

ジクトルテープ 75mg

2. 6. 1

緒言

久光製薬株式会社

目次

2.6.1	緒言	3
2.6.1.1	ジクロフェナクナトリウムの化学構造及び薬理的特性	3
2.6.1.2	申請する効能・効果、用法・用量	3
2.6.1.3	参考文献	4

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 ($1.07\text{mg}/\text{cm}^2$) 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]

略号	省略していない表現又は定義
NSAIDs	non-steroidal anti-inflammatory drugs：非ステロイド性抗炎症薬
WHO	World Health Organization：世界保健機関

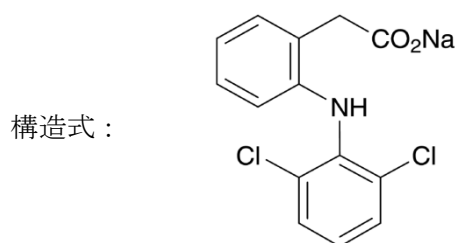
2.6.1 緒言

2.6.1.1 ジクロフェナクナトリウムの化学構造及び薬理的特性

HP-3150 は久光製薬株式会社が開発した、ジクロフェナクナトリウムを有効成分とするテープ剤である。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し、プロスタグランジンの産生を低下させることにより鎮痛作用及び抗炎症作用を発現する¹⁾⁻³⁾。ジクロフェナクナトリウムは1965年にスイス CIBA-GEIGY 社で開発されたフェニル酢酸系の NSAIDs であり、本邦では1974年に経口剤が発売された⁴⁾。以降、ゲル剤（2000 年）、テープ剤（2004 年）及びパップ剤（2006 年）等の外用剤が発売されている^{4),5)}。

有効成分であるジクロフェナクナトリウムの化学構造を以下に示す。

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



分子式： $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$

分子量： 318.13

2.6.1.2 申請する効能・効果、用法・用量

がん疼痛治療に関して、ジクロフェナクナトリウム等の NSAIDs は WHO 方式がん疼痛治療法の鎮痛薬リストにおいて3段階除痛ラダーの第1段階から使用できる薬物として記載されている⁶⁾。しかし、本邦で3段階除痛ラダーの第1段階から使用可能ながん疼痛治療薬のうち、1日1回投与の製剤は存在しない。経皮吸収型製剤である HP-3150 は、1日1回投与で鎮痛効果を示し、服薬コンプライアンスを向上させることが期待される。また、がん疼痛治療に経皮吸収型の NSAIDs が加わるにより、薬物治療の新たな選択肢を提供できると考えた。

今般、臨床試験においてがん疼痛に対する HP-3150 の有効性及び安全性が確認されたことから、以下の内容にて製造販売承認申請を行うこととした。

【効能・効果（案）】

疼痛を伴う各種癌における鎮痛

【用法・用量（案）】

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、腰部又は大腿部等に貼付し、1日（約24時間）毎に貼り替える。なお、症状や状

態により適宜増減する。ただし、1 日 3 枚（ジクロフェナクナトリウムとして 225mg）を超えないこととする。

2.6.1.3 参考文献

- 1) Gan TJ. Diclofenac: an update on its mechanism of action and safety profile. Curr Med Res Opin 2010; 26: 1715-31.
- 2) 熊谷俊一, 小柴賢洋, 成宮 周, 田中千賀子. 第 IX 章 免疫・アレルギー・炎症薬理. 2. 抗炎症薬およびその関連薬. In: 田中千賀子, 加藤隆一, 編集. NEW 薬理学. 改訂第 6 版. 東京: 株式会社南江堂; 2012. p. 453-73.
- 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) ノバルティスファーマ株式会社: ボルタレン錠 25mg 医薬品インタビューフォーム. 改訂 15 版, 2016.
- 5) 久光製薬株式会社: ナボルパップ 70mg, 同パップ 140mg 添付文書. 第 11 版, 2014.
- 6) 特定非営利活動法人 日本緩和医療学会 緩和医療ガイドライン委員会. がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014 年版. 東京: 金原出版株式会社; 2015. p. 37-41.

ジクトルテープ 75mg

2. 6. 2

薬理試験の概要文

久光製薬株式会社

目次

2.6.2	薬理試験の概要文	3
2.6.2.1	まとめ	3
2.6.2.2	効力を裏付ける試験	5
2.6.2.2.1	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	5
2.6.2.2.2	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	6
2.6.2.2.3	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	6
2.6.2.2.4	ジクロフェナクの COX 阻害作用（公表文献）	7
2.6.2.3	副次的薬理試験	8
2.6.2.3.1	胃腸管系に対する作用（ラットを用いた胃粘膜障害作用評価）	8
2.6.2.4	安全性薬理試験	9
2.6.2.5	薬力学的薬物相互作用試験	9
2.6.2.6	考察及び結論	9
2.6.2.7	図表	11
2.6.2.8	参考文献	11

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]
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
AUC _{0-t}	0～t 時間までの血中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-∞}	0～無限時間までの血中濃度-時間曲線下面積
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
DMSO	dimethyl sulfoxide : ジメチルスルホキシド
IC ₅₀	50% inhibitory concentration : 50%阻害濃度
NSAIDs	non-steroidal anti-inflammatory drugs : 非ステロイド性抗炎症薬
PBS	phosphate buffered saline : リン酸緩衝生理食塩液
WHO	World Health Organization : 世界保健機関

