

## 医薬品インタビューフォーム

徐放性鎮痛・抗炎症剤

劇薬・指定医薬品・処方せん医薬品

**ボルタレン<sup>®</sup>SRカプセル**  
**Voltaren<sup>®</sup>SR Capsules**

ジクロフェナクナトリウムカプセル

剤形	硬カプセル剤
規格・含量	1カプセル中ジクロフェナクナトリウム37.5mg含有
一般名	和名：ジクロフェナクナトリウム 洋名：Diclofenac sodium
開発・製造・ 輸入・発売・ 販売会社名	製造販売： <b>同仁医薬化工株式会社</b> 販売： <b>ノバルティス ファーマ株式会社</b>
担当者の連絡先 電話番号	
薬価基準収載・ 発売年月日	薬価基準収載年月日：平成2年11月22日 発売年月日：平成2年12月3日

®：登録商標

整理番号

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

ご自由にご利用下さい

# 目次

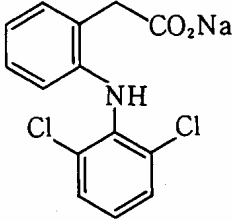
概要に関する項目	1	最大使用投与量・投与期間	7
- 1 開発の経緯	1	小児用量	7
- 2 製品の特徴及び有用性、類似薬との比較	1	高齢者用量	7
- 3 主な外国での発売状況	1	臓器障害時の投与量	7
		透析時の補正投与量	7
		特殊患者群に対する注意	7
		特別な投与方法	7
名称に関する項目	2	- 3 臨床適用	8
- 1 商品名	2	臨床効果	8
和名	2	従来使用されている薬物との比較臨床試験データ	8
洋名	2	- 4 その他の薬理作用	8
名称の由来	2	- 5 治療の特徴	8
- 2 一般名	2		
和名(命名法)	2	使用上の注意に関する項目	9
洋名(命名法)	2	- 1 “警告”とその理由	9
- 3 構造式又は示性式	2	- 2 “一般的注意”とその理由及び処置方法	9
- 4 分子式及び分子量	2	- 3 “禁忌”とその理由	10
- 5 化学名(命名法)	2	- 4 “慎重投与”とその理由	11
- 6 記号番号	2	- 5 副作用	12
- 7 CAS登録番号	2	項目別副作用出現率及び臨床検査値異常	14
		背景別副作用発現状況	15
		副作用発生原因及び処置方法	15
		日本で見られていない外国での副作用報告及びその出典	17
原薬の性状に関する項目	3	- 6 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	17
- 1 原薬の規制区分	3	- 7 高齢者への使用に関する注意	17
- 2 起源	3	- 8 妊娠又は妊婦への使用に関する注意	18
- 3 物理化学的性質	3	- 9 授乳婦への使用に関する注意	18
外観・性状	3	-10 未熟児、新生児、乳児、幼児、小児への使用に関する注意	18
溶解性	3	-11 相互作用	19
吸湿性	3	併用療法時の注意	19
融点(分解点)、沸点、凝固点	3	食物、嗜好品による影響	21
酸塩基解離定数	3	-12 臨床検査値への影響	21
分配係数	3	-13 適用上の注意	21
その他の主な示性値	3	-14 薬剤交付時の注意事項	21
- 4 原薬の安定性	3	-15 過量投与時	21
- 5 原薬の確認試験法	4	-16 その他	21
- 6 原薬の純度試験法	4		
- 7 構造上関連のある化合物又は化合物群	4	薬効薬理に関する項目	22
		- 1 薬理的に関連のある化合物又は化合物群	22
		- 2 薬理作用	22
		作用部位・作用機序	22
		効力を裏付ける試験成績	22
		- 3 薬理学的特徴	22
製剤に関する項目	5	体内薬物動態に関する項目	23
- 1 剤形	5	- 1 血中濃度の推移、測定法	23
剤形の区別、規格及び性状	5	治療上有効な血中濃度	23
製剤の物性	5	最高血中濃度到達時間	23
識別コード	5	通常用量での血中濃度	23
- 2 製剤上の特徴	5	中毒症状を発現する血中濃度	23
- 3 製剤の組成	5	- 2 薬物速度論的パラメータ	23
原薬(活性成分)の含量	5	吸収速度定数	23
保存剤、賦形剤、安定剤、溶媒、緩衝剤、溶解補助剤、基剤等	5	消失速度定数	23
- 4 製剤の安定性	5	分布容積	23
- 5 混入する可能性のある夾雑物	5		
- 6 溶出試験	5		
- 7 製剤中の原薬確認試験	6		
- 8 製剤中の原薬定量法	6		
- 9 力価	6		
治療に関する項目	7		
- 1 効能・効果	7		
- 2 用法・用量	7		
用量	7		
用法	7		

血漿蛋白結合率	23	亜急性毒性	27
クリアランス	23	慢性毒性	27
バイオアベイラビリティ	23	生殖試験	27
- 3 作用発現時間	24	その他の特殊毒性	28
- 4 作用持続時間	24	- 3 動物での体内動態	28
- 5 吸収	24	吸収	28
- 6 分布	24	分布	28
血液 - 脳関門通過性	24	代謝	28
血液 - 胎盤関門通過性	24	排泄	29
母乳中への移行性	24	その他	29
髄液への移行性	24		
その他の組織への移行性	24	. 取扱い上の注意、包装、承認等に関する項目	30
- 7 代謝	25	- 1 有効期間又は使用期限	30
代謝部位及び代謝経路	25	- 2 貯法・保存条件	30
初回通過効果の有無及びその割合	25	- 3 薬剤取扱い上の注意点	30
代謝物の活性の有無	25	- 4 包装	30
活性代謝物の速度論的パラメータ	25	- 5 同一成分・同効薬	30
- 8 排泄	26	- 6 製造・輸入承認年月日・承認番号	30
排泄部位	26	- 7 薬価基準収載年月日	30
排泄率	26	- 8 再審査期間の年数	30
排泄速度	26	- 9 長期投与の可否	30
- 9 透析等による除去率	26	-10 厚生省薬価基準収載の医薬品コード	30
腹膜透析	26		
血液透析	26	XI . 文献	31
直接血液灌流	26	XI- 1 引用文献	31
. 非臨床試験に関する項目	27	XI- 2 参考文献	31
- 1 一般薬理	27	XI- 3 文献請求先	31
- 2 毒性	27		
急性毒性	27	XII . 末尾	31

## 概要に関する項目

- |                        |   |
|------------------------|---|
| -1. 開発の経緯              | <p>ボルタレン SR カプセル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ボを発売しており、ボルタレン錠はスイス、アメリカ、イギリス等世界 139 ヶ国で、ボルタレンサボも世界 114 ヶ国で販売され、その優れた鎮痛・抗炎症効果は高く評価されている。</p> <p>ボルタレン SR カプセルは、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 回の服用で慢性関節リウマチ、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。</p> <p>また、経皮吸収型製剤として 2000 年にボルタレンゲル、2004 年にはボルタレンテープが発売されており、ボルタレンは幅広く臨床に供されている。</p> |
| -2. 製品の特徴及び有用性、類似薬との比較 | <ol style="list-style-type: none"><li>1. 臨床評価の高いボルタレンの徐放性製剤である。</li><li>2. 1 日 2 回の服用で、コンプライアンスがよい。</li><li>3. 慢性関節リウマチ、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。</li><li>4. 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。</li></ol>   |
| -3. 主な外国での発売状況         | <p>本剤と同一製剤のものはない。</p> <p>なお、ジクロフェナクナトリウム製剤として以下のものがある。</p> <p>Voltaren（ノバルティス ファーマ社：スイス、アメリカ、ドイツ、イタリア、カナダ等）</p> <p>Voltarol（ノバルティス ファーマ社：イギリス）</p> <p>Voltarene（ノバルティス ファーマ社：フランス）</p>  |

