

使用上の注意改訂のお知らせ

平成23年1月

製造販売元
日本ケミファ株式会社
東京都千代田区岩本町2丁目2-3

鎮痛・抗炎症剤

劇薬
処方せん医薬品

ソファリン[®]錠25mg

(ジクロフェナクナトリウム製剤)

拝啓 時下益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

平素は弊社製品につきまして格別のお引き立てを賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、このたび標記製品の「使用上の注意」の記載内容を下記のとおり自主改訂致しましたので、ご案内申し上げます。

敬具

記

<改訂内容>

1. 「併用注意」の項の記載に、「CYP2C9を阻害する薬剤（ポリコナゾール等）」及び「カリウム保持性利尿剤（スピロノラクトン、カンレノ酸）、抗アルドステロン剤（エプレレノン）」を追記し、また、「抗凝血剤及び抗血小板薬」及び「シクロスポリン」に関する記載を一部改訂し、以下のように改めました。

(該当箇所のみ抜粋)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP2C9を阻害する薬剤 (ポリコナゾール等)	本剤のCmaxとAUCが増加することがある。	これらの薬剤は本剤の代謝酵素であるCYP2C9を阻害する。
カリウム保持性利尿剤 (スピロノラクトン、カンレノ酸) 抗アルドステロン剤 (エプレレノン)	これらの薬剤の作用を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れると考えられる。危険因子：腎機能障害
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)	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。
シクロスポリン	シクロスポリンによる腎障害を増強するとの報告がある。腎機能を定期的にモニターしながら慎重に投与する。	機序は十分解明されていないが、本剤はシクロスポリンによる腎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、腎障害を増大すると考えられる。
	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。	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。

下線部：改訂箇所

上記の改訂内容を踏まえ、ご使用くださいますようお願い申し上げます。

今後とも弊社製品のご使用にあたって副作用・感染症等をご経験の際には、弊社MRまでご連絡くださいますよう、お願い申し上げます。

以上

《今回の改訂内容につきましては医薬品安全対策情報(DSU)No.196(2011年1月)に掲載される予定です。》

※次頁以降に改訂後の「使用上の注意」の全文を掲載致しましたので、併せてご参照ください。

ソファリン錠25mg 改訂後の使用上の注意

※2011年1月改訂

●禁忌（次の患者には投与しないこと）

- (1)消化性潰瘍のある患者（ただし、「1. 慎重投与」の項参照）
[消化性潰瘍を悪化させる。]
- (2)重篤な血液の異常のある患者
[副作用として血液障害が報告されているため血液の異常を悪化させるおそれがある。]（「4. 副作用」の項参照）
- (3)重篤な肝障害のある患者
[副作用として肝障害が報告されているため肝障害を悪化させることがある。]（「4. 副作用」の項参照）
- (4)重篤な腎障害のある患者
[腎血流量低下作用があるため腎障害を悪化させることがある。]
- (5)重篤な高血圧症のある患者
[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更に上昇させるおそれがある。]
- (6)重篤な心機能不全のある患者
[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。]
- (7)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (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)インフルエンザの臨床経過中の脳炎・脳症の患者（「10. その他の注意」の項参照）
- (10)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
- (11)トリアムテレンを投与中の患者（「3. 相互作用」の項参照）

●使用上の注意

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (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ことがある。]
- (2)血液の異常又はその既往歴のある患者
[血液の異常を悪化又は再発させるおそれがある。]
- (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。]
- (4)肝障害又はその既往歴のある患者
[肝障害を悪化又は再発させることがある。]
- (5)腎障害又はその既往歴のある患者
[腎血流量低下作用があるため腎障害を悪化又は誘発することがある。]
- (6)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、高齢者等では有効循環血流量が低下傾向にあり、腎血流量が低下しやすいので、腎不全を誘発するおそれがある。]
- (7)高血圧症のある患者
[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更に上昇させるおそれがある。]
- (8)心機能障害のある患者
[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。]
- (9)SLE（全身性エリテマトーデス）の患者
[SLE 症状（腎障害等）を悪化させるおそれがある。]

