

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領（1998年09月）に準拠して作成

経皮鎮痛消炎剤

ナボール®ゲル 1%

NABOAL®GEL1%

ジクロフェナクナトリウムゲル軟膏

剤形	ゲル剤
規格・含量	1g中にジクロフェナクナトリウムを10mg（1%）含有
一般名	和名：ジクロフェナクナトリウム 洋名：Diclofenac Sodium
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造承認年月日：2008年03月13日 薬価基準収載年月日：2008年06月20日 発売年月日：2000年04月17日
開発・製造・輸入・発売・ 提携・販売会社名	製造販売元：久光製薬株式会社
担当者の連絡先・電話番号 ・FAX番号	

®：登録商標

本IFは 2021年02月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

I F 利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

2. I F とは

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

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

3. I F の様式・作成・発行

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

4. I F の利用にあたって

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

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

目次

I. 概要に関する項目	1	IV-16 その他	8
I-1 開発の経緯	1	V. 治療に関する項目	9
I-2 製品の特徴及び有用性	1	V-1 効能又は効果	9
II. 名称に関する項目	2	V-2 用法及び用量	9
II-1 販売名	2	V-3 臨床成績	9
(1)和名	2	(1)臨床効果	9
(2)洋名	2	(2)臨床薬理試験：忍容性試験	9
(3)名称の由来	2	(3)探索的試験：用量反応探索試験	9
II-2 一般名	2	(4)検証的試験	10
(1)和名（命名法）	2	1)無作為化並行用量反応試験	10
(2)洋名（命名法）	2	2)比較試験	10
II-3 構造式又は示性式	2	3)安全性試験	11
II-4 分子式及び分子量	2	4)患者・病態別試験	11
II-5 化学名（命名法）	2	(5)治療的使用	11
II-6 慣用名、別名、略号、記号番号	2	1)使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験	11
II-7 CAS登録番号	2	2)承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要	11
III. 有効成分に関する項目	3	VI. 薬効薬理に関する項目	12
III-1 有効成分の規制区分	3	VI-1 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	12
III-2 物理化学的性質	3	VI-2 薬理作用	12
(1)外観・性状	3	(1)作用部位・作用機序	12
(2)溶解性	3	(2)薬効を裏付ける試験成績	13
(3)吸湿性	3	VII. 薬物動態に関する項目	17
(4)融点（分解点）、沸点、凝固点	3	VII-1 血中濃度の推移、測定法	17
(5)酸塩基解離定数	3	(1)治療上有効な血中濃度	17
(6)分配係数	3	(2)最高血中濃度到達時間	17
(7)その他の主な示性値	3	(3)通常用量での血中濃度	17
III-3 有効成分の各種条件下における安定性	3	(4)中毒症状を発現する血中濃度	19
III-4 有効成分の確認試験法	4	VII-2 薬物速度論的パラメータ	19
III-5 有効成分の定量法	4	(1)吸収速度定数	19
IV. 製剤に関する項目	5	(2)バイオアベイラビリティ	19
IV-1 剤形	5	(3)消失速度定数	19
(1)投与経路	5	(4)クリアランス	19
(2)剤形の区別、規格及び性状	5	(5)分布容積	19
(3)製剤の物性	5	(6)血漿蛋白結合率	19
(4)識別コード	5	VII-3 吸収	20
(5)無菌の有無	5	VII-4 分布	20
(6)酸価、ヨウ素価等	5	(1)血液-脳関門通過性	20
IV-2 製剤の組成	5	(2)胎児への移行性	20
(1)有効成分（活性成分）の含量	5	(3)乳汁中への移行性	20
(2)添加物	5	(4)髄液への移行性	20
(3)添付溶解液の組成及び容量	5	(5)その他の組織への移行性	20
IV-3 用時溶解して使用する製剤の調製法	5	VII-5 代謝	20
IV-4 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5	(1)代謝部位及び代謝経路	20
IV-5 製剤の各種条件下における安定性	6	(2)代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種	20
IV-6 溶解後の安定性	6	(3)初回通過効果の有無及びその割合	21
IV-7 他剤との配合変化（物理化学的变化）	6	(4)代謝物の活性の有無及び比率	21
IV-8 混入する可能性のある夾雑物	6	(5)活性代謝物の速度論的パラメータ	21
IV-9 溶出試験	7	VII-6 排泄	21
IV-10 生物学的試験法	7	(1)排泄部位	21
IV-11 製剤中の有効成分の確認試験法	7	(2)排泄率	21
IV-12 製剤中の有効成分の定量法	7	(3)排泄速度	22
IV-13 力価	7		
IV-14 容器の材質	7		
IV-15 刺激性	7		

VII-7	透析等による除去率	22	X-12	再審査期間	31
	(1)腹膜透析	22	X-13	長期投与の可否	31
	(2)血液透析	22	X-14	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	31
	(3)直接血液灌流	22	X-15	保険給付上の注意	31
VIII	安全性(使用上の注意等)に関する項目	23	XI	文献	32
VIII-1	警告内容とその理由	23	XI-1	引用文献	32
VIII-2	禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	23	XI-2	その他の参考文献	32
VIII-3	効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	23	XI-3	文献請求先	32
VIII-4	用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	23	XII	参考資料	33
VIII-5	慎重投与内容とその理由	23	XII-1	主な外国での発売状況	33
VIII-6	重要な基本的注意とその理由及び処置方法	24	XIII	備考	34
VIII-7	相互作用	24	XIII-1	その他の関連資料	34
	(1)併用禁忌とその理由	24			
	(2)併用注意とその理由	25			
VIII-8	副作用	25			
	(1)副作用の概要	25			
	1)重大な副作用と初期症状	26			
	2)その他の副作用	26			
	(2)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	26			
	(3)基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	26			
	(4)薬物アレルギーに対する注意及び試験法	27			
VIII-9	高齢者への投与	27			
VIII-10	妊婦、産婦、授乳婦等への投与	27			
VIII-11	小児等への投与	27			
VIII-12	臨床検査結果に及ぼす影響	27			
VIII-13	過量投与	27			
VIII-14	適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)	28			
VIII-15	その他の注意	28			
VIII-16	その他	28			
IX	非臨床試験に関する項目	29			
IX-1	一般薬理	29			
IX-2	毒性	30			
	(1)単回投与毒性試験	30			
	(2)反復投与毒性試験	30			
	(3)生殖発生毒性試験	30			
	(4)その他の特殊毒性	30			
X	取扱い上の注意等に関する項目	31			
X-1	有効期間又は使用期限	31			
X-2	貯法・保存条件	31			
X-3	薬剤取扱い上の注意点	31			
X-4	承認条件	31			
X-5	包装	31			
X-6	同一成分・同効薬	31			
X-7	国際誕生年月日	31			
X-8	製造・輸入承認年月日及び承認番号	31			
X-9	薬価基準収載年月日	31			
X-10	効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	31			
X-11	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	31			

I. 概要に関する項目

I-1. 開発の経緯

ジクロフェナクナトリウムは1965年に発見された非ステロイド性抗炎症剤（NSAIDs）で、強い抗炎症および鎮痛作用を示す事が広く知られ、本邦でも長年にわたり高い評価を得ている。エスエス製薬*は、その優れた薬効に注目し、1990年、ジクロフェナクナトリウム製剤初の持続性製剤を開発し、ナボールSR カプセルとして上市した。

一方、比較的限局された病巣（炎症、疼痛部位）において十分な効果獲得と全身的副作用の軽減を目的に、これまで数種の経皮吸収型製剤の開発が行われてきた。

しかし、ジクロフェナクナトリウムは優れた特性からNSAIDs標準薬として知られているにもかかわらず、その経皮吸収型製剤は未だ本邦で発売されていない。

そこで、ジクロフェナクナトリウムの薬理特性を生かしつつ良好な経皮吸収を可能とし、優れた効果と使用感を有する経皮吸収型製剤を開発するために製剤研究を重ねた。その結果、ゲル状軟膏としてジクロフェナクナトリウムの経皮吸収剤化に成功した。

医療事故防止対策の一環として、平成16年6月2日付薬食発第0602009号通知「医薬品関連医療事故防止対策の強化・徹底について」に基づき、名称変更の代替新規申請を行い、ナボールゲル1%の製造承認を2008年03月に取得した。

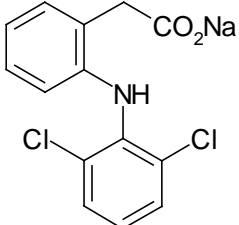
2006年04月再審査申請を行い、2008年06月薬事法第14条第2項（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの審査結果を得た。

※久光製薬（株）は2005年04月01日のエスエス製薬（株）医療用医薬品事業統合により本剤を承継致しました。

I-2. 製品の特徴及び有用性

1. わが国初の経皮吸収型ジクロフェナクナトリウム製剤です。
2. 炎症組織（滑膜など）への移行性が良好です（ヒト）。
3. 開発時に行った臨床試験（935例）において、最終全般改善度*は変形性関節症 63.7%（135例/212例）、筋肉痛（筋・筋膜性腰痛症等） 74.6%（153例/205例）、外傷後の腫脹・疼痛 78.0%（117例/150例）などでした。
※ 「中等度改善」以上の比率を示す。
4. 副作用は総症例 1,062例の内 41例に認められ、発現率は 3.9%、その内訳は皮膚炎 27件（2.5%）、痒痒感 9件（0.8%）等でした。（承認時）

