ロコアテープ

CTD 第 2 部

2.6.6 毒性試験の概要文

大正製薬株式会社

目次

2.6.6 毒性試験の概要文 7
2.6.6.1 まとめ 7
2.6.6.1.1 SFPP 及びエスフルルビプロフェンの安全性 9
2.6.6.1.2 ハッカ油の安全性 12
2.6.6.2 単回投与毒性試験 13
2.6.6.2.1 ラット単回投与毒性試験 13
2.6.6.2.2 イヌ単回投与毒性試験 14
2.6.6.3 反復投与毒性試験（トキシコキネティクス評価を含む） 14
2.6.6.3.1 ラット 3 箇月間反復投与毒性試験及び 4 週間回復性試験 14
2.6.6.3.2 ラット 3 箇月間反復投与毒性試験（低用量における追加試験） 16
2.6.6.3.3 ラット 6 箇月間反復投与毒性試験 17
2.6.6.3.4 イヌ 3 箇月間反復投与毒性試験及び 4 週間回復性試験 18
2.6.6.3.5 イヌ 12 箇月間反復投与毒性試験 20
2.6.6.4 遺伝毒性試験 21
2.6.6.4.1 *in vitro* 試験 21
2.6.6.4.2 *in vivo* 試験 22
2.6.6.5 がん原性試験 22
2.6.6.5.1 マウス中期皮膚発がん性試験 22
2.6.6.6 生殖発生毒性試験（トキシコキネティキクス評価を含む） 24
2.6.6.6.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 24
2.6.6.6.2 胚・胎児発生に関する試験 24
2.6.6.6.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 26
2.6.6.7 局所刺激性試験 29
2.6.6.7.1 皮膚一次刺激性試験 29
2.6.6.7.2 皮膚累積刺激性試験 30
2.6.6.7.3 皮膚感作性試験 30
2.6.6.8 その他の毒性試験 32
2.6.6.8.1 毒性発現の機序に関する試験 32
2.6.6.8.2 不純物の毒性試験 33
2.6.6.8.3 光安全性試験 38
2.6.6.9 考察及び結論 39
2.6.6.9.1 SFPP 及びエスフルルビプロフェンの毒性 39
2.6.6.9.2 ハッカ油の毒性 49
2.6.6.9.3 不純物の安全性評価 50
2.6.6.9.4 結論 51
2.6.6.10 図表 51
2.6.6.11 参考文献 51

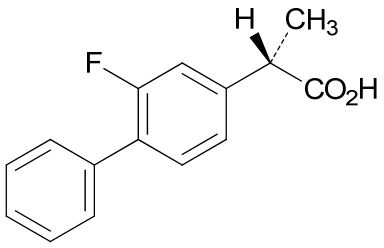
表

表 2.6.6-1　主要毒性試験の一覧 7
表 2.6.6-2　ラット 3 箇月間反復投与毒性試験及び 4 週間回復性試験における 血漿中未変化体濃度 16
表 2.6.6-3　ラット 3 箇月間反復投与毒性試験（低用量における追加試験）における 血漿中未変化体濃度 17
表 2.6.6-4　ラット 6 箇月間反復投与毒性試験における血漿中未変化体濃度 18
表 2.6.6-5　イヌ 3 箇月間反復投与毒性試験及び 4 週間回復性試験における 血漿中未変化体濃度 20
表 2.6.6-6　イヌ 12 箇月間反復投与毒性試験における血漿中未変化体濃度 21
表 2.6.6-7　ウサギの胚・胎児発生に関する試験における血漿中未変化体濃度 26
表 2.6.6-8　ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（主要試験） における血漿中未変化体濃度 28
表 2.6.6-9　イヌにおける網膜電位図に対する影響における血漿中未変化体濃度 32
表 2.6.6-10　反復投与毒性試験（無毒性量及び毒性発現量）と 臨床試験におけるエスフルルビプロフェン曝露量の比較 41
表 2.6.6-11　フルルビプロフェンがん原性試験と臨床試験における エスフルルビプロフェン血漿中濃度の比較 44
表 2.6.6-12　フルルビプロフェン貼付剤の臨床試験における副作用（皮膚・皮膚付属器） 44
表 2.6.6-13　フルルビプロフェン貼付剤の再審査終了時までの副作用（皮膚・皮膚付属器） 45
表 2.6.6-14　フルルビプロフェン貼付剤の市販後に自発報告された重篤な副作用一覧 45
表 2.6.6-15　生殖発生毒性試験（無毒性量）と臨床試験における エスフルルビプロフェン曝露量の比較 47
表 2.6.6-16　ハッカ油の皮膚刺激性に関する文献情報 50
表 2.6.6-17　毒性試験及び臨床試験における類縁物質の投与量比較 51

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）
A/G 比	albumin/globulin ratio	アルブミン／グロブリン比
Alb	albumin	アルブミン
AUC_{0-t}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to t hours	0 時間から t 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
Ca	calcium	カルシウム
CHL 細胞	chinese hamster lung cells	チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CMC-Na	sodium carboxymethyl cellulose	カルボキシメチルセルロースナトリウム
COX	cyclooxygenase	シクロオキシゲナーゼ
DNCB	1-chloro-2,4-dinitrobenzene	1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼン
GLP	Good Laboratory Practice	「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」及び「医薬品の安全性試験の実施に関する基準」
Hb	hemoglobin	ヘモグロビン量
Ht	hematocrit	ヘマトクリット値
IC_{50}	half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IP	inorganic phosphorus	無機リン
K	potassium	カリウム
NSAIDs	non-steroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development	経済協力開発機構
PG	prostaglandin	プロスタグランジン
P.I.I.	primary irritation index	一次刺激性指数
PK	pharmacokinetics	ファーマコキネティクス
RBC	red blood cells	赤血球数
SD	Sprague-Dawley	ー
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
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス
UVA	ultraviolet A	紫外線 A 波
WBC	white blood cells	白血球数

化学構造式一覧

一般名又は化合物名	化学構造式	由来
エスフルルビプロフェン		原薬
*不純物A	[redacted]	製剤 類縁物質
*不純物B	[redacted]	製剤 類縁物質
*光分解物A	[redacted]	製剤 光分解物

*新薬承認情報提供時に置き換えた

使用製剤一覧

略号	略していない表現
SFPP	エスフルルビプロフェンを含有するテープ剤
SFPP-1 (○ mg) SFPP-1 基剤	7 cm×10 cm にエスフルルビプロフェンを○ mg 含有する治験用製剤、又はその基剤
SFPP-2 (○ mg) SFPP-2 基剤	7 cm×10 cm にエスフルルビプロフェンを○ mg 含有する治験用製剤（SFPP-1 の[redacted]を変更した製剤）、又はその基剤
SFPP-3 (○ mg) SFPP-3 基剤	10 cm×14 cm にエスフルルビプロフェンを○ mg 含有する治験用製剤（SFPP-2 の[redacted]を変更した製剤）、又はその基剤
SFPP-4 (○ mg) SFPP-4 基剤	10 cm×14 cm にエスフルルビプロフェンを○ mg 含有する治験用製剤（SFPP-3 の[redacted]を変更した製剤：申請製剤）、又はその基剤

2.6.6 毒性試験の概要文

2.6.6.1 まとめ

実施した主要な毒性試験を表 2.6.6-1 に示す。

表 2.6.6-1 主要毒性試験の一覧

試験の種類及び試験期間	投与方法	エスフルルビプロフェン投与量（mg/kg）	主たる試験結果（mg/kg）	被験物質
単回投与毒性試験			概略の致死量	
ラット	経皮	10、30 及び 60	＞60	SFPP
イヌ	経皮	5.25、10.5 及び 21	＞21	SFPP
反復投与毒性試験			無毒性量	
ラット：3 箇月	経皮	0、1、3 及び 10	＜1	SFPP
ラット：3 箇月（低用量追加）	経皮	0、0.03、0.1 及び 0.3	0.3	SFPP
ラット：6 箇月	経皮	0、0.1、0.3 及び 1	雄：0.1 雌：0.3	SFPP
イヌ：3 箇月	経皮	0、0.1、0.3 及び 1	0.1	SFPP
イヌ：12 箇月	経皮	0、0.03、0.1 及び 0.3	雄：0.03 雌：0.1	SFPP
遺伝毒性試験				
復帰突然変異（ネズミチフス菌、大腸菌）	*in vitro*	78.125～2500 μg/plate 又は 156.25～5000 μg/plate	陰性	SFP
in vitro 染色体異常（CHL 細胞）	*in vitro*	連続処理 24 時間：0、30、60 及び 120 μg/mL 連続処理 48 時間：0、25、50 及び 100 μg/mL 代謝活性化：0、75、150 及び 300 μg/mL	陰性	SFP
マウス骨髄小核	腹腔内	0、58.75、117.5 及び 235	陰性	SFP
がん原性試験				
マウス：中期皮膚発がん	経皮	0、2.31、6.93[a] 及び 11.55%[b]（a：6.93%→4.62%→2.77%、b：11.55%→4.62%→2.77%に投与濃度を変更）	皮膚発がん促進作用なし	SFP
生殖発生毒性試験			無毒性量	
ラット：受胎能・初期胚発生	皮下	0、0.3、1 及び 3	一般毒性及び生殖能：1 初期胚発生：3	SFP
ラット：胚・胎児発生	皮下	0、0.3、1 及び 3	一般毒性：1 生殖能　：3 胚・胎児：3	SFP

表 2.6.6-1 主要毒性試験の一覧（続き）

試験の種類及び試験期間	投与方法	エスフルルビプロフェン投与量（mg/kg）	主たる試験結果（mg/kg）	被験物質
生殖発生毒性試験			無毒性量	
ウサギ：胚・胎児発生	皮下	0、3、10 及び 30	一般毒性：3 生殖能　：10 胚・胎児：10	SFP
ラット：出生前後の発生・母体機能予備試験（非 GLP）	皮下	0、0.1、0.3、1 及び 3	一般毒性：0.3 生殖能　：＜0.1 出生児　：＜0.1	SFP
ラット：出生前後の発生・母体機能主要試験	皮下	0、0.3、1 及び 3	一般毒性：1 生殖能　：0.3 出生児　：1	SFP
局所刺激性試験				
皮膚刺激性試験				
ウサギ：皮膚一次刺激性	経皮	2.5 cm×2.5 cm/区画に製剤を貼付	弱い刺激物	SFPP（SFPP-1）
ウサギ：皮膚一次刺激性	経皮	2.5 cm×2.5 cm/区画に製剤を貼付	弱い刺激物	SFPP（SFPP-4）
ウサギ：皮膚累積刺激性	経皮	2.5 cm×2.5 cm/区画に製剤を貼付	軽度な刺激性あり	SFPP（SFPP-1）
皮膚感作性試験				
モルモット：皮膚感作性（Adjuvant and Patch Test）	経皮	一次感作：2 cm×4 cm 二次感作：2 cm×4 cm 惹起：1.4 cm×1.4 cm	陰性	SFPP（SFPP-1）
モルモット：皮膚感作性（Buehler）	経皮	感作：2 cm×2 cm 惹起：2 cm×2 cm	陰性	SFPP（SFPP-1）
その他の毒性試験				
毒性発現機序に関する試験				
イヌ：1 箇月網膜電位図に対する影響（非 GLP）	経皮	0、0.3、1 及び 3	視覚機能の異常なし	SFPP
不純物の毒性試験				
規格設定された製剤中の類縁物質：　*不純物A				
反復投与毒性				
ラット：14 日間	経皮	0、1、3 及び 10（*不純物A　として：0、[redacted]、[redacted] 及び [redacted]）	*不純物A に基づく毒性所見なし	SFPP 苛酷経変製剤
遺伝毒性				
復帰突然変異（ネズミチフス菌、大腸菌）	*in vitro*	*不純物A　：156～5000 μg/plate	陰性	*不純物A
in vitro 染色体異常（ヒト末梢血リンパ球）	*in vitro*	*不純物A　： ・短時間処理 非代謝活性化：200～500 μg/mL 代謝活性化：10～40 μg/mL ・連続処理 50～90 μg/mL	陰性	*不純物A

*新薬承認情報提供時に置き換えた

表 2.6.6-1 主要毒性試験の一覧（続き）

試験の種類及び試験期間	投与方法	エスフルルビプロフェン投与量（mg/kg）	主たる試験結果（mg/kg）	被験物質
不純物の毒性試験				
規格設定された製剤中の類縁物質： *不純物B				
反復投与毒性				
ラット：14 日間	経皮	0 及び 3 （ *不純物B として：0、[redacted] 及び [redacted]）	*不純物B に基づく毒性所見なし	*不純物B 強制添加製剤
遺伝毒性				
復帰突然変異 （ネズミチフス菌、大腸菌）	*in vitro*	*不純物B ： 313～5000 μg/plate	陰性	*不純物B
in vitro 染色体異常 （ヒト末梢血リンパ球）	*in vitro*	*不純物B ： ・短時間処理 非代謝活性化、代謝活性化：19.2～383 μg/mL ・連続処理 19.2～383 μg/mL	陰性	*不純物B
光照射時に認められた製剤中の類縁物質：*光分解物A				
反復投与毒性				
ラット：14 日間	経皮	0 及び 3 （*光分解物A として：0、[redacted] 及び [redacted]）	*光分解物A に基づく毒性所見なし	SFPP 光劣化製剤
遺伝毒性				
コンピューターを用いた構造活性相関解析	*in silico*	－	陰性	*光分解物A
光安全性試験				
in vitro 3T3 NRU 光毒性 （BALB/3T3 細胞） （非 GLP）	*in vitro*	7.81～1000 μg/mL	陰性	SFP
モルモット：光毒性	経皮	2 cm×2 cm/区画に製剤を貼付	陰性	SFPP
モルモット：皮膚光感作性 （Adjuvant and Strip）	経皮	感作：2 cm×4 cm 惹起：1.5 cm×1.5 cm	陰性	SFPP

2.6.6.1.1 SFPP 及びエスフルルビプロフェンの安全性

単回投与毒性試験

SFPP の単回経皮投与による概略の致死量はラットで 60 mg/kg を超える量、イヌで 21 mg/kg を超える量であった。ラットでは SFPP による毒性変化は見られなかった。イヌでは 5.25 及び 10.5 mg/kg にて RBC、Hb 及び Ht の減少、10.5 mg/kg より便潜血陽性反応、21 mg/kg では好中球分節核球比の上昇、血液生化学的検査にて IP、Ca、Alb 濃度及び A/G 比の減少が認められた。これら所見は、他の NSAIDs に認められる変化と一致していた。

反復投与毒性試験

SFPP の反復投与毒性試験をラット（3 箇月間：0、0.03、0.1、0.3、1、3 及び 10 mg/kg、6 箇月間：0、0.1、0.3 及び 1 mg/kg）及びイヌ（3 箇月間：0、0.1、0.3 及び 1 mg/kg、12 箇月間：0、0.03、0.1 及び 0.3 mg/kg）を用いて実施した。このうち、3 箇月間反復投与毒性試験にて 4 週間の休薬を実施し、回復性を評価した。

SFPP の反復投与毒性試験において見られた所見は、SFPP の主要な有効成分であるエスフルルビプロフェンの薬理作用である COX 阻害作用に基づく PG 産生抑制によると考えられる消化管障害（黒色便、便潜血陽性、腺胃部びらん、胃及び空腸又は回腸における潰瘍）及び付随する変化（RBC、Hb 及び Ht の減少、WBC 及び好中球分節核球比の増加）並びに腎障害を示唆する変化（赤色尿、尿潜血、蛋白尿、血漿又は血清中尿素窒素の増加、Alb の減少、腎重量増加、腎臓の腫大、腎乳頭のうっ血及び尖端部の壊死、集合管の上皮腫大、間質の水腫性変化、尿細管管腔拡張、皮質尿細管壊死）であり、用量に依存して増強した。これら毒性所見は投与期間の延長による明らかな増強は示されず、ラット及びイヌを用いた 3 箇月間反復投与毒性試験で行った 4 週間の回復性試験では、ラットにおいて 10 mg/kg で腎間質線維化、尿細管拡張及び腎乳頭壊死、イヌでは 0.3 mg/kg 以上で腎臓の間質の水腫性変化が見られたが、ラット及びイヌともに投与終了時に比較して回復あるいは回復傾向を示した。

その他の所見として、ラット 6 箇月間反復投与毒性試験において、網膜外顆粒層の萎縮が無投与群、基剤投与群を含め観察され、高用量群で発現例数の増加及び重症化が認められた。しかし、2.6.6.9.1(7)項に示す通り、本変化はアルビノラット特有に見られる非薬物性の光誘発性の変化と考えられた。

遺伝毒性試験

エスフルルビプロフェンの遺伝毒性を 2 種類の *in vitro* 試験及びマウスを用いた *in vivo* 試験にて評価した。

in vitro 遺伝毒性試験では、代謝活性化の非存在下及び存在下のいずれにおいても、エスフルルビプロフェンに細菌（ネズミチフス菌、大腸菌）における遺伝子突然変異誘発性、哺乳類培養細胞（CHL 細胞）における染色体異常誘発性は認められなかった。マウスの骨髄を用いる *in vivo* 小核試験では、最高 235 mg/kg までエスフルルビプロフェンを単回腹腔内投与したが、骨髄における小核を有する細胞の増加はなく、染色体異常誘発性は認められなかった。したがって、エスフルルビプロフェンは遺伝毒性を有していないと判断した。

がん原性試験

マウス中期皮膚発がん性試験（投与濃度：臨床濃度と同一の 2.31%）を実施した結果、投与部位皮膚において腫瘤の発生はなく、皮膚発がん促進作用はなかった。また、エスフルルビプロフェンの全身曝露によるがん原性試験は実施していないが、エスフルルビプロフェンに遺伝毒性はないこと、SFPP 投与による強い皮膚刺激性はないこと、SFPP 投与によるラット及びイヌの反復投与毒性試験において前がん病変が認められないこと、エスフルルビプロフェンに組織残留性が

ないこと、フルルビプロフェンの経口投与によるがん原性試験においてがん原性を示す報告がないこと、さらにヒトにおいてフルルビプロフェンの貼付剤及び経口剤投与により発がん性に関連した副作用報告が認められないことから、SFPP をヒトに長期間貼付しても投与部位皮膚及び全身曝露による臓器並びに組織においてがんが発現する可能性は極めて低いと考えられた。

生殖発生毒性試験

エスフルルビプロフェンのラットにおける雌雄の生殖能、ラットとウサギにおける胚･胎児毒性、ラットにおける出生前及び出生後の発達への影響について評価するため、生殖発生毒性試験を実施した。なお、NSAIDs においては、PG 産生抑制による分娩障害が公知であることから、ラットにおける出生前及び出生後の発達への影響に関する検討は妊娠 17 日～授乳 4 日まで皮下投与する試験（予備試験）に加え、出生児の評価を成立させる目的で、妊娠 20 日～授乳 0 日の間で投与を中止し、エスフルルビプロフェンを妊娠 7 日～授乳 20 日（ただし、妊娠 20 日～授乳 0 日に休薬を実施）まで皮下投与する試験（主要試験）により行った。

ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する皮下投与試験（0、0.3、1 及び 3 mg/kg）において、3 mg/kg で親動物の雄で体重増加抑制、雌で摂餌量の減少が観察されたが、親動物の精子、性周期、交配、授（受）胎率に影響は認められなかった。中期帝王切開にて 3 mg/kg でエスフルルビプロフェンの薬理作用に起因した変化と考えられる黄体数の減少、その変化に付随した着床数及び生存胚数の減少が認められた。

ラット及びウサギにおける胚･胎児発生に関する皮下投与試験（ラット : 0、0.3、1 及び 3 mg/kg、ウサギ : 0、3、10 及び 30 mg/kg）において、母動物に死亡（ラット : 3 mg/kg、ウサギ : 30 mg/kg）、体重増加抑制（ウサギ : 10 mg/kg 以上）及び摂餌量の減少（ウサギ : 30 mg/kg）が見られ、ラットでは生殖能への影響は見られなかった。死亡例においては体重の減少（ラット）、摂餌量の減少（ラット、ウサギ）、消化管障害（ラット、ウサギ）が観察された。胎児への影響はラットでは認められず、ウサギでは 30 mg/kg にて早期吸収胚の増加が認められた。

ラット皮下投与による出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（0、0.3、1 及び 3 mg/kg）において、母動物への影響として、体重及び摂餌量の低値、胃の暗赤色巣及び消化管の大型化、リンパ節及び脾臓の大型化（3 mg/kg）が見られた。母動物の生殖能への影響として、分娩障害、妊娠期間の延長（1 mg/kg 以上）が見られ、分娩障害に起因した死亡が認められた。さらに、妊娠 25 日までに分娩が完了しなかった母動物、出産率の低値及び死産児数の増加（3 mg/kg）が認められた。なお、哺育能に対するエスフルルビプロフェンの影響は認められなかった。出生児への影響として、出生後の体重増加抑制及び初期行動の発現の遅延（3 mg/kg）が見られた。

局所刺激性試験

SFPP を用いてウサギの皮膚一次刺激性試験、14 日間皮膚累積刺激性試験を実施した結果、軽度な皮膚刺激性が認められたが、速やかに回復するとともに、反復投与による皮膚刺激性の増強は認められなかった。SFPP で認められた皮膚刺激性は日局絆創膏と同程度であったことから、製剤の剥離操作に起因した変化と推察された。SFPP をラット及びイヌに最長 6 及び 12 箇月間にわ

たり反復投与しても、投与部位皮膚に対して SFPP 投与に起因した病理組織学的変化は認められず、皮膚に対するエスフルルビプロフェンの直接的な毒性は認められなかった。申請製剤（SFPP-4）にて[redacted]を変更したことから、皮膚一次刺激性試験を実施し、治験用製剤（SFPP-3）と比較した。その結果、両製剤ともに弱い刺激性を示したが、製剤間に差異は見られなかった。

モルモットを用いた皮膚感作性では、アジュバントを用いて感受性を増強させた Adjuvant and Patch Test 法及び臨床使用に近い投与法である Buehler 法により検討を行った結果、皮膚感作性は陰性と判断した。

その他の毒性試験

SFPP のラット 6 箇月間反復投与毒性試験にて認められた網膜外顆粒層の萎縮について、視覚機能に対する作用を検討するため、SFPP のイヌ 1 箇月間反復投与による網膜電位図に対する影響（0、0.3、1 及び 3 mg/kg）について検討した。ラット 6 箇月間反復投与毒性試験時の曝露量を超える曝露条件下にて眼科学的検査及び網膜電位図検査を実施した結果、投与期間終了時及び回復期間終了時ともに SFPP 投与による影響は認められなかった。

SFPP 中に認められ、規格設定された類縁物質である *不純物A 及び *不純物B の毒性について、ラット 14 日間反復投与毒性試験及び 2 種の *in vitro* 遺伝毒性試験にて評価した。その結果、ラット 14 日間反復投与毒性試験において、規格値を超える濃度を有する製剤にて臨床推奨用量 SFPP 40 mg 及び臨床にて使用した最大量 SFPP 80 mg 投与時の類縁物質の最大投与量（設定した規格値より算出）を上回る用量を投与しても、類縁物質に起因した毒性変化は認められず、遺伝毒性試験は陰性であった。これらのことから、規格値（ *不純物A :[redacted]%以下、 *不純物B :[redacted]%以下）までの *不純物A 及び *不純物B の安全性は確認されたと判断した。また、臨床使用時を想定した光照射条件下にて一過性に生成が認められた製剤中光分解物 *光分解物A について、ラット 14 日間反復投与毒性試験を実施するとともに 2 種のデータベースを用いた *in silico* 構造活性相関解析を行い変異原性の有無を確認した。その結果、ラット 14 日間反復投与毒性試験において、臨床推奨用量 SFPP 40 mg 及び臨床にて使用した最大量 SFPP 80 mg 投与時の *光分解物A の推定最大投与量（推定最大生成量[redacted]%より算出）を上回る量を投与しても、*光分解物A に起因した毒性変化は認められず、構造活性相関解析においても変異原性を示す警告構造は認められなかった。したがって、臨床使用時に危惧されるような有害作用又は遺伝毒性が発現する可能性は低く、安全性は確認されたと判断した。

光安全性について、エスフルルビプロフェンを用いた *in vitro* 3T3 Neutral red uptake 試験、SFPP を用いたモルモットの光毒性試験及び皮膚光感作性試験を実施した結果、いずれの試験も陰性であった。

2.6.6.1.2 ハッカ油の安全性

SFPP を用いた非臨床安全性試験のうち、反復投与毒性試験、局所刺激性試験、光安全性試験にて、ハッカ油を含有し、かつエスフルルビプロフェンを除いた製剤を基剤群として設定した。こ

れら基剤群の結果をもとにハッカ油の安全性を評価した。さらに、[redacted]相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]）時の助言に基づき、最新の公表論文をもとに皮膚に対する安全性を評価した。

反復投与毒性試験

ラット 3 及び 6 箇月間反復投与毒性試験にて、無投与群を比較対照として基剤群の毒性を評価した結果、いずれの試験においても基剤群に毒性所見は認められなかった。

局所刺激性試験

ウサギ皮膚一次刺激性試験及び皮膚累積刺激性試験を実施した結果、基剤群に弱い皮膚刺激性が認められたが、日局絆創膏と同程度であった。

モルモットを用いた皮膚感作性試験では、Adjuvant and Patch Test 法及び Buehler 法により検討を行った結果、皮膚感作性は陰性と判断した。

その他の毒性試験

光安全性について、モルモットを用いた光毒性試験及び皮膚光感作性試験を実施した結果、いずれの試験においても基剤群に光毒性及び皮膚光感作性は認められなかった。また、公表論文においても、光毒性のないことが報告されている。

2.6.6.2 単回投与毒性試験

2.6.6.2.1 ラット単回投与毒性試験

資料番号 4.2.3.1-01

SFPP（エスフルルビプロフェンとして 10、30 及び 60 mg/kg、以下、括弧内はエスフルルビプロフェンとしての投与量を示す）を雌雄 SD ラット（1 群雌雄各 5 例）に単回経皮投与（24 時間貼付）した。最高用量には投与可能な最大量を設定した。投与当日から投与後 14 日まで、一般状態観察、体重測定及び糞便中の潜血検査を行い、投与後 14 日に剖検した。

いずれの群においても死亡は認められず、一般状態、体重及び剖検において被験物質投与の影響は見られなかった。30 mg/kg の雄 5 例中 1 例、60 mg/kg の雌 5 例中 1 例に潜血の痕跡が見られたが、各群 1 例のみの軽微な変化で、雄では用量に伴わない変化であったことから、いずれも被験物質投与とは関連のない偶発的な変化と判断した。

以上のように、SFPP をラットに単回投与した結果、いずれの動物にも被験物質投与の影響は認められず、概略の致死量は雌雄とも 60 mg/kg を超える量であった。

2.6.6.2.2 イヌ単回投与毒性試験

資料番号 4.2.3.1-02

SFPP（5.25、10.5 及び 21 mg/kg）を雄性ビーグル犬（1 群 2 例）に単回経皮投与（24 時間貼付）した。最高用量には投与可能な最大量を設定した。投与当日から投与後 14 日まで、一般状態観察、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査及び糞便中の潜血検査を行い、投与後 14 日に動物を安楽死させて剖検した。

いずれの群においても死亡は認められなかった。投与翌日以降、5.25 mg/kg 以上で嘔吐又は軟便、10.5 mg/kg 以上で血便、泥状便又は粘液便が認められた。これらの症状は 5.25 及び 10.5 mg/kg では、観察期間中にいずれも 1～3 日見られた程度であったが、21 mg/kg では嘔吐が 2～5 日、血便が 6 又は 7 日、軟便及び粘液便が 2～12 日認められた。

体重では、5.25 及び 21 mg/kg で投与後 3 又は 7 日に減少が認められた。

摂餌量では、21 mg/kg で投与後 3 及び 7 日に減少が認められた。

血液学的検査では、5.25 及び 10.5 mg/kg で投与後 1 日に RBC、Hb 又は Ht の減少が認められた。また、21 mg/kg で投与後 1 及び 7 日に好中球分節核球比の上昇による WBC の増加が認められた。

血液生化学的検査では、21 mg/kg で投与後 7 日に IP、Ca、Alb 又は A/G 比の減少が認められた。

糞便中の潜血検査では、10.5 mg/kg で投与後 3 日に軽度な潜血陽性反応が、21 mg/kg で投与後 1、3、7 又は 10 日に中等度又は強度の潜血陽性反応が認められた。

剖検において被験物質投与の影響は見られなかった。

以上のように、SFPP を雄性イヌに単回投与した結果、消化管に対する影響が認められたが、剖検において被験物質投与の影響は認められなかった。いずれの群にも死亡はなく、概略の致死量は 21 mg/kg を超える量であった。

2.6.6.3 反復投与毒性試験（トキシコキネティクス評価を含む）

2.6.6.3.1 ラット 3 箇月間反復投与毒性試験及び 4 週間回復性試験

資料番号 4.2.3.2-04

SFPP［0（基剤）、1、3 及び 10 mg/kg］を雌雄 SD ラット（主群：1 群雌雄各 10～16 例、TK 群：1 群雌雄各 8 例）に 13 週間反復経皮投与し、その毒性を評価した。また、血漿中エスフルルビプロフェン濃度を測定し、全身曝露を評価した。その他、無投与群を設定し、無投与群を比較対照として基剤の影響を検討し、その結果からハッカ油の毒性も評価した。無投与群、0、3 及び 10 mg/kg 投与群については、4 週間の回復群を設けた。

投与量は、ラットにおける 2 週間反復経皮投与毒性試験〔資料番号 4.2.3.2-02（参考）〕の結果に基づき設定した。すなわち、3 mg/kg で腎臓における尿細管管腔の拡張、10 mg/kg で腎乳頭部の壊死及び胃における潰瘍又はびらん等が認められたことから、本試験では、確実毒性量と考えられる 10 mg/kg を高用量、無毒性量と期待される 1 mg/kg を低用量とし、3 mg/kg を中間用量に設定した。

10 mg/kg の雄 16 例中 2 例及び雌 16 例中 4 例が投与 22 日から投与 85 日の間に死亡した。死亡例では一般状態において、赤色尿、黒色便、無排便、運動性の低下、削痩又は被毛の汚れが認められた。剖検所見では、小腸（空腸及び回腸）に散在性あるいは穿孔性の潰瘍、腹腔内臓器の癒着や腹水貯留などの腹腔内の炎症性変化が認められ、死因は小腸穿孔性潰瘍による腹膜炎と考えられた。その他、病理組織学的検査において、胃における潰瘍又はびらん、粘膜固有層に石灰沈着等が認められた。腎臓においては、剖検にて腫大、表面から髄質にかけての白色化が認められ、病理組織学的検査では、腎乳頭の尖端壊死又は炎症性細胞浸潤あるいは尿細管管腔の拡張等も認められた。

生存例（投与期間終了時）では、以下の変化が認められた。

一般状態観察において、3 mg/kg の雌及び 10 mg/kg の雌雄で赤色尿、10 mg/kg の雌雄で黒色便、排便量の減少又は無排便が認められた。また、10 mg/kg の雌雄で軽度な体重増加抑制、同群の雄で摂餌量の減少が認められ、3 mg/kg 以上の雌雄で摂水量の増加が認められた。

血液学的検査では、10 mg/kg の雄で RBC の減少、雌雄で Hb 及び Ht の減少並びに好中球分節核球比の増加を伴う WBC の増加が認められた。

血液生化学的検査では、10 mg/kg の雌雄で尿素窒素の増加、Ca、総蛋白及び Alb の減少、同群の雄で K の増加が認められた。

尿検査では、10 mg/kg の雌雄で潜血及び蛋白尿が見られ、同群の雌雄で尿中に赤血球、雌で扁平上皮細胞が認められた。

眼科学的検査では、被験物質投与の影響は認められなかった。

糞便中の潜血検査では、10 mg/kg の雌雄で陽性例が認められた。

器官重量では、3 mg/kg 以上の雌で脾臓重量の増加、3 mg/kg 以上の雌及び 10 mg/kg の雄で腎臓重量の増加が見られた。

剖検では、1 mg/kg 以上の雌雄で腺胃部に暗赤色点が認められた。1 mg/kg の雄で腺胃部の出血、10 mg/kg の雌雄で空腸の癒着、雄で空腸の黒褐色結節、陥凹硬化部が認められた。10 mg/kg の雌雄で肉眼的に腎臓の腫大、皮質部の灰白色化又は表面粗造が認められた。

病理組織学的検査では、腎臓において、1 mg/kg 以上の雌雄で集合管では上皮の軽度な腫大が、間質では軽度な水腫性変化が、腎乳頭ではうっ血、1 mg/kg 以上の雄及び 10 mg/kg の雌で腎乳頭尖端部の壊死が認められた。尖端部の壊死が見られた例では炎症性細胞の浸潤を伴うものもあった。尿細管では、1 mg/kg 以上の雌雄でごく軽度から強度な塩基性上皮、ごく軽度ないし軽度な管腔の拡張及び硝子円柱が見られ、10 mg/kg の雌では皮質尿細管の軽度な壊死が認められた。空腸又は回腸において 10 mg/kg の雌雄で潰瘍が見られ、腹腔内における腹腔内臓器癒着など、腹膜炎を呈する例が認められた。胃において、1 mg/kg 以上の雌雄で腺胃部にびらん又は潰瘍、粘膜下にごく軽度ないし軽度な炎症性細胞の浸潤が見られ、10 mg/kg の雄 10 例中 1 例で炎症性の肉芽腫が認められた。また、上皮の再生が 1 mg/kg の雄及び 3 mg/kg 以上の雌雄で認められた。投与部位皮膚において、1 mg/kg 以上の雄及び 1 及び 10 mg/kg の雌で軽度なびらん又は潰瘍が見られ、10 mg/kg の雄で真皮の膿瘍が軽度に認められたが、群間での明確な差はなかったことから、エスフルルビプロフェンとは関連性のない変化と考えられた。

回復性試験（4 週間休薬）では、10 mg/kg の少数例に赤色尿が見られた。しかし、体重増加量及び摂餌量に影響は認められなかった。10 mg/kg では、尿検査にて雌に潜血や蛋白尿、血液学的検査にて、雄に RBC の減少が認められた。また、10 mg/kg では剖検にて、雄で腹腔内臓器の癒着、雌で空腸の限局性の癒着が残存して認められたが、消化管への影響はほとんど消失していた。病理組織学的検査にて、3 mg/kg の雄にて腺胃部にびらん、10 mg/kg の雌に胃粘膜下炎症細胞浸潤が認められたが、いずれも軽度であった。腎臓では、器官重量にて 10 mg/kg の雌で重量増加、病理組織学的検査にて、3 mg/kg の雌及び 10 mg/kg の雌雄で腎乳頭尖端部の壊死、10 mg/kg の雄で尿細管の拡張、雌雄で塩基性上皮や雄で間質の軽度線維化が認められたが、程度の軽減あるいは発現頻度の減少が見られ、回復し得る変化と判断した。

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。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。

基剤群において、投与部位皮膚を含めて、毒性学的意義のある変化は認められなかったことから、SFPP に含有されるハッカ油に毒性はないものと判断した。

以上の結果から、1 mg/kg においても、腺胃部にびらん又は潰瘍、腎乳頭にうっ血及び壊死等の消化管及び腎臓への影響が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 1 mg/kg 未満と判断した。

表 2.6.6-2　ラット 3 箇月間反復投与毒性試験及び 4 週間回復性試験における血漿中未変化体濃度

投与量（mg/kg）	採血時期	C_{max}（μg/mL）		$AUC_{0\text{-}24h}$（μg·h/mL）	
		雄	雌	雄	雌
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	8.997 ± 2.325	224.252 ± 31.656	168.649 ± 46.279

平均値±標準偏差（n＝4、ただし、10 mg/kg 群の雄の最終投与日は n＝3）

2.6.6.3.2　ラット 3 箇月間反復投与毒性試験（低用量における追加試験）

資料番号 4.2.3.2-05

先に実施したラット 3 箇月間反復投与毒性試験（2.6.6.3.1 項）において、低用量群から消化管及び腎臓への影響が認められ、無毒性量が求められなかったことから、低用量による追加試験を実施した。

SFPP［0（基剤）、0.03、0.1 及び 0.3 mg/kg］を雌雄 SD ラット（主群：1 群雌雄各 10 例、TK 群：1 群雌雄各 8 例）に 13 週間反復経皮投与し、その毒性を評価した。また、血漿中エスフルルビプロフェン濃度を測定し、全身曝露を評価した。その他、無投与群を設定し、無投与群を比較対照として基剤の影響を検討し、その結果からハッカ油の毒性も評価した。

一般状態観察、体重、剖検、並びに病理組織学的検査において、いずれの投与群でも被験物質投与に起因した変化は認められなかった。

血漿中未変化体濃度は投与量の増加に伴って上昇した。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。

基剤群において、投与部位皮膚を含めて、毒性学的意義のある変化は認められなかったことから、SFPP に含有されるハッカ油に毒性はないものと判断した。

以上の結果から、ラット 3 箇月間反復投与毒性試験における無毒性量は雌雄ともに 0.3 mg/kg と判断した。

表 2.6.6-3　ラット 3 箇月間反復投与毒性試験（低用量における追加試験）における血漿中未変化体濃度

投与量（mg/kg）	採血時期	C_{max}（μg/mL）		$AUC_{0\text{-}24h}$（μg·h/mL）	
		雄	雌	雄	雌
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

平均値±標準偏差（n＝4）

2.6.6.3.3　ラット 6 箇月間反復投与毒性試験

資料番号 4.2.3.2-06

SFPP［0（基剤）、0.1、0.3 及び 1 mg/kg］を雌雄 SD ラット（主群：1 群雌雄各 12 例、TK 群：1 群雌雄各 4 例）に 6 箇月間反復経皮投与し、その毒性を評価した。また、血漿中エスフルルビプロフェン濃度を測定し、全身曝露を評価した。その他、無投与群を設定し、無投与群を比較対照として基剤の影響を検討し、その結果からハッカ油の毒性も評価した。

被験物質投与に起因した死亡例は認められなかった。

一般状態観察において、0.1 及び 1 mg/kg の雄で赤色尿が認められた。

体重、摂餌量、摂水量、眼科学的検査、糞便中の潜血検査及び器官重量では、被験物質の投与に起因した変化は認められなかった。また、血液学的検査及び血液生化学的検査では、無投与群に対する統計学的な有意差が散見されたが、白血球数に影響のない変化、又は基剤群と比較して有意差がない変化であったため、いずれも被験物質に起因しない偶発的な変化であった。

尿検査（投与 26 週）では、0.3 mg/kg の雄及び 1 mg/kg の雌雄で尿蛋白、0.1 及び 1 mg/kg の雄で潜血陽性反応及びケトン体の増加、尿沈渣中の赤血球出現が認められた。なお、0.1 mg/kg の雄で認められた赤色尿、尿検査における潜血陽性反応、ケトン体の増加及び尿沈渣中の赤血球出現については、腎臓の病理組織学的変化を伴わないこと、0.3 mg/kg で同様の変化が認められなかったことから、被験物質に起因しない偶発的な変化と判断した。

