イブリーフ®静注 20 mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は、千寿製薬株式会社に帰するものであり、当該情報を本薬剤の適正資料以外の営利目的に利用することはできません

千寿製薬株式会社

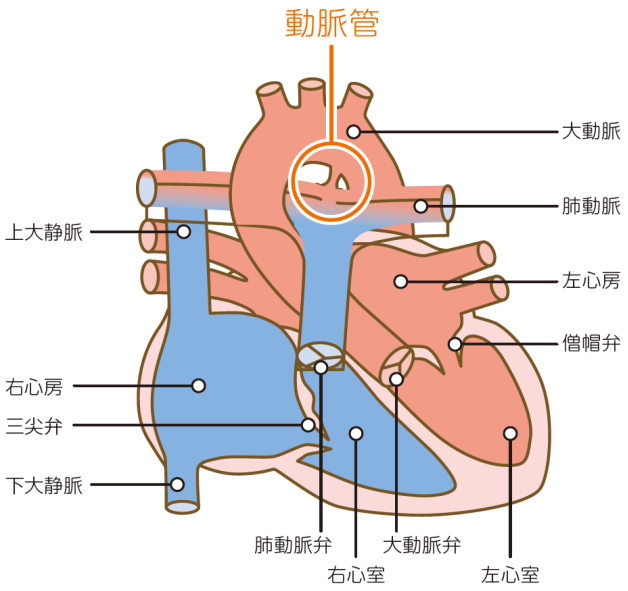
1.5　起源又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1　起源又は発見の経緯

1.5.1.1　未熟児動脈管開存症の病態及び臨床症状

未熟児動脈管開存症（patent ductus arteriosus、以下 PDA）は、胎内で肺動脈と大動脈をつなぎ、肺動脈の大動脈へとバイパスする血管である動脈管が自然閉塞せず、生後も開存している状態である（図 1.5-1）。

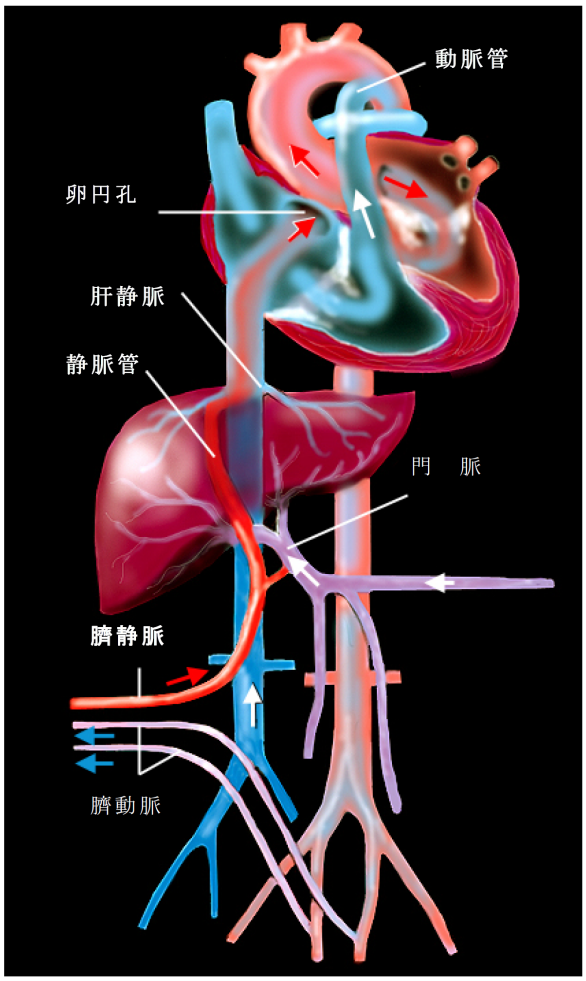
図 1.5-1　動脈管開存症の心臓



胎児期では、通常、母親の胎盤からの血液は臍静脈から下行大静脈へと循環し、右房に流れ込む。右房へ流れ込んだ血液の大部分は右房と左房と間にある卵円孔を経由し左房に流れるが、残りの血液は右室から肺動脈へと流れ込み、動脈管を通った後、下行大動脈へ流れる（図 1.5-2）。

このように、動脈管は胎児期では、胎児の肺動脈の血液を大動脈へとバイパスするという重要な役割を担っているが、出生後に肺呼吸へ移行すると、卵円孔と動脈管は機能的に閉鎖し、数週間後には解剖学的に閉鎖する。

図 1.5-2　胎児循環



動脈管の自然閉鎖過程は次のように考えられている。

胎児期ではプロスタグランジン（以下、PG）E_2 が胎盤と動脈管で産生され、その血管拡張作用により胎児期の動脈管開存を維持している。しかし、生後、主な PGE_2 供給源である胎盤の消失と肺循環の開始に伴い、肺での PGE_2 分解の亢進による新生児の血中 PGE_2 濃度が著しく低下し、さらに動脈管での PG 受容体の発現量が減少することで、生後急速に PGE_2 による動脈管拡張作用が減弱し、動脈管は自然閉鎖するとされている [1)]。未熟児（低出生体重児）ではこの過程が正常に進行しないことがあり、PDA を発症する。

また、生後、肺呼吸が開始され、胎盤からの血流がなくなると、肺で取り込まれた酸素を全身に運ぶために肺への血流が増える。このとき動脈管が開存したままであると大動脈から肺動脈へ余分な血液が流れ込み、肺への負担が増加する。また、大動脈への血流が減少し、心臓から遠い臓器（腸管や腎臓）が血流不足になる可能性がある。

PDA は開存が小さい場合には一般的に無症状であるが、開存が大きい場合には発育不全、哺乳不良、頻呼吸、哺乳時の呼吸困難や頻拍といった症状を発症し、多くの場合は胸骨左縁上部にて機械様の連続性雑音が聴取される [2)]。さらに、症状が悪化すると全身性の破綻を引き起こす、つまり頭蓋内出血、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 [3)]。

1.5.1.2　未熟児 PDA の疫学

PDA は、新生児医療の現場で、1,500 g 未満の極低出生体重児の 60～70%に発現するとされている [4]。厚生労働省が集計した人口動態統計の報告によると、平成 24 年度の総出生数は 1,037,231 人であった [5]。また、母子保健分野における統計調査として長期的な出生時体重の変化を調査した報告 [6]によると、平成 24 年度の全出生数に対する 1,500 g 未満の極低出生体重児の割合は 0.8%であった。

これらの報告から、平成 24 年度における PDA の患者数は、
1,037,231（人）× 0.008 × 0.6～0.7 ＝ 4,979（人）～5,808（人）
と推定される。

一方、PDA に関しては、成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業の「重症新生児のアウトカム改善に関する多施設共同研究」による詳細な報告 [7]がある。2003 年～2011 年の症候性 PDA、非症候性 PDA の患者数を表 1.5-1 に示した。

表 1.5-1　PDA 患者数

年	症候性 PDA	非症候性 PDA	総計
2003	568(25%)	1,703	2,271
2004	838(30%)	1,944	2,782
2005	906(29%)	2,246	3,152
2006	1,079(31%)	2,420	3,499
2007	1,402(33%)	2,814	4,216
2008	1,514(37%)	2,562	4,076
2009	1,481(35%)	2,780	4,261
2010	1,617(33%)	3,253	4,870
2011	1,413(33%)	2,796	4,209

（参考文献 7) I-15/26 を改変）

以上より、本邦における PDA の患者数は、およそ 5,000 人から 6,000 人と推定される。

1.5.1.3　未熟児 PDA の診断

PDA の診断は、まず、パルスドップラー、カラードップラー等の心臓超音波検査により行われる[3)]。

心臓超音波検査による動脈管の評価では、

・内径の大きさ、またはカラードップラーによる血流の幅
・M モード法による左房／大動脈径の比
・左室拡張期末期径
・パルスドップラーによる動脈管短絡の血流パターン
・左右肺動脈拡張期血流速度または収縮期血流との比
・下行大動脈（腎動脈、腸間膜動脈）の拡張期血流の途絶または逆流

などが観察項目として挙げられており、これらの測定項目による重症度の判別が有用である。また、これらの経時的な変化を追跡することで、治療効果の判定にも有効であるとされている[3)]。