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.1 まとめ

HP-3150 の有効成分であるジクロフェナクナトリウムは、フェニル酢酸系の NSAIDs であり、COX を阻害することで鎮痛作用及び抗炎症作用を示す¹⁾³⁾。ジクロフェナクナトリウムを含有するテープ剤は、本邦において「変形性関節症、肩関節周囲炎、腱・腱鞘炎、腱周囲炎、上腕骨上顆炎（テニス肘等）、筋肉痛（筋・筋膜性腰痛症等）、外傷後の腫脹・疼痛」に対する鎮痛・消炎を効能・効果として 2004 年 8 月から販売されている⁴⁾。

がん疼痛のメタアナリシスにおいて、NSAIDs の単独投与はプラセボに対する有効性が示されている⁵⁾⁶⁾。また、ジクロフェナクはインドメタシン及びイブプロフェン等の代替薬として WHO 方式がん疼痛治療法の鎮痛薬リストに記載されている⁷⁾。これらの NSAIDs は三段階除痛ラダーの第 1 段階（軽度の痛み）から第 3 段階（中等度～高度の強さの痛み）の全ての時期において広く使用されており、作用機序の異なるオピオイドと併用することにより、質の高いがん疼痛管理を可能とする鎮痛薬である⁷⁾⁸⁾。HP-3150 は薬物送達性を向上させた製剤であり、既存の患部に直接貼付するテープ剤（局所皮膚適用製剤）と異なり全身性に効果を示すことを期待して開発された。

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。

侵害受容性疼痛モデルを用いた NSAIDs の鎮痛作用評価において、各 NSAIDs の足蹠皮下投与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。同モデルを用いた 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 の用量から鎮痛作用を示し、12.9mg/body まで用量依存的に疼痛閾値を上昇させた。また、HP-3150 の作用持続性評価において HP-3150 6.4mg/body 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。

ジクロフェナクナトリウムの作用機序について、ヒト血液を用いた COX 阻害作用検討 (*in vitro*) 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、IC₅₀ はそれぞれ 0.26 及び 0.01µmol/L であった³⁾。

NSAIDs は消化性潰瘍を発症させることが知られており⁹⁾、本邦において潰瘍は胃に好発すると報告されている¹⁰⁾。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。

ラットを用いた胃粘膜障害作用評価において、HP-3150 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 AUC₀₋₂₄ が HP-3150 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。

なお、HP-3150 を経皮投与した薬理試験では、投与を個体あたり (mg/body) で行い、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。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

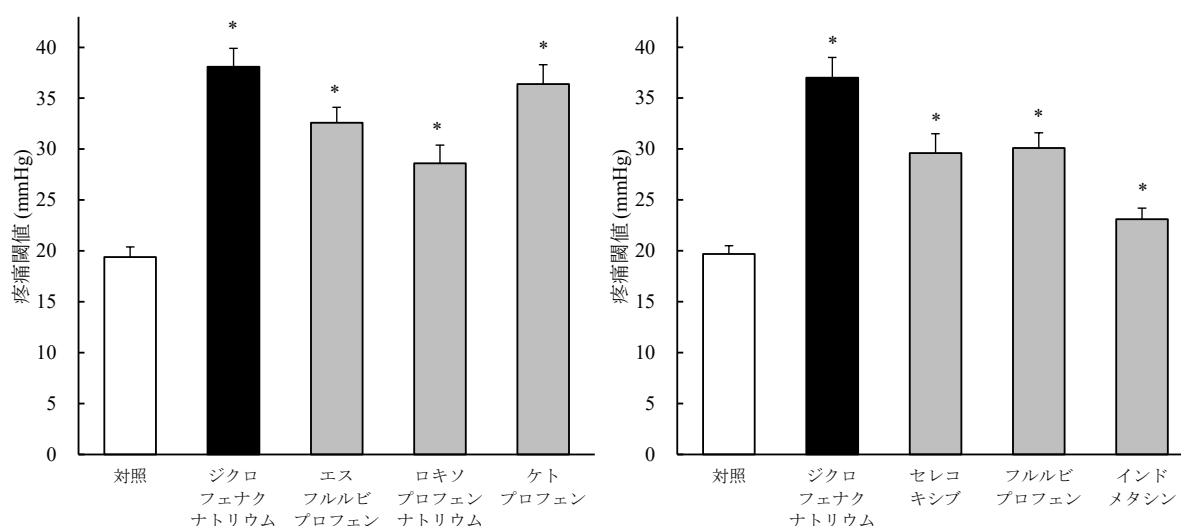
2.6.2.2.1 ラットイースト炎症足疼痛モデルを用いた NSAIDs の鎮痛作用評価

資料番号：4.2.1.1-1、4.2.1.1-2 概要表：2.6.3.2

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 30μg/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に足蹠皮下投与し、同様の評価を行った。

成績：評価に用いた全ての NSAIDs は有意に疼痛閾値を上昇させた（図 2.6.2.2-1）。また、ジクロフェナクは最も強い鎮痛作用を示した（表 2.6.2.2-1）。

図 2.6.2.2-1 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



疼痛閾値は平均値 + 標準誤差 (n = 20) で示した

*：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）

資料番号 4.2.1.1-1 の表 1、及び資料番号 4.2.1.1-2 の表 1 より作成

表 2.6.2.2-1 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 ^{a)} (%)	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

