ロコアテープ

CTD 第 2 部

2.4 非臨床試験の概括評価

大正製薬株式会社

目次

2.4 非臨床試験の概括評価 6
2.4.1 非臨床試験計画概略 6
2.4.1.1 薬理試験 6
2.4.1.2 薬物動態試験 8
2.4.1.3 毒性試験 10
2.4.2 薬理試験 12
2.4.2.1 効力を裏付ける試験 12
2.4.2.2 副次的薬理試験 15
2.4.2.3 安全性薬理試験 15
2.4.2.4 薬力学的薬物相互作用試験 17
2.4.3 薬物動態試験 17
2.4.3.1 吸収 18
2.4.3.2 分布 18
2.4.3.3 代謝 19
2.4.3.4 排泄 21
2.4.3.5 薬物動態学的薬物相互作用 21
2.4.4 毒性試験 21
2.4.4.1 SFPP 及びエスフルルビプロフェン 21
2.4.4.2 ハッカ油の毒性 26
2.4.5 総括及び結論 26
2.4.5.1 総括 26
2.4.5.2 結論 30
2.4.6 参考文献 30

表

表 2.4-1 効力を裏付ける試験一覧 6
表 2.4-2 安全性薬理試験一覧 7
表 2.4-3 薬力学的薬物相互作用試験一覧 8
表 2.4-4 薬物動態試験一覧 9
表 2.4-5 主要毒性試験一覧 11
表 2.4-6 毒性試験の無毒性量と臨床推奨量における曝露量の比較 23

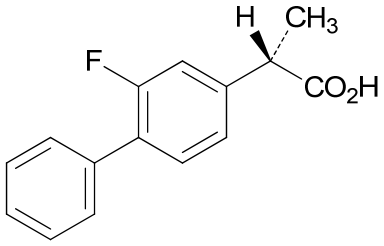
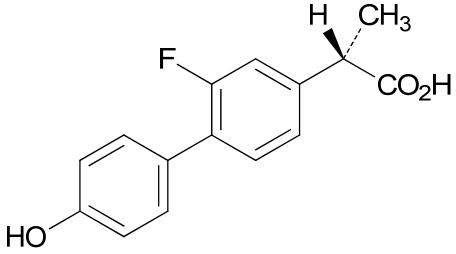
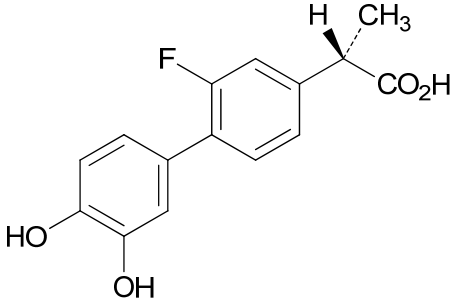
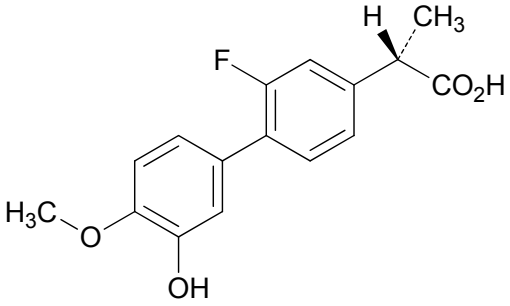
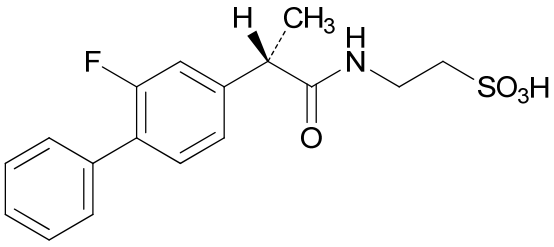
図

図 2.4-1 エスフルルビプロフェンの推定代謝経路 20

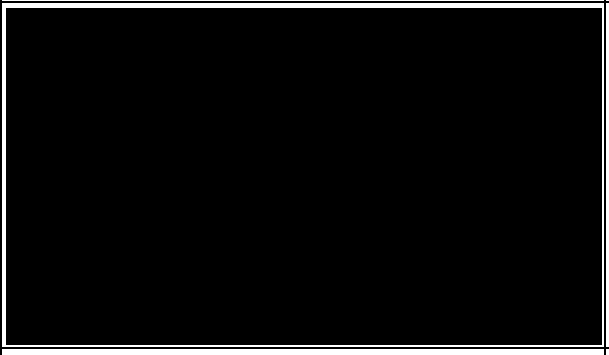
略号一覧

略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
ADP	adenosine diphosphate	アデノシン二リン酸
$AUC_{0\text{-}t}$	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to t hours	0 時間から t 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\infty}$	area under the plasma concentration-time curve extrapolated to infinity	0 時間から無限大（∞）時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
BA	bioavailability	生物学的利用率
CHL 細胞	chinese hamster lung cells	チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞
CL_{int}	intrinsic clearance	固有クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
COX	cyclooxygenase	シクロオキシゲナーゼ
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
^{14}C 標識 SFPP	—	^{14}C 標識エスフルルビプロフェンを含有するテープ剤
EM	extensive metabolizer	代謝活性が正常な個体
GABA	γ-amino butyric acid	γ-アミノ酪酸
GLP	Good Laboratory Practice	「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「医薬品の安全性試験の実施に関する基準」
HEK	human embryonic kidney	ヒト胎児腎由来の樹立細胞株
hERG	human ether-a-go-go-related gene	ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC_{50}	half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
LC-MS/MS	high performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry	高速液体クロマトグラフィー／タンデムマススペクトロメトリー
NSAIDs	non-steroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development	経済協力開発機構
PG	prostaglandins	プロスタグランジン
PGE_2	prostaglandin E_2	プロスタグランジン E_2
PM	poor metabolizer	代謝活性が低い個体
SFP	esflurbiprofen	エスフルルビプロフェン
SFPP	esflurbiprofen plaster	エスフルルビプロフェンを含有するテープ剤
SFPP-1	—	7 cm×10 cm にエスフルルビプロフェンを含有する治験用製剤
SFPP-3	—	10 cm×14 cm にエスフルルビプロフェンを含有する治験用製剤
SFPP-4	—	10 cm×14 cm にエスフルルビプロフェンを含有する治験用製剤（申請製剤）
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス
UV	ultraviolet absorbance	紫外吸光

化学構造式一覧

一般名又は略号	化学構造式	由来
エスフルルビプロフェン		原薬
M1 (4'-ヒドロキシ体)		代謝物
M2 (3', 4'-ジヒドロキシ体)		代謝物
M3 (3'-ヒドロキシ-4'-メトキシ体)		代謝物
M4 (未変化体タウリン抱合体)		代謝物

化学構造式一覧（続き）

化合物名	化学構造式	由来
*不純物A		製剤 類縁物質
*不純物B		製剤 類縁物質
*光分解物A		製剤 光分解物

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.4 非臨床試験の概括評価

2.4.1 非臨床試験計画概略

本剤（以下、SFPP）は、エスフルルビプロフェンを主要な有効成分とする新規の NSAIDs であり、可動部位の貼付にも適したテープ剤である。

エスフルルビプロフェンは、経口剤や外用貼付剤として古くから多くの患者で使用されてきたフルルビプロフェン（ラセミ体）製剤の活性本体であり、COX による PG の産生を阻害することにより消炎鎮痛作用を示すと考えられている。

NSAIDs 経口剤は、消化管障害、腎障害、心臓血管障害などを発現することがあり、特に高齢者などでは注意が必要とされている。これら経口剤の問題点を克服するため、これまでに既存の NSAIDs 貼付剤が開発されてきたが、その多くが経皮吸収性は低く、皮下深部組織への薬物移行性は十分とは言えない。そこで、経皮吸収性を改善し、深部の炎症・疼痛部位での薬物濃度を高めることが可能な貼付剤として SFPP の開発を行った。

非臨床試験では、SFPP 又はエスフルルビプロフェンを用い、それらの薬理学的、薬物動態学的及び毒性学的特徴を明らかにする目的で、酵素、細胞又は動物を用いて以下の試験を実施した。

2.4.1.1 薬理試験

SFPP 及びエスフルルビプロフェンの効力を明らかにするため、各種動物モデルを用いた鎮痛作用及び抗炎症作用、*in vitro* 試験による作用機序、動物モデルを用いた投与回数について検討した。

鎮痛作用に関しては、急性疼痛モデル、亜急性疼痛モデル及び慢性疼痛モデルを、抗炎症作用に関しては、急性炎症モデル及び慢性炎症モデルを用いて検討した。また、各種動物モデルを用いて、フルルビプロフェン水性貼付剤及びケトプロフェンテープ剤と効力を比較した。作用機序に関しては、組換えヒト COX-1 及び COX-2 に対する阻害作用と、ラット腹腔内細胞の PGE_2 産生に対する阻害作用を検討した。投与回数に関してはラット硝酸銀関節炎モデルを用いて検討した。

以下に、実施した効力を裏付ける試験の一覧を示す。

表 2.4-1 効力を裏付ける試験一覧

試験の種類		試験系	投与方法	被験物質
鎮痛作用				
急性	イヌ尿酸塩膝関節炎モデル	イヌ	経皮（貼付）	SFPP
	ラットカラゲニン足蹠炎症モデル	ラット	経皮（貼付）	SFPP
亜急性	ラット硝酸銀関節炎モデル	ラット	経皮（貼付）	SFPP
慢性	ラットアジュバント関節炎モデル	ラット	経皮（貼付）	SFPP
抗炎症作用				
急性	ラットカラゲニン足蹠炎症モデル	ラット	経皮（貼付）	SFPP
	ラット打撲浮腫モデル	ラット	経皮（貼付）	SFPP
	ラット血管透過性亢進モデル	ラット	経皮（貼付）	SFPP
慢性	ラットアジュバント関節炎モデル	ラット	経皮（貼付）	SFPP

表 2.4-1 効力を裏付ける試験一覧（続き）

試験の種類	試験系	投与方法	被験物質
作用機序			
組換えヒト COX-1 及び COX-2 阻害作用 ラット腹腔内細胞 PGE_2 産生阻害作用	ヒト酵素 ラット腹腔内細胞	*in vitro* *in vitro*	SFP SFP
投与回数の比較			
ラット硝酸銀関節炎モデル	ラット	経皮（貼付）	SFPP
代謝物の薬理作用			
組換えヒト COX-1 及び COX-2 阻害作用	ヒト酵素	*in vitro*	M1

安全性薬理の評価として、一般薬理試験（中枢神経系、心血管系、呼吸系、腎・泌尿器系、消化器系、自律神経系、血小板凝集、血液凝固、線溶能及び脂質代謝への影響）、hERG 電流試験及び胃潰瘍惹起作用試験を実施した。hERG 電流試験については「安全性薬理試験ガイドラインについて」（医薬審発第 902 号、平成 13 年 6 月 21 日）に従い実施した。その他の試験は、前述のガイドライン施行前に GLP 非適用下で実施した。

