

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領（1998年9月）に準拠して作成 [一部2018（2019年更新版）に準拠]

持続性鎮痛・抗炎症剤
ジクロフェナクナトリウムカプセル

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

*注)注意－医師等の処方箋により使用すること。

剤形	硬カプセル剤（徐放製剤）
規格・含量	1カプセル中にジクロフェナクナトリウム37.5mgを含有する。
一般名	和名：ジクロフェナクナトリウム（JAN） 洋名：Diclofenac sodium（JAN）
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造承認年月日：2001年6月13日 （販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2001年9月7日 （販売名変更による） 発売年月日：1990年12月3日
開発・製造・輸入・発売・ 提携・販売会社名	製造販売元：久光製薬株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	

®：登録商標

本IFは2024年10月改訂の添付文書に基づき改訂した。

IF 利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

2. IF とは

IF は「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な医薬品の適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は **IF** の記載事項とはならない。

3. IF の様式・作成・発行

規格は A 4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。**IF** は日病薬が策定した「**IF** 記載要領」に従って記載するが、本 **IF** 記載要領は、平成 11 年 1 月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「**IF** 記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合には **IF** が改訂・発行される。

4. IF の利用にあたって

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

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

目次

I. 概要に関する項目	1	V. 治療に関する項目	7
I-1 開発の経緯	1	V-1 効能又は効果	7
I-2 製品の特徴及び有用性	1	V-2 用法及び用量	7
II. 名称に関する項目	2	V-3 臨床成績	7
II-1 販売名	2	(1)臨床効果	7
(1)和名	2	(2)臨床薬理試験：忍容性試験	7
(2)洋名	2	(3)探索的試験：用量反応探索試験	8
(3)名称の由来	2	(4)検証的試験	8
II-2 一般名	2	1)無作為化並行用量反応試験	8
(1)和名（命名法）	2	2)比較試験	8
(2)洋名（命名法）	2	3)安全性試験	9
II-3 構造式又は示性式	2	4)患者・病態別試験	9
II-4 分子式及び分子量	2	(5)治療の使用	9
II-5 化学名（命名法）	2	1)使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験	9
II-6 慣用名、別名、略号、記号番号	2	2)承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要	9
II-7 CAS登録番号	2		
III. 有効成分に関する項目	3	VI. 薬効薬理に関する項目	10
III-1 有効成分の規制区	3	VI-1 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	10
III-2 物理化学的性質	3	VI-2 薬理作用	10
(1)外観・性状	3	(1)作用部位・作用機序	10
(2)溶解性	3	(2)薬効を裏付ける試験成績	10
(3)吸湿性	3		
(4)融点（分解点）、沸点、凝固点	3	VII. 薬物動態に関する項目	13
(5)酸塩基解離定数	3	VII-1 血中濃度の推移・測定法	13
(6)分配係数	3	(1)治療上有効な血中濃度	13
(7)その他の主な示性値	3	(2)最高血中濃度到達時間	13
III-3 有効成分の各種条件下における安定性	3	(3)通常用量での血中濃度	13
III-4 有効成分の確認試験法	3	(4)中毒症状を発現する血中濃度	13
III-5 有効成分の定量法	3	VII-2 薬物速度論的パラメータ	13
IV. 製剤に関する項目	4	(1)吸収速度定数	13
IV-1 剤形	4	(2)バイオアベイラビリティ	13
(1)剤形の区別及び性状	4	(3)消失速度定数	13
(2)製剤の物性	4	(4)クリアランス	13
(3)識別コード	4	(5)分布容積	13
(4)pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定なpH域等	4	(6)血漿蛋白結合率	13
(5)酸価、ヨウ素価等	4	VII-3 吸収	14
IV-2 製剤の組成	4	VII-4 分布	14
(1)有効成分（活性成分）の含量	4	(1)血液－脳関門通過性	14
(2)添加物	4	(2)胎児への移行性	14
IV-3 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4	(3)乳汁中への移行性	14
IV-4 製剤の各種条件下における安定性	5	(4)髄液への移行性	14
IV-5 調製法及び溶解後の安定性	5	(5)その他の組織への移行性	14
IV-6 他剤との配合変化（物理化学的变化）	5	VII-5 代謝	15
IV-7 混入する可能性のある夾雑物	5	(1)代謝部位及び代謝経路	15
IV-8 溶出試験	5	(2)代謝に関与する酵素（CYP450等）の分	15
IV-9 生物学的試験法	6	子種	15
IV-10 製剤中の有効成分の確認試験法	6	(3)初回通過効果の有無及びその割合	15
IV-11 製剤中の有効成分の定量法	6	(4)代謝物の活性の有無及び比率	16
IV-12 力価	6	(5)活性代謝物の速度論的パラメータ	16
IV-13 容器の材質	6	VII-6 排泄	16
IV-14 その他	6	(1)排泄部位	16
		(2)排泄率	16
		(3)排泄速度	16

VII-7	透析等による除去率	16	X-14	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	32
	(1)腹膜透析	16	X-15	保険給付上の注意	32
	(2)血液透析	16			
	(3)直接血液灌流	16	X I.	文献	33
VIII.	安全性（使用上の注意等）に関する項目	17	X I-1	引用文献	34
VIII-1	警告内容とその理由	17	X I-2	その他の参考文献	35
VIII-2	禁忌内容とその理由	17	X I-3	文献請求先	35
VIII-3	効能又は効果に関連する注意とその理由	17	X II.	参考資料	36
VIII-4	用法及び用量に関連する注意とその理由	17	X II-1	主な外国での発売状況	36
VIII-5	重要な基本的注意とその理由	17			
VIII-6	特定の背景を有する患者に関する注意	18	X III.	備考	36
	(1)合併症・既往歴等のある患者	18	X III-1	その他の関連資料	36
	(2)腎機能障害患者	19			
	(3)肝機能障害患者	19			
	(4)生殖能を有する者	19			
	(5)妊婦	19			
	(6)授乳婦	19			
	(7)小児等	19			
	(8)高齢者	20			
VIII-7	相互作用	20			
	(1)併用禁忌とその理由	20			
	(2)併用注意とその理由	20			
VIII-8	副作用	22			
	(1)重大な副作用と初期症状	23			
	(2)その他の副作用	24			
	◆副作用頻度一覧表等	24			
VIII-9	臨床検査結果に及ぼす影響	28			
VIII-10	過量投与	28			
VIII-11	適用上の注意	28			
VIII-12	その他の注意	29			
	(1)臨床使用に基づく情報	29			
	(2)非臨床試験に基づく情報	29			
IX.	非臨床試験に関する項目	30			
IX-1	一般薬理	30			
IX-2	毒性	30			
	(1)単回投与毒性試験	30			
	(2)反復投与毒性試験	30			
	(3)生殖発生毒性試験	31			
	(4)その他の特殊毒性	31			
X.	取扱い上の注意等に関する項目	32			
X-1	有効期間又は使用期限	32			
X-2	貯法・保存条件	32			
X-3	薬剤取扱い上の注意点	32			
X-4	承認条件	32			
X-5	包装	32			
X-6	同一成分・同効薬	32			
X-7	国際誕生年月日	32			
X-8	製造・輸入承認年月日及び承認番号	32			
X-9	薬価基準収載年月日	32			
X-10	効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	32			
X-11	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	32			
X-12	再審査期間	32			
X-13	長期投与の可否	32			

I. 概要に関する項目

I-1. 開発の経緯

ナボルSRカプセル37.5は、エスエス製薬*がジクロフェナクナトリウムの持続的な効果と副作用の軽減を目的として、製剤学的研究により開発したジクロフェナクナトリウム徐放性製剤である。

※久光製薬（株）は2005年4月1日のエスエス製薬（株）医療用医薬品事業統合により本剤を承継した。

I-2. 製品の特徴及び有用性

- 1) 1日2回服用のジクロフェナクナトリウム徐放性製剤である。
- 2) 速溶性顆粒と徐放性顆粒を3：7の割合で混合したジクロフェナクナトリウム徐放性製剤である。
- 3) 関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症等の慢性疾患に対し、鎮痛・抗炎症作用を有する。
- 4) 承認時までの調査例数1,121例中、113例（10.08%）に155件の副作用が認められた。症状としては胃痛、胃部不快感、腹痛等の消化器症状80例（7.14%）、浮腫等の一般的全身症状14例（1.25%）、そう痒症、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・ALT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）

