ジクトルテープ 75mg

2.4

非臨床試験の概括評価

久光製薬株式会社

目次

2.4 非臨床試験の概括評価 4
2.4.1 非臨床試験計画概略 4
2.4.2 薬理試験 7
2.4.2.1 効力を裏付ける試験 7
2.4.2.2 副次的薬理試験 7
2.4.2.3 安全性薬理試験 7
2.4.2.4 薬力学的薬物相互作用試験 7
2.4.3 薬物動態試験 8
2.4.3.1 分析法 8
2.4.3.2 吸収 8
2.4.3.3 分布 9
2.4.3.4 代謝 9
2.4.3.5 排泄 11
2.4.3.6 薬物動態学的薬物相互作用 11
2.4.4 毒性試験 12
2.4.4.1 単回投与毒性試験 12
2.4.4.2 反復投与毒性試験 12
2.4.4.3 遺伝毒性試験 12
2.4.4.4 がん原性試験 13
2.4.4.5 生殖発生毒性試験 13
2.4.4.6 局所刺激性試験 13
2.4.4.7 その他の毒性試験 14
2.4.5 総括及び結論 17
2.4.6 参考文献 20

略号一覧

略号	省略していない表現又は定義
HP-3150	ジクロフェナクナトリウムを 1cm^2 あたり 1.07mg 含有（1.07mg/cm^2）するテープ剤 （申請製剤は、1 枚（70cm^2）中にジクロフェナクナトリウムを 75mg 含有するテープ剤） ［03 試験、04 試験、05 試験及び 06 試験で用いた製剤］
HP-3150A	同上 ［非臨床試験で用いた製剤：臨床試験で用いた製剤とは一部の配合成分が異なる製剤-1］
HP-3150B	同上 ［非臨床試験で用いた製剤：臨床試験で用いた製剤とは一部の配合成分が異なる製剤-2］
HDT-501	ジクロフェナクナトリウムを 1cm^2 あたり [redacted] mg 含有（[redacted] mg/cm^2）するテープ剤 ［開発中止製剤］
[^{14}C]HDT-501	^{14}C 標識体ジクロフェナクナトリウムを 1cm^2 あたり [redacted] mg 含有（[redacted] mg/cm^2）するテープ剤
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’-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
4’,5-OH DF	ジクロフェナク代謝物 4’,5-dihydroxydiclofenac：4’,5-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

略号	省略していない表現又は定義
ABC	ATP-binding cassette：ATP 結合カセット
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
$AUC_{0\text{-}t}$	0～t 時間までの血中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\infty}$	0～無限時間までの血中濃度-時間曲線下面積
BA	bioavailability：生物学的利用率
BCRP	breast cancer resistance protein：乳癌耐性蛋白質
[^{14}C]	Carbon 14：C の放射性同位体
C_{max}	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-1	cyclooxygenase-1：シクロオキシゲナーゼ-1
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
IC_{50}	50% inhibitory concentration：50%阻害濃度
K_i	inhibition constant：阻害定数

略号	省略していない表現又は定義
LC/MS/MS	liquid chromatography / tandem mass spectrometry： 液体クロマトグラフィー／タンデム型マススペクトロメトリー
MRP	multidrug resistence-associated protein：多剤耐性関連蛋白質
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
P-gp	P-glycoprotein：P-糖蛋白質
P.I.I.	primary irritation index：一次刺激指数
PK	pharmacokinetics：薬物動態
$t_{1/2}$	log 濃度-時間曲線における終末相の傾き（k_{el}）から算出した消失半減期
TK	toxicokinetics：トキシコキネティクス
TLC	thin layer chromatography：薄層クロマトグラフィー
t_{max}	最高血中濃度到達時間
T/P	血漿中放射能濃度に対する組織中放射能濃度の比

略号	省略していない表現又は定義
01 試験	健康成人を対象とした単回投与試験 （治験実施計画書番号：HP-5000-JP-01）
05 試験	健康成人を対象とした単回投与及び反復投与試験 （治験実施計画書番号：HP-3150-JP-05）

2.4 非臨床試験の概括評価

2.4.1 非臨床試験計画概略

HP-3150 は有効成分としてジクロフェナクナトリウムを含有するテープ剤である。HP-3150 の臨床適用経路は経皮であることから、動物を用いた非臨床試験では経皮投与を中心に検討した。投与には申請製剤である HP-3150、開発初期の非臨床試験用製剤である HP-3150A 及び HP-3150B 又はジクロフェナクナトリウムテープ剤として開発を行っていた HDT-501 の標識化合物含有製剤である[^{14}C]HDT-501 を使用した。なお、HP-5000 は HP-3150 と同一処方であることから、非臨床試験に使用した HP-5000 は HP-3150 に読み替えて記載した。これらの製剤を用いた非臨床試験では、単回投与は 24 時間以内の貼付、反復投与は 1 日 1 回 24 時間貼付とし、毎日貼り替えた。投与を個体あたり（mg/body）で行った試験については、各試験の群ごとの平均体重から算出したジクロフェナクナトリウムの投与量（mg/kg）を投与量換算値（参考値）として示した。

また、医薬品安全性相談（[redacted]、20[redacted] 年[redacted] 月）において、HP-3150 の非臨床データパッケージについて、以下の助言を得た。本助言を踏まえて、安全性薬理試験、単回投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験及び生殖発生毒性試験は実施しなかった。

- 本剤の臨床使用に当たり、[redacted]ことから、本剤の[redacted]する必要があると考える。[redacted]、及び[redacted]に基づき、本剤の[redacted]と考える。ただし[redacted]が、[redacted]には、[redacted]について、[redacted]する必要がある。

【薬理試験】

HP-3150 の有効成分であるジクロフェナクナトリウムは臨床における使用実績が豊富な薬物であり、作用機序も明らかである。効力を裏付ける試験では、侵害受容性疼痛モデル（ラットイースト炎症足疼痛モデル）を用いてジクロフェナクナトリウムを含む 7 つの NSAIDs の鎮痛作用を評価した。また、同モデルを用いて HP-3150 を経皮投与したときの鎮痛作用の用量反応性及び作用持続性を検討した。ジクロフェナクナトリウムの作用機序については公表文献を概括した。

NSAIDs は消化性潰瘍を発症させることが知られており [1)]、本邦において潰瘍は胃に好発すると報告されている [2)]。HP-3150 は既承認の局所皮膚適用製剤と異なり全身性製剤であることから、副次的薬理試験としてラットの胃粘膜に対する障害作用を評価した。

【薬物動態試験】

HP-3150 投与後のジクロフェナクの薬物動態について、薬理試験又は毒性試験に使用したラット及びミニブタを用いて検討した。反復投与時の吸収は毒性試験における TK 試験成績から、分布、代謝及び排泄は[^{14}C]HDT-501 を用いた薬物動態試験成績から評価した。HDT-501 は HP-3150 と同様にジクロフェナクナトリウムを含有するテープ剤であり、同投与経路かつ循環血へ移行した後のジクロフェナクの薬物動態に差異はないと考えられることから、HDT-501 の薬物動態試験

成績を HP-3150 の薬物動態として評価した。また、他の薬物動態項目である蛋白結合、胎盤通過、代謝酵素、乳汁排泄及び薬物相互作用などは公表文献に基づき評価した。

