

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2018（2019年更新版）に準拠して作成

徐放性鎮痛・抗炎症剤

劇薬、処方箋医薬品
(注意-医師等の処方箋により使用すること)

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

ジクロフェナクナトリウムカプセル

剤形	硬カプセル剤
製剤の規制区分	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)
規格・含量	1カプセル中ジクロフェナクナトリウム（日局）37.5mg含有
一般名	和名：ジクロフェナクナトリウム（JAN） 洋名：Diclofenac sodium（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2008年3月13日（販売名変更による） 薬価基準収載年月日：2008年6月20日（販売名変更による） 販売開始年月日：1990年12月3日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売： 同仁医薬化工株式会社 販売： ノバルティスファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ノバルティスファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト TEL：0120-003-293 受付時間：月～金 9:00～17:30（祝日及び当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.drs-net.novartis.co.jp/

本IFは2024年10月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。
専用アプリ「添文ナビ®」でGS1バーコードを読み取ることにより、最新の電子添文等を閲覧できます。



(01)14987443328843

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「I F記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の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造販売又は販売に携わる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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。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、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	6
I-1 開発の経緯	1	(2) 包装	7
I-2 製品の治療学的特性	1	(3) 予備容量	7
I-3 製品の製剤学的特性	1	(4) 容器の材質	7
I-4 適正使用に関して周知すべき特性	1	IV-11 別途提供される資材類	7
I-5 承認条件及び流通・使用上の制限事項	1	IV-12 その他	7
(1) 承認条件	1		
(2) 流通・使用上の制限事項	1		
I-6 RMPの概要	1	V. 治療に関する項目	8
		V-1 効能又は効果	8
II. 名称に関する項目	2	V-2 効能又は効果に関連する注意	8
II-1 販売名	2	V-3 用法及び用量	8
(1) 和名	2	(1) 用法及び用量の解説	8
(2) 洋名	2	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	8
(3) 名称の由来	2	V-4 用法及び用量に関連する注意	8
II-2 一般名	2	V-5 臨床成績	8
(1) 和名（命名法）	2	(1) 臨床データパッケージ	8
(2) 洋名（命名法）	2	(2) 臨床薬理試験	8
(3) ステム	2	(3) 用量反応探索試験	8
II-3 構造式又は示性式	2	(4) 検証的試験	9
II-4 分子式及び分子量	2	1) 有効性検証試験	9
II-5 化学名（命名法）又は本質	2	2) 安全性試験	9
II-6 慣用名、別名、略号、記号番号	2	(5) 患者・病態別試験	9
		(6) 治療の使用	9
III. 有効成分に関する項目	3	1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容	9
III-1 物理化学的性質	3	2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要	9
(1) 外観・性状	3	(7) その他	9
(2) 溶解性	3		
(3) 吸湿性	3	VI. 薬効薬理に関する項目	10
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	3	VI-1 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	10
(5) 酸塩基解離定数	3	VI-2 薬理作用	10
(6) 分配係数	3	(1) 作用部位・作用機序	10
(7) その他の主な示性値	3	(2) 薬効を裏付ける試験成績	10
III-2 有効成分の各種条件下における安定性	3	(3) 作用発現時間・持続時間	11
III-3 有効成分の確認試験法、定量法	4	VII. 薬物動態に関する項目	12
IV. 製剤に関する項目	5	VII-1 血中濃度の推移	12
IV-1 剤形	5	(1) 治療上有効な血中濃度	12
(1) 剤形の区別	5	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	12
(2) 製剤の外観及び性状	5	(3) 中毒域	12
(3) 識別コード	5	(4) 食事・併用薬の影響	13
(4) 製剤の物性	5	VII-2 薬物速度論的パラメータ	13
(5) その他	5	(1) 解析方法	13
IV-2 製剤の組成	5	(2) 吸収速度定数	13
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	5	(3) 消失速度定数	13
(2) 電解質等の濃度	5	(4) クリアランス	13
(3) 熱量	5	(5) 分布容積	13
IV-3 添付溶解液の組成及び容量	5	(6) その他	13
IV-4 力価	5	VII-3 母集団（ポピュレーション）解析	13
IV-5 混入する可能性のある夾雑物	6	(1) 解析方法	13
IV-6 製剤の各種条件下における安定性	6	(2) パラメータ変動要因	13
IV-7 調製法及び溶解後の安定性	6		
IV-8 他剤との配合変化（物理化学的变化）	6		
IV-9 溶出性	6		
IV-10 容器・包装	6		

VII- 4	吸収	13	(5) 生殖発生毒性試験	36
VII- 5	分布	14	(6) 局所刺激性試験	36
	(1) 血液-脳関門通過性	14	(7) その他の特殊毒性	36
	(2) 血液-胎盤関門通過性	14		
	(3) 乳汁への移行性	14	X. 管理的事項に関する項目	37
	(4) 髄液への移行性	14	X- 1 規制区分	37
	(5) その他の組織への移行性	14	X- 2 有効期間	37
	(6) 血漿蛋白結合率	14	X- 3 包装状態での貯法	37
VII- 6	代謝	15	X- 4 取扱い上の注意	37
	(1) 代謝部位及び代謝経路	15	X- 5 患者向け資材	37
	(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率	15	X- 6 同一成分・同効薬	37
	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	15	X- 7 国際誕生年月日	37
	(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	15	X- 8 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	37
VII- 7	排泄	16	X- 9 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	37
VII- 8	トランスポーターに関する情報	16	X-10 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	37
VII- 9	透析等による除去率	16	X-11 再審査期間	37
VII-10	特定の背景を有する患者	16	X-12 投薬期間制限に関する情報	37
VII-11	その他	16	X-13 各種コード	37
			X-14 保険給付上の注意	37
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目		17	XI. 文献	38
VIII- 1	警告内容とその理由	17	XI- 1 引用文献	38
VIII- 2	禁忌内容とその理由	17	XI- 2 その他の参考文献	39
VIII- 3	効能又は効果に関連する注意とその理由	17	XII. 参考資料	40
VIII- 4	用法及び用量に関連する注意とその理由	17	XII- 1 主な外国での発売状況	40
VIII- 5	重要な基本的注意とその理由	18	XII- 2 海外における臨床支援情報	40
VIII- 6	特定の背景を有する患者に関する注意	19	XIII. 備考	41
	(1) 合併症・既往歴等のある患者	19	XIII- 1 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報その他の関連資料	41
	(2) 腎機能障害患者	21	(1) 粉碎	41
	(3) 肝機能障害患者	21	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	41
	(4) 生殖能を有する者	21	XIII- 2 その他の関連資料	41
	(5) 妊婦	21		
	(6) 授乳婦	22		
	(7) 小児等	22		
	(8) 高齢者	22		
VIII- 7	相互作用	22		
	(1) 併用禁忌とその理由	22		
	(2) 併用注意とその理由	22		
VIII- 8	副作用	26		
	(1) 重大な副作用と初期症状	26		
	(2) その他の副作用	30		
VIII- 9	臨床検査結果に及ぼす影響	33		
VIII-10	過量投与	33		
VIII-11	適用上の注意	33		
VIII-12	その他の注意	33		
	(1) 臨床使用に基づく情報	33		
	(2) 非臨床試験に基づく情報	34		
IX. 非臨床試験に関する項目		35		
IX- 1	薬理試験	35		
	(1) 薬効薬理試験	35		
	(2) 安全性薬理試験	35		
	(3) その他の薬理試験	35		
IX- 2	毒性試験	35		
	(1) 単回投与毒性試験	35		
	(2) 反復投与毒性試験	35		
	(3) 遺伝毒性試験	35		
	(4) がん原性試験	36		

I. 概要に関する項目

I-1. 開発の経緯

ボルタレン SR カプセル 37.5mg の成分であるジクロフェナクナトリウムは 1965 年にスイス CIBA-GEIGY 研究所（現ノバルティス ファーマ社）で開発されたフェニル酢酸系の非ステロイド性鎮痛・抗炎症剤である。日本では、1974 年に経口用剤としてボルタレン錠を世界に先がけて発売し、1982 年には坐剤としてボルタレンサポを発売している。ボルタレン SR カプセル 37.5mg は、持続的な効果と副作用の軽減を目的とした製剤学的研究の結果開発され 1990 年に発売されたジクロフェナクナトリウムの徐放性製剤で、1 日 2 回の服用で関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症等の慢性疾患に良好な臨床効果を発揮することが認められている。また、経皮吸収型製剤として 2000 年にボルタレンゲル、2004 年にボルタレンテープ、2006 年にはボルタレンローションが発売されている。ボルタレンブランドとして、世界 140 カ国以上で承認され、幅広く臨床に供されている（2022 年 1 月時点）。

I-2. 製品の治療学的特性

1. 非ステロイド性鎮痛・抗炎症剤の中では、インドメタシンと並んで鎮痛効果、抗炎症効果が優れている。（VI-2. 薬理作用（2）薬効を裏付ける試験成績 参照）
2. 関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症等の慢性疾患に優れた臨床効果を発揮する。（V-1. 効能又は効果 参照）
3. 速溶性顆粒と徐放性顆粒を 3：7 の割合で混合した徐放性製剤で、長時間安定した血中濃度が得られる。（VI-2. 薬理作用（3）作用発現時間・持続時間 参照）
4. 市販後の 5,068 例におよぶ使用成績調査で安全性が確立されている。（V-5. 臨床成績（6）治療的使用及びVIII-8.（2）その他の副作用の副作用種類別発現状況表 参照）
5. 重大な副作用としてショック、アナフィラキシー、出血性ショック又は穿孔を伴う消化管潰瘍、消化管の狭窄・閉塞、再生不良性貧血、溶血性貧血、無顆粒球症、血小板減少、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）、急性腎不全（間質性腎炎、腎乳頭壊死等）、ネフローゼ症候群、重症喘息発作（アスピリン喘息）、間質性肺炎、うっ血性心不全、心筋梗塞、無菌性髄膜炎、重篤な肝障害（劇症肝炎、広範な肝壊死等）、急性脳症、横紋筋融解症、脳血管障害が報告されている。（VIII-8. 副作用（1）重大な副作用と初期症状 参照）

I-3. 製品の製剤学的特性

臨床評価の高いボルタレンの徐放性製剤である。

I-4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
医薬品リスク管理計画（RMP）	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

I-5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

- (1) 承認条件 該当しない
- (2) 流通・使用上の制限事項 該当しない

I-6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

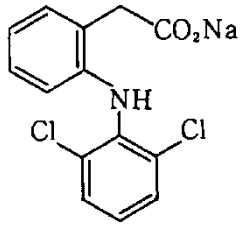
II-1. 販売名

- (1) 和名 ボルトレン[®]SR カプセル 37.5mg
- (2) 洋名 Voltaren[®] SR Capsules 37.5mg
- (3) 名称の由来 特記事項なし
SR は徐放性を意味する Slow Release のこと

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)
diclofenac (INN)
- (3) ステム (stem) 不明

