

## 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2018（2019年更新版）に準拠して作成

経皮吸収型 持続性疼痛治療剤  
処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

ジクロフェナクナトリウム経皮吸収型製剤

**ジクトル<sup>®</sup>テープ 75mg****ZICTHORU<sup>®</sup>Tapes 75mg**

1枚中 日局ジクロフェナクナトリウム75mg含有

剤形	テープ剤	
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）	
規格・含量	ジクトル <sup>®</sup> テープ 75mg： 1枚中日局ジクロフェナクナトリウム 75mg	
一般名	和名：ジクロフェナクナトリウム（JAN） 洋名：Diclofenac sodium（JAN）	
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日	2021年3月23日
	薬価基準収載年月日	2021年5月19日
	販売開始年月日	2021年5月21日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：久光製薬株式会社	
医薬情報担当者の連絡先		
問い合わせ窓口	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） 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.hisamitsu.co.jp/medical/index.html">https://www.hisamitsu.co.jp/medical/index.html</a>	

®：登録商標

本IFは2024年10月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ

(<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。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、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「X II. 参考資料」、「X III. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

## 4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規制や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>	<b>VII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> ..	<b>69</b>
1. 開発の経緯.....	1	1. 警告内容とその理由.....	69
2. 製品の治療学的特性.....	2	2. 禁忌内容とその理由.....	69
3. 製品の製剤学的特性.....	3	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由... 70	70
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	3	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由... 70	70
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	3	5. 重要な基本的注意とその理由.....	70
6. RMP の概要.....	4	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	71
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>5</b>	7. 相互作用.....	74
1. 販売名.....	5	8. 副作用.....	76
2. 一般名.....	5	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	79
3. 構造式又は示性式.....	5	10. 過量投与.....	79
4. 分子式及び分子量.....	5	11. 適用上の注意.....	79
5. 化学名（命名法）又は本質.....	5	12. その他の注意.....	80
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	5	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	<b>81</b>
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>6</b>	1. 薬理試験.....	81
1. 物理化学的性質.....	6	2. 毒性試験.....	81
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	6	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	<b>83</b>
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	6	1. 規制区分.....	83
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>7</b>	2. 有効期間.....	83
1. 剤形.....	7	3. 包装状態での貯法.....	83
2. 製剤の組成.....	7	4. 取扱い上の注意.....	83
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	8	5. 患者向け資材.....	83
4. 力価.....	8	6. 同一成分・同効薬.....	83
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	8	7. 国際誕生年月日.....	83
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	9	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 記載年月日、販売開始年月日.....	83
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	10	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加 等の年月日及びその内容.....	83
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	10	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びそ の内容.....	84
9. 溶出性.....	10	11. 再審査期間.....	84
10. 容器・包装.....	10	12. 投薬期間制限に関する情報.....	84
11. 別途提供される資材類.....	11	13. 各種コード.....	84
12. その他.....	11	14. 保険給付上の注意.....	84
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>12</b>	<b>XI. 文献</b> .....	<b>85</b>
1. 効能又は効果.....	12	1. 引用文献.....	85
2. 効能又は効果に関連する注意.....	12	2. その他の参考文献.....	87
3. 用法及び用量.....	12	<b>XII. 参考資料</b> .....	<b>88</b>
4. 用法及び用量に関連する注意.....	14	1. 主な外国での発売状況.....	88
5. 臨床成績.....	14	2. 海外における臨床支援情報.....	88
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>55</b>	<b>XIII. 備考</b> .....	<b>92</b>
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群...55	55	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報.....	92
2. 薬理作用.....	55	2. その他の関連資料.....	92
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>59</b>		
1. 血中濃度の推移.....	59		
2. 薬物速度論的パラメータ.....	61		
3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	61		
4. 吸収.....	62		
5. 分布.....	63		
6. 代謝.....	65		
7. 排泄.....	67		
8. トランスポーターに関する情報.....	67		
9. 透析等による除去率.....	68		
10. 特定の背景を有する患者.....	68		
11. その他.....	68		

## 略語表

略語	略語内容
[ <sup>14</sup> C]	Carbon 14 : C の放射性同位体
3'-OH DF	ジクロフェナク代謝物 3'-hydroxydiclofenac : 3'-水酸化ジクロフェナク
3'-OH-4'-methoxy DF	ジクロフェナク代謝物 3'-hydroxy-4'-methoxydiclofenac : 3'-水酸化-4'-メトキシジクロフェナク
4',5-OH DF	ジクロフェナク代謝物 4',5-hydroxydiclofenac : 4',5-水酸化ジクロフェナク
4'-OH DF	ジクロフェナク代謝物 4'-hydroxydiclofenac : 4'-水酸化ジクロフェナク
5-OH DF	ジクロフェナク代謝物 5-hydroxydiclofenac : 5-水酸化ジクロフェナク
ADL	activities of daily living : 日常生活動作
ALP	alkaline phosphatase : アルカリホスファターゼ
ALT	L-alanine: 2-oxoglutarate aminotransferase : アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	L-aspartate: 2-oxoglutarate aminotransferase : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血中濃度-時間曲線下面積
AUC <sub>0-24</sub>	0~24 時間までの血中濃度-時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein : 乳癌耐性蛋白質
BS-POP	Brief Scale for Psychiatric Problems in Orthopedic Patients : 整形外科疾患における精神医学的問題を見つけるための簡易問診票
BUN	blood urea nitrogen : 血液尿素窒素
CK	creatine kinase : クレアチンキナーゼ
CL/F	apparent total body clearance : 静脈内投与以外の投与経路におけるクリアランス
C <sub>max</sub>	単回又は反復投与時における最高血中濃度
COX	cyclooxygenase : シクロオキシゲナーゼ
COX-2	cyclooxygenase-2 : シクロオキシゲナーゼ-2
CYP	cytochrome P450 : チトクローム P450
DMSO	dimethyl sulfoxide : ジメチルスルホキシド
FAS	full analysis set : 最大の解析対象集団
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase : γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HP-3150	ジクロフェナクナトリウムを 1cm <sup>2</sup> あたり 1.07mg 含有 (1.07mg/cm <sup>2</sup> ) するテープ剤 (申請製剤は、1 枚 (70cm <sup>2</sup> ) 中にジクロフェナクナトリウムを 75mg 含有するテープ剤)
HP-3150-E1	同上 [第 I 相単回投与試験試験及び第 I 相反復投与試験で用いた製剤]
HP-3150-E2	同上 (HP-3150-E1 とは付着性に関与する添加物の含量が異なる製剤) [02 試験及び 05 試験で用いた製剤]
HP-3151	同上 (HP-3150 に香料を追加した製剤) [一変製剤]
IC <sub>50</sub>	50% inhibitory concentration : 50%阻害濃度
ICR	マウス系統名
K <sub>i</sub>	inhibition constant : 阻害定数
LDH	lactate dehydrogenase : 乳酸脱水素酵素
MMRM	mixed modeling repeated measures : 繰り返し測定値に関する混合効果モデル
MRP	multidrug resistance-associated protein : 多剤耐性関連蛋白
NSAIDs	non-steroidal anti-inflammatory drugs : 非ステロイド性抗炎症薬
OAT	organic anion transporter : 有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide : 有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter : 有機カチオントランスポーター

略語	略語内容
PAH	para-aminohippuric acid : パラアミノ馬尿酸
PBS	phosphate buffered saline : リン酸緩衝生理食塩液
PGF <sub>2α</sub>	prostaglandin F <sub>2α</sub> : プロスタグランジン F <sub>2α</sub>
P-gp	P-glycoprotein : P-糖蛋白
QOL	quality of life : 生活の質
RDQ	Roland-Morris Disability Questionnaire : 腰痛特異的 QOL 尺度
T/P	血漿中放射能度に対する組織中放射濃度の比
t <sub>1/2</sub>	log 濃度-時間曲線における終末相の傾き ( $\lambda_z$ ) から算出した消失半減期
TEA	tetraethylammonium : テトラエチルアンモニウム
t <sub>max</sub>	最高血中濃度到達時間
UGT	UDP-glucuronosyltransferase : UDP-グルクロン酸転移酵素
V/F	apparent distribution volumu : 見かけの分布容積
VAS	visual analog scale : 視覚アナログスケール

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

### ① 〈各種がんにおける鎮痛〉開発の経緯

ジクトル®テープ75mg（以下、本剤）はジクロフェナクナトリウムを有効成分とする久光製薬株式会社（以下、当社）が開発した経皮吸収型製剤である。

ジクロフェナクナトリウムは、1965年にスイスのCIBA-GEIGY社にて開発されたフェニル酢酸系の非ステロイド性抗炎症薬（以下、NSAIDs）であり、シクロオキシゲナーゼ（以下、COX）を阻害することで鎮痛作用及び抗炎症作用を示す<sup>1,2)</sup>。他のNSAIDsと比較してジクロフェナクナトリウムは、主に炎症部位で発現が誘導されるCOX-2阻害活性が高いことが示されている<sup>3)</sup>。本邦においては1974年に錠剤が発売されて以降、坐剤、点眼剤、徐放性カプセル剤、ゲル剤、注腸剤、テープ剤、パップ剤、ローション剤及びクリーム剤が販売されており、広く疼痛性疾患に用いられているが、がん疼痛の効能・効果を有するジクロフェナクナトリウム製剤は販売されていない。

NSAIDs等の非オピオイド鎮痛薬は、「がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン（2020年版）」において、軽度のがん疼痛に対する導入薬として推奨され、中等度から高度のがん疼痛に対しては、オピオイド鎮痛薬が投与されているにもかかわらず、十分な鎮痛効果が得られない、又は有害作用のためオピオイド鎮痛薬を増量できない場合などには、非オピオイド鎮痛薬とオピオイド鎮痛薬の併用も推奨されている<sup>4)</sup>。本邦における、がん疼痛に対する鎮痛の効能・効果を有する非オピオイド鎮痛薬は、経口剤、注射剤のみであり、ジクロフェナクナトリウムを含むNSAIDsに限れば注射剤のみである。がん患者において、悪心・嘔吐、嚥下困難、消化管閉塞などの症状や、抗がん剤の有害事象である悪心・嘔吐により嚥下又は消化できない場合など、経口剤による治療が困難になることがあり、注射剤は、穿刺時に苦痛が生じること、持続投与を行う場合には拘束的になること及び患者自身又は介護者が投与することができない等の解決すべき課題がある。これらの課題を解決するために経皮吸収型製剤が新たな治療の選択肢になり得ると考えた。

本剤は経皮吸収型製剤であり、1日1回の貼付で、24時間安定した血漿中薬物濃度を維持し、痛みを持続的に抑える効果が期待できる。また、経口剤の投与が困難な患者にも投与が可能であり、悪心や嘔吐、嚥下困難、消化管閉塞などがみられるがん疼痛患者や、抗がん剤の有害事象である悪心・嘔吐により嚥下又は消化できないがん疼痛患者において有用な製剤であると考えられる。加えて、患者の服薬状況が家族及び介護者にも目視で確認できること（貼付忘れや過剰投与の防止）、食事による投与タイミングの制限がないことで服薬アドヒアランス向上も期待できる。

以上のことから、当社は、強い抗炎症及び鎮痛作用を有し、長年にわたり臨床現場で使用されているジクロフェナクナトリウムを有効成分とする持続性がん疼痛治療剤である本剤の開発に着手し、がん患者に対する臨床試験において有効性及び安全性が確認されたことから、本剤は2021年3月に製造販売承認を取得した。

### ② 〈腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱鞘炎における鎮痛・消炎〉効能又は効果追加の経緯

腰痛症に対する治療法としては手術、物理・装具療法、運動療法及び薬物療法等があり<sup>5)</sup>、薬物療法ではNSAIDs、Caチャンネル $\alpha_2\delta$ リガンド、オピオイド等が用いられており、対症療法としてNSAIDsの使用が推奨されている<sup>6)</sup>。また、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱鞘炎の薬物療法においてもNSAIDsが一般的な疼痛治療に位置付けられている<sup>7,8,9,10,11,12,13)</sup>。

NSAIDs製剤は腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱鞘炎（以下、腰痛症等）に対して、経口剤、坐剤、皮膚に使用する外用剤（以下、外用剤）などの剤形が広く使用されており、剤形ごとに以下のような特徴があげられる。

- 経口剤
  - ・投与が簡便で、全身循環血を介して速やかに効果が得られる。
  - ・空腹時を避けて食後に投与するなど、服用する際に食事のタイミングを考慮する必要がある<sup>14,15)</sup>。
  - ・嚥下障害のある患者では服用が困難な場合がある。  
（病院、介護施設では経口摂取している高齢者の平均17～30%程度が嚥下障害者であると報告されている<sup>16)</sup>）
- 坐剤
  - ・薬物が直腸粘膜より速やかに吸収されるため、全身循環血を介した即効性がある。
  - ・食事による吸収の影響がなく、経口投与が困難な患者にも適している。
  - ・挿肛してから薬剤が吸収されるまで約30分程度排便を我慢する必要があり、下痢の場合には使用できない。

- ・坐剤の挿肛は介助が必要なことも少なくない。特に高齢者やADLが低下している患者において一人で挿肛することが不可能なケースでは、患者自身が周囲の負担になってしまっているという社会的苦痛を生じることがある<sup>17)</sup>。

- 外用剤

- ・貼付剤、ゲル剤、クリーム剤など多様な剤形がある。
- ・経皮的に吸収されるため食事による影響がない。
- ・投与局所に作用するものであるため、経口剤に比べて消化管障害等の副作用は少ないが、効果が弱いことが指摘されている<sup>18)</sup>。
- ・既存の外用剤では疼痛局所に投与する必要があるため、貼付剤では同一箇所連続で貼付することになり、貼付と剥離を繰り返すことによる物理的的刺激に起因した接触性皮膚炎などの皮膚刺激が問題視される<sup>19)</sup>。

腰痛症等の疼痛治療において、NSAIDs製剤は上記のような剤形ごとの特徴に応じて使い分けられるが、腰痛症等の効能を有する既存の外用剤は投与局所に作用するもののみであり、経口剤や坐剤のように全身循環血を介して効果を示す全身性の外用剤はない。

本剤は経皮的に吸収され、全身循環血を介して鎮痛効果を発揮するテープ剤である。がん疼痛以外の疼痛疾患においても、全身性NSAIDs製剤の新たな投与経路として治療の選択肢を広げる製剤であると考え、腰痛症等の適応取得を目指し、開発に着手した。

臨床試験の結果、腰痛症等に対する有効性及び安全性が確認されたことから、本剤は2022年6月に「腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱鞘炎における鎮痛・消炎」の効能又は効果追加承認を取得した。

## 2. 製品の治療学的特性

- ① 世界で初めて承認された NSAIDs（成分：ジクロフェナクナトリウム）の経皮吸収型持続性がん疼痛治療剤である。

〔各種がんに伴う疼痛に対し効能又は効果を有する非オピオイド経皮吸収型製剤として（当社調べ）〕

- ② 腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱鞘炎における鎮痛・消炎の効能又は効果を有する外用剤として本邦初の全身性 NSAIDs 製剤である。
- ③ がん疼痛の鎮痛、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱鞘炎における鎮痛・消炎に、有効性を示した。

【がん疼痛：第Ⅲ相比較試験】

- 二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間は、プラセボ群と比較して本剤群で有意な延長を示し、プラセボ群に対する優越性が検証された（ $p = 0.0016$ 、二重盲検期移行時の投与量を層別因子とした層別一般化 Wilcoxon 検定）。（「V. 治療に関する項目」の項参照）
- 二重盲検期における累積効果持続率は、二重盲検期開始後 28 日では本剤群で 80.4%、プラセボ群で 63.3%であった。（「V. 治療に関する項目」の項参照）

【腰痛症：第Ⅲ相比較試験】

- 投与 2 週間後における 3 日間平均 VAS 値のベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して本剤群で有意な低下を示し、プラセボ群に対する優越性が検証された（2 枚投与群： $p = 0.0025$ 、共分散分析）。（「V. 治療に関する項目」の項参照）

【肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱鞘炎：第Ⅲ相比較試験】

- 投与 2 週間後における 3 日間平均 VAS 値のベースラインからの変化量は、本剤群でプラセボ群を上回る改善を示した（最小二乗平均値の群間差-4.10mm；解析計画により、推定された本剤群の最小二乗平均値がプラセボ群を上回る改善を示した場合に本剤の有効性が確認されたと判断した、共分散分析）。（「V. 治療に関する項目」の項参照）

- ④ 1 日 1 回貼付のテープ剤であり、血漿中ジクロフェナク濃度は、投与 7 回目以降に定常状態に到達した。（「V. 治療に関する項目」の項参照）

- ⑤ 安全性

重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、出血性ショック又は穿孔を伴う消化管潰瘍、消化管の狭窄・閉塞、再生不良性貧血、溶血性貧血、無顆粒球症、血小板減少症、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）、急性腎障害（間質性腎炎、腎乳頭壊死等）、ネフローゼ症候群、重症喘息発作（アスピリン喘息）、間質性肺炎、うっ血性心不全、心筋梗塞、無菌性髄膜炎、重篤な肝機能障害、急性脳症、横紋筋融解症、脳血管障害が発現するおそれがある。

また、主な副作用として、5%以上の頻度で適用部位そう痒感、1～5%未満の頻度で適用部位紅斑、ALT 上昇、AST 上昇が報告されている。

### 3. 製品の製剤学的特性

- ① 経皮吸収型製剤のため食前食後を問わず服薬を開始できる。（「V. 治療に関する項目」の項参照）

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	（「I. 6. RMPの概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

#### (1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。（「I. 6. RMPの概要」の項参照）

#### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない



## 6. RMP の概要

### 医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 消化管障害</li> <li>・ 肝機能障害</li> <li>・ 腎機能障害</li> <li>・ アスピリン喘息</li> <li>・ 動脈管収縮等の胎児への有害作用</li> <li>・ ショック、アナフィラキシー</li> <li>・ 再生不良性貧血、溶血性貧血、無顆粒球症、血小板減少症</li> <li>・ 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、紅皮症（剥脱性皮膚炎）</li> <li>・ 間質性肺炎</li> <li>・ 心血管系血栓塞栓性事象</li> <li>・ 無菌性髄膜炎</li> <li>・ 急性脳症</li> <li>・ 横紋筋融解症</li> </ul>	該当なし	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）</li> </ul>
追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 一般使用成績調査（がん疼痛）</li> <li>・ 一般使用成績調査（腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱鞘炎）</li> </ul>
有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 電子化された添付文書による情報提供及び注意喚起</li> <li>・ 患者向医薬品ガイドによる情報提供及び注意喚起</li> </ul>
追加のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 製品（包装袋、ライナー）への適正使用に関する記載</li> </ul>

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

ジクトル<sup>®</sup>テープ 75mg

#### (2) 洋名

ZICTHORU<sup>®</sup> Tapes 75mg

#### (3) 名称の由来

特になし

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

ジクロフェナクナトリウム（JAN）

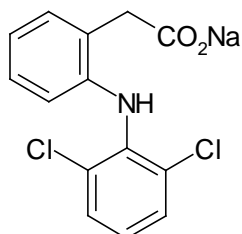
#### (2) 洋名（命名法）

Diclofenac Sodium（JAN）

#### (3) ステム

イブフェナク系抗炎症薬：-ac

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>NNaO<sub>2</sub>

分子量：318.13

### 5. 化学名（命名法）又は本質

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

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード：HP-3150、HP-3151

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 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<sup>20)</sup>。

##### (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<sup>20)</sup>。

##### (3) 吸湿性

吸湿性である。臨界相対湿度：約52%（25℃）<sup>21)</sup>

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：280℃（分解）<sup>21)</sup>

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa=4.0<sup>21)</sup>

##### (6) 分配係数

13.4 [1-オクタノール／水（pH7.4 のリン酸緩衝液）]<sup>22)</sup>

##### (7) その他の主な示性値

該当資料なし

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

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<sup>20)</sup>

- (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

定量法：日本薬局方「ジクロフェナクナトリウム」による<sup>20)</sup>

電位差滴定法

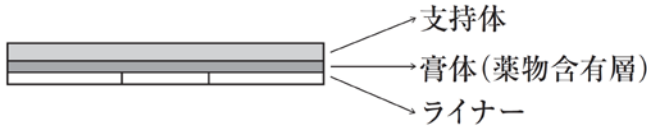
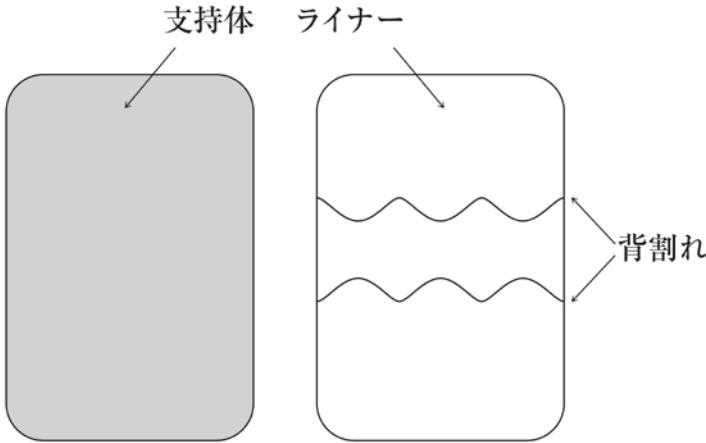
## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

テープ剤

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	ジクトル®テープ75mg
外観・性状	白色～淡黄色の支持体に膏体が展延された長方形のテープ剤である
外形 (模式図)	<p>断面図</p>  <p>支持体 膏体(薬物含有層) ライナー</p> <p>平面図</p>  <p>支持体    ライナー</p> <p>背割れ</p>
大きさ	70mm × 100mm
面積	70cm <sup>2</sup>

#### (3) 識別コード

識別コード	HP308T
記載場所	箱、包装袋

#### (4) 製剤の物性

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ジクトル®テープ 75mg
有効成分	1 枚中日局ジクロフェナクナトリウム 75mg
添加剤	香料（フェニルエチルアルコール）、脂環族飽和炭化水素樹脂、ジメチルスルホキシド、水素添加ロジングリセリンエステル、スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体、ステアリン酸亜鉛、精製オレイン酸、ポリイソブチレン、流動パラフィン（その他 3 成分）

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

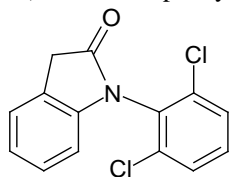
4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

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。

*N*-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one



6. 製剤の各種条件下における安定性

ジクトル<sup>®</sup>テープ 75mg : 1 枚/1 袋

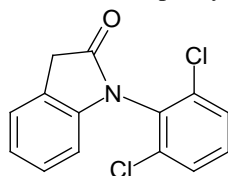
試験項目	保存条件 (温度/湿度/光)	保存 (包装) 形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C±2°C/ 60%RH±5%RH/ 暗所	包装袋 <sup>a)</sup>	24 カ月	規格内 (継続中)
中間的試験	30°C±2°C/ 75%RH±5%RH/ 暗所	包装袋 <sup>a)</sup>	12 カ月	規格内
加速試験	40°C±2°C/ 75%RH±5%RH/ 暗所	包装袋 <sup>a)</sup>	6 カ月	規格外の類縁物質の増加並びに 定量値の低下を認めた。
苛 酷 試 験	温度	包装袋 <sup>a)</sup>	2 カ月	1 カ月で規格外の放出率の増加 を認めた。
			1 カ月	0.5 カ月で規格外の類縁物質の増 加及び放出率の増加を認めた。
	湿度	開封口開放	2 カ月	1 カ月で規格外の放出率の低下 を認めた。
			2 カ月	規格内
	光	未包装	34 日 <sup>b)</sup>	17 日で規格外の放出率の低下を 認めた。
		包装袋 <sup>a)</sup>	34 日 <sup>b)</sup>	規格内

a : 1 枚/包装袋。アルミニウムを主体とした複合フィルム袋である。

b : 総照度 120 万 lux・hr 以上及び総近紫外放射エネルギー200W・h/m<sup>2</sup>以上となる期間。

測定項目 : 性状、確認試験、純度試験 (類縁物質)、製剤均一性、粘着性、放出性、定量

類縁物質 : *N*-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one



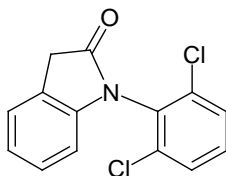
ジクトル<sup>®</sup>テープ 75mg : 7枚/1袋

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	25°C±2°C/ 60%RH±5%RH/ 暗所	開封後 チャック閉じ	2カ月	規格内(継続中)
加速試験	40°C±2°C/ 75%RH±5%RH/ 暗所	包装袋 <sup>a)</sup>	6カ月	規格内
苛酷試験	温度 25°C±2°C/ 90%RH±5%RH/ 暗所	開封後 チャック閉じ	2カ月	2カ月で規格外の放出率の低下を認めた。

a : 7枚/包装袋。アルミニウムを主体とした複合フィルム袋である。

測定項目：性状、確認試験、純度試験(類縁物質)、製剤均一性、粘着性、放出性、定量

類縁物質：N-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one



7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

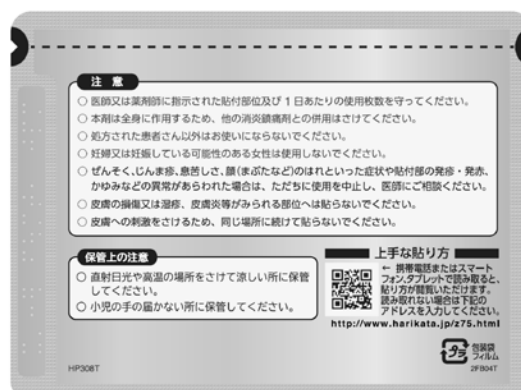
(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

包装袋及びライナーに「指示された貼付部位及び1日使用枚数を守る」旨の注意喚起を記載している。

包装袋(表面) : 1枚/1袋



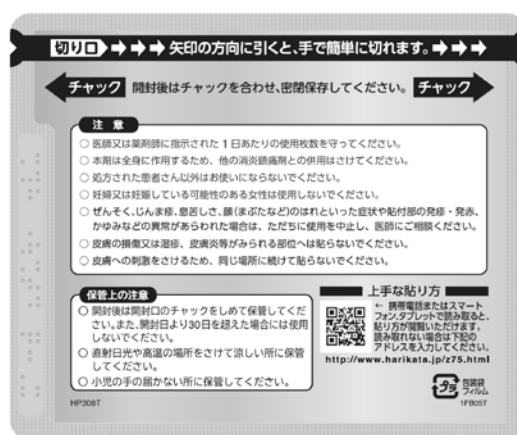
包装袋(裏面) : 1枚/1袋



包装袋（表面）：7枚/1袋



包装袋（裏面）：7枚/1袋



ライナー



## (2) 包装

70枚（1枚/1袋×70袋）

70枚（7枚/1袋×10袋）

## (3) 予備容量

該当しない

## (4) 容器の材質

包装袋：アルミニウムをベースとした複合フィルム袋

## 11. 別途提供される資材類

特になし

## 12. その他

該当しない



## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

- 各種がんにおける鎮痛
- 腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱鞘炎における鎮痛・消炎

### 2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

### 3. 用法及び用量

#### (1)用法及び用量の解説

##### 〈各種がんにおける鎮痛〉

通常、成人に対し、1日1回、2枚（ジクロフェナクナトリウムとして150mg）を胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部に貼付し、1日（約24時間）毎に貼り替える。なお、症状や状態により1日3枚（ジクロフェナクナトリウムとして225mg）に増量できる。

##### 〈腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱鞘炎における鎮痛・消炎〉

通常、成人に対し、1日1回、1枚（ジクロフェナクナトリウムとして75mg）又は2枚（ジクロフェナクナトリウムとして150mg）を胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部に貼付し、1日（約24時間）毎に貼り替える。

#### (2)用法及び用量の設定経緯・根拠

##### 〈各種がんにおける鎮痛〉

##### ①最大用量及び投与回数の検討

本剤の用量は、既承認のジクロフェナクナトリウム錠 25mg（以下、既承認経口剤）の薬物動態パラメータをもとに、既承認経口剤の本邦1日最大承認用量 100mg の曝露量を超えないように設定した結果、本剤は1日最大 225mg まで投与可能と考えた。

また、本剤 225mg を1日1回反復投与した際の AUC は、既承認経口剤の1日用量 100mg を反復投与した際の AUC と同程度と推測された。以上より、本剤は1日1回の投与が適切と考え、本剤の開発においては、入浴等の生活習慣、1日の生活サイクルも考慮し、一貫して投与間隔を24時間（1日1回）とした。

##### ②投与部位の検討

がん疼痛患者を対象とした第Ⅲ相長期投与試験（HP-3150-JP-04 試験）において、投与部位が血漿中ジクロフェナク濃度に与える影響を検討した結果、投与部位ごとの投与量 75mg 換算した血漿中ジクロフェナク濃度（平均値）にばらつきがみられたものの、腰部を基準とした場合、腰部以外の部位に投与された際の血漿中ジクロフェナク濃度の分布は、おおむね腰部と同程度であった。また、投与1週後の剥離後製剤の薬物残存量より算出した投与部位別の治験薬1枚あたりの推定薬物吸収率は同程度であり投与部位の違いによる推定薬物吸収率に大きな違いはなかった（「Ⅶ.薬物動態に関する項目 4. 吸収」の項参照）。以上より、本剤は胸部、腹部、上腕部、背部、腰部、大腿部に投与可能と考えた。

##### ③臨床試験成績による用量の検討

がん疼痛患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相比較試験（HP-3150-JP-03 試験）の結果から、がん疼痛に対する本剤の1日投与量として75mg は鎮痛効果が十分でないものと考えられたため、本剤の開始用量を150mg、最大用量を225mg とし臨床試験を実施した。がん疼痛患者を対象とした第Ⅲ相比較試験（HP-3150-JP-06 試験）において、プラセボ対照ランダム化治療中止デザインにて本剤 150 又は 225mg を胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部等に1日1回反復投与したときの有効性の検証及び安全性の確認を行った結果、主要評価項目である二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間は、プラセボ群と比較して本剤群で有意に延長した。

以上より、本剤の各種がんにおける鎮痛に対する用法及び用量は「通常、成人に対し、1日1回、2枚（ジクロフェナクナトリウムとして150mg）を胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部に貼付し、1日（約24時間）毎に貼り替える。なお、症状や状態により1日3枚（ジクロフェナクナトリウムとして225mg）に増量できる。」とした。

### 〈腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱鞘炎における鎮痛・消炎〉

腰痛症患者を対象に、本剤 75mg から最大 225mg までの任意漸増法を用いた第 II 相探索的試験 (HP-3150-JP-LP01 試験) において本剤群の有効性が確認された。本剤群の最終評価時における平均投与量は 97.67mg であり、投与量の分布は 75mg が 48.4%、150mg が 27.5%、225mg が 24.2% と、半数を超える患者が鎮痛効果不十分で 75mg から増量していた。また、第 II 相探索的試験 (HP-3150-JP-LP01 試験) では投与 2 週間までは増量を行わず、全患者が本剤 75mg 又は本剤プラセボ 1 枚 (75mg 相当) を投与しており、当該時点においても本剤群の有効性が確認された。

第 II 相探索的試験 (HP-3150-JP-LP01 試験) の結果から本剤の 1 日量 75mg と比較して 150mg でより疼痛の改善が期待できると考えられたため、第 III 相用量検討/比較試験 (HP-3150-JP-LP03 試験) では本剤 150mg のプラセボに対する優越性を検証するとともに、第 II 相探索的試験 (HP-3150-JP-LP01 試験) の最終評価時における投与量から示唆された本剤の用量反応を 75mg 及び 150mg の 2 用量で確認することとした。なお、第 II 相探索的試験 (HP-3150-JP-LP01 試験) における本剤群の最終評価時の平均投与量及び投与量の分布より 150mg にて十分な疼痛の改善が期待できると考えられたことから、第 III 相用量検討/比較試験 (HP-3150-JP-LP03 試験) では 225mg の用量は設定しなかった。

腰痛症患者を対象とした第 III 相用量検討/比較試験 (HP-3150-JP-LP03 試験) の主要評価項目の主解析である、投与 2 週間後における 3 日間平均 VAS 値の治療期開始時からの変化量の群間比較においては、本剤 75mg 群及び本剤 150mg 群のいずれにおいてもプラセボ群に対する優越性が検証された。

一方で、投与後早期の VAS 値においては本剤 75mg 群よりも本剤 150mg 群でより大きな改善傾向がみられた。さらに、3 日間平均 VAS 値がベースラインから 15mm 以上改善した患者の割合及び 50% 以上改善した患者の割合は、いずれも本剤 75mg 群より本剤 150mg 群が大きかった。これらの副次解析の指標は、臨床的に意味がある VAS 値の変化量は 15mm 程度であるとの報告<sup>23,24,25,26)</sup>及び、VAS 等の疼痛強度指標における 50% 以上の改善は治療の成功や患者の満足を意味する改善であるとの報告<sup>27,28,29,30)</sup>を参考に設定しており、当該解析結果から本剤は 75mg に比べて 150mg の方が臨床的に意味のある疼痛の改善を示す患者の割合が高いことが示唆された。

安全性では、治療期における有害事象発現割合で投与群間に大きな違いはみられず、150mg までの安全性に臨床で大きな問題はないと考えられた。

腰痛症等の治療においては診断が確定した患者に対して速やかに疼痛の軽減を図ることが重要であり、当該患者における NSAIDs の使用は初期治療より十分な有効性を示す用量を設定することが有益と考えた。このことから、本剤 150mg は初期治療より十分な有効性を示す用量として腰痛症等の患者にとって有益であると考えた。

一方で、本剤の添付文書では急性腎障害や重篤な肝機能障害が注意喚起されており、特に高齢者では副作用の発現の懸念から、少量から開始するなど慎重に使用するよう注意喚起がなされている。第 III 相用量検討/比較試験 (HP-3150-JP-LP03 試験) では重篤な有害事象は認められていないものの、本剤 75mg も用量として設定し、患者の状態に合わせた柔軟な用量選択を可能とすることは有用であると考えた。

以上より、本剤の用量は患者の状態に合わせて選択できるように 75mg と 150mg の 2 用量を設定することが適切と考えた。

また、腰痛症患者を対象とした第 III 相長期投与試験 (HP-3150-JP-LP02 試験) 及び肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱鞘炎患者を対象とした第 III 相比較試験 (HP-3150-JP-LP04 試験) においても本剤 150mg の有効性は良好であり、安全性にも大きな問題は認められなかった。

肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱鞘炎患者に対する本剤 75mg 投与の経験はないものの、これら疾患と腰痛症は類縁疾患であり、第 III 相比較試験 (HP-3150-JP-LP04 試験) において本剤 150mg は、対象疾患によらずプラセボを上回る改善傾向を示したこと、全身作用型の製剤であって腰痛症等の効能・効果を有する既承認の本薬経口剤では対象疾患によらず一律の用法・用量が設定されていることを踏まえ、腰痛症で本剤 150mg と同程度の効果が確認できた本剤 75mg も、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱鞘炎患者に対する有効性が期待できると考えられる。

よって、本剤の腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱鞘炎に対する用法及び用量は「通常、成人に対し、1 日 1 回、1 枚 (ジクロフェナクナトリウムとして 75mg) 又は 2 枚 (ジクロフェナクナトリウムとして 150mg) を胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部に貼付し、1 日 (約 24 時間) 毎に貼り替える。」とした。

#### 4. 用法及び用量に関連する注意

##### 7. 用法及び用量に関連する注意

###### 〈効能共通〉

7.1 本剤投与時は他の全身作用を期待する消炎鎮痛剤との併用は可能な限り避けることとし、やむを得ず併用する場合には、必要最小限の使用にとどめ、患者の状態に十分注意すること。

###### 〈各種がんにおける鎮痛〉

7.2 本剤3枚貼付時の全身曝露量がジクロフェナクナトリウム経口剤の通常用量投与時と同程度に達することから、1日貼付枚数は3枚を超えないこと。

(解説)

AUCにおける本剤3枚の既承認経口剤の1日用量100mgに対する相対的バイオアベイラビリティは約76%であり、本剤3枚を1日1回反復投与した際の全身曝露量は、既承認経口剤の1日用量100mgを反復投与した際と同程度と推測されるため設定した。

#### 5. 臨床成績

##### (1) 臨床データパッケージ

##### ① 〈各種がんにおける鎮痛〉 申請時臨床試験

評価資料

試験番号	開発相試験名	試験デザイン	対象登録例数	投与期間	投与薬剤	貼付部位又は投与経路	評価項目
HP-3150-JP-05	第Ⅲ相単回/反復投与試験	非盲検	健康成人 14例	単回投与期：24時間	HP-3150-E2 150mg	腰背部	薬物動態 安全性
				反復投与期：14日間	本剤 75mg		
HP-3150-JP-03	第Ⅱ/Ⅲ相比較試験	多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、ランダム化治療中止	がん疼痛患者 212例	用量調節期：6～最長22日	本剤 75、150、225mg 漸増投与 (最大225mg/日)	胸部 腹部 上腕部 背部 腰部 大腿部 等	有効性 安全性
				二重盲検期：4週間	本剤 75、150、225mg 又は各プラセボ 固定用量（二重盲検期移行直前と同量）		
HP-3150-JP-06	第Ⅲ相比較試験	多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、ランダム化治療中止	がん疼痛患者 341例	用量調節期：2～最長4週間	本剤 150、225mg 漸増投与 (最大225mg/日)	胸部 腹部 上腕部 背部 腰部 大腿部 等	有効性 安全性
				二重盲検期：4週間	本剤 150、225mg 又は各プラセボ 固定用量（二重盲検期移行直前と同量）		
HP-3150-JP-04	第Ⅲ相長期投与試験	多施設共同、非盲検、非対照	がん疼痛患者 全体：109例 なし※：50例 あり※：59例	最長12週間 なし※：最長12週間 あり※：最長8週間	本剤 75、150、225mg 漸増投与 (最大225mg/日)	胸部 腹部 上腕部 背部 腰部 大腿部 等	安全性 有効性 薬物動態