## . 名称に関する項目

-1.	商品名	
	和名	ボルタレン®SR カプセル
	洋名	Voltaren® SR Capsules
	名称の由来	特になし
-2.	一般名	
	和名(命名法)	ジクロフェナクナトリウム(JAN)
	洋名(命名法)	Diclofenac sodium(JAN) diclofenac(INN)
-3.	構造式又は示性式	
-4.	分子式及び分子量	$C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ : 318.13
-5.	化学名(命名法)	Monosodium 2-(2,6-dichloroanilino)phenylacetate (IUPAC)
-6.	記号番号	SR318
-7.	CAS登録番号	15307-79-6

## . 原薬の性状に関する項目

- | -1. 原薬の規制区分 | 劇薬、指定医薬品   |    |                      |       |     |           |     |   |    |         |    |          |         |
|-------------|--|----|----------------------|-------|-----|-----------|-----|---|----|---------|----|----------|---------|
| -2. 起源      | 1965年スイス、CIBA-GEIGY 研究所（現ノバルティス ファーマ社）で A.Sallmann により合成された。   |    |                      |       |     |           |     |   |    |         |    |          |         |
| -3. 物理化学的性質 |  |    |                      |       |     |           |     |   |    |         |    |          |         |
| 外観・性状       | 白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。   |    |                      |       |     |           |     |   |    |         |    |          |         |
| 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。   |    |                      |       |     |           |     |   |    |         |    |          |         |
|             | <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">溶媒</th> <th style="text-align: center;">本品1gを溶かすのに必要な溶媒量（mL）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">メタノール</td> <td style="text-align: center;">2.4</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">エタノール(95)</td> <td style="text-align: center;">6.5</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">水</td> <td style="text-align: center;">58</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">酢酸（100）</td> <td style="text-align: center;">51</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">ジエチルエーテル</td> <td style="text-align: center;">10000以上</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">（測定温度：20）</p> | 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 | 10000以上 |
| 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    | 10000以上  |    |                      |       |     |           |     |   |    |         |    |          |         |
| 吸湿性         | 臨界相対湿度：約 52%（25）   |    |                      |       |     |           |     |   |    |         |    |          |         |
| 融点(分解点)     | 280（分解）  |    |                      |       |     |           |     |   |    |         |    |          |         |
| 酸塩基解離定数     | pKa：4.0  |    |                      |       |     |           |     |   |    |         |    |          |         |
| 分配係数        | 13.4〔1-オクタノール/水（pH7.4のリン酸緩衝液）〕   |    |                      |       |     |           |     |   |    |         |    |          |         |
| 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）<br>(2)pH：水溶液（1/100）の pH は 6.0～8.0   |    |                      |       |     |           |     |   |    |         |    |          |         |
| -4. 原薬の安定性  | (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	変化なし
	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	変化なし
	紫外線照射	96 時間		

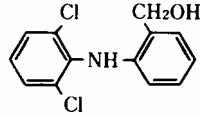
試験項目：外観、溶状、pH（温度 100 のみ）、乾燥減量（湿度のみ）、定量、紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル及び類縁物質

(2)水溶液の安定性

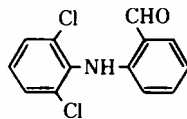
本品を pH6、7、8、9 及び 10 の緩衝液にジクロフェナクナトリウム濃度が 0.005<sup>w/v</sup>% になるように溶かし、その約 10mL を無色透明ガラスアンプルに入れ、密封したものを 37 °C の恒温器中に 10 日間保存し、外観及び定量の試験を行うとき、いずれもほとんど変化を認めない。

(3)強制分解による生成物

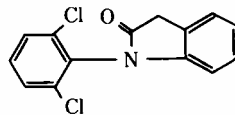
[ ] 2-(2',6'-ジクロロアニリノ)ベンジルアルコール



[ ] 2-(2',6'-ジクロロアニリノ)ベンズアルデヒド



[ ] 1-(2',6'-ジクロロフェニル)-2-インドリノン



-5. 原薬の確認試験法

(1)メタノール溶液に硝酸を加えるとき、液は暗赤色を呈する。

(2)炎色反応試験を行うとき、淡緑色を呈する。

(3)赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法により試験を行い、本品のスペクトルと本品の参照スペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の吸収を認める。

(4)水溶液はナトリウム塩の定性反応を呈する。

-6. 原薬の純度試験法

日本薬局方ジクロフェナクナトリウムの純度試験による。

-7. 構造上関連の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）

アントラニル酸系化合物（メフェナム酸等）

インドール酢酸系化合物（インドメタシン等）

プロピオン酸系化合物（ロキソプロフェン等）など

## 製剤に関する項目

-1. 剤形																																				
剤形の区別、規格及び性状	<p>区別：カプセル剤（硬カプセル）            規格：1カプセル中にジクロフェナクナトリウム（日局）37.5mgを含有する。            性状：内容物は白色、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。</p>																																			
剤形の物性	<p>崩壊試験：日本薬局方一般試験法「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。</p>																																			
識別コード	CG305																																			
-2. 製剤上の特徴	速溶性顆粒と徐放性顆粒を3：7の割合で混合し、カプセルに充填した徐放性製剤で、効果の持続と副作用の軽減を目的としている。																																			
-3. 製剤の組成																																				
原薬（活性成分）の含量	1カプセル中にジクロフェナクナトリウム 37.5mg（速溶部 11.25mg、徐溶部 26.25mg）を含有する。																																			
保存剤、賦形剤等	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																																			
-4. 製剤の安定性	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。																																			
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>保存条件</th> <th>保存期間</th> <th>保存形態</th> <th>結果</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4">温度</td> <td>室温</td> <td>39 ヶ月</td> <td>無色透明ガラス瓶 開栓</td> <td rowspan="2">変化なし</td> </tr> <tr> <td>40</td> <td>6 ヶ月</td> <td></td> </tr> <tr> <td>50</td> <td>3 ヶ月</td> <td rowspan="2">褐色ガラス瓶 密栓</td> <td rowspan="2">内容物に多少変化が認められた(50、60で淡黄色～褐色)以外特に変化なし</td> </tr> <tr> <td>60</td> <td>3 ヶ月</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">湿度</td> <td>40・75%RH</td> <td>6 ヶ月</td> <td rowspan="3">褐色ガラス瓶 開栓</td> <td rowspan="3">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以外特に変化なし</td> </tr> <tr> <td>50・75%RH</td> <td>3 ヶ月</td> </tr> <tr> <td>60・75%RH</td> <td>3 ヶ月</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">光</td> <td>直射日光</td> <td>3 ヶ月</td> <td rowspan="2">無色透明ガラス瓶 密栓</td> <td rowspan="2">直射日光 3 ヶ月で内容物に多少の変色(淡黄色)を認めた以外特に変化なし</td> </tr> <tr> <td>蛍光灯 (1000Lux)</td> <td>3 ヶ月</td> </tr> </tbody> </table>		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	変化なし	40	6 ヶ月		50	3 ヶ月	褐色ガラス瓶 密栓	内容物に多少変化が認められた(50、60で淡黄色～褐色)以外特に変化なし	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以外特に変化なし	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)を認めた以外特に変化なし	蛍光灯 (1000Lux)	3 ヶ月
	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	変化なし																																
	40	6 ヶ月																																		
	50	3 ヶ月	褐色ガラス瓶 密栓	内容物に多少変化が認められた(50、60で淡黄色～褐色)以外特に変化なし																																
	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以外特に変化なし																																
	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)を認めた以外特に変化なし																																
	蛍光灯 (1000Lux)	3 ヶ月																																		
-5. 混入する可能性のある夾雑物	原体中に含まれる夾雑物以外特になし。〔 -4(3)強制分解による生成物の項参照〕																																			
-6. 溶出試験	日本薬局方「溶出試験法」第2法（パドル法）により試験を行う。																																			
	条件：回転数 100rpm																																			
	試験液：0.2M リン酸二水素カリウム試液 250mL に 0.2N 水酸化ナトリウム試液を加えて pH を 6.2 に調製した後、水を加えて 1000mL とする。																																			
	以下に標準的な溶出パターンを記載する。																																			
	30 分後の溶出率：20～40%																																			
	2 時間後の溶出率：40～70%																																			
	8 時間後の溶出率：70%以上																																			

