

IBULIEF®

I.V. INJECTION 20mg

製品情報概要

日本標準商品分類番号 872190

未熟児動脈管開存症治療剤

薬価基準収載

イブリーフ® 静注 20mg

IBULIEF® I.V. INJECTION 20mg

イブプロフェン L-リシン注射液

処方箋医薬品^(注)

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- 2.1 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。]
- 2.2 重篤な腎機能障害のある患者 [9.2.1参照]
- 2.3 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。]
- 2.4 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。]
- 2.5 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。]
- 2.6 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。]
- 2.7 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。]
- 2.8 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。]

Contents

開発の経緯	2
イブリーフ静注20mgの特徴	3
製品情報（ドラッグインフォメーション）	4
臨床成績	8
薬物動態	16
薬効薬理	17
安全性薬理試験および毒性試験	18
有効成分に関する理化学的知見	22
製剤学的事項	23
取扱い上の注意	23
包装	24
関連情報	24
主要文献	25
製造販売業者の氏名または名称および住所 (文献請求先および問い合わせ先を含む)	26

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¹⁾。

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学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、ブラジルではイブプロフェンL-リシン、その他の国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、2023年12月時点において30以上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。

2025年1月にレコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン株式会社が製造販売承認を承継した。

1) 与田仁志: 周産期医学, 2006; 36: 503-506

イブリーフ静注20mgの特徴

1. 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
2. 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*)。
(17ページ参照)
3. 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。
(8~11ページ参照)
4. 国内第Ⅲ相試験の安全性評価対象症例20例中、17例(85.0%)に副作用が認めら
れた。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%)、イレウス
2例(10.0%)、低血糖2例(10.0%)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%)に副作用が認め
られた。主な副作用は頭蓋内出血13例(19.1%)、敗血症8例(11.8%)、無呼吸6例
(8.8%)、代謝性アシドーシス6例(8.8%)、壊死性腸炎5例(7.4%)、血小板減少
症4例(5.9%)、呼吸窮迫3例(4.4%)、高血糖3例(4.4%)、低血糖3例(4.4%)、
呼吸不全2例(2.9%)、頻脈2例(2.9%)、出血2例(2.9%)、哺乳障害2例(2.9%)、
消化管穿孔2例(2.9%)、腹部膨満2例(2.9%)、高ビリルビン血症2例(2.9%)、
低ナトリウム血症2例(2.9%)、血中尿素増加2例(2.9%)、血中重炭酸塩減少2例
(2.9%)、便潜血陽性2例(2.9%)であった(承認時)。

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および臨床成績の項の安全性の結果をご参照ください。

「警告・禁忌を含む注意事項等情報」の改訂に十分ご注意ください。

2. 禁忌

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 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。]
- 2.2 重篤な腎機能障害のある患者 [9.2.1参照]
- 2.3 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。]
- 2.4 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。]
- 2.5 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。]
- 2.6 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。]
- 2.7 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。]
- 2.8 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。]

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分	1バイアル(2mL)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

3.2 製剤の性状

性状	無色澄明の水性注射剤
pH	6.0 ~ 8.0
浸透圧比	生理食塩液に対する比：約 0.3

4. 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

5. 効能又は効果に関連する注意

未熟性を伴う新生児に対して投与すること。

6. 用法及び用量

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。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 投与時間の上限は1時間を目安とすること。
- 7.2 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。[8.3、11.1.1参照]
- 7.3 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。
- 7.4 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。
- 7.5 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。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 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こと。
- 8.2 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こと。
- 8.3 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こと。[7.2、11.1.1参照]
- 8.4 頭蓋内出血を起こすことがあるので、頭部超音波検査を行うなど観察を十分に行うこと。[11.1.5参照]
- 8.5 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 総ビリルビンの上昇がみられる患者

黄疸の発現に注意し、慎重に投与すること。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。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎機能障害のある患者

投与しないこと。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。[2.2参照]

10. 相互作用

本剤は主に肝代謝酵素CYP2C9によって代謝される。

10.2 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。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 急性腎障害 (1.1%)、無尿 (頻度不明)

[7.2、8.3参照]

11.1.2 肺高血圧症 (頻度不明)

11.1.3 壊死性腸炎 (5.7%)、消化管穿孔 (2.3%)、イレウス (2.3%)

腹部膨満、血便等の症状があらわれることがある。

11.1.4 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)

11.1.5 頭蓋内出血 (15.9%)

[8.4参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
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		血圧上昇、低血圧、頻脈、心雑音	高血圧、徐脈
呼吸器	無呼吸	呼吸不全、呼吸窮迫、高炭酸ガス血症、低酸素症	気胸
感染症	敗血症	尿路感染症	
肝臓		抱合ビリルビン増加、黄疸、高ビリルビン血症	胆汁うっ滞
その他	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	甲状腺機能低下症、水頭症、全身性炎症反応症候群

