ジクトルテープ 75mg

2.6.4

薬物動態試験の概要文

久光製薬株式会社

目次

2.6.4 動態試験の概要文 5
2.6.4.1 まとめ 5
2.6.4.1.1 薬物動態試験の概略 5
2.6.4.1.2 吸収 6
2.6.4.1.3 分布 7
2.6.4.1.4 代謝 7
2.6.4.1.5 排泄 8
2.6.4.1.6 薬物動態学的薬物相互作用 8
2.6.4.2 分析法 9
2.6.4.2.1 標識化合物 9
2.6.4.2.2 非標識化合物 9
2.6.4.3 吸収 10
2.6.4.3.1 単回投与 10
2.6.4.3.2 反復投与 13
2.6.4.4 分布 17
2.6.4.4.1 組織分布試験 17
2.6.4.4.2 蛋白結合 20
2.6.4.4.3 血球中への移行 20
2.6.4.4.4 胎盤通過性試験（公表文献） 20
2.6.4.5 代謝 21
2.6.4.5.1 推定代謝経路（公表文献） 21
2.6.4.5.2 血漿中代謝物 23
2.6.4.5.3 尿中代謝物 23
2.6.4.5.4 胆汁中代謝物（公表文献） 24
2.6.4.5.5 組織中代謝物 24
2.6.4.5.6 *In vitro* 代謝試験 25
2.6.4.5.7 酵素誘導及び阻害 26
2.6.4.6 排泄 26
2.6.4.6.1 尿糞中排泄 26
2.6.4.6.2 胆汁中排泄（公表文献） 27
2.6.4.6.3 乳汁中排泄（公表文献） 28
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 28
2.6.4.7.1 血漿蛋白結合への相互作用（公表文献） 28
2.6.4.7.2 代謝酵素への相互作用（公表文献） 28
2.6.4.7.3 トランスポーターを介した薬物相互作用（公表文献） 29
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 29
2.6.4.9 考察及び結論 30

2.6.4.10 図表 33
2.6.4.11 参考文献 34

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-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
AUC_{0-t}	0～t 時間までの血中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	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
CL/F	静脈内投与以外の投与経路における見かけのクリアランス
C_{max}	単回又は反復投与時における最高血中濃度
CYP	cytochrome P450：チトクローム P450
ESI	electrospray ionization：エレクトロスプレーイオン化
HPLC	high performance liquid chromatography：高速液体クロマトグラフィー
IC_{50}	50% inhibitory concentration：50%阻害濃度
Ki	inhibition constant 阻害定数
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
MDCK-II 細胞	Madin-Darby canine kidney cell：イヌ腎臓尿細管上皮細胞由来細胞
MRM	multiple reaction monitoring：多重反応モニタリング
MRP	multidrug resistence-associated protein：多剤耐性関連蛋白質
NADPH	nicotinamide adenine dinucleotide phosphate：ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
OAT	organic anion transporter：有機アニオントランスポーター

略号	省略していない表現又は定義
OCT	organic cation transporter：有機カチオントランスポーター
PAH	para-aminohippuric acid：パラアミノ馬尿酸
$PGF_{2\alpha}$	prostaglandin $F_{2\alpha}$：プロスタグランジン $F_{2\alpha}$
P-gp	P-glycoprotein：P-糖蛋白質
PK	pharmacokinetics：薬物動態
SLC	solute carrier：溶質輸送体
$t_{1/2}$	log 濃度-時間曲線における終末相の傾き（kel）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
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
UDP	uridine diphosphate：ウリジン二リン酸
UGT	UDP-glucuronosyltransferase：UDP-グルクロン酸転移酵素
Vd/F	静脈内投与以外の投与経路における見かけの分布容積

2.6.4 動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

2.6.4.1.1 薬物動態試験の概略

ジクロフェナクナトリウムの非臨床薬物動態試験は、薬理試験又は毒性試験に使用したラット及びミニブタにて実施した。HP-3150 は経皮吸収型製剤（テープ剤）であることから、試験は経皮投与を主体として実施した。

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 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（表 2.6.4.1-1）、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。その他の試験項目は公表文献から評価した。

HP-3150 の臨床用法は 1 日 1 回としているため投与は 24 時間貼付とした。なお、投与はジクロフェナクナトリウムとして個体（mg/body）又は体重あたり（mg/kg）の用量で行い、各試験の平均投与量を表 2.6.4.1-2 に示した。

表 2.6.4.1-1　各製剤におけるジクロフェナクナトリウムの含量

	薬物濃度 (%)	薬物含量 (mg/cm^2)
HP-3150	[redacted]	1.07
HP-3150B		
HDT-501 a)	[redacted]	[redacted]

a：開発中止製剤

表 2.6.4.1-2　薬物動態試験におけるジクロフェナクナトリウムの平均投与量

試験の種類		動物種	投与経路 ・投与期間	投与量
吸収	PK 試験	雄 ラット	経皮 経口 ・単回	経皮（健常皮膚）： 4.3mg/4cm^2/body (28.2mg/kg) 経皮（健常皮膚）：12.9mg/12cm^2/body (85.6mg/kg) 経皮（損傷皮膚）： 4.3mg/4cm^2/body (27.7mg/kg) 経口：1.5、6.0mg/kg
		雄 ラット	経皮 ・単回	経皮（健常皮膚）：3.2mg/3cm^2/body (18.8mg/kg) 6.4mg/6cm^2/body (37.5mg/kg) 12.9mg/12cm^2/body (75.9mg/kg)
		雄 ラット	経皮 ・単回 a)	健常皮膚：2.74mg/[redacted]cm^2/body (15.0mg/kg) 損傷皮膚：2.74mg/[redacted]cm^2/body (14.8mg/kg)
	TK 試験	雌雄 ミニブタ	経皮 ・2 週間 b)	75mg/70cm^2/body/day (雄 5.91～6.76mg/kg/day、雌 5.71～6.39mg/kg/day) 150mg/140cm^2/body/day (雄 12.4～14.0mg/kg/day、雌 11.3～12.5mg/kg/day) 300mg/280cm^2/body/day (雄 25.4～28.3mg/kg/day、雌 25.2～27.7mg/kg/day)

表 2.6.4.1-2　薬物動態試験におけるジクロフェナクナトリウムの平均投与量（続き）

試験の種類		動物種	投与経路 ・投与期間	投与量
吸収	TK 試験	雌雄 ミニブタ	経皮 ・13 週間	37.5mg/35cm^2/body/day (雄 2.11～4.60mg/kg/day、雌 2.40～4.50mg/kg/day) 75mg/70cm^2/body/day (雄 4.65～9.17mg/kg/day、雌 4.84～9.11mg/kg/day) 150mg/140cm^2/body/day (雄 8.17～18.0mg/kg/day、雌 8.54～18.6mg/kg/day)
		雌雄 ミニブタ	経皮・4 及び 13 週間	107mg/100cm^2/body/day 4 週　(雄 8.82～12.0mg/kg/day、雌 8.90～12.5mg/kg/day) 13 週 (雄 6.10～12.9mg/kg/day、雌 6.11～12.8mg/kg/day)
		雌雄 ミニブタ	経皮 ・39 週間	85.7mg/80cm^2/body/day (雄 2.47～8.62mg/kg/day、雌 2.47～8.27mg/kg/day)
分布	組織 分布	雄 ラット	経皮 ・単回 a)	健常皮膚：2.74mg/[redacted]cm^2/body (14.5mg/kg) 損傷皮膚：2.74mg/[redacted]cm^2/body (15.0mg/kg)
		雄 ラット	経皮 ・反復 a)	0.69mg/[redacted]cm^2/body/day (3.37mg/kg/day)
代謝	血漿 腎臓 尿	雄 ラット	経皮 ・単回 a)	2.74mg/[redacted]cm^2/body (14.5～15.0mg/kg)
排泄	尿 糞	雄 ラット	経皮 ・単回 a)	健常皮膚：2.74mg/[redacted]cm^2/body (15.0mg/kg) 損傷皮膚：2.74mg/[redacted]cm^2/body (14.8mg/kg)

a：[^{14}C]HDT-501

b：HP-3150B

2.6.4.1.2 吸収

HP-3150 をラットの健常皮膚に単回投与したときの血漿中ジクロフェナク濃度は、投与後 7.2 時間までに C_{max} を示し、製剤剥離後は $t_{1/2}$ 2.78～3.47 時間で消失した。一方、角層を剥離した皮膚（損傷皮膚）のラットに単回投与したとき、t_{max} は 1.0 時間に短縮し $t_{1/2}$ 2.19 時間で消失した。損傷皮膚ラットへの投与は健常皮膚ラットに比べ、血漿中濃度は急峻な立ち上がりを示し、C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 6.4 及び 3.2 倍に増加したが、製剤剥離後の $t_{1/2}$ は同程度であった。また、HP-3150 をラットに各用量で単回経皮投与したとき、投与後 8 時間における血漿中ジクロフェナク濃度は、用量に比例して増加した。

[^{14}C]HDT-501 をラットの健常皮膚に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} を示し、製剤剥離後は $t_{1/2}$ 10 時間で消失した。一方、損傷皮膚ラットに投与したときは、t_{max} は 1.4 時間に短縮し、$t_{1/2}$ 8.9 時間で消失した。損傷皮膚ラットは健常皮膚ラットに比べ、血液中放射能濃度は急峻な立ち上がりを示し、C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 3.5 及び 2.2 倍に増加したが、製剤剥離後の $t_{1/2}$ は同程度であった。

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。

2.6.4.1.3 分布

[^{14}C]HDT-501 を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は投与後 12 時間、血漿、血液及び腎臓は投与後 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は同程度であった。

[^{14}C]HDT-501 をラットの健常皮膚に 10 日間反復経皮投与したとき、血漿中放射能濃度は投与回数に伴う上昇は認められなかった。投与部位皮膚の放射能濃度は投与 1 日目の 1.81 倍まで増加し、投与終了後の放射能濃度は速やかに減少した。

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 [1)]。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、血漿蛋白と 99.5%結合し、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 [2)]。

[^{14}C]HDT-501 をラットに経皮投与したときの血液／血漿中放射能濃度比は 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経口投与したとき、胎児中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 [3)]。

2.6.4.1.4 代謝

[^{14}C]HDT-501 をラットに経皮投与したとき、血漿及び腎臓中には 5-OH DF、尿中には 3’-OH DF 及び 4’-OH DF の硫酸抱合体が主な代謝物として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抱合体、ヒトでは 4’-OH DF の抱合体が主代謝物として存在し、種差が認められることが報告されている [1),4)-7)]。

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いる [8)]。

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 [9)-11)]、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 [12)]。

ジクロフェナクは CYP2C9 への時間依存的な阻害作用を有せず、CYP3A4 への阻害作用は認められるものの、Ki 値は 1mmol/L 以上と報告されている [13),14)]。

各代謝物の薬理学的活性（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 [15),16)]。

2.6.4.1.5 排泄

[^{14}C]HDT-501 を健常皮膚ラットに経皮投与したとき、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経皮投与したときは、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。

[^{14}C]ジクロフェナクナトリウムを授乳ラットに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 [3)]。

2.6.4.1.6 薬物動態学的薬物相互作用

In vitro 試験において、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かったが、サリチル酸及びアセチルサリチル酸により蛋白結合率が低下したことが報告されている [17),18)]。

ヒトにおいて、ジクロフェナクとアセチルサリチル酸と併用した場合、アセチルサリチル酸はジクロフェナク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と報告されている [17)-19)]。また、ジクロフェナクとボリコナゾールを併用した場合、ボリコナゾールは CYP2C9、CYP3A4 及び CYP2C19 の代謝活性を阻害し、ジクロフェナクの曝露を増加させることが報告されている [20)]。

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や、種々のトランスポーターの典型基質の輸送に対するジクロフェナクの阻害作用を検討した結果、OAT1 及び OAT3 に比較的高い阻害作用を示し、BCRP、OAT2 及び OAT4 に対して弱い阻害作用を示したことが報告されている [21)-23)]。

2.6.4.2 分析法

2.6.4.2.1 標識化合物

(1) 被験物質

放射性標識化合物は HDT-501 開発時に[redacted]で合成された[^{14}C]ジクロフェナクナトリウムを試験に用いた。化学構造及び標識位置を図 2.6.4.2-1 に示し、[^{14}C]HDT-501 中の[^{14}C]ジクロフェナクナトリウムの比放射能及び放射化学的純度を表 2.6.4.2-1 に示した。標識化合物を含有した経皮吸収型製剤（[^{14}C]HDT-501）については久光製薬株式会社担当者が調製した。なお、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。

図 2.6.4.2-1 [^{14}C]ジクロフェナクナトリウムの化学構造と標識位置（*）

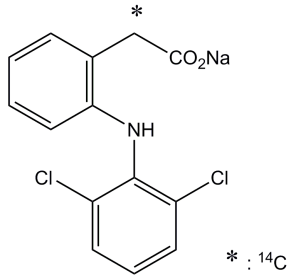


表 2.6.4.2-1 [^{14}C]HDT-501 中の[^{14}C]ジクロフェナクナトリウムの比放射能及び放射化学的純度（HPLC）

ロット番号	比放射能	放射化学的純度
[redacted]02H	0.450MBq/mg	95%
[redacted]03H	0.210MBq/mg	98%

(2) 放射能測定法

標識被験物質の純度検定には高速液体クロマトグラフィー放射能連続検出器を用いた。なお、検出限界はバックグラウンド値の 2 倍とした。試料中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た。計数効率の補正は外部標準線源法により行った。検出限界はバックグラウンド値の 2 倍とした。代謝物の定量は TLC で分離させた後、バイオイメージングアナライザーにより行った。

2.6.4.2.2 非標識化合物

(1) 被験物質

試験に用いたジクロフェナクナトリウム及び代謝物は購入品又は外部委託合成品を用いた。

(2) 定量分析法

資料番号：4.2.2.1-1、4.2.2.1-2、4.2.2.1-3、4.2.2.1-4　概要表：2.6.5.2

ラット及びミニブタの血漿中ジクロフェナク濃度は、固相抽出による前処理後 LC/MS/MS で定量した。イオン化は ESI 法（Positive）、検出は MRM 法で行った。また、内標準物質には重水素標識ジクロフェナク（ジクロフェナク-d_4）を用いた。

