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

2.6.6 毒性試験の概要文

千寿製薬株式会社

目 次

2.6.6 毒性試験の概要文 3
2.6.6.1 まとめ 4
2.6.6.2 単回投与毒性試験 7
2.6.6.2.1 ラット単回静脈内投与毒性試験 7
2.6.6.2.2 非げっ歯類を用いた単回静脈内投与毒性試験 7
2.6.6.3 反復投与毒性試験 8
2.6.6.3.1 新生イヌ 2 週間反復静脈内投与毒性試験 8
2.6.6.3.2 イヌ 30 日間反復経口投与毒性試験 10
2.6.6.3.3 ラット 35 日間反復経口投与毒性試験 10
2.6.6.4 遺伝毒性試験 13
2.6.6.4.1 細菌を用いる復帰突然変異試験 13
2.6.6.4.2 細菌を用いる復帰突然変異試験 13
2.6.6.4.3 マウス in vivo 姉妹染色分体交換（SCE）試験 15
2.6.6.4.4 ヒト/患者 in vivo 姉妹染色分体交換（SCE）試験 16
2.6.6.5 がん原性試験 17
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 17
2.6.6.6.1 ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 17
2.6.6.6.2 マウス母体機能及び胚・胎児発生に関する試験 21
2.6.6.6.3 ラット母体機能及び胚・胎児発生に関する試験 24
2.6.6.6.4 ラット母体機能及び胚・胎児発生に関する試験 26
2.6.6.6.5 ウサギ母体機能及び胚・胎児発生に関する試験 28
2.6.6.7 局所刺激性試験 30
2.6.6.8 その他の毒性試験 30
2.6.6.9 考察及び結論 31
2.6.6.10 図表 34
2.6.6.11 参考文献 34

2.6.6 毒性試験の概要文

本項で使用した用語及び略号を表 2.6.6-1 に示した。

表 2.6.6-1　用語及び略号一覧表

用語及び略号	内容
CDER	米国食品医薬品庁　薬品評価・研究センター
C_{max}	最高血中濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
DMSO	ジメチルスルホキシド
LD_{50}	50%致死量
PDA	動脈管開存症
SCE	姉妹染色分体交換
SD	試験日
TK	トキシコキネティクス

2.6.6.1 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（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、全身曝露による毒性プロファイルは明確になっている。主な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。

本剤の臨床投与経路による毒性は、イブプロフェン注射剤（Pedea®）申請時の単回投与毒性試験及び局所刺激性試験、イブプロフェン L-リシン注射剤（Neoprofen®）申請時の反復投与毒性試験（いずれも GLP 試験）で主に評価した。

本剤の有効成分を用いた毒性試験はイヌ（新生児）の反復投与試験のみであるが、イブプロフェン注射剤とイブプロフェン リシン塩注射剤はヒトにおいて、薬物動態が類似していることが示されており（2.7.2 参照）、他のイブプロフェン注射剤を用いた毒性試験も利用可能と判断した。また、イブプロフェンの経口投与後の吸収は良好で、吸収率も比較的高いことから（2.6.4.9 参照）、経口投与での毒性試験も参考にできると判断した。

遺伝毒性試験及び生殖発生毒性試験については、公表文献で評価した。評価に用いた毒性試験の一覧を表 2.6.6-2 に示した。

表 2.6.6-2　毒性試験一覧

試験の種類及び期間	投与経路	試験系
単回投与毒性試験	静脈内	ラット（3 週齢、6 週齢）
反復投与毒性試験		
2 日間（予試験）、2 週間 [1]（本試験）：休薬期間 2 週間	静脈内	イヌ（生後 2 日）
30 日間	経口	イヌ
35 日間	経口	ラット（4 週齢以上）
遺伝毒性試験		
細菌を用いる復帰突然変異試験	*In vitro*	ネズミチフス菌
単回投与における姉妹染色分体交換試験	腹腔内	マウス
単回投与における姉妹染色分体交換試験	経口	マウス
2 週間反復投与における姉妹染色分体交換試験	経口	ヒト（患者）
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	経口	ラット
母体機能及び胚・胎児発生に関する試験	経口	マウス、ラット
胚・胎児発生に関する試験	経口	ラット、ウサギ
局所刺激性試験		
5 日間反復投与	静脈内	
単回投与試験	動脈内	ウサギ
単回投与試験	静脈周囲	

1) 実際の試験は 1 週間となった。

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。

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。

反復投与毒性試験

新生イヌ 2 週間反復静脈内投与毒性試験及び回復性試験: 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。

イヌ 30 日間反復経口投与毒性試験： イヌにイブプロフェンの 0（対照）、4、8 及び 16 mg/kg/day を、1 日 2 分割（6 時間間隔）で 30 日間経口投与した試験では、8 mg/kg/day 以上の群で胃潰瘍またはびらん、及び腸の炎症が認められた。すべての投与群で、一般状態に毒性所見は認められなかった。

ラット 35 日間反復経口投与毒性試験： ラットにイブプロフェンの 0（対照）、60、120 及び 240 mg/kg/day を 1 日 1 回、35 日間経口投与した試験では、240 mg/kg/day 群で雌雄ともに摂餌量の減少に伴う著しい体重増加の抑制がみられ、雄で 5/10（50%）、雌で 4/10（40%）の死亡が認められた。60 mg/kg/day 群の体重増加は、雌雄とも対照群と差を示さなかった。病理組織学的検査で、対照群とイブプロフェン群に軽微な所見が散見されたが、特に薬物投与による直接的影響とは考えられないと結論されている。

遺伝毒性試験

細菌を用いる復帰突然変異試験： 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。

マウス *in vivo* 姉妹染色分体交換（SCE）試験： 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試験では、腹腔内投与の 50 mg/kg 以上及び 270 mg/kg の経口投与で骨髄細胞において、わずかに SCE の増加が認められた。

ヒト/患者 *in vivo* 姉妹染色分体交換（SCE）試験 : 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。

<u>生殖発生毒性試験</u>

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験：ラットにイブプロフェンの 0（対照）及び 100 mg/kg/day を経口投与した試験では、F_0 動物は 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性病変に由来する小腸穿孔、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。

マウス及びラット母体機能及び胚・胎児発生に関する試験：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。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。240 mg/kg/day 群の試験は中止した。

胎児については 120 mg/kg/day 群において曲尾で浮腫状の胎児が認められた。

ラット及びウサギ胚・胎児発生に関する試験：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弯曲が認められた以外、異常は認められなかった。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。

<u>局所刺激性試験</u>

ウサギにイブプロフェンの 0（対照：生理食塩水）、0（プラセボ対照：トロメタモール処方）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、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、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。最終投与翌日の剖検所見において、すべての群で注射部位に血腫又は紅斑が認められた。また、病理組織学的検査では、すべての群で注射部位に血管周囲の急性炎症、出血及び浮腫が認められた。

2.6.6.2 単回投与毒性試験

2.6.6.2.1 ラット単回静脈内投与毒性試験

参考資料：4.2.3.1-1

1 群雌雄各 5 匹の 3 週齢（離乳）及び 6 週齢の Sprague-Dawley 系ラット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：プロピレングリコール処方）、167、265、420 及び 667 mg/kg を単回静脈内投与後 14 日間観察し、その毒性を評価した。

3 週齢では、雌雄ともに 420 mg/kg 以上で投与後 30 分以内に全例が死亡した。6 週齢では、雄で 265 mg/kg 投与後約 2 時間に 1 匹が、420 mg/kg 投与後 30 分以内に 4 匹が、667 mg/kg 投与後 30 分以内に全例が死亡した。雌では、420 mg/kg 以上で投与後 30 分以内に全例が死亡した。

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。

一般状態観察において、167 mg/kg 投与後約 30 分に雌雄とも、受動性、自発運動の低下、聴覚反応消失、反応性消失及び歩行異常が認められたが、投与 3 時間後からはこれらの症状を含め他の所見は認められなかった。265 mg/kg 投与後約 30 分に雌雄とも、自発運動の消失、投与後約 3 時間に雌雄とも、自発運動の低下、眼瞼下垂、立毛、喘ぎ呼吸及び脊柱前弯が認められたが、それ以降の観察時点で所見は認められなかった。

注射部位の所見では、溶媒対照、プラセボ対照及びイブプロフェン投与群において、血腫、紅斑及び壊死が認められた。これらの所見は投与後 2～6 日間継続し、一部の動物では投与後 8 日又は 14 日間継続して認められた。

2.6.6.2.2 非げっ歯類を用いた単回静脈内投与毒性試験

参考資料：4.2.3.2-1

非げっ歯類を用いた単回静脈内投与試験は実施していないが、ビーグル犬新生児を用いたイブプロフェン L-リシンの反復静脈内投与試験の予試験で、イブプロフェンとして 30 mg/kg から 180 mg/kg までを 2 日間ずつ 1 日 1 回静脈内投与した。150 mg/kg 以上では死亡が認められたが、30、60 及び 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、ビーグル犬新生児における最大非致死量は 100 mg/kg と推定された。

2.6.6.3 反復投与毒性試験

2.6.6.3.1 新生イヌ 2 週間反復静脈内投与毒性試験

参考資料：4.2.3.2-1

ビーグル犬新生児を用いたイブプロフェン L-リシンの反復静脈内投与試験で、イブプロフェンの静脈内投与による新生児動物に対する毒性を評価した。

本試験での投与量を設定するために、用量漸増耐用試験による予試験を実施した。予試験では、イブプロフェンとして 30、60、90、150 及び 180 mg/kg/day を、雄 2 匹 1 日 1 回橈側皮静脈又は頸静脈に緩徐に投与した。各投与量の投与期間は 2 日間とした。

90 mg/kg/day までは、死亡あるいは一般状態の異常は認められなかった。

150 mg/kg/day 投与 1 日目に両前肢背側部の変色（青色）、180 mg/kg/day 投与 1 日目に左前背側肢部に潰瘍形成が見られた 1 匹は、180 mg/kg/day 投与 1 日目に死亡した。

150 mg/kg/day 投与 1 日目に右前肢部に潰瘍形成、180 mg/kg/day 投与 1 及び 2 日目に両前肢背部に潰瘍が見られた 1 匹は、180 mg/kg/day 投与 2 日目に死亡した。

また、雌 1 匹に 150 mg/kg/day を 1 日 1 回投与、雄 1 匹に 400 mg/kg/day を 1 日 2 回に分割投与した追加試験では、雌は投与後に、雄は投与翌日に死亡した。死亡前に一般状態の異常は認められなかった。

予試験の結果に基づき、本試験の投与量はイブプロフェンとして 80 及び 200 mg/kg/day とし、1 日投与量を 2 分割（少なくとも 6 時間間隔）投与することとした。注射部位は頚静脈とした。

本試験では、1 群雌雄 5 匹のビーグル犬新生児にイブプロフェンとして 0（対照）、80 及び 200 mg/kg/day を 1 日 2 回に分割（少なくとも 6 時間間隔、但し初回投与日は分割量 1 回のみ）し、2 週間静脈内投与して毒性並びに 2 週間の休薬による回復性についても評価することとした。しかし、投与 2 日目に対照群の雄 1 匹、200 mg/kg/day 群の雌 1 匹、投与 3 日目に 80 mg/kg/day 群の雄 1 匹、200 mg/kg/day 群の雄 1 匹の死亡が確認されたことから、投与 4 日目からは 1 日 1 回投与とした。更に、投与 5 日目の投与量を 80 及び 200 mg/kg/day 群については 70 mg/kg/day に漸減した。200 mg/kg/day 群に関しては、投与 5 日で投薬を中止し、試験開始後 21 日まで休薬期間とした。80 mg/kg/day 群に関しては、投与 6 日目に雌 1 匹の死亡が確認されたことから、投与 7 日目の投与量を 50 mg/kg/day に漸減し、投与 7 日で投薬を中止し、試験開始後 21 日まで休薬期間とした。

80 及び 200 mg/kg/day 群の実際の投与スケジュールと死亡日をそれぞれ、表 2.6.6-3 及び表 2.6.6-4 に示した。本試験での結果を以下に示す。

投与期間中に、対照群の雄 1 匹、80 mg/kg/day 群の雄 3 匹及び雌 2 匹、200 mg/kg/day 群の雄 4 匹及び雌 2 匹の死亡が確認された。休薬期間中に、80 mg/kg/day 群の雄 1 匹、200 mg/kg/day 群の雄 1 匹及び雌 1 匹の死亡が確認された。本試験における死亡率は、対照群の雄 : 20%、80 mg/kg/day 群の雄：80%、雌：40%、200 mg/kg/day 群の雄：100%、雌：60%であった。

一般状態観察において、80 mg/kg/day 群で投与 7 日目に死亡した雌 1 匹では、頚部腹側部、左頚静脈の腫脹及び変色（青色）が、200 mg/kg/day 群で休薬期間中（SD 6）に死亡した雄 1 匹では、投与 5 日目に削痩及び不活発が、休薬期間中（SD 8）に死亡した雌 1 匹では、投与 5 日目に削痩及び不活発、SD 7 に削痩、不活発及び腹部膨張が認められた。200 mg/kg/day 群で SD 21 日まで生存した雌 1 匹では、投与 3 日目に頚部腹側部、左頚静脈（注射部位）の肥厚、投与 5 日目に潰瘍、

