリンによる腎障害に対して保護的な作用を有するプロスタグランジンの合成を阻害し、腎障害を増大すると考えられる。
	高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。	高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
ドロスピレノン・エチニルエストラジオール	高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。	高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
コレステラミン	本剤の血中濃度が低下するおそれがある。コレステラミンによる吸収阻害を避けるため、コレステラミン投与前4時間若しくは投与後4～6時間以上、又は可能な限り間隔をあけて慎重に投与すること。	コレステラミンは陰イオン交換樹脂であり、消化管内で胆汁酸、陰イオン性物質や酸性物質等と結合してその吸収を遅延・抑制させる。
選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI) フルボキサミン パロキセチン	消化管出血があらわれることがあるので、注意して投与すること。	これらの薬剤の投与により血小板凝集が阻害され、併用により出血傾向が増強されると考えられる。

4. 副作用

承認時までの調査例数1,121例中、113例（10.08%）に155件の副作用が認められた。症状としては胃痛、胃部不快感、腹痛等の消

化器症状80例(7.14%)、浮腫等の一般的全身症状14例(1.25%)、そう痒感、発疹等の皮膚症状6例(0.54%)、頭痛、眠気等の精神神経系症状5例(0.45%)がみられている。

また、市販後の使用成績調査では、9,369例中、305例(3.26%)に369件の副作用が認められた。症状としては、胃痛、胃部不快感等の消化器症状232例(2.48%)が主で、その他に、浮腫等の一般的全身症状25例(0.27%)、AST(GOT)・ALT(GPT)上昇等の肝臓・胆管系症状16例(0.17%)がみられている。

(承認時まで及び再審査終了時までの調査)

(1) 重大な副作用(頻度不明)

以下のような副作用があらわれることがある。

このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 1) ショック(胸内苦悶、冷汗、呼吸困難、四肢冷却、血圧低下、意識障害等)、アナフィラキシー(蕁麻疹、血管浮腫、呼吸困難等)
- 2) 出血性ショック又は穿孔を伴う消化管潰瘍
- ** 3) 消化管の狭窄・閉塞(消化管の潰瘍に伴い、狭窄・閉塞があらわれることがある)
- 4) 再生不良性貧血、溶血性貧血、無顆粒球症、血小板減少
- 5) 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)、紅皮症(剥脱性皮膚炎)
- 6) 急性腎不全(間質性腎炎、腎乳頭壊死等)(症状・検査所見: 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)、ネフローゼ症候群
- 7) 重症喘息発作(アスピリン喘息)
- 8) 間質性肺炎
- 9) うっ血性心不全、心筋梗塞
- 10) 無菌性髄膜炎(項部硬直、発熱、頭痛、悪心・嘔吐あるいは意識混濁等)[特にSLE又はMCTD等のある患者では注意すること。]
- 11) 重篤な肝障害(劇症肝炎、広範な肝壊死等)
- 12) 急性脳症(特に、かぜ様症状に引き続き、激しい嘔吐、意識障害、痙攣等の異常が認められた場合には、ライ症候群の可能性を考慮すること)
- 13) 横紋筋融解症(急激な腎機能悪化を伴うことがある)(症状: 筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等)
- 14) 脳血管障害

** (2) その他の副作用

	頻度不明	0.1%~5%未満	0.1%未満
消化器	小腸・大腸の潰瘍、出血性大腸炎、クローン病又は潰瘍性大腸炎の悪化、膵炎、食道障害、吐血、下血	食欲不振、悪心・嘔吐、下痢、口内炎、胃部不快感、胃痛、腹痛	消化性潰瘍、胃腸出血、便秘、口角炎、軟便、口渇、胃炎
血液	出血傾向、血小板機能低下(出血時間の延長)	—	貧血、白血球減少、好酸球増多
肝臓	黄疸	肝障害、AST(GOT)・ALT(GPT)上昇	ALP上昇
腎臓	—	—	クレアチニン上昇、BUN上昇
皮膚	光線過敏症、多形紅斑、紫斑	—	そう痒症
過敏症	喘息発作、アレルギー性紫斑、血管浮腫	発疹、顔面浮腫	潮紅、蕁麻疹
精神神経系	神経過敏、しびれ、振戦、錯乱、幻覚、痙攣、抑うつ、不安、記憶障害	—	不眠、眠気、頭痛、めまい

