

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018に準拠して作成（一部2013に準拠）



剤形	水性注射剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品 (注意－医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	1バイアル(2mL)中 イブuproフェン L-リシン34.18mg (イブuproフェンとして20mg) 含有
一般名	和名：イブuproフェン L-リシン (JAN) 洋名：Ibuprofen L-Lysine (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2018年1月19日 薬価基準収載年月日：2018年4月18日 販売開始年月日：2018年6月14日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売(輸入)元：千寿製薬株式会社 販 売：武田薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	千寿製薬株式会社 カスタマーサポート室 TEL 0120-069-618 FAX 06-6201-0577 受付時間 9:00～17:30 (土、日、祝日を除く) 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.senju.co.jp/">https://www.senju.co.jp/</a>

※本IFは2018年1月作成の電子添文の記載に基づき作成した。

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで  
確認してください。

## 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFは紙媒体の冊子としての提供方式からPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDAと略す）の医療用医薬品情報検索のページ (<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>) にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF記載要領2018」として公表された。

### 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。ただし、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わるもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

(2018年10月改訂)

# 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	1
1. 開発の経緯 .....	1
2. 製品の治療学的特性 .....	1
3. 製品の製剤学的特性 .....	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性 .....	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 .....	2
6. RMPの概要 .....	3
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	4
1. 販 売 名 .....	4
2. 一 般 名 .....	4
3. 構造式又は示性式 .....	4
4. 分子式及び分子量 .....	4
5. 化学名（命名法）又は本質 .....	5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 .....	5
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	6
1. 物理化学的性質 .....	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性 .....	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法 .....	7
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	8
1. 剤 形 .....	8
2. 製剤の組成 .....	8
3. 添付溶解液の組成及び容量 .....	8
4. 力 価 .....	8
5. 混入する可能性のある夾雑物 .....	9
6. 製剤の各種条件下における安定性 .....	9

7. 調製法及び溶解後の安定性	9
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	9
9. 溶出性	10
10. 容器・包装	10
11. 別途提供される資材類	10
12. その他	10
<b>V. 治療に関する項目</b>	<b>11</b>
1. 効能又は効果	11
2. 効能又は効果に関連する注意	11
3. 用法及び用量	11
4. 用法及び用量に関連する注意	13
5. 臨床成績	13
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>	<b>23</b>
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	23
2. 薬理作用	23
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>	<b>24</b>
1. 血中濃度の推移	24
2. 薬物速度論的パラメータ	25
3. 母集団（ポピュレーション）解析	25
4. 吸収	26
5. 分布	26
6. 代謝	26
7. 排泄	27
8. トランスポーターに関する情報	27
9. 透析等による除去率	27
10. 特定の背景を有する患者	27
11. その他	27

<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	28
1. 警告内容とその理由 .....	28
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） .....	28
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 .....	28
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 .....	29
5. 慎重投与内容とその理由 .....	29
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 .....	29
7. 相互作用 .....	30
8. 副作用 .....	31
9. 高齢者への投与 .....	34
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 .....	34
11. 小児等への投与 .....	34
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	34
13. 過量投与 .....	35
14. 適用上の注意 .....	35
15. その他の注意 .....	35
16. その他 .....	35
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	36
1. 薬理試験 .....	36
2. 毒性試験 .....	37
<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	40
1. 規制区分 .....	40
2. 有効期間 .....	40
3. 包装状態での貯法 .....	40
4. 取扱い上の注意 .....	40
5. 患者向け資材 .....	40
6. 同一成分・同効薬 .....	40
7. 国際誕生年月日 .....	40

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	41
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	41
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	41
11. 再審査期間	41
12. 投薬期間制限に関する情報	41
13. 各種コード	41
14. 保険給付上の注意	41
<b>XI. 文 献</b>	42
1. 引用文献	42
2. その他の参考文献	42
<b>XII. 参考資料</b>	43
1. 主な外国での発売状況	43
2. 海外における臨床支援情報	44
<b>XIII. 備 考</b>	45
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	45
2. その他の関連資料	45

## 略語表

なし（個別に各項目において解説する。）

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

未熟児動脈管開存症は、開存が小さい場合には一般的に無症状であるが、開存が大きく、さらに症状が悪化すると、頭蓋内出血、壊死性腸炎、肺出血や腎不全（乏尿）などの重大な合併症を併発し、慢性肺疾患や未熟児網膜症、低栄養など長期予後にも影響をもたらす可能性が示唆されている<sup>1)</sup>。

未熟児動脈管開存症の治療については、まず保存療法が行われた後、内科的療法もしくは外科的療法が行われるが、外科的療法である動脈管結紮術が施行される前に、内科的療法としてプロスタグランジン合成阻害剤による薬物的閉鎖治療が行われる。その治療薬は、日本では1994年に承認されたインドメタシンナトリウムの静注製剤のみであったが、海外ではこれに加えて、イブプロフェン（米国ではイブプロフェン L-リシン、米国以外ではイブプロフェンフリー体）の静注製剤が未熟児動脈管開存症治療剤として発売されており、2017年6月時点において47の国と地域で製造販売承認されている。

このような背景に基づき、イブプロフェン L-リシン静注製剤の未熟児動脈管開存症に対する未承認薬・適応外薬の要望書が日本未熟児新生児学会（現：日本新生児成育医学会）から厚生労働省に提出された。その後「医療上の必要性が高い未承認薬・適応外薬検討会議」において開発支援品目として選定された後、開発企業が公募され、千寿製薬株式会社が開発を受諾し、日本での開発に着手した。

非臨床試験成績および米国で実施された臨床試験成績を基に、日本国内において、未熟児動脈管開存症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験を実施した結果、主要評価項目が本試験における有効性判断基準を満たしたことから、「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：未熟児動脈管開存症」を効能・効果として承認申請し、2018年1月に「イブリーフ静注20mg」の販売名で承認を取得した。

## 2. 製品の治療学的特性

- プロスタグランジン合成酵素を阻害することにより、動脈管を閉鎖させると考えられている (*in vitro*)。[23ページ参照]
- 出生後72時間以内の日本人未熟児動脈管開存症患者において、投与開始後14日以内に本剤から他の治療法に切り替えが必要となった症例の割合は15.0% (3/20例)であった。また、投与開始後14日目（中止時を含む）における動脈管閉鎖率は70.0% (14/20例)であった。[14～17ページ参照]



- 国内第Ⅲ相試験の安全性評価対象症例20例中、17例（85.0％）に副作用（臨床検査異常を含む）が認められた。主な副作用は尿量減少（乏尿を含む）8例（40.0％）、腎機能障害5例（25.0％）、血中クレアチニン増加4例（20.0％）、血中尿素増加3例（15.0％）であった（承認時）。

海外第Ⅲ相試験の安全性評価対象症例68例中、35例（51.5％）に副作用（臨床検査異常を含む）が認められた。主な副作用は頭蓋内出血13例（19.1％）、敗血症9例（13.2％）、無呼吸7例（10.3％）、代謝性アシドーシス6例（8.8％）、壊死性腸炎5例（7.4％）であった（承認時）。[31ページ参照]

重大な副作用として、急性腎障害、無尿、肺高血圧症、壊死性腸炎、消化管穿孔、イレウス、血小板減少症、出血、胃腸出血、肺出血、頭蓋内出血が報告されている。

電子添文の副作用の項及びV. 治療に関する項の安全性の結果を参照のこと。

### 3. 製品の製剤学的特性

- イブプロフェン L-リシンの静注製剤として日本初の未熟児動脈管開存症治療剤\*である。  
\*保存療法（水分制限、利尿剤投与等）が無効の場合

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	有（「I. 6. RMPの概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資材 ・医療従事者向け資材：適正使用ガイド 「イブリーフ静注 20 mgを適正にご使用いただくために」	有 （「XIII. 備考」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

(2022年4月1日時点)

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

#### (1) 承認条件

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。（「I. 6. RMPの概要」の項参照）
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

## (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

## 6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的なリスク】	【重要な不足情報】
<ul style="list-style-type: none"><li>・腎障害</li><li>・壊死性腸炎及び関連事象</li><li>・出血、血小板減少</li><li>・肺高血圧症</li><li>・頭蓋内出血</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>・核黄疸</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>・在胎期間28週未満の患者、出生時体重500g未満の患者</li></ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"><li>・使用実態下における有効性</li></ul>		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"><li>・副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）</li></ul>
追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"><li>・一般使用成績調査</li></ul>
有効性に関する調査・試験の計画
<ul style="list-style-type: none"><li>・一般使用成績調査</li></ul>

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"><li>・添付文書による情報提供</li></ul>
追加のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"><li>・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布</li></ul>

※各項目の最新の内容は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認して下さい。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

イブリーフ静注20mg

#### (2) 洋名

IBULIEF I.V. INJECTION 20mg

#### (3) 名称の由来

Ibuprofen (イブプロフェン) とRelief (緩和・軽減・除去、安心・安堵) を組み合わせた造語に1バイアル中のイブプロフェンとしての含量「20mg」を付与した。

### 2. 一般名

#### (1) 和名(命名法)

イブプロフェン L-リシン (JAN)

#### (2) 洋名(命名法)

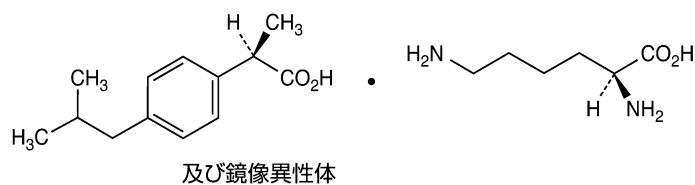
Ibuprofen L-Lysine (JAN)

#### (3) ステム

イブプロフェン系抗炎症薬：-profen

### 3. 構造式又は示性式

構造式：



### 4. 分子式及び分子量

分子式： $C_{13}H_{18}O_2 \cdot C_6H_{14}N_2O_2$

分子量：352.47

5. 化学名（命名法）又は本質

(2*RS*)-2-[4-(2-Methylpropyl)phenyl]propanoic acid-(2*S*)-2,6-diaminohexanoic acid(1/1)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