表 2.4.1-1　薬物動態試験の一覧

試験の種類	動物種／性	投与経路		投与期間	被験物質
吸収試験	ラット 雄	経皮	健常皮膚	単回	HP-3150
			損傷皮膚		
		経皮	健常皮膚		[^{14}C]HDT-501
			損傷皮膚		
		経口			ジクロフェナクナトリウム
TK 試験	ミニブタ 雌雄	経皮		2 週間	HP-3150B
				13 週間	HP-3150
				4 週間及び 13 週間	HP-3150
				39 週間	HP-3150
組織分布試験	ラット 雄	経皮	健常皮膚	単回	[^{14}C]HDT-501
			損傷皮膚		
		経皮		10 日間	
代謝試験 （代謝物の定量）	ラット 雄	経皮		単回	
排泄試験 （尿糞）	ラット 雄	経皮	健常皮膚	単回	
			損傷皮膚		

【毒性試験】

HP-3150 の非臨床安全性評価を目的として、HP-3150 を用いたミニブタ 13 週間反復経皮投与毒性試験、ミニブタ 4 週間及び 13 週間反復経皮投与皮膚毒性試験、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、ウサギ皮膚一次刺激性試験、モルモット皮膚光毒性試験、モルモット皮膚感作性試験、モルモット皮膚光感作性試験を実施した。また、医薬品安全性相談（[redacted]、20[redacted] 年[redacted] 月）での助言を踏まえて、HP-3150 の臨床最大用量におけるジクロフェナクの血漿中曝露量 [a)]は、既承認経口剤の承認最大用量（100mg/day）投与時の血漿中曝露量 [b)]を超えなかったことから、HP-3150 の全身毒性は既承認経口剤を上回らないと考えられたため、主として HP-3150 の局所毒性を評価した。

a：最大投与量（210cm^2）の 14 日間連続貼付時の定常状態での C_{max}：192ng/mL、$AUC_{0\text{-}24}$：3210ng·hr/mL；臨床試験（05 試験）における HP-3150（70cm^2）反復投与の結果を基に比例算出

b：C_{max}：1110.7ng/mL、$AUC_{0\text{-}24}$：6090.7ng·hr/mL；健康成人へ徐放性ジクロフェナクナトリウムカプセル剤 37.5mg を投与した際の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ を経口剤の承認最大用量（100mg/day）投与時に換算

HP-3150 中に類縁物質である *N*-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one が、ICH Q3B (R2)「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン」で定める安全性確認の必要な閾値を超えて生成することから、同ガイドラインに従い、*N*-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one のラットを用い

た 2 週間反復皮下投与毒性試験、HP-3150 類似製剤の強制劣化品を用いたミニブタ 4 週間及び 13 週間反復経皮投与毒性試験並びに 4 週間回復性試験、*N*-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one の細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験、ラットを用いた骨髄小核試験及びウサギを用いた皮膚一次刺激性試験を実施し、その安全性を評価した。

HP-3150 の添加剤として、脂環族飽和炭化水素樹脂、スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体、流動パラフィン、水素添加ロジングリセリンエステル、ポリイソブチレン、DMSO、精製オレイン酸、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 及びステアリン酸亜鉛が使用されている。これらのうち[redacted] を除く添加剤は、簡易相談［平成[redacted] 年[redacted] 月、平成[redacted] 年[redacted] 月（[redacted]）、令和[redacted]年[redacted] 月（[redacted]）］において使用前例が確認できなかったことから、新添加剤に該当する。このため、公表文献及び毒性試験成績を基に安全性を評価した。

2.4.2 薬理試験

2.4.2.1 効力を裏付ける試験

ラットイースト炎症足疼痛モデルを用いた NSAIDs の鎮痛作用評価において、各 NSAIDs（ジクロフェナクナトリウム、エスフルルビプロフェン、ロキソプロフェンナトリウム、ケトプロフェン、セレコキシブ、フルルビプロフェン及びインドメタシン）の足蹠皮下投与（フリー体として 30μg/body）はいずれも有意な鎮痛作用を示し、鎮痛作用が最も強い薬物はジクロフェナクナトリウムであった（2.6.2.2.1 参照）。

ラットイースト炎症足疼痛モデルを用いた HP-3150 の用量反応性評価において、HP-3150 の背部への経皮投与は 3.2mg/body（24.0mg/kg）の用量から鎮痛作用を示し、12.9mg/body（95.8mg/kg）まで用量依存的に疼痛閾値を上昇させた（2.6.2.2.2 参照）。また、作用持続性評価において HP-3150 6.4mg/body（48.1～48.7mg/kg）の背部への経皮投与は投与後 0.5 時間では鎮痛作用を示さなかったが、投与後 8 及び 24 時間では鎮痛作用が認められた。このとき、投与後 8 及び 24 時間の鎮痛作用は同程度であった。これらのことから、HP-3150 は用量依存的な鎮痛作用を示し、その作用は投与後 24 時間まで持続すると考えられた（2.6.2.2.3 参照）。

ヒト血液を用いた *in vitro* 評価において、ジクロフェナクは COX-1 及び COX-2 の両方を阻害し、IC_{50} はそれぞれ 0.26 及び 0.01μmol/L であったと報告されている [3)]。ジクロフェナクの COX-1 阻害活性はアスピリン及びイブプロフェンよりも強く、フルルビプロフェン、ケトプロフェン及びインドメタシンと同程度であった。COX-2 阻害作用はこれらの NSAIDs よりも強かった（2.6.2.2.4 参照）。

以上の結果から、HP-3150 はジクロフェナクナトリウムの COX 阻害作用により用量依存的かつ持続的な鎮痛作用を発揮すると考えられた。

2.4.2.2 副次的薬理試験

ジクロフェナクナトリウムの胃腸管系に対する影響を検討するため、ラットを用いて胃粘膜障害作用を評価した。HP-3150 は侵害受容性疼痛モデルにおいて鎮痛作用を示した用量の 4 倍に相当する 12.9mg/body（94.6mg/kg）の経皮投与でも胃粘膜障害を起こさなかった。一方で、ジクロフェナクの曝露が HP-3150 12.9mg/body 経皮投与と等しくなるように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。この結果から、HP-3150 の胃粘膜障害作用はジクロフェナクナトリウムの経口投与よりも弱いと考えられた（2.6.2.3.1 参照）。

2.4.2.3 安全性薬理試験

該当する試験を実施しなかった。

2.4.2.4 薬力学的薬物相互作用試験

該当する試験を実施しなかった。

2.4.3 薬物動態試験

2.4.3.1 分析法

放射性標識体を用いた非臨床薬物動態試験には、^{14}C 標識したジクロフェナクナトリウムを含有する[^{14}C]HDT-501 を用い、適時放射化学的純度を測定し、95%以上であることを確認した。生体試料中の放射能は液体シンチレーションカウンターを用いて測定し、放射能濃度は[^{14}C]ジクロフェナクナトリウム当量に換算した値で示した。代謝物は TLC により分離後、バイオイメージングアナライザーにより定量を行った。また、ラット PK 試験及びミニブタ TK 試験における血漿中ジクロフェナク濃度は、LC/MS/MS で定量した。

