イブリーフ®静注 20 mg

CTD 第 2 部 CTD の概要（サマリー）

2.4 非臨床に関する概括評価

千寿製薬株式会社

目 次

2.4 非臨床に関する概括評価 3
2.4.1 非臨床試験計画概略 4
2.4.2 薬理試験 6
2.4.2.1 効力を裏付ける薬理試験 6
2.4.2.1.1 作用機序 6
2.4.2.1.2 効力を裏付ける薬理試験 6
2.4.2.2 副次的薬理試験 7
2.4.2.2.1 新生児ウサギの腎血行動態への影響 7
2.4.2.2.2 早産ヒヒの腎形成に対する影響 7
2.4.2.2.3 新生児ミニブタの局所循環への影響 7
2.4.2.2.4 新生児ミニブタの網膜及び脈絡叢血流量への影響 8
2.4.2.2.5 早産ヒヒの神経病理学的リスクに対する影響 8
2.4.2.3 安全性薬理試験 8
2.4.2.3.1 中枢神経系、呼吸・循環器系及び摘出平滑筋・骨格筋に及ぼす影響 8
2.4.2.3.2 消化管潰瘍形成に対する投与経路及び種差の影響 9
2.4.2.4 薬力学的薬物相互作用 9
2.4.3 薬物動態試験 11
2.4.3.1 吸収 11
2.4.3.2 分布 11
2.4.3.3 代謝 11
2.4.3.4 排泄 12
2.4.3.5 薬物動態学的薬物相互作用 12
2.4.4 毒性試験 13
2.4.4.1 単回投与毒性試験 13
2.4.4.2 反復投与毒性試験 13
2.4.4.3 遺伝毒性試験 13
2.4.4.4 生殖発生毒性試験 14
2.4.4.5 局所刺激性試験 14
2.4.5 総括及び結論 15
2.4.6 参考文献 20

2.4 非臨床に関する概括評価

本項で使用した用語及び略号一覧を表 2.4-1 に示す。

表 2.4-1 用語及び略語一覧

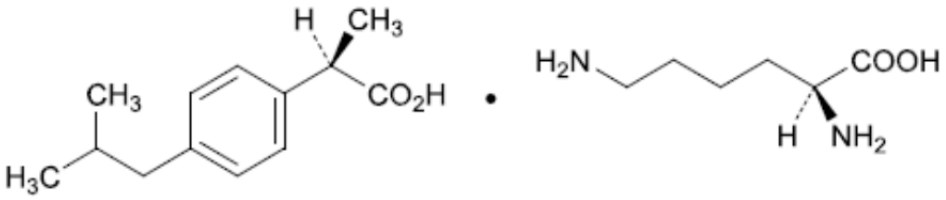
用語及び略語	内容
AUC	濃度-時間曲線下面積
AUC/dose	用量補正した濃度-時間曲線下面積
BA	バイオアベイラビリティ
CL	全身クリアランス
C_{max}	最高濃度
COX	シクロオキシゲナーゼ
CYP	チトクローム P450
CYP2C9	チトクローム P4502C9
EMA	欧州医薬品庁
FDA	米国食品医薬品庁
FF	濾過分画
GFR	糸球体濾過量
GLP	安全性に関する非臨床試験の実施基準
LD_{50}	50%致死量
L-NMMA	N^G-モノメチル-L-アルギニン
NOS	一酸化窒素合成酵素
PDA	動脈管開存症
PGE_2	プロスタグランジン E_2
PPK	母集団薬物動態
RBF	腎血流量
RPF	腎血漿流量
RVR	腎血管抵抗
SCE	姉妹染色分体交換
$T_{1/2}$	消失半減期

2.4.1 非臨床試験計画概略

イブリーフ®静注 20 mg（以下、本剤）は、未熟児動脈管開存症（PDA）患者のみを対象とした注射剤である。製剤の有効成分はイブプロフェン L-リシン（図 2.4-1）であるが、活性成分はイブプロフェンである。本剤は、1 バイアル（2 mL）中にイブプロフェンとして 10 mg/mL（イブプロフェン L-リシン 17.09 mg/mL）を含む静注剤である。

イブプロフェンは非選択的 COX 阻害剤として本邦を含め世界中でほぼ半世紀にわたって広く使用されている。主な薬理作用及び毒性は、イブプロフェンのプロスタグランジン合成阻害作用に関連したものと認識されている。

図 2.4-1 イブプロフェン L-リシンの化学構造式



及び鏡像異性体

未熟児 PDA に対するイブプロフェンの臨床適用には、当初、凍結乾燥製剤であるイブプロフェン D, L-リシンの筋注用製剤（[redacted]）が、静脈内投与に必要な水溶性を有していたことから利用されていた。その後、欧州ではイブプロフェンの溶液注製剤の開発が進められ、トロメタモールを[redacted]として用いるイブプロフェン注射剤 Pedea®が開発され 2004 年に EMA の承認を得た。Pedea®の申請時点では、非臨床試験として静脈内投与による単回投与毒性試験及び局所刺激性試験が実施された。一方、米国では水に対する溶解度が高いイブプロフェン L-リシンを用いた注射剤の開発が進められ、pH 調整のための酸塩基以外の添加剤を含まない NeoProfen®が開発され 2006 年に FDA の承認を得た。NeoProfen®の申請時点では、非臨床試験として新生児動物における反復静脈内投与試験が実施された。

Pedea®及び NeoProfen®いずれの申請時点においても、イブプロフェンの未熟児 PDA 患者に対する有効性、安全性及び薬物動態は、臨床的に明らかにされていたことから、動物における薬理試験及び薬物動態試験は実施されなかった。それぞれの申請時点で実施された毒性試験はすべて GLP 遵守試験である。

本邦での申請においては、上記毒性試験の他、臨床投与経路を考慮し静脈内投与による薬理試験及び薬物動態試験の文献を中心に用いて申請資料として構成した。非臨床試験の構成概要を表 2.4-2 に要約した。

表 2.4-2　非臨床試験の構成概要

試験項目		情報源（括弧内は試験番号）	記載箇所
効力を裏付ける試験	作用機序 *in vitro*	公表文献　2 報	2.6.2.1
	in vivo	公表文献　2 報	2.6.2.2
副次的薬理試験	*in vivo*	公表文献　5 報	2.6.2.3
安全性薬理試験		公表文献　3 報	2.6.2.4
薬物動態試験	吸収	公表文献　4 報	2.6.4.3
	分布	公表文献　4 報	2.6.4.4
	代謝	公表文献　4 報	2.6.4.5
	排泄	公表文献　3 報	2.6.4.6
	相互作用	公表文献　1 報	2.6.4.7
毒性試験	単回静脈内投与毒性	[redacted]a)実施試験（[redacted]）	2.6.6.2
	反復静脈内投与毒性	[redacted] 実施試験（[redacted]）	2.6.6.3
	反復経口投与毒性	公表文献　2 報	2.6.6.3
	遺伝毒性 *in vitro*	公表文献　2 報	2.6.6.4
	遺伝毒性 *in vivo*	公表文献　3 報	2.6.6.4
	生殖発生毒性	公表文献　3 報	2.6.6.6
	局所刺激性	[redacted]a)実施試験（[redacted]）	2.6.6.7

a) [redacted]