なし

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色～灰白色の固体である。

##### (2) 溶解性

水又はメタノールに溶けやすく、エタノール（99.5）又はジメチルスルホキシドに溶けにくく、アセトニトリルに極めて溶けにくい。

##### (3) 吸湿性

温度：25℃、相対湿度：80%、24時間で吸湿性が認められた。

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：160℃～166℃

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

旋光度  $[\alpha]_D^{25}$  : +5.2～+6.5°

pH : 6.0～8.0（1%水溶液）

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

保存条件		保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	温度：25℃ 湿度：60%RH	36ヵ月	二重のポリエチレン袋＋ アルミラミネート袋＋高 密度ポリエチレンドラム	規格内
加速試験	温度：40℃ 湿度：75%RH	6ヵ月		規格内
苛酷試験 （光）	温度：25℃ 湿度：60%RH	総照度120万lx・h及び総 近紫外放射エネルギー 200W・h/m <sup>2</sup> を満たす期間	石英製の透明な皿・蓋＋ プラスチックパラフィン フィルム	規格内

〔測定項目〕

長期保存・加速試験：性状、確認試験、pH、純度試験（類縁物質）、水分、定量法

苛酷試験（光）：性状、pH、純度試験（類縁物質）、水分、定量

（千寿製薬社内資料）

### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

#### 確認試験法

##### (1) 赤外吸収スペクトル測定法の臭化カリウム錠剤法

判定：本品のスペクトルとイブプロフェン L-リシン標準品のスペクトルを比較するとき、両者のスペクトルは同一波数のところに同様の強度の吸収を認める。

##### (2) 液体クロマトグラフィー法

判定：試料溶液から得られたイブプロフェンのピークの保持時間と標準溶液から得られたイブプロフェンのピークの保持時間は等しい。

#### 定量法

液体クロマトグラフィー法

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤 形

#### (1) 剤形の区別

水性注射剤

#### (2) 製剤の外観及び性状

無色澄明な液

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

pH：6.0～8.0

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約0.3

旋光度  $[\alpha]_D^{25}$ ：+5.2～+6.5°

#### (5) その他

注射剤の容器中に窒素を含む

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加物

販 売 名	イブリーフ静注 20mg
有効成分	1 バイアル（2 mL）中 イブプロフェン L-リシン 34.18mg （イブプロフェンとして 20mg）
添 加 剤	pH 調節剤

#### (2) 電解質等の濃度

該当資料なし

#### (3) 熱 量

該当資料なし

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力 価

該当しない

## 5. 混入する可能性がある夾雑物

合成不純物

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存状態	包装形態	結果
長期保存試験	温度：25℃ 湿度：60%RH	36 ヶ月	正立	2 mL ガラスバイアル＋ゴム栓＋フリップオフ栓	規格内
			倒立		
加速試験	温度：40℃ 湿度：75%RH	6 ヶ月	正立		規格内
			倒立		
苛酷試験	温度：成り行き 湿度：成り行き 光：白色蛍光ランプ及び近紫外蛍光ランプ	総照度として120万lx・h以上及び総近紫外放射エネルギーとして200W・h/m <sup>2</sup> を満たす期間	横倒し	2 mL ガラスバイアル＋ゴム栓＋フリップオフ栓＋紙箱	規格内
				2 mL ガラスバイアル＋ゴム栓＋フリップオフ栓	類縁物質の増加を認めたが規格内であった

〔測定項目〕長期保存試験：性状、pH、純度試験（類縁物質）、不溶性異物、不溶性微粒子、エンドトキシン、無菌、定量法

加速試験：性状、pH、純度試験（類縁物質）、不溶性異物、不溶性微粒子、定量法

苛酷試験：性状、純度試験（類縁物質）、不溶性異物、定量法

（千寿製薬社内資料）

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

本剤を生理食塩液（2倍及び20倍）又は5%ブドウ糖液（2倍及び20倍）で希釈した液について白色蛍光灯下で30℃24時間におけるガラスアンプル中の安定性を評価した結果はすべての試験項目（性状、pH、含量）で試験開始時と比較して変化なく、24時間安定であった。

（千寿製薬社内資料）

## 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）



## 9. 溶出性

該当しない

## 10. 容器・包装

### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

### (2) 包 装

1 バイアル（イブプロフェンとして20mg）× 3

### (3) 予備容量

該当資料なし

### (4) 容器の材質

容器本体：ガラス

ゴ ム 栓：ゴム

フリップオフ栓：

## 11. 別途提供される資材類

なし

## 12. その他

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

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  
未熟児動脈管開存症

### 2. 効能又は効果に関連する注意

<b>効能・効果に関連する使用上の注意</b> 未熟性を伴う新生児に対して投与すること。
---

(解説) 未熟児とは呼ばない新生児であっても、未熟性に伴う動脈管開存症を発症する可能性があることから、本剤を投与する対象患者を示した。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

通常3回、イブプロフェンとして初回は10mg/kg、2回目及び3回目は5 mg/kgを15分以上かけて24時間間隔で静脈内投与する。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

##### 国内臨床試験における用法・用量の設定根拠

国内の臨床試験（SJP-0129/3-01）における用法・用量は、下記事項を参考とし「1回目10mg/kg、2回目5 mg/kg 及び3回目5 mg/kg を24時間間隔で、それぞれ15分以上1時間以内で静脈内投与する」と設定し、海外の比較試験（FCR-00-01/CB88）結果との類似性について比較検討できるようにした。

- ・イブプロフェンL-リシン（本剤）の海外比較試験（FCR-00-01/CB88）における用法・用量は、イブプロフェンとして1回目10mg/kg、2回目5 mg/kg 及び3回目5 mg/kg をそれぞれ24時間間隔で10～15分かけて静脈内投与するとされている。
- ・本剤の米国における承認用法・用量は、治療コースは3回の静脈内投与とされ、1回目10mg/kg（出生時体重に基づく）、その後24時間、48時間に2回、5 mg/kg を投与するとされており、海外で実施されたイブプロフェンとインドメタシンとの無作為化比較試験における用法・用量はほとんどの試験が本剤の海外比較試験と同様に、1回目10mg/kg、2回目5 mg/kg 及び3回目5 mg/kg をそれぞれ24時間間隔で15分かけて静脈内投与するとされている。
- ・海外で実施されたイブプロフェンとインドメタシンとの無作為化比較試験における用法・用量はほとんどの試験が本剤の海外比較試験と同様に、1回目10mg/kg、2回目5 mg/kg 及び3回目5 mg/kg をそれぞれ24時間間隔で15分かけて静脈内投与するとされている。

・イブプロフェンの海外承認用法・用量は、治療コースは24時間間隔で3回の静脈内投与を行うとされ、1回目は生後6時間以内に10mg/kg、2回目及び3回目に5mg/kgを投与するとされている。

(千寿製薬社内資料)

### 国内外臨床試験結果の類似性

国内の臨床試験(SJP-0129/3-01)は海外の比較試験(FCR-00-01/CB88)と同様の対象集団及び用法・用量で実施された。その結果、日本人におけるイブプロフェンL-リシン静脈内投与後のイブプロフェンの平均血漿中濃度(SD)は1回目10mg/kg投与後1時間で37.04(6.540)µg/mL、24時間で24.29(6.060)µg/mL、2回目5mg/kg投与後24時間で25.46(10.61)µg/mL、3回目5mg/kg投与後72時間で11.66(9.787)µg/mLであったのに対し、外国人ではそれぞれ34.71µg/mL、24.19µg/mL、27.32µg/mL、13.24µg/mLと同程度であり、類似していることが確認された。また、これらの試験と同様の用法・用量で実施された海外の臨床試験においても1回目投与終了直後～3回目投与終了48時間におけるイブプロフェンの平均(又は中央値)血漿中濃度はそのほとんどが10～50µg/mLの範囲内であり、日本人と外国人のイブプロフェンの血漿中濃度に大きな違いは認められなかった。他方、本剤の静脈内投与後14日以内に動脈管開存症(PDA)の救済治療を必要とした症例の割合は、国内の臨床試験(SJP-0129/3-01)では15.0%、海外の比較試験(FCR-00-01/CB88及びFCR-00-01/CB88A)ではそれぞれ25.0%及び26.0%とほぼ同程度であり、類似していた。また、海外において国内試験と同様の対象集団及び用法・用量で実施された多くの比較試験においても、動脈管が閉鎖しなかった症例の割合はそのほとんどが30%未満であった。

以上より、日本人と外国人における有効性及び薬物動態に大きな違いはないことから、本剤の推奨用法・用量は米国での承認用法・用量と同様に設定できるものと考えた。

(千寿製薬社内資料)

<注意>・本剤の承認された効能・効果は1.効能又は効果の項参照

#### 4. 用法及び用量に関連する注意

##### 用法・用量に関連する使用上の注意

- (1) 投与時間の上限は1時間を目安とすること。
- (2) 無尿又は著しい乏尿（尿量：0.6mL/h/kg 未満）が明らかな場合は2回目又は3回目の投与を行わないこと。
- (3) 初回又は2回目の投与後、動脈管の閉鎖が得られた場合は、再開通の可能性と副作用のリスクを慎重に検討した上で投与継続の要否を検討すること。
- (4) 本剤を希釈して投与する場合は、日本薬局方ブドウ糖注射液（5又は10%）又は日本薬局方生理食塩液を用いること。
- (5) 中心静脈栄養と同じ静脈ラインで投与する際は、中心静脈栄養を中断し、日本薬局方ブドウ糖注射液（5又は10%）又は日本薬局方生理食塩液を本剤の投与前後15分間かけて静脈内投与すること。

- (解説) 第(1)項：国内外の臨床試験では1時間以内の投与により、有効性及び安全性が確認されているため、設定した。
- 第(2)項：腎機能障害の発現が疑われる場合、本剤の継続投与により悪化させることがあるため設定した。
- 第(3)項：本剤の同一成分である海外の添付文書を参考にした。なお国内外の臨床試験では有害事象の発現等により3回目まで投与されなかった症例が9例、そのうち5例は投与中止後に動脈管の閉鎖が認められた。1又は2回投与により動脈管が閉鎖したとの報告があること及び投与回数増加に伴い副作用が発現する可能性は高くなることを考慮すると、1又は2回目の投与で動脈管の閉鎖が確認された場合は、3回目の投与を行う必要はない。
- 第(4)～(5)項：国内外の臨床試験の投与方法により、有効性及び安全性が確認されているため、設定した。

#### 5. 臨床成績

##### (1) 臨床データパッケージ

地域	試験区分	試験番号	試験目的			試験デザイン	対象
			有効性	安全性	薬物動態		
国内	第Ⅲ相試験	SJP-0129/3-01 <sup>2)</sup>	◎	◎	◎	多施設共同非盲検非対照試験	在胎期間32週未満の未熟児動脈管開存症患者20例
海外	第Ⅲ相試験	FCR-00-01/CB88 <sup>3)</sup>	○	○	○	多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験	在胎期間30週以下の未熟児動脈管開存症患者136例（イブプロフェン：68例、プラセボ：68例）