以下に、実施した安全性薬理試験の一覧を示す。

表 2.4-2 安全性薬理試験一覧

試験の種類	試験系	投与方法	被験物質	GLP 適用
中枢神経系				
一般症状及び行動	マウス	皮下	SFP	非適
自発運動量	マウス	皮下	SFP	非適
麻酔作用	マウス	皮下	SFP	非適
痙攣作用（最大電撃痙攣法）	マウス	皮下	SFP	非適
痙攣作用（薬物誘発痙攣法）	マウス	皮下	SFP	非適
痛覚作用（酢酸ライジング法）	マウス	皮下	SFP	非適
痛覚作用（テールピンチ法）	マウス	皮下	SFP	非適
正常体温（直腸温）	ラット	皮下	SFP	非適
心血管系				
hERG 電流（パッチクランプ法）	hERG 導入 HEK293 細胞	*in vitro*	SFP	適
血圧、心拍数、心電図、血流量、	イヌ	静脈内	SFP	非適
呼吸系				
呼吸回数及び呼吸圧	イヌ	静脈内	SFP	非適
腎・泌尿器系				
尿量及び尿中電解質排泄	ラット	皮下	SFP	非適
消化器系				
胃潰瘍惹起作用				
・ケトプロフェンとの比較	ラット	経皮（貼付）	SFPP	非適
・経口投与との比較	ラット	経皮（貼付）	SFPP	非適
	ラット	経口	SFP	
消化管輸送能（炭末輸送能）	マウス	皮下	SFP	非適
自律神経系				
自動運動	ウサギ摘出回腸	*in vitro*	SFP	非適
薬物誘発収縮	モルモット摘出回腸	*in vitro*	SFP	非適

表 2.4-2 安全性薬理試験一覧（続き）

試験の種類	試験系	投与方法	被験物質	GLP 適用
その他の作用				
血小板凝集	ウサギ血小板	*in vitro*	SFP	非適
血液凝固	ラット	皮下	SFP	非適
線溶能	ウサギ血漿	*in vitro*	SFP	非適
脂質代謝	ラット	皮下	SFP	非適

薬力学的薬物相互作用は、SFPP 又はエスフルルビプロフェンとキノロン系抗菌薬との併用による相互作用をラット大脳皮質粗シナプス膜を用いた ^{3}H 標識ムシモール結合、カエル脊髄後根神経節細胞を用いた GABA 誘発 Cl^-電流及びマウスを用いた痙攣誘発作用により検討した。

以下に、実施した薬力学的薬物相互作用試験の一覧を示す。

表 2.4-3 薬力学的薬物相互作用試験一覧

試験の種類	試験系	投与方法	被験物質	GLP 適用
キノロン系抗菌薬との薬物相互作用				
^{3}H 標識ムシモール結合				
・他の NSAIDs との比較 インドメタシン、ケトプロフェン及び 4-ビフェニル酢酸	ラット大脳皮質粗シナプス膜	*in vitro*	SFP	非適
・R-(-)-フルルビプロフェンとの比較	ラット大脳皮質粗シナプス膜	*in vitro*	SFP	非適
GABA 誘発 Cl^-電流に及ぼす影響	カエル脊髄後根神経節細胞	*in vitro*	SFP	非適
痙攣誘発作用				
・各種キノロン系抗菌薬との併用（経口投与）	マウス	経口	SFP	非適
・R-(-)-フルルビプロフェンとの比較（経口投与）	マウス	経口	SFP	非適
・フルルビプロフェン貼付剤及び R-(-)-フルルビプロフェン貼付剤との比較（経皮投与）	マウス	経皮（貼付）	SFPP	非適

2.4.1.2 薬物動態試験

エスフルルビプロフェンの吸収、分布、代謝及び排泄を明らかにするため、^{14}C 標識及び非標識エスフルルビプロフェン並びにそれらを含有する製剤（^{14}C 標識 SFPP 及び SFPP）を用いて、種々の *in vivo* 及び *in vitro* 試験を実施した。吸収に関しては、ラット及びイヌを用いた血漿中濃度とヘアレスラット皮膚を用いた *in vitro* 透過性を検討した。分布に関しては、ラットを用いた組織分布及び胎児への移行性並びにラット、イヌ及びヒトにおける血漿蛋白結合及び血球移行性を検討した。代謝に関しては、ラット及びイヌの血漿・排泄物中の代謝物とラット皮膚中の代謝物についての定性的及び定量的な検討、ラット及びマウスにエスフルルビプロフェンを投与後の血漿中での光学異性体の有無の検討、並びにエスフルルビプロフェンの代謝に関与する酵素の検討を行った。排泄に関しては、ラット及びイヌを用いて尿・糞中への排泄を、また、ラットを用いて胆汁中への排泄及び乳汁中への移行を検討し

た。さらに、臨床での薬物動態学的薬物相互作用の可能性を評価するため、エスフルルビプロフェンのヒト CYP に対する阻害作用を検討した。

以下に、実施した薬物動態試験の一覧を示す。

表 2.4-4 薬物動態試験一覧

試験の種類	試験系	投与方法	被験物質
吸収			
単回投与後の吸収（標識体）	ラット	経皮（貼付）	^{14}C 標識 SFPP
		静脈内	^{14}C 標識 SFP
	イヌ	経皮（貼付）	^{14}C 標識 SFPP
		静脈内	^{14}C 標識 SFP
単回投与後の吸収（非標識体） ・貼付面積の影響	ヘアレスラット	経皮（貼付）	SFPP
		静脈内	SFP
	イヌ	経皮（貼付）	SFPP
		静脈内	SFP
・薬物含量の影響	ヘアレスラット	経皮（貼付）	SFPP
反復投与後の吸収	ラット	経皮（貼付）	SFPP
	イヌ	経皮（貼付）	SFPP
その他の吸収 ・正常皮膚と損傷皮膚との比較	ラット	経皮（貼付）	^{14}C 標識 SFPP
・フルルビプロフェン水性貼付剤との比較	ヘアレスラット	経皮（貼付）	SFPP
・生物学的同等性試験	ヘアレスラット皮膚	*in vitro*	SFPP
分布			
単回投与後の組織中放射能濃度	ラット	経皮（貼付）	^{14}C 標識 SFPP
	有色ラット	皮下	^{14}C 標識 SFP
カラゲニン足蹠炎症モデル単回投与後の組織中未変化体濃度 ・ケトプロフェンテープ剤との比較	ラット（カラゲニン足蹠炎症モデル）	経皮（貼付）	SFPP
・フルルビプロフェン水性貼付剤との比較	ラット（カラゲニン足蹠炎症モデル）	経皮（貼付）	SFPP
蛋白結合 ・血漿蛋白結合率	ラット、イヌ、ヒト	*in vitro*	^{14}C 標識 SFP
・結合蛋白種の同定	ヒト血清アルブミン、ヒト γ-グロブリン、ヒト α_1-酸性糖蛋白	*in vitro*	^{14}C 標識 SFP
血球移行性	ラット、イヌ、ヒト	*in vitro*	^{14}C 標識 SFP
胎盤胎児移行性	妊娠ラット	皮下	^{14}C 標識 SFP
代謝			
in vivo 代謝：定性・定量	ラット	経皮（貼付）	^{14}C 標識 SFPP
	イヌ	経皮（貼付）	^{14}C 標識 SFPP
光学異性体のキラル変換	ヘアレスラット	経皮（貼付）	SFPP
	マウス	経口	SFP
エスフフルビプロフェンの代謝に関与する代謝酵素	ヒト肝ミクロソーム（*CYP2C9*1/*1*、*CYP2C9*3/*3*）	*in vitro*	SFP

表 2.4-4 薬物動態試験一覧（続き）

試験の種類	試験系	投与方法	被験物質
排泄			
単回投与後の排泄	ラット（正常皮膚）	経皮（貼付）	^{14}C 標識 SFPP
		静脈内	^{14}C 標識 SFP
	ラット（損傷皮膚）	経皮（貼付）	^{14}C 標識 SFPP
	イヌ	経皮（貼付）	^{14}C 標識 SFPP
		静脈内	^{14}C 標識 SFP
単回投与後の胆汁排泄	ラット	経皮（貼付）	^{14}C 標識 SFPP
乳汁移行性	授乳ラット	皮下	^{14}C 標識 SFP
薬物動態学的薬物相互作用			
CYP 阻害	ヒト肝ミクロソーム	*in vitro*	SFP

2.4.1.3 毒性試験

SFPP 又はエスフルルビプロフェンの安全性を評価するため、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験、その他の毒性試験として網膜電位図への影響に関する試験、不純物の毒性試験、光安全性試験を実施した。

反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験（ウサギにおける胚・胎児発生に関する皮下投与試験、ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する皮下投与試験）及び網膜電位図への影響に関する試験については、TK を評価するため血漿中エスフルルビプロフェン濃度を測定した。

使用した動物及び投与経路を表 2.4-5 に示した。投与経路は、臨床適用経路である経皮投与を選択したが、代替経路として生殖発生毒性試験は皮下投与を、マウスの骨髄を用いる小核試験は腹腔内投与を選択した。

がん原性試験、皮膚刺激性試験、動物を用いた光安全性試験は日本国内で一般的に汎用されている方法に準拠し、これら以外の毒性試験は、日本及び ICH ガイドライン又は OECD ガイドラインに従って実施した。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（ラット予備試験）、光安全性評価のために実施した *in vitro* 光毒性試験、及びイヌの網膜電位図への影響に関する試験を除き、全ての試験は GLP 適用にて実施した。

ハッカ油については、[redacted]相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]）時の助言を踏まえ、SFPP の非臨床安全性評価を目的に行ったラットの反復投与毒性試験、ウサギ及びモルモットの局所刺激性試験、モルモットの光毒性試験の試験成績並びに公表論文をもとに SFPP の適用部位である皮膚に対する安全性を評価した。

以下に、実施した主要な毒性試験の一覧を示す。

表 2.4-5　主要毒性試験一覧

試験の種類／期間	試験系	投与方法	被験物質	GLP 適用
単回投与毒性試験	ラット	経皮（貼付）	SFPP	適
	イヌ	経皮（貼付）	SFPP	適
反復投与毒性試験				
3 箇月間	ラット	経皮（貼付）	SFPP	適
3 箇月間（低用量）	ラット	経皮（貼付）	SFPP	適
6 箇月間	ラット	経皮（貼付）	SFPP	適
3 箇月間	イヌ	経皮（貼付）	SFPP	適
12 箇月間	イヌ	経皮（貼付）	SFPP	適
遺伝毒性試験				
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌、大腸菌	*in vitro*	SFP	適
染色体異常試験	CHL 細胞	*in vitro*	SFP	適
骨髄小核試験	マウス	腹腔内	SFP	適
がん原性試験				
中期皮膚発がん性試験	マウス	経皮（塗布）	SFP	適
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	ラット	皮下	SFP	適
胚・胎児発生に関する試験	ラット	皮下	SFP	適
	ウサギ	皮下	SFP	適
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				
予備試験	ラット	皮下	SFP	非適
主要試験	ラット	皮下	SFP	適
局所刺激性試験				
皮膚一次刺激性試験	ウサギ	経皮（貼付）	SFPP	適
	ウサギ	経皮（貼付）	SFPP（申請製剤）	適
皮膚累積刺激性試験	ウサギ	経皮（貼付）	SFPP	適
皮膚感作性試験				
Adjuvant and Patch Test	モルモット	経皮（貼付）	SFPP	適
Buehler	モルモット	経皮（貼付）	SFPP	適

表 2.4-5 主要毒性試験一覧（続き）

試験の種類／期間	試験系	投与方法	被験物質	GLP 適用
その他の毒性試験				
網膜電位図に対する影響	イヌ	経皮（貼付）	SFPP	非適
不純物の毒性試験				
*不純物A				
14 日間反復投与毒性試験	ラット	経皮（貼付）	SFPP（苛酷経変製剤）	適
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌、大腸菌	*in vitro*	*不純物A	適
染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	*in vitro*	*不純物A	適
*不純物B				
14 日間反復投与毒性試験	ラット	経皮（貼付）	SFPP（強制添加製剤）	適
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌、大腸菌	*in vitro*	*不純物B	適
染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	*in vitro*	*不純物B	適
*光分解物A				
コンピュータを用いた構造活性相関解析	[redacted]	*in silico*	*光分解物A	非適
14 日間反復投与毒性試験	ラット	経皮（貼付）	SFPP（光劣化製剤）	適
光安全性試験				
光毒性試験	BALB/3T3 細胞	*in vitro*	SFP	非適
	モルモット	経皮（貼付）	SFPP	適
皮膚光感作性試験 Adjuvant and Strip	モルモット	経皮（貼付）	SFPP	適