重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）、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）、消化管の狭窄・閉塞（頻度不明）、再生不良性貧血、溶血性貧血、無顆粒球症、血小板減少（いずれも頻度不明）、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）、急性腎障害（間質性腎炎、腎乳頭壊死等）、ネフローゼ症候群^{1,2)}（いずれも頻度不明）、重症喘息発作（アスピリン喘息）（頻度不明）、間質性肺炎（頻度不明）、うつ血性心不全、心筋梗塞（いずれも頻度不明）、無菌性髄膜炎（頻度不明）、重篤な肝機能障害（頻度不明）、急性脳症（頻度不明）、横紋筋融解症（頻度不明）、脳血管障害（頻度不明）が報告されている。

Ⅱ．名称に関する項目

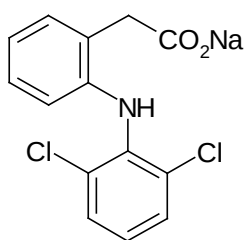
Ⅱ－1. 販売名

- | | |
|-----------|--------------------------|
| (1) 和名 | ナボール®SRカプセル37.5 |
| (2) 洋名 | NABOAL® SR Capsules 37.5 |
| (3) 名称の由来 | 特になし |

Ⅱ－2. 一般名

- | | |
|-------------|------------------------|
| (1) 和名（命名法） | ジクロフェナクナトリウム（JAN） |
| (2) 洋名（命名法） | Diclofenac sodium（JAN） |

Ⅱ－3. 構造式又は示性式



Ⅱ－4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₄H₁₀Cl₂NNaO₂
 分子量：318.13

Ⅱ－5. 化学名（命名法）

monosodium 2-(2,6-dichlorophenylamino) phenylacetate (IUPAC)

Ⅱ－6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード：SR318

Ⅱ－7. CAS登録番号

15307-79-6

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ－1.	有効成分の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること。
Ⅲ－2.	物理化学的性質	
	(1) 外観・性状	白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である ³⁾ 。
	(2) 溶解性	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 ³⁾ 。
	(3) 吸湿性	吸湿性である。臨界相対湿度：約52% (25℃) ³⁾
	(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点	融点：280℃ (分解) ⁴⁾
	(5) 酸塩基解離定数	pKa=4.0 ⁴⁾
	(6) 分配係数	13.4 [1-オクタノール/水 (pH7.4 のリン酸緩衝液)] ⁵⁾
	(7) その他の主な示性値	該当資料なし
Ⅲ－3.	有効成分の各種条件下における安定性	該当資料なし
Ⅲ－4.	有効成分の確認試験法	確認試験法：日本薬局方「ジクロフェナクナトリウム」による ³⁾ ① 硝酸による呈色反応 ② 炎色反応試験法 ③ 赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法) ④ ナトリウム塩の定性反応
Ⅲ－5.	有効成分の定量法	定量法：日本薬局方「ジクロフェナクナトリウム」による ³⁾ 電位差滴定法

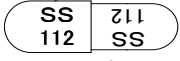
IV. 製剤に関する項目

IV-1. 剤形

(1) 剤形の区別及び性状

区別：硬カプセル（徐放製剤）

製剤の性状：

販売名	ナボール SR カプセル 37.5
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

(2) 製剤の物性

<崩壊試験>

本品は日局一般試験法「崩壊試験法」操作法の「(4) カプセル剤」の項により試験を行うとき、これに適合する。（崩壊時間5.8分）

<内容物の性状>

白色、球状の顆粒剤で、におい及び味はなく、わずかに舌を刺激する。

(3) 識別コード

SS112（カプセル本体及びPTPシートに記載）

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

該当しない

(5) 酸価、ヨウ素価等

該当しない

IV-2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1カプセル中に日局ジクロフェナクナトリウム37.5mg（速溶部11.25mg、徐放部26.25mg）含有する。

(2) 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

IV-3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

IV-4. 製剤の各種条件下における安定性 | 各種条件下における安定性

試験名	保存条件		保存形態	保存期間	結果
長期保存試験*1	室温		無色透明ガラス容器 開放	39 カ月*3	いずれの項目も変化は認められなかった。
苛酷試験*2	温度	40℃	褐色ガラス瓶 気密	6 カ月	いずれの項目も変化は認められなかった。
		50℃	褐色ガラス瓶 気密	3 カ月	3 カ月後変色が認められた。
		60℃	褐色ガラス瓶 気密	3 カ月	1 カ月後変色が認められた。
	湿度	40℃・75%RH	褐色ガラス瓶 開放	6 カ月	3 カ月後変色と溶出率の上昇が認められた。
		50℃・75%RH	褐色ガラス瓶 開放	3 カ月	1 カ月後後変色と溶出率の上昇が認められた。
		60℃・75%RH	褐色ガラス瓶 開放	3 カ月	1 カ月後変色と溶出率の上昇が認められた。
	光	直射日光	無色透明ガラス容器 気密	3 カ月	3 カ月後変色が認められた。
		蛍光灯 1,000lx	無色透明ガラス容器 気密	3 カ月	いずれの項目も変化は認められなかった。

試験項目 *1：性状、確認試験、崩壊試験、溶出試験、定量

*2：性状、溶出試験、定量、分解物の検索

*3：有効期間は3年です。

IV-5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

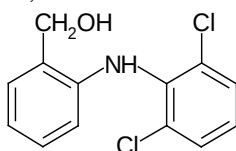
IV-6. 他剤との配合変化
(物理化学的变化)

該当しない

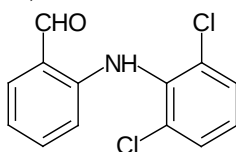
IV-7. 混入する可能性のある夾雑物

強制分解による生成物

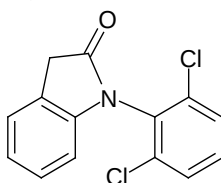
[I] 2-(2', 6'-ジクロロアニリノ)-ベンジルアルコール



[II] 2-(2', 6'-ジクロロアニリノ)-ベンズアルデヒド



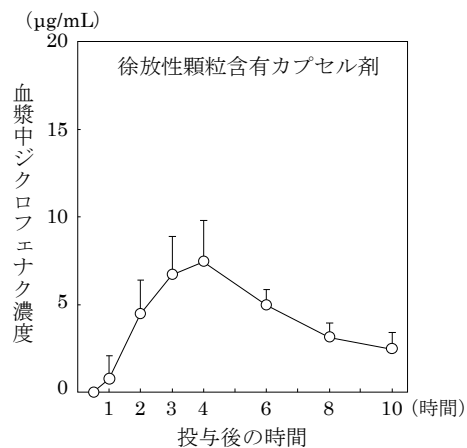
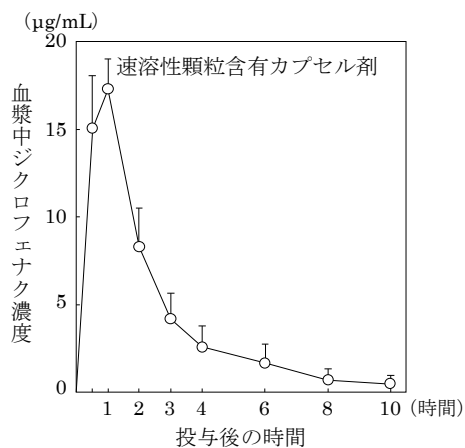
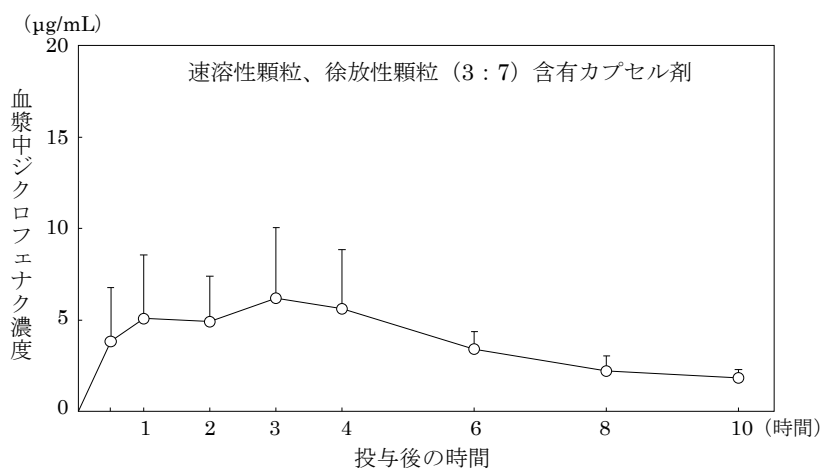
[III] 1-(2', 6'-ジクロロフェニル)-2-インドリノン



