

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 [一部2018（2019年更新版）に準拠]



剤形	ゲル剤
規格・含量	1g中 日局ジクロフェナクナトリウム 10mg
一般名	和名：ジクロフェナクナトリウム（JAN） 洋名：Diclofenac Sodium（JAN）
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造承認年月日：2008年3月13日 薬価基準収載年月日：2008年6月20日 発売年月日：2000年4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2023年8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A4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	7
I-1 開発の経緯	1	V. 治療に関する項目	8
I-2 製品の特徴及び有用性	1	V-1 効能又は効果	8
II. 名称に関する項目	2	V-2 用法及び用量	8
II-1 販売名	2	V-3 臨床成績	8
(1)和名	2	(1)臨床効果	8
(2)洋名	2	(2)臨床薬理試験：忍容性試験	8
(3)名称の由来	2	(3)探索的試験：用量反応探索試験	8
II-2 一般名	2	(4)検証的試験	9
(1)和名（命名法）	2	1)無作為化並行用量反応試験	9
(2)洋名（命名法）	2	2)比較試験	9
II-3 構造式又は示性式	2	3)安全性試験	10
II-4 分子式及び分子量	2	4)患者・病態別試験	10
II-5 化学名（命名法）	2	(5)治療的使用	10
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	10
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	10
III. 有効成分に関する項目	3	VI. 薬効薬理に関する項目	11
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	11
III-2 物理化学的性質	3	VI-2 薬理作用	11
(1)外観・性状	3	(1)作用部位・作用機序	11
(2)溶解性	3	(2)薬効を裏付ける試験成績	12
(3)吸湿性	3	VII. 薬物動態に関する項目	16
(4)融点（分解点）、沸点、凝固点	3	VII-1 血中濃度の推移、測定法	16
(5)酸塩基解離定数	3	(1)治療上有効な血中濃度	16
(6)分配係数	3	(2)最高血中濃度到達時間	16
(7)その他の主な示性値	3	(3)通常用量での血中濃度	16
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	18
III-4 有効成分の確認試験法	3	VII-2 薬物速度論的パラメータ	18
III-5 有効成分の定量法	3	(1)吸収速度定数	18
IV. 製剤に関する項目	4	(2)バイオアベイラビリティ	18
IV-1 剤形	4	(3)消失速度定数	18
(1)投与経路	4	(4)クリアランス	18
(2)剤形の区別、規格及び性状	4	(5)分布容積	18
(3)製剤の物性	4	(6)血漿蛋白結合率	18
(4)識別コード	4	VII-3 吸収	19
(5)無菌の有無	4	VII-4 分布	19
(6)酸価、ヨウ素価等	4	(1)血液－脳関門通過性	19
IV-2 製剤の組成	4	(2)胎児への移行性	19
(1)有効成分（活性成分）の含量	4	(3)乳汁中への移行性	19
(2)添加物	4	(4)髄液への移行性	19
(3)添付溶解液の組成及び容量	4	(5)その他の組織への移行性	19
IV-3 用時溶解して使用する製剤の調製法	4	VII-5 代謝	19
IV-4 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	4	(1)代謝部位及び代謝経路	19
IV-5 製剤の各種条件下における安定性	5	(2)代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種	19
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	20
IV-7 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6	(4)代謝物の活性の有無及び比率	20
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	20
IV-9 溶出試験	6	VII-6 排泄	20
IV-10 生物学的試験法	6	(1)排泄部位	20
IV-11 製剤中の有効成分の確認試験法	6	(2)排泄率	20
IV-12 製剤中の有効成分の定量法	6	(3)排泄速度	21
IV-13 力価	6		
IV-14 容器の材質	6		
IV-15 刺激性	6		

VII-7	透析等による除去率	21	X-14	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	30
	(1)腹膜透析	21	X-15	保険給付上の注意	31
	(2)血液透析	21			
	(3)直接血液灌流	21			
VIII	安全性(使用上の注意等)に関する項目	22	X I	文献	32
VIII-1	警告内容とその理由	22	X I-1	引用文献	32
VIII-2	禁忌内容とその理由	22	X I-2	その他の参考文献	32
VIII-3	効能又は効果に関連する注意とその理由	22	X I-3	文献請求先	33
VIII-4	用法及び用量に関連する注意とその理由	22			
VIII-5	重要な基本的注意とその理由	22	X II	参考資料	34
VIII-6	特定の背景を有する患者に関する注意	23	X II-1	主な外国での発売状況	34
	(1)合併症・既往歴等のある患者	23			
	(2)腎機能障害患者	23	X III	備考	35
	(3)肝機能障害患者	23	X III-1	その他の関連資料	35
	(4)生殖能を有する者	23			
	(5)妊婦	24			
	(6)授乳婦	24			
	(7)小児等	24			
	(8)高齢者	24			
VIII-7	相互作用	24			
	(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)重大な副作用と初期症状	26			
	(2)その他の副作用	26			
	◆副作用頻度一覧表等	26			
VIII-9	臨床検査結果に及ぼす影響	26			
VIII-10	過量投与	26			
VIII-11	適用上の注意	27			
VIII-12	その他の注意	27			
	(1)臨床使用に基づく情報	27			
	(2)非臨床試験に基づく情報	27			
IX	非臨床試験に関する項目	28			
IX-1	一般薬理	28			
IX-2	毒性	29			
	(1)単回投与毒性試験	29			
	(2)反復投与毒性試験	29			
	(3)生殖発生毒性試験	29			
	(4)その他の特殊毒性	29			
X	取扱い上の注意等に関する項目	30			
X-1	有効期間又は使用期限	30			
X-2	貯法・保存条件	30			
X-3	薬剤取扱い上の注意点	30			
X-4	承認条件	30			
X-5	包装	30			
X-6	同一成分・同効薬	30			
X-7	国際誕生年月日	30			
X-8	製造・輸入承認年月日及び承認番号	30			
X-9	薬価基準収載年月日	30			
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	30			
X-11	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	30			
X-12	再審査期間	30			
X-13	長期投与の可否	30			