2.4.2 薬理試験

2.4.2.1 効力を裏付ける試験

効力を裏付ける試験の投与量は投与部位ごとの量（mg/site）として、以下、括弧内に表記した。なお、体重あたりの投与量（mg/kg）については表 2.6.2-1 に示した。

2.4.2.1.1 鎮痛作用

SFPP の鎮痛作用を急性疼痛モデル（イヌ尿酸塩膝関節炎モデル及びラットカラゲニン足蹠炎症モデル）、亜急性疼痛モデル（ラット硝酸銀関節炎モデル）及び慢性疼痛モデル（ラットアジュバント関節炎モデル）を用いて検討した。また、SFPP の鎮痛作用をフルルビプロフェン水性貼付剤及びケトプロフェンテープ剤と比較した。

急性疼痛に対する作用をイヌ尿酸塩膝関節炎モデルにおける経皮投与後 2～10 時間までの累積異常歩行を指標として検討した。その結果、SFPP（20 mg/site）は、Control に対して歩行異常の有意な抑制作用を示したが、フルルビプロフェン水性貼付剤（40 mg/site）及びケトプロフェンテープ剤（20 mg/site）は有意な抑制作用を示さなかった。さらに、ラットカラゲニン足蹠炎症モデルを用いて圧刺激による疼痛閾値を指標に急性疼痛に対する作用を評価した結果、SFPP（1.5 及び 3 mg/site）は、カラゲニン投与後 3～5 時間までのいずれの時間においてもカラゲニン投与による疼痛閾値の低下を

*新薬承認情報提供時に置き換えた

Control に対して、有意に抑制した。また、同モデルにおいて対照薬のフルルビプロフェン水性貼付剤（3 mg/site）及びケトプロフェンテープ剤（3 mg/site）も同様に疼痛閾値の低下を有意に抑制した。

亜急性疼痛に対する作用をラット硝酸銀関節炎モデルにおける炎症足関節の伸展刺激による啼鳴回数を指標として検討した。その結果、経皮投与終了後 1～6 時間までの累積啼鳴回数において、SFPP（0.825、1.65 及び 3.3 mg/site）は、Control に対して用量依存的に有意な抑制作用を示し、対照薬のケトプロフェンテープ剤（3.3 mg/site）は Control に対して有意な累積啼鳴回数の抑制が認められたが、フルルビプロフェン水性貼付剤（3.3 mg/site）には有意な抑制は認められなかった。また、同モデルにおいて SFPP（3.3 mg/site）はフルルビプロフェン水性貼付剤（3.3 mg/site）と比較して有意に強い鎮痛作用を示した。

慢性疼痛に対する作用をラットアジュバント関節炎モデルを用いて圧刺激による疼痛閾値を指標に検討した。関節炎惹起後、SFPP（3.3 mg/site）を 7 日間反復投与した結果、経皮投与足の疼痛閾値は、Control に対して経皮投与 1 日目から有意な上昇を示し、評価最終日まで持続的な鎮痛作用を示した。関節炎惹起後 7 日間の累積疼痛閾値において、SFPP（1.65 及び 3.3 mg/site）とケトプロフェンテープ剤（3.3 mg/site）はともに Control に対して疼痛閾値の低下を有意に抑制したが、フルルビプロフェン水性貼付剤（3.3 mg/site）に有意な作用は認められなかった。また、SFPP（3.3 mg/site）は、フルルビプロフェン水性貼付剤（3.3 mg/site）及びケトプロフェンテープ剤（3.3 mg/site）に対して有意に強い鎮痛作用を示した。

以上の結果から、SFPP は急性疼痛、亜急性疼痛及び慢性疼痛のいずれの動物モデルにおいても Control に対して有意な鎮痛作用を示し、慢性疼痛モデルにおいて、対照薬と比較して有意に強い鎮痛作用を示すことが明らかとなり、SFPP は変形性関節症における疼痛に対して、有効性に優れた外用貼付剤となることが期待された。

2.4.2.1.2 抗炎症作用

SFPP の抗炎症作用を急性炎症モデル（ラットカラゲニン足蹠炎症モデル、ラット打撲浮腫モデル及びラット血管透過性亢進モデル）及び慢性炎症モデル（ラットアジュバント関節炎モデル）を用いて検討した。また、SFPP の抗炎症作用をフルルビプロフェン水性貼付剤及びケトプロフェンテープ剤と比較した。

急性炎症に対する作用をラットカラゲニン足蹠炎症モデルにおける足容積から算出した浮腫率を指標に検討した。その結果、SFPP（1.5 及び 3 mg/site）は、カラゲニン投与後 3～5 時間までのいずれの時間においても、Control に対してカラゲニン投与による足浮腫率の増加を有意に抑制した。同モデルにおいて対照薬のフルルビプロフェン水性貼付剤（3 mg/site）及びケトプロフェンテープ剤（3 mg/site）も同様に足浮腫率の増加を有意に抑制した。また、SFPP（3 mg/site）は、フルルビプロフェン水性貼付剤（3 mg/site）に対し、3 及び 4 時間において有意に強い抗炎症作用を示した。同じく、急性炎症モデルであるラット打撲浮腫モデルにおける足容積から算出した浮腫率を指標に検討した結果、SFPP（1.5 及び 3 mg/site）は、打撲後 2～4 時間までいずれの時間においても Control に対して有意な浮腫抑制作用を示し、ケトプロフェンテープ剤（3 mg/site）も同様にいずれの時間においても有意な浮腫抑制作用を示したが、フルルビプロフェン水性貼付剤（3 mg/site）は 2 時間のみ有意な浮腫抑制作用を示した。また、SFPP（3 mg/site）は、いずれの時間においてもフルルビプロフェン水性貼付剤（3 mg/site）に対して有意に強い抗炎症作用を示した。同じく、急性炎症モデルであるラット血管透過性亢進モデ

ルを用いてカラゲニンによる漏出色素量を指標に抗炎症作用を検討した結果、SFPP（3.3 mg/site）は、Control に対してカラゲニン投与後、皮内、皮下及び筋肉内で惹起した血管透過性亢進に対し、いずれも有意な抑制作用を示した。一方、ケトプロフェンテープ剤（3.3 mg/site）は皮内の血管透過性亢進を有意に抑制したが、深部組織である皮下及び筋肉内の血管透過性亢進に対して有意な抑制作用は認められなかった。また、皮下で惹起した血管透過性亢進に対して SFPP（3.3 mg/site）は、ケトプロフェンテープ剤（3.3 mg/site）よりも有意に強い抗炎症作用を示した。

慢性炎症に対する作用をラットアジュバント関節炎モデルを用いて足容積を指標に検討した。関節炎惹起後 7 日間反復投与した結果、SFPP 経皮投与足の足容積は、Control に対して、経皮投与 2 日後から、0.33 mg/site 以上の用量において有意かつ持続的な腫脹抑制作用を示し、評価最終日では 0.033 mg/site の低用量から有意な作用を示した。同モデルにおいて SFPP（1.65 及び 3.3 mg/site）の腫脹抑制作用は、フルルビプロフェン水性貼付剤（3.3 mg/site）及びケトプロフェンテープ剤（3.3 mg/site）と有意な差は認められなかった。そこで、さらに低用量（0.05、0.1 及び 0.2 mg/site）でケトプロフェンテープ剤と比較した結果、評価最終日において、SFPP はケトプロフェンテープ剤より有意な腫脹抑制作用を示した。

以上の結果から、SFPP は急性炎症及び慢性炎症のいずれの動物モデルにおいても Control に対して有意な抗炎症作用を示すことが明らかとなった。また、急性炎症モデルにおいて SFPP はフルルビプロフェン水性貼付剤に対し、有意に強い抗炎症作用を示し、さらに、慢性炎症モデルにおいて、SFPP はケトプロフェンテープ剤に対し、低用量で有意な抗炎症作用を示すことが明らかとなった。また、ラット血管透過性亢進モデルの結果から、SFPP は、深部組織の炎症反応の抑制を介して薬効を発現していることが推察された。したがって、SFPP は変形性関節症における炎症に対して、有効性に優れた外用貼付剤となることが期待された。

2.4.2.1.3 作用機序

エスフルルビプロフェンの作用機序について、組換えヒト COX-1 及び COX-2 に対する阻害作用とラット腹腔内細胞の PGE_2 産生に対する阻害作用を検討した。

エスフルルビプロフェンは、ヒト COX-1 及び COX-2 の酵素活性を濃度依存的に阻害し、その IC_{50} 値はそれぞれ 8.97×10^{-9} mol/L 及び 2.94×10^{-9} mol/L であった。また、ラセミ体であるフルルビプロフェンのヒト COX-1 及び COX-2 に対する IC_{50} 値はそれぞれ 1.75×10^{-8} mol/L 及び 4.59×10^{-9} mol/L、R-エナンチオマーである R-(-)-フルルビプロフェンのヒト COX-1 及び COX-2 に対する IC_{50} 値はそれぞれ 2.95×10^{-5} mol/L 及び 4.96×10^{-6} mol/L であった。IC_{50} 値で比較すると、エスフルルビプロフェンの阻害活性はフルルビプロフェンの 2 倍、R-(-)-フルルビプロフェンの 1000 倍以上と強かったことから、フルルビプロフェンの活性本体はエスフルルビプロフェンであると考えられた。また、エスフルルビプロフェンの COX-1 及び COX-2 の阻害活性を汎用されている NSAIDs と IC_{50} 値で比較した結果、エスフルルビプロフェンの COX-1 阻害活性は、インドメタシン及びケトプロフェンの 4 倍、ロキソプロフェン活性代謝物の 164 倍、COX-2 阻害活性は、インドメタシンの 17 倍、ケトプロフェン及びロキソプロフェン活性代謝物の 9 倍強かったことから、エスフルルビプロフェンは、検討した NSAIDs の中で最も強い阻害作用を有することが明らかとなった。

次に、ラット腹腔内細胞に不活性化百日咳菌を貪食させて誘発される培養上清中の PGE_2 産生量に対する阻害作用を検討した。エスフルルビプロフェンは PGE_2 産生に対して濃度依存的な阻害作用を

示し、その IC_{50} 値は 1.4×10^{-8} mol/L であった。また、ラセミ体であるフルルビプロフェンの IC_{50} 値は 5.2×10^{-8} mol/L であり、R-(-)-フルルビプロフェンの IC_{50} 値は 1.7×10^{-5} mol/L であった。IC_{50} 値で比較すると、エスフルルビプロフェンの阻害活性は、フルルビプロフェンの 4 倍、R-(-)-フルルビプロフェンの 1000 倍以上強かった。エスフルルビプロフェンの PGE_2 産生に対する阻害作用を汎用されている NSAIDs と比較した結果、エスフルルビプロフェンは、インドメタシンの 10 倍、ケトプロフェンの 86 倍強いことが明らかとなった。

以上の結果から、エスフルルビプロフェンの作用機序は COX-1 及び COX-2 の強力な阻害作用であり、PGE_2 産生阻害を介して鎮痛及び抗炎症作用を発現していることが推察された。また、エスフルルビプロフェンの COX-1 阻害作用は、対照薬であるケトプロフェンと比較して 4 倍、COX-2 阻害作用は 9 倍強いことが明らかになった。