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

本剤を希釈する場合は用時調製すること。

14.2 薬剤投与時の注意

投与されなかった薬液は廃棄すること。

1. 国内第Ⅲ相試験

承認審査時評価資料

社内資料：イブプロフェン L-リシン注射液20mgの国内第Ⅲ相試験（承認年月日：2018年1月19日、CTD2.7.6.9）

試験概要

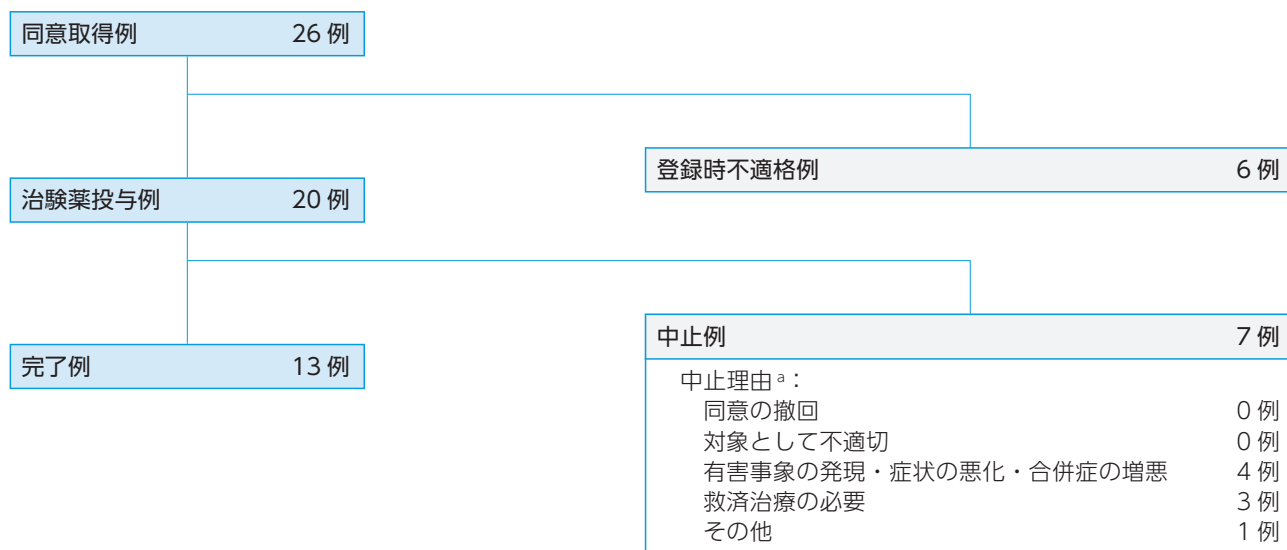
- **対象** 母親が出産前72時間未満に非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) を投与された患者および出生後にNSAIDsまたはステロイドが投与された患者を除く、出生後72時間以内の日本人未熟児動脈管開存症患者（出生時体重500g以上1500g以下、在胎32週未満）20例
- **試験デザイン** 多施設共同非対照非遮蔽試験
- **試験方法** イブリーフ静注20mg（イブプロフェンとして初回10mg/kg、2回目および3回目5mg/kg）を24時間間隔で、それぞれ15分～1時間以内で3回静脈内投与し、有効性および安全性について検討した。
投与に際しては適当な量のブドウ糖注射液あるいは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。
- **評価項目** 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または結紮術・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、治験責任医師また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回目および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存した症例の割合
CVD (Cardio-vascular dysfunction) スコア (合計スコア)
- **安全性評価項目** 有害事象 (副作用を含む) の程度および発現頻度 等
- **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。
- **判定基準**

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

症例の内訳



a：中止理由について重複集計した。

患者背景

項目		例数 (%) (n=20)
性別	男	7 (35.0%)
	女	13 (65.0%)
在胎期間 (週)	27週未満	3 (15.0%)
	27週以上29週未満	9 (45.0%)
	29週以上32週未満	8 (40.0%)
	平均値±標準偏差	28.53±1.64
出生時体重 (g)	1000g未満	11 (55.0%)
	1000g以上	9 (45.0%)
	平均値±標準偏差	1053.0±224.9
投与開始までの出生後時間 (日)	平均値±標準偏差	1.23±0.46

6. 用法及び用量

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。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