剖検では、0.3 mg/kg の雄及び 1 mg/kg の雌で副腎の腫脹/腫大又は暗赤色化、1 mg/kg の雄で脱毛及び肺の暗赤色化、雌で子宮角の子宮内膜嚢胞が認められた。この他、0.3 mg/kg 以上の雌雄で腺胃粘膜の点状出血、0.1 mg/kg 以上の雌で腎臓の暗赤色化、0.3 mg/kg 以上の雄並びに 0.1 及び 0.3 mg/kg の雌で胸腺の萎縮が認められたが、基剤群でも認められた変化であり、投与操作に関連したストレス性の変化、又は被験物質投与に関連のない変化と考えられた。

病理組織学的検査では、腎臓において、0.3 mg/kg 以上の雄及び 1 mg/kg の雌で乳頭部間質に水腫性変化、0.3 mg/kg 以上の雄で腎乳頭尖端部の壊死、1 mg/kg の雌雄で腎乳頭集合管上皮の肥大、1 mg/kg の雄で尿細管上皮の好塩基性変化及び腎乳頭における限局性出血が認められた。また、眼において、網膜外顆粒層の萎縮が雄の 0.3 mg/kg 以上、雌は無投与群及び基剤群を含む全群に認められ、1 mg/kg の雌雄で発現例数の増加及び重症化が認められたが、本変化は 2.6.6.9.1(7)に示す通りアルビノラット特有に見られる光誘発性障害によるものと判断した。投与部位皮膚において、0.1 mg/kg の雄及び 0.1 mg/kg 以上の雌で軽度又は中等度の表皮炎が見られたが、程度及び発現例数に用量相関性は認められなかった。

血漿中未変化体濃度は投与量の増加に伴って上昇した。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かった。

基剤群では、雌にて腎尿細管上皮の好塩基性変化、網膜外顆粒層の萎縮が観察されたが、これら変化は無投与群にも認められた変化であり毒性とは判断しなかった。投与部位皮膚では、病理組織学的検査において表皮炎が雌の 12 例中 4 例に軽度に認められた。しかし、雄には認められないことから、この変化は貼付によると考えられ、SFPP に含有されるハッカ油に起因した変化とは考えられなかった。

以上のように、0.3 mg/kg の雄及び 1 mg/kg の雌で腎臓への明らかな影響が認められたことから、無毒性量は雄で 0.1 mg/kg、雌で 0.3 mg/kg と判断した。

表 2.6.6-4　ラット 6 箇月間反復投与毒性試験における血漿中未変化体濃度

投与量 (mg/kg)	採血時期	C_{max} (μg/mL)		$AUC_{0\text{-}24h}$ (μg·h/mL)	
		雄	雌	雄	雌
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）

2.6.6.3.4　イヌ 3 箇月間反復投与毒性試験及び 4 週間回復性試験

資料番号 4.2.3.2-08

SFPP［0（基剤）、0.1、0.3 及び 1 mg/kg］を雌雄ビーグル犬（1 群雌雄各 3～5 例）に 3 箇月間反復経皮投与し、その毒性を評価した。0、0.3 及び 1 mg/kg については、作用の回復性を評価す

るために 4 週間の回復群を設けた。また、血漿中エスフルルビプロフェン濃度を測定し、全身曝露を評価した。

投与量は、イヌにおける 2 週間反復経皮投与毒性試験〔資料番号 4.2.3.2-07（参考）〕の結果に基づき設定した。すなわち、1 mg/kg 以上に嘔吐、糞便異常、便潜血陽性反応、消化管にびらん又は潰瘍等の消化管障害を示す変化、腎乳頭にうっ血、間質組織に変性、上皮の剥離等、3 mg/kg に腎乳頭の尖端部壊死等の腎障害を示す変化が認められたことから、本試験では、何らかの毒性変化が予想される 1 mg/kg を高用量とし、以下、0.3 及び 0.1 mg/kg を中間用量及び低用量とした。

いずれの群においても死亡は認められなかった。一般状態観察では、1 mg/kg の雌雄で血便の発現頻度のわずかな増加が認められた。また、1 mg/kg の雄 5 例中 1 例で投与部位の発赤が認められたが、一過性の変化であり、他の動物では見られなかったこと、病理組織学的検査においても群間で明確な差は認められなかったことから、被験物質投与と関連のない変化であった。

摂餌量、摂水量測定、視聴覚検査及び尿検査で被験物質投与の影響は認められなかった。

体重測定では、1 mg/kg の雌 5 例中 1 例で体重の減少が認められたが、いずれの群においても基剤群との有意差は見られなかった。

血液学的検査では、0.3 mg/kg 以上の雄及び 1 mg/kg の雌で RBC、Hb 又は Ht の減少、1 mg/kg の雌で好中球分節核球比の上昇を伴う WBC の増加が認められた。

血液生化学的検査では、0.3 mg/kg の雌で IP 及び K の減少、0.3 mg/kg 以上の雄で総蛋白の減少、1 mg/kg の雌で尿素窒素の増加、Alb、A/G 比、蛋白分画における Alb 比の低下が認められた。

糞便中の潜血検査では、0.3 mg/kg の雄及び 1 mg/kg の雌雄で潜血陽性反応が認められた。

剖検では、1 mg/kg の雌で胃幽門部の暗赤色斑及びびらん、胸腺の萎縮が認められた。

器官重量測定では、1 mg/kg の雌で胸腺重量の減少が認められた。

病理組織学的検査では、0.3 mg/kg 以上の雌雄で腎臓において乳頭上皮の過形成、間質の水腫性変化又は集合管上皮の肥大、1 mg/kg の雄で腎盂上皮の過形成又は直部尿細管上皮の肥大、1 mg/kg の雌で胃の上皮の変性及び間質の線維化、胸腺の皮質リンパ球数の減少が認められた。また、0.1 mg/kg の雌雄で投与部位皮膚の表皮肥厚又は炎症性細胞浸潤が軽微に認められたが、炎症性細胞浸潤は基剤群の雄でも認められた。

回復性試験（4 週間休薬）では、0.3 mg/kg 以上の雌及び 1 mg/kg の雌雄で腎臓の間質の水腫性変化、1 mg/kg の雄に腎臓にて動脈の炎症性細胞浸潤、0.3 mg/kg の雌で消化管の出血、びらん等の変化が認められ、間質の水腫性変化は投与期間終了時に比較し、軽減が認められた。その他、投与期間中あるいは投与期間終了時に見られた一般毒性、体重、摂餌量の変化は休薬期間中又は休薬期間終了時には認められなかった。

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。

以上より、0.3 mg/kg 以上で消化管及び腎臓への影響が認められたことから、無毒性量は雌雄ともに 0.1 mg/kg と判断した。

表 2.6.6-5　イヌ 3 箇月間反復投与毒性試験及び 4 週間回復性試験における血漿中未変化体濃度

投与量（mg/kg）	採血時期	C_{max}（μg/mL）		$AUC_{0\text{-}24h}$（μg·h/mL）	
		雄	雌	雄	雌
0.1	初回投与日	N.D.	N.D.	－	－
	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

平均値±標準偏差［n＝5（0.1 mg/kg は n＝3）］
N.D.：定量下限未満（＜0.01 μg/mL）
－：算出不能

2.6.6.3.5　イヌ 12 箇月間反復投与毒性試験

資料番号 4.2.3.2-09

SFPP［0（基剤）、0.03、0.1 及び 0.3 mg/kg］を雌雄ビーグル犬（1 群雌雄各 4 例）に 12 箇月間反復経皮投与し、その毒性を評価した。また、血漿中エスフルルビプロフェン濃度を測定し、全身曝露を評価した。

いずれの群においても死亡は認められなかった。

一般状態観察では、0.03 mg/kg 及び 0.3 mg/kg の雌又は 0.1 mg/kg 以上の雄で、暗赤色化、発赤、丘疹又は発赤を伴った腫脹等が、投与部位で認められた。

体重、摂餌量、摂水量、視聴覚検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、糞便中の潜血検査、剖検及び器官重量で被験物質投与の影響は認められなかった。

病理組織学的検査では、0.1 mg/kg の雄及び 0.3 mg/kg の雌で腎乳頭尖端部上皮の過形成、0.3 mg/kg の雄で腎乳頭上皮の肥大が認められた。これらの変化は 3 箇月間反復投与毒性試験で見られた所見と類似していたが、本試験における変化は軽度で、かつ乳頭管又は乳頭尖端部に限局していたことから、被験物質の腎臓への影響は投与期間の延長によって重篤化しないものと考えられた。投与部位では基剤群を含め、0.03 mg/kg 以上の雌雄で、表皮肥厚、単核球細胞浸潤、多核球細胞浸潤、真皮内充血又は表皮下層の浮腫が認められた。しかし、基剤群にもこれらの変化が認められており、先に実施した 3 箇月間反復投与毒性試験（20 mg/70 cm^2）では 12 箇月間反復投与毒性試験（2 mg/70 cm^2）の 10 倍濃度での実施であったにもかかわらず、投与部位に変化が認められないこと、本試験において投与部位以外の皮膚（腹部及び胸部）でも同様の所見が認められていることから、一般状態観察における投与部位の変化を含めて、本変化は投与時に使用した包帯に起因する、被験物質とは関連のないものと考えられた。

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。

以上のように、0.1 mg/kg 以上の雄及び 0.3 mg/kg の雌で腎臓への影響が認められたことから、無毒性量は雄で 0.03 mg/kg、雌で 0.1 mg/kg と判断した。

表 2.6.6-6　イヌ 12 箇月間反復投与毒性試験における血漿中未変化体濃度

投与量（mg/kg）	採血時期	C_{max}（μg/mL）		$AUC_{0\text{-}24h}$（μg·h/mL）	
		雄	雌	雄	雌
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（n＝4）

2.6.6.4　遺伝毒性試験

2.6.6.4.1　*in vitro* 試験

(1)　細菌を用いる復帰突然変異試験

資料番号 4.2.3.3.1-01

エスフルルビプロフェンの遺伝子突然変異誘発性の有無を評価するため、ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535 及び TA1537、並びに大腸菌 WP2*uvrA* の 5 菌株を用いて、プレインキュベーション法により、代謝活性化系の非存在下及び存在下で細菌を用いる復帰突然変異試験を実施した。予備試験において、代謝活性化系の有無にかかわらず、1000～5000 μg/plate の範囲内で生育阻害が認められたことから、本試験の用量を TA100 及び TA1537 は 78.125、156.25、312.5、625、1250 及び 2500 μg/plate、TA98、TA1535 及び WP2*uvrA* は 156.25、312.5、625、1250、2500 及び 5000 μg/plate に設定した。

その結果、全ての試験菌株において、陰性対照群の 2 倍以上の復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。代謝活性化系の有無にかかわらず、生育阻害が TA1537、TA98 及び TA100 では 2500 μg/plate 以上、TA1535 及び WP2*uvrA* では 5000 μg/plate に認められた。なお、陽性対照群の復帰変異コロニー数は明らかな増加が認められた。

以上より、エスフルルビプロフェンは細菌に対して遺伝子突然変異誘発作用はないと判断した。

(2)　哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

資料番号 4.2.3.3.1-02

エスフルルビプロフェンの染色体異常誘発性の有無を評価するため、CHL 細胞を用いて、染色体異常試験を実施した。連続処理法は、代謝活性化系の非存在下において 24 時間及び 48 時間処理の条件で、短時間処理法は代謝活性化系の非存在下及び存在下で 6 時間処理後、18 時間の回復培養の処理条件で実施した。

細胞増殖抑制試験で求めた IC_{50} 値をもとに高用量を設定し、連続処理法（代謝活性化系非存在下）では、24 時間処理は 30、60 及び 120 μg/mL、48 時間処理は 25、50 及び 100 μg/mL に、短時間処理法（代謝活性化系非存在下及び存在下）では、6 時間処理は 75、150 及び 300 μg/mL に試験の用量を設定した。

その結果、いずれの処理条件においても、エスフルルビプロフェン群で染色体の数的異常及び構造異常を有する細胞の出現率の増加は認められなかった。

なお、代謝活性化系非存在下及び存在下のいずれの陽性対照物質においても、染色体の構造異常が誘発されたことから、本試験の妥当性が確認された。

以上より、エスフルルビプロフェンは CHL 細胞において、染色体異常誘発作用はないと判断した。

2.6.6.4.2 *in vivo* 試験

(1) マウスを用いる小核試験

資料番号 4.2.3.3.2-01

エスフルルビプロフェンの生体における染色体異常誘発性の有無を評価するため、マウスの骨髄を用いた小核試験を実施した。臨床適用経路は経皮（貼付）であるが、曝露を確保するため、投与経路は腹腔内とした。雄性マウスにエスフルルビプロフェンを 58.75、117.5 及び 235 mg/kg にて 24 時間間隔で 2 回腹腔内投与した結果、2 回目の投与後に死亡例が見られたため、追加試験として同一投与量を単回腹腔内投与する試験を行った。2 回投与による検討では、最終投与 24 及び 48 時間後における骨髄塗沫標本の観察にて、小核の誘発は認められなかったことから、追加試験では、観察ポイントを投与 24 時間後とした。

その結果、いずれの投与群においても溶媒対照群と比較し、小核を有する多染性赤血球（MNPCE）の出現頻度及び多染性赤血球の全赤血球に対する比（PCE 比）の有意な差は認められなかった。

なお、陽性対照物質のマイトマイシン C は 2 mg/kg の単回腹腔内投与により、明らかな小核誘発作用を示した。

以上より、エスフルルビプロフェンはマウス骨髄細胞において小核誘発作用を示さず、生体において染色体異常誘発作用はないと判断した。

2.6.6.5 がん原性試験

2.6.6.5.1 マウス中期皮膚発がん性試験

資料番号 4.2.3.4.2-01

エスフルルビプロフェン［0（対照）、2.31%、6.93%及び 11.55%］を雌 ICR マウス（1 群 20 例）に投与し、イニシエーション処置後の皮膚腫瘍発生に与える影響を検討した。マウスに発がんイニシエーターである 7,12-dimethylbenz[*a*]anthracene（DMBA）を背部皮膚に単回塗布し、その 7 日後より被験物質及び対照物質を 19 週間連日経皮投与（投与面積：4 cm^2）した。投与濃度は、

臨床使用と同一である 2.31%を低濃度に設定し、その 3 倍濃度（6.93%）及び 5 倍濃度（11.55%）を中及び高濃度に設定した。陽性対照として DMBA 処置後に発がんプロモーターである 12-*O*-tetradecanoylphorbol-13- acetate を週 2 回、背部皮膚に 19 週間投与する群を設けた。なお、投与期間中に消化管障害によると考えられる瀕死又は死亡が認められたことから、中及び高濃度では投与濃度を 4.62%に、さらに休薬期間を経て 2.77%に下げた。投与終了時の生存例は、対照で 19 例、低濃度で 10 例、中濃度で 4 例、高濃度で 2 例、陽性対照で 20 例であり、中及び高濃度では評価に必要な例数が確保できなかった。対照、低濃度及び陽性対照では、生存例数が不均等となったが、評価項目である腫瘤の発生率（Fisher 直接確率検定）について本試験の成立要件（対照と陽性対照に有意差が認められる内部妥当性）を満たす例数を危険率 5%（両側）、検出力 80%で計算した結果、8～10 例となった。したがって、低濃度に催腫瘤作用がない、すなわち、腫瘤発生について対照と低濃度が同じである場合、8～10 例で統計学的評価は可能と考えられた。低濃度は投与終了時に 10 例生存していることから、成立要件を満たしたものと判断した。

瀕死又は死亡が低、中及び高濃度に観察された。瀕死又は死亡例の多くは蒼白、腹部膨満を示し、削痩、体温低下、自発運動の低下、緩徐呼吸、腹部皮膚の潰瘍及び穿孔が観察された。剖検では、消化管の穿孔と周囲組織との癒着、腹腔内に消化管内容物を示唆する黄色物質の貯留、脾臓の腫大が認められており、死因は消化管障害によるものと考えられた。なお、対照でも死亡が認められたが、1 例のみであり、偶発的な変化と考えられた。

生存例では一般状態の変化として、低及び中濃度で腹部膨満、中及び高濃度で蒼白が見られた。また、低濃度の投与 17 週に摂餌量の低値が認められたが、平均体重は試験期間を通じて著変は認められなかった。

剖検では、低濃度で消化管の変色域、低、中及び高濃度で脾臓の腫大、低及び高濃度でリンパ節の腫大、中濃度で消化管と周囲組織の癒着が生存例で観察された。卵巣のう胞が低濃度で認められたが、同様の変化は対照でも観察された。

病理組織学的検査にて、低濃度で軽微な表皮の肥厚及び真皮の限局性細胞浸潤、高濃度で軽微な表皮の肥厚が見られたが、対照にも同様の所見が観察されており、低濃度では統計学的有意差も認められなかったことから、これら変化は経皮投与に基づく物理的刺激によるものと考えられた。また、中濃度で投与部位皮膚に軽度の潰瘍が認められたが、1 例のみの変化であった。

皮膚腫瘤は、対照の 2 例（発生率 11%、平均発生個数 0.1 個）に認められ、病理組織学的には扁平上皮乳頭腫であった。低、中及び高濃度では生存例及び死亡例ともに皮膚腫瘤は認められなかった。陽性対照では全例（発生率 100%、平均発生個数 17.9 個）に認められ、発生率及び平均発生個数とも対照と比較して統計学的に有意に高値を示した。陽性対照に認められた腫瘤は、病理組織学的には扁平上皮過形成、扁平上皮乳頭腫、角化棘細胞腫、扁平上皮癌及び血管肉腫であり、皮膚腫瘍の発生が十分であったことから、本試験は適切に実施されたと考えられた。

以上より、中期皮膚発がん性試験においてエスフルルビプロフェンを臨床濃度 2.31%で経皮投与した結果、皮膚腫瘤の発生は認められず、エスフルルビプロフェンは皮膚に対し発がん促進作用を示さなかった。

2.6.6.6 生殖発生毒性試験（トキシコキネティクス評価を含む）

2.6.6.6.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

(1) ラット

資料番号 4.2.3.5.1-01

エスフルルビプロフェン［0（対照）、0.3、1 及び 3 mg/kg］を、雌雄 SD ラット（1 群雌雄各 20 例）の交配前（雄：交配前 4 週間、雌：交配前 2 週間）及び交配期間中、さらに雄性ラットには解剖前日まで、雌性ラットは妊娠 7 日まで投与し、受胎能及び初期胚発生に及ぼす影響を検討した。臨床適用経路は経皮（貼付）であるが、交配操作時の雌雄親動物に対する経口曝露、並びに拘束による妊娠への影響を回避するため、代替経路として一般的に使用されている皮下を選択した。対照群には 0.5%CMC-Na 水溶液を投与した。

投与量は、ラット 2 週間反復皮下投与毒性試験〔資料番号 4.2.3.2-02（参考）〕の結果に基づき設定した。すなわち、10 mg/kg で体重増加抑制及び摂餌量減少、並びに消化管及び腎臓に障害が見られ、雌雄各 1 例が死亡したことから、本試験では、親動物に毒性が認められると予想された 3 mg/kg を高用量に設定し、以下、0、0.3 及び 1 mg/kg を設定した。

親動物において、雌雄ともに死亡例は認められなかった。

3 mg/kg の雄に体重増加抑制が見られ、雌に摂餌量の減少が見られた。生殖能検査では、交尾率及び授（受）胎率には影響は見られず、精子検査及び性周期検査の各項目にも影響は見られなかった。

中期帝王切開では、1 mg/kg で着床後死亡率の増加傾向及び生存胚数の減少、3 mg/kg で黄体数、着床数及び生存胚数の減少又は減少傾向が見られた。NSAIDs は、PG 産生抑制による黄体数、着床数及び生存胚数の減少などの障害が知られている [1,2]。3 mg/kg に認められた黄体数の減少も同様の機序による排卵への影響に起因した変化であり、着床数及び生存胚数の減少又は減少傾向は、黄体数の減少に付随した変化であると考えられた。

1 mg/kg の生存胚数の減少は、黄体数に異常が認められず、着床後死亡率に投与量との関連性が認められないことから、同用量における偶発的な着床後死亡率の増加傾向に起因した変化と考えられ、被験物質投与に関連しない変化と考えられた。したがって、エスフルルビプロフェンに初期胚の発生及び生存性に対する影響は見られなかった。

以上より、親動物の一般毒性及び生殖能に対する無毒性量は 1 mg/kg、初期胚の発生に対する無毒性量は 3 mg/kg と判断した。

2.6.6.6.2 胚・胎児発生に関する試験

(1) ラット

資料番号 4.2.3.5.2-01

エスフルルビプロフェン［0（対照）、0.3、1 及び 3 mg/kg］を雌性妊娠 SD ラット（1 群各 19～20 例）の着床期から硬口蓋閉鎖までの期間（妊娠 7 日～17 日、交尾成立日を妊娠 0 日と起算）に皮下投与し、母動物及び胚・胎児の発生に及ぼす影響を検討した。臨床適用経路は経皮（貼付）

であるが、拘束による妊娠への影響を回避するため、代替経路として一般的に使用されている皮下を選択した。対照群には 0.5%CMC-Na 水溶液を投与した。

3 mg/kg の 20 例中 1 例が妊娠 17 日に死亡した。死亡例では、体重及び摂餌量の減少、剖検において腹水の貯溜、小腸に穿孔性潰瘍及び腹腔内臓器の癒着等が見られ、死因は小腸での穿孔性潰瘍による腹膜炎と判断した。

生存例では、一般状態、体重、摂餌量に影響は見られなかった。

帝王切開では、胚・胎児死亡率、生存胎児数、性比及び生存胎児体重には影響は見られなかった。3 mg/kg に胎盤重量の増加が見られたが、妊娠維持及び胎児に影響を及ぼすものではなかったことから、毒性学的意義のない変化と考えられた。胎児の外表検査、内臓検査、骨格検査及び骨化進行度に影響は見られなかった。

以上より、母動物の一般毒性に対する無毒性量は 1 mg/kg、生殖能に対する無毒性量は 3 mg/kg、胚・胎児の発生に対する無毒性量は 3 mg/kg と判断した。

(2) ウサギ

資料番号 4.2.3.5.2-03

エスフルルビプロフェン［0（対照）、3、10 及び 30 mg/kg］を雌性日本白色種妊娠ウサギ（1 群各 18 例）の着床期から硬口蓋閉鎖までの期間（妊娠 6 日～18 日、交尾成立日を妊娠 0 日と起算）皮下投与した。臨床適用経路は経皮（貼付）であるが、拘束による妊娠への影響を回避するため、代替経路として一般的に使用されている皮下を選択した。対照群には 0.5%CMC-Na 水溶液を投与した。また、血漿中エスフルルビプロフェン濃度を妊娠 6 日（初回投与日）及び妊娠 18 日（投与終了日）に測定し、母動物の全身曝露を評価した。

投与量は、ウサギにおける胚・胎児発生に関する皮下投与予備試験〔資料番号 4.2.3.5.2-02（参考）〕の結果に基づき設定した。すなわち、30 mg/kg にて体重増加量及び摂餌量の減少が認められ、帝王切開では、10 mg/kg 以上で胚・胎児死亡率の増加、30 mg/kg で胎児体重及び胎盤重量の減少が見られたことから、本試験では、母動物に軽度毒性が認められた 30 mg/kg を高用量とし、以下、0、3 及び 10 mg/kg を設定した。

30 mg/kg の 18 例中 1 例が妊娠 19 日に死亡した。死亡例では、妊娠 7 日から摂餌量が減少し、さらに、妊娠 11、15～18 日では無摂餌状態を示した。剖検では、胃壁の穿孔及び菲薄化、腸重積（空腸）が認められ、被験物質投与による消化管障害が死因と考えられた。

10 mg/kg の 18 例中 1 例が妊娠 24 日に流産した。流産例では、妊娠 7 日から摂餌量が減少し、妊娠 16～19 日では、ほぼ無摂餌状態を示し、体重増加量が減少したことから、流産の原因は顕著な摂餌量の減少と体重増加抑制によるものと考えられた。その他、死亡例及び流産例を含めて、一般状態では、対照群を含む全ての群で排糞量減少が 18 例中 1～5 例、10 mg/kg で削痩が 18 例中 1 例、30 mg/kg で乏尿が 18 例中 1 例に認められた。10 mg/kg 以上で体重増加抑制が、30 mg/kg で摂餌量減少がそれぞれ認められた。30 mg/kg の剖検では生存例においても、胃のびらん、針状出血斑等が認められた。

帝王切開では、10 mg/kg 以上で早期吸収胚の有意な増加が見られた。10 mg/kg の変化は、背景値（0～9.45%）の範囲内の変化であること、早期・後期吸収胚及び死亡胎児を含めた胚・胎児死亡の総発生率に有意差はないことから、被験物質投与に起因した変化ではないと考えられた。生存胎児数、性比及び生存胎児体重に被験物質の影響は見られなかった。胎児の外表検査、内臓検査、骨格検査及び骨化進行度で各種所見が散見されたが、対照群と同程度の発生率であること、自然発生性に見られること、用量相関性がないこと、背景値からの乖離はわずかであることなどから、被験物質の投与による影響ではない、あるいは毒性学的意義のない変化と考えられた。

血漿中未変化体濃度は、妊娠 6 及び 18 日のいずれにおいても、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ ともに投与量の増加に伴い上昇した。また、妊娠 18 日の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は、妊娠 6 日の値に比べてそれぞれ 1.4～2.2 倍及び 1.1～1.2 倍であった。

以上より、母動物の一般毒性に対する無毒性量は 3 mg/kg、生殖能に対する無毒性量は 10 mg/kg、胚・胎児の発生に対する無毒性量は 10 mg/kg と判断した。

表 2.6.6-7　ウサギの胚・胎児発生に関する試験における血漿中未変化体濃度

投与量（mg/kg）	採血時期	C_{max}（μg/mL）	$AUC_{0\text{-}24h}$（μg·h/mL）
3	妊娠 6 日	9.2 ± 3.6	28.7 ± 7.9
	妊娠 18 日	13.2 ± 1.6	34.4 ± 8.5
10	妊娠 6 日	29.1 ± 9.0	123.5 ± 22.4
	妊娠 18 日	65.4 ± 26.1	140.8 ± 31.9
30	妊娠 6 日	50.5 ± 22.4	294.6 ± 80.3
	妊娠 18 日	92.4 ± 35.5	333.7 ± 48.1

平均値±標準偏差（n＝5）

2.6.6.6.3　出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

「医薬品の生殖発生毒性試験に係るガイドラインの改定について」（薬審第 316 号、平成 9 年 4 月 14 日）では、当該試験における投与期間は、母動物（F_0）における胚の着床から出生児（F_1）の離乳時までとされている。

予備試験〔2.6.6.6.3(1)項〕において、妊娠 17 日～授乳 4 日まで母動物にエスフルルビプロフェンを投与した結果、分娩障害による死亡、分娩遅延（妊娠期間の延長）、分娩時間の延長、出産率、出生時生存児数及び出生率の低値、死産児数及び死産児率の高値、4 日生存率の低値等が認められ、分娩への影響が示された。これら結果から授乳期の母動物及び出生児の評価が困難になると予想されたことから、主要試験〔2.6.6.6.3(2)項〕においては、投与期間である妊娠 7 日～授乳 20 日のうち、妊娠 20 日～授乳 0 日（分娩完了日）に休薬（対照群を含めた各群で 2～4 日間）し、分娩への影響を軽減して実施した。なお、以下に示した理由から、分娩期の投与を休薬しても、エスフルルビプロフェンの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する評価に問題はないと判断した。

- 「医薬品の生殖発生毒性試験に係るガイドラインの改定について」（薬審第 316 号、平成 9 年 4 月 14 日）では、各試験間で投与期間に空白をきたさないように、投与期間は最低 1 日の重複期間を設けることが望ましいとされているが、主要試験の休薬期間にあたる妊娠 20 日～授乳 0 日は、予備試験の投与期間に包含されており、この期間のエスフルルビプロフェン投与による分娩状態、並びに出生児の生存性に対する評価はなされている。
- 休薬期間を設けた主要試験において、母動物の生殖機能への影響として、1 mg/kg 以上で分娩期の死亡、妊娠期間の延長、分娩障害、出産率の低値、死産児数の増加等が見られた。また、この条件下において出生児の評価が行われており、3 mg/kg で出生児に体重増加抑制及び初期行動の発現の遅延が見られた。したがって、母動物及び出生児に対するエスフルルビプロフェン投与の影響は捉えられている。

(1) ラット予備試験

資料番号 4.2.3.5.3-01

エスフルルビプロフェン［0（対照）、0.1、0.3、1 及び 3 mg/kg］を妊娠雌性 SD ラット（1 群各 8 例）の妊娠 17 日～授乳 4 日（交尾成立日を妊娠 0 日と起算）に皮下投与し、妊娠末期及び授乳期初期投与時に見られる母動物の分娩障害及び出生後の出生児に対する影響について検討した。臨床適用経路は経皮（貼付）であるが、授乳期の出生児に対する経口曝露、並びに拘束による妊娠への影響を回避するため、代替経路として一般的に使用されている皮下を選択した。対照群には 0.5%CMC-Na 水溶液を投与した。

母動物において、3 mg/kg で投与期間中の体重及び妊娠 18 日の摂餌量の低値が認められ、1 mg/kg 以上で胃（腺胃部）に黒褐色点が認められた。分娩への影響として、0.1 mg/kg 以上で死亡が認められた。死亡動物では膣出血が認められ、分娩開始が確認されていることから、死亡の原因は被験物質による一般毒性に対する影響ではなく、分娩障害に起因する死亡と判断した。0.3 mg/kg で分娩遅延（妊娠期間の延長）が認められ、1 mg/kg 以上では、妊娠 25 日までに分娩が完了しなかった例が認められ、分娩時間の延長、出産率の低値が見られた。

出生児において、0.1、0.3 及び 3 mg/kg で死産児数及び死産児率の高値傾向、0.3 mg/kg 以上で出生時生存児数及び出生率の低値又は低値傾向が認められた。また、0.1 及び 0.3 mg/kg で全出生児死亡が認められ、生後 4 日生存率の低値傾向が認められた。

以上より、周産期投与における母動物の一般毒性に対する無毒性量は 0.3 mg/kg、生殖能に対する無毒性量は 0.1 mg/kg 未満、出生児に対する無毒性量は 0.1 mg/kg 未満と判断した。

(2) ラット主要試験

資料番号 4.2.3.5.3-02

エスフルルビプロフェン［0（対照）、0.3、1 及び 3 mg/kg］を妊娠雌性 SD ラット（1 群各 21～22 例）の着床から離乳までの間に相当する妊娠 7 日～授乳 20 日（交尾成立日を妊娠 0 日と起算）まで皮下投与し、妊娠及び授乳期の雌動物、受胎産物及び出生児の発生に及ぼす影響を検討した。なお、妊娠末期のエスフルルビプロフェン投与による分娩障害を避けて授乳期の母動物及び出生児の評価を可能とするため、妊娠 20 日～授乳 0 日（分娩完了日）までは投与を休止した。臨床適用経路は経皮（貼付）であるが、授乳期の出生児に対する経口曝露、並びに拘束による妊娠への影響を回避するため、代替経路として一般的に使用されている皮下を選択した。対照群には 0.5%CMC-Na 水溶液を投与した。また、1 及び 3 mg/kg について、別途投与群（1 群各 4 例）を設け、妊娠 7 日（初回投与日）及び妊娠 17 日（11 回目投与日）に採血し、母動物の血漿中エスフルルビプロフェン濃度を測定した。

母動物において、1 mg/kg の 22 例中 1 例及び 3 mg/kg の 22 例中 4 例に死亡が認められたが、分娩前若しくは分娩中の死亡であったため、被験物質による一般毒性に対する影響ではなく、分娩障害に起因する死亡と判断した。3 mg/kg で体重及び摂餌量の低値又は低値傾向並びに剖検所見として、死亡例に胃の暗赤色巣、生存例に消化管、リンパ節及び脾臓の大型化等が見られた。また、妊娠 25 日までに分娩が完了しなかった例が見られ、出産率の低値、死産児数の増加が認められた。1 mg/kg 以上で妊娠期間の延長が見られ、分娩時に生存児が認められない例も観察された。哺育能に対する被験物質の影響は認められなかった。0.3 mg/kg において妊娠期間の延長が認められたが、分娩期間がラットの通常の時期（妊娠 21～23 日）であり、分娩の異常が見られなかったことから毒性とは判断しなかった。

出生児において、3 mg/kg で出生後の体重増加抑制及び初期行動の発現の遅延が見られた。1 mg/kg 以下では、いずれの項目についても、被験物質の影響は認められなかった。

血漿中未変化体濃度は、妊娠 7 及び 17 日のいずれにおいても、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ ともに投与量の増加に伴い上昇した。また、明らかな反復投与の影響は認められなかった。

以上より、母動物の一般毒性に対する無毒性量は 1 mg/kg、生殖能に対する無毒性量は 0.3 mg/kg、出生児に対する無毒性量は 1 mg/kg と判断した。

表 2.6.6-8 ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（主要試験）における血漿中未変化体濃度

投与量（mg/kg）	採血時期	C_{max}（μg/mL）	$AUC_{0\text{-}24h}$（μg·h/mL）
1	妊娠 7 日	5.74 ± 0.93	44.8 ± 5.7
	妊娠 17 日	5.15 ± 0.45	41.2 ± 4.2
3	妊娠 7 日	19.2 ± 1.4	161 ± 28
	妊娠 17 日	15.3 ± 0.5	120 ± 29

平均値±標準偏差（n＝3）

2.6.6.7 局所刺激性試験

2.6.6.7.1 皮膚一次刺激性試験

(1) ウサギにおける皮膚一次刺激性試験

資料番号 4.2.3.6-01

SFPP 及び SFPP 基剤の皮膚一次刺激性を雄性日本白色種ウサギを用いて、Draize 法により検討した。動物の背部皮膚（健常及び損傷皮膚）に、SFPP-1 (10 mg) 及び SFPP-1 (20 mg)、並びに基剤対照物質として SFPP-1 基剤、比較対照物質として日局絆創膏及び 2%ケトプロフェンテープ剤を 24 時間経皮投与した。各試験物質を除去後 0、0.5、24 及び 48 時間に、紅斑及び痂皮形成、並びに浮腫形成について判定した。

SFPP-1 (10 mg)、SFPP-1 (20 mg) 及び SFPP-1 基剤のいずれにおいても除去後 0 時間から 6 例全例でごく軽度あるいは軽度の紅斑が認められた。健常皮膚と損傷皮膚では紅斑の程度に差異はなく、いずれも除去後 24 時間あるいは 48 時間に消失した。P.I.I.は 0.5～0.6 であり、いずれも「弱い刺激物」と判断された。SFPP-1 と SFPP-1 基剤の P.I.I.に差はないことから、SFPP-1 (10 mg) 及び SFPP-1 (20 mg) で見られた刺激性変化は、エスフルルビプロフェンに起因した変化ではないと考えられた。

日局絆創膏では、除去後 0 時間から 6 例全例でごく軽度あるいは軽度の紅斑が、2%ケトプロフェンテープ剤では、除去後 0 時間から 6 例中 5 例でごく軽度の紅斑が認められたが、いずれも除去後 48 時間までに消失した。P.I.I.は日局絆創膏が 0.8、2%ケトプロフェンテープ剤が 0.4 であり、いずれも「弱い刺激物」と判断した。

以上より、SFPP-1、SFPP-1 基剤、日局絆創膏及び 2%ケトプロフェンテープ剤はいずれも「弱い刺激物」であり、皮膚一次刺激性に明らかな差はないと判断した。

(2) ウサギにおける皮膚一次刺激性試験（申請製剤及び治験用製剤の比較）

資料番号 4.2.3.6-02

申請製剤の皮膚一次刺激性を雄性ニュージーランドホワイト種ウサギを用いて、Draize 法により検討した。動物の背部皮膚（健常及び損傷皮膚）に、SFPP-4 (10 mg)、SFPP-4 (20 mg)、SFPP-4 (40 mg) 及び SFPP-4 基剤を、比較対照物質として治験用製剤である SFPP-3 (10 mg)、SFPP-3 (20 mg)、SFPP-3 (40 mg) 及び SFPP-3 基剤を 24 時間経皮投与した後、各試験物質を除去した。投与開始後 24（各試験物質を除去後 30 分以上経過後）、48 及び 72 時間に、紅斑及び痂皮形成、並びに浮腫形成について判定した。

SFPP-4 基剤、SFPP-3 (20 mg)、SFPP-3 (40 mg) 及び SFPP-3 基剤で各 6 例中 1 例にごく軽度の紅斑が見られたが、その他の被験物質及び比較対照物質では皮膚反応は認められなかった。P.I.I.は 0.0～0.1 であり、いずれも「弱い刺激物」と判断した。

以上より、申請製剤の皮膚一次刺激性は極めて弱く、治験用製剤と同等であると判断した。

2.6.6.7.2 皮膚累積刺激性試験

(1) ウサギにおける皮膚累積刺激性試験

資料番号 4.2.3.6-03

SFPP 及び SFPP 基剤の皮膚累積刺激性を雄性日本白色種ウサギを用いて、Draize 法により検討した。動物の背部健常皮膚に、SFPP-1 (10 mg) 及び SFPP-1 (20 mg)、並びに基剤対照物質として SFPP-1 基剤、比較対照物質として日局絆創膏及び 2%ケトプロフェンテープ剤を 1 日 24 時間、14 日間連続経皮投与した。各試験物質は投与後 24 時間ごとに除去し、紅斑及び痂皮形成、並びに浮腫形成について判定した。また、観察期間終了日に、全例の投与部位及び非投与部位の皮膚を採取し、病理組織学的検査を実施した。

SFPP-1 基剤、SFPP-1 (10 mg) 及び SFPP-1 (20 mg) では、初回投与（投与 1 日）からごく軽度あるいは軽度の紅斑が認められ、投与 6 日～8 日まで徐々に増強した。皮膚刺激評点は、1.8～2.0 を示した。その後は、SFPP-1 (10 mg) 及び SFPP-1 (20 mg) ともに中等度の紅斑が各 1 例で散見されたものの、皮膚刺激評点の上昇傾向は認められなかった。観察期間を通じての皮膚刺激評点の平均は 1.6～1.9 であり、製剤間に明らかな差異はなかった。

日局絆創膏では、投与 1 日からごく軽度あるいは軽度の紅斑が認められ、投与 9 日まで徐々に増強して、中等度の紅斑が見られる例もあり、皮膚刺激評点は 2.3 を示した。その後も中等度の紅斑が散見され、投与 13 日以降に 8 例中 1 例でごく軽度の浮腫を示す例も認められたが、皮膚刺激評点の上昇傾向は認められなかった。観察期間を通じての皮膚刺激評点の平均は 1.9 であった。