次に、上記心臓超音波検査による評価だけではなく、循環系に係る他の観察項目として、

(1) Heart rate
(2) Heart murmur
(3) Peripheral pulse
(4) Precordial pulsation
(5) Cardiothoracic ratio

の 5 項目の所見を把握することが重要である。これら 5 項目は CVD スコア（表 1.5-2）として点数化され[8)]、過去に行われた未熟児 PDA に効能を持つ既承認薬インドメタシンナトリウム（以下、インドメタシン）の臨床試験において、有効性の判断基準として用いられている[9)]。

表 1.5-2　CVD スコア表

項目	0 点	1 点	2 点
Heart rate/min	＜160	160～180	＞180
Heart murmur	None	Systolic murmur	Murmur continue to diastole
Peripheral pulse	Normal	Bounding branchial	Bounding branchial and dorsal pedis
Precordial pulsation	None	Palpable	Visible
Cardiothoracic ratio	＜0.60	0.60～0.65	＞0.65

（参考文献 8) Table 1 から引用）

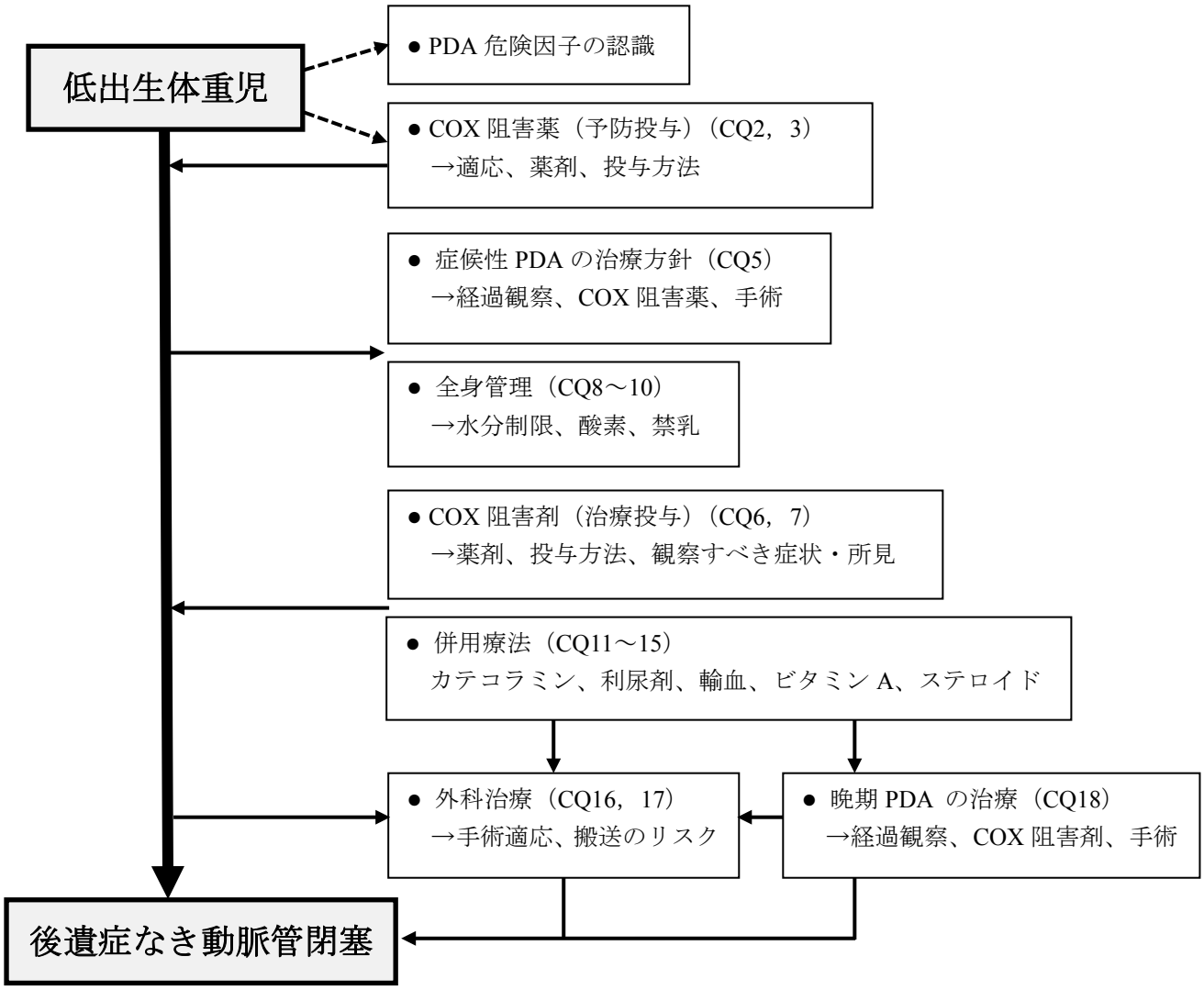
また、上記の循環系に係る項目以外にも、
・呼吸不全/無呼吸
・乏尿
・体色不良
・肝腫大
・代謝性アシドーシス
・胸部 X 線上の肺うっ血
・脈圧の開大

などが重要な全身的所見として挙げられている [3)]。

1.5.1.4　未熟児 PDA の治療

PDA の治療については、外科的療法と内科的療法に二分されており、外科的な動脈管結紮術が施行される前に、内科的療法として PG 阻害剤による薬物学的閉鎖治療が有効なことも特徴のひとつである。これらの治療については、未熟児動脈管開存症治療ガイドライン作成プロジェクトチームから、「根拠と総意に基づく未熟児動脈管開存症治療ガイドライン」が発表されている[10)]。これは、未熟児 PDA の診療について臨床現場での現状を調査するために、2006 年にインターネットを用いて、新生児医療連絡会、新生児医療フォーラム、日本周産期循環管理研究会のメーリングリストを中心に全国の約 120 施設にアンケート調査を行い、その結果をもとに、未熟児 PDA の予防・診断・治療などの分野別に、18 の〈臨床上の疑問：Clinical question（CQ）〉を設定し、系統的な文献検索を行った上で科学的根拠を基に各 CQ に対する仮推奨文を作成したものである。このガイドラインでは、「後遺症なき動脈管閉鎖」を目標として、以下の流れを推奨している（図 1.5-3）。

図 1.5-3　「後遺症なき動脈管閉鎖」に至る流れ



(参考文献 10) 図 3 から引用)

これら治療法の詳細を以下に示す。

1) 予防投与

症候性 PDA、重症脳室内出血及び肺出血等の予防のために、シクロオキシゲナーゼ（以下、COX）阻害薬であるインドメタシンの予防的投与が標準的な治療法として勧められている。

2) 外科的療法

未熟児 PDA に対する外科療法を表 1.5-3 に示す。

表 1.5-3　未熟児 PDA の外科療法

外科的手術	カテーテル治療
1. 心臓外科治療	1. アンプラッツアー動脈開存閉鎖システムを用いた閉鎖術 2. コイル閉鎖術

外科療法の選択基準は、直径が 2 mm 以下の動脈管ではコイル栓による閉鎖術が多く、直径 2 mm 以上はアンプラッツアー動脈管開存閉鎖システムによる閉鎖術あるいは外科的手術が適応となる。

3) COX 阻害薬投与

本邦において、インドメタシンが未熟児 PDA に対する治療薬（静注製剤）として承認を取得する以前は、COX 阻害薬であるメフェナム酸やスリンダクが適応外使用されていた[3)]が、授乳が困難なことの多い早産児に対してこれらの薬剤を経口的に投与することには問題があった。そこで、PG 生合成を阻害し、動脈管を閉鎖する薬剤としてインドメタシン（静注製剤）が選択され、承認された。しかしながら、インドメタシンは腎機能や脳、腸管膜血液動態等に影響を及ぼすことが報告されており、特に腎機能に関しては、無尿又は著明な乏尿が発現した場合には「腎機能が正常化するまで次の投与を行わないこと」など、副作用に対する注意が喚起されている（インダシン®静注用 添付文書）[11)]。

一方、海外ではインドメタシンのほかにイブプロフェンについても多くの比較試験が実施されており、イブプロフェンの未熟児 PDA に対する有効性はインドメタシンと同程度であることが確認されている[12)]。また、安全性については、乏尿等の腎機能障害及び重篤な疾患である壊死性腸炎等の消化管障害の副作用はインドメタシンより少ないことが報告されている[12)]。現在、イブプロフェンの静注製剤（Pedea®）は英、独、仏等において、イブプロフェン L-リシンの静注製剤（NeoProfen®）は米国において既に未熟児 PDA に対する適応で承認されているが、日本で承認されている薬剤はインドメタシン（インダシン®静注用）のみであり、イブプロフェン又はイブプロフェン L-リシンの静注製剤は未承認である。

