

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領（1998年9月）に準拠して作成

経皮鎮痛消炎剤

**ボルタレン<sup>®</sup>テープ 15mg**  
**ボルタレン<sup>®</sup>テープ 30mg**  
**Voltaren<sup>®</sup> Tape**

ジクロフェナクナトリウムテープ

剤形	貼付剤
規格・含量	ボルタレンテープ 15mg : 1枚 7cm×10cm(膏体 1.5g/70cm <sup>2</sup> )中にジクロフェナクナトリウム (日局) 15mg 含有 ボルタレンテープ 30mg : 1枚 10cm×14cm(膏体 3.0g/140cm <sup>2</sup> )中にジクロフェナクナトリウム (日局) 30mg 含有
一般名	和名 : ジクロフェナクナトリウム (JAN) 洋名 : Diclofenac Sodium (JAN)
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	ボルタレンテープ 15mg 製造販売承認年月日 : 2008年3月13日 (販売名称変更による) 薬価基準収載年月日 : 2008年6月20日 (販売名称変更による) 発売年月日 : 2004年8月23日 ボルタレンテープ 30mg 製造販売承認年月日 : 2008年3月13日 (販売名称変更による) 薬価基準収載年月日 : 2008年6月20日 (販売名称変更による) 発売年月日 : 2006年9月5日
開発・製造・輸入・ 発売・提携・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・FAX番号	

® : 登録商標

本 IF は 2021 年 2 月 改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

# 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。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もと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段に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	(4) 検証的試験	8
I-1 開発の経緯	1	1) 無作為化平行用量反応試験	8
I-2 製品の特徴及び有用性	1	2) 比較試験	9
		3) 安全性試験	9
II. 名称に関する項目	2	4) 患者・病態別試験	9
II-1 販売名	2	(5) 治療的使用	9
(1) 和名	2	1) 使用成績調査・特定使用成績調査・製造	
(2) 洋名	2	販売後臨床試験	9
(3) 名称の由来	2	2) 承認条件として実施予定の内容又は実施	
II-2 一般名	2	した試験の概要	9
(1) 和名 (命名法)	2		
(2) 洋名 (命名法)	2		
II-3 構造式又は示性式	2	VI. 薬効薬理に関する項目	10
II-4 分子式及び分子量	2	VI-1 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	10
II-5 化学名 (命名法)	2	VI-2 薬理作用	10
II-6 慣用名、別名、略号、記号番号	2	(1) 作用部位・作用機序	10
II-7 CAS登録番号	2	(2) 薬効を裏付ける試験成績	11
III. 有効成分に関する項目	3	VII. 薬物動態に関する項目	13
III-1 有効成分の規制区分	3	VII-1 血中濃度の推移・測定法	13
III-2 物理化学的性質	3	(1) 治療上有効な血中濃度	13
(1) 外観・性状	3	(2) 最高血中濃度到達時間	13
(2) 溶解性	3	(3) 通常用量での血中濃度	13
(3) 吸湿性	3	(4) 中毒症状を発現する血中濃度	15
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点	3	VII-2 薬物速度論的パラメータ	15
(5) 酸塩基解離定数	3	(1) 吸収速度定数	15
(6) 分配係数	3	(2) バイオアベイラビリティ	15
(7) その他の主な示性値	3	(3) 消失速度定数	15
III-3 有効成分の各種条件下における安定性	4	(4) クリアランス	15
III-4 有効成分の確認試験法	4	(5) 分布容積	15
III-5 有効成分の定量法	4	(6) 血漿蛋白結合率	15
		VII-3 吸収	15
IV. 製剤に関する項目	5	VII-4 分布	15
IV-1 剤形	5	(1) 血液-脳関門通過性	15
(1) 投与経路	5	(2) 胎児への移行性	16
(2) 剤形の区別、規格及び性状	5	(3) 乳汁中への移行性	16
(3) 識別コード	5	(4) 髄液への移行性	16
IV-2 製剤の組成	5	(5) その他の組織への移行性	16
(1) 有効成分 (活性成分) の含量	5	VII-5 代謝	17
(2) 添加物	5	(1) 代謝部位及び代謝経路	17
IV-3 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	17
IV-4 混入する可能性のある夾雑物	6	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	17
IV-5 溶出試験	6	(4) 代謝物の活性の有無及び比率	17
IV-6 製剤中の有効成分の確認試験法	6	(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	17
IV-7 製剤中の有効成分の定量法	6	VII-6 排泄	18
IV-8 容器の材質	6	(1) 排泄部位	18
IV-9 刺激性	6	(2) 排泄率	18
IV-10 その他	6	(3) 排泄速度	18
		VII-7 透析等による除去率	18
V. 治療に関する項目	7	(1) 腹膜透析	18
V-1 効能又は効果	7	(2) 血液透析	18
V-2 用法及び用量	7	(3) 直接血液灌流	18
V-3 臨床成績	7		
(1) 臨床効果	7	VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目	19
(2) 臨床薬理試験：忍容性試験	7	VIII-1 警告内容とその理由	19
(3) 探索的試験：用量反応探索試験	8	VIII-2 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	19

VIII- 3	効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	(2) 反復投与毒性試験	24
	19	(3) 生殖発生毒性試験	24
VIII- 4	用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	(4) その他の特殊毒性	25
	19		
VIII- 5	慎重投与内容とその理由		
VIII- 6	重要な基本的注意とその理由及び処置方法	<b>X. 取扱い上の注意等に関する項目</b>	26
VIII- 7	相互作用	X- 1 有効期間又は使用期限	26
(1) 併用禁忌とその理由	20	X- 2 貯法・保存条件	26
(2) 併用注意とその理由	20	X- 3 薬剤取扱い上の注意点	26
VIII- 8	副作用	X- 4 承認条件	26
(1) 副作用の概要	20	X- 5 包装	26
1) 重大な副作用と初期症状	21	X- 6 同一成分・同効薬	26
2) その他の副作用	21	X- 7 国際誕生年月日	26
(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	22	X- 8 製造・輸入承認年月日及び承認番号	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	22	X- 9 薬価基準収載年月日	26
(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	22	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	26
VIII- 9	高齢者への投与	X-11 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	26
VIII-10	妊婦・産婦・授乳婦等への投与	X-12 再審査期間	26
VIII-11	小児等への投与	X-13 長期投与の可否	26
VIII-12	臨床検査結果に及ぼす影響	X-14 厚生労働省薬価基準収載の医薬品コード	26
VIII-13	過量投与	X-15 保険給付上の注意	26
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)		
VIII-15	その他の注意	<b>XI. 文献</b>	27
VIII-16	その他	XI- 1 引用文献	27
		XI- 2 その他の参考文献	27
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	24	<b>XII. 参考資料</b>	27
IX- 1	一般薬理	XII- 1 主な外国での発売状況	27
IX- 2	毒性		
(1) 単回投与毒性試験	24	<b>XIII 備考</b>	28
		XIII-1 その他の関連資料	28

# 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年にスイス、チバガイギー社(現ノバルティス ファーマ社)研究所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。ジクロフェナクナトリウム製剤として、1974年に世界に先駆けて日本で発売されたボルタレン錠は、その優れた臨床効果が高く評価され、非ステロイド性鎮痛・抗炎症剤の標準薬とされている。さらに、1982年には坐剤としてボルタレンサボが、1990年には徐放性製剤としてボルタレン SR カプセルが発売され、ともに幅広く臨床に供されている。

また、2000年4月には経皮製剤としてボルタレンゲルが発売され、変形性関節症、肩関節周囲炎、筋肉痛(筋・筋膜性腰痛症等)等による局所の疼痛や炎症に対し、優れた臨床効果が認められている。

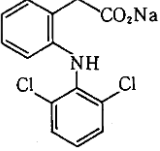
ボルタレンテープは、ボルタレンゲルと同等の臨床効果が期待される貼付剤として開発され、2004年8月に発売された。その後、ボルタレンローション1%及びボルタレンテープLが2006年3月に製造販売承認を受け、ボルタレンローション1%が2006年8月に、ボルタレンテープLが2006年9月に発売された。

ボルタレンテープ及びボルタレンテープLは2008年3月にそれぞれボルタレンテープ15mg及びボルタレンテープ30mgとして販売名変更の製造販売承認を受け、ボルタレンテープ15mgは、2008年6月に効能・効果、用法・用量に変更なく再審査結果が通知された。

