

イブリーフ静注 20mg
に係る医薬品リスク管理計画書

レコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン株式会社

イブリーフ静注 20mgに係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	イブリーフ静注 20mg	有効成分	イブuproフェン L-リシン
製造販売業者	レコルダティ・レア・ディ ジーズ・ジャパン株式会社	薬効分類	872190
	提出年月日	令和7年1月15日	

1.1.安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
腎障害	核黄疸	在胎期間 28 週未満の患者、
壊死性腸炎及び関連事象		出生時体重 500g 未満の患者
出血、血小板減少		
肺高血圧症		
頭蓋内出血		
1.2.有効性に関する検討事項		
使用実態下における有効性		

↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
一般使用成績調査
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
一般使用成績調査

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成、配布

各項目の内容は RMP の本文でご確認ください。

(別紙様式 1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：レコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン株式会社

品目の概要			
承認年月日	平成 30 年 1 月 19 日	薬効分類	872190
再審査期間	8 年	承認番号	23000AMX00017000
国際誕生日	2006 年 4 月 13 日		
販売名	イブリーフ静注 20 mg		
有効成分	イブプロフェン L-リシン		
含量及び剤型	1 バイアル (2 mL) 中、イブプロフェン L-リシン 34.18 mg (イブプロフェンとして 20 mg) を含有する水性注射剤		
用法及び用量	通常 3 回、イブプロフェンとして初回は 10 mg/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。		
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		
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。		
備考	承継年月日：令和 7 年 1 月 19 日		

変更の履歴

前回提出日：令和6年9月5日

変更内容の概要：

- ① 会社名の変更

変更理由：

- ① 承継のため。

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
腎障害	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内で実施した未熟児動脈管開存症（以下、PDA）に対する臨床試験（20例）では、腎障害に関連する副作用として、腎機能障害5例（25%）、乏尿3例（15%）、尿量減少5例（25%）、血中クレアチニン増加4例（20%）、血中尿素増加3例（15%）が認められた。これらの事象はいずれも非重篤であったが、全体で13例20件と高い発現頻度を示した。一方、海外のPDAを対象とした2本の臨床試験（141例）では、腎障害に関連する本剤群の有害事象として、腎機能障害2例（1.4%）、腎不全5例（3.5%）、乏尿1例（0.7%）、尿量減少1例（0.7%）、血中クレアチニン増加1例（0.7%）、血中尿素増加6例（4.3%）が認められ、いずれも非重篤な事象であったが、国内のPDA試験と同様の事象が認められた。また、製造販売後では、腎虚血、腎不全、乏尿、無尿、血中クレアチニン増加、血中尿素増加が重篤な副作用として報告されている。</p> <p>非ステロイド性抗炎症薬（以下、NSAIDs）の作用機序から、PGI₂、PGE₂産生抑制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（GFR）低下による薬剤性腎障害の発症が知られており、尿量減少を含む腎障害の副作用が発現する可能性が考えられた。また、本剤の非臨床試験におけるイヌ反復静脈内投与毒性試験では、腎毒性が確認されている。</p> <p>以上のことから、腎障害に関連する事象は重要なリスクであると考え、特定されたリスクに分類した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・ 通常の医薬品安全性監視活動・ 追加の医薬品安全性監視活動として、一般使用成績調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の使用実態下における腎障害の発生状況、患者背景に関する情報等を収集し、必要に応じて安全対策を迅速に実施するため。</p>

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動
 - － 電子添文の「禁忌」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項において注意喚起を行う。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 - － 適正使用に関する医療従事者向け資材の作成、配布

【選択理由】

医療従事者に対し、電子添文により確実に情報提供を行う。また、医療従事者向け資材により情報提供を行い、適正使用に関する理解を促し、安全確保を図る。

重要な特定されたリスク

壊死性腸炎及び関連事象

重要な特定されたリスクとした理由：

国内の PDA 対象の臨床試験（20 例）では、壊死性腸炎及び関連事象の副作用として、胎便イレウス 2 例（10%）、有害事象として、腹部膨満 1 例（5%）が認められ、壊死性腸炎、穿孔は認められなかった。これらの事象はいずれも非重篤で、全体の発現数は 3 例 3 件であった。一方、海外の PDA 対象の 2 本の臨床試験（141 例）では、壊死性腸炎及び関連事象の本剤群の有害事象として、壊死性腸炎 9 例（6.4%）、穿孔関連 3 例（2.1%）、イレウス関連 1 例（0.7%）、腹部膨満 7 例（5.0%）が認められ、壊死性腸炎の 9 例、穿孔の 3 例が重篤で、他は非重篤な事象であった。また、製造販売後では、壊死性腸炎、小腸、回腸及び腸管の消化管穿孔が重篤な副作用として報告されている。