	頻度不明	0.1%~5%未満	0.1%未満
感覚器	聴覚障害	—	視覚異常(霧視等)、耳鳴、味覚障害
循環器	血圧上昇、血圧低下、動悸、頻脈	—	—
その他	発汗、脱毛、胸痛、血管炎	浮腫	発熱、夜間頻尿、全身けん怠感

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。〔2. 重要な基本的注意〕の項参照)

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔妊娠中の投与で、胎児に動脈管収縮・閉鎖、徐脈、羊水過少が起きたとの報告があり、胎児の死亡例も報告されている。また、分娩に近い時期での投与で、胎児循環持続症(PFC)、動脈管開存、新生児肺高血圧、乏尿が起きたとの報告があり、新生児の死亡例も報告されている。〕
- (2) 子宮収縮を抑制することがある。
- (3) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔母乳中へ移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

ジクロフェナクナトリウム製剤を解熱目的で投与後にライ症候群を発症したとの報告があり、また、同効薬(サリチル酸系医薬品)とライ症候群との関連性を示す海外の疫学調査報告がある。
〔ライ症候群: 水痘、インフルエンザ等のウイルス性疾患の先行後、激しい嘔吐、意識障害、痙攣(急性脳浮腫)と肝臓ほか諸臓器の脂肪沈着、ミトコンドリア変形、AST(GOT)、ALT(GPT)、LDH、CK(CPK)の急激な上昇、高アンモニア血症、低プロトロンビン血症、低血糖等の症状が短期間に発現する高死亡率の病態である。〕

8. 過量投与¹⁾

徴候、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。

処置: 非ステロイド性消炎鎮痛剤による過量投与時には、通常次のような処置が行われる。

- 催吐、胃内容物の吸引、胃洗浄。活性炭及び必要に応じて塩類下剤の投与。
 - 低血圧、腎不全、痙攣、胃腸障害、呼吸抑制等に対しては支持療法及び対症療法を行う。
- 蛋白結合率が高いため、強制利尿、血液透析等は、ジクロフェナクの除去にはそれほど有用ではないと考えられる。

9. 適用上の注意

服用時: (1) 本剤はかまわずに服用すること。
(2) 食道に停滞し崩壊すると、食道潰瘍を起こすおそれがあるので、多めの水で服用させ、特に就寝直前の服用等には注意すること。

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) 外国において、肝性ポルフィリン症の患者に投与した場合、急性腹症、四肢麻痺、意識障害等の急性症状を誘発するおそれがあるとの報告がある。

(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。²⁻⁴⁾

【薬物動態】

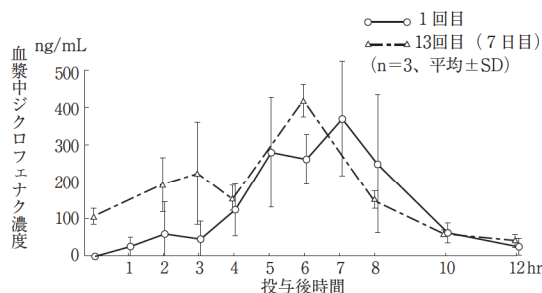
1. 吸収・血中濃度⁵⁾

健康成人にボルタレンSRカプセル37.5mgを1日2回7日間連続投与した場合の1回目及び13回目(7日目)の平均血漿中濃度推移は下図のとおりである。

各薬物動態パラメータ

		Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₁₂ (ng/mL·hr)
投与1回目	平均 ±SD	436.0 116.4	7.0 1.0	1.51 0.38	1,687.0 273.9
投与13回目 (7日目)	平均 ±SD	416.5 44.2	6.0 0.0	2.28 0.48	2,148.9 386.0

(n=3)



2. 代謝・排泄⁵⁾

健康成人にボルタレンSRカプセル37.5mgを1日2回7日間連続投与した場合の血漿中代謝物及び尿中排泄物は次のとおりである。

- 血漿中代謝物：ジクロフェナクの代謝物のうち4'-OH体については連続投与により蓄積性が示唆されているが、投与後6日までに定常状態となる。5-OH体及び3'-OH体については連続投与においても血漿中では検出されない。
- 尿中排泄：1回目投与後12時間までの尿中に4'-OH体が投与量の14.2%、5-OH体が5.8%、未変化体が5.6%、3'-OH体が1.1%排泄され、いずれも0～2時間で排泄はわずかで、6～8時間で排泄量は最大となる。連続投与で尿中排泄は未変化体及び各代謝物とも1回目に比較して高値を示す。