2.4.2.1.4 投与回数の比較

SFPP の作用持続性を検討する目的で、ラット硝酸銀関節炎モデルを用いて SFPP（3.3 mg/site）の投与回数を検討した。1 日 2 回経皮投与（12 時間＋12 時間）と 1 日 1 回経皮投与（24 時間）はともに、Control に対して有意な鎮痛作用を示し、両群間に有意差を認めなかった。

以上の結果から、SFPP は 1 日 1 回経皮投与で持続的な鎮痛効果が期待できると考えられた。

2.4.2.1.5 代謝物の薬理作用

ヒト血漿中主要代謝物 M1 の組換えヒト COX-1 及び COX-2 に対する阻害作用を検討した。M1 は、ヒト COX-1 及び COX-2 を濃度依存的に阻害し、その IC_{50} 値はそれぞれ 1.77×10^{-5} mol/L 及び 1.01×10^{-5} mol/L であった。M1 の阻害活性は未変化体であるエスフルルビプロフェンの 1/1000 以下と著しく弱かった。

以上の結果から、M1 が薬理作用に寄与する可能性はないと考えられた。

2.4.2.2 副次的薬理試験

エスフルルビプロフェン又はフルルビプロフェンの文献報告等の公知情報が多数存在し、これらを網羅的に調査した結果、検討すべき COX 以外の作用機序や標的分子が想定されなかったため、副次的薬理試験は実施しなかった。

2.4.2.3 安全性薬理試験

SFPP 又はエスフルルビプロフェンの中枢神経系、心血管系、呼吸系、腎・泌尿器系、消化器系及び自律神経系への影響、その他の作用として血小板凝集、血液凝固、線溶能及び脂質代謝への影響について検討した。

中枢神経系では、マウスを用いた一般症状観察においてエスフルルビプロフェン（0.1～10 mg/kg、皮下投与）に起因したと考えられる変化は認められなかった。マウスを用いた痛覚作用では、酢酸ライジング法においてエスフルルビプロフェン（0.1～10 mg/kg、皮下投与）は 1 mg/kg 以上で鎮痛作用を示したが、テールピンチ法による痛みに対しては作用を示さず、末梢性の鎮痛作用を示した。エス

フルルビプロフェン（0.1～10 mg/kg、皮下投与）は、マウスを用いた自発運動量、麻酔及び痙攣並びにラットを用いた正常体温に対して影響を及ぼさなかった。以上の中枢神経系に対する検討結果から、エスフルルビプロフェンは PG 産生阻害を介した末梢性の鎮痛作用を示すが、中枢神経系に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

心血管系及び呼吸系では、エスフルルビプロフェンは、hERG 導入細胞での hERG 電流（0.1～10 μmol/L）及び麻酔下イヌ（0.1～10 mg/kg、静脈内投与）における血圧、心拍数、心電図、血流量、呼吸回数及び呼吸圧に対して影響を及ぼさなかった。

腎・泌尿器系では、エスフルルビプロフェン（0.1～10 mg/kg、皮下投与）は、ラットにおいて 0～6 時間蓄積尿にて 1 mg/kg 以上で Na^+/K^+比の減少及び Cl^-排泄量の減少、並びに 10 mg/kg で Na^+排泄量の減少を示した。また、6～24 時間蓄積尿にて 1 mg/kg 以上で尿量の増加が認められた。ラットにて種々の NSAIDs による Na^+排泄の抑制が報告されており、この抑制は PG 産生阻害によると考えられている[1]ことから、エスフルルビプロフェンで認められた尿中電解質排泄量の減少も、同様に PG 産生阻害による影響と考えられた。なお、いずれの投与量においても K^+の排泄量に明確な変化は認められず、クレアチニン排泄量及び尿浸透圧に対しても影響が認められていないことから、腎臓に対して重篤な機能障害の発現は認められなかった。6～24 時間蓄積尿の尿量の増加については、投与後 0～3 時間に尿量の減少傾向が認められていることから、一過性の尿量減少に対する代償作用として増加したものと推察された。

消化器系では、ラットを用いた胃潰瘍惹起作用の検討において、SFPP 単回経皮投与（1～30 mg/kg、貼付）は 3 mg/kg 以上で、エスフルルビプロフェン単回経口投与（0.1～3 mg/kg）は 0.1 mg/kg 以上で胃潰瘍が認められた。胃潰瘍を発現した個体の血漿中未変化体 C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の最小値を比較したところ、SFPP 経皮投与はエスフルルビプロフェン経口投与よりもそれぞれ 7 倍及び 10 倍高値を示した。NSAIDs による胃粘膜障害の発症には、胃粘膜内での COX 阻害による PG 産生低下のほか、胃粘膜細胞への直接作用の関与が報告されている[2,3]。エスフルルビプロフェン経皮投与による胃潰瘍発現が経口投与に比べ高い曝露量で発現したことは、直接作用の関与を示唆するものであり、経皮投与は経口投与に比較して胃粘膜に対する直接作用を回避し、胃潰瘍惹起リスクを軽減するものと考えられた。なお、ラットにおいて、SFPP 経皮投与により胃潰瘍を発現したときの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は 3.9 μg/mL 及び 35.8 μg·h/mL〔2.6.2.4.5(1)1）項〕並びに 1.70 μg/mL 及び 26.01 μg·h/mL〔2.6.2.4.5(1)2）項〕であり、ヒトにおいて SFPP 40 mg 投与時の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}23h}$ である 1.1756 μg/mL 及び 20.80 μg·h/mL〔表 2.7.6-38〕に近い値を示し、ヒトにおいて SFPP 80 mg 投与時の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}23h}$ である 2.710 μg/mL 及び 47.00 μg·h/mL〔表 2.7.6-51〕を下回った。マウスを用いた消化管輸送能（炭末輸送能）に対して、エスフルルビプロフェン（0.1～10 mg/kg、皮下投与）は影響を及ぼさなかった。

自律神経系では、エスフルルビプロフェン（0.1～10 μmol/L）は、ウサギ摘出回腸を用いた自動運動及びモルモット摘出回腸を用いた薬物誘発収縮に対して影響を及ぼさなかった。

その他の作用として、血小板凝集、血液凝固、線溶能及び脂質代謝について検討した。エスフルルビプロフェン（0.1～10 μmol/L）は、ウサギ血小板において 10 μmol/L で COX-1 阻害に基づくトロンボキサン A_2 産生抑制を介した作用と考えられるコラーゲン凝集抑制を示したが、ADP 受容体を介する ADP 凝集には影響を及ぼさなかった。ウサギ血小板凝集抑制作用を示した 10 μmol/L は、ヒトに SFPP 40 mg 及び SFPP 80 mg を投与したときの血漿中未変化体の C_{max} である 1.1756 μg/mL（4.81 μmol/L）〔表 2.7.6-38〕及び 2.710 μg/mL（11.1 μmol/L）〔表 2.7.6-51〕と比較して、それぞれ 2.1 倍及び 0.9 倍であった。エスフルルビプロフェンは、ラットにおける血液凝固（0.1～10 mg/kg、皮下投与）及びウ

サギ血漿を用いた線溶能（0.1～10 μmol/L）に対しては影響を及ぼさなかった。脂質代謝では、エスフルルビプロフェン（0.1～10 mg/kg、皮下投与）は、ラット血漿中総コレステロール及びトリグリセリドに対して影響を及ぼさなかった。

安全性薬理の評価において、エスフルルビプロフェンは末梢性の鎮痛作用、胃潰瘍惹起作用、尿量及び尿中電解質への影響並びに血小板凝集抑制作用を示したが、いずれも薬理作用である COX 阻害に基づく作用と考えられ、他の NSAIDs と共通する変化であり、エスフルルビプロフェン特有の作用は認められなかった。一般薬理試験及び hERG 導入細胞での hERG 電流試験の結果より、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対し、臨床にて影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。尿量及び尿中電解質の変動については、重篤な腎機能障害を示すものではなかった。胃潰瘍惹起については、貼付剤とすることにより経口投与に比べ発現リスクは軽減すると考えられたが、胃潰瘍及び血小板凝集抑制作用の発現時の曝露量は、ヒトにそれぞれ SFPP 40 mg、SFPP 80 mg を投与したときの曝露量に相当することから、胃腸出血には注意が必要と考えられた。

2.4.2.4 薬力学的薬物相互作用試験

SFPP 又はエスフルルビプロフェンとキノロン系抗菌薬との併用における相互作用をラット大脳皮質粗シナプス膜を用いた ^{3}H 標識ムシモール結合試験、カエル脊髄後根神経節細胞を用いた GABA 誘発 Cl^-電流及びマウスを用いた痙攣誘発試験により検討した。

^{3}H 標識ムシモール結合試験では、エノキサシン存在下において、エスフルルビプロフェン（0.01～1000 μmol/L）は、^{3}H 標識ムシモール結合を濃度依存的に抑制し、エスフルルビプロフェンの $GABA_A$ 受容体への親和性は R-(-)-フルルビプロフェンの 1/10、4-ビフェニル酢酸の 1/40、ケトプロフェンの 1/2 であった。GABA 誘発 Cl^-電流試験においても、エノキサシン存在下にてエスフルルビプロフェン（0.1～100 μmol/L）及び R-(-)-フルルビプロフェン（0.1～100 μmol/L）はともに濃度依存的な抑制作用を示し、エスフルルビプロフェンの $GABA_A$ 受容体を介する抑制作用は、R-(-)-フルルビプロフェンの 1/10 であった。

マウスを用いた痙攣誘発試験では、エスフルルビプロフェン（300 mg/kg）及び R-(-)-フルルビプロフェン（300 mg/kg）の単独経口投与で痙攣誘発及び死亡例は認められなかったが、エノキサシン併用下ではエスフルルビプロフェン（60 mg/kg 以上）及び R-(-)-フルルビプロフェン（30 mg/kg 以上）は痙攣誘発及び死亡例が確認され、その投与量はエスフルルビプロフェンよりも R-(-)-フルルビプロフェンの方が低かった。経皮投与による検討では、R-(-)-フルルビプロフェン貼付剤（200～300 mg/kg）及びフルルビピロフェン貼付剤（200～300 mg/kg）はエノキサシン併用下で痙攣惹起作用を示したが、SFPP（100～300 mg/kg）はエノキサシン併用下においても痙攣を惹起しなかった。

以上のように、エスフルルビプロフェンはキノロン系抗菌薬と $GABA_A$ 受容体を介すると考えられる相互作用を示したが、その作用は R-(-)-フルルビプロフェン及びフルルビプロフェンよりも弱かった。

2.4.3 薬物動態試験

エスフルルビプロフェンのラット及びイヌにおける吸収、分布、代謝及び排泄について ^{14}C 標識体及び非標識体を用い、*in vivo* 及び *in vitro* で検討した。放射能の測定には、液体シンチレーションカウ

ンターを用いた。また、^{14}C 標識体を含む試料中の未変化体及び代謝物は HPLC-放射能検出法、非標識体の血漿及び組織中未変化体濃度は HPLC-蛍光検出法、皮膚透過試験液中の未変化体濃度は HPLC-UV 検出法によりそれぞれ定量した。HPLC クロマトグラムにおける代謝物の確認は代謝物標品との保持時間の比較により、また構造決定は LC-MS/MS 法によりそれぞれ行った。