## I-2. 製品の特徴及び有用性

- ①非ステロイド性鎮痛・抗炎症剤ジクロフェナクナトリウムの経皮鎮痛消炎剤である。
- ②確実な経皮吸収性により、各種適応疾患に対して優れた有効性が期待できる。
- ③患部に合わせて経皮鎮痛消炎剤(テープ15mg、テープ30mg)を選択できる。
- ④本剤は副作用発現頻度が明確となる臨床試験を実施していない。ジクロフェナクナトリウムテープ15mgの使用成績調査における安全性集計対象症例1,057例中、副作用が報告されたのは25例(2.37%)26件であり、その主な症状は皮膚炎21件(1.99%)、そう痒感3件(0.28%)等であった(ジクロフェナクナトリウムテープ15mg再審査期間終了時のデータ)。  
重大な副作用としてショック、アナフィラキシー、接触皮膚炎が報告されている。

## II. 名称に関する項目

II-1. 販売名	
(1) 和名	ボルタレン®テープ15mg   ボルタレン®テープ30mg
(2) 洋名	Voltaren® Tape 15mg   Voltaren® Tape 30mg
(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   ボルタレンテープ15mg : 318T、   ボルタレンテープ30mg : 318TL
II-7. CAS登録番号	15307-79-6

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### Ⅲ-1. 有効成分の規制区分

劇薬。

ただし、ボルタレンテープ 15 mg、30 mgは劇薬指定を受けていない。

<参考>

2-(2,6-ジクロロアニリノ)-フェニル酢酸として1.9%以下を含有する貼付剤は平成18年7月26日より劇薬指定から解除された。(薬事法施行規則第204条(旧第52条)の別表3参照)

#### 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。

溶媒	本品 1g を溶かすのに必要な溶媒量 (mL)
メタノール	24
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

(測定温度：20℃)

##### (3) 吸湿性

臨界相対湿度：約52% (25℃)

##### (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：280℃ (分解)

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa=4.0

##### (6) 分配係数

13.4[1-オクタノール/水 (pH7.4のリン酸緩衝液)]

##### (7) その他の主な示性値

吸光度： $E_{cm}^{1\%}$  (283nm) 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	保存期間	保存形態	結果
温度	室温	24カ月	無色透明ガラス瓶 密栓	変化なし
	35℃	12カ月		
	45℃	12カ月		
	55℃	6カ月		
	100℃	10時間	無色透明ガラス瓶 開栓	
湿度	35℃・75%RH	6カ月	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カ月		
光	室内散光	3カ月	無色透明ガラス瓶 密栓	変化なし
	キセノンアーク灯	96時間		

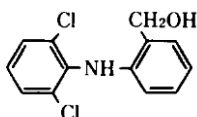
試験項目：外観、溶状、pH（温度100℃のみ）、乾燥減量（湿度のみ）、定量、紫外可視吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル及び類縁物質

(2) 水溶液の安定性

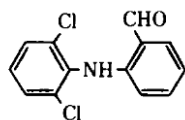
本品を pH6, 7, 8, 9 及び 10 の緩衝液にジクロフェナクナトリウム濃度が 0.005w/v% になるように溶かし、その約 10mL を無色透明ガラスアンプルに入れ、密封したものを 37℃ の恒温器中に 10 日間保存し、外観及び定量の試験を行うとき、いずれもほとんど変化を認めない。

(3) 強制分解による生成物

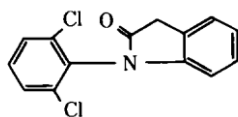
[I] 2-(2',6'-ジクロロアニリノ)ベンジルアルコール



[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

販売名	ボルタレンテープ15mg	ボルタレンテープ30mg
剤形	貼付剤	
規格 /有効成分含量	1枚7cm×10cm(膏体1.5g/70cm <sup>2</sup> ) /15mg含有	1枚10cm×14cm(膏体3.0g/140cm <sup>2</sup> ) /30mg含有
性状	無色透明～淡黄色透明で、わずかに芳香のある膏体を支持体に均一に展延し、膏体表面をプラスチックフィルムで被覆した貼付剤	

(3) 識別コード

なし

### IV-2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

ジクロフェナクナトリウム（日局）を  
ボルタレンテープ 15mg は 1枚 7cm×10cm（膏体 1.5g/70cm<sup>2</sup>）中に 15mg 含有  
ボルタレンテープ 30mg は 1枚 10cm×14cm（膏体 3.0g/140cm<sup>2</sup>）中に 30mg 含有

(2) 添加物

脂環族飽和炭化水素樹脂、スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体、流動パラフィン、ポリイソブチレン、N-メチル-2-ピロリドン、ジブチルヒドロキシトルエン、1-メントール、その他2成分

### IV-3. 製剤の各種条件下における安定性

○ボルタレンテープ15mg

試験	温湿度	光	保存形態	保存期間	試験結果	
長期保存試験	25℃・60% RH	暗所	アルミニウムヒートシール包装	30ヵ月	30ヵ月で分解物の生成が認められたが、24ヵ月までは製品品質上、問題となる変化は認められなかった。	
苛酷試験	温度	50℃・60% RH	暗所	アルミニウムヒートシール包装	3ヵ月	製品品質上、問題となる変化は認められなかった。
		-10℃	暗所	アルミニウムヒートシール包装	3ヵ月	
		湿度	30℃・90% RH	暗所	アルミニウムヒートシール包装（開封）	
	暗所			アルミニウムヒートシール包装（開封し開口部二重折り）	3ヵ月	
	30℃・40% RH		暗所	アルミニウムヒートシール包装（開封）	3ヵ月	
		暗所	アルミニウムヒートシール包装（開封し開口部二重折り）	3ヵ月		
光	25℃・60% RH	約8000 lx	アルミニウムヒートシール包装から取り出して行った（未包装）	7日	成分含量の低下、においの変化及び確認試験での液の呈色の変化が認められたが、その他の試験項目において大きな変化は認められなかった。	
加速試験	40℃・75% RH	暗所	アルミニウムヒートシール包装	6ヵ月	分解物の生成が認められたが、その他の試験項目において大きな変化は認められなかった。	

試験項目：性状、確認試験、純度試験、放出試験、定量（含量）など  
〔苛酷試験（光）は性状、確認試験、定量（含量）のみ〕

		<p>○ボルタレンテープ 30mg          ボルタレンテープ 15mg を対照品とした相対比較試験          試験条件：40℃・75%RH、暗所、6 ヶ月、アルミニウムヒートシール包装          試験項目：性状、確認試験、純度試験、放出試験、定量（含量）など          試験結果：対照品とほぼ同等の安定性試験結果であった。</p>
IV-4.	混入する可能性のある 夾雑物	ジクロフェナクメントールエステル
IV-5.	溶出試験	日局溶出試験法第2法〔パドル法(トランスダーマルサンドイッチ装置使用)〕 液温：32±0.5℃、液量：500mL、回転数：50rpm、試験液：pH6.5 のリン酸緩衝液
IV-6.	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-7.	製剤中の有効成分の定 量法	液体クロマトグラフィー
IV-8.	容器の材質	アルミニウム
IV-9.	刺激性	<p>ジクロフェナクナトリウムテープの動物試験成績</p> <p>1. ウサギにおける皮膚一次刺激性試験          一般状態観察では、死亡はなく変化も認められなかった。刺激性の評価に影響を及ぼすと思われる体重の変化も認められなかった。刺激性の評価では、正常皮膚及び損傷皮膚のいずれの投与部位においても刺激性反応は認められず、「刺激性なし」と判定された。</p> <p>2. ウサギにおける 28 日間皮膚累積刺激性試験          一般状態観察では、死亡はなく変化も認められなかった。刺激性の評価に影響を及ぼすと思われる体重の変化も認められなかった。刺激性の評価では、正常皮膚及び損傷皮膚のいずれの投与部位においても刺激性反応は認められず、「無刺激物」と判定された。</p> <p><b>臨床試験成績</b>          皮膚安全性試験でジクロフェナクナトリウムテープは「刺激性が低く優れた製品」と判定された。「V-3. 臨床成績(2)臨床薬理試験：忍容性試験」の項参照。</p>
IV-10.	その他	特記事項なし

## 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

1日1回患部に貼付する。

V-3. 臨床成績

ボルタレンテープ 15mg 及びボルタレンテープ 30mg では患者を対象にした臨床試験は実施されていないため、以下は主に 1%ジクロフェナクナトリウム軟膏での成績である。

