ロコアテープ

CTD 第 2 部

2.6.4 薬物動態試験の概要文

大正製薬株式会社

目次

2.6.4 薬物動態試験の概要文 8
2.6.4.1 まとめ 8
2.6.4.2 分析法 12
2.6.4.2.1 被験物質 12
2.6.4.2.2 分析法 13
2.6.4.3 吸収 14
2.6.4.3.1 単回投与後の血漿中放射能濃度 14
2.6.4.3.2 単回投与後の血漿中未変化体濃度 16
2.6.4.3.3 反復投与後の血漿中未変化体濃度 19
2.6.4.3.4 その他の吸収試験 22
2.6.4.4 分布 25
2.6.4.4.1 組織中放射能濃度 25
2.6.4.4.2 組織中未変化体濃度 27
2.6.4.4.3 血漿蛋白結合 29
2.6.4.4.4 血球移行性 30
2.6.4.4.5 胎盤胎児移行性 30
2.6.4.5 代謝 31
2.6.4.5.1 推定代謝経路 31
2.6.4.5.2 血漿中代謝物 32
2.6.4.5.3 投与部位の皮膚中代謝物 33
2.6.4.5.4 尿、糞及び胆汁中代謝物 33
2.6.4.5.5 光学異性体のキラル変換 36
2.6.4.5.6 エスフルルビプロフェンの代謝に関与する代謝酵素 37
2.6.4.6 排泄 38
2.6.4.6.1 尿及び糞中排泄 38
2.6.4.6.2 胆汁中排泄 40
2.6.4.6.3 乳汁移行性 41
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 41
2.6.4.7.1 CYP 阻害 41
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 42
2.6.4.9 考察及び結論 42
2.6.4.9.1 吸収 42
2.6.4.9.2 分布 42
2.6.4.9.3 代謝 43
2.6.4.9.4 排泄 43
2.6.4.9.5 薬物動態学的薬物相互作用 43
2.6.4.9.6 結論 44
2.6.4.10 図表 44

2.6.4.11 参考文献 44

表

表 2.6.4-1 薬物動態試験の一覧 8
表 2.6.4-2 ^{14}C 標識エスフルルビプロフェンの比放射能と放射化学的純度 13
表 2.6.4-3 ラットに ^{14}C 標識 SFPP を単回経皮投与及び ^{14}C 標識エスフルルビプロフェン を単回静脈内投与したときの血漿中放射能の薬物動態パラメーター 15
表 2.6.4-4 イヌに ^{14}C 標識 SFPP を単回経皮投与及び ^{14}C 標識エスフルルビプロフェン を単回静脈内投与したときの血漿中放射能の薬物動態パラメーター 16
表 2.6.4-5 ヘアレスラットに SFPP を単回経皮投与及びエスフルルビプロフェンを 単回静脈内投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメーター 17
表 2.6.4-6 ヘアレスラットに SFPP を単回経皮投与したときの血漿中未変化体 の薬物動態パラメーター 17
表 2.6.4-7 イヌに SFPP を単回経皮投与及びエスフルルビプロフェンを単回静脈内投与 したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメーター 18
表 2.6.4-8 ラットに SFPP を反復経皮投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメーター 19
表 2.6.4-9 ラットに SFPP を反復経皮投与したときの血漿中未変化体のトラフ濃度 20
表 2.6.4-10 イヌに SFPP を反復経皮投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメーター 21
表 2.6.4-11 イヌに SFPP を反復経皮投与したときの血漿中未変化体のトラフ濃度 21
表 2.6.4-12 ラット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の血漿中放射能の薬物動態パラメーター 22
表 2.6.4-13 ヘアレスラットに SFPP 又はフルルビプロフェン水性貼付剤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及び R-(-)-フルルビプロフェンの薬物動態パラメーター 24
表 2.6.4-14 SFPP-3 に対する SFPP-4 の平均透過率の比及び透過率のばらつき（40 mg の例） 25
表 2.6.4-15 ラットに ^{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 26
表 2.6.4-16 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の 組織中放射能濃度 27
表 2.6.4-17 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 組織中放射能濃度 30
表 2.6.4-18 ラットに ^{14}C 標識 SFPP（1 mg/kg）を単回経皮投与したときの 血漿における代謝物の割合 32
表 2.6.4-19 イヌに ^{14}C 標識 SFPP（1 mg/kg）を単回経皮投与したときの 血漿における代謝物の割合 32
表 2.6.4-20 ラットに ^{14}C 標識 SFPP（1 mg/kg）を単回経皮投与したときの 皮膚における代謝物の割合 33
表 2.6.4-21 ラットに ^{14}C 標識 SFPP（1 mg/kg）を単回経皮投与したときの 尿における代謝物の割合 34

表 2.6.4-22 ラットに ^{14}C 標識 SFPP（1 mg/kg）を単回経皮投与したときの 糞における代謝物の割合 34
表 2.6.4-23 ラットに ^{14}C 標識 SFPP（1 mg/kg）を単回経皮投与したときの 胆汁における代謝物の割合 35
表 2.6.4-24 イヌに ^{14}C 標識 SFPP（1 mg/kg）を単回経皮投与したときの 尿における代謝物の割合 35
表 2.6.4-25 イヌに ^{14}C 標識 SFPP（1 mg/kg）を単回経皮投与したときの 糞における代謝物の割合 36
表 2.6.4-26 マウスにエスフルルビプロフェン又は R-(-)-フルルビプロフェンを単回経口投与した ときの血漿中エスフルルビプロフェン又は R-(-)-フルルビプロフェンの薬物動態パラメーター 37
表 2.6.4-27 ヒト肝ミクロソームを用いたエスフルルビプロフェンの 4'-水酸化活性の 速度論的パラメーター 37
表 2.6.4-28 ラットに ^{14}C 標識 SFPP を単回経皮投与及び ^{14}C 標識エスフルルビプロフェン を単回静脈内投与したときの放射能の尿及び糞中排泄率 38
表 2.6.4-29 ラットの損傷皮膚に ^{14}C 標識 SFPP（1 mg/kg）を単回経皮投与したときの 放射能の尿及び糞中排泄率 39
表 2.6.4-30 イヌに ^{14}C 標識 SFPP（1 mg/kg）を単回経皮投与及び ^{14}C 標識エスフルルビプロフェン 1 mg/kg を単回静脈内投与したときの放射能の尿及び糞中排泄率 40
表 2.6.4-31 胆管カニュレーションを施したラットに ^{14}C 標識 SFPP（1 mg/kg）を単回経皮投与したときの胆汁、尿及び糞中排泄率 40
表 2.6.4-32 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及び乳汁中放射能濃度 41
表 2.6.4-33 エスフルルビプロフェンのヒト肝ミクロソーム CYP 分子種に対する阻害作用 41

図

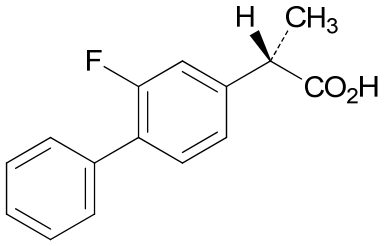
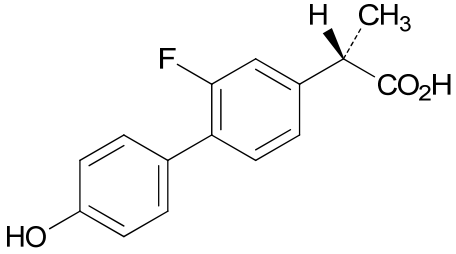
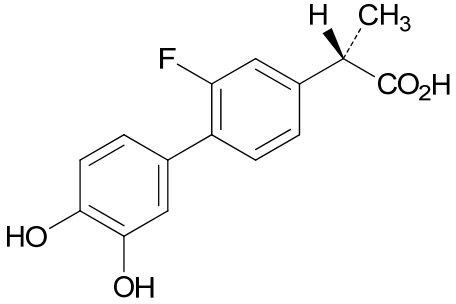
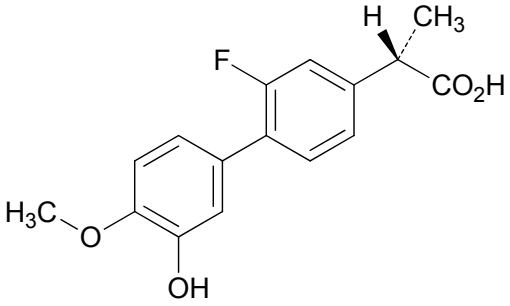
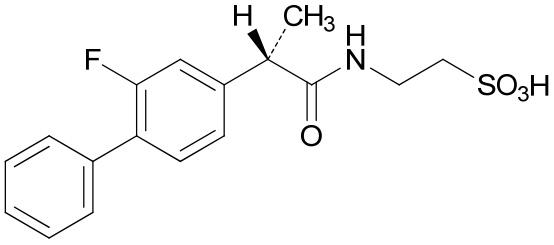
図 2.6.4-1 ^{14}C 標識エスフルルビプロフェンの構造式 13
図 2.6.4-2 ラットに ^{14}C 標識 SFPP を単回経皮投与及び ^{14}C 標識エスフルルビプロフェン を単回静脈内投与したときの血漿中放射能濃度推移 14
図 2.6.4-3 イヌに ^{14}C 標識 SFPP を単回経皮投与及び ^{14}C 標識エスフルルビプロフェン を単回静脈内投与したときの血漿中放射能濃度推移 15
図 2.6.4-4 ヘアレスラットに SFPP を単回経皮投与及びエスフルルビプロフェン を単回静脈内投与したときの血漿中未変化体濃度推移 16
図 2.6.4-5 イヌに SFPP を単回経皮投与及びエスフルルビプロフェンを単回静脈内投与 したときの血漿中未変化体濃度推移 18
図 2.6.4-6 ラット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の血漿中放射能濃度推移 22
図 2.6.4-7 ヘアレスラットに SFPP 及びフルルビプロフェン水性貼付剤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及び R-(-)-フルルビプロフェン濃度推移 23

図 2.6.4-8　SFPP-3 と SFPP-4 をヘアレスラット腹部摘出皮膚に適用後の エスフルルビプロフェンの透過率（40 mg の例）.....25
図 2.6.4-9　ラットカラゲニン足蹠炎症モデルに SFPP 及びケトプロフェンテープ剤を 単回経皮投与したときの筋肉中未変化体濃度.....28
図 2.6.4-10　ラットカラゲニン足蹠炎症モデルに SFPP 及びフルルビプロフェン水性貼付剤を単回経皮投与したときの筋肉中エスフルルビプロフェン濃度.....29
図 2.6.4-11　エスフルルビプロフェンの推定代謝経路.....31

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）
AUC_{0-t}	area under the plasma (milk) concentration-time curve from time 0 to t hours	0 時間から t 時間までの血漿（乳汁）中濃度時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	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
C_{5min}	5 minute plasma concentration	投与後 5 分の血漿中濃度
C_{max}	maximum plasma (milk) concentration	最高血漿（乳汁）中濃度
CL_{int}	intrinsic clearance	固有クリアランス
CL_{total}	total body clearance	全身クリアランス
CMC-Na	sodium carboxymethyl cellulose	カルボキシメチルセルロースナトリウム
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
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HPMC	hydroxypropyl methylcellulose	ヒドロキシプロピルメチルセルロース
IC_{50}	half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
K_m	Michaelis constant	ミカエリス定数
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
PEG400	polyethylene glycol 400	ポリエチレングリコール 400
PM	poor metabolizer	代謝活性が低い個体
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
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
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
t_{max}	time to maximum plasma (milk) concentration	最高血漿（乳汁）中濃度到達時間
UV	ultraviolet absorbance	紫外吸光
V_{max}	maximum velocity	最大反応速度
Vd_{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態の分布容積

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

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

エスフルルビプロフェンの非臨床薬物動態試験は、主に毒性試験及び薬理試験で使用した動物種である SD ラット及びビーグル犬で実施した。ラット及びイヌにおける反復投与時の血漿中未変化体濃度推移は、毒性試験における TK 試験成績により評価した。投与経路は臨床投与経路である経皮投与を主体とし、一部の試験は経口、静脈内又は皮下投与とした。経皮投与では、^{14}C 標識エスフルルビプロフェン又はエスフルルビプロフェンを含有する製剤（^{14}C 標識 SFPP 又は SFPP）を皮膚に貼付した。経口、静脈内及び皮下投与における投与基剤としては、それぞれ 0.5%HPMC 水溶液、40%PEG400 水溶液及び 0.5%CMC-Na 水溶液を使用した。

^{14}C 標識エスフルルビプロフェンを投与又は添加したときの各種試料中の放射能は、液体シンチレーションカウンターにより測定した。これらの試料中の未変化体及び代謝物は HPLC-放射能検出法により定量した。エスフルルビプロフェンを投与したときの血漿及び組織中未変化体濃度は HPLC-蛍光検出法、*in vitro* 透過試験における試験液中未変化体濃度は HPLC-UV 検出法により定量した。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。実施した薬物動態試験の一覧を表 2.6.4-1 に示す。

表 2.6.4-1 薬物動態試験の一覧

試験の種類	試験系	投与方法	投与量 (mg/kg)	被験物質
吸収				
単回投与後の吸収（標識体）	ラット	経皮（貼付）	0.3、1、3	^{14}C 標識 SFPP
		静脈内	1	^{14}C 標識 SFP
	イヌ	経皮（貼付）	1	^{14}C 標識 SFPP
		静脈内	1	^{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）	0.3、1、3	SFPP
		静脈内	1	SFP
	イヌ	経皮（貼付）	0.3、1	SFPP
		静脈内	1	SFP
・薬物含量の影響	ヘアレスラット	経皮（貼付）	1、2.5、5、10	SFPP
反復投与後の吸収	ラット	経皮（貼付、13 週）	0.03、0.1、0.3、1、3、10	SFPP
		経皮（貼付、6 箇月）	0.1、0.3、1	SFPP
	イヌ	経皮（貼付、13 週）	0.1、0.3、1	SFPP
		経皮（貼付、12 箇月）	0.03、0.1、0.3	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）	1	^{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）	10	SFPP
・生物学的同等性試験	ヘアレスラット皮膚	*in vitro*	40 [a)]	SFPP

表 2.6.4-1 薬物動態試験の一覧（続き）

試験の種類	試験系	投与方法	投与量 (mg/kg)	被験物質
分布				
単回投与後の組織中放射能濃度	ラット	経皮（貼付）	1	^{14}C 標識 SFPP
	有色ラット	皮下	1	^{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）	4.8	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）	6.2	SFPP
蛋白結合 ・血漿蛋白結合率	ラット、イヌ、ヒト	*in vitro*	10 [b)]	^{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*	1 [b)]	^{14}C 標識 SFP
血球移行性	ラット、イヌ、ヒト	*in vitro*	0.1、1、10 [b)]	^{14}C 標識 SFP
胎盤胎児移行性	妊娠ラット	皮下	1	^{14}C 標識 SFP
代謝				
in vivo 代謝：定性・定量（血漿、皮膚、尿、糞及び胆汁中代謝物）	ラット	経皮（貼付）	1	^{14}C 標識 SFPP
in vivo 代謝：定性・定量（血漿、尿及び糞中代謝物）	イヌ	経皮（貼付）	1	^{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）	10	SFPP
	マウス	経口	10、30	SFP
エスフル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*	0.5、1、2、3、5、10、20、30、50、100 [c)]	SFP
排泄				
単回投与後の排泄	ラット（正常皮膚）	経皮（貼付）	0.3、1、3	^{14}C 標識 SFPP
		静脈内	1	^{14}C 標識 SFP
	ラット（損傷皮膚）	経皮（貼付）	1	^{14}C 標識 SFPP
	イヌ	経皮（貼付）	1	^{14}C 標識 SFPP
		静脈内	1	^{14}C 標識 SFP
単回投与後の胆汁排泄	ラット	経皮（貼付）	1	^{14}C 標識 SFPP
乳汁移行性	授乳ラット	皮下	1	^{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*	0.8、4、20、100、500 [c)]	SFP

a）製剤中の含量（mg）、b）最終濃度（μg/mL）、c）最終濃度（μmol/L）

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）（以下､生物学的同等性試験ガイドライン）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。

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。

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〕。

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[1]。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。

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。

薬物動態学的薬物相互作用

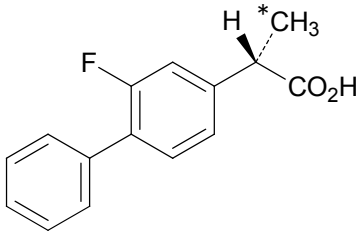
ヒト肝ミクロソームを用いて、エスフルルビプロフェンのヒト CYP 分子種（CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4）に対する阻害能を検討した。その結果、CYP2C9 に対する阻害が最も強く、IC_{50} 値は 90.7 μmol/L であった。健康成人男性に SFPP（80 mg）を反復貼付〔2.7.2.2.2.5 項〕したときの C_{max}（2710 ng/mL、11.1 μmol/L）及び *in vitro* 血漿蛋白結合率（99.95%）から算出したエスフルルビプロフェンの最高血漿中遊離型濃度（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。

2.6.4.2 分析法

2.6.4.2.1 被験物質

(1) 標識化合物

試験で使用した ^{14}C 標識エスフルルビプロフェンの構造式を図 2.6.4-1 に、比放射能及び放射化学的純度を表 2.6.4-2 に示す。^{14}C 標識 SFPP は[redacted]株式会社（現：[redacted]株式会社）にて調製した。



(14C 標識位置：*)

図 2.6.4-1 14C 標識エスフルルビプロフェンの構造式

表 2.6.4-2 14C 標識エスフルルビプロフェンの比放射能と放射化学的純度

ロット番号	比放射能	放射化学的純度
[redacted]	1.69 MBq/mg	≧ 97.1%
[redacted]	7.86 MBq/mg	≧ 98.8%
[redacted]	8.48 MBq/mg	≧ 99.7%

2.6.4.2.2 分析法

(1) 標識化合物

ラット及びイヌに 14C 標識エスフルルビプロフェンを投与後の組織、血液、血漿、尿、糞及び胆汁中の総放射能の測定には、液体シンチレーションカウンターを使用した。一部の試料は溶解法により測定試料を調製した後、液体シンチレーションカウンターにより測定した。検出下限はバックグラウンド値の 2 倍とした。血漿、尿、糞、胆汁及び皮膚中の代謝物は、HPLC-放射能検出法により測定した。

(2) 非標識化合物

資料番号 4.2.2.1-01、4.2.2.1-02、4.2.2.1-03、4.2.2.1-04、4.2.2.1-05、4.2.2.1-06、4.2.2.1-07

ラット、マウス及びイヌ血漿中エスフルルビプロフェン濃度、ラット及びマウス血漿中 R-(-)-フルルビプロフェン濃度並びにラット筋肉中エスフルルビプロフェン濃度は、バリデートされた HPLC-蛍光検出法により定量した。エスフルルビプロフェンの定量下限は、ラット血漿で 0.01 又は 0.025 μg/mL、ヘアレスラット血漿では 0.02 又は 0.025 μg/mL、マウス血漿で 0.5 μg/mL、イヌ血漿で 0.01 μg/mL、ラット筋肉で 0.025 μg/g であった。

ヘアレスラットにおける皮膚透過試験液中のエスフルルビプロフェン濃度は、バリデートされた HPLC-UV 検出法により定量し、その定量下限は 0.1 μg/mL であった。

ラット及びイヌの血漿と排泄物中代謝物並びにラット皮膚中代謝物は、化学合成した代謝物標品と HPLC 保持時間を比較することにより確認した。イヌ尿中代謝物（M4）の構造決定は、LC-MS/MS 法により行った。

2.6.4.3 吸収

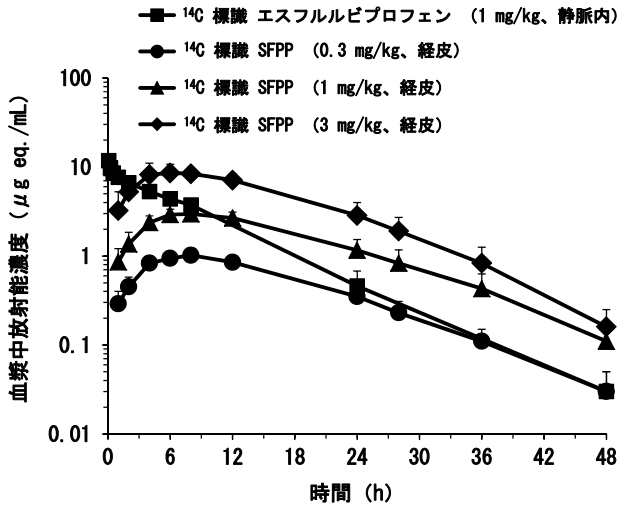
2.6.4.3.1 単回投与後の血漿中放射能濃度

(1) ラット

資料番号 4.2.2.2-01

雄性 SD ラットの背部に ^{14}C 標識 SFPP（0.3、1 及び 3 mg/kg）を単回経皮投与（24 時間貼付）及び ^{14}C 標識エスフルルビプロフェン（40%PEG400 水溶液）1 mg/kg を単回静脈内投与したときの血漿中放射能濃度推移を検討した。3 投与量を経皮投与したときの血漿中放射能濃度は、投与後 7.5～9.5 時間で C_{max} を示し、その後 6.7～7.6 時間の $t_{1/2}$ で消失した（図 2.6.4-2、表 2.6.4-3）。また、C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ はほぼ投与量に比例して上昇した。静脈内投与したときの血漿中放射能濃度は、5.9 時間の $t_{1/2}$ で消失した。

ラットの背部に ^{14}C 標識 SFPP（0.3、1 及び 3 mg/kg）を経皮投与（24 時間貼付）したときの経皮吸収率を、24 時間貼付後に剥離した製剤中の放射能残存率より算出した。3 投与量の経皮吸収率はそれぞれ 69.8、83.1 及び 85.6%であった。



平均値＋標準偏差（n＝4）

図 2.6.4-2 ラットに ^{14}C 標識 SFPP を単回経皮投与及び ^{14}C 標識エスフルルビプロフェンを単回静脈内投与したときの血漿中放射能濃度推移

表 2.6.4-3　ラットに ^{14}C 標識 SFPP を単回経皮投与及び ^{14}C 標識エスフルルビプロフェンを単回静脈内投与したときの血漿中放射能の薬物動態パラメーター

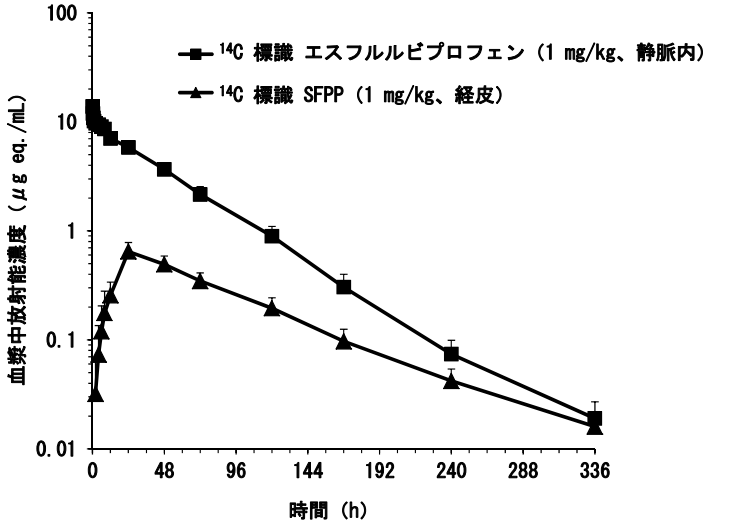
薬物動態パラメーター	経皮投与			静脈内投与
	^{14}C 標識 SFPP			^{14}C 標識エスフルルビプロフェン
	0.3 mg/kg	1 mg/kg	3 mg/kg	1 mg/kg
C_{max}（μg eq./mL）	1.09 ± 0.11	3.05 ± 0.32	9.28 ± 1.78	11.79 ± 0.79[a)]
t_{max}（h）	9.0 ± 2.0	9.5 ± 3.0	7.5 ± 3.4	N.A.
$AUC_{0-\infty}$（μg eq.·h/mL）	20.16 ± 1.95	64.42 ± 6.57	172.22 ± 18.08	85.82 ± 11.52
$t_{1/2}$（h）	7.3 ± 1.7	7.6 ± 0.9	6.7 ± 0.7	5.9 ± 0.8