休薬期間（SD 7）に潰瘍及び腹部膨張が認められた。腹部膨張は一過性で、潰瘍は継続したが、徐々に潰瘍範囲の減少が認められた。その他の多くの動物では、一般状態観察において死亡前に症状は認められなかった。

表 2.6.6-3　80 mg/kg/day 群の実際の投与スケジュール

群	80 mg/kg/day 群									
性別	雄					雌				
動物 No	184	185	186	187	188	189	190	191	192	193
投与量	実際の投与量 (mg/kg)									
SD 1	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
SD 2	40×2	40×2	40×2	40×2	40×2	40×2	40×2	40×2	40×2	40×2
SD 3	40×2	40×2	40×2	40×2	40/ 死亡	40×2	40×2	40×2	40×2	40×2
SD 4	40	40	40	40		40	40	40	40	40
SD 5	70	死亡	70	70		70	70	70	70	70
SD 6	70		70	70		70	70	死亡	70	70
SD 7	50		50	死亡		50	50		50	18/死亡
SD 8 ｜ SD 21	SD21 まで 生存		SD10 死亡			SD21 まで 生存	SD21 まで 生存		SD21 まで 生存	

SD 1～7：投薬日、SD 8～21：休薬日

表 2.6.6-4　200 mg/kg/day 群の実際の投与スケジュール

群	200 mg/kg/day 群									
性別	雄					雌				
動物 No	194	195	196	197	198	199	200	201	202	203
投与量	実際の投与量 (mg/kg)									
SD 1	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
SD 2	100×2	100×2	100×2	100×2	100×2	100×2	100×2/死亡	100×2	100×2	100×2
SD 3	100×2	死亡	100×2	100×2	100×2	100×2		100×2	100×2	100×2
SD 4	100		死亡	100	死亡	100		100	100	100
SD 5	死亡			70		死亡		70	70	70
SD 6 ｜ SD 21				SD 6 死亡				SD 21 まで 生存	SD 8 死亡	SD 21 まで 生存

SD 1～5：投薬日、SD 6～21：休薬日

血液学的検査では、80 mg/kg/day 群の雌生存例 1/3 例に好中球増加が、200 mg/kg/day 群の雌生存例 1/2 例に白血球増加、好中球増加及び網状赤血球増加が、200 mg/kg/day 群の雌生存例 1/2 例に好中球増加及び網状赤血球増加が認められた。その他、血液生化学的検査を含めて異常値は認められなかったが、生存例が少なかったことから、適切な評価は困難であった。

体重及び器官重量では、死亡例が多く適切な評価はできなかったが、200 mg/kg/day 群の雌生存例の体重は対照群に比べ有意に低かった。

剖検では、変色又は腫大した各種内臓が認められたが、これらは直接被験物質に関連したものではなく、死後の変化によるものと考えられた。

病理組織学的検査では、試験期間中の死亡例で最もよく見られた病変は、注射部位の出血、炎症及び壊死であった。病変は皮下組織及び隣接する横紋筋に認められた。

主要臓器の所見を以下に示す。

腸間膜及び腹部臓器の漿膜：被験物質投与群の少数例に、炎症細胞の腸及び腸間膜の漿膜への浸潤が認められた。これらの病変は腹腔に液体を有する例でよく見られた。また、腎臓又は肝臓の皮膜に炎症を併発する例も認められた。

腹部の炎症病変は本質的に腹膜炎に関連付けられる病変であった。腹膜炎は注射部位の壊死又は多少広範囲の炎症病変を有する例でのみ認められた。

腎臓：腎症が、80 mg/kg/day 群の雄 2 匹、雌 1 匹に、200 mg/kg/day 群の雄 4 匹、雌 4 匹に認められた。対照群では雌雄とも認められなかった。病変は遠位尿細管曲部上皮細胞における有糸分裂の増加を特徴とした。また、尿細管内腔に、濃縮した核を持った変性又は壊死性上皮細胞が認められた。

肺：被験物質投与群の少数例に、肺血管塞栓が認められた。塞栓は炎症細胞を含む器質化血栓であった。血栓はより大きな血管の内壁に付着していた。

その他の組織において多様な所見が認められたが、被験物質との関連性を裏付ける所見はないと考えられた。

以上の結果から、ビーグル犬新生児におけるイブプロフェン L-リシン反復静脈内投与時の無毒性量を設定することはできなかった。また、TK 測定は実施されなかった。

2.6.6.3.2 イヌ 30 日間反復経口投与毒性試験

参考文献：4.3-16

ビーグル犬を用いたイブプロフェンの 30 日間反復経口投与試験で、イブプロフェンの経口投与による毒性を評価した。

方法

1 群 4 匹のビーグル犬（体重 6～9 kg）にイブプロフェン 0（対照：プラセボカプセル）、4、8 及び 16 mg/kg/day を 1 日 2 分割（6 時間間隔）し、30 日間経口投与した。被験物質を硬カプセルに充填して投与試料とした。TK 測定は実施されなかった。

結果

一般状態観察において、16 mg/kg/day 群でも毒性所見は認められなかった。

剖検所見において、8 mg/kg/day 以上の群で胃の洞または幽門部に、まれに底または噴門部に潰瘍またはびらん、及び腸の炎症が認められた。これらの所見は 4 mg/kg/day 群では認められなかった。

以上の結果から、ビーグル犬におけるイブプロフェン反復経口投与時の消化管障害に対する無毒性量は 4 mg/kg/day、最小毒性量は 8 mg/kg/day 以上と考えられた。

2.6.6.3.3 ラット 35 日間反復経口投与毒性試験

参考文献：4.3-23

Donryu 系白色ラットを用いたイブプロフェンの 35 日間反復経口投与試験で、げっ歯類に対するイブプロフェンの経口投与による毒性を評価した。

方法

1 群雌雄各 10 匹のラットにイブプロフェンとして、0（対照：0.5% CMC 液）、60、120 及び 240 mg/kg/day を 1 日 1 回胃ゾンデを用いて投与した。被験物質を 0.5% CMC 液に懸濁し、投与試料とした。回復性及び TK 測定は実施されなかった。

結果

死亡例：120 mg/kg/day 群の雄 1 匹、240 mg/kg/day 群の雄 5 匹、雌 4 匹の死亡が確認された。

一般状態観察：240 mg/kg/day 群で死亡した雄 3 匹では軟便と体重減少が、2 匹では体重減少が認められた。240 mg/kg/day 群で死亡した雌 4 匹では体重減少が認められた。120 mg/kg/day 群で死亡した雄 1 匹では死亡前の所見がなく、原因は不明であった。

体重：雄では、240 mg/kg/day 群で投与開始後 7 日目まで体重が減少し、投与終了時点で生存例の体重は試験開始時と同じであった。対照群、60 及び 120 mg/kg/day 群の体重推移に差は認められなかった。

雌では、60 mg/kg/day 以上の群で投与開始後 3 日間体重減少が認められた。その後、60 及び 120 mg/kg/day 群では投与 1 週から体重増加を示した。60 mg/kg/day 群では 2 週目からは対照群と差を示さなかったが、120 mg/kg/day 群では投与終了時点での体重は対照群に比べ少なかった。240 mg/kg/day 群では体重増加を示さず、投与終了時点で生存例の体重は試験開始時と同じであった。投与終了時点における平均体重を表 2.6.6-5 に示した。

摂餌量：240 mg/kg/day 群では雌雄ともに、投与 3 週まで他群に比べ摂餌量が低かった。投与 3 週以降はすべての群で、摂餌量にほとんど差が認められなかった。

表 2.6.6-5　投与終了時点における平均体重

投与量 （mg/kg/day：1 日 1 回）	0（対照）		60		120		240	
動物数	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：9	雌：10	雄：5	雌：6
平均体重 (g) 対照群との相対比 (%)	209.2 (100)	181.3 (100)	210.5 (100.6)	171.1 (94.4)	199.1 (95.2)	159.3 (87.9)	115.5 (55.2)	108.0 (59.6)

参考文献 4.3-23 の表 9 及び 10 から抜粋、試験開始時の体重は約 110 g

血液学的検査：60 mg/kg/day 以上の群で、雌雄とも赤血球数及び血色素量の用量依存的な減少が、240 mg/kg/day 群の雌で白血球数の増加が認められた。

血液生化学的及び尿検査：雌雄共に、被験物質投与による影響は認められなかった。

器官重量：240 mg/kg/day 群の雄で下垂体、肝臓、腎臓及び副腎の相対重量が有意に増加した。これらの器官の中で、肝臓については 60 mg/kg/day 群で相対重量の有意な低下がみられたこと、120 mg/kg/day 群で対照群と差がみられなかったことから、被験物質の影響かどうかは明らかではなかった。腎臓については 60 mg/kg/day 群でも相対重量の有意な増加がみられた。また、60 mg/kg/day 以上の群の雌で副腎並びに 120 mg/kg/day 群以上の雌で腎臓の相対重量が有意に増加した。240 mg/kg/day 群の雌で下垂体及び脾臓の相対重量が有意に増加した。

病理組織学的検査：生存例では各群雌雄 2 匹ずつ、死亡例では 240 mg/kg/day 群 3 匹（雄 1 匹、雌 2 匹）の病理組織学的検査を実施した。被験物質投与群では肺、肝臓及び脾臓に所見が認められた。死亡例では検査した全例で所見が認められた。病理所見の詳細を以下に示す。

肺：死亡例では、胸膜炎を伴う肺膿瘍が 240 mg/kg/day 群の雄 1 匹、肺炎病巣が 240 mg/kg/day 群の雌 2 匹に認められた。生存例では、肺胞壁の肥厚及び単核細胞浸潤が 240 mg/kg/day 群の雌 1 匹、膿瘍形成境膜の線維性肥厚が 60 mg/kg/day 群の雄 1 匹及び 240 mg/kg/day 群の雌 1 匹に認められた。

肝臓：死亡例では、小葉内に単核細胞浸潤による小病巣の散在が 240 mg/kg/day 群の雌 1 匹、小胆管周囲を主とした小葉内への好中球を含む単核細胞浸潤が 240 mg/kg/day 群の雌 1 匹に認められた。生存例では、グリソン鞘に軽度の小円形細胞浸潤が対照群に、線維性被膜に覆われた膿瘍形成が 120 mg/kg/day 群の雄 1 匹に、グリソン鞘及び小葉に少数の円形細胞の集簇が 240 mg/kg/day 群の雌 1 匹に認められた。

脾臓：死亡例で、脾髄の軽度増生が 240 mg/kg/day 群の雌雄各 1 匹に認められた。

腎臓：生存例で、皮髄境界部に小円形細胞浸潤が対照群の雌 1 匹に認められた。

以上の結果、240 mg/kg/day 群で体重の減少及び増加抑制並びに死亡が認められた。60 mg/kg/day 以上の群で腎臓の相対重量の増加、赤血球数及び血色素量の用量依存的な減少が認められたことから、無毒性量は 60 mg/kg/day 未満と考えられた。

2.6.6.4 遺伝毒性試験

2.6.6.4.1 細菌を用いる復帰突然変異試験

参考文献：4.3-24

ネズミチフス菌ヒスチジン要求株を用いて、イブプロフェンの復帰突然変異誘発性を検討した。

方法

ネズミチフス菌の TA98、TA100、TA1535、TA1537 及び TA1538 株を用いて、Aroclor1254 誘発雄ラット（Crl : Wister BR 系）、マウス（B6C3F1 系）及びハムスター（Golden Syrian 系）肝 S9 mix の非存在下（非代謝活性化法）及び存在下（代謝活性化法）で、プレート法にて復帰突然変異試験を実施した。復帰変異コロニー数は、溶媒対照群ではプレートの、被験物質及び陽性対照物質群では 2 プレートの平均値とした。被験物質及び陽性対照物質の溶媒には、ジメチルスルホキシド（DMSO）又は滅菌水（Dexon のみ）を用いた。非代謝活性化法における陽性対照物質には、9-アミノアクリジン塩酸塩、アジ化ナトリウム及び Dexon を、代謝活性化法では 2-アミノアントラセンを用いた。

イブプロフェンの用量は 1.0、10.0、100.0、500.0、750.0 及び 1000.0 µg/plate とした。

結果

イブプロフェンは、非代謝活性化法及び 3 種の S9 mix による代謝活性化法で、500.0 µg/plate の用量までいずれの菌株でも復帰変異コロニー数の増加を示さなかった。750.0 µg/plate 以上の用量では、イブプロフェン添加プレート上にシンローン及び復帰変異コロニー数の減少を示し、細胞毒性が認められた。また、750.0 µg/plate 以上の用量では、イブプロフェン添加後、寒天の表面上に微細な沈殿物が見られた。ラット肝 S9 mix の非存在下及び存在下の結果を表 2.6.6-6 に示した。