◎：評価資料 ○：参考資料

##### (2) 臨床薬理試験

該当資料なし

##### (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

#### (4) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

①日本人未熟児を対象とした未熟児動脈管開存症患者のオープンラベル試験（国内第Ⅲ相試験）<sup>2)</sup>

###### i) 試験デザイン

多施設共同非盲検非対照試験

###### ii) 対象

母親が出産前 72 時間未満に非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）を投与された患者及び出生後に NSAIDs 又はステロイドが投与された患者を除く、出生後 72 時間以内の日本人未熟児動脈管開存症患者（出生時体重 500g 以上 1500g 以下、在胎 32 週未満）20 例

###### iii) 試験方法

イブリーフ静注20mg(イブプロフェンとして初回10mg/kg、2回目及び3回目5mg/kg)を24時間間隔で、それぞれ15分～1時間以内で3回静脈内投与し、有効性及び安全性について検討した。

投与に際しては適当な量のブドウ糖注射液あるいは生理食塩液にて希釈してもよいとした。なお、中心静脈栄養と同じ静脈ラインで投与する際は、ブドウ糖注射液あるいは生理食塩液をイブリーフ静注20mgの投与前後15分間かけて静脈内投与することとした。

###### iv) 評価項目

###### ■有効性

投与開始後3日目までを投与期、14日目までを後観察期とした。

主要評価項目：投与開始後14日以内にインドメタシン投与又は結紮術・クリッピング術による救済治療を必要とした症例の割合

###### ※救済治療を実施する基準

投与後の心臓超音波検査で動脈管開存症が認められ、かつ下記5項目のうち3項目以上に該当する場合、かつ治験責任医師または治験分担医師が救済治療を必要と判断した場合。なお、これら5項目のうち3項目以上に該当しない場合でも、治験責任医師又は治験分担医師が救済治療を必要と判断した場合は救済治療の対象となる。

- ・拍動
- ・前胸部高心拍出量
- ・肺浮腫
- ・心陰影増加
- ・収縮期心雑音

副次評価項目：投与開始後 14 日目における動脈管閉鎖率

初回、2 回目及び 3 回目投与後の各 24 時間以内における動脈管閉鎖率投与開始後 4 日目から 14 日目までに閉鎖した動脈管が再開した症例の割合

CVD (Cardio-vascular dysfunction) スコア (合計スコア)

CVD スコア表

項目	0 点	1 点	2 点
心拍数	<160 回/分	160~180 回/分	>180 回/分
心雑音	なし	収縮期雑音	連続性雑音
末梢血管の bounding pulse	なし	上腕動脈	上腕動脈、足背動脈
前胸部拍動	なし	触診で確認	視診で確認
心胸郭比 (CTR)	<60%	60~65%	>65%

Yeh TF, et al. Crit Care Med 1981 ; 9 : 655-657. 一部改変

■安全性：有害事象（副作用を含む）の程度及び発現頻度 等

v) 解析計画

有効性解析対象集団は FAS (Full analysis set) とした。有効性が示されたと判断する基準は「救済率（救済治療を必要とした症例の割合）が 30%未満」と設定した。

<注意> ・本剤の承認された用法及び用量は「通常 3 回、イブプロフェンとして初回は 10mg/kg、2 回目及び 3 回目は 5 mg/kg を 15 分以上かけて 24 時間間隔で静脈内投与する。

用法及び用量に関する使用上の注意（抜粋）

- (4) 本剤を希釈して投与する場合は、日本薬局方ブドウ糖注射液（5 又は 10%）又は日本薬局方生理食塩液を用いること。
- (5) 中心静脈栄養と同じ静脈ラインで投与する際は、中心静脈栄養を中断し、日本薬局方ブドウ糖注射液（5 又は 10%）又は日本薬局方生理食塩液を本剤の投与前後 15 分間かけて静脈内投与すること。

vi) 試験結果

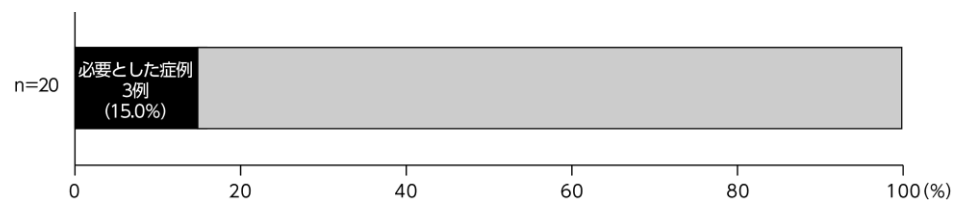
■有効性

(1) 主要評価項目

投与開始後 14 日以内に救済治療を必要とした症例の割合

死亡又は脱落した症例を含まない、投与開始後 14 日以内に救済治療を必要とした症例の割合（イブリーフ静注20mg から他の治療法に切り替えが必要となった割合）は 15.0%（3/20 例）であり、本試験における有効性判断基準 30%未満を満たした。

投与開始後 14 日以内に救済治療を必要とした症例の割合



救済治療を実施した 3 例はいずれも救済治療を実施する基準の所見 5 項目のうち 3 項目以上に該当せず、医師により救済治療が必要と判断された症例であった。なお、救済治療開始時における臨床症状は、前胸部高心拍出量 1 例、収縮期心雑音 3 例及び新生児科医により血行動態学的に重大な動脈管であると判断された 3 例であった。

救済治療の内訳は、インドメタシン投与が 3 例であり、結紮術・クリッピング術による救済治療実施例はなかった。

また、救済治療開始時の生後日齢（平均値±標準偏差）は 9.16±5.14 日であった。

(2) 副次評価項目

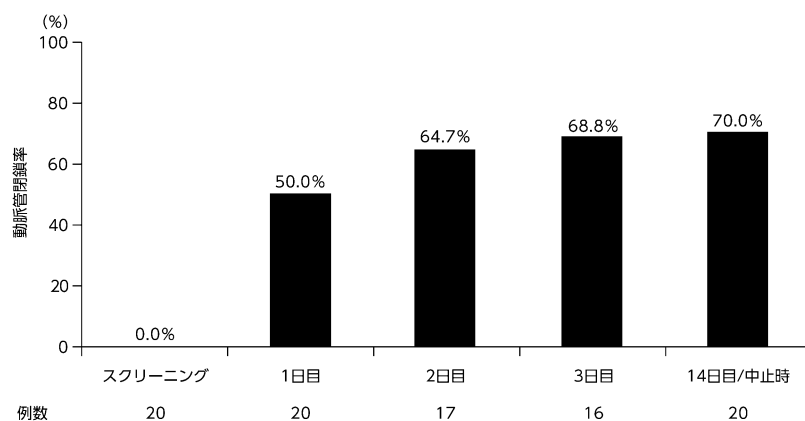
動脈管閉鎖率

投与開始後 14 日目（中止時を含む）における動脈管閉鎖率は 70.0%（14/20 例）であった。

初回、2 回目及び 3 回目投与後の各 24 時間以内における動脈管閉鎖率はそれぞれ 50.0%（10/20 例）、64.7%（11/17 例）及び 68.8%（11/16 例）であった。

投与開始後 4 日目から 14 日目までに閉鎖した動脈管が再開存した症例の割合は、投与開始後 3 日目において動脈管の閉鎖が確認された症例を対象としたところ 9.1%（1/11 例）であった。

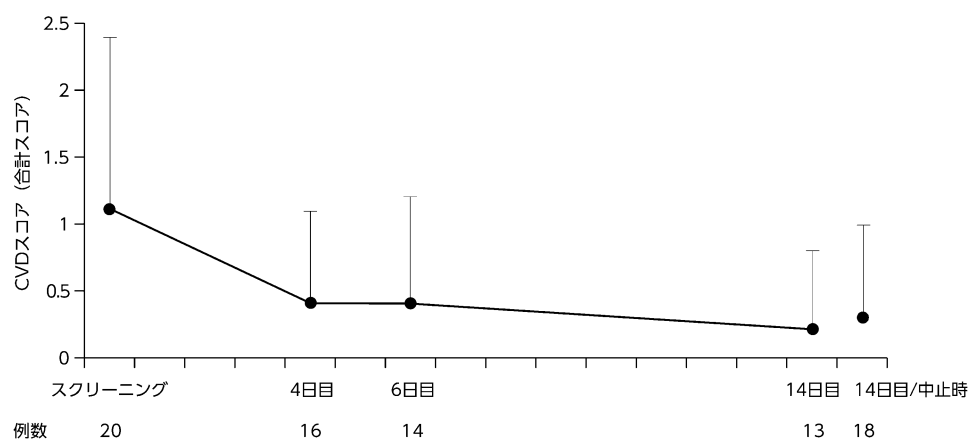
### 動脈管閉鎖率の推移



### CVD スコア (合計スコア)

CVD スコア (合計スコア) (平均値±標準偏差) は、スクリーニング時  $1.1 \pm 1.3$ 、投与開始後 4 日目  $0.4 \pm 0.7$ 、6 日目  $0.4 \pm 0.8$ 、14 日目  $0.2 \pm 0.6$ 、14 日目 (中止時を含む)  $0.3 \pm 0.7$  であった。

### CVD スコア (合計スコア)



### ■安全性

副作用は安全性評価対象症例 20 例中 17 例 (85.0%) に発現した。主な副作用は、尿量減少 5 例 (25.0%)、腎機能障害 5 例 (25.0%)、血中クレアチニン増加 4 例 (20.0%)、血中尿素増加 3 例 (15.0%)、乏尿 3 例 (15.0%)、胎便イレウス 2 例 (10.0%)、低血糖 2 例 (10.0%) であった。

死亡に至った有害事象は認められなかったが、重篤な副作用は頭蓋内出血が 1 例 (5.0%)、また投与中止に至った副作用は 3 例 (15.0%) で、頭蓋内出血、乏尿、胎便イレウス各 1 例であった。