平均値±標準偏差（n＝4）
a）C_{5min} 値
N.A.：該当せず

(2)　イヌ

資料番号 4.2.2.2-02

雄性ビーグル犬の背部に ^{14}C 標識 SFPP（1 mg/kg）を単回経皮投与（24 時間貼付）及び ^{14}C 標識エスフルルビプロフェン（40%PEG400 水溶液）1 mg/kg を単回静脈内投与したときの血漿中放射能濃度推移を検討した。経皮投与したときの血漿中放射能濃度は、投与後 24 時間に C_{max} を示し、その後 57.8 時間の $t_{1/2}$ で消失した（図 2.6.4-3、表 2.6.4-4）。静脈内投与したときの血漿中放射能濃度は、37.1 時間の $t_{1/2}$ で消失した。24 時間貼付後に剥離した製剤中放射能の残存率より算出した経皮吸収率は、14.1%であった。



平均値＋標準偏差（n＝3）

図 2.6.4-3　イヌに ^{14}C 標識 SFPP を単回経皮投与及び ^{14}C 標識エスフルルビプロフェンを単回静脈内投与したときの血漿中放射能濃度推移

表 2.6.4-4　イヌに ^{14}C 標識 SFPP を単回経皮投与及び ^{14}C 標識エスフルルビプロフェンを単回静脈内投与したときの血漿中放射能の薬物動態パラメーター

薬物動態パラメーター	経皮投与	静脈内投与
	^{14}C 標識 SFPP	^{14}C 標識エスフルルビプロフェン
	1 mg/kg	1 mg/kg
C_{max}（μg eq./mL）	0.65 ± 0.14	13.88 ± 0.79 a)
t_{max}（h）	24.0 ± 0.0	N.A.
$AUC_{0-\infty}$（μg eq.·h/mL）	59.69 ± 12.11	490.26 ± 60.92
$t_{1/2}$（h）	57.8 ± 2.7	37.1 ± 2.2

平均値±標準偏差（n＝3）
a）C_{5min} 値
N.A.：該当せず

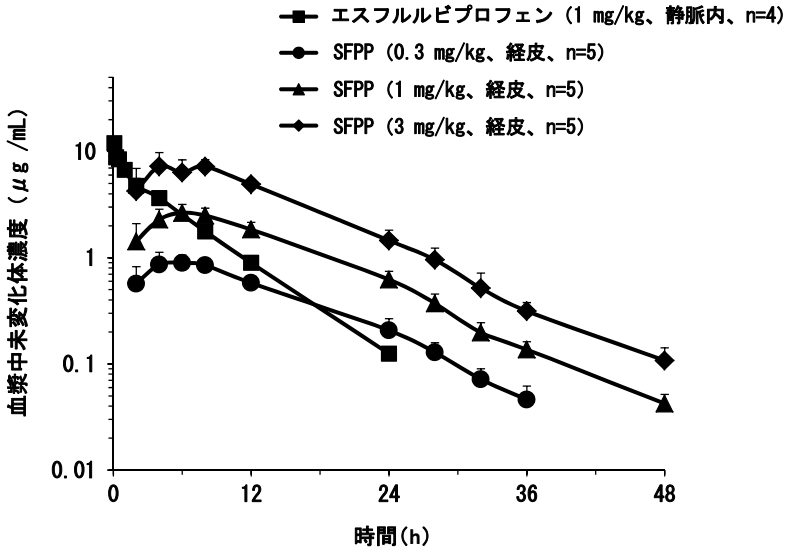
2.6.4.3.2　単回投与後の血漿中未変化体濃度

(1)　ラット

1）　貼付面積の影響

資料番号 4.2.2.2-03

雄性 WBN/ILA-Ht ラット（ヘアレスラット）の背部に SFPP（0.3、1 及び 3 mg/kg）を単回経皮投与（薬物含量を一定にして貼付面積を変えることにより投与量を調整、24 時間貼付）及びエスフルルビプロフェン（40%PEG400 水溶液）1 mg/kg を単回静脈内投与したときの血漿中未変化体濃度推移を検討した。経皮投与したときの血漿中未変化体濃度は、投与後 4.8～6.4 時間に C_{max} を示し、その後 5.4～6.6 時間の $t_{1/2}$ で消失した。C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は、貼付面積にほぼ比例して上昇した。また、静脈内投与したときの血漿中未変化体濃度は、4.1 時間の $t_{1/2}$ で消失した。投与量 1 mg/kg における $AUC_{0-\infty}$から算出した BA は 95.9%であり、SFPP を経皮投与時のエスフルルビプロフェンの経皮吸収は良好であることが示された（図 2.6.4-4、表 2.6.4-5）。



平均値＋標準偏差

図 2.6.4-4　ヘアレスラットに SFPP を単回経皮投与及びエスフルルビプロフェンを単回静脈内投与したときの血漿中未変化体濃度推移

表 2.6.4-5　ヘアレスラットに SFPP を単回経皮投与及びエスフルルビプロフェンを単回静脈内投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメーター

薬物動態パラメーター	経皮投与			静脈内投与
	SFPP			エスフルルビプロフェン
	0.3 mg/kg	1 mg/kg	3 mg/kg	1 mg/kg
C_{max}（μg/mL）	0.95 ± 0.17	2.72 ± 0.50	8.24 ± 1.61	12.02 ± 0.24[a)]
t_{max}（h）	5.6 ± 1.7	6.4 ± 1.7	4.8 ± 1.8	N.A.
$AUC_{0-\infty}$（μg·h/mL）	14.75 ± 0.97	43.97 ± 6.72	118.45 ± 13.37	45.83 ± 2.11
$t_{1/2}$（h）	5.4 ± 0.7	6.6 ± 0.2	6.6 ± 0.4	4.1 ± 0.2
Vd_{ss}（mL/kg）	N.A.	N.A.	N.A.	118 ± 5
CL_{total}（mL/h/kg）	N.A.	N.A.	N.A.	22 ± 1
BA（%）	－	95.9 ± 14.7	－	N.A.

平均値±標準偏差（経皮投与は n＝5、静脈内投与は n＝4）
a）C_{5min} 値
N.A.：該当せず
－　：算出せず

2）　薬物含量の影響

資料番号 4.2.2.2-05

雄性 WBN/ILA-Ht ラット（ヘアレスラット）の背部に SFPP（1、2.5、5 及び 10 mg/kg）をそれぞれ単回経皮投与（貼付面積を一定にして薬物含量を変えることにより投与量を調整、24 時間貼付）したときの血漿中未変化体濃度推移を検討した。C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は薬物含量にほぼ比例して上昇した（表 2.6.4-6）。

表 2.6.4-6　ヘアレスラットに SFPP を単回経皮投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメーター

薬物動態パラメーター	経皮投与			
	1 mg/kg	2.5 mg/kg	5 mg/kg	10 mg/kg
C_{max}（μg/mL）	2.68 ± 0.31	5.96 ± 1.16	12.98 ± 2.23	25.65 ± 5.56
t_{max}（h）	6.0 ± 1.6	7.0 ± 1.2	7.2 ± 1.1	5.6 ± 1.7
$AUC_{0-\infty}$（μg·h/mL）	44.08 ± 2.89	99.00 ± 9.53	198.94 ± 16.83	382.03 ± 21.76
$t_{1/2}$（h）	6.2 ± 0.2	5.3 ± 0.5	5.7 ± 0.3	5.2 ± 0.4

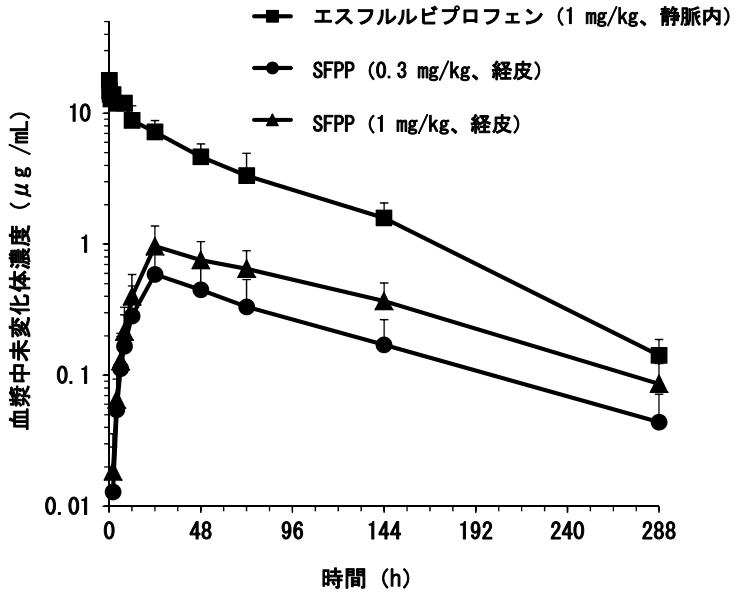
平均値±標準偏差（1 及び 2.5 mg/kg は n＝4、5 及び 10 mg/kg は n＝5）

(2)　イヌ

1）　貼付面積の影響

資料番号 4.2.2.2-04

雄性ビーグル犬の背部に SFPP（0.3 及び 1 mg/kg）を単回経皮投与（薬物含量を一定にして貼付面積を変えることにより投与量を調整、24 時間貼付）及びエスフルルビプロフェン（40%PEG400 水溶液）1 mg/kg を単回静脈内投与したときの血漿中未変化体濃度推移を検討した。経皮投与後の血漿中未変化体濃度は、投与後 24 時間で C_{max} を示し、その後それぞれ 72.5 及び 78.2 時間の $t_{1/2}$ で消失した（図 2.6.4-5、表 2.6.4-7）。C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は、貼付面積の増加に従い上昇した。静脈内投与したときの血漿中未変化体濃度は、48.1 時間の $t_{1/2}$ で消失した。投与量 1 mg/kg における $AUC_{0-\infty}$から算出した BA は 16.1%であった。エスフルルビプロフェンの経皮吸収は貼付開始から剥離までの 24 時間において持続的であった。



平均値＋標準偏差（n＝4）

図 2.6.4-5　イヌに SFPP を単回経皮投与及びエスフルルビプロフェンを単回静脈内投与したときの血漿中未変化体濃度推移

表 2.6.4-7　イヌに SFPP を単回経皮投与及びエスフルルビプロフェンを単回静脈内投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメーター

薬物動態パラメーター	経皮投与		静脈内投与
	SFPP		エスフルルビプロフェン
	0.3 mg/kg	1 mg/kg	1 mg/kg
C_{max}（μg/mL）	0.59 ± 0.34	0.97 ± 0.41	17.78 ± 1.94[a)]
t_{max}（h）	24	24	N.A.
$AUC_{0-\infty}$（μg·h/mL）	66.67 ± 39.49	126.88 ± 46.48	787.73 ± 196.16
$t_{1/2}$（h）	72.5 ± 6.0	78.2 ± 15.0	48.1 ± 3.1
Vd_{ss}（mL/kg）	N.A.	N.A.	87 ± 19
CL_{total}（mL/h/kg）	N.A.	N.A.	1.4 ± 0.4
BA（%）	－	16.1 ± 5.9	N.A.

平均値±標準偏差（n＝4）
a）C_{5min} 値
N.A.：該当せず
－：算出せず

2.6.4.3.3 反復投与後の血漿中未変化体濃度

(1) ラット

資料番号 4.2.3.2-04、4.2.3.2-05、4.2.3.2-06

雌雄 SD ラットを用いた 13 週間及び 6 箇月間反復経皮投与毒性試験において TK 測定を行い、血漿中未変化体濃度から薬物動態パラメーターを算出した（表 2.6.4-8）。また、反復投与時の血漿中トラフ濃度を表 2.6.4-9 に示す。

SFPP（0.03、0.1 及び 0.3 mg/kg）を 13 週間反復投与した結果、血漿中未変化体濃度は投与量の増加に伴って上昇した。反復投与による血漿中未変化体濃度の上昇が認められたが、投与 4 週までに定常状態に達したと考えられた。投与 13 週の血漿中濃度は、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ ともに雄に比べて雌で高値を示した。

SFPP（1、3 及び 10 mg/kg）を 13 週間反復投与した結果、反復投与による血漿中未変化体濃度の上昇が認められたが、投与 4 週までに定常状態に達したと考えられた。血漿中未変化体濃度は投与量の増加に伴って上昇した。また、血漿中未変化体濃度に性差はないと考えられた。

SFPP（0.1、0.3 及び 1 mg/kg）を 6 箇月間反復投与した結果、血漿中未変化体濃度は投与量の増加に伴って上昇した。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ ともに雄に比べて雌で高く、雌雄ともに初回投与日に比べて最終投与日で高値を示した。

表 2.6.4-8 ラットに SFPP を反復経皮投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメーター

投与期間	投与量 (mg/kg)	採血時期	C_{max} (μg/mL)		$AUC_{0\text{-}24h}$ (μg·h/mL)	
			雄	雌	雄	雌
13 週間	0.03	初回投与日	0.0038 ± 0.0076	0.0213 ± 0.0164	0.0503 ± 0.1007	0.3691 ± 0.2801
		最終投与日	0.0440 ± 0.0063	0.1136 ± 0.0187	0.8754 ± 0.1751	2.0628 ± 0.4884
	0.1	初回投与日	0.0448 ± 0.0359	0.0481 ± 0.0134	0.7121 ± 0.6136	0.8280 ± 0.2288
		最終投与日	0.1863 ± 0.0409	0.3585 ± 0.0954	3.2814 ± 0.4415	4.6667 ± 1.5827
	0.3	初回投与日	0.2101 ± 0.0858	0.1360 ± 0.0951	3.5245 ± 1.3700	2.3141 ± 1.6497
		最終投与日	0.4421 ± 0.1511	0.8437 ± 0.4059	8.6508 ± 2.8938	14.6924 ± 7.5231
13 週間	1	初回投与日	0.129 ± 0.113	0.243 ± 0.176	1.881 ± 1.646	3.757 ± 2.672
		最終投与日	1.689 ± 0.367	1.591 ± 0.627	28.539 ± 5.283	28.772 ± 11.808
	3	初回投与日	0.445 ± 0.115	2.879 ± 2.025	7.061 ± 2.367	41.061 ± 27.535
		最終投与日	4.615 ± 1.517	6.623 ± 2.913	72.143 ± 21.383	106.796 ± 46.894
	10	初回投与日	2.605 ± 2.303	1.887 ± 0.940	36.837 ± 26.300	33.147 ± 18.084
		最終投与日	13.630 ± 3.425[a)]	8.997 ± 2.325	224.252 ± 31.656[a)]	168.649 ± 46.279
6 箇月間	0.1	初回投与日	0.0139 ± 0.0179	0.0713 ± 0.0521	0.1821 ± 0.2767	0.8782 ± 0.7096
		最終投与日	0.0901 ± 0.0594	0.1449 ± 0.0479	1.7978 ± 1.2189	2.8259 ± 1.1106
	0.3	初回投与日	0.0739 ± 0.0679	0.2086 ± 0.1682	0.5762 ± 0.4862	3.6630 ± 3.1540
		最終投与日	0.3135 ± 0.0835	0.5858 ± 0.2499	6.2918 ± 1.6042	11.7158 ± 5.0076
	1	初回投与日	0.0876 ± 0.0664	0.2167 ± 0.1511	1.4067 ± 1.0992	3.4677 ± 2.8592
		最終投与日	0.4505 ± 0.1630	1.7225 ± 0.4122	8.6299 ± 2.9207	33.7886 ± 7.9283

平均値±標準偏差（n=4、a）のみ n=3）

表 2.6.4-9　ラットに SFPP を反復経皮投与したときの血漿中未変化体のトラフ濃度

投与期間	投与量（mg/kg）	性	血漿中濃度（μg/mL）				
			1 日 b)	4 週 c)	8 週 c)	13 週 c)	26 週 c)
13 週間	0.03	雄	0.0027 ± 0.0055	0.0267 ± 0.0049	0.0283 ± 0.0206	0.0298 ± 0.0126	N.A.
		雌	0.0143 ± 0.0106	0.0240 ± 0.0121	0.0122 ± 0.0243	0.0579 ± 0.0257	N.A.
	0.1	雄	0.0154 ± 0.0147	0.0546 ± 0.0245	0.0812 ± 0.0326	0.0763 ± 0.0113	N.A.
		雌	0.0240 ± 0.0098	0.0691 ± 0.0095	0.0437 ± 0.0276	0.1243 ± 0.1308	N.A.
	0.3	雄	0.1166 ± 0.0368	0.1782 ± 0.1169	0.1706 ± 0.0646	0.2105 ± 0.0454	N.A.
		雌	0.0636 ± 0.0445	0.2476 ± 0.1191	0.2472 ± 0.1022	0.3414 ± 0.1597	N.A.
13 週間	1	雄	0.052 ± 0.050	0.700 ± 0.177	0.534 ± 0.185	0.480 ± 0.243	N.A.
		雌	0.057 ± 0.045	0.584 ± 0.504	0.606 ± 0.398	0.650 ± 0.063	N.A.
	3	雄	0.305 ± 0.237	1.383 ± 0.438	1.455 ± 1.499	1.276 ± 0.849	N.A.
		雌	0.633 ± 0.336	2.013 ± 0.764	1.745 ± 0.935	1.803 ± 1.076	N.A.
	10	雄	0.885 ± 0.266	4.432 ± 3.221	6.428 ± 1.788[a)]	4.624 ± 1.822[a)]	N.A.
		雌	1.185 ± 0.339	4.245 ± 1.232	4.375 ± 1.179	4.283 ± 0.809	N.A.
6 箇月間	0.1	雄	0.0080 ± 0.0094	N.A.	N.A.	0.0684 ± 0.0264	0.0735 ± 0.0357
		雌	0.0301 ± 0.0292	N.A.	N.A.	0.1509 ± 0.0666	0.0642 ± 0.0293
	0.3	雄	0.0685 ± 0.0739	N.A.	N.A.	0.2770 ± 0.0188	0.2360 ± 0.0759
		雌	0.1248 ± 0.1090	N.A.	N.A.	0.2410 ± 0.1101	0.3300 ± 0.1751
	1	雄	0.0488 ± 0.0352	N.A.	N.A.	0.5255 ± 0.3029	0.3405 ± 0.0931
		雌	0.1127 ± 0.0757	N.A.	N.A.	0.8035 ± 0.2863	0.9453 ± 0.3775

平均値±標準偏差（n=4、a）のみ n=3）
b）投与後 24 時間、c）投与前
N.A.：該当せず

(2)　イヌ

資料番号 4.2.3.2-08、4.2.3.2-09

雌雄ビーグル犬を用いた 13 週間及び 12 箇月間反復経皮投与毒性試験において TK 測定を行い、血漿中未変化体濃度から薬物動態パラメーターを算出した（表 2.6.4-10）。また、反復投与時の血漿中トラフ濃度を表 2.6.4-11 に示す。

SFPP（0.1、0.3 及び 1 mg/kg）を 13 週間反復投与した結果、血漿中未変化体濃度は投与量の増加に伴って上昇したが、いずれの群においても投与 4 週までにほぼ定常状態に達したと考えられた。また、血漿中未変化体濃度に性差は認められなかった。

SFPP（0.03、0.1 及び 0.3 mg/kg）を 12 箇月間反復投与した結果、血漿中未変化体濃度は、初回投与日の雄を除き、投与量の増加に伴って上昇した。各群とも反復投与時は初回投与日に比べて高値を示した。また、血漿中未変化体濃度に性差は認められなかった。

表 2.6.4-10　イヌに SFPP を反復経皮投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメーター

投与期間	投与量 (mg/kg)	採血時期	C_{max} (μg/mL)		$AUC_{0\text{-}24\,h}$ (μg·h/mL)	
			雄	雌	雄	雌
13 週間	0.1	初回投与日	N.D.	N.D.	N.C.	N.C.
		最終投与日	0.047 ± 0.020	0.087 ± 0.075	0.909 ± 0.288	1.806 ± 1.775
	0.3	初回投与日	0.099 ± 0.129	0.010 ± 0.006	1.048 ± 1.385	0.079 ± 0.075
		最終投与日	0.798 ± 0.750	0.453 ± 0.325	16.352 ± 15.918	9.278 ± 7.192
	1	初回投与日	0.601 ± 0.546	0.653 ± 1.050	6.038 ± 5.964	7.550 ± 12.809
		最終投与日	1.223 ± 0.313	2.058 ± 1.726	24.525 ± 6.172	40.298 ± 34.426
12 箇月間	0.03	初回投与日	0.0628 ± 0.0123	0.0196 ± 0.0064	0.4429 ± 0.0871	0.1583 ± 0.0730
		最終投与日	0.1558 ± 0.1138	0.1505 ± 0.0563	3.3513 ± 2.5319	3.2259 ± 1.4348
	0.1	初回投与日	0.0636 ± 0.0237	0.0692 ± 0.0249	0.5114 ± 0.1133	0.6188 ± 0.2372
		最終投与日	0.4575 ± 0.1267	0.3513 ± 0.1517	8.9321 ± 2.8685	7.4918 ± 3.5712
	0.3	初回投与日	0.0809 ± 0.0563	0.1370 ± 0.0533	0.7675 ± 0.5811	1.2650 ± 0.4458
		最終投与日	0.8160 ± 0.5373	0.8295 ± 0.2574	16.0530 ± 10.1477	16.4089 ± 5.6908

平均値±標準偏差（13 週間試験は n＝5（0.1 mg/kg は n＝3）、12 箇月間試験は n＝4）
N.D.：定量下限未満（＜0.01 μg/mL）
N.C.：算出不能

表 2.6.4-11　イヌに SFPP を反復経皮投与したときの血漿中未変化体のトラフ濃度

投与期間	投与量 (mg/kg)	性	血漿中濃度（μg/mL）[a]						
			1 日	4 週	8 週	13 週	26 週	39 週	52 週
13 週間	0.1	雄	N.D.	0.044 ± 0.053	0.127 ± 0.164	0.037 ± 0.009	N.A.	N.A.	N.A.
		雌	N.D.	0.201 ± 0.058	0.240 ± 0.219	0.077 ± 0.066	N.A.	N.A.	N.A.
	0.3	雄	0.099 ± 0.129	0.949 ± 0.319	0.503 ± 0.306	0.708 ± 0.748	N.A.	N.A.	N.A.
		雌	0.007 ± 0.007	0.854 ± 0.971	0.523 ± 0.362	0.402 ± 0.323	N.A.	N.A.	N.A.
	1	雄	0.601 ± 0.546	2.703 ± 1.682	1.728 ± 0.994	0.966 ± 0.161	N.A.	N.A.	N.A.
		雌	0.653 ± 1.050	2.728 ± 2.518	1.535 ± 0.875	1.615 ± 1.434	N.A.	N.A.	N.A.
12 箇月間	0.03	雄	0.0389 ± 0.0382	N.A.	N.A.	0.0567 ± 0.0251	0.0818 ± 0.0615	0.1369 ± 0.0989	0.1463 ± 0.1030
		雌	0.0190 ± 0.0064	N.A.	N.A.	0.0323 ± 0.0096	0.0605 ± 0.0138	0.1472 ± 0.1029	0.1505 ± 0.0563
	0.1	雄	0.0382 ± 0.0333	N.A.	N.A.	0.1313 ± 0.0994	0.3025 ± 0.1882	0.3265 ± 0.2304	0.4105 ± 0.0989
		雌	0.0604 ± 0.0315	N.A.	N.A.	0.1593 ± 0.1852	0.2768 ± 0.1786	0.3295 ± 0.1228	0.3463 ± 0.1461
	0.3	雄	0.0807 ± 0.0566	N.A.	N.A.	0.2954 ± 0.3674	0.4063 ± 0.4125	0.6463 ± 0.4565	0.8160 ± 0.5373
		雌	0.1370 ± 0.0533	N.A.	N.A.	0.1073 ± 0.0959	0.4115 ± 0.3669	0.5573 ± 0.3073	0.8295 ± 0.2574