資料番号 4.2.1.1-1 の表 2、及び資料番号 4.2.1.1-2 の表 2 より作成

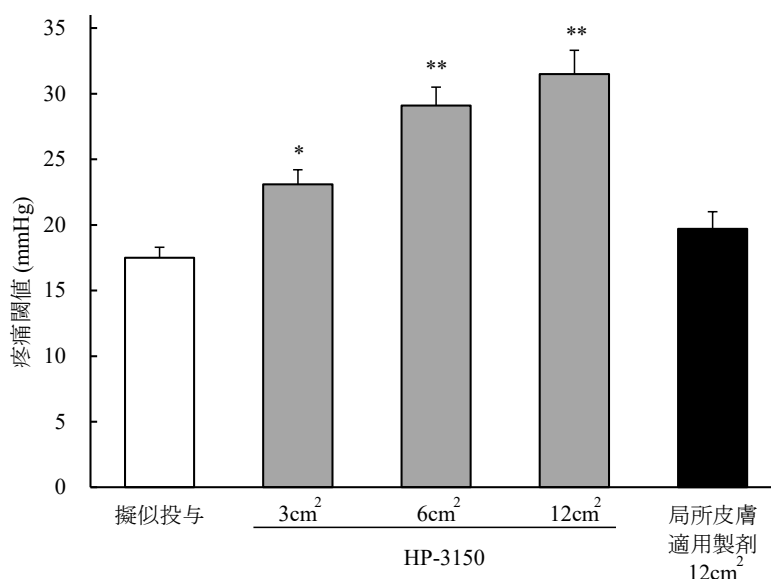
2.6.2.2.2 ラットイースト炎症足疼痛モデルを用いた HP-3150 の用量反応性評価

資料番号：4.2.1.1-3 概要表：2.6.3.2

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 HP-3150 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。HP-3150 は 3、6 及び 12cm²/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 HP-3150 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 12cm²/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 HP-3150 の平均投与量は 24.0mg/kg（3cm²/body 群）、48.3mg/kg（6cm²/body 群）及び 95.8mg/kg（12cm²/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。

成績：HP-3150 は 3cm²/body の用量から有意な鎮痛作用を示し、12cm²/body まで用量依存的に疼痛閾値を上昇させた。一方、既承認ジクロフェナクナトリウム局所皮膚適用製剤は有意な変化を示さなかった（図 2.6.2.2-2）。

図 2.6.2.2-2 ラットイースト炎症足疼痛モデルにおける HP-3150 の用量反応性評価



疼痛閾値は平均値 + 標準誤差 (n = 15) で示した

*, ** : p < 0.05, p < 0.01 vs 擬似投与 (Dunnett type 多重比較検定)

資料番号 4.2.1.1-3 の表 1 より作成

2.6.2.2.3 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

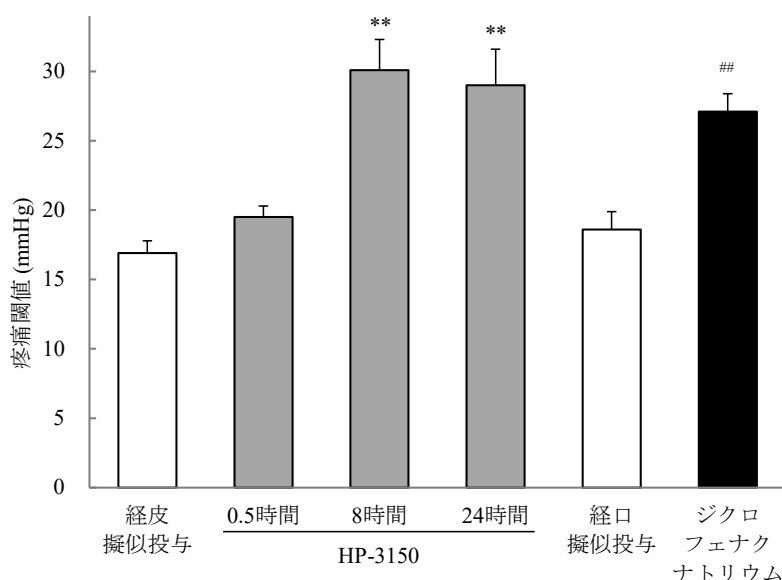
資料番号：4.2.1.1-4 概要表：2.6.3.2

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 HP-3150 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。HP-3150は6cm²/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、HP-3150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HP-3150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。

成績：HP-3150 0.5時間投与では疼痛閾値に変化がみられなかったが、8及び24時間投与では経皮擬似投与に比べて疼痛閾値が有意に高かった。このとき、8及び24時間投与の疼痛閾値は同程度であった。なお、ジクロフェナクナトリウム経口投与においても疼痛閾値は経口擬似投与に比べて有意に高かった（図 2.6.2.2-3）。

図 2.6.2.2-3 ラットイースト炎症足疼痛モデルにおける HP-3150 の作用持続性評価



疼痛閾値は平均値 + 標準誤差 (n = 15) で示した

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

: p < 0.01 vs 経口擬似投与 (Student の t 検定)

資料番号 4.2.1.1-4 の表 1 より作成

2.6.2.2.4 ジクロフェナクの COX 阻害作用（公表文献）

健康成人から取得した血液を用いてジクロフェナクの COX-1 及び COX-2 阻害活性を測定した³⁾。COX-1 阻害活性測定ではジクロフェナク（最終濃度：0.01～100μmol/L）を加えた血液をインキュベーションし、トロンボキサン B₂ 産生量を指標に IC₅₀ を算出した。COX-2 阻害活性測定ではジクロフェナク（最終濃度：0.01～100μmol/L）とトリボ多糖を加えた血液をインキュベーションし、プロスタグランジン E₂ 産生量を指標に IC₅₀ を算出した。