### 1%ジクロフェナクナトリウム軟膏

後期第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、全般改善解析症例数は 935 例(適応症外の 10 例を除く)、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\*、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 週間であった。(\*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

### 1%ジクロフェナクナトリウム軟膏の臨床試験における最終全般改善度

疾患名	症例数	中等度改善以上(%)
変形性関節症	212	135(63.7)
肩関節周囲炎	135	81(60.0)
腱・腱鞘炎、腱周囲炎	127	85(66.9)
上腕骨上顆炎(テニス肘等)	106	70(66.0)
筋肉痛(筋・筋膜性腰痛症等)	205	153(74.6)
外傷後の腫脹・疼痛	150	117(78.0)

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

### 1. 健康成人を対象とした安全性及び薬物動態の検討<sup>1)</sup>

健康成人男子 10 例を各 5 例の 2 群に分け、それぞれボルタレンテープ 15mg (7×10cm) 8 枚及びボルタレンテープ 30mg (10×14cm) 4 枚を背部に 24 時間貼付し(両群ともジクロフェナクナトリウムとして 120mg 投与)、ジクロフェナク血漿中濃度を測定するとともに安全性について検討を行った。その結果、1 日投与量あたりの全身曝露量は経口投与時より少なく(「VII-1. (4) 中毒症状を発現する血中濃度」の項参照)、自覚症状・他覚所見において有害事象は認められず、臨床検査及び生理学的検査も異常変動は認められなかった。

## 2. 健康成人を対象とした皮膚安全性試験<sup>2)</sup>

健康成人男子 21 例の背部に脊椎を境に左右対称となるようにボルタレンテープ 15mg 及びプラセボテープを 48 時間貼付し、パッチテスト及び光パッチテストにより皮膚に対する安全性を検討した結果、ボルタレンテープ 15mg は「刺激性が低く優れた製品（皮膚刺激指数 9.5）」と判定され、光蕁麻疹性、光毒性はみられず、副作用も認められなかった。

	症例数		判定 <sup>*1</sup>						評点の総和	指数 <sup>*3</sup>	
			-	±	+	2+	3+	4+			
皮膚刺激性	21	ボルタレンテープ <sup>°</sup>	治験薬除去後30分	18	2	1	0	0	0	2 <sup>*2</sup>	9.5
			治験薬除去後24時間	20	0	1	0	0	0		
		プラセボテープ <sup>°</sup>	治験薬除去後30分	20	1	0	0	0	0	0.5 <sup>*2</sup>	
			治験薬除去後24時間	20	1	0	0	0	0		
光蕁麻疹性	21	ボルタレンテープ <sup>°</sup>	UV-A照射後30分	21	0	0	0	0	0	0	
		プラセボテープ <sup>°</sup>	30分	21	0	0	0	0	0	0	
光毒性	21	ボルタレンテープ <sup>°</sup>	UV-A照射後24時間	21	0	0	0	0	0	0	
		プラセボテープ <sup>°</sup>	24時間	21	0	0	0	0	0	0	

\*1：〔パッチテスト判定基準（皮膚刺激性）〕

- (0点)：反応なし、± (0.5点)：軽い紅斑、+：紅斑(1点)、2+ (2点)：紅斑+浮腫、3+ (3点)：紅斑+浮腫+丘疹、漿液性丘疹、小水疱、4+ (4点)：大水疱

〔光パッチテスト判定基準（光蕁麻疹性、光毒性）〕

- (0点)：反応なし又はパッチテスト部位と同等の反応

± (0.5点)：パッチテスト部位と比較してわずかに強い反応を示す

+ (1点)：パッチテスト部位と比較して明らかに強い反応を示す

2+ (2点)：パッチテスト部位と比較して2段階強い反応を示す

3+ (3点)：パッチテスト部位と比較して3段階強い反応を示す

4+ (4点)：パッチテスト部位と比較して4段階強い反応を示す

\*2：皮膚刺激性における評点の総和：治験薬除去後 30 分あるいは 24 時間の反応の強い方を評点の総和に加えた。

\*3：指数：皮膚刺激性では皮膚刺激指数、光蕁麻疹性では光蕁麻疹指数、光毒性では光毒指数。指数=評点の総和/総症例数×100。

〔皮膚刺激性判定基準（皮膚刺激指数、光蕁麻疹指数、光毒指数）〕：

刺激性が低く優れた製品：皮膚刺激指数 (SI) <15、許容品：15 ≤ SI <30、改良の余地ある製品：30 ≤ SI <60、皮膚刺激を起こす可能性があり対象を限定すべき製品：60 ≤

### 1%ジクロフェナクナトリウム軟膏

下記の臨床第 I 相試験にて自覚症状・他覚所見、バイタルサイン（血圧、脈拍、体温）、臨床検査、心電図及び皮膚所見に試験薬剤の影響は認められなかった。<sup>3)~6)</sup>

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時間毎に1日3回(n=7)、 7日間反復塗擦(3回群は計19回塗布)

塗擦部位は、腰背部 (25×30cm) に適用した。

### (3) 探索的試験：用量反応探索試験

### ジクロフェナクナトリウム軟膏の用量設定試験<sup>7)</sup>

変形性膝関節症患者を対象とし、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 回塗擦し、4 週間投与した結果、全般改善度及び副作用発現率について 3 群間に有意差はみられなかったが、2% 群は外用剤として刺激が多いと考えられたことから、1% 製剤を臨床推奨用量とした。

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)

### (4) 検証的試験

#### 1) 無作為化平行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

1%ジクロフェナクナトリウム軟膏の基剤を対照とした二重盲検群間比較試験<sup>8)</sup>

変形性膝関節症患者を対象とし、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回塗擦し、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 発現症例(%)
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)

1%ジクロフェナクナトリウム軟膏の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<sup>9)</sup>

腱・腱鞘炎(腱周囲炎)及び上腕骨上顆炎患者を対象とし、ダブルダミー法(1%ジクロフェナクナトリウム軟膏群:1%製剤とプラセボ錠併用、ジクロフェナク錠群:ゲル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。外用剤は1日量5g(1本)3~4回塗擦、錠剤は1日3回、1回1錠を食後経口投与し、2週間投与した。最終全般改善度は両群間に有意差はみられなかったが、全症例での副作用(自覚症状)はジクロフェナク錠群に比して1%ジクロフェナクナトリウム軟膏群で有意(p=0.021)に少なかった。

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 (自覚症状) 発現症例(%)
腱・腱鞘炎 (腱周囲炎)	ジクロフェナクナトリウム軟膏群	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	ジクロフェナクナトリウム軟膏群	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	ジクロフェナクナトリウム軟膏群	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)

1%ジクロフェナクナトリウム軟膏のインドメタシン軟膏を対照とした群間比較試験<sup>10)~12)</sup>

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

該当資料なし

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・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験

(1) 使用成績調査

ジクロフェナクナトリウムテープ15mg製剤の使用成績調査結果は以下のとおりである(30mg製剤では未実施)。

- 患者背景:安全性集計対象1,057例の患者背景は、性別は男性が38.4%、女性が61.6%、年齢別は40歳以上の中高年層が多く、高齢者(65歳以上)が44.1%であった。15歳未満の小児の症例は1.7%であった。  
使用理由別は変形性関節症が36.5%と最も多く、次いで筋肉痛、肩関節周囲炎、外傷後の腫脹・疼痛の順であった。
- 安全性:副作用発現症例率は2.37%(25/1,057例)であった。詳細はⅧ-8(2)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧の項参照。
- 有効性:有効性集計対象1,033例における臨床症状改善症例率(臨床症状及び患者への問診を考慮した医師の判断による改善、不変、悪化の3段階評価)は、89.2%(921/1,033例)であった。

(2) 特定使用成績調査、製造販売後臨床試験:未実施

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

なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

VI-1. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群

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

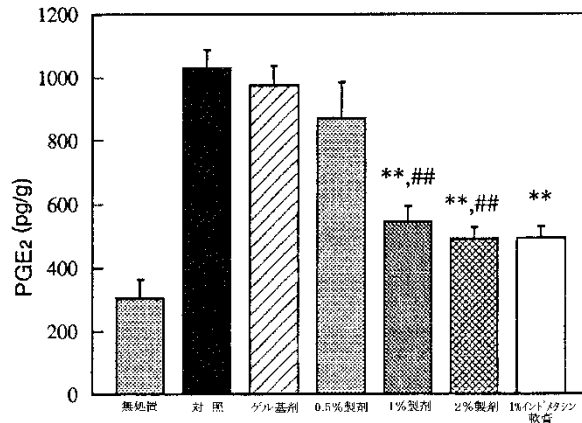
VI-2. 薬理作用  
 (1) 作用部位・作用機序

炎症部位、末梢の痛覚受容器等

酸性非ステロイド性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。本剤でのデータではないが、ジクロフェナクナトリウム軟膏では、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 PGE<sub>2</sub> 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 PGE<sub>2</sub> 産生に対する作用(ラット)<sup>13)</sup> (ジクロフェナクナトリウム軟膏)

