ジクトルテープ 75mg

2.6.6

毒性試験の概要文

久光製薬株式会社

目次

2.6.6 毒性試験の概要文 4
2.6.6.1 まとめ 4
2.6.6.1.1 毒性試験の概略 4
2.6.6.1.2 単回投与毒性 5
2.6.6.1.3 反復投与毒性 5
2.6.6.1.4 遺伝毒性 5
2.6.6.1.5 がん原性 5
2.6.6.1.6 生殖発生毒性 6
2.6.6.1.7 局所刺激性 6
2.6.6.1.8 その他の毒性試験 7
2.6.6.2 単回投与毒性試験 8
2.6.6.3 反復投与毒性試験（TK 評価を含む） 8
2.6.6.3.1 ミニブタ 13 週間反復経皮投与毒性試験 8
2.6.6.4 遺伝毒性試験 9
2.6.6.5 がん原性試験 10
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 10
2.6.6.7 局所刺激性試験 10
2.6.6.7.1 ウサギ皮膚一次刺激性試験 10
2.6.6.7.2 ミニブタ 4 週間及び 13 週間反復経皮投与皮膚毒性試験 10
2.6.6.7.3 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 11
2.6.6.7.4 モルモット皮膚感作性試験 12
2.6.6.8 その他の毒性試験 13
2.6.6.8.1 類縁物質の毒性試験 13
2.6.6.8.2 光安全性試験 16
2.6.6.8.3 その他の試験 17
2.6.6.9 考察及び結論 19
2.6.6.10 図表 23
2.6.6.11 参考文献 23

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］
HP-3150 類似製剤	同上 ［非臨床試験で用いた製剤：一部の添加剤が HP-3150 と異なる製剤］

略号	省略していない表現又は定義
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
$AUC_{0\text{-}24}$	0～24 時間までの血中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}last}$	0～最終測定可能時点までの血中濃度-時間曲線下面積
CHL/IU	Chinese hamster lung cells/Ishidate and Utakoji：チャイニーズハムスター肺由来細胞／石館及び宇多小路
COX	cyclooxygenase：シクロオキシゲナーゼ
C_{max}	単回又は反復投与時における最高血中濃度
DNCB	2,4-dinitrochlorobenzene：2,4-ジニトロクロロベンゼン
GLP	Good Laboratory Practice：平成 9 年 3 月 26 日付「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」、及び改正省令
ICH	International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use：医薬品規制調和国際会議
8-MOP	8-methoxypsoralen：8-メトキシソラレン
NSAIDs	non-steroidal anti-inflammatory drugs：非ステロイド性抗炎症薬
PG	prostaglandin：プロスタグランジン
P.I.I.	primary irritation index：一次刺激指数
S9	supernatant at 9000g：9000g 遠心上清
TCSA	3,3’,4’,5-tetrachlorosalicylanilide : 3,3’,4’,5-テトラクロロサリチルアニリド
TK	toxicokinetics：トキシコキネティクス
t_{max}	最高血中濃度到達時間
UV	ultraviolet：紫外線
UVA	ultraviolet A：A 領域の紫外線（320～400nm）
UVB	ultraviolet B：B 領域の紫外線（290～320nm）

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）

2.6.6 毒性試験の概要文

2.6.6.1 まとめ

2.6.6.1.1 毒性試験の概略

HP-3150 の非臨床安全性評価を目的として、ミニブタを用いた反復経皮投与毒性試験及び反復経皮投与皮膚毒性試験、ウサギ皮膚一次刺激性試験、モルモット皮膚感作性試験、モルモット皮膚光毒性試験及びモルモット皮膚光感作性試験を実施した。医薬品安全性相談（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）の助言を踏まえ、HP-3150 の局所毒性を評価した。なお、反復経皮投与毒性試験（ミニブタ 13 週間反復経皮投与毒性試験）においては全身毒性の評価も行ったため、その試験成績から HP-3150 の全身毒性についても考察した。

HP-3150 中に生成する類縁物質である *N*-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one の安全性評価として、*N*-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one を用いたラット反復皮下投与毒性試験、遺伝毒性試験（復帰突然変異試験、*in vitro* 染色体異常試験及び *in vivo* ラット骨髄小核試験）及びウサギ皮膚一次刺激性試験、HP-3150 類似製剤の強制劣化品［規格値を超える *N*-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one を含有］を用いたミニブタ反復経皮投与毒性試験を実施した。

また、その他の試験として、開発初期の製剤を用いた試験を実施した。すなわち、HP-3150B を用いたミニブタ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た。

試験は全て GLP 適合試験として医薬品毒性試験法ガイドライン又は ICH ガイドラインに準拠して実施した。

表 2.6.6.1-1　HP-3150 の毒性試験プログラム

試験の種類	投与経路・期間又は試験名	動物種／系統	被験物質	GLP 適用
単回投与毒性	実施せず			
反復投与毒性	経皮・13 週間	ミニブタ／Göttingen	HP-3150	適
遺伝毒性	実施せず			
がん原性	実施せず			
生殖発生毒性	実施せず			
局所刺激性				
皮膚一次刺激性	経皮・Draize 法	ウサギ／JW	HP-3150	適
皮膚刺激性	経皮・4 週間及び 13 週間	ミニブタ／Göttingen	HP-3150	適
皮膚刺激性	経皮・39 週間	ミニブタ／Göttingen	HP-3150	適
皮膚感作性	経皮・Buehler 法	モルモット／Hartley	HP-3150	適
その他の毒性試験				
類縁物質の毒性試験				
反復投与毒性	皮下・2 週間	ラット／SD	*N*-(2,6-dichlorophenyl) indolin-2-one	適
	経皮・4 週間及び 13 週間、回復期間 4 週間	ミニブタ／Göttingen	HP-3150 類似製剤の強制劣化品［規格値を超える *N*-(2,6-dichlorophenyl) indolin-2-one を含有］	適

表 2.6.6.1-1　HP-3150 の毒性試験プログラム（続き）

試験の種類	投与経路・期間又は試験名	動物種／系統	被験物質	GLP 適用
遺伝毒性	復帰突然変異試験	ネズミチフス菌及び大腸菌	*N*-(2,6-dichlorophenyl) indolin-2-one	適
	in vitro 染色体異常試験	CHL/IU 細胞	*N*-(2,6-dichlorophenyl) indolin-2-one	適
	in vivo 骨髄小核試験	ラット／SD	*N*-(2,6-dichlorophenyl) indolin-2-one	適
皮膚一次刺激性	経皮・単回（24 時間）Draize 法	ウサギ／JW	*N*-(2,6-dichlorophenyl) indolin-2-one	適
光安全性試験				
皮膚光毒性	経皮・Morikawa 法	モルモット／Hartley	HP-3150	適
皮膚光感作性	経皮・Harber 法	モルモット／Hartley	HP-3150	適
その他の試験				
反復投与毒性	経皮・2 週間	ミニブタ／Göttingen	HP-3150B	適
皮膚一次刺激性	経皮・Draize 法	ウサギ／JW	HP-3150A	適
皮膚感作性	経皮・Buehler 法	モルモット／Hartley	HP-3150A	適

2.6.6.1.2 単回投与毒性

該当する試験を実施しなかった。

2.6.6.1.3 反復投与毒性

ミニブタを用いた HP-3150 の 13 週間反復経皮投与毒性試験を実施した。HP-3150 を 0（HP-3150 プラセボ）、37.5、75 及び 150mg/body/day（ジクロフェナクナトリウムとして）の投与量で、雌雄ミニブタに 13 週間反復経皮投与した（1 日 1 回、24 時間、同一部位投与）。投与部位の観察において、HP-3150 プラセボ群及び各 HP-3150 群の雌雄で軽微～重度の紅斑及び浮腫が認められた。HP-3150 群の一部の個体で皮膚刺激性のため同一部位への投与が不可能となり、投与部位を変更あるいは休薬した。剖検において、HP-3150 群の一部の個体で投与部位の擦過傷／痂皮形成が認められ、150mg/body/day 群の雌の 1 例で中等度の空腸と腹壁の癒着が認められた。病理組織学的検査において、HP-3150 群の投与部位皮膚にびらん／潰瘍、表皮表面の浸出液、表皮の過形成、炎症及び角化亢進が認められ、その程度は HP-3150 プラセボ群と比較して強かった。また、150mg/body/day 群の雌 1 例で腺胃（幽門）の重度のびらん／潰瘍が認められ、150mg/body/day の雄 1 例で片側の腎臓の軽微な腎乳頭部間質性壊死が認められた。以上より、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、全身性の無毒性量は雌雄ともに 75mg/body/day と判断した。

2.6.6.1.4 遺伝毒性

該当する試験を実施しなかった。

2.6.6.1.5 がん原性

該当する試験を実施しなかった。

2.6.6.1.6 生殖発生毒性

該当する試験を実施しなかった。

2.6.6.1.7 局所刺激性

(1) ウサギ皮膚一次刺激性試験

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) 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を実施した。HP-3150を0（HP-3150プラセボ）及び107mg/body/day（ジクロフェナクナトリウムとして）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、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。

(3) 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

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週間回復性試験を実施した。HP-3150を0（HP-3150プラセボ）及び85.7mg/body/day（ジクロフェナクナトリウムとして）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週間の回復性を評価した。投与部位の観察において、大部分の個体ではHP-3150及びHP-3150プラセボ投与部位で軽微～軽度の皮膚反応が認められたものの、製剤剥離後1～3日以内に消失した。HP-3150プラセボ群では、HP-3150群と比較して皮膚反応が高頻度に認められた。いずれの群でも雄で雌よりもやや高頻度で皮膚反応が認められた。回復群においては、HP-3150プラセボ群の雌雄各1例で紅斑が認められたが、製剤剥離後4日までに消失した。皮膚の病理組織学的検査において、HP-3150の投与に関連した所見はみられなかった。以上より、HP-3150の6ヵ所ローテーション投与において、軽微～軽度の皮膚刺激性が認められたものの、製剤剥離後1～3日以内に消失し、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。

(4) モルモット皮膚感作性試験

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プラセボは、いずれも陰性と判断した。

2.6.6.1.8 その他の毒性試験

(1) 不純物の毒性試験

HP-3150 中に生成する類縁物質である *N*-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one の毒性を評価するため、*N*-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one のラット 2 週間反復皮下投与毒性試験、遺伝毒性試験（復帰突然変異試験、*in vitro* 染色体異常試験及び *in vivo* ラット骨髄小核試験）、ウサギ皮膚一次刺激性試験、HP-3150 類似製剤の強制劣化品［規格値を超える *N*-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one を含有］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を実施した。ラット 2 週間反復皮下投与毒性試験及び 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において、類縁物質に起因した毒性変化は認められず、遺伝毒性試験の結果からは、類縁物質に遺伝毒性の懸念は低いものと判断した。また、ウサギ皮膚一次刺激性試験において、類縁物質に起因する皮膚刺激性は認められなかった。

(2) 光安全性試験

モルモット皮膚光毒性試験及び皮膚光感作性試験

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。いずれの試験においても陰性と判断した。

(3) その他の試験

1) ミニブタ 2 週間反復経皮投与毒性試験

ミニブタを用いた HP-3150B の 2 週間反復経皮投与毒性試験を実施した。HP-3150B を 0（HP-3150B プラセボ）、75、150 及び 300mg/body/day（ジクロフェナクナトリウムとして）の投与量で、雌雄ミニブタに 2 週間反復経皮投与した（1 日 1 回、24 時間、同一部位投与）。投与部位の観察において、HP-3150B プラセボ群及び各 HP-3150B 投与群の雌雄で軽微～軽度の紅斑及び浮腫が認められ、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た。HP-3150B プラセボ群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 投与群の投与部位皮膚において、不全角化、びらん／潰瘍、表皮表面の浸出液、表皮の過形成、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軽微～軽度の皮膚累積刺激性が認められ、HP-3150B の全身性の無毒性量は 75mg/body/day と判断した。

2) ウサギ皮膚一次刺激性試験

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。

3)　モルモット皮膚感作性試験

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 は陰性と判断した。

2.6.6.2　単回投与毒性試験

該当する試験を実施しなかった。

2.6.6.3　反復投与毒性試験（TK 評価を含む）

2.6.6.3.1　ミニブタ 13 週間反復経皮投与毒性試験

資料番号：4.2.3.2-1　概要表：2.6.7.7.1

Göttingen 系ミニブタを用いた HP-3150 の 13 週間反復経皮投与毒性試験を実施した。雌雄各 3 例のミニブタに、HP-3150 の 0（HP-3150 プラセボ）、37.5、75 及び 150mg/body/day（ジクロフェナクナトリウムとしての投与量）を 13 週間反復経皮投与（1 日 1 回、24 時間、同一部位投与）したときの毒性変化を調べた。擬処置対照としてガーゼを投与する群を設けた。

HP-3150 プラセボ群は 70cm^2 の HP-3150 プラセボを 2 枚投与（140cm^2/body/day）した。HP-3150 群について、37.5mg/body/day 群は 35cm^2 の HP-3150 を 1 枚（35cm^2/body/day）、75mg/body/day 群は 70cm^2 の HP-3150 を 1 枚（70cm^2/body/day）及び 150mg/body/day 群は、70cm^2 の HP-3150 を 2 枚（140cm^2/body/day）それぞれ投与した。投与部位皮膚の観察は Draize の基準を用いて行い、投与期間中に投与部位に重度（スコア 4）の紅斑／痂皮又は浮腫が観察されたときは、投与部位を新たな部位（計 6 ヵ所）に変更した。また、一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、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、剖検、器官重量測定及び病理組織学的検査を実施した。さらに、血漿中ジクロフェナク濃度測定を実施し、全身曝露を評価した。

150mg/body/day 群の雄 1 例で重度の皮膚刺激性が認められ、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。

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。

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、75mg/body/day 群の雄 1 例に好中球数及び単球数の増加が、150mg/body/day 群の雌 1 例に好中球数及びリンパ球数の増加が、150mg/body/day 群の雄 1 例に好中球数の増加が、それぞれ認められた。また、75mg/body/day 群の雄 2 例、雌 1 例及び 150mg/body/day 群の雌 1 例にフィブリノーゲンの増加が認められた。これらの変化は、皮膚又は消化管の炎症に伴う二次的な変化と考えられた。150mg/body/day 群の雌 1 例では AST の軽度な増加が認められた。

投与部位皮膚の観察では、37.5mg/body/day 群の雌 1 例、75mg/body/day 群の雌雄各 2 例及び 150mg/body/day 群の雄 2 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重度の紅斑／痂皮及び浮腫が生じた（投与 10～74 日目）。これらの例では同一部位投与が不可能と判断されたため、投与部位を変更した。そのうち 37.5mg/body/day 群の雌 1 例、75mg/body/day 群の雌雄各 1 例、150mg/body/day 群の雄 1 例では、投与部位の変更後も新たな投与

部位で皮膚反応が増強し、重度の紅斑／痂皮及び浮腫が生じたため、いずれかの投与部位が投与可能な状態になるまで一定期間休薬（1 回あたりの休薬期間：4～10 日間）し、回復した時点で投与を再開した。休薬した動物の半数では、投与再開後も皮膚反応が増強しため、再度休薬した。一方、37.5mg/body/day 群の雄の全例及び雌の 2 例、75mg/body/day 群の雌雄各 1 例、150mg/body/day 群の雄 1 例及び雌の全例では、投与 12 日目以降に軽微～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く、その皮膚反応が投与期間を通じて持続した。HP-3150 プラセボ群では、雌雄ともに投与期間を通して軽微～軽度の紅斑／痂皮及び浮腫を示した。

剖検では、37.5 及び 75mg/body/day 群の雌雄各 1 例、150mg/body/day 群の雄 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た。そのうち、75mg/body/day 群の雌 1 例及び 150mg/body/day 群の雄 2 例では複数の投与部位皮膚で所見が認められた。また、150mg/body/day 群の雌の 1 例で、空腸と腹壁の中等度の癒着が認められた。HP-3150 プラセボ群では、HP-3150 プラセボの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、HP-3150 群では、投与用量（投与面積）によらず、投与部位皮膚の軽微～重度のびらん／潰瘍、軽微～中等度の表皮の浸出液、表皮の過形成及び炎症、軽微～軽度の角化亢進が認められた。HP-3150 プラセボ群では、軽微な表皮の浸出液、角化亢進、表皮の過形成及び炎症が認められた。また、消化管において 150mg/body/day 群の雌 1 例（一般状態、血液学的検査及び血液生化学的検査で変化の認められた個体）で、腺胃（幽門）の重度のびらん／潰瘍が認められた。この例では、剖検時に空腸と腹壁の癒着が認められており、これは、胃の幽門で広範に粘膜層が消失し、それに伴い炎症が粘膜下層、筋層から腹膜へ広がった結果、生じたものと考えられた。腎臓において、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測定において、HP-3150 投与に関連した変化は認められなかった。

TK において、ジクロフェナクの C_{max} 及び AUC_{0-24} の値は、雄の投与 28 日目及び雌の投与 90 日目を除き、投与量の増加に伴い上昇した。血漿中ジクロフェナク曝露量は、雌雄ともに投与 28 日目で投与 1 日目に比べて低値であったが、投与 90 日目では投与 28 日目に比べて増加が認められた。投与 1 日目は血漿中ジクロフェナク曝露量が雄より雌の方が高値であったが、投与 28 日目及び 90 日目では雌雄差は明らかではなかった。

以上の結果から、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 例の腺胃（幽門）のびらん／潰瘍及び 150mg/body/day 群の雄 1 例の腎臓の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_{0-24} が 905ng·hr/mL、雌で C_{max} が 58.4ng/mL、AUC_{0-24} が 773ng·hr/mL であった。

2.6.6.4 遺伝毒性試験

該当する試験を実施しなかった。

2.6.6.5 がん原性試験

該当する試験を実施しなかった。

2.6.6.6 生殖発生毒性試験

該当する試験を実施しなかった。

2.6.6.7 局所刺激性試験

2.6.6.7.1 ウサギ皮膚一次刺激性試験

資料番号：4.2.3.6-1　概要表：2.6.7.16.1

JW 系雌性ウサギ（1 群 6 例）を用いて、HP-3150 及び HP-3150 プラセボを 2.5cm × 2.5cm の製剤面積で、背部皮膚（健常皮膚及び損傷皮膚）に 24 時間投与し、Draize の基準により皮膚一次刺激性を評価した。

観察期間中、全ての個体で一般状態及び体重に変化は認められなかった。

HP-3150 投与部位では、剥離後 1 時間の観察において、健常皮膚で平均評点 0.3、損傷皮膚で平均評点 0.7 であったが、剥離後 24 時間では平均評点 0.0 となった。HP-3150 プラセボの投与部位では、剥離後 1 時間の観察において、健常皮膚で平均評点 0.0、損傷皮膚で平均評点 0.2 であったが、剥離後 48 時間では平均評点 0.0 となった。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 であった。