2.4.3.1 吸収

ラットの背部に ^{14}C 標識 SFPP（^{14}C 標識エスフルルビプロフェンとして 0.3～3 mg/kg、以下､括弧内は ^{14}C 標識体又は非標識体としての投与量を示す）を単回経皮投与したときの血漿中放射能の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は、ほぼ投与量に比例して増加した。24 時間貼付後に剥離した製剤中の残存放射能より算出した経皮吸収率は、69.8～85.6%であった。また、イヌの背部に ^{14}C 標識 SFPP（1 mg/kg）を単回経皮投与したとき、同様に算出した経皮吸収率は 14.1%であり、^{14}C 標識 SFPP の経皮吸収に種差が認められた。

ヘアレスラット及びイヌの背部に、SFPP（1 mg/kg）を単回経皮投与したときの BA はそれぞれ 95.9 及び 16.1%であった。また､ラット及びイヌに SFPP を単回経皮投与したときの血漿中未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は、貼付面積又は薬物含量の増加に伴って上昇した。

ラットに SFPP（0.03、0.1、0.3、1、3 及び 10 mg/kg）を、またイヌに SFPP（0.1、0.3 及び 1 mg/kg）をそれぞれ 13 週間反復経皮投与した毒性試験において TK 測定を行い､反復投与の影響を検討した結果、反復投与により血漿中未変化体濃度が上昇したが、投与 4 週までにほぼ定常状態に達したと考えられた。定常状態における血漿中未変化体濃度はほぼ投与量の増加に伴って上昇した。また、雌ラットにおける血漿中未変化体濃度は雄ラットと同等か又は高い濃度を示したが、イヌの血漿中未変化体濃度に性差は認められなかった。

ラット背部の正常及び損傷皮膚に ^{14}C 標識 SFPP（1 mg/kg）を単回経皮投与したとき、両条件下における血漿中放射能の $AUC_{0-\infty}$に差は認められず、24 時間貼付後に剥離した製剤中の残存放射能より算出した経皮吸収率は、それぞれ 83.1 及び 85.6%と同程度であった。

ヘアレスラットの背部に SFPP（10 mg/kg）及びフルルビプロフェン水性貼付剤（10 mg/kg）を単回経皮投与したときの血漿中エスフルルビプロフェン濃度を指標に、両製剤の経皮吸収性を比較検討した。その結果、投与量で補正したエスフルルビプロフェンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は、SFPP 投与時がフルルビプロフェン水性貼付剤投与時のそれぞれ 5.5 及び 4 倍であり、エスフルルビプロフェンの経皮吸収性は、SFPP の方がフルルビプロフェン水性貼付剤より優れていた。

第Ⅱ相臨床試験で使用した製剤 SFPP-3 及び第Ⅲ相臨床試験で使用した製剤 SFPP-4 について、「局所皮膚適用製剤（半固形製剤及び貼付剤）の処方変更のための生物学的同等性試験ガイドライン」（薬食審査発 1101 第 1 号、平成 22 年 11 月 1 日）に従い、ヘアレスラット皮膚を用いた *in vitro* 透過試験を実施したところ、SFPP-4 は透過挙動において SFPP-3 と同等であることが示された。

2.4.3.2 分布

ラットの背部に ^{14}C 標識 SFPP（1 mg/kg）を単回経皮投与したときの組織中放射能濃度は、投与部位皮膚及び投与部位直下の皮筋では投与後 2 時間に、その他のほとんどの組織で投与後 8 時間に最高濃度を示した。投与部位皮膚及び投与部位直下の皮筋を除く各組織中放射能濃度は血漿より低く、消

失は血漿とほぼ同様であった。投与部位直下の皮筋及び骨格筋の放射能濃度が非投与部位に比べて高いことから、投与部位皮膚から吸収された ^{14}C 標識エスフルルビプロフェンの一部は皮下組織へ直接浸透すると考えられた。

有色ラットに ^{14}C 標識エスフルルビプロフェン 1 mg/kg を単回皮下投与したとき、メラニン含有組織への放射能の特異的な移行は認められなかった。

カラゲニン足蹠炎症モデルラットに SFPP（4.8 及び 6.2 mg/kg）を単回経皮投与したときの投与足の筋肉中未変化体濃度は、投与後 2、6 及び 10 時間のいずれにおいても非投与足より 4～55 倍高かった。したがって、SFPP を経皮投与後のエスフルルビプロフェンの炎症組織への移行については、血流を介した間接移行よりも直接移行の寄与が大きいと考えられた。さらに、SFPP 投与時における投与足の筋肉中エスフルルビプロフェン濃度は、ケトプロフェンテープ剤投与時におけるケトプロフェン濃度の 1.5～5.5 倍、フルルビプロフェン水性貼付剤投与時におけるエスフルルビプロフェン濃度の 18～28 倍であった。

ラット、イヌ及びヒト血漿における ^{14}C 標識エスフルルビプロフェンの *in vitro* 蛋白結合率（最終濃度：10 μg/mL）は 99.91～99.95%であり、いずれの種でも高い結合率を示した。また、ヒト血清蛋白溶液を用いた検討から、エスフルルビプロフェンの結合蛋白は、主にアルブミンであると考えられた。

^{14}C 標識エスフルルビプロフェンの *in vitro* における血球移行率（最終濃度：0.1～10 μg/mL）は、ラット、イヌ及びヒトにおいて 2.79～9.22%であり、種差は認められなかった。

妊娠ラットに ^{14}C 標識エスフルルビプロフェン 1 mg/kg を単回皮下投与したときの胎盤、胎児全身及び胎児の各組織中放射能濃度はいずれも母体血漿中放射能濃度の 0.27 倍以下、胎児全身に分布した放射能は母体への投与量の 0.2%以下であった。

2.4.3.3 代謝

ラット及びイヌの背部に ^{14}C 標識 SFPP（1 mg/kg）を単回経皮投与したとき、いずれの動物種においても血漿中には未変化体が最も多く認められた。ラットにおいてエスフルルビプロフェンは、主にビフェニル基が水酸化（4'-ヒドロキシ体：M1 及び 3',4'-ジヒドロキシ体：M2）された後、グルクロン酸抱合、硫酸抱合又はメチル抱合（3'-ヒドロキシ-4'-メトキシ体：M3）を受け、さらに M3 はグルクロン酸抱合を受けて、尿、糞又は胆汁中に排泄された。また、エスフルルビプロフェンはグルクロン酸抱合を受けて胆汁中に排泄された。ラット投与部位の皮膚中には主として未変化体が検出され、血漿中に認められた代謝物は検出されなかった。イヌにおいては、主に未変化体がタウリン抱合を受けた M4 として尿及び糞中に排泄された。ヒトに SFPP（20 mg）を経皮投与したとき、血漿中では未変化体が最も高い濃度で推移した。血漿中には未変化体の他にエスフルルビプロフェンのグルクロン酸抱合体及び M1 が検出され、尿中には未変化体、エスフルルビプロフェンのグルクロン酸抱合体、M1、M1 のグルクロン酸又は硫酸抱合体並びに M3 のグルクロン酸抱合体が排泄された〔2.7.2.2.2.2 項〕（図 2.4-1）。

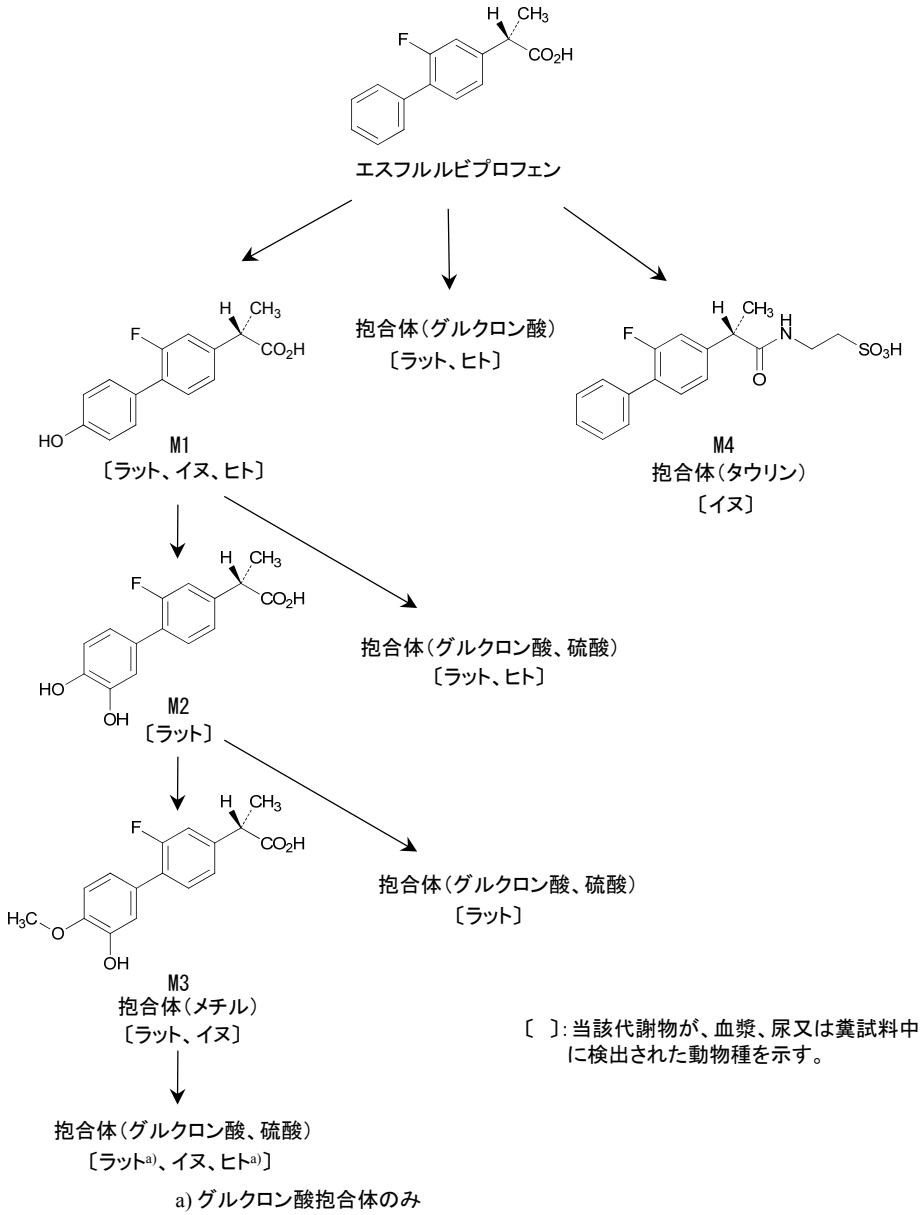


図 2.4-1　エスフルルビプロフェンの推定代謝経路

エスフルルビプロフェンは主として CYP2C9 で酸化代謝されることが報告されている[4]。CYP2C9 の EM 及び PM より調製したヒト肝ミクロソームを用いてエスフルルビプロフェンの CL_{int} を算出した結果、PM の CL_{int} は EM に対して 1/69 となり、エスフルルビプロフェンの代謝において CYP2C9 の遺伝子多型による影響が認められた。

ヘアレスラットの背部に SFPP（10 mg/kg）を単回経皮投与したときの血漿から R-(-)-フルルビプロフェンは検出されなかったことから、ラットの体内においてエスフルルビプロフェンから R-(-)-フルルビプロフェンへのキラル変換はないと考えられた。また、ヒトにおいてもエスフルルビプロフェンから R-(-)-フルルビプロフェンへのキラル変換はないことを示唆する結果が得られている〔2.7.2.2.2.2

