

ジクトルテープ 75mg 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の責任は、久光製薬株式会社に
帰属するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に利用す
ることはできません。

久光製薬株式会社

ジクトルテープ 75mg

1.5

起原又は発見の経緯及び開発の経緯

久光製薬株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	4
1.5.1 起原又は発見の経緯.....	4
1.5.2 開発の経緯.....	7
1.5.2.1 製剤設計.....	9
1.5.2.2 品質に関する試験.....	9
1.5.2.3 非臨床試験の経緯.....	9
1.5.2.3.1 薬理試験.....	9
1.5.2.3.2 薬物動態試験.....	9
1.5.2.3.3 毒性試験.....	10
1.5.2.4 臨床試験の経緯.....	11
1.5.2.4.1 健康成人を対象とした単回投与試験（01 試験）（参考資料）.....	11
1.5.2.4.2 健康成人を対象とした反復投与試験（02 試験）（参考資料）.....	11
1.5.2.4.3 健康成人を対象とした単回投与及び反復投与試験（05 試験）.....	11
1.5.2.4.4 治験相談（医薬品■■■■■■■■■■相談）.....	12
1.5.2.4.5 本省相談.....	12
1.5.2.4.6 治験相談（医薬品■■■■■■■■■■相談）.....	12
1.5.2.4.7 がん疼痛患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験（03 試験）.....	13
1.5.2.4.8 がん疼痛患者を対象とした長期投与試験（04 試験）.....	13
1.5.2.4.9 治験相談（医薬品■■■■■■■■■■相談）.....	14
1.5.2.4.10 がん疼痛患者を対象とした第Ⅲ相試験（06 試験）.....	14
1.5.3 特長及び有用性.....	15
1.5.3.1 製剤的特長.....	15
1.5.3.2 臨床試験結果より期待される臨床的有用性.....	15
1.5.4 参考文献.....	17

略号一覧

略号	省略していない表現又は定義
HP-3150	ジクロフェナクナトリウムを 1cm ² あたり 1.07mg 含有 (1.07mg/cm ²) するテープ剤 (申請製剤は、1 枚 (70cm ²) 中にジクロフェナクナトリウムを 75mg 含有するテープ剤) [03 試験、04 試験、05 試験及び 06 試験で用いた製剤]
HP-3150-E1	同上 [01 試験及び 02 試験で用いた製剤]
HP-3150-E2	同上 (HP-3150-E1 とは付着性に関与する添加剤の含量が異なる製剤) [02 試験及び 05 試験で用いた製剤]
HDT-501	ジクロフェナクナトリウムを 1cm ² あたり ■■■mg 含有 (■■■mg/cm ²) するテープ剤 [開発中止製剤]
[¹⁴ C]HDT-501	¹⁴ C 標識体ジクロフェナクナトリウムを 1cm ² あたり ■■■mg 含有 (■■■mg/cm ²) するテープ剤
4'-OH DF	4'-水酸化ジクロフェナク 4'-hydroxydiclofenac : 4'-水酸化ジクロフェナク
5-OH DF	5-水酸化ジクロフェナク 5-hydroxydiclofenac : 5-水酸化ジクロフェナク

略号	省略していない表現又は定義
AUC ₀₋₂₄	0～24 時間までの血中濃度-時間曲線下面積
C _{max}	単回又は反復投与時における最高血中濃度
COX	cyclooxygenase : シクロオキシゲナーゼ
COX-2	cyclooxygenase-2 : シクロオキシゲナーゼ-2
CYP	cytochrome P450 : チトクローム P450
NSAIDs	non-steroidal anti-inflammatory drugs : 非ステロイド性抗炎症薬
PG	prostaglandin : プロスタグランジン
QOL	quality of life : 生活の質
t _{1/2}	log 濃度-時間曲線における終末相の傾き (λ _z) から算出した消失半減期
t _{max}	最高血中濃度到達時間
UDP	uridine diphosphate : ウリジン二リン酸
UGT	UDP-glucuronosyltransferase : UDP-グルクロン酸転移酵素
VAS	visual analog scale : 視覚アナログスケール
WHO	World Health Organization : 世界保健機関

用語の定義一覧

用語	定義
01 試験	健康成人を対象とした単回投与試験 (治験実施計画書番号：HP-5000-JP-01)
02 試験	健康成人を対象とした反復投与試験 (治験実施計画書番号：HP-3150-JP-02)
03 試験	がん疼痛患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験 (治験実施計画書番号：HP-3150-JP-03)
04 試験	がん疼痛患者を対象とした長期投与試験 (治験実施計画書番号：HP-3150-JP-04)
05 試験	健康成人を対象とした単回投与及び反復投与試験 (治験実施計画書番号：HP-3150-JP-05)
06 試験	がん疼痛患者を対象とした第Ⅲ相試験 (治験実施計画書番号：HP-3150-JP-06)

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

ジクロフェナクナトリウムは、1965年にスイスのCIBA-GEIGY社にて開発されたフェニル酢酸系のNSAIDsであり、COXを阻害することで鎮痛作用及び抗炎症作用を示す^{1),2)}。他のNSAIDsと比較してジクロフェナクナトリウムは、主に炎症部位で発現が誘導されるCOX-2阻害活性が高いことが示されている³⁾。

本邦においては1974年に錠剤が発売されて以降、坐剤、点眼剤、徐放性カプセル剤、ゲル剤、注腸剤、テープ剤、パップ剤及びローション剤が販売され広く使用されている。ジクロフェナクナトリウムは多くの効能・効果を有しており、錠剤では「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、歯痛の疾患ならびに症状の鎮痛・消炎」、「手術後ならびに抜歯後の鎮痛・消炎」、「急性上気道炎（急性気管支炎を伴う急性上気道炎を含む）の解熱・鎮痛」等が主なものとして挙げられる。⁴⁾⁻¹²⁾

海外では、本邦での発売後、スイス、米国及び英国等の世界各国で発売され、本邦と同様に広く使用されている。ジクロフェナクナトリウム含有製剤について、米国では、錠剤、液剤、徐放錠及びゲル剤が発売されており、変形性関節症、関節リウマチ等の兆候及び症状の軽減等に対して承認され、販売されている¹³⁾⁻¹⁶⁾。

本邦におけるがんの死亡数は1947年から一貫して上昇を続け、1981年から本邦における死因の第1位となり、2016年では死亡数が372986人、人口10万人対死亡率が298.3人を示し、死亡総数に占めるがんの割合は28.5%を占めている¹⁷⁾。がん患者における最も苦しい症状の一つである「痛み」の出現頻度はがんの進行に伴って高くなり、がんの診断時では20～50%であるのに対し、進行がん患者では75%に上り¹⁸⁾、その痛みは身体的苦痛だけでなく、心理的・社会的・精神的に影響を及ぼし患者のQOLを著しく低下させる。痛みをマネジメントするためには、がん疼痛治療の目標を設定することが重要であり、第一の目標は痛みによってもたらされない夜間の睡眠を確保すること、第二の目標は日中の安静時に痛みがない状態で過ごせること、第三の目標は起立時や体動時の痛みが消失することである。最終的には鎮痛効果の継続と平常の日常生活に近づけることが求められる¹⁹⁾。そのためにも、がん患者の痛みのマネジメントの重要な第一歩は痛みの診断である。

本邦においては、日本緩和医療学会により「がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン」が作成され、がん疼痛に対する薬物療法の標準的治療が示されている¹⁹⁾。当該ガイドラインでは、各種癌におけるがん疼痛治療は、WHO方式がん疼痛三段階除痛ラダーに従って、痛みの強さによって段階的に鎮痛薬を使用するWHO方式がん疼痛治療法が推奨されており、非オピオイド鎮痛薬は第1段階として軽度の痛みに対して用いられ、さらに第2段階から第3段階として使用されるオピオイド鎮痛薬と併用される薬物とされている¹⁹⁾。また、2018年に改訂されたWHOのがん疼痛治療に関するガイドライン（WHO改訂ガイドライン）においても、NSAIDsはアセトアミノフェン、オピオイドとともに、がん疼痛のマネジメントを開始する段階から単独又は併用して一般的に用いられるとされており、がん疼痛治療におけるNSAIDsの位置付けは変わっていない²⁰⁾。

がん疼痛の薬物治療に関するメタアナリシスにおいて、NSAIDs の単独投与はプラセボに対する有効性が示されている^{21),22)}。また、ジクロフェナクを含む NSAIDs 及びオピオイド鎮痛剤は、いずれも追加投与することにより有効性を増加させる報告がある²¹⁾。

本邦においてがん疼痛に対する鎮痛の効能・効果を有する非オピオイド鎮痛剤は、アセトアミノフェン経口剤（カロナール錠等）、フルルビプロフェンアキシチル注射液（ロピオン静注）及びケトプロフェン注射液（カピステン筋注等）のみであり、テープ剤等の外用剤はなく、剤形及び用法・用量に制限がある。

経口剤は投与が簡便であり、用量調節が比較的容易であるという利点を有するが、悪心や嘔吐、嚥下困難、消化管閉塞などがみられる患者では経口剤によるがん疼痛治療は困難な場合がある。例えば、抗がん剤による薬物療法の有害事象として、又は消化器がん患者においての進行病態として、悪心・嘔吐を伴うことが知られており、そのリスクに応じて予防的に制吐薬の投与が行われるが²³⁾、嘔吐のために嚥下又は消化できない患者においては経口剤によるがん疼痛治療は困難な場合がある。また、高齢者では嚥下に係る筋力低下などにより嚥下困難につながりやすく、病院、介護施設では経口摂取している高齢者の平均 17～30%程度が嚥下障害者であると報告されている²⁴⁾。さらに、腸管内の腫瘍、腹部・骨盤腫瘍からの外圧迫などにより消化管閉塞が起きた場合、消化管の正常な流れが妨げられること、嘔吐刺激が惹起されることから経口剤の投与は困難である²⁵⁾。

注射剤は、肝臓での初回通過効果による生体内利用率の影響を考慮する必要がなく、血漿中薬物濃度の上昇が速やかで投与から効果発現までの時間が短いこと及び経口摂取が困難な状況であっても投与できる等の特長を有するが、穿刺時に苦痛が生じること、持続投与を行う場合には拘束的になること及び患者自身又は介護者が投与することができない等の解決すべき課題がある²⁶⁾。

一方、WHO 改訂ガイドラインにおいて NSAIDs と同様にがん疼痛のマネジメントを開始する段階から用いることができるとされているオピオイド鎮痛剤では、上記の剤形に加え、ブプレノルフィン塩酸塩坐剤（レペタン坐剤）やフェンタニルクエン酸塩テープ剤（フェントステープ等）といった外用剤があり、剤形の選択肢が広い。しかしながら、オピオイドに対する患者の認識について、国内では、医学的事実と一致しない誤解（麻薬中毒になる、寿命が縮まる等）を持たれており、副作用への不安や、最後の手段といった死を連想させることに対して、十分な説明、精神症状への配慮等、精神的なサポートが必要となる²⁷⁾。

そこで久光製薬株式会社は、強い抗炎症及び鎮痛作用を有し、長年にわたり臨床現場で使用されており、がん疼痛のマネジメントを開始する段階から使用される NSAIDs であるジクロフェナクナトリウムに着目した。また、非オピオイド鎮痛剤を使用しているがん疼痛治療の現場の課題を克服するため、製剤的特長から経皮吸収型製剤の一つであるテープ剤を選択した。

がん疼痛に対して効果を示すためには、体循環を介した薬物送達による安定した血漿中薬物濃度を維持することが可能な全身性の作用が必要であると考え、従来のジクロフェナクナトリウムを含有する局所テープ剤とは異なる全身性テープ剤の開発に着手した。その全身性テープ剤は、本邦においてがん疼痛に対する鎮痛の効能・効果を有する非オピオイド鎮痛薬の注射剤や経口剤とは異なり以下のメリットを有すると考えた。

- がん疼痛のマネジメントを開始する段階から使用される NSAIDs を有効成分として含有し、1 日 1 回投与によりがん疼痛に対し鎮痛効果が期待できる
- 1 日 1 回投与のテープ剤であることから、生活習慣に合わせ、毎日同じ時刻に規則正しく使用できるため服薬遵守率の向上が期待でき、さらに安定した血漿中薬物濃度を維持することで 24 時間安定した効果が期待できる
- テープ剤であることから、既承認のがん疼痛に対する鎮痛の効能・効果を有する注射剤に比べ、刺入時の痛みや持続投与時の拘束がない
- テープ剤であることから、既承認のがん疼痛に対する鎮痛の効能・効果を有する経口剤の投与が困難な患者にも投与が可能である
- テープ剤であることから、既承認のがん疼痛に対する鎮痛の効能・効果を有する経口剤の PTP 包装とは異なり、PTP 包装シートごと服用するという誤飲を回避できる

以上のような従来の薬剤にないメリットを有する本剤を用いて非臨床試験を行い、その後本剤の臨床的有用性を検討すべく臨床開発に着手した。なお、本剤は現在腰痛症等に対する臨床的有用性も検討しており、臨床試験を実施中である。また、本剤の [REDACTED] し、本剤の [REDACTED] ことから ²⁸⁾、本剤の [REDACTED] である。

1.5.2 開発の経緯

本剤の開発の経緯を図 1.5.2-1 に示した。

図 1.5.2-1 開発の経緯図



図 1.5.2-1 開発の経緯図（続き）

品質					
薬理					
薬物動態					
毒性					
臨床					

1.5.2.1 製剤設計

久光製薬株式会社は、がん疼痛に対する治療が可能な経皮吸収型製剤の開発を目標とし、当社の既承認全身性医薬品をベースに HP-3150 の製剤設計を開始した。

当社ではジクロフェナクナトリウムを 1%含有するナボールテープを販売しているが、がん疼痛に対して効果を示すためには安定した血漿中薬物濃度を維持することが可能な全身性の作用が必要であると考え、従来の局所テープ製剤とは異なる、より高い経皮吸収性により全身性の作用を示す製剤を目指して、高い透過性を示す処方検討を行った。

1.5.2.2 品質に関する試験

HP-3150 の安定性については、「安定性試験ガイドラインの改定について」（医薬審発第 0603001 号、平成 15 年 6 月 3 日）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）に基づき、長期保存試験、加速試験、中間的試験及び苛酷試験（温度、湿度、光照射）を実施した。これらの試験は 20 年 月 日より開始し、加速試験、中間的試験及び苛酷試験を終了した。加速試験において規格外となる変化が認められたものの、中間的試験において 12 ヶ月間規格を維持したことから、長期保存試験の結果から外挿により有効期間を推定し、暫定的に「2 年」の有効期間を設定した。なお長期保存試験は現在も継続中である。

1.5.2.3 非臨床試験の経緯

1.5.2.3.1 薬理試験

侵害受容性疼痛モデル（ラットイースト炎症足疼痛モデル）を用い、ジクロフェナクナトリウムを含む 7 つの NSAIDs の鎮痛作用を評価した。各 NSAIDs の足蹠皮下投与はいずれも有意な鎮痛作用を示し、鎮痛作用が最も強い薬物はジクロフェナクナトリウムであった。また、同モデルを用いて、HP-3150 を経皮投与したときの鎮痛作用を評価した。HP-3150 は用量依存的な鎮痛作用を示し、その作用は投与後 24 時間まで持続した。ジクロフェナクナトリウムの作用機序としては、COX 阻害作用を有することが知られている。

HP-3150 の胃腸管系に対する影響を検討するため、ラットを用いて胃粘膜障害作用を評価したところ、24 時間単回経皮投与は胃粘膜障害を惹起しなかった。一方、ジクロフェナクの AUC₀₋₂₄ が HP-3150 と等しくなるように投与量を設定したジクロフェナクナトリウムの経口投与では胃粘膜障害が惹起された。

1.5.2.3.2 薬物動態試験

HP-3150 の非臨床薬物動態試験として、経皮投与後の吸収、分布、代謝及び排泄について評価した。製剤は HP-3150 又はジクロフェナクナトリウムのテープ剤として開発を行っていた HDT-501 を用いた。

ラットに HP-3150 を経皮投与したとき、経口投与に比べ血漿中ジクロフェナク濃度の立ち上がりは緩徐になり、投与中は血漿中薬物濃度が持続した。

ミニブタに HP-3150 を反復経皮投与したとき、血漿中ジクロフェナク濃度の C_{max} 及び AUC_{0-24} は用量に伴い増加し、雌は雄に対し高い曝露を示した。

ラットに $[^{14}C]$ HDT-501 を単回経皮投与したとき、組織中放射能濃度は肝臓、腎臓及び投与部位皮膚において高い値を示した。製剤剥離後の各組織の放射能濃度は、投与部位皮膚を除き血漿と同様に減少した。また、同一箇所反復経皮投与したときの投与部位皮膚中放射能濃度は、投与 7 日目までにおおよそ定常になると推察され、皮膚への顕著な蓄積は認められなかった。

ジクロフェナクの代謝には CYP2C9、CYP3A4 及び UGT2B7 が関与し、肝臓で 4'-OH DF や 5-OH DF に代謝された後、グルクロン酸抱合や硫酸抱合を受けると考えられた。

ラットに $[^{14}C]$ HDT-501 を単回経皮投与したとき、放射能は尿糞中に排泄され、投与後 48 時間までに、吸収された放射能の排泄はほぼ終了した。また、ラットにおいてジクロフェナクは胆汁中に多く排泄されることが知られている。

HP-3150 はジクロフェナクナトリウムの経口剤と比較して同程度の曝露量を示すが、初回通過効果回避によりその代謝の寄与が低下すること、また、皮膚で特異的な代謝物が生成する可能性も低いことから、HP-3150 の臨床適用時における薬物相互作用のリスクは経口剤と同等以下と考えられた。

1.5.2.3.3 毒性試験

HP-3150 の非臨床安全性評価を目的として、ミニブタを用いた反復経皮投与毒性試験及び反復経皮投与皮膚毒性試験、ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験、モルモットを用いた皮膚感作性試験、皮膚光毒性試験及び皮膚光感作性試験を実施した。また、本剤中に認められ、規格設定された類縁物質である *N*-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one について、ラットを用いた反復皮下投与毒性試験、遺伝毒性試験（復帰突然変異試験、*in vitro* 染色体異常試験、*in vivo* ラット骨髄小核試験）及びウサギを用いた皮膚一次刺激性試験、HP-3150 類似製剤の強制劣化品〔規格値を超える *N*-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one を含有〕のミニブタを用いた反復経皮投与毒性試験を実施した。

HP-3150 のミニブタを用いた 13 週間反復経皮投与毒性試験（同一部位投与）において、軽微～重度の皮膚累積刺激性が認められた。また、消化管障害及び腎障害が認められたが、これらの所見は COX 阻害作用に起因した PG 産生抑制作用を持つ NSAIDs に共通して認められており、HP-3150 投与による新たな毒性変化ではないと考えられた。HP-3150 のミニブタを用いた 4 週間及び 13 週間反復経皮投与皮膚毒性試験（2 ヶ所ローテーション投与）において、主に軽微な皮膚刺激性が認められたが、13 週間投与にて HP-3150 投与に関連した病理組織学的変化は認められなかった。HP-3150 のミニブタを用いた 39 週間反復経皮投与皮膚毒性試験及び 8 週間回復性試験（6 ヶ所ローテーション投与）において、主に軽微～軽度の皮膚刺激性が認められたが、病理組織学的変化は認められなかった。HP-3150 のウサギを用いた皮膚一次刺激性試験において、HP-3150 は軽度刺激物と判断された。HP-3150 に皮膚感作性、皮膚光毒性及び皮膚光感作性は認められなかった。

N-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one のラットを用いた 2 週間反復皮下投与毒性試験において、*N*-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one に起因する毒性変化は認められなかった。HP-3150 類似製剤の強制劣化品を用いたミニブタ 4 週間及び 13 週間反復経皮投与毒性試験並びに 4 週間回復性試験に

において、投与期間中及び回復期間中に HP-3150 類似製剤の強制劣化品の投与に関連した毒性学的な変化は認められなかった。遺伝毒性試験の結果から、*N*-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one に遺伝毒性の懸念は低いものと判断された。ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験において、*N*-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one に起因する皮膚刺激性は認められなかった。

1.5.2.4 臨床試験の経緯

1.5.2.4.1 健康成人を対象とした単回投与試験（01 試験）（参考資料）

健康成人男性 12 例を対象に、クロスオーバー法にて HP-3150-E1 150 及び 450mg を腰背部に 24 時間単回投与した際の薬物動態及び安全性を、ジクロフェナクナトリウムカプセル 37.5mg を対照に検討した。

1.5.2.4.2 健康成人を対象とした反復投与試験（02 試験）（参考資料）

健康成人男性 32 例を対象に、付着性の異なる HP-3150-E1 150mg 又は HP-3150-E2 150mg を腰背部に 1 日 1 回、14 日間反復投与した際の薬物動態及び安全性について検討した。

01 試験及び 02 試験の結果より、以後の開発は HP-3150-E2 を用いることとした。また、患者の症状・状態にあわせた用量調節を可能にするため、1 枚あたりのジクロフェナクナトリウム含有量を 150mg（HP-3150-E2、面積 140cm²）から 75mg（HP-3150、面積 70cm²）に変更した。

変更後の製剤（HP-3150）の薬物動態を確認するため、単回投与及び反復投与試験（05 試験）を計画した。

1.5.2.4.3 健康成人を対象とした単回投与及び反復投与試験（05 試験）

健康成人男性 14 例を対象に、HP-3150-E2 150mg を腰背部に 24 時間単回投与した際の薬物動態及び安全性について検討した。また、同一被験者に HP-3150 75mg を腰背部に 1 日 1 回、14 日間反復投与した際の薬物動態及び安全性について検討した。

HP-3150-E2 150mg を単回投与後、血漿中ジクロフェナク濃度は緩やかに上昇し、血漿中ジクロフェナク濃度の $t_{\max}$ の最頻値は 10hr であった。治験薬剥離後、血漿中からジクロフェナクは速やかに消失し、 $t_{1/2}$ の平均値は 2.85hr であった。

HP-3150 75mg を反復投与時の投与 1、7 及び 14 回目における血漿中ジクロフェナク濃度の $t_{\max}$ の最頻値はそれぞれ 16、10 及び 4hr であった。最終投与時の治験薬剥離後、血漿中からジクロフェナクは速やかに消失し、 $t_{1/2}$ の平均値は 2.86hr であった。

単回投与期から反復投与期の期間を通した全体の有害事象発現率は、42.9% (6/14 例) であった。発現時期別の有害事象発現率は、単回投与期（HP-3150-E2 投与）で 14.3% (2/14 例)、反復投与期（HP-3150 投与）で 28.6% (4/14 例) であった。

1.5.2.4.7 がん疼痛患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相試験（03試験）

がん疼痛患者 212 例を対象に、プラセボ対照ランダム化治療中止デザインにて HP-3150 75～225mg を胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部等に 1 日 1 回反復投与したときの有効性及び安全性を確認した。有効性の主要評価項目は、二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間とした。用量調節期は 6～22 日で、HP-3150 75mg から投与を開始し患者の症状や状態により最大 HP-3150 225mg まで増量した。二重盲検期は 4 週間で、移行直前と同量の HP-3150（75、150 又は 225mg）又は HP-3150 プラセボを投与した。

主要評価項目である二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間において、FAS を対象とした主解析では、HP-3150 群の累積効果持続率は、二重盲検期開始後 14 日までプラセボ群と比較して高かったが（HP-3150 群 62.8%、プラセボ群 57.3%）、二重盲検期開始後 28 日では同程度であった（HP-3150 群 51.4%、プラセボ群 50.0%）。二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間について、両群間に統計学的な有意差は認められず、HP-3150 群のプラセボ群に対する優越性は検証されなかった（ $p = 0.5696$ 、Log-rank 検定）。

用量調節期における有害事象発現率は 48.3%（102/211 例）、因果関係が否定できない有害事象発現率は 13.3%（28/211 例）であった。発現率 5%以上の有害事象は、白血球数減少 10.4%、血小板数減少 5.7%であった。

二重盲検期における有害事象発現率は、HP-3150 群で 58.4%（45/77 例）、プラセボ群で 53.2%（42/79 例）、因果関係が否定できない有害事象発現率は、HP-3150 群で 11.7%（9/77 例）、プラセボ群で 26.6%（21/79 例）であった。HP-3150 群で発現率が 5%以上の有害事象は、血小板数減少 7.8%、単球百分率増加 6.5%、口内炎、尿中蛋白陽性が各 5.2%であった。このうち、プラセボ群に対し発現率が 5%以上高かった有害事象は、尿中蛋白陽性、血小板数減少であった。

03 試験の探索的な追加解析の結果から、二重盲検期移行時の HP-3150 の投与量の増加に伴い、ハザード比が小さくなる傾向がみられ、がん疼痛に対する HP-3150 の 1 日投与量として 75mg は鎮痛効果が十分でないものと考えられた。そこで、HP-3150 の開始用量を 150mg、最大用量を 225mg とし 06 試験を実施することとした。

1.5.2.4.8 がん疼痛患者を対象とした長期投与試験（04試験）

がん疼痛患者 109 例を対象に、HP-3150 75～225mg を胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部等に 1 日 1 回最長 12 週間（症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用していない患者は最長 12 週間、症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用している患者は最長 8 週間）反復投与したときの安全性、有効性及び薬物動態を検討した。HP-3150 75mg から投与を開始し、患者の症状や状態から増量・減量を判断し、最大 HP-3150 225mg まで投与した。なお、非オピオイド鎮痛剤を使用中の患者は、非オピオイド鎮痛剤から HP-3150 75mg へ切り替えて投与した。

有害事象発現率は 78.0%（85/109 例）、因果関係が否定できない有害事象発現率は 20.2%（22/109 例）であった。

発現率 5%以上の有害事象は、白血球数減少 19.3%、下痢 12.8%、白血球数増加 11.9%、便秘、悪心、血小板数減少、リンパ球百分率減少が各 11.0%、血中アルカリホスファターゼ増加 10.1%、

また、血漿中ジクロフェナク濃度は、投与量におおむね比例して増加し、反復投与後 7 回目（1 週間）以降に定常状態に達すると考えられた。また、投与部位の違いによる血漿中ジクロフェナク濃度に大きな違いはないと考えられた。

主要評価項目である二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間において、FAS を対象とした主解析では、HP-3150 群の累積効果持続率は、いずれの時点においてもプラセボ群と比較して高く、二重盲検期開始後 28 日では HP-3150 群 80.4%、プラセボ群 63.3%であった。二重盲

検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間は、プラセボ群と比較して HP-3150 群で有意な延長を示し、HP-3150 群のプラセボ群に対する優越性が検証された ($p = 0.0016$ 、二重盲検期移行時の投与量を層別因子とした層別一般化 Wilcoxon 検定)。また、用量調節期において、就寝前に 1 日を振り返ったときの評価部位における平均的な痛みの程度を記録した VAS 値は、3 日目以降で投与前から 15mm 以上の低下がみられた。

用量調節期における有害事象発現率は 67.0% (227/339 例)、因果関係が否定できない有害事象発現率は 21.2% (72/339 例) であった。発現率 5%以上の有害事象は、血中乳酸脱水素酵素増加 8.8%、白血球数減少、リンパ球百分率減少が各 6.5%、単球百分率増加 5.9%、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 5.6%、血小板数減少 5.3%、下痢、適用部位紅斑、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各 5.0%であった。

二重盲検期における有害事象発現率は HP-3150 群で 60.8% (73/120 例)、プラセボ群で 60.2% (71/118 例)、因果関係が否定できない有害事象発現率は HP-3150 群で 12.5% (15/120 例)、プラセボ群で 17.8% (21/118 例) であった。HP-3150 群で発現率 5%以上の有害事象は、上咽頭炎 6.7%、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中乳酸脱水素酵素増加が各 5.0%であった。このうち、プラセボ群に対し発現率が 5%以上高かった有害事象はみられなかった。

1.5.3 特長及び有用性

1.5.3.1 製剤的特長

本剤は、本邦初となるジクロフェナクナトリウムを含有したがん疼痛治療に用いることのできる 1 日 1 回投与のテープ剤であることから、以下の剤形上のメリットを有する

- 1 日 1 回投与のテープ剤であることから、生活習慣に合わせ、毎日同じ時刻に規則正しく使用できるため服薬遵守率の向上が期待でき、さらに安定した血漿中薬物濃度を維持することで 24 時間安定した効果が期待できる。
- テープ剤であることから、既承認のがん疼痛に対する鎮痛の効能・効果を有する注射剤に比べ、刺入時の痛みや持続投与時の拘束がない。
- テープ剤であることから、既承認のがん疼痛に対する鎮痛の効能・効果を有する経口剤の投与が困難な患者にも投与が可能である。
- テープ剤であることから、がん疼痛に対する鎮痛の効能・効果を有する経口剤の PTP 包装とは異なり、PTP 包装シートごと服用するという誤飲を回避できる。

1.5.3.2 臨床試験結果より期待される臨床的有用性

- (1) 本剤は、既承認のがん疼痛に対する鎮痛の効能を有する非オピオイド鎮痛剤にはない有効成分、剤形及び用法 (1 日 1 回) にて、がん疼痛に対し鎮痛効果を有する

06 試験では、二重盲検期における HP-3150 群の累積効果持続率は、いずれの時点においてもプラセボ群と比較して高く、二重盲検期開始後 28 日では HP-3150 群 80.4%、プラセボ群 63.3%であり、二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間は、プラセボ群と比較して HP-3150 群で有意に延長した ($p = 0.0016$ 、二重盲検期移行時の投与量を層別因子とした層別一般化 Wilcoxon 検定)。また、二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間のハザード比 (HP-3150 群 / プ

ラセボ群) (95%信頼区間、p 値) は、0.459 (0.275, 0.768、 $p = 0.0030$ 、二重盲検期移行時の投与量を層別因子とした Cox の比例ハザードモデル) であり、HP-3150 群の鎮痛効果不十分となるまでの期間はプラセボ群と比較して延長する傾向がみられた。加えて、患者の疼痛改善度、患者満足度、医師満足度、痛みの強度尺度についても、プラセボ群より HP-3150 群で高い改善度を示し、がん疼痛に対する有効性が確認された。