ジクロフェナクは COX-1 及び COX-2 の両方に阻害活性を示し、IC₅₀ はそれぞれ 0.26 及び 0.01 μ mol/L であった (表 2.6.2.2-2)。ジクロフェナクの COX-1 阻害作用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が、COX-2 阻害作用はこれらの NSAIDs よりも強かった。

表 2.6.2.2-2 NSAIDs の COX 阻害作用

薬物	IC ₅₀ (μ mol/L)	
	COX-1	COX-2
ジクロフェナク	0.26	0.01
フルルビプロフェン	0.41	4.23
ケトプロフェン	0.11	0.88
インドメタシン	0.21	0.37
イブプロフェン	5.90	9.90
アスピリン	4.45	13.88

参考文献 3) の Table 2 より作成

2.6.2.3 副次的薬理試験

2.6.2.3.1 胃腸管系に対する作用（ラットを用いた胃粘膜障害作用評価）

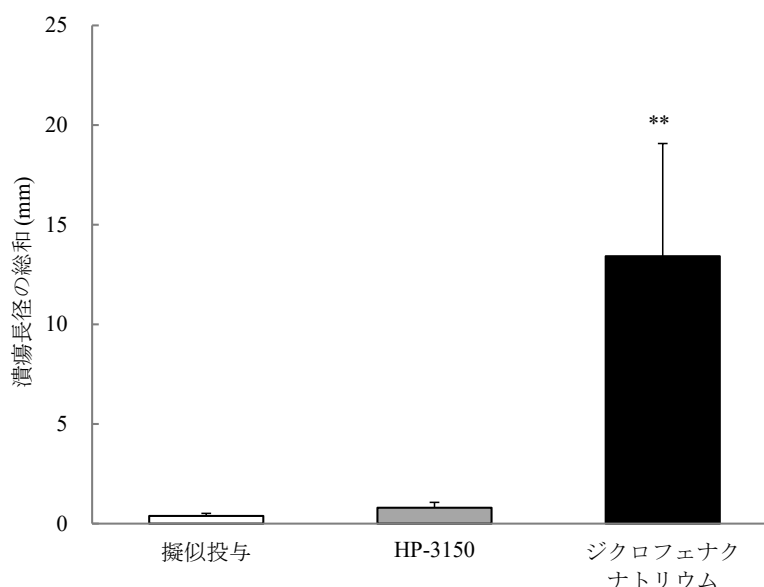
資料番号：4.2.1.2-1 概要表：2.6.3.3

方法：5 週齢の SD 系雄性ラット（10 匹／群）を用いて、発生した潰瘍を指標に HP-3150 の胃粘膜に対する障害作用を評価した。絶食下ラットに HP-3150 12cm²/body（ジクロフェナクナトリウムとして 12.9mg/body）を背部に 24 時間単回経皮投与及びジクロフェナクナトリウム 13.2mg/kg（4.4mg/kg を 8 時間ごと 3 回）を経口投与し、投与開始後 24 時間に胃を摘出した。肉眼的に胃粘膜を観察し、発生した潰瘍の長径（mm）を個体ごとに合計し、胃粘膜障害作用の指標とした。ストレス条件を均一化するため、全ての個体に経皮投与の保定操作を行い、擬似投与群及び HP-3150 投与群には注射用水（経口投与媒体）を 8 時間ごと 3 回経口投与した。

本試験のジクロフェナクナトリウムの経口投与量はラットを用いた薬物動態試験 (2.6.4.3.1.1 及び 2.6.4.3.1.3 参照) に基づき、AUC₀₋₂₄ が HP-3150 経皮投与と等しくなるように設定した。HP-3150 12.9mg/body 経皮投与の AUC₀₋₂₄ は 12600ng·hr/mL、ジクロフェナクナトリウム 6.0mg/kg 経口投与の AUC_{0-∞} は 5660ng·hr/mL であった。経口投与の用法を 8 時間ごと 3 回投与としてこれらのデータを基に計算し、1 回あたりの投与量を 4.4mg/kg（推定 AUC₀₋₂₄：12500ng·hr/mL）とした。平均体重から算出した HP-3150 の平均投与量はジクロフェナクナトリウムとして 94.6mg/kg であった。

成績：HP-3150 経皮投与では擬似投与と比べて潰瘍長径の総和に変化がみられなかった。一方、ジクロフェナクナトリウム経口投与では擬似投与と比べて潰瘍長径の総和が有意に増大した (図 2.6.2.3-1)。

図 2.6.2.3-1 HP-3150 及びジクロフェナクナトリウムの胃粘膜障害作用



潰瘍長径の総和は平均値 + 標準誤差 (n = 10) で示した

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

資料番号 4.2.1.2-1 の図 1 より作成

2.6.2.4 安全性薬理試験

該当する試験を実施しなかった。

2.6.2.5 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。

2.6.2.6 考察及び結論

痛みはその病態生理によって侵害受容性疼痛、神経障害性疼痛及び心理社会的疼痛に分類される¹¹⁾。がん患者の70～80%は癌の経過中に痛みを経験するとされているが、その種類や発生機序は様々である⁸⁾。がん疼痛で最も多いのは癌自体が引き起こす痛みであり、腫瘍の軟部組織浸潤、内臓転移、骨転移、神経圧迫・浸潤・破壊及び固形癌に随伴する炎症・炎症性浮腫などが原因となる⁸⁾。この痛みは侵害受容性疼痛に分類され、痛覚線維の侵害受容器が物理的な圧迫・伸展刺激及び化学的な炎症性刺激を受けることで発生する⁸⁾。

