

イブリーフ[®]静注用 20 mg

CTD 第2部 CTD の概要（サマリー）

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

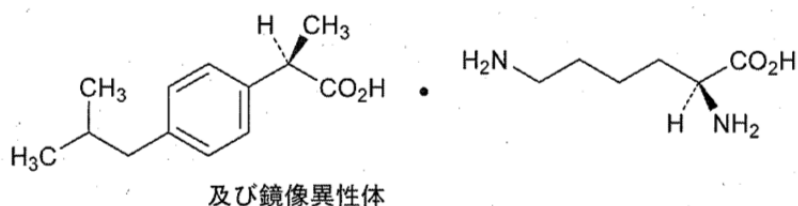
2.6.1 緒言

千寿製薬株式会社

2.6.1 緒言

イブリーフ®静注用 20 mg（以下、本剤）は、未熟児動脈管開存症（PDA）を適応とする水性注射剤である。製剤の有効成分はイブプロフェン L-リシン（図 2.6.1-1）であるが、活性成分はイブプロフェンである。イブプロフェンは非選択的シクロオキシゲナーゼ阻害剤として本邦を含め世界中ではほぼ半世紀にわたって広く使用されている。主要な薬理作用は、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 2.6.1-1 イブプロフェン L-リシンの化学構造式



未熟児 PDA に対するイブプロフェンの臨床適用には、始め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（XXXXXXXXXX）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静注製剤の開発が進められ、トロメタモールをXXXXXXXXXXとして用いるイブプロフェン注射剤 Pedece®が開発され 2004 年に EMA の承認をえた。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-リシンを用いた静注製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 の承認をえた。本剤は NeoProfen®と同じ製剤で、イブプロフェン L-リシンとして 17.09 mg/mL（イブプロフェンとして 10 mg/mL）を含む静注製剤である。

【効能・効果】

下記疾患で保存療法（水分制限、利尿剤投与等）が無効の場合

未熟児の動脈管開存症

【用法・用量】

通常 3 回、初回 10 mg/kg、2 回目及び 3 回目は 5 mg/kg を 24 時間間隔で静脈内投与する。投与に際して希釈する場合は、日局ブドウ糖注射液あるいは日局生理食塩液を用いる。各々の投与は、15 分以上かけて行う。

イブリーフ[®]静注 20 mg

CTD 第2部 CTD の概要（サマリー）

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.2 薬理試験の概要文

千寿製薬株式会社

2.6.2 薬理試験の概要文

目 次

2.6.2 薬理試験の概要文.....	3
2.6.2.1 まとめ.....	4
2.6.2.2 効力を裏付ける試験.....	8
2.6.2.2.1 作用機序.....	8
2.6.2.2.1.1 ヒツジ胎児の動脈管に対するイブプロフェンの影響.....	8
2.6.2.2.1.2 ブタ胎児及び新生児の動脈管におけるイブプロフェンの PGE ₂ 合成阻害作用.....	9
2.6.2.2.2 効力を裏付ける薬理試験.....	10
2.6.2.2.2.1 早産ヒモデルにおける持続性動脈管開存に対するイブプロフェンの影響.....	10
2.6.2.2.2.2 早産ヒヒに対する出産早期のイブプロフェン投与の影響.....	12
2.6.2.3 副次的薬理試験.....	13
2.6.2.3.1 新生児ウサギにおける腎血行動態に及ぼすイブプロフェンの影響.....	13
2.6.2.3.2 早産ヒヒに対する出産早期のイブプロフェン投与による腎形成への影響.....	13
2.6.2.3.3 新生児ミニブタの局所循環に対するイブプロフェン及びインドメタシンの影響.....	14
2.6.2.3.4 新生児ミニブタの網膜及び脈絡叢血流量の自己調節能に及ぼすイブプロフェンの影響.....	16
2.6.2.3.5 早産ヒモデルにおけるイブプロフェンの神経病理学的リスクに対する影響.....	17
2.6.2.4 安全性薬理試験.....	18
2.6.2.4.1 イブプロフェンの中枢神経系、呼吸・循環器系及び摘出平滑筋・骨格筋に及ぼす影響.....	18
2.6.2.4.2 非選択的 COX 阻害剤の消化管潰瘍形成に対する投与経路の影響.....	19
2.6.2.4.3 イブプロフェンの静脈内投与による消化管毒性の種差.....	20
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用.....	21
2.6.2.6 考察及び結論.....	21
2.6.2.7 図表.....	24
2.6.2.8 参考文献.....	24

2.6.2 薬理試験の概要文

本項で使用した用語及び略号を表 2.6.2-1 に示した。

表 2.6.2-1 用語及び略語一覧

用語及び略号	内容
COX	シクロオキシゲナーゼ
FDA	米国食品医薬品庁
FF	濾過分画
GFR	糸球体濾過量
Iba 1	Ionized calcium-binding adapter molecule 1
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
PG	プロスタグランジン
PGE	プロスタグランジン E
PGE ₂	プロスタグランジン E ₂
PGF _{2α}	プロスタグランジン F _{2α}
RBF	腎血流量
RPF	腎血漿流量
RVR	腎血管抵抗
6-keto PGF _{1α}	6-ケトプロスタグランジン F _{1α}
TXB ₂	トロンボキサン B ₂

2.6.2.1 まとめ

イブリーフ®静注 20 mg (イブプロフェン L-リシン注射剤) は、未熟児動脈管開存症 (PDA) 患者を対象とした注射剤であり、その活性成分はイブプロフェンである。

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使用され、その薬理プロファイルは明確になっている。主要な薬理作用は、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。

米国イブプロフェン L-リシン注射剤 (Neoprofen®) の FDA への申請時点では、未熟児の動脈管開存を閉鎖するイブプロフェンの有効性及び安全性が臨床的に明らかになっていたことから、欧米当局の了解のもと、新たな動物での薬効を裏付ける薬理試験、副次的薬理試験、安全性薬理試験及び薬力学的相互作用は実施されなかった。今回の日本国内の申請においては、疾患対象が特殊な循環障害を有する未熟児であることを考慮し、それらに関連する文献を申請資料とした。

作用機序

ヒツジ胎児の動脈管の収縮に対するイブプロフェンの影響 (*in vitro*)

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。

ブタ胎児及び新生児の動脈管におけるイブプロフェンの PGE₂ 合成阻害作用 (*in vitro*)

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、アラキドン酸とインキュベートする系で、各種 PGE₂ 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よる PGE₂ 合成を有意に阻害した。

効力を裏付ける薬理試験

早産ヒモデルにおける持続性動脈管開存に対するイブプロフェンの影響 (*in vivo*)

早産ヒモデル (妊娠 125±2 日で強制分娩、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 日間換気した。出生後 24 時間以内に、イブプロフェン投与群 (8 例) と対照群 (13 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換気以外の処置は行わなかった。PDA は、心エコー検査で評価した。

イブプロフェン投与群では、全例で動脈管が閉鎖したが、うち 3 例で閉鎖後、断続的な再開存が認められた。対照群では、全例で動脈管は開存したままであった。

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平均全身血圧の有意な上昇、左室拡張末期径の有意な低下、肺/全身血流量比の有意な低下が認められた。

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。

早産ヒモデルに対する出産早期のイブプロフェン投与の影響 (*in vivo*)

早産ヒモデル (妊娠 125 日で強制分娩、満期は 185 日) 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)

2.6.2 薬理試験の概要文

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阻害剤投与群では、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、全例2～3日の時点で動脈管が閉鎖し、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。

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時間以降に有意な減少がみられた。

早産ヒヒ動脈管開存モデルにおいて、イブプロフェンの動脈管開存に対する*in vivo*の有効性が確認された。この早産ヒヒモデルは、ヒト26～27週齢の未熟児に類似していると推定されている。

副次的薬理試験

新生児ウサギにおける腎血行動態に及ぼすイブプロフェンの影響 (*in vivo*)

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。

早産ヒヒに対する出産早期のイブプロフェン投与による腎形成への影響 (*in vivo*)

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。

新生児ミニブタの局所循環に対するイブプロフェン及びインドメタシンの影響 (in vivo)

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。

新生児ミニブタの網膜及び脈絡叢血流量の自己調節能に及ぼすイブプロフェンの影響 (in vivo)

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。

早産ヒヒモデルにおけるイブプロフェンの神経病理学的リスクに対する影響 (in vivo)

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。

なお、動脈管開存に関しては、イブプロフェン投与群では全例で動脈管が閉鎖したが、3 例で閉鎖後、断続的な再開存が認められた。対照群では、全例で動脈管は開存したままであった。

