

30CG-am03

ヒト胎盤灌流法によるイブプロフェン・ケトプロフェンの胎盤透過性評価とPK/PDモデルを用いた胎児毒性の定量的予測

○田中 真吾¹, 佐藤 宏樹¹, 門間 和夫², 金川 武司³, 木村 正³, 堀 里子^{1,4}, 藤井 知行⁵, 武谷 雄二⁵, 澤田 康文¹(¹東大院薬, ²東京女医大院医, ³阪大院医, ⁴東大院情報学環, ⁵東大院医)

【目的】非ステロイド性消炎鎮痛薬 (NSAIDs) には、妊娠末期での使用による胎児毒性 (動脈管収縮) が報告されている。しかし、OTC 医薬品としても頻用されるイブプロフェンは、妊娠末期に禁忌とはされていない。さらに我々は、妊娠末期におけるケトプロフェンテープ剤の大量貼付による胎児動脈管収縮症例を報告した。そこで本研究では、イブプロフェン或いはケトプロフェンの妊娠末期での使用におけるリスクを定量的に評価することを目的とした。

【方法】イブプロフェン或いはケトプロフェンの胎盤透過性をヒト胎盤 *in situ* 灌流法により評価し、母体-胎盤間、胎盤-胎児間の薬物動態パラメータを算出した。これをもとに、妊婦に両剤を投与した際のヒト胎児血中濃度推移を推定した。また、ラットを用いて両剤の胎仔動脈管収縮作用を評価し、上述のヒト胎児血中濃度推移をもとに、妊娠末期の薬物使用時における経時的な胎児動脈管収縮効果を推定した。

【結果】両剤の胎盤透過性はいずれも良好であった。OTC 医薬品に含まれる用量のイブプロフェン服用時およびケトプロフェンテープ剤の常用量使用時の胎児中薬物濃度は、いずれも動脈管収縮を起こしうる濃度に達することが推定された。また、ケトプロフェン大量貼付症例では、ケトプロフェン経口剤常用量服用時とほぼ同様の収縮性を示すと推察された。

【考察】ヒト胎盤灌流実験により得られた胎児薬物動態データと、動物実験から得られた胎仔固有毒性データを組み合わせることで、妊娠末期における両剤使用時のリスク評価が可能となった。