以上の結果から、HP-3150 及び HP-3150 プラセボは本試験条件下において、「軽度刺激物」と判断した。

2.6.6.7.2 ミニブタ 4 週間及び 13 週間反復経皮投与皮膚毒性試験

資料番号：4.2.3.6-2　概要表：2.6.7.16.2

Göttingen 系ミニブタを用いた HP-3150 の 4 週間投与後の中間剖検を含む 13 週間反復経皮投与皮膚毒性試験を実施した。雌雄各 8 例（4 週間投与群：雌雄各 4 例、13 週間投与群：雌雄各 4 例）のミニブタに、HP-3150 プラセボ及び HP-3150 の 100cm^2/body/day［0 及び 107mg/body/day（ジクロフェナクナトリウムとして）］を 4 週間あるいは 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。投与部位の皮膚反応（Draize 基準）を評価するとともに、一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、血液学的検査、血液凝固系検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検及び器官重量測定を実施した。また、皮膚及び一部の器官（鼠径リンパ節、膝窩リンパ節、腎臓、胃及び小腸）について病理組織学的検査を実施した。さらに、血漿中ジクロフェナク濃度測定を実施し、全身曝露を評価した。

投与部位皮膚の観察では、4 週間投与群において、紅斑が HP-3150 プラセボ群で HP-3150 群に比べてわずかに多く、雌で雄に比べてわずかに多く認められ、浮腫が HP-3150 群の雌 1 例のみで認められた。13 週間投与群において、紅斑が HP-3150 群で HP-3150 プラセボ群に比べてわずかに

多く、雄で雌に比べわずかに多く認められ、浮腫が HP-3150 群の雄 2 例で認められた。皮膚刺激の程度は、ほとんどが軽微であった。

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。そのうち、表皮の過形成については、創傷治癒と一致しており、前がん病変ではないと考えられた。13 週間投与群では、HP-3150 群の雌雄で表皮の浸出液、表皮の過形成及び炎症が認められたが、HP-3150 プラセボ群あるいは投与部位外皮膚においても認められた所見であり、HP-3150 投与に関連した変化ではないと判断された。また、鼠径リンパ節、膝窩リンパ節、腎臓、胃及び小腸において、4 週間及び 13 週間投与群ともに HP-3150 の投与に起因した変化は認められなかった。

一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、血液学的検査、血液凝固系検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検及び器官重量測定において、4 週間及び 13 週間投与群ともに HP-3150 投与に関連した変化は認められなかった。

TK では、4 週間及び 13 週間投与群ともに、ジクロフェナク曝露量（C_{max} 及び AUC_{0-24}）は雌で雄に比べて高値であった。また、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。

以上の結果から、HP-3150 の 2 ヵ所ローテーション投与の場合、1 日 1 回 4 週間あるいは 13 週間投与した際に認められる皮膚刺激は軽微であった。また、病理組織学的検査において、4 週間投与群の HP-3150 群の 1 例で皮膚所見が認められたものの、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。さらに、投与期間を通して皮膚刺激の増悪がみられなかったことから、皮膚刺激性に対する懸念は少ないものと考えられた。

2.6.6.7.3 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

資料番号：4.2.3.6-3　概要表：2.6.7.16.3

Göttingen 系ミニブタを用いた HP-3150 の 39 週間反復経皮投与皮膚毒性試験及び 8 週間回復性試験を実施した。雌雄各群 6 例のミニブタの背部皮膚に、各個体あたり 6 ヵ所の投与部位を設け、HP-3150 プラセボ及び HP-3150 の 80cm^2/body/day［0 及び 85.7mg/body/day（ジクロフェナクナトリウムとして）］を 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を評価した。擬処置対照としてガーゼを投与する群を設けた。投与部位の皮膚反応（Draize 基準）を評価するとともに、一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、眼科学的検査、血液学的検査、血液凝固系検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検及び器官重量測定を実施した。また、投与部位皮膚及び一部の器官（眼、膀胱、腎臓、胃及び小腸）について病理組織学的検査を実施した。各群 2 例について 8 週間の回復期間を設け、認められた変化の可逆性を評価した。さらに、血漿中ジクロフェナク濃度測定を実施し、全身曝露を評価した。

投与期間中の投与部位の皮膚反応について、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に

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たが、製剤剥離後 4 日までに消失した。HP-3150 群では紅斑は認められず、また、いずれの群でも浮腫は認められなかった。擬処置対照群では、投与期間中に軽微～軽度の紅斑及び軽微な浮腫が低頻度に認められたが、回復期間には皮膚反応は認められなかった。

皮膚の病理組織学的検査において、HP-3150 プラセボ群及び HP-3150 群の投与部位で主に軽微な表皮の浸出液又は不全角化が認められたものの、同様の所見は擬処置対照群及び投与部位以外の皮膚でも認められたことから、HP-3150 プラセボ及び HP-3150 投与に関連した変化ではなく、偶発的な変化であると考えられた。

投与期間中及び回復期間中の一般状態観察、体重測定、摂餌量、眼科学的検査、血液学的検査、血液凝固系検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検及び器官重量測定において HP-3150 の投与に関連した変化は認められなかった。病理組織学的検査を実施した眼、膀胱、腎臓、胃及び小腸においても HP-3150 の投与に起因した変化は認められなかった。

TK では、ジクロフェナクの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ は、雌で雄よりも高い値を示し、雌雄ともに投与 1 日目において最も高い値を示し、いずれのパラメータも投与 90、180、270 日目にかけて、体重増加に伴って低下した。

以上の結果から、HP-3150 は、投与部位を毎日変更（6 ヵ所ローテーション）した場合、軽微～軽度の皮膚刺激性を示したものの、HP-3150 剥離後 3 日までにほとんどの個体で皮膚反応は消失し、病理組織学的検査において HP-3150 投与に関連した変化は認められなかった。

2.6.6.7.4 モルモット皮膚感作性試験

資料番号：4.2.3.6-4　概要表：2.6.7.16.4

Hartley 系雌性モルモット（5～6 週齢、1 群 10 例）を用いて HP-3150 の皮膚感作性試験を Buehler 法により実施した。HP-3150 に加え、HP-3150 プラセボ及び陽性対照物質である DNCB も評価した。

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。また、非感作群においても、感作群と同様に惹起時に皮膚反応は認められなかった。一方、DNCB 感作群では、惹起処置後 24 又は 48 時間に全例でスコア 2 又は 3 の紅斑、スコア 2 の浮腫が観察され、明らかな皮膚感作性が示された（惹起処置後 24 及び 48 時間の平均スコアは、ともに 4.4）。なお、HP-3150 及び HP-3150 プラセボに起因すると考えられる一般状態変化や体重変動は認められなかった。

以上の結果から、本試験条件下で、HP-3150 の皮膚感作性はないものと考えられた。

2.6.6.8 その他の毒性試験

2.6.6.8.1 類縁物質の毒性試験

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。

(1) ラット 2 週間反復皮下投与毒性試験

資料番号：4.2.3.7.6-1　概要表：2.6.7.17.1 (1)

SD 系ラットを用いた *N*-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one の 2 週間反復皮下投与毒性試験を実施した。雌雄各群 6 例に 0（媒体対照：コーン油）、0.3、1 及び 3mg/kg/day の投与量で 14 日間反復皮下投与し、その毒性を評価した。また、サテライト群を設け血漿中 *N*-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one 濃度を測定し、全身曝露を評価した。

いずれの投与群でも死亡例はなく、一般状態、体重測定、摂餌量測定、眼科学的検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、器官重量測定及び病理組織学的検査において被験物質に起因した毒性学的な変化は認められなかった。

投与部位において、剖検時に全ての群でオイル状の液体の滞留が認められ、病理組織学的検査においては、軽度の肉芽腫性炎症及び軽度～中等度の出血が認められた。肺の病理組織学的検査において、雌の 1mg/kg/day 投与群及び雄の 3mg/kg/day 投与群で毛細血管拡張が認められたものの、雌の媒体対照群においても認められたことから、これらは媒体であるコーン油投与によるものであり、被験物質投与に起因したものではないと判断した。

TK では、*N*-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ は、雌雄ともに投与量の増加に伴い上昇し、*N*-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one の投与量依存的な全身曝露が示された。投与期間を通した血漿中濃度の増加は認められず、投与 8 及び 14 日目における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ は雌に比べて雄で高かった。いずれの投与群でも t_{max} は、投与後 1～4 時間であった。

以上の結果から、*N*-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one の無毒性量は雌雄ともに 3mg/kg/day と判断した。

(2) 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

資料番号：4.2.3.7.6-2　概要表：2.6.7.17.1 (2)

Göttingen 系ミニブタを用いた 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、類縁物質としての投与量：0（プラセボ）、5.67mg/body/day、ジクロフェナクナトリウムとしての投与量：0（プラセボ）、100.79mg/body/day；100cm^2/body/day］の 4 週間投与後の中間剖検を含む 13 週間反復経皮投与毒性試験及び 4 週間回復性試験を実施した。雌雄各群 8 例［4 週間投与群：雌雄各 3 例、13 週間投与群：雌雄各 5 例（回

復群雌雄各 2 例を含む)］のミニブタの背部皮膚に、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を 4 週間あるいは 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）したときの毒性変化を調べた。擬処置対照としてガーゼ（約 100cm^2/body/day）を投与する群を設けた。また、13 週間投与群の雌雄各 2 例について 4 週間の回復期間を設け、認められた変化の可逆性を評価した。

いずれの投与群でも死亡例は認められなかった。投与期間中及び回復期間中の一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、眼科学的検査、心電図、血液学的検査、血液凝固系検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検、器官重量測定及び病理組織学的検査において、HP-3150 類似製剤の強制劣化品の投与に関連した変化は認められなかった。

投与部位皮膚の観察において、軽微～軽度の紅斑及び軽微な浮腫が全ての群で認められた。これらの所見は一過性のものであり、被験物質群のみならず擬処置対照群及びプラセボ対照群においても認められたこと、及び回復期間終了までに消失したことから、毒性学的に意義のある変化ではなかった。

以上の結果から、無毒性量は、雌雄ともに *N*-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one として 5.67mg/body/day、ジクロフェナクナトリウムとして 100.79mg/body/day と判断した。

(3) 細菌を用いた復帰突然変異試験

資料番号：4.2.3.7.6-3　概要表：2.6.7.17.1 (3)

ネズミチフス菌 TA100、TA1535、TA98、TA1537 及び大腸菌 WP2*uvrA*/pKM101 を用い、ラット肝 S9（代謝活性化系）非存在下及び存在下でプレインキュベーション法により *N*-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one の遺伝子突然変異誘発性を検討した。本試験の用量は、予備試験の結果に基づき、ネズミチフス菌株 TA100、TA1535、TA98 及び TA1537 は、代謝活性化系の非存在下及び存在下ともに、明らかな生育阻害が認められた 625μg/plate を最高用量とし、以下公比 2 で除して 313、156、78.1、39.1、19.5 及び 9.77μg/plate で実施した。大腸菌 WP2*uvrA*/pKM101 においては、予備試験の結果、5000μg/plate で生育阻害が認められなかったことから、代謝活性化系の非存在下及び存在下ともに最高用量を 5000μg/plate とし、以下公比 2 で除して 2500、1250、625、313、156 及び 78.1μg/plate で実施した。

いずれの試験菌株においても代謝活性化の有無に関わらず、陰性対照群の 2 倍以上の復帰突然変異コロニー数の増加は認められなかった。ネズミチフス菌株 TA100、TA1535、TA98 及び TA1537 において代謝活性化の有無に関わらず、313μg/plate 以上で生育阻害が認められた。被験物質の析出は全ての菌株において、代謝活性化の非存在下では 5000μg/plate、代謝活性化の存在下では 2500μg/plate 以上で認められた。

陰性（媒体）対照群及び陽性対照群の復帰変異コロニー数は試験施設の背景データの範囲内であり、陽性対照群では代謝活性化系非存在下及び存在下に陰性対照群の 2 倍以上の復帰変異コロニー数を示し、明らかな陽性反応を示した。

以上の結果から、*N*-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one は細菌に対する遺伝子突然変異誘発能を有さない（陰性）と判断した。

(4) ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験

資料番号：4.2.3.7.6-4　概要表：2.6.7.17.1 (4)

CHL/IU 細胞を用い、短時間処理法及び連続処理法により、*N*-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one の染色体異常誘発能について評価した。短時間処理法は代謝活性化系非存在下及び存在下で 6 時間処理後、18 時間の回収培養条件で、連続処理法では代謝活性化系非存在下で 24 及び 48 時間連続処理の条件で実施した。

細胞増殖抑制試験の結果から、短時間処理法では、代謝活性化系非存在下で 50、75、100、125 及び 150μg/mL、代謝活性化系存在下で 100、125、150、175 及び 200μg/mL に、連続処理法（代謝活性化系非存在下）では、24 時間処理で 12.5、25、50、75 及び 100μg/mL、48 時間処理で 3.13、6.25、12.5、25 及び 50μg/mL に用量を設定し、染色体の構造異常及び数的異常を有する細胞の出現数及びその頻度を調べた。

短時間処理における代謝活性化系非存在下では、150μg/mL の用量で細胞増殖抑制が認められ、観察可能細胞数（計 200 細胞）に満たなかったため、150μg/mL は評価から除外した。125μg/mL では、染色体構造異常を有する細胞の出現頻度は 5%であり、陰性対照群に対する相対細胞数は 45%であった。その他の処理濃度では、染色体異常を有する細胞の出現頻度は陰性対照群と同程度であった。短時間処理の代謝活性化系存在下で、処理濃度 200μg/mL において染色体構造異常を有する細胞の出現頻度が 21.5%となり、陰性対照群の 1%と比較して明らかな染色体異常が示唆されたものの、この処理濃度における相対細胞生存率は 23%と低かった。

連続処理条件においては、24 及び 48 時間連続処理いずれも染色体構造異常の誘発は認められなかったものの、48 時間連続処理の 50μg/mL の用量で、染色体数的異常を有する細胞の出現頻度は 74%であり、陰性対照の 0.5%と比較して明らかな染色体数的異常の誘発が認められた。この処理濃度における相対細胞生存率は 12%と低かった。

本試験条件下で認められた染色体異常は、被験物質あるいはその代謝物の染色体異常誘発能だけでなく、細胞毒性に起因して生じた非特異的な作用の可能性が示唆された。

これらの結果に基づき、*N*-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one は、染色体異常誘発能を有する（陽性）ものの、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、細胞毒性による非特異的な影響の可能性が示唆された。

(5) ラットを用いた骨髄小核試験

資料番号：4.2.3.7.6-5　概要表：2.6.7.17.1 (5)

ラットの骨髄細胞を用いた小核試験を実施し、*N*-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one の生体内における染色体異常誘発能について評価した。SD 系雄性ラット（5 例／群、最高用量のみ 8 例／群）に *N*-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one を 0（陰性対照、媒体：コーン油）、500、1000 及び 2000mg/kg/day の用量で 1 回／日、2 日間連続で腹腔内投与した。また、TK サテライト群を設け、本試験条件における *N*-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one の全身曝露を確認した。

N-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one 投与群で陰性対照群と比較して体重の低値が認められ、2000mg/kg/day 群では 2 回目投与後に 3 例で死亡が、同群の全ての生存例で肛門周囲の汚れが認められた。最終投与後 24 時間に骨髄細胞を採取し、小核を有する幼若赤血球の出現頻度及び全赤血球における幼弱赤血球の割合を評価した結果、いずれの投与群においても陰性対照群と比較して

有意な差は認められなかった。陽性対照群のシクロホスファミド一水和物は 10mg/kg の単回腹腔内投与により明らかな小核誘発作用を示した。TK サテライト群では、全身曝露が確認されたものの、投与用量の増加に伴う C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ の増加は認められず、本試験の投与量は非常に高かったことから、吸収の飽和が考えられた。

以上の結果から、*N*-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one はラット骨髄細胞において小核誘発作用を有さず、生体において染色体異常誘発作用は有さない（陰性）ものと判断した。

(6) ウサギ皮膚一次刺激性試験

資料番号：4.2.3.7.6-6　概要表：2.6.7.17.1 (6)

JW 系雌性ウサギ（12 週齢、12 例）を用いて、Draize 法により *N*-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one の皮膚一次刺激性を評価した。被験物質はコーン油に懸濁し、0（媒体）、1、3 及び 6w/v%の濃度で動物の背部皮膚（健常及び損傷皮膚）に 24 時間閉塞適用した。被験物質の除去後 1、24 及び 48 時間後に皮膚状態を評価した。背部に投与区画を 2 列 2 段の 4 箇所設け、健常皮膚と損傷皮膚（23G 注射針で井桁状に傷を作製）の 2 箇所に被験物質の 0 及び 1w/v%あるいは 3 及び 6w/v%をそれぞれ塗布し、各濃度 6 例の動物を評価に用いた。

試験期間中、全ての個体で一般状態及び体重への影響は認められなかった。

いずれの投与濃度でも全ての観察ポイントで健常及び損傷皮膚における紅斑及び浮腫は認められず、P.I.I.は全て 0.0 であった。

以上の結果から、*N*-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one に刺激性は認められなかった。

2.6.6.8.2 光安全性試験

(1) モルモット皮膚光毒性試験

資料番号：4.2.3.7.7-1　概要表：2.6.7.17.2 (1)

Hartley 系雌性モルモット（5～6 週齢、1 群 10 例）を用いて、HP-3150 の皮膚光毒性試験を Morikawa 法により実施した。毛刈りしたモルモット背部皮膚に HP-3150 及び HP-3150 プラセボの 2cm × 2cm を 24 時間閉塞投与した後、UVA 及び UVB を照射した。併せて陽性対照物質である 8-MOP も評価した。

HP-3150 及び HP-3150 プラセボ投与では、UV 照射部位及び UV 非照射部位ともに皮膚反応は観察されなかった。一方、8-MOP 投与群では、UV 照射部位において、UV 照射終了後 24、48 及び 72 時間で、スコア 2 又は 3 の紅斑もしくはスコア 1 又は 2 の浮腫が観察され、明らかな皮膚光毒性が示された（平均皮膚反応スコアは、それぞれ 5.0、5.0 及び 4.1）。なお、HP-3150 及び HP-3150 プラセボに起因すると考えられる一般状態の変化や体重の変動は認められなかった。

以上の結果から、本試験条件下で、HP-3150 及び HP-3150 プラセボの皮膚光毒性はないものと考えられた。

(2) モルモット皮膚光感作性試験

資料番号：4.2.3.7.7-2　概要表：2.6.7.17.2 (2)