ラット足蹠に、2 時間の間隔をおき、各被験薬 100mg を 2 回密封塗布し、その 2 時間後にカラゲニン水溶液を注射して浮腫を誘発させ、その 3 時間後に足蹠組織中の PGE<sub>2</sub> を測定した結果、1%及び 2%ジクロフェナクナトリウム軟膏は、対照群及びゲル基剤群に対して有意な PGE<sub>2</sub> 産生抑制作用を示した。



\*\* : p<0.01 対 対照、## : p<0.01 対 ゲル基剤 (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

**ジクロフェナクナトリウムテープと1%ジクロフェナクナトリウム軟膏の薬効比較**

ジクロフェナクナトリウムテープの抗炎症作用及び鎮痛作用を1%ジクロフェナクナトリウム軟膏と比較した結果は以下のとおりであり、テープは軟膏と薬力学的に同等であることが確認された。

(1) 急性炎症に対する効果

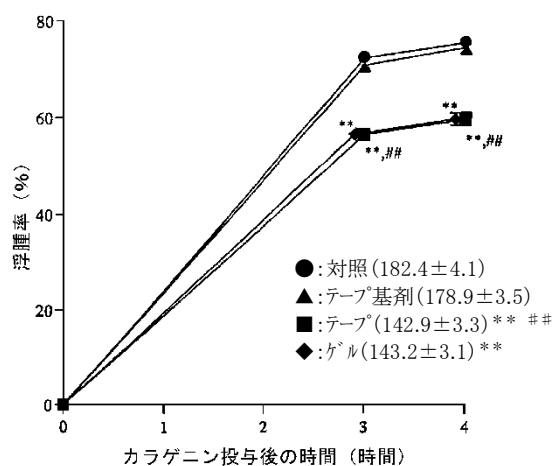
**カラゲニン誘発足蹠浮腫に対する作用(ラット)<sup>14)</sup>**

被験薬をラット右後肢足蹠に24時間投与後、1%カラゲニン生理食塩液を皮下投与しカラゲニン投与3及び4時間後に足蹠容積を測定して浮腫率を算出した結果、ジクロフェナクナトリウムテープは対照群及びテープ基剤群に比して有意な浮腫抑制作用を示し、その効果は1%ジクロフェナクナトリウム軟膏と同等であった。

<被験薬と投与方法>

- 1) ジクロフェナクナトリウムテープ\*又はテープ基剤(2.5×0.9cm)を24時間貼付。
- 2) 1%ジクロフェナクナトリウム軟膏\*を6時間毎に計4回、2.5×0.9cmの範囲内に塗布。
- 3) 対照として伸縮性ネット包帯で処置。

\*: 総投与量はいずれもジクロフェナクナトリウムとして0.5mg。



( ): 浮腫率総和(%・時間)を示す。  
 \*\*: p<0.01, 対 対照 (Tukey の多重比較検定)  
 \*\*: p<0.01, 対 テープ基剤 (Tukey の多重比較検定)  
 n=10 (平均±標準誤差)

(2) 亜急性炎症に対する効果

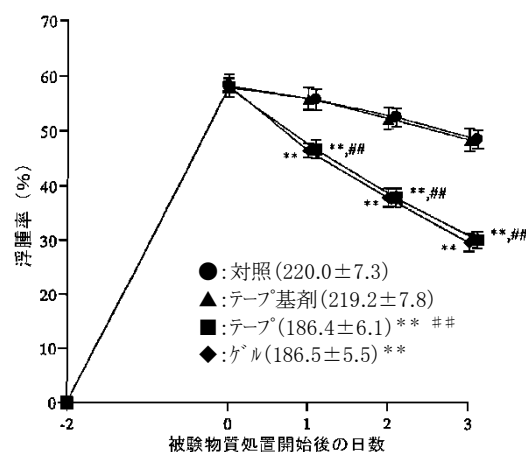
**マスタード誘発足蹠浮腫に対する作用(ラット)<sup>15)</sup>**

ラット右後肢足蹠にマスタード懸濁液を皮下投与し、浮腫を誘発させ、その2日後より被験薬をラット足蹠に3日間反復投与し、マスタード投与2日後と被験薬投与3日後までの足蹠容積を測定して浮腫率を算出した結果、ジクロフェナクナトリウムテープは対照群及びテープ基剤群に比して有意な浮腫抑制作用を示し、その効果は1%ジクロフェナクナトリウム軟膏と同等であった。

<被験薬と投与方法>

- 1) ジクロフェナクナトリウムテープ\*又はテープ基剤(2.5×0.9cm)を1日1回貼付。
- 2) 1%ジクロフェナクナトリウム軟膏\*を6時間毎に1日4回、2.5×0.9cmの範囲内に塗布。
- 3) 対照として伸縮性ネット包帯で処置。

\*: 1日総投与量はいずれもジクロフェナクナトリウムとして0.5mg。



( ): 浮腫率総和(%・日)を示す。  
 \*\*: p<0.01, 対 対照 (Tukey の多重比較検定)  
 \*\*: p<0.01, 対 テープ基剤 (Tukey の多重比較検定)  
 n=10 (平均±標準誤差)

(3) 慢性炎症に対する効果

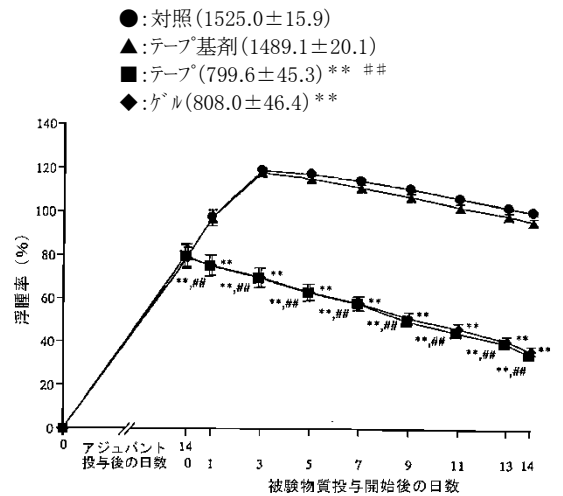
アジュバント関節炎に対する作用(ラット)<sup>16)</sup>

ラット尾底部皮内にアジュバントを投与 14 日後より被験薬をラット左右後肢足蹠に 14 日間反復投与した。足蹠容積の測定は、アジュバント投与 14 日後、被験薬投与開始の翌日及びその 2 日後毎に 13 日後までは被験物質の除去後、並びに最終投与終了後に行い、浮腫率を算出した結果、ジクロフェナクナトリウムテープは対照群及びテープ基剤群に比して有意な浮腫抑制作用を示し、その効果は 1%ジクロフェナクナトリウム軟膏と同等であった。

<被験薬と投与方法>

- 1) ジクロフェナクナトリウムテープ\*又はテープ基剤(2.5×0.9cm)を1日1回貼付。
- 2) 1%ジクロフェナクナトリウム軟膏\*を6時間毎に1日4回、2.5×0.9cmの範囲内に塗布。
- 3) 対照として伸縮性ネット包帯で処置。

\*: 1日総投与量はいずれもジクロフェナクナトリウムとして0.5mg。



( ): 浮腫率総和(%・日)を示す。  
 \*\*: p<0.01, 対 対照 (Tukey の多重比較検定)  
 ##: p<0.01, 対 テープ基剤 (Tukey の多重比較検定)  
 n=10 (平均±標準誤差)