2.4.3.2 吸収

HP-3150 をラットの健常皮膚に 4.3 及び 12.9mg/body（28.2 及び 85.6mg/kg）の用量で単回投与したときの血漿中ジクロフェナク濃度は、4.3mg/body は投与後 6.0 時間に C_{max} 141ng/mL に達し、製剤剥離後は 2.78 時間の $t_{1/2}$ で消失し、$AUC_{0-\infty}$は 2250ng·hr/mL であった。12.9mg/body は投与後 7.2 時間に C_{max} 752ng/mL に達し、$t_{1/2}$ 3.47 時間、$AUC_{0-\infty}$ 14100ng·hr/mL であった。一方、角質層を剥離した皮膚（損傷皮膚）のラットに 4.3mg/body の用量で投与したときの血漿中濃度は、投与後 1.0 時間に C_{max} 896ng/mL に達し、製剤剥離後は 2.19 時間の $t_{1/2}$ で消失し、$AUC_{0-\infty}$は 7200ng·hr/mL であった。健常皮膚ラットに比べて半減期は同様な値であったが、C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 6.4 及び 3.2 倍に増加した（2.6.4.3.1 参照）。

HP-3150 をラットの健常皮膚に 3.2、6.4 及び 12.9mg/body（18.8、37.5 及び 75.9mg/kg）の用量でそれぞれ単回投与したとき、投与後 8 時間の血漿中ジクロフェナク濃度は、それぞれ 150、365 及び 570ng/mL を示し、用量に比例した曝露が認められた（2.6.4.3.1 参照）。

[^{14}C]HDT-501 をラットの健常皮膚に 2.74mg/body（15.0mg/kg）の用量で単回投与したときの血液中放射能濃度は、投与後 16 時間に C_{max} 0.36μg eq./mL に達し、製剤剥離後は 10 時間の $t_{1/2}$ で消失し、$AUC_{0-\infty}$は 9.22μg eq.·hr/mL であった。一方、損傷皮膚ラットに同用量で単回投与したときの血液中放射能濃度は、投与後 1.4 時間に C_{max} 1.27μg eq./mL に達し、製剤剥離後は 8.9 時間の $t_{1/2}$ で消失し、$AUC_{0-\infty}$は 20.5μg eq.·hr/mL であった。健常皮膚ラットに比べて半減期は同様な値であったが、C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 3.5 及び 2.2 倍に増加した（2.6.4.3.1 参照）。

ジクロフェナクナトリウムを経皮投与したときの血中プロファイルには、角質層が影響すると示唆された。

HP-3150 又は HP-3150B をミニブタに 2、4、13 及び 39 週間反復経皮投与したとき、いずれの試験においてもジクロフェナクの曝露はばらつきが大きいものの、雄より雌で高い曝露を示す傾向が認められた。2 週間反復経皮投与において、製剤から放出された薬物量（放出率）で曝露量を補正したとき、ジクロフェナクの曝露は投与量に伴い増加し、投与 7 日目までに定常状態に達すると考えられた（2.6.4.3.2 参照）。

2.4.3.3 分布

[^{14}C]HDT-501 をラットの健常皮膚に 2.74mg/body（14.5mg/kg）の用量で単回投与したときの組織中放射能濃度は、投与後 12 時間に肝臓、投与部位の皮筋及び骨格筋、非投与部位の皮膚及び骨格筋で最高値を示した。投与後 24 時間では血漿、血液、腎臓及び皮筋、さらに投与後 48 時間では投与部位皮膚が最高値を示した。腎臓及び肝臓は高い放射能濃度を示し、組織中最高濃度到達時間における組織と血漿中の放射能濃度比（T/P）は、それぞれ 3.90 及び 1.68 であった。投与部位皮膚は投与後 120 時間においても放射能が検出されたが、残存する放射能は投与放射能量の 3.0%であった。一方、損傷皮膚ラットに同用量で単回投与したときの組織中放射能濃度は、投与部位皮膚は投与後 24 時間、それ以外の組織は投与後 1 時間に最高値を示した。健常皮膚ラットに比べ各組織の放射能濃度は高い値を示したが（投与部位皮膚を除く）T/P は同程度の値を示した。

[^{14}C]HDT-501 をラットの健常皮膚に 0.69mg/body/day（3.37mg/kg/day）の用量で 10 日間反復投与したとき、投与 10 日目の投与部位皮膚の放射能は、投与 1 日目の 1.81 倍まで増加した。投与終了後、放射能は速やかに消失した（2.6.4.4.1 参照）。

ジクロフェナクの蛋白結合率は、マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの血漿でいずれも 99%以上と報告されている [4]。ヒト血漿における蛋白結合率は、ジクロフェナク 2～10μg/mL の濃度範囲において 99.5%を示し、ヒト血清アルブミン溶液における蛋白結合率は 99.4%であったことから、ヒトの蛋白結合における主要な蛋白質はアルブミンであると報告されている [5]（2.6.4.4.2 参照）。

[^{14}C]HDT-501 をラットの健常皮膚に 2.74mg/body（14.5mg/kg）の用量で単回投与したとき、血液と血漿中の放射能濃度の比は 0.62 であった。

[^{14}C]ジクロフェナクナトリウムを妊娠ラットに 5mg/kg の用量で経口投与したとき、胎児中の放射能濃度は母獣と同程度検出され、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ことが報告されている [6]（2.6.4.4.4 参照）。