項〕。一方、マウスではエスフルルビプロフェンと R-(-)-フルルビプロフェンとの間で双方向のキラル変換が認められた。

2.4.3.4 排泄

ラットの背部に ^{14}C 標識 SFPP（0.3～3 mg/kg）を単回経皮投与（24 時間貼付）したときの投与後 168 時間までの放射能の尿及び糞中排泄率は、それぞれ 37.1～43.5 及び 31.0～43.5%であり、このときの製剤中放射能残存率は 14.4～30.2%であった。投与部位皮膚及び屍体への残存率は 0.0～0.8%であった。ラットの正常及び損傷皮膚に、それぞれ ^{14}C 標識 SFPP を単回経皮投与したときの放射能の尿及び糞中排泄に差は認められなかった。イヌの背部に ^{14}C 標識 SFPP（1 mg/kg）を単回経皮投与（24 時間貼付）したときの投与後 336 時間までの放射能の尿及び糞中排泄率は、それぞれ投与量の 4.9 及び 4.5%であった。このときの製剤中放射能残存率及び投与部位皮膚中放射能残存率はそれぞれ 85.9 及び 3.0%であり、ケージ洗浄液中からの回収率（0.3%）と合わせると投与量の 98.6%が回収された。以上より、ラット及びイヌに ^{14}C 標識 SFPP を単回経皮投与したときに、放射能は体内にほとんど残留しないと考えられた。

胆管カニュレーションラットの背部に ^{14}C 標識 SFPP（1 mg/kg）を単回経皮投与したときの、投与後 48 時間までの胆汁中放射能排泄率は 57.7%であった。

授乳ラットに ^{14}C 標識エスフルルビプロフェン 1 mg/kg を単回皮下投与したときの血漿に対する乳汁中放射能濃度比は、投与後 1～24 時間で 0.09～0.22 であった。

2.4.3.5 薬物動態学的薬物相互作用

ヒト肝ミクロソームを用いて、エスフルルビプロフェンのヒト CYP 分子種（CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4）に対する阻害能を検討した。その結果、CYP2C9 に対する阻害が最も強く、IC_{50} 値は 90.7 μmol/L であった。健康成人男性に SFPP（80 mg）を反復貼付〔2.7.2.2.2.5 項〕したときの C_{max}（2710 ng/mL、11.1 μmol/L）及び *in vitro* 血漿蛋白結合率（99.95%）から算出したエスフルルビプロフェンの最高血漿中遊離型濃度（0.006 μmol/L）と比較すると、IC_{50} 値の方が 15000 倍以上高いことから、SFPP の貼付によりエスフルルビプロフェンの CYP 阻害作用に起因する薬物相互作用が発現する可能性は低いと考えられた。

2.4.4 毒性試験

2.4.4.1 SFPP 及びエスフルルビプロフェン

2.4.4.1.1 単回投与毒性試験

ラット及びイヌに SFPP を単回経皮投与した結果、それぞれ、エスフルルビプロフェンとして 60 及び 21 mg/kg まで死亡や重篤な急性症状は認められなかった。概略の致死量は、ラットは雌雄とも 60 mg/kg を超える量、イヌ（雄のみ実施）は 21 mg/kg を超える量であった。

2.4.4.1.2 反復投与毒性試験

ラット 3 及び 6 箇月間反復経皮投与毒性試験並びにイヌの 3 及び 12 箇月間反復経皮投与毒性試験を実施した。これらのうち、ラット及びイヌの 3 箇月間反復投与毒性試験にて 4 週間の休薬期間を設け、回復性を検討した。

(1) ラット

SFPP（エスフルルビプロフェンとして 0、0.03、0.1、0.3、1、3 及び 10 mg/kg、以下、括弧内はエスフルルビプロフェンとしての投与量を示す）の 3 箇月間反復投与毒性試験では、10 mg/kg の雌雄で投与 22 日以降に死亡が見られ、これら死亡例では重度の消化管障害を伴っていた。生存例では、1 mg/kg 以上の雌雄で、胃では、腺胃部にびらん又は潰瘍、粘膜下に炎症性細胞浸潤、腎臓では、腎乳頭のうっ血、間質の水腫性変化、集合管上皮の腫大、尿細管の拡張、雄で腎乳頭の壊死、3 mg/kg 以上の雌で、赤色尿、脾臓重量及び腎臓重量の増加、10 mg/kg の雌雄で、黒色便、体重増加抑制、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の減少、白血球数の増加、血漿中総蛋白及びアルブミンの減少、血漿中尿素窒素の増加、空腸又は回腸に潰瘍、尿潜血、雄で赤血球数の減少、腎臓重量の増加及び赤色尿、雌で腎乳頭の壊死が認められた。以上のように、1 mg/kg 以上で消化管及び腎臓への影響が認められたことから、無毒性量は雌雄ともに 0.3 mg/kg と判断した。

SFPP（0、0.1、0.3 及び 1 mg/kg）の 6 箇月間反復投与毒性試験では、0.3 mg/kg の雄及び 1 mg/kg の雌雄で尿蛋白及び乳頭部間質の水腫性変化、0.3 mg/kg 以上の雄で腎乳頭尖端部の壊死、1 mg/kg の雄で尿潜血陽性反応及び腎乳頭における限局性出血、雌雄で乳頭集合管上皮の肥大が認められた。このほか、網膜外顆粒層の萎縮が無投与群、基剤群及び SFPP 投与群の雌雄に観察され、1 mg/kg 群で発現頻度の増加及び重症化が認められたが、2.6.6.9.1(7)項に示す通り、本変化はアルビノラット特有に見られる非薬物性の光誘発性変化と考えられた。以上のように、雄では 0.3 mg/kg 以上、雌では 1 mg/kg 以上で腎臓への影響が認められたことから、無毒性量は雄で 0.1 mg/kg、雌で 0.3 mg/kg と判断した。

3 箇月間反復投与毒性試験において 4 週間の休薬を行った結果、投与期間中に認められたいずれの変化も、投与終了時に比較して回復又は回復傾向を示した。

(2) イヌ

SFPP（0、0.1、0.3 及び 1 mg/kg）の 3 箇月間反復投与毒性試験では、0.3 mg/kg 以上の雌雄で腎臓において乳頭上皮の過形成、間質の水腫性変化又は集合管上皮の肥大、雄で便潜血、赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の減少、血清中総蛋白の減少、0.3 mg/kg の雌のみで血清中カリウムの減少、1 mg/kg の雌雄で血便頻度の増加、雄で腎盂上皮の過形成、直部尿細管上皮の肥大、雌で便潜血、赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の減少、胃の上皮の変性と間質の線維化、血清中アルブミンの減少が認められた。以上のように、0.3 mg/kg 以上で消化管及び腎臓への影響が認められたことから、無毒性量は雌雄ともに 0.1 mg/kg と判断した。

SFPP（0、0.03、0.1 及び 0.3 mg/kg）の 12 箇月間反復投与毒性試験では、0.1 mg/kg の雄及び 0.3 mg/kg の雌で腎乳頭尖端上皮の過形成、0.3 mg/kg の雄で腎乳頭上皮の肥大がいずれも軽度で限局性に認められた。以上のように、0.1 mg/kg の雄及び 0.3 mg/kg の雌で腎臓への影響が認められたことから、無毒性量は雄で 0.03 mg/kg、雌で 0.1 mg/kg と判断した。

3 箇月間反復投与毒性試験において、4 週間の休薬を行った結果、投与期間中に認められたいずれの変化も、投与終了時に比較して回復又は回復傾向を示した。

(3) 血漿中曝露量の比較

反復投与毒性試験における無毒性量投与時のエスフルルビプロフェン曝露量を臨床推奨用量である SFPP 40 mg 投与時のヒト曝露量〔表 2.7.6-38〕と比較した結果、安全域はラットでは 0.09～0.71 倍、イヌでは 0.04～0.36 倍であり、安全域は得られなかった。

表 2.4-6 毒性試験の無毒性量と臨床推奨量における曝露量の比較

動物種	投与期間	無毒性量 (mg/kg)	性別	最終測定時における曝露量 $AUC_{0\text{-}24h}$ (μg·h/mL)	臨床試験 SFPP 40 mg 貼付時の曝露量との比
ヒト	7 日間 [1)]			20.8000 [2)]	
ラット	3 箇月間	0.3	雄	8.6508	0.42
		0.3	雌	14.6924	0.71
	6 箇月間	0.1	雄	1.7978	0.09
		0.3	雌	11.7158	0.56
イヌ	3 箇月間	0.1	雄	0.909	0.04
		0.1	雌	1.806	0.09
	12 箇月間	0.03	雄	3.3513	0.16
		0.1	雌	7.4918	0.36

1) 反復貼付試験②：ヒト、SFPP-2 (20 mg)を 2 枚、7 日間反復貼付〔2.7.2.2.2.4 項〕
2) $AUC_{0\text{-}23h}$

2.4.4.1.3 遺伝毒性試験

エスフルルビプロフェンの遺伝毒性は、細菌を用いる復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験及びマウスを用いる骨髄小核試験のいずれにおいても陰性であった。

2.4.4.1.4 がん原性試験

エスフルルビプロフェンのマウス中期皮膚発がん性試験を実施し、イニシエーション処置後の皮膚腫瘍発生に与えるエスフルルビプロフェン（投与濃度：臨床濃度と同一の 2.31%）の影響を検討した。その結果、投与部位皮膚に腫瘤は認められず、皮膚発がん促進作用はなかった。また、エスフルルビプロフェンの全身曝露によるがん原性試験は実施していないが、SFPP 及びエスフルルビプロフェンの非臨床試験成績並びにフルルビプロフェンの公知の知見等をもとに評価した結果、SFPP をヒトに長期間貼付しても投与部位皮膚及び全身曝露による臓器並びに組織においてがんが発現する可能性は極めて低いと考えられた。

2.4.4.1.5 生殖発生毒性試験

ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギにおける胚・胎児発生に関する試験並びにラットにおける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を実施した。

(1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

エスフルルビプロフェン（0、0.3、1 及び 3 mg/kg）をラットに皮下投与した結果、3 mg/kg で親動物の体重増加抑制（雄）、摂餌量の減少（雌）が観察されたが、親動物の精子、性周期、交配、授（受）胎率に影響は認められなかった。中期帝王切開にて 3 mg/kg に排卵への影響に起因した黄体数の減少が認められ、その変化に付随して、着床数及び生存胚数の減少又は減少傾向が認められた。しかし、着床後死亡率に影響は見られず、初期胚の発生及び生存性に影響は認められなかった。したがって、無毒性量は親動物の一般毒性及び生殖能に対して 1 mg/kg、初期胚の発生に対しては 3 mg/kg と判断した。

(2) 胚・胎児発生に関する試験

1) ラット

エスフルルビプロフェン（0、0.3、1 及び 3 mg/kg）を皮下投与した結果、3 mg/kg の母動物 20 例中 1 例に死亡が見られ、死亡例では体重及び摂餌量減少、小腸に穿孔性潰瘍、腹腔内臓器の癒着等が見られた。生存例では投与による変化は認められず、生殖能への影響は見られなかった。また、胎児への影響も認められなかった。したがって、無毒性量は母動物の一般毒性に対して 1 mg/kg、生殖能に対して 3 mg/kg、胚・胎児の発生に対しては 3 mg/kg と判断した。

2) ウサギ

エスフルルビプロフェン（0、3、10 及び 30 mg/kg）を皮下投与した結果、30 mg/kg の母動物 18 例中 1 例に死亡が見られ、死亡例では摂餌量の減少、胃壁の穿孔及び菲薄化など消化管障害が認められた。生存例では、10 mg/kg 以上で体重増加抑制、30 mg/kg で摂餌量減少及び早期吸収胚の有意な増加が見られた。生存胎児数、性比及び生存胎児体重にエスフルルビプロフェン投与による影響は見られなかった。したがって、無毒性量は母動物の一般毒性に対して 3 mg/kg、生殖能に対して 10 mg/kg、胚・胎児の発生に対しては 10 mg/kg と判断した。