以上の結果から、本試験条件下では、イブプロフェンの復帰突然変異原性は陰性と判断された。

2.6.6.4.2 細菌を用いる復帰突然変異試験

参考文献：4.3-25

ネズミチフス菌ヒスチジン要求株を用いて、イブプロフェンの復帰突然変異誘発性を検討した。

方法

ネズミチフス菌の TA97a、TA100 及び TA102 株を用いて、0.1%フェノバルビタール誘発雄ラット肝 S9 mix の非存在下（非代謝活性化法）及び存在下（代謝活性化法）で、プレート法にて復帰突然変異試験を実施した。復帰変異コロニー数は、溶媒対照群、被験物質及び陽性対照物質群では 2 プレートの平均値とした。被験物質の溶媒には、ジメチルスルホキシド（DMSO）を用いた。非代謝活性化法における陽性対照物質には、4-ニトロ-*o*-フェニレンジアミン、アジ化ナトリウム及びメタンスルホン酸メチルを、代謝活性化法における陽性対照物質には 2-アミノフルオレンを用いた。

イブプロフェンの用量は 1、10、100、1000 及び 5000 µg/plate とし、独立した 2 試験を実施した。ただし、TA102 株については、1000 µg/plate までとした。

結果

非代謝活性化法では TA97a 株及び TA100 株において 1 及び 10 µg/plate で、代謝活性化法では TA97a 株において 1、10 及び 100 µg/plate で復帰変異コロニー数のわずかではあるが有意な増加が認められた。これらの変化には、用量依存性及び再現性が認められなかった。TA97a 株及び TA100 株では 5000 µg/plate で、TA102 株では 1000 µg/plate で細胞毒性が認められた。ラット肝 S9mix の

非存在下及び存在下の結果を表 2.6.6-7 に示した。

以上の結果から、本試験条件下では、イブプロフェンの復帰突然変異原性は陰性と判断された。

表 2.6.6-6　イブプロフェンの細菌を用いた復帰突然変異試験結果

代謝活性化の有無	被験物質	用量 (μg/plate)	復帰変異コロニー数（平均値）				
			TA98	TA100	TA1535	TA1537	TA1538
非代謝活性化	溶媒 (DMSO)	50.0 μL/plate	25	146	11	9	17
	イブプロフェン	1.0	30	112	13	10	16
		10.0	22	140	8	6	17
		100.0	25	137	10	8	19
		500.0	11	34[1)]	4	2	12
		750.0	0	40	3	0	2[1)]
		1000.0	0	0	0	0	0
	9-アミノアクリジン塩酸塩	50.0	-	-	-	236	-
	アジ化ナトリウム	0.5	-	405	272	-	-
	Dexon	200.0	1882	-	-	-	537
代謝活性化（ラット肝 S9mix）	溶媒 (DMSO)	50.0 μL/plate	46	129	16	11	26
	イブプロフェン	1.0	41	140	18	8	28
		10.0	41	133	17	10	28
		100.0	38	141	16	7	26
		500.0	37	107	10	6	23
		750.0	36	82	0	5	0
		1000.0	21	71	0	0	0
	2-アミノアントラセン	2.0	848	1088	241	97	790

参考文献 4.3-24 の Table1 及び 2 からイブプロフェンのデータのみを抜粋

1)　毒性により、1 プレートの復帰変異コロニーなし

-：試験せず

表 2.6.6-7　イブプロフェンの細菌を用いた復帰突然変異試験結果

代謝活性化の有無	被験物質	用量 (μg/plate)	復帰変異コロニー数（平均値）					
			TA97a		TA100		TA102	
			試験 1	試験 2	試験 1	試験 2	試験 1	試験 2
非代謝活性化	溶媒 (DMSO)		115.0	117.0	133.0	146.0	327.5	308.0
	イブプロフェン	1	142.5**	133.5	172.0**	166.5	409.0	371.0
		10	133.0*	139.0	179.0**	177.0	338.0	324.0
		100	119.0	127.5	158.0	166.5	295.0	345.0
		1000	116.5	108.0	140.5	121.5	Toxic	Toxic
		5000	Toxic	Toxic	Toxic	Toxic	-	-
	4-ニトロ-*o*-フェニレンジアミン	20	1191.0	1119.0	-	-	-	-
	アジ化ナトリウム	1.5	-	-	1292.5	1167.5	-	-
	メタンスルホン酸メチル	1μL/plate	-	-	-	-	3001.0	3032.5
代謝活性化（ラット肝 S9mix）	溶媒 (DMSO)		109.5	113.0	151.0	143.0	355.0	301.5
	イブプロフェン	1	134.0	158.5**	175.5	161.0	292.5	319.0
		10	136.5	145.5**	173.0	177.0	283.0	336.5
		100	131.0	135.0**	165.5	157.0	315.5	285.5
		1000	126.5	110.0	153.5	137.5	Toxic	Toxic
		5000	Toxic	Toxic	Toxic	Toxic	-	-
	2-アミノフルオレン	10	957.0	1056.0	1094.5	1140.0	-	-

参考文献 4.3-25 の Table 1、2 及び 3 からイブプロフェンのデータのみを抜粋

Dunnett 検定：*: P< 0.05、**: P<0.01

-：試験せず

2.6.6.4.3　マウス in vivo 姉妹染色分体交換（SCE）試験

参考文献：4.3-25

10～12 週齢の Swiss albino 系雄マウスを用いて、イブプロフェンの姉妹染色分体交換の誘発性を検討した。

方法

1 群雄 5 匹のマウスを用いて、イブプロフェン 0（対照：DMSO 75 μL）、25、50 及び 100 mg/kg を腹腔内に、0（対照）及び 270 mg/kg を強制経口で、それぞれ単回投与した。各群とも 150 個（1 匹当たり 30 個）の第二分裂中期細胞を用いて骨髄細胞野の姉妹染色分体交換の誘発性を検討した。

腹腔内投与での陽性対照にはマイトマイシン C（1.5 mg/kg）を、経口投与での陽性対照にはシクロホスファミド（10 mg/kg）を用いた。腹腔内投与では被験物質の溶媒にはジメチルスルホキシド（DMSO）を、経口投与では被験物質の溶媒には 2%アラビアゴム水溶液を、陽性対照物質には溶媒として蒸留水を用いた。試験開始後 24 時間で骨髄を採取した。

結果

腹腔内投与では 50 mg/kg 以上で溶媒対照に比べわずかではあるが、用量依存性を示す有意な SCE の増加が認められた。経口投与では 270 mg/kg で溶媒対照に比べわずかではあるが、有意な SCE の増加が認められた。結果を表 2.6.6-8 に示した。

以上の結果から、腹腔内投与の 50 mg/kg 以上及び経口投与の 270 mg/kg で、イブプロフェンはマウス骨髄細胞において僅かに姉妹染色分体交換の誘発性を示すと判断された。

表 2.6.6-8　イブプロフェンのマウス in vivo 姉妹染色分体交換（SCE）試験結果

投与方法	被験物質	投与量 (mg/kg)	動物数	SCE を有する細胞比率
腹腔内	溶媒 (DMSO)	75 µL	5	4.50±0.34
	イブプロフェン	25	5	5.04±0.44
		50	5	5.70±0.43**
		100	5	6.00±0.23**
	マイトマイシン C	1.5	5	21.64±2.72
経口	溶媒（2%アラビアゴム水溶液）	0.3 mL	5	4.68±0.77
	イブプロフェン	270	5	6.16±0.87*
	シクロホスファミド	10	5	19.86±2.06

参考文献添付資料 4.3-25 の Table 4 及び 5 からイブプロフェンのデータのみを抜粋及び改変
Dunnett 検定：**: P<0.01、*: P<0.05

2.6.6.4.4　ヒト/患者 in vivo 姉妹染色分体交換（SCE）試験

参考文献：4.3-26、4.3-27

軟部組織損傷患者及び変形性リウマチ患者における、イブプロフェンの姉妹染色分体交換の誘発性を検討した。

方法

軟部組織損傷患者（8 例）ではイブプロフェン 800 mg/day を、変形性リウマチ患者（7 例）ではイブプロフェン 1200 mg/day を 2 週間投与した。投与前後の各症例 20 個の中期分裂細胞を用いて末梢リンパ球の姉妹染色分体交換の誘発性を検討した。

結果

軟部組織損傷患者及び変形性リウマチ患者において、投与前後の SCE に変化はみられなかった。結果を表 2.6.6-9 に示した。

表 2.6.6-9　ヒト/患者 in vivo 姉妹染色分体交換（SCE）試験結果

対象患者	例数	被験物質	投与量 (mg/day)	SCE を有する細胞比率	
				投与前	投与後
軟部組織損傷患	8	イブプロフェン	800	4.34±1.57	4.50±1.80
変形性リウマチ	7	イブプロフェン	1200	5.17±0.61	4.77±0.24

参考文献 4.3-26 の Table1 及び 4.3-27 の Table2 からイブプロフェンのデータのみを抜粋及び改変

以上の結果から、イブプロフェンは臨床用量の 2 週間投与において姉妹染色分体交換の誘発性を示さないと判断された。

2.6.6.5 がん原性試験

該当なし。

2.6.6.6 生殖発生毒性試験

2.6.6.6.1 ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

参考文献：4.3-28

9～11 週齢の Wistar 系ラットを用いて、イブプロフェンの経口投与による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を検討した。

方法

雌雄各 50 匹のラットを用い、イブプロフェン 100 mg/kg/day を、雄のみに交配前 20 日間と交配期間（1 週間以内）まで経口投与した群（I 群）、雌雄各 70 匹のラットを用い、イブプロフェン 100 mg/kg/day を、雄には交配前 20 日間と交配期間まで、雌には交配前 20 日間、交配期間及び妊娠 20 日まで経口投与した群（II 群）、雌雄各 40 匹のラットを用い、10%アラビアゴム水溶液を、雄には交配前 20 日間と交配期間まで、雌には交配前 20 日間、交配期間及び妊娠 20 日まで経口投与した群（対照群）で、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を検討した。

交配に用いた雄は、交配期間終了と同時に屠殺剖検した。妊娠 20 日間の投与を終了した雌は、屠殺剖検して胚・胎児を観察する群と自然分娩させ、分娩後 28 日（出生児の離乳時）に屠殺剖検する群に分けて検査した。また、交配期間中に膣内精子を確認できなかった雌については、交配期間終了から 10 日目に膣粘液、膣内出血などの妊娠検査で、不妊と判断されたものは屠殺剖検した。出生児については、生後 50 日まで検査した。被験物質は 10%アラビアゴム水溶液に懸濁した。TK 測定は実施されなかった。

結果

被験物質投与に関連した親動物 F_0 の死亡例（F_0 雄に 9 匹、F_0 雌に 3 匹）及び瀕死屠殺例（F_0 雄に 12 匹、F_0 雌に 5 匹）が認められた。また、妊娠期間中の死亡例（II 群の F_0 雌に 6 匹）が認められた。対照群では F_0 雌雄各 1 匹の死亡例及び F_0 雄 1 匹の瀕死屠殺例が、I 群の F_0 雌 2 匹の死亡例が認められた。各群の死亡例、交尾率及び妊娠率等を表 2.6.6-10 に示した。

被験物質に関連した死亡例及び瀕死屠殺例では、ほとんどの例で小腸のびらん・潰瘍性の病変に由来する小腸穿孔、腹膜炎、腸重積及び腸捻転が認められた。対照群及び I 群無処置群の死亡例または瀕死時屠殺例では、誤嚥性肺炎及び気管支肺炎が認められた。

F_0 雄では被験物質投与群で体重増加の抑制がみられ、II 群で顕著であった。F_0 雌では被験物質投与群で妊娠後期に体重増加の有意な抑制が見られた。

F_0 雌雄の交尾率については、被験物質投与による影響が認められ、雌雄に被験物質を投与した II 群では対照群に比べ有意な減少が認められた。

F_0 雌の妊娠率については、被験物質投与による影響は認められなかった。胎児の検査においても、着床総数、死亡・吸収胚率、生存胎児数、平均生存胎児体重及び骨化遅延に、被験物質投与による影響は認められなかったが、未熟胚の出現率及び骨格変異において第 14 肋骨出現率は、II 群で有意に高く、被験物質投与による影響が認められた。胚・胎児の検査結果及び骨格検査の結果を、それぞれ表 2.6.6-11 及び表 2.6.6-12 に示した。

表 2.6.6-10　交配前～妊娠期の親動物 F_0 の死亡例、交尾率及び妊娠率

群 投与量 (mg/kg/day)	対照群 0		I 群 100（雄のみ）		II 群 100（雌雄）	
動物数	雄：40	雌：40	雄：50	雌：50	雄：70	雌：70
交配前 20 日間での死亡動物数	1	1	4	2	5	3
交配前 20 日間での瀕死屠殺動物数	1	0	6	0	6	5
交配に用いた動物数	38	38	40	40	59	59
交配が確認された動物数	35		31		36	
妊娠動物数	-	33	-	28	-	32
妊娠期死亡動物数	-	1	-	0	-	6
交尾率 [1] (%)	92.1		77.5		60.1*	
妊娠率 [2] (%)	-	94.3	-	90.3	-	88.9

