

ロコアテープ<sup>°</sup>

CTD 第 2 部

2.6.1 緒言

大正製薬株式会社

## 目次

2.6.1 緒言 .....	3
----------------	---

## 図

図 2.6.1-1 エスフルルビプロフェンの構造式.....	3
--------------------------------	---

## 2.6.1 緒言

本剤は、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非ステロイド性消炎鎮痛薬であり、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（図 2.6.1-1）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、シクロオキシゲナーゼによるプロスタグランジン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。

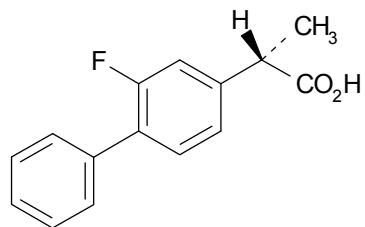


図 2.6.1-1 エスフルルビプロフェンの構造式

本剤の予定する効能・効果及び用法・用量は以下の通りである。

### 【効能・効果】

下記疾患並びに症状の鎮痛・消炎  
変形性関節症

### 【用法・用量】

1日1回、患部に貼付する。1日2枚を超えないこと。

ロコアテープ<sup>®</sup>

CTD 第 2 部

2.6.2 薬理試験の概要文

大正製薬株式会社

## 目次

2.6.2 薬理試験の概要文.....	5
2.6.2.1 まとめ.....	5
2.6.2.1.1 効力を裏付ける試験.....	5
2.6.2.1.2 安全性薬理試験 .....	7
2.6.2.1.3 薬力学的薬物相互作用 .....	9
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 .....	11
2.6.2.2.1 鎮痛作用.....	11
2.6.2.2.2 抗炎症作用 .....	21
2.6.2.2.3 作用機序.....	29
2.6.2.2.4 投与回数の比較 .....	31
2.6.2.2.5 代謝物の薬理作用 .....	32
2.6.2.3 副次的薬理試験.....	33
2.6.2.4 安全性薬理試験.....	33
2.6.2.4.1 中枢神経系に及ぼす影響.....	33
2.6.2.4.2 心血管系に及ぼす影響.....	35
2.6.2.4.3 呼吸系に及ぼす影響.....	35
2.6.2.4.4 腎・泌尿器系に及ぼす影響.....	36
2.6.2.4.5 消化器系に及ぼす影響.....	36
2.6.2.4.6 自律神経系に及ぼす影響.....	38
2.6.2.4.7 その他の作用 .....	38
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用 .....	39
2.6.2.5.1 キノロン系抗菌薬との薬物相互作用 .....	40
2.6.2.6 考察及び結論.....	45
2.6.2.6.1 効力を裏付ける試験.....	45
2.6.2.6.2 安全性薬理 .....	47
2.6.2.6.3 薬力学的薬物相互作用 .....	49
2.6.2.6.4 結論.....	50
2.6.2.7 図表 .....	50
2.6.2.8 参考文献.....	50

**表**

表 2.6.2-1 投与量の換算表 .....	5
表 2.6.2-2 エスフルルビプロフェン及び関連化合物の COX-1 及び COX-2 阻害作用 .....	29
表 2.6.2-3 エスフルルビプロフェン及び関連化合物の PGE <sub>2</sub> 産生阻害作用 .....	30
表 2.6.2-4 エスフルルビプロフェン及び代謝物 M1 の COX-1 及び COX-2 阻害作用 .....	32
表 2.6.2-5 ラット胃潰瘍惹起作用 .....	36
表 2.6.2-6 エスフルルビプロフェン及び NSAIDs の <sup>3</sup> H 標識ムシモール結合阻害作用 .....	40
表 2.6.2-7 エノキサシンとの併用による痙攣誘発作用 .....	42
表 2.6.2-8 レボフロキサシンあるいはシプロフロキサシンとの併用による痙攣誘発作用 .....	42
表 2.6.2-9 フルルビプロフェン及び R-(−)-フルルビプロフェンとの比較（経皮投与） エノキ サシン併用によるマウス痙攣誘発作用 .....	44

**図**

図 2.6.2-1 イヌ尿酸塩膝関節炎モデルに対する鎮痛作用（経時変化）（対照薬との比較） .....	11
図 2.6.2-2 イヌ尿酸塩膝関節炎モデル急性疼痛に対する鎮痛作用（累積）（対照薬との比較） .....	12
図 2.6.2-3 ラットカラゲニン足蹠炎症モデルに対する鎮痛作用（対照薬との比較） .....	13
図 2.6.2-4 ラット硝酸銀関節炎モデルに対する鎮痛作用（用量依存性） .....	14
図 2.6.2-5 ラット硝酸銀関節炎モデルに対する鎮痛作用（経時変化）（対照薬との比較） .....	16
図 2.6.2-6 ラット硝酸銀関節炎モデルに対する鎮痛作用（累積）（対照薬との比較） .....	17
図 2.6.2-7 ラットアジュバント関節炎モデルに対する鎮痛作用（経時変化）（対照薬との比 較） .....	19
図 2.6.2-8 ラットアジュバント関節炎モデルに対する鎮痛作用（累積）（対照薬との比較） .....	20
図 2.6.2-9 ラットカラゲニン足蹠炎症モデルに対する抗炎症作用（対照薬との比較） .....	21
図 2.6.2-10 ラット打撲浮腫モデルに対する抗炎症作用（対照薬との比較） .....	22
図 2.6.2-11 ラット血管透過性亢進モデルに対する抗炎症作用（対照薬との比較） .....	23
図 2.6.2-12 ラットアジュバント関節炎モデルに対する抗炎症作用（用量依存性） .....	24
図 2.6.2-13 ラットアジュバント関節炎モデルに対する抗炎症作用（対照薬との比較） .....	25
図 2.6.2-14 ラットアジュバント関節炎モデルに対する抗炎症作用（低用量における評価） .....	27
図 2.6.2-15 ラットアジュバント関節炎モデルに対する抗炎症作用（day22 における比較）（低 用量における対照薬との比較） .....	28
図 2.6.2-16 ラット硝酸銀関節炎モデルに対する鎮痛作用（投与回数の比較） .....	31
図 2.6.2-17 SFPP 及びエスフルルビプロフェン（経口投与）によるラット胃潰瘍惹起作用 .....	37
図 2.6.2-18 R-(−)-フルルビプロフェンとの比較（経口投与） エノキサシンの併用によるマウ ス痙攣誘発作用 .....	43

### 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 <sub>0-t</sub>	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 <sub>2-10h</sub>	area under the abnormal gait score-time curve from time 2 to 10 hours	2時間から10時間までの累積異常歩行スコア時間曲線下面積
AUC <sub>15-21day</sub>	area under the pain threshold-time curve from 15 to 21 days	15から21日目までの累積疼痛閾値時間曲線下面積
COX	cyclooxygenase	シクロオキシゲナーゼ
C <sub>max</sub>	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CMC-Na	sodium carboxymethylcellulose	カルボキシメチルセルロースナトリウム
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
M1	—	エスフルルビプロフェン4'-ヒドロキシ体
NSAIDs	non-steroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
NZW	New Zealand white	ニュージーランドホワイト種
PG	prostaglandin	プロスタグランジン
PGE <sub>2</sub>	prostaglandin E <sub>2</sub>	プロスタグランジンE <sub>2</sub>
PRP	platelet rich plasma	多血小板血漿
PPP	platelet poor plasma	乏血小板血漿
RFP	R-(-)-flurbiprofen	R-(-)-フルルビプロフェン
SD	Sprague-Dawley	—
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

## 2.6.2 薬理試験の概要文

### 2.6.2.1 まとめ

#### 2.6.2.1.1 効力を裏付ける試験

エスフルルビプロフェン及びSFPP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。エスフルルビプロフェンの主要代謝物 M1 の COX 阻害活性がエスフルルビプロフェンに比べて 1/1000 以下と著しく弱かったため、M1 の鎮痛作用や抗炎症作用は検討しなかった。作用機序に関しては、組換えヒト COX-1 及び COX-2 に対する阻害作用並びにラット腹腔内細胞の PGE<sub>2</sub>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。

なお、経皮投与試験において、一部の試験を除き、試験物質の面積の違いが実験結果に影響するとのないように、同じ試験内では、試験物質の適応面積は同一となるように考慮して、試験を実施した。効力を裏付ける試験における投与量は、投与部位毎の量 (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。

表 2.6.2-1 投与量の換算表

試験名	エスフルルビプロフェン の投与量	
	mg/site	mg/kg
鎮痛作用	10	0.99
	20	1.93
	1.5	11.3
	3	22.3
	0.33	1.86
	0.825	4.64
ラット硝酸銀関節炎モデル (用量依存性)	1.65	9.27
	3.3	18.58
ラット硝酸銀関節炎モデル (対照薬との比較)	1.65	8.65
	3.3	17.28
ラットアジュバント関節炎モデル (対照薬との比較)	1.65	7.88
	3.3	15.44

表 2.6.2-1 投与量の換算表（続き）

試験名	エスフルルビプロフェン の投与量		
	mg/site	mg/kg	
抗炎症作用	ラットカラゲニン足蹠炎症モデル (対照薬との比較)	1.5 3	10.5 21.0
	ラット打撲浮腫モデル (対照薬との比較)	1.5 3	9.8 19.5
	ラット血管透過性亢進モデル (対照薬との比較)	3.3	18
	ラットアジュバント関節炎モデル (用量依存性)	0.033 0.0825 0.33 0.825 1.65	0.159 0.397 1.568 4.026 7.782
		3.3	15.753
		1.65 3.3	7.88 15.44
		0.05 0.1 0.2	0.25 0.51 1.05
		3.3	18
投与回数の比較	ラット硝酸銀関節炎モデル		

### 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。

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、また、慢性疼痛モデルにおいて、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と比較して有意に強い鎮痛作用を示した。よって、SFPP は変形性関節症における疼痛に対して、対照薬よりも有効性に優れた外用貼付剤となることが期待された。

### 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。さらに、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。

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。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、有意に強い足浮腫抑制作用を示し、また、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、高用量では有意な差はないが、低用量では有意な腫脹抑制作用を示した。さらに、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強い薬効を発現して

いることが推察された。よって、SFPP は変形性関節症における炎症に対して、対照薬よりも有効性に優れた外用貼付剤となることが期待された。

### 作用機序

エスフルルビプロフェンの作用機序は、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<sub>2</sub> 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 に対して阻害作用を示し、その IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ  $8.97 \times 10^{-9}$  mol/L 及び  $2.94 \times 10^{-9}$  mol/L と強力であり、IC<sub>50</sub> 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 倍以上と強かつたことから、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、ラット腹腔内細胞の PGE<sub>2</sub> 産生に対して、SFPP は濃度依存的な阻害作用を示し、その IC<sub>50</sub> 値は  $1.4 \times 10^{-8}$  mol/L と強力であり、その作用は評価した他の NSAIDs より強いものであった。

以上の結果から、エスフルルビプロフェンは強力な COX 阻害活性を示し、PGE<sub>2</sub> 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。

### 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疼痛モデルを用いて 1 回用量の SFPP 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 回経皮投与により持続的な鎮痛作用が期待できると考えられた。

### 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<sub>50</sub> 値はそれぞれ  $1.77 \times 10^{-5}$  mol/L 及び  $1.01 \times 10^{-5}$  mol/L であった。そ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。

効力を裏付ける試験の結果から、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、その作用は、強力な COX 阻害作用に加えて、投与部位直下の深部組織における抗炎症作用に起因するものと考えられた。さらに SFPP は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と比べて、有意に強い鎮痛及び抗炎症作用を示した。以上のことから、変形性関節症の疼痛や炎症に対して、対照薬よりも有効性に優れた外用貼付剤になることが期待された。

#### 2.6.2.1.2 安全性薬理試験

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

一般症状及び行動、自発運動量、麻酔、痙攣、痛覚並びに体温に及ぼす影響を皮下投与にて検討した。エスフルルビプロフェン（0.1、1 及び 10 mg/kg）は一般症状観察（マウス）、自発運動量（マウス）、麻酔（マウス）、痙攣（マウス）及び体温（ラット）に対して被験物質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に対する検討では、エスフルルビプロフェン（1 及び 10 mg/kg）は酢酸ライジング法において鎮痛作用を示したが、テールピンチ法にて作用は認められず、末梢性の鎮痛作用を示した。

## 心血管系

hERG 導入細胞を用いた hERG 電流及び麻酔下イヌの静脈内投与において血圧、心拍数、心電図及び動脈血流量に及ぼす影響を検討した。

エスフルルビプロフェン（0.1、1 及び 10 μmol/L）は、hERG 導入細胞を用いた hERG 電流に対して抑制を示さず、麻酔下イヌの静脈内投与においてエスフルルビプロフェン（0.1、1 及び 10 mg/kg）は血圧、心拍数、心電図及び血流量に対して影響を及ぼさなかった。

## 呼吸系

エスフルルビプロフェン（0.1、1 及び 10 mg/kg）は、麻酔下イヌへの静脈内投与において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

エスフルルビプロフェン（0.1、1 及び 10 mg/kg）は、ラットへの皮下投与により 1 mg/kg 以上の投与量で 0～6 時間蓄積尿中の Cl<sup>-</sup>排泄量及び Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>比の減少、6～24 時間蓄積尿の尿量増加を示し、10 mg/kg にて 0～6 時間蓄積尿中の Na<sup>+</sup>排泄量の減少を示した。なお、尿中の K<sup>+</sup>及びクレアチニン排泄量、浸透圧及び pH に影響は認められなかった。

## 消化器系

胃潰瘍惹起作用及び消化管輸送能に及ぼす影響を検討した。

ラットを用いた胃潰瘍惹起作用の検討において、SFPP 経皮投与（1、3、10 及び 30 mg/kg）（24 時間貼付）及びエスフルルビプロフェン経口投与（0.1、0.3、1 及び 3 mg/kg）（4 時間毎 3 回分割投与）はともに用量依存的に胃潰瘍を惹起した。SFPP 経皮投与にて潰瘍を示した個体（3 mg/kg）の血漿中未変化体の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24h</sub> の最小値をエスフルルビプロフェン経口投与（0.1 mg/kg）と比較したところ、それぞれ 7 倍及び 10 倍と高値を示した。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<sup>12</sup>。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、経皮投与はエスフルルビプロフェンの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<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24h</sub> 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<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-23h</sub> 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<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-23h</sub> 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の検討では、エスフルルビプロフェン（0.1、1 及び 10 mg/kg）は皮下投与において炭末移動率に影響を及ぼさなかった。

### 自律神経系

エスフルルビプロフェン（0.1、1 及び 10 μmol/L）は、ウサギ摘出回腸の自動運動及びモルモット摘出回腸の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

エスフルルビプロフェン（0.1、1 及び 10 μmol/L）は、10 μmol/L にてウサギ血小板のコラーゲン凝集を抑制したが、ADP 凝集には影響を及ぼさなかった。また、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、1 及び 10 mg/kg）及びウサギ血漿を用いた線溶能（0.1、1 及び 10 μmol/L）に対して影響を及ぼさなかった。さらに、脂質代謝では、エスフルルビプロフェン（0.1、1 及び 10 mg/kg）は、ラット血漿中の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。

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 1175.6 ng/mL (4.81 μmol/L) [表 2.7.6-38] 及び 2710 ng/mL (11.1 μmol/L) [表 2.7.6-51] と比較して、2.1 倍及び 0.9 倍であった。

以上のことより、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 と共に通する変化であり、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。中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対し変化は認められず、臨床使用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。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。

#### 2.6.2.1.3 薬力学的薬物相互作用

キノロン系抗菌薬との相互作用をラット大脳皮質粗シナプス膜における  $^3H$  標識ムシモール結合試験、カエル脊髄後根神経節細胞における 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。

$^3H$  標識ムシモール結合試験では、キノロン系抗菌薬であるエノキサシン存在下において、エスフルルビプロフェンは、 $^3H$  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<sub>A</sub> 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ではエスフルルビプロフェン及び R-(-)-フルルビプロフェン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抑制作用は、R-(-)-フルルビプロフェンの 1/10 であった。

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) の単独経口投与において痙攣誘発（間代性痙攣及び強直性痙攣）及び死亡例は認められなかった。エ

ノキサシン（経口投与）との併用では、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）はともに痙攣及び死亡例を発現させ、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。貼付剤の比較において、SFPP（100～300 mg/kg）、R-(-)-フルルビプロフェン貼付剤（100～300 mg/kg）及びフルルビプロフェン貼付剤（100～300 mg/kg）のいずれも単独経皮投与では痙攣を誘発させなかった。しかし、エノキサシン（経口投与）との併用では、R-(-)-フルルビプロフェン貼付剤（200 mg/kg 以上）及びフルルビプロフェン貼付剤（200 mg/kg 以上）は痙攣を誘発させたが、SFPP は痙攣を誘発させなかつた。

エスフルルビプロフェンはキノロン系抗菌薬と GABA<sub>A</sub>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つた。

以上の成績により、各種動物モデルにおいて SFPP は Control に対して、有意に強い鎮痛作用及び抗炎症作用を示し、その効力は、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よりも強いことが示唆された。また、安全性薬理の評価において、エスフルルビプロフェンは COX 阻害を介すると考えられる作用以外の特有な作用を示さず、また、SFPP は経口投与に比較して胃潰瘍発現のリスク、並びに R-(-)-フルルビプロフェン及びフルルビプロフェンと比較してキノロン系抗菌薬との併用による痙攣発現のリスクが低いことが示された。これらのことから、SFPP は変形性関節症に対して、既存の NSAIDs 貼付剤と比べて有用性の高い薬剤になり得ることが期待された。

## 2.6.2.2 効力を裏付ける試験

### 2.6.2.2.1 鎮痛作用

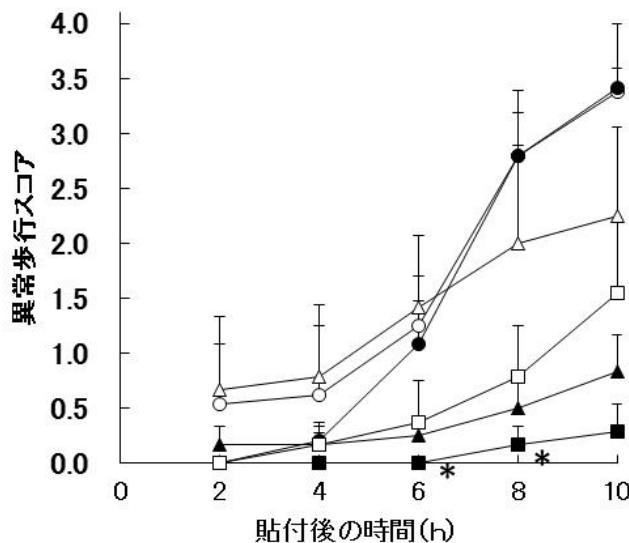
#### (1) 急性疼痛に対する作用

##### 1) イヌ尿酸塩膝関節炎モデル（対照薬との比較）

資料番号 4.2.1.1-01

雄性ビーグル犬の右後肢膝関節腔内に 2%尿酸塩生理食塩水懸濁液 0.5 mL を投与し、直後に試験物質を経皮投与した。経皮投与後、歩行状態を 2 時間毎に肉眼で観察し、歩行状態は次の基準で 5 段階にスコア化することにより評価した（①正常（0 点）、②時々跛行（1 点）、③常に跛行（2 点）、④時々 3 本足歩行（3 点）及び⑤常に 3 本足歩行（4 点））。経皮投与後 2~10 時間まで経時的に歩行状態を評価し、経時スコアを基に累積異常歩行 (AUC<sub>2-10h</sub>) を算出した。なお、Control は無処置とした。

SFPP (20 mg/site) は、経皮投与後 6 及び 8 時間で Control と比較して有意に歩行異常を抑制した（図 2.6.2-1）。投与後 2~10 時間までの累積異常歩行に対して、SFPP (20 mg/site) は Control と比較して有意な抑制作用を示した（図 2.6.2-2）。一方、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。