最長 12 週間 (症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用していない患者は最長 12 週間、症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用している患者は最長 8 週間) 反復投与した 04 試験では、VAS 値は、投与前から 21 日目付近まで経時的に減少し、以降増加傾向はみられず一定の範囲で推移し、鎮痛効果が継続した。

(2) 本剤は、がん疼痛のマネジメントを開始する段階から継続して使用することができ、オピオイド鎮痛薬とも併用して使用することが可能である

同意取得前 7 日以降にがん疼痛に対する鎮痛剤又は鎮痛補助剤が投与されていない患者を対象とした 06 試験では、用量調節期において、就寝前に 1 日を振り返ったときの評価部位における平均的な痛みの程度を記録した VAS 値は、3 日目以降で投与前から 15mm 以上の低下がみられた。

04 試験では、症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無によらず、いずれも投与前と比べて VAS 値の減少がみられた。

(3) 本剤は、がん疼痛を有する患者の睡眠の質を改善及び維持する

06 試験では、用量調節期において睡眠の質が「まあまあ眠れる」以上の割合は、投与前が 77.6%、用量調節期最終評価時が 84.6%であり、改善がみられた。特に「よく眠れる」の割合は、投与前が 19.8%、用量調節期最終評価時が 33.4%と大きく改善した。

04 試験では、睡眠の質が「まあまあ眠れる」以上の割合は、投与前 (85.3%) から 3 週後 (91.8%) まで増加傾向であり、以降 12 週後まで 90%程度を維持した。

これらの製剤的特長及び臨床試験の成績に基づいた臨床的有用性に関するデータをもって、以下の内容にて医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

【申請品目】

ジクトルテープ 75mg

【効能・効果】

疼痛を伴う各種癌における鎮痛

【用法・用量】

通常、成人に対し、1 日 1 回、2 枚 (ジクロフェナクナトリウムとして 150mg) を胸部、腹部、上腕部、背部、腰部、大腿部等に貼付し、1 日 (約 24 時間) 毎に貼り替える。なお、症状や状態により適宜増減する。ただし、1 日 3 枚 (ジクロフェナクナトリウムとして 225mg) を超えないこととする。

1.5.4 参考文献

- 1) Gan TJ. Diclofenac: an update on its mechanism of action and safety profile. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 1715-31.
- 2) 田中千賀子, 加藤隆一, 編集. NEW 薬理学. 改訂第 6 版. 東京: 株式会社南江堂; 2011. p. 453-73.
- 3) Cryer B, Feldman M. Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of widely used nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1998; 104: 413-21.
- 4) ノバルティスファーマ株式会社: ボルタレン錠 25mg 添付文書. 第 16 版, 2016.
- 5) ノバルティスファーマ株式会社: ボルタレンサポ 12.5mg, 同サポ 25mg, 同サポ 50mg 添付文書. 第 12 版, 2016.
- 6) わかもと製薬株式会社: ジクロード点眼液 0.1%添付文書. 第 10 版, 2017.
- 7) 久光製薬株式会社: ナボール SR カプセル 37.5 添付文書. 第 12 版, 2016.
- 8) 久光製薬株式会社: ナボールゲル 1%添付文書. 第 11 版, 2014.
- 9) 日医工株式会社: レクトス注腸軟膏 25mg, 同注腸軟膏 50mg 添付文書. 第 14 版, 2016.
- 10) 久光製薬株式会社: ナボールテープ 15mg 添付文書. 第 11 版, 2015.
- 11) 久光製薬株式会社: ナボールパップ 70mg, 同パップ 140mg 添付文書. 第 11 版, 2014.
- 12) 同仁医薬化工株式会社: ボルタレンローション 1%添付文書. 第 8 版, 2015.
- 13) Voltaren ophthalmic (diclofenac sodium ophthalmic solution) 0.1% Prescribing Information, 2012.
- 14) Cataflam (diclofenac potassium immediate-release tablets) tablets 50mg Prescribing Information, 2016.
- 15) Voltaren-XR (diclofenac sodium extended-release) tablets 100mg Prescribing Information, 2016.
- 16) Voltaren Gel (diclofenac sodium topical gel) 1% Highlights of Prescribing Information, 2016.
- 17) 厚生労働省政策統括官 (統計・情報政策担当), 編集. 平成 30 年我が国の人口動態 - 平成 28 年までの動向 -. 東京: 統計印刷工業株式会社; 2018.
- 18) 第 2 章 緩和薬物療法. A 疼痛マネジメント. In: 日本緩和医療薬学会, 編集. 緩和医療薬学. 東京: 株式会社南江堂; 2013. p. 12-4.
- 19) 長 美鈴, 林 章敏, II 章 背景知識 3 WHO 方式がん疼痛治療法. In: 特定非営利活動法人 日本緩和医療学会 緩和医療ガイドライン委員会, 編集. がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014 年版. 第 2 版. 東京: 金原出版株式会社; 2014. p. 37-41.
- 20) World Health Organization. WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. 2018; p. 25-9.
- 21) McNicol ED, Strassels S, Goudas L, Lau J, Carr DB. NSAIDs or paracetamol, alone or combined with opioids, for cancer pain (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 25: CD005180.
- 22) Eisenberg E, Berkey CS, Carr DB, Mosteller F, Chalmers TC. Efficacy and safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs for cancer pain: A meta-analysis. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2756-65.
- 23) 一般社団法人 日本癌治療学会, 編集. 制吐薬適正使用ガイドライン 2015 年 10 月 第 2 版. 東京: 金原出版株式会社; 2018. p. 11-8.
- 24) 葛谷雅文. 嚥下困難. *日老医誌* 2010; 47: 390-2.
- 25) 池垣淳一, 久永貴之. II 章 背景知識 1 悪心・嘔吐の病態生理. In: 特定非営利活動法人 日本緩和医療学会 ガイドライン統括委員会, 編集. がん患者の消化器症状の緩和に関するガイドライン 2017 年版. 第 2 版. 東京: 金原出版株式会社; 2017. p. 14-6.

- 26) 井上莊一郎, 竹内 護. NSAIDs 経静脈製剤の使用法と注意点. *Mod Physician* 2012; 32: 1378-81.
- 27) 廣岡佳代, 林めぐり子, 安田俊太郎, 伊勢雄也. II 章 背景知識 6 患者のオピオイドについての知識. In: 特定非営利活動法人 日本緩和医療学会 緩和医療ガイドライン委員会, 編集. がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014 年版. 第 2 版. 東京: 金原出版株式会社; 2014. p. 89-96.
- 28) [REDACTED]

ジクトルテープ 75mg

1.6

外国における使用状況等に関する資料

久光製薬株式会社

1.6 外国における使用状況等に関する資料

2020 年 10 月末現在、外国において本剤の開発及び販売は行われていない。

ジクトルテープ 75mg

1.7

同種同効品一覧

久光製薬株式会社

1.7 同種同効品一覧

表 1.7-1 同種同効品一覧表

販売名	ジクトルテープ 75mg	ナボル SR カプセル 37.5	カロナール錠 200 カロナール錠 300 カロナール錠 500	ロピオン静注 50mg	カピステン筋注 50mg	アセリオ静注液 1000mg バッグ
一般的名称	ジクロフェナク ナトリウム	ジクロフェナク ナトリウム	アセトアミノフェン	フルルビプロフェン アキセチル	ケトプロフェン	アセトアミノフェン
会社名	久光製薬株式会社	久光製薬株式会社	あゆみ製薬株式会社	科研製薬株式会社	キッセイ薬品工業 株式会社	テルモ株式会社
効能又は 効果	各種がんにおける鎮痛	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	(1) 下記の疾患並びに症 状の鎮痛 頭痛、耳痛、症候性 神経痛、腰痛症、筋 肉痛、打撲痛、捻挫 痛、月経痛、分娩後 痛、がんによる疼痛、 歯痛、歯科治療後の 疼痛、変形性関節症 (2) 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） (3) 小児科領域における 解熱・鎮痛	下記疾患並びに状態にお ける鎮痛 術後、各種癌	1.下記の疾患ならびに状 態における鎮痛・消炎 術後、外傷、各種癌、 痛風発作、症候性神経 痛 2.緊急に解熱を必要とす る場合	経口製剤及び坐剤の投与 が困難な場合における疼 痛及び発熱
添付文書の 作成年月		2016 年 7 月改訂 (第 12 版)	2018 年 12 月改訂 (第 13 版)	2017 年 4 月改訂 (第 15 版)	2020 年 7 改訂 (第 6 版)	2019 年 1 月改訂 (第 6 版)

※※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)}

ナボールSRカプセル37.5

NABOAL SR CAPSULES 37.5

(ジクロフェナクナトリウム製剤)

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

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

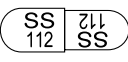
(8)アスピリン喘息(非ステロイド性消炎鎮痛剤等により誘発される喘息発作)又はその既往歴のある患者^{1)~4)}

〔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	ナボール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

〔食道に停留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。	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 プレドニゾロン等	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。	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れと考えられる。 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。	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。
※ ドロスビレノン・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

頻度 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

頻度 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、好酸球増多
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。)

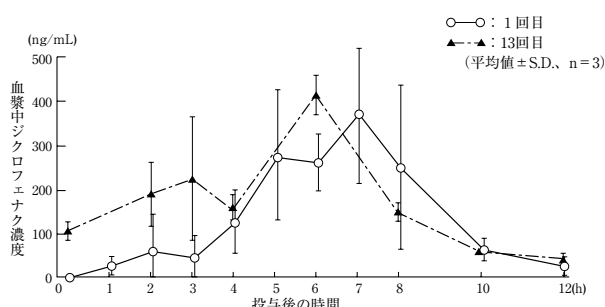
10. その他の注意

- (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、マスタート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

ウシ精のウミ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】

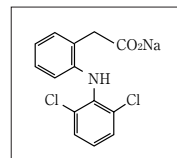
一般名：ジクロフェナクナトリウム

(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：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) Coddington, C., et al. : Arthritis Rheum. 34(10)1340 (1991)
- 9) Ritschard, T., et al. : Dtsch. med. wscrh. 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

解熱鎮痛剤

カロナール錠200 カロナール錠300 カロナール錠500

CALONAL® Tab. 200・300・500
(アセトアミノフェン錠)

規制区分：錠500 劇薬
貯 法：室温保存
使用期限：3年(外箱に表示)

	錠200	錠300	錠500
承認番号	21500AMZ00453000	21500AMZ00272000	22600AMX01301000
薬価収載	2004年7月	2003年7月	2014年11月
販売開始	1996年7月	2003年7月	2015年 2月
効能追加	2011年1月		

【警告】

- (1) 本剤により重篤な肝障害が発現するおそれがあることに注意し、1日総量1500mgを超過高用量で長期投与する場合には、定期的に肝機能等を確認するなど慎重に投与すること。〔2.重要な基本的注意(9)〕の項参照)
- (2) 本剤とアセトアミノフェンを含む他の薬剤(一般用医薬品を含む)との併用により、アセトアミノフェンの過量投与による重篤な肝障害が発現するおそれがあることから、これらの薬剤との併用を避けること。〔2.重要な基本的注意(7)〕及び〔8.過量投与〕の項参照)

【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〔症状が悪化するおそれがある。〕
- (2) 重篤な血液の異常のある患者〔重篤な転帰をとるおそれがある。〕
- (3) 重篤な肝障害のある患者〔重篤な転帰をとるおそれがある。〕
- (4) 重篤な腎障害のある患者〔重篤な転帰をとるおそれがある。〕
- (5) 重篤な心機能不全のある患者〔循環系のバランスが損なわれ、心不全が増悪するおそれがある。〕
- (6) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (7) アスピリン喘息(非ステロイド性消炎鎮痛剤による喘息発作の誘発)又はその既往歴のある患者〔アスピリン喘息の発症にプロスタグランジン合成阻害作用が関与していると考えられる。〕

【組成・性状】

販 売 名	カロナール錠200	カロナール錠300	カロナール錠500
有効成分	(日局)アセトアミノフェン		
1 錠 中	200mg	300mg	500mg
添 加 物	乳糖水和物、結晶セルロース、部分アルファー化デンプン、ポリビニルアルコール、ステアリン酸マグネシウム、香料	乳糖水和物、結晶セルロース、部分アルファー化デンプン、ポリビニルアルコール、ステアリン酸マグネシウム、香料	ステアリン酸、アルファー化デンプン、ポビドン、クロスポビドン、ステアリン酸マグネシウム
性 状	本剤は白色の割線入り錠剤で、わずかにメントールのにおいがあり、味は苦い。	本剤は白色の素錠で、わずかにメントールのにおいがあり、味は苦い。	本剤は白色のカプレット素錠である。

販 売 名		カロナール錠200	カロナール錠300	カロナール錠500
外形	表面			
	裏面			
	側面			
規格	直径	10.0mm	10.0mm	長径 17.5mm 短径 7.5mm
	厚さ	3.3mm	4.0mm	5.3mm
	重量	300mg	375mg	560mg
識別コード		SD112	SD113	SD115

【効能又は効果】

- (1) 下記の疾患並びに症状の鎮痛
頭痛、耳痛、症候性神経痛、腰痛症、筋肉痛、打撲痛、捻挫痛、月経痛、分娩後痛、がんによる疼痛、歯痛、歯科治療後の疼痛、変形性関節症
- (2) 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)
- (3) 小児科領域における解熱・鎮痛

【用法及び用量】

効能又は効果(1)の場合

通常、成人にはアセトアミノフェンとして、1回300～1000mgを経口投与し、投与間隔は4～6時間以上とする。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日総量として4000mgを限度とする。また、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。

効能又は効果(2)の場合

通常、成人にはアセトアミノフェンとして、1回300～500mgを頓用する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、原則として1日2回までとし、1日最大1500mgを限度とする。また、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。

効能又は効果(3)の場合

通常、幼児及び小児にはアセトアミノフェンとして、体重1kgあたり1回10～15mgを経口投与し、投与間隔は4～6時間以上とする。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日総量として60mg/kgを限度とする。ただし、成人の用量を超えない。また、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

- (1) 幼児及び小児の1回投与量の目安は下記のとおり。
(「1.慎重投与」及び「2.重要な基本的注意」の項参照)

体重	1回用量			
	アセトアミノフェン	錠200	錠300	錠500
10kg	100-150mg	0.5錠	—	—
20kg	200-300mg	1-1.5錠 (アセトアミノフェン 200-300mg)	1錠 (アセトアミノフェン 300mg)	—
30kg	300-450mg	1.5-2錠 (アセトアミノフェン 300-400mg)	1錠 (アセトアミノフェン 300mg)	—

- (2) 「小児科領域における解熱・鎮痛」の効能又は効果に対する1回あたりの最大用量はアセトアミノフェンとして500mg, 1日あたりの最大用量はアセトアミノフェンとして1500mgである。

【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) アルコール多量常飲者〔肝障害があらわれやすくなる。（「3.相互作用」の項参照）〕
- (2) 絶食・低栄養状態・摂食障害等によるグルタチオン欠乏、脱水症状のある患者〔肝障害があらわれやすくなる。〕
- (3) 肝障害又はその既往歴のある患者〔肝機能が悪化するおそれがある。〕
- (4) 消化性潰瘍の既往歴のある患者〔消化性潰瘍の再発を促すおそれがある。〕
- (5) 血液の異常又はその既往歴のある患者〔血液障害を起こすおそれがある。〕
- (6) 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。〕
- (7) 腎障害又はその既往歴のある患者〔腎機能が悪化するおそれがある。〕
- (8) 心機能異常のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- (9) 過敏症の既往歴のある患者
- (10) 気管支喘息のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- (11) 高齢者（「2.重要な基本的注意」及び「5.高齢者への投与」の項参照）
- (12) 小児等（「2.重要な基本的注意」及び「7.小児等への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- (1) 解熱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) 急性疾患に対し本剤を用いる場合には、次の事項を考慮すること。
 - 1) 発熱、疼痛の程度を考慮し投与すること。
 - 2) 原則として同一の薬剤の長期投与を避けること。
 - 3) 原因療法があればこれを行うこと。
- (3) 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及び小児等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。
- (4) 高齢者及び小児等には副作用の発現に特に注意し、必要最小限の使用にとどめるなど慎重に投与すること。
- (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。（「3.相互作用」の項参照）
- (6) 他の消炎鎮痛剤との併用は避けることが望ましい。

- (7) 本剤とアセトアミノフェンを含む他の薬剤（一般用医薬品を含む）との併用により、アセトアミノフェンの過量投与による重篤な肝障害が発現するおそれがあることから、特に総合感冒剤や解熱鎮痛剤等の配合剤を併用する場合は、アセトアミノフェンが含まれていないか確認し、含まれている場合は併用を避けること。また、アセトアミノフェンを含む他の薬剤と併用しないよう患者に指導すること。（「警告(2)」及び「8.過量投与」の項参照）
- (8) アセトアミノフェンの高用量投与により副作用として腹痛・下痢がみられることがある。本剤においても同様の副作用があらわれるおそれがあり、上気道炎等に伴う消化器症状と区別できないおそれがあるので、観察を十分に行い慎重に投与すること。
- (9) 重篤な肝障害が発現するおそれがあるので注意すること。1日総量1500mgを超過する高用量で長期投与する場合には定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。高用量でなくとも長期投与する場合にあっては定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。また、高用量で投与する場合などは特に患者の状態を十分に観察するとともに、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。
- (10) 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。

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
リチウム製剤 (炭酸リチウム)	他の非ステロイド性消炎鎮痛剤(インドメタシン、イブプロフェン等)で、リチウムとの併用によりリチウムの血中濃度が上昇し、リチウム中毒を呈したとの報告がある。	非ステロイド性消炎鎮痛剤は腎のプロスタグランジン合成を抑制することにより、炭酸リチウムの排泄が減少し、血中濃度が上昇すると考えられている。
チアジド系利尿剤 (ヒドロクロロチアジド等)	他の非ステロイド性消炎鎮痛剤(インドメタシン等)で、チアジド系利尿剤の作用を減弱することが報告されている。	非ステロイド性消炎鎮痛剤は腎のプロスタグランジン合成を抑制して水、塩類貯留が生じ、チアジド系利尿剤の排泄作用に拮抗すると考えられている。
アルコール (飲酒)	アルコール多量常飲者がアセトアミノフェンを服用したところ肝不全を起こしたとの報告がある。	アルコール常飲によるCYP2E1の誘導により、アセトアミノフェンから肝毒性を持つN-アセチル-p-ベンゾキノニンへの代謝が促進される。
クマリン系抗凝血剤 (ワルファリンカリウム)	クマリン系抗凝血剤の作用を増強することがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	本剤が血漿蛋白結合部位において競合すること、抗凝血剤を遊離させ、その抗凝血作用を増強させる。
カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン プリミドン リファンピシン イソニアジド	これらの薬剤の長期連用者は、肝薬物代謝酵素が誘導され、肝障害を生じやすくなるとの報告がある。	これらの薬剤の代謝酵素誘導作用により、アセトアミノフェンから肝毒性を持つN-アセチル-p-ベンゾキノニンへの代謝が促進される。
抗生物質 抗菌剤	過度の体温下降を起こす頻度が高くなることから、併用する場合には観察を十分に行い、慎重に投与すること。	機序不明

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1) 重大な副作用

- 1) ショック(頻度不明)、アナフィラキシー(頻度不明)：ショック、アナフィラキシー(呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫、蕁麻疹等)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投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)(頻度不明)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)、急性汎発性発疹性膿疱症(頻度不明)：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、急性汎発性発疹性膿疱症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。
- 3) 喘息発作の誘発(頻度不明)：喘息発作を誘発することがある。
- 4) 劇症肝炎(頻度不明)、肝機能障害(頻度不明)、黄疸(頻度不明)：劇症肝炎、AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) 顆粒球減少症(頻度不明)：顆粒球減少症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。
- 6) 間質性肺炎(頻度不明)：間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること。異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 7) 間質性腎炎(頻度不明)、急性腎不全(頻度不明)：間質性腎炎、急性腎不全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

	頻度不明
血液	チアノーゼ、血小板減少、血小板機能低下(出血時間の延長)等 ^{注)}
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振等
その他	過敏症 ^{注)}

注)このような症状(異常)があらわれた場合には、投与を中止すること。

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) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。
- (2) 妊娠後期の婦人への投与により胎児に動脈管収縮を起こすことがある。
- (3) 妊娠後期のラットに投与した実験で、弱い胎仔の動脈管収縮が報告されている¹⁾。

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児及び3ヵ月未満の乳児に対する使用経験が少なく、安全性は確立していない。

8. 過量投与

- (1) 肝臓・腎臓・心筋の壊死が起こったとの報告がある。
- (2) 総合感冒剤や解熱鎮痛剤等の配合剤には、アセトアミノフェンを含むものがあり、本剤とこれら配合剤との偶発的な併用により、アセトアミノフェンの過量投与による重篤な肝障害が発現するおそれがある。
- (3) アセトアミノフェン過量投与時の解毒(肝障害の軽減等)には、アセチルシステインの投与を考慮すること。

9. 適用上の注意

薬剤交付時

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

10. その他の注意

- (1) 類似化合物(フェナセチン)の長期投与により、血色素異常を起こすことがある。
- (2) 腎盂及び膀胱腫瘍の患者を調査したところ、類似化合物(フェナセチン)製剤を長期・大量に使用(例：総服用量1.5～27kg、服用期間4～30年)していた人が多いとの報告がある。また、類似化合物(フェナセチン)を長期・大量投与した動物実験で、腫瘍発生が認められたとの報告がある。
- (3) 非ステロイド性消炎鎮痛剤を長期間投与されている女性において、一時的な不妊が認められたとの報告がある。

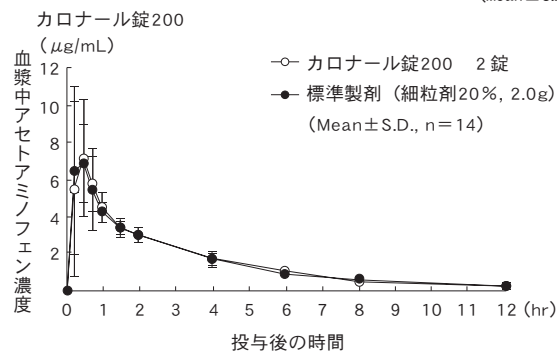
【薬物動態】

(生物学的同等性試験)²⁾

カロナール錠200 2錠と標準製剤(細粒剤20%)2.0g(アセトアミノフェンとして400mg)及びカロナール錠500 1錠と標準製剤(錠剤200mg+錠剤300mg)各1錠(アセトアミノフェンとして500mg)をクロスオーバー法にて絶食単回経口投与したところ、得られた血漿中アセトアミノフェン濃度推移は以下のとおりであり、得られた薬物動態パラメータ(AUC, Cmax)について90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。また、カロナール錠300は、「含有量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン(平成12年2月14日医薬審64号)」に基づき、カロナール錠200を標準製剤としたとき、溶出挙動が等しく、生物学的に同等とみなされた。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₁₂ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr} / \text{mL}$)	Cmax ($\mu\text{g} / \text{mL}$)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)
カロナール錠200 2錠(錠剤200mg, 2錠)	19.03 $\pm$ 2.45	9.1 $\pm$ 2.9	0.46 $\pm$ 0.19	2.36 $\pm$ 0.28
標準製剤(細粒剤20%, 2.0g)	19.20 $\pm$ 2.04	9.1 $\pm$ 3.2	0.43 $\pm$ 0.23	2.45 $\pm$ 0.21

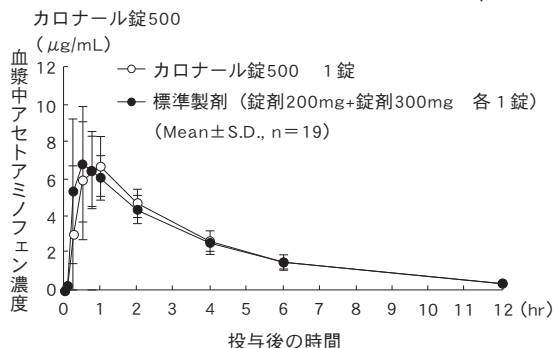
(Mean $\pm$ S.D., n=14)



血漿中濃度並びにAUC, Cmax等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	AUC ₀₋₁₂ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr} / \text{mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g} / \text{mL}$)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
カロナール錠 500 (錠剤 500mg, 1錠)	27.81±5.04	8.19±2.65	0.79±0.49	2.91±0.38
標準製剤 (錠剤 200mg+錠剤 300mg 各1錠)	27.28±5.35	7.88±2.13	0.83±0.87	2.92±0.38

(Mean±S.D., n=19)



血漿中濃度並びにAUC, C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

【臨床成績】

成人患者にカロナール錠200を1回2錠投与した。なお、1日の投与は3回までとした。

内科領域^{3), 4)}では感冒による発熱及び頭痛, 耳痛, 咽頭痛等を有する18～69歳の患者計55例に, 38℃発熱時又は疼痛発現時に頓用させた。

その結果, 有効率(有効以上)は解熱で71.4% (15/21), 鎮痛で70.6% (24/34)であった。副作用は3例(5.5%)で軽度のむかつき, 中等度の唾液分泌, 軽度の眠気であった。

歯科領域⁵⁾では歯痛, 抜歯後疼痛を有する16～69歳の患者計32例で, 疼痛発現時に頓用させた。

その結果, 有効以上が59.4% (19/32), やや有効以上では90.6% (29/32)であった。副作用は2例(6.3%)で, 軽度の頭重感, 軽度の胃部不快感であった。また, 効果発現時間は12例で15分(37.5%), 22例で30分(68.8%), 28例で60分(87.5%)であった。なお, 痛みの再発がみられたものは48%で, 再発時間から推測すると, 鎮痛効果は2～6時間持続していると考えられる。

以上, 全体の有効率では66.7% (58/87), 副作用と思われる自覚症状が5.7% (5/87)認められたが, この副作用は治療を必要としたものではなく, 一過性で無処置に軽快した。

※【薬効薬理】

シクロオキシゲナーゼ阻害作用は殆どなく, 視床下部の体温調節中枢に作用して皮膚血管を拡張させて体温を下げる。鎮痛作用は視床と大脳皮質の痛覚閾値をたかめることによると推定される⁶⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

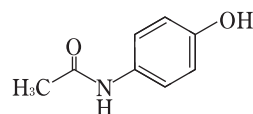
一般名：アセトアミノフェン (Acetaminophen)

化学名：*N*-(4-Hydroxyphenyl)acetamide

分子式： $\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_2$

分子量：151.16

構造式：



融点：169～172℃

性状：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, 水にやや溶けにくく, ジエチルエーテルに極めて溶けにくい。水酸化ナトリウム試液に溶ける。

※※【取扱い上の注意】

〈安定性試験〉⁷⁾

PTP：最終包装製品を用いた長期保存試験(室温, 3年)の結果, カロナール錠200, カロナール錠300及びカロナール錠500は室温保存において3年間安定であることが確認された。

バラ：加速試験(40℃, 相対湿度75%, 6ヵ月)の結果, カロナール錠200及びカロナール錠300は室温保存において3年間安定であることが推測された。

※※【包装】

錠200：PTP 100錠, 1000錠

バラ 500錠

錠300：PTP 100錠, 1000錠

バラ 500錠

錠500：PTP 100錠, 500錠

※※【主要文献】

- 1) 門間和夫ほか：小児科の進歩2 (診断と治療社), 95～101 (1983)
- 2) あゆみ製薬(株)社内資料 生物学的同等性試験
- 3) 三木 亮ほか：基礎と臨床 30(7), 1773～1777 (1996)
- 4) 牛嶋 久：基礎と臨床 30(7), 1779～1784 (1996)
- 5) 扇内秀樹ほか：基礎と臨床 30(7), 1785～1790 (1996)
- 6) 第十七改正日本薬局方解説書(廣川書店)：C-126 (2016)
- 7) あゆみ製薬(株)社内資料 安定性試験

※【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

あゆみ製薬株式会社

〒104-0061 東京都中央区銀座四丁目12番15号

TEL：0120-050-763

<受付時間> 9：00～17：30(土・日・祝日・当社休日を除く)

製造販売元

※



あゆみ製薬株式会社

東京都中央区銀座四丁目12番15号

静注用非ステロイド性鎮痛剤

ロピオン® 静注 50mg ROPION®

フルルビプロフェン アキセチル注射液

規制区分
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）

貯 法
室温保存
使用期限
外箱及びラベルに表示

	ロピオン 静注50mg
承認番号	21900AMX01179000
薬価収載	2007年12月
販売開始	1992年 7 月
再審査結果	1999年10月

【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ことがある。〕
- 重篤な血液の異常のある患者
〔副作用として血液障害があらわれることがあるので、
血液の異常を更に悪化させるおそれがある。〕
- 重篤な肝障害のある患者
〔副作用として肝機能異常があらわれることがあるの
で、肝障害を更に悪化させるおそれがある。〕
- 重篤な腎障害のある患者
〔プロスタグランジン合成阻害作用による腎血流量の
低下等により、腎障害を更に悪化させるおそれがある。〕
- 重篤な心機能不全のある患者
〔プロスタグランジン合成阻害作用による水・ナトリ
ウム貯留傾向があるため、心機能不全が更に悪化す
るおそれがある。〕
- 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よる水・ナトリ
ウム貯留傾向があるため、血圧を更に上昇させるお
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る
喘息発作の誘発）又はその既往歴のある患者
〔喘息発作を誘発することがある。〕
- エノキサシン水和物、ロメフロキサシン、ノルフロキ
サシン、プリフロキサシンを投与中の患者
〔「相互作用」の項参照〕
- 妊娠後期の婦人
〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