IV-8. 溶出試験

日局一般試験法「溶出試験法」のパドル法

IV-9.	生物学的試験法	該当しない
IV-10.	製剤中の有効成分の 確認試験法	① 第二級アミンによる呈色反応 ② 紫外可視吸光度測定法 ③ 薄層クロマトグラフィー
IV-11.	製剤中の有効成分の 定量法	日局一般試験法「液体クロマトグラフィー」
IV-12.	力価	該当しない
IV-13.	容器の材質	100カプセル：PTP（ポリ塩化ビニルフィルム、アルミ箔）
IV-14.	その他	<製剤上の特徴>⁶⁾ ナボールSRカプセル37.5は、速溶部と徐放部（腸溶性高分子化合物による特殊コーティング）の配合比率を3：7とした製剤であり、急速な血中濃度の上昇がなく、安定した血中濃度の維持が図れる。 実験方法：健康な雄性ビーグル犬に各種薬剤（ジクロフェナクナトリウムとして50mg/頭）を強制経口投与した。



V. 治療に関する項目

V-1. 効能又は効果

下記の疾患並びに症状の消炎・鎮痛
関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群

V-2. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

他の消炎鎮痛剤との併用は避けることが望ましい。

V-3. 臨床成績

(1) 臨床効果

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)

(2) 臨床薬理試験： 忍容性試験⁷⁾

< 単回投与試験 >

健常成人男子9例に対し、ナボールSRカプセル37.5及びジクロフェナクナトリウム50mg含有徐放性カプセルを単回投与した。その結果、自・他覚症状、臨床検査値とも特記すべき異常はみられなかった。

< 連続投与試験 >

健常成人男子6例に対し、ジクロフェナクナトリウム50mg含有徐放性カプセルを1日2回7日間連続投与した。食前投与群と食後投与群に分け実施したが、食前投与群では3例中2例が下痢、腹痛を訴えたが、特別の処置なしに投薬を終了した。

食後投与群では3例中1例に7回目以下痢、腹痛を認めたため投与を中止した。しかしながら臨床検査値には両群とも特記すべき変化はみられなかった。

注) ナボールSRカプセル37.5は1カプセル中にジクロフェナクナトリウムを37.5mg含有。

(3) 探索的試験： 用量反応探索試験

< 用量設定試験 >

関節リウマチ患者119例を対象として、6週間連続投与によるナボールSRカプセル37.5 (37.5mg群) とジクロフェナクナトリウム50mg含有徐放性カプセル (50mg群) の比較を二重盲検法に従って行った。

その結果、37.5mg群と50mg群の最終全般改善度の成績は、「改善」以上でそれぞれ25.5%、26.7%、「やや改善」以上でそれぞれ60.0%、62.2%となり、両群間で有意差はなくほぼ同等の成績であった。

また、概括安全度の成績では、「安全である」のみを安全性とした場合、37.5mg群77.0%、50mg群81.1%であったのに対し、「ほぼ安全である」を加えた安全性については、37.5mg群91.8%、50mg群86.8%であった。

- 8) 全般有用度の成績では、「有用」以上で37.5mg群、50mg群とも25.0%、「やや有用」以上で37.5mg群60.7%、50mg群60.4%と同等の成績であったが、「やや好ましくない」及び「好ましくない」の症例は37.5mg群12.5%に対し50mg群22.9%となり、安全性を考慮すると37.5mg群の有用性は50mg群よりまっていたことから、1回量として37.5mgが至適用量であると判断された。
注) ナボールSRカプセル37.5は1カプセル中にジクロフェナクナトリウムを37.5mg含有。

(4) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験⁹⁾

< 関節リウマチ >

関節リウマチ患者200例（最終全般改善度解析対象症例173例、副作用解析対象症例197例）を対象とし、同一成分であるジクロフェナクナトリウム錠（25mg含有）を対照薬剤として二重盲検群間比較試験を行った。投与期間は6週間とした。

その結果、最終全般改善度は「やや改善」以上でナボールSRカプセル37.5の改善率がジクロフェナクナトリウム錠より高く、5%水準で有意差がみられた（ χ^2 検定）。

副作用については、ナボールSRカプセル37.5で12.1%、ジクロフェナクナトリウム錠で21.4%であった。消化器症状が最も多く、それぞれ6.0%、14.3%であった。

最終全般改善度

		著明改善	改善	やや改善	不変	やや悪化	悪化	著明悪化	計
ナボール SR カプセル 37.5	症例数	3	23	27	21	9	2	2	87
	累積%	3.4	29.9	60.9	85.1	95.4	97.7	100.0	
ジクロフェナクナトリウム錠	症例数	3	17	18	33	10	4	1	86
	累積%	3.5	23.3	44.2	82.6	94.2	98.8	100.0	

Wilcoxon の順位和検定

$t(\infty)=1.639$ N.S.

2×2 分割 χ^2 検定（改善以上）

$\chi_0^2(1)=0.974$ N.S.

2×2 分割 χ^2 検定（やや改善以上）

$\chi_0^2(1)=4.857^*$

* : $p < 0.05$ 、N.S. : not significant

3) 安全性試験¹⁰⁾

< 長期投与試験 >

関節リウマチ135例を対象として、ナボールSRカプセル37.5長期投与時の安全性と有用性を検討した。

24週以上の長期投与例は103例で最長は60週であった。

その結果、最終全般改善度は、「改善」以上が37.3%、「やや改善」以上では59.7%であった。

副作用は135例中15例（11.1%）に認められた。主な発現症状は消化器系症状、皮膚症状、肝機能異常で重篤なものはなかった。臨床検査においても本剤によると思われる重篤な変化は認められなかった。

これらの結果から、包括安全度は「安全である」が86.7%で、有用度は「有用」以上が44.8%、「やや有用」以上が66.4%であった。

4) 患者・病態別試験	該当資料なし
(5) 治療的使用	
1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験	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・ALT上昇等の肝臓・胆管系症状16例（0.17%）がみられている。
2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要	該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

VI-1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

フェニル酢酸系化合物	(フェンブフェン等)
インドール酢酸系化合物	(インドメタシン等)
アントラニル酸系化合物	(メフェナム酸等)
プロピオン酸系化合物	(ケトプロフェン等)
オキシカム系化合物	(ピロキシカム等)
サリチル酸系化合物	(アスピリン等)

VI-2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序¹¹⁾

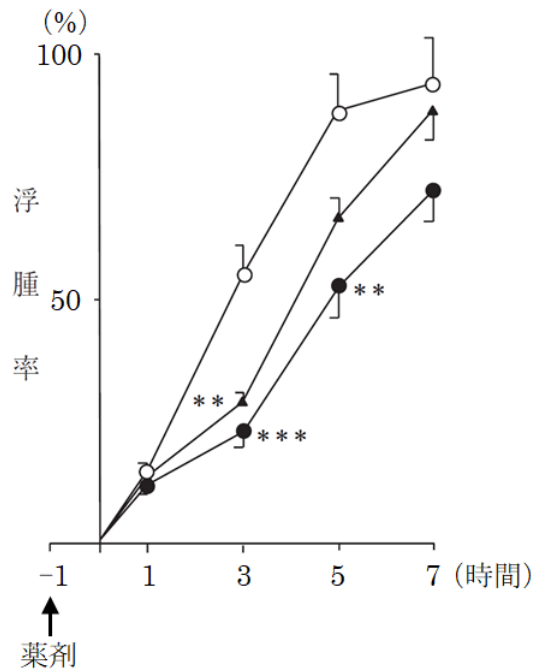
アラキドン酸カスケードのシクロオキシゲナーゼ活性を阻害して、各種プロスタグランジンの産生を抑制するほか、白血球遊走阻止作用、細胞膜安定化作用、蛋白変性抑制作用をも有する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

<製剤の薬理作用>

① カラゲニン浮腫抑制作用¹²⁾

ラットカラゲニン足蹠浮腫に対し、ナボールSRカプセル37.5は、ジクロフェナクナトリウム錠(25mg含有)に比して持続性の強い抑制傾向を示した。



ラットカラゲニン足蹠浮腫に対するナボールSRカプセル37.5、ジクロフェナクナトリウム錠の作用(3群比較)

