

氏名（本籍）	やたば いくこ 八田羽 幾子（東京都）
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	論博第 359 号
学位授与の日付	平成 31 年 3 月 18 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文題目	新規 NSAID エスフルルビプロフェンテープ剤の変形性関節症を対象とした臨床開発研究 -経皮吸収向上がもたらす効果と安全性の検討-
論文審査委員	（主査）教授 高木 教夫 教授 田野中 浩一 教授 井上 勝央 教授 杉浦 宗敏

## 論文内容の要旨

### 背景

変形性関節症（OA:Osteoarthritis）は関節疾患の中で最も高頻度に見られる疾患で、四肢関節と脊椎で好発する。OA の発症と進展には、加齢、肥満、性別、遺伝的素因などの全身的要因と、関節の不安定性、関節の力学的ストレスなどの局所的要因など、様々な要因が関与している。OA の発症初期は運動時に軽い疼痛を感じる程度であるが、中期には運動時・荷重時の疼痛が継続するようになり、関節の雑音や関節液貯留を認める。末期には関節可動域が制限され、関節変形が顕著となり、安静時にも疼痛が続くようになる。

OA の薬物治療としては非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）経口剤の推奨度が最も高いものの消化管障害あるいは腎機能低下などのリスクがある。一方、NSAIDs 外用剤は、安全性に優れるものの、経皮吸収性および深部組織への有効成分の移行性では改良の余地があるとされており、いずれの NSAIDs 製剤も課題を抱えていた。「変形性膝関節症の管理に関する OARSI 勧告 OARSI によるエビデンスに基づくエキスパートコンセンサスガイドライン」においても、NSAIDs 外用剤は経口鎮痛薬/抗炎症薬への追加または代替薬といった位置づけとなっている。

エスフルルビプロフェンテープ（SFPP:治験コード）は NSAIDs 外用剤の課題を克服するべく、経皮吸収性を向上させ、深部組織移行性を高めることにより強力な臨床効果を発揮することを目的に開発された NSAID 貼付剤である。主な有効成分であるエスフルルビプロフェン（SFP）は経口剤や貼付剤で使用されてきたフルルビプロフェン（FP:ラセミ体）の活性本体で、強いシクロオキシゲナーゼ（COX）阻害作用に加え、皮膚透過性に優れることが確認されており、動物試験において既存 NSAIDs 貼付剤に比較して有意に強い鎮痛作用および抗炎症作用を有することが示されている。そこで、

本剤が NSAIDs 外用剤の利点を保持し、欠点を克服する貼付剤となれば、アンメット・メディカル・ニーズを満たす治療薬になりうると考え、臨床開発研究を実施した。

本稿では、日本国内で実施した SFPP の医薬品製造承認取得に関する各種臨床試験の結果を踏まえ、外用剤の課題であった経皮吸収性の向上による臨床効果および安全性の影響について論じた。すなわち NSAIDs 経口剤の課題（消化管障害等）を回避しつつ、経皮吸収性と組織移行性を高めることで臨床効果の改善が図れているのかについて検討した。

## 第 1 章 ヒトにおける経皮吸収性と組織移行性

第 1 章では、SFPP のヒトにおける経皮吸収性および組織移行性について検討した。血漿中薬物動態は健康成人男性を対象として 2~60mg までの用量を腰背部に 24 時間貼付した結果、SFP 血漿中濃度は用量依存的に高くなり、いずれも 12 時間以降 24 時間まで一定に推移した。貼付後 10.3~17.7 時間に  $C_{max}$  を示し、製剤除去後、7.6~8.4 時間の  $t_{1/2}$  で消失した。製剤中の薬物残存量から求めた経皮吸収率は 51.4~72.2% と良好であった (Table 1)。

Table 1 薬物動態パラメータ

	2 mg (n = 7)	5 mg (n = 7)	10 mg (n = 7)	20 mg (n = 6)	40 mg (n = 7)	60 mg (n = 7)
$C_{max}$ (ng mL <sup>-1</sup> )	43.3 ± 7.1	114.5 ± 20.3	248.0 ± 63.5	444.1 ± 120.3	858.2 ± 235.8	1187.7 ± 294.6
$t_{max}$ (h)	13.7 ± 7.2	15.1 ± 6.2	10.3 ± 1.4	14.7 ± 4.7	17.7 ± 6.0	16.3 ± 5.3
$t_{1/2}$ (h)	8.3 ± 0.9	7.8 ± 1.2	7.8 ± 1.1	8.4 ± 0.5	8.4 ± 1.1	7.6 ± 0.4
$AUC_{0-\infty}$ (ng mL <sup>-1</sup> h)	1051.0 ±156.7	2801.4 ±414.2	6055.8 ±1422.8	11705.3 ±3054.3	23129.8 ±7854.7	30236.9 ±7429.7
経皮吸収率 (%)	61.2 ± 10.7	68.0 ± 12.4	72.2 ± 10.5	64.1 ± 10.5	57.5 ± 9.3	51.4 ± 7.9