患者の状態に注意し、できるだけゆっくり（1 分間以上
の時間をかけて）投与すること。

【使用上の注意】

- 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
 - 消化性潰瘍の既往歴のある患者
〔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
〔血小板機能低下が起こることがあるので、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おそれがある。〕
 - 腎障害又はその既往歴のある患者あるいは腎血流量が
低下している患者
〔腎障害を悪化又は再発あるいは誘発させるおそれがある。〕
 - 心機能異常のある患者
〔心機能異常を悪化させるおそれがある。〕
 - 高血圧症のある患者
〔血圧を上昇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、それらの患者では喘息発作を誘発するこ
とがある。〕
 - 高齢者
〔「重要な基本的注意」「高齢者への投与」の項参照〕
 - 潰瘍性大腸炎の患者
〔他の非ステロイド性消炎鎮痛剤で症状が悪化したと
の報告がある。〕
 - クローン氏病の患者
〔他の非ステロイド性消炎鎮痛剤で症状が悪化したと
の報告がある。〕
- 重要な基本的注意
 - 本剤の適用にあたっては、効能・効果（術後、各種癌の
鎮痛）、用法・用量を厳守すること。
 - ショック等の過敏症があらわれることがあるので、こ
れらの発現を予測するため、十分な問診を行うこと。
 - ショック発現時に緊急処置のとれる準備をしておくこ
と。また、投与後患者を安静の状態に保たせ、十分な
観察を行うこと。
 - 発熱を伴う患者に対する解熱や、腰痛症の患者に対す
る鎮痛を目的として使用しないこと。
 - 経口投与が不可能な患者に投与した場合は、経口投与
が可能になれば速やかに投与を中止し、経口投与に切
り替えること。
 - 疼痛の程度を考慮し、必要以上に投与しないこと。また、
癌患者において鎮痛効果がみられない場合は、他剤に
切り替えるなど適切な処置を行うこと。
 - 長期投与を避けること。なお、やむを得ず長期投与す
る場合には定期的に臨床検査（尿検査、血液検査及び肝
機能検査等）を行うこと。また、異常が認められた場合
には減量、休薬等の適切な処置を講ずること。

【組成・性状】

有効成分	1 アンブル（5 mL）中にフルルビプロフェン アキセチル 50mg を含有する。
添加物	精製ダイズ油500mg、精製卵黄レシチン60mg、濃グリセリン110.5mg、リン酸水素ナトリウム水和物、pH 調整剤
※※ 性 状	白色の乳濁注射液で、わずかに粘性がある。
pH	4.5～6.5
浸透圧比	0.9～1.3（生理食塩液に対する比）

【効能・効果】

下記疾患並びに状態における鎮痛
術後、各種癌

【用法・用量】

通常、成人にはフルルビプロフェン アキセチルとして 1 回 50mg をできるだけゆっくり静脈内注射する。
その後、必要に応じて反復投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。
ただし、本剤の使用は経口投与が不可能な場合又は効果が
不十分な場合とする。

- (8) 投与中は患者の状態を十分観察し、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、投与後の患者の状態に十分注意すること。
- (9) 高齢者及び小児には副作用の発現に特に注意し、必要最小限の使用にとどめるなど慎重に投与すること。
- (10) 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。なお、エノキサシン水和物、ロメフロキサシン、ノルフロキサシンとの併用により、まれに**痙攣**があらわれることがあるので、これらニューキノロン系抗菌剤との併用は避けること。また、他のニューキノロン系抗菌剤との併用は避けることが望ましい。
- (11) 他の非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用は避けることが望ましい。

3. 相互作用

本剤の活性代謝物であるフルルビプロフェンは、主として肝代謝酵素CYP2C9によって代謝される。

(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
	エノキサシン水和物 ロメフロキサシン ロメバクト バレオン ノルフロキサシン バクシダール ブルリフロキサシン スオード	併用により痙攣があらわれることがある。 併用により痙攣があらわれるおそれがある。	ニューキノロン系抗菌剤のGABA阻害作用が併用により増強されるためと考えられる。

(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
ニューキノロン系抗菌剤(ただし、エノキサシン水和物、ロメフロキサシン、ノルフロキサシン、ブルリフロキサシンは併用禁忌) オフロキサシン等	併用により痙攣があらわれるおそれがある。	ニューキノロン系抗菌剤のGABA阻害作用が併用により増強されるためと考えられる。
クマリン系抗凝固剤 ワルファリン	クマリン系抗凝固剤(ワルファリン)の作用を増強するとの報告があるので、用量を調節するなど注意すること。	本剤がワルファリンの血漿蛋白結合と競合し、遊離型ワルファリンが増加するためと考えられる。
メトトレキサート	メトトレキサートの作用が増強され、中毒症状(貧血、血小板減少等)があらわれたとの報告があるので、用量を調節するなど注意すること。	本剤のプロスタグランジン合成阻害作用により腎血流量が減少し、メトトレキサートの腎排泄が抑制されることにより、メトトレキサートの血中濃度が上昇すると考えられる。
リチウム製剤 炭酸リチウム	リチウムの血中濃度が上昇し、リチウム中毒を呈するおそれがあるので、併用する場合にはリチウムの血中濃度をモニターするなど観察を十分に行い、慎重に投与すること。	本剤のプロスタグランジン合成阻害作用により、腎でのナトリウム排泄が減少してリチウムクリアランスを低下させ、リチウムの血中濃度が上昇すると考えられる。
チアジド系利尿薬 ヒドロクロロチアジド等 ループ利尿薬 フロセミド	これら利尿薬の作用を減弱するとの報告がある。	本剤のプロスタグランジン合成阻害作用により、水・塩類の体内貯留が生じ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
副腎皮質ホルモン剤 メチルプレドニゾロン等	相互に消化器系の副作用(消化性潰瘍、消化管出血等)が増強されるおそれがある。	両薬剤の消化器系の副作用が併用により増強されると考えられる。
CYP2C9阻害作用を有する薬剤 フルコナゾール等	フルルビプロフェンの血中濃度が上昇するおそれがある。	代謝酵素(CYP2C9)の競合により、フルルビプロフェンの代謝が阻害されると考えられる。

4. 副作用

総症例6,046例中、副作用が認められたのは、103例(1.70%)174件で、その主なものは、ALT(GPT)上昇29件(0.48%)、AST(GOT)上昇23件(0.38%)、嘔気16件(0.26%)、Al-P上昇9件(0.15%)等であった。(再審査結果時)

(1) 重大な副作用

※※1) ショック、アナフィラキシー

ショック(0.1%未満)、アナフィラキシー(頻度不明*)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、胸内苦悶、悪寒、冷汗、呼吸困難、四肢しびれ感、血圧低下、血管浮腫、蕁麻疹等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 急性腎不全、ネフローゼ症候群

急性腎不全、ネフローゼ症候群(いずれも0.1%未満)等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、乏尿、血尿、尿蛋白、BUN・血中クレアチニン上昇、高カリウム血症、低アルブミン血症等が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

3) 胃腸出血

胃腸出血(頻度不明*)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) 痙攣

意識障害、意識喪失等を伴う痙攣(0.1%未満)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5) 喘息発作

喘息発作(頻度不明*)を誘発することがあるので、喘鳴、呼吸困難感等の初期症状が発現した場合は投与を中止すること。

6) 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)、剥脱性皮膚炎

中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、剥脱性皮膚炎(いずれも頻度不明*)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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) 重大な副作用(類似化合物)

類似化合物(フルルビプロフェン)において、**再生不良性貧血**が報告されているので、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するなど適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用

頻度 分類	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明*
過敏症**		そう痒感、発疹	
消化器	嘔気、嘔吐	下痢	
肝 臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P上昇等		
精神神経系	熱感	頭痛、倦怠感、眠気、悪寒	
循環器		血圧上昇、動悸	

頻度 分類	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明*
血 液			血小板減少、 血小板機能低下(出血時間の延長)
適用部位		注射部位の疼痛、皮下出血	

*：自発報告により認められている副作用のため頻度不明。

**：発現した場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

高齢者には副作用の発現に特に注意し、少量から投与を開始するなど慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊娠後期には投与しないこと。

[妊娠後期のラットに投与した実験で、分娩遅延及び胎児の動脈管収縮が報告されている¹⁾。]

(2) 妊婦(妊娠後期以外)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。]

(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ある。]

〈参考〉

1. 妊娠前及び妊娠初期投与試験²⁾

ラット(静脈内投与)の5mg/kg/日群で、排卵及び着床の減少が認められた。

2. 器官形成期投与試験^{3,4)}

ラット(静脈内投与)の10mg/kg/日群で、母体の全身状態の悪化に伴う胎児発育遅延、胎児死亡率の増加傾向、哺育能力の低下及び出生児の発育抑制が認められた。また、ウサギ(静脈内投与)の80mg/kg/日群で、母体の全身状態の悪化に伴う流・早産の増加及び胎児死亡率の増加が認められた。

3. 周産期及び授乳期投与試験⁵⁾

ラット(静脈内投与)の0.1、1mg/kg/日群で、分娩障害による母体死亡、また、1mg/kg/日群で妊娠期間延長、分娩障害による死産児数の増加及び哺育能力の低下が認められた。

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

8. 適用上の注意

(1) 投与経路

静脈内注射にのみ使用し、筋肉内注射はしないこと。

(2) アンプルカット時

本剤の容器はワンポイントカットアンプルなので丸印を上にして下方向へ折ること。なお、アンプルカット時の異物混入を避けるため、エタノール綿等で清拭しカットすること。

(3) その他

1) 本剤は脂肪乳剤を含有しているため、ポリカーボネート製の三方活栓や延長チューブ等を使用した場合、コネクター部分にひび割れが発生し、血液及び薬液漏れ、空気混入等の可能性がある。その場合、必要な投与量が確保されず期待された鎮痛効果が得られない可能性があるため注意すること。

2) 可塑剤としてDEHP[di-(2-ethylhexyl)phthalate; フタル酸ジ-(2-エチルヘキシル)]を含むポリ塩化ビニル製の輸液セット等を使用した場合、DEHPが製剤中に溶出するので、DEHPを含まない輸液セット等を使用することが望ましい。

9. その他の注意

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

【薬物動態】

1. 血中濃度⁶⁾

健康男子6名に本剤5mL(50mg)を単回静脈内投与した場合、フルルビプロフェン アキセチルは速やかに加水分解され、5分後には未変化体は認められず、フルルビプロフェンのみが認められた。フルルビプロフェンの血漿中濃度は6.7分後に最高となり(8.9μg/mL)、消失半減期は5.8時間であった。

2. 代謝・排泄⁶⁾

健康男子6名に本剤5mL(50mg)を単回静脈内投与した場合、投与24時間後の尿中にフルルビプロフェン、その水酸化体等の代謝物が認められ、それらの大部分は抱合体であった。

【臨床成績】^{7～17)}

術後及び各種癌の患者を対象とした総計470例について実施された二重盲検比較試験を含む臨床試験の結果は下表のとおりである。

疾患・状態	有効率(%)	改善以上
術 後		71.4%(167/234)
各 種 癌		69.9%(165/236)

【薬効薬理】

1. 鎮痛作用¹⁸⁾

酢酸writhing法(マウス、ラット)、phenylquinone writhing法(マウス)、Randall&Selitto法(ラット)、硝酸銀関節炎疼痛法(ラット)及びadjuvant関節炎疼痛法(ラット)によるED₅₀値で本剤の鎮痛作用を比較すると、筋注用ケトプロフェン及びペンタゾシンと同等かそれ以上であった。

鎮痛作用の持続時間は、硝酸銀関節炎疼痛法及びadjuvant関節炎疼痛法による鎮痛作用のED₈₀値相当量を投与した試験において、ペンタゾシンより長く、筋注用ケトプロフェンとほぼ同等であった。

2. 消化管障害作用¹⁹⁾

ラットに本剤(静脈内)、フルルビプロフェン(経口)を単回投与及び7日連続投与した結果、両剤とも投与量に依存した胃粘膜障害がみられたが、本剤の胃粘膜障害作用はフルルビプロフェンより弱かった。

3. 作用機序¹⁸⁾

本剤の鎮痛作用は、フルルビプロフェン アキセチルがカルボキシエステラーゼにより加水分解されて生じたフルルビプロフェンのプロスタグランジン生合成阻害作用に基づくものと考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：Flurbiprofen axetil(フルルビプロフェン アキセチル)

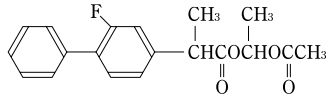
化学名：(±)-1-acetoxyethyl 2-(2-fluoro-4-biphenyl)

propionate

分子式：C₁₉H₁₉FO₄

分子量：330.35

構造式：



※※性 状：フルルビプロフェン アキセチルは無色～微黄色の油状の液であり、通例、澄明であるが固化して不透明となることがある。

アセトニトリル、エタノール(99.5)又はアセトンと混和する。

水にほとんど溶けない。

エタノール(99.5)溶液(1→100)は旋光性を示さない。

【包 装】

5mL×10アンプル、5mL×50アンプル

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

- 1) 今井正彦 他：医薬品研究, 20, 42～47(1989)
- 2) 今井正彦 他：薬理と治療, 16, 3671～3687(1988)
- 3) 今井正彦 他：薬理と治療, 16, 3689～3712(1988)
- 4) 今井正彦 他：薬理と治療, 16, 3731～3741(1988)
- 5) 今井正彦 他：薬理と治療, 16, 3713～3730(1988)



- 6) 東野正男 他：基礎と臨床, 26, 3907～3921 (1992)
7) 古江 尚 他：臨牀と研究, 66, 1622～1630 (1989)
8) 古江 尚 他：臨牀と研究, 66, 2303～2311 (1989)
9) 百瀬 隆：基礎と臨床, 23, 2141～2146 (1989)
10) 古江 尚 他：臨牀と研究, 66, 2014～2024 (1989)
11) 百瀬 隆：基礎と臨床, 23, 2921～2926 (1989)
12) 平賀一陽 他：基礎と臨床, 22, 6523～6534 (1988)
13) 松村公人：基礎と臨床, 23, 917～922 (1989)
14) 小川 郁 他：基礎と臨床, 23, 699～704 (1989)
15) 吉野肇一：新薬と臨床, 38, 166～174 (1989)
16) 富岡峰敏 他：診療と新薬, 26, 290～299 (1989)
17) 古江 尚 他：医学と薬学, 21, 370～377 (1989)
18) 栗山 澄 他：日本薬理学雑誌, 93, 61～73 (1989)
19) 奥村 誠 他：ラット胃障害誘起作用 – 同種同効注射薬との
比較試験 – (科研製薬(株)社内資料)

〈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。

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



製造販売元
科研製薬株式会社
東京都文京区本駒込2丁目28-8

**2020年7月改訂(第6版)

*2014年3月改訂

貯 法: 遮光, 室温保存

使用期限: 3年(外装容器に表示)

注射用鎮痛・解熱・抗炎症剤

制 薬
処方箋医薬品®

カピステン®筋注50mg
CAPISTEN®im50mg

〔ケトプロフェン注射液〕

日本標準商品分類番号

871149

承認番号	21800AMX10447000
薬価収載	2006年12月
販売開始	2006年12月
再審査結果	1992年6月

※カピステン筋注(旧製品名)として
1989年1月販売開始

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〔プロスタグランジン生合成抑制作用により、消化性潰瘍を悪化させることがある。〕
2. 重篤な血液の異常のある患者〔血液の異常を悪化させるおそれがある。〕
3. 重篤な肝障害のある患者〔肝障害を悪化させるおそれがある。〕
4. 重篤な腎障害のある患者〔プロスタグランジン生合成抑制作用による腎血流量の低下等により、腎障害を悪化させるおそれがある。〕
5. 重篤な心機能不全のある患者〔腎のプロスタグランジン生合成抑制作用により浮腫、循環体液量の増加が起こり、心臓の仕事量が増加するため症状を悪化させることがある。〕
6. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
7. アスピリン喘息(非ステロイド性消炎鎮痛剤等による喘息発作の誘発)又はその既往歴のある患者〔アスピリン喘息発作を誘発することがある。〕
8. シプロフロキサシンを投与中の患者(「相互作用」の項参照)
9. 妊娠後期の女性(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

【組成・性状】

1. 組成

成分・含量(1アンプル中)	日局ケトプロフェン50mg
添加物(1アンプル中)	L-アルギニン36mg, ベンジルアルコール25mg, pH調整剤

2. 製剤の性状

剤形	アンプル剤(淡褐色透明のガラス製アンプル)
容量	2.5mL
浸透圧比	0.6～0.8(0.9%生理食塩液に対する比)
pH	5.5～7.5
色調・性状	無色澄明・水性注射剤

【効能・効果】

1. 下記の疾患ならびに状態における鎮痛・消炎
術後、外傷、各種癌、痛風発作、症候性神経痛
2. 緊急に解熱を必要とする場合

【用法・用量】

1. 鎮痛・消炎の目的に用いる場合: 通常、成人にはケトプロフェンとして1回50mgを臀部筋肉内に注射し、その後必要に応じて1日1～2回反復注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。
2. 解熱の目的に用いる場合: 通常、成人にはケトプロフェンとして1回50mgを1日1～2回臀部筋肉内に注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)消化性潰瘍の既往歴のある患者〔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〔血小板機能低下が起こることがあるの
で、出血傾向を助長することがある。〕
- (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
させるおそれがある。〕
- (5)腎障害又はその既往歴のある患者〔腎障害を悪化又は再発
させるおそれがある。〕
- (6)心機能異常のある患者〔心機能を悪化させるおそれがある。〕
- (7)過敏症の既往歴のある患者
- (8)気管支喘息のある患者〔アスピリン喘息を誘発することが
ある。〕
- (9)高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
- (10)潰瘍性大腸炎の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- (11)クローン病の患者〔症状が悪化するおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1)過敏症状を予測するため十分な問診を行うこと。
- (2)消炎鎮痛剤による治療は原因療法ではなく対症療法であるこ
とに留意すること。
- (3)症候性神経痛等の慢性疾患に対し本剤を用いる場合には、次
の事項を考慮すること。
 - 1)長期投与する場合には定期的に臨床検査(尿検査、血液検
査及び肝機能検査等)を行うこと。
また、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な処
置を行うこと。
 - 2)薬物療法以外の療法も考慮すること。
- (4)術後、外傷及び解熱時に本剤を用いる場合には、次の事項を
考慮すること。
 - 1)炎症、疼痛及び発熱の程度を考慮し投与すること。
 - 2)原則として同一の薬剤の長期投与を避けること。
 - 3)感染による発熱に対する抗菌剤の投与等、原因療法があれば
これを行うこと。
- (5)患者の状態を十分観察し、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、特に高熱を伴う小児及び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。
- (6)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
いる患者に対し用いる場合には適切な抗菌剤を併用し、観察
を十分行い慎重に投与すること。
- (7)他の消炎鎮痛剤との併用は避けることが望ましい。
- (8)高齢者及び小児には副作用の発現に特に注意し、必要最小限
の使用にとどめるなど慎重に投与すること。(「高齢者への投
与」及び「小児等への投与」の項参照)

3. 相互作用

(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
シプロフロキサシン シプロキサシ	痙攣を起こすことがあ る。	シプロフロキサシンの GABA受容体結合阻害作 用が併用により増強さ れ、中枢神経系の興奮 性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
ニューキノロン系抗菌剤 (シプロフロキサシンは併用禁忌) エノキサシン水和物等	痙攣を起こすおそれがある。	ニューキノロン系抗菌剤のGABA受容体結合阻害作用が併用により増強され、中枢神経系の興奮性を増大すると考えられる。
メトトレキサート	メトトレキサートの作用が増強されることがあるので、必要があれば減量すること。	プロスタグランジン生合成阻害作用により腎血流が減少し、メトトレキサートの腎排泄を減少させ、メトトレキサートの血中濃度を上昇させると考えられる。
リチウム製剤 炭酸リチウム	リチウム中毒を起こすおそれがあるので、必要があれば減量すること。	プロスタグランジン生合成阻害作用によりリチウムの腎排泄を減少させ、リチウムの血中濃度を上昇させると考えられる。
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	抗凝血作用を増強することがあるため、必要があれば減量すること。	プロスタグランジン生合成阻害作用により血小板凝集が抑制されるため、また、ワルファリンの蛋白結合と競合し、遊離型ワルファリンが増加するためと考えられる。
血小板凝集抑制作用を有する薬剤 クロピドグレル	出血傾向を助長するおそれがある。	相互に作用を増強すると考えられる。
選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI) フルボキサミン、パロキセチン等	消化管出血のおそれがある。	相互に作用を増強すると考えられる。
チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド等	利尿・降圧作用を減弱させるおそれがある。	プロスタグランジン生合成阻害作用により、水、Naの体内貯留が生じ、利尿剤の水、Na排泄作用に拮抗するためと考えられる。
カリウム保持性利尿剤 スピロラクトン等	本剤との併用により、降圧作用の減弱、腎機能障害患者における重度の高カリウム血症が発現するおそれがある。	本剤の腎におけるプロスタグランジン生合成阻害によるためと考えられている。
エプレレノン		
ACE阻害剤、 A-II受容体拮抗剤	腎機能が悪化している患者では、さらに腎機能が悪化するおそれがある。	機序不明

** 4. 副作用

総症例1,062例中、6例(0.56%)、10件に副作用が認められた。主な副作用は、注射部位の痛み3件(0.28%)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**(0.1%未満)：ショック、アナフィラキシー(蕁麻疹、呼吸困難等)があらわれることがあるので、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) **中毒性表皮壊死症**(0.1%未満)：中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。
- 3) **急性腎障害、ネフローゼ症候群**(頻度不明)：急性腎障害、ネフローゼ症候群があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止すること。

(2)その他の副作用

	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注1)}		発疹、痒痒感等	
消化器		消化性潰瘍 ^{注1)} 、胃腸出血 ^{注1)} 、悪心・嘔吐、胸やけ等	
肝臓		AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等	
血液 ^{注2)}		貧血、顆粒球減少、白血球減少、血小板減少等	血小板機能低下(出血時間の延長)等
精神神経系		めまい、眠気	
その他	注射部位の痛み	硬結等	浮腫

注1)発現した場合には、投与を中止すること。

注2)血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止すること。

5. 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、用量並びに投与間隔に留意するなど、慎重に投与すること。

* 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1)妊婦(妊娠後期以外)又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合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)妊娠後期の女性には投与しないこと。[外国で妊娠後期の女性に投与したところ、胎児循環持続症(PFC)、胎児腎不全が起きたとの報告がある。]
- (3)ケトプロフェンの外皮用剤を妊娠中期の女性に使用し、羊水過少症が起きたとの報告があるので、必要最小限の使用にとどめるなど慎重に使用すること。
- (4)動物実験(ラット)で周産期投与による分娩遅延、妊娠末期投与による胎児の動脈管収縮が報告されている。
- (5)授乳中の女性に投与する場合には授乳を避けさせること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していないが、動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

8. 適用上の注意

- (1)投与経路：筋注にのみ使用すること。
- (2)調製時：
 - 1)アンプルカット時にエタノール綿等で清拭し、カットすること。
 - 2)他剤との混合注射を避けることが望ましい。
- (3)筋肉内投与時：
 - 1)神経走行部位を避けるように注意して注射すること。
 - 2)繰り返し注射する場合には、例えば左右交互に注射するなど、注射部位をかえて行うこと。
 - 3)注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合には直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。
- (4)保存時：本剤は光により白濁するので、開封後、アンプルは内箱(遮光ケース)に入れた状態で保存すること。なお、白濁が認められた場合は使用しないこと。

9. その他の注意

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

【薬物動態】

健康成人男子16名にケトプロフェン50mgを殿部筋肉内に投与した場合、ほぼ30分前後に最高血中濃度(6.7μg/mL)を示し、その後漸減し、6時間後には0.2μg/mLの濃度であった。また、AUCは10.5μg・hr/mLであった。¹⁾

【臨床成績】

臨床試験^{2～7)}

全国6施設で実施された臨床試験95例における各適応疾患に対する効果は次のとおりである。

疾患名	改善数(中等度改善以上)	改善率
外傷・術後疼痛	26/38	68.4%
癌性疼痛	9/11	81.8%
痛風発作	6/14	42.9%
症候性神経痛	12/20	60.0%
発熱性疾患	9/12	75.0%
合計	62/95	65.3%

【薬効薬理】

1. 鎮痛作用⁸⁾

マウスを用いたフェニルキノンストレッチング法ではケトプロフェンはペンタゾシン⁹⁾の5倍、酢酸ストレッチング法では約1/2、改変Haffner法ではほぼ同等の鎮痛作用を示し、いずれの実験法でもスルピリンより強力であった。

ラットを用いたRandall&Selitto法では、ペンタゾシンは正常足、炎症足とも鎮痛作用を示したが、ケトプロフェンは炎症足の方により強い鎮痛作用を示した。

2. 解熱作用⁸⁾

パン酵母発熱ラットにおいて、ケトプロフェンの筋肉内投与は、用量依存性の著明な解熱作用を示し、約10倍量のスルピリンと同程度の強さを示した。

3. 抗炎症作用⁸⁾

ラットのカラゲニン足趾浮腫に対して、ケトプロフェンの筋肉内投与は、スルピリンの約14倍の抑制作用を示した。

4. 作用機序^{9～12)}

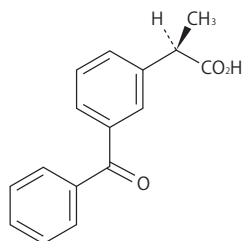
ケトプロフェンの鎮痛・解熱・抗炎症作用の作用機序として、①ブラジキニン遊離抑制作用(ラット)⁹⁾、②プロスタグランジン合成抑制作用(*in vitro*)¹⁰⁾、③タンパク熱変性抑制作用(*in vitro*)¹¹⁾、④血管透過性亢進抑制作用(ウサギ)¹²⁾、⑤白血球遊走阻止作用(*in vitro*)¹²⁾等が考えられる。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ケトプロフェン Ketoprofen (JAN)

化学名：(2*RS*)-2-(3-Benzoylphenyl)propanoic acid

構造式：



及び鏡像異性体

分子式：C₁₈H₁₆O₃

分子量：254.28

融点：94～97℃

性状：白色の結晶性の粉末である。

メタノールに極めて溶けやすく、エタノール(95)又はアセトンに溶けやすく、水にほとんど溶けない。

エタノール(99.5)溶液(1→100)は旋光性を示さない。

光によって微黄色になる。

【包装】

カピستن筋注50mg：10アンプル、50アンプル

【主要文献】

1)生物学的同等性試験(社内資料)

2)岸田喜彦ほか：診療と新薬，22(10)，2447，1985.

3)名倉直秀ほか：薬理と治療，13(10)，6067，1985.

4)西 一郎：診療と新薬，22(10)，2433，1985.

5)御巫清允ほか：薬理と治療，13(10)，6057，1985.

6)藤谷正紀ほか：薬理と治療，13(10)，6043，1985.

7)百瀬岳夫：診療と新薬，22(10)，2441，1985.

8)藤村 一ほか：薬理と治療，6(2)，349，1978.

9)猪木令三ほか：薬理と治療，6(2)，371，1978.

10)J. C. Guyonnet, et al. : Rheumatol. Rehabil., Suppl. : 11, 1976.

11)鶴見介登ほか：日本薬理学雑誌，73(5)，633，1977.

12)向出 惇ほか：日本薬理学雑誌，71(6)，553，1975.