2.4.2 薬理試験

2.4.2.1 効力を裏付ける薬理試験

2.4.2.1.1 作用機序

イブプロフェンは、PGE_2 の合成を阻害することにより動脈管を収縮させ、動脈管閉鎖の第一段階である機能的閉鎖に寄与していると考えられているが、動脈管開存の解剖学的閉鎖に至る詳細な機序は明らかになっていない。

胎齢の異なるヒツジ胎児の動脈管輪を用いて、イブプロフェンの動脈管収縮作用を *in vitro* で検討した。イブプロフェンは、低酸素分圧下で各胎齢の動脈管に対して用量依存的な収縮作用を示した。収縮作用は胎齢 103～107 日の動脈管で顕著であった。どの胎齢においても、イブプロフェンは 10^{-6} mol/L 以上の濃度で収縮作用を示した（2.6.2.2.1.1）。また、胎齢 78～90 日のブタ胎児及びブタ新生児から得られた動脈管を、それぞれホモジナイズし、アラキドン酸と培養する系で、各種 PGE_2 合成阻害剤の作用を検討した。イブプロフェンは 0.1 mmol/L の濃度で、胎児及び新生児の動脈管における PGE_2 合成を有意に阻害した（2.6.2.2.1.2）。

2.4.2.1.2 効力を裏付ける薬理試験

早産ヒヒモデルを用いた二つの *in vivo* 試験において、イブプロフェンは早産仔の動脈管開存を閉鎖した。

妊娠 125±2 日（出産予定日 185 日）で強制分娩した早産仔に、出生時にサーファクタントを投与し、その後 14 日間換気を行った。また、出生後 24 時間以内に、早産仔をイブプロフェン投与群（8 例）と対照群（13 例）との 2 群に分けた。イブプロフェン投与群では、1 回目 10 mg/kg、2 回目 5 mg/kg、3 回目 5 mg/kg、4 回目 5 mg/kg、5 回目 5 mg/kg を、それぞれ 24 時間ごとに静脈内投与した。静脈内への注入時間は 20 分以上とした。対照群では、サーファクタント投与及び換気以外の処置は行わなかった。PDA は、心エコー検査で毎日評価した。試験期間は 14 日間とした。イブプロフェン投与群では、8 例全例で動脈管の閉鎖が認められたが、閉鎖後に断続的な再開存が 3 例に認められた。対照群では、13 例全例で動脈管の閉鎖は認められなかった。

心血管系機能では、対照群に比べイブプロフェン投与群で肺/全身血流量比（Q_p/Q_s）及び左室拡張末期径（LVEDD）の有意な低下、平均全身血圧（BP）の有意な上昇が認められた。

肺機能では、対照群に比べイブプロフェン投与群で換気指数（VI）の有意な低下及び肺コンプライアンスの有意な上昇が認められた。特に、初期の呼吸窮迫期に顕著であった。

水分の摂取量及び尿量には、両群間で差は認められなかった（2.6.2.2.2.1）。

妊娠 125 日（出産予定日 185 日）で強制分娩させた早産仔を用いて、対照群（無処置、8 例）、イブプロフェン L-リシン投与群（6 例）及びイブプロフェン L-リシン＋NOS 阻害剤投与群（4 例）で、出生後 5 日間心エコー検査により PDA の評価を行った。イブプロフェン L-リシン投与群では、出生後 24 時間にイブプロフェンとして 10 mg/kg を、48 時間、72 時間、96 時間及び 120 時間にそれぞれイブプロフェンとして 5 mg/kg を、20 分以上かけて静脈内投与した。イブプロフェン L-リシン＋NOS 阻害剤投与群において、NOS 阻害剤として L-NMMA を出生後 50 時間から 5 日まで持続注入した。注入速度は 20 mg/kg/h とした。

イブプロフェン L-リシン投与群及びイブプロフェン L-リシン＋NOS 阻害剤投与群では、生後 2～3 日の時点で全例に動脈管の閉鎖が認められ、再開存例はなかった。対照群では、8 例中 2 例に

生後 4 日の時点で動脈管の自然閉鎖が認められたが、他の 6 例の動脈管は開存したままであった。

循環動態に関連して、ドパミン投与が必要であった例数は、対照群で 8 例中 7 例、イブプロフェン L-リシン投与群で 6 例中 0 例、イブプロフェン L-リシン＋NOS 阻害剤投与群で 4 例中 2 例と、対照群で有意に高かった。

摂水量では群間に差は認められなかったが、尿量はイブプロフェン L-リシン＋NOS 阻害剤投与群で、出生後 96 時間及び 120 時間で有意な減少が認められた（2.6.2.2.2.2）。

2.4.2.2 副次的薬理試験

新生児動物を用いて、腎血行動態、局所循環、網膜及び脈絡叢血流量に及ぼすイブプロフェンの影響を、早産児動物を用いて、腎形成及び神経病理的リスクに対するイブプロフェンの影響を検討した。

2.4.2.2.1 新生児ウサギの腎血行動態への影響

新生児ウサギ（5～8 日齢）を用いて、イブプロフェンの腎血行動態に対する影響を麻酔下、気管切開し人工呼吸器管理下で検討した。

イブプロフェン 0.02、0.2 及び 2.0 mg/kg を静脈内にパルス投与し、尿量、尿中ナトリウム量、GFR 及び RPF を測定した。RBF、FF 及び RVR は計算値を用いた。イブプロフェンはリシン水溶液（800 mg/100 mL）に溶解し、注射用試料溶液とした。

イブプロフェン投与により、尿量は 0.2 mg/kg 以上の、尿中ナトリウム量及び FF は 2.0 mg/kg の、GFR 及び RBF は 0.02 mg/kg 以上の用量で、有意に減少した。RVR は 0.2 mg/kg 以上の用量で、有意に増加した。なお、溶媒であるリシン水溶液は、尿量、GFR、RBF 及び RVR に影響しなかった（2.6.2.3.1）。

2.4.2.2.2 早産ヒヒの腎形成に対する影響

早産ヒヒモデル（妊娠 125 日で強制分娩、満期は 185 日）を用いて、出生時対照群（出生時に安楽死、8 例）、出生後 6 日に安楽死した対照群（無処置、8 例）、イブプロフェン L-リシン投与群（6 例）及びイブプロフェン L-リシン＋NOS 阻害剤投与群（4 例）で、腎形成に対する影響を検討した。

イブプロフェン L-リシン投与群では、出生後 24 時間にイブプロフェンとして 10 mg/kg を、48 時間、72 時間、96 時間及び 120 時間にそれぞれイブプロフェンとして 5 mg/kg ずつを、20 分以上かけて静脈内投与した。NOS 阻害剤として L-NMMA を出生後 50 時間から 5 日まで持続注入した。注入速度は 20 mg/kg/h とした。