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3月に取得した。

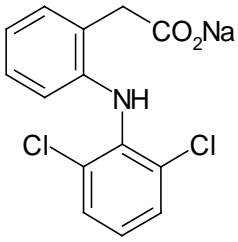
2006年4月再審査申請を行い、2008年6月薬事法第14条第2項 (承認拒否事由) のいずれにも該当しないとの審査結果を得た。

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

I-2. 製品の特徴及び有用性

1. 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ある。
2. 炎症組織 (滑膜など) への移行性が良好である (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) などであった。
※「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%)、そう痒感 9 件 (0.8%) 等がみられている。(承認時)
重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー (いずれも頻度不明)、接触皮膚炎 (頻度不明) が報告されている。

II. 名称に関する項目

II-1.	販売名	
	(1) 和名	ナボール®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)
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)	Monosodium 2-(2,6-dichlorophenylamino)phenylacetate (IUPAC)
II-6.	慣用名、別名、略号、 記号番号	開発コード : 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 ¹⁾ 。
(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 ¹⁾ 。
(3)	吸湿性	吸湿性である。臨界相対湿度：約52%(25℃) ²⁾
(4)	融点(分解点)、沸点、凝固点	融点：280℃(分解) ²⁾
(5)	酸塩基解離定数	pKa=4.0 ²⁾
(6)	分配係数	13.4 [1-オクタノール/水(pH7.4のリン酸緩衝液)] ³⁾
(7)	その他の主な示性値	該当資料なし
Ⅲ-3.	有効成分の各種条件下における安定性	該当資料なし
Ⅲ-4.	有効成分の確認試験法	確認試験法：日本薬局方「ジクロフェナクナトリウム」による ¹⁾ ① 硝酸による呈色反応 ② 炎色反応試験法 ③ 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法) ④ ナトリウム塩の定性反応
Ⅲ-5.	有効成分の定量法	定量法：日本薬局方「ジクロフェナクナトリウム」による ¹⁾ 電位差滴定法

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：ゲル剤
 規格：1g中ジクロフェナクナトリウム10mg
 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

販売名	ナボールゲル1%
有効成分	1g中 日局ジクロフェナクナトリウム 10mg

- (2) 添加物 アジピン酸ジイソプロピル、イソプロパノール、ジブチルヒドロキントルエン、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
- (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

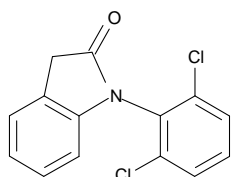
IV-5. 製剤の各種条件下における安定性

ナボール®ゲル 1% (一部変更承認時)

試験項目	保存条件 (温度/湿度/光)	保存 (包装) 形態	保存期間	結果
長期保存試験	30°C±2°C/ 75%RH±5%RH/ 暗所	アルミニウムラミネート チューブ (25g 及び 50g)	18 カ月	規格内 (継続中)
加速試験	40°C±2°C/ 75%RH±5%RH/ 暗所	アルミニウムラミネート チューブ (25g 及び 50g)	6 カ月	規格内

測定項目: 性状、確認試験、pH、純度試験 (類縁物質)、放出性、定量法

類縁物質: 1-(2, 6-ジクロロフェニル)-2-インドリノン



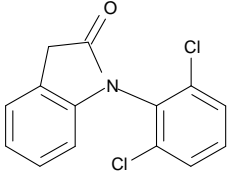
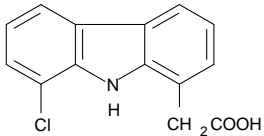
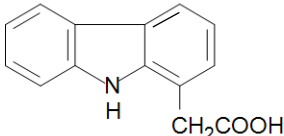
ナボール®ゲル 1% (承認申請時)

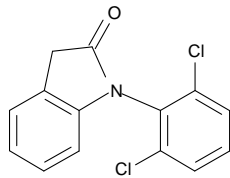
試験項目	保存条件	保存 (包装) 形態	保存期間	結果	
長期保存試験※1	室温	アルミニウム チューブ (10g)	42 カ月	規格内	
加速試験※2	40°C/75%RH	アルミニウム チューブ (10g)	6 カ月	規格内	
	室温/ 直射日光を避けた室内			規格内	
苛酷試験 ※1	温度・ 湿度	アルミニウム チューブ (10g)	6 カ月	規格内	
				50°C/75%RH	規格内
				60°C/75%RH	規格内
	光	室温/1000 ルックス	無色透明の ガラス容器 (密栓)	3 カ月	規格内