**【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

キッセイ薬品工業株式会社 くすり相談センター

〒112-0002 東京都文京区小石川3丁目1番3号

フリーダイヤル：0120-007-622

® 登録商標

製造販売元



キッセイ薬品工業株式会社

松 本 市 芳 野 1 9 番 4 8 号

08-NP

※2019年 1月改訂（第6版）
※2018年10月改訂

貯 法	室温保存
使用期限	容器、外箱に表示
注 意	取扱い上の注意の項参照

日本標準商品分類番号 871141	
	アセリオ静注液1000mg/バッグ
承認番号	22800AMX00674
薬価収載	2016年11月
販売開始	2017年 2月
国際誕生	2001年 6月

解熱鎮痛剤

アセトアミノフェン静注液

劇薬
処方箋医薬品^{注)}

アセリオ 静注液 1000mg バッグ

acelio Bag for Intravenous Injection 1000mg

【警告】

- (1) 本剤により重篤な肝障害が発現するおそれがあることに注意し、1日総量1500mgを超す高用量で長期投与する場合には、定期的に肝機能等を確認するなど慎重に投与すること（「2. 重要な基本的注意(9)」の項参照）。
- (2) 本剤とアセトアミノフェンを含む他の薬剤（一般用医薬品を含む）との併用により、アセトアミノフェンの過量投与による重篤な肝障害が発現するおそれがあることから、これらの薬剤との併用を避けること（「2. 重要な基本的注意(7)」及び「8. 過量投与」の項参照）。

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

- (1) 重篤な肝障害のある患者〔重篤な転帰をとるおそれがある。〕
- (2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (3) 消化性潰瘍のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- (4) 重篤な血液の異常のある患者〔重篤な転帰をとるおそれがある。〕
- (5) 重篤な腎障害のある患者〔重篤な転帰をとるおそれがある。〕
- (6) 重篤な心機能不全のある患者〔循環系のバランスが損なわれ、心不全が増悪するおそれがある。〕
- (7) アスピリン喘息（非ステロイド性消炎鎮痛剤による喘息発作の誘発）又はその既往歴のある患者〔アスピリン喘息の発症にプロスタグランジン合成阻害作用が関与していると考えられる。〕

【組成・性状】

〈成分・分量〉

		1袋100mL中
有効成分	日局 アセトアミノフェン	1000mg
	D-マンニトール	3850mg
	L-システイン塩酸塩水和物	25mg
	リン酸水素ナトリウム水和物	26mg
	水酸化ナトリウム	適量
添加物	希塩酸	適量

〈性状〉

性状	無色～微黄色澄明の液である。
pH	5.0～6.0
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）

【効能又は効果】

経口製剤及び坐剤の投与が困難な場合における疼痛及び発熱

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

経口製剤及び坐剤の投与が困難で、静注剤による緊急の治療が必要である場合等、静注剤の投与が臨床的に妥当である場合に本剤の使用を考慮すること。経口製剤又は坐剤の投与が可能になれば速やかに投与を中止し、経口製剤又は坐剤の投与に切り替えること。

【用法及び用量】

下記のとおり本剤を15分かけて静脈内投与すること。

＜成人における疼痛＞

通常、成人にはアセトアミノフェンとして、1回300～1000mgを15分かけて静脈内投与し、投与間隔は4～6時間以上とする。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日総量として4000mgを限度とする。

ただし、体重50kg未満の成人にはアセトアミノフェンとして、体重1kgあたり1回15mgを上限として静脈内投与し、投与間隔は4～6時間以上とする。1日総量として60mg/kgを限度とする。

＜成人における発熱＞

通常、成人にはアセトアミノフェンとして、1回300～500mgを15分かけて静脈内投与し、投与間隔は4～6時間以上とする。なお、年齢、症状により適宜増減するが、原則として1日2回までとし、1日最大1500mgを限度とする。

＜2歳以上の幼児及び小児における疼痛及び発熱＞

通常、2歳以上の幼児及び小児にはアセトアミノフェンとして、体重1kgあたり1回10～15mgを15分かけて静脈内投与し、投与間隔は4～6時間以上とする。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日総量として60mg/kgを限度とする。ただし、成人の用量を超えない。

＜乳児及び2歳未満の幼児における疼痛及び発熱＞

通常、乳児及び2歳未満の幼児にはアセトアミノフェンとして、体重1kgあたり1回7.5mgを15分かけて静脈内投与し、投与間隔は4～6時間以上とする。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日総量として30mg/kgを限度とする。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

1. 本剤の投与に際しては、投与速度を厳守すること（本剤の有効性及び安全性は本剤を15分かけて静脈内投与した臨床試験において確認されている。【臨床成績】の項参照）。なお、本剤の投与速度及び投与量により、循環動態に影響を及ぼすことが明らかに予想される患者には投与しないこと。

2. 乳児、幼児及び小児の1回投与量の目安は下記のとおり。（「1. 慎重投与」及び「2. 重要な基本的注意」の項参照）

体重	1回投与量の目安
5kg	3.75 mL
10kg	7.5～15 mL
20kg	20～30 mL
30kg	30～45 mL

3. 乳児、幼児及び小児に対する1回あたりの最大用量はアセトアミノフェンとして500mg、1日あたりの最大用量はアセトアミノフェンとして1500mgである。

【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) アルコール多量常飲者〔肝障害があらわれやすくなる（「3. 相互作用」の項参照）。〕
- (2) 絶食・低栄養状態・摂食障害等によるグルタチオン欠乏、脱水症状のある患者〔肝障害があらわれやすくなる。〕

注）処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

- (3) 肝障害又はその既往歴のある患者〔肝機能が悪化するおそれがある。〕
(4) 消化性潰瘍の既往歴のある患者〔消化性潰瘍の再発を促すおそれがある。〕
(5) 血液の異常又はその既往歴のある患者〔血液障害を起こすおそれがある。〕
(6) 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。〕
(7) 腎障害又はその既往歴のある患者〔腎機能が悪化するおそれがある。〕
(8) 心機能異常のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
(9) 過敏症の既往歴のある患者
(10) 気管支喘息のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
(11) 高齢者〔「2. 重要な基本的注意」及び「5. 高齢者への投与」の項参照〕
(12) 小児等〔「2. 重要な基本的注意」及び「7. 小児等への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の使用は、発熱、痛みの程度を考慮し、最小限の投与量及び期間にとどめること。
(2) 解熱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、原因療法があればこれを行うこと。
(3) 投与中は患者の状態を十分観察し、副作用の発現に留意すること。本剤の投与直後には経口製剤及び坐剤に比べて血中濃度が高くなることから、過度の体温下降、虚脱、四肢冷却等の発現に特に留意すること。特に高熱を伴う高齢者及び小児等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。
(4) 高齢者及び小児等には副作用の発現に特に注意し、必要最小限の使用にとどめるなど慎重に投与すること。
(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) 本剤とアセトアミノフェンを含む他の薬剤（一般用医薬品を含む）との併用により、アセトアミノフェンの過量投与による重篤な肝障害が発現するおそれがあることから、特に総合感冒剤や解熱鎮痛剤等の配合剤を併用する場合は、アセトアミノフェンが含まれていないか確認し、含まれている場合は併用を避けること。また、アセトアミノフェンを含む他の薬剤と併用しないよう患者に指導すること（「警告(2)」及び「8. 過量投与」の項参照）。
(8) アセトアミノフェンの高用量投与により副作用として腹痛・下痢がみられることがある。本剤においても同様の副作用があらわれるおそれがあり、疼痛又は発熱の原疾患に伴う消化器症状と区別できないおそれがあるので、観察を十分行い慎重に投与すること。
(9) 重篤な肝障害が発現するおそれがあるので注意すること。1日総量1500mgを超す高用量で長期投与する場合には定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。高用量でなくとも長期投与する場合には定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。また、高用量で投与する場合などは特に患者の状態を十分に観察するとともに、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。

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
アルコール（飲酒）	アルコール多量常飲者がアセトアミノフェンを服用したところ肝不全を起こしたとの報告がある。	アルコール常飲によるCYP2E1の誘導により、アセトアミノフェンから肝毒性を持つN-アセチル- <i>p</i> -ベンゾキノニンイミンへの代謝が促進される。
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	クマリン系抗凝血剤の作用を増強することがあるので、減量するなど慎重に投与すること。	作用機序については、ワルファリンの酸化経路又はビタミンK依存性凝固因子合成関連酵素への作用が考えられている。
イソニアジド	イソニアジドの長期連用者において、肝薬物代謝酵素が誘導され、肝障害を生じやすくなるとの報告がある。	イソニアジドはCYP2E1を誘導する。そのためアセトアミノフェンから肝毒性を持つN-アセチル- <i>p</i> -ベンゾキノニンイミンへの代謝が促進される。
カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン プリミドン リファンピシン	これらの薬剤の長期連用者において、アセトアミノフェンの血中濃度が低下するとの報告がある。	これらの薬剤の肝薬物代謝酵素誘導作用により、アセトアミノフェンの代謝が促進され血中濃度が低下する。

4. 副作用

国内において、本剤の有効性、安全性を検証する臨床試験は行われていない。

(1) 重大な副作用

- 1) ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（頻度不明）：ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、全身紅潮、血管浮腫、蕁麻疹等）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直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
2) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）、急性汎発性発疹性膿疱症（頻度不明）：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、急性汎発性発疹性膿疱症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。
3) 喘息発作の誘発（頻度不明）：喘息発作を誘発することがある。
4) 劇症肝炎（頻度不明）、肝機能障害（頻度不明）、黄疸（頻度不明）：劇症肝炎、AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
5) 顆粒球減少症（頻度不明）：顆粒球減少症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。
6) 間質性肺炎（頻度不明）：間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常等が認められた場合には、速やかに胸部X線、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施すること、異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
7) 間質性腎炎（頻度不明）、急性腎不全（頻度不明）：間質性腎炎、急性腎不全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

	頻度不明
血液	チアノーゼ、血小板減少、血小板機能低下（出血時間の延長）等注)
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振等
循環器	血圧低下
その他	過敏症注)

注) このような症状（異常）があらわれた場合には、投与を中止すること。

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) 妊娠中及び授乳中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦への本剤の投与は、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とすること。
(2) 妊娠後期の婦人への投与により胎児に動脈管収縮を起こすことがある。
(3) 妊娠後期のラットに投与した実験で、弱い胎仔の動脈管収縮が報告されている¹⁾。

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児及び3カ月未満の乳児に対する使用経験が少なく、安全性は確立していない。

8. 過量投与

- (1) 肝臓・腎臓・心筋の壊死が起こったとの報告がある。
(2) 総合感冒剤や解熱鎮痛剤等の配合剤には、アセトアミノフェンを含むものがあり、本剤とこれら配合剤との偶発的な併用により、アセトアミノフェンの過量投与による重篤な肝障害が発現するおそれがある。
(3) アセトアミノフェン過量投与時の解毒（肝障害の軽減等）には、アセチルシステインの投与を考慮すること。

9. 適用上の注意

投与に際し、本剤への他剤の混注は行わないこと。

10. その他の注意

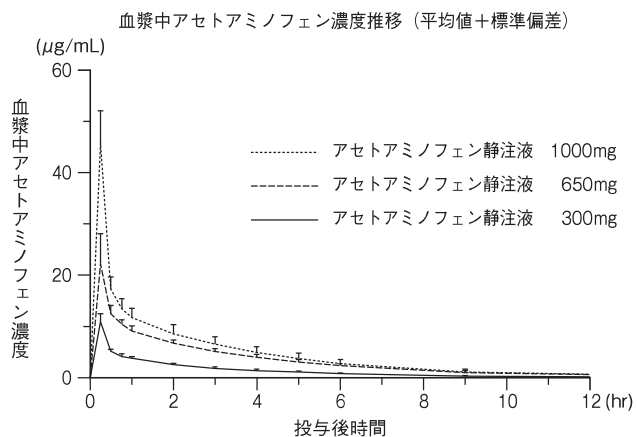
- (1) 類似化合物（フェナセチン）の長期投与により、血色素異常を起こすことがある。
- (2) 腎盂及び膀胱腫瘍の患者を調査したところ、類似化合物（フェナセチン）製剤を長期・大量に使用（例：総服用量1.5～27kg、服用期間4～30年）していた人が多いとの報告がある。また、類似化合物（フェナセチン）を長期・大量投与した動物実験で、腫瘍発生が認められたとの報告がある。
- (3) 非ステロイド性消炎鎮痛剤を長期間投与されている女性において、一時的な不妊が認められたとの報告がある。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 本剤の単回投与（国内臨床試験）²⁾

日本人健康成人男性に本剤30、65、100mL（アセトアミノフェンとして300、650、1000mg）をいずれも15分かけて静脈内投与したとき、血漿中アセトアミノフェン濃度推移及び薬物動態パラメータは以下に示すとおりであった。用量にかかわらず、血漿中濃度は投与終了直後にC_{max}に達した後、約2.5時間のt_{1/2}で低下した。300mgから1000mgの用量範囲で、血漿中アセトアミノフェン濃度のC_{max}及びAUCは用量に比例して増加し、線形性が認められた。



血漿中アセトアミノフェンの薬物動態パラメータ

用 量	平均値（標準偏差）、例数=8				
	AUC _{0-t} (μg・hr/mL)	C _{max} (μg/mL)	t _{1/2} (hr)	CL (L/hr/kg)	t _{max} (hr)
300mg	17.38(1.87)	11.06(1.37)	2.79(0.28)	0.238(0.033)	0.25(0.0)
650mg	44.29(4.15)	22.35(5.72)	2.83(0.37)	0.212(0.029)	0.25(0.0)
1000mg	59.72(10.83)	46.17(5.93)	2.59(0.20)	0.253(0.042)	0.25(0.0)

(2) 本剤の反復投与（国内臨床試験）²⁾

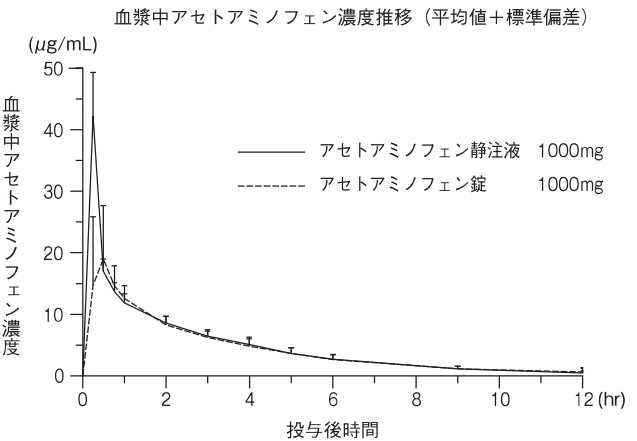
日本人健康成人男性に本剤65mL（アセトアミノフェンとして650mg）を1日6回（4時間毎）2日間反復静脈内投与（投与速度65mL/15分）又は本剤100mL（アセトアミノフェンとして1000mg）を1日4回（6時間毎）2日間反復静脈内投与（投与速度100mL/15分）したときの薬物動態パラメータは以下に示すとおりであった。いずれも反復投与開始後12時間までに定常状態に達し、蓄積性は認められなかった。

血漿中アセトアミノフェンの薬物動態パラメータ

用 量	投与 (回)	平均値（標準偏差）、例数=8				
		AUC _τ (μg・hr/mL)	C _{max} (μg/mL)	t _{1/2} (hr)	CL (L/hr/kg)	t _{max} (hr)
650mg	1	30.66(4.62)	31.22(1.95)	2.53(0.32)	0.244(0.033)	0.25(0.0)
	12	44.34(6.42)	32.47(3.47)	2.61(0.21)	0.241(0.021)	0.25(0.0)
1000mg	1	52.35(5.77)	42.05(7.13)	2.39(0.14)	0.274(0.035)	0.25(0.0)
	8	64.37(11.31)	49.23(5.28)	2.65(0.32)	0.268(0.038)	0.25(0.0)

(3) 本剤と経口製剤の薬物動態比較（国内臨床試験）³⁾

日本人健康成人男性に本剤100mLと経口製剤（いずれもアセトアミノフェンとして1000mg）をクロスオーバー法により単回投与（本剤の投与速度100mL/15分）したとき、血漿中アセトアミノフェン濃度推移及び薬物動態パラメータは以下に示すとおりであった。C_{max}の増加、t_{max}の短縮はあったが投与後30分以降の血漿中濃度は経口製剤と同様の推移を示し、AUCやt_{1/2}、尿中代謝物プロファイル等その他薬物動態パラメータに投与経路による違いは認められなかった。



血漿中アセトアミノフェンの薬物動態パラメータ

投与薬剤	例数	平均値（標準偏差）				
		AUC _{0-t} (μg・hr/mL)	C _{max} (μg/mL)	t _{1/2} (hr)	CL (L/hr/kg)	t _{max} (hr)
アセトアミノフェン静注 (1000mg, 1バイアル)	19	60.01 (8.66)	43.01 (6.62)	2.72 (0.38)	0.256 (0.037)	0.25 (0.0)
アセトアミノフェン錠 (200mg, 5錠)	20	53.62 (9.87)	23.56 (8.51)	2.78 (0.47)	0.285 (0.051)	0.49 (0.24)

(4) 小児（及び成人）における薬物動態パラメータ⁴⁾

本剤を小児集団（外国人）に1.5mL/kg（アセトアミノフェンとして15mg/kg）及び成人（外国人）に100mL（アセトアミノフェンとして1000mg）を単回静脈内投与した際の薬物動態パラメータの推定値を以下に要約する。

サブ集団	平均値（標準偏差）				
	AUC (μg・hr/mL)	C _{max} (μg/mL)	t _{1/2} (hr)	CL (L/hr/kg)	V _{ss} (L/kg)
新生児	62(11)	25(4)	7.0(2.7)	0.12(0.04)	1.1(0.2)
乳 児	57(54)	29(24)	4.2(2.9)	0.29(0.15)	1.1(0.3)
幼 児	38(8)	29(7)	3.0(1.5)	0.34(0.10)	1.2(0.3)
青 年	41(7)	31(9)	2.9(0.7)	0.29(0.08)	1.1(0.3)
成 人	43(11)	28(21)	2.4(0.6)	0.27(0.08)	0.8(0.2)

幼児及び青年におけるAUCは成人と同程度であるが、新生児及び乳児では成人より大きい。生後1カ月以上2歳未満の乳児及び28日齢までの新生児においては、用量をそれぞれ33%及び50%減量し、投与間隔を6時間以上空けることにより、2歳以上の小児と同様のAUCが得られることが、乳児及び新生児の薬物動態データに基づいた用量シミュレーションにより示されている。

2. 分布

(1) 血漿蛋白結合

アセトアミノフェンの血漿蛋白結合率は低く、血漿中濃度60μg/mLまでは結合はみられず、血漿中濃度280μg/mLにおいても約20%であった⁵⁾。

(2) 組織への移行

妊娠した女性を対象とした試験で、アセトアミノフェンの経胎盤移行が示されている⁶⁾。

3. 代謝

アセトアミノフェンの代謝は主に肝臓で行われ、主な代謝経路には、グルクロン酸抱合、硫酸抱合、チトクロムP450を介した酸化的代謝経路の3つがある。チトクロムP450を介した酸化的代謝経路では、主としてCYP2E1により反応性中間代謝物〔N-セチル-*p*-ベンゾキノニンイミン（NAPQI）〕が生成される。治療用量では、NAPQIは迅速にグルタチオン抱合を受け、その後さらに代謝されてシステイン及びメルカプツール酸との抱合体を形成する⁷⁾。

4. 排泄

アセトアミノフェン代謝物は主に尿中に排泄される。日本人成人男性に本剤100mL（アセトアミノフェンとして1000mg）を投与したとき、投与量の約80%が12時間以内に、90%以上が48時間以内に尿中に排泄された。また、アセトアミノフェン未変化体及び各代謝物の尿中累積排泄率は、経口製剤と同程度であった³⁾。

【臨床成績】

1. 本剤と経口製剤の薬物動態比較³⁾

日本人健康成人男性に本剤100mLと経口製剤（いずれもアセトアミノフェンとして1000mg）を単回投与（本剤の投与速度100mL/15分）したとき、本剤で経口製剤と比較し、C_{max}の増加、t_{max}の短縮が認められたが、投与後30分以降の血漿中濃度は同様の推移を示した（【薬物動態】の項参照）。

2. 海外臨床試験

海外において、歯科治療後の疼痛、術後疼痛及び小児発熱患者を対象に実施された臨床試験における有効性の主要な成績は以下のとおりであった。

（注）対照薬として用いられているプロパセタモールはアセトアミノフェンのプロドラッグであり、血漿エステラーゼによって速やかにアセトアミノフェンとジエチルグリシンに変換される（プロパセタモール2000mgは約1000mgのアセトアミノフェンに変換される）。国内未承認の医薬品である。

＜歯科治療後の疼痛＞

無作為化二重盲検単回投与試験（海外試験）⁸⁾

第三臼歯抜歯後に中等度以上の疼痛を認めた患者152例を対象として、本剤100mL（アセトアミノフェンとして1000mg）、プロパセタモール2000mg又はプラセボを単回投与（投与速度100mL/15分）した。投与後0.25～6時間までの各評価時点における本剤投与群の痛みの改善度は、いずれの時点においても、プラセボ投与群に比して有意な差が認められた（0.25～6時間の全時点でp<0.001）。

＜小児鼠径ヘルニア修復術後の疼痛＞

無作為化二重盲検単回投与試験（海外試験）⁹⁾

鼠径ヘルニア修復術を受け、術後に中等度以上の痛みを認めた小児患者185例を対象として、本剤1.5mL/kg（アセトアミノフェンとして15mg/kg）又はプロパセタモール30mg/kgを15分かけて単回投与した。投与後0.25～6時間までの各評価時点において疼痛強度をVASスケールで評価し、ベースラインからの疼痛強度の差により鎮痛効果を評価したところ、いずれの時点においても、本剤投与群とプロパセタモール投与群で同程度の疼痛強度差が認められた。

＜小児科領域における発熱＞

無作為化二重盲検実薬対照単回投与試験（海外試験）¹⁰⁾

感染症による急性発熱（直腸体温38.5～41℃）のある小児患者（1カ月～12歳）67例を対象として、本剤1.5mL/kg（アセトアミノフェンとして15mg/kg）又はプロパセタモール30mg/kgを15分かけて単回投与した。投与後6時間の体温変化を評価したところ、ベースライン時の体温39.4℃に対し、本剤投与群の平均最大体温低下は1.9℃であり、体温は投与後2時間で38℃以下になり、そのままの状態を3.5時間維持した。

【薬効薬理】

アセトアミノフェンの作用の正確な部位や機序は完全には解明されていないが、解熱剤としての有効性は視床下部の体温調節中枢への作用に起因するとされ、鎮痛作用は視床と大脳皮質に作用して痛覚閾値を上昇させることによると考えられている。作用機序としては、中枢神経系に作用し、プロスタグランジン（PG）合成、カンナビノイド受容体系又はセロトニン作動系などに影響を及ぼすと考えられている¹¹⁾。アセトアミノフェンの静脈内単回投与は、雄マウスを用いたフェニルペンゾキノン腹腔内投与による侵害受容反応に対して鎮痛作用を示した¹²⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

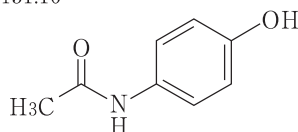
一般名：アセトアミノフェン (Acetaminophen)

化学名：N-(4-Hydroxyphenyl) acetamide

分子式：C₈H₉NO₂

分子量：151.16

構造式：



性状：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、水にやや溶けにくく、ジエチルエーテルに極めて溶けにくい。水酸化ナトリウム試液に溶ける。

*【取扱い上の注意】

- 本品は軟らかいプラスチックのバッグなので、鋭利なもの等で傷つけないこと。液漏れの原因となる。
- 凍結保存しないこと。
- 低温下では、結晶析出の可能性がある。結晶が析出した場合は、湯煎（60℃以下）にて加温溶解後、放冷して使用すること。
- 外袋開封後は速やかに使用すること。
- 外袋に破損がみられる場合や内容液が漏れている場合、あるいは内容液に混濁・浮遊物等の異常が認められるときは使用しないこと。
- 排出口をシールしているフィルムがはがれているときは使用しないこと。
- 使用時には排出口をシールしているフィルムをはがすこと。
- びん針又は注射針は、ゴム栓の刻印部にゆっくり、まっすぐ刺通すること。〔斜めに刺したり、同一箇所を繰り返し刺すと、ゴム栓や排出口内壁の削り片が薬液中に混入したり、容器を刺通し液漏れの原因となる。〕
- 容器の目盛りは目安として使用すること。
- 残液は使用しないこと。

【包装】

100mL×20袋

【主要文献】

- 1) 門間和夫ほか：小児科の進歩、診断と治療社。1983；**2**：95-101.
- 2) 熊谷雄治：臨床医薬。2013；**29**（10）：875-887.
- 3) 熊谷雄治：臨床医薬。2013；**29**（10）：889-897.
- 4) OFIRMEV添付文書
- 5) Gazzard BG et al. : J Pharm Pharmacol. 1973；**25**：964-967.
- 6) Naga Rani MA et al. : J Indian Med Assoc. 1989；**87**（8）：182-183.
- 7) 福本真理子：中毒研究。2003；**16**：285-297.
- 8) Moller PL et al. : Anesthesia & Analgesia. 2005；**101**（1）：90-96.
- 9) Murat I et al. : Paediatr Anaesth. 2005；**15**（8）：663-670.
- 10) Duhamel JF et al. : Int J Clin Pharmacol Ther. 2007；**45**（4）：221-229.
- 11) 鈴木孝浩：ペインクリニック。2012；**33**（2）：218-226.
- 12) テルモ株式会社：マウス薬理試験（社内資料）

【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。

テルモ株式会社 コールセンター

〒151-0072 東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目44番1号

TEL 0120-12-8195

TERUMO

製造販売元：テルモ株式会社
東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目44番1号

ジクトルテープ 75mg

1.8

添付文書（案）

久光製薬株式会社

目次

1.8 添付文書（案）	4
1.8.1 効能又は効果（案）及びその設定根拠	4
1.8.1.1 効能又は効果（案）	4
1.8.1.2 効能又は効果（案）の設定根拠	5
1.8.2 用法及び用量（案）及びその設定根拠	5
1.8.2.1 用法及び用量（案）	5
1.8.2.2 用法及び用量（案）の設定根拠	5
1.8.3 効能又は効果に関連する注意（案）及びその設定根拠	7
1.8.4 用法及び用量に関連する注意（案）およびその設定根拠	7
1.8.5 使用上の注意（案）及びその設定根拠	8
1.8.5.1 警告	8
1.8.5.2 禁忌	9
1.8.5.3 重要な基本的注意	11
1.8.5.4 特定の背景を有する患者に関する注意	12
1.8.5.5 相互作用	17
1.8.5.6 副作用	22
1.8.5.7 過量投与	27
1.8.5.8 適用上の注意	27
1.8.5.9 その他の注意	28
1.8.5.10 取扱い上の注意	29
1.8.6 参考文献	29
1.8.7 添付文書（案）	29

略号一覧

略号	省略していない表現又は定義
HP-3150	ジクロフェナクナトリウムを 1cm^2 あたり 1.07mg 含有 ($1.07\text{mg}/\text{cm}^2$) するテープ剤 (申請製剤は、1 枚 (70cm^2) 中にジクロフェナクナトリウムを 75mg 含有するテープ剤) [03 試験、04 試験、05 試験及び 06 試験で用いた製剤]

略号	省略していない表現又は定義
FAS	full analysis set : 最大の解析対象集団
VAS	visual analog scale : 視覚アナログスケール
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
AUC ₀₋₂₄	0～24 時間までの血中濃度-時間曲線下面積
C _{max}	単回又は反復投与時における最高血中濃度

用語の定義一覧

用語	定義
03 試験	がん疼痛患者を対象とした第 II / III 相試験 (治験実施計画書番号：HP-3150-JP-03)
04 試験	がん疼痛患者を対象とした長期投与試験 (治験実施計画書番号：HP-3150-JP-04)
06 試験	がん疼痛患者を対象とした第 III 相試験 (治験実施計画書番号：HP-3150-JP-06)

1.8 添付文書（案）

1.8.1 効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 効能又は効果（案）

各種がんにおける鎮痛

がん疼痛患者を対象とした 06 試験において、プラセボ対照ランダム化治療中止デザインにて HP-3150 150 又は 225mg を 1 日 1 回反復投与したときの有効性の検証及び安全性の確認を行った。用量調節期は 2～4 週間で、HP-3150 150mg から投与を開始し患者の症状や状態により最大 HP-3150 225mg まで増量した。二重盲検期は 4 週間で、移行直前と同量の HP-3150（150 又は 225mg）又は HP-3150 プラセボを投与した。主要評価項目である二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間において、FAS を対象とした主解析では、HP-3150 群の累積効果持続率は、いずれの時点においてもプラセボ群と比較して高く、二重盲検期開始後 28 日では HP-3150 群 80.4%、プラセボ群 63.3%であった。二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間は、プラセボ群と比較して HP-3150 群で有意に延長した（ $p=0.0016$ 、二重盲検期移行時の投与量を層別因子とした層別一般化 Wilcoxon 検定）。また、二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間のハザード比（HP-3150 群 / プラセボ群）（95%信頼区間、 p 値）は、0.459（0.275, 0.768、 $p=0.0030$ 、二重盲検期移行時の投与量を層別因子とした Cox の比例ハザードモデル）であった（2.5.4.3.2 参照）。

がん疼痛患者を対象とした 04 試験において、HP-3150 75～225mg を 1 日 1 回最長 12 週間（症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用していない患者は最長 12 週間、症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用している患者は最長 8 週間）反復投与したときの安全性、有効性及び薬物動態を検討した。HP-3150 75mg から投与を開始し、患者の症状や状態から増量・減量を判断し、最大 HP-3150 225mg まで投与した。有効性評価項目である VAS 値（平均値）の推移は、投与前（27.1mm）から 21 日目（16.3mm）付近まで経時的に減少し、以降 56 日目までは 15～19mm の範囲で推移した。57 日目以降は症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用していない患者の治験薬投与期間であり、84 日目までの VAS 値（平均値）は 9～15mm の範囲で推移した（2.5.4.3.3 参照）。また、治験薬投与期間中 1 回でも増量した患者（本剤の申請用量である HP-3150 150 又は 225mg を 1 回でも投与された患者）における VAS 値（平均値）は、投与前（34.8mm）から 21 日目（20.6mm）付近まで減少し、以降 56 日目までは 17～23mm、84 日目までは 12～20mm の範囲で推移した（2.5.4.5 参照）。

以上より、本剤は、06 試験の結果から鎮痛効果不十分となるまでの期間をプラセボと比較して有意に延長し、HP-3150 の有効性が検証された。また、04 試験において、投与開始から 21 日目付近まで経時的に VAS 値の低下がみられ、以降最長 12 週目まで変動はあるものの VAS 値の低下が維持された。このことから、本剤の効能又は効果（案）は「各種がんにおける鎮痛」とした。

1.8.1.2 効能又は効果（案）の設定根拠

1.8.2 用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 用法及び用量（案）

通常、成人に対し、1日1回、2枚（ジクロフェナクナトリウムとして150mg）を胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部に貼付し、1日（約24時間）毎に貼り替える。なお、症状や状態により1日3枚（ジクロフェナクナトリウムとして225mg）に増量できる。

1.8.2.2 用法及び用量（案）の設定根拠

本剤の用法及び用量（案）は健康成人及びがん疼痛患者における臨床試験結果並びに母集団薬物動態解析結果より設定した。

(1) 最大用量及び投与回数の検討

本剤の用量は、既承認のジクロフェナクナトリウム錠25mg（以下、既承認経口剤）の薬物動態パラメータをもとに、既承認経口剤の本邦1日最大承認用量100mgの曝露量を超えないように設定した。

HP-3150 225mgを1日1回反復投与した際の定常状態における C_{max} 及びAUCは、05試験の結果からの推定値はそれぞれ192ng/mL及び3210ng·hr/mL、母集団薬物動態解析からの推定値はそれぞれ294.16ng/mL及び3052.2ng·hr/mLであった。これらの値はいずれも、文献値から推定した既承認経口剤の1日用量100mgを反復投与した際の定常状態における C_{max} 及びAUC₀₋₂₄（それぞれ415ng/mLより大きい及び3992ng·hr/mL）を上回らないと推察された。また、AUCについて、HP-3150 225mgの既承認経口剤の1日用量100mgに対する相対的バイオアベイラビリティは約76%と推定された（2.5.2.3 参照）。以上より、本剤は1日最大225mgまで投与可能と考えた。

また、HP-3150 225mgを1日1回反復投与した際のAUCは、既承認経口剤の1日用量100mgを反復投与した際のAUCと同程度と推測されたことから、本剤は1日1回の投与が適切と考え、本剤の開発においては、入浴等の生活習慣、1日の生活サイクルも考慮し、一貫して投与間隔を24時間（1日1回）とした。