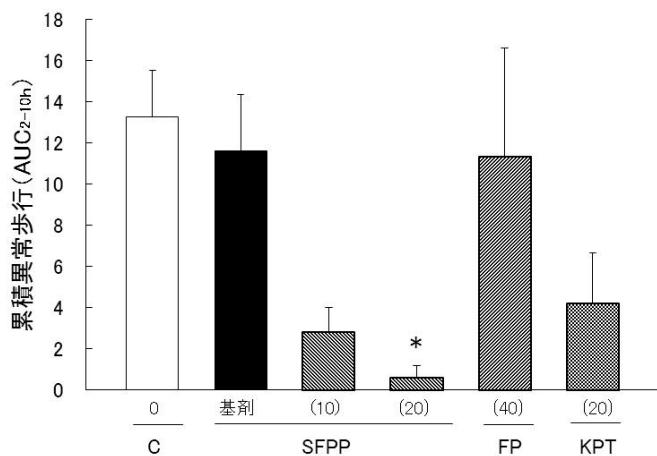


FP : フルルビプロフェン水性貼付剤      KPT : ケトプロフェンテープ剤

\* : p<0.05 vs control (ノンパラメトリック Tukey 法) 、平均値+標準誤差、n=6

- : Control
- : SFPP 基剤
- ▲ : SFPP 10 mg/site
- : SFPP 20 mg/site
- △ : FP 40 mg/site
- : KPT 20 mg/site

図 2.6.2-1 イヌ尿酸塩膝関節炎モデルに対する鎮痛作用（経時変化）（対照薬との比較）



C : Control      FP : フルルビプロフェン水性貼付剤      KPT : ケトプロフェンテープ剤

\* : p<0.05 vs control (ノンパラメトリック Tukey 法) 、平均値+標準誤差、n=6

SFPP : 10、20 mg/site

FP : 40 mg/site

KPT : 20 mg/site

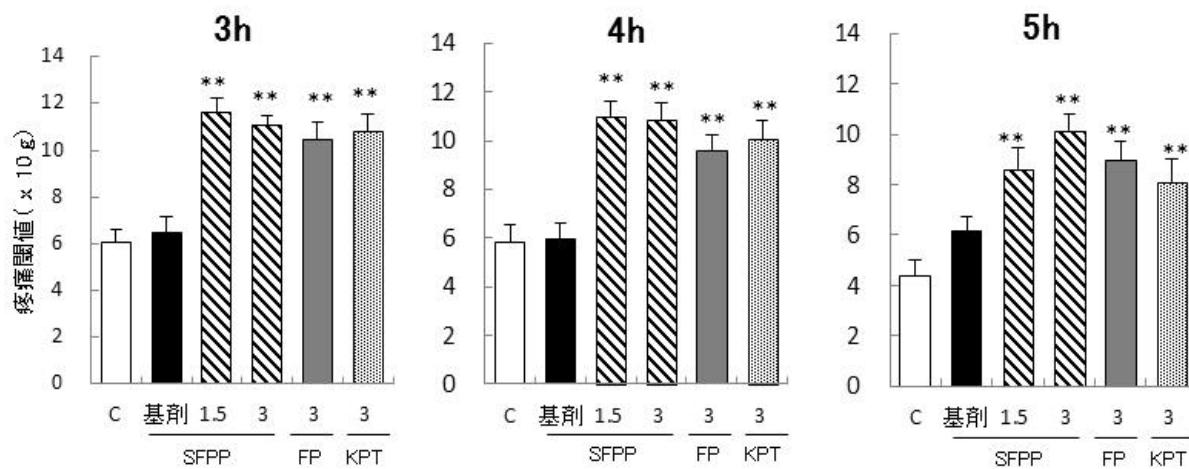
図 2.6.2-2 イヌ尿酸塩膝関節炎モデル急性疼痛に対する鎮痛作用（累積）（対照薬との比較）

## 2) ラットカラゲニン足蹠炎症モデル（対照薬との比較）

資料番号 [4.2.1.1-02](#)

雄性 Wistar ラットの右後肢の正常疼痛閾値は、圧刺激鎮痛効果測定装置を用いて測定後、試験物質（3.0 cm×3.5 cm）を右後肢に経皮投与し、不織布及び伸縮性包帯にて被覆保護した。なお、Control は無処置とした。3 時間後、試験物質を除去して温湯で洗浄し、1%カラゲニン生理食塩液 0.1 mL を右後肢足蹠に皮下投与した。3、4 及び 5 時間後に炎症足の疼痛閾値を測定した（Randall-Selitto 法）。

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 と比較して、疼痛閾値の低下を有意に抑制した。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（図 2.6.2-3）。



C : Control      FP : フルルビプロフェン水性貼付剤      KPT : ケトプロフェンテープ剤

\*\* :  $p < 0.01$  vs control (Tukey-Kramer 法) 、平均値±標準誤差、n=10

SFPP : 1.5、3 mg/site  
FP : 3 mg/site  
KPT : 3 mg/site

図 2.6.2-3 ラットカラゲニン足蹠炎症モデルに対する鎮痛作用（対照薬との比較）

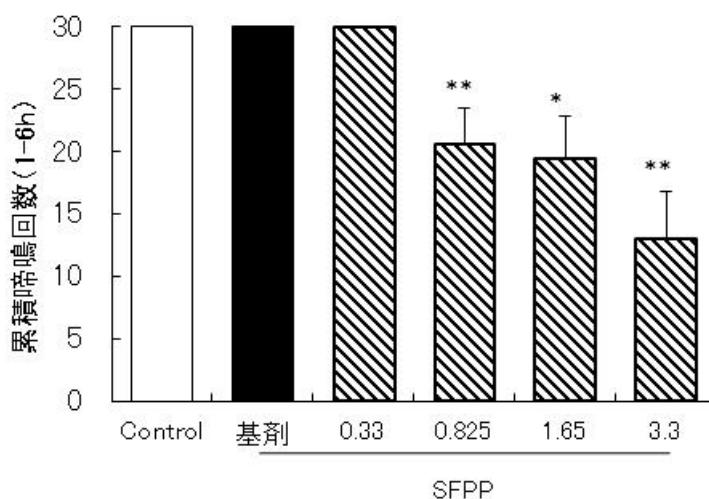
## (2) 亜急性疼痛に対する作用

### 1) ラット硝酸銀関節炎モデル（用量依存性）

資料番号 4.2.1.1-03

雄性 Donryu ラットの後肢足関節に 1% 硝酸銀水溶液 0.2 mL を投与して関節炎を惹起した。20 時間後、炎症足関節を 5 回伸展刺激して 5 回啼鳴反応を示す動物を選択した。硝酸銀投与 22 時間後より炎症足関節に被験物質 (3.3 cm × 3.5 cm) を経皮投与し、コットン及び伸縮性包帯にて被覆保護した。3 時間後、被験物質を除去して温湯で洗浄後、炎症足関節を 5 回伸展刺激したときの啼鳴回数を 1 時間毎に 6 時間まで測定して、累積啼鳴回数を算出した。なお、Control は無処置とした。

SFPP は、経皮投与終了後 1~6 時間までの累積啼鳴回数に対し、用量に依存した抑制作用を示し、Control と比較して 0.825 mg/site 以上で有意差を認めた（図 2.6.2-4）。



\* : p<0.05、\*\* : p<0.01 vs control (ノンパラメトリック Tukey 法)  
平均値±標準誤差、n=10

SFPP : 0.33、0.825、1.65、3.3 mg/site

図 2.6.2-4 ラット硝酸銀関節炎モデルに対する鎮痛作用（用量依存性）

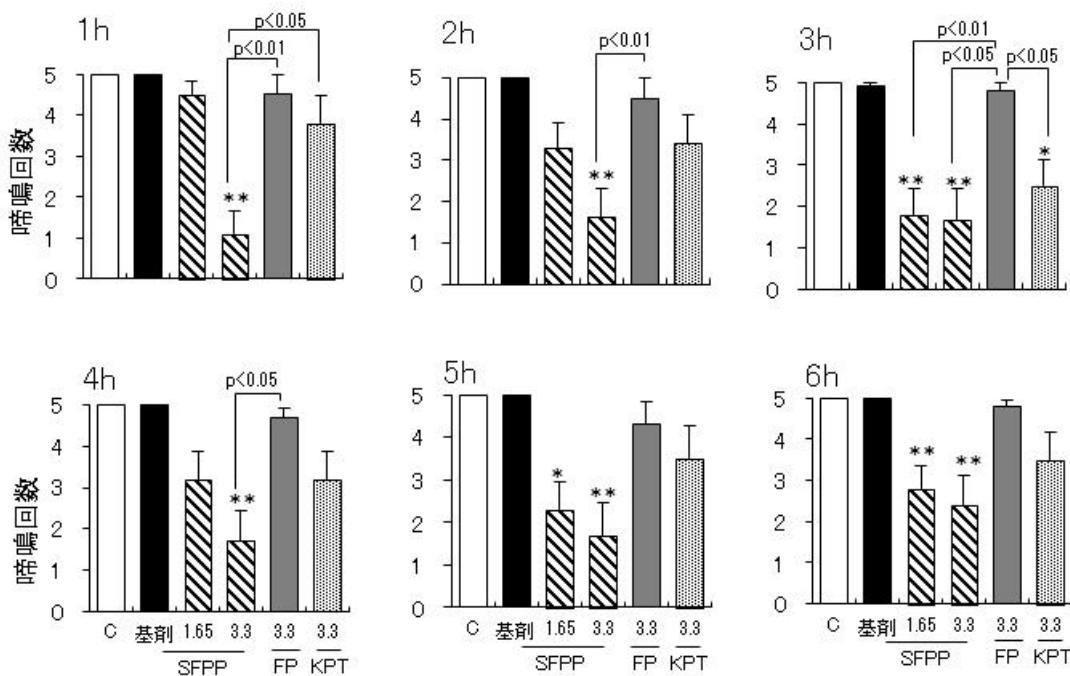
## 2) ラット硝酸銀関節炎モデル（対照薬との比較）

資料番号 [4.2.1.1-04](#)

雄性 Donryu ラットの後肢足関節に 1% 硝酸銀水溶液 0.2 mL を投与して関節炎を惹起した。20 時間後、炎症関節を 5 回伸展刺激して 5 回啼鳴反応を示す動物を選択し、その後、炎症関節に試験物質 (3.3 cm × 3.5 cm) を経皮投与してコットン及び伸縮性包帯にて被覆保護した。3 時間後、試験物質を除去して温湯で洗浄後、炎症関節部を 5 回伸展刺激したときの啼鳴回数を 1 時間毎に 6 時間まで測定し、累積啼鳴回数を算出した。なお、Control は無処置とした。

SFPP (3.3 mg/site) は、経皮投与終了後 1~6 時間までいずれの時間においても Control と比較して啼鳴回数を有意に減少させたが、ケトプロフェンテープ剤 (3.3 mg/site) は 3 時間のみ有意に啼鳴回数を減少させた。フルルビプロフェン水性貼付剤 (3.3 mg/site) は有意な減少作用を示さなかった (図 [2.6.2-5](#))。SFPP (3.3 mg/site) は、フルルビプロフェン水性貼付剤に対して 1、2、3 及び 4 時間ににおいて有意に強い鎮痛作用を示し、ケトプロフェンテープ剤 (3.3 mg/site) に対して 1 時間ににおいて有意に強い作用を示した。

また、累積啼鳴回数 (1~6 時間) において、SFPP (1.65 及び 3.3 mg/site) は Control に対して有意な減少作用を示した。また、ケトプロフェンテープ剤 (3.3 mg/site) も Control に対して累積啼鳴回数を有意に減少させたが、フルルビプロフェン水性貼付剤 (3.3 mg/site) は有意な作用を示さなかった (図 [2.6.2-6](#))。さらに、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。



C : Control      FP : フルルビプロフェン水性貼付剤      KPT : ケトプロフェンテープ剤

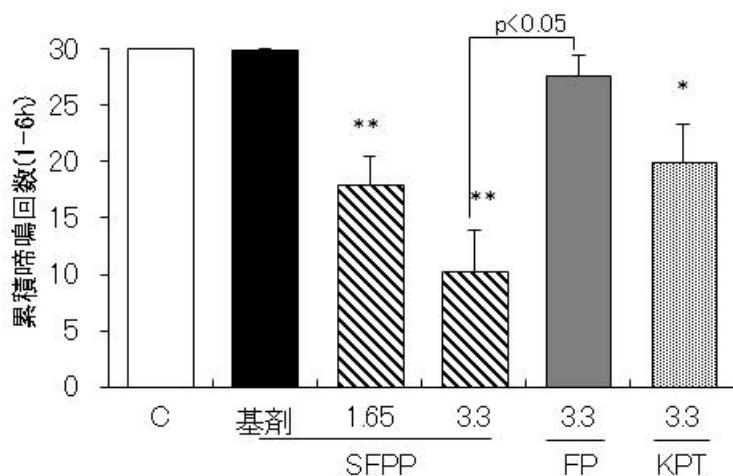
\* :  $p < 0.05$  vs control, \*\* :  $p < 0.01$  vs control, p<0.05、p<0.01 (ノンパラメトリック Tukey 法) 、平均値+標準誤差、n=10

SFPP : 1.65、3.3 mg/site

FP : 3.3 mg/site

KPT : 3.3 mg/site

図 2.6.2-5 ラット硝酸銀関節炎モデルに対する鎮痛作用（経時変化）（対照薬との比較）



C : Control      FP : フルルビプロフェン水性貼付剤      KPT : ケトプロフェンテープ剤

\* :  $p < 0.05$  vs control, \*\* :  $p < 0.01$  vs control,  $p < 0.05$  (ノンパラメトリック Tukey 法)、平均値+標準誤差、  
n=10

SFPP : 1.65、3.3 mg/site

FP : 3.3 mg/site

KPT : 3.3 mg/site

図 2.6.2-6 ラット硝酸銀関節炎モデルに対する鎮痛作用（累積）（対照薬との比較）

### (3) 慢性疼痛に対する作用

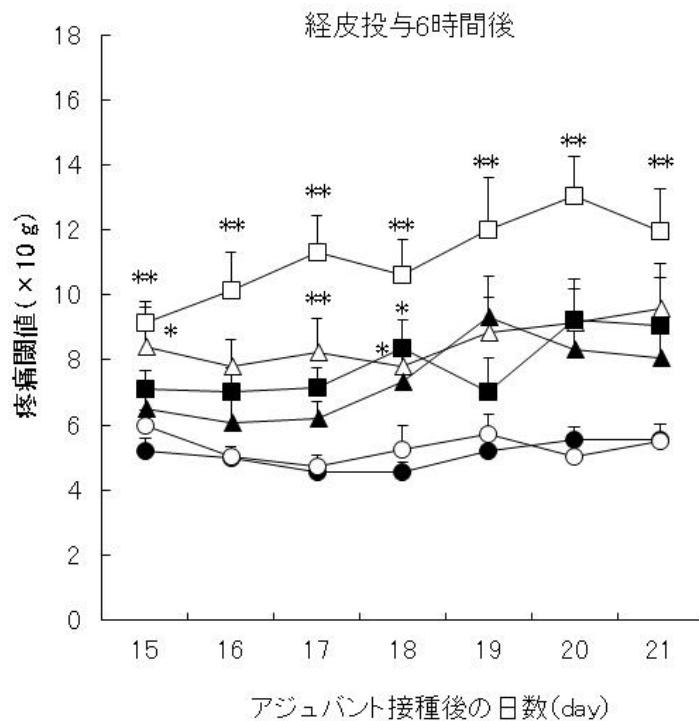
#### 1) ラットアジュバント関節炎モデル（対照薬との比較）

資料番号：[4.2.1.1-05](#)

雄性 LEW ラットの尾根部皮内に 0.5% 結核死菌 (*M. Butyricum*) 流動パラフィン懸濁液 0.1 mL を接種し (day0) 、day15 に関節炎を発症した動物を選択した。試験物質 (3.3 cm × 3.5 cm) は、day15～21 までの 7 日間、1 日 1 回 6 時間右後肢に経皮投与してコットン及び伸縮性包帯にて被覆保護し、除去後温湯で投与部位を洗浄した。疼痛閾値は、アジュバント接種前及び接種後 day15～21 までの 7 日間、試験物質の投与前及び除去時の 1 日 2 回、Randall-Selitto 法で測定し、試験物質を投与 6 時間後に測定した疼痛閾値の経日推移を示した。さらに、day15～21 までの累積疼痛閾値を算出した。

関節炎発症により低下した疼痛閾値に対し、SFPP (1.65 mg/site) は経皮投与 1、3 及び 4 日目 (それぞれ day15、17 及び 18) 、SFPP (3.3 mg/site) は経皮投与 1 日目 (day15) から評価最終日 (day21) まで疼痛閾値を有意に上昇させた。ケトプロフェンテープ剤 (3.3 mg/site) は経皮投与 4 日目 (day18) のみ有意に疼痛閾値を上昇させたが、フルルビプロフェン水性貼付剤 (3.3 mg/site) は有意な作用を示さなかった ([図 2.6.2-7](#))。

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 群に対して有意に上昇したが、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 ([図 2.6.2-8](#))。また、SFPP (3.3 mg/site) の累積疼痛閾値に対する作用は、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) に対して有意であったことから、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より有意に強い鎮痛作用を示すことが明らかとなった。

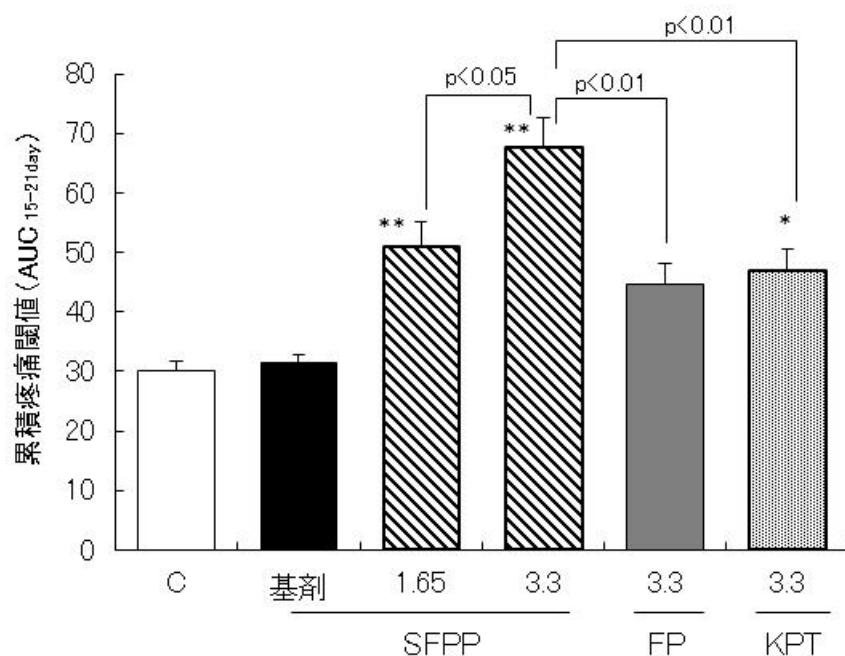


FP : フルルビプロフェン水性貼付剤      KPT : ケトプロフェンテープ剤

\* : p<0.05、 \*\* : p<0.01 vs control (Tukey 法) 、平均値+標準誤差、n=10

- : Control
- : SFPP 基剤
- △ : SFPP 1.65 mg/site
- : SFPP 3.3 mg/site
- ▲ : FP 3.3 mg/site
- : KPT 3.3 mg/site

図 2.6.2-7 ラットアジュバント関節炎モデルに対する鎮痛作用（経時変化）（対照薬との比較）



C : Control

FP : フルルビプロフェン水性貼付剤

KPT : ケトプロフェンテープ剤

\* : p<0.05 vs control、 \*\* : p<0.01 vs control、 p<0.05、 p<0.01 (Tukey 法) 、 平均値+標準誤差、 n=10