※1 測定項目: 性状、pH、定量 (含量)、分解物の検索

※2 測定項目: 性状、pH、定量 (含量)

類縁物質

熱条件下	光条件下	
1-(2, 6-ジクロロフェニル)-2-インドリノン 	8-クロロ-9H-カルバゾール-酢酸 	9H-カルバゾール-酢酸 

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	<p>製剤に混在する可能性のある夾雑物は、有効成分の製造工程不純物（合成中間体、副生成物）及び製剤由来分解生成物である。</p> <p>1-(2,6-ジクロロフェニル)-2-インドリノン</p> 
IV-9.	溶出試験	該当しない
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	<p>(1) 硝酸による呈色反応</p> <p>(2) 液体クロマトグラフィー（フォトダイオードアレイ検出器、スペクトル範囲：210～400nm、標準溶液との同一波長における吸収強度の比較）</p>
IV-12.	製剤中の有効成分の定量法	液体クロマトグラフィー
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	<p>・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^{4,5,6,7)}。</p>

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) 8)}

ODTにより健康成人男子 (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、そう痒感を訴えた。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) 本剤は密封包帯法 (ODT) で使用しないこと。「Ⅷ-11. 適用上の注意」の項参照

IV-16 その他

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。^{9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24)}

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例)
肩関節周囲炎	60.0 (81/135例)
腱・腱鞘炎、腱周囲炎	66.9 (85/127例)
上腕骨上顆炎	66.0 (70/106例)
筋肉痛	74.6 (153/205例)
外傷後の腫脹・疼痛	78.0 (117/150例)
計	68.6 (641/935例)

(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

○用量設定試験⁹⁾

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

該当資料なし

2) 比較試験

○基剤を対照とした二重盲検群間比較試験¹²⁾

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)¹³⁾

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^{14,15,16)}

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

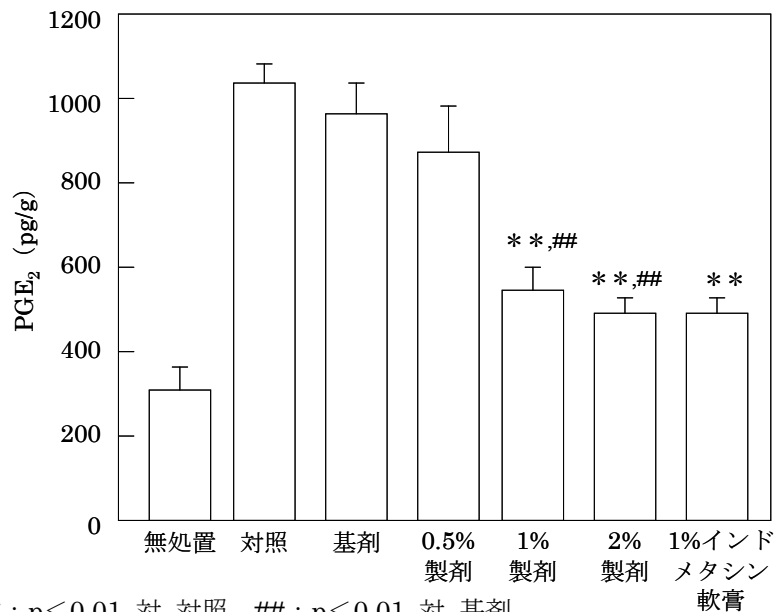
(1) 作用部位・作用機序

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）²⁵⁾

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した。さらに3時間後の足蹠組織中のPGE₂を測定した。



** : 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)

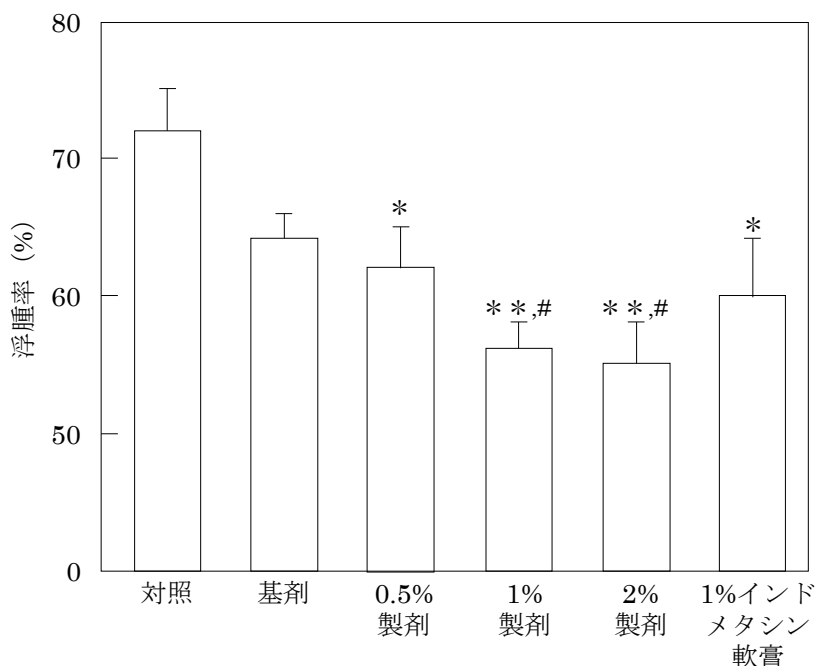
(2) 薬効を裏付ける試験成績

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) ²⁵⁾

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した。



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

同様にして誘発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%フェルビ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)