(3) 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

NSAIDs において、PG の産生抑制により分娩障害が生じることが知られていることから、出生児の評価を適切に行うため、投与期間の異なる二つの試験、すなわち予備試験（妊娠 17 日から授乳 4 日まで皮下投与）と主要試験（妊娠 7 日から授乳 20 日まで皮下投与、妊娠 20 日から授乳 0 日まで途中休薬あり）を組み合わせることにより、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に対する影響を評価した。

1) 予備試験（妊娠 17 日から授乳 4 日まで皮下投与）

エスフルルビプロフェン（0、0.1、0.3、1 及び 3 mg/kg）をラットに皮下投与した結果、母動物への一般毒性への影響として、3 mg/kg にて体重及び摂餌量の低値、1 mg/kg 以上にて胃（腺胃部）に黒褐色点が認められた。母動物の生殖能への影響として、0.1 mg/kg 以上で分娩障害による死亡、0.3 mg/kg で分娩遅延（妊娠期間の延長）が認められた。1 mg/kg 以上では、妊娠 25 日までに分娩が完了しなかった例が認められ、分娩時間の延長、出産率の低値が見られた。出生児への影響として、0.1、0.3 及び 3 mg/kg で死産児数及び死産児率の高値傾向、0.3 mg/kg 以上で出生時生存児数及び出生率の低値又は低値傾向が認められた。また、0.1 及び 0.3 mg/kg で全出生児死亡が認められ、生後 4 日生存率の低値

傾向が認められた。したがって、周産期投与における無毒性量は、母動物の一般毒性に対して 0.3 mg/kg、生殖能に対して 0.1 mg/kg 未満、出生児に対して 0.1 mg/kg 未満であった。

2) 主要試験（妊娠 7 日から授乳 20 日まで皮下投与、妊娠 20 日から授乳 0 日まで途中休薬あり）

エスフルルビプロフェン（0、0.3、1 及び 3 mg/kg）をラットに皮下投与（分娩障害による影響を避けるため、妊娠 20 日から授乳 0 日までは投与を休止）した結果、母動物の一般毒性への影響として、3 mg/kg で体重及び摂餌量の低値又は低値傾向、胃の暗赤色巣、消化管の大型化並びにリンパ節及び脾臓の大型化などが見られた。母動物の生殖能への影響として、1 mg/kg の 22 例中 1 例及び 3 mg/kg の 22 例中 4 例に分娩障害に起因した死亡が認められた。また、1 mg/kg 以上で妊娠期間の延長が見られ、分娩時に生存児が得られない例も認められた。さらに、3 mg/kg では妊娠 25 日までに分娩が完了しない例が見られ、出産率の低値、死産児数の増加が認められた。なお、哺育能に対する被験物質の影響は認められなかった。出生児への影響として、3 mg/kg で出生後の体重増加抑制及び初期行動の発現の遅延が見られた。したがって、無毒性量は母動物の一般毒性に対して 1 mg/kg、生殖能に対して 0.3 mg/kg、出生児に対しては 1 mg/kg であった。

2.4.4.1.6 局所刺激性試験

初期の治験に使用した SFPP-1 はウサギを用いた皮膚一次刺激性及び皮膚累積刺激性試験において、軽度な皮膚刺激性を示したが、日局絆創膏と同程度であった。また、申請製剤である SFPP-4 と治験に用いた製剤である SFPP-3 について、ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験を実施した結果、両製剤とも弱い皮膚刺激性を認めたが、製剤間に差異は認められなかった。モルモットを用いて皮膚感作性を評価した結果、陰性であった。

2.4.4.1.7 その他の毒性試験

(1) 毒性発現の機序に関する試験（網膜電位図に対する影響）

ラット 6 箇月間反復投与毒性試験にて網膜外顆粒層の萎縮が無処置群、基剤群及び SFPP 投与群の雌雄に観察され、1 mg/kg 群で発現頻度の増加及び重症化が認められた。そこで本変化に関して、治験相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]）時の助言を踏まえ、視覚機能に対する影響を検討した。

SFPP（0、0.3、1 及び 3 mg/kg）をイヌに 1 箇月間反復経皮投与し、眼科学的検査及び網膜電位図検査を実施した結果、投与期間終了時及び 14 日間の休薬期間終了時のいずれの投与量及び検査においても視覚機能に対する影響は認められなかった。

(2) 不純物の安全性評価

規格設定された類縁物質である *不純物A 及び *不純物B の 2 種について、毒性を評価した。類縁物質の安全性については、*不純物A においては SFPP 苛酷経変製剤、*不純物B においては *不純物B を強制添加した製剤によるラットを用いた反復投与毒性試験、*不純物A 及び *不純物B を用いた 2 種の *in vitro* 遺伝毒性試験を実施した結果、ラット反復投与毒性試験において、

それぞれの規格値を超える含量及び、臨床試験での最大量である SFPP 80 mg 投与時の類縁物質の最大投与量を上回る用量を投与しても、これら類縁物質に起因した毒性変化は認められず、遺伝毒性試験においては、いずれも陰性であった。これらのことから、SFPP 中の規格値までの類縁物質の安全性は確認されたと判断した。

なお、臨床使用時を想定した光照射条件下にて一過性に生成が認められた製剤中光分解物 *光分解物A について、ラット反復投与毒性試験を実施するとともに *in silico* 構造活性相関解析により変異原性を予測した。その結果、ラット反復投与毒性試験にて、臨床試験での最大量である SFPP 80 mg 投与時の *光分解物A の推定最大投与量を上回る量を投与しても、*光分解物A に起因した毒性変化は認められず、構造活性相関解析においても変異原性を示す警告構造は認められなかった。したがって、*光分解物A に基づく有害作用又は遺伝毒性が発現する可能性は低いと判断した。

(3) 光安全性試験

SFPP の投与経路が経皮であることを考慮し、光安全性試験を実施した。エスフルルビプロフェンを用いた哺乳類細胞による *in vitro* 光毒性試験を実施した結果、ケトプロフェンは陽性であったが、エスフルルビプロフェンは陰性であった。SFPP を用いたモルモットの光毒性試験及び皮膚光感作性試験を実施した結果、いずれの試験も陰性であった。

2.4.4.2 ハッカ油の毒性

[redacted]相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]）時の助言に基づき、基剤群（ハッカ油を含有し、エスフルルビプロフェンを含有しない）と、無投与群との比較が可能であったラット反復投与毒性試験、ウサギの皮膚一次刺激性及び皮膚累積刺激性試験、モルモットの皮膚感作性試験、皮膚光毒性試験及び皮膚光感作性試験の試験成績並びに最新の公表論文をもとにハッカ油の皮膚に対する安全性評価を行った。なお、ハッカ油（日本ハッカ）の毒性に関する公表論文が確認できなかったため、主成分のメントール含量が同程度であり、その他の構成成分である menthone、isomenthone、menthyl acetate が同様に含まれているペパーミントオイル（セイヨウハッカ）の文献情報を安全性評価に用いた。

基剤投与では、ラットの 3 及び 6 箇月間反復投与毒性試験にて投与部位皮膚に毒性所見は認められず、ウサギの皮膚一次刺激性及び皮膚累積刺激性試験にて軽度の皮膚刺激性が認められたものの、日局絆創膏と同程度であった。モルモットの皮膚感作性試験の結果は陰性と判断された。また、モルモットの光毒性及び皮膚光感作性試験の結果は陰性であり、文献でも光刺激性のないことが示されている。

以上のことより、SFPP 中に含まれる濃度のハッカ油により、ヒトにおいて投与部位皮膚に対し問題となる有害事象が発現する可能性は低いと判断した。

2.4.5 総括及び結論

2.4.5.1 総括

2.4.5.1.1 薬理試験の総括

SFPP の効力を裏付ける試験において、SFPP は急性疼痛、亜急性疼痛及び慢性疼痛のいずれにおいても、Control に対して有意な鎮痛作用を示した。亜急性疼痛モデルであるラット硝酸銀関節炎モデル

において、用量依存的な鎮痛作用を示し、慢性疼痛モデルであるラットアジュバント関節炎モデルにおいて、SFPP はフルルビプロフェン水性貼付剤及びケトプロフェンテープ剤に対して有意に強い鎮痛作用を示した。また、SFPP は急性炎症及び慢性炎症においても Control に対して有意な抗炎症作用を示した。急性炎症モデルにおいて、SFPP はフルルビプロフェン水性貼付剤に対して有意な足浮腫抑制作用を示し、また、慢性炎症モデルであるラットアジュバント関節炎モデルの低用量で、SFPP はケトプロフェンテープ剤よりも有意に強い抗炎症作用を示した。以上の結果から、SFPP は対照薬であるフルルビプロフェン水性貼付剤及びケトプロフェンテープ剤と比較して有意に強い鎮痛並びに抗炎症作用を示すと考えられた。

ラット血管透過性亢進モデルにおいて、ケトプロフェンテープ剤が経皮投与部位直下の皮内の血管透過性亢進を抑制したのに対して、SFPP は皮内に加えてさらに深部である皮下及び筋肉の血管透過性亢進に対しても有意な抑制作用を示した。また、ラットカラゲニン足蹠炎症モデルを用いた組織移行性の検討結果〔2.6.4.4.2 項〕から、SFPP はフルルビプロフェン水性貼付剤及びケトプロフェンテープ剤と比較して経皮投与部位直下の深部への良好な組織移行性を示した。以上の結果から、SFPP は対照薬であるフルルビプロフェン水性貼付剤及びケトプロフェンテープ剤と比較して経皮吸収性に優れ、深部組織への良好な移行性に基づいて鎮痛並びに抗炎症作用を発現すると考えられた。

in vitro 試験においてエスフルルビプロフェンのヒト COX-1 及び COX-2 に対する阻害活性（IC_{50} 値）は、それぞれ 8.97×10^{-9} mol/L 及び 2.94×10^{-9} mol/L と非常に強力であり、その阻害活性はフルルビプロフェンの 2 倍、ケトプロフェンの 4～9 倍であった。また、ラット腹腔内細胞の PGE_2 産生に対する SFPP の阻害活性は、フルルビプロフェンの 4 倍、ケトプロフェンの 86 倍強かった。以上の結果から、エスフルルビプロフェンは、強力な COX-1 及び COX-2 阻害活性を有し、その活性は、フルルビプロフェンやケトプロフェンより強いことが明らかとなった。

ラット硝酸銀関節炎疼痛モデルを用いて投与回数を検討した結果、1 日 2 回経皮投与（12 時間＋12 時間）と 1 日 1 回経皮投与（24 時間）はともに、Control に対して有意な鎮痛作用を示し、SFPP は 1 日 1 回経皮投与により持続的な鎮痛作用が期待できると考えられた。

安全性薬理の評価では、エスフルルビプロフェンは中枢神経系、心血管系及び呼吸系に影響を及ぼさなかった。エスフルルビプロフェンは薬理作用である COX 阻害に基づくと考えられる末梢性の鎮痛作用、胃潰瘍惹起作用、尿量及び尿中電解質への影響並びに血小板凝集抑制作用を示したが、これら変化は他の NSAIDs と共通するものであり、エスフルルビプロフェン特有の作用は認められなかった。尿量及び尿中電解質の変動については、重篤な腎機能障害を示すものではなかった。胃潰瘍惹起については、貼付剤とすることにより経口投与に比べ発現リスクは軽減すると考えられた。なお、胃潰瘍及び血小板凝集抑制作用の発現時の曝露量は、ヒトにそれぞれ SFPP 40 mg、SFPP 80 mg を投与したときの曝露量に相当することから胃腸出血には注意が必要であると考えられた。