ラット血漿中ジクロフェナク濃度定量法のバリデーションのために、選択性、検量線の直線性、分析単位内及び分析単位間再現性における真度及び精度並びに血漿中ジクロフェナクの安定性を評価した。その結果、定量に影響を与える妨害ピークは認められず、本定量法は以下の基準：(1) 検量線の設定濃度からの乖離；±15%以内（定量下限は±20%以内）、(2) 分析単位内及び分析単位間再現性における真度；±15%以内（定量下限は±20%以内）、(3) 分析単位内及び分析単位間再現性における精度；15%以内（定量下限は 20%以内）を満たすことを確認した。また、ジクロフェナクは血漿中において、凍結保存下（-20°C 及び-80°C）で 91 日間安定であり、凍結及び融解を 5 回繰り返しても安定であった。本定量法によるジクロフェナクの定量下限濃度は 0.1ng/mL であった。

ミニブタ血漿中ジクロフェナク濃度定量法のバリデーションのために、選択性、検量線の直線性、分析単位内及び分析単位間再現性における真度及び精度並びにジクロフェナクの安定性を評価した。その結果、定量に影響を与える妨害ピークは認められず、本定量法は以下の基準：(1) 検量線の設定濃度からの乖離；±15%以内（定量下限は±20%以内）、検量線の決定係数；r^2 = 0.985 以上、(2) 分析単位内及び分析単位間再現性における真度；±15%以内（定量下限は±20%以内）、(3) 分析単位内及び分析単位間再現性における精度；15%以内（定量下限は 20%以内）を満たすことを確認した。また、ジクロフェナクは血漿中において、凍結保存下（-70°C）で 151 日間安定であり、凍結及び融解を 5 回繰り返しても安定であった。本定量法によるジクロフェナクの定量下限濃度は 1.0ng/mL であった。

2.6.4.3 吸収

2.6.4.3.1 単回投与

2.6.4.3.1.1 ラット経皮投与後の血漿中濃度

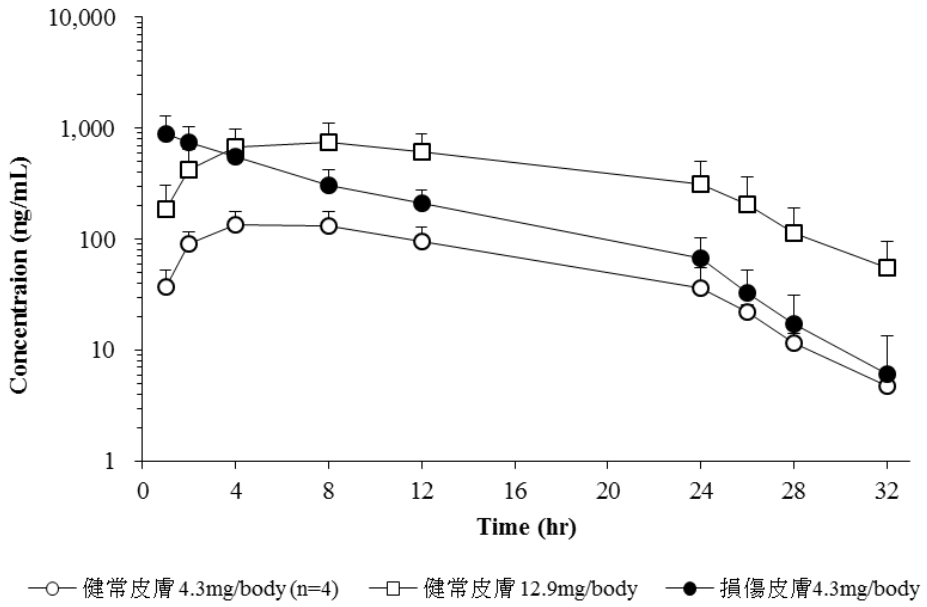
資料番号：4.2.2.2-1　概要表：2.6.5.3.1

HP-3150 を SD 系雄性ラットの背部の健常皮膚に 4.3 及び 12.9mg/body（平均投与量：28.2 及び 85.6mg/kg）、並びにテープストリッピング法により角質層を剥離させた背部皮膚（損傷皮膚）に 4.3mg/body（平均投与量：27.7mg/kg）の用量で単回投与したときのジクロフェナクの血漿中濃度推移を図 2.6.4.3-1、薬物動態パラメータを表 2.6.4.3-1 に示した。

健常皮膚ラットに投与したときの血漿中ジクロフェナク濃度は、緩やかな立ち上がりを示し、投与（貼付）中は血漿中濃度の維持が認められた。4.3mg/body 投与群は投与後 6.0 時間（t_{max}）に C_{max} 141ng/mL に達した。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 投与群は t_{max} 7.2 時間に C_{max} 752ng/mL に達し、$t_{1/2}$ 3.47 時間及び $AUC_{0-\infty}$ 14100ng· hr/mL であった。

損傷皮膚ラットに投与したとき、血漿中濃度は急峻な立ち上がりを示し、投与後 1.0 時間に C_{max} 896ng/mL に達した。製剤剥離後の $t_{1/2}$ は 2.19 時間、$AUC_{0-\infty}$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。

図 2.6.4.3-1　HP-3150 をラットに単回経皮投与したときの血漿中ジクロフェナク濃度推移



平均値 ＋ 標準偏差，n = 5
資料番号 4.2.2.2-1 の Figure 1 より作成

表 2.6.4.3-1　HP-3150 をラットに単回経皮投与したときの薬物動態パラメータ

パラメータ ＼ 投与経路		健常皮膚		損傷皮膚
投与量	(mg/body)	4.3 [a)]	12.9	4.3
	(mg/kg)	28.2	85.6	27.7
C_{max}	(ng/mL)	141 ± 39.9	752 ± 358	896 ± 384
t_{max}	(hr)	6.0 ± 2.3	7.2 ± 1.8	1.0 ± 0.0
$t_{1/2}$	(hr)	2.78 ± 0.383	3.47 ± 1.29	2.19 ± 0.737
AUC_{0-24}	(ng·hr/mL)	2100 ± 718	12600 ± 6190	6980 ± 2450
AUC_{0-t}	(ng·hr/mL)	2230 ± 749	13800 ± 7000	7180 ± 2530
$AUC_{0-\infty}$	(ng·hr/mL)	2250 ± 749	14100 ± 7190	7200 ± 2540
CL/F	(L/hr/kg)	12.6 ± 3.66	7.18 ± 4.40	4.06 ± 1.76
Vd/F	(L/kg)	51.5 ± 21.2	33.7 ± 16.5	12.2 ± 4.66

平均値 ± 標準偏差，n = 5
a：n = 4
資料番号 4.2.2.2-1 の Text Table 2-3 より作成

2.6.4.3.1.2　ラット経皮投与後の血漿中濃度

資料番号：4.2.2.2-2　概要表：2.6.5.3.2

HP-3150 を SD 系雄性ラットの背部の健常皮膚に 3.2、6.4 及び 12.9mg/body（平均投与量：18.8、37.5 及び 75.9mg/kg）、並びに薬理試験の用量反応性評価において（2.6.2.2.2 参照）、比較対照として用いた既承認ジクロフェナクナトリウム局所皮膚適用製剤を 2.6mg/body（平均投与量：15.2mg/kg）の用量で単回投与（8 時間貼付）したときの血漿ジクロフェナク濃度を測定した。

投与後 8 時間の血漿中ジクロフェナク濃度は、HP-3150 群は低用量からそれぞれ 150、365 及び 570ng/mL を示し、血漿中ジクロフェナク濃度は用量に比例して増加した。一方、局所皮膚適用製剤の血漿中ジクロフェナク濃度は 246ng/mL であった。

2.6.4.3.1.3 ラット経口投与後の血漿中濃度

資料番号：4.2.2.2-1　概要表：2.6.5.3-1、2.6.5.3.3

ジクロフェナクナトリウムを SD 系雄性ラットに 1.5 及び 6.0mg/kg の用量で単回経口投与したときの薬物動態パラメータを表 2.6.4.3-2 に示した。

ジクロフェナクの吸収は速やかであり 2 用量とも t_{max} は 0.1 時間であった。1.5mg/kg 投与群の C_{max} は 1850ng/mL、$AUC_{0-\infty}$は 1370ng·hr/mL であった。6.0mg/kg 投与群の C_{max} は 7130ng/mL、$AUC_{0-\infty}$ 5660ng·hr/mL であり、用量に比例して曝露は増加した。

経口投与に対する HP-3150 の相対的 BA は 17.5%であり、HP-3150 85.6mg/kg 投与時のジクロフェナクの曝露に相当するジクロフェナクナトリウムの経口投与量は 14.9mg/kg と推定された。

表 2.6.4.3-2　ジクロフェナクナトリウムをラットに単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

パラメータ ＼ 投与経路		経口投与		経皮投与
投与量	(mg/kg)	1.5	6.0	85.6
	(mg/body)	―	―	12.9
C_{max}	(ng/mL)	1850 ± 541	7130 ± 2410	752 ± 358
t_{max}	(hr)	0.1 ± 0.0	0.1 ± 0.0	7.2 ± 1.8
$t_{1/2}$	(hr)	2.05 ± 0.462	1.62 ± 0.294	3.47 ± 1.29
AUC_{0-24}	(ng·hr/mL)	N.A.	N.A.	12600 ± 6190
AUC_{0-t}	(ng·hr/mL)	1340 ± 192	5580 ± 222	13800 ± 7000
$AUC_{0-\infty}$	(ng·hr/mL)	1370 ± 188	5660 ± 253	14100 ± 7190
CL/F	(L/hr/kg)	1.04 ± 0.130	0.989 ± 0.0458	7.18 ± 4.40
Vd/F	(L/kg)	3.09 ± 0.876	2.30 ± 0.355	33.7 ± 16.5
相対的 BA [a)]	(%)	―	―	17.5

平均値 ± 標準偏差，n = 5

a：$[(AUC_{HP-3150} / Dose_{HP-3150}) / (AUC_{p.o.} / Dose_{p.o.})] \times 100$（経口は 6mg/kg 投与時のデータを使用）

N.A.：該当しない

資料番号 4.2.2.2-1 の Text Table 2-3 より作成

2.6.4.3.1.4 ラット経皮投与後の血液中濃度

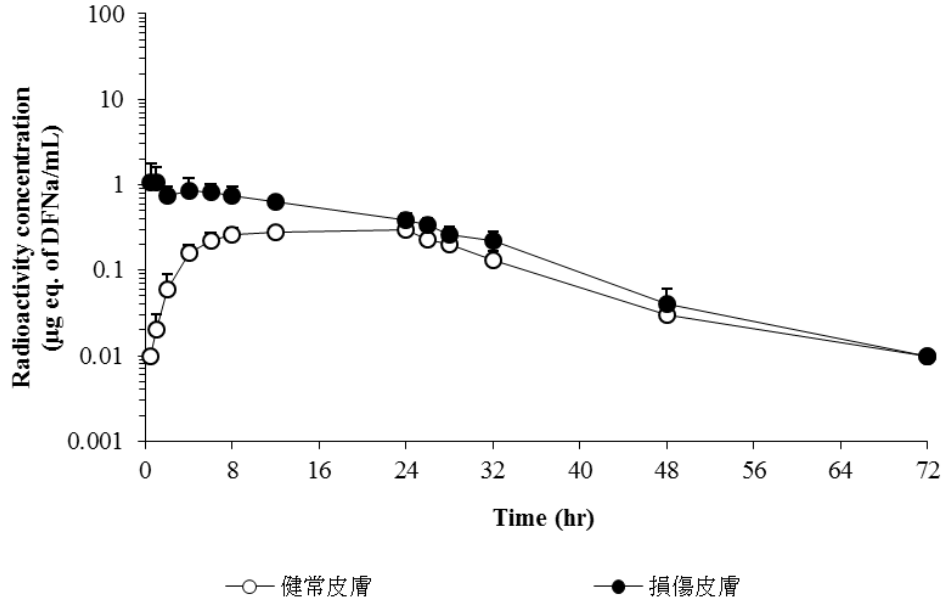
資料番号：4.2.2.2-3　概要表：2.6.5.3.4

[^{14}C]HDT-501 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：15.0mg/kg）及び損傷皮膚のラットに同用量（平均投与量：14.8mg/kg）で単回投与したときの血液中濃度推移を図 2.6.4.3-2、薬物動態パラメータを表 2.6.4.3-3 に示した。

健常皮膚ラットに投与したときの血液中放射能濃度は、緩やかな立ち上がりを示し、投与中は放射能濃度の維持が認められた。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、損傷皮膚ラットに投与したとき、血液中放射能濃度は急峻な立ち上がりを示し、t_{max} 1.4 時間に C_{max} 1.27μg eq./mL に達した。製剤剥離後の $t_{1/2}$ は 8.9 時間、$AUC_{0-\infty}$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。

図 2.6.4.3-2 [^{14}C]HDT-501 をラットに単回経皮投与したときの血液中放射能濃度推移



平均値 ＋ 標準偏差，n = 5
資料番号 4.2.2.2-2 の Fig. Exp.3 より作成

表 2.6.4.3-3 [^{14}C]HDT-501 をラットに単回経皮投与したときの血液中放射能濃度の薬物動態パラメータ

パラメータ ＼ 投与条件		健常皮膚	損傷皮膚
投与量	(mg/body)	2.74	
	(mg/kg)	15.0	14.8
C_{max}	(μg eq./mL)	0.36 ± 0.10	1.27 ± 0.58
t_{max}	(hr)	16 ± 7	1.4 ± 1.5
$t_{1/2}$	(hr)	10 ± 1	8.9 ± 0.5
AUC_{0-72}	(μg eq.·hr/mL)	9.08 ± 2.07	20.4 ± 4.4
$AUC_{0-\infty}$	(μg eq.·hr/mL)	9.22 ± 2.05	20.5 ± 4.4

平均値 ± 標準偏差，n = 5
資料番号 4.2.2.2-3 の Table Exp.3 より作成

2.6.4.3.2 反復投与

2.6.4.3.2.1 ミニブタ反復経皮投与後の血漿中濃度

資料番号：4.2.3.7.7-3（参考資料）、4.2.3.2-1、4.2.3.6-2、4.2.3.6-3
概要表：2.6.5.4.1、2.6.5.4.2、2.6.5.4.3、2.6.5.4.4

HP-3150B 又は HP-3150 を Göttingen 系雌雄ミニブタの背部皮膚に反復投与（1 日 1 回 24 時間投与）したときの薬物動態パラメータを表 2.6.4.3-4、表 2.6.4.3-5、表 2.6.4.3-6 及び表 2.6.4.3-7 に示した。