※：症例登録時のオピオイド鎮痛剤使用の有無

##### 参考資料

試験番号	開発相試験名	試験デザイン	対象登録例数	投与期間	投与薬剤	貼付部位	評価項目
HP-5000-JP-01	国内第Ⅰ相単回投与試験	非盲検 クロスオーバー	健康成人 12例	24時間	HP-3150-E1 150mg、 450mg ジクロフェナクナトリウムカプセル 37.5mg	腰背部 朝食後経口	薬物動態 安全性
HP-3150-JP-02	国内第Ⅰ相反復投与試験	非盲検 並行群間比較	健康成人 32例	14日間	HP-3150-E1 150mg HP-3150-E2 150mg	腰背部	薬物動態 安全性

②〈腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱鞘炎における鎮痛・消炎〉申請時臨床試験

評価資料

試験番号	開発相試験名	試験デザイン	対象登録例数	投与期間	投与薬剤	貼付部位又は投与経路	評価項目
HP-3150-JP-LP05	第Ⅲ相臨床薬理試験	非盲検、実薬対照、ランダム化、並行群間比較	腰痛症患者 32 例	本剤：約 13 時間単回投与 ジクロフェナクナトリウムテープ 15mg：約 13 時間単回投与 ジクロフェナクナトリウム錠 25mg：単回投与	本剤 150mg ジクロフェナクナトリウムテープ 15mg ジクロフェナクナトリウム錠 25mg	本剤患部群：腰部 本剤非患部群：上腕部 ジクロフェナクナトリウムテープ 15mg 群：腰部 ジクロフェナクナトリウム錠 25mg 錠群：経口	組織内濃度
HP-3150-JP-LP01	第Ⅱ相探索的試験	多施設共同、プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、並行群間比較	腰痛症患者 302 例 <sup>※</sup>	4 週間	本剤 75、150、225mg（任意漸増）又は各プラセボ（最大 225mg/日）	胸部 腹部 上腕部 背部 腰部 大腿部 等	有効性 安全性
HP-3150-JP-LP03	第Ⅲ相用量検討/比較試験	多施設共同、プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、並行群間比較	腰痛症患者 538 例 <sup>※</sup>	2 週間	本剤 75、150mg 又は各プラセボ	胸部 腹部 上腕部 背部 腰部 大腿部 等	有効性 安全性
HP-3150-JP-LP04	第Ⅲ相比較試験	多施設共同、プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、並行群間比較	肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱鞘炎患者 155 例 <sup>※</sup>	2 週間	本剤 150mg、プラセボ	胸部 腹部 上腕部 背部 腰部 大腿部 等	有効性 安全性
HP-3150-JP-LP02	第Ⅲ相長期投与試験	多施設共同、非盲検、非対照	腰痛症患者 136 例	最長 52 週間	本剤 150mg	胸部 腹部 上腕部 背部 腰部 大腿部 等	安全性 有効性 薬物動態

※：治療期登録例数

(2) 臨床薬理試験

第Ⅲ相単回/反復投与試験 (HP-3150-JP-05) <sup>31)</sup>

健康成人男性 14 例を対象として、HP-3150-E2（ジクロフェナクナトリウム 150mg 含有）を 24 時間単回投与及び本剤（同 75mg 含有）を 1 日 1 回 14 日間反復投与した結果、バイタルサインの各検査項目（体温、血圧及び脈拍数）において、投与前後の平均値に大きな変化はみられず、12 誘導心電図は全て正常であった。

血液学的検査項目において、入院時検査と治験薬投与後で平均値に大きな変動はみられなかった。血液生化学検査項目では、ALT の平均値が反復投与期において上昇する傾向がみられた。また、CK の平均値が、単回投与期、反復投与期ともに治験薬投与後に低下する傾向がみられた。その他の項目では、入院時検査と治験薬投与後で平均値に大きな変動はみられなかった。

注意：本剤の「各種がんにおける鎮痛」に対して承認されている用法及び用量は「通常、成人に対し、1 日 1 回、2 枚（ジクロフェナクナトリウムとして 150mg）を胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部に貼付し、1 日（約 24 時間）毎に貼り替える。なお、症状や状態により 1 日 3 枚（ジクロフェナクナトリウムとして 225mg）に増量できる。」である。

本剤の「腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱鞘炎における鎮痛・消炎」に対して承認されている用法及び用量は「通常、成人に対し、1 日 1 回、1 枚（ジクロフェナクナトリウムとして 75mg）又は 2 枚（ジクロフェナクナトリウムとして 150mg）を胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部に貼付し、1 日（約 24 時間）毎に貼り替える。」である。

(3) 用量反応探索試験

①がん疼痛：第Ⅱ/Ⅲ相比較試験（HP-3150-JP-03）<sup>32)</sup>

<p>目的</p>	<p>がん疼痛患者を対象に、ランダム化治療中止デザインにて本剤 75mg を 1～3 枚（ジクロフェナクナトリウムとして 75mg～225mg）又は本剤プラセボ 1～3 枚を 1 日 1 回反復経皮投与したときの有効性及び安全性を確認した。</p> <p>注意：本剤の「各種がんにおける鎮痛」に対して承認されている用法及び用量は「通常、成人に対し、1 日 1 回、2 枚（ジクロフェナクナトリウムとして 150mg）を胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部に貼付し、1 日（約 24 時間）毎に貼り替える。なお、症状や状態により 1 日 3 枚（ジクロフェナクナトリウムとして 225mg）に増量できる。」である。</p>														
<p>試験デザイン</p>	<p>多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、ランダム化治療中止</p>														
<p>対象</p>	<p>がん疼痛患者 212 例</p> <table border="1" data-bbox="419 584 1436 728"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">用量調節期 (非盲検)</th> <th colspan="2">二重盲検期</th> </tr> <tr> <th>本剤群</th> <th>プラセボ群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>有効性解析対象例 (FAS)</td> <td>210 例</td> <td>76 例</td> <td>79 例</td> </tr> <tr> <td>安全性解析対象例</td> <td>211 例</td> <td>77 例</td> <td>79 例</td> </tr> </tbody> </table> <p>FAS：full analysis set：最大の解析対象集団</p>		用量調節期 (非盲検)	二重盲検期		本剤群	プラセボ群	有効性解析対象例 (FAS)	210 例	76 例	79 例	安全性解析対象例	211 例	77 例	79 例
	用量調節期 (非盲検)			二重盲検期											
		本剤群	プラセボ群												
有効性解析対象例 (FAS)	210 例	76 例	79 例												
安全性解析対象例	211 例	77 例	79 例												
<p>主な登録基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・年齢が 20 歳以上の患者</li> <li>・がん疼痛に対して非オピオイド鎮痛薬の投与が必要な患者</li> <li>・治験期間中、非オピオイド鎮痛薬のみでのがん疼痛治療の継続が期待される患者</li> </ul>														
<p>主な除外基準</p>	<p>【同意取得時】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・がん疼痛に対して同意取得前 7 日間以内に鎮痛剤が投与されている患者、又は治験薬投与前、投与期間中に治験薬以外の鎮痛剤 [救済措置（レスキュー）としてのアセトアミノフェン及び評価に影響を及ぼさない局所治療目的のものを除く] の投与が予定されている患者</li> <li>・がん疼痛に対して同意取得前 7 日間以内に鎮痛補助剤が投与されている患者、又は治験薬投与前、投与期間中に投与が予定されている患者</li> <li>・同意取得前 7 日から治験薬投与期間中に原疾患に対する治療を用法及び用量の変更なく継続使用ができないと予想される患者</li> </ul> <p>【症例登録時（用量調節期移行時）】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・事前検査時の 1 日を振り返ったときの評価部位における平均的な痛みの程度が VAS 値 20mm 以下もしくは 80mm 以上の患者</li> <li>・事前検査時の痛みの強度尺度の評価が「なし」の患者</li> </ul>														
<p>二重盲検期への移行基準</p>	<p>[二重盲検期への移行基準]</p> <p>用量調節期に以下の基準を全て満たす患者を二重盲検期へ移行可能とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・移行判定日直前 3 日間の VAS 値<sup>a)</sup>の平均値が、事前検査時点の VAS 値と比較して、15mm 以上改善している。</li> <li>・移行判定日を含む直前 3 日間に救済措置（レスキュー）を使用していない。</li> <li>・移行判定日の患者の疼痛改善度の評価が「完全改善」、「著明改善」又は「中等度改善」。</li> </ul> <p>a：VAS 値の欠測があった場合は 1 日のみ欠測を許容した。その際、二重盲検期移行前日の VAS 値は必須とし、2 日間の VAS 値で移行基準判定を行った。また、二重盲検期移行基準の判定には、投与量を変更していない状態での 3 日間の VAS 値を必要とした。</p>														

試験方法	<p>用量調節期（非盲検：6日～最長22日間）において、本剤は1枚より投与を開始し、患者の症状や状態により最大3枚まで投与可とした。二重盲検期（用量固定：4週間）において、二重盲検期移行直前と同量の本剤又は本剤プラセボを1日1回投与した。治験薬は原則として入浴前に剥離し、入浴後に投与した。また、治験期間を通して可能な限り同じ時間帯に貼り替えを行った。貼付部位は胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部等とした。原則として前日とは異なる箇所へ投与し、同一箇所への連続投与とならないようにした。</p> <p><b>【増量基準】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・増量判定日直前3日間のVAS値の平均値が、事前検査時点から15mm以上改善していない。</li> <li>・増量判定日又は増量判定日直前3日間で救済措置（レスキュー）を使用している。</li> <li>・増量判定時の患者の疼痛改善度の評価が「軽度改善」、「不変」、「悪化」の場合。</li> </ul>
評価項目	<p><b>【有効性】</b>          主要評価項目：二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間          鎮痛効果不十分の定義（以下のいずれかを満たした時点）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・二重盲検期において、連続する2日間のVAS値が二重盲検期移行前3日間のVAS値の平均値と比較して、15mmを超えて悪化した場合</li> <li>・二重盲検期において、患者が鎮痛効果不十分を理由に中止を申し出た場合</li> </ul> <p><b>【安全性】</b>          副作用の内容及び発現率 等</p>
評価方法	<p>VASは、患者が1日を振り返ったときの評価部位における平均的な痛みの程度を「患者日誌」に記録した。</p>
解析計画	<p>有効性評価のための主要な解析対象集団はFAS※とした。</p> <p>FASについて、ランダム化後、鎮痛効果不十分となるまでの期間について、Kaplan-Meier曲線を用いて推定し、Log-rank検定（両側有意水準5%）を用いて本剤のプラセボに対する優越性を検証した。鎮痛効果不十分とならなかった症例及び鎮痛効果不十分以外の理由による中止例は打ち切りとして取り扱った。</p> <p>※FAS：full analysis set：最大の解析対象集団</p>
結果	<p><b>有効性</b></p> <p>二重盲検期における累積効果持続率（95%信頼区間）は、本剤群では二重盲検期開始後7日で76.3%（65.1, 84.4）、14日で62.8%（50.9, 72.6）、21日で57.3%（45.3, 67.6）、28日で51.4%（39.5, 62.2）、プラセボ群では7日で66.7%（55.1, 76.0）、14日で57.3%（45.5, 67.5）、21日で53.0%（41.2, 63.5）、28日で50.0%（38.1, 60.7）であった。二重盲検期における本剤群の累積効果持続率は、二重盲検期開始後14日までプラセボ群と比較して高かったが、二重盲検期開始後28日では同程度であった。二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間について、両群間に統計学的な有意差は認められなかった（<math>p=0.5696</math>、Log-rank検定）。</p> <p><b>安全性：副作用</b></p> <p>用量調節期における副作用の発現率は、13.3%（28/211例）であった。最も発現率が高かった副作用は、適用部位そう痒感4.7%（10/211例）であった。死亡に至った副作用は消化管穿孔が1例であった。死亡以外の重篤な副作用は、播種性血管内凝固、アンモニア増加、血小板数減少、肺の悪性新生物が各0.5%（1/211例）であった。投与中止に至った副作用は、播種性血管内凝固、血中クレアチニン増加、血小板数減少、肺の悪性新生物、譫妄が各0.5%（1/211例）であった。</p> <p>二重盲検期における副作用の発現率は、本剤群11.7%（9/77例）、プラセボ群26.6%（21/79例）であった。本剤群において最も発現率が高かった事象は適用部位そう痒感3.9%（3/77例）であった。死亡例は認められなかった。死亡以外の重篤な副作用は、肺塞栓症1.3%（1/77例）であった。投与中止に至った副作用は、上腹部痛が1.3%（1/77例）であった。</p>

②腰痛症：第Ⅱ相探索的試験（HP-3150-JP-LP01）<sup>33)</sup>

<p>目的</p>	<p>腰痛症に対して NSAIDs 又はアセトアミノフェンを投与している患者を対象に、プラセボ対照ランダム化二重盲検比較デザインにて本剤 75mg を 1～3 枚（ジクロフェナクナトリウムとして 75mg～225mg）又は本剤プラセボ 1～3 枚を 1 日 1 回反復経皮投与したときの有効性及び安全性を確認した。</p> <p>注意：本剤の「腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱鞘炎における鎮痛・消炎」に対して承認されている用法及び用量は「通常、成人に対し、1 日 1 回、1 枚（ジクロフェナクナトリウムとして 75mg）又は 2 枚（ジクロフェナクナトリウムとして 150mg）を胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部に貼付し、1 日（約 24 時間）毎に貼り替える。」である。</p>											
<p>試験デザイン</p>	<p>多施設共同、プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、並行群間比較</p>											
<p>対象</p>	<p>腰痛症患者 302 例<sup>※</sup></p> <table border="1" data-bbox="438 577 1273 719"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">治療期（二重盲検）</th> </tr> <tr> <th>本剤群</th> <th>プラセボ群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>有効性解析対象例（FAS）</td> <td>153 例</td> <td>149 例</td> </tr> <tr> <td>安全性解析対象例</td> <td>153 例</td> <td>149 例</td> </tr> </tbody> </table> <p>※治療期登録例数 FAS：full analysis set：最大の解析対象集団</p>		治療期（二重盲検）		本剤群	プラセボ群	有効性解析対象例（FAS）	153 例	149 例	安全性解析対象例	153 例	149 例
	治療期（二重盲検）											
	本剤群	プラセボ群										
有効性解析対象例（FAS）	153 例	149 例										
安全性解析対象例	153 例	149 例										
<p>主な登録基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・年齢が 20 歳以上の患者</li> <li>・同意取得の 3 カ月以上前から腰痛症と臨床的に診断された患者 ただし、内臓疾患、骨折、外傷、感染又は腫瘍に伴う腰痛は除く。</li> </ul>											
<p>主な除外基準</p>	<p><b>【同意取得時】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・同意取得前 6 カ月以内に疼痛評価に影響を及ぼすと考えられる手術、神経ブロック又は経皮的レーザー椎間板減圧術を施行した患者、もしくは同意取得時から治療期終了までに施行を予定している患者</li> <li>・対象疾患に対する手術を施行した患者、もしくは同意取得時から治療期終了までに施行を予定している患者</li> <li>・腰痛症の原疾患について、膝まで達する放散痛、痺れ又は麻痺を有する患者</li> <li>・合併症に起因する痛みを有し、評価対象となる腰部の痛みを適切に評価できない患者</li> </ul> <p><b>【休薬期登録時】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・休薬期登録判定直前 1 日を振り返ったときの平均的な痛みの程度が VAS 値で 80mm 以上の患者</li> <li>・休薬期登録判定直前 1 日を振り返った患者満足度で「不満」又は「すごく不満」を選択した患者</li> </ul>											

<p>各期への移行基準</p>	<p>[観察期への移行基準]  観察期移行判定時に以下の基準を全て満たす患者を観察期へ移行可能とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 観察期移行判定直前3日間の平均VAS値<sup>a)</sup>が40mm以上の患者。</li> <li>・ 観察期移行判定直前3日間の平均VAS値<sup>a)</sup>が休薬期登録時のVAS値と比較し10mm以上増加している患者。</li> <li>・ 観察期移行判定時の患者満足度が休薬期登録時の患者満足度と比較し改善していない患者。</li> </ul> <p>[治療期への移行基準]  治療期移行判定時に以下の基準を全て満たす患者を二重盲検期へ移行可能とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 治療期移行判定直前3日間の平均VAS値<sup>a)</sup>が40mm以上の患者。</li> <li>・ 治療期移行判定直前3日間の各VAS値が3日間の平均VAS値<sup>a)</sup>の±15mm以内の患者。</li> <li>・ 治療期移行判定直前3日間の平均VAS値<sup>a)</sup>が観察期登録時直前3日間の平均VAS値<sup>a)</sup>と比較し20mm以上減少していない患者。</li> <li>・ 観察期登録時の臨床検査結果が以下の条件に該当する患者。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・AST値：基準値上限の3倍以下</li> <li>・ALT値：基準値上限の3倍以下</li> <li>・血清クレアチニン値：基準値上限の1.5倍以下</li> </ul> </li> </ul> <p>a：移行判定直前3日間のVAS値のうち、移行判定直前のVAS値は必須とし、欠測は1日まで許容した。欠測がある場合は2日間の平均VAS値で移行基準の判定を行った。</p>
<p>試験方法</p>	<p>休薬期（7日間）において、先行治療薬（NSAIDs 又はアセトアミノフェン）をWashoutした。</p> <p>観察期（単盲検：7日間）において、本剤プラセボを1枚投与した。</p> <p>治療期（二重盲検：4週間）において、本剤又は本剤プラセボを1日1回投与した。投与部位は胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部等とした。なお、同一投与部位内での連日投与は可能としたが、原則として同一皮膚への連日投与とはならないようにした。</p> <p>本剤の増量は原則として以下の増量基準に合致した場合に行う。また、増量は1枚ずつ行い、最大投与量は3枚（ジクロフェナクナトリウムとして225mg）とした。</p> <p><b>【増量基準】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 増量判定日直前3日間の平均VAS値が治療登録時直前3日間の平均VAS値から15mm以上改善していない場合</li> </ul>
<p>評価項目</p>	<p><b>【有効性】</b>  主要評価項目：VAS</p> <p><b>【安全性】</b>  副作用の内容及び発現率 等</p>
<p>評価方法</p>	<p>VASは、患者が1日を振り返ったときの平均的な痛みの程度を「患者日誌」に記録した。</p>
<p>解析計画</p>	<p>有効性評価のための主要な解析対象集団はFASとした。有意水準は両側5%とした。治療期開始時から最終評価時の3日間平均VAS値の変化量について、投与群を因子、治療期開始時の3日間平均VAS値を共変量とした共分散分析により、各投与群の最小二乗平均値及び群間差の最小二乗平均値並びにそれぞれの95%信頼区間を算出した。</p>



結果	<p><b>治験薬の投与状況</b></p> <p>治療期における治験薬の投与期間（平均値±標準偏差）は、本剤群で 27.6±2.9 日、プラセボ群で 27.2±3.7 日であり、いずれの群も 95%以上の患者が 3 週以上の投与期間であった。</p> <p>本試験では、本剤（ジクロフェナクナトリウムとして 75mg）又は本剤プラセボ 1 枚より投与を開始し、患者の症状や状態により最大 3 枚（225mg）までの増量を可とした。本剤群の平均投与量（平均値±標準偏差）は 97.67±24.31mg/日であった。</p> <p>治療期最終評価時における治験薬の投与量の分布は、本剤群では、1 枚（75mg）48.4%（74/153 例）、2 枚（150mg）27.5%（42/153 例）、3 枚（225mg）24.2%（37/153 例）であった。プラセボ群では、1 枚（75mg）31.5%（47/149 例）、2 枚（150mg）29.5%（44/149 例）、3 枚（225mg）38.9%（58/149 例）であった。</p>
	<p><b>有効性</b></p> <p>治療期の最終評価時における 3 日間平均 VAS 値変化量の群間差（本剤群－プラセボ群、最小二乗平均値）は、-7.50mm（95%信頼区間：-11.51, -3.49）であり、統計学的に有意差が認められた（p=0.0003）。</p>
	<p><b>安全性：副作用</b></p> <p>副作用の発現率は、本剤群 10.5%（16/153 例）、プラセボ群 18.8%（28/149 例）であった。</p> <p>発現率 2%以上の副作用は、本剤群で適用部位そう痒感 4.6%（7/153 例）、適用部位紅斑 3.9%（6/153 例）、プラセボ群で適用部位そう痒感 14.1%（21/149 例）、適用部位紅斑 8.1%（12/149 例）であった。</p> <p>重篤な副作用、投与中止に至った副作用及び副作用による死亡例は認められなかった。</p>

#### (4) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

##### ①がん疼痛：第Ⅲ相比較試験（HP-3150-JP-06）<sup>34)</sup>

目的	<p>がん疼痛患者を対象に、プラセボ対照ランダム化治療中止デザインにて本剤を 2 枚（ジクロフェナクナトリウムとして 150mg）又は 3 枚（ジクロフェナクナトリウムとして 225mg）を 1 日 1 回反復投与したときの有効性の検証及び安全性の確認を行った。</p> <p>注意：本剤の「各種がんにおける鎮痛」に対して承認されている用法及び用量は「通常、成人に対し、1 日 1 回、2 枚（ジクロフェナクナトリウムとして 150mg）を胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部に貼付し、1 日（約 24 時間）毎に貼り替える。なお、症状や状態により 1 日 3 枚（ジクロフェナクナトリウムとして 225mg）に増量できる。」である。</p>		
試験デザイン	多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、ランダム化治療中止		
対象	がん疼痛患者 341 例		
		用量調節期 (非盲検)	二重盲検期
			本剤群      プラセボ群
	有効性解析対象例 (FAS)	339 例	120 例      118 例
	安全性解析対象例	339 例	120 例      118 例
FAS：full analysis set：最大の解析対象集団			
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・年齢が 20 歳以上の患者</li> <li>・がん疼痛に対して非オピオイド鎮痛剤の投与が必要な患者</li> <li>・治験期間中、非オピオイド鎮痛剤のみでのがん疼痛治療の継続が期待される患者</li> </ul>		

<p>主な除外基準</p>	<p><b>【同意取得時】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>同意取得 7 日前から治験薬投与終了までの期間において鎮痛剤又はがん疼痛に対する鎮痛補助剤が投与されている患者、もしくは投与が予定されている患者 ただし、鎮痛剤については以下の投与を除く <ul style="list-style-type: none"> <li>同意取得 7 日前から治験薬投与終了までの期間における評価に影響を及ぼさない局所治療目的のもの</li> <li>同意取得 7 日前から用量調節期移行直前までの期間におけるアセトアミノフェンの頓用</li> </ul> </li> <li>同意取得 7 日前から治験薬投与終了までの期間において放射線療法（部位に関係なく）、疼痛評価に影響を及ぼすと考えられる手術又は神経ブロック等の行為が施行されている患者、もしくは同意取得日から治験薬投与終了までに施行が予定されている患者</li> <li>同意取得 7 日前から治験薬投与終了までに原疾患に対する治療を用法及び用量の変更なく継続ができないと予想される患者</li> </ul> <p><b>【用量調節期移行時】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>事前検査時に、1日を振り返ったときの評価部位における平均的な痛みの程度がVAS値 20mm 未満又は 80mm を超える患者</li> <li>事前検査時の痛みの強度尺度の評価が「なし」の患者</li> </ul>												
<p>試験方法</p>	<p>用量調節期（非盲検：2 週間～最長 4 週間）において、本剤 2 枚（150mg）より投与を開始し、患者の症状や状態により来院時に増量し、最大 3 枚（225mg）まで投与可とした。二重盲検期への移行基準を満たした患者を本剤又は本剤プラセボの 2 群にランダムに割り付けた。二重盲検期（用量固定：4 週間）では、二重盲検期移行直前と同量の本剤又は本剤プラセボを 1 日（約 24 時間）ごとに貼り替えた。治験薬は原則として入浴前に剥離し、入浴後に投与した。また、治験期間を通して可能な限り同じ時間帯に貼り替えを行った。投与部位は胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部等とし、原則として前日とは異なる箇所へ投与し、同一箇所への連続投与とならないようにした。</p> <table border="1" data-bbox="427 1144 1441 1525"> <thead> <tr> <th>用量調節期(非盲検:2~4週間)</th> <th>二重盲検期(用量固定:4週間)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤2枚 (150mg) 最大3枚 (225mg) まで投与可</td> <td>二重盲検期移行直前と同量の本剤又はプラセボを投与</td> </tr> <tr> <td>本剤 (n = 339)</td> <td>ランダム化 (n = 240)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>本剤群 (n = 120)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>プラセボ群 (n = 118)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>治験薬未投与 (n = 2)</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>【増量基準】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>増量判定前3日間のVAS値のうち、事前検査時から15mm以上改善していない日が1日でもある場合。</li> <li>増量判定日の患者の疼痛改善度の評価が「軽度改善」、「不変」、「悪化」の場合。</li> </ul> <p><b>【二重盲検期への移行基準】</b></p> <p>用量調節期の移行判定日(投与2、3、4週後)において、以下の基準を全て満たす場合。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>移行判定前3日間のVAS値が全て、事前検査時のVAS値と比較して15mm以上改善している。</li> <li>移行判定日の患者の疼痛改善度の評価が「完全改善」、「著明改善」又は「中等度改善」。</li> <li>移行判定前10日間に用量調節期用治験薬の用量を変更していない。</li> </ul>	用量調節期(非盲検:2~4週間)	二重盲検期(用量固定:4週間)	本剤2枚 (150mg) 最大3枚 (225mg) まで投与可	二重盲検期移行直前と同量の本剤又はプラセボを投与	本剤 (n = 339)	ランダム化 (n = 240)		本剤群 (n = 120)		プラセボ群 (n = 118)		治験薬未投与 (n = 2)
用量調節期(非盲検:2~4週間)	二重盲検期(用量固定:4週間)												
本剤2枚 (150mg) 最大3枚 (225mg) まで投与可	二重盲検期移行直前と同量の本剤又はプラセボを投与												
本剤 (n = 339)	ランダム化 (n = 240)												
	本剤群 (n = 120)												
	プラセボ群 (n = 118)												
	治験薬未投与 (n = 2)												

<p>評価項目</p>	<p><b>【有効性】</b>          主要評価項目：          二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間          鎮痛効果不十分の定義          二重盲検期に鎮痛効果不十分を理由に患者より中止の申し出があり、かつ申し出ることを決めた時点の VAS 値が二重盲検期移行前 3 日間の VAS 値の平均値と比較して、15mm を超えて悪化した場合。</p> <p>副次評価項目：          ・ 二重盲検期における鎮痛効果不十分となった患者の割合          ・ 1 日を振り返ったときの評価部位における平均的な VAS          ・ 患者の疼痛改善度（完全改善、著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化）          ・ 痛みの強度尺度（なし、軽度、中等度、高度）          ・ 睡眠の質（よく眠れる、まあまあ眠れる、あまり眠れない、全く眠れない） 等</p> <p><b>【安全性】</b>          副作用の内容及び発現率 等</p>
<p>評価方法</p>	<p>VAS は、患者が 1 日を振り返ったときの評価部位における平均的な痛みの程度を「患者日誌」に記録した。</p>
<p>解析計画</p>	<p>有効性評価のための主要な解析対象集団は FAS とした。</p> <p>主要評価項目          主解析          FAS について、ランダム化後、鎮痛効果不十分となるまでの期間を Kaplan-Meier 曲線を用いて推定し、二重盲検期移行時の投与量 [150mg (75mg×2 枚) 又は 225mg (75mg×3 枚)] を層別因子とした層別一般化 Wilcoxon 検定（両側有意水準 5%）を用いて、本剤のプラセボに対する優越性を検証した。鎮痛効果不十分ならなかった症例及び鎮痛効果不十分以外の理由による中止例は打ち切りとして取り扱った。</p> <p>副次解析          ・ FAS については、Cox の比例ハザードモデルを用いて、本剤のプラセボに対するハザード比及びその 95%信頼区間を推定した。</p> <p>副次評価項目          ・ 用量調節期は用量調節期の有効性解析対象集団、二重盲検期は FAS について解析した。          ・ 用量調節期及び二重盲検期において、VAS の各評価時点の測定値及び変化量*の記述統計量を算出した。          ・ 用量調節期及び二重盲検期において、患者の疼痛改善度、痛みの強度尺度及び睡眠の質の各評価時点のカテゴリ別頻度集計を行った。睡眠の質は投与前（事前検査時）も同様に集計を行った。          *：用量調節期は投与前（事前検査時）から、二重盲検期は二重盲検期開始時（二重盲検期移行前 3 日間の平均値）からの変化量</p>

**【有効性】**

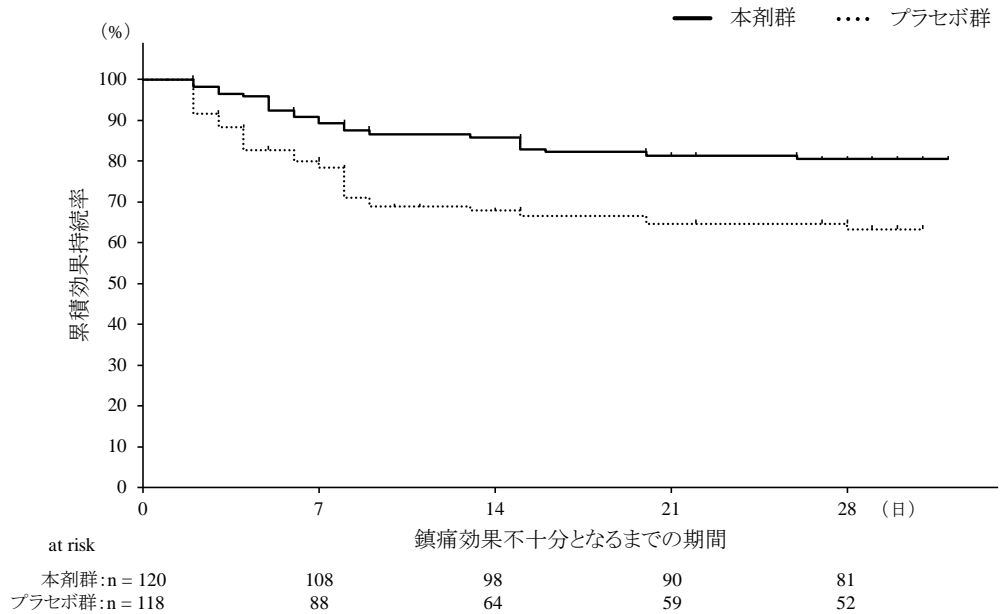
主要評価項目：二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間

主解析：二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間（FAS）（検証的解析結果）

二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間の Kaplan-Meier 曲線を示した。二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間は、プラセボ群と比較して本剤群で有意な延長を示し、プラセボ群に対する優越性が検証された（二重盲検期移行時の投与量を層別因子とした層別一般化 Wilcoxon 検定：p = 0.0016）。

二重盲検期における累積効果持続率は、二重盲検期開始後 28 日では本剤群で 80.4%、プラセボ群で 63.3%であった。

二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間の Kaplan-Meier 曲線（FAS）



結果

二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間（FAS）

投与群	期間 (日)	at risk (n)	累積 イベント数	累積効果 持続率	95%信頼区間	
					下限値	上限値
本剤群	0	120	0	100.0	100.0	100.0
	7	108	13	89.2	82.1	93.6
	14	98	17	85.7	78.0	90.9
	21	90	22	81.3	73.0	87.3
	28	81	23	80.4	71.9	86.5
プラセボ群	0	118	0	100.0	100.0	100.0
	7	88	25	78.3	69.5	84.8
	14	64	36	67.8	58.3	75.7
	21	59	39	64.6	54.7	72.8
	28	52	40	63.3	53.4	71.7

副次解析：二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間のハザード比（FAS）

二重盲検期における鎮痛効果不十分となるまでの期間のハザード比（95%信頼区間、名目 p 値）は、0.459（0.275, 0.768、名目 p = 0.0030、二重盲検期移行時の投与量を層別因子とした Cox の比例ハザードモデル）であった。

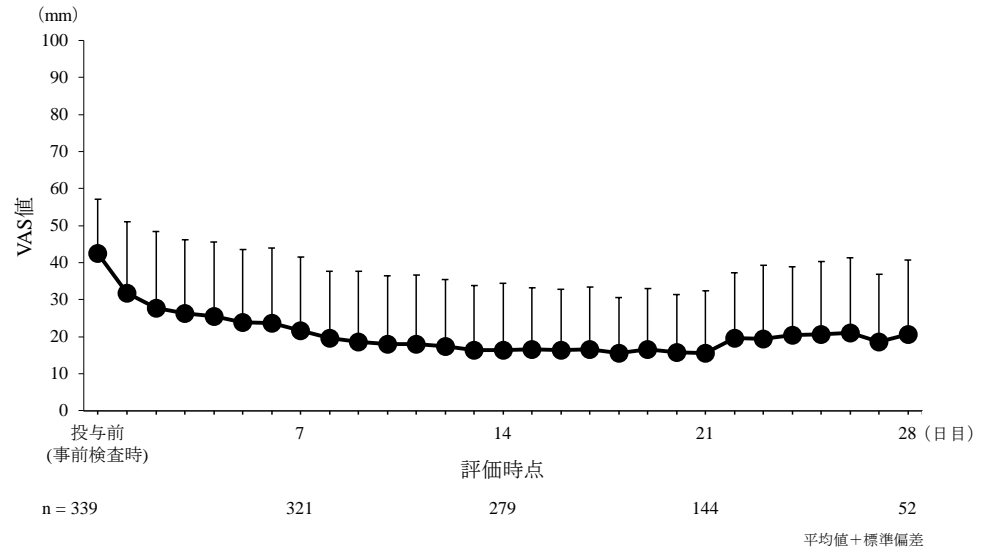
副次評価項目：1日を振り返ったときの評価部位における平均的なVAS

用量調節期におけるVAS値は、3日目で投与前（事前検査時：42.5mm）からの変化量が-16.1mmとなり、3日目以降15mm以上の低下がみられた。

また、二重盲検期におけるVAS値（平均値±標準偏差）は、本剤群で二重盲検期開始時 8.77±9.68mm、28日目 9.2±11.4mm、プラセボ群で二重盲検期開始時 9.52±10.69mm、28日目 13.1±16.7mmであった。

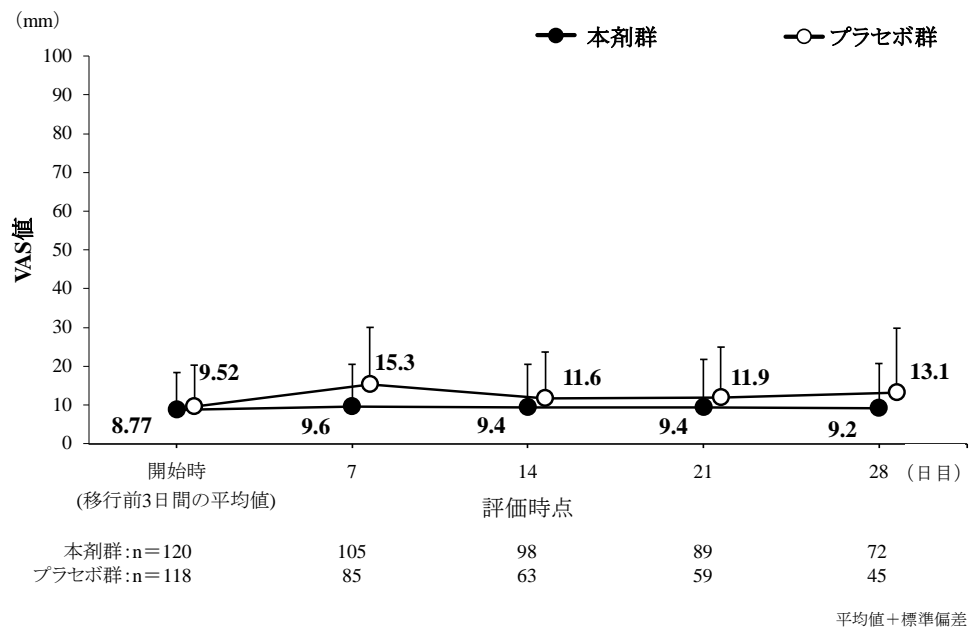
二重盲検期開始時から28日目の変化量は、本剤群で-0.10mm、プラセボ群で1.79mmであった。

用量調節期におけるVAS値の推移（用量調節期の有効性解析対象集団）



結果

二重盲検期におけるVAS値の推移 (FAS)