1.5.2　開発の経緯

イブプロフェン L-リシン注射剤（イブリーフ®静注 20mg、以下本剤）の開発の経緯図を図 1.5-4 に示した。

図1.5-4 イブプロフェン L-リシン注射剤の開発の経緯図



1.5.2.1　海外におけるイブプロフェン製剤開発の経緯

国内外において、インドメタシンは解熱鎮痛消炎剤として古くから承認・販売されており、またインドメタシンナトリウム塩の静注製剤が未熟児 PDA の治療薬として 1985 年 1 月に米国で適応を取得し、市販されている。

一方、インドメタシンと同様に解熱鎮痛消炎剤であるイブプロフェンも古くから承認・販売されており、イブプロフェンの静注製剤（Pedea®）が PDA の治療薬として 2004 年 7 月に欧州で承認された。また、米国では [redacted] 社が 19[redacted]年からイブプロフェン L-リシンの静注製剤（NeoProfen®）の開発に着手した。20[redacted] 年に [redacted] 社は [redacted]（以下[redacted]社）に当該製剤の開発権を譲渡した。[redacted] 社は 20[redacted] 年から 20[redacted] 年にプラセボ対照二重盲検比較試験（FCR-00-01/CB88 試験）を実施した。そして、20[redacted] 年に製造販売承認申請され、2006 年 4 月に承認された。

20[redacted]年に [redacted] 社は米国における本剤の販売権を [redacted] 社にライセンスし、20[redacted] 年 [redacted] 月に [redacted] 社が NeoProfen®の販売権を [redacted] 社から獲得した。20[redacted]年[redacted] 月に Recordati Rare Diseases 社が米国における NeoProfen®のすべての権利を [redacted] 社から獲得し、現在 Recordati Rare Diseases 社が販売している。

1.5.2.2　本邦で開発するに至った経緯

現在、日本で PDA に対する効能を有する医薬品は、1994 年 10 月にオーファンドラッグとして承認されたインドメタシンナトリウム塩の静注製剤（インダシン®静注用）のみであり、イブプロフェン又はイブプロフェン L-リシンの静注製剤は未承認である。

インドメタシン静注製剤の未熟児 PDA に対する有効性は確認されているものの、腎機能や脳、腸管膜血液動態等に影響を及ぼすことが報告されており、特に腎機能に関しては、無尿又は著明な乏尿等の副作用に対する注意が喚起されている [11)]。

海外の多くの比較試験及びメタアナリシスの結果より、イブプロフェンの未熟児 PDA に対する有効性はインドメタシンと同程度であることが確認されている [12)]。また、無尿又は乏尿及び重篤な疾患である壊死性腸炎等の発現頻度はインドメタシンに比し有意に低く、腎機能及び消化管障害関連の副作用の軽減が期待される。

他方、近隣の韓国で発生した未熟児 PDA に対するインドメタシン製剤の供給停止問題を考慮すると、原末を外国の医薬品単独に頼っている日本においても同様の問題が発生する可能性を否定できない。

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 PDA 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から厚生労働省に提出された [4)]。その後、「第 12 回医療上の必要性が高い未承認薬・適応外薬検討会議（平成 24 年 7 月 30 日）」において、「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する評価で、下記のとおり判断され、開発支援品目として選定、開発企業が募集された（平成 24 年 8 月 8 日付　医政研発 0808 第 1 号、薬食審査発 0808 第 1 号）。平成 26 年 9 月 25 日付で千寿製薬が本剤の開発企業として公示され、千寿製薬が Recordati Rare Diseases 社の系列会社であり、日本での開発権を有する [redacted] 社からライセンスを受けて本邦での開発に着手した。

(1) 適応疾患の重篤性

ア：生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）

(2) 医療上の有用性

ウ：欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できる

1.5.2.3　非臨床開発の経緯

1.5.2.3.1　品質に関する試験

本剤は、有効成分としてイブプロフェン L-リシンを含む無菌注射剤である。

本剤の pH 範囲（pH 6～8）を含む、[redacted]本剤中の原薬濃度である 17.09 mg/mL（イブプロフェンとして 10 mg/mL）[redacted]。

本剤は長期保存試験で 36 ヵ月及び加速試験で 6 ヵ月まで安定であったことから、有効期間を 3 年間とした。苛酷条件下で光による類縁物質の増加が認められたが、紙箱に入れた包装形態では安定であった。また、使用時を想定して生理食塩液又は 5%ブドウ糖液で希釈して安定性試験を実施したところ、希釈後 [redacted] 時間まで安定であった。

1.5.2.3.2　薬理試験

本剤は、未熟児 PDA 患者を対象とした注射剤であり、その活性成分はイブプロフェンである。

イブプロフェンは非選択的 COX 阻害剤として本邦を含め世界中でほぼ半世紀にわたって使用され、その薬理プロファイルは明確になっている。主要な薬理作用は、イブプロフェンの PG 合成阻害作用に関連したものと認識されている。

米国イブプロフェン L-リシン注射剤（NeoProfen®）の FDA への申請時点では、未熟児の動脈管開存を閉鎖するイブプロフェンの有効性及び安全性が臨床的に明らかになっていたことから、欧米当局の了解のもと、新たな動物での薬効を裏付ける薬理試験、副次的薬理試験、安全性薬理試験及び薬力学的相互作用は実施されなかった。今回の日本国内の申請においては、疾患対象が特殊な循環障害を有する未熟児であることを考慮し、それらに関連する文献を申請資料とした。

1.5.2.3.2.1　作用機序

ヒツジ胎児の動脈管の収縮に対するイブプロフェンの影響（*in vitro*）：胎齢の異なるヒツジ胎児の動脈管輪を用いて、イブプロフェンの動脈管収縮作用を *in vitro* で検討した。イブプロフェンは、低酸素分圧下で各胎齢の動脈管に対して用量依存的な収縮作用を示した。収縮作用は胎齢 103～107 日の動脈管で顕著であった。どの胎齢においても、イブプロフェンは 10^{-6} mol/L 以上の濃度で収縮作用を示した。

ブタ胎児及び新生児の動脈管におけるイブプロフェンの PGE_2 合成阻害作用（*in vitro*）：胎齢 78～90 日のブタ胎児及びブタ新生児から得られた動脈管を、それぞれホモジナイズし、アラキドン酸とインキュベートする系で、各種 PGE_2 合成阻害剤の作用を検討した。イブプロフェンは 0.1 mmol/L の濃度で、胎児及び新生児の動脈管による PGE_2 合成を有意に阻害した。

1.5.2.3.2.2　薬効薬理

早産ヒヒモデルにおける持続性動脈管開存に対するイブプロフェンの影響（*in vivo*）：早産ヒヒモデル（妊娠 125±2 日で強制分娩、満期は 185 日）を用いて、出生時にサーファクタントを投与し、その後 14 日間換気した。出生後 24 時間以内に、イブプロフェン投与群（8 例）と対照群（13 例）にランダム化した。イブプロフェン投与群には、1 回目 10 mg/kg、2 回目 5 mg/kg、3 回目 5 mg/kg、4 回目 5 mg/kg、5 回目 5 mg/kg をそれぞれ 24 時間ごとに静脈内投与した。静脈内への注入時間は 20 分以上とした。対照群では、サーファクタント投与及び換気以外の処置は行わなかった。PDA は、心エコー検査で評価した。イブプロフェン投与群では、全例で動脈管が閉鎖したが、うち 3 例で閉鎖後、断続的な再開存が認められた。対照群では、全例で動脈管は開存したままであった。心血管系機能では、対照群に比べイブプロフェン投与群で平均全身血圧の有意な上昇、左室拡張末期径の有意な低下、肺/全身血流量比の有意な低下が認められた。水分の摂取量及び尿量には、両群間で差は認められなかった。