SFPP : 1.65、 3.3 mg/site

FP : 3.3 mg/site

KPT : 3.3 mg/site

図 2.6.2-8 ラットアジュバント関節炎モデルに対する鎮痛作用（累積）（対照薬との比較）

### 2.6.2.2.2 抗炎症作用

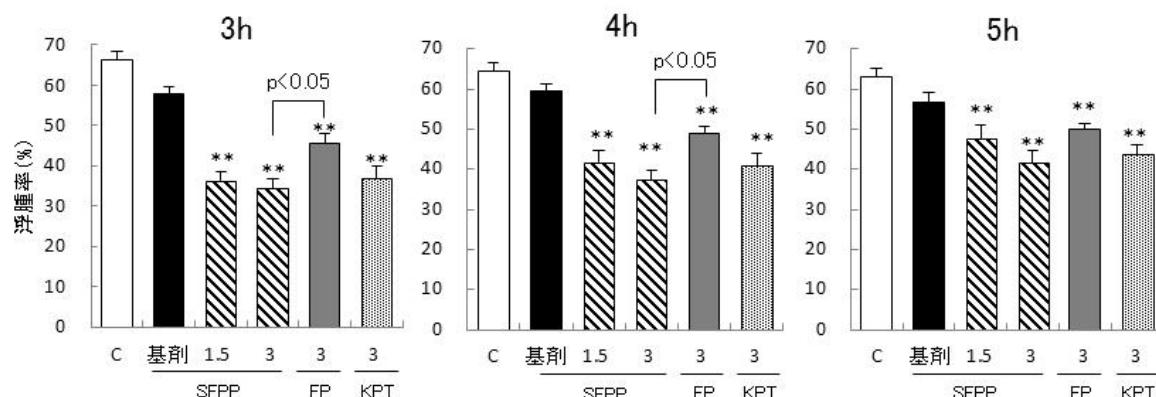
#### (1) 急性炎症に対する作用

##### 1) ラットカラゲニン足蹠炎症モデル（対照薬との比較）

資料番号 4.2.1.1-06

雄性 Wistar ラットの右後肢に試験物質 ( $3.0\text{ cm} \times 3.5\text{ cm}$ ) を経皮投与し、不織布及び伸縮性包帯にて被覆保護した。なお、Control は無処置とした。3 時間後、試験物質を除去して温湯で洗浄した後、1% カラゲニン生理食塩液 0.1 mL を足蹠皮下に注射して炎症を惹起し、3、4 及び 5 時間後に足容積を測定した。

SFPP (1.5 及び 3 mg/site) 、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) は、カラゲニン投与後 3~5 時間までいずれの時間においても Control と比較し、有意な浮腫抑制作用を示した。また、SFPP (3 mg/site) は、フルルビプロフェン水性貼付剤 (3 mg/site) に対して 3 及び 4 時間ににおいて有意に強い抗炎症作用を示した (図 2.6.2-9)。



C : Control      FP : フルルビプロフェン水性貼付剤      KPT : ケトプロフェンテープ剤

\*\* :  $p < 0.01$  vs control,  $p < 0.05$  (Tukey-Kramer 法) 、平均値±標準誤差、n=10

SFPP : 1.5、3 mg/site

FP : 3 mg/site

KPT : 3 mg/site

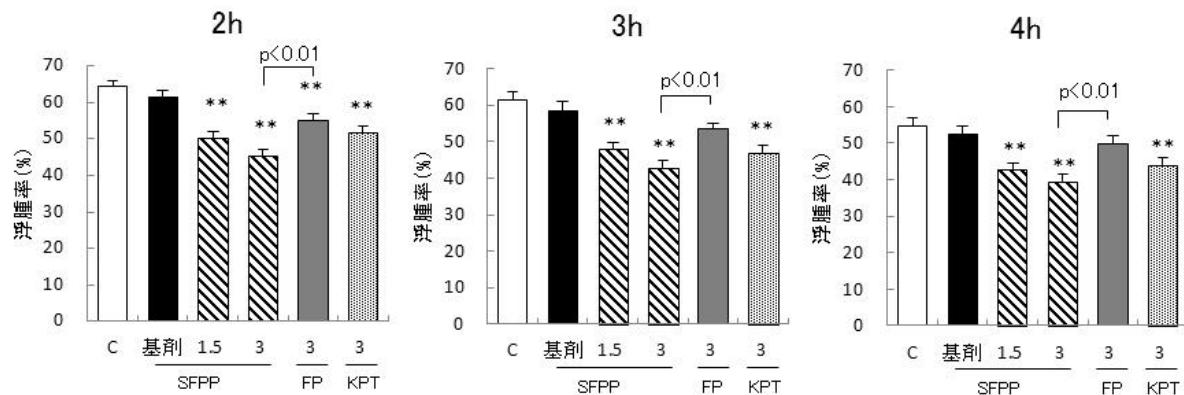
図 2.6.2-9 ラットカラゲニン足蹠炎症モデルに対する抗炎症作用（対照薬との比較）

## 2) ラット打撲浮腫モデル（対照薬との比較）

資料番号 [4.2.1.1-07](#)

雄性 Wistar ラットの右後肢に試験物質 ( $3.0\text{ cm} \times 3.5\text{ cm}$ ) を経皮投与し、不織布及び伸縮性包帯で被覆保護した。6 時間後、試験物質を除去し、温湯で洗浄した後、直径 20 mm、200 g の鉄棒を内径 22 mm のプラスチック管を通して 50 cm の高さから投与足に落下させ打撲浮腫を生じさせた。打撲後 2、3 及び 4 時間に足容積を測定した。なお、Control は無処置とした。

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 と比較し、有意な浮腫抑制作用を示した。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。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（図 2.6.2-10）。



C : Control      FP : フルルビプロフェン水性貼付剤      KPT : ケトプロフェンテープ剤

\*\* :  $p<0.01$  vs control,  $p<0.01$  (Tukey-Kramer 法) 、平均値+標準誤差、 $n=10$

SFPP : 1.5、3 mg/site

FP : 3 mg/site

KPT : 3 mg/site

図 2.6.2-10 ラット打撲浮腫モデルに対する抗炎症作用（対照薬との比較）

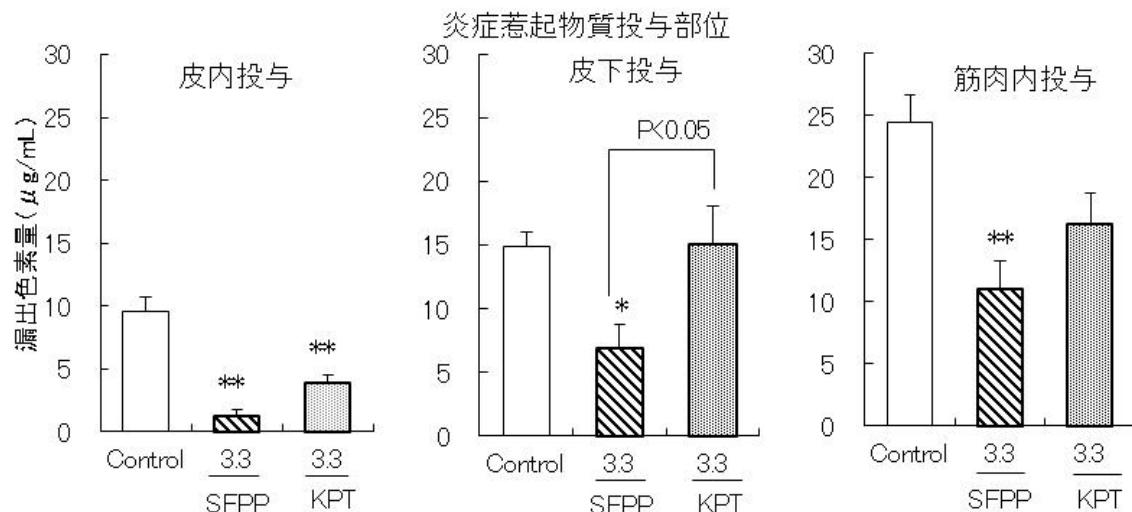
### 3) ラット血管透過性亢進モデル（対照薬との比較）

資料番号 4.2.1.1-08

雄性 Donryu ラットの右後肢の皮内、皮下又は筋肉内に 2% カラゲニン生理食塩液 0.025 mL を投与し、直後にカラゲニン投与部位に試験物質 (3.3 cm × 3.5 cm) を経皮投与して、コットン及び伸縮性包帯にて被覆保護した。Control は無処置とした。2 時間後、1% エバンスブル一生理食塩液を静脈内投与 (0.5 mL/100 g) し、その 1 時間後にラットを放血致死させて試験物質を除去した。温湯にて洗浄後、左右足組織より色素を抽出し、620 nm にて吸光度を分光光度計で測定し色素量を算出した。投与足と非投与足の色素量の差を漏出色素量とした。

SFPP (3.3 mg/site) は、ラット右後肢の皮内、皮下又は筋肉内で惹起した血管透過性亢進に対し、Control と比較して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) は皮内で惹起した血管透過性亢進に対してのみ Control と比較して有意に抑制し、深部組織である皮下又は筋肉内で惹起した血管透過性亢進に対して有意な抑制作用を示さなかった。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) よりも有意に強い抑制作用を示した（図 2.6.2-11）。

以上の結果から、SFPP は投与部位近位の皮内のみならず、ケトプロフェンテープ剤が有効性を示さない皮下やさらに深部である筋肉内の組織における炎症反応に対しても有意な抗炎症作用を有することが示唆された。



KPT : ケトプロフェンテープ剤

\* : p<0.05 vs control, \*\* : p<0.01 vs control, p<0.05 (Tukey 法) 、平均値±標準誤差、n=7

SFPP : 3.3 mg/site  
KPT : 3.3 mg/site

図 2.6.2-11 ラット血管透過性亢進モデルに対する抗炎症作用（対照薬との比較）

## (2) 慢性炎症に対する作用

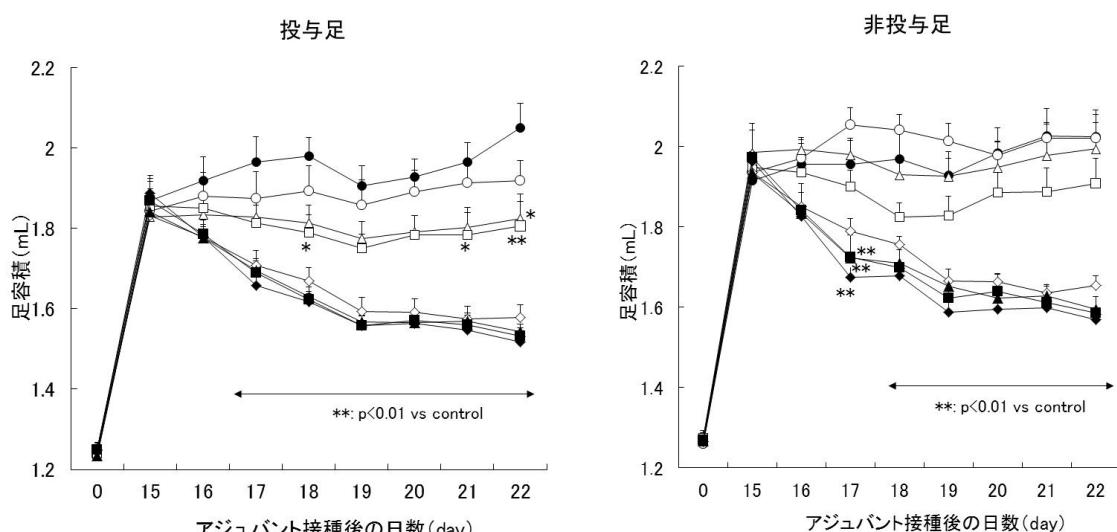
### 1) ラットアジュバント関節炎モデル（用量依存性）

資料番号 4.2.1.1-09

雄性 LEW ラットの尾根部皮内に 0.5% 結核死菌 (*M. Butyricum*) 流動パラフィン懸濁液 0.1 mL を接種し (day0) 、day15 に関節炎を発症した動物を選択した。被験物質 (3.3 cm × 3.5 cm) は day15~21 までの 7 日間、1 日 1 回 6 時間右後肢に経皮投与し、コットン及び伸縮性包帯にて被覆保護した。なお、Control は無処置とした。被験物質を除去後、温湯で投与部位を洗浄した。足容積は、投与足と非投与足の両足を、アジュバント接種前及び day15~22 まで 1 日 1 回、被験物質の投与前に足容積測定装置にて測定した。

SFPP は投与足において 0.33 mg/site 以上の用量で経皮投与 2 日目 (day17) から評価最終日 (day22) まで Control と比較して有意に強い腫脹抑制作用を示した。評価最終日 (day22) ではより低用量の 0.033 mg/site から有意な作用を示した。また、非投与足においても 0.33 mg/site 以上の用量において経皮投与 3 日目 (day18) から評価最終日 (day22) まで Control と比較して有意な腫脹抑制作用を示した (図 2.6.2-12)。

以上の結果から、SFPP は用量依存的な腫脹抑制作用を示し、投与足及び非投与足において 0.33 mg/site 以上の用量で強く持続的な抗炎症作用を示すことが明らかとなった。



\* : p<0.05、\*\* : p<0.01 vs control (Tukey 法) 、平均値±標準誤差、n=8

矢印間は Control に対し、SFPP 0.33、0.825、1.65 及び 3.3 mg/site とともに有意差あり

- : Control
- : SFPP 基剤
- △ : SFPP 0.033 mg/site
- : SFPP 0.0825 mg/site
- ◇ : SFPP 0.33 mg/site
- ▲ : SFPP 0.825 mg/site
- : SFPP 1.65 mg/site
- ◆ : SFPP 3.3 mg/site

図 2.6.2-12 ラットアジュバント関節炎モデルに対する抗炎症作用（用量依存性）

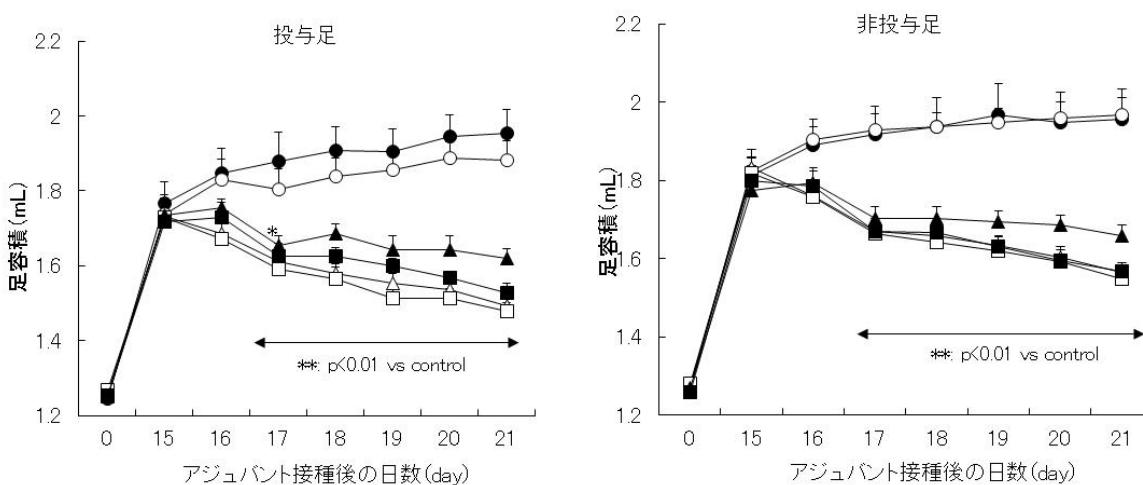
## 2) ラットアジュバント関節炎モデル（対照薬との比較）

資料番号 4.2.1.1-05

雄性LEWラットの尾根部皮内に0.5%結核死菌 (*M. Butyricum*) 流動パラフィン懸濁液0.1mLを接種し(day0)、day15に関節炎を発症した動物を選択した。day15～21までの7日間、試験物質(3.3cm×3.5cm)を1日1回6時間右後肢に経皮投与し、コットン及び伸縮性包帯にて被覆保護した。なお、Controlは無処置とした。試験物質を除去後、温湯で投与部位を洗浄した。アジュバント接種前及びday15～21まで1日1回、試験製剤の投与前に足容積測定装置にて投与足と非投与足の足容積を測定した。

SFPP(1.65、3.3mg/site)は、経皮投与2日目(day17)以降から評価最終日(day21)まで、Controlに対して投与足及び非投与足の腫脹を有意に抑制した。フルルビプロフェン水性貼付剤(3.3mg/site)及びケトプロフェンテープ剤(3.3mg/site)も同様に経皮投与2日目(day17)から評価最終日(day21)まで、Controlに対して投与足及び非投与足の腫脹を有意に抑制した。

また、投与足及び非投与足の腫脹抑制作用においては、SFPPと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の間には有意な差はないが、SFPPと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はともに、強い抗炎症作用を有することが明らかとなった(図2.6.2-13)。



FP：フルルビプロフェン水性貼付剤 KPT：ケトプロフェンテープ剤

\* :  $p < 0.05$ 、\*\* :  $p < 0.01$  vs control (Tukey法)、平均値±標準誤差、n=10  
矢印間はControlに対し、SFPP(1.65及び3.3mg/site)、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ともに有意差あり

- : Control
- : SFPP 基剤
- △ : SFPP 1.65 mg/site
- : SFPP 3.3 mg/site
- ▲ : FP 3.3 mg/site
- : KPT 3.3 mg/site

図2.6.2-13 ラットアジュバント関節炎モデルに対する抗炎症作用（対照薬との比較）

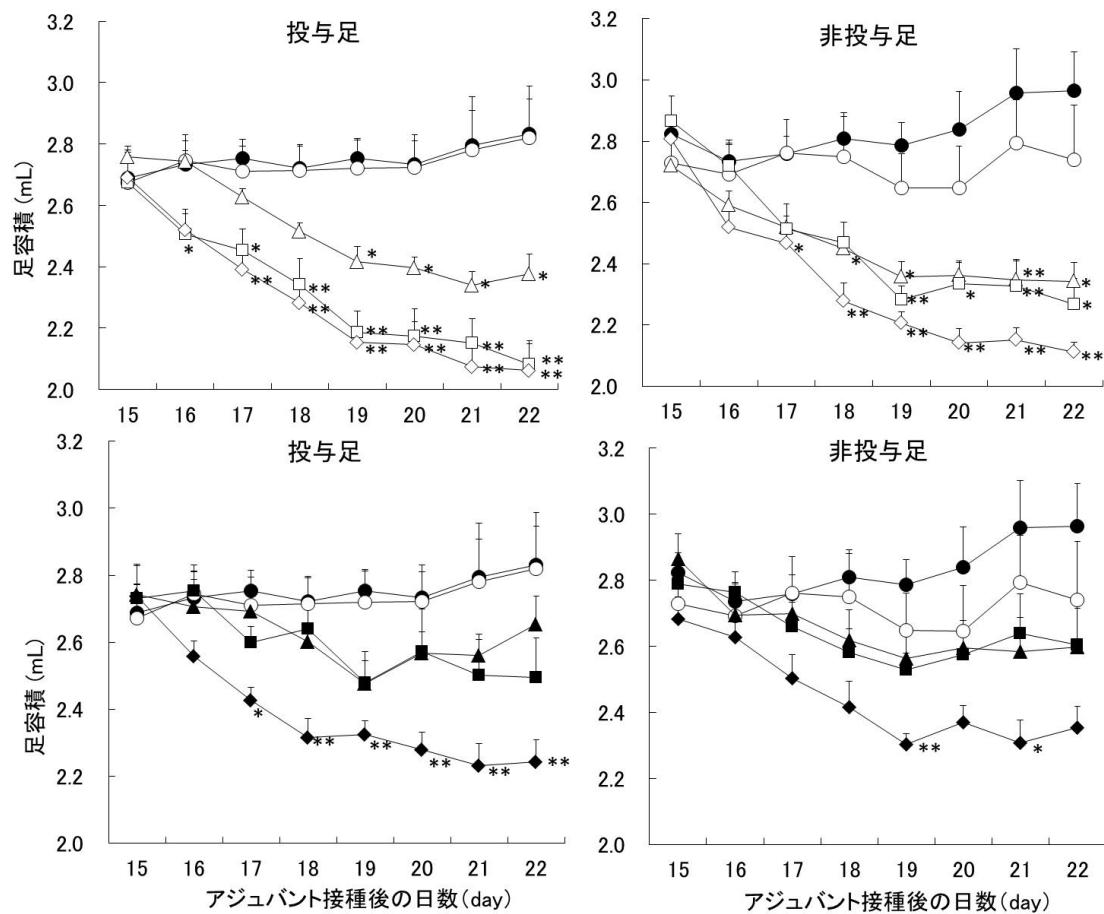
### 3) ラットアジュバント関節炎モデル（低用量における対照薬との比較）

資料番号 [4.2.1.1-10](#)