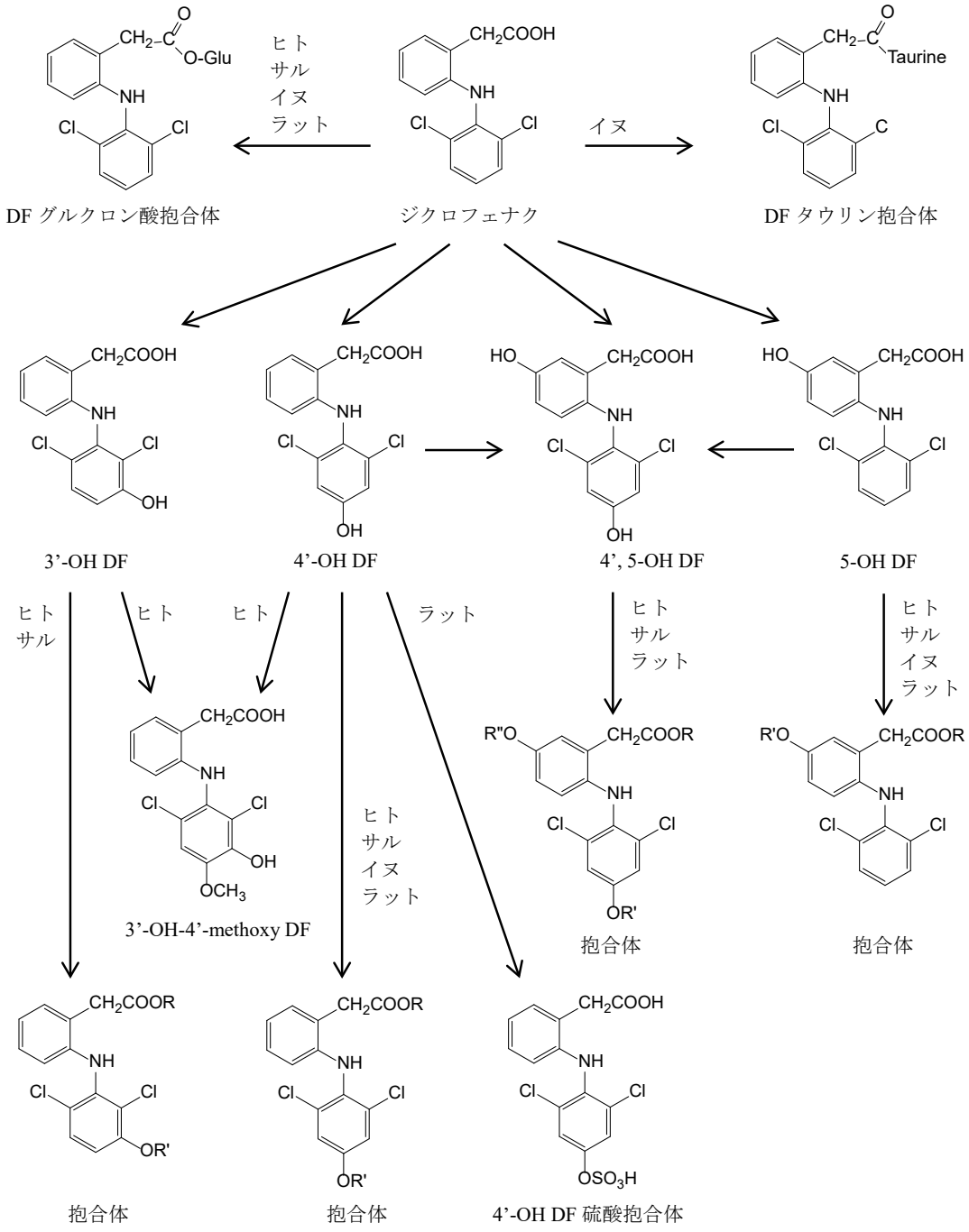
2.4.3.4 代謝

[^{14}C]HDT-501 をラットの健常皮膚に 2.74mg/body（14.5 又は 15.0mg/kg）で単回投与したとき、主な代謝物として、血漿及び腎臓中は 5-OH DF、尿中は 3’-OH DF 及び 4’-OH DF の硫酸抱合体がそれぞれ検出された。胆汁中においては、ラット及びイヌはジクロフェナクのグルクロン酸抱合体、ヒトでは 4’-OH DF のグルクロン酸抱合体が主代謝物として存在し、種差が認められると報告されている [4),7)-10)]（2.6.4.5.1 参照）。

摘出ヒト皮膚を用いた *in vitro* 皮膚透過試験において、透過液中には未変化体以外の放射能はほとんど検出されなかったことから、ジクロフェナクはヒト皮膚中において代謝をほとんど受けないことが推察されており [11]、経皮投与で特異的な代謝物が生成する可能性は低いことが示唆された。

ラット、イヌ、サル及びヒトにおけるジクロフェナクの推定代謝経路を図 2.4.3-1 に示した。

図 2.4.3-1　ジクロフェナクの推定代謝経路



ヒト肝ミクロソームを用いた検討により、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 が関与し[12)-14)]、ジクロフェナクのグルクロン酸抱合を担う代謝酵素は UGT2B7 であることが報告されている[15)]。ジクロフェナクの代謝物は CYP2C9 への阻害作用を有さず[16)]、ジクロフェナクは CYP3A4 への阻害作用を有するが、K_i 値は 1mmol/L 以上と報告されている[17)]（2.6.4.5.7 参照）。

2.4.3.5 排泄

[^{14}C]HDT-501 をラットの健常皮膚に 2.74mg/body（15.0mg/kg）の用量で単回投与したときの放射能の排泄は、投与後 168 時間までに投与放射能量の 5.0 及び 9.0%が尿及び糞中へそれぞれ排泄された。投与後 24 時間に回収した製剤には投与放射能量の 79.1%が残存し、総放射能回収率は 96.2%であった。一方、損傷皮膚ラットに単回投与したときは、投与後 168 時間までの尿及び糞中へそれぞれ 19.4 及び 22.0%が排泄され、回収製剤の残存率は 54.0%、総放射能回収率は 95.8%であった（2.6.4.6.1 参照）。

[^{14}C]ジクロフェナクナトリウムを授乳ラットに 5mg/kg の用量で単回経口投与したとき、乳汁中に放射能が検出され、代謝物も乳汁に移行することが報告されている [6]（2.6.4.6.3 参照）。

2.4.3.6 薬物動態学的薬物相互作用

ジクロフェナクナトリウムは、サリチル酸、トルブタミド、プレドニゾロン、アセノクマロール及びワルファリンの蛋白結合率に影響を及ぼさないが、フェニルブタゾン、アセチルサリチル酸及びサリチル酸により蛋白結合率が低下することが報告されている。ラットにジクロフェナクとサリチル酸を併用させたとき、ジクロフェナクの蛋白結合率は減少し非結合型ジクロフェナク濃度が 3 倍以上増加した。ヒトにおいてもジクロフェナク腸溶錠を 50mg 単回経口投与時にアセチルサリチル酸 1g を併用させたとき、ジクロフェナクの曝露（$AUC_{0\text{-}7}$）は単剤投与に比べ 67%に低下したことが報告されている [18),19)]（2.6.4.7.1 参照）。また、健康成人男性にジクロフェナクナトリウムとボリコナゾールを併用させたとき、ジクロフェナクナトリウム単剤投与に対し、ジクロフェナクの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$はそれぞれ 114 及び 78%の増加が認められた。ボリコナゾールはジクロフェナクの t_{max} 及び $t_{1/2}$ に有意な影響を及ぼさなかったが、腎クリアランスを 47%減少させた。ボリコナゾールはジクロフェナクの代謝を阻害することでジクロフェナクの曝露を増加させたと報告されている [20)]（2.6.4.7.2 参照）。

ジクロフェナクは BCRP 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、OAT1 及び OAT3 に比較的高い阻害作用を示し、BCRP、OAT2 及び OAT4 に対しては弱い阻害作用を示すことが報告されている [21)-23)]（2.6.4.7.3 参照）。

ジクロフェナクの CYP3A4 に対する K_i 値や各トランスポーターに対する IC_{50} は 4μmol/L 以上であるが、本剤を健康成人に反復経皮投与（70cm^2/body/day）したときの C_{max} から推定した最大用量時（210cm^2）の C_{max}（192ng/mL：0.65μmol/L）及び蛋白結合率（99.5%）と比較すると、本剤を経皮投与したとき、ジクロフェナクが CYP3A4 又はトランスポーターを阻害して薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