安全性薬理試験

安全性に関わる薬理試験として中枢神経系、呼吸・循環器系、摘出平滑筋・骨格筋及び消化管に及ぼす影響を評価した。

中枢神経系に及ぼす影響として、マウスにおけるイブプロフェンの鎮静作用及びウサギにおける脳波に鎮静波の発現が報告されている。

呼吸・循環器系に及ぼす影響として、カエルの摘出心臓におけるイブプロフェンによる一過性の律動の促進及び振幅の増大が、ウサギの摘出心臓では心臓の振幅の減少及び不整脈から心停止が報告されている。しかし、心拍数には影響を及ぼさないことが報告されている。

イヌ麻酔下におけるイブプロフェンによる一過性の血圧低下、呼吸数増加及び呼吸振幅の減少が報告されている。

摘出平滑筋・骨格筋に及ぼす影響として、ウサギの摘出耳翼血管に対するイブプロフェンの収縮作用、ウサギの摘出小腸の律動及び張力に対する抑制作用が報告されている。モルモット及びラットの摘出子宮の律動に対するイブプロフェンの抑制作用が報告されている。また、カエルの摘出腹直筋に対するアセチルコリンの収縮作用に、イブプロフェンは影響を及ぼさないと報告されている。

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。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。

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（Pede[®]）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。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1 作用機序

2.6.2.2.1.1 ヒツジ胎児の動脈管に対するイブプロフェンの影響

参考文献：4.3-3

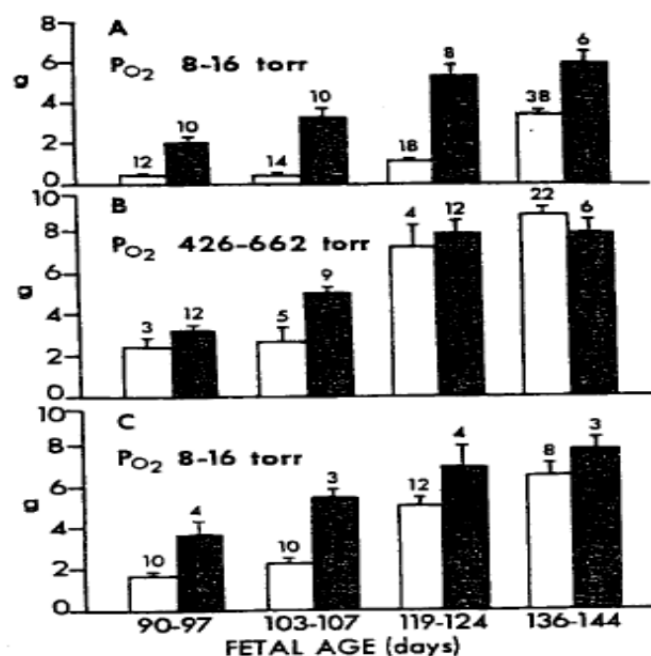
方法

胎齢 90～97、103～107、119～124 及び 136～144 日（出産予定 147 日）のヒツジ胎児の動脈管を用いて、それぞれの胎齢における動脈管に対するイブプロフェンの収縮作用を *in vitro* で検討した。動脈管輪をクレブス-ヘンゼライト溶液中（37℃）に固定し、95% N₂-5% CO₂（低酸素分圧：8～16 トル）又は 95% O₂-5% CO₂（高酸素分圧：426～662 トル）で吹送平衡した条件下で、イブプロフェン添加前後の等尺性収縮を張力トランスデューサーで測定した。動脈管輪の静止時張力は 1 g 又は 1.5 g に調整した。また、低酸素分圧条件では高濃度カリウムのクレブス-ヘンゼライト溶液でも同様に検討した。イブプロフェンは約 50℃ のクレブス溶液中で攪拌溶解した。最高濃度は 4.8×10^{-4} mol/L であった。用量依存性の検討では、適宜希釈して用いた。

結果

イブプロフェンは 4.8×10^{-4} mol/L 濃度で、低酸素分圧及び室内散光の条件下において各胎齢の動脈管に対して収縮作用を示した（図 2.6.2-1）。また、低酸素分圧及び室内散光の条件下で、イブプロフェンは各胎齢の動脈管に対して、 10^{-6} mol/L 以上の濃度で用量依存的な収縮作用を示した（図 2.6.2-2）。

図 2.6.2-1 各種胎齢のヒツジ胎児の摘出動脈管に対するイブプロフェンの影響

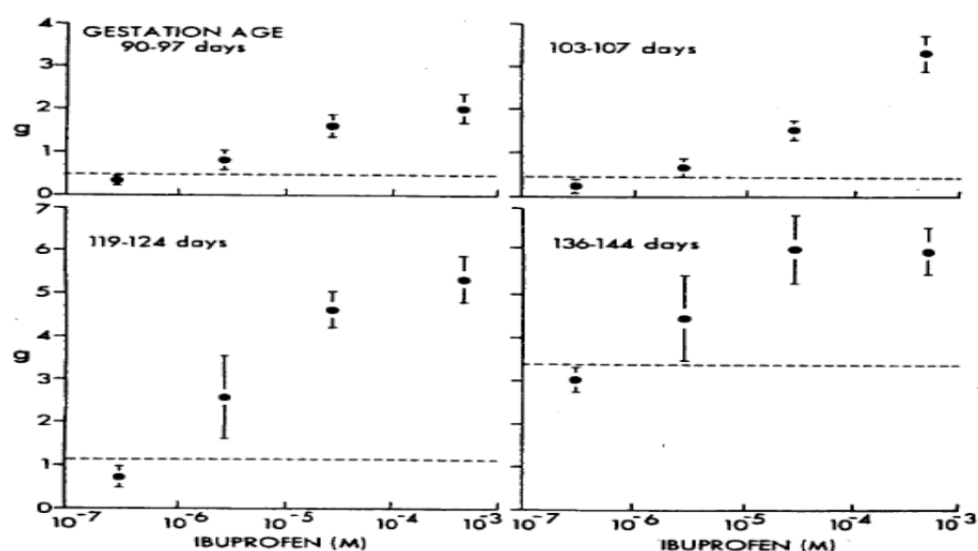


A：低酸素条件、B：高酸素条件、C：低酸素、高カリウム条件

□：イブプロフェン添加前、■：イブプロフェン添加後

縦軸：張力、各棒グラフ：最大張力（静止張力補正）の平均値±標準誤差、グラフ上の数字：測定個数

図 2.6.2-2 低酸素条件下におけるイブプロフェンの濃度依存性



縦軸：張力、破線：イブプロフェン投与前の平均張力、各値：平均値±標準誤差 (n=4~10)

2.6.2.2.1.2 ブタ胎児及び新生児の動脈管におけるイブプロフェンの PGE₂ 合成阻害作用

参考文献：4.3-4

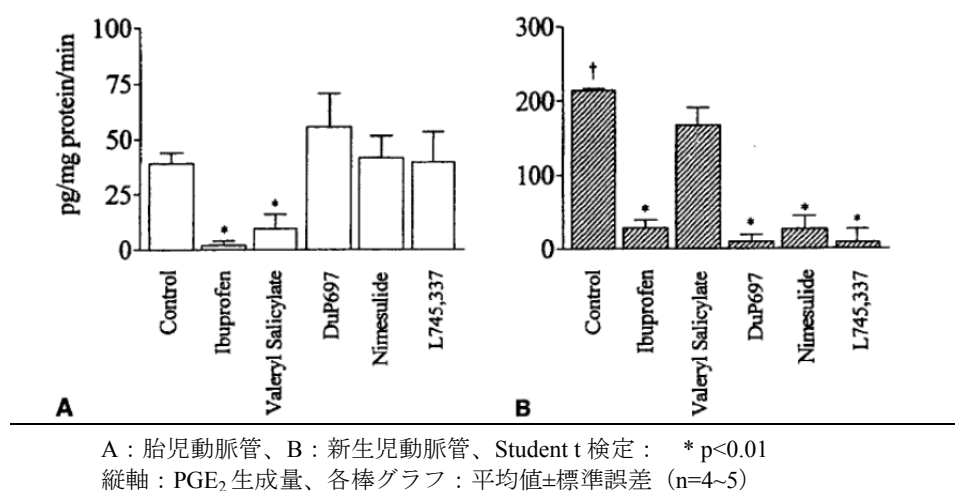
方法

胎齢 78~90 日のブタ胎児及び出産予定日（114 日）に出産したブタ新生児から摘出した動脈管を用いて、それぞれの動脈管組織における各種 COX 阻害剤の PGE₂ 阻害作用を *in vitro* で検討した。摘出した動脈管を氷冷下の緩衝液（トリス-塩酸緩衝液、pH 7.4）とともにホモジナイズし、得られたホモジネートの一部（500 µg protein/mL）にアラキドン酸 30 mol/L を加え、37°C で 15 分間インキュベートした。また、15 分間インキュベートする前に、ホモジネートに COX 阻害剤を加えて 20 分間プレインキュベートする群を設けた。COX 阻害剤は、非選択的 COX 阻害剤としてイブプロフェン（0.1 mmol/L）、COX-1 選択的阻害剤としてサリチル酸バレリル（0.1 mmol/L）、COX-2 選択的阻害剤として DuP697（10 µmol/L）、ニメスリド（10 µmol/L）及び L-745,337（0.5 µmol/L）を用いた。15 分間インキュベート後、5 分間煮沸することで反応を止めた。プレインキュベートを行った群と行わなかった群それぞれについて、PGE₂ の生成量を測定した。