-7.	製剤中の原薬確認試験	(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法
-8.	製剤中の原薬定量法	液体クロマトグラフ法
-9.	力価	含量はジクロフェナクナトリウムとして表示。

## . 治療に関する項目

-1. 効能・効果	下記の疾患並びに症状の消炎・鎮痛 慢性関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群
-2. 用法・用量	
用量 用法	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。
最大使用投与量・投与期間	
小児用量	
高齢者用量	
臓器障害時の投与量	
透析時の補正投与量	
特殊患者群に対する注意	
特別な投与法	

-3. 臨床適用

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
慢性関節リウマチ	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)

従来使用されている薬物との比較臨床試験データ

-4. その他の薬理作用

-5. 治療的特徴

1. 1日2回の服用で、コンプライアンスがよい。
2. 慢性関節リウマチ、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。
3. 関節液、滑膜へ良好な移行を示し、関節腔内に長時間維持される（ヒト）。
4. 副作用は9,369例中305例（3.26%）に認められ、その主なものは胃痛、胃部不快感などの消化器症状である＜市販後使用成績調査＞。

## ．使用上の注意に関する項目

- 1. “警告”とその理由  
-2. “一般的注意”とその理由及び処置方法

なし

<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。

記載どおり。

(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。

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、急激な体温下降やそれに伴う虚脱等があらわれることが報告されている。〔VI-5 副作用 (1)ショックの項参照〕

(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。

重大な副作用の項に「重篤な肝障害（広範な肝壊死等）」を記載していたが、本剤との因果関係を否定できない急性脳症を伴う重篤な肝障害、意識障害等の報告があり、重大な副作用の項に「急性脳症（痙攣、意識障害等）」を追記するとともに、本項にも注意を喚起するため記載している。

(4)慢性疾患（慢性関節リウマチ、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。

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。

(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。

感染症による発熱、疼痛、炎症等の臨床症状を不顕性化し、これら症状は軽減するが、感染は持続するため、原因療法としての適切な抗菌剤を併用し、慎重に投与する必要がある。

(6)他の消炎鎮痛剤との併用は避けることが望ましい。

一般に消炎鎮痛剤の2剤以上の併用は、期待する程の相加作用はあまり得られず、むしろ副作用が多くなる可能性がある。

(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。

記載どおり

-3. “禁忌”とその理由

(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、 -4 慎重投与の項参照)

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粘膜防御能の低下等により、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〔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。〕( -5 副作用の項参照)

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投与した場合、血液の異常が悪化し、重篤な転帰をとる可能性がある。

(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。〕( -5 副作用の項参照)

一般に非代償性肝硬変や黄疸を呈するような重篤な肝障害患者は、薬物代謝能の低下により、副作用があらわれやすい。また、まれに肝障害が報告されており、重篤な肝障害患者に発現した場合、重篤な転帰をとる可能性がある。

(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。〕

一般に、腎不全等の重篤な腎障害患者は、薬物排泄機能が低下しており、副作用があらわれやすい。また、腎プロスタグランジン合成阻害作用による腎機能低下や過敏反応による腎障害が報告されており、重篤な腎障害患者に発現した場合、重篤な転帰をとる可能性がある。

(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。〕

腎プロスタグランジン合成阻害作用により、抗利尿ホルモンの作用及び Na、Cl の再吸収が亢進し、水及び Na の貯留により浮腫、高血圧を呈する傾向がある。また、心不全などレニン - アンジオテンシン系の活性が亢進している状態では、プロスタグランジン産生が亢進し、アンジオテンシンの血管収縮作用に対してプロスタグランジンの血管拡張作用が拮抗的に働き、循環器系のバランスが保たれているが、腎プロスタグランジン合成阻害作用により、アンジオテンシンの血管収縮作用が優位となり、血圧上昇、全末梢血管抵抗上昇等をもたらすため、重篤な高血圧症や心機能不全のある患者では症状が悪化するおそれがある。

(7)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

一般に、ある薬剤により過敏症を生じた患者に同一成分を含有する薬剤が再投与された場合、アレルギー症状を呈する可能性が高く、ショック等の重篤な副作用を生じる可能性もあるので、投与禁忌である。

(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。〕

アスピリン喘息はアスピリンだけでなく、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消炎剤によっても誘発されるため、既往歴の患者を含め投与禁忌である。〔 -5 副作用 (1)6)重症喘息発作(アスピリン喘息)の項参照〕

(9)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人( -8、 -9 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項参照)

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婦人には本剤の投与を禁忌とするとともに、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項にその旨の記載を行っている。〔 -8、 -9 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項参照〕

-4. “慎重投与”とその理由

(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。〕

消化性潰瘍の既往歴のある患者では、症状の再発をきたすことがあるので、抗潰瘍剤を併用するなど慎重に投与する。〔 -3 禁忌(1)の項参照〕

(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。〕

このような患者に投与した場合、症状の悪化又は再発をきたすことがある。〔 -3 禁忌(2)の項参照〕

(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。〕

非ステロイド性抗炎症剤はシクロオキシゲナーゼ活性阻害作用により、血小板凝集抑制などの血小板機能を低下させることがあるので、出血傾向のある患者には慎重に投与する。

(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液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。〕

このような患者に投与した場合、症状の悪化又は再発をきたすことがある。〔 -3 禁忌(3)～(6)の項参照〕

(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。〕

非ステロイド性抗炎症剤が SLE の患者に投与された症例において、SLE 症状が悪化したとの報告がある。

(10)過敏症の既往歴のある患者

一般に、過敏症の既往歴のある患者では、アレルギー性の副作用があらわれやすい。

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

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慎重に投与する必要がある。

(12)潰瘍性大腸炎の患者〔症状が悪化したとの報告がある。〕

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。

(13)クローン病の患者〔症状が悪化したとの報告がある。〕

クローン病は、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。

(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。〕  
( -13 適用上の注意の項参照)

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、食道を速やかに通過する場合には問題はないが、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。〔 -13 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。〕( -2 重要な基本的注意、 -7 高齢者への投与の項参照)

高齢者は、加齢に伴い代謝・排泄等の身体諸機能が低下しており、副作用があらわれやすいので、観察を十分に行い、慎重に投与する必要がある。

〔 -2 重要な基本的注意(2)、 -7 高齢者に関する注意の項参照〕

(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。）

プロスタグランジン E1 誘導体であるミソプロストールの添付文書との整合性をはかるため記載している。

## -5. 副作用

承認時までの調査例数 1,121 例中、113 例（10.08%）に 115 件の副作用が認められた。症状としては胃痛、胃部不快感、腹痛等の消化器症状 80 例（7.14%）、浮腫等の一般的全身症状 14 例（1.25%）、そう痒感、発疹等の皮膚症状 6 例（0.54%）、頭痛、眠気等の精神神経系症状 5 例（0.45%）がみられている。また、市販後の使用成績調査では 9,369 例中、305 例（3.26%）に 369 件の副作用が認められてた。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）、アナフィラキシー様症状（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)再生不良性貧血、溶血性貧血、無顆粒球症、血小板減少
- 4)皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）、紅皮症（剥脱性皮膚炎）
- 5)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)重症喘息発作（アスピリン喘息）
- 7)間質性肺炎
- 8)うっ血性心不全
- 9)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。〕
- 10)重篤な肝障害（広範な肝壊死等）
- 11)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）
- 12)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）