HP-3150B を 75、150 及び 300mg/body/day で 2 週間反復経皮投与したとき、ジクロフェナクの曝露（C_{max} 及び AUC_{0-24}）は雄より雌で高い値を示した（1.7～7.0 倍）。ジクロフェナクの曝露には個体間差が認められたことから、製剤から放出された薬物量（放出率）あたりの曝露にてジクロフェナクの吸収を評価した。なお、放出率は投与後 24 時間に剥離回収した HP-3150B に残存した薬物量から算出した。放出率あたりに補正されたジクロフェナクの曝露は、いずれの投与日も用量におおむね比例して増加した。投与 7 日目の曝露は、投与 1 日目に比べて 2.7～5.8 倍、投与 14 日目では 2.1～6.2 倍に増加した。投与 14 日日の曝露は、投与 7 日目に比べて 0.7～1.1 倍と同程度であったことから、HP-3150 をミニブタに反復経皮投与したとき、投与 7 日目までに血漿中ジクロフェナク濃度は定常状態に達すると考えられた。

HP-3150 を 37.5、75 及び 150mg/body/day で 13 週間反復経皮投与したとき、ジクロフェナクの曝露は、投与 1 日目はいずれの用量も雄より雌で高い値を示した（1.9～4.3 倍）。しかしながら、投与 28 日目及び 90 日目においては雌雄の曝露に明確な差は認められなかった。投与 28 日目では投与 1 日目と比べて、曝露は低い傾向を示したものの、投与 90 日目では投与 1 日目と同程度であった。いずれの投与日も曝露のばらつきは大きいものの、用量に伴って増加する傾向を示した。

HP-3150 を 107mg/body/day で 4 週又は 13 週間反復経皮投与したとき、おおむねジクロフェナクの曝露は雄より雌で高い値を示した。4 週間投与群の雌雄において、投与 14 日目及び 28 日目のジクロフェナク曝露量は投与 1 日目に比べて低く、13 週間投与群の雌雄において、投与 28 日目のジクロフェナク曝露量は投与 1 日目に比べて低く、投与 88 日目のジクロフェナク曝露量は、投与 28 日目に比べて高かった。

HP-3150 を 85.7mg/body/day で 39 週間反復経皮投与したとき、ジクロフェナクの曝露は雄より雌で高い値を示した（2.0～2.9 倍）。TK 試験の用量は個体あたりの投与量としているため、体重あたりの投与量（mg/kg/day）で補正した曝露からジクロフェナクの吸収を評価した。体重あたりの投与量で補正したジクロフェナクの曝露は、投与 90 日目以降は同様な値を示した。

表 2.6.4.3-4　HP-3150B をミニブタに 2 週間反復経皮投与したときの薬物動態パラメータ

日数	投与量		性	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	放出率補正 a)		t_{max} (hr)
	mg/body /day	mg/kg /day				C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	
1	75	6.76	雄	25.8 ± 37.8	513 ± 760	1.80	35.9	16.0 ± 6.93
		6.39	雌	112 ± 93.9	1720 ± 1520	11.2	172	20.0 ± 6.93
	150	14.0	雄	24.6 ± 17.7	382 ± 267	3.67	57.0	24.0 ± 0
		12.5	雌	127 ± 29.3	1920 ± 633	17.2	259	20.0 ± 6.93
	300	28.3	雄	197 ± 77.8	3160 ± 1030	21.0	336	20.0 ± 6.93
		27.7	雌	403 ± 281	6780 ± 5620	54.5	916	20.0 ± 6.93
7	75	6.29	雄	46.4 ± 27.6	733 ± 427	10.5	167	4.00 ± 0
		5.93	雌	262 ± 29.8	4530 ± 707	48.5	839	8.00 ± 0
	150	13.1	雄	120 ± 79.5	1650 ± 962	18.2	250	4.00 ± 0
		11.9	雌	538 ± 107	8860 ± 1090	78.0	1284	6.67 ± 2.31
	300	26.7	雄	263 ± 79.3	3710 ± 485	64.1	905	4.00 ± 0
		25.5	雌	881 ± 164	13700 ± 2860	163	2537	5.33 ± 2.31
14	75	5.91	雄	144 ± 78.2	2160 ± 1330	11.2	167	4.00 ± 0
		5.71	雌	399 ± 257	8180 ± 5490	38.7	794	9.33 ± 2.31
	150	12.4	雄	271 ± 307	4110 ± 4510	13.8	209	8.00 ± 4.00
		11.3	雌	465 ± 173	8960 ± 3230	61.2	1179	8.00 ± 4.00
	300	25.4	雄	181 ± 63.6	3520 ± 1190	45.3	880	8.00 ± 0
		25.2	雌	1270 ± 737	22800 ± 11500	115	2073	5.33 ± 2.31

平均値 ± 標準偏差，n = 3

a：平均 C_{max} 又は平均 AUC_{0-24}／投与群の平均放出率

資料番号 4.2.3.7.7-3 の Appendix J Table 2 より作成

表 2.6.4.3-5　HP-3150 をミニブタに 13 週間反復経皮投与したときの薬物動態パラメータ

日数	投与量		性	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	t_{max} b) (hr)
	mg/body/day	mg/kg/day				
1	37.5	4.60	雄	23.1 ± 13.9	357 ± 168	4 (2-4)
		4.50	雌	97.5 ± 22.5	1520 ± 256	8 (4-8)
	75	9.17	雄	66.1 ± 17.9	1050 ± 198	4 (4-8)
		9.11	雌	229 ± 35.0	3830 ± 296	12 (4-12)
	150	18.0	雄	154 ± 55.8	2340 ± 697	8 (4-8)
		18.6	雌	294 ± 149	5040 ± 2630	8 (8-12)
28	37.5	3.85	雄	18.3 ± 2.15	213 ± 21.3	4 (2-8)
		3.88	雌	21.0 ± 10.5	265 ± 202	4 (4-8)
	75	7.87	雄	38.0 ± 43.0	636 ± 869	4 (4-4)
		7.68	雌	43.5 ± 38.5	442 ± 305	4 (0-4)
	150	15.5	雄	34.0 ± 24.0	461 ± 278	24 (8-24)
		15.0	雌	75.7 ± 59.8	999 ± 772	4 (4-4)
90	37.5	2.11	雄	31.3 ± 10.7	487 ± 241	2 (2-8)
		2.40	雌	103 ± 64.4	1500 ± 1080	4 (4-8)
	75	4.65	雄	61.9 ± 53.9	905 ± 818	2 (2-4)
		4.84	雌	58.4 ± 62.5	773 ± 735	4 (2-24)
	150	8.17	雄	340 a)	5490 a)	2 (2-2) a)
		8.54	雌	311 ± 240	4750 ± 3770	4 (2-4)

平均値 ± 標準偏差，n = 3

a：n = 2 の平均値

b：中央値（最小値-最大値）

資料番号 4.2.3.2-1 の Appendix J Table 1 より作成

表 2.6.4.3-6　HP-3150 をミニブタに 4 週及び 13 週間反復経皮投与したときの薬物動態パラメータ

日数	投与量 a) (mg/kg/day)		性	4 週			13 週		
	4 週	13 週		C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	t_{max} b) (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	t_{max} b) (hr)
1	12.0	12.9	雄	239 ± 131	3700 ± 2290	10 (8-12)	186 ± 71.7	2780 ± 1100	12 (8-12)
	12.5	12.8	雌	462 ± 354	7300 ± 5780	8 (4-12)	390 ± 279	5790 ± 4180	8 (4-12)
14	10.3	11.7	雄	62.0 ± 35.3	777 ± 272	4 (2-4)	N.A.	N.A.	N.A.
	10.5	11.1	雌	95.8 ± 30.5	1420 ± 343	4 (4-8)	N.A.	N.A.	N.A.
28	8.82	8.64	雄	121 ± 94.8	1450 ± 814	4 (2-4)	75.8 ± 46.0	1090 ± 634	4 (0-4)
	8.90	8.74	雌	347 ± 423	4120 ± 4200	4 (4-4)	102 ± 74.8	1390 ± 902	4 (4-8)
88	N.A.	6.10	雄	N.A.	N.A.	N.A.	196 ± 77.3	2920 ± 1270	4 (2-4)
	N.A.	6.11	雌	N.A.	N.A.	N.A.	193 ± 62.9	3220 ± 1320	4 (4-8)

平均値 ± 標準偏差，n = 4
N.A.：該当しない
a：107mg/body/day
b：中央値（最小値-最大値）
資料番号 4.2.3.6-2 の Appendix I Table 1 及び Table 2 より作成

表 2.6.4.3-7　HP-3150 をミニブタに 39 週間反復経皮投与したときの薬物動態パラメータ

日数	投与量		性	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	投与量補正 a)		t_{max} b) (hr)
	mg/body /day	mg/kg /day				C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	
1	85.7	8.62	雄	38.3 ± 18.2	614 ± 328	4.44	71.2	12 (4-12)
		8.27	雌	99.5 ± 55.4	1430 ± 753	12.0	173	12 (12-12)
90	85.7	4.21	雄	22.5 ± 8.10	346 ± 133	5.34	82.2	4 (0-8)
		4.32	雌	66.1 ± 34.4	985 ± 397	15.3	228	2 (0-8)
180	85.7	3.01	雄	19.2 ± 15.8	304 ± 262	6.38	101	N.A. (0-8)
		3.01	雌	54.7 ± 41.2	777 ± 592	18.2	258	4.183 (0-8)
270	85.7	2.47	雄	19.3 ± 14.4	303 ± 250	7.81	123	4 (0-8)
		2.47	雌	39.1 ± 23.3	647 ± 459	15.8	262	8 (4-8)

平均値 ± 標準偏差，n = 6
N.A.：該当しない
a：平均 C_{max} 又は平均 AUC_{0-24}／各投与日の平均投与量（mg/kg/day）
b：中央値（最小値-最大値）
資料番号 4.2.3.6-3 の Appendix H Table 1 より作成

2.6.4.4 分布

2.6.4.4.1 組織分布試験

2.6.4.4.1.1 ラット単回経皮投与

資料番号：4.2.2.2-3　概要表：2.6.5.5.1

[^{14}C]HDT-501 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表 2.6.4.4-1 に示した。

健常皮膚ラットに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、皮膚及び骨格筋が最高値を示した。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。投与後 12 時間の組織中放射能濃度は、投与部位皮膚、腎臓、次いで肝臓の順で高く、組織／血漿中放射能濃度比（T/P）は、それぞれ 189、3.46 及び 1.68 であった。その他の組織では 0.62 以下であった。投与後 24 時間の T/P は、投与部位皮膚、腎臓及び肝臓でそれぞれ 247、3.90 及び 1.50 であった。投与後 120 時間（製剤剥離後 96 時間）において、放射能が検出された組織は投与部位皮膚、肝臓及び腎臓であり、各組織の最高濃度に対し、それぞれ 24.3、4.8 及び 3.8%まで減少した。

損傷皮膚ラットに投与したときの組織中放射能濃度は、投与後 24 時間に投与部位皮膚、その他の組織は投与後 1 時間に最高値を示した。また、投与部位皮膚を除いて放射能濃度が高く検出された組織は腎臓と肝臓であった。投与後 1 時間に高い放射能濃度示した組織の T/P は、投与部位皮膚、腎臓及び肝臓で、それぞれ 12.20、2.52 及び 1.26 であった。その他の組織では 0.79 以下であった。投与後 24 時間における T/P は投与部位皮膚、腎臓及び肝臓でそれぞれ 60.12、4.10 及び 1.33 であり、その他の組織は 0.61 以下であった。投与後 120 時間において投与部位皮膚は最高濃度の 39.6%、肝臓及び腎臓は 2.0%以下に減少した。損傷皮膚ラットに投与したときの組織中放射能濃度は、健常皮膚ラットに比べて投与部位皮膚では低い値を示したが、他の組織では高い値を示した。

表 2.6.4.4-1 [^{14}C]HDT-501 をラットに単回経皮投与したときの組織中放射能濃度

組織		組織中放射能濃度 (μg eq./g or mL)				
		12hr or 1hr [a)]	24hr	48hr	72hr	120hr
健常皮膚	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 [b)]	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 [b)]	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 [b)]	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 [b)]	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 [b)]	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 [b)]	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 ：健常皮膚は投与後 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

資料番号 4.2.2.2-3 の Table Exp.4-1-1 及び Table Exp.4-2-1 より作成

2.6.4.4.1.2 ラット静脈内投与後の組織中濃度（公表文献）

[^{14}C]ジクロフェナクナトリウムをラットに 5mg/kg の用量で単回静脈内投与したとき、放射能は肝臓、腎臓、肺、副腎、心臓、甲状腺などに速やかに分布し時間の経過とともに消失した。肝臓及び腎臓の放射能濃度は血漿と比較して高い値を示したが、その他の臓器では血漿より低かった。また、放射能の脳内への移行も認められるが、その量はわずかであり、消失も速やかであったことが報告されている [1)]。

2.6.4.4.1.3 ラット反復経皮投与

資料番号：4.2.2.3-1　概要表：2.6.5.5.2

[^{14}C]HDT-501 を SD 系雄性ラットの背部の健常皮膚に 0.69mg/body/day の用量（平均投与量 3.37mg/kg/day）で 10 日間反復投与（1 日 1 回 24 時間投与）したときの血漿及び投与部位皮膚の放射能濃度を表 2.6.4.4-2 に示した。

各投与後 24 時間の血漿中放射能濃度は、投与 1 日目で 0.15μg eq./mL を示し、投与 3 日から 10 日目までは 0.08～0.14μg eq./mL で推移した。投与 1 日目に対する各投与日の放射能濃度の比は 0.53～0.93 であり、投与回数に伴う放射能濃度の上昇は認められなかった。

投与部位皮膚の放射能濃度は、投与 1 日目に 312.37μg eq./g を示した後、投与 10 日目に最高値 566.95μg eq./g を示した。投与 3 日から 10 日目までは 227.30～566.95μg eq./g で推移し、投与 1 日目に対する各投与日の放射能濃度の比は 0.73～1.81 であった。投与回数に伴い放射能の上昇が認められたが、わずかなものであった。

反復投与終了後の放射能濃度において、血漿は投与後 72 時間（製剤剥離後 48 時間）以降に放射能は検出されなかった。投与部位皮膚は投与後 168 時間においても放射能が検出されたが、最高皮膚中放射能濃度の 0.7%と低い値であった。