【臨床成績】

臨床適用症例総計1,121例中、承認適応疾患の臨床効果について判定が行われた781例での最終全般改善度は次のとおりであった。

	症例数	中等度 改善以上	軽度 改善以上
関節リウマチ	277	91 (32.9)	167 (60.3)
変形性関節症	161	116 (72.0)	144 (89.4)
腰痛症	130	104 (80.0)	120 (92.3)
肩関節周囲炎	113	66 (58.4)	94 (83.2)
頸肩腕症候群	100	63 (63.0)	83 (83.0)

数字は累積例数、()内は累積パーセント

【薬効薬理】

1. 抗炎症作用⁶⁻⁹⁾

(1) 亜急性炎症に対する作用

ジクロフェナクナトリウムは、持続性浮腫、肉芽のう腫、肉芽腫、アジュバント関節炎等の実験的慢性炎症及び肉芽形成に対し優れた抑制作用を示す(ラット)。これらの作用は、インドメタシン及びプレドニゾンに匹敵するものであり、フルフェナム酸、メフェナム酸あるいはフェニルブタゾンより明らかに強い。

(2) 急性炎症に対する作用

ジクロフェナクナトリウムは、カラゲニン浮腫(ラット)に対してインドメタシンと同等の抑制作用を示し、紫外線紅斑(モルモット)に対してはインドメタシン又はフルフェナム酸より強い抑制作用を示す。また酢酸投与による毛細血管透過性亢進(マウス)に対しインドメタシンと同等の抑制作用を示す。

2. 鎮痛作用^{6,8)}

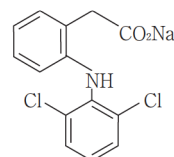
ジクロフェナクナトリウムは、Tail pinch法(モルヒネ負荷マウス)、酢酸ストレッチ法(マウス)、Randall-Selitto法(ラット)等で、多くの場合インドメタシン及びフルフェナム酸より強い鎮痛効果を示す。

3. プロスタグランジン合成阻害作用¹⁰⁾

ジクロフェナクナトリウムは、ウシ精のウミクロソーム分画におけるプロスタグランジンの合成を低濃度で阻害し、その作用はインドメタシン、ナプロキセン等より強い。

【有効成分に関する理化学的知見】

構造式：



一般名：ジクロフェナクナトリウム (Diclofenac Sodium)

化学名：Monosodium 2-(2,6-dichlorophenylamino) phenylacetate

分子式：C₁₄H₁₀Cl₂NNaO₂

分子量：318.13

性状：白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノール又はエタノール(95)に溶けやすく、水又は酢酸(100)にやや溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。吸湿性である。

分配係数：13.4 [1-オクタノール/水 (pH7.4のリン酸塩緩衝液)]

【包装】

ボルタレンSRカプセル37.5mg：100カプセル(PTP)、1,000カプセル(PTP)
500カプセル(バラ)

【主要文献】

- 「日本チバガイギー医薬品、過量使用時の症状と処置」
日本チバガイギー株式会社・医薬情報部編集, 1987, p91 [VOLS00703]
- Akil, M. et al. : Br. J. Rheumatol. 35(1), 76, 1996 [VOLM03650]
- Smith, G. et al. : Br. J. Rheumatol. 35(5), 458, 1996 [VOLM03676]
- Mendonca, L.L.F. et al. : Rheumatology 39(8), 880, 2000 [VOLM04908]
- 角尾道大ほか：Prog. Med.9(Suppl.2), 877, 1989 [VOLJ00611]
- 高島俊行ほか：基礎と臨床6(8), 1682, 1972 [VOLJ00044]
- 鶴見介登ほか：日本薬理学雑誌69(2), 299, 1973 [VOLJ00050]
- 鶴見介登ほか：日本薬理学雑誌69(2), 319, 1973 [VOLJ00054]
- 青木隆一：基礎と臨床6(8), 1770, 1972 [VOLJ00020]
- Menassé, R. et al. : Scand. J. Rheumatol. (Suppl. 22), 5, 1978 [VOLM00345]