(2) 投与部位の検討

がん疼痛患者を対象とした04試験において、投与部位が血漿中ジクロフェナク濃度に与える影響を検討した結果、投与部位ごとの投与量75mg換算した血漿中ジクロフェナク濃度（平均値）は、胸部15.3ng/mL、腹部23.1ng/mL、上腕部26.9ng/mL、背部23.0ng/mL、腰部22.5ng/mL、大腿部13.9ng/mL、その他14.4ng/mL、2部位以上19.5ng/mLであった。なお、「その他」の部位としては、肩、下腿部等が認められた。また、「2部位以上」の組合せとしては、胸部と大腿部、胸部と上腕部、上腕部と大腿部、胸部と背部と腰部等、複数認められた。各部位の血漿中ジクロフェナク濃度にばらつきがみられたものの、腰部を基準とした場合、腰部以外の部位に投与された際の血漿中ジクロフェナク濃度の分布は、おおむね腰部と同程度であった。また、投与1週後の剥離後製剤の薬物残存量より算出した投与部位別の治験薬1枚あたりの推定薬物吸収率は同程度であり投与部位の違いによる推定薬物吸収率に大きな違いはなかった（2.5.3.3.6 参照）。

以上より、本剤は胸部、腹部、上腕部、背部、腰部、大腿部等に投与可能と考えた。

(3) 臨床試験成績による用量の検討

がん疼痛患者を対象とした 03 試験の二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間のハザード比（95%信頼区間、p 値）は、0.872（0.553, 1.376、 $p = 0.5558$ 、Cox の比例ハザードモデル）であり、HP-3150 群の鎮痛効果不十分となるまでの期間はプラセボ群と比較して延長する傾向にあるが、統計学的な有意差はみられなかったことから、03 試験データを用い探索的な追加解析を実施した。

二重盲検期における鎮痛効果不十分の定義を「患者が鎮痛効果不十分を理由に治験中止を申し出た場合」とした場合の、治験中止を申し出るまでの期間のハザード比を算出し、加えて、二重盲検期移行時の投与量（75、150 又は 225mg）別のハザード比を算出した。患者が鎮痛効果不十分を理由に治験中止を申し出るまでの期間のハザード比（95%信頼区間）は 0.482（0.261, 0.887）であり、プラセボに対する HP-3150 の有効性が示唆された。また、投与量別の鎮痛効果不十分を理由に治験中止を申し出るまでの期間のハザード比（95%信頼区間）は、75mg で 0.720（0.278, 1.868）、150mg で 0.487（0.187, 1.271）、225mg で 0.245（0.049, 1.218）であり、二重盲検期移行時の投与量の増加に伴いハザード比が小さくなる傾向がみられた。

以上の結果から、がん疼痛に対する HP-3150 の 1 日投与量として 75mg は鎮痛効果が十分でないものと考えられたため、HP-3150 の開始用量を 150mg、最大用量を 225mg とし 06 試験を実施することとした（2.5.4.3.1 参照）。

がん疼痛患者を対象とした 06 試験において、プラセボ対照ランダム化治療中止デザインにて HP-3150 150 又は 225mg を胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部等に 1 日 1 回反復投与したときの有効性の検証及び安全性の確認を行った結果、主要評価項目である二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間は、プラセボ群と比較して HP-3150 群で有意に延長した（ $p = 0.0016$ 、二重盲検期移行時の投与量を層別因子とした層別一般化 Wilcoxon 検定）。二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間のハザード比（HP-3150 群 / プラセボ群）（95%信頼区間、p 値）は、0.459（0.275, 0.768、 $p = 0.0030$ 、二重盲検期移行時の投与量を層別因子とした Cox の比例ハザードモデル）であった（2.5.4.3.2 参照）。また、安全性に大きな問題はなかった（2.5.5.2.2 参照）。

以上より、本剤の用法及び用量（案）は「通常、成人に対し、1 日 1 回、2 枚（ジクロフェナクナトリウムとして 150mg）を胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部に貼付し、1 日（約 24 時間）毎に貼り替える。なお、症状や状態により 1 日 3 枚（ジクロフェナクナトリウムとして 225mg）に増量できる。」とした。

1.8.3 効能又は効果に関連する注意（案）及びその設定根拠

効能又は効果に関連する注意（案）	効能又は効果に関連する注意（案）の設定根拠
設定しない。	設定する根拠となる情報はない。

1.8.4 用法及び用量に関連する注意（案）およびその設定根拠

用法及び用量に関連する注意（案）	用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠
本剤 3 枚貼付時の全身曝露量がジクロフェナクナトリウム経口剤の通常用量投与時と同程度に達することから、1 日貼付枚数は 3 枚を超えないこと。本剤投与時は他の全身作用を期待する消炎鎮痛剤との併用は可能な限り避けることとし、やむを得ず併用する場合には、必要最小限の使用にとどめ、患者の状態に十分注意すること。	AUC における本剤 3 枚の既承認経口剤の 1 日用量 100mg に対する相対的バイオアベイラビリティは約 76%であり、本剤 3 枚を 1 日 1 回反復投与した際の全身曝露量は、既承認経口剤の 1 日用量 100mg を反復投与した際と同程度と推測されるため設定した。

1.8.5 使用上の注意（案）及びその設定根拠

1.8.5.1 警告

使用上の注意（案）	使用上の注意（案）の設定根拠
設定しない。	設定する根拠となる情報はない。

1.8.5.2 禁忌

使用上の注意（案）	使用上の注意（案）の設定根拠
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.1 消化性潰瘍のある患者 〔消化性潰瘍を悪化させるおそれがある。〕〔9.1.1、9.1.10、11.1.2、11.1.3 参照〕 2.2 重篤な血液の異常のある患者 〔血液の異常を悪化させるおそれがある。〕〔9.1.2、11.1.4 参照〕 2.3 重篤な腎機能障害のある患者 〔9.2.1、9.2.2、11.1.6 参照〕 2.4 重篤な肝機能障害のある患者 〔8.3、9.3.1、9.3.2、11.1.11 参照〕 2.5 重篤な高血圧症のある患者 〔9.1.4 参照〕 2.6 重篤な心機能不全のある患者 〔9.1.5、11.1.9 参照〕	2.1 非ステロイド性消炎鎮痛剤共通の副作用として胃腸障害があり、他の全身性ジクロフェナク製剤の使用により、重篤な消化性潰瘍が報告されている。消化性潰瘍のある患者の症状を悪化させるおそれがあることから設定した。 2.2 他の全身性ジクロフェナク製剤の使用により、再生不良性貧血等の重篤な血液障害が報告されており、血液の異常を悪化させるおそれがあることから設定した。 2.3 国内臨床試験において、クレアチニン上昇 1.4%（9/659 例）等の腎機能検査値の異常が認められた。他の全身性ジクロフェナク製剤の使用により、重篤な副作用報告もあり、本剤の使用により症状を悪化させるおそれがあることから設定した。 2.4 国内臨床試験において、ALT 増加 1.4%（9/659 例）、AST 増加 1.2%（8/659 例）等の肝機能検査値の異常が認められた。他の全身性ジクロフェナク製剤の使用により、重篤な副作用報告もあり、本剤の使用により症状を悪化させるおそれがあることから設定した。 2.5-2.6 他の全身性ジクロフェナク製剤の使用により、重篤な副作用報告があり、本剤の使用により症状を悪化させるおそれがあることから設定した。

使用上の注意（案）	使用上の注意（案）の設定根拠
2.7 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	2.7 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者が使用した場合、過敏症を発現するおそれがあることから設定した。
2.8 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 〔重症喘息発作を誘発するおそれがある。〕〔9.1.7、11.1.7 参照〕	2.8 非ステロイド性消炎鎮痛剤共通の副作用であり、免疫反応ではなく、シクロオキシゲナーゼ阻害が関わっている。他の全身性ジクロフェナク製剤の使用による重篤な副作用報告があり、アスピリン喘息又はその既往歴のある患者において症状を誘発するおそれがあることから設定した。
2.9 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 〔9.5.1、9.5.2 参照〕	2.9 他の全身性ジクロフェナク製剤を妊婦へ使用した際に、胎児又は新生児へ影響があったとの報告があることから設定した。
2.10 トリアムテレンを投与中の患者 〔10.1 参照〕	2.10 他の全身性ジクロフェナク製剤とトリアムテレンを併用した際に、急性腎障害が発現したとの報告があり、トリアムテレンの使用上の注意を考慮し、設定した。

1.8.5.3 重要な基本的注意

使用上の注意（案）	使用上の注意（案）の設定根拠
8. 重要な基本的注意 8.1 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。 8.2 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、使用後の患者の状態に十分注意すること。[9.8 参照] 8.3 重篤な肝機能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。[2.4、9.3.1、9.3.2、11.1.11 参照] 8.4 本剤使用中に眠気、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。	8.1 消炎鎮痛剤の役割が対症療法であることについて、他の全身性ジクロフェナク製剤の使用上の注意を考慮し、設定した。 8.2 本剤は解熱に関する効能を有していないが、高熱を伴う高齢者又は消耗性疾患の患者に対し、本剤を使用した場合、体温調節が十分に機能しないため、急激な体温低下を発現するおそれがある。他の全身性ジクロフェナク製剤の使用上の注意を考慮し、設定した。 8.3 国内臨床試験において、ALT 増加 1.4% (9/659 例)、AST 増加 1.2% (8/659 例) 等の肝機能検査値の異常が認められた。また、他の全身性ジクロフェナク製剤では重篤な副作用報告もあり、使用上の注意にて注意喚起を行っている。本剤においても、重篤な副作用発現を予防するために設定した。 8.4 国内臨床試験において、傾眠 0.3% (2/659 例) が認められており、他の全身性ジクロフェナク製剤の使用上の注意を考慮し、設定した。

1.8.5.4 特定の背景を有する患者に関する注意

使用上の注意（案）	使用上の注意（案）の設定根拠
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 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おそれがある。[2.1、9.1.10、11.1.2、11.1.3 参照] 9.1.2 血液の異常又はその既往歴のある患者（重篤な血液の異常のある患者を除く） 血液の異常を悪化又は再発させるおそれがある。[2.2、11.1.4 参照] 9.1.3 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。 9.1.4 高血圧症のある患者（重篤な高血圧症のある患者を除く） 血圧をさらに上昇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基づく Na・水分貯留傾向がある。 [2.5 参照]	9.1.1 非ステロイド性消炎鎮痛剤共通の副作用として胃腸障害があり、他の全身性ジクロフェナク製剤の使用により、重篤な副作用報告がある。消化性潰瘍の既往歴のある患者にて、再発するおそれがあることから設定した。 9.1.2 他の全身性ジクロフェナク製剤の使用により、再生不良性貧血等の重篤な血液障害の報告がある。血液の異常を悪化又はその既往歴のある患者にて再発させるおそれがあることから設定した。 9.1.3 非ステロイド性消炎鎮痛剤共通の作用として、シクロオキシゲナーゼを阻害し、トロンボキサン A2 の血小板形成を抑制するため血小板機能が障害され、出血傾向があらわれることがある。非ステロイド性消炎鎮痛剤の使用により、血小板機能異常が発現し、出血傾向を助長するおそれがあることから設定した。 9.1.4 国内臨床試験において、高血圧 0.2%（1/659 例）が認められており、他の全身性ジクロフェナク製剤の使用により、重篤な副作用の報告もある。プロスタグランジン合成阻害作用による Na・水分貯留の影響により、血圧をさらに上昇させるおそれがあることから設定した。

使用上の注意（案）	使用上の注意（案）の設定根拠
9.1.5 心機能障害のある患者（重篤な心機能不全のある患者を除く） 心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基づく Na・水分貯留傾向がある。[2.6、11.1.9 参照] 9.1.6 SLE（全身性エリテマトーデス）の患者 SLE 症状（腎機能障害等）を悪化させるおそれがある。 [11.1.10 参照] 9.1.7 気管支喘息のある患者（アスピリン喘息又はその既往歴のある患者を除く） 気管支喘息の患者の中にはアスピリン喘息患者も含まれている可能性があり、それらの患者では重篤な喘息発作を誘発させることがある。[2.8、11.1.7 参照] 9.1.8 潰瘍性大腸炎の患者 症状が悪化したとの報告がある。 9.1.9 クローン病の患者 症状が悪化したとの報告がある。 9.1.10 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、本剤の長期使用が必要であり、かつミソプロストールによる治療が行われている患者 本剤を継続使用する場合には、十分経過を観察し、慎重に使用すること。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。[2.1、9.1.1 参照] 9.1.11 感染症を合併している患者 適切な抗菌剤を併用し、観察を十分に行い慎重に使用すること。感染症を不顕性化するおそれがある。	9.1.5 他の全身性ジクロフェナク製剤の使用により、重篤な心不全等の心機能障害の報告がある。プロスタグランジン合成阻害作用による Na・水分貯留の影響により、血圧をさらに上昇させるおそれがあることから設定した。 9.1.6 他の全身性ジクロフェナク製剤の使用により、重篤な SLE の報告がある。SLE 症状（腎機能障害等）を悪化させるおそれがあることから設定した。 9.1.7 アスピリン喘息は非ステロイド性消炎鎮痛剤共通の副作用であり、他の全身性ジクロフェナク製剤の使用により、重篤な喘息の報告がある。重篤な喘息発作を予防するために設定した。 9.1.8-9.1.9 非ステロイド性消炎鎮痛剤の使用により、潰瘍性大腸炎及びクローン病が悪化したとの報告¹⁾がある。本剤の使用においても、症状悪化のおそれがあることから設定した。 9.1.10 ミソプロストールは、「非ステロイド性消炎鎮痛剤の長期投与時にみられる胃潰瘍及び十二指腸潰瘍」の効能を有しているが、治療抵抗性の消化性潰瘍を発現する場合もある。消化性潰瘍を有する患者に対しては、慎重に使用する必要があるため、設定した。 9.1.11 感染症患者に使用した場合、本剤の抗炎症作用により、感染症による発熱、疼痛等を一時的に不顕性化するおそれがある。他の全身性ジクロフェナク製剤の使用上の注意を考慮し、設定した。

使用上の注意（案）	使用上の注意（案）の設定根拠
9.1.12 以下の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 ・大手術後の患者 ・高齢者 [9.8 参照] 有効循環血液量が低下傾向にあり、腎不全を誘発するおそれがある。[11.1.6 参照]	9.1.12 腎血流量が低下しやすい患者では、腎不全を誘発するおそれがあることが知られており、他の全身性ジクロフェナク製剤の使用上の注意を考慮し、設定した。

使用上の注意（案）	使用上の注意（案）の設定根拠
9.2 腎機能障害患者 9.2.1 重篤な腎機能障害のある患者 使用しないこと。腎血流量低下作用があるため腎機能障害を悪化させることがある。[2.3、10.2、11.1.6 参照] 9.2.2 腎機能障害又はその既往歴のある患者（重篤な腎機能障害のある患者を除く） 腎機能障害を悪化又は誘発することがある。腎血流量低下作用があるため。[2.3、10.2、11.1.6 参照]	9.2 国内臨床試験において、クレアチニン上昇 1.4%（9/659 例）等の腎機能検査値の異常が認められており、他の全身性ジクロフェナク製剤の使用により、重篤な副作用の報告もある。本剤の使用により症状を悪化又は再発させるおそれがあることから、設定した。
9.3 肝機能障害患者 9.3.1 重篤な肝機能障害のある患者 使用しないこと。肝機能障害を悪化させることがある。[2.4、8.3、11.1.11 参照] 9.3.2 肝機能障害又はその既往歴のある患者（重篤な肝機能障害のある患者を除く） 肝機能障害を悪化又は再発させることがある。[2.4、8.3、11.1.11 参照]	9.3 国内臨床試験において、ALT 増加 1.4%（9/659 例）、AST 増加 1.2%（8/659 例）等の肝機能検査値の異常が認められており、他の全身性ジクロフェナク製剤の使用により、重篤な副作用の報告もある。本剤の使用により症状を悪化又は再発させるおそれがあることから、設定した。
9.5 妊婦 9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には使用しないこと。妊娠中のジクロフェナクの投与で、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。[2.9 参照] 9.5.2 子宮収縮を抑制することがある。[2.9 参照]	9.5 国内臨床試験では、妊婦又は妊娠を予定している患者は使用していないが、他の全身性ジクロフェナク製剤にて、胎児又は新生児へ影響があったとの報告がある。他の全身性ジクロフェナク製剤の使用上の注意を考慮し、設定した。
9.6 授乳婦 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。母乳中へ移行することが報告されている。	9.6 国内臨床試験では、授乳婦は使用していないが、他の全身性ジクロフェナク製剤にて、母乳中へ移行することが報告されている。他の全身性ジクロフェナク製剤の使用上の注意を考慮し、設定した。

使用上の注意（案）	使用上の注意（案）の設定根拠
9.7 小児等 9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。 9.7.2 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、ALT、LDH、CK 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） 9.8 高齢者 少量から開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に使用すること。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。[8.2、9.1.12、10.2 参照]	9.7.1 本剤における臨床試験の実施状況を記載するために設定した。 9.7.2 本剤は解熱に関する効能を有していないが、発熱している小児に使用した場合、ライ症候群を発現するおそれがある。他の全身性ジクロフェナク製剤の使用上の注意を考慮し、設定した。 9.8 一般に高齢者では肝機能及び腎機能が低下していると考えられている。他の全身性ジクロフェナク製剤の使用上の注意を考慮し、設定した。

1.8.5.5 相互作用

使用上の注意（案）			使用上の注意（案）の設定根拠
10. 相互作用 本剤は主に代謝酵素 CYP2C9 で代謝される。			トリアムテレンの使用上の注意にて、ジクロフェナク併用について注意喚起しており、本剤でも同様の対応が必要と判断し、設定した。
10.1 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） [2.10 参照]	急性腎障害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機能障害を増大すると考えられる。	
10.2 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 を阻害する薬剤の使用上の注意にて、ジクロフェナク併用について注意喚起しており、本剤でも同様の対応が必要と判断し、設定した。
CYP2C9 を阻害する薬剤 ボリコナゾール等	本剤の C _{max} 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 レボフロキサシン等	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。	ニューキノロン系抗菌剤の使用上の注意にて、ジクロフェナク併用について注意喚起しており、本剤でも同様の対応が必要と判断し、設定した。

使用上の注意（案）			使用上の注意（案）の設定根拠
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、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。	リチウム、強心配糖体及びメトトレキサートの使用上の注意にて、非ステロイド性消炎鎮痛剤併用について注意喚起しており、本剤でも同様の対応が必要と判断し、設定した。
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。	他の全身性ジクロフェナク製剤の使用上の注意にて、注意喚起しており、本剤でも同様の対応が必要と判断し、設定した。
	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。	他の非ステロイド性消炎鎮痛剤の使用上の注意にて、同種同効薬の併用について注意喚起しており、本剤でも同様の対応が必要と判断し、設定した。

使用上の注意（案）			使用上の注意（案）の設定根拠
副腎皮質ステロイド剤 プレドニゾロン等	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おそれがある。	副腎皮質ステロイド剤の使用上の注意にて、ジクロフェナク併用について注意喚起しており、本剤でも同様の対応が必要と判断し、設定した。
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〔9.8 参照〕	
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。	利尿剤の使用上の注意にて、非ステロイド性消炎鎮痛剤併用について注意喚起しており、本剤でも同様の対応が必要と判断し、設定した。

使用上の注意（案）			使用上の注意（案）の設定根拠
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン カンレノ酸等 抗アルドステロン剤 エプレレノン等	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 [9.2.1、9.2.2 参照]	カリウム保持性利尿剤及び抗アルドステロン剤にて、非ステロイド性消炎鎮痛剤併用について注意喚起しており、本剤でも同様の対応が必要と判断し、設定した。 抗凝血剤及び抗血小板薬にて、ジクロフェナク併用について注意喚起しており、本剤でも同様の対応が必要と判断し、設定した。 シクロスポリンにて、ジクロフェナク併用について注意喚起しており、本剤でも同様の対応が必要と判断し、設定した。
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おそれがある。	
シクロスポリン	シクロスポリンによる腎機能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使用する。	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機能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、腎機能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。	

使用上の注意（案）			使用上の注意（案）の設定根拠
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。	ドロスピレノン・エチニルエストラジオールにて、ジクロフェナク併用について注意喚起しており、本剤でも同様の対応が必要と判断し、設定した。
選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI） フルボキサミン パロキセチン等	消化管出血があらわれることがあるので、注意して使用すること。	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。	

1.8.5.6 副作用

使用上の注意（案）	使用上の注意（案）の設定根拠
11. 副作用 次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。 11.1 重大な副作用 11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明） 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（じん麻疹、血管浮腫、呼吸困難等）があらわれることがある。 11.1.2 出血性ショック又は穿孔を伴う消化管潰瘍（いずれも頻度不明） [2.1、9.1.1 参照] 11.1.3 消化管の狭窄・閉塞（頻度不明） 消化管の潰瘍に伴い、狭窄・閉塞があらわれることがある。[2.1、9.1.1 参照] 11.1.4 再生不良性貧血、溶血性貧血、無顆粒球症、血小板減少症（いずれも頻度不明） [2.2、9.1.2 参照]	11.1.1 国内臨床試験では認められなかったが、他の全身性ジクロフェナク製剤の使用により、重篤な副作用報告があり、注意喚起のため、設定した。 11.1.2 国内臨床試験において、胃穿孔 0.2%（1/659 例）、消化管穿孔 0.2%（1/659 例）等の副作用が認められた。また、他の全身性ジクロフェナク製剤の使用により、重篤な副作用報告があり、注意喚起のため、設定した。 11.1.3 国内臨床試験では認められなかったが、他の全身性ジクロフェナク製剤の使用により、重篤な副作用報告があり、注意喚起のため、設定した。 11.1.4 国内臨床試験では認められなかったが、他の全身性ジクロフェナク製剤の使用により、重篤な副作用報告があり、注意喚起のため、設定した。

使用上の注意（案）	使用上の注意（案）の設定根拠
11.1.5 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）（いずれも頻度不明）	11.1.5 国内臨床試験では認められなかったが、他の全身性ジクロフェナク製剤の使用により、重篤な副作用報告があり、注意喚起のため、設定した。
11.1.6 急性腎障害（間質性腎炎、腎乳頭壊死等）、ネフローゼ症候群（いずれも頻度不明） 乏尿、血尿、尿蛋白、BUN・血中クレアチニン上昇、高カリウム血症、低アルブミン血症等があらわれることがある。[2.3、9.1.12、9.2.1、9.2.2 参照]	11.1.6 国内臨床試験において、クレアチニン上昇 1.4% (9/659 例) 等の腎機能検査値の異常が認められた。また、他の全身性ジクロフェナク製剤の使用により、重篤な副作用報告もあり、注意喚起のため、設定した。
11.1.7 重症喘息発作（アスピリン喘息）（頻度不明） [2.8、9.1.7 参照]	11.1.7 国内臨床試験では認められなかったが、非ステロイド性消炎鎮痛剤共通の副作用である。他の全身性ジクロフェナク製剤の使用により、重篤な副作用報告もあり、注意喚起のため、設定した。
11.1.8 間質性肺炎（頻度不明）	11.1.8 国内臨床試験では認められなかったが、他の全身性ジクロフェナク製剤の使用上の注意を考慮し、設定した。
11.1.9 うっ血性心不全、心筋梗塞（いずれも頻度不明） [2.6、9.1.5 参照]	11.1.9 国内臨床試験では認められなかったが、他の全身性ジクロフェナク製剤の使用により、重篤な副作用報告があり、注意喚起のため、設定した。

使用上の注意（案）	使用上の注意（案）の設定根拠
11.1.10 無菌性髄膜炎（頻度不明） 項部硬直、発熱、頭痛、悪心・嘔吐あるいは意識混濁等があらわれることがある。特に SLE 又は混合性結合組織病等のある患者では注意すること。[9.1.6 参照]	11.1.10 国内臨床試験では認められなかったが、他の全身性ジクロフェナク製剤の使用により、重篤な副作用報告があり、注意喚起のため、設定した。
11.1.11 重篤な肝機能障害（頻度不明） 劇症肝炎、広範な肝壊死等に先行して、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。[2.4、8.3、9.3.1、9.3.2 参照]	11.1.11 国内臨床試験において、ALT 増加 1.4% (9/659 例)、AST 増加 1.2% (8/659 例) 等の肝機能検査値の異常が認められた。また、他の全身性ジクロフェナク製剤の使用により、重篤な副作用報告もあり、注意喚起のため、設定した。
11.1.12 急性脳症（頻度不明） 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。	11.1.12 国内臨床試験では認められなかったが、他の全身性ジクロフェナク製剤の使用により、重篤な副作用報告があり、注意喚起のため、設定した。
11.1.13 横紋筋融解症（頻度不明） 急激な腎機能悪化を伴うことがある。筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれることがある。	11.1.13 国内臨床試験では認められなかったが、他の全身性ジクロフェナク製剤の使用により、重篤な副作用報告があり、注意喚起のため、設定した。
11.1.14 脳血管障害（頻度不明）	11.1.14 国内臨床試験では認められなかったが、他の全身性ジクロフェナク製剤の使用により、重篤な副作用報告があり、注意喚起のため、設定した。

使用上の注意（案）					使用上の注意（案）の設定根拠
11.2 その他の副作用					11.2 国内臨床試験における副作用（臨床検査値異常を含む）発現頻度に基づき設定した。 なお、頻度不明の項目には、臨床試験では認められなかったものの、本剤の特性を考慮し、以下の副作用を記載した。 ・貼付剤特有の副作用である「適用部位皮膚炎」、「適用部位剥脱」 ・ジクロフェナクナトリウム製剤にて、特徴的な副作用である「光線過敏症」 ・他のジクロフェナクナトリウム製剤にて発現する可能性がある副作用
頻度 種類	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明	
皮膚	適用部位そう痒感	適用部位紅斑	適用部位発疹、そう痒症、紫斑	適用部位皮膚炎、適用部位皮膚剥脱、光線過敏症、多形紅斑	
消化器		上腹部痛	腹部不快感、口内炎、腹部膨満、便秘、下痢、胃食道逆流性疾患、悪心、嘔吐、食欲減退	胃痛、腹痛、消化性潰瘍、口角炎、軟便、口渇、胃腸出血、胃炎、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、脾炎、食道障害、吐血、下血	
肝臓		AST 上昇、ALT 上昇	γ-GTP 上昇、肝機能異常、ALP 上昇	肝障害、黄疸	
腎臓		クレアチニン上昇	尿蛋白陽性、尿中血陽性、BUN 上昇		
血液			好酸球増加、貧血、白血球減少	出血傾向、血小板機能低下（出血時間の延長）	
精神神経系			傾眠	頭痛、不眠、めまい、神経過敏、しびれ、振戦、錯乱、幻覚、痙攣、抑うつ、不安、記憶障害	

使用上の注意（案）					使用上の注意（案）の設定根拠
11.2 その他の副作用					
感覚器				視覚異常（霧視等）、耳鳴、味覚障害、聴覚障害	
循環器				血圧上昇、血圧低下、動悸、頻脈	
過敏症			顔面浮腫、潮紅、じん麻疹	発疹、喘息発作、アレルギー性紫斑、血管浮腫	
その他			倦怠感、末梢性浮腫、浮腫、CK減少、LDH上昇、発熱	夜間頻尿、発汗、脱毛、胸痛、血管炎	

1.8.5.7 過量投与

使用上の注意（案）	使用上の注意（案）の設定根拠
13. 過量投与 13.1 処置 本剤を貼付している場合には、直ちに本剤を剥離すること。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。	13.1 本剤を貼付している場合には、直ちに剥離することを注意喚起する必要があるために設定した。また、ジクロフェナクの除去（強制利尿、血液透析等）については、他の全身性ジクロフェナク製剤の使用上の注意を考慮し、設定した。

1.8.5.8 適用上の注意

使用上の注意（案）	使用上の注意（案）の設定根拠
14. 適用上の注意 14.1 薬剤交付時の注意 14.1.1 貼付部位 (1) 創傷面又は湿疹・皮膚炎等がみられる部位及び放射線照射部位は避けて貼付すること。 (2) 貼付部位の皮膚を拭い、清潔にしてから本剤を貼付すること。また、貼付部位の水分は十分に取り除くこと。 (3) 本剤の貼付による皮膚刺激を避けるため、貼付箇所を毎回変更すること。	(1) 非臨床試験において損傷皮膚に本剤を貼付したとき、健常皮膚に比べ吸収が上昇したことから注意喚起する必要があると考え、設定した（2.6.4.3.1.1 及び 2.6.4.3.1.4 参照）。また、放射線治療は放射線照射部位の皮膚を損傷する可能性のあるがんの治療方法であり、本剤貼付により、損傷した皮膚症状を悪化させる可能性があることから、放射線照射部位を避けて使用することを注意喚起する必要があると考え、設定した。 (2) 本剤は経皮的に吸収され効果を発揮するため、十分に皮膚と密着させる必要があることから設定した。 (3) 国内臨床試験において貼付部位の皮膚症状として、適用部位そう痒 5.2%（34/659 例）、適用部位紅斑 4.6%（30/659 例）等が認められている。貼付部位の皮膚症状を予防するため、貼付箇所を毎回変更することを説明するために設定した。

使用上の注意（案）	使用上の注意（案）の設定根拠
14.1.2 貼付時 (1) 本剤を包装袋から取り出した後は、速やかに貼付すること。 (2) 本剤を使用する際には、ライナーをはがして使用すること。 (3) 本剤は1日毎に貼り替えるため、貼付開始時刻の設定にあたっては入浴等の時間を考慮することが望ましい。 14.1.3 貼付期間中 本剤が途中ではがれ落ちた場合は、直ちに新たな本剤を貼付する。また、次の貼り替え予定時間には新たな本剤に貼り替えること。	(1) 本剤は未包装品で光に対して放出率の規格外の低下が認められ、包装袋の開封口開放状態で湿度に対して放出率の規格外の低下が認められることから（2.3.P.8 参照）、包装袋から取り出した後は速やかに使用するよう注意喚起するために設定した。 (2) 本剤の適切な使用方法を示すために設定した。 (3) 本剤は1日（約24時間）毎に貼り替えて使用する薬剤であるため、貼付開始時刻の設定にあたっては入浴等の時間を考慮することが望ましいと考え、設定した。 14.1.3 本剤が途中ではがれ落ちた場合は、効果が減弱するおそれがあることから、注意喚起するために設定した。

1.8.5.9 その他の注意

使用上の注意（案）	使用上の注意（案）の設定根拠
15. その他の注意 15.1 臨床使用に基づく情報 15.1.1 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。 15.1.2 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。	15.1.1 ポルフィリン症患者にジクロフェナクを投与することにより、急性発作を発現したとの報告があり、他の全身性ジクロフェナク製剤の使用上の注意を考慮し、設定した。 15.1.2 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、プロスタグランジンの合成阻害により、不妊の原因となりうるとの報告^{2)・5)}があり、他の全身性ジクロフェナク製剤の使用上の注意を考慮し、設定した。

1.8.5.10 取扱い上の注意

使用上の注意（案）	使用上の注意（案）の設定根拠
20. 取扱い上の注意 高温を避けて保管すること。	20. 本剤は 50 / 60℃ 保存で類縁物質の規格外の増加、放出率の規格外の増加及び含量の規格外の低下が認められることから（2.3.P.8 参照）、高温を避けて保管するよう注意喚起するために設定した。

1.8.6 参考文献

- 1) Felder JB, Korelitz BI, Rajapakse R, Schwarz S, Horatagis AP, Gleim G. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on inflammatory bowel disease: a case-control study. Am J Gastroenterol 2000; 95: 1949-54.
- 2) Akil M, Amos RS, Stewart P. Infertility may sometimes be associated with NSAID consumption. Br J Rheumatol 1996; 35: 76-8.
- 3) Smith G, Roberts R, Hall C, Nuki G. Reversible ovulatory failure associated with the development of luteinized unruptured follicles in women with inflammatory arthritis taking non-steroidal anti-inflammatory drugs. Br J Rheumatol 1996; 35: 458-62.
- 4) Mendonça LL, Khamashta MA, Nelson-Piercy C, Hunt BJ, Hughes GR. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a possible cause for reversible infertility. Rheumatology 2000; 39: 880-2.
- 5) Calmels C, Dubost JJ, Jasmin-Lebrun C, Sauvezie B. A new case of NSAID-induced infertility. Rev Rhum Engl Ed 1999; 66: 167-8.