## (2)その他の副作用

	頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
消化器	小腸・大腸の潰瘍あるいは狭窄、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
血液	出血傾向、血小板機能低下（出血時間の延長）		貧血、白血球減少、好酸球増多
肝臓	黄疸	肝障害、AST(GOT)・ALT(GPT)上昇	AI-P 上昇
腎臓			クレアチニン上昇、BUN 上昇
皮膚	光線過敏症		
過敏症	喘息発作、アレルギー性紫斑、血管浮腫	発疹	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	浮腫	発熱、夜間頻尿、全身けん怠感

項目別副作用出現率及び臨床検査値異常

	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・皮膚付随器障害】	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	1(0.09)	3(0.06)	肝機能検査異常	1(0.09)	
痒疹			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)		AL-P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)

ボルタレン SR カプセル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。

## (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。

## (2)投与対象疾患

慢性関節リウマチ (8.23%) での発現頻度が有意に高かった。

## (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。

## (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。

## 副作用発生原因及び処置方法

## (1)重大な副作用

1)ショック、アナフィラキシー様症状：ショックは、IgE 抗体を介する抗原抗体反応によって生じる即時型 (I 型) のアナフィラキシー様ショックと、過度の体温下降、血圧低下を生じ、末梢循環不全からショック症状を呈する、いわゆる低体温ショックの 2 つのタイプがある。

アナフィラキシー様ショックは急激な症状経過をとるので迅速な処置が必要であり、気道及び血管の確保と昇圧剤、輸液、副腎皮質ステロイド剤等を投与する。低体温ショックの治療は、アナフィラキシー様ショックに準じる。

アナフィラキシー様症状は、呼吸困難、全身潮紅、血管浮腫 (顔面浮腫、咽頭浮腫等) 蕁麻疹のうち複数の症状を合わせ発現した全身的で重篤な症状又はアレルギー性と考えられる急性で重篤な呼吸困難のうち、血圧低下を伴わない場合をいう。

2)出血性ショック又は穿孔を伴う消化管潰瘍：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粘膜防御能の低下等により胃腸障害を生じる。

小腸・大腸の狭窄は出血穿孔とならび潰瘍の経過中にみられる主な合併症であり、急性の潰瘍が急速に内腔の狭窄をもたらすことなどにより生じる。

胃腸出血、消化性潰瘍に対しては、投与を中止し、H<sub>2</sub>-受容体拮抗剤、制酸剤等の投与、内視鏡的止血法等にて治療する。

3)再生不良性貧血、溶血性貧血、無顆粒球症、血小板減少：一般に赤血球、顆粒球、血小板の減少は末梢血又は骨髓中の細胞に対するアレルギー反応や、骨髓への直接毒性作用により生じるとされている。

溶血性貧血は、免疫抗体が産生された結果、型 (ハプテン型、自己免疫型) 或いは型 (免疫複合体型) アレルギー機序を介して成熟赤血球が破壊され、溶血することにより生じるとされている。再生不良性貧血は何らかの機序により造血幹細胞が直接或いは間接的に障害され、骨髓低形成を生じ、また出血傾向は、血小板減少や血小板の機能 (凝集能等) 障害などによって生じるとされている。

〔 -4 慎重投与 (3) の項参照 〕

処置としては投与を中止し、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。

4)皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、中毒性表皮壊死症 (LyeII 症候群)、紅皮症 (剥脱性皮膚炎)：LyeII 症候群はアレルギー機序等により生じるとされており、第 2 度熱傷と類似の症状を呈し、全身状態も重篤で、高熱を伴い、体液喪失等を認める。治療として十分量の副腎皮質ステロイド剤を投与し、体液喪失、血液濃縮に対し、電解質輸液を行い、感染症合併時には適切な抗生剤を投与する。

Stevens-Johnson 症候群は、多型滲出性紅斑型皮疹の重症型で、口腔内びらん、眼球、眼瞼粘膜病変等を呈する。治療は LyeII 症候群に準じて行う。

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。

- 5)急性腎不全（間質性腎炎、腎乳頭壊死等）、ネフローゼ症候群：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、Na 貯留、レニン分泌抑制等によるものと、アレルギー反応によるものがある。腎障害のパターンとしては、腎血流量低下による機能的腎不全、水・電解質異常（浮腫、高K血症等）や間質性腎炎、ネフローゼ症候群等がある。処置としては投与を中止し、症状の程度に応じて利尿剤（フロセミド等）、副腎皮質ステロイド剤、透析療法等を行う。
- 6)重症喘息発作（アスピリン喘息）：アスピリン喘息の発症に、プロスタグランジン産生阻害の関与が示唆されており、非ステロイド性抗炎症剤の有するシクロオキシゲナーゼ阻害の結果、アラキドン酸代謝がリポキシゲナーゼ系へ多く流れ、強力な気管支収縮作用を有するロイコトリエンの生成が増加するなどの機序が考えられている。処置としては、 $\beta_2$ -刺激剤、気管支拡張剤、副腎皮質ステロイド剤、酸素吸入、呼吸管理等を行う。
- 7)間質性肺炎：一般に薬剤性肺炎の発症機序として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。好酸球性肺炎等のアレルギー機序の場合には、リンパ球刺激試験等の免疫学的検査で原因薬剤の推定が可能な場合があり、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、薬物療法としては、主として副腎皮質ステロイド剤が用いられる。
- 8)うっ血性心不全： -3 禁忌(6)の項参照。  
処置として投与を中止し、フロセミド等の投与を行う。
- 9)無菌性髄膜炎：薬剤性の無菌性髄膜炎を生じた多くの症例で全身性エリテマトーデス（SLE）や混合性結合組織病（MCTD）、関節リウマチ等の結合組織病が原疾患として認められ、発症機序との関与が疑われている。薬剤性のものは通常急激に発症し、アレルギー症状（顔面腫脹、結膜炎等）を伴い、髄液所見で多核球優位の細胞増殖を示す。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。
- 10)重篤な肝障害（広範な肝壊死等）：ジクロフェナクによる肝障害は、通常は一過性のもので、投与を中止すれば、良好な経過をたどることが多いが、きわめてまれに、腹水、出血傾向、肝性昏睡などを呈する重篤な肝障害も報告されている。これらの肝障害の病理組織像では、広範な肝細胞の変性・壊死、胆汁うっ滞が認められる。肝細胞の広範な壊死のため、肝で合成される蛋白質、酵素等は減少し、特に半減期の短い凝固因子（プロトロンビン等）が著減する。したがって、重篤な肝障害の早期・予後診断には、トランスアミナーゼ、ビリルビン値とともに、日常的に測定が可能であるプロトロンビン時間(PT)とヘパプラスチンテスト(HPT)が有用とされている。  
一般に重篤な肝障害が発現した場合、肝が再生し機能を回復するまでのあいだ、全身状態の管理及び出血や感染症、腎障害など合併症への処置が重要になる。その他、過剰な免疫反応を抑制し、壊死の進展を防止するためのステロイド療法、肝再生を目的としてグルカゴン・インスリン療法等が行われる。
- 11)急性脳症（痙攣、意識障害等）：急性脳症は、急激な経過をとって出現する脳機能の全般的な低下である。多くの場合、頭蓋内圧亢進を伴う。臨床的には、感染症に続発して生じることが多い。神経症状の中核は意識レベルの低下である。さらに、種々の型の痙攣を伴うことが多い。一般に急性脳症の治療は、呼吸・循環の維持と糖・水・電解質・酸塩基などの代謝バランスの補正を主とした支持療法であり、非炎症性の脳浮腫に対して、頭蓋内圧降下療法を行う。
- 12)横紋筋融解症：横紋筋融解症は、骨格筋細胞の融解、壊死により、筋体成分が血中へ流出した病態で、急性腎不全を併発することが多く、3 主徴は筋痛、筋力低下、ミオグロビン尿である。発症原因として、薬剤の筋への直接的障害、薬剤誘発性低K血症、痙攣発作などが原因で発症する二次的なものがあるが、本剤での機序は不明である。処置としては輸液、利尿剤の投与、重曹投与（尿アルカリ化のため）、血液透析等を行う。