Ⅱ. 名称に関する項目

Ⅱ-1.	販売名	
	(1) 和名	ナボール®ゲル 1%
	(2) 洋名	NABOAL® GEL 1%
	(3) 名称の由来	特になし
Ⅱ-2.	一般名	
	(1) 和名 (命名法)	ジクロフェナクナトリウム (JAN)
	(2) 洋名 (命名法)	Diclofenac Sodium (JAN) Diclofenac (INN)
Ⅱ-3.	構造式又は示性式	
Ⅱ-4.	分子式及び分子量	$C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$: 318.13
Ⅱ-5.	化学名 (命名法)	Monosodium 2-(2,6-dichlorophenylamino)phenylacetate (IUPAC)
Ⅱ-6.	慣用名、別名、略号、 記号番号	治験番号 : TP318
Ⅱ-7.	C A S 登録番号	15307-79-6

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ-1. 有効成分の規制区分

劇薬

Ⅲ-2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。
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。

(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（pH 7.4 のリン酸緩衝液）]

(7) その他の主な示性値

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

Ⅲ-3. 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	保存形態	保存期間	結果
温度	室温	無色透明 ガラス瓶 密栓	24 カ月	変化なし
	35℃		12 カ月	
	45℃		12 カ月	
	55℃		6 カ月	
	100℃	無色透明 ガラス瓶 開栓	10 時間	
湿度	35℃・75%RH	無色透明 ガラス瓶 開栓	6 カ月	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 カ月	
光	室内散光	無色透明 ガラス瓶 密栓	3 カ月	変化なし
	キセノンアーク灯		96 時間	

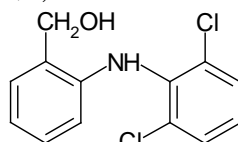
試験項目：外観、溶状、pH（温度100℃のみ）、乾燥減量（湿度のみ）、定量、紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル及び類縁物質

(2)水溶液の安定性

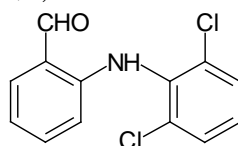
本品をpH6, 7, 8, 9 及び10 の緩衝液にジクロフェナクナトリウム濃度が0.005w/v% になるように溶かし、その約10mL を無色透明ガラスサンプルに入れ、密封したものを37℃の恒温器中に10 日間保存し、外観及び定量の試験を行うとき、いずれもほとんど変化を認めない。

(3)強制分解による生成物

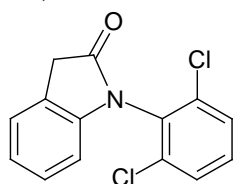
[I] 2- (2', 6'- ジクロロアニリノ) - ベンジルアルコール



[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



III-4. 有効成分の確認試験法

- ① 硝酸による呈色反応
- ② 炎色反応試験法
- ③ 赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)
- ④ ナトリウム塩の定性反応

III-5. 有効成分の定量法

電位差滴定法 (0.1mol/L 水酸化カリウム・エタノール液で滴定)

IV. 製剤に関する項目

IV-1.	剤形	
(1)	投与経路	経皮
(2)	剤形の区別、規格及び性状	区別：軟膏剤 規格：1g中ジクロフェナクナトリウム10mg（1%） 性状：無色～微黄色の澄明なゲル状の軟膏で、特異な芳香がある。
(3)	製剤の物性	該当資料なし
(4)	識別コード	HP201G（チューブに記載）
(5)	無菌の有無	無菌製剤ではない
(6)	酸価、ヨウ素価等	該当しない
IV-2.	製剤の組成	
(1)	有効成分（活性成分）の含量	1g中にジクロフェナクナトリウム10mg（1%）含有
(2)	添加物	アジピン酸ジイソプロピル、イソプロパノール、乳酸、 ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、 ピロ亜硫酸ナトリウム
(3)	添付溶解液の組成及び容量	該当しない
IV-3.	用時溶解して使用する製剤の調製法	該当しない
IV-4.	懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	該当しない

IV-5. 製剤の各種条件下における安定性

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間	測定項目	結果
苛酷試験	40℃	75%RH	—	アルミニウムチューブ (10g)	6カ月	性状、pH、定量 (含量)、分解物の検索	●経時的に若干のpHの低下がみられたが、規格値内での低下であった。
	50℃	75%RH	—		3カ月		●経時的に若干のpHの低下がみられたが、規格値内での低下であった。 ●微量の分解物の生成がみられた (2カ月後)。
	60℃	75%RH	—		3カ月		●経時的に若干のpHの低下がみられたが、規格値内での低下であった。 ●わずかな変色がみられた (3カ月後)。 ●微量の分解物の生成がみられた (1カ月後)。
	光	室温	—	1000ルクス	無色透明のガラス容器 (密栓)		3カ月
長期保存試験	室温	—	直射日光を避けた室内	アルミニウムチューブ (10g)	42カ月	性状、pH、定量 (含量)、分解物の検索 (0,42カ月)	●経時的に若干のpHの低下がみられたが、規格値内での低下であった。
加速試験	40℃	75%RH	—	アルミニウムチューブ (10g)	6カ月	性状、pH、定量 (含量)	●経時的に若干のpHの低下がみられたが、規格値内での低下であった。
	室温	—	直射日光を避けた室内				●経時的に若干のpHの低下がみられたが、規格値内での低下であった。

いずれの試験でも経時的に若干の pH の低下が認められたが、これは安定剤として添加しているピロ亜硫酸ナトリウムが酸化されて硫酸塩が生じたためと考えられる。

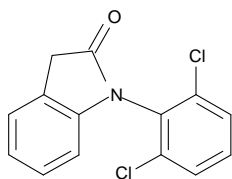
IV-6. 溶解後の安定性 該当資料なし

IV-7. 他剤との配合変化 (物理化学的变化) 該当資料なし

IV-8. 混入する可能性のある夾雑物 原薬の水・2-プロパノール溶液 (アンプル密封) での熱 (100℃、2日間) 及び光 (直射日光照射、5日間) 条件下で1-(2, 6-ジクロロフェニル)-2-インドリノン (熱条件下) 及び8-クロロ-9H-カルバゾール-酢酸、9H-カルバゾール-酢酸 (光条件下) が分解物として認められている。苛酷試験における熱条件下及び光条件下で認められた微量の分解物はこれらである。

◇熱条件下

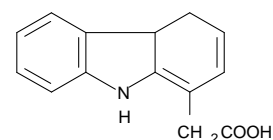
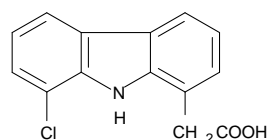
1- (2', 6'- ジクロロフェニル) -2- インドリノン



◇光条件下

8-クロロ-9Hカルバゾール-酢酸

9Hカルバゾール-酢酸



IV-9. 溶出試験

軟膏ディスクに充填し、ろ紙をかぶせた試料につき日局一般試験法「溶出試験法」の第2法（パドル法）の装置（pH6.5のリン酸緩衝液500mL、液温32±0.5℃、毎分50回転）にて放出試験を行い、2時間後及び6時間後の放出量（%）を測定。

	最小値	最大値	平均値
2時間	46.6	60.4	54.8
6時間	78.4	90.9	84.8

IV-10. 生物学的試験法

該当しない

IV-11. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) 硝酸による呈色反応
- (2) 薄層クロマトグラフィー

IV-12. 製剤中の有効成分の定量法

HPLC法

IV-13. 力価

該当しない

IV-14. 容器の材質

アルミニウムをベースとした複合ラミネートチューブ

IV-15. 刺激性

- ・下記の臨床第I相各試験にて塗擦部位（腰背部：25×30cm²）に薬剤による刺激は認められなかった^{1)~4)}。

試験の種類	単回投与試験 (健康成人男子)	単回投与試験 (健康高齢男子： 65歳以上)	反復投与試験 (健康成人男子)
試験条件	2.5g (n=10) 5g (n=7) 7.5g (n=7)	7.5g (n=7)	7.5g を 1日1回8時間 (n=7) 又は 2.5g を 8時間ごとに1日3回 (n=7) で、7日間反復塗擦 (3回群は計19回塗擦)

・密封包帯法 (ODT) ^{注) 5)}

ODTにより健常成人男子 (n=6) に7.5gを1日1回腰背部 (25×30cm²) に8時間適用し、6日間反復投与した結果、全例が2日目より適用部位に塗擦開始から2～3時間後まで熱感を訴え、5名の塗擦部位に紅斑がみられ、そのうち1名は塗擦部位の疼痛、癢痒感を訴えた。この熱感、紅斑の発現は、ODTにより基剤中に含有されているイソプロパノールが適用部位から揮発せず、皮膚への刺激となったことに起因するものと考えられた。

注) 【使用上の注意】の「適用上の注意」にて本剤はODTで使用しないこととなっている。

特になし

V. 治療に関する項目

V-1. 効能又は効果

下記疾患並びに症状の鎮痛・消炎

変形性関節症、肩関節周囲炎、腱・腱鞘炎、腱周囲炎、上腕骨上顆炎（テニス肘等）、筋肉痛（筋・筋膜性腰痛症等）、外傷後の腫脹・疼痛

V-2. 用法及び用量

症状により、適量を1日数回患部に塗擦する。

V-3. 臨床成績

第II相試験以降の17試験（二重盲検及び群間比較試験を含む）で、本剤が投与された1,099例中、全般改善度解析症例数は935例（適応症外の10例を除く）で、また安全性解析症例数は1,062例であった。用法は1日量5gを数回（もしくは適量を1日数回）塗擦で、投与期間は変形性関節症*は4週間、肩関節周囲炎*は2又は4週間、腱・腱鞘炎*、腱周囲炎*、上腕骨上顆炎（テニス肘等）*、筋肉痛（筋・筋膜性腰痛症等）は2週間、外傷後の腫脹・疼痛は1週間。（*長期使用が可能な場合は最長12週間まで継続使用した症例を含む。）