Hartley 系雌性モルモット（5～6 週齢、1 群 10 例）を用いて、HP-3150 の皮膚光感作性試験を Harber 法により実施した。HP-3150 に加え、HP-3150 プラセボ及び陽性対照物質である TCSA も評価した。

HP-3150 光感作群では、光惹起時に UV 照射部位及び UV 非照射部位ともに、UV 照射終了後 24 時間でスコア 1 又は 2 の紅斑が観察された。これらの変化は、UV 照射終了後 48 時間で全て消失した。HP-3150 プラセボ光感作群では、光惹起時に UV 照射部位及び UV 非照射部位ともに、UV 照射終了後 24 時間でスコア 1 又は 2 の紅斑が観察された。これらの変化は、UV 照射終了後 48 時間で全て消失した。同様の変化は、非光感作群における HP-3150 及び HP-3150 プラセボの UV 照射部位及び UV 非照射部位にもみられたため、HP-3150 光感作群及び HP-3150 プラセボ光感作群でみられた皮膚反応は、皮膚刺激性に起因した変化であると考えられ、皮膚光感作性はないものと判断された。一方、TCSA 光感作群では、UV 照射部位において UV 照射終了後 24 及び 48 時間でスコア 2 又は 3 の紅斑、又はスコア 1 又は 2 の浮腫が観察され、明らかな皮膚光感作性が示された（平均皮膚反応スコアは、それぞれ 3.8 及び 3.6）。なお、HP-3150 及び HP-3150 プラセボに起因すると考えられる一般状態の変化や体重の変動は認められなかった。

以上の結果から、本試験条件下で、HP-3150 及び HP-3150 プラセボの皮膚光感作性はないものと考えられた。

2.6.6.8.3 その他の試験

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。

(1) ミニブタ 2 週間反復経皮投与毒性試験（HP-3150B を用いた評価）（参考資料）

資料番号：4.2.3.7.7-3　概要表：2.6.7.17.3 (1)

Göttingen 系ミニブタを用いた HP-3150B の 2 週間反復経皮投与毒性試験を実施した。雌雄各 3 例のミニブタに、HP-3150B の 0（HP-3150B プラセボ）、75、150 及び 300mg/body/day（ジクロフェナクナトリウムとして）［投与面積：280（HP-3150B プラセボ、70cm^2 × 4 枚）、70（70cm^2 × 1 枚）、140（70cm^2 × 2 枚）及び 280cm^2/body/day（70cm^2 × 4 枚）］を 2 週間反復経皮投与（1 日 1 回、24 時間、同一部位投与）したときの毒性変化を調べた。擬処置対照としてガーゼ（280cm^2/body/day）を投与する群を設けた。同時に、血漿中ジクロフェナク濃度測定を実施し、全身曝露を評価した。

投与期間中、いずれの群においても死亡はみられなかった。

投与部位の観察において、皮膚反応が認められなかった 75mg/body/day 群の雄 1 例を除く HP-3150B 投与群の雌雄で投与期間を通して軽微～軽度の紅斑及び浮腫が認められ、投与 7 日目以降に発現頻度が上昇した。投与 13 日目あるいは 14 日目に 150mg/kg/day 群の雄 1 例及び 300mg/kg/day 群の雌雄各 1 例で中等度の浮腫が、150mg/kg/day 群の雄 1 例で重度の浮腫が認めら

れた。各 HP-3150B 投与群間で投与用量（投与面積）依存的な皮膚反応の差は認められなかった。HP-3150B プラセボ群では、投与期間を通して軽微～軽度の紅斑及び軽微な浮腫が認められた。

剖検において、75mg/body/day 群の雄の投与部位皮膚で中等度の鱗屑が認められた。150 及び 300mg/body/day 群では軽度～中等度の擦過傷／痂皮あるいは中等度の鱗屑が認められた。これらの所見は、HP-3150B プラセボ群では認められなかったことから、HP-3150B 投与に関連する所見であると考えられた。

病理組織学的検査において、投与部位皮膚の軽微な不全角化が擬処置対照群の雌雄各 1 例、75mg/body/day 群の雌 3 例及び 150mg/body/day 群の雌 1 例で認められた。軽微～中等度の皮膚表面のびらん／潰瘍が全ての HP-3150 群で認められ、300mg/body/day 群の雄 1 例では重度の所見が認められた。軽微～中等度の表皮表面の浸出液が全ての HP-3150 群で認められた。軽微～軽度の表皮の過形成及び軽微～中等度の真皮の急性炎症が全ての HP-3150 群で認められた。腎臓において 150mg/body/day の雄 1 例で、両側の腎臓の軽度な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においては、HP-3150B プラセボ及び HP-3150B の投与に関連した変化は認められなかった。

TK において、ジクロフェナクの C_{max} 及び AUC_{0-24} の値は、雄では、150mg/body/day 群と 300mg/body/day 群で同程度であったものの、雌では投与量の増加に伴って上昇し、雄と比較して全ての測定日で高い値を示した。C_{max} 及び AUC_{0-24} の値のばらつきは大きいものの、全ての測定日で同程度の値を示した雄の 300mg/body/day を除き、投与回数の増加に伴い上昇する傾向にあった。t_{max} は雌雄で同程度であり、用量間で大きな違いはなかったが、投与 7 及び 14 日目では、投与 1 日目に比較して短くなった。

なお、腎乳頭部間質性壊死の認められた 150mg/body/day 群の雄の 1 例の曝露量は、C_{max} で 625ng/mL、AUC_{0-24} で 9320ng·hr/mL であり、300mg/body/day 群の雄の平均曝露量（C_{max} で 181ng/mL、AUC_{0-24} で 3520ng·hr/mL）よりも高かった。

以上の結果から、HP-3150B の同一部位投与によって大部分の投与例に軽微～軽度の皮膚累積刺激性が認められた。全身性の無毒性量は、75mg/body/day（雄：6.30mg/kg/day、雌：6.03mg/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 14 日目の血漿中ジクロフェナク曝露量は、雄で C_{max} が 144ng/mL、AUC_{0-24} が 2160ng·hr/mL、雌で C_{max} が 399ng/mL、AUC_{0-24} が 8180ng·hr/mL であった。

(2) ウサギ皮膚一次刺激性試験（HP-3150A を用いた評価）（参考資料）

資料番号：4.2.3.7.7-4　概要表：2.6.7.17.3 (2)

JW 系雌性ウサギ（19 週齢、1 群 6 例）を用いて、HP-3150A 及び HP-3150A プラセボを、背部皮膚（健常皮膚と損傷皮膚）に 24 時間閉塞投与し、Draize の基準により皮膚一次刺激性を評価した。

観察期間中全ての個体で体重及び一般状態変化は認められなかった。

HP-3150A の投与部位では、製剤剥離後 1 時間の観察において、健常及び損傷皮膚ともに、6 例中 2 例にスコア 2 の紅斑が、6 例中 3 例にスコア 1 の紅斑が認められたが、徐々に回復し、投与後 5 日目までに消失した。HP-3150A プラセボの投与部位では、製剤剥離後 1 時間の観察において、

健常及び損傷皮膚ともに、6 例中 4 例に、スコア 1 の紅斑が認められたが、徐々に回復し、製剤剥離後 48 時間の観察までに消失した。浮腫は観察期間中全ての投与部位で認められなかった。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 であった。

以上の結果から、HP-3150A 及び HP-3150A プラセボは本試験条件下において、「軽度刺激物」と判断した。

(3) モルモット皮膚感作性試験（HP-3150A を用いた評価）（参考資料）

資料番号：4.2.3.7.7-5　概要表：2.6.7.17.3 (3)

Hartley 系雌性モルモット（5～6 週齢、1 群 10 例）を用いて HP-3150A の皮膚感作性試験を Buehler 法により実施した。HP-3150A に加え、HP-3150A プラセボ及び陽性対照物質である DNCB も評価した。

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。また、非感作群においても、感作群と同様に惹起時に皮膚反応は認められなかった。一方、DNCB 感作群では、惹起処置後 24 及び 48 時間に全例でスコア 2 又は 3 の紅斑あるいはスコア 1 又は 2 の浮腫が観察され、明らかな皮膚感作性が示された（惹起処置後 24 及び 48 時間の平均スコアは、ともに 3.7）。なお、HP-3150A 及び HP-3150A プラセボに起因すると考えられる一般状態変化や体重変動は認められなかった。

以上の結果から、本試験条件下で、HP-3150A の皮膚感作性はないものと考えられた。

2.6.6.9 考察及び結論

(1) HP-3150 の局所毒性について

HP-3150B を用いたミニブタ 2 週間反復経皮投与毒性試験（同一部位投与）において、HP-3150B の投与部位皮膚で軽微～軽度の紅斑及び浮腫が認められ、投与 13 日目あるいは 14 日目には中等度～重度の浮腫が計 4 例で認められた。剖検では、中等度の鱗屑、軽度～中等度の擦過傷／痂皮が認められた。病理組織学的検査では、不全角化、びらん／潰瘍、表皮表面の浸出液、表皮の過形成、真皮の炎症が認められた。ミニブタ 13 週間反復経皮投与毒性試験（同一部位投与）において、HP-3150 の投与部位皮膚で軽微～重度の紅斑及び浮腫が認められた。高用量群の雄 1 例で投与部位皮膚状態の悪化により安楽死させたほか、投与部位皮膚が投与不可能と判断され、別の投与部位でも皮膚所見が認められた動物については、投与可能な状態になるまで一定期間休薬した。剖検時に軽度～中等度の擦過傷／痂皮が認められ、病理組織学的検査では、投与用量（投与面積）によらず、皮膚表面のびらん／潰瘍、皮膚表面の浸出液、表皮の過形成、皮膚の炎症が認められた。両試験において、剖検及び病理組織学的検査で同じ所見が認められたが、程度は 2 週間試験で弱かった。したがって、これらの変化は投与期間の延長に伴い増強するものと考えられた。なお、表皮の過形成は真皮層への表皮の伸長や表皮の異形成（サイズや形態の変化等）を伴っておらず、前がん病変ではなかった。

ミニブタ 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。また、ミニブタ 39 週間反復投与皮膚毒性試験（6 ヵ所ローテーション投与）において、HP-3150 群の雌雄で投与部位皮膚に主に軽微～軽度の紅斑が認められたが、製剤剥離後 1～3 日以内に消失した。投与部位皮膚の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。

ウサギ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。モルモットを用いた皮膚感作性試験（Buehler 法）、皮膚光毒性試験（Morikawa 法）及び皮膚光感作性試験（Harber 法）において、HP-3150 はいずれも陰性であった。

以上より、HP-3150 をミニブタの同一部位に 1 日 1 回連続貼付した場合に軽微～重度の皮膚累積刺激性が認められたが、HP-3150 の投与部位を毎日変更（ローテーション投与）すると、同一部位投与に比べて皮膚刺激は明らかに弱くなった。したがって、同一部位への連日投与を避けることで、HP-3150 投与による皮膚刺激性に対する懸念は低くなると考えられた。また、皮膚感作性試験において皮膚感作性が認められなかったことから、HP-3150 投与によりアレルギー性接触皮膚炎を発現する可能性は低いと考えられた。さらに、皮膚光毒性試験及び皮膚光感作性試験において、いずれも陰性であったことから、HP-3150 投与によ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。

(2) HP-3150 の全身毒性について

HP-3150B を用いたミニブタ 2 週間反復経皮投与毒性試験の中間用量（150mg/body/day）及び HP-3150 を用いたミニブタ 13 週間反復経皮投与毒性試験の高用量（150mg/body/day）の雄各 1 例で腎乳頭部間質性壊死が認められた。また、13 週間反復経皮投与毒性試験の 150mg/body/day の雌 1 例で腺胃（幽門）のびらん／潰瘍が認められた。腎乳頭部間質性壊死が生じた個体のジクロフェナク曝露量は、2 週間及び 13 週間反復経皮投与毒性試験のいずれにおいても 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（換算値）より約 3 倍高かった（表 2.6.6.9-1）。2 週間反復経皮投与毒性試験で認められた軽度な腎乳頭部間質性壊死については、用量依存性が認められず、当該動物のジクロフェナク曝露量は、同用量（150mg/body/day）の平均曝露量を大きく上回っていた（表 2.6.6.9-2）。また、13 週間反復経皮投与毒性試験で認められた腎乳頭部間質性壊死については、軽微な片側性の変化であり、当該動物のジクロフェナク曝露量は、150mg/body/day 群の平均曝露量を大きく上回っていた（表 2.6.6.9-2）。これらの個体で高い吸収を示した理由は不明であるが、いずれも高いジクロフェナクに曝露されたことにより生じた変化であると考えられた。さらに、米国既承認医薬品 Solaraze 3% gel（3%ジクロフェナクナトリウムゲル）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）。これらの変化はジクロフェナクナトリウムの COX 阻害による PG 産生抑制に起因して発現したものと考えられ、NSAIDs に共通して報告されている毒性変化であり [1)]、HP-3150 投与による新たな毒性変化は認められなかった。

表 2.6.6.9-1　HP-3150 あるいは HP-3150B のミニブタ反復経皮投与毒性試験において認められた毒性発現量（腎乳頭部間質性壊死）と臨床試験における血漿中ジクロフェナク曝露量の比較

投与期間 （TK 実施時期）	毒性発現量 （mg/body/day）	C_{max} [a)] （ng/mL）	$AUC_{0\text{-}24}$ [a)] （ng·hr/mL）	臨床曝露量比（倍）[b)]	
				C_{max} （ng/mL）	$AUC_{0\text{-}24}$ （ng·hr/mL）
2 週間 （投与 14 日目）	150（動物番号 323）	625	9320	3.26	2.90
13 週間 （投与 90 日目）	150（動物番号 5002）	586	9610	3.05	2.99

a：個体値

b：HP-3150 の臨床試験（05 試験）で得られたジクロフェナクの血漿中曝露量［HP-3150 1 枚（70cm^2）を 14 日間反復投与した際の定常状態における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24}$ を最大投与量（210cm^2）に比例換算した値：C_{max}；192ng/mL、$AUC_{0\text{-}24}$；3210ng·hr/mL］との比較

表 2.6.6.9-2　HP-3150 及び米国既承認医薬品（Solaraze 3% gel）のミニブタ反復経皮投与毒性試験において腎毒性が認められた投与量での血漿中ジクロフェナク曝露量の比較

HP-3150B ミニブタ 2 週間反復投与毒性試験（投与 14 日目）			
投与量		C_{max}（ng/mL）	$AUC_{0\text{-}24}$（ng·hr/mL）
150mg/body/day	個体（動物番号 323）	625	9320
	平均値	271	4110
HP-3150 ミニブタ 13 週間反復投与毒性試験（投与 90 日目）			
投与量		C_{max}（ng/mL）	$AUC_{0\text{-}24}$（ng·hr/mL）
150mg/body/day	個体（動物番号 5002）	586	9610
	平均値	340	5490
Solaraze ミニブタ 6 ヵ月間反復投与毒性試験（投与 176 日目）[2)]			
投与量		C_{max}（ng/mL）	$AUC_{0\text{-}24}$（ng·hr/mL）
10mg/kg/day	平均値	597.7	8405.3

以上より、ミニブタを用いた HP-3150 反復経皮投与毒性試験で認められた全身毒性は腎障害及び消化管障害であり、COX 阻害作用に起因した PG 産生抑制作用を持つ既承認の NSAIDs に共通して認められる変化であった。また、HP-3150 の臨床試験（05 試験）で得られたジクロフェナクの血漿中曝露量［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］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[3)]［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］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のリスクを上回らないと考えられた。

(3) HP-3150 中に生成する類縁物質の安全性について

HP-3150 中に生成する類縁物質である *N*-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one の毒性について、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」に従い評価した。ラット 2 週間反復皮下投与毒性試験において、HP-3150 のヒト 1 日最大投与量（ジクロフェナクナトリウムとして 225mg）を投与したときの類縁物質の投与量［[redacted]mg/kg/day、体重 60kg として規格値上限（[redacted]%）より算出、表 2.6.6.9-3］と比較して [redacted] 倍の 3mg/kg/day を投与した結果、*N*-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one に起因する毒性変化は認められなかった。また、規格値を上回る濃度（5.3%）の *N*-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one を含有する 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、類縁物質による局所及び全身毒性に懸念はないと考えられた。*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なかったが、ほ乳類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。これらの染色体異常が認められた用量における相対細胞数は、それぞれ 23 及び 12%と低く、50%以上の細胞増殖抑制を示していた。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」では、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）を示す濃度では、遺伝毒性を有さない化合物でも細胞毒性により染色体異常を誘発し、偽陽性となる可能性があることから、評価は不要とされている。このことから、*N*-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one で認められた染色体構造異常は、細胞毒性に起因した非特異的な影響が示唆され、毒性学的な意義は低いと考えられた。また、ラットを用いた骨髄小核試験では、生体内における染色体異常誘発作用は認められなかった。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。また、ウサギ皮膚一次刺激性試験において、規格値の上限（[redacted]%）を上回る濃度（6%）を経皮投与した結果、皮膚刺激性は認められなかった。

以上の結果から、*N*-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one の安全性に問題はないと判断した。

表 2.6.6.9-3 毒性試験及び臨床試験における類縁物質の投与量比較

試験名	性別	ラットあるいはミニブタ		臨床	投与量比
		投与量 (mg/kg/day)	無毒性量 (mg/kg/day)	投与量 a) (mg/kg/day)	
ラット 2 週間 反復皮下投与毒性試験	雌雄	3	3	[redacted]	[redacted]
ミニブタ 4 週間及び 13 週間 反復経皮投与毒性試験	雄	0.418 b)	0.418		[redacted]
	雌	0.414 b)	0.414		[redacted]

a：HP-3150 の 1 日最大投与時（ジクロフェナクナトリウムとして 225mg/day）の類縁物質最大投与量、体重 60kg として規格値（[redacted]%以下）より算出した（225mg × [redacted]% = [redacted]mg、体重 60kg として [redacted]mg/kg/day）。

b：ミニブタに投与した HP-3150 類似製剤の強制劣化品中の類縁物質含有量（5.67mg）及びミニブタの平均体重（投与 1 日目及び最終投与日の体重の平均値：雄；13.57kg、雌；13.69kg）より算出した（雄：5.67mg/day / 13.57kg = 0.418mg/kg/day、雌：5.67mg/day / 13.69kg = 0.414mg/kg/day）。

(4) 結論

ミニブタ反復経皮投与毒性試験において、HP-3150 の同一部位への投与により皮膚累積刺激性が認められたが、ミニブタ反復経皮投与皮膚毒性試験において、HP-3150 の投与部位を毎日変更（ローテーション投与）したところ、同一部位への投与に比べて皮膚刺激性が減弱した。したがって、HP-3150 の同一部位への連日投与を避けることで皮膚刺激性に対する懸念は低くなると考えられた。全身毒性について、ミニブタを用いた反復経皮投与毒性試験で認められた全身毒性は腎障害及び消化管障害であった。いずれも既承認の NSAIDs に共通して認められる変化であり、HP-3150 の投与による新たな毒性変化ではなかった。腎障害については、ヒト最大曝露量を上回る曝露において認められた所見であったが、他の NSAIDs と同様の注意が必要と考えられた。さらに、HP-3150 中に生成する類縁物質 *N*-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one の安全性に問題はないと判断した。

2.6.6.10 図表

図表は本文中に挿入した。

2.6.6.11 参考文献

1) 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.
2) Solaraze 3% gel US FDA drug approval package (application no.: 21-005). Pharmacology / toxicology review, 2000.
3) 角尾道夫, 吉村敬治, 丸山洋子, 高橋正美, 及川隆幸, 岩佐 曜ほか. 徐放性ジクロフェナクナトリウムカプセル（SR-318）の単回投与ならびに連続投与におけるジクロフェナクおよび代謝物の体内動態. Prog Med 1989; 9: 877-92.