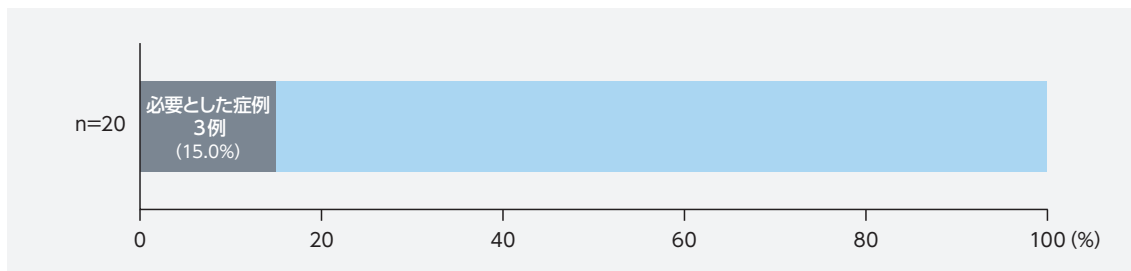
7.4 本剤を希釈して投与する場合は、日本薬局方ブドウ糖注射液(5又は10%)又は日本薬局方生理食塩液を用いること。

7.5 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。

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 (主要評価項目)

死亡また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 (主要評価項目)



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例であり、残りの所見に該当する症例はなかった。

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。

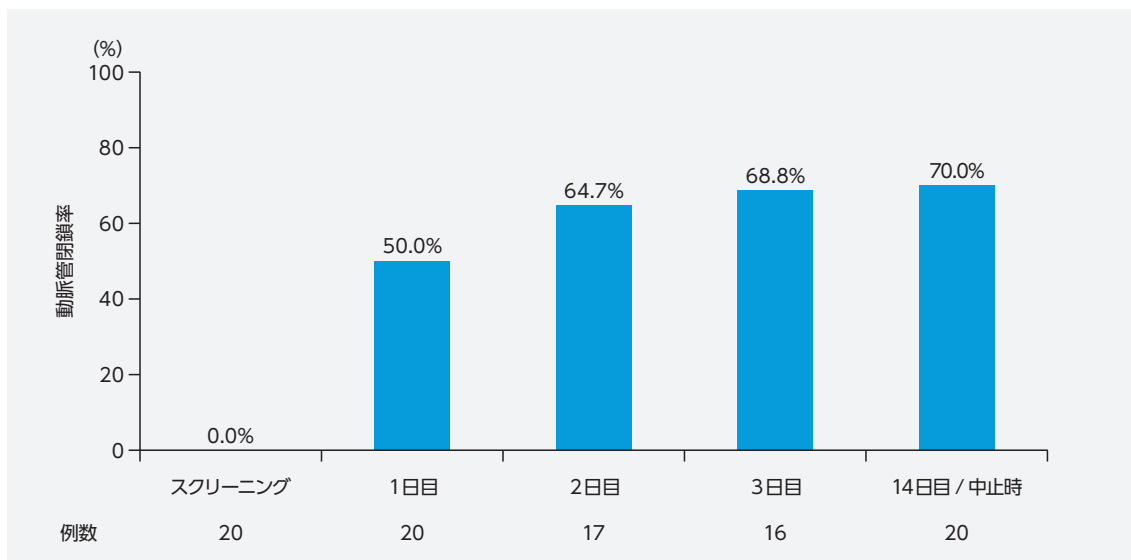
動脈管閉鎖率 (副次評価項目)

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回目および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) および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。

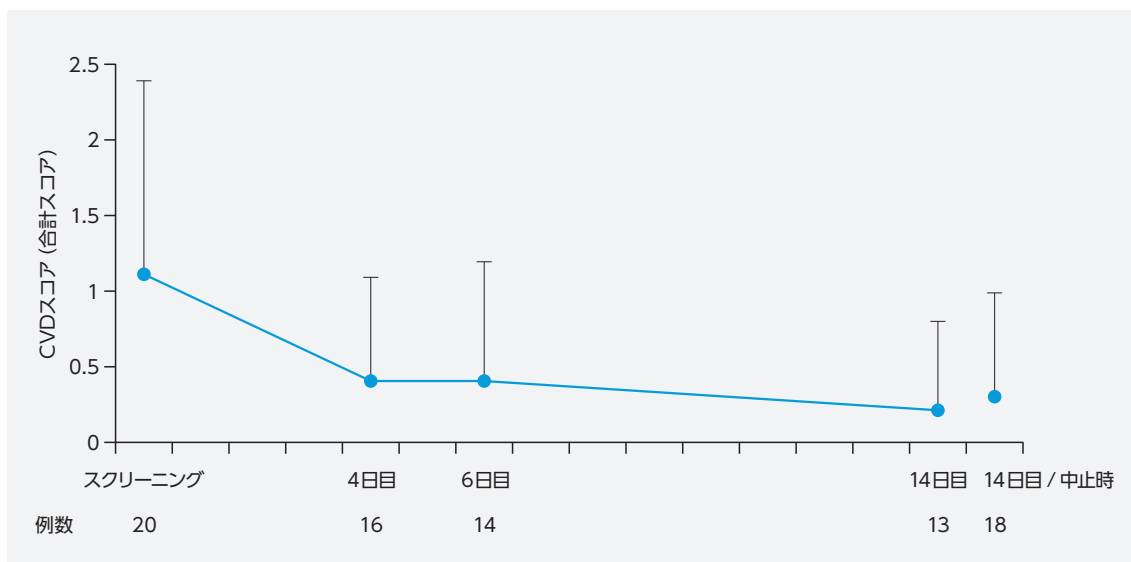
動脈管閉鎖率の推移 (副次評価項目)