2%ケトプロフェンテープ剤では、投与 1 日からごく軽度の紅斑が認められ、投与 11 日までわずかに増強した。皮膚刺激評点は 1.5 を示し、観察期間を通じての皮膚刺激評点の平均は 1.1 であった。

病理組織学的検査では、SFPP-1 基剤、SFPP-1 (10 mg)、SFPP-1 (20 mg) 及び日局絆創膏の各群で剥離操作によって生じたと推察される皮下の出血、炎症細胞浸潤が見られ、少数例で表皮の肥厚が認められた。これらの変化のほとんどがごく軽度であり、皮膚への障害性は軽微なものと判断した。

以上より、SFPP-1、SFPP-1 基剤において、剥離操作に起因すると推察される皮膚に対する軽度な刺激性が認められた。この刺激性は、2%ケトプロフェンテープ剤よりはやや強いものの、日局絆創膏と同程度であった。

2.6.6.7.3 皮膚感作性試験

(1) モルモットにおける皮膚感作性試験（Adjuvant and Patch Test 法）

資料番号 4.2.3.6-04

SFPP 及び SFPP 基剤の皮膚感作性を雌性 Hartley モルモットを用いて、Adjuvant and Patch Test 法により検討した。

基剤感作群、被験物質感作群及び陽性対照群（各 5 例）について、一次感作及び二次感作を実施した後、無感作群（5 例）、基剤感作群及び被験物質感作群では SFPP-1 基剤及び SFPP-1 (20 mg)、

陽性対照群では 0.1%DNCB で惹起し、惹起後 24 及び 48 時間に、紅斑及び痂皮形成、並びに浮腫形成について評価し、感作性の有無を判定した。

被験物質感作群及び基剤感作群において、SFPP-1 基剤及び SFPP-1 (20 mg) の惹起により、無感作群における皮膚反応よりもより強い反応が認められ、皮膚感作性が示唆された。なお、この反応は SFPP-1 基剤及び SFPP-1 (20 mg) 間で差は見られず、エスフルルビプロフェンに起因した変化とは考えられなかった。

以上より、SFPP-1 (20 mg) による皮膚反応はエスフルルビプロフェンの皮膚感作性を示唆するものではなく、基剤に起因したものと判断した。

(2) モルモットにおける皮膚感作性試験（Buehler 法）

資料番号 4.2.3.6-05

Adjuvant and Patch Test 法による皮膚感作性試験〔2.6.6.7.3(1)項〕にて、基剤感作群及び被験物質感作群において SFPP-1 基剤及び SFPP-1 (20 mg) の惹起により無感作群より強い皮膚反応が認められたことから、臨床使用条件に近い評価法とされる Buehler 法により、雌性 Hartly モルモットを用いて、SFPP-1 基剤及び SFPP-1 (20 mg) の皮膚感作性を追加検討した。

基剤感作群、被験物質感作群及び比較対照群（各 10 例）、並びに陽性対照群（7 例）について感作した後、無感作群（7 例）を含めた各群で、SFPP-1 基剤、SFPP-1 (20 mg)、2%ケトプロフェンテープ剤又は 0.1%DNCB で各々惹起し、惹起後 24、48 及び 72 時間に紅斑及び痂皮形成、並びに浮腫形成について評価し、感作性の有無を判定した。また、観察期間終了日に各群の惹起物質ごとに代表例 3 例の皮膚を採取し、病理組織学的検査を実施した。

基剤感作群及び被験物質感作群において、SFPP-1 (20 mg) 及び SFPP-1 基剤の惹起により、ごく軽度あるいは軽度な紅斑が認められ、無感作群に比べ皮膚反応の平均評点はやや高い値を示すとともに持続して観察された。基剤感作群及び被験物質感作群にて認められたやや高い平均評点は、紅斑を示した例数が無感作群の発現例数に比較して多いことによるものであり、群間で変化の程度は同等であった。また、SFPP-1（20 mg）及び SFPP-1 基剤投与にて認められたごく軽度から軽度の紅斑は、ウサギ皮膚一次刺激性試験〔2.6.6.7.1(1)項〕においても同様に認められていることから、基剤感作群及び被験物質感作群で認められた皮膚反応は皮膚感作性に起因したものではなく、皮膚刺激性により発現したものと考えられた。

病理組織学的検査では各群にて、表皮では角化亢進、肥厚、細胞間及び細胞内の水腫、並びに基底細胞の変性などが認められ、真皮で浅層に軽度な血管拡張あるいはリンパ系細胞の浸潤が認められた。これらの変化は、SFPP-1 (20 mg) 及び SFPP-1 基剤間で程度に差はなかった。

以上より、SFPP-1 (20 mg) 及び SFPP-1 基剤は皮膚感作性を有しないと判断した。

2.6.6.8 その他の毒性試験

2.6.6.8.1 毒性発現の機序に関する試験

(1) イヌにおける網膜電位図に対する影響

資料番号 4.2.3.7.3-01（参考）

ラット 6 箇月間反復投与毒性試験〔2.6.6.3.3 項〕において、無投与群及び基剤群を含めた全群で、病理組織学的検査にて網膜外顆粒層の萎縮が見られ、特に 1 mg/kg では発現例数の増加又は重症化が認められた。そこで、視覚機能に対する影響を評価する目的で、イヌを用いて網膜電位図の測定を実施した。

SFPP［0（基剤）、0.3、1 及び 3 mg/kg］を雌雄ビーグル犬（1 群雌雄 3～4 例）の背部に 1 箇月間反復経皮投与、さらには 14 日間の回復期間を設け評価を行った。また、血漿中エスフルルビプロフェン濃度を測定し、曝露量を評価した。

死亡例はいずれの群においても認められなかった。

眼科学的検査及び網膜電位図検査では、投与期間終了時及び回復期間終了時にて、いずれの投与群においても被験物質投与による影響は認められなかった。

その他の検査では、0.3 mg/kg 以上で便潜血陽性反応、1 mg/kg 以上で黒色便、3 mg/kg で嘔吐及び体重減少が認められた。また、これら変化に伴い血液学的検査では 1 mg/kg 以上で WBC の増加、3 mg/kg で血小板及び好中球比率の増加、リンパ球比率の減少、血液生化学的検査では、1 mg/kg 以上で総蛋白、Alb 及び Ca の減少、3 mg/kg で A/G 比の減少、剖検では 0.3 mg/kg 以上で胃の陥凹部、3 mg/kg で胃の暗赤色領域、空腸から回腸に斑状の陥凹部、結腸から肛門に黒褐色内容物が認められた。

血漿中未変化体濃度は、投与量の増加に伴い上昇する傾向を示した。性差は認められなかった。最終投与日の 0.3、1 及び 3 mg/kg の各投与量における $AUC_{0\text{-}24h}$（平均値）は、ラットにおける 6 箇月間反復投与毒性試験〔2.6.6.3.3 項〕で網膜萎縮を発現した 1 mg/kg の $AUC_{0\text{-}24h}$（平均値、雄；8.63 μg·h/mL、雌；33.8 μg·h/mL）と比較して、雄で 4.4、11.1 及び 14.8 倍、雌で 0.8、3.4 及び 5.1 倍であった。

以上より、イヌにおける SFPP 投与では、視覚機能に影響は認められなかった。

表 2.6.6-9 イヌにおける網膜電位図に対する影響における血漿中未変化体濃度

投与量（mg/kg）	採血時期	C_{max}（μg/mL）		$AUC_{0\text{-}24h}$（μg·h/mL）	
		雄	雌	雄	雌
0.3	最終投与日	1.74 ± 1.37	1.36 ± 0.580	37.8 ± 32.7	27.6 ± 16.3
1	最終投与日	4.53 ± 1.18	5.25 ± 5.07	96.1 ± 22.4	115 ± 117
3	最終投与日	6.82 ± 0.910	8.06 ± 7.41	128 ± 17.7	174 ± 160

平均値±標準偏差（n＝4、ただし 0.3 及び 1 mg/kg 群は n＝3）

2.6.6.8.2 不純物の毒性試験

SFPP の臨床推奨用量は 40 mg、臨床試験で使用した最大投与量は 80 mg であることから、「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」（医薬審発第 0624001 号、平成 15 年 6 月 24 日）にて定められた安全性の確認が必要な濃度閾値（0.25%）を超えて規格設定された類縁物質は *不純物A （設定した規格値：[redacted]%以下）及び *不純物B （設定した規格値：[redacted]%以下）の 2 種であった。これら規格設定された類縁物質の非臨床安全性は、ラットを用いた 14 日間投与試験、細菌を用いた復帰突然変異試験及びヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験の二つの遺伝毒性試験にて評価した。反復投与毒性試験に用いた被験物質は、*不純物A では 70℃にて 1 箇月間保管した製剤（SFPP 苛酷経変製剤）、 *不純物B では *不純物B を強制添加して製造した製剤を使用した。遺伝毒性試験については *不純物A 及び *不純物B を用いた。

また、SFPP は臨床使用時を想定した光照射条件下（3000 lx、光照射 29 時間後）において、一過性に光分解物である *光分解物A の生成（最大値[redacted]%）を認めた〔2.3.P.8.1(4)4)〕。SFPP は承認申請書に定める貯法及び保存条件である遮光及び室温保存下にて光分解物の生成は認められない〔2.3.P.8.3(3)4)c)〕。したがって、SFPP への光照射で認められる *光分解物A は、「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定」（医薬審発第 0624001 号、平成 15 年 6 月 24 日）に定める、承認申請書に貯蔵方法として記載された保存条件において生成すると考えられる分解生成物には該当しないと考える。しかし、*光分解物A を含有した製剤がヒトにおいて反復使用されても安全性上問題ないことを確認する目的で、本ガイドラインを準用し、SFPP に光照射（3000 lx、光照射 29 時間）を施した SFPP の光劣化製剤を用いて、ラット 14 日間反復投与毒性試験を実施した。また、変異原性については、「ICH M7「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理」ガイドライン（Step 4）」に準じて、[redacted]（[redacted]社、英国）及び[redacted]（[redacted]社、日本）の 2 種のデータベースを用いてコンピューターによる構造活性相関解析を実施し、評価した。

(1) 規格設定された製剤中の類縁物質

1) *不純物A

a) ラット 14 日間反復投与毒性試験

資料番号 4.2.3.7.6-01

SFPP（申請製剤）の苛酷経変製剤（ *不純物A を[redacted]%含有、以下、苛酷経変製剤と記載）及び製造直後に 5℃にて保存された SFPP（申請製剤）（ *不純物A を[redacted]%含有）を、それぞれエスフルルビプロフェン量として 1、3 及び 10 mg/kg となるよう雌雄 SD ラット（1 群雌雄各 10 例）に 14 日間連日経皮投与して、両剤の反復投与毒性を比較することにより、 *不純物A の毒性を評価した。 *不純物A の投与量は、苛酷経変製剤にて[redacted]、[redacted]及び[redacted] mg/kg、SFPP にて 0.003、0.009 及び 0.03 mg/kg となり、苛酷経変製剤における *不純物A の投与量は臨床にて SFPP 80 mg を投与したときの最大投与量[redacted] mg/kg（ *不純物A 規格値[redacted]%、ヒト体重[redacted]kg として

*新薬承認情報提供時に置き換えた

算出）の 0.8、2.4 及び 8.1 倍であった。対照物質にはエスフルルビプロフェンを含まない苛酷経変製剤基剤及び SFPP 基剤（雌雄各 10 例）を同様の方法で投与した。

苛酷経変製剤及び SFPP ともに、両製剤に含まれるエスフルルビプロフェンに起因したと考えられる毒性変化が胃及び腎臓に認められた。

苛酷経変製剤及び SFPP の各投与群において、腺胃部のびらん又は潰瘍が軽度に見られた。その頻度は、雌雄ともに両製剤の 10 mg/kg で増加し、製剤間の比較では SFPP 投与群に多かった。また、両製剤の 10 mg/kg では、腺胃部のびらん又は潰瘍に伴うと考えられる好中球及び単球の増加が見られ、その程度は SFPP 投与群で苛酷経変製剤投与群よりも強かった。SFPP の 10 mg/kg の雌では、栄養状態の悪化を示唆する血漿総蛋白、Alb 及び A/G 比の減少も見られた。腎臓では、両製剤の雌雄に乳頭の浮腫が見られ、SFPP の 10 mg/kg では乳頭の壊死、集合管の肥大、近位及び遠位尿細管の拡張及び近位尿細管上皮の脱落などが見られた。浮腫の頻度は、両製剤の 10 mg/kg で増加し、製剤間の比較では SFPP 投与群が多かった。また、両製剤の 10 mg/kg では腎臓重量の増加、SFPP の 10 mg/kg の雄で尿量の増加及び尿比重の低下、尿量の増加に伴う摂水量の増加が見られ、血液生化学的検査における K の高値や尿素窒素及びクレアチニンで高値を示す動物が見られた。これらの変動はエスフルルビプロフェンによる毒性変化と考えられた。苛酷経変製剤投与群ではいずれの投与量においても、SFPP 投与群に示された毒性より強い変化は見られず、新たな毒性変化の発現も認められなかった。

以上より、*不純物A　を ■%含有する苛酷経変製剤を、*不純物A　投与量として SFPP 80 mg 投与時の最大投与量の 0.8、2.4 及び 8.1 倍投与した結果、*不純物A　に起因した毒性変化は認められなかった。

b)　細菌を用いる復帰突然変異試験

資料番号 4.2.3.7.6-02

*不純物A　の遺伝子突然変異誘発性の有無を評価するため、ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 並びに大腸菌 WP2*uvrA* の 5 菌株を用いて、プレインキュベーション法により、代謝活性化系の非存在下及び存在下で細菌を用いる復帰突然変異試験を実施した。本試験の用量は、全ての試験菌株において 156、313、625、1250、2500 及び 5000 µg/plate で 2 回実施した。

その結果、全ての試験菌株において、陰性対照群の 2 倍以上の復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。いずれの試験菌株においても、代謝活性化系の有無に関わらず生育阻害は認められなかった。被験物質の析出は全ての試験菌株において、代謝活性化系の非存在下では 156 µg/plate 以上、代謝活性化系の存在下では 1250 µg/plate 以上で認められた。なお、陰性対照の復帰変異コロニー数は、試験施設の標準範囲内であり、陽性対照物質においても明らかな復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上より、　*不純物A　は細菌に対して遺伝子突然変異誘発作用はないと判断した。

c) ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験

資料番号 4.2.3.7.6-03

*不純物A の染色体異常誘発性の有無を評価するため、ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験を短時間処理法及び連続処理法で実施した。短時間処理法は、代謝活性化系の非存在下及び存在下で 3 時間処理後、21 時間の回復培養条件で、連続処理法は、代謝活性化系の非存在下で 24 時間連続処理の処理条件で実施した。2 人の採血ボランティアから末梢血リンパ球を採取し、それぞれについて染色体異常試験を実施した。

用量設定試験の結果から IC_{50} 値を求め、染色体異常試験の観察用量として IC_{50} 値をもとに高用量に設定した。すなわち、短時間処理法では、200、300、400、500 μg/mL（代謝活性化系の非存在下）、10、20、30、40 μg/mL（代謝活性化系の存在下）に、連続処理法では、50、70、90 μg/mL（代謝活性化系の非存在下）に用量を設定し、染色体の構造異常及び数的異常を有する細胞の出現数及びその頻度を調べた。

その結果、いずれの処理条件においても、陰性対照群と比較し、 *不純物A 群で染色体の構造異常及び数的異常を有する細胞の出現数に有意な増加は認められなかった。なお、いずれの処理条件においても、陰性対照及び陽性対照における染色体異常細胞の出現頻度は、試験施設の背景データの範囲内であった。

以上より、 *不純物A はヒトリンパ球において、染色体異常誘発作用はないと判断した。

2） *不純物B

a) ラット 14 日間反復投与毒性試験

資料番号 4.2.3.7.6-04

*不純物B を強制添加し、含有量が *低濃度及び*高濃度となるよう製造した製剤（以下、強制添加製剤と記載）及び SFPP（申請製剤）をエスフルルビプロフェン量として 3 mg/kg となるよう雌雄 SD ラット（1 群雌雄各 10 例）に 14 日間連日経皮投与して、反復投与毒性を比較することにより、 *不純物B の毒性を評価した。 *不純物B の投与量は、強制添加製剤で [redacted] 及び [redacted] mg/kg、SFPP で 0.003 mg/kg となり、強制添加製剤における *不純物B の投与量は臨床において SFPP 80 mg を投与したときの最大投与量 [redacted]mg/kg（ *不純物B 規格値 [redacted]%、ヒト体重 [redacted]kg として算出）の 1.5 及び 3 倍であった。対照物質には、エスフルルビプロフェンを含まない基剤（雌雄各 10 例）を用い、同様の方法で投与した。

*低濃度及び*高濃度強制添加製剤並びに SFPP 投与により、胃及び腎臓に毒性変化が認められたが、製剤に含まれるエスフルルビプロフェンに起因すると考えられた。

胃への影響として、剖検では腺胃部粘膜の暗赤色巣が *低濃度強制添加製剤投与群の雌の 10 例中 1 例に認められた。病理組織学的検査では、腺胃部のびらん又は潰瘍が *低濃度強制添加製剤投与群の雌雄各 10 例中 1 例で軽度若しくは中等度、*高濃度強制添加製剤投与群において雌の 10 例中 1 例に軽度に認められた。しかし、その発現頻度や程度は *不純物B 含有量と相関しなかった。

腎臓への影響として、病理組織学的には乳頭の浮腫が、*高濃度強制添加製剤投与群の雌 10 例中 1 例に軽度に認められた。本変化は、 *不純物A の反復投与毒性試験において、SFPP をエスフル

ルビプロフェンとして同用量投与した群にも認められた変化で、 *不純物B に起因した変化とは考えられなかった。

以上より、 *不純物B を *低濃度及び*高濃度含有した製剤を *不純物B 投与量として SFPP 80 mg 投与時の最大投与量の 1.5 及び 3 倍投与した結果、 *不純物B に起因した毒性変化は認められなかった。

b) 細菌を用いる復帰突然変異試験

資料番号 4.2.3.7.6-05

*不純物B の遺伝子突然変異誘発性の有無を評価するため、ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 並びに大腸菌 WP2*uvrA* の 5 菌株を用いて、プレインキュベーション法により、代謝活性化系の非存在下及び存在下で細菌を用いる復帰突然変異試験を実施した。用量設定試験において、代謝活性化系の有無にかかわらず、いずれの試験菌株においても生育阻害は認められなかったことから、本試験の用量は、全ての試験菌株において 313、625、1250、2500、5000 µg/plate で実施した。

その結果、全ての試験菌株において、陰性対照群の 2 倍以上の復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。いずれの試験菌株においても、代謝活性化の有無に関わらず生育阻害は認められなかった。被験物質の析出については、代謝活性化系非存在下にて 313 µg/plate 以上、代謝活性化系存在下では 1250 µg/plate 以上で認められた。なお、陰性対照の復帰変異コロニー数は、試験施設の標準範囲内であり、陽性対照の復帰変異コロニー数は明らかな増加が認められた。

以上より、 *不純物B は細菌に対して遺伝子突然変異誘発作用はないと判断した。

c) ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験

資料番号 4.2.3.7.6-06

*不純物B の染色体異常誘発性の有無を評価するため、ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験を短時間処理法及び連続処理法で実施した。短時間処理法は、代謝活性化系の非存在下及び存在下で 3 時間処理後、21 時間の回復培養条件で、連続処理法は、代謝活性化系の非存在下で 24 時間連続処理の処理条件で実施した。3～4 人の採血ボランティアから末梢血リンパ球を採取し、染色体異常試験を実施した。

用量設定試験の結果から IC_{50} 値を求め、染色体異常試験の観察用量として IC_{50} 値をもとに、高用量に設定した。すなわち、短時間処理法では、76.6、153、230 µg/mL（代謝活性化系の非存在下）、19.2、38.3、76.6 µg/mL（代謝活性化系の存在下）に、連続処理法では、38.3、76.6、153 µg/mL（代謝活性化系の非存在下）を観察用量に設定し、染色体の構造異常及び数的異常を有する細胞の出現数及びその頻度を調べた。

その結果、いずれの処理条件においても、陰性対照群と比較し、 *不純物B 群で染色体の構造異常及び数的異常を有する細胞の出現数に有意な増加は認められなかった。なお、いずれの処

理条件においても、陰性対照及び陽性対照における染色体異常細胞の出現頻度は、試験施設の背景データの範囲内であった。

以上より、 *不純物B はヒトリンパ球において、染色体異常誘発作用はないと判断した。

(2) 光照射時に認められた製剤中の類縁物質

1) *光分解物A

a) ラット 14 日間反復投与毒性試験

資料番号 4.2.3.7.6-07

*光分解物A の含有量が [redacted]%となる製剤（以下、光劣化製剤と記載）及び SFPP をエスフルルビプロフェン量として 3 mg/kg となるよう雌雄 SD ラット（1 群雌雄各 10 例）に 14 日間連日経皮投与して、その毒性所見を比較することにより、*光分解物A の毒性を評価した。このほか、エスフルルビプロフェンを含まない基剤を投与する基剤群（雌雄各 10 例）を設定し、同様の方法で投与した。*光分解物A の投与量は、光劣化製剤で [redacted] 及び [redacted] mg/kg、SFPP で 0 mg/kg となり、光劣化製剤における *光分解物A の投与量は臨床において SFPP 80 mg を投与したときの想定最大投与量 [redacted] mg/kg（*光分解物A 推定最大生成量 [redacted]%、ヒト体重 [redacted] kg として算出）の 1 倍及び 2 倍であった。

光劣化製剤及び SFPP 投与により、胃及び腎臓に毒性変化が認められたが、いずれも製剤に含まれるエスフルルビプロフェンに起因した変化と考えられた。

胃への影響として、剖検では腺胃部粘膜の暗赤色巣が光劣化製剤の低用量群及び SFPP 群の雌 10 例中各 1 例に認められた。病理組織学的検査では、腺胃部粘膜のうっ血又は出血が光劣化製剤の低用量及び高用量群並びに SFPP 群の雌 10 例中 2 又は 3 例に軽度に認められた。さらに腺胃部のびらん又は潰瘍が基剤群を含め全群で観察されたが、光劣化製剤の低用量及び高用量群並びに SFPP 群の雌 10 例中 1 又は 2 例に軽度又は中等度に認められた。しかし、これら所見の発現頻度や程度は *光分解物A の投与量と相関せず、光劣化製剤及び SFPP 間で明らかな違いは認められなかった。

腎臓への影響として、病理組織学的には乳頭の浮腫が、光劣化製剤の低用量及び高用量群並びに SFPP 投与群の雌雄 10 例中 1～4 例に軽度に認められた。

以上より、*光分解物A を [redacted]%含有した光劣化製剤を *光分解物A 投与量としてヒトに SFPP 80 mg 投与時の推定最大投与量の 1 及び 2 倍投与した結果、*光分解物A に起因した毒性変化は認められなかった。

b) コンピューターを用いた構造活性相関解析

資料番号 4.2.3.7.6-08（参考）

*光分解物A の変異原性の有無を確認する目的で、[redacted]（[redacted] 社、英国）及び [redacted]（[redacted]社、日本）の 2 種のデータベースを用いてコンピューターによる構造活性相関解析を実施した。

その結果、 *光分解物A はいずれのデータベース解析においても、変異原性を示す警告構造は認められなかった。

2.6.6.8.3 光安全性試験

(1) *in vitro* 光毒性試験

1） *in vitro* 3T3 Neutral red uptake 光毒性試験

資料番号 4.2.3.7.7-01（参考）

エスフルルビプロフェンの哺乳類細胞（BALB/3T3 clone A31）に対する光毒性の有無を検討した。エスフルルビプロフェンは、光非照射条件（-Irr）及び光照射条件（+Irr）について、7.81、15.6、31.3、62.5、125、250、500、1000 µg/mL で処理を行った。対照物質であるケトプロフェンは、-Irr 条件について 7.81～1000 µg/mL、+Irr 条件について 3.91～500 µg/mL の各 8 濃度で処理を行った。陽性対照物質はクロルプロマジン塩酸塩で処理した。

その結果、エスフルルビプロフェンは、-Irr 及び+Irr 条件下、いずれの処理濃度においても、50%以上の細胞増殖抑制は認められず、Mean Photo Effect（MPE）は-0.004 であり、光毒性は陰性と判定された。一方、ケトプロフェンは、-Irr 条件ではいずれの処理濃度においても、50%以上の細胞増殖抑制は認められなかったが、+Irr 条件において 50%細胞増殖抑制濃度は 15.990 µg/mL を示し、MPE は 0.640 となり、光毒性は陽性と判定された。なお、陽性対照は光毒性陽性であることが確認された。

以上より、当試験条件下において、エスフルルビプロフェンは哺乳類細胞（BALB/3T3 clone A31）に対する光毒性を有さず、ケトプロフェンは光毒性を有すると判定された。

(2) *in vivo* 光毒性試験

1） モルモットにおける光毒性試験

資料番号 4.2.3.7.7-02

SFPP 及び SFPP 基剤の皮膚光毒性の有無を雌性 Hartley モルモットを用いて、Morikawa ら [3] の方法により検討した。動物の背部皮膚に、SFPP の基剤、SFPP 及び陽性対照物質（1% 8-methoxypsoralen）を各 2 区画に 30 分間貼付又は塗布し、各 1 区画に紫外線を照射（約 10 J/cm^2）した。照射終了後に皮膚反応を評価し、皮膚光毒性の有無を判定した。

その結果、SFPP 及び SFPP 基剤では、紫外線照射及び非照射部位ともに、いずれの観察時点においても皮膚反応は認められなかった。陽性対照では照射部位にのみ、皮膚反応（明らかな紅斑から強い紅斑）が見られ、皮膚光毒性が確認された。

以上より、SFPP 及び SFPP 基剤はいずれも皮膚光毒性を有しないと判断した。

2） モルモットにおける皮膚光感作性試験

資料番号 4.2.3.7.7-03

SFPP 及び SFPP 基剤の皮膚光感作性を雌性 Hartley モルモットを用い、Adjuvant and Strip 法により検討した。

基剤感作群、被験物質感作群及び陽性対照群（各 5 例）について、動物の背部皮膚に各々基剤、SFPP 又は陽性対照物質（5.0% 6-methylcoumarin）を 30 分間貼付又は塗布した後、紫外線を照射（約 10 J/cm^2）する操作により感作を実施した。感作は 1 日 1 回、5 日間行った。感作開始後 21 日に、背部皮膚に設けた 2 区画に SFPP を 30 分間貼付した後、1 区画に紫外線（約 10 J/cm^2）を照射する操作により惹起を実施した。照射終了後に皮膚反応を評価し、光感作性の有無を判定した。

その結果、無感作群、基剤感作群及び被験物質感作群では紫外線照射部及び非照射部ともに、いずれの観察時点においても皮膚反応は認められなかった。陽性対照群では照射部位にのみ、24 及び 48 時間後で 5 例全例に皮膚反応が認められ、皮膚光感作性が確認された。

以上より、SFPP 及び SFPP 基剤は皮膚光感作性を有しないと判断した。

2.6.6.9 考察及び結論

毒性試験の結果を踏まえ、特筆すべき変化等に対する考察及び結論を以下にまとめた。

また、非臨床におけるリスク評価及び安全域算定は臨床推奨用量である SFPP 40 mg（エスフルルビプロフェンとして 40 mg）及び臨床試験で使用した最大量である SFPP 80 mg（エスフルルビプロフェンとして 80 mg）投与時の結果をもとに行った。

2.6.6.9.1 SFPP 及びエスフルルビプロフェンの毒性

(1) 単回投与毒性

ラット及びイヌに SFPP として投与可能な最大量である 60 mg/kg 及び 21 mg/kg を単回経皮投与した結果、死亡例は認められなかった。イヌでは観察期間中、消化管障害を示唆する変化が観察されたものの、剖検時に関連する変化は認められなかった。以上のように、SFPP 投与により、ラット及びイヌともに死亡例はなく、また、重篤な急性症状も認められなかった。

(2) 反復投与毒性

ラットの 3 箇月及び 6 箇月並びにイヌの 3 箇月及び 12 箇月の SFPP 経皮投与による反復投与毒性試験を実施した。これら試験のうち、3 箇月間反復投与毒性試験において 4 週間休薬による回復性を検討した。

SFPP の反復投与毒性試験において見られた毒性所見は、消化管障害（黒色便、便潜血陽性、胃びらん、胃及び空腸又は回腸における潰瘍）及び付随する変化（RBC、Hb 及び Ht の減少、WBC 及び好中球分節核比の増加）並びに腎障害（赤色尿、尿潜血、蛋白尿、血漿又は血清中尿素窒素の増加、Alb の減少、腎重量増加、腎臓の腫大、腎乳頭のうっ血及び壊死、集合管の上皮腫大、間質の水腫性変化、尿細管管腔拡張、皮質尿細管壊死）であり、投与量に依存して増強した。こ

れら毒性変化は COX 阻害による PG 産生抑制により発現したものと考えられ、NSAIDs 投与により共通して認められる変化であり、エスフルルビプロフェンにのみ認められる変化ではなかった。

消化管障害として、ラットでは、3 箇月間反復投与毒性試験にて 1 mg/kg 以上で腺胃部のびらんや潰瘍を認めたが、同用量を投与した 6 箇月間反復投与毒性試験にて変化は認められなかった。また、イヌにおいても 3 箇月間反復投与毒性試験にて 0.3 mg/kg 以上で便潜血陽性反応、RBC、Hb 及び Ht の減少を認めたが、同用量を投与した 12 箇月間反復投与毒性試験にて変化は認められなかった。したがって、消化管障害は投与期間の延長に伴い増悪しないものと考えられた。腎臓障害については、ラット 3 箇月間反復投与毒性試験にて、雌雄ともに 1 mg/kg 以上で腎乳頭のうっ血や間質の水腫性変化が見られたが、ラット 6 箇月間反復投与毒性試験では、雄は 0.3 mg/kg 以上で腎臓の間質の水腫性変化が見られた。また、イヌ 3 箇月間反復投与毒性試験にて、腎臓の間質の水腫性変化及び乳頭上皮の過形成が雌雄で 0.3 mg/kg 以上で見られ、イヌ 12 箇月間反復投与毒性試験では、雌は 0.3 mg/kg にて腎乳頭尖端上皮過形成を示したが、雄は 0.1 mg/kg にて腎乳頭尖端部上皮の過形成（4 例中 1 例）を示した。投与量に基づけば、投与期間延長により毒性発現量が低下している。しかし、いずれの変化も軽度かつ限局性の変化で、用量相関性が明確ではないか、あるいは同一投与量比較において投与期間に依存した所見の重症化は認められないことから、長期投与により、腎障害が重篤化する可能性は低いと考えられた。

回復性試験において、ラットでは 3 mg/kg で腺胃部びらん、3 mg/kg 以上で腎乳頭壊死、10 mg/kg で腎臓における間質の線維化、尿細管拡張等の変化が認められ、イヌでは 0.3 mg/kg で消化管出血、びらん、0.3 mg/kg 以上で腎臓の間質の水腫性変化が認められ、完全回復には至らなかった。しかし、回復性試験にて認められた変化は障害の修復像又は投与期間終了時に比較して回復又は回復傾向を示していることから、認められた変化はいずれも回復可能な変化と判断した。その他に投与期間中あるいは投与期間終了時に見られた変化は休薬期間中又は休薬期間終了時に消失した。

SFPP をラット及びイヌに反復投与し、消化管障害及び腎障害を発現したときの血漿中エスフルルビプロフェン曝露量は、ヒトに SFPP 40 mg を投与したときの曝露量（$AUC_{0\text{-}23h}$）に対し、ラットで 1.37～1.38 倍及び 0.30～1.62 倍、イヌで 0.45～0.79 倍及び 0.43～0.79 倍であった（表 2.6.6-10）。ラットを用いた胃潰瘍惹起作用の検討結果〔2.6.2.4.5(1) 2)項〕から、SFPP 投与により惹起される胃潰瘍は曝露量として 26.01 μg·h/mL 以上であり、この値は SFPP 40 mg における曝露量（20.8000 μg·h/mL）に対して 1.25 倍であった。したがって、動物試験にて消化管障害及び腎障害が認められた曝露量は、ヒトへの SFPP 40 mg 投与時の曝露量と比較して、同等かそれ以下であった。

以上のことより、ラット及びイヌにおいて認められた毒性変化は消化管障害及び腎障害であり、これら毒性変化は COX 阻害作用に基づく PG 産生抑制によると考えられる変化で、NSAIDs に共通して認められ、エスフルルビプロフェンにのみ認められる変化ではなかった。認められた変化は投与期間の延長に伴い重症化する可能性は低いと考えられ、休薬により回復又は回復傾向を示す変化であった。なお、毒性発現用量投与時の曝露量はヒトに SFPP 40 mg 投与したときの曝露量と同等以下であることから、臨床使用にあたっては消化管障害及び腎障害が発現する可能性を踏まえ、注意が必要であると考えられた。

表 2.6.6-10　反復投与毒性試験（無毒性量及び毒性発現量）と臨床試験におけるエスフルルビプロフェン曝露量の比較

動物種	投与期間	特記すべき所見	投与量[a)] (mg/kg)[b)]	C_{max}[c)] (μg/mL)		$AUC_{0\text{-}24h}$[c)] (μg·h/mL)		臨床曝露量との比較（AUC 比）	
				雄	雌	雄	雌	SFPP 40 mg	SFPP 80 mg
ラット	3箇月	無毒性量	0.3	0.4421	0.8437	8.6508	14.6924	0.42～0.71	0.18～0.31
		腎臓：集合管上皮腫大、間質水腫性変化、腎乳頭うっ血、腎乳頭尖端部壊死 消化管：腺胃部びらん	1	1.689	1.591	28.539	28.772	1.37～1.38	0.61
	6箇月	無毒性量	0.1（雄） 0.3（雌）	0.0901	0.5858	1.7978	11.7158	0.09 0.56	0.04 0.25
		腎臓：乳頭部間質水腫性変化、乳頭部尖端部壊死	0.3（雄） 1　（雌）	0.3135	1.7225	6.2918	33.7886	0.30 1.62	0.13 0.72
イヌ	3箇月	無毒性量	0.1	0.047	0.087	0.909	1.806	0.04～0.09	0.02～0.04
		腎臓：乳頭上皮過形成、間質水腫性変化、集合管上皮肥大 消化管：便潜血陽性	0.3	0.798	0.453	16.352	9.278	0.45～0.79	0.20～0.35
	12箇月	無毒性量	0.03（雄） 0.1（雌）	0.1558	0.3513	3.3513	7.4918	0.16 0.36	0.07 0.16
		腎臓：腎乳頭尖端部上皮過形成	0.1（雄） 0.3（雌）	0.4575	0.8295	8.9321	16.4089	0.43 0.79	0.19 0.35
ヒト	7日	—	40 mg[d)]	1.1756		20.8000[f)]			
	7日	—	80 mg[e)]	2.710		47.000[f)]			

－：該当なし
a) エスフルルビプロフェンとして
b) ラット及びイヌの投与量
c) 平均値、反復投与時
d) 反復貼付試験②：ヒト、SFPP-2 (20 mg)を 2 枚、7 日間反復貼付〔2.7.2.2.2.4 項〕
e) 高用量安全性試験：ヒト、SFPP-3 (40 mg)を 2 枚、7 日間反復貼付〔2.7.2.2.2.5 項〕
f) $AUC_{0\text{-}23h}$

(3)　遺伝毒性

エスフルルビプロフェンの突然変異及び染色体異常の誘発性を検討するため、細菌における復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞（CHL 細胞）における染色体異常試験、マウスの骨髄を用いる *in vivo* 小核試験を実施した結果、エスフルルビプロフェンに遺伝毒性は認め

られなかった。なお、*in vivo* 小核試験にて血漿中エスフルルビプロフェン濃度測定は実施していないが、評価に用いた投与量は予備試験の結果から死亡用量に近い投与量であり、消化管への影響を示す所見も認められたことから、十分な曝露がなされていたと考えられ、試験は適正に評価がなされたものと判断した。

(4) がん原性

投与部位皮膚に対するがん原性については、[redacted]相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]）時の医薬品医療機器総合機構の意見を踏まえ、マウス中期皮膚発がん性試験を実施した。その結果、臨床使用と同一濃度のエスフルルビプロフェン投与において投与部位皮膚に腫瘤の発生はなく、皮膚発がん促進作用は認められなかった。エスフルルビプロフェンの全身に対する発がん性を評価するためのがん原性試験については、治験相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]）時の医薬品医療機器総合機構の意見を踏まえ実施しなかった。なお、「医薬品におけるがん原性試験の必要性に関するガイダンスについて」（薬審第 315 号、平成 9 年 4 月 14 日）及び「医薬品のがん原性試験に関するガイドラインの改正について」（薬食審査発第 1127001 号、平成 20 年 11 月 27 日）に基づき評価した結果、エスフルルビプロフェンはマウス中期皮膚発がん性試験結果のほか、以下①～⑥に示す理由から、投与部位皮膚及び全身曝露による臓器並びに組織にがんが発現する可能性は極めて低いと考えられた。

① エスフルルビプロフェンは細菌を用いた復帰突然変異試験、CHL 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験、マウスの骨髄を用いる小核試験を行った結果、全て陰性であり、遺伝毒性はないと考えられた。

② SFPP のラット 6 箇月間及びイヌ 12 箇月間反復投与毒性試験では、腎臓及び消化管に対する毒性学的変化が認められる投与量においても病理組織学的検査にて投与部位皮膚を含む全身の臓器及び器官において、前がん病変と考えられる所見は認められなかった。また、エスフルルビプロフェン軟膏製剤を用いたマウス及びラットの 13 週間反復投与毒性試験を実施した結果〔資料番号 4.2.3.2-01（参考）、4.2.3.2-03（参考）〕、マウスでは 10 及び 20 mg/kg で投与部位に表皮肥厚が見られ、ラットでは 3 及び 10 mg/kg で投与部位に表皮肥厚、10 mg/kg の回腸に組織修復像を伴う肥厚が認められた。これら病変が見られた投与量はマウス及びラットでは消化管のびらん又は潰瘍形成、腎障害が観察され、マウス 20 mg/kg では死亡が認められるほどの高い投与量であった。このように、いずれの動物種においても臓器への毒性を示す投与量において、発がんを示唆する所見は認められなかった。

③ 雄性ラットに ^{14}C 標識 SFPP（10 mg 含有製剤）を 24 時間貼付（1 mg/kg）したときの組織中放射能濃度はほとんどの組織で貼付開始後 8 時間に最高値を示し、貼付部位皮膚及び貼付部位直下の皮筋を除く全ての組織において放射能濃度は血漿よりも低く、消失は血漿と同様であった。また、貼付部の皮膚中放射能濃度は他の組織中濃度より高値を示したが、貼付開始後 72 時間では貼付開始後 2 時間の 17%まで低下が見られており、SFPP 貼付後のエスフルルビプロフェン及び代謝物の組織への残留性はないものと考えられた〔2.6.4.4.1(1) 項〕。