雄性 LEW ラットの尾根部皮下に 0.5% 結核死菌 (*M. Butyricum*) 流動パラフィン懸濁液 0.1 mL を接種し (day0) 、 day15 に関節炎の発症した動物を選択した。試験物質は day15~21 までの 7 日間、 1 日 1 回 6 時間右後肢に経皮投与し、コットン及び伸縮性包帯にて被覆保護した。Control は無処置とした。試験物質を除去後、投与部位を温湯で洗浄した。足容積は、投与足と非投与足の両足を、 day15 ~22 まで 1 日 1 回、試験物質の投与前に足容積測定装置にて測定した。この薬理試験に限り、試験物質の個々の投与量は、試験物質の面積を変えて調整した [0.05 mg/site (0.35 cm × 0.5 cm) 、 0.1 mg/site (0.5 cm × 0.7 cm) 及び 0.2 mg/site (0.7 cm × 1.0 cm) ] 。

低用量において SFPP とケトプロフェンテープ剤の抗炎症作用を比較した。その結果、 SFPP は投与足において 0.05 mg/site で経皮投与 4 日目 (day19) から、 0.1 mg/site で経皮投与 1 日目 (day16) から、 0.2 mg/site で経皮投与 2 日目 (day17) から評価最終日 (day22) まで Control に対して有意に強い腫脹抑制作用を示した。非投与足においても SFPP は同様な薬効を示した。一方、ケトプロフェンテープ剤は投与足において 0.05 mg/site 及び 0.1 mg/site で Control に対して有意な腫脹抑制作用を示さず、 0.2 mg/site で経皮投与 2 日目 (day17) から評価最終日 (day22) まで Control に対して有意に強い腫脹抑制作用を示した ( 図 2.6.2-14) 。非投与足においてもケトプロフェンテープ剤は同様な薬効を示した。評価最終日 (day22) における SFPP とケトプロフェンテープ剤の投与足及び非投与足における同用量間の比較において SFPP はケトプロフェンテープ剤に対して有意に強い抗炎症作用を示した ( 図 2.6.2-15) 。

以上の結果から、 SFPP は低用量においてケトプロフェンテープ剤に比べて有意に強い抗炎症作用を示すことが明らかとなった。

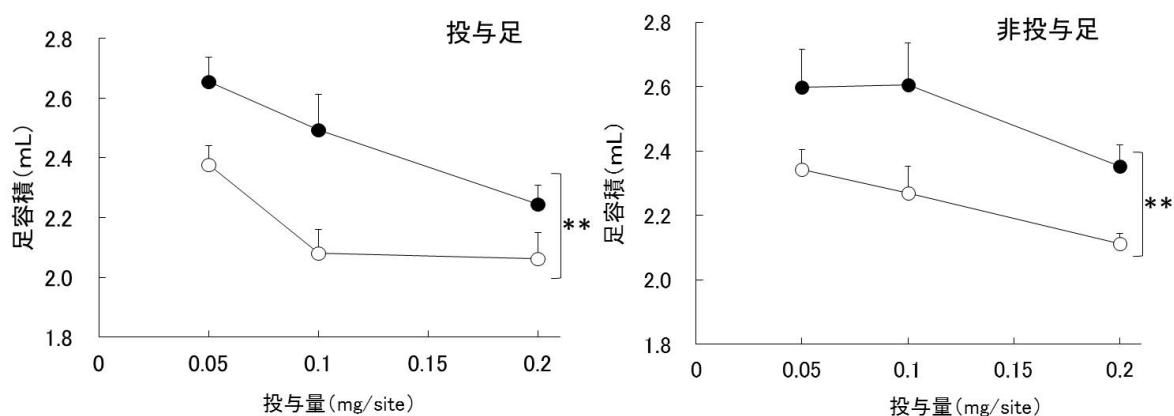


KPT : ケトプロフェンテープ剤

\* : p<0.05、\*\* : p<0.01 vs SFPP 基剤 (Dunnett 法) 、平均値±標準誤差、n=7

- : Control
- : SFPP 基剤
- △ : SFPP 0.05 mg/site (0.35 cm×0.5 cm)
- : SFPP 0.1 mg/site (0.5 cm×0.7 cm)
- ◇ : SFPP 0.2 mg/site (0.7 cm×1.0 cm)
- ▲ : KPT 0.05 mg/site (0.35 cm×0.5 cm)
- : KPT 0.1 mg/site (0.5 cm×0.7 cm)
- ◆ : KPT 0.2 mg/site (0.7 cm×1.0 cm)

図 2.6.2-14 ラットアジュバント関節炎モデルに対する抗炎症作用（低用量における評価）



KPT : ケトプロフェンテープ剤

\*\* : p<0.01 SFPP vs KPT (二元配置分散分析)、平均値±標準誤差、n=7

○ : SFPP

● : KPT

図 2.6.2-15 ラットアジュバント関節炎モデルに対する抗炎症作用 (day22における比較)  
(低用量における対照薬との比較)

### 2.6.2.2.3 作用機序

#### (1) 組換えヒト COX-1 及び COX-2 阻害作用

資料番号 4.2.1.1-11

組換えヒト COX-1 又は COX-2 に試験物質を加え 37°Cで 15 分間前処理した後、基質として  $^{14}\text{C}$  標識アラキドン酸（最終アラキドン酸濃度；COX-1 : 4.7  $\mu\text{mol/L}$ 、COX-2 : 1.1  $\mu\text{mol/L}$ ）を添加して、さらに 37°Cで 2 分間反応させた。反応後、未反応のアラキドン酸を除去し、反応液中の放射活性を液体シンチレーションカウンターにて測定した。

エスフルルビプロフェンはヒト COX-1 及び COX-2 に対して濃度依存的な阻害作用を示し、その IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ  $8.97 \times 10^{-9} \text{ mol/L}$  及び  $2.94 \times 10^{-9} \text{ mol/L}$  であった（表 2.6.2-2）。IC<sub>50</sub> 値で比較すると、エスフルルビプロフェンの COX-1 及び COX-2 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 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 倍強かった。さらに、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。

以上の結果から、エスフルルビプロフェンは、COX-1 及び COX-2 の強力な阻害作用を有することが明らかとなった。

表 2.6.2-2 エスフルルビプロフェン及び関連化合物の COX-1 及び COX-2 阻害作用

試験物質	IC <sub>50</sub> [95%信頼限界] (mol/L)	
	COX-1	COX-2
エスフルルビプロフェン	$8.97 \times 10^{-9}$ [ $3.82 \sim 21.1 \times 10^{-9}$ ]	$2.94 \times 10^{-9}$ [ $1.41 \sim 6.12 \times 10^{-9}$ ]
R-(−)-フルルビプロフェン	$2.95 \times 10^{-5}$ [ $2.26 \sim 3.86 \times 10^{-5}$ ]	$4.96 \times 10^{-6}$ [ $1.74 \sim 14.2 \times 10^{-6}$ ]
フルルビプロフェン	$1.75 \times 10^{-8}$ [ $0.737 \sim 4.14 \times 10^{-8}$ ]	$4.59 \times 10^{-9}$ [ $2.68 \sim 7.85 \times 10^{-9}$ ]
インドメタシン	$3.34 \times 10^{-8}$ [ $0.924 \sim 12.1 \times 10^{-8}$ ]	$4.89 \times 10^{-8}$ [ $4.14 \sim 5.79 \times 10^{-8}$ ]
ケトプロフェン	$3.82 \times 10^{-8}$ [ $0.687 \sim 21.3 \times 10^{-8}$ ]	$2.61 \times 10^{-8}$ [ $1.40 \sim 4.87 \times 10^{-8}$ ]
ロキソプロフェン活性代謝物	$1.47 \times 10^{-6}$ [ $1.03 \sim 2.10 \times 10^{-6}$ ]	$2.59 \times 10^{-8}$ [ $1.56 \sim 4.30 \times 10^{-8}$ ]
ロキソプロフェン活性代謝物；ロキソプロフェン(2S,1'R,2'S)-trans-OH		n=4

(2) ラット腹腔内細胞 PGE<sub>2</sub>産生阻害作用

資料番号 4.2.1.1-12

雄性 Wistar ラットの腹腔内を Krebs-Ringer-bicarbonate 溶液 (10 U/mL へパリン含有) で洗浄して腹腔内細胞を採取し、遠心分離後に Krebs-Ringer-bicarbonate 溶液 (100 µg/mL ウシ血清アルブミン含有) で 2 回洗浄により、細胞懸濁液 ( $5 \times 10^6$  cells/mL) を調製した。細胞懸濁液 (900 µL) に試験物質 50 µL 及び不活性化百日咳菌 ( $9 \times 10^{10}$  bacteria/mL) 50 µL を加え、37°Cで、20 分間反応させ、菌食食により PGE<sub>2</sub> を産生させた。遠心分離後、得られた上清中の PGE<sub>2</sub> 量を酵素免疫法で測定した。

エスフルルビプロフェンは、ラット腹腔内細胞による PGE<sub>2</sub> 産生に対して濃度依存的な阻害作用を示し、その IC<sub>50</sub> 値は  $1.4 \times 10^{-8}$  mol/L であった (表 2.6.2-3)。フルルビプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン及び R-(-)-フルルビプロフェンも同様に、濃度依存的な阻害作用を示し、その IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ  $5.2 \times 10^{-8}$  mol/L、 $1.4 \times 10^{-7}$  mol/L、 $1.2 \times 10^{-6}$  mol/L 及び  $1.7 \times 10^{-5}$  mol/L であった (表 2.6.2-3)。エスフルルビプロフェンの阻害活性は R-(-)-フルルビプロフェンの 1000 倍以上強力であった。

表 2.6.2-3 エスフルルビプロフェン及び関連化合物の PGE<sub>2</sub> 産生阻害作用

試験物質	PGE <sub>2</sub> 産生阻害作用	
	IC <sub>50</sub> (mol/L)	[95%信頼限界] (mol/L)
エスフルルビプロフェン	$1.4 \times 10^{-8}$	[ $0.61 \sim 3.1 \times 10^{-8}$ ]
R-(-)-フルルビプロフェン	$1.7 \times 10^{-5}$	[ $0.77 \sim 4.2 \times 10^{-5}$ ]
フルルビプロフェン	$5.2 \times 10^{-8}$	[ $2.3 \sim 12 \times 10^{-8}$ ]
インドメタシン	$1.4 \times 10^{-7}$	[ $0.63 \sim 3.4 \times 10^{-7}$ ]
ケトプロフェン	$1.2 \times 10^{-6}$	[ $0.54 \sim 2.8 \times 10^{-6}$ ]

n=3

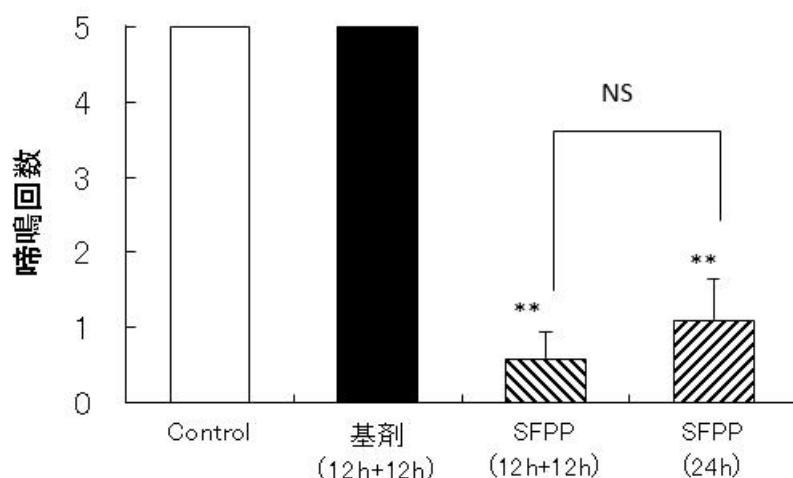
#### 2.6.2.2.4 投与回数の比較

##### (1) ラット硝酸銀関節炎モデル

資料番号 4.2.1.1-13

雄性 Donryu ラットの右後肢足関節に 1% 硝酸銀水溶液 0.2 mL を投与し、関節炎を惹起させた。20 時間後、炎症足関節を 5 回伸展刺激し、5 回啼鳴反応を示す動物を選択した。炎症関節に被験物質 (3.3 cm × 3.5 cm) を経皮投与し、コットン及び伸縮性包帯で被覆保護した。24 時間後、被験物質を除去して温湯で洗浄し、1 時間後に炎症関節を 5 回伸展刺激したときの啼鳴回数を測定した。投与回数は 1 日 2 回投与 (12 時間 + 12 時間) 又は 1 日 1 回投与 (24 時間) とした。SFPP 基剤は 1 日 2 回経皮投与とした。

SFPP (3.3 mg/site) の 1 日 2 回投与と 1 日 1 回投与はともに、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 (図 2.6.2-16)。以上の結果から、SFPP は 1 日 1 回経皮投与により持続的な鎮痛作用を期待できると考えられた。



平均値±標準誤差、n=10

\*\* : p<0.01 vs control NS : 有意差なし (ノンパラメトリック Tukey 法)

SFPP (12 h + 12 h) : 3.3 mg/site を 2 回投与 (12 時間毎)  
 SFPP (24 h) : 3.3 mg/site を 1 回投与 (24 時間)

図 2.6.2-16 ラット硝酸銀関節炎モデルに対する鎮痛作用 (投与回数の比較)

### 2.6.2.2.5 代謝物の薬理作用

#### (1) 組換えヒト COX-1 及び COX-2 阻害作用

資料番号 4.2.1.1-11

組換えヒト COX-1 又は COX-2 に試験物質を加え 37°Cで 15 分間前処理した後、基質として  $^{14}\text{C}$  標識アラキドン酸（最終アラキドン酸濃度；COX-1 : 4.7  $\mu\text{mol/L}$ 、COX-2 : 1.1  $\mu\text{mol/L}$ ）を添加して、さらに 37°Cで 2 分間反応させた。反応後、未反応のアラキドン酸を除去し反応液中の放射活性を液体シンチレーションカウンターにて測定した。

ヒト血漿中主要代謝物 M1 のヒト COX-1 及び COX-2 阻害作用の  $\text{IC}_{50}$  値はそれぞれ  $1.77 \times 10^{-5} \text{ mol/L}$  及び  $1.01 \times 10^{-5} \text{ mol/L}$  であり、その阻害活性はエスフルルビプロフェンの 1/1000 以下と著しく弱かつた（表 2.6.2-4）。

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。

表 2.6.2-4 エスフルルビプロフェン及び代謝物 M1 の COX-1 及び COX-2 阻害作用

試験物質	$\text{IC}_{50}$ [95%信頼限界] (mol/L)	
	COX-1	COX-2
エスフルルビプロフェン	$8.97 \times 10^{-9}$ [ $3.82 \sim 21.1 \times 10^{-9}$ ]	$2.94 \times 10^{-9}$ [ $1.41 \sim 6.12 \times 10^{-9}$ ]
M1	$1.77 \times 10^{-5}$ [ $0.657 \sim 4.77 \times 10^{-5}$ ]	$1.01 \times 10^{-5}$ [ $0.102 \sim 10.0 \times 10^{-5}$ ]

n=4

### 2.6.2.3 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。

### 2.6.2.4 安全性薬理試験

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作用）、hERG 電流試験及び胃潰瘍惹起作用試験を実施した。hERG 電流試験は GLP 適用下で、その他の試験は GLP 非適用下にて実施した。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。

#### 2.6.2.4.1 中枢神経系に及ぼす影響

資料番号 4.2.1.3-01

##### (1) 一般症状及び行動に及ぼす影響

雄性 ICR マウスにエスフルルビプロフェン（0.1、1 及び 10 mg/kg）を単回皮下投与後、Irwin の多次元観察法に準じ、マウスの一般症状及び行動（認知力、気分、運動性、中枢興奮、姿勢、筋緊張、反射及び自律神経系症状等）を観察した。対照群には 0.5%CMC-Na 水溶液を同様に投与した。

エスフルルビプロフェンの 0.1 mg/kg 投与により、投与直後から投与 30 分後及び 2 時間後に自発運動のわずかな亢進が、投与 1 時間後に触覚反応のわずかな亢進が認められた。1 mg/kg では、投与直後から 2 時間後まで自発運動のわずかな亢進が認められた。10 mg/kg では、投与直後から投与 30 分後まで自発運動のわずかな亢進が、投与 1 時間後に自発運動のわずかな低下が認められた。その他の症状に影響は認められなかった。

##### (2) 自発運動量に及ぼす影響

雄性 ICR マウスにエスフルルビプロフェン（0.1、1 及び 10 mg/kg）を単回皮下投与後 0.25、0.5、1、1.5、2 及び 3 時間に、運動量自動測定装置を用いて、5 分間のマウスの運動量を測定した。対照群には 0.5%CMC-Na 水溶液を同様に投与した。

エスフルルビプロフェンの 0.1～10 mg/kg 投与は、自発運動量に影響を及ぼさなかった。

##### (3) 麻酔に及ぼす影響

雄性 ICR マウスにエスフルルビプロフェン（0.1、1 及び 10 mg/kg）を単回皮下投与 1 時間後、ヘキソバールビタールナトリウム（80 mg/kg）を腹腔内投与し、エスフルルビプロフェンの麻酔に対する協力及び拮抗作用を検討した。対照群には 0.5%CMC-Na 水溶液を同様に投与した。

エスフルルビプロフェンの 0.1～10 mg/kg 投与は、ヘキソバールビタールナトリウムの麻酔作用に影響を及ぼさなかった。

#### (4) 痙攣に及ぼす影響

##### 1) 最大電撃痙攣に及ぼす影響

雄性 ICR マウスにエスフルルビプロフェン (0.1、1 及び 10 mg/kg) を単回皮下投与 1 時間後、電撃痙攣装置を用いてマウスの両側角膜に通電 (100 Hz、50 mA、0.9 msec、0.2 sec) し、誘発される間代性痙攣、強直性伸展痙攣及び死亡の有無を観察し、抗痙攣作用を検討した。対照群には 0.5%CMC-Na 水溶液を同様に投与した。

エスフルルビプロフェンの 0.1~10 mg/kg 投与は、電撃誘発痙攣及び死亡発現例数に影響を及ぼさなかった。

##### 2) 薬物誘発痙攣に及ぼす影響

雄性 ICR マウスにエスフルルビプロフェン (0.1、1 及び 10 mg/kg) を単回皮下投与 1 時間後、ペンチレンテトラゾール (75 mg/kg) を腹腔内投与し、以後 1 時間の観察中に誘発される間代性痙攣、強直性伸展痙攣及び死亡の有無を観察し、痙攣増強作用を検討した。対照群には 0.5%CMC-Na 水溶液を同様に投与した。

対照群のペンチレンテトラゾールによる強直性伸展痙攣及び死亡の発現例数はそれぞれ 1/10 例であった。エスフルルビプロフェンの 0.1 mg/kg 投与では、痙攣及び死亡発現例数に影響を与えたかった。1 mg/kg 投与では死亡例数が 3/10 例、10 mg/kg 投与では強直性伸展痙攣及び死亡の発現例数がそれぞれ 5/10 例及び 4/10 例と増加したが、対照群と比較して有意な影響ではなかった。

#### (5) 痛覚に及ぼす影響

##### 1) 酢酸ライジングに及ぼす影響

雄性 ICR マウスにエスフルルビプロフェン (0.1、1 及び 10 mg/kg) を単回皮下投与 1 時間後、0.6% 酢酸生理食塩液 (10 mL/kg) を腹腔内投与し、その 10 分後から 10 分間のライジング回数を測定した。対照群には 0.5%CMC-Na 水溶液を同様に投与した。

エスフルルビプロフェンの 0.1 mg/kg 投与では、ライジング回数が対照群の 76% と減少したが、有意な影響ではなかった。1 及び 10 mg/kg 投与では、それぞれ 36 及び 16% と減少し、有意な影響が認められた。

##### 2) テールピンチに及ぼす影響

雄性 ICR マウスにエスフルルビプロフェン (0.1、1 及び 10 mg/kg) を単回皮下投与後 0.5、1、2 及び 3 時間に、マウスの尾根部を圧刺激鉗子 (圧力 : 約 500 g) で挟み、5 秒以内での痛覚反応 (啼鳴、かみつき) の有無を検討した。対照群には 0.5%CMC-Na 水溶液を同様に投与した。

エスフルルビプロフェンの 0.1~10 mg/kg 投与は、テールピンチによる痛覚反応に影響を及ぼさなかった。

#### (6) 正常体温に及ぼす影響

雄性 SD ラットにエスフルルビプロフェン (0.1、1 及び 10 mg/kg) を単回皮下投与後 0.5、1、2、3 及び 6 時間に、ラットの直腸に温度計を挿入し直腸温を測定した。対照群には 0.5%CMC-Na 水溶液を同様に投与した。