早産ヒヒに対する出産早期のイブプロフェン投与の影響（*in vivo*）：早産ヒヒモデル（妊娠 125 日で強制分娩、満期は 185 日）を用いて、対照群（無処置、8 例）、イブプロフェン L-リシン投与群（6 例）及びイブプロフェン L-リシン+NOS 阻害剤投与群（4 例）で、出生後 5 日間心エコー検査により PDA の評価を行った。薬剤の投与はイブプロフェン L-リシン投与群では、出生後 24 時間にイブプロフェンとして 10 mg/kg を、48 時間、72 時間、96 時間及び 120 時間にそれぞれイブプロフェンとして 5 mg/kg を、20 分以上かけて静脈内投与した。イブプロフェン L-リシン+NOS 阻害剤投与群では、L-NMMA を出生後 50 時間から 5 日まで持続注入した。注入速度は 20 mg/kg/h とした。その結果、イブプロフェン L-リシン投与群及びイブプロフェン L-リシン+NOS 阻害剤投与群では、全例 2～3 日の時点で動脈管が閉鎖し、再開存例はなかった。対照群では、8 例中 2 例に生後 4 日の時点で動脈管の自然閉鎖が認められたが、他の 6 例の動脈管は開存したままであった。循環動態に関連して、ドパミン投与が必要であった例数は、対照群で 8 例中 7 例、イブプロフェン L-リシン投与群で 6 例中 0 例、イブプロフェン L-リシン+NOS 阻害剤投与群で 4 例中 2 例と、対照群で有意に高かった。尿量は、イブプロフェン L-リシン+NOS 阻害剤投与群で出生後 96 時間以降に有意な減少がみられた。

1.5.2.3.2.3　安全性薬理

安全性に関わる薬理試験として中枢神経系、呼吸・循環器系、摘出平滑筋・骨格筋及び消化管に及ぼす影響を評価した。

中枢神経系に及ぼす影響として、マウスにおけるイブプロフェンの鎮静作用及びウサギにおける脳波に鎮静波の発現が報告されている。

呼吸・循環器系に及ぼす影響として、カエルの摘出心臓におけるイブプロフェンによる一過性の律動の促進及び振幅の増大が、ウサギの摘出心臓では振幅の減少及び不整脈から心停止が報告されている。しかし、心拍数には影響を及ぼさないことが報告されている。

イヌ麻酔下におけるイブプロフェンによる一過性の血圧低下、呼吸数増加及び呼吸振幅の減少が報告されている。

摘出平滑筋・骨格筋に及ぼす影響として、ウサギの摘出耳翼血管に対するイブプロフェンの収縮作用、ウサギの摘出小腸の律動及び張力に対する抑制作用が報告されている。モルモット及びラットの摘出子宮の律動に対するイブプロフェンの抑制作用が報告されている。また、カエルの

摘出腹直筋に対するアセチルコリンの収縮作用に、イブプロフェンは影響を及ぼさないと報告されている。

消化管に及ぼす影響として、ラットにおける投与経路（経口又は静脈内）の違いによる胃及び腸の潰瘍形成に関する報告で、イブプロフェンの場合、胃及び腸の潰瘍形成は静脈内投与に比べ経口投与の方が強いことが示されている。また、イブプロフェン静脈内投与におけるラット及びサルの消化管潰瘍形成に関する報告で、サルに比べラットの潰瘍形成に対する耐用性の低いことが示されている。

1.5.2.3.2.4　薬力学的薬物相互作用

未熟児 PDA の治療において、COX 阻害薬と他剤との相互作用については十分に検証されていないが、本邦の未熟児動脈管開存症治療ガイドラインでは、併用が推奨されない薬物としてステロイド（デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン等）が、症例ごとに併用を検討すべき薬物としてカテコラミン（ドパミン、ドブタミン)、利尿剤（フロセミド）及びビタミン A が挙げられている。また、欧州で承認されているイブプロフェン注射剤（Pedea®）の添付文書に、併用を推奨しない薬物として、利尿剤、抗凝固剤、コルチコステロイド、一酸化窒素及びアミノグリコシド系抗生物質等が記載されている。

1.5.2.3.3　吸収、分布、代謝、排泄に関する試験

イブプロフェンは非選択的 COX 阻害剤として本邦を含め世界中でほぼ半世紀にわたって使用され、全身曝露による薬物動態学的プロフィルは明確になっている。

イブプロフェン L-リシン注射剤（NeoProfen®）の FDA への申請時点では、未熟児 PDA 患者での静脈内投与による薬物動態が臨床的に明らかになっていたこと、外国人成人男子被験者においてイブプロフェン注射剤とイブプロフェン リシン塩注射剤の静脈内投与による薬物動態の類似性が確認されていたことから、FDA の了解のもと新たな動物での薬物動態試験及び薬物動態学的相互作用は実施されなかった。国内の申請においては、静脈内投与に関連する文献を中心に評価し、申請資料とした。

1.5.2.3.3.1　吸収

ラットにイブプロフェン 10、20 及び 50 mg/kg を単回静脈内投与した試験で、AUC は用量比以上に増加し、用量補正した AUC（AUC/dose）は線形性を示した。イブプロフェンは投与後、2 相性の消失を示した。

イヌにイブプロフェン 5 mg/kg を単回静脈内及び経口投与後の血漿中イブプロフェン濃度の $T_{1/2}$ はそれぞれ 4.6±0.8 時間及び 4.6±0.7 時間であった。また、イブプロフェン 8 mg/kg を 1 日 2 回、14 日間反復経口投与したときの投与後 1 及び 14 日目（投与 1 及び 28 回目）における血漿中イブプロフェン濃度は同程度であり、反復投与による蓄積性は認められなかった。

仔ウマにイブプロフェン 10 及び 25 mg/kg/day を単回静脈内又は経鼻胃管投与し血清中濃度を測定した。また、25 mg/kg を 1 日 3 回、6 日間静脈内又は経口投与し、投与最終日に血清中濃度を測定した。経口投与又は経鼻胃管投与と静脈内投与の AUC 比から求めた BA は、72.2%～97.8%であった。

1.5.2.3.3.2　分布

ラットにイブプロフェンを単回経口投与後 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。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。

ラットに ^{14}C-イブプロフェンを単回経口投与後 17 時間の各組織中の放射能を測定した。甲状腺>副腎>脂肪>皮膚>卵巣>腎臓の順に高い放射能が認められた。いずれの組織においても血漿中に比べ高い放射能であった。また、1 日 2 回、27 日間反復経口投与後 17 時間の各組織中の放射能は、脂肪>甲状腺>卵巣>副腎>皮膚>骨格筋=腎臓>眼>肝臓>肺>脳の順に高かった。脳以外の組織では血漿中に比べ高い放射能を示した。同様に、イヌにおいては、1 日 2 回、14 日間反復経口投与後 17 時間の胆汁中放射能が血漿中に比べ 15～44 倍高かった。

イブプロフェンの血漿蛋白結合率は、ラットで 96%、イヌで 99%、ヒヒで 95%及びヒト（成人）で 99%と高かった。

イブプロフェンは *in vitro* の試験において、0.87 mmol/L（179 μg/mL）以上の濃度でアルブミン-ビリルビン結合に対して競合的な置換作用を示し、用量依存的に有意に非結合型ビリルビンを増加させた。

1.5.2.3.3.3　代謝

イブプロフェンは *R*-体及び *S*-体のラセミ体である。生体内では *R*-体から *S*-体へのキラル反転が確認されている。キラル反転率はイヌで約 70%であった。*S*-体からの反転は確認されていない。

いずれの動物種でも主に肝臓で代謝され、代謝に関与する主要な酵素の分子種は CYP2C9 とされている。代謝物として、2-Hydroxy-イブプロフェンとそのアシルグルクロン酸抱合体、Carboxy-イブプロフェンとそのグルクロン酸抱合体、イブプロフェンのアシルグルクロン酸抱合体及びタウリン抱合体が尿中で確認されている。

ラット、ウサギ、ヒヒ及びヒトでは、イブプロフェンの経口投与後、血漿中に 2-Hydroxy-イブプロフェン及び Carboxy-イブプロフェンが確認されている。

1.5.2.3.3.4　排泄

ラットにイブプロフェン 10、20 及び 50 mg/kg を単回静脈内投与した試験で、24 時間までの尿中総排出率は、10 mg/kg で 62.1%、20 及び 50 mg/kg で 37.4%～47.5%であった。尿中主要代謝物は 2-hydroxy-イブプロフェンであった。