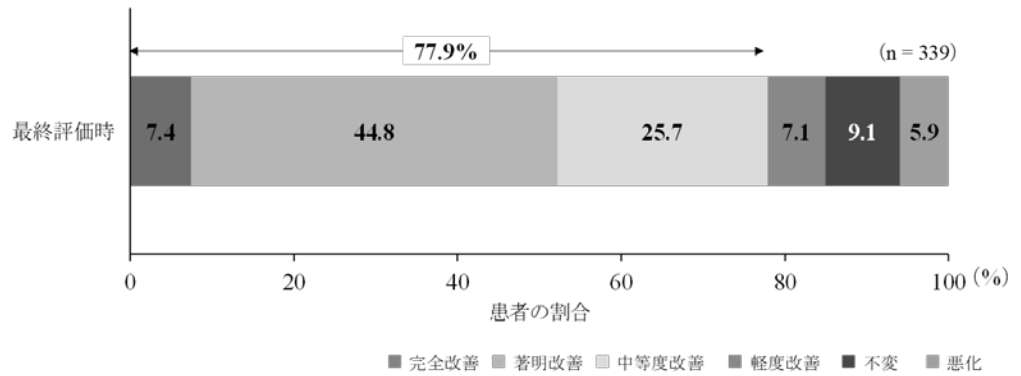


副次評価項目：患者の疼痛改善度

用量調節期最終評価時における疼痛改善度が「中等度改善」以上の割合は、77.9%であった。

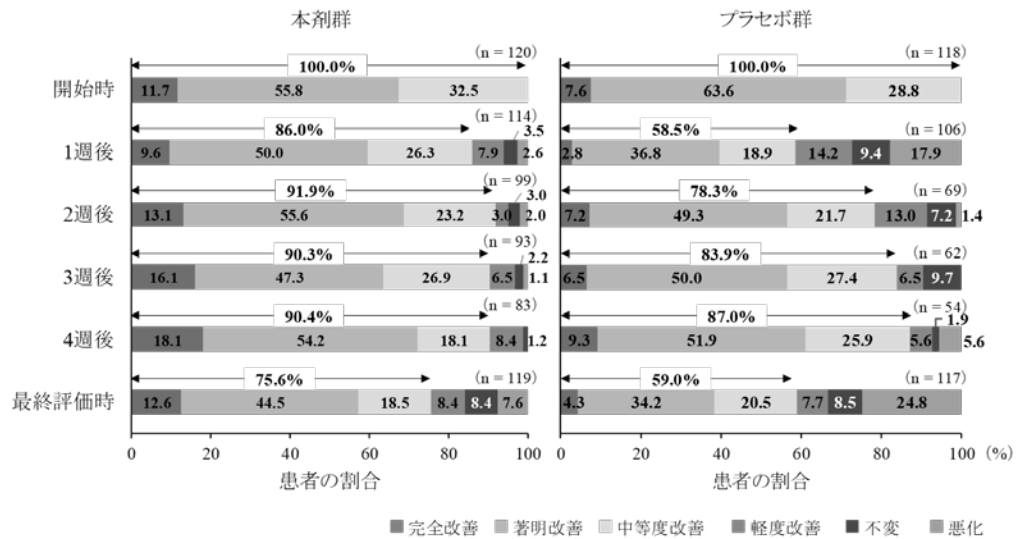
また、二重盲検期最終評価時に「中等度改善」以上の割合は、本剤群で 75.6%、プラセボ群で 59.0%であった。

用量調節期における疼痛改善度（用量調節期の有効性解析対象集団）



結果

二重盲検期の各評価時点における疼痛改善度の推移（FAS）



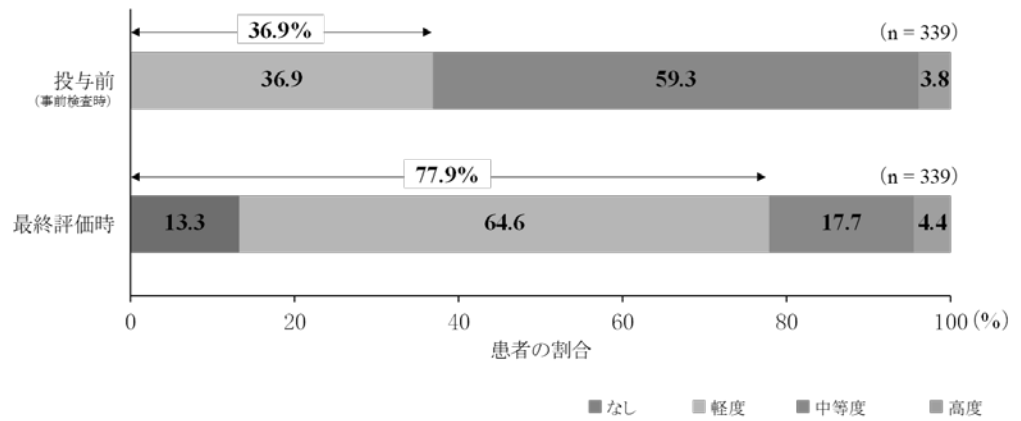
患者の疼痛改善度が「中等度改善」以上であることが二重盲検期への移行基準の一つであるため、両群ともに開始時の評価は全症例で「中等度改善」以上。

副次評価項目：痛みの強度尺度

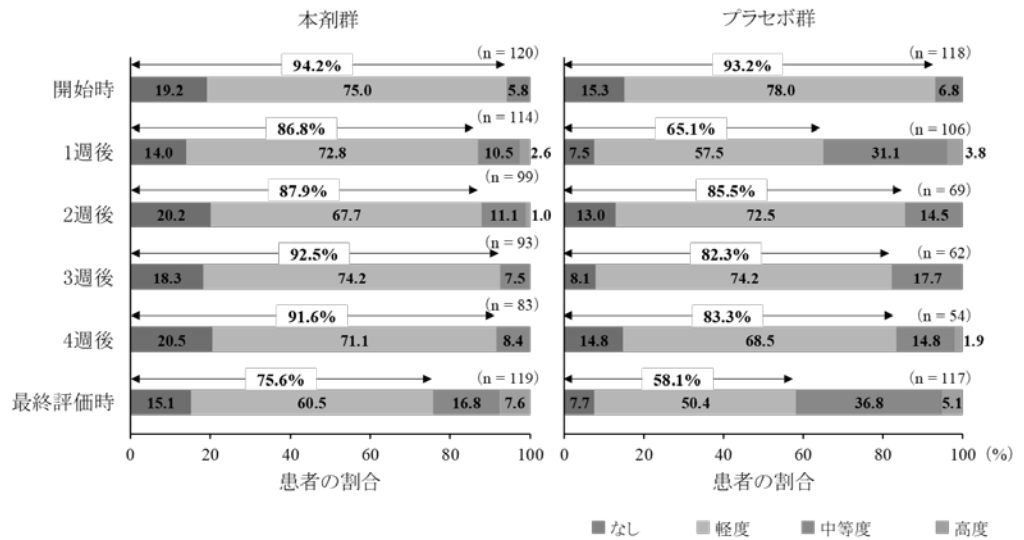
用量調節期における痛みの強度尺度が「軽度」以下の割合は、投与前（事前検査時）36.9%、用量調節期最終評価時77.9%であった。また、二重盲検期における「軽度」以下の割合は、二重盲検期開始時が本剤群で94.2%、プラセボ群で93.2%、二重盲検期最終評価時が本剤群で75.6%、プラセボ群で58.1%であった。

結果

用量調節期の各評価時点における痛みの強度尺度  
(用量調節期の有効性解析対象集団)



二重盲検期の各評価時点における痛みの強度尺度の推移 (FAS)



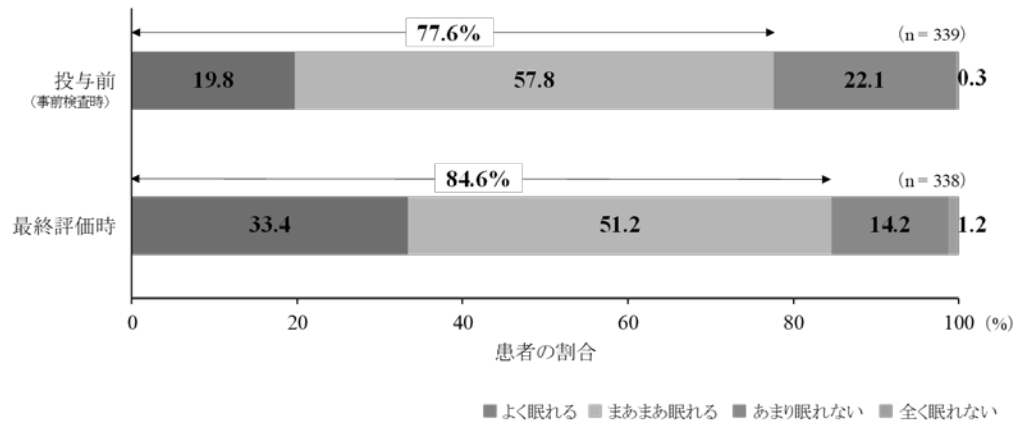
副次評価項目：睡眠の質

用量調節期における睡眠の質が「まあまあ眠れる」以上の割合は、投与前（事前検査時）77.6%、用量調節期最終評価時 84.6%、「よく眠れる」の割合は、投与前（事前検査時）19.8%、用量調節期最終評価時 33.4%であった。

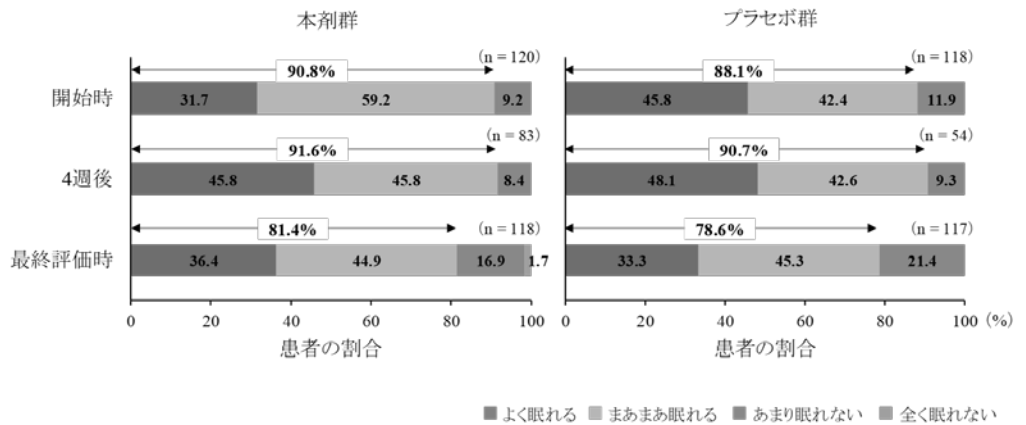
また、二重盲検期における「まあまあ眠れる」以上の割合は二重盲検期開始時が本剤群で 90.8%、プラセボ群で 88.1%、二重盲検期最終評価時が本剤群で 81.4%、プラセボ群で 78.6%、「よく眠れる」の割合は、二重盲検期開始時が本剤群で 31.7%、プラセボ群で 45.8%、二重盲検期最終評価時が本剤群で 36.4%、プラセボ群で 33.3%あった。

結果

用量調節期の各評価時点における睡眠の質  
(用量調節期の有効性解析対象集団)



二重盲検期の各評価時点における睡眠の質の推移 (FAS)





結果	<p><b>【安全性】副作用</b></p> <p>用量調節期（本剤投与）： 副作用発現率は 21.2%（72/339 例）で、発現率が 2%以上であった副作用は、適用部位紅斑 5.0%（17/339 例）、適用部位そう痒感 3.8%（13/339 例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 2.1%（7/339 例）であった。重篤な副作用は、貧血、てんかん重積状態が各 1 例であった。投与中止に至った副作用は、適用部位そう痒感・適用部位紅斑 2 例、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加・<math>\gamma</math>-グルタミルトランスフェラーゼ増加・血中アルカリホスファターゼ増加・肝機能異常、血中クレアチニン増加、発熱、傾眠・冷感、薬疹、貧血が各 1 例であった。副作用による死亡例は認められなかった。</p> <p>二重盲検期（本剤群）： 副作用発現率は 12.5%（15/120 例）で、発現率が 2%以上であった副作用は、適用部位紅斑 4.2%（5/120 例）、適用部位そう痒感 2.5%（3/120 例）であった。重篤な副作用は、胃穿孔が 1 例であった。投与中止に至った副作用及び副作用による死亡例は認められなかった。</p> <p>二重盲検期（プラセボ群）： 副作用発現率は 17.8%（21/118 例）で、発現率が 2%以上であった副作用は、適用部位そう痒感 5.9%（7/118 例）、適用部位紅斑 4.2%（5/118 例）であった。重篤な副作用、投与中止に至った副作用及び副作用による死亡例は認められなかった。</p>
----	---

②腰痛症：第Ⅲ相用量検討/比較試験（HP-3150-JP-LP03）<sup>35)</sup>

目的	<p>腰痛症に対して NSAIDs 又はアセトアミノフェンを投与している患者を対象に、プラセボ対照ランダム化二重盲検比較デザインにて本剤を 1 枚（ジクロフェナクナトリウムとして 75mg）又は 2 枚（ジクロフェナクナトリウムとして 150mg）を 1 日 1 回反復投与したときの有効性の検証、至適用量及び安全性の確認を行った。</p> <p>注意：本剤の「腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱鞘炎における鎮痛・消炎」に対して承認されている用法及び用量は「通常、成人に対し、1 日 1 回、1 枚（ジクロフェナクナトリウムとして 75mg）又は 2 枚（ジクロフェナクナトリウムとして 150mg）を胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部に貼付し、1 日（約 24 時間）毎に貼り替える。」である。</p>															
試験デザイン	多施設共同、プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、並行群間比較															
対象	<p>腰痛症患者 538 例<sup>※</sup></p> <table border="1" data-bbox="419 589 1449 768"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">治療期（二重盲検）</th> </tr> <tr> <th>本剤 2 枚 (150mg) 投与群</th> <th>本剤 1 枚 (75mg) 投与群</th> <th>プラセボ群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>有効性解析対象例（FAS）</td> <td>135 例</td> <td>136 例</td> <td>267 例</td> </tr> <tr> <td>安全性解析対象例</td> <td>135 例</td> <td>136 例</td> <td>267 例</td> </tr> </tbody> </table> <p>※：治療期登録例数 FAS：full analysis set：最大の解析対象集団</p>		治療期（二重盲検）			本剤 2 枚 (150mg) 投与群	本剤 1 枚 (75mg) 投与群	プラセボ群	有効性解析対象例（FAS）	135 例	136 例	267 例	安全性解析対象例	135 例	136 例	267 例
	治療期（二重盲検）															
	本剤 2 枚 (150mg) 投与群	本剤 1 枚 (75mg) 投与群	プラセボ群													
有効性解析対象例（FAS）	135 例	136 例	267 例													
安全性解析対象例	135 例	136 例	267 例													
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 年齢が 20 歳以上の患者</li> <li>・ 同意取得の 12 週間以上前から腰痛症と臨床的に診断された患者 ただし、内臓疾患、骨折、外傷、感染、関節リウマチ又は腫瘍に伴う腰痛は除く。</li> </ul>															
主な除外基準	<p>【同意取得時】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 過去に腰痛症に対する外科的治療（手術及び経皮的レーザー椎間板減圧術等）を実施した患者、又は同意取得時から治療期終了までに実施を予定している患者。</li> <li>・ 腰痛症の原因疾患について、膝まで達する放散痛、痺れ又は麻痺を有する患者。</li> <li>・ 合併症に起因する痛みを有し、評価対象となる腰部の痛みを適切に評価できない患者。</li> </ul> <p>【休薬期登録時】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 休薬期開始時の VAS 値が 80mm 以上の患者。</li> <li>・ 休薬期開始時の患者満足度において「不満」又は「すごく不満」を選択した患者。</li> <li>・ BS-POP 調査の結果、医師用で 11 点以上かつ患者用で 15 点以上を示した患者又は臨床症状より評価対象の疼痛の主因が持続性身体表現性疼痛障害によるものと判断された患者。</li> </ul>															
各期への移行基準	<p>[観察期への移行基準]</p> <p>観察期移行判定時において以下の基準を全て満たす患者は観察期へ移行した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 観察期移行判定直前 3 日間の平均 VAS 値<sup>a)</sup>が 40mm 以上の患者。</li> <li>・ 観察期移行判定直前 3 日間の平均 VAS 値<sup>a)</sup>が休薬期登録時の VAS 値と比較し 10mm 以上増加している患者。</li> <li>・ 観察期移行判定時の患者満足度が休薬期登録時の患者満足度と比較し改善していない患者。</li> </ul>															

<p>各期への移行基準</p>	<p>[治療期への移行基準]</p> <p>治療期移行判定時において以下の基準を全て満たす患者は治療期へ移行した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>治療期移行判定直前3日間の平均VAS値<sup>a)</sup>が40mm以上の患者。</li> <li>治療期移行判定直前3日間の各VAS値が3日間の平均VAS値<sup>a)</sup>の±15mm以内の患者。</li> <li>治療期移行判定直前3日間の平均VAS値<sup>a)</sup>が観察期登録時直前3日間の平均VAS値<sup>a)</sup>と比較し20mm以上減少していない患者。</li> <li>観察期登録時の臨床検査結果が以下の条件に該当する患者。 <ul style="list-style-type: none"> <li>AST値：基準値上限の3倍以下</li> <li>ALT値：基準値上限の3倍以下</li> <li>血清クレアチニン値：基準値上限の1.5倍以下</li> </ul> </li> </ul> <p>a：移行判定直前3日間のVAS値のうち、移行判定直前のVAS値は必須とし、欠測は1日まで許容した。欠測がある場合は2日間の平均VAS値で移行基準の判定を行った。</p>													
<p>試験方法</p>	<p>休薬期（1週間）において、先行治療薬（NSAIDs 又はアセトアミノフェン）をWashoutした。</p> <p>観察期（単盲検：1週間）において、本剤プラセボを2枚投与した。</p> <p>治療期（二重盲検：2週間）において、本剤又は本剤プラセボを計2枚、1日1回投与した。投与部位は胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部等とし、原則として前日と異なる部位に投与した。</p> <table border="1" data-bbox="424 920 1417 1256"> <thead> <tr> <th>休薬期(1週間)</th> <th>観察期(単盲検:1週間)</th> <th>治療期(二重盲検:2週間)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>先行治療薬<sup>a)</sup>をWashout</td> <td>プラセボを投与</td> <td>本剤又はプラセボを投与</td> </tr> <tr> <td></td> <td>プラセボ (n = 659)</td> <td rowspan="3">           本剤2枚(150mg)投与群 (n = 135)            本剤1枚(75mg)投与群 (n = 136)            プラセボ群 (n = 267)         </td> </tr> <tr> <td></td> <td>ランダム化 (n = 538)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>a) NSAIDs 又はアセトアミノフェン</p> <p><b>【観察期への移行基準】</b>  以下の基準を全て満たす場合。  • 移行判定前3日間の平均VAS値<sup>b)</sup>が40mm以上。  • 移行判定前3日間の平均VAS値<sup>b)</sup>が休薬期登録時VAS値と比較して10mm以上増加。  • 移行判定時の患者満足度が休薬期登録時の患者満足度と比較して改善していない。</p> <p>b) 移行判定前3日間のVAS値のうち、移行判定直前のVAS値は必須とし、欠測は1日まで許容する。欠測がある場合は2日間の平均VAS値で移行基準の判定を行う。</p> <p><b>【治療期への移行基準】</b>  以下の基準を全て満たす場合。  • 移行判定前3日間の平均VAS値<sup>b)</sup>が40mm以上。  • 移行判定前3日間の各VAS値が3日間の平均VAS値<sup>b)</sup>の±15mm以内。  • 移行判定前3日間の平均VAS値<sup>b)</sup>が観察期前3日間の平均VAS値と比較して20mm以上減少していない。  • 観察期登録時の臨床検査結果が以下の条件に該当。  AST値：基準値上限の3倍以下、ALT値：基準値上限の3倍以下、血清クレアチニン値：基準値上限の1.5倍以下</p>	休薬期(1週間)	観察期(単盲検:1週間)	治療期(二重盲検:2週間)	先行治療薬 <sup>a)</sup> をWashout	プラセボを投与	本剤又はプラセボを投与		プラセボ (n = 659)	本剤2枚(150mg)投与群 (n = 135) 本剤1枚(75mg)投与群 (n = 136) プラセボ群 (n = 267)		ランダム化 (n = 538)		
休薬期(1週間)	観察期(単盲検:1週間)	治療期(二重盲検:2週間)												
先行治療薬 <sup>a)</sup> をWashout	プラセボを投与	本剤又はプラセボを投与												
	プラセボ (n = 659)	本剤2枚(150mg)投与群 (n = 135) 本剤1枚(75mg)投与群 (n = 136) プラセボ群 (n = 267)												
	ランダム化 (n = 538)													
<p>評価項目</p>	<p><b>【有効性】</b>  主要評価項目：VAS</p> <p>副次評価項目：  • RDQ（腰痛特異的 QOL 尺度）  • 全般改善度（著明改善、改善、不変、悪化、著明悪化） 等</p> <p><b>【安全性】</b>  副作用の内容及び発現率 等</p>													
<p>評価方法</p>	<p>VAS は、患者が1日を振り返ったときの平均的な痛みの程度を「患者日誌」に記録した。</p>													

解析計画	<p>主要評価項目：有意水準は両側 5%、信頼係数は両側 95%とした。 FAS について解析した。</p> <p>主解析 投与 2 週後の 3 日間平均 VAS 値の変化量<sup>a)</sup>を投与群及び治療期開始時の 3 日間平均 VAS 値を説明変数とした共分散分析を用いて算出し、本剤各群のプラセボに対する優越性を検証した。本剤各群とプラセボ群との対比較は本剤 2 枚 (150mg) 投与群とプラセボ群の比較から開始し、有意差が認められた場合、本剤 1 枚 (75mg) 投与群とプラセボ群の比較を行った (固定順序法)。 a：中止例は観察期前 3 日間の平均 VAS 値で補完した。</p> <p>副次解析</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 投与群ごとに各評価時点及び最終評価時における 3 日間平均 VAS 値及びその変化量について、記述統計量を算出した。</li> <li>・ 3 日間平均 VAS 値が治療期開始時から 15mm 以上改善した患者、50%以上改善した患者の例数及び割合 (信頼区間は Wilson の方法) を投与群及び最終評価時を含む評価時点ごとに算出し、Fisher 直接確率法により本剤各群とプラセボ群の比較を行った。</li> <li>・ 3 日間平均 VAS 値の変化量及び治療期開始時から 15 日目までの 1 日ごとの VAS 値の変化量を投与群及び評価時点ごとに算出し、本剤各群とプラセボ群の比較を行った。なお、3 日間平均 VAS 値の変化量及び 1 日ごとの VAS 値の変化量は、投与群、評価時点、投与群×評価時点の交互作用を固定効果、治療期開始時の 3 日間平均 VAS 値を共変量、分散共分散構造を無構造とする反復測定混合効果モデル (MMRM) を用いて投与群及び評価時点ごとに算出した。</li> </ul> <p>副次評価項目：FAS について解析した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 投与 2 週後の RDQ の変化量を投与群及び治療期開始時の RDQ 値を説明変数とした共分散分析を用いて算出し、本剤各群とプラセボ群の比較を行った。また、RDQ 及びその変化量の記述統計量を投与群及び評価時点ごとに算出した。</li> <li>・ 全般改善度のカテゴリ集計を投与群及び評価時点ごとに行った。また、全般改善度「改善」以上の患者の例数及び割合を算出した。</li> </ul>																																							
治験薬の投与状況	<p>治験薬の投与状況 投与部位別の治験薬使用枚数は下表のとおりであった。</p> <p style="text-align: center;"><b>投与部位別の治験薬使用枚数 (安全性解析対象集団)</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与部位</th> <th colspan="3">治験薬使用枚数 (枚)</th> </tr> <tr> <th>本剤 2 枚 (150mg) 投与群 (n=135)</th> <th>本剤 1 枚 (75mg) 投与群 (n=136)</th> <th>プラセボ群 (n=267)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全体</td> <td>3,763 (100.0)</td> <td>3,762 (100.0)</td> <td>7,383 (100.0)</td> </tr> <tr> <td>胸部</td> <td>446 (11.9)</td> <td>389 (10.3)</td> <td>834 (11.3)</td> </tr> <tr> <td>腹部</td> <td>610 (16.2)</td> <td>579 (15.4)</td> <td>1,231 (16.7)</td> </tr> <tr> <td>上腕部</td> <td>562 (14.9)</td> <td>516 (13.7)</td> <td>1,134 (15.4)</td> </tr> <tr> <td>背部</td> <td>444 (11.8)</td> <td>498 (13.2)</td> <td>901 (12.2)</td> </tr> <tr> <td>腰部</td> <td>888 (23.6)</td> <td>983 (26.1)</td> <td>1,756 (23.8)</td> </tr> <tr> <td>大腿部</td> <td>619 (16.4)</td> <td>617 (16.4)</td> <td>1,242 (16.8)</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>194 (5.2)</td> <td>180 (4.8)</td> <td>285 (3.9)</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">n (%)</p>	投与部位	治験薬使用枚数 (枚)			本剤 2 枚 (150mg) 投与群 (n=135)	本剤 1 枚 (75mg) 投与群 (n=136)	プラセボ群 (n=267)	全体	3,763 (100.0)	3,762 (100.0)	7,383 (100.0)	胸部	446 (11.9)	389 (10.3)	834 (11.3)	腹部	610 (16.2)	579 (15.4)	1,231 (16.7)	上腕部	562 (14.9)	516 (13.7)	1,134 (15.4)	背部	444 (11.8)	498 (13.2)	901 (12.2)	腰部	888 (23.6)	983 (26.1)	1,756 (23.8)	大腿部	619 (16.4)	617 (16.4)	1,242 (16.8)	その他	194 (5.2)	180 (4.8)	285 (3.9)
投与部位	治験薬使用枚数 (枚)																																							
	本剤 2 枚 (150mg) 投与群 (n=135)	本剤 1 枚 (75mg) 投与群 (n=136)	プラセボ群 (n=267)																																					
全体	3,763 (100.0)	3,762 (100.0)	7,383 (100.0)																																					
胸部	446 (11.9)	389 (10.3)	834 (11.3)																																					
腹部	610 (16.2)	579 (15.4)	1,231 (16.7)																																					
上腕部	562 (14.9)	516 (13.7)	1,134 (15.4)																																					
背部	444 (11.8)	498 (13.2)	901 (12.2)																																					
腰部	888 (23.6)	983 (26.1)	1,756 (23.8)																																					
大腿部	619 (16.4)	617 (16.4)	1,242 (16.8)																																					
その他	194 (5.2)	180 (4.8)	285 (3.9)																																					

【有効性】

主要評価項目：VAS

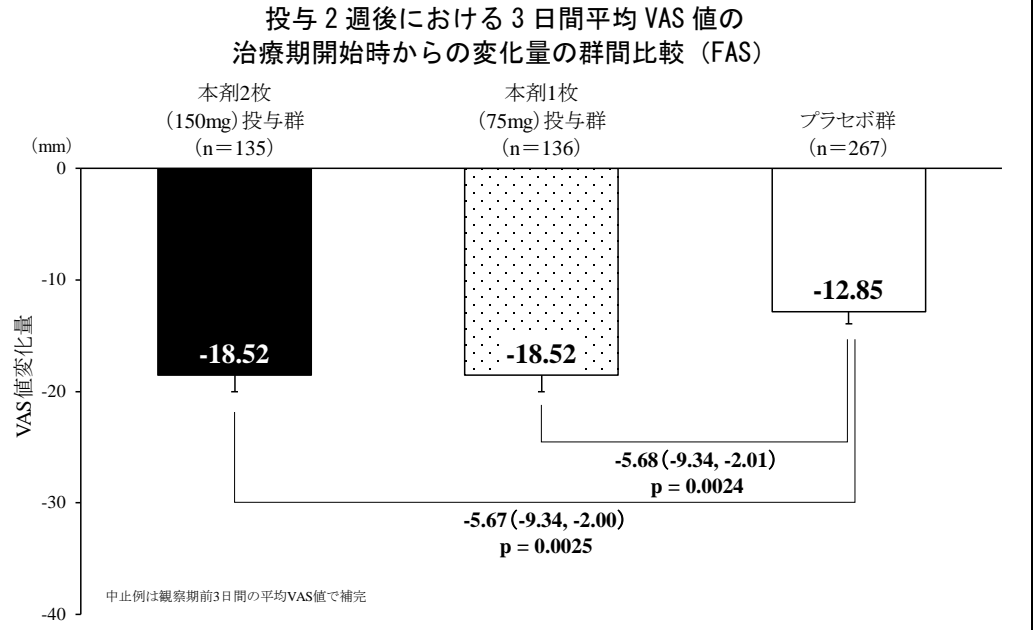
主解析：投与 2 週後における 3 日間平均 VAS 値のベースラインからの変化量の群間比較 (FAS) (検証的解析結果)

投与 2 週後における 3 日間平均 VAS 値のベースライン (治療期開始時) からの変化量の群間比較を示した。なお、中止例は休薬期終了後の値で補完した。

投与 2 週後の 3 日間平均 VAS 値の変化量は、プラセボ群と比較して本剤 2 枚 (150mg) 投与群で有意な低下を示し、プラセボ群に対する優越性が検証された (最小二乗平均値の群間差-5.67mm ; p=0.0025、共分散分析)。

さらに、本剤 1 枚 (75mg) 投与群でもプラセボ群に対する優越性が検証された (最小二乗平均値の群間差-5.68mm ; p=0.0024、共分散分析)。

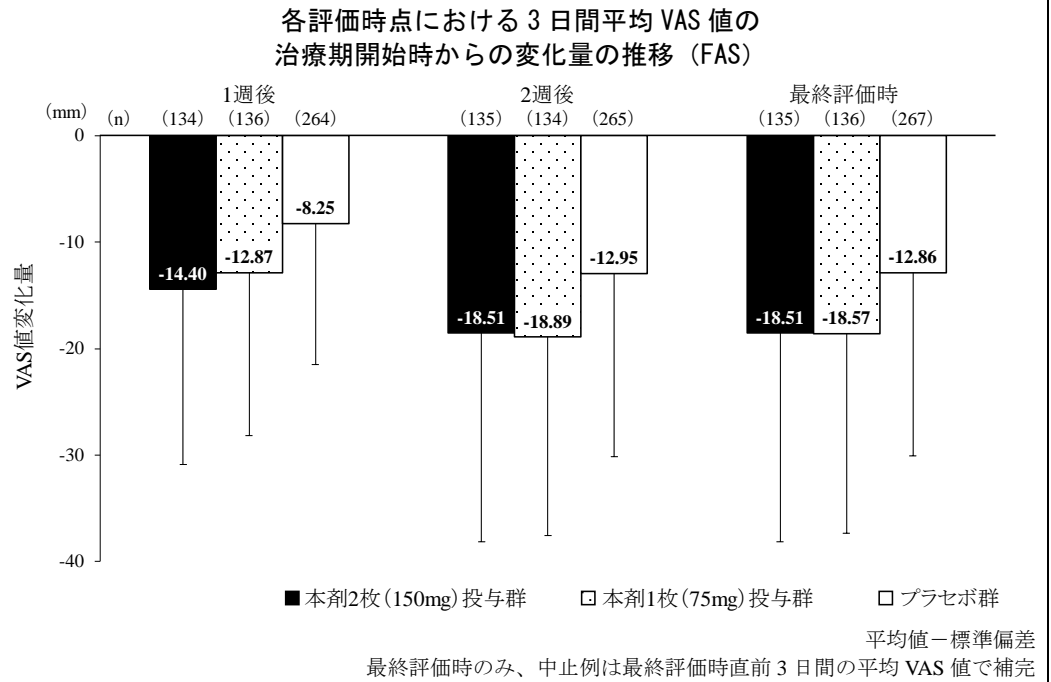
結果



変化量：最小二乗平均値－標準誤差  
群間差：最小二乗平均値 (95%信頼区間)  
共分散分析 (説明変数：投与群及び治療期開始時の 3 日間平均 VAS 値)  
(本剤 2 枚投与群とプラセボ群との対比較を行い、両側有意水準 5% で有意差が認められた場合、本剤 1 枚投与群とプラセボ群との対比較を行った。)

副次解析：各評価時点における3日間平均VAS値のベースラインからの変化量（FAS）  
 3日間平均VAS値の変化量（平均値±標準偏差）は、本剤2枚（150mg）投与群で1週後-14.40±16.45mm、2週後-18.51±19.60mm、最終評価時-18.51±19.60mm、本剤1枚（75mg）投与群で1週後-12.87±15.31mm、2週後-18.89±18.64mm、最終評価時-18.57±18.73mm、プラセボ群で1週後-8.25±13.27mm、2週後-12.95±17.22mm、最終評価時-12.86±17.19mmであった。

結果



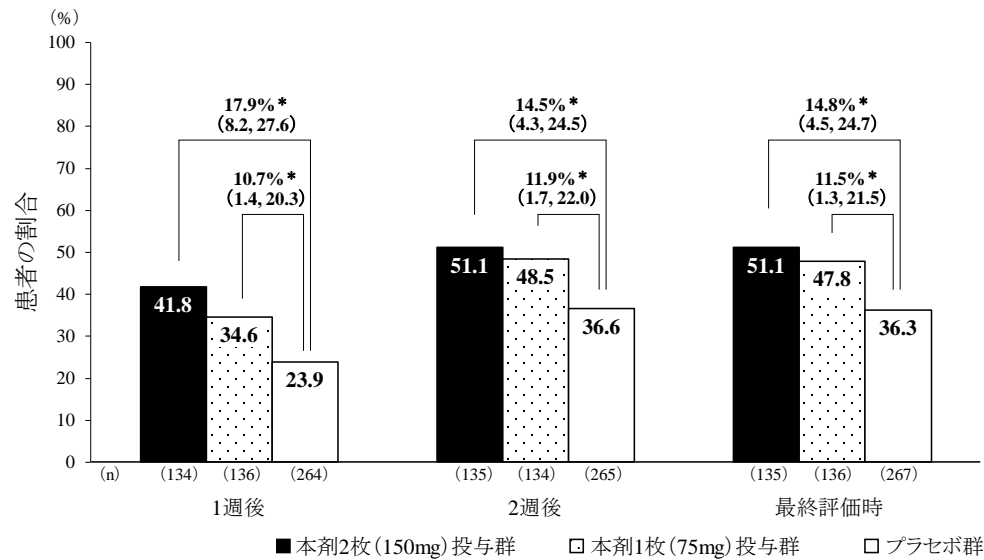
結果

**副次解析：各評価時点における3日間平均VAS値のベースラインから15mm以上改善した患者の割合（FAS）**

各評価時点における3日間平均VAS値が治療期開始時から15mm以上改善した患者の割合は、本剤2枚（150mg）投与群で1週後41.8%（56/134例）、2週後51.1%（69/135例）、最終評価時51.1%（69/135例）、本剤1枚（75mg）投与群で1週後34.6%（47/136例）、2週後48.5%（65/134例）、最終評価時47.8%（65/136例）、プラセボ群で1週後23.9%（63/264例）、2週後36.6%（97/265例）、最終評価時36.3%（97/267例）であった。

プラセボ群に対する群間差（95%信頼区間）は、本剤2枚（150mg）投与群で1週後17.9%（8.2, 27.6）（名目  $p=0.0003$ ）、2週後14.5%（4.3, 24.5）（名目  $p=0.0072$ ）、最終評価時14.8%（4.5, 24.7）（名目  $p=0.0053$ ）、本剤1枚（75mg）投与群で1週後10.7%（1.4, 20.3）（名目  $p=0.0252$ ）、2週後11.9%（1.7, 22.0）（名目  $p=0.0238$ ）、最終評価時11.5%（1.3, 21.5）（名目  $p=0.0316$ ）であった。（いずれも Fisher 直接確率法）

**各評価時点における3日間平均VAS値が15mm以上改善した患者の割合（FAS）**



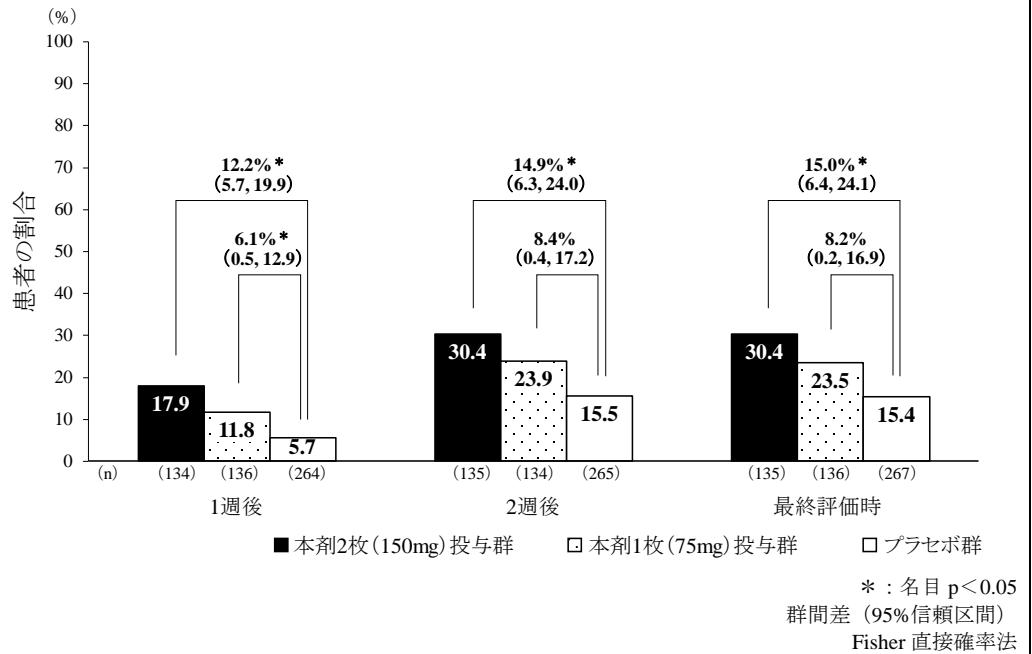
\*：名目  $p < 0.05$   
群間差（95%信頼区間）  
Fisher 直接確率法