表 2.6.4.4-2　[^{14}C]HDT-501 をラットに 10 日間反復経皮投与したときの組織中放射能濃度

投与日－投与後時間	組織中放射能濃度 (μg eq./g or mL)			
	血漿		投与部位皮膚	
1day - 24hr	0.15 ± 0.06	(1.00)	312.37 ± 89.37	(1.00)
3day - 24hr	0.08 ± 0.03	(0.53)	227.30 ± 46.11	(0.73)
5day - 24hr	0.11 ± 0.07	(0.73)	346.59 ± 189.15	(1.11)
7day - 24hr	0.14 ± 0.07	(0.93)	458.34 ± 58.15	(1.47)
10day - 24hr	0.11 ± 0.04	(0.73)	566.95 ± 212.02	(1.81)
10day - 48hr	0.01 ± 0.00	(0.07)	47.82 ± 20.93	(0.15)
10day - 72hr	N.D.	N.C.	10.61 ± 6.37	(0.03)
10day - 120hr	N.D.	N.C.	5.45 ± 4.26	(0.02)
10day - 168hr	N.D.	N.C.	3.84 ± 2.64	(0.01)

平均値 ± 標準偏差，n = 5
N.D. ：検出限界未満
N.C. ：算出不可
( ) ：各投与日の放射能濃度／投与 1 日目の放射能濃度
資料番号 4.2.2.3-1 の Table Exp.2-1 及び Exp.2-2 より作成

2.6.4.4.2 蛋白結合

2.6.4.4.2.1 *In vitro* 試験（公表文献）

ジクロフェナクの血漿蛋白への結合は、限外濾過法、超遠心分離及び平衡透析法で検討されており、蛋白結合率は極めて高く、マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトのいずれも 99%以上であることが報告されている [1)]。

ヒト血漿におけるジクロフェナクの蛋白結合は平衡透析法にて検討されており、[^{14}C]ジクロフェナクナトリウム 2～10μg/mL の濃度範囲において、血漿蛋白と 99.5%結合し、ヒト血清アルブミン溶液（45g/L）を用いた検討で 99.4%の結合率を示したことから、ジクロフェナクのヒトにおける主要な結合蛋白はアルブミンであることが報告されている [2)]。

2.6.4.4.3 血球中への移行

2.6.4.4.3.1 *In vivo* 試験

資料番号：4.2.2.2-3　概要表：2.6.5.5.1

[^{14}C]HDT-501 を SD 系雄性ラットの背部の健常皮膚に 2.74mg/body の用量（平均投与量：14.5～15.0mg/kg）で単回投与したときの血漿及び血液からジクロフェナクの血球移行性を評価した。ジクロフェナクナトリウム 0.37～2.79μg eq./mL の濃度範囲において、血液と血漿の放射能濃度比（Cb / Cp）は 0.616～0.622 であったことから、血球移行率は 12.4～13.1%と推定され、[^{14}C]ジクロフェナクの大部分は血漿中に存在すると考えられた（表 2.6.4.4-3）。

表 2.6.4.4-3　ラットにおける推定血球移行率

ラット	採血時間	放射能濃度 (μg eq./mL)		血液/血漿間濃度比 (Cb / Cp)	推定血球移行率 (%)
		血液 (Cb)	血漿 (Cp)		
健常皮膚	12hr	0.23	0.37	0.622	13.1
損傷皮膚	1hr	1.72	2.79	0.616	12.4

平均値（n = 5）

血球移行率 = [1-Cp / Cb × (1-Ht)] × 100

ヘマトクリット値（Ht）：46%「実験動物の生物学的特性データ」ソフトサイエンス社刊より引用

資料番号 4.2.2.2-3 の Table Exp.4-1-1 及び Table Exp.4-2-1 より作成

2.6.4.4.4 胎盤通過性試験（公表文献）

[^{14}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 [3)]。

2.6.4.5 代謝

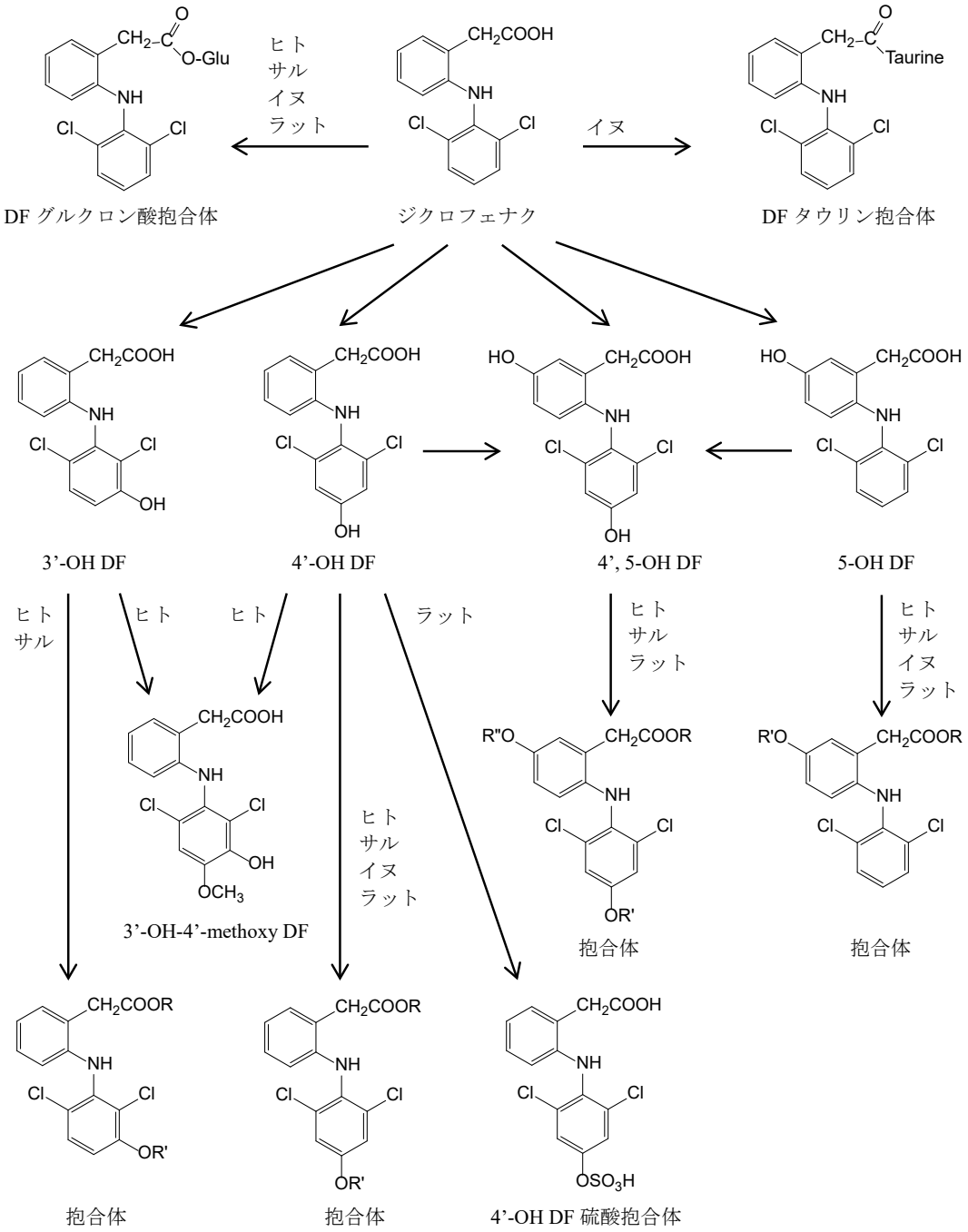
2.6.4.5.1 推定代謝経路（公表文献）

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。ジクロフェナクの推定代謝経路を図 2.6.4.5-1 に示した。

ジクロフェナクはラットでは 4’-OH DF 又は 5-OH DF へ代謝されたのち、主として 4’-OH DF 硫酸抱合体、次いで 5-OH DF 及びそのグルクロン酸抱合体として尿中に排泄される。イヌは主としてジクロフェナクのタウリン抱合体、サルはジクロフェナク、5-OH DF 及び 4’-OH DF それぞれのグルクロン酸抱合体として尿中に排泄される。ヒトはサルと同様に、ジクロフェナクの他に 4’-OH DF 及び 5-OH DF がグルクロン酸抱合を受け、これらの抱合体が尿中の主代謝物であることが報告されている [1),4)-7)]。

各代謝物の薬理学的活性（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 [15),16)]。

図 2.6.4.5-1　ジクロフェナクの推定代謝経路



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）。

参考文献 1)の図-1 及び参考文献 4)の Figure 4 より作成

2.6.4.5.2 血漿中代謝物

資料番号：4.2.2.4-1（参考資料）　概要表：2.6.5.9.1、2.6.5.9.2

[^{14}C]HDT-501 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[^{14}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表 2.6.4.5-1 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。

経皮投与において、投与後 12 時間の血漿中にはジクロフェナクが最も多く、次いで 5-OH DF、3'-OH DF + 4'-OH DF、そして 3'-OH-4'-methoxy DF が認められ、これらの存在比はそれぞれ 39.4、24.7、10.5 及び 3.4%であった。投与後 24 時間における血漿中のジクロフェナク及び代謝物の存在比は投与後 12 時間とほぼ同程度であった。

経口投与において、投与後 4 時間の血漿中には 5-OH DF が最も多く、次いでジクロフェナク、3'-OH DF + 4'-OH DF、そして 3'-OH-4'-methoxy DF が認められ、これらの存在比はそれぞれ 35.0、17.5、9.4 及び 3.0%であった。投与後 8 時間における血漿中のジクロフェナク及び代謝物の存在比は投与後 4 時間と同程度であった。

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。

表 2.6.4.5-1　ラットに[^{14}C]HDT-501 を単回経皮投与又は[^{14}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ァイル

代謝物	% on TLC			
	経皮投与		経口投与 a)	
	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

資料番号 4.2.2.4-1 の Table 2 及び Table 4 より作成

2.6.4.5.3 尿中代謝物

資料番号：4.2.2.4-1（参考資料）　概要表：2.6.5.9.3、2.6.5.9.4

[^{14}C]HDT-501 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[^{14}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尿中代謝物の存在比を表 2.6.4.5-2 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。

経皮投与において、投与後 24 時間までの尿中にジクロフェナクはほとんど検出されず、原点付近に 80.4%の放射能が検出された。非抱合型の代謝物として 5-OH DF が最も多く検出され、その存在比は 13.6%であった。尿を β-グルクロニダーゼ／アリルスルファターゼで処理（酵素処理）したところ、原点付近の放射能は 9.1%に減少し、3'-OH DF + 4'-OH DF、5-OH DF 及びジクロフ

ェナクは、それぞれ 52.3、16.4 及び 10.4%に増加した。また、β-グルクロニダーゼ阻害剤を添加した酵素処理（阻害剤処理）では、ジクロフェナクの存在比は 3.1%に減少したが、3'-OH DF + 4'-OH DF に変化は認められなかった。

経口投与において、投与後 24 時間までの尿中に、ジクロフェナクはほとんど検出されず、原点付近に 90.4%、次いで 5-OH DF が 6.1%の存在比で認められた。酵素処理した尿では、原点付近の存在比は 7.7%に減少し、3'-OH DF + 4'-OH DF、5-OH DF 及びジクロフェナクは、それぞれ 57.9、13.5 及び 10.4%に増加した。阻害剤処理した尿では、ジクロフェナク及び 5-OH DF の存在比は 3.7 及び 6.1%に減少したが、3'-OH DF + 4'-OH DF に変化は認められなかった。

酵素処理及び阻害剤処理による代謝物の存在比の変動から、ラット尿中における抱合体の種類は、ジクロフェナク及び 5-OH DF はグルクロン酸抱合体として、3'-OH DF + 4'-OH DF 及び 4',5-OH DF は硫酸抱合体として存在するものと考えられた。

表 2.6.4.5-2　ラットに[^{14}C]HDT-501 を単回経皮投与又は[^{14}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ラット尿中代謝物プロファイル

代謝物	% on TLC					
	経皮投与			経口投与 a)		
	Intact	Enzyme b)	Inhibitor c)	Intact	Enzyme b)	Inhibitor c)
ジクロフェナク	< 1	10.4	3.1	< 1	10.4	3.7
3'-OH-4'-methoxy-DF	1.0	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1
3'-OH DF + 4'-OH DF	2.0	52.3	56.4	2.3	57.9	63.9
5-OH DF	13.6	16.4	13.7	6.1	13.5	6.1
4',5-OH DF	< 1	2.0	3.1	< 1	1.9	4.3
Origin	80.4	9.1	19.6	90.4	7.7	19.0

平均値（n = 5）
a：n = 4
b：β-グルクロニダーゼ／アリルスルファターゼによる酵素処理
c：β-グルクロニダーゼ阻害剤添加における酵素処理
資料番号 4.2.2.4-1 の Table 2 及び Table 4 より作成

2.6.4.5.4　胆汁中代謝物（公表文献）

ラット及びイヌの胆汁中にはジクロフェナクの抱合体が主代謝物として排泄される。一方、ヒトでは 4'-OH DF の抱合体が主代謝物として排泄され、胆汁中の主代謝物には種差が認められると報告されている [1),4)-7)]。

2.6.4.5.5　組織中代謝物

資料番号：4.2.2.4-1（参考資料）　概要表：2.6.5.9.1、2.6.5.9.2

[^{14}C]HDT-501 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：14.5mg/kg）で単回投与及び[^{14}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腎臓中代謝物の存在比を表 2.6.4.5-3 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。

経皮投与において、投与後 24 時間の腎臓中には 5-OH DF が最も多く、次いで 3’-OH DF + 4’-OH DF、ジクロフェナク、そして 3’-OH-4’-methoxy DF が認められ、これらの存在比はそれぞれ 38.9、14.3、7.4 及び 6.7%であった。投与後 48 時間においても 5-OH DF が最も多く存在したが、その存在比は 25.3%に減少した。

経口投与において、投与後 4 時間の腎臓中には 5-OH DF が最も多く、次いで 3’-OH DF + 4’-OH DF、3’-OH-4’-methoxy DF そしてジクロフェナクが認められ、存在比はそれぞれ 42.4、5.8、3.5 及び 3.4%であった。投与後 24 時間においても 5-OH DF が最も多く存在したが、その存在比は 20.4%に減少し、投与後 4 時間に比べてほぼ半減した。