mean ± SD

次に変形性膝関節症患者（膝 OA）の痛みの程度は滑膜炎と関連があるとされることから深部組織の滑膜中 SFP 濃度を測定し、本研究のコンセプトである経皮吸収性の向上と組織への移行性を検討した。人工膝関節置換術を実施予定の膝 OA の患者を対象に、FP 貼付剤を対照薬とし、SFP 換算で 20mg を 12 時間投与して評価した。その結果、SFPP 貼付後の滑膜中 SFP 濃度および経皮吸収率は FP 群のそれらに比べ顕著に高く (Table 2)、画期的な NSAIDs 貼付剤となりうるプロファイルを明らかにした。

Table 2 各組織中 SFP 濃度および経皮吸収率

	SFPP (n = 10)	FP (n = 9)	P value
滑膜 (ng g <sup>-1</sup> )	84.5 ± 56.0 (44.5, 125)	5.70 ± 2.10 N.C.	0.002
関節液 (ng mL <sup>-1</sup> )	149 ± 44.9 (114, 183)	4.55 ± 3.66 (1.74, 7.37)	< 0.001
血漿 (ng mL <sup>-1</sup> )	362 ± 84.8 (302, 423)	10.5 ± 10.1 (2.74, 18.3)	< 0.001
経皮吸収率 (%)	44.46 ± 10.63 (36.85, 52.07)	5.82 ± 1.64 (4.56, 7.08)	< 0.001

mean ± SD (95% 信頼区間)、検定: 2 標本 t-検定 (Welch 検定)、N.C.: 算出せず

## 第2章 変形性関節症患者における有効性

第2章では、SFPPのOA患者における有効性について、膝OA患者での既存貼付剤との優越性検証で短期的な効果を、膝関節を含む他関節のOA患者での長期投与時の有効性について検討した。

短期的な効果は、2週間投与による多施設共同、無作為化、実薬（FP貼付剤）対照の比較試験で検討した。主要評価項目とした起立時痛の視覚的評価尺度（VAS：Visual Analog Scale）の変化量はFP群に対して1週間後から有意に改善された（Fig. 1）。歩行時痛のVASは、投与翌日（Fig. 2：Day2）からFP群に対して有意に改善し、投与後早期から疼痛緩和作用が発揮された。さらに本剤は疼痛だけでなく、炎症症状、しゃがみこみ動作、歩行動作などの日常生活動作障害といったOAの症状を総合的に改善することが示された。本試験結果から、経皮吸収向上により滑膜中濃度が高まったことで投与後早期から有効性を示し、その効果も既存貼付剤に比べ極めて高いことを明らかにした。