- (10)過敏症の既往歴のある患者
- (11)気管支喘息のある患者
[気管支喘息患者の中にはアスピリン喘息患者も含まれており、それらの患者では重症喘息発作を誘発する。]
- (12)潰瘍性大腸炎の患者
[症状が悪化したとの報告がある。]
- (13)クローン病の患者
[症状が悪化したとの報告がある。]
- (14)食道通過障害のある患者
[食道に停滞し食道潰瘍を起こすおそれがある。]（「9. 適用上の注意」の項参照）
- (15)高齢者及び小児
[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。]（「2. 重要な基本的注意」、「5. 高齢者への投与」、「7. 小児等への投与」の項参照）
- (16)非ステロイド性消炎鎮痛剤の長期投与による消化性潰瘍のある患者で、本剤の長期投与が必要であり、かつミプロストールによる治療が行われている患者（ミ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ので、本剤を継続投与する場合には、十分経過を観察し、慎重に投与すること。）

2. 重要な基本的注意

- (1)ジクロフェナクナトリウム製剤を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ので、本剤を小児のウイルス性疾患の患者に投与しないことを原則とするが、投与する場合には慎重に投与し、投与後の患者の状態を十分に観察すること。
[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 (GOT)、ALT (GPT)、LDH、CK (CPK) の急激な上昇、高アンモニウム血症、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である。]
- (2)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。
- (3)患者の状態を十分に観察し、副作用の発現に留意すること。
過度の体温下降、虚脱、四肢冷却等があらわれることがあるので、特に高熱を伴う小児及び高齢者又は消耗性疾患の患者においては、投与後の患者の状態に十分注意すること。
- (4)重篤な肝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。
また、肝障害に先行して、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。
- (5)慢性疾患（関節リウマチ、変形性関節症等）に対し本剤を用いる場合には、次の事項を考慮すること。
 - 1)長期投与する場合には、定期的に臨床検査（尿検査、血液検査及び肝機能検査等）を行うこと。
また、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な措置を講ずること。
 - 2)薬物療法以外の療法も考慮すること。
- (6)急性疾患に対し本剤を用いる場合には、次の事項を考慮すること。
 - 1)急性炎症、疼痛及び発熱の程度を考慮し、投与すること。
 - 2)原則として同一の薬剤の長期投与を避けること。
 - 3)原因療法があればこれを行い、本剤を漫然と投与しないこと。
- (7)感染症を不顕性化するおそれがあるので、感染による炎症に対して用いる場合には適切な抗菌剤を併用し、観察を十

分行い慎重に投与すること。

- (8)他の消炎鎮痛剤との併用は避けることが望ましい。
 (9)本剤投与中に眠気、めまい、霧視を訴える患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないように十分注意すること。

3. 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 (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)	急性腎不全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障害を増大すると考えられる。

(2)併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
※ CYP2C9を阻害する薬剤 (ポリコナゾール等)	本剤のCmaxとAUCが増加することがある。	これらの薬剤は本剤の代謝酵素であるCYP2C9を阻害する。
ニューキノロン系抗菌剤 (エノキサシン等)	痙攣を起こすおそれがある。痙攣が発現した場合には、気道を確保し、ジアゼパムの静注等を行う。	ニューキノロン系抗菌剤が脳内の抑制性神経伝達物質であるGABAの受容体結合を濃度依存的に阻害し、ある種の非ステロイド性抗炎症剤との共存下ではその阻害作用が増強されることが動物で報告されている。
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。
降圧剤 (β-遮断剤、ACE阻害剤等)	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。	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。
利尿剤 (ヒドロクロチアジド、フロセミド等)	これらの薬剤の作用を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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
※ カリウム保持性利尿剤 (スピロノラクトン、カンレノ酸) 抗アルドステロン剤 (エプレレノン)	これらの薬剤の作用を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り、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
※ 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)	出血の危険性が增大するとの報告がある。血液凝固能検査等出血管理を十分に行う。	本剤の血小板機能阻害作用とこれらの薬剤の作用により、出血の危険性が增大する。
※ シクロスポリン	シクロスポリンによる腎障害を増強するとの報告がある。腎機能を定期的にモニターしながら慎重に投与する。 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。
コレステラミン	本剤の血中濃度が低下するおそれがある。コレステラミンによる吸収阻害を避けるため、コレステラミン投与前4時間若しくは投与後4～6時間以上、又は可能な限り間隔をあけて慎重に投与すること。	コレステラミンは陰イオン交換樹脂であり、消化管内で胆汁酸、陰イオン性物質や酸性物質等と結合してその吸収を遅延・抑制させる。
選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRI) (フルボキサミン、パロキセチン)	消化管出血があらわれることがあるので、注意して投与すること。	これらの薬剤の投与により血小板凝集が阻害され、併用により出血傾向が増強すると考えられる。