ジクトルテープ 75mg

2.6.7

毒性試験概要表

久光製薬株式会社

目次

2.6.7 毒性試験概要表 2
2.6.7.1 毒性試験：一覧表 2
2.6.7.2 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表 5
2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧 6
2.6.7.3.1 ジクロフェナクの AUC_{0-24}（ng·hr/mL） 6
2.6.7.3.2 ジクロフェナクの C_{max}（ng/mL） 7
2.6.7.4 毒性試験：被験物質（ロットごと）一覧 8
2.6.7.5 単回投与毒性試験 9
2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 10
2.6.7.7 反復投与毒性試験 11
2.6.7.7.1 ミニブタ 13 週間反復経皮投与毒性試験 11
2.6.7.8 *In Vitro* 遺伝毒性試験 18
2.6.7.9 *In Vivo* 遺伝毒性試験 19
2.6.7.10 がん原性試験 20
2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 21
2.6.7.12 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 22
2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 23
2.6.7.14 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 24
2.6.7.15 新生児を用いた試験 25
2.6.7.16 局所刺激性試験 26
2.6.7.16.1 ウサギ皮膚一次刺激性試験 26
2.6.7.16.2 ミニブタ 4 週間及び 13 週間反復経皮投与皮膚毒性試験 27
2.6.7.16.3 ミニブタ 39 週間反復経皮投与皮膚毒性試験 29
2.6.7.16.4 モルモット皮膚感作性試験 33
2.6.7.17 その他の毒性試験 34
2.6.7.17.1 不純物の毒性試験 34
2.6.7.17.2 光安全性試験 45
2.6.7.17.3 その他の試験 47

2.6.7　毒性試験概要表

2.6.7.1　毒性試験：一覧表

被験物質：ジクロフェナクナトリウム

試験の種類	動物種及び系統	投与方法	投与期間	投与量	GLP 適用	実施施設	試験番号	CTD 記載箇所 資料番号
反復投与毒性試験								
反復投与毒性試験	ミニブタ／Göttingen	経皮（テープ剤）	13 週間（同一部位投与）	37.5mg/body/day（35cm^2/body/day）（雄：2.89mg/kg/day、雌：3.13mg/kg/day）[a)] 75mg/body/day（70cm^2/body/day）（雄：6.17mg/kg/day、雌：6.32mg/kg/day）[a)] 150mg/body/day（140cm^2/body/day）（雄：11.25mg/kg/day、雌：11.70mg/kg/day）[a)]	適	[redacted]	[redacted]025	4.2.3.2-1
局所刺激性試験								
皮膚一次刺激性試験	ウサギ／JW	経皮（テープ剤）	単回（24 時間）	2.5cm × 2.5cm / site	適	[redacted]	[redacted]4887	4.2.3.6-1
反復投与皮膚毒性試験	ミニブタ／Göttingen	経皮（テープ剤）	4 週間及び 13 週間	107mg/body/day（100cm^2/body/day）（雄：8.23mg/kg/day、雌：8.17mg/kg/day）[a)]	適	[redacted]	[redacted]036	4.2.3.6-2
反復投与皮膚毒性試験	ミニブタ／Göttingen	経皮（テープ剤）	39 週間 + 8 週間回復	85.7mg/body/day（80cm^2/body/day）（雌雄：3.87mg/kg/day）[a)]	適	[redacted]	[redacted]034	4.2.3.6-3
皮膚感作性試験	モルモット／Hartley	経皮（テープ剤）	感作：6 時間 ×3 日 惹起：6 時間	感作：2cm × 2cm 惹起：2cm × 2cm	適	[redacted]	[redacted]4888	4.2.3.6-4

Confidential

2.6.7.1　毒性試験：一覧表（続き）

試験の種類	動物種及び系統	投与方法	投与期間	投与量	GLP 適用	実施施設	試験番号	CTD 記載箇所 資料番号
その他の毒性試験								
類縁物の毒性試験								
反復投与毒性試験	ラット／SD	皮下	2 週間	0.3、1、3mg/kg/day	適	[redacted]	[redacted]0911	4.2.3.7.6-1
反復投与毒性試験	ミニブタ／Göttingen	経皮（テープ剤）	4 週間及び 13 週間＋4 週間回復	*N*-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one として 5.67mg/body/day ジクロフェナクナトリウムとして 100.79mg/body/day（100cm^2/body/day）	適	[redacted]	[redacted]3705	4.2.3.7.6-2
復帰突然変異試験（Ames 試験）	*Salmonella typhimurium, Escherichia coli*	*in vitro*	—	9.77～625μg/plate 78.1～5000μg/plate	適	[redacted]	[redacted]1123	4.2.3.7.6-3
ほ乳類細胞染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞	*in vitro*	—	短時間処理法：50～150μg/mL（代謝活性化系非存在下）、100～200μg/mL（代謝活性化系存在下） 連続処理法：12.5～100μg/mL（24 時間処理）、3.13～50μg/mL（48 時間処理）	適	[redacted]	[redacted]1124	4.2.3.7.6-4
小核試験	ラット／SD	腹腔内	2 日間	500、1000、2000mg/kg/day	適	[redacted]	[redacted]0185	4.2.3.7.6-5
皮膚一次刺激性試験	ウサギ／JW	経皮（塗布）	単回（24 時間）	1、3、6w/v%、0.5mL/site	適	[redacted]	[redacted]0744	4.2.3.7.6-6
光安全性試験								
皮膚光毒性試験	モルモット／Hartley	経皮（テープ剤）	単回（24 時間）	2cm × 2cm / site	適	[redacted]	[redacted]4679	4.2.3.7.7-1
皮膚光感作性試験	モルモット／Hartley	経皮（テープ剤）	光感作：24 時間 × 3 日 光惹起：24 時間	光感作：2cm × 2cm 光惹起：1.5cm × 1.5cm	適	[redacted]	[redacted]4678	4.2.3.7.7-2

Confidential

2.6.7.1　毒性試験：一覧表（続き）

試験の種類	動物種及び系統	投与方法	投与期間	投与量	GLP 適用	実施施設	試験番号	CTD 記載箇所 資料番号
その他の毒性試験								
その他の試験								
反復投与毒性試験	ミニブタ／Göttingen	経皮（テープ剤）	2 週間（同一部位投与）	75mg/body/day（70cm^2/body/day）（雄：6.30mg/kg/day、雌：6.03mg/kg/day）[a)] 150mg/body/day（140cm^2/body/day）（雄：13.15mg/kg/day、雌：11.85mg/kg/day）[a)] 300mg/body/day（280cm^2/body/day）（雄：26.76mg/kg/day、雌：26.39mg/kg/day）[a)]	適	[redacted]	[redacted]023	4.2.3.7.7-3
皮膚一次刺激性試験	ウサギ／JW	経皮（テープ剤）	単回（24 時間）	2.5cm × 2.5cm / site	適	[redacted]	[redacted]4424	4.2.3.7.7-4
皮膚感作性試験	モルモット／Hartley	経皮（テープ剤）	感作：6 時間 ×3 日 惹起：6 時間	感作：2cm × 2cm 惹起：2cm × 2cm	適	[redacted]	[redacted]4425	4.2.3.7.7-5

a：投与量（mg/kg/day）は投与 1 日目と最終投与日の体重の平均値を用いて算出

－：該当なし

[redacted]

Confidential

2.6.7.2 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表

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	投与量	GLP 適用	試験番号	CTD 記載箇所 資料番号
13 週間反復投与毒性試験	ミニブタ／Göttingen	経皮（テープ剤）	37.5mg/body/day（35cm^2/body/day）（雄：2.89mg/kg/day、雌：3.13mg/kg/day）[a)] 75mg/body/day（70cm^2/body/day）（雄：6.17mg/kg/day、雌：6.32mg/kg/day）[a)] 150mg/body/day（140cm^2/body/day）（雄：11.25mg/kg/day、雌：11.70mg/kg/day）[a)]	適	[redacted]025	4.2.3.2-1
4 週間及び 13 週間反復投与皮膚毒性試験	ミニブタ／Göttingen	経皮（テープ剤）	107mg/body/day（100cm^2/body/day）（雄：8.23mg/kg/day、雌：8.17mg/kg/day）[a)]	適	[redacted]036	4.2.3.6-2
39 週間反復投与皮膚毒性試験	ミニブタ／Göttingen	経皮（テープ剤）	85.7mg/body/day（80cm^2/body/day）（雌雄：3.87mg/kg/day）[a)]	適	[redacted]034	4.2.3.6-3
2 週間反復投与毒性試験	ミニブタ／Göttingen	経皮（テープ剤）	75mg/body/day（70cm^2/body/day）（雄：6.30mg/kg/day、雌：6.03mg/kg/day）[a)] 150mg/body/day（140cm^2/body/day）（雄：13.15mg/kg/day、雌：11.85mg/kg/day）[a)] 300mg/body/day（280cm^2/body/day）（雄：26.76mg/kg/day、雌：26.39mg/kg/day）[a)]	適	[redacted]023	4.2.3.7.7-3

a：投与量（mg/kg/day）は投与 1 日目と最終投与日の体重の平均値を用いて算出

被験物質：*N*-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one

試験の種類	試験系	投与方法	投与量	GLP 適用	試験番号	CTD 記載箇所 資料番号
2 週間反復投与毒性試験	ラット／SD	皮下	0.3、1、3mg/kg/day	適	[redacted]0911	4.2.3.7.6-1
4 週間及び 13 週間反復投与毒性試験	ミニブタ／Göttingen	経皮	5.67mg/body/day	適	[redacted]3705	4.2.3.7.6-2
小核試験	ラット／SD	腹腔内	500、1000、2000mg/kg/day	適	[redacted]0185	4.2.3.7.6-5

Confidential

2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧

2.6.7.3.1 ジクロフェナクの AUC_{0-24}（ng·hr/mL）

被験物質：ジクロフェナクナトリウム

mg/kg/day	ミニブタ 13 週間反復投与毒性試験（同一部位投与）		ミニブタ 4 週間及び 13 週間反復投与皮膚毒性試験（2 ヵ所ローテーション投与）		ミニブタ 39 週間反復投与皮膚毒性試験		ミニブタ 2 週間反復投与毒性試験（HP-3150B）		ヒト
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
2.89	487 [b)]								
3.13		1500 [b)]							
3.75 [a)]									3210 [f)]
3.87					303 [d)]	647 [d)]			
6.03								8180 [e)]	
6.17	905 [b)]								
6.30							2160 [e)]		
6.32		773 [b)]							
8.17				3220 [c)]					
8.23			2920 [c)]						
11.25	5490 [b)]								
11.70		4750 [b)]							
11.85								8960 [e)]	
13.15							4110 [e)]		
26.39								22800 [e)]	
26.76							3520 [e)]		

a：ヒトの体重を 60kg として換算

b：投与 90 日目

c：投与 88 日目

d：投与 270 日目

e：投与 14 日目

f：健康成人へ HP-3150 3 枚（ジクロフェナクナトリウムとして 225mg）を反復投与した際の投与 14 日目の曝露量（HP-3150-E2 1 枚投与時の結果から比例算出、05 試験）

Confidential

2.6.7.3.2 ジクロフェナクの C_{max}（ng/mL）

被験物質：ジクロフェナクナトリウム

mg/kg/day	ミニブタ 13 週間反復投与毒性試験（同一部位投与）		ミニブタ 4 週間及び 13 週間反復投与皮膚毒性試験（2 ヵ所ローテーション投与）		ミニブタ 39 週間反復投与皮膚毒性試験		ミニブタ 2 週間反復投与毒性試験（HP-3150B）		ヒト
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
2.89	31.3 b)								
3.13		103 b)							
3.75 a)									192 f)
3.87					19.3 d)	39.1 d)			
6.03								399 e)	
6.17	61.9 b)								
6.30							144 e)		
6.32		58.4 b)							
8.17				193 c)					
8.23			196 c)						
11.25	340 b)								
11.70		311 b)							
11.85								465 e)	
13.15							271 e)		
26.39								1270 e)	
26.76							181 e)		

a：ヒトの体重を 60kg として換算

b：投与 90 日目

c：投与 88 日目

d：投与 270 日目

e：投与 14 日目

f：健康成人へ HP-3150 3 枚（ジクロフェナクナトリウムとして 225mg）を反復投与した際の投与 14 日目の曝露量（HP-3150-E2 1 枚投与時の結果から比例算出、05 試験）

Confidential

2.6.7.4 毒性試験：被験物質（ロットごと）一覧

被験物質：ジクロフェナクナトリウム

HP-3150、HP-3150A 及び HP-3150B（ジクロフェナクナトリウムを含有するテープ製剤）を用いた試験

製剤					試験番号	試験の種類
製剤名		ロット番号	濃度 (mg/cm^2)	含有量 (%)		
CTD 中の表記	試験標題	申請規格：	1.07	[redacted]	—	—
HP-3150	HP-5000	[redacted]	1.07	[redacted]	[redacted]025	ミニブタ 13 週間反復経皮投与毒性試験
HP-3150	HP-5000	[redacted]	1.07	[redacted]	[redacted]036	ミニブタ 4 週間及び 13 週間反復投与皮膚毒性試験
HP-3150	HP-5000	[redacted]	1.07	[redacted]	[redacted]034	ミニブタ 39 週間反復投与皮膚毒性試験
HP-3150	HP-3150	[redacted]	1.07	[redacted]	[redacted]4887	ウサギ皮膚一次刺激性試験
HP-3150	HP-3150	[redacted]	1.07	[redacted]	[redacted]4888	モルモット皮膚感作性試験
HP-3150	HP-3150-E2	[redacted]	1.07	[redacted]	[redacted]4679	モルモット皮膚光毒性試験
HP-3150	HP-3150-E2	[redacted]	1.07	[redacted]	[redacted]4678	モルモット皮膚光感作性試験
HP-3150B	HP-5000	[redacted]	1.07	[redacted]	[redacted]023	ミニブタ 2 週間反復経皮投与毒性試験
HP-3150A	HP-5000-C	[redacted]	1.07	[redacted]	[redacted]4424	ウサギ皮膚一次刺激性試験
HP-3150A	HP-5000-C	[redacted]	1.07	[redacted]	[redacted]4425	モルモット皮膚感作性試験

被験物質：*N*-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one

HP-3150 類似製剤の強制劣化品［規格値超の *N*-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one 及びジクロフェナクナトリウムを含有するテープ製剤］を用いた試験

製剤					試験番号	試験の種類
製剤名		ロット番号	含有量 (mg/cm^2)	濃度 (%)		
CTD 中の表記	試験標題	申請規格	[redacted] 以下 a) b)	[redacted] 以下 a) b)	—	—
HP-3150 類似製剤	HP-5000-DRS400	[redacted]	[redacted] a) b)	[redacted] a) b)	[redacted]3705	ミニブタ 4 週間及び 13 週間反復経皮投与毒性試験

a：*N*-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one として

b：ジクロフェナクナトリウムとして

－：該当なし

Confidential

2.6.7.5 単回投与毒性試験

該当する試験を実施しなかった。

2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

該当する試験を実施しなかった。

2.6.7.7　反復投与毒性試験

2.6.7.7.1　ミニブタ 13 週間反復経皮投与毒性試験

報告書の題名：A 13-week repeated dose dermal toxicity study of HP-5000 patch in Gottingen minipigs

被験物質：ジクロフェナクナトリウム

動物種／系統：ミニブタ／Göttingen　　投与期間：13 週間　　試験番号：[redacted]025

試験開始月齢：約 3.5～4.0 月齢　　休薬期間：なし　　CTD における記載箇所：4.2.3.2-1

初回投与年月日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日　　投与方法：経皮　　GLP 適用：適

溶媒／投与形態：テープ剤

特記事項：投与には HP-5000（HP-3150 と同一製剤、以下、HP-3150 と表記）を使用した。1 日 1 回 24 時間（7 回／週）背部皮膚に 13 週間反復経皮投与（同一部位）した。150mg/body/day 群の雄 1 例において、重度の皮膚刺激性が認められ、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。

無毒性量：全身毒性；75mg/body/day

投与群	mg/body/day	0（擬処置対照）		0（基剤対照）		37.5		75		150	
	cm^2/body/day	—		140		35		70		140	
性別及び動物数		雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3
トキシコキネティクス［TK パラメータは各採血時点の平均血漿中ジクロフェナク濃度（n＝3）を用いて算出］											
投与 1 日目	C_{max}（ng/mL）	N.A.[a)]	N.A.[a)]	N.A.	N.A.	23.1 ± 13.9	97.5 ± 22.5	66.1 ± 17.9	229 ± 35.0	154 ± 55.8	294 ± 149
	t_{max}（hr）	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	4	8	4	12	8	8
	$AUC_{0\text{-}24}$（ng·hr/mL）	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	357 ± 168	1520 ± 256	1050 ± 198	3830 ± 296	2340 ± 697	5040 ± 2630
投与 28 日目	C_{max}（ng/mL）	N.A.[a)]	N.A.[a)]	N.A.	N.A.	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）	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	4	4	4	4	24	4
	$AUC_{0\text{-}24}$（ng·hr/mL）	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	213 ± 21.3	265 ± 202	636 ± 869	442 ± 305	461 ± 278	999 ± 772
投与 90 日目	C_{max}（ng/mL）	N.A.[a)]	N.A.[a)]	N.A.	N.A.	31.3 ± 10.7	103 ± 64.4	61.9 ± 53.9	58.4 ± 62.5	340 ± N.A.	311 ± 240
	t_{max}（hr）	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	2	4	2	4	2	4
	$AUC_{0\text{-}24}$（ng·hr/mL）	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	487 ± 241	1500 ± 1080	905 ± 818	773 ± 735	5490 ± N.A.	4750 ± 3770