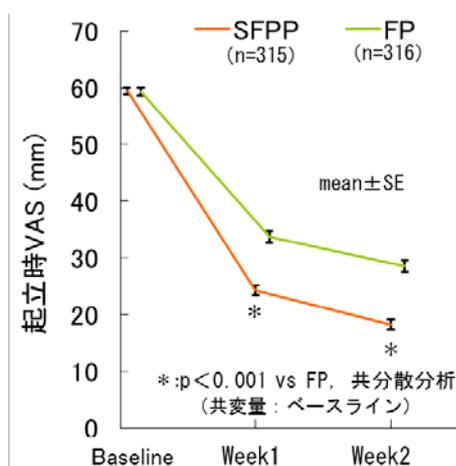


Fig. 1 起立時痛の推移

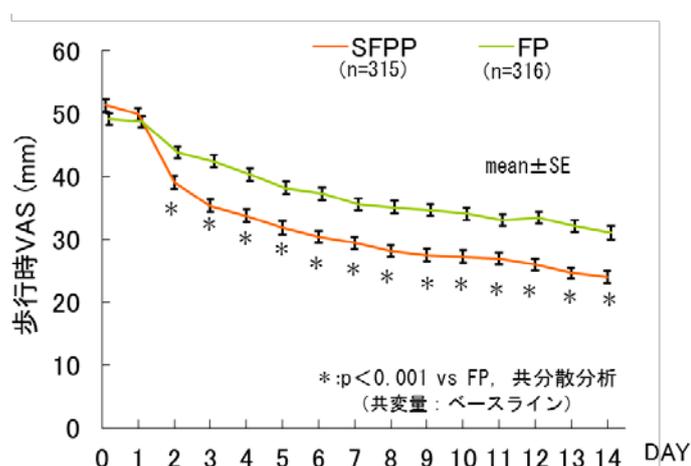


Fig. 2 歩行時痛の推移

これまで有効性の検討は膝OAで実施したが、OAは全身の関節で生じることから次に長期試験として変形性脊椎症を含めたOA患者を対象に1年間貼付の有効性を検討した。評価部位は、多い順に膝関節、腰椎、頸椎、その他（肩関節、肘関節、股関節、足関節、胸椎、母趾関節）で、臨床症状推移はいずれの評価部位でも投与前に比べて投与2週間後から有意な改善が得られた。既存のNSAIDs外用剤で長期投与のエビデンスが得られていないと指摘されるなか、SFPPは貼付を継続するほど症状点数が低下（改善）し（Fig. 3）、罹患関節によらず有効性が期待できることを明らかにした。

下位項目の検討から、投与初期に疼痛や炎症が改善され、疼痛、炎症項目に遅れて日常生活動作障害、運動制限が改善される（Fig. 4）ことが明らかとなった。この結果は痛みを起点に生じる、日常生活の活動量減少、筋力の低下、関節の安定性の低下という悪循環を本剤の強力な鎮痛・抗炎症作用により断つことができ、患者の活動量を維持または増加させたことを反映していると考えられ、本剤が運動機能障害の進展予防に寄与することが示唆された。

これらの臨床成績から、本剤はNSAIDs経口剤の併用を不要とし、単独使用でも十

分な臨床効果が期待できることが示された。

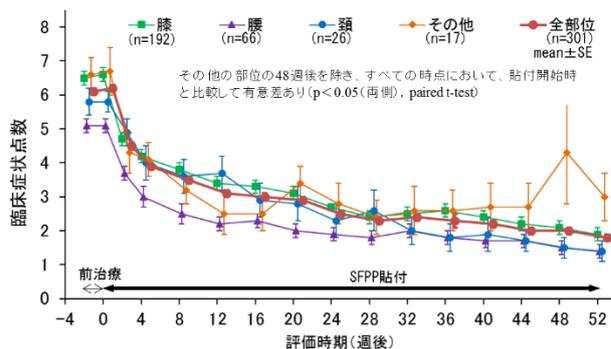


Fig. 3 臨床症状点数合計の推移

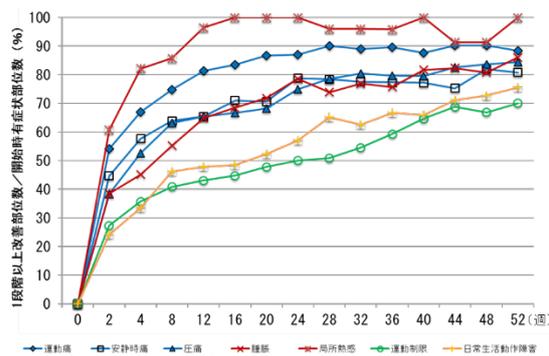


Fig. 4 評価項目別の改善率推移

### 第3章 変形性関節症患者における安全性

第3章では、SFPPを1日2枚(80mg)連続貼付することでFP経口剤の血漿中濃度(AUC)と同程度になることから全身性副作用と貼付剤に特有の貼付部位の皮膚症状について検討した。

貼付部位の副作用発現率は2週間の短期投与試験でFP群より有意に高かった。しかしながら、ほとんどが軽度で中止例は少なく、先行して実施した試験のプラセボ群の発現率と同程度であることから、貼付部位の副作用発現は粘着力および剥離力の違いによるものと推察した。1年間の長期投与試験では、約半数の患者に皮膚症状が発現したが中止例は1割未満で9割が継続可能な程度であった。また貼付部位の副作用発現率に差はなく、一部のNSAIDs貼付剤で問題となっている光線過敏症の発現もなかった。これらの結果から粘着力および剥離力が強いため剥がし方の工夫が求められるものの、本剤は長期使用に十分な忍容性があることが示された。

全身性の副作用では、短期投与試験で投与前に比べて血中尿素窒素(BUN)がわずかながら有意な上昇がみられた。そのBUNの上昇について1年間の長期投与試験で確認したところ、基準範囲内の変動に留まり、腎機能への影響を示すものではなかった。消化管障害については、40mg投与で5.9%、80mg投与で12.0%の発現率であった。本試験は消化性胃潰瘍治療薬および制酸薬の併用を禁止し、NSAIDs経口剤、坐剤、注射剤の使用も一部認めていたが、消化管障害の発現率はFP経口剤に比べて低く、長期間使用に際して消化管障害の発症リスクが低いことを明らかにした。これらの結果から、本剤単独使用時に、NSAIDs経口剤のように消化管障害の予防のため、消化管保護薬を併用する必要性は低いと考えられた。