(1) 臨床効果

二重盲検試験を含む935例の臨床試験結果より本剤の有効性が認められている。^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16)}

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

(2) 臨床薬理試験: 忍容性試験

1) 単回貼付試験

2) 反復貼付試験

「IV-15. 刺激性」の項目に示した第I相各試験において、自覚症状・他覚所見、バイタルサイン（血圧、脈拍、体温）、臨床検査、心電図に試験薬剤の影響はみられていない。

(3) 探索的試験: 用量反応探索試験⁶⁾

○ 用量設定試験

変形性膝関節症を対象とし、外観上全く同一の5gチューブに充填した0.5%、1%（承認製剤）、2%製剤について二重盲検群間比較試験を行った。用量は各群とも1日量5g（1本）を3～4回塗擦で、投与期間は4週間。試験結果は下表のとおりで、有効性・安全性を勘案した結果1%製剤を選択した。

試験製剤	投与症例数	全般改善度解析症例数	中等度改善以上 (%)	安全性解析症例数	副作用発現症例 (%)
0.5%群	84	73	42(57.5)	81	6(7.4)
1%群	81	69	45(65.2)	76	4(5.3)
2%群	83	70	47(67.1)	80	10(12.5)

3群間に全般改善度及び副作用発現率について有意差は認められていない。

なお、動物試験（ラットのカラゲニン誘発足蹠浮腫における抗炎症作用及びPGE₂産生抑制作用、ラットのマスタード誘発足蹠浮腫における抗炎症作用）にて、0.5%投与群に比して1%群、2%群は有意な薬理作用を示したが、両群間には差は認められていない。
[VI-2. 薬理作用の項目を参照]

(4) 検証的試験

- 1) 無作為化並行用量反応試験
- 2) 比較試験

該当資料なし

○基剤を対照とした二重盲検群間比較試験⁷⁾
変形性膝関節症を対象とし、外観上全く同一の5gチューブに充填した1%製剤と基剤について二重盲検群間比較試験を行った。用量は両群とも1日量5g（1本）を3~4回塗擦で、投与期間は4週間投与した。最終全般改善度は1%製剤が基剤に比し有意(p=0.042)に優れ、副作用発現率に有意差は認められなかった。

試験製剤	投与症例数	全般改善度 解析症例数	中等度 改善以上(%)	安全性 解析症例数	副作用 解析症例(%)
1%製剤群	99	82	50(61.0)	94	3(3.2)
基剤群	99	84	34(40.5)	96	3(3.1)

○ジクロフェナクナトリウム錠を対照とした二重盲検群間比較試験（ダブルダミー法）⁸⁾

腱・腱鞘炎（腱周囲炎）及び上腕骨上顆炎を対象とし、ダブルダミー法（ナボールゲル1%群：1%製剤とプラセボ錠併用、ジクロフェナク錠群：基剤とジクロフェナクナトリウム25mg錠併用）により二重盲検群間比較試験を行った。ゲル軟膏剤は1日量5g（1本）3~4回塗擦、錠剤は1日3回、1回1錠を食後経口投与で、投与期間は2週間。

対象疾患	試験薬剤	投与 症例数	全般改善度 解析症例数	中等度改善 以上(%)	安全性 解析症例数	副作用 (自他覚症状) 発現症例(%)
腱・腱鞘炎 (腱周囲炎)	ナボールゲル1%群	78	62	31(50.0)	75	5(6.7)
	ジクロフェナク錠群	87	64	38(59.4)	84	10(11.9)
上腕骨上顆炎	ナボールゲル1%群	93	70	49(70.0)	90	11(12.2)
	ジクロフェナク錠群	101	63	37(58.7)	95	23(24.2)
全症例	ナボールゲル1%群	171	132	80(60.6)	165	16(9.7)
	ジクロフェナク錠群	188	127	75(59.1)	179	33(18.4)

全般改善度については両群間に有意差はみられなかったが、全症例における副作用（自他覚症状）でナボールゲル群はジクロフェナク錠群に比して有意（p=0.021）にその発現が少なかった。

○インドメタシン軟膏を対照とした群間比較試験^{9,10,11)}

肩関節周囲炎、筋肉痛、一般外傷性疾患(打撲・挫傷、捻挫)患者を対象とし、1%インドメタシン軟膏との群間比較試験を行った（両薬剤は包装外観上識別不能として5gチューブに充填）。用量は両群とも1日量5g（1本）3~4回塗擦で、投与期間はそれぞれ4週間、2週間、7日間であった。その結果、本剤の有用性が認められた。

3) 安全性試験	「IV-15. 刺激性」の項目を参照。
4) 患者・病態別試験	該当資料なし
(5) 治療的使用	
1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験	該当しない
2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要	該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

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

VI-2. 薬理作用

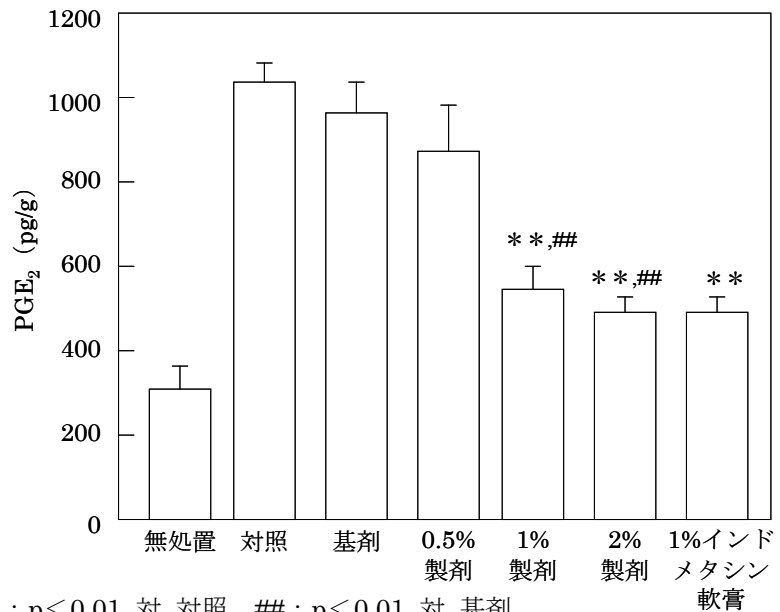
(1) 作用部位・作用機序

作用部位：炎症部位、末梢の痛覚受容器等

作用機序：酸性非ステロイド性消炎鎮痛剤の作用機序は、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、疼痛等に関与するプロスタグランジン(PG)の合成を阻害することとされている。本剤(承認製剤はジクロフェナクナトリウム1%製剤)については、ラットのカラゲニン誘発足蹠浮腫（急性炎症モデル）において、炎症足組織中のPGE₂の産生抑制作用が認められている。

○カラゲニン誘発足蹠浮腫におけるPGE₂産生に対する作用 (ラット) ¹²⁾

ラット足蹠に、2時間の間隔をおき被験薬100mgを2回密封塗布し、その2時間後にカラゲニン水溶液注射で浮腫誘発。さらに3時間後の足蹠組織中のPGE₂を測定。



** : p<0.01 対 対照、## : p<0.01 対 基剤
 Bonferroni の多重比較 (n=4、平均±標準誤差)

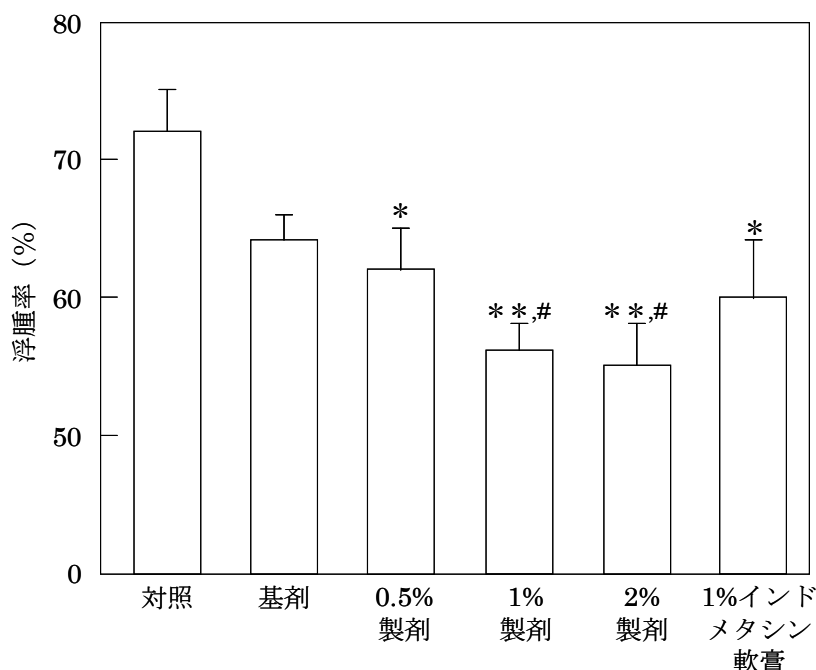
(2) 薬効を裏付ける試験成績

1. 抗炎症作用

(1) 急性炎症に対する効果カラゲニン誘発足蹠浮腫に対する作用 (ラット)

○カラゲニン誘発足蹠浮腫に対する作用 (ラット) ¹³⁾

上記試験と同じ試験系において、カラゲニン注射前と浮腫誘発3時間後に足蹠容積を測定し浮腫率を算出。



*, **: p<0.05, p<0.01 対 対照、#: p<0.05対 基剤 (Bonferroniの多重比較)、n=18 (平均±標準偏差)