表 2.6.4.5-3　ラットに[^{14}C]HDT-501 単回経皮投与又は[^{14}C]ジクロフェナクナトリウム単回経口投与したときのラット腎臓中代謝物プロファイル

代謝物	% on TLC			
	経皮投与		経口投与 a)	
	24hr	48hr	4hr	24hr
ジクロフェナク	7.4	3.7	3.4	1.1
3’-OH-4’-methoxy-DF	6.7	10.4	3.5	6.2
3’-OH DF + 4’-OH DF	14.3	5.2	5.8	6.6
5-OH DF	38.9	25.3	42.4	20.4
4’,5-OH DF	< 1	3.4	< 1	2.0
Origin	34.8	40.4	39.2	47.2

平均値（n = 5）

a：n = 4

資料番号 4.2.2.4-1 の Table 2 及び Table 4 より作成

2.6.4.5.6 *In vitro* 代謝試験

2.6.4.5.6.1 皮膚における代謝（公表文献）

[^{14}C]ジクロフェナクナトリウムの水溶液あるいはローションをヒト皮膚に塗布し、経時的に透過液を採取した *in vitro* 皮膚透過試験において、透過液を HPLC にて分画し、各画分中の放射能濃度を液体シンチレーションカウンター法にて測定した。放射能はジクロフェナクが溶出する画分で検出されたが、他の画分で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で代謝をほとんど受けないことが示唆されている [8]。

2.6.4.5.6.2 代謝酵素の同定（公表文献）

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 [9)-11)]。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 [12]。

2.6.4.5.7 酵素誘導及び阻害

2.6.4.5.7.1 代謝酵素阻害作用（公表文献）

ヒトの CYP 分子種に対するジクロフェナクの阻害作用について、ヒト肝ミクロソームを用いた試験にて検討されている。

ジクロフェナクとトルブタミドを NADPH 存在下のプレインキュベーションによる時間依存的阻害（TDI）を検討した結果、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、TDI 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 [13)]。

ジクロフェナクはテストステロンの 6β-水酸化活性を阻害し、NADPH 存在下のプレインキュベーションにより、さらに 6β-水酸化活性を阻害したことから、ジクロフェナクは CYP3A4 に対して TDI 作用を有すると考えられた。この阻害作用は CYP3A4 を発現させた B リンパ芽球様細胞株由来のミクロソームを用いた試験でも同様に認められた。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 [14)]。

2.6.4.6 排泄

2.6.4.6.1 尿糞中排泄

2.6.4.6.1.1 ラット単回経皮投与後の尿糞中排泄

資料番号：4.2.2.2-3　概要表：2.6.5.13.1

[^{14}C]HDT-501 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：15.0mg/kg）及び損傷皮膚ラットに同用量（平均投与量：14.8mg/kg）で単回投与したときの尿及び糞中への放射能排泄率を表 2.6.4.6-1 に示した。

健常皮膚ラットに投与したとき、投与後 48 時間以降の尿糞中排泄率は同様な値を示したことから、製剤剥離後から 24 時間以内に放射能の排泄はほぼ終了すると考えられた。投与後 48 時間の尿糞中への放射能排泄率は、それぞれ投与放射能量の 4.7 及び 8.3%であった。投与後 168 時間の尿糞中放射能排泄率はそれぞれ 5.0 及び 9.0%であった。投与部位皮膚に放射能が 3.1%残存したが、屍体中に放射能は認められなかった。また、投与後 24 時間に回収した製剤に残存した放射能は 79.1%であった。

損傷皮膚ラットに投与したとき、投与後 48 時間までに尿糞中にそれぞれ 18.8 及び 21.0%の放射能が排泄された。投与後 168 時間の尿糞中放射能排泄率はそれぞれ 19.4 及び 22.0%であった。投与部位皮膚の放射能残存率は 0.4%であり、屍体中には放射能は認められなかった。また、回収製剤の放射能残存率は 54.0%であった。

表 2.6.4.6-1 [^{14}C]HDT-501 をラットに単回経皮投与時の尿糞中放射能排泄率

投与後時間（hr）	放射能排泄率（% of dose）					
	健常皮膚			損傷皮膚		
	尿	糞	合計	尿	糞	合計
0～8	0.2 ± 0.2	0.0 ± 0.0	0.2 ± 0.2	4.9 ± 2.7	0.0 ± 0.0	4.9 ± 2.7
0～24	3.1 ± 0.6	3.6 ± 0.6	6.7 ± 0.9	16.1 ± 4.1	11.6 ± 3.6	27.7 ± 6.9
0～48	4.7 ± 0.9	8.3 ± 2.4	13.0 ± 3.2	18.8 ± 3.9	21.0 ± 2.6	39.9 ± 5.8
0～72	4.8 ± 1.0	8.8 ± 2.6	13.6 ± 3.5	19.0 ± 4.0	21.7 ± 2.9	40.8 ± 6.1
0～96	4.9 ± 1.0	8.9 ± 2.6	13.8 ± 3.5	19.2 ± 3.9	21.9 ± 2.8	41.1 ± 6.0
0～120	4.9 ± 1.0	8.9 ± 2.6	13.9 ± 3.5	19.3 ± 3.9	22.0 ± 2.8	41.3 ± 5.9
0～144	5.0 ± 1.1	8.9 ± 2.6	13.9 ± 3.6	19.4 ± 3.9	22.0 ± 2.8	41.4 ± 6.0
0～168	5.0 ± 1.0	9.0 ± 2.7	14.0 ± 3.6	19.4 ± 3.9	22.0 ± 2.8	41.4 ± 6.0
残存量 回収製剤 (24hr)			79.1 ± 7.0			54.0 ± 6.3
投与部位皮膚 (168hr)			3.1 ± 1.2			0.4 ± 0.1
屍体 (168hr)			0.0 ± 0.0			0.0 ± 0.1
総放射能回収率 a)			96.2 ± 2.9			95.8 ± 4.0

平均値 ± 標準偏差（n = 5）

a：投与後 168 時間の尿糞中排泄率、投与部位皮膚及び屍体中放射能残存率及び投与後 24 時間の製剤中放射能残存率を合算して計算した。

資料番号 4.2.2.2-3 の Table Exp.5 より作成

2.6.4.6.2 胆汁中排泄（公表文献）

[^{14}C]ジクロフェナクナトリウムをラット及びイヌに単回静脈内投与したところ、放射能は主に胆汁中へ排泄され、その一部は再吸収されて最終的には尿中に 28.8～40.9%、糞中には 51.5～65.7%が排泄されたと報告されている [1),4)]（表 2.6.4.6-2）。

表 2.6.4.6-2 [^{14}C]ジクロフェナクナトリウムを投与したときの尿糞及び胆汁中放射能排泄率

動物種	投与経路	投与量	採取時間	放射能排泄率%		
				尿	糞	胆汁
ラット	静脈内	5mg/kg	0～72 時間	28.8	65.7	-
			0～24 時間	-	-	86.9
イヌ	静脈内	5mg/kg	0～72 時間	40.9	51.5	-
			0～8 時間	-	-	90.0

-：未検討

参考文献 1)の表-5 より作成

[^{14}C]ジクロフェナクナトリウムを胆管カテーテル処置したラットに 1mg/kg で単回筋肉内投与したとき、投与後 5 時間までの胆汁中に投与放射能量の 74%が排泄され、そのうち代謝物としてジクロフェナクの抱合体 40%、4'-OH DF 及び 5-OH DF の抱合体が 22%存在した。一方、ヒトに 26.5mg で単回静脈内投与したところ、投与後 8 時間までの胆汁中に投与放射能量の 20%が排泄され、代謝物としてジクロフェナクの抱合体 5%、4'-OH DF の抱合体 40%及び 5-OH DF の抱合体が

11%存在し、ラットとは異なりジクロフェナクの抱合体は少なく、4'-OH DF の抱合体が主代謝物であった。そのためヒトにおいてジクロフェナクの腸肝循環の寄与は小さいと報告されている[4)]。

2.6.4.6.3 乳汁中排泄（公表文献）

[^{14}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（$AUC_{乳汁}$／$AUC_{血漿}$）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[3)]。

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[3)]。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

2.6.4.7.1 血漿蛋白結合への相互作用（公表文献）

In vitro 試験において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に影響を及ぼさないが、フェニルブタゾン、サリチル酸及びアセチルサリチル酸により蛋白結合に影響を受けることが報告されている。

In vivo 試験においてもアセチルサリチル酸及びサリチル酸との相互作用が検討されており、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、これらはジクロフェナクの蛋白結合率を 99.7 から 98.7%へ減少させ、非結合型ジクロフェナク濃度を 3 倍以上増加させた。非結合型ジクロフェナクの増加は臓器及び組織移行性に影響を及ぼし、血漿中サリチル酸濃度に依存してジクロフェナクの赤血球や脳への移行性が増加したこと、さらに胆汁中への排泄量も増加したことが報告されている。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_{0-7}）は単剤投与に比べて 67%に低下したことが報告されている[17)-19)]。

2.6.4.7.2 代謝酵素への相互作用（公表文献）

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投与したとき、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 $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ 114 及び 78%増加した。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酵素（CYP2C9 及び 3A4）を阻害することにより、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)]。

2.6.4.7.3 トランスポーターを介した薬物相互作用（公表文献）

各 ABC トランスポーター（P-gp、MRP2、BCRP 及びマウス Bcrp1）を発現させた MDCK-II 細胞を用いて[^{14}C]ジクロフェナクの輸送能が検討されており、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 [21)]。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 [22)]。

Sf9-BCRP の膜ベシクルを用いた検討において、BCRP の典型的基質である[^{3}H]メトトレキサートの輸送能に及ぼすジクロフェナクの阻害作用が検討されており、ジクロフェナクは濃度依存的に輸送能を阻害し IC_{50} は 71μmol/L 以上であった。また、ジクロフェナクは MRP2 のパクリタキセル、ドセタキセル及びサキナビルの輸送能では 50μmol/L で亢進させたことが報告されている [21)]。

各 SLC トランスポーター（hOATs 及び hOCTs）を発現させた S_2 細胞を用いて、各基質の輸送能に及ぼすジクロフェナクの阻害作用が検討されている。ジクロフェナクは hOAT1、hOAT2、hOAT3 及び hOAT4 を介する PAH、$PGF_{2\alpha}$ 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_{50} はそれぞれ、4.46、14.3、7.78 及び 34.5μmol/L 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 で阻害したことが報告されている [23)]。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

該当する試験を実施しなかった。

2.6.4.9 考察及び結論

HP-3150 の非臨床薬物動態試験は、薬理及び毒性試験に用いられたラット及びミニブタについて、経皮投与の試験成績からジクロフェナクの薬物動態を評価した。なお、分布及び代謝並びに排泄については、同一の有効成分であるジクロフェナクナトリウムを含有するテープ剤（HDT-501）を用いた薬物動態試験より評価した。

吸収

HP-3150 を健常皮膚のラットに経皮投与したときの血漿中ジクロフェナク濃度は、経口投与に比べて緩徐な立ち上がりを示し、投与（貼付）中は血漿中濃度の維持が認められた。製剤剥離後は経口投与と同様な半減期で速やかに血中から消失した。一方、角層を剥離させた皮膚（損傷皮膚）のラットに投与したときは、健常皮膚ラットに比べ血漿中濃度は急峻な立ち上がりにより t_{max} が短縮し、血漿中濃度の維持も認められなかった。また、ジクロフェナクの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 6.4 及び 3.2 倍に増加したが、製剤剥離後の $t_{1/2}$ は同程度であった。

HP-3150 をラットに各用量で単回経皮投与したとき、投与後 8 時間における血漿中ジクロフェナク濃度は、用量に比例して増加した。

[^{14}C]HDT-501 を健常皮膚のラットに経皮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} を示し、製剤剥離後は 10 時間の $t_{1/2}$ で消失した。一方、損傷皮膚ラットに投与したときの放射能濃度は急峻な立ち上がりを示した。放射能濃度の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 3.5 及び 2.2 倍に増加したが、製剤からの薬物放出量も 2.2 倍増加しており、曝露の増加は薬物放出量に起因したものと考えられた。これらの結果より、経皮投与したときのジクロフェナクの血中プロファイルや曝露は、角質層に大きく影響を受けることが示唆された。

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、ミニブタにおけるジクロフェナクの曝露には性差がある可能性が示唆された。2 週間反復経皮投与試験において、ジクロフェナクの曝露を製剤から放出された薬物量（放出率）で補正した曝露量から評価したとき、C_{max} 及び AUC_{0-24} はいずれの投与群においてもおおむね用量に比例して増加した。投与 14 日目と投与 7 日目の C_{max} 及び AUC_{0-24} を比較したとき、曝露比（投与 14 日目／投与 7 日目）が、それぞれ 0.7～1.1 及び 0.8～1.0 倍と同程度であったことから、HP-3150 をミニブタに反復経皮投与したとき、投与 7 日目までに血漿中ジクロフェナク濃度は定常状態に達すると考えられた。

分布

[^{14}C]HDT-501 を健常皮膚のラットに経皮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 48 時間、その組織において投与後 24 時間までに最高値を示した。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、投与後 120 時間まで放射能が検出された。骨格筋や皮筋など他組織の放射能濃度は、いずれの時点においても血漿と同程度か低い値を示し、特定の組織への分布は認められなかった。高い放射能が検出された投与部位皮膚において、投与後 120 時間（製剤剥離後 96 時間）の放射能は投与放射能量の 3.0%であり、血漿や直下の皮筋に放射

能がほとんど検出されなかったことから、皮膚に残留したジクロフェナクが循環血に移行して作用を及ぼす可能性は低いと推察された。一方、損傷皮膚ラットに投与したときの組織中放射能濃度は、健常皮膚ラットより高い値を示したものの（投与部位皮膚を除く）、組織／血漿中放射能濃度比は健常皮膚ラットと同様な値及び経時的な推移を示し、曝露の増加による放射能の分布や残留性に変化は認められなかった。

また、[^{14}C]ジクロフェナクをラットに静脈内投与したところ、肝臓及び腎臓で高い放射能濃度を示したが、他の組織では血漿と比較して低い濃度であったことが報告されており [1)]、経皮投与においても他の組織への放射能の移行は同様に低いものと推定された。