【文献請求先】

ノバルティス ファーマ株式会社 ノバルティス ダイレクト

* 〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9：00～17：30

(祝祭日及び当社休日を除く)

www.novartis.co.jp

製造販売

同仁医薬化工株式会社

東京都中野区弥生町5丁目2番2号

販売

ノバルティス ファーマ株式会社

* 東京都港区虎ノ門1-23-1

※※2016年7月改訂（第12版）

※2014年2月改訂

貯法：湿気を避け、室温保存

使用期限：外箱に記載の期限内に使用すること。

日本標準商品分類番号

871147

持続性鎮痛・抗炎症剤

劇薬
処方箋医薬品^注

ナボルSRカプセル37.5

承認番号	21300AMZ00458000
薬価収載	2001年9月
販売開始	1990年12月
再審査結果	1996年12月

NABOAL SR CAPSULES 37.5

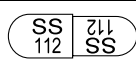
(ジクロフェナクナトリウム製剤)

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること。

【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
[消化性潰瘍を悪化させる。] (ただし、「慎重投与」の項参照)
- (2)重篤な血液の異常のある患者
[副作用として血液障害が報告されているため血液の異常を悪化させるおそれがある。] (「副作用」の項参照)
- (3)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いるため肝障害を悪化させることがある。] (「副作用」の項参照)
- (4)重篤な腎障害のある患者
[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。]
- (5)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基づくNa・水分貯留傾向があるため血圧をさらに上昇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基づくNa・水分貯留傾向があるため心機能を悪化させるおそれがある。]
- (7)本剤の成分に対し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り誘発される喘息発作) 又はその既往歴のある患者^{1)~4)}
[重症喘息発作を誘発する。]
- (9)妊婦又は妊娠している可能性のある女性(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
- (10)トリアムテレンを投与中の患者(「相互作用」の項参照)

【組成・性状】

販売名	ナボルSRカプセル37.5
有効成分	ジクロフェナクナトリウム
含量(1カプセル中)	37.5mg
添加物	グリセリン脂肪酸エステル、ゼラチン、タルク、トウモロコシデンプン、白糖、ヒドロキシプロピルセルロース、メタクリル酸コポリマーS、ラウリル硫酸ナトリウム
剤形・性状	頭部体部ともに白色の硬カプセル剤
外形	 3号カプセル
識別コード	SS112

【効能・効果】

下記の疾患ならびに症状の消炎・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、成人にはジクロフェナクナトリウムとして1回37.5mgを1日2回食後に経口投与する。

【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
[消化性潰瘍を再発させることがある。]
 - (2)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。]
 - (3)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。]
 - (4)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。]
 - (5)腎障害又はその既往歴のある患者
[腎血流量低下作用があるため腎障害を悪化又は誘発することがある。]
 - (6)腎血流量が低下しやすい患者
[心機能障害のある患者、利尿剤や腎機能に著しい影響を与える薬剤を投与中の患者、腹水を伴う肝硬変のある患者、大手術後、高齢者等では有効循環血流量が低下傾向にあり、腎血流量が低下しやすいので、腎不全を誘発するおそれがある。]
 - (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さらに上昇させるおそれがある。]
 - (8)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を悪化させるおそれがある。]
 - (9)SLE (全身性エリテマトーデス) の患者
[SLE症状(腎障害等)を悪化させるおそれがある。]
 - (10)過敏症の既往歴のある患者
 - (11)気管支喘息のある患者^{1)~4)}
[気管支喘息患者の中にはアスピリン喘息患者も含まれており、それらの患者では重症喘息発作を誘発する。]
 - (12)潰瘍性大腸炎の患者
[症状が悪化したとの報告がある。]
 - (13)クローン病の患者
[症状が悪化したとの報告がある。]
 - (14)食道通過障害のある患者
[食道に停滞し食道潰瘍を起こすおそれがある。] (「適用上の注意」の項参照)
 - (15)高齢者
[副作用、特に過度の体温下降・血圧低下によるショック症状があらわれやすい。] (「重要な基本的注意」、「高齢者への投与」の項参照)
 - (16)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又は効果としているが、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. 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) 患者の状態を十分に観察し、副作用の発現に留意すること。
過度の体温下降、虚脱、四肢冷却等があらわれることがあるので、特に高熱を伴う高齢者又は消耗性疾患の患者においては、投与後の患者の状態に十分注意すること。
- (3) 重篤な肝障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。特に連用する場合は定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。また、肝障害に先行して、あるいは同時に急激な意識障害があらわれることがある。
- (4) 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、休薬等の適切な措置を講ずること。
 - 2) 薬物療法以外の療法も考慮すること。
- (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。
- (7) 本剤投与中に眠気、めまい、霧視を訴える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に十分注意すること。