1.8.7 添付文書（案）

最新の添付文書を参照すること

20XX年XX月作成（第1版）

日本標準商品分類番号

87114

貯法：室温保存
有効期間：2年

経皮吸収型 持続性がん疼痛治療剤
ジクロフェナクナトリウム経皮吸収型製剤
処方箋医薬品^{注)}

承認番号
販売開始

ジクトルテープ75mg

ZICTHORU Tapes75mg

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 消化性潰瘍のある患者
[消化性潰瘍を悪化させるおそれがある。] [9.1.1、9.1.10、11.1.2、11.1.3参照]
- 2.2 重篤な血液の異常のある患者
[血液の異常を悪化させるおそれがある。] [9.1.2、11.1.4参照]
- 2.3 重篤な腎機能障害のある患者
[9.2.1、9.2.2、11.1.6参照]
- 2.4 重篤な肝機能障害のある患者
[8.3、9.3.1、9.3.2、11.1.11参照]
- 2.5 重篤な高血圧症のある患者
[9.1.4参照]
- 2.6 重篤な心機能不全のある患者
[9.1.5、11.1.9参照]
- 2.7 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.8 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
[重症喘息発作を誘発するおそれがある。] [9.1.7、11.1.7参照]
- 2.9 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5.1、9.5.2参照]
- 2.10 トリアムテレンを投与中の患者 [10.1参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ジクトルテープ75mg
有効成分	1枚中 日局ジクロフェナクナトリウム 75mg
添加剤	脂環族飽和炭化水素樹脂、ジメチルスルホキシド、水素 添加ロジングリセリンエステル、スチレン・イソブレン ・スチレンブロック共重合体、ステアリン酸亜鉛、精 製オレイン酸、ポリイソブチレン、流動パラフィン（そ の他3成分）

3.2 製剤の性状

販売名	ジクトルテープ75mg
外観・性状	白色～淡黄色の支持体に膏体が展延された長方形の テープ剤である。

外形	
大きさ	70mm × 100mm
面積	70cm ²
識別コード	HP308T

4. 効能又は効果

各種がんにおける鎮痛

6. 用法及び用量

通常、成人に対し、1日1回、2枚（ジクロフェナクナトリウムとして150mg）を胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部に貼付し、1日（約24時間）毎に貼り替える。なお、症状や状態により1日3枚（ジクロフェナクナトリウムとして225mg）に増量できる。

7. 用法及び用量に関連する注意

本剤3枚貼付時の全身曝露量がジクロフェナクナトリウム経口剤の通常用量投与時と同程度に達することから、1日貼付枚数は3枚を超えないこと。本剤投与時は他の全身作用を期待する消炎鎮痛剤との併用は可能な限り避けることとし、やむを得ず併用する場合には、必要最小限の使用にとどめ、患者の状態に十分注意すること。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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。
- 8.2 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、使用後の患者の状態に十分注意すること。[9.8参照]
- 8.3 重篤な肝機能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。[2.4、9.3.1、9.3.2、11.1.11参照]
- 8.4 本剤使用中に眠気、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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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おそれがある。[2.1、9.1.10、11.1.2、11.1.3参照]

9.1.2 血液の異常又はその既往歴のある患者（重篤な血液の異常のある患者を除く）

血液の異常を悪化又は再発させるおそれがある。[2.2、11.1.4参照]

9.1.3 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。

9.1.4 高血圧症のある患者（重篤な高血圧症のある患者を除く）

血圧をさらに上昇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基づくNa・水分貯留傾向がある。[2.5参照]

9.1.5 心機能障害のある患者（重篤な心機能不全のある患者を除く）

心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基づくNa・水分貯留傾向がある。[2.6、11.1.9参照]

9.1.6 SLE（全身性エリテマトーデス）の患者

SLE症状（腎機能障害等）を悪化させるおそれがある。[11.1.10参照]

9.1.7 気管支喘息のある患者（アスピリン喘息又はその既往歴のある患者を除く）

気管支喘息の患者の中にはアスピリン喘息患者も含まれている可能性があり、それらの患者では重篤な喘息発作を誘発させることがある。[2.8、11.1.7参照]

9.1.8 潰瘍性大腸炎の患者

症状が悪化したとの報告がある。

9.1.9 クロウン病の患者

症状が悪化したとの報告がある。

9.1.10 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、本剤の長期使用が必要であり、かつミソプロストールによる治療が行われている患者

本剤を継続使用する場合には、十分経過を観察し、慎重に使用すること。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。[2.1、9.1.1参照]

9.1.11 感染症を合併している患者

適切な抗菌剤を併用し、観察を十分に行い慎重に使用すること。感染症を不顕性化するおそれがある。

9.1.12 以下の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
- ・大手術後の患者
- ・高齢者[9.8参照]

有効循環血流量が低下傾向にあり、腎不全を誘発するおそれがある。[11.1.6参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎機能障害のある患者

使用しないこと。腎血流量低下作用があるため腎機能障害を悪化させることがある。[2.3、10.2、11.1.6参照]

9.2.2 腎機能障害又はその既往歴のある患者（重篤な腎機能障害のある患者を除く）

腎機能障害を悪化又は誘発することがある。腎血流量低下作用があるため。[2.3、10.2、11.1.6参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝機能障害のある患者

使用しないこと。肝機能障害を悪化させることがある。[2.4、8.3、11.1.11参照]

9.3.2 肝機能障害又はその既往歴のある患者（重篤な肝機能障害のある患者を除く）

肝機能障害を悪化又は再発させることがある。[2.4、8.3、11.1.11参照]

9.5 妊婦

- 9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には使用しないこと。妊娠中のジクロフェナクの投与で、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。[2.9参照]

- 9.5.2 子宮収縮を抑制することがある。[2.9参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。母乳中へ移行することが報告されている。

9.7 小児等

- 9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

- 9.7.2 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、ALT、LDH、CK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）

9.8 高齢者

少量から開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に使用すること。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。[8.2、9.1.12、10.2参照]

10. 相互作用

本剤は主に代謝酵素CYP2C9で代謝される。

10.1 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) [2.10参照]	急性腎障害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機能障害を増大すると考えられる。

10.2 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C _{max} 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 レボフロキサシン等	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おそれがある。
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。	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[9.8参照]
利尿剤 ヒドロクロチアジド 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 スピロラクトン カンレノ酸等 抗アルドステロン剤 エプレレノン等	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[9.2.1、9.2.2参照]
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おそれがある。
シクロスポリン	シクロスポリンによる腎機能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使用する。	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機能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、腎機能障害を増大すると考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	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ことが考えられる。
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ことが考えられる。
選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI） フルボキサミン パロキセチン等	消化管出血があらわれることがあるので、注意して使用すること。	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。

11. 副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

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（じん麻疹、血管浮腫、呼吸困難等）があらわれることがある。

11.1.2 出血性ショック又は穿孔を伴う消化管潰瘍（いずれも頻度不明）

[2.1、9.1.1参照]

11.1.3 消化管の狭窄・閉塞（頻度不明）

消化管の潰瘍に伴い、狭窄・閉塞があらわれることがある。[2.1、9.1.1参照]

11.1.4 再生不良性貧血、溶血性貧血、無顆粒球症、血小板減少症（いずれも頻度不明）

[2.2、9.1.2参照]

11.1.5 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）（いずれも頻度不明）

11.1.6 急性腎障害（間質性腎炎、腎乳頭壊死等）、ネフローゼ症候群（いずれも頻度不明）

乏尿、血尿、尿蛋白、BUN・血中クレアチニン上昇、高カリウム血症、低アルブミン血症等があらわれることがある。[2.3、9.1.12、9.2.1、9.2.2参照]

11.1.7 重症喘息発作（アスピリン喘息）（頻度不明）

[2.8、9.1.7参照]

11.1.8 間質性肺炎（頻度不明）

11.1.9 うっ血性心不全、心筋梗塞（いずれも頻度不明）

[2.6、9.1.5参照]

11.1.10 無菌性髄膜炎（頻度不明）

項部硬直、発熱、頭痛、悪心・嘔吐あるいは意識混濁等があらわれることがある。特にSLE又は混合性結合組織病等の患者では注意すること。[9.1.6参照]

11.1.11 重篤な肝機能障害（頻度不明）

劇症肝炎、広範な肝壊死等に先行して、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。[2.4、8.3、9.3.1、9.3.2参照]

11.1.12 急性脳症（頻度不明）

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。

11.1.13 横紋筋融解症（頻度不明）

急激な腎機能悪化を伴うことがある。筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれることがある。

11.1.14 脳血管障害（頻度不明）

11.2 その他の副作用

種類 \ 頻度	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
皮膚	適用部位そう痒感	適用部位紅斑	適用部位発疹、そう痒症、紫斑	適用部位皮膚炎、適用部位皮膚剥脱、光線過敏症、多形紅斑
消化器		上腹部痛	腹部不快感、口内炎、腹部膨満、便秘、下痢、胃食道逆流性疾患、悪心、嘔吐、食欲減退	胃痛、腹痛、消化性潰瘍、口角炎、軟便、口渇、胃腸出血、胃炎、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、痔炎、食道障害、吐血、下血
肝臓		AST 上昇、ALT 上昇	γ-GTP 上昇、肝機能異常、ALP 上昇	肝障害、黄疸
腎臓		クレアチニン上昇	尿蛋白陽性、尿中血陽性、BUN 上昇	
血液			好酸球増加、貧血、白血球減少	出血傾向、血小板機能低下（出血時間の延長）
精神神経系			傾眠	頭痛、不眠、めまい、神経過敏、しびれ、振戦、錯乱、幻覚、痙攣、抑うつ、不安、記憶障害
感覚器				視覚異常（霧視等）、耳鳴、味覚障害、聴覚障害
循環器				血圧上昇、血圧低下、動悸、頻脈
過敏症			顔面浮腫、潮紅、じん麻疹	発疹、喘息発作、アレルギー性紫斑、血管浮腫
その他			倦怠感、末梢性浮腫、浮腫、CK 減少、LDH 上昇、発熱	夜間頻尿、発汗、脱毛、胸痛、血管炎

13. 過量投与

13.1 処置

本剤を貼付している場合には、直ちに本剤を剥離すること。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。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 貼付部位

- (1) 創傷面又は湿疹・皮膚炎等がみられる部位及び放射線照射部位は避けて貼付すること。
- (2) 貼付部位の皮膚を拭い、清潔にしてから本剤を貼付すること。また、貼付部位の水分は十分に取り除くこと。
- (3) 本剤の貼付による皮膚刺激を避けるため、貼付箇所を毎回変更すること。

14.1.2 貼付時

- (1) 本剤を包装袋から取り出した後は、速やかに貼付すること。
- (2) 本剤を使用する際には、ライナーをはがして使用すること。
- (3) 本剤は1日毎に貼り替えるため、貼付開始時刻の設定にあたっては入浴等の時間を考慮することが望ましい。

14.1.3 貼付期間中

本剤が途中ではがれ落ちた場合は、直ちに新たな本剤を貼付する。また、次の貼り替え予定時間には新たな本剤に貼り替えること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

- 15.1.1 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。
- 15.1.2 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¹⁻⁴⁾。

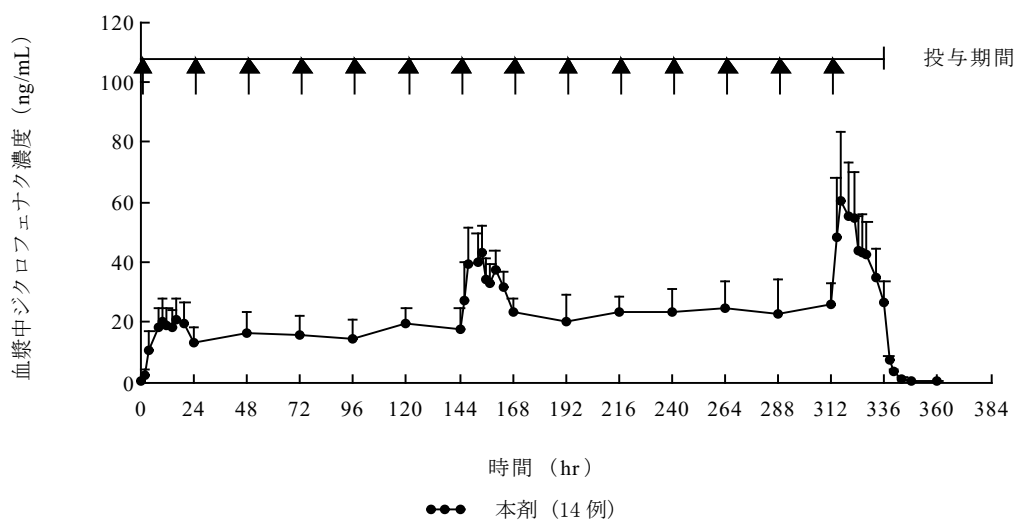
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与（健康成人）

健康成人男性の腰背部に本剤1枚（ジクロフェナクナトリウムとして75mg）を1日1回14日間反復投与したときの血漿中ジクロフェナク濃度推移は下図、投与1、7及び14日目の薬物動態パラメータは下表のとおりであった⁵⁾。

注）本剤の承認された1日量は2枚又は3枚（ジクロフェナクナトリウムとして150mg又は225mg）である。



血漿中ジクロフェナク濃度推移（平均値 ± 標準偏差）

72～360hr は 13 例

投与1、7及び14回目の薬物動態パラメータ

投与日数 (例数)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	t _{max} ^{b)} (hr)	t _{1/2} (hr)
1日目 (14)	22.9 ± 7.07	372 ± 126	13.0 (8, 20)	—
7日目 (13)	44.1 ± 10.0	813 ± 169	10.0 (4, 16)	—
14日目 (13) ^{a)}	64.0 ± 21.4	1070 ± 299	4.0 (4, 10)	2.86 ± 1.44

平均値 ± 標準偏差

a) t_{1/2}は12例

b) 中央値(最小値, 最大値)

16.1.2 反復投与（がん疼痛患者）

がん疼痛患者の胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部等に本剤1枚、2枚又は3枚（ジクロフェナクナトリウムとして75mg、150mg又は225mg）を症状や状態に応じ1日1回、最長12週間反復投与したときの、各患者の各投与量の最終測定時点における血漿中ジクロフェナク濃度、並びに各測定時点及び最終測定時における投与量75mg換算した血漿中ジクロフェナク濃度は下表のとおりであった⁶⁾。

注）本剤の承認された1日量は2枚又は3枚（ジクロフェナクナトリウムとして150mg又は225mg）である。

各患者の各投与量の最終測定時点における血漿中ジクロフェナク濃度

投与量 (例数)	最終測定時点 ^{a)} の 血漿中ジクロフェナク濃度 (ng/mL)
75mg (94)	22.1 ± 17.9
150mg (41)	40.2 ± 35.2
225mg (17) ^{a)}	57.2 ± 43.8

平均値 ± 標準偏差

a) 各患者の各投与量の最終測定時点

各測定時点及び最終測定時における投与量75mg換算した血漿中ジクロフェナク濃度

測定時点 (例数)	投与量 75mg 換算した血漿中ジクロフェナク 濃度 (ng/mL)
1 週後 (104)	18.7 ± 14.5
4 週後 (91)	22.0 ± 20.6
8 週後 (81)	22.5 ± 23.0
12 週後 (30)	26.8 ± 18.9
最終測定時点 (105)	21.2 ± 17.5

平均値 ± 標準偏差

16.2 吸収

16.2.1 投与部位

がん疼痛患者の胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部等に本剤1枚、2枚又は3枚（ジクロフェナクナトリウムとして75mg、150mg又は225mg）を症状や状態に応じ1日1回、最長12週間反復投与したときの、投与量75mg換算した投与部位別の血漿中ジクロフェナク濃度は下表のとおりであった⁶⁾。

注) 本剤の承認された1日量は2枚又は3枚（ジクロフェナクナトリウムとして150mg又は225mg）である。

投与部位別の投与量75mg換算した血漿中ジクロフェナク濃度

投与部位	採血時点数	投与量 75mg 換算した血漿中ジクロ フェナク濃度 (ng/mL)
胸部	52	15.3 ± 12.7
腹部	73	23.1 ± 17.1
上腕部	62	26.9 ± 28.4
背部	39	23.0 ± 17.3
腰部	34	22.5 ± 19.1
大腿部	19	13.9 ± 11.6

平均値 ± 標準偏差

16.3 分布

16.3.1 組織分布

ラットの背部皮膚に^[14C]ジクロフェナクナトリウム含有経皮吸収型製剤を単回経皮投与したときの組織中放射能濃度は、ほとんどの組織で投与後12時間又は24時間に最高濃度を示し、投与部位皮膚が最も高く、次いで腎臓及び肝臓の順であった。製剤剥離後、投与部位皮膚を除く各組織の放射能濃度は血漿中放射能濃度と同様に減少した。また、反復投与による投与部位皮膚への顕著な蓄積は認められなかった^{7,8)}。

16.3.2 血漿蛋白結合率

*In vitro*試験において、ヒト血漿蛋白結合率は99.5%以上であり、結合蛋白は主にアルブミンであることが報告されている⁹⁻¹¹⁾。

16.4 代謝

ジクロフェナクは主に肝臓にて代謝され、皮膚中で代謝される可能性は低いと考えられた。ジクロフェナクの代謝には主としてCYP2C9 が関与し、代謝物は4'-水酸化体であることが報告されている¹¹⁻¹⁴⁾。

16.5 排泄

ヒトに ^{14}C ジクロフェナクナトリウムを静脈内投与したとき、尿中に投与量の約60%の放射能が排泄されたことが報告されている¹⁵⁾。

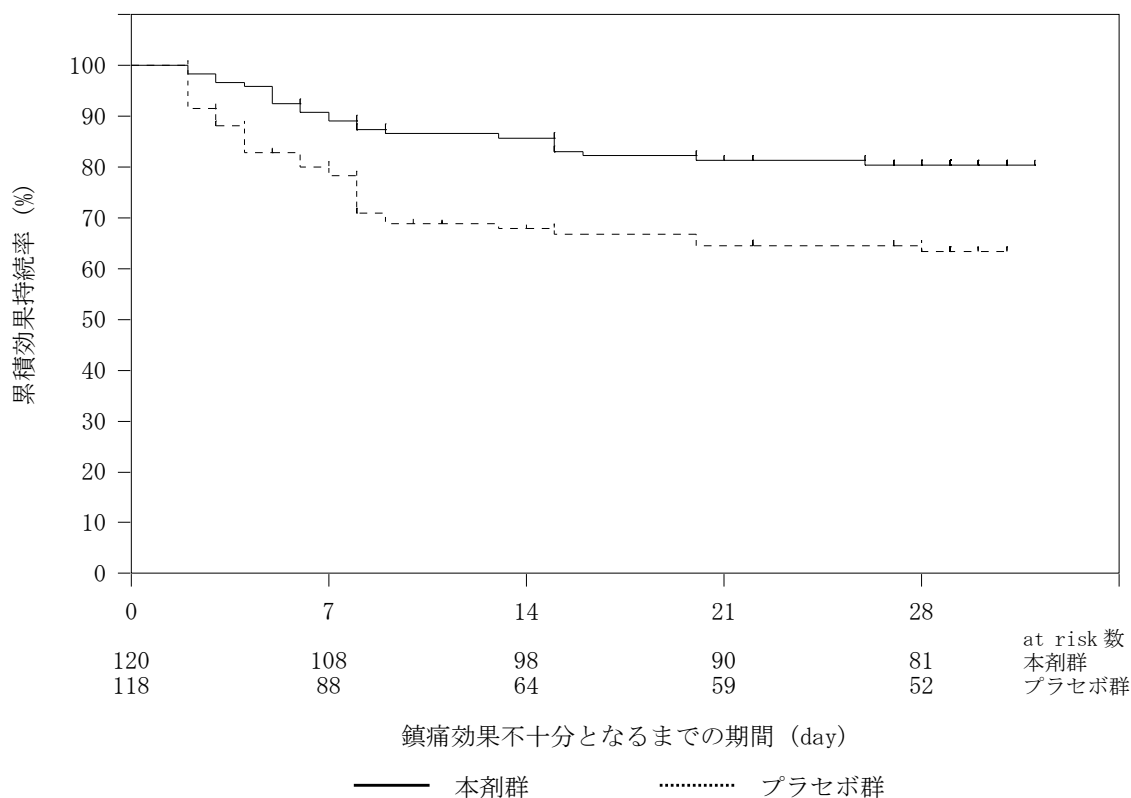
17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第III相臨床試験（ランダム化治療中止プラセボ対照二重盲検比較試験）

がん疼痛患者を対象に、非盲検下で2～4週間かけて本剤2枚又は3枚（ジクロフェナクナトリウムとして150mg又は225mg）で用量を検討した後、二重盲検期への移行基準を満たした患者240例を本剤群又はプラセボ群に無作為に割付け、用量調節期終了時と同用量の本剤又はプラセボを胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部等に1日1回、4週間投与した（本剤群120例、プラセボ群118例）。二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間は、プラセボ群と比較し本剤群で有意な延長を示し、プラセボ群に対する優越性が検証された（二重盲検期移行時の投与量を層別因子とした層別一般化Wilcoxon検定： $p = 0.0016$ ）。

副作用発現頻度は用量調節期で21.2%（72/339例）、二重盲検期で12.5%（15/120例）あり、主な副作用は用量調節期で適用部位紅斑5.0%（17/339例）、適用部位そう痒感3.8%（13/339例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加2.1%（7/339例）等、二重盲検期で適用部位紅斑4.2%（5/120例）、適用部位そう痒感2.5%（3/120例）等であった¹⁶⁾。



二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間のKaplan-Meier曲線

17.1.2 国内第III相臨床試験（非盲検長期投与試験）

がん疼痛患者を対象に、本剤を1日1回、1枚、2枚又は3枚（ジクロフェナクナトリウムとして75mg、150mg又は225mg）の範囲で適宜増減して最長12週間^{a)}投与したときのVAS値（平均値±標準偏差）は、投与前 $27.1 \pm 23.0\text{mm}$ 、投与2週後（14日目） $19.7 \pm 20.3\text{mm}$ 、投与4週後（28日目） $18.2 \pm 21.0\text{mm}$ 、投与8週後（56日目） $15.2 \pm 18.0\text{mm}$ 、投与12週後（84日目） $11.7 \pm 14.3\text{mm}$ であった。

副作用発現頻度は20.2%（22/109例）あり、主な副作用は適用部位そう痒感4.6%（5/109例）、適用部位紅斑2.8%（3/109例）、上腹部痛2.8%（3/109例）等であった⁶⁾。

a：症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用していない患者は12週間、症例登録時にオピオイド鎮痛剤を使用している患者は8週間

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ジクロフェナクナトリウムはシクロオキシゲナーゼを阻害することから、プロスタグランジンの生合成抑制により鎮痛効果を示すと考えられる^{17, 18)}。

18.2 鎮痛作用

ラットイースト炎症足疼痛モデルにおいて、本剤の背部への経皮投与は用量依存的な鎮痛作用を示し、その作用は単回投与後24時間まで持続した^{19, 20)}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

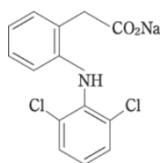
一般的名称：ジクロフェナクナトリウム (Diclofenac sodium)

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）

20. 取扱い上の注意

高温を避けて保管すること。

21. 承認条件

22. 包装

140 枚（1 枚/1 袋×140 袋）

23. 主要文献

- 1) Akil M, et al. : Br J Rheumatol 1996; 35(1): 76.
- 2) Smith G, et al. : Br J Rheumatol 1996; 35(5): 458.
- 3) Mendonça LL, et al. : Rheumatology 2000; 39(8): 880.
- 4) Calmels C, et al. : Rev Rhum Engl Ed 1999; 66(3): 167.
- 5) 久光製薬社内資料. 健康成人を対象とした単回投与及び反復投与試験（X年X月X日承認、CTD2. 7. 2）
- 6) 久光製薬社内資料. がん疼痛患者を対象とした長期投与試験（X年X月X日承認、CTD2. 7. 2、CTD2. 7. 6. 6）
- 7) 久光製薬社内資料. ラットにおける単回投与と組織分布試験（X年X月X日承認、CTD2. 6. 4. 4. 1. 1）
- 8) 久光製薬社内資料. ラットにおける反復投与と組織分布試験（X年X月X日承認、CTD2. 6. 4. 4. 1. 3）
- 9) Chan KK, et al. : J Pharm Sci 1987; 76(2): 105-8.
- 10) W. Riess et al. : Scand J Rheumatol Suppl 1978; (22): 17-29.
- 11) 第十七改正日本薬局方解説書. 廣川書店; 2016. C-2055.
- 12) Bort R, et al. : Biochem Pharmacol 1999 ; 58(5): 787-96.
- 13) グッドマンギルマン薬理書 第12版[上]. 廣川書店; p1261
- 14) Tanojo H, et al. : Eur J Drug Metab Pharmacokinet 1999; 24(4): 345-51.
- 15) John VA. : Rheumatol Rehabil 1979; Suppl 2: 22-37.
- 16) 久光製薬社内資料. がん疼痛患者を対象とした第III相試験（X年X月X日承認、CTD2. 7. 6. 5）
- 17) Cryer, B, et al. : Am J Med 1998; 104(5): 413-21.
- 18) Gan TJ. : Curr Med Res Opin 2010; 26(7): 1715-31.