各群間で、体重、腎重量及び糸球体発生数に差は認められなかった。イブプロフェン L-リシン投与群の腎形成領域幅は、出生時対照群及び無処置群に比べ有意に減少した（2.6.2.3.2）。

2.4.2.2.3 新生児ミニブタの局所循環への影響

1～3 日齢の新生児ミニブタを用いて、イブプロフェンとインドメタシンの腎臓、消化管及び脳における局所循環に対する影響を、麻酔下及び換気下で検討した。イブプロフェンは 20 mg/kg（8 例）を、インドメタシンは 0.3 mg/kg（7 例）を、対照群（6 例）は塩化ナトリウム 150 mmol/L、水酸化ナトリウム 0.3 mol/L、pH 7.4 の水溶液を、それぞれ 30～60 秒以上かけて静脈内投与した。

投与後 20～120 分まで局所循環を測定した。

イブプロフェン及びインドメタシンは、腎皮質及び腎髄質の血流量を減少させる傾向を示した。イブプロフェンは対照群に比べ有意な減少を示さなかったが、インドメタシンでは投与後 40～60 分で対照群に比べ有意な減少を示した。

イブプロフェンは十二指腸/空腸、回腸及び結腸の血流量にほとんど影響を及ぼさなかったが、インドメタシンは投与後 40～60 分で十二指腸/空腸及び回腸の血流量を有意に減少させた。また、インドメタシン投与後 60 分では、十二指腸/空腸及び回腸に加えて結腸の血流量も有意な減少を示した。

イブプロフェンは大脳、小脳及び脳幹の血流量にほとんど影響を及ぼさなかったが、インドメタシンは投与後 90 分で大脳及び小脳の血流量を有意に減少させた（2.6.2.3.3）。

2.4.2.2.4 新生児ミニブタの網膜及び脈絡叢血流量への影響

1～3 日齢の新生児ミニブタを用いて、広範囲の全身血圧における、網膜血流量及び脈絡叢血流量に対するイブプロフェンの影響を検討した。イブプロフェンは 30 mg/kg（8 例）を、対照群（8 例）は塩化ナトリウム 150 mmol/L、水酸化ナトリウム 0.3 mol/L、pH 7.4 の水溶液を、静脈内に投与した。

対照群について、網膜血流量は全身血圧 49 mmHg 以下では低下を、91 mmHg 以上では増加を示した。また、脈絡叢血流量は全身血圧 17～117 mmHg の範囲で全身血圧の影響を受けた。一方、イブプロフェン群では、全身血圧 40～117 mmHg の範囲で網膜血流量及び脈絡叢血流量の変動はほとんど認められなかった（2.6.2.3.4）。

2.4.2.2.5 早産ヒヒの神経病理学的リスクに対する影響

早産ヒヒモデル（妊娠 125±2 日で強制出産、満期は 185 日）を用いて、出生時にサーファクタントを投与し、その後 14 日間陽圧換気した。イブプロフェン投与群（8 例）と対照群（5 例）にランダム化した。イブプロフェン投与群には、1 回目 10 mg/kg、2 回目 5 mg/kg、3 回目 5 mg/kg、4 回目 5 mg/kg、5 回目 5 mg/kg をそれぞれ 24 時間ごとに静脈内投与した。静脈内への注入時間は 20 分以上とした。対照群では、サーファクタント投与及び陽圧換気以外の処置は行わなかった。14 日後、安楽死させ、組織学的、免疫組織学的及び形態学的に脳の発育、形成及び神経病理学的検査を行った。

体重、脳重量、脳総容量（右前脳、白質、新皮質、深部灰白質又は海馬）及び脳表面フォールディング指数は、両群間で差を示さなかった。前脳におけるミエリン塩基性タンパク質-免疫反応性オリゴデンドロサイト、グリア線維性酸性タンパク質-免疫反応性アストロサイト数又は Iba1-免疫反応性ミクログリア／マクロファージ数は、両群間で差を示さなかった。また、小脳の明白な変化は両群ともに認められなかった（2.6.2.3.5）。

2.4.2.3 安全性薬理試験

2.4.2.3.1 中枢神経系、呼吸・循環器系及び摘出平滑筋・骨格筋に及ぼす影響

イブプロフェンの中枢試験系、呼吸・循環器系及び摘出平滑筋・骨格筋に及ぼす影響を表 2.4-3 に要約した（2.6.2.4.1）。

表 2.4-3　中枢神経系、呼吸・循環器系及び摘出平滑筋・骨格筋に対する影響

評価器官系	試験系	投与経路	投与量	試験結果
中枢神経系				
自発運動	雄性マウス	腹腔内	5, 10, 20, 50 mg/kg	5 mg/kg より鎮静がみられ、用量増加とともに鎮静作用は増強した。
脳波	雌性ウサギ	腹腔内	10 mg/kg	投与後 8 分頃から鎮静波を発現、40～60 分前後まで継続し、80 分後になると投与前に回復した。
呼吸・循環器系				
摘出心臓	カエル（八木式灌流）	*in vitro*	1×10^{-6}～3.3×10^{-4} g/mL	1.7×10^{-5}～9.9×10^{-5} g/mL では律動を一過性に促進、1.7×10^{-4}～3.3×10^{-4} g/mL では律動は促進し、振幅は著しく増大した。律動の促進はアトロピンの影響を受けなかった。
	ウサギ（Langendorff 灌流）	*in vitro*	5×10^{-6} ～ 9×10^{-3} g/mL	9×10^{-4} g/mL 以上で振幅を著明に減少させ、9×10^{-3} g/mL では不整脈から心停止をおこした。心拍数には影響しなかった。
血圧、呼吸	雌雄イヌ（麻酔下）	静脈内	0.005, 0.5, 0.9, 1.5, 2.0, 5.0 mg/kg	0.9 mg/kg 以上で一過性の血圧低下と呼吸数増加及び呼吸振幅の減少がみられた。 これらの作用は、アトロピン及びカテコラミンの影響を受けなかった。
		腹腔内	10, 50 mg/kg	10 mg/kg では呼吸振幅の増加、50 mg/kg では血圧の下降に伴う上昇と呼吸振幅の増加がみられた。
摘出平滑筋及び骨格筋				
摘出腹直筋	カエル（Magnus 法）	*in vitro*	1×10^{-6} ～ 1×10^{-3} g/mL	アセチルコリン 1×10^{-4} g/mL の収縮作用に影響しなかった。
摘出子宮	モルモット（Magnus 法）	*in vitro*	1×10^{-6} g/mL	1×10^{-6} g/mL で律動を抑制した。
	ラット（Magnus 法）	*in vitro*	1×10^{-6} ～ 1×10^{-4} g/mL	2.5×10^{-6} g/mL 以上で律動を抑制した。
摘出血管	ウサギ（Krakow-Pissenski 法）	*in vitro*	1×10^{-6} ～ 9×10^{-4} g/mL	2.5×10^{-4} g/mL 以上で収縮作用を示した。
摘出小腸	ウサギ（Magnus 法）	*in vitro*	1×10^{-6} ～ 1×10^{-4} g/mL	1×10^{-4} g/mL 以上で律動及び張力を抑制した。この抑制作用はアトロピンの前投与によりわずかに抑制された。