NSAIDs は、PG 産生抑制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おり、イレウスとともにより重篤な壊死性腸炎や穿孔が発現する可能性も考えられた。なお、本剤の非臨床試験におけるイヌ反復静脈内投与毒性試験では、壊死性腸炎及び関連事象の毒性が認められていない。

以上のことから、壊死性腸炎及び関連事象は重要なリスクであると考えられる。なお、非臨床試験での本剤との関連性が十分明らかではないが、NSAIDs の作用機序から予測可能な事象であることから、重要な特定されたリスクに分類した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常の医薬品安全性監視活動
- ・追加の医薬品安全性監視活動として、一般使用成績調査を実施する。

【選択理由】

製造販売後の使用実態下における壊死性腸炎及び関連事象の発生状況、患者背景に関する情報等を収集し、必要に応じて安全対策を迅速に実施するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常のリスク最小化活動
 - －電子添文の「禁忌」、「重大な副作用」の項において注意喚起を行う。
- ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 - －適正使用に関する医療従事者向け資材の作成、配布

【選択理由】

医療従事者に対し、電子添文により確実に情報提供を行う。また、医療従事者向け資材により情報提供を行い、適正使用に関する理解を促し、安全確保を図る。

重要な特定されたリスク

出血、血小板減少

重要な特定されたリスクとした理由：

国内の PDA 対象の臨床試験（20 例）では、出血、血小板減少の副作用として、尿中血陽性、上部消化管出血が各 1 例（5%）、有害事象として、尿中血陽性 2 例（10.0%）、上部消化管出血、肺出血、血小板減少、凝血異常が各 1 例（5%）認められた。これらの事象はいずれも非重篤で、全体の発現数は 7 例 8 件であった。一方、海外の PDA 対象の 2 本の臨床試験（141 例）では、出血、血小板減少の本剤群の有害事象として、血尿 2 例（1.4%）、消化管の出血関連 3 例（2.1%）、肺出血 1 例（0.7%）、血小板減少 9 例（6.4%）、出血 2 例（1.4%）が認められ、肺出血の 1 例、血小板減少の 2 例、出血の 1 例が重篤で、他は非重篤な事象であった。また、製造販売後では、直腸出血、胃腸出血等の消化管出血、肺出血、血小板減少、出血が重篤な副作用として報告されている。

NSAIDs には、血小板のトロンボキサン A₂ の産生抑制作用もあり、血小板凝集を抑えることによる易出血性の副作用も知られており、これが消化管出血などの器官ごとの出血性事象の発症原因となる可能性も考えられた。なお、本剤の非臨床試験におけるイヌ反復静脈内投与毒性試験では、出血に関連する毒性は認められていない。

以上のことから、出血、血小板減少は重要なリスクであると考えられる。なお、非臨床試験での本剤との関連性が十分明らかではないが、NSAIDs の作用機序から予測可能な事象であることから、重要な特定されたリスクに分類した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、一般使用成績調査を実施する。

【選択理由】

製造販売後の使用実態下における出血、血小板減少の発生状況、患者背景に関する情報等を収集し、必要に応じて安全対策を迅速に実施するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動
 - － 電子添文の「禁忌」、「重大な副作用」の項において注意喚起を行う。

【選択理由】

医療従事者に対し、電子添文により確実に情報提供を行い、適正使用の理解を促し、安全確保を図る。

重要な特定されたリスク

肺高血圧症

重要な特定されたリスクとした理由：

国内の PDA 対象の臨床試験（20 例）では、肺高血圧症に関する副作用及び有害事象は認められなかった。また、海外の PDA 対象の 2 本の臨床試験（141 例）においても肺高血圧症に関する有害事象は認められなかった。一方、製造販売後では、重篤な副作用として肺高血圧症が報告されている。

NSAIDs の作用機序からは、肺高血圧症と本剤との関連性は明らかではなく、本剤の非臨床試験におけるイヌ反復静脈内投与毒性試験でも肺高血圧症に関する毒性も認められていない。

以上、非臨床試験において、本剤との関連性が明らかではなく、国内外の臨床試験でも有害事象の発現は認められなかった。しかし、海外の製造販売後で重篤な副作用が報告されていることから、PDA 治療中の肺高血圧症発現の可能性を考え、重要な特定されたリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、一般使用成績調査を実施する。

【選択理由】

製造販売後の使用実態下における肺高血圧症の発生状況、患者背景に関する情報等を収集し、必要に応じて安全対策を迅速に実施するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動
 - － 電子添文の「重大な副作用」の項において注意喚起を行う。

【選択理由】

医療従事者に対し、電子添文により確実に情報提供を行い、適正使用の理解を促し、安全確保を図る。

重要な特定されたリスク

頭蓋内出血

重要な特定されたリスクとした理由：

国内の PDA 対象の臨床試験（20 例）では、重篤な副作用として頭蓋内出血が 1 例認められたが、発現数は 1 例 1 件であった。一方、海外の PDA 対象の 2 本の臨床試験（141 例）では、頭蓋内出血に関連する有害事象として、脳室内出血が 29 例（20.1%）に認められ、11 例が重篤であった。また、製造販売後では、頭蓋内出血及び脳室内出血が重篤な副作用として報告されている。