②外国人未熟児を対象とした未熟児動脈管開存症患者の早期治療に対するプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験（海外第Ⅲ相試験）<sup>3)</sup>

i) 試験デザイン

多施設共同無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験

ii) 対象

母親が出産前 72 時間未満に NSAIDs を投与された患者及び出生後に NSAIDs 又はステロイドが投与された患者を除く、無作為化時点で出生後 72 時間未満の外国人無症候性未熟児動脈管開存症患者（出生時体重 500g 以上 1000g 以下、在胎 30 週以下）136 例

iii) 試験方法

イブプロフェン L-リシン 静注溶液（以下、本剤）をイブプロフェンとして初回 10mg/kg、2 回目及び 3 回目 5 mg/kg、又はプラセボを 24 時間間隔で、10～15 分かけて 3 回静脈内投与し、早期治療効果と安全性を検討した。

iv) 評価項目

■有効性

主要評価項目：投与開始後 14 日以内にインドメタシン投与又は外科的結紮術による救済治療を必要とした症例の割合（死亡又は脱落した症例を含む場合及び含まない場合）

※救済治療を実施する基準

心臓超音波検査所見が陽性で、かつ下記 5 項目のうち 3 項目に該当する症候性動脈管開存症が認められる場合

- ・拍動
- ・前胸部高心拍出量
- ・肺浮腫
- ・心陰影増加
- ・収縮期心雑音

又は新生児科医により血行動態学的に重大な動脈管と判断される場合

有効性関連評価項目：初回救済治療開始時の生後日齢

救済治療に至った臨床症状を有する症例の割合

救済治療別症例の割合

■安全性：有害事象及び重篤な有害事象の発現頻度 等

v) 解析計画

すべての変数は ITT 解析対象集団で解析した。主要評価項目である救済治療を必要とした症例の割合は、投与群及び施設を要因としたロジスティック回帰モデルで評価し、有意水準は両側 1 %とした。有効性関連評価項目は、Wilcoxon 順位和検定又は Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定を用いて解析し、有意水準は両側 5 %とした。

<注意>・本剤の承認された用法及び用量は「通常 3 回、イブプロフェンとして初回は 10mg/kg、2 回目及び 3 回目は 5 mg/kg を 15 分以上かけて 24 時間間隔で静脈内投与する。

用法及び用量に関する使用上の注意（抜粋）

- (4) 本剤を希釈して投与する場合は、日本薬局方ブドウ糖注射液（5 又は 10%）又は日本薬局方生理食塩液を用いること。
- (5) 中心静脈栄養と同じ静脈ラインで投与する際は、中心静脈栄養を中断し、日本薬局方ブドウ糖注射液（5 又は 10%）又は日本薬局方生理食塩液を本剤の投与前後 15 分間かけて静脈内投与すること。

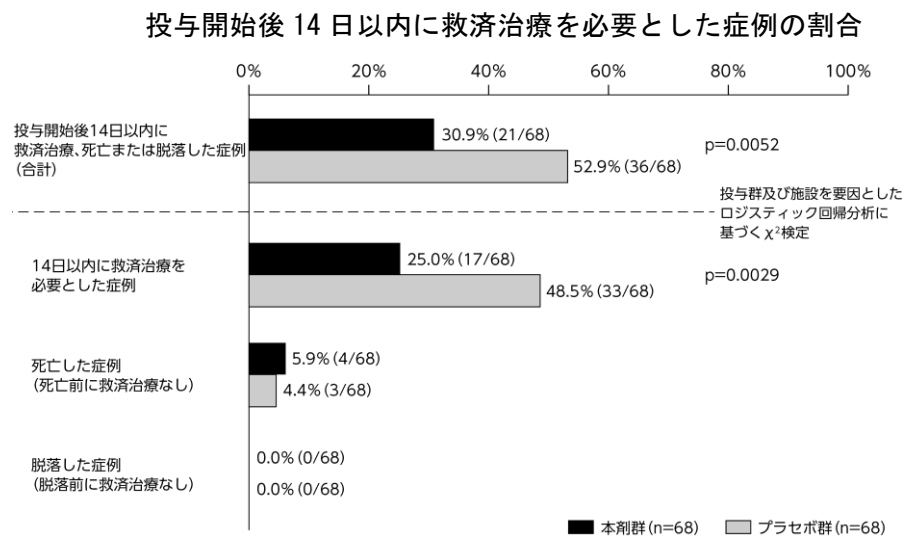
vi) 試験結果

■有効性

(1) 主要評価項目

投与開始後 14 日以内に救済治療を必要とした症例の割合

死亡又は脱落した症例を含む、投与開始後 14 日以内に救済治療を必要とした症例の割合（本剤から他の治療法に切り替えが必要となった割合）は本剤群 30.9% (21/68 例)、プラセボ群 52.9% (36/68 例) であり、群間に有意差が認められた ( $p=0.0052$ 、投与群及び施設を要因としたロジスティック回帰分析に基づく  $\chi^2$  検定)。また、死亡又は脱落した症例を含まない、投与開始後 14 日以内に救済治療を必要とした症例の割合は本剤群 25.0% (17/68 例)、プラセボ群 48.5% (33/68 例) であり、群間に有意差 0.003 が認められた ( $p=0.0029$ 、投与群及び施設を要因としたロジスティック回帰分析に基づく  $\chi^2$  検定)。



(2) 有効性関連評価項目

初回救済治療開始時の生後日齢及び救済治療に至った臨床症状を有する症例の割合

本剤群及びプラセボ群における初回投与後 14 日以内に救済治療を必要とした患者の初回救済治療開始時生後日齢に有意な差は認められなかった。

また、救済治療を必要とした患者のうち、14 日間中に救済治療に至った臨床症状を有する症例の割合に有意な差は認められなかった。

救済治療に至った最も頻度の高い臨床症状はいずれの群においても新生児科医による血行動態学的に重大な動脈管との判断で、次いで拍動および収縮期心雑音であった。

#### 初回救済治療開始時の生後日齢および救済治療に至った臨床症状を有する症例の割合

項目		本剤群 (n=17)	プラセボ群 (n=33)	P 値
初回救済治療開始時の生後日齢 (日) 平均値±標準偏差		8.7±3.77	6.9±3.16	≧0.10 <sup>a</sup>
救済治療開始時における臨床症状例数 (%)	拍動	6 (35.3%)	12 (36.4%)	≧0.10 <sup>b</sup>
	前胸部高心拍出量	2 (11.8%)	3 (9.1%)	≧0.10 <sup>b</sup>
	肺浮腫	3 (17.6%)	5 (15.2%)	≧0.10 <sup>b</sup>
	心陰影増加	1 (5.9%)	5 (15.2%)	≧0.10 <sup>b</sup>
	収縮期心雑音	6 (35.3%)	15 (45.5%)	≧0.10 <sup>b</sup>
	新生児科医による血行動態学的に重大な動脈管	14 (82.4%)	25 (75.8%)	

a : Wilcoxon 順位和検定 b : CMH 検定

#### 救済治療別症例の割合

本剤群及びプラセボ群におけるインドメタシンまたはイブプロフェン投与による救済治療もしくは外科的結紮術を受けた症例の割合に有意な差は認められなかった。

#### 救済治療別症例の割合

救済治療の種類	例数 (%)		p 値 <sup>a</sup>
	本剤群 (n=17)	プラセボ群 (n=33)	
インドメタシンまたはイブプロフェン投与	15 (88.2%) <sup>b</sup>	33 (100.0%)	0.0594
インドメタシン	11 (64.7%)	29 (87.9%)	
イブプロフェン	4 (23.5%)	4 (12.1%)	
外科的結紮術	8 (47.1%)	9 (27.3%)	≧0.10

a : CMH 検定 b : 2 例の被験者は事前の医療的救済なしに外科的結紮術を施行

#### ■安全性

有害事象は、本剤群で安全性評価対象症例 68 例中 58 例 (85.3%)、プラセボ群で安全性評価対象症例 68 例中 62 例 (91.2%) に発現した。死亡は、本剤群 7 例 [呼吸不全、新生児脳室内出血各 2 例 (2.9%)、新生児呼吸窮迫症候群、新生児壊死性腸炎、新生児敗血症各 1 例 (1.5%)]、プラセボ群 6 例 [新生児敗血症 2 例 (2.9%)、気胸、新生児低換気、血小板減少症、真菌性敗血症各 1 例 (1.5%)] に認められた。重篤な有害事象は、本剤群 22 例 (32.4%)、プラセボ群 22 例 (32.4%) に認められ、主な

事象は、新生児脳室内出血〔本剤群 9 例(13.2%)、プラセボ群 5 例(7.4%)〕、新生児敗血症〔4 例(5.9%)、10 例(14.7%)〕、新生児壊死性腸炎〔3 例(4.4%)、2 例(2.9%)〕であった。中止に至った有害事象は、本剤群で血小板減少症 1 例(1.5%)であった。

**(5) 患者・病態別試験**

該当資料なし

**(6) 治療的使用**

**1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容**

該当資料なし

**2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要**

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

**(7) その他**

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

インドメタシン、酸性非ステロイド系消炎鎮痛剤

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

本剤の動脈管閉鎖作用に関する詳細な作用機序は明らかにされていないが、その効果はプロスタグランジンの合成酵素阻害作用によるものであると考えられている。

#### 動脈管に対する収縮作用 (*in vitro*)<sup>4)</sup>

胎齢90～97、103～107、119～124及び136～144日（出産予定147日）のヒツジ胎仔の動脈管に、室内散光下及び低酸素分圧下で様々な濃度のイブプロフェンを添加したところ、イブプロフェンはいずれの胎齢の動脈管に対しても、1  $\mu\text{mol/L}$ 以上の濃度で用量依存的な収縮作用を示した。

#### 動脈管におけるプロスタグランジンE<sub>2</sub>合成阻害作用 (*in vitro*)<sup>5)</sup>

胎齢78～90日のブタ胎仔及びブタ新生仔から得られた動脈管をそれぞれホモジナイズし、アラキドン酸と培養する系で、各種プロスタグランジンE<sub>2</sub>合成阻害剤の作用を検討したところ、イブプロフェンは0.1mmol/Lの濃度で、胎仔及び新生仔の動脈管におけるプロスタグランジンE<sub>2</sub>合成を有意に阻害した（ $p < 0.01$ 、Student t検定）。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

#### 早産ヒヒ未熟児動脈管開存症モデルに対する影響 (ヒヒ)<sup>6, 7)</sup>

ヒトの未熟児動脈管開存症に類似するとされている早産ヒヒ未熟児動脈管開存症モデルの*in vivo*試験において、本剤は開存動脈管を閉鎖することが報告されている。また、同モデルにおいて、イブプロフェンは全身血圧の上昇、肺体血流量比及び左室拡張末期径の低下を示したことが報告されている。

#### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

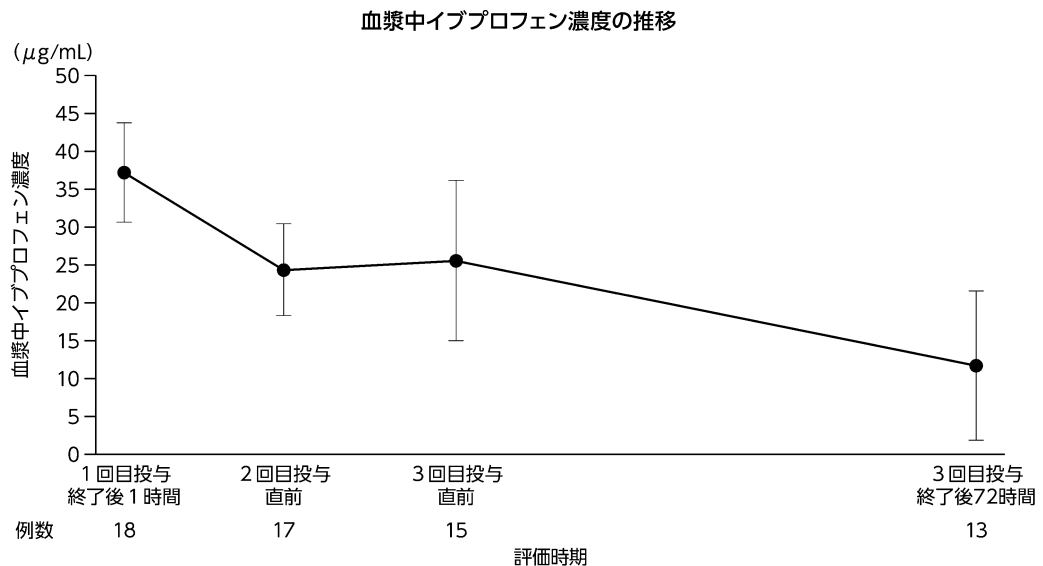
### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度<sup>2)</sup>

日本人未熟児動脈管開存症患者にイブリーフ静注20mgを用法・用量どおりに投与（イブプロフェンとして初回10mg/kg、2回目及び3回目 5 mg/kgを24時間間隔で静脈内投与）したとき、1回目投与後1時間における血漿中イブプロフェン濃度（平均値±標準偏差）は $37.0 \pm 6.54 \mu\text{g/mL}$ 、2回目及び3回目投与直前ではそれぞれ $24.3 \pm 6.06 \mu\text{g/mL}$ 及び $25.5 \pm 10.6 \mu\text{g/mL}$ 、3回目投与終了後72時間では $11.7 \pm 9.79 \mu\text{g/mL}$ であった。



#### (3) 中毒域

該当資料なし

#### (4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) 消失速度定数

該当資料なし

### (4) クリアランス

3. 母集団（ポピュレーション）解析の項参照

### (5) 分布容積

3. 母集団（ポピュレーション）解析の項参照

### (6) その他

該当資料なし

## 3. 母集団（ポピュレーション）解析

### (1) 解析方法

1-コンパートメントモデル

### (2) パラメータ変動要因<sup>8)</sup>

イブプロフェン L-リシン静注溶液を用法・用量どおりに投与（イブプロフェンとして初回10mg/kg、2回目及び3回目5mg/kgを24時間間隔で静脈内投与）された外国人未熟児動脈管開存症患者54例（出生時体重500g以上1000g以下、在胎30週以下、無作為化時点で出生後72時間未満の患者）から得た血漿中イブプロフェン濃度データ（FCR-00-01/CB88試験）を用いて、母集団薬物動態解析により薬物動態パラメータを推定した。出生後1日目の患者におけるイブプロフェンのクリアランスは2.96mL/h/kg、分布容積は320mL/kgと推定された。出生後日数はイブプロフェンの薬物動態に有意な影響を及ぼすと推定され、出生後日数を経るに従いクリアランスは増加すると予測された。



#### 4. 吸 収

該当資料なし

#### 5. 分 布

##### (1) 血液－脳関門通過性

(5) その他の組織への移行性の項参照

##### (2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

##### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

##### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

##### (5) その他の組織への移行性

<参考：ラット、ウサギ><sup>9)</sup>

ラットにイブプロフェン100mg/kg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。

又、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。

##### (6) 血漿蛋白結合率<sup>10)</sup>

95.0% (新生児血漿、*in vitro*)

#### 6. 代 謝

##### (1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：肝臓

<外国人データ>

外国人健康成人にイブプロフェンとして200mgを1日3回経口投与した場合、24時間までに尿中に約60%が代謝物（側鎖イソブチル基が酸化されたもの2種、及びそれらの抱合体）として排泄され、未変化体は認められていない<sup>11)</sup>。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

CYP2C9

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排 泄

6. 代謝 (1)代謝部位及び代謝経路の項参照

8. トランスポーターに関する情報

イブプロフェンは、OAT1及びOAT3の基質であること、並びにOAT1、OAT3、OCT2及びP-gpに対して阻害作用を示すことが報告されているが、新生児での活性はいずれも低いと考えられており、未熟児動脈管開存症患者にイブリーフ静注20mgを投与した際に、トランスポーターを介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考える。

(千寿製薬社内資料)

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当しない

11. その他

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

該当しない

### 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

#### 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1) 動脈管依存性の先天性心疾患（肺動脈閉鎖、ファロー四徴症、大動脈縮窄症等）のある患者〔これらの患者では、十分な肺又は全身血流確保のために、動脈管の開存が必要であり、本剤による動脈管の閉鎖はこれらの症状を悪化させるおそれがある。〕
- (2) 重篤な腎機能障害のある患者〔血管拡張性のプロスタグランジンによって腎血流が維持されている患者では、本剤のプロスタグランジン合成阻害作用により、腎機能障害が悪化するおそれがある。〕
- (3) 高度の黄疸のある患者〔ビリルビンの血中濃度が上昇し、黄疸が悪化するおそれがある。〕
- (4) 消化管出血のある患者〔プロスタグランジン合成阻害作用に基づくとされる胃粘膜防御能の低下により、消化管出血が悪化するおそれがある。〕
- (5) 壊死性腸炎又はその疑いのある患者〔壊死性腸炎が悪化するおそれがある。〕
- (6) 頭蓋内出血のある患者〔頭蓋内出血が悪化するおそれがある。〕
- (7) 血小板減少症の患者〔血小板減少症が悪化するおそれがある。〕
- (8) 血液凝固障害のある患者〔血小板凝集能を抑制するため、血液凝固障害が悪化するおそれがある。〕

(解説) 第(1)項：先天性心疾患があり、動脈管が開鎖せずに存在することにより血流動態が保たれている場合、それを閉鎖することによりかえって病態を悪化させるおそれがある。

第(2)項：本剤は、プロスタグランジン合成阻害作用により糸球体の輸入細動脈が収縮し、腎血流の低下に伴う糸球体濾過率低下による腎障害の発症が知られている。重篤な腎機能障害のある患者では、プロスタグランジンの産生を抑制すると腎機能障害が悪化する可能性が大きいと考えられる。

第(3)項：本剤は、ビリルビンとアルブミンとの結合に対して競合的に働き、ビリルビンの血中濃度を上昇させる。このため高度の黄疸のある患者では、ビリルビンの血中濃度が上昇し、黄疸が悪化する可能性がある。

第(4)項：プロスタグランジン合成阻害作用による胃粘膜血流量の低下、胃粘液の産生低下による胃腸障害の発症が知られている。このため消化管出血のある患者では、粘膜防御機構の低下により、消化管出血が悪化する可能性がある。

第(5)項：プロスタグランジンは消化管粘膜が液体輸送および液体吸収する際の粘膜形成に欠かせないことが知られている。既に壊死性腸炎やその疑いのある患者は本剤投与によりさらに増悪する可能性がある。

第(6)～(8)項：本剤はプロスタグランジン合成阻害作用があり、プロスタグランジン以外にも血液凝固に重要な血小板由来のトロンボキサンA<sub>2</sub>合成も低下させるので、出血傾向を増す危険性がある。このため、頭蓋内出血、血小板減少症あるいは血液凝固障害のある患者では、病態が悪化する可能性がある。

### 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

未熟性を伴う新生児に対して投与すること。

(解説) 未熟児とは呼ばない新生児であっても、未熟性に伴う動脈管開存症を発症する場合があることから、本剤を投与する対象患者を示した。

#### 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

- (1) 投与時間の上限は1時間を目安とすること。
- (2) 無尿又は著しい乏尿（尿量：0.6mL/h/kg未満）が明らかな場合は2回目又は3回目の投与を行わないこと。
- (3) 初回又は2回目の投与後、動脈管の閉鎖が得られた場合は、再開通の可能性と副作用のリスクを慎重に検討した上で投与継続の要否を検討すること。
- (4) 本剤を希釈して投与する場合は、日本薬局方ブドウ糖注射液（5又は10%）又は日本薬局方生理食塩液を用いること。
- (5) 中心静脈栄養と同じ静脈ラインで投与する際は、中心静脈栄養を中断し、日本薬局方ブドウ糖注射液（5又は10%）又は日本薬局方生理食塩液を本剤の投与前後15分間かけて静脈内投与すること。

（解説）第(1)項：国内外の臨床試験では1時間以内の投与により、有効性及び安全性が確認されているため、設定した。

第(2)項：腎機能障害の発現が疑われる場合、本剤の継続投与により悪化させることがあるため設定した。

第(3)項：本剤の同一成分である海外の添付文書を参考にした。なお国内外の臨床試験では有害事象の発現等により3回目まで投与されなかった症例が9例、そのうち5例は投与中止後に動脈管の閉鎖が認められました。1又は2回投与により動脈管が閉鎖したとの報告があること及び投与回数の増加に伴い副作用が発現する可能性は高くなることを考慮すると、1又は2回目の投与で動脈管の閉鎖が確認された場合は、3回目の投与を行う必要はない。

第(4)～(5)項：国内外の臨床試験の投与方法により、有効性及び安全性が確認されているため、設定した。

#### 5. 慎重投与内容とその理由

該当しない

#### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 本剤の使用にあたっては、最新の治療ガイドラインを参考にする。
- (2) 新生児医療及び未熟児動脈管開存症患者の管理に習熟した医師が使用するか、又はそれら医師の監督下で使用する。
- (3) 腎障害、尿量減少、重篤な無尿を起こすことがあるので、定期的に腎機能に関する検査を行う。
- (4) イブプロフェンはアルブミン結合部位からビリルビンを置換させることがあるので、総ビリルビンの上昇がみられる患者では、黄疸の発現に注意し、慎重に投与すること。
- (5) 他のプロスタグランジン合成阻害剤と同時に投与しないこと。