2.4.2.3.2　消化管潰瘍形成に対する投与経路及び種差の影響

消化管に及ぼす影響として、ラットにおける投与経路（経口又は静脈内）の違いによる胃及び腸の潰瘍形成に関する報告で、イブプロフェンの場合、胃及び腸の潰瘍形成は静脈内投与に比べ経口投与の方が強いことが示されている（2.6.2.4.2）。また、イブプロフェン静脈内投与におけるラット及びサルの消化管潰瘍形成に関する報告で、サルに比べラットの潰瘍形成に対する耐用性の低いことが示されている（2.6.2.4.3）。

2.4.2.4　薬力学的薬物相互作用

未熟児 PDA の治療において、COX 阻害薬と他剤との相互作用については十分に検証されていないが、本邦の未熟児動脈管開存症治療ガイドラインでは、併用が推奨されない薬物としてステロイド（デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン等）が、症例ごとに併用を検討すべき薬物としてカテコラミン（ドパミン、ドブタミン）、利尿剤（フロセミド）及びビタミン A が挙げられている。

また、欧州で承認されているイブプロフェン注射剤（Pedea®）の添付文書に、併用を推奨しない薬物として、利尿剤、抗凝固剤、コルチコステロイド、一酸化窒素及びアミノグリコシド系抗生物質等が記載されている。

2.4.3 薬物動態試験

2.4.3.1 吸収

ラットにイブプロフェン 10、20 及び 50 mg/kg を単回静脈内投与した試験で、AUC は用量比以上に増加し、用量補正した AUC（AUC/dose）は線形性を示した。イブプロフェンは投与後、2 相性の消失を示した（2.6.4.3-1）。

イヌにイブプロフェン 5 mg/kg を単回静脈内及び経口投与後の血漿中イブプロフェン濃度の $T_{1/2}$ はそれぞれ 4.6±0.8 時間及び 4.6±0.7 時間であった。また、イブプロフェン 8 mg/kg を 1 日 2 回、14 日間反復経口投与したときの投与後 1 及び 14 日目（投与 1 及び 28 回目）における血漿中イブプロフェン濃度は同程度であり、反復投与による蓄積性は認められなかった（2.6.4.3-2）。

仔ウマ（5～10 週齢）にイブプロフェン 10 及び 25 mg/kg/day を単回静脈内又は経鼻胃管投与し血清中濃度を測定した。また、25 mg/kg を 1 日 3 回、6 日間静脈内又は経口投与し、投与最終日に血清中濃度を測定した。経口投与又は経鼻胃管投与と静脈内投与の AUC 比から求めた BA は、72.2%～97.8%であった（2.6.4.3-3）。

2.4.3.2 分布

ラットにイブプロフェンを単回経口投与後 1～24 時間まで各組織中の未変化体濃度を測定した。投与後 1 時間では肝臓>腎臓>心臓>睾丸>脳>脾臓>筋肉の順に高い分布が認められたが、いずれの組織においても血漿中濃度の 50%以下であった。投与後 12 時間では各組織とも検出限界未満であった。同様に、ウサギにおいては、投与後 4 時間では、腎臓>心臓>肝臓>肺=脾臓>脳>筋肉の順に高い分布が認められたが、いずれの組織においても血漿中濃度の 30%以下であった。投与後 8 時間では各組織とも検出限界未満であった（2.6.4.4-1）。

ラットに ^{14}C-イブプロフェンを単回経口投与後 17 時間の各組織中の放射能を測定した。甲状腺>副腎>脂肪>皮膚>卵巣>腎臓の順に高い放射能が認められた。いずれの組織においても血漿中に比べ高い放射能であった。また、1 日 2 回、27 日間反復経口投与後 17 時間の各組織中の放射能は、脂肪>甲状腺>卵巣>副腎>皮膚>骨格筋=腎臓>眼>肝臓>肺>脳の順に高かった。脳以外の組織では血漿中に比べ高い放射能を示した。同様に、イヌにおいては、1 日 2 回、14 日間反復経口投与後 17 時間の胆汁中放射能が血漿中に比べ 15～44 倍高かった（2.6.4.4-2）。

イブプロフェンの血漿蛋白結合率は、ラットで 96%、イヌで 99%、ヒヒで 95%及びヒト（成人）で 99%と高かった（2.6.4.4-3）。

イブプロフェンは *in vitro* の試験において、0.87 mmol/L（179 μg/mL）以上の濃度でアルブミン-ビリルビン結合に対して競合的な置換作用を示し、用量依存的に有意に非結合型ビリルビンを増加させた（2.6.4.4-4）。

2.4.3.3 代謝

イブプロフェンは R-体及び S-体のラセミ体である。生体内では R-体から S-体へのキラル反転が確認されている。キラル反転率はイヌで約 70%であった。S-体からの反転は確認されていない（2.6.4.5-1）。

イブプロフェンの代謝物に関しては、開発当初からほぼ明らかにされており、いずれの動物種でも R-イブプロフェン及び S-イブプロフェンともに主に肝臓で代謝される。主要な代謝酵素の分

子種は CYP2C9 で、主な代謝物は CYP による酸化生成物である。また、イブプロフェン自体及び酸化代謝物はそれぞれタウリン又はアシルグルクロン酸抱合される。

これまでに経口投与後、尿から同定された酸化代謝物として、

2-[4-(2-hydroxy-2-methypropyl)phenyl]propionic acid（2-hydroxy-イブプロフェン）

2-[4-(2-carboxypropyle)phenyl]propionic acid（Carboxy-イブプロフェン）

抱合体代謝物として、

イブプロフェンアシルグルクロン酸抱合体

イブプロフェンタウリン抱合体

2-hydroxy-イブプロフェンアシルグルクロン酸抱合体

Carboxy-イブプロフェンアシルグルクロン酸抱合体

が報告されている。

イブプロフェンの経口投与後、ラット、ウサギ、ヒヒ及びヒトでは、血漿中に 2-hydroxy-イブプロフェン及び Carboxy-イブプロフェンが検出されたが、イヌでは検出されなかった（2.6.4.5-2）。

2.4.3.4 排泄

ラットにイブプロフェン 10、20 及び 50 mg/kg を単回静脈内投与した試験で、24 時間までの尿中総排出率は、10 mg/kg で 62.1%、20 及び 50 mg/kg で 37.4%～47.5%であった。尿中主要代謝物は 2-hydroxy-イブプロフェンであった（2.6.4.6-1）。

ラットでは、経口投与後代謝物の尿中総排泄率は 58.2%で、その内 93.3%が 2-hydroxy-イブプロフェン系への代謝物であった。イブプロフェン自身の抱合体、Carboxy-イブプロフェン系への代謝はわずかであった。また、2-hydroxy-イブプロフェンの抱合体は非抱合体より少なかった。一方、ヒトでは、尿中総排出率 72.2%中、47.1%が 2-hydroxy-イブプロフェン系への代謝であったが、2-hydroxy-イブプロフェンの抱合体がほとんどであった。イブプロフェンタウリン抱合体の排出率は少なかった（2.6.4.6-2）。