**副次解析：各評価時点における3日間平均VAS値のベースラインから50%以上改善した患者の割合（FAS）**

各評価時点における3日間平均VAS値が治療期開始時から50%以上改善した患者の割合は、本剤2枚（150mg）投与群で1週後17.9%（24/134例）、2週後30.4%（41/135例）、最終評価時30.4%（41/135例）、本剤1枚（75mg）投与群で1週後11.8%（16/136例）、2週後23.9%（32/134例）、最終評価時23.5%（32/136例）、プラセボ群で1週後5.7%（15/264例）、2週後15.5%（41/265例）、最終評価時15.4%（41/267例）であった。

プラセボ群に対する群間差（95%信頼区間）は、本剤2枚（150mg）投与群で1週後12.2%（5.7, 19.9）（名目  $p=0.0002$ ）、2週後14.9%（6.3, 24.0）（名目  $p=0.0006$ ）、最終評価時15.0%（6.4, 24.1）（名目  $p=0.0006$ ）、本剤1枚（75mg）投与群で1週後6.1%（0.5, 12.9）（名目  $p=0.0466$ ）、2週後8.4%（0.4, 17.2）（名目  $p=0.0543$ ）、最終評価時8.2%（0.2, 16.9）（名目  $p=0.0551$ ）であった。（いずれも Fisher 直接確率法）

各評価時点における3日間平均VAS値が50%以上改善した患者の割合 (FAS)



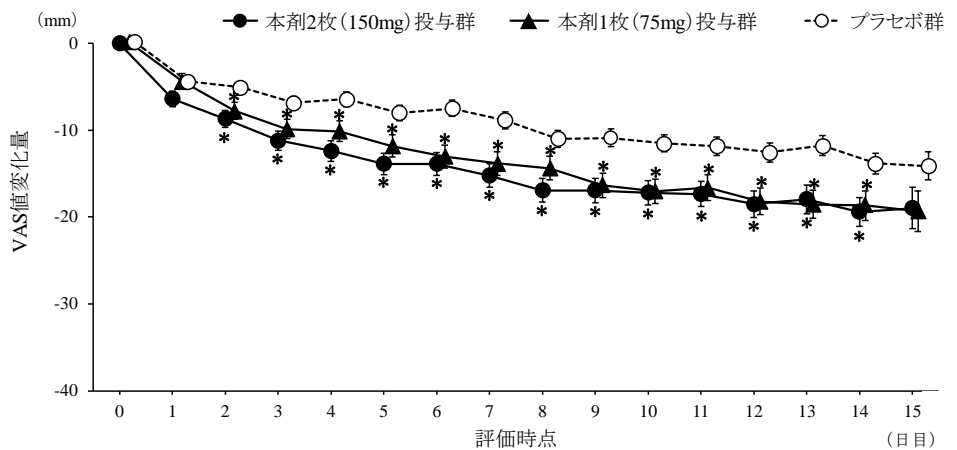
副次解析 : 1日ごとのVAS値のベースラインからの変化量の群間比較 (MMRMによる解析) (FAS)

1日ごとのVAS値の変化量(最小二乗平均値±標準誤差)は、本剤2枚(150mg)投与群で2日目-8.67±0.97mm、14日目-19.44±1.65mm、本剤1枚(75mg)投与群で2日目-7.91±0.97mm、14日目-18.76±1.67mm、プラセボ群で2日目-5.21±0.69mm、14日目-13.92±1.19mmであった。

結果

プラセボ群に対する変化量の最小二乗平均値の群間差(95%信頼区間)は、本剤2枚(150mg)投与群で2日目-3.46mm(-5.79, -1.12)(名目p=0.0038)、14日目-5.51mm(-9.51, -1.51)(名目p=0.0070)、本剤1枚(75mg)投与群で2日目-2.69mm(-5.02, -0.36)(名目p=0.0235)、14日目-4.84mm(-8.86, -0.82)(名目p=0.0184)であった。(いずれもMMRM)

VAS値の治療期開始時からの変化量の群間比較 (FAS)



本剤2枚 (150mg) 投与群:n=	135	135	135	135	135	135	135	135	135	135	135	135	129	122	13
本剤1枚 (75mg) 投与群 :n=	136	136	136	136	136	136	136	136	136	136	135	134	124	111	14
プラセボ群 :n=	267	266	266	266	265	266	266	265	265	265	265	265	244	224	30

\* : 名目 p<0.05  
 最小二乗平均値±標準誤差  
 MMRM (固定効果: 投与群、評価時点、投与群×評価時点の交互作用、  
 共変量: 治療期開始時の3日間平均VAS値)

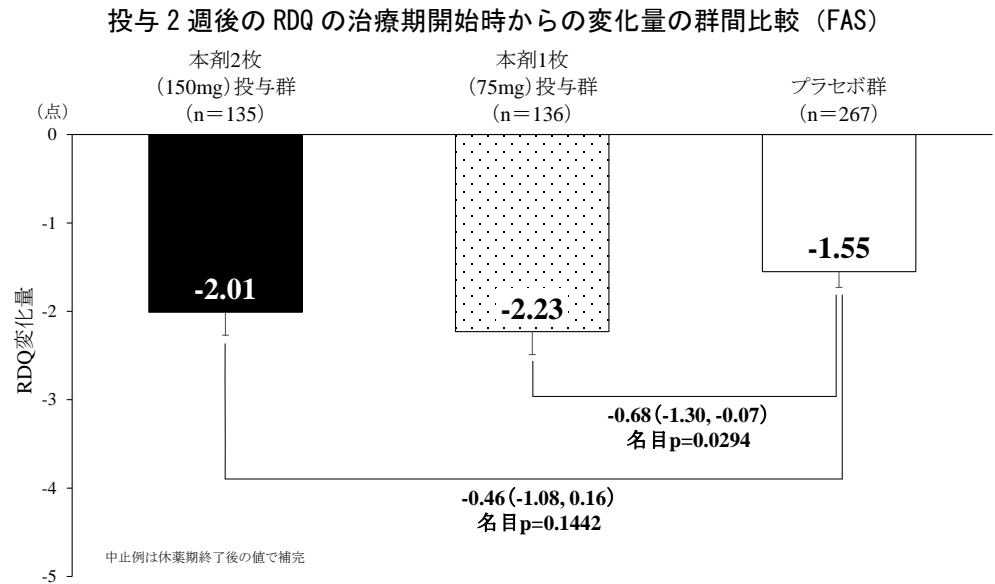


副次評価項目：RDQ

投与2週後のRDQの治療期開始時からの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、本剤2枚（150mg）投与群-2.01±0.26点、本剤1枚（75mg）投与群-2.23±0.26点、プラセボ群-1.55±0.18点であった。

プラセボ群に対する群間差（95%信頼区間）は、本剤2枚（150mg）投与群で-0.46点（-1.08, 0.16）（名目p=0.1442）、本剤1枚（75mg）投与群で-0.68点（-1.30, -0.07）（名目p=0.0294）であった。（いずれも共分散分析）

結果

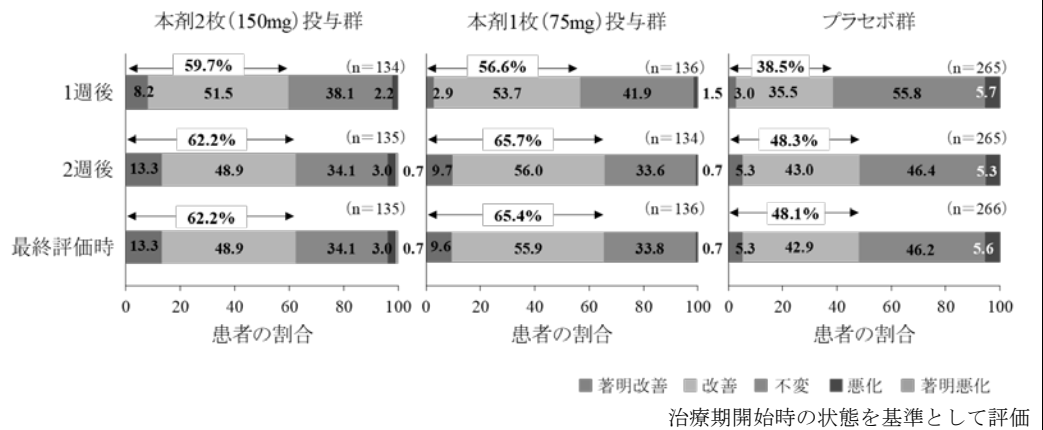


変化量：最小二乗平均値－標準誤差  
群間差：最小二乗平均値（95%信頼区間）  
共分散分析（説明変数：投与群及び治療期開始時のRDQ値）

**副次評価項目：全般改善度**

最終評価時における全般改善度が「改善」以上の割合は、本剤2枚（150mg）投与群で 62.2%（84/135 例）、本剤1枚（75mg）投与群で 65.4%（89/136 例）、プラセボ群で 48.1%（128/266 例）であった。

**各評価時点における全般改善度の推移（FAS）**



結果

**【安全性】副作用**

本剤2枚（150mg）群：

副作用発現率は 12.6%（17/135 例）で、発現率が 2%以上であった副作用は、適用部位そう痒感、血中クレアチンホスホキナーゼ増加が各 2.2%（3/135 例）であった。重篤な副作用、投与中止に至った副作用及び副作用による死亡例は認められなかった。

本剤1枚（75mg）群：

副作用発現率は 14.0%（19/136 例）で、発現率が 2%以上であった副作用は、適用部位そう痒感、適用部位紅斑が各 4.4%（6/136 例）であった。重篤な副作用、投与中止に至った副作用及び副作用による死亡例は認められなかった。

プラセボ群：

副作用発現率は 19.1%（51/267 例）で、発現率が 2%以上であった副作用は、適用部位そう痒感 12.4%（33/267 例）、適用部位紅斑 9.4%（25/267 例）であった。投与中止に至った副作用は、間質性肺疾患が 1 例であった。重篤な副作用及び副作用による死亡例は認められなかった。

③肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、腱鞘炎：第Ⅲ相比較試験（HP-3150-JP-LP04）<sup>36)</sup>

<p>目的</p>	<p>肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱鞘炎に対して NSAIDs 又はアセトアミノフェンを投与している患者を対象に、プラセボ対照ランダム化二重盲検比較デザインにて本剤を2枚（ジクロフェナクナトリウムとして 150mg）を1日1回反復投与したときの有効性及び安全性の確認を行った。</p> <p>注意：本剤の「腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱鞘炎における鎮痛・消炎」に対して承認されている用法及び用量は「通常、成人に対し、1日1回、1枚（ジクロフェナクナトリウムとして 75mg）又は2枚（ジクロフェナクナトリウムとして 150mg）を胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部に貼付し、1日（約24時間）毎に貼り替える。」である。</p>																													
<p>試験デザイン</p>	<p>多施設共同、プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、並行群間比較</p>																													
<p>対象</p>	<p>肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱鞘炎患者 155 例*</p> <table border="1" data-bbox="438 589 1278 958"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">治療期（二重盲検）（FAS）</th> </tr> <tr> <th>本剤群</th> <th>プラセボ群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>有効性解析対象例</td> <td>78 例</td> <td>77 例</td> </tr> <tr> <td>肩関節周囲炎</td> <td>30 例</td> <td>30 例</td> </tr> <tr> <td>頸肩腕症候群</td> <td>24 例</td> <td>25 例</td> </tr> <tr> <td>腱鞘炎</td> <td>24 例</td> <td>22 例</td> </tr> <tr> <td>安全性解析対象例</td> <td>78 例</td> <td>77 例</td> </tr> <tr> <td>肩関節周囲炎</td> <td>30 例</td> <td>30 例</td> </tr> <tr> <td>頸肩腕症候群</td> <td>24 例</td> <td>25 例</td> </tr> <tr> <td>腱鞘炎</td> <td>24 例</td> <td>22 例</td> </tr> </tbody> </table> <p>※：治療期登録例数 FAS：full analysis set：最大の解析対象集団</p>		治療期（二重盲検）（FAS）		本剤群	プラセボ群	有効性解析対象例	78 例	77 例	肩関節周囲炎	30 例	30 例	頸肩腕症候群	24 例	25 例	腱鞘炎	24 例	22 例	安全性解析対象例	78 例	77 例	肩関節周囲炎	30 例	30 例	頸肩腕症候群	24 例	25 例	腱鞘炎	24 例	22 例
	治療期（二重盲検）（FAS）																													
	本剤群	プラセボ群																												
有効性解析対象例	78 例	77 例																												
肩関節周囲炎	30 例	30 例																												
頸肩腕症候群	24 例	25 例																												
腱鞘炎	24 例	22 例																												
安全性解析対象例	78 例	77 例																												
肩関節周囲炎	30 例	30 例																												
頸肩腕症候群	24 例	25 例																												
腱鞘炎	24 例	22 例																												
<p>主な登録基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・年齢が20歳以上の患者</li> <li>・同意取得の4週間以上前から肩関節周囲炎、頸肩腕症候群又は腱鞘炎と臨床的に診断された患者</li> </ul>																													
<p>主な除外基準</p>	<p>【同意取得時】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・評価部位の疼痛が内臓疾患、骨折、外傷、感染、腫瘍、関節リウマチ、痛風又は石灰性腱炎に起因すると考えられる患者</li> <li>・過去に対象疾患に対する外科的治療（手術及び経皮的レーザー椎間板減圧術等）を実施した患者、又は同意取得時から治療期終了までに実施を予定している患者。</li> <li>・頸椎症性の放散痛、痺れ又は麻痺等の神経症状を有し、評価対象となる痛みを適切に評価できない患者。</li> <li>・合併症に起因する痛みを有し、評価対象となる痛みを適切に評価できない患者。</li> </ul> <p>【休薬期登録時】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・休薬期開始時のVAS値が80mm以上の患者。</li> <li>・休薬期開始時の患者満足度において「不満」又は「すごく不満」を選択した患者。</li> </ul>																													
<p>各期への移行基準</p>	<p>[観察期への移行基準]</p> <p>観察期移行判定時において以下の基準を全て満たす患者は観察期へ移行した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・観察期移行判定直前3日間の平均VAS値<sup>a)</sup>が40mm以上の患者。</li> <li>・観察期移行判定直前3日間の平均VAS値<sup>a)</sup>が休薬期登録時のVAS値と比較し10mm以上増加している患者。</li> <li>・観察期移行判定時の患者満足度が休薬期登録時の患者満足度と比較し改善していない患者。</li> </ul>																													

<p>各期への移行基準</p>	<p>[治療期への移行基準]</p> <p>治療期移行判定時において以下の基準を全て満たす患者は治療期へ移行した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 治療期移行判定直前3日間の平均VAS値<sup>a)</sup>が40mm以上の患者。</li> <li>・ 治療期移行判定直前3日間の各VAS値が3日間の平均VAS値<sup>a)</sup>の±15mm以内の患者。</li> <li>・ 治療期移行判定直前3日間の平均VAS値<sup>a)</sup>が観察期登録時直前3日間の平均VAS値<sup>a)</sup>と比較し20mm以上減少していない患者。</li> <li>・ 観察期登録時の臨床検査結果が以下の条件に該当する患者。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ AST値：基準値上限の3倍以下</li> <li>・ ALT値：基準値上限の3倍以下</li> <li>・ 血清クレアチニン値：基準値上限の1.5倍以下</li> </ul> </li> </ul> <p>a：移行判定直前3日間のVAS値のうち、移行判定直前のVAS値は必須とし、欠測は1日まで許容した。欠測がある場合は2日間の平均VAS値で移行基準の判定を行った。</p>															
<p>試験方法</p>	<p>観察期（単盲検：1週間）において、本剤プラセボを2枚投与した。  治療期（二重盲検：2週間）において、本剤2枚（ジクロフェナクナトリウムとして150mg）又は本剤プラセボを1日1回投与した。  投与部位は胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部等とし、原則として前日と異なる部位に投与した。</p> <table border="1" data-bbox="422 857 1417 1122"> <thead> <tr> <th>休薬期(1週間)</th> <th>観察期(単盲検:1週間)</th> <th>治療期(二重盲検:2週間)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>先行治療薬<sup>a)</sup>をWashout</td> <td>プラセボを投与</td> <td>本剤又はプラセボを投与</td> </tr> <tr> <td></td> <td> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;">プラセボ (n = 204)</div> </td> <td> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;">ランダム化 (n = 155)</div> </td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;">本剤群 (n = 78)</div> </td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;">プラセボ群 (n = 77)</div> </td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>a)</sup>NSAIDs又はアセトアミノフェン</p> <p><b>【観察期への移行基準】</b>  以下の基準を全て満たす場合。  ・ 移行判定前3日間の平均VAS値<sup>b)</sup>が40mm以上。  ・ 移行判定前3日間の平均VAS値<sup>b)</sup>が休薬期登録時VAS値と比較して10mm以上増加。  ・ 移行判定時の患者満足度が休薬期登録時の患者満足度と比較して改善していない。</p> <p><b>【治療期への移行基準】</b>  以下の基準を全て満たす場合。  ・ 移行判定前3日間の平均VAS値<sup>b)</sup>が40mm以上。  ・ 移行判定前3日間の各VAS値が3日間の平均VAS値<sup>b)</sup>の±15mm以内。  ・ 移行判定前3日間の平均VAS値<sup>b)</sup>が観察期前3日間の平均VAS値と比較して20mm以上減少していない。  ・ 観察期登録時の臨床検査結果が以下の条件に該当。  AST値：基準値上限の3倍以下、ALT値：基準値上限の3倍以下、血清クレアチニン値：基準値上限の1.5倍以下</p> <p>b) 移行判定前3日間のVAS値のうち、移行判定直前のVAS値は必須とし、欠測は1日まで許容する。欠測がある場合は2日間の平均VAS値で移行基準の判定を行う。</p>	休薬期(1週間)	観察期(単盲検:1週間)	治療期(二重盲検:2週間)	先行治療薬 <sup>a)</sup> をWashout	プラセボを投与	本剤又はプラセボを投与		<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;">プラセボ (n = 204)</div>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;">ランダム化 (n = 155)</div>			<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;">本剤群 (n = 78)</div>			<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;">プラセボ群 (n = 77)</div>
休薬期(1週間)	観察期(単盲検:1週間)	治療期(二重盲検:2週間)														
先行治療薬 <sup>a)</sup> をWashout	プラセボを投与	本剤又はプラセボを投与														
	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;">プラセボ (n = 204)</div>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;">ランダム化 (n = 155)</div>														
		<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;">本剤群 (n = 78)</div>														
		<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;">プラセボ群 (n = 77)</div>														
<p>評価項目</p>	<p><b>【有効性】</b>  主要評価項目：VAS</p> <p>副次評価項目：  ・ 全般改善度（著明改善、改善、不変、悪化、著明悪化） 等</p> <p><b>【安全性】</b>  副作用の内容及び発現率 等</p>															
<p>評価方法</p>	<p>VASは、患者が1日を振り返ったときの平均的な痛みの程度を「患者日誌」に記録した。</p>															

解析計画	<p>主要評価項目：FAS について解析した。</p> <p>主解析 投与 2 週後の 3 日間平均 VAS 値の変化量<sup>a)</sup>を投与群及び治療期開始時の 3 日間平均 VAS 値を説明変数とした共分散分析を用いて算出し、本剤群とプラセボ群の比較を行った。 推定された本剤群の最小二乗平均値がプラセボ群を上回る改善を示した場合に本剤の有効性が確認されたと判断した。 a：中止例は観察期前 3 日間の平均 VAS 値で補完した。</p> <p>副次解析</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>対象疾患ごとに 3 日間平均 VAS 値の変化量について、主解析と同様に解析した。</li> <li>投与群ごとに各評価時点及び最終評価時における 3 日間平均 VAS 値及びその変化量について、記述統計量を算出した。</li> <li>3 日間平均 VAS 値が治療期開始時から 15mm 以上改善した患者、50%以上改善した患者の例数及び割合（信頼区間は Wilson の方法）を投与群及び最終評価時を含む評価時点ごとに算出し、本剤群とプラセボ群の比較を行った。</li> <li>3 日間平均 VAS 値の変化量及び治療期開始時から 15 日目までの 1 日ごとの VAS 値の変化量を投与群及び評価時点ごとに算出し、本剤各群とプラセボ群の比較を行った。なお、3 日間平均 VAS 値の変化量及び 1 日ごとの VAS 値の変化量は、投与群、評価時点、投与群×評価時点の交互作用を固定効果、治療期開始時の 3 日間平均 VAS 値を共変量、分散共分散構造を無構造とする反復測定混合効果モデル（MMRM）を用いて投与群及び評価時点ごとに算出し、本剤群とプラセボ群の比較を行った。</li> </ul> <p>副次評価項目：FAS について解析した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>全般改善度のカテゴリ集計を投与群及び評価時点ごとに行った。また、全般改善度「改善」以上の患者の例数及び割合を算出し、本剤各群とプラセボの比較を行った。</li> </ul>																													
治験薬の投与状況	<p>治験薬の投与状況</p> <p>投与部位別の治験薬使用枚数は下表のとおりであった。</p> <p style="text-align: center;"><b>投与部位別の治験薬使用枚数（安全性解析対象集団）</b></p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与部位</th> <th colspan="2">治験薬使用枚数（枚）</th> </tr> <tr> <th>本剤群 (n=78)</th> <th>プラセボ群 (n=77)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全体</td> <td>2,156 (100.0)</td> <td>2,134 (100.0)</td> </tr> <tr> <td>胸部</td> <td>312 (14.5)</td> <td>309 (14.5)</td> </tr> <tr> <td>腹部</td> <td>376 (17.4)</td> <td>424 (19.9)</td> </tr> <tr> <td>上腕部</td> <td>386 (17.9)</td> <td>423 (19.8)</td> </tr> <tr> <td>背部</td> <td>285 (13.2)</td> <td>241 (11.3)</td> </tr> <tr> <td>腰部</td> <td>336 (15.6)</td> <td>297 (13.9)</td> </tr> <tr> <td>大腿部</td> <td>306 (14.2)</td> <td>319 (14.9)</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>155 (7.2)</td> <td>121 (5.7)</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">n (%)</p>	投与部位	治験薬使用枚数（枚）		本剤群 (n=78)	プラセボ群 (n=77)	全体	2,156 (100.0)	2,134 (100.0)	胸部	312 (14.5)	309 (14.5)	腹部	376 (17.4)	424 (19.9)	上腕部	386 (17.9)	423 (19.8)	背部	285 (13.2)	241 (11.3)	腰部	336 (15.6)	297 (13.9)	大腿部	306 (14.2)	319 (14.9)	その他	155 (7.2)	121 (5.7)
投与部位	治験薬使用枚数（枚）																													
	本剤群 (n=78)	プラセボ群 (n=77)																												
全体	2,156 (100.0)	2,134 (100.0)																												
胸部	312 (14.5)	309 (14.5)																												
腹部	376 (17.4)	424 (19.9)																												
上腕部	386 (17.9)	423 (19.8)																												
背部	285 (13.2)	241 (11.3)																												
腰部	336 (15.6)	297 (13.9)																												
大腿部	306 (14.2)	319 (14.9)																												
その他	155 (7.2)	121 (5.7)																												

【有効性】

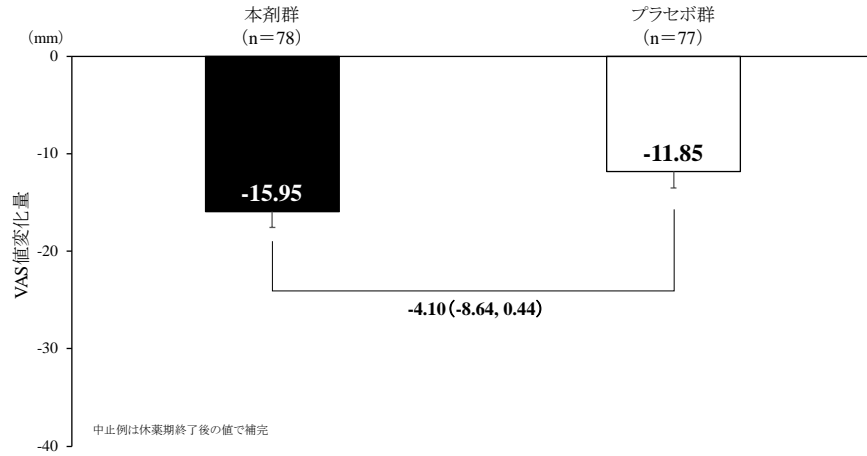
主要評価項目：VAS

主解析：投与 2 週後における 3 日間平均 VAS 値のベースラインからの変化量の群間比較 (FAS) (検証的解析結果)

投与 2 週後における 3 日間平均 VAS 値のベースライン (治療期開始時) からの変化量の群間比較を示した。なお、中止例は休薬期終了後の値で補完した。

投与 2 週後の 3 日間平均 VAS 値の変化量は、本剤群の最小二乗平均値がプラセボ群を上回った (最小二乗平均値の群間差 -4.10mm ; 解析計画により、推定された本剤群の最小二乗平均値がプラセボ群を上回る改善を示した場合に本剤の有効性が確認されたと判断した)。

投与 2 週後における 3 日間平均 VAS 値の  
治療期開始時からの変化量の群間比較 (FAS)



変化量：最小二乗平均値 - 標準誤差

群間差：最小二乗平均値 (95% 信頼区間)

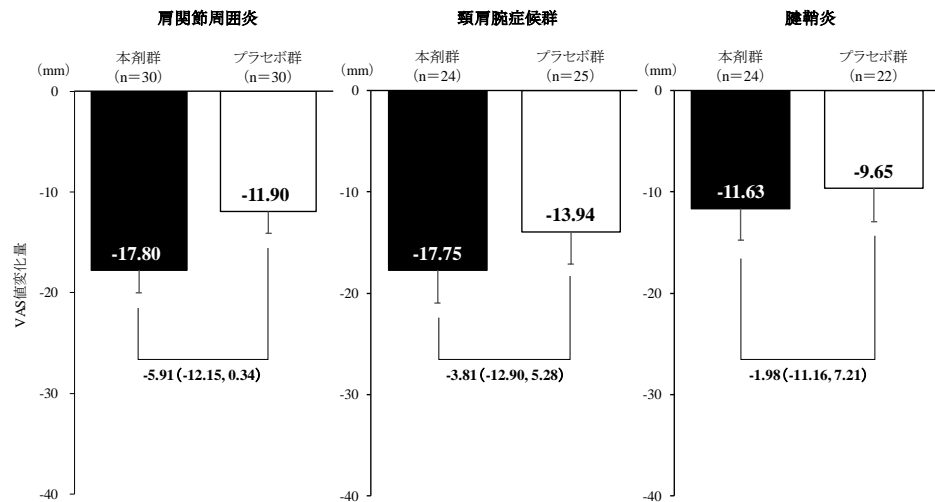
共分散分析 (説明変数：投与群及び治療期開始時の 3 日間平均 VAS 値)

結果

副次解析：対象疾患ごとの投与 2 週後における 3 日間平均 VAS 値のベースラインからの変化量の群間比較 (FAS)

対象疾患ごとの投与 2 週後の 3 日間平均 VAS 値の治療期開始時からの変化量の最小二乗平均値の群間差 (95% 信頼区間) は、肩関節周囲炎で -5.91mm (-12.15, 0.34)、頸肩腕症候群で -3.81mm (-12.90, 5.28)、腱鞘炎で -1.98mm (-11.16, 7.21) であった。

投与 2 週後における 3 日間平均 VAS 値の治療期開始時からの変化量の群間比較 (FAS)  
対象疾患別：サブグループ解析



中止例は休薬期終了後の値で補完

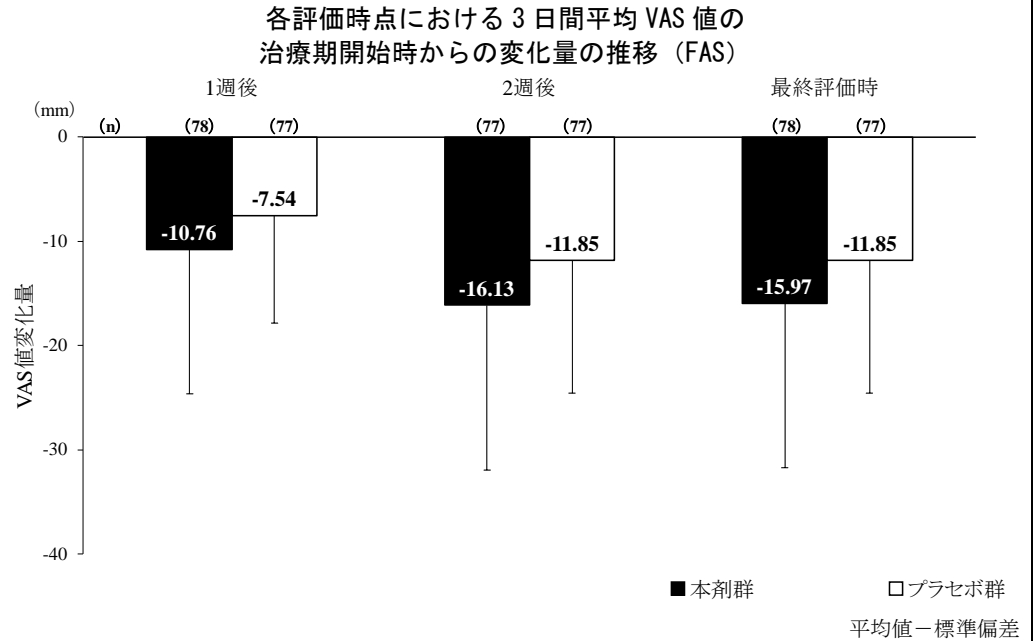
変化量：最小二乗平均値 - 標準誤差

群間差：最小二乗平均値 (95% 信頼区間)

共分散分析 (説明変数：投与群及び治療期開始時の 3 日間平均 VAS 値)

副次解析：各評価時点における3日間平均VAS値のベースラインからの変化量の推移 (FAS)

各評価時点における3日間平均VAS値の変化量(平均値±標準偏差)は、本剤群で1週後-10.76±13.88mm、2週後-16.13±15.81mm、最終評価時-15.97±15.77mm、プラセボ群で1週後-7.54±10.29mm、2週後-11.85±12.72mm、最終評価時-11.85±12.72mmであった。

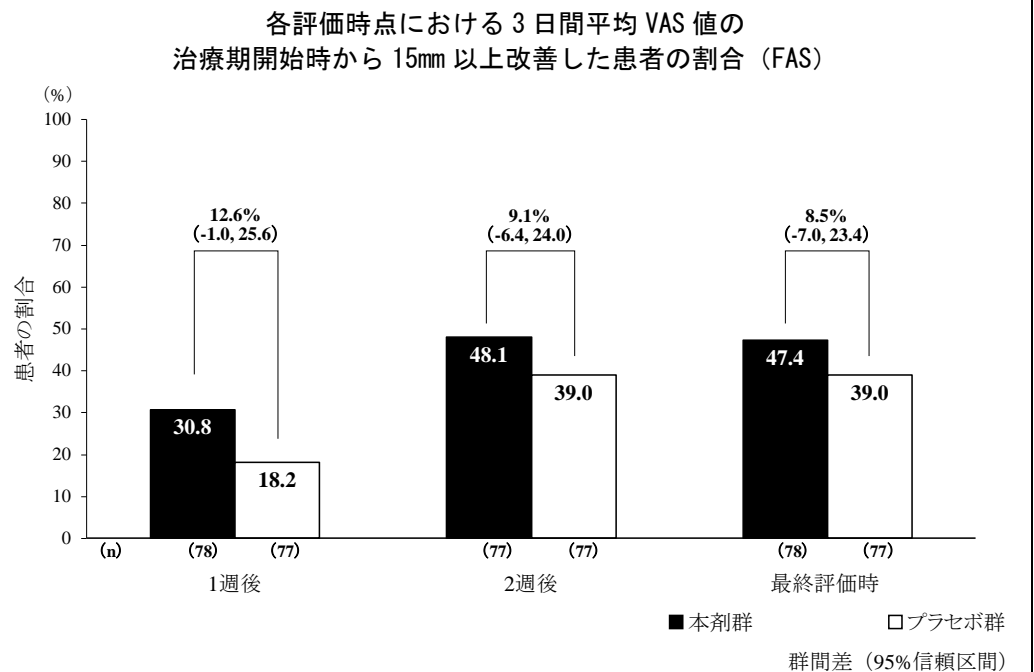


結果

副次解析：各評価時点における3日間平均VAS値のベースラインから15mm以上改善した患者の割合 (FAS)

各評価時点における3日間平均VAS値が治療期開始時から15mm以上改善した患者の割合は、本剤150mg投与群で1週後30.8%(24/78例)、2週後48.1%(37/77例)、最終評価時47.4%(37/78例)、プラセボ群で1週後18.2%(14/77例)、2週後39.0%(30/77例)、最終評価時39.0%(30/77例)であった。

プラセボ群に対する本剤の群間差(95%信頼区間)は、1週後12.6%(-1.0, 25.6)、2週後9.1%(-6.4, 24.0)、最終評価時8.5%(-7.0, 23.4)であった。

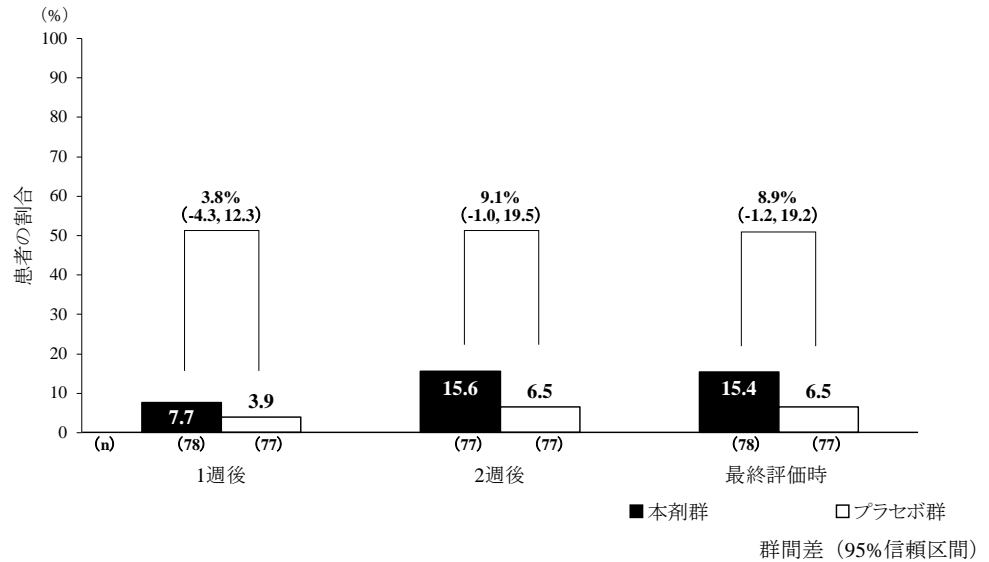


**副次解析：各評価時点における3日間平均VAS値のベースラインから50%以上改善した患者の割合（FAS）**

各評価時点における3日間平均VAS値が治療期開始時から50%以上改善した患者の割合は、本剤150mg投与群で1週間後7.7%（6/78例）、2週間後15.6%（12/77例）、最終評価時15.4%（12/78例）、プラセボ群で1週間後3.9%（3/77例）、2週間後6.5%（5/77例）、最終評価時6.5%（5/77例）であった。

プラセボ群に対する本剤の群間差（95%信頼区間）は、1週間後3.8%（-4.3, 12.3）、2週間後9.1%（-1.0, 19.5）、最終評価時8.9%（-1.2, 19.2）であった。

**各評価時点における3日間平均VAS値の  
治療期開始時から50%以上改善した患者の割合（FAS）**



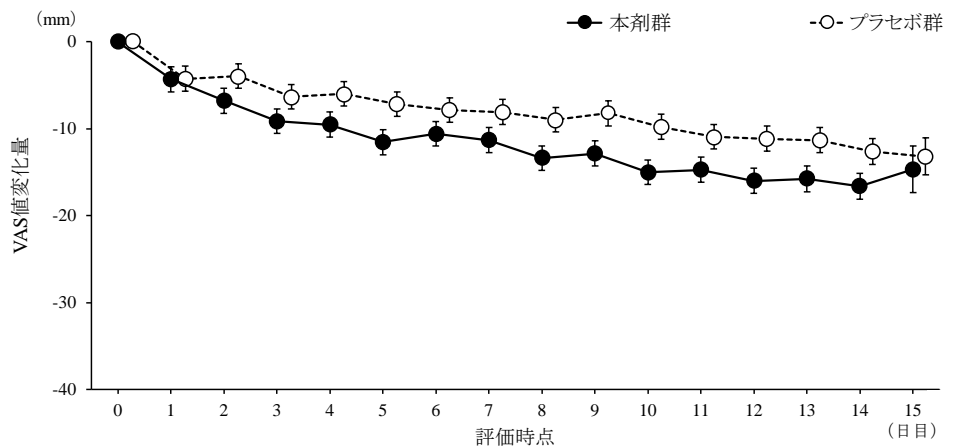
結果

**副次解析：1日ごとのVAS値のベースラインからの変化量の群間比較**

1日ごとのVAS値の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、本剤群で2日目-6.78±1.44mm、14日目-16.61±1.49mm、プラセボ群で2日目-4.07±1.44mm、14日目-12.83±1.51mmであった。