II-3. 構造式又は示性式



II-4. 分子式及び分子量

(分子式) : $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ (分子量) : 318.13

II-5. 化学名 (命名法) 又は本質

Monosodium 2-(2,6-dichloroanilino)phenylacetate
(IUPAC)

II-6. 慣用名、別名、略号、 記号番号

治験番号 : SR318

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ-1. 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。吸湿性である。

(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。

溶媒	本品1gを溶かすのに必要な溶媒量（mL）
メタノール	2.4
エタノール(95)	6.5
水	58
酢酸（100）	51
ジエチルエーテル	10,000以上

（測定温度：20℃）

(3) 吸湿性

臨界相対湿度：約 52%（25℃）

(4) 融点（分解点）、
沸点、凝固点

融点：280℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

pKa：4.0

(6) 分配係数

13.4 [1-オクタノール／水（pH7.4のリン酸緩衝液）]

(7) その他の主な示性値

- 1) 吸光度： $E_{cm}^{1\%}$ (283nm) 402～442（エタノール溶液）
- 2) pH：水溶液（1→100）の pH は 6.0～8.0

Ⅲ-2. 有効成分の各種条件下における安定性

1) 各種条件下における安定性

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
温度	室温	24 ヶ月	無色透明ガラス瓶 密栓	規格内であった
	35℃	12 ヶ月		
	45℃	12 ヶ月		
	55℃	6 ヶ月		
	100℃	10 時間	無色透明ガラス瓶 開栓	
湿度	35℃75%RH	6 ヶ月	無色透明ガラス瓶 開栓	吸湿性のため、乾燥減量が増加する傾向。赤外吸収スペクトルにも変化あり。
	35℃82%RH	6 ヶ月		
光	室内散光	3 ヶ月	無色透明ガラス瓶 密栓	規格内であった
	キセノンアーク灯	96 時間		

試験項目：外観、溶状、pH（温度 100℃のみ）、乾燥減量（湿度のみ）、定量、紫外可視吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル及び類縁物質

2) 水溶液の安定性

本品を pH6、7、8、9 及び 10 の緩衝液にジクロフェナクナトリウム濃度が 0.005^W/_Vになるように溶かし、その約 10mL を無色透明ガラスアンプルに入れ、密封したものを 37℃の恒温器中に 10 日間保存し、外観及び定量の試験を行うとき、いずれもほとんど変化を認めない。

Ⅲ-3. 有効成分の確認
試験法、定量法

確認試験法：

硝酸による呈色反応

炎色反応試験法

赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

ナトリウム塩の定性反応

定量法：

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

硬カプセル剤

(2) 製剤の外観及び性状

性状	外形	大きさ (約)
白色の3号 硬カプセル		長径：15.8mm 短径：5.8mm 質量：0.27g

(3) 識別コード

表示部位：カプセル剤側面
表示内容：CG305

(4) 製剤の物性

該当しない

(5) その他

該当しない

IV-2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）
の含量及び添加剤

有効成分の含量：
1カプセル中にジクロフェナクナトリウム（日局）37.5mg（速溶部 11.25mg、徐溶部 26.25mg）を含有

添加剤：
白糖、ヒドロキシプロピルセルロース、トウモロコシデンプン、メタクリル酸コポリマーS、グリセリン脂肪酸エステル、タルク
カプセル本体にゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム、酸化チタン含有

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

IV-3. 添付溶解液の組成及び
容量

該当しない

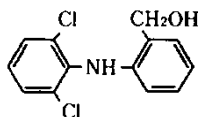
IV-4. 力価

該当しない

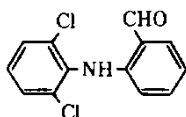
IV-5. 混入する可能性のある
夾雑物

強制分解による生成物

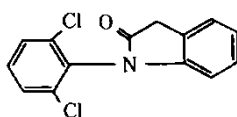
[I] 2- (2', 6'-ジクロロアニリノ) ベンジルアルコール



[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-6. 製剤の各種条件下に
おける安定性

室温での長期保存試験（試験項目：性状、定量、確認試験、崩壊試験、溶出試験）及び苛酷試験（試験項目：性状、定量、溶出試験、分解物）での結果は下表のとおりである。

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
温度	室温	39 ヶ月	無色透明ガラス瓶 開栓	規格内であった
	40℃	6 ヶ月		
	50℃	3 ヶ月	褐色ガラス瓶 密栓	
	60℃	3 ヶ月		
湿度	40℃・75%RH	6 ヶ月	褐色ガラス瓶 開栓	加温加湿下の長期保存品で 内容物の変色（淡黄色～褐色）と溶出率の上昇を認め たが、規格内であった
	50℃・75%RH	3 ヶ月		
	60℃・75%RH	3 ヶ月		
光	直射日光	3 ヶ月	無色透明ガラス瓶 密栓	直射日光 3 ヶ月で内容物に 多少の変色（淡黄色）を認め たが、規格内であった
	蛍光灯 (1,000Lux)	3 ヶ月		

IV-7. 調製法及び溶解後の
安定性

該当しない

IV-8. 他剤との配合変化
(物理化学的変化)

該当しない

IV-9. 溶出性

試験法：溶出試験法第2法
試験液：pH6.8のリン酸塩緩衝液（1→2）、900mL
回転数：毎分50回転
規格：30分間の溶出率 15～45%
70分間の溶出率 35～65%
6時間の溶出率 80%以上

IV-10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、
外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装	ボルタレン SR カプセル 37.5mg : PTP 包装 : 100 カプセル [10 カプセル 1 シート × 10]
(3) 予備容量	該当しない
(4) 容器の材質	PTP 包装 : ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔 ピロー包装 : アルミラミネート
IV-11. 別途提供される資材類	該当しない
IV-12. その他	該当しない

V. 治療に関する項目

V-1. 効能又は効果	<p>4. 効能又は効果 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、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群</p>
V-2. 効能又は効果に関連する注意	設定されていない
V-3. 用法及び用量	
(1) 用法及び用量の解説	<p>6. 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。</p>
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	<p>関節リウマチ患者を対象として、6週間連続投与によるボルタレンSRカプセル37.5mg とジクロフェナクナトリウム50mg含有徐放性カプセルの比較を二重盲検法に従って行った。その結果、いずれも高い改善率を示し、ほぼ同等の有効率が得られたが、副作用は37.5mgが50mgより少ないと評価され、1回量として37.5mgが至適用量であると判断された。</p>
V-4. 用法及び用量に関連する注意	<p>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。</p>
V-5. 臨床成績	
(1) 臨床データパッケージ	該当しない
(2) 臨床薬理試験	<p>忍容性試験</p> <p>1) 単回投与試験 健常成人男子に対し、ボルタレンSRカプセル 37.5mg 又は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。</p> <p>2) 連続投与試験 健常成人男子に対し、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回目に下痢、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。</p>
(3) 用量反応探索試験	V-3. (2)用法及び用量の設定経緯・根拠の第Ⅱ相後期用量設定試験参照。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

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 例での有効率（最終全般改善度）は下表のとおりである。

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)

数字は累積例数、（ ）内は改善率の累積%
（ノバルティス ファーマ社集計）

関節リウマチ¹⁾、変形性関節症²⁾、腰痛症³⁾、肩関節周囲炎⁴⁾及び頸肩腕症候群⁵⁾の患者を対象として、ボルタレン SR カプセル 37.5mg と、同一成分であるボルタレン錠 25mg との比較を行った。関節リウマチを対象とした患者に対しては同等以上の有効性が得られ、副作用の発現は低率であった。その他の患者に対してはほぼ同等の効果を有し、消化器系への副作用の発現に若干の軽減がみられた。

2) 安全性試験

長期投与試験⁶⁾

関節リウマチ患者を対象として、長期投与（平均 31.9 週、最長 60 週間）による長期投与試験を行った。最終全般改善度は「改善」以上が 37.3%、「やや改善」以上は 59.7%であった。副作用は 135 例中 15 例（11.1%）に認められた。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

使用成績調査

ボルタレン SR カプセル 37.5mg の市販後使用成績調査では、5,068 例中、177 例（3.49%）に 214 件の副作用が認められた。その主なものは胃痛、胃部不快感などの消化器症状であった。〔Ⅷ-8. (2) その他の副作用の副作用種類別発現状況表参照〕

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

(7) その他

該当資料なし

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

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（ロキソプロフェン等）
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）
コキシブ系化合物（セレコキシブ等）
等の非ステロイド性消炎鎮痛剤

VI-2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

炎症部位、末梢の痛覚受容器等

酸性非ステロイド性抗炎症剤は、アラキドン酸代謝におけるシクロオキシゲナーゼ（COX）の活性を阻害することにより、炎症、疼痛等に関与するプロスタグランジンの合成を阻害することとされている。COXには非誘導の構成型酵素であるCOX-1と、誘導型酵素であるCOX-2があり、COX-2は種々のサイトカイン、増殖因子などで誘導される。ジクロフェナクはCOX-1、COX-2とも阻害する非選択性のCOX阻害剤である⁷⁾。非ステロイド性抗炎症剤は、COX-2で生成されたプロスタグランジンにより誘発された疼痛、炎症及び発熱に対して効果があり、作用機序としてはプロスタグランジンの疼痛閾値低下作用の抑制による鎮痛作用、血管透過性亢進増強作用の抑制による抗炎症作用、体温調節中枢の体温のセットポイント上昇作用の抑制による解熱作用が考えられている⁸⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗炎症作用^{9)~12)}

① 急性炎症に対する作用

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

② 亜急性炎症に対する作用

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

2) 鎮痛作用^{9), 11)}

ジクロフェナクナトリウムは、Tail pinch法（モルヒネ負荷マウス）、酢酸ストレッチ法（マウス）、Randall-Selitto法（ラット）等で、多くの場合インドメタシン及びフルフェナム酸より強い鎮痛効果を示す。アジュバント関節炎疼痛（ラット）において、ジクロフェナクナトリウムの鎮痛作用は、ロキソプロフェンナトリウムよりも強い¹³⁾。また、健康成人での歯髄電気刺激法による試験（経口投与）で、ジクロフェナクナトリウム投与群（50mg投与）では、30分値で初期値の平均値に対して疼痛閾値の有意の上昇が、またプラセボ投与群に対しても30分値で有意に高いことが認められている¹⁴⁾。

3) プロスタグランジン合成阻害作用¹⁵⁾

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

<参考> 製剤の薬理学的特徴

ボルタレン SR カプセル 37.5mg の抗炎症作用は、ジクロフェナクナトリウム非徐放性製剤に比して持続的な傾向を示し（ラットカラゲニン浮腫）¹⁶⁾、本剤 3mg/kg 日 2 回経口投与は、ジクロフェナクナトリウム非徐放性製剤（原体）2mg/kg 日 3 回経口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浮腫）¹⁷⁾。