3. 相互作用

本剤は主に代謝酵素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
トリアムテレン（トリテレン）	急性腎不全があらわれたとの報告がある。	本剤の腎プロスタグランジン合成阻害作用により、トリアムテレンの腎障害を増大すると考えられる。

(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
CYP2C9を阻害する薬剤 ポリコナゾール等	本剤のCmaxとAUCが増加することがある。	これらの薬剤は本剤の代謝酵素であるCYP2C9を阻害する。
ニューキノロン系抗菌剤 エノキサシン等	痙攣を起こすおそれがある。痙攣が発現した場合には、気道を確保し、ジアゼパムの静注等を行う。	ニューキノロン系抗菌剤が脳内の抑制性神経伝達物質であるGABAの受容体結合を濃度依存的に阻害し、ある種の非ステロイド性抗炎症剤との共存下ではその阻害作用が増強されることが動物で報告されている。
リチウム 強心配糖体 ジゴキシン等 メトトレキサート	これらの薬剤の血中濃度を高め、その作用を増強することがある。必要に応じて、これらの薬剤の用量を調節する。	本剤の腎プロスタグランジン合成阻害作用により、これらの薬剤の腎クリアランスが低下するためと考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アスピリン	相互に作用が减弱されることがある。 消化器系の副作用を増強させるおそれがある。	アスピリンは本剤の血漿蛋白結合を減少させ、血漿クリアランスを増加させることにより、その血中濃度を減少させる。逆に、本剤により、アスピリンの尿中排泄量が増加するとの報告がある。 両剤とも消化管の障害作用をもつため、併用した場合その影響が大きくなるおそれがある。
非ステロイド性消炎鎮痛剤	相互に胃腸障害等が増強されることがある。	両剤とも消化管の障害作用が増強されることがある。併用した場合その影響が大きくなるおそれがある。
副腎皮質ステロイド剤 プレドニゾン等	相互に副作用、特に、胃腸障害等が増強されることがある。	両剤とも消化管の障害作用をもつため、併用した場合その影響が大きくなる。
※ 降圧剤 β-遮断剤 ACE阻害剤 アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤等	これらの薬剤の降圧作用を減弱することがあるので、用量に注意すること。 腎機能を悪化させるおそれがある。	本剤の腎プロスタグランジン合成阻害作用により、これらの薬剤の血圧低下作用を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、腎血流量が低下するためと考えられる。 危険因子：高齢者
利尿剤 ヒドロクロロチアジド フロセミド等	これらの薬剤の作用を減弱させることがある。利尿効果、血圧を観察し、必要に応じてこれらの薬剤の増量を考慮する。	本剤の腎プロスタグランジン合成阻害作用により、これらの薬剤の利尿効果を減弱するおそれがある。
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン カンレノ酸 抗アルドステロン剤 エプレレノン	これらの薬剤の作用を減弱させることがある。また、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。	プロスタグランジン産生が抑制されることによって、ナトリウム貯留作用による降圧作用の減弱、カリウム貯留作用による血清カリウム値の上昇が起こると考えられる。 危険因子：腎機能障害
抗凝血剤及び抗血小板薬 ⁵⁾ ワルファリン レビパリン クロピドグレル エノキサバリン等	出血の危険性が増大するとの報告がある。血液凝固能検査等出血管理を十分に行う。	本剤の血小板機能阻害作用とこれらの薬剤の作用により、出血の危険性が増大する。
シクロスポリン	シクロスポリンによる腎障害を増強するとの報告がある。腎機能を定期的にモニターしながら慎重に投与する。 高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。	機序は十分解明されていないが、本剤はシクロスポリンによる腎障害に対して保護的な作用を有するプロスタグランジンの合成を阻害し、腎障害を増大すると考えられる。 高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
※ ドロスピレノン・エチニルエストラジオール	高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。	高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
コレステラミン	本剤の血中濃度が低下するおそれがある。コレステラミンによる吸収阻害を避けるため、コレステラミン投与前4時間若しくは投与後4～6時間以上、又は可能な限り間隔をあけて慎重に投与すること。	コレステラミンは陰イオン交換樹脂であり、消化管内で胆汁酸、陰イオン性物質や酸性物質等と結合してその吸収を遅延・抑制させる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) フルボキサミン パロキセチン	消化管出血があらわれることがあるので、注意して投与すること。	これらの薬剤の投与により血小板凝集が阻害され、併用により出血傾向が増強すると考えられる。