(2)その他の副作用

1)消化器：(1)重大な副作用の2)参照。

一般に薬剤性膵炎の機序としては中毒性とアレルギー性に大別されるが、本剤での機序は明らかではない。

2)血液：(1)重大な副作用の3)参照。

3)肝臓：一般に、薬剤性肝障害は、薬剤の直接或いは間接的作用による中毒性肝障害と、過敏反応によるアレルギー性肝障害に大別されるが、多くは薬剤アレルギー性型である。通常、投与中止により好転することが多いが、処置として安静、肝庇護剤、副腎皮質ステロイド剤等の投与を行う。

4)皮膚：光線過敏症は、光毒性と光アレルギー反応に大別される。治療としては光線照射を避け、副腎皮質ステロイド軟膏等を投与する。

5)過敏症：アレルギー性紫斑は、毛細血管等の血管内皮細胞が免疫学的に障害されたとする他、非ステロイド性抗炎症剤の血小板凝集抑制作用が関与しているとするものもあるが明らかではない。

血管浮腫はアレルギー機序により、毛細血管の透過性が亢進することにより生じるとされている。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。

6)精神・神経系：発症機序は明らかではない。幻覚に対しては投与を中止し、メジャーランキライザー等の投与を行う。

7)感覚器：視覚異常、耳鳴等の発現機序は明らかではない。

味覚障害は一般に亜鉛欠乏が関与しているといわれており、薬剤性のものは薬剤と金属キレートを形成するためと考えられているが本剤での発症機序は不明である。

8)循環器：レニン-アンジオテンシン系、カテコールアミン系の昇圧系と腎でのプロスタグランジン系、カリクレイン-キニン系の腎性降圧系が相互に関連しあって血圧を調節しているため、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り、この血圧調整機構を介して血圧を上昇させると考えられている。

血圧低下の機序は明らかではないが、過度の体温下降、血圧低下によるショックが報告されており、ショックに至らず、一過性の血圧低下を認めることもある。血圧低下には塩酸ドパミン等の昇圧剤を投与する。

9)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りNa貯留をきたすものと考えられている[(1)重大な副作用の5)参照]。

脱毛は、薬物が毛髪の成長周期に何らかの影響を与えて生じることなどが考えられるが、本剤での発症機序は明らかではない。

発熱は一般にはアレルギー反応に基づくものと考えられ、本剤での報告例の多くは発疹や肝機能障害等を伴っており、過敏症と考えられる。

胸痛の多くは、ショックや血圧低下を伴う胸内苦悶であるが、狭心症様のものや、めまい、不眠等の精神症状に伴ったものも報告されている。

日本で見られていない  
外国での副作用報告

-6. 薬物アレルギーに対する  
注意及び試験法

-7. 高齢者への使用に関する  
注意

特になし

-3 禁忌(7)、 -4 慎重投与(10)の項参照

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 〕

〔 -4 慎重投与(15)高齢者の項参照 〕

-8. 妊娠又は妊婦への使用に関する注意

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔妊娠中の投与で、胎児に動脈管収縮・閉鎖、徐脈、羊水過少が起きたとの報告があり、胎児の死亡例が報告されている。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。〕

胎児循環系に關する動脈管は、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下行大動脈へ流れ、肺動脈への流入は僅かである。動脈管は、通常は出生後肺呼吸開始とともに速やかに収縮し、出生後 12 時間程度で機能的に閉鎖する。

胎児動脈管開存にはプロスタグランジン（PG）が関与しているといわれており、特に妊娠末期に PG 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下行大動脈へ流れず肺動脈に流入するため、肺動脈圧・右心室圧が上昇し、新生児肺高血圧を生じる。生後の肺高血圧症が持続すると、胎児循環持続症（PFC：Persistent Fetal Circulation、胎児循環残遺ともいう）となる。PFC は出生直後にチアノーゼを示し、肺血管攣縮により遅延型肺高血圧症をきたす。

また、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。

羊水量減少の機序は明らかではないが、妊娠末期の羊水産生源として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 PG 合成阻害による胎児腎機能低下が関連している可能性などが考えられている。

(2)子宮収縮を抑制することがある。

子宮筋の収縮にはプロスタグランジンが深く関与しており、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。

ジクロフェナクナトリウムに関する *in vitro* 試験では、外因性プロスタグランジンによる妊婦子宮筋収縮を用量依存的に抑制したとの報告がある。

-9. 授乳中への使用に関する注意

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。〕

ジクロフェナクナトリウム製剤を 150mg/日服用中の慢性関節リウマチ患者の乳汁中に 100ng/mL 検出されている。〔 -6 分布 母乳中への移行性の項参照〕

-10. 新生児、未熟児、乳児、幼児、小児への使用に関する注意

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。〕

本剤は解熱に関する効能を有していないが、ジクロフェナクナトリウム錠、坐剤の重要な基本的注意の項に記載されているため、本項に記載。

-11. 相互作用

併用療法時の注意

併用注意（併用に注意すること）

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

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（ $\gamma$ -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。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 ジゴキシン メトトレキサート	これらの血中濃度を高め、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。	機序は十分解明されていないが、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。

リチウム製剤：本剤の有する腎プロスタグランジン合成阻害作用により、リチウムの腎クリアランスが低下し、リチウムの血中濃度を上昇させる。リチウムは有効維持量と中毒量の差が小さく、血中濃度の上昇によりリチウム中毒を生じた例も報告されているので十分な注意が必要である。

ジゴキシン：ジゴキシンと併用した場合、ジゴキシンの血中濃度が上昇したとする報告がある。発症機序は不明であるが、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の合成阻害作用による腎機能低下により、ジゴキシンの腎クリアランスが低下する可能性等が考えられている。ジゴキシンはリチウムと同様治療濃度範囲が狭いので、ジゴキシン中毒には十分注意する必要がある。

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。発現機序として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り、メトトレキサートの腎クリアランスが低下する可能性等が考えられている。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。

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、相互に作用が减弱されることがある。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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フロセミド	フロセミドの作用を减弱させることがある。利尿効果、血圧を観察し、必要に応じてフロセミドの増量を考慮する。	機序は十分に解明されていないが、本剤の有する腎プロスタグランジン合成阻害作用がフロセミドの利尿活性に拮抗すると考えられる。

フロセミドのNa利尿、レニン分泌作用等は腎プロスタグランジンの産生亢進等が関与しているとされており、非ステロイド性抗炎症剤による腎プロスタグランジン合成阻害作用によりプロスタグランジンを介する利尿作用が減弱され、また腎プロスタグランジンの産生低下によるNa貯留、腎血流量低下等がフロセミドの利尿作用に拮抗するなどにより、フロセミドの効果が減弱されると考えられている。対処法としてはフロセミドの増量を行い、効果が不十分な場合には他剤への変更を考慮する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
チアジド系利尿剤 ヒドロクロロチアジド 等	これら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。	本剤の有する腎プロスタグランジン合成阻害作用により、ナトリウムと水が貯留し、チアジド系利尿剤の効果が減弱するおそれがある。