○ : コントロール

▲ : ジクロフェナクナトリウム錠

● : ナボールSRカプセル37.5

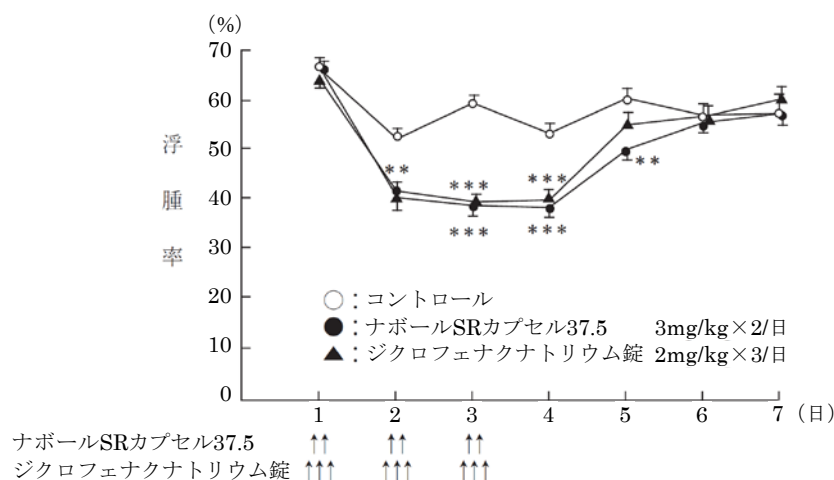
平均±S.E. (n=7)

コントロールに対する有意差 (** : $p < 0.01$, *** : $p < 0.001$)

(2) 薬効を裏付ける試験成績 (つづき)

② マスタード持続性浮腫抑制作用¹³⁾

ラットマスタード持続性足蹠浮腫に対し、ナボルSRカプセル37.5を3mg/kg 1日2回経口投与したとき、ジクロフェナクナトリウム2mg/kg 1日3回投与と同等の抑制作用を示した。



ラットマスタード持続性足蹠浮腫に対するナボルSRカプセル37.5 (1日2回経口投与)、ジクロフェナクナトリウム (1日3回経口投与) の作用 (3群比較)
平均±S.E. (n=14)
コントロールに対する有意差
(* : $p < 0.01$, *** : $p < 0.001$)

<ジクロフェナクナトリウムの薬理作用>

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)^{5,14)}。

本剤1日2回経口投与による、マスタード持続性浮腫に対する抑制効果は、非徐放性製剤1日3回経口投与によるそれと同等であった (ラット)¹³⁾。

② 鎮痛作用^{5,14)}

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)。

③ プロスタグランジン合成阻害作用 (*in vitro*)⁵⁾

ウシ精の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。

<薬理学的特徴>^{15,16,17,18,19)}

① 抗炎症作用

ジクロフェナクナトリウムは各種抗炎症作用試験においてインドメタシンと同等もしくはそれ以上、ナプロキセン、フルフェナム酸、フェニルブタゾン、イブプロフェン、オキシフェンブタゾン、メフェナム酸、アスピリンより強い作用が認められた。

(2) 薬効を裏付ける試験
成績（つづき）

② 鎮痛作用

ジクロフェナクナトリウムは各種鎮痛試験においてインドメタシンとほぼ同等、フルフェナム酸、フェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、イブプロフェン、アスピリンより強い作用が認められた。

③ 下熱作用

発熱物質に対する下熱作用はインドメタシン、フルフェナム酸、イブプロフェン、フェニルブタゾン、ナプロキセン、オキシフェンブタゾン、アスピリンより強い作用を示した。

VII. 薬物動態に関する項目

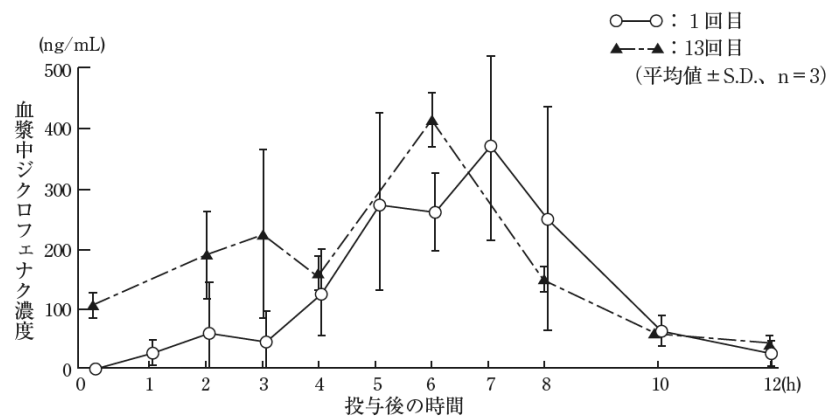
VII-1. 血中濃度の推移・測定法

- (1) 治療上有効な血中濃度
- (2) 最高血中濃度到達時間
- (3) 通常用量での血中濃度

該当資料なし

7.0時間²⁰⁾

健康成人に本剤37.5mgを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）投与後の血中濃度推移とそのときの薬物動態パラメータを下記に示す²⁰⁾。



	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)

- (4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

VII-2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) 吸収速度定数
- (2) バイオアベイラビリティ
- (3) 消失速度定数
- (4) クリアランス
- (5) 分布容積
- (6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

該当資料なし

Kel=0.481 (hr⁻¹)²⁰⁾

該当資料なし

該当資料なし
<参考>外国人でのデータ²¹⁾
0.17L/kg

99.5%²²⁾

VII-3. 吸収

吸収部位：消化管

VII-4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 胎児への移行性

該当資料なし

<参考>

妊娠末期にジクロフェナクナトリウム製剤（錠剤又は坐剤）が投与された症例で胎児循環持続症を生じたとする報告がみられており、血液胎盤関門を通過するものと考えられる。「VIII-6. (5) 妊婦」の項参照

(3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

<参考>外国人でのデータ

ジクロフェナクナトリウム150mg/日を長期服用中の関節リウマチ患者の乳汁中に100ng/mL検出されている。一方、授乳婦にジクロフェナクナトリウム50mgを1回筋肉内投与及び100mg/日を1週間経口投与した場合の乳汁中には検出されていない（検出限界：それぞれ100ng/mL、10ng/mL milk）。

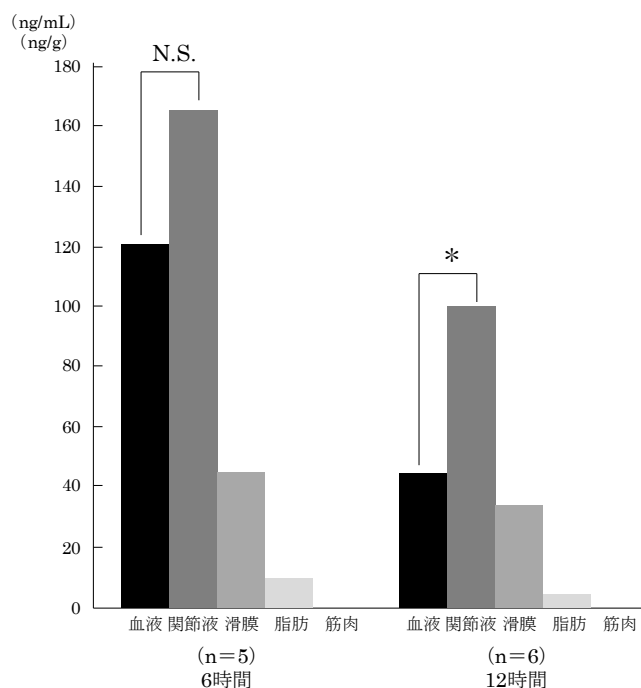
(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性²³⁾

慢性関節リウマチ患者11例の人工関節置換術施行前にジクロフェナクナトリウム徐放性カプセル（ジクロフェナクナトリウム37.5mg含有）を経口投与し、投与後6時間または12時間に血液、関節液、滑膜、脂肪、筋肉を採取し、組織内濃度を測定した。

その結果、ジクロフェナクの関節液中濃度は、投与後6時間、12時間ともに血清中濃度より高かった。また、ジクロフェナクの滑膜内濃度は、投与後6時間、12時間とも脂肪、筋肉組織内濃度より高かった。



ジクロフェナクの組織移行濃度（平均値）の推移

* : $p < 0.05$, N.S. : not significant (t-検定)