同様に誘発3、5、7時間後の浮腫抑制作用 (持続効果) を1%インドメタシン軟膏、0.5%ピロキシカム軟膏、3%ケトプロフェン軟膏、3%フェルピナク軟膏と比較した試験で、本剤 (1%製剤) は3、5、7時間後のいずれにおいても浮腫抑制作用を示した。一方、他の4剤では、3、5時間後には有意な抑制作用を示したが、7時間後には有意差は認められず、したがって本剤の作用持続性が示されている。

○紫外線紅斑に対する作用 (モルモット) ¹³⁾

モルモット背部を除毛し、3カ所に直径9mmの小孔をあけた遮光板で覆い、紫外線を照射。直後に被験薬100mgを照射部位に開放塗布し、紅斑強度 (0: 紅斑なし、0.5: 境界不明瞭な紅斑、1: 境界明瞭な紅斑) を2、5、7時間後に評価し、3カ所の紅斑スコアの合計が1.5 以下の場合抑制作用ありと判定。

	スコア1.5以下の動物数 (各群ともn=10)		
	2時間	5時間	7時間
対照	1	0	0
基剤	1	0	0
1%製剤	10 ^{**,#}	6 ^{*,#}	5 ^{*,#}
1%インドメタシン軟膏	10 ^{**}	8 ^{**}	2

*, **: p<0.05, p<0.01対 対照、

#, ## : p<0.05, p<0.01対 基剤 (χ^2 -test)

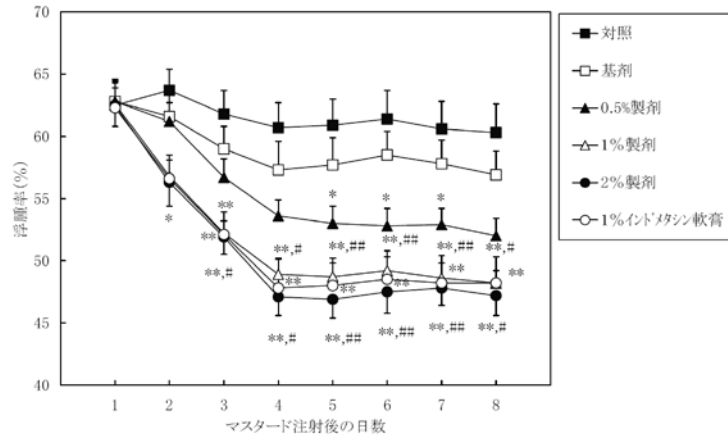
(2) 薬効を裏付ける試験成績 (つづき)

同様な試験系における本剤 (1%製剤) 塗布と原薬として1.5倍量の経口投与との比較で生物学的同等性が認められている。

(2) 亜急性炎症に対する効果

○マスタード誘発足蹠浮腫に対する作用 (ラット) 14)

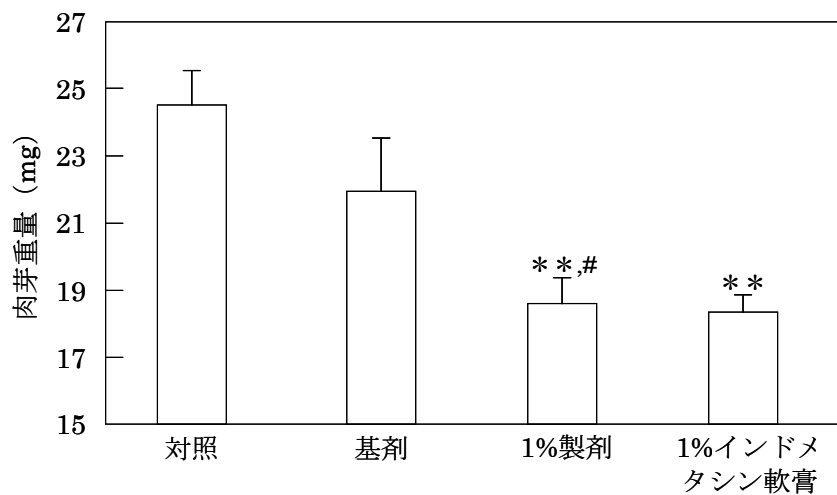
ラットの足蹠にマスタード懸濁液を注射し、浮腫を誘発。その24時間後より被験薬50mgを1日1回7日間密封塗布。マスタード注射前と毎朝被験薬塗布前に足蹠容積を測定し浮腫率を算出。



*, ** : $p < 0.05$, $p < 0.01$ 対 対照、#、## : $p < 0.05$, $p < 0.01$ 対 基剤 (Bonferroniの多重比較、 $n = 15$ (平均±標準誤差))

○ペーパーディスク肉芽増殖に対する作用 (ラット) 13)

ラット背部を除毛し、皮膚を切開してペーパーディスクを挿入し縫合。被験薬50mgを1日1回7日間開放塗布し、増殖した肉芽組織を剥離しその乾燥重量を秤量。



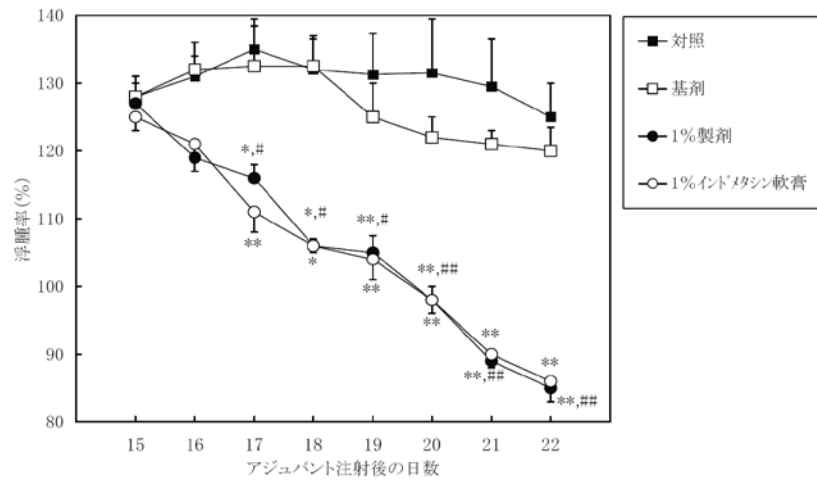
** : $p < 0.01$ 対 対照、# : $p < 0.05$ 対 基剤 (Bonferroniの多重比較、 $n = 20$ (平均±標準偏差))

(2) 薬効を裏付ける試験成績 (つづき)

(3) 慢性炎症に対する効果¹³⁾

○アジュバント関節炎に対する作用 (ラット)

ラット足蹠にアジュバントを注射し、15日目の二次炎症の発現後より被験薬50mgを1日1回7日間密封塗布。アジュバント注射前と毎被験薬塗布前に足蹠容積を測定し浮腫率を算出。



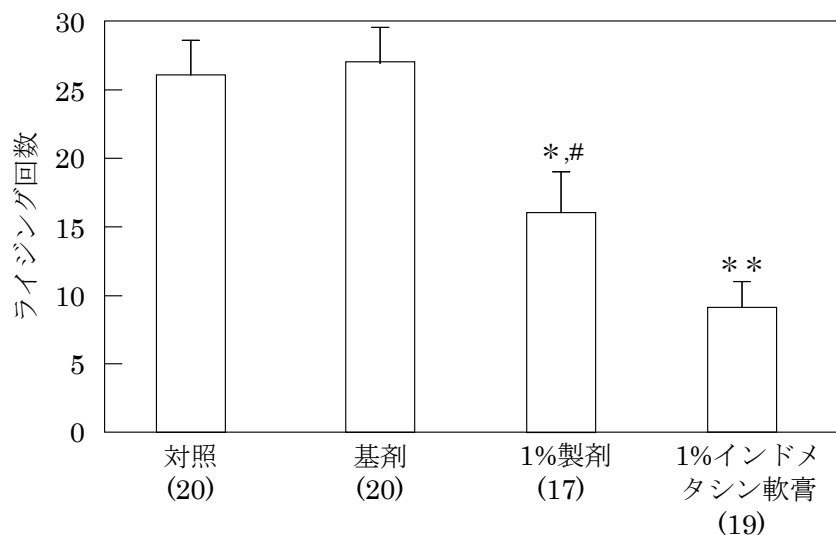
*** : p<0.05, p<0.01 対 対照、#、## : p<0.05, p<0.01 対 基剤 (Bonferroniの多重比較)、n=7 (平均±標準誤差)

同様の試験系において、本剤 (1%製剤) の塗布量12.5、25、50mgの3用量で比較したところ、塗布量依存的な浮腫抑制作用が認められている。

2. 鎮痛作用

○酢酸ライジングに対する作用 (マウス)¹³⁾

マウス腹部を除毛し、被験薬100mg 密封塗布。3 時間後に0.7%酢酸を腹腔内投与し、その後5~20分までのライジング (身もだえ反応: 腹部を収縮させ、あるいは体をひねり、後肢を伸展させる特有の症状) の回数を測定。