ラットでは、経口投与後代謝物の尿中総排泄率は 58.2%でその内 93.3%が 2-hydroxy-イブプロフェン系への代謝物であった。

ラットにイブプロフェン 25 及び 100 mg/kg を単回静脈内投与した試験で、24 時間までの胆汁への総排出率は、25 mg/kg で 47.9%、100 mg/kg で 59.0%であった。また、この試験において、腸肝循環を示唆する結果が得られている。

1.5.2.3.3.5　薬物動態学的薬物相互作用

ウサギにイブプロフェン 20 mg/kg を 1 日 2 回、7 日間反復経口投与し、最終投与時の 1 時間後にゲンタマイシン硫酸塩を筋肉内投与した試験で、ゲンタマイシンの薬物動態を検討した。

血清中ゲンタマイシン濃度の C_{max} は対照群に比べ有意に増加し、全身クリアランスは有意に減少した。

1.5.2.3.4　毒性試験

本剤の臨床投与経路による毒性は、イブプロフェン注射剤（Pedea®）申請時の単回投与毒性試験及び局所刺激性試験、イブプロフェン L-リシン注射剤（NeoProfen®）申請時の反復投与毒性試験、イブプロフェン注射剤（[redacted]：[redacted]）申請時の反復投与毒性試験（[redacted]）で評価した。これらは、いずれも GLP 遵守試験である。

本剤の有効成分を用いた毒性試験はイヌ（新生児）の反復投与試験のみであるが、イブプロフェン注射剤とイブプロフェン リシン塩注射剤はヒトにおいて、薬物動態が類似していることが示されており、他のイブプロフェン注射剤を用いた毒性試験も利用可能と判断した。また、イブプロフェンの経口投与後の吸収は良好で、吸収率も比較的高いことから、経口投与での毒性試験も参考にできると判断した。

遺伝毒性試験及び生殖発生毒性試験については、公表文献で評価した。

1.5.2.3.4.1　単回投与毒性試験

3 週齢（離乳）及び 6 週齢のラットにイブプロフェンを最高 667 mg/kg まで静脈内投与した試験では、最大非致死量は 3 週齢で雌雄とも 265 mg/kg、6 週齢で雄 167 mg/kg、雌 265 mg/kg であった。概略の LD_{50} 値は 3 週齢で雌雄とも 343 mg/kg、6 週齢で雄 352 mg/kg、雌 343 mg/kg と推定された。

非げっ歯類を用いた単回投与試験は実施していないが、新生イヌを用いた反復投与試験の予試験で、イブプロフェンとして 30 から 180 mg/kg までを 2 日間ずつ静脈内投与した。150 mg/kg 以上では死亡が確認され、90 mg/kg までは一般状態の異常や死亡が認められなかったこと、また、本試験の初回投与後（100 mg/kg 単回）死亡が認められなかったことから、新生イヌにおける最大非致死量は 100 mg/kg と推定された。

1.5.2.3.4.2　反復投与毒性試験

新生イヌ 2 週間反復静脈内投与毒性試験及び回復性試験：イブプロフェン L-リシンの 0.9%生理食塩水溶液を用い、生後 2 日のイヌにイブプロフェンとして 0（対照）、80 及び 200 mg/kg/day を頸静脈内に、1 日 2 分割（6 時間間隔）で 1 週間投与した。投与期間中に対照群の雄 1/5、80 mg/kg/day 群の雄 3/5、雌 2/5、200 mg/kg/day 群の雄 5/5、雌 2/5、回復期間中に 80 mg/kg/day 群の雄 1/5、200 mg/kg/day 群の雌 1/5 が死亡した。本試験における死亡率は、対照群の雄で 20%（1/5）、80 mg/kg/day 群の雄で 80%（4/5）、雌で 40%（2/5）、200 mg/kg/day 群の雄で 100%（5/5）、雌で 60%（3/5）であった。イブプロフェン投与群の死亡率が高く、雄で顕著であった。病理組織学的検査から、腎臓が毒性の標的臓器と考えられた。本試験結果から、無毒性量を設定することはできなかった。

イヌ 30 日間反復経口投与毒性試験：1 群 4 匹のビーグル犬（体重 6～9 kg）にイブプロフェン 0（対照）、4、8 及び 16 mg/kg/day を 1 日 2 分割（6 時間間隔）し、30 日間経口投与した試験では、8 mg/kg/day 以上の群で胃潰瘍又はびらん、及び腸の炎症がみられたが、4 mg/kg/day 群ではこれら

の消化管毒性はみられなかった。また、一般状態観察では、本試験の最大用量である 16 mg/kg/day まで異常はみられなかった。

ラット 35 日間反復経口投与毒性試験：ラットにイブプロフェンの 0（対照）、60、120 及び 240 mg/kg/day を 1 日 1 回、35 日間経口投与した試験では、240 mg/kg/day 群で雌雄ともに摂餌量の減少に伴う著しい体重増加の抑制がみられ、雄で 5/10（50%）、雌で 4/10（40%）の死亡が認められた。60 mg/kg/day 群の体重増加は、雌雄とも対照群と差を示さなかった。病理組織学的検査で、対照群とイブプロフェン群に軽微な所見が散見されたが、特に薬物投与による直接的影響とは考えられないと結論されている。

1.5.2.3.4.3　遺伝毒性試験

細菌を用いる復帰突然変異試験：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。

マウス *in vivo* 姉妹染色分体交換（SCE）試験：マウスにイブプロフェンの 0（対照）、25、50 及び 100 mg/kg を単回腹腔内投与、並びに 0（対照）及び 270 mg/kg を単回経口投与した試験では、腹腔内投与の 50 mg/kg 以上及び 270 mg/kg の経口投与で骨髄細胞において、わずかに SCE の増加が認められた。

ヒト/患者 *in vivo* 姉妹染色分体交換（SCE）試験：軟部組織損傷患者又は変形性リウマチ患者に、それぞれイブプロフェンとして 800 又は 1200 mg/day を 2 週間経口投与した試験では、末梢リンパ球における SCE の変化は認められなかった。

1.5.2.3.4.4　生殖発生毒性試験

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験：ラットにイブプロフェンの 0（対照）及び 100 mg/kg/day を経口投与した試験では、F_0 動物は 100 mg/kg/day 群で死亡、体重増加抑制、交配率の低下及び小腸の潰瘍性病変に由来する小腸穿孔、びらんが、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。胚児については雌雄 100 mg/kg/day 投与群で未熟胚が認められた。F_1 出生児では雌雄ともに離乳時及び出生後 50 日に被験物質投与による影響は認められなかった。

マウス及びラット母体機能及び胚・胎児発生に関する試験：妊娠マウスにイブプロフェンの 0（対照）、24、60、180 及び 360 mg/kg/day を経口投与した試験では、母動物については 180 mg/kg/day 以上の群で体重増加量の抑制と死亡が認められた。胎児については 180 mg/kg/day 以上の群で、骨化の遅延が認められた。また、妊娠ラットにイブプロフェンの 0（対照）、24、60、120 及び 240 mg/kg/day を経口投与した試験では、母動物については 120 mg/kg/day 以上の群で体重増加量の抑制、240 mg/kg/day 群では体重減少ともに死亡が認められた。240 mg/kg/day 群の試験は中止した。胎児については 120 mg/kg/day 群において曲尾で浮腫状の胎児が認められた。

ラット及びウサギ胚・胎児発生に関する試験：妊娠ラットにイブプロフェンの 0（対照）、7.5、20、60 及び 180 mg/kg/day を経口投与した試験では、母動物については 20 mg/kg/day 以上の群で胃腸病変が、180 mg/kg/day 群で成長の遅延が認められた。胎児については 60 mg/kg/day 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弯曲が認められた以外、異常は認められなかった。また、妊娠ウサギにイブプロフェンの 0（対照）、7.5、20 及び

60 mg/kg/day を経口投与した試験では、母動物については 7.5 mg/kg/day 以上の群で胃潰瘍又はびらんが認められた。60 mg/kg/day 群では成長が悪く、胃潰瘍が認められた。胎児については 60 mg/kg/day 群で生存胎児数と着床率の減少が認められた。