（解説）第(1)項：未熟児動脈管開存症治療の際に最新ガイドラインを参照する必要がある。

第(2)項：対象疾患が限られているため、特に新生児医療に習熟した医師のもとで使用されることが必要である。

第(3)項：国内臨床試験では腎機能障害、乏尿、血中クレアチニン増加等の副作用が認められていることから、腎機能に関しては定期的な検査が必要である。

第(4)項：【禁忌】の解説に記載しているようにイブプロフェンはビリルビンとアルブミンとの結合に対して競合的に働き、ビリルビンの血中濃度を上昇させる。このため総ビリルビンの上昇がみられる患者では、黄疸が発現する可能性があるため慎重な投与が必要である。

第(5)項：本剤はプロスタグランジン合成阻害作用があるため、同様な薬剤を2剤以上併用すると、その効果により重大な副作用が発現する可能性があると考えられ、それを防ぐために設定した。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

### (2) 併用注意とその理由

本剤は、主として肝代謝酵素CYP2C9によって代謝される。  
併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
利尿剤 フロセミド、ヒドロク ロチアジド等	利尿作用を減弱させるおそれがある。	本剤のプロスタグランジン合成阻害作用により、水・ナトリウムの体内貯留が生じるためと考えられる。
副腎皮質ステロイド剤 プレドニゾロン等	消化管出血の発現が高まるおそれがある。	プロスタグランジン合成阻害作用を増強するためと考えられる。
ジギタリス	ジギタリスの作用を増強することがある。	本剤のプロスタグランジン合成阻害作用により腎血流量が減少し、ジギタリスの腎排泄が減少するためと考えられる。
抗凝血剤 ワルファリン等 抗血小板剤 アスピリン等	出血の危険性が増大するおそれがある。	本剤のプロスタグランジン合成阻害作用により、血小板凝集抑制が生じ、相互に作用を増強するためと考えられる。
アミノグリコシド系抗生 物質 ゲンタマイシン等	アミノグリコシド系抗生物質の作用を増強することがある。	本剤のプロスタグランジン合成阻害作用により腎血流量が減少し、アミノグリコシド系抗生物質の腎排泄が減少するためと考えられる。
一酸化窒素	出血の危険性が増大するおそれがある。	本剤のプロスタグランジン合成阻害作用により、血小板凝集抑制が生じ、相互に作用を増強するためと考えられる。

（解説）本剤の同一成分である海外の添付文書、同種同効薬の添付文書及びイブプロフェン経口剤の添付文書を参考にした。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

国内第Ⅲ相試験の安全性評価対象症例20例中、17例（85.0％）に副作用（臨床検査異常を含む）が認められた。主な副作用は尿量減少（乏尿を含む）8例（40.0％）、腎機能障害5例（25.0％）、血中クレアチニン増加4例（20.0％）、血中尿素増加3例（15.0％）であった（承認時）。

海外第Ⅲ相試験の安全性評価対象症例68例中、35例（51.5％）に副作用（臨床検査異常を含む）が認められた。主な副作用は頭蓋内出血13例（19.1％）、敗血症9例（13.2％）、無呼吸7例（10.3％）、代謝性アシドーシス6例（8.8％）、壊死性腸炎5例（7.4％）であった（承認時）。

（解説）「副作用発現状況の概要」については、承認時まで実施した国内臨床試験成績及び海外臨床試験成績で認められた副作用（臨床検査異常を含む）を記載した。

### (2) 重大な副作用と初期症状

- (1) **急性腎障害**（1.1％）、**無尿**（頻度不明<sup>注</sup>）が報告されているため、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (2) **肺高血圧症**（頻度不明<sup>注</sup>）が報告されているため、徴候や症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (3) **壊死性腸炎**（5.7％）、**消化管穿孔**（2.3％）、**イレウス**（2.3％）が報告されているため、腹部膨満、血便等の症状の発現に注意し、症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (4) **血小板減少症**（4.5％）、**出血**（2.3％）、**胃腸出血**（1.1％）、**肺出血**（頻度不明<sup>注</sup>）が報告されているため、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (5) **頭蓋内出血**（15.9％）が報告されているため、頭部超音波検査を行うなど観察を十分に行い、症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注）その他の臨床試験及び自発報告等で認められた副作用を頻度不明として記載した。

（解説）「重大な副作用」には、国内臨床試験成績及び海外臨床試験成績により記載した。なお、頻度不明については、その他の海外臨床試験成績及び海外の自発報告で認められた副作用を参考にした。

### (3) その他の副作用

次のような副作用があらわれることがあるので、症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

	頻度不明 <sup>注)</sup>	5%以上	5%未満
腎 臓		腎機能障害、血中クレアチニン増加、血中尿素増加、尿量減少	乏尿、尿中血陽性
消化管			腹部膨満、胃食道逆流症、胃炎
血 液			貧血、好中球減少、白血球減少
代謝異常			低ナトリウム血症、高ナトリウム血症、血中重炭酸塩減少、血中カルシウム減少
循環器	高血圧、徐脈		血圧上昇、低血圧、頻脈、心雑音
呼吸器	気胸	無呼吸	呼吸不全、呼吸窮迫、高炭酸ガス血症、低酸素症
感染症		敗血症	尿路感染症
肝 臓	胆汁うっ滞		抱合ビリルビン増加、黄疸、高ビリルビン血症
その他	甲状腺機能低下症、水頭症、全身性炎症反応症候群	低血糖、代謝性アシドーシス	CRP増加、高血糖、酸素飽和度低下、便潜血陽性、哺乳障害

注) その他の臨床試験及び自発報告等で認められた副作用を頻度不明として記載した。

(解説)「その他の副作用」には、国内臨床試験成績及び海外臨床試験成績により記載した。なお、頻度不明については、その他の海外臨床試験成績及び海外の自発報告で認められた副作用を参考にした。

### (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

#### ■副作用発現状況一覧表（国内臨床試験成績及び海外臨床試験成績）

臨床試験	国内第Ⅲ相試験	海外第Ⅲ相比較試験	合計 (%)	
	本薬	本薬		
安全性評価対象症例数	20	68	88	
副作用発現症例数（頻度%）	17	35	52 (59.1%)	
副作用の種類	発現例数			
腎および尿路障害	腎機能障害	5	0	5 (5.7%)
	乏尿	3	0	3 (3.4%)
	腎不全	0	1	1 (1.1%)
感染症および寄生虫症	新生児敗血症	0	9	9 (10.2%)
	新生児尿路感染症	0	1	1 (1.1%)
血液およびリンパ系障害	貧血	1	0	1 (1.1%)
	血小板減少症	0	1	1 (1.1%)
	好中球減少症	0	1	1 (1.1%)
	新生児血小板減少症	0	1	1 (1.1%)
	新生児貧血	0	1	1 (1.1%)

代謝および栄養障害	低血糖	2	0	2 (2.3%)
	低ナトリウム血症	1	0	1 (1.1%)
	代謝性アシドーシス	0	6	6 (6.8%)
	高血糖	0	3	3 (3.4%)
	新生児低血糖症	0	3	3 (3.4%)
	新生児低ナトリウム血症	0	2	2 (2.3%)
	選択的摂食障害	0	2	2 (2.3%)
	高ナトリウム血症	0	1	1 (1.1%)
	神経系障害	頭蓋内出血	1	0
新生児脳室内出血		0	13	13 (14.8%)
心臓障害	新生児頻脈	0	2	2 (2.3%)
血管障害	出血	0	2	2 (2.3%)
	新生児低血圧	0	1	1 (1.1%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	乳児無呼吸	0	7	7 (8.0%)
	新生児呼吸窮迫症候群	0	3	3 (3.4%)
	呼吸不全	0	2	2 (2.3%)
	高炭酸ガス血症	0	1	1 (1.1%)
	間質性肺気腫症候群	0	1	1 (1.1%)
	新生児低酸素症	0	1	1 (1.1%)
胃腸障害	胎便イレウス	2	0	2 (2.3%)
	上部消化管出血	1	0	1 (1.1%)
	新生児壊死性腸炎	0	5	5 (5.7%)
	腸管穿孔	0	2	2 (2.3%)
	腹部膨満	0	2	2 (2.3%)
	胃炎	0	1	1 (1.1%)
	胃食道逆流性疾患	0	1	1 (1.1%)
	消化管運動低下	0	1	1 (1.1%)
肝胆道系障害	新生児高ビリルビン血症	0	2	2 (2.3%)
妊娠、産褥および周産期の状態	新生児黄疸	0	1	1 (1.1%)
臨床検査	尿量減少	5	1	6 (6.8%)
	血中クレアチニン増加	4	1	5 (5.7%)
	血中尿素増加	3	2	5 (5.7%)
	C-反応性蛋白増加	1	1	2 (2.3%)
	白血球数減少	1	1	2 (2.3%)
	好中球数減少	1	0	1 (1.1%)
	尿中血陽性	1	0	1 (1.1%)
	血小板数減少	0	2	2 (2.3%)
	血中重炭酸塩減少	0	2	2 (2.3%)
	便潜血陽性	0	2	2 (2.3%)
	血圧上昇	0	1	1 (1.1%)
	血中カルシウム減少	0	1	1 (1.1%)
	酸素飽和度低下	0	1	1 (1.1%)
	心雑音	0	1	1 (1.1%)
抱合ビリルビン増加	0	1	1 (1.1%)	

(承認時社内集計)



■副作用発現状況一覧表（その他の海外臨床試験成績）

副作用の種類		発現例数	副作用の種類		発現例数
腎および尿路障害	腎不全	1	血管障害	新生児低血圧	2
	膀胱尿管逆流	1		新生児高血圧	1
感染症および寄生虫症	新生児敗血症	2	呼吸器、胸郭および縦隔障害	気胸	1
	ウレプラズマ感染	1		高粘稠性気管支分泌物	1
血液およびリンパ系障害	新生児貧血	1		新生児仮死	1
内分泌障害	甲状腺機能低下症	2		新生児呼吸窮迫症候群	1
代謝および栄養障害	食物不耐性	1		乳児無呼吸	1
	新生児低ナトリウム血症	1		肺出血	1
神経系障害	新生児脳室内出血	4	胃腸障害	新生児壊死性腸炎	2
	水頭症	1		胃出血	1
心臓障害	新生児徐脈	1	肝胆道系障害	新生児胆汁うっ滞	1
			一般・全身障害および投与部位の状態	全身性炎症反応症候群	1