4. 副作用

承認時までの調査例数1,121例中、113例（10.08％）に155件の副作用が認められた。症状としては胃痛、胃部不快感、腹痛等の消化器症状80例（7.14％）、浮腫等の一般的全身症状14例（1.25％）、痒痒感、発疹等の皮膚症状6例（0.54％）、頭痛、眠気等の精神神経系症状5例（0.45％）がみられている。

また、市販後の使用成績調査では、9,369例中、305例（3.26％）に369件の副作用が認められた。症状としては、胃痛、胃部不快感等の消化器症状232例（2.48％）が主で、その他に、浮腫等の一般的全身症状25例（0.27％）、AST(GOT)・ALT(GPT)上昇等の肝臓・胆管系症状16例（0.17％）がみられている。

（承認時まで及び再審査終了時までの調査）

(1) 重大な副作用（頻度不明）

以下のような副作用があらわれることがある。

このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- ※ 1) ショック（胸内苦悶、冷汗、呼吸困難、四肢冷却、血圧低下、意識障害等）、アナフィラキシー（蕁麻疹、血管浮腫、呼吸困難等）
- 2) 出血性ショック又は穿孔を伴う消化管潰瘍
- ※※ 3) 消化管の狭窄・閉塞（消化管の潰瘍に伴い、狭窄・閉塞があらわれることがある）
- 4) 再生不良性貧血、溶血性貧血、無顆粒球症、血小板減少
- ※ 5) 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）、紅皮症（剥脱性皮膚炎）
- 6) 急性腎不全（間質性腎炎、腎乳頭壊死等）（症状・検査所見：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）、ネフローゼ症候群⁶⁾⁷⁾
- 7) 重症喘息発作（アスピリン喘息）
- 8) 間質性肺炎
- 9) うっ血性心不全、心筋梗塞
- 10) 無菌性髄膜炎（項部硬直、発熱、頭痛、悪心・嘔吐あるいは意識混濁等）[特にSLE又はMCTD等のある患者では注意すること。]⁸⁾
- 11) 重篤な肝障害（劇症肝炎、広範な肝壊死等）
- 12) 急性脳症（特に、かぜ様症状に引き続き、激しい嘔吐、意識障害、痙攣等の異常が認められた場合には、ライ症候群の可能性を考慮すること。）
- 13) 横紋筋融解症（急激な腎機能悪化を伴うことがある）（症状：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等）
- 14) 脳血管障害

(2) その他の副作用

種類	頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
※※ 消化器 ⁹⁾	小腸・大腸の潰瘍、出血性大腸炎、クローン病又は潰瘍性大腸炎の悪化、膵炎、食道障害、吐血、下血	食欲不振、悪心・嘔吐、下痢、口内炎、胃部不快感、胃痛、腹痛	消化性潰瘍、胃腸出血、便秘、口角炎、軟便、口渇、胃炎