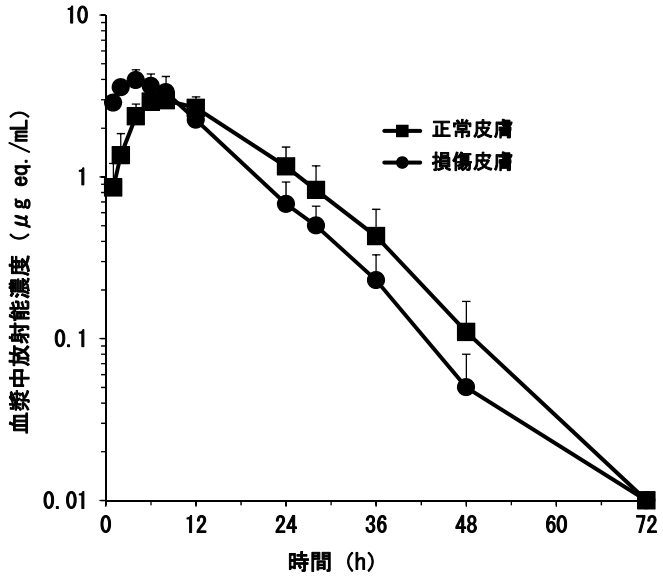
平均値±標準偏差（13 週間試験は n＝5（0.1 mg/kg は n＝3）、12 箇月間試験は n＝4）
a）投与後 24 時間
N.D.：定量下限未満（＜0.01 μg/mL）
N.A.：該当せず

2.6.4.3.4 その他の吸収試験

(1) 正常皮膚と損傷皮膚との比較

資料番号 4.2.2.2-01

雄性 SD ラット背部の正常皮膚及び角質層を剥離した損傷皮膚に ^{14}C 標識 SFPP（1 mg/kg）を単回経皮投与（24 時間貼付）したときの血漿中放射能濃度推移を検討した。損傷皮膚に投与したときは正常皮膚に投与したときに比べて、t_{max} が早くなり C_{max} が上昇した（図 2.6.4-6、表 2.6.4-12）。しかし、両投与条件下における $t_{1/2}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ に差は認められず、24 時間貼付後に剥離した製剤中放射能の残存率より算出した経皮吸収率も、正常皮膚に投与したときは 83.1%、損傷皮膚に投与したときは 85.6%と両条件下で同程度であった。



平均値＋標準偏差（n＝4）

図 2.6.4-6 ラット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の血漿中放射能濃度推移

表 2.6.4-12 ラット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の血漿中放射能の薬物動態パラメーター

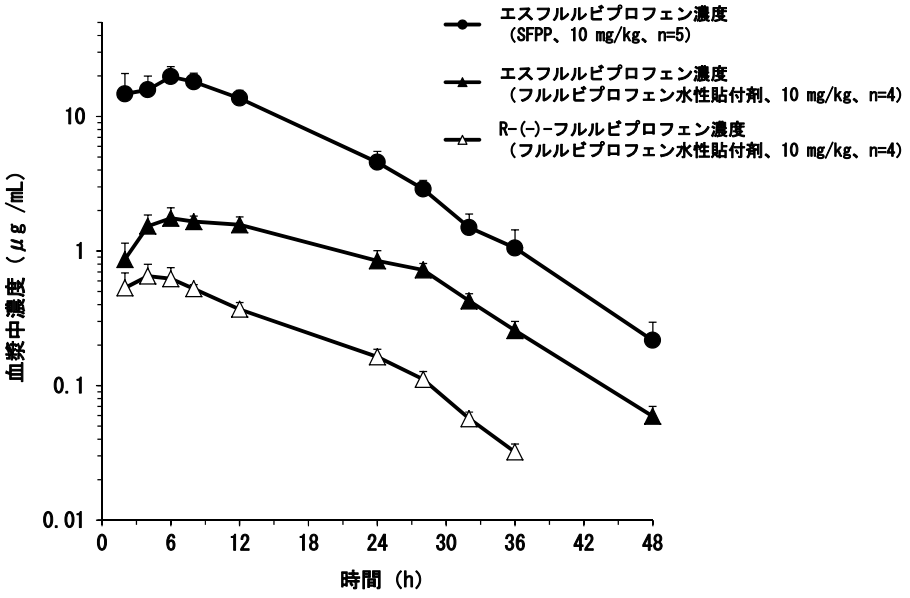
薬物動態パラメーター	正常皮膚	損傷皮膚
	1 mg/kg	1 mg/kg
C_{max}（μg eq./mL）	3.05 ± 0.32	3.98 ± 0.61*
t_{max}（h）	9.5 ± 3.0	3.5 ± 1.0*
$AUC_{0-\infty}$（μg eq.·h/mL）	64.42 ± 6.57	63.12 ± 15.08
$t_{1/2}$（h）	7.6 ± 0.9	6.8 ± 0.9

平均値±標準偏差（n＝4）
* ：p＜0.05 損傷皮膚 vs 正常皮膚（Student-t 検定）

(2) SFPP とフルルビプロフェン水性貼付剤との経皮吸収性の比較

資料番号 4.2.2.2-06

雄性 WBN/ILA-Ht ラット（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（24 時間貼付）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。SFPP 投与時におけるエスフルルビプロフェンの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は、フルルビプロフェン水性貼付剤投与時のそれぞれ 11 及び 8 倍であった（図 2.6.4-7、表 2.6.4-13）。フルルビプロフェン水性貼付剤の投与量はエスフルルビプロフェン換算で 5 mg/kg である。投与量で補正すると、SFPP 投与時の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は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。



平均値＋標準偏差

図 2.6.4-7 ヘアレスラットに SFPP 及びフルルビプロフェン水性貼付剤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及び R-(-)-フルルビプロフェン濃度推移

表 2.6.4-13　ヘアレスラットに SFPP 又はフルルビプロフェン水性貼付剤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及び R-(-)-フルルビプロフェンの薬物動態パラメーター

薬物動態パラメーター	SFPP		フルルビプロフェン水性貼付剤	
	10 mg/kg		10 mg/kg	
	SFP	RFP	SFP	RFP
C_{max}（μg/mL）	19.8 ± 3.7	N.D.	1.8 ± 0.3	0.7 ± 0.1
t_{max}（h）	6.4 ± 0.9	N.C.	8.0 ± 2.8	4.5 ± 1.0
$AUC_{0-\infty}$（μg·h/mL）	329.5 ± 37.5	N.C.	40.0 ± 5.5	10.4 ± 1.4
$t_{1/2}$（h）	5.4 ± 0.4	N.C.	5.6 ± 0.2	4.5 ± 0.4

平均値±標準偏差（SFPP は n＝5、フルルビプロフェン水性貼付剤は n＝4）
N.D.：定量下限未満（＜0.025 μg/mL）
N.C.：算出不能

(3)　ヘアレスラット皮膚を用いた *in vitro* 透過試験（生物学的同等性）

資料番号 4.2.2.2-07

第Ⅱ相臨床試験で使用した製剤 SFPP-3 と第Ⅲ相臨床試験で使用した製剤 SFPP-4 の生物学的同等性を、生物学的同等性試験ガイドラインに従い動物の皮膚を用いた *in vitro* 透過試験により検討した。

縦型拡散セルを用いて、雄性ヘアレスラット腹部摘出皮膚に SFPP-3 及び SFPP-4 を適用後のエスフルルビプロフェンの透過率の経時推移を比較した。SFPP-3 の透過速度は試験開始 4 時間以降で定常状態であると判断した（図 2.6.4-8）。そこで、定常状態である [redacted] 時間及びその透過率の半分程度透過した [redacted] 時間の 2 時点において、SFPP-3 に対する SFPP-4 の平均透過率の比を比較した。その結果、SFPP-3 の平均透過率に対する SFPP-4 の平均透過率の比は、生物学的同等性試験ガイドラインで示されている透過挙動の同等性基準（0.7～1.3）の範囲内であった（表 2.6.4-14）。また、[redacted] 及び [redacted] 時間の透過率のばらつきについては、SFPP-4 の標準偏差はいずれの時点においても SFPP-3 の標準偏差と同程度かそれより小さいと判断した。

以上の結果から、SFPP-4 は動物の皮膚を用いた *in vitro* 透過試験における同等性の基準を満たし、透過挙動において SFPP-3 と同等であることが示された。



平均値±標準偏差（n＝6）
試験液：リン酸緩衝生理食塩液（pH 7.2）、液温度：32±0.5℃

図 2.6.4-8　SFPP-3 と SFPP-4 をヘアレスラット腹部摘出皮膚に適用後の エスフルルビプロフェンの透過率（40 mg の例）

表 2.6.4-14　SFPP-3 に対する SFPP-4 の平均透過率の比及び透過率のばらつき（40 mg の例）

製剤	[redacted]時間		[redacted]時間	
	透過率（%）	平均透過率の比	透過率（%）	平均透過率の比
SFPP-3（40 mg）	[redacted]	1.12	[redacted]	1.08
SFPP-4（40 mg）	[redacted]		[redacted]	

平均値±標準偏差（n＝6）

2.6.4.4　分布

2.6.4.4.1　組織中放射能濃度

(1)　SD ラット

資料番号 4.2.2.2-01

雄性 SD ラットの背部に ^{14}C 標識 SFPP（1 mg/kg）を単回経皮投与（24 時間貼付）したときの組織中放射能濃度を測定した。放射能濃度はほとんどの組織で投与後 8 時間に最高濃度を示した。また、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、盲腸及び結腸では投与後 24 時間にそれぞれ最高濃度を示した。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の放射能濃度が非投与部位のそれらに比べて高いことから、投与部位から吸収された ^{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（表 2.6.4-15）。

表 2.6.4-15 ラットに ^{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

組織	放射能濃度 （μg eq./g or mL）				
	2 時間	8 時間	24 時間	48 時間	72 時間
血漿	1.09 ± 0.86	2.12 ± 0.81	0.98 ± 0.39	0.10 ± 0.02	0.01 ± 0.00
血液	0.61 ± 0.48	1.16 ± 0.43	0.54 ± 0.23	0.05 ± 0.01	0.01 ± 0.00
大脳	0.02 ± 0.01	0.03 ± 0.01	0.02 ± 0.01	0.00 ± 0.00 a)	N.D.
小脳	0.02 ± 0.01	0.04 ± 0.01	0.02 ± 0.01	0.00 ± 0.00 a)	N.D.
下垂体	0.14 ± 0.10	0.31 ± 0.06	0.13 ± 0.04	N.D.	N.D.
眼球	0.03 ± 0.02	0.08 ± 0.04	0.05 ± 0.02	0.01 ± 0.01	0.00 ± 0.00 a)
ハーダー腺	0.08 ± 0.06	0.19 ± 0.08	0.09 ± 0.04	0.01 ± 0.01	0.00 ± 0.00 a)
甲状腺	0.24 ± 0.08	0.42 ± 0.16	0.28 ± 0.07	0.07 ± 0.03	N.D.
気管	0.16 ± 0.09	0.31 ± 0.11	0.19 ± 0.09	0.03 ± 0.01	N.D.
顎下腺	0.12 ± 0.09	0.23 ± 0.08	0.12 ± 0.05	0.01 ± 0.00	0.00 ± 0.00 a)
胸腺	0.06 ± 0.05	0.12 ± 0.05	0.06 ± 0.02	0.01 ± 0.00	0.00 ± 0.00 a)
心臓	0.13 ± 0.10	0.29 ± 0.12	0.13 ± 0.05	0.02 ± 0.01	0.00 ± 0.00 a)
肺	0.21 ± 0.16	0.41 ± 0.14	0.20 ± 0.08	0.03 ± 0.01	0.01 ± 0.01
肝臓	0.16 ± 0.12	0.42 ± 0.16	0.22 ± 0.08	0.05 ± 0.02	0.02 ± 0.01
腎臓	0.30 ± 0.24	1.72 ± 0.90	1.08 ± 0.44	0.37 ± 0.08	0.15 ± 0.02
副腎	0.11 ± 0.07	0.23 ± 0.09	0.10 ± 0.05	0.01 ± 0.01	N.D.
脾臓	0.08 ± 0.05	0.15 ± 0.05	0.08 ± 0.03	0.02 ± 0.01	0.00 ± 0.00 a)
膵臓	0.08 ± 0.06	0.20 ± 0.07	0.09 ± 0.04	0.01 ± 0.00	0.00 ± 0.00 a)
白色脂肪	0.04 ± 0.03	0.09 ± 0.04	0.04 ± 0.02	0.01 ± 0.01	N.D.
褐色脂肪	0.12 ± 0.08	0.33 ± 0.11	0.14 ± 0.07	0.02 ± 0.01	0.00 ± 0.00 a)
骨格筋（投与部位直下）	0.12 ± 0.09	0.36 ± 0.10	0.13 ± 0.09	0.02 ± 0.01	0.00 ± 0.01
骨格筋（非投与部位）	0.05 ± 0.04	0.11 ± 0.04	0.05 ± 0.03	0.01 ± 0.01	N.D.
皮筋（投与部位直下）	2.09 ± 1.49	0.56 ± 0.14	0.24 ± 0.09	0.02 ± 0.01	0.01 ± 0.01
皮筋（非投与部位）	0.11 ± 0.09	0.31 ± 0.12	0.12 ± 0.05	0.01 ± 0.01	0.02 ± 0.01
皮膚（投与部位）	123.83 ± 64.19	63.91 ± 28.39	24.81 ± 7.88	24.77 ± 6.33	21.32 ± 5.90
皮膚（非投与部位）	0.13 ± 0.11	0.38 ± 0.14	0.18 ± 0.07	0.02 ± 0.01	0.01 ± 0.01
骨髄	0.15 ± 0.11	0.31 ± 0.08	0.15 ± 0.05	0.03 ± 0.01	N.D.
大動脈	0.11 ± 0.09	0.24 ± 0.12	0.13 ± 0.03	0.03 ± 0.01	N.D.
腸間膜リンパ節	0.12 ± 0.08	0.33 ± 0.14	0.14 ± 0.05	0.02 ± 0.00	0.00 ± 0.00 a)
精巣	0.09 ± 0.10	0.30 ± 0.12	0.14 ± 0.07	0.02 ± 0.01	0.00 ± 0.00 a)
精巣上体	0.11 ± 0.09	0.40 ± 0.16	0.18 ± 0.05	0.03 ± 0.01	0.00 ± 0.00 a)
前立腺	0.08 ± 0.06	0.18 ± 0.08	0.07 ± 0.03	0.01 ± 0.00	0.00 ± 0.00 a)
胃	0.09 ± 0.05	0.20 ± 0.06	0.11 ± 0.05	0.02 ± 0.01	0.00 ± 0.00 a)
空腸	0.13 ± 0.08	0.29 ± 0.11	0.16 ± 0.08	0.04 ± 0.01	0.01 ± 0.01
回腸	0.10 ± 0.05	0.42 ± 0.14	0.28 ± 0.18	0.15 ± 0.09	0.01 ± 0.00
盲腸	0.11 ± 0.05	0.44 ± 0.19	0.48 ± 0.30	0.29 ± 0.11	0.04 ± 0.01
結腸	0.09 ± 0.05	0.28 ± 0.13	0.33 ± 0.19	0.09 ± 0.07	0.03 ± 0.00
膀胱	0.23 ± 0.19	0.58 ± 0.23	0.24 ± 0.10	0.06 ± 0.03	0.01 ± 0.01

平均値±標準偏差（n＝4）
N.D.：検出限界未満
a）放射能濃度＜0.005 μg eq./g

(2) 有色ラット

資料番号 4.2.2.3-01

雄性 Iar:Long-Evans ラット（有色ラット）に ^{14}C 標識エスフルルビプロフェン（0.5%CMC-Na 水溶液）1 mg/kg を単回皮下投与したときの組織中放射能濃度を測定した。各組織の放射能濃度は血漿よりも低濃度であり、投与後 1 及び 24 時間のいずれの時点においても有色皮膚と白色皮膚に放射能濃度の差は認められなかった（表 2.6.4-16）。また、血漿に対する眼球中放射能濃度比は投与後 1 時間で 0.03、24 時間で 0.04 であり、これらは SD ラットの背部に ^{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 2～24 時間における濃度比 0.03～0.05 と同程度であった（表 2.6.4-15）。以上より、^{14}C 標識エスフルルビプロフェンを投与したとき、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。

表 2.6.4-16 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の組織中放射能濃度

組織	放射能濃度 （μg eq./g or mL）	
	1 時間	24 時間
血漿	5.94 ± 0.343 （1.00）	0.331 ± 0.0567 （1.00）
血液	3.55 ± 0.206 （0.60）	0.199 ± 0.0282 （0.60）
皮膚（有色）	0.960 ± 0.104 （0.16）	0.0603 ± 0.00450 （0.18）
皮膚（白色）	0.923 ± 0.0932 （0.16）	0.0551 ± 0.00977 （0.17）
眼球	0.191 ± 0.0210 （0.03）	0.0125 ± 0.00446 （0.04）

平均値±標準偏差（n＝3）
（ ）：血漿に対する組織中放射能濃度比

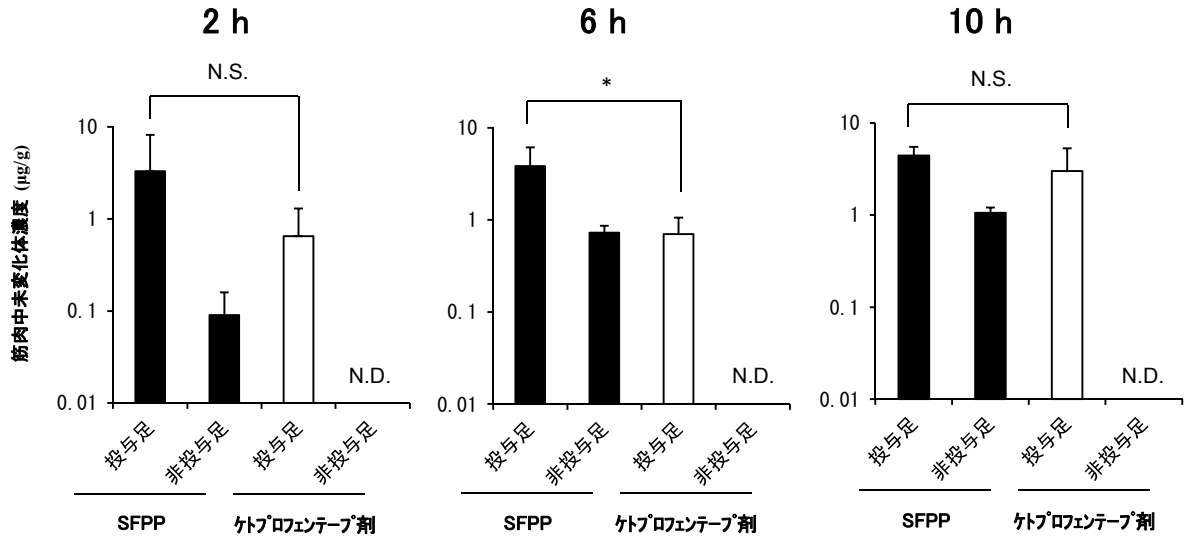
2.6.4.4.2 組織中未変化体濃度

(1) ラットカラゲニン足蹠炎症モデル（ケトプロフェンテープ剤との比較）

資料番号 4.2.2.3-02

雄性 Donryu ラットの両後肢足蹠皮下に炎症を惹起させるために 1%カラゲニン生理食塩液を 0.05 mL 注射し、その直後に SFPP（4.8 mg/kg）又はケトプロフェンテープ剤（4.8 mg/kg）を片側の後肢に単回経皮投与した。投与後 2、6 及び 10 時間に投与部位直下の筋肉及び非投与足の同部位を採取し、それぞれ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。

投与足の筋肉中エスフルルビプロフェン濃度は、ケトプロフェン濃度の 1.5～5.5 倍であった（図 2.6.4-9）。投与足の筋肉中エスフルルビプロフェン及びケトプロフェン濃度は、投与後のいずれの時間においても非投与足に比べて高い値を示した。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、非投与足の 4～37 倍であった。



平均値＋標準偏差（n＝5）
N.D.：定量下限未満（＜0.25 μg/g）
＊ ：p＜0.05、N.S.：有意差なし（t 検定）
投与量：4.8 mg/kg（0.86 mg/site）

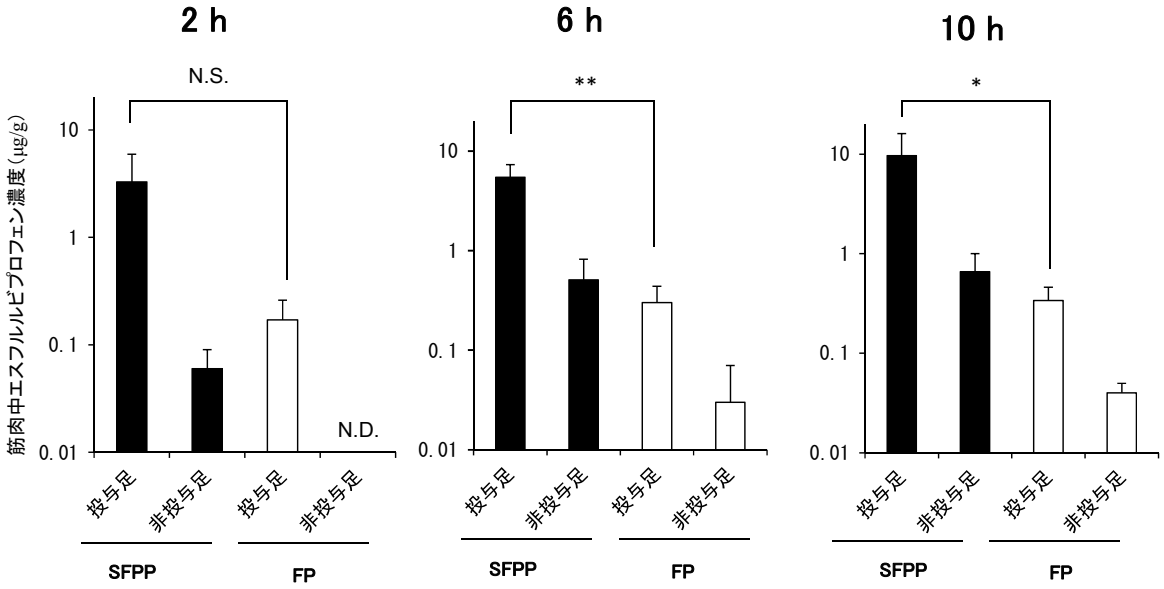
図 2.6.4-9　ラットカラゲニン足蹠炎症モデルに SFPP 及びケトプロフェンテープ剤を単回経皮投与したときの筋肉中未変化体濃度

(2)　ラットカラゲニン足蹠炎症モデル（フルルビプロフェン水性貼付剤との比較）

資料番号 4.2.2.3-03

雄性 Donryu ラットの両後肢足蹠皮下に炎症を惹起させるために 1%カラゲニン生理食塩液を 0.05 mL 注射し、その直後に SFPP（6.2 mg/kg）又はフルルビプロフェン水性貼付剤（6.2 mg/kg）を片側の後肢に単回経皮投与した。投与後 2、6 及び 10 時間に投与部位直下の筋肉及び非投与足の同部位を採取し、エスフルルビプロフェン濃度を測定した。

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、フルルビプロフェン水性貼付剤投与時の 18～28 倍高い値を示した（図 2.6.4-10）。投与足の筋肉中エスフルルビプロフェン濃度は、両製剤ともに投与後のいずれの時間においても非投与足に比べて高い値を示した。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、非投与足の 11～55 倍であった。



FP：フルルビプロフェン水性貼付剤
平均値＋標準偏差［n＝5（FP 2 h の投与足、非投与足及び 10 h の投与足は n＝4）］
N.D.：定量下限未満（＜0.025 μg/g）
* ：p＜0.05、**：p＜0.01、N.S.：有意差なし（t 検定）
投与量：6.2 mg/kg（0.86 mg/site）

図 2.6.4-10　ラットカラゲニン足蹠炎症モデルに SFPP 及びフルルビプロフェン水性貼付剤を単回経皮投与したときの筋肉中エスフルルビプロフェン濃度

2.6.4.4.3　血漿蛋白結合

(1)　血漿蛋白結合率

資料番号 4.2.2.3-04

雄性 SD ラット、雄性ビーグル犬及びヒト男性の血漿に ^{14}C 標識エスフルルビプロフェンを 10 μg/mL の濃度になるように添加し、血漿蛋白結合率を限外ろ過法により測定した。ラット、イヌ及びヒト血漿における蛋白結合率はそれぞれ 99.91、99.94 及び 99.95%であり、種差は認められなかった。