CVDスコア (合計スコア) (副次評価項目)

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 ± 1.3 、投与開始後4日目 0.4 ± 0.7 、6日目 0.4 ± 0.8 、14日目 0.2 ± 0.6 、14日目 (中止時を含む) 0.3 ± 0.7 であった。

CVDスコア (合計スコア) (副次評価項目)



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%)、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、イレウス各1例であった。

2. 海外第Ⅲ相比較試験（海外データ）

承認審査時参考資料

社内資料：イブプロフェン L-リシン注射液20mgの海外第Ⅲ相比較試験（承認年月日：2018年1月19日、CTD2.7.6.7）
Aranda JV, et al.: Am J Perinatol, 2009; 26: 235-245

当試験は、本剤の承認申請時参考資料であるが、審査過程において評価されたため、試験結果を以下に紹介する。

試験概要

- **対象** 母親が出産前72時間未満にNSAIDsを投与された患者および出生後にNSAIDsまた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
- **試験デザイン** 多施設共同プラセボ対照二重遮蔽比較試験
- **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回目および3回目5mg/kg、またはプラセボを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。
- **評価項目** 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また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（死亡または脱落した症例を含む場合および含まない場合）
 - ※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項目以上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
 - また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
- **安全性評価項目** 有害事象および重篤な有害事象の発現頻度 等
- **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、投与群およ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順位和検定またはCochran-Mantel-Haenszel (CMH) 検定を用いて解析し、有意水準は両側5%とした。
- **利益相反** 本論文の著者に Farmacon 社、Abbott Laboratories 社よりコンサルタント料を受領している者が含まれる。また、著者のうち4名は、Abbott Laboratories 社または Farmacon IL 社の社員である。

6. 用法及び用量

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。

患者背景

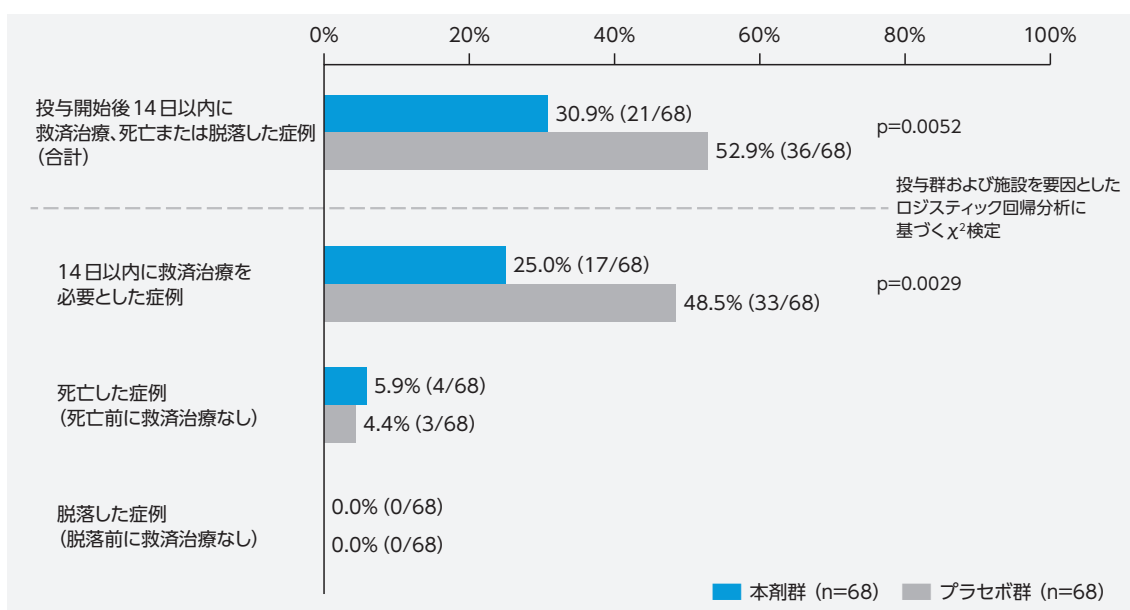
項目		例数 (%)	
		本剤群 (n=68)	プラセボ群 (n=68)
性別	男	32 (47.1%)	37 (54.4%)
	女	36 (52.9%)	31 (45.6%)
在胎期間 (週)	27週未満	51 (75.0%)	49 (72.1%)
	27週以上29週未満	14 (20.6%)	15 (22.1%)
	29週以上31週未満	3 (4.4%)	4 (5.9%)
	平均値±標準偏差	26.1±1.30	26.2±1.42
出生時体重 (g)	平均値±標準偏差	798.5±128.74	797.3±132.80
投与開始までの出生後時間 (日)	平均値±標準偏差	1.5±0.74	1.4±0.73