侵害受容性疼痛では、COX の作用によりアラキドン酸からプロスタグランジンが産生される¹²⁾。プロスタグランジン自体は疼痛を惹起しないが、発痛・起炎物質の末梢性侵害受容器における刺激閾値を低下させることにより痛みを増強させる¹²⁾。これらの過程において、NSAIDs は COX を阻害することによりプロスタグランジンの産生を抑制し、鎮痛作用を示す。ジクロフェナクナトリウムの経口投与はイースト炎症足疼痛、酢酸ライジング反応、アジュバント関節炎疼痛及びホルマリン足疼痛などの様々な炎症性疼痛モデル動物において鎮痛作用を示すことが報告されている¹³⁾⁻¹⁵⁾。

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、IC₅₀ はそれぞれ 0.26 及び 0.01 µmol/L であった³⁾。ジクロフェナクの COX-1 阻害活性は、本邦でがん疼痛の効能・効果を有するフルルビプロフェンアキセチルの代謝活性体であるフルルビプロフェン、同じくがん疼痛の効能・効果を有するケトプロフェンと同程度であった。また、WHO 方式がん疼痛治療法で使用される NSAIDs と比べた場合、ジクロフェナクの COX-1 阻害活性はイブプロフェン及びアスピリンよりも強く、インドメタシンと同程度であった。一方、ジクロフェナクの COX-2 阻害活性はこれらの NSAIDs に比べて強かった。COX-1 が生体保護的に働くのに対して、COX-2 は局所の炎症部位で発現が誘導され、炎症に関与するプロスタグランジンを産生することで主に痛みや炎症を増強する因子となる^{12),20)}。また、COX-2 は大腸癌、胃癌、肺癌及び乳癌等の癌組織において、その発現の増加が認められている²¹⁾。これらのことから、HP-3150 はがん疼痛に対して鎮痛作用及び抗炎症作用を示すと考えられる。

ヒトにおけるジクロフェナクの代謝物に関して、経口投与では 5 つの代謝物 (4'-OH DF、5-OH DF、3'-OH DF、4',5-OH DF 及び 3'-OH-4'-methoxy DF) が産生されることが報告されている¹⁷⁾。これらの代謝物はプロスタグランジン合成阻害活性がジクロフェナクより弱いこと、又はヒトにおける曝露量 (C_{max} 及び AUC_{0-∞}) が未変化体よりも低いことから、薬理作用への寄与は小さいと考えられた¹⁷⁾⁻¹⁹⁾。経皮投与は初回通過効果の影響を受けないことから、静脈内投与などと同様に代謝物の産生は経口投与に比べて少ないと考えられる²²⁾。ジクロフェナクナトリウムをラットに経皮投与した検討においても、血漿中の未変化体に対する代謝物の存在比は経口投与と比べて低かった (2.6.4.5.2 参照)。また、ジクロフェナクは皮膚代謝をほとんど受けないことから (2.6.4.5.6.1 参照)、HP-3150 は主に未変化体のジクロフェナクに基づく薬理作用を示すと考えられた。

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、本邦で広く使用されている 7 つの NSAIDs (ジクロフェナクナトリウム、エスフルビプロフェン、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) の鎮痛作用を評価した結果、いずれも 30 µg/body の足蹠皮下投与で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。

侵害受容性疼痛モデルを用いた HP-3150 の用量反応性検討において、HP-3150 の経皮投与は 3.2 mg/body の用量から有意な鎮痛作用を示し、12.9 mg/body まで用量依存的に疼痛閾値を上昇させた。同モデルを用いた HP-3150 の作用持続性検討において、HP-3150 6.4 mg/body の経皮投与は投与後 0.5 時間では疼痛閾値に変化を示さなかったが、投与後 8 及び 24 時間では疼痛閾値が上昇し、これら 2 時点の疼痛閾値は同程度であった。また、ラットに HP-3150 を経皮投与した薬物動態試験 (2.6.4.3.1.1 及び 2.6.4.3.1.2 参照) において、血漿中ジクロフェナク濃度は 3.2~12.9 mg/body の用量範囲で線形性があること、及び投与後 6~8 時間をピークに 24 時間まで持続的な推移を示すことが確認されており、上記の鎮痛作用は血漿中ジクロフェナク濃度あるいはその推移と一致していた。これらのことから、HP-3150 は血漿中ジクロフェナク濃度に基づき、用量依存的かつ持続的な鎮痛作用を示すと考えられた。臨床研究において、ジクロフェナクナトリウムは単独投与及びオピオイドとの併用投与により、がん疼痛に有効性を示すことが確認されている^{23),24)}。また、HP-3150 を用いた臨床試験において HP-3150 は 1 日 1 回投与で安定した血漿中ジクロフェナク濃