(2)　結合蛋白種の同定

資料番号 4.2.2.3-04

^{14}C 標識エスフルルビプロフェン（最終濃度：1 μg/mL）をヒト血清アルブミン溶液（蛋白濃度：40 mg/mL）、ヒト γ-グロブリン溶液（蛋白濃度：10 mg/mL）及びヒト α1-酸性糖蛋白溶液（蛋白濃度：1 mg/mL）に添加して、各蛋白への結合率を測定した。エスフルルビプロフェンのヒト血清アルブミンへの結合率は 99.74%より高く、ヒト γ-グロブリン及びヒト α1-酸性糖蛋白への結合率はそれぞれ 18.67 及び 32.88%であった。エスフルルビプロフェンの結合蛋白は、主にアルブミンと考えられた。

2.6.4.4.4 血球移行性

資料番号 4.2.2.3-04

雄性 SD ラット、雄性ビーグル犬及びヒト男性の血液に ^{14}C 標識エスフルルビプロフェンを 0.1～10 μg/mL となるように添加したときの放射能の血球移行性を検討した。放射能の血球移行率は、ラットでは 7.27～9.22%、イヌでは 2.79～7.93%及びヒトでは 3.91～5.95%と種差はなく、いずれの種においても低いことが明らかとなった。

2.6.4.4.5 胎盤胎児移行性

資料番号 4.2.2.3-05

妊娠 18 日目の SD ラットに ^{14}C 標識エスフルルビプロフェン（0.5%CMC-Na 水溶液）を 1 mg/kg 単回皮下投与したときの組織中放射能濃度を測定した。組織中放射能濃度は、多くの組織で投与後 1 時間に最高濃度を示し、腎臓、羊水、胎膜、胎児肝臓及び胎児腎臓では投与後 8 時間に最高濃度を示した。

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 倍以下と低く（表 2.6.4-17）、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。

表 2.6.4-17 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組織中放射能濃度

組織		放射能濃度 (μg eq./g or mL)		
		1 時間	8 時間	24 時間
母体	血漿	8.16 ± 0.74 (1.00)	4.81 ± 0.42 (1.00)	0.94 ± 0.25 (1.00)
	血液	5.25 ± 0.31 (0.64)	3.08 ± 0.22 (0.64)	0.64 ± 0.18 (0.68)
	脳	0.10 ± 0.01 (0.01)	0.06 ± 0.01 (0.01)	0.02 ± 0.01 (0.02)
	心臓	1.05 ± 0.09 (0.13)	0.71 ± 0.07 (0.15)	0.15 ± 0.05 (0.16)
	肺	1.71 ± 0.04 (0.21)	1.02 ± 0.10 (0.21)	0.24 ± 0.06 (0.26)
	肝臓	1.32 ± 0.02 (0.16)	1.22 ± 0.03 (0.25)	0.33 ± 0.08 (0.35)
	腎臓	2.64 ± 0.52 (0.32)	2.83 ± 0.16 (0.59)	1.41 ± 0.35 (1.50)
	卵巣	1.44 ± 0.08 (0.18)	0.96 ± 0.13 (0.20)	0.19 ± 0.04 (0.20)
	子宮	2.32 ± 0.10 (0.28)	1.64 ± 0.18 (0.34)	0.41 ± 0.12 (0.44)
	胎盤	1.37 ± 0.12 (0.17)	1.05 ± 0.16 (0.22)	0.25 ± 0.07 (0.27)
	羊水	0.06 ± 0.01 (0.01)	0.17 ± 0.03 (0.04)	0.06 ± 0.02 (0.06)
	胎膜	0.20 ± 0.04 (0.02)	0.27 ± 0.05 (0.06)	0.12 ± 0.03 (0.13)
胎児	全身	0.51 ± 0.07 (0.06)	0.50 ± 0.09 (0.10)	0.16 ± 0.04 (0.17)
	血液	0.77 ± 0.11 (0.09)	0.68 ± 0.13 (0.14)	0.20 ± 0.08 (0.21)
	脳	0.14 ± 0.02 (0.02)	0.14 ± 0.02 (0.03)	0.04 ± 0.02 (0.04)
	心臓	0.27 ± 0.05 (0.03)	0.24 ± 0.02 (0.05)	0.08 ± 0.02 (0.09)
	肺	0.33 ± 0.06 (0.04)	0.28 ± 0.06 (0.06)	0.10 ± 0.03 (0.11)
	肝臓	0.22 ± 0.03 (0.03)	0.24 ± 0.03 (0.05)	0.11 ± 0.02 (0.12)
	腎臓	0.41 ± 0.06 (0.05)	0.43 ± 0.17 (0.09)	0.14 ± 0.04 (0.15)

平均値±標準偏差（n=3）
（ ）：母体血漿に対する組織中放射能濃度比

2.6.4.5 代謝

2.6.4.5.1 推定代謝経路

資料番号 4.2.2.4-01、4.2.2.4-02

エスフルルビプロフェンは、ラットにおいて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、このほか、グルクロン酸抱合によっても代謝された。また、M1 及び M2 はいずれもグルクロン酸抱合及び硫酸抱合を受け、M2 についてはメチル抱合（3'-ヒドロキシ-4'-メトキシ体：M3）されたのち、さらにグルクロン酸抱合を受けることが示された。イヌにおいてエスフルルビプロフェンは、ラットに比べて酸化的代謝を受け難く、主にタウリン抱合（M4）により代謝された。ヒトにおいては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検出された〔2.7.2.2.2.2 項〕。

これらの試験成績をもとに推定されたラット、イヌ及びヒトにおけるエスフルルビプロフェンの代謝経路を以下に示す（図 2.6.4-11）。

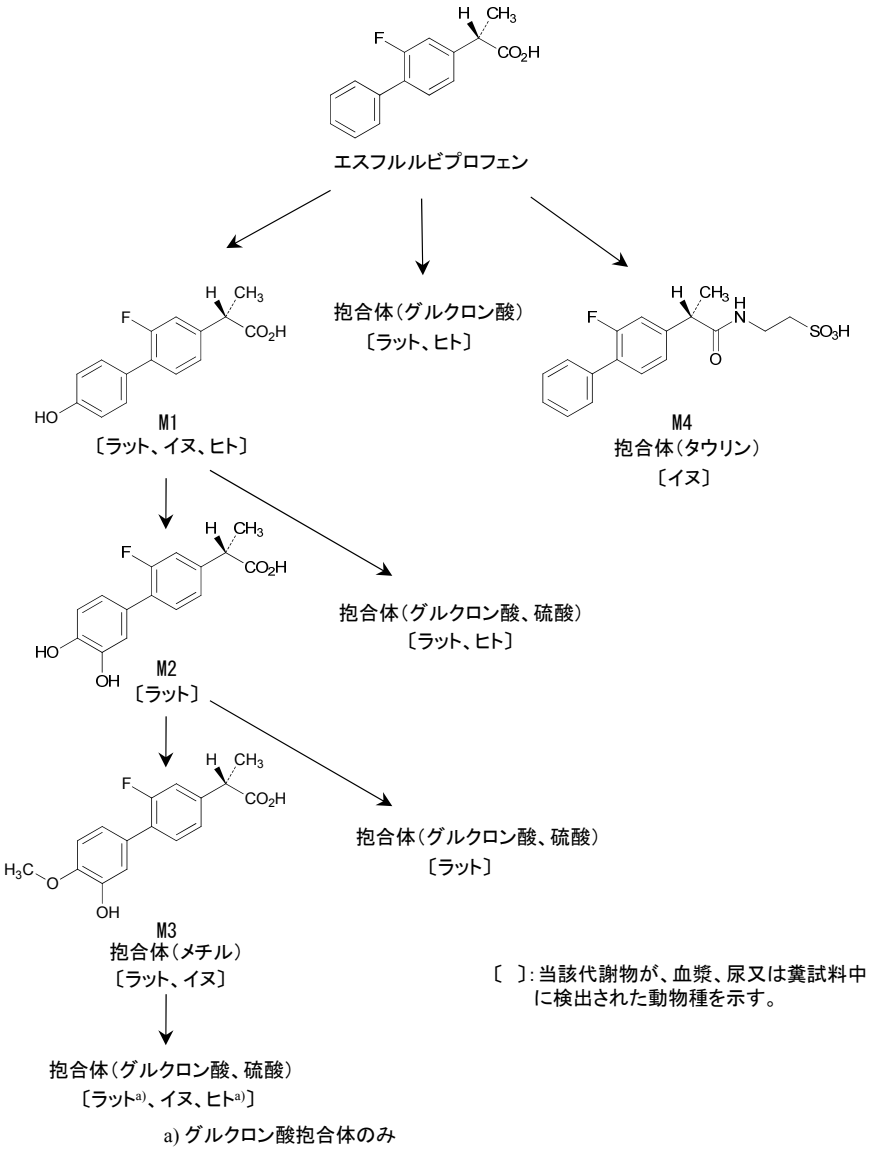


図 2.6.4-11 エスフルルビプロフェンの推定代謝経路

2.6.4.5.2 血漿中代謝物

(1) ラット

資料番号 4.2.2.4-01

雄性 SD ラットの背部に ^{14}C 標識 SFPP（1 mg/kg）を単回経皮投与（24 時間貼付）したときの血漿中代謝物を分析した。ラットの血漿中には未変化体及び代謝物として M1 が検出され、血漿中の主要な放射性成分は未変化体であった（表 2.6.4-18）。投与後 8 及び 24 時間の血漿中総放射能に占める未変化体の割合はそれぞれ 88.3 及び 75.8%、M1 の割合はそれぞれ 5.9 及び 15.5%であった。

表 2.6.4-18 ラットに ^{14}C 標識 SFPP（1 mg/kg）を単回経皮投与したときの血漿における代謝物の割合

代謝物	血漿中総放射能に対する割合（%）	
	8 時間	24 時間
未変化体	88.3 ± 4.5	75.8 ± 6.8
M1	5.9 ± 2.5	15.5 ± 4.9
M2	N.D.	N.D.
M3	N.D.	N.D.
M4	N.D.	N.D.
その他 a)	5.8	8.7

平均値±標準偏差（n＝4）
N.D.：検出限界未満
a）構造不明の代謝物、ピーク形状をなさない画分及び前処理操作時の未回収画分の合算値

(2) イヌ

資料番号 4.2.2.4-01

雄性ビーグル犬の背部に ^{14}C 標識 SFPP（1 mg/kg）を単回経皮投与（24 時間貼付）したときの血漿中代謝物を分析した。イヌ血漿中には主として未変化体が検出された（表 2.6.4-19）。投与後 24 及び 72 時間の血漿中総放射能に占める未変化体の割合はそれぞれ 46.3 及び 20.6%であった。

表 2.6.4-19 イヌに ^{14}C 標識 SFPP（1 mg/kg）を単回経皮投与したときの血漿における代謝物の割合

代謝物	血漿中総放射能に対する割合（%）	
	24 時間	72 時間
未変化体	46.3 ± 20.6	20.6 ± 11.9
M1	N.D.	N.D.
M2	N.D.	N.D.
M3	N.D.	N.D.
M4	N.D.	N.D.
その他 a)	53.7	79.4

平均値±標準偏差（n＝3）
N.D.：検出限界未満
a）構造不明の代謝物、ピーク形状をなさない画分及び前処理操作時の未回収画分の合算値

2.6.4.5.3 投与部位の皮膚中代謝物

資料番号 4.2.2.4-01

雄性 SD ラットの背部に ^{14}C 標識 SFPP（1 mg/kg）を単回経皮投与（24 時間貼付）したときの投与部位の皮膚中代謝物を分析した。皮膚中には主として未変化体が検出された（表 2.6.4-20）。投与後 8 及び 24 時間の皮膚中総放射能に占める未変化体の割合はそれぞれ 88.4 及び 81.9%であり、血漿中に認められた代謝物は検出されなかった。

表 2.6.4-20 ラットに ^{14}C 標識 SFPP（1 mg/kg）を単回経皮投与したときの皮膚における代謝物の割合

代謝物	皮膚中総放射能に対する割合（%）	
	8 時間	24 時間
未変化体	88.4 ± 5.3	81.9 ± 4.7
M1	N.D.	N.D.
M2	N.D.	N.D.
M3	N.D.	N.D.
M4	N.D.	N.D.
その他 a)	11.6	18.1

平均値±標準偏差（n=4）
N.D.：検出限界未満
a）構造不明の代謝物、ピーク形状をなさない画分及び前処理操作時の未回収画分の合算値

2.6.4.5.4 尿、糞及び胆汁中代謝物

(1) ラット

1） 尿中代謝物

資料番号 4.2.2.4-01

雄性 SD ラットの背部に ^{14}C 標識 SFPP（1 mg/kg）を単回経皮投与（24 時間貼付）したときの尿中代謝物を分析した。投与後 96 時間までの尿中には代謝物として M1、M2 及び M3 が検出され、未変化体は検出されなかった（表 2.6.4-21）。M1、M2 及び M3 の尿中排泄率は投与放射能のそれぞれ 1.3、0.8 及び 0.4%であった。

また、尿を β-グルクロニダーゼ／アリールスルファターゼで加水分解処理した（条件 1）結果から、尿中には M1、M2 及び M3 が抱合体としてそれぞれ 4.2、3.6 及び 3.7%排泄されていることが推察された。さらに、β-グルクロニダーゼの阻害剤であるサッカリン酸 1,4-ラクトンを添加した後、β-グルクロニダーゼ／アリールスルファターゼで加水分解処理を行った（条件 2）結果から、M1 及び M2 の抱合体としてはそれぞれグルクロン酸抱合体と硫酸抱合体がほぼ 1 : 1 の割合で存在し、M3 の抱合体はグルクロン酸抱合体であると推察された（表 2.6.4-21）。

表 2.6.4-21 ラットに ^{14}C 標識 SFPP（1 mg/kg）を単回経皮投与したときの尿における代謝物の割合

代謝物	投与放射能に対する割合（%）		
	未処理	条件 1	条件 2
総放射能 a)	29.2 ± 5.5	29.2 ± 5.5	29.2 ± 5.5
未変化体	N.D.	N.D.	0.1 ± 0.1
M1	1.3 ± 0.5	5.5 ± 0.9	2.9 ± 0.7
M2	0.8 ± 0.3	4.4 ± 0.6	2.8 ± 0.6
M3	0.4 ± 0.2	4.1 ± 0.6	0.4 ± 0.2
M4	N.D.	N.D.	N.D.
その他 b)	26.7	15.2	23.0

平均値±標準偏差（n=4）、N.D.：検出限界未満
条件 1： β-グルクロニダーゼ／アリールスルファターゼで加水分解処理
条件 2： β-グルクロニダーゼの阻害剤であるサッカリン酸 1,4-ラクトンを添加した後、β-グルクロニダーゼ／アリールスルファターゼで加水分解処理
a）採取時間：投与後 0～96 時間
b）構造不明な代謝物、ピーク形状をなさない画分及び前処理操作時の未回収画分の合算値

2） 糞中代謝物

資料番号 4.2.2.4-01

雄性 SD ラットの背部に ^{14}C 標識 SFPP（1 mg/kg）を単回経皮投与（24 時間貼付）したときの糞中代謝物を分析した。投与後 96 時間までの糞中には未変化体、M1 及び M2 が検出され、糞中排泄率は投与放射能のそれぞれ 0.7、2.6 及び 8.7%であった（表 2.6.4-22）。

表 2.6.4-22 ラットに ^{14}C 標識 SFPP（1 mg/kg）を単回経皮投与したときの糞における代謝物の割合

代謝物	投与放射能に対する割合（%）
総放射能 a)	23.2 ± 6.6
未変化体	0.7 ± 0.3
M1	2.6 ± 0.9
M2	8.7 ± 2.3
M3	N.D.
M4	N.D.
その他 b)	11.2

平均値±標準偏差（n=4）
N.D.：検出限界未満
a）採取時間：投与後 0～96 時間
b）構造不明な代謝物、ピーク形状をなさない画分及び前処理操作時の未回収画分の合算値

3） 胆汁中代謝物

資料番号 4.2.2.4-01

胆管カニュレーションを施した雄性 SD ラットの背部に ^{14}C 標識 SFPP（1 mg/kg）を単回経皮投与（24 時間貼付）したときの胆汁中代謝物を分析した。投与後 48 時間までの胆汁中には未変化体及び M1 が検出されたが、M2、M3 及び M4 は検出されなかった。未変化体及び M1 の胆汁中排泄率は、いずれも投与放射能の 0.5%であった（表 2.6.4-23）。

また、胆汁を β-グルクロニダーゼ／アリールスルファターゼで加水分解処理した（条件 1）結果から、胆汁中には未変化体、M1 及び M3 が主に抱合体としてそれぞれ 4.7、13.7 及び 4.3%排泄されて

いることが推察された。さらに、サッカリン酸 1,4-ラクトンを添加した後、β-グルクロニダーゼ／アリールスルファターゼで加水分解処理（条件 2）を行った結果、M1 の抱合体は約 80%がグルクロン酸抱合体、未変化体及び M3 の抱合体はグルクロン酸抱合体であることが推察された。

表 2.6.4-23　ラットに ^{14}C 標識 SFPP（1 mg/kg）を単回経皮投与したときの胆汁における代謝物の割合

代謝物	投与放射能に対する割合（%）		
	未処理	条件 1	条件 2
総放射能 a)	39.6 ± 7.9	39.6 ± 7.9	39.6 ± 7.9
未変化体	0.5 ± 0.1	5.2 ± 2.2	1.3 ± 0.2
M1	0.5 ± 0.0	14.2 ± 2.5	3.6 ± 0.3
M2	N.D.	1.0 ± 0.2	N.D.
M3	N.D.	4.3 ± 1.0	0.2 ± 0.1
M4	N.D.	N.D.	N.D.
その他 b)	38.6	14.9	34.5

平均値±標準偏差（n=4）、N.D.：検出限界未満
条件 1： β-グルクロニダーゼ／アリールスルファターゼで加水分解処理
条件 2： β-グルクロニダーゼの阻害剤であるサッカリン酸 1,4-ラクトンを添加した後、β-グルクロニダーゼ／アリールスルファターゼで加水分解処理
a）採取時間：投与後 0～48 時間
b）構造不明な代謝物、ピーク形状をなさない画分及び前処理操作時の未回収画分の合算値

(2)　イヌ

1）　尿中代謝物

資料番号 4.2.2.4-01

雄性ビーグル犬の背部に ^{14}C 標識 SFPP（1 mg/kg）を単回経皮投与（24 時間貼付）したときの尿中代謝物を分析した。投与後 168 時間までの尿中には未変化体のタウリン抱合体である M4 が検出された（表 2.6.4-24）。未変化体及びその他の代謝物はほとんど検出されなかった。M4 の尿中排泄率は投与放射能の 18.4%であった。

表 2.6.4-24　イヌに ^{14}C 標識 SFPP（1 mg/kg）を単回経皮投与したときの尿における代謝物の割合

代謝物	投与放射能に対する割合（%）		
	未処理	条件 1	条件 2
総放射能 a)	22.6 ± 2.8	22.6 ± 2.8	22.6 ± 2.8
未変化体	N.D.	N.D.	N.D.
M1	N.D.	N.D.	N.D.
M2	N.D.	N.D.	N.D.
M3	N.D.	0.5 ± 0.1	0.4 ± 0.1
M4	18.4 ± 2.4	18.5 ± 2.9	16.9 ± 2.0
その他 b)	4.2	3.6	5.3

平均値±標準偏差（n=3）、N.D.：検出限界未満
条件 1： β-グルクロニダーゼ／アリールスルファターゼで加水分解処理
条件 2： β-グルクロニダーゼの阻害剤であるサッカリン酸 1,4-ラクトンを添加した後、β-グルクロニダーゼ／アリールスルファターゼで加水分解処理
a）採取時間：投与後 0～168 時間
b）構造不明な代謝物、ピーク形状をなさない画分及び前処理操作時の未回収画分の合算値

2） 糞中代謝物

資料番号 4.2.2.4-01

雄性ビーグル犬の背部に ^{14}C 標識 SFPP（1 mg/kg）を単回経皮投与（24 時間貼付）したときの糞中代謝物を分析した。投与後 168 時間までの糞中には未変化体、M1、M3 及び M4 が検出され、糞中排泄率は投与放射能のそれぞれ 1.6、0.6、0.3 及び 2.3%であった（表 2.6.4-25）。

表 2.6.4-25 イヌに ^{14}C 標識 SFPP（1 mg/kg）を単回経皮投与したときの糞における代謝物の割合

代謝物	投与放射能に対する割合（%）
総放射能 a)	11.5 ± 6.2
未変化体	1.6 ± 1.2
M1	0.6 ± 0.5
M2	N.D.
M3	0.3 ± 0.3
M4	2.3 ± 1.8
その他 b)	6.7

平均値±標準偏差（n＝3）、N.D.：検出限界未満
a）採取時間：投与後 0～168 時間
b）構造不明な代謝物、ピーク形状をなさない画分及び前処理操作時の未回収画分の合算値

2.6.4.5.5 光学異性体のキラル変換

(1) ラット

資料番号 4.2.2.2-06

雄性 WBN/ILA-Ht ラット（ヘアレスラット）の背部に SFPP（10 mg/kg）を単回経皮投与（24 時間貼付）したときの血漿中エスフルルビプロフェン及び R-(-)-フルルビプロフェン濃度を光学分割定量した。血漿中 R-(-)-フルルビプロフェン濃度は投与後 2 から 48 時間のいずれの測定時間においても定量下限（0.025 μg/mL）未満であった。以上より、ヘアレス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推察された。

(2) マウス

資料番号 4.2.2.4-03

雄性 ddY マウスにエスフルルビプロフェン又は R-(-)-フルルビプロフェン 10 及び 30 mg/kg を単回経口投与（0.5%HPMC 水溶液）したときの、血漿中エスフルルビプロフェン及び R-(-)-フルルビプロフェン濃度を光学分割定量した。

エスフルルビプロフェンを投与後の血漿中エスフルルビプロフェンの $AUC_{0\text{-}10h}$ は、10 及び 30 mg/kg 投与でそれぞれ 214.6 及び 419.8 μg·h/mL であり、血漿中 R-(-)-フルルビプロフェンの $AUC_{0\text{-}10h}$ は、それぞれ 12.3 及び 30.7 μg·h/mL であった（表 2.6.4-26）。マウスにエスフルルビプロフェンを経口投与した結果、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が認められた。エスフルルビプロフェンを 10 及び 30 mg/kg 経口投与したときの $AUC_{0\text{-}10h}$ から算出した血漿中 R-(-)-フルルビプロフェンの存在率は、それぞれ 5.4 及び 6.8%であった。

R-(-)-フルルビプロフェンを経口投与したときの血漿中 R-(-)-フルルビプロフェンの $AUC_{0\text{-}10h}$ は、10 及び 30 mg/kg 投与でそれぞれ 296.2 及び 574.8 μg·h/mL であり、血漿中エスフルルビプロフェンの

$AUC_{0\text{-}10h}$は、それぞれ 178.8 及び 294.3 μg·h/mL であった（表 2.6.4-26）。マウスに R-(-)-フルルビプロフェンを経口投与した結果、R-(-)-フルルビプロフェンからエスフルルビプロフェンへのキラル変換が認められた。R-(-)-フルルビプロフェンを 10 及び 30 mg/kg 経口投与したときの血漿中 $AUC_{0\text{-}10h}$から算出したエスフルルビプロフェンの存在率は、それぞれ 37.6 及び 33.9%であった。

表 2.6.4-26　マウスにエスフルルビプロフェン又は R-(-)-フルルビプロフェンを単回経口投与したときの血漿中エスフルルビプロフェン又は R-(-)-フルルビプロフェンの薬物動態パラメーター

薬物動態パラメーター	SFP 経口投与				RFP 経口投与			
	10 mg/kg		30 mg/kg		10 mg/kg		30 mg/kg	
	SFP	RFP	SFP	RFP	SFP	RFP	SFP	RFP
C_{max} (μg/mL)	39.1	1.8	81.3	4.2	23.7	74.8	35.7	127.0
t_{max} (h)	0.43	8.40	0.08	6.80	8.40	0.11	6.80	0.11
$AUC_{0\text{-}10h}$ (μg·h/mL)	214.6	12.3	419.8	30.7	178.8	296.2	294.3	574.8

