

徐放性鎮痛・抗炎症剤

劇薬、処方箋医薬品^(注)

ジクロフェナクナトリウム徐放カプセル

ジクロフェナクNa徐放カプセル37.5mg「ZE」

DICLOFENAC SODIUM SR CAPSULES

貯法：室温保存

有効期間：3年

注)注意-医師等の処方箋により使用すること

承認番号 23000AMX00517000

販売開始 1996年7月

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 消化性潰瘍のある患者〔消化性潰瘍を悪化させる。〕[9.1.2、9.1.13 参照]
- 重篤な血液の異常のある患者〔血液の異常を悪化させるおそれがある。〕[9.1.3、11.1.4 参照]
- 重篤な腎機能障害のある患者[9.2.1、9.2.2、11.1.6 参照]
- 重篤な肝機能障害のある患者[8.3、9.3.1、9.3.2、11.1.11 参照]
- 重篤な高血圧症のある患者[9.1.5 参照]
- 重篤な心機能不全のある患者[9.1.6、11.1.9 参照]
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- アスピリン喘息（非ステロイド性消炎鎮痛剤等により誘発される喘息発作）又はその既往歴のある患者〔重症喘息発作を誘発する。〕[9.1.8、11.1.7 参照]
- 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5.1、9.5.2 参照]
- トリアムテレンを投与中の患者[10.1 参照]

与後の患者の状態に十分注意すること。[9.1.1、9.8、11.1.1 参照]

- 重篤な肝機能障害があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察すること。特に連用する場合は定期的に肝機能検査を行うことが望ましい。[2.4、9.3.1、9.3.2、11.1.11 参照]
- 本剤投与中に眠気、めまい、霧視を訴える患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように十分注意すること。
- 慢性疾患（関節リウマチ、変形性関節症等）に対し本剤を用いる場合には、次の事項を考慮すること。
 - 長期投与する場合には、定期的に尿検査、血液検査及び肝機能検査等を行うこと。
 - 薬物療法以外の療法も考慮すること。

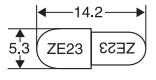
9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 合併症・既往歴等のある患者
 - 消耗性疾患の患者
過度の体温下降・血圧低下によるショック症状があらわれやすい。[8.2、11.1.1 参照]
 - 消化性潰瘍の既往歴のある患者
消化性潰瘍を再発させることがある。[2.1、11.1.2、11.1.3 参照]
 - 血液の異常又はその既往歴のある患者（重篤な血液の異常のある患者を除く）
血液の異常を悪化又は再発させるおそれがある。[2.2、11.1.4 参照]
 - 出血傾向のある患者
血小板機能異常が起こることがあるため出血傾向を助長するおそれがある。
 - 高血圧症のある患者（重篤な高血圧症のある患者を除く）
プロスタグランジン合成阻害作用に基づく Na・水分貯留傾向があるため血圧をさらに上昇させるおそれがある。[2.5 参照]
 - 心機能障害のある患者（重篤な心機能不全のある患者を除く）
プロスタグランジン合成阻害作用に基づく Na・水分貯留傾向があるため心機能を悪化させるおそれがある。[2.6、11.1.9 参照]
 - SLE（全身性エリテマトーデス）の患者
SLE 症状（腎機能障害等）を悪化させるおそれがある。[11.1.10 参照]
 - 気管支喘息のある患者（アスピリン喘息又はその既往歴のある患者を除く）
アスピリン喘息でないことを十分に確認すること。気管支喘息の患者の中にはアスピリン喘息患者も含まれている可能性があり、それらの患者では重篤な喘息発作を誘発させることがある。[2.8、11.1.7 参照]
 - 潰瘍性大腸炎の患者
症状が悪化したとの報告がある。
 - クローン病の患者
症状が悪化したとの報告がある。
 - 消化管手術後の患者
消化管縫合不全を起こすおそれがある。
 - 食道通過障害のある患者
食道に停滞し食道潰瘍を起こすおそれがある。[14.2.2 参照]
 - 非ステロイド性消炎鎮痛剤の長期投与による消化性潰瘍のある患者で、本剤の長期投与が必要であり、かつミソプロストールによる治療が行われている患者
本剤を継続投与する場合には、十分経過を観察し、慎重に投与すること。ミソプロストールは非ステロイド性消炎鎮痛剤により