[^{14}C]HDT-501 をラットに 10 日間反復経皮投与したとき、投与部位皮膚は投与 10 回目までに放射能濃度は、おおむね定常状態に達すると考えられ、反復投与による血漿及び投与部位皮膚への放射能の顕著な蓄積は認められなかった。最終投与後の投与部位皮膚中放射能濃度が、投与後 72 時間（剥離後 48 時間）に投与後 24 時間の 2%以下に減少したことから、投与部位皮膚中にジクロフェナク及びその代謝物が長期にわたり残存する可能性は低いと考えられた。

ジクロフェナクの蛋白結合率は、マウス、ラット、イヌ、サル及びヒト血漿でいずれも 99%以上であり、結合に関与する蛋白はアルブミンであることが報告されている [1),2)]。[^{14}C]HDT-501 をラットに経皮投与したときの血液／血漿中放射能濃度比は 0.62 であり、血球移行率は 13.1%と推定された。妊娠ラットを用いた検討において、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 [3)]。

代謝

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 [1),4)-7)]。

[^{14}C]HDT-501 をラットに経皮投与したときの代謝物は、血漿中には主にジクロフェナク及び 5-OH DF が認められた。ジクロフェナクの血漿中存在比は経口投与に比べ約 2 倍高い値を示したが、これは経皮投与では肝初回通過効果を受けないため、未変化体の存在比が高くなったと考えられた。腎臓中は 5-OH DF が主代謝物として、尿中は 5-OH DF 及びジクロフェナクのグルクロン酸抱合体並びに 3'-OH DF＋4'-OH DF の硫酸抱合体がそれぞれ認められた。胆汁中の主代謝物は、ラット及びイヌはジクロフェナクの抱合体、一方、ヒトでは 4'-OH DF の抱合体が確認されており、種差があることが報告されている [1),4)-7)]。皮膚における代謝は、摘出ヒト皮膚を用いた *in vitro* 皮膚透過試験にて検討されており、透過液中には未変化体以外の放射能ピークが検出されなかったことから、ジクロフェナクはヒト皮膚で代謝を受ける可能性は低いことが報告されており [8)]、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。また、各代謝物の薬理学的活性（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 [15),16)]。

ジクロフェナクの代謝に関わる酵素は、ヒト肝ミクロソームを用いた検討により 4'-OH DF 及び 5-OH DF への代謝にはそれぞれ CYP2C9 及び CYP3A4 [9)-11)]、ジクロフェナク及びその水酸化体代謝物のグルクロン酸抱合には UGT2B7 が関与することが報告されている [12)]。ジクロフェナクは、CYP3A4 に対して阻害作用を有するが、Ki 値は 1mmol/L（296μg/mL）以上であったと報告されて

いる[13),14)]。HP-3150 の臨床適用時における推定 C_{max} 192ng/mL*を考慮すると、HP-3150 経皮投与後のジクロフェナクが阻害作用を示す可能性は極めて低いと考えられた。

＊：HP-3150-JP-05 試験にてヒトに 70cm^2 の用量で 2 週間反復経皮投与時の最終投与日の C_{max} 64ng/mL から最大用量時（210cm^2）の C_{max} を比例計算した。

排泄

[^{14}C]HDT-501 を健常皮膚のラットに経皮投与したときの尿糞中への放射能排泄は、投与後 48 時間（製剤剥離後 24 時間）までにほぼ終了した。投与後 168 時間において、尿及び糞中への放射能排泄率は、投与放射能量のそれぞれ 5.0 及び 9.0%、投与部位皮膚に残存した放射能は 3.1%であった。また、投与後 24 時間に回収された製剤中には 79.1%の放射能が残存しており、製剤から放出された放射能のうち尿糞中へ 67.0%が排泄された。一方、損傷皮膚ラットに経皮投与したとき、投与後 168 時間までの尿糞中排泄率は 41.4%へ増加したが、これは製剤からの放出率の増加によるものと考えられた。

ラット、イヌ、サル及びヒトにおいてジクロフェナクナトリウムを静脈内投与したとき、いずれの動物種においても投与後 72～96 時間までに投与量の約 90%が尿糞中に排泄された。尿糞中放射能排泄率は、ラット及びイヌは糞、サルやヒトでは尿が高い値を示し、その原因としてラット及びイヌでは胆汁中への排泄が高いことに由来していると考察されている[1)]。

[^{14}C]ジクロフェナクナトリウムを授乳ラットに単回経口投与したとき、乳汁中に放射能が検出され、乳汁と血漿の曝露比（$AUC_{乳汁}$ / $AUC_{血漿}$）は、総放射能では 0.2、ジクロフェナクでは 0.14 であった。乳汁中におけるジクロフェナクの存在比は、投与初期で 84%であったのに対し、投与後 24 時間では 5%に低下したことが報告されており[3)]、ジクロフェナクのみならず代謝物も乳汁中へ排泄されると考えられた。

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に影響を受ける。また、ラットでサリチル酸との併用により非結合型ジクロフェナク濃度は 3 倍以上増加した。また、ヒトにアセチルサリチル酸を併用させたとき、単剤投与に比べジクロフェナクの曝露は 67%に低下したことが報告されている[17),18)]。ジクロフェナクはアセチルサリチル酸やサリチル酸のような蛋白結合率が高い薬物と併用したとき、非結合型ジクロフェナク濃度が増加することで血漿クリアランスや組織の移行性が増加し、血漿中濃度が低下すると考えられた[19)]。

ヒトにジクロフェナクとボリコナゾールの経口剤を併用させたとき、ボリコナゾールがジクロフェナクの代謝酵素である CYP2C9 及び CYP3A4 を阻害することにより、ジクロフェナクの曝露は増加することが報告されている[20)]。HP-3150 は経皮投与であり、初回通過効果を受けないことから、代謝を介した相互作用の程度は経口剤よりも低くなる可能性が考えられた。

種々のトランスポーターに対するジクロフェナクの輸送及び阻害作用を検討した結果、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、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_{50} は 71μmol/L 以上であった。また、MRP2

のパクリタキセル、ドセタキセル及びサキナビルの輸送能を 50μmol/L で亢進したことが報告されている[21)]。

ジクロフェナクは OAT1 及び OAT3 に比較的高い阻害作用（IC_{50} ; hOAT1：4.46μmol/L、hOAT3：7.78μmol/L）を示したが、BCRP、OAT2 及び OAT4 に対しては、弱い阻害作用（IC_{50}、BCRP：> 71μmol/L、hOAT2：14.3μmol/L、hOAT4：34.5μmol/L）を示したことが報告されている[21)-23)]。HP-3150 の臨床における推定 C_{max} 192ng/mL（0.65μmol/L）を考慮すると、HP-3150 経皮投与後のジクロフェナクが各種トランスポーターに対して阻害作用を示す可能性は低いと考えられた。

以上をまとめると、HP-3150 を経皮投与したとき、ジクロフェナクは皮膚を通して吸収され、経口投与時に比べて血漿中濃度の立ち上がりは緩徐であり、投与中は血漿中濃度の維持が認められる。また、製剤剥離後の血中濃度の消失は速やかである。一方、損傷皮膚に投与したときは、健常皮膚への投与に比べて血中濃度は急峻に立ち上がり、曝露の増加が引き起こされるので、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。

経皮投与されたジクロフェナクは速やかに全身に分布し、腎臓及び肝臓で高い分布を示すが、製剤剥離後の組織からのジクロフェナク及びその代謝物は血漿中と同様に消失した。投与部位皮膚は緩徐な消失を示すが、反復投与による顕著な蓄積は認められず、39 週ミニブタ反復投与毒性試験において、投与部位皮膚は軽微から軽度の所見が見られたものの、回復性を示したことから（4.2.3.2-6 参照）、臨床適用時の安全性上問題になる所見ではないと考えられた。

ジクロフェナクは血漿蛋白と高い結合率を示し、代謝には CYP2C9 及び CYP3A4 並びに UGT2B7 が関与しているため、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濃度の非結合型濃度を増加させ血漿中濃度を低下させる。一方、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。

HP-3150 はジクロフェナクナトリウムの経口剤と比較して同程度の曝露量を示すが、初回通過効果回避によりその代謝の寄与が低下すること、また、皮膚で特異的な代謝物が生成する可能性も低いことから、HP-3150 の臨床適用時における薬物相互作用のリスクは経口剤と同等以下と考えられた。

2.6.4.10 図表

本文中に記載した。

2.6.4.11 参考文献

1) 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.

2) 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.

3) Sioufi A, Stierlin H, Schweizer A, Botta L, Degen PH, Theobald W, et al. Recent findings concerning clinically relevant pharmacokinetics of diclofenac sodium. Voltaren -new findings-. 1982: 19-30.

4) 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.

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

6) 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.

7) 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.

8) 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.

9) 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.

10) 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.

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

12) 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.

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

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

15) 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.

16) 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.

17) 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.

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

19) Willis JV, Kendall MJ, Jack DB. A study of the effect of aspirin on the pharmacokinetics of oral and intravenous diclofenac sodium. Eur J Clin Pharmacol. 1980; 18: 415-8.

20) Hynninen VV, Olkkola KT, Leino K, Lundgren S, Neuvonen PJ, Rane A, Valtonen M, Laine K. 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.

ジクトルテープ 75mg

2.6.5

薬物動態試験概要表

久光製薬株式会社

目次

2.6.5　薬物動態試験概要表 2
2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表 2
2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験 3
2.6.5.3　薬物動態試験：吸収：単回投与 4
2.6.5.3.1　経皮投与 4
2.6.5.3.2　経皮投与 5
2.6.5.3.3　経口投与 6
2.6.5.3.4　経皮投与（標識体） 7
2.6.5.4　薬物動態試験：吸収：反復投与 8
2.6.5.4.1　2 週間反復経皮投与 8
2.6.5.4.2　13 週間反復経皮投与 9
2.6.5.4.3　4 及び 13 週間反復経皮投与 10
2.6.5.4.4　39 週間反復経皮投与 11
2.6.5.5　薬物動態試験：分布 12
2.6.5.5.1　組織分布　単回経皮投与 12
2.6.5.5.2　組織分布　反復経皮投与 15
2.6.5.6　薬物動態試験：蛋白結合 16
2.6.5.7　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 17
2.6.5.8　薬物動態試験：その他の分布試験 18
2.6.5.9　薬物動態試験：代謝：*In vivo* 19
2.6.5.9.1　血漿及び腎臓中代謝物　単回経皮投与 19
2.6.5.9.2　血漿及び腎臓中代謝物　単回経口投与 20
2.6.5.9.3　尿中代謝物　単回経皮投与 21
2.6.5.9.4　尿中代謝物　単回経口投与 22
2.6.5.10　薬物動態試験：代謝：*In vitro* 23
2.6.5.11　薬物動態試験：推定代謝経路 24
2.6.5.12　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 25
2.6.5.13　薬物動態試験：排泄 26
2.6.5.13.1　ラット　尿糞中排泄　単回経皮投与 26
2.6.5.14　薬物動態試験：排泄：胆汁中 28
2.6.5.15　薬物動態試験：薬物相互作用 29
2.6.5.16　薬物動態試験：その他 30

2.6.5　薬物動態試験概要表

2.6.5.1　薬物動態試験：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
吸収					
単回 (健常・損傷皮膚)	ラット／SD	経皮	[redacted]	[redacted]184	4.2.2.2-1
単回 (健常皮膚)	ラット／SD	経皮	[redacted]	[redacted]2042	4.2.2.2-2
単回	ラット／SD	経口	[redacted]	[redacted]184	4.2.2.2-1
単回 (健常・損傷皮膚) [a)]	ラット／SD	経皮	[redacted]	[redacted]3134[redacted]	4.2.2.2-3
反復 (2 週間) [b)]	ミニブタ／Göttingen	経皮	[redacted]	[redacted]023	4.2.3.7.7-3 (参考資料)
反復 (13 週間)	ミニブタ／Göttingen	経皮	[redacted]	[redacted]025	4.2.3.2-1
反復 (4 及び 13 週間)	ミニブタ／Göttingen	経皮	[redacted]	[redacted]036	4.2.3.6-2
反復 (39 週間)	ミニブタ／Göttingen	経皮	[redacted]	[redacted]034	4.2.3.6-3
分布					
単回　組織分布 [a)]	ラット／SD	経皮	[redacted]	[redacted]3134[redacted]	4.2.2.2-3
反復　組織分布 [a)]	ラット／SD	経皮	[redacted]	[redacted]3134[redacted]	4.2.2.3-1
代謝					
単回　*In vivo* 代謝 [a)]	ラット／SD	経皮	[redacted]	[redacted]3426	4.2.2.4-1 (参考資料)
排泄					
単回　尿糞中排泄 (健常・損傷皮膚) [a)]	ラット／SD	経皮	[redacted]	[redacted]3134[redacted]	4.2.2.2-3

[redacted]

a：HDT-501
b：HP-3150B

Confidential

2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験

被験物質：ジクロフェナクナトリウム

生体試料		測定対象	前処理法	測定法	定量範囲	分析単位内再現性 (%)		分析単位間再現性 (%)		試験番号	CTD 記載箇所
由来	試料				(ng/mL)	精度(CV)	真度	精度(CV)	真度		資料番号
ラット	血漿	ジクロフェナク	固相抽出	LC/MS/MS	0.1～50	2.2～4.0	-3.6～2.0	3.2～6.1	-2.0～2.5	[redacted]0026	4.2.2.1-1
ミニブタ	血漿	ジクロフェナク	固相抽出	LC/MS/MS	1～500	0.9～4.4	-10.1～9.0	2.6～9.9	-3.8～1.5	[redacted]021 031 035	4.2.2.1-2 4.2.2.1-3 4.2.2.1-4