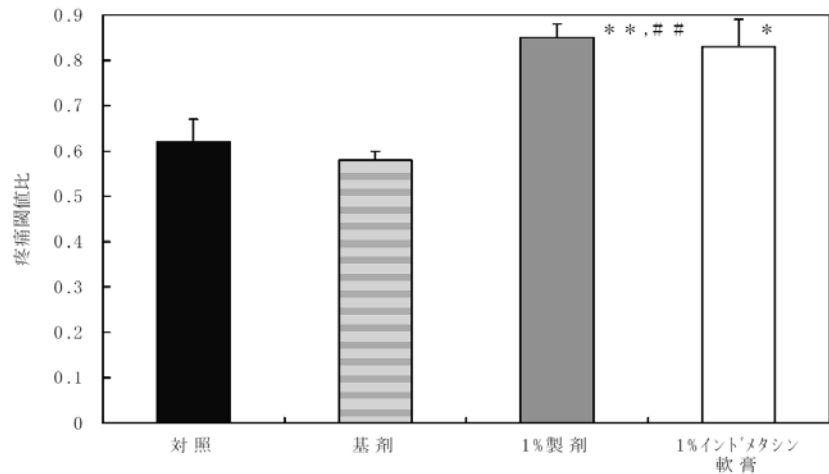
** : p<0.05, p<0.01 対 対照、# : p<0.05 対 基剤 (Bonferroniの多重比較)、() : 使用動物数、(平均±標準偏差)

(2) 薬効を裏付ける試験成績 (つづき)

○イースト誘発疼痛に対する作用 (ラット) ¹³⁾

ラット足蹠の疼痛閾値を圧刺激装置を用いて測定 (もがき反応あるいは足を引っ込める反応を疼痛反応とみなし、それを惹起するのに必要な圧をg単位で測定)。

被験薬100mgを密封塗布し、その2時間後にイースト懸濁液を皮下投与し、再度被験薬を塗布。イースト投与2時間後の疼痛閾値を測定してイースト投与前の疼痛閾値との比を算出。



*, ** : $p < 0.05$, $p < 0.01$ 対 対照、## : $p < 0.01$ 対 基剤 (Bonferroni の多重比較)、 $n = 14$ (平均±標準誤差)

VII. 薬物動態に関する項目

VII-1. 血中濃度の推移、測定法

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

血漿中濃度測定法：ガスクロマトグラフィー・質量分析法

該当資料なし

「VII-1. 血中濃度の推移、測定法(3)の項目」を参照。

○単回投与試験^{1,2,3)}

健常成人男子と健常高齢男子（65歳以上）の腰背部（25×30cm²）にナボールゲル1%（ジクロフェナクナトリウム1%製剤）を塗擦し8時間適用（8時間後に塗擦部位を拭き取り）したとき及び健常成人男子にジクロフェナクナトリウム錠（25mg）を経口投与したときの薬物動態パラメータを下表に示す。経口投与との比較では血漿中濃度は極めて低く、体循環血に移行する量は著しく低いことが示された。

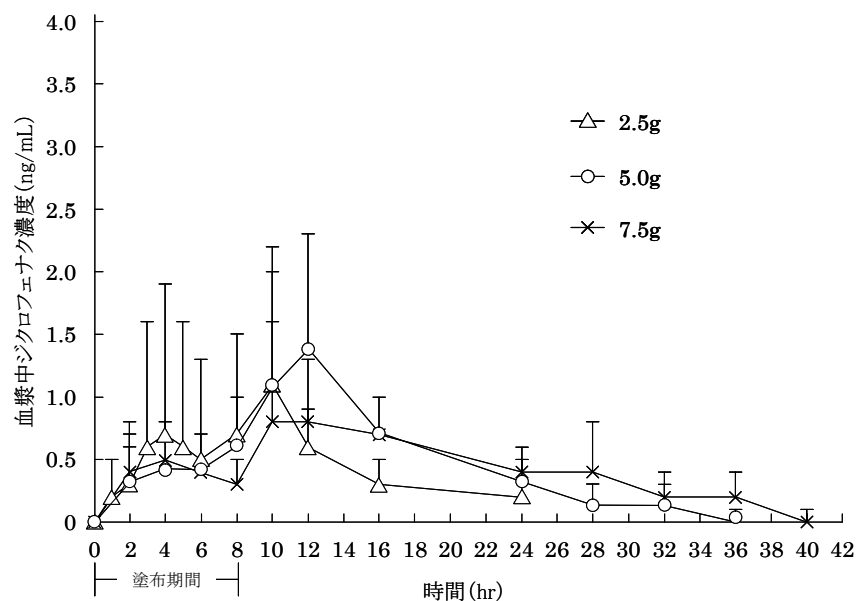
高齢者においては、成人との比較でTmaxの遅延等の薬物動態パラメータの変動が認められているが、経口投与との比較では同様に低濃度で、成人との顕著な相違はないものと推察された。

投与量		被験者 (被験者数)	t _{1/2} , AUC 算出例数*	薬物動態パラメータ			
製剤	有効成分 (mg)			Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)
2.5g	25	成人(10)	4	1.3±1.1	9.2±2.9	4.8±3.0	13.7±10.2
5g	50	成人(7)	3	1.6±0.9	12.6±2.5	6.6±1.6	24.1±10.6
7.5g	75	成人(7)	4	1.1±0.6	14.6±6.2	8.5±5.8	20.0±6.6
7.5g	75	高齢者(7)	4	2.4±1.5	22.6±7.4	39.0±24.8	108.1±58.2
ジクロフェナク錠	25	成人(10)	10	339.8±129.2	1.6±0.7	2.7±1.1	634.7±178.1

平均±標準偏差

*：血漿中濃度対数値－時間曲線の消失相の直線部分より、消失速度定数K_{el}を求めることができ、t_{1/2}及びAUC_{0-∞}が算出可能であった例数。

健常成人男子へ2.5、5及び7.5g塗擦したときの血漿中濃度の推移は下図のとおりで、明確な用量比例性は認められていない。

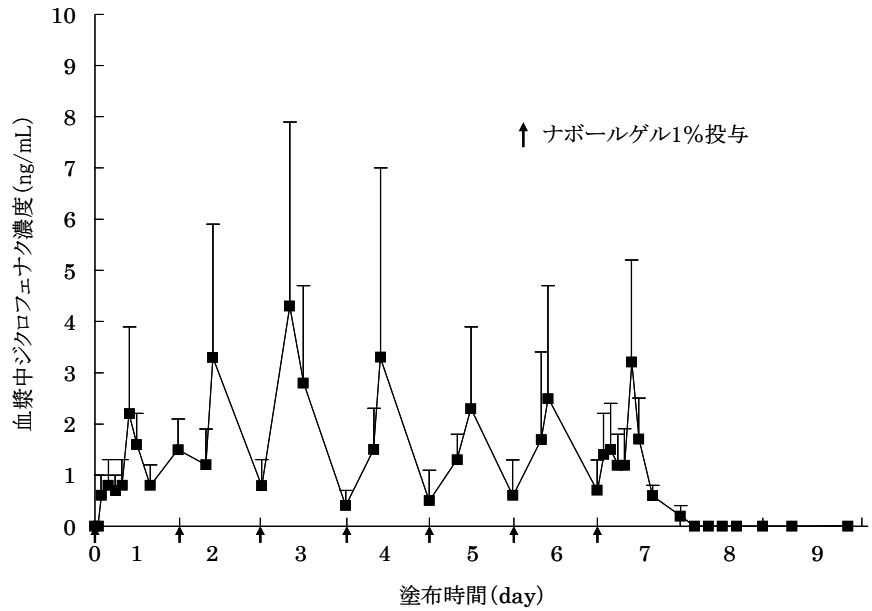


(3) 通常用量での血中濃度 (つづき)

○反復投与試験⁴⁾

次の2試験を行った結果、血漿中濃度は3日目までに定常状態に達し、反復投与で体内動態が大きく変化することはなく、特に問題となる蓄積性はないものと思われた。

健康成人男子 (n=7) の腰背部 (25×30cm²) に7.5g を1日1回8時間適用、7日間反復

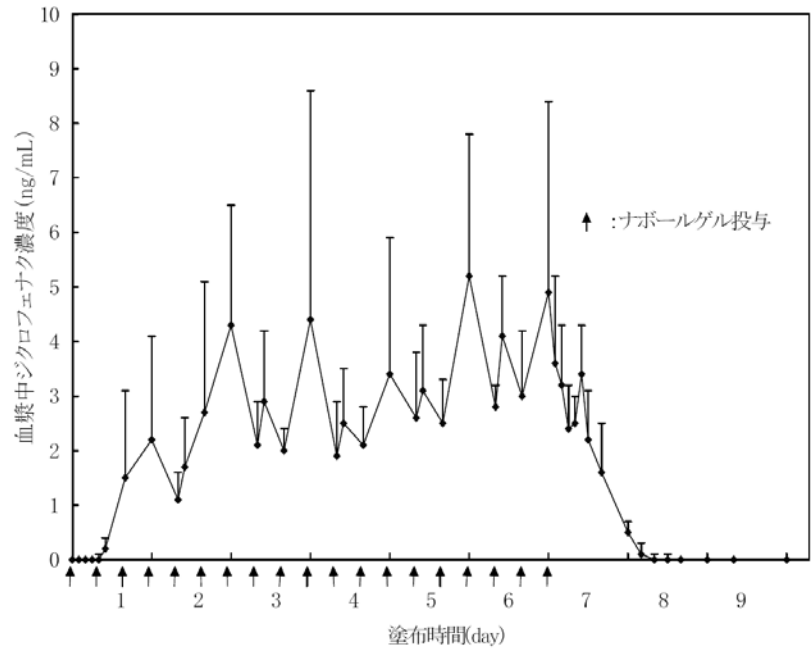


	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)
初回投与	2.7±1.3	16.3±7.3	4.9 ¹⁾	25.1±6.5
最終投与	3.3±1.9	10.6±1.0	3.3±1.5 ²⁾	27.2±11.5

平均値±標準偏差 1)n=1、2)n=5

(3) 通常用量での血中濃度 (つづき)