ラットにイブプロフェン 25 及び 100 mg/kg を単回静脈内投与した試験で、24 時間までの胆汁への総排出率は、25 mg/kg で 47.9%、100 mg/kg で 59.0%であった。また、この試験において、腸肝循環を示唆する結果が得られている（2.6.4.6-3）。

2.4.3.5 薬物動態学的薬物相互作用

ウサギにイブプロフェン 20 mg/kg を 1 日 2 回、7 日間反復経口投与し、最終投与時の 1 時間後にゲンタマイシン硫酸塩を筋肉内投与した試験で、ゲンタマイシンの薬物動態を検討した。

血清中ゲンタマイシン濃度の C_{max} は対照群に比べ有意に増加し、全身クリアランスは有意に減少した（2.6.4.7）。

2.4.4 毒性試験

2.4.4.1 単回投与毒性試験

3 週齢（離乳）及び 6 週齢のラットにイブプロフェンを最高 667 mg/kg まで静脈内投与した試験では、最大非致死量は 3 週齢で雌雄とも 265 mg/kg、6 週齢で雄 167 mg/kg、雌 265 mg/kg であった。概略の LD_{50} 値は 3 週齢で雌雄とも 343 mg/kg、6 週齢で雄 352 mg/kg、雌 343 mg/kg と推定された（2.6.6.2.1）。

非げっ歯類を用いた単回投与試験は実施していないが、新生イヌを用いた反復投与試験の予試験で、イブプロフェンとして 30 から 180 mg/kg までを 2 日間ずつ静脈内投与した。150 mg/kg 以上では死亡が確認され、90 mg/kg までは一般状態の異常や死亡が認められなかったこと、また、本試験の初回投与後（100 mg/kg 単回）死亡が認められなかったことから、新生イヌにおける最大非致死量は 100 mg/kg と推定された（2.6.6.2.2）。

2.4.4.2 反復投与毒性試験

イブプロフェン L-リシンの 0.9%生理食塩水溶液を用い、生後 2 日のイヌにイブプロフェンとして 0（対照）、80 及び 200 mg/kg/day を頸静脈内に、1 日 2 分割（6 時間間隔）で 1 週間投与した。投与期間中に対照群の雄 1/5、80 mg/kg/day 群の雄 3/5、雌 2/5、200 mg/kg/day 群の雄 5/5、雌 2/5、回復期間中に 80 mg/kg/day 群の雄 1/5、200 mg/kg/day 群の雌 1/5 が死亡した。本試験における死亡率は、対照群の雄で 20%（1/5）、80 mg/kg/day 群の雄で 80%（4/5）、雌で 40%（2/5）、200 mg/kg/day 群の雄で 100%（5/5）、雌で 60%（3/5）であった。イブプロフェン投与群の死亡率が高く、雄で顕著であった。病理組織学的検査から、腎臓が毒性の標的臓器と考えられた。本試験結果から、無毒性量を設定することはできなかった（2.6.6.3.1）。

イヌ 30 日間反復経口投与試験では、8 mg/kg/day 以上の群で胃潰瘍又はびらん、及び腸の炎症がみられたが、4mg/kg/day 群ではこれらの消化管毒性はみられなかった。また、一般状態観察では、本試験の最大用量である 16 mg/kg/day まで異常はみられなかった（2.6.6.3.2）。

ラット 35 日間反復経口投与試験では、240 mg/kg/day 群で軟便、体重の減少及び増加抑制に伴う死亡がみられた。60 mg/kg/day 以上の群で腎臓の相対重量の増加がみられたが、病理組織学的異常所見を伴うものではなかった（2.6.6.3.3）。

これらの結果から、動物種及び投与経路によってイブプロフェンの毒性発現用量は異なるが、標的臓器は腎臓あるいは消化管と考えられた。

2.4.4.3 遺伝毒性試験

細菌を用いる復帰突然変異試験では、代謝活性化の有無に関わらず、TA97a、TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537 及び TA1538 のいずれの菌株においても復帰変異コロニー数の増加は認められなかった（2.6.6.4.1、2.6.6.4.2）。

マウスにイブプロフェンの 0（対照）、25、50 及び 100 mg/kg を単回腹腔内投与、並びに 0（対照）及び 270 mg/kg を単回経口投与した姉妹染色分体交換（SCE）試験では、腹腔内投与の 50 mg/kg 以上及び経口投与の 270 mg/kg で骨髄細胞において、わずかに SCE の増加が認められた（2.6.6.4.3）。

軟部組織損傷患者又は変形性リウマチ患者に、それぞれイブプロフェンとして 800 又は 1200 mg/day を 2 週間経口投与した姉妹染色分体交換（SCE）試験では、末梢リンパ球における SCE

の変化は認められなかった（2.6.6.4.4）。

2.4.4.4 生殖発生毒性試験

ラットにイブプロフェンの 0（対照）及び 100 mg/kg/day を経口投与した受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、F_0 動物において、100 mg/kg/day 群で死亡、体重増加抑制、交配率の低下及び小腸の潰瘍、びらんが、妊娠動物では死亡、平均体重の低下及び小腸の病変が認められた。胚児については雌雄 100 mg/kg/day 投与群で未熟胚が認められた。F_1 出生児では雌雄ともに離乳時及び出生後 50 日に被験物質投与による影響は認められなかった（2.6.6.6.1）。

妊娠マウスにイブプロフェンの 0（対照）、24、60、180 及び 360 mg/kg/day を経口投与した母体機能及び胚・胎児発生に関する試験では、母動物については 180 mg/kg/day 以上の群で体重増加量の抑制と死亡が認められた。胎児については 180 mg/kg/day 以上の群で、骨化の遅延が認められた（2.6.6.6.2）。また、妊娠ラットにイブプロフェンの 0（対照）、24、60、120 及び 240 mg/kg/day を経口投与した母体機能及び胚・胎児発生に関する試験では、母動物については 120 mg/kg/day 以上の群で体重増加量の抑制、240 mg/kg/day 群では体重減少ともに死亡が認められた。胎児については 120 mg/kg/day 群で曲尾で浮腫状の胎児が認められた（2.6.6.6.3）。

妊娠ラットにイブプロフェンの 0（対照）、7.5、20、60 及び 180 mg/kg/day を経口投与した胚・胎児発生に関する試験では、母動物については 20 mg/kg/day 以上の群で胃腸病変が、180 mg/kg/day 群で成長の遅延が認められた。胎児については 60 mg/kg/day 群で子宮に膿状滲出液を有する母動物の胎児に、皮下浮腫、波状肋骨、橈骨及び尺骨の両側湾曲が認められた以外、異常は認められなかった（2.6.6.6.4）。また、妊娠ウサギにイブプロフェンの 0（対照）、7.5、20 及び 60 mg/kg/day を経口投与した胚・胎児発生に関する試験では、母動物については 7.5 mg/kg/day 以上の群で胃潰瘍又は胃のびらんが認められた。60 mg/kg/day 群では成長が悪く、胃潰瘍が認められた。胎児については 60 mg/kg/day 群で生存胎児数と着床率の減少が認められた（2.6.6.6.5）。