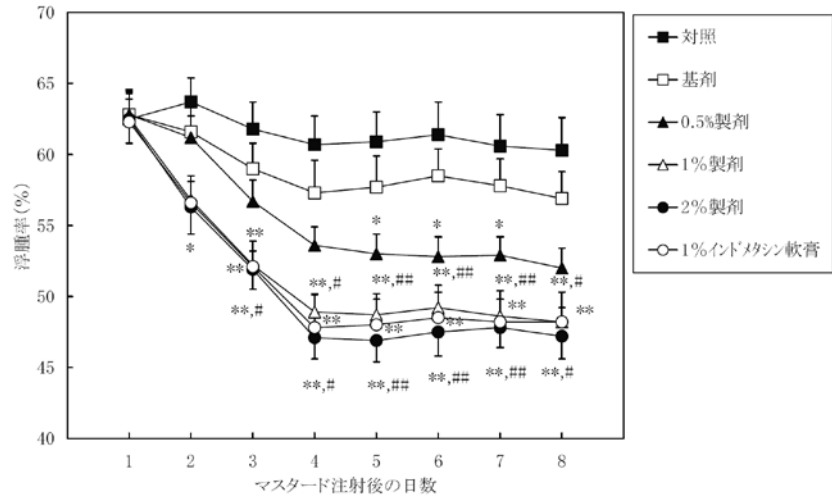
(2) 薬効を裏付ける試験成績 (つづき)

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) ²⁵⁾

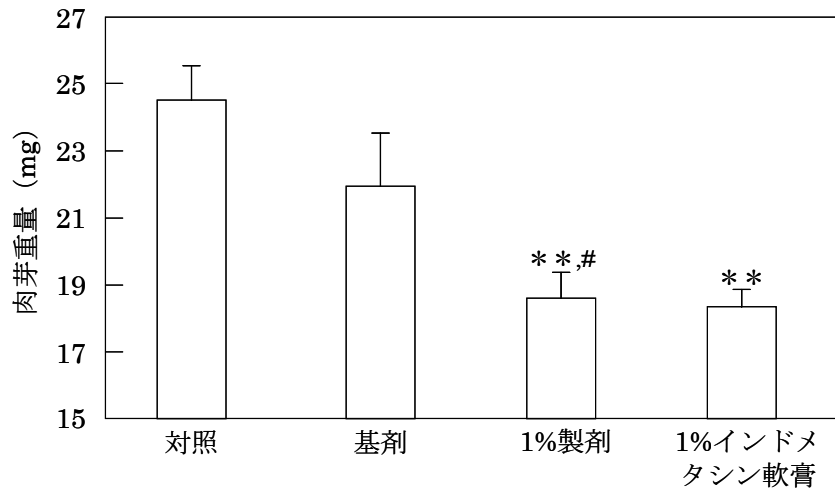
ラットの足蹠にマスタード懸濁液を注射し、浮腫を誘発。その24時間後より被験薬50mgを1日1回7日間密封塗布した。マスタード注射前と毎朝被験薬塗布前に足蹠容積を測定し浮腫率を算出した。



*, **: $p < 0.05$, $p < 0.01$ 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) ²⁵⁾

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した。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した。



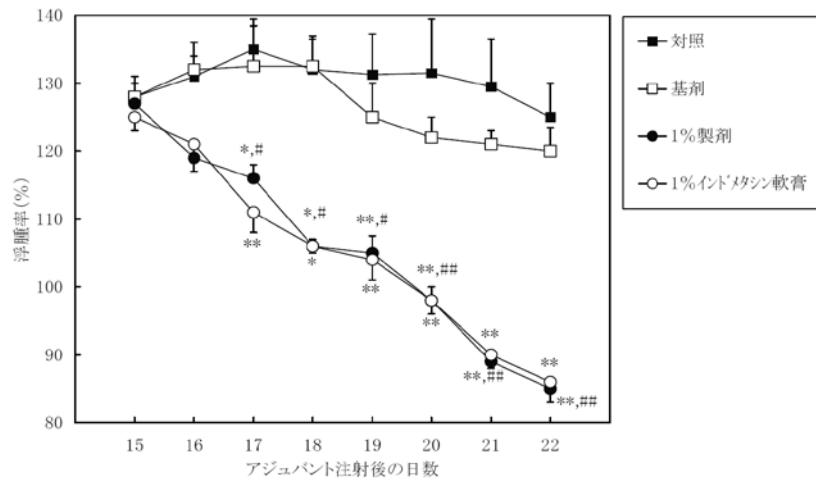
** : $p < 0.01$ 対 対照、# : $p < 0.05$ 対 基剤
 (Bonferroniの多重比較)、n=20 (平均±標準偏差)

(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²⁵⁾

○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日間密封塗布した。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した。