（承認時社内集計）

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

9. 高齢者への投与

該当しない

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

該当しない

11. 小児等への投与

該当しない

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

### 13. 過量投与

該当しない

### 14. 適用上の注意

投与時：本剤を希釈する場合は用時調製すること。また、使用されなかった薬液は廃棄すること。

(解説) 本剤の同一成分である海外の添付文書及び同種同効薬の添付文書を参考にした。また、本剤は防腐剤を含まないため、二次汚染のおそれがあることから、使用後の残液を廃棄するため設定した。

### 15. その他の注意

該当しない

### 16. その他

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項 (P.23) 参照

#### (2) 安全性薬理試験<sup>12)</sup>

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

\* : イブプロフェンとしての投与量

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験<sup>13、14)</sup>

試験系	投与経路、期間	投与量* (mg/kg)	試験結果 (mg/kg)
ラット (3週齢、6週齢)	静脈内、単回	0、167、265、 420、667	最大非致死量：(3週齢) 雌雄265 (6週齢) 雄167、雌265 概略のLD <sub>50</sub> 値：(3週齢) 雌雄343 (6週齢) 雄352、雌343
イヌ (生後2日)	静脈内、単回	30、60、90、 150、180	最大非致死量：100

\*：イブプロフェンとしての投与量

### (2) 反復投与毒性試験<sup>14、15、16)</sup>

試験系	投与経路、期間	投与量*(mg/kg/日)	試験結果
イヌ (生後2日)	静脈内、2週間 <sup>†</sup> 休薬期間2週間	0、80、200	投与期間中に対照群の雄1匹、80mg/kg/日投与群の雄3匹及び雌2匹、200mg/kg/日投与群の雄4匹及び雌2匹が、また休薬期間中に80mg/kg/日投与群の雄1匹、200mg/kg/日投与群の雄1匹及び雌1匹が死亡した。腎症が80mg/kg/日投与群の雄2匹及び雌1匹に、200mg/kg/日投与群の雄4匹及び雌4匹に認められたが、対照群では認められなかった。腎症発現例の病理組織学的検査において、遠位尿細管曲部上皮細胞の有糸分裂の増加、及び尿細管内腔の変性又は壊死性上皮細胞が認められた。
イヌ	経口、30日間	0、4、8、16	無毒性量：4 mg/kg/日 8 mg/kg/日以上投与群で胃潰瘍又はびらん、及び腸の炎症がみられた。
ラット (4週齢以上)	経口、35日間	0、60、120、240	無毒性量：60mg/kg/日未満 240mg/kg/日投与群で雌雄とも摂餌量の減少に伴う著しい体重増加量の抑制がみられ、雄5匹及び雌4匹が死亡した。60mg/kg/日以上投与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。

\*：イブプロフェンとしての投与量

<sup>†</sup>実際の試験は1週間となった

(3) 遺伝毒性試験<sup>17、18、19、20)</sup>

試験項目	試験系	投与経路、期間	投与量* (mg/kg/日)	試験結果
細菌を用いる 復帰突然変異試験	ネズミチフス菌	<i>in vitro</i> 、-	0~1000 µg/ plate	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。
			0~5000 µg/ plate	
姉妹染色体分体 交換試験	マウス	腹腔内、単回	0、25、50、 100mg/kg	腹腔内投与の 50mg/kg 以上及び経口投与の 270mg/kg で、骨髄細胞においてわずかに姉妹染色体分体交換の誘発性が示された。
		経口、単回	0、270mg/kg	
	ヒト (患者)	経口、2 週間	800mg/日 (軟部組織損傷患者) 1200mg/日 (変形性リウマチ患者)	末梢リンパ球において姉妹染色体分体交換の誘発性は示されなかった。

\* : イブプロフェンとしての投与量

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験<sup>15、21、22)</sup>

試験項目	試験系	投与経路、期間	投与量* (mg/kg/日)	試験結果
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	ラット	経口、 雄：交配前 20 日 から交配期間中 (最大 1 週間) 雌：交配前 20 日 から妊娠 20 日	0、100	F <sub>0</sub> 動物では 100mg/kg/日投与群に死亡、体重増加量の抑制、交配率の低下及び小腸のびらん・潰瘍性病変に由来する小腸穿孔が、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。胚児では、雌雄 100mg/kg/日投与群に未熟胚が認められた。F <sub>1</sub> 出生児では、雌雄ともに離乳時及び出生後 50 日目に被験物質投与による影響は認められなかった。
母体機能及び胚・胎児発生に関する試験	マウス	経口、妊娠 7 日から 13 日	0、24、60、 180、360	母動物では、180mg/kg/日以上投与群に体重増加量の抑制と死亡が認められ、胎児では、180mg/kg/日以上投与群に、骨化の遅延が認められた。
	ラット	経口、妊娠 8 日から 14 日	0、24、60、 120、240	母動物では、120mg/kg/日以上投与群に体重増加量の抑制、240mg/kg/日投与群に体重減少を伴う死亡が認められ、240mg/kg/日投与群の試験は中止された。胎児では、120mg/kg/日投与群に曲尾で浮腫状の胎児が認められた。
	ラット	経口、妊娠 1 日から 20 日	0、7.5、20、 60、180	母動物では、20mg/kg/日以上投与群で胃腸病変が、180mg/kg/日投与群で成長の遅延が認められた。胎児では、60mg/kg/日投与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彎曲が認められた。
	ウサギ	経口、交配翌日から 妊娠 29 日	0、7.5、20、 60	母動物では、7.5mg/kg/日以上投与群に胃潰瘍又はびらんが、60mg/kg/日投与群に成長抑制が認められ、胎児では、60mg/kg/日投与群に一腹生存胎児数と着床率の減少が認められた。

\*：イブプロフェンとしての投与量

(6) 局所刺激性試験<sup>23)</sup>

試験項目	試験系	投与経路、期間	投与量* (mg/kg/日)	試験結果
反復投与試験	ウサギ	静脈内、5 日間	0、20	局所刺激性は認められなかった。
単回投与試験		動脈内、単回	20mg/kg	
		静脈周囲、単回	2.5mg	

\*：イブプロフェンとしての投与量

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：イブリーフ静注20mg 処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：該当しない

### 2. 有効期間

有効期間：3年

### 3. 包装状態での貯法

微生物の混入を防ぐことのできる気密容器、室温・遮光保存

### 4. 取扱い上の注意

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 11. 適用上の注意の項（P. 35）参照

### 5. 患者向け資材

患者向け医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：なし

その他の患者向け資材：なし

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：インドメタシンナトリウム

### 7. 国際誕生年月日

2006年4月13日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2018年1月19日

承認番号：23000AMX00017

薬価基準収載年月日：2018年4月18日

販売開始年月日：2018年6月14日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8年（2018年1月19日～2026年1月18日）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(13桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
イブリーフ静注 20mg	2190417A1029	2190417A1029	1262469010101	622624601

14. 保険給付上の注意

該当しない



## XI. 文 献

### 1. 引用文献

- 1) 与田仁志. 周産期医学 2006 ; **36** : 503-506.
- 2) 社内資料 : 国内第Ⅲ相試験 (承認年月日 : 2018 年 1 月 19 日、CTD2.7.6.9)
- 3) 社内資料 : 海外第Ⅲ相比較試験 (承認年月日 : 2018 年 1 月 19 日、CTD2.7.6.7)
- 4) Coceani F, et al. : Can J Physiol Pharmacol, 1979 ; **57** : 825-831 (PMID : 497895)
- 5) Guerguerian AM, et al. : Am J Obstet Gynecol, 1998 ; **179** : 1618-1626 (PMID : 9855607)
- 6) Sutherland MR, et al. : Am J Physiol Renal Physiol, 2012 ; **302** : F1286-1292 (PMID : 22357916)
- 7) McCurnin D, et al. : Pediatrics, 2008 ; **121** : 945 -956 (PMID : 18450898)
- 8) 社内資料 : 外国人未熟児動脈管開存症患者におけるイブプロフェン L-リシンの母集団薬物動態解析 (承認年月日 : 2018 年 1 月 19 日、CTD2.7.2.3)
- 9) 坂井康雄 他 : Clinical Report. Report., 1970 ; **4** : 1763-1771
- 10) Aranda JV, et al. : Acta Paediatr, 1997 ; **86** : 289-293 (PMID : 9099319)
- 11) Mills RF, et al. : Xenobiotica, 1973 ; **3** : 589-598 (PMID : 4202799)
- 12) 斎藤章二 他 : 日大医誌, 1970 ; **29** : 274-288
- 13) 社内資料 : イブプロフェンラット単回静脈内投与毒性試験 (承認年月日 : 2018 年 1 月 19 日、CTD2.6.6.2)
- 14) 社内資料 : イブプロフェン L-リシン新生イヌ 2 週間反復静脈内投与毒性試験 (承認年月日 : 2018 年 1 月 19 日、CTD2.6.6.3)
- 15) Adams SS, et al. : Toxicol Appl Pharmacol, 1969 ; **15** : 310-330 (PMID : 5817060)
- 16) 斎藤章二 他 : 日大医誌, 1970 ; **29** : 503-513
- 17) Oldham JW, et al. : J Appl Toxicol, 1986 ; **6** : 237-243 (PMID : 3531298)
- 18) Philipose B, et al. : Mutat Res, 1997 ; **393** : 123-131 (PMID : 9357569)
- 19) Ozkul Y, et al. : J Int Med Res, 1996 ; **24** : 84-87 (PMID : 8674803)
- 20) Kullich W, et al. : Mutat Res, 1986 ; **174** : 131-134 (PMID : 3487033)
- 21) 森時弘敬 他 : 基礎と臨床, 1971 ; **5** : 987-1010
- 22) 斎藤章二 他 : Clinical Report, 1970 ; **4** : 1115-1125
- 23) 社内資料 : イブプロフェン L-リシンの局所刺激性試験 (承認年月日 : 2018 年 1 月 19 日、CTD2.6.6.7)

### 2. その他の参考文献

なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

イブプロフェン L-リシン静注剤（販売名 NeoProfen<sup>®</sup>）は2006年4月13日に米国で製造販売承認され、2006年7月に発売された。なお、本剤は現在、米国のみで販売されている。