エスフルルビプロフェンの 0.1~10 mg/kg 投与は、体温に影響を及ぼさなかった。

#### 2.6.2.4.2 心血管系に及ぼす影響

##### (1) hERG 電流に及ぼす影響

資料番号 [4.2.1.3-02](#)

hERG 導入 HEK293 細胞を用いてパッチクランプ法によりエスフルルビプロフェン (0.1、1 及び 10  $\mu\text{mol}/\text{L}$ ) 添加後の hERG 電流に及ぼす影響を検討した。陽性対照群として 0.1  $\mu\text{mol}/\text{L}$  の E-4031、対照群には媒体として 0.1 vol% ジメチルスルホキシドを同様に添加した。

媒体添加時の hERG 電流は添加前値に対して 92.4% であったのに対し、E-4031 は添加前値に対して 7.9%まで hERG 電流を有意に減少させ、媒体対照群に対する抑制率は 91.5% であった。この試験条件下において、エスフルルビプロフェンの 0.1、1 及び 10  $\mu\text{mol}/\text{L}$  添加ではそれぞれ添加前値の 96.9、94.3 及び 93.7% となり、hERG 電流に影響を及ぼさなかった。

##### (2) 血圧、心拍数、心電図及び血流量に及ぼす影響

資料番号 [4.2.1.3-01](#)

雄性ビーグル犬を用いてペントバルビタールナトリウム (25 mg/kg、静脈内投与、持続麻酔 3~5 mg/kg/h) 麻酔下に左大腿動脈にカニューレを挿入し、血圧トランスデューサーを介して左大腿動脈圧、動脈圧波よりタコメーターを介して心拍数を測定した。心電図は四肢に刺入した針電極より、心電図用アンプを介して心電図（第 II 誘導）を測定した。血流量は右大腿動脈に flow probe を装着し、電磁血流計により測定した。これらのパラメーターは、エスフルルビプロフェン投与 30 分前から投与後 2 時間まで連続的に測定した。対照群には、溶媒として注射用蒸留水にポリエチレングリコール 400 を 3 : 2 の割合で溶解した液を同様に投与した。

エスフルルビプロフェン (0.1、1 及び 10 mg/kg) の単回静脈内投与は、血圧（収縮期、拡張期及び平均）、心拍数、心電図（波形、PR 間隔、QT 間隔及び QRS 間隔）及び血流量に影響を及ぼさなかった。

#### 2.6.2.4.3 呼吸系に及ぼす影響

資料番号 [4.2.1.3-01](#)

##### (1) 呼吸回数及び呼吸圧に及ぼす影響

雄性ビーグル犬を用いてペントバルビタールナトリウム (25 mg/kg、静脈内投与、持続麻酔 3~5 mg/kg/h) 麻酔下に気管へカニューレを挿入し、接続した差圧トランスデューサー及び気流抵抗管を介して呼吸回数及び呼吸圧を心血管系の測定項目と同時に測定した。

エスフルルビプロフェン 0.1、1 及び 10 mg/kg の単回静脈内投与は、呼吸回数及び呼吸圧に影響を及ぼさなかった。

#### 2.6.2.4.4 腎・泌尿器系に及ぼす影響

資料番号 [4.2.1.3-01](#)

##### (1) 尿量及び尿中電解質排泄に及ぼす影響

雄性 SD ラットに生理食塩水 (25 mL/kg) を経口投与し、その直後にエスフルルビプロフェン (0.1、1 及び 10 mg/kg) を単回皮下投与した。直ちにラットを一匹ずつ採尿ケージに収容し、投与後 3、6 及び 24 時間に尿量を測定した。0~6 時間蓄積尿については、pH、浸透圧、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Cl}^-$  及びクレアチニンを測定し、排泄量を算出した。対照群には 0.5%CMC-Na 水溶液を同様に投与した。

エスフルルビプロフェンの 0.1 mg/kg 投与では、尿量及び尿中電解質に影響を及ぼさなかった。1 及び 10 mg/kg 投与では、0~6 時間蓄積尿における尿中  $\text{Cl}^-$  排泄量は対照群と比較しそれぞれ 72 及び 59%、 $\text{Na}^+/\text{K}^+$  比はそれぞれ 65 及び 59% と有意に減少し、6~24 時間の尿量はそれぞれ 194 及び 217% と有意に増加した。また、10 mg/kg では、0~6 時間蓄積尿中の  $\text{Na}^+$  排泄量に 67% の有意な減少が認められた。尿中の  $\text{K}^+$  及びクレアチニン排泄量、浸透圧及び pH については、エスフルルビプロフェンのいずれの投与量も影響を及ぼさなかった。

#### 2.6.2.4.5 消化器系に及ぼす影響

##### (1) 胃潰瘍惹起作用

###### 1) ケトプロフェンとの比較

資料番号 [4.2.1.3-03](#)

雄性 Donryu ラットの背部除毛部位に SFPP (1、3、10 及び 30 mg/kg) 及びケトプロフェンテープ剤 (3、10 及び 30 mg/kg) を経皮投与 (貼付) 24 時間後に胃を摘出し、肉眼的に潰瘍の有無を観察した。また、経皮投与後 4、10 及び 24 時間にエーテル麻酔下に眼窩静脈より採血し、血漿中エスフルルビプロフェン又はケトプロフェン濃度を測定した。

SFPP は用量依存的に胃潰瘍惹起作用を示し、3 mg/kg 以上で control 群に対し有意差が認められた。また、ケトプロフェンテープ剤は 30 mg/kg 以上で有意な胃潰瘍惹起作用を示した ([表 2.6.2-5](#))。

血漿中未変体濃度と胃潰瘍惹起作用の関係では、SFPP 及びケトプロフェンテープ剤にて胃潰瘍を示した個体の最小の血漿中未変化体  $C_{\max}$  は、それぞれ 3.9 及び 5.6  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であり、 $AUC_{0-24h}$  は、それぞれ 35.8 及び 64.1  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  を示し、SFPP はケトプロフェンテープ剤に比較して、1/2 の曝露量にて胃潰瘍惹起作用を示した。

表 2.6.2-5 ラット胃潰瘍惹起作用

試験物質	投与量 (mg/kg)	潰瘍発現数／動物数
Control	0	0/10
SFPP 基剤	0	0/10
	1	0/10
SFPP	3	7/10**
	10	10/10**
	30	10/10**
ケトプロフェンテープ剤	3	0/10
	10	3/10
	30	8/10**

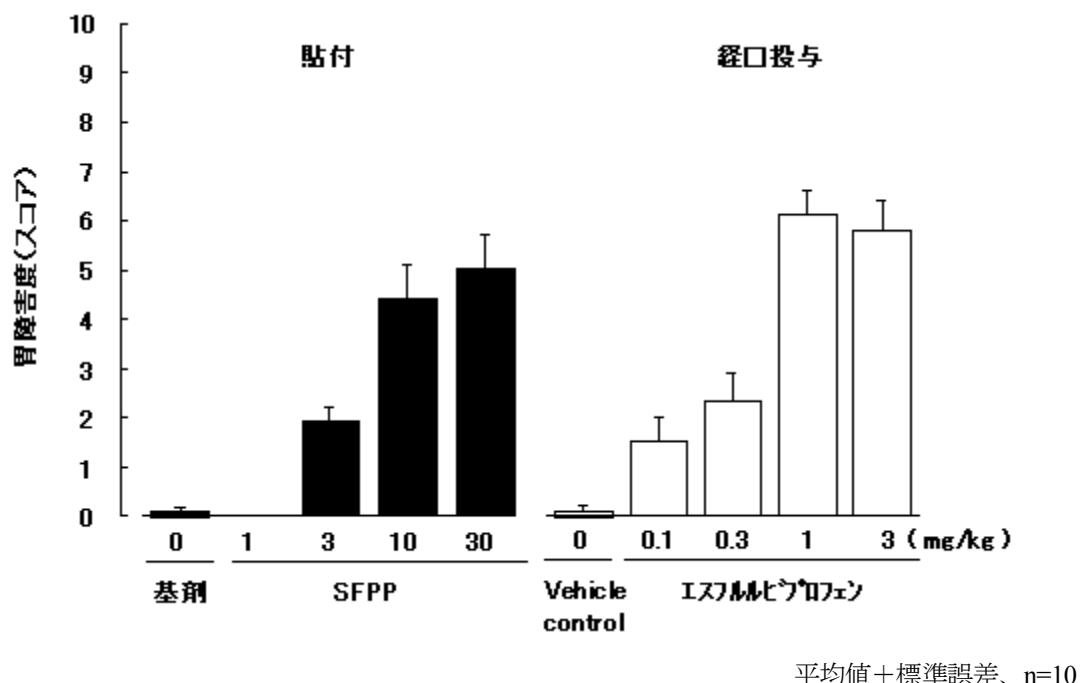
\*\* :  $p < 0.01$  vs control (Fisher の直接確率法)

## 2) 経口投与との比較

資料番号 4.2.1.3-04

雄性 Donryu ラットの背部除毛部位に SFPP (1、3、10 及び 30 mg/kg) を経皮投与 (24 時間貼付) あるいはエスフルルビプロフェン懸濁液 (0.1、0.3、1 及び 3 mg/kg) を 4 時間毎 3 回分割経口投与し、投与 24 時間後 (経口投与の場合は、初回投与後 24 時間) に胃を摘出後、肉眼的に潰瘍の有無を観察した。また、初回投与後 2、4、6、8、10、12 及び 24 時間にエーテル麻酔下に眼窩静脈より採血し、血漿中エスフルルビプロフェン濃度を測定した。

SFPP 経皮投与群は、3 mg/kg 以上で胃潰瘍惹起作用を示した (図 2.6.2-17)。エスフルルビプロフェン経口投与群は、0.1 mg/kg 以上で胃潰瘍惹起作用を示し、その作用は 1 mg/kg で定常に達した (図 2.6.2-17)。経皮投与及び経口投与における胃潰瘍を示した個体の最小の  $C_{max}$  は、それぞれ 1.70 及び 0.25  $\mu\text{g}/\text{mL}$  及び最小の  $AUC_{0-24h}$  はそれぞれ 26.01 及び 2.49  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  であり、SFPP 経皮投与はエスフルルビプロフェン経口投与に比較して胃潰瘍発現時の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24h}$  は、それぞれ 7 倍及び 10 倍高値を示した。



スコア 2 以上の胃障害度を有する動物を潰瘍ありと判断した。

胃粘膜障害度 (スコア)

- 0 : 正常、1 : 充血又は粘膜のびらん、2 : 点潰瘍 1~2 個、3 : 点潰瘍 3~7 個、
- 4 : 点潰瘍 8 個以上、5 : 点潰瘍と浅い線状潰瘍 1 個、6 : 点潰瘍と浅い線状潰瘍 2~3 個、
- 7 : 点潰瘍及び浅い線状潰瘍と深い線状潰瘍 1 個、
- 8 : 点潰瘍及び浅い線状潰瘍と深い線状潰瘍 2 個以上、9 : 穿孔性の潰瘍

図 2.6.2-17 SFPP 及びエスフルルビプロフェン (経口投与) によるラット胃潰瘍惹起作用

## (2) 消化管輸送能に及ぼす影響

資料番号 4.2.1.3-01

雄性 ICR マウスを用いてエスフルルビプロフェン (0.1、1 及び 10 mg/kg) の単回皮下投与後 1 時間に、炭末懸濁液（炭素末 5 g を 10% アラビアゴム液 100 mL に懸濁）を 10 mL/kg の割合で経口投与した。投与後 25 分に消化管を摘出し、小腸全長と炭末移行距離を測定して、炭末の移動率を算出した。対照群には 0.5%CMC-Na 水溶液を同様に投与した。

エスフルルビプロフェンの 0.1～10 mg/kg 投与は、炭末移動率に影響を及ぼさなかった。

### 2.6.2.4.6 自律神経系に及ぼす影響

資料番号 4.2.1.3-01

#### (1) 自動運動に及ぼす影響

雄性 NZW ウサギを用いエーテル麻酔下に回腸を摘出し、約 1.5 cm の回腸片を混合ガス (95%O<sub>2</sub>+5%CO<sub>2</sub>) を通じた 37°C の Krebs-Ringer bicarbonate 液 (20 mL) 中に 1 g の張力で懸垂した後、FD ピックアップを介してポリグラフに回腸の自動運動を記録した。エスフルルビプロフェン (0.1、1 及び 10 μmol/L) の影響を添加後 10 分間にわたり検討した。対照群には溶媒として 1%ジメチルスルホキシドを同様に添加した。

エスフルルビプロフェン 0.1～10 μmol/L の添加は、回腸の自動運動に影響を及ぼさなかった。

#### (2) 薬物誘発収縮に及ぼす影響

雄性 Hartley モルモットを用いて頸椎脱臼の後、回腸を摘出し、約 1.5 cm の回腸片を混合ガス (95% O<sub>2</sub>+5%CO<sub>2</sub>) を通じた 28°C の Krebs-Ringer bicarbonate 液 (20 mL) 中に 0.5 g の張力で懸垂した後、アセチルコリン 0.1 μmol/L、ヒスタミン 1 μmol/L、セロトニン 5 μmol/L 又は塩化バリウム 1 mmol/L 添加時の最大収縮反応をアイソトニックトランスデューサーを介してポリグラフに記録した。エスフルルビプロフェン (0.1、1 及び 10 μmol/L) は、収縮薬添加 5 分前に前処置した。対照群には溶媒として 1%ジメチルスルホキシドを同様に添加した。

エスフルルビプロフェン 0.1～10 μmol/L の添加は、各収縮薬による最大収縮反応に対して影響を及ぼさなかった。

### 2.6.2.4.7 その他の作用

資料番号 4.2.1.3-01

#### (1) 血小板凝集に及ぼす影響

雄性 NZW ウサギを用いてペントバルビタールナトリウム麻酔下に頸動脈より採血し遠心分離後、その上清から PRP、さらに遠心分離後、PPPを得た。PRP は PPP で希釈して、血小板数が約  $3 \times 10^5$  個/mm<sup>3</sup> になるように調製した。PRP にエスフルルビプロフェン (0.1、1 及び 10 μmol/L) を添加 5 分後に ADP 3 μmol/L 又はコラーゲン 20 μg/mL を添加し、その凝集をアグリゴメーターで測定した。対照群には溶媒として 1%ジメチルスルホキシドを同様に添加した。

エスフルルビプロフェン 0.1 及び 1  $\mu\text{mol}/\text{L}$  の添加は、コラーゲン凝集に対して影響を及ぼさなかつたが、10  $\mu\text{mol}/\text{L}$  の添加では、対照群に比べ 34% の有意な凝集率の低下が認められた。ADP 凝集に対しては、エスフルルビプロフェン 0.1~10  $\mu\text{mol}/\text{L}$  の添加による影響は認められなかつた。

#### (2) 血液凝固に及ぼす影響

雄性 SD ラットを用いてエスフルルビプロフェン (0.1、1 及び 10 mg/kg) を単回皮下投与後 1 時間に、エーテル麻酔下に腹部大動脈より採血し、遠心分離して血漿を得た。全自動血液凝固装置を用い、この血漿からプロトロンビン時間 (PT) 、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) 及びフィブリノーゲンを測定した。対照群には 0.5%CMC-Na 水溶液を同様に投与した。

エスフルルビプロフェン 0.1~10 mg/kg の投与は、ラット血漿の PT、APTT 及びフィブリノーゲンに対して影響を及ぼさなかつた。

#### (3) 線溶能に及ぼす影響

雄性 NZW ウサギを用いてペントバルビタールナトリウム麻酔下に頸動脈より採血し、遠心分離して血漿を得た。ガラスチューブに血漿及びエスフルルビプロフェン (0.1、1 及び 10  $\mu\text{mol}/\text{L}$ ) を添加し 37°Cで 3 分間加温した後、ウロキナーゼを加え活性化し、さらにトロンビン及び塩化カルシウムを加えてフィブリン塊を作製した。作製したフィブリン塊の表面上にナイロンビーズを乗せ、ナイロンビーズがガラスチューブの底に達するまでの時間を測定した。対照群には溶媒として 1%ジメチルスルホキシドを同様に添加した。

エスフルルビプロフェン 0.1~10  $\mu\text{mol}/\text{L}$  の添加は、ウサギ血漿の線溶能に対し影響を及ぼさなかつた。

#### (4) 脂質代謝に及ぼす影響

雄性 SD ラットを用いてエスフルルビプロフェン (0.1、1 及び 10 mg/kg) の単回皮下投与前及び投与後 1 及び 2 時間に、エーテル麻酔下で眼窩静脈叢より採血し、遠心分離後に血漿を得た。自動分析装置を用い、血漿中の総コレステロール及びトリグリセリドを測定した。対照群には 0.5%CMC-Na 水溶液を同様に投与した。

エスフルルビプロフェン 0.1~10 mg/kg の投与は、ラット血漿の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つた。

### 2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用

NSAIDs とキノロン系抗菌薬の併用による痙攣誘発及び痙攣増強に関する報告がなされている<sup>3,4</sup> ことから、SFPP 又はエスフルルビプロフェンとキノロン系抗菌薬の併用による痙攣誘発作用について、ラット大脳皮質粗シナプス膜における<sup>3</sup>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<sup>-</sup>電流及びマウスを用いた痙攣誘発試験により検討した。

### 2.6.2.5.1 キノロン系抗菌薬との薬物相互作用

#### (1) $^3\text{H}$ 標識ムシモール結合に及ぼす影響

##### 1) 他の NSAIDs との比較

資料番号 4.2.1.4-01

雄性 Wistar ラットの大脳皮質より得られた粗シナプス膜液を用いて、キノロン系抗菌薬であるエノキサシン存在下又は非存在下でのエスフルルビプロフェン ( $0.1\sim1000 \mu\text{mol/L}$ ) の  $\text{GABA}_A$  受容体への  $^3\text{H}$  標識ムシモール結合に対する影響を他の NSAIDs ( $0.01\sim1000 \mu\text{mol/L}$ ) と比較検討した。

エノキサシン非存在下では、エスフルルビプロフェン、ケトプロフェン及び 4-ビフェニル酢酸の最大濃度 ( $1000 \mu\text{mol/L}$ ) での阻害率は、それぞれ 18、14 及び 27% であり、 $^3\text{H}$  標識ムシモール結合阻害作用は弱いものであった。インドメタシンでは濃度依存的な阻害作用が認められ、その  $\text{IC}_{50}$  値は  $640 \mu\text{mol/L}$  であった（表 2.6.2-6）。

エノキサシン ( $10 \mu\text{mol/L}$ ) 存在下では、いずれの化合物も濃度依存的に  $^3\text{H}$  標識ムシモール結合を阻害し、相互作用を示した。その阻害作用 ( $\text{IC}_{50}$  値  $\mu\text{mol/L}$ ) の効力は 4-ビフェニル酢酸 ( $0.21$ ) > ケトプロフェン ( $4.3$ ) > エスフルルビプロフェン ( $9.0$ ) > インドメタシン ( $34$ ) の順であった（表 2.6.2-6）。エスフルルビプロフェンの阻害作用は、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。

表 2.6.2-6 エスフルルビプロフェン及び NSAIDs の  $^3\text{H}$  標識ムシモール結合阻害作用

試験物質	IC <sub>50</sub> 値、 $\mu\text{mol/L}$ (95% 信頼限界)	
	エノキサシン非存在下	エノキサシン( $10 \mu\text{mol/L}$ )存在下
エスフルルビプロフェン	>1000	9.0 (7.0~11.5)
ケトプロフェン	>1000	4.3 (3.0~6.2)
インドメタシン	640 (400~1000)	34 (22~52)
4-ビフェニル酢酸	>1000	0.21 (0.097~0.44)
		平均値、n=3

##### 2) R-(-)-フルルビプロフェンとの比較

資料番号 4.2.1.4-02

雄性 Wistar ラットの大脳皮質より得られた粗シナプス膜液を用いて、エノキサシン存在下でのエスフルルビプロフェン ( $0.01\sim1000 \mu\text{mol/L}$ )、R-(-)-フルルビプロフェン ( $0.01\sim1000 \mu\text{mol/L}$ ) 及び 4-ビフェニル酢酸 ( $0.01\sim100 \mu\text{mol/L}$ ) の  $\text{GABA}_A$  受容体への  $^3\text{H}$  標識ムシモール結合に対する影響を検討した。