2.4.4 毒性試験

2.4.4.1 単回投与毒性試験

該当する試験を実施しなかった。

2.4.4.2 反復投与毒性試験

ミニブタを用いた 13 週間反復経皮投与毒性試験において、HP-3150 の 0（HP-3150 プラセボ）、37.5、75 及び 150mg/body/day の投与量で雌雄ミニブタに 13 週間反復経皮投与（1 日 1 回、24 時間、同一部位投与）した。投与部位の観察において、HP-3150 群の雌雄 11 例で軽微～軽度の紅斑／痂皮及び浮腫が認められ、一部では中等度の紅斑／痂皮及び浮腫が認められたものの、多くは皮膚反応が増強することはなかった。一方、HP-3150 群の雌雄 7 例で軽微～軽度の紅斑／痂皮及び浮腫が認められた後、投与回数の増加に伴って投与 10 日目以降に重度の紅斑／痂皮及び浮腫が認められた。重度の紅斑／痂皮及び浮腫が認められた個体のうち、150mg/body/day 群の雄 1 例については投与継続不可能と判断されたため、投与 29 日目に安楽死させた。安楽死例以外の 6 例については、投与部位の変更あるいは一定期間休薬し、休薬例については回復した時点で投与を再開した。一般状態観察において、150mg/body/day 群の雌 1 例で投与 12 週目以降に自発運動の低下、食欲不振及び嘔吐が認められた。この個体は、血液学的検査及び血液生化学的検査において好中球、リンパ球及びフィブリノーゲンの増加、AST の軽度な増加が認められた。また、剖検において空腸と腹壁の中等度の癒着が認められ、病理組織学的検査において腺胃（幽門）の重度のびらん／潰瘍が認められた。その他の個体では、一般状態観察で異常は認められず、血液学的検査、血液凝固系検査及び血液生化学的検査において、75 及び 150mg/body/day 群に好中球又は単球の増加が、75mg/body/day 群にフィブリノーゲンの増加が散見されたが、これらの変化は、皮膚の炎症に伴う二次的な変化と考えられた。剖検では、各 HP-3150 群の 1～2 例において、投与部位皮膚に軽度～中等度の擦過傷／痂皮形成が認められ、HP-3150 プラセボ群では、投与に起因した変化は認められなかった。病理組織学的検査において、各 HP-3150 群で投与部位皮膚にびらん／潰瘍、表皮の浸出液、角化亢進、表皮の過形成及び炎症が認められた。HP-3150 プラセボ群では、表皮の浸出液、角化亢進、表皮の過形成及び炎症が認められた。また、150mg/body/day 群の雄 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。体重測定、眼科学的検査、心電図検査、尿検査及び器官重量において、HP-3150 投与に関連した変化は認められなかった。以上より、HP-3150 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た。全身性の毒性としては、150mg/body/day 群の雌 1 例で腺胃（幽門）のびらん／潰瘍及び 150mg/body/day 群の雄 1 例で腎乳頭部間質性壊死が認められたことから、無毒性量は 75mg/body/day（雄 : 6.17mg/kg/day、雌 : 6.32mg/kg/day ; 試験期間を通した平均体重から算出）と判断した。75mg/body/day 群における投与 90 日目の血漿中ジクロフェナク曝露量は、雄で C_{max} が 61.9ng/mL、$AUC_{0\text{-}24}$ が 905ng·hr/mL、雌で C_{max} が 58.4ng/mL、$AUC_{0\text{-}24}$ が 773ng·hr/mL であった（2.6.6.3.1 参照）。

2.4.4.3 遺伝毒性試験

該当する試験を実施しなかった。

2.4.4.4 がん原性試験

該当する試験を実施しなかった。

2.4.4.5 生殖発生毒性試験

該当する試験を実施しなかった。

2.4.4.6 局所刺激性試験

ウサギを用いた HP-3150 の皮膚一次刺激性試験において、HP-3150 及び HP-3150 プラセボを背部皮膚（健常皮膚及び損傷皮膚）に単回経皮投与（24 時間）し、Draize の基準により皮膚一次刺激性を評価した。その結果、HP-3150 及び HP-3150 プラセボの P.I.I.は、それぞれ 0.2 及び 0.1 であり、いずれも「軽度刺激物」と判断した（2.6.6.7.1 参照）。

ミニブタを用いた HP-3150 の 4 週間及び 13 週間反復経皮投与皮膚毒性試験において、HP-3150 を 0（HP-3150 プラセボ）及び 107mg/body/day の投与量で雌雄ミニブタに 4 週間及び 13 週間反復経皮投与（1 日 1 回、24 時間、2 ヵ所ローテーション）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。病理組織学的検査では、4 週間投与群の HP-3150 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、HP-3150 投与に関連した変化は認められなかった。以上より、HP-3150 の 2 ヵ所ローテーション投与おいて、主に軽微な紅斑が認められたものの、13 週間投与では HP-3150 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（2.6.6.7.2 参照）。

ミニブタを用いた HP-3150 の 39 週間反復経皮投与皮膚毒性試験及び 8 週間回復性試験において、HP-3150 の 0（HP-3150 プラセボ）及び 85.7mg/body/day の投与量で、雌雄ミニブタに 39 週間反復経皮投与（1 日 1 回、24 時間、6 ヵ所ローテーション）したときの皮膚刺激性及び 8 週間休薬後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 HP-3150 プラセボ群及び HP-3150 群の雌雄で主に軽微～軽度の紅斑が認められた。紅斑は、HP-3150 プラセボ群で HP-3150 群と比較して高頻度で認められ、いずれの群でも雄で雌よりもやや高頻度に認められた。浮腫は、主に HP-3150 プラセボ群で認められ、HP-3150 群では雄で低頻度に認められた。浮腫の発生頻度は紅斑に比べて低かった。皮膚反応は製剤剥離後 1～3 日以内に消失した。回復期間の投与部位の皮膚反応について、HP-3150 プラセボ群の雌雄各 1 例において紅斑が認められ、HP-3150 群では認められなかった。いずれの群でも浮腫は認められなかった。病理組織学的検査において HP-3150 投与に関連した変化は認められなかった（2.6.6.7.3 参照）。

モルモットを用いた HP-3150 の皮膚感作性試験（Buehler 法）において、HP-3150 及び HP-3150 プラセボの皮膚感作性を評価した。その結果、HP-3150 感作群及び HP-3150 プラセボ感作群では、惹起時に皮膚反応は観察されなかったことから、HP-3150 及び HP-3150 プラセボは、いずれも皮膚感作性はないものと考えられた（2.6.6.7.4 参照）。

2.4.4.7 その他の毒性試験

(1) 類縁物質の毒性試験

HP-3150 中の類縁物質である *N*-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one が、ICH Q3B (R2)「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドライン」で定める安全性確認の必要な閾値を超えて生成することから、同ガイドラインに従い、*N*-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one のラットを用いた 2 週間反復皮下投与毒性試験、HP-3150 類似製剤の強制劣化品を用いたミニブタ 4 週間及び 13 週間反復経皮投与毒性試験並びに 4 週間回復性試験、*N*-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one の細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験、ラットを用いた骨髄小核試験及びウサギを用いた皮膚一次刺激性試験を実施し、その安全性を評価した（2.6.6.8.1 参照）。

ラットを用いた 2 週間反復皮下投与毒性試験において、*N*-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one の 0、0.3、1 及び 3mg/kg/day の投与量で雌雄ラットに 14 日間反復皮下投与した（1 日 1 回）。投与期間中に *N*-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one に起因した毒性学的な変化は認められず、無毒性量は雌雄ともに 3mg/kg/day と判断した。

HP-3150 類似製剤の強制劣化品を用いたミニブタ 4 週間及び 13 週間反復経皮投与毒性試験並びに 4 週間回復性試験において、HP-3150 類似製剤プラセボの強制劣化品及び HP-3150 類似製剤の強制劣化品［規格値（[redacted]%以下）を上回る 5.3%の *N*-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one を含有、投与量：5.67mg/body/day］を雌雄ミニブタに 13 週間反復経皮投与（1 日 1 回、24 時間、2 ヵ所ローテーション）した。投与期間中及び回復期間中に HP-3150 類似製剤の強制劣化品の投与に関連した毒性学的な変化は認められず、無毒性量は雌雄ともに *N*-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one として 5.67mg/body/day と判断した。

N-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one の遺伝毒性について評価した結果、細菌を用いた復帰突然変異試験において遺伝子突然変異誘発作用は認められず、ラットを用いた骨髄小核試験において染色体異常誘発作用は認められなかったが、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験において染色体構造異常及び数的異常が認められた。現行ガイドラインである ICH S2 (R2)「医薬品の遺伝毒性試験及び解釈に関するガイダンス」において、50%以上の細胞増殖抑制（時間経過における細胞集団増殖の測定値を基に算出）を示す濃度での評価は不要とされており、染色体構造異常及び数的異常が認められた際の相対細胞生存率はそれぞれ 23 及び 12%と低かったことから、毒性学的意義は低いと考えられた。以上の遺伝毒性試験成績を総合的に評価すると *N*-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one の遺伝毒性の懸念は低いと考えられた。