また、本剤の有効成分イブプロフェン L-リシンの活性体であるイブプロフェンフリー体の静注製剤は、2004年7月29日にEUで製造販売承認され、2004年9月に発売された。2017年3月に製造販売承認されたオーストラリアをはじめ、2017年6月現在、46の国と地域で製造販売承認されている。

#### 米国での効能・効果、用法・用量 [NeoProfen<sup>®</sup>]

##### [効能・効果]

NeoProfen<sup>®</sup>は、通常の医学的処置（例：水分制限、利尿薬、呼吸補助など）で効果が見られない場合の体重が500～1500gで在胎期間32週未満の未熟児における、臨床的に重大な動脈管開存症（PDA）の閉鎖に適応である。臨床試験は無症候性PDA患児を対象に実施した。しかし、投与後8週間以降の結果に関する評価は実施しておらず、したがって投与は臨床的に重大なPDAの明確なエビデンスを示す患児にのみ行うこと。

##### [用法・用量]

1回の治療コースはNeoProfen<sup>®</sup>の3回の静脈内投与からなる（臍帯動脈ラインでの投与は評価を実施していない）。体重1kg当たり10mgの初回投与後、体重1kg当たり各5mgを2回、24時間後及び48時間後に投与する。全用量は出生時体重に基づくこととする。NeoProfen<sup>®</sup>の第2回又は第3回の投与予定時に無尿症又は著しい乏尿症（尿量<0.6mL/kg/hr）が明らかである場合は、臨床検査で腎機能が正常に戻ったことが示唆されるまで、追加の投与は実施すべきではない。NeoProfen<sup>®</sup>の初回治療コースの完了後、動脈管が閉鎖した場合、又はその径が有意に減少した場合は、追加の投与は不要である。医学的管理の継続中に動脈管が閉鎖しなかった、又は再度開存した場合は、NeoProfen<sup>®</sup>の第2回治療コース、代替の薬物療法、又は外科手術が必要となることもある。

## 本邦での効能・効果、用法・用量

### [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

未熟児動脈管開存症

#### 効能・効果に関連する使用上の注意

未熟性を伴う新生児に対して投与すること。

### [用法・用量]

通常3回、イブプロフェンとして初回は10mg/kg、2回目及び3回目は5mg/kgを15分以上

かけて24時間間隔で静脈内投与する。

#### 用法・用量に関連する使用上の注意

- (1) 投与時間の上限は1時間を目安とすること。
- (2) 無尿又は著しい乏尿（尿量：0.6mL/h/kg未滿）が明らかな場合は2回目又は3回目の投与を行わないこと。
- (3) 初回又は2回目の投与後、動脈管の閉鎖が得られた場合は、再開通の可能性と副作用のリスクを慎重に検討した上で投与継続の要否を検討すること。
- (4) 本剤を希釈して投与する場合は、日本薬局方ブドウ糖注射液（5又は10%）又は日本薬局方生理食塩液を用いること。
- (5) 中心静脈栄養と同じ静脈ラインで投与する際は、中心静脈栄養を中断し、日本薬局方ブドウ糖注射液（5又は10%）又は日本薬局方生理食塩液を本剤の投与前後15分間かけて静脈内投与すること。

## 2. 海外における臨床支援情報

なし

## XII. 備 考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉碎

該当資料なし

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

### 2. その他の関連資料

医療従事者向け資料：適正使用ガイド「イブリーフ静注20mgを適正にご使用いただくために」

医薬品リスク管理計画 (RMP)  
本薬は RMP を一環として発行された医薬品です。

## 適正使用ガイド

未熟児動脈管閉存症治療剤  
前方薬品名<sup>\*)</sup> **イブリーフ<sup>®</sup> 静注 20mg**  
**IBULIEF IV INJECTION 20mg**  
イブuproフェン レシリン注射液

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

**【効能・効果】**  
下記疾患で保存療法（水分解剤、利尿剤投与等）が無効の場合  
未熟児動脈管閉存症

**【用法・用量】**  
通常 3 回、イブuproフェンとして初回は 10mg/kg、2 回目及び 3 回目は 5mg/kg を 15 分以上かけて 24 時間間隔で静注投与する。

**【用法・用量に関する使用上の注意】**  
(1) 投与期間の上限は 1 週間を目安とすること。  
(2) 無尿又は著しい尿量（尿量：0.6mL/h/kg 未満）が明らかになった場合は 2 回目又は 3 回目の投与を行わないこと。  
(3) 初回又は 2 回目の投与後、動脈管の閉鎖が得られれば閉鎖は、再開の可能性があるとの副作用のリスクを留意し、閉鎖した上で投与継続の必要を検討すること。  
(4) 本剤を希釈して投与する場合は、日本薬局方ブドウ糖注射液（5 又は 10%）又は日本薬局方生理食塩水を用いること。  
(5) 中心静脈通路と同じ経路ラインで投与する際は、中心静脈通路を中断し、日本薬局方ブドウ糖注射液（5 又は 10%）又は日本薬局方生理食塩水を本剤の投与後 15 分間かけて静注投与すること。

本適正使用ガイドでは、本剤を適正に使用していただくため、効能・効果、用法・用量、特に注意すべき副作用等について解説しています。  
本剤をご使用いただく前に最新の添付文書と併せて本適正使用ガイドをご熟読いただき、本剤の適正かつ安全な使用のためにご活用ください。

千寿製薬株式会社

## 特に注意すべき副作用

### (1) 腎障害

本剤の投与により急性腎障害、無尿があらわれることがあるので定期的に尿量、血清クレアチニン及び尿比重等を検査する必要があります。

**1) 腎障害に関連する添付文書中の注意喚起内容**

- ◆ 重篤な腎機能障害のある患者（血清総蛋白のアルブミン値が正常範囲に比べて血清クレアチニン値が維持されている患者では、本剤のプロスタグランジン合成阻害作用により、腎機能障害が悪化するおそれがある。）には投与しないこと。（添付文書の「禁忌」の項参照）
- ◆ 無尿又は著しい尿量（尿量：0.6mL/h/kg 未満）が明らかになった場合は 2 回目又は 3 回目の投与を行わないこと。（添付文書の「用法・用量」に関する使用上の注意）の項参照）
- ◆ 腎障害、尿量減少、無尿を起すことがあるので、定期的に腎機能に関する検査を行うこと。（添付文書の「重要な基本的注意」の項参照）
- ◆ 観察が十分に行い、症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。（添付文書の「重大な副作用」の項参照）

**2) 副作用発現状況**  
未熟児 PDA を対象とした国内臨床試験では、総投与 20 例中、尿量減少（尿量を平均 0.8 回/24 時間、腎機能障害 5 例（25.0%）、血中クレアチニン増加 4 例（20.0%）及び血清尿素増加 3 例（15.0%）が認められています。これらについては、重篤な症例は認められていませんが、比較的早い発症頻度で認められました。一方、海外臨床試験<sup>\*)</sup>では、141 例中、非重篤な副作用として腎不全 2 例（1.4%）、血中尿素増加 2 例（1.4%）及び血中クレアチニン増加 1 例（0.7%）が認められています。また、海外の製造販売後（収薬期間：2006 年 4 月 13 日～2015 年 4 月 17 日）では急性腎不全、腎不全、尿量、尿量及び腎臓血流量が重篤な副作用として報告されています。

\* 外国人未熟児 PDA 患者を対象としたプラセボ対照、無作為化、二重盲検比較試験（本剤投与 68 例）及び外国人未熟児 PDA 患者を対象としたインドメタシン、無症候対照、無作為化比較試験（イブuproフェン投与 73 例）

### (2) 壊死性腸炎及び関連事象

本剤の投与により壊死性腸炎、消化管穿孔、イレウスがあらわれることがあります。

**1) 壊死性腸炎及び関連事象に関する添付文書中の注意喚起内容**

- ◆ 壊死性腸炎又はその疑いのある患者（壊死性腸炎が悪化するおそれがある。）には投与しないこと。（添付文書の「禁忌」の項参照）
- ◆ 腹部膨満、血便等の症状の発現に注意し、症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。（添付文書の「重大な副作用」の項参照）

**2) 副作用発現状況**  
未熟児 PDA を対象とした国内臨床試験では、総投与 20 例中、急性イレウス 2 例（10.0%）が認められています。これらについては、重篤な症例は認められていません。一方、海外臨床試験<sup>\*)</sup>では、141 例中、重篤な副作用として壊死性腸炎 7 例（5.0%）、腸管穿孔 2 例（1.4%）及び非重篤な副作用として腹部膨満 2 例（1.4%）が認められています。また、海外の製造販売後（収薬期間：2006 年 4 月 13 日～2015 年 4 月 17 日）では壊死性腸炎、消化管穿孔が重篤な副作用として報告されています。

\* 外国人未熟児 PDA 患者を対象としたプラセボ対照、無作為化、二重盲検比較試験（本剤投与 68 例）及び外国人未熟児 PDA 患者を対象としたインドメタシン、無症候対照、無作為化比較試験（イブuproフェン投与 73 例）

### (3) 核黄疸

本剤の投与により黄疸、高ビリルビン血症があらわれることがあるので定期的にビリルビン値を検査する必要があります。

**1) 核黄疸に関連する添付文書中の注意喚起内容**

- ◆ 黄疸の発現のある患者（ビリルビンの血中濃度が上昇し、黄疸が悪化するおそれがある。）には投与しないこと。（添付文書の「禁忌」の項参照）
- ◆ イブuproフェンはアルブミン結合部位からビリルビンと競合することがあるため、ビリルビンの上昇がみられる患者では、黄疸の発現に注意し、慎重に投与すること。（添付文書の「重要な基本的注意」の項参照）

**2) 副作用発現状況**  
未熟児 PDA を対象とした国内臨床試験では、副作用は認められていません。一方、海外臨床試験<sup>\*)</sup>では、141 例中、非重篤な副作用として高ビリルビン血症 2 例（1.4%）、黄疸 1 例（0.7%）、胆汁うっ滞 1 例（0.7%）及び総合ビリルビン増加 1 例（0.7%）が認められています。また、海外の製造販売後（収薬期間：2006 年 4 月 13 日～2015 年 4 月 17 日）では高ビリルビン血症及び黄疸が重篤な副作用として報告されています。

\* 外国人未熟児 PDA 患者を対象としたプラセボ対照、無作為化、二重盲検比較試験（本剤投与 68 例）及び外国人未熟児 PDA 患者を対象としたインドメタシン、無症候対照、無作為化比較試験（イブuproフェン投与 73 例）