Confidential

2.6.7.7.1　ミニブタ 13 週間反復経皮投与毒性試験（続き）　試験番号：[redacted]025

投与群	mg/body/day	0（擬処置対照）		0（基剤対照）		37.5		75		150	
	cm^2/body/day	—		140		35		70		140	
性別及び動物数		雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3
特記すべき所見											
死亡及び屠殺動物数		0	0	0	0	0	0	0	0	1 [b)]	0
休薬　（休薬期間）		0	0	0	0	0	1（投与 68～76 日目）	1（投与 36～42 日目）	1（投与 40～47 日目、55～61 日目、63～72 日目、76～86 日目）	1（投与 15～22 日目、23～27 日目）	0
一般状態											
自発運動の低下		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
嘔吐物		0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
摂餌量											
食欲不振		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
体重		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
外表観察（皮膚反応）		—	—	雌雄ともに投与期間を通して軽微～軽度の紅斑／痂皮及び浮腫を示した。		37.5mg/body/day 群の雌 1 例、75mg/body/day 群の雌雄各 2 例及び 150mg/body/day 群の雄 2 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重度の紅斑／痂皮及び浮腫が生じた（投与 10～74 日目）。これらの例では同一部位投与が不可能と判断されたため、投与部位を変更した。そのうち 37.5mg/body/day 群の雌 1 例、75mg/body/day 群の雌雄各 1 例、150mg/body/day 群の雄 1 例では、投与部位の変更後も新たな投与部位で皮膚反応が増強し、重度の紅斑／痂皮及び浮腫が生じたため、いずれかの投与部位が投与可能な状態になるまで一定期間休薬（1 回あたりの休薬期間：4～10 日間）し、回復した時点で投与を再開した。休薬した動物の半数では、投与再開後も皮膚反応が増強したため、再度休薬した。一方、37.5mg/body/day 群の雄の全例及び雌の 2 例、75mg/body/day 群の雌雄各 1 例、150mg/body/day 群の雄 1 例及び雌の全例では、投与 12 日目以降に軽微～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く、その皮膚反応が投与期間を通じて持続した。			

Confidential

2.6.7.7.1　ミニブタ 13 週間反復経皮投与毒性試験（続き）　試験番号：[redacted]025

投与群	mg/body/day	0（擬処置対照）		0（基剤対照）		37.5		75		150	
	cm^2/body/day	—		140		35		70		140	
性別及び動物数		雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3
外表観察（皮膚刺激性スコア）											
紅斑											
最高スコア		3	1	2	1	3	4	4	4	4	3
平均最高スコア		1.67	1.00	1.33	1.00	1.67	3.00	3.33	3.00	3.33	2.00
全ての投与部位の発生数		135	10	72	47	42	326	280	523	419	83
全ての投与部位の平均発生数		45.0	3.3	24.0	15.7	14.0	108.7	93.3	174.3	139.7	27.7
浮腫											
最高スコア		1	0	1	1	3	4	4	4	4	2
平均最高スコア		0.33	0.00	0.67	0.33	1.33	2.67	3.00	3.00	3.33	1.00
全ての投与部位の発生数		4	0	9	2	26	140	81	213	201	22
全ての投与部位の平均発生数		1.3	0.0	3.0	0.7	8.6	46.7	27.0	71.0	67.0	7.3
眼科学的検査		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
心電図検査		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
血液学的検査											
4 週目											
好中球数	高値	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
リンパ球数	高値	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
単球数	高値	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
13 週目（剖検時）											
好中球数	高値	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
リンパ球数	高値	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
単球数	高値	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血液凝固系検査											
4 週目											
フィブリノーゲン	高値	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
13 週目（剖検時）											
フィブリノーゲン	高値	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1

Confidential

2.6.7.7.1　ミニブタ 13 週間反復経皮投与毒性試験（続き）　試験番号：[redacted]025

投与群	mg/body/day	0（擬処置対照）		0（基剤対照）		37.5		75		150	
	cm^2/body/day	—		140		35		70		140	
性別及び動物数		雄：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3
血液生化学的検査											
13 週目（剖検時）											
AST	高値	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
尿検査		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
剖検											
空腸と腹壁の癒着	中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
皮膚　投与部位 1											
擦過傷／痂皮	軽微	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	軽度	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0
皮膚　投与部位 2											
擦過傷／痂皮	軽微	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	0	0	0	1	0
	軽度	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	0	0	1	1	0
	中等度	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	0	1	0	0	0
皮膚　投与部位 3											
擦過傷／痂皮	軽微	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	0	0	0	1	N.A.
	軽度	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	0	0	1	0	N.A.
皮膚　投与部位 4											
擦過傷／痂皮	軽度	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	0	0	1	1	N.A.
皮膚　投与部位 5											
擦過傷／痂皮	軽度	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	0	0	1	0	N.A.
	中等度	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	0	0	0	2	N.A.
皮膚　投与部位 6											
擦過傷／痂皮	軽度	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	0	1	1	N.A.
	中等度	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	0	0	0	1	N.A.
器官重量		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Confidential

2.6.7.7.1　ミニブタ 13 週間反復経皮投与毒性試験（続き）　試験番号：[redacted]025

投与群	mg/body/day	0（擬処置対照）		0（基剤対照）		37.5		75		150	
	cm^2/body/day	—		140		35		70		140	
性別及び動物数		雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3
病理組織学的検査											
腎臓											
乳頭部間質性壊死	軽微	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
皮膚　基剤対照　部位 1											
表皮表面の浸出液	軽微	N.A.	N.A.	0	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
角化亢進	軽微	N.A.	N.A.	1	2	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
表皮の過形成	軽微	N.A.	N.A.	2	2	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
亜急性炎症	軽微	N.A.	N.A.	2	0	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
皮膚　基剤対照　部位 2											
角化亢進	軽微	N.A.	N.A.	1	3	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
表皮の過形成	軽微	N.A.	N.A.	2	2	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
急性炎症	軽微	N.A.	N.A.	0	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
亜急性炎症	軽微	N.A.	N.A.	2	0	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
皮膚　擬処置　部位 1											
びらん／潰瘍	軽微	0	0	N.A.	N.A.	0	0	1	0	N.A.	N.A.
	軽度	0	0	N.A.	N.A.	0	1	0	0	N.A.	N.A.
角化亢進	軽微	2	1	N.A.	N.A.	1	1	0	0	N.A.	N.A.
	軽度	0	0	N.A.	N.A.	0	1	0	0	N.A.	N.A.
表皮表面の浸出液	軽微	0	0	N.A.	N.A.	1	0	0	0	N.A.	N.A.
	軽度	0	0	N.A.	N.A.	0	0	1	0	N.A.	N.A.
	中等度	0	0	N.A.	N.A.	0	1	0	0	N.A.	N.A.
表皮の過形成	軽微	1	1	N.A.	N.A.	1	0	1	0	N.A.	N.A.
	軽度	0	0	N.A.	N.A.	1	1	1	0	N.A.	N.A.
亜急性炎症	軽微	1	1	N.A.	N.A.	0	1	0	0	N.A.	N.A.
	軽度	1	0	N.A.	N.A.	1	1	1	0	N.A.	N.A.

Confidential

2.6.7.7.1　ミニブタ 13 週間反復経皮投与毒性試験（続き）　試験番号：[redacted]025

投与群	mg/body/day	0（擬処置対照）		0（基剤対照）		37.5		75		150	
	cm^2/body/day	—		140		35		70		140	
性別及び動物数		雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3
病理組織学的検査（続き）											
皮膚　擬処置　部位 2											
表皮表面の浸出液	軽微	1	0	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
角化亢進	軽微	1	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
	軽度	1	0	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
表皮の過形成	軽微	1	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
亜急性炎症	軽微	1	0	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
	軽度	1	1	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
皮膚　HP-3150 投与　部位 1											
びらん／潰瘍	中等度	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	0	1	1	0	1	0
	重度	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	0	0	0	1	1	0
角化亢進	軽微	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	3	2	2	2	2
	軽度	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	0	0	1	0	0
表皮表面の浸出液	軽微	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	0	1	0	0	1
	中等度	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	0	1	1	1	2	0
表皮の過形成	軽微	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	0	0	1	1	0	2
	軽度	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	3	1	2	2	3	1
	中等度	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	0	1	0	0	0	0
急性／亜急性の炎症	軽度	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	0	0	0	0	0	1
	中等度	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	0	0	1	1	1	0
亜急性の炎症	軽微	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	0	1	0	1	0	1
	軽度	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	3	0	2	1	2	0
	中等度	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	0	1	0	0	0	0

Confidential

2.6.7.7.1　ミニブタ 13 週間反復経皮投与毒性試験（続き）　試験番号：[redacted]025

投与群	mg/body/day	0（擬処置対照）		0（基剤対照）		37.5		75		150	
	cm^2/body/day	—		140		35		70		140	
性別及び動物数		雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3
病理組織学的検査（続き）											
皮膚　HP-3150 投与　部位 2											
びらん／潰瘍	軽微	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	0	1
	軽度	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	0
	中等度	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	0
表皮表面の浸出液	軽微	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1
	軽度	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	0
	中等度	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	0
角化亢進	軽微	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	2
表皮の過形成	軽微	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	0	1
	軽度	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	2	2
急性／亜急性の炎症	軽度	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1
	中等度	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	0
亜急性炎症	軽度	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	2
皮膚　無処置　部位											
角化亢進	軽微	0	1	2	1	0	0	0	0	0	2
表皮の過形成	軽微	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
亜急性炎症	軽微	1	0	0	0	0	1	0	0	1	1
胃　幽門部											
びらん／潰瘍	重度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

投与量は、ジクロフェナクナトリウム量（mg/body/day）あるいは HP-3150 投与面積（cm^2/body/day）を示す。

表中の数字は、トキシコキネティクスの項及び体重の項では測定値（平均値 ± 標準偏差）を示し、外表観察の項では示された項目の値を示し、その他の項では発現例数を示す。

a：擬処置対照群は、投与後 12 時間に採血・測定した。

b：重度の皮膚刺激性が認められ、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。

—：特記すべき所見なし

N.A.：適用せず

Confidential

2.6.7.8 *In Vitro* 遺伝毒性試験

該当する試験を実施しなかった。

2.6.7.9 *In Vivo* 遺伝毒性試験

該当する試験を実施しなかった。

2.6.7.10 がん原性試験

該当する試験を実施しなかった。

2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

該当する試験を実施しなかった。

2.6.7.12 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

該当する試験を実施しなかった。

2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

該当する試験を実施しなかった。

2.6.7.14 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

該当する試験を実施しなかった。

2.6.7.15 新生児を用いた試験

該当する試験を実施しなかった。

2.6.7.16 局所刺激性試験

2.6.7.16.1 ウサギ皮膚一次刺激性試験

報告書の題名：A primary skin irritation study of HP-3150 patch in rabbits

被験物質：ジクロフェナクナトリウム

動物種／系統：ウサギ／JW　　投与期間：単回（24 時間）　　試験番号：[redacted]4887

試験開始週齢：19 週齢　　投与方法：経皮　　CTD における記載箇所：4.2.3.6-1

投与年月日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　溶媒／投与形態：テープ剤　　GLP 適用：適

特記事項：投与には HP-3150 を使用した。紅斑及び痂皮の形成と浮腫の形成について Draize 基準 [a)]に従って判定した。

皮膚刺激性（皮膚一次刺激指数）：HP-3150；0.2（軽度刺激物）、HP-3150 プラセボ；0.1（軽度刺激物）

投与群		HP-3150 （2.5cm × 2.5cm）		HP-3150 プラセボ （2.5cm × 2.5cm）	
性別及び動物数		雌：6			
一般状態		—			
体重		—			
適用部位 [b)]		健常皮膚	損傷皮膚	健常皮膚	損傷皮膚
平均評点 [c)]（製剤剥離後）	1 時間	0.3	0.7	0.0	0.2
	24 時間	0.0	0.0	0.0	0.2
	48 時間	0.0	0.0	0.0	0.0
皮膚一次刺激指数（P.I.I.）[d)]		0.2		0.1	
判定 [e)]		軽度刺激物		軽度刺激物	

a：皮膚反応の判定基準：紅斑及び痂皮の形成に関しては、“紅斑なし”の場合、評点を「0」、“非常に軽度の紅斑”の場合「1」、“はっきりした紅斑”の場合「2」、“中等度ないし高度紅斑”の場合「3」、“高度紅斑からわずかな痂皮形成まで”の場合「4」とした。浮腫の形成では、“浮腫なし”の場合「0」、“非常に軽度の浮腫”の場合「1」、“軽度浮腫”の場合「2」、“中等度浮腫”の場合「3」、“高度浮腫”の場合「4」とした。

b：ウサギ背部に投与区画を 2 列 2 段の 4 箇所設けた。健常皮膚と損傷皮膚（23G 注射針で井桁状に傷を作製）の 2 箇所に HP-3150 又は HP-3150 プラセボをそれぞれ貼付した。

c：平均評点は、各群の各個体の評点（紅斑及び痂皮 + 浮腫）を合計し、群動物数で除した値。

d：健常皮膚及び損傷皮膚から製剤剥離後 1、24 及び 48 時間における紅斑・痂皮及び浮腫の評点の合計を 6 で除して、個体別の値を求め、さらに供試したウサギ 6 匹の値を平均して算出した。

e：皮膚一次刺激指数と刺激性評価の関係：皮膚一次刺激指数が 2 未満の場合「軽度刺激物」、2 以上 5 未満の場合「中等度刺激物」、5 以上の場合「強度刺激物」とした。ただし、皮膚反応が全く認められなかった場合は、「刺激性は認められない」とした。

—：特記すべき所見なし

Confidential

2.6.7.16.2 ミニブタ 4 週間及び 13 週間反復経皮投与皮膚毒性試験

報告書の題名：A 13-week dermal toxicity study of HP-5000 in minipigs with a 4-week interim necropsy

被験物質 : ジクロフェナクナトリウム

動物種／系統：ミニブタ／Göttingen
試験開始月齢：4～4.5 ヵ月齢
初回投与年月日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

投与期間：4 週間及び 13 週間
休薬期間：なし
投与方法：経皮
溶媒／投与形態：テープ剤

試験番号：[redacted]036
CTD における記載箇所：4.2.3.6-2
GLP 適用：適

特記事項：投与には HP-5000（HP-3150 と同一製剤、以下、HP-3150 と表記）を使用した。背部皮膚（背部左右 2 ヵ所ずつのローテーション投与）に 1 日 1 回 24 時間（7 回／週）、4 週間あるいは 13 週間反復経皮投与した。

皮膚刺激性：主に軽微な皮膚刺激性あり

投与群	投与期間	4 週間				13 週間			
	投与物質	HP-3150 プラセボ		HP-3150		HP-3150 プラセボ		HP-3150	
	mg/body/day	0		107		0		107	
	cm^2/body/day	100		100		100		100	
性別及び動物数		雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4
トキシコキネティクス［TK パラメータは各採血時点の平均血漿中ジクロフェナク濃度（n＝4）を用いて算出］									
投与 1 日目	C_{max}（ng/mL）	BLQ	BLQ	239 ± 131	462 ± 354	BLQ	BLQ	186 ± 71.7	390 ± 279
	t_{max}（hr）	N.A.	N.A.	10	8	N.A.	N.A.	12	8
	$AUC_{0\text{-}24}$（ng·hr/mL）	N.A.	N.A.	3700 ± 2290	7300 ± 5780	N.A.	N.A.	2780 ± 1100	5790 ± 4180
投与 14 日目	C_{max}（ng/mL）	0	0	62.0 ± 35.3	95.8 ± 30.5	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
	t_{max}（hr）	0	0	4	4	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
	$AUC_{0\text{-}24}$（ng·hr/mL）	0	0	777 ± 272	1420 ± 343	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
投与 28 日目	C_{max}（ng/mL）	0	0	121 ± 94.8	347 ± 423	0	0	75.8 ± 46.0	102 ± 74.8
	t_{max}（hr）	0	0	4	4	0	0	4	4
	$AUC_{0\text{-}24}$（ng·hr/mL）	0	0	1450 ± 814	4120 ± 4200	0	0	1090 ± 634	1390 ± 902
投与 88 日目	C_{max}（ng/mL）	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	0	0	196 ± 77.3	193 ± 62.9
	t_{max}（hr）	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	0	0	4	4
	$AUC_{0\text{-}24}$（ng·hr/mL）	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	0	0	2920 ± 1270	3220 ± 1320

Confidential

2.6.7.16.2　ミニブタ 4 週間及び 13 週間反復経皮投与皮膚毒性試験（続き）　試験番号：[redacted]036

投与群	投与期間	4 週間				13 週間			
	投与物質	HP-3150 プラセボ		HP-3150		HP-3150 プラセボ		HP-3150	
	mg/body/day	0		107		0		107	
	cm^2/body/day	100		100		100		100	
性別及び動物数		雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4
特記すべき所見									
死亡及び屠殺動物数		0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態観察		—	—	—	—	—	—	—	—
外表観察（皮膚反応）[a]									
浮腫									
投与部位 1		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0
投与部位 2		0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	1/1	0/0
紅斑									
投与部位 1		23/4	23/4	16/4	30/4	83/4	57/4	110/4	82/4
投与部位 2		19/4	31/4	16/4	26/4	77/4	73/4	96/4	86/4
体重		—	—	—	—	—	—	—	—
摂餌量		—	—	—	—	—	—	—	—
血液学的検査		—	—	—	—	—	—	—	—
血液凝固系検査		—	—	—	—	—	—	—	—
血液生化学的検査		—	—	—	—	—	—	—	—
尿検査		—	—	—	—	—	—	—	—
剖検		—	—	—	—	—	—	—	—
器官重量		—	—	—	—	—	—	—	—
病理組織学的検査									
皮膚　投与部位									
扁平上皮のびらん／潰瘍　軽度		0	0	1	0	0	0	0	0
表皮の浸出液　中等度		0	0	1	0	0	0	0	0
表皮の過形成　軽度		0	0	1	0	0	0	0	0
炎症　軽度		0	0	1	0	0	0	0	0
鼠径リンパ節、膝窩リンパ節、腎臓、胃及び小腸		—	—	—	—	—	—	—	—