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 (主要評価項目/検証的解析結果)

死亡また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 (本剤群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 ($p=0.0052$ 、投与群および施設を要因としたロジスティック回帰分析に基づく χ^2 検定)。

また、死亡また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、群間に有意差が認められた ($p=0.0029$ 、投与群および施設を要因としたロジスティック回帰分析に基づく χ^2 検定)。

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 (検証的な解析結果)



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 (有効性関連評価項目)

本剤群およ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 (有効性関連評価項目)

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	$\geq 0.10^a$	
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%)	$\geq 0.10^b$
	前胸部高心拍量	2 (11.8%)	3 (9.1%)	$\geq 0.10^b$
	肺浮腫	3 (17.6%)	5 (15.2%)	$\geq 0.10^b$
	心陰影増加	1 (5.9%)	5 (15.2%)	$\geq 0.10^b$
	収縮期心雑音	6 (35.3%)	15 (45.5%)	$\geq 0.10^b$
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 (有効性関連評価項目)

本剤群およ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 (有効性関連評価項目)

救済治療の種類	例数 (%)		p 値 ^a
	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%) ^b	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

副作用は、本剤群で安全性評価対象症例68例中35例 (51.5%)、プラセボ群で安全性評価対象症例68例中30例 (44.1%) に発現した。

本剤群での主な副作用は、頭蓋内出血13例 (19.1%)、敗血症8例 (11.8%)、無呼吸6例 (8.8%)、代謝性アシドーシス6例 (8.8%)、壊死性腸炎5例 (7.4%)、血小板減少症4例 (5.9%)、呼吸窮迫3例 (4.4%)、高血糖3例 (4.4%)、低血糖3例 (4.4%)、呼吸不全2例 (2.9%)、頻脈2例 (2.9%)、出血2例 (2.9%)、哺乳障害2例 (2.9%)、消化管穿孔2例 (2.9%)、腹部膨満2例 (2.9%)、高ビリルビン血症2例 (2.9%)、低ナトリウム血症2例 (2.9%)、血中尿素増加2例 (2.9%)、血中重炭酸塩減少2例 (2.9%)、便潜血陽性2例 (2.9%) であった。

プラセボ群での主な副作用は、敗血症6例 (8.8%)、代謝性アシドーシス6例 (8.8%)、頭蓋内出血5例 (7.4%)、腹部膨満3例 (4.4%)、呼吸窮迫3例 (4.4%)、肺出血3例 (4.4%)、便潜血陽性3例 (4.4%)、肺炎2例 (2.9%)、高ビリルビン血症2例 (2.9%)、血小板減少症2例 (2.9%)、貧血2例 (2.9%)、低ナトリウム血症2例 (2.9%)、アシドーシス2例 (2.9%) であった。