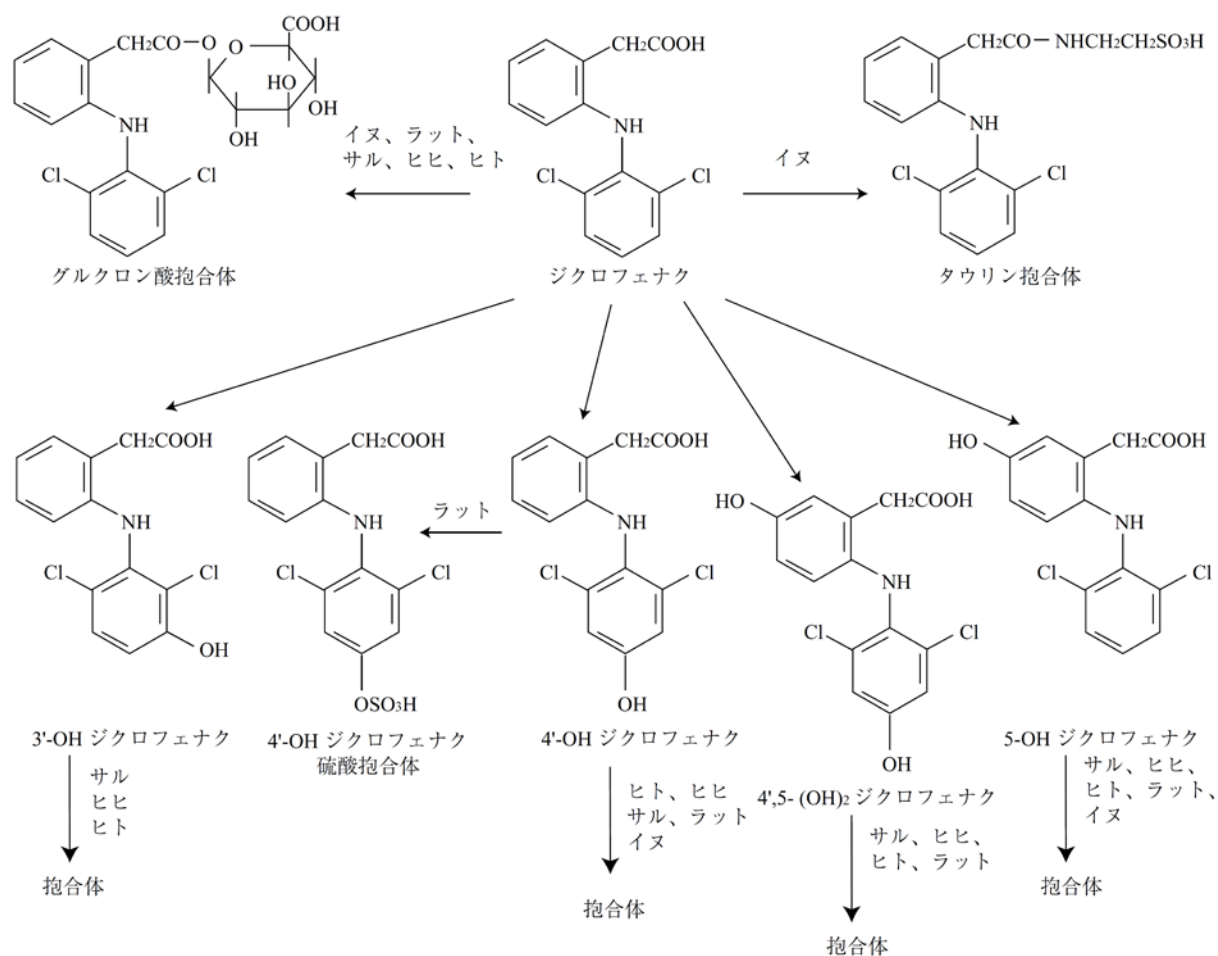
VII-5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路²⁴⁾

代謝部位：主に肝臓において代謝される。

健康成人に本剤37.5mgを1日2回7日間、連続経口投与した場合、ジクロフェナクの代謝物のうち4'-OH体について連続投与により蓄積性が示唆されているが、投与後6日までに定常状態となる。5-OH体及び3'-OH体については連続投与においても血漿中では検出されない²⁰⁾。

ジクロフェナクの主代謝経路



(2) 代謝に關与する酵素 (CYP450等) の分子種

該当資料なし

[参考] *in vitro*のデータ²⁵⁾

酵母に発現させたCYP2C8、9、18、19を用いた試験で、ジクロフェナクの4'-水酸化活性はCYP2C9が最も高く、CYP2C8、18の10倍、CYP2C19の6倍以上の値を示した。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

[参考] 外国人のデータ²¹⁾

初回通過効果あり：54%

(4) 代謝物の活性の有無及び比率	該当資料なし 〔参考〕動物実験のデータ 主代謝物である4'-OHジクロフェナクの抗炎症作用は、ジクロフェナクナトリウム（未変化体）の1/30（ラットカラゲニン浮腫）～1/40（ラットアジュバント関節炎）を、また3'-OHジクロフェナクは1/30（ラットカオリン浮腫）を示す。 4'-OHジクロフェナクは解熱作用を認めるが、未変化体の1/60（ラット酵母発熱）の活性であり、各種水酸化体の鎮痛作用は、未変化体の1/15～1/30（ラット酢酸ストレッチ）と弱い。
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	該当資料なし
VII-6. 排泄	
(1) 排泄部位	尿中及び糞中
(2) 排泄率 ²⁰⁾	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。
(3) 排泄速度	該当資料なし
VII-7. 透析等による除去率	
(1) 腹膜透析	該当資料なし
(2) 血液透析	該当資料なし
(3) 直接血液灌流	該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

VIII-1.	警告内容とその理由	設定されていない
VIII-2.	禁忌内容とその理由	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。〕〔9.1.1、9.1.12、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^{26,27,28,29}〔重症喘息発作を誘発する。〕〔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〕
VIII-3.	効能又は効果に関連する注意とその理由	設定されていない
VIII-4.	用法及び用量に関連する注意とその理由	「V-2. 用法及び用量」を参照すること。
VIII-5.	重要な基本的注意とその理由	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、投与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。 8.5 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。 ・長期投与する場合には、定期的に尿検査、血液検査及び肝機能検査等を行うこと。 ・薬物療法以外の療法も考慮すること。

VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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ことがある。〔2.1、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）

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。〔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）

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。〔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^{26,27,28,29)}（アスピリン喘息又はその既往歴のある患者を除く）

アスピリン喘息でないことを十分に確認すること。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症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 消化管手術後の患者

消化管縫合不全を起こすおそれがある。

9.1.11 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。〔14.2.2参照〕

9.1.12 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

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。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。〔2.1参照〕

9.1.13 感染症を合併している患者

必要に応じて適切な抗菌剤を併用し、観察を十分に行い慎重に投与すること。感染症を不顕性化するおそれがある。

(1) 合併症・既往歴等のある患者（つづき）

9.1.14 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]

(2) 腎機能障害患者

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

投与しないこと。腎血流量低下作用により、腎機能障害を悪化させることがある。 [2.3、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）

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

(3) 肝機能障害患者

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

投与しないこと。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]

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

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。 [2.9参照]

9.5.2 子宮収縮を抑制することがある。 [2.9参照]

(6) 授乳婦

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。

(7) 小児等

9.7 小児等

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）

(8) 高齢者

VIII-7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

(2) 併用注意とその理由

9.8 高齢者

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。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、9.1.14参照]

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。

(2) 併用注意とその理由
(つづき)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アスピリン	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 ヒドロクロチアジド フロセミド等	これらの薬剤の作用を減弱させることがある。利尿効果、血圧を観察し、必要に応じてこれらの薬剤の増量を考慮する。	本剤の腎プロスタグランジン合成阻害作用により、これらの薬剤の利尿効果を減弱するおそれがある。
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン カンレノ酸 抗アルドステロン剤 エプレレノン	これらの薬剤の作用を減弱させることがある。また、腎機能障害患者における重度の高カリウム血症が発現するおそれがある。	プロスタグランジン産生が抑制されることによって、ナトリウム貯留作用による降圧作用の減弱、カリウム貯留作用による血清カリウム値の上昇が起こると考えられる。 危険因子：腎機能障害
抗凝血剤及び抗血小板薬 ³⁰⁾ 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 デフィブロチド	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。