度推移を示すことが確認されており (2.7.2.3.2 参照)、HP-3150 はがん疼痛に対して 24 時間持続的な鎮痛作用を示すことが期待される。

NSAIDs は消化性潰瘍を惹起することが報告されており⁹⁾、本邦では NSAIDs 服用者で非服用者と比べて約 5 倍の消化管障害が発生している²⁰⁾。既承認のジクロフェナクナトリウム経口剤においても、最も頻度の高い副作用は消化器症状であり、重大な副作用として「出血性ショック又は穿孔を伴う消化管潰瘍」及び「消化管の狭窄・閉塞（消化管の潰瘍に伴い、狭窄・閉塞があらわれることがある）」が示されている²⁵⁾。また、本邦において NSAIDs は消化性潰瘍のうち主に胃潰瘍を惹起すると報告されている¹⁰⁾。そこで、ラットを用いて HP-3150 の胃粘膜障害作用を評価し、消化管への影響をジクロフェナクナトリウムの経口投与と比較した。その結果、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 でも胃粘膜障害を惹起せず、胃粘膜障害作用を示す用量は鎮痛用量より高いと考えられた。一方、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。経口投与で胃粘膜障害が認められた原因として、消化管への直接的な曝露の影響が考えられた。また、ジクロフェナクナトリウムを含む酸性 NSAIDs は胃内腔から吸収される際に粘膜細胞に蓄積することが知られている^{2),26)}。加えて、HP-3150 12.9mg/body を経皮投与したときのジクロフェナクの C_{max} が 752ng/mL であったのに対して、ジクロフェナクナトリウム 4.4mg/kg を経口投与したときのジクロフェナクの C_{max} は 5229ng/mL (6.0mg/kg 経口投与の C_{max} 7130ng/mL を基に比例計算) と推定された (2.6.4.3.1.1 及び 2.6.4.3.1.3 参照)。したがって、経口投与ではジクロフェナクが胃粘膜に蓄積することや C_{max} が高いことも胃粘膜障害に影響した可能性がある。これらのことから、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。

以上のことから、HP-3150 は用量依存的かつ持続的な鎮痛作用を示し、1 日 1 回投与でがん疼痛に対して有効であることが示唆された。経皮吸収型製剤である HP-3150 はがん疼痛の薬物治療に新たな選択肢を提供することが期待される。また、HP-3150 の有効成分であるジクロフェナクナトリウムは NSAIDs であることから消化器症状の副作用発現に十分に注意する必要があるものの、その副作用のリスクは経口剤に比べて低いと考えられた。

2.6.2.7 図表

本文中に記載した。

2.6.2.8 参考文献

- 1) Gan TJ. Diclofenac: an update on its mechanism of action and safety profile. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 1715-31.
- 2) 熊谷俊一, 小柴賢洋, 成宮 周, 田中千賀子. 第 IX 章 免疫・アレルギー・炎症薬理. 2. 抗炎症薬およびその関連薬. In: 田中千賀子, 加藤隆一, 編集. *NEW 薬理学*. 改訂第 6 版. 東京: 株式会社南江堂; 2012. p. 453-73.

- 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) 久光製薬株式会社: ナボルテープ 15mg 添付文書. 第 11 版, 2015.
- 5) Eisenberg E, Berkey CS, Carr DB, Mosteller F, Chalmers TC. Efficacy and safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs for cancer pain: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2756-65.
- 6) Schüchen RH, Mücke M, Marinova M, Kravchenko D, Häuser W, Radbruch L, et al. Systematic review and meta-analysis on non-opioid analgesics in palliative medicine. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018; 9: 1235-54.
- 7) 特定非営利活動法人 日本緩和医療学会 緩和医療ガイドライン委員会. がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2014 年版. 東京: 金原出版株式会社; 2015. p. 37-41.
- 8) 後閑 大, 加藤 実. 【がん疼痛管理に必要な知識】 がん疼痛の薬物療法 非ステロイド性鎮痛薬. *ペインクリニック* 2010; 31: S43-53.
- 9) Armstrong CP, Blower AL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and life threatening complications of peptic ulceration. *Gut* 1987; 28: 527-32.
- 10) 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）
- 11) 川股知之. 【がん疼痛管理に必要な知識】 がん疼痛の種類と発生機序. *ペインクリニック* 2010; 31: S14-25.
- 12) 後閑 大, 加藤 実. 【ペインクリニックで使用する薬の新展開】 非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）NSAIDs の新展開（特にコキシブ系薬物の新展開）. *ペインクリニック* 2010; 31: S243-53.
- 13) 藤津 隆, 佐藤幸夫, 越智武洋, 広井 純, 友井正明, 岡本正則ほか. ナブメトンの抗炎症、鎮痛・解熱作用. *基礎と臨床* 1990; 24: 5187-210.
- 14) 吉田益美, 三輪洋司, 大津尚子, 岩上尚子, 山口和政, 久木浩平ほか. ボルタレン錠の鎮痛・抗炎症・解熱作用. *薬理と治療* 1996; 24: 563-8.
- 15) Adibkia K, Mohajjel Nayebi A, Barzegar-Jalali M, Hosseinzadeh S, Ghanbarzadeh S, Shiva A. Comparison of the analgesic effect of diclofenac sodium-eudragit® RS100 solid dispersion and nanoparticles using formalin test in the rats. *Adv Pharm Bull* 2015; 5: 77-81.
- 16) Mikołajczak PŁ, Kędzia B, Ożarowski M, Kujawski R, Bogacz A, Bartkowiak-Wieczorek J, et al. Evaluation of anti-inflammatory and analgesic activities of extracts from herb of *Chelidonium majus* L. *Cent Eur J Immunol* 2015; 40: 400-10.
- 17) Faigle JW, Böttcher I, Godbillon J, Kriemler HP, Schlumpf E, Schneider W, et al. A new metabolite of diclofenac sodium in human plasma. *Xenobiotica* 1988; 18: 1191-7.
- 18) Menassé R, Hedwall PR, Kraetz J, Pericin C, Riesterer L, Sallmann A, et al. Pharmacological properties of diclofenac sodium and its metabolites. *Scand J Rheumatol Suppl* 1978; 22: 5-16.
- 19) 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.
- 20) 高田朋彦, 山下 哲, 洪 景都, 尾堂公彦, 井関雅子, 稲田英一ほか. 【NSAIDs とアセトアミノフェンの基礎と臨床】 NSAIDs の薬理 分類と特徴. *ペインクリニック* 2012; 33: 174-86.
- 21) 山田靖哉, 大平雅一, 平川弘聖. COX-2 と癌治療研究. *癌と化学療法* 2004; 31: 1147-51.