④ SFPP の皮膚に対する影響については、ラット及びイヌを用いた 6 及び 12 箇月間反復投与毒性試験並びにウサギ皮膚一次刺激性試験及びウサギ皮膚累積刺激性試験より評価した。反復投与毒性試験では投与部位皮膚に対して SFPP に起因した病理組織学的変化は認められておらず、皮膚一次刺激性及び皮膚累積刺激性試験で観察された皮膚反応はごく軽度から軽度の紅斑であり、中等度の紅斑が少数例に一過性に認められたが、これら皮膚反応は比較対照物質である日局絆創膏と同程度であった。このほか、*in vitro* 3T3 Neutral red uptake 光毒性試験及びモルモット光毒性試験を実施した結果、光毒性は認められなかった。したがって、強い皮膚刺激性により惹起される非遺伝毒性の発がんの可能性は極めて低いものと考えられた。

⑤ ラセミ体であるフルルビプロフェンについては、マウスの 80 週間経口投与試験（投与量：2、5 及び 12 mg/kg）及びラットに 2 年間経口投与（投与量：0.5、2 及び 4 mg/kg）した試験において、がん原性は認められなかった[4]。なお、マウスではフルルビプロフェンの経口投与による適切な PK 又は TK データはないが、ラットについては PK データが存在することから、ラットのがん原性試験におけるエスフルルビプロフェン血漿中曝露量を求め、臨床試験での SFPP 投与時の曝露量と比較した。ラットにフルルビプロフェン 10 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中フルルビプロフェンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ はそれぞれ 29.44 μg/mL 及び 240.05 μg·h/mL と報告されている[5]（表 2.6.6-11）。投与量に対し血漿中フルルビプロフェン濃度が線形性を示し、その半量がエスフルルビプロフェンと仮定すると、ラット 2 年間経口投与によるがん原性試験にてがん原性が認められなかった最高量である 4 mg/kg 投与時のエスフルルビプロフェンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は 5.888 μg/mL、48.01 μg·h/mL と算出される。臨床試験にて SFPP をヒトに 7 日間（1 日 1 回）反復投与したときの投与最終日のエスフルルビプロフェンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}23h}$ は SFPP 40 mg で各々1.1756 μg/mL 及び 20.800 μg·h/mL〔2.7.6.5.2(4)項〕、SFPP 80 mg で各々2.710 μg/mL 及び 47.000 μg·h/mL〔2.7.6.6.2(4)項〕であった。したがって、ヒトに SFPP 40 mg 及び SFPP 80 mg を反復投与したときのエスフルルビプロフェンの曝露量は、ラットがん原性試験の最高用量である 4 mg/kg 投与時のエスフルルビプロフェン推定曝露量の 2.31 倍及び 1.02 倍となる。このように SFPP 臨床投与量におけるエスフルルビプロフェン曝露量はラットがん原性試験にてがん原性を示さなかったエスフルルビプロフェン曝露量とほぼ同等又は超えない量と推定され、SFPP 投与時の全身曝露によるがん原性のリスクはないものと考えられた。

表 2.6.6-11　フルルビプロフェンがん原性試験と臨床試験における
エスフルルビプロフェン血漿中濃度の比較

試験名	化合物名 及び投与量	フルルビプロフェン		エスフルルビプロフェン	
		C_{max} （μg/mL）	$AUC_{0\text{-}24h}$ （μg·h/mL）	C_{max} （μg/mL）	$AUC_{0\text{-}24h}$ （μg·h/mL）
ラット 単回経口投与時	フルルビプロフェン 10 mg/kg	29.44	240.05		
ラット がん原性試験	フルルビプロフェン 4 mg/kg（無毒性量）	11.776	96.02	5.888[a)]	48.01[a)]
臨床試験[c)] 反復貼付試験②	SFPP 40 mg （エスフルルビプロフェン 40 mg）			1.1756	20.800[b)]
臨床試験[d)] 高用量安全性試験	SFPP 80 mg （エスフルルビプロフェン 80 mg）			2.710	47.000[b)]

a)　フルルビプロフェンの半量がエスフルルビプロフェンと仮定
b)　$AUC_{0\text{-}23h}$
c)　ヒト、SFPP-2 (20 mg)を 2 枚、7 日間反復貼付〔2.7.2.2.2.4 項〕
d)　ヒト、SFPP-3 (40 mg)を 2 枚、7 日間反復貼付〔2.7.2.2.2.5 項〕

⑥ フルルビプロフェン貼付剤の臨床試験[6,7]（表 2.6.6-12）及び再審査終了時までの副作用報告[6]（表 2.6.6-13）において、発がん性を示唆する所見は認められなかった。ステイバンパップ（収集期間：1988 年 5 月～2014 年 7 月）、フルルバンパップ（収集期間：1992 年 8 月～2014 年 7 月）及びヤクバンテープ（収集期間：1998 年 7 月～2014 年 7 月）に関して国内市販後に収集された重篤な副作用報告並びに海外で承認されたフルルビプロフェン貼付剤である Transact LAT の副作用情報（海外自発報告）を確認したところ、最長の投与期間は 9.5 箇月間であり、その他は 3 箇月以内の投与であった（表 2.6.6-14）。これら収集された副作用情報の中に発がん性を疑わせる報告は認められなかった（表 2.6.6-14）。

表 2.6.6-12　フルルビプロフェン貼付剤の臨床試験における副作用（皮膚・皮膚付属器）

販売名	ステイバンパップ	ヤクバンテープ
調査症例数	1610 例	149 例
副作用の種類	副作用発現件数（%）	
かゆみ	23 例（1.43%）	5 例（3.36%）
発赤	20 例（1.24%）	5 例（3.36%）
発疹	14 例（0.87%）	0 例
皮膚炎	3 例（0.19%）	0 例
かぶれ	12 例（0.75%）	0 例
疼痛	1 例（0.06%）	1 例（0.67%）
ヒリヒリ感	2 例（0.12%）	0 例
皮下出血	0 例	0 例
水疱	1 例（0.06%）	0 例

表 2.6.6-13　フルルビプロフェン貼付剤の再審査終了時までの副作用（皮膚・皮膚付属器）

販売名	ステイバンパップ、フルルバンパップ、ヤクバンテープ
調査症例数	18764 例
副作用発現症例数	326 例
副作用発現件数	556 件
副作用発現症例率	1.74%
副作用の種類	副作用発現件数（%）
かゆみ	218 件（1.16%）
発赤	210 件（1.12%）
発疹	102 件（0.54%）
皮膚炎	3 件（0.02%）
かぶれ	14 件（0.07%）
疼痛	3 件（0.02%）
ヒリヒリ感	3 件（0.02%）
皮下出血	1 件（0.01%）
水疱	2 件（0.01%）

表 2.6.6-14　フルルビプロフェン貼付剤の市販後に自発報告された重篤な副作用一覧

販売名	投与期間	貼付枚数	貼付部位	副作用	転帰
ステイバン	9.5 箇月	4 枚	右股関節	発熱（全身）	回復
ステイバン	3 箇月	3～7 枚	首	リチウム中毒症（構音障害、歩行障害、眼瞼及び足背部の浮腫）	回復
ヤクバン	1 日	6 枚	肩、腰、膝	喘息発作	回復
ステイバン	不明	2 cm×2 cm	指	関節痛	軽快
				発疹（光線過敏症）	
ヤクバン	1 日	1 枚	左膝	アスピリン喘息	回復
ヤクバン 20	1.5 箇月	9 枚	左下腿	皮膚潰瘍	軽快
ステイバン	不明	不明	背部	リチウム中毒	回復
ステイバン	不明	1 枚	背部	リチウム中毒	回復
ヤクバン 20	12 日	不明	左恥骨、坐骨	急性全身性発疹性膿疱症	軽快
ヤクバン 20	不明	不明	後頸部	狭心症発作	回復したが後遺症あり
ヤクバンテープ 20 mg	1 日	不明	前腕	光接触皮膚炎	軽快
ヤクバンテープ 60 mg	10 日	2 枚	腰背部、左大腿部	薬疹	軽快
ヤクバンテープ 60 mg	110 分	1 枚	左肩	薬疹	軽快
ヤクバンテープ 40 mg	2 日	1 枚	関節部	水疱	回復
Transact LAT（海外）	1 日	2 枚	右腕、右足	炎症性浮腫	死亡*
				多臓器不全	
				皮膚粘膜眼症候群	

*：海外で死亡例が報告されているが、この症例は貼付初日に貼付部位の炎症性浮腫のためすぐに使用を中止しており、4 日後に皮膚粘膜眼症候群のため入院加療し、回復したことから退院している。本患者は退院後数日で予期せぬ心停止のため死亡に至った。患者が一旦は回復し、その数日後に死亡に至っていることからフルルビプロフェン貼付剤とは関連性はないものと考えられた。

海外におけるフルルビプロフェン経口剤の市販前に実施された 58 の臨床試験結果をまとめた報告によると[8]、4123 例に対して 80 から 400 mg の 1 日用量が投与され、投与期間別には 3 箇月以上 1448 例、6 箇月以上 948 例、1 年以上 356 例、2 年以上 100 例であった。これらの中に発がん性に関連した副作用の報告はなかった。

以上の通り、エスフルルビプロフェンは、マウスを用いた中期皮膚発がん性試験において皮膚発がん促進作用を示さなかったこと、エスフルルビプロフェンに遺伝毒性はないこと、SFPP 投与による強い皮膚刺激性はないこと、SFPP 投与によるラット及びイヌの反復投与毒性試験では投与部位皮膚及び全身の組織において前がん病変が認められないこと、エスフルルビプロフェンに組織残留性がないこと、フルルビプロフェンのがん原性試験においてがん原性を示す報告がないこと、さらにヒトにおいてフルルビプロフェンの貼付剤及び経口剤投与により発がん性に関連した副作用報告が認められないことから、SFPP をヒトに長期間貼付しても投与部位皮膚及び全身曝露による臓器並びに組織においてがんが発現する可能性は極めて低いと考えられた。

(5) 生殖発生毒性

受胎能及び初期胚発生に関する試験において、母動物の排卵への影響に起因した黄体数の減少、並びに黄体数の減少に起因した着床数及び生存胚数の減少が認められた。また、出生前及び出生後の発生に関する試験において、分娩遅延、分娩未完了、全出生児死亡、出産率の低下及び死産児数の増加があった。これら排卵及び分娩への影響は、COX 阻害により PG 産生が抑制されたことによるものと考えられ、他の NSAIDs にも報告される共通した変化であった[1,2]。胚・胎児発生に関する試験においては、ウサギの母動物の毒性用量において早期吸収胚の増加が認められたが、ラット及びウサギともに、胎児形態には影響は認められなかった。

受胎能及び初期胚発生に関する試験において、黄体数の減少に起因した着床数及び生存胚数の減少が認められていること、ウサギの胚・胎児に関する試験において早期吸収胚が見られており、また妊娠 18 日目のラットに ^{14}C 標識エスフルルビプロフェンを単回皮下投与したときの組織中放射能濃度を検討した結果、胎児全身に分布した放射能は母体への投与量の 0.2%以下と低い値であったが、移行が認められていること〔2.6.4.4.5 項〕から、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ使用すべきであると考えられた。なお、ラットにおける初期胚の発生及び胚・胎児発生に対する無毒性量である 3 mg/kg 投与時の血漿中エスフルルビプロフェン量（妊娠 7 日及び 17 日）は、ヒトにおける SFPP 40 mg 投与時の曝露量の 7.74 倍及び 5.77 倍、SFPP 80 mg 投与時の曝露量の 3.43 倍及び 2.55 倍であった（表 2.6.6-15）。ウサギにおける胚・胎児発生に対する無毒性量である 10 mg/kg 投与時の血漿中エスフルルビプロフェン曝露量（妊娠 6 及び 18 日）は、ヒトにおける SFPP 40 mg 投与時の曝露量の 5.94 倍及び 6.77 倍、SFPP 80 mg 投与時の曝露量の 2.63 倍及び 3.00 倍であった（表 2.6.6-15）。

ラット出生前及び出生後の発生に関する予備試験（投与量：0.1、0.3、1、及び 3 mg/kg）において、0.1、0.3 及び 3 mg/kg で死産児数及び死産児率の高値傾向、0.3 mg/kg で分娩遅延、1 mg/kg 以上で分娩未完了及び分娩時間の延長が認められている。1 mg/kg 投与時の血漿中エスフルルビプロ

フェン曝露量（妊娠 17 日）はヒトにおける SFPP 40 mg 又は SFPP 80 mg 投与時の曝露量と比較して、同等又は下回っていることから（表 2.6.6-15）、0.1 及び 0.3 mg/kg 投与時の曝露量はヒトにおける曝露量を下回ると考えられ、エスフルルビプロフェンの妊娠後期の妊婦に対しての使用は避けるべきと考えられた。

ラットの授乳期投与において、出生児に体重増加抑制及び初期行動の発現の遅延が見られた。出生児に影響が認められた用量である 3 mg/kg 及び出生児の無毒性量である 1 mg/kg 投与時の、妊娠 17 日における血漿中エスフルルビプロフェン曝露量は、それぞれ、ヒトにおいて SFPP 40 mg 投与時の曝露量と比較して 5.77 倍及び 1.98 倍、SFPP 80 mg 投与時の曝露量と比較して 2.55 倍及び 0.88 倍であった。なお、ラットにおけるエスフルルビプロフェンの血漿に対する乳汁の放射能濃度比は 0.09～0.22 と低いものの、移行が示されていることから〔2.6.4.6.3 項〕、授乳中の女性に投与する場合には授乳を避けるべきと考えられた。

表 2.6.6-15　生殖発生毒性試験（無毒性量）と臨床試験における エスフルルビプロフェン曝露量の比較

動物種	試験種	SFP 投与量 (mg/kg)	無毒性量の評価項目	測定日	血漿中 SFP 濃度（$AUC_{0\text{-}24h}$：μg·h/mL）	臨床曝露量との比較	
						SFPP 40 mg[a)]	SFPP 80 mg[b)]
ラット	生殖発生毒性試験[c)]	1	出生児	妊娠 7 日	44.8	2.15 倍	0.95 倍
				妊娠 17 日	41.2	1.98 倍	0.88 倍
		3	胚・胎児発生 初期胚発生	妊娠 7 日	161	7.74 倍	3.43 倍
				妊娠 17 日	120	5.77 倍	2.55 倍
	一般毒性試験[d)]	1	受胎能	投与 1 日	49.7	2.39 倍	1.06 倍
				投与 14 日	51.0	2.45 倍	1.09 倍
ウサギ	生殖発生毒性試験[e)]	10	胚・胎児発生	妊娠 6 日	123.5	5.94 倍	2.63 倍
				妊娠 18 日	140.8	6.77 倍	3.00 倍
ヒト	臨床試験	40[a)]		7 日	20.8000[f)]		
		80[b)]		7 日	47.000[f)]		

a) 反復貼付試験②：ヒト、SFPP-2 (20 mg)を 2 枚、7 日間反復貼付〔2.7.2.2.2.4 項〕
b) 高用量安全性試験：ヒト、SFPP-3 (40 mg)を 2 枚、7 日間反復貼付〔2.7.2.2.2.5 項〕
c) ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する皮下投与試験
d) ラット 14 日間反復皮下投与毒性試験
e) ウサギにおける胚・胎児発生に関する皮下投与試験
f) $AUC_{0\text{-}23h}$

(6)　局所刺激性

SFPP を用いてウサギの皮膚一次刺激性試験、14 日間皮膚累積刺激性試験を実施した結果、認められた皮膚刺激性は日局絆創膏と同程度に弱く、速やかに回復した。なお、反復投与による皮膚刺激性の増強は認められなかった。モルモットを用いた皮膚感作性は陰性であった。したがって、ヒトにおいて重篤な皮膚刺激性及び皮膚アレルギーを生じる可能性は低いと判断した。

(7) 網膜外顆粒層の萎縮

ラット 6 箇月間反復投与毒性試験（投与量：0、0.1、0.3 及び 1 mg/kg）において、網膜外顆粒層の萎縮が無投与群及び基剤群を含む各群に認められ、発現頻度は高用量群で増加した。

本病変は、網膜における外顆粒層の軽度ないし中等度の萎縮であり、変化は高用量群の雄 12 例中 3 例（いずれも片側）及び雌 12 例中 8 例（両側 5 例、片側 3 例）に認められ、中用量群の出現頻度（12 例中雌雄各 1～2 例）は無投与群又は基剤群と同程度であった。また、高用量群における発現頻度は雄に比較して雌で高かった。

高用量群の血漿中エスフルルビプロフェン曝露量（$AUC_{0\text{-}24h}$）は、雄で 8.63 μg·h/mL、雌で 33.79 μg·h/mL を示し、本病変の発現頻度が高かった雌で高い曝露量を示し、ヒトにおける SFPP 40 mg 及び SFPP 80 mg 投与時の曝露量（$AUC_{0\text{-}23h}$ 20.80 μg·h/mL、47.00 μg·h/mL）に近似していた。このように曝露量と本病変の関連性が疑われる一方で、ラット 3 箇月間反復投与毒性試験（10 mg/kg、$AUC_{0\text{-}24h}$；雄 224.25 μg·h/mL、雌 168.65 μg·h/mL）ではヒトに SFPP 80 mg を投与したときよりも 3.59～4.77 倍高い血漿中曝露量を示した条件下で網膜に異常は認められず、イヌの 3 及び 12 箇月間反復投与毒性試験では、眼科学的検査として前眼部、中間透光体及び眼底についてスリットランプ、双眼倒像検眼鏡を用いた検査、病理組織学的検査を行ったが、異常は認められなかった。したがって、網膜外顆粒層の萎縮と血漿中エスフルルビプロフェン曝露量との相関性は明確ではなかった。

病理組織学的には、本病変の発現部位は網膜に限られ、視神経乳頭に近い領域の網膜で最も強く認められ、この網膜の変化の広がり及び組織像は無投与群又は基剤群と同様であり、アルビノラットで報告がある光刺激による網膜変化である網膜外層の萎縮・消失[9]と極めて類似していた。毒性試験に使用したアルビノラットは網膜色素上皮にメラニン色素が乏しいため光刺激による自然発症性の光誘発網膜萎縮を発現することが知られている[10,11,12,13,14]。ラット 6 箇月間反復投与毒性試験では、飼育室照度は飼育室中央床上 85 cm の高さにて約 300 lx になるよう設定されており、この照度は実験動物飼育にて許容される照度範囲内である。しかし、同様の病変は、実験的にアルビノラットを 270 lx、明暗サイクル 12 時間の環境下で 1 箇月間飼育することによって生じるとの報告があることから[15]、SFPP のラット 6 箇月間反復投与毒性試験が実施された飼育照度下でも非薬物性の光誘発網膜萎縮が発現し得ることが示唆された。

眼の機能に対する SFPP の影響を評価する目的で、イヌへの 1 箇月間反復投与による網膜電位図に対する作用を検討した結果、ラットにて網膜外顆粒層の萎縮が認められたときの曝露量及びヒトにおける SFPP 80 mg 投与時の曝露量を超えるエスフルルビプロフェン曝露量下において、投与期間中及び休薬後の検査にて網膜電位図に対する作用は認められず、エスフルルビプロフェンは視覚機能に影響を及ぼさなかった。また、雄性 SD アルビノラットの背部に ^{14}C 標識 SFPP を 24 時間経皮投与（1 mg/kg）したときの血液、血漿及び眼球の放射能濃度を測定した結果、眼球における放射能濃度は血液及び血漿よりも低く、消失は血漿と同様であり、SFPP 投与による眼に対する ^{14}C 標識エスフルルビプロフェンの残留性は認められなかった〔2.6.4.4.1(1)項〕。

SFPP の臨床試験及び上市されているフルルビプロフェン製剤の臨床試験、使用成績調査、市販後副作用報告において網膜萎縮を示唆する有害事象報告も認められなかった。したがって、ラッ

ト 6 箇月間反復投与毒性試験にて認められた網膜外顆粒層の萎縮は、アルビノラット特有に見られる非薬物性の光誘発性障害によるものと考えられた。

SFPP は適用疾患から高齢者への使用が考えられる。眼の加齢性病変は緑内障、糖尿病性網膜症、加齢性黄斑変性、白内障、網膜動・静脈閉塞症などが知られ、特に網膜を病変部位とする疾患としては糖尿病性網膜症、加齢性黄斑変性及び網膜動・静脈閉塞症がある[16]。加齢性病変に与えるエスフルルビプロフェンの影響については明らかでないが、ラット 6 箇月間反復投与毒性試験にて見られた病変は網膜外顆粒層を中心として認められ、前述の加齢性病変の発症部位である脈絡膜、網膜色素上皮、角膜、水晶体、視神経などに変性を認めないことから、エスフルルビプロフェンが直接的に作用し、これら加齢性変化を増悪させることはないと考えられた。なお、ラセミ体であるフルルビプロフェンの貼付剤（ステイバン及びヤクバン）の市販後調査にて、副作用報告の中に高齢者、非高齢者ともに眼に関する副作用は認められていない（表 2.6.6-13、表 2.6.6-14）。加えて、フルルビプロフェンの眼毒性を評価した文献[17]より、50～68 歳の関節リウマチ、変形性関節症あるいは乾癬性関節炎患者 15 例に平均 211 日間（3～433 日間）、1 日平均約 126 mg（約 67～333 mg）のフルルビプロフェンを投与し、角膜、水晶体、黄斑及び視力について検査（1 回目）を実施した結果、傍黄斑脈絡膜の点の出現が 4 例、コロイド体の出現、網膜色素沈着が 1 例、弱視が 2 例及び脈絡膜変性、硬化症が 1 例に報告されているが、フルルビプロフェンをさらに長期間投与した 9 例（平均総投与期間 415 日（150～611 日）、1 日平均約 125 mg（約 89～147 mg））で、2 回目の検査を実施した結果、眼底にコロイド体の出現を 1 例に認めたが、他の患者では所見に変化は認められず、長期投与に伴う病変の増悪は認められなかった。したがって、エスフルルビプロフェンが眼における加齢性病変を促進する可能性は低いものと考えられた。

以上の試験成績及び知見をもとに総合的に判断すると、ラット 6 箇月間反復投与毒性試験にて認められた網膜外顆粒層の萎縮は、網膜色素上皮にメラニン色素が乏しいアルビノラットに特有に見られる光誘発性障害によるものと考えられ、ヒトにおいて SFPP の長期使用により本病変が発現する可能性は低いと考えられた。また、高齢者への使用において眼の加齢性変化を増悪させる可能性も低いと考えられた。

(8) 光安全性

エスフルルビプロフェンを用いた *in vitro* 3T3 Neutral red uptake 試験、SFPP を用いたモルモットの光毒性試験及び皮膚光感作性試験を実施した結果、いずれの試験も陰性であった。したがって、SFPP は光刺激性及び皮膚光アレルギーを生じる可能性は低いと判断した。

2.6.6.9.2 ハッカ油の毒性

ハッカ油の皮膚に対する安全性評価は、[redacted]相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]）時の助言に基づき、基剤群（ハッカ油を含有し、エスフルルビプロフェンを含有しない）と、無投与群との比較が可能であったラット反復投与毒性試験、ウサギの皮膚一次刺激性及び皮膚累積刺激性試験、モルモットの皮膚感作性試験、光毒性試験及び皮膚光感作性試験の試験成績並びに最新の

公表論文をもとに行った。なお、ハッカ油（日本ハッカ）の毒性に関する公表論文が確認できなかったため、主成分のメントール含量が同程度であり、その他の構成成分である menthone、isomenthone、menthyl acetate が同様に含まれているペパーミントオイル（セイヨウハッカ）の文献情報を安全性評価に用いた。

基剤を用いたラットの 3 及び 6 箇月間反復投与毒性試験では、投与部位皮膚に毒性所見は認められなかった。ウサギの皮膚一次刺激性及び 14 日間皮膚累積刺激性試験を実施した結果、SFPP 基剤は軽度の皮膚刺激性を示したものの、日局絆創膏と同程度であった。モルモットを用いた皮膚感作性試験では、SFPP 基剤群に皮膚反応が認められたが、この皮膚反応は皮膚刺激性によるものと判断した。また、SFPP 基剤はモルモットを用いた光毒性及び皮膚光感作性試験にて光毒性及び光感作性を認めず、ペパーミントオイルについては、マウス及びミニブタを用いた試験結果から光刺激性がないことが示されている [18]。

以上の試験成績及び公表論文の情報に基づき、SFPP 中のハッカ油により、ヒトにて投与部位皮膚に対し問題となる有害事象が発現する可能性は低いと考えられた。

表 2.6.6-16　ハッカ油の皮膚刺激性に関する文献情報

動物種（例数）	投与経路	投与期間	投与濃度	結果	参考文献
マウス（6 例）	経皮	単回 ・投与 30 分後に UVA 3 W/m^2 を 1 時間照射 ・キセノンランプ 0.1667 W/m^2 を 40 分間照射	ペパーミントオイル 100%	皮膚光毒性なし（光照射 4、24、48、72、96 時間後に皮膚観察）	18
ミニブタ（2 例）	経皮	単回 ・投与 30 分後に UVA 3 W/m^2 を 1 時間照射 ・キセノンランプ 0.1667 W/m^2 を 40 分間照射	ペパーミントオイル 100%	皮膚光毒性なし（光照射 4、24、48、72、96 時間後に皮膚観察）	

2.6.6.9.3　不純物の安全性評価

(1)　規格設定された製剤中の類縁物質

規格設定された製剤中類縁物質である　*不純物A　及び　*不純物B　の 2 種について、毒性を評価した。　*不純物A　及び　*不純物B　のラット反復投与毒性試験及び臨床における投与量を表 2.6.6-17 に示す。

ラット反復投与毒性試験において、臨床にて SFPP 80 mg 投与時の類縁物質の最大投与量（規格値より算出）と比較して　*不純物A　で 8.1 倍、　*不純物B　で 3 倍投与した結果、類縁物質投与に起因した毒性変化は認められなかった。さらに、類縁物質を用いて実施した細菌における復帰突然変異試験、ヒト末梢血における染色体異常試験において、遺伝毒性は認められなかった。

以上のことより、製剤中の類縁物質については、設定した規格値までの安全性は確認されたものと判断した。

表 2.6.6-17　毒性試験及び臨床試験における類縁物質の投与量比較

類縁物質	規格値	臨床		ラット反復投与毒性試験（14 日間）	
		40 mg/日	80 mg/日		
		投与量（mg/kg） a)	投与量（mg/kg） a)	無毒性量（mg/kg）	類縁物質含有量（%）
*不純物A	[redacted]%以下	0.027	0.053	0.43	[redacted]
*不純物B	[redacted]%以下	0.007	0.013	0.06	[redacted]

a)ヒト：規格値より設定、体重[redacted]kg として換算

(2)　光照射時に認められた製剤中の類縁物質

臨床使用時を想定した光照射条件下にて一過性に生成が認められた製剤中光分解物 *光分解物A について、ラット反復投与毒性試験を実施するとともに *in silico* 構造活性相関解析を行い変異原性の有無を確認した。

ラット反復投与毒性試験において、*光分解物A を、ヒトにて SFPP 80 mg 投与時に想定される最大投与量[redacted] mg/kg（推定最大生成量[redacted]%より算出、ヒト体重[redacted]kg と仮定）の 2 倍量である[redacted] mg/kg を投与しても、*光分解物A 投与に起因した毒性変化は認められなかった。さらに、2 種類の *in silico* 構造活性相関解析においても、変異原性を示す警告構造は認められなかった。

以上のことより、SFPP の臨床使用時に光に晒されたとしても、危惧されるような有害作用又は遺伝毒性が発現する可能性は低いと判断した。

2.6.6.9.4　結論

SFPP 又はエスフルルビプロフェンの単回及び反復投与毒性試験で認められた毒性変化は、消化管及び腎臓に対するものであった。これらは、薬理作用である COX 阻害作用に基づく PG 産生抑制によると考えられる変化で、休薬により回復又は回復傾向を示した。毒性試験の無毒性量と臨床推奨用量投与時の曝露量の間に乖離は認められなかった。したがって、臨床使用に際しては、消化管及び腎臓に対する影響がヒトにおいても発現する可能性があり、注意が必要である。生殖発生毒性では、母動物の排卵に対する影響、分娩障害及び出生児発育抑制が認められており、妊婦及び妊娠の可能性のある女性並びに授乳中の女性に対しては、適切な注意喚起が必要と考えられた。

2.6.6.10　図表

図表は本文中に挿入した。

2.6.6.11　参考文献

[1] 中根貞雄，山田久陽．抗炎症／抗リウマチ／抗痛風剤．福田英臣，秋元健，坂口孝 編集．毒性試験講座 15　医薬品．地人書館 1990，p.129-32.

[2] 増沢國泰，安部泰夫．解熱鎮痛薬．福田英臣，秋元健，坂口孝 編集．毒性試験講座 15　医薬品．地人書館 1990，p.99-110.

[3] Morikawa F, Nakayama Y. Fukuda M, et al. Techniques for evaluation of phototoxicity and photoallergy in laboratory animals and man. In: Fitzpatrick T, editor. Sunlight and man. University of Tokyo press; 1974. p.529-57.

[4] Product information. Ansaid. Physician's desk reference 1996:2579-81.

[5] Han F, Yin R, Shi Xl, et al. Cloud point extraction-HPLC method for determination and pharmacokinetic study of flurbiprofen in rat plasma after oral and transdermal administration. J Chromatogr B. 2008;868:64-9.

[6] ステイバンパップ 40 mg　医薬品インタビューフォーム，株式会社トクホン，2014 年 3 月作成（第 3 版）.

[7] ヤクバンテープ 20 mg/ 40 mg/ 60 mg　医薬品インタビューフォーム，株式会社トクホン，2014 年 3 月作成（第 3 版）.

[8] Brooks CD, Linet OI, Schellenberg D, et al. Clinical safety of flurbiprofen. J Clin Pharmacol. 1990;30:342-51.

[9] Peiffer RL Jr, Porter DP. Light-induced retinal degeneration, rat. In: Jones TC, Mohr U, Hunt RD, editors. Monograph on pathology of laboratory animals, eye and ear. Berlin: Springer-Verlag; 1991. p.82-7.

[10] 田中浩二. 眼／付属腺. 日本毒性病理学会 編集. 毒性病理組織学. 日本毒性病理学会 2000, p.462.

[11] Kobayashi K, Ban J, Kuse H. Differences in sensitivity of various ophthalmological methods of detecting light-induced retinal damage in rats. Anim Eye Res. 1993;13:17-28.

[12] Bellhorn RW. Lighting in the animal environment. Lab Anim Sci. 1980;30:440-50.

[13] Perez J, Perentes E. Light-induced retinopathy in the albino rat in long-term studies. Exp Toxicol Pathol. 1994;46:229-35.

[14] 久世博．運動器毒性，感覚器毒性．日本トキシコロジー学会 編集．トキシコロジー．朝倉書店 2003，p.285.

[15] Semple-Rowland SL, Dawson WW. Retinal cyclic light damage threshold for albino rats. Lab Anim Sci. 1987;37:289-98.

[16] 坪田一男，石田晋．抗加齢眼科学入門．坪田一男 編集. 眼科プラクティス　抗加齢眼科学 22. 文光堂 2008，p.2-15.

[17] Williams H, Zutshi D, Mushin A. Ophthalmic screening of patients receiving ketoprofen or flurbiprofen medication for inflammatory and degenerative joint diseases. Scand J Rheumatology. 1976;Suppl.14:85-92.

[18] Nair B. Final report on the safety assessment of Mentha Piperita (Peppermint) oil, Mentha Piperita (Peppermint) leaf extract, Mentha Piperita (Peppermint) leaf, and Mentha Piperita (Peppermint) leaf water. Int J Toxicol. 2001;20:61-73.

ロコアテープ

CTD 第 2 部

2.6.7 毒性試験概要表

大正製薬株式会社

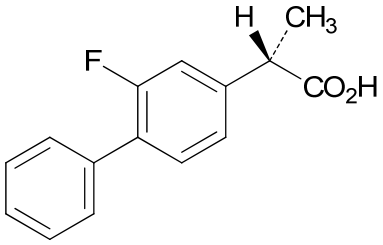
目次

2.6.7 毒性試験概要表 6
2.6.7.1 毒性試験：一覧表 6
2.6.7.2 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表 10
2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧表 11
2.6.7.4 毒性試験：被験物質（ロット毎）の一覧表 13
2.6.7.5 単回投与毒性試験 17
2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 18
2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験 21
2.6.7.8 *in vitro* 遺伝毒性試験 40
2.6.7.9 *in vivo* 遺伝毒性試験 45
2.6.7.10 がん原性試験 46
2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 50
2.6.7.12 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 51
2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 54
2.6.7.14 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 61
2.6.7.15 新生児を用いた試験 70
2.6.7.16 局所刺激性試験 71
2.6.7.17 その他の毒性試験 76

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）
A/G 比	albumin/globulin ratio	アルブミン／グロブリン比
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase (= GPT)	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AUC_{0-t}	area under the plasma concentration-time curve from time 0 to t hours	0 時間から t 時間までの血漿中濃度時間曲線下面積
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CMC-Na	sodium carboxymethyl cellulose	カルボキシメチルセルロースナトリウム
CK	creatine phosphokinase	クレアチンキナーゼ
FCA	Freund's complete adjuvant	フロイント完全アジュバント
GLP	Good Laboratory Practice	「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」及び「医薬品の安全性試験の実施に関する基準」
IC_{50}	half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Rregistration of Pharmaceuticals for Human Use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
JW	Japanese white	日本白色種
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MCH	mean corpuscular hemoglobin	平均赤血球血色素量
MCHC	mean corpuscular hemoglobin concentration	平均赤血球血色素濃度
MCV	mean corpuscular volume	平均赤血球容積
NZW	New Zealand white	ニュージーランドホワイト種
P.I.I.	primary irritation index	一次刺激性指数
SD	Sprague-Dawley	ー
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス

化学構造式一覧

一般名又は化合物名	化学構造式	由来
エスフルルビプロフェン		原薬
*不純物A	[redacted]	製剤 類縁物質
*不純物B	[redacted]	製剤 類縁物質
*光分解物A	[redacted]	製剤 光分解物

*新薬承認情報提供時に置き換えた

使用製剤一覧

略号	略していない表現	備考
SFPP	エスフルルビプロフェンを含有するテープ剤	－
SFPP-1 (○ mg) SFPP-1 基剤	7 cm×10 cm にエスフルルビプロフェンを○ mg 含有する治験用製剤、又はその基剤	最終報告書において、SFPP (○)又は SFPP 基剤と記載
SFPP-2 (○ mg) SFPP-2 基剤	7 cm×10 cm にエスフルルビプロフェンを○ mg 含有する治験用製剤（SFPP-1 の[redacted]を変更した製剤）、又はその基剤	最終報告書において、SFPP (○)又は SFPP 基剤と記載
SFPP-3 (○ mg) SFPP-3 基剤	10 cm×14 cm にエスフルルビプロフェンを○ mg 含有する治験用製剤（SFPP-2 の[redacted]を変更した製剤）、又はその基剤	最終報告書において、SFPP (○)L 又は SFPP 基剤 L と記載
SFPP-4 (○ mg) SFPP-4 基剤	10 cm×14 cm にエスフルルビプロフェンを○ mg 含有する治験用製剤（SFPP-3 の[redacted]を変更した製剤：申請製剤）、又はその基剤	最終報告書において、SFPP (○)LS2 又は SFPP 基剤 LS2 と記載

2.6.7　毒性試験概要表

2.6.7.1　毒性試験：一覧表

被験物質：エスフルルビプロフェン

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg）[a, b]	GLP適用	実施施設*	試験番号	資料番号
単回投与毒性試験	ラット/Crj:CD(SD)	経皮（貼付）	単回	10、30、60	適用	[redacted]	[redacted]201	4.2.3.1-01
	イヌ/ビーグル	経皮（貼付）	単回	5.25、10.5、21	適用	[redacted]	[redacted]202	4.2.3.1-02
反復投与毒性試験	マウス/Crj:B6C3F$_1$	経皮（塗布）	13 週間	0（基剤）、3、10、20	適用	[redacted]	[redacted]-4982	4.2.3.2-01（参考）
	ラット/Crj:CD(SD)	経皮（貼付）及び皮下	2 週間	経皮：0（基剤）、1、3、10 皮下：0、1、10	適用 [f]	[redacted]	[redacted]180	4.2.3.2-02（参考）
	ラット/F344/Du Crj (Fischer)	経皮（塗布）	13 週間	0（基剤）、1、3、10	適用	[redacted]	[redacted]-4981	4.2.3.2-03（参考）
	ラット/Crj:CD(SD)	経皮（貼付）	3 箇月間	0（無投与及び基剤）、1、3、10	適用	[redacted]	[redacted]030	4.2.3.2-04
	ラット/Crj:CD(SD)	経皮（貼付）	3 箇月間	0（無投与及び基剤）、0.03、0.1、0.3	適用	[redacted]	[redacted]118	4.2.3.2-05
	ラット/Crj:CD(SD)IGS	経皮（貼付）	6 箇月間	0（無投与及び基剤）、0.1、0.3、1 [c]	適用	[redacted]	[redacted]102	4.2.3.2-06
	イヌ/ビーグル	経皮（貼付）及び皮下	2 週間	経皮：0（基剤）、0.3、1、3 皮下：0.3、1 [d]	適用 [f]	[redacted]	[redacted]181	4.2.3.2-07（参考）
	イヌ/ビーグル	経皮（貼付）	3 箇月間	0（基剤）、0.1、0.3、1	適用	[redacted]	[redacted]031	4.2.3.2-08
	イヌ/ビーグル	経皮（貼付）	12 箇月間	0（基剤）、0.03、0.1、0.3 [e]	適用	[redacted]	[redacted]101	4.2.3.2-09

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き）

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量 （mg/kg）[a, b)]	GLP 適用	実施施設*	試験番号	資料番号
遺伝毒性試験	*S. typhimurium* *E. coli*	*in vitro*	－	0、78.125、156.25、312.5、625、1250 及び 2500 µg/plate（TA100、TA1537） 又は 0、156.25、312.5、625、1250、2500、5000 µg/plate（上記以外）	適用	[redacted]	[redacted]066	4.2.3.3.1-01
	チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞	*in vitro*	－	0、30、60 及び 120 µg/mL 又は 0、25、50 及び 100 µg/mL（直接法） 0、75、150 及び 300 µg/mL（代謝活性化法）	適用	[redacted]	[redacted]067	4.2.3.3.1-02
	マウス/ Crj:CD-1(ICR)	腹腔内	単回	0、58.75、117.5 及び 235	適用	[redacted]	[redacted]068	4.2.3.3.2-01
がん原性試験	マウス/ Crlj:CD1(ICR)	経皮	19 週間 （134 日間）	0、2.31、6.93[#]及び 11.55%[##] [#]：6.93%→4.62%→2.77% に投与濃度を変更 [##]：11.55%→4.62%→2.77% に投与濃度を変更	適用	[redacted]	[redacted]24	4.2.3.4.2-01