投与量は、ジクロフェナクナトリウム量（mg/body/day）あるいは HP-3150 投与面積（cm^2/body/day）を示す。

表中の数字は、トキシコキネティクスの項では（平均値 ± 標準偏差）を示し、その他の項では発現例数を示す。

BLQ：Below the limit of quantification（< 1.00ng/mL）、N.A.：適用せず

a：所見総数／観察動物数

—：特記すべき所見なし

Confidential

2.6.7.16.3 ミニブタ 39 週間反復経皮投与皮膚毒性試験

報告書の題名：A 39-week dermal toxicity study of HP-5000 in minipigs with an 8-week recovery period

被験物質：ジクロフェナクナトリウム

動物種／系統：ミニブタ／Göttingen
試験開始月齢：4.5～5 月齢
初回投与年月日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

投与期間：39 週間
休薬期間：8 週間
投与方法：経皮
溶媒／投与形態：テープ剤

試験番号：[redacted]034
CTD における記載箇所：4.2.3.6-3
GLP 適用：適

特記事項：投与には HP-5000（HP-3150 と同一製剤、以下、HP-3150 と表記）を使用した。背部皮膚（背部左右 3 ヵ所ずつ、計 6 ヵ所でのローテーション投与）に 1 日 1 回 24 時間（7 回／週）、39 週間反復経皮投与した。各群 2 匹はその後 8 週間経過観察を行った。

皮膚刺激性：軽度の皮膚刺激性あり

投与群	投与物質	擬処置対照		HP-3150 プラセボ		HP-3150	
	mg/body/day	0		0		85.7	
	cm^2/body/day	0		80		80	
性別及び動物数		雄：6	雌：6	雄：6	雌：6	雄：6	雌：6
トキシコキネティクス［TK パラメータは各採血時点の平均血漿中ジクロフェナク濃度（n＝6）を用いて算出］							
投与 1 日目	C_{max}（ng/mL）	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	38.3 ± 18.2	99.5 ± 55.4
	t_{max}（hr）	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	12	12
	AUC_{0-24}（ng·hr/mL）	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	614 ± 328	1430 ± 753
投与 90 日目	C_{max}（ng/mL）	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	22.5 ± 8.10	66.1 ± 34.4
	t_{max}（hr）	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	4	2
	AUC_{0-24}（ng·hr/mL）	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	346 ± 133	985 ± 397
投与 180 日目	C_{max}（ng/mL）	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	19.2 ± 15.8	54.7 ± 41.2
	t_{max}（hr）	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	4.183
	AUC_{0-24}（ng·hr/mL）	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	304 ± 262	777 ± 592
投与 270 日目	C_{max}（ng/mL）	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	19.3 ± 14.4	39.1 ± 23.3
	t_{max}（hr）	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	4	8
	AUC_{0-24}（ng·hr/mL）	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	303 ± 250	647 ± 459

Confidential

2.6.7.16.3　ミニブタ 39 週間反復経皮投与皮膚毒性試験（続き）　試験番号：[redacted]034

投与群	投与物質	擬処置対照		HP-3150 プラセボ		HP-3150	
	mg/body/day	0		0		85.7	
	cm^2/body/day	0		80		80	
性別及び動物数（回復群を含む）		雄：6	雌：6	雄：6	雌：6	雄：6	雌：6
回復群の動物数		雄：2	雌：2	雄：2	雌：2	雄：2	雌：2
特記すべき所見							
死亡及び屠殺動物数		0	0	0	0	0	0
一般状態観察		—	—	—	—	—	—
外表観察（皮膚反応，主群）		軽微～軽度の紅斑及び軽微な浮腫が低頻度に認められた。		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に認められ、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。			
外表観察（皮膚反応，回復試験群）		—	—	紅斑が雌雄各 1 例で認められたものの、製剤剥離後 4 日までに消失した。浮腫は認められなかった。		—	—
体重		—	—	—	—	—	—
摂餌量		—	—	—	—	—	—
眼科学的検査		—	—	—	—	—	—
血液学的検査		—	—	—	—	—	—
血液凝固系検査		—	—	—	—	—	—
血液生化学的検査		—	—	—	—	—	—
尿検査		—	—	—	—	—	—
剖検（主群） 皮膚（投与部位 6） 擦過傷／痂皮　軽度		0	0	1	0	0	0
器官重量		—	—	—	—	—	—

Confidential

2.6.7.16.3　ミニブタ 39 週間反復経皮投与皮膚毒性試験（続き）　試験番号：[redacted]034

投与群	投与物質	擬処置対照		HP-3150 プラセボ		HP-3150	
	mg/body/day	0		0		85.7	
	cm^2/body/day	0		80		80	
性別及び動物数		雄：6	雌：6	雄：6	雌：6	雄：6	雌：6
病理組織学的検査（主群）							
皮膚　非投与部位							
表皮表面の浸出液	軽微	0	1	0	0	1	1
過角化	軽微	0	0	0	0	1	0
皮膚　投与部位 1							
表皮表面の浸出液	軽微	3	4	2	2	4	3
不全角化	軽微	0	0	1	0	0	0
毛包／表皮の炎症	軽微	0	1	0	0	0	0
皮膚　投与部位 2							
表皮表面の浸出液	軽微	2	3	3	2	3	4
不全角化	軽微	1	0	1	0	0	0
皮膚　投与部位 3							
表皮表面の浸出液	軽微	0	3	4	2	2	1
不全角化	軽微	2	0	0	0	1	0
皮膚　投与部位 4							
表皮表面の浸出液	軽微	4	3	2	4	1	2
不全角化	軽微	1	2	1	0	0	0
毛包／表皮の炎症	軽微	0	0	1	0	0	0
皮膚　投与部位 5							
表皮表面の浸出液	軽微	3	4	3	1	2	2
不全角化	軽微	1	0	0	0	0	0
皮膚　投与部位 6							
表皮表面の浸出液	軽微	1	4	0	3	2	2
	軽度	0	0	1	0	0	0
不全角化	軽微	1	0	1	0	0	0
表皮の過形成	軽微	0	0	1	0	0	0
真皮の急性の炎症	軽微	0	0	0	1	0	0
眼、膀胱、腎臓、胃、小腸		—	—	—	—	—	—

Confidential

2.6.7.16.3　ミニブタ 39 週間反復経皮投与皮膚毒性試験（続き）　試験番号：[redacted]034

投与群	投与物質	擬処置対照		HP-3150 プラセボ		HP-3150	
	mg/body/day	0		0		85.7	
	cm^2/body/day	0		80		80	
性別及び動物数		雄：6	雌：6	雄：6	雌：6	雄：6	雌：6
回復群の動物数		雄：2	雌：2	雄：2	雌：2	雄：2	雌：2
病理組織学的検査（回復試験群）							
皮膚　非投与部位							
表皮表面の浸出液	軽微	1	0	0	0	0	0
皮膚　投与部位 1							
表皮表面の浸出液	軽微	1	1	1	1	0	0
皮膚　投与部位 2							
表皮表面の浸出液	軽微	2	0	1	0	0	0
不全角化	軽微	0	0	1	0	0	0
皮膚　投与部位 3							
表皮表面の浸出液	軽微	1	0	2	0	0	0
皮膚　投与部位 4							
表皮表面の浸出液	軽微	2	0	1	1	0	0
皮膚　投与部位 5							
表皮表面の浸出液	軽微	2	2	0	0	0	0
単核細胞の浸潤	軽微	0	0	1	0	0	0
不全角化	軽微	0	0	1	0	1	0
皮膚　投与部位 6							
表皮表面の浸出液	軽微	2	1	2	0	0	0
単核細胞の浸潤	軽微	0	0	0	0	1	0
不全角化	軽微	0	0	1	0	0	0
眼、膀胱、腎臓、胃、小腸		—	—	—	—	—	—

投与量はジクロフェナクナトリウム量（mg/body/day）あるいは HP-3150 投与面積（cm^2/body/day）を示す。

表中の数字は、トキシコキネティクスの項では測定値（平均値 ± 標準偏差）を示し、その他の項では発現例数を示す。

BLQ：Below the limit of quantification（< 1.00ng/mL）

N.A.：適用せず

—：特記すべき所見なし

Confidential

2.6.7.16.4 モルモット皮膚感作性試験

報告書の題名：A skin sensitization study of HP-3150 patch in guinea pigs (Buehler Test)

被験物質：ジクロフェナクナトリウム

動物種／系統：モルモット／Hartley
試験開始週齢：5～6 週齢
初回投与年月日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

投与期間：感作：6 時間 ×3 日間
惹起：6 時間
投与方法：経皮
溶媒／投与形態：テープ剤

試験番号：[redacted]4888
CTD における記載箇所：4.2.3.6-4
GLP 適用：適

特記事項：投与には HP-3150 を使用した。紅斑及び痂皮の形成と浮腫の形成について Draize 基準 [a)]に従って判定した。
皮膚感作性：陰性

投与群		HP-3150	HP-3150 プラセボ	陽性対照物質（DNCB）[b)]	非感作		
性別及び動物数		雌：10	雌：10	雌：10	雌：10		
一般状態		—	—	—	—		
体重		—	—	—	—		
感作物質		HP-3150（2cm × 2cm）	HP-3150 プラセボ（2cm × 2cm）	1w/v% DNCB（0.2mL/2cm × 2cm）	擬処置 [c)]		
惹起物質		HP-3150（2cm × 2cm）	HP-3150 プラセボ（2cm × 2cm）	0.25w/v% DNCB（0.2mL/2cm × 2cm）	HP-3150（2cm × 2cm）	HP-3150 プラセボ（2cm × 2cm）	0.25w/v% DNCB（0.2mL/2cm × 2cm）
平均評点 [d)]	惹起処置後 24 時間	0.0	0.0	4.4	0.0	0.0	0.0
	惹起処置後 48 時間	0.0	0.0	4.4	0.0	0.0	0.0
皮膚感作性評価 [e)]		HP-3150 の皮膚感作性は陰性と判断した。					

a：皮膚反応の判定基準：紅斑及び痂皮の形成に関しては、“紅斑なし”の場合、評点を「0」、“非常に軽度の紅斑”の場合「1」、“はっきりした紅斑”の場合「2」、“中等度ないし高度紅斑”の場合「3」、“高度紅斑からわずかな痂皮形成まで”の場合「4」とした。浮腫の形成では、“浮腫なし”の場合「0」、“非常に軽度の浮腫”の場合「1」、“軽度浮腫”の場合「2」、“中等度浮腫”の場合「3」、“高度浮腫”の場合「4」とした。

b：陽性対照物質として、2,4-dinitrochlorobenzene（DNCB）を用い、エタノールで 1 及び 0.25w/v% DNCB 溶液を調製して投与に用いた。

c：2cm × 2cm のリント布パッチを適用した。

d：平均評点は、各群の惹起処置後の各個体の評点（紅斑及び痂皮 + 浮腫）を合計し、群動物数で除した値。

e：非感作群及び感作群の皮膚反応をもとに皮膚感作性を評価した。

—：特記すべき所見なし

Confidential

2.6.7.17 その他の毒性試験

2.6.7.17.1 不純物の毒性試験

(1)　ラット 2 週間反復皮下投与毒性試験

報告書の題名：2-Week repeated dose toxicity study of *N*-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one by subcutaneous administration in rats

被験物質：*N*-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one

動物種／系統：ラット／SD

投与期間：2 週間

試験番号：[redacted]0911

試験開始週齢：6 週齢

休薬期間：なし

CTD における記載箇所：4.2.3.7.6-1

初回投与年月日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

投与方法：皮下

GLP 適用：適

溶媒／投与形態：コーン油／懸濁液

特記事項：なし

無毒性量：雌雄ともに 3mg/kg/day

投与量	mg/kg/day	0（媒体対照）		0.3		1		3	
性別及び動物数		雄：6	雌：6	雄：6	雌：6	雄：6	雌：6	雄：6	雌：6
トキシコキネティクス［TK パラメータは各採血時点の平均血漿中濃度（n = 3 [a)]）を用いて算出］									
投与 1 日目	C_{max}（ng/mL）	N.T.	N.T.	2.42	3.25	9.77	8.64	28.2	25.0
	t_{max}（hr）	N.T.	N.T.	2	4	2	1	2	1
	$AUC_{0\text{-}last}$（ng·hr/mL）	N.T.	N.T.	15.9	21.5	123	55.8	309	265
投与 8 日目	C_{max}（ng/mL）	N.T.	N.T.	3.31	3.01	9.15	7.28	37.5	29.6
	t_{max}（hr）	N.T.	N.T.	2	2	2	2	1	2
	$AUC_{0\text{-}last}$（ng·hr/mL）	N.T.	N.T.	20.1	19.8	56.2	105	462	266
投与 14 日目	C_{max}（ng/mL）	N.T.	N.T.	4.17	2.67	12.5	9.97	41.2	29.5
	t_{max}（hr）	N.T.	N.T.	1	4	1	1	4	1
	$AUC_{0\text{-}last}$（ng·hr/mL）	N.T.	N.T.	21.9	16.7	166	45.8	508	297

Confidential

2.6.7.17.1 (1)　ラット 2 週間反復皮下投与毒性試験（続き）　試験番号：[redacted]0911

投与量	mg/kg/day	0（媒体対照）		0.3		1		3	
性別及び動物数		雄：6	雌：6	雄：6	雌：6	雄：6	雌：6	雄：6	雌：6
特記すべき所見									
死亡及び屠殺動物数		0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態		―	―	―	―	―	―	―	―
体重（g）	投与 1 日目	220.4 ± 8.7	152.4 ± 6.4	219.4 ± 8.5	151.6 ± 11.2	219.6 ± 6.8	149.1 ± 7.9	218.6 ± 9.1	152.1 ± 6.9
	投与 14 日目	307.7 ± 21.3	196.2 ± 10.7	318.1 ± 20.4	200.2 ± 20.0	313.7 ± 19.6	191.3 ± 15.2	312.9 ± 15.0	204.0 ± 19.3
摂餌量（g）	投与 1 日目	21.6 ± 1.6	13.9 ± 1.8	21.4 ± 2.0	14.4 ± 2.3	21.0 ± 1.3	14.4 ± 2.1	20.5 ± 1.2	14.8 ± 2.5
	投与 14 日目	24.1 ± 1.5	18.8 ± 2.0	25.2 ± 2.3	18.9 ± 3.8	25.7 ± 1.3	15.9 ± 2.7	22.4 ± 2.6	19.2 ± 3.5
眼科学的検査		―	―	―	―	―	―	―	―
尿検査		―	―	―	―	―	―	―	―
血液学的検査		―	―	―	―	―	―	―	―
血液生化学的検査		―	―	―	―	―	―	―	―
剖検所見									
外皮（投与部位）									
皮下の暗赤色斑		0	2	0	0	0	0	2	0
皮下のオイル状液体の滞留		6	6	6	6	6	6	6	6
器官重量（絶対及び相対重量）		―	―	―	―	―	―	―	―
病理組織学的検査									
肺									
毛細血管の拡張	軽度	0	3	0	0	0	1	1	0
外皮　投与部位									
皮下出血	軽度	1	1	3	1	2	3	0	1
	中程度	0	2	0	0	0	0	2	0
皮下の肉芽腫性炎症	軽度	6	6	6	6	6	6	6	6

表中の数字は、トキシコキネティクスの項、体重及び摂餌量の項では測定値（平均値 ± 標準偏差）を、その他の項では発現例数を示す。

a：TK サテライト群として雌雄各 10 例（予備動物 1 例を含む）の動物を使用し、各時点においては雌雄各 3 例の動物から採血した。

N.T.：適用せず

―：特記すべき所見なし

Confidential

(2)　ミニブタ 4 週間及び 13 週間反復経皮投与毒性試験

報告書の題名：A 13-week study of indolinone by dermal administration using aged HP-5000-DRS400 patches in minipigs with a 4-week interim phase necropsy and a 4-week recovery period

被験物質：HP-3150 類似製剤の強制劣化品

動物種／系統：ミニブタ／Göttingen　　投与期間：4 週間及び 13 週間　　試験番号：[redacted]3705

試験開始月齢：4～4.5 月齢　　休薬期間：4 週間　　CTD における記載箇所：4.2.3.7.6-2

初回投与年月日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日　　投与方法：経皮　　GLP 適用：適

溶媒／投与形態：テープ剤

特記事項：投与には HP-5000-DRS400（HP-3150 の類似処方。主薬：ジクロフェナクナトリウム含量は HP-3150 と同一。以下、HP-3150 類似製剤と表記）の劣化製剤を使用した。背部皮膚（背部左右 2 ヵ所のローテーション投与）に 1 日 1 回 24 時間（7 回／週）、4 週間あるいは 13 週間反復経皮投与した。

投与群	投与物質	擬処置対照		HP-3150 類似製剤プラセボ		HP-3150 類似製剤	
	N-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one として（mg/body/day）	0		0		5.67	
	ジクロフェナクナトリウムとして（mg/body/day）	0		0		100.79	
	cm^2/body/day	0		100		100	
性別及び動物数（回復群を含む）[a)]		雄：8	雌：8	雄：8	雌：8	雄：8	雌：8
特記すべき所見							
死亡及び屠殺動物数		0	0	0	0	0	0
一般状態観察		—	—	—	—	—	—
外表観察（投与部位皮膚反応）		軽微～軽度の紅斑及び軽微な浮腫が全ての群で認められた。これらの所見は一過性のものであり、被験物質群のみならず擬処置対照群及びプラセボ対照群においても認められ、回復期間終了までに消失した。					
体重		—	—	—	—	—	—
摂餌量		—	—	—	—	—	—
眼科学的検査		—	—	—	—	—	—
心電図検査		—	—	—	—	—	—

Confidential

2.6.7.17.1 (2)　ミニブタ 4 週間及び 13 週間反復投与皮膚毒性試験（続き）　試験番号：[redacted]3705

投与群	投与物質	擬処置対照		HP-3150 類似製剤プラセボ		HP-3150 類似製剤	
	N-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one として（mg/body/day）	0		0		5.67	
	ジクロフェナクナトリウムとして（mg/body/day）	0		0		100.79	
	cm^2/body/day	0		100		100	
性別及び動物数（回復群を含む） [a)]		雄：8	雌：8	雄：8	雌：8	雄：8	雌：8
特記すべき所見							
血液学的検査		—	—	—	—	—	—
血液凝固系検査		—	—	—	—	—	—
血液生化学的検査		—	—	—	—	—	—
尿検査		—	—	—	—	—	—
剖検		—	—	—	—	—	—
器官重量		—	—	—	—	—	—
病理組織学的検査		—	—	—	—	—	—
回復試験		—	—	—	—	—	—