*, **: p<0.05, p<0.01 対 対照

#, ##: p<0.05, p<0.01 対 基剤

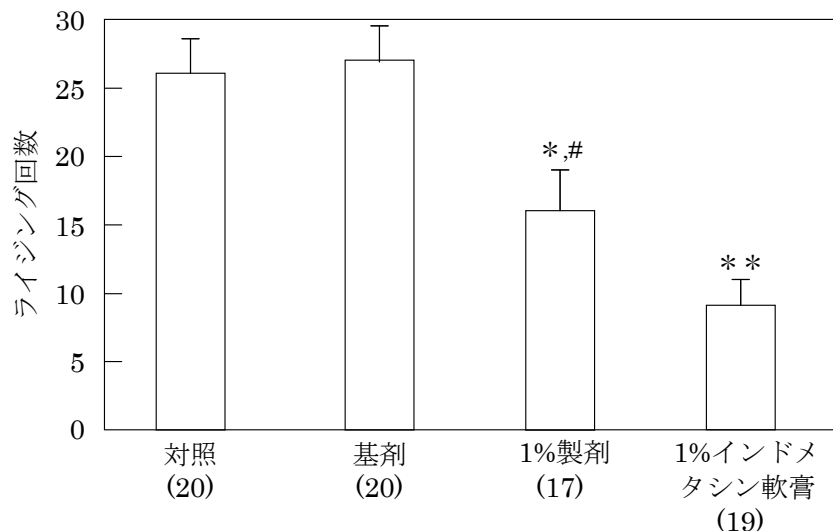
(Bonferroniの多重比較)、n=7 (平均±標準誤差)

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)²⁵⁾

マウス腹部を除毛し、被験薬100mg密封塗布した。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) の回数を測定した。



*, **: p<0.05, p<0.01 対 対照、#: p<0.05 対 基剤

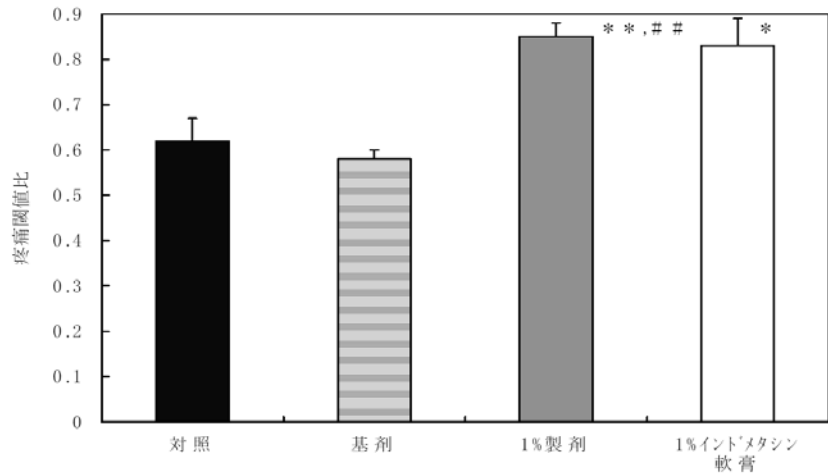
(Bonferroniの多重比較)、(): 使用動物数、(): 平均±標準偏差

(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) ²⁵⁾

ラット足蹠の疼痛閾値を圧刺激装置を用いて測定した (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、再度被験薬を塗布した。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した。



*, ** : $p < 0.05$, $p < 0.01$ 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^{5,6,7}

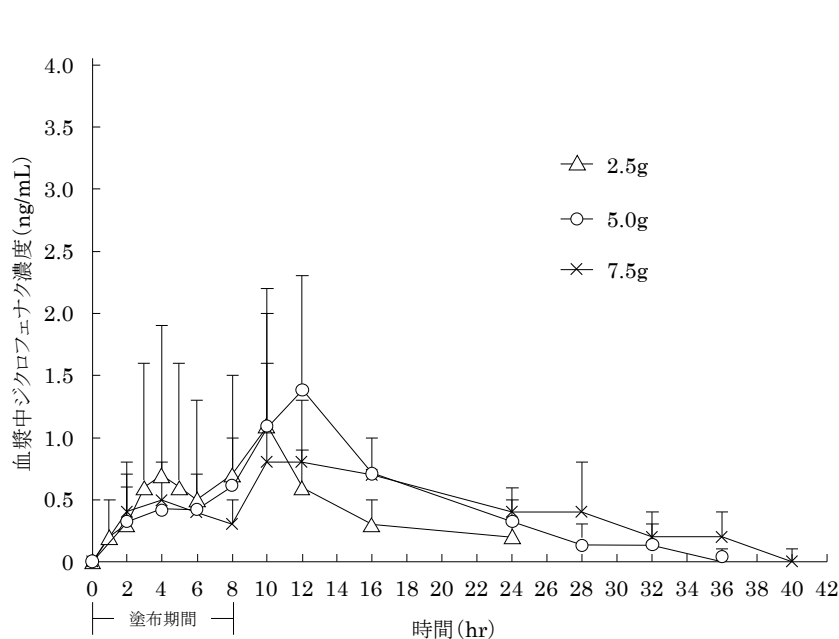
健康成人男子と高齢者（65歳以上）の腰背部（25×30cm²）にナポールゲル1%（ジクロフェナクナトリウム1%製剤）を塗擦し8時間適用（8時間後に塗擦部位を拭き取り）したとき及び健康成人男子にジクロフェナクナトリウム錠（25mg）を経口投与したときの薬物動態パラメータを下表に示す。経口投与との比較では血漿中濃度は極めて低く、体循環血に移行する量は著しく低いことが示された。