(3) 作用発現時間・
持続時間

該当資料なし

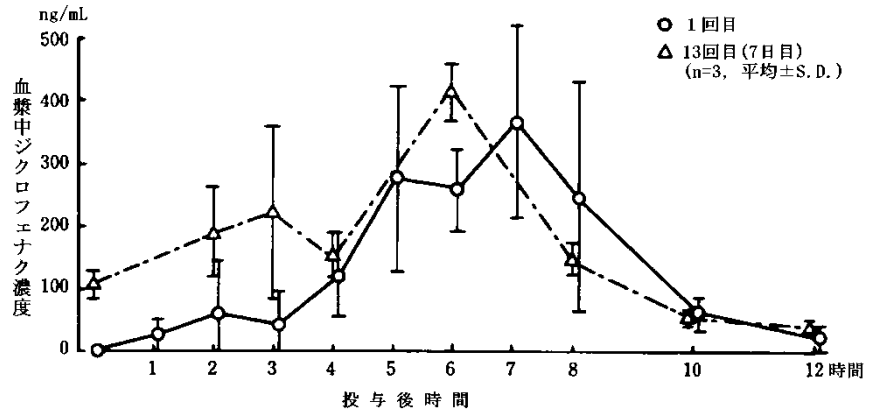
VII. 薬物動態に関する項目

VII-1. 血中濃度の推移

- (1) 治療上有効な血中濃度
- (2) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

健康成人にボルタレン SR カプセル 37.5mg を 1 回 1 カプセル、1 日 2 回食後（朝・夕）に、7 日間連続経口投与した場合の 1 回目及び 13 回目（7 日目）の平均血漿中濃度推移は下図のとおりであり、個々の血漿中濃度より算出した各薬物動態パラメータを下表に示す。¹⁶⁾



		Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₁₂ (ng/mL·hr)
1 回目	平均	436.0	7.0	1.51	1687.0
	±SD	116.4	1.0	0.38	273.9
13 回目 (7 日目)	平均	416.5	6.0	2.28	2148.9
	±SD	44.2	0.0	0.48	386.0

(n=3)

Cmax : 最高血漿中濃度 Tmax : 最高血漿中濃度到達時間
T_{1/2} : 半減期 AUC : 血漿中濃度-時間曲線下面積

- (3) 中毒域

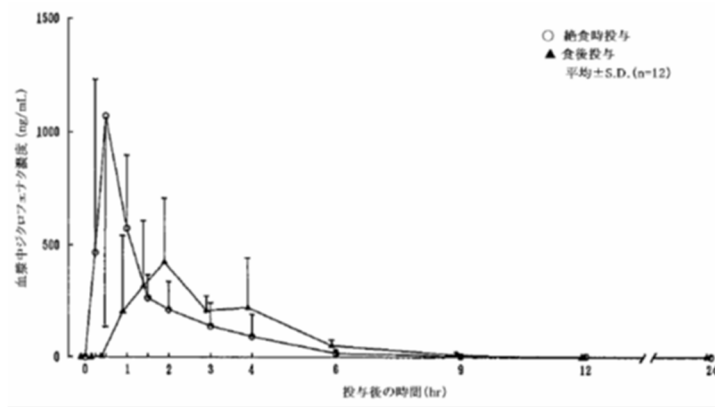
該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

<参考>

食後投与と絶食時投与¹⁸⁾の比較

ボルタレン錠 25mg、2錠を健康人 12 名に食後及び絶食時に単回投与した場合の平均血漿中濃度推移は下図のとおりであり、個々の血漿中濃度より算出した各薬物動態パラメータを下表に示す。



	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₂₄ (ng/mL·hr)
食後投与	637.8 ± 232.0	2.3 ± 1.1	1.43 ± 0.70	1,283.0 ± 315.5
絶食時投与	1,338.9 ± 760.9	0.8 ± 0.7	1.38 ± 1.72	1,473.9 ± 467.9

注) 本剤の承認されている【効能又は効果】【用法及び用量】は以下のとおりである。

【効能又は効果】

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。

VII-2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

健康成人にボルタレン SR カプセル 37.5mg を 1 回 1 カプセル、1 日 2 回食後（朝・夕）に、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）の消失速度定数は、それぞれ 0.481 ± 0.123、0.312 ± 0.066 hr⁻¹であった。¹⁹⁾

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

<参考>外国人でのデータ²⁰⁾
0.17L/kg

(6) その他

該当資料なし

VII-3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

VII-4. 吸収

<参考>外国人でのデータ²¹⁾

消化管よりほぼ完全に吸収される。また、腸肝循環は少ない。

VII-5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

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 特定の背景を有する患者に関する注意 (4) 生殖能を有する者 (5) 妊婦 (6) 授乳婦参照]

(3) 乳汁への移行性

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 及び 10ng/mL milk）。²²⁾

(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

関節リウマチ患者におけるボルタレン SR カプセル 37.5mg の関節液、滑膜、脂肪、筋肉への移行性²³⁾

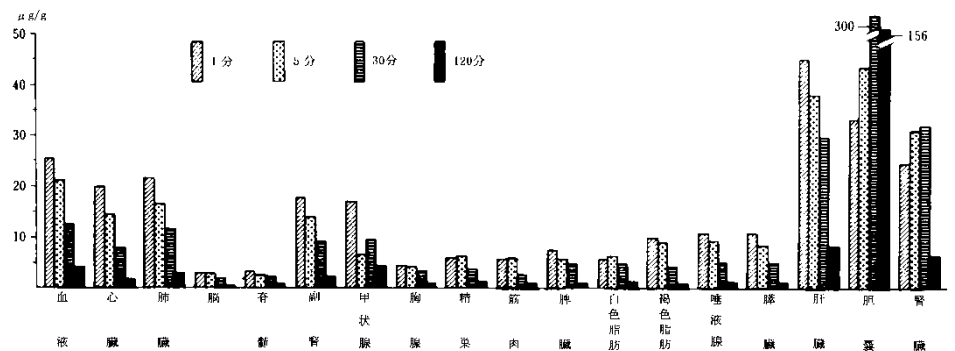
人工関節置換術を必要とする関節リウマチ患者 11 例を対象に、手術 6 時間前または 12 時間前にボルタレン SR カプセル 37.5mg を 1 カプセル（ジクロフェナクナトリウム 37.5mg 含有）を経口投与した。

平均血清中ジクロフェナク濃度は投与後 6 時間群 119.7±22.3ng/mL、投与後 12 時間群 45.6±15.2ng/mL であったのに対し、平均関節液中ジクロフェナク濃度は投与後 6 時間群 166.4±44.7ng/mL、投与後 12 時間群 100.5±17.8ng/mL といずれの群においても血清中ジクロフェナク濃度より高かった。また、炎症部位である滑膜内のジクロフェナク濃度は投与後 6 時間群 45.0±9.0ng/g、投与後 12 時間群 35.4±9.7ng/g であったのに対し、非炎症部位である脂肪組織内ジクロフェナク濃度は投与後 6 時間群 11.1±6.8ng/g、投与後 12 時間群 7.8±7.8ng/g ときわめて低い値を示した。

ボルタレン SR カプセル 37.5mg は関節液、滑膜に良好な移行を示し、かつ関節腔内に長時間維持された。

<参考>動物データ（マウス）

放射線標識化合物の ¹⁴C-ジクロフェナクナトリウム静脈内投与後のマウスにおいて各組織に速やかに移行した。血中及び血管の豊富な臓器に高濃度で分布し、肝臓、腎臓及び胆のうでの濃度が高かった。ジクロフェナク及びその代謝物の取り込みはすべての臓器で可逆的であり、いずれの臓器でも放射能は時間の経過とともに速やかに減少した。²¹⁾



(6) 血漿蛋白結合率

<参考>外国人でのデータ²⁴⁾

99.7%（平衡透析法）、このうち 99.0～99.4%が血清アルブミンと結合した。

VII-6. 代謝

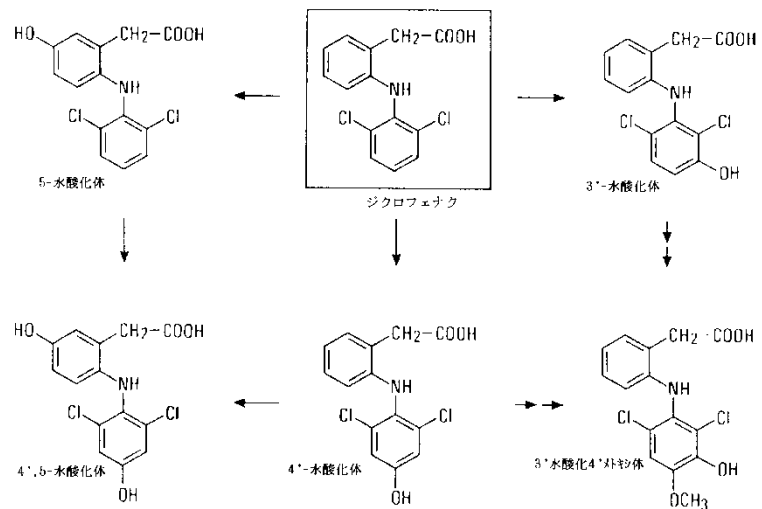
(1) 代謝部位及び代謝経路

健康成人にボルタレン SR カプセル 37.5mg を 1 日 2 回 7 日間連続投与した場合の血漿中代謝物のうち、4'-水酸化体については連続投与により蓄積性が示唆されているが、投与後 6 日までに定常状態となる。5-水酸化体及び 3'-水酸化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。¹⁹⁾

<参考>外国人でのデータ

主に肝臓において代謝される。ヒトに ¹⁴C-ジクロフェナクナトリウム 50mg を 1 回経口投与した場合の投与後 72 時間までの尿中代謝物の検索では、尿中未変化体の排泄はわずかであり、ほとんどが主に水酸化体のグルクロン酸抱合体の形で排泄される。代謝物は芳香環の水酸化体及びその抱合体、未変化体の直接抱合体であり、主要代謝物は 4'-水酸化体であった。^{25), 26)}

ヒトでの主要代謝経路を下図に²⁷⁾、また尿中代謝物の割合を次表に示す。



尿中代謝物の投与量に対する割合^{24), 28)}

未変化体の抱合体	4'-水酸化体	5-水酸化体	3'-水酸化体	4',5-水酸化体	3'水酸化4'メトキシ体
5~10%	20~30%	5~10%	<5%	5~10%	1%

(2) 代謝に関する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

<参考> *in vitro* のデータ²⁹⁾

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 倍以上、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

<参考>外国人でのデータ²⁰⁾

初回通過効果を受け、バイオアベイラビリティは 54% である。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

主代謝物である 4'-水酸化体の抗炎症作用は、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'-水酸化体は 1/30 (ラットカオリン浮腫) を示す。4'-水酸化体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、4 種の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。¹⁵⁾ 3'水酸化 4'メトキシ体の鎮痛作用も未変化体の 1/50 (マウス Writhing test) と弱い。²⁷⁾