2.4.4.5 局所刺激性試験

ウサギにイブプロフェンの 0（溶媒対照：生理食塩水）、0（プラセボ対照：注射液溶媒）及び 20 mg/kg/day を、1 日 1 回 5 日間静脈内投与した試験では、溶媒対照群、プラセボ対照群及びイブプロフェン群ともに一般状態に変化は認められなかったが、溶媒対照群及びプラセボ対照群で注射部位所見として血腫及び紅斑が投与 1 日目から認められた。イブプロフェン群は投与 4 日目に紅斑が認められるまで、注射部位の異常所見は認められなかった。投与 5 日後の剖検所見及び病理組織学的検査では、すべての群で同様の所見を示した（2.6.6.7）。

2.4.5 総括及び結論

出生直後の動脈管閉鎖は、肺呼吸の開始とともに直ちに起こる血管収縮（機能的閉鎖）、それに続いて起こる動脈管リモデリング（解剖学的閉鎖）の二段階で行われる。機能的閉鎖の機転として、1) 酸素分圧の上昇、2) PGE_2 の低下、3) PGE_2 受容体の減少、4) 動脈管内の血圧低下、が主な要因と考えられている。その後急速に血管組織の構築の変化（血管リモデリング）が生じて、血管内腔面が閉鎖し、血流が遮断され、最終的には索状の繊維性組織へと変化する [1)]。

胎児期には胎盤と動脈管で産生される内因性の PGE_2 により動脈管の開存が保たれている。生後は、主な PGE_2 供給源である胎盤の消失に加え、肺血流が増加するため、肺での PGE_2 分解が亢進することによって、新生児の血中 PGE_2 濃度が著しく低下するとともに、動脈管での PG 受容体発現減少が加わり、PGE_2 による動脈管拡張作用が減弱する [1)]。

しかし、未熟児では、動脈管の PG に対する感受性が高いことに加え、末梢での PGE_2 産生が多く、肺での PGE_2 分解能が低いため PGE_2 の血中濃度が高くなり、動脈管が開存しやすい状態となっている [2)]。現在、未熟児 PDA に対する薬物療法として、非選択的 COX 阻害薬であるインドメタシン及び海外ではイブプロフェンが広く用いられている。イブプロフェンは、PGE_2 の合成を阻害することにより動脈管を収縮させ（2.6.2.2.1.1、2.6.2.2.1.2）、動脈管閉鎖の第一段階である機能的閉鎖に寄与していると考えられているが、動脈管開存の解剖学的閉鎖に至る詳細な機序は明らかになっていない。

ヒトの未熟児 PDA に類似するとされている早産ヒヒモデルの *in vivo* 試験において、動脈管開存を閉鎖することが示された（2.6.2.2.2.1、2.6.2.2.2.2）。また、これらの試験において、イブプロフェンは平均全身血圧の上昇、肺/全身血流量比及び左室拡張末期径の低下を示し、動脈管開存の閉鎖に伴い循環動態を改善することが示された。また、換気指数の低下及び肺コンプライアンスの上昇も認められ、肺機能を改善することが示された。早産ヒヒモデルでの早産仔に対する処置は、ヒト未熟児 PDA 患者とほぼ同様で、出生時のサーファクタント投与、換気及び循環動態改善のためにドパミン又はドブタミンを必要に応じて投与している。イブプロフェンの投与量はイブプロフェンとして 1 回目 10 mg/kg、2 回目 5 mg/kg、3 回目 5 mg/kg、4 回目 5 mg/kg、5 回目 5 mg/kg であり、申請用法・用量より投与回数が 2 回多いが、動脈管開存の閉鎖は投与 2～3 回目の時点でみられており、実際には申請用法・用量で動脈管開存に対する有効性を示したものと考えられる。

新生児又は早産児に対する腎血流量及び腎形成への影響を検討した試験において、新生児ウサギでは、イブプロフェンは 0.02 mg/kg 以上の用量で腎血流量を減少させた（2.6.2.3.1）。新生児ミニブタでは、イブプロフェン 20 mg/kg の用量で腎皮質及び腎髄質の血流量を減少させる傾向を示したが、この変化は対照群に比べ有意ではなかった。同時に比較したインドメタシンでは 0.3 mg/kg の用量で有意な減少を示した（2.6.2.3.3）。早産ヒヒモデルでは、イブプロフェン投与後、腎重量、腎重量対体重比及び糸球体発生数に対照群との差はみられなかったが、腎形成領域幅はイブプロフェン投与群で減少した（2.6.2.3.2）。

動物種によって腎血流量への影響は異なるが、腎機能が十分でないヒトの未熟児では、イブプロフェン投与時に注意する必要がある。

新生児に対する脳及び消化管における局所循環への影響を検討した試験において、新生児ミニブタでは、イブプロフェンは 20 mg/kg の用量で大脳、小脳及び脳幹の血流量にほとんど影響を及ぼさなかった。同時に比較したインドメタシンでは 0.3 mg/kg の用量で大脳及び小脳の血流量を有

意に減少させた。また、イブプロフェンは十二指腸/空腸、回腸及び結腸の血流量に影響を及ぼさなかったが、インドメタシンはこれらの消化管の血流量を有意に減少させた（2.6.2.3.3）。

新生児に対する網膜及び脈絡叢の血流量への影響を検討した試験において、新生児ミニブタでは、イブプロフェンは 30 mg/kg の用量で、全身血圧の変動によって変化する網膜及び脈絡叢の血流量の自己調節能を促進させた（2.6.2.3.4）。

ヒト未熟児においては、全身血圧の変動が大きく網膜に影響を与える場合があり、イブプロフェンはその影響を低減する可能性がある。

早産ヒヒモデルにおいて、イブプロフェン投与後、脳重量、脳総容量（右前脳、白質、新皮質、深部灰白質又は海馬）及び脳表面フォールディング指数に影響を及ぼさなかった。また、前脳における各パラメータ及び小脳に影響を及ぼさなかった（2.6.2.3.5）。

ヒト未熟児においてイブプロフェンの早期投与による神経病理学的リスクは少ないと考えられる。

イブプロフェン経口剤の開発初期に実施された安全性薬理試験は、現在の安全性薬理試験コアバッテリーで要求されている内容を充足するものではないが、長年にわたる使用経験から有害リスクは明確になっている。通常の臨床用量における有害事象は、イブプロフェンのプロスタグランジン合成阻害作用に関連するものと認識されている。

申請効能・効果の対象患者が未熟児であることから、動物の新生児又は早産児における副次的薬理試験の知見が重要と考えられる。それらの知見において、最も注意する必要がある有害リスクは腎臓に対する作用である。また、申請用法である静脈内投与では、イブプロフェンの場合、消化管に対する有害リスクは経口投与に比べて少ないと考えられる。イブプロフェンの消化管毒性には種差がみられ、イヌ>ラット>サルの順に感受性が高い（文献番号：4.3-1）。