(2) 併用注意とその理由
(つづき)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。
ドロスピレノン・エチニルエストラジオール	高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。	高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。
コレステラミン	本剤の血中濃度が低下するおそれがある。コレステラミンによる吸収阻害を避けるため、コレステラミン投与前4時間若しくは投与後4～6時間以上、又は可能な限り間隔をあけて慎重に投与すること。	コレステラミンは陰イオン交換樹脂であり、消化管内で胆汁酸、陰イオン性物質や酸性物質等と結合してその吸収を遅延・抑制させる。
選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) フルボキサミン パロキセチン	消化管出血があらわれることがあるので、注意して投与すること。	これらの薬剤の投与により血小板凝集が阻害され、併用により出血傾向が増強されると考えられる。

VIII－8. 副作用

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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

承認時までの調査例数1,121例中、113例（10.08％）に155件の副作用が認められた。症状としては胃痛、胃部不快感、腹痛等の消化器症状80例（7.14％）、浮腫等の一般的全身症状14例（1.25％）、そう痒症、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

Ⅷ－8. 副作用（つづき）

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・ALT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) 重大な副作用と初期症状

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（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^{1,2)}（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、9.1.14、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（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ある患者では注意すること³¹⁾。〔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 心筋梗塞、脳血管障害（いずれも頻度不明）

心筋梗塞、脳血管障害等の心血管系血栓塞栓性事象があらわれることがある³²⁾。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
種類 \ 頻度	1～5%未満	1%未満	頻度不明
消化器 ³³⁾	悪心・嘔吐、胃部不快感、胃痛	食欲不振、下痢、口内炎、腹痛、消化性潰瘍、便秘、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
血液 ³⁴⁾		貧血、白血球減少、好酸球増多	出血傾向、血小板機能低下(出血時間の延長)
肝臓		肝機能障害、AST・ALT 上昇、ALP 上昇	黄疸
腎臓		クレアチニン上昇、BUN 上昇	
皮膚		そう痒症	光線過敏症、多形紅斑、紫斑
過敏症		発疹、顔面浮腫、潮紅	じん麻疹、喘息発作、アレルギー性紫斑、血管浮腫
精神神経系		眠気、頭痛	不眠、めまい、神經過敏、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
その他		浮腫、発熱、夜間頻尿、全身けん怠感	発汗、脱毛、胸痛、血管炎

◆ 副作用頻度一覧表等

① 副作用発現頻度

使用成績の調査を含めた5,422例中副作用が報告されたのは、241例(4.44%)であった。

<副作用一覧表>

	承認時までの調査	使用成績の調査	合計
総症例数	1,121	4,301	5,422
副作用発現症例数	113	128	241
副作用発現件数	155	155	310
副作用発現症例率	10.08%	2.98%	4.44%

副作用の種類	発生件数		
	承認時までの調査	使用成績の調査	合計
皮膚・皮膚付属器障害	6 (0.54)	7 (0.16)	13 (0.24)
発疹	2 (0.18)	2 (0.05)	4 (0.07)
皮膚疹	—	2 (0.05)	2 (0.04)
痒疹	1 (0.09)	—	1 (0.02)
そう痒症	3 (0.27)	3 (0.07)	6 (0.11)
かゆみ	—	1 (0.02)	1 (0.02)
中枢・末梢神経系障害	2 (0.18)	1 (0.02)	3 (0.06)
めまい	—	1 (0.02)	1 (0.02)
頭痛	1 (0.09)	—	1 (0.02)
頭重(感)	1 (0.09)	—	1 (0.02)
聴覚・前庭障害	—	1 (0.02)	1 (0.02)
難聴	—	1 (0.02)	1 (0.02)
精神障害	3 (0.27)	2 (0.05)	5 (0.09)
眠気	3 (0.27)	2 (0.05)	5 (0.09)
消化管障害	80 (7.14)	101 (2.35)	181 (3.34)
胃潰瘍	2 (0.18)	2 (0.05)	4 (0.07)
十二指腸潰瘍	—	1 (0.02)	1 (0.02)
消化管出血	—	1 (0.02)	1 (0.02)
胃出血	—	1 (0.02)	1 (0.02)
出血性胃炎	—	1 (0.02)	1 (0.02)
胃炎	—	4 (0.09)	4 (0.07)
腹痛	6 (0.54)	6 (0.14)	12 (0.22)
胃痛	21 (1.87)	22 (0.51)	43 (0.79)
上腹部痛	6 (0.54)	4 (0.09)	10 (0.18)
心窩部痛 (心窩部の疼痛)	6 (0.54)	10 (0.23)	16 (0.30)
胃重圧感	4 (0.36)	—	4 (0.07)
胃不快感	13 (1.16)	32 (0.74)	45 (0.83)
心窩部不快感	1 (0.09)	—	1 (0.02)
腹部不快感	—	2 (0.05)	2 (0.04)
嘔吐	4 (0.36)	4 (0.09)	8 (0.15)
嘔気	6 (0.54)	5 (0.12)	11 (0.20)
悪心	3 (0.27)	1 (0.02)	4 (0.07)
吐き気	2 (0.18)	2 (0.05)	4 (0.07)
むかつき	—	6 (0.14)	6 (0.11)
胃もたれ感	2 (0.18)	—	2 (0.04)
胸やけ	3 (0.27)	4 (0.09)	7 (0.13)
食欲不振	3 (0.27)	4 (0.09)	7 (0.13)
食思不振	—	1 (0.02)	1 (0.02)
食欲減退	1 (0.09)	1 (0.02)	2 (0.04)
下痢	8 (0.71)	1 (0.02)	9 (0.17)
軟便	1 (0.09)	—	1 (0.02)

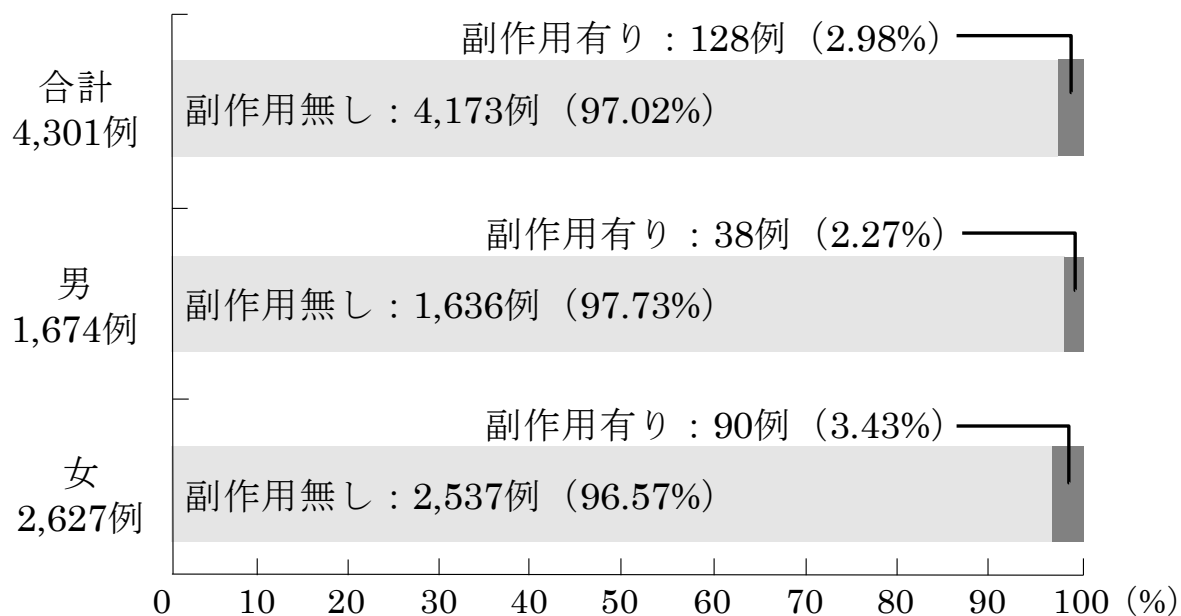
副作用の種類	発生件数		
	承認時までの調査	使用成績の調査	合計
腹 部 膨 満	1 (0.09)	—	1 (0.02)
腹 部 膨 満 感	2 (0.18)	—	2 (0.04)
便 秘	2 (0.18)	2 (0.05)	4 (0.07)
口 渴	2 (0.18)	—	2 (0.04)
口 角 炎	1 (0.09)	—	1 (0.02)
口 内 炎	1 (0.09)	3 (0.07)	4 (0.07)
口 内 の あ れ	2 (0.18)	—	2 (0.04)
舌 炎	—	1 (0.02)	1 (0.02)
口 唇 炎	1 (0.09)	—	1 (0.02)
肝臓・胆管系障害	8 (0.71)	3 (0.07)	11 (0.20)
肝 機 能 異 常	1 (0.09)	1 (0.02)	2 (0.04)
肝機能検査異常	1 (0.09)	—	1 (0.02)
肝 機 能 障 害	1 (0.09)	2 (0.05)	3 (0.06)
A S T 上 昇	3 (0.27)	—	3 (0.06)
A L T 上 昇	5 (0.45)	—	5 (0.09)
代謝・栄養障害	4 (0.36)	1 (0.02)	5 (0.09)
A L ・ P 上 昇	4 (0.36)	1 (0.02)	5 (0.09)
心拍数・心リズム障害	—	1 (0.02)	1 (0.02)
心 房 細 動	—	1 (0.02)	1 (0.02)
血管（心臓外）障害	—	1 (0.02)	1 (0.02)
発 赤	—	1 (0.02)	1 (0.02)
赤血球障害	1 (0.09)	1 (0.02)	2 (0.04)
貧 血	1 (0.09)	1 (0.02)	2 (0.04)
白血球・網内系障害	2 (0.18)	1 (0.02)	3 (0.06)
白血球減少（症）	1 (0.09)	1 (0.02)	2 (0.04)
好酸球増多（症）	1 (0.09)	—	1 (0.02)
泌尿器系障害	5 (0.45)	3 (0.07)	8 (0.15)
腎 炎	—	1 (0.02)	1 (0.02)
乏 尿	—	1 (0.02)	1 (0.02)
B U N 上 昇	4 (0.36)	—	4 (0.07)
血中クレアチニン上昇	1 (0.09)	1 (0.02)	2 (0.04)
夜 間 頻 尿	1 (0.09)	—	1 (0.02)
一般的全身障害	14 (1.25)	11 (0.26)	25 (0.46)
浮 腫	4 (0.36)	2 (0.05)	6 (0.11)
下 肢 浮 腫	—	1 (0.02)	1 (0.02)
下 腿 浮 腫	—	1 (0.02)	1 (0.02)
眼 瞼 浮 腫	—	1 (0.02)	1 (0.02)
顔 面 浮 腫	8 (0.71)	6 (0.14)	14 (0.26)
顔 面 潮 紅	1 (0.09)	—	1 (0.02)
全身倦怠（感）	2 (0.18)	—	2 (0.04)
発 熱	1 (0.09)	—	1 (0.02)