死亡は、本剤群4例〔呼吸不全、頭蓋内出血、呼吸窮迫、壊死性腸炎各1例 (1.5%)〕に認められた。

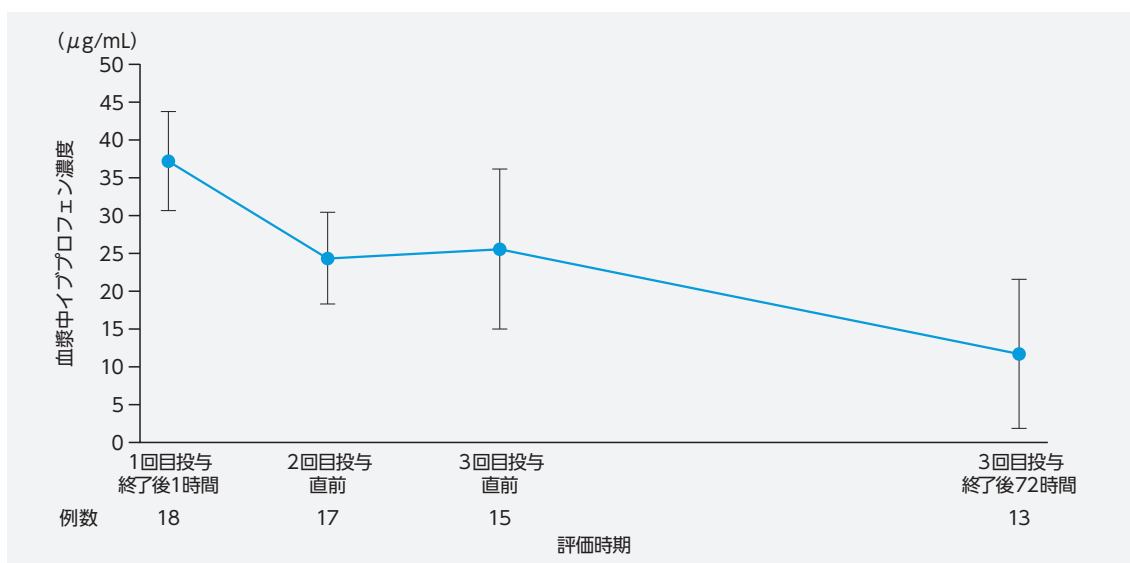
重篤な副作用は、本剤群10例〔頭蓋内出血4例 (13.2%)、出血、血小板減少症、呼吸不全、呼吸窮迫、壊死性腸炎、消化管穿孔各1例 (1.5%)〕、プラセボ群1例〔頭蓋内出血 (1.5%)〕に認められた。

中止に至った副作用は、本剤群で血小板減少症1例 (1.5%) であった。

1. 血漿中濃度

日本人未熟児動脈管開存症患者に本剤を用法・用量どおりに投与（イブプロフェンとして初回10mg/kg、2回目および3回目5mg/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 $37.0 \pm 6.54 \mu\text{g/mL}$ （18例）、2回目および3回目投与直前における血漿中イブプロフェン濃度はそれぞれ $24.3 \pm 6.06 \mu\text{g/mL}$ （17例）および $25.5 \pm 10.6 \mu\text{g/mL}$ （15例）、3回目投与終了後72時間では $11.7 \pm 9.79 \mu\text{g/mL}$ （13例）であった。

血漿中イブプロフェン濃度の推移



社内資料：未熟児PDAの患者における薬物動態（承認年月日：2018年1月19日、CTD2.7.2.2）

(外国人データ)

本剤をイブプロフェンとして初回10mg/kg、2回目および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例から得た血漿中イブプロフェン濃度データを用いて、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 2.96 mL/h/kg 、分布容積は 320 mL/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。

社内資料：母集団薬物動態（承認年月日：2018年1月19日、CTD2.7.2.2）

2. 分布 (*in vitro*)

新生児血漿を用いた*in vitro*におけるイブプロフェンの血漿蛋白結合率は95.0%であった。

Aranda JV, et al.: Acta Paediatr, 1997; 86: 289-293

3. 排泄 (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回経口投与したとき、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、およびそれらの抱合体）として排泄され、未変化体は認められなかった。

Mills RF, et al.: Xenobiotica, 1973; 3: 589-598

6. 用法及び用量

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。

1. 作用機序

本剤の動脈管閉鎖作用に関する詳細な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と考えられている。

1) 動脈管に対する収縮作用 (*in vitro*)

胎齢90~97, 103~107, 119~124および136~144日(出産予定147日)のヒツジ胎仔の動脈管に、室内散光下およ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。

Coceani F, et al.: Can J Physiol Pharmacol, 1979; 57: 825-831

2) 動脈管におけるプロスタグランジンE₂合成阻害作用 (*in vitro*)

胎齢78~90日のブタ胎仔およ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E₂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、胎仔および新生仔の動脈管におけるプロスタグランジンE₂合成を有意に阻害した($p<0.01$, Student t検定)。

Guerguerian AM, et al.: Am J Obstet Gynecol, 1998; 179: 1618-1626

2. 薬理作用

早産ヒヒ未熟児動脈管開存症モデルに対する作用 (ヒヒ)

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、肺体血流量比およ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。

Sutherland MR, et al.: Am J Physiol Renal Physiol, 2012; 302: F1286-F1292
McCurnin D, et al.: Pediatrics, 2008; 121: 945-956