ウサギ皮膚一次刺激性試験において、*N*-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one の 1、3 及び 6w/v%を経皮投与した結果、皮膚刺激性は認められなかった。

(2) 光安全性試験

モルモットを用いた HP-3150 の皮膚光毒性試験（Morikawa 法）及び皮膚光感作性試験（Harber 法）を実施した。HP-3150 及び HP-3150 プラセボの皮膚光毒性及び皮膚光感作性はないものと考えられた（2.6.6.8.2 参照）。

(3) その他の毒性試験

HP-3150 の臨床試験（01 試験）の実施前に、製剤設計の過程にあった HP-3150B を用いたミニブタ 2 週間反復経皮投与毒性試験、HP-3150A を用いたウサギ皮膚一次刺激性試験及びモルモット皮膚感作性試験を実施し、その安全性を評価した（2.6.6.8.3 参照）。

ミニブタを用いた 2 週間反復経皮投与毒性試験において、HP-3150B を 0（HP-3150B プラセボ）、75、150 及び 300mg/body/day の投与量で、雌雄ミニブタに 2 週間反復経皮投与（1 日 1 回、24 時間、同一部位投与）した。投与部位の観察において、HP-3150B プラセボ群及び各 HP-3150B 群の雌雄で軽微～軽度の紅斑及び浮腫が認められ、HP-3150B 群の一部の個体で中等度～重度の浮腫が認められた。剖検において、HP-3150B の投与部位で軽度～中等度の擦過傷／痂皮及び中等度の鱗屑が認められ、HP-3150B プラセボの投与部位ではこれらの変化は認められなかった。病理組織学的検査では、HP-3150B の投与部位皮膚において、不全角化、皮膚表面のびらん／潰瘍、表皮表面の浸出液、表皮の過形成及び真皮の急性炎症が認められた。また、150mg/body/day 群の雄 1 例において、両側の腎臓の軽度な腎乳頭部間質性壊死が認められた。一般状態観察、体重測定、眼科学的検査、心電図検査、血液学的検査、血液凝固系検査、血液生化学的検査、尿検査及び器官重量測定では、HP-3150B の投与に関連した変化は認められなかった。以上より、HP-3150B の同一部位投与によって主に軽微～軽度の皮膚累積刺激性が認められた。また、HP-3150B の全身性の無毒性量は 75mg/body/day と判断した。

ウサギを用いた HP-3150A の皮膚一次刺激性試験において、HP-3150A 及び HP-3150A プラセボを背部皮膚（健常皮膚及び損傷皮膚）に単回経皮投与（24 時間）し、Draize の基準により皮膚一次刺激性を評価した。その結果、HP-3150A 及び HP-3150A プラセボの P.I.I.は、それぞれ 0.6 及び 0.3 であり、いずれも「軽度刺激物」と判断した。

モルモットを用いた HP-3150A の皮膚感作性試験（Buehler 法）において、HP-3150A 及び HP-3150A プラセボの皮膚感作性を評価した。その結果、HP-3150A 感作群及び HP-3150A プラセボ感作群では、惹起時に皮膚反応は観察されなかったことから、HP-3150A 及び HP-3150A プラセボは、いずれも皮膚感作性はないものと考えられた。

(4) 新添加剤の安全性について

HP-3150 は、添加剤として脂環族飽和炭化水素樹脂、スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体、流動パラフィン、水素添加ロジングリセリンエステル、ポリイソブチレン、DMSO、精製オレイン酸、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted] 及びステアリン酸亜鉛を使用している。これらのうち[redacted] を除く添加剤は、国内における使用前例が確認できない、あるいは医薬品添加剤として国内の使用実績はあるものの、経皮での使用前例（濃度あるいは 1 日最大配合量）の範囲を超える。したがって、これらは新添加剤に該当することから、公表文献、毒性試験成績及び HP-3150 の非臨床毒性試験におけるプラセボ投与群の試験成績から、HP-3150 投与時のこれらの新添加剤の安全性を評価した。

国内における使用前例が確認できない DMSO は、公表文献から動物を用いた反復投与毒性試験において、いずれの動物種でも水晶体の変化が認められ[24)-27)]、マウスを用いた発がんプロモーション試験において、膀胱で発がんプロモーション作用が認められた[28)]。しかしながら、HP-3150

ミニブタ 39 週反復経皮投与皮膚毒性試験のプラセボ群において、眼科学的検査及び膀胱の病理組織学的検査でいずれも変化は認められていないこと、ヒトにおける疫学的調査結果、海外での臨床での使用実績において、懸念される上記の毒性はヒトでは認められていないことから [29)-34)]、HP-3150 に含まれる DMSO の臨床適用における毒性発現のリスクは低いと考えられた。

DMSO 以外の添加剤は、経皮での使用前例（濃度あるいは 1 日最大使用量）の範囲を超える。これらの添加剤について、公表文献、毒性試験成績、HP-3150 の非臨床毒性試験におけるプラセボ群の試験成績及び医薬品添加剤としての使用実績から、HP-3150 の推奨用法・用量配合量におけるヒト臨床適用時の全身性及び局所の安全性の懸念はないものと判断した（1.13.4.1.1 参照）。

2.4.5 総括及び結論

非臨床試験によって示された HP-3150 の特徴及び臨床における安全使用のための考慮すべき事項は以下のとおりである。

HP-3150 の作用機序について、有効成分であるジクロフェナクナトリウムがヒト血液中の COX-1 及び COX-2 を阻害したことから、COX の阻害により鎮痛作用を示すと考えられた[3)]。

侵害受容性疼痛モデル（ラットイースト炎症足疼痛モデル）を用いた NSAIDs の鎮痛作用評価において、疼痛部位に皮下投与したジクロフェナクナトリウムは疼痛閾値を有意に上昇させ、その鎮痛作用は他の NSAIDs よりも強かった。同モデルを用いた HP-3150 の薬効評価において、HP-3150 は用量依存的な全身性の鎮痛作用を示した。また、HP-3150 は投与後 0.5 時間では鎮痛作用を示さなかったが、投与後 8 及び 24 時間では鎮痛作用を示し、これらの時点の鎮痛作用は同程度であった。HP-3150 をラットに経皮投与したとき、血漿中ジクロフェナク濃度は用量依存的に上昇し、立ち上がりが経口投与に比べて緩徐であるものの投与後 24 時間まで持続的な推移を示した。したがって、HP-3150 の鎮痛作用は血漿中ジクロフェナク濃度の推移に基づく作用と考えられた。

これらの結果から、HP-3150 はジクロフェナクナトリウムの COX 阻害作用により用量依存的かつ持続的な鎮痛作用を示すと考えられ、1 日 1 回投与で 24 時間安定した鎮痛作用を発揮することが期待される。

HP-3150 を損傷皮膚のラットに投与したときの血漿中濃度は、急峻な立ち上がりを示し曝露が増加したことから、皮膚の損傷又は湿疹・皮膚炎等がみられる部位への貼付を避ける必要がある。また、[^{14}C]ジクロフェナクナトリウムを授乳ラットに経口投与したとき、乳汁中に放射能が検出されている。また、妊娠ラットへの投与において胎児に放射能が検出されており、本剤においても同様にジクロフェナク及びその代謝物は、乳汁中へ排泄されることや胎盤を通過すると考えられることから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与は避けるべきと考えられた。