結果

イブプロフェンは 0.1 mmol/L の濃度で、ブタ胎児及び新生児の摘出動脈管における PGE₂ 合成を有意に阻害した（図 2.6.2-3）。

COX-1 選択的阻害剤サリチル酸バレリルは胎児摘出動脈管のみにおいて、COX-2 選択的阻害剤 DuP697、ニメスリド及び L-745,337 は新生児摘出動脈管のみにおいて、それぞれ PGE₂ 合成を有意に阻害した。

図 2.6.2-3 各種 COX 阻害剤のブタ胎児及び新生児の摘出動脈管における PGE₂ 合成阻害作用

2.6.2.2.2 効力を裏付ける薬理試験

2.6.2.2.2.1 早産ヒヒモデルにおける持続性動脈管開存に対するイブプロフェンの影響

参考文献: 4.3-5

方法

妊娠 125±2 日（出産予定日 185 日）で強制分娩させ早産ヒヒモデルとした。強制分娩前 48 時間と 24 時間に妊娠親動物にベタメタゾン 6 mg を筋肉内投与した。

早産仔には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、早産ヒヒをイブプロフェン投与群（8 例）と対照群（13 例）との 2 群にランダムに割り付けた。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。

結果

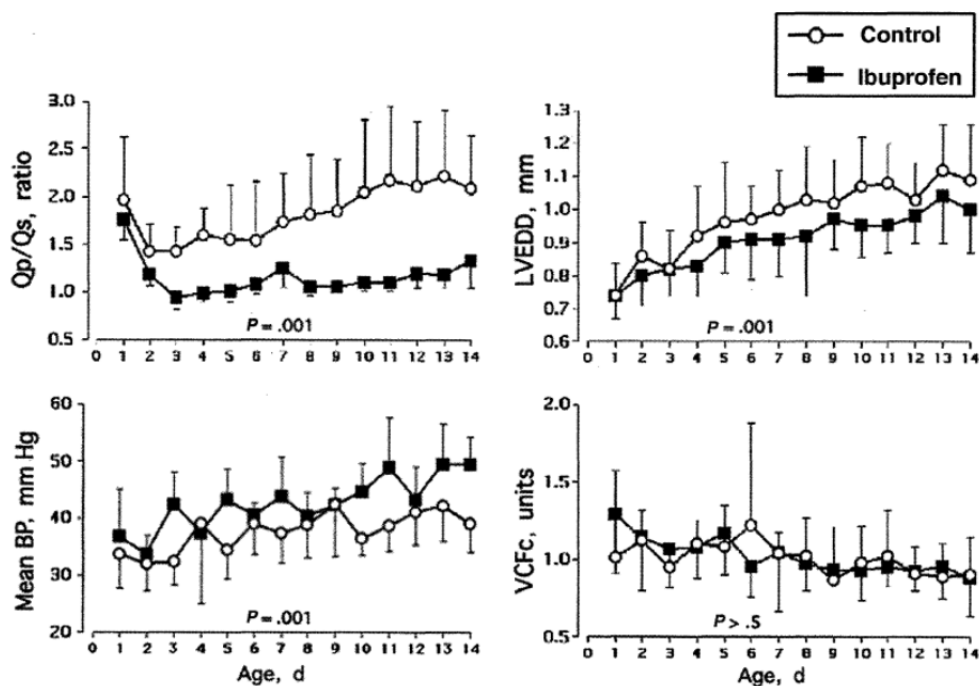
イブプロフェン投与群では、8 例全例で動脈管の閉鎖が認められたが、閉鎖後に断続的な再開存がうち 3 例に認められた。対照群では、13 例全例で動脈管の閉鎖は認められなかった。

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 (O_p/O_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 (図 2.6.2-4)。

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 (図 2.6.2-5)。特に、初期の呼吸窮迫期に顕著であった。

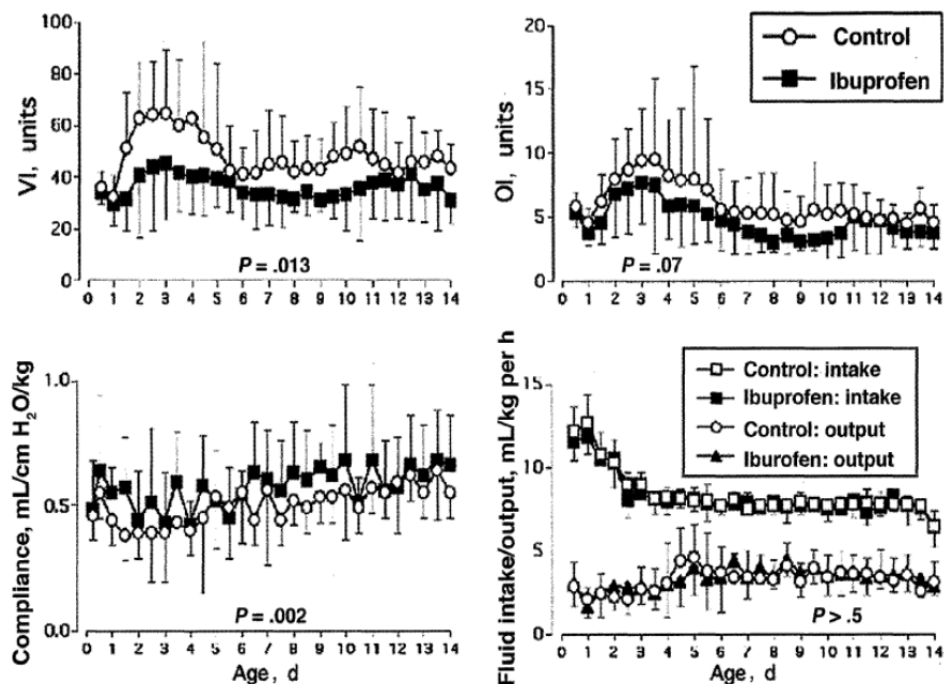
水分の摂取量及び尿量には、両群間で差は認められなかった (図 2.6.2-5)。

図 2.6.2-4 早産ヒヒの心血管系機能に及ぼすイブプロフェンの影響



各値：平均値±標準偏差、対照：n=13、イブプロフェン：n=8
 $p=0.001$ ：有意（イブプロフェン対対照、分散分析）

図 2.6.2-5 早産ヒヒの肺機能に及ぼすイブプロフェンの影響



各値：平均値±標準偏差、対照：n=13、イブプロフェン：n=8
 $p=0.013$ 、 $p=0.002$ ：有意（イブプロフェン対対照、分散分析）

2.6.2.2.2 早産ヒヒに対する出産早期のイブプロフェン投与の影響

参考文献：4.3-6

方法

妊娠 125 日（出産予定 185 日）で帝王切開により強制分娩させた早産ヒヒを用いて、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。