安全性薬理試験および毒性試験

安全性薬理試験

評価器官系		試験系	投与経路	投与量*	試験結果
中枢神経系	自発運動	雄性マウス	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	雌性ウサギ	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分後になると投与前に回復した。
呼吸・循環器系	摘出心臓	カエル (八木式灌流)	<i>in vitro</i>	1×10^{-6} ～ 3.3×10^{-4} g/mL	1.7×10^{-5} ～ 9.9×10^{-5} g/mLでは律動を一過性に促進、 1.7×10^{-4} ～ 3.3×10^{-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>	5×10^{-6} ～ 9×10^{-3} g/mL	9×10^{-4} g/mL以上で振幅を著明に減少させ、 9×10^{-3} g/mLでは不整脈から心停止をおこした。心拍数には影響しなかった。
	血圧、呼吸	雌雄イヌ (麻醉下)	静脈内	0.005、 0.5、0.9、1.5、 2.0、5.0mg/kg	0.9mg/kg以上で一過性の血圧低下と呼吸数増加および呼吸振幅の減少がみられた。これらの作用は、アトロピンおよびカテコラミンの影響を受けなかった。
腹腔内	10、50mg/kg		10mg/kgでは呼吸振幅の増加、50mg/kgでは血圧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 および骨格筋	摘出腹直筋	カエル (Magnus法)	<i>in vitro</i>	1×10^{-6} ～ 1×10^{-3} g/mL	アセチルコリン 1×10^{-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>	1×10^{-6} g/mL	1×10^{-6} g/mLで律動を抑制した。
		ラット (Magnus法)	<i>in vitro</i>	1×10^{-6} ～ 1×10^{-4} g/mL	2.5×10^{-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>	1×10^{-6} ～ 9×10^{-4} g/mL	2.5×10^{-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>	1×10^{-6} ～ 1×10^{-4} g/mL	1×10^{-4} g/mL以上で律動および張力を抑制した。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

斉藤 章二 他: 日大医誌, 1970; 29: 274-288

毒性試験

1. 単回投与毒性試験

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 ₅₀ 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

社内資料：イブプロフェンの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)
社内資料：イブプロフェン L-リシンの新生イヌ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)

2. 反復投与毒性試験

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 ¹⁾ 、 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匹および雌2匹、200mg/kg/日投与群の雄4匹および雌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匹および雌1匹が死亡した。腎症が80mg/kg/日投与群の雄2匹および雌1匹に、200mg/kg/日投与群の雄4匹および雌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、および尿細管内腔の変性また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：4mg/kg/日 8mg/kg/日以上投与群で胃潰瘍またはびらん、およ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に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匹および雌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、赤血球数およ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

1) 実際の試験は1週間となった。

社内資料：イブプロフェン L-リシンの新生イヌ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)
Adams SS, et al.: Toxicol Appl Pharmacol, 1969; 15: 310-330
斎藤 章二 他: 日大医誌, 1970; 29: 503-513

3. その他の特殊毒性試験

試験項目		試験系	投与経路、期間	投与量* (mg/kg/日)	試験結果
遺伝毒性	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 μ g/plate	代謝活性化の有無に関わらず、TA97a、 TA98、TA100、TA102、TA1535、 TA1537および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 μ g/plate	
	姉妹染色分体 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以上および 経口投与の270mg/kgで、骨髓細胞 においてわずかに姉妹染色分体交換 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分体 交換の誘発性は示されなかった。
生殖発生毒性	受胎能および 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 ₀ 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 下および小腸のびらん・潰瘍性病変に 由来する小腸穿孔が、妊娠動物では 死亡、平均体重の低下および小腸の 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 ₁ 出生児では雌雄ともに離 乳時および出生後50日目に被験物質 投与による影響は認められなかった。
	母体機能および 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 の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 以上の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 の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 の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、橈骨および尺骨の両 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 の投与群に胃潰瘍またはびらんが、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。	

試験項目		試験系	投与経路、期間	投与量* (mg/kg/日)	試験結果
局所刺激性	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

Oldham JW, et al.: J Appl Toxicol, 1986; 6: 237-243

Philipose B, et al.: Mutat Res, 1997; 393: 123-131

Ozkul Y, et al.: J Int Med Res, 1996; 24: 84-87

Kullich W, et al.: Mutat Res, 1986; 174: 131-134

森時 弘敬 他: 基礎と臨床, 1971; 5: 987-1010

斎藤 章二 他: Clinical Report, 1970; 4: 1115-1125

Adams SS, et al.: Toxicol Appl Pharmacol, 1969; 15: 310-330

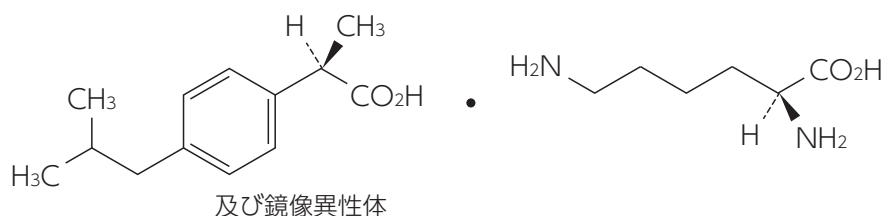
社内資料: イブプロフェンの局所刺激性試験 (承認年月日: 2018年1月19日、CTD2.6.6.7)