- 19) 久光製薬社内資料. ラットイースト炎症足疼痛モデルを用いた用量反応性評価 (X年X月X日承認、CTD2. 6. 2. 2. 2)
- 20) 久光製薬社内資料. ラットイースト炎症足疼痛モデルを用いた作用持続性評価 (X年X月X日承認、CTD2. 6. 2. 2. 3)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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)

25. 保険給付上の注意

26. 製造販売業者等

26.1 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

ジクトルテープ 75mg

1.9

一般的名称に係る文書

久光製薬株式会社

1.9 一般的名称に係る文書

一般的名称は、第十七改正日本薬局方に以下のとおり示されている。

日本名：ジクロフェナクナトリウム

英 名：Diclofenac Sodium

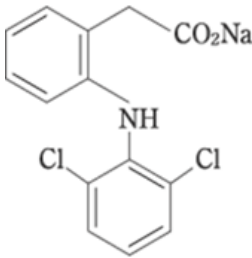
ジクトルテープ 75mg

1. 10

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

久光製薬株式会社

[現行]

化学名・別名	2-(2,6-ジクロルアニリノ)-フェニル酢酸（別名 ジクロフェナク）、 その塩類及びそれらの製剤
構 造 式	
効能・効果	錠剤 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） 坐剤 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 点眼剤 白内障手術時における下記症状の防止 術後の炎症症状、術中・術後合併症 カプセル剤 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 軟膏剤／貼付剤（テープ剤及びパップ剤）／ローション剤 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 注腸軟膏剤 下記の疾患並びに症状の鎮痛・消炎 慢性関節リウマチ、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

用法・用量	錠剤 ①② 通常、成人にはジクロフェナクナトリウムとして1日量75～100mgとし原則として3回に分け経口投与する。また、頓用する場合には25～50mgとする。なお、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。 ③ 通常、成人にはジクロフェナクナトリウムとして1回量25～50mgを頓用する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、原則として1日2回までとし、1日最大100mgを限度とする。また、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。 坐剤 成人：ジクロフェナクナトリウムとして通常1回25～50mgを1日1～2回、直腸内に挿入するが、年齢、症状に応じ低用量投与が望ましい。 低体温によるショックを起こすことがあるので、高齢者に投与する場合には少量から投与を開始すること。 小児：ジクロフェナクナトリウムとして1回の投与に体重1kgあたり0.5～1.0mgを1日1～2回、直腸内に挿入する。なお、年齢、症状に応じ低用量投与が望ましい。 低体温によるショックを起こすことがあるので、少量から投与を開始すること。 年齢別投与量の目安は1回量として下記のとおりである。 1才以上3才未満：6.25mg 3才以上6才未満：6.25～12.5mg 6才以上9才未満：12.5mg 9才以上12才未満：12.5～25mg 点眼剤 通常、眼手術前4回（3時間前、2時間前、1時間前、30分前）、眼手術後1日3回、1回1滴点眼する。 カプセル剤 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。 軟膏剤 症状により、適量を1日数回患部に塗擦する。 注腸軟膏剤 成人には、ジクロフェナクナトリウムとして通常1回25～50mgを1日1～2回、直腸内に注入するが、年齢、症状に応じ低用量投与が望ましい。低体温によるショックを起こすことがあるので、高齢者に投与する場合には少量から投与を開始すること。 貼付剤 1日1回患部に貼付する。 ローション剤 症状により、適量を1日数回患部に塗布する。
-------	---

劇薬等の指定	劇薬	原体・塩類・製剤 (ただし、0.1%以下を含有する点眼剤、1%以下を含有する塗布剤及び1.9%以下を含有する貼付剤を除く)
市販名及び 有効成分・含量	原体：ジクロフェナクナトリウム 製剤：ボルタレン錠 25mg (1錠中ジクロフェナクナトリウム 25mg 含有) ボルタレンサポ 12.5mg (1個中ジクロフェナクナトリウム 12.5mg 含有) ボルタレンサポ 25mg (1個中ジクロフェナクナトリウム 25mg 含有) ボルタレンサポ 50mg (1個中ジクロフェナクナトリウム 50mg 含有) ジクロード点眼液 0.1% (1mL 中ジクロフェナクナトリウム 1mg 含有) ボルタレン SR カプセル 37.5mg (1カプセル中ジクロフェナクナトリウム 37.5mg 含有) ナボール SR カプセル 37.5 (1カプセル中ジクロフェナクナトリウム 37.5mg 含有) ボルタレンゲル 1% (1g 中ジクロフェナクナトリウム 10mg 含有) ナボールゲル 1% (1g 中ジクロフェナクナトリウム 10mg 含有) レクトス注腸軟膏 25mg (0.5g 中ジクロフェナクナトリウム 25mg 含有) レクトス注腸軟膏 50mg (1.0g 中ジクロフェナクナトリウム 50mg 含有) ボルタレンテープ 15mg (1枚 70cm ² 中ジクロフェナクナトリウム 15mg 含有) ナボールテープ 15mg (1枚 70cm ² 中ジクロフェナクナトリウム 15mg 含有) ボルタレンテープ 30mg (1枚 140cm ² 中ジクロフェナクナトリウム 30mg 含有) ナボールテープ L30mg (1枚 140cm ² 中ジクロフェナクナトリウム 30mg 含有) ナボールパップ 70mg (1枚 70cm ² 中ジクロフェナクナトリウム 70mg 含有) ナボールパップ 140mg (1枚 140cm ² 中ジクロフェナクナトリウム 140mg 含有) ボルタレンローション 1% (1g 中ジクロフェナクナトリウム 10mg 含有)	

毒

性

	急性	LD ₅₀	(mg/kg)	経口	皮下	腹腔	静脈	
		マウス	♂	420	530	130	116	
			♀	470	390	130	137	
		ラット	♂	79	131	84	127	
			♀	90	83	52	117	
	亜急性	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/day)	最大 無影響量 (未算出)	特記すべき 異常所見 特になし	
		ラット	1 ヶ月	経口	0.5～16			
	慢性	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/day)	最大 無影響量 (未算出)	特記すべき 異常所見 特になし	
		ラット	1 ヶ月	経口	0.25～4			
	点眼剤							
眼刺激性 家兎眼に各種濃度のジクロフェナクナトリウム点眼液、又は生理食塩液（対照）を 1 回 50μL 1 日 4 回、90 日間連続点眼した結果、いずれの観察時においても対照群と差はなく、眼瞼結膜と瞬膜に軽度の充血が認められ、又 9 週目以後に角膜上皮に軽微なフルオレセイン染色斑が散見されたのみであり、角膜、虹彩、結膜に異常所見は認められなかった。								
カプセル剤								
急性 イヌに本剤 5、25、125mg/kg を経口投与。 毒性発現はいずれも非ステロイド系鎮痛消炎剤に一般にみられる消化器症状を中心としたもので、死は全群にみられず、LD ₅₀ は 125mg/kg 以上と考えられた。								
軟膏剤								
急性	LD ₅₀	(mg/kg)	経皮					
	ラット	♂、♀	≧120					
亜急性	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/day)	無毒性量 (mg/kg/day)	主な所見		
	ラット	30 日間	経皮	2,4,8	2	4mg/kg/day 以上で消化管の潰瘍、 8mg/kg/day で脾臓及び肝臓の髄外造血の増加がみられた。		
テープ剤								
皮膚一次刺激性 ウサギ背部皮膚に 24 時間貼付し、1、24、48 及び 72 時間後に観察した結果、基剤に起因する弱い皮膚刺激性がみられた。								
累積皮膚刺激性 ウサギ背部皮膚に 1 日 1 回 6 時間、14 日間反復貼付し、30 分後に観察した結果、一時的なごく軽度の紅斑が認められたが、皮膚一次刺激性を上回るものではなかった。また、最終観察後の病理組織学的検査では異常はなく、累積刺激性はなかった。								

副 作 用	錠剤		坐剤	
	副作用発現率 2746/35650 = 7.70%		副作用発現率 390/21958 = 1.78%	
	副作用の種類	件数	副作用の種類	件数
	胃部不快感	1275	下痢	74
	胃重感・胃部重圧感	860	腹痛	30
	心窩部痛・季肋部痛・上腹部痛	578	便秘	20
	食欲不振・食欲減退	519	低体温	30
	悪心・嘔気	328	肛門部不快感等の投与部位反応	46 等
	浮腫	187 等	(出典：再審査資料)	
	(出典：再評価資料)			
	点眼剤		カプセル剤	
	副作用発現率 117/7596 = 1.54%		副作用発現率 305/9369 = 3.26%	
	副作用の種類	件数	副作用の種類	例数
	びまん性表層角膜炎	56	胃痛、胃部不快感等の	232
	角膜びらん	40	消化器症状	
	眼圧上昇	5	浮腫等の	25
	そう痒感	3	一般的全身症状	
	眼刺激症状	2	AST(GOT)・ALT(GPT)上昇等の	16
	流涙異常	2 等	肝臓・胆管系症状	等
	(再審査終了時)		(再審査終了時)	
	軟膏剤		テープ剤	
	副作用発現率 19/3157 = 0.60%		副作用発現率 25/1057 = 2.37%	
	副作用の種類	件数	副作用の種類	件数
	接触性皮膚炎	13	接触性皮膚炎	21
	投与部位そう痒感	3	投与部位そう痒感	3
	皮膚乾燥	1	皮膚剥脱	1
	皮膚剥脱	1	投与部位紅斑	1
	投与部位刺激感	1	(再審査終了時)	
	投与部位熱感	1		
	(再審査終了時)			
会 社	ノバルティスファーマ株式会社	原体：輸入、製剤（錠剤、坐剤）：製造		
	同仁医薬化工株式会社	製剤（カプセル剤、軟膏剤、テープ剤、ローション剤）：製造		
	わかもと製薬株式会社	製剤（点眼剤）：製造		
	久光製薬株式会社	製剤（カプセル剤、軟膏剤、テープ剤、パップ剤）：製造		
	日医工株式会社	製剤（注腸軟膏剤）：製造		

[追加]

化学名・別名																																		
構 造 式																																		
効能・効果	各種がんにおける鎮痛																																	
用法・用量	通常、成人に対し、1日1回、2枚（ジクロフェナクナトリウムとして150mg）を胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部に貼付し、1日（約24時間）毎に貼り替える。なお、症状や状態により1日3枚（ジクロフェナクナトリウムとして225mg）に増量できる。																																	
劇薬等の指定																																		
市販名及び有効成分・含量	製剤：ジクトルテープ 75mg（1枚70cm ² 中ジクロフェナクナトリウム75mg含有）																																	
毒 性	反復投与毒性 <table><thead><tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量 (mg/body/day)</th><th>無毒性量 (mg/body/day)</th><th>主な所見</th></tr></thead><tbody><tr><td>ミニブタ</td><td>13週間</td><td>経皮 (同一部位投与)</td><td>37.5, 75, 150</td><td>75</td><td>[全身性] 腺胃（幽門）のびらん／潰瘍、腎乳頭部間質性壊死 [適用部位皮膚] 紅斑、浮腫、びらん／潰瘍、表皮の浸出液、角化亢進、表皮の過形成、炎症</td></tr><tr><td>ミニブタ</td><td>4週間 ＋ 13週間</td><td>経皮 (2カ所ローテーション投与)</td><td>107</td><td>－</td><td>[適用部位皮膚] 紅斑、浮腫、表皮の過形成、炎症を伴う扁平上皮のびらん／潰瘍</td></tr><tr><td>ミニブタ</td><td>39週間</td><td>経皮 (6カ所ローテーション投与)</td><td>85.7</td><td>－</td><td>[適用部位皮膚] 紅斑、浮腫</td></tr></tbody></table>						動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/body/day)	無毒性量 (mg/body/day)	主な所見	ミニブタ	13週間	経皮 (同一部位投与)	37.5, 75, 150	75	[全身性] 腺胃（幽門）のびらん／潰瘍、腎乳頭部間質性壊死 [適用部位皮膚] 紅斑、浮腫、びらん／潰瘍、表皮の浸出液、角化亢進、表皮の過形成、炎症	ミニブタ	4週間 ＋ 13週間	経皮 (2カ所ローテーション投与)	107	－	[適用部位皮膚] 紅斑、浮腫、表皮の過形成、炎症を伴う扁平上皮のびらん／潰瘍	ミニブタ	39週間	経皮 (6カ所ローテーション投与)	85.7	－	[適用部位皮膚] 紅斑、浮腫				
動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/body/day)	無毒性量 (mg/body/day)	主な所見																													
ミニブタ	13週間	経皮 (同一部位投与)	37.5, 75, 150	75	[全身性] 腺胃（幽門）のびらん／潰瘍、腎乳頭部間質性壊死 [適用部位皮膚] 紅斑、浮腫、びらん／潰瘍、表皮の浸出液、角化亢進、表皮の過形成、炎症																													
ミニブタ	4週間 ＋ 13週間	経皮 (2カ所ローテーション投与)	107	－	[適用部位皮膚] 紅斑、浮腫、表皮の過形成、炎症を伴う扁平上皮のびらん／潰瘍																													
ミニブタ	39週間	経皮 (6カ所ローテーション投与)	85.7	－	[適用部位皮膚] 紅斑、浮腫																													
副 作 用	副作用発現率 103/659 例 = 15.6% 臨床検査異常発現率 55/659 例 = 8.3% <table><thead><tr><th>副作用の種類</th><th>件数</th><th>臨床検査異常の種類</th><th>件数</th></tr></thead><tbody><tr><td>適用部位そう痒感</td><td>34</td><td>アラニンアミノトランスフェラーゼ増加</td><td>9</td></tr><tr><td>適用部位紅斑</td><td>31</td><td>血中クレアチニン増加</td><td>9</td></tr><tr><td>上腹部痛</td><td>7</td><td>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加</td><td>8</td></tr><tr><td>腹部不快感</td><td>5</td><td>γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加</td><td>6</td></tr><tr><td>適用部位発疹</td><td>3</td><td>尿中蛋白陽性</td><td>6</td></tr><tr><td>肝機能異常</td><td>3</td><td>等 血中乳酸脱水素酵素増加</td><td>5 等</td></tr></tbody></table>						副作用の種類	件数	臨床検査異常の種類	件数	適用部位そう痒感	34	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9	適用部位紅斑	31	血中クレアチニン増加	9	上腹部痛	7	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8	腹部不快感	5	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	6	適用部位発疹	3	尿中蛋白陽性	6	肝機能異常	3	等 血中乳酸脱水素酵素増加	5 等
副作用の種類	件数	臨床検査異常の種類	件数																															
適用部位そう痒感	34	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9																															
適用部位紅斑	31	血中クレアチニン増加	9																															
上腹部痛	7	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8																															
腹部不快感	5	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	6																															
適用部位発疹	3	尿中蛋白陽性	6																															
肝機能異常	3	等 血中乳酸脱水素酵素増加	5 等																															
会 社	久光製薬株式会社 原体：輸入、製剤：製造																																	

ジクトルテープ 75mg

1. 12

添付資料一覧

久光製薬株式会社

1.12 添付資料一覧

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

3.2 データ又は報告書

添付資料番号	表題	著者、試験実施場所	評価 / 参考
3.2.S 原薬			
3.2.S.1.1	名称	久光製薬株式会社	評価
3.2.S.1.2	構造	久光製薬株式会社	評価
3.2.S.2.1	製造業者	久光製薬株式会社	評価
3.2.S.4.4	ロット分析	久光製薬株式会社	評価
3.2.S.6	容器及び施栓系	久光製薬株式会社	評価

添付資料番号	表題	著者、試験実施場所	評価 / 参考
3.2.P 製剤			
3.2.P.1	製剤及び処方	久光製薬株式会社	評価
3.2.P.2	製剤開発の経緯	久光製薬株式会社	評価
3.2.P.3.1	製造者	久光製薬株式会社	評価
3.2.P.3.2	製造処方	久光製薬株式会社	評価
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール	久光製薬株式会社	評価
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理	久光製薬株式会社	評価
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	久光製薬株式会社	評価
3.2.P.4.1	規格及び試験方法	久光製薬株式会社	評価
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）	久光製薬株式会社	評価
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	久光製薬株式会社	評価
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性	久光製薬株式会社	評価
3.2.P.4.6	新規添加剤	久光製薬株式会社	評価

添付資料番号	表題	著者、試験実施場所	評価 / 参考
3.2.P.5.1	規格及び試験方法	久光製薬株式会社	評価
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）	久光製薬株式会社	評価
3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	久光製薬株式会社	評価
3.2.P.5.4	ロット分析	久光製薬株式会社	評価
3.2.P.5.5	不純物の特性	久光製薬株式会社	評価
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性	久光製薬株式会社	評価
3.2.P.6	標準品又は標準物質	久光製薬株式会社	評価
3.2.P.7	容器及び施栓系	久光製薬株式会社	評価
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論	久光製薬株式会社	評価
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	久光製薬株式会社	評価
3.2.P.8.3	安定性データ	久光製薬株式会社	評価

添付資料番号	表題	著者、試験実施場所	評価 / 参考
3.2.A その他			
3.2.A.3	添加剤(脂環族飽和炭化水素樹脂)	久光製薬株式会社	評価
3.2.A.3	添加剤(スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体)	久光製薬株式会社	評価
3.2.A.3	添加剤(流動パラフィン)	久光製薬株式会社	評価
3.2.A.3	添加剤(水素添加ロジングリセリンエステル)	久光製薬株式会社	評価
3.2.A.3	添加剤(ポリイソブチレン)	久光製薬株式会社	評価
3.2.A.3	添加剤(ジメチルスルホキシド)	久光製薬株式会社	評価
3.2.A.3	添加剤(精製オレイン酸)	久光製薬株式会社	評価
3.2.A.3	添加剤()	久光製薬株式会社	評価
3.2.A.3	添加剤()	久光製薬株式会社	評価
3.2.A.3	添加剤(ステアリン酸亜鉛)	久光製薬株式会社	評価
3.2.A.3	添加剤()	久光製薬株式会社	評価

第3部（モジュール3） 品質に関する文書 添付資料一覧

3.3 参考文献

CTD No.- 資料番号	タイトル
3.3-1	平成■年■月■日 新医薬品記載整備等の簡易相談結果要旨(受付番号:■)
3.3-2	令和■年■月■日 新医薬品記載整備等の簡易相談結果要旨(受付番号:■)
3.3-3	平成■年■月■日 新医薬品記載整備等の簡易相談結果要旨(受付番号:■)
3.3-4	日本医薬品添加剤協会, 編集. 医薬品添加物事典; 2016. 薬事日報社. p. 528-9.
3.3-5	三島雅之. Q3D (R2) 元素不純物－皮膚及び経皮投与PDE－(発表資料), 第40回ICH即時報告会
3.3-6	ICH Q3D training module 1, Other Routes of Administration. 2015. p.7-8.
3.3-7	広瀬明彦. Q3D (R1) 元素不純物(改定)－皮膚及び経皮投与PDE－(発表資料), 第37 回ICH 即時報告会
3.3-8	第1編包装材料と包装容器. In: 新田茂夫, 監修. 21世紀包装研究協会, 編集. 食品・医薬品包装ハンドブック. 東京: 幸書房; 2000. p.154.
3.3-9	久光製薬株式会社社内資料. 2-Week repeated dose toxicity study of N-(2,6-dichlorophenyl) indolin-2-one by subcutaneous administration in rats (試験番号:P030911). 20■.
3.3-10	久光製薬株式会社社内資料. A 13-week study of indolinone by dermal administration using aged HP-5000-DRS400 patches in minipigs with a 4-week interim phase necropsy and a 4-week recovery period(試験番号:20113705). 20■.
3.3-11	久光製薬株式会社社内資料. Bacterial reverse mutation study of N-(2,6-dichlorophenyl) indolin-2-one(試験番号:B031123). 20■.

CTD No.- 資料番号	タイトル
3.3-12	久光製薬株式会社社内資料. Micronucleus test of N-(2,6-Dichlorophenyl)indolin-2-one in rats(試験番号:B050185). 20■■■.
3.3-13	久光製薬株式会社社内資料. Chromosomal aberration study of N-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one in cultured mammalian cells(試験番号:B031124). 20■■■.
3.3-14	久光製薬株式会社社内資料. Primary skin irritation study of diclofenac indolinone in rabbits(試験番号:B090744). 20■■■.
3.3-15	久光製薬株式会社社内資料. 7 物質のin silico 変異原性評価(試験番号947-15-K-0199). 20■■■.

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

4.2 試験報告書

添付資料番号	表題	著者、試験実施場所	試験実施期間	掲載誌	評価 / 参考
--------	----	-----------	--------	-----	---------

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

4.2.1.1-1	ラットイースト炎症足疼痛モデルを用いた非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) の薬効評価-1	久光製薬株式会社 筑波研究所	20 年 月 日 ～20 年 月 日		評価
4.2.1.1-2	ラットイースト炎症足疼痛モデルを用いた非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) の薬効評価-2	久光製薬株式会社 筑波研究所	20 年 月 日 ～20 年 月 日		評価
4.2.1.1-3	ラットイースト炎症足疼痛モデルを用いたHP-3150の用量反応性評価	久光製薬株式会社 筑波研究所	20 年 月 日 ～20 年 月 日		評価
4.2.1.1-4	ラットイースト炎症足疼痛モデルを用いたHP-3150の薬効評価	久光製薬株式会社 筑波研究所	20 年 月 日 ～20 年 月 日		評価

4.2.1.2 副次的薬理試験

4.2.1.2-1	ラットを用いたHP-3150及びジクロフェナクナトリウムの消化管に対する作用の評価	久光製薬株式会社 筑波研究所	20 年 月 日 ～20 年 月 日		評価
-----------	---	----------------	-----------------------	--	----

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

4.2.2.1-1	Bioanalytical Method Validation Study for the Determination of Diclofenac in Rat Plasma by LC-MS/MS		20 年 月 日 ～20 年 月 日		評価
4.2.2.1-2	Full Validation of an LC-MS/MS Assay for Diclofenac in Gö ttingen® Minipig Plasma with Sodium Fluoride/Potassium Oxalate		20 年 月 日 ～20 年 月 日		評価
4.2.2.1-3	TRANSFER VALIDATION OF AN LC-MS/MS ASSAY FOR DICLOFENAC IN MINIPIG PLASMA WITH SODIUM FLUORIDE/POTASSIUM OXALATE		20 年 月 日 ～20 年 月 日		評価
4.2.2.1-4	Long-term Stability Assessment of Diclofenac in Minipig Plasma with Sodium Fluoride/Potassium Oxalate		20 年 月 日 ～20 年 月 日		評価

4.2.2.2 吸収

4.2.2.2-1	Pharmacokinetic Study of HP-3150 Patch or Diclofenac Sodium in Rats After Single Dose		20 年 月 日 ～20 年 月 日		評価
4.2.2.2-2	Pharmacokinetic Study of HP-3150 Patch in Rats After Single Dose		20 年 月 日 ～20 年 月 日		評価

添付資料番号	表題	著者、試験実施場所	試験実施期間	掲載誌	評価 / 参考
4.2.2.2-3	HDT-501の動態試験 ラットにおける ¹⁴ C-HDT-501単回経皮投与時のDFNaの吸収, 分布および排泄		20 年 月 日 ～20 年 月 日		評価
4.2.2.3 分布					
4.2.2.3-1	HDT-501の動態試験 ラットにおける ¹⁴ C-HDT-501反復経皮投与時のDFNaの分布		20 年 月 日 ～20 年 月 日		評価
4.2.2.4 代謝					
4.2.2.4-1	ラットにおける ¹⁴ C-DFNa単回投与時の代謝物プロファイル		20 年 月 日 ～20 年 月 日		評価

添付資料番号	表題	著者、試験実施場所	試験実施期間	掲載誌	評価 / 参考
4.2.3 毒性試験					
4.2.3.2 反復投与毒性試験					
4.2.3.2-1	A 13-Week Repeated Dose Dermal Toxicity Study of HP-5000 Patch in Gottingen Minipigs®	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日		評価
4.2.3.6 局所刺激性試験					
4.2.3.6-1	A Primary Skin Irritation Study of HP-3150 Patch in Rabbits	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日		評価
4.2.3.6-2	A 13-Week Dermal Toxicity Study of HP-5000 in Minipigs with a 4-Week Interim Necropsy	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日		評価
4.2.3.6-3	A 39-Week Dermal Toxicity Study of HP-5000 in Minipigs with an 8-Week Recovery Period	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日		評価
4.2.3.6-4	A Skin Sensitization Study of HP-3150 Patch in Guinea Pigs (Buehler Test)	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日		評価
4.2.3.7 その他の毒性試験					
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験					
4.2.3.7.6-1	2-Week Repeated Dose Toxicity Study of N-(2,6-Dichlorophenyl)indolin-2-one by Subcutaneous Administration in Rats	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日		評価
4.2.3.7.6-2	A 13-week Study of Indolinone by Dermal Administration Using Aged HP-5000-DRS400 Patches in Minipigs with a 4-week Recovery Period	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日		評価
4.2.3.7.6-3	Bacterial Reverse Mutation Study of N-(2,6-Dichlorophenyl)indolin-2-one	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日		評価
4.2.3.7.6-4	Chromosomal Aberration Study of N-(2,6-Dichlorophenyl)indolin-2-one in Cultured Mammalian Cells	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日		評価
4.2.3.7.6-5	Micronucleus Test of N-2,6-(Dichlorophenyl)indolin-2-one in Rats	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日		評価
4.2.3.7.6-6	Primary Skin Irritation Study of Diclifenac Indolinone in Rabbits	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日		評価

添付資料番号	表題	著者、試験実施場所	試験実施期間	掲載誌	評価 / 参考
4.2.3.7.7 その他の試験					
4.2.3.7.7-1	A Skin Phototoxicity Study of HP-3150-E2 Patch in Guinea Pigs (Morikawa Method)	████████████████████	20██年██月██日 ～20██年██月██日		評価
4.2.3.7.7-2	A Skin Photosensitization Study of HP-3150-E2 Patch in Guinea Pigs (Harber Method)	████████████████████	20██年██月██日 ～20██年██月██日		評価
4.2.3.7.7-3	A 2-Week Repeated Dose Dermal Toxicity Study of HP-5000 Patch in Minipigs [®]	████████████████████ ██████████	20██年██月██日 ～20██年██月██日		参考
4.2.3.7.7-4	A Primary Skin Irritation Study of HP-5000-C Patch in Rabbits	████████████████████	20██年██月██日 ～20██年██月██日		参考
4.2.3.7.7-5	A Skin Sensitization Study of HP-5000-C Patch in Guinea Pigs (Buchler Test)	████████████████████	20██年██月██日 ～20██年██月██日		参考

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書 添付資料一覧

4.3 参考文献

CTD No.- 資料番号	タイトル
4.3-1	Armstrong CP, Blower AL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and life threatening complications of peptic ulceration. Gut 1987; 28: 527-32.
4.3-2	重篤副作用疾患別対応マニュアル 消化性潰瘍（胃潰瘍、十二指腸潰瘍、急性胃粘膜病変、NSAIDs潰瘍）（厚生労働省，平成20年3月）
4.3-3	Cryer B, Feldman M. Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of widely used nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Am J Med 1998; 104: 413-21.
4.3-4	加藤隆一. 13 ジクロフェナクナトリウム. In: 薬物動態研究会, 編著. シリーズ医薬品の比較生体内動態 Vol. 1 解熱・鎮痛・抗炎症薬編. 東京: 清至書院; 1984. p. 113-20.
4.3-5	Keith K.H. Chan, Kunjbala H. Vyas, Kenneth D. Brandt. In vitro protein binding of diclofenac sodium in plasma and synovial fluid. J Pharm Sci 1987; 76: 105-8.
4.3-6	Sioufi A, Stierlin H, Schweizer A, Botta L, Degen PH, Theobald W, et al. Recent findings concerning clinically relevant pharmacokinetics of diclofenac sodium. In: Kass.E., editor. Voltaren - New findings. Bern: Hans Huber Publishers; 1982. 19-30.
4.3-7	Stierlin H, Faigle JW. Biotransformation of diclofenac sodium (Voltaren) in animals and in man. II. Quantitative determination of the unchanged drug and principal phenolic metabolites, in urine and bile. Xenobiotica 1979; 9: 611-21.
4.3-8	Tsuchiya T, Terakawa M, Ishibashi K, Noguchi H, Kato R. Disposition and enterohepatic circulation of diclofenac in dogs. Arzneimittelforschung 1980; 30: 1650-3.
4.3-9	加藤隆一, 野口英世, 土屋為弘, 寺川雅人. 薬物の生体内動態からみたジクロフェナク（ボルタレン）の安全性について. 臨床薬理 1974; 5: 393-4.
4.3-10	Degen PH, Dieterle W, Schneider W, Theobald W, Sinterhauf U. Pharmacokinetics of diclofenac and five metabolites after single doses in healthy volunteers and after repeated doses in patients. Xenobiotica 1988; 18: 1449-55.
4.3-11	Tanojo H, Wester RC, Shainhouse JZ, Maibach HI. Diclofenac metabolic profile following in vitro percutaneous absorption through viable human skin. Eur J Drug Metabol Pharmacokinet 1999; 24: 345-51.

CTD No.- 資料番号	タイトル
4.3-12	Leemann T, Transon C, Dayer P. Cytochrome P450TB (CYP2C): a major monooxygenase catalyzing diclofenac 4'-hydroxylation in human liver. Life Sciences 1993; 52: 29-34.
4.3-13	Shen S, Marchick MR, Davis MR, Doss GA, Pohl LR. Metabolic activation of diclofenac by human cytochrome P450 3A4: role of 5-hydroxydiclofenac. Chem Res Toxicol 1999; 12: 214-22.
4.3-14	Tang W, Stearns RA, Wang RW, Chiu SH, Baillie TA. Roles of human hepatic cytochrome P450s 2C9 and 3A4 in the metabolic activation of diclofenac. Chem Res Toxicol 1999; 12: 192-9.
4.3-15	King C, Tang W, Ngui J, Tephly T, Braun M. Characterization of rat and human UDP-glucuronosyltransferases responsible for the in vitro glucuronidation of diclofenac. Toxicological Sciences 2001; 61: 49-53.
4.3-16	Masubuchi Y, Ose A, Horie T. Mechanism-based inactivation of CYP2C11 by diclofenac. Drug Metab Dispos 2001; 29: 1190-5.
4.3-17	Masubuchi Y, Ose A, Horie T. Diclofenac-induced inactivation of CYP3A4 and its stimulation by quinidine. Drug Metab Dispos 2002; 30: 1143-8.
4.3-18	Riess W, Stierlin H, Degen P, Faigle JW, Gérardin A, Moppert J, et al. Pharmacokinetics and metabolism of the anti-inflammatory agent voltaren. Scand J Rheumatology 1978; Suppl 22: 17-29.
4.3-19	John VA. The pharmacokinetics and metabolism of diclofenac sodium (Voltarol) in animals and man. Rheumatol Rehabil 1979; Suppl 2: 22-37.
4.3-20	Hynninen VV, Olkkola KT, Leino K, Lundgren S, Neuvonen PJ, Rane A, et al. Effect of voriconazole on the pharmacokinetics of diclofenac. Fundam Clin Pharmacol 2007; 21: 651-6.
4.3-21	Lagas JS, van der Kruijssen CMM, Wetering K, Beijnen JH, Schinkel AH. Transport of diclofenac by breast cancer resistance protein (ABCG2) and stimulation of multidrug resistance protein 2 (ABCC2)-mediated drug transport by diclofenac and benzbromarone. Drug Metab Dispos 2009; 37: 129-36.
4.3-22	Zhang Y, Han YH, Putluru SP, Matta MK, Kole P, Mandlekar S, et al. Diclofenac and its acyl glucuronide: determination of in vivo exposure in human subjects and characterization as human drug transporter substrates in vitro. Drug Metab Dispos 2016; 44: 320-8.
4.3-23	Khamdang S, Takeda M, Noshiro R, Narikawa S, Enomoto A, Anzai N, et al. Interactions of human organic anion transporters and human organic cation transporters with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. J Pharmacol Exp Ther 2002; 303: 534-9.