プラセボ群に対する変化量の最小二乗平均値の群間差（95%信頼区間）は、本剤群で2日目-2.71mm（-6.72, 1.30）、14日目-3.78mm（-7.95, 0.40）であった。（いずれもMMRM）

**1日ごとのVAS値の治療期開始時からの変化量の推移（FAS）**



本剤群  
プラセボ群

:n=	77	77	77	77	78	78	77	77	77	78	78	77	69	62	8
:n=	77	77	77	77	77	77	77	77	77	77	76	77	67	59	14

最小二乗平均値±標準偏差

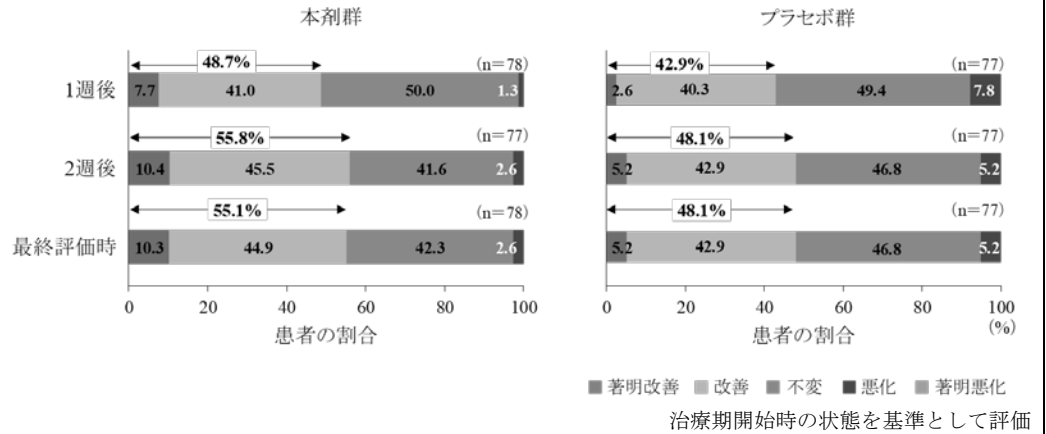
MMRM（固定効果：投与群、評価時点、投与群×評価時点の交互作用、  
共変量：治療期開始時の3日間平均VAS値）



副次評価項目：全般改善度

最終評価時における全般改善度が「改善」以上の割合は、本剤2枚（150mg）投与群で55.1%（43/78例）、プラセボ群で48.1%（37/77例）であった。

各評価時点における全般改善度の推移（FAS）



【安全性】副作用

本剤群：

副作用発現率は11.5%（9/78例）で、発現率が2%以上であった副作用は、適用部位そう痒感、尿中血陽性、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各2.6%（2/78例）であった。重篤な副作用、投与中止に至った副作用及び副作用による死亡例は認められなかった。

プラセボ群：

副作用発現率は22.1%（17/77例）で、発現率が2%以上であった副作用は、適用部位そう痒感14.3%（11/77例）、適用部位紅斑10.4%（8/77例）、尿中血陽性2.6%（2/77例）であった。重篤な副作用、投与中止に至った副作用及び副作用による死亡例は認められなかった。

2) 安全性試験

①がん疼痛：第Ⅲ相長期投与試験（HP-3150-JP-04）<sup>37)</sup>

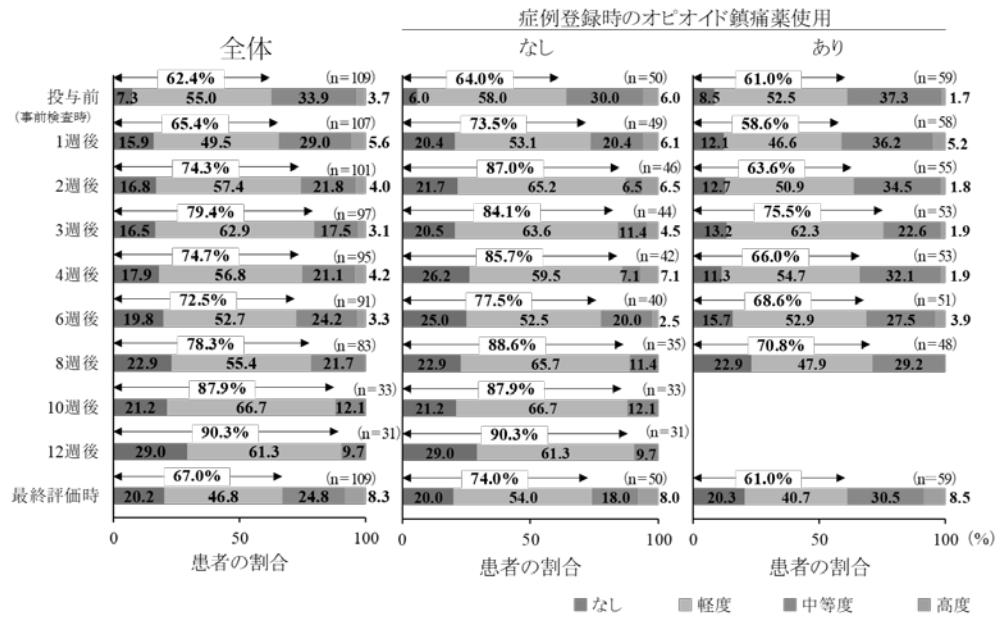
<p>目的</p>	<p>がん疼痛患者を対象に、本剤1枚～3枚（ジクロフェナクナトリウムとして75mg～225mg）を1日1回最長12週間反復経皮投与したときの安全性を確認する。併せて有効性を検討する。</p> <p>注意：本剤の「各種がんにおける鎮痛」に対して承認されている用法及び用量は「通常、成人に対し、1日1回、2枚（ジクロフェナクナトリウムとして150mg）を胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部に貼付し、1日（約24時間）毎に貼り替える。なお、症状や状態により1日3枚（ジクロフェナクナトリウムとして225mg）に増量できる。」である。</p>												
<p>試験デザイン</p>	<p>多施設共同、非盲検、非対照</p>												
<p>対象</p>	<p>がん疼痛患者 109 例</p> <table border="1" data-bbox="454 571 1417 757"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>有効性解析対象例 (FAS)</th> <th>安全性解析対象例</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>合計</td> <td>109 例</td> <td>109 例</td> </tr> <tr> <td>オピオイド鎮痛剤を使用していない患者*</td> <td>50 例</td> <td>50 例</td> </tr> <tr> <td>オピオイド鎮痛剤を使用している患者*</td> <td>59 例</td> <td>59 例</td> </tr> </tbody> </table> <p>※症例登録時 FAS：full analysis set：最大の解析対象集団</p>	投与群	有効性解析対象例 (FAS)	安全性解析対象例	合計	109 例	109 例	オピオイド鎮痛剤を使用していない患者*	50 例	50 例	オピオイド鎮痛剤を使用している患者*	59 例	59 例
投与群	有効性解析対象例 (FAS)	安全性解析対象例											
合計	109 例	109 例											
オピオイド鎮痛剤を使用していない患者*	50 例	50 例											
オピオイド鎮痛剤を使用している患者*	59 例	59 例											
<p>主な登録基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・年齢が20歳以上の患者</li> <li>・がん疼痛に対して非オピオイド鎮痛薬の投与が必要な患者、又は非オピオイド鎮痛薬〔救済措置（レスキュー）を除く〕を投与中の患者</li> </ul>												
<p>主な除外基準</p>	<p>【同意取得時】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・重篤な血液異常、肝障害、腎障害、高血圧又は心機能不全のある患者</li> <li>・消化性潰瘍を有する患者</li> </ul> <p>【症例登録時】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・症例登録前7日間に新たに非オピオイド鎮痛薬又はオピオイド鎮痛薬が投与された患者</li> <li>・もしくは症例登録前7日間に非オピオイド鎮痛薬又はオピオイド鎮痛薬の種類又は1日投与量が変更された患者〔救済措置（レスキュー）を除く〕</li> </ul>												
<p>試験方法</p>	<p>本剤を1日1回1枚（75mg）より投与を開始し、患者の症状や状態により来院時に増量・減量を判断し、最大3枚（225mg）まで投与可とした。なお、非オピオイド鎮痛薬を使用中の患者は、非オピオイド鎮痛薬から切り替えて投与した。最長12週間（症例登録時にオピオイド鎮痛薬を使用していない患者には12週間、症例登録時にオピオイド鎮痛薬を使用している患者には8週間）投与した。本剤は原則として入浴前に剥離し、入浴後に投与した。投与部位は、胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部等とした。原則として前日とは異なる箇所へ投与し、同一箇所への連続投与とならないようにした。</p> <div data-bbox="414 1568 1404 1904"> </div> <p>【増量基準】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・有効性の評価項目が本剤の投与後又は増量後に悪化している場合。</li> <li>・救済措置(レスキュー)量がアセトアミノフェン経口剤1日2400mgを超えた場合。</li> </ul> <p>【減量・休薬】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・有害事象の発現状況により必要性を判断し、適宜減量又は休薬。</li> </ul>												

<p>評価項目</p>	<p><b>【有効性】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ VAS</li> <li>・ 痛みの強度尺度（なし、軽度、中等度、高度）</li> <li>・ 睡眠の質（よく眠れる、まあまあ眠れる、あまり眠れない、全く眠れない） 等</li> </ul> <p><b>【安全性】</b></p> <p>副作用の内容及び発現率 等</p>																																																												
<p>評価方法</p>	<p>VAS は、患者が 1 日を振り返ったときの評価部位における平均的な痛みの程度を「患者日誌」に記録した。</p>																																																												
<p>解析計画</p>	<p>有効性 評価項目：主要な解析対象集団は FAS とした。</p> <p>VAS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 各評価時点の測定値及び事前検査時からの変化量の記述統計量を算出した。痛みの強度尺度、睡眠の質</li> <li>・ 各評価時点のカテゴリ別頻度集計を行った。</li> </ul> <p>サブグループ解析</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 症例登録時のオピオイド鎮痛薬の使用の有無別（症例登録時にオピオイド鎮痛薬を使用していない患者、症例登録時にオピオイド鎮痛薬を使用している患者）のサブグループ解析を行った。</li> </ul>																																																												
<p>結果</p>	<p><b>【有効性】</b></p> <p>VAS</p> <p>VAS 値（平均値±標準偏差）は、投与前（事前検査時）（27.1±23.0mm）から 21 日目（16.3±18.5mm）付近まで経時的に減少し、以降 56 日目までは 15～19mm の範囲で推移した。57 日目以降 84 日目までの VAS 値は 9～15mm の範囲で推移した。</p> <p>各評価時点におけるVAS値の推移（FAS） 症例登録時のオピオイド鎮痛薬使用の有無別：サブグループ解析</p> <table border="1" data-bbox="454 1691 1420 1769"> <thead> <tr> <th></th> <th>0</th> <th>7</th> <th>14</th> <th>21</th> <th>28</th> <th>35</th> <th>42</th> <th>49</th> <th>56</th> <th>63</th> <th>70</th> <th>77</th> <th>84</th> <th>最終 評価時</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全体:n =</td> <td>109</td> <td>104</td> <td>100</td> <td>97</td> <td>92</td> <td>90</td> <td>86</td> <td>82</td> <td>67</td> <td>33</td> <td>33</td> <td>32</td> <td>22</td> <td>109</td> </tr> <tr> <td>なし:n =</td> <td>50</td> <td>48</td> <td>46</td> <td>43</td> <td>42</td> <td>40</td> <td>38</td> <td>34</td> <td>34</td> <td>33</td> <td>33</td> <td>32</td> <td>22</td> <td>50</td> </tr> <tr> <td>あり:n =</td> <td>59</td> <td>56</td> <td>54</td> <td>54</td> <td>50</td> <td>50</td> <td>48</td> <td>48</td> <td>33</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>59</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">平均値+標準偏差</p>		0	7	14	21	28	35	42	49	56	63	70	77	84	最終 評価時	全体:n =	109	104	100	97	92	90	86	82	67	33	33	32	22	109	なし:n =	50	48	46	43	42	40	38	34	34	33	33	32	22	50	あり:n =	59	56	54	54	50	50	48	48	33					59
	0	7	14	21	28	35	42	49	56	63	70	77	84	最終 評価時																																															
全体:n =	109	104	100	97	92	90	86	82	67	33	33	32	22	109																																															
なし:n =	50	48	46	43	42	40	38	34	34	33	33	32	22	50																																															
あり:n =	59	56	54	54	50	50	48	48	33					59																																															

**痛みの強度尺度**

痛みの強度尺度が「軽度」以下の割合は、投与前（事前検査時）62.4%、2 週後 74.3%、4 週後 74.7%、8 週後 78.3%、12 週後 90.3%、最終評価時 67.9%であった。

各評価時点における痛みの強度尺度の推移（FAS）  
症例登録時のオピオイド鎮痛薬使用の有無別：サブグループ解析

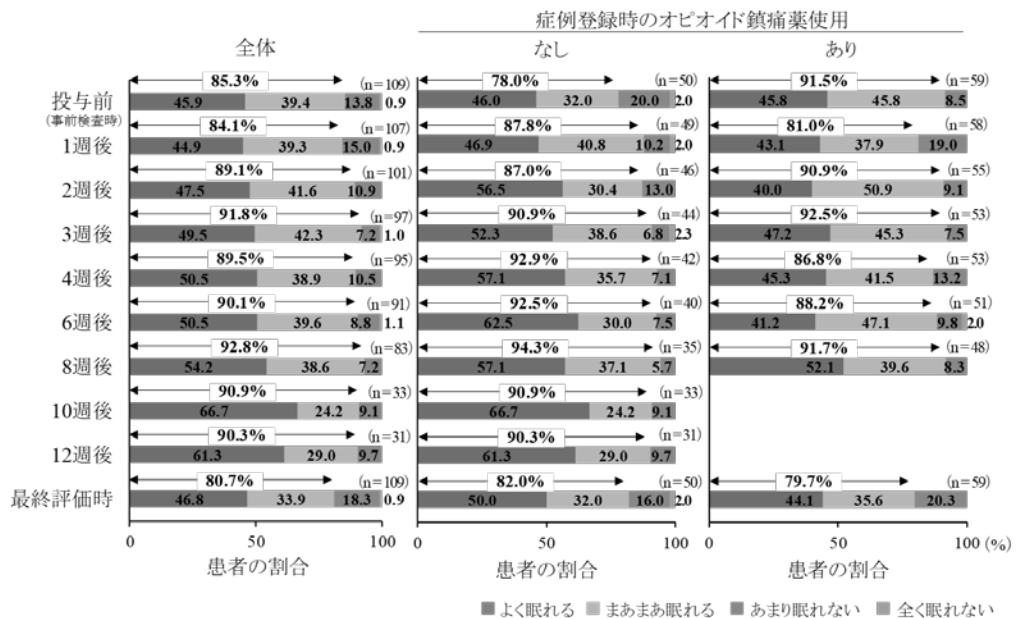


**結果**

**睡眠の質**

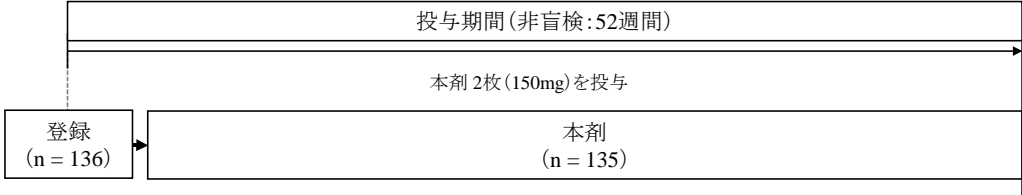
睡眠の質が「まあまあ眠れる」以上の割合は、投与前（事前検査時）85.3%、2 週後 89.1%、4 週後 89.5%、8 週後 92.8%、12 週後 90.3%、最終評価時 80.7%であった。

各評価時点における睡眠の質の推移（FAS）  
症例登録時のオピオイド鎮痛薬使用の有無別：サブグループ解析



結果	<p><b>【安全性】</b></p> <p>副作用全体：</p> <p>副作用発現率は 20.2% (22/109 例) で、発現率が 2%以上であった副作用は、適用部位そう痒感 4.6% (5/109 例)、上腹部痛、適用部位紅斑が各 2.8% (3/109 例) であった。重篤な副作用は、血中クレアチニン増加、四肢痛が各 1 例であった。投与中止に至った副作用は、血中クレアチニン増加、胃食道逆流性疾患、四肢痛が各 1 例であった。副作用による死亡例は認められなかった。</p> <p>症例登録時のオピオイド鎮痛薬使用なし群：</p> <p>副作用発現率は 22.0% (11/50 例) で、発現率が 2%以上であった副作用は、上腹部痛、適用部位そう痒感が各 6.0% (3/50 例)、適用部位紅斑、血中クレアチニン増加が各 4.0% (2/50 例)、胃食道逆流性疾患、血中アルカリホスファターゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、<math>\gamma</math>-グルタミルトランスフェラーゼ増加、鼻出血、全身性そう痒症、紫斑が各 2.0% (1/50 例) であった。重篤な副作用は、血中クレアチニン増加が 1 例であった。投与中止に至った副作用は、血中クレアチニン増加、胃食道逆流性疾患が各 1 例であった。副作用による死亡例は認められなかった。</p> <p>症例登録時のオピオイド鎮痛薬使用あり群：</p> <p>副作用発現率は 18.6% (11/59 例) で、発現率が 2%以上であった副作用は、適用部位そう痒感 3.4% (2/59 例) であった。重篤な副作用は、四肢痛が 1 例であった。投与中止に至った副作用は、四肢痛が 1 例であった。副作用による死亡例は認められなかった。</p>
----	---

②腰痛症：第Ⅲ相長期投与試験（HP-3150-JP-LP02）<sup>38)</sup>

目的	<p>腰痛症患者を対象に、本剤2枚（ジクロフェナクナトリウムとして150mg）を1日1回最長52週間反復経皮投与したときの安全性及び有効性を確認する。</p> <p>注意：本剤の「腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱鞘炎における鎮痛・消炎」に対して承認されている用法及び用量は「通常、成人に対し、1日1回、1枚（ジクロフェナクナトリウムとして75mg）又は2枚（ジクロフェナクナトリウムとして150mg）を胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部に貼付し、1日（約24時間）毎に貼り替える。」である。</p>
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照
対象	<p>腰痛症患者 136 例          有効性解析対象例（FAS）135 例          安全性解析対象例 135 例</p> <p>FAS：full analysis set：最大の解析対象集団</p>
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 年齢が20歳以上の患者</li> <li>・ 同意取得の12週間以上前から腰痛症と臨床的に診断された患者</li> </ul> <p>ただし、内臓疾患、骨折、外傷、感染、関節リウマチ又は腫瘍に伴う腰痛は除く。</p>
主な除外基準	<p>【同意取得時】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 過去に腰痛症に対する外科的治療（手術及び経皮的レーザー椎間板減圧術等）を実施した患者、又は同意取得時から治療期終了までに実施を予定している患者。</li> <li>・ 腰痛症の原因疾患について、膝まで達する放散痛、痺れ又は麻痺を有する患者。</li> <li>・ 合併症に起因する痛みを有し、評価対象となる腰部の痛みを適切に評価できない患者。</li> </ul> <p>【治験薬投与開始時】</p> <p>治験薬投与開始時の痛みの強度尺度が「なし」の患者。</p>
試験方法	<p>本剤を1日1回2枚（150mg）、52週間投与した。投与部位は、胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部等とし、原則として前日と異なる部位に投与した。なお、腰痛症に対してNSAIDs又はアセトアミノフェンを使用中の患者は、NSAIDs又はアセトアミノフェンから切り替えて投与した。</p>  <p>登録 (n = 136) → 本剤 (n = 135)</p> <p>投与期間(非盲検:52週間)</p> <p>本剤2枚(150mg)を投与</p>
評価項目	<p>【有効性】</p> <p>主要評価項目：VAS</p> <p>副次評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ RDQ（腰痛特異的 QOL 尺度）</li> <li>・ 全般改善度（著明改善、改善、不変、悪化、著明悪化） 等</li> </ul> <p>【安全性】</p> <p>副作用の内容及び発現率 等</p>
評価方法	<p>VAS は、患者が1日を振り返ったときの評価部位における平均的な痛みの程度を「VAS 評価用紙」に記録した。</p>

<p>解析計画</p>	<p>有効性 主要評価項目：信頼係数は両側 95%とした。FAS について解析した。</p> <p>主解析</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ VAS 値及びその変化量の記述統計量を最終評価時を含む評価時点ごとに算出した。</li> </ul> <p>副次解析</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ VAS 値が投与前から 15mm 以上改善した患者の例数及び割合（信頼区間は Wilson の方法）を最終評価時を含む評価時点ごとに算出した。</li> </ul> <p>サブグループ解析</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 治験薬投与開始時の前治療（NSAIDs 又はアセトアミノフェン）の有無別（治験薬投与開始時に NSAIDs 又はアセトアミノフェンを投与していない患者、治験薬投与開始時に NSAIDs 又はアセトアミノフェンを投与していた患者）のサブグループ解析を行った。</li> </ul> <p>副次評価項目：FAS について解析した。また、前治療の有無別のサブグループ解析も行った。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ RDQ 及びその変化量の記述統計量を最終評価時点を含む評価時点ごとに算出した。</li> <li>・ 全般改善度のカテゴリ別頻度集計を最終評価時を含む評価時点ごとに行った。また、全般改善度「改善」以上の患者の例数及び割合を算出した。</li> </ul>																													
<p>治験薬の投与状況</p>	<p>治験薬の投与状況</p> <p>投与部位別の治験薬使用枚数は下表のとおりであった。</p> <p style="text-align: center;"><b>投与部位別の治験薬使用枚数（安全性解析対象集団）</b></p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与部位</th> <th colspan="2">治験薬使用枚数（枚）</th> </tr> <tr> <th colspan="2">本剤群 (n=135)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全体</td> <td>88,838</td> <td>(100.0)</td> </tr> <tr> <td>胸部</td> <td>14,429</td> <td>(16.2)</td> </tr> <tr> <td>腹部</td> <td>15,389</td> <td>(17.3)</td> </tr> <tr> <td>上腕部</td> <td>13,297</td> <td>(15.0)</td> </tr> <tr> <td>背部</td> <td>13,726</td> <td>(15.5)</td> </tr> <tr> <td>腰部</td> <td>18,035</td> <td>(20.3)</td> </tr> <tr> <td>大腿部</td> <td>10,645</td> <td>(12.0)</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>3,317</td> <td>(3.7)</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">n (%)</p>	投与部位	治験薬使用枚数（枚）		本剤群 (n=135)		全体	88,838	(100.0)	胸部	14,429	(16.2)	腹部	15,389	(17.3)	上腕部	13,297	(15.0)	背部	13,726	(15.5)	腰部	18,035	(20.3)	大腿部	10,645	(12.0)	その他	3,317	(3.7)
投与部位	治験薬使用枚数（枚）																													
	本剤群 (n=135)																													
全体	88,838	(100.0)																												
胸部	14,429	(16.2)																												
腹部	15,389	(17.3)																												
上腕部	13,297	(15.0)																												
背部	13,726	(15.5)																												
腰部	18,035	(20.3)																												
大腿部	10,645	(12.0)																												
その他	3,317	(3.7)																												

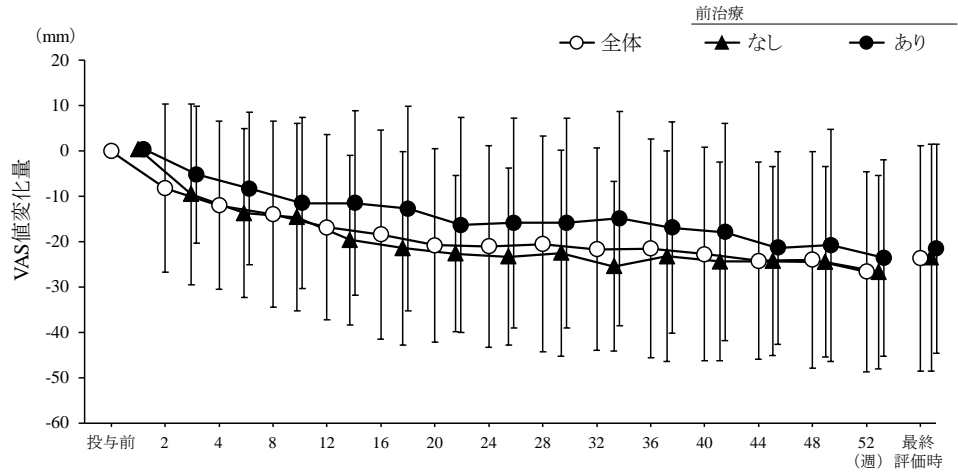
**【有効性】**

主要評価項目：VAS

主解析：VAS 値及びその変化量

FAS 全体の VAS 値（平均値±標準偏差）は、投与前（事前検査時）（43.7±20.4mm）であり、投与前からの変化量は、2 週後-8.2±18.5mm、4 週後-12.0±18.5mm、12 週後-16.8±20.4mm、24 週後-21.0±22.2mm、36 週後-21.5±24.1mm、52 週後-26.6±22.1mm、最終評価時-23.7±24.9mm であった。

各評価時点におけるVAS値変化量の推移（FAS）  
 治験薬投与開始時の前治療の有無別：サブグループ解析



	投与前	2	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	最終 (週) 評価時
全体:n=	135	135	134	132	130	128	127	125	122	120	116	115	116	116	116	135
なし:n=	72	72	71	72	69	68	68	68	66	65	64	64	65	64	72	72
あり:n=	63	63	63	60	61	60	59	57	56	55	52	51	51	51	52	63

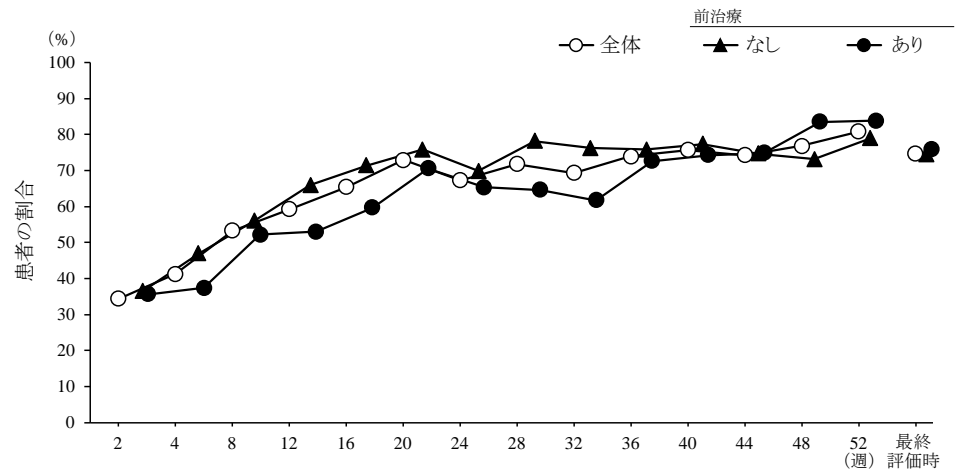
前治療：登録前7日間のNSAIDs又はアセトアミノフェン使用

結果

副次解析：VAS 値のベースラインから 15mm 以上改善した患者の例数及び割合（FAS）

FAS のうち投与前の VAS 値が 15mm 以上の患者全体で、VAS 値が 15mm 以上改善した患者の割合は、2 週後 34.4%（42/122 例）、4 週後 41.3%（50/121 例）、12 週後 59.3%（70/118 例）、24 週後 67.3%（76/113 例）、36 週後 74.0%（77/104 例）、52 週後 80.8%（84/104 例）、最終評価時 74.6%（91/122 例）であった。

各評価時点におけるVAS値が投与前から15mm以上改善した患者の割合  
 (FAS、投与前のVAS値が15mm以上の患者)  
 治験薬投与開始時の前治療の有無別：サブグループ解析



	2	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	最終 (週) 評価時
全体:n=	122	121	120	118	116	115	113	110	108	104	103	105	104	104	122
なし:n=	69	68	69	66	65	65	65	63	62	61	61	62	62	61	69
あり:n=	53	53	51	52	51	50	48	47	46	43	42	43	42	43	53

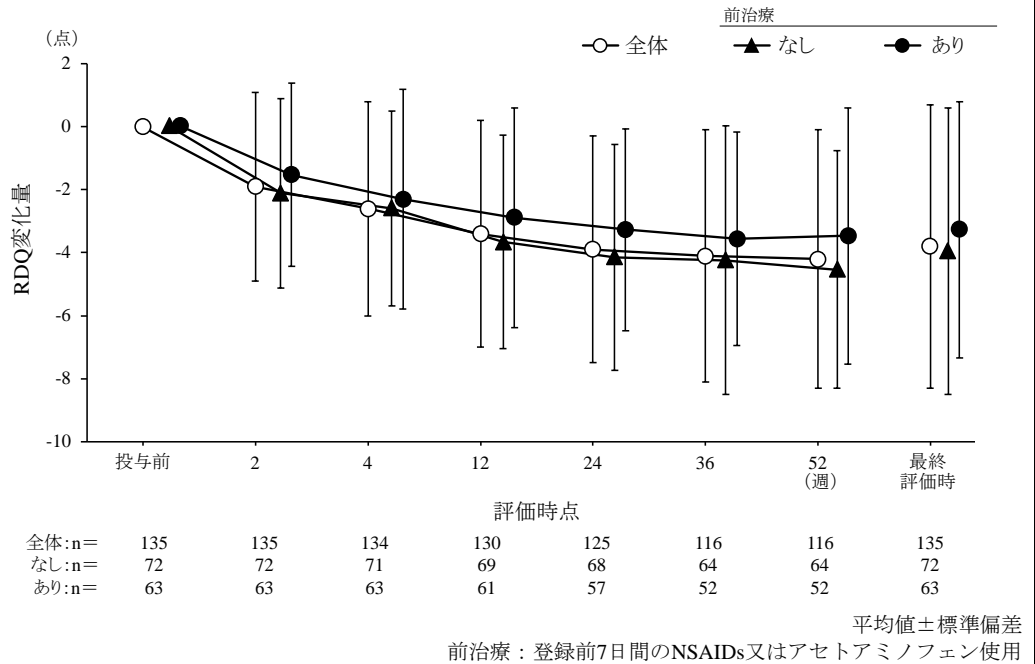
前治療：登録前7日間のNSAIDs又はアセトアミノフェン使用



副次評価項目：RDQ (FAS)

FAS 全体の投与前の RDQ は 6.9±4.2 点であり、投与前からの変化量は、2 週後-1.9±3.0 点、4 週後-2.6±3.4 点、12 週後-3.4±3.6 点、24 週後-3.9±3.6 点、36 週後-4.1±4.0 点、52 週後-4.2±4.1 点、最終評価時-3.8±4.5 点であった。

各評価時点におけるRDQ変化量の推移 (FAS)  
 治験薬投与開始時の前治療の有無別：サブグループ解析

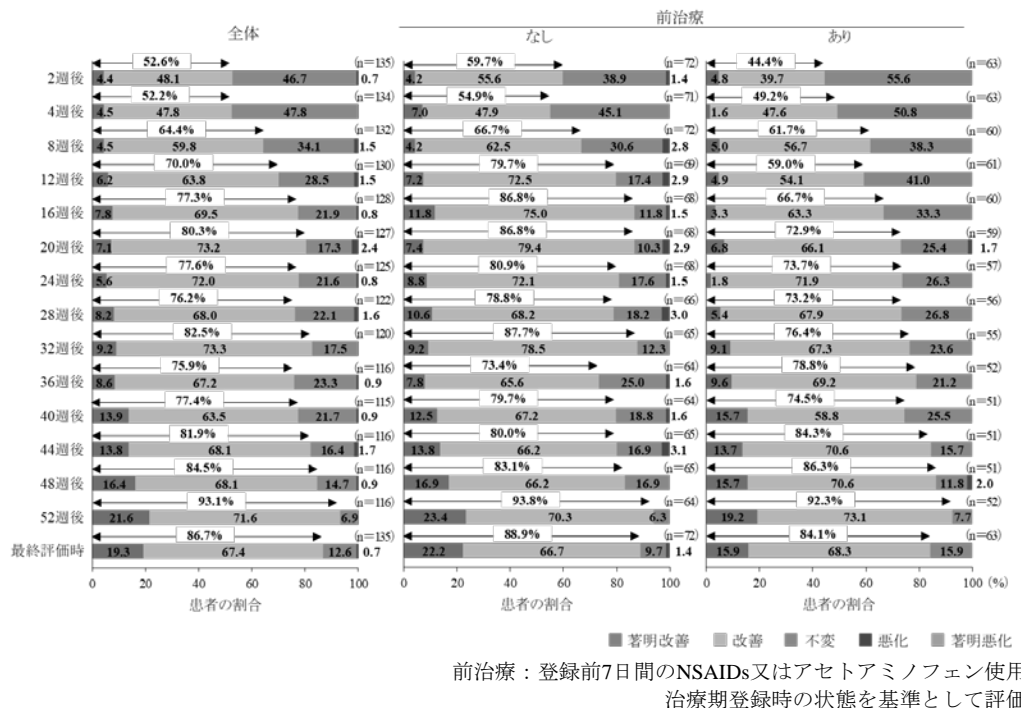


結果

副次評価項目：全般改善度 (FAS)

FAS 全体の全般改善度が「改善」以上の割合は、2 週後 52.6% (71/135 例)、4 週後 52.2% (70/134 例)、12 週後 70.0% (91/130 例)、24 週後 77.6% (97/125 例)、36 週後 75.9% (88/116 例)、52 週後 93.1% (108/116 例)、最終評価時 86.7% (117/135 例) であった。

各評価時点における全般改善度の推移 (FAS)  
 治験薬投与開始時の前治療の有無別：サブグループ解析



結果	<p><b>【安全性】</b></p> <p>副作用発現率は 36.3% (49/135 例) で、発現率が 2%以上であった副作用は、適用部位そう痒感 21.5% (29/135 例)、適用部位紅斑 13.3% (18/135 例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 3.0% (4/135 例)、<math>\gamma</math>-グルタミルトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各 2.2% (3/135 例) であった。重篤な副作用は、出血性腸憩室が 0.7% (1/135 例) であった。投与中止に至った副作用は、適用部位そう痒感、適用部位紅斑が各 1.5% (2/135 例)、適用部位小水疱、出血性腸憩室が各 0.7% (1/135 例) であった。副作用による死亡例は認められなかった。</p>
----	---

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

①一般使用成績調査（がん疼痛：実施中）

がん疼痛患者を対象とし、製造販売後の使用実態下における安全性及び有効性を確認する。

②一般使用成績調査（腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱鞘炎：実施中）

腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱鞘炎患者を対象とし、製造販売後の使用実態下における安全性及び有効性を確認する。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

特定臨床研究：上部消化管粘膜への影響の内視鏡を用いた検討（HP-3150-CR-04）<sup>39)</sup>

目的	<p>健康中高年男女を対象に、ランダム化比較試験にて本剤 75mg を 2 枚（ジクロフェナクナトリウムとして 150mg）又は対照薬（国内において汎用されている NSAIDs 経口剤）60mg を 1 日 3 回、2 週間反復投与したときの胃・十二指腸潰瘍発現率及び安全性を確認した。</p> <p>注意：本剤の「各種がんにおける鎮痛」に対して承認されている用法及び用量は「通常、成人に対し、1 日 1 回、2 枚（ジクロフェナクナトリウムとして 150mg）を胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部に貼付し、1 日（約 24 時間）毎に貼り替える。なお、症状や状態により 1 日 3 枚（ジクロフェナクナトリウムとして 225mg）に増量できる。」である。</p> <p>本剤の「腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱鞘炎における鎮痛・消炎」に対して承認されている用法及び用量は「通常、成人に対し、1 日 1 回、1 枚（ジクロフェナクナトリウムとして 75mg）又は 2 枚（ジクロフェナクナトリウムとして 150mg）を胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部に貼付し、1 日（約 24 時間）毎に貼り替える。」である。</p> <p>※本研究は久光製薬株式会社の資金により行われた特定臨床研究である。</p>		
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、評価者盲検、並行群間比較		
対象	健康中高年男女 60 例		
		本剤群	対照薬群
	内視鏡検査解析対象例	27 例	30 例
	安全性解析対象例	29 例	30 例
主な登録基準	年齢が 40 歳以上 75 歳未満の日本人健康中高年男女		