エノキサシン ( $10 \mu\text{mol/L}$ ) 存在下でのエスフルルビプロフェン、R-(-)-フルルビプロフェン及び 4-ビフェニル酢酸は、 $^3\text{H}$  標識ムシモール結合を濃度依存的に阻害し、 $\text{IC}_{50}$  値はそれぞれ  $7.6$ 、 $0.74$  及び  $0.28 \mu\text{mol/L}$  であった。エスフルルビプロフェンの阻害作用は R-(-)-フルルビプロフェンの  $1/10$  であった。

## (2) GABA 誘発 Cl<sup>-</sup>電流に及ぼす影響

資料番号 [4.2.1.4-03](#)

雌雄カエルの脊髄後根神経節より得られた後根神経節細胞を用いハッヂクランプ法で検討した。後根神経節細胞に GABA (10 μmol/L) を添加することにより Cl<sup>-</sup>電流を惹起させ、エノキサシン (10 μmol/L) 存在下又は非存在下でエスフルルビプロフェン (0.1~100 μmol/L)、R-(*-*)-フルルビプロフェン (0.1~100 μmol/L) 及び 4-ビフェニル酢酸 (0.1~100 μmol/L) の GABA 誘発 Cl<sup>-</sup>電流に対する影響を検討した。

エノキサシン非存在下において、エスフルルビプロフェン、R-(*-*)-フルルビプロフェン及び4-ビフェニル酢酸は最高濃度の 100 μmol/L でそれぞれ 7、12 及び 8% の抑制作用を示した。エノキサシン存在下では、エスフルルビプロフェン、R-(*-*)-フルルビプロフェン及び4-ビフェニル酢酸は濃度依存的な抑制作用を示し、その IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 10.9、1.06 及び 0.739 μmol/L であった。電気生理学的にもエノキサシン存在下において、エスフルルビプロフェンの GABA<sub>A</sub>受容体での機能阻害作用は弱いものであり、R-(*-*)-フルルビプロフェンの 1/10、4-ビフェニル酢酸の 1/15 であった。

## (3) 痙攣誘発作用

### 1) 各種キノロン系抗菌薬との併用における作用（経口投与）

資料番号 [4.2.1.4-04](#)

雄性 ddY マウスを用いてエスフルルビプロフェン (0.1~10 mg/kg) 及びフェンブフェン (100 mg/kg) の経口投与直後にキノロン系抗菌薬であるエノキサシン (100 mg/kg) を経口投与し、投与直後から 6 時間後までの症状（間代性痙攣、強直性痙攣及び死亡）を観察した。また、エスフルルビプロフェン (10 mg/kg) 経口投与後にキノロン系抗菌薬であるレボフロキサシン (100 mg/kg)、シプロフロキサシン (100 mg/kg) を経口投与し、投与 6 時間後までの症状を観察した。対照群には、同様に 0.5% ヒドロキシプロピルメチセルロース溶液を投与した。

エスフルルビプロフェン (10 mg/kg) 及びフェンブフェンの単独投与では痙攣を惹起しなかった（表 2.6.2-7）。エスフルルビプロフェン（エノキサシン併用では 0.1、1 及び 10 mg/kg、他の 2 薬では 10 mg/kg）はキノロン系抗菌薬（エノキサシン、レボフロキサシン及びシプロフロキサシン）との併用において痙攣を惹起しなかったが、フェンブフェンではエノキサシンとの併用で間代性痙攣及び強直性痙攣、並びに 6 時間以内に全例の死亡が認められ、相互作用が示された（表 2.6.2-7、表 2.6.2-8）。

表 2.6.2-7 エノキサシンとの併用による痙攣誘発作用

試験物質	投与量 (mg/kg、 経口投与)	エノキサシン (100 mg/kg、経口投与)					
		非存在下			存在下		
		CL	TN	L	CL	TN	L
Control	0	-	-	-	0/8	0/8	0/8
	0.1	-	-	-	0/8	0/8	0/8
エスフルルビプロフェン	1	-	-	-	0/8	0/8	0/8
	10	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8	0/8
フェンブフェン	100	0/8	0/8	0/8	8/8**	8/8**	8/8**

Control : 0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液

数値：発現例数／使用例数 CL : clonic seizure (間代性痙攣)

TN : tonic seizure (強直性痙攣) L : lethality (致死率) - : 実施せず

\*\* : p&lt;0.01 (エノキサシン単独投与群との比較、Fisher の直接確率法)

表 2.6.2-8 レボフロキサシンあるいはシプロフロキサシンとの併用による痙攣誘発作用

被験物質 (投与量 : mg/kg、投与経路)	CL	TN	L
Control + レボフロキサシン (100、経口投与)	0/8	0/8	0/8
エスフルルビプロフェン (10、経口投与) + レボフロキサシン (100、経口投与)	0/8	0/8	0/8
Control + シプロフロキサシン (100、経口投与)	0/8	0/8	0/8
エスフルルビプロフェン (10、経口投与) + シプロフロキサシン (100、経口投与)	0/8	0/8	0/8

Control : 0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液

数値：発現例数／使用例数 CL : clonic seizure (間代性痙攣)

TN : tonic seizure (強直性痙攣) L : lethality (致死率)

## 2) R-(-)-フルルビプロフェンとの比較 (経口投与)

資料番号 4.2.1.4-05

雄性 ddY マウスを用いてエスフルルビプロフェン、R-(-)-フルルビプロフェン及びフェンブフェンの経口投与直後にエノキサシンを投与し、投与直後から 6 時間までの症状 (間代性痙攣、強直性痙攣及び死亡) を観察した。

エスフルルビプロフェン (300 mg/kg)、R-(-)-フルルビプロフェン (300 mg/kg)、フェンブフェン (300 mg/kg) 及びエノキサシン (400 mg/kg) の単独投与では、いずれの群においても間代性痙攣、強直性痙攣及び死亡例は認められなかった。エノキサシン (400 mg/kg) との併用では、エスフルルビプロフェン 60 mg/kg 以上 (投与量 : 30~150 mg/kg)、R-(-)-フルルビプロフェン 30 mg/kg 以上 (投与量 : 10~100 mg/kg) 及びフェンブフェン 10 mg/kg 以上 (投与量 : 10~100 mg/kg) の投与量で痙攣誘発及び死亡例が認められ (図 2.6.2-18)、いずれの化合物においても相互作用が確認された。R-(-)-フルルビプロフェン投与群では、エスフルルビプロフェン投与群よりも低用量から痙攣誘発及び死亡例が観察された。

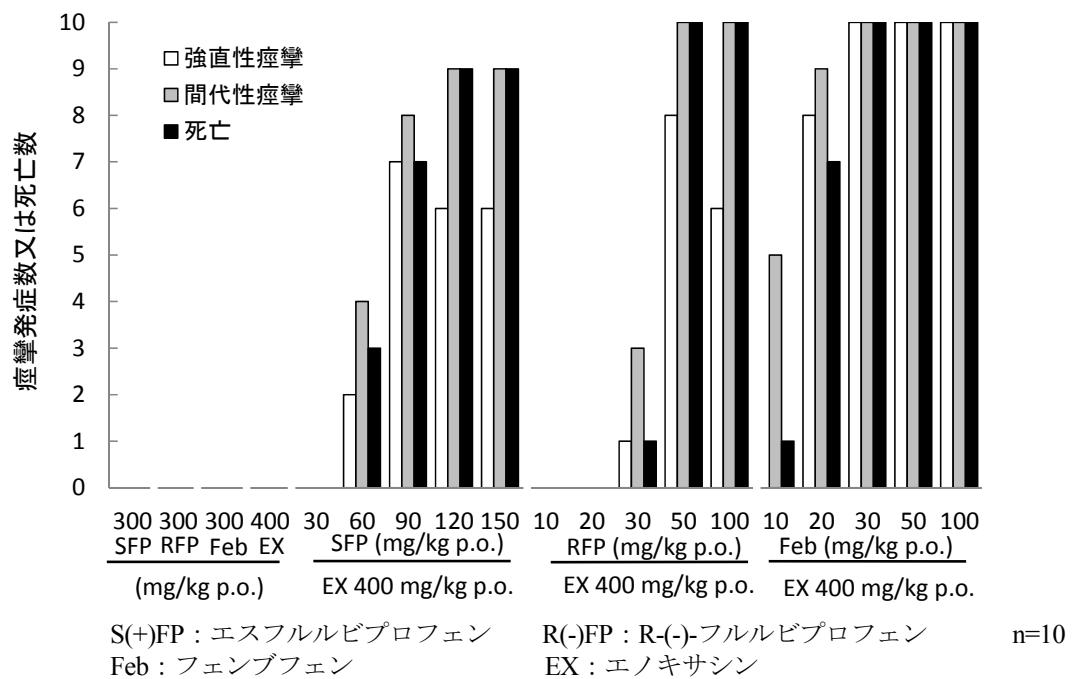


図 2.6.2-18 R-(-)-フルルビプロフェンとの比較（経口投与）  
エノキサシンの併用によるマウス痙攣誘発作用

### 3) 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）

資料番号 [4.2.1.4-06](#)

雄性 ddY マウスを用いて SFPP (100、200 及び 300 mg/kg)、R-(-)-フルルビプロフェン貼付剤 (100、200 及び 300 mg/kg) 及びフルルビプロフェン貼付剤 (100、200 及び 300 mg/kg) をそれぞれ単独経皮投与 (貼付) した。併用投与群においては各試験物質の経皮投与 3 時間後にエノキサシン (400 mg/kg) を経口投与し、その直後から 3 時間までの痙攣発作 (間代性痙攣及び強直性痙攣) の発現を観察した。

各試験物質の単独経皮投与群及び SFPP 基剤とエノキサシン併用群では、痙攣発作の発現は認められなかった。貼付剤とエノキサシン併用における比較では、R-(-)-フルルビプロフェン貼付剤及びフルルビプロフェン貼付剤はいずれも 200 mg/kg 以上の経皮投与で痙攣発作を誘発させ、相互作用が認められた。SFPP では、300 mg/kg 経皮投与においても痙攣発作は認められなかった (表 2.6.2-9)。

表 2.6.2-9 フルルビプロフェン及び R-(-)-フルルビプロフェンとの比較（経皮投与）  
エノキサシン併用によるマウス痙攣誘発作用

貼付薬剤	用量 (mg/kg)	併用薬	用量 (mg/kg、経口投与)	例数	痙攣惹起例数
SFPP	300	—	0	10	0
R(-)FPP	300	—	0	10	0
FPP	300	—	0	10	0
SFPP 基剤	0	エノキサシン	400	10	0
SFPP	100	エノキサシン	400	10	0
SFPP	200	エノキサシン	400	10	0
SFPP	300	エノキサシン	400	10	0
R(-)FPP	100	エノキサシン	400	10	0
R(-)FPP	200	エノキサシン	400	10	5 *
R(-)FPP	300	エノキサシン	400	10	8 **
FPP	100	エノキサシン	400	10	0
FPP	200	エノキサシン	400	10	4 NS
FPP	300	エノキサシン	400	10	5 *

R(-)FPP : R-(-)-フルルビプロフェン貼付剤

FPP : フルルビプロフェン貼付剤

R(-)FPP、FPP、SFPP : 経皮投与

エノキサシン : 経口投与

— : 実施せず

\* p<0.05、\*\* p<0.01 : 相当する単独経皮投与群 (300 mg/kg) との比較 (Fisher の直接確率法)

NS : 有意差なし

## 2.6.2.6 考察及び結論

### 2.6.2.6.1 効力を裏付ける試験

#### (1) 鎮痛作用

SFPP は、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）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 SFPP は用量依存的な鎮痛作用を示し（図 2.6.2-4）、また、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 (3.3 mg/site) は、経皮投与 1 日目 (day15) から速やかに有意な鎮痛作用を発現し、その作用は評価最終日 (day21) まで持続した（図 2.6.2-7）。以上の結果から、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) 抗炎症作用

SFPP は、急性炎症モデル（ラットカラゲニン足蹠炎症モデル及びラット打撲浮腫モデル、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）において、Control に対して、有意な抗炎症作用を示した。

急性炎症モデルであるラットカラゲニン足蹠炎症モデル及びラット打撲浮腫モデルにおいて SFPP は有意な抗炎症作用を示した（図 2.6.2-9、図 2.6.2-10）。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において SFPP は 0.33 mg/site 以上の用量で経皮投与 2 日後 (day17) から有意な抗炎症作用を発現し、その作用は評価最終日 (day22) まで持続し、評価最終日 (day22) には、Control に対して 0.033 mg/site 以上で用量依存的な有意な抗炎症作用を示した（図 2.6.2-12）。以上の結果から、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。

ラットカラゲニン血管透過性亢進モデルにおいて、SFPP は経皮投与部位直下の皮内に加えて、さらに深部である皮下及び筋肉内での血管透過性亢進に対し有意な抑制作用を示した（図 2.6.2-11）。また、ラット背部 <sup>14</sup>C 標識 SFPP 単回経皮投与において、経皮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〔2.6.4.4.1 項〕並びに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において、投与足の筋肉中エスフルルビプロフェン濃度が、非投与足に比べて 4~55 倍高いこと〔2.6.4.4.2 項〕から、エスフルルビプロフェンは、投与部位直下の筋肉等への深部組織へ直接的に高い移行性を示すことが示唆された。これらの結果から、SFPP の優れた鎮痛及び抗炎症作用は高い経皮吸収性と深部組織への移行性を介して発現していることが推察された。

#### (3) 作用機序

エスフルルビプロフェンはヒト COX-1 及び COX-2 に対して強力な阻害作用を示した。その IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ  $8.97 \times 10^{-9}$  mol/L 及び  $2.94 \times 10^{-9}$  mol/L であり、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、その阻害活性は比較した他の NSAIDs より強いものであった（表 2.6.2-2）。さらに、ラット腹腔内細胞の PGE<sub>2</sub> 產生試験の結果から、エスフルルビプロフェンは、COX 阻害作用に基づき PGE<sub>2</sub> 产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、主要代謝物 M1 の COX 阻害活性はエスフルルビプロフェンの 1/1000 以下（表 2.6.2-4）と著しく弱かったことから、M1 が薬理作用に寄与する可能性はなく、未変化体が有効成分であると考えられた。

#### (4) 投与回数の比較

ラット硝酸銀関節炎疼痛モデルを用いて 1 回用量の SFPP の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、両群間に有意差を認めなかった（図 2.6.2-16）。以上のことから、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。

#### (5) 他剤との比較

SFPP の疼痛及び炎症に対する治療効果は、ラットアジュバント関節炎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比較した。

SFPP は、関節炎の発症により低下した疼痛閾値に対し、経皮投与 1 日目（day15）の早期より鎮痛作用を発現し、評価最終日（day22）まで安定した鎮痛作用を示したのに対して、ケトプロフェンテープ剤は経皮投与 4 日目（day18）のみ鎮痛作用を示し、フルルビプロフェン水性貼付剤は有意な作用を示さなかった（図 2.6.2-7）。また、累積疼痛閾値において、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との間に有意な差を認めた（図 2.6.2-8）ことから、SFPP の鎮痛作用は、作用発現が早くかつ持続的であり、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と比較して有意に強いことが明らかとなった。

また、SFPP は、0.33 mg/site 以上の用量で関節炎の発症により生じた足腫脹反応を用量依存的に抑制し、経皮投与 2 日後（day17）の早期から抗炎症作用を発現し、評価最終日（day22）まで安定した抗炎症作用を示した（図 2.6.2-12）。3.3 mg/site の投与量では、SFPP と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の間に有意な差は認められなかったが、低用量において SFPP は、ケトプロフェンテープ剤に対して有意に強い抗炎症作用を示した（図 2.6.2-13、図 2.6.2-15）。

さらに、ラットカラゲニン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組織の血管透過性亢進を抑制したのに対して、SFPP は経皮投与部位直下の皮内組織に加えて、さらに深部である皮下及び筋肉組織内の血管透過性亢進を有意に抑制した（図 2.6.2-11）。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において、SFPP の投与部位直下の筋肉組織への高い移行性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より優れていた

[2.6.4.4.2 項]。Komatsu らは、ケトプロフェンテープ剤を含む 4 剤の有効性と皮膚透過性を動物モデルで検討した結果、ケトプロフェンテープ剤が抗炎症作用、鎮痛作用及び皮膚透過性において最も優れた製剤であることを報告<sup>5</sup>している。また、Amagai らは、ケトプロフェンテープ剤及びロキソプロフェンテープ剤を含む 3 剤を比較し、同様にケトプロフェンテープ剤が優れた製剤であることを報告<sup>6</sup>している。SFPP はケトプロフェンテープ剤よりも経皮吸収性、深部組織への移行性及び鎮痛、抗炎症作用において優れていたことから、変形性関節症における疼痛及び炎症に対して、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。

### 2.6.2.6.2 安全性薬理

安全性薬理の評価として、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。

#### (1) 中枢神経系

エスフルルビプロフェンは、マウスの一般症状観察では、0.1 mg/kg 以上で自発運動量のわずかな亢進及び0.1 mg/kgにおいてのみ触覚反応のわずかな亢進を示し、中枢神経系興奮様の変化を示したが、10 mg/kg では相反する自発運動のわずかな低下が観察された。運動量自動測定装置を用いた自発運動量試験では、エスフルルビプロフェンは 10 mg/kg まで何ら影響を及ぼしていないこと、触覚反応のわずかな亢進は低用量のみの変化であること、また、他に一般症状及び行動観察項目に変化が認められなかつたことから、一般症状観察において認められた自発運動性及び触覚反応の変化は偶発的な変化であると判断した。さらに、エスフルルビプロフェンは用量依存的に酢酸ライジングを抑制し鎮痛作用を示したが、テールピンチにおいては影響を及ぼさなかつた。前者の痛みは局所の組織炎症で産生された PG の末梢侵害受容器の発痛物質に対する感受性を高める作用(増感作用)による痛みであり、後者は機械的刺激による痛みであることから、エスフルルビプロフェンの鎮痛作用は PG 産生阻害を介する末梢作用であると考えられた。

以上のことより、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与える可能性は低いと考えられた。

#### (2) 心血管系及び呼吸系

hERG 電流及び麻酔下イヌにおける血圧、心拍数、心電図、血流量、呼吸回数及び呼吸圧に対してエスフルルビプロフェンは影響を及ぼさなかつた。hERG 電流抑制作用の認められなかつた 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<sub>max</sub> である 1175.6 ng/mL (4.81 μmol/L) [表 2.7.6-38] 及び 2710 ng/mL (11.1 μmol/L) [表 2.7.6-51] と比較して、安全域(ヒト蛋白結合率 99.95%をもとに補正)は 4158 倍及び 1802 倍であった。また、イヌに 1 mg/kg を単回静脈内投与したときの C<sub>max</sub> は 17.78 μg/mL [表 2.6.4-7] であり、ヒトにおける SFPP 40 mg 及び SFPP 80 mg 投与時の C<sub>max</sub> に対して、15 倍及び 6.6 倍となる。イヌでは 10 mg/kg 静脈内投与においても心血管系及び呼吸系への影響は認められていないことから、安全域はさらに確保されるものと考えられた。

以上のことより、エスフルルビプロフェンは臨床使用において心血管系及び呼吸系に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

#### (3) 腎・泌尿器系

ラットを用いた検討において、1 mg/kg (皮下投与) 以上で 0~6 時間蓄積尿中の電解質排泄量の減少及び 6~24 時間の尿量の増加が認められた。ラットにおいて NSAIDs 投与による PG 産生阻害による Na<sup>+</sup>排泄の抑制が報告されており<sup>7</sup>、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の作用と考えられ、薬理作用である COX 阻害による作用と考えられた。なお、いずれの投与量においても K<sup>+</sup>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つた。6~24 時

間の尿量の増加については、投与後 0~3 時間に PG 産生阻害作用に起因すると考えられる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推察された。

以上のことより、エスフルルビプロフェンは尿量及び尿中電解質排泄に対する作用を有するが、これら変化は他の NSAIDs と共にした PG 産生阻害を介する作用と考えられた。