CTD No.- 資料番号	タイトル
4.3-24	Noel PRB, Barnett KC, Davies RE, Jolly DW, Leahy JS, Mawdesley-Thomas LE, et al. The toxicity of dimethyl sulfoxide (DMSO) for the dog, pig, rat and rabbit. Toxicology 1975; 3: 143-69.
4.3-25	Wood DC, Weber FS, Palmquist MA. Continued studies in the toxicology of dimethyl sulfoxide (DMSO). J Pharm Exp Ther 1971; 177: 520-7.
4.3-26	Smith ER, Mason MM, Epstein E. The ocular effects of repeated dermal applications of dimethyl sulfoxide to dogs and monkeys. J Pharm Exp Ther 1969; 170: 364-70.
4.3-27	Barnett KC, Noel PR, Dimethyl sulfoxide and lens changes in primate, Nature 1967; 214: 1115-6.
4.3-28	大谷幹伸, 宮永直人, 野口良輔, 佐々木明, 赤座英之, 小磯謙吉ほか. Dimethylsulfoxide膀胱内注入によるマウス膀胱発癌の促進効果. 日泌尿会誌 1992; 83: 1423-8.
4.3-29	OECD SIDS. Initial Assessment Report For SIAM 26. CAS No. 67-68-5, Dimethyl sulfoxide, 2008.
4.3-30	Brobyn RD. The human toxicology of dimethyl sulfoxide, Ann NY Acad Sci 1975; 243: 497-506.
4.3-31	Kligman AM. Dimethyl Sulfoxide - Part 2. J Am Med Assoc 1965; 193: 923-8.
4.3-32	Steinberg A. The employment of dimethyl sulfoxide as an antiinflammatory agent and steroid-transporter in diversified clinical diseases. Ann NY Acad Sci 1967; 141: 532-50.
4.3-33	Gordon DM. Dimethyl sulfoxide in ophthalmology, with especial reference to possible toxic effects. Ann NY Acad Sci 1967; 141: 392-401.
4.3-34	Shirley HH, Lundergan MK, Williams HJ, Spruance SL. Lack of ocular changes with dimethyl sulfoxide therapy of scleroderma. Pharmacotherapy 1989; 9: 165-8.
4.3-35	森本昌宏. ペインクリニック領域におけるNSAIDsの適応と注意点. ペインクリニック 2012; 33: 187-98.

CTD No.- 資料番号	タイトル
4.3-36	Gan TJ. Diclofenac: an update on its mechanism of action and safety profile. Curr Med Res Opin 2010; 26: 1715-31.
4.3-37	熊谷俊一, 小柴賢洋, 成宮 周, 田中千賀子. 第IX章 免疫・アレルギー・炎症薬理. 2. 抗炎症薬およびその関連薬. In: 田中千賀子, 加藤隆一, 編集. NEW薬理学. 改訂第6版. 東京: 株式会社南江堂; 2012. p. 453-73.
4.3-38	ノバルティスファーマ株式会社: ボルタレン錠25mg医薬品インタビューフォーム. 改訂15版, 2016.
4.3-39	久光製薬株式会社: ナボルパップ70mg, 同パップ140mg添付文書. 第11版, 2014.
4.3-40	特定非営利活動法人 日本緩和医療学会 緩和医療ガイドライン委員会. がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014年版. 東京: 金原出版株式会社; 2015. p. 37-41.
4.3-41	久光製薬株式会社: ナボルテープ15mg添付文書. 第11版, 2015.
4.3-42	Eisenberg E, Berkey CS, Carr DB, Mosteller F, Chalmers TC. Efficacy and safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs for cancer pain: a meta-analysis. J Clin Oncol 1994; 12: 2756-65.
4.3-43	Schüchen RH, Mücke M, Marinova M, Kravchenko D, Häuser W, Radbruch L, et al. Systematic review and meta-analysis on non-opioid analgesics in palliative medicine. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2018; 9: 1235-54.
4.3-44	後閑 大, 加藤 実. 【がん疼痛管理に必要な知識】がん疼痛の薬物療法 非ステロイド性鎮痛薬. ペインクリニック 2010; 31: S43-53.
4.3-45	川股知之. 【がん疼痛管理に必要な知識】がん疼痛の種類と発生機序. ペインクリニック 2010; 31: S14-25.
4.3-46	後閑 大, 加藤 実. 【ペインクリニックで使用する薬の新展開】非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs) NSAIDsの新展開(特にコキシブ系薬物の新展開). ペインクリニック 2010; 31: S243-53.
4.3-47	藤津 隆, 佐藤幸夫, 越智武洋, 広井 純, 友井正明, 岡本正則ほか. ナブメトンの抗炎症、鎮痛・解熱作用. 基礎と臨床 1990; 24: 5187-210.

CTD No.- 資料番号	タイトル
4.3-48	吉田益美, 三輪洋司, 大津尚子, 岩上尚子, 山口和政, 久木浩平ほか. ボルタレン錠の鎮痛・抗炎症・解熱作用. 薬理と治療 1996; 24: 563-8.
4.3-49	Adibkia K, Mohajjel Nayebi A, Barzegar-Jalali M, Hosseinzadeh S, Ghanbarzadeh S, Shiva A. Comparison of the analgesic effect of diclofenac sodium-eudragit® RS100 solid dispersion and nanoparticles using formalin test in the rats. Adv Pharm Bull 2015; 5: 77-81.
4.3-50	Mikołajczak PŁ, Kędzia B, Ożarowski M, Kujawski R, Bogacz A, Bartkowiak-Wieczorek J, et al. Evaluation of anti-inflammatory and analgesic activities of extracts from herb of Chelidonium majus L. Cent Eur J Immunol 2015; 40: 400-10.
4.3-51	Faigle JW, Böttcher I, Godbillon J, Kriemler HP, Schlumpf E, Schneider W, et al. A new metabolite of diclofenac sodium in human plasma. Xenobiotica 1988; 18: 1191-7.
4.3-52	Menassé R, Hedwall PR, Kraetz J, Pericin C, Riesterer L, Sallmann A, et al. Pharmacological properties of diclofenac sodium and its metabolites. Scand J Rheumatol Suppl 1978; 22: 5-16.
4.3-53	高田朋彦, 山下 哲, 洪 景都, 尾堂公彦, 井関雅子, 稲田英一ほか. 【NSAIDsとアセトアミノフェンの基礎と臨床】NSAIDsの薬理 分類と特徴. ペインクリニック 2012; 33: 174-86.
4.3-54	山田靖哉, 大平雅一, 平川弘聖. COX-2と癌治療研究. 癌と化学療法 2004; 31: 1147-51.
4.3-55	加藤隆一. II 薬の投与部位からの吸収. In: 臨床薬物動態学—臨床薬理学・薬物療法の基礎として—. 第3版. 東京: 株式会社南江堂; 2003. p. 5-32.
4.3-56	Minotti V, Patoia L, Roila F, Basurto C, Tonato M, Pasqualucci V, et al. Double-blind evaluation of analgesic efficacy of orally administered diclofenac, nefopam, and acetylsalicylic acid (ASA) plus codeine in chronic cancer pain. Pain 1989; 36: 177-83.
4.3-57	Björkman R, Ullman A, Hedner J. Morphine-sparing effect of diclofenac in cancer pain. Eur J Clin Pharmacol 1993; 44: 1-5.
4.3-58	ノバルティスファーマ株式会社: ボルタレン錠25mg添付文書. 第16版, 2016.
4.3-59	Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. N Engl J Med 1999; 340: 1888-99.

CTD No.- 資料番号	タイトル
4.3-60	Willis JV, Kendall MJ, Jack DB. A study of the effect of aspirin on the pharmacokinetics of oral and intravenous diclofenac sodium. Eur J Clin Pharmacol. 1980; 18: 415-8.
4.3-61	Solaraze 3% gel US FDA drug approval package (application no.: 21-005). Pharmacology / toxicology review, 2000.
4.3-62	角尾道夫, 吉村敬治, 丸山洋子, 高橋正美, 及川隆幸, 岩佐 曜ほか. 徐放性ジクロフェナクナトリウムカプセル (SR-318) の単回投与ならびに連続投与におけるジクロフェナクおよび代謝物の体内動態. Prog Med 1989; 9: 877-92.

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	表題	著者、試験実施場所	試験実施期間	掲載誌	評価 / 参考	申請電子データ
--------	----	-----------	--------	-----	---------	---------

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

5.3.1.4-1	LC-MS/MSによるヒト血漿中ジクロフェナク濃度測定法のバリデーション試験	■■■■■■■■■■	20■■年■■月■■日 ～20■■年■■月■■日		評価	
5.3.1.4-2	LC-MS/MS法によるジクロフェナクの血漿中濃度定量法部分バリデーション試験(ヒト血漿)	■■■■■■■■■■	20■■年■■月■■日 ～20■■年■■月■■日		評価	

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

5.3.3.1-1	HP-5000の単回投与試験	■■■■■■■■■■	20■■年■■月■■日 ～20■■年■■月■■日		参考	■■■■
5.3.3.1-2	HP-3150の反復投与試験	■■■■■■■■■■	20■■年■■月■■日 ～20■■年■■月■■日		参考	■■■■
5.3.3.1-3	HP-3150の単回投与及び反復投与試験	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■ ■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	20■■年■■月■■日 ～20■■年■■月■■日		評価	■■■■

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

5.3.3.5-1	HP-3150 PPK解析	久光製薬株式会社	報告書固定 20■■年■■月■■日		評価	■■■■
-----------	---------------	----------	----------------------	--	----	------

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

5.3.5.1-1	がん疼痛患者を対象としたHP-3150の第II/III相試験	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ほか 計61 施設	20■■年■■月■■日 ～20■■年■■月■■日		評価	■■■■
5.3.5.1-2	がん疼痛患者を対象としたHP-3150の第III相試験	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ほか 計78施設	20■■年■■月■■日 ～20■■年■■月■■日		評価	■■■■

5.3.5.2 非対照試験報告書

5.3.5.2-1	がん疼痛患者を対象としたHP-3150の長期投与試験	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ほか 計35 施設	20■■年■■月■■日 ～20■■年■■月■■日		評価	■■■■
-----------	----------------------------	------------------------------------	-----------------------------	--	----	------

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

5.3.5.3-1	HP-3150の統合解析	久光製薬株式会社			評価	
5.3.5.3-2	HP-3150の追加解析	久光製薬株式会社			評価	

添付資料番号	表題	著者、試験実施場所	試験実施期間	掲載誌	評価 / 参考	申請電子データ
5.3.5.3-3	HP-3150 薬物動態解析 (製造販売承認申請における薬物動態解析)	久光製薬株式会社			評価	
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書						
5.3.5.4-1	がん疼痛患者を対象としたHP-3150の第II/III相試験追加解析	久光製薬株式会社			評価	
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録						
5.3.7.1	症例一覧表	久光製薬株式会社			評価	
5.3.7.2	副作用が観察された症例の一覧表	久光製薬株式会社			評価	
5.3.7.3	重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	久光製薬株式会社			評価	
5.3.7.4	臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	久光製薬株式会社			評価	
5.3.7.5	臨床検査値の変動を適切に示した図表	久光製薬株式会社			評価	

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書 添付資料一覧

5.4 参考文献

CTD No.- 資料番号	タイトル
5.4-1	Gan TJ. Diclofenac: an update on its mechanism of action and safety profile. Curr Med Res Opin 2010; 26: 1715-31.
5.4-2	田中千賀子, 加藤隆一, 編集. NEW薬理学. 改訂第6版. 東京: 株式会社南江堂; 2011. p. 453-73.
5.4-3	Cryer B, Feldman M. Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of widely used nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Am J Med 1998; 104: 413-21.
5.4-4	ノバルティスファーマ株式会社: ボルタレン錠25mg添付文書. 第16版, 2016.
5.4-5	ノバルティスファーマ株式会社: ボルタレンサポ12.5mg, 同サポ25mg, 同サポ50mg添付文書. 第12版, 2016.
5.4-6	わかもと製薬株式会社: ジクロード点眼液0.1%添付文書. 第10版, 2017.
5.4-7	久光製薬株式会社: ナボールSRカプセル37.5添付文書. 第12版, 2016.
5.4-8	久光製薬株式会社: ナボールゲル1%添付文書. 第11版, 2014.
5.4-9	日医工株式会社: レクトス注腸軟膏25mg, 同注腸軟膏50mg添付文書. 第14版, 2016.
5.4-10	久光製薬株式会社: ナボールテープ15mg添付文書. 第11版, 2015.
5.4-11	久光製薬株式会社: ナボールパップ70mg, 同パップ140mg添付文書. 第11版, 2014.

CTD No.- 資料番号	タイトル
5.4-12	同仁医薬化工株式会社: ボルトレンローション1%添付文書. 第8版, 2015.
5.4-13	Voltaren ophthalmic (diclofenac sodium ophthalmic solution) 0.1% Prescribing Information, 2012.
5.4-14	Cataflam (diclofenac potassium immediate-release tablets) tablets 50mg Prescribing Information, 2016.
5.4-15	Voltaren-XR (diclofenac sodium extended-release) tablets 100mg Prescribing Information, 2016.
5.4-16	Voltaren Gel (diclofenac sodium topical gel) 1% Highlights of Prescribing Information, 2016.
5.4-17	厚生労働省政策統括官(統計・情報政策担当), 編集. 平成30年我が国の人口動態-平成28年までの動向-. 東京: 統計印刷工業株式会社; 2018.
5.4-18	第2章 緩和薬物療法. A 疼痛マネジメント. In: 日本緩和医療薬学会, 編集. 緩和医療薬学. 東京: 株式会社南江堂; 2013. p. 12-4.
5.4-19	長 美鈴, 林 章敏, II章 背景知識 3 WHO方式がん疼痛治療法. In: 特定非営利活動法人 日本緩和医療学会 緩和医療ガイドライン委員会, 編集. がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014年版. 第2版. 東京: 金原出版株式会社; 2014. p. 37-41.
5.4-20	World Health Organization. WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. 2018; p. 25-9.
5.4-21	McNicol ED, Strassels S, Goudas L, Lau J, Carr DB. NSAIDS or paracetamol, alone or combined with opioids, for cancer pain (Review). Cochrane Database Syst Rev 2005; 25: CD005180.
5.4-22	Eisenberg E, Berkey CS, Carr DB, Mosteller F, Chalmers TC. Efficacy and safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs for cancer pain: A meta-analysis. J Clin Oncol 1994; 12: 2756-65.
5.4-23	一般社団法人 日本癌治療学会, 編集. 制吐薬適正使用ガイドライン2015年10月 第2版. 東京: 金原出版株式会社; 2018. p. 11-8.

CTD No.- 資料番号	タイトル
5.4-24	葛谷雅文. 嘔下困難. 日老医誌 2010; 47: 390-2.
5.4-25	池垣淳一, 久永貴之. II章 背景知識 1 悪心・嘔吐の病態生理. In: 特定非営利活動法人 日本緩和医療学会 ガイドライン統括委員会, 編集. がん患者の消化器症状の緩和に関するガイドライン 2017年版. 第2版. 東京: 金原出版株式会社; 2017. p. 14-6.
5.4-26	井上莊一郎, 竹内 護. NSAIDs経静脈製剤の使用法と注意点. Mod Physician 2012; 32: 1378-81.
5.4-27	廣岡佳代, 林あかり子, 安田俊太郎, 伊勢雄也. II章 背景知識 6 患者のオピオイドについての知識. In: 特定非営利活動法人 日本緩和医療学会 緩和医療ガイドライン委員会, 編集. がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014年版. 第2版. 東京: 金原出版株式会社; 2014. p. 89-96.
5.4-28	
5.4-29	Felder JB, Korelitz BI, Rajapakse R, Schwarz S, Horatagis AP, Gleim G. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on inflammatory bowel disease: a case-control study. Am J Gastroenterol 2000; 95: 1949-54.
5.4-30	Akil M, Amos RS, Stewart P. Infertility may sometimes be associated with NSAID consumption. Br J Rheumatol 1996; 35: 76-8.
5.4-31	Smith G, Roberts R, Hall C, Nuki G. Reversible ovulatory failure associated with the development of luteinized unruptured follicles in women with inflammatory arthritis taking non-steroidal anti-inflammatory drugs. Br J Rheumatol 1996; 35: 458-62.
5.4-32	Mendonça LL, Khamashta MA, Nelson-Piercy C, Hunt BJ, Hughes GR. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a possible cause for reversible infertility. Rheumatology 2000; 39: 880-2.
5.4-33	Calmels C, Dubost JJ, Jasmin-Lebrun C, Sauvezie B. A new case of NSAID-induced infertility. Rev Rhum Engl Ed 1999; 66: 167-8.
5.4-34	細川豊史. NSAIDs. 薬局 2012; 63: 2287-91.
5.4-35	富安志郎, 北條美能留. II章 背景知識 1 がん疼痛の分類・機序・症候群. In: 特定非営利活動法人 日本緩和医療学会 緩和医療ガイドライン委員会, 編集. がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014年版. 第2版. 東京: 金原出版株式会社; 2014. p. 18-28.

CTD No.- 資料番号	タイトル
5.4-36	World Health Organization. WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. 2018; p. 21-4.
5.4-37	第7回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議資料. 3-4 医療上の必要性に関する専門作業班(WG)の評価(抗菌・抗炎症WG), 厚生労働省, 平成23年4月18日; https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000018x8g.html (accessed 2020-10-01).
5.4-38	齊藤郁夫. 服薬コンプライアンスと血圧コントロール-降圧薬の薬剤数が服薬コンプライアンスに及ぼす影響-. 血圧 2006; 13: 1019-25.
5.4-39	Schroeder K, Fahey T, Ebrahim S. How can we improve adherence to blood pressure-lowering medication in ambulatory care?. Arch Intern Med 2004; 164: 722-32.
5.4-40	厚生労働省. 高齢者の医薬品適正使用の指針 総論編. 2018. p. 14-6.
5.4-41	注意！高齢者に目立つ薬の包装シートの誤飲事故-飲み込んだPTP包装が喉や食道などを傷つけるおそれも-, 独立行政法人国民生活センター, 平成22年9月15日; http://www.kokusen.go.jp/news/data/n-20100915_1.html (accessed 2019-12-04).
5.4-42	PTP包装シート誤飲防止対策について(医療機関及び薬局への注意喚起及び周知徹底依頼)(医政総発0915第2号, 薬食総発0915第5号, 薬食安発0915第1号, 平成22年9月15日).
5.4-43	水島 裕, 丁 宗鉄, 矢船明史, 東尾尚宏, 稲上雅之, 岩堂俊雄ほか. 健常人におけるジクロフェナクナトリウム坐剤(ボルタレンサポ)および錠剤(ボルタレン錠)単回投与後の忍容性と生物学的利用性. 炎症 1988; 8: 475-82.
5.4-44	Daniel BC, Tara MM, Annie B, Craig RS, Douglas AH, Eric L, et al. Effects of injectable HPβCD-diclofenac on the human delayed rectifier potassium channel current in vitro and on proarrhythmic QTc in vivo. Clin Ther 2013; 35: 646-58.
5.4-45	Chan KKH, Vyas KH, Brandt KD. In vitro protein binding of diclofenac sodium in plasma and synovial fluid. J Pharm Sci 1987; 76: 105-8.
5.4-46	野口英世. 13 ジクロフェナクナトリウム. In: 加藤隆一, 監修. 薬物動態研究会, 編集. シリーズ医薬品の比較生体内動態 Volume I 解熱・鎮痛・抗炎症薬編. 第1 版. 東京: 有限会社清至書院; 1984. p. 113-20.
5.4-47	Stierlin H, Faigle JW. Biotransformation of diclofenac sodium (Voltaren) in animals and in man. II. Quantitative determination of the unchanged drug and principal phenolic metabolites, in urine and bile. Xenobiotica 1979; 9: 611-21.

CTD No.- 資料番号	タイトル
5.4-48	加藤隆一, 野口英世, 土屋為弘, 寺川雅人. 薬物の生体内動態からみたジクロフェナック(ボルタレン)の安全性について. 臨床薬理 1974; 5: 393-4.
5.4-49	Degen PH, Dieterle W, Schneider W, Theobald W, Sinterhauf U. Pharmacokinetics of diclofenac and five metabolites after single doses in healthy volunteers and after repeated doses in patients. Xenobiotica 1988; 18: 1449-55.
5.4-50	John VA. The pharmacokinetics and metabolism of diclofenac sodium (voltarol) in animals and man. Rheumatol Rehabil 1979; 17: 22-37.
5.4-51	Leemann T, Transon C, Dayer P. Cytochrome P450TB (CYP2C): a major monooxygenase catalyzing diclofenac 4'-hydroxylation in human liver. Life Sci 1993; 52: 29-34.
5.4-52	Shen S, Marchick MR, Davis MR, Doss GA, Pohl LR. Metabolic activation of diclofenac by human cytochrome P450 3A4: role of 5-hydroxydiclofenac. Chem Res Toxicol 1999; 12: 214-22.
5.4-53	Tang W, Stearns RA, Wang RW, Chiu SH L, Baillie TA. Roles of human hepatic cytochrome P450s 2C9 and 3A4 in the metabolic activation of diclofenac. Chem Res Toxicol 1999; 12: 192-9.
5.4-54	Bort R, Macé K, Boobis A, Gómez-Lechón MJ, Pfeifer A, Castell J. Hepatic metabolism of diclofenac: Role of human CYP in the minor oxidative pathways. Biochem Pharmacol 1999; 58: 787-96.
5.4-55	King C, Tang W, Ngui J, Tephly T, Braun M. Characterization of rat and human UDP-glucuronosyltransferases responsible for the in vitro glucuronidation of diclofenac. Toxicol Sci 2001; 61: 49-53.
5.4-56	Tanojo H, Wester RC, Shainhouse JZ, Maibach HI. Diclofenac metabolic profile following in vitro percutaneous absorption through viable human skin. Eur J Drug Metabo Pharmacokinet 1999; 24: 345-51.
5.4-57	Masubuchi Y, Ose A, Horie T. Mechanism-based inactivation of CYP2C11 by diclofenac. Drug Metab Dispos 2001; 29: 1190-5.
5.4-58	Masubuchi Y, Ose A, Horie T. Diclofenac-induced inactivation of CYP3A4 and its stimulation by quinidine. Drug Metab Dispos 2002; 30: 1143-8.
5.4-59	Lagas JS, van der Kruijssen CMM, van de Wetering K, Beijnen JH, Schinkel AH. Transport of diclofenac by breast cancer resistance protein (ABCG2) and stimulation of multidrug resistance protein 2 (ABCC2)-mediated drug transport by diclofenac and benzbromarone. Drug Metab Dispos 2009; 37: 129-36.

CTD No.- 資料番号	タイトル
5.4-60	Zhang Y, Han YH, Putluru SP, Matta MK, Kole P, Mandlekar S, et al. Diclofenac and its acyl glucuronide: determination of in vivo exposure in human subjects and characterization as human drug transporter substrates in vitro. Drug Metab Dispos 2016; 44: 320-8.
5.4-61	Khamdang S, Takeda M, Noshiro R, Narikawa S, Enomoto A, Anzai N, et al. Interactions of human organic anion transporters and human organic cation transporters with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. J Pharmacol Exp Ther 2002; 303: 534-9.
5.4-62	角尾道夫, 吉村敬治, 丸山洋子, 高橋正美, 及川隆幸, 岩佐 曜ほか. 徐放性ジクロフェナクナトリウムカプセル (SR-318) の単回投与ならびに連続投与におけるジクロフェナクおよび代謝物の体内動態. Prog Med 1989; 9: 877-92.
5.4-63	Willis JV, Kendall MJ. Pharmacokinetic studies on diclofenac sodium in young and old volunteers. Scand J Rheumatol 1978; 22: 36-41.
5.4-64	日本薬局方解説書編集委員会, 編集. 第十七改正薬局方解説書 医薬品各行[あ行]～[さ行]. 初版. 東京: 株式会社廣川書店; 2016. p. 2054-9.
5.4-65	Hynninen VV, Olkkola KT, Leino K, Lundgren S, Neuvonen PJ, Rane A, et al. Effect of voriconazole on the pharmacokinetics of diclofenac. Fundam Clin Pharmacol 2007; 21 : 651-6.
5.4-66	Müller FO, Hundt HKL, Müller DG. Pharmacokinetic and pharmacodynamic implications of long-term administration of non-steroidal anti-inflammatory agents. Int J Clin Pharmacol 1977; 15: 397-402.
5.4-67	Willis JV, Kendall MJ, Jack DB. A study of the effect of aspirin on the pharmacokinetics of oral and intravenous diclofenac sodium. Eur J Clin Pharmacol 1980; 18: 415-8.
5.4-68	ノバルティスファーマ株式会社: ボルタレン錠25mg医薬品インタビューフォーム. 改訂15版, 2016.
5.4-69	久光製薬株式会社: ナボールSRカプセル37.5医薬品インタビューフォーム. 第4版. 2016.
5.4-70	US. FDA. Guidance for Industry. Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function - Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling. Draft guidance. March 2010.
5.4-71	オキシコンチン錠5mg, 同錠10mg, 同錠20mg, 同錠40mg 審査報告書. 平成15年2月.

CTD No.- 資料番号	タイトル
5.4-72	フェントステープ1mg, 同テープ2mg, 同テープ4mg, 同テープ6mg, 同テープ8mg 審査報告書. 平成22年2月.
5.4-73	タペンタ錠25mg, 同錠50mg, 同錠100mg 審査報告書. 平成26年2月.
5.4-74	ムンディファーマ株式会社: ノルスパンテープ5mg, 同テープ10mg, 同テープ20mg 申請資料概要. 2.7.6.4.1.1: p. 591-678.
5.4-75	ムンディファーマ株式会社: ノルスパンテープ5mg, 同テープ10mg, 同テープ20mg 申請資料概要. 2.7.6.4.1.2: p. 679-764.
5.4-76	ヤンセンファーマ株式会社: トラムセット配合錠 申請資料概要. 2.7.6.6: p. 125-72.
5.4-77	ヤンセンファーマ株式会社: ワンデュロパッチ0.84mg, 同パッチ1.7mg, 同パッチ3.4mg, 同パッチ5mg, 同パッチ6.7mg 申請資料概要. 2.7.6.1: p. 9-80.
5.4-78	ヤンセンファーマ株式会社: ワンデュロパッチ0.84mg, 同パッチ1.7mg, 同パッチ3.4mg, 同パッチ5mg, 同パッチ6.7mg 申請資料概要. 2.7.6.2: p. 81-172.
5.4-79	日本新薬株式会社: トラマールカプセル25mg, 同カプセル50mg申請資料概要. 2.7.6.1: p. 5-44.
5.4-80	日本新薬株式会社: トラマールカプセル25mg, 同カプセル50mg申請資料概要. 2.7.6.2: p. 45-97.
5.4-81	日本新薬株式会社: トラマールカプセル25mg, 同カプセル50mg申請資料概要. 2.7.6.3: p. 98-149.
5.4-82	日本新薬株式会社: トラマールカプセル25mg, 同カプセル50mg申請資料概要. 2.7.6.4: p. 150-215.
5.4-83	ヤンセンファーマ株式会社: タペンタ錠25mg, 同錠50mg, 同錠100mg申請資料概要. 2.7.6.37: p. 927-52.

提出すべき資料がない項目リスト

第3部（モジュール3）：品質に関する文書

3.2 データ又は報告書

添付資料番号	表題
3.2.S 原薬	
3.2.S.1.3 一般特性	該当資料なし
3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール	該当資料なし
3.2.S.2.3 原材料の管理	該当資料なし
3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理	該当資料なし
3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価	該当資料なし
3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯	該当資料なし
3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明	該当資料なし
3.2.S.3.2 不純物	該当資料なし
3.2.S.4.1 規格及び試験方法	該当資料なし
3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）	該当資料なし
3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション	該当資料なし
3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性	該当資料なし
3.2.S.5 標準品又は標準物質	該当資料なし
3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論	該当資料なし
3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施	該当資料なし
3.2.S.7.3 安定性データ	該当資料なし
3.2.P 製剤	
3.2.P.2.6 溶解液や使用時の容器／用具との適合性	該当資料なし
3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤	該当資料なし
3.2.A その他	
3.2.A.1 製造施設及び設備	該当資料なし
3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価	該当資料なし
3.2.R 各極の要求資料	
	該当資料なし

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

4.2 試験報告書

添付資料番号	表題
4.2.1	薬理試験
4.2.1.3	安全性薬理試験 該当資料なし
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験 該当資料なし
4.2.2	薬物動態試験
4.2.2.5	排泄 該当資料なし
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用（非臨床） 該当資料なし
4.2.2.7	その他の薬物動態試験 該当資料なし
4.2.3	毒性試験
4.2.3.1	単回投与毒性試験 該当資料なし
4.2.3.3	遺伝毒性試験 該当資料なし
4.2.3.4	がん原性試験 該当資料なし
4.2.3.5	生殖発生毒性試験 該当資料なし
4.2.3.7	その他の毒性試験
4.2.3.7.1	抗原性試験 該当資料なし
4.2.3.7.2	免疫毒性試験 該当資料なし
4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験 該当資料なし
4.2.3.7.4	依存性試験 該当資料なし
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験 該当資料なし

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.3 臨床試験報告書

添付資料番号	表題
5.3.1	生物薬剤学試験報告書
5.3.1.1	バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書 該当資料なし
5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書 該当資料なし
5.3.1.3	<i>In Vitro-In Vivo</i> の関連を検討した試験報告書 該当資料なし
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.2.1	血漿蛋白結合試験報告書 該当資料なし
5.3.2.2	肝代謝及び薬物相互作用試験報告書 該当資料なし
5.3.2.3	他のヒト生体試料を用いた試験報告書 該当資料なし
5.3.3	臨床薬物動態（PK）試験報告書
5.3.3.2	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書 該当資料なし
5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書 該当資料なし
5.3.3.4	外因性要因を検討したPK試験報告書 該当資料なし
5.3.4	臨床薬力学（PD）試験報告書 該当資料なし
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書 該当資料なし