VII-7. 排泄

(1) 排泄部位

主として尿中及び糞便中に排泄される。

(2) 排泄率

健康成人にボルタレン SR カプセル 37.5mg を 1 回 1 カプセル、1 日 2 回食後に 7 日間連続経口投与した場合、投与 1 日目の尿中排泄率（遊離型+抱合体）は、投与後 12 時間までの尿中に 4'-水酸化体が 14.2%、5-水酸化体が 5.8%、未変化体が 5.6%、3'-水酸化体が 1.1%であった。いずれも 0~2 時間での排泄はわずかであり、6~8 時間で排泄量は最大となる。¹⁹⁾

連続投与での尿中排泄は、未変化体及び各代謝物とも 1 回目と比較して高値を示す。未変化体及びこれら 3 種の代謝物の総排泄率は、投与 12 時間後で 26.8%、24 時間後で 45.7%排泄される。¹⁹⁾

<参考>外国人でのデータ³⁰⁾

健康成人に¹⁴C-ジクロフェナクナトリウム 50mg を経口又は静脈内投与した場合、投与後 12 時間で投与量の約 40%が尿中に、96 時間で約 60%が尿中に、約 30%が糞便中に排泄される。

VII-8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

VII-9. 透析等による除去率

直接血液灌流

ジクロフェナクナトリウム 750mg の過量服用例（他剤併用）で、服薬 4 時間後に DHP：直接血液灌流（ヒドロゲルを施した活性炭カラム、3.5 時間）により除去された例が報告されている。³¹⁾

服薬後時間（時間）	2.5	4 (DHP 前)	7.5 (DHP 後)	24
血漿中ジクロフェナク濃度 (μ g/mL)	9.6	2.5	0.7	-

DHP：(direct hemoperfusion) 直接血液灌流

VII-10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

VII-11. その他

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	該当しない
VIII-2. 禁忌内容とその理由	<p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>2.1 消化性潰瘍のある患者 [消化性潰瘍を悪化させる。] [9.1.2、9.1.13 参照]</p> <p>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。] [9.1.3、11.1.4 参照]</p> <p>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]</p> <p>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]</p> <p>2.5 重篤な高血圧症のある患者 [9.1.5 参照]</p> <p>2.6 重篤な心機能不全のある患者 [9.1.6、11.1.9 参照]</p> <p>2.7 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>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。] [9.1.8、11.1.7 参照]</p> <p>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]</p> <p>2.10 トリアムテレンを投与中の患者 [10.1 参照]</p> <p>[解説]</p> <p>2.1 消化管への直接刺激作用及びプロスタグランジン合成阻害作用による胃酸に対する胃・十二指腸粘膜防御能の低下等で、現在起こっている消化性潰瘍を悪化させることがあるため禁忌である。ただし、潰瘍があっても本剤を使用せざるを得ない場合があり、9.特定の背景を有する患者に関する注意9.1.13に記載されている。</p> <p>2.2 まれに血液障害が報告されており、重篤な血液の異常のある患者に副作用として血液障害が発現した場合、重篤な転帰をとる可能性があるため禁忌である。</p> <p>2.3 まれに肝障害が報告されており、重篤な肝障害のある患者に副作用として肝障害が発現した場合、重篤な転帰をとる可能性があるため禁忌である。</p> <p>2.4 末期腎不全患者では腎プロスタグランジンの作用によりかろうじて腎血流が維持されている場合がある。そのような患者に本剤を投与する場合、腎血流量が低下し急性腎不全を発症するおそれがあるため禁忌である。</p> <p>2.5、2.6 プロスタグランジン合成阻害作用に基づく腎血流低下等により Na・水分貯留（浮腫）をきたし、プロスタグランジンの血管拡張作用を抑制するため、重篤な高血圧症のある患者では血圧をさらに上昇させるおそれがあり禁忌である。心不全においては、Na・水分貯留は前負荷増大、血管拡張作用の抑制は後負荷増大となるため、重篤な心不全のある患者では症状を悪化させるおそれがあり禁忌である。</p> <p>2.7 本剤の有効成分又は添加物による過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与によりアレルギー症状を呈する可能性が高いため禁忌である。</p> <p>2.8 アスピリン喘息はアスピリンだけでなく、ほとんどの非ステロイド性消炎鎮痛剤によって誘発されるため、NSAIDs 過敏喘息などとも呼ばれている。プロスタグランジン合成阻害作用に基づく非アレルギー性の喘息で、生命を脅かす程の重症喘息発作を誘発することがあるため、既往歴の患者を含め投与禁忌である。 [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参照]</p> <p>2.9 妊婦に本剤を投与し、胎児又は新生児に影響があったとする報告があったため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与禁忌となった。 [VIII-6.特定の背景を有する患者に関する注意 (5) 妊婦参照]</p> <p>2.10 本剤とトリアムテレンとの併用で急性腎不全があらわれたとの報告があり、腎プロスタグランジン合成阻害作用がトリアムテレンの腎障害を増大すると考えられている。</p>
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-4. 用法及び用量に関連する注意」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、特に高熱を伴う幼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。〔9.1.1、9.8、11.1.1 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。

[解説]

- 8.1 非ステロイド性抗炎症剤による治療は原因療法ではなく対症療法であるため、できるだけ少量の短期間使用が原則である。
- 8.2 解熱作用を有する消炎鎮痛解熱剤（特に注射剤及び坐剤）を、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投与した場合、体温調節機能が十分に作動しないために過度の体温下降が起りやすく、それに伴う虚脱等があらわれることが報告されている。〔VIII-8. 副作用(1) 重大な副作用と初期症状 11.1.1 参照〕
- 8.3 劇症肝炎等の重篤な肝障害が報告されている。発熱、食欲不振、悪心・嘔吐、全身倦怠感、そう痒、発疹、黄疸等の薬物性肝障害の初期症状の発現に注意し、連用する場合は定期的に肝機能検査を行うことが望まれる。
- 8.4 記載どおり
- 8.5 長期投与する場合には、副作用の発現を早期に発見する上でも定期的に臨床検査を行う必要がある。また、薬物療法だけでなく、物理療法等も考慮する必要がある。

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. 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 消耗性疾患の患者

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、11.1.1 参照]

9.1.2 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]

9.1.3 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]

9.1.4 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。

9.1.5 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]

9.1.6 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]

9.1.7 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]

9.1.8 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）

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]

9.1.9 潰瘍性大腸炎の患者

症状が悪化したとの報告がある。

9.1.10 クローン病の患者

症状が悪化したとの報告がある。

9.1.11 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。

9.1.12 食道通過障害のある患者

食道に停滞し食道潰瘍を起こすおそれがある。 [14.2.2 参照]

9.1.13 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]

9.1.14 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。

9.1.15 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

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。 [9.8 参照]

[解説]

- 9.1.1 高齢者及び小児では体温調節機能や血圧調節機能が十分に作動しないために過度に体温が下降したり、血圧低下に引き続きショック症状を起こすことがあるので、観察を十分に行い、慎重に投与する必要がある。〔Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由 8.2、Ⅷ-6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (8) 高齢者、(7) 小児等参照〕
- 9.1.2 消化性潰瘍の既往は非ステロイド性抗炎症剤による潰瘍の危険因子であるため、観察を十分に行い慎重に投与する。〔Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由 2.1 参照〕
- 9.1.3 まれに副作用として血液障害が報告されており、血液の異常又はその既往歴のある患者では血液異常を悪化又は再発させるおそれがあるため慎重に投与する。〔Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由 2.2 参照〕
- 9.1.4 非ステロイド性抗炎症剤は血小板のシクロオキシゲナーゼ-1 を阻害し、血小板活性化作用を有するトロンボキサン A2 の産生を抑制し、血小板機能を低下させる。出血傾向のある患者では血小板凝集抑制による出血時間の延長が起こることがあるため慎重に投与する。
- 9.1.5、9.1.6 このような患者に投与した場合、症状の悪化をきたすおそれがあるため慎重に投与する。〔Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由 2.5、2.6 参照〕
- 9.1.7 SLE は自己免疫疾患で、ループス腎炎と呼ばれる糸球体障害を高率に合併する。SLE の患者では、本剤の腎血流量低下作用で腎障害が悪化し、クレアチニン上昇をきたすおそれがあるため慎重に投与する。
- 9.1.8 気管支喘息患者の 10%前後にアスピリン喘息患者が含まれているともいわれており、アスピリン喘息と気付かないで投与された場合、重篤なアスピリン喘息発作を起こすことがあるため、気管支喘息のある患者には非ステロイド性抗炎症剤による喘息の誘発経験を問診するなど慎重に投与する必要がある。
- 9.1.9 潰瘍性大腸炎は、大腸に原因不明の広範な非特異性の潰瘍性炎症を呈する疾患であるが、本症に非ステロイド性抗炎症剤が投与された症例において、症状の悪化をきたしたとする報告がある。
- 9.1.10 クロウン病は、原因不明の回腸末端部を好発部位とする慢性肉芽腫性炎症疾患であるが、本症を有する患者に非ステロイド性抗炎症剤が投与され、症状の悪化をきたしたとする報告がある。
- 9.1.11 臨床試験成績、市販後における副作用の自発報告、文献報告から得られたデータを解析した結果、消化管縫合不全は本剤の重要な潜在的リスクと判断した。消化管手術後の患者に本剤を投与する場合は、消化管縫合不全を起こすおそれがあることから、CCDS (Company Core Data Sheet : 企業中核データシート) の記載を踏まえ、注意喚起を追記した。
- 9.1.12 ジクロフェナクナトリウム製剤投与例でまれに食道潰瘍の報告があり、特に食道裂孔ヘルニア、心臓肥大、食道狭窄などの食道部通過障害のある患者では食道内に停滞して崩壊し、食道潰瘍を起こすことがあるので、このような患者には慎重に投与する必要がある。〔Ⅷ-11. 適用上の注意 14.2.2 参照〕
- 9.1.13 非ステロイド性消炎鎮痛剤で消化性潰瘍が起こった場合は投与中止が原則であるが、投与継続が必要な場合にはプロスタグランジン E1 誘導体であるミソプロストールで潰瘍治療を行いつつ投与を継続する。
- 9.1.14 感染症患者に用いた場合、発熱、疼痛、炎症等の臨床症状を軽減し、感染症の病状経過をみえにくくすることがある。この場合、感染は持続するため、原因療法としての適切な抗菌剤等を併用し、慎重に投与する必要がある。
- 9.1.15 腎機能障害のある患者や有効循環血液量が低下している患者に投与した場合、腎血流を維持する腎プロスタグランジンの合成阻害により腎血流量が低下し、尿量低下、浮腫、体重増加をきたすことがあるため、これらの発現に注意しながら慎重に投与する。

(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]

[解説]

腎障害のある患者や有効循環血液量が低下している患者に投与した場合、腎血流を維持する腎プロスタグランジンの合成阻害により腎血流量が低下し、尿量低下、浮腫、体重増加をきたすことがあるため、これらの発現に注意しながら慎重に投与する。 [Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由 2.3 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]

[解説]

まれに副作用として肝障害が報告されており、肝障害又はその既往歴のある患者では肝障害を悪化又は再発させるおそれがあるため慎重に投与する。 [Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由 2.4 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]