高齢者においては、成人との比較でT_{max}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)			C _{max} (ng/mL)	T _{max} (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。

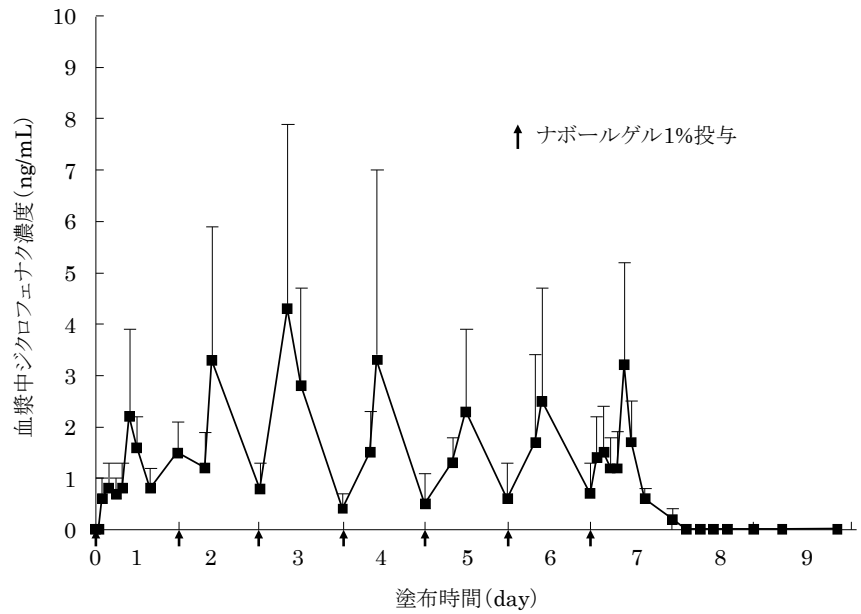


(3) 通常用量での血中濃度 (つづき)

○反復投与試験^{7,8)}

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

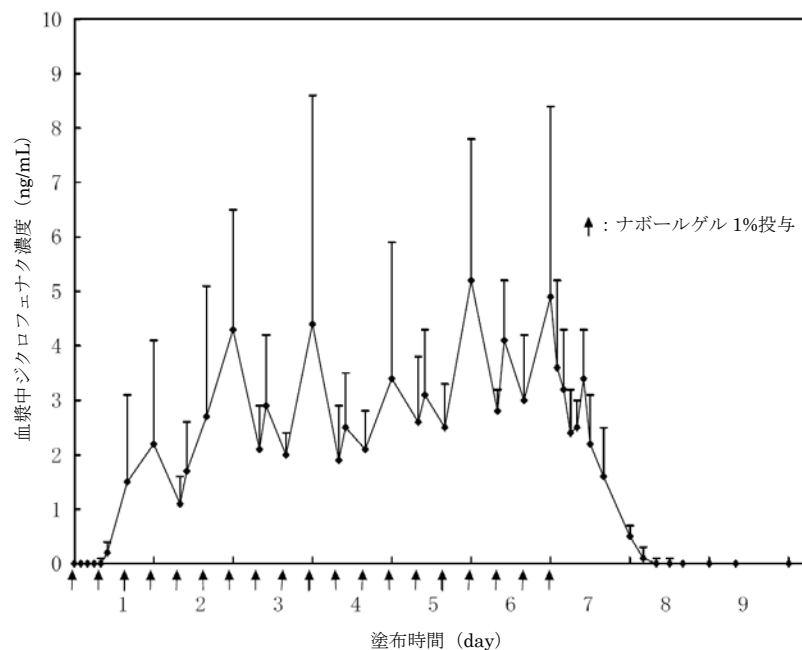


	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)
初回投与	2.7 ± 1.3	16.3 ± 7.3	4.9 ¹⁾	25.1 ± 6.5
最終投与	3.3 ± 1.9	10.6 ± 1.0	3.3 ± 1.5 ²⁾	27.2 ± 11.5

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

該当資料なし

(3) 消失速度定数

0.110±0.029hr⁻¹ (5g単回投与試験)⁵⁾

(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²⁶⁾: 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²⁷⁾: 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. (3) 通常用量での血中濃度」の項目を参照。

2) 吸収部位
皮膚

VII-4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 胎児への移行性

該当資料なし

<参考>

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

(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した（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した。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²⁸⁾。

	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'-水酸化体）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'-水酸化体、4'-水酸化体、5-水酸化体）のうちでは、経口投与した場合と同じく4'-水酸化体の排泄率が最も高かった²⁹⁾。

(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²⁷⁾

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'-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³⁾。

(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^{4,5,6)}

健康成人男子と高齢者(65歳以上)の腰背部(25×30cm²)にナボーゲル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)したとき及び健康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'-水酸化体、4'-水酸化体、5'-水酸化体を測定した(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⁷⁾

下表のとおり、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'-水酸化体が最も高い。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

適用日数	尿中排泄率(%) (非抱合体+抱合体)				
	ジクロフェナク	3'-水酸化体	4'-水酸化体	5'-水酸化体	合計
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(0.1µg/mL)未満