投与群の項には、HP-3150 類似製剤の強制劣化品中の *N*-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one 量（mg/body/day）、ジクロフェナクナトリウム量（mg/body/day）あるいは HP-3150 投与面積（cm^2/body/day）を示す。表中の数字は発現例数を示す。

a：投与 4 週間後に雌雄各 3 例を剖検し、雌雄各 2 例を 13 週投与後の回復試験に供した

—：特記すべき所見なし

Confidential

(3)　細菌を用いた復帰突然変異試験

報告書の題名：Bacterial reverse mutation study of *N*-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one

被験物質：*N*-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one

試験の種類：細菌を用いた復帰突然変異試験　　独立して実施した試験回数：2　　試験番号：[redacted]1123

菌株：*Salmonella typhimurium* 及び *Escherichia coli*　プレート数：2（予備試験）、2（本試験）　　CTD における記載箇所：4.2.3.7.6-3

代謝活性化系：フェノバルビタール及び 5,6-ベンゾフラボンで誘導したラット肝 S9　　GLP 適用：適

溶媒：被験物質；ジメチルスルホキシド、陽性対照物質；ジメチルスルホキシド

処理：プレインキュベーション法（37°C、20 分間）、48 時間　　処理年月日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

細胞毒性：あり、313µg/plate 以上（TA100、TA1535、TA98、TA1537）

遺伝毒性：なし

代謝活性化	被験物質	用量（µg/plate）	予備試験：復帰変異コロニー数（平均値）				
			TA100	TA1535	WP2*uvrA*/pKM101	TA98	TA1537
代謝活性化なし	DMSO	0	102	11	74	21	11
	N-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one	1.5	101	10	70	19	12
		5	102	13	79	19	12
		15	101	13	82	21	11
		50	104	11	64	21	12
		150	85	10	76	19	11
		500	0 [a)]	0 [a)]	94	0 [a)]	0 [a)]
		1500	0 [a)]	0 [a)]	65	0 [a)]	0 [a)]
		5000 [b)]	0 [a)]	0 [a)]	77	0 [a)]	0 [a)]
	AF-2	0.005	N.A.	N.A.	886	N.A.	N.A.
		0.01	679	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
		0.1	N.A.	N.A.	N.A.	635	N.A.
	NaN_3	0.5	N.A.	467	N.A.	N.A.	N.A.
	9-AA	80	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	231

Confidential

2.6.7.17.1 (3)　細菌を用いた復帰突然変異試験（続き）　試験番号：[redacted]1123

代謝活性化	被験物質	用量（μg/plate）	予備試験：復帰変異コロニー数（平均値）				
			TA100	TA1535	WP2*uvrA*/pKM101	TA98	TA1537
代謝活性化あり	DMSO	0	111	12	104	24	15
	N-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one	1.5	116	13	104	25	16
		5	106	13	107	27	17
		15	107	13	90	25	14
		50	102	15	89	24	16
		150	120	13	105	25	17
		500	0 [a)]	0 [a)]	92	18 [a)]	0 [a)]
		1500	0 [a)]	0 [a)]	88	0 [a)]	0 [a)]
		5000 [b)]	0 [a)]	0 [a)]	82	0 [a)]	0 [a)]
	2-AA	0.5	N.A.	N.A.	N.A.	454	N.A.
		1	1245	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
		2	N.A.	207	815	N.A.	201

Confidential

2.6.7.17.1 (3)　細菌を用いた復帰突然変異試験（続き）　試験番号：[redacted]1123

代謝活性化	被験物質	用量（μg/plate）	本試験：復帰変異コロニー数（平均値）				
			TA100	TA1535	WP2*uvrA*/pKM101	TA98	TA1537
代謝活性化なし	DMSO	0	105	12	77	21	11
	N-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one	9.77	104	9	N.A.	18	13
		19.5	95	9	N.A.	21	10
		39.1	102	9	N.A.	17	10
		78.1	100	13	88	19	10
		156	85	11	80	21	10
		313	0 [a)]	0 [a)]	70	9 [a)]	12 [a)]
		625	0 [a)]	0 [a)]	76	0 [a)]	0 [a)]
		1250	N.A.	N.A.	75	N.A.	N.A.
		2500	N.A.	N.A.	67	N.A.	N.A.
		5000 [b)]	N.A.	N.A.	63	N.A.	N.A.
	AF-2	0.005	N.A.	N.A.	1019	N.A.	N.A.
		0.01	558	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
		0.1	N.A.	N.A.	N.A.	653	N.A.
	NaN_3	0.5	N.A.	476	N.A.	N.A.	N.A.
	9-AA	80	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	143
代謝活性化あり	DMSO	0	100	12	112	23	18
	N-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one	9.77	107	13	N.A.	24	15
		19.5	114	12	N.A.	22	14
		39.1	109	12	N.A.	22	16
		78.1	108	13	122	24	16
		156	113	12	106	26	11
		313	0 [a)]	0 [a)]	111	18 [a)]	9 [a)]
		625	0 [a)]	0 [a)]	109	16 [a)]	0 [a)]
		1250	N.A.	N.A.	96	N.A.	N.A.
		2500 [b)]	N.A.	N.A.	100	N.A.	N.A.
		5000 [b)]	N.A.	N.A.	93	N.A.	N.A.
	2-AA	0.5	N.A.	N.A.	N.A.	392	N.A.
		1	1041	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
		2	N.A.	209	941	N.A.	186

a：生育阻害

b：結晶析出

N.A.：適用せず

AF-2：2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2 フリル)アクリルアミド、NaN_3：アジ化ナトリウム、9-AA：9-アミノアクリジン塩酸塩、DMSO：ジメチルスルホキシド、2-AA：2-アミノアントラセン

Confidential

(4)　ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験

報告書の題名：Chromosomal aberration study of *N*-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one in cultured mammalian cells

被験物質：*N*-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one

試験の種類：ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験　独立して実施した試験回数：1　試験番号：[redacted]1124

細胞株：CHL/IU 細胞　プレート数：2　CTD における記載箇所：4.2.3.7.6-4

代謝活性化系：フェノバルビタール及び 5, 6-ベンゾフラボンで誘導したラット肝 S9 mix　GLP 適用：適

溶媒：被験物質；ジメチルスルホキシド、陽性対照；生理食塩水又はジメチルスルホキシド

処理：短時間処理法；S9 mix 存在下又は非存在下で 6 時間処理後、S9 非存在下で 18 時間の回復培養

連続処理法；S9 mix 非存在下での 24 時間又は 48 時間連続処理　分析細胞数：200（100／プレート）

処理年月日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

細胞毒性：50%細胞増殖抑制濃度は、短時間処理法において代謝活性化非条件下で 102μg/mL、代謝活性化条件下で 171μg/mL、連続処理法において 24 時間処理で 49μg/mL、48 時間処理で 31μg/mL であった。

遺伝毒性：短時間処理、代謝活性化あり；200μg/mL で染色体構造異常の増加、48 時間連続処理、代謝活性化なし；50μg/mL で染色体数的異常の増加

予備試験（細胞増殖抑制試験）

被験物質	濃度（μg/mL）	短時間処理法		連続処理法	
		相対細胞生存率（%）		相対細胞生存率（%）	
		S9 非存在下（6 時間）	S9 存在下（6 時間）	S9 非存在下（24 時間）	S9 非存在下（48 時間）
DMSO	0	100	100	100	100
N-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one	6.25	89	105	103	95
	12.5	81	108	90	87
	25	84	113	76	63
	50	80	94	49	22
	100	57	92	34	16
	150	3	82	1	0
	200	0	25	0	0
	250	0	0	0	0

Confidential

本試験

試験法	処理時間	代謝活性化	被験物質	濃度（μg/mL）	細胞毒性（相対細胞生存率）（%）	Mitotic index（%）	構造異常		数的異常	
							構造異常 a)（%）	判定 b)	数的異常（%）	判定 b)
短時間処理法	6 時間	代謝活性化なし	DMSO	0	100	6.0	0.5	-	0.0	-
			N-(2,6-dichlorophenyl) indolin-2-one	50	77	6.9	1.0	-	3.0	-
				75	70	5.8	0.0	-	0.0	-
				100	67	5.2	0.0	-	0.5	-
				125	45	4.0	5.0	±	0.5	-
				150	2	1.9	29.6	TOX	1.2	-
			MMC	0.1	N.A.	5.6	38.5	+	0.0	-
		代謝活性化あり	DMSO	0	100	9.0	1.0	-	0.0	-
			N-(2,6-dichlorophenyl) indolin-2-one	100	80	11.3	1.0	-	2.0	-
				125	78	10.5	1.0	-	1.0	-
				150	73	8.5	1.5	-	1.5	-
				175	56	6.7	1.0	-	0.5	-
				200	23	3.6	21.5	+	0.0	-
			BP	20	N.A.	1.6	74.5	+	0.0	-
連続処理法	24 時間	代謝活性化なし	DMSO	0	100	4.6	0.5	-	0.0	-
			N-(2,6-dichlorophenyl) indolin-2-one	12.5	99	4.8	0.0	-	0.5	-
				25	96	6.7	1.5	-	0.5	-
				50	46	8.4	0.0	-	2.0	-
				75	44	11.1	0.0	-	0.5	-
				100	45	9.3	0.0	-	0.0	-
			MMC	0.05	N.A.	4.1	26.0	+	0.0	-
	48 時間	代謝活性化なし	DMSO	0	100	5.0	0.5	-	0.5	-
			N-(2,6-dichlorophenyl) indolin-2-one	3.13	95	4.7	0.5	-	0.0	-
				6.25	87	4.9	0.0	-	0.0	-
				12.5	69	4.2	0.5	-	0.0	-
				25	40	5.4	0.5	-	1.5	-
				50	12	2.6	2.5	-	74.0	+
			MMC	0.05	N.A.	4.4	51.0	+	1.0	-

a：ギャップを含まない構造異常の出現率

b：-；5.0%未満（陰性）、±；5%以上 10%未満（擬陽性）、+；10%以上（陽性）

N.A.：適用せず、TOX：細胞毒性が強く、必要観察細胞数が得られなかったため、評価から除外した。

DMSO：ジメチルスルホキシド、MMC：マイトマイシン C、BP：ベンゾ[a]ピレン

Confidential

(5)　ラットを用いた骨髄小核試験

報告書の題名：Micronucleus test of *N*-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one in rats

被験物質：*N*-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one

試験の種類：骨髄細胞の染色体異常試験　処理計画：2 日間反復投与（24 時間間隔）　試験番号：[redacted]0185

動物種／系統：ラット／SD　計測時間：最終投与後 24 時間　CTD における記載箇所：4.2.3.7.6-5

試験開始時の週齢：7 週齢　投与方法：腹腔内　GLP 適用：適

投与開始年月日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日　溶媒／投与形態：コーン油／懸濁液　分析評価細胞数：2000／動物

評価した細胞：幼若赤血球　陽性対照物質：シクロホスファミド一水和物

特記事項：なし

毒性／細胞毒性：被験物質群で陰性対照群と比較して体重の低値が認められ、2000mg/kg/day 投与群では 2 回目投与後に 3 例で死亡が認められた。

遺伝毒性：陰性

曝露証明：サテライト群を設け、トキシコキネティクス解析を実施した（下表に記載）。

被験物質	投与量（mg/kg/day）	性別／動物数	IMEs の平均% [c)]（± 標準偏差）	MNIMEs の平均% [d)]（± 標準偏差）
陰性対照 [a)]	0	雄／5	53.4 ± 1.7	0.11 ± 0.05
N-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one	500	雄／5	51.4 ± 1.4	0.10 ± 0.06
	1000	雄／5	49.8 ± 3.8	0.06 ± 0.02
	2000	雄／5 [e)]	51.0 ± 1.8	0.09 ± 0.07
陽性対照 [b)]	10	雄／5	49.5 ± 3.3 *	2.03 ± 0.61 #

トキシコキネティクス［TK パラメータは各採血時点の平均血漿中濃度（n = 5）を用いて算出］				
投与量（mg/kg/day）	0	500	1000	2000
性別及び動物数	雄：0	雄：3	雄：3	雄：3
C_{max}（ng/mL）	N.T.	2420	4290	3270
t_{max}（hr）	N.T.	2.0	4.0	4.0
$AUC_{0\text{-}last}$（ng·hr/mL）	N.T.	7300	12300	9960

a：コーン油

b：シクロホスファミド一水和物

c：赤血球 1000 個あたりの幼若赤血球（IME）の割合。

d：赤血球 2000 個あたりの小核を有する幼若赤血球（MNIME）の割合。

e：8 匹に投与し、生存例のうち動物番号の若い 5 匹を評価に用いた。

N.T.：実施せず、*：Student の t 検定（$p < 0.05$）、#：Kastenbaum & Bowman の検定（$p < 0.01$）

Confidential

(6)　ウサギ皮膚一次刺激性試験

報告書の題名：Primary skin irritation study of diclofenac indolinone in rabbits

被験物質：*N*-(2,6-dichlorophenyl)indolin-2-one

動物種／系統：ウサギ／JW　　投与期間：単回（24 時間）　　試験番号：[redacted]0744

試験開始週齢：12 週齢　　投与方法：経皮　　CTD における記載箇所：4.2.3.7.6-6

投与年月日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日　　溶媒／投与形態：コーン油／懸濁液　　GLP 適用：適

特記事項：紅斑及び痂皮の形成と浮腫の形成について Draize 基準 [a)]に従って判定した。

皮膚刺激性（皮膚一次刺激指数）：刺激性は認められない。

投与濃度（w/v%）		0（コーン油）		1		3		6	
投与容量／投与面積		0.5mL／2.5cm × 2.5cm							
性別及び動物数		雌：6				雌：6			
一般状態		—				—			
体重		—				—			
適用部位 [b)]		健常皮膚	損傷皮膚	健常皮膚	損傷皮膚	健常皮膚	損傷皮膚	健常皮膚	損傷皮膚
平均評点 [c)]（製剤剥離後）	1 時間	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	24 時間	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	48 時間	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
一次刺激性指数（P.I.I.）[d)]		0.0		0.0		0.0		0.0	
判定 [e)]		刺激性は認められない		刺激性は認められない		刺激性は認められない		刺激性は認められない	

a：皮膚反応の判定基準：紅斑及び痂皮の形成では“紅斑なし”の場合、評点を「0」、“非常に軽度の紅斑”の場合「1」、“はっきりした紅斑”の場合「2」、“中等度ないし高度紅斑”の場合「3」、“高度紅斑からわずかな痂皮形成まで”の場合「4」とした。浮腫の形成では、“浮腫なし”の場合「0」、“非常に軽度の浮腫”の場合「1」、“軽度浮腫”の場合「2」、“中等度浮腫”の場合「3」、“高度浮腫”の場合「4」とした。

b：ウサギ背部に投与区画を 2 列 2 段の 4 箇所設けた。健常皮膚と損傷皮膚（23G 注射針で井桁状に傷を作製）の 2 箇所に被験物質の 0 及び 1w/v%あるいは 3 及び 6w/v%をそれぞれ経皮投与（塗布）した。

c：同群の各個体の評点（紅斑及び痂皮 + 浮腫）を合計し、群動物数で除した値。

d：健常皮膚及び損傷皮膚から製剤除去後 1、24 及び 48 時間における紅斑・痂皮及び浮腫の評点の合計を 6 で除して、個体別の値を求め、さらに供試したウサギ 6 匹の値を平均して算出した。

e：皮膚一次刺激指数と刺激性評価の関係：皮膚一次刺激指数が 2 以下の場合「軽度刺激物」、2 より大きく 5 以下の場合「中等度刺激物」、5 より大きい場合「強い刺激物」とした。ただし、皮膚反応が全く認められなかった場合は、「刺激性は認められない」とした。

—：特記すべき所見なし

Confidential

2.6.7.17.2 光安全性試験

(1)　モルモット皮膚光毒性試験

報告書の題名：A skin phototoxicity study of HP-3150-E2 patch in guinea pigs (Morikawa method)

被験物質：ジクロフェナクナトリウム

動物種／系統：モルモット／Hartley　　投与期間：単回（24 時間）　　試験番号：[redacted]4679

試験開始週齢：5～6 週齢　　投与方法：経皮　　CTD における記載箇所：4.2.3.7.7-1

初回投与年月日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日　　溶媒／投与形態：テープ剤　　GLP 適用：適

特記事項：Morikawa 法により評価した。投与には HP-3150-E2（HP-3150 と同一製剤、以下、HP-3150 と表記）を使用した。紫外線照射量は、UVA を約 10Joules/cm^2、UVB を約 0.1Joules/cm^2（最小紅斑量未満の照射量）とした。紅斑及び痂皮の形成と浮腫の形成について Draize 基準 [a)] に従って判定した。

皮膚光毒性：なし

投与群		HP-3150（2.0cm × 2.0cm）		HP-3150 プラセボ（2.0cm × 2.0cm）		陽性対照物質 [b)]（0.02w/v% 8-MOP 溶液、0.05mL/2.0cm × 2.0cm）	
性別及び動物数		雌：10		雌：10		雌：10	
一般状態		—		—		—	
体重		—		—		—	
紫外線照射		+	-	+	-	+	-
平均評点 [c)]	照射後 24 時間	0.0	0.0	0.0	0.0	5.0	0.0
	照射後 48 時間	0.0	0.0	0.0	0.0	5.0	0.0
	照射後 72 時間	0.0	0.0	0.0	0.0	4.1	0.0
皮膚光毒性評価 [d)]		HP-3150 の皮膚光毒性は陰性と判断した。					

a：皮膚反応の判定基準：紅斑及び痂皮の形成では、“紅斑なし”の場合、評点を「0」、“非常に軽度の紅斑”の場合「1」、“はっきりした紅斑”の場合「2」、“中等度ないし高度紅斑”の場合「3」、“高度紅斑からわずかな痂皮形成まで”の場合「4」とした。浮腫の形成では、“浮腫なし”の場合「0」、“非常に軽度の浮腫”の場合「1」、“軽度浮腫”の場合「2」、“中等度浮腫”の場合「3」、“高度浮腫”の場合「4」とした。

b：陽性対照物質として、8-methoxypsoralen（8-MOP）を用い、アセトンで 0.02w/v% 8-MOP 溶液を調製して使用した。また、紫外線照射の 30 分前に開放塗布した。

c：平均評点は、各群の各個体の評点（紅斑及び痂皮 + 浮腫）を合計し、群動物数で除した値。

d：紫外線照射及び非照射部位の皮膚反応を比較し、皮膚光毒性を評価した。

—：特記すべき所見なし

Confidential

(2)　モルモット皮膚光感作性試験

報告書の題名：A skin photosensitization study of HP-3150-E2 patch in guinea pigs (Harber method)

被験物質：ジクロフェナクナトリウム

動物種／系統：モルモット／Hartley
試験開始週齢：5～6 週齢
初回投与年月日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日