[解説]

9.5.1 胎児循環系に關与する動脈管は、主肺動脈と大動脈を接続して太く開存している筋性動脈で、右心室から駆出した血液の殆どが動脈管を通り下行大動脈へ流れるため、肺動脈への血液の流入は僅かである。動脈管は出生直後にはすべての新生児で開存しているが、肺呼吸開始による血中酸素分圧の上昇、そして動脈管の開存を維持していたプロスタグランジン E の減少に反応して速やかに収縮し、出生後 12 時間程度で機能的に閉鎖する。妊娠末期にプロスタグランジン合成阻害作用を有する非ステロイド性抗炎症剤が投与されると、出生前に動脈管が収縮し、右心室からの血液が肺動脈に流入するため、肺動脈圧と右心室圧が上昇し、肺高血圧症と右心不全を生じる。生後も肺高血圧症が持続すると、低酸素血症からチアノーゼを呈する胎児循環持続症 (PFC: Persistent Fetal Circulation、胎児循環残遺ともいう) となる。胎児動脈管は胎内で一度収縮すると、出生後に自然に閉鎖する機構が障害されるため、動脈管開存の状態となる。
妊娠末期の羊水産生源としては胎児尿が主とされており、非ステロイド性抗炎症剤による胎児の腎プロスタグランジン合成阻害で胎児尿産生が減少して羊水過少が起これと考えられている。

9.5.2 子宮筋の収縮にはプロスタグランジンが深く關与しており、非ステロイド性抗炎症剤は、プロスタグランジン合成阻害作用により子宮収縮を抑制することが知られている。また、プロスタグランジン合成阻害剤を妊娠末期に投与すると、分娩が遅延されることも報告されている。本剤の適応症である後陣痛は、この子宮収縮抑制作用の応用で、過剰な子宮収縮で痛みが強い場合に使用される。

(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。

[解説]
ジクロフェナクナトリウム製剤を 150mg/日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。〔VII-5. 分布 (3) 乳汁中への移行性参照〕

(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）

[解説]
記載どおり

(8) 高齢者

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、9.1.15、11.1.1 参照〕

[解説]
高齢者では胃腸障害、腎障害あるいは解熱目的使用時の血圧低下等の副作用があらわれやすいことが知られている。

本剤は主に代謝酵素 CYP2C9 で代謝される。

VIII-7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

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機能障害を増大すると考えられる。

[解説]
発症機序は不明であるが、トリアムテレンは腎血流量を減少させる作用を有し、このような状態下では、腎でのプロスタグランジンの合成が代償性に増加しているため、非ステロイド性抗炎症剤によるプロスタグランジン合成阻害により、腎障害を来す等の可能性が考えられている。

(2) 併用注意とその理由

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 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。

[解説]
CYP2C9 阻害作用を有するポリコナゾールと本剤との併用により、本剤の Cmax 及び AUC が増加したとの報告があり、本剤の代謝酵素 CYP2C9 が阻害されることによると考えられる³²⁾。

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 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。

[解説]

非ステロイド性抗炎症剤とニューキノロン系（NQ系）抗菌剤との併用による痙攣の発現機序は十分に解明されていないが、NQ系抗菌剤が脳内の抑制性神経伝達物質であるGABA（ γ -アミノ酪酸）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（フェンブフェンの活性代謝物：ピフェニル酢酸等）との共存下ではその阻害作用が増強されることから、GABA受容体を介する機序等が考えられている。ジクロフェナクナトリウムとNQ系抗菌剤との併用時に痙攣を生じた症例が報告されている。相互作用によって生じたかは不明であるがNQ系抗菌剤を併用する場合には痙攣の発現に十分注意し、慎重に投与する必要がある。痙攣発作の対処法としては気道を確保し、ジアゼパム等を投与する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

[解説]

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の低下（腎血流量低下による糸球体濾過の低下、尿細管分泌の低下、あるいは尿細管再吸収の促進）により血中濃度を上昇させることがある。

○リチウム製剤、ジゴキシン：併用に際してはリチウム、ジゴキシンの血中濃度モニターを行うことが望ましい。

○メトトレキサート：メトトレキサートとジクロフェナクナトリウム製剤との併用例で、メトトレキサートの血中濃度が上昇し、メトトレキサート中毒を生じたとする報告がある。メトトレキサート中毒は重篤であるので、十分な注意が必要である。

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。

[解説]

- 1) アスピリンと併用した場合、ジクロフェナクナトリウムの血中濃度が低下する³³⁾一方、アスピリンの尿中排泄量が増加するとの報告があり、相互に作用が減弱されることがある³⁴⁾。しかし、本相互作用は薬物動態上のものであり、臨床的意義は少ないとの報告もみられている³⁵⁾。なお、この相互作用はアスピリンの鎮痛用量における報告で、抗血栓剤として使用する場合の低用量投与における相互作用は報告されていない。
- 2) 記載どおり

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

[解説]

非ステロイド性抗炎症剤及び副腎皮質ステロイド剤はいずれも消化性潰瘍等を起こすことがあり、両剤を併用した場合、これら胃腸障害等がよりあらわれやすい。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
降圧剤 β-遮断剤 ACE 阻害剤 アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤等	これらの薬剤の降圧作用を減弱することがあるので、用量に注意すること。 腎機能を悪化させるおそれがある。	本剤の腎プロスタグランジン合成阻害作用により、これらの薬剤の血圧低下作用を減弱するおそれがある。 プロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量が低下するためと考えられる。 危険因子：高齢者

[解説]

- 1) 非ステロイド性抗炎症剤には、腎プロスタグランジン合成阻害作用による腎血流低下作用等に基づく Na・水分貯留作用があり、そのため降圧剤の降圧効果を減弱するおそれがある。
- 2) これらの降圧剤は、輸出細動脈を拡張させ、糸球体濾過量を低下させる。本剤は、腎プロスタグランジン合成阻害作用により腎血流量を低下させると考えられるため、これらの薬剤との併用により腎機能を悪化させる恐れがある。なお、非ステロイド性消炎鎮痛剤と ACE 阻害剤の相互作用に関する海外文献報告がある³⁶⁾。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

[解説]

非ステロイド性抗炎症剤には、腎プロスタグランジン合成阻害作用による腎血流低下作用等に基づく Na・水分貯留作用があり、そのため利尿剤の利尿効果及び降圧効果を減弱するおそれがある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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ると考えられる。 危険因子：腎機能障害

[解説]

本剤の腎プロスタグランジン合成阻害作用により、Na 貯留による降圧効果の減弱、カリウム貯留による血清カリウム値上昇が考えられる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 デフィプロチド	出血の危険性が增大すると の報告がある。血液凝固能 検査等出血管理を十分に行 う。	本剤の血小板機能阻害作用と これらの薬剤の作用により、 出血の危険性が增大する。

[解説]

経口抗凝血剤アセノクマリン（本邦未発売）とジクロフェナクナトリウム製剤との併用により抗凝血作用が増強され、肺出血を生じたとする報告がある。³⁷⁾ 本邦ではクマリン系抗凝血剤はワルファリンのみであるが、ジクロフェナクのプロスタグランジン合成阻害による血小板凝集の抑制が抗凝血作用の増強に関与すると考えられるので、抗凝血剤及び抗血小板薬と併用する場合には血液凝固能検査等出血管理には十分注意する必要がある。抗血小板薬においてもワルファリンと同様に注意する必要がある。肝類洞閉塞症候群治療薬のデフィプロチドナトリウムは、凝固・線溶系の各種因子に影響すると考えられており、本剤との併用により出血リスクを増大させるおそれがあることから、デフィプロチドナトリウム製剤添付文書との整合性を図り、追記した。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シクロスボリン	シクロスボ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、本剤はシクロスボ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。

[解説]

シクロスボリンによる腎毒性は、糸球体の血管収縮による糸球体濾過量の低下、血管間質性毒性等に起因するとされている。これら腎毒性の成因としてシクロスボリンによるレニン・アンジオテンシン系の活性上昇や、プロスタグランジン合成阻害、交感神経系の活性上昇等の関与が考えられている。非ステロイド性抗炎症剤は、腎でのプロスタグランジン合成阻害等による腎障害を起こすことがあり、両剤の併用は相加的に腎毒性を増強すると考えられ、また併用により高カリウム血症が相互に増強されると考えられるため、十分な注意が必要である。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

[解説]

記載どおり

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

[解説]

本剤はフェニル酢酸誘導体の Na 塩で、溶液中では解離して陰イオンとなるため、コレステラミンと結合して消化管からの吸収が遅延・抑制される可能性がある。

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。

[解説]

血小板はセロトニンを合成できないため、腸内細胞で産生されたセロトニンを取り込んで蓄えている。血管が損傷されて血小板凝集が起こる際にはセロトニンが放出され、他の血小板を活性化させるとともに血管の収縮が起こり血小板による止血がなされるとされている。

SSRI は血小板がセロトニンを取り込むトランスポーターを阻害し、血小板内のセロトニンを減少させるため、血小板凝集を阻害するが、非ステロイド性抗炎症剤もセロトニンと同様な機序で止血に作用するトロンボキササン A2 の合成を阻害するため、両薬剤の併用で出血傾向が増強すると考えられる。

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。

(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（蕁麻疹、血管浮腫、呼吸困難等）があらわれることがある。
[8.2、9.1.1、9.8 参照]

[解説]

ショックは、IgE 抗体を介する即時型(I 型)アレルギーに基づくものと、解熱時の発汗で生じた循環血液量の減少による薬理作用に基づくものの2つのタイプが考えられている。いずれにしてもショックの病態の基本は、急激な全身性の循環不全による生体機能異常を呈する症候群で、まずは一般的治療法として気道確保（気管内挿管、人工呼吸器の使用、酸素投与）、血管確保（輸液投与）及び心機能改善（昇圧薬等の投与）が行われる。

薬剤性アナフィラキシー反応とは、医薬品（治療用アレルゲンなども含む）などに対する急性の過敏反応により、医薬品投与後通常 5～30 分以内で、死に至りうる全身の過敏反応で、特徴的徴候として、急速に悪化する致命的な気道、呼吸、または循環の異常があり、通常は皮膚と粘膜変化を伴うものとされている。蕁麻疹などの皮膚症状、消化器症状、呼吸困難などの呼吸器症状が、同時または引き続いて複数臓器に現れることをいう。さらに、血圧低下が急激に起こり意識障害等を呈することをアナフィラキシー・ショックと呼び、この状態は生命の維持上危険な状態である。

医薬品の投与数分から通常は 30 分以内に、蕁麻疹や掻痒感、紅斑・皮膚の発赤などの全身的な皮膚症状がみられ、これが初発症状のことが多く、最も重要な早期の症状である。