有効成分に関する理化学的知見

一般名： イブプロフェン L-リシン
(Ibuprofen L-Lysine)〔JAN〕

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

構造式：



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

分子量： 352.47

性状： イブプロフェン L-リシンは白色～灰白色の固体である。

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。

製剤学的事項／取扱い上の注意

製剤学的事項

製剤の安定性（長期試験）

試験項目	保存期間					
	開始時	6カ月	12カ月	18カ月	24カ月	36カ月
性状	無色澄明の液	同左	同左	同左	同左	同左
pH*	7.2	7.1	7.1	7.1	7.1	6.9
イブプロフェン残存率* (%)	100.0	99.8	99.8	100.9	99.4	98.8

保存条件：25℃、60%RH

保存形態：バイアル瓶、倒立

容器本体の材質・容量：ガラス（無色）・2mL

*：3ロットの平均値

社内資料：イブリーフ静注20mgの安定性（長期試験）

取扱い上の注意

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）
貯法	室温保存
有効期間	3年
取扱い上の注意	外箱開封後は、遮光して保存すること。

包装

2mL[1バイアル]×3



関連情報

承認番号	23000AMX00017000
承認年月	2018年1月
薬価基準収載年月	2018年4月
販売開始年月	2018年6月
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
再審査期間満了年月	2026年1月(8年)
国際誕生年月	2006年4月

臨床成績

社内資料：イブプロフェン L-リシン注射液20mgの国内第Ⅲ相試験（承認年月日：2018年1月19日、CTD2.7.6.9）
（承認審査時評価資料）

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

社内資料：イブプロフェン L-リシン注射液20mgの海外第Ⅲ相試験（承認年月日：2018年1月19日、CTD2.7.6.7）
（承認審査時参考資料）

Aranda JV, et al.: Am J Perinatol, 2009; 26: 235-245

薬物動態

社内資料：未熟児PDAの患者における薬物動態（承認年月日：2018年1月19日、CTD2.7.2.2）

社内資料：母集団薬物動態（承認年月日：2018年1月19日、CTD2.7.2.2）

Aranda JV, et al.: Acta Paediatr, 1997; 86: 289-293

Mills RF, et al.: Xenobiotica, 1973; 3: 589-598

薬効薬理

Coceani F, et al.: Can J Physiol Pharmacol, 1979; 57: 825-831

Guerguerian AM, et al.: Am J Obstet Gynecol, 1998; 179: 1618-1626

Sutherland MR, et al.: Am J Physiol Renal Physiol, 2012; 302: F1286-F1292

McCurnin D, et al.: Pediatrics, 2008; 121: 945-956

安全性薬理試験および毒性試験

安全性薬理試験

斎藤 章二 他: 日大医誌, 1970; 29: 274-288

毒性試験

社内資料：イブプロフェンの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）

社内資料：イブプロフェン L-リシンの新生イヌ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）

Adams SS, et al.: Toxicol Appl Pharmacol, 1969; 15: 310-330

斎藤 章二 他: 日大医誌, 1970; 29: 503-513

Oldham JW, et al.: J Appl Toxicol, 1986; 6: 237-243

Philipose B, et al.: Mutat Res, 1997; 393: 123-131

Ozkul Y, et al.: J Int Med Res, 1996; 24: 84-87

Kulich W, et al.: Mutat Res, 1986; 174: 131-134

森時 弘敬 他: 基礎と臨床, 1971; 5: 987-1010

斎藤 章二 他: Clinical Report, 1970; 4: 1115-1125

社内資料：イブプロフェンの局所刺激性試験（承認年月日：2018年1月19日、CTD2.6.6.7）

製剤学的事項

社内資料：イブリーフ静注20mgの安定性（長期試験）

製造販売業者の氏名または名称および住所 (文献請求先および問い合わせ先を含む)

製造販売(輸入)元

レコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン株式会社
東京都港区赤坂4-8-18

〈文献請求先・製品情報お問合せ先〉

レコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン株式会社
〒107-0052 東京都港区赤坂4-8-18
TEL 03-4510-2922
(受付時間：9:00～17:30(土、日、祝日を除く))

MEMO

A series of horizontal dotted lines for writing.

MEMO

A series of horizontal dotted lines for writing.

製造販売(輸入)元 **レコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン株式会社**
東京都港区赤坂4-8-18