未熟児 PDA の治療において、イブプロフェン又はインドメタシンと他剤との薬力学的薬物相互作用については十分に検証されていないのが実情である。本邦の未熟児動脈管開存症治療ガイドライン [3]では、併用が推奨されない薬物としてステロイド（デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン等）が、症例ごとに併用を検討すべき薬物としてカテコラミン（ドパミン、ドブタミン）、利尿剤（フロセミド）及びビタミン A が挙げられている。

また、欧州で承認されているイブプロフェン注射剤（Pedea®）の添付文書 [4]に、併用を推奨しない薬物として、利尿剤、抗凝固剤、コルチコステロイド及びアミノグリコシド系抗生物質等が記載されている。更に、利尿剤であるフロセミドとアミノグリコシド系抗生物質であるアミカシンは相互に併用注意薬であり、これにイブプロフェン又はインドメタシンを併用することには十分注意が必要と考えられる。

静脈内投与に関連する文献を中心に記載したが、申請適応対象である未熟児に相当するような幼若動物での薬物動態に関する文献はなかった。

一般に新生児・未熟児では、肝酵素系のグルクロン酸転移酵素活性が低く、グルクロン酸抱合を受けて排出される薬物は蓄積傾向にあること、腎機能も未発達で、糸球体濾過率は低く（満期新生児：2～4 mL/min/1.73 m^2 に対して、未熟児：0.6～0.8 mL/min/1.73 m^2）近位尿細管の排泄・再吸収量は少ないことから、薬物の消失半減期は長くなる傾向がある [5)6)]。また、イブプロフェンの酸化代謝酵素である CYP2C9 の発現量は胎生 25 週ころから発現し、個人差は大きいものの出生後急速に増加するが、出生時の活性は低いと言われている [6)]。したがって、イブリーフ®静注 20 mg を未熟児に投与したときのイブプロフェンの薬物動態は、大きく影響を受けるものと考えられる。

外国人未熟児 PDA 患者（生後 0～5 日）では、6 ヵ月以上の患者に比べイブプロフェンの著しい消失の遅延がみられた。また、C_{max} ではほとんど差がみられなかったが、AUC では約 7 倍の増加がみられた。なお、外国人未熟児 PDA 患者の場合、個々のデータのバラツキが大きく、$T_{1/2}$ 及び CL では最小値と最大値で 10～20 倍の開きがみられた。これらの結果は、未熟児の薬物動態に関与する生体機能を反映したものと考えられる（2.6.4.9、表 2.6.4-10）。

イヌにイブプロフェンを単回静脈内及び経口投与後の血漿中濃度の $T_{1/2}$ に差がないこと、及び反復経口投与後に蓄積性が認められないことから、反復静脈内投与後にも同様に蓄積は生じないと考えられる。

イブプロフェンの血漿中蛋白結合率は、ラットで 96%、イヌで 99%、ヒヒで 95%及びヒト（成人）で 99%と高かった。また、満期新生児（妊娠期間 39～40 週）の臍帯血漿中と成人の血漿中蛋白結合率を比較した試験で、満期新生児では 95.0%±0.4%（n=26）、成人では 98.7%±0.3%（n=8）と、満期新生児で有意に低いことが報告されている [7)]。

イブプロフェンの血漿中蛋白結合率が高いことから、アルブミン-ビリルビン結合に対するイブプロフェンの影響を検討した。イブプロフェンは 0.87 mmol/L（179 μg/mL）以上の濃度で、非結合型ビリルビンを増加させた。申請用法・用量において、未熟児 PDA 患者の血漿中濃度が 100 μg/mL を超える可能性はないと考えられる（2.7.2 参照）が、注入速度によっては高濃度（10 mg/kg を 2～3 分で注入した場合、投与後 1 時間の血漿中濃度が、180.6±11.1 μg/mL になるとの報告 [7)]がある）になる可能性があること、未熟児及び新生児では血漿蛋白含量が少ないこと及び血漿アルブミン-ビリルビン結合が遊離しやすい [5)]ことから、イブプロフェンがビリルビンの displacer になりうることに留意する必要があると考えられる。

未熟児又は新生児におけるイブプロフェン投与後のキラル反転に関する試験は実施されていないが、未熟児 PDA 患児にイブプロフェンを静脈内投与後、血漿中 R-体及び S-体それぞれの濃度を測定し、PPK モデル解析により薬物動態パラメータを算出した結果、R-体及び S-体の $T_{1/2}$ はそれぞれ 1.6±0.3 時間及び 35.2±14.7 時間、AUC はそれぞれ 32.5±12.2 μg·h/mL 及び 826.8±341.9 μg·h/mL であった（2.7.2 参照）。R-体の消失が S-体に比べ極めて早いことから、未熟児においてもキラル反転しているものと考えられる。

これまでに経口投与後に尿から同定された酸化代謝物として、

2-[4-(2-hydroxy-2-methypropyl)phenyl]propionic acid（2-hydroxy-イブプロフェン）

2-[4-(2-carboxypropyle)phenyl]propionic acid（Carboxy-イブプロフェン）

抱合体代謝物として、

イブプロフェンアシルグルクロン酸抱合体

イブプロフェンタウリン抱合体

2-hydroxy-イブプロフェンアシルグルクロン酸抱合体

Carboxy-イブプロフェンアシルグルクロン酸抱合体

が報告されているが、新生児又は早産児における代謝に関する報告はない。

未熟児での消失速度の遅延は代謝速度の低下が一つの要因と考えられる。

ウサギにイブプロフェン投与後の血清中ゲンタマイシン濃度の AUC 及び $T_{1/2}$ は、対照群に比べ増加傾向を示したが、有意な差ではなかった。C_{max} はわずかではあるが対照群に比べ有意に増加し、CL は対照群に比べ有意に減少した（2.6.4.7）。また、ゲンタマイシンと同じアミノグリコシド系抗生剤であるアミカシンとイブプロフェンとの相互作用が、生後 3 日以内の未熟児で検討さ

れており、イブプロフェンの併用でアミカシンの血漿中濃度の増加、$T_{1/2}$ の増加、CL の減少が認められている（2.7.2 参照）。

未熟児においては腎機能が未発達で腎排泄型の薬剤は影響を受けやすいことに加え、イブプロフェンの腎機能への影響が加味されることになり、注意が必要と考えられる。

未熟児 PDA の治療ではアミカシン及びフロセミド（利尿剤）とイブプロフェンの 3 剤併用も多く、フロセミドも腎排泄型であることから十分な注意が必要と考えられる。

ラット単回静脈内投与における致死用量では、投与後 30 分以内にほぼ全例が死亡し、致死は急速であった。最大非致死量は 167～265 mg/kg であった（2.6.6.2.1）。また、イヌ新生児における最大非致死量は 100 mg/kg、致死量は 150 mg/kg 以上と推定された（2.6.6.2.2）。