参考文献 4.3-28 の表 4 を改変

1) 交尾が確認された動物数/交配に用いた動物数×100

2) 妊娠動物数/交尾が確認された動物数×100

百分率の差の検定：*: P<0.05（対対照群）

-：該当せず

表 2.6.6-11　胚・胎児の検査結果

群 投与量 (mg/kg/day)		対照群 0	I 群 100（雄のみ）	II 群 100（雌雄）
妊娠動物数		10	10	10
着床総数（一腹平均）		131 (13.1±0.81)	139 (13.9±0.81)	125 (12.5±0.83)
死亡・吸収胚	早期	6 (4.5%)	3 (2.2%)	8 (6.4%)
	後期	1 (0.8%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)
	浸軟胚	0	2 (1.4%)	0
未熟胚		0	0	18*** (14.4%)
生存胎児数	雄	65 (49.6%)	81 (58.3%)	60 (48.0%)
	雌	59 (45.0%)	52 (37.4%)	56 (44.8%)
	雌雄	94.7%	95.7%	92.8%
平均生存胎児体重		4.12±0.067g	4.11±0.077g	3.75±0.228g
性比（雄/雌）		1.10	1.56	1.07

参考文献 4.3-28 の表 10 を改変

χ^2 検定：***: P<0.005（対対照群及び I 群）

±：標準誤差

表 2.6.6-12　胎児の骨格検査結果

群 投与量 (mg/kg/day)				対照群 0	I 群 100（雄のみ）	II 群 100（雌雄）
骨格検査　胎児数				124	131	116
骨格異常	上後頭骨骨化不全			0	1	1
	頸椎弓骨化不全			0	1	2
	胸骨核減形成		欠損	1	5	6
			痕跡	2	2	8
	第 13 肋骨減形成			0	1	0
	平均尾椎骨化核数			5.15±0.21	5.40±0.20	4.70±0.28
	前肢骨	平均中手骨骨化数	右	4.00±0.00	4.0±0.00	3.9±0.10
			左	4.00±0.00	4.0±0.00	3.9±0.10
		平均第 1･2 指骨骨化数	右	1.80 0.20	2.10±0.18	1.50±0.28
			左	1.70±0.26	2.10±0.18	1.60±0.27
	後肢骨	平均中足骨骨化数	右	4.10±0.10	4.1±0.10	4.1±0.10
			左	4.10±0.10	4.1±0.10	4.0±0.10
		平均第 1･2 趾骨骨化数	右	0	0	0
			左	0	0	0
骨格変異	頸椎弓　分離・分岐			0	0	0
	頸肋　　一側・両側			0	0	1
	胸骨核　非相称			2	4	4
	第 14 肋骨　出現			0	0	7**
奇形及び異常	第 4・第 5 頸椎　癒合			0	0	1
	第 6・第 7 頸椎　癒合			0	0	1

参考文献 4.3-28 の表 11 を改変

百分率の差の検定：**: P<0.01（対対照群及び I 群）

±：標準誤差

F_1 出生児については、出生発見日に I 群で 5 匹、II 群で 2 匹の死亡例が認められたが、剖検の結果、奇形や異常所見はなかった。離乳前（生後 4 週）の死亡が各群で認められたが、死亡率に差は認められなかった。生後 4 週時点（離乳時）での生存出生児数を基にした哺育率は II 群で低く、I 群に比べ有意であった。生後 4 週までの体重は各群で雌雄とも差が無かった。また、発育分化に影響は認められなかった。離乳前の F_1 出生児の検査結果を表 2.6.6-13 に示した。

離乳期出生児の剖検所見では各群とも異常所見は認められなかった。臓器重量は雌雄ともに群間で有意差はなかった。病理組織学的検査では各群で軽度の細胞浸潤の所見が認められた程度であった。生後 50 日の精巣、卵巣の病理組織学的検査では、異常所見は認められなかった。離乳期の F_1 出生児の検査結果を表 2.6.6-14 に示した。

以上の結果から、イブプロフェン 100 mg/kg/day の経口投与により F_0 親動物では毒性的影響を示し、胚・胎児に軽度な発育遅延が認められたが、催奇形性はなく妊娠率、出生児の発育にはほとんど影響を及ぼさなかった。また、F_1 出生児の生殖器、諸臓器に対する影響は認められなかった。

表 2.6.6-13　F_1 出生児（離乳前）の検査結果

群 投与量 (mg/kg/day)			対照群 0	I 群 100（雄のみ）	II 群 100（雌雄）
母動物数（出産動物）			10	10	10
F_1 出生児数			134	137	109
出生児性比（雄：雌）			69：65	65：72	58：51
生後生存数	1 週	雄	67	61	45
		雌	59	65	49
		雌雄	126	126	94
	2 週	雄	66	58	45
		雌	55	65	48
		雌雄	121	123	93
	3 週	雄	62	58	41
		雌	52	65	47
		雌雄	114	123	88
	4 週	雄	60	58	39
		雌	49	64	42
		雌雄	109	122	81
哺育率 [1] (%)		雄	87.0	89.2	67.2
		雌	75.3	88.9	82.4
		雌雄	81.34	89.05	74.31**
平均体重 (g)	0 週	雄	5.71	5.48	5.18
		雌	5.34	5.18	4.81
	1 週	雄	13.28	13.33	12.99
		雌	12.36	12.90	11.89
	2 週	雄	22.41	23.26	22.15
		雌	21.41	22.26	20.57
	3 週	雄	34.43	34.64	32.01
		雌	32.60	33.33	30.16
	4 週	雄	67.70	64.48	62.50
		雌	61.22	60.81	56.59
発育分化 [2]（眼瞼開裂、耳介開閉、被毛状態、切歯萌出、聴覚）			-	-	-

参考文献 4.3-28 の表 12 を改変

1) 離乳動物数/生存出生児数×100

2) 生後 3 週目に観察

百分率の差の検定：**: P<0.01（対 I 群）

-：特記すべき所見なし

表 2.6.6-14　F_1 出生児（離乳時）の検査結果

群 投与量 (mg/kg/day)			対照群 0		I 群 100（雄のみ）		II 群 100（雌雄）	
評価出生児数			雄：10	雌：10	雄：10	雌：10	雄：10	雌：10
剖検所見			-	-	-	-	-	-
平均臓器重量	脳 (g)		1.43	1.39	1.41	1.37	1.37	1.33
	脳下垂体 (mg)		2.44	2.25	2.56	2.30	2.22	2.31
	肺 (g)		0.54	0.49	0.58	0.53	0.57	0.50
	心臓 (g)		0.41	0.36	0.40	0.38	0.42	0.38
	脾臓 (g)		0.22	0.19	0.23	0.23	0.26	0.24
	胸腺 (g)		0.27	0.23	0.26	0.28	0.23	0.22
	肝臓 (g)		3.41	2.89	3.38	3.21	3.39	2.84
	副腎 (mg)	右	12.94	11.14	11.92	10.17	9.61	10.50
		左	13.49	11.64	12.82	12.17	10.67	10.94
	腎臓 (g)	右	0.39	0.34	0.41	0.35	0.37	0.34
		左	0.37	0.33	0.39	0.34	0.38	0.34
	精巣 (g)	右	0.22	NA	0.21	NA	0.23	NA
		左	0.22	NA	0.21	NA	0.23	NA
	卵巣 (mg)	右	NA	15.09	NA	12.62	NA	11.68
		左	NA	15.77	NA	14.82	NA	13.74
病理組織学的検査	肝臓（間質）：限局性の軽度なリンパ球浸潤		1	0	1	2	1	0
	肝臓（肝細胞）：軽度な脂肪化		1	0	0	0	0	1
	腎臓（尿細管上皮）：軽度な脂肪化		1	0	0	0	0	0
	腎臓（尿細管）：軽度な拡張		1	0	0	0	0	0
	腎臓（尿細管上皮）：軽度な硝子滴変性		0	0	0	0	0	1
	副腎（皮質）：単球、好中球の軽度な細胞浸潤		0	1	0	0	0	0
	副腎（皮質）：リンパ球、単球の軽度な細胞浸潤		0	0	1	0	0	0
	結腸（粘膜下織）：好酸球の軽度な増加		0	0	0	1	0	0
	精巣：精母細胞の軽度な変性、軽度な精子巨細胞		0	0	0	0	1	0

参考文献 4.3-28 の表 13 を改変

-：特記すべき所見なし

NA：該当せず

2.6.6.6.2　マウス母体機能及び胚・胎児発生に関する試験

参考文献：4.3-29

13～18 週齢の ICR-Je*l* 系マウスを用いて、イブプロフェンの経口投与による母体機能、胚・胎児発生及び出生児に対する影響を検討した。

方法

1 群各 20 匹の妊娠マウスを用い、イブプロフェンの 0（対照：0.5% CMC 溶液）、24、60、180 及び 360 mg/kg/day を妊娠 7 から 13 日に経口投与した。妊娠 19 日に各群 15 匹については、開腹して胚・胎児発生及び母体機能への影響を検討した。各群 5 匹については、哺育群とし出生児への影響を検討した。投与量は成熟雌マウスを用いた 14 日間経口投与による予備試験に基づき、体重減少がみられた 360 mg/kg/day を最高用量とした。被験物質は 0.5% CMC 溶液に懸濁した。TK 測定は実施されなかった。

結果

母動物では、180 mg/kg/day 群及び 360 mg/kg/day 群で体重増加の抑制がみられ 180 mg/kg/day 群で妊娠 19 日までに 4 匹、360 mg/kg/day 群で妊娠 16 日までに 5 匹の死亡が認められた。生存胎児がみられた母動物数 180 mg/kg/day 以上の群で他の群に比べ減少した。一腹平均着床数は 60 mg/kg/day 以上の群で減少し、死亡胚及び吸収胚は 60 mg/kg/day 以上で増加した。

一腹平均生存胎児数は 60 mg/kg/day 以上の群で減少し、生存胎児の平均体重は 180 mg/kg/day 以上の群で減少した。胎児の外部異常では、対照群で後肢に内反足が、60 mg/kg/day 群で後肢に外反足がみられた。骨格検査では、180 mg/kg/day 以上で骨化遅延が認められた。

哺育群では、180 mg/kg/day 以上で出産母動物の減少が見られ、一腹平均出生児数は 360 mg/kg/day 群で有意に少なかった。また、360 mg/kg/day 群では 3 匹の死産が認められ、出生児はすべて母動物に喰殺された。母体機能及び胚・胎児への影響、胎児の骨格検査結果及び哺育群における結果を、それぞれ表 2.6.6-15、表 2.6.6-16 及び表 2.6.6-17 に示した。

表 2.6.6-15　母体機能及び胚・胎児に及ぼす影響

投与量 (mg/kg/day)		0 (対照)	24	60	180	360
母動物数		15	15	15	15	15
死亡母動物数		0	0	0	4	5
平均母動物体重 (g)	妊娠 1 日	27.00	26.70	27.70	27.93	26.67
	妊娠 19 日	48.80	50.70	47.60	35.18	33.70
総着床数		173	184	144*	62	49
一腹平均着床数		11.5	12.3	9.6	8.9	9.8
総生存胎児数		159	176	128*	49	43
一腹平均生存胎児数		10.6	11.7	8.5	7.0	8.6
死胚、吸収胚数 (%)		14 (8.1)	8 (4.3)	16 (11)	13* (21)	6 (12.2)
平均生存胎児体重		1.27	1.26	1.37*	1.00**	1.10**

参考文献 4.3-29 の表 1 を改変

*: P<0.05 、**: P<0.01

表 2.6.6-16　胎児の骨格検査結果

投与量 (mg/kg/day)		0 (対照)	24	60	180	360
骨格検査胎児数		158	176	127	49	43
第 13 肋骨	未骨化	0	0	0	0	0
	不完全	0	0	0	0	0
	完全	145	165	116	41	42
第 14 肋骨	未骨化	8	6	3	4	1
	不完全	5	5	8	4	0
	完全	0	0	0	0	0
胸骨数	5	0	0	0	0	12
	6	158	176	127	49	31
	7	0	0	0	0	0
尾骨数	0～3	0	3	2	8	13
	4～6	42	73	42	38	10
	7 以上	116	100	83	3	20

参考文献 4.3-29 の表 2 を改変

表 2.6.6-17　哺育群における母体及び出生児に及ぼす影響

投与量 (mg/kg/day)		0 (対照)	24	60	180	360
母動物数		5	5	5	5	5
出産母動物数		5	5	5	2	3
哺育母動物数		5	5	5	2	0
平均母動物体重 (g)	妊娠 1 日	26.8	28.4	26.6	24.4	30.0
	妊娠 19 日	48.6	49.4	48.0[1)]	34.6	46.2
総出生児数		44	42	55	23	13
一腹平均出産数		8.8	8.4	10.2	11.5	4.3
死産数		0	0	0	0	3
生存出生児数	出産日	44	42	55	23	13
	1 週	42	27	52	22	0
	2 週	40	24	52	22	0
	3 週	40	24	52	22	0
平均出生児体重 (g)	出産日	1.60	1.65	1.43	1.29	1.86
	1 週	3.86	3.03	3.80	2.75	-
	2 週	6.73	5.25	6.27	5.11	-
	3 週	10.21	7.54	9.23	6.74	-