#### (4) 消化器系

胃潰瘍惹起作用及び消化管輸送能に対する影響を検討した。

SFPP 経皮投与及びエスフルルビプロフェン経口投与は、ともに胃潰瘍惹起作用を示したが、胃潰瘍を示した個体の血漿中未変化体濃度の比較では、SFPP 経皮投与の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24h}$  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<sup>1,2</sup>。モルモット胃粘膜初代培養細胞を用いた検討にて、インドメタシン処理下に見られた細胞毒性は高濃度の PG 添加により抑制されず、細胞毒性の発現には  $PGE_2$  産生をほぼ抑制した濃度の 5 ~20 倍の濃度が必要なことから、胃潰瘍の発現には、胃粘膜細胞に対する直接作用の関与が示されている。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、経皮投与はエスフルルビプロフェンの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。ラットに  $^{14}C$  標識 SFPP を 24 時間経皮投与 (1 mg/kg) 及び  $^{14}C$  標識フルルビプロフェンを単回経口投与 (1 mg/kg) したときの胃の組織中／血漿中濃度比は、経口投与で高い値を示しており [2.6.4.9.2 項]、薬物動態面からも経皮投与は経口投与に比べて、消化管組織への直接移行を回避し、胃粘膜組織中濃度を低減することにより胃潰瘍発現リスクを軽減できることが示された。

マウスを用いた検討において、エスフルルビプロフェンは炭末移動率に影響を及ぼさなかった。

以上のことより、上部消化管障害には NSAIDs による粘膜細胞に対する直接作用が示されていること、また、SFPP 経皮投与及びフルルビプロフェン経口投与時の薬物動態の結果を踏まえ、貼付剤とすることにより経口投与に比べ消化管に対するリスクは軽減されると考えられた。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  $AUC_{0-24h}$  は 3.9  $\mu\text{g}/\text{mL}$  及び 35.8  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  (2.6.2.4.5(1)1 項) 並びに 1.70  $\mu\text{g}/\text{mL}$  及び 26.01  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  (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  $AUC_{0-23h}$  である 1.1756  $\mu\text{g}/\text{mL}$  及び 20.80  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  [表 2.7.6-38] に近く、SFPP 80 mg 投与時の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-23h}$  である 2.710  $\mu\text{g}/\text{mL}$  及び 47.00  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  [表 2.7.6-51] を下回ることから、胃腸出血には注意が必要と考えられた。

#### (5) 自律神経系

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（刺激薬：アセチルコリン、ヒスタミン、セロトニン、塩化バリウム）に対して、エスフルルビプロフェンは影響を及ぼさなかった。影響が認められなかったエスフルルビプロフェン濃度 10  $\mu\text{mol}/\text{L}$  をもとに、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 1175.6  $\text{ng}/\text{mL}$  (4.81  $\mu\text{mol}/\text{L}$ ) [表 2.7.6-38] 及び 2710  $\text{ng}/\text{mL}$  (11.1  $\mu\text{mol}/\text{L}$ ) [表 2.7.6-51] と比較した結果、安全域（ヒト蛋白結合率 99.95% をもとに補正）は 4158 倍及び 1802 倍であった。

以上のことより、エスフルルビプロフェンは臨床使用において自律神経系に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

## (6) その他の作用

血小板凝集、血液凝固、線溶能及び脂質代謝に対する影響を検討した。

エスフルルビプロフェンはウサギ血小板にて、コラーゲン凝集抑制作用を示したが、ADP 受容体を介する ADP 凝集に対しては影響を及ぼさなかった。このコラーゲン凝集抑制作用は薬理作用である COX-1 阻害に基づくトロンボキサン A<sub>2</sub> 產生抑制を介する作用と考えられた。エスフルルビプロフェンはラットにおける血液凝固及びウサギ血漿を用いた線溶能に対して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。

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<sub>max</sub> である 1175.6 ng/mL (4.81 μmol/L) [表 2.7.6-38] 及び 2710 ng/mL (11.1 μmol/L) [表 2.7.6-51] と比較して、2.1 倍及び 0.9 倍であった。

血小板凝集抑制を示した濃度は SFPP 80 mg 投与時の C<sub>max</sub> に相当することから、胃腸出血には注意が必要である。

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 と共に通ずる変化であり、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。中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対し変化は認められず、臨床使用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。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。

### 2.6.2.6.3 薬力学的薬物相互作用

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薬物相互作用について、ラット大脳皮質粗シナプス膜における <sup>3</sup>H 標識ムシモール結合、カエル脊髄後根神経節細胞における GABA 誘発 Cl<sup>-</sup>電流及びマウスを用いた痙攣誘発作用により検討した。

<sup>3</sup>H 標識ムシモール結合試験では、キノロン系抗菌薬であるエノキサシン存在下において、エスフルルビプロフェンは、<sup>3</sup>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<sub>A</sub> 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<sup>-</sup>電流試験においても、エノキサシン非存在下ではエスフルルビプロフェン及び R-(-)-フルルビプロフェンは Cl<sup>-</sup>電流に影響を及ぼさなかった。エノキサシン存在下で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抑制作用は、R-(-)-フルルビプロフェンの 1/10 であった。

痙攣誘発試験では、エスフルルビプロフェン及び R-(-)-フルルビプロフェンの単独経口投与において痙攣誘発（間代性痙攣及び強直性痙攣）及び死亡例は認められなかった。エノキサシン（経口投与）との併用では、エスフルルビプロフェン及び R-(-)-フルルビプロフェンはともに痙攣及び死亡例を発現させ、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。貼

付剤の比較において、SFPP、R-(-)-フルルビプロフェン貼付剤及びフルルビプロフェン貼付剤のいずれも単独経皮投与では痙攣を誘発させなかつた。しかし、エノキサシン（経口投与）との併用では、R-(-)-フルルビプロフェン貼付剤及びフルルビプロフェン貼付剤は痙攣を誘発させたが、SFPPは痙攣を誘発させなかつた。

エスフルルビプロフェンはキノロン系抗菌薬とGABA<sub>A</sub>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つた。

#### 2.6.2.6.4 結論

SFPPは代表的な疼痛及び炎症の動物モデルにおいて用量依存的な薬効を示し、既存のNSAIDs外用貼付剤である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鎮痛及び抗炎症作用を発現することが明らかとなつた。この薬効は、エスフルルビプロフェンの強力なCOX阻害作用に加え、高い経皮吸収性と組織移行性に基づいていることが示唆された。

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つた。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つた。胃潰瘍惹起については、貼付剤にすることにより経口投与に比べて発現リスクを軽減できると考えられた。

薬力学的薬物相互作用については、キノロン系抗菌薬との相互作用をラット大脳皮質粗シナプス膜における<sup>3</sup>H標識ムシモール結合、カエル脊髄後根神経節細胞におけるGABA誘発Cl<sup>-</sup>電流及びマウス痙攣誘発作用により検討し、エスフルルビプロフェンはキノロン系抗菌薬とGABA<sub>A</sub>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。

これらの成績から、SFPPは変形性関節症に伴う疼痛及び炎症に対して既存のNSAIDs貼付剤よりも有効性に優れた外用貼付剤となることが期待される。

#### 2.6.2.7 図表

図表は本文中に挿入した。

#### 2.6.2.8 参考文献

- <sup>1</sup> 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.
- <sup>2</sup> Tomisato W, Tanaka KI, Katsu T, et al. Membrane permeabilization by non-steroidal anti-inflammatory drugs. Biochem Biophys Res Commun. 2004;323:1032-9.
- <sup>3</sup> Shirasaki T, Harata N, Nakaye T, et al. Interaction of various non-steroidal anti-inflammatories and quinolone antimicrobials on GABA response in rat dissociated hippocampal pyramidal neurons. Brain Res. 1991;562:329-31.

- <sup>4</sup> Halliwell RF, Davey PG, Lambert JJ. The effects of quinolones and NSAIDs upon GABA-evoked currents recorded from rat dorsal root ganglion neurones. *J Antimicrob Chemother.* 1991;27:209-18.
- <sup>5</sup> Komatsu T, Sakurada T. Comparison of the efficacy and skin permeability of topical NSAID preparations used in Europe. *Eur J Pharm Sci.* 2012;18:890-5.
- <sup>6</sup> Amagai Y, Tanaka A, Matsuda A, et al. Topical application of ketoprofen improves gait disturbance in rat models of acute inflammation. *Biomed Res Int.* 2013;2013:540231.
- <sup>7</sup> 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.

ロコアテープ<sup>®</sup>

CTD 第 2 部

2.6.3 薬理試験概要表

大正製薬株式会社

## 目次

2.6.3	薬理試験概要表	4
2.6.3.1	薬理試験：一覧表	4
2.6.3.2	効力を裏付ける試験	9
2.6.3.3	副次的薬理試験	14
2.6.3.4	安全性薬理試験	15
2.6.3.5	薬力学的薬物相互作用試験	18

### 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 <sub>0-24h</sub>	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 24 hours	0 時間から 24 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
COX	cyclooxygenase	シクロオキシゲナーゼ
C <sub>max</sub>	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
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
M1	—	エスフルルビプロフェン 4'-ヒドロキシ体
NSAIDs	non-steroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
NZW	New Zealand white	ニュージーランドホワイト種
PGE <sub>2</sub>	prostaglandin E <sub>2</sub>	プロスタグランジン E <sub>2</sub>
SD	Sprague Dawley	—
SFPP	esflurbiprofen plaster	エスフルルビプロフェンを含有するテープ剤

## 2.6.3 薬理試験概要表

### 2.6.3.1 薬理試験：一覧表

#### 2.6.3.1.1 効力を裏付ける試験

被験物質：エスフルルビプロフェン

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設*	試験番号	資料番号
<b>鎮痛作用</b>					
イヌ尿酸塩膝関節炎モデル (対照薬との比較)	イヌ	経皮投与	[REDACTED]	[REDACTED]P048	4.2.1.1-01
ラットカラゲニン足蹠炎症モデル (対照薬との比較)	ラット	経皮投与	トクホン	TSFPP-P002	4.2.1.1-02
ラット硝酸銀関節炎モデル (用量依存性)	ラット	経皮投与	[REDACTED]	[REDACTED]J186	4.2.1.1-03
ラット硝酸銀関節炎モデル (対照薬との比較)	ラット	経皮投与	[REDACTED]	[REDACTED]P126	4.2.1.1-04
ラットアジュバント関節炎モデル (対照薬との比較)	ラット	経皮投与	[REDACTED]	[REDACTED]P124	4.2.1.1-05
<b>抗炎症作用</b>					
ラットカラゲニン足蹠炎症モデル (対照薬との比較)	ラット	経皮投与	トクホン	TSFPP-P001	4.2.1.1-06
ラット打撲浮腫モデル (対照薬との比較)	ラット	経皮投与	トクホン	TSFPP-P004	4.2.1.1-07
ラット血管透過性亢進モデル (対照薬との比較)	ラット	経皮投与	[REDACTED]	[REDACTED]P230	4.2.1.1-08
ラットアジュバント関節炎モデル (用量依存性)	ラット	経皮投与	[REDACTED]	[REDACTED]P180	4.2.1.1-09
ラットアジュバント関節炎モデル (対照薬との比較)	ラット	経皮投与	[REDACTED]	[REDACTED]P124	4.2.1.1-05
ラットアジュバント関節炎モデル (低用量における対照薬との比較)	ラット	経皮投与	[REDACTED]	[REDACTED]C0035	4.2.1.1-10

### 2.6.3.1 薬理試験：一覧表（続き）

#### 2.6.3.1.1 効力を裏付ける試験（続き）

被験物質：エスフルルビプロフェン又は代謝物 M1

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設*	試験番号	資料番号
作用機序					
組換えヒト COX-1 及び COX-2 阻害作用	組換えヒト COX-1 及び COX-2	<i>in vitro</i>	大正製薬	P20888	4.2.1.1-11
ラット腹腔内細胞 PGE <sub>2</sub> 産生阻害作用	ラット腹腔内細胞	<i>in vitro</i>	[REDACTED]	[REDACTED] J202	4.2.1.1-12
投与回数の比較					
ラット硝酸銀関節炎モデル	ラット	経皮投与	[REDACTED]	[REDACTED] J327	4.2.1.1-13
代謝物の薬理作用					
組換えヒト COX-1 及び COX-2 阻害作用	組換えヒト COX-1 及び COX-2	<i>in vitro</i>	大正製薬	P20888	4.2.1.1-11

\* 実施施設

[REDACTED] : 現 [REDACTED] 株式会社、[REDACTED] : 現 [REDACTED] 株式会社

### 2.6.3.1 薬理試験：一覧表（続き）

### 2.6.3.1.2 安全性藥理試驗

被験物質：エスフルルビプロフェン

試験の種類	試験系	投与方法	GLP 適用	実施施設*	試験番号	資料番号
中枢神経系に及ぼす影響						
一般症状及び行動 (Irwin の多次元観察法)	マウス	皮下投与	非適	[REDACTED]	YXGP-162	4.2.1.3-01
自発運動量 (運動量自動測定法)	マウス	皮下投与				
麻酔作用	マウス	皮下投与				
痙攣作用 (最大電撃痙攣法)	マウス	皮下投与				
痙攣作用 (薬物誘発痙攣法)	マウス	皮下投与				
痛覚作用 (酢酸ライジング法)	マウス	皮下投与				
痛覚作用 (テールピンチ法)	マウス	皮下投与				
正常体温 (直腸温)	ラット	皮下投与				
心血管系に及ぼす影響						
hERG 電流 (パッチクランプ法)	hERG 導入 HEK293 細胞	<i>in vitro</i>	適	[REDACTED]	[REDACTED] 1185	4.2.1.3-02
血圧、心拍数、心電図及び血流量 (麻酔下イヌ)	イヌ	静脈内投与	非適	[REDACTED]	[REDACTED] YXGP-162	4.2.1.3-01
呼吸系に及ぼす影響						
呼吸回数及び呼吸圧 (麻酔下イヌ)	イヌ	静脈内投与	非適	[REDACTED]	[REDACTED] YXGP-162	4.2.1.3-01

### 2.6.3.1 薬理試験：一覧表（続き）

### 2.6.3.1.2 安全性薬理試験（続き）

被験物質：エスフルルビプロフェン

試験の種類	試験系	投与方法	GLP 適用	実施施設*	試験番号	資料番号
<b>腎・泌尿器系に及ぼす影響</b>						
尿量及び尿中電解質排泄	ラット	皮下投与	非適	[REDACTED]	[REDACTED] YXGP-162	4.2.1.3-01
<b>消化器系に及ぼす影響</b>						
胃潰瘍惹起作用 (ケトプロフェンとの比較)	ラット	経皮投与	非適	[REDACTED]	[REDACTED] P020	4.2.1.3-03
胃潰瘍惹起作用 (経口投与との比較)	ラット	経皮投与、経口投与	非適	[REDACTED]	[REDACTED] J020	4.2.1.3-04
消化管輸送能 (炭末輸送能)	マウス	皮下投与	非適	[REDACTED]	[REDACTED] YXGP-162	4.2.1.3-01
<b>自律神経系に及ぼす影響</b>						
自動運動 (摘出回腸)	ウサギ	<i>in vitro</i>	非適	[REDACTED]	[REDACTED] YXGP-162	4.2.1.3-01
薬物誘発収縮 (摘出回腸)	モルモット	<i>in vitro</i>				
<b>その他の作用</b>						
血小板凝集	ウサギ	<i>in vitro</i>	非適	[REDACTED]	[REDACTED] YXGP-162	4.2.1.3-01
血液凝固	ラット	皮下投与				
線溶能	ウサギ	<i>in vitro</i>				
脂質代謝	ラット	皮下投与				

### 2.6.3 葉理試驗概要表

### 2.6.3.1 薬理試験：一覧表（続き）

#### 2.6.3.1.3 薬力学的薬物相互作用試験

被験物質：エスフルルビプロフェン

試験の種類	試験系	投与方法	GLP 適用	実施施設*	試験番号	資料番号
<b>キノロン系抗菌薬との薬物相互作用</b>						
<sup>3</sup> H 標識ムシモール結合に及ぼす影響 (NSAIDs との比較)	ラット大脳皮質 粗シナプス膜	<i>in vitro</i>	非適	[REDACTED]	[REDACTED] P029	4.2.1.4-01
<sup>3</sup> H 標識ムシモール結合に及ぼす影響 (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	<i>in vitro</i>	非適	[REDACTED]	[REDACTED] G221	4.2.1.4-02
GABA 誘発 Cl <sup>-</sup> 電流に及ぼす影響 (パッチクランプ法)	カエル脊髄後根 神經節単離細胞	<i>in vitro</i>	非適	[REDACTED]	[REDACTED] J334	4.2.1.4-03
痙攣誘発作用 (各種キノロン系抗菌薬との併用)	マウス	経口投与	非適	[REDACTED]	[REDACTED] P030	4.2.1.4-04
痙攣誘発作用 (エスフルルビプロフェン及び R-(-)-フルルビプロフェンの作用)	マウス	経口投与	非適	[REDACTED]	[REDACTED] J306	4.2.1.4-05
痙攣誘発作用 (各種貼付剤の比較)	マウス	経皮投与	非適	[REDACTED]	[REDACTED] C0014	4.2.1.4-06

\* 実施施設

[REDACTED] : 現 [REDACTED]、[REDACTED] : 現 [REDACTED]

### 2.6.3.2 効力を裏付ける試験

被験物質：エスフルルビプロフェン

試験の種類	試験系	投与方法	用量	用量	結果	資料番号
<b>鎮痛作用</b>						
イヌ尿酸塩膝関節炎モデル（対照薬との比較）	雄性ビーグル犬	経皮投与（單回、尿酸投与直後から10時間）	10、20 mg/site	0.99、1.93 mg/kg	SFPP (20 mg/site) は Control と比較して有意な抑制作用を示した。 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、Control に対して有意な抑制作用を示さなかった。	<a href="#">4.2.1.1-01</a>
ラットカラゲニン足蹠炎症モデル（対照薬との比較）	雄性 Wistar ラット	経皮投与（單回、カラゲニン投与前3時間）	1.5、3 mg/site	11.3、22.3 mg/kg	SFPP (1.5、3 mg/site) は、Control に対してカラゲニン投与後3、4及び5時間で疼痛閾値の低下を有意に抑制した。 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 Control に対して疼痛閾値の低下を有意に抑制した。	<a href="#">4.2.1.1-02</a>
ラット硝酸銀関節炎モデル（用量依存性）	雄性 Donryu ラット	経皮投与（單回、硝酸銀投与22時間後から3時間）	0.33、0.825、1.65、3.30 mg/site	1.86、4.64、9.27、18.58 mg/kg	SFPP は、経皮投与終了後1～6時間までの累積啼鳴回数に対し、用量に依存した抑制作用を示し、0.825 mg/site 以上で Control に対して有意差を認めた。	<a href="#">4.2.1.1-03</a>
ラット硝酸銀関節炎モデル（対照薬との比較）	雄性 Donryu ラット	経皮投与（單回、硝酸銀投与約20時間後から3時間）	1.65、3.3 mg/site	8.65、17.28 mg/kg	SFPP (3.3 mg/site) は、経皮投与終了後1～6時間までいずれの時間においても Control に対して有意な啼鳴回数減少作用を示した。 SFPP (1.65、3.3 mg/site) は、累積啼鳴回数 (1～6時間)において Control に対して有意な減少作用を示した。 ケトプロフェンテープ剤 (3.3 mg/site) は、3時間のみ Control に対して有意な減少作用を示した。 フルルビプロフェン水性貼付剤 (3.3 mg/site) はいずれの時間においても Control に対して有意な作用を示さなかった。 ケトプロフェンテープ剤 (3.3 mg/site) は累積啼鳴回数 (1～6時間)において、Control に対して有意な減少作用を示したが、フルルビプロフェン水性貼付剤 (3.3 mg/site) は有意な作用を示さなかった。	<a href="#">4.2.1.1-04</a>