チアジド系利尿剤は腎尿細管に作用して電解質の再吸収を抑制し、Na、Cl及びそれに伴って水の排泄を促進するが、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腎血流量を低下させ、チアジド系利尿剤の利尿作用を減弱させることがある。併用する場合には血圧の変化に注意し、チアジド系利尿剤の増量等を考慮する。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。	両剤とも消化管粘膜を障害するため、併用した場合その影響が大きくなる。

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
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	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により、出血の危険性が増大する。

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。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、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。

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。

シクロスポリンによる腎毒性は、前系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而してシクロスポリンによるレニン・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り腎障害を起こすことがあるので、両剤の併用は相加的に腎毒性を増強す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
トリアムテレン	急性腎不全があらわれたとの報告がある。腎機能を定期的にモニターしながら慎重に投与する。	本剤はトリアムテレンの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、トリアムテレンの腎障害を増大すると考えられる。

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。

<p>食物、嗜好品等による影響</p> <p>-12. 臨床検査値への影響</p> <p>-13. 適用上の注意</p> <p>-14. 薬剤交付時の注意事項</p> <p>-15. 過量投与時</p> <p>-16. その他</p>	<p>特になし</p> <p>特になし</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">服用時：(1)本剤はかまずに服用すること。</div> <p>記載どおり</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">服用時：(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。</div> <p>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。〔 - 4 慎重投与(14)の項参照〕</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">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)</div> <p>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。</p> <p>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。〔 -2 重要な基本的注意(7)の項参照〕</p> <p>徴候と症状：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。</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">(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。</div> <p>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)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、米国の医薬品集PDR(Physicians' Desk Reference)のPrecautionsには以下の記載がある。 「肝性ポルフィリン症の患者には本剤の投与を避けること。本剤がポルフィリン症の急性発症のトリガーとなった可能性があるとする1症例が報告されている(*)。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( -アミノレブリン酸)の蓄積が考えられている(ラットにおける試験)」 (*)詳細不明</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">(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。</div> <p>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連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。</p>
---	---

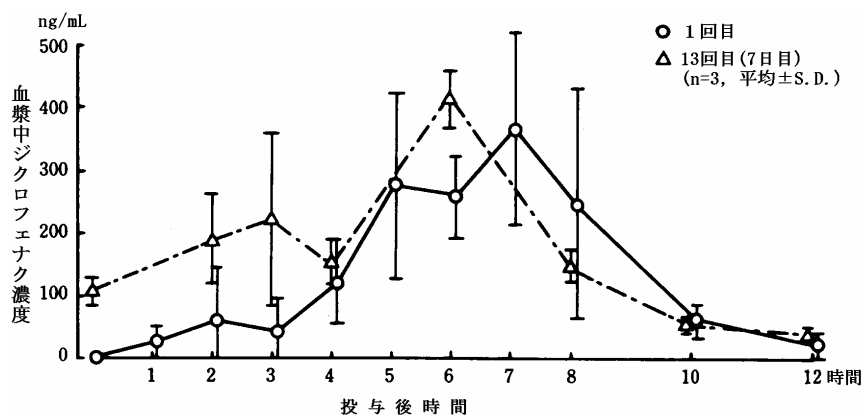
## ．薬効薬理に関する項目

-1. 薬理学的に関連の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（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）など
-2. 薬理作用  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の作用機序は、主としてアラキドン酸代謝におけるシクロオキシゲナーゼの活性を阻害することにより、炎症、疼痛等に関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。
効力を裏付ける試験成績	1. 抗炎症作用 <sup>1) - 4)</sup> (1) 亜急性炎症に対する作用 ジクロフェナクナトリウムは、持続性浮腫、肉芽のう腫、肉芽腫、アジュバント関節炎等の実験的慢性炎症及び肉芽形成に対し、優れた抑制作用を示す（ラット）。これらの作用は、インドメタシン及びプレドニゾロンに匹敵するものであり、フルフェナム酸、メフェナム酸あるいはフェニルブタゾンより明らかに強い。 (2) 急性炎症に対する作用 ジクロフェナクナトリウムは、カラゲニン浮腫（ラット）に対してインドメタシンと同等の抑制作用を示し、紫外線紅斑（モルモット）に対してはインドメタシン又はフルフェナム酸より強い抑制作用を示す。また酢酸投与による毛細血管透過性亢進（マウス）に対しインドメタシンと同等の抑制作用を示す。 2. 鎮痛作用 <sup>1) 3)</sup> ジクロフェナクナトリウムは、Tail pinch法（モルヒネ負荷マウス）、酢酸ストレッチ法（マウス）、Randall-Selitto法（ラット）等で、多くの場合インドメタシン及びフルフェナム酸より強い鎮痛効果を示す。 3. プロスタグランジン合成阻害作用 <sup>5)</sup> ジクロフェナクナトリウムはウシ精のラ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。
-3. 薬理学的特徴	-2- の項参照 ボルタレン SR カプセルの抗炎症作用は、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）、 <sup>6)</sup> 本剤 3mg/kg1 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/kg1 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）。 <sup>7)</sup>

## 体内薬物動態に関する項目

### -1. 血中濃度の推移、測定法

健康成人にボルタレン SR カプセルを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。<sup>8)</sup>



		Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-12</sub> (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<sub>1/2</sub>：半減期 AUC：血漿中濃度-時間曲線下面積

治療上有効な血中濃度

該当資料なし

最高血中濃度到達時間

6～7時間（健康成人、食後投与）<sup>8)</sup>

通常用量での血中濃度

本項“血中濃度の推移”参照

中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

### -2. 薬物速度論的パラメータ

吸収速度定数

該当資料なし

消失速度定数

健康成人にボルタレン SR カプセルを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  $0.481 \pm 0.123$ 、 $0.312 \pm 0.066$  hr<sup>-1</sup>であった。<sup>8)</sup>

分布容積

該当資料なし（ジクロフェナクとして0.17 L/kgというデータがある。<sup>16)</sup>）

血漿蛋白結合率

〔参考〕外国人でのデータ<sup>9)</sup>  
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。

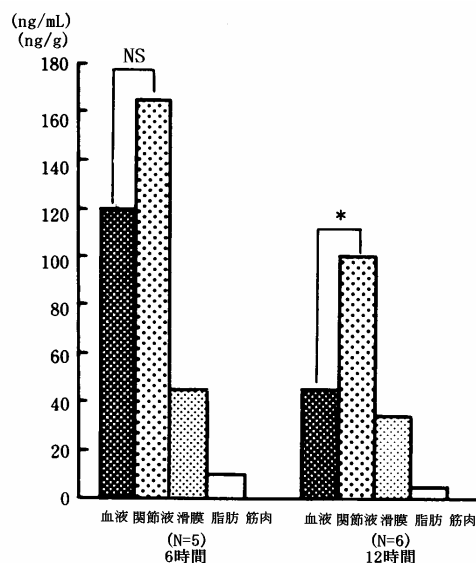
クリアランス

該当資料なし

バイオアベイラビリティ

〔参考〕外国人でのデータ<sup>16)</sup>  
経口のジクロフェナクとして  $54 \pm 2\%$ というデータがある。

- 3. 作用発現時間 [参考] 承認適応外であるが以下のデータがある。  
1時間以内〔術後疼痛 67 例、単回投与（痛みの緩解度で有意差ありの時間）〕<sup>10)</sup>
- 4. 作用持続時間 [参考] 承認適応外であるが以下のデータがある。  
10時間以上〔術後疼痛 67 例、単回投与（痛みの緩解度で有意差ありの時間）〕<sup>10)</sup>
- 5. 吸収 [参考] 外国人でのデータ<sup>11)</sup>  
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。
- 6. 分布
- 血液 - 脳関門通過性 該当資料なし〔 -3 動物での体内動態 分布の項参照〕
- 血液 - 胎盤関門通過性 該当資料なし〔 -3 動物での体内動態 胎仔移行性の項参照〕  
[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。  
〔 -8 妊娠又は妊婦への使用に関する注意(1)の項参照〕
- 母乳中への移行性 [参考] 外国人でのデータ  
ジクロフェナクナトリウム 150mg/日を長期服用中の慢性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）。<sup>12)</sup>
- 髄液への移行性 該当資料なし
- その他の組織への移行性 慢性関節リウマチ患者におけるボルタレン SR カプセルの関節液、滑膜、脂肪、筋肉への移行性<sup>13)</sup>  
人工関節置換術を必要とする慢性関節リウマチ患者 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 カプセルを 1 カプセル（ジクロフェナクナトリウム 37.5mg 含有）経口投与した時の平均血清中濃度及び平均各組織内濃度は下図のとおりである。  
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く、ボルタレン SR カプセルは関節液、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。