平均値（n＝5）
SFP 又は RFP を単回経口投与した直後に、エノキサシン 400 mg/kg（0.5%HPMC 水溶液）を単回経口投与

2.6.4.5.6　エスフルルビプロフェンの代謝に関与する代謝酵素

資料番号 4.2.2.4-04

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[1]。CYP2C9 の EM（遺伝子型：*CYP2C9*1/*1*）及び PM（遺伝子型：*CYP2C9*3/*3*）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 4'-水酸化活性に対する CL_{int}を算出した。その結果、EM 及び PM の CL_{int}はそれぞれ 180 及び 2.6 μL/min/mg protein であり、PM における CL_{int}は EM に対して 1/69 であった（表 2.6.4-27）。

表 2.6.4-27　ヒト肝ミクロソームを用いたエスフルルビプロフェンの 4'-水酸化活性の速度論的パラメーター

表現型	遺伝子型	K_m (μmol/L)	V_{max} (pmol/min/mg protein)	CL_{int} (μL/min/mg protein)
EM	*CYP2C9*1/*1*	17	3019	180
PM	*CYP2C9*3/*3*	31	80.71	2.6

2 回の測定の平均値
基質濃度：0.5～100 μmol/L

2.6.4.6 排泄

2.6.4.6.1 尿及び糞中排泄

(1) ラット

1) 正常皮膚ラット

資料番号 4.2.2.2-01

雄性 SD ラットの背部に ^{14}C 標識 SFPP（0.3、1 及び 3 mg/kg）を単回経皮投与（24 時間貼付）及び ^{14}C 標識エスフルルビプロフェン（40%PEG400 水溶液）1 mg/kg を単回静脈内投与したときの放射能の尿及び糞中排泄を検討した。

^{14}C 標識 SFPP（0.3、1 及び 3 mg/kg）を単回経皮投与したとき、投与後 168 時間までの尿及び糞中排泄率はそれぞれ 37.1～43.5 及び 31.0～43.5%であった（表 2.6.4-28）。このときの製剤中放射能残存率は 14.4～30.2%であり、投与部位皮膚及び屍体への残存率は 0.0～0.8%と低かった。また、^{14}C 標識エスフルルビプロフェン（40%PEG400 水溶液）1 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与後 168 時間までの尿及び糞中排泄率はそれぞれ 52.3 及び 44.2%であった（表 2.6.4-28）。

表 2.6.4-28 ラットに ^{14}C 標識 SFPP を単回経皮投与及び ^{14}C 標識エスフルルビプロフェンを単回静脈内投与したときの放射能の尿及び糞中排泄率

投与経路	投与量 (mg/kg)	試料	排泄率又は回収率 (投与量に対する割合、%)
経皮 a)	0.3	排泄物（0～168 h）	尿:37.1 ± 6.1 糞:31.0 ± 4.3 （尿糞合計:68.0 ± 7.3）
		投与部位皮膚（168 h）	0.8 ± 0.6
		製剤（24 h）	30.2 ± 6.0
		屍体（168 h）	0.0 ± 0.0
		総回収率（0～168 h）	99.0 ± 0.8
	1	排泄物（0～168 h）	尿:43.5 ± 5.8 糞:40.3 ± 6.4 （尿糞合計:83.8 ± 11.4）
		投与部位皮膚（168 h）	0.6 ± 0.2
		製剤（24 h）	16.9 ± 11.5
		屍体（168 h）	0.1 ± 0.2
		総回収率（0～168 h）	101.4 ± 3.4
	3	排泄物（0～168 h）	尿:43.3 ± 8.1 糞:43.5 ± 7.9 （尿糞合計:86.8 ± 7.2）
		投与部位皮膚（168 h）	0.8 ± 0.6
		製剤（24 h）	14.4 ± 6.9
		屍体（168 h）	0.2 ± 0.1
		総回収率（0～168 h）	102.2 ± 2.4
静脈内 b)	1	排泄物（0～168 h）	尿:52.3 ± 7.5 糞:44.2 ± 6.2 （尿糞合計:96.5 ± 1.9）
		屍体（168 h）	0.1 ± 0.1
		総回収率（0～168 h）	96.6 ± 1.9

平均値±標準偏差（n＝4）
a）^{14}C 標識 SFPP、b）^{14}C 標識エスフルルビプロフェン

2） 損傷皮膚ラット

資料番号 4.2.2.2-01

雄性 SD ラット背部の角質層を剥離した損傷皮膚に ^{14}C 標識 SFPP（1 mg/kg）を単回経皮投与（24 時間貼付）したときの放射能の尿及び糞中排泄を検討した。投与後 168 時間までの尿及び糞中排泄率はそれぞれ 46.3 及び 37.4%であった（表 2.6.4-29）。このときの製剤中放射能残存率は 14.4%であり、投与部位皮膚及び屍体への残存率はそれぞれ 0.4 及び 0.1%と低かった。損傷皮膚及び正常皮膚（表 2.6.4-28）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。

表 2.6.4-29 ラットの損傷皮膚に ^{14}C 標識 SFPP（1 mg/kg）を単回経皮投与したときの放射能の尿及び糞中排泄率

試料	排泄率又は回収率 （投与量に対する割合、%）
排泄物（0～168 h）	尿：46.3 ± 1.4 糞：37.4 ± 3.6 （尿糞合計:83.7 ± 3.6）
投与部位皮膚（168 h）	0.4 ± 0.2
製剤（24 h）	14.4 ± 5.4
屍体（168 h）	0.1 ± 0.1
総回収率（0～168 h）	98.7 ± 3.7

平均値±標準偏差（n=4）

(2) イヌ

資料番号 4.2.2.2-02

雄性ビーグル犬の背部に ^{14}C 標識 SFPP（1 mg/kg）を単回経皮投与（24 時間貼付）及び ^{14}C 標識エスフルルビプロフェン（40%PEG400 水溶液）1 mg/kg を単回静脈内投与したときの放射能の尿及び糞中排泄を検討した。

経皮投与したとき、投与後 336 時間までの尿及び糞中には、それぞれ投与量の 4.9 及び 4.5%が排泄された（表 2.6.4-30）。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（0.3%）と合わせると投与量の 98.6%が回収された。また、静脈内投与したとき、投与後 336 時間までの尿及び糞中排泄率はそれぞれ 57.4 及び 37.8%であり、ケージ洗浄液（0.3%）と合わせると投与量の 95.5%が回収された。

表 2.6.4-30 イヌに ^{14}C 標識 SFPP（1 mg/kg）を単回経皮投与及び ^{14}C 標識エスフルルビプロフェン 1 mg/kg を単回静脈内投与したときの放射能の尿及び糞中排泄率

投与経路	試料	排泄率又は回収率 （投与量に対する割合、%）
経皮 a)	排泄物（0～336 h）	尿：4.9 ± 0.5 糞：4.5 ± 1.4 （尿糞合計:9.4 ± 1.4）
	投与部位皮膚（336 h）	3.0 ± 0.1
	製剤（24 h）	85.9 ± 1.4
	ケージ洗浄液（336 h）	0.3 ± 0.2
	総回収率（0～336 h）	98.6 ± 0.4
静脈内 b)	排泄物（0～336 h）	尿：57.4 ± 6.3 糞：37.8 ± 6.1 （尿糞合計:95.3 ± 0.3）
	ケージ洗浄液（336 h）	0.3 ± 0.1
	総回収率（0～336 h）	95.5 ± 0.4

平均値±標準偏差（n＝3）
a）^{14}C 標識 SFPP
b）^{14}C 標識エスフルルビプロフェン

2.6.4.6.2 胆汁中排泄

資料番号 4.2.2.2-01

胆管カニュレーションを施した雄性 SD ラットの背部に ^{14}C 標識 SFPP（1 mg/kg）を単回経皮投与（24 時間貼付）したときの放射能の胆汁中排泄を検討した。投与後 48 時間までの胆汁中には、投与した放射能の 57.7%が排泄された（表 2.6.4-31）。このときの尿及び糞中排泄率はそれぞれ 13.7 及び 0.0%であった。

表 2.6.4-31 胆管カニュレーションを施したラットに ^{14}C 標識 SFPP（1 mg/kg）を単回経皮投与したときの胆汁、尿及び糞中排泄率

試料	排泄率又は回収率 （投与量に対する割合、%）
排泄物（0～48 h）	胆汁：57.7 ± 7.2 尿：13.7 ± 6.0 糞：0.0 ± 0.0 （胆汁、尿糞合計:71.4 ± 11.2）
消化管内容物（48 h）	0.1 ± 0.1
投与部位皮膚（48 h）	1.0 ± 0.3
製剤（24 h）	25.6 ± 8.0
屍体（48 h）	2.4 ± 2.5
総回収率（0～48 h）	100.4 ± 2.6

平均値±標準偏差（n＝4）

2.6.4.6.3 乳汁移行性

資料番号 4.2.2.3-05

分娩後 13 日目の授乳 SD ラットに ^{14}C 標識エスフルルビプロフェン（0.5%CMC-Na 水溶液）を 1 mg/kg 単回皮下投与したときの血漿及び乳汁中放射能を測定した。乳汁中放射能濃度は、投与後 4.3 時間に C_{max} を示し、時間の経過に伴って低下した（表 2.6.4-32）。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。

表 2.6.4-32 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及び乳汁中放射能濃度

時間（h）／パラメーター	放射能濃度（μg eq./mL）		乳汁／血漿中放射能濃度比
	血漿	乳汁	
1	7.89 ± 0.76	0.68 ± 0.07	0.09
4	4.63 ± 0.29	0.77 ± 0.08	0.17
8	3.10 ± 0.34	0.64 ± 0.22	0.21
24	0.36 ± 0.03	0.08 ± 0.02	0.22
C_{max}（μg eq./mL）	7.89 ± 0.76	0.81 ± 0.08	－
t_{max}（h）	1.0 ± 0.0	4.3 ± 3.5	－
$AUC_{0\text{-}24h}$（μg eq.·h/mL）	65.87 ± 5.99	11.07 ± 2.31	－

平均値±標準偏差（n＝3）
－：算出せず

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

2.6.4.7.1 CYP 阻害

資料番号 4.2.2.6-01

ヒト肝ミクロソームを用いて、エスフルルビプロフェン（0.8～500 μmol/L）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（表 2.6.4-33）。CYP2B6、CYP2C8 及び CYP2C19 に対する IC_{50} 値は 142～373 μmol/L、その他の CYP 分子種に対する IC_{50} 値は 500 μmol/L より高値であった。

表 2.6.4-33 エスフルルビプロフェンのヒト肝ミクロソーム CYP 分子種に対する阻害作用

分子種	指標活性	IC_{50}（μmol/L）
CYP1A2	フェナセチン *O*-脱エチル化	>500
CYP2A6	クマリン 7-水酸化	>500
CYP2B6	ブプロピオン水酸化	142
CYP2C8	パクリタキセル 6α-水酸化	373
CYP2C9	トルブタミド 4-メチル水酸化	90.7
CYP2C19	(S)-メフェニトイン 4'-水酸化	373
CYP2D6	ブフラロール 1'-水酸化	>500
CYP2E1	クロルゾキサゾン 6-水酸化	>500
CYP3A4	ミダゾラム 1'-水酸化	>500
CYP3A4	テストステロン 6β-水酸化	>500

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

該当する試験は実施していない。

2.6.4.9 考察及び結論

2.6.4.9.1 吸収

ラットにSFPP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のC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$はほぼ投与量に比例して上昇した。投与後24時間の経皮吸収率は、69.8～85.6%と良好であった。また、イヌにSFPPを単回経皮投与したときの経皮吸収率は14.1%であった。イヌの経皮吸収率はラットに比べて低く、経皮吸収に種差が認められた。薬物の経皮吸収の種差は、角質層の厚さの違い及び薬物の角質層への分配の違いによると考えられる。また、薬物の角質層への分配には角質層中脂質量が寄与していると報告されている[2]。ラットにおけるエスフルルビプロフェンの良好な経皮吸収は、イヌに比べて角質層が薄く、角質層中脂質量が豊富であること[2]に起因していると考えられた。ラット及びイヌにSFPPを反復経皮投与したとき、単回投与に比べ血漿中未変化体濃度の上昇が認められたが、投与4週までにほぼ定常状態に達したと考えられた。

ラットの損傷皮膚にSFPPを単回経皮投与したとき、正常皮膚に投与したときに比べて、血漿中エスフルルビプロフェンのt_{max}が1/3に早まり、C_{max}が1.3倍に上昇した。これは損傷皮膚では角質層が剥離されたことにより、エスフルルビプロフェンの吸収が早まったためと考えられた。しかし、両投与条件下における$t_{1/2}$及び$AUC_{0-\infty}$に差は認められず、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と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。

2.6.4.9.2 分布

ラットに^{14}C標識SFPPを単回経皮投与したとき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、^{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ことが示唆された。また、経皮投与後の血漿中放射能濃度が高い2～24時間の胃組織／血漿中濃度比は0.08～0.11であり、これはラットに^{14}C標識フルルビプロフェンを単回経口投与後の血漿中放射能濃度が高い1～3時間の濃度[3]から算出した比（1.19～2.02）に比べて低い値であった。このように経口投与では組織へ直接移行することにより胃組織中濃度が高くなるが、経皮投与することにより胃組織中濃度の上昇が抑えられると考えられた。^{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を経皮投与したとき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。

2.6.4.9.3 代謝

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の水酸化（M1 及び M2）によって代謝された後、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（M4）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〔2.7.2.2.2.2 項〕。

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 [1]。CYP2C9 の PM（遺伝子型：*CYP2C9*3/*3*）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 4'-水酸化活性に対する CL_{int} を算出した結果、EM の 1/69 となり、エスフルルビプロフェンの代謝には CYP2C9 の遺伝子多型による影響が認められた。また、第 I 相臨床試験（反復貼付試験①）において、PM の被験者の血漿中エスフルルビプロフェン濃度は、他の被験者に比べて約 10 倍高値を示し、CYP2C9 の遺伝子多型とエスフルルビプロフェンの体内動態との関連性が認められた〔2.7.2.2.2.3 項〕。

エスフルルビプロフェン及び R-(-)-フルルビプロフェンの体内でのキラル変換については、種差が認められた。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が、ラット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。ヒト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は生成されないことが報告されており [4]、第 I 相臨床試験（単回貼付試験）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〔2.7.2.2.2.5 項〕。

2.6.4.9.4 排泄

ラットに ^{14}C 標識 SFPP を単回経皮投与後 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%であった。また、イヌに ^{14}C 標識 SFPP を単回経皮投与後 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%と低かった。いずれの動物種においても、製剤中放射能残存率、投与部位皮膚中放射能残存率及びケージ洗浄液と合計すると投与量の 98.6%以上が回収されたことから、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。

2.6.4.9.5 薬物動態学的薬物相互作用

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。

2.6.4.9.6 結論

SFPP は製剤からのエスフルルビプロフェンの経皮吸収性が良く、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、製剤から投与部位直下の炎症部位への薬物の移行性が良好であることが示された。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。体内に吸収されたエスフルルビプロフェンは主に水酸化及び抱合代謝を受けて、尿及び胆汁を介した糞中にほぼ同じ割合で排泄され、体内への残留はほとんどないと考えられた。また、ヒトにおいて 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ことが示唆された。

2.6.4.10 図表

図表は本文中に挿入した。

2.6.4.11 参考文献

[1] 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.

[2] 林輝朗，杉林堅次，森本雍憲．薬物の経皮吸収にみられる種差．PHARM TECH JAPAN 1991;7:37-51.

[3] 石井幸久，坂井康雄，松田哲夫，他．2-(2-Fluoro-4-biphenylyl)propionic Acid (Flurbiprofen) の吸収・分布・代謝および排泄について．応用薬理 1975;10:645-52.

[4] Geisslinger G, Lötsch J, Menzel S, et al. Stereoselective disposition of flurbiprofen in healthy subjects following administration of the single enantiomers. Br J Clin Pharmacol. 1994;37:392-4.

ロコアテープ

CTD 第 2 部

2.6.5 薬物動態試験概要表

大正製薬株式会社

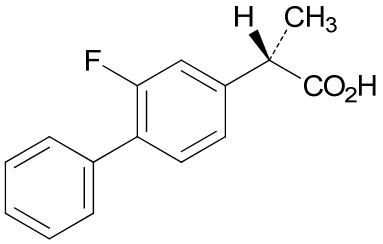
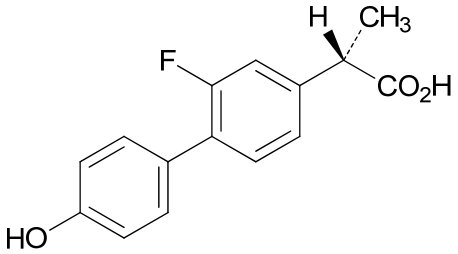
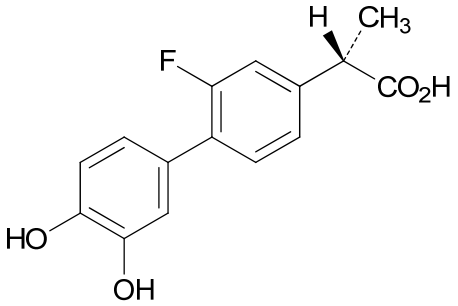
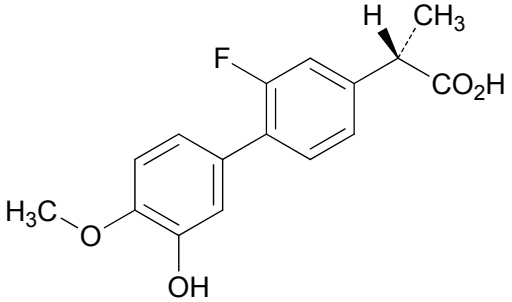
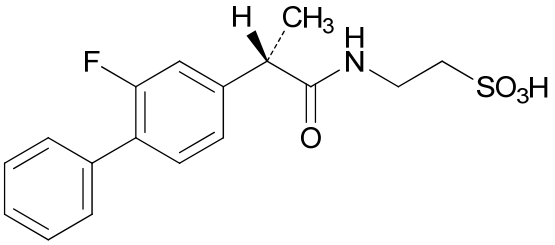
目次

2.6.5 薬物動態試験概要表 5
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 5
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 8
2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収 9
2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収 17
2.6.5.5 薬物動態試験：分布 22
2.6.5.6 薬物動態試験：蛋白結合 27
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 29
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験 32
2.6.5.9 薬物動態試験：*in vivo* における代謝 33
2.6.5.10 薬物動態試験：*in vitro* における代謝 38
2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路 39
2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害 40
2.6.5.13 薬物動態試験：排泄 41
2.6.5.14 薬物動態試験：胆汁排泄 46
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物動態学的薬物相互作用 47
2.6.5.16 薬物動態試験：その他 48

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）
AUC_{0-t}	area under the plasma (milk) concentration-time curve from time 0 to t hours	0 時間から t 時間までの血漿（乳汁）中濃度時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	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
C_{5min}	5 minute plasma concentration	投与後 5 分の血漿中濃度
C_{max}	maximum plasma (milk) concentration	最高血漿（乳汁）中濃度
CL_{int}	intrinsic clearance	固有クリアランス
CL_{total}	total body clearance	全身クリアランス
CMC-Na	sodium carboxymethyl cellulose	カルボキシメチルセルロースナトリウム
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
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HPMC	hydroxypropyl methylcellulose	ヒドロキシプロピルメチルセルロース
IC_{50}	half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
K_m	Michaelis constant	ミカエリス定数
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
LSC	liquid scintillation counter	液体シンチレーションカウンター
PEG400	polyethylene glycol 400	ポリエチレングリコール 400
PM	poor metabolizer	代謝活性が低い個体
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
SFPP-3（40 mg）	—	10 cm×14 cm にエスフルルビプロフェンを 40 mg 含有する治験用製剤
SFPP-4（40 mg）	—	10 cm×14 cm にエスフルルビプロフェンを 40 mg 含有する治験用製剤（申請製剤）
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
t_{max}	time to maximum plasma (milk) concentration	最高血漿（乳汁）中濃度到達時間
UV	ultraviolet absorbance	紫外吸光
V_{max}	maximum velocity	最大反応速度
Vd_{ss}	volume of distribution at steady state	定常状態の分布容積

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

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

被験物質：^{14}C 標識エスフルルビプロフェン又は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
吸収					
単回投与後の吸収（標識体）	ラット	経皮（貼付）、静脈内	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-01
	イヌ	経皮（貼付）、静脈内	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-02
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）、静脈内	[redacted]	[redacted]M063	4.2.2.2-03
	イヌ	経皮（貼付）、静脈内	[redacted]	[redacted]M077	4.2.2.2-04
・薬物含量の影響	ヘアレスラット	経皮（貼付）	[redacted]	[redacted]M064	4.2.2.2-05
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）	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-01
・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）	[redacted]	[redacted]M050	4.2.2.2-06
・生物学的同等性試験	ヘアレスラット皮膚	*in vitro*	トクホン	BA[redacted]K08	4.2.2.2-07
反復投与後の吸収	ラット	経皮（貼付）（13 週、6 箇月）	[redacted]	[redacted]030 [redacted]118 [redacted]102	4.2.3.2-04 4.2.3.2-05 4.2.3.2-06
	イヌ	経皮（貼付）（13 週、12 箇月）	[redacted]	[redacted]031 [redacted]101	4.2.3.2-08 4.2.3.2-09
分布					
単回投与後の組織中放射能濃度	ラット	経皮（貼付）	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-01
	有色ラット	皮下	大正製薬	K01118	4.2.2.3-01

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表（続き）

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設*	試験番号	資料番号
分布（続き）					
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	経皮（貼付）	[redacted]	[redacted]M149	4.2.2.3-02
・フルルビプロフェン水性貼付剤との比較	ラット	経皮（貼付）	[redacted]	[redacted]M002	4.2.2.3-03
蛋白結合					
・血漿蛋白結合率	ラット、イヌ、ヒト	*in vitro*	[redacted]	[redacted]	4.2.2.3-04
・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*	[redacted]	[redacted]	4.2.2.3-04
胎盤胎児移行性	妊娠ラット	皮下	大正製薬	K01119	4.2.2.3-05
乳汁移行性	授乳ラット	皮下	大正製薬	K01119	4.2.2.3-05
血球移行性	ラット、イヌ、ヒト	*in vitro*	[redacted]	[redacted]	4.2.2.3-04
代謝					
in vivo 代謝	ラット	経皮（貼付）	[redacted]	[redacted]	4.2.2.4-01
	イヌ	経皮（貼付）	[redacted]	[redacted]	4.2.2.4-01
				[redacted]	4.2.2.4-02
光学異性体のキラル変換	ヘアレスラット	経皮（貼付）	[redacted]	[redacted]M050	4.2.2.2-06
	マウス	経口	[redacted]	[redacted]A0011	4.2.2.4-03
エスフル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*	[redacted]	[redacted]	4.2.2.4-04
排泄					
単回投与後の排泄	ラット（正常皮膚）	経皮（貼付）	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-01
		静脈内	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-01
	ラット（損傷皮膚）	経皮（貼付）	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-01
	イヌ	経皮（貼付）	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-02
		静脈内	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-02
単回投与後の胆汁排泄	ラット	経皮（貼付）	[redacted]	[redacted]	4.2.2.2-01

2.6.5.1　薬物動態試験：一覧表（続き）

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設*	試験番号	資料番号
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*	[redacted]	[redacted]1117	4.2.2.6-01

*　実施施設

[redacted]：現 [redacted]、 [redacted]：現 [redacted]、 [redacted]：現 [redacted]、 [redacted]：現 [redacted]

2.6.5.2　分析方法及びバリデーション試験

被験物質：エスフルルビプロフェン

生体試料由来	試料	測定対象	測定方法	定量下限	定量範囲	測定実施施設	試験番号	資料番号
マウス	血漿	エスフルルビプロフェン	HPLC（蛍光）	0.5 μg/mL	0.5～200 μg/mL	[redacted]	[redacted]K012	4.2.2.1-01
マウス	血漿	R-(-)-フルルビプロフェン	HPLC（蛍光）	0.5 μg/mL	0.5～200 μg/mL	[redacted]	[redacted]K012	4.2.2.1-01
ラット	筋肉	エスフルルビプロフェン	HPLC（蛍光）	0.025 μg/g	0.025～0.5 μg/g	[redacted]	[redacted]M089	4.2.2.1-02
ヘアレスラット	血漿	エスフルルビプロフェン	HPLC（蛍光）	0.025 μg/mL	0.025～2.5 μg/mL	[redacted]	[redacted]M051	4.2.2.1-03
ヘアレスラット	血漿	R-(-)-フルルビプロフェン	HPLC（蛍光）	0.025 μg/mL	0.025～2.5 μg/mL	[redacted]	[redacted]M051	4.2.2.1-03
ヘアレスラット	血漿	エスフルルビプロフェン	HPLC（蛍光）	0.02 μg/mL	0.02～10 μg/mL	[redacted]	SFPPM301	4.2.2.1-04
ヘアレスラット	皮膚透過試験液	エスフルルビプロフェン	HPLC（UV）	0.1 μg/mL	0.1～10 μg/mL	トクホン	BA[redacted]I27	4.2.2.1-05
ラット	血漿	エスフルルビプロフェン	HPLC（蛍光）	0.01 μg/mL	0.01～20 μg/mL	[redacted]	[redacted]146	4.2.2.1-06
イヌ	血漿	エスフルルビプロフェン	HPLC（蛍光）	0.01 μg/mL	0.01～20 μg/mL	[redacted]	[redacted]146	4.2.2.1-06
イヌ	血漿	エスフルルビプロフェン	HPLC（蛍光）	0.01 μg/mL	0.01～5 μg/mL	[redacted]	[redacted]M068	4.2.2.1-07

[redacted]：現 [redacted]

2.6.5.3 薬物動態試験：単回投与後の吸収

2.6.5.3.1 ラットに単回投与後の血漿中放射能濃度

被験物質：^{14}C 標識エスフルルビプロフェン

資料番号：4.2.2.2-01

試験番号：[redacted]

動物種／系統	ラット／SD			
性別（雄／雌）／動物数	雄／4			雄／4
給餌	非絶食			非絶食
溶媒／投与形態	テープ剤（^{14}C 標識 SFPP）			40%PEG400 水溶液／溶液
投与方法	経皮（24 時間貼付）			静脈内
投与量（mg/kg）	0.3、1、3			1
試料	血漿			血漿
定量（対象）物質	総放射能、^{14}C			総放射能、^{14}C
定量法	LSC			LSC
薬物動態パラメーター	0.3 mg/kg	1 mg/kg	3 mg/kg	1 mg/kg
C_{max}（μg eq./mL）	1.09 ± 0.11	3.05 ± 0.32	9.28 ± 1.78	11.79 ± 0.79 [a)]
t_{max}（h）	9.0 ± 2.0	9.5 ± 3.0	7.5 ± 3.4	N.A.
$AUC_{0-\infty}$（μg eq.·h/mL）	20.16 ± 1.95	64.42 ± 6.57	172.22 ± 18.08	85.82 ± 11.52
$t_{1/2}$（h）	7.3 ± 1.7	7.6 ± 0.9	6.7 ± 0.7	5.9 ± 0.8
経皮吸収率（%） [b)]	69.8	83.1	85.6	N.A.