参考文献 4.3-29 の表 3 を改変

－：該当せず

1) 18 日目の体重

2.6.6.6.3 ラット母体機能及び胚・胎児発生に関する試験

参考文献：4.3-29

13～18 週齢の Wistar 系ラットを用いて、イブプロフェンの経口投与による母体機能、胚・胎児発生及び出生児に対する影響を検討した。

方法

1 群各 20 匹の妊娠ラットを用い、イブプロフェンの 0（対照：0.5% CMC 溶液）、24、60、120 及び 240 mg/kg/day を妊娠 8 から 14 日に経口投与した。妊娠 21 日に各群 15 匹（240 mg/kg/day 群は 4 匹）については、開腹して胚・胎児発生及び母体機能への影響を検討した。各群 5～6 匹については、哺育群とし出生児への影響を検討した。投与量は成熟雌ラットを用いた 14 日間経口投与による予備試験に基づき、体重減少がみられた 240 mg/kg/day を最高用量とした。被験物質は 0.5% CMC 溶液に懸濁した。TK 測定は実施されなかった。

結果

母動物では、120 mg/kg/day 以上の群で投与期間中体重減少がみられた。特に、240 mg/kg/day 群では著しい体重減少と共に、4 匹中 3 匹が死亡したためこの群での試験は中止した。120 mg/kg/day 群では投与期間終了後体重増加がみられた。

母体開腹時の検査では、総着床数、一腹平均着床数、死胚及び吸収胚数、生存胎児数、一腹平均生存胎児数、及び性比には被験物質投与による影響は認められなかった。生存胎児の平均体重に関しては、120 mg/kg/day 群で有意な減少が認められた。外部異常では、120 mg/kg/day 群で曲尾、浮腫状の胎児 1 匹がみられた。骨格検査では、いずれの群でも骨格異常は認められなかったが、60 mg/kg/day 及び 120 mg/kg/day 群でそれぞれ 1 匹に胸骨ふぞろいが認められた。

哺育群では、総出産数及び一腹平均出生児数に被験物質投与による影響は認められなかった。120 mg/kg/day 群では 4 匹の死産が認められ、生存出生児の平均体重も有意に低かった。

母体機能及び胚・胎児への影響、胎児の骨格検査結果及び哺育群における結果を、それぞれ表 2.6.6-18、表 2.6.6-19 及び表 2.6.6-20 に示した。

表 2.6.6-18　母体機能及び胚・胎児に及ぼす影響

投与量 (mg/kg/day)		0 (対照)	24	60	120
母動物数		15	15	15	15
死亡母動物数		0	0	0	0
生存胎児の得られた母動物数		15	15	15	15
平均母動物体重 (g)	妊娠 0 日	195.9	204.8	188.9	203.3
	妊娠 21 日	280.5	295.9	267.1	247.1
総着床数		175	181	163	165
一腹平均着床数		11.7	12.0	10.9	11.0
総生存胎児数		160	170	148	152
一腹平均生存胎児数		10.7	11.3	9.87	10.1
死胚、吸収胚数 (%)		15 (8.5)	11 (6.1)	15 (9.2)	13 (7.8)
平均生存胎児体重		4.61	4.50	4.54	4.20**
性比　　雄：雌		85：75	87：83	78：70	87：65

参考文献 4.3-29 の表 4 を改変

**: $p<0.01$

表 2.6.6-19　胎児の骨格検査結果

投与量 (mg/kg/day)		0 （対照）	24	60	120
骨格検査胎児数		160	170	148	152
第 13 肋骨	未骨化	0	0	0	0
	不完全	2	2	2	0
	完全	158	167	137	147
第 14 肋骨	未骨化	0	1	6	3
	不完全	0	0	0	1
	完全	0	0	3	1
胸骨数	5	2	4	5	3
	6	158	166	143	149
	7	0	0	0	0
尾骨数	0～3	0	2	5	0
	4～6	26	74	61	76
	7 以上	134	94	82	76

参考文献 4.3-29 の表 5 を改変

表 2.6.6-20　哺育群における母体及び出生児に及ぼす影響

投与量 (mg/kg/day)		0 （対照）	24	60	120
母動物数		6	5	6	6
出産母動物数		6	5	6	6
哺育母動物数		2	2	2	2
平均母動物体重 (g)	妊娠　0 日	236.3	233.6	219.0	240.8
	妊娠 21 日	323.5	311.6	302.8	295.0
総出生児数		65	48	53	66
一腹平均出産数		10.8	9.6	8.8	11.0
死産数		0	0	0	4
生存出生児数	出産後	65	48	53	62
	1 週	18	19	19	15
	2 週	16	19	9	13
	3 週	16	19	9	13
平均出生児体重 (g)	出産後	4.80	4.38	4.67	4.37**
	1 週	11.00	12.10	6.85	7.50
	2 週	21.55	22.20	17.00	15.65
	3 週	36.40	34.85	24.00	26.75

参考文献 4.3-29 の表 6 を改変

**: $p<0.01$

2.6.6.6.4 ラット母体機能及び胚・胎児発生に関する試験

参考文献：4.3-16

Wistar 系雌ラットを用いて、イブプロフェンの経口投与による母体機能、胚・胎児発生及び出生児に対する影響を検討した。

方法

妊娠ラットを用い、イブプロフェンとして 0（対照：水）、7.5、20、60 及び 180 mg/kg/day を妊娠 1 から 20 日に、イブプロフェンナトリウム塩水溶液にて経口投与した。妊娠 21 日に胚・胎児発生及び母体機能への影響を検討した。また、追加試験として、0（対照）、7.5 及び 20 mg/kg/day 群については、出産まで投与を継続し出生児への影響を検討した。TK 測定は実施されなかった。

結果

母動物では、20 mg/kg/day 以上の群で重篤な胃腸病変がみられたが、対照群及び 7.5 mg/kg/day 群では認められなかった。

母体開腹時の検査では、着床率、生存胎児数比率及び一腹平均生存胎児数には被験物質投与による影響は認められなかった。胎児の平均体重は 180 mg/kg day 群で減少していた。

追加試験による F_1 出生児では、生存率、一腹平均生存出生児数及び離乳児平均体重に被験物質投与による影響は認められなかった。

胎児及び出生児の外部検査、内部検査及び骨格検査で、対照群及び被験物質 7.5、20 及び 60 mg/kg/day 投与群に頻度は少ないが各種奇形がみられた。180 mg/kg/day 群の胎児では外部異常、内部異常及び骨格異常は認められなかった。60 mg/kg/day 群で、子宮に膿状の滲出液を有する母動物の胎児 1 匹に皮下浮腫、波状肋骨、橈骨及び尺骨の両側弯曲がみられた。母体機能及び胚・胎児への影響、出生児への影響、胎児及び出生児の外・内部検査並びに骨格検査結果における結果を、それぞれ表 2.6.6-21、表 2.6.6-22 及び表 2.6.6-23 に示した。

以上の結果から、本試験条件において被験物質は潰瘍誘発用量で胚・胎児毒性及び催奇形性を示さないと考えられた。

表 2.6.6-21　母体機能及び胚・胎児に及ぼす影響

投与量 (mg/kg/day)	0 （対照）	7.5	20	60	180
母動物数	11	11	13	15	4
生存胎児数 (%)	91 (92.9)	95 (92.2)	115 (89.9)	121 (90.3)	35 (89.7)
死亡胎児数 (%)	7 (7.1)	8 (7.8)	13 (10.1)	13 (9.7)	4 (10.3)
一腹平均生存胎児数	8.3	8.6	8.8	8.1	8.8
平均生存胎児体重 (g)	2.94	2.81	2.94	2.99	2.73
着床率 (%)	89	94	90	92	93

参考文献 4.3-16 の Table 5 を改変

表 2.6.6-22　出生児に及ぼす影響

投与量 (mg/kg/day)	0 （対照）	7.5	20
母動物数	15	6	10
生存出生児数	143	51	89
死産児数	2	2	1
一腹平均生存出生児数	9.5	8.5	8.9
生存率 (%)	96.8	97.9	89.2
平均離乳児体重 (g)	32.5	37.7	32.1

参考文献 4.3-16 の Table 6 を改変

表 2.6.6-23　胎児及び出生児の外部検査、内部検査及び骨格検査結果

投与時期		妊娠 1 日 から 20 日					妊娠 1 日から出産		
投与量 (mg/kg/day)		0 (対照)	7.5	20	60	180	0 (対照)	7.5	20
母動物数		11	11	13	15	4	15	6	10
胎児又は出生児数		91	95	115	121	35	145	53	90
奇形胎児又は奇形出生児を有する母動物数		4	1	2	7	0	10	5	6
外部又は内部異常	水頭	0	1	0	0	0	0	0	0
	無眼球	0	0	0	0	0	0	0	1
	小眼球	0	0	0	0	0	1	1	1
	皮下浮腫	0	0	0	1	0	0	0	0
	横隔膜ヘルニア	0	0	0	0	0	2	0	0
	臓器右旋	1	0	0	0	0	0	0	0
	片側性水腎	1	0	0	0	0	0	0	0
	肝臓における血液嚢胞	0	0	0	0	0	1	0	0
	精巣形成不全	0	0	0	0	0	1	0	0
骨格異常	第 13 肋骨短縮	1	-	2	3	0	3	1	4
	第 13 肋骨欠損	0	-	0	0	0	1	1	1
	肋骨関節位置異常	0	-	0	0	0	1	0	0
	肋骨腫脹	0	-	0	0	0	0	1	1
	肋骨癒合及び胸骨分節癒合	0	-	0	0	0	0	1	0
	肋骨癒合及び椎体位置異常	0	-	0	1	0	0	0	0
	肋骨位置異常、胸骨癒合及び胸骨過剰	0	-	0	0	0	0	0	1
	胸骨形成不全	5	-	1	2	0	1	0	0
	胸骨中心骨化過剰	0	-	0	0	0	22	5	1

参考文献 4.3-16 の Table 7 を改変

-：実施せず

2.6.6.6.5 ウサギ母体機能及び胚・胎児発生に関する試験

参考文献：4.3-16

New Zealand 系白色雌ウサギを用いて、イブプロフェンの経口投与による母体機能、胚・胎児発生に対する影響を検討した。

方法

妊娠ウサギを用い、イブプロフェンとして 0（対照：水）、7.5、20 及び 60 mg/kg/day を交配翌日から妊娠 29 日に、イブプロフェンナトリウム塩水溶液にて経口投与した。妊娠 30 日に胚・胎児発生及び母体機能への影響を検討した。TK 測定は実施されなかった。

結果

母動物では、7.5 mg/kg/day 以上の群で胃潰瘍又はびらんが、60 mg/kg/day 群で肺炎及び中等度の限局性肝炎がみられた。20 mg/kg/day 群は 60 mg/kg/day 群と同様であったが影響は少なかった。20 mg/kg/day 以上の群で対照群に比べ成長の抑制がみられた。7.5 mg/kg/day 群は対照群と変わらない成長を示した。胃の障害は対照群でも認められた。60 mg/kg/day 群では、2 匹の母動物に早産がみられたが、出生児は正常であった。

母体開腹時の検査では 60 mg/kg/day 群で対照群に比べ一腹平均生存胎児数及び着床率の減少が認められた。胎児の平均体重には被験物質投与による影響は認められなかった。

胎児の外部検査、内部検査及び骨格検査で、対照群及び被験物質投与群に各種先天奇形がみられた。60 mg/kg/day 群における、複数の奇形を特徴とする単眼症を有する同一母体における 4 匹の胎児を除いて、奇形パターンの一貫性及び奇形数の用量依存性はみられなかった。母体機能及び胚・胎児への影響、胎児の外・内部検査並びに骨格検査結果における結果を、それぞれ表 2.6.6-24 及び表 2.6.6-25 に示した。

以上の結果から、本試験条件において被験物質は、ウサギに対する毒性用量で催奇形性を示さないが、妊娠初期に影響を与え受胎能力を減少させうると考えられた。

表 2.6.6-24 母体機能及び胚・胎児に及ぼす影響

投与量 (mg/kg/day)	0 （対照）	7.5	20	60
母動物数	23	22	19	17
生存胎児数 (%)	209 (87.8)	178 (84.0)	151 (83.0)	113 (82.5)
死亡胎児数 (%)	29 (12.2)	34 (16.0)	31 (17.0)	24 (17.5)
一腹平均生存胎児数	9.1	8.1	8.0	6.7
平均生存胎児体重 (g)	49.6	48.2	47.6	49.6
着床率 (%)	92.3	88.3	94.8	76.5