健康成人男子 (n=7) の腰背部 (25×30cm²) に2.5gを8時間ごとに1日3回塗擦、7日間反復



	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₂₄ (ng · hr/mL)
1日目 (塗擦3回目)	2.4±1.9	21.7±3.9	—	19.9±17.4
7日目 (塗擦19回目)	5.4±3.2	6.0±5.7	4.6±0.9	53.3±13.0

平均値±標準偏差

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

VII-2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

該当資料なし

(2) バイオアベイラビリティ

「VII-1.血中濃度の推移、測定法の項目」を参照。

(3) 消失速度定数

0.110±0.029hr⁻¹ (5g 単回投与試験)²⁾

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

<参考>外国人でのデータ²⁴⁾: 0.17L/kg

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

<参考>外国人でのデータ¹⁶⁾: 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する。

VII-3. 吸収

- 1) 本剤の血中濃度
「VII-1. 血中濃度の推移、測定法の項目」を参照。
- 2) 吸収経路
経皮吸収

VII-4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 胎児への移行性

該当資料なし

<参考>

妊娠末期にジクロフェナクナトリウム製剤（錠剤又は坐剤）が投与された症例で胎児循環持続症を生じたとする報告がみられており、血液胎盤関門を通過するものと考えられる。[VIII-10. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与の項を参照]

(3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

<参考>外国人でのデータ

ジクロフェナクナトリウム150mg/日を長期服用中の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、10ng/mL milk）。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

変形性関節症で人工関節（膝、股）置換術が予定されていた9例に本剤5gを1日3回患部及びその周辺に塗擦（最終塗擦は手術前6±2時間）。6～7日目に各組織及び関節液、血液を採取し、ジクロフェナク濃度を測定。血漿中濃度に比して塗擦部直下の各組織に高濃度に移行することが認められた¹⁵⁾。

	皮下脂肪	筋肉	滑膜	関節液	血漿
薬物濃度：ng/mL,g	169.2±223.5	87.4±120.5	34.7±30.6	6.1±7.0	2.2±1.6
測定例数	8	8	8	7	9

平均値±標準偏差

VII-5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：主に肝臓において代謝される。

経口投与では、尿中への未変化体の排泄は少なく、主に水酸化体（主代謝物は4'-OHジクロフェナク）のグルクロン酸抱合体の形で排泄されることが知られている。本剤では体循環血への移行が少ないため、尿中への未変化体及び代謝物の排泄率はわずかである。測定が行われた尿中排泄物（未変化体、3'-OHジクロフェナク、4'-OHジクロフェナク、5-OHジクロフェナク）のうちでは、経口投与した場合と同じく4'-OHジクロフェナクの排泄率が最も高かった。^{1,2,3,4)}

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種

該当資料なし

<参考> *in vitro* のデータ¹⁶⁾

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

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

<参考>動物実験のデータ

主代謝物である4-OHジクロフェナクの抗炎症作用は、ジクロフェナクナトリウム（未変化体）の1/30（ラットカラゲニン浮腫）～1/40（ラットアジュバント関節炎）を、また3'-OHジクロフェナクは1/30（ラットカオリン浮腫）を示す。4'-OHジクロフェナクは解熱作用を認めるが、未変化体の1/60（ラット酵母発熱）の活性であり、各種水酸化体の鎮痛作用は、未変化体の1/15～1/30（ラット酢酸ストレッチ）と弱い。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当しない

VII-6. 排泄

(1) 排泄部位

尿中及び糞中

(2) 排泄率

○単回投与試験^{1,2,3)}

健常成人男子と健常高齢男子（65歳以上）の腰背部（25×30cm²）にナボールゲル1%（ジクロフェナクナトリウム1%製剤）を塗擦し8時間適用（8時間後に塗擦部位を拭き取り）したとき及び健常成人男子にジクロフェナクナトリウム錠（25mg）を経口投与したときの尿中の未変化体、3'-OHジクロフェナク、4'-OHジクロフェナク、5-OHジクロフェナクを測定（非抱合体+抱合体）。投与量に対する尿中総排泄率は成人2.5g（ジクロフェナクナトリウムとして25mg）塗擦（n=10、0～48時間）で定量限界未満、5g（50mg）塗擦（n=7、0～72時間）で0.15%、7.5g（75mg）塗擦（n=7、0～72時間）で0.22%、また、高齢者7.5g（75mg）塗擦（n=7、0～72時間）で0.22%であった。一方、経口投与（25mg）（n=10、0～48時間）では34.48%であった。

○反復投与試験⁴⁾

下記2試験の結果、塗擦後24時間の尿中排泄率（非抱合体+抱合体）はすべて低値で、4'-OHジクロフェナクが最も高い。反復投与による排泄動態の大きな変化はみられなかった。

健常成人男子（n=7）の腰背部（25×30cm²）に7.5gを1日1回8時間適用、7日間反復

適用日数	尿中排泄率(%) (非抱合体+抱合体)				合計
	ジクロフェナク	3'-OH ジクロフェナク	4'-OH ジクロフェナク	5-OH ジクロフェナク	
第1日目	N.D.	0.02±0.06	0.04±0.11	N.D.	0.07±0.17
第2日目	N.D.	0.04±0.07	0.08±0.15	N.D.	0.12±0.21
第3日目	N.D.	0.04±0.10	0.13±0.17	0.01±0.02	0.17±0.26
第4日目	N.D.	0.05±0.09	0.07±0.10	0.01±0.02	0.13±0.17
第5日目	N.D.	0.02±0.06	0.08±0.13	0.01±0.03	0.11±0.19
第6日目	N.D.	0.05±0.08	0.10±0.15	0.02±0.06	0.17±0.23
第7日目 ¹⁾	N.D.	0.05±0.12	0.16±0.29	0.02±0.03	0.23±0.42

平均±標準偏差 1) 塗擦後72時間までの尿中排泄率
N.D.: 定量限界 (0.1 µg/mL) 未満

(2) 排泄率 (つづき)

健常成人男子 (n=7) の腰背部 (25×30cm²) に2.5gを8時間ごとに1日3回塗擦、7日間反復

適用日数	尿中排泄率(%) (非抱合体+抱合体)				合計
	ジクロフェナク	3'-OH ジクロフェナク	4'-OH ジクロフェナク	5-OH ジクロフェナク	
第1日目	0.01±0.03	N.D.	0.04±0.05	0.01±0.03	0.06±0.08
第2日目	0.02±0.05	N.D.	0.09±0.12	0.02±0.04	0.13±0.17
第3日目	0.00±0.01	N.D.	0.17±0.24	0.03±0.05	0.21±0.28
第4日目	0.00±0.00	N.D.	0.12±0.17	N.D.	0.12±0.17
第5日目	0.07±0.09	N.D.	0.24±0.16	0.02±0.04	0.33±0.18
第6日目	0.06±0.10	0.00±0.00	0.34±0.07	0.02±0.03	0.41±0.11
第7日目 ¹⁾	0.14±0.37	0.04±0.11	0.80±0.43	0.21±0.28	1.19±0.80

平均±標準偏差 1) 塗擦後 72 時間までの尿中排泄率
N.D.: 定量限界 (0.1 μg/mL) 未満

(3) 排泄速度

「VII - 2. 薬物速度論的パラメータ (3) の項目」を参照。

VII-7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

VIII-1. 警告内容とその理由	該当しない
VIII-2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	<div style="border: 1px solid red; padding: 5px;"> <p>【禁忌】（次の患者には使用しないこと）</p> <p>(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(2) アスピリン喘息（非ステロイド性消炎鎮痛剤等により誘発される喘息発作）又はその既往歴のある患者 [重症喘息発作を誘発するおそれがある。]</p> </div>
VIII-3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	該当しない
VIII-4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	該当しない
VIII-5. 慎重投与内容とその理由	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>慎重投与（次の患者には慎重に使用すること）</p> <p>気管支喘息のある患者</p> <p>[気管支喘息患者の中にはアスピリン喘息患者も含まれており、それらの患者では重症喘息発作を誘発するおそれがある。]</p> </div> <p>気管支喘息患者の0.2～10%前後に潜在性のアスピリン喘息の患者が含まれているといわれており¹⁷⁾、アスピリン喘息であってそれと気付かず非ステロイド性消炎鎮痛剤が使用された場合、重篤なアスピリン喘息発作を起こすことがあり、気管支喘息患者には慎重に使用する必要があるため、経皮吸収型製剤の本剤での報告はないが記載した。</p>

VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意
(1)消炎鎮痛剤による治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること。
(2)皮膚の感染症を不顕性化するおそれがあるので、感染を伴う炎症に対して用いる場合には適切な抗菌剤又は抗真菌剤を併用し、観察を十分行い慎重に使用すること。
(3)慢性疾患（変形性関節症等）に対し本剤を用いる場合には、薬物療法以外の療法も考慮すること。また、患者の状態を十分観察し、副作用の発現に留意すること。

非ステロイド性消炎鎮痛剤（経口剤、坐薬）の「使用上の注意」の基本的な記載事項は、1977年07月06日付の使用上の注意に関する薬務局長通知により規定されている。本剤は経皮吸収型製剤であるが、これらを参考に記載した。

- (1)記載どおり
- (2)感染症による発熱、疼痛、炎症等の臨床症状を不顕性化し、これらの症状は軽減するが、感染は持続するため、原因療法として適切な抗菌剤を併用し、慎重に使用する必要がある。経皮吸収型製剤では特に皮膚感染症に注意すること。
- (3)非ステロイド性消炎鎮痛剤などによる薬物療法だけでなく物理療法なども考慮する必要がある。また、慢性疾患では使用期間が長期に亘るため特に考慮すること。