種類	頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
血液 ¹⁰⁾	出血傾向、血小板機能低下（出血時間の延長）		貧血、白血球減少、好酸球增多
肝臓	黄疸	肝障害、AST(GOT)・ALT(GPT)上昇	AL-P上昇
腎臓			クレアチニン上昇、BUN上昇
皮膚	光線過敏症、多形紅斑、紫斑		痒痒症
過敏症	喘息発作、アレルギー性紫斑、血管浮腫	発疹、顔面浮腫	潮紅、蕁麻疹
精神神経系	神経過敏、しびれ、振戦、錯乱、幻覚、痙攣、抑うつ、不安、記憶障害		不眠、眠気、頭痛、めまい
感覚器	聴覚障害		視覚異常（霧視等）、耳鳴、味覚障害
循環器	血圧上昇、血圧低下、動悸、頻脈		
その他	発汗、脱毛、胸痛、血管炎	浮腫	発熱、夜間頻尿、全身倦怠感

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。（「重要な基本的注意」の項参照）

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。

[妊娠中の投与で、胎児に動脈管収縮・閉鎖、徐脈、羊水過少が起きたとの報告があり、胎児の死亡例も報告されている。また、分娩に近い時期での投与で、胎児循環持続症（PFC）、動脈管開存、新生児肺高血圧、乏尿が起きたとの報告があり、新生児の死亡例も報告されている。]

(2) 子宮収縮を抑制することがある。

(3) 本剤投与中は授乳を避けさせること。

[母乳中へ移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

ジクロフェナクナトリウム製剤を解熱目的で投与後にライ症候群を発症したとの報告があり、また、同効類薬（サリチル酸系医薬品）とライ症候群との関連性を示す海外の疫学調査報告がある。

[ライ症候群：水痘、インフルエンザ等のウイルス性疾患の先行後、激しい嘔吐、意識障害、痙攣（急性脳浮腫）と肝臓ほか諸臓器の脂肪沈着、ミトコンドリア変形、AST(GOT)、ALT(GPT)、LDH、CK(CPK)の急激な上昇、高アンモニア血症、低プロトロンビン血症、低血糖等の症状が短期間に発現する高死亡率の病態である。]

8. 過量投与

徴候、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。

処置：非ステロイド性消炎鎮痛剤による過量投与時には、通常次のような処置が行われる。

○催吐、胃内容物の吸引、胃洗浄。活性炭及び必要に応じて塩類下剤の投与。

○低血圧、腎不全、痙攣、胃腸障害、呼吸抑制等に対しては支持療法及び対症療法を行う。

蛋白結合率が高いため、強制利尿、血液透析等は、ジクロフェナクの除去にはそれほど有用ではないと考えられる。

9. 適用上の注意

(1)服用時

- 1) 本剤はかまわずに服用すること。
- 2) 食道に停留し崩壊すると、食道潰瘍を起こすおそれがあるので、多めの水で服用させ、特に就寝直前の服用等には注意すること。

(2)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。)

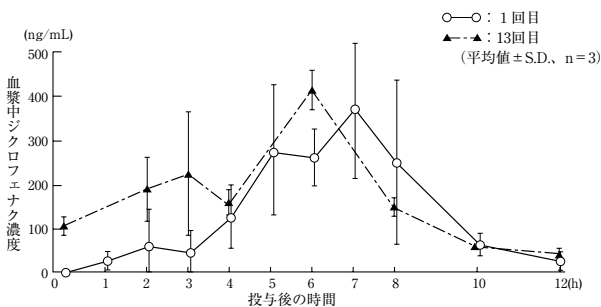
10. その他の注意

- (1) 外国において、肝性ポルフィリン症の患者に投与した場合、急性腹痛、四肢麻痺、意識障害等の急性症状を誘発するおそれがあるとの報告がある。
- (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。^{11)~13)}

【薬物動態】

1. 血中濃度

健康成人にナボルSRカプセル37.5 (37.5mg) を1回1カプセル1日2回7日間、連続経口投与したときの1回目及び13回目(7日目)投与後の血中濃度曲線とそのときの薬物動態パラメータを下記に示す。¹⁴⁾



	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0→12} (ng·h/mL)
投与1回目	436.0	7.0	1.51	1687.0
投与13回目	416.5	6.0	2.28	2148.9

(平均値、n=3)

2. 尿中排泄

連続投与時の代謝物及び未変化体の尿中総排泄率 (0~12時間) は、1日目26.8%、3日目40.8%、5日目35.3%、7日目36.0%であり、連続投与により尿中排泄率は、1日目より高値を示した。尿中排泄物中の未変化体及び代謝物の比率は、4'-OHジクロフェナクが約60%、5-OHジクロフェナクが約20%、未変化体が約15%、3'-OHジクロフェナクが約5%であった。¹⁴⁾