ジクロフェナクの組織移行濃度 (平均値) の推移  
\* : P<0.05, NS : not significant (t-検定)

-7. 代謝

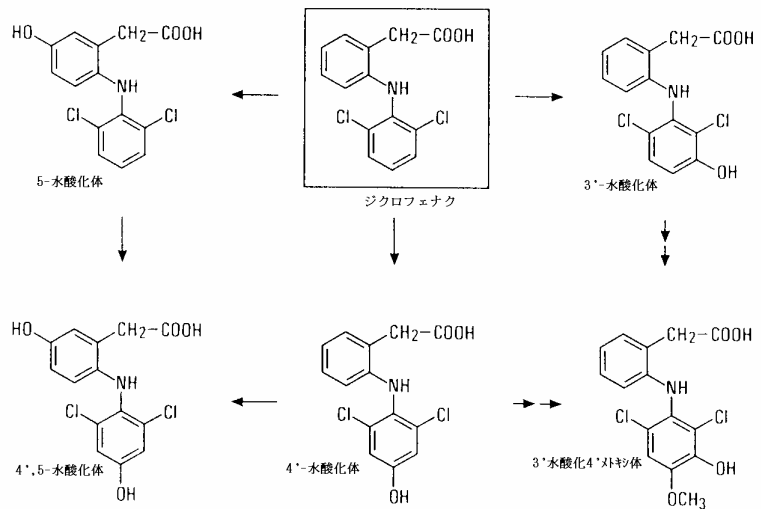
代謝部位及び代謝経路

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。<sup>8)</sup>

〔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 <sup>14</sup>C-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。<sup>14) 15)</sup>

ヒトでの主要代謝経路を下図に<sup>30)</sup>、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<sup>8) 31)</sup>

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%

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<sup>16)</sup>

初回通過効果有り：54%

代謝物の活性の有無

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。<sup>5)</sup> 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。<sup>30)</sup>

活性代謝物の速度論的パラメータ

該当しない

-8. 排泄  
排泄部位  
排泄率

主として尿中及び糞便中に排泄される。

健康成人にボルタレン SR カプセルを 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。<sup>8)</sup>

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。<sup>8)</sup>

〔参考〕外国人でのデータ<sup>17)</sup>

健康人に <sup>14</sup>C-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。

排泄速度

-2 薬物速度論的パラメータ 消失速度定数の項参照

-9. 透析等による除去率

腹膜透析

該当資料なし

血液透析

該当資料なし

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 DPH：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。<sup>18)</sup>

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（ $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）	9.6	2.5	0.7	-

DHP：(direct hemoperfusion)直接血液灌流

## ・非臨床試験に関する項目

### -1. 一般薬理

#### (1) 解熱作用<sup>19)</sup>

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<sup>20)</sup>

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<sup>21)</sup>

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<sup>1) 3)</sup>

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<sup>2) 22)</sup>

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<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>、Cl<sup>-</sup> 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。

### -2. 毒性

#### 急性毒性

LD<sub>50</sub> 値 (mg/kg) は下表のとおりである。<sup>23)</sup>

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

#### 亜急性毒性 慢性毒性

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。<sup>24)</sup>

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。<sup>24)</sup>

#### 生殖試験

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。<sup>25) 26)</sup>

その他の特殊毒性

(1) 依存性<sup>24)</sup>

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。

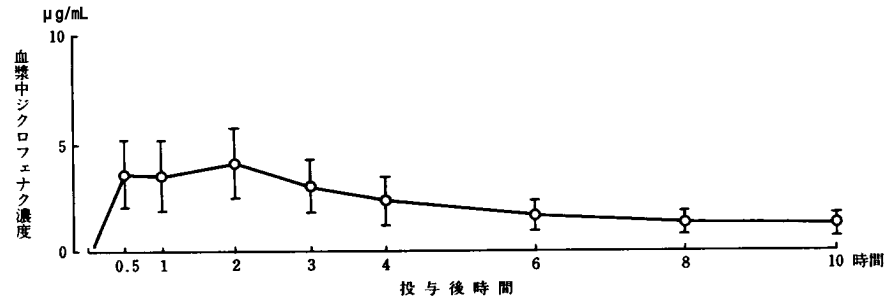
(2) 胎子の動脈管収縮作用<sup>27)</sup>

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。

-3. 動物での体内動態

吸収

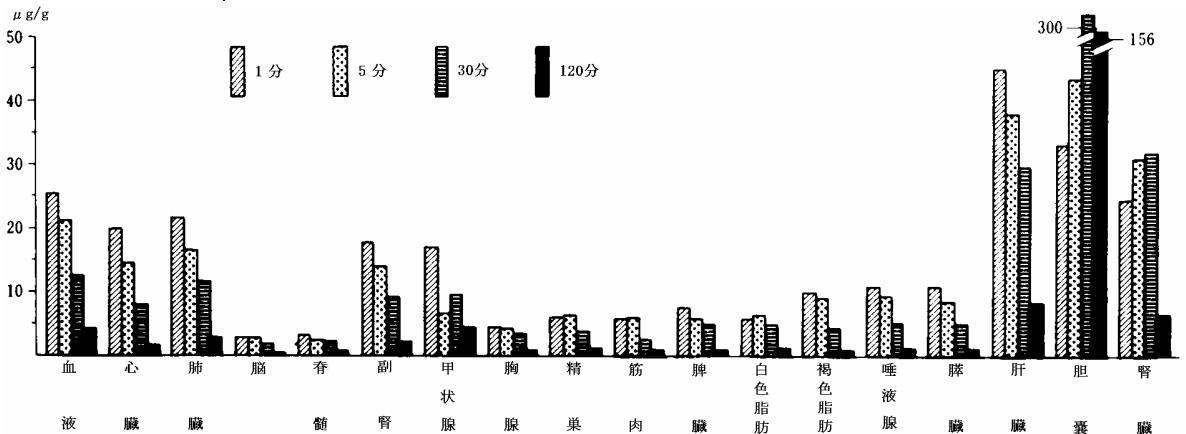
絶食したイヌにボルタレン SR カプセルを 1 回（1 カプセル）経口投与したときの平均血漿中濃度推移は下図のとおりであり、薬物動態パラメータを下表に示す。<sup>28)</sup>



パラメータ	Cmax (µg/mL)	Tmax (hr)	T <sub>1/2</sub> (hr)	Kel (hr <sup>-1</sup> )	AUC <sub>0-10</sub> (µg/mL·hr)
平均	5.60	1.7	5.29	0.147	22.36
±SD	0.41	1.0	1.99	0.055	4.92

分布

マウスに <sup>14</sup>C-ジクロフェナクナトリウム 10mg/kg を静脈内投与した場合の分布状態は下図のとおりであり、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。<sup>11)</sup>