参考文献 4.3-16 の Table 3 を改変

表 2.6.6-25　胎児及び出生児の外部検査、内部検査及び骨格検査結果

投与量 (mg/kg/day)		0 （対照）	7.5	20	60
母動物数		23	22	19	17
胎児又は出生児数		209	178	151	113
奇形胎児又は奇形出生児を有する母動物数		11	7	6	6
外部又は内部異常	単眼及び関連した奇形	0	0	0	4[1)]
	頭蓋裂	0	0	1	0
	眼球突出	0	0	3	0
	小眼球	0	1	1	0
	前肢弯曲	2	0	0	0
	臍周囲皮膚欠損、二重鎌状靱帯及び肺小葉の欠損	1[2)]	0	0	0
	回腸憩室	1	0	0	0
	胆嚢欠損	0	1	1	0
	胆嚢過剰	0	1	0	0
	二葉化胆嚢	0	0	1	0
	胆管腫脹	0	1	0	0
	肺小葉欠損	0	2	0	3
骨格異常	腰椎脊柱側弯	1	0	0	0
	第 1 肋骨短縮	0	1	0	0
	肋骨腫脹	0	0	0	1
	剣状突起形成不全	1	0	0	0
	胸骨分節	2	1	0	0
	骨化成分で結合した胸骨	0	0	2	0
	第 5 胸骨形成不全	10	3	2	5

参考文献 4.3-16 の Table 4 を改変

1) 全て同一母体の胎児

2) 片側肋骨癒合及び第 4 胸骨と第 5 胸骨の癒合を含む骨格奇形

2.6.6.7 局所刺激性試験

参考資料：4.2.3.6-1

1 群雄各 5 匹の New Zealand 系 Albino ウサギにイブプロフェンの 0（対照：0.9%生理食塩液）、0（プラセボ対照：トロメタモール処方）及び 20 mg/kg/day を、1 日 1 回 5 日間静脈内投与し、その毒性を評価した。また、投与 5 日目には、単回動脈内投与（イブプロフェンとして 20 mg/kg）並びに単回静脈周囲投与（イブプロフェンとして 2.5 mg）し、同様に評価した。

一般状態観察において、被験物質投与による異常は認められなかった。

注射部位において、対照群及びプラセボ対照群で投与 1 日目から血腫及び紅斑がみられたが、被験物質群では投与 3 日目まで血腫及び紅斑はみられなかった。投与 5 日目には、被験物質群を含むすべての群で、ほぼ全例に血腫及び紅斑が認められた。痂皮はプラセボ対照群の投与 1 日目で 1 匹にみられたのみであった。

最終投与翌日の剖検所見において、静脈内 5 日間投与、単回動脈内投与及び単回静脈周囲投与のすべての群で、注射部位に血腫又は紅斑が認められた。注射部位上流及び下流での影響はほとんど認められなかった。

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。障害の程度にはすべての群でほとんど差がみられなかった。

以上の結果から、本試験条件において被験物質投与による局所刺激性はないものと考えられた。ただし、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た。

2.6.6.8 その他の毒性試験

該当なし。

2.6.6.9 考察及び結論

本剤は、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。

イブプロフェンは経口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、全身曝露による毒性プロファイルは明確になっている。主な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。

本剤の臨床投与経路は静脈内（15 分以上、60 分以内の点滴）で、投与量はイブプロフェンとして 1 日目 10 mg/kg、2 日目 5 mg/kg、3 日目 5 mg/kg （それぞれ単回投与）に、投与期間は 3 日間に、限定されている。これまで未熟児 PDA のみを対象にして承認された製剤には、イブプロフェン注射剤（Pedea®）及びイブプロフェン L-リシン注射剤（Neoprofen®）があり、欧米における用法・用量は同じである。また、米国では解熱鎮痛用注射剤としてイブプロフェン注射剤（[redacted]）が承認されている。この製剤の小児（6 ヵ月～12 歳）における用法・用量は 10 mg/kg（10 分以上の点滴）を 4～6 時間ごとに 1 日最大 40 mg/kg までとされている。

イブプロフェンの静脈内投与による毒性に関する報告はほとんどないことから、本剤の承認申請においては、イブプロフェン注射剤（Pedea®）申請時の単回投与毒性試験及び局所刺激性試験、イブプロフェン L-リシン注射剤（Neoprofen®）申請時の反復投与毒性試験を中心に、経口投与による公表文献等を加味して毒性を評価した。

単回投与毒性試験では、ラットにイブプロフェンとして最高 667 mg/kg まで静脈内投与した。その結果、最大非致死量は 167～265 mg/kg、概略の LD_{50} 値は 343～352 mg/kg と推定された。一般状態観察において、167 mg/kg 投与群で受動性、自発運動の低下、聴覚反応消失、反応性消失及び歩行異常が、265 mg/kg 投与群で自発運動の消失、自発運動の低下、眼瞼下垂、立毛、喘ぎ呼吸及び脊柱前弯がみられた。

非げっ歯類を用いる単回投与毒性試験は実施していないが、新生イヌを用いた 2 週間反復静脈内投与毒性試験における予備試験及び本試験の結果から、非げっ歯類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。また、イヌの経口過量摂取による急性毒性として、25～125 mg/kg で嘔気、嘔吐、下痢及び食欲不振などの消化管障害が、175 mg/kg 以上で前記消化管症状に加えて吐血、下血、多尿または多飲、乏尿、尿毒症及び急性腎不全が、400 mg/kg 以上で消化管症状及び腎障害に加えて痙攣、運動失調及び昏睡などの中枢神経系障害が、600 mg/kg 以上で死亡が報告されている [1)]。

反復投与毒性試験は、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、げっ歯類を用いた反復静脈内投与毒性試験は実施されていないため、ラット 35 日間経口投与試験で評価した。

その結果、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。

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、すべての群で異常はみられなかった。

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。

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。

以上のことから、本剤の臨床使用にあたっては腎臓及び消化管に対する影響に十分留意する必要がある。また、静脈内投与時には C_{max} をできるだけ低くするために注入時間は、少なくとも 15 分以上にする必要がある。国内臨床試験では、注入時間 15 分以上 60 分以内で実施した。

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 週間経口投与でイブプロフェン投与前後の 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低いと考えられる。

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、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・用量の最大用量である 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。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見られたが、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。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。

2.6.6.10 図表

図表は本文中の適切な場所に記載した。

2.6.6.11 参考文献

1)Dunayer E. Ibuprofen toxicosis in dogs, cats, and ferrets. Vet Med. 2004; 580-586.

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

2.6.7 毒性試験概要表

千寿製薬株式会社

目 次

2.6.7 毒性試験概要表 3
2.6.7.1 毒性試験：一覧表 3
2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き） 4
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 5
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 6
2.6.7.4 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧 7
2.6.7.5 単回投与毒性試験 8
2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 9
2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験 10
2.6.7.8 In Vitro 遺伝毒性試験 18
2.6.7.9 In Vivo 遺伝毒性試験 19
2.6.7.10 がん原性試験 20
2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 21
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 22
2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 23
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 24
2.6.7.15 新生児を用いた試験 25
2.6.7.16 局所刺激性試験 26
2.6.7.17 その他の毒性試験 29

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：イブプロフェン L-リシン、イブプロフェン

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量 [1)]	実施施設	GLP適用	試験番号又は文献著者	資料番号 資料区分
単回投与毒性試験	ラット/SD[2)]	静脈内	単回	0, 167, 265, 420, 667 mg/kg	[redacted]	適	[redacted]	4.2.3.1-1 参考資料
	イヌ/ビーグル	静脈内	2 日間 (反復投与試験の予試験として実施)	30, 60, 90, 150, 180, 400 mg/kg （漸増）	[redacted]	適	[redacted]	4.2.3.2-1 参考資料
反復投与毒性試験	イヌ/ビーグル	静脈内	1 週間	0, 80, 200 mg/kg （2 分割/日）	[redacted]	適	[redacted]	4.2.3.2-1 参考資料
	イヌ/ビーグル	経口	30 日間	0, 4, 8, 16 mg/kg（2 分割/日）	該当なし	非適	S.S.Adams, et al 1969	4.3-16 参考文献
	ラット/Donryu	経口	35 日間	0, 60, 120, 240 mg/kg	該当なし	非適	斉藤章二、他 1970	4.3-23 参考文献
遺伝毒性試験	ネズミチフス菌	*In vitro*	−	0～1000 µg/plate	該当なし	非適	J.W. Oldham, et al 1986	4.3-24 参考文献
	ネズミチフス菌	*In vitro*	−	0～5000 µg/plate	該当なし	非適	B. Philipose, et al 1997	4.3-25 参考文献
	マウス/Swiss albino	腹腔内	単回	0, 25, 50, 100 mg/kg	該当なし	非適	B. Philipose, et al 1997	4.3-25 参考文献
		経口	単回	0, 270 mg/kg				
	ヒト/患者	経口	2 週間	800 mg/日	該当なし	非適	Y. Ozkul, et al 1996	4.3-26 参考文献
	ヒト/患者	経口	2 週間	1200 mg/日	該当なし	非適	W. Kullich, et al 1986	4.3-27 参考文献

1) 特に断りのないものは、イブプロフェンとしての投与量。下線は無毒性量（NOAEL）を示す。

2) Sprague-Dawley

3) [redacted]

−：該当せず

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き）

被験物質：イブプロフェン

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量 [1)]	実施施設	GLP適用	試験番号又は文献著者	資料番号 資料区分
生殖発生毒性試験	ラット/ Wister	経口	1 (雄)：交配前 20 日間+交配期間中 2 (雌雄)：交配前 20 日間+交配期間中 (雌)：交配後妊娠 20 日まで	0, 100 mg/kg	該当なし	非適	森時弘敬、他 1971	4.3-28 参考文献
	マウス/ ICR-Jel	経口	妊娠 7～13 日	0, 24, 60, 180, 360 mg/kg	該当なし	非適	斉藤章二、他 1970	4.3-29 参考文献
	ラット/ Wister	経口	妊娠 8～14 日	0, 24, 60, 120, 240 mg/kg				
	ウサギ/ N.Z[2)] White	経口	交配翌日～妊娠 29 日	0, 7.5, 20, 60 mg/kg	該当なし	非適	S.S.Adams, et al 1969	4.3-16 参考文献
	ラット/ Wister Albino	経口	妊娠 1～20 日	0, 7.5, 20, 60, 180 mg/kg				
局所刺激性試験	ウサギ/ N.Z[2)] Albino	静脈内 動脈内 静脈周囲	5 日間 単回 単回	0, 20 mg/kg (4 mL/kg) 0, 20 mg/kg (4 mL/kg) 0, 2.5 mg (0.5 mL)	[redacted][3)]	適	[redacted]	4.2.3.6-1 参考資料

1) 特に断りのないものは、イブプロフェンとしての投与量.

2) New Zealand

3) [redacted]

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

該当なし。

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

該当なし。

2.6.7.4 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧

被験物質	ロット番号	含量	不純物	試験番号又は文献著者	試験の種類
イブプロフェン 400 mg/3 mL 注射液（プロピレングリコール添加）	A0682000	[redacted]	[redacted]	[redacted]	単回投与毒性試験：ラット、静脈内
イブプロフェン（IP-82）	該当なし	該当なし	該当なし	斉藤章二、他. 1970	反復投与毒性試験：ラット、35 日間、経口
	該当なし	該当なし	該当なし	森時弘敬、他. 1971	生殖発生毒性試験（繁殖試験）：ラット、経口
	該当なし	該当なし	該当なし	斉藤章二、他. 1970	生殖発生毒性試験（催奇形作用）：マウス、ラット、経口
イブプロフェン L-リシン	IBU-LYS/2 IBU-LYS/4	[redacted]	[redacted]	[redacted]	反復投与毒性試験：イヌ、2 週間、静脈内
イブプロフェン [1)]	該当なし	該当なし	該当なし	J.W.Oldman, et al. 1986	遺伝毒性試験：ネズミチフス菌、*in vitro*
イブプロフェン [2)]	該当なし	該当なし	該当なし	B. Philipose, et al. 1997	遺伝毒性試験：ネズミチフス菌、*in vitro*
	該当なし	該当なし	該当なし	B. Philipose, et al. 1997	遺伝毒性試験：マウス、経口、腹腔内
イブプロフェン [3)]	該当なし	該当なし	該当なし	S.S. Adams, et al. 1969	反復投与毒性試験：イヌ、30 日間、経口 生殖発生毒性試験（催奇形作用）：ラット、ウサギ、経口
イブプロフェン 10 mg/2 mL 注射液（[redacted]添加）	A0741999	[redacted]	[redacted]	[redacted]	局所刺激性試験：ウサギ
イブプロフェン経口剤 [4)]	該当なし	該当なし	該当なし	Y. Ozkul, et al. 1996	遺伝毒性試験：ヒト患者、2 週間、経口
	該当なし	該当なし	該当なし	W. Kullich, et al. 1986	遺伝毒性試験：ヒト患者、2 週間、経口

1) Hamari Company Ltd.
2) Sigma Chemical Co.
3) Boots Pure Drug Company Ltd.
4) Atabay Pharamaceuticala Inc.