2.6.7.1　毒性試験：一覧表（続き）

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg）[a, b)]	GLP適用	実施施設*	試験番号	資料番号
生殖発生毒性試験	ラット/Crj:CD(SD)	皮下	雄：交配前4週間～ 雌：交配前2週間～妊娠7日	0、0.3、1、3	適用	[redacted]	[redacted]-RSFM-205	4.2.3.5.1-01
	ラット/Crj:CD(SD)IGS	皮下	妊娠7～17日	0、0.3、1、3	適用	[redacted]	[redacted]RSTM-218	4.2.3.5.2-01
	ウサギ/Kbl:JW	皮下	妊娠6～18日	0、1、3、10、30	適用	[redacted]	[redacted]01	4.2.3.5.2-02（参考）
	ウサギ/Kbl:JW	皮下	妊娠6～18日	0、3、10、30	適用	[redacted]	[redacted]19	4.2.3.5.2-03
	ラット/Crl:CD(SD)	皮下	妊娠17～授乳4日	0、0.1、0.3、1、3	非適用	大正製薬	T40054	4.2.3.5.3-01
	ラット/Crl:CD(SD)	皮下	妊娠7～授乳20日（妊娠20～授乳0日は休薬）	0、0.3、1、3	適用	[redacted]	[redacted]322	4.2.3.5.3-02
局所刺激性試験	ウサギ/Kbl:JW	経皮（貼付）	24時間	2.5 cm×2.5 cm/区画	適用	[redacted]	[redacted]077	4.2.3.6-01
	ウサギ/Kbl:NZW	経皮（貼付）	24時間	2.5 cm×2.5 cm/区画	適用	大正製薬	T72164	4.2.3.6-02
	ウサギ/Kbl:JW	経皮（貼付）	24時間×14日間	2.5 cm×2.5 cm/区画	適用	[redacted]	[redacted]078	4.2.3.6-03
	モルモット/Crj:Hartley	経皮（貼付）	1回/日、計4回	惹作：2 cm×4 cm/区画 惹起：1.4 cm×1.4 cm/区画	適用	[redacted]	[redacted]205	4.2.3.6-04
	モルモット/Crj:Hartley	経皮（貼付）	3回/週、計9回	惹作：2 cm×2 cm/区画 惹起：2 cm×2 cm/区画	適用	[redacted]	[redacted]069	4.2.3.6-05
その他の毒性試験								
毒性発現の機序に関する試験	イヌ/ビーグル	経皮（貼付）	30日間	0、0.3、1、3	非適用	大正製薬	T30088	4.2.3.7.3-01（参考）

2.6.7.1　毒性試験：一覧表（続き）

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg）[a, b]	GLP適用	実施施設*	試験番号	資料番号
不純物の毒性試験 *不純物A	ラット/Crl:CD(SD)	経皮（貼付）	14日間	0、[redacted]、[redacted]、[redacted]	適用	[redacted]	[redacted]331	4.2.3.7.6-01
	S. typhimurium *E. coli*	*in vitro*	－	0、156、313、625、1250、2500、及び5000 μg/plate	適用	大正製薬	T60161	4.2.3.7.6-02
	ヒト末梢血リンパ球	*in vitro*	－	0、200、300、400及び500又は0、10、20、30及び40 μg/mL（短時間処理法、-S9又は+S9） 0、50、70及び90 μg/mL（連続処理法、-S9）	適用	[redacted]	[redacted]035-114	4.2.3.7.6-03
不純物の毒性試験 *不純物B	ラット/Crl:CD(SD)	経皮（貼付）	14日間	0（SFPP-4 基剤）、0（SFPP-4 (40 mg)）、[redacted]及び[redacted]	適用	[redacted]	[redacted]188	4.2.3.7.6-04
	S. typhimurium *E. coli*	*in vitro*	－	0、313、625、1250、2500及び5000 μg/plate	適用	[redacted]	[redacted]0625	4.2.3.7.6-05
	ヒト末梢血リンパ球	*in vitro*	－	0、19.2、38.3、76.6、153、230、306及び383 μg/mL	適用	[redacted]	[redacted]0779	4.2.3.7.6-06
不純物の毒性試験 *光分解物A	ラット/Crl:CD(SD)	経皮（貼付）	14日間	0（SFPP-4 基剤）、0（SFPP-4 (40 mg)）、[redacted]及び[redacted]	適用 [g]	[redacted]	[redacted]120	4.2.3.7.6-07
	[redacted]、	*in silico*	－	－	非適用	大正製薬	DJ-000074	4.2.3.7.6-08（参考）
光安全性試験	哺乳類細胞（BALB/3T3 clone A31）	*in vitro*	－	7.81、15.6、31.3、62.5、125、250、500及び1000 μg/mL	非適用	大正製薬	T91106	4.2.3.7.7-01（参考）
	モルモット/Crj:Hartley	経皮（貼付）	30分間	2 cm×2 cm/区画	適用	[redacted]	[redacted]203	4.2.3.7.7-02
	モルモット/Crj:Hartley	経皮（貼付）	30分/日、計5回	感作：2 cm×4 cm/区画 惹起：1.5 cm×1.5 cm/区画	適用	[redacted]	[redacted]204	4.2.3.7.7-03
*実施施設 [redacted]：現 [redacted] [redacted]：現[redacted]								

a)：mg/kg以外の場合は表中に記載
b)：反復投与毒性試験の下線は無毒性量を示す
c)：無毒性量は雄；0.1 mg/kg、雌；0.3 mg/kg
d)：皮下投与における無毒性量は雌雄ともに0.3 mg/kg未満
e)：無毒性量は雄；0.03 mg/kg、雌；0.1 mg/kg
f)：血漿中薬物濃度測定についてはGLP適用外
g)：被験物質の特性及び安定性分析についてはGLP適用外

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.2　トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表

被験物質：エスフルルビプロフェン

試験の種類	試験系	投与方法	投与量（mg/kg）	GLP 適用	試験番号	資料番号
反復投与毒性試験						
13 週間反復投与毒性試験（がん原性予備試験）	マウス/ Crj:B6C3F$_1$	経皮（塗布）	3、10、20	適用	[redacted]-4982	4.2.3.2-01（参考）
2 週間反復投与毒性試験	ラット/ Crj:CD(SD)	経皮（貼付） 皮下	1、3、10 1、10	適用 a)	[redacted]180	4.2.3.2-02（参考）
3 箇月間反復投与毒性試験	ラット/ Crj:CD(SD)	経皮（貼付）	1、3、10	適用	[redacted]030	4.2.3.2-04
3 箇月間反復投与毒性試験（低用量）	ラット/ Crj:CD(SD)	経皮（貼付）	0.03、0.1、0.3	適用	[redacted]118	4.2.3.2-05
13 週間反復投与毒性試験（がん原性予備試験）	ラット/ F344/Du Crj (Fischer)	経皮（塗布）	1、3、10	適用	[redacted]-4981	4.2.3.2-03（参考）
6 箇月間反復投与毒性試験	ラット/ Crj:CD(SD)IGS	経皮（貼付）	0.1、0.3、1	適用	[redacted]102	4.2.3.2-06
2 週間反復投与毒性試験	イヌ/ ビーグル	経皮（貼付） 皮下	0.3、1、3 0.3、3	適用 a)	[redacted]181	4.2.3.2-07（参考）
3 箇月間反復投与毒性試験	イヌ/ ビーグル	経皮（貼付）	0.1、0.3、1	適用	[redacted]031	4.2.3.2-08
12 箇月間反復投与毒性試験	イヌ/ ビーグル	経皮（貼付）	0.03、0.1、0.3	適用	[redacted]101	4.2.3.2-09
生殖発生毒性試験						
胚及び胎児発生に関する試験	ウサギ/ Kbl:JW	皮下	3、10、30	適用	[redacted]19	4.2.3.5.2-03
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	ラット/ Crl:CD(SD)	皮下	1、3	適用	[redacted]322	4.2.3.5.3-02
その他の毒性試験						
網膜電位図に対する影響	イヌ/ ビーグル	経皮（貼付）	0.3、1、3	非適用	T30088	4.2.3.7.3-01（参考）

a)：血漿中薬物濃度測定については GLP 適用外

2.6.7.3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧表

被験物質：エスフルルビプロフェン

定常状態での AUC（μg·h/mL）								
1 日投与量	マウス		ラット		イヌ		ウサギ	ヒト
(mg/kg)	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雌（妊娠）	（男性）
0.03			0.8754 ± 0.1751 [e)]	2.0628 ± 0.4884 [e)]	3.3513 ± 2.5319 [k)]	3.2259 ± 1.4348 [k)]		
0.1			3.2814 ± 0.4415 [e)] 1.7978 ± 1.2189 [g)]	4.6667 ± 1.5827 [e)] 2.8259 ± 1.1106 [g)]	0.909 ± 0.288 [j)] 8.9321 ± 2.8685 [k)]	1.806 ± 1.775 [j)] 7.4918 ± 3.5712 [k)]		
0.3			8.6508 ± 2.8938 [e)] 6.2918 ± 1.6042 [g)]	14.6924 ± 7.5231 [e)] 11.7158 ± 5.0076 [g)]	46.7 [h)] 116.0 [i)] 16.352 ± 15.918 [j)] 16.0530 ± 10.1477 [k)] 37.8 ± 32.7 [l)]	49.1 [h)] 122.7 [i)] 9.278 ± 7.192 [j)] 16.4089 ± 5.6908 [k)] 27.6 ± 16.3 [l)]		
0.33[#]								14.3077 ± 3.0952 [o)]
0.67[#]								25.0730 ± 6.3498 [o)] 20.8000 ± 6.3677 [p)]
1			33.0 ± 16.0 [b)] 51.3 ± 14.3 [c)] 28.539 ± 5.283 [d)] 25.81013 ± 2.44463 [f)] 8.6299 ± 2.9207 [g)]	29.1 ± 5.1 [b)] 51.0 ± 14.8 [c)] 28.772 ± 11.808 [d)] 25.68931 ± 2.86972 [f)] 33.7886 ± 7.9283 [g)] 41.2 ± 4.2 [n)]	193.1 [h)] 24.525 ± 6.172 [j)] 96.1 ± 22.4 [l)]	179.1 [h)] 40.298 ± 34.426 [j)] 115 ± 117 [l)]		
1.33[#]								47.000 ± 10.100 [q)]
3	34.58 [a)]	70.62 [a)]	103.7 ± 41.4 [b)] 72.143 ± 21.383 [d)] 78.53099 ± 7.74579 [f)]	106.9 ± 23.5 [b)] 106.796 ± 46.894 [d)] 68.40538 ± 11.88287 [f)] 120 ± 29 [n)]	276.8 [h)] 469.0 [i)] 128 ± 17.7 [l)]	320.9 [h)] 669.2 [i)] 174 ± 160 [l)]	34.4 ± 8.5 [m)]	
10	112.05 [a)]	187.99 [a)]	241.7 ± 33.8 [b)] 219.8 ± 44.0 [c)] 224.252 ± 31.656 [d)] 238.27789 ± 16.13947 [f)]	219.5 ± 68.5 [b)] 179.0 ± 20.0 [c)] 168.649 ± 46.279 [d)] 204.72884 ± 29.45699 [f)]			140.8 ± 31.9 [m)]	
20	220.11 [a)]	217.17 [a)]						
30							333.7 ± 48.1 [m)]	

数値は平均±標準偏差（引用した資料に標準偏差の記載のないものは平均のみを記載。動物は $AUC_{0\text{-}24h}$、ヒトは $AUC_{0\text{-}23h}$ を記載）
空欄は測定データなし　　[#]：ヒトの体重を 60 kg として換算

a) ：マウスにおける 13 週間反復経皮投与試験（がん原性予備試験）（試験番号 [redacted]-4982） 最終投与日
b) ：ラットにおける 2 週間反復貼付及び皮下投与毒性試験（試験番号 [redacted]180）（貼付投与） 最終投与日
c) ：同上（皮下投与） 最終投与日
d) ：ラットにおける 3 箇月間反復貼付毒性試験（試験番号 [redacted]030） 最終投与日
e) ：ラットにおける 3 箇月間反復貼付毒性試験（低用量における追加試験）（試験番号 [redacted]118） 最終投与日
f) ：ラットにおける 13 週間反復経皮投与試験（がん原性予備試験）（試験番号 [redacted]-4981） 最終投与日
g) ：ラットにおける 6 箇月間反復貼付毒性試験（試験番号 [redacted]102） 最終投与日
h) ：イヌにおける 2 週間反復貼付及び皮下投与毒性試験（試験番号 [redacted]181）（貼付投与） 最終投与日
i) ：同上（皮下投与） 最終投与日
j) ：イヌにおける 3 箇月間反復貼付毒性試験（試験番号 [redacted]031） 最終投与日
k) ：イヌにおける 12 箇月間反復貼付毒性試験（試験番号 [redacted]101） 最終投与日
l) ：イヌにおける網膜電位図に対する影響（試験番号 T30088） 最終（30 日間）投与日
m) ：ウサギにおける胚・胎児発生に関する皮下投与試験（試験番号 [redacted]19） 妊娠 18 日
n) ：ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する皮下投与試験（試験番号 [redacted]322） 妊娠 17 日
o) ：ヒト、SFPP-1 (20 mg)を 1 又は 2 枚、7 日間反復貼付（治験実施計画書番号：2119-03-602、2.7.2.2.2.3 項） 第 7 日
p) ：ヒト、SFPP-2 (20 mg)を 2 枚、7 日間反復貼付（治験実施計画書番号：2119-04-602、2.7.2.2.2.4 項） 第 7 日
q) ：ヒト、SFPP-3 (40 mg)を 2 枚、7 日間反復貼付（治験実施計画書番号：SFPP-01-CP01、2.7.2.2.2.5 項） 第 7 日

2.6.7.4　毒性試験：被験物質（ロット毎）の一覧表

原薬

ロット番号	含量（%）	規格設定された類縁物質（%）			試験番号	試験の種類
		[redacted][redacted][a)]	その他個々	総量		
規格	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
[redacted]（[redacted]）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]180	ラット 2 週間反復経皮（貼付）及び皮下投与試験
					[redacted]181	イヌ 2 週間反復経皮（貼付）及び皮下投与試験
					[redacted]-RSFM-205	ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する皮下投与試験
[redacted]（[redacted]）					[redacted]066	細菌を用いる復帰突然変異試験
					[redacted]067	培養細胞を用いる染色体異常試験
					[redacted]068	マウス小核試験
[redacted]（[redacted]）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]-RSTM-218	ラット胚・胎児発生に関する皮下投与試験
[redacted]（[redacted]）					[redacted]01	ウサギ胚・胎児発生に関する皮下投与予備試験
[redacted]（[redacted]）					[redacted]19	ウサギ胚・胎児発生に関する皮下投与試験
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	T40054	ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する皮下投与予備試験
					T91106	*in vitro* 3T3 Neutral red uptake 光毒性試験
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]322	ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する皮下投与試験

N.D.：検出されず

a)：[redacted]

2.6.7.4　毒性試験：被験物質（ロット毎）の一覧表（続き）

製剤

ロット番号 （製剤含量：mg）	SFP 含量 （%）	規格設定された類縁物質（%）					試験番号	試験の種類
		*不純物C 及び *不純物D （合計量）	*不純物E	*不純物F	*不純物A	*不純物B		
規格	[redacted]	[redacted]%以下	[redacted]%以下	[redacted]%以下	[redacted]%以下	[redacted]%以下		
[redacted]（30）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]201	ラット単回経皮（貼付）投与試験
							202	イヌ単回経皮（貼付）投与試験
[redacted]（20）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	030	ラット 3 箇月間反復経皮（貼付）投与試験
							031	イヌ 3 箇月間反復経皮（貼付）投与試験
[redacted]（1）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]118	ラット 3 箇月間反復経皮（貼付）投与試験（低用量）
[redacted]（2）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]102	ラット 6 箇月間反復経皮（貼付）投与試験
							101	イヌ 12 箇月間反復経皮（貼付）投与試験
[redacted]（20）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]077	ウサギ皮膚一次刺激性試験
							078	ウサギ皮膚累積刺激性試験
[redacted]（10）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	077	ウサギ皮膚一次刺激性試験
							078	ウサギ皮膚累積刺激性試験
[redacted]（20）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	205	モルモット皮膚感作性試験
							203	モルモット光毒性試験
							204	モルモット皮膚光感作性試験
[redacted]（20）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	069	モルモット皮膚感作性試験
[redacted]（40）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	T30088	イヌ網膜電位図に対する影響
[redacted]（10）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	T72164	ウサギ皮膚一次刺激性試験
[redacted]（20）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
[redacted]（40）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
[redacted]（10）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
[redacted]（20）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
[redacted]（40）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		
[redacted]（40）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]331	*不純物A　ラット 14 日間反復経皮(貼付)投与試験
[redacted]（40）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.4　毒性試験：被験物質（ロット毎）の一覧表（続き）

製剤（続き）

ロット番号 （製剤含量：mg）	SFP 含量 （%）	規格設定された類縁物質（%） *不純物C及び*不純物D（合計量）	*不純物E	*不純物F	*不純物A	*不純物B	試験番号	試験の種類
規格	[redacted]	[redacted]%以下	[redacted]%以下	[redacted]%以下	[redacted]%以下	[redacted]%以下		
[redacted]（40）							[redacted]188	*不純物B　ラット 14 日間反復経皮（貼付）投与試験
[redacted]（40）								
[redacted]（40）								
[redacted]（40）a)							[redacted]120	*光分解物A ラット 14 日間反復経皮（貼付）投与試験
[redacted]（40）a)								
[redacted]（40）a)								
[redacted]（40）a)								
[redacted]（40）a)								
（軟膏）								
[redacted]（20）							[redacted]-4981	ラット 13 週間反復経皮投与試験（がん原性予備試験）
[redacted]（20）								
[redacted]（20）								
[redacted]（6）								
[redacted]（20）							[redacted]-4982	マウス 13 週間反復経皮投与試験（がん原性予備試験）
[redacted]（6）								
[redacted]（2.31%）							[redacted]24	マウス中期皮膚発がん性試験
[redacted]（6.93%）								
[redacted]（11.55%）								
[redacted]（4.62%）								
[redacted]（2.77%）								

－：該当データなし

a)：*光分解物A の含量（%）　[redacted]；[redacted]（定量限界：0.07）　[redacted]；[redacted]　[redacted]；[redacted]　[redacted]；[redacted]　[redacted]；[redacted]

2.6.7.4　毒性試験：被験物質（ロット毎）の一覧表（続き）

不純物

ロット番号	SFP 含量（%）	類縁物質含量（%）			試験番号	試験の種類
		*不純物A	*不純物B	その他総量		
規格	該当せず	[redacted]%以上	[redacted]%以上	[redacted]%未満		
*不純物A						
[redacted]	－	[redacted]	[redacted]	[redacted]	T60161	*不純物A　細菌を用いる復帰突然変異試験
					[redacted]035-114	*不純物A　ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験
*不純物B						
[redacted]	－	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]0625	*不純物B　細菌を用いる復帰突然変異試験
					[redacted]0779	*不純物B　ヒトリンパ球を用いる染色体異常試験

－：該当データなし

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.5　単回投与毒性試験

被験物質：エスフルルビプロフェン

動物種/ 系統	投与方法 （媒体/投与形態）	投与量 （mg/kg）	性別及び 一群の動物数	最大 非致死量 （mg/kg）	概略の致死量 （mg/kg）	特記すべき所見	試験番号 及び 資料番号
ラット/ Crj:CD(SD)	経皮（貼付） （テープ剤）	10、30、60	雄 5 雌 5	60	60 を超える量	なし	[redacted]201 4.2.3.1-01
イヌ/ ビーグル	経皮（貼付） （テープ剤）	5.25、10.5、 21	雄 2	21	21 を超える量	21 mg/kg : 摂餌量減少、好中球分節核球比の上昇による白血球数の増加、無機リン、カルシウム、アルブミン及び A/G 比の減少 10.5 mg/kg 以上：泥状便、粘液便、血便、潜血陽性反応 5.25 mg/kg 以上：嘔吐、軟便 5.25 及び 21 mg/kg：体重減少 5.25 及び 10.5 mg/kg：赤血球系（赤血球、ヘモグロビン量又はヘマトクリット値）の減少	[redacted]202 4.2.3.1-02

2.6.7.6　反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

被験物質：エスフルルビプロフェン

動物種/ 系統	投与方法 （媒体/投与形態）	投与期間	投与量 （mg/kg）	性別及び 一群の 動物数	特記すべき所見	試験番号 及び 資料番号
マウス/ Crj:B6C3F$_1$	経皮（塗布） （軟膏）	13 週間	0、3、10、20	雄 10 雌 10	20 mg/kg 群の雄 1/10 例及び雌 2/10 例が消化管障害に起因した腹膜炎により死亡したと推定された。 10 又は 20 mg/kg 群で、体重増加抑制、血小板、網赤血球数、白血球、分節核好中球及びリンパ球、総コレステロール、ALT、トリグリセリド、リン脂質及び尿素窒素の増加、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、総蛋白、アルブミン、グルコース、カリウム及び A/G 比の減少、肝臓重量及び脾臓重量の増加、胸腺重量の減少等が見られた。 また、十二指腸の粘膜の再生又は回腸の粘膜固有層への細胞浸潤、回腸の潰瘍又は粘膜固有層の線維化、腎臓の乳頭壊死及び尿細管の好塩基性変化、脾臓における造血亢進、胸腺の萎縮、投与部位の表皮の肥厚等が見られた。 以上より、無毒性量は 3 mg/kg と判断した。	[redacted]-4982 4.2.3.2-01

2.6.7.6　反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験（続き）

被験物質：エスフルルビプロフェン

動物種/ 系統	投与方法 （媒体/投与形態）	投与期間	投与量 （mg/kg）	性別及び 一群の 動物数	特記すべき所見	試験番号 及び 資料番号
ラット/ Crj:CD(SD)	経皮（貼付） （テープ剤） 皮下（0.5% CMC-Na 水溶液）	2 週間	経皮： 0、1、3、10 皮下： 0、1、10	経皮： 雄 6 雌 6 皮下： 雄 6 雌 6	経皮投与： 10 mg/kg 群の雌雄で摂水量の増加、好中球分節核球比及び白血球増加、総蛋白の減少、腎臓重量の増加、胃のびらん又は潰瘍形成、腎乳頭部の壊死性の変化、集合管上皮の肥厚、尿細管管腔の拡張、雄で尿比重低下、便潜血陽性反応、中性脂肪の増加、腎乳頭部のうっ血、尿細管上皮の塩基性化及び硝子円柱、雌でアルブミンの減少と無機リン及びクロールの増加が見られた。 3 mg/kg 群の雄で摂水量増加、腎臓の尿細管管腔の軽度な拡張が見られた。 皮下投与： 10 mg/kg 群の雌雄各 1/6 例が消化管障害により死亡した。 10 mg/kg 群の雌雄で黒色便、眼球褪色、腹部膨満、体重増加抑制、摂餌量の減少、赤血球数、ヘマトクリット値及びヘモグロビン量の減少（貧血様症状）、好中球分節核球比、白血球数、網状赤血球数及び血小板数の増加、血液凝固能の亢進、ALP の低下、カルシウム、総蛋白及びアルブミンの減少、クロールの増加、便潜血陽性反応、小腸のびらん、潰瘍あるいは臓器癒着、脾臓及び肝臓の重量増加、造血亢進、脾臓で空胞マクロファージの出現、腎臓乳頭間質組織の腫脹及び壊死、集合管上皮の肥厚あるいは硝子円柱、雄で摂水量、尿中カリウム及びクロール排泄量の減少、LDH の上昇及びグルコース増加、並びに無機リンの減少、 雌で尿比重の低下、ALT（GPT）活性の上昇、中性脂肪及び無機リンの増加が見られた。 以上より、無毒性量は経皮投与（貼付）、皮下投与ともに 1 mg/kg と判断した。	[redacted]180 4.2.3.2-02

2.6.7.6　反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験（続き）

被験物質：エスフルルビプロフェン

動物種/ 系統	投与方法 （媒体/投与形態）	投与期間	投与量 （mg/kg）	性別及び 一群の 動物数	特記すべき所見	試験番号 及び 資料番号
ラット/ F344/Du Crj (Fisher)	経皮（塗布） （軟膏）	13 週間	0、1、3、10	雄 10 雌 10	10 mg/kg：雌雄で赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量及び MCHC の減少、MCV、網赤血球率、好中球分節核球比の増加、尿素窒素、クロライド及び A/G 比の増加、総蛋白及びアルブミンの減少、腺胃のびらん、腎乳頭水腫、腎間質細胞浸潤、尿細管の塩基性化、尿細管拡張、脾臓の重量増加、造血亢進が見られた。雌で MCH、血小板数、白血球数の増加、カリウム、LDH 及びトリグリセリドの増加、回腸壁の肥厚、腺胃の暗赤色点、回腸における粘膜再生、粘膜固有層の好中球浸潤、胃における粘膜下細胞浸潤、投与部位の表皮の肥厚、副腎重量増加が見られた。雄で腎乳頭壊死、尿細管細胞における好酸性小体の発現例数の減少が見られた。 3 mg/kg：雌雄で総蛋白の減少、腎乳頭水腫、雌で尿素窒素及び A/G 比の増加、腎間質細胞浸潤、投与部位の表皮の肥厚、雄で腺胃のびらんが見られた。 1 mg/kg：雌雄で腎乳頭水腫、雌で尿素窒素及び A/G 比の増加、総蛋白の減少が見られた。 以上より、無毒性量は 1 mg/kg 未満と判断した。	[redacted]-4981 4.2.3.2-03
イヌ/ ビーグル	経皮（貼付） （テープ剤） 皮下（0.5% CMC-Na 水溶液）	2 週間	経皮： 0、0.3、1、3 皮下： 0.3、3	経皮： 雄 2 雌 2 皮下： 雄 2 雌 2	経皮投与： 3 mg/kg 群で腎乳頭の尖端部壊死等の腎障害を示す変化が見られた。 1 mg/kg 以上の群で嘔吐、糞便異常、便潜血陽性反応、消化管にびらん又は潰瘍等の消化管障害を示す変化、腎乳頭にうっ血、腎間質組織に変性、上皮の剥離等が見られた。 皮下投与： 0.3 mg/kg 以上の群で消化管障害、腎障害が見られた。 以上より、無毒性量は経皮で 0.3 mg/kg、皮下で 0.3 mg/kg 未満と判断した。	[redacted]181 4.2.3.2-07

2.6.7.7　反復投与毒性試験：重要な試験

2.6.7.7.1　ラットにおける 3 箇月間反復投与毒性試験

報告書の題名：エスフルルビプロフェンプラスターのラットにおける 3 ヵ月間反復貼付毒性試験および回復性試験

被験物質：エスフルルビプロフェン

動物種/系統：ラット/Crj:CD(SD)　　投与期間：13 週間　　試験番号：[redacted]030

投与開始週齢：5 週齢　　休薬期間：4 週間　　資料番号：4.2.3.2-04

初回投与年月日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　投与方法：経皮（貼付）　　GLP 適用：適用

媒体/投与形態：テープ剤

特記事項：血漿中薬物濃度測定のため一群雌雄各 8 例からなるサテライト群を設けた（初回投与日；4 例/群　　4、8 週及び最終投与日；4 例/群）

無毒性量：雌雄ともに 1 mg/kg 未満

投与量（mg/kg）	無投与		0（基剤対照）		1		3		10	
動物数（回復試験例数）	雄: 10 (6)	雌: 10 (6)	雄: 10 (6)	雌: 10 (6)	雄: 10	雌: 10	雄: 10（6）	雌: 10（6）	雄: 10（6）	雌: 10（6）
TK: SFP　例数	0	0	0	0	4	4	4	4	4[a)]	4
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	8.997 ± 2.325
$AUC_{0\text{-}24h}$（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	168.649 ± 46.279
特記すべき所見										
死亡動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	2（22, 28 日）	4（34～85 日）
一般状態										
赤色尿	0	0	0	1	0	0	0	1	6	8
黒色便	0	0	0	0	0	0	0	0	4	4
排便量の減少	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
無排便	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1[b)]
運動性の低下	0	1	0	0	0	0	0	0	1[b)]	1[b)]
削痩	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1[b)]
被毛の汚れ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1[b)]
体重（g）　22 日	277 ± 18	194 ± 16	261 ± 18	184 ± 17	257 ± 28	183 ± 14	258 ± 23	187 ± 18	253 ± 28*	188 ± 11
71 日	454 ± 22	260 ± 28	411 ± 27*	243 ± 26	394 ± 73*	244 ± 23	402 ± 36**	254 ± 24	377 ± 60**	250 ± 18
85 日	480 ± 27	271 ± 30	438 ± 31*	250 ± 28	425 ± 66*	249 ± 27	426 ± 41**	260 ± 24	399 ± 65**	248 ± 16
91 日	489 ± 29	275 ± 32	446 ± 33*	253 ± 30	435 ± 66*	254 ± 26	434 ± 43**	264 ± 27	406 ± 67**	254 ± 15

2.6.7.7.1　ラットにおける 3 箇月間反復投与毒性試験（続き）

投与量（mg/kg）	無投与		0（基剤対照）		1		3		10	
動物数（回復試験例数）	雄: 10（6）	雌: 10（6）	雄: 10（6）	雌: 10（6）	雄: 10	雌: 10	雄: 10（6）	雌: 10（6）	雄: 10（6）	雌: 10（6）
摂餌量（g/日）　18〜22 日	25.1 ± 1.8	18.5 ± 1.6	23.8 ± 1.5	18.3 ± 1.5	23.4 ± 2.1	18.4 ± 2.2	23.5 ± 2.0	18.4 ± 1.5	21.2 ± 3.0$^{**\#\#}$	18.0 ± 1.6
85〜91 日	27.2 ± 1.7	19.2 ± 2.0	25.5 ± 1.9	18.2 ± 1.5	26.0 ± 2.6	18.6 ± 2.4	24.9 ± 2.1*	18.6 ± 1.1	24.1 ± 2.1**	17.9 ± 1.3
摂水量（mL/日）　4〜8 日	27.5 ± 3.8	22.7 ± 3.2	25.1 ± 2.9	23.0 ± 4.8	26.2 ± 4.6	20.8 ± 2.5	28.8 ± 3.8$^{\#}$	23.3 ± 2.8	26.8 ± 3.7	23.9 ± 3.0
18〜22 日	34.1 ± 5.8	25.1 ± 3.0	32.1 ± 3.9	25.7 ± 5.4	33.0 ± 6.7	25.8 ± 5.5	34.4 ± 5.6	27.0 ± 3.5	37.9 ± 5.5$^{\#}$	31.3 ± 5.7$^{**\#\#}$
36〜39 日	41.2 ± 9.2	25.3 ± 3.3	35.6 ± 4.9	27.9 ± 6.6	35.9 ± 11.4*	25.8 ± 4.2	36.1 ± 4.4	29.7 ± 5.3	40.4 ± 10.3	34.8 ± 6.8$^{**\#\#}$
88〜91 日	49.9 ±15.5	28.2 ± 4.0	43.9 ± 7.6	29.5 ± 7.1	43.3 ± 11.3	28.2 ± 5.5	41.7 ± 5.3	33.0 ± 5.7	43.3 ± 11.2	39.6 ± 10.9$^{**\#\#}$
血液学的検査 13 週（例数）	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(9)	(10)	(10)	(10)	(6)
赤血球数（10^4/mm^3）	898 ± 31	869 ± 39	926 ± 32	867 ± 33	852 ± 165	833 ± 42	912 ± 35	835 ± 27	773 ± 156$^{\#\#}$	815 ± 79
ヘモグロビン（g/dL）	15.8 ± 0.4	15.7 ± 0.5	16.3 ± 0.5	15.9 ± 0.3	15.0 ± 2.7	15.5 ± 0.5	16.0 ± 0.7	15.4 ± 0.7	14.1 ± 2.4$^{\#\#}$	14.6 ± 1.1$^{\#}$
ヘマトクリット（%）	50.9 ± 1.7	49.9 ± 2.2	52.8 ± 2.0	50.5 ± 1.4	48.8 ± 7.6	49.0 ± 1.7	51.6 ± 2.4	49.2 ± 2.3	46.2 ± 6.6$^{\#\#}$	46.9 ± 3.1$^{*\#\#}$
好中球分節核球比（%）	11.8 ± 3.6	8.8 ± 3.5	13.0 ± 5.8	14.2 ± 9.5	22.2 ± 18.5	11.3 ± 3.6	14.6 ± 6.0	18.3 ± 17.5	32.4 ± 20.9$^{**\#}$	34.8 ± 14.7$^{**\#}$
白血球数（10^2/mm^3）	122 ± 33	68 ± 15	105 ± 25	71 ± 20	108 ± 39	70 ± 22	107 ± 17	91 ± 30	155 ± 110	123 ± 71
血液生化学的検査 13 週（例数）	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(9)	(10)	(10)	(10)	(6)
尿素窒素（mg/dL）	18.9 ± 2.2	22.5 ± 2.7	19.8 ± 2.5	24.3 ± 3.7	22.0 ± 4.5	24.0 ± 2.5	21.9 ± 5.3	23.4 ± 4.0	27.3 ± 12.3	32.1 ± 16.8
カルシウム（mg/dL）	10.42 ± 0.35	10.41 ± 0.25	10.18 ± 0.18	10.06 ± 0.26	10.10 ± 0.30	10.14 ± 0.31	10.01 ± 0.34*	10.09 ± 0.36	9.80 ± 0.33$^{**\#}$	9.92 ± 0.42*
総蛋白（g/dL）	6.12 ± 0.31	6.23 ± 0.30	6.14 ± 0.28	6.02 ± 0.31	6.10 ± 0.25	6.22 ± 0.25	5.91 ± 0.41	6.08 ± 0.37	5.46 ± 0.51$^{**\#\#}$	5.69 ± 0.39**
アルブミン（g/dL）	2.24 ± 0.11	2.55 ± 0.19	2.24 ± 0.13	2.40 ± 0.14	2.09 ± 0.30	2.50 ± 0.14	2.13 ± 0.16	2.43 ± 0.18	1.90 ± 0.37$^{\#}$	1.97 ± 0.40**
カリウム（mEq/L）	3.37 ± 0.20	3.17 ± 0.22	3.29 ± 0.22	3.13 ± 0.17	3.34 ± 0.20	3.14 ± 0.20	3.37 ± 0.17	3.17 ± 0.22	3.55 ± 0.25$^{\#}$	3.60 ± 0.67
グルコース（mg/dL）	120 ± 15	91 ± 7	109 ± 14	90 ± 10	100 ± 11**	88 ± 6	103 ± 12*	95 ± 11	106 ± 15	98 ± 8
総ビリルビン（mg/dL）	0.08 ± 0.02	0.11 ± 0.01	0.07 ± 0.01	0.12 ± 0.02	0.07 ± 0.01	0.10 ± 0.02	0.08 ± 0.01	0.10 ± 0.03	0.07 ± 0.01	0.08 ± 0.02$^{*\#\#}$
A/G 比	0.58 ± 0.05	0.70 ± 0.05	0.58 ± 0.05	0.67 ± 0.07	0.53 ± 0.10	0.68 ± 0.10	0.57 ± 0.03	0.67 ± 0.05	0.54 ± 0.11	0.55 ± 0.18*
α_1 グロブリン（%）	13.6 ± 1.7	12.3 ± 0.7	14.5 ± 1.7	11.2 ± 1.2	14.9 ± 4.1	11.7 ± 1.7	14.6 ± 1.8	11.6 ± 1.1	17.6 ± 4.1*	16.9 ± 6.7$^{\#}$
β グロブリン（%）	23.3 ± 2.0	19.2 ± 1.9	22.2 ± 1.5	19.8 ± 1.4	25.1 ± 5.4	20.3 ± 1.9	22.7 ± 1.1	21.1 ± 1.9	25.4 ± 5.4	26.8 ± 6.3$^{**\#\#}$
γ グロブリン（%）	2.6 ± 0.8	3.5 ± 1.1	2.9 ± 0.7	4.3 ± 1.3	3.9 ± 1.5*	4.7 ± 0.9	3.4 ± 0.9	4.4 ± 1.1	2.3 ± 0.8	2.6 ± 0.8$^{\#}$
尿検査 13 週（例数）	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)
潜血（+〜+++）	0	0	0	0	1	0	0	0	2	4
尿蛋白（+++）	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
赤血球（+, +++）	0	0	0	0	0	0	0	0	3	4
扁平上皮細胞（+）	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
黄褐色尿/赤褐色尿	0	0	0	0	0	0	0	0	1	4
便潜血反応検査 13 週（例数）	(16)	(16)	(16)	(16)	(10)	(10)	(16)	(16)	(14)	(12)
便潜血（±）	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
眼科学的検査 13 週	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−