【早期発見と早期対応】

- ・医薬品の投与後に上記の兆候が現れた場合、当該医薬品の投与を継続中であればただちに中止する。血圧測定、動脈血酸素分圧濃度測定を行いつつ、血管確保、心電図モニター装着、酸素投与、気道確保の準備を行う。
- ・犬吠様咳そう、呼吸困難、喘鳴、チアノーゼなどの呼吸器症状がみられれば、0.1%アドレナリンの筋肉内注射(通常0.3~0.5 mL、小児：0.01 mL/kg、最大0.3 mL)を行う。
- ・筋肉注射後 15 分たっても改善しない場合、また途中で悪化する場合などは追加投与を考慮する。
- ・抗ヒスタミン薬、副腎皮質ステロイド薬、気管支拡張薬の投与を考慮する。
- ・反復するリスクの高いケースでは医療機関に到着する前にこれらを自己投与できるよう指導する。

(厚生労働省重篤副作用疾患別対応マニュアルより抜粋)

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)

[9.1.2 参照]

[解説]

消化管への直接刺激作用及びプロスタグランジン合成阻害作用による胃酸に対する胃・十二指腸粘膜防御能の低下等により消化性潰瘍を生じる。下部腸管障害(小腸及び大腸潰瘍)も報告され、発症機序は不明であるが、胃酸は関連しないため、その治療にプロトンポンプ阻害薬は無効である。なお、潰瘍が起こっても本剤の鎮痛効果のために疼痛を自覚しないことも多く、消化管出血に伴う黒色便や貧血症状等に注意する必要がある。消化管潰瘍が発症した場合は投与中止が原則で、胃・十二指腸潰瘍では通常の潰瘍治療を行う。〔VIII-8. 副作用(1) 重大な副作用と初期症状参照〕

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。 [9.1.2 参照]

[解説]

小腸・大腸の潰瘍等の下部腸管障害から、腸管内腔の狭窄・閉塞を来たすことがある。吐き気・嘔吐、腹痛、腹部膨満等の症状に注意する必要がある。

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、9.1.3 参照]

[解説]

一般に赤血球、顆粒球、血小板の減少は末梢血又は骨髄中の細胞に対するアレルギー反応や、骨髄への直接毒性作用により生じるとされている。貧血症状(息切れ等)、感染症症状(発熱等)、出血傾向(点状出血)の血液障害の初期症状あるいは溶血性貧血にあつては黄疸があらわれた場合には、投与を中止し、顆粒球減少による感染症に対しては適切な抗生剤を、また血小板減少による出血傾向に対しては止血剤等を投与し、障害が高度の場合には、障害を受けている血液成分の輸血等を行う。

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)

[解説]

中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)

広範囲な紅斑と、全身の 10%を超える水疱、表皮剥離・びらんなどの顕著な表皮の壊死性障害を認め、高熱 (38℃以上) と粘膜疹を伴い、その大部分は薬剤性と考えられている。治療は、まず被疑薬を中止する。熱傷に準じた治療、補液・栄養管理、感染防止、嚴重な眼科的管理が重要である。薬物療法として、ステロイド全身投与、高用量ヒト免疫グロブリン静注、血漿交換療法などが有効である。

皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)

発熱 (38℃以上) を伴う口唇、眼結膜、外陰部などの皮膚粘膜移行部における重症の粘膜疹及び皮膚の紅斑で、しばしば水疱、表皮剥離などの表皮の壊死性障害を認め、その多くは、薬剤性と考えられている。まず被疑薬の服用を中止する。嚴重な眼科的管理、皮疹部および口唇・外陰部粘膜の局所処置、補液・栄養管理、感染防止が重要である。薬物療法として、ステロイド全身投与、高用量ヒト免疫グロブリン静注、血漿交換療法などが有効である。

紅皮症 (剥脱性皮膚炎)

紅皮症、剥脱性皮膚炎の多くは顔面の潮紅、皮疹を初発とし、全身に拡大して大量の鱗屑が剥離し、高熱、リンパ節腫大等を呈する。治療として、副腎皮質ステロイド剤等の投与を行う。

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、9.2.1、9.2.2 参照]

[解説]

本剤による腎障害は腎プロスタグランジン合成阻害作用による腎血流量低下等による機能的腎不全 (Na・水分貯留、浮腫、高K血症等) とアレルギーによる間質性腎炎、ネフローゼ症候群等がある。腎障害が発現した場合には投与を中止するなど適切な処置を行う。

11.1.7 重症喘息発作 (アスピリン喘息) (頻度不明)

[2.8、9.1.8 参照]

[解説]

アスピリン喘息は、アラキドン酸代謝産物で強力な気管支平滑筋収縮作用を有するシステインロイコトリエン (ロイコトリエン C4、D4、E4) の過剰産生が原因で、発作防御因子として作用するプロスタグランジン E2 の産生が、非ステロイド性抗炎症剤のシクロオキシゲナーゼ-1 阻害作用により減少することが引き金となって誘発されるとされている。処置としては一般喘息と同じく、アドレナリン皮下注、気管支拡張剤吸入呼吸管理等を行う。

11.1.8 間質性肺炎 (頻度不明)

[解説]

一般に薬剤性の間質性肺炎の発症機序はアレルギー性と直接的な細胞毒性に大別されるが、本剤での間質性肺炎の機序は不明である。通常、原因薬剤の投与中止により、比較的速やかに症状の改善がみられる例が多いが、副腎皮質ステロイド剤が用いられることもある。

11.1.9 うっ血性心不全（頻度不明）

[2.6、9.1.6 参照]

[解説]

基礎に心疾患を有する患者において、Na・水分貯留作用が誘因となり心不全をきたした報告がある。心不全が発症した場合は、投与を中止し、フロセミド等の投与を行う。
〔Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由 2.6 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。 [9.1.7 参照]

[解説]

通常はウイルス性髄膜炎を指すが、薬剤が関連する場合もある。発現機序としては、免疫学的機序による過敏反応などが考えられている。イブプロフェンでの発症例が多く、しかも全身性エリテマトーデス (SLE) や混合性結合組織病 (MCTD) 患者に多いという特徴がある。代表的な症状は、発熱、頭痛、嘔吐、項部硬直などである。通常、投与中止により速やかに回復するが、症状の程度により副腎皮質ステロイド剤等を投与する。

11.1.11 重篤な肝機能障害（頻度不明）

肝機能障害（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]

[解説]

多くの患者で投与開始 6 ヶ月以内に発現し、1 年以降の発現はまれである。肝細胞障害型が多く、胆汁うっ滞型は少ない。本剤による肝障害の機序としては、代謝における特異体質が関連し、代謝産物の直接毒あるいはアレルギー反応で肝障害が発現すると考えられている。

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。

[解説]

急性脳症は感染症に続発して生じることが多く、高熱を伴うウイルス感染症の急性期に、多くは痙攣を伴い、急激に意識障害を呈する疾患で、その原因が特定できない場合に「急性脳症」という用語が用いられる。初期症状として痙攣、意識障害、激しい嘔吐等がみられる。

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。

[解説]

横紋筋融解症は骨格筋細胞の融解や壊死により筋肉細胞成分が血中へ流出した病態で、流失した大量のミオグロビンにより尿細管に負荷がかかるため、急性腎不全を併発することが多い。主徴は筋痛、筋力低下、ミオグロビン尿（赤褐色）で、クレアチンキナーゼ (CK) の上昇などの検査値異常もみられる。まれに呼吸筋が障害され、呼吸困難となる場合がある。本剤での発症機序は不明である。すみやかな対応（服用中止、輸液療法、血液透析など）により腎機能の保護をはかり、回復の可能性を高める必要がある。

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症事象があらわれることがある。

[解説]

匿名医療保険等関連情報データベース（NDB）を用いた非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）による心血管系イベント発現のリスク評価より、NSAIDs は心筋梗塞、脳血管障害等の心血管系イベント発現のリスク増加傾向が示唆された³⁸⁾。

本剤は、血小板のシクロオキシゲナーゼ-1 を阻害し、血小板活性化作用を有するトロンボキサン A2 の産生を抑制し、血小板凝集抑制薬として作用する一方で、血管内皮のシクロオキシゲナーゼ-2 を阻害し、血小板活性化抑制作用を有するプロスタグランジン I2 の産生を抑制し、血小板凝集促進薬として作用する。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	1%～5%未満	1%未満	頻度不明
消化器	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、膵炎、食道障害、吐血、下血
血液	—	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	蕁麻疹、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
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

[解説]

1) 消化器

Ⅷ-8. 副作用(1) 重大な副作用と初期症状の 11.1.2、11.1.3 参照。本剤による膵炎の報告があるが、発症機序は明らかではない。

2) 血液

Ⅷ-8. 副作用(1) 重大な副作用と初期症状 11.1.4 参照。血小板のシクロオキシゲナーゼ-1 阻害作用により血小板凝集を可逆的に抑制し、出血時間を延長させることがある。本剤投与中の貧血は胃腸出血が原因となっている場合があり、内視鏡検査や便潜血反応により胃腸出血の有無を確認する必要がある。

3) 肝臓

Ⅷ-8. 副作用(1) 重大な副作用と初期症状の 11.1.11 参照。

4) 腎臓

Ⅷ-8. 副作用(1) 重大な副作用と初期症状の 11.1.6 参照。

5) 皮膚

Ⅷ-8. 副作用(1) 重大な副作用と初期症状の 11.1.5 参照。本剤による皮膚障害の危険性は投与開始初期が最も高く、ほとんどが1カ月以内に発現する。発疹、粘膜障害あるいは過敏症状がみられた場合には、直ちに投与を中止する必要がある。

6) 過敏症

紫斑は真皮内あるいは皮下組織への出血で、アレルギー性紫斑ではアレルギーによる細小血管の壊死性血管炎により出血が起こると考えられている。蕁麻疹は皮膚の真皮乳頭層及び乳頭下層の血管拡張とその透過性亢進によって血管から血漿蛋白が真皮内に流失して限局した浮腫すなわち膨疹を形成したものであり、血管浮腫は同様の変化が真皮下層及び皮下組織内に起きたもので、両者とも即時型アレルギーで生じる場合が多い。発疹等の過敏症は通常、原因薬剤の投与中止にて比較的早期に消退傾向に向かうことが多いが、症状の程度により抗ヒスタミン剤、副腎皮質ステロイド剤等を投与する。本剤に特異的な発疹のパターンは報告されておらず、また他剤との交叉過敏性も報告されていない。なお、非ステロイド性抗炎症剤が腸管粘膜の透過性を亢進させ、食物アナフィラキシーの誘引となることがあると報告されている。

7) 精神・神経系

本剤による精神神経の副作用が報告されているが、発症機序は明らかではない。

8) 感覚器

本剤による聴覚障害、視覚異常、耳鳴、味覚障害が報告されているが、発現機序は明らかではない。

9) 循環器

非ステロイド性抗炎症剤には Na・水分貯留作用があり、それが血圧上昇に関連すると考えられている。血圧低下は、ボルタレンサボを解熱目的で使用した場合に特に多く報告されており、解熱時の発汗で循環血液量が減少し、その結果として心拍出量が減少して血圧が低下すると考えられている。