投与期間：感作；24 時間 × 3 日間
　　惹起；24 時間
投与方法：経皮
溶媒／投与形態：テープ剤

試験番号：[redacted]4678
CTD における記載箇所：4.2.3.7.7-2
GLP 適用：適

特記事項：Harber 法により評価した。投与には HP-3150-E2（HP-3150 と同一製剤、以下、HP-3150 と表記）を使用した。紫外線照射量は、光感作時に UVA を約 30Joules/cm^2、UVB を約 1Joules/cm^2、光惹起時に UVA を約 9Joules/cm^2、UVB を約 0.1Joules/cm^2（最小紅斑量未満の照射量）とした。紅斑及び痂皮の形成と浮腫の形成について Draize 基準 [a)]に従って判定した。

皮膚光感作性：陰性

投与群		HP-3150		HP-3150 プラセボ		陽性対照物質（TCSA）[b)]		非光感作			
性別及び動物数		雌：10		雌：10		雌：10		雌：10			
一般状態		—		—		—		—			
体重		—		—		—		—			
光感作物質		HP-3150 （2.0cm × 2.0cm）		HP-3150 プラセボ （2.0cm × 2.0cm）		2w/v% TCSA 溶液 （0.1mL/2.0cm × 2.0cm）		擬処置 [c)]			
光惹起物質		HP-3150 （1.5cm × 1.5cm）		HP-3150 プラセボ （1.5cm × 1.5cm）		0.2w/v% TCSA 溶液 （0.05mL/1.5cm × 1.5cm）		HP-3150 （1.5cm × 1.5cm）		HP-3150 プラセボ （1.5cm × 1.5cm）	
紫外線照射		+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
平均評点 [d)]	光惹起処置後 24 時間	1.1	1.2	1.2	1.2	3.8	0.4	1.0	1.1	1.2	1.2
	光惹起処置後 48 時間	0.0	0.0	0.0	0.0	3.6	0.4	0.0	0.0	0.0	0.0
皮膚光感作性評価 [e)]		HP-3150 の皮膚光感作性は陰性と判断した。									

a：皮膚反応の判定基準：紅斑及び痂皮の形成では、“紅斑なし”の場合、評点を「0」、“非常に軽度の紅斑”の場合「1」、“はっきりした紅斑”の場合「2」、“中等度ないし高度紅斑”の場合「3」、“高度紅斑からわずかな痂皮形成まで”の場合「4」とした。浮腫の形成では、“浮腫なし”の場合「0」、“非常に軽度の浮腫”の場合「1」、“軽度浮腫”の場合「2」、“中等度浮腫”の場合「3」、“高度浮腫”の場合「4」とした。

b：陽性対照物質として、3,3’,4’,5-tetrachlorosalicylanilide（TCSA）を用い、アセトンを加えて調製（光感作時：2w/v% TCSA 溶液、光惹起時：0.2w/v% TCSA 溶液）して使用した。また、紫外線照射の 30 分前に開放塗布した。

c：投与のための保定及び刈剃毛のみ実施し、投与は実施しなかった。

d：平均評点は、各群の光惹起処置後の各個体の評点（紅斑及び痂皮 + 浮腫）を合計し、群動物数で除した値。

e：非光感作群及び光感作群における紫外線照射及び非照射部位の皮膚反応の程度を比較し、紫外線照射部位の反応が他に比べて特異的に強い場合、光感作性を陽性と判断した。

—：特記すべき所見なし

Confidential

2.6.7.17.3 その他の試験

(1)　ミニブタ 2 週間反復経皮投与毒性試験

報告書の題名：A 2-week repeated dose dermal toxicity study of HP-5000 patch in minipigs

被験物質 : ジクロフェナクナトリウム

動物種／系統：ミニブタ／Göttingen　　投与期間：2 週間　　試験番号：[redacted]023

試験開始月齢：5.5～6.0 月齢　　休薬期間：なし　　CTD における記載箇所：4.2.3.7.7-3

初回投与年月日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日　　投与方法：経皮　　GLP 適用：適

溶媒／投与形態：テープ剤

特記事項：投与には非臨床用製剤の HP-5000（HP-3150B と同一製剤、以下、HP-3150B と表記）を使用した。70、140 及び 280cm^2/body/day（ジクロフェナクナトリウムとして 75、150 又は 300mg/body/day）に相当する 1、2 又は 4 枚の HP-3150B（70cm^2）を背部皮膚（同一部位投与）に 2 週間反復経皮投与した（1 日 1 回、24 時間）。また、基剤対照群は、280cm^2/body/day 投与に相当する 4 枚の HP-3150B プラセボを投与し、ガーゼを投与する擬処置対照群を設けた。

無毒性量：全身毒性；75mg/body/day

投与群	mg/body/day	0（擬処置対照）		0（基剤対照）		75		150		300	
	cm^2/body/day	280		280		70		140		280	
性別及び動物数		雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3
トキシコキネティクス［TK パラメータは各採血時点の平均血漿中ジクロフェナク濃度（n＝3）を用いて算出］											
投与 1 日目	C_{max}（ng/mL）	BLQ [a)]	BLQ [a)]	BLQ [a)]	BLQ [a)]	25.8 ± 37.8	112 ± 93.9	24.6 ± 17.7	127 ± 29.3	197 ± 77.8	403 ± 281
	t_{max}（hr）	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	16.0 ± 6.93	20.0 ± 6.93	24.0 ± 0	20.0 ± 6.93	20.0 ± 6.93	20.0 ± 6.93
	$AUC_{0\text{-}24}$（ng·hr/mL）	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	513 ± 760	1720 ± 1520	382 ± 267	1920 ± 633	3160 ± 1030	6780 ± 5620
投与 7 日目	C_{max}（ng/mL）	BLQ [a)]	BLQ [a)]	BLQ [a)]	BLQ [a)]	46.4 ± 27.6	262 ± 29.8	120 ± 79.5	538 ± 107	263 ± 79.3	881 ± 164
	t_{max}（hr）	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	4.00 ± 0	8.00 ± 0	4.00 ± 0	6.67 ± 2.31	4.00 ± 0	5.33 ± 2.31
	$AUC_{0\text{-}24}$（ng·hr/mL）	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	733 ± 427	4530 ± 707	1650 ± 962	8860 ± 1090	3710 ± 485	13700 ± 2860
投与 14 日目	C_{max}（ng/mL）	BLQ [a)]	BLQ [a)]	BLQ [a)]	BLQ [a)]	144 ± 78.2	399 ± 257	271 ± 307	465 ± 173	181 ± 63.6	1270 ± 737
	t_{max}（hr）	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	4.00 ± 0	9.33 ± 2.31	8.00 ± 4.00	8.00 ± 4.00	8.00 ± 0	5.33 ± 2.31
	$AUC_{0\text{-}24}$（ng·hr/mL）	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	2160 ± 1330	8180 ± 5490	4110 ± 4510	8960 ± 3230	3520 ± 1190	22800 ± 11500

Confidential

2.6.7.17.3 (1)　ミニブタ 2 週間反復経皮投与毒性試験（続き）　試験番号：[redacted]023

投与群	mg/body/day	0（擬処置対照）		0（基剤対照）		75		150		300	
	cm^2/body/day	280		280		70		140		280	
性別及び動物数		雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3
死亡及び屠殺動物数		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態		―	―	―	―	―	―	―	―	―	―
体重		―	―	―	―	―	―	―	―	―	―
外表観察（皮膚反応）		―	―	投与期間を通して軽微～軽度の紅斑及び軽微な浮腫が認められた。		75mg/body/day 群の雄 1 例を除く HP-3150B 投与群の雌雄で投与期間を通して軽微～軽度の紅斑及び浮腫が認められ、投与 7 日目以降に発現頻度が上昇した。投与 13 日目あるいは 14 日目に 150mg/kg/day 群の雄 1 例及び 300mg/kg/day 群の雌雄各 1 例で中等度の浮腫が、150mg/kg/day 群の雄 1 例で重度の浮腫が認められた。各 HP-3150B 投与群間で投与用量（投与面積）依存的な皮膚反応の差は認められなかった。			
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		―	―	―	―	―	―	―	―	―	―

Confidential

2.6.7.17.3 (1)　ミニブタ 2 週間反復経皮投与毒性試験（続き）　試験番号：[redacted]023

投与群	mg/body/day	0（擬処置対照）		0（基剤対照）		75		150		300	
	cm^2/body/day	280		280		70		140		280	
性別及び動物数		雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3
剖検											
皮膚											
投与部位 1											
擬処置対照		—	—	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
基剤対照		N.A.	N.A.	—	—	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
擦過傷／痂皮	軽度	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	0	0	0	1	0	0
	中等度	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	0	0	0	0	1	0
鱗屑	中等度	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	2	0	1	0	1	1
投与部位 2											
擬処置対照		N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	—	—	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
擦過傷／痂皮	軽度	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	0	1	0	0
	中等度	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	0	1	0
鱗屑	中等度	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	0	1	1
投与部位 3											
擬処置対照		N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	—	—	N.A.	N.A.
擦過傷／痂皮	中等度	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	0
鱗屑	中等度	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1
投与部位 4											
擦過傷／痂皮	中等度	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	0
鱗屑	中等度	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1
器官重量		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
病理組織学的検査											
腎臓											
乳頭部間質性壊死	軽度	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
皮膚　非投与部位											
嚢胞	軽微	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
表皮表面の浸出液	軽微	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
表皮の過形成	軽微	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
不全角化	軽微	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

Confidential

2.6.7.17.3 (1)　ミニブタ 2 週間反復経皮投与毒性試験（続き）　試験番号：[redacted]023

投与群	mg/body/day	0（擬処置対照）		0（基剤対照）		75		150		300	
	cm^2/body/day	—		280		70		140		280	
性別及び動物数		雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3
病理組織学的検査（続き）											
皮膚　投与部位 1											
不全角化	軽微	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0
びらん／潰瘍	軽微	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0
	軽度	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
	中等度	0	0	0	0	2	0	1	1	2	0
表皮表面の浸出液	軽微	0	0	0	0	1	1	0	1	0	1
	軽度	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1
	中等度	0	0	0	0	2	0	1	0	2	0
表皮の過形成	軽微	0	0	0	0	1	2	3	2	1	2
	軽度	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1
真皮の急性の炎症	軽微	0	0	0	0	2	1	1	1	2	1
	軽度	0	0	0	0	0	1	1	0	1	2
皮膚　投与部位 2											
表皮表面の浸出液	軽微	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	0	0	0	2	1
	軽度	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	0	0	0	1	1	2
	中等度	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	0	0	2	0	0	0
表皮の過形成	軽微	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	0	3	1	3	2
	軽度	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	0	0	0	0	0	1
不全角化	軽微	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	0	3	0	0	0	0
びらん／潰瘍	軽微	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	0	0	0	0	1	0
	軽度	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	0	0	1	1	0	1
	中等度	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	0	0	1	0	1	1
真皮の急性の炎症	軽微	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	0	0	0	2	2	2
	軽度	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	0	0	2	0	1	1

Confidential

2.6.7.17.3 (1)　ミニブタ 2 週間反復経皮投与毒性試験（続き）　試験番号：[redacted]023

投与群	mg/body/day	0（擬処置対照）		0（基剤対照）		75		150		300	
	cm^2/body/day	280		280		70		140		280	
性別及び動物数		雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3	雄：3	雌：3
病理組織学的検査（続き）											
皮膚　投与部位 3											
表皮の過形成	軽微	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1	2	1
	軽度	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	0	0	1	1
びらん／潰瘍	軽微	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	0	0	1	0
	中等度	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	0	0	0	1
	重度	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	0	0	1	0
表皮表面の浸出液	軽微	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	0	0	1	0
	軽度	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	0	0	0	1
	中等度	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	0	0	1	0
真皮の急性の炎症	軽微	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	0	0	2	1
	軽度	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	0	0	0	1
	中等度	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	0	0	1	0
皮膚　投与部位 4											
びらん／潰瘍	軽微	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	0	1
	軽度	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	2	0
	中等度	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	0	1
表皮表面の浸出液	軽微	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	0	1
	軽度	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	0
	中等度	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1
表皮の過形成	軽微	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	3	2
真皮の急性の炎症	軽微	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	1	1
	軽度	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	2	1

投与量は、ジクロフェナクナトリウム量（mg/body/day）あるいは HP-3150B 投与面積（cm^2/body/day）を示す。

表中の数字は、トキシコキネティクスの項では測定値（平均値 ± 標準偏差）を示し、その他の項では発現例数を示す。

a：擬処置対照群及び基剤対照群は、投与後 12 時間に採血した。

BLQ：Below the limit of quantification（< 1.00ng/mL）

N.A.：適用せず

―：特記すべき所見なし

Confidential

(2)　ウサギ皮膚一次刺激性試験

報告書の題名：A primary skin irritation study of HP-5000-C patch in rabbits

被験物質：ジクロフェナクナトリウム

動物種／系統：ウサギ／JW　　投与期間：単回（24 時間）　　試験番号：[redacted]4424

試験開始週齢：19 週齢　　投与方法：経皮　　CTD における記載箇所：4.2.3.7.7-4

投与年月日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日　　溶媒／投与形態：テープ剤　　GLP 適用：適

特記事項：投与には HP-5000-C 製剤（HP-3150A と同一製剤。以下 HP-3150A と表記）を使用した。紅斑及び痂皮の形成と浮腫の形成について Draize 基準 a)に従って判定した。

皮膚刺激性（皮膚一次刺激指数）：HP-3150A；0.6（軽度刺激物）、HP-3150A プラセボ；0.3（軽度刺激物）

投与群		HP-3150A（2.5cm × 2.5cm）		HP-3150A プラセボ（2.5cm × 2.5cm）	
性別及び動物数		雌：6			
一般状態		—			
体重		—			
適用部位 b)		健常皮膚	損傷皮膚	健常皮膚	損傷皮膚
平均評点 c)（製剤剥離後）	1 時間	1.2	1.2	0.7	0.7
	24 時間	0.5	0.3	0.2	0.2
	48 時間	0.2	0.2	0.0	0.0
皮膚一次刺激指数（P.I.I.）d)		0.6		0.3	
判定 e)		軽度刺激物		軽度刺激物	

a：皮膚反応の判定基準：紅斑及び痂皮の形成では、“紅斑なし”の場合、評点を「0」、“非常に軽度の紅斑”の場合「1」、“はっきりした紅斑”の場合「2」、“中等度ないし高度紅斑”の場合「3」、“高度紅斑からわずかな痂皮形成まで”の場合「4」とした。浮腫の形成では、“浮腫なし”の場合「0」、“非常に軽度の浮腫”の場合「1」、“軽度浮腫”の場合「2」、“中等度浮腫”の場合「3」、“高度浮腫”の場合「4」とした。

b：ウサギ背部に投与区画を 2 列 2 段の 4 箇所設けた。健常皮膚と損傷皮膚（23G 注射針で井桁状に傷を作製）の 2 箇所に HP-3150A 又は HP-3150A プラセボをそれぞれ貼付した。

c：平均評点は、各群の各個体の評点（紅斑及び痂皮 + 浮腫）を合計し、群動物数で除した値。

d：健常皮膚及び損傷皮膚から製剤剥離後 1、24 及び 48 時間における紅斑・痂皮及び浮腫の評点の合計を 6 で除して、個体別の値を求め、さらに供試したウサギ 6 匹の値を平均して算出した。

e：皮膚一次刺激指数と刺激性評価の関係：皮膚一次刺激指数が 2 未満の場合「軽度刺激物」、2 以上 5 未満の場合「中等度刺激物」、5 以上の場合「強度刺激物」とした。ただし、皮膚反応が全く認められなかった場合は、「刺激性は認められない」とした。

—：特記すべき所見なし

Confidential

(3)　モルモット皮膚感作性試験

報告書の題名：A skin sensitization study of HP-5000-C patch in guinea pigs (Buehler test)

被験物質：ジクロフェナクナトリウム

動物種／系統：モルモット／Hartley　　投与期間：感作；6 時間 ×3 日間　　試験番号：[redacted]4425

試験開始週齢：5～6 週齢　　惹起；6 時間　　CTD における記載箇所：4.2.3.7.7-5

初回投与年月日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日　　投与方法：経皮　　GLP 適用：適

溶媒／投与形態：テープ剤

特記事項：Buehler 法により評価した。投与には HP-5000-C 製剤（HP-3150A と同一製剤、以下 HP-3150A と表記する。）を使用した。紅斑及び痂皮の形成と浮腫の形成について Draize 基準 [a)]に従って判定した。

皮膚感作性：陰性

投与群		HP-3150A	HP-3150A プラセボ	陽性対照物質（DNCB）[b)]	非感作		
性別及び動物数		雌：10	雌：10	雌：10	雌：10		
一般状態		—	—	—	—		
体重		—	—	—	—		
感作物質		HP-3150A (2cm × 2cm)	HP-3150A プラセボ (2cm × 2cm)	1w/v% DNCB (0.2mL/2cm × 2cm)	擬処置 [c)]		
惹起物質		HP-3150A (2cm × 2cm)	HP-3150A プラセボ (2cm × 2cm)	0.25w/v% DNCB (0.2mL/2cm × 2cm)	HP-3150A (2cm × 2cm)	HP-3150A プラセボ (2cm × 2cm)	0.25w/v% DNCB (0.2mL/2cm × 2cm)
平均評点 [d)]	惹起処置後 24 時間	0.0	0.0	3.7	0.0	0.0	0.0
	惹起処置後 48 時間	0.0	0.0	3.7	0.0	0.0	0.0
皮膚感作性評価 [e)]		HP-3150A の皮膚感作性は陰性と判断した。					

a：皮膚反応の判定基準：紅斑及び痂皮の形成では、“紅斑なし”の場合、評点を「0」、“非常に軽度の紅斑”の場合「1」、“はっきりした紅斑”の場合「2」、“中等度ないし高度紅斑”の場合「3」、“高度紅斑からわずかな痂皮形成まで”の場合「4」とした。浮腫の形成では、“浮腫なし”の場合「0」、“非常に軽度の浮腫”の場合「1」、“軽度浮腫”の場合「2」、“中等度浮腫”の場合「3」、“高度浮腫”の場合「4」とした。

b：陽性対照物質として、2,4-dinitrochlorobenzene（DNCB）を用い、エタノールで 1 及び 0.25w/v% DNCB 溶液を調製して投与に用いた。

c：投与のための保定及び刈剃毛のみ実施し、投与は実施しなかった。

d：平均評点は、各群の惹起処置後の各個体の評点（紅斑及び痂皮 + 浮腫）を合計し、群動物数で除した値。

e：非感作群及び感作群の皮膚反応をもとに皮膚感作性を評価した。

—：特記すべき所見なし

Confidential