【臨床成績】

臨床適用症例総計1,121例中、承認適応疾患の臨床効果について判定が行われた781例での本剤の最終改善度は次のとおりであった。

疾患名	症例数	中等度 改善以上 (%)	軽度 改善以上 (%)
関節リウマチ	277	91 (32.9)	167 (60.3)
変形性関節症	161	116 (72.0)	144 (89.4)
腰痛症	130	104 (80.0)	120 (92.3)
肩関節周囲炎	113	66 (58.4)	94 (83.2)
頸肩腕症候群	100	63 (63.0)	83 (83.0)

【薬効薬理】

1. 抗炎症作用

ジクロフェナクナトリウムのアジュバント関節炎に対する抗炎症作用は、インドメタシン、フルフェナム酸より強く、また肉芽腫抑制作用はインドメタシンと同程度、フルフェナム酸より強力であった (ラット)。¹⁵⁾¹⁶⁾

本剤1日2回経口投与による、マスタード持続性浮腫に対する抑制効果は、非徐放性製剤1日3回経口投与によるそれと同等であった (ラット)。¹⁷⁾

2. 鎮痛作用

Tail pinch法、酢酸ストレッチング法においてジクロフェナクナトリウムはフルフェナム酸より強い鎮痛作用を示した (ラット)。¹⁵⁾¹⁶⁾

3. プロスタグランジン合成阻害作用

ウシ精のマイクロソーム分画におけるプロスタグランジン合成阻害実験で、ジクロフェナクナトリウムは、インドメタシン、ナプロキセンより強い阻害を示した。¹⁵⁾

【有効成分に関する理化学的知見】

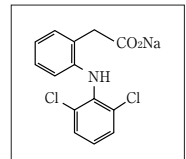
一般名：ジクロフェナクナトリウム

(Diclofenac sodium)

化学名：monosodium 2-(2,6-dichlorophenylamino)phenylacetate

分子式：C₁₄H₁₀Cl₂NNaO₂
(分子量：318.13)

性状：白色~微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノール又はエタノール (95) に溶けやすく、水又は酢酸 (100) にやや溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。吸湿性である。



【包装】


ナボルSRカプセル37.5：100カプセル、1000カプセル(PTP)

【主要文献】

- 1) 医薬品副作用情報No.32、厚生省薬務局 (1978)
- 2) 根本俊和他：日本医事新報No.2798,31 (1977)
- 3) 末次 勲：現代医療 9,935 (1977)
- 4) Szczeklik, A., et al. : Brit. Med. J. 2,231 (1977)
- 5) Cuadrado Gomez, L. M., et al. : Rev. Clin. Esp. 181 (4) 227 (1987)
- 6) Zandstra, D. F., et al. : Intensive Care Med. 9(1)21 (1983)
- 7) 有村義宏他：日本内科学会雑誌 77(1)80 (1988)
- 8) Coddling, C., et al. : Arthritis Rheum. 34(10)1340 (1991)
- 9) Ritschard, T., et al. : Dtsch. med. wschr. 111,1561 (1986)
- 10) Ciucci, A. G. : Rheumat. Rehab. suppl. 2,116 (1979)
- 11) M. Akil et al. : Br. J. Rheumatol. 35, 76 (1996)
- 12) G. Smith et al. : Br. J. Rheumatol. 35, 458 (1996)
- 13) Mendonca LLF et al. : Rheumatology. 39, 880 (2000)
- 14) 角尾道夫他：Prog. Med. 9 (Suppl. 2) 877 (1989)
- 15) Menasse, R., et al. : Scand. J. Rheumatol. (Suppl.22) 5 (1978)
- 16) 高島俊行他：基礎と臨床 6(8)1682 (1972)
- 17) 久光製薬社内資料(薬理作用に関する資料)

【文献請求先】

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。
久光製薬株式会社 学術部 お客様相談室
〒100-6330 東京都千代田区丸の内二丁目4番1号
フリーダイヤル0120-381332
FAX. (03) 5293-1723

製造販売元  **久光製薬株式会社**

〒841-0017 鳥栖市田代大官町408番地