VIII-7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

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。

非ステロイド性消炎鎮痛剤(NSAIDs)とニューキノロン系抗菌剤(NQ)との相互作用は薬力学的相互作用(受容体への結合)と考えられ、体循環血への移行の極めて少ない経皮吸収型製剤^(注)の本剤により起こる可能性は低いと考えられるが、併用に注意すべきとして記載した。

NSAIDsとNQ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NSAIDs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¹⁹⁾。ジクロフェナクナトリウム経口剤とNQとの併用時に痙攣が生じた例が報告されており²⁰⁾、相互作用によって生じたかは不明であるが、NQを併用する場合には痙攣の発現に十分注意する必要がある。対処法として気道を確保し、ジアゼパムを投与する^{19,20,21)}。(ジクロフェナクナトリウムカプセル37.5、1%ジクロフェナクナトリウム軟膏添付文書、インタビューフォーム参照)

注) 本剤の第I相試験で健常成人男子に本剤2.5g~7.5g(ジクロフェナクナトリウムとして25~75mg、塗擦面積25×30cm²)を経皮適用(非密封法)したとき、Cmaxは1.1~1.6ng/mL、AUC_{0-∞}は13.7~24.1ng・hr/mLであり、ジクロフェナク錠(ジクロフェナクナトリウムとして25mg)を経口投与(食後30分)したときのCmax339.8ng/mL及びAUC_{0-∞}634.7ng・hr/mLに比べ極めて低い値を示した^{1,2)}。このことから、本剤は体循環血への移行は極めて少ないと考えられた。

VIII-8. 副作用

(1) 副作用の概要

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

1) 重大な副作用と初期症状

1) ショック、アナフィラキシー（頻度不明）：
 ショック、アナフィラキシー（蕁麻疹、血管浮腫、呼吸困難等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には使用を中止し、適切な処置を行うこと。

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

2) その他の副作用

その他の副作用

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

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

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用の発現状況一覧（ジクロフェナクナトリウムゲル 1%再審査終了時）

	承認時迄の状況	使用成績調査	合計
調査施設数	155	558	713
調査症例数	1062	3157	4219
副作用の発現症例数	41	19	60
副作用の発現件数	53	20	73
副作用の発現症例率	3.86%	0.60%	1.42%
副作用の種類	副作用の種類別発現症例(件数)率(%)		
皮膚及び皮下組織障害	31 (2.92)	15 (0.48)	46 (1.09)
色素沈着障害	1 (0.09)	0 (0.00)	1 (0.02)
水疱	1 (0.09)	0 (0.00)	1 (0.02)
接触性皮膚炎	27 (2.54)	13 (0.41)	40 (0.95)
皮膚乾燥	4 (0.38)	1 (0.03)	5 (0.12)
皮膚剥脱	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)
全身障害及び投与局所様態	16 (1.51)	5 (0.16)	21 (0.50)
投与部位痒痒感	9 (0.85)	3 (0.10)	12 (0.28)
投与部位紅斑	8 (0.75)	0 (0.00)	8 (0.19)
投与部位刺激感	3 (0.28)	1 (0.03)	4 (0.09)
投与部位熱感	0 (0.00)	1 (0.03)	1 (0.02)

(3) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌】 (次の患者には使用しないこと)

(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

VIII-9. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、注意すること。なお、1%ジクロフェナクナトリウム軟膏における第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験での高齢者（65歳以上）と非高齢者（65歳未満）を層別した場合、副作用の発現率はそれぞれ4.2%（12/285）、5.4%（42/777）と同程度であった。

VIII-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦、産婦、授乳婦等への使用

- (1)妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。〔妊婦に対する安全性は確立していない。〕
- (2)他の非ステロイド性消炎鎮痛剤の外皮用剤を妊娠後期の女性に使用し、胎児動脈管収縮が起きたとの報告がある。
- (3)シクロオキシゲナーゼ阻害剤（経口剤、坐剤）を妊婦に使用し、胎児の腎機能障害及び尿量減少、それに伴う羊水過少症が起きたとの報告がある。

経皮吸収型製剤の本剤は体循環血への移行は極めて少なく、全身性の副作用を起こす可能性は低いと考えられるが、ジクロフェナクナトリウムカプセル37.5（ジクロフェナクナトリウム37.5mg含有徐放性カプセル）では、妊婦又は妊娠している可能性のある女性へは「投与禁忌」とされているので注意を喚起した。

なお、1%ジクロフェナクナトリウム軟膏の使用成績調査（調査期間：2000年04月～2002年09月）において収集された女性2,035例中に妊婦3例が含まれていたが、副作用は認められなかった。

シクロオキシゲナーゼ阻害剤について、非ステロイド性抗炎症薬

（NSAIDs）の妊婦への投与例で認められた胎児の腎機能障害及び尿量低下、それに伴う羊水過少症に関するリスクに基づき米国FDAが発出したDrug Safety Communication

（<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-recommends-avoiding-use-nsaids-pregnancy-20-weeks-or-later-because-they-can-result-low-amniotic>）を受け、シクロオキシゲナーゼ阻害作用を有するNSAIDs等の妊婦における使用時の注意喚起を行うため記載した。

VIII-11. 小児等への投与

小児等への使用

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

本剤では承認時まで小児への使用経験はない。

また、1%ジクロフェナクナトリウム軟膏での使用経験も少ないことから記載した。なお、1%ジクロフェナクナトリウム軟膏の使用成績調査

（調査期間：2000年04月～2002年09月）において収集された総症例3,159例中、小児（15歳未満）は65例が含まれていたが、副作用は認められなかった。

VIII-12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

VIII-13. 過量投与

該当資料なし

VIII-14. 適用上及び薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

適用上の注意

(1)使用部位

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

(2)使用方法

密封包帯法 (ODT) での使用により、全身的投与 (経口剤、坐剤) と同様の副作用が発現する可能性があるため、密封包帯法で使用しないこと。

- (1)本剤は眼及び粘膜に適用するために開発された製剤ではなく、眼に対する刺激性があるため記載した。
眼粘膜刺激性試験 (ウサギ) において、24 時間目を最大とする角膜の混濁、虹彩の充血、結膜の発赤、浮腫、分泌物などの刺激症状が認められた²²⁾。
- (2)本剤は通常の経皮適用では体循環血への移行は極めて低いと考えられるが、密封包帯法 (ODT) という特殊な条件下では吸収の増加が認められるため記載した。
健常成人男子の腰背部 (25×30cm²) に本剤 7.5g (ジクロフェナクナトリウムとして 75mg) を 6 日間反復経皮適用 (密封包帯法) したとき、初回投与に比べ最終投与では短時間で T_{max} に達し、C_{max} は 3.7 倍、AUC_{0-∞} は 2.9 倍高くなり、ジクロフェナクナトリウムの吸収速度及び吸収量が増大することが示唆された。また、ジクロフェナク錠 1 錠 (ジクロフェナクナトリウムとして 25mg) を経口投与 (食後 30 分) したときと比べ、C_{max} で 1.5 倍、AUC_{0-∞} は 3.7 倍高く、有意差がみられた。このことから、ODT 適用では経口剤、坐剤で生じる副作用が発現することが予測され、他の非ステロイド性消炎鎮痛経皮外用剤と同様の記載とした。なお、単純適用 (非密封包帯法) での同様の試験においては体循環血に移行する量は極めて少ない結果であった^{1,5)}。

VIII-15. その他の注意

取り扱い上の注意

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

VIII-16. その他

特になし

IX. 非臨床試験に関する項目

IX-1. 一般薬理

該当資料なし

＜参考＞ジクロフェナクナトリウムとして下記のような一般薬理作用が報告されている^{23,24,25,26,27}。

	実験項目	投与方法 実験方法	動物	成績
中枢神経系に及ぼす影響	自発運動への影響	p.o.	マウス	70mg/kgで変化なし。
	Methamphetamineの自発運動量増加作用への影響	p.o.	マウス	50mg/kgで運動量変化なし。 70mg/kgで14.4%抑制。
	Thiopental 睡眠延長作用	p.o.	マウス	60mg/kgで睡眠延長作用。
	抗痙攣作用 Electroshock及び Pentylene-tetrazolによるchemoshock法	p.o.	マウス	32,64mg/kgで作用なし。
	正常体温に対する作用	p.o.	ウサギ	10mg/kgで作用なし。
	回転棒試験	p.o.	マウス	50,70mg/kgで作用なし。
自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響	モルモット摘出回腸の自動運動に対する作用及びchemical mediatorsに対する拮抗作用	<i>in vitro</i>	モルモット摘出回腸	10 ⁻⁴ g/mLまで自動運動無影響。ヒスタミン、アセチルコリンの収縮に対して濃度依存性はなく軽度の拮抗。塩化バリウム収縮に対して無影響。セロトニンの収縮に対して濃度依存性の拮抗作用。
呼吸・循環器系に及ぼす影響	呼吸・血圧・心電図・心拍数・大腿動脈血流量	i.v.	イヌ	3mg/kgで影響なし。10mg/kgで軽度の心拍数減少。30mg/kgで一過性の血圧降下、呼吸抑制。各種自律神経作用薬や頸動脈圧反射による血圧反応に影響なし。
		p.o.	イヌ	30mg/kgで影響なし。 100mg/kgで緩徐な心拍数減少、呼吸数減少
	心臓作用	冠動脈内	モルモット摘出心臓	3×10 ⁻⁵ gで影響なし。10 ⁻⁴ gで心収縮力影響なし。収縮最大速度(dT/dt)・心拍数のわずかな減少。3×10 ⁻⁴ ~10 ⁻³ gで用量依存性の心収縮力・dT/dt・心拍数の減少及び冠流出量の増大、いずれも15分以内に回復
消化器系に及ぼす影響	腸管内炭末輸送に対する作用	p.o.	マウス	32mg/kgで26.7%抑制。
	胃液分泌に対する作用	p.o.	ラット	64mg/kgで胃液分泌量は無影響。
	胃粘膜に対する作用	p.o.	ラット	潰瘍発現量はメフェナム酸>フルフェナム酸>アスピリン>ジクロフェナクナトリウム>インドメタシン。
水及び電解質代謝に及ぼす影響	尿量並びに尿中及び血液電解質に対する影響	p.o.	ラット	50,100mg/kgで尿量減少、K ⁺ 濃度無影響、Na ⁺ 、Cl ⁻ 濃度軽度低下、血中電解質無影響。