主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 観察期開始前4週間以内に研究薬を含む NSAIDs、抗潰瘍薬、全身性ステロイド、抗菌薬（局所製剤を除く）、ビスフォスフォネート系骨粗鬆症薬を使用した被験者</li> <li>・ 研究薬投与開始日の上部消化管内視鏡検査において、食道、胃、幽門部及び／又は十二指腸に潰瘍、びらん、11個以上の点状出血又は活動性出血を認める被験者</li> <li>・ 消化管潰瘍を罹患している者、又は既往歴を有する被験者</li> <li>・ 観察期開始前4週間以内に消化管疾患の既往歴を有する被験者</li> </ul>												
試験方法	<p>観察期（非盲検：3～14日間）は無治療とし、研究薬投与期（評価者盲検：2週間）において、本剤2枚を1日回又は対照薬を1日3回毎食後に投与した。</p> <p>本剤は原則として入浴前に剥離し、入浴後に投与した。また、治験期間を通して可能な限り同じ時間帯に貼り替えを行った。貼付部位は胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部等とした。原則として前日とは異なる箇所へ投与し、同一箇所への連続投与とならないようにした。</p>												
評価項目	<p><b>【安全性】</b>      主要評価項目：上部消化管内視鏡での胃・十二指腸潰瘍の発現割合      ※潰瘍は直径3mmを超える粘膜欠損で、かつ深さが明確なものとした。</p> <p>その他の安全性評価項目：      副作用※      ※上部消化管内視鏡所見（潰瘍、びらん、出血）は除く</p>												
解析計画	<p><b>【安全性】</b>      主要評価項目：      研究薬投与期終了時又は中止時（以下、最終評価時）の胃・十二指腸潰瘍の発現例数及び発現割合を算出した。なお、潰瘍発現例は、上部消化管内視鏡検査により胃・十二指腸で潰瘍数が1個以上と報告された研究対象者とした。</p> <p>その他の安全性評価項目：      副作用は、全体、事象（SOC、PT）別の発現例数及び発現率を算出した。</p>												
結果	<p>主要評価項目：胃・十二指腸潰瘍発現割合（内視鏡検査解析対象集団）（最終評価時）</p> <table border="1" data-bbox="488 1330 1385 1438"> <thead> <tr> <th></th> <th>例数</th> <th>潰瘍発現例数</th> <th>潰瘍発現割合（%）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤群</td> <td>27</td> <td>1</td> <td>3.7</td> </tr> <tr> <td>対照薬群</td> <td>30</td> <td>5</td> <td>16.7</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>安全性：副作用</b>      副作用の発現率は、本剤群 6.9%（2/29例）、対照薬群 16.7%（5/30例）であった。その内訳は、本剤群で適用部位発疹 3.4%（1/29例）、倦怠感 3.4%（1/29例）であった。      重篤な副作用、投与中止に至った副作用及び副作用による死亡例は認められなかった。</p>		例数	潰瘍発現例数	潰瘍発現割合（%）	本剤群	27	1	3.7	対照薬群	30	5	16.7
	例数	潰瘍発現例数	潰瘍発現割合（%）										
本剤群	27	1	3.7										
対照薬群	30	5	16.7										

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

非ステロイド性抗炎症薬

一般名：ケトプロフェン、アセトアミノフェン、フルルビプロフェンアキセチルなど

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子化された添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

ジクロフェナクナトリウムはシクロオキシゲナーゼを阻害することから、プロスタグランジンの生合成抑制により鎮痛効果を示すと考えられる<sup>1,3)</sup>。

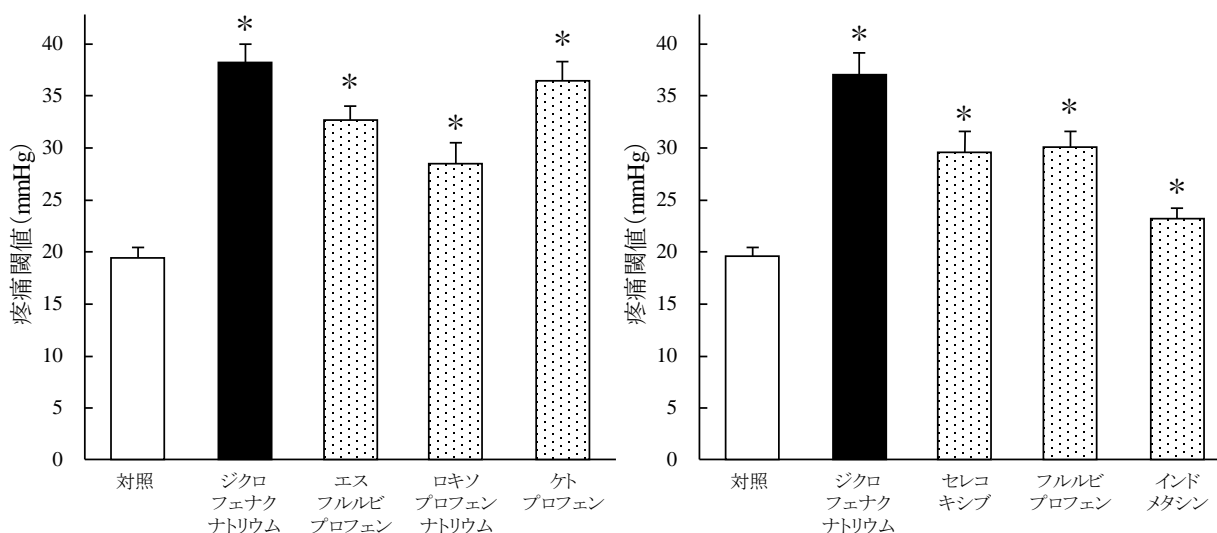
#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1. NSAIDsの鎮痛作用評価（ラットイースト炎症足疼痛モデル）<sup>40)</sup>

試験方法：5週齢のSD系雄性ラットを用いて右後肢足の疼痛閾値を指標に各NSAIDsの鎮痛作用を評価した。評価は2試験に分けて実施し、それぞれの試験において正常時（起炎剤投与前）の疼痛閾値を基に5群（20匹/群）に群分けした。各NSAIDs（フリー体として30 $\mu$ g/body、40v/v% DMSO/PBS溶液、0.1mL/body）及び起炎剤（20w/w% イースト懸濁液、0.1mL/body）を右後肢の足蹠皮下に同時投与し、投与後3時間の疼痛閾値を評価した。対照は媒体を右後肢の足蹠皮下に投与し、同様の評価を行った。

試験結果：評価に用いた全てのNSAIDsは疼痛閾値を有意に上昇させた。

ラットイースト炎症足疼痛モデルを用いたNSAIDsの鎮痛作用評価



平均値+標準誤差 (n=20)

\*: 対照に対して有意差あり (Hochbergの方法により多重性を調整したAspin-Welchのt検定)

ラットイースト炎症足疼痛モデルを用いたNSAIDsの鎮痛作用比較

	ジクロフェナクナトリウム	ケトプロフェン	エスフルビプロフェン	フルルビプロフェン	セレコキシブ	ロキシプロフェンナトリウム	インドメタシン
効力比 <sup>a)</sup> (%)	100	90.9	70.6	60.1	57.2	49.2	19.7

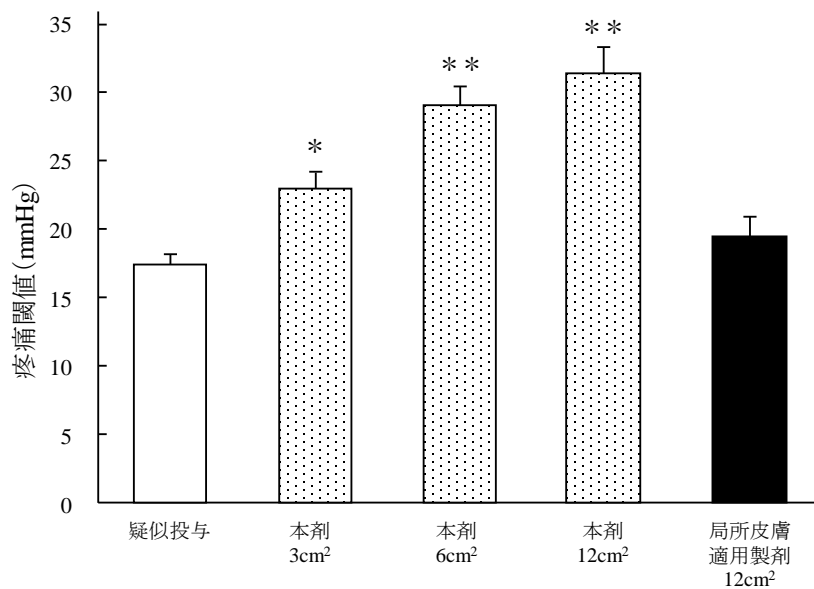
a: それぞれの試験において、対照に対するジクロフェナクナトリウムの疼痛閾値上昇幅を100%として算出した各NSAIDsの疼痛閾値上昇幅の相対値

## 2. 用量反応性評価（ラットイースト炎症足疼痛モデル）<sup>41)</sup>

試験方法：5週齢のSD系雄性ラットを用いて右後肢足の疼痛閾値を指標に本剤の鎮痛作用の用量反応性を評価した。正常時（起炎剤投与前）の疼痛閾値を基に5群（15匹/群）に群分けし、起炎剤（20w/w%イースト懸濁液、0.1mL/body）を右後肢に足蹠皮下投与し、投与後4時間の疼痛閾値を評価した。本剤は3、6及び12cm<sup>2</sup>/body（ジクロフェナクナトリウムとして3.2、6.4及び12.9mg/body）をラット背部に8時間単回経皮投与した。擬似投与は本剤を投与しないこと以外は同様の操作を行った。また、比較対照として既承認ジクロフェナクナトリウム局所皮膚適用製剤12cm<sup>2</sup>/body（ジクロフェナクナトリウムとして2.6mg/body）を背部に8時間単回経皮投与した。平均体重から算出した本剤の平均投与量は24.0mg/kg（3cm<sup>2</sup>/body群）、48.3mg/kg（6cm<sup>2</sup>/body群）及び95.8mg/kg（12cm<sup>2</sup>/body群）、並びに既承認ジクロフェナクナトリウム局所皮膚適用製剤の平均投与量は19.3mg/kgであった。

試験結果：本剤は3cm<sup>2</sup>/bodyの用量から有意な鎮痛作用を示し、12cm<sup>2</sup>/bodyまで用量依存的に疼痛閾値を上昇させた。

ラットイースト炎症足疼痛モデルにおける本剤の用量反応性評価



平均値±標準誤差 (n=15)

\* : p<0.05 vs 擬似投与 (Dunnett type 多重比較検定)

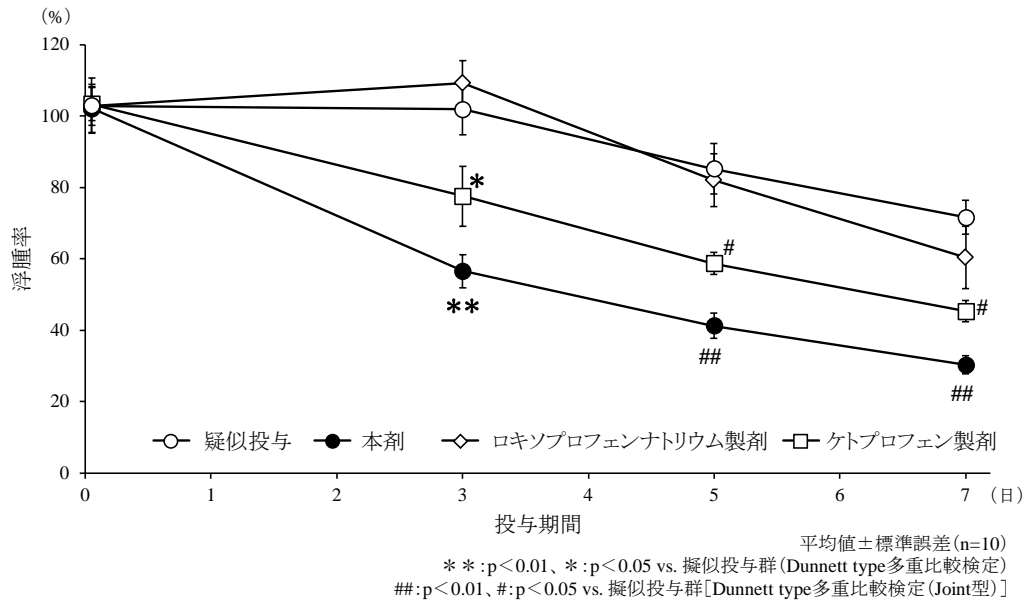
\*\* : p<0.01 vs 擬似投与 (Dunnett type 多重比較検定)

## 3. NSAIDs 含有製剤の抗炎症作用評価（ラットコラーゲン関節炎モデル）<sup>42)</sup>

試験方法：8週齢の雌性DAラットを用いて右後肢浮腫率を指標にNSAIDs含有製剤の抗炎症作用を評価した。浮腫率は関節炎発症前の足容積に対する各測定時の足容積の比として算出した。ウシII型コラーゲン感作処置により関節炎を発症した動物の右後肢足容積を基に4群（10匹/群）に群分けし、1日1回7日間反復経皮投与した。投与後3、5、7日における足容積を測定し、擬似投与群に対する各被験物質の抗炎症作用を評価した。被験物質は全て1cm<sup>2</sup>/bodyの投与量で、本剤はラット背部に、ロキソプロフェンナトリウム製剤及びケトプロフェン製剤はラット右後肢に経皮投与した。擬似投与は被験物質を投与しないこと以外は同様の操作（投与部位保護処置）を行った。

試験結果：7日間の反復経皮投与の結果、本剤投与後の平均浮腫率は投与期間を通して最も低く、擬似投与に対し、投与3日後から浮腫率は有意に低下した (p<0.01)。

ラットコラーゲン関節炎モデルにおけるNSAIDs含有製剤の薬効評価

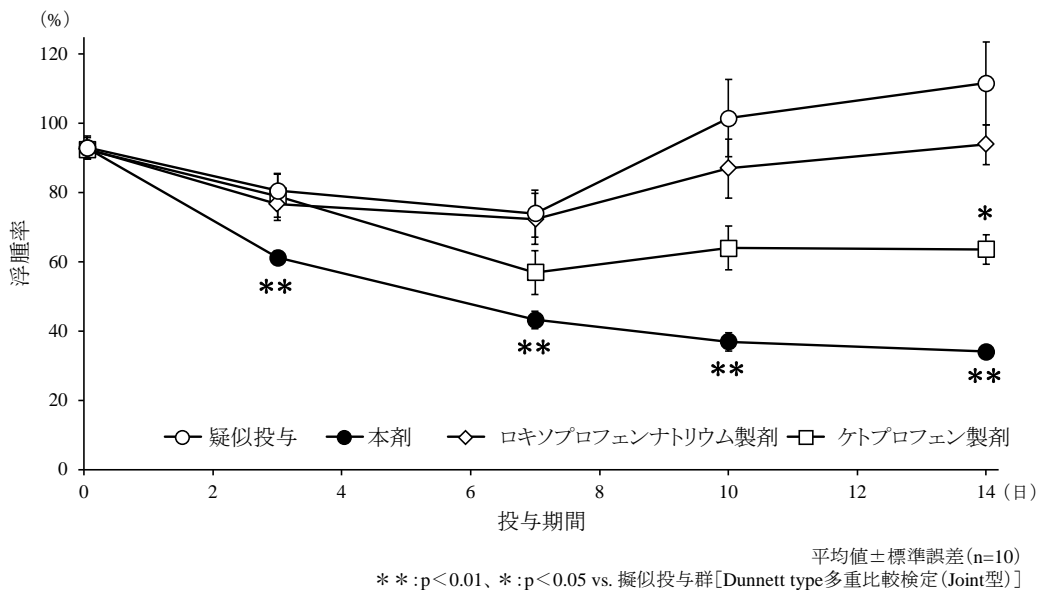


4. NSAIDs 含有製剤の抗炎症作用評価 (ラットアジュバント関節炎モデル) <sup>43)</sup>

試験方法：8週齢の雄性LEWラットを用いて右後肢浮腫率を指標にNSAIDs含有製剤の抗炎症作用を評価した。浮腫率は関節炎発症前の足容積に対する各測定時の足容積の比として算出した。ラット左後肢足蹠へアジュバント溶液 (1w/v% *Mycobacterium butyricum*流動パラフィン懸濁液) 0.1mL皮下投与による起炎処置を行った。起炎処置14日後に関節炎を発症した動物の右後肢足容積を基に4群 (10匹/群) に群分けし、1日1回14日間反復経皮投与した。投与3、7、10、14日後における足容積を測定し、疑似投与群に対する各被験物質の抗炎症作用を評価した。被験物質は全て1cm<sup>2</sup>/bodyの投与量で、本剤はラット背部に、ロキソプロフェンナトリウム製剤及びケトプロフェン製剤はラット右後肢に経皮投与した。疑似投与は被験物質を投与しないこと以外は同様の操作 (投与部位保護処置) を行った。

試験結果：14日間の反復経皮投与の結果、本剤投与後の平均浮腫率は投与期間を通して最も低く、疑似投与に対し、投与3日後から浮腫率は有意に低下した (p<0.01)。

ラットアジュバント関節炎モデルにおけるNSAIDs含有製剤の薬効評価

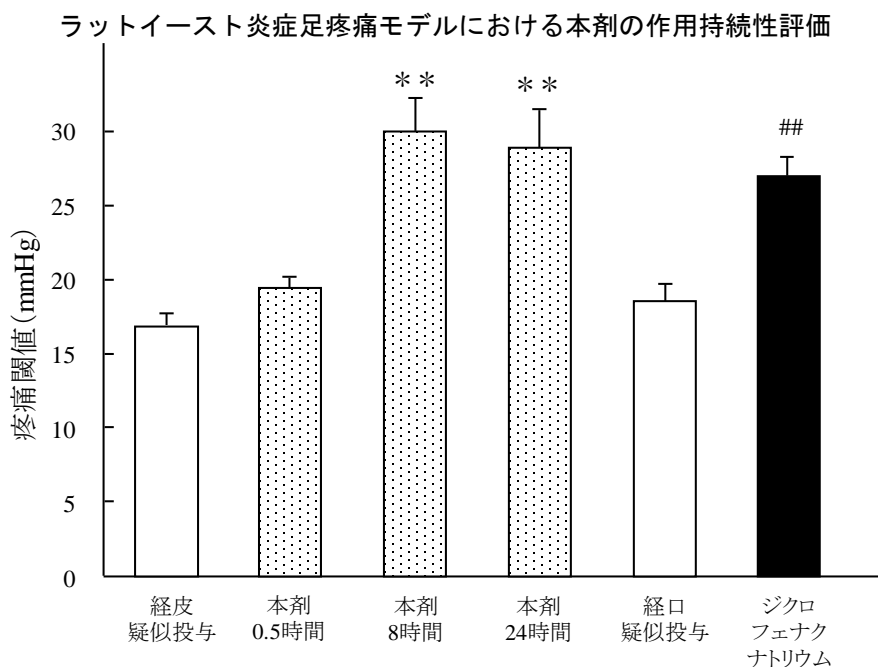


### (3) 作用発現時間・持続時間

#### 作用持続性評価（ラットイースト炎症足疼痛モデル）<sup>44)</sup>

試験方法：5週齢のSD系雄性ラットを用いて右後肢足の疼痛閾値を指標に本剤の鎮痛作用の持続性を評価した。正常時（起炎剤投与前）の疼痛閾値を基に6群（15匹/群）に群分けし、起炎剤（20w/w%イースト懸濁液、0.1mL/body）を右後肢に足蹠皮下投与し、投与後4時間の疼痛閾値を評価した。本剤は6cm<sup>2</sup>/body（ジクロフェナクナトリウムとして6.4mg/body）をラット背部に0.5、8及び24時間単回経皮投与した。経皮投与の対照は経皮擬似投与とし、本剤を投与しないこと以外は同様の操作を行った。また、陽性対照としてジクロフェナクナトリウム10mg/kgを単回経口投与し、経口投与の対照（経口擬似投与）では注射用水（経口投与媒体）を投与した。経口投与と起炎剤投与は同時に行い、投与後4時間に疼痛閾値を評価した。平均体重から算出した本剤の平均投与量は、48.7mg/kg（0.5時間群）、48.3mg/kg（8時間群）及び48.1mg/kg（24時間群）であった。

試験結果：本剤8及び24時間投与で経皮擬似投与に比べて疼痛閾値が有意に高かった。



平均値＋標準誤差 (n=15)

\* \* : p < 0.01 vs 経皮擬似投与 (Dunnnett type 多重比較検定)

# # : p < 0.01 vs 経口擬似投与 (Studentのt検定)

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

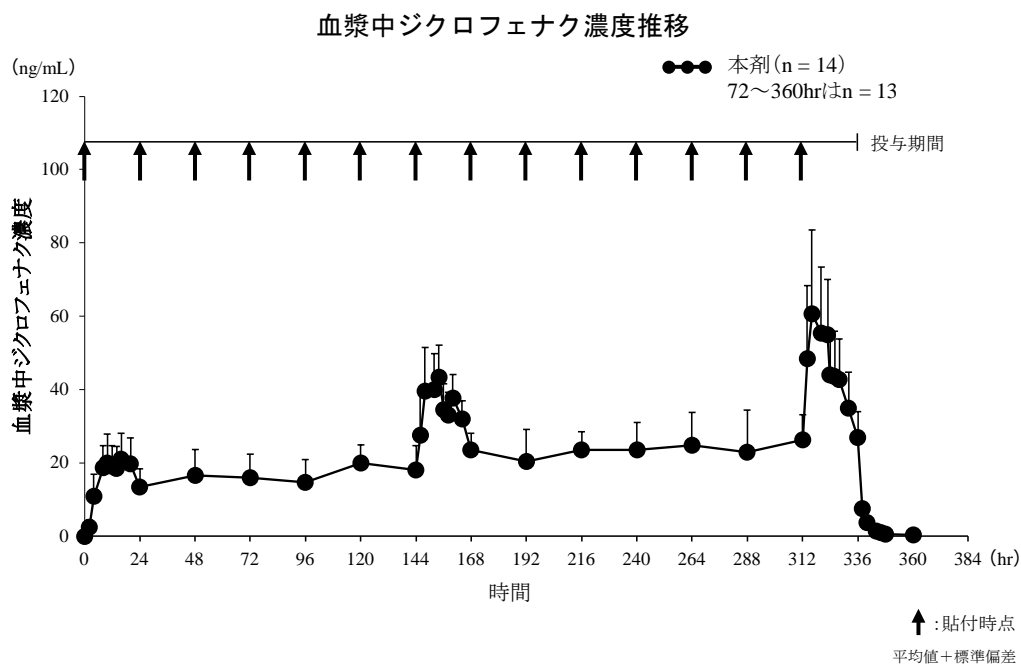
該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1. 反復投与（健康成人）<sup>31)</sup>

健康成人男性の腰背部に本剤1枚（ジクロフェナクナトリウムとして75mg）を1日1回14日間反復投与したときの血漿中ジクロフェナク濃度推移は下図、投与1、7及び14日目の薬物動態パラメータは下表のとおりであった。血漿中ジクロフェナク濃度は、投与後168時間以降（投与7回目以降）に定常状態に到達した。

注）本剤の「各種がんにおける鎮痛」に対して承認されている1日量は2枚又は3枚（ジクロフェナクナトリウムとして150mg又は225mg）である。また、「腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱鞘炎における鎮痛・消炎」に対して承認されている1日量は1枚又は2枚（ジクロフェナクナトリウムとして75mg又は150mg）である。



投与1、7及び14日目の薬物動態パラメータ

投与日数 (例数)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-24</sub> (ng · hr/mL)	t <sub>max</sub> <sup>b)</sup> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
1日目 (14)	22.9 ± 7.07	372 ± 126	13.0 (8, 20)	—
7日目 (13)	44.1 ± 10.0	813 ± 169	10.0 (4, 16)	—
14日目 (13) <sup>a)</sup>	64.0 ± 21.4	1070 ± 299	4.0 (4, 10)	2.86 ± 1.44

平均値 ± 標準偏差

a) t<sub>1/2</sub>は12例

b) 中央値（最小値，最大値）



## 2. 反復投与（がん疼痛患者）<sup>37)</sup>

がん疼痛患者の胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部等に本剤1枚、2枚又は3枚（ジクロフェナクナトリウムとして75mg、150mg又は225mg）を症状や状態に応じ1日1回、最長12週間反復投与したときの、各患者の各投与量の最終測定時点における血漿中ジクロフェナク濃度、並びに各測定時点及び最終測定時における投与量75mg換算した血漿中ジクロフェナク濃度は下表のとおりであった。

注) 本剤の「各種がんにおける鎮痛」に対して承認されている1日量は2枚又は3枚（ジクロフェナクナトリウムとして150mg又は225mg）である。

各患者の各投与量の最終測定時点における血漿中ジクロフェナク濃度

投与量（例数）	最終測定時点 <sup>a)</sup> の血漿中ジクロフェナク濃度（ng/mL）
75mg（94）	22.1 ± 17.9
150mg（41）	40.2 ± 35.2
225mg（17） <sup>a)</sup>	57.2 ± 43.8

平均値 ± 標準偏差

a) 各患者の各投与量の最終測定時点

各測定時点及び最終測定時における投与量75mg換算した血漿中ジクロフェナク濃度

測定時点（例数）	投与量75mg換算した血漿中ジクロフェナク濃度（ng/mL）
1週後（104）	18.7 ± 14.5
4週後（91）	22.0 ± 20.6
8週後（81）	22.5 ± 23.0
12週後（30）	26.8 ± 18.9
最終測定時点（105）	21.2 ± 17.5

平均値 ± 標準偏差

## 3. 反復投与（腰痛症患者）<sup>31)</sup>

腰痛症患者の胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部等に本剤2枚（ジクロフェナクナトリウムとして150mg）を1日1回、最長24週間反復投与したときの、各測定時点及び最終測定時点における血漿中ジクロフェナク濃度は下表のとおりであった。

注) 本剤の「腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱鞘炎における鎮痛・消炎」に対して承認されている1日量は1枚又は2枚（ジクロフェナクナトリウムとして75mg又は150mg）である。

各測定時点及び最終測定時における血漿中ジクロフェナク濃度

測定時点（例数）	血漿中ジクロフェナク濃度（ng/mL）
2週後（135）	45.0 ± 30.9
4週後（133）	42.9 ± 27.1
12週後（128）	36.3 ± 23.6
24週後（122）	28.5 ± 21.2
最終測定時点（135）	30.4 ± 23.0

平均値 ± 標準偏差

### (3) 中毒域

該当資料なし

### (4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

<参考>

#### 1. 食事の影響

本剤は経皮吸収型製剤であることから、食事の有無及び食事時間に配慮する必要はない。

#### 2. 併用薬の影響

「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 3. 母集団（ポピュレーション）解析」の項参照

### (2) 吸収速度定数<sup>45)</sup>

0.0276 (hr<sup>-1</sup>) 母集団薬物動態解析による推定値

### (3) 消失速度定数

該当資料なし

### (4) クリアランス<sup>45)</sup>

CL/F=83.0 (L/hr) 母集団薬物動態解析による推定値

### (5) 分布容積<sup>45)</sup>

V/F=5330 (L) 母集団薬物動態解析による推定値

### (6) その他

該当資料なし

## 3. 母集団（ポピュレーション）解析

### (1) 解析方法<sup>45)</sup>

非線形混合効果モデル法を用いた。1次吸収過程のある1-コンパートメントモデルを採用し、 $K_a$  にシグモイド関数を、個体内変動誤差モデルとして混合誤差モデルを仮定したモデルを用いた。薬物動態パラメータの母集団平均値を求め、本剤の曝露量を推定するために用いた。

### (2) パラメータ変動要因<sup>45)</sup>

本剤の薬物動態パラメータに年齢、投与部位及びその他の共変量が与える影響を検討するために2試験（第Ⅲ相長期投与試験、第Ⅲ相単回/反復投与試験）より得られた健康成人14例及びがん疼痛患者105例の計119例について実施した。

評価した共変量のうち、モデルに一番大きな影響を与える共変量はV/Fに組み込まれた「健康成人／がん疼痛患者（TUMOR）」であったが、健康成人とがん疼痛患者の動態の違いというより、第Ⅲ相長期投与試験では剥離後の消失相を示す濃度データが採られていないことに対し、第Ⅲ相単回/反復投与試験では全被験者において剥離後の消失を示す濃度データが十分に採られていることの違いによるものと考えられ、剥離後の消失を示す濃度データがある被験者とない被験者の違いが見かけ上、健康成人とがん疼痛患者の違いのように見えたものと考えられた。

#### 4. 吸収

##### 1. 吸収部位

皮膚

##### 2. 吸収率<sup>31,37,46)</sup>

投与量及び投与部位によらず推定薬物吸収率に大きな違いはなかった。

投与1週間における投与部位別の治験薬1枚ごとの  
推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率（がん疼痛患者）

投与部位	枚数	ジクロフェナクナトリウム	
		推定薬物吸収量 (mg)	推定薬物吸収率 (%)
胸部 (n=24)	26	7.806 ± 6.431	9.9 ± 8.2
腹部 (n=24)	28	6.958 ± 3.619	8.8 ± 4.6
上腕部 (n=13)	13	7.208 ± 5.409	9.1 ± 6.8
背部 (n=23)	25	7.839 ± 4.233	10.0 ± 5.3
腰部 (n=10)	12	8.754 ± 6.036	11.1 ± 7.6
大腿部 (n=7)	7	7.983 ± 5.657	10.1 ± 7.2

平均値 ± 標準偏差

投与部位別の治験薬1枚ごとの  
推定薬物吸収量及び推定薬物吸収率（腰痛症患者）

投与部位	枚数	ジクロフェナクナトリウム	
		推定薬物吸収量 (mg)	推定薬物吸収率 (%)
胸部	130	7.252 ± 4.257	9.6 ± 5.6
腹部	196	7.729 ± 4.745	10.2 ± 6.3
上腕部	166	8.004 ± 4.185	10.6 ± 5.5
背部	120	9.012 ± 5.106	11.9 ± 6.8
腰部	238	7.349 ± 4.325	9.7 ± 5.7
大腿部	128	6.055 ± 3.858	8.0 ± 5.0

平均値 ± 標準偏差

使用済み治験薬中の薬物残存量から算出した推定薬物吸収率  
（健康成人、がん疼痛患者、腰痛症患者）

試験名	製剤	投与量 (mg)	単回/反復	例数	ジクロフェナクナトリウム		
					推定薬物吸収量 (mg)	推定薬物吸収率 (%)	
第Ⅲ相単回/ 反復投与試験 (HP-3150-JP-05 試験) a)	HP-3150-E2	150	単回	14	20.206 ± 6.895	13.2 ± 4.5	
	本剤	75	反復	1回目	14	6.081 ± 2.376	7.8 ± 3.1
				7回目	13	14.303 ± 3.315	18.4 ± 4.3
				14回目	13	16.386 ± 4.103	21.1 ± 5.3
第Ⅲ相長期投与試験 (HP-3150-JP-04 試験) b)	本剤	75	反復	1週目	90	8.049 ± 5.324	10.2 ± 6.7
		150	反復	1週目	11	11.706 ± 5.657	7.4 ± 3.6
第Ⅲ相長期投与試験 (HP-3150-JP-LP02 試験) c)	本剤	150	反復	2週後	135	18.959 ± 9.226	12.5 ± 6.1
				4週後	132	17.221 ± 8.658	11.4 ± 5.7
				12週後	128	12.957 ± 7.596	8.5 ± 5.0
				24週後	121	10.825 ± 6.669	7.1 ± 4.4

平均値 ± 標準偏差

a) 健康成人

b) がん疼痛患者

c) 腰痛症患者

注意：本剤の「各種がんにおける鎮痛」に対して承認されている1日量は2枚又は3枚（ジクロフェナクナトリウムとして150mg又は225mg）である。また、「腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱鞘炎における鎮痛・消炎」に対して承認されている1日量は1枚又は2枚（ジクロフェナクナトリウムとして75mg又は150mg）である。

### 3. 吸収の部位差<sup>46,47)</sup>

単一投与部位（胸部、腹部、上腕部、背部、腰部、大腿部）における血漿中ジクロフェナク濃度に大きな差はなかった。

投与部位別の投与量 75mg に換算した血漿中ジクロフェナク濃度（がん疼痛患者）

投与部位	採血時点数	投与量 75mg 換算した血漿中ジクロフェナク濃度 (ng/mL)
胸部	52	15.3 ± 12.7
腹部	73	23.1 ± 17.1
上腕部	62	26.9 ± 28.4
背部	39	23.0 ± 17.3
腰部	34	22.5 ± 19.1
大腿部	19	13.9 ± 11.6

平均値 ± 標準偏差

投与部位別の投与量 150mg における血漿中ジクロフェナク濃度（腰痛症患者）

投与部位 <sup>a)</sup>	例数	血漿中ジクロフェナク濃度 (ng/mL)
胸部	64	37.4 ± 24.2
腹部	96	38.0 ± 24.6
上腕部	82	46.6 ± 30.9
背部	59	50.7 ± 28.8
腰部	119	34.0 ± 24.7
大腿部	61	24.7 ± 17.1

平均値 ± 標準偏差

a) 投与部位＝測定日前日の投与部位

## 5. 分布

### (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

### (2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

[<sup>14</sup>C]ジクロフェナクナトリウムを妊娠のマウス及びラットに 5mg/kg の用量で経口投与したとき、両動物種の胎児には放射能が検出された。マウス胎児の放射能濃度は、投与後 24 時間まで母獣の血液中放射能濃度よりも低い値を示した。ラット胎児の放射能濃度は、投与後 24 時間まで母獣と同程度検出された。ジクロフェナク又は代謝物あるいはその両方が胎盤を通過するが、胎児の器官や組織への蓄積は無く、胎児からの放射能の消失は母獣と同様であったと報告されている<sup>48)</sup>。

### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

[<sup>14</sup>C]ジクロフェナクナトリウムを授乳ラットに 5mg/kg で単回経口投与したとき、乳汁中に放射能は検出されたが、その放射能濃度は 0.3µg eq./mL 以下と低い濃度推移を示した。投与後初期の乳汁中にはジクロフェナクが 84% 存在したが、投与後 24 時間では 5% に低下した。投与後 24 時間までの乳汁と血漿の曝露を比較したとき、総放射能濃度における曝露比 (AUC<sub>乳汁</sub>/AUC<sub>血漿</sub>) は 0.2、ジクロフェナク濃度の曝露比は 0.14 であったと報告されている<sup>48)</sup>。

ジクロフェナクナトリウムを授乳婦に 50mg の用量で単回筋肉内投与したところ、投与後 6 時間の乳汁中にジクロフェナクは検出されず（定量下限：100ng/mL）、100mg/day の用量で 1 週間反復経口投与したときにも乳汁中にジクロフェナクは検出（定量下限：10ng/mL）されなかったことが報告されている<sup>48)</sup>。

### (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

##### 単回経皮投与時の組織中ジクロフェナクナトリウム濃度<sup>49)</sup>

腰痛症の原因疾患である腰椎椎間板ヘルニア又は腰部脊柱管狭窄症に対する外科的手術を予定している患者 32 例（各群 8 例）を対象に、本剤 2 枚（ジクロフェナクナトリウムとして 150mg）又は既存のジクロフェナクナトリウム製剤（ジクロフェナクナトリウムテープ 15mg 又はジクロフェナクナトリウム錠 25mg）を単回投与した際の、本剤患部群及び本剤非患部群における、筋肉、靭帯及び血漿中薬物濃度は下表のとおりであった。

組織中ジクロフェナク濃度

組織	投与群	例数	ジクロフェナク濃度
			(筋肉及び靭帯：ng/g、血漿：ng/mL)
筋肉	本剤患部群	8	9.52 ± 8.29
	本剤非患部群	8	0.539 ± 1.52
靭帯	本剤患部群	8	15.6 ± 24.1
	本剤非患部群	8	1.10 ± 2.03
血漿	本剤患部群	8	40.9 ± 24.4
	本剤非患部群	8	42.3 ± 17.3

平均値 ± 標準偏差

- ・ 定量下限値（筋肉）：4ng/g、定量下限値（靭帯）：4ng/g、定量下限値（血漿）：0.4ng/mL
- ・ 投与後の組織採取時間は、各投与群の想定される血漿中ジクロフェナク濃度の  $t_{max}$  付近とした。
- ・ 投与部位は、本剤患部群は腰部、本剤非患部群は上腕部とした。

##### <参考>単回経皮投与時の組織中放射能濃度（ラット）<sup>50)</sup>

ジクロフェナクナトリウムを含有するテープ剤を SD 系雄性ラットの背部の健常皮膚に 2.74mg/body（平均投与量：14.5mg/kg）及び損傷皮膚ラットに同用量（平均投与量：15.0mg/kg）で単回投与したときの組織中放射能濃度を検討した。

ラットの健常皮膚に経皮投与したときの組織中放射能濃度は、肝臓、投与部位の皮筋及び骨格筋、皮膚及び骨格筋は投与後 12 時間、血漿、血液、腎臓及び皮筋は投与後 24 時間、投与部位皮膚においては投与後 48 時間にそれぞれ最高値を示した。高い放射能濃度を示した組織は投与部位皮膚、腎臓及び肝臓であり、これらの組織は投与後 120 時間においても放射能が検出された。一方、損傷皮膚ラットに単回経皮投与したときの組織中放射能濃度は、投与部位皮膚を除いた組織は投与後 1 時間、投与部位皮膚は投与後 24 時間にそれぞれ最高値を示した。損傷皮膚ラットは健常皮膚ラットに比べ、各組織の放射能濃度は高値を示したが（投与部位皮膚を除く）、組織／血漿中放射能濃度比（T/P）は同程度であった。

### 組織中放射能濃度

組織		組織中放射能濃度 (µg eq./g or mL)				
		12hr or 1hr <sup>a)</sup>	24hr	48hr	72hr	120hr
健全皮膚	血漿	0.37±0.05	0.40±0.09	0.05±0.02	0.01±0.00	N.D.
		(1.00)	(1.00)	(1.00)	(1.00)	(N.C.)
	血液	0.23±0.03	0.26±0.06	0.03±0.01	0.01±0.00	N.D.
		(0.62)	(0.65)	(0.60)	(1.00)	(N.C.)
	肝臓	0.62±0.08	0.60±0.12	0.12±0.02	0.05±0.01	0.03±0.01
		(1.68)	(1.50)	(2.40)	(5.00)	(N.C.)
	腎臓	1.28±0.20	1.56±0.35	0.31±0.09	0.10±0.03	0.06±0.04
		(3.46)	(3.90)	(6.20)	(10.00)	(N.C.)
	投与部位皮膚	70.07±10.55	98.91±26.44	109.44±31.00	78.24±27.18	26.60±8.71
		(189.38)	(247.28)	(2188.80)	(7824.00)	(N.C.)
投与部位皮筋	0.14±0.04	0.09±0.02	0.01±0.00	N.D.	N.D.	
	(0.38)	(0.23)	(0.20)	(N.C.)	(N.C.)	
投与部位骨格筋	0.04±0.01	0.04±0.01	N.D.	N.D.	N.D.	
	(0.11)	(0.10)	(N.C.)	(N.C.)	(N.C.)	
皮膚 <sup>b)</sup>	0.06±0.01	0.06±0.02	0.02±0.01	0.01±0.00	N.D.	
	(0.16)	(0.15)	(0.40)	(1.00)	(N.C.)	
皮筋 <sup>b)</sup>	0.05±0.00	0.06±0.02	0.01±0.00	N.D.	N.D.	
	(0.14)	(0.15)	(0.20)	(N.C.)	(N.C.)	
骨格筋 <sup>b)</sup>	0.04±0.01	0.03±0.01	0.01±0.01	N.D.	N.D.	
	(0.11)	(0.08)	(0.20)	(N.C.)	(N.C.)	
損傷皮膚	血漿	2.79±0.79	0.94±0.22	0.06±0.02	0.01±0.00	N.D.
		(1.00)	(1.00)	(1.00)	(1.00)	(N.C.)
	血液	1.72±0.55	0.57±0.14	0.04±0.01	0.01±0.00	N.D.
		(0.62)	(0.61)	(0.67)	(1.00)	(N.C.)
	肝臓	3.52±1.08	1.25±0.23	0.22±0.04	0.10±0.02	0.07±0.01
		(1.26)	(1.33)	(3.67)	(10.00)	(N.C.)
	腎臓	7.03±1.55	3.85±1.01	0.53±0.14	0.25±0.06	0.14±0.04
		(2.52)	(4.10)	(8.83)	(25.00)	(N.C.)
	投与部位皮膚	34.03±3.10	56.51±8.30	32.20±18.44	38.72±9.82	22.37±9.77
		(12.20)	(60.12)	(536.67)	(3872.00)	(N.C.)
投与部位皮筋	2.20±0.98	0.29±0.13	0.04±0.03	0.01±0.01	0.01±0.00	
	(0.79)	(0.31)	(0.67)	(1.00)	(N.C.)	
投与部位骨格筋	0.28±0.08	0.07±0.02	N.D.	N.D.	N.D.	
	(0.10)	(0.07)	(N.C.)	(N.C.)	(N.C.)	
皮膚 <sup>b)</sup>	0.39±0.12	0.18±0.05	0.03±0.01	0.01±0.01	0.01±0.00	
	(0.14)	(0.19)	(0.50)	(1.00)	(N.C.)	
皮筋 <sup>b)</sup>	0.37±0.09	0.15±0.07	0.01±0.00	0.01±0.00	0.00±0.01	
	(0.13)	(0.16)	(0.17)	(1.00)	(N.C.)	
骨格筋 <sup>b)</sup>	0.29±0.08	0.08±0.02	0.01±0.00	N.D.	N.D.	
	(0.10)	(0.09)	(0.17)	(N.C.)	(N.C.)	