(4) 鎮痛作用

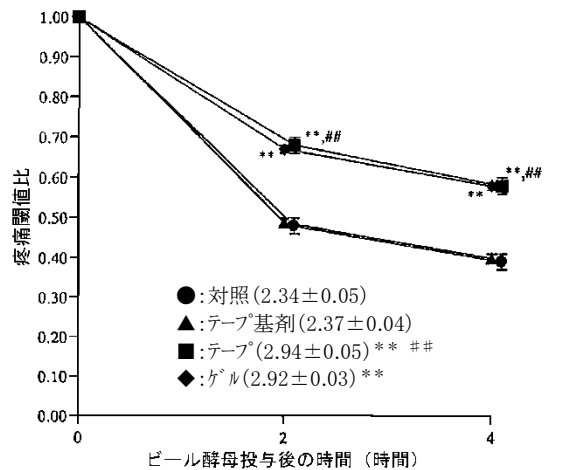
ビール酵母誘発炎症性疼痛に対する作用(ラット)<sup>17)</sup>

被験薬をラット右後肢足蹠に 24 時間投与後、10%ビール酵母生理食塩液を右後肢足蹠に皮下投与した。ビール酵母投与 2 及び 4 時間後の疼痛閾値を圧刺激装置を用いて測定し、疼痛閾値比を算出した結果、ジクロフェナクナトリウムテープは対照群及びテープ基剤群に比して有意な鎮痛作用を示し、その効果は 1%ジクロフェナクナトリウム軟膏と同等であった。

<被験薬と投与方法>

- 1) ジクロフェナクナトリウムテープ\*又はテープ基剤(2.5×0.9cm)を24時間貼付。
- 2) 1%ジクロフェナクナトリウム軟膏\*を6時間毎に計4回、2.5×0.9cmの範囲内に塗布。
- 3) 対照として伸縮性ネット包帯で処置。

\*: 総投与量はいずれもジクロフェナクナトリウムとして0.5mg。



( ): 疼痛閾値比総和(Ratio×時間)を示す。  
 \*\*: p<0.01, 対 対照 (Tukey の多重比較検定)  
 ##: p<0.01, 対 テープ基剤 (Tukey の多重比較検定)  
 n=10 (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・液体クロマトグラフィー

該当資料なし

該当資料なし

なお、ヒトでの角層内ジクロフェナク濃度をジクロフェナクナトリウムテープと 1%ジクロフェナクナトリウム軟膏で比較した試験において、両剤は生物学的に同等と判断された。以下は主に 1%ジクロフェナクナトリウム軟膏のデータである。

#### 単回投与試験<sup>3)~5)</sup> (1%ジクロフェナクナトリウム軟膏)

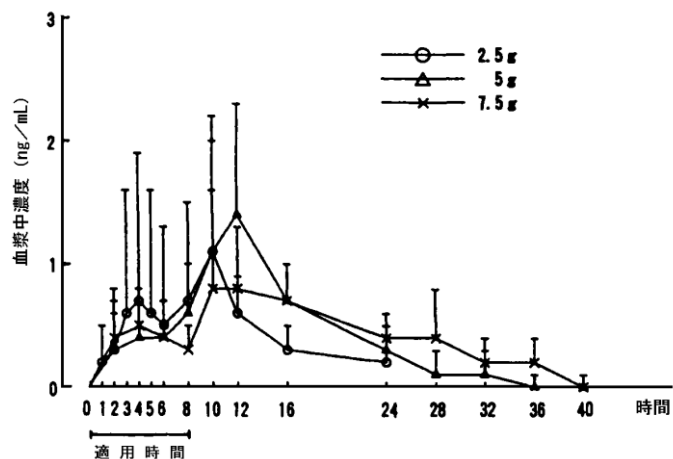
健康成人男子と健康高齢男子(65歳以上)の腰背部(25×30cm)に 1%ジクロフェナクナトリウム軟膏を塗擦し 8 時間適用(8 時間後に塗擦部位を拭き取り)したとき及び健康成人男子にジクロフェナクナトリウム錠 25mg を経口投与したときの薬物動態パラメータを下表に示す。経口投与との比較では血漿中濃度は極めて低く、体循環血に移行する量は著しく低いことが示された。高齢者においては、成人との比較で T<sub>max</sub> の遅延、C<sub>max</sub> 及び AUC の増大等の薬物動態パラメータの変動が認められているが、経口投与時と比較して血漿中の未変化体は低濃度で推移しており、全身への暴露は成人と比べても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 <sub>1/2</sub> AUC 算出 例数*	薬物動態パラメータ			
製剤	有効成分(mg)			C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·hr/mL)
2.5 g	25	成人(10)	4	1.3±1.1	9.2±2.9	4.8±3.0	13.7±10.2
5 g	50	成人(7)	3	1.6±0.9	12.6±2.5	6.6±1.6	24.1±10.6
7.5 g	75	成人(7)	4	1.1±0.6	14.6±6.2	8.5±5.8	20.0± 6.6
7.5 g	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<sub>e1</sub>を求めることができ、t<sub>1/2</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>が算出可能であった例数。

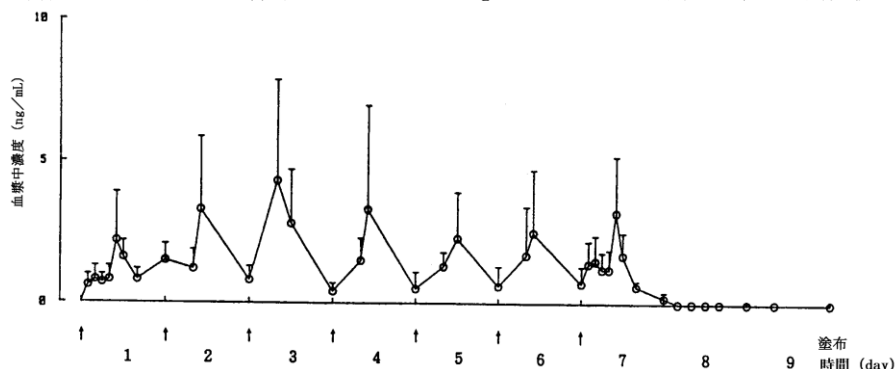
健康成人男子へ 2.5、5 及び 7.5g 塗擦したときの血漿中濃度の推移は以下のとおりであり、明確な用量比例性は認められなかった。



反復投与試験<sup>6)</sup> (1%ジクロフェナクナトリウム軟膏)

健康成人男子の腰背部 (25×30cm) に1%ジクロフェナクナトリウム軟膏 7.5g を1日1回8時間適用で7日間又は2.5gを8時間毎に1日3回塗擦し7日間それぞれ反復投与した結果、血漿中濃度は3日目までに定常状態に到達し、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。

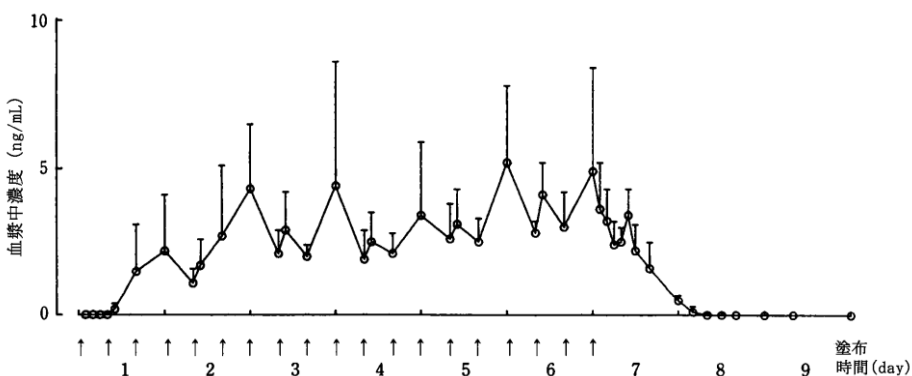
健康成人男子 (n=7) の腰背部 (25×30cm) に7.5g を1日1回8時間適用、7日間反復



	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL)
初回投与	2.7±1.3	16.3±7.3	4.9 <sup>*1</sup>	25.1±6.5
最終投与	3.3±1.9	10.6±1.0	3.3±1.5 <sup>*2</sup>	27.2±11.5

平均値±標準偏差 \*1: n=1、\*2: n=5

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



	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-24</sub> (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

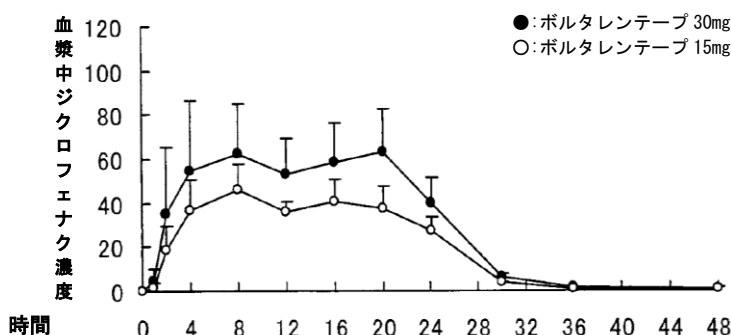
該当資料なし

[参考]

1. 健康成人を対象とした安全性及び薬物動態の検討<sup>1)</sup>

健康成人男子 10 例を各 5 例の 2 群に分け、それぞれボルタレンテープ 15mg (7×10cm) 8 枚及びボルタレンテープ 30mg (10×14cm) 4 枚を背部に 24 時間貼付して血漿中ジクロフェナク濃度を測定した (両群ともジクロフェナクナトリウムとして 120mg 投与)。ボルタレンテープ 15mg では投与後 4 時間で 36.26ng/mL に達し、以後薬剤を除去する 24 時間後まで約 30~45ng/mL の間で推移し、48 時間後 (薬剤除去 24 時間後) には 0.91ng/mL となった。ボルタレンテープ 30mg では投与後 4 時間で 54.77ng/mL に達し、24 時間後まで約 40~60ng/mL の間で推移し、48 時間後には 0.84ng/mL となった。テープ 30mg ではテープ 15mg と比して Cmax 及び AUC<sub>0-48</sub> が 1.5 倍の値を示したが、両群間に有意差は認められなかった。1 日投与量あたりの全身曝露量は経口投与時より少なく (「VII-1. (3) 通常用量での血中濃度」の項参照)、自覚症状・他覚所見において有害事象は認められず、臨床検査及び生理学的検査も異常変動は認められなかった。

ng/mL



	投与量		Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUC <sub>0-48</sub> (ng·hr/mL)
	製剤	有効成分			
ボルタレンテープ <sup>®</sup> 15mg	8 枚	120mg	46.23±11.02	9.6±2.2	951.8±225.4
ボルタレンテープ <sup>®</sup> 30mg	4 枚		67.90±26.05	12.0±7.5	1419.4±511.9

平均値±標準偏差

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

該当資料なし

[参考] 1%ジクロフェナクナトリウム軟膏 : 0.110±0.029hr<sup>-1</sup>  
(5g 単回投与試験 ; 健康成人、n=3)<sup>4)</sup>

(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 : 0.17 L/kg (50mg 静脈内投与、n=7)<sup>18)</sup>

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

[参考] 外国人でのデータ<sup>19)</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。

VII-3. 吸収

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あり、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<sup>20)</sup>

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)。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

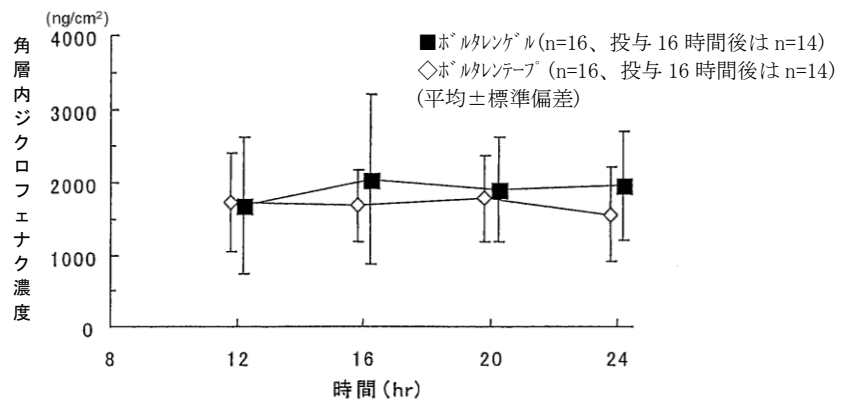
(5) その他の組織への移行性

ジクロフェナクナトリウムテープと1%ジクロフェナクナトリウム軟膏の角層への移行性の比較<sup>21)</sup>

健康成人男子 16 例の背部にジクロフェナクナトリウムテープ及び1%ジクロフェナクナトリウム軟膏(5時間毎に3回塗布)を投与\*し、角層内ジクロフェナク濃度が定常状態と考えられた全測定値(投与12、16、20、24時間、n=64)の角層内ジクロフェナク濃度を測定した。

両群の角層内ジクロフェナク濃度は、投与後12~24時間に定常状態に到達し、はずれ値がみられたデータ(被験者2例の投与16時間後値)を除外して解析した結果、平均角層内ジクロフェナク濃度はテープで1688.04±600.31ng/cm<sup>2</sup>、軟膏で1889.82±886.54ng/cm<sup>2</sup>であり、生物学的に同等であった。

\*:投与1ヵ所当たりのジクロフェナクナトリウム投与量:テープ剤0.673mg、軟膏0.672mg。



[参考]:動物試験データ

ジクロフェナクナトリウムテープと1%ジクロフェナクナトリウム軟膏の血漿中及び筋肉中濃度(ラット)<sup>22)</sup>

ヘアレスラット背部(3.5×4cm)に、ジクロフェナクナトリウムテープを単回貼付\*又は1%ジクロフェナクナトリウム軟膏を5時間毎に3回塗布\*した結果、血漿中ジクロフェナク濃度はテープでは投与開始12、14及び24時間後で同程度の値で推移した(それぞれ71.8、60.6、64.2ng/mL)が、軟膏では時間経過とともに減少(それぞれ41.8、36.5、7.0ng/mL)した。一方、標的組織である筋肉内への移行性は両剤とも同程度の推移であり、各時点での両群の筋肉中ジクロフェナク濃度はいずれも近似した値を示した(投与開始12、14及び24時間後:テープ10.0、7.9、8.6ng/g、軟膏11.5、7.4、8.0ng/g)。

\*:総投与量はいずれもジクロフェナクナトリウムとして3mg。

[参考]

**1%ジクロフェナクナトリウム軟膏の関節組織への移行性<sup>23)</sup>**

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1%ジクロフェナクナトリウム軟膏1日5gを分3で患部及びその周辺に塗擦(最終塗擦は手術前6±2時間)し、6~7日後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結果、血漿中濃度に比して塗擦部皮下の各組織への高濃度な移行が認められた。

	皮膚	皮下脂肪	筋肉	滑膜	関節液	血漿
ジクロフェナク濃度 (ng/mL, g)	13,929.8±9,509.5	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	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

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(主要代謝物は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。ジクロフェナクナトリウム軟膏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。[VII-6. 排泄の項を参照]

(2) 代謝に関与する酵素  
(CYP450等)の分子種

[参考]: *in vitro*のデータ<sup>24)</sup>

CYP発現系を用いた*in vitro*代謝試験において、ジクロフェナクから4'-水酸化体への生成割合は、CYP2C9が最も高く、CYP2C8、18の10倍以上、CYP2C19の6倍以上であった。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

[参考]: 動物試験データ

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、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（角層内に移行後、経皮吸収されずに角層とともに脱落する薬物もある）

(2) 排泄率

該当資料なし

[参考]単回投与試験<sup>3)~5)</sup>（1%ジクロフェナクナトリウム軟膏）

健康成人男子と健康高齢男子（65歳以上）の腰背部（25×30cm）に1%ジクロフェナクナトリウム軟膏を塗擦し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塗擦（n=10、0~48時間）で定量限界未満のため算出できず、5g塗擦（n=7、0~72時間）で0.15%、7.5g塗擦（n=7、0~72時間）で0.22%、また、高齢者7.5g塗擦（n=7、0~72時間）で0.02%であった。一方、経口投与（ジクロフェナクナトリウムとして25mg、n=10、0~48時間）では34.48%であった。

反復投与試験<sup>6)</sup>（1%ジクロフェナクナトリウム軟膏）

健康成人男子（n=7）の腰背部（25×30cm）に1%ジクロフェナクナトリウム軟膏7.5gを1日1回8時間適用で7日間、又は2.5gを8時間毎に1日3回塗擦し、7日間それぞれ反復投与した結果、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'-水酸化体が最も高かった。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（25×30cm）に1%ジクロフェナクナトリウム軟膏7.5gを1日1回8時間適用、7日間反復塗擦した時の尿中排泄率（%）

適用日数	尿中排泄率(%) (非抱合体+抱合体)				
	未変化体	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*	N.D.	0.05±0.12	0.16±0.29	0.02±0.03	0.23±0.42

平均±標準偏差 N.D.：定量限界（0.1μg/mL）未満のため算出できず

\*第7日目は塗擦後72時間までの尿中排泄率

健康成人男子（n=7）の腰背部（25×30cm）に1%ジクロフェナクナトリウム軟膏2.5gを8時間毎に1日3回塗擦、7日間反復塗擦した時の尿中排泄率（%）

適用日数	尿中排泄率(%) (非抱合体+抱合体)				
	未変化体	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*	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 N.D.：定量限界（0.1μg/mL）未満のため算出できず

\*第7日目は塗擦後72時間までの尿中排泄率

(3) 排泄速度

VII-2. 薬物速度論的パラメータ (3) 消失速度定数の項を参照

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 black; padding: 5px;"> <p><b>【禁忌（次の患者には使用しないこと）】</b></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> <p>(解説)</p> <p>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い。ボルタレンテープで接触皮膚炎等の過敏症状の報告があり、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ため禁忌とした。</p> <p>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。本症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、既往歴のある患者を含め禁忌とした。[VIII-5. 慎重投与の項も参照]</p>
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>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おそれがある。〕</p> </div> <p>(解説)</p> <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いる。アスピリン喘息であってそれと気づ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る。気管支喘息患者ではアスピリン喘息の可能性を問診するなどして慎重に使用する必要がある。</p>
VIII-6.	重要な基本的注意とその理由及び処置方法	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>(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>(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。</p> <p>(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。</p> </div> <p>(解説)</p> <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、昭和52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。本剤は経皮製剤であるが、これらを参考に記載した。</p> <p>(1) 記載どおり</p> <p>(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、慎重に投与する。経皮製剤では特に皮膚感染症に注意する。</p> <p>(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。</p>

VIII-7. 相互作用

- (1) 併用禁忌とその理由
- (2) 併用注意とその理由

該当しない

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。

(解説)

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)との相互作用は薬理的相互作用(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製剤の本剤〔VII-1. 血中濃度の推移の項を参照〕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。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、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、ジアゼパム等を投与する。(ボルタレン錠、ボルタレンサポ、ボルタレンSRカプセル、ボルタレンゲル及びボルタレンローションの添付文書、インタビューフォーム参照)

VIII-8. 副作用

- (1) 副作用の概要

本剤は、副作用発現頻度が明確となる臨床試験を実施していない。(承認時)  
ジクロフェナクテープ 15 mgの製造販売後調査における安全性集計対象症例 1,057 例中、副作用が報告されたのは25例(2.37%)26件で、その主な症状は、皮膚炎21件(2.0%)、そう痒感3件(0.3%)等であった。  
(ジクロフェナクナトリウムテープ15mg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、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。

（解説）

- 1) ショックは、急激な全身性の循環不全による生体機能異常を呈する症候群で、まずは一般的治療法として気道確保（気管内挿管、人工呼吸器の使用、酸素投与）、血管確保（輸液投与）及び心機能改善（昇圧薬等の投与）が行われる。アナフィラキシーとは急性の過敏反応により、医薬品投与通常5～30分以内で、じんま疹などの皮膚症状や、消化器症状、呼吸困難などの呼吸器症状、そして意識障害等を呈する。さらに、血圧低下が急激にあらわれるとアナフィラキシー・ショックと呼び、生命の維持上危険な状態である。発症機序は主として即時型（I型）アレルギーによるが、一部の医薬品（パクリタキセルなど）では初回投与時にもみられるなど、これで説明がつかないものも存在する。また、ある種のアナフィラキシーを誘導する一部の薬物では、IgEを介さない機序も存在する。異常を認めた場合には使用を中止し、適切な処置を行う。
- 2) 接触皮膚炎は皮膚に接触する外界物質による機械的・化学的刺激（一次刺激性）、または抗原抗体反応（アレルギー性）で起こる皮膚の炎症でかぶれともいわれている。一次刺激性接触皮膚炎は誰にでも起こりうるもので、酸、アルカリ、有機溶剤、洗剤などがその原因となる。アレルギー性接触皮膚炎は特定の個体で起こり、大部分がIV型反応（遅延型アレルギー）で、I型反応（接触じんま疹：即時型アレルギー）はまれとされている。遅延型では接触1～2日後に皮疹が発現し、急性～慢性の湿疹・皮膚炎が原因物質と接触する部位に境界明瞭に限局してあらわれるのが特徴であるが、適用部位を越えて全身に拡大することがある。接触物とともに光が関与する場合は特に光接触皮膚炎（光毒性と光アレルギー性がある）という。原因物質として有効成分、添加物のほか、汗がアレルゲンとなる可能性があり、貼付薬を夏場に使用する際には特に患部を清潔に保つなどの注意が必要である。

2) その他の副作用

	頻度不明	0.1%～5%未満	0.1%未満
皮膚 <sup>注)</sup>	光線過敏症、浮腫、腫脹、皮膚のあれ、刺激感、水疱、色素沈着	皮膚炎、そう痒感	発赤、皮膚剥脱

注) このような症状があらわれた場合には、使用を中止する等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

ジクロフェナクナトリウムテープの使用成績調査での副作用発現状況一覧（2006年9月）

使用成績調査	
調査施設数	246
調査症例数	1057
副作用発現症例数	25
副作用発現件数	26
副作用発現症例率	2.37%
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	22 (2.08)
接触性皮膚炎	21 (1.99)
皮膚剥脱	1 (0.09)
全身障害及び投与局所様態	4 (0.38)
投与部位そう痒感	3 (0.28)
投与部位紅斑	1 (0.09)

(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

ジクロフェナクナトリウムテープの使用成績調査（2006年9月）での安全性集計対象症例1,057例中、腎機能障害を有する患者は2例、肝機能障害を有する患者は8例収集され、いずれも副作用の発現はなかった。

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「Ⅷ-2. 禁忌」の項を参照

Ⅷ-9. 高齢者への投与

該当しない

<参考：ジクロフェナクナトリウム軟膏の承認時まで及び使用成績調査結果>  
1%ジクロフェナクナトリウム軟膏の第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例）、5.4%（42/777例）と同程度であった。  
また、ジクロフェナクナトリウムテープの使用成績調査1,057例中、高齢者は466例収集され、そのうち13例（2.79%）に副作用が認められた。

Ⅷ-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- |  |
|--|
| <p>(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。〕</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> |
|--|

（解説）

- (1) 経皮製剤のボルタレンテープ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、ボルタレン錠、ボルタレンサポ、ボルタレンSRカプセルは、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人へは「投与禁忌」とされているため注意を喚起した。  
なお、ジクロフェナクナトリウムテープの使用成績調査（2006年9月）での安全性集計対象症例1,057例では、妊婦への使用例はなかった。
- (2) 国内において、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) インドメタシン、ジクロフェナク、スリンダク、ピロキシカム等を含む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。

VIII-11.	小児等への投与	小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。
		<p>（解説）</p> <p>ボルタレンテープでの臨床試験は実施されていないため、小児での使用経験はない。なお、ジクロフェナクナトリウムテープの使用成績調査（2006年9月）での安全性集計対象症例1,057例では15歳未満の小児は18例収集されたが、副作用は認められなかった。</p>
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）	<p><b>使用部位</b></p> <p>(1) 損傷皮膚及び粘膜に使用しないこと。  (2) 湿疹又は発疹の部位に使用しないこと。</p> <p>（解説）</p> <p>損傷皮膚及び粘膜は正常皮膚よりも皮膚刺激を生じやすく、湿疹又は発疹部位に本剤を使用すると皮疹が増悪するおそれがあることなどより、損傷皮膚、粘膜、湿疹又は発疹の部位には使用しない。</p>
VIII-15.	その他の注意	該当しない
VIII-16.	その他	なし

## IX. 非臨床試験に関する項目

### IX-1. 一般薬理

ジクロフェナクナトリウムテープとしての該当資料なし。

[参考]：経口投与での試験結果

抗炎症剤に特徴的なラットの胃粘膜刺激作用は、ジクロフェナクナトリウム 2mg/kg 以上の経口投与で認められる。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  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Cl}^-$  イオン濃度の低下を伴う尿量の減少を来すが、血中電解質濃度には影響を与えない。

### IX-2. 毒性

その他の特殊毒性としてジクロフェナクナトリウムテープで皮膚刺激性試験、分解生成物の皮膚感作性試験が実施されたのみで、以下は主にジクロフェナクナトリウム軟膏での試験結果である。なお、ヒトで角層内ジクロフェナク濃度をジクロフェナクナトリウムテープと 1%ジクロフェナクナトリウム軟膏で比較した試験において、テープと軟膏は生物学的に同等と判断された。

#### (1) 単回投与毒性試験

##### ジクロフェナクナトリウム軟膏

ラット背部を除毛し(4×4cm)、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。60mg/kg 群の雌と 120mg/kg 群の雌雄に死亡がみられた。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、死亡例では潰瘍の穿孔、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 ( $\text{LD}_{50}$  値) はジクロフェナクナトリウムとして 120mg/kg(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

##### ジクロフェナクナトリウム軟膏

ラット背部を除毛し(4×4cm)、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、消瘦、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

ジクロフェナクナトリウムテープとしての該当資料なし。

[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児の外表、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、出生児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、胎児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

##### ジクロフェナクナトリウムテープ

ウサギ皮膚一次刺激性試験(健常皮膚及び損傷皮膚に24時間貼付し、1、24、48及び72時間後に観察)、ウサギ14日間累積皮膚刺激性試験(健常皮膚及び損傷皮膚に6時間貼付し、30±10分後の観察を14日間繰り返した)、劣化製剤のウサギ皮膚一次刺激性試験(50℃、3ヵ月保存の劣化製剤を健常皮膚及び損傷皮膚に24時間貼付し、1、24、48及び72時間後に観察)、分解生成物のモルモット皮膚感作性試験(分解生成物であるジクロフェナクカプリル酸プロピレングリコールエステル及びジクロフェナクメントールエステルを感作誘導した後に経皮投与し、24、48及び72時間後に観察)を実施した結果、本剤は基剤に起因する弱い皮膚一次刺激がみられたが累積刺激性はなく、劣化製剤での刺激性も本剤と差は認められなかった。また、分解生成物による皮膚感作性も認められなかった。

##### 1%ジクロフェナクナトリウム軟膏

モルモット皮膚感作性試験(感作22日目に24時間塗布し、誘発48時間後に観察)、モルモット皮膚光感作性試験(光感作22日目に塗布及び紫外線照射し、24及び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時間目の観察)、ウサギ眼粘膜刺激性試験(下眼瞼嚢に点眼し、1、24、48、72及び96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及び72時間後に観察)、劣化製剤(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、劣化製剤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、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：2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。）
X-2.	貯法・保存条件	室温保存（遮光した気密容器）
X-3.	薬剤取扱い上の注意点	特になし
X-4.	承認条件	なし
X-5.	包装	ボルタレンテープ 15mg：アルミ袋 7枚×10、7枚×100 ボルタレンテープ 30mg：アルミ袋 7枚×10、7枚×100
X-6.	同一成分・同効薬	同一成分：ボルタレンゲル 1%、 ボルタレンローション 1%、ボルタレン錠 25mg、ボルタレンサポ 12.5mg・ 25mg・50mg、ボルタレン SR カプセル 37.5mg、ナボルテープ 15mg、ナボル テープ L 30mg 等 同効薬：ケトプロフェン、インドメタシン、フルルビプロフェン、フェルビナク等
X-7.	国際誕生年月日	1973年9月8日
X-8.	製造・輸入承認年月日 及び承認番号	1) 承認年月日 ボルタレンテープ 15mg：2008年3月13日（販売名変更による） ボルタレンテープ 30mg：2008年3月13日（販売名変更による） 2) 承認番号 ボルタレンテープ 15mg：22000AMX00653000（販売名変更による） ボルタレンテープ 30mg：22000AMX00708000（販売名変更による） ＜参考＞旧販売名 ボルタレンテープ：承認年月日 2004年2月27日、承認番号：21600AMZ00425000 ボルタレンテープ L：承認年月日 2006年3月15日、承認番号：21800AMZ10211000
X-9.	薬価基準収載年月日	ボルタレンテープ 15mg、ボルタレンテープ 30mg：2008年6月20日 ＜参考＞旧販売名 ボルタレンテープ：2004年6月25日 ボルタレンテープ L：2006年7月7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	ボルタレンテープ 15mg：2008年6月17日（薬食発第 0617009 号） 承認事項に変更なし ボルタレンテープ 30mg：該当しない
X-12.	再審査期間	ボルタレンテープ 15mg：2004年2月27日～2006年1月17日 ボルタレンテープ 30mg：該当しない
X-13.	長期投与の可否	厚生労働省告示第 97 号（平成 20 年 3 月 19 日付）に基づき、投与期間に上限が設けら れている医薬品に該当しない。
X-14.	厚生労働省薬価基準収 載の医薬品コード	ボルタレンテープ 15mg：2649734S1074 ボルタレンテープ 30mg：2649734S2070
X-15.	保険給付上の注意	なし

## X I. 文献

### X I-1. 引用文献

- |   | 社内文献No.     |
|---|-------------|
| 1) 社内資料：安全性及び薬物動態の検討(健康成人男子)  | (VOLU00248) |
| 2) 社内資料：皮膚安全性試験(健康成人男子)   | (VOLU00234) |
| 3) 社内資料：第 I 相単回投与試験(経口剤との比較)  | (VOLU00197) |
| 4) 社内資料：第 I 相単回投与試験   | (VOLU00198) |
| 5) 社内資料：第 I 相高齢者単回投与試験  | (VOLU00200) |
| 6) 社内資料：第 I 相反復投与試験   | (VOLU00199) |
| 7) 社内資料：変形性膝関節症に対する用量設定試験(後期第 II 相)   | (VOLU00202) |
| 8) 青木虎吉ほか：臨床医薬 16(4), 427, 2000   | (VOLJ01689) |
| 9) 青木虎吉ほか：臨床医薬 16(4), 445, 2000   | (VOLJ01690) |
| 10) 青木虎吉ほか：臨床医薬 16(4), 469, 2000  | (VOLJ01691) |
| 11) 青木虎吉ほか：臨床医薬 16(4), 489, 2000  | (VOLJ01692) |
| 12) 長屋郁郎ほか：臨床医薬 16(4), 505, 2000  | (VOLJ01693) |
| 13) 社内資料：カラゲニン誘発足趾浮腫(プロスタグランジンE <sub>2</sub> 産生に対する作用)  | (VOLU00189) |
| 14) 社内資料：カラゲニン誘発足趾浮腫(ジクロフェナクナトリウム軟膏との比較)  | (VOLU00225) |
| 15) 社内資料：マスタード誘発足趾浮腫(ジクロフェナクナトリウム軟膏との比較)  | (VOLU00227) |
| 16) 社内資料：アジュバント関節炎(ジクロフェナクナトリウム軟膏との比較)  | (VOLU00228) |
| 17) 社内資料：ビール酵母誘発炎症性疼痛(ジクロフェナクナトリウム軟膏との比較)   | (VOLU00230) |
| 18) Willis, J.V. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 16(6), 405, 1979   | (VOLM00533) |
| 19) Riess, W. et al. : Scand. J. Rheum. Suppl. 22, 17, 1978   | (VOLM00346) |
| 20) Sioufi, A. et al. : Voltaren-New Findings. Proc. of an Internat. Symp. on Voltaren held in Paris on 22nd June 1981 during the 15th Internat. Congr. of Rheumat. Ed. by E. Kass.; Berne etc., Huber, pp. 19-30, 1982 年 | (VOLM00813) |
| 21) 社内資料：皮膚薬物動態試験(健康成人男子)   | (VOLU00232) |
| 22) 社内資料：ヘアレスラット・血漿中及び筋肉中薬物動態濃度(ジクロフェナクナトリウム軟膏との比較)   | (VOLU00233) |
| 23) 吉田 浩ほか：臨床医薬 16(4), 393, 2000  | (VOLJ01686) |
| 24) 千葉 寛ほか：日本薬学会 第115年会講演要旨集3 p. 14, 1995年  | (VOLJ00964) |

### X I-2. その他の参考文献

該当資料なし

## X II. 参考資料

### X II-1. 主な外国での発売状況

ボルタレンテープ 15mg 及びボルタレンテープ 30mg は本邦で開発された製剤で、外国では発売されていない。

### XIII. 備考

XIII-1. その他の関連資料 | ボルタレンテープ 15mg 及びボルタレンテープ 30mg のライナー及び包装の表示

(1) ボルタレンテープ 15mg のライナー (7×10cm)



ボルタレンテープ 30mg のライナー (10×14cm)



(2) ボルタレンテープ 15mg の包装 (アルミ袋)  
<表面>



ボルタレンテープ 30mg の包装 (アルミ袋)  
<表面>



<裏面>



<裏面>





**ノバルティス ファーマ株式会社**  
東京都港区虎ノ門 1-23-1

VOT00008ZG0001  
2021年2月改訂