10) その他

浮腫は非ステロイド性抗炎症剤の有する腎プロスタグランジン合成阻害作用による Na・水分貯留作用で起こるものと考えられている。〔Ⅷ-8. 副作用(1) 重大な副作用と初期症状の 11.1.6 参照〕

国内臨床試験における副作用

	承認時迄の調査	使用成績の調査*
調査施設数	304	510
調査症例数	1,121	5,068
副作用発現症例数	113	177
副作用発現件数	155	214
副作用発現症例率	10.08%	3.49%

副作用の種類	副作用発現例数(%)		副作用の種類	副作用発現例数(%)	
	承認時迄の調査	使用成績の調査		承認時迄の調査	使用成績の調査
【皮膚・皮膚付属器官障害】	6(0.54)	11(0.22)	【肝臓・胆管系障害】	8(0.71)	13(0.26)
湿疹		2(0.04)	急性肝炎		1(0.02)
発疹	2(0.18)	3(0.06)	肝障害		3(0.06)
顔面皮疹		1(0.02)	肝機能異常	1(0.09)	1(0.02)
皮疹		3(0.06)	肝機能検査異常	1(0.09)	
痒疹	1(0.09)		肝機能障害	1(0.09)	3(0.06)
かゆみ		1(0.02)	AST (GOT) 上昇	3(0.27)	3(0.06)
そう痒感	3(0.27)	1(0.02)	ALT (GPT) 上昇	5(0.45)	3(0.06)
【中枢・末梢神経系障害】	2(0.18)		胆嚢炎		1(0.02)
頭痛	1(0.09)		【代謝・栄養障害】	4(0.36)	2(0.04)
頭重(感)	1(0.09)		ALP 上昇	4(0.36)	2(0.04)
【視覚障害】		1(0.02)	【呼吸器障害】		2(0.04)
視覚異常		1(0.02)	呼吸困難		1(0.02)
【聴覚・前庭障害】		3(0.06)	間質性肺炎の悪化		1(0.02)
耳鳴		2(0.04)	【赤血球障害】	1(0.09)	2(0.04)
耳閉感		1(0.02)	貧血	1(0.09)	1(0.02)
【その他の特殊感覚障害】		2(0.04)	血液障害		1(0.02)
味覚異常		1(0.02)	【白血球・網内系障害】	2(0.18)	5(0.10)
異味感		1(0.02)	好酸球増多(症)	1(0.09)	3(0.06)
苦味		1(0.02)	白血球減少(症)	1(0.09)	2(0.04)
【精神障害】	3(0.27)	1(0.02)	【泌尿器系障害】	5(0.45)	5(0.10)
眠気	3(0.27)		急性腎不全		1(0.02)
不眠(症)		1(0.02)	腎機能悪化		1(0.02)
【消化管障害】	80(7.14)	131(2.58)	腎機能障害		1(0.02)
口唇炎	1(0.09)		BUN 上昇	4(0.36)	
口内炎	1(0.09)	5(0.10)	血中クレアチニン上昇	1(0.09)	1(0.02)
アフタ性口内炎		1(0.02)	尿量減少		1(0.02)
口内のあれ	2(0.18)		夜間頻尿	1(0.09)	
口角炎	1(0.09)	2(0.04)	【一般的全身障害】	14(1.25)	14(0.28)
口渇	2(0.18)		浮腫	4(0.36)	2(0.04)
嘔気	6(0.54)	1(0.02)	顔面浮腫	8(0.71)	7(0.14)
悪心	3(0.27)	4(0.08)	顔面腫張		1(0.02)
嘔吐	4(0.36)	6(0.12)	下肢浮腫		1(0.02)
胸やけ	3(0.27)	3(0.06)	胸部圧迫感		1(0.02)
吐き気	2(0.18)	1(0.02)	発熱	1(0.09)	
むかつき		4(0.08)	全身けん怠(感)	2(0.18)	1(0.02)
胃もたれ感	2(0.18)	1(0.02)	顔のほてり		1(0.02)
食欲不振	3(0.27)	6(0.12)	顔面潮紅	1(0.09)	
食欲減退	1(0.09)	3(0.06)	熱感		1(0.02)
胃重圧感	4(0.36)	2(0.04)			
胃重感		1(0.02)			
胃不快感	13(1.16)	31(0.61)			
心窩部痛	6(0.54)	6(0.12)			
心窩部不快感	1(0.09)	1(0.02)			
上腹部痛	6(0.54)	4(0.08)			
胃痛	21(1.87)	32(0.63)			
胃炎		6(0.12)			
胃潰瘍	2(0.18)	3(0.06)			
十二指腸潰瘍		2(0.04)			
腹痛	6(0.54)	11(0.22)			
腹部不快感		2(0.04)			
腹部膨満	1(0.09)	1(0.02)			
腹部膨満感	2(0.18)				
胃腸障害		4(0.08)			
下痢	8(0.71)	4(0.08)			
軟便	1(0.09)				
便秘	2(0.18)	2(0.04)			

*使用成績の調査(調査期間:1990年9月~1994年9月末)

		<p>ボルタレン SR カプセル 37.5mg の市販後使用成績調査 5,068 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。</p> <p>1) 性・年齢 女性での副作用発現頻度 (4.10%) は男性 (2.46%) に比べて有意に高かった。年齢別では、65 歳以上 (4.21%) の高齢者でやや発現頻度が高かったが、有意ではなかった。</p> <p>2) 投与対象疾患 関節リウマチ (8.23%) での発現頻度が有意に高かった。</p> <p>3) 合併症・併用薬 合併症を有する症例での副作用発現頻度 (4.55%) が合併症の無い症例 (3.13%) よりも有意に高かった。また、併用薬「有」 (4.00%) が「無」 (1.59%) よりも有意に高く、特にステロイド剤併用例 (6.15%) での発現頻度が高かった。</p> <p>4) 一日投与量・投与期間 一日投与量別、投与期間ともに特に差は認められなかった。</p>
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	<p>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。</p>
		[解説] 記載どおり
VIII-11.	適用上の注意	<p>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。</p> <p>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。 [9.1.12 参照]</p>
		[解説] 服用時：薬剤性食道潰瘍は、食道内に停滞した薬剤が崩壊し、潰瘍を呈するもので、その殆どが服用方法に問題があった症例である。従って、服用にあたっては十分な水を取り、就寝直前の服用等には十分な注意が必要である。 [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 9.1.12 参照] 薬剤交付時：患者が PTP 包装から薬剤を取り出さずにそのまま飲み込んだ症例が増加傾向にあり、このような誤嚥を予防するためには服薬指導が大切である。PTP は台紙が鋭利なため、長期間介在すると食道穿孔を起こす危険性がある。
		○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。 [VIII-5. 重要な基本的注意とその理由 8.4 参照]
VIII-12.	その他の注意	
	(1) 臨床使用に基づく情報	<p>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。 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。</p>

[解説]

- 15.1.1 肝性ポルフィリン症は腹痛等の腹部症状、四肢麻痺等の神経症状、不安等の精神症状が3症候である。ポルフィリン症での薬剤投与の安全性を検討した文献（ラット）³⁹⁾において「ジクロフェナクは遺伝性の肝性ポルフィリン症の患者に投与した場合、発作誘発の危険を伴うと考えられる」と結論されており、本剤によるポルフィリン症発作誘発の機序は、ポルフィリンの前駆物質（ δ -アミノレブリン酸）の蓄積が考えられている。
- 15.1.2 ジクロフェナクナトリウムを含む非ステロイド性消炎鎮痛剤を長期間投与されている関節リウマチ患者等で、原因不明の不妊症と診断され、非ステロイド性消炎鎮痛剤中止後妊娠を認めたとの報告があり、主な機序として、非ステロイド性消炎鎮痛剤が排卵に関与しているプロスタグランジンの合成を阻害する影響が考えられる^{40)~42)}。

(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. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 一般薬理

1) 解熱作用⁴³⁾

ジクロフェナクナトリウムは酵母による発熱（ラット）を低用量で抑制し、その作用はフェニルブタゾンより明らかに強く、インドメタシンよりやや強い。

2) 血小板凝集阻害作用⁴⁴⁾

ヒト血小板を用いた *in vitro* 試験で、コラーゲン起因性凝集及びADP 起因性第2相凝集阻害作用が認められており、この阻害作用はスルフィンピラゾン、フェニルブタゾン、オキシフェンブタゾンよりも強い。

3) 関節軟骨への影響⁴⁵⁾

ウサギの関節軟骨細胞を用いた *in vitro* 試験においてジクロフェナクナトリウムは、ヒトに75mgを単回投与した場合の血中濃度又は滑液中濃度に相当する濃度では、軟骨プロテオグリカンの生合成に影響を及ぼさない。

4) 胃粘膜に対する影響^{9), 11)}

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。

5) その他の作用^{10), 46)}

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、自律神経系の抑制等の作用を示すが、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来すが、血中電解質濃度には影響を与えない。

(3) その他の薬理試験

胎児の動脈管収縮作用⁴⁷⁾

妊娠満期ラットを用いた経胎盤性胎性期動脈管収縮作用の実験では、臨床常用量投与により高度の動脈管収縮作用（動脈管/主肺動脈内径比：0.4～0.7）が認められている。

IX-2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

LD₅₀ 値 (mg/kg) は下表のとおりである。

投与経路	動物種	マウス		ラット	
	性	雄	雌	雄	雌
経口		135	145	51.5	61.0
腹腔内		255	250	97.0	64.0

(2) 反復投与毒性試験

ラットにジクロフェナクナトリウムを0.5、1、2、4、8及び16mg/kgを1カ月間、また0.25、0.5、1、2及び4mg/kgを6カ月間経口投与した実験では、8mg/kg投与群で1カ月以内に一部(25%)が死亡し、16mg/kg投与群で全例が1週間以内に死亡している。しかし、全身状態に薬物によると思われる異常な症状はみられていない。臓器の肉眼的所見では、主として死亡例において、消化管の潰瘍形成に伴う腹部臓器の癒着、腸間膜リンパ肥大、脾臓肥大がみられ、また病理組織学的所見では、死亡例で消化管粘膜に壊死あるいは炎症像がみられている。その他、尿検査、血液学的検査、血液の臨床化学的検査では、著変は認められていない⁴⁸⁾。

(3) 遺伝毒性試験

ボルタレンおよび主要代謝物4種について、数多くの変異原性試験がなされており、そのいずれにおいても陰性の結果が得られている。さらに、染色体異常を指標とした細胞遺伝学的試験などもおこなわれているが、いずれにおいても染色体に影響は認められていない。