平均値±標準偏差

N.A.：該当せず

a）C_{5min} 値

b）経皮投与後 24 時間における製剤中の放射能残存率の平均値より算出した経皮吸収率

2.6.5.3.2　イヌに単回投与後の血漿中放射能濃度

被験物質：^{14}C 標識エスフルルビプロフェン

資料番号：4.2.2.2-02

試験番号：[redacted]

動物種／系統		イヌ／ビーグル	
性別（雄／雌）／動物数		雄／3	雄／3
給餌		非絶食	非絶食
溶媒／投与形態		テープ剤（^{14}C 標識 SFPP）	40%PEG400 水溶液／溶液
投与方法		経皮（24 時間貼付）	静脈内
投与量（mg/kg）		1	1
試料		血漿	血漿
定量（対象）物質		総放射能、^{14}C	総放射能、^{14}C
定量法		LSC	LSC
薬物動態パラメーター	C_{max}（μg eq./mL）	0.65 ± 0.14	13.88 ± 0.79 [a)]
	t_{max}（h）	24.0 ± 0.0	N.A.
	$AUC_{0-\infty}$（μg eq.·h/mL）	59.69 ± 12.11	490.26 ± 60.92
	$t_{1/2}$（h）	57.8 ± 2.7	37.1 ± 2.2
経皮吸収率（%） [b)]		14.1	N.A.

平均値±標準偏差

N.A.：該当せず

a）C_{5min} 値

b）経皮投与後 24 時間における製剤中の放射能残存率の平均値より算出した経皮吸収率

2.6.5.3.3　ラットに単回投与後の血漿中未変化体濃度（貼付面積の影響）

被験物質：エスフルルビプロフェン

資料番号：4.2.2.2-03

試験番号：[redacted]M063

動物種／系統	ラット／WBN/ILA-Ht（ヘアレスラット）			
性別（雄／雌）／動物数	雄／5			雄／4
給餌	非絶食			非絶食
溶媒／投与形態	テープ剤（SFPP）			40%PEG400 水溶液／溶液
投与方法	経皮（24 時間貼付）			静脈内
投与量（mg/kg）[a]	0.3、1、3			1
試料	血漿			血漿
定量（対象）物質	エスフルルビプロフェン			エスフルルビプロフェン
定量法	HPLC（蛍光検出）			HPLC（蛍光検出）
薬物動態パラメーター	0.3 mg/kg	1 mg/kg	3 mg/kg	1 mg/kg
C_{max}（μg/mL）	0.95 ± 0.17	2.72 ± 0.50	8.24 ± 1.61	12.02 ± 0.24 [b]
t_{max}（h）	5.6 ± 1.7	6.4 ± 1.7	4.8 ± 1.8	N.A.
$AUC_{0-\infty}$（μg·h/mL）	14.75 ± 0.97	43.97 ± 6.72	118.45 ± 13.37	45.83 ±2.11
$t_{1/2}$（h）	5.4 ± 0.7	6.6 ± 0.2	6.6 ± 0.4	4.1 ± 0.2
Vd_{ss}（mL/kg）	N.A.	N.A.	N.A.	118 ± 5
CL_{total}（mL/h/kg）	N.A.	N.A.	N.A.	22 ± 1
BA（%）	－	95.9 ± 14.7	－	N.A.

平均値±標準偏差

N.A.：該当せず

－：算出せず

a）薬物含量を一定にして貼付面積を変えることにより投与量を調整

b）C_{5min} 値

2.6.5.3.4　ラットに単回投与後の血漿中未変化体濃度（薬物含量の影響）

被験物質：エスフルルビプロフェン

資料番号：4.2.2.2-05

試験番号：[redacted]M064

動物種／系統	ラット／WBN/ILA-Ht（ヘアレスラット）			
性別（雄／雌）／動物数	雄／4		雄／5	
給餌	非絶食			
溶媒／投与形態	テープ剤（SFPP）			
投与方法	経皮（24 時間貼付）			
投与量（mg/kg）[a)]	1、2.5、5、10			
試料	血漿			
定量（対象）物質	エスフルルビプロフェン			
定量法	HPLC（蛍光検出）			
薬物動態パラメーター	1 mg/kg	2.5 mg/kg	5 mg/kg	10 mg/kg
C_{max}（μg/mL）	2.68 ± 0.31	5.96 ± 1.16	12.98 ± 2.23	25.65 ± 5.56
t_{max}（h）	6.0 ± 1.6	7.0 ± 1.2	7.2 ± 1.1	5.6 ± 1.7
$AUC_{0-\infty}$（μg·h/mL）	44.08 ± 2.89	99.00 ± 9.53	198.94 ± 16.83	382.03 ± 21.76
$t_{1/2}$（h）	6.2 ± 0.2	5.3 ± 0.5	5.7 ± 0.3	5.2 ± 0.4

平均値±標準偏差

a）貼付面積を一定にして薬物含量を変えることにより投与量を調整

2.6.5.3.5　イヌに単回投与後の血漿中未変化体濃度（貼付面積の影響）

被験物質：エスフルルビプロフェン

資料番号：4.2.2.2-04

試験番号：[redacted]M077

動物種／系統	イヌ／ビーグル		
性別（雄／雌）／動物数	雄／4		雄／4
給餌	非絶食		非絶食
溶媒／投与形態	テープ剤（SFPP）		40%PEG400 水溶液／溶液
投与方法	経皮（24 時間貼付）		静脈内
投与量（mg/kg）[a)]	0.3、1		1
試料	血漿		血漿
定量（対象）物質	エスフルルビプロフェン		エスフルルビプロフェン
定量法	HPLC（蛍光検出）		HPLC（蛍光検出）
薬物動態パラメーター	0.3 mg/kg	1 mg/kg	1 mg/kg
C_{max}（μg/mL）	0.59 ± 0.34	0.97±0.41	17.78 ± 1.94 [b)]
t_{max}（h）	24	24	N.A.
$AUC_{0-\infty}$（μg·h/mL）	66.67 ± 39.49	126.88 ± 46.48	787.73 ± 196.16
$t_{1/2}$（h）	72.5 ± 6.0	78.2 ± 15.0	48.1 ± 3.1
Vd_{ss}（mL/kg）	N.A.	N.A.	87 ± 19
CL_{total}（mL/h/kg）	N.A.	N.A.	1.4 ± 0.4
BA（%）	－	16.1 ± 5.9	N.A.

平均値±標準偏差

N.A.：該当せず

－：算出せず

a）薬物含量を一定にして貼付面積を変えることにより投与量を調整

b）C_{5min} 値

2.6.5.3.6　その他の吸収（正常皮膚と損傷皮膚との比較）

被験物質：^{14}C 標識エスフルルビプロフェン

資料番号：4.2.2.2-01

試験番号：[redacted]

動物種／系統	ラット／SD	
性別（雄／雌）／動物数	雄／4	
給餌	非絶食	
溶媒／投与形態	テープ剤（^{14}C 標識 SFPP）	
投与方法	経皮（24 時間貼付）	
投与量（mg/kg）	1	
試料	血漿	
定量（対象）物質	総放射能、^{14}C	
定量法	LSC	
薬物動態パラメーター	正常皮膚	損傷皮膚
C_{max}（μg eq./mL）	3.05 ± 0.32	3.98 ± 0.61*
t_{max}（h）	9.5 ± 3.0	3.5 ± 1.0*
$AUC_{0-\infty}$（μg eq.·h/mL）	64.42 ± 6.57	63.12 ± 15.08
$t_{1/2}$（h）	7.6 ± 0 .9	6.8 ± 0.9
経皮吸収率（%）[a)]	83.1	85.6

平均値±標準偏差

a）経皮投与後 24 時間における製剤中の放射能残存率の平均値より算出した経皮吸収率

* ：$p < 0.05$　損傷皮膚 vs 正常皮膚（Student-t 検定）

2.6.5.3.7　その他の吸収（フルルビプロフェン水性貼付剤との比較）

被験物質：エスフルルビプロフェン

資料番号：4.2.2.2-06

試験番号：[redacted]M050

動物種／系統	ラット／WBN/ILA-Ht（ヘアレスラット）			
性別（雄／雌）／動物数	雄／5		雄／4	
給餌	非絶食			
溶媒／投与形態	テープ剤（SFPP）、水性貼付剤（フルルビプロフェン水性貼付剤）			
投与方法	経皮（24 時間貼付）			
投与量（mg/kg）	10			
試料	血漿			
定量（対象）物質	エスフルルビプロフェン、 R-(-)-フルルビプロフェン			
定量法	HPLC（蛍光検出）			
薬物動態パラメーター	SFPP		フルルビプロフェン水性貼付剤	
	エスフルルビプロフェン	R-(-)-フルルビプロフェン	エスフルルビプロフェン	R-(-)-フルルビプロフェン
C_{max}（μg/mL）	19.8 ± 3.7	N.D.	1.8 ± 0.3	0.7 ± 0.1
t_{max}（h）	6.4 ± 0.9	N.C.	8.0 ± 2.8	4.5 ± 1.0
$AUC_{0-\infty}$（μg ·h/mL）	329.5 ± 37.5	N.C.	40.0 ± 5.5	10.4 ± 1.4
$t_{1/2}$（h）	5.4 ± 0.4	N.C.	5.6 ± 0.2	4.5 ± 0.4

平均値±標準偏差

N.D.：定量下限未満（＜0.025 μg/mL）

N.C.：算出不能

2.6.5.3.8　その他の吸収（生物学的同等性試験）

被験物質：エスフルルビプロフェン

資料番号：4.2.2.2-07

試験番号：BA[redacted]K08

試験の種類	*in vitro* 皮膚透過試験			
試験系（雄／雌、動物数）	ヘアレスラット皮膚（雄、6）			
部位	腹部（1 匹当り 2 枚）			
製剤	テープ剤［治験用製剤 SFPP-3（40 mg）、申請製剤 SFPP-4（40 mg）］			
適用面積（cm^2）	2.83			
適用時間（h）	[redacted]			
試料採取時間（h）	[redacted]			
試料	リザーバー液（pH 7.2、リン酸緩衝生理食塩液）			
定量（対象）物質	エスフルルビプロフェン			
判定時間（h）	[redacted]			
定量法	HPLC（UV 検出）			
判定	[redacted]時間		[redacted]時間	
	SFPP-3（40 mg）	SFPP-4（40 mg）	SFPP-3（40 mg）	SFPP-4（40 mg）
透過率（%）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
平均透過率の比 [a)]	1.12		1.08	

平均値±標準偏差

a）SFPP-3（40 mg）の平均透過率に対する SFPP-4（40 mg）の平均透過率の比

2.6.5.4 薬物動態試験：反復投与後の吸収

2.6.5.4.1 ラット 13 週間反復経皮投与試験（低用量における追加試験）

被験物質：エスフルルビプロフェン

資料番号：4.2.3.2-05

試験番号：[redacted]118

動物種／系統			ラット／SD					
性別（雄／雌）／動物数			雄及び雌／4					
給餌			非絶食					
溶媒／投与形態			テープ剤（SFPP）					
投与方法			経皮（24 時間貼付）					
投与量（mg/kg）			0.03、0.1、0.3					
試料			血漿					
定量（対象）物質			エスフルルビプロフェン					
定量法			HPLC（蛍光検出）					
反復投与期間			13 週間					
トラフ濃度（μg/mL）		時期	0.03 mg/kg		0.1 mg/kg		0.3 mg/kg	
			雄	雌	雄	雌	雄	雌
		1 日 a)	0.0027 ±0.0055	0.0143 ± 0.0106	0.0154 ± 0.0147	0.0240 ± 0.0098	0.1166 ± 0.0368	0.0636 ± 0.0445
		4 週間 b)	0.0267 ± 0.0049	0.0240 ± 0.0121	0.0546 ± 0.0245	0.0691 ± 0.0095	0.1782 ± 0.1169	0.2476 ± 0.1191
		8 週間 b)	0.0283 ± 0.0206	0.0122 ± 0.0243	0.0812 ± 0.0326	0.0437 ± 0.0276	0.1706 ± 0.0646	0.2472 ± 0.1022
		13 週間 b)	0.0298 ± 0.0126	0.0579 ± 0.0257	0.0763 ± 0.0113	0.1243 ± 0.1308	0.2105 ± 0.0454	0.3414 ± 0.1597
薬物動態パラメーター	C_{max}（μg/mL）	初回投与日	0.0038 ± 0.0076	0.0213 ± 0.0164	0.0448 ± 0.0359	0.0481 ± 0.0134	0.2101 ± 0.0858	0.1360 ± 0.0951
		最終投与日	0.0440 ± 0.0063	0.1136 ± 0.0187	0.1863 ± 0.0409	0.3585 ± 0.0954	0.4421 ± 0.1511	0.8437 ± 0.4059
	$AUC_{0\text{-}24\,h}$（μg·h/mL）	初回投与日	0.0503 ± 0.1007	0.3691 ± 0.2801	0.7121 ± 0.6136	0.8280 ± 0.2288	3.5245 ± 1.3700	2.3141 ± 1.6497
		最終投与日	0.8754 ± 0.1751	2.0628 ± 0.4884	3.2814 ± 0.4415	4.6667 ± 1.5827	8.6508 ± 2.8938	14.6924 ± 7.5231

平均値±標準偏差

a）投与後 24 時間、b）投与前

2.6.5.4.2　ラット 13 週間反復経皮投与試験

被験物質：エスフルルビプロフェン

資料番号：4.2.3.2-04

試験番号：[redacted]030

動物種／系統			ラット／SD					
性別（雄／雌）／動物数			雄及び雌／4 又は 3					
給餌			非絶食					
溶媒／投与形態			テープ剤（SFPP）					
投与方法			経皮（24 時間貼付）					
投与量（mg/kg）			1、3、10					
試料			血漿					
定量（対象）物質			エスフルルビプロフェン					
定量法			HPLC（蛍光検出）					
反復投与期間			13 週間					
トラフ濃度（μg/mL）		時期	1 mg/kg		3 mg/kg		10 mg/kg	
			雄	雌	雄	雌	雄	雌
		1 日 [b)]	0.052 ± 0.050	0.057 ± 0.045	0.305 ±0.237	0.633 ± 0.336	0.885 ± 0.266	1.185 ± 0.339
		4 週間 [c)]	0.700 ± 0.177	0.584 ± 0.504	1.383 ± 0.438	2.013 ± 0.764	4.432 ± 3.221	4.245 ± 1.232
		8 週間 [c)]	0.534 ± 0.185	0.606 ± 0.398	1.455 ± 1.499	1.745 ± 0.935	6.428 ± 1.788 [a)]	4.375 ± 1.179
		13 週間 [c)]	0.480 ± 0.243	0.650 ± 0.063	1.276 ± 0.849	1.803 ± 1.076	4.624 ± 1.822 [a)]	4.283 ± 0.809
薬物動態パラメーター	C_{max}（μg/mL）	初回投与日	0.129 ± 0.113	0.243 ± 0.176	0.445 ± 0.115	2.879 ± 2.025	2.605 ± 2.303	1.887 ± 0.940
		最終投与日	1.689 ± 0.367	1.591 ± 0.627	4.615 ± 1.517	6.623 ± 2.913	13.630 ± 3.425 [a)]	8.997 ± 2.325
	$AUC_{0\text{-}24\,h}$（μg·h/mL）	初回投与日	1.881 ± 1.646	3.757 ± 2.672	7.061 ± 2.367	41.061 ± 27.535	36.837 ± 26.300	33.147 ± 18.084
		最終投与日	28.539 ± 5.283	28.772 ± 11.808	72.143 ± 21.383	106.796 ± 46.894	224.252 ± 31.656 [a)]	168.649 ± 46.279

平均値±標準偏差（n＝4、a）のみ n＝3）

b）投与後 24 時間、c）投与前

2.6.5.4.3　ラット 6 箇月間反復経皮投与試験

被験物質：エスフルルビプロフェン

資料番号：4.2.3.2-06

試験番号：[redacted]102

動物種／系統			ラット／SD					
性別（雄／雌）／動物数			雄及び雌／4					
給餌			非絶食					
溶媒／投与形態			テープ剤（SFPP）					
投与方法			経皮（24 時間貼付）					
投与量（mg/kg）			0.1、0.3、1					
試料			血漿					
定量（対象）物質			エスフルルビプロフェン					
定量法			HPLC（蛍光検出）					
反復投与期間			6 箇月間					
トラフ濃度（μg/mL）		時期	0.1 mg/kg		0.3 mg/kg		1 mg/kg	
			雄	雌	雄	雌	雄	雌
		1 日 a)	0.0080 ± 0.0094	0.0301 ± 0.0292	0.0685 ± 0.0739	0.1248 ± 0.1090	0.0488 ± 0.0352	0.1127 ± 0.0757
		13 週間 b)	0.0684 ± 0.0264	0.1509 ± 0.0666	0.2770 ± 0.0188	0.2410 ± 0.1101	0.5255 ± 0.3029	0.8035 ± 0.2863
		26 週間 b)	0.0735 ± 0.0357	0.0642 ± 0.0293	0.2360 ± 0.0759	0.3300 ± 0.1751	0.3405 ± 0.0931	0.9453 ± 0.3775
薬物動態パラメーター	C_{max}（μg/mL）	初回投与日	0.0139 ± 0.0179	0.0713 ± 0.0521	0.0739 ± 0.0679	0.2086 ± 0.1682	0.0876 ± 0.0664	0.2167 ± 0.1511
		最終投与日	0.0901 ± 0.0594	0.1449 ± 0.0479	0.3135 ± 0.0835	0.5858 ± 0.2499	0.4505 ± 0.1630	1.7225 ± 0.4122
	$AUC_{0\text{-}24\,h}$（μg·h/mL）	初回投与日	0.1821 ± 0.2767	0.8782 ± 0.7096	0.5762 ± 0.4862	3.6630 ± 3.1540	1.4067 ± 1.0992	3.4677 ± 2.8592
		最終投与日	1.7978 ± 1.2189	2.8259 ± 1.1106	6.2918 ± 1.6042	11.7158 ± 5.0076	8.6299 ± 2.9207	33.7886 ± 7.9283

平均値±標準偏差

a）投与後 24 時間、b）投与前

2.6.5.4.4　イヌ 13 週間反復経皮投与試験

被験物質：エスフルルビプロフェン

資料番号：4.2.3.2-08

試験番号：[redacted]031

動物種／系統			イヌ／ビーグル					
性別（雄／雌）／動物数			雄及び雌／3 又は 5					
給餌			非絶食					
溶媒／投与形態			テープ剤（SFPP）					
投与方法			経皮（24 時間貼付）					
投与量（mg/kg）			0.1、0.3、1					
試料			血漿					
定量（対象）物質			エスフルルビプロフェン					
定量法			HPLC（蛍光検出）					
反復投与期間			13 週間					
トラフ濃度（μg/mL）[c]		時期	0.1 mg/kg[a]		0.3 mg/kg[b]		1 mg/kg[b]	
			雄	雌	雄	雌	雄	雌
		1 日	N.D.	N.D.	0.099 ± 0.129	0.007 ± 0.007	0.601 ± 0.546	0.653 ± 1.050
		4 週間	0.044 ± 0.053	0.201 ± 0.058	0.949 ± 0.319	0.854 ± 0.971	2.703 ± 1.682	2.728 ± 2.518
		8 週間	0.127 ± 0.164	0.240 ± 0.219	0.503 ± 0.306	0.523 ± 0.362	1.728 ± 0.994	1.535 ± 0.875
		13 週間	0.037 ± 0.009	0.077 ± 0.066	0.708 ± 0.748	0.402 ± 0.323	0.966 ± 0.161	1.615 ± 1.434
薬物動態パラメーター	C_{max}（μg/mL）	初回投与日	N.D.	N.D.	0.099 ± 0.129	0.010 ± 0.006	0.601 ± 0.546	0.653 ± 1.050
		最終投与日	0.047 ± 0.020	0.087 ± 0.075	0.798 ± 0.750	0.453 ± 0.325	1.223 ± 0.313	2.058 ± 1.726
	$AUC_{0\text{-}24\,h}$（μg·h/mL）	初回投与日	N.C.	N.C.	1.048 ± 1.385	0.079 ± 0.075	6.038 ± 5.964	7.550 ± 12.809
		最終投与日	0.909 ± 0.288	1.806 ± 1.775	16.352 ± 15.918	9.278 ± 7.192	24.525 ± 6.172	40.298 ± 34.426