1.5.2.3.4.5 局所刺激性試験

ウサギにイブプロフェンの 0（対照：生理食塩水）、0（プラセボ対照：トロメタモール処方）及び 20 mg/kg/day を、1 日 1 回 5 日間静脈内投与した試験では、対照群、プラセボ対照群及びイブプロフェン群ともに一般状態に変化は認められなかったが、対照群及びプラセボ対照群で注射部位所見として血腫及び紅斑が投与 1 日目から認められた。イブプロフェン群は投与 4 日目に紅斑が認められるまで、注射部位の異常所見は認められなかった。最終投与翌日の剖検所見において、すべての群で注射部位に血腫又は紅斑が認められた。また、病理組織学的検査では、すべての群で注射部位に血管周囲の急性炎症、出血及び浮腫が認められた。

1.5.2.4　臨床開発の経緯

本剤の生物薬剤学及び臨床薬理は、海外の申請資料、イブプロフェンの文献、及び日本人未熟児 PDA 患者を対象とした第 III 相オープンラベル試験（SJP-0129/3-01 試験）の結果から考察した。

本剤の有効性、安全性は、日本人未熟児 PDA 患者を対象とした第 III 相オープンラベル試験（SJP-0129/3-01 試験）、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（FCR-00-01/CB88）、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（FCR-00-01/CB88A）、及び外国人未熟児を対象としたプラセボ対照、無作為化、二重盲検比較試験（FCR-00-01/CB88B）の結果から考察した。

1.5.2.4.1　生物薬剤学試験

外国人の健康成人を対象に、イブプロフェン 2 製剤［Orphan Europe 社製イブプロフェン静注製剤（Pedea®）及びイブプロフェン D, L-リシンの筋注製剤（[redacted]）］の静脈内投与（イブプロフェンとして各 [redacted]mg/kg）による薬物動態の類似性を検討した。

その結果、2 製剤間の差に対する 90%信頼区間は C_{max}（R 体：0.98-1.10、S 体：0.98-1.08）及び AUC（R 体：0.98-1.11、S 体：1.01-1.08）であった。

また、イブプロフェン D, L-リシン（[redacted]）及びイブプロフェン L-リシン（NeoProfen®）ともに活性成分であるイブプロフェンのリシン塩である。

したがって、Pedea®の臨床データは NeoProfen®の臨床部分（主に有効性及び安全性）のデータとして利用できると考えられる。

1.5.2.4.2　臨床薬理

1.5.2.4.2.1　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

新生児（在胎期間 39-40 週）の血漿にイブプロフェン 0-200 μg/mL 添加したとき、イブプロフェンの血漿蛋白結合率（平均値±SE）は 94.98±0.39 %であり、成人（年齢 25-50 歳）の 98.73±0.31%に比し有意に低いことが報告されている。

未熟児 PDA 患者（在胎期間 24.3-30.7 週、出生時体重 620-1700 g）の血漿を用いて、イブプロフェンの治療濃度（10-70 μg/mL）及び 100 μg/mL を超える高濃度でのビリルビン置換について検討した結果、イブプロフェンの濃度 10-100 μg/mL ではアルブミンービリルビン結合に及ぼす影響は認められず、200 μg/mL の高濃度でのみ非結合ビリルビン濃度の上昇がみられた。

1.5.2.4.2.2　薬物動態

1) 健康成人被験者

外国人健康成人被験者 12 例（男 6 例／女 6 例）を対象として、イブプロフェン 400 mg を 15 分かけて単回静脈内投与したときの薬物動態について検討された。線形 2-コンパートメントモデルを用いたとき、C_{max}（平均値±SD）は 69.16±8.02 μg/mL であり、$T_{1/2}$（α）及 $T_{1/2}$（β）はそれぞれ 5.79±6.65 分及び 88.08±11.40 分であった。

2) 未熟児 PDA 患者

(1) 日本人と外国人の類似性

在胎期間、出生時体重、生後日数など同様の患者背景を有する日本人及び外国人の未熟児 PDA 患者に対し、イブプロフェン L-リシンを 1 回目 10 mg/kg（イブプロフェンとして）、その後 24 時間ごとに 2 回目 5 mg/kg、3 回目 5 mg/kg を静脈内投与したときの血漿中濃度は類似していた。

その他、外国人の未熟児 PDA を対象とした臨床試験で、イブプロフェンとして 1 回目 10 mg/kg、その後 24 時間ごとに 2 回目 5 mg/kg、3 回目 5 mg/kg をそれぞれ 15 分かけて静脈内投与したとき、1 回目投与終了直後～3 回目投与終了後 24 時間の平均（又は中央値）血漿中濃度（R 体+S 体）はそのほとんどが 20～50 μg/mL の範囲内であった。また、参考文献でも同様の結果が報告されており、外国人と日本人の未熟児 PDA 患者の血漿中濃度に大きな違いは認められなかった。

(2) 薬物動態に影響を及ぼす要因

在胎期間 28 週未満の外国人未熟児 PDA を対象とした臨床試験で、在胎期間の長さに伴い CL は増加し、$T_{1/2}$ は減少した。

(3) 母集団薬物動態

在胎期間 30 週以下、出生時体重 500～1000 g、生後 72 時間未満の外国人未熟児 PDA を対象とした臨床試験で、イブプロフェン L-リシン（イブプロフェンとして）が 1 回目 10 mg/kg、その後 24 時間毎に 5 mg/kg が 2 回、それぞれ 10～15 分かけて静脈内投与され、NONMEN プログラムを用いた母集団薬物動態解析が実施された。生後 1 日の未熟児に対する最適モデルにより推定したイブプロフェンの母平均 CL 及び Vd の推定値は、それぞれ 2.96 mL/kg/hr、及び 320 mL/kg であった。CL に対する共変量として出生後日齢（日数）が有意であったが、その他の人口統計学的因子（体重、出生時体重、在胎期間、性別、及び人種）、臨床検査値（クレアチニン、及びビリルビン）及び換気状態はいずれも有意でなかった。

在胎期間 25-34 週、生後 14-262 時間の外国人未熟児 PDA を対象とした臨床試験で NONMEN プログラムを用いた母集団薬物動態解析が実施され、薬物動態パラメータに及ぼす共変量（出生時体重、在胎期間、出生後日齢、投与開始前の Apgar スコア、血清クレアチニン、血清アルブミン、血清ナトリウム及び尿量）の影響について系統的に検討された。線形 1-コンパートメントモデルによる CL 及び Vd の平均推定値はそれぞれ 9.49 mL/hr 及び 375 mL であった。CL は出生後日齢（1～8 日）に伴い有意に増加したが、その他の共変量については、いずれも有意な影響は認められなかった。

(4) 薬物相互作用

在胎期間 31 週未満の外国人未熟児を対象とした臨床試験で、イブプロフェン リシンとアミカシンとの併用による薬物相互作用が検討された。アミカシンの Vd では併用群との間に有意差は認められなかったが、$T_{1/2}$ では併用群で有意に長く、CL では併用群で有意に低値であった。Apgar スコアでは有意差は認められなかった。

1.5.2.4.2.3　薬力学

1) 脳血液動態

未熟児の脳血液動態に及ぼす影響について、インドメタシンでは 0.2 mg/kg の 1 回目静脈内投与

後 24 時間に脳血流（CBF）、脳血液量（CBV）及び脳酸素供給量（COD）の有意な減少が認められたが、イブプロフェンでは 10 mg/kg の 1 回目投与後 24 時間、48 時間ともに有意な変化は認められなかった。

また、インドメタシンの静脈内投与で CBV の有意な減少とともに、酸化チトクロームオキシダーゼ濃度（CyO_2）の低下が認められているのに対し、イブプロフェンの静脈内投与では CBV 及び CyO_2 ともに有意な減少は認められなかった。

2) 腸間膜血流

未熟児の腸間膜血流に及ぼす影響について、インドメタシンでは 0.2 mg/kg の 1 回目静脈内投与後 30 分に有意な血流速度の低下が認められ、投与後 120 分まで回復しなかったのに対し、イブプロフェンでは血流速度に変化は認められず、両群間に有意差が認められた。

3) 腎血流

未熟児の腎血流に及ぼす影響について、インドメタシンでは 0.2 mg/kg の 1 回目静脈内投与後 30 分に有意な血流速度の低下が認められ、投与後 120 分まで回復しなかったのに対し、イブプロフェンでは血流速度に変化はなく、両群間に有意差が認められた。また、血清クレアチニンはインドメタシン投与後 1 日目、2 日目、3 日目及び 7 日目で有意に上昇したのに対し、イブプロフェンでは有意な変化はなく、両群間に有意差が認められた。尿量はインドメタシン投与後 1 日目、2 日目及び 3 日目で有意に減少し、7 日目では投与前値まで回復した。イププロフェンでは投与後 1 日目のみに尿量の有意な減少がみられた。投与後 2 日目及び 3 日目の尿量では両群間に有意差が認められた。