IX-2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

ラット背部を除毛し(4×4cm²)、1、2、4%の各製剤を3g/kg(ジクロフェナクナトリウムとして30、60、120mg/kg)塗布。60、120mg/kg群では投与1日目以降に蒼白化あるいは腹部膨満が一部の例あるいは全例にみられた。剖検では空回腸の癒着、潰瘍がみられ、死亡例では潰瘍による穿孔、腹膜炎がみられた。30mg/kg群では剖検において雌雄各1例に潰瘍あるいは潰瘍痕がみられたほか、特記すべき症状はみられなかった。観察された症状あるいは剖検所見はいずれも非ステロイド性消炎鎮痛剤でみられるものであり、その他特記すべき所見はみられなかった。概略の致死量はジクロフェナクナトリウムとして120mg/kg(1%ジクロフェナクナトリウム軟膏として12g/kg)あるいはそれ以上と思われた。

(2) 反復投与毒性試験

ラット背部を除毛し(4×4cm²)、基剤、0.5、1、2%の各製剤を0.4g/kg/日(ジクロフェナクナトリウムとして0、2、4、8mg/kg/日)30日間塗布。8mg/kg/日群の雄に2例、雌に9例の死亡例がみられ、雌雄とも死亡例には蒼白化、削瘦、黒色便、腹部膨満、低体温などの症状が出現した。8mg/kg/日群の生存例では一般症状に変化はみられず、血液学的検査でリンパ球率の減少と好中球率の増加を伴う白血球数の増加、血液生化学的検査で総蛋白の減少がみられた。剖検及び病理組織学的検査では、空回腸の潰瘍形成とその穿孔による腹膜炎がみられ、炎症に伴う反応性臓器の変化が観察された。これらの変化は回復期間中に速やかに回復傾向をみせた。4mg/kg/日群の雌で、一般症状などに特に変化はみられなかったが、投与終了時の病理組織学的検査において、盲腸に潰瘍形成が認められた。2mg/kg/日群の雌雄においてジクロフェナクナトリウムによると思われる変化は認められなかった。以上より、無毒性量は2mg/kg/日であると考えられた。

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

<参考>経口投与での試験結果

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面、胸腹部諸器官及び内臓、骨格について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。

(4) その他の特殊毒性

モルモット皮膚感作性試験(感作22日目に24時間塗布し、48時間後に観察)、モルモット皮膚光感作性試験(感作22日目に塗布及び紫外線照射し、24、48時間後に観察)、ウサギ皮膚一次刺激性試験(無処置及び擦過傷皮膚に塗布し24時間後に薬剤除去と観察、さらにその48時間後に72時間後の観察)、ウサギ眼粘膜刺激性試験(下眼瞼嚢に点眼し、1、24、48、72時間後と7日目に観察)、モルモット光毒性試験(試験薬剤を塗布したろ紙を30分間貼付後除去して紫外線照射し、24、48、72時間後に観察)、劣化品(ガラス瓶に入れ、直射日光に4日間曝露)のウサギ皮膚一次刺激性試験、劣化品のモルモット光毒性試験を実施した結果、眼粘膜刺激性試験にて基剤も含め中等度の刺激性がみられたが(1%インドメタシン軟膏の刺激性と比べるといくぶん弱い)、他の試験はすべて陰性と判定された。

X. 取扱い上の注意等に関する項目

X-1.	有効期間又は使用期限	使用期限：3年（外箱及びチューブに記載の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。）
X-2.	貯法・保存条件	室温保存
X-3.	薬剤取扱い上の注意点	規制区分：該当しない 注 意：火気に近づけないこと
X-4.	承認条件	該当しない
X-5.	包装	25g×10本、50g×10本（ラミネートチューブ） 25g×40本、50g×40本（ラミネートチューブ）
X-6.	同一成分・同効薬	同一成分薬：ナボルテープ15mg・テープL 30mg、ナボルパップ70mg・140mg、ボルタレンテープ、ボルタレンゲル等 同 効 薬：モーラスパップ30mg・60mg、モーラステープ20mg・テープL 40mg、インサイドパップ70mg等
X-7.	国際誕生年月日	1985年11月（ボルタレンエマルゲル・スイス） [XII.参考資料の項目参照]
X-8.	製造・輸入承認年月日及び承認番号	製造承認年月日：2008年03月13日 承認番号：22000AMX00678000
X-9.	薬価基準収載年月日	2008年06月20日
X-10.	効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	該当しない
X-11.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	2008年06月17日、薬事法第14条第2項（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの審査結果を得た。
X-12.	再審査期間	2000年01月18日～2006年01月17日（6年間）
X-13.	長期投与の可否	長期投与制限医薬品に該当しない
X-14.	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	2649734Q1050
X-15.	保険給付上の注意	特になし

X I . 文 献

X I -1. 引用文献

- 1) 久光製薬社内資料
- 2) 久光製薬社内資料
- 3) 久光製薬社内資料
- 4) 久光製薬社内資料
- 5) 久光製薬社内資料
- 6) 久光製薬社内資料
- 7) 青木虎吉他：臨床医薬16(4), 427(2000)
- 8) 青木虎吉他：臨床医薬16(4), 445(2000)
- 9) 青木虎吉他：臨床医薬16(4), 469(2000)
- 10) 青木虎吉他：臨床医薬16(4), 489(2000)
- 11) 長屋郁郎他：臨床医薬16(4), 505(2000)
- 12) 久光製薬社内資料
- 13) 久光製薬社内資料
- 14) 久光製薬社内資料
- 15) 吉田 浩他：臨床医薬16(4), 393(2000)
- 16) 千葉 寛他：日本薬学会 第115 回講演要旨集 3, p14(1995)
- 17) 厚生省薬務局安全課：医薬品副作用情報No.32,(1978)
- 18) 須永吉信他：免疫と疾患 4(2), 195(1982)
- 19) 澤田康文他：治療74(7), 1565(1992)
- 20) 宇佐美英治他：クリニカルファーマシー5(18), 73(1989)
- 21) 吉村正一郎他：急性中毒情報ファイル：p337, 1987 (廣川書店)
- 22) 久光製薬社内資料
- 23) 鶴見介登他：日薬理誌 69, 229(1973)
- 24) 鶴見介登他：日薬理誌 69, 319(1973)
- 25) 西森司雄：薬理と治療 12(5), 1949(1984)
- 26) 山本研一：応用薬理 30(2), 267(1985)
- 27) 藤縄知昭：応用薬理 16(2), 353(1978)

X I -2. その他の参考文献

新医薬品第三調査会 調査報告書 (<http://www.pharmasys.gr.jp/>)

X I -3. 文献請求先

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

X II. 参考資料

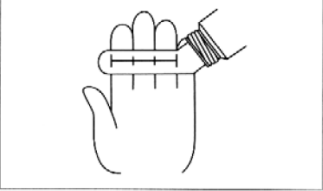
X II-1. 主な外国での発売状況

ナボールゲル1%は本邦で初めて開発されたジクロフェナクナトリウムの経皮吸収型製剤で、外国では使用されていない（外国で発売されているジクロフェナクナトリウム外用剤とは処方異なる）。
なお、X-7. 国際誕生年月日の項目に記載のボルタレンエマルゲルはジクロフェナクジエチルアミンの1%製剤である

XIII. 備考

XIII-1. その他の関連資料

薬剤を患者に交付するときに、同時に交付する資料。
包装中に同封されている使用説明書

<p style="text-align: center;">ご使用にあたって ——(必ずお読みください)——</p> <p style="text-align: center;">〔使用法〕</p> <ul style="list-style-type: none">● 1日数回、適量を痛いところとそのまわりにすり込んでください。● 関節部位は、その周囲全体にすり込んでください。 <p style="text-align: center;">〔使用量の目安〕</p> <p>ひざ、肩、腰など ……………ゲル約指2～3本巾</p> <p>ひじ、手首など ……………ゲル約指1～2本巾</p> <div data-bbox="619 775 943 965" style="text-align: center;"></div> <p style="text-align: right;">4-NGM</p>	<p style="text-align: center;">〔注意〕</p> <ul style="list-style-type: none">● 本剤の使用により、皮膚のかゆみ、かぶれ、発赤などの症状があらわれた場合には、ただちに使用を中止し、医師にご相談ください。● 目や粘膜面(口の中など)、きず口には使用しないでください。(また、本剤を使用した手で、そのまま目や粘膜面、きず口にふれないでください。)● 本剤をぬった上から、通気性のないラップや油紙などでおおわないでください。また、よく乾かないうちに湿布剤、ガーゼ、包帯などでおおわないでください。● 使用後は必ずキャップをよくしめて、直射日光をさけ涼しいところに保管してください。● 火気に近づけないでください。● 小児の手の届かない所に保管してください。
--	--