3. 組成・性状**3.1 組成**

| 成分・分量 (1カプセル中) | 日局 ジクロフェナクナトリウム 37.5mg |
|-------------------|---|
| 添加剤 | 白糖、トウモロコシデンプン、ポビドン、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース、没食子酸プロピル、ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、タルク カプセル本体にゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム含有 |

3.2 製剤の性状

| | |
|----------------|---|
| 性状 | 白色の4号硬カプセル剤（徐放カプセル） 白色の速溶性顆粒及び徐放性顆粒を含有 |
| 外形・サイズ (mm) |  |
| 質量 (mg) | 190 |
| 識別コード | ZE23 |

4. 効能又は効果

下記の疾患並びに症状の消炎・鎮痛

関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群

6. 用法及び用量

通常、成人にはジクロフェナクナトリウムとして1回37.5mgを1日2回食後に経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

他の消炎鎮痛剤との併用は避けることが望ましい。

8. 重要な基本的注意

- 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。
- 過度の体温下降、虚脱、四肢冷却等があらわれることがあるので、特に高熱を伴う高齢者又は消耗性疾患の患者においては、投

生じた消化性潰瘍を効能又は効果としているが、ミソプロストールによる治療に抵抗性を示す消化性潰瘍もある。[2.1 参照]

9.1.14 感染症を合併している患者

必要に応じて適切な抗菌剤を併用し、観察を十分に行い慎重に投与すること。感染症を不顕性化するおそれがある。

9.1.15 以下の腎血流量が低下しやすい患者

- ・心機能障害のある患者
- ・利尿剤や腎機能に著しい影響を与える薬剤を投与中の患者
- ・腹水を伴う肝硬変のある患者
- ・大手術後の患者
- ・高齢者

有効循環血液量が低下傾向にあり、腎不全を誘発するおそれがある。[9.8 参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎機能障害のある患者

投与しないこと。腎血流量低下作用により、腎機能障害を悪化させることがある。[2.3、11.1.6 参照]

9.2.2 腎機能障害又はその既往歴のある患者（重篤な腎機能障害のある患者を除く）

腎血流量低下作用により、腎機能障害を悪化又は誘発することがある。[2.3、11.1.6 参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重篤な肝機能障害のある患者

投与しないこと。肝機能障害を悪化させることがある。[2.4、8.3、11.1.11 参照]

9.3.2 肝機能障害又はその既往歴のある患者（重篤な肝機能障害のある患者を除く）

肝機能障害を悪化又は再発させることがある。[2.4、8.3、11.1.11 参照]

9.5 妊婦

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。妊娠中の投与で、胎児に動脈管収縮・閉鎖、徐脈、羊水過少が起きたとの報告があり、胎児の死亡例も報告されている。また、分娩に近い時期での投与で、胎児循環持続症（PFC）、動脈管開存、新生児肺高血圧、乏尿が起きたとの報告があり、新生児の死亡例も報告されている。[2.9 参照]

9.5.2 子宮収縮を抑制することがある。[2.9 参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。母乳中へ移行することが報告されている。

9.7 小児等

ジクロフェナクナトリウム製剤を解熱目的で投与後にライ症候群を発症したとの報告があり、また、同効類薬（サリチル酸系医薬品）とライ症候群との関連性を示す海外の疫学調査報告がある。（ライ症候群：水痘、インフルエンザ等のウイルス性疾患の先行後、激しい嘔吐、意識障害、痙攣（急性脳浮腫）と肝臓ほか諸臓器の脂肪沈着、ミトコンドリア変形、AST、ALT、LDH、CKの急激な上昇、高アンモニア血症、低プロトロンビン血症、低血糖等の症状が短期間に発現する高死亡率の病態）

9.8 高齢者

少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。副作用、特に過度の体温下降・血圧低下によるショック症状があらわれやすい。[8.2、9.1.15、11.1.1 参照]

10. 相互作用

本剤は主に代謝酵素 CYP2C9 で代謝される。

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|-----------------------------|---------------------|--|
| トリアムテレン（トリテレン） [2.10 参照] | 急性腎障害があらわれたとの報告がある。 | 本剤の腎プロスタグランジン合成阻害作用により、トリアムテレンの腎機能障害を増大すると考えられる。 |