試験期間は、対照群及びイブプロフェン L-リシン投与群は 6 日間、イブプロフェン L-リシン+NOS 阻害剤投与群は 5 日間とした。

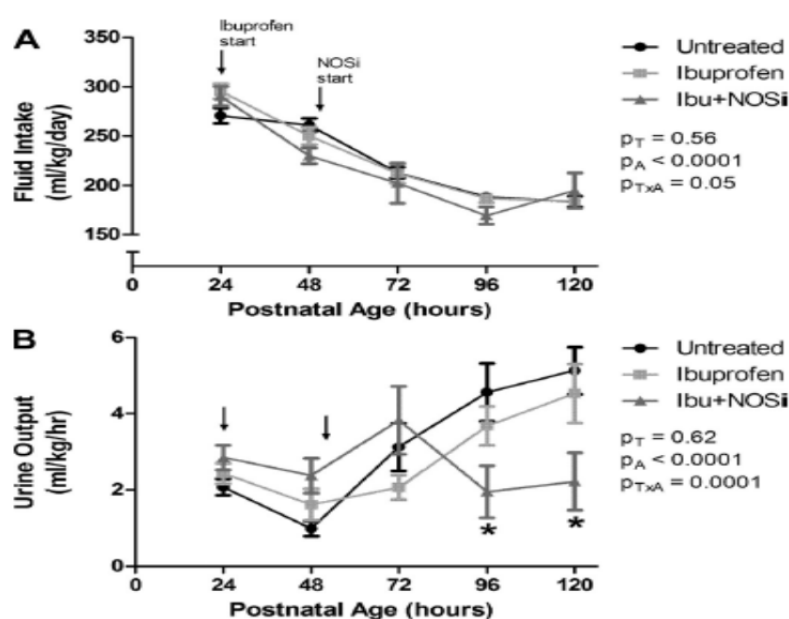
結果

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（図 2.6.2-6）。

図 2.6.2-6 早産ヒヒに対する摂水量及び尿量に対するイブプロフェンの影響



2.6.2.3 副次的薬理試験

2.6.2.3.1 新生児ウサギにおける腎血行動態に及ぼすイブプロフェンの影響

参考文献：4.3-7

方法

5～8日齢の New Zealand White 系新生児ウサギを用いて、ペントバルビタールナトリウムの麻酔下、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。腎血行動態に対する影響を検討した。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、注射用試料とした。

結果

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。また、RVR は 0.2 mg/kg 以上の用量で有意に増加した（表 2.6.2-2）。なお、溶媒であるリシン水溶液は、尿量、GFR、RBF 及び RV に影響しなかった。

表 2.6.2-2 新生児ウサギの腎機能に及ぼすイブプロフェンの影響

Group	Period	UV (mL/kg/min)	UVNa (mmol/kg/min)	GFR (mL/kg/min)	RBF (mL/kg/min)	FF (%)	RVR (mm Hg/mL/kg/min)
I. Ibuprofen 0.02 mg/kg	C	0.075 ± 0.003	1.88 ± 0.71	1.94 ± 0.11	16.5 ± 1.1	17.1 ± 1.2	2.11 ± 0.17
	E	0.071 ± 0.006	1.45 ± 0.57	1.66* ± 0.10	13.9* ± 1.1	16.9 ± 0.9	2.43 ± 0.21
II. Ibuprofen 0.2 mg/kg	C	0.070 ± 0.003	1.14 ± 0.26	1.98 ± 0.13	18.3 ± 0.9	16.0 ± 0.5	1.83 ± 0.07
	E	0.046‡ ± 0.004	0.75 ± 0.10	1.30‡ ± 0.10	12.4‡ ± 1.1	15.6 ± 0.5	2.90‡ ± 0.27
III. Ibuprofen 2 mg/kg	C	0.079 ± 0.007	2.58 ± 0.49	2.02 ± 0.16	17.7 ± 1.5	16.6 ± 0.8	1.72 ± 0.13
	E	0.048‡ ± 0.003	1.14* ± 0.26	1.29‡ ± 0.13	11.3‡ ± 1.1	13.7‡ ± 0.5	2.74‡ ± 0.22

I : n=11、II : n=13、III : n=10、各値は、平均値±標準誤差

C : イブプロフェン投与前、E : イブプロフェン投与後

UV : 尿量、UVNa : 尿中ナトリウム量、GFR : 糸球体濾過量、RBF : 腎血流量、FF : 濾過分画、

RVR : 腎血管抵抗

Unpaired t-test : *: P<0.05、†: P<0.01、‡: P<0.001

2.6.2.3.2 早産ヒヒに対する出産早期のイブプロフェン投与による腎形成への影響

参考文献：4.3-6

方法

2.6.2.2.2 で示した試験系において、出生時対照群（出生時に安楽死、8 例）、出生後 6 日に安楽死させた対照群（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。

結果

各群間で、体重、腎重量、腎重量対体重比及び糸球体発生数に差はなかった。腎形成領域幅（nephrogenic zone width）では、イブプロフェン L-リシン投与群で 123.5±5.8 µm、出生時対照群で 176.1±6.9 µm、対照群で 169.7±8.8 µm、イブプロフェン L-リシン+NOS 阻害剤投与群で 152.7±3.9 µm と、イブプロフェン L-リシン投与群で有意な減少を示した。

形態学的に異常な糸球体数は、出生時対照群で 0.0～2.4%、対照群で 0.0～22.9%、イブプロフェン L-リシン投与群で 0.0～6.1%、イブプロフェン L-リシン+NOS 阻害剤投与群で 0.0～1.4%であっ

た。各群間に統計的な差はなかった。

2.6.2.3.3 新生児ミニブタの局所循環に対するイブプロフェン及びインドメタシンの影響

参考文献：4.3-8

方法

1～3 日齢の新生児ミニブタを用いて、腎臓、消化管及び脳における局所循環に対するイブプロフェン及びインドメタシン投与による影響を、麻酔下及び気管切開後換気下で検討した。

イブプロフェン及びインドメタシンは、150 mmol/L 塩化ナトリウム+0.3 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液に溶解した。pH は 7.4 に調整した。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、それぞれ 30～60 秒以上かけて静脈内に投与した。対照群 (6 例) には、溶媒を同様に投与した。投与後 20～120 分まで局所循環を測定した。

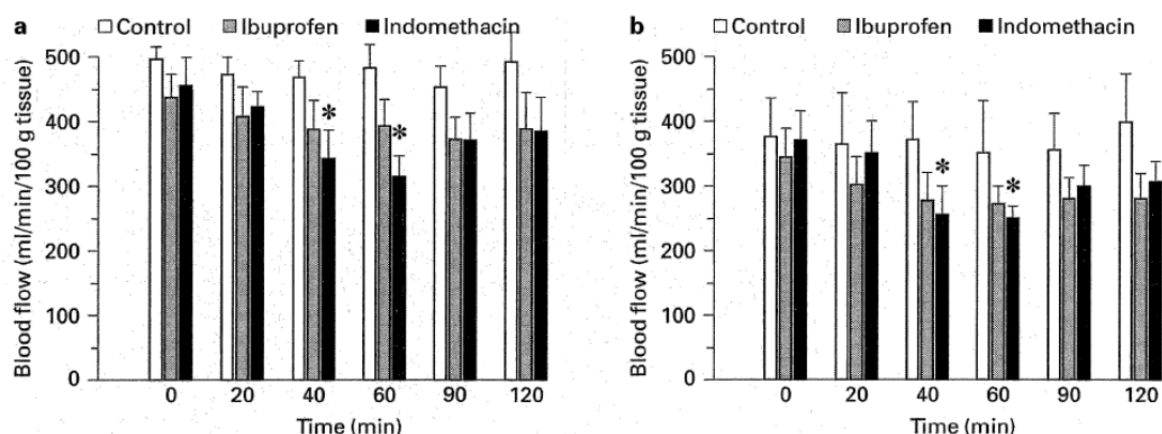
結果

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 (図 2.6.2-7)。

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 (図 2.6.2-8)。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。