## 2.6.3.2 効力を裏付ける試験（続き）

被験物質：エスフルルビプロフェン

試験の種類	試験系	投与方法	用量	用量	結果	資料番号
ラットアジュバント関節炎モデル（対照薬との比較）	雄性LEWラット	経皮投与（1日1回7日間、1回6時間）	1.65、 3.3 mg/site	7.88、15.44 mg/kg	SFPP（1.65 mg/site）は、Controlに対して経皮投与1、3及び4日目（それぞれday15、17、18）の経皮投与6時間後の疼痛閾値を有意に上昇させた。またSFPP（3.3 mg/site）は経皮投与1日目（day15）から評価最終日（day21）まで疼痛閾値を有意に上昇させた。 SFPP（1.65、3.3 mg/site）及びケトプロフェンテープ剤（3.3 mg/site）は、Controlに対して経皮投与6時間後の累積疼痛閾値（day15～21）を有意に上昇させた。 ケトプロフェンテープ剤（3.3 mg/site）はControlに対して経皮投与4日目（day18）のみ有意に疼痛閾値を上昇させたが、フルルビプロフェン水性貼付剤（3.3 mg/site）は有意な作用を示さなかった。 累積疼痛閾値においてSFPP（3.3 mg/site）は、フルルビプロフェン水性貼付剤（3.3 mg/site）及びケトプロフェンテープ剤（3.3 mg/site）より有意に強い鎮痛作用を示した。	<a href="#">4.2.1.1-05</a>
抗炎症作用						
ラットカラゲニン足蹠炎症モデル（対照薬との比較）	雄性Wistarラット	経皮投与（單回、カラゲニン投与前3時間）	1.5、3 mg/site	10.5、21.0 mg/kg	SFPP（1.5、3 mg/site）は、Controlに対してカラゲニン投与後3、4及び5時間目で有意な浮腫抑制作用を示した。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）はControlに対し、カラゲニン注射後3、4及び5時間目で有意な浮腫抑制作用を示した。 SFPP（3 mg/site）は、フルルビプロフェン水性貼付剤（3 mg/site）に対して3及び4時間において有意に強い抗炎症作用を示した。	<a href="#">4.2.1.1-06</a>

## 2.6.3.2 効力を裏付ける試験（続き）

被験物質：エスフルルビプロフェン

試験の種類	試験系	投与方法	用量	用量	結果	資料番号
ラット打撲浮腫モデル（対照薬との比較）	雄性 Wistar ラット	経皮投与（単回、打撲前6時間）	1.5、3 mg/site	9.8、19.5 mg/kg	SFPP (1.5、3 mg/site) は、打撲浮腫において Control に対して2、3及び4時間目で有意な浮腫抑制作用を示した。ケトプロフェンテープ剤 (3 mg/site) は Control に対して2、3及び4時間目で有意な浮腫抑制作用を示した。 フルルビプロフェン水性貼付剤 (3 mg/site) は2時間目のみ有意な浮腫抑制作用を示した。 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。	<a href="#">4.2.1.1-07</a>
ラット血管透過性亢進モデル（対照薬との比較）	雄性 Donryu ラット	経皮投与（単回、カラゲニン投与直後から3時間）	3.3 mg/site	18 mg/kg	SFPP (3.3 mg/site) は、Control に対してラット後肢足の皮内、皮下又は筋肉内で惹起した血管透過性亢進において、いずれも有意な抑制作用を示した。ケトプロフェンテープ剤 (3.3 mg/site) は Control に対して皮内で惹起した血管透過性亢進においてのみ有意に抑制した。 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) よりも有意に強い抑制作用を示した。	<a href="#">4.2.1.1-08</a>
ラットアジュバント関節炎モデル（用量依存性）	雄性 LEW ラット	経皮投与（1日1回7日間、1回6時間）	0.033、 0.0825、 0.33、 0.825、 1.65、 3.3 mg/site	0.159、 0.397、 1.568、 4.026、 7.782、 15.753 mg/kg	SFPP は投与足において 0.33 mg/site 以上の用量で経皮投与2日目 (day17) から評価最終日 (day22) まで Control と比較して有意に強い腫脹抑制作用を示した。評価最終日 (day22) ではより低用量の 0.033 mg/site から有意な作用を示した。 また、非投与足において 0.33 mg/site 以上の用量で経皮投与3日目 (day18) から評価最終日 (day22) まで Control と比較して有意な腫脹抑制作用を示した。	<a href="#">4.2.1.1-09</a>

## 2.6.3.2 効力を裏付ける試験（続き）

被験物質：エスフルルビプロフェン

試験の種類	試験系	投与方法	用量	用量	結果	資料番号
ラットアジュバント関節炎モデル（対照薬との比較）	雄性LEWラット	経皮投与（1日1回7日間、1回6時間）	1.65、3.3 mg/site	7.88、15.44 mg/kg	SFPP（1.65、3.3 mg/site）は、経皮投与2日目（day17）から評価最終日（day21）まで、Controlに対して投与足及び非投与足の腫脹を有意に抑制した。 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）は、経皮投与2日目（day17）から評価最終日（day21）まで、Controlに対して投与足及び非投与足の腫脳を有意に抑制した。 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）と同等の強い腫脹抑制作用であった。	<a href="#">4.2.1.1-05</a>
ラットアジュバント関節炎モデル（低用量における対照薬との比較）	雄性LEWラット	経皮投与（1日1回7日間、1回6時間）	0.05、0.1、0.2 mg/site	0.25、0.51、1.05 mg/kg	SFPP 及びケトプロフェンテープ剤は、投与足及び非投与足とともに用量に依存した腫脹抑制作用を示した。 SFPPは投与足において0.05 mg/siteで経皮投与4日目（day19）から、0.1 mg/siteで経皮投与1日目（day16）から、0.2 mg/siteで経皮投与2日目（day17）から評価最終日（day22）までControlに対して有意に強い腫脹抑制作用を示した。非投与足においてもSFPPは同様な薬効を示した。 ケトプロフェンテープ剤は、0.05 mg/site及び0.1 mg/siteでControlに対して有意な腫脹抑制作用を示さず、0.2 mg/siteで経皮投与2日目（day17）から評価最終日（day22）までControlに対して有意に強い腫脹抑制作用を示した。非投与足においてもケトプロフェンテープ剤は同様な薬効を示した。 評価最終日（day22）の同用量間の比較においてSFPPはケトプロフェンテープ剤に対して有意に強い抗炎症作用を示した。	<a href="#">4.2.1.1-10</a>

### 2.6.3.2 効力を裏付ける試験（続き）

被験物質：エスフルルビプロフェン又は代謝物 M1

試験の種類	試験系	投与方法	用量	用量	結果	資料番号
<b>作用機序</b>						
組換えヒト COX-1 及び COX-2 阻害作用	ヒト組換え蛋白	<i>in vitro</i>	COX-1: 0.0001～1 μmol/L COX-2: 0.0001～1 μmol/L		エスフルルビプロフェンはヒト COX-1 及び COX-2 に対して濃度依存的な阻害作用を示し、その IC <sub>50</sub> 値はそれぞれ $8.97 \times 10^{-9}$ mol/L 及び $2.94 \times 10^{-9}$ mol/L であった。 IC <sub>50</sub> 値で比較すると、エスフルルビプロフェンの COX-1 阻害作用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、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 倍強かった。また COX-2 阻害作用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、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。	<a href="#">4.2.1.1-11</a>
ラット腹腔内細胞 PGE <sub>2</sub> 產生阻害作用	ラット腹腔内細胞	<i>in vitro</i>	0.001～1 μmol/L		エスフルルビプロフェンは、ラット腹腔内細胞の菌食による PGE <sub>2</sub> 产生に対して濃度依存的な阻害作用を示し、その IC <sub>50</sub> 値は $1.4 \times 10^{-8}$ mol/L であった。 フルルビプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン及び R-(−)-フルルビプロフェンも同様に、濃度依存的な阻害作用を示し、その IC <sub>50</sub> 値はそれぞれ $5.2 \times 10^{-8}$ 、 $1.4 \times 10^{-7}$ 、 $1.2 \times 10^{-6}$ 及び $1.7 \times 10^{-5}$ mol/L であった。 エスフルルビプロフェンの阻害活性は R-(−)-フルルビプロフェンの 1000 倍以上強力であった。	<a href="#">4.2.1.1-12</a>
<b>投与回数の比較</b>						
ラット硝酸銀関節炎モデル	雄性 Donryu ラット	経皮投与	3.3 mg/site	18 mg/kg	SFPP (3.3 mg/site) の 1 日 2 回 (12 時間毎) 経皮投与及び 1 日 1 回 (24 時間) 経皮投与は、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。	<a href="#">4.2.1.1-13</a>
<b>代謝物の薬理作用</b>						
組換えヒト COX-1 及び COX-2 阻害作用	ヒト組換え蛋白	<i>in vitro</i>	エスフルルビプロフェン： (0.0001～1 μmol/L)、 M1 (0.1～100 μmol/L)		ヒト主要代謝物 M1 のヒト COX-1 及び COX-2 阻害作用の IC <sub>50</sub> 値はそれぞれ $1.77 \times 10^{-5}$ mol/L 及び $1.01 \times 10^{-5}$ mol/L であり、その阻害活性はエスフルルビプロフェンの 1/1000 以下と著しく弱かった。	<a href="#">4.2.1.1-11</a>

### 2.6.3.3 副次的薬理試験

該当なし

## 2.6.3.4 安全性薬理試験

被験物質：エスフルルビプロフェン

試験の種類	試験系	試験成績			資料番号
		投与経路 (投与期間)	濃度／用量	結果	
<b>中枢神経系に及ぼす影響</b>					
一般症状及び行動 (Irwin の多次元観察法)	雄性 ICR マウス	皮下投与 (単回)	0.1、1、10 mg/kg	影響なし (自動運動量の測定結果を含めた総合的な判断による)	4.2.1.3-01
自発運動量 (運動量自動測定法)	雄性 ICR マウス	皮下投与 (単回)	0.1、1、10 mg/kg	影響なし	
麻酔作用	雄性 ICR マウス	皮下投与 (単回)	0.1、1、10 mg/kg	影響なし	
痙攣作用 (最大電撃痙攣法)	雄性 ICR マウス	皮下投与 (単回)	0.1、1、10 mg/kg	影響なし	
痙攣作用 (薬物誘発痙攣法)	雄性 ICR マウス	皮下投与 (単回)	0.1、1、10 mg/kg	影響なし	
痛覚作用 (酢酸ライジング法)	雄性 ICR マウス	皮下投与 (単回)	0.1、1、10 mg/kg	0.1 mg/kg : 影響なし 1 mg/kg : ライジング回数の減少 (約 64% 抑制) 10 mg/kg : ライジング回数の減少 (約 84% 抑制)	
痛覚作用 (テールピンチ法)	雄性 ICR マウス	皮下投与 (単回)	0.1、1、10 mg/kg	影響なし	
正常体温 (直腸温)	雄性 SD ラット	皮下投与 (単回)	0.1、1、10 mg/kg	影響なし	
<b>心血管系に及ぼす影響</b>					
hERG 電流 (パッチクランプ法)	hERG 導入 HEK293 細胞	<i>in vitro</i>	0.1、1、10 μmol/L	エスフルルビプロフェン : 影響なし 陽性対照薬 (E-4031) : 0.1 μmol/L で 91.5% 抑制	4.2.1.3-02
血圧、心拍数、心電図及び 血流量 (麻酔下イヌ)	雄性ビーグル犬	静脈内投与 (単回)	0.1、1、10 mg/kg	影響なし	4.2.1.3-01
<b>呼吸系に及ぼす影響</b>					
呼吸回数及び呼吸圧 (麻酔下イヌ)	雄性ビーグル犬	静脈内投与 (単回)	0.1、1、10 mg/kg	影響なし	4.2.1.3-01

## 2.6.3.4 安全性薬理試験（続き）

被験物質：エスフルルビプロフェン

試験の種類	試験系	試験成績			資料番号
		投与経路 (投与期間)	濃度／用量	結果	
<b>腎・泌尿器系に及ぼす影響</b>					
尿量及び尿中電解質排泄	雄性 SD ラット	皮下投与 (単回)	0.1、1、10 mg/kg	0.1 mg/kg : 影響なし 1 及び 10 mg/kg : 尿量増加（投与後 6～24 時間）、 Cl <sup>-</sup> 排泄量の減少及びNa <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> 比の低下（投与後 0～6 時間） 10 mg/kg : Na <sup>+</sup> 排泄量の減少（投与後 0～6 時間）	4.2.1.3-01
<b>消化器系に及ぼす影響</b>					
胃潰瘍惹起作用 (1) ケトプロフェンとの比較	雄性 Donryu ラット	SFPP: 経皮投与 (単回 24 時間背部貼付)	1、3、10、30 mg/kg	SFPP : 3 mg/kg 以上で用量依存的な胃潰瘍惹起作用 ケトプロフェンテープ剤 : 10 mg/kg 以上で用量依存的な胃潰瘍惹起作用	4.2.1.3-03
胃潰瘍惹起作用 (2) 経口投与との比較	雄性 Donryu ラット	SFPP: 経皮投与 (単回 24 時間背部貼付)  エスフルルビプロフェン : 経口投与 (4 時間毎 3 回分割投与)	SFPP : 1、3、10、30 mg/kg  エスフルルビプロフェン : 0.1、0.3、1、3 mg/kg	SPFF 経皮投与 : 3 mg/kg 以上で潰瘍惹起作用を示し、潰瘍を惹起した個体における血漿中未変化体濃度は C <sub>max</sub> で 1.70 μg/mL 以上、AUC <sub>0-24h</sub> で 26.01 μg·h/mL 以上であった。  エスフルルビプロフェン経口投与 : 0.1 mg/kg 以上で胃潰瘍惹起作用を示し、潰瘍を惹起した個体における血漿中未変化体濃度は C <sub>max</sub> で 0.25 μg/mL 以上、AUC <sub>0-24h</sub> で 2.49 μg·h/mL 以上であった。	4.2.1.3-04
消化管輸送能 (炭末輸送能)	雄性 ICR マウス	皮下投与 (単回)	0.1、1、10 mg/kg	影響なし	4.2.1.3-01

## 2.6.3.4 安全性薬理試験（続き）

被験物質：エスフルルビプロフェン

試験の種類	試験系	試験成績			資料番号
		投与経路 (投与期間)	濃度／用量	結果	
自律神経系に及ぼす影響					
自動運動 (摘出回腸)	雄性 NZW ウサギ	<i>in vitro</i>	0.1、1、10 μmol/L	影響なし	4.2.1.3-01
薬物誘発収縮 (摘出回腸)	雄性 Hartley モルモット	<i>in vitro</i> 刺激薬（アセチルコリン、ヒスタミン、塩化バリウム、セロトニン）存在下	0.1、1、10 μmol/L	アセチルコリン収縮：影響なし ヒスタミン収縮：影響なし 塩化バリウム収縮：影響なし セロトニン収縮：影響なし	
その他の作用					
血小板凝集	雄性 NZW ウサギ	<i>in vitro</i>	0.1、1、10 μmol/L	コラーゲン凝集：0.1 及び 1 μmol/L で影響なし、10 μmol/L で血小板凝集抑制（約 34%） ADP 凝集：影響なし	4.2.1.3-01
血液凝固	雄性 SD ラット	皮下投与 (単回)	0.1、1、10 mg/kg	影響なし	
線溶能	雄性 NZW ウサギ	<i>in vitro</i>	0.1、1、10 μmol/L	影響なし	
脂質代謝	雄性 SD ラット	皮下投与 (単回)	0.1、1、10 mg/kg	影響なし	

## 2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

被験物質：エスフルルビプロフェン

試験の種類	試験系	試験成績			資料番号
		投与経路 (投与期間)	濃度／用量	結果	
<b>キノロン系抗菌薬との薬物相互作用</b>					
<sup>3</sup> H 標識ムシモール結合に及ぼす影響 (1) NSAIDs との比較	雄性 Wistar ラット 大脳皮質粗シナプス膜	<i>in vitro</i>	0.1～1000 μmol/L	エスフルルビプロフェンは、エノキサシン非存在下において、最高濃度の 1000 μmol/L で阻害作用を示したが、抑制率は 18% であった。エノキサシン (10 μmol/L) 存在下では濃度依存的な阻害を示し、その IC <sub>50</sub> 値は 9.0 μmol/L であった。  ケトプロフェン及び 4-ビフェニル酢酸は、エノキサシン非存在下において、最高濃度の 1000 μmol/L で阻害作用を示したが、抑制率はそれぞれ 14 及び 27% であった。エノキサシン (10 μmol/L) 存在下では濃度依存的な阻害を示し、IC <sub>50</sub> 値はそれぞれ 4.3 及び 0.21 μmol/L であった。  インドメタシンは、エノキサシン非存在下及び存在下 (10 μmol/L) において、ともに濃度依存的な阻害作用を示し、IC <sub>50</sub> 値はそれぞれ 640 及び 34 μmol/L であった。	<a href="#">4.2.1.4-01</a>
<sup>3</sup> H 標識ムシモール結合に及ぼす影響 (2) R-(-)-フルルビプロフェンとの比較	雄性 Wistar ラット 大脳皮質粗シナプス膜	<i>in vitro</i>	0.01～1000 μmol/L	エスフルルビプロフェンは、エノキサシン (10 μmol/L) 存在下において、濃度依存的な阻害を示し、IC <sub>50</sub> 値は 7.6 μmol/L であった。  R-(-)-フルルビプロフェン及び 4-ビフェニル酢酸は、エノキサシン (10 μmol/L) 存在下においてともに濃度依存的な阻害を示し、IC <sub>50</sub> 値はそれぞれ 0.74 及び 0.28 μmol/L であった。	<a href="#">4.2.1.4-02</a>

## 2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験（続き）

被験物質：エスフルルビプロフェン

試験の種類	試験系	試験成績			資料番号
		投与経路 (投与期間)	濃度／用量	結果	
GABA誘発Cl <sup>-</sup> 電流に及ぼす影響 (パッチクランプ法)	雌雄カエル 脊髄後根神経節 単離細胞	<i>in vitro</i>	0.1～100 μmol/L	<p>エスフルルビプロフェンは、エノキサシン非存在下において最高濃度の 100 μmol/L で阻害作用を示したが、抑制率は 7% であった。エノキサシン (10 μmol/L) 存在下では濃度依存的な阻害を示し、IC<sub>50</sub> 値は 10.9 μmol/L であった。</p> <p>R(-)-フルルビプロフェン及び 4-ビフェニル酢酸もエノキサシン非存在下において最高濃度の 100 μmol/L で阻害作用を示したが、抑制率はそれぞれ 12 及び 8% であった。エノキサシン (10 μmol/L) 存在下では濃度依存的な阻害を示し、IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 1.06 及び 0.739 μmol/L であった。</p>	<a href="#">4.2.1.4-03</a>

## 2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験（続き）

被験物質：エスフルルビプロフェン

試験の種類	試験系	試験成績			資料番号
		投与経路 (投与期間)	濃度／用量	結果	
痙攣誘発作用 (1) 各種キノロン系抗菌薬との併用	雄性 ddY マウス	経口投与 (単回)	0.1、1、10 mg/kg	エスフルルビプロフェンは、単独投与並びにエノキサシン、レボフロキサシン及びシプロフロキサシン（各 100 mg/kg）との併用投与においても、痙攣誘発を示さなかった。  フェンブフェン（100 mg/kg）は、単独投与において痙攣誘発を示さなかつたが、エノキサシン（100 mg/kg）併用投与では痙攣誘発及び死亡例が認められた。	<a href="#">4.2.1.4-04</a>
痙攣誘発作用 (2) R-(-)-フルルビプロフェンとの比較	雄性 ddY マウス	経口投与 (単回)	30、60、90、120、150、300 mg/kg	エスフルルビプロフェンは、単独投与において痙攣誘発を示さなかつたが、エノキサシン（400 mg/kg）併用投与では、60 mg/kg 以上で痙攣誘発及び死亡例が認められた。  R-(-)-フルルビプロフェン（300 mg/kg）及びフェンブフェン（300 mg/kg）は、単独投与において痙攣誘発を示さなかつたが、エノキサシン（400 mg/kg）併用投与では、それぞれ、30 及び 10 mg/kg 以上で痙攣誘発及び死亡例が認められた。	<a href="#">4.2.1.4-05</a>
痙攣誘発作用 (3) 各種貼付剤の比較	雄性 ddY マウス	SFPP : 経皮投与 (単回 6 時間貼付)	SFPP : 100、200、300 mg/kg	SFPP は単独投与及びエノキサシン（400 mg/kg）併用投与においても痙攣誘発を示さなかつた。  R-(-)-フルルビプロフェン貼付剤及び FPP は単独投与において痙攣誘発を示さなかつたが、エノキサシン（400 mg/kg）併用投与により痙攣誘発を示した。	<a href="#">4.2.1.4-06</a>