2.6.7.5 単回投与毒性試験

被験物質：イブプロフェン

動物種/系統	投与方法（溶媒/投与形態）	投与量 (mg/kg)	性別及び1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 資料番号
ラット /SD[1)]	静脈内 （対照 1：0.9%生理食塩水） （対照 2：イブプロフェン 注射液プラセボ[2)]）	0[3)], 0[4)], 167, 265, 420, 667	3 週齢（離乳）： 雌雄各 5 匹 6 週齢： 雌雄各 5 匹	3 週齢： 雌雄；265 6 週齢： 雄；167、 雌；265	3 週齢：LD_{50} 雌雄；343 (235～440) 6 週齢：LD_{50} 雄；352 (272～432) 雌；343 (235～450)	各群の死亡率は下表に示した。 一般所見 167 mg/kg：（投与後約 30 分） 受動性、自発運動の低下、聴覚反応消失、反応性消失、歩行異常 265 mg/kg：（投与後約 30 分） 自発運動の消失 （投与後約 3 時間） 自発運動の低下、眼瞼下垂、立毛、喘ぎ呼吸、脊柱前弯	[redacted] 4.2.3.1-1 参考資料

1) Sprague–Dawley、 2) イブプロフェン 400 mg/3 mL 注射液（プロピレングリコール添加）、3) 対照 1、4) 対照 2

各群の死亡例数（死亡率）

投与量 (mg/kg)	3 週齢		6 週齢	
	雄	雌	雄	雌
0（対照 1）	0	0	0	0
0（対照 2）	0	0	0	0
167	0	0	0	0
265	0	0	1/5 (20%)[1)]	0
420	5/5 (100%)	5/5 (100%)	4/5 (80%)	5/5 (100%)
667	5/5 (100%)	5/5 (100%)	5/5 (100%)	5/5 (100%)

1) 投与後約 2 時間後に死亡、他は投与後 30 分以内に死亡

2.6.7.6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

第 2 部 2.6.6. 3.2、2.6.6.3.3 に文献のレビューを記載。

2.6.7.7 反復投与毒性試験：重要な試験

報告書の題名：Neonatal toxicity study in the Beagle dog (Ibuprofen).

被験物質：イブプロフェン L-リシン

動物種/系統	イヌ/ビーグル	投与期間	予試験（各用量 2 日間）、本試験（2 週間）[1)]	試験番号	[redacted]
試験開始週齢	新生時（出生後 2 日）	回復期間	2 週間	CTD における記載箇所	4.2.3.2-1 参考資料
初回投与日	予試験：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	投与方法	静脈内	GLP 適合	適
	本試験：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	溶媒/投与形態	0.9%生理食塩液/溶液製剤	無毒性量	80 mg/kg/日未満
特記事項	予試験：本試験での投与量を決めるために、用量漸増耐用試験を実施した。投与回数は 1 日 1 回とし、撓側皮静脈又は頸静脈に 1 回 1 ml/kg を緩徐に投与した。投与量は、イブプロフェンとして 30、60、90、150 及び 180 mg/kg とした。2 匹に各投与量を 2 日間ずつで増量投与した。 90 mg/kg までは一般所見に異常は見られなかった。2 匹とも 180 mg/kg 投与 1 日目と 2 日目にそれぞれ死亡した。 180 mg/kg 投与 1 日目に死亡した例では、150 mg/kg 投与 1 日目に両前肢背側部の青変、180 mg/kg 投与 1 日目に左前肢背側部に潰瘍形成が見られた。 180 mg/kg 投与 2 日目に死亡した例では、150 mg/kg 投与 1 日目に右前肢に潰瘍形成、180 mg/kg 投与 1 及び 2 日目に両前肢に潰瘍形成が見られた。 上記試験とは別に、雄 1 匹に 400 mg/kg/日を 1 日 2 回に分割投与した追加試験で、投与翌日に死亡した。また、雌 1 匹に 150 mg/kg/日を投与した追加試験で、投与後に死亡した。 本試験：予試験の結果に基づき、投与量はイブプロフェンとして 80 mg/kg/日及び 200 mg/kg/日とした。投与は 1 日量を 2 分割した。注射部位は頚静脈とした。投与開始後 3 日目に両投与量群ともに死亡が確認されたため、それ以後投与量及び投与回数の漸減を行ったが、投与 7 日目までに多くの死亡例が見られたため、投与を中止した。従って、本試験の投与期間は 1 週間、回復期間は 2 週間となった。				

1) 特記事項に記載した通り、投与期間は 1 週間となった。

表 2.6.7.7-1　新生イヌ反復静脈内投与毒性試験　　被験物質：イブプロフェン L-リシン

投与量（mg/kg/日：1 日 2 分割）		0（対照）（0.9%生理食塩液）		80（イブプロフェン）		200（イブプロフェン）	
動物数		雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5
主要所見							
死亡	投与期間中	1 (SD2)	0	1 (SD3) 1 (SD5) 1 (SD7)	1 (SD6) 1 (SD7)	1 (SD3) 2 (SD4) 1 (SD5) 1 (SD6)	1 (SD2) 1 (SD5)
	回復期間中	0	0	1 (SD10)	0	0	1 (SD8)
	総死亡例数（死亡率）	1/5 (20%)	0/5 (0%)	4/5 (80%)	2/5 (40%)	5/5 (100%)	3/5 (60%)
体重(g)	投与終了時	476	585	507 (+6.5%)[1)]	482 (-17.6%)[1)]	NA	477 (-18.5%)[1)]
	回復期終了時	1139	1350	975 (-14.4%)[1)]	1188 (-12.0%)[1)]	NA	1102[*] (-18.4%)[1)]
一般状態観察							
死亡例	頚部腹側部、左頚静脈：膨張、変色（青色）	−	NA	−	1/2	−	−
	削痩				−	1/5	1/3
	不活発				−	1/5	1/3
	腹部膨張				−	−	1/3
生存例	頚部腹側部、左頚静脈（注射部位）：肥厚	−	−	−	−	NA	1/2
	頚部腹側部、左頚静脈：潰瘍						1/2
	腹部膨張						1/2

SD：試験日（SD1～7：投与期間、SD8～21：休薬期間）、−：所見なし、[*]:p<0.05 (Dunnett's test)

NA：Not applicable、

1)　対照群との差の%

表 2.6.7.7-1　新生イヌ反復静脈内投与毒性試験（続き）　　被験物質：イブプロフェン L-リシン

投与量（mg/kg/日：1 日 2 分割）		0（対照）（0.9%生理食塩液）		80（イブプロフェン）		200（イブプロフェン）	
動物数		雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5
剖検所見・血液学的検査							
死亡例	肝臓：全葉暗色	1/1	NA	1/4	−	1/5	2/3
	肝臓：全葉暗赤色	1/1		−	−	−	1/3
	肝臓：腫大	−		1/4	1/2	−	−
	肝臓：中間葉及び外側右葉白色領域	−		−	−	−	1/3
	脳：軟質化	1/1		−	−	2/5	−
	脳：軟質化（液状化）	−		−	−	−	1/3
	腎臓：両側皮質暗色	−		1/4	2/2	1/5	1/3
	腎臓：左腎内部暗色	−		1/4	−	−	−
	腎臓：両側蒼白	−		−	1/2	−	−
	腎臓：両側髄質及び皮質暗色	−		−	−	−	1/3
	腎臓：両側内部暗赤色	−		−	−	−	1/3
	心臓：蒼白	−		3/4	1/2	−	−
	心臓：腫大	−		1/4	−	−	−
	心臓：心膜硬い肥厚	−		1/4	−	−	−
	脾臓：腫大	−		3/4	1/2	−	−
	肺：変色（赤-ピンク色）	−		1/4	−	−	−
	肺：全葉変色（暗ピンク色）	−		−	−	1/5	−
	肺：全葉暗色	−		−	−	−	1/3
	消化管：蒼白	−		1/4	1/2	−	−
	消化管：膨張	−		−	−	−	1/3
	胸部（皮下）：赤色液	−		−	1/2	−	−

−：所見なし、NA ：Not applicable

表 2.6.7.7-1　新生イヌ反復静脈内投与毒性試験（続き）　　被験物質：イブプロフェン L-リシン

投与量（mg/kg/日：1 日 2 分割）		0（対照）（0.9%生理食塩液）		80（イブプロフェン）		200（イブプロフェン）	
動物数		雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5
剖検所見・血液学的検査							
死亡例	腹腔：全臓器暗赤色	−	NA	1/4	−	1/5	−
	腹腔：多量の赤色液	−		−	−	1/5	−
	腹腔：黄色-ピンク色の液	−		−	−	−	1/3
	胸腔：少量の赤色液	−		−	−	1/5	−
	胸腔：中程度量の赤色液	−		−	−	−	1/3
	唾液腺：右腫大	−		1/4	−	−	−
	頭骨：赤紫色円形領域	−		1/4	−	−	−
	皮膚（下腹部）：赤色	−		−	1/2	−	−
	骨格筋：右大腿暗赤色	−		−	1/2	−	−
	腸骨リンパ節：暗黒色	−		−	−	−	1/3
	脂肪：下腹部及び骨盤脂肪赤色	−		−	1/2	−	−
生存例	脾臓：腫大	1/4	−	−	1/3	NA	−
	肝臓：中葉粗造	−	−	−	−		1/2
	肝臓：中葉暗色	−	−	−	−		1/2
	腎臓：大きさ不均衡（左腫大）	−	1/5	−	−		−
	腎臓：左腎盂拡張	−	1/5	−	−		−
	右尿管：拡張	−	1/5	−	−		−
	左尿管：拡張	−	1/5	−	−		−
	白血球増加	−	−	−	−		1/2
	好中球増加	−	−	−	1/3		2/2
	網状赤血球増加	−	−	−	−		2/2

−：所見なし、NA： Not applicable

表 2.6.7.7-1　新生イヌ反復静脈内投与毒性試験（続き）　　被験物質：イブプロフェン L-リシン

投与量（mg/kg/日：1 日 2 分割）		0（対照）（0.9%生理食塩液）		80（イブプロフェン）		200（イブプロフェン）	
動物数		雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5
病理組織学的検査							
死亡例	注射部位：出血	1/1 (2+)	NA	1/4 (2+)	−	2/5 (3+), 1/5 (2+), 1/5 (+)	1/3 (3+), 1/3 (+)
	注射部位：慢性炎症	−		1/4 (3+), 2/4 (2+), 1/4 (+)	1/2 (3+)	−	1/3 (4+)
	注射部位：活動性慢性炎症	−		−	1/2 (4+)	1/5 (3+)	−
	注射部位：壊死	−		1/4 (4+), 1/4 (3+)	1/2 (3+)	1/5 (3+)	1/3 (4+), 1/3(3+)
	注射部位：骨格筋壊死	−		1/4 (2+)	−	2/5 (3+)	−
	注射部位：急性炎症	−		−	−	−	1/3 (4+)
	肝臓：うっ血	1/1 (3+)		3/4 (2+)	−	1/5 (3+), 3/5 (2+), 1/5 (+)	1/3 (3+), 2/3 (2+)
	肝臓：髄外造血	1/1 (+)		4/4 (2+)	1/2 (3+), 1/2 (2+)	1/5 (3+), 4/5 (2+)	3/3 (2+)
	肝臓：被膜慢性炎症	−		−	−	−	1/3 (2+)
	腎臓：両側うっ血	−		−	−	−	1/3(2+), 1/3 (+)
	腎臓：左うっ血	1/1 (2+)		−	−	−	−
	腎臓：右うっ血	1/1 (+)		−	−	−	−
	腎臓：両側腎症	−		1/4 (2+), 1/4 (+)	1/2 (+)	2/5 (2+), 1/5 (+)	2/3 (+)
	腎臓：左腎症	−		−	−	1/5(+)	−
	腎臓：右腎症	−		1/4(+)	−	−	−
	腎臓：左被膜活動性慢性炎症	−		−	−	1/5 (3+)	−
	腎臓：左被膜慢性炎症	−		−	−	−	1/3(2+)
	腎臓：左腎検死後細菌	−		−	−	1/5 (2+)	−
	脾臓：髄外造血	1/1 (+)		4/4 (2+)	1/2 (4+), 1/2 (2+)	1/5 (3+), 3/5 (2+), 1/5 (+)	1/3 (2+), 2/3 (+)
	胸腺：壊死	1/1(2+)		3/4 (+)	2/2 (+)	3/5 (+)	3/3 (+)
	胸腺：出血	−		−	−	1/5 (3+)	2/3 (+)

−：所見なし、NA： Not applicable、( ) 内は程度：+ : minimal、2+ : slight/mild、3+ : moderate、4+ : moderately severe