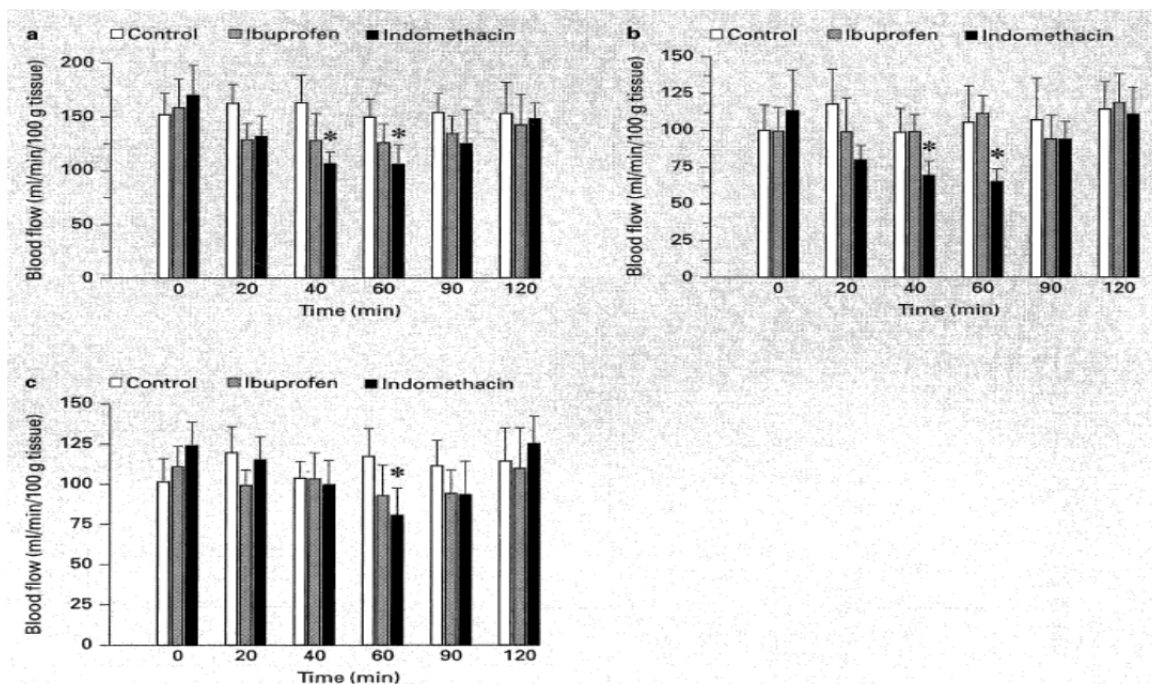
イブプロフェンは大脳、小脳及び脳幹の血流量に影響を及ぼさなかったが、インドメタシンは投与後 90 分で大脳及び小脳の血流量を有意に減少させた (図 2.6.2-9)。

図 2.6.2-7 イブプロフェン及びインドメタシンの腎血流量に及ぼす影響



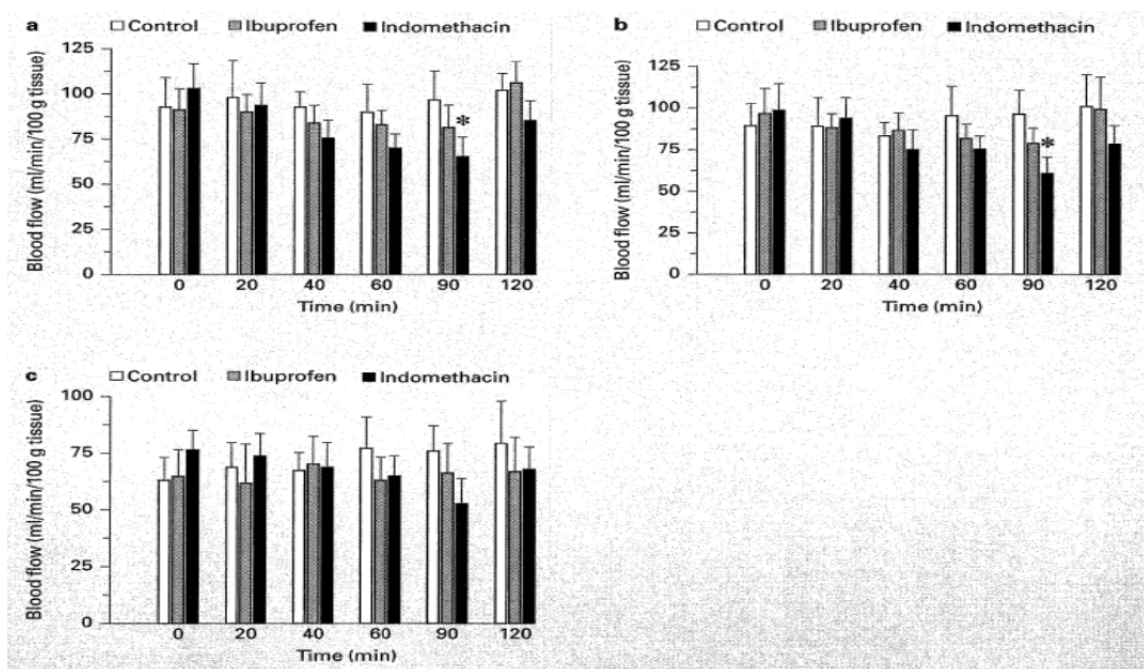
a: 腎皮質、b: 腎髄質、各棒グラフ: 平均値±標準誤差、対照: n=6、イブプロフェン: n=8、インドメタシン: n=7、Fisher's least significant difference (post-hoc): *: P<0.05

図 2.6.2-8 イブuproフェン及びインドメタシンの消化管血流量に及ぼす影響



a : 十二指腸/空腸、b : 回腸、c : 結腸、各棒グラフ：平均値±標準誤差、対照：n=6、イブuproフェン：n=8、インドメタシン：n=7、Fisher's least significant difference (post-hoc) : *: P<0.05

図 2.6.2-9 イブuproフェン及びインドメタシンの脳血流量に及ぼす影響



a : 大脳、b : 小脳、c : 脳幹、各棒グラフ：平均値±標準誤差、対照：n=6、イブuproフェン：n=8、インドメタシン：n=7、Fisher's least significant difference (post-hoc) : *: P<0.05

2.6.2.3.4 新生児ミニブタの網膜及び脈絡叢血流量の自己調節能に及ぼすイブプロフェンの影響

参考文献：4.3-9

方法

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ハロセン麻酔下で検討した。

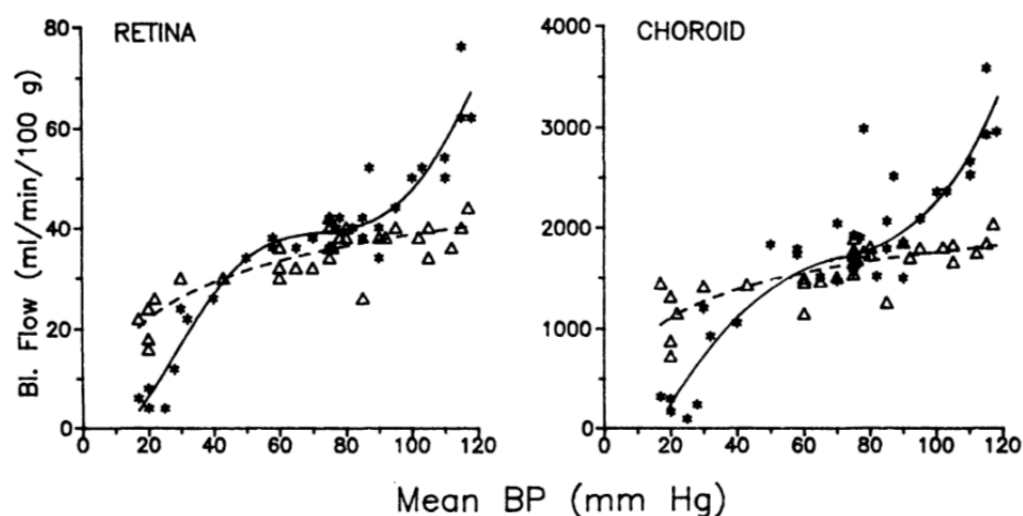
イブプロフェンは、150 mmol/L 塩化ナトリウム+0.3 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液に溶解し、pH は 7.4 に調整した。イブプロフェンは 30 mg/kg (8 例) を、対照群 (8 例) には溶媒を大腿静脈内に投与した。

右総頸動脈を介し大動脈根末端にシリコン被包の先端バルーンカテーテルを置き、このバルーンを膨張し大動脈弓に低血圧を誘発した。また、大腿動脈を介し胸部下行大動脈に先端バルーンカテーテルを置き、その膨張で大動脈弓に高血圧を誘発した。この方法で得られた全身血圧は 17～117 mmHg の範囲であった。この条件下で、網膜血流量及び脈絡叢血流量を測定した。また、動脈及び矢状静脈洞中のプロスタノイド (PGE、PGF_{2α}、6-keto-PGF_{1α} 及び TXB₂) 濃度を測定した。