(4) がん原性試験	RAIf ラットを 1 群 90 匹ずつ、雌雄各 5 群設け、ボルタレンをそれぞれ 0、0.25、0.5、1.0、2.0mg/kg/日、2 年間投与した実験では、自然発生性の変化のみが認められ、発癌性は認められなかった。
(5) 生殖発生毒性試験	ジクロフェナクナトリウム 1~4mg/kg をマウス及びラットの器官形成期に経口投与した実験では胎仔の外表、胸腹部諸器官及び内臓、骨格についてはなんら異常は認められず、出生仔の生後発育についても影響はみられていない。また、妊娠母体の体重増加度、着床数、胎仔死亡率には、薬物投与各群と対照群との間に有意の差は認められていない ⁴⁹⁾ 、 ⁵⁰⁾ 。
(6) 局所刺激性試験	1%溶液をウサギの腹部皮膚皮内に注射すると注射部位に持続性の膨疹と壊死様変化を生じた。
(7) その他の特殊毒性	依存性 ⁴⁸⁾ ラットに 2mg/kg を 69 日間連続経口投与及び 0.25mg/kg から 1 週毎に増量して 5 週目以降 3.4mg/kg として計 10 週間連続経口投与した実験では、モルヒネ様の身体依存性は認められていない。

X. 管理的事項に関する項目

X-1.	規制区分	製 剤：ボルタレン SR カプセル 37.5mg 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 有効成分：ジクロフェナクナトリウム 劇薬										
X-2.	有効期間	3年										
X-3.	包装状態での貯法	室温保存										
X-4.	取扱い上の注意	設定されていない										
X-5.	患者向け資料	患者向医薬品ガイド：あり くすりのしおり：あり										
X-6.	同一成分・同効薬	同一成分薬：ナボル SR カプセル 37.5mg、ボルタレン錠 25mg、ボルタレンサボ 12.5mg・25mg・50mg、ボルタレンゲル 1%、ボルタレンテープ 15mg・ 30mg、ボルタレンローション 1%等 同 効 薬：インドメタシン、メフェナム酸、ロキソプロフェン等										
X-7.	国際誕生年月日	該当しない										
X-8.	製造販売承認年月日及 び承認番号、薬価基準 収載年月日、販売開始 年月日	承認年月日：2008年3月13日 承認番号：22000AMX00680000 薬価基準収載年月日：2008年6月20日 販売開始年月日：1990年12月3日 <参考(旧販売品名)> 承認履歴：1990年9月28日 ボルタレン SR カプセル 承認 2008年3月13日 ボルタレン SR カプセル 37.5mg 承認(販売名変更) 薬価基準収載年月日：1990年11月22日 ボルタレン SR カプセル										
X-9.	効能又は効果追加、用 法及び用量変更追加等 の年月日及びその内容	該当しない										
X-10.	再審査結果、再評価結 果公表年月日及びその 内容	再審査結果通知年月日：1996年12月12日 承認事項変更なし										
X-11.	再審査期間	1990年9月28日～1994年9月27日(終了)										
X-12.	投薬期間制限に関する 情報	本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。										
X-13.	各種コード	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">販売名</th> <th style="width: 20%;">厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード</th> <th style="width: 20%;">個別医薬品コード (YJコード)</th> <th style="width: 15%;">HOT (13桁) 番号</th> <th style="width: 30%;">レセプト電算 処理コード</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ボルタ レンSRカプ セル 37.5mg</td> <td>1147002N1174</td> <td>1147002N1174</td> <td>PTP100カプセル： 1007992020203</td> <td>620007095</td> </tr> </tbody> </table>	販売名	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (13桁) 番号	レセプト電算 処理コード	ボルタ レンSRカプ セル 37.5mg	1147002N1174	1147002N1174	PTP100カプセル： 1007992020203	620007095
販売名	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (13桁) 番号	レセプト電算 処理コード								
ボルタ レンSRカプ セル 37.5mg	1147002N1174	1147002N1174	PTP100カプセル： 1007992020203	620007095								
X-14.	保険給付上の注意	特になし										

X I . 文 献

X I -1. 引用文献

	社内文献№
1) 吉田浩ほか：リウマチ 1988; 28(3): 188-198	[19880460]
2) 青木虎吉ほか：基礎と臨床 1990; 24(10): 5545-5557	[19900429]
3) 青木虎吉ほか：基礎と臨床 1990; 24(10): 5559-5572	[19900430]
4) 青木虎吉ほか：基礎と臨床 1990; 24(10): 5573-5585	[19900470]
5) 青木虎吉ほか：基礎と臨床 1990; 24(10): 5587-5599	[19900431]
6) 吉田浩ほか：基礎と臨床 1988; 22(8): 2373-2390	[19880271]
7) Cryer B. et al : Am.J.Med. 1998; 104(5): 413-421 (PMID : 9626023)	[20003482]
8) 鹿取信：日本臨床 1987; 45(5): 1084-1092 (PMID : 3306015)	[19950316]
9) 高島俊行ほか：基礎と臨床 1972; 6(8): 1682-1689	[19720592]
10) 鶴見介登ほか：日本薬理学雑誌 1973; 69(2): 299-318	[19730633]
11) 鶴見介登ほか：日本薬理学雑誌 1973; 69(2): 319-334	[19730634]
12) 青木隆一：基礎と臨床 1972; 6(8): 1770-1780	[19720578]
13) 吉田益美ほか：薬理と治療 1996; 24(3): 563-568	[19960352]
14) 続益展ほか：歯界展望 1973; 41(6): 1059-1064	[19730631]
15) Menassé R. et al : Scand.J.Rheum. 1978; S22(-): 5-16	[19781018]
16) 社内資料：ジクロフェナクナトリウム徐放性製剤(SR318)のラットにおける抗浮腫作用と胃障害作用	[19961885]
17) 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	[19961886]
18) 社内資料：ヒトにおける食後投与と絶食時投与の薬物動態の比較 (2004年10月22日承認、申請資料概要ト.1.1.(1))	[20054014]
19) 角尾道夫ほか：Prog. Med. 1989; 9(S2): 877-892	[19890294]
20) Willis JV. et al : Eur.J.Clin.Pharmacol. 1979; 16(6): 405-410 (PMID : 527637)	[19791485]
21) John VA. : Rheumat.Rehab. 1979; S2(-):22-37 (PMID : 119296)	[19791494]
22) Sioufi A. et al. : Voltaren-New Findings. Proc. of an Internat. Symp. on Voltaren 1982; (-): 19-30	[19822077]
23) 真島龍興ほか：炎症 1995; 15(3): 255-259	[19951654]
24) Riess W. et al : Scand.J.Rheum. 1978 ; S22(-),17-29	[19781019]
25) Stierlin H. et al : Xenobiotica 1979; 9(10): 601-610 (PMID : 119352)	[19791483]
26) Stierlin H. et al : Xenobiotica 1979; 9(10): 611-621 (PMID : 119353)	[19791482]
27) Faigle JW. et al : Xenobiotica 1988; 18(10): 1191-1197 (PMID : 3266538)	[19883373]
28) Degen PH. et al : Xenobiotica 1988; 18(12): 1449-1455 (PMID : 3245235)	[19883399]
29) 千葉寛：日本薬学会 第115年会 講演要旨集 1995; 3(-): 14	[19950568]
30) 社内資料：GP45840の血中濃度,排泄および代謝に関するヒトでの実験 (邦訳)	[19961717]
31) Harima Y. et al : Intensive Care Med. 1987; 13(5): 361-362 (PMID : 3655104)	[19873411]
32) Hyyinnen,V. et al : Fundam. Clin. Pharmacol. 2007; 21(6): 651-656 (PMID : 18034666)	[20105715]
33) Willis JV. : Europ.J.Clin.Pharmacol.(D) 1980; 18(5): 415-418 (PMID : 7439264)	[19801671]
34) Mueller,F.O. : Int.J.Clin.Pharmacol.(D) 1977; 15(9): 397-402 (PMID : 914403)	[19770976]
35) Bird HA. : Agents and Actions (CH) 1986; 18(3/4): 447-449 (PMID : 3529884)	[19863006]
36) Bouvy ML. et al: Drug Safety 2003; 26(13): 983-989 (PMID : 14583072)	[20220013]
37) Cuadrado Gomez LM. : Rev.clin.esp.(E) 1987;181(4):227-228 (PMID : 3671847)	[19873335]

- | | | |
|-----|--|------------|
| 38) | 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 | [20240200] |
| 39) | Blekkerhorst GH. et al. : LANCET 1980; 1(8182): 1367 (PMID : 6104166) | [19801340] |
| 40) | Akil M. et al. : Br. J. Rheumatol. 1996; 35(1): 76-78 (PMID : 8624628) | [19963978] |
| 41) | Smith G. et al. : Br. J. Rheumatol. 1996; 35(5): 458-462 (PMID : 8646437) | [19963337] |
| 42) | Mendonca LL. et al. : Rheumatology 2000; 39(8): 880-882 (PMID : 10952743) | [20011737] |
| 43) | Krupp PJ. et al. : Fifth Int. Congr. Pharmacol. 1972; Abstract782 | [19720602] |
| 44) | Jobin F. et al : Can.J.Physiol.Pharmacol. 1971; 49(5): 479-481 (PMID : 5120275) | [19710575] |
| 45) | Kirkpatrick CJ. et al : Z.Rheumatol. 1983; 42(2): 58-65 (PMID : 6880403) | [19832247] |
| 46) | 社内資料 : GP45840 の薬理 | [19961719] |
| 47) | 門間和夫ほか : 日本新生児学会雑誌 1984; 20(3): 508-518 | [19840341] |
| 48) | 渡辺信夫ほか : 基礎と臨床 1972; 6(7),1521-1526 | [19720573] |
| 49) | 翠川修ほか : 基礎と臨床 1972; 6(7): 1527-1535 | [19720599] |
| 50) | 翠川修ほか : 基礎と臨床 1972; 6(8): 1673-1681 | [19720598] |

X I -2. その他の参考文献

特記事項なし

X II. 参考資料

X II-1. 主な外国での発売状況	本剤と同一製剤のものはない。				
X II-2. 海外における臨床支援情報	<p>1) 妊婦への投与に関する情報</p> <p>本邦における本剤の特定の背景を有する患者に関する注意「生殖能を有する者、妊婦、授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、豪 ADEC 分類とは異なる。</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>9.5 妊婦</p> <p>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。 [2.10 参照]</p> <p>9.5.2 子宮収縮を抑制することがある。 [2.10 参照]</p> <p>9.6 授乳婦</p> <p>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。</p> </div> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th style="width: 80%;"></th> <th style="text-align: center;">分類</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>オーストラリアの分類 (Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)</td> <td style="text-align: center;">C (2023 年 1 月)</td> </tr> </tbody> </table> <p>オーストラリアの分類 (Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)</p> <p>Category C : Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.</p> <p>2) 小児等への投与に関する海外情報</p> <p>本邦における本剤の特定の背景を有する患者に関する注意「小児等」の項の記載は以下のとおりである。</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>9.7 小児等</p> <p>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)</p> </div>		分類	オーストラリアの分類 (Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	C (2023 年 1 月)
	分類				
オーストラリアの分類 (Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	C (2023 年 1 月)				

XIII. 備考

XIII-1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	
(1) 粉碎	個別に照会すること 照会先：表紙の「問い合わせ窓口」参照
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	該当資料なし
XIII-2. その他の関連資料	該当資料なし

バルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門 1-23-1