Confidential

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与

2.6.5.3.1 経皮投与

被験物質：ジクロフェナクナトリウム

CTD 記載箇所：4.2.2.2-1

試験番号：[redacted]184

動物種	ラット／SD		
性別及び動物数	雄性　n = 4	雄性　n = 5	雄性　n = 5
給餌	摂食		
溶媒／投与形態	テープ剤：HP-3150		
投与方法	経皮投与		
投与量 (体重あたり換算値)	4.3mg/4cm^2/body (28.2mg/kg)	12.9mg/12cm^2/body (85.6mg/kg)	4.3mg/4cm^2/body (27.7mg/kg)
試料	血漿		
定量物質	ジクロフェナク		
定量法	LC/MS/MS		
PK パラメータ：	健常皮膚		損傷皮膚
C_{max} (ng/mL)	141 ± 39.9	752 ± 358	896 ± 384
t_{max} (hr)	6.0 ± 2.3	7.2 ± 1.8	1.0 ± 0.0
$t_{1/2}$ (hr)	2.78 ± 0.383	3.47 ± 1.29	2.19 ± 0.737
AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	2100± 718	12600 ± 6190	6980 ± 2450
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	2230 ± 749	13800 ± 7000	7180 ± 2530
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	2250 ± 749	14100 ± 7190	7200 ± 2540
$\%AUC_{extra}$ (%)	0.9 ± 0.5	2.0 ± 1.5	0.3 ± 0.4
CL/F (L/hr/kg)	12.6 ± 3.66	7.18 ± 4.40	4.06 ± 1.76
Vd/F (L/kg)	51.5 ± 21.2	33.7 ± 16.5	12.2 ± 4.66

平均値 ± 標準偏差

Confidential

2.6.5.3.2 経皮投与

被験物質：ジクロフェナクナトリウム

CTD 記載箇所：4.2.2.2-2

試験番号：[redacted]2042

動物種	ラット／SD			
性別及び動物数	雄性　n = 5			
給餌	摂食			
溶媒／投与形態	テープ剤：HP-3150			テープ剤 : ナボールテープ
投与方法	経皮投与			
投与量 (体重あたり換算値)	3.2mg/3cm^2/body (18.8mg/kg)	6.4mg/6cm^2/body (37.5mg/kg)	12.9mg/12cm^2/body (75.9mg/kg)	2.6mg/12cm^2/body (15.2mg/kg)
試料	血漿			
定量物質	ジクロフェナク			
定量法	LC/MS/MS			
PK パラメータ：	健常皮膚			
C_{8hr}　(ng/mL)	150 ± 25	365 ± 107	570 ± 123	246 ± 31

平均値 ± 標準偏差

Confidential

2.6.5.3.3 経口投与

被験物質：ジクロフェナクナトリウム

CTD 記載箇所：4.2.2.2-1

試験番号：[redacted]184

動物種	ラット／SD	
性別及び動物数	雄性　各 n = 5	
給餌	絶食	
溶媒／投与形態	注射用水（経口）	
投与方法	経口投与	
投与量	1.5mg/kg	6.0mg/kg
試料	血漿	
定量物質	ジクロフェナク	
定量法	LC/MS/MS	
PK パラメータ：		
C_{max} (ng/mL)	1850 ± 541	7130 ± 2410
t_{max} (hr)	0.1 ± 0.0	0.1 ± 0.0
$t_{1/2}$ (hr)	2.05 ± 0.462	1.62 ± 0.294
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	1340 ± 192	5580 ± 222
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	1370 ± 188	5660 ± 253
CL/F (L/hr/kg)	1.04 ± 0.130	0.989 ± 0.0458
Vd/F (L/kg)	3.09 ± 0.876	2.30 ± 0.355

平均値 ± 標準偏差

Confidential

2.6.5.3.4 経皮投与（標識体）

被験物質：ジクロフェナクナトリウム

CTD 記載箇所：4.2.2.2-3

試験番号：[redacted]3134[redacted]

動物種	ラット／SD	
性別及び動物数	雄性　n = 5	雄性　n = 5
給餌	摂食	
溶媒／投与形態	テープ剤：HDT-501	
投与方法	経皮投与	
投与量	2.74mg/[redacted]cm^2/body (健常皮膚：15.0mg/kg、損傷皮膚：14.8mg/kg)	
試料	血液	
放射性核種	^{14}C	
比放射能	1.11MBq/2.74mg/[redacted]cm^2	
定量物質	放射能	
定量法	LSC	
PK パラメータ：	健常皮膚	損傷皮膚
C_{max}　(μg eq./mL)	0.36 ± 0.10	1.27 ± 0.58
t_{max}　(hr)	16 ± 7	1.4 ± 1.5
$t_{1/2}$　(hr)	10 ± 1	8.9 ± 0.5
AUC_{0-72}　(μg eq.·hr/mL)	9.08 ± 2.07	20.4 ± 4.4
$AUC_{0-\infty}$　(μg eq.·hr/mL)	9.22 ± 2.05	20.5 ± 4.4

平均値 ± 標準偏差

Confidential

2.6.5.4　薬物動態試験：吸収：反復投与

2.6.5.4.1　2 週間反復経皮投与

被験物質：ジクロフェナクナトリウム

CTD 記載箇所：4.2.3.7.7-3

試験番号：[redacted]023

動物種			ミニブタ／Göttingen					
性別及び動物数			雌雄　各 n = 3					
給餌			摂食					
溶媒／投与形態			テープ剤：HP-3150B（HP-5000 と同一処方）					
投与方法			経皮投与（同一部位投与）					
投与量 (mg/body/day)			75		150		300	
(cm^2/body/day)			70		140		280	
試料			血漿					
定量物質			ジクロフェナク					
定量法			LC/MS/MS					
TK パラメータ：			雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与 1 日目	C_{max}	(ng/mL)	25.8 ± 37.8	112 ± 93.9	24.6 ± 17.7	127 ± 29.3	197 ± 77.8	403 ± 281
	t_{max}	(hr)	16.0 ± 6.93	20.0 ± 6.93	24.0 ± 0	20.0 ± 6.93	20.0 ± 6.93	20.0 ± 6.93
	AUC_{0-24}	(ng·hr/mL)	513 ± 760	1720 ± 1520	382 ± 267	1920 ± 633	3160 ± 1030	6780 ± 5620
投与 7 日目	C_{max}	(ng/mL)	46.4 ± 27.6	262 ± 29.8	120 ± 79.5	538 ± 107	263 ± 79.3	881 ± 164
	t_{max}	(hr)	4.00 ± 0	8.00 ± 0	4.00 ± 0	6.67 ± 2.31	4.00 ± 0	5.33 ± 2.31
	AUC_{0-24}	(ng·hr/mL)	733 ± 427	4530 ± 707	1650 ± 962	8860 ± 1090	3710 ± 485	13700 ± 2860
投与 14 日目	C_{max}	(ng/mL)	144 ± 78.2	399 ± 257	271 ± 307	465 ± 173	181 ± 63.6	1270 ± 737
	t_{max}	(hr)	4.00 ± 0	9.33 ± 2.31	8.00 ± 4.00	8.00 ± 4.00	8.00 ± 0	5.33 ± 2.31
	AUC_{0-24}	(ng·hr/mL)	2160 ± 1330	8180 ± 5490	4110 ± 4510	8960 ± 3230	3520 ± 1190	22800 ± 11500

平均値 ± 標準偏差

Confidential

2.6.5.4.2 13 週間反復経皮投与

被験物質：ジクロフェナクナトリウム

CTD 記載箇所：4.2.3.2-1

試験番号：[redacted]025

動物種		ミニブタ／Göttingen					
性別及び動物数		雌雄　各 n = 3					
給餌		摂食					
溶媒／投与形態		テープ剤：HP-3150（HP-5000 と同一処方）					
投与方法		経皮投与（同一部位投与）					
投与量 (mg/body/day)		37.5		75		150	
(cm^2/body/day)		35		70		140	
試料		血漿					
定量物質		ジクロフェナク					
定量法		LC/MS/MS					
TK パラメータ：		雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与 1 日目	C_{max} (ng/mL)	23.1 ± 13.9	97.5 ± 22.5	66.1 ± 17.9	229 ± 35.0	154 ± 55.8	294 ± 149
	t_{max} (hr) [a)]	4 (2-4)	8 (4-8)	4 (4-8)	12 (4-12)	8 (4-8)	8 (8-12)
	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	357 ± 168	1520 ± 256	1050 ± 198	3830 ± 296	2340 ± 697	5040 ± 2630
投与 28 日目	C_{max} (ng/mL)	18.3 ± 2.15	21.0 ± 10.5	38.0 ± 43.0	43.5 ± 38.5	34.0 ± 24.0	75.7 ± 59.8
	t_{max} (hr) [a)]	4 (2-8)	4 (4-8)	4 (4-4)	4 (0-4)	24 (8-24)	4 (4-4)
	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	213 ± 21.3	265 ± 202	636 ± 869	442 ± 305	461 ± 278	999 ± 772
投与 90 日目	C_{max} (ng/mL)	31.3 ± 10.7	103 ± 64.4	61.9 ± 53.9	58.4 ± 62.5	340 [b)]	311 ± 240
	t_{max} (hr) [a)]	2 (2-8)	4 (4-8)	2 (2-4)	4 (2-24)	2 (2-2) [b)]	4 (2-4)
	AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	487 ± 241	1500 ± 1080	905 ± 818	773 ± 735	5490 [b)]	4750 ± 3770

平均値 ± 標準偏差

a：中央値（最小値 - 最大値）

b：n = 2

Confidential

2.6.5.4.3 4 及び 13 週間反復経皮投与

被験物質：ジクロフェナクナトリウム

CTD 記載箇所：4.2.3.6-2

試験番号：[redacted]036

動物種			ミニブタ／Göttingen			
性別及び動物数			雌雄　各 n = 4			
給餌			摂食			
溶媒／投与形態			テープ剤：HP-3150（HP-5000 と同一処方）			
投与方法			経皮投与（2 ヵ所ローテーション投与）			
投与量 (mg/body/day)			107			
(cm^2/body/day)			100			
試料			血漿			
定量物質			ジクロフェナク			
定量法			LC/MS/MS			
投与期間			4 週間		13 週間	
TK パラメータ：			雄	雌	雄	雌
投与 1 日目	C_{max}	(ng/mL)	239 ± 131	462 ± 354	186 ± 71.7	390 ± 279
	t_{max}	(hr) [a)]	10 (8-12)	8 (4-12)	12 (8-12)	8 (4-12)
	AUC_{0-24}	(ng·hr/mL)	3700 ± 2290	7300 ± 5780	2780 ± 1100	5790 ± 4180
投与 14 日目	C_{max}	(ng/mL)	62.0 ± 35.3	95.8 ± 30.5	N.A.	N.A.
	t_{max}	(hr) [a)]	4 (2-4)	4 (4-8)	N.A.	N.A.
	AUC_{0-24}	(ng·hr/mL)	777 ± 272	1420 ± 343	N.A.	N.A.
投与 28 日目	C_{max}	(ng/mL)	121 ± 94.8	347 ± 423	75.8 ± 46.0	102 ± 74.8
	t_{max}	(hr) [a)]	4 (2-4)	4 (4-4)	4 (0-4)	4 (4-8)
	AUC_{0-24}	(ng·hr/mL)	1450 ± 814	4120 ± 4200	1090 ± 634	1390 ± 902
投与 88 日目	C_{max}	(ng/mL)	N.A.	N.A.	196 ± 77.3	193 ± 62.9
	t_{max}	(hr) [a)]	N.A.	N.A.	4 (2-4)	4 (4-8)
	AUC_{0-24}	(ng·hr/mL)	N.A.	N.A.	2920 ± 1270	3220 ± 1320

平均値 ± 標準偏差,　N.A.：該当しない,　a：中央値（最小値 - 最大値）

Confidential

2.6.5.4.4 39 週間反復経皮投与

被験物質：ジクロフェナクナトリウム

CTD 記載箇所：4.2.3.6-3

試験番号：[redacted]034

動物種			ミニブタ／Göttingen	
性別及び動物数			雌雄　各 n = 6	
給餌			摂食	
溶媒／投与形態			テープ剤：HP-3150（HP-5000 と同一処方）	
投与方法			経皮投与（6 ヵ所ローテーション投与）	
投与量 (mg/body/day)			85.7	
(cm^2/body/day)			80	
試料			血漿	
定量物質			ジクロフェナク	
定量法			LC/MS/MS	
TK パラメータ：			雄	雌
投与 1 日目	C_{max}	(ng/mL)	38.3 ± 18.2	99.5 ± 55.4
	t_{max}	(hr) [a)]	12 (4-12)	12 (12-12)
	AUC_{0-24}	(ng·hr/mL)	614 ± 328	1430 ± 753
投与 90 日目	C_{max}	(ng/mL)	22.5 ± 8.10	66.1 ± 34.4
	t_{max}	(hr) [a)]	4 (0-8)	2 (0-8)
	AUC_{0-24}	(ng·hr/mL)	346 ± 133	985 ± 397
投与 180 日目	C_{max}	(ng/mL)	19.2 ± 15.8	54.7 ± 41.2
	t_{max}	(hr) [a)]	N.A.	4.183 (0-8)
	AUC_{0-24}	(ng·hr/mL)	304 ± 262	777 ± 592
投与 270 日目	C_{max}	(ng/mL)	19.3 ± 14.4	39.1 ± 23.3
	t_{max}	(hr) [a)]	4 (0-8)	8 (4-8)
	AUC_{0-24}	(ng·hr/mL)	303 ± 250	647 ± 459

平均値 ± 標準偏差，　N.A.：該当しない，　a：中央値（最小値 - 最大値）

Confidential

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

2.6.5.5.1 組織分布　単回経皮投与

被験物質：ジクロフェナクナトリウム

CTD 記載箇所：4.2.2.2-3

試験番号：[redacted]3134[redacted]

動物種	ラット／SD
性別及び動物数	雄性　各時点 n = 5
給餌	摂食
溶媒／投与形態	テープ剤：HDT-501
投与方法	経皮投与
投与量	2.74mg/[redacted]cm^2/body
放射性核種	^{14}C
比放射能	1.11MBq/2.74mg/[redacted]cm^2
定量法	LSC
計測時点 (hr)	健常皮膚；12、24、48、72、120、損傷皮膚；1、24、48、72、120

Confidential

2.6.5.5.1　単回投与時の組織分布（組織中放射能濃度）（2/3）（続き）

試験番号：[redacted]3134[redacted]

	放射能濃度 (μg equiv./mL or g)				
皮膚	健常皮膚				
組織／器官	12hr	24hr	48hr	72hr	120hr
血漿	0.37 ± 0.05 (1.00)	0.40 ± 0.09 (1.00)	0.05 ± 0.02 (1.00)	0.01 ± 0.00 (1.00)	N.D. (N.C.)
血液	0.23 ± 0.03 (0.62)	0.26 ± 0.06 (0.65)	0.03 ± 0.01 (0.60)	0.01 ± 0.00 (1.00)	N.D. (N.C.)
肝臓	0.62 ± 0.08 (1.68)	0.60 ± 0.12 (1.50)	0.12 ± 0.02 (2.40)	0.05 ± 0.01 (5.00)	0.03 ± 0.01 (N.C.)
腎臓	1.28 ± 0.20 (3.46)	1.56 ± 0.35 (3.90)	0.31 ± 0.09 (6.20)	0.10 ± 0.03 (10.00)	0.06 ± 0.04 (N.C.)
投与部位皮膚	70.07 ± 10.55 (189.38)	98.91 ± 26.44 (247.28)	109.44 ± 31.00 (2188.80)	78.24 ± 27.18 (7824.00)	26.60 ± 8.71 (N.C.)
投与部位皮筋	0.14 ± 0.04 (0.38)	0.09 ± 0.02 (0.23)	0.01 ± 0.00 (0.20)	N.D. (N.C.)	N.D. (N.C.)
投与部位骨格筋	0.04 ± 0.01 (0.11)	0.04 ± 0.01 (0.10)	N.D. (N.C.)	N.D. (N.C.)	N.D. (N.C.)
皮膚 a)	0.06 ± 0.01 (0.16)	0.06 ± 0.02 (0.15)	0.02 ± 0.01 (0.40)	0.01 ± 0.00 (1.00)	N.D. (N.C.)
皮筋 a)	0.05 ± 0.00 (0.14)	0.06 ± 0.02 (0.15)	0.01 ± 0.00 (0.20)	N.D. (N.C.)	N.D. (N.C.)
骨格筋 a)	0.04 ± 0.01 (0.11)	0.03 ± 0.01 (0.08)	0.01 ± 0.01 (0.20)	N.D. (N.C.)	N.D. (N.C.)