結果

対照群において、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、イブプロフェン投与群では、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 (図 2.6.2-10)。また、対照群において、全身血圧 49 mmHg 以下では動脈及び矢状静脈洞中でプロスタノイド濃度はいずれも上昇した。全身血圧 91 mmHg 以上では、動脈中のプロスタノイド濃度はいずれもわずかに上昇したが、矢状静脈洞中では PGE、PGF_{2α} 及び 6-keto-PGF_{1α} 濃度のみわずかに上昇し、TXB₂ 濃度には変化はなかった。一方、イブプロフェン群では、全身血圧に関わらず動脈中のプロスタノイド濃度はいずれも検出限界以下であった。矢状静脈洞におけるプロスタノイド濃度は、全身血圧に関わらず 6-keto-PGF_{1α} 及び TXB₂ で検出限界以下であり、PGE 及び PGF_{2α} 濃度は対照群と比較して著しく減少していた。

図 2.6.2-10 網膜血流量及び脈絡叢血流量に及ぼすイブプロフェンの影響



Bl. Flow : 血流量 * : 対照群 (実線)、△ : イブプロフェン投与群 (点線)

2.6.2.3.5 早産ヒヒモデルにおけるイブプロフェンの神経病理学的リスクに対する影響

参考文献：4.3-10

方法

妊娠 125±2 日（出産予定日 185 日）で強制分娩させ早産ヒヒモデルとした。強制分娩前 48 時間と 24 時間に妊娠親動物にベタメタゾン 6 mg を筋肉内投与した。

早産仔には出生時にサーファクタントを投与し、その後 14 日間陽圧換気を行った。また、出生後 24 時間以内に、早産ヒヒをイブプロフェン投与群（8 例）と対照群（5 例）との 2 群にランダムに割り付けた。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陽圧換気以外の処置は行わなかった。

試験開始から 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。

結果

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（表 2.6.2-3）。

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数、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 Iba 1-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（表 2.6.2-4）。また、小脳における明白な変化は両群ともに認められなかった。

表 2.6.2-3 体重、脳重量及び脳容量の測定結果

Parameter	PPV (n=5)	PPV + Ibuprofen (n=8)
Body wt at birth (g)	367±7	360±20
Body weight at necropsy (g)	339±11	355±17
Total brain weight (g)	44.3±2.0	45.4±1.0
Cerebellar weight (g)	1.4±0.1	1.5±0.1
Brain/body weight, ratio	0.123±0.005	0.135±0.004
Volume of right forebrain (mm ³)	13,771±851	14,319±525
Ventricular volume (mm ³)	232±33	277±35
White matter volume (mm ³)	5867±339	6070±272
Neocortical volume (mm ³)	6574±656	6576±374
Deep grey matter (basal ganglia, thalamus) volume (mm ³)	1195±71	1261±90
Hippocampal volume (mm ³)	109±18	149±24
Ventricular/total volume (%)	1.7±0.3	2.0±0.3
White matter/total volume (%)	42.7±0.9	42.5±1.4
Neocortex/total volume (%)	47.3±2.1	45.8±1.7
Deep grey matter/total volume (%)	8.8±0.5	8.8±0.7
Hippocampal/total volume (%)	0.8±0.1	1.0±0.1
White matter/neocortex, ratio	1.1±0.1	1.1±0.1
Surface Folding Index (SFI)	41.7±2.7	41.2±1.5

PPV：陽圧換気（対照群）、PPV+Ibuprofen（イブプロフェン投与群）、平均値±標準誤差

表 2.6.2-4 前脳パラメータ

Parameter	PPV (n=5)	PPV + Ibuprofen (n=8)
Astrocytes in: deep WM (cells/mm ²)	594±39	589±28
subcortical WM (cells/mm ²)	563±20	592±35
neocortex (cells/mm ²)	323±40	342±27
hippocampus (cells/mm ²)	616±73	672±36
MBP-IR oligodendrocytes in: deep WM (cells/mm ²)	327±31	249±25
subcortical WM (cells/mm ²)	81±15	80±29
Iba1-IR microglia/macrophages in: deep WM (cells/mm ²)	189.2±19.9	200.7±24.5
subcortical WM (cells/mm ²)	119±13	114±13
neocortex (cells/mm ²)	54.0±12.0	52.9±5.2
GFAP-IR radial glial fibres	2.5±0.2	2.5±0.2

PPV：陽圧換気（対照群）、PPV+Ibuprofen（イブプロフェン投与群）、平均値±標準誤差

WM：白質、MBP：ミエリン塩基性タンパク質、Iba 1：ionized calcium-binding adapter molecule、

GFAP：グリア線維性酸性タンパク質、IR：免疫反応性

2.6.2.4 安全性薬理試験

2.6.2.4.1 イブプロフェンの中樞神経系、呼吸・循環器系及び摘出平滑筋・骨格筋に及ぼす影響

参考文献：4.3-11

1. 中枢神経系に対する作用

ICR 系雄マウス（体重 20g 前後）にイブプロフェン 5、10、20 及び 50 mg/kg を腹腔内投与し、マウス自発運動記録装置（露崎式）で行動の変化を検討した。5 mg/kg（臨床推奨最大用量比：0.5 倍）から鎮静が認められた。用量増加とともに鎮静作用は増強された。

慢性電極植込みを施した雌性ウサギ（体重 3 kg）に無麻酔下でイブプロフェン 10 mg/kg（臨床推奨最大用量比：1 倍）を腹腔内投与し、脳波を測定した。投与後 8 分頃から鎮静波を発現し、40～60 分前後継続後、80 分後には投与前に回復した。

2. 呼吸・循環器系に対する作用

カエルの摘出心臓を八木式灌流装置内においてリンゲル液で灌流し、イブプロフェン 1×10^{-6} ～ 3.3×10^{-4} g/mL を添加した。 3.3×10^{-6} g/mL 以下では変化がみられなかった。 1.7×10^{-5} ～ 9.9×10^{-5} g/mL（日本人未熟児曝露比：9.2～53.5 倍）では心臓の律動を一過性に促進し、 1.7×10^{-4} ～ 3.3×10^{-4} g/mL（日本人未熟児曝露比：91.8～178.2 倍）では、律動は促進し、振幅は著しく増大した。この律動促進はアトロピンの影響を受けなかった。

ウサギの摘出心臓を Langendorff 灌流装置内に懸垂し、酸素飽和のクレブス-ヘンゼライト液を 30℃ で灌流した。大動脈カニューレを介してイブプロフェン 5×10^{-6} ～ 9×10^{-3} g/mL を投与した。 7×10^{-4} g/mL 以下では変化がみられなかった。 9×10^{-4} g/mL（日本人未熟児曝露比：486.0 倍）以上で、心臓の振幅を著明に減少させ、 9×10^{-3} g/mL（日本人未熟児曝露比：4860 倍）では不整脈から

心停止をおこした。しかし、心拍数には影響しなかった。

麻酔下の雌雄イヌ（体重 10 kg 前後）にイブプロフェン 0.005、0.5、0.9、1.5、2.0 及び 5.0 mg/kg を静脈内投与し、総頸動脈圧及び呼吸に及ぼす影響を検討した。0.5 mg/kg 以下では血圧及び呼吸に変化はみられなかった。0.9 mg/kg（臨床推奨最大用量比：0.09 倍）以上では一過性の血圧低下、呼吸数増加及び呼吸振幅の減少がみられた。こ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。また、イブプロフェン 10 及び 50 mg/kg の腹腔内投与では、10 mg/kg（臨床推奨最大用量比：1 倍）で呼吸の振幅の増加、50 mg/kg（臨床推奨最大用量比：5 倍）で血圧の下降に伴う上昇と呼吸の振幅の増加がみられた。

3. 摘出平滑筋及び骨格筋に対する作用

カエルの摘出腹直筋におけるアセチルコリン 10^{-4} g/mL の収縮作用（Magnus 法）に対して、イブプロフェン $1 \times 10^{-6} \sim 1 \times 10^{-3}$ g/mL（日本人未熟児曝露比：0.5 倍～540.0 倍）は影響しなかった。

モルモット及びラットの摘出子宮の律動（Magnus 法）に対して、モルモットではイブプロフェン 10^{-6} g/mL（日本人未熟児曝露比：0.5 倍）で、ラットではイブプロフェン 2.5×10^{-6} g/mL（日本人未熟児曝露比：1.3 倍）以上で抑制作用を示した。ラットにおける抑制作用はアトロピンの影響を受けなかった。

ウサギの耳翼血管を摘出し Krakow-Pissenski 法でイブプロフェンによる収縮作用を検討した。イブプロフェン 2.5×10^{-4} g/mL（日本人未熟児曝露比：135.0 倍）以上で収縮作用を示した。

ウサギの小腸を摘出し Magnus 法でイブプロフェンの影響を検討した。イブプロフェン 10^{-4} g/mL（日本人未熟児曝露比：54.0 倍）以上で、律動及び張力を抑制した。律動作用はアトロピン 5×10^{-6} g/mL の前投与によりわずかに抑制された。