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(1)重大な副作用 (頻度不明)

- 以下のような副作用があらわれることがある。
 このような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 1) 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)、アナフィラキシー様症状 (蕁麻疹、血管浮腫、呼吸困難等)
 - 2) 出血性ショック又は穿孔を伴う消化管潰瘍
 - 3) 再生不良性貧血、溶血性貧血、無顆粒球症、血小板減少
 - 4) 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、紅皮症 (剥脱性皮膚炎)
 - 5) 急性腎不全 (間質性腎炎、腎乳頭壊死等) (症状・検査所見：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)、ネフロロゼ症候群
 - 6) 重症喘息発作 (アスピリン喘息)
 - 7) 間質性肺炎
 - 8) うっ血性心不全、心筋梗塞

- 9)無菌性髄膜炎（項部硬直、発熱、頭痛、悪心・嘔吐あるいは意識混濁等）[特にSLE又はMCTD等のある患者では注意すること。]
 - 10)重篤な肝障害（劇症肝炎、広範な肝壊死等）
 - 11)急性脳症（特に、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。）
 - 12)横紋筋融解症（急激な腎機能悪化を伴うことがある。）
（症状：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等）
 - 13)脳血管障害
- (2)その他の副作用

	類 度 不 明
消 化 器	小腸・大腸の潰瘍あるいは狭窄、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、胃炎、食欲不振、悪心・嘔吐、胃痛、腹痛、下痢、口内炎、消化性潰瘍、胃腸出血、口渇、便秘、吐血、下血
血 液	血小板機能低下（出血時間の延長）、貧血、出血傾向
肝 臓	黄疸、肝障害、AST（GOT）・ALT（GPT）上昇
皮 膚	光線過敏症、多形紅斑、紫斑、痒疹症
過 敏 症	喘息発作、アレルギー性紫斑、血管浮腫、発疹、蕁麻疹、顔面浮腫
精神神経系	神経過敏、振戦、錯乱、幻覚、痙攣、抑うつ、不安、記憶障害、頭痛、眠気、めまい、不眠、しびれ
感 覚 器	聴覚障害、視覚異常（霧視等）、耳鳴、味覚障害
循 環 器	頻脈、血圧上昇、血圧低下、動悸
そ の 他	脱毛、発熱、胸痛、血管炎、浮腫、全身倦怠感、発汗

5. 高齢者への投与

高齢者では、副作用があらわれやすいので、少量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
〔2. 重要な基本的注意〕の項参照

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。

[妊娠中の投与で、胎児に動脈管収縮・閉鎖、徐脈、羊水過少が起きたとの報告があり、胎児の死亡例も報告されている。]

また、分娩に近い時期での投与で、胎児循環持続症（PFC）、動脈管開存、新生児肺高血圧、乏尿が起きたとの報告があり、新生児の死亡例も報告されている。]

- (2)子宮収縮を抑制することがある。
- (3)本剤投与中は授乳を避けさせること。
[母乳中へ移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

- (1)ウイルス性疾患（水痘、インフルエンザ等）の患者に投与しないことを原則とするが、投与する場合には慎重に投与し、投与後の患者の状態を十分に観察すること。〔2. 重要な基本的注意〕の項参照
- (2)小児では、副作用の発現に特に注意し、必要最小限の使用にとどめるなど慎重に投与すること。〔2. 重要な基本的注意〕の項参照

8. 過量投与

徴候と症状：過量投与に関する情報は少なく、典型的な臨床症状は確立していない。

処置：非ステロイド性消炎鎮痛剤による過量投与時には、通常次のような処置が行われる。

○催吐、胃内容物の吸引、胃洗浄。活性炭及び必要に応じ塩類下剤の投与。

○低血圧、腎不全、痙攣、胃腸障害、呼吸抑制等に対しては支持療法及び対症療法を行う。

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。

9. 適用上の注意

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

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。

[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

10. その他の注意

- (1)インフルエンザの臨床経過中に脳炎・脳症を発症した患者（主として小児）のうち、ジクロフェナクナトリウムを投与された例で予後不良例が多いとする報告がある。
- (2)インフルエンザ脳炎・脳症例の病理学的検討において脳血管の損傷が認められるとの報告があり、また、ジクロフェナクナトリウムは血管内皮修復に関与するシクロオキシゲナーゼ活性の抑制作用が強いと報告がある。
- (3)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。
- (4)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。