◆ 副作用頻度一覧表等
(つづき)

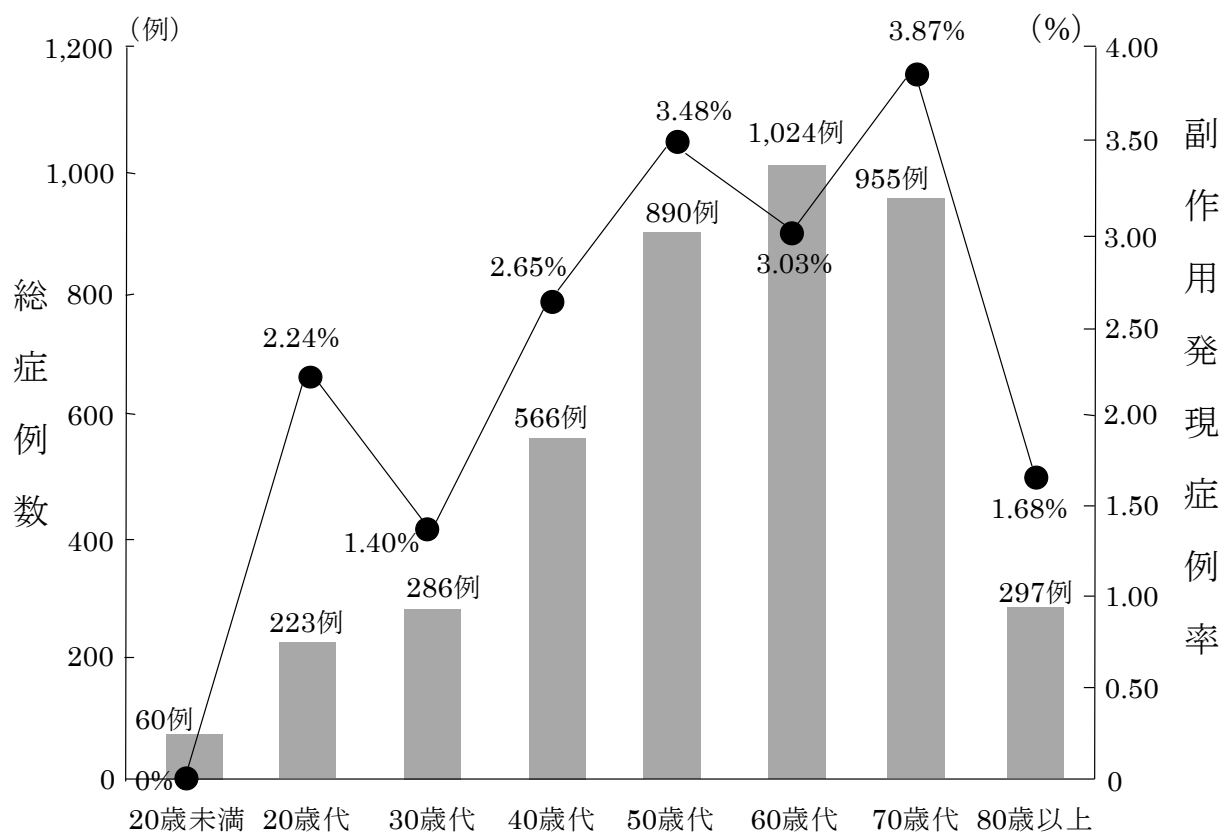
② 患者背景別副作用発現状況

本剤の使用成績調査4,301例における患者背景別副作用発現状況は以下のとおりである。

<男女別副作用発現率>



<年齢別副作用発現頻度>



<対象疾患別副作用発現頻度>

使用理由 (対象疾患)	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	その他	複数	計
総症例数	410	1,323	1,643	429	435	16	45	4,301
副作用発現症例数	23	48	31	4	18	0	4	128
副作用発現症例率	5.61%	3.63%	1.89%	0.93%	4.14%	0%	8.89%	2.98%

<併用薬別副作用発現頻度>

併用薬無し副作用発現率：0.76%（6/790例）

併用薬有り副作用発現率：3.47%（122/3,511例）

副作用症状	併用薬無し		併用薬有り	
	発現率	例数	発現率	例数
皮膚	—	0	0.20%	7
神経系	—	0	0.03%	1
聴覚・前庭	—	0	0.03%	1
精神	—	0	0.06%	2
消化管	0.76%	6	2.71%	95
肝・胆系	—	0	0.09%	3
代謝・栄養	—	0	0.03%	1
心リズム	—	0	0.03%	1
血管	—	0	0.03%	1
血液系	—	0	0.03%	1
泌尿器系	—	0	0.09%	3
一般的全身	—	0	0.31%	11

併用薬	発現率	例数
解熱鎮痛消炎剤	2.22%	11/496
ステロイド剤	5.78%	16/277
骨格筋弛緩剤	2.80%	4/143
消化器用剤	5.31%	80/1,507
循環器用剤	4.04%	9/223
代謝系用剤	3.62%	44/1,214
代謝系用剤	3.47%	74/2,133

VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

VIII-10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 処置

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。

VIII-11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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ある。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤はかまずに服用すること。

14.2.2 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。[9.1.11 参照]

VIII－12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

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^{35,36,37)}。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

Ⅸ-1. 一般薬理

ジクロフェナクナトリウムは一定量以上で中枢抑制、血圧下降、血管拡張、平滑筋緩解、自律神経系の抑制などの作用を示したが、これらは抗炎症作用の有効量と比較するとかなり大量である。ラットに0.25mg/kg以上を投与するとNa⁺、K⁺、Cl⁻イオン濃度の低下を伴う尿量の減少をきたしたが、血清イオン濃度には影響を与えていない。抗炎症剤に特徴的なラットの胃粘膜刺激作用は、2mg/kg以上の経口投与で認められる。