2.6.2.4.2 非選択的 COX 阻害剤の消化管潰瘍形成に対する投与経路の影響

参考文献：4.3-12

方法

Long-Evans 系雌雄ラット（体重 150～190g）を用いて、イブプロフェン、インドメタシン及びフェニルブタゾンの強制単回経口投与及び静脈内単回投与で投与経路による消化管潰瘍形成に対する影響を検討した。

イブプロフェンは 25～150 mg/kg、インドメタシンは 2.5～10 mg/kg、フェニルブタゾンは 50～100 mg/kg をそれぞれ強制経口投与又は静脈内投与し、処置動物の 50%に潰瘍を誘発する用量（UD50）を求めた。

結果

各 COX 阻害剤の胃及び腸における経口投与及び静脈内投与による UD50 から、胃及び腸における静脈内投与/経口投与の UD50 比を求めた。イブプロフェンでは胃の場合 3.0、腸の場合 1.9 と経口投与に比べ静脈内投与において潰瘍形成が弱かった。インドメタシンでは胃の場合 1.3、腸の場合 0.6 と胃ではほぼ同程度であったが、腸では静脈内投与の方が強かった。フェニルブタゾンでは胃の場合 1.1、腸の場合 1.0 と投与経路の違いによる差は認められなかった（表 2.6.2-5）。

イブプロフェン単回静脈内投与における胃及び腸の UD50 は、それぞれ 210 mg/kg（臨床推奨最大用量比：21 倍）及び 172 mg/kg（臨床推奨最大用量比：17.2 倍）であった。

表 2.6.2-5 ラットにおける各種 COX 阻害剤の投与経路による消化管毒性

	Phenylbutazone		Indomethacin		Ibuprofen	
	Stomach	Intestine	Stomach	Intestine	Stomach	Intestine
Intravenous UD50	80	120	9	7	210	172
Oral UD50	75	120	7	11	70	88
Ratio	1.1	1.0	1.3	0.6	3.0	1.9

UD50：処置動物の50%に潰瘍を誘発する用量、Ratio：静脈内投与時のUD50/経口投与時のUD50

2.6.2.4.3 イブプロフェンの静脈内投与による消化管毒性の種差

参考文献：4.3-1

方法

雌雄ラット及び雌雄サルにイブプロフェンを静脈内投与し、胃及び腸の潰瘍形成を検討した。ラットでは、イブプロフェン 135、270 及び 530 mg/kg を 1 日に 4 分割（6 時間間隔で各用量を 4 回に等分割）し、静脈内に投与した。サルでは、イブプロフェン 150、300 及び 450 mg/kg を 1 日に 4 分割（6 時間間隔）し、静脈内に投与した。また、サルでは、イブプロフェン 50、100 及び 200 mg/kg/day を 1 日に 4 分割（6 時間間隔）し、14 日間投与した。

結果

ラット雄では、胃の潰瘍形成は 270 mg/kg まで、腸の潰瘍形成は 135 mg/kg まで認められなかった。ラット雌では、胃の潰瘍形成は 135 mg/kg まで認められなかったが、腸の潰瘍形成は 135 mg/kg（臨床推奨最大用量比：13.5 倍）から認められた（表 2.6.2-6）。

サルでは、胃の潰瘍形成は 300 mg/kg（臨床推奨最大用量比：30 倍）で雌雄ともに認められたが、150 及び 450 mg/kg では認められなかった。腸の潰瘍形成は 450 mg/kg まで雌雄ともに認められなかった（表 2.6.2-7）。また、サルの 14 日間反復投与では、胃及び腸の潰瘍形成は雄で 50 mg/kg/day（臨床推奨最大用量比：5 倍）まで、雌で 100 mg/kg/day（臨床推奨最大用量比：10 倍）まで認められなかった（表 2.6.2-8）。

表 2.6.2-6 ラットにおけるイブプロフェン 24 時間投与における潰瘍形成

Lesion	Groups and dose (mg/kg)*							
	Placebo		135		270		530	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Gastric ulcers	0	0	0	0	0	5	4	9
Intestinal ulcers								
Ileum	0	0	0	1	2	2	3	4
Jejunum	0	0	0	1	0	2	0	4

雌雄各群 10 匹

表 2.6.2-7 サルにおけるイブプロフェン 24 時間投与における潰瘍形成

2.6.2 薬理試験の概要文

Lesion	Groups and dose (mg/kg) ^a							
	Placebo		150		300		450	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Gastric ulcers	0	0	0	0	1	2	0	0
Intestinal ulcers (duodenum)	0	1	0	0	0	0	0	0

雌雄各群 3 匹

表 2.6.2-8 サルにおけるイブプロフェン 14 日間投与における潰瘍形成

Lesion	Groups and dose (mg/kg) ^a							
	Placebo		50		100		200	
	M	F	M	F	M	F	M	F
Gastric ulcers	0	0	0	0	2	0	1	1
Intestinal ulcers (duodenum)	0	0	0	0	1	0	3	2

雌雄各群 3 匹

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用

該当なし。

2.6.2.6 考察及び結論

作用機序

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) PGE₂ の低下、3) PGE₂ 受容体の減少、4) 動脈管内の血圧低下、が主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 PGE₂ により動脈管の開存が保たれている。生後は、主な PGE₂ 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 PGE₂ 分解が亢進することによって、新生児の血中 PGE₂ 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、PGE₂ 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 PGE₂ 産生が多く、肺での PGE₂ 分解能が低いため PGE₂ 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、PGE₂ 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。

効力を裏付ける薬理試験

ヒトの未熟児 PDA に類似するとされている早産ヒモデルの *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。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。

副次的薬理試験

腎血流量及び腎形成への影響

新生児ウサギにおいて、イブプロフェンは 0.02 mg/kg（臨床最大推奨用量比：0.002 倍）以上の用量で腎血流量を減少させた。新生児ミニブタでは、イブプロフェン 20 mg/kg（臨床最大推奨用量比：2 倍）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（臨床最大推奨用量比：1.2 倍）の用量で有意な減少を示した。

早産ヒモデルにおいて、イブプロフェン L-リシンをイブプロフェンとして出生後 72 時間まで 24 時間ごとに 10 mg/kg、5 mg/kg、5 mg/kg（以上、臨床推奨用量と同じ）、さらに 120 時間まで 24 時間ごとに 5 mg/kg を投与後、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。

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、本薬投与時に注意する必要がある。国内第 III 相試験では、イブプロフェン L-リシン単独投与群で、尿量減少、腎機能障害（何れも試験期間中に回復）が発現している。

未熟児における腎臓の成育に関しては、比較的長期の調査が必要と考えられる。

脳及び消化管における局所循環への影響

新生児ミニブタにおいて、イブプロフェンは 20 mg/kg（臨床最大推奨用量比：2 倍）の用量で脳、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（臨床最大推奨用量比：1.2 倍）の用量で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。

未熟児の脳室内出血、壊死性腸炎及び特発性消化管穿孔の発症は、在胎週齢が短いほど、また、低体重であるほど頻度が高くなるとの報告（重症新生児のアウトカム改善に関する多施設共同研究：厚生労働科学研究費補助金、平成 24 年度 総括・分担研究報告書）があることから、本薬の適用時には十分な注意が必要と考えられる。

網膜及び脈絡叢の血流量への影響

新生児ミニブタにおいて、イブプロフェンは 30 mg/kg（臨床最大推奨用量比：3 倍）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。

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。

未熟児網膜症は早期産児や低出生体重児に多く、生後 3～6 週間で発症するとされているが、本薬による未熟児網膜症の発症や悪化への影響はないものと考えられる。

神経病理学的リスクへの影響

早産ヒモデルにおいて、イブプロフェンを 24 時間ごとに 10 mg/kg、5 mg/kg、5 mg/kg（以上、臨床推奨用量と同じ）、さらに 24 時間ごとに 2 回 5 mg/kg を投与後、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。

本薬投与による神経病理学的リスクは少ないと考えられる。

安全性薬理試験

中枢神経系に対する作用

マウス及びウサギにイブプロフェンを腹腔内投与後、マウスでは 5 mg/kg（臨床推奨最大用量比：0.5 倍）以上から、ウサギでは 10 mg/kg（臨床推奨最大用量比：1 倍）で自発運動の抑制や脳波に鎮静波が認められた。