(2) 排泄率 (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

適用日数	尿中排泄率 (%) (非抱合体+抱合体)				
	ジクロフェナク	3'-水酸化体	4'-水酸化体	5-水酸化体	合計
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 (0.1µg/mL) 未満

(3) 排泄速度

「VII - 2. (3) 消失速度定数の項目」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	設定されていない
VIII-2.	禁忌内容とその理由	<div style="border: 1px solid red; padding: 5px;"> <p>2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）</p> <p>2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>2.2 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。〕〔9.1.1参照〕</p> </div> <p>2.1 一般に、過去にある薬剤及びそれに類似する薬剤を使用して過敏症を起こした場合、再度その薬剤を使用するとアレルギー症状を呈する可能性が非常に高くなる。本剤では健康成人以外を対象とした臨床試験を実施していないが、1%ジクロフェナクナトリウム軟膏の開発時の臨床試験において接触性皮膚炎、発疹などの過敏症状がみられており、本剤の成分を含有する製剤の投与にて以前に過敏症を起こした患者では、本剤の使用により過敏症を起こす可能性が高いことから禁忌とした。</p> <p>2.2 アスピリン喘息は、激しい呼吸困難発作を起こす重症難治性の喘息発作である。その発症にはプロスタグランジンやロイコトリエン等のアラキドン酸代謝の異常等が関与しているものと考えられており、非アレルギー性機序に基づく特殊なタイプの喘息である^{30,31)}。本剤はアスピリンだけでなく、プロスタグランジン合成抑制作用を有する非ステロイド性消炎鎮痛剤等によっても誘発されるため³⁰⁾、既往歴のある患者を含め禁忌とした。（「VIII-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」の項目も参照）</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	設定されていない
VIII-5.	重要な基本的注意とその理由	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>8. 重要な基本的注意</p> <p>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。</p> <p>8.2 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。</p> </div> <p>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7月6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。</p> <p>8.1 記載どおり</p> <p>8.2 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。</p>

VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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）

アスピリン喘息ではないことを十分に確認すること。気管支喘息の患者の中にはアスピリン喘息患者も含まれている可能性があり、それらの患者では重症喘息発作を誘発するおそれがある。[2.2参照]

9.1.2 皮膚感染症のある患者

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。皮膚の感染症を不顕性化するおそれがある。

9.1.1 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³⁰⁾、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。

9.1.2 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。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

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。他の非ステロイド性消炎鎮痛剤の外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。また、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4月～2002年9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。

(6) 授乳婦

設定されていない

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

本剤では承認時までに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4月～2002年9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。

(8) 高齢者

設定されていない

VIII-7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(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
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。

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³²⁾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³²⁾。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³³⁾、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^{32,33,34)}。(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相試験で健康成人男子に本剤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、C_{max}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C_{max}339.8ng/mL及びAUC_{0-∞}634.7ng・hr/mLに比べ極めて低い値を示した^{4,5)}。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

<p>11. 副作用</p> <p>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。</p>
--

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%)、そう痒感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%)、そう痒感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

<p>11.1 重大な副作用</p> <p>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、アナフィラキシー（じん麻疹、血管浮腫、呼吸困難等）があらわれることがある。</p> <p>11.1.2 接触皮膚炎（頻度不明） 使用部位に発赤、紅斑、発疹、そう痒感、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。</p>

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) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
頻度 種類	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
皮膚	皮膚炎、そう痒感、発赤、皮膚のあれ、刺激感	水疱、色素沈着	光線過敏症、浮腫、腫脹、皮膚剥脱

◆ 副作用頻度一覧表等

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)
投与部位そう痒感	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)

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

設定されていない

VIII-11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤使用時の注意

- 14.1.1 眼及び粘膜に使用しないこと。
- 14.1.2 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。
- 14.1.3 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。

- 14.1.1 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³⁵⁾。
- 14.1.3 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。
健康成人男子の腰背部（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^{4,8)}。

VIII-12. その他の注意

- (1) 臨床使用に基づく情報 設定されていない
- (2) 非臨床試験に基づく情報 設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