平均値±標準偏差（　a）n=3、b）n=5　）

N.D.：定量下限未満（<0.01μg/mL）

N.C.：算出不能

c）投与後 24 時間

2.6.5.4.5　イヌ 12 箇月間反復経皮投与試験

被験物質：エスフルルビプロフェン

資料番号：4.2.3.2-09

試験番号：[redacted]101

動物種／系統			イヌ／ビーグル					
性別（雄／雌）／動物数			雄及び雌／4					
給餌			非絶食					
溶媒／投与形態			テープ剤（SFPP）					
投与方法			経皮（24 時間貼付）					
投与量（mg/kg）			0.03、0.1、0.3					
試料			血漿					
定量（対象）物質			エスフルルビプロフェン					
定量法			HPLC（蛍光検出）					
反復投与期間			12 箇月間					
		時期	0.03 mg/kg		0.1 mg/kg		0.3 mg/kg	
			雄	雌	雄	雌	雄	雌
トラフ濃度（μg/mL）[a)]		1 日	0.0389 ± 0.0382	0.0190 ± 0.0064	0.0382 ± 0.0333	0.0604 ± 0.0315	0.0807 ± 0.0566	0.1370 ± 0.0533
		13 週間	0.0567 ± 0.0251	0.0323 ± 0.0096	0.1313 ± 0.0994	0.1593 ± 0.1852	0.2954 ± 0.3674	0.1073 ± 0.0959
		26 週間	0.0818 ± 0.0615	0.0605 ± 0.0138	0.3025 ± 0.1882	0.2768 ± 0.1786	0.4063 ± 0.4125	0.4115 ± 0.3669
		39 週間	0.1369 ± 0.0989	0.1472 ± 0.1029	0.3265 ± 0.2304	0.3295 ± 0.1228	0.6463 ± 0.4565	0.5573 ± 0.3073
		52 週間	0.1463 ± 0.1030	0.1505 ± 0.0563	0.4105 ± 0.0989	0.3463 ± 0.1461	0.8160 ± 0.5373	0.8295 ± 0.2574
薬物動態パラメーター	C_{max}（μg/mL）	初回投与日	0.0628 ± 0.0123	0.0196 ± 0.0064	0.0636 ± 0.0237	0.0692 ± 0.0249	0.0809 ± 0.0563	0.1370 ± 0.0533
		最終投与日	0.1558 ± 0.1138	0.1505 ± 0.0563	0.4575 ± 0.1267	0.3513 ± 0.1517	0.8160 ± 0.5373	0.8295 ± 0.2574
	$AUC_{0\text{-}24\,h}$（μg·h/mL）	初回投与日	0.4429 ± 0.0871	0.1583 ± 0.0730	0.5114 ± 0.1133	0.6188 ± 0.2372	0.7675 ± 0.5811	1.2650 ± 0.4458
		最終投与日	3.3513 ± 2.5319	3.2259 ± 1.4348	8.9321 ± 2.8685	7.4918 ± 3.5712	16.0530 ± 10.1477	16.4089 ± 5.6908

平均値±標準偏差

a）投与後 24 時間

2.6.5.5　薬物動態試験：分布

2.6.5.5.1　SD ラットに単回投与後の組織中放射能濃度

被験物質：^{14}C 標識エスフルルビプロフェン

資料番号：4.2.2.2-01

試験番号：[redacted]

動物種／系統	ラット／SD				
性別（雄／雌）／動物数	雄／4（各時点）				
給餌	非絶食				
溶媒／投与形態	テープ剤（^{14}C 標識 SFPP）				
投与方法	経皮（24 時間貼付）				
投与量（mg/kg）	1				
定量（対象）物質	総放射能、^{14}C				
定量法	LSC				
測定時間	2、8、24、48、72 時間				
組織／臓器	放射能濃度（μg eq./g or mL）				
	2 時間	8 時間	24 時間	48 時間	72 時間
血漿	1.09 ± 0.86（1.00）	2.12 ± 0.81（1.00）	0.98 ± 0.39（1.00）	0.10 ± 0.02（1.00）	0.01 ± 0.00（1.00）
血液	0.61 ± 0.48（0.56）	1.16 ± 0.43（0.55）	0.54 ± 0.23（0.55）	0.05 ± 0.01（0.50）	0.01 ± 0.00（1.00）
大脳	0.02 ± 0.01（0.02）	0.03 ± 0.01（0.01）	0.02 ± 0.01（0.02）	0.00 ± 0.00[a)]（0.00）	N.D.
小脳	0.02 ± 0.01（0.02）	0.04 ± 0.01（0.02）	0.02 ± 0.01（0.02）	0.00 ± 0.00[a)]（0.00）	N.D.
下垂体	0.14 ± 0.10（0.13）	0.31 ± 0.06（0.15）	0.13 ± 0.04（0.13）	N.D.	N.D.
眼球	0.03 ± 0.02（0.03）	0.08 ± 0.04（0.04）	0.05 ± 0.02（0.05）	0.01 ± 0.01（0.10）	0.00 ± 0.00[a)]（0.00）
ハーダー腺	0.08 ± 0.06（0.07）	0.19 ± 0.08（0.09）	0.09 ± 0.04（0.09）	0.01 ± 0.01（0.10）	0.00 ± 0.00[a)]（0.00）
甲状腺	0.24 ± 0.08（0.22）	0.42 ± 0.16（0.20）	0.28 ± 0.07（0.29）	0.07 ± 0.03（0.70）	N.D.
気管	0.16 ± 0.09（0.15）	0.31 ± 0.11（0.15）	0.19 ± 0.09（0.19）	0.03 ± 0.01（0.30）	N.D.
顎下腺	0.12 ± 0.09（0.11）	0.23 ± 0.08（0.11）	0.12 ± 0.05（0.12）	0.01 ± 0.00（0.10）	0.00 ± 0.00[a)]（0.00）
胸腺	0.06 ± 0.05（0.06）	0.12 ± 0.05（0.06）	0.06 ± 0.02（0.06）	0.01 ± 0.00（0.10）	0.00 ± 0.00[a)]（0.00）
心臓	0.13 ± 0.10（0.12）	0.29 ± 0.12（0.14）	0.13 ± 0.05（0.13）	0.02 ± 0.01（0.20）	0.00 ± 0.00[a)]（0.00）
肺	0.21 ± 0.16（0.19）	0.41 ± 0.14（0.19）	0.20 ± 0.08（0.20）	0.03 ± 0.01（0.30）	0.01 ± 0.01（1.00）
肝臓	0.16 ± 0.12（0.15）	0.42 ± 0.16（0.20）	0.22 ± 0.08（0.22）	0.05 ± 0.02（0.50）	0.02 ± 0.01（2.00）

2.6.5.5.1　SD ラットに単回投与後の組織中放射能濃度（続き）

組織／臓器	放射能濃度（μg eq./g or mL）				
	2 時間	8 時間	24 時間	48 時間	72 時間
腎臓	0.30 ± 0.24（0.28）	1.72 ± 0.90（0.81）	1.08 ± 0.44（1.10）	0.37 ± 0.08（3.70）	0.15 ± 0.02（15.00）
副腎	0.11 ± 0.07（0.10）	0.23 ± 0.09（0.11）	0.10 ± 0.05（0.10）	0.01 ± 0.01（0.10）	N.D.
脾臓	0.08 ± 0.05（0.07）	0.15 ± 0.05（0.07）	0.08 ± 0.03（0.08）	0.02 ± 0.01（0.20）	0.00 ± 0.00 a)（0.00）
膵臓	0.08 ± 0.06（0.07）	0.20 ± 0.07（0.09）	0.09 ± 0.04（0.09）	0.01 ± 0.00（0.10）	0.00 ± 0.00 a)（0.00）
白色脂肪	0.04 ± 0.03（0.04）	0.09 ± 0.04（0.04）	0.04 ± 0.02（0.04）	0.01 ± 0.01（0.10）	N.D.
褐色脂肪	0.12 ± 0.08（0.11）	0.33 ± 0.11（0.16）	0.14 ± 0.07（0.14）	0.02 ± 0.01（0.20）	0.00 ± 0.00 a)（0.00）
骨格筋（投与部位直下）	0.12 ± 0.09（0.11）	0.36 ± 0.10（0.17）	0.13 ± 0.09（0.13）	0.02 ± 0.01（0.20）	0.00 ± 0.01 a)（0.00）
骨格筋（非投与部位）	0.05 ± 0.04（0.05）	0.11 ± 0.04（0.05）	0.05 ± 0.03（0.05）	0.01 ± 0.01（0.10）	N.D.
皮筋（投与部位直下）	2.09 ± 1.49（1.92）	0.56 ± 0.14（0.26）	0.24 ± 0.09（0.24）	0.02 ± 0.01（0.20）	0.01 ± 0.01（1.00）
皮筋（非投与部位）	0.11 ± 0.09（0.10）	0.31 ± 0.12（0.15）	0.12 ± 0.05（0.12）	0.01 ± 0.01（0.10）	0.02 ± 0.01（2.00）
皮膚（投与部位）	123.83 ± 64.19（113.61）	63.91 ± 28.39（30.15）	24.81 ± 7.88（25.32）	24.77 ± 6.33（247.70）	21.32 ± 5.90（2132.00）
皮膚（非投与部位）	0.13 ± 0.11（0.12）	0.38 ± 0.14（0.18）	0.18 ± 0.07（0.18）	0.02 ± 0.01（0.20）	0.01 ± 0.01（1.00）
骨髄	0.15 ± 0.11（0.14）	0.31 ± 0.08（0.15）	0.15 ± 0.05（0.15）	0.03 ± 0.01（0.30）	N.D.
大動脈	0.11 ± 0.09（0.10）	0.24 ± 0.12（0.11）	0.13 ± 0.03（0.13）	0.03 ± 0.01（0.30）	N.D.
腸間膜リンパ節	0.12 ± 0.08（0.11）	0.33 ± 0.14（0.16）	0.14 ± 0.05（0.14）	0.02 ± 0.00（0.20）	0.00 ± 0.00 a)（0.00）
精巣	0.09 ± 0.10（0.08）	0.30 ± 0.12（0.14）	0.14 ± 0.07（0.14）	0.02 ± 0.01（0.20）	0.00 ± 0.00 a)（0.00）
精巣上体	0.11 ± 0.09（0.10）	0.40 ± 0.16（0.19）	0.18 ± 0.05（0.18）	0.03 ± 0.01（0.30）	0.00 ± 0.00 a)（0.00）
前立腺	0.08 ± 0.06（0.07）	0.18 ± 0.08（0.08）	0.07 ± 0.03（0.07）	0.01 ± 0.00（0.10）	0.00 ± 0.00 a)（0.00）
胃	0.09 ± 0.05（0.08）	0.20 ± 0.06（0.09）	0.11 ± 0.05（0.11）	0.02 ± 0.01（0.20）	0.00 ± 0.00 a)（0.00）
空腸	0.13 ± 0.08（0.12）	0.29 ± 0.11（0.14）	0.16 ± 0.08（0.16）	0.04 ± 0.01（0.40）	0.01 ± 0.01（1.00）
回腸	0.10 ± 0.05（0.09）	0.42 ± 0.14（0.20）	0.28 ± 0.18（0.29）	0.15 ± 0.09（1.50）	0.01 ± 0.00（1.00）
盲腸	0.11 ± 0.05（0.10）	0.44 ± 0.19（0.21）	0.48 ± 0.30（0.49）	0.29 ± 0.11（2.90）	0.04 ± 0.01（4.00）
結腸	0.09 ± 0.05（0.08）	0.28 ± 0.13（0.13）	0.33 ± 0.19（0.34）	0.09 ± 0.07（0.90）	0.03 ± 0.00（3.00）
膀胱	0.23 ± 0.19（0.21）	0.58 ± 0.23（0.27）	0.24 ± 0.10（0.24）	0.06 ± 0.03（0.60）	0.01 ± 0.01（1.00）

平均値±標準偏差
N.D.：検出限界未満
a）放射能濃度＜0.005 μg eq./g
（ ）：血漿に対する組織中放射能濃度比

2.6.5.5.2　有色ラットに単回投与後の組織中放射能濃度

被験物質：^{14}C 標識エスフルルビプロフェン

資料番号：4.2.2.3-01

試験番号：K01118

動物種／系統	ラット／Iar:Long-Evans（有色ラット）	
性別（雄／雌）／動物数	雄／3（各時点）	
給餌	非絶食	
溶媒／投与形態	0.5%CMC-Na 水溶液／懸濁液	
投与方法	皮下	
投与量（mg/kg）	1	
定量（対象）物質	総放射能、^{14}C	
定量法	LSC	
測定時間	1、24 時間	
組織／臓器	放射能濃度（μg eq./g or mL）	
	1 時間	24 時間
血漿	5.94 ± 0.343（1.00）	0.331 ± 0.0567（1.00）
血液	3.55 ± 0.206（0.60）	0.199 ± 0.0282（0.60）
皮膚（有色）	0.960 ± 0.104（0.16）	0.0603 ± 0.00450（0.18）
皮膚（白色）	0.923 ± 0.0932（0.16）	0.0551 ± 0.00977（0.17）
眼球	0.191 ± 0.0210（0.03）	0.0125 ± 0.00446（0.04）

平均値±標準偏差

（ ）：血漿に対する組織中放射能濃度比

2.6.5.5.3　ラットカラゲニン足蹠炎症モデルに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）

被験物質：エスフルルビプロフェン

資料番号：4.2.2.3-02

試験番号：[redacted]M149

動物種／系統	ラット／Donryu（カラゲニン足蹠炎症モデル）					
性別（雄／雌）／動物数	雄／5（各時点）					
給餌	非絶食					
溶媒／投与形態	テープ剤（SFPP、ケトプロフェン）					
投与方法	雄性 Donryu ラットの両後肢足蹠皮下に炎症を惹起させるために 1%カラゲニン生理食塩液を 0.05 mL 注射し、その直後に SFPP 及びケトプロフェンテープ剤 4.8 mg/kg を片側の後肢に経皮投与					
投与量（mg/kg）	4.8（0.86 mg/site）					
定量（対象）物質	エスフルルビプロフェン、ケトプロフェン					
定量法	エスフルルビプロフェン：HPLC（蛍光検出）、ケトプロフェン：HPLC（UV 検出）					
測定時間	2、6、10 時間					
時間（h）	SFPP			ケトプロフェンテープ剤		
	血漿（μg/mL）	筋肉（μg/g）		血漿（μg/mL）	筋肉（μg/g）	
		投与足	非投与足		投与足	非投与足
2	0.94 ± 0.60	3.30 ± 4.90（3.5）	0.09 ± 0.07	N.D.	0.65 ± 0.65（N.C）	N.D.
6	5.59 ± 0.78**	3.83 ± 2.30*（0.7）	0.73 ± 0.13	0.41 ± 0.22	0.70 ± 0.36（1.7）	N.D.
10	6.86 ± 1.27**	4.42 ± 1.08（0.6）	1.06 ± 0.15	1.03 ± 0.35	3.01 ± 2.31（2.9）	N.D.

平均値±標準偏差

N.D.：定量下限未満（血漿：＜0.1 μg/mL、筋肉：＜0.25 μg/g）

*：p＜0.05、**：p＜0.01　SFPP vs ケトプロフェンテープ剤（t 検定）

（ ）：血漿に対する組織中未変化体濃度比

N.C.：算出不能

2.6.5.5.4　ラットカラゲニン足蹠炎症モデルに単回投与後の組織中未変化体濃度（フルルビプロフェン水性貼付剤との比較）

被験物質：エスフルルビプロフェン

資料番号：4.2.2.3-03

試験番号：[redacted]M002

動物種／系統	ラット／Donryu（カラゲニン足蹠炎症モデル）					
性別（雄／雌）／動物数	雄／4～5（各時点）					
給餌	非絶食					
溶媒／投与形態	テープ剤（SFPP）、水性貼付剤（フルルビプロフェン）					
投与方法	雄性 Donryu ラットの両後肢足蹠皮下に炎症を惹起させるために 1%カラゲニン生理食塩液を 0.05 mL 注射し、その直後に SFPP 及びフルルビプロフェン 6.2 mg/kg を片側の後肢に経皮投与					
投与量（mg/kg）	6.2（0.86 mg/site）					
定量（対象）物質	エスフルルビプロフェン					
定量法	HPLC（蛍光検出）					
測定時間	2、6、10 時間					
時間（h）	SFPP			フルルビプロフェン水性貼付剤		
	血漿（μg/mL）	筋肉（μg/g）		血漿（μg/mL）	筋肉（μg/g）	
		投与足	非投与足		投与足	非投与足
2	0.41 ± 0.24*	3.28 ± 2.65（7.9）	0.06 ± 0.03	0.02 ± 0.01	0.17 ± 0.09（7.8）	N.D.
6	6.33 ± 1.35**	5.45 ± 1.84**（0.9）	0.51 ± 0.31	0.24 ± 0.05	0.30 ± 0.14（1.2）	0.03 ± 0.04
10	4.76 ± 1.51**	9.69 ± 6.42*（2.0）	0.66 ± 0.34	0.21 ± 0.03	0.34 ± 0.12（1.6）	0.04 ± 0.01

平均値±標準偏差（n=5（フルルビプロフェン水性貼付剤の 2 h 及び 10 h の投与足は n=4））

N.D.：定量下限未満（血漿：＜0.025 μg/mL、筋肉：＜0.025 μg/g）

*：$p<0.05$、**：$p<0.01$　SFPP vs フルルビプロフェン水性貼付剤（t 検定）

（ ）：血漿に対する組織中未変化体濃度比

2.6.5.6　薬物動態試験：蛋白結合

2.6.5.6.1　血漿蛋白結合率（*in vitro* 試験）

被験物質：^{14}C 標識エスフルルビプロフェン

資料番号：4.2.2.3-04

試験番号：[redacted]

試験系	*in vitro*、ラット血漿、イヌ血漿、ヒト血漿		
試験方法	限外ろ過法		
エスフルルビプロフェンの最終濃度（μg/mL）	10		
定量（対象）物質	総放射能、^{14}C		
定量法	LSC		
動物種	ラット（雄）	イヌ（雄）	ヒト（男性）
蛋白結合率（%）	99.91 ± 0.02	99.94 ± 0.01	99.95 ± 0.00

平均値±標準偏差（4 回の測定の平均）

2.6.5.6.2　結合蛋白種の同定（*in vitro* 試験）

被験物質：^{14}C 標識エスフルルビプロフェン

資料番号：4.2.2.3-04

試験番号：[redacted]

試験系	*in vitro*、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
試験方法	限外ろ過法
エスフルルビプロフェンの最終濃度（μg/mL）	1
定量（対象）物質	総放射能、^{14}C
定量法	LSC
蛋白種（濃度）	蛋白結合率（%）
ヒト血清アルブミン（40 mg/mL）	＞ 99.74 [a)]
ヒト γ-グロブリン（10 mg/mL）	18.67 ± 2.67
ヒト α_1-酸性糖蛋白（1 mg/mL）	32.88 ± 0.97

平均値±標準偏差（4 回の測定の平均）

a）ろ液の放射能が検出限界未満であったため、ろ液の検出限界値（バックグラウンド値の 2 倍）より血漿蛋白結合率を算出した。

2.6.5.7　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

2.6.5.7.1　胎盤胎児移行性

被験物質：^{14}C 標識エスフルルビプロフェン

資料番号：4.2.2.3-05

試験番号：K01119

動物種／系統		ラット／SD		
妊娠期間／動物数		妊娠 18 日目／3		
給餌		非絶食		
溶媒／投与形態		0.5%CMC-Na 水溶液／懸濁液		
投与方法		皮下		
投与量（mg/kg）		1		
定量（対象）物質		総放射能、^{14}C		
定量法		LSC		
測定時間		1、8、24 時間		
組織／臓器		放射能濃度（μg eq./g or mL）		
		1 時間	8 時間	24 時間
母体	血漿	8.16 ± 0.74（1.00）	4.81 ± 0.42（1.00）	0.94 ± 0.25（1.00）
	血液	5.25 ± 0.31（0.64）	3.08 ± 0.22（0.64）	0.64 ± 0.18（0.68）
	脳	0.10 ± 0.01（0.01）	0.06 ± 0.01（0.01）	0.02 ± 0.01（0.02）
	心臓	1.05 ± 0.09（0.13）	0.71 ± 0.07（0.15）	0.15 ± 0.05（0.16）
	肺	1.71 ± 0.04（0.21）	1.02 ± 0.10（0.21）	0.24 ± 0.06（0.26）
	肝臓	1.32 ± 0.02（0.16）	1.22 ± 0.03（0.25）	0.33 ± 0.08（0.35）
	腎臓	2.64 ± 0.52（0.32）	2.83 ± 0.16（0.59）	1.41 ± 0.35（1.50）
	卵巣	1.44 ± 0.08（0.18）	0.96 ± 0.13（0.20）	0.19 ± 0.04（0.20）
	子宮	2.32 ± 0.10（0.28）	1.64 ± 0.18（0.34）	0.41 ± 0.12（0.44）
	胎盤	1.37 ± 0.12（0.17）	1.05 ± 0.16（0.22）	0.25 ± 0.07（0.27）
	羊水	0.06 ± 0.01（0.01）	0.17 ± 0.03（0.04）	0.06 ± 0.02（0.06）
	胎膜	0.20 ± 0.04（0.02）	0.27 ± 0.05（0.06）	0.12 ± 0.03（0.13）

2.6.5.7.1　胎盤胎児移行性（続き）

組織／臓器		放射能濃度（μg eq./g or mL）		
試料採取時間		1 時間	8 時間	24 時間
胎児	全身	0.51 ± 0.07（0.06）	0.50 ± 0.09（0.10）	0.16 ± 0.04（0.17）
	血液	0.77 ± 0.11（0.09）	0.68 ± 0.13（0.14）	0.20 ± 0.08（0.21）
	脳	0.14 ± 0.02（0.02）	0.14 ± 0.02（0.03）	0.04 ± 0.02（0.04）
	心臓	0.27 ± 0.05（0.03）	0.24 ± 0.02（0.05）	0.08 ± 0.02（0.09）
	肺	0.33 ± 0.06（0.04）	0.28 ± 0.06（0.06）	0.10 ± 0.03（0.11）
	肝臓	0.22 ± 0.03（0.03）	0.24 ± 0.03（0.05）	0.11 ± 0.02（0.12）
	腎臓	0.41 ± 0.06（0.05）	0.43 ± 0.17（0.09）	0.14 ± 0.04（0.15）

平均値±標準偏差
（ ）：母体血漿に対する組織中放射能濃度比

2.6.5.7.2　乳汁移行性

被験物質：^{14}C 標識エスフルルビプロフェン

資料番号：4.2.2.3-05

試験番号：K01119

動物種／系統	ラット／SD（授乳ラット）		
授乳期間／動物数	分娩後 13 日／3		
給餌	非絶食		
溶媒／投与形態	0.5%CMC-Na 水溶液／懸濁液		
投与方法	皮下		
投与量（mg/kg）	1		
定量（対象）物質	総放射能、^{14}C		
定量法	LSC		
測定時間（h）／パラメーター	放射能濃度（μg eq./mL）		乳汁／血漿中放射能濃度比
	血漿	乳汁	
1	7.89 ± 0.76	0.68 ± 0.07	0.09
4	4.63 ± 0.29	0.77 ± 0.08	0.17
8	3.10 ± 0.34	0.64 ± 0.22	0.21
24	0.36 ± 0.03	0.08 ± 0.02	0.22
C_{max} (μg eq./mL)	7.89 ± 0.76	0.81 ± 0.08	－
t_{max}（h）	1.0 ± 0.0	4.3 ± 3.5	－
$AUC_{0\text{-}24h}$（μg eq.· h/mL）	65.87 ± 5.99	11.07 ± 2.31	－

平均値±標準偏差

－：算出せず

2.6.5.8　薬物動態試験：その他の分布試験

2.6.5.8.1　血球移行（*in vitro*）

被験物質：^{14}C 標識エスフルルビプロフェン

資料番号：4.2.2.3-04

試験番号：[redacted]

試験系		*in vitro*、ラット血液、イヌ血液、ヒト血液		
試験法		血液に ^{14}C 標識エスフルルビプロフェンを添加した後、血液及び血漿中放射能濃度を測定		
定量（対象）物質		総放射能、^{14}C		
定量法		LSC		
動物種		血球移行率（%）		
		0.1 μg/mL [a)]	1 μg/mL [a)]	10 μg/mL [a)]
ラット	雄	9.22 ± 3.74	7.27 ± 1.95	8.39 ± 2.26
イヌ	雄	4.39 ± 2.75	7.93 ± 9.84	2.79 ± 1.95
ヒト	男性	5.95 ± 0.96	3.91 ± 1.18	4.58 ± 3.18

平均値±標準偏差（4 回の測定の平均）

a）^{14}C 標識エスフルルビプロフェンの最終濃度

2.6.5.9　薬物動態試験：*in vivo* における代謝

2.6.5.9.1　ラットにおける代謝（血漿及び皮膚中代謝物）

被験物質：^{14}C 標識エスフルルビプロフェン

資料番号：4.2.2.4-01

試験番号：[redacted]