2.6.7.7.1　ラットにおける 3 箇月間反復投与毒性試験（続き）

投与量（mg/kg）	無投与		0（基剤対照）		1		3		10	
動物数（回復試験例数）	雄: 10（6）	雌: 10（6）	雄: 10（6）	雌: 10（6）	雄: 10	雌: 10	雄: 10（6）	雌: 10（6）	雄: 10（6）	雌: 10（6）
器官重量（例数）	（10）	（10）	（10）	（10）	（10）	（10）	（10）	（10）	（10）	（6）
腎臓										
左（g）	1.36 ± 0.09	0.88 ± 0.06	1.28 ± 0.14	0.80 ± 0.05	1.30 ± 0.16	0.86 ± 0.07	1.41 ± 0.13	0.93 ± 0.12$^{\#}$	1.60 ± 0.26$^{\#\#}$	1.19 ± 0.31*$^{\#\#}$
（g%）	0.291 ± 0.022	0.349 ± 0.042	0.307 ± 0.017	0.363 ± 0.027	0.326 ± 0.046	0.373 ± 0.031	0.344 ± 0.032**	0.386 ± 0.070	0.438 ± 0.087$^{**\#\#}$	0.509 ± 0.154$^{**\#\#}$
右（g）	1.35 ± 0.08	0.89 ± 0.08	1.32 ± 0.13	0.83 ± 0.04	1.33 ± 0.16	0.87 ± 0.07	1.39 ± 0.13	0.87 ± 0.10	1.58 ± 0.25$^{\#\#}$	1.17 ± 0.28$^{\#\#}$
（g%）	0.288 ± 0.019	0.356 ± 0.040	0.315 ± 0.018	0.375 ± 0.021	0.334 ± 0.052	0.378 ± 0.033	0.339 ± 0.024**	0.358 ± 0.047	0.433 ± 0.088$^{**\#\#}$	0.501 ± 0.139$^{**\#}$
脾臓（g）	0.747 ± 0.120	0.481 ± 0.050	0.633 ± 0.131	0.415 ± 0.058	0.638 ± 0.215	0.439 ± 0.071	0.646 ± 0.101	0.495 ± 0.053$^{\#}$	0.759 ±0.231	0.559 ± 0.090$^{\#\#}$
（g%）	0.160 ± 0.021	0.193 ± 0.031	0.151 ± 0.027	0.187 ± 0.022	0.167 ± 0.092	0.189 ± 0.021	0.157 ± 0.021	0.205 ± 0.024	0.212± 0.091	0.239 ± 0.044$^{**\#\#}$
胸腺（mg）	270 ± 47	224 ± 58	254 ± 88	168 ± 33*	244 ± 76	208 ± 56	244 ± 58	190 ± 30	159 ± 51$^{**\#}$	150 ± 22**
（mg%）	57.9 ± 10.9	88.2 ± 18.8	60.3 ± 19.1	76.2 ± 15.0	59.5 ± 15.0	89.6 ± 21.0	59.3 ± 13.8	78.9 ± 15.8	42.3 ± 11.4$^{\#}$	63.6 ± 8.9*
剖検										
死亡例（例数）	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(2)	(4)
腹腔内: 腹水貯留	/	/	/	/	/	/	/	/	2	4
消化管/臓器癒着	/	/	/	/	/	/	/	/	1	2
胃　: 腺胃の暗赤色点	/	/	/	/	/	/	/	/	0	2
腎臓: 腫大	/	/	/	/	/	/	/	/	1	3
白色化（表面～髄質）	/	/	/	/	/	/	/	/	0	1
空腸: 潰瘍（散在性）	/	/	/	/	/	/	/	/	0	3
潰瘍（穿孔性）	/	/	/	/	/	/	/	/	2	1
回腸: 潰瘍（穿孔性）	/	/	/	/	/	/	/	/	0	1
副腎: 腫大	/	/	/	/	/	/	/	/	2	3
暗赤色化/赤色化	/	/	/	/	/	/	/	/	1	1
生存例（例数）	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(6)
腹腔内: 臓器癒着	0	0	0	1	0	0	0	0	2	0
腹膜のう状結節	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
胃　: 腺胃の暗赤色点	0	1	0	1	2	2	5	6	6	4
腺胃の出血	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
空腸: 癒着	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
黒褐色結節	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
陥凹硬化部	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
腎臓: 腫大	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
皮質部灰白色化	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
皮質の淡褐色斑	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
表面粗造	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
脾臓: 腫大	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
淡褐色部	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
腸間膜リンパ節: 腫大	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0

2.6.7.7.1　ラットにおける 3 箇月間反復投与毒性試験（続き）

投与量（mg/kg）		無投与		0（基剤対照）		1		3		10	
動物数（回復試験例数）		雄: 10（6）	雌: 10（6）	雄: 10（6）	雌: 10（6）	雄: 10	雌: 10	雄: 10（6）	雌: 10（6）	雄: 10（6）	雌: 10（6）
病理組織学的検査											
死亡例（例数）		(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(2)	(4)
胃　:											
腺胃部びらん	+	/	/	/	/	/	/	/	/	2	3
腺胃部潰瘍	+	/	/	/	/	/	/	/	/	0	1
粘膜固有層石灰沈着	+	/	/	/	/	/	/	/	/	1	1
前胃部潰瘍	+	/	/	/	/	/	/	/	/	0	1
前胃部菲薄	+	/	/	/	/	/	/	/	/	0	1
腎臓:											
腎乳頭尖端壊死	+	/	/	/	/	/	/	/	/	0	2
	++	/	/	/	/	/	/	/	/	0	1
腎乳頭尖端炎症性細胞浸潤	++	/	/	/	/	/	/	/	/	0	1
腎乳頭石灰沈着	±	/	/	/	/	/	/	/	/	1	0
尿細管管腔の拡張	±	/	/	/	/	/	/	/	/	0	1
	+	/	/	/	/	/	/	/	/	0	2
	++	/	/	/	/	/	/	/	/	1	0
尿細管上皮の塩基性化	+	/	/	/	/	/	/	/	/	0	1
	++	/	/	/	/	/	/	/	/	0	1
	+++	/	/	/	/	/	/	/	/	0	2
皮質尿細管壊死	++	/	/	/	/	/	/	/	/	0	1
皮質石灰沈着	±	/	/	/	/	/	/	/	/	0	1
	+	/	/	/	/	/	/	/	/	0	2
皮質間質線維化	+	/	/	/	/	/	/	/	/	0	1
空腸:											
穿孔	+	/	/	/	/	/	/	/	/	2	1
潰瘍	+	/	/	/	/	/	/	/	/	1	2
	++	/	/	/	/	/	/	/	/	0	1
	+++	/	/	/	/	/	/	/	/	1	0
漿膜の線維素膿性炎症	+	/	/	/	/	/	/	/	/	0	2
	++	/	/	/	/	/	/	/	/	1	2
	+++	/	/	/	/	/	/	/	/	1	0
漿膜の線維性肥厚	+	/	/	/	/	/	/	/	/	0	1
	++	/	/	/	/	/	/	/	/	0	1
異物体を伴った壊死組織	+	/	/	/	/	/	/	/	/	1	0

2.6.7.7.1　ラットにおける 3 箇月間反復投与毒性試験（続き）

投与量（mg/kg）		無投与		0（基剤対照）		1		3		10	
動物数（回復試験例数）		雄: 10（6）	雌: 10（6）	雄: 10（6）	雌: 10（6）	雄: 10	雌: 10	雄: 10（6）	雌: 10（6）	雄: 10（6）	雌: 10（6）
病理組織学的検査											
死亡例（例数）		(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(2)	(4)
胸腺:											
萎縮	+	/	/	/	/	/	/	/	/	2	4
副腎:											
出血	+	/	/	/	/	/	/	/	/	1	2
	++	/	/	/	/	/	/	/	/	1	0
病理組織学的検査											
生存例（例数）		(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(6)
胃　:											
腺胃部びらん	±	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	+	0	1	0	2	2	2	6	6	6	4
腺胃部潰瘍	+	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
粘膜下炎症性細胞浸潤	±	0	2	0	0	2	2	0	1	0	0
	+	0	0	0	0	1	0	1	0	2	2
再生上皮	+	0	1	0	0	2	0	4	3	4	4
炎症性肉芽腫	++	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
被膜の線維素膿炎症	++	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
空腸:											
潰瘍	+++	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
再生上皮	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
粘膜固有層肉芽組織	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
管腔内組織の壊死	+	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
被膜の線維性肥厚	+	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	++	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
回腸:											
潰瘍/再生上皮	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	++	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
粘膜固有層肉芽組織	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
被膜の線維性肥厚	+	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
被膜の肥厚/壊死	+	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0

2.6.7.7.1　ラットにおける 3 箇月間反復投与毒性試験（続き）

投与量（mg/kg）		無投与		0（基剤対照）		1		3		10	
動物数（回復試験例数）		雄: 10（6）	雌: 10（6）	雄: 10（6）	雌: 10（6）	雄: 10	雌: 10	雄: 10（6）	雌: 10（6）	雄: 10（6）	雌: 10（6）
病理組織学的検査											
生存例（例数）		(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(6)
腎臓:											
腎乳頭うっ血	±	0	0	0	0	2	3	5	5	3	2
	+	0	0	0	0	1	0	0	0	4	1
腎乳頭尖端部壊死	+	0	0	0	0	1	0	4	0	6	2
	++	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
腎乳頭炎症性細胞浸潤	+	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	++	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
集合管上皮腫大	+	0	0	0	0	5	2	8	5	7	6
間質水腫性変化	+	0	0	0	0	3	3	5	3	9	6
尿細管塩基性上皮	±	0	1	3	0	3	2	7	3	4	3
	+	0	0	0	0	0	0	1	0	3	1
	++	0	0	0	0	1	0	0	0	2	0
	+++	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
尿細管拡張	±	0	0	0	0	1	1	0	1	2	0
	+	0	0	0	0	0	0	1	0	4	3
硝子円柱	±	0	0	0	0	2	1	3	2	4	1
	+	0	0	0	0	0	0	1	0	2	2
皮質尿細管壊死	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
投与部位:											
びらん	+	0	0	0	0	1	4	1	0	0	3
潰瘍	+	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
真皮の膿瘍	+	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0

2.6.7.7.1　ラットにおける 3 箇月間反復投与毒性試験（続き）

投与量（mg/kg）	無投与		0（基剤対照）		1		3		10	
4 週間回復性試験										
動物数	雄: 6	雌: 6	雄: 6	雌: 6	雄: 0	雌: 0	雄: 6	雌: 6	雄: 4	雌: 6
一般状態										
赤色尿	0	0	0	0	/	/	0	0	1	2
体重（g）　休薬 28 日	572 ± 47	319 ± 44	527 ± 29	326 ± 38	/	/	508 ± 32	301 ± 21	518 ± 102	284 ± 9$^{\#}$
摂餌量	—	—	—	—	/	/	—	—	—	—
摂水量（mL/日）										
休薬 25～28 日	46.3 ± 5.3	30.1 ± 3.4	43.1 ± 4.7	35.2 ± 8.4	/	/	40.8 ± 6.6	33.0 ± 5.0	50.9 ± 7.8	39.3 ± 8.2
血液学的検査 休薬 4 週（例数）	(6)	(6)	(6)	(6)	(0)	(0)	(6)	(6)	(4)	(6)
赤血球数（10^4/mm^3）	904 ± 22	825 ± 23	916 ± 41	821 ± 14	/	/	898 ± 30	862 ± 37$^{\#}$	831 ± 65$^{*\#}$	812 ± 26
血液生化学的検査 休薬 4 週（例数）	(6)	(6)	(6)	(6)	(0)	(0)	(6)	(6)	(4)	(6)
尿素窒素（mg/dL）	14.4 ± 2.1	17.3 ± 2.1	16.1 ± 2.6	15.4 ± 1.1	/	/	15.3 ± 1.4	16.3 ± 2.5	19.2 ± 4.5*	16.7 ± 3.7
総ビリルビン（mg/dL）	0.08 ± 0.01	0.11 ± 0.02	0.08 ± 0.02	0.13 ± 0.02	/	/	0.08 ± 0.01	0.12 ± 0.01	0.08 ± 0.02	0.08 ± 0.01$^{**\#\#}$
カリウム（mEq/L）	3.53 ± 0.15	3.27 ± 0.17	3.60 ± 0.29	3.48 ± 0.16	/	/	3.45 ± 0.16	3.39 ± 0.19	3.80 ± 0.25	3.66 ± 0.15**
クロライド（mEq/L）	102.7 ± 1.4	105.3 ± 2.1	103.6 ± 1.0	103.4 ± 2.5	/	/	104.2 ± 1.1	104.5 ± 1.1	104.6 ± 3.2	106.6 ± 1.4$^{\#}$
α_1 グロブリン（%）	14.9 ± 2.9	11.8 ± 1.4	15.9 ± 1.5	11.0 ± 2.4	/	/	14.9 ± 0.9	10.4 ± 1.3	12.8 ± 1.9$^{\#}$	12.2 ± 1.1
尿検査 休薬 4 週（例数）	(6)	(6)	(6)	(6)	(0)	(0)	(6)	(6)	(4)	(6)
潜血（++～+++）	1	0	0	0	/	/	0	0	0	4
尿蛋白（++）	0	0	0	0	/	/	0	0	0	1
赤血球（+～+++）	1	0	0	0	/	/	0	0	0	4
赤褐色尿	0	0	0	0	/	/	0	0	0	1
便潜血反応検査 休薬 4 週	—	—	—	—	/	/	—	—	—	—
眼科学的検査 休薬 4 週	—	—	—	—	/	/	—	—	—	—
器官重量（例数）	(6)	(6)	(6)	(6)	(0)	(0)	(6)	(6)	(4)	(6)
腎臓（g）										
左	1.54 ± 0.11	0.91 ± 0.11	1.36 ± 0.10	0.91 ± 0.09	/	/	1.40 ± 0.10	0.92 ± 0.03	1.48 ± 0.18	0.97 ± 0.11
右	1.56 ± 0.13	0.94 ± 0.12	1.39 ± 0.10*	0.91 ± 0.10	/	/	1.39 ± 0.09	0.93 ± 0.04	1.49 ± 0.15	1.00 ± 0.11
脾臓（g）	0.776 ± 0.135	0.526 ± 0.081	0.712 ± 0.157	0.489 ± 0.068	/	/	0.629 ± 0.120	0.500 ± 0.068	0.818 ± 0.200	0.512 ± 0.052
剖検（例数）	(6)	(6)	(6)	(6)	(0)	(0)	(6)	(6)	(4)	(6)
腹腔内: 臓器癒着	0	0	0	0	/	/	0	0	1	0
空腸: 癒着	0	0	0	0	/	/	0	0	0	1
腎臓: 表面粗造	0	0	0	0	/	/	0	0	1	2

2.6.7.7.1　ラットにおける 3 箇月間反復投与毒性試験（続き）

投与量（mg/kg）		無投与		0（基剤対照）		1		3		10	
4 週間回復性試験											
動物数		雄: 6	雌: 6	雄: 6	雌: 6	雄: 0	雌: 0	雄: 6	雌: 6	雄: 4	雌: 6
病理組織学的検査（例数）		(6)	(6)	(6)	(6)	(0)	(0)	(6)	(6)	(4)	(6)
胃　:											
腺胃部びらん	+	0	0	0	0	/	/	1	0	0	0
粘膜下炎症性細胞浸潤	+	0	0	0	0	/	/	0	0	0	1
腎臓:											
腎乳頭尖端部壊死	+	0	0	0	0	/	/	0	1	2	6
間質線維化	+	0	0	0	0	/	/	0	0	1	0
尿細管塩基性上皮	±	0	1	1	0	/	/	4	1	3	2
	+	0	0	0	1	/	/	0	0	0	1
	++	0	0	0	0	/	/	0	0	1	2
尿細管拡張	±	0	0	0	0	/	/	0	0	0	3
	+	0	0	0	0	/	/	0	0	1	0
硝子円柱	±	0	0	1	0	/	/	3	0	3	0
	+	0	0	0	1	/	/	0	0	0	0

表中の数字は測定値（平均±標準偏差）又は発現例数　　－：特記すべき所見なし　　/：実施せず
病理組織学的検査；±：軽微、+：軽度、++：中等度、+++：強度
統計学的処理：Bartlett 法＋Dunnett 法による平均値の検定又は Bartlett 法＋Dunnett 法による平均順位の検定
（* p<0.05、** p<0.01 vs 無投与群、$^{\#}$ p<0.05、$^{\#\#}$ p<0.01 vs 基剤群）
a)：最終投与日の例数は 3　　b)：死亡例のみ

2.6.7.7.2　ラットにおける 3 箇月間反復投与毒性試験（低用量における追加試験）

報告書の題名：エスフルルビプロフェンプラスターのラットにおける 3 ヵ月間反復貼付毒性試験（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

動物種/系統：ラット/Crj:CD(SD)　　投与期間：13 週間　　試験番号：[redacted]118

投与開始週齢：5 週齢　　休薬期間：なし　　資料番号：4.2.3.2-05

初回投与年月日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　投与方法：経皮（貼付）　　GLP 適用：適用

媒体/投与形態：テープ剤

特記事項：血漿中薬物濃度測定のため一群雌雄各 8 例からなるサテライト群を設けた（初回投与日：4 例/群　4、8 週及び最終投与日：4 例/群）

無毒性量：雌雄ともに 0.3 mg/kg

投与量（mg/kg）	無投与		0（基剤対照）		0.03		0.1		0.3	
動物数	雄: 10	雌: 10	雄: 10	雌: 10	雄: 10	雌: 10	雄: 10	雌: 10	雄: 10	雌: 10
TK: SFP　例数	0	0	0	0	4	4	4	4	4	4
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
$AUC_{0\text{-}24h}$（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
特記すべき所見										
死亡動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
体重	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
剖検	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－
病理組織学的検査	－	－	－	－	－	－	－	－	－	－

表中の数字は測定値（平均±標準偏差）又は発現例数　　－：特記すべき所見なし　　/：実施せず

2.6.7.7.3　ラットにおける 6 箇月間反復投与毒性試験

報告書の題名：A 6-Month Dermal Application Toxicity Study of Esflurbiprofen Plaster in Rats

被験物質：エスフルルビプロフェン

動物種/系統：ラット/Crj:CD(SD)IGS　　投与期間：184～186 日間　　試験番号：[redacted]102

投与開始週齢：5～6 週齢　　休薬期間：なし　　資料番号：4.2.3.2-06

初回投与年月日：[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日　　投与方法：経皮（貼付）　　GLP 適用：適用

媒体/投与形態：テープ剤

特記事項：血漿中薬物濃度測定のため一群雌雄各 4 例からなるサテライト群を別途設けた

無毒性量：雄；0.1 mg/kg　　雌；0.3 mg/kg

投与量（mg/kg）	無投与		0（基剤対照）		0.1		0.3		1	
動物数	雄: 12	雌: 12	雄: 12	雌: 12	雄: 12	雌: 12	雄: 12	雌: 12	雄: 12	雌: 12
TK: SFP　例数	0	0	0	0	4	4	4	4	4	4
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
$AUC_{0\text{-}24h}$（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
特記すべき所見										
死亡動物数	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態										
赤色尿	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
体重	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
摂餌量	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
摂水量	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
血液学的検査　26 週（例数）	(12)	(11)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)
好中球桿状核球比（%）	0.1 ± 0.2	0.1 ± 0.2	0.1 ± 0.2	0.1 ± 0.2	0.0 ± 0.1	0.3 ± 0.3	0.3 ± 0.3	0.2 ± 0.3	0.4 ± 0.4*#	0.2 ± 0.2

2.6.7.7.3　ラットにおける 6 箇月間反復投与毒性試験（続き）

投与量（mg/kg）	無投与		0（基剤対照）		0.1		0.3		1	
動物数	雄: 12	雌: 12	雄: 12	雌: 12	雄: 12	雌: 12	雄: 12	雌: 12	雄: 12	雌: 12
血液生化学的検査　26 週（例数）	(12)	(11)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)
ALP（IU/L）	205 ± 44	100 ± 22	218 ± 43	129 ± 45	221 ± 73	107 ± 30	236 ± 51	108 ± 37	229 ± 55	163 ± 42**
CK（IU/L）	112 ± 15	92 ± 13	129 ± 20	97 ± 13	118 ± 30	104 ± 29	113 ± 14	123 ± 60	136 ± 26*	100 ± 17
トリグリセリド（mg /dL）	28.5 ± 14.7	18.2 ± 9.4	19.9 ± 6.4	11.5 ± 7.5	26.5 ± 10.0	13.8 ± 4.6	30.3 ± 15.9	14.9 ± 16.0	18.2 ± 10.6	10.1 ± 5.6*
総ビリルビン（mg/dL）	0.08 ± 0.02	0.10 ± 0.02	0.07 ± 0.01	0.10 ± 0.02	0.07 ± 0.02	0.10 ± 0.03	0.07 ± 0.02	0.10 ± 0.02	0.06 ± 0.01*	0.09 ± 0.02
カルシウム（mg/dL）	10.03 ± 0.50	10.20 ± 0.28	9.79 ± 0.27	10.13 ± 0.33	9.87 ± 0.31	10.09 ± 0.43	9.92 ± 0.31	10.14 ± 0.47	9.63 ± 0.30*	9.94 ± 0.34
クロライド（mEq/L）	105.6 ± 1.4	107.1 ± 2.1	106.3 ± 1.5	107.2 ± 1.7	106.1 ± 1.2	106.6 ± 1.8	105.8 ± 2.2	107.3 ± 2.6	107.5 ± 1.7*	107.2 ± 1.7
尿検査　26 週（例数）	(12)	(11)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)
カリウム（mEq/16h）	2.57 ± 0.63	2.50 ± 0.86	2.46 ± 0.71	2.57 ± 0.87	2.09 ± 0.44	2.34 ± 0.64	2.27 ± 0.57	2.41 ± 0.66	1.97 ± 0.57*	2.31 ± 0.93
尿蛋白（++）	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1
ケトン（++）	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
潜血（+++）	0	0	0	0	3	0	0	0	1	0
赤血球（++～+++）	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0
便潜血反応検査	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
眼科学的検査	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
器官重量（例数）	(12)	(11)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)
胸腺（mg）	161 ± 43	144 ± 21	101 ± 31	113 ± 37	153 ± 38#	128 ± 54	112 ± 56*	119 ± 50	109 ± 42*	115 ± 35
剖検（例数）	(12)	(11)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)
副腎: 腫脹/腫大	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
暗赤色化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
皮膚: 脱毛	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
肺　: 暗赤色化	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
子宮: 子宮角の子宮内膜嚢胞	/	0	/	0	/	0	/	0	/	1
胃　: 腺胃粘膜の点状出血	0	0	1	0	0	0	1	1	2	4
腎臓: 暗赤色化	0	0	0	4	0	1	0	3	0	6
胸腺: 萎縮	0	0	2	1	0	1	1	2	2	0

2.6.7.7.3　ラットにおける 6 箇月間反復投与毒性試験（続き）

投与量（mg/kg）		無投与		0（基剤対照）		0.1		0.3		1	
動物数		雄: 12	雌: 12	雄: 12	雌: 12	雄: 12	雌: 12	雄: 12	雌: 12	雄: 12	雌: 12
病理組織学的検査（生存例）（例数）		(12)	(11)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)
腎臓:											
乳頭部間質水腫性変化	+	1	1	0	0	2	1	2	1	9	9
	++	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
皮質尿細管上皮好塩基性変化	+	3	0	0	1	0	0	1	0	6	0
	++	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
腎乳頭尖端部壊死	+	0	0	0	0	0	0	1	0	3	0
腎乳頭集合管上皮肥大	+	0	0	0	0	0	0	1	0	3	1
腎乳頭の限局性の出血	+	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
眼　:											
網膜外顆粒層の萎縮	+	0	1	0	2	0	1	1	1	3	5
	++	0	0	0	0	0	0	0	1	0	3
胸腺:											
萎縮	+	0	0	2	1	0	1	0	2	3	0
	+++	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
胃　:											
腺胃粘膜限局性出血/びらん	+	0	0	1	0	0	0	1	1	2	3
投与部位:											
表皮炎	+	0	0	0	4	1	5	0	2	0	5
	++	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0

表中の数字は測定値（平均±標準偏差）又は発現例数　　－：特記すべき所見なし　　/：実施せず
病理組織学的検査；+：軽度、++：中等度、+++：強度
統計学的処理：Bartlett 法＋Dunnett 法による平均値の検定又は Bartlett 法＋Dunnett 法による平均順位の検定
（* p<0.05、** p<0.01 vs 無投与群、$^{\#}$ p<0.05 vs 基剤対照群）

2.6.7.7.4　イヌにおける 3 箇月間反復投与毒性試験

報告書の題名：エスフルルビプロフェンプラスターのイヌにおける 3 ヵ月間反復貼付毒性試験および回復性試験

被験物質：エスフルルビプロフェン

動物種/系統：イヌ/ビーグル　　投与期間：3 箇月間　　試験番号：[redacted]031

投与開始月齢：5～6 箇月齢　　休薬期間：4 週間　　資料番号：4.2.3.2-08

初回投与年月日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　投与方法：経皮（貼付）　　GLP 適用：適用

媒体/投与形態：テープ剤

特記事項：なし

無毒性量：雌雄ともに 0.1 mg/kg

投与量（mg/kg）	0（基剤対照）		0.1		0.3		1	
動物数（回復試験例数）	雄: 5（2）	雌: 5（2）	雄: 3	雌: 3	雄: 5（2）	雌: 5（2）	雄: 5（2）	雌: 5（2）
TK: SFP　例数	0	0	3	3	5	5	5	5
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
$AUC_{0\text{-}24h}$（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
特記すべき所見								
死亡動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態								
摂餌低下発現頻度増加	0	0	0	0	0	1	0	0
血便発現頻度増加	0	0	0	0	0	0	2	2
投与部位の発赤	0	0	0	0	0	0	1	0
体重　減少（例数）	0	0	0	0	0	0	0	1
摂餌量　減少（例数）	0	0	0	0	0	1	0	0
摂水量　投与 66 日　高値（例数）	0	0	0	0	1	0	0	0
投与 87 日　高値（例数）	0	0	0	0	0	0	1	0
視聴覚検査	—	—	—	—	—	—	—	—
尿検査	—	—	—	—	—	—	—	—

2.6.7.7.4　イヌにおける 3 箇月間反復投与毒性試験（続き）

投与量（mg/kg）	0（基剤対照）		0.1		0.3		1	
動物数（回復試験例数）	雄: 5（2）	雌: 5（2）	雄: 3	雌: 3	雄: 5（2）	雌: 5（2）	雄: 5（2）	雌: 5（2）
血液学的検査 2 週								
赤血球数（10^4/mm^3）	772 ± 34	792 ± 47	682 ± 32*	743 ± 25	693 ± 25*	747 ± 38	702 ± 50*	711 ± 58*
ヘモグロビン（g/dL）	16.1 ± 0.6	16.8 ± 0.7	14.3 ± 0.7**	16.3 ± 0.5	14.8 ± 0.3**	16.1 ± 1.0	14.7 ± 0.6**	15.6 ± 1.2
ヘマトクリット（%）	51.2 ± 1.7	51.3 ± 1.7	45.5 ± 1.9**	49.9 ± 1.6	45.9 ± 1.5**	49.2 ± 3.2	46.4 ± 2.0**	47.7 ± 4.3
血液学的検査 5 週								
赤血球数（10^4/mm^3）	762 ± 42	787 ± 60	693 ± 43	743 ± 37	670 ± 47*	774 ± 33	703 ± 42	685 ± 47*
ヘモグロビン（g/dL）	16.3 ± 0.8	16.9 ± 0.8	14.8 ± 0.8*	16.4 ± 0.8	14.4 ± 0.7**	16.8 ± 0.8	15.0 ± 0.8*	15.1 ± 1.1*
ヘマトクリット（%）	50.3 ± 2.9	52.4 ± 2.6	46.2 ± 2.8	50.2 ± 2.5	44.9 ± 2.2*	51.7 ± 2.8	47.5 ± 2.2	46.6 ± 3.5*
血液学的検査 9 週								
赤血球数（10^4/mm^3）	739 ± 46	714 ± 71	679 ± 60	684 ± 40	668 ± 20	728 ± 36	672 ± 45	661 ± 72
ヘモグロビン（g/dL）	16.1 ± 1.1	15.4 ± 1.2	14.6 ± 1.2	15.4 ± 0.8	14.6 ± 0.5*	16.0 ± 0.8	14.6 ± 0.8	14.7 ± 1.5
ヘマトクリット（%）	50.0 ± 3.4	47.7 ± 3.4	46.1 ± 3.5	47.6 ± 2.7	45.3 ± 2.0*	49.1 ± 2.5	45.2 ± 1.9*	46.1 ± 5.0
白血球数　高値（例数）	0	0	0	0	0	0	0	1
好中球分節核球比　高値（例数）	0	0	0	0	0	0	0	1
血液学的検査 13 週								
赤血球数（10^4/mm^3）	757 ± 50	795 ± 50	690 ± 36	754 ± 38	674 ± 38*	758 ± 58	681 ± 49*	684 ± 69*
ヘモグロビン（g/dL）	16.6 ± 1.3	17.2 ± 0.7	15.0 ± 0.7	17.0 ± 0.9	14.7 ± 1.0*	16.7 ± 1.2	14.8 ± 1.0*	15.4 ± 1.4
ヘマトクリット（%）	50.9 ± 3.8	52.1 ± 2.0	46.5 ± 2.2	49.5 ± 1.9	45.6 ± 2.7*	51.8 ± 3.0	46.1 ± 2.9	47.1 ± 4.3
血液生化学的検査 2 週								
尿素窒素　高値（例数）	0	0	0	0	0	0	0	1
総蛋白　低値（例数）	0	0	0	0	0	0	1	0
血液生化学的検査 5 週								
総蛋白　低値（例数）	0	0	0	0	2	0	1	0
血液生化学的検査 9 週								
A/G 比　低値（例数）	0	0	0	0	0	0	0	1
アルブミン　低値（例数）	0	0	0	0	0	0	0	1
アルブミン比　低値（例数）	0	0	0	0	0	0	0	1
血液生化学的検査 13 週								
無機リン　低値（例数）	0	0	0	0	0	1	0	0
カリウム　低値（例数）	0	0	0	0	0	1	0	0

2.6.7.7.4　イヌにおける 3 箇月間反復投与毒性試験（続き）

投与量（mg/kg）	0（基剤対照）		0.1		0.3		1	
動物数（回復試験例数）	雄: 5（2）	雌: 5（2）	雄: 3	雌: 3	雄: 5（2）	雌: 5（2）	雄: 5（2）	雌: 5（2）
便潜血反応検査（＋以上の例数）								
1 週	0	0	0	0	0	0	0	0
2 週	0	0	0	0	+ 1	0	++ 1	0
3 週	0	0	0	0	0	0	0	0
4 週	0	0	0	0	0	0	+++ 1	0
5 週	0	0	0	0	0	0	0	0
6 週	0	0	0	0	0	0	0	0
7 週	0	0	0	0	0	0	0	0
8 週	0	0	0	0	0	0	+ 1	0
9 週	0	0	+ 1	0	0	0	++ 1	0
10 週	0	+ 1	0	0	++ 1	0	0	++ 1
11 週	0	0	0	0	+ 1, +++ 1	0	0	+++ 1
12 週	0	0	0	0	0	0	+++ 1	0
13 週	0	0	0	0	0	0	0	0
器官重量　（例数）	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)
胸腺（g 及び g%）　低値（例数）	0	0	0	0	0	0	0	1
甲状腺（mg 及び mg%）								
右　低値（例数）	0	0	0	0	1	0	0	0
精巣上体（g 及び g%）								
左　低値（例数）	0	0	0	0	0	0	1	0
剖検　（例数）	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)
胃幽門部: 暗赤色斑	0	0	0	0	0	0	0	1
びらん	0	0	0	0	0	0	0	1
胸腺　：萎縮	0	0	0	0	0	0	0	1
甲状腺（右）：小型化	0	0	0	0	1	0	0	0
精巣上体（左）：小型化	0	0	0	0	0	0	1	0

2.6.7.7.4　イヌにおける 3 箇月間反復投与毒性試験（続き）

投与量（mg/kg）		0（基剤対照）		0.1		0.3		1	
動物数（回復試験例数）		雄: 5（2）	雌: 5（2）	雄: 3	雌: 3	雄: 5（2）	雌: 5（2）	雄: 5（2）	雌: 5（2）
病理組織学的検査　（例数）		(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)
腎臓:									
間質水腫性変化	+	0	0	0	0	3	2	0	3
	++	0	0	0	0	0	0	3	0
集合管上皮肥大	+	0	0	0	0	3	1	1	1
	++	0	0	0	0	0	0	2	0
腎乳頭上皮過形成	+	0	0	0	0	2	1	2	1
	++	0	0	0	0	0	0	1	0
腎盂上皮過形成	+	0	0	0	0	0	0	3	0
直部尿細管上皮肥大	+	0	0	0	0	0	0	1	0
胃　:									
上皮変性	+	0	0	0	0	0	0	0	1
間質線維化	+	0	0	0	0	0	0	0	1
胸腺:									
皮質リンパ球数の減少	+	0	0	0	0	1	0	0	0
	++	0	0	0	0	0	0	0	1
投与部位:									
表皮肥厚	±	0	0	1	0	0	0	0	0
炎症細胞浸潤	±	1	0	0	2	0	0	0	0

2.6.7.7.4　イヌにおける 3 箇月間反復投与毒性試験（続き）

投与量（mg/kg）	0（基剤対照）		0.1		0.3		1	
4 週間回復性試験								
動物数	雄: 2	雌: 2	雄: 0	雌: 0	雄: 2	雌: 2	雄: 2	雌: 2
一般状態	－	－	/	/	－	－	－	－
体重	－	－	/	/	－	－	－	－
摂餌量	－	－	/	/	－	－	－	－
摂水量	－	－	/	/	－	－	－	－
視聴覚検査	－	－	/	/	－	－	－	－
尿検査	－	－	/	/	－	－	－	－
血液学的検査	－	－	/	/	－	－	－	－
血液生化学的検査	－	－	/	/	－	－	－	－
便潜血反応検査	－	－	/	/	－	－	－	－
器官重量 胸腺（g 及び g%）　高値（例数）	－	－	/	/	－	1	－	－
剖検（例数） 回腸: 腸管壁の巣状出血及び腹膜癒着	(2) 0	(2) 0	(0) /	(0) /	(2) 0	(2) 1	(2) 0	(2) 0
病理組織学的検査（例数） 腎臓: 間質水腫性変化　+ 動脈の炎症性細胞浸潤　++ 回腸: 各種変化（びらん、粘膜出血、炎症性細胞浸潤、杯細胞数増加、筋層出血、漿膜との線維性癒着）+～++	(2) 0 0 0	(2) 0 0 0	(0) / / /	(0) / / /	(2) 0 0 0	(2) 2 0 1	(2) 2 1 0	(2) 1 0 0

表中の数字は測定値（平均±標準偏差）又は発現例数　　N.D.：定量下限未満（＜0.01 μg/mL）　　N.C.：算出不能
－：特記すべき所見なし　　/：実施せず
病理組織学的検査；±：軽微、+：軽度、++：中等度
統計学的処理：Bartlett 法＋Dunnett 法による平均値の検定又は Bartlett 法＋Dunnett 型による平均順位の差検定（* p<0.05、** p<0.01 vs 基剤対照群）

2.6.7.7.5　イヌにおける 12 箇月間反復投与毒性試験

報告書の題名：A 12-Month Dermal Application Toxicity Study of Esflurbiprofen Plaster in Dogs

被験物質：エスフルルビプロフェン

動物種/系統：イヌ/ビーグル
投与期間：12 箇月間
試験番号：[redacted]101

投与開始月齢：5～6 箇月齢
休薬期間：なし
資料番号：4.2.3.2-09

初回投与年月日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日
投与方法：経皮（貼付）
GLP 適用：適用

媒体/投与形態：テープ剤

特記事項：なし

無毒性量：雄；0.03 mg/kg　　雌；0.1 mg/kg

投与量（mg/kg）	0（基剤対照）		0.03		0.1		0.3	
動物数	雄: 4	雌: 4	雄: 4	雌: 4	雄: 4	雌: 4	雄: 4	雌: 4
TK: SFP　例数	0	0	4	4	4	4	4	4
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
$AUC_{0\text{-}24h}$（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
特記すべき所見								
死亡動物数	0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態（投与部位）								
暗赤色化	0	0	0	0	1	0	2	1
発赤	0	0	0	0	0	0	1	2
丘疹	0	0	0	1	1	0	0	2
発赤を伴った腫脹（剃毛部位）	0	0	0	1	0	0	0	0
体重	—	—	—	—	—	—	—	—
摂餌量	—	—	—	—	—	—	—	—
摂水量	—	—	—	—	—	—	—	—
視聴覚検査	—	—	—	—	—	—	—	—
尿検査	—	—	—	—	—	—	—	—

2.6.7.7.5　イヌにおける 12 箇月間反復投与毒性試験（続き）

投与量（mg/kg）		0（基剤対照）		0.03		0.1		0.3	
動物数		雄: 4	雌: 4	雄: 4	雌: 4	雄: 4	雌: 4	雄: 4	雌: 4
血液学的検査		—	—	—	—	—	—	—	—
血液生化学的検査		—	—	—	—	—	—	—	—
便潜血反応検査		—	—	—	—	—	—	—	—
器官重量		—	—	—	—	—	—	—	—
剖検（例数）		(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
胃粘膜、散在性点状出血		0	0	0	0	0	0	1	0
病理組織学的検査（例数）		(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
腎臓:									
腎乳頭尖端上皮過形成	+	0	0	0	0	1	0	0	2
腎乳頭管上皮の肥大	+	0	0	0	0	0	0	1	0
近位曲尿細管上皮の肥大	+	0	0	0	0	0	0	1	0
胃:									
胃幽門部、粘膜固有層、肉芽組織	+	0	0	0	0	0	0	1	0
投与部位:									
表皮肥厚	+	0	1	0	0	2	3	0	2
	++	0	0	2	2	1	0	1	0
単核球細胞浸潤	+	3	1	1	2	4	3	4	3
	++	0	0	2	2	0	0	0	0
多核球細胞浸潤	+	0	1	0	2	1	2	0	0
	++	0	0	0	0	1	0	0	0
真皮内充血	+	0	1	2	2	2	0	1	1
表皮下層の浮腫	+	0	0	1	2	1	0	1	1
皮膚（胸部）									
表皮肥厚	++	/	/	/	/	/	1	/	/
単核球細胞浸潤	+	/	/	/	/	/	1	/	/
皮膚（腹部）									
単核球細胞浸潤	+	0	1	0	0	0	1	1	1

表中の数字は発現例数、TK データは平均±標準偏差　　—：特記すべき所見なし　　/：実施せず
病理組織学的検査；+：軽度、++：中等度

2.6.7.8 *in vitro* 遺伝毒性試験

2.6.7.8.1 細菌を用いる復帰突然変異試験

報告書の題名：エスフルルビプロフェンの細菌を用いる復帰突然変異試験

被験物質：エスフルルビプロフェン

試験の種類：細菌を用いる復帰突然変異試験　　独立して実施した試験回数：2　　試験番号：[redacted]066

菌株：*Salmonella typhimurium* 及び *Escherichia coli*　　プレート数：2（予備試験）、3（本試験）　　資料番号：4.2.3.3.1-01

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

溶媒：被験物質；ジメチルスルホキシド

陽性対照；ジメチルスルホキシド

処理：プレインキュベーション法（37℃、20 分間）、48 時間　　試験開始年月：[redacted]年[redacted]月

細胞毒性：あり

遺伝毒性：なし

代謝活性化	被験物質	用量 (μg/plate)	予備試験：復帰変異コロニー数（平均値）				
			TA100	TA1535	WP2*uvrA*	TA98	TA1537
代謝活性化なし	DMSO[a)]	0	107	8	14	22	21
	SFP	10	94	6	19	30	19
		30	91	5	14	28	17
		100	89	5	10	23	22
		300	79	6	9	21	19
		1000	27[b)]	6	15	22	15
		3000	0[b)]	7	13[b)]	13[b)]	1[b)]
		5000	0[b)]	0[b)]	1[b)]	0[b)]	0[b)]
	AF-2	0.01	372	N.A.	68	N.A.	N.A.
		0.1	N.A.	N.A.	N.A.	320	N.A.
	AZI	0.5	N.A.	146	N.A.	N.A.	N.A.
	9AA	80	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	555

a)：ジメチルスルホキシド　　b)：生育阻害　　N.A.：該当せず

AF-2：2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド　　AZI：アジ化ナトリウム　　9AA：9-アミノアクリジン塩酸塩