平均値±標準偏差、n=5

N.D.: 検出限界未満 N.C.: 算出不可 ( ): 組織中放射能濃度 / 血漿中放射能濃度

a: 健全皮膚は投与後 12 時間、損傷皮膚は投与後 1 時間の組織中濃度を示す。 b: 非投与部位

#### (6) 血漿蛋白結合率

*In vitro* 試験において、ヒト血漿蛋白結合率は 99.5% 以上であり、結合蛋白は主にアルブミンであることが報告されている<sup>20,51,52)</sup>。

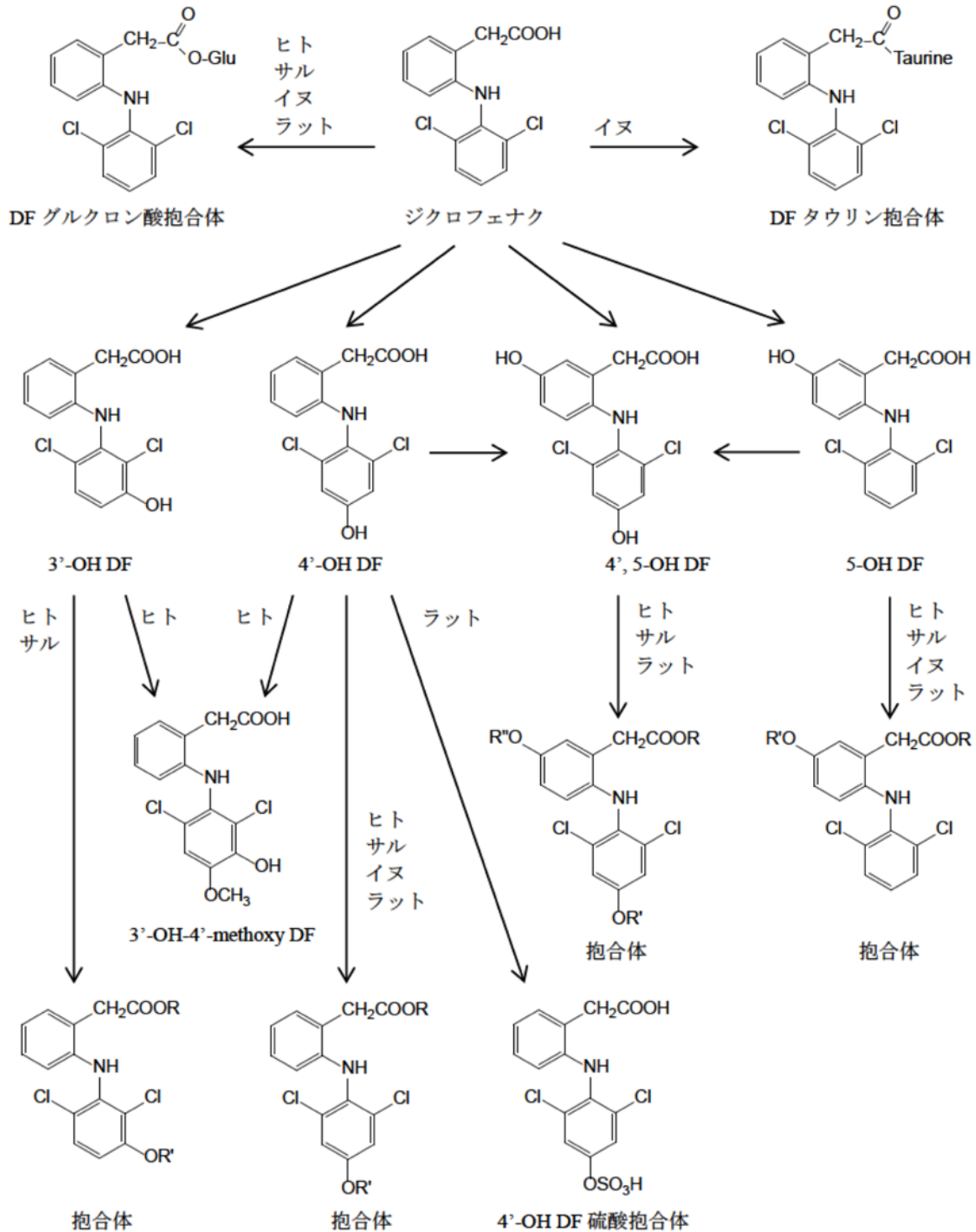
## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

*In vitro* 皮膚透過試験の結果から、ジクロフェナクがヒト皮膚で代謝される可能性は低いと考えられた<sup>53)</sup>。

ジクロフェナクはカルボキシル基のグルクロン酸抱合、タウリン抱合、ベンゼン環の水酸化とその抱合などの経路で代謝されることが推定されている<sup>54,55)</sup>。

ジクロフェナクの主要代謝経路



R、R'及びR''は同定されていない（1分子中に1個がグルクロン酸又は硫酸抱合体となっているものと推定される）。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験の検討より、ジクロフェナクの 4'-OH DF 及び 5-OH DF への代謝にはそれぞれ CYP2C9 及び CYP3A4 が関与することが報告されている<sup>56,57,58</sup>。

また、ヒト肝臓においてジクロフェナクのグルクロン酸抱合を担う主な代謝酵素は UGT2B7 であることが報告されている<sup>59</sup>。

ヒト肝ミクロソームを用いたジクロフェナクの CYP2C9 に及ぼす酵素阻害の影響について、ジクロフェナクは競合阻害によりトルブタミドのメチル水酸化活性は低下させたが、時間依存的阻害作用は認められず、ジクロフェナクの代謝物は CYP2C9 への阻害作用は持たないと報告されている<sup>60</sup>。また、ジクロフェナクは CYP3A4 に阻害作用を持つものの、Ki 値は 1mmol/L (296µg/mL) 以上と報告されている<sup>61</sup>。

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

経皮吸収型製剤のため、肝臓での初回通過効果を受けない。

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

#### 1. 活性比

各代謝物の薬理的活性（プロスタグランジン合成阻害作用）は、ジクロフェナクの 1/300～1/5 と弱いことが報告されている<sup>22,62)</sup>。

主代謝物である 4'-水酸化体の抗炎症作用は、ジクロフェナクナトリウム（未変化体）の 1/30（ラットカラゲニン浮腫）～1/40（ラットアジュバント関節炎）を、また 3'-水酸化体は 1/30（ラットカオリン浮腫）を示す。4'-水酸化体は解熱作用を認めるが、未変化体の 1/60（ラット酵母発熱）の活性であり、4 種の水酸化体の鎮痛作用は、未変化体の 1/15～1/30（ラット酢酸ストレッチ）と弱い<sup>22)</sup>。3'-水酸化 4'-メトキシ体の鎮痛作用も未変化体の 1/50（マウス Writhing test）と弱い<sup>62)</sup>。

#### 2. 存在比率

[<sup>14</sup>C]標識体ジクロフェナクナトリウムを含有するテープ剤を SD 系雄性ラットの背部皮膚に 2.74mg/body の用量（平均投与量：15.0mg/kg）で単回投与及び[<sup>14</sup>C]ジクロフェナクナトリウム 2.5mg/kg を単回経口投与したときの血漿中代謝物の存在比を下表に示した。なお、3'-OH DF 及び 4'-OH DF は同一の移動比（Rf 値）を示したため、合算して評価した。その結果、経皮投与は経口投与と比べて血漿中ジクロフェナクの存在比は約 2 倍高い値を示した<sup>63)</sup>。

ラットに [<sup>14</sup>C] 標識体ジクロフェナクナトリウムを含有するテープ剤を単回経皮投与又は [<sup>14</sup>C] ジクロフェナクナトリウムを単回経口投与したときの血漿中代謝物プロフィール

代謝物	% on TLC			
	経皮投与		経口投与 <sup>a)</sup>	
	12hr	24hr	4hr	8hr
ジクロフェナク	39.4	40.7	17.5	20.3
3'-OH-4'-methoxy-DF	3.4	4.3	3.0	2.9
3'-OH DF + 4'-OH DF	10.5	10.3	9.4	10.1
5-OH DF	24.7	27.6	35.0	24.3
4',5-OH DF	< 1	< 1	< 1	< 1
Origin	21.1	33.2	32.0	41.2

平均値 (n=5) a : n=4

## 7. 排泄

### 1. 排泄部位

主として尿中及び糞便中に排泄される。

### 2. 排泄率

ヒトに [<sup>14</sup>C]ジクロフェナクナトリウム 50mg を静脈内又は経口投与時の投与後 96 時間までの尿中に、いずれも投与量の約 60%の放射能が排泄されたことが報告されている<sup>64)</sup>。

## 8. トランスポーターに関する情報

ジクロフェナクは BCRP やマウス Bcrp1 を介して輸送されるが P-gp や MRP2 の基質にはならないことが報告されている<sup>65)</sup>。また、OAT2 の基質になることや、代謝物の DF-acyl-β-D-glucuronide (DF-AG) は、OATs (OAT2、OAT1、OAT4 及び OAT3)、OATPs (OATP1B1、OATP2B1)、BCRP、MRP2、MRP3 の基質になることも報告されている<sup>66)</sup>。

ジクロフェナクは BCRP を介したメトトレキサートの輸送能を濃度依存的に阻害し、IC<sub>50</sub> は 71μmol/L (21μg/mL) 以上であった。また、ジクロフェナクは MRP2 の基質であるパクリタキセル、ドセタキセル及びサキナビル<sup>66)</sup>の輸送能を 50μmol/L (14.8μg/mL) で亢進させたことが報告されている<sup>66)</sup>。

ジクロフェナクは hOAT1、hOAT2、hOAT3 及び hOAT4 を介する PAH、PGF<sub>2α</sub> 及びエストロン硫酸（それぞれ hOAT1、hOAT2 及び hOAT3/hOAT4 の基質）の取り込みを阻害し、IC<sub>50</sub> はそれぞれ、4.46、14.3、



7.78 及び 34.5 $\mu$ mol/L (1.32~10.2 $\mu$ g/mL) を示した。また、ジクロフェナクは hOCT1 及び hOCT2 を介する TEA (hOCT1/hOCT2 の基質) の取り込みを 2.0mmol/L (592 $\mu$ g/mL) で阻害したことが報告されている<sup>67)</sup>。

いずれも、ヒトに本剤の最大用量 (225mg) を反復投与した際の定常状態における  $C_{max}$  (約 192ng/mL) に比べ十分に高いことから、臨床現場において本剤は各トランスポーターを介する薬物相互作用を発現する可能性は低いと考えた。

#### 9. 透析等による除去率

該当資料なし

#### 10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

#### 11. その他

該当資料なし

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 消化性潰瘍のある患者 [消化性潰瘍を悪化させるおそれがある。] [9.1.1、9.1.11、11.1.2、11.1.3 参照]
- 2.2 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。] [9.1.2、11.1.4 参照]
- 2.3 重篤な腎機能障害のある患者 [9.2.1、9.2.2、11.1.6 参照]
- 2.4 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]
- 2.5 重篤な高血圧症のある患者 [9.1.4 参照]
- 2.6 重篤な心機能不全のある患者 [9.1.5、11.1.9 参照]
- 2.7 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.8 アスピリン喘息（非ステロイド性消炎鎮痛剤等により誘発される喘息発作）又はその既往歴のある患者 [重症喘息発作を誘発する。] [9.1.7、11.1.7 参照]
- 2.9 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]
- 2.10 トリアムテレンを投与中の患者 [10.1 参照]

（解説）

- 2.1 非ステロイド性消炎鎮痛剤共通の副作用として胃腸障害があり、他の全身性ジクロフェナク製剤の使用により、重篤な消化性潰瘍が報告されている。消化性潰瘍のある患者の症状を悪化させるおそれがあることから設定した。
- 2.2 他の全身性ジクロフェナク製剤の使用により、再生不良性貧血等の重篤な血液障害が報告されており、血液の異常を悪化させるおそれがあることから設定した。
- 2.3 がん疼痛患者を対象とした国内臨床試験において、クレアチニン上昇 1.4%（9/659 例）等の腎機能検査値の異常が認められた。他の全身性ジクロフェナク製剤の使用により、重篤な副作用報告もあり、本剤の使用により症状を悪化させるおそれがあることから設定した。
- 2.4 がん疼痛患者を対象とした国内臨床試験において、ALT 増加 1.4%（9/659 例）、AST 増加 1.2%（8/659 例）等の肝機能検査値の異常が認められた。他の全身性ジクロフェナク製剤の使用により、重篤な副作用報告もあり、本剤の使用により症状を悪化させるおそれがあることから設定した。
- 2.5-2.6 他の全身性ジクロフェナク製剤の使用により、重篤な副作用報告があり、本剤の使用により症状を悪化させるおそれがあることから設定した。
- 2.7 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者が使用した場合、過敏症を発現するおそれがあることから設定した。
- 2.8 非ステロイド性消炎鎮痛剤共通の副作用であり、免疫反応ではなく、シクロオキシゲナーゼ阻害が関わっている。他の全身性ジクロフェナク製剤の使用による重篤な副作用報告があり、アスピリン喘息又はその既往歴のある患者において症状を誘発するおそれがあることから設定した。
- 2.9 他の全身性ジクロフェナク製剤を妊婦へ使用した際に、胎児又は新生児へ影響があったとの報告があることから設定した。
- 2.10 他の全身性ジクロフェナク製剤とトリアムテレンを併用した際に、急性腎障害が発現したとの報告があり、トリアムテレンの使用上の注意を考慮し、設定した。

### 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

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

##### <効能共通>

- 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。
- 8.2 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、使用後の患者の状態に十分注意すること。[9.8参照]
- 8.3 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]
- 8.4 本剤使用中に眠気、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。

##### <腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱鞘炎における鎮痛・消炎>

- 8.5 漫然とした使用は避け、次の事項を考慮すること。
  - ・長期使用する場合には、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。

(解説)

- 8.1 消炎鎮痛剤の役割が対症療法であることについて、他の全身性ジクロフェナク製剤の使用上の注意を考慮し、設定した。
- 8.2 本剤は解熱に関する効能を有していないが、高熱を伴う高齢者又は消耗性疾患の患者に対し、本剤を使用した場合、体温調節が十分に機能しないため、急激に体温低下を発現するおそれがある。他の全身性ジクロフェナク製剤の使用上の注意を考慮し、設定した。
- 8.3 がん疼痛患者を対象とした国内臨床試験において、ALT 増加 1.4% (9/659 例)、AST 増加 1.2% (8/659 例) 等の肝機能検査値の異常が認められた。また、他の全身性ジクロフェナク製剤では重篤な副作用報告もあり、使用上の注意にて注意喚起を行っている。本剤においても、重篤な副作用発現を予防するために設定した。
- 8.4 がん疼痛患者を対象とした国内臨床試験において、傾眠 0.3% (2/659 例) が認められており、他の全身性ジクロフェナク製剤の使用上の注意を考慮し、設定した。
- 8.5 漫然とした使用を避ける必要があるが、やむなく長期使用する場合の注意について、他の全身性ジクロフェナク製剤の使用上の注意を考慮し、設定した。

## 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 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おそれがある。[2.1、9.1.11、11.1.2、11.1.3 参照]
- 9.1.2 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]
- 9.1.3 出血傾向のある患者  
血小板機能異常が起こることがあるため出血傾向を助長するおそれがある。
- 9.1.4 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]
- 9.1.5 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]
- 9.1.6 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]
- 9.1.7 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症喘息発作を誘発させることがある。  
[2.8、11.1.7 参照]
- 9.1.8 潰瘍性大腸炎の患者  
症状が悪化したとの報告がある。
- 9.1.9 クロウン病の患者  
症状が悪化したとの報告がある。
- 9.1.10 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。
- 9.1.11 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、本剤の長期使用が必要であり、かつミソプロストールによる治療が行われている患者  
本剤を継続使用する場合には、十分経過を観察し、慎重に使用すること。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、9.1.1 参照]
- 9.1.12 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使用すること。感染症を不顕性化するおそれがある。
- 9.1.13 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 [9.8 参照]
- 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。[11.1.6 参照]

#### (解説)

- 9.1.1 非ステロイド性消炎鎮痛剤共通の副作用として胃腸障害があり、他の全身性ジクロフェナク製剤の使用により、重篤な副作用報告がある。消化性潰瘍の既往歴のある患者にて、再発するおそれがあることから設定した。
- 9.1.2 他の全身性ジクロフェナク製剤の使用により、再生不良性貧血等の重篤な血液障害の報告がある。血液の異常を悪化又はその既往歴のある患者にて再発させるおそれがあることから設定した。
- 9.1.3 非ステロイド性消炎鎮痛剤共通の作用として、シクロオキシゲナーゼを阻害し、トロンボキサン A<sub>2</sub>の血小板形成を抑制するため血小板機能が障害され、出血傾向があらわれることがある。非ステロイド性消炎鎮痛剤の使用により、血小板機能異常が発現し、出血傾向を助長するおそれがあることから設定した。

- 9.1.4 がん疼痛患者を対象とした国内臨床試験において、高血圧 0.2% (1/659 例) が認められており、他の全身性ジクロフェナク製剤の使用により、重篤な副作用の報告もある。プロスタグランジン合成阻害作用による Na・水分貯留の影響により、血圧をさらに上昇させるおそれがあることから設定した。
- 9.1.5 他の全身性ジクロフェナク製剤の使用により、重篤な心不全等の心機能障害の報告がある。プロスタグランジン合成阻害作用による Na・水分貯留の影響により、血圧をさらに上昇させるおそれがあることから設定した。
- 9.1.6 他の全身性ジクロフェナク製剤の使用により、重篤な SLE の報告がある。SLE 症状（腎機能障害等）を悪化させるおそれがあることから設定した。
- 9.1.7 アスピリン喘息は非ステロイド性消炎鎮痛剤共通の副作用であり、他の全身性ジクロフェナク製剤の使用により、重篤な喘息の報告がある。重篤な喘息発作を予防するために設定した。
- 9.1.8-9.1.9 非ステロイド性消炎鎮痛剤の使用により、潰瘍性大腸炎及びクローン病が悪化したとの報告<sup>68)</sup>がある。本剤の使用においても、症状悪化のおそれがあることから設定した。
- 9.1.10 消化管手術後の患者に使用した場合、消化管縫合不全を起こすおそれがあるため、設定した。
- 9.1.11 ミソプロストールは、「非ステロイド性消炎鎮痛剤の長期投与時にみられる胃潰瘍及び十二指腸潰瘍」の効能を有しているが、治療抵抗性の消化性潰瘍を発現する場合もある。消化性潰瘍を有する患者に対しては、慎重に使用する必要があるため、設定した。
- 9.1.12 感染症患者に使用した場合、本剤の抗炎症作用により、感染症による発熱、疼痛等を一時的に不顕性化するおそれがある。他の全身性ジクロフェナク製剤の使用上の注意を考慮し、設定した。
- 9.1.13 腎血流量が低下しやすい患者では、腎不全を誘発するおそれがあることが知られており、他の全身性ジクロフェナク製剤の使用上の注意を考慮し、設定した。

## (2) 腎機能障害患者

### 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

使用しないこと。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、10.2、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、10.2、11.1.6 参照]

(解説)

がん疼痛患者を対象とした国内臨床試験において、クレアチニン上昇 1.4% (9/659 例) 等の腎機能検査値の異常が認められており、他の全身性ジクロフェナク製剤の使用により、重篤な副作用の報告もある。本剤の使用により症状を悪化又は再発させるおそれがあることから、設定した。

## (3) 肝機能障害患者

### 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

使用しないこと。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]

(解説)

がん疼痛患者を対象とした国内臨床試験において、ALT 増加 1.4% (9/659 例)、AST 増加 1.2% (8/659 例) 等の肝機能検査値の異常が認められており、他の全身性ジクロフェナク製剤の使用により、重篤な副作用の報告もある。本剤の使用により症状を悪化又は再発させるおそれがあることから、設定した。

## (4) 生殖能を有する者

設定されていない

## (5) 妊婦

### 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使用しないこと。妊娠中のジクロフェナクナトリウム製剤の投与で、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]

(解説)

がん疼痛患者を対象とした国内臨床試験では、妊婦又は妊娠を予定している患者は使用していないが、他の全身性ジクロフェナク製剤にて、胎児又は新生児へ影響があったとの報告がある。他の全身性ジクロフェナク製剤の使用上の注意を考慮し、設定した。

## (6) 授乳婦

### 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。

(解説)

がん疼痛患者を対象とした国内臨床試験では、授乳婦は使用していないが、他の全身性ジクロフェナク製剤にて、母乳中へ移行することが報告されている。他の全身性ジクロフェナク製剤の使用上の注意を考慮し、設定した。

## (7) 小児等

### 9.7 小児等

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 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）

(解説)

9.7.1 本剤における臨床試験の実施状況を記載するために設定した。

9.7.2 本剤は解熱に関する効能を有していないが、発熱している小児に使用した場合、ライ症候群を発現するおそれがある。他の全身性ジクロフェナク製剤の使用上の注意を考慮し、設定した。

## (8) 高齢者

### 9.8 高齢者

少量から使用を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に使用すること。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、9.1.13、10.2 参照]

(解説)

一般に高齢者では肝機能及び腎機能が低下していると考えられている。他の全身性ジクロフェナク製剤の使用上の注意を考慮し、設定した。

## 7. 相互作用

### 10. 相互作用

本剤は主に代謝酵素 CYP2C9 で代謝される。

#### (1) 併用禁忌とその理由

##### 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。

(解説)

トリアムテレンの使用上の注意にて、ジクロフェナク併用について注意喚起しており、本剤でも同様の対応が必要と判断し、設定した。

#### (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
CYP2C9 を阻害する薬剤 ポリコナゾール等	本剤の $C_{max}$ 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。
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	相互に作用が減弱されることがある。  消化器系の副作用を増強させるおそれがある。	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。  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 $\beta$ -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減弱することがあるので、用量に注意すること。  腎機能を悪化させるおそれがある。	本剤の腎プロスタグランジン合成阻害作用により、これらの薬剤の血圧低下作用を減弱するおそれがある。  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 [9.8 参照]

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
利尿剤 ヒドロクロロチアジド フロセミド等	これらの薬剤の作用を減弱させることがある。利尿効果、血圧を観察し、必要に応じてこれらの薬剤の増量を考慮する。	本剤の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減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 カンレノ酸等 抗アルドステロン剤 エプレレノン等	これらの薬剤の作用を減弱させることがある。また、腎機能障害患者における重度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減弱、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 [9.2.1、9.2.2 参照]
抗凝血剤及び抗血小板薬 ワルファリン レビパリン クロピドグレル エノキサパリン等 デフィプロチド	出血の危険性が増大するとの報告がある。血液凝固能検査等出血管理を十分に行う。	本剤の血小板機能阻害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おそれがある。
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使用する。  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。	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。  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。
選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) フルボキサミン パロキセチン等	消化管出血があらわれることがあるので、注意して使用すること。	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。

(解説)

<CYP2C9 を阻害する薬剤>

CYP2C9 を阻害する薬剤の使用上の注意にて、ジクロフェナク併用について注意喚起しており、本剤でも同様の対応が必要と判断し、設定した。

<ニューキノロン系抗菌剤>

ニューキノロン系抗菌剤の使用上の注意にて、ジクロフェナク併用について注意喚起しており、本剤でも同様の対応が必要と判断し、設定した。

<リチウム、強心配糖体、メトトレキサート>

リチウム、強心配糖体及びメトトレキサートの使用上の注意にて、非ステロイド性消炎鎮痛剤併用について注意喚起しており、本剤でも同様の対応が必要と判断し、設定した。

<アスピリン>

他の全身性ジクロフェナク製剤の使用上の注意にて、アスピリンの併用について注意喚起しており、本剤でも同様の対応が必要と判断し、設定した。



<非ステロイド性消炎鎮痛剤>

他の非ステロイド性消炎鎮痛剤の使用上の注意にて、同種同効薬の併用について注意喚起しており、本剤でも同様の対応が必要と判断し、設定した。

<副腎皮質ステロイド剤>

副腎皮質ステロイド剤の使用上の注意にて、ジクロフェナク併用について注意喚起しており、本剤でも同様の対応が必要と判断し、設定した。

<降圧剤>

降圧剤の使用上の注意にて、非ステロイド性消炎鎮痛剤併用について注意喚起しており、本剤でも同様の対応が必要と判断し、設定した。

<利尿剤>

利尿剤の使用上の注意にて、非ステロイド性消炎鎮痛剤併用について注意喚起しており、本剤でも同様の対応が必要と判断し、設定した。

<カリウム保持性利尿剤、抗アルドステロン剤>

カリウム保持性利尿剤及び抗アルドステロン剤にて、非ステロイド性消炎鎮痛剤併用について注意喚起しており、本剤でも同様の対応が必要と判断し、設定した。

<抗凝血剤及び抗血小板薬、デフィプロチド>

抗凝血剤、抗血小板薬、デフィプロチドにて、ジクロフェナク併用について注意喚起しており、本剤でも同様の対応が必要と判断し、設定した。

<シクロスポリン>

シクロスポリンにて、ジクロフェナク併用について注意喚起しており、本剤でも同様の対応が必要と判断し、設定した。

<ドロスピレノン・エチニルエストラジオール>

ドロスピレノン・エチニルエストラジオールにて、ジクロフェナク併用について注意喚起しており、本剤でも同様の対応が必要と判断し、設定した。

<選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）>

選択的セロトニン再取り込み阻害剤にて、非ステロイド性消炎鎮痛剤併用について注意喚起しており、本剤でも同様の対応が必要と判断し、設定した。

## 8. 副作用

### 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使用を中止するなど適切な処置を行うこと。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 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（じん麻疹、血管浮腫、呼吸困難等）があらわれることがある。

###### 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）

[2.1、9.1.1参照]

###### 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。[2.1、9.1.1参照]

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

[2.2、9.1.2参照]

###### 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、9.1.13、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、9.1.7参照]

###### 11.1.8 間質性肺炎（頻度不明）

###### 11.1.9 うっ血性心不全（頻度不明）

[2.6、9.1.5参照]

###### 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。[9.1.6参照]

**11.1.11 重篤な肝機能障害（頻度不明）**

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 心筋梗塞、脳血管障害（いずれも頻度不明）**

心筋梗塞、脳血管障害等の心血管系血栓塞栓性事象があらわれることがある<sup>69)</sup>。

(解説)

- 11.1.1 がん疼痛患者を対象とした国内臨床試験では認められなかったが、他の全身性ジクロフェナク製剤の使用により、重篤な副作用報告があり、注意喚起のため、設定した。
- 11.1.2 がん疼痛患者を対象とした国内臨床試験において、胃穿孔 0.2% (1/659 例)、消化管穿孔 0.2% (1/659 例) 等の副作用が認められた。また、他の全身性ジクロフェナク製剤の使用により、重篤な副作用報告があり、注意喚起のため、設定した。
- 11.1.3 がん疼痛患者を対象とした国内臨床試験では認められなかったが、他の全身性ジクロフェナク製剤の使用により、重篤な副作用報告があり、注意喚起のため、設定した。
- 11.1.4 がん疼痛患者を対象とした国内臨床試験では認められなかったが、他の全身性ジクロフェナク製剤の使用により、重篤な副作用報告があり、注意喚起のため、設定した。
- 11.1.5 がん疼痛患者を対象とした国内臨床試験では認められなかったが、他の全身性ジクロフェナク製剤の使用により、重篤な副作用報告があり、注意喚起のため、設定した。
- 11.1.6 がん疼痛患者を対象とした国内臨床試験において、クレアチニン上昇 1.4% (9/659 例) 等の腎機能検査値の異常が認められた。また、他の全身性ジクロフェナク製剤の使用により、重篤な副作用報告もあり、注意喚起のため、設定した。
- 11.1.7 がん疼痛患者を対象とした国内臨床試験では認められなかったが、非ステロイド性消炎鎮痛剤共通の副作用である。他の全身性ジクロフェナク製剤の使用により、重篤な副作用報告もあり、注意喚起のため、設定した。
- 11.1.8 がん疼痛患者を対象とした国内臨床試験では認められなかったが、他の全身性ジクロフェナク製剤の使用上の注意を考慮し、設定した。
- 11.1.9 がん疼痛患者を対象とした国内臨床試験では認められなかったが、他の全身性ジクロフェナク製剤の使用により、重篤な副作用報告があり、注意喚起のため、設定した。
- 11.1.10 がん疼痛患者を対象とした国内臨床試験では認められなかったが、他の全身性ジクロフェナク製剤の使用により、重篤な副作用報告があり、注意喚起のため、設定した。
- 11.1.11 がん疼痛患者を対象とした国内臨床試験において、ALT 増加 1.4% (9/659 例)、AST 増加 1.2% (8/659 例) 等の肝機能検査値の異常が認められた。また、他の全身性ジクロフェナク製剤の使用により、重篤な副作用報告もあり、注意喚起のため、設定した。
- 11.1.12 がん疼痛患者を対象とした国内臨床試験では認められなかったが、他の全身性ジクロフェナク製剤の使用により、重篤な副作用報告があり、注意喚起のため、設定した。
- 11.1.13 がん疼痛患者を対象とした国内臨床試験では認められなかったが、他の全身性ジクロフェナク製剤の使用により、重篤な副作用報告があり、注意喚起のため、設定した。
- 11.1.14 がん疼痛患者を対象とした国内臨床試験では認められなかったが、他の全身性ジクロフェナク製剤の使用により、重篤な副作用報告があり、注意喚起のため、設定した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
種類 \ 頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
皮膚	適用部位そ う痒感	適用部位紅斑	適用部位発疹、適用 部位丘疹、適用部位 皮膚炎、適用部位皮 膚剥脱、そう痒症、 紫斑	光線過敏症、多形紅 斑
消化器			上腹部痛、口内炎、 腹部不快感、悪心、 便秘、下痢、嘔吐、 腹部膨満、胃食道逆 流性疾患、食欲減退	胃痛、腹痛、消化性 潰瘍、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、膵炎、食道障 害、吐血、下血
肝臓		ALT上昇、AST上昇	肝機能異常、 $\gamma$ -GTP 上昇、ALP 上昇	肝障害、黄疸
腎臓			クレアチニン上昇、 尿蛋白陽性、尿中血 陽性、BUN 上昇	
血液			貧血、好酸球増加、 血小板減少、リンパ 球減少、白血球減少	出血傾向、血小板機 能低下（出血時間の 延長）
精神神経系			傾眠	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
過敏症			顔面浮腫、薬疹、潮 紅、じん麻疹	発疹、喘息発作、ア レルギー性紫斑、血 管浮腫
その他			倦怠感、末梢性浮 腫、浮腫、発熱、 CK 上昇、LDH 上 昇、血中カリウム増 加、CK 減少	夜間頻尿、発汗、脱 毛、胸痛、血管炎

(解説)

がん疼痛患者、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱鞘炎患者を対象とした国内臨床試験における副作用（臨床検査値異常を含む）発現頻度に基づき設定した。

なお、頻度不明の項目には、臨床試験では認められなかったものの、本剤の特性を考慮し、以下の副作用を記載した。

- ・ジクロフェナクナトリウム製剤にて、特徴的な副作用である「光線過敏症」
- ・他のジクロフェナクナトリウム製剤にて発現する可能性がある副作用

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

### 13. 過量投与

#### 13.1 処置

本剤を貼付している場合には、直ちに本剤を剥離すること。蛋白結合率が高いため、強制利尿、血液透析等は、ジクロフェナクの除去にはそれほど有用ではないと考えられる。

(解説)

13.1 本剤を貼付している場合には、直ちに剥離することを注意喚起する必要があるために設定した。また、ジクロフェナクの除去（強制利尿、血液透析等）については、他の全身性ジクロフェナク製剤の使用上の注意を考慮し、設定した。

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

##### 14.1.1 貼付部位

- (1) 創傷面又は湿疹・皮膚炎等がみられる部位及び放射線照射部位は避けて貼付すること。
- (2) 貼付部位の皮膚を拭い、清潔にしてから本剤を貼付すること。また、貼付部位の水分は十分に取り除くこと。
- (3) 本剤の貼付による皮膚刺激を避けるため、貼付箇所を毎回変更すること。

##### 14.1.2 貼付時

- (1) 本剤を包装袋から取り出した後は、速やかに貼付すること。
- (2) 本剤を使用する際には、ライナーをはがして使用すること。
- (3) 本剤は1日毎に貼り替えるため、貼付開始時刻の設定にあたっては入浴等の時間を考慮することが望ましい。

##### 14.1.3 貼付期間中

本剤が途中ではがれ落ちた場合は、直ちに新たな本剤を貼付する。また、次の貼り替え予定時には新たな本剤に貼り替えること。

(解説)

#### 14.1 薬剤交付時の注意

##### 14.1.1 貼付部位

- (1) 非臨床試験において損傷皮膚に本剤を貼付したとき、健常皮膚に比べ吸収が上昇したことから注意喚起する必要があると考え、設定した。また、放射線治療は放射線照射部位の皮膚を損傷する可能性のあるがんの治療方法であり、本剤貼付により、損傷した皮膚症状を悪化させる可能性があることから、放射線照射部位を避けて使用することを注意喚起する必要があると考え、設定した。
- (2) 本剤は経皮的に吸収され効果を発揮するため、十分に皮膚と密着させる必要があることから設定した。
- (3) がん疼痛患者を対象とした国内臨床試験において貼付部位の皮膚症状として、適用部位そう痒 5.2% (34/659 例)、適用部位紅斑 4.6% (30/659 例) 等が認められている。貼付部位の皮膚症状を予防するため、貼付箇所を毎回変更することを説明するために設定した。

##### 14.1.2 貼付時

- (1) 本剤は未包装品で光に対して放出率の規格外の低下が認められ、包装袋の開封口開放状態で湿度に対して放出率の規格外の低下が認められることから（「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」参照）、包装袋から取り出した後は速やかに使用するよう注意喚起するために設定した。
- (2) 本剤の適切な使用方法を示すために設定した。
- (3) 本剤は1日（約24時間）毎に貼り替えて使用する薬剤であるため、貼付開始時刻の設定にあたっては入浴等の時間を考慮することが望ましいと考え、設定した。

