

日本標準商品分類番号	872190
承認番号	23000AMX00017
薬価収載	2018年4月
販売開始	2018年6月

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
使用期限：製造後3年

未熟児動脈管開存症治療剤
処方箋医薬品^{注)} **イブリーフ[®] 静注 20mg**
IBULIEF[®] I.V. INJECTION 20mg

イブuproフェン L-リシン注射液 注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

【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。]

【組成・性状】

成分・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)
添加物	pH調節剤
剤形	水性注射液
色	無色澄明
pH	6.0~8.0
浸透圧比	生理食塩液に対する比：約0.3
その他	無菌製剤

【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。

【使用上の注意】

1. 重要な基本的注意

- (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。
- (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こと。
- (4) イブupro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。

2. 相互作用

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	出血の危険性が增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	出血の危険性が增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。

3. 副作用

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)。

(1) 重大な副作用

- 急性腎障害(1.1%)、無尿(頻度不明^{注)})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。
- 肺高血圧症(頻度不明^{注)})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。
- 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。
- 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^{注)})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。

- 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。

(2) 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 ^{注)}	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。

4. 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。

【薬物動態】

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回目及び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は $37.0 \pm 6.54 \mu\text{g/mL}$ (18例)、2回目及び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)及び $25.5 \pm 10.6 \mu\text{g/mL}$ (15例)であった¹⁾。

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 2.96mL/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²⁾。

2. 代謝・排泄

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³⁾。

3. 蛋白結合率

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⁴⁾。

【臨床成績】

1. 国内第Ⅲ相試験(非盲検非対照試験)

出生後72時間以内の日本人未熟児動脈管閉存症患者(出生時体重500g以上1500g以下、在胎32週未満)に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5mg/kgを24時間間隔で静脈内投与した結果、死亡又は脱落した症例を含まない、試験開始後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¹⁾。

2. 海外第Ⅲ相試験(プラセボ対照二重盲検比較試験)

無作為化時点で出生後72時間未満の外国人未熟児動脈管閉存症患者(出生時体重500g以上1000g以下、在胎30週以下)に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5mg/kg、又はプラセボを24時間間隔で静脈内投与した結果、死亡又は脱落した症例を含む、試験開始後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($p=0.005$)が認められた(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、有意水準は両側1%、以下同様)。また、死亡又は脱落した症例を含まない、試験開始後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($p=0.003$)が認められた⁵⁾。

【薬効薬理】

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。

ヒトの未熟児動脈管閉存症に類似するとされている早産ヒト未熟児動脈管閉存症モデルの*in vivo*試験において、本剤は閉鎖動脈管を閉鎖することが報告されている⁶⁾。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⁾。

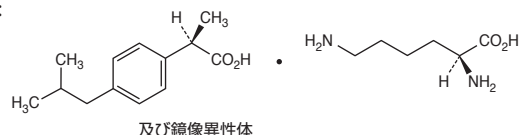
【有効成分に関する理化学的知見】

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：C₁₃H₁₈O₂・C₆H₁₄N₂O₂

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。

【取扱い上の注意】

外箱開封後は、遮光して保存すること。

【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。
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ずること。

【包装】

1バイアル(イブプロフェンとして20mg)×3

【主要文献】

- 1) 千寿製薬株式会社 社内資料
- 2) 千寿製薬株式会社 社内資料
- 3) Mills RF, et al. : *Xenobiotica*, **3**, 589, 1973.
- 4) Aranda JV, et al. : *Acta Paediatr*, **86**, 289, 1997.
- 5) Aranda JV, et al. : *Am J Perinatol*, **26**, 235, 2009.
- 6) Sutherland MR, et al. : *Am J Physiol Renal Physiol*, **302**, F1286, 2012.
- 7) McCurnin D, et al. : *Pediatrics*, **121**, 945, 2008.

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

〈文献請求先・製品情報お問合せ先〉

千寿製薬株式会社 カスタマーサポート室

〒541-0048 大阪市中央区瓦町三丁目1番9号

TEL 0120-069-618 FAX 06-6201-0577

受付時間 9:00~17:30(土、日、祝日を除く)

製造販売(輸入)元 千寿製薬株式会社
大阪市中央区瓦町三丁目1番9号

販売 武田薬品工業株式会社
大阪市中央区道修町四丁目1番1号