IX-1. 一般薬理

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(26,36,37,38,39)。

	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 Pentylentetrazol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)塗布した。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日間塗布した。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、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	有効期間：3年
X-2.	貯法・保存条件	室温保存
X-3.	薬剤取扱い上の注意点	<p>20. 取扱い上の注意</p> <p>20.1 火気を避けて保存すること。</p> <p>20.2 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。</p>
X-4.	承認条件	該当しない
X-5.	包装	250g [25g (ラミネートチューブ) ×10 本] 500g [50g (ラミネートチューブ) ×10 本] 1000g [25g (ラミネートチューブ) ×40 本] 2000g [50g (ラミネートチューブ) ×40 本]
X-6.	同一成分・同効薬	同一成分薬：ナポールテープ15mg・テープL30mg、ナポールパップ70mg・140mg、ボルタレンテープ15mg・テープ30mg、ボルタレンゲル1% 等 同効薬：モーラスパップ30mg・60mg、モーラストープ20mg・テープL40mg、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) [「X II.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3月13日 承認番号：22000AMX00678000 <参考> 旧販売名：ナポールゲル 製造承認年月日：2000年1月18日 承認番号：21200AMZ00024000
X-9.	薬価基準収載年月日	2008年6月20日 <参考> 旧販売名：ナポールゲル：2000年4月14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6月17日、薬機法第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1月18日～2006年1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) 第十八改正日本薬局方解説書. 廣川書店; 2021. C-2173-8.
- 2) 日本薬局方医薬品情報2021. (株)じほう; 2021. p. 290.
- 3) Menassé R, et al.: Scand J Rheumatol Suppl 1978; (22): 5-16.
- 4) 久光製薬社内資料. ナボルゲル1%承認時評価資料, 第I相クロスオーバー試験 (2000年1月18日承認、申請資料概要ト-3) .
- 5) 久光製薬社内資料. ナボルゲル1%承認時評価資料, 第I相単回投与試験 (2000年1月18日承認、申請資料概要ト-4) .
- 6) 久光製薬社内資料. ナボルゲル1%承認時評価資料, 第I相高齢者単回投与試験 (2000年1月18日承認、申請資料概要ト-6) .
- 7) 久光製薬社内資料. ナボルゲル1%承認時評価資料, 第I相反復投与試験 (2000年1月18日承認、申請資料概要ト-5) .
- 8) 久光製薬社内資料. ナボルゲル1%承認時評価資料, 第I相反復投与試験 (2000年1月18日承認、申請資料概要ト-2) .
- 9) 久光製薬社内資料. ナボルゲル1%承認時評価資料, 後期第II相用量設定試験 (2000年1月18日承認、申請資料概要ト-9) .
- 10) 宗広忠平 ほか: 臨床医薬 2000; 16(4): 407-17.
- 11) 真鍋等 ほか: 臨床医薬 2000; 16(4): 419-26.
- 12) 青木虎吉 ほか: 臨床医薬 2000; 16(4): 427-43.
- 13) 青木虎吉 ほか: 臨床医薬 2000; 16(4): 445-67.
- 14) 青木虎吉 ほか: 臨床医薬 2000; 16(4): 469-88.
- 15) 青木虎吉 ほか: 臨床医薬 2000; 16(4): 489-503.
- 16) 長屋郁郎 ほか: 臨床医薬 2000; 16(4): 505-19.
- 17) 竹光義治 ほか: 臨床医薬 2000; 16(4): 521-7.
- 18) 渡辺好博 ほか: 臨床医薬 2000; 16(4): 529-38.
- 19) 小野啓郎 ほか: 臨床医薬 2000; 16(4): 539-55.
- 20) 岩崎勝郎 ほか: 臨床医薬 2000; 16(4): 557-66.
- 21) 高橋栄明 ほか: 臨床医薬 2000; 16(4): 567-76.
- 22) 山野慶樹 ほか: 臨床医薬 2000; 16(4): 577-85.
- 23) 井形高明 ほか: 臨床医薬 2000; 16(4): 587-94.
- 24) 杉岡洋一 ほか: 臨床医薬 2000; 16(4): 595-609.
- 25) 久光製薬社内資料. ナボルゲル1%承認時評価資料, 薬理作用に関する資料 (2000年1月18日承認、申請資料概要ホ. I)
- 26) 千葉寛 ほか: 日本薬学会年会要旨集 1995; 115(3): 14.
- 27) 吉田浩 ほか: 臨床医薬 2000; 16(4): 393-405.
- 28) 久光製薬社内資料. ナボルゲル1%承認時評価資料, 吸収、分布、代謝及び排泄に関する資料 (2000年1月18日承認、申請資料概要ヘ. III) .
- 29) 厚生省薬務局安全課: 医薬品副作用情報 1978; No.32.
- 30) 須永吉信 ほか: 免疫と疾患 1982; 4(2) :195-201.
- 31) 澤田康文 ほか: 治療 1992; 74(7): 1565-84.
- 32) 宇佐美英治 ほか: クリニカルファーマシー 1989; 5(18): 73.
- 33) 吉村正一郎 ほか: 急性中毒情報ファイル. 廣川書店; 1987. p. 337,
- 34) 久光製薬社内資料. ナボルゲル1%承認時評価資料, ウサギ眼粘膜刺激性試験 (2000年1月18日承認、申請資料概要ニ.IV) .
- 35) 鶴見介登 ほか: 日薬理誌 1973; 69: 229-318.
- 36) 鶴見介登 ほか: 日薬理誌 1973; 69: 319-34.
- 37) 西森司雄: 薬理と治療 1984; 12(5): 1949-51.
- 38) 山本研一: 応用薬理 1985; 30(2): 267-92.
- 39) 藤縄知昭: 応用薬理 1978; 16(2): 353-73.

X I -2. その他の参考文献

該当資料なし

X I -3. 文献請求先

久光製薬株式会社 お客様相談室
〒135-6008 東京都江東区豊洲三丁目3番3号
TEL.0120-381332
FAX.(03)5293-1723
受付時間／9:00－17:50（土日・祝日・会社休日を除く）

X II . 参考資料

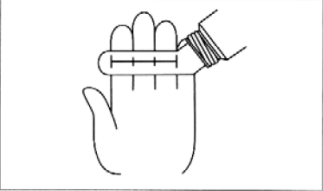
X II-1. 主な外国での発売状況

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が異なる）。
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。
--	--