NSAIDs の作用機序からは、頭蓋内出血と本剤との関連性は明らかではなく、本剤の非臨床試験におけるイヌ反復静脈内投与毒性試験でも本剤による頭蓋内出血に関する毒性は認められていない。

以上、非臨床試験において、本剤との関連性が明らかでないが、国内及び海外で重篤な症例が認められていることから、重要な特定されたリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、一般使用成績調査を実施する。

【選択理由】

製造販売後の使用実態下における頭蓋内出血の発生状況、患者背景に関する情報等を収集し、必要に応じて安全対策を迅速に実施するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動
 - － 電子添文の「禁忌」、「重大な副作用」の項において注意喚起を行う。

【選択理由】

医療従事者に対し、電子添文により確実に情報提供を行い、適正使用の理解を促し、安全確保を図る。

重要な潜在的リスク

核黄疸

重要な潜在的リスクとした理由：

国内の PDA 対象の臨床試験（20 例）では、核黄疸に関連する副作用は認められず、有害事象として、黄疸 1 例（5%）、高ビリルビン血症 2 例（10%）が認められた。これらの事象はいずれも非重篤で、全体の発現数は 3 例 3 件であった。一方、海外の PDA 対象の 2 本の臨床試験（141 例）では、核黄疸に関連する有害事象として、高ビリルビン血症 26 例（20.1%）、黄疸 10 例（7.1%）、胆汁うっ滞 2 例、血中ビリルビン増加 2 例、抱合ビリルビン増加 1 例が認められたが、いずれも非重篤であった。また、製造販売後では、黄疸、高ビリルビン血症が重篤な副作用として報告されている。

本剤の機序から、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想定されるが、本剤の非臨床試験におけるイヌ反復静脈内投与毒性試験では、本剤による核黄疸に関する毒性は認められていない。

以上、海外の製造販売後で黄疸、高ビリルビン血症の重篤例から認められていることから重要なリスクであると考えられる。なお、本剤の機序から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想定されるが、非臨床試験での本剤と核黄疸との関連性が十分明らかでないこと、国内外の臨床試験及び製造販売後の報告において、核黄疸の症例が認められていないことから、重要な潜在的リスクに分類した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、一般使用成績調査を実施する。

【選択理由】

製造販売後の使用実態下における核黄疸の発生状況、患者背景に関する情報等を収集し、必要に応じて安全対策を迅速に実施するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動
 - － 電子添文の「禁忌」、「重要な基本的注意」の項において注意喚起を行う。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 - － 適正使用に関する医療従事者向け資材の作成、配布

【選択理由】

医療従事者に対し、電子添文により確実に情報提供を行う。また、医療従事者向け資材により情報提供を行い、適正使用に関する理解を促し、安全確保を図る。

重要な不足情報

在胎期間 28 週未満の患者、出生時体重 500 g 未満の患者

重要な不足情報とした理由：

国内外臨床試験では、出生児体重 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る。しかし、製造販売後に当該患者に使用される可能性が考えられることから、重要な不足情報とした。

なお、在胎期間別では、国内外試験ともに 28 週以上の症例における「救済治療を必要とした症例の割合」は、28 週未満の症例よりも低い傾向がみられた。また、出生児体重別では、国内外試験ともに出生時体重の増加に伴って、「救済治療を必要とした症例の割合」は、低くなる傾向がみられた。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常の医薬品安全性監視活動
- ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、一般使用成績調査を実施する。

【選択理由】

製造販売後の使用実態下で投与された在胎期間 28 週未満の患者、出生時体重 500g 未満の患者の副作用発現状況、患者背景に関する情報等を収集し、必要に応じて安全対策を迅速に実施するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動：
 - － なし
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 - － 適正使用に関する医療従事者向け資材の作成、配布

【選択理由】

医療従事者に対し、医療従事者向け資材により情報提供を行い、適正使用に関する理解を促し、安全確保を図る。

1.2 有効性に関する検討事項

使用実態下における有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 使用実態下における有効性を確認するため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 一般使用成績調査
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 製造販売後の使用実態下における本剤の有効性に関する情報を入手する。