動物種／系統	ラット／SD			
性別／動物数	雄／4			
給餌	非絶食			
溶媒／投与形態	テープ剤（^{14}C 標識 SFPP）			
投与方法	経皮（24 時間貼付）			
投与量（mg/kg）	1			
定量法	HPLC-放射能検出法			
血漿及び皮膚中代謝物				
定量（対象）物質	血漿中総放射能に対する割合（%）		皮膚中総放射能に対する割合（%）	
	8 時間	24 時間	8 時間	24 時間
未変化体	88.3 ± 4.5	75.8 ± 6.8	88.4 ± 5.3	81.9 ± 4.7
M1	5.9 ± 2.5	15.5 ± 4.9	N.D.	N.D.
M2	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
M3	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
M4	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
その他 [a)]	5.8	8.7	11.6	18.1

平均値±標準偏差

N.D.：検出限界未満

a）構造不明な代謝物、ピーク形状をなさない画分及び前処理操作時の未回収画分の合算値

2.6.5.9.2　ラットにおける代謝（尿、糞及び胆汁中代謝物）

被験物質：^{14}C 標識エスフルルビプロフェン

資料番号：4.2.2.4-01

試験番号：[redacted]

動物種／系統	ラット／SD						
性別／動物数	雄／4						
給餌	非絶食						
溶媒／投与形態	テープ剤（^{14}C 標識 SFPP）						
投与方法	経皮（24 時間貼付）						
投与量（mg/kg）	1						
定量法	HPLC-放射能検出法						
尿、糞及び胆汁中代謝物（投与放射能に対する割合、%）							
定量（対象）物質	尿			糞	胆汁		
	0～96 時間			0～96 時間	0～48 時間		
	未処理	条件 1	条件 2	未処理	未処理	条件 1	条件 2
総放射能	29.2 ± 5.5	29.2 ± 5.5	29.2 ± 5.5	23.2 ± 6.6	39.6 ± 7.9	39.6 ± 7.9	39.6 ± 7.9
未変化体	N.D.	N.D.	0.1 ± 0.1	0.7 ± 0.3	0.5 ± 0.1	5.2 ± 2.2	1.3 ± 0.2
M1	1.3 ± 0.5	5.5 ± 0.9	2.9 ± 0.7	2.6 ± 0.9	0.5 ± 0.0	14.2 ± 2.5	3.6 ± 0.3
M2	0.8 ± 0.3	4.4 ± 0.6	2.8 ± 0.6	8.7 ± 2.3	N.D	1.0 ± 0.2	N.D.
M3	0.4 ± 0.2	4.1 ± 0.6	0.4 ± 0.2	N.D.	N.D.	4.3 ± 1.0	0.2 ± 0.1
M4	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
その他 [a)]	26.7	15.2	23.0	11.2	38.6	14.9	34.5

平均値±標準偏差

N.D.：検出限界未満

条件 1：β-グルクロニダーゼ／アリールスルファターゼで加水分解処理

条件 2：β-グルクロニダーゼの阻害剤であるサッカリン酸 1,4-ラクトンを添加した後、β-グルクロニダーゼ／アリールスルファターゼで加水分解処理

a）構造不明な代謝物、ピーク形状をなさない画分及び前処理操作時の未回収画分の合算値

2.6.5.9.3　イヌにおける代謝（血漿、尿及び糞中代謝物）

被験物質：^{14}C 標識エスフルルビプロフェン

資料番号：4.2.2.4-01

試験番号：[redacted]

動物種／系統	イヌ／ビーグル					
性別／動物数	雄／3					
給餌	非絶食					
溶媒／投与形態	テープ剤（^{14}C 標識 SFPP）					
投与方法	経皮（24 時間貼付）					
投与量（mg/kg）	1					
定量法	HPLC-放射能検出法					
血漿、尿及び糞中代謝物						
定量（対象）物質	血漿（血漿中総放射能に対する割合、%）		尿（投与放射能に対する割合、%）			糞（投与放射能に対する割合、%）
	24 時間	72 時間	0～168 時間			0～168 時間
			未処理	条件 1	条件 2	
総放射能	N.A.	N.A.	22.6 ± 2.8	22.6 ± 2.8	22.6 ± 2.8	11.5 ± 6.2
未変化体	46.3 ± 20.6	20.6 ± 11.9	N.D.	N.D.	N.D.	1.6 ± 1.2
M1	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.6 ± 0.5
M2	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
M3	N.D.	N.D.	N.D.	0.5 ± 0.1	0.4 ± 0.1	0.3 ± 0.3
M4	N.D.	N.D.	18.4 ± 2.4	18.5 ± 2.9	16.9 ± 2.0	2.3 ± 1.8
その他 [a)]	53.7	79.4	4.2	3.6	5.3	6.7

平均値±標準偏差
N.A.：該当せず
N.D.：検出限界未満
条件 1：β-グルクロニダーゼ／アリールスルファターゼで加水分解処理
条件 2：β-グルクロニダーゼの阻害剤であるサッカリン酸 1,4-ラクトンを添加した後、β-グルクロニダーゼ／アリールスルファターゼで加水分解処理
a）構造不明な代謝物、ピーク形状をなさない画分及び前処理操作時の未回収画分の合算値

2.6.5.9.4　ラットにおける光学異性体のキラル変換

被験物質：エスフルルビプロフェン

資料番号：4.2.2.2-06

試験番号：[redacted]M050

動物種／系統	ラット／WBN/ILA-Ht（ヘアレスラット）	
性別（雄／雌）／動物数	雄／5	
給餌	非絶食	
溶媒／投与形態	テープ剤（SFPP）	
投与方法	経皮（24 時間貼付）	
投与量（mg/kg）	10	
試料	血漿	
定量（対象）物質	エスフルルビプロフェン、R-(-)-フルルビプロフェン	
定量法	HPLC（蛍光検出、光学分割カラム）	
測定時間	2、4、6、8、12、24、28、32、36、48 時間	
血漿中濃度（μg/mL）	エスフルルビプロフェン	R-(-)-フルルビプロフェン
	0.217～19.765[a)]	N.D.

a）各測定時間の 5 例の平均値

N.D.：定量下限未満（＜0.025 μg/mL）

2.6.5.9.5　マウスにおける光学異性体のキラル変換

被験物質：エスフルルビプロフェン

資料番号：4.2.2.4-03

試験番号：[redacted]A0011

動物種／系統	マウス／ddY							
性別（雄／雌）／動物数	雄／5							
給餌	非絶食							
溶媒／投与形態	0.5%HPMC／懸濁液							
投与方法	雄 ddY マウスにエスフルルビプロフェン又は R-(-)-フルルビプロフェンを単回経口投与した直後にエノキサシン 400 mg/kg を単回経口投与							
投与量（mg/kg）	10、30（エスフルルビプロフェン、 R-(-)-フルルビプロフェン）							
試料	血漿							
定量（対象）物質	エスフルルビプロフェン、 R-(-)-フルルビプロフェン							
定量法	HPLC（蛍光検出、光学分割カラム）							
測定時間	0.08、0.25、0.5、1、2、6、10 時間							
薬物動態パラメーター	エスフルルビプロフェン				R-(-)-フルルビプロフェン			
	10 mg/kg		30 mg/kg		10 mg/kg		30 mg/kg	
	SFP	RFP	SFP	RFP	SFP	RFP	SFP	RFP
C_{max}（μg/mL）	39.1	1.8	81.3	4.2	23.7	74.8	35.7	127.0
t_{max}（h）	0.43	8.40	0.08	6.80	8.40	0.11	6.80	0.11
$AUC_{0\text{-}10h}$（μg·h/mL）	214.6	12.3	419.8	30.7	178.8	296.2	294.3	574.8

5 例の平均値

2.6.5.10　薬物動態試験：*in vitro* における代謝

2.6.5.10.1　エスフルルビプロフェンの代謝に関与する代謝酵素

被験物質：エスフルルビプロフェン

資料番号：4.2.2.4-04

試験番号：[redacted]

試験系	ヒト肝ミクロソーム（*CYP2C9*1/*1*、*CYP2C9*3/*3*）		
ミクロソーム蛋白濃度	0.5 mg protein/mL		
反応時間	10 分		
基質	エスフルルビプロフェン		
基質濃度	0.5、1、2、3、5、10、20、30、50、100 µmol/L		
表現型（遺伝子型）	エスフルルビプロフェンの 4'-水酸化活性の速度論的パラメーター		
	K_m（µmol/L）	V_{max}（pmol/min/mg protein）	CL_{int}（µL/min/mg protein）
EM（*CYP2C9*1/*1*）	17	3019	180
PM（*CYP2C9*3/*3*）	31	80.71	2.6

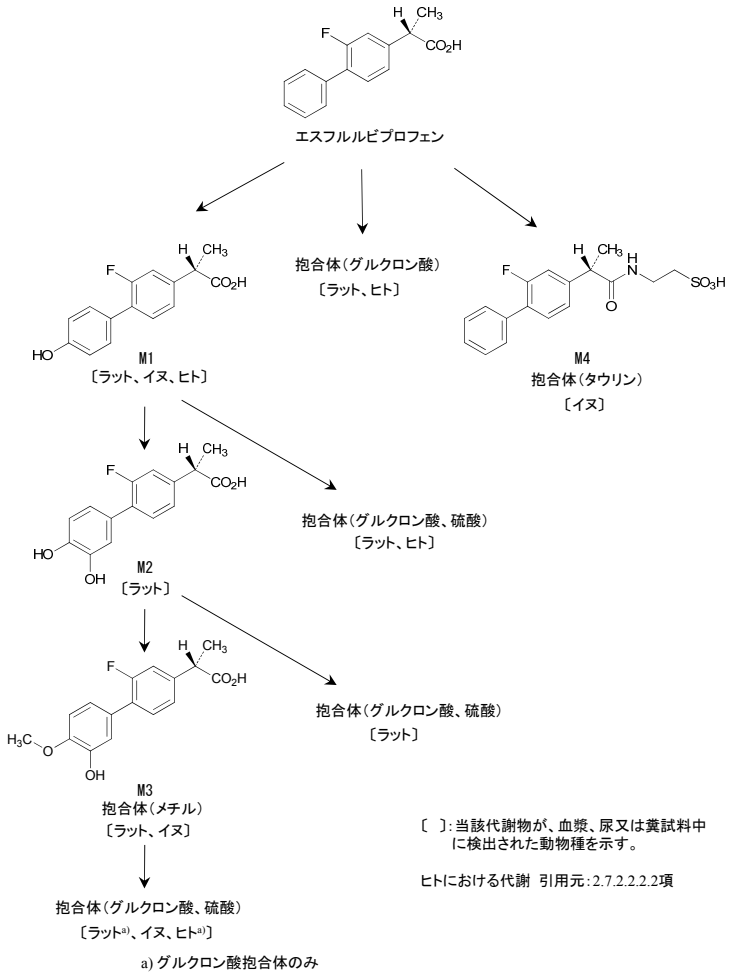
2 回の測定の平均値

2.6.5.11　薬物動態試験：推定代謝経路

被験物質：^{14}C 標識エスフルルビプロフェン又はエスフルルビプロフェン

資料番号：4.2.2.4-01、4.2.2.4-02

試験番号：[redacted]、[redacted]



2.6.5.12　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物動態学的薬物相互作用に記載した。

2.6.5.13　薬物動態試験：排泄

2.6.5.13.1　ラットにおける累積排泄（経皮投与）

被験物質：^{14}C 標識エスフルルビプロフェン

資料番号：4.2.2.2-01

試験番号：[redacted]

動物種／系統		ラット／SD								
性別／動物数		雄／4								
給餌		非絶食								
溶媒／投与形態		テープ剤（^{14}C 標識 SFPP）								
投与方法		経皮（正常皮膚、24 時間貼付）								
投与量（mg/kg）		0.3、1、3								
定量（対象）物質		総放射能、^{14}C								
定量法		LSC								
排泄率（投与量に対する割合、%）		0.3 mg/kg			1 mg/kg			3 mg/kg		
		尿	糞	合計	尿	糞	合計	尿	糞	合計
時間	0～8 h	2.9 ± 2.3	N.T.	－	5.7 ± 1.8	N.T.	－	4.3 ± 3.5	N.T.	－
	0～24 h	23.0 ± 7.9	11.4 ± 4.4	34.4 ± 11.4	28.7 ± 4.8	15.7 ± 3.1	44.4 ± 6.9	28.0 ± 10.5	17.9 ± 8.4	45.8 ± 15.8
	0～48 h	34.4 ± 6.6	23.4 ± 6.4	57.8 ± 10.8	40.8 ± 5.9	34.7 ± 5.7	75.5 ± 10.8	40.6 ± 8.5	37.9 ± 7.3	78.6 ± 8.7
	0～72 h	36.3 ± 6.2	27.2 ± 5.8	63.5 ± 9.1	42.7 ± 5.9	39.2 ± 6.2	82.0 ± 11.3	42.6 ± 8.1	42.7 ± 7.9	85.3 ± 7.4
	0～96 h	36.6 ± 6.2	27.9 ± 5.6	64.5 ± 8.8	43.2 ± 5.9	40.0 ± 6.3	83.2 ± 11.3	43.0 ± 8.1	43.4 ± 7.8	86.4 ± 7.2
	0～120 h	36.7 ± 6.2	30.1 ± 4.3	66.8 ± 7.6	43.3 ± 5.8	40.3 ± 6.4	83.6 ± 11.3	43.1 ± 8.2	43.4 ± 7.8	86.5 ± 7.2
	0～144 h	37.0 ± 6.1	31.0 ± 4.3	68.0 ± 7.3	43.4 ± 5.8	40.3 ± 6.4	83.7 ± 11.4	43.2 ± 8.2	43.4 ± 7.8	86.6 ± 7.2
	0～168 h	37.1 ± 6.1	31.0 ± 4.3	68.0 ± 7.3	43.5 ± 5.8	40.3 ± 6.4	83.8 ± 11.4	43.3 ± 8.1	43.5 ± 7.9	86.8 ± 7.2
投与部位皮膚（168 h）		0.8 ± 0.6			0.6 ± 0.2			0.8 ± 0.6		
製剤（24 h）		30.2 ± 6.0			16.9 ± 11.5			14.4 ± 6.9		
屍体（168 h）		0.0 ± 0.0			0.1 ± 0.2			0.2 ± 0.1		
総回収率 (0～168 h)		99.0 ± 0.8			101.4 ± 3.4			102.2 ± 2.4		

平均値±標準偏差
N.T.：実施せず
－：算出せず

2.6.5.13.2　ラットにおける累積排泄（静脈内投与）

被験物質：^{14}C 標識エスフルルビプロフェン

資料番号：4.2.2.2-01

試験番号：[redacted]

動物種／系統		ラット／SD		
性別／動物数		雄／4		
給餌		非絶食		
溶媒／投与形態		40%PEG400 水溶液／溶液		
投与方法		静脈内		
投与量（mg/kg）		1		
定量（対象）物質		総放射能、^{14}C		
定量法		LSC		
累積排泄率（投与量に対する割合、%）		尿	糞	合計
時間	0～8 h	9.8 ± 3.8	N.T.	－
	0～24 h	38.0 ± 8.6	14.7 ± 3.5	52.8 ± 7.7
	0～48 h	49.4 ± 7.3	36.5 ± 4.8	85.8 ± 4.4
	0～72 h	51.6 ± 7.4	42.9 ± 6.2	94.4 ± 2.5
	0～96 h	52.0 ± 7.4	44.0 ± 6.2	96.0 ± 1.9
	0～120 h	52.2 ± 7.4	44.2 ± 6.3	96.3 ± 1.9
	0～144 h	52.2 ± 7.5	44.2 ± 6.2	96.5 ± 1.9
	0～168 h	52.3 ± 7.5	44.2 ± 6.2	96.5 ± 1.9
屍体（168 h）		0.1 ± 0.1		
総回収率（0～168 h）		96.6 ± 1.9		

平均値±標準偏差
N.T.：実施せず
－：算出せず

2.6.5.13.3　ラットにおける累積排泄（経皮投与：損傷皮膚）

被験物質：^{14}C 標識エスフルルビプロフェン

資料番号：4.2.2.2-01

試験番号：[redacted]

動物種／系統		ラット／SD		
性別／動物数		雄／4		
給餌		非絶食		
溶媒／投与形態		テープ剤（^{14}C 標識 SFPP）		
投与方法		経皮（損傷皮膚、24 時間貼付）		
投与量（mg/kg）		1		
定量（対象）物質		総放射能、^{14}C		
定量法		LSC		
排泄率（投与量に対する割合、%）		尿	糞	合計
時間	0～8 h	7.8 ± 1.1	N.T.	－
	0～24 h	33.7 ± 2.1	15.3 ± 6.3	49.0 ± 7.7
	0～48 h	44.4 ± 1.3	33.8 ± 3.5	78.2 ± 3.9
	0～72 h	45.8 ± 1.2	36.8 ± 3.5	82.6 ± 3.6
	0～96 h	46.0 ± 1.2	37.3 ± 3.6	83.4 ± 3.7
	0～120 h	46.1 ± 1.2	37.4 ± 3.6	83.5 ± 3.6
	0～144 h	46.3 ± 1.3	37.4 ± 3.6	83.7 ± 3.6
	0～168 h	46.3 ± 1.4	37.4 ± 3.6	83.7 ± 3.6
投与部位皮膚（168 h）		0.4 ± 0.2		
製剤（24 h）		14.4 ± 5.4		
屍体（168 h）		0.1 ± 0.1		
総回収率（0～168 h）		98.7 ± 3.7		

平均値±標準偏差
N.T.：実施せず
－：算出せず

2.6.5.13.4　イヌにおける累積排泄

被験物質：^{14}C 標識エスフルルビプロフェン

資料番号：4.2.2.2-02

試験番号：[redacted]

動物種／系統		イヌ／ビーグル					
性別／動物数		雄／3			雄／3		
給餌		非絶食			非絶食		
溶媒／投与形態		テープ剤（^{14}C 標識 SFPP）			40%PEG400 水溶液／溶液		
投与方法		経皮（24 時間貼付）			静脈内		
投与量（mg/kg）		1			1		
定量（対象）物質		総放射能、^{14}C			総放射能、^{14}C		
定量法		LSC			LSC		
排泄率（投与量に対する割合、%）		経皮投与			静脈内投与		
		尿	糞	合計	尿	糞	合計
時間	0～8 h	0.1 ± 0.0	N.T.	－	7.7 ± 2.1	N.T.	－
	0～24 h	0.5 ± 0.3	0.2 ± 0.1	0.7 ± 0.3	21.2 ± 3.0	11.1 ± 4.8	32.2 ± 4.6
	0～48 h	1.6 ± 0.4	1.0 ± 0.3	2.6 ± 0.4	34.8 ± 2.8	20.7 ± 5.3	55.5 ± 3.0
	0～72 h	2.5 ± 0.3	1.9 ± 0.5	4.4 ± 0.6	43.2 ± 3.4	27.6 ± 5.7	70.8 ± 2.9
	0～96 h	3.0 ± 0.3	2.5 ± 0.6	5.5 ± 0.6	48.3 ± 4.6	30.1 ± 5.7	78.5 ± 2.6
	0～120 h	3.5 ± 0.4	3.2 ± 0.9	6.7 ± 0.9	51.4 ± 5.1	32.9 ± 6.0	84.3 ± 1.3
	0～144 h	3.9 ± 0.4	3.5 ± 1.0	7.4 ± 1.0	53.6 ± 5.3	35.0 ± 5.9	88.7 ± 0.7
	0～168 h	4.1 ± 0.5	3.8 ± 1.1	7.9 ± 1.1	55.0 ± 5.8	36.1 ± 6.0	91.1 ± 0.3
	0～192 h	4.4 ± 0.5	3.9 ± 1.1	8.3 ± 1.2	55.9 ± 6.0	36.7 ± 6.0	92.6 ± 0.2
	0～216 h	4.5 ± 0.5	4.0 ± 1.2	8.5 ± 1.2	56.5 ± 6.1	37.1 ± 6.0	93.6 ± 0.1
	0～240 h	4.6 ± 0.5	4.1 ± 1.2	8.8 ± 1.3	56.8 ± 6.3	37.3 ± 6.0	94.1 ± 0.3
	0～264 h	4.7 ± 0.5	4.3 ± 1.3	9.0 ± 1.3	57.1 ± 6.3	37.5 ± 6.0	94.6 ± 0.3
	0～288 h	4.8 ± 0.4	4.3 ± 1.4	9.1 ± 1.4	57.3 ± 6.3	37.7 ± 6.1	94.9 ± 0.3
	0～312 h	4.9 ± 0.6	4.4 ± 1.4	9.3 ± 1.5	57.3 ± 6.3	37.8 ± 6.1	95.1 ± 0.4
	0～336 h	4.9 ± 0.5	4.5 ± 1.4	9.4 ± 1.4	57.4 ± 6.3	37.8 ± 6.1	95.3 ± 0.3

2.6.5.13.4　イヌにおける累積排泄（続き）

排泄率（投与量に対する%）	経皮投与	静脈内投与
投与部位皮膚（336 h）	3.0 ± 0.1	N.T.
製剤（24 h）	85.9 ± 1.4	N.T.
ケージ洗浄液（336 h）	0.3 ± 0.2	0.3 ± 0.1
総回収率（0～336 h）	98.6 ± 0.4	95.5 ± 0.4

平均値±標準偏差
N.T.：実施せず
－：算出せず

2.6.5.14　薬物動態試験：胆汁排泄

2.6.5.14.1　ラットにおける胆汁排泄

被験物質：^{14}C 標識エスフルルビプロフェン

資料番号：4.2.2.2-01

試験番号：[redacted]

動物種／系統		ラット／SD			
性別／動物数		雄／4			
給餌		非絶食			
溶媒／投与形態		テープ剤（^{14}C 標識 SFPP）			
投与方法		経皮（24 時間貼付）			
投与量（mg/kg）		1			
定量（対象）物質		総放射能、^{14}C			
定量法		LSC			
排泄率（投与量に対する割合、%）		胆汁	尿	糞	合計
時間	0～1 h	0.1 ± 0.1	N.T.	N.T.	－
	0～2 h	0.8 ± 0.9	N.T.	N.T.	－
	0～4 h	5.2 ± 5.1	0.9 ± 0.8	N.T.	－
	0～6 h	9.1 ± 7.8	N.T.	N.T.	－
	0～8 h	15.1 ± 10.4	3.3 ± 2.6	N.T.	－
	0～24 h	48.3 ± 10.7	11.7 ± 4.6	0.0 ± 0.0	60.1 ± 14.4
	0～48 h	57.7 ± 7.2	13.7 ± 6.0	0.0 ± 0.0	71.4 ± 11.2
製剤（24 h）		25.6 ± 8.0			
消化管内容物（48 h）		0.1 ± 0.1			
投与部位皮膚（48 h）		1.0 ± 0.3			
屍体（48 h）		2.4 ± 2.5			
総回収率（0～48 h）		100.4 ± 2.6			

平均値±標準偏差
N.T.：実施せず
－：算出せず

2.6.5.15　薬物動態試験：薬物動態学的薬物相互作用

2.6.5.15.1　CYP 阻害

被験物質：エスフルルビプロフェン

資料番号：4.2.2.6-01

試験番号：[redacted]1117

試験の種類	*in vitro* CYP 阻害試験	
試験系	ヒト肝ミクロソーム（50 人のドナーのプール）	
被験物質	エスフルルビプロフェン	
被験物質濃度	0.8、4、20、100、500 µmol/L（最終濃度）	
定量法	LC-MS/MS、HPLC（蛍光検出）	
CYP 分子種	指標活性	IC_{50}（µmol/L）
CYP1A2	フェナセチン *O*-脱エチル化	>500
CYP2A6	クマリン 7-水酸化	>500
CYP2B6	ブプロピオン水酸化	142
CYP2C8	パクリタキセル 6α-水酸化	373
CYP2C9	トルブタミド 4-メチル水酸化	90.7
CYP2C19	(S)-メフェニトイン 4'-水酸化	373
CYP2D6	ブフラロール 1'-水酸化	>500
CYP2E1	クロルゾキサゾン 6-水酸化	>500
CYP3A4	ミダゾラム 1'-水酸化	>500
CYP3A4	テストステロン 6β-水酸化	>500

2.6.5.16　薬物動態試験：その他

該当する試験は実施していない。