2.6.7.8.1　細菌を用いる復帰突然変異試験（続き）

代謝活性化	被験物質	用量 (μg/plate)	予備試験：復帰変異コロニー数（平均値）				
			TA100	TA1535	WP2*uvrA*	TA98	TA1537
代謝活性化あり	DMSO[a)]	0	85	7	14	44	25
	SFP	10	88	5	12	42	22
		30	88	6	17	50	24
		100	82	8	14	35	20
		300	63	6	16	32	19
		1000	20[b)]	6	13	37	20
		3000	0[b)]	5	13[b)]	19	2[b)]
		5000	0[b)]	0[b)]	5[b)]	4[b)]	0[b)]
	2AA	0.5	N.A.	N.A.	N.A.	238	N.A.
		1	683	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
		2	N.A.	49	N.A.	N.A.	103
		10	N.A.	N.A.	175	N.A.	N.A.

a)：ジメチルスルホキシド　　b)：生育阻害　　N.A.：該当せず
2AA：2-アミノアントラセン

2.6.7.8.1　細菌を用いる復帰突然変異試験（続き）

代謝活性化	被験物質	用量 (μg/plate)	本試験：復帰変異コロニー数（平均値）				
			TA100	TA1535	WP2*uvrA*	TA98	TA1537
代謝活性化なし	DMSO[a)]	0	131	8	12	21	21
	SFP	78.125	151	N.A.	N.A.	N.A.	18
		156.25	154	9	13	22	23
		312.5	136	8	11	23	17
		625	118	10	17	22	15
		1250	82	10	13	22	18
		2500	1[b)]	8	10	17[b)]	4[b)]
		5000	N.A.	2[b)]	0[b)]	0[b)]	N.A.
	AF-2	0.01	537	N.A.	83	N.A.	N.A.
		0.1	N.A.	N.A.	N.A.	396	N.A.
	AZI	0.5	N.A.	117	N.A.	N.A.	N.A.
	9AA	80	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	248
代謝活性化あり	DMSO[a)]	0	108	12	18	46	27
	SFP	78.125	114	N.A.	N.A.	N.A.	24
		156.25	96	9	12	46	24
		312.5	93	8	13	40	24
		625	82	9	13	37	23
		1250	58	9	14	32	16
		2500	0[b)]	8	12	12[b)]	5[b)]
		5000	N.A.	3[b)]	4[b)]	2[b)]	N.A.
	2AA	0.5	N.A.	N.A.	N.A.	231	N.A.
		1	669	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
		2	N.A.	69	N.A.	N.A.	229
		10	N.A.	N.A.	175	N.A.	N.A.

a)：ジメチルスルホキシド　　b)：生育阻害　　N.A.：該当せず
AF-2：2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド　　AZI：アジ化ナトリウム　　9AA：9-アミノアクリジン塩酸塩
2AA：2-アミノアントラセン

2.6.7.8.2　哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験

報告書の題名：エスフルルビプロフェンの培養細胞を用いる染色体異常試験

被験物質：エスフルルビプロフェン

試験の種類：染色体異常試験　　独立して実施した試験数：2　　試験番号：[redacted]067

系統：チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞　　プレート数：予備試験；2、本試験；3　　資料番号：4.2.3.3.1-02

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

溶媒：被験物質；ジメチルスルホキシド　　陽性対照；生理食塩液

処理：直接法；S9 非存在下での 24 時間及び 48 時間連続処理　　分析細胞数/培養：100

代謝活性化法；S9 存在下又は非存在下で 6 時間処理後、S9 非存在下で 18 時間の回復培養

試験開始年月：[redacted]年[redacted]月

細胞毒性：あらかじめ実施した細胞増殖抑制試験において、直接法の 24 時間及び 48 時間処理では、IC_{50} 値がそれぞれ 105 μg/mL 及び 90 μg/mL、代謝活性化法の S9 存在下 6 時間処理では 300 μg/mL であった。

遺伝毒性：なし

予備試験（細胞増殖抑制試験）

被験物質	濃度（μg/mL）	直接法：S9 非存在下		代謝活性化法：S9 存在下
		細胞生存率（%）		細胞生存率（%）
		24 時間	48 時間	6 時間
DMSO [a)]	0	100.0	100.0	100.0
SFP	1	92.5	102.0	90.8
	3	86.5	103.5	84.8
	10	101.3	91.0	92.5
	30	89.8	81.8	92.0
	100	52.3	39.8	89.8
	300	4.8	0.0	48.8
	1000	0.0	0.0	0.5
	3000	0.0	0.0	0.0
IC_{50} 値（μg/mL）		105	90	300

a)：ジメチルスルホキシド（最終濃度：1%）

2.6.7.8.2　哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験（続き）

本試験

代謝活性化	被験物質	処理時間-回復時間（h）	濃度（μg/mL）	構造異常			数的異常	
				TAG（%）	TA（%）	判定	倍数体（%）	判定
代謝活性化なし	DMSO [a)]	24-0	0	0.0	0.0	－	0.0	－
	SFP	24-0	30	0.0	0.0	－	0.0	－
		24-0	60	0.3	0.0	－	0.3	－
		24-0	120	0.0	0.0	－	0.3	－
	MMC [b)]	24-0	0.04	40.0	39.7	＋	0.0	－
代謝活性化なし	DMSO [a)]	48-0	0	0.7	0.3	－	0.7	－
	SFP	48-0	25	0.3	0.3	－	1.0	－
		48-0	50	0.3	0.0	－	0.0	－
		48-0	100	0.0	0.0	－	0.3	－
	MMC [b)]	48-0	0.04	51.7	51.7	＋	0.0	－
代謝活性化あり	DMSO [a)]	6-18	0	0.0	0.0	－	0.0	－
	SFP	6-18	75	0.7	0.0	－	0.0	－
		6-18	150	1.0	0.3	－	0.7 [#]	－
		6-18	300	1.0	0.0	－	0.0	－
	CP [c)]	6-18	10	97.7	97.0	＋	0.0	－
代謝活性化なし	DMSO [a)]	6-18	0	0.0	0.0	－	0.0	－
	SFP	6-18	75	0.3	0.0	－	0.3	－
		6-18	150	0.3	0.0	－	0.3	－
		6-18	300	0.3	0.0	－	0.0	－
	CP [c)]	6-18	10	0.0	0.0	－	0.0	－

a)：ジメチルスルホキシド（最終濃度：1%）　b)：マイトマイシン C　c)：シクロフォスファミド

TAG：ギャップを含む総異常細胞　TA：ギャップを含まない総異常細胞　#：核内倍加を含む

判定基準　5.0%未満：－、5.0%以上 10%未満：±、10%以上：＋

2.6.7.9 *in vivo* 遺伝毒性試験

2.6.7.9.1 小核試験

報告書の題名：エスフルルビプロフェンのマウスを用いる小核試験

被験物質：エスフルルビプロフェン

試験の種類：骨髄細胞の小核試験　　処理計画：単回　　試験番号：[redacted]068

動物種/系統：マウス/Crj:CD-1(ICR)　　計測時間：投与より 24 時間　　資料番号：4.2.3.3.2-01

週齢：7 週齢　　投与方法：腹腔内　　GLP 適用：適用

評価した細胞：多染性赤血球　　媒体/投与形態：0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース水溶液

分析細胞数/動物：1000　　試験開始年月：[redacted]年[redacted]月

特記事項：同用量の 2 回投与で低用量から死亡が認められた。生存例の骨髄細胞において、小核を有する多染性赤血球の出現頻度の有意な増加は見られず、多染性赤血球比の減少が認められた。2 回投与の試験結果を予備試験とし、同用量での単回投与の試験にて評価した。

毒性/細胞毒性：117.5 mg/kg 以上の群で軟便

遺伝毒性：なし

曝露証明：同用量の 2 回投与で有意な多染性赤血球比の減少が認められたため、単回投与条件においても曝露が推測された。

被験物質	投与量 (mg/kg)	動物数	性	MNPCE 出現頻度 (%)	全赤血球中の PCE の割合 (%)
溶媒 a)	0	5	雄	0.18 ± 0.08	47.76 ± 4.59
SFP	58.75	6	雄	0.12 ± 0.10	41.18 ± 5.91
	117.5	6	雄	0.17 ± 0.10	41.93 ± 6.24
	235	6	雄	0.20 ± 0.09	39.12 ± 11.05
MMC b)	2	5	雄	9.20 ± 2.10 **	41.64 ± 6.24

a)：0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース水溶液　　b)：マイトマイシン C

MNPCE：小核を有する多染性赤血球　　PCE：多染性赤血球

**：Kastenbaum and Bowman method　$p<0.01$

2.6.7.10　がん原性試験

2.6.7.10.1　マウス中期皮膚発がん性試験

報告書の題名：エスフルルビプロフェン：マウス中期皮膚発がん性試験

被験物質：エスフルルビプロフェン

動物種/系統/性　：マウス/Crlj:CD1(ICR)/雌　投与期間：19 週間（134 日間）　試験番号：[redacted]24

初回投与開始時週齢：7 週齢　投与方法：経皮（塗布）　資料番号：4.2.3.4.2-01

初回投与年月日　：[redacted]年[redacted]月[redacted]日　媒体/投与形態：白色ワセリン　GLP 適用：適用

処置方法　：発がんイニシエーターである 7,12-dimethylbenz[*a*]anthracene（DMBA）の 100 µg/100 µL/mouse（媒体：アセトン）を背部皮膚（2×4 cm）に単回塗布し（投与 1 日、投与 1 週と起算）、その 7 日後（投与 8 日、投与 2 週）から、被験物質及び対照物質（基剤）を背部皮膚（2×2 cm、15 mg/mouse）に 1 回/日で 19 週間（134 日間）、閉塞塗布した。また、陽性対照として DMBA 処置後に発がんプロモーターである 12-*O*-tetradecanoylphorbol-13-acetate（TPA）の 4 µg/200 µL/mouse（媒体：アセトン）を背部皮膚（2×4 cm）に 2 回/週で 19 週間、開放塗布した。

特記事項　：低濃度群は臨床濃度〔表 2.3.P.1-1〕である 2.31%を、中濃度群及び高濃度群は臨床濃度の 3 倍及び 5 倍濃度である 6.93%及び 11.55%を投与した。なお、中濃度群及び高濃度群では、消化管障害によると考えられる瀕死又は死亡が認められたため、投与期間中に下記のように投与濃度を変更した。

中濃度群　；投与 8 日から投与 18 日は 6.93%、投与 19 日から投与 29 日は 4.62%、投与 30 日から 3 週間の休薬を行った後、投与 51 日から投与終了日（投与 162 日）までは 2.77%を投与した。投与は休薬期間を除き、計 19 週間（134 日間）とした。

高濃度群　；投与 8 日から投与 16 日は 11.55%、投与 17 日及び 18 日の 2 日間休薬し、投与 19 日から投与 29 日は 4.62%、投与 30 日から 3 週間の休薬を行った後、投与 51 日から投与終了日（投与 164 日）までは 2.77%を投与した。投与は休薬期間を除き、計 19 週間（134 日間）とした。

皮膚に対する発がん促進作用：なし

2.6.7.10.1　マウス中期皮膚発がん性試験（続き）

投与濃度（%）	対照（基剤）	低濃度 (2.31)	中濃度 (6.93/4.62/2.77)	高濃度 (11.55/4.62/2.77)	陽性対照
投与量（mg/mouse）	0	0.347	1.040/0.693/0.416	1.733/0.693/0.416	
初回投与時動物数	雌: 20	雌: 20	雌: 20	雌: 20	雌: 20
特記すべき所見					
死亡／切迫屠殺例数					
総数	1	10	16	18	0
投与 2～3 週	0	0	6	13	0
投与 4～10 週	0	1	4	4	0
投与 11～21 週	1	9	4	0	0
投与 22～24 週	/	/	2	1	/
最終剖検例数	19	10	4	2	20
生存率（%）	95	50	20	10	100
一般状態					
生存例（例数）	(19)	(10)	(4)	(2)	(20)
蒼白	0	0	2	2	0
腹部膨満	0	1	2	0	0
死亡／切迫屠殺例（例数）	(1)	(10)	(16)	(18)	(0)
蒼白	0	6	7	10	/
腹部膨満	0	7	6	3	/
削痩	0	1	0	1	/
体温低下	0	2	0	0	/
自発運動の低下	0	0	7	2	/
緩徐呼吸	0	0	1	0	/
皮膚/皮下の潰瘍（左腹側部）	0	0	1	0	/
腹部皮膚の穿孔	0	0	0	1	/
体重（g）（例数）					
投与 8 日	27.27 ± 1.97 (20)	27.00 ± 1.72 (20)	26.71 ± 1.20 (20)	27.66 ± 1.46 (20)	29.61 ± 1.53 (20) **
投与 15 日	28.90 ± 2.06 (20)	28.60 ± 1.94 (20)	28.29 ± 1.52 (16)	27.09 ± 3.21 (14)	30.85 ± 1.84 (20) **
投与 118 日	34.56 ± 2.23 (19)	34.42 ± 2.63 (16)	34.78 ± 2.29 (6)	34.93 ± 1.99 (3)	35.38 ± 2.75 (20)
投与 142 日	35.04 ± 2.20 (19)	34.89 ± 1.91 (10)	36.08 ± 1.88 (6)	35.70 ± 2.79 (3)	36.70 ± 2.58 (20) *
投与 163 日	/	/	35.23 ± 2.99 (4)	33.50 ± 2.69 (2)	/
投与 165 日	/	/	/	34.45 ± 3.75 (2)	/

2.6.7.10.1　マウス中期皮膚発がん性試験（続き）

投与濃度（%）	対照（基剤）	低濃度 (2.31)	中濃度 (6.93/4.62/2.77)	高濃度 (11.55/4.62/2.77)	陽性対照
投与量（mg/mouse）	0	0.347	1.040/0.693/0.416	1.733/0.693/0.416	
初回投与時動物数	雌: 20	雌: 20	雌: 20	雌: 20	雌: 20
摂餌量	－	投与17週にて有意な低値	－	－	投与 1 週、投与 3～5 週、投与 8 週、投与 11 週にて有意な低値
剖検所見（皮膚所見は除く）					
生存例（例数）	(19)	(10)	(4)	(2)	(20)
リンパ節腫大	0	3	0	1	0
脾臓の腫大	1	4	3	2	9
消化管と周囲組織の癒着	0	0	1	0	0
消化管の変色域	0	3	0	0	0
卵巣のう胞	5	2	0	0	4
死亡／切迫屠殺例（例数）	(1)	(10)	(16)	(18)	(0)
リンパ節腫大	1	0	0	0	/
脾臓の腫大	1	7	8	7	/
肝臓の腫大	1	0	0	0	/
消化管穿孔	0	7	11	13	/
消化管と周囲組織の癒着	0	9	14	14	/
消化管の変色域	0	2	2	7	/
胸水又は黄色物質の貯留	0	1	2	0	/
腹水又は黄色物質の貯留	0	1	1	1	/
外表及び病理学的検査 [1)]					
評価例数	19	10	4	2	20
皮膚腫瘤					
発生例数 [a)]	2（11）	0（0）	0（0）	0（0）	20（100）**
大きさ別平均発生個数 [b)]					
2 mm 未満	0.1 ± 0.3	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	8.9 ± 6.2**
2 mm 以上 4 mm 未満	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	5.7 ± 4.2**
4 mm 以上 10 mm 未満	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	2.1 ± 2.1**
平均発生個数 [b)]	0.1 ± 0.3	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	17.9 ± 10.4**
（ホルマリン固定後）					

2.6.7.10.1　マウス中期皮膚発がん性試験（続き）

投与濃度（%）	対照（基剤）	低濃度 (2.31)	中濃度 (6.93/4.62/2.77)	高濃度 (11.55/4.62/2.77)	陽性対照
投与量（mg/mouse）	0	0.347	1.040/0.693/0.416	1.733/0.693/0.416	
初回投与時動物数	雌: 20	雌: 20	雌: 20	雌: 20	雌: 20
皮膚の病理組織学的検査					
評価例数	19	10	4	2	20
非腫瘍性病変 a)					
表皮　肥厚　±	1（ 5）	2（20）	0（ 0）	1（50）	0（ 0）
真皮　限局性細胞浸潤　±	2（11）	3（30）	0（ 0）	0（ 0）	0（ 0）
潰瘍　+	0（ 0）	0（ 0）	1（25）	0（ 0）	0（ 0）
++	0（ 0）	0（ 0）	0（ 0）	0（ 0）	1（ 5）
前がん病変及び腫瘍性病変 a)					
扁平上皮過形成	0（ 0）	0（ 0）	0（ 0）	0（ 0）	3（15）
扁平上皮乳頭腫	2（11）	0（ 0）	0（ 0）	0（ 0）	20（100）**
角化棘細胞腫	0（ 0）	0（ 0）	0（ 0）	0（ 0）	2（10）
扁平上皮癌	0（ 0）	0（ 0）	0（ 0）	0（ 0）	1（ 5）
血管肉腫	0（ 0）	0（ 0）	0（ 0）	0（ 0）	1（ 5）

－：特記すべき所見なし
中及び高濃度は死亡例の発現により例数が少ないため統計学的処理から除外した。
表中の数字は測定値（平均±標準偏差）又は発現例数　　/：該当データなし
病理組織学的検査；±：軽微、+：軽度、++：中等度
統計学的処理：F 検定＋Student t 検定又は F 検定＋Welch 検定（平均値の有意差検定）、Fisher 直接確率検定又は Wilcoxon 検定（頻度の有意差検定）（* p<0.05、
** p<0.01 vs 対照）
1)：投与終了時の結果（対照、低濃度及び陽性対照は投与 142 日（投与 20 週）、中濃度は投与 163 日（投与 23 週）、高濃度は投与 165 日（投与 23 週）
a)：（ ）内の数値は発生率（%）
b)：大きさ別腫瘤数又は総腫瘤数／評価動物数

2.6.7.11　生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

被験物質：エスフルルビプロフェン

動物種/系統	投与方法（媒体/投与形態）	投与期間	投与量（mg/kg）	一群の動物数	特記すべき所見	試験番号及び資料番号
ウサギ/Kbl:JW	皮下（0.5%CMC-Na 水溶液）	妊娠 6～18 日（13 日間）	0、1、3、10、30	4～7（妊娠動物数）	母動物では、30 mg/kg 群で体重増加量及び摂餌量の減少が見られた。 胎児では、10 mg/kg 以上の群で胚・胎児死亡率の増加、30 mg/kg 群で胎児体重及び胎盤重量の減少が見られた。	[redacted]01 4.2.3.5.2-02

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

2.6.7.12.1　ラットにおける妊娠前及び妊娠初期投与試験

報告書の題名：エスフルルビプロフェンのラットにおける受胎能および着床までの初期胚発生に関する試験

被験物質：エスフルルビプロフェン

試験計画 ICH4.1.1 準拠：適　　投与期間：雄；交配前 4 週間から解剖前日まで　　試験番号：[redacted]-RSFM-205

雌；交配前 2 週間から妊娠 7 日まで　　資料番号：4.2.3.5.1-01

動物種/系統：ラット/Crj:CD(SD)　　交尾成立日：妊娠 0 日起算　　GLP 適用：適用

投与開始週齢：雄；11 週齢、雌；9 週齢　　帝王切開日：妊娠 14 日

投与開始日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　投与方法：皮下投与　　媒体/投与形態：0.5%CMC-Na 水溶液

特記事項：交配が成立した雌は妊娠 14 日に帝王切開を実施、雄は 19 週齢時に剖検を実施。トキシコキネティクス成績なし。

無毒性量：親動物（F_0）　；一般毒性 1 mg/kg　　生殖能 1 mg/kg

初期胚発生　；3 mg/kg

投与量（mg/kg）		0（対照）	0.3	1	3
雄（F_0）	評価動物数	20	20	20	20
	死亡及び切迫屠殺例	0	0	0	0
	一般状態	—	—	—	—
	体重（g） 投与 18 日 投与 22 日 投与 25 日 投与 29 日 投与 36 日	 460.8 ± 13.2 476.5 ± 13.9 484.0 ± 14.5 497.4 ± 15.4 497.2 ± 17.9	 464.5 ± 17.3 479.3 ± 19.8 486.1 ± 22.4 498.8 ± 22.8 497.5 ± 23.9	 465.5 ± 21.1 480.9 ± 25.9 488.9 ± 26.9 503.1 ± 29.3 501.8 ± 26.0	 446.5 ± 20.2* 458.7 ± 22.2* 465.1 ± 22.6* 476.6 ± 25.4* 477.0 ± 29.5*
	摂餌量（g/日） 投与 25 日	 24.0 ± 2.3	 23.6 ± 2.7	 23.8 ± 2.2	 23.1 ± 3.4
	剖検	精巣小型化：1 例	—	—	精巣小型化：1 例 精巣上体小型化：1 例
	交尾率（%） a)	100	95.0（95.0） 1)	95.0（95.0） 1)	100
	授胎率（%） b)	90.0	94.7（94.7） 1)	100（100） 1)	90.0

2.6.7.12.1　ラットにおける妊娠前及び妊娠初期投与試験（続き）

投与量（mg/kg）		0（対照）	0.3	1	3
雄（F_0）	評価動物数	20	20	20	20
	精子数（精巣上体尾部 1 g あたり、$\times 10^8$）（例数）[2]	3.50 ± 1.05（9）	2.99 ± 1.05（9）	3.44 ± 0.76（10）	3.75 ± 0.63（9）
	精子運動率（%）（例数）[2]	89.5 ± 9.41（9）	92.6 ± 2.81（9）	90.4 ± 4.45（10）	87.5 ± 5.18（9）
雌（F_0）	評価動物数	20	20	20	20
	死亡及び切迫屠殺例	0	0	0	0
	一般状態	—	—	—	—
	体重（g） 投与 15 日（交配開始時） 妊娠 7 日	 246.2 ± 7.9 289.0 ± 13.7	 254.4 ± 18.4 300.1 ± 23.1	 251.6 ± 13.3 292.9 ± 14.5	 247.6 ± 14.6 286.5 ± 14.2
	摂餌量（g/日） 妊娠 4 日 妊娠 9 日	 21.2 ± 2.0 22.2 ± 2.4	 20.2 ± 3.3 22.7 ± 3.6	 20.3 ± 2.5 21.0 ± 2.9	 18.2 ± 3.5** 20.1 ± 1.8*
	剖検	—	—	—	—
	性周期	—	—	—	—
	交尾率（%）[a]	100	95.0（100）[3]	95.0（100）[3]	100
	受胎率（%）[b]	90.0	94.7（95.0）[3]	100（100）[3]	90.0
	黄体数[3]	16.9 ± 2.3	16.1 ± 3.7	16.0 ± 2.4	14.8 ± 2.5*
	着床率（%）[c][3]	92.8	92.1	93.8	91.4
	着床数[3]	15.7 ± 2.2	14.8 ± 3.7	15.0 ± 2.9	13.6 ± 2.3
	着床前死亡率（%）[d][3]	7.2	7.9	6.3	8.6

2.6.7.12.1　ラットにおける妊娠前及び妊娠初期投与試験（続き）

投与量（mg/kg）		0（対照）	0.3	1	3
胚・胎児（F_1）	評価母動物数	20	20	20	20
	着床後死亡率（%）[e) 3)]	6.7	7.8	12.7	8.2
	生存胚数 [3)]	14.7 ± 2.5	13.6 ± 3.7	13.1 ± 3.7*	12.4 ± 2.5**

表中の数字は測定値（平均±標準偏差）又は発現例数　　－：特記すべき所見なし

統計学的処理：Bartlett's test + one-way ANOVA + Dunnett's test 又は Bartlett's test + Kruskal-Wallis test + Dunnett's type test 又は Williams test 又は累積 χ^2-test 又は Kruskal-Wallis test + Dunnett's type test（* $p<0.05$、** $p<0.01$）

1)：括弧内の数値は、無投与雌との追加交配（最大 7 日間）を実施した動物の成績を含む

2)：雌に受胎が認められた雄の約半数例について実施

3)：同群内の授胎能を有する雄との追加交配（最大 7 日間）を実施した動物の成績を含む（交尾率及び受胎率は括弧内の数値）

a)：（交尾動物数／同居動物数）×100

b)：（授胎動物数又は妊娠動物数／交尾動物数）×100

c)：（着床数／黄体数）×100（群内の総数より算出）

d)：〔（黄体数－着床数）／黄体数）〕×100（群内の総数より算出）

e)：（死亡胚数／着床数）×100（群内の総数より算出）

2.6.7.13　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

2.6.7.13.1　ラットにおける胚・胎児発生に関する試験

報告書の題名：エスフルルビプロフェンのラットにおける胚・胎児発生に関する皮下投与試験

被験物質：エスフルルビプロフェン

試験計画 ICH4.1.3 準拠：適　　投与期間：妊娠 7 日から 17 日（11 日間）　　試験番号：[redacted]-RSTM-218

動物種/系統：ラット/Crj:CD(SD)IGS　　交尾成立日：妊娠 0 日起算　　資料番号：4.2.3.5.2-01

交配開始週齢：11～12 週齢　　帝王切開日：妊娠 20 日　　GLP 適用：適用

投与開始日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　投与方法：皮下投与　　媒体/投与形態：0.5%CMC-Na 水溶液

特記事項：トキシコキネティクス成績なし。

無毒性量：母動物（F_0）；一般毒性 1 mg/kg　　生殖能 3 mg/kg

胎児（F_1）　；3 mg/kg

投与量（mg/kg）		0（対照）	0.3	1	3
母動物（F_0）	妊娠動物数	19	20	20	20
	死亡及び切迫屠殺例	0	0	0	1[1)]
	一般状態	—	—	—	紅涙、削痩、腹部膨満（死亡例 1 例のみ）
	体重（g）				
	妊娠 7 日	270.8 ± 11.6	273.7 ± 10.6	272.9 ± 8.6	275.0 ± 9.1
	妊娠 17 日	325.5 ± 13.1	332.3 ± 15.7	329.6 ± 12.1	330.2 ± 14.5
	摂餌量（g/日）				
	妊娠 7 日	20.1 ± 2.7	20.2 ± 1.7	20.6 ± 2.8	21.1 ± 2.0
	妊娠 17 日	22.5 ± 1.6	23.4 ± 2.2	22.0 ± 2.2	22.5 ± 2.8
	剖検	—	—	腎臓萎縮（片側性）：1 例	—
	黄体数	15.4 ± 1.9	15.5 ± 1.8	15.8 ± 1.3	15.7 ± 1.9
	着床数	14.4 ± 1.5	14.5 ± 2.0	14.6 ± 1.1	14.6 ± 2.4
	着床率（%）[a)]	93.5	93.5	92.4	93.0

2.6.7.13.1　ラットにおける胚・胎児発生に関する試験（続き）

投与量（mg/kg）		0（対照）	0.3	1	3
胎児（F_1）	評価母動物数	19	20	20	19
	生存胎児数	13.4 ± 1.9	13.6 ± 2.3	13.6 ± 1.3	13.5 ± 2.6
	胚・胎児死亡率（%） [b)]	6.9	6.2	6.5	7.6
	生存胎児体重（g）				
	雄	3.49 ± 0.20	3.56 ± 0.57	3.60 ± 0.63	3.60 ± 0.49
	雌	3.33 ± 0.26	3.38 ± 0.47	3.45 ± 0.59	3.41 ± 0.51
	胎盤重量（g）				
	雄	0.42 ± 0.05	0.43 ± 0.04	0.42 ± 0.04	0.46 ± 0.06
	雌	0.40 ± 0.05	0.40 ± 0.04	0.41 ± 0.04	0.43 ± 0.04*
	性比（雄／雌）	1.3	1.0	1.0	0.8
	胎盤異常	−	−	−	−
	外表異常頻度（%）	0.4	0.4	0	0
	型	複合異常（外脳・脊椎裂）：1 例	複合異常（鎖肛・無尾）：1 例 [2)]	−	−
	内臓異常頻度（%）	7.2	検査せず	検査せず	8.4
	型	胸腺頸部残留：3 例 尿管蛇行：5 例 心室中隔欠損：1 例			胸腺頸部残留：5 例 尿管蛇行：1 例 左側臍動脈：3 例 複合異常（尿管蛇行・尿管拡張）：1 例 複合異常（胸腺頸部残留・心室中隔欠損）：1 例

2.6.7.13.1　ラットにおける胚・胎児発生に関する試験（続き）

投与量（mg/kg）		0（対照）	0.3	1	3
胎児（F_1）	評価母動物数	19	20	20	19
	骨格異常頻度（%）	0.8	検査せず	検査せず	0
	型	複合異常(胸椎体癒合・胸椎弓欠損・腰椎弓欠損、腰椎弓形成不全)：1 例			異常所見なし
	骨格変異頻度（%）	10.1	検査せず	検査せず	6.3
	型	腰肋：10 例 胸椎体分離：1 例 14 肋骨：1 例 複合所見（腰肋及び胸椎体分離）：1 例			腰肋：6 例 胸椎体分離：1 例 複合所見（腰肋及び胸椎体分離）：1 例
	骨化遅延頻度（%）	0.8	検査せず	検査せず	0.8
	型	恥骨の遅延：1 例			恥骨の遅延：1 例
	骨化進行度				
	仙尾椎骨	7.48 ± 0.42			7.79 ± 1.04
	胸骨分節	5.65 ± 0.32			5.57 ± 0.32
	中手骨	6.65 ± 0.51			6.45 ± 0.57
	前指骨（遠位）	9.99 ± 0.05			9.99 ± 0.05

表中の数字は測定値（平均±標準偏差）又は発現例数　　－：特記すべき所見なし

統計学的処理：Bartlett’s test + one-way ANOVA + Dunnett’s test 又は Bartlett's test + Kruskal-Wallis test + Dunnett’s type test 又は Kruskal-Wallis test + Dunnett’s type test 又は F test + Aspin-Welch test 又は F test +Student t test 又は Wilcoxon rank sum test（* $p<0.05$）

1)：体重及び摂餌量の減少に伴って、妊娠 17 日に死亡した（剖検所見：腹水の貯留、胸腺の萎縮、肺のうっ血、肝臓の腫大、自己融解（腎臓、脾臓、膵臓、胃、腸管、副腎及び子宮）、腹腔内諸臓器の全癒着、病理組織学所見：小腸（空回腸）の穿孔性潰瘍、胸腺皮質及び髄質リンパ球の減少、白脾髄の萎縮、脾臓髄外造血の亢進、脾臓及び肝臓の被膜炎、肺のうっ血、胃、小腸、大腸及び子宮の漿膜炎）

2)：別の死亡胎児 1 例に外表の複合異常（脳ヘルニア・臍帯ヘルニア）を認めた

a)：（着床数／黄体数）×100

b)：（胚・胎児死亡数／着床数）×100

2.6.7.13.2　ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験

報告書の題名：エスフルルビプロフェンのウサギにおける胚・胎児発生に関する皮下投与試験

被験物質：エスフルルビプロフェン

試験計画 ICH4.1.3 準拠：適　　投与期間：妊娠 6 日から 18 日（13 日間）　　試験番号：[redacted]19

動物種/系統：ウサギ/Kbl:JW　　交尾成立日：妊娠 0 日起算　　資料番号：4.2.3.5.2-03

交配開始週齢：18～20 週齢　　帝王切開日：妊娠 28 日　　GLP 適用：適用

投与開始日：[redacted]年[redacted]月　　投与方法：皮下投与　　媒体/投与形態：0.5%CMC-Na 水溶液

特記事項：血漿中薬物濃度測定のため、各群 5 例から採血を実施。

無毒性量：母動物（F_0）；一般毒性 3 mg/kg　　生殖能 10 mg/kg

胎児（F_1）　；10 mg/kg

投与量（mg/kg）		0（対照）	3	10	30
母動物（F_0）	TK：SFP 例数	5	5	5	5
	C_{max}（μg/mL） 妊娠 6 日 妊娠 18 日		 9.2 ± 3.6 13.2 ± 1.6	 29.1 ± 9.0 65.4 ± 26.1	 50.5 ± 22.4 92.4 ± 35.5
	$AUC_{0\text{-}24h}$（μg·h/mL） 妊娠 6 日 妊娠 18 日		 28.7 ± 7.9 34.4 ± 8.5	 123.5 ± 22.4 140.8 ± 31.9	 294.6 ± 80.3 333.7 ± 48.1

2.6.7.13.2　ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験（続き）

投与量（mg/kg）		0（対照）	3	10	30
母動物（F_0）	妊娠動物数	18	18	18	18
	死亡及び切迫屠殺例	0	0	0	1[1)]
	流産	0	0	1[2)]	0
	一般状態				
	排糞量減少	1	1	2	5
	削痩	0	0	1	0
	乏尿	0	0	0	1
	体重（kg）				
	妊娠 6 日	3.72 ± 0.18	3.72 ± 0.17	3.67 ± 0.15	3.72 ± 0.15
	妊娠 18 日	3.85 ± 0.21	3.85 ± 0.16	3.73 ± 0.21	3.73 ± 0.25
	体重増加量（kg）妊娠 6 日基準				
	妊娠 12 日	0.04 ± 0.05	0.05 ± 0.04	0.04 ± 0.03	-0.04 ± 0.10*
	妊娠 15 日	0.11 ± 0.08	0.12 ± 0.05	0.08 ± 0.06	0.00 ± 0.14*
	妊娠 16 日	0.11 ± 0.10	0.12 ± 0.06	0.08 ± 0.07	0.01 ± 0.15*
	妊娠 17 日	0.13 ± 0.08	0.13 ± 0.07	0.07 ± 0.08*	0.01 ± 0.17*
	摂餌量（g/日）				
	妊娠 8 日	165.1 ± 18.9	166.3 ± 23.9	152.7 ± 17.5	138.7 ± 42.9*
	妊娠 18 日	149.0 ± 40.6	159.1 ± 32.4	124.8 ± 46.0	120.7 ± 62.7
	剖検				
	胃　びらん	0	0	0	2
	針状出血斑	0	0	0	1
	皮下　針状出血斑	6	12	11	13
	器官重量	—	—	—	—
	黄体数	9.50 ± 1.82	8.39 ± 2.00	8.76 ± 2.54	9.35 ± 1.22
	着床数	9.00 ± 2.17	7.44 ± 2.31	7.94 ± 2.59	8.59 ± 1.54
	着床前死亡率（%）[a)]	5.26	11.26	9.40	8.18
胎児（F_1）	評価母動物数	18	18	17	17
	生存胎児数	8.50 ± 2.07	6.94 ± 2.26	7.12 ± 2.47	7.29 ± 2.47
	胚・胎児死亡率（%）[b)]	5.56	6.72	10.37	15.07
	早期吸収胚（%）	2.47	4.48	8.15* [c)]	13.70*
	後期吸収胚（%）	2.47	2.24	2.22	1.37
	死亡胎児（%）	0.62	0.00	0.00	0.00
	生存胎児体重（g）　雄	39.23 ± 3.82	40.48 ± 5.36	39.90 ± 3.01	39.12 ± 5.82
	雌	38.94 ± 4.79	38.65 ± 5.49	39.55 ± 4.08	37.20 ± 6.52

2.6.7.13.2　ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験（続き）

投与量（mg/kg）		0（対照）	3	10	30
胎児	評価母動物数	18	18	17	17
（F_1）	胎盤重量（g）				
	雄	5.26 ± 0.77	5.15 ± 0.99	4.81 ± 0.51	4.69 ± 0.78
	雌	5.09 ± 1.02	4.90 ± 0.84	4.77 ± 0.61	4.45 ± 0.70
	性比（雄／雌）	1.13	0.84	1.09	0.80
	外表異常頻度（%）	0	0.80	0.83	0.81
	頭蓋裂（%）	0	0	0	0.81
	腹壁裂（%）	0	0	0	0.81
	内反足（%）	0	0	0	0.81
	欠指（%）	0	0	0	0.81
	短尾（%）	0	0	0.83	0
	無脳（%）	0	0.80	0	0
	内臓異常頻度（%）	26.80	44.00*	38.52	36.29
	過剰冠状動脈口（%）	22.88	37.60	34.43	31.45
	頸動脈起始異常（%）	3.27	4.00	1.64	3.23
	肺の分葉異常（%）	0.65	0	0	0
	小眼球（%）	0	0.80	0	0
	無脳（%）	0	0.80	0	0
	二分裂心尖（%）	0	0.80	0	0
	総動脈幹遺残（%）	0	0.80	0	0.81
	心室中隔欠損（%）	0	0.80	0.82	0.81
	胸腺の頸部残留（%）	0	1.60	0.82	0.81
	側脳室の拡張（%）	0	0	0.82	0
	大動脈形成不全（%）	0	0	0.82	0
	右心室発育不全（%）	0	0	0.82	0
	部分的大血管転換（%）	0	0	0.82	0
	心耳の並列位（%）	0	0	0	0.81
	左総頸動脈形成不全（%）	0	0	0	0.81
	腎の位置異常（%）	0	0	0	0.81
	腎の形態異常（%）	0	0	0	0.81
	肺の形態異常（%）	0	0	0	0.81

2.6.7.13.2　ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験（続き）

投与量（mg/kg）		0（対照）	3	10	30
胎児（F_1）	評価母動物数	18	18	17	17
	骨格異常頻度（%）	0.65	検査せず	検査せず	2.42
	部分的前頭骨欠損（%）	0			0.81
	部分的頭頂間骨欠損（%）	0			0.81
	部分的頭頂骨欠損（%）	0			0.81
	一側性の胸椎椎体化骨核欠損（%）	0			0.81
	肋骨分岐（%）	0			0.81
	肋骨過形成（%）	0			0.81
	胸骨骨核癒合（%）	0.65			1.61
	大腿骨短小（%）	0			0.81
	脛骨屈曲（%）	0			0.81
	腓骨欠損（%）	0			0.81
	欠指（%）	0			0.81
	恥骨欠損（%）	0			0.81
	骨格変異頻度（%）	38.56	検査せず	検査せず	37.90
	頸肋骨（%）	1.31			0
	舌骨化骨遅延（%）	0.65			1.61
	腰肋骨（%）	37.25			37.10
	胸骨骨核不対称（%）	0			1.61
	胸骨骨核分離（%）	0			2.42
	骨化進行度		検査せず	検査せず	
	仙尾椎骨	18.8 ± 0.6			19.3 ± 0.4*
	胸骨分節	6.0 ± 0.1			5.8 ± 0.3
	中手骨	10.0 ± 0.0			10.0 ± 0.2
	中足骨	8.0 ± 0.0			8.0 ± 0.0

表中の数字は測定値（平均±標準偏差）又は発現例数　　－：特記すべき所見なし

統計学的処理：Bartlett's test + Dunnett's test 又は Bartlett's test + nonparametric Dunnett's test 又は χ^2-test 又は Wilcoxon rank sum test（* $p<0.05$）