反復投与毒性試験は、非げっ歯類では新生イヌ 2 週間反復静脈内投与試験及びイヌ 30 日間反復経口投与試験で評価した。また、げっ歯類ではラット 35 日間経口投与試験で評価した。

新生イヌ 2 週間反復静脈内投与試験では、80 及び 200 mg/kg/day 群で試験初期に死亡がみられたため 1 日 1 回投与にするとともに投与量も漸減したが、さらに死亡がみられたことから、80 及び 200 mg/kg/day 群の投与期間は、それぞれ 7 日間及び 5 日間となった。死亡例の一部では、死亡前に削痩、不活発及び腹部膨張がみられたが、多くの死亡例では死亡前の一般状態観察で異常はみられなかった。被験物質投与群にみられた特徴的な病理組織学的病変は、注射部位の出血、炎症及び壊死、腎臓の腎症であった。また、炎症細胞の腸及び腸間膜の漿膜への浸潤、又は肺血管塞栓が少数例にみられた。なお、注射部位の所見は生存例、死亡例ともにすべての群でみられた（2.6.6.3.1）。

イヌ 30 日間反復経口投与試験では、8 mg/kg/day 以上の群で胃潰瘍又はびらん、及び腸の炎症がみられたが、4 mg/kg/day 群ではこれらの消化管毒性はみられなかった。また、一般状態観察では、本試験の最大用量である 16 mg/kg/day まで異常はみられなかった（2.6.6.3.2）。

ラット 35 日間反復経口投与試験では、240 mg/kg/day 群で軟便、体重の減少及び増加抑制に伴う死亡がみられた。60 mg/kg/day 以上の群で腎臓の相対重量の増加がみられたが、病理組織学的異常所見を伴うものではなかった（2.6.6.3.3）。

以上の結果から、動物種及び投与経路によってイブプロフェンの毒性発現用量は異なるが、標的臓器は腎臓あるいは消化管と考えられた。したがって、本剤の臨床使用にあたっては消化管及び腎臓に対する影響に十分留意する必要がある。

遺伝毒性試験については、細菌を用いる復帰突然変異試験、マウス及びヒトでの姉妹染色分体交換試験で評価した。細菌を用いる復帰突然変異試験（2.6.6.4.1、2.6.6.4.2）において、代謝活性化の有無に関わらず 1000 μg/plate までの濃度で復帰突然変異原性は陰性と判断された。マウスの *in vivo* 姉妹染色分体交換試験（2.6.6.4.3）において、腹腔内投与の 50 mg/kg 以上で溶媒対照に比べわずかではあるが、有意な SCE の増加を認めたことから、わずかに姉妹染色分体交換の誘発性を示すと結論されている。しかし、SCE の増加は対照群の 2 倍を超えるものではなかった。

軟部組織損傷患者及び変形性リウマチ患者の *in vivo* 姉妹染色分体交換試験（2.6.6.4.4）において、800 mg/day 又は 1200 mg/day の 2 週間経口投与で投与前後の SCE に差は認められなかったことから、姉妹染色分体交換の誘発性を示さないと結論されている。以上のことから、本剤の臨床使用に際し、遺伝毒性を誘発する可能性は少ないと考えられる。

生殖発生毒性試験については、経口投与によるラット受胎能及び着床までの初期胚発生、胚・胎児発生、出生児に対する影響（2.6.6.6.1）、経口投与によるマウス母体機能、胚・胎児発生、出生児に対する影響（2.6.6.6.2）、経口投与によるラット母体機能、胚・胎児発生、出生児に対する影響（2.6.6.6.3）、経口投与によるラット母体機能、胚・胎児発生、出生児に対する影響（2.6.6.6.4）及び経口投与によるウサギ母体機能、胚・胎児発生に対する影響（2.6.6.6.5）を検討した報告がある。これらの報告では、マウス及びラットで母体機能及び胚・胎児発生に影響を及ぼさない用量は 24 mg/kg/day と推定されること、ラットの母体に対する毒性用量で胚・胎児毒性及び催奇形性を示さないこと、ウサギの母体に対する毒性用量で催奇形性を示さないが、黄体への着床率は減少することが示されている。

なお、本剤が妊娠に関するリスクのない未熟児にのみ限定して使用されることから、イブプロフェンの胚・胎児毒性、出産前後の毒性の可能性を総括する意義は少ないと考えられる。

局所刺激性試験については、ウサギに本剤申請用法・用量の最大投与量である 10 mg/kg の倍量である 20 mg/kg/day を 5 日間静脈内投与し局所刺激性を検討した。溶媒対照、プラセボ対照群（トロメタモール処方）では、投与 1 日目から注射部位で血腫及び紅斑がみられたが、イブプロフェン投与群では投与 3 日目まで血腫及び紅斑は認められなかった。投与 5 日目にはすべての群で、ほぼ全例に血腫及び紅斑が認められた。最終投与翌日の病理組織学的検査において、すべての群で注射部位に血管周囲の急性炎症、出血及び浮腫がほぼ全例に認められた。障害の程度はすべての群でほとんど差が認められなかった（2.6.6.7）。以上のことから、イブプロフェンによる局所刺激性の増強作用はないものと考えるが、注射による物理的刺激による障害は避けられないと考えられる。

以上の非臨床薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験結果から、申請適応患児である未熟児に対応する情報は十分ではないが、イブリーフ®静注 20 mg は未熟児動脈管開存の閉鎖に有効な薬剤と考えられる。また、腎臓、脳及び消化管における局所循環に対する影響は、インドメタシンに比べ小さいことから、安全性でインドメタシン以上に危惧しなければならない点はないものと考えられる。しかし、未熟児においては腎機能が未発達で腎排泄型の薬剤は影響を受けやすいことに加え、未熟児そのものの治療と並行することになり、それぞれが併用注意薬であるループ利尿剤（フロセミド等）やアミノグリコシド系抗生剤（アミカシン等）が併用されることが多いことから、イブリーフ®静注 20 mg の使用上、十分な注意が必要と考えられる。

2.4.6 参考文献

1)横山　詩子、南沢　享．動脈管閉鎖の分子機構、先天性心疾患を理解するための臨床心臓発生学．メジカルビュー社．2007;175-8.

2)長　和俊．未熟児動脈管開存症．Neonatal Care. 2006;19:10-13.

3)未熟児動脈管開存症診療ガイドライン作成プロジェクトチーム（J-PreP）．根拠と総意に基づく未熟児動脈管開存症治療ガイドライン．日本未熟児新生児学会雑誌，2010；22：77-89.

4)イブプロフェン注射剤（Pedea®）添付文書：2013 年 12 月改訂版

5)砂川　慶介、佐藤　吉壮. 新生児・未熟児への抗菌化学療法薬の使い方．治療．2000;82:158-62.

6)小児期心疾患における薬物療法ガイドライン．循環器病の診断と治療に関するガイドライン．2012;89-271.

7)Aranda JV, Varvarigou A, Beharry K, Bansal R, Bardin C, Modamlou H, et al. Pharmacokinetics and protein binding of intraveneous ibuprofen in the premature newborn infant. Acta Paediatr. 1997; 86: 289-93.