薬力学的薬物相互作用に関する検討において、エスフルルビプロフェンはキノロン系抗菌薬と $GABA_A$ 受容体を介すると考えられる相互作用を示したが、その作用は R-(-)-フルルビプロフェン及びフルルビプロフェンよりも弱く、臨床使用においてキノロン系抗菌薬との併用により痙攣が発現する可能性は低いと考えられた。

以上のことより、SFPP は、各種動物モデルにおいて Control に対して有意な鎮痛及び抗炎症作用を示し、対照薬のフルルビプロフェン水性貼付剤やケトプロフェンテープ剤よりも強力な薬効を発現することが明らかとなった。この薬効は、SFPP の強力な COX 阻害作用に加え、高い経皮吸収性と組織

移行性に起因することが示唆された。これらの成績から、SFPP は変形性関節症における鎮痛、消炎薬として既存の NSAIDs 貼付剤よりも有効性に優れた薬剤になることが期待された。

2.4.5.1.2 薬物動態試験の総括

ラット及びイヌに ^{14}C 標識 SFPP を単回経皮投与後 24 時間の経皮吸収率は、それぞれ 69.8～85.6 及び 14.1%であり、経皮吸収に種差が認められた。ラットの正常及び損傷皮膚に SFPP を単回経皮投与後の経皮吸収率は同程度であった。ヘアレスラットにおいてエスフルルビプロフェンの経皮吸収性を SFPP 及びフルルビプロフェン水性貼付剤で比較検討した結果、SFPP の方がフルルビプロフェン水性貼付剤より優れていることが明らかとなった。

ラットに ^{14}C 標識 SFPP を単回経皮投与後の各組織中放射能濃度は、投与部位皮膚及び投与部位直下の皮筋を除き血漿よりも低く、消失は血漿とほぼ同様であった。投与部位直下の皮筋及び骨格筋における濃度は非投与部位よりも高いことから、放射能の一部は皮下組織へ直接浸透することが示唆された。^{14}C 標識エスフルルビプロフェンのメラニン含有組織への特異的な移行は認められず、また胎児への移行性は低いと考えられた。SFPP を経皮投与後のエスフルルビプロフェンの炎症組織への移行性については、血液を介した間接移行よりも直接移行の寄与が大きいと考えられた。SFPP はケトプロフェンテープ剤やフルルビプロフェン水性貼付剤に比べて、投与部位直下の炎症組織への薬物の移行性が良好であることが示された。

ラット及びイヌに ^{14}C 標識 SFPP を経皮投与したときの血漿中には、未変化体が最も多く認められた。ラットにおいてエスフルルビプロフェンはビフェニル基が水酸化（M1 及び M2）された後、グルクロン酸抱合、硫酸抱合又はメチル抱合（M3）を受け、さらに M3 はグルクロン酸抱合を受けて、尿、糞又は胆汁中に排泄された。また、エスフルルビプロフェンはグルクロン酸抱合を受けて胆汁中に排泄された。ラット投与部位の皮膚中には主として未変化体が検出され、血漿中で認められた代謝物は検出されなかった。イヌでは主にタウリン抱合を受け尿及び糞中に排泄された。ヒトの血漿中には未変化体が最も多く、その他にエスフルルビプロフェンのグルクロン酸抱合体及び M1 が検出された。尿中には未変化体、エスフルルビプロフェンのグルクロン酸抱合体、M1、M1 のグルクロン酸又は硫酸抱合体並びに M3 のグルクロン酸抱合体が排泄された。エスフルルビプロフェンは主として CYP2C9 でビフェニル基が水酸化されることが報告されており、その代謝は CYP2C9 の遺伝子多型による影響を受けると考えられた。ラット及びヒトの体内ではエスフルルビプロフェンから R-(-)-フルルビプロフェンへのキラル変換はないと考えられた。一方、マウスではエスフルルビプロフェンと R-(-)-フルルビプロフェンの双方向のキラル変換が認められた。

ラット及びイヌに ^{14}C 標識 SFPP を単回経皮投与後の尿糞中放射能排泄率、投与部位皮膚及び製剤中放射能残存率から、体内への放射能の残留はほとんどないと考えられた。授乳ラットに ^{14}C 標識エスフルルビプロフェンを投与後、乳汁への放射能の移行が認められたが、血漿に対する乳汁中放射能濃度比は、投与後 1～24 時間で 0.09～0.22 と低かった。

エスフルルビプロフェンのヒト CYP に対する IC_{50} 値は、阻害が最も強い CYP2C9 で 90.7 μmol/L であり、健康成人男性に SFPP（80 mg）を反復貼付したときの最高血漿中遊離型エスフルルビプロフェン濃度と比較して、15000 倍以上高い濃度であった。したがって、SFPP の貼付によりエスフフルビプロフェンの CYP 阻害作用に起因する薬物相互作用が起きる可能性は低いことが示唆された。

以上の結果より、SFPP はケトプロフェンテープ剤及びフルルビプロフェン水性貼付剤に比較し高い経皮吸収性と標的組織移行性を示し、臨床用量において CYP 阻害作用に起因する薬物相互作用を発現する可能性は低いと考えられた。

2.4.5.1.3 毒性試験の総括

SFPP をラット及びイヌに単回経皮投与（それぞれ 60 及び 21 mg/kg まで投与）した結果、死亡や重篤な急性症状は認められなかった。SFPP 反復経皮投与による毒性の標的組織は、ラット及びイヌのいずれも消化管と腎臓であった。消化管障害としては、胃（腺胃部）から回腸に至る潰瘍、びらん又は粘膜下炎症性細胞浸潤等が見られ、付随して赤血球数及びヘモグロビン量の減少などの赤血球系パラメーターの変動が認められた。腎障害としては、腎乳頭の壊死やうっ血、間質の水腫性変化等が認められた。これらの変化はフルルビプロフェンを含む他の NSAIDs にも共通して認められ、COX 阻害作用を有する薬物のクラスエフェクトと考えられ、エスフルルビプロフェンにのみ特徴的に認められる毒性変化はなかった。3 箇月間反復投与毒性試験にて 4 週間の休薬による回復性を検討した結果、これらの変化はいずれも回復又は回復傾向を示した。無毒性量は、ラット 6 箇月間反復投与毒性試験では雄で 0.1 mg/kg、雌で 0.3 mg/kg、イヌ 12 箇月間反復投与毒性試験では、雄で 0.03 mg/kg、雌で 0.1 mg/kg と判断された。ラット及びイヌの各反復投与試験の無毒性量におけるエスフルルビプロフェン曝露量を臨床推奨量である SFPP 40 mg〔表 2.7.6-38〕投与時の曝露量と比較すると、ラットでは 0.09～0.71 倍、イヌでは 0.04～0.36 倍であり、安全域は得られなかった。

遺伝毒性試験として、細菌を用いる復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験及びマウスを用いる骨髄小核試験のいずれにおいても陰性であり、ヒトに対して遺伝毒性を示す可能性はないと判断した。

がん原性についてマウス中期皮膚発がん性試験を実施した結果、皮膚発がん促進作用は認められなかった。エスフルルビプロフェンの全身曝露によるがん原性試験は実施していないが、SFPP 及びエスフルルビプロフェンの非臨床試験成績並びにフルルビプロフェンの公知の知見等をもとに評価した結果、SFPP をヒトに長期間貼付しても投与部位皮膚及び全身曝露による臓器並びに組織においてがんが発現する可能性は極めて低いと考えられた。

生殖発生毒性試験では、ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する予備試験にて、分娩への影響として死亡、分娩遅延等が認められており、妊娠後期の妊婦に対しての使用は避けるべきと考えられた。ラットの受胎能及び初期胚発生に関する試験で、黄体数の減少に起因した着床数及び生存胚数の減少が認められていること、ウサギの胚・胎児に関する試験で早期吸収胚の増加が見られたこと、妊娠 18 日目のラットに ^{14}C 標識エスフルルビプロフェンを単回皮下投与したときの組織中放射能濃度を検討した結果、胎児全身に分布した放射能は母体への投与量の 0.2%以下と低い値ではあったものの、移行が認められていること〔2.4.3.2 項、2.6.4.4.5 項〕から、妊婦（妊娠後期以外）又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ使用すべきと考えられた。また、授乳期投与において、出生児に体重増加抑制及び初期行動の発現の遅延が見られていること、ラットにおけるエスフルルビプロフェンの血漿に対する乳汁の放射能濃度比は 0.09～0.22 と低いものの、乳汁中への移行が示されていること（2.4.3.4 項）から、授乳中の女性に投与する場合には授乳を避けるべきと考えられた。局所刺激性試験では、軽度な皮膚刺激性が認められ

たが、日局絆創膏と同程度であった。また、皮膚感作性試験、光安全性試験の結果は陰性であったことから、臨床使用において重篤な皮膚症状が発現する可能性は低いものと考えられた。

ハッカ油については、ラット反復投与毒性試験、局所刺激性試験及び光安全性試験の試験成績並びに公表論文をもとに、皮膚に対する安全性を評価した結果、SFPP 中に含まれる濃度のハッカ油により、ヒトにおいて投与部位皮膚に対し問題となる有害事象が発現する可能性は低いと判断した。

以上のように、SFPP 又はエスフルルビプロフェンの毒性試験で認められた変化は、他の NSAIDs と同様に COX 阻害作用に基づく PG 産生抑制によると考えられる消化管障害及び腎臓障害であり、エスフルルビプロフェンにのみに認められる毒性変化はなく、変化は休薬により回復又は回復傾向を示した。なお、毒性試験の無毒性量と臨床用量投与時の曝露量の間に乖離が認められていないことから、消化管及び腎臓に対する影響がヒトにおいても発現する可能性があり、注意が必要である。また、生殖発生毒性では、母動物の排卵に対する影響、分娩障害及び出生児発育抑制が認められており、妊婦及び妊娠の可能性のある女性並びに授乳中の女性に対しては、適切な注意喚起が必要と考えられた。

2.4.5.2 結論

非臨床試験の結果より、SFPP はフルルビプロフェン水性貼付剤及びケトプロフェンテープ剤に比較して優れた鎮痛及び抗炎症作用を有し、高い経皮吸収性と標的組織移行性を示したことから、変形性関節症における鎮痛、消炎薬として有効性に優れた外用貼付剤になることが期待される。毒性試験結果より、反復投与により NSAIDs に共通する消化管及び腎臓に対する毒性が認められており、臨床使用においては注意が必要である。また、生殖発生毒性試験の結果から、妊婦及び妊娠の可能性のある女性並びに授乳中の女性に対しては、適切な注意喚起が必要と考えられた。

2.4.6 参考文献

1 Kadokawa T, Hosoki K, Takeyama K, et al. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) on renal excretion of sodium and water, and on body fluid volume in rats. J Pharmacol Exp Ther. 1978;209:219-24.

2 Tomisato W, Tsutsumi S, Hoshino T, et al. Role of direct cytotoxic effects of NSAIDs in the induction of gastric lesions. Biochem Pharmacol. 2004;67:575-85.

3 Tomisato W, Tanaka KI, Katsu T, et al. Membrane permeabilization by non-steroidal anti-inflammatory drugs. Biochem Biophys Res Commun. 2004;323:1032-9.

4 Tracy TS, Marra C, Wrighton SA, et al. Studies of flurbiprofen 4'-hydroxylation. Additional evidence suggesting the sole involvement of cytochrome P450 2C9. Biochem Pharmacol. 1996;52:1305-9.