Ⅸ-2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

＜ジクロフェナクナトリウム＞³⁸⁾

	動物	経路	LD ₅₀ 値(mg/kg)	
			雄	雌
LD ₅₀ 値	マウス*	静脈内	116 (93 ~ 138)	137 (117 ~ 163)
		腹腔内	130 (125 ~ 146)	130 (119 ~ 139)
		皮下	530 (433 ~ 649)	390 (330 ~ 470)
		経口	420 (300 ~ 579)	470 (352 ~ 591)
	ラット*	静脈内	127 (108 ~ 151)	117 (88 ~ 143)
		腹腔内	84 (65 ~ 113)	52 (38 ~ 71)
		皮下	131 (101 ~ 177)	83 (70 ~ 96)
		経口	79 (59 ~ 112)	90 (66 ~ 122)
	ウサギ**	静脈内	>100	
		経口	157	
	イヌ**	静脈内	42	
		経口	59	

* : マウス及びラットのLD₅₀値はLitchfield-Wilcoxon法で算出した。

** : ウサギ及びイヌのLD₅₀値はBehrens-Karber法で算出した。

() : 危険率5%における信頼限界。

＜ナボールSRカプセル37.5＞³⁹⁾

5、25、125mg/kgを雄性ビーグル犬に経口投与した。5mg/kgでは変化なく、25、125mg/kgで用量に応じて嘔吐、軟便、水様性下痢、血便がみられたが、死亡例はみられず、LD₅₀値は125mg/kg以上と推察された。

(2) 反復投与毒性試験

ラットを用い、0.5、1、2、4、8、16mg/kgを1カ月間経口投与したところ、8mg/kg投与群は1カ月以内に一部(25%)が死亡、16mg/kg投与群においては1週間以内に全例が死亡したが、薬物によると思われる全身状態の異常はみられなかった。

また、0.25、0.5、1、2、4mg/kgの6カ月間経口投与では、いずれの投与群においても死亡例を認めなかった。

尿検査、血液学的検査、血液の臨床化学的検査では、異常な所見はみられず、臓器の肉眼的検索においては、死亡例を中心に腹部臓器の癒着、腸間膜リンパ肥大、脾臓肥大を認めたが、これらはジクロフェナクナトリウムによる消化管潰瘍形成に基づくものと思われる³⁸⁾。

- | | |
|--------------|--|
| (3) 生殖発生毒性試験 | マウス及びラットの胎仔器官形成期における経口投与試験（1、4mg/kg）で、外表、胸腹部諸臓器（器官）、骨格について、また出生仔の生後発育に対して特に影響を示唆する所見はみられなかった ^{40,41)} 。 |
| (4) その他の特殊毒性 | ラットで身体依存性実験において、モルヒネ様身体依存性を認めなかった ³⁸⁾ 。 |

X. 取扱い上の注意等に関する項目

X-1.	有効期間又は使用期限	有効期間：3年
X-2.	貯法・保存条件	室温保存
X-3.	薬剤取扱い上の注意点	規制区分：劇薬、処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること。
X-4.	承認条件	該当しない
X-5.	包装	100カプセル [10カプセル (PTP) × 10]
X-6.	同一成分・同効薬	同一成分薬 : ボルタレン®SRカプセル37.5mg 同効薬 : インドメタシン、メフェナム酸、ロキソプロフェンナトリウム
X-7.	国際誕生年月日	不明
X-8.	製造・輸入承認年月日及び承認番号	製造承認年月日 : 2001年6月13日 (販売名変更による) 承認番号 : 21300AMZ00458000
X-9.	薬価基準収載年月日	2001年9月7日 (販売名変更に伴う薬価収載日)
X-10.	効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	該当しない
X-11.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	公表年月日1996年12月12日 (再審査結果通知年月日) 内容：薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない
X-12.	再審査期間	1990年9月28日～1994年9月27日 (終了)
X-13.	長期投与の可否	長期投与制限医薬品に該当しない
X-14.	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	1147002N1123
X-15.	保険給付上の注意	該当しない

X I . 文 献

X I -1. 引用文献

- 1) Zandstra DF, et al.: Intensive Care Med 1983; 9(1): 21-3.
- 2) 有村義宏 ほか: 日本内科学会雑誌 1988; 77(1): 80-5.
- 3) 第十七改正日本薬局方解説書. 廣川書店; 2016. C-2054-9.
- 4) 日本薬局方医薬品情報2016. (株)じほう; 2016. p. 282.
- 5) Menasse R, et al.: Scand J Rheumatol Suppl 1978; 22: 5-16.
- 6) 久光製薬社内資料. 徐放性ジクロフェナクナトリウムカプセル (SR318) の製剤設計における各種製剤のイヌ血中濃度の推移について.
- 7) 久光製薬社内資料. ジクロフェナクナトリウム徐放製剤SR-318の臨床第一相試験.
- 8) 久光製薬社内資料. 慢性関節リウマチに対するSR-318 (ジクロフェナクナトリウム徐放性製剤) の用量設定試験.
- 9) 吉田浩 ほか: リウマチ 1988; 28(3): 188-98.
- 10) 吉田浩 ほか: 基礎と臨床 1988; 22(8): 2373-90.
- 11) 塩川優一 ほか: 抗炎症薬 基礎と臨床. 医薬ジャーナル社; 1985. p. 244-6
- 12) 久光製薬社内資料. ジクロフェナクナトリウム徐放性製剤 (SR-318) のラットにおける抗浮腫作用と腎障害作用.
- 13) 久光製薬社内資料. ジクロフェナクナトリウム徐放性製剤 (SR318) の抗炎症作用.
- 14) 高島俊行 ほか: 基礎と臨床 1972; 6(8): 1682-9.
- 15) 鶴見介登 ほか: 日薬理誌 1973; 69: 299-318.
- 16) 鶴見介登 ほか: 日薬理誌 1973; 69: 319-34.
- 17) 西森司雄 ほか: 薬理と治療 1984; 12(5): 1949-51.
- 18) 山本研一 ほか: 応用薬理 1985; 30(2): 267-92.
- 19) 藤縄智昭 ほか: 応用薬理 1978; 16(2): 353-73.
- 20) 角尾道夫 ほか: Prog Med 1989; 9(Suppl 2): 877-92.
- 21) Willis JV., et al.: Eur J Clin Pharmacol 1979; 16: 405-10.
- 22) Keith, K. H. C., et al.: J Pharm Sci 1987; 76(2): 105-8.
- 23) 真島龍興 ほか: 炎症 1995; 15(3): 255-9.
- 24) 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.
- 25) 千葉 ほか: 日本薬理学会第115年会講演要旨集 1995; 3: 14.
- 26) 厚生省薬務局: 医薬品副作用情報 1978; 32: 22-5.
- 27) 根本俊和 ほか: 日本医事新報 1977; 2798: 31-4.
- 28) 末次勸: 現代医療 1997; 9(7): 935-9.
- 29) Szczeklik A, et al.: Br Med J 1977; 2(6081): 231-2.
- 30) Cuadrado Gomez LM, et al.: Rev Clin Esp 1987; 181(4): 227-8.
- 31) Coddington C, et al.: Arthritis Rheum 1991; 34(10): 1340-1.
- 32) データベース調査結果の概要 (NDBを用いた非ステロイド性抗炎症薬による心血管系イベント発現のリスク評価) : <https://www.pmda.go.jp/files/000270714.pdf>
- 33) Ritschard T, et al.: Dtsch Med Wochenschr 1986; 111(41): 1561-4.
- 34) Ciucci AG.: Rheumatol Rehabil 1979; Suppl 2: 116-21.
- 35) Akil M, et al.: Br J Rheumatol 1996; 35(1): 76-8.
- 36) Smith G, et al.: Br J Rheumatol 1996; 35(5): 458-62.
- 37) Mendonca LL, et al.: Rheumatology(Oxford) 2000; 39(8): 880-2.
- 38) 渡辺信夫 ほか: 基礎と臨床 1972; 6(7): 1521-6.
- 39) 久光製薬社内資料. SR318のイヌを用いた強制経口投与による急性毒性試験.
- 40) 翠川修 ほか: 基礎と臨床 1972; 6(7): 1527-35.
- 41) 翠川修 ほか: 基礎と臨床 1972; 6(8): 1673-81.

X I -2.	その他の参考文献	該当資料なし
X I -3.	文献請求先	久光製薬株式会社 お客様相談室 〒135-6008 東京都江東区豊洲三丁目3番3号 TEL.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）

XⅡ. 参考資料

XⅡ-1.	主な外国での発売状況	該当しない
-------	------------	-------

XⅢ. 備考

XⅢ-1.	その他の関連資料	該当資料なし
-------	----------	--------



久光製薬株式会社