これらの中枢神経系の抑制作用は、ラットでは 167 mg/kg（臨床推奨最大用量比：16.7 倍）の単回静脈内投与（2.6.6.2.1、参考資料 4.2.3.1-1）で認められたが、イヌでは静脈内投与（1 日 1 回、2 日間）180 mg/kg（臨床推奨最大用量比：18 倍）まで認められていないこと（2.6.6.3.1、参考資料 4.2.3.2-1）、早産ヒトにおいて臨床推奨投与回数以上の投与で、神経病理学的リスクが見られなかった（2.6.2.3.5）ことから、本疾患における本薬の中枢神経系への影響は少ないと考えられる。

呼吸・循環器系に対する作用

カエルの摘出心臓ではイブプロフェン $1.7 \times 10^{-5} \sim 9.9 \times 10^{-5}$ g/mL（日本人未熟児曝露比：9.2～53.3 倍）で一過性の律動促進が、ウサギの摘出心臓ではイブプロフェン 9×10^{-4} g/mL（日本人未熟児曝露比：486.0 倍）以上で心臓の振幅の減少が認められた。また、麻酔下のイヌではイブプロフェン 0.9 mg/kg（臨床推奨最大用量比：0.09 倍）以上の静脈内投与で一過性の血圧低下、呼吸数増加及び呼吸振幅の減少認められたが、非麻酔下のイヌではイブプロフェン 1、2、4、8 及び 16 mg/kg（臨床推奨最大用量比：1.6 倍）を 8～39 分間隔で連続的に静脈内投与した試験で、心拍数、心電図、末梢血管状態、呼吸数に変化は認められていない（参考文献 4.3-16）。

動脈管開存を有する早産ヒトにおいて、イブプロフェンは臨床推奨用量の範囲内で動脈管開存を閉鎖し、それに伴い肺/全身血流量比及び左室拡張末期径を低下させるとともに平均全身血圧を上昇させた。また、換気指数を低下させ肺コンプライアンスを上昇させ、肺機能を改善させた（2.6.2.2.1）ことから、本疾患における本薬自体の呼吸・循環器系への影響は少ないと考えられる。日本人未熟児動脈管開存症患者を対象とした臨床第 III 相試験では、呼吸・循環器系の副作用は認められなかった。

摘出平滑筋及び骨格筋に対する作用

イブプロフェン 1×10^{-3} g/mL（日本人未熟児曝露比：540.0 倍）でも骨格筋に対する抗コリン作用を示さなかった。モルモット及びラットの摘出子宮の律動に対して、低濃度（日本人未熟児曝露比：0.5～1.3 倍）で抑制作用を示した。ウサギ摘出耳翼血管に対して 2.5×10^{-4} g/mL（日本人未熟児曝露比：135.0 倍）以上で収縮作用を示した。ウサギ摘出小腸の律動及び張力を 10^{-4} g/mL（日本人未熟児曝露比：54.0 倍）以上で抑制した。これらの作用はイブプロフェンの主作用を反映したものと考えられる。

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。

安全薬理試験では、成熟動物あるいは成熟動物からの摘出組織で検討されたもので、それらの

結果を直接脆弱性の高い未熟児の安全性に予測に用いることはできないが、少なくともイブプロフェンの有する基本的な作用を理解する上で重要な知見と考えます。

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>サル順に感受性が高い（文献番号：4.3-1）。消化管毒性に対して最も感受性の高いイヌの反復静脈内投与試験において、30 mg/kg/day（日本人未熟児曝露比：2.1 倍）までは消化管毒性（潰瘍、びらん）がみられていない。しかし、この用量で腎臓に対する毒性がみられている（2.6.6.9）。

薬力学的薬物相互作用

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（Pede[®]）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、これに更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。実際、国内第 III 相試験では、フロセミドは 55%（11/20 例）、アミカシン硫酸塩は 50%（10/20 例）使用されており、フロセミド、アミカシン及びイブプロフェンの 3 剤併用は 35%（7/20 例）であった。副作用として乏尿がみられた例は 3 例で、その内 2 例は 3 剤併用群であった。

結論

以上のように、イブプロフェン L-リシンは、早産ヒヒモデルにおいて未熟児 PDA への有効性と安全性が確認され、有用な薬剤と考えられる。実際の治療の場では、未熟児そのものの治療と並行することになり、多くの併用薬との併用の回避が難しく、今後、医療の場での検証が重要と考えられる。

2.6.2.7 図表

図表は本文中の適切な箇所に記載した。

2.6.2.8 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; 5:10-13.
- 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

2.6.2 薬理試験の概要文

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（Pede[®]）添付文書：2013年12月改訂版

イブリーフ[®]静注用 20 mg

CTD 第2部 CTD の概要（サマリー）

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.3 薬理試験概要表

千寿製薬株式会社

2.6.3 薬理試験概要表

目 次

2.6.3 薬理試験概要表	3
2.6.3.1 薬理試験：一覧表	3
2.6.3.2 薬理試験：一覧表（続き）	4
2.6.3.3 効力を裏付ける試験	5
2.6.3.4 副次的薬理試験	6
2.6.3.5 安全性薬理試験	7
2.6.3.6 薬力学的薬物相互作用試験	8

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験：一覧表

試験項目	試験系	投与方法	実施施設	文献著者	資料番号
効力を裏付ける試験					
Age-dependent changes in the response of the lamb ductus arteriosus to oxygen and ibuprofen	仔羊胎児の動脈管	In vitro	該当せず	F,Coceani, , et al	4.3-3 [参考文献]
Expression of cyclooxygenases in ductus arteriosus of fetal and newborn pigs	ブタ胎児及び新生児の動脈管	In vitro	該当せず	A-M Guerguerian, et al	4.3-4 [参考文献]
Ibuprofen-Induced Patent Ductus Arteriosus Closure : Physiologic, Histologic, and Biochemical Effects on the Premature Lung	ヒヒ早産児	静脈内	該当せず	D. McCurnin, et al	4.3-5 [参考文献]
Effects of ibuprofen treatment on the developing preterm baboon kidney	ヒヒ早産児	静脈内	該当せず	M. R. Sutherland, et al	4.3-6 [参考文献]
副次的薬理試験					
The Renal Hemodynamic Effects of Ibuprofen in the Newborn Rabbit	ウサギ新生児	静脈内	該当せず	N. S. Chamaa, et al	4.3-7 [参考文献]
Effects of ibuprofen treatment on the development preterm baboon kidney	ヒヒ早産児	静脈内	該当せず	M. R. Sutherland, et al	4.3-6 [参考文献]
Effects of Ibuprofen and Indomethacin on the Regional Circulation in Newborn Piglets	ミニブタ新生児	静脈内	該当せず	M. V. Speziale, et al	4.3-8 [参考文献]
Ibuprofen Enhances Retinal and Choroidal Blood Flow Autoregulation in Newborn Piglets	ミニブタ新生児	静脈内	該当せず	S. Chemtob, et al	4.3-9 [参考文献]
Ibuprofen Treatment for Closure Of Patent Ductus Arteriosus Is Not Associated With Increased Risk Of Neuropathology	ヒヒ早産児	静脈内	該当せず	M. Loeliger, et al	4.3-10 [参考文献]

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.2 薬理試験：一覧表（続き）

試験項目	試験系	投与方法	実施施設	文献著者	資料番号
安全性薬理試験					
IP-82 の薬理作用	カエル、モルモット、ラット、ウサギからの摘出組織 マウス、イヌ	In vitro 腹腔内 静脈内	該当せず	斉藤章二、他	4.3-11 [参考文献]
The Role of Direct Tissue Contact in the Production of Gastrointestinal Ulcers by Anti-Inflammatory Drugs in Rats	ラット	経口 静脈内	該当せず	V. Cioli, et al	4.3-12 [参考文献]
The Propionic Acids. Gastrointestinal Toxicity in Various Species	ラット、サル	静脈内	該当せず	G.A. Elliott, et al	4.3-1 [参考文献]

2.6.3.3 効力を裏付ける試験

第2部 [2.6.2.2.1](#)、[2.6.2.2.2](#) に文献のレビューを記載。

2.6.3.4 副次的薬理試験

第2部 [2.6.2.3.1](#)、[2.6.2.3.2](#)、[2.6.2.3.3](#)、[2.6.2.3.4](#) に文献のレビューを記載。

2.6.3.5 安全性薬理試験

第2部 [2.6.2.4.1](#)、[2.6.2.4.2](#)、[2.6.2.4.3](#) に文献のレビューを記載。

2.6.3.6 薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし。