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

2.6.4 薬物動態試験の概要文

千寿製薬株式会社

目 次

2.6.4 薬物動態試験の概要文 3
2.6.4.1 まとめ 4
2.6.4.1.1 吸収 4
2.6.4.1.2 分布 4
2.6.4.1.3 代謝 5
2.6.4.1.4 排泄 5
2.6.4.1.5 薬物動態学的薬物相互作用 5
2.6.4.2 分析法 6
2.6.4.3 吸収 7
2.6.4.4 分布 11
2.6.4.5 代謝 15
2.6.4.6 排泄 17
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 21
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 22
2.6.4.9 考察及び結論 23
2.6.4.10 図表 27
2.6.4.11 参考文献 27

2.6.4 薬物動態試験の概要文

本項で使用した用語及び略号を表 2.6.4-1 に示す。

表 2.6.4-1 用語及び略号一覧

用語及び略号	内容
AUC	濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	投与後 0 時間から無限大時間までの濃度-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
C_{max}	最高濃度
CL	全身クリアランス
CMC	カルボキシメチルセルロース
COX	シクロオキシナーゼ
CYP	チトクローム P450
CYP2C9	チトクローム P450 2C9
FDA	米国食品医薬品庁
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
LC/MS/MS	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法
PDA	動脈管開存症
PPK	母集団薬物動態
RIA	ラジオイムノアッセイ
$T_{1/2}$	消失半減期
TK	トキシコキネティクス
T_{max}	最高濃度到達時間
Vd	分布容積

2.6.4.1 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）患者のみ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、全身曝露による薬物動態学的プロフィルは明確になっている。

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 PDA 患者での静脈内投与による薬物動態が臨床的に明らかになっていたこと、外国人成人男子被験者においてイブプロフェン注射剤とイブプロフェン リシン塩注射剤の静脈内投与したときのイブプロフェンの薬物動態が類似していたことから、FDA の了解のもと新たな動物での薬物動態試験及び薬物動態学的相互作用は実施されなかった。国内の申請においては、静脈内投与に関連する文献を中心に評価し、申請資料とした。

2.6.4.1.1 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。

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。

仔ウマにイブプロフェン 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。その後、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。

2.6.4.1.2 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。

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。

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。

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。

2.6.4.1.3 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。

いずれの動物種でも主に肝臓で代謝され、代謝に関与する主要な酵素の分子種は CYP2C9 とされている。代謝物として、2-hydroxy-イブプロフェンとそのアシルグルクロン酸抱合体、Carboxy-イブプロフェンとそのグルクロン酸抱合体、イブプロフェンのアシルグルクロン酸抱合体及びタウリン抱合体が尿中で確認されている。

ラット、ウサギ、ヒヒ及びヒトでは、イブプロフェンの経口投与後、血漿中に 2-hydroxy-イブプロフェン及び Carboxy-イブプロフェンが確認されている。

2.6.4.1.4 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。

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。

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。

2.6.4.1.5 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。

2.6.4.2 分析法

非臨床試験に用いる目的で開発された新たな分析法はない。国内第 III 相臨床試験の血漿中濃度測定では、[redacted]が開発した LC/MS/MS 法（2.7.1 項に記載）がある。

各文献における分析法は、該当箇所で記載した。

2.6.4.3 吸収

参考文献：4.3-13、4.3-42、4.3-17、4.3-14

1) ラット単回静脈内投与時の薬物動態

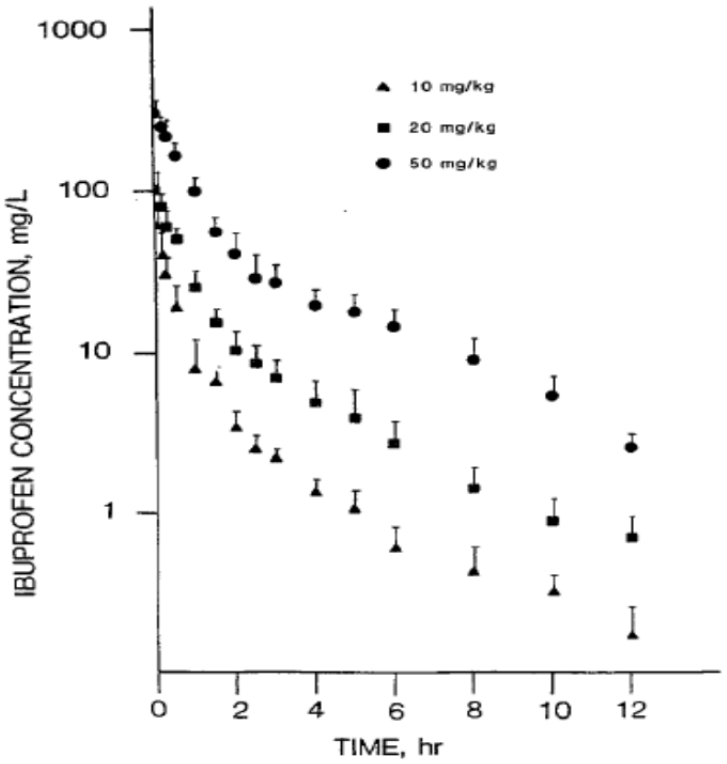
方法

Sprague-Dawley 系雄ラットを用いて、イブプロフェン 10、20 及び 50 mg/kg を頸静脈内に単回投与した。投与後、継時的に 12 時間まで血漿中イブプロフェン濃度を HPLC 法により測定した。イブプロフェンの注射用溶液は、イブプロフェンナトリウム塩を生理食塩水に溶解したものを用いた。

結果

イブプロフェン 10、20 及び 50 mg/kg 投与後の血漿中総イブプロフェンは、分布相と消失相の 2 相性で消失した（図 2.6.4-1）。各投与量における総イブプロフェンの AUC は投与量比以上の増加を示し、用量補正した AUC/dose は線形性を示した（図 2.6.4-2）。10、20 及び 50 mg/kg における AUC/dose は、それぞれ 3.52±0.78 h/L/kg、4.76±0.81 h/L/kg 及び 7.13±1.69 h/L/kg であった。

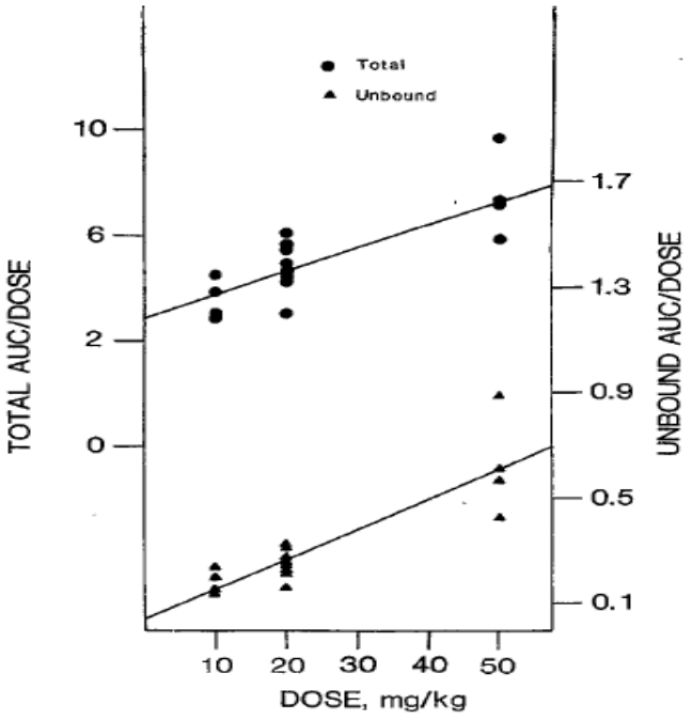
図 2.6.4-1　ラットにイブプロフェンを単回静脈内投与したときの血漿中イブプロフェン濃度推移



参考文献 4.3-13 の Fig.1 を転写

各プロットは、平均値+標準偏差（n=4~11）

図 2.6.4-2　ラットにイブプロフェンを単回静脈内投与したときの投与量と総イブプロフェンの AUC/dose 及びフリー体の AUC/dose の関係



●：総イブプロフェン、▲：フリー体イブプロフェン
参考文献 4.3-13 の Fig.2 を転写

2) イヌにおける単回静脈内投与及び経口投与並びに反復経口投与時の薬物動態

方法

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した。投与後、継時的に 10 時間まで血漿中イブプロフェン濃度を測定した。イブプロフェンの注射用溶液は、イブプロフェンを水酸化ナトリウム添加の水に溶解し、塩酸を用いて pH7.4 に調整したものを用いた。

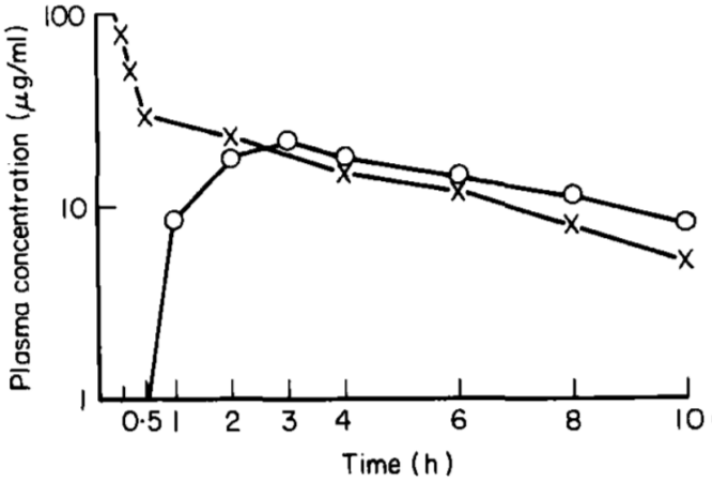
また、イヌにイブプロフェン 8 mg/kg を 1 日 2 回、14 日間反復経口投与した。1 及び 28 回（1 及び 14 日目）投与後 6 時間までの血漿中イブプロフェン濃度を測定した。

結果

イブプロフェンを単回投与後の血漿中イブプロフェン濃度は、静脈内及び経口投与で同様の消失を示し（図 2.6.4-3）、$T_{1/2}$ はそれぞれ 4.6±0.8 時間及び 4.6±0.7 時間であった。このときの BA は 77.0%±9.1%であった。

また、イブプロフェンを反復経口投与後 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（表 2.6.4-2）、反復投与による蓄積性は認められなかった。

図 2.6.4-3　イヌにイブプロフェンを単回静脈内及び経口投与後の
血漿中イブプロフェン濃度推移



×：静脈内投与、〇：経口投与
参考文献 4.3-42 の Fig.1 を転写

表 2.6.4-2　イヌにイブプロフェンを 14 日間反復経口投与後の血漿中イブプロフェン濃度

時間 (h)	血漿中濃度 (μg/mL)	
	1 日目 (投与 1 回目)	14 日目 (投与 28 回目)
0	—	6
0.75	21	22
1.5	35	33
3	28	21
6	11	8

各時間 n=2、参考文献 4.3-17 の Table 1 を改変

3) 仔ウマにおけるイブプロフェンの生物学的利用率

方法

5～8 週齢の Quarter Horse 系の仔ウマ（雄 5 頭、雌 2 頭）を用いて、イブプロフェン 10 及び 25 mg/kg を単回静脈内又は経鼻胃管投与し血清中イブプロフェン濃度を測定した。その後、25 mg/kg を 1 日 3 回（8 時間ごと）6 日間経口投与し、最終投与日に血清中イブプロフェン濃度を測定した。イブプロフェンの定量には HPLC 法を用いた。検出限界は 0.05 μg/mL、定量下限は 0.2 μg/mL であった。

注射用溶液には、イブプロフェンをリン酸二ナトリウム水溶液に水酸化ナトリウムを添加しながら溶解し、20 mg/mL とした水溶液を用いた。最終的に塩酸で pH 7.4 に調整した。

経鼻胃管投与には、イブプロフェンの錠剤を粉砕し水に懸濁したものを用いた。経口投与には、錠剤を粉砕したものを含むコーンシロップを用いた。

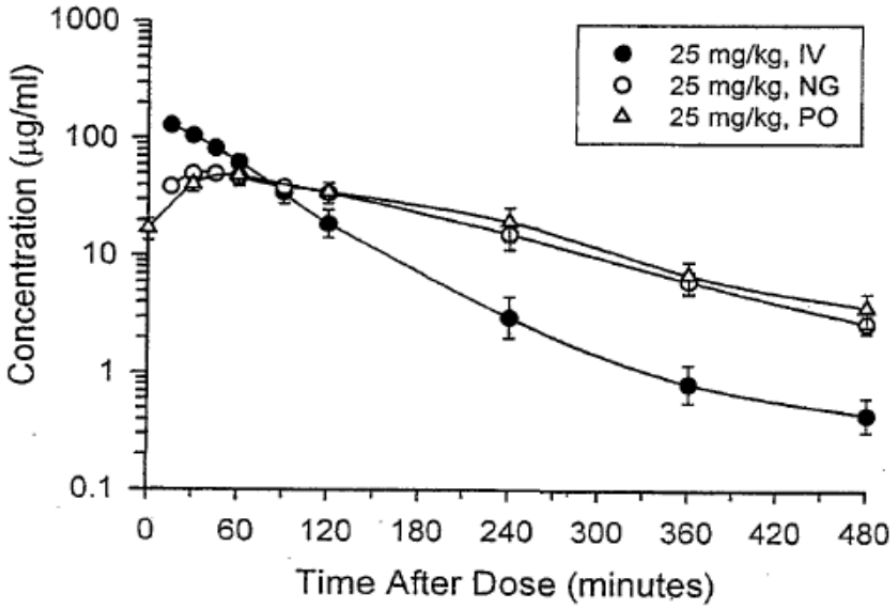
結果

投与量 25 mg/kg における単回静脈内投与、単回経鼻胃管投与及び 6 日間反復経口投与後の血清中イブプロフェン濃度推移を図 2.6.4-4 に示した。

経口投与の場合、反復投与後であるため 0 時点の血清中イブプロフェン濃度を補正して AUC を求める必要がある。25 mg/kg 経口投与後の AUC は 8118±1681 μg·min/mL であった。

静脈内投与の AUC は、10 mg/kg で 3661±321 μg·min/mL、25 mg/kg で 11234±1311 μg·min/mL であった。また、経鼻胃管投与の AUC は、10 mg/kg で 3582±338 μg·min/mL、25 mg/kg で 9933±1248 μg·min/mL であった。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。

図 2.6.4-4　仔ウマにイブプロフェンを単回静脈内、単回経鼻胃管及び反復経口投与後の血清中イブプロフェン濃度推移



●：静脈内投与、○：経鼻胃管投与、△：経口投与
参考文献 4.3-14 の Fig.2 を転写
各プロットは、平均値±標準誤差（n=7）

2.6.4.4 分布

参考文献：4.3-15、4.3-16、4.3-17、4.3-18

1) ラット及びウサギにおける単回経口投与後のイブプロフェンの体内分布

方法

Wistar 系雄ラットにイブプロフェン 100 mg/kg を単回経口投与後、継時的に 24 時間まで各組織中のイブプロフェン濃度を測定した。各測定時には 4 匹のラットを用い、摘出した組織は 4 匹の組織をプールし測定試料とした。また、日本白色種雌ウサギにイブプロフェン 500 mg/kg を単回経口投与後、4 時間と 8 時間に各組織中のイブプロフェン濃度を測定した。各測定時には 2 匹のウサギを用い、それぞれ摘出した組織を測定試料とした。イブプロフェンの定量はガスクロマトグラフィーで行った。イブプロフェンを 5%アラビアゴム水溶液に懸濁し、投与用試料とした。

結果

ラットにおける投与後 1 時間から 24 時間までの組織中イブプロフェン濃度を表 2.6.4-3 に、ウサギにおける投与後 4 及び 8 時間の組織中イブプロフェン濃度を表 2.6.4-4、表 2.6.4-4 に示した。

ラットでは、投与後 1 時間で測定したすべての組織中にイブプロフェンが検出されたが、いずれの組織でも血漿中濃度の 50%以下であった。肝臓>腎臓>心臓>睾丸>脳>脾臓>筋肉の順に高い分布を示した。投与後 12 時間以降ではいずれの組織においても検出限界未満であった。

ウサギでは、投与後 4 時間で測定したすべての組織中にイブプロフェンが検出されたが、いずれの組織でも血漿中濃度の 30%以下であった。腎臓>心臓>肝臓>肺=脾臓>脳>筋肉の順に高い分布を示した。投与後 8 時間ではいずれの組織においても検出限界未満であった。

表 2.6.4-3　　イブプロフェン単回経口投与後のラット組織中濃度

時間	組織中濃度（μg/g 湿重量）							
(h)	血漿	肝臓	腎臓	脳	心臓	脾臓	睾丸	筋肉
1	145	59	33	11	26	9	16	8
3	55	21	13	<3	14	5	7	<3
6	31	9	4	<3	6	<3	<3	<3
12	5	<3	<3	<3	<3	<3	<3	<3
24	<3	<3	<3	<3	<3	<3	<3	<3

組織中濃度は 4 匹のプール試料、参考文献 4.3-15 の表 1-(1)を改変

表 2.6.4-4　　イブプロフェン単回経口投与後のウサギ組織中濃度

時間	ウサギ	組織中濃度　（μg/g 湿重量）							
(h)	No.	血漿	肝臓	腎臓	脳	心臓	肺	脾臓	筋肉
4	1	68	12	18	3	14	16	7	3
	2	130	22	33	7	24	12	21	5
8	3	15	<3	6	<3	<3	<3	<3	<3
	4	6	<3	<3	<3	<3	<3	<3	<3

各時間 n=2、参考文献 4.3-15 の表 1-(2)を改変

2) ラット及びイヌにおける単回及び反復経口投与後の ^{14}C-イブプロフェンの体内分布

方法

Wistar 系雌ラットにイブプロフェン標識体 20 mg/kg を単回及び反復経口投与し、投与後 17 時間の組織中放射能を測定した。また、雌雄ビーグル犬にイブプロフェン標識体 8 mg/kg を 1 日 2 回、13～14 日間反復経口投与し、投与後 17 時間の組織中放射能を測定した。放射能は液体シンチレーションカウンターで測定した。

イブプロフェン標識体は、2-(4-isobutylephenyl)-3-^{14}C-puropionic acid（^{14}C-イブプロフェン）を用いた。比放射活性 70～500 μCi/g の試料を必要に応じて使用した。

^{14}C-イブプロフェンを 0.5% CMC 水溶液に懸濁し、投与用試料とした。

結果

ラットにおける単回経口投与後 17 時間及び 1 日 2 回、27 日間反復経口投与後 17 時間の組織中 ^{14}C-イブプロフェン濃度を表 2.6.4-5 に、イヌにおける 1 日 2 回、13～14 日間反復経口投与後 17 時間の組織中 ^{14}C-イブプロフェン濃度を表 2.6.4-6 に示した。

ラットでは単回投与 17 時間後、甲状腺、副腎、脂肪、皮膚及び卵巣で、血漿中よりも高い放射活性濃度を示した。反復経口投与 17 時間後では、脳以外のほとんどの組織中で血漿中より高い放射活性濃度を示した。脂肪>甲状腺>卵巣>副腎>皮膚>腎臓=骨格筋>眼>肝臓>肺>脳の順に高い放射活性濃度を示した。

イヌでは反復経口投与 17 時間後、胆汁を除いて血漿中よりも高い放射活性濃度を示す組織はなかった。個々のデータのバラツキが大きかったが、胆汁中の ^{14}C-イブプロフェン濃度は、血漿中濃度の 15～44 倍であった。

表 2.6.4-5　^{14}C-イブプロフェン単回及び反復経口投与後のラット組織中濃度

投与期間	^{14}C-イブプロフェン濃度 1)（μg/g 湿重量）											
	血漿	肝臓	腎臓	副腎	卵巣	甲状腺	脂肪	皮膚	肺	脳	眼	骨格筋
単回	0.4	ND	<1.0	4.0	1.8	18.4	3.7	2.1	ND	ND	ND	ND
27 日間	0.8	1.8	2.2	30.1	47.1	57.1	58.4	14.8	1.4	0.4	2.1	2.2

1) 未変化体及び代謝物を含む

各数値は 4 サンプルの平均値

ND：検出されず

参考文献 4.3-16 の Table 9 を改変

表 2.6.4-6　^{14}C-イブプロフェン反復経口投与後のイヌ組織中濃度

組織	^{14}C-イブプロフェン濃度 1)　(μg/g 湿重量)			
	雄		雌	
	No.1 2)	No.3 3)	No.2 3)	No.4 3)
血漿	13	8	9	7
肝臓	7	9	6	8
腎臓	6	6	3	5
胆汁	357	116	399	138
副腎	13	7	3	4
子宮	ND	ND	3	3
精巣	ND	3	ND	ND
甲状腺	ND	3	2	4
脂肪	10	<2	13	<3
皮膚	ND	3	1	<3
肺	4	4	3	4
骨格筋	3	4	2	5
胃洞	ND	2	ND	3
胃底	ND	2	ND	3
十二指腸	ND	2	ND	2
結腸	ND	2	ND	4
大脳	ND	3	ND	<2
小脳	ND	2	ND	<2
髄質	ND	3	ND	<3
眼	ND	7	ND	9

1) 未変化体及び代謝物を含む
2) 13 日間投与後 17 時間
3) 14 日間投与後 17 時間
ND：検出されず
参考文献 4.3-16 の Table 10 を改変

3) *In vitro* 血漿蛋白結合

方法

ラット、イヌ、ヒヒ及びヒトの血漿を用いて、血漿蛋白に対するイブプロフェンの結合率を平衡透析法で検討した。^{14}C-イブプロフェンを用い、透析 17～20 時間後に血漿中及び緩衝液中（0.09%塩化ナトリウムを含む 0.01 mol/L リン酸緩衝液、pH 7.4）の放射活性濃度を測定した。

結果

血漿中濃度 20 μg/mL における蛋白結合率は、ラットで 96%、イヌで 99%、ヒヒで 95%及びヒトで 99%であった。血漿アルブミンとイブプロフェンの結合は単一結合部位であることを示す結果であった。結合定数は、ラットで 4×10^4 L/mol、イヌで 2×10^5 L/mol、ヒヒで 2×10^4 L/mol 及びヒトで 1×10^5 L/mol であった。

4) *In vitro* 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

方法

新生児のプール血漿（アルブミン濃度：536 μmol/L）250 μL に 176 μmol/L のビリルビンを加えた系に、イブプロフェン 0.43～2.6 mmol/L 又は陽性対照としてスルフィソキサゾール 1.32 mmol/L を加え、非結合型ビリルビンを測定した。イブプロフェンはイブプロフェンナトリウム塩を 96%エタノールに溶解して試料とした。また、スルフィソキサゾールも同様に 96%エタノールに溶解して試料とした。

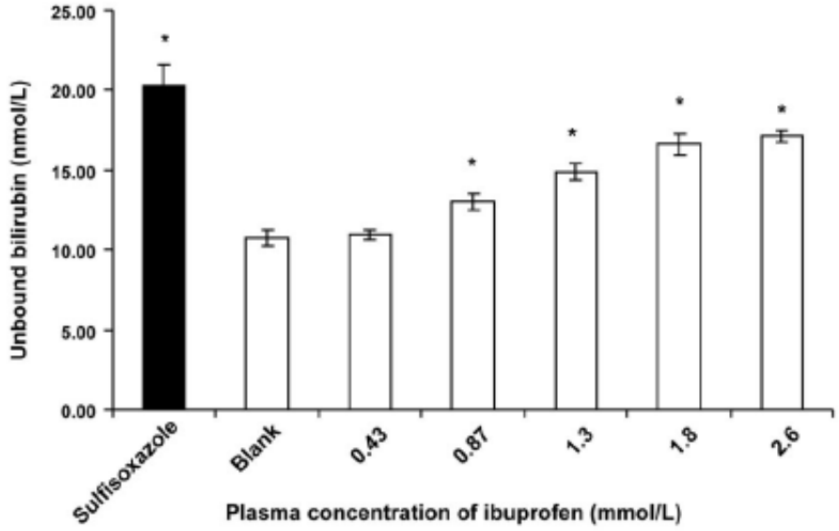
非結合型ビリルビンの測定は、ペルオキシダーゼ法（UB-A1 analyzer）で行った。

結果

イブプロフェンは 0.87 mmol/L（179 μg/mL）以上の濃度で、ブランク対照に対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（図 2.6.4-5）。

なお、イブプロフェンの有無による新生児血漿中のビリルビンの結合パラメータを、非結合型ビリルビン濃度及び結合型ビリルビン濃度の二重逆数プロットから求めた。ビリルビン-アルブミン複合体の解離定数は、イブプロフェン添加により 3.9×10^{-8} mol/L から 9.9×10^{-8} mol/L に増加した。イブプロフェンによるアルブミン-ビリルビン結合に対する競合的置換作用が示唆された。

図 2.6.4-5　非結合型ビリルビン濃度に対するスルフィソキサゾール及びイブプロフェンの影響



Turkey test　: * $p<0.05$

■：スルフィソキサゾール（1.32 mmol/L）□：イブプロフェン

各値は 4 回測定の平均値

参考文献 4.3-18 の Fig.2 を転写

2.6.4.5 代謝

参考文献：4.3-15、4.3-17、4.3-19、4.3-20

1) イヌにおける静脈内投与時のキラル反転

方法

成熟雄ビーグル犬を用いて、*R*-イブプロフェン及び *S*-イブプロフェンそれぞれ 10 mg/kg を静脈内又は十二指腸内に投与し、*R*-イブプロフェンから *S*-イブプロフェンへのキラル反転を検討した。それぞれのエナンチオマーは HPLC 法で測定した。それぞれのエナンチオマーは、0.03 mol/L リン酸緩衝液に 10 mg/mL になるよう溶解し、試料溶液とした。4 分以上かけて投与した。

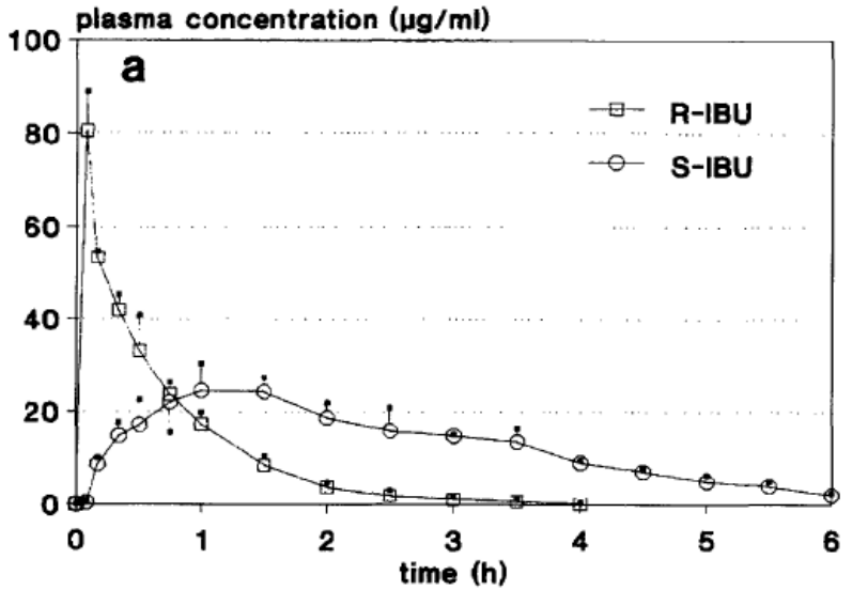
キラル反転率は、*R*-イブプロフェン投与時の *S*-イブプロフェンの AUC と *S*-イブプロフェン投与時の AUC の比から求めた。

結果

R-イブプロフェン静脈内投与後の血漿中濃度推移を図 2.6.4-6 に、*S*-イブプロフェン静脈内投与後の血漿中濃度推移を図 2.6.4-7 に示した。*R*-イブプロフェンは $T_{1/2}$ が 0.55 時間と速やかに消失し、投与直後から S-イブプロフェンの生成が認められた。*S*-イブプロフェン投与後、*R*-イブプロフェンの生成は認められず、$T_{1/2}$ は 1.56 時間であった。

R-イブプロフェン投与時に生成した *S*-イブプロフェンの AUC は 82.71±5.87 μg/mL、*S*-イブプロフェン投与時の *S*-イブプロフェンの AUC は 114.64±12.33 μg/mL であった。AUC 比から求めたキラル反転率は平均値比較で 72%であった。十二指腸内投与時のキラル反転率は 70%であり、投与経路によるキラル反転率に差はみられなかった。

図 2.6.4-6　イヌに *R*-イブプロフェン静脈内投与後の血漿中濃度推移

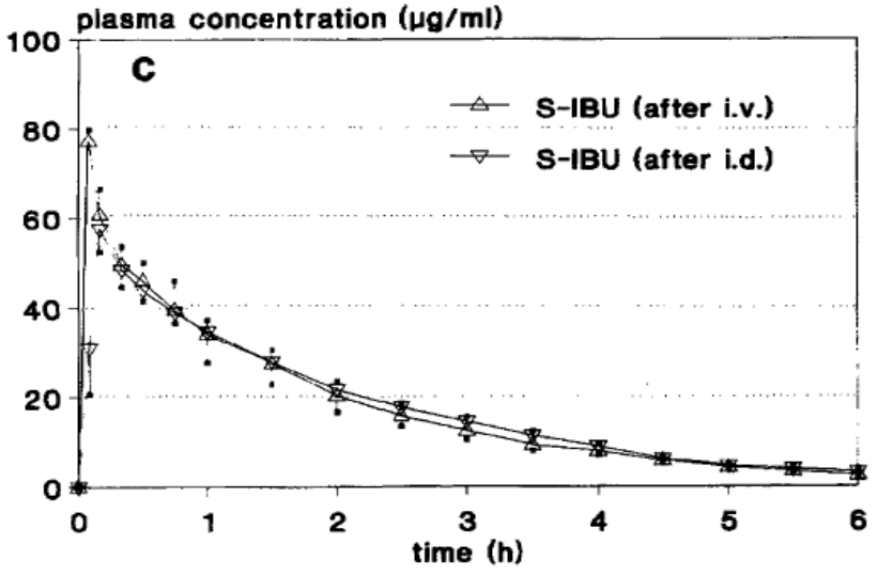


各濃度は 3 例の平均

○：*R*-イブプロフェン（*R*-IBU）、□：*S*-イブプロフェン（*S*-IBU）

参考文献 4.3-19 の Fig.1a を転写

図 2.6.4-7　イヌに *S*-イブプロフェン静脈内投与後の血漿中濃度推移



各濃度は 3 例の平均
i.v.：静脈内投与、i.d.：十二指腸内投与
参考文献 4.3-19 の Fig.1c を転写

2) イブプロフェンの代謝物

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、

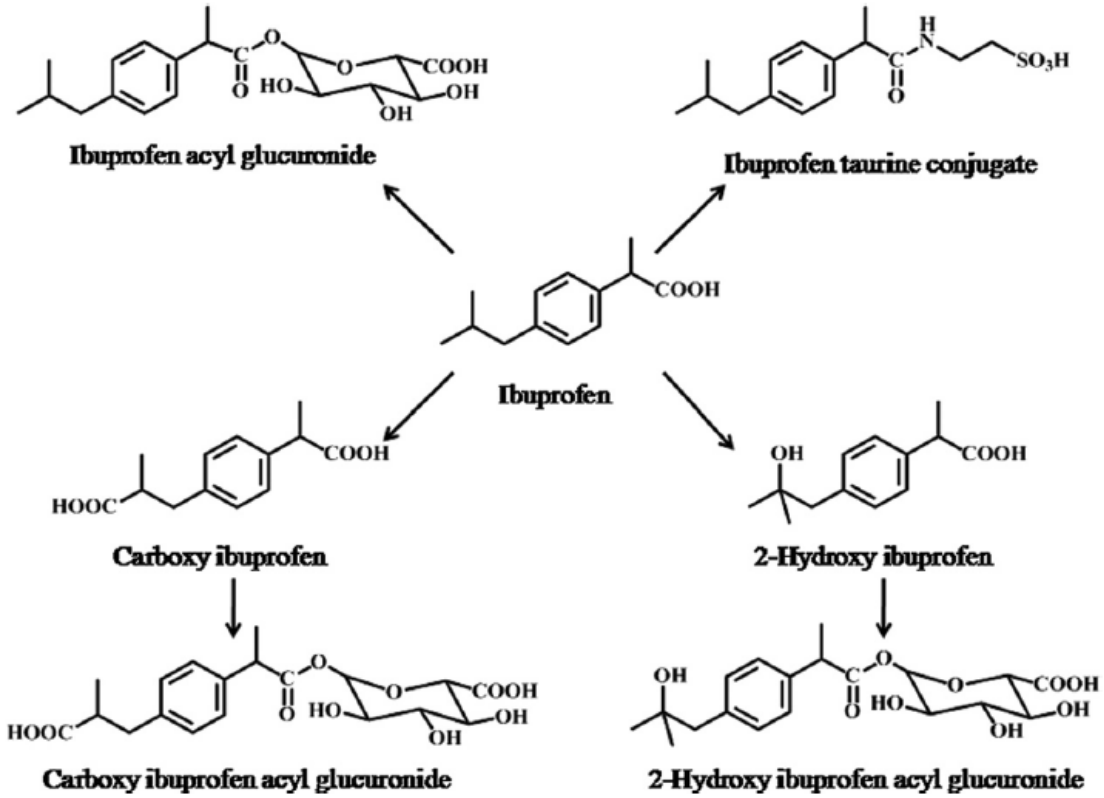
イブプロフェンアシルグルクロン酸抱合体
イブプロフェンタウリン抱合体
2-hydroxy-イブプロフェンアシルグルクロン酸抱合体
Carboxy-イブプロフェンアシルグルクロン酸抱合体

がある。

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。

代謝経路を図 2.6.4-8 に示した。

図 2.6.4-8　イブプロフェンの代謝経路
（参考文献 4.3-20 の Fig.1 を転写）



2.6.4.6　排泄

参考文献：4.3-13、4.3-20、4.3-21

1) ラット単回静脈内投与時の尿中排泄

方法

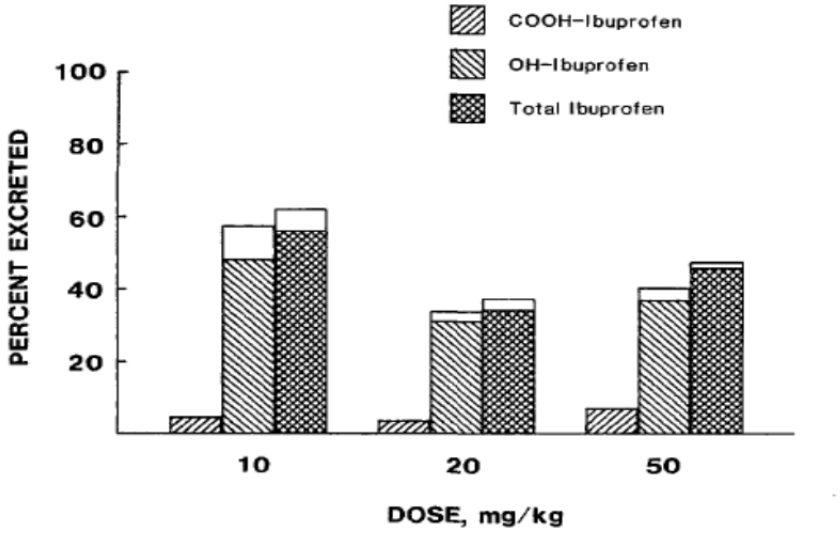
Sprague-Dawley 系雄ラットを用いて、イブプロフェン 10、20 及び 50 mg/kg を頸静脈内に単回投与した。投与後 24 時間までの尿中イブプロフェン及び代謝物濃度を HPLC 法により測定した。イブプロフェンナトリウム塩を生理食塩水に溶解し、イブプロフェン注射用溶液とした。

結果

イブプロフェン 10､20 及び 50 mg/kg 投与後 24 時間の投与量に対する総排出率は､10 mg/kg で 62.1%±12.8%、20 mg/kg で 37.4%±6.5%、50 mg/kg で 47.5%±13.6%と、20 mg/kg 以上で有意に低下した。ラットにおける尿中主要代謝物は 2-hydroxy-イブプロフェンであるが、高投与量ではこの代謝物の排泄率の低下が認められた（図 2.6.4-9）。また、イブプロフェンは、投与量 50 mg/kg の場合のみ検出された｡尿を加水分解した結果､イブプロフェン及び Carboxy-イブプロフェンの抱合体は無視しうる程度の量であった｡2-hydroxy-イブプロフェン抱合体の

排出率に占める割合は小さかった。

図 2.6.4-9　ラットに単回静脈内投与後 24 時間の尿中総排出率



COOH-Ibuprofen：Carboxy-イブプロフェン
OH-Ibuprofen：2-hydroxy-イブプロフェン
Total Ibuprofen：非抱合体の合計
□：抱合体、参考文献 4.3-13 の Fig.5 を転写

2) ラット単回経口投与時の尿中排泄

方法

Sprague-Dawley 系ラットを用いて、イブプロフェン 20 mg/kg を単回経口投与した。投与後 24 時間までの尿中代謝物濃度を LC/MS/MS 法により測定した。イブプロフェンを 0.5% CMC（溶液にするために必要最小限の水酸化カリウムを含む）に溶解し、投与試料とした。（本文献は、ヒト肝細胞を持ったキメラマウスを用いた代謝研究を主体にしたものであるが、ラット及びヒトにおける尿中代謝物の結果があったことから、その部分を記載した）

結果

各代謝物の 24 時間の尿中総排泄率を表 2.6.4-7 に示した。

表 2.6.4-7　　単回経口投与後 24 時間の代謝物尿中総排出率

代謝物	尿中代謝物総排泄率 (% of dose)	
	ラット 1)	ヒト 2)
イブプロフェンアシルグルクロン酸抱合体	0.2 ±0.1	11.6±7.6
イブプロフェンタウリン抱合体	0.008±0.002	1.5±0.5
Carboxy-体	2.9±0.5	13.5±3.7
Carboxy-体アシルグルクロン酸抱合体	0.8±0.6	11.6±7.3
2-hydroxy-体	34.5±9.8	5.9±2.7
2-hydroxy-体アシルグルクロン酸抱合体	19.8±2.4	28.1±8.5

1) n=3、2) n=4、600 mg/person
参考文献 4.3-20 の Table 1 から抜粋改変
数値は平均値±標準偏差、Carboxy-体：Carboxy-イブプロフェン、2-hydroxy-体：2-hydroxy-イブプロフェン

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。

3) ラット単回静脈内投与時の胆汁及び尿中排泄

方法

Sprague-Dawley 系雄ラットを用いて、イブプロフェン 25 及び 100 mg/kg を大腿静脈内に単回投与した。投与後 24 時間までの胆汁並びに尿中イブプロフェン及び代謝物濃度を HPLC 法により測定した。胆汁に関しては、採取時間を投与後 0～4 時間、4～8 時間及び 8～24 時間とした。HPLC 法の検出限界は 0.5 μg/mL であった。胆汁及び尿は加水分解処理したものを抽出した。したがって、イブプロフェン及び代謝物は、未変化体と抱合体の合計を測定することになる。イブプロフェンを 0.03 mol/L リン酸緩衝液に（pH 7.4）溶解し、イブプロフェンの注射用溶液とした。また、腸肝循環を確認するため、イブプロフェンを静脈内投与した別のラットから採取した 5 mL の胆汁（リサイクリング試料）を、別のカニューレを用いて大乳頭を介して十二指腸内に投与した。生理的な胆汁流量に近似させるため、注入速度を 1 mL/h とし 5 時間かけて投与した。

なお、リサイクリング試料 5 mL 中には、イブプロフェン 11.2 mg、2-hydroxy-イブプロフェン 3.2 mg 及び Carboxy-イブプロフェン 0.2 mg が含まれていた。

結果

イブプロフェン 25 及び 100 mg/kg 並びにリサイクリング試料投与後 24 時間の投与量に対する総排出率を表 2.6.4-8 に示した。

胆汁及び尿への 24 時間総排出率は、25 及び 100 mg/kg で、それぞれ 79.4%及び 75.4%であった。胆汁への総排出率は、25 及び 100 mg/kg で、それぞれ 47.9%及び 59.0%と 100 mg/kg で高かった。一方、尿への総排出率は、25 及び 100 mg/kg で、それぞれ 31.6%及び 16.4%と 100 mg/kg で約 50%低下した。ラットにおける尿中主要代謝物は 2-hydroxy-イブプロフェンであるが、100 mg/kg ではこの代謝物の排泄率が 25 mg/kg に比べ 50%以上低下した。また、リサイクルリング試料投与後、胆汁及び尿への 24 時間総排出率は 74.1%で、その内胆汁へは 38.0%、尿へは 36.1%が排出され、胆汁中からの再吸収を示唆する結果であった。

胆汁への排出成分は、イブプロフェン、2-hydroxy-イブプロフェン及び Carboxy-イブプロフェンであった。尿への排出成分は 2-hydroxy-イブプロフェン及び Carboxy-イブプロフェンで、イブプロフェンは検出されなかった。

表 2.6.4-8　ラット単回静脈内投与時の胆汁及び尿中排泄率

投与量 (mg/kg)	25		100		リサイクリング試料	
排出率	投与量に対する%					
マトリックス	胆汁	尿	胆汁	尿	胆汁 1)	尿 1)
イブプロフェン	12.8±2.6	ND	26.1±5.0	ND	16.8±1.8	0.5±0.5
2-hydroxy-体	25.7±2.9	20.5±7.3	31.4±3.9	9.2±2.5	20.6±1.2	31.7±1.6
Carboxy-体	9.3±1.4	11.1±4.8	1.5±0.3	7.2±1.1	0.5±0.3	3.9±3.9
胆汁又は尿中の合計	47.9±6.0	31.6±11.9	59.0±5.7	16.4±1.9	38.0±2.8	36.1±2.1
総排出率 (%)	79.4±7.9		75.4±5.1		74.1±0.8	

1) 排出率はイブプロフェン及び代謝物のイブプロフェン相当対応量から算出

各数値は平均値±標準偏差（n=6）、ND：検出されず

2-hydroxy-体：2-hydroxy-イブプロフェン

Carboxy-体：Carboxy-イブプロフェン

参考文献 4.3-21 の Table II を改変

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

参考文献：4.3-22

方法

New Zealand White 系雌雄ウサギを用いて、ゲンタマイシンの薬物動態に及ぼすイブプロフェンの影響を検討した。イブプロフェン 20 mg/kg を 1 日 2 回、7 日間反復経口投与において、最終投与の 1 時間後にゲンタマイシン硫酸塩注射剤 5 mg/kg を単回筋肉内投与し、投与後 4 時間まで血清中ゲンタマイシン濃度を測定し、薬物動態学的パラメータを求めた。ゲンタマイシンの定量は、RIA 法で行った。本法における検出限界は 0.1 μg/mL であった。対照群には、ゲンタマイシン硫酸塩注射剤のみを投与した。薬物動態パラメータとして、AUC、$T_{1/2}$、C_{max}、CL 及び Vd を求めた。

結果

イブプロフェン投与後のゲンタマイシンの薬物動態パラメータを表 2.6.4-9 に示した。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、全身クリアランスは対照群に比べ有意に減少した。分布容積には変化がみられなかった。

表 2.6.4-9　血清中ゲンタマイシン濃度の薬物動態パラメータに及ぼすイブプロフェンの影響

パラメータ	AUC (μg・h/mL)	$T_{1/2}$ (min)	C_{max} (μg/mL)	CL (mL/min)	Vd (L/kg)
対照群 1)	28.27±7.1	72.78±14.6	18.0±2.6	3.28±0.8	0.21±0.04
イブプロフェン群 2)	32.31±3.3	82.29±11.6	20.7±0.6*	2.73±0.32*	0.20±0.02

各数値は平均値±標準偏差（n=6）

1) ゲンタマイシン硫酸塩のみの投与

2) イブプロフェン前投与後のゲンタマイシン硫酸塩投与

t-test：* $p<0.05$

参考文献 4.3-22 の Table 1 を改変

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

該当なし。

2.6.4.9 考察及び結論

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 PDA 患者のみ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 L-リシン注射剤（Neoprofen®）の FDA への申請時点では、外国人未熟児 PDA 患者での静脈内投与による薬物動態が臨床的に明らかになっていたこと、外国人健康成人被験者においてイブプロフェン注射剤とイブプロフェン リシン塩注射剤の静脈内投与したときのイブプロフェンの薬物動態が類似していたことから、FDA の了解のもと新たな動物での薬物動態試験及び薬物動態学的相互作用は実施されなかった。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/1.73m^2 に対して、未熟児：0.6～0.8 mL/min/1.73m^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 [1)2)]。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 [2)]。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。

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、血漿中イブプロフェン濃度の 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。

外国人未熟児 PDA 患者 [3)]及び外国人発熱患児 [5)]に、それぞれイブプロフェン リシン塩及びイブプロフェン注射剤を用いて、イブプロフェンとして 10 mg/kg 又は 5 mg/kg を投与した場合の薬物動態パラメータを

表 2.6.4-10 に示した。

表 2.6.4-10　未熟児 PDA 及び発熱患児におけるイブプロフェンの薬物動態パラメータ

疾患	年齢	例数	$T_{1/2}$ (h)	AUC (μg.h/mL)	C_{max} (μg/mL)	CL (mL/h/kg)	参考文献
PDA[1)]	生後 0 ～3 時間	21	30.5 (8.6~84.3)	-	-	2.06 (0.52~5.58)	3)
PDA[2)]	生後 3 日	13	43.1 (13~91)	524±156	43.5±11.2	9.46 (2.43~20.6)	4)
PDA[3)]	生後 5 日	13	26.8 (7~82)	447±142	42.4±22.3	10.8 (1.46~26.1)	4)
発熱[4)]	6 ヵ月 ～2 歳未満	5	1.78 (1.06~2.35)	71.15 (34.67~95.20)	59.24 (38.37~92.02)	-	5)
発熱[4)]	2 歳 ～6 歳未満	12	1.48 (0.79~2.87)	79.19 (19.00~109.50)	64.18 (15.91~96.31)	-	5)

( )数値は範囲、±表示は平均値±標準偏差

1) イブプロフェン 10 mg/kg 相当量を 2～3 分で注入

2) イブプロフェン 10 mg/kg 相当量を 15 分で注入

3) イブプロフェン 10 mg/kg 及び 5 mg/kg 相当量投与後（24 時間ごと）に 5 mg/kg 相当量を 15 分で注入

4) イブプロフェン 10 mg/kg 相当量を 10 分以上かけて注入

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。

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。

イブプロフェンの静脈内投与と経口投与における AUC 比から求めた BA は、イヌで 77.0%及び仔ウマで 72.2%～97.8%であった。

分布

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（2.7.2 参照）。

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 [3)]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 [1)]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。

ラットにイブプロフェン 100 mg/kg を単回経口投与後、各組織中のイブプロフェン濃度を測定した。投与後 1 時間で肝臓>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。組織からの消失は速やかで、投与後 12 時間ではいずれの組織でもイブプロフェン濃度は検出限界未満であった。同様に、ウサギにイブプロフェン 500 mg/kg を単回経口投与後、4 時間と 8 時間に各組織中のイブプロフェンを測定した。投与後 4 時間で腎臓>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 8 時間後ではいずれの組織でも検出限界未満であった。

ラットに ^{14}C-イブプロフェン 20 mg/kg 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、^{14}C-イブプロフェン 8 mg/kg を 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 15～40 倍高かった。

非標識体投与試験において、各組織中のイブプロフェン濃度は血漿中濃度に比べ低く、消失も速やかであったことから、標識体投与試験で見られた血漿中に比べ高い放射能残存は代謝物によるものと考えられる。

代謝

イブプロフェンは *R*-体及び *S*-体のラセミ体であるが、生体内で *R*-体は、活性体である *S*-体にキラル反転することが知られている。

イヌに、*R*-イブプロフェン及び *S*-イブプロフェンそれぞれ 10 mg/kg を静脈内又は十二指腸内に投与し、*R*-イブプロフェンから *S*-イブプロフェンへのキラル反転を検討した。*R*-イブプロフェンは $T_{1/2}$ が 0.55 時間と速やかに消失し、投与直後から *S*-イブプロフェンの生成が認められた。*S*-イブプロフェン投与後は *R*-イブプロフェンの生成は認められず、$T_{1/2}$ は 1.56 時間であった。AUC 比から求めたキラル反転率は平均値比較で 72%であった。十二指腸内投与もほぼ同様の結果で、キラル反転率は 70%であった。投与経路によるキラル反転率に差はみられなかった。

経口投与であるがヒト（成人男子）で、上記と同様の検討がなされており、*R*-体投与後の *S*-体へのキラル反転率は 63%±6%（n=4）と報告[6]されている。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 患者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）。ヒト（成人男子）でもキラル反転が生じており、未熟児においても *R*-体の消失が *S*-体に比べ極めて早いことから、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。新生児又は早産児における代謝に関する報告はない。

生後 6 ヵ月以上の小児では、消失半減期は 2 時間未満と早く、代謝速度及び排出速度の速いことが示されている[5]が、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。

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%、20 及び 50 mg/kg で 37%～48%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。また、ラットにイブプロフェン 20 mg/kg を経口投与後 24 時間までの総排出率は 58%で、静脈内投与 10 mg/kg の場合と近似していた。尿中排泄の代謝物組成は投与量による大きな違いはなかった。

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。したがって、糞中への排泄も考えられる。

ヒトにおいては、患者にイブプロフェン 600 mg を単回経口後 24 時間まで胆汁を採取し、胆汁中のイブプロフェン及び代謝物を測定した試験で、総排泄率は投与量の 0.82%とわずかであったとの報告[7)]がある。

薬物動態学的薬物相互作用

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。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。

2.6.4.10 図表

図表は本文中の適切な箇所に記載した。

2.6.4.11 参考文献

1)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.
2)小児期心疾患における薬物治療法ガイドライン. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン. 2012;89-271.
3)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.
4)Van Overmeire B, Touw D, Schepens PJ C, Kearns GL, van den Anker JN. Ibuprofen pharmacokinetics in preterm infants with patent ductus arteriosus. Clin Pharmacol Ther 2001:70:336-43.
5)Khalil SN, Hahn BJ, Chumpitazi CE, Rock AD, Kaelin BA, Macias CG. A multicenter, randomized, open-label, active-comparator trial to determine the efficacy, safety, and pharmacokinetics of intravenous ibuprofen for treatment of fever in hospitalized pediatric patients. BMC Pediatr. 2017;17:42.
6)Lee EJD, Williams K, Day R, Graham G, Champion D. Stereoselective disposition of ibuprofen enantiomers in man. Br. J. Pharmac. 1985;19:669-74.
7)Schneider HT, Nuernberg B, Dietzel K, Brune K. Biliary elimination of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients. Br. J. Pharmac. 1990;29:127-31.

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

2.6.5 薬物動態試験概要表

千寿製薬株式会社

目 次

2.6.5 薬物動態試験概要表 3
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 3
2.6.5.2 分析及びバリデーション試験 5
2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与 6
2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与 7
2.6.5.5 薬物動態試験：分布 8
2.6.5.6 薬物動態試験：蛋白結合 9
2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験 10
2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験 11
2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In Vivo* 12
2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In Vitro* 13
2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路 14
2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導 15
2.6.5.13 薬物動態試験：排泄 16
2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中 17
2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用 18
2.6.5.16 薬物動態試験：その他 19

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

表 2.6.5-1　薬物動態試験一覧表

試験項目	試験系	投与方法	実施施設	文献著者	添付資料番号
吸収					
Dose-dependent pharmacokinetics of ibuprofen in the rat	ラット（雄）	静脈内	該当せず	A. Shah, et al	4.3-13 [参考文献]
Pharmacokinetics of Ibuprofen in the dog.	イヌ（雌雄）	静脈内、経口	該当せず	R.Scherkl, et al	4.3-42 [参考文献]
The methabolism of Ibuprofen	イヌ	経口	該当せず	R.F.N.Mills, et al	4.3-17 [参考文献]
Pharmacokinetics of ibuprofen after intravenous and oral administration and assessment of safety of administration to healthy foals	仔ウマ（雌雄）	静脈内、経口	該当せず	B A. Breuhaus, et al	4.3-14 [参考文献]
分布					
イブプロフェンの吸収、分布、代謝および排泄について	ラット（雄） 白色ウサギ（雌）	経口	該当せず	坂井康雄、他	4.3.-15 [参考文献]
Absorption, distribution and toxicity of ibuprofen	ラット（雌） イヌ（雌雄）	経口	該当せず	S.S. Adams, et al	4.3-16 [参考文献]
The metabolism of ibuprofen	ラット、イヌ、ヒヒ、ヒトの血漿	*In vitro*	該当せず	R.F.N. Mills, et al	4.3-17 [参考文献]
Displacement of bilirubin from albumin by ibuprofen in vitro	新生児のプール血漿	*In vitro*	該当せず	H.T. Soligard, et al	4.3-18 [参考文献]

表 2.6.5-1　薬物動態試験一覧表（続き）

試験項目	試験系	投与方法	実施施設	文献著者	添付資料番号
代謝					
Pharmacokinetics of ibuprofen enantiomers in dogs	イヌ（雄）	静脈内 十二指腸内	該当せず	W.S. Beck, et al	4.3-19 [参考文献]
イブプロフェンの吸収、分布、代謝および排泄について	ラット（雄） 白色ウサギ（雌）	経口	該当せず	坂井康雄、他	4.3-15 [参考文献]
The metabolism of ibuprofen	ラット、イヌ、ヒヒ、ヒト	経口	該当せず	R.F.N. Mills, et al	4.3-17 [参考文献]
Predictability of metabolism of ibuprofen and naproxen using chimeric mice with human hepatocytes	ラット	経口	該当せず	S. Sanoh, et al	4.3-20 [参考文献]
排泄					
Dose-dependent pharmacokinetics of ibuprofen in rat	ラット（雄）	静脈内	該当せず	A. Shah, et al	4.3-13 [参考文献]
Predictability of metabolism of ibuprofen and naproxen using chimeric mice with human hepatocytes	ラット	経口	該当せず	S. Sanoh, et al	4.3-20 [参考文献]
The biliary elimination and enterohepatic circulation of ibuprofen in rats	ラット（雄）	静脈内	該当せず	K. Dietzel, et al	4.3-21 [参考文献]
薬物動態学的薬物相互作用					
Pharmacokinetics of gentamicin in rabbits pretreated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: An interaction study	白色ウサギ（雌雄）	経口	該当せず	Shivprakash, et al	4.3-22 [参考文献]

2.6.5.2 分析及びバリデーション試験

該当資料なし。

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与

第 2 部 2.6.4.3 の 1)、2) に文献のレビューを記載。

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与

第 2 部 2.6.4.3 の 2)、3) に文献のレビューを記載。

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

第 2 部 2.6.4.4 の 1)、2) に文献のレビューを記載。

2.6.5.6 薬物動態試験：蛋白結合

第 2 部 2.6.4.4 の 3)、4) に文献のレビューを記載。

2.6.5.7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

該当資料なし。

2.6.5.8 薬物動態試験：その他の分布試験

該当資料なし。

2.6.5.9 薬物動態試験：代謝：*In Vivo*

第 2 部 2.6.4.5 の 1)、2) に文献のレビューを記載。

2.6.5.10 薬物動態試験：代謝：*In Vitro*

該当資料なし。

2.6.5.11 薬物動態試験：推定代謝経路

第 2 部 2.6.4.5 の 2) に文献のレビューを記載。

2.6.5.12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導

該当資料なし。

2.6.5.13 薬物動態試験：排泄

第 2 部 2.6.4.6 の 1)、2)、3) に文献のレビューを記載。

2.6.5.14 薬物動態試験：排泄：胆汁中

第 2 部 2.6.4.6 の 3) に文献のレビューを記載。

2.6.5.15 薬物動態試験：薬物相互作用

第 2 部 2.6.4.7 に文献のレビューを記載。

2.6.5.16 薬物動態試験：その他

該当資料なし。