1)：妊娠 19 日（妊娠 7 日から摂餌量減少、妊娠 11 及び 15～18 日ではほぼ無摂餌状態を示した。剖検所見：胃壁の穿孔・菲薄化、腸重積、腹水・胸水等）

2)：妊娠 24 日（妊娠 7 日から摂餌量減少、妊娠 16～19 日ではほぼ無摂餌状態を示し、また体重増加量減少も示した。剖検所見：子宮内に胎盤残存、腟内に赤褐色水溶液の貯留等）

a)：（黄体数－着床数）／黄体数×100　　b)：（胚・胎児死亡数／着床数）×100　　c)：背景値（0-9.45%）内の変化

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

2.6.7.14.1　ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する予備試験

報告書の題名：S(+)-Flurbiprofen：ラットにおける皮下投与による出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する予備試験

被験物質：エスフルルビプロフェン

試験計画 ICH4.1.2 準拠：不適　　投与期間：妊娠 17 日から授乳 4 日　　試験番号：T40054

動物種/系統：ラット/Crl:CD(SD)　　交尾成立日：妊娠 0 日起算　　資料番号：4.2.3.5.3-01

交配開始週齢：10 週齢　　投与方法：皮下投与　　GLP 適用：非適用

投与開始日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日　　媒体/投与形態：0.5%CMC-Na 水溶液　　同腹児数の調整：未実施

特記事項：分娩完了日を授乳又は生後 0 日と表記。母動物は授乳 5 日に剖検。トキシコキネティクス成績なし。

無毒性量：母動物（F_0）　；一般毒性　0.3 mg/kg　　生殖能　0.1 mg/kg 未満

出生児（F_1）　；0.1 mg/kg 未満

投与量（mg/kg）		0（対照）	0.1	0.3	1	3
母動物（F_0）	妊娠動物数	8	8	8	8	8
	死亡（分娩前又は分娩途中）	0	1	1	4	3
	切迫屠殺例					
	分娩未完了	0	0	0	2	3
	全出生児死亡 [1)]	0	1	2	0	0
	一般状態	－	膣出血（死亡例）	膣出血、耳介蒼白、呼吸不整（死亡例）	膣出血、耳介蒼白、呼吸不整、半眼、鼻周囲の汚れ、流涎（屠殺及び死亡例）	膣出血、耳介蒼白、呼吸不整、自発運動低下、横臥位、うずくまり姿勢、痂皮形成（口角）（屠殺及び死亡例）
	体重（g）					
	妊娠 17 日	357.6 ± 14.1	362.8 ± 21.9	362.0 ± 17.4	361.4 ± 23.1	355.3 ± 18.6
	妊娠 18 日	372.5 ± 14.7	374.6 ± 24.7	375.1 ± 16.8	376.3 ± 26.1	359.4 ± 21.6
	妊娠 21 日	406.5 ± 14.5	409.4 ± 26.9	407.3 ± 15.1	409.4 ± 26.5	384.6 ± 23.1
	授乳 4 日 [2)]	330.4 ± 18.1	326.0 ± 24.8	313.2 ± 21.1	318.0 ± 8.5	292.5 ± 13.4
	摂餌量（g/日）					
	妊娠 18 日	22.6 ± 2.6	22.1 ± 2.2	23.1 ± 1.9	23.4 ± 2.3	18.3 ± 4.4*
	妊娠 21 日	17.9 ± 4.0	17.0 ± 3.3	16.4 ± 5.3	15.1 ± 4.9	13.8 ± 2.7
	授乳 4 日 [2)]	38.5 ± 5.8	36.8 ± 3.2	28.4 ± 6.5*	34.5 ± 2.1	33.5 ± 7.8

2.6.7.14.1　ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する予備試験（続き）

投与量（mg/kg）		0（対照）	0.1	0.3	1	3
母動物（F_0）	妊娠動物数	8	8	8	8	8
	死亡（分娩前又は分娩途中）	0	1	1	4	3
	切迫屠殺例					
	分娩未完了	0	0	0	2	3
	全出生児死亡 [1)]	0	1	2	0	0
	剖検					
	胃（腺胃）黒褐色点	0	1（死亡例）	0	3（屠殺及び死亡例）	2（死亡例）
	出産率（%） [a)]	100.0	87.5	87.5	25.0	25.0
	妊娠期間（日）	22.1 ± 0.3	22.6 ± 0.6	23.3 ± 0.5**	22.5 ± 0.7	23.0 ± 0.0
	異常分娩例					
	分娩未完了（妊娠 25 日）	0	0	0	2	3
	分娩時間延長 [3)]	0	0	0	3	5
出生児（F_1）	評価母動物数	8	7	7	2	2
	着床痕数	13.9 ± 1.9	14.1 ± 1.8	13.7 ± 1.0	12.0 ± 0.0	13.5 ± 0.7
	出産児数	13.1 ± 1.4	13.6 ± 1.0	11.1 ± 2.3	10.5 ± 0.7	12.5 ± 0.7
	出生時生存児数	13.1 ± 1.4	12.6 ± 3.4	8.1 ± 3.4**	10.5 ± 0.7	10.5 ± 2.1
	死産児数	0.0 ± 0.0	1.0 ± 2.6	3.0 ± 3.9	0.0 ± 0.0	2.0 ± 1.4
	出生率（%） [b)]	95.3 ± 8.3	88.3 ± 21.5	59.9 ± 26.1**	87.5 ± 5.9	77.5 ± 11.7
	死産児率（%） [c)]	0.0 ± 0.0	8.3 ± 22.0	21.1 ± 27.8	0.0 ± 0.0	15.1 ± 11.3
	外表異常児数	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0
	出生児体重（g）					
	出生時　雄	6.48 ± 0.28	6.61 ± 0.63	6.78 ± 0.75	7.46 ± 0.25	6.08 ± 0.26
	雌	6.13 ± 0.43	6.23 ± 0.46	6.57 ± 0.83	7.01 ± 0.36	5.63 ± 0.03
	生後 4 日　雄	10.37 ± 0.73	10.61 ± 0.86	11.53 ± 2.70	12.33 ± 0.71	10.85 ± 0.50
	雌	9.93 ± 0.74	10.12 ± 0.72	11.98 ± 2.86	11.62 ± 0.74	9.90 ± 0.21
	出生児性比（雄／雄+雌）	0.52	0.49	0.43	0.43	0.35
	一般状態	―	―	―	―	―
	生後 4 日生存率（%） [d)]	99.2 ± 2.4	85.7 ± 37.8	71.4 ± 48.8	100.0 ± 0.0	95.9 ± 5.9

表中の数字は測定値（平均±標準偏差）又は発現例数　　―：特記すべき所見なし

統計学的処理：Bartlett's test + one-way ANOVA + Dunnett's test 又は Bartlett's test + Kruskal-Wallis H test + Dunnett's type test（* $p<0.05$、** $p<0.01$）

1)：0.1 mg/kg 群の 1 例で生後 1 日までに、0.3 mg/kg 群の 2 例で生後 2 日までに、全出生児が死亡

2)：0.1 mg/kg 群は 6 例、0.3 mg/kg 群は 5 例、1 及び 3 mg/kg 群は各 2 例の結果　　3)：分娩開始から 2 日以上経過しても分娩の完了が認められない状態

a)：（生存児出産雌数／妊娠雌数）× 100　　b)：（出生時生存児数／着床痕数）× 100

c)：（死産児数／着床痕数）× 100　　d)：（生後 4 日生存児数／出生時生存児数）× 100

2.6.7.14.2　ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

報告書の題名：S(+)-Flurbiprofen：ラットにおける皮下投与による出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

被験物質：エスフルルビプロフェン

試験計画 ICH4.1.2 準拠：一部不適　　投与期間：妊娠 7 日から授乳 20 日（休薬：妊娠 20 日から授乳 0 日）

動物種/系統：ラット/Crl:CD(SD)　　交尾成立日：妊娠 0 日起算　　試験番号：[redacted]322

交配開始週齢：10～12 週齢　　投与方法：皮下投与　　資料番号：4.2.3.5.3-02

投与開始日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日　　媒体/投与形態：0.5%CMC-Na 水溶液　　GLP 適用：適用

同腹児数の調整：調整（4/性/母動物）

特記事項：出生児に関する評価を成立させるため、休薬（妊娠 20 日から授乳 0 日）を実施。周産期（分娩）への影響は予備試験〔2.6.7.14.1 項〕で評価した。分娩完了日を授乳 0 日又は生後 0 日と表記。

母動物（F_0）；授乳 21 日で剖検、血漿中薬物濃度測定のため中用量及び高用量群に各 4 例（測定は各 3 例）からなるサテライト群を別途設けた。

出生児（F_1）；10 週齢以上で交配、妊娠 13 日に子宮内検査

無毒性量：母動物（F_0）；一般毒性 1 mg/kg　　生殖能 0.3 mg/kg

出生児（F_1）；1 mg/kg

投与量（mg/kg）		0（対照）	0.3	1	3
母動物（F_0）	TK：SFP 例数			3	3
	C_{max}（μg/mL） 妊娠 7 日 妊娠 17 日			 5.74 ± 0.93 5.15 ± 0.45	 19.2 ± 1.4 15.3 ± 0.5
	$AUC_{0\text{-}24h}$（μg·h/mL） 妊娠 7 日 妊娠 17 日			 44.8 ± 5.7 41.2 ± 4.2	 161 ± 28 120 ± 29

2.6.7.14.2　ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（続き）

投与量（mg/kg）		0（対照）	0.3	1	3
母動物（F_0）	妊娠動物数	22	21	22	22
	死亡（分娩前又は分娩途中）	0	0	1	4
	切迫屠殺例				
	分娩未完了	0	0	0	2
	全出生児死亡	0	0	1	3
	一般状態	—	—	—	—
	体重（g）				
	妊娠 7 日	303 ± 19	302 ± 13	299 ± 20	304 ± 19
	妊娠 20 日	426 ± 27	424 ± 21	417 ± 25	398 ± 25**
	授乳 0 日	316 ± 29	298 ± 26	291 ± 24*	276 ± 32**
	授乳 4 日	346 ± 22	335 ± 20	326 ± 21*	296 ± 36**
	授乳 7 日	357 ± 20	350 ± 17	345 ± 23	320 ± 29**
	授乳 14 日	366 ± 21	361 ± 18	362 ± 24	333 ± 24**
	授乳 21 日	343 ± 17	345 ± 15	344 ± 17	333 ± 21
	体重増加量（g）				
	妊娠 18～20 日	31 ± 5	32 ± 6	29 ± 6	11 ± 22**
	授乳 0～4 日	31 ± 19	36 ± 16	32 ± 14	12 ± 15**
	授乳 4～7 日	10 ± 9	15 ± 9	19 ± 10*	23 ± 18*
	授乳 14～18 日	-8 ± 12	-4 ± 11	-6 ± 10	11 ± 14**
	摂餌量（g/日）				
	妊娠 8 日	28.1 ± 3.5	27.1 ± 2.1	25.7 ± 3.3*	25.1 ± 2.1**
	妊娠 12 日	30.4 ± 3.3	29.6 ± 2.6	28.2 ± 2.6*	27.5 ± 2.6**
	妊娠 20 日	29.3 ± 3.0	28.0 ± 2.9	28.0 ± 2.7	19.5 ± 9.1**
	授乳 4 日	36.2 ± 5.9	33.0 ± 6.6	31.1 ± 5.9*	25.3 ± 5.5**
	授乳 11 日	60.6 ± 3.7	61.1 ± 8.5	59.0 ± 5.7	54.5 ± 6.6*
	授乳 14 日	66.4 ± 4.2	65.3 ± 8.9	64.8 ± 7.0	54.4 ± 8.1**

2.6.7.14.2　ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（続き）

投与量（mg/kg）		0（対照）	0.3	1	3
母動物（F_0）	妊娠動物数	22	21	22	22
	死亡（分娩前又は分娩途中）	0	0	1	4
	剖検（生存例）				
	消化管　大型化	0	0	0	4
	正常内容物貯留	0	0	0	4
	腸間膜リンパ節　大型化	0	0	0	8
	脾臓　大型化	0	0	0	5
	胸腺　小型化	0	0	0	3
	剖検（死亡例）				
	胃　　暗赤色巣	0	0	0	3
	脾臓　小型化	0	0	1	4
	胸腺　小型化	0	0	1	4
	妊娠期間	21.7 ± 0.6	22.2 ± 0.5*	22.3 ± 0.6**	22.4 ± 1.0*
	出産率 [a)]	100.0	100.0	90.9	59.1**
	異常分娩例				
	分娩未完了（妊娠 25 日）	0	0	0	2
	分娩遅延 [b)]	0	0	0	2
	全出生児死亡（分娩時）	0	0	1	3
	哺育行動	—	—	—	—

2.6.7.14.2　ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（続き）

投与量（mg/kg）			0（対照）	0.3	1	3
出生児（F_1）離乳前	評価母動物数		22	21	20	13
	着床痕数		15.8 ± 2.0	15.0 ± 1.9	15.6 ± 1.6	14.9 ± 1.3
	出産児数		14.5 ± 1.9	14.4 ± 1.9	14.0 ± 2.4	14.3 ± 1.5
	出生時生存児数		14.2 ± 1.7	13.4 ± 2.2	12.9 ± 3.7	11.1 ± 5.7
	死産児数（総数）		7	21	23	52
	出生率 [c)]		90.5 ± 9.3	90.0 ± 10.4	83.3 ± 22.9	74.5 ± 37.8
	生後 4 日生存率 [d)]		98.7 ± 3.0	92.3 ± 20.1	97.0 ± 7.6	96.4 ± 6.0
	離乳率 [e)]		100.0 ± 0.0	100.0 ± 0.0	100.0 ± 0.0	100.0 ± 0.0
	出生児体重（g）					
	出生時	雄	6.47 ± 0.49	6.75 ± 0.55	6.97 ± 0.72*	6.29 ± 0.77
		雌	6.10 ± 0.43	6.40 ± 0.53	6.63 ± 0.63**	6.17 ± 0.68
	生後 4 日	雄	10.45 ± 0.82	11.09 ± 1.43	11.00 ± 1.47	9.36 ± 1.47
	（児数調整後）	雌	9.97 ± 0.78	10.46 ± 1.56	10.41 ± 1.30	9.10 ± 1.45
	生後 7 日	雄	17.5 ± 1.3	18.4 ± 1.9	17.7 ± 1.7	14.9 ± 2.8*
		雌	16.6 ± 1.2	17.2 ± 2.4	16.9 ± 1.4	14.5 ± 2.6
	生後 14 日	雄	36.6 ± 2.3	37.9 ± 3.2	35.5 ± 2.8	29.0 ± 5.8**
		雌	35.4 ± 2.5	36.0 ± 3.9	34.4 ± 2.5	28.2 ± 5.6**
	生後 21 日	雄	60.6 ± 3.7	62.9 ± 5.5	60.1 ± 5.2	47.4 ± 11.1**
		雌	58.4 ± 4.2	59.8 ± 6.1	57.7 ± 4.1	45.7 ± 10.6**
	性比（雄／雄+雌）		48.7 ± 15.5	51.7 ± 13.0	50.1 ± 12.4	50.2 ± 11.2
	一般状態		—	—	—	—
	外表異常		—	—	—	—
	発育・分化		—	—	—	—
	初期行動					
	背面立ち直り反射（生後 14 日、雄）		100.0 ± 0.0	100.0 ± 0.0	100.0 ± 0.0	96.5 ± 8.5*
	剖検（離乳時）		—	—	—	—

2.6.7.14.2　ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（続き）

投与量（mg/kg）		0（対照）	0.3	1	3
出生児（F_1 雄）離乳後	評価動物数	44	40	40	26
	死亡	0	0	0	0
	一般状態	－	－	－	－
	体重				
	生後 28 日	105 ± 7	111 ± 10**	105 ± 10	90 ± 16**
	生後 35 日	168 ± 11	176 ± 15*	168 ± 14	149 ± 24**
	生後 56 日	356 ± 25	360 ± 29	352 ± 27	330 ± 39**
	生後 70 日	437 ± 35	437 ± 36	436 ± 34	408 ± 48**
	行動検査				
	評価動物数	22	20	20	13
	感覚機能	－	－	－	－
	オープンフィールドテスト	－	－	－	－
	条件回避学習能	－	－	－	－
	剖検	－	－	－	－
	生殖機能検査				
	評価動物数	22	20	20	13
	生殖器の発育分化	－	－	－	－
	同居動物数	22	20	20	13
	交尾成立動物数	22	19	20	13
	授胎動物数	22	18	20	13
	交尾率（%）[f]	100.0	95.0	100.0	100.0
	授胎率（%）[g]	100.0	94.7	100.0	100.0
	剖検	－	－	－	－

2.6.7.14.2　ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（続き）

投与量（mg/kg）		0（対照）	0.3	1	3
出生児（F_1 雌）離乳後	評価動物数	44	41	40	26
	死亡	0	0	0	0
	一般状態	－	－	－	－
	体重				
	生後 28 日	95 ± 8	99 ± 9	95 ± 7	82 ± 17**
	生後 35 日	142 ± 11	146 ± 13	143 ± 10	129 ± 22*
	生後 56 日	229 ± 20	232 ± 20	230 ± 19	220 ± 25
	生後 70 日	266 ± 25	266 ± 24	265 ± 24	259 ± 30
	行動検査				
	評価動物数	22	20	20	13
	感覚機能	－	－	－	－
	オープンフィールドテスト	－	－	－	－
	条件回避学習能	－	－	－	－
	剖検	－	－	－	－
	生殖機能検査				
	評価動物数	22	21	20	13
	生殖器の発育分化	－	－	－	－
	同居動物数	22	21	20	13
	交尾成立動物数	22	20	20	13
	妊娠動物数	22	19	20	13
	交尾率（%）[f]	100.0	95.2	100.0	100.0
	受胎率（%）[g]	100.0	95.0	100.0	100.0
	体重				
	妊娠 0 日	297 ± 24	295 ± 28	295 ± 31	287 ± 32
	妊娠 13 日	364 ± 26	362 ± 31	360 ± 32	359 ± 28
	剖検	－	－	－	－
	黄体数	16.6 ± 2.9	15.9 ± 2.2	15.8 ± 1.6	16.4 ± 1.6
	着床数	15.1 ± 1.7	14.5 ± 3.1	15.1 ± 1.6	15.4 ± 1.4
	着床前死亡率（%）[h]	7.7 ± 8.4	9.7 ± 13.3	4.0 ± 5.5	5.9 ± 5.1

2.6.7.14.2　ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（続き）

投与量（mg/kg）		0（対照）	0.3	1	3
胚・胎児（F_2）	評価母動物数（F_1）	22	19	20	13
	生存胚数	14.0 ± 2.7	14.0 ± 3.0	14.2 ± 1.7	15.0 ± 1.2
	吸収胚（%）	7.3 ± 15.4	2.8 ± 4.0	5.5 ± 6.5	2.4 ± 3.1
	死亡胚（%）	0.0 ± 0.0	0.4 ± 1.5	0.4 ± 1.7	0.0 ± 0.0
	着床後死亡率（%）[i)]	7.3 ± 15.4	3.2 ± 4.0	5.9 ± 7.3	2.4 ± 3.1

表中の数字は測定値（平均±標準偏差）又は発現例数　　－：特記すべき所見なし

統計学的処理：Bartlett's test + Dunnett's test 又は Bartlett's test + Dunnett's type test 又は χ^2-test 又は Dunnett's type test（* p<0.05、** p<0.01）

a)：（生存児出産母動物数／妊娠母動物数）× 100

b)：妊娠 24 日以降に分娩を開始した状態

c)：（出生時生存児数／着床痕数）× 100

d)：（生後 4 日生存児数／出生時生存児数）× 100

e)：（離乳時生存児数／生後 4 日の児数調整後の生存児数）× 100

f)：（交尾成立動物数／同居動物数）× 100

g)：（授胎動物数又は妊娠動物数／交尾成立動物数）× 100

h)：（黄体数－着床数）／黄体数× 1000

i)：（総死亡胚数／着床数）× 100

2.6.7.15　新生児を用いた試験

該当なし

2.6.7.16　局所刺激性試験

2.6.7.16.1　皮膚一次刺激性試験

被験物質：エスフルルビプロフェン

動物種/系統	投与方法	投与量（mg/kg）	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	試験番号及び資料番号
ウサギ/日本白色種（Kbl:JW）	背部皮膚（健常及び損傷皮膚）に治験用製剤（SFPP-1）又は対照物質を 24 時間閉塞貼付	2.5 cm×2.5 cm/区画	雄、6 例	P.I.I. SFPP-1 (10 mg)：0.6 SFPP-1 (20 mg)：0.6 SFPP-1 基剤：0.5 日局絆創膏：0.8 2%ケトプロフェンテープ剤：0.4 いずれも「弱い刺激物」であった。	[redacted]077 4.2.3.6-01
ウサギ/ニュージーランドホワイト種（Kbl:NZW）	背部皮膚（健常及び損傷皮膚）に申請製剤（SFPP-4）又は治験用製剤（SFPP-3）を 24 時間閉塞貼付	2.5 cm×2.5 cm/区画	雄、6 例	P.I.I. SFPP-4 (10 mg)：0.0 SFPP-4 (20 mg)：0.0 SFPP-4 (40 mg)：0.0 SFPP-4 基剤：0.1 SFPP-3 (10 mg)：0.0 SFPP-3 (20 mg)：0.1 SFPP-3 (40 mg)：0.1 SFPP-3 基剤：0.1 いずれも「弱い刺激物」であり、申請製剤は治験用製剤と同等であった。	T72164 4.2.3.6-02

2.6.7.16.2　皮膚累積刺激性試験

被験物質：エスフルルビプロフェン

動物種/系統	投与方法	投与量（mg/kg）	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	試験番号及び資料番号
ウサギ/日本白色種（Kbl:JW）	背部皮膚（健常皮膚）に、治験用製剤（SFPP-1）又は対照物質を 1 日 24 時間、14 日間閉塞貼付	2.5 cm×2.5 cm/区画	雄、8 例	皮膚刺激評点（観察時点における群平均の最高値） SFPP-1 (10 mg)：1.9 SFPP-1 (20 mg)：2.1 SFPP-1 基剤：2.0 日局絆創膏：2.4 2%ケトプロフェンテープ剤：1.5 皮膚刺激評点の平均（全観察期間中の群平均） SFPP-1 (10 mg)：1.7 SFPP-1 (20 mg)：1.9 SFPP-1 基剤：1.6 日局絆創膏：1.9 2%ケトプロフェンテープ剤：1.1 病理組織学的検査 SFPP-1 (10 mg)、SFPP-1 (20 mg)、SFPP-1 基剤及び日局絆創膏で剥離操作によると推察される皮下の出血、炎症細胞浸潤（SFPP-1 (10 mg)及び日局絆創膏のみ）、少数例で表皮の肥厚が認められた。 軽度な刺激性が認められたが、日局絆創膏と同程度であった。	[redacted]078 4.2.3.6-03

2.6.7.16.3　皮膚感作性試験

被験物質：エスフルルビプロフェン

動物種/系統	投与方法	投与量（mg/kg）	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	試験番号及び資料番号
モルモット/Crj:Hartley	Adjuvant and patch test 法 FCA を皮下注射後、治験用製剤（SFPP-1）又は対照物質を下記のように貼付又は塗布 一次感作 : 1 回/日、計 3 回 二次感作 : 感作開始後 6 日 惹起 : 感作開始後 20 日	一次・二次感作 : 2 cm×4 cm 惹起 : 1.4 cm×1.4 cm	雌、5 例	結果概要は下記参照。 基剤に起因した皮膚感作性を有すると考えられた。	[redacted]205 4.2.3.6-04

結果概要

群名称	惹起物質	皮膚反応の平均評点	
		惹起後 24 時間	惹起後 48 時間
無感作群	SFPP-1　基剤	0.4	0.0
	SFPP-1 (20 mg)	0.4	0.0
基剤感作群	SFPP-1　基剤	0.4	1.2
	SFPP-1 (20 mg)	0.6	1.4
被験物質感作群	SFPP-1　基剤	0.5	1.0
	SFPP-1 (20 mg)	0.5	1.3
陽性対照群	0.1%DNCB	1.8	2.4

DNCB：1-chloro-2,4-dinitrobenzene

2.6.7.16.3　皮膚感作性試験（続き）

動物種/系統	投与方法	投与量（mg/kg）	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	試験番号及び資料番号
モルモット/Crj:Hartley	Buehler 法 治験用製剤（SFPP-1）又は対照物質を下記のように貼付又は塗布 感作：3 回/週、計 9 回 惹起：最終感作後 14 日	感作：2 cm×2 cm 惹起：2 cm×2 cm	雌、7 又は 10 例	結果概要は下記参照。 皮膚感作性を有さないと判断した。	[redacted]069 4.2.3.6-05

結果概要

群名称	惹起物質	皮膚反応の平均評点		
		惹起後 24 時間	惹起後 48 時間	惹起後 72 時間
無感作群	SFPP-1 基剤	0.0	0.0	0.0
	SFPP-1 (20 mg)	0.9	0.0	0.0
	2%ケトプロフェンテープ剤	0.0	0.0	0.0
	0.1%DNCB	0.0	0.0	0.0
基剤感作群	SFPP-1 基剤	0.6	0.5	0.5
	SFPP-1 (20 mg)	1.5	0.8	0.6
被験物質感作群	SFPP-1 基剤	1.2	0.9	0.6
	SFPP-1 (20 mg)	2.0	1.3	1.3
比較対照群	2%ケトプロフェンテープ剤	0.0	0.0	0.0
陽性対照群	0.1%DNCB	4.4	3.7	1.9

DNCB：1-chloro-2,4-dinitrobenzene

2.6.7.16.3　皮膚感作性試験（続き）

病理組織学的検査所見

群名称		無感作群			基剤感作群		被験物質感作群		陽性対照群
惹起物質		SFPP-1 基剤	SFPP-1 (20 mg)	0.1% DNCB	SFPP-1 基剤	SFPP-1 (20 mg)	SFPP-1 基剤	SFPP-1 (20 mg)	0.1% DNCB
観察例数		3	3	3	3	3	3	3	3
表皮									
痂皮形成	±	0	0	0	0	1	0	2	0
	+	0	0	0	0	2	0	0	0
角化亢進	±	0	0	0	1	1	0	2	3
	+	0	0	0	0	1	0	0	0
錯角化	±	0	0	0	0	1	0	1	0
表皮肥厚	±	0	1	1	2	0	3	1	0
	+	0	0	0	1	3	0	2	3
表皮内水泡	±	1	0	0	0	0	0	1	0
	+	0	0	0	2	1	1	1	0
細胞間の水腫	±	0	1	0	0	0	1	0	0
	+	0	0	0	3	0	1	1	0
	++	0	0	0	0	3	0	2	3
細胞内の水腫	±	0	0	0	3	2	0	3	0
	+	0	0	0	0	1	0	0	2
	++	0	0	0	0	0	0	0	1
基底細胞の変性	±	0	0	0	2	2	1	2	0
	+	0	0	0	0	1	0	0	3
真皮									
浅層の血管拡張	±	0	0	0	3	0	2	1	0
	+	0	0	0	0	3	0	2	3
浅層のリンパ系細胞の浸潤	±	0	0	0	0	0	3	0	0
	+	0	0	0	3	3	0	3	3

数字は発現例数
病理組織学的検査；±：軽微、+：軽度、++：中等度
DNCB：1-chloro-2,4-dinitrobenzene

2.6.7.17　その他の毒性試験

2.6.7.17.1　毒性発現の機序に関する試験

被験物質：エスフルルビプロフェン

動物種/系統	投与方法（媒体/投与形態）	投与期間	投与量（mg/kg）	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	試験番号及び資料番号
イヌ/ビーグル	経皮（貼付）（テープ剤）	30 日間（回復期間：14 日間）	0、0.3、1、3	雄 4 又は 3[a)] 雌 4 又は 3[a)]	死亡は認められなかった。 眼科学的検査及び網膜電位図検査では、投与期間終了時及び回復期間終了時ともいずれの投与群においても被験物質投与による影響は認められなかった。 0.3 mg/kg 以上で消化管障害が認められ、それに伴う二次的な変化が血液学的検査及び血液生化学的検査で認められた。 以上より、3 mg/kg の SFPP をビーグル犬に投与しても視覚機能に影響しないことが明らかとなった。	T30088 4.2.3.7.3-01

血漿中薬物濃度

投与量（mg/kg）	0（基剤対照）		0.3		1		3	
動物数	雄: 4	雌: 4	雄: 3	雌: 3	雄: 3	雌: 3	雄: 4	雌: 4
TK: SFP　例数	0	0	3	3	3	3	4	4
C_{max}（μg/mL） 最終投与日	/	/	1.74 ± 1.37	1.36 ± 0.580	4.53 ± 1.18	5.25 ±5 .07	6.82 ± 0.910	8.06 ± 7.41
$AUC_{0\text{-}24h}$（μg·h/mL） 最終投与日	/	/	37.8 ± 32.7	27.6 ± 16.3	96.1 ± 22.4	115 ± 117	128 ± 17.7	174 ± 160

a)：対照及び 3 mg/kg 群は各 4 例、うち各 2 例は回復性を評価
TK データは平均±標準偏差　　/：実施せず

2.6.7.17.2　不純物の毒性試験

(1)　　*不純物A

1）　反復投与毒性試験

被験物質：　*不純物A

動物種/系統	投与方法（媒体/投与形態）	投与期間	投与量（mg/kg）	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	試験番号及び資料番号
ラット/Crj:CD(SD)	経皮（貼付）（テープ剤（苛酷経変製剤、ブランク苛酷経変製剤、SFPP-4 (40 mg)及び SFPP-4 基剤））	14 日間	0、1、3、10（SFP としての表示値） 苛酷経変製剤： *不純物A を [redacted] %含有（*不純物A として [redacted]、[redacted]、[redacted] mg/kg） SFPP-4 (40 mg)： *不純物A を [redacted]%含有（*不純物A として [redacted]、[redacted]、[redacted] mg/kg） ブランク苛酷経変製剤及び SFPP-4 基剤： TT-063-IDP-5 及び SFP ともに 0 mg/kg	雄 10 雌 10	両製剤において、エスフルルビプロフェンに起因したと考えられる影響が胃及び腎臓に認められたが、苛酷経変製剤投与群ではいずれの投与量においても、SFPP 投与群に示された毒性より強い変化は見られず、新たな毒性変化の発現も認められなかった。 以上より、 *不純物A に起因した毒性変化は認められなかった。	[redacted]331 4.2.3.7.6-01

2） 遺伝毒性試験

被験物質： *不純物A

動物種/系統	投与方法（媒体/投与形態）	投与期間	投与量（mg/kg）	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	試験番号及び資料番号
S. typhimurium 及び *E. coli*	*in vitro*（DMSO[a)]）	N.A.	代謝活性化あり・なし；156～5000 µg/plate	N.A.	*不純物A は細菌に対して遺伝子突然変異誘発性を有さないと結論した。	T60161 4.2.3.7.6-02
ヒト末梢血リンパ球	*in vitro*（DMSO[a)]）	N.A.	短時間処理：代謝活性化なし；100～500 µg/mL 代謝活性化あり；10～70 µg/mL 連続処理（代謝活性化なし）：30～90 µg/mL （評価用量については、相対分裂指数結果に基づいて各処理3～4用量を選択）	N.A.	*不純物A はヒトリンパ球において、染色体異常誘発性を有さないと結論した。	[redacted]035-114 4.2.3.7.6-03

a)：ジメチルスルホキシド　　N.A.：該当せず

(2)　　*不純物B

1）　**反復投与毒性試験**

被験物質：　*不純物B

動物種/ 系統	投与方法 （媒体/投与形態）	投与期間	投与量 （mg/kg）	性別及び 一群の動物数	特記すべき所見	試験番号 及び 資料番号
ラット/ Crj:CD(SD)	経皮（貼付） （テープ剤（強制添加製剤及びSFPP））	14 日間	0（SFPP-4 基剤）、 0（SFPP-4 (40)）、 [redacted] 及び [redacted] mg/kg （ *不純物B　としての表示） *不純物B　強制添加製剤： *低濃度*不純物B 含有 SFPP （[redacted] mg/kg） *高濃度*不純物B 含有 SFPP （[redacted] mg/kg） 基剤を除き SFP 含量はいずれも 3 mg/kg	雄 10 雌 10	胃への影響として、腺胃部粘膜の暗赤色巣、腺胃部のびらん又は潰瘍が *低濃度及び*高濃度強制添加製剤投与群に認められたが、その発現頻度や程度は　*不純物B　含有量とは相関しなかった。 腎臓への影響として、乳頭の浮腫が *高濃度強制添加製剤投与群に認められたが、　*不純物A　の反復投与毒性試験において、SFPP をエスフルルビプロフェンとして同用量投与した群にも認められた変化であり、　*不純物B に起因した変化とは考えられなかった。 以上より、　*不純物B　に起因した毒性変化は認められなかった。	[redacted]188 4.2.3.7.6-04

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2） 遺伝毒性試験

被験物質： *不純物B

動物種/系統	投与方法（媒体/投与形態）	投与期間	投与量（mg/kg）	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	試験番号及び資料番号
S.typhimurium 及び *E.coli*	*in vitro*（DMSO[a)]）	N.A.	代謝活性化あり・なし；313～5000 µg/plate	N.A.	*不純物B は細菌に対して遺伝子突然変異誘発性を有さないと結論した。	[redacted]0625 4.2.3.7.6-05
ヒト末梢血リンパ球	*in vitro*（DMSO[a)]）	N.A.	短時間処理（代謝活性化あり・なし）、連続処理（代謝活性化なし）：19.2～383 µg/mL （評価用量については、相対分裂指数結果に基づいて各処理 3 用量を選択）	N.A.	*不純物B はヒトリンパ球において、染色体異常誘発性を有さないと結論した。	[redacted]0779 4.2.3.7.6-06

a)：ジメチルスルホキシド　　N.A.：該当せず

*新薬承認情報提供時に置き換えた

(3)　*光分解物A

1）　**反復投与毒性試験**

被験物質：*光分解物A

動物種/ 系統	投与方法 （媒体/投与形態）	投与期間	投与量 （mg/kg）	性別及び 一群の動物数	特記すべき所見	試験番号 及び 資料番号
ラット/ Crj:CD(SD)	経皮（貼付） （テープ剤（光劣化製剤及び SFPP））	14 日間	0（SFPP-4 基剤）、 0（SFPP-4 (40)）、 [redacted] 及び [redacted] mg/kg （*光分解物A としての表示） SFPP 光劣化製剤： *光分解物A を [redacted]% 含有 SFPP-4 (40) SFPP-4 基剤 基剤を除き SFP 含 量はいずれも 3 mg/kg	雄 10 雌 10	胃への影響として、剖検では腺胃部粘膜の暗赤色巣が光劣化製剤の低用量群及び SFPP 群の雌 10 例中各 1 例に認められた。病理組織学的検査では、腺胃部粘膜のうっ血又は出血が光劣化製剤の低用量及び高用量群並びに SFPP 群の雌 10 例中 2 又は 3 例に軽度に認められた。腺胃部のびらん又は潰瘍が基剤群を含め全群で観察されたが、光劣化製剤の低用量及び高用量群並びに SFPP 群の雌 10 例中 1 又は 2 例に軽度又は中等度に認められた。しかし、これら所見の発現頻度や程度は *光分解物A の投与量と相関せず、光劣化製剤及び SFPP 間で明らかな違いは認められなかった。 腎臓への影響として、病理組織学的には乳頭の浮腫が、光劣化製剤の低用量及び高用量群並びに SFPP 投与群の雌雄に 10 例中 1～4 例に軽度に認められた。 以上より、*光分解物A を [redacted]%含有した光劣化製剤を *光分解物A 投与量としてヒトに SFPP 80 mg 投与時の推定最大投与量の 1 及び 2 倍投与した結果、*光分解物A に起因した毒性変化は認められなかった。	[redacted]120 4.2.3.7.6-07

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2） コンピューターを用いた構造活性相関解析

被験物質：*光分解物A

動物種/ 系統	投与方法 （媒体/投与形態）	投与期間	投与量 （mg/kg）	性別及び 一群の動物数	特記すべき所見	試験番号 及び 資料番号
[redacted]	*in silico*	－	－	－	[redacted]（[redacted]社、英国）及び[redacted]（[redacted]社、日本）の2種のデータベースを用いてコンピューターによる構造活性相関解析を実施した結果、いずれの解析においても、変異原性を示す警告構造は認められなかった。	DJ-000074 4.2.3.7.6-08

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.17.3　光安全性試験

(1)　*in vitro* 光毒性試験

被験物質：エスフルルビプロフェン

動物種/系統	投与方法	投与量（mg/kg）	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	試験番号及び資料番号
マウス胚由来細胞 （BALB/3T3 clone A31）	被験物質で処理後、光非照射条件（-Irr）及び光照射条件（+Irr）で培養。細胞生存率を比較し、光毒性の有無を判定。	7.81、15.6、31.3、62.5、125、250、500 及び 1000 μg/mL	6 well/処理濃度	-Irr 及び+Irr ともに、いずれの処理濃度においても50%以上の細胞増殖抑制なし。 MPE：-0.004 判定：陰性	T91106 4.2.3.7.7-01

MPE:Mean Photo Effect

(2) *in vivo* 光毒性試験

1） モルモットにおける光毒性試験

被験物質：エスフルルビプロフェン

動物種/系統	投与方法	投与量（mg/kg）	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	試験番号及び資料番号
モルモット/Crj:Hartley	Morikawa 法 背部皮膚の 2 区画に SFPP-1 (20 mg)を貼付。30 分後に除去し、1 区画に紫外線を照射。照射及び非照射部位の皮膚反応を比較し、光毒性の有無を判定。	2 cm×2 cm/区画	雌、10 例	照射及び非照射部位ともに皮膚反応は認められず、皮膚光毒性を有さないと判断した。	[redacted]203 4.2.3.7.7-02

2） モルモットにおける皮膚光感作性試験

被験物質：エスフルルビプロフェン

動物種/系統	投与方法	投与量（mg/kg）	性別及び一群の動物数	特記すべき所見	試験番号及び資料番号
モルモット/Crj:Hartley	Adjuvant and Strip 法 感作：背部皮膚に SFPP-1 (20 mg)を貼付、30 分後に除去し、紫外線照射。1 日 1 回、5 日間。 惹起:感作開始後 20 日に 2 区画に SFPP-1 (20 mg)を貼付、30 分後に除去し、1 区画に紫外線照射。照射及び非照射部位の皮膚反応を比較し、光感作性の有無を判定。	感作：2 cm×4 cm 惹起：1.5 cm×1.5 cm/区画	雌、5 例	照射及び非照射部位ともに皮膚反応は認められず、皮膚光感作性を有さないと判断した。	[redacted]204 4.2.3.7.7-03