表 2.6.7.7-1　新生イヌ反復静脈内投与毒性試験（続き）　　被験物質：イブプロフェン L-リシン

投与量（mg/kg/日：1 日 2 分割）		0（対照）（0.9%生理食塩液）		80（イブプロフェン）		200（イブプロフェン）	
動物数		雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5
病理組織学的検査							
死亡例	肺：うっ血	−	NA	1/4 (+)	−	1/5 (+)	1/3 (2+)
	肺：肺血管塞栓	−		1/4 (2+)	−	1/5 (3+)	1/3 (3+)
	直腸：うっ血	−		1/4 (4+), 1/4 (2+)	−	−	−
	直腸：活動性慢性炎症	−		−	1/2 (4+)	1/5 (2+)	−
	直腸：出血	−		−	−	−	1/3 (2+)
	回腸：うっ血	1/1 (+)		2/4 (2+)	−	1/5 (4+)	−
	回腸：活動性慢性炎症	−		−	−	1/5 (2+)	−
	空腸：うっ血	1/1 (+)		2/4 (3+)	−	−	−
	結腸：活動性慢性炎症	−		−	−	1/5 (2+)	−
	腸間膜：急性炎症	−		−	−	1/5 (4+)	−
	腸間膜：活動性慢性炎症	−		−	−	−	1/3 (3+)
	十二指腸：うっ血	−		−	−	−	1/3 (+)
	脳：細分化	1/1		−	−	−	−
	脳：出血	−		−	−	−	1/3 (+)
	脳：髄膜うっ血	−		−	−	−	1/3 (2+)
	顎下リンパ節：過形成	−		−	−	1/5 (2+), 1/5 (+)	1/3 (2+)
	顎下リンパ節:出血	−		−	−	−	1/3 (+)
	腸間膜リンパ節：出血	−		2/4 (2+)	−	−	−
	腸間膜リンパ節：過形成	−		1/4 (2+)	−	−	1/3 (2+)
	腸間膜リンパ節：うっ血	−		−	−	1/5 (+)	−

−：所見なし、NA：　Not applicable、( ) 内は程度：+ : minimal、2+ : slight/mild、3+ : moderate、4+ : moderately severe

表 2.6.7.7-1　新生イヌ反復静脈内投与毒性試験（続き）　　被験物質：イブプロフェン L-リシン

投与量（mg/kg/日：1 日 2 分割）		0（対照）（0.9%生理食塩液）		80（イブプロフェン）		200（イブプロフェン）	
動物数		雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5
病理組織学的検査							
死亡例	腸骨リンパ節：出血	−	NA	−	−	−	1/3 (+)
	腸骨リンパ節：過形成	−		−	−	−	1/3 (+)
	大動脈：出血	1/1 (3+)		−	−	−	−
	心臓：細胞質空洞化	−		−	1/2 (3+)	−	−
	骨髄（胸骨）：うっ血	1/1 (2+)		−	−	−	1/3 (3+)
	前立腺：未成熟	1/1		−	−	−	−
	精巣上体：うっ血	−		−	−	1/5 (2+)	−
	精巣上体：出血	−		1/4 (3+)	−	−	−
	乳腺：出血	−		−	1/2 (2+)	−	−
	脳下垂体：嚢胞	−		−	−	2/5	−
	盲腸：活動性慢性炎症	−		−	−	1/5 (2+)	−
	パイエル氏板：慢性炎症	−		−	−	1/5 (2+)	−
	膵臓：うっ血	−		−	−	1/5 (2+)	−
	坐骨神経：出血	−		−	1/2 (3+)	−	−
	骨格筋：出血	−		−	1/2 (3+)	−	−
	皮膚：出血	−		−	1/2 (3+)	−	−
	脂肪：出血	−		−	1/2 (3+)	−	−

−：所見なし、NA：　Not applicable、( ) 内は程度：+ : minimal、2+ : slight/mild、3+ : moderate、4+ : moderately severe

表 2.6.7.7-1　新生イヌ反復静脈内投与毒性試験（続き）　　被験物質：イブプロフェン L-リシン

投与量（mg/kg/日：1 日 2 分割）		0（対照）（0.9%生理食塩液）		80（イブプロフェン）		200（イブプロフェン）	
動物数		雄：5	雌：5	雄：5	雌：5	雄：5	雌：5
病理組織学的検査							
生存例	注射部位：出血	3/4 (2+)	2/5 (2+), 2/5 (+)	検査せず	検査せず	NA	1/2 (3+), 1/2 (2+)
	注射部位：急性炎症	−	1/5 (+)				1/2 (+)
	注射部位：骨格筋壊死	3/4 (+)	−				−
	注射部位：壊死	−	1/5 (+)				−
	肝臓：髄外造血	4/4 (2+)	5/5(2+)				1/2 (3+), 1/2 (2+)
	肝臓：細胞質空胞化	1/4 (3+), 3/4 (2+)	1/5 (3+), 1/5 (2+), 1/5 (+)				1/2 (3+)
	脾臓：髄外造血	2/4 (3+), 2/4 (2+)	5/5 (2+)				2/2 (2+)
	脾臓：うっ血	1/4 (2+)	−				−
	腎臓：両側水腎症	−	1/5 (3+)				−
	腎臓：左腎症	−	−				1/2 (+)
	腎臓：両側腎症	−	−				1/2 (+)
	膵臓：慢性炎症	1/4 (+)	−				−
	心臓：限局性心外膜慢性炎症	−	1/5 (2+)				−
	心臓：出血	−	−				1/2 (2+)
	骨髄（胸骨）：過形成	−	−				1/2 (2+)
	腸間膜リンパ節：髄外造血	−	−				1/2 (2+)
	副甲状腺：嚢胞	−	1/5				−
	脳下垂体：嚢胞	−	1/5				−
	直腸：うっ血	−	1/5 (+)				−
	尿管：拡張	−	1/5 (4+)				−

−：所見なし、NA：　Not applicable、( ) 内は程度：+ : minimal、2+ : slight/mild、3+ : moderate、4+ : moderately severe

2.6.7.8 In Vitro 遺伝毒性試験

第 2 部 2.6.6.4.1、2.6.6.4.2 に文献のレビューを記載。

2.6.7.9 In Vivo 遺伝毒性試験

第 2 部 2.6.6.4.3、2.6.6.4.4 に文献のレビューを記載。

2.6.7.10 がん原性試験

該当なし。

2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

該当なし。

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

第 2 部 2.6.6.6.1 に文献のレビューを記載。

2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

第 2 部 2.6.6.6.2、2.6.6.6.3 に文献のレビューを記載。

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

第 2 部 2.6.6.6.4、2.6.6.6.5 に文献のレビューを記載。

2.6.7.15 新生児を用いた試験

第 2 部 2.6.6.3.1 に文献のレビューを記載。

2.6.7.16 局所刺激性試験

報告書の題名：Local tolerance study in the rabbit after 5days of daily injection by the intravenous route (I.V.) and after one injection by the perivenous route (P.V.) or by the intra-arterial route (I.A.).

被験物質 : イブプロフェン注射液

動物種/系統	ウサギ/New Zealand Albino	溶媒/投与形態	0.9%生理食塩液/溶液製剤
初回投与日	20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日	試験番号	[redacted]
投与期間	5 日間（静脈内）、単回（動脈内、静脈周囲）	CTD における記載箇所	4.2.3.6-1（参考資料）
投与方法	静脈内（右耳）、動脈内（左耳）、静脈周囲（左耳）	GLP 適合	適

表 2.6.7.16-1　局所刺激性試験

被験物質：イブプロフェン注射液

投与量（mg/kg/日）		0 溶媒：生理食塩水			0 プラセボ：トロメタモール			20[1)]		
動物数		雄：5			雄：5			雄：5		
投与部位		静脈内	動脈内	静脈周囲	静脈内	動脈内	静脈周囲	静脈内	動脈内	静脈周囲
投与容量		4 mL/kg	4 mL/kg	0.5 mL	4 mL/kg	4 mL/kg	0.5 mL	4 mL/kg	4 mL/kg	0.5 mL
一般状態 (D1～D5)		–	–	–	–	–	–	–	–	–
注射部位所見										
血腫	D1	1/5	NA	NA	1/5	NA	NA	0/5	NA	NA
	D2	2/5			1/5			0/5		
	D3	2/5			1/5			0/5		
	D4	2/5			1/5			0/5		
	D5	2/5	5/5	5/5	1/5	5/5	5/5	3/5	5/5	5/5
紅斑	D1	2/5	NA	NA	0/5	NA	NA	0/5	NA	NA
	D2	2/5			2/5			0/5		
	D3	3/5			3/5			0/5		
	D4	4/5			2/5			2/5		
	D5	5/5	4/5	4/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5

–：所見なし、D1～D5：投与日、NA：Not applicable、1) 静脈周囲は、イブプロフェン 2.5 mg

表 2.6.7.16-1　局所刺激性試験（続き）　　被験物質：イブプロフェン注射液

投与量（mg/kg/日）		0 溶媒：生理食塩水			0 プラセボ：トロメタモール			20[1)]		
動物数		雄：5			雄：5			雄：5		
投与部位		静脈内	動脈内	静脈周囲	静脈内	動脈内	静脈周囲	静脈内	動脈内	静脈周囲
投与容量		4 mL/kg	4 mL/kg	0.5 mL	4 mL/kg	4 mL/kg	0.5 mL	4 mL/kg	4 mL/kg	0.5 mL
注射部位所見										
痂皮	D1	0/5	NA	NA	1/5	NA	NA	0/5	NA	NA
	D2	0/5			0/5			0/5		
	D3	0/5			0/5			0/5		
	D4	0/5			0/5			0/5		
	D5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
剖検所見（最終投与翌日）										
血腫	S	2/5	5/5	5/5	1/5	5/5	5/5	4/5	5/5	5/5
	U	0/5	1/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	1/5	0/5
	D	0/5	0/5	0/5	1/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
紅斑	S	4/5	5/5	5/5	2/5	5/5	5/5	4/5	5/5	5/5
	U	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
	D	0/5	0/5	0/5	1/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5

1)　静脈周囲は、イブプロフェン 2.5 mg

S：注射部位、U：注射部位の上流、D：注射部位の下流

D1～D5：投与日、NA：Not applicable

表 2.6.7.16-1　局所刺激性試験（続き）　　被験物質：イブプロフェン注射液

投与量（mg/kg/日）		0 溶媒：生理食塩水			0 プラセボ：トロメタモール			20[1)]		
動物数		雄：5			雄：5			雄：5		
投与部位		静脈内	動脈内	静脈周囲	静脈内	動脈内	静脈周囲	静脈内	動脈内	静脈周囲
投与容量		4 mL/kg	4 mL/kg	0.5 mL	4 mL/kg	4 mL/kg	0.5 mL	4 mL/kg	4 mL/kg	0.5 mL
病理組織学的検査										
注射部位	血管周囲急性炎症	1/5 (2+), 4/5 (+)	2/5 (2+), 3/5 (+)	4/5 (2+), 1/5 (+)	1/5 (2+), 1/5 (+)	1/5 (2+), 4/5 (+)	3/5 (2+), 2/5 (+)	2/5 (2+), 1/5 (+)	1/5 (+)	5/5 (2+)
	血管周囲出血	1/5 (2+)	4/5 (3+), 1/5 (+)	1/5 (4+), 2/5 (3+) 2/5 (2+)	1/5 (4+), 1/5 (+)	1/5 (4+), 1/5 (3+) 1/5 (2+), 2/5 (+)	3/5 (3+), 1/5 (2+) 1/5 (+)	3/5 (+)	3/5 (+)	5/5 (2+)
	浮腫	1/5 (2+), 3/5 (+)	2/5 (2+), 3/5 (+)	3/5 (+)	1/5 (+)	3/5 (2+), 2/5 (+)	2/5 (2+)	1/5 (2+), 3/5 (+)	1/5 (3+), 1/5 (2+)	3/5 (2+), 2/5 (+)
	血管内皮損傷	2/5 (+)	0/5	0/5	0/5	0/5	1/5 (+)	1/5 (3+), 1/5 (+)	0/5	0/5
	血管周囲線維化	1/5 (+)	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	1/5 (2+)	0/5	0/5
	表在性痂皮	0/5	0/5	0/5	0/5	1/5	0/5	0/5	0/5	0/5
	線維化	1/5(+)	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5
注射部位上流	血管周囲急性炎症	0/5	2/5 (+)	NA	0/5	1/5 (+)	NA	0/5	1/5 (2+), 1/5 (+)	NA
	血管周囲出血	0/5	1/5 (3+), 1/5 (2+) 1/5 (+)		0/5	1/5 (+)		0/5	1/5 (4+)	
	浮腫	0/5	1/5 (2+), 1/5 (+)		0/5	1/5 (3+), 3/5 (2+) 1/5 (+)		0/5	2/5 (3+), 1/5 (2+) 1/5 (+)	
	血栓	0/5	1/5 (2+)		0/5	0/5		0/5	0/5	
	表在性痂皮	0/5	1/5		0/5	0/5		0/5	0/5	
注射部位下流	血管周囲急性炎症	0/5	0/5		1/5 (2+)	0/5		0/5	1/5 (+)	
	血管周囲出血	0/5	1/5 (+)		1/5 (2+)	0/5		0/5	1/5 (2+)	
	浮腫	0/5	0/5		0/5	0/5		0/5	1/5 (2+)	

1)　静脈周囲は、イブプロフェン 2.5 mg、( ) 内は程度：+ : minimal、2+ : mild、3+ : moderate、4+ : marked、NA：Not applicable

2.6.7.17 その他の毒性試験

該当なし。