10.2 併用注意（併用に注意すること）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|----------------------------|----------------------------|---------------------------------|
| CYP2C9 を阻害する薬剤 ポリコナゾール等 | 本剤の Cmax と AUC が増加することがある。 | これらの薬剤は本剤の代謝酵素である CYP2C9 を阻害する。 |

| 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。 |
| リチウム 強心配糖体 ジゴキシン等 メトトレキサート | これらの薬剤の血中濃度を高め、その作用を増強することがある。必要に応じて、これらの薬剤の用量を調節する。 | 本剤の腎プロスタグランジン合成阻害作用により、これらの薬剤の腎クリアランスが低下するためと考えられる。 |
| アスピリン | 相互に作用が减弱されることがある。 | アスピリンは本剤の血漿蛋白結合を減少させ、血漿クリアランスを増加させることにより、その血中濃度を減少させる。逆に、本剤により、アスピリンの尿中排泄量が増加するとの報告がある。 |
| アスピリン | 消化器系の副作用を増強させるおそれがある。 | 両剤とも消化管の障害作用をもつため、併用した場合その影響が大きくなるおそれがある。 |
| 非ステロイド性消炎鎮痛剤 | 相互に胃腸障害等が増強されることがある。 | 両剤とも消化管の障害作用をもつため、併用した場合その影響が大きくなるおそれがある。 |
| 副腎皮質ステロイド剤 プレドニゾロン等 | 相互に副作用、特に胃腸障害等が増強されることがある。 | 両剤とも消化管の障害作用をもつため、併用した場合その影響が大きくなるおそれがある。 |
| 降圧剤 β-遮断剤 ACE 阻害剤 アンジオテンシン II 受容体拮抗剤等 | これらの薬剤の降圧作用を减弱することがあるので、用量に注意すること。 | 本剤の腎プロスタグランジン合成阻害作用により、これらの薬剤の血圧低下作用を减弱するおそれがある。 |
| 降圧剤 β-遮断剤 ACE 阻害剤 アンジオテンシン II 受容体拮抗剤等 | 腎機能を悪化させるおそれがある。 | プロスタグランジン合成阻害作用により、腎血流量が低下するためと考えられる。危険因子：高齢者 |
| 利尿剤 ヒドロクロチアジド フロセミド等 | これらの薬剤の作用を减弱させることがある。利尿効果、血圧を観察し、必要に応じてこれらの薬剤の増量を考慮する。 | 本剤の腎プロスタグランジン合成阻害作用により、これらの薬剤の利尿効果を减弱するおそれがある。 |
| カリウム保持性利尿剤 スピロラクトン カンレノ酸 抗アルドステロン剤 エプレレノン | これらの薬剤の作用を减弱させることがある。また、腎機能障害患者における重篤の高カリウム血症が発現するおそれがある。 | プロスタグランジン産生が抑制されることによって、ナトリウム貯留作用による降圧作用の减弱、カリウム貯留作用による血清カリウム値の上昇が起こると考えられる。危険因子：腎機能障害 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|--|---|---|
| 抗凝血剤及び抗血小板薬 ワルファリン レピパリン クロピドグレル エノキサパリン等 デフィプロチド | 出血の危険性が增大するとの報告がある。血液凝固能検査等出血管理を十分に行う。 | 本剤の血小板機能阻害作用とこれらの薬剤の作用により、出血の危険性が増大する。 |
| シクロスポリン | シクロスポリンによる腎機能障害を増強するとの報告がある。腎機能を定期的にモニターしながら慎重に投与する。 | 機序は十分解明されていないが、本剤はシクロスポリンによる腎機能障害に対して保護的な作用を有するプロスタグランジンの合成を阻害し、腎機能障害を増大すると考えられる。 |
| シクロスポリン | 高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。 | 高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。 |
| ドロスピレノン・エチニルエストラジオール | 高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。 | 高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。 |
| コレステラミン | 本剤の血中濃度が低下するおそれがある。コレステラミンによる吸収阻害を避けるため、コレステラミン投与前4時間若しくは投与後4~6時間以上、又は可能な限り間隔をあけて慎重に投与すること。 | コレステラミンは陰イオン交換樹脂であり、消化管内で胆汁酸、陰イオン性物質や酸性物質等と結合してその吸収を遅延・抑制させる。 |
| 選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI) フルボキサミン パロキセチン | 消化管出血があらわれることがあるので、注意して投与すること。 | これらの薬剤の投与により血小板凝集が阻害され、併用により出血傾向が増強すると考えられる。 |