- 22) 加藤隆一. II 薬の投与部位からの吸収. In: 臨床薬物動態学—臨床薬理学・薬物療法の基礎として—. 第3版. 東京: 株式会社南江堂; 2003. p. 5-32.
- 23) Minotti V, Patoia L, Roila F, Basurto C, Tonato M, Pasqualucci V, et al. Double-blind evaluation of analgesic efficacy of orally administered diclofenac, nefopam, and acetylsalicylic acid (ASA) plus codeine in chronic cancer pain. Pain 1989; 36: 177-83.
- 24) Björkman R, Ullman A, Hedner J. Morphine-sparing effect of diclofenac in cancer pain. Eur J Clin Pharmacol 1993; 44: 1-5.
- 25) ノバルティスファーマ株式会社: ボルタレン錠 25mg 添付文書. 第16版, 2016.
- 26) Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. N Engl J Med 1999; 340: 1888-99.

ジクトルテープ 75mg

2. 6. 3

薬理試験概要表

久光製薬株式会社

目次

2.6.3	薬理試験概要表	2
2.6.3.1	薬理試験：一覧表	2
2.6.3.2	効力を裏付ける試験	3
2.6.3.3	副次的薬理試験	7
2.6.3.4	安全性薬理試験	8
2.6.3.5	薬力学的薬物相互作用試験	9

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験：一覧表

被験物質：ジクロフェナクナトリウム

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	CTD 記載箇所
					資料番号
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-1	ラット／SD	皮下 (足蹠)	久光製薬 ^{a)}	HP-3150/PML/0625	4.2.1.1-1
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-2	ラット／SD	皮下 (足蹠)	久光製薬 ^{a)}	HP-3150/PML/0627	4.2.1.1-2
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	ラット／SD	経皮	久光製薬 ^{a)}	HP-3150/PML/0412	4.2.1.1-3
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	ラット／SD	経皮 経口	久光製薬 ^{a)}	HP-3150/PML/0122	4.2.1.1-4
副次的薬理試験					
ラットを用いた胃粘膜障害作用評価	ラット／SD	経皮 経口	久光製薬 ^{a)}	HP-3150/PML/0218	4.2.1.2-1

a：久光製薬株式会社 筑波研究所

2.6.3.2 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-1

被験物質：ジクロフェナクナトリウム

CTD 記載箇所：4.2.1.1-1

試験番号：HP-3150/PML/0625

被験物質	用量		投与方法	評価時間 (hr)	例数	疼痛閾値 (mmHg)	効力比 (%)
	µg/body	µg/body (フリー体 として)					
対照	-	-	皮下 (足蹠)	3	20	19.4 ± 1.0	-
ジクロフェナクナトリウム	32.2	30.0		3	20	38.1 ± 1.8*	100.0
エスフルルビプロフェン	30.0	30.0		3	20	32.6 ± 1.5*	70.6
ロキソプロフェンナトリウム	32.7	30.0		3	20	28.6 ± 1.8*	49.2
ケトプロフェン	30.0	30.0		3	20	36.4 ± 1.9*	90.9

- ・ 5 週齢の SD 系雄性ラットを用いた。
- ・ 右後肢に起炎剤（20w/w%イースト懸濁液）を足蹠皮下投与（0.1mL/body）し、起炎剤投与後 3 時間に圧刺激に対する逃避反応を指標に疼痛閾値を測定した。
- ・ 各 NSAIDs は起炎剤と同時に右後肢に足蹠皮下投与（0.1mL/body）した。
- ・ 対照には 40v/v% DMSO/PBS 溶液を投与した。
- ・ 疼痛閾値は平均値 ± 標準誤差を示す。
- ・ 効力比は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を示す。
- ・ *：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 の鎮痛作用評価-2

被験物質：ジクロフェナクナトリウム

CTD 記載箇所：4.2.1.1-2

試験番号：HP-3150/PML/0627

被験物質	用量		投与方法	評価時間 (hr)	例数	疼痛閾値 (mmHg)	効力比 (%)
	µg/body	µg/body (フリー体 として)					
対照	-	-	皮下 (足蹠)	3	20	19.7 ± 0.8	-
ジクロフェナクナトリウム	32.2	30.0		3	20	37.0 ± 2.0*	100.0
セレコキシブ	30.0	30.0		3	20	29.6 ± 1.9*	57.2
フルルビプロフェン	30.0	30.0		3	20	30.1 ± 1.5*	60.1
インドメタシン	30.0	30.0		3	20	23.1 ± 1.1*	19.7