4) 肺血管抵抗

未熟児の肺血管抵抗性に及ぼす影響について、イブプロフェンの静脈内投与後に肺高血圧症を疑う所見は認められず、肺血管パラメータ［肺動脈流平均速度（V_{mean} PA）、卵円孔開存流平均速度（V_{mean} PFO）及び卵円孔開存流最大速度（V_{max} PFO）など］に有意な変化は認められなかった。

5) 血小板機能

未熟児の血小板機能に及ぼす影響について、イブプロフェン リシン静脈内投与前後で出血時間に有意な変化は認められなかったが、PFA-100 時間では有意な延長が認められた。出血時間と PFA-100 時間との相関は低かった。

6) アルブミンービリルビン結合親和性

未熟児のアルブミンービリルビン結合親和性に及ぼす影響について、イブプロフェンとして 1 回目 10 mg/kg、2 回目 5 mg/kg、3 回目 5 mg/kg を 24 時間間隔で静脈内投与したとき、アルブミンービリルビン結合能に変化は認められず、ビリルビン置換は誘発されなかった。

7) 血漿中プロスタノイド濃度

未熟児の血漿中プロスタノイド濃度に及ぼす影響について、イブプロフェン L-リシンの静脈内投与前後におけるプロスタグランジン（6-ketoPGF$_{1\alpha}$ 、PGE_2、PGF$_{2\alpha}$）濃度は類似していた。プラ

セボ群のトロンボキサン B_2（TxB_2）濃度はイブプロフェン L-リシン群に比し、投与前後ともに高値であった。

未熟児 PDA 患者の尿中 PGE_2 に及ぼす影響について、イブプロフェン リシンの静脈内投与後、尿中 PGE_2 は対照群に比し有意に低値であったが、血清クレアチニンに有意な変化は認められなかった。

8) 投与量／血漿中濃度／反応関係

未熟児 PDA 患者における投与量－血漿中濃度の関係について、イブプロフェンの 5、10、15 及び 20 mg/kg 静脈内投与後 5 分における血漿中濃度の中央値（範囲）はそれぞれ 27.8 μg/mL（24-32.8）、40.6 μg/mL（34.4-44.5）、55.3 μg/mL（49.6-64）及び 68 μg/mL であり、有意な用量－濃度関係が認められた。また、5、10、15 及び 20 mg/kg 静脈内投与後の動脈管閉鎖率は、それぞれ 56.7%、77.1%、88%及び 93.8%と推定された。動脈管が閉鎖した症例での血漿中濃度は閉鎖しなかった症例に比し高値であったが、有意差は認められなかった。15 mg/kg の投与量で乏尿の有害事象発現例が認められた。

1.5.2.4.3　有効性及び安全性に関する試験

本剤の有効性及び安全性に関する試験は、評価資料として日本人未熟児 PDA 患者を対象とした第 III 相オープンラベル試験（SJP-0129/3-01 試験）、参考資料として外国人未熟児 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（FCR-00-01/CB88）、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（FCR-00-01/CB88A）、及び外国人未熟児を対象としたプラセボ対照、無作為化、二重盲検比較試験（FCR-00-01/CB88B）により構成された。

1.5.2.4.3.1　医薬品第 II 相試験終了後相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日薬機審長発第[redacted]号）

本邦における未熟児 PDA を対象としたイブプロフェン L-リシンの第 III 相臨床試験の実施に先立ち、20[redacted] 年（平成[redacted]年）[redacted]月[redacted]日に千寿製薬株式会社は医薬品医療機器総合機構（以下、機構）と治験相談（相談区分：医薬品第 II 相試験終了後相談、受付日：平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日、受付番号：＃[redacted]）を行った医薬品第 II 相終了後相談を行った[13)]。

相談事項 1：[redacted]について

相談事項 1 に対する機構の意見

[redacted]について

[redacted]可能である。

なお、[redacted]必要がある。

[redacted]について

[redacted]必要である。

なお、[redacted]

[redacted]必要がある。

[redacted]必要がある。[redacted]

[redacted]必要がある。

[redacted]について

[redacted]と考える。

これら機構の意見を相談者（千寿製薬）はいずれも了解した。

相談事項 2：[redacted]について

[redacted]受入れ可能である。

[redacted]必要があると考える。なお、[redacted]必要があると考える。また、[redacted]必要と考える。

[redacted]必要がある。

[redacted]受入れ可能である。

[redacted]受入れ可能である。[redacted]すべきと考える。また、[redacted]必要がある。なお[redacted]受入れ可能である。

[redacted]受入れ可能である。

[redacted]と考える。

1.5.2.4.3.2　日本人未熟児 PDA 患者を対象とした第 III 相オープンラベル試験（3-01 試験）

医薬品第 II 相試験終了後相談における機構の助言に従って国内での臨床試験を計画した。本試験では、未熟児 PDA に対する本剤静脈内投与時の有効性、安全性及び薬物動態について検討することを目的とし、第 III 相オープンラベル試験を実施することとした。

試験方法：在胎期間 32 週未満、出生後 72 時間までの PDA が認められた体重 500~1,500 g 未満の低出生体重児（未熟児）20 例に、治験薬を初回 10 mg/kg、2 回目 5 mg/kg 及び 3 回目 5 mg/kg を 24 時間間隔で静脈内投与した。有効性は、治験薬投与開始後 14 日以内の救済治療（結紮術・クリッピング術あるいはインドメタシンの投与）を必要とした症例の割合、動脈管閉鎖率、閉鎖した動脈管が再開存した症例の割合及び CVD スコアから、安全性は、有害事象（副作用を含む）の程度及び発現頻度、血圧、呼吸数、体重、水分摂取量・尿量、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、心臓超音波検査、消化器症状、呼吸データ、頭蓋内出血肺出血及び肺高血圧症から評価した。併せて、イブプロフェンの血漿中濃度を測定した。

有効性の結果：有効性主要評価項目では、治験薬投与開始後 14 日以内に救済治療を必要とした症例の割合は 15.0%であった。

有効性副次評価項目では、治験薬投与開始後 14 日目における動脈管閉鎖率は 70.0%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%、64.7%及び 68.8%であった。治験薬投与開始後 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 9.1%であった。治験薬投与後の CVD スコア（合計スコア）はスクリーニング時に比し減少した。CVD スコア（合計スコア）のシフトテーブルでは、治験薬投与開始後の合計スコアがスクリーニング時から減少した症例は 13～18 例中 4～8 例確認されたが、治験薬投与開始後の合計スコアがスクリーニング時から増加した症例はなかった。

その他の有効性解析では、救済治療実施例 3 例における救済治療実施時の該当所見は主に収縮期心雑音で、救済治療の種別は 3 例ともにインドメタシン投与であった。また、治験薬投与開始後の動脈管開存症の「無」の割合はスクリーニング時に比し増加した。血漿中イブプロフェン濃度では、2 回目及び 3 回目投与直前（それぞれ 1 回目及び 2 回目投与終了後 24 時間）の濃度は同程度であった。

以上より、有効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本治験における有効性判断基準 30%未満を満たしたことから、本薬は未熟児動脈管開存症に対し有効と考えた。

安全性の結果：本治験における有害事象は 19 例（95.0%）に 69 件、副作用は 17 例（85.0%）に 32 件であった。

死亡に至った有害事象はなかったが、重篤な有害事象は 2 例（10.0%）に 2 件、重篤な副作用は 1 例（5.0%）に 1 件、治験薬の中止に至った有害事象は 4 例（20.0%）に 4 件、治験薬の中止に至った副作用は 3 例（15.0%）に 3 件であった。

頻度の高い SOC 別有害事象は、「代謝および栄養障害（55.0%）」「臨床検査（45.0%）」「腎および尿路障害（35.0%）」「胃腸障害（30.0%）」「呼吸器、胸部および縦隔障害（25.0%）」「皮膚および皮下組織障害（20.0%）」「肝胆道系障害（15.0%）」及び「血液およびリンパ系障害（10.0%）」であった。