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

ショック（胸内苦悶、冷汗、呼吸困難、四肢冷却、血圧低下、意識障害等）、アナフィラキシー（蕁麻疹、血管浮腫、呼吸困難等）があらわれることがある。[8.2、9.1.1、9.8 参照]

11.1.2 出血性ショック又は穿孔を伴う消化管潰瘍（いずれも頻度不明）

[9.1.2 参照]

11.1.3 消化管の狭窄・閉塞（頻度不明）

消化管の潰瘍に伴い、狭窄・閉塞があらわれることがある。[9.1.2 参照]

11.1.4 再生不良性貧血、溶血性貧血、無顆粒球症、血小板減少（いずれも頻度不明）

[2.2、9.1.3 参照]

11.1.5 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、紅皮症（剥脱性皮膚炎）（いずれも頻度不明）

11.1.6 急性腎障害（間質性腎炎、腎乳頭壊死等）、ネフローゼ症候群（いずれも頻度不明）

乏尿、血尿、尿蛋白、BUN・血中クレアチニン上昇、高カリウム血症、低アルブミン血症等があらわれることがある。[2.3、9.2.1、9.2.2 参照]

11.1.7 重症喘息発作（アスピリン喘息）（頻度不明）

[2.8、9.1.8 参照]

11.1.8 間質性肺炎（頻度不明）

11.1.9 うっ血性心不全、心筋梗塞（いずれも頻度不明）

[2.6、9.1.6 参照]

11.1.10 無菌性髄膜炎（頻度不明）

項部硬直、発熱、頭痛、悪心・嘔吐あるいは意識混濁等があらわれることがある。特にSLE又は混合性結合組織病等のある患者では注意すること。[9.1.7 参照]

11.1.11 重篤な肝機能障害（頻度不明）

肝機能障害（劇症肝炎、広範な肝壊死等）に先行して、あるいは同時に急激な意識障害があらわれることがある。[2.4、8.3、9.3.1、9.3.2 参照]

11.1.12 急性脳症（頻度不明）

かぜ様症状に引き続き、激しい嘔吐、意識障害、痙攣等の異常が認められた場合には、ライ症候群の可能性を考慮すること。

11.1.13 横紋筋融解症（頻度不明）

急激な腎機能悪化を伴うことがある。筋肉痛、脱力感、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれることがある。

11.1.14 脳血管障害（頻度不明）

11.2 その他の副作用

| | 1%~5%未満 | 1%未満 | 頻度不明 |
|-------|----------------|-----------------------------------|--|
| 消化器 | 悪心・嘔吐、胃部不快感、胃痛 | 食欲不振、下痢、口内炎、腹痛、消化性潰瘍、便秘、口角炎、軟便、口渇 | 胃腸出血、胃炎、小腸・大腸の潰瘍、出血性大腸炎、クローン病又は潰瘍性大腸炎の悪化、痔炎、食道障害、吐血、下血 |
| 血液 | — | 貧血、白血球減少、好酸球増多 | 出血傾向、血小板機能低下（出血時間の延長） |
| 肝臓 | — | 肝機能障害、AST・ALT上昇、ALP上昇 | 黄疸 |
| 腎臓 | — | クレアチニン上昇、BUN上昇 | — |
| 皮膚 | — | そう痒症 | 光線過敏症、多形紅斑、紫斑 |
| 過敏症 | — | 発疹、顔面浮腫、潮紅 | 蕁麻疹、喘息発作、アレルギー性紫斑、血管浮腫 |
| 精神神経系 | — | 眠気、頭痛 | 不眠、めまい、神経過敏、しびれ、振戦、錯乱、幻覚、痙攣、抑うつ、不安、記憶障害 |
| 感覚器 | — | — | 視覚異常（霧視等）、耳鳴、味覚障害、聴覚障害 |
| 循環器 | — | — | 血圧上昇、血圧低下、動悸、頻脈 |
| その他 | — | 浮腫、発熱、夜間頻尿、全身けん怠感 | 発汗、脱毛、胸痛、血管炎 |

13. 過量投与

13.1 処置

蛋白結合率が高いため、強制利尿、血液透析等は、ジクロフェナク除去にはそれほど有用ではないと考えられる。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤はかまわずに服用すること。