ジクロフェナクは血漿蛋白と高い結合率を示すことから、臨床現場において血漿蛋白と高い親和性を持つ薬剤との併用は、ジクロフェナクの血漿中非結合型濃度を増加させて総薬物濃度を低下させる。一方、代謝には主として CYP2C9 が関与しており、代謝酵素に対して阻害作用を有する薬剤との併用は、血漿中濃度を上昇させることで副作用が発現する可能性があるため注意が必要と考えられた。

ラットの胃粘膜障害作用評価において、曝露が等しい条件で比較した結果、ジクロフェナクナトリウムの経口投与が胃潰瘍を惹起したのに対し、HP-3150 は胃粘膜障害作用を示さなかった。このときの HP-3150 の投与量は侵害受容性疼痛モデルにおいて鎮痛作用を示した用量の 4 倍であった。一方で、HP-3150 のミニブタを用いた 13 週間反復経皮投与毒性試験では、毒性所見としてヒトの曝露量付近において雌 1 例で腺胃（幽門）のびらん／潰瘍が認められている。これらの結果から、経皮吸収型製剤である HP-3150 の消化管障害作用はジクロフェナクナトリウムの経口剤

を上回らないと考えられるものの、既承認の NSAIDs 製剤同様、消化器症状に関連した副作用の発現に十分注意する必要がある。

HP-3150 のミニブタを用いた 13 週間反復経皮投与毒性試験において、全身毒性に関連した変化として、腎乳頭間質性壊死が雄 1 例で認められた。この個体のジクロフェナク曝露量は、HP-3150 の最大投与量（210cm^2）をヒトに投与した際の血漿中ジクロフェナク曝露量に比べて約 3 倍高かった（表 2.6.6.9-1 参照）。また、同一投与群における平均曝露量を大きく上回っており、この毒性所見は、ジクロフェナクの高曝露により生じた変化であると考えられた。さらに米国既承認薬 Solaraze 3%ゲル（3%ジクロフェナクナトリウムゲル）のミニブタ反復経皮投与毒性試験で腎毒性が認められている曝露量と同程度であった（表 2.6.6.9-2 参照）。腎機能に対する障害作用はジクロフェナクナトリウムの経口剤を含め、既承認の NSAIDs 製剤において報告されている副作用である [35]。HP-3150 の臨床最大用量により想定されるヒトのジクロフェナク曝露量は、経口剤の承認最大用量投与時のジクロフェナク曝露量を上回らず、経口剤の副作用発現リスクを上回らないと考えられるが、既承認の NSAIDs 製剤と同様に腎障害の発現に注意する必要があると考えられた。

HP-3150 のミニブタを用いた 4 週間及び 13 週間反復経皮投与皮膚毒性試験（2 ヵ所ローテーション投与）において、HP-3150 の投与部位皮膚に主に軽微な紅斑が認められたものの、病理組織学的検査における 1 例（4 週間投与群の HP-3150 群の雄）を除いて HP-3150 投与に関連した変化は認められなかったことから、皮膚刺激性に対する懸念は低いと考えられた。HP-3150 のミニブタを用いた 39 週間反復経皮投与皮膚毒性試験（6 ヵ所ローテーション投与）において、投与部位皮膚に軽微～軽度の紅斑あるいは浮腫が認められたが、製剤剥離後 3 日までに消失した。病理組織学的検査では HP-3150 の投与に関連した変化は認められなかった。一方、HP-3150 のミニブタを用いた 13 週間反復経皮投与毒性試験（同一部位投与）において、投与部位皮膚に軽微～重度の紅斑及び浮腫が認められ、重度の紅斑及び浮腫により休薬に至った個体が存在した。病理組織学的検査では皮膚表面のびらん／潰瘍、表皮の過形成等の所見が認められた。また、HP-3150 を用いたウサギ皮膚一次刺激性試験において、HP-3150 は軽度刺激物と判断された（P.I.I. = 0.2）。以上の成績より、HP-3150 は皮膚刺激性を有するものの、同一部位投与に比べてローテーション投与では刺激性が明らかに低減するものと考えられた。また、ローテーション投与では生じた皮膚刺激のほとんどが製剤剥離後 3 日までに消失したことから、HP-3150 の同一部位への連日投与を避けることで皮膚刺激が生じる懸念は低くなると考えられた。さらに、薬物動態試験の結果から HP-3150 の反復投与によるジクロフェナクナトリウムの投与部位皮膚への顕著な蓄積はないと考えられ、また、ミニブタを用いた 39 週間反復経皮投与皮膚毒性試験で認められた投与部位の皮膚所見は、回復性を示したことから（2.6.6.7.3 参照）、HP-3150 のローテーション投与によって生ずる皮膚刺激は、臨床適用時の安全性上問題となる所見ではないと考えられた。

HP-3150 のモルモットを用いた皮膚光毒性試験（Morikawa 法）、皮膚感作性試験（Buehler 法）及び皮膚光感作性試験（Harber 法）は、いずれも陰性であり、皮膚光毒性及び皮膚（光）感作性を発現する可能性は低いと考えられた。

類縁物質の安全性評価において、HP-3150 中に生成する類縁物質 *N*-(2,6-dichlorophenyl) indolin-2-one のラット 2 週間反復皮下投与毒性試験、ミニブタ 4 週間及び 13 週間反復経皮投与毒性試験では、被験物質に起因する毒性変化は認められなかった。さらに、復帰突然変異試験、*in vitro* 染色体異常試験、*in vivo* 骨髄小核試験の結果から、被験物質の遺伝毒性の懸念は低いと判断されたこと、ウサギ皮膚一次刺激性試験において、規格値の上限（[redacted]%）を上回る 6%の濃度で皮膚刺激性は認められていないことから、HP-3150 の臨床適用における *N*-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one の安全性に問題はないと判断した。

新添加剤の安全性評価において、DMSO は全身性の作用として動物における水晶体への影響[24)-27)]及びマウスの膀胱内投与により膀胱での発がんプロモーション作用が報告されている[28)]。一方、疫学的調査及びヒトにおける海外での投与実績において懸念される毒性は認められなかったこと[29)-34)]、並びに HP-3150 ミニブタ 39 週間反復経皮投与皮膚毒性試験の眼科学的検査及び膀胱の病理組織学的検査において、HP-3150 プラセボ群で変化が認められなかったことから、HP-3150 の臨床適用時に水晶体への影響及び膀胱での発がんプロモーション作用が発現するリスクは低いと考えられた。また、DMSO 以外の医薬品添加剤として、経皮の使用前例を超える新添加剤である脂環族飽和炭化水素樹脂、スチレン・イソプレン・スチレンブロック共重合体、流動パラフィン、水素添加ロジングリセリンエステル、ポリイソブチレン、精製オレイン酸、[redacted]、[redacted]、[redacted] 及びステアリン酸亜鉛は、毒性試験成績及び医薬品添加剤としての使用実績から、全身及び投与部位局所において懸念すべき毒性はないと考えられた。

これら新添加剤を含む HP-3150 プラセボの非臨床試験及び臨床試験の結果から、懸念すべき全身性あるいは投与部位局所の毒性は認められておらず、HP-3150 の推奨用法・用量における各添加剤配合量のヒトの全身性及び局所の安全性に問題はないと考えられた。

以上より、HP-3150 は安定した血漿中ジクロフェナク濃度推移を示すことにより、1 日 1 回の投与で 24 時間安定した鎮痛作用を示すことが期待される。毒性試験で認められた全身性所見はジクロフェナクナトリウムの薬理作用又はその二次的影響に基づく変化であり、ジクロフェナクナトリウムの経口剤を含む既承認の NSAIDs 製剤で報告されていない新たな安全性上の問題はないと考えられた。また、毒性試験における投与部位の皮膚所見から、HP-3150 の皮膚刺激性が懸念されたが、同一部位への連日貼付を避けることで皮膚刺激性の発現リスクを軽減できると考えられた。

2.4.6 参考文献

1) Armstrong CP, Blower AL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and life threatening complications of peptic ulceration. Gut 1987; 28: 527-32.