- ・ 5 週齢の SD 系雄性ラットを用いた。
- ・ 右後肢に起炎剤（20w/w%イースト懸濁液）を足蹠皮下投与（0.1mL/body）し、起炎剤投与後 3 時間に圧刺激に対する逃避反応を指標に疼痛閾値を測定した。
- ・ 各 NSAIDs は起炎剤と同時に右後肢に足蹠皮下投与（0.1mL/body）した。
- ・ 対照には 40v/v% DMSO/PBS 溶液を投与した。
- ・ 疼痛閾値は平均値 ± 標準誤差を示す。
- ・ 効力比は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を示す。
- ・ *：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 HP-3150 の用量反応性評価

被験物質：ジクロフェナクナトリウム

CTD 記載箇所：4.2.1.1-3

試験番号：HP-3150/PML/0412

被験物質	用量		投与方法	評価時間 (hr)	例数	疼痛閾値 (mmHg)
	mg/body	mg/kg (換算値)				
擬似投与	-	0	-	8	15	17.5 ± 0.8
HP-3150	3.2	24.0	経皮	8	15	23.1 ± 1.1*
	6.4	48.3		8	15	29.1 ± 1.4**
	12.9	95.8		8	15	31.5 ± 1.8**
既承認ジクロフェナク ナトリウム局所性製剤	2.6	19.3		8	15	19.7 ± 1.3

- ・ 5 週齢の SD 系雄性ラットを用いた。
- ・ 右後肢に起炎剤（20w/w%イースト懸濁液）を足蹠皮下投与（0.1mL/body）し、起炎剤投与後 4 時間に圧刺激に対する逃避反応を指標に疼痛閾値を測定した。
- ・ HP-3150 及び既承認ジクロフェナクナトリウム局所性製剤はラットの背部皮膚に 8 時間経皮投与した。
- ・ 擬似投与には保定操作を 8 時間行った。
- ・ 疼痛閾値は平均値 ± 標準誤差を示す。
- ・ *, ** : $p < 0.05$, $p < 0.01$ vs 擬似投与 (Dunnett type 多重比較検定)

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

被験物質：ジクロフェナクナトリウム

CTD 記載箇所：4.2.1.1-4

試験番号：HP-3150/PML/0122

被験物質	用量		投与方法	評価時間 (hr)	例数	疼痛閾値 (mmHg)
	mg/body	mg/kg (換算値)				
経皮擬似投与	-	0	-	24	15	16.9 ± 0.9
HP-3150	6.4	48.7	経皮	0.5	15	19.5 ± 0.8
		48.3		8	15	30.1 ± 2.2**
		48.1		24	15	29.0 ± 2.6**
経口擬似投与	0mg/kg		-	4	15	18.6 ± 1.3
ジクロフェナクナトリウム	10mg/kg		経口	4	15	27.1 ± 1.3##

- ・ 5 週齢の SD 系雄性ラットを用いた。
- ・ 右後肢に起炎剤（20w/w%イースト懸濁液）を足蹠皮下投与（0.1mL/body）し、起炎剤投与後 4 時間に圧刺激に対する逃避反応を指標に疼痛閾値を測定した。
- ・ HP-3150 はラットの背部皮膚に 0.5、8 又は 24 時間経皮投与した。
- ・ ジクロフェナクナトリウム 10mg/kg は疼痛閾値測定の前 4 時間前に経口投与した。
- ・ 経皮擬似投与には保定操作を 24 時間行った。
- ・ 経口擬似投与には疼痛閾値測定の前 4 時間前に注射用水を経口投与した。
- ・ 疼痛閾値は平均値 ± 標準誤差を示す。
- ・ ** : p < 0.01 vs 経皮擬似投与 (Dunnett type 多重比較検定)
- ・ ## : p < 0.01 vs 経口擬似投与 (Student の t 検定)

2.6.3.3 副次的薬理試験

ラットを用いた胃粘膜障害作用評価

被験物質：ジクロフェナクナトリウム

CTD 記載箇所：4.2.1.2-1

試験番号：HP-3150/PML/0218

被験物質	用量		投与方法	評価時間 (hr)	例数	潰瘍長径の総和 (mm)
	mg/body	mg/kg (換算値)				
擬似投与	-	0	-	24	10	0.38 ± 0.13
HP-3150	12.9	94.6	経皮	24	10	0.79 ± 0.28
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)		経口	24	10	13.41 ± 5.66**

- ・ 5 週齢の SD 系雄性ラットを用いた。
- ・ 胃粘膜に認められた潰瘍の長径 (mm) の総和を個体ごとに算出した。
- ・ HP-3150 はラットの背部皮膚に 24 時間経皮投与し、注射用水を 8 時間ごとに 3 回経口投与した。投与開始後 24 時間に胃を摘出した。
- ・ ジクロフェナクナトリウムは 4.4mg/kg を 8 時間ごとに 3 回経口投与し、経皮投与の保定操作を 24 時間行った。初回投与後 24 時間に胃を摘出した。
- ・ 擬似投与は注射用水を 8 時間ごとに 3 回経口投与し、経皮投与の保定操作を 24 時間行った。初回投与後 24 時間に胃を摘出した。
- ・ 潰瘍長径の総和は平均値 ± 標準誤差を示す。
- ・ ** : $p < 0.01$ vs 擬似投与 (Dunnett type 多重比較検定)

2.6.3.4 安全性薬理試験

該当する試験を実施しなかった。

2.6.3.5 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。