14.2.2 食道に停留し崩壊すると、食道潰瘍を起こすおそれがあるので、多めの水で服用させ、特に就寝直前の服用等には注意すること。[9.1.12 参照]

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 外国において、肝性ポルフィリン症の患者に投与した場合、急性腹痛、四肢麻痺、意識障害等の急性症状を誘発するおそれがあるとの報告がある。

15.1.2 非ステロイド性消炎鎮痛剤を長期間投与されている女性において、一時的な不妊が認められたとの報告がある¹⁾⁻³⁾。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

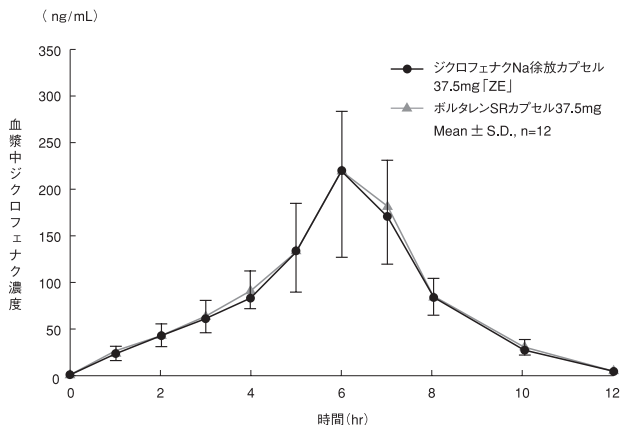
16.1.1 生物学的同等性試験

ジクロフェナクNa徐放カプセル37.5mg [ZE] とボルタレンSRカプセル37.5mgを、クロスオーバー法によりそれぞれ1カプセル(ジクロフェナクナトリウムとして37.5mg)健康成人男子に食後単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ(AUC、C_{max})について統計解析を行った結果、両剤の生物学的同等性が確認された⁴⁾。

薬物動態パラメータ

| | 判定パラメータ | | 参考パラメータ | | |
|----------------------------|-------------------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------|
| | AUC _(0→12) (ng・hr/mL) | C _{max} (ng/mL) | T _{max} (hr) | t _{1/2} (hr) | MRT (hr) |
| ジクロフェナクNa徐放カプセル37.5mg [ZE] | 901.8±211.8 | 223.3±56.5 | 6.2±0.4 | 1.2±0.3 | 5.8±0.3 |
| ボルタレンSRカプセル37.5mg | 937.2±188.1 | 240.2±81.0 | 6.4±0.5 | 1.2±0.2 | 5.8±0.2 |

(Mean±S.D., n=12)



血漿中ジクロフェナク濃度推移

血漿中濃度並びにAUC、C_{max}等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

プロスタグランジン合成阻害作用による抗炎症、鎮痛及び解熱作用が考えられている⁵⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ジクロフェナクナトリウム (Diclofenac Sodium) (JAN)

化学名：Monosodium 2-(2,6-dichlorophenylamino)phenylacetate

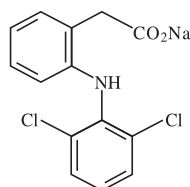
分子式：C₁₄H₁₀Cl₂NNaO₂

分子量：318.13

性状：ジクロフェナクナトリウムは白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。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。吸湿性である。

構造式：



22. 包装

100カプセル [10カプセル (PTP) ×10]

1,000カプセル [10カプセル (PTP) ×100]

23. 主要文献

- 1) Akil M, et al.: Br J Rheumatol. 1996; 35 (1) : 76-78
- 2) Smith G, et al.: Br J Rheumatol. 1996; 35(5) : 458-462
- 3) Mendonca LLF, et al.: Rheumatology. 2000; 39 (8) : 880-882
- 4) 社内資料: 生物学的同等性試験
- 5) Menassé R, et al.: Scand J Rheumatol. 1978; Suppl. 22: 5-16

24. 文献請求先及び問い合わせ先

全星薬品工業株式会社 医薬情報部
〒545-0051 大阪市阿倍野区旭町1-2-7
☎ 0120-189-228
TEL 06-6630-8820
FAX 06-6630-8990

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

全星薬品工業株式会社
大阪市阿倍野区旭町1-2-7

26.2 発売元

全星薬品株式会社
堺市堺区向陵中町2-4-12