### 結語

SFPPは経皮吸収性を向上させた結果、これまでのNSAIDs外用剤に比べて効果の発現が早く、投与を継続するにつれ臨床効果も高まった。NSAIDs経口剤との比較では、疼痛軽減作用は同程度、関節液排液量では経口剤よりも優れている可能性が報告されている。一方、安全性は曝露量が高まるが長期投与しても消化管障害の発症リスクが

低かった。これらより SFPP は長期投与のエビデンスを有した、有効性と安全性を高い水準で兼ね備えた新しいタイプの NSAIDs 外用剤であることが示唆された。すなわち、本論文は SFPP がこれまでの NSAIDs 外用剤の「NSAIDs 経口剤への追加または代替薬」といった位置づけから脱却でき、アンメット・メディカル・ニーズを満たす治療薬になりうることを示した。

**【研究結果の掲載誌】**

1. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 72:53–59 (2016)
2. *Modern Rheumatology*, 27:130–136 (2017)
3. *Clinical Drug Investigation*, 36:673–682 (2016)
4. *Clinical and Experimental Nephrology*, 21:1060–1067 (2017)
5. *臨床整形外科*, 52:327–338 (2017)

## 論文審査の結果の要旨

変形性関節症（Osteoarthritis: OA）は関節疾患の中で最も高頻度に見られる疾患で、その末期には関節可動域が制限され、顕著な関節変形を呈し安静時にも疼痛が続くようになり、要介護の状態や要介護リスクの高い状態となる。そのため、OA の慢性化とその進展を防ぐことは、健康寿命を延伸させるだけでなく、医療費、介護保険料の高騰を抑制することも期待できる。OA の薬物治療としては NSAID 経口剤の推奨度が最も高いものの消化管障害や腎機能低下などのリスクがある。一方、NSAID 外用剤は深部組織への有効成分の移行性等で改良の余地があるとされている。

本申請論文は、既存貼付剤と比較して強いシクロオキシゲナーゼ（COX）阻害作用を有し、経皮吸収性に優れることが動物試験で確認されているエスフルルビプロフェンテープ（SFPP）に着目し、国内で実施した各種臨床試験の結果から、NSAID 経口剤の課題を回避しつつ、経皮吸収性と組織移行性を高めることで臨床効果の改善が図れているかについて検討し、OA の薬物治療におけるアンメット・メディカル・ニーズを満たす新たな治療手段として、SFPP の有用性を示唆したものである。

第 1 章では、SFPP の経皮吸収性について健康成人で検討した結果、薬物の血漿中濃度は容量依存的、時間依存的に推移し、経皮吸収率は極めて良好であることを明らかにした。次に、人工膝関節置換術を実施予定の膝 OA 患者で経皮吸収性の向上と組織への移行性を検討した結果、SFPP 貼付後の滑膜中薬物濃度および吸収率は対照の貼付剤に比べ顕著に高いことを明らかにした。

第 2 章では、既存貼付剤との優越性検証で膝 OA 患者における短期的な効果を検討し、さらに膝関節を含む他関節の OA 患者で長期投与時の有効性について検討した。その結果、SFPP 貼付剤は起立時痛および歩行時痛を対照群に対して有意に改善し、炎症症状、しゃがみこみ動作、歩行動作などの日常生活動作障害の各症状も総合的に改善することを明らかにした。さらに、1 年間貼付の有効性を検討した結果、既存の NSAID 外用剤と比べ、SFPP は貼付を継続するほど症状を改善し、関節によらず有効性が期待できることを明らかにした。

第 3 章では、全身性副作用を検討した結果、SFPP 貼付部位の副作用発現率は 2 週間の短期投与で FP 貼付剤のそれより有意に高かったが中止例は少なく、貼付部位の副作用発現は粘着力および剥離力の違いによるものと推察された。1 年間の長期投与では、約半数の患者に皮膚症状が発現したが中止例は 1 割未満であり、貼付部位の副作用発現率は対照群と比べて差はなく、一部の NSAID 貼付剤で問題となっている光線過敏症の発現もなかった。本試験は消化性胃潰瘍治療薬および胃腸薬の併用を禁止し、NSAID 経口剤の服用も一部認めていたが、消化管障害の発現率は FP 経口剤に比べて低く、長期間使用しても消化管障害の発症リスクが低いことが示された。

本研究成果により、SFPP 貼付剤は有効性と安全性を高い水準で兼ね備えた新しいタイプの NSAID 外用剤であることが示された。以上、本申請論文は、本剤の新規性と超高齢化社会における高い有用性を適切なエビデンスとともに示していることから、博士（薬学）の学位論文として相応しいものと判断する。