Confidential

2.6.5.5.1　単回投与時の組織分布（組織中放射能濃度）（3/3）（続き）

試験番号：[redacted]3134[redacted]

	放射能濃度 (μg equiv./mL or g)				
皮膚	損傷皮膚				
組織／器官	1hr	24hr	48hr	72hr	120hr
血漿	2.79 ± 0.79 (1.00)	0.94 ± 0.22 (1.00)	0.06 ± 0.02 (1.00)	0.01 ± 0.00 (1.00)	N.D. (N.C.)
血液	1.72 ± 0.55 (0.62)	0.57 ± 0.14 (0.61)	0.04 ± 0.01 (0.67)	0.01 ± 0.00 (1.00)	N.D. (N.C.)
肝臓	3.52 ± 1.08 (1.26)	1.25 ± 0.23 (1.33)	0.22 ± 0.04 (3.67)	0.10 ± 0.02 (10.00)	0.07 ± 0.01 (N.C.)
腎臓	7.03 ± 1.55 (2.52)	3.85 ± 1.01 (4.10)	0.53 ± 0.14 (8.83)	0.25 ± 0.06 (25.00)	0.14 ± 0.04 (N.C.)
投与部位皮膚	34.03 ± 3.10 (12.20)	56.51 ± 8.30 (60.12)	32.20 ± 18.44 (536.67)	38.72 ± 9.82 (3872.00)	22.37 ± 9.77 (N.C.)
投与部位皮筋	2.20 ± 0.98 (0.79)	0.29 ± 0.13 (0.31)	0.04 ± 0.03 (0.67)	0.01 ± 0.01 (1.00)	0.01 ± 0.00 (N.C.)
投与部位骨格筋	0.28 ± 0.08 (0.10)	0.07 ± 0.02 (0.07)	N.D. (N.C.)	N.D. (N.C.)	N.D. (N.C.)
皮膚 [a)]	0.39 ± 0.12 (0.14)	0.18 ± 0.05 (0.19)	0.03 ± 0.01 (0.50)	0.01 ± 0.01 (1.00)	0.01 ± 0.00 (N.C.)
皮筋 [a)]	0.37 ± 0.09 (0.13)	0.15 ± 0.07 (0.16)	0.01 ± 0.00 (0.17)	0.01 ± 0.00 (1.00)	0.00 ± 0.01 (N.C.)
骨格筋 [a)]	0.29 ± 0.08 (0.10)	0.08 ± 0.02 (0.09)	0.01 ± 0.00 (0.17)	N.D. (N.C.)	N.D. (N.C.)

平均値 ± 標準偏差
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：非投与部位

Confidential

2.6.5.5.2 組織分布　反復経皮投与

被験物質：ジクロフェナクナトリウム

CTD 記載箇所：4.2.2.3-1

試験番号：[redacted]3134[redacted]

動物種	ラット／SD				
性別及び動物数	雄性　各時点 n = 5				
給餌	摂食				
溶媒／投与形態	テープ剤：HDT-501				
投与方法	経皮投与　1 日 1 回 10 日間				
投与量	0.69mg/[redacted]cm^2/body				
放射性核種	^{14}C				
比放射能	0.14MBq/0.69mg/[redacted]cm^2				
定量法	LSC				
計測時点 (hr)	1、3、5 及び 7 回投与後 24 時間、10 回投与後 24、48、72、120 及び 168 時間				
	放射能濃度 (μg equiv./mL or g)				
投与回数 組織／器官	1 回 投与後 24 時間	3 回 投与後 24 時間	5 回 投与後 24 時間	7 回 投与後 24 時間	10 回 投与後 24 時間
血漿	0.15 ± 0.06	0.08 ± 0.03	0.11 ± 0.07	0.14 ± 0.07	0.11 ± 0.04
投与部位皮膚	312.37 ± 89.37	227.30 ± 46.11	346.59 ± 189.15	458.34 ± 58.15	566.95 ± 212.02
	放射能濃度（μg equiv./mL or g）				
投与回数 組織／器官	10 回 投与後 24 時間	10 回 投与後 48 時間	10 回 投与後 72 時間	10 回 投与後 120 時間	10 回 投与後 168 時間
血漿	0.11 ± 0.04	0.01 ± 0.00	N.D.	N.D.	N.D.
投与部位皮膚	566.95 ± 212.02	47.82 ± 20.93	10.61 ± 6.37	5.45 ± 4.26	3.84 ± 2.64

平均値 ± 標準偏差

N.D.：検出限界未満

Confidential

2.6.5.6 薬物動態試験：蛋白結合

該当する試験を実施しなかった。

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

該当する試験を実施しなかった。

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験

該当する試験を実施しなかった。

2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In vivo*

2.6.5.9.1 血漿及び腎臓中代謝物　単回経皮投与

被験物質：ジクロフェナクナトリウム

CTD 記載箇所：4.2.2.4-1（参考資料）

試験番号：[redacted]3426

動物種	ラット／SD			
性別及び動物数	雄性　各時点 n = 5			
給餌	摂食			
溶媒／投与形態	テープ剤：HDT-501			
投与方法	経皮投与			
投与量	2.74mg/[redacted]cm^2/body			
放射性核種	^{14}C			
比放射能	1.11MBq/2.74mg/[redacted]cm^2			
定量法	TLC/RLG			
	試料中放射能に対する比率 (% on TLC)			
試料	血漿		腎臓	
時間	12hr	24hr	24hr	48hr
ジクロフェナク	39.4	40.7	7.4	3.7
3’-OH-4’-methoxy-DF	3.4	4.3	6.7	10.4
3’-OH DF + 4’-OH DF	10.5	10.3	14.3	5.2
5-OH DF	24.7	27.6	38.9	25.3
4’,5-OH DF	< 1	< 1	< 1	3.4
Origin	21.1	33.2	34.8	40.4

平均値

Confidential

2.6.5.9.2 血漿及び腎臓中代謝物　単回経口投与

被験物質：ジクロフェナクナトリウム

CTD 記載箇所：4.2.2.4-1（参考資料）

試験番号：[redacted]3426

動物種	ラット／SD			
性別及び動物数	雄性　各時点 n = 4			
給餌	摂食			
溶媒／投与形態	注射用水 (経口)			
投与方法	経口投与			
投与量	2.5mg/kg			
放射性核種	^{14}C			
比放射能	1.48MBq/2.5mg/ kg			
定量法	TLC/RLG			
	試料中放射能に対する比率 (% on TLC)			
試料	血漿		腎臓	
時間	4hr	8hr	4hr	24hr
ジクロフェナク	17.5	20.3	3.4	1.1
3’-OH-4’-methoxy-DF	3.0	2.9	3.5	6.2
3’-OH DF + 4’-OH DF	9.4	10.1	5.8	6.6
5-OH DF	35.0	24.3	42.4	20.4
4’,5-OH DF	< 1	< 1	< 1	2.0
Origin	32.0	41.2	39.2	47.2

平均値

Confidential

2.6.5.9.3 尿中代謝物　単回経皮投与

被験物質：ジクロフェナクナトリウム

CTD 記載箇所：4.2.2.4-1（参考資料）

試験番号：[redacted]3426

動物種	ラット／SD		
性別及び動物数	雄性　各時点 n = 5		
給餌	摂食		
溶媒／投与形態	テープ剤：HDT-501		
投与方法	経皮投与		
投与量	2.74mg/[redacted]cm^2/body		
放射性核種	^{14}C		
比放射能	1.11MBq/2.74mg/[redacted]cm^2		
定量法	TLC/RLG		
	試料中放射能に対する比率 (% on TLC)		
試料	尿		
	Intact	Enzyme [a)]	Inhibitor [b)]
ジクロフェナク	< 1	10.4	3.1
3’-OH-4’-methoxy-DF	1.0	< 1	< 1
3’-OH DF + 4’-OH DF	2.0	52.3	56.4
5-OH DF	13.6	16.4	13.7
4’,5-OH DF	< 1	2.0	3.1
Origin	80.4	9.1	19.6

平均値

a：β-グルクロニダーゼ／アリルスルファターゼによる酵素処理

b：β-グルクロニダーゼ阻害剤添加における酵素処理

Confidential

2.6.5.9.4 尿中代謝物　単回経口投与

被験物質：ジクロフェナクナトリウム

CTD 記載箇所：4.2.2.4-1（参考資料）

試験番号：[redacted]3426

動物種	ラット／SD		
性別及び動物数	雄性　各時点 n = 4		
給餌	摂食		
溶媒／投与形態	注射用水 (経口)		
投与方法	経口投与		
投与量	2.5mg/kg		
放射性核種	^{14}C		
比放射能	1.48MBq/2.5mg/ kg		
定量法	TLC/RLG		
	試料中放射能に対する比率 (% on TLC)		
試料	尿		
	Intact	Enzyme [a)]	Inhibitor [b)]
ジクロフェナク	< 1	10.4	3.7
3’-OH-4’-methoxy-DF	< 1	< 1	< 1
3’-OH DF + 4’-OH DF	2.3	57.9	63.9
5-OH DF	6.1	13.5	6.1
4’,5-OH DF	< 1	1.9	4.3
Origin	90.4	7.7	19.0

平均値

a：β-グルクロニダーゼ／アリルスルファターゼによる酵素処理

b：β-グルクロニダーゼ阻害剤添加における酵素処理

Confidential

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In vitro*

該当する試験を実施しなかった。

2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路

該当する試験を実施しなかった。

2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

該当する試験を実施しなかった。

Confidential

2.6.5.13 薬物動態試験：排泄

2.6.5.13.1 ラット　尿糞中排泄　単回経皮投与

被験物質：ジクロフェナクナトリウム

CTD 記載箇所：4.2.2.2-3

試験番号：[redacted]3134[redacted]

動物種		ラット／SD		
性別及び動物数		雄性　各時点 n = 5		
給餌		摂食		
溶媒／投与形態		テープ剤：HDT-501		
投与方法		経皮投与		
投与量		2.74mg/[redacted]cm^2/body		
試料		尿、糞、回収製剤、投与部位皮膚、屍体		
放射性核種		^{14}C		
比放射能		1.11MBq/2.74mg/[redacted]cm^2		
定量物質		放射能		
定量法		LSC		
		放射能累積排泄率 (% of dose)		
皮膚		健常皮膚		
排泄経路		尿	糞	合計
投与後時間	0～8hr	0.2 ± 0.2	0.0 ± 0.0	0.2 ± 0.2
	0～24hr	3.1 ± 0.6	3.6 ± 0.6	6.7 ± 0.9
	0～48hr	4.7 ± 0.9	8.3 ± 2.4	13.0 ± 3.2
	0～72hr	4.8 ± 1.0	8.8 ± 2.6	13.6 ± 3.5
	0～96hr	4.9 ± 1.0	8.9 ± 2.6	13.8 ± 3.5
	0～120hr	4.9 ± 1.0	8.9 ± 2.6	13.9 ± 3.5
	0～144hr	5.0 ± 1.1	8.9 ± 2.6	13.9 ± 3.6
	0～168hr	5.0 ± 1.0	9.0 ± 2.7	14.0 ± 3.6
回収製剤	(24hr)			79.1 ± 7.0
投与部位皮膚	(168hr)			3.1 ± 1.2
屍体	(168hr)			0.0 ± 0.0
総回収率	(0～168hr)			96.2 ± 2.9

Confidential

2.6.5.13.1　健常及び損傷皮膚ラットの尿糞中排泄（2/2）（続き）

試験番号：[redacted]3134[redacted]

		放射能累積排泄率 (% of dose)		
皮膚		損傷皮膚		
排泄経路		尿	糞	合計
投与後時間	0～8hr	4.9 ± 2.7	0.0 ± 0.0	4.9 ± 2.7
	0～24hr	16.1 ± 4.1	11.6 ± 3.6	27.7 ± 6.9
	0～48hr	18.8 ± 3.9	21.0 ± 2.6	39.9 ± 5.8
	0～72hr	19.0 ± 4.0	21.7 ± 2.9	40.8 ± 6.1
	0～96hr	19.2 ± 3.9	21.9 ± 2.8	41.1 ± 6.0
	0～120hr	19.3 ± 3.9	22.0 ± 2.8	41.3 ± 5.9
	0～144hr	19.4 ± 3.9	22.0 ± 2.8	41.4 ± 6.0
	0～168hr	19.4 ± 3.9	22.0 ± 2.8	41.4 ± 6.0
回収製剤	(24hr)			54.0 ± 6.3
投与部位皮膚	(168hr)			0.4 ± 0.1
屍体	(168hr)			0.0 ± 0.1
総回収率	(0～168hr)			95.8 ± 4.0

平均値 ± 標準偏差

Confidential

2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中

該当する試験を実施しなかった。

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用

該当する試験を実施しなかった。

Confidential

2.6.5.16 薬物動態試験：その他

該当する試験を実施しなかった。