##### 14.1.3 貼付期間中

本剤が途中ではがれ落ちた場合は、効果が減弱するおそれがあることから、注意喚起するために設定した。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 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、急性腹症、四肢麻痺、意識障害等の急性症状を誘発するおそれがあるとの報告がある。

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<sup>70,71,72,73</sup>。

(解説)

15.1.1 ポルフィリン症患者にジクロフェナクを投与することにより、急性発作を発現したとの報告があり、他の全身性ジクロフェナク製剤の使用上の注意を考慮し、設定した。

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、プロスタグランジンの合成阻害により、不妊の原因となりうるとの報告<sup>70,71,72,73</sup>があり、他の全身性ジクロフェナク製剤の使用上の注意を考慮し、設定した。

### (2) 非臨床使用に基づく情報

設定されていない

## Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

該当資料なし

#### (3) その他の薬理試験

ラットを用いた胃粘膜障害作用<sup>74)</sup>

ラットを用いた胃粘膜障害作用評価において、本剤 12.9mg/body の経皮投与は胃粘膜障害を惹起しなかった。一方、ジクロフェナクの AUC<sub>0-24</sub> が本剤 12.9mg/body と等しくなるように投与量を設定したジクロフェナクナトリウム 13.2mg/kg (4.4mg/kg の 8 時間ごと 3 回) の経口投与では胃粘膜障害が認められた。

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験

ジクロフェナクナトリウムの単回投与毒性試験が各種動物を用いて実施されている<sup>75,76)</sup>。以下に LD<sub>50</sub> を示す

動物種	投与経路	LD <sub>50</sub> (mg/kg)
マウス	経口	185~541
	静脈内	92~147
ラット	経口	55~240
	静脈内	97~161
モルモット	経口	1110
	静脈内	123~131
ウサギ	経口	125~300
	静脈内	> 20
イヌ	経口	> 800
サル	経口	3200

#### (2) 反復投与毒性試験

##### 13 週間反復経皮投与毒性試験 (ミニブタ)<sup>77)</sup>

Göttingen 系雌雄ミニブタを用いた本剤の 13 週間反復経皮投与毒性試験では、投与部位の観察において、本剤プラセボ群及び各本剤群の雌雄で軽微~重度の紅斑及び浮腫が認められた。本剤群の一部の個体で皮膚刺激性のため同一部位への投与が不可能となり、投与部位を変更あるいは休薬した。剖検において、本剤群の一部の個体で投与部位の擦過傷/痂皮形成が認められ、150mg/body/day 群の雌の 1 例で中等度の空腸と腹壁の癒着が認められた。病理組織学的検査において、本剤群の投与部位皮膚にびらん/潰瘍、表皮表面の浸出液、表皮の過形成、炎症及び角化亢進が認められ、その程度は本剤プラセボ群と比較して強かった。また、150mg/body/day 群の雌 1 例で腺胃 (幽門) の重度のびらん/潰瘍が認められ、150mg/body/day の雄 1 例で片側の腎臓の軽微な腎乳頭部間質性壊死が認められた。

以上より、本剤の同一部位投与によって軽微~重度の皮膚累積刺激性が認められ、全身性の無毒性量は雌雄ともに 75mg/body/day と判断した。

動物種	投与期間	投与経路・投与方法	投与量 (mg/body/day)	無毒性量 (mg/body/day)
ミニブタ	13 週間	経皮 (1 日 1 回、24 時間、同一部位投与)	37.5、75、150	雌雄 : 75

#### (3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

#### (4) がん原性試験

##### ジクロフェナクナトリウムのマウス中期皮膚発がん性試験<sup>78)</sup>

ICR系雌性マウスを用いた中期皮膚発がん性試験（皮膚二段階発がん性試験法）において、イニシエーション処置後の皮膚腫瘍発生に対する影響を検討した。発がんイニシエーターであるDMBAをマウスの背部皮膚に単回経皮投与（100 $\mu$ g/100 $\mu$ L/部位）し、その1週間より、0（媒体：95%エタノール）、1.25、2.5及び5.0w/v%濃度のジクロフェナクナトリウム（被験物質）を10 $\mu$ L/部位の用量で1日1回、19週間反復経皮投与した。

その結果、ジクロフェナクナトリウム投与による皮膚腫瘍の発生増加は認められず、皮膚発がんプロモーション作用を示さないと考えられた。

動物種	投与期間	投与経路・投与方法	投与濃度 (w/v%)
マウス	19週間	経皮 (1日1回、24時間、同一部位投与)	0、1.25、2.5、5.0

#### (5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

#### (6) 局所刺激性試験

##### 1. 皮膚一次刺激性試験（ウサギ）<sup>79)</sup>

本剤及び本剤プラセボをJW系雌性ウサギの背部皮膚（健常皮膚及び損傷皮膚）に単回経皮投与（2.5cm $\times$ 2.5cm、24時間）し、Draize基準により皮膚一次刺激性を評価した。その結果、本剤及び本剤プラセボの皮膚一次刺激指数は、それぞれ0.2及び0.1であり、ともに「軽度刺激物」と判断した。

##### 2. 4週間及び13週間反復経皮投与皮膚毒性試験（ミニブタ）<sup>80)</sup>

Göttingen系雌雄ミニブタに本剤プラセボ及び本剤107mg/body/dayの投与量で4週間及び13週間反復経皮投与（1日1回、24時間、2カ所ローテーション）したときの皮膚刺激性を評価した。投与部位の観察において、投与期間、投与群及び雌雄の別によらず、主に軽微な紅斑が認められた（Draize基準）。病理組織学的検査では、4週間投与群の本剤群の雄1例の投与部位皮膚において、中等度の表皮の浸出液、軽度の表皮の過形成及び軽度の炎症を伴う軽度の扁平上皮のびらん／潰瘍が認められた。13週間投与群では、本剤投与に関連した変化は認められなかった。以上より、本剤の2カ所ローテーション投与において、主に軽微な紅斑が認められたものの、13週間投与では本剤の投与に関連した病理組織学的変化は認められなかった。

##### 3. 39週間反復経皮投与皮膚毒性試験及び8週間回復性試験（ミニブタ）<sup>81)</sup>

Göttingen系雌雄ミニブタに本剤プラセボ及び本剤85.7mg/body/dayの投与量で39週間反復経皮投与（1日1回、24時間、6カ所ローテーション）したときの皮膚刺激性及び8週間の回復性を評価した。投与部位の観察において、投与期間を通して本剤プラセボ群及び本剤群の雌雄で主に軽微～軽度の紅斑が認められた。投与期間中及び回復期間中、皮膚反応は製剤剥離後4日以内に消失した。病理組織学的検査において本剤投与に関連した変化は認められなかった。以上の結果から、本剤は、投与部位を毎日変更（6カ所ローテーション）した場合、軽微～軽度の皮膚刺激性を示したものの、本剤剥離後3日までにほとんどの個体で皮膚反応は消失し、病理組織学的検査において本剤投与に関連した変化は認められなかった。

##### 4. 皮膚感作性試験（モルモット）<sup>82)</sup>

Hartley系雌性モルモットを用いた皮膚感作性試験（Buehler法）において、本剤及び本剤プラセボに皮膚感作性は認められなかった。

#### (7) その他の特殊毒性

##### 光安全性試験（モルモット）<sup>83)</sup>

Hartley系雌性モルモットを用いた皮膚光毒性試験（Morikawa法）及び皮膚光感作性試験（Harber法）において、本剤及び本剤プラセボに皮膚光毒性及び皮膚光感作性は認められなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：劇薬

### 2. 有効期間

有効期間：2年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

<包装共通>

20.1 高温を避けて保管すること。

<1袋7枚包装>

20.2 開封後はチャックを閉め密封して保管し、開封日より30日を超えて使用しないこと。

(解説)

20.1 本剤は 50 / 60℃保存で類縁物質の規格外の増加、放出率の規格外の増加及び含量の規格外の低下が認められることから（「IV. 製剤に関する項目 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）、高温を避けて保管するよう注意喚起するために設定した。

20.2 本剤 1 袋 7 枚包装は 90%RH 保存において 2 カ月で規格外の放出率の低下が認められ、1 カ月まで安定であったことから（「IV. 製剤に関する項目 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）、7 枚包装品の開封後の具体的な保管方法を説明するために設定した。

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：ジクトル<sup>®</sup>テープ 75mg を使用されている方へ

「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照

### 6. 同一成分・同効薬

該当しない

### 7. 国際誕生年月日

2021年3月23日（日本）

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ジクトル <sup>®</sup> テープ 75mg	2021年3月23日	30300AMX00244000	2021年5月19日	2021年5月21日

### 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能又は効果、用法及び用量の追加年月日：2022年6月20日

追加された効能又は効果

腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱鞘炎における鎮痛・消炎



追加された用法及び用量

＜腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱鞘炎における鎮痛・消炎の場合＞

通常、成人に対し、1日1回、1枚（ジクロフェナクナトリウムとして75mg）又は2枚（ジクロフェナクナトリウムとして150mg）を胸部、腹部、上腕部、背部、腰部又は大腿部に貼付し、1日（約24時間）毎に貼り替える。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

がん疼痛

4年：2021年3月23日～2025年3月22日

腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱鞘炎

残余期間：2022年6月20日～2025年3月22日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
ジクトル® テープ75mg	1147700S1028	1147700S1028	128434801	622843401

14. 保険給付上の注意

該当しない

## X I . 文献

### 1. 引用文献

- 1) Gan TJ: *Curr Med Res Opin* 2010; 26(7): 1715-31. (PMID : 20470236)
- 2) 田中千賀子 ほか: *NEW 薬理学 改訂第 6 版*. 南江堂; 2011. p. 453-73.
- 3) Cryer B, et al.: *Am J Med* 1998; 104(5): 413-21. (PMID : 9626023)
- 4) 日本緩和医療学会 ガイドライン統括委員会: *がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2020 年版*. 金原出版; 2020. p. 102-6.
- 5) 日本整形外科学会, 日本腰痛学会. *腰痛診療ガイドライン 2019 改訂第 2 版*. 東京: 南江堂; 2019. p.1-6.
- 6) 日本整形外科学会, 日本腰痛学会. *腰痛診療ガイドライン 2019 改訂第 2 版*. 東京: 南江堂; 2019. p.34-44.
- 7) 中村耕三 編: *整形外科臨床パサージュ 10 肩こり・頸部痛クリニカルプラクティス 初版*. 中山書店; 2011. p. 156-62.
- 8) 大瀬戸清茂 編; *ペインクリニック 診断・治療ガイドー痛みからの解放とその応用ー 第 4 版*. 日本医事新報社; 2009. p. 129-30.
- 9) 寺山和雄, 片岡治 監修: *整形外科 痛みへのアプローチ 3 肘と手・手関節の痛み*. 南江堂; 1997. p. 105-14.
- 10) 大瀬戸清茂 編; *ペインクリニック 診断・治療ガイドー痛みからの解放とその応用ー.第 4 版*. 日本医事新報社; 2009. p. 233-40.
- 11) 中村耕三 編: *整形外科臨床パサージュ 10 肩こり・頸部痛クリニカルプラクティス 初版*. 中山書店; 2011. p. 173-85.
- 12) 中村耕三 編: *整形外科臨床パサージュ 10 肩こり・頸部痛クリニカルプラクティス 初版*. 中山書店; 2011. p. 192-203.
- 13) 大瀬戸清茂 編; *ペインクリニック 診断・治療ガイドー痛みからの解放とその応用ー.第 4 版*. 日本医事新報社; 2009. p. 223-7.
- 14) アステラス製薬株式会社: *セレコックス錠 100mg, 錠 200mg 添付文書*. 第 1 版, 2021.
- 15) 第一三共株式会社: *ロキソニン錠 60mg, 細粒 10% 添付文書*. 第 1 版, 2021.
- 16) 葛谷雅文: *日老医誌* 2010 ; 47(5): 390-2.
- 17) 村上敏史 ほか: *Drug Delivery System* 2005 ; 20(5): 538-42.
- 18) 日本整形外科学会変形性膝関節症診療ガイドライン策定委員会: *変形性膝関節症の管理に関する OARSI 勧告 OARSI によるエビデンスに基づくエキスパートコンセンサスガイドライン (日本整形外科学会変形性膝関節症診療ガイドライン策定委員会による適合化終了版)* . *Osteoarthritis Cartilage* 2008 ; 16 (2) : 137-62.
- 19) 木之下隆士 ほか: *診療と新薬* 1993 ; 30(4): 902-11.
- 20) 第十八改正日本薬局方解説書. 廣川書店; 2021. C-2173-8.
- 21) 日本薬局方 医薬品情報 2021. (株)じほう; 2021. p. 290.
- 22) Menassé R, et al.: *Scand J Rheumatol Suppl* 1978; (22): 5-16. (PMID : 98835)
- 23) Wagenitz A, et al.: *Curr Med Res Opin* 2007; 23(8): 1957-66. (PMID : 17631698)
- 24) Michael HC, et al.: *Clin Ther* 2006; 28(9): 1279-95. (PMID : 17062301)
- 25) Mongin G, et al.: *Clin Drug Investig* 2004; 24(9): 545-58. (PMID : 17523716)
- 26) Todd KH, et al.: *Acad Emerg Med* 1996; 3(2): 142-6. (PMID : 8808375)
- 27) Dworkin RH, et al.: *J Pain* 2008; 9(2): 105-21. (PMID : 18055266)
- 28) Farrar JT, et al.: *Pain* 2001; 94(2): 149-58. (PMID : 11690728)
- 29) Robinson ME, et al.: *Pain Med* 2005; 6(5): 336-45. (PMID : 16266354)
- 30) Ten Klooster PM, et al.: *Pain* 2006; 121(1-2): 151-7. (PMID : 16472915)
- 31) 久光製薬社内資料. ジクトル<sup>®</sup>テープ承認時評価資料, 健康成人を対象とした第Ⅲ相単回/反復投与試験 (2021 年 3 月 23 日承認、CTD2.7.6.3) .
- 32) 久光製薬社内資料. ジクトル<sup>®</sup>テープ承認時評価資料, がん疼痛患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相比較試験 (2021 年 3 月 23 日承認、CTD2.7.6.4) .
- 33) 久光製薬社内資料. ジクトル<sup>®</sup>テープ承認時評価資料, 腰痛症患者を対象とした第Ⅱ相探索的試験 (2022 年 6 月 20 日承認、CTD2.7.6.2) .
- 34) 久光製薬社内資料. ジクトル<sup>®</sup>テープ承認時評価資料, がん疼痛患者を対象とした第Ⅲ相比較試験 (2021 年 3 月 23 日承認、CTD2.7.6.5) .

- 35) 久光製薬社内資料. ジクトル<sup>®</sup>テープ承認時評価資料, 腰痛症患者を対象とした第Ⅲ相用量検討/比較試験 (2022年6月20日承認、CTD2.7.6.3) .
- 36) 久光製薬社内資料. ジクトル<sup>®</sup>テープ承認時評価資料, 肩関節周囲炎、頸肩腕症候群及び腱鞘炎患者を対象とした第Ⅲ相長期投与試験 (2022年6月20日承認、CTD2.7.6.4) .
- 37) 久光製薬社内資料. ジクトル<sup>®</sup>テープ承認時評価資料, がん疼痛患者を対象とした第Ⅲ相長期投与試験 (2021年3月23日承認、CTD2.7.6.6) .
- 38) 久光製薬社内資料. ジクトル<sup>®</sup>テープ承認時評価資料, 腰痛症患者を対象とした第Ⅲ相長期投与試験 (2022年6月20日承認、CTD2.7.6.5) .
- 39) 深瀬広幸 ほか: 薬理と治療 2023; 51(3): 341-50.
- 40) 久光製薬社内資料. ジクトル<sup>®</sup>テープ承認時評価資料, ラットイースト炎症足疼痛モデルを用いたNSAIDsの鎮痛作用評価 (2021年3月23日承認、CTD2.6.2.2.1) .
- 41) 久光製薬社内資料. ジクトル<sup>®</sup>テープ承認時評価資料, ラットイースト炎症足疼痛モデルを用いたHP-3150の用量反応性評価 (2021年3月23日承認、CTD2.6.2.2.2) .
- 42) 久光製薬社内資料. ジクトル<sup>®</sup>テープ承認時評価資料, ラットコラーゲン関節炎モデルを用いたNSAIDs含有製剤の薬効評価 (2022年6月20日承認、CTD2.6.2.2.1) .
- 43) 久光製薬社内資料. ジクトル<sup>®</sup>テープ承認時評価資料, ラットアジュバント関節炎モデルを用いたNSAIDs含有製剤の薬効評価 (2022年6月20日承認、CTD2.6.2.2.2) .
- 44) 久光製薬社内資料. ジクトル<sup>®</sup>テープ承認時評価資料, ラットイースト炎症足疼痛モデルを用いたHP-3150の作用持続性評価 (2021年3月23日承認、CTD2.6.2.2.3) .
- 45) 久光製薬社内資料. ジクトル<sup>®</sup>テープ承認時評価資料, 母集団薬物動態解析 (2021年3月23日承認、CTD2.7.2.3.3) .
- 46) 久光製薬社内資料. ジクトル<sup>®</sup>テープ承認時評価資料, 臨床薬理試験 (2022年6月20日承認、CTD2.7.2) .
- 47) 久光製薬社内資料. ジクトル<sup>®</sup>テープ承認時評価資料, 臨床薬理試験 (2021年3月23日承認、CTD2.7.2) .
- 48) Sioufi A, et al.: Voltaren-new findings- 1982: 19-30.
- 49) 久光製薬社内資料. ジクトル<sup>®</sup>テープ承認時評価資料, 腰痛症患者を対象とした第Ⅲ相臨床薬理試験 (2022年6月20日承認、CTD2.7.6.1) .
- 50) 久光製薬社内資料. ジクトル<sup>®</sup>テープ承認時評価資料, 組織分布試験 (2021年3月23日承認、CTD2.6.4.4.1) .
- 51) Chan KK, et al.: J Pharm Sci 1987; 76(2): 105-8. (PMID : 3572745)
- 52) Riess W, et al.: Scand J Rheumatol Suppl 1978; (22): 17-29. (PMID : 98834)
- 53) Tanojo H, et al.: Eur J Drug Metab Pharmacokin 1999; 24(4): 345-51. (PMID : 10892898)
- 54) 加藤隆一. 13 ジクロフェナックナトリウム. In: 薬物動態研究会, 編著. シリーズ医薬品の比較生体内動態 Vol. 1 解熱・鎮痛・抗炎症薬編. 東京: 清至書院; 1984. p. 113-20.
- 55) Stierlin H, et al.: Xenobiotica 1979; 9(10): 611-21. (PMID : 119353)
- 56) Leemann T, et al.: Life Sci 1993; 52(1): 29-34. (PMID : 8417277)
- 57) Shen S, et al.: Chem Res Toxicol 1999; 12(2): 214-22. (PMID : 10027801)
- 58) Tang W, et al.: Chem Res Toxicol 1999; 12(2): 192-9. (PMID : 10027798)
- 59) King C, et al.: Toxicol Sci 2001; 61(1): 49-53. (PMID : 11294973)
- 60) Masubuchi Y, et al.: Drug Metab Dispos 2001; 29(9): 1190-5. (PMID : 11502726)
- 61) Masubuchi Y, et al.: Drug Metab Dispos 2002; 30(10): 1143-8. (PMID : 12228192)
- 62) Faigle JW, et al.: Xenobiotica 1988; 18(10): 1191-7. (PMID : 3266538)
- 63) 久光製薬社内資料. ジクトル<sup>®</sup>テープ承認時評価資料, 血漿中代謝物 (2021年3月23日承認、CTD2.6.4.5.2) .
- 64) John VA. Rheumatol Rehabil 1979; Suppl 2: 22-37. (PMID : 119296)
- 65) Lagas JS, et al.: Drug Metab Dispos 2009; 37(1): 129-36. (PMID : 18845662)
- 66) Zhang Y, et al.: Drug Metab Dispos 2016; 44(3): 320-8. (PMID : 26714763)
- 67) Khamdang S, et al.: J Pharmacol Exp Ther 2002; 303(2): 534-9. (PMID : 12388633)
- 68) Felder JB, et al.: Am J Gastroenterol 2000; 95(8): 1949-54. (PMID: 10950041)
- 69) データベース調査結果の概要 (NDB を用いた非ステロイド性抗炎症薬による心血管系イベント発現のリスク評価) : <https://www.pmda.go.jp/files/000270714.pdf>
- 70) Akil M, et al.: Br J Rheumatol 1996; 35(1): 76-8. (PMID : 8624628)
- 71) Smith G, et al.: Br J Rheumatol 1996; 35(5): 458-62. (PMID : 8646437)
- 72) Mendonça LL, et al.: Rheumatology 2000; 39(8): 880-2. (PMID : 10952743)
- 73) Calmels C, et al.: Rev Rhum Engl Ed 1999; 66(3): 167-8. (PMID : 10327496)

- 74) 久光製薬社内資料. ジクトル<sup>®</sup>テープ承認時評価資料, ラットを用いた胃粘膜障害作用評価 (2021年3月23日承認、CTD2.6.2.3.1) .
- 75) Voltaren<sup>®</sup> Review documents, Pharmacology and Toxicology Review (NDA 19-201).
- 76) Voltaren<sup>®</sup> Gel Review documents, Pharmacology Review (NDA 22-122).
- 77) 久光製薬社内資料. ジクトル<sup>®</sup>テープ承認時評価資料, ミニブタ 13 週間反復経皮投与毒性試験 (2021年3月23日承認、CTD2.6.6.3.1) .
- 78) 久光製薬社内資料. ジクトル<sup>®</sup>テープ承認時評価資料, ジクロフェナクナトリウムのマウス中期皮膚発がん性試験 (2022年6月20日承認、CTD2.6.6.5.1) .
- 79) 久光製薬社内資料. ジクトル<sup>®</sup>テープ承認時評価資料, ウサギ皮膚一次刺激性試験 (2021年3月23日承認、CTD2.6.6.7.1) .
- 80) 久光製薬社内資料. ジクトル<sup>®</sup>テープ承認時評価資料, ミニブタ 4 週間及び 13 週間反復経皮投与皮膚毒性試験 (2021年3月23日承認、CTD2.6.6.7.2) .
- 81) 久光製薬社内資料. ジクトル<sup>®</sup>テープ承認時評価資料, ミニブタ 39 週間反復経皮投与皮膚毒性試験及び 8 週間回復性試験 (2021年3月23日承認、CTD2.6.6.7.3) .
- 82) 久光製薬社内資料. ジクトル<sup>®</sup>テープ承認時評価資料, モルモット皮膚感作性試験 (2021年3月23日承認、CTD2.6.6.7.4) .
- 83) 久光製薬社内資料. ジクトル<sup>®</sup>テープ承認時評価資料, モルモット光安全性試験 (2021年3月23日承認、CTD2.6.6.8.2) .

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本剤と同一の製剤は外国では発売されていない（2024年9月時点）

### 2. 海外における臨床支援情報

#### 1. 妊婦に関する海外情報

本邦における添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載内容は以下の通りである。

本剤と同一の製剤は外国では発売されていないが、参考までに類薬（ジクロフェナクナトリウム経口剤：適応症は本剤と異なる）の添付文書及びオーストラリア分類（Diclofenac）を列記する。但し、本邦記載とは異なるので注意すること。

◇本邦における使用上の注意「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項

#### 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使用しないこと。妊娠中のジクロフェナクナトリウム製剤の投与で、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。

◇米国の同成分経口剤（VOLTAREN®：(diclofenac sodium enteric-coated tablets) Tablets 75 mg）の添付文書（2021年4月28日）：(FDA, FDA-Approved Drugs, <[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/019201s048lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/019201s048lbl.pdf)>, 2024年10月3日アクセス)

#### **Pregnancy**

##### **Risk Summary**

Use of NSAIDs, including VOLTAREN, can cause premature closure of the fetal ductus arteriosus and fetal renal dysfunction leading to oligohydramnios and, in some cases, neonatal renal impairment. Because of these risks, limit dose and duration of VOLTAREN use between about 20 and 30 weeks of gestation, and avoid VOLTAREN use at about 30 weeks of gestation and later in pregnancy (see WARNINGS; Fetal Toxicity).

##### *Premature Closure of Fetal Ductus Arteriosus*

Use of NSAIDs, including VOLTAREN, at about 30 weeks gestation or later in pregnancy increases the risk of premature closure of the fetal ductus arteriosus.

##### *Oligohydramnios/Neonatal Renal Impairment*

Use of NSAIDs at about 20 weeks gestation or later in pregnancy has been associated with cases of fetal renal dysfunction leading to oligohydramnios, and in some cases, neonatal renal impairment.

There are no adequate and well-controlled studies of VOLTAREN in pregnant women.

Data from observational studies regarding potential embryo-fetal risks of NSAID use in women in the first or second trimesters of pregnancy are inconclusive.

In animal reproduction studies, no evidence of teratogenicity was observed in mice, rats, or rabbits given diclofenac during the period of organogenesis at doses up to approximately 0.5, 0.5, and 1 times, respectively, the maximum recommended human dose (MRHD) of VOLTAREN, 200 mg/day, despite the presence of maternal and fetal toxicity at these doses (*see Data*).

Based on published animal data, prostaglandins have been shown to have an important role in endometrial vascular permeability, blastocyst implantation, and decidualization. In animal studies, administration of prostaglandin synthesis inhibitors, such as diclofenac, resulted in increased pre- and post-implantation loss. Prostaglandins also have been shown to have an important role in fetal kidney development. In published animal studies, prostaglandin synthesis inhibitors have been reported to impair kidney development when administered at clinically relevant doses.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population(s) is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

### Clinical Considerations

#### *Fetal/Neonatal Adverse Reactions*

##### Premature Closure of Fetal Ductus Arteriosus:

Avoid use of NSAIDs in women at about 30 weeks gestation and later in pregnancy, because NSAIDs, including VOLTAREN, can cause premature closure of the fetal ductus arteriosus (see WARNINGS; Fetal Toxicity).

##### Oligohydramnios/Neonatal Renal Impairment:

If an NSAID is necessary at about 20 weeks gestation or later in pregnancy, limit the use to the lowest effective dose and shortest duration possible. If VOLTAREN treatment extends beyond 48 hours, consider monitoring with ultrasound for oligohydramnios. If oligohydramnios occurs, discontinue VOLTAREN and follow up according to clinical practice (see WARNINGS; Fetal Toxicity).

### Data

#### *Human Data*

##### Premature Closure of Fetal Ductus Arteriosus:

Published literature reports that the use of NSAIDs at about 30 weeks of gestation and later in pregnancy may cause premature closure of the fetal ductus arteriosus.

##### Oligohydramnios/Neonatal Renal Impairment:

Published studies and post-marketing reports describe maternal NSAID use at about 20 weeks gestation or later in pregnancy associated with fetal renal dysfunction leading to oligohydramnios, and in some cases, neonatal renal impairment. These adverse outcomes are seen, on average, after days to weeks of treatment, although oligohydramnios has been infrequently reported as soon as 48 hours after NSAID initiation. In many cases, but not all, the decrease in amniotic fluid was transient and reversible with cessation of the drug. There have been a limited number of case reports of maternal NSAID use and neonatal renal dysfunction without oligohydramnios, some of which were irreversible. Some cases of neonatal renal dysfunction required treatment with invasive procedures, such as exchange transfusion or dialysis.

Methodological limitations of these postmarketing studies and reports include lack of a control group; limited information regarding dose, duration, and timing of drug exposure; and concomitant use of other medications. These limitations preclude establishing a reliable estimate of the risk of adverse fetal and neonatal outcomes with maternal NSAID use. Because the published safety data on neonatal outcomes involved mostly preterm infants, the generalizability of certain reported risks to the full-term infant exposed to NSAIDs through maternal use is uncertain.

#### *Animal Data*

Reproductive and developmental studies in animals demonstrated that diclofenac sodium administration during organogenesis did not produce teratogenicity despite the induction of maternal toxicity and fetal toxicity in mice at oral doses up to 20 mg/kg/day (approximately 0.5 times the maximum recommended human dose [MRHD] of VOLTAREN, 200 mg/day, based on body surface area (BSA) comparison), and in rats and rabbits at oral doses up to 10 mg/kg/day (approximately 0.5 and 1 times, respectively, the MRHD based on BSA comparison). In a study in which pregnant rats were orally administered 2 or 4 mg/kg diclofenac (0.1 and 0.2 times the MRHD based on BSA) from Gestation Day 15 through Lactation Day 21, significant maternal toxicity (peritonitis, mortality) was noted. These maternally toxic doses were associated with dystocia, prolonged gestation, reduced fetal weights and growth, and reduced fetal survival. Diclofenac has been shown to cross the placental barrier in mice, rats, and humans.

#### *Labor or Delivery*

There are no studies on the effects of VOLTAREN during labor or delivery. In animal studies, NSAIDs, including diclofenac, inhibit prostaglandin synthesis, cause delayed parturition, and increase the incidence of stillbirth.

#### *Nursing Mothers*

##### Risk Summary

Based on available data, diclofenac may be present in human milk. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for VOLTAREN and any potential adverse effects on the breastfed infant from the VOLTAREN or from the underlying maternal condition.

#### Data

One woman treated orally with a diclofenac salt, 150 mg/day, had a milk diclofenac level of 100 mcg/L, equivalent to an infant dose of about 0.03 mg/kg/day. Diclofenac was not detectable in breast milk in 12 women using diclofenac (after either 100 mg/day orally for 7 days or a single 50 mg intramuscular dose administered in the immediate postpartum period).

◇英国の同成分経口剤（Voltarol<sup>®</sup> Rapid 50 mg Tablets）の添付文書（2023年2月3日）：（Datepharm Ltd, emc, <<https://www.medicines.org.uk/emc/product/4333/smpe>>, 2024年10月3日アクセス）

#### **4.4 Special warnings and precautions for use**

##### **Female fertility:**

The use of Voltarol may impair female fertility and is not recommended in women attempting to conceive. In women who may have difficulties conceiving or who are undergoing investigation of infertility, withdrawal of Voltarol should be considered (see section 4.6 Pregnancy and Lactation).

#### **4.6 Pregnancy and lactation**

##### **Pregnancy**

Inhibition of prostaglandin synthesis may adversely affect the pregnancy and/or the embryo/foetal development. Data from epidemiological studies suggest an increased risk of miscarriage and or cardiac malformation and gastroschisis after use of a prostaglandin synthesis inhibitor in early pregnancy. The absolute risk for cardiovascular malformation was increased from less than 1% up to approximately 1.5%.

The risk is believed to increase with dose and duration of therapy. In animals, administration of a prostaglandin synthesis inhibitor has shown to result in increased pre-and post-implantation loss and embryo-foetal lethality.

In addition, increased incidences of various malformations, including cardiovascular, have been reported in animals given a prostaglandin synthesis inhibitor during organogenetic period.

From the 20th week of pregnancy onward, Voltarol use may cause oligohydramnios resulting from foetal renal dysfunction. This may occur shortly after treatment initiation and is usually reversible upon discontinuation. In addition, there have been reports of ductus arteriosus constriction following treatment in the second trimester, most of which resolved after treatment cessation. Therefore, during the first and second trimester of pregnancy, Voltarol should not be given unless clearly necessary. If Voltarol is used by a woman attempting to conceive, or during the first or second trimester of pregnancy, the dose should be kept as low and duration of treatment as short as possible. Antenatal monitoring for oligohydramnios and ductus arteriosus constriction should be considered after exposure to diclofenac for several days from gestational week 20 onward. Voltarol should be discontinued if oligohydramnios or ductus arteriosus constriction is found.

During the third trimester of pregnancy, all prostaglandin synthesis inhibitors may expose the foetus to:

- cardiopulmonary toxicity (premature constriction/closure of the ductus arteriosus and pulmonary hypertension)
- renal dysfunction (see above);

the mother and the neonate, at the end of the pregnancy, to:

- possible prolongation of bleeding time, an anti-aggregating effect which may occur even at very low doses
- inhibition of uterine contractions resulting in delayed or prolonged labour

Consequently, Voltarol is contraindicated during the third trimester of pregnancy.

##### **Lactation**

Like other NSAIDs, diclofenac passes into breast milk in small amounts. Therefore diclofenac should not be administered during breast feeding in order to avoid undesirable effects in the infant (see section 5.2 Pharmacokinetic properties).

##### **Female fertility**

As with other NSAIDs, the use of diclofenac may impair female fertility and is not recommended in women attempting to conceive. In women who may have difficulties conceiving or who are undergoing investigation of infertility, withdrawal of diclofenac should be considered.

See section 4.4 Special warnings and precautions for use, regarding female fertility.

◇オーストラリアの分類：An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy（2024年10月2日 database）（TGA, Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy, <<https://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database>>, 2024年10月3日アクセス）  
分類：Category C（Diclofenacとして検索した結果）

Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

2. 小児等に関する海外情報

本邦における使用上の注意「9.7 小児等」の項は以下のとおりである。  
本剤と同一の製剤は外国では発売されていない。

◇本邦における使用上の注意「9.7 小児等」の項

**9.7 小児等**

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 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）

◇米国の同成分経口剤（VOLTAREN<sup>®</sup> : (diclofenac sodium enteric-coated tablets) Tablets 75 mg) の添付文書（2021年4月28日）：(FDA, FDA-Approved Drugs, <[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/019201s0481bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/019201s0481bl.pdf)>, 2024年10月3日アクセス)

**Pediatric Use**

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

◇英国の同成分経口剤（Voltarol<sup>®</sup> Rapid 50 mg Tablets）の添付文書（2023年2月3日）：(Datepharm Ltd, emc, <<https://www.medicines.org.uk/emc/product/4333/smpc>>, 2024年10月3日アクセス)

**Paediatrics**

For children over 14 years of age, the recommended daily dose is 75-100 mg in two or three divided doses.

Voltarol Rapid tablets are not recommended for children under 14 years of age.

The use of Voltarol Rapid (all forms) in migraine attacks has not been established in children.



## ⅩⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報  
該当資料なし

2. その他の関連資料

患者向け資料

・ジクトル<sup>®</sup>テープ 75mg を使用されている方へ（図は7枚/1袋に封入されている患者向け資料）  
表面

Hisamitsu.
ご使用の際には、必ずお読みください。

### ジクトルテープ 75mg を 使用されている方へ

ジクトル<sup>®</sup>テープ75mgについて

このお薬は有効成分を皮膚から吸収させるようにした貼付剤で、痛みを抑える働きがあります。

このお薬は1日1回貼るお薬です。

貼る場所

胸、お腹、上腕、背中、腰又は太ももに貼ってください。

② 皮膚への刺激を減らすために、貼り替えるときは、前回とは異なる場所に貼ってください。

貼る場所の例

✔

担当の医師に指示された貼付部位及び1日あたりの使用枚数を守ってください。

✔

指示なしに使用枚数を変更することは絶対にしてはいけません。

✔

本剤は、貼った場所でなく全身に作用するため、他の消炎鎮痛剤との併用は避けてください。  
痛み止め、解熱剤、風邪薬を使用する場合は、医師または薬剤師にご相談ください。  
\*非ステロイド性消炎鎮痛剤を含む薬

✔

処方された患者さん以外はお使いにならないでください。

✔

妊婦又は妊娠している可能性のある患者さんはお使いにならないでください。

1JA22A  
ZIT5007800d

裏面

使用するときの注意

- ❖ 赤みやかゆみ、傷がない場所に貼ってください。
- ❖ お薬をはがれ落ちた場合は、すぐに新しいお薬を貼り、次の貼り替えは、いつもの時間に貼り替えてください。

副作用に関する注意

- ❖ 副作用として貼った箇所の皮膚症状(赤くなる、かゆみなど)が報告されています。
- ❖ このお薬を使用して体調不良などを感じる事があれば、医師または薬剤師にご相談ください。

保管上の注意

- ❖ 包装袋は貼る直前まで開封しないでください。
- ❖ このお薬は子どもの手や目の届かない所に保管してください。
- ❖ 高温にならない場所で保管してください。
- ❖ 7枚入りの場合、使用する枚数を取り出した後はチャックを閉めて保管してください。また、開封日より30日を超えた場合には使用しないでください。

使用したあとの注意

- ❖ ゆっくりと優しく皮膚からはがしてください。
- ❖ 使用済みのお薬には成分が残っているため、粘着面を内側にして折りたたんでください。また子どもの手や目の届かないところに捨ててください。
- ❖ このお薬の包装はプラスチック製です。捨てる時は各自自治体の分別ルールに従ってください。
- ❖ お薬をはがしたあとは、手を目につれず、手を水でよく洗ってください。

**ジクトル<sup>®</sup>テープ75mgの貼り方**

**1**

貼る場所をよく拭いて清潔にしてください。また水分や汗は十分に取除いてください。

**2**

お薬を取り出してください。

**3**

フィルムを折り返して片手で持ち、まん中のフィルムをはがします。

**4**

そのまま粘着面を貼ります。

**5**

片方ずつフィルムを引っぱりながら貼ります。

**6**

お薬を貼ったあとは、手を水でよく洗ってください。

「上手な貼り方」を掲載しています

包装袋裏面の「二次元コード」を携帯電話またはスマートフォン、タブレットで読み取ると、貼り方が閲覧いただけます。読み取れない場合は下記のアドレスを入力してください。  
<http://www.harikata.jp/z75.html>

使用方法、副作用など詳しい質問がある場合は、医師または薬剤師にお尋ねください。

製造販売元 **久光製薬株式会社**  
〒841-0017 鳥栖市田代大宮町408番地

2022年4月作成

92