2) 重篤副作用疾患別対応マニュアル 消化性潰瘍（胃潰瘍、十二指腸潰瘍、急性胃粘膜病変、NSAIDs 潰瘍）（厚生労働省，平成 20 年 3 月）

3) Cryer B, Feldman M. Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of widely used nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Am J Med 1998; 104: 413-21.

4) 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.

5) Keith K.H. Chan, Kunjbala H. Vyas, Kenneth D. Brandt. In vitro protein binding of diclofenac sodium in plasma and synovial fluid. J Pharm Sci 1987; 76: 105-8.

6) Sioufi A, Stierlin H, Schweizer A, Botta L, Degen PH, Theobald W, et al. Recent findings concerning clinically relevant pharmacokinetics of diclofenac sodium. In: Kass.E., editor. Voltaren - New findings. Bern: Hans Huber Publishers; 1982. 19-30.

7) Stierlin H, Faigle JW. Biotransformation of diclofenac sodium (Voltaren) in animals and in man. II. Quantitative determination of the unchanged drug and principal phenolic metabolites, in urine and bile. Xenobiotica 1979; 9: 611-21.

8) Tsuchiya T, Terakawa M, Ishibashi K, Noguchi H, Kato R. Disposition and enterohepatic circulation of diclofenac in dogs. Arzneimittelforschung 1980; 30: 1650-3.

9) 加藤隆一，野口英世，土屋為弘，寺川雅人．薬物の生体内動態からみたジクロフェナック（ボルタレン）の安全性について．臨床薬理 1974; 5: 393-4.

10) Degen PH, Dieterle W, Schneider W, Theobald W, Sinterhauf U. Pharmacokinetics of diclofenac and five metabolites after single doses in healthy volunteers and after repeated doses in patients. Xenobiotica 1988; 18: 1449-55.

11) Tanojo H, Wester RC, Shainhouse JZ, Maibach HI. Diclofenac metabolic profile following *in vitro* percutaneous absorption through viable human skin. Eur J Drug Metabol Pharmacokinet 1999; 24: 345-51.

12) Leemann T, Transon C, Dayer P. Cytochrome P450TB (CYP2C): a major monoxygenase catalyzing diclofenac 4'-hydroxylation in human liver. Life Sciences 1993; 52: 29-34.

13) Shen S, Marchick MR, Davis MR, Doss GA, Pohl LR. Metabolic activation of diclofenac by human cytochrome P450 3A4: role of 5-hydroxydiclofenac. Chem Res Toxicol 1999; 12: 214-22.

14) Tang W, Stearns RA, Wang RW, Chiu SH, Baillie TA. Roles of human hepatic cytochrome P450s 2C9 and 3A4 in the metabolic activation of diclofenac. Chem Res Toxicol 1999; 12: 192-9.

15) King C, Tang W, Ngui J, Tephly T, Braun M. Characterization of rat and human UDP-glucuronosyltransferases responsible for the *in vitro* glucuronidation of diclofenac. Toxicological Sciences 2001; 61: 49-53.

16) Masubuchi Y, Ose A, Horie T. Mechanism-based inactivation of CYP2C11 by diclofenac. Drug Metab Dispos 2001; 29: 1190-5.

17) Masubuchi Y, Ose A, Horie T. Diclofenac-induced inactivation of CYP3A4 and its stimulation by quinidine. Drug Metab Dispos 2002; 30: 1143-8.

18) Riess W, Stierlin H, Degen P, Faigle JW, Gérardin A, Moppert J, et al. Pharmacokinetics and metabolism of the anti-inflammatory agent voltaren. Scand J Rheumatology 1978; Suppl 22: 17-29.

19) John VA. The pharmacokinetics and metabolism of diclofenac sodium (Voltarol) in animals and man. Rheumatol Rehabil 1979; Suppl 2: 22-37.

20) Hynninen VV, Olkkola KT, Leino K, Lundgren S, Neuvonen PJ, Rane A, et al. Effect of voriconazole on the pharmacokinetics of diclofenac. Fundam Clin Pharmacol 2007; 21: 651-6.

21) Lagas JS, van der Kruijssen CMM, Wetering K, Beijnen JH, Schinkel AH. Transport of diclofenac by breast cancer resistance protein (ABCG2) and stimulation of multidrug resistance protein 2 (ABCC2)-mediated drug transport by diclofenac and benzbromarone. Drug Metab Dispos 2009; 37: 129-36.

22) Zhang Y, Han YH, Putluru SP, Matta MK, Kole P, Mandlekar S, et al. Diclofenac and its acyl glucuronide: determination of in vivo exposure in human subjects and characterization as human drug transporter substrates in vitro. Drug Metab Dispos 2016; 44: 320-8.

23) Khamdang S, Takeda M, Noshiro R, Narikawa S, Enomoto A, Anzai N, et al. Interactions of human organic anion transporters and human organic cation transporters with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. J Pharmacol Exp Ther 2002; 303: 534-9.

24) Noel PRB, Barnett KC, Davies RE, Jolly DW, Leahy JS, Mawdesley-Thomas LE, et al. The toxicity of dimethyl sulfoxide (DMSO) for the dog, pig, rat and rabbit. Toxicology 1975; 3: 143-69.

25) Wood DC, Weber FS, Palmquist MA. Continued studies in the toxicology of dimethyl sulfoxide (DMSO). J Pharm Exp Ther 1971; 177: 520-7.

26) Smith ER, Mason MM, Epstein E. The ocular effects of repeated dermal applications of dimethyl sulfoxide to dogs and monkeys. J Pharm Exp Ther 1969; 170: 364-70.

27) Barnett KC, Noel PR, Dimethyl sulfoxide and lens changes in primate, Nature 1967; 214: 1115-6.

28) 大谷幹伸, 宮永直人, 野口良輔, 佐々木明, 赤座英之, 小磯謙吉ほか. Dimethylsulfoxide 膀胱内注入によるマウス膀胱発癌の促進効果. 日泌尿会誌 1992; 83: 1423-8.

29) OECD SIDS. Initial Assessment Report For SIAM 26. CAS No. 67-68-5, Dimethyl sulfoxide, 2008.

30) Brobyn RD. The human toxicology of dimethyl sulfoxide, Ann NY Acad Sci 1975; 243: 497-506.

31) Kligman AM. Dimethyl Sulfoxide - Part 2. J Am Med Assoc 1965; 193: 923-8.

32) Steinberg A. The employment of dimethyl sulfoxide as an antiinflammatory agent and steroid-transporter in diversified clinical diseases. Ann NY Acad Sci 1967; 141: 532-50.

33) Gordon DM. Dimethyl sulfoxide in ophthalmology, with especial reference to possible toxic effects. Ann NY Acad Sci 1967; 141: 392-401.

34) Shirley HH, Lundergan MK, Williams HJ, Spruance SL. Lack of ocular changes with dimethyl sulfoxide therapy of scleroderma. Pharmacotherapy 1989; 9: 165-8.

35) 森本昌宏. ペインクリニック領域における NSAIDs の適応と注意点. ペインクリニック 2012; 33: 187-98.