

適正使用ガイド

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

イブプロフェン 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

【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。

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素窒素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。〕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。(添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照)
- ◆ 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。(添付文書の「重要な基本的注意」の項参照)
- ◆ 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。(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、総症例20例中、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%)及び血中尿素増加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、比較的高い発現頻度で認められました。一方、海外臨床試験*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(収集期間：2006年4月13日～2015年4月17日)では急性腎不全、腎不全、無尿、乏尿及び腎虚血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・無治療対照、無作為化比較試験(イブプロフェン投与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、総症例 20 例中、胎便イレウス 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*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 (収集期間: 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・無治療対照、無作為化比較試験 (イブプロフェン投与 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

- ◆ 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。〕には投与しないこと。(添付文書の「禁忌」の項参照)
- ◆ 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。(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*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%) 及び抱合ビリルビン増加 1 例 (0.7%) が認められています。また、海外の製造販売後 (収集期間：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・無治療対照、無作為化比較試験 (イブプロフェン投与 73 例)

在胎期間 28 週未満の患者、出生時体重 500g 未満の患者について

国内外臨床試験では、**出生時体重 500 g 未満の患者及び在胎 28 週未満の患者**における使用経験は限られています。

しかし、当該患者に使用される可能性があるため、本剤を投与する際には観察を十分に行い、副作用等の発現には注意が必要です。

イブリーフ® 静注20mg

〔詳細は電子添文をご参照ください。電子添文の改訂にご留意ください。〕

2018年1月版電子添文

日本標準商品分類番号	872190	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)	
薬効分類名	未熟児動脈管閉存症治療剤	承認番号	23000AMX00017	
販売名	和名	イブリーフ® 静注20mg	薬価収載年月	2018年4月
	洋名	IBULIEF® I.V. INJECTION 20mg	販売開始年月	2018年6月
一般名	和名	イブプロフェン L-リシン [JAN]	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
	洋名	Ibuprofen L-Lysine [JAN]	使用期限	製造後3年

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 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。]
- 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。]
- 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。]
- 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。]
- 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。]
- 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。]
- 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。]
- 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 イブプロフェン L-リシン34.18mg(イブプロフェンとして20mg)	色	無色澄明
	添加物	pH調節剤	pH	6.0~8.0
	剤形	水性注射剤	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 未熟児動脈管閉存症	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	<p>1. 重要な基本的注意</p> <p>(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。</p> <p>(2)新生児医療及び未熟児動脈管閉存症患者の管理に熟練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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>2. 相互作用</p> <p>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)</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>アミノグリコシド系抗生物質 ゲンタマイシン等</td> <td>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。</td> <td>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。</td> </tr> <tr> <td>一酸化窒素</td> <td>出血の危険性が増大するおそれがある。</td> <td>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。</td> </tr> </tbody> </table> <p>3. 副作用</p> <p>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)。</p> <p>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)。</p> <p>(1)重大な副作用</p> <ol style="list-style-type: none"> 急性腎障害(1.1%)、無尿(頻度不明^{*)})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^{*)})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、便秘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^{*)})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 	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	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。	<p>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。</p> <p>(2)その他の副作用</p> <p>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。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>頻度不明^{*)}</th> <th>5%以上</th> <th>5%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>腎臓</td> <td></td> <td>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</td> <td>乏尿、尿中血陽性</td> </tr> <tr> <td>消化管</td> <td></td> <td></td> <td>腹部膨満、胃食道逆流症、胃炎</td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td></td> <td>貧血、好中球減少、白血球減少</td> </tr> <tr> <td>代謝異常</td> <td></td> <td></td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td>高血圧、徐脈</td> <td></td> <td>血圧上昇、低血圧、頻脈、心雑音</td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td>気胸</td> <td>無呼吸</td> <td>呼吸不全、呼吸窮迫、高炭酸ガス血症、低酸素症</td> </tr> <tr> <td>感染症</td> <td></td> <td>敗血症</td> <td>尿路感染症</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>胆汁うっ滞</td> <td></td> <td>抱合ビリルビン増加、黄疸、高ビリルビン血症</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>甲状腺機能低下症、水頭症、全身性炎症反応症候群</td> <td>低血糖、代謝性アシドーシス</td> <td>CRP増加、高血糖、酸素飽和度低下、便潜血陽性、哺乳障害</td> </tr> </tbody> </table> <p>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。</p> <p>4. 適用上の注意</p> <p>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。</p>		頻度不明 ^{*)}	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
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																																																	
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。																																																		
	頻度不明 ^{*)}	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																																																	
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じること。																																																			
包装	1バイアル(イブプロフェンとして20mg)×3																																																			
文献請求先及び問い合わせ先	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

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
資料請求先：カスタマーサポート室

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