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 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）	
追加の医薬品安全性監視活動	
一般使用成績調査	
<p>【安全性検討事項】</p> <p>腎障害・壊死性腸炎及び関連事象・出血、血小板減少・肺高血圧症・頭蓋内出血・核黄疸及び在胎期間28週未満の患者、出生時体重500 g未満の患者。</p> <p>【目的】</p> <p>製造販売後の使用実態下における本剤の安全性及び有効性を確認する。</p> <p>【実施計画】</p> <p>目標症例数：1,000例</p> <p>実施方法：全例調査方式で、観察期間は投与開始後14日間。ただし、14日目時点で患者が入院している場合は退院日まで観察する。</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p>目標症例数：</p> <p>再審査期間中の推定患者数及び本剤に特徴的な事象が評価可能かという観点の両方を考慮した。まず、再審査期間中の推定患者数については、国内における PDA 患者数の動向については、既報における直近 3 ヶ年の平均は年間 4,447 例であった。本剤投与症例数は最大で年間 1,200 例程度（発売 5 年目以降と想定）と考えられ、発売以降の出荷見込みを加味した結果、再審査期間中における患者数は最大で 6,900 例程度と予測された。</p> <p>続いて日本人患者における未知の副作用を十分に抽出するためには、0.3%の発現頻度の有害事象を 95%以上の確率で少なくとも 1 件以上検出できる 1,000 例を集積することで満たせると考えた。また、本剤に特徴的な事象が評価可能かどうか検討するためには、海外臨床試験（CB88 試験、CB88A 試験／計 141 例）において報告された本剤に特徴的な有害事象である脳室内出血 26 例（18.4%）、高ビリルビン血症 24 例（17.0%）、黄疸 10 例（7.1%）、血小板減少 9 例（6.4%）、壊死性腸炎及び血中尿素増加各 5 例（3.5%）、腹部膨満 4 例（2.8%）、腎不全 3 例（2.1%）、腎機能障害、腸管穿孔、便潜血陽性、出血及び血中ビリルビン増加各 2 例（1.4%）、乏尿、尿量減少、イレウス、胃出血、血尿、肺出血及び抱合ビリルビン各 1 例（0.7%）を検出できることが肝要であると考えた。このうち、最小発現頻度に止まった有害事象の発現率は 0.7%であることから、前述の 1,000 例を目標症例数とすることで十分検出可能と考えられた。</p> <p>以上の結果より本剤に係る安全性監視活動の一環である使用成績調査については、1,000</p>	

例を対象とすることで、本剤の使用実態ならびに特徴的な事象が把握できるものとする。

さらに、中間解析の節目としては安全性定期報告時のほか、前述の海外試験での有害事象の検出率を上回る 600 例 (0.5%の発現頻度の副作用を 95%以上の確率で少なくとも 1 件以上検出)の集積時点において、本剤の使用実態の把握ならびに安全性及び有効性を中間評価し、目標症例数 1,000 例に更なる症例数を追加することの要否について検討する。なお、全例調査への症例登録ならびに調査票回収については承認条件解除まで継続することとし、最終的には 1,000 例を超える安全性評価対象症例を基にあらたな安全性に関する問題点が検出されていないことを確認の上、再審査申請する予定である。

実施方法：

臨床試験に組み入れられた日本人患者は少数であり、得られている有効性及び安全性の情報は限定的であることから、全例調査を実施する。

【節目となる予定の時期】

- ・安全性定期報告時
- ・調査終了時

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に、以下の内容を含めた、医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

- ・新たな安全性検討事項の有無を含め、本調査の計画内容の変更要否について検討する。
- ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討する。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

一般使用成績調査	
	2.医薬品安全性監視計画の概要の項に準ずる。 観察期間中に救済治療（結紮術、クリッピング術の施行、インドメタシン投与）を必要とした症例の割合を確認する。

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文による情報提供を行う。	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>「腎障害」、「壊死性腸炎及び関連事項」、「核黄疸」、「在胎期間28週未満の患者、出生時体重500 g未満の患者」</p> <p>【目的】</p> <p>本剤の適正な使用を医療従事者に周知するため、投与方法、投与期間中に注意すべき事項及び発現する可能性のある重篤な副作用について記載した資材を提供し、本剤の適正使用の促進と副作用等の健康被害を最小化することを目的として行う。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none">・本剤納入時に資材を医療従事者に提供・説明する。・企業ホームページに掲載する。 <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】</p> <ul style="list-style-type: none">・節目となる予定の時期：安全性定期報告書提出時 <p>収集された安全性情報の検討を行った結果に基づき、情報提供資材の改訂や新たな情報提供資材の要否について検討する。</p>

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク

最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
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）				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の作成 予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始6ヵ月後	終了	作成済み（平成31年2月5日提出）
一般使用成績調査	600例／1,000例	・安全性定期報告時 ・調査終了時	実施中	調査終了時

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の作成 予定日
一般使用成績調査	600例／1,000例	・安全性定期報告時 ・調査終了時	実施中	調査終了時

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文による情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査における情報提供	実施期間：販売開始から6ヵ月 評価、報告の予定期間：調査終了から2ヵ月以内	終了
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）による情報提供	安全性定期報告書提出時	実施中