代謝

ラット、イヌ、サル及びヒヒに <sup>14</sup>C-ジクロフェナクナトリウム 1 mg/kg を筋肉内投与したときの尿中への未変化体の排泄は少なく（ラット 0.5%、イヌ 1.5%、サル 2.6%、ヒヒ 3.9%）、いずれの種でも大部分が代謝物であった。代謝物は、未変化体の直接抱合（グルクロン酸、タウリン）、芳香環の水酸化体及びその抱合体であり、ラット、サル、ヒヒの尿中には水酸化代謝物の抱合体が優位であるが、イヌでは未変化体のタウリン抱合が主代謝物であった。<sup>14) 15)</sup>

ラット、イヌの胆汁中には、未変化体のグルクロナイドが主代謝物であり、このグルクロナイドはおそらく消化管内で加水分解されて未変化体として再吸収され、腸肝循環されると考えられ、ジクロフェナクナトリウムの代謝、排泄パターンには種差が認められる。<sup>14) 15)</sup>

排泄

ラット、イヌ及びサルに  $^{14}\text{C}$ -ジクロフェナクナトリウム 5mg/kg を経口及び静脈内投与したときの尿中、糞便中及び胆汁中の排泄率は下表のとおりである。いずれも排泄は速やかで、24 時間以内に 50～80%が尿中及び糞便中に排泄された。<sup>29)</sup>

		尿 (0～72hr)	糞 (0～72hr)	胆汁 (0～24hr)
ラット	経口	37.5%	55.3%	83.7%
	静注	28.8%	65.7%	86.9%
イヌ	経口	38.1%	54.4%	ND
	静注	40.9%	51.5%	ND
サル	経口	79.7%	20.3%	ND
	静注	76.2%	15.8%	ND

ND：測定せず

その他

(1)胎仔移行性<sup>12)</sup>

妊娠マウス及びラットに  $^{14}\text{C}$ -ジクロフェナクナトリウム 5mg/kg を単回投与した場合、投与後 24 時間までの胎仔の放射活性濃度はマウスでは母体の血中濃度に比べて低く、ラットでは同程度であった。胎仔の放射活性は、ピークに達した後母体と同様な割合で胎仔から排泄された。

(2)乳汁移行性<sup>12)</sup>

授乳ラットに  $^{14}\text{C}$ -ジクロフェナクナトリウム 5mg/kg を経口投与した場合、乳汁中の放射活性濃度は低く、0.3  $\mu\text{g}/\text{mL}$  は超えない。投与 24 時間後まで放射活性は認められるが、主として代謝物であり、未変化体は総放射活性の 5% にすぎない。

## . 取扱い上の注意、包装、承認等に関する項目

-1.	有効期間又は使用期限	使用期限：3年（包装に表示の使用期限内に使用すること。使用期限内であっても開封後はなるべく速やかに使用すること。）
-2.	貯法・保存条件	防湿、室温保存
-3.	薬剤取扱い上の注意点	特になし
-4.	包装	カプセル（37.5mg）：（PTP） 100カプセル、1000カプセル （バラ） 500カプセル
-5.	同一成分・同効薬	同一成分薬：ナポールSRカプセル ボルタレン錠 ボルタレンサボ ボルタレンゲル ボルタレンテープ  同効薬：インドメタシン、フェンブフェン、メフェナム酸、ロキソプロフェンなど
-6.	製造・輸入承認年月日・承認番号	承認年月日：平成2年9月28日 承認番号：20200AMZ00935000
-7.	薬価基準収載年月日	平成2年11月22日
-8.	再審査期間の年数	4年（再審査結果通知年月日：平成8年12月12日）
-9.	長期投与の可否	厚生労働省告示第99号（平成14年3月18日付）に基づき、投薬期間に上限が設けられている医薬品に該当しない。
-10.	厚生省薬価基準収載の医薬品コード	37.5mgカプセル：1147002N1034  （参考）JANコード 37.5mgカプセル：PTP 100カプセル 49 87 443 24964 6 PTP 1000カプセル 49 87 443 24966 0 バラ 500カプセル 49 87 443 26264 5

## . 文献

### -1. 引用文献

- |   |                         |
|---|-------------------------|
| 1)高島俊行ほか：基礎と臨床 6(8),1682,1972   | 社内文献                    |
| 2)鶴見介登ほか：日本薬理学雑誌 69(2),299,1973   | [VOLJ00044]             |
| 3)鶴見介登ほか：日本薬理学雑誌 69(2),319,1973   | [VOLJ00050]             |
| 4)青木隆一：基礎と臨床 6(8),1770,1972   | [VOLJ00054]             |
| 5)Menasse R. et al : Scand.J.Rheum. (S22),5,1978  | [VOLJ00020]             |
| 6)鶴見介登ほか：未発表  | [VOLM00345]             |
| 7)大野洋光ほか：未発表  | [VOLU00173]             |
| 8)角尾道夫ほか：Prog. Med. 9(S2),877,1989  | [VOLU00174]             |
| 9)Riess W. et al : Scand.J.Rheum. (S22),17,1978   | [VOLJ00611]             |
| 10)青木虎吉ほか：基礎と臨床 22(8),2391,1988   | [VOLM00346]             |
| 11)John VA. : Rheumat.Rehab. (S2),22,1979   | [VOLJ00543]             |
| 12)Sioufi A. et al : Voltaren-New Findings. Proc. of an<br>Internat. Symp. on Voltaren held in Paris on 22nd June 1981<br>during the 15th Internat. Congr.of Rheumat. Ed. by E. Kass.;<br>Berne etc., Huber 1982,pp.19-30 | [VOLM00549]             |
| 13)真島龍興ほか：炎症 15(3),255,1995   | [VOLM00813]             |
| 14)Stierlin H. et al : Xenobiotica 9(10),601,1979   | [VOLJ00979]             |
| 15)Stierlin H. et al : Xenobiotica 9(10),611,1979   | [VOLM00527]             |
| 16)Willis JV. et al : Eur.J.Clin.Pharmacol. 16,405,1979   | [VOLM00526]             |
| 17)Stierlin H. et al : 未発表  | [VOLM00533]             |
| 18)Harima Y. et al : Intensive Care Med. 13,361,1987  | [VOLU00034]             |
| 19)Krupp PJ. et al : Fifth Int. Congr. Pharmacol. Abstract 782,<br>San Francisco,1972   | [VOLM02006]             |
| 20)Jobin F. et al : Can.J.Physiol.Pharmacol. 49(5),479,1971   | [VOLM00004]             |
| 21)Kirkpatrick CJ. et al : Z.Rheumatol. 42(2),58,1983   | [VOLM00001]             |
| 22)人見正博ほか：未発表   | [VOLM00956]             |
| 23)広岡哲夫ほか：未発表   | [VOLU00109] [VOLU00036] |
| 24)渡辺信夫ほか：基礎と臨床 6(7),1521,1972  | [VOLU00110]             |
| 25)翠川 修ほか：基礎と臨床 6(7),1527,1972  | [VOLJ00014]             |
| 26)翠川 修ほか：基礎と臨床 6(8),1673,1972  | [VOLJ00052]             |
| 27)門間和夫ほか：日本新生児学会雑誌 20(3),508,1984  | [VOLJ00051]             |
| 28)高橋正美ほか：Prog. Med. 9(S2),893,1989   | [VOLJ00376]             |
| 29)Stierlin H. et al : 未発表  | [VOLJ00612]             |
| 30)Faigle JW. et al : Xenobiotica 18(10),1191,1988  | [VOLU00018]             |
| 31)Degen PH. et al : Xenobiotica 18(12),1449,1988   | [VOLM01866]             |
|   | [VOLM01895]             |

### -2. 参考文献

特になし

### -3. 文献請求先

ノバルティス ファーマ株式会社 学術情報部  
〒106-8618 東京都西麻布4丁目17番30号

## . 末尾

日本病院薬剤師会のIF様式に基づいて作成