頻度の高い PT 別有害事象では、「アシドーシス」が 30.0%で最も高く、次いで「尿量減少」及び「腎機能障害」が 25.0%、「血中クレアチニン増加」が 20.0%、「尿中血陽性」「血中尿素増加」「低血糖」及び「乏尿」がそれぞれ 15.0%、「貧血」「胎便イレウス」「上部消化管出血」「高ビリルビン血症」「白血球数減少」「低ナトリウム血症」及び「無呼吸」がそれぞれ 10.0%等であった。

頻度の高い PT 別副作用では、「尿量減少」及び「腎機能障害」がそれぞれ 25.0%で最も高く、次いで「血中クレアチニン増加」が 20.0%、「血中尿素増加」及び「乏尿」がそれぞれ 15.0%、「胎便イレウス」及び「低血糖」がそれぞれ 10.0%等であった。

重篤な副作用では、重度の頭蓋内出血が 1 例（5.0%）に 1 件認められた。当該患者は合併症として頭蓋内出血 Grade I を発症していたが、治験薬投与後に頭蓋内出血 Grade III に悪化したため、治験薬の投与を中止された。

治験薬中止に至った副作用では、前述した頭蓋内出血のほか、中等度の乏尿及び中等度の胎便イレウスがそれぞれ 1 例 1 件認められた。

臨床検査では、尿素窒素、クレアチニンの値の推移は一時的に増加し、総ビリルビンの値の推移はやや増加傾向、当該検査項目の異常値「無」から異常値「有」に変動した例数も他の検査項目に比し多い傾向であったが、臨床的に重要な異常はなかった。

血圧、呼吸数及び体重では、収縮期血圧、拡張期血圧、呼吸数及び体重の値の推移に大きな変動はみられず、臨床的に重要な異常はなかった。

水分摂取量及び尿量では、尿量の一時的な減少がみられた。尿量減少を発現した 5 例のうち中

止例はなかったが、乏尿を発現した 3 例のうち 1 例では治験薬の投与を中止した。

心臓超音波検査では、左房径/大動径比は減少傾向、左心室拡張期径は不変であった。また、動脈管開存症「有」の患者における動脈管最狭時直径は減少傾向、動脈管血流速度は増加傾向、左肺動脈拡張期血流速度は減少傾向であった。

消化器症状では、腹部膨満の有無、血便の有無、壊死性腸炎の有無、及び臨床的に問題となる所見の有無の割合に大きな変化はみられなかったが、1 例が胎便イレウスにより治験薬の投与を中止された。

呼吸データでは、酸素投与の有無の割合、換気方法（HFO、CPAP、NCPAP、NDPAP 及びその他）並びに呼吸条件の種別、FiO_2 及び SpO_2 の値に大きな変化はみられなかったが、挿管の有無の「無」の割合は増加傾向、換気方法（SIMV）の割合は減少傾向であった。

頭蓋内超音波検査、肺出血及び肺高血圧症では、頭蓋内出血、肺出血及び治療を必要とする肺高血圧症の有無の割合に大きな変化はみられなかったが、1 例が頭蓋内出血の Grade I から Grade III への悪化のため、治験薬の投与を中止された。

薬物動態の結果：血漿中イブプロフェン濃度（以下、平均値±標準偏差）は、1 回目投与終了後 1 時間では 37.04 ± 6.540 μg/mL、2 回目投与直前では 24.29 ± 6.060 μg/mL、3 回目投与直前では 25.46 ± 10.61 μg/mL、3 回目投与終了後 72 時間では 11.66 ± 9.787 μg/mL であった。

1.5.2.4.3.3　外国人未熟児 PDA 患者を対象としたイブプロフェン L-リシン注射剤のプラセボ対照、無作為化、二重盲検比較試験（CB88 試験）

試験方法：在胎期間 30 週まで、体重 500~1000 g、生後 72 時間未満の無症候性 PDA が認められたの低出生体重児（未熟児）136 例を薬物投与群 68 例、プラセボ投与群 68 例に分け、薬物投与群には、イブプロフェン L-リシン注射剤を、プラセボ投与群同量のプラセボを、初回 10 mg/kg、2 回目 5 mg/kg 及び 3 回目 5 mg/kg を 24 時間間隔で静脈内投与した。有効性は、試験開始後 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受けた症候性 PDA の割合から、安全性は、非重篤で重要な有害事象、重篤な有害事象、臨床検査、胃腸機能、水分摂取量、尿量、心臓超音波検査、体重、バイタルサイン、頭蓋内超音波検査、呼吸機能、肺出血、肺高血圧症から評価した。併せて、血漿中イブプロフェン濃度／血漿中プロスタノイド濃度を測定した。

有効性の結果：イブプロフェン L-リシン群における試験開始後 14 日以内に救済治療、死亡又は脱落した症例の割合（30.9%）はプラセボ群（52.9%）に比し有意に低値で、また 14 日以内に救済治療を必要とした症例の割合（25.0%）も同様にプラセボ群（48.5%）に比し有意に低値であった。

イブプロフェン L-リシン群及びプラセボ群における救済治療に至った最も頻度の高い症状は「新生児科医による血行動態学的に重大な動脈管（82.4% vs 75.8%）」で、次いで「拍動（35.3% vs 36.4%）」及び「収縮期心雑音（35.3% vs 45.5%）」であった。

イブプロフェン L-リシン群及びプラセボ群における 1 回目投与後 1、2、3、4、5、6 及び 12 時間での SaO_2 及び FiO_2 に有意な差は認められなかった。

以上より、無症候性 PDA を伴う極低出生体重児におけるイブプロフェン L-リシンの生後 72 時間未満の治療効果はプラセボ群よりも有意に優れることが示された。

安全性の結果：イブプロフェン L-リシン群及びプラセボ群における非重篤で重要な有害事象の発現率に有意な差は認められなかった。イブプロフェン L-リシン群がプラセボ群に比し高率であった非重篤で重要な有害事象（5%以上の差）は「新生児貧血」「新生児敗血症」及び「新生児肺炎」であった。壊死性腸炎、肺出血、肺高血圧及び脳室内出血の発現率に有意差は認められなかった。

イブプロフェン L-リシン群及びプラセボ群における最も因果関係が強い重篤な有害事象発現率は統計的に有意で、因果関係別重篤な有害事象発現率は、「関連の可能性あり」ではそれぞれ31.0%及び3.2%、「おそらく関連なし」ではそれぞれ37.9%及び41.9%、「関連なし」ではそれぞれ31.0%及び54.8%であった。

死亡に至った最も多い重篤な有害事象は、イブプロフェン L-リシン群では「新生児脳室内出血（2例）」「呼吸不全（2例）」及び「新生児敗血症（2例）」、プラセボ群では「新生児敗血症（3例）」であった。「関連の可能性あり」の最も多い重篤な有害事象は「新生児脳室内出血」であった（イブプロフェン L-リシン群：4例、プラセボ群：1例）。

臨床検査では、イブプロフェン L-リシン群における9日目の尿量はプラセボ群に比し有意に高値であったが、水分摂取量ではいずれの測定時点においても有意な差は認められなかった。イブプロフェン L-リシン群及びプラセボ群における1～6日目のBUN値に有意な差は認められなかったが、イブプロフェン L-リシン群における3及び4日目のクレアチニン値はプラセボ群に比し有意に高値であった。イブプロフェン L-リシン群におけるクレアチニン値はプラセボ群に比し高い傾向であったが、これらは一時的なもので、臨床的な意義はなかった。イブプロフェン L-リシン群及びプラセボ群における乏尿の発現率はそれぞれ6.1% 及び5.9%であった。その他の腎機能検査（ナトリウム、塩素、カリウム及び重炭酸）、血液学的検査、肝機能検査及びビリルビンにおいて、臨床的に重要な差異は認められなかった。

バイタルサインでは、イブプロフェン L-リシン群及びプラセボ群における血圧、平均動脈圧、脈拍数、呼吸数及び体重に臨床的に重要な差異はなく、生後 7 日間の体重減少の最大値に有意な差は認められなかった。呼吸機能の評価項目に臨床的に重要又は有意な差は認められなかった。追跡評価項目（未熟児網膜症、気管支肺異形成、脳室周囲白質軟化症及び死亡の割合）に有意な差は認められなかった。

薬物動態の結果：血漿中イブプロフェン濃度（以下、平均値）は、1回目投与後1時間で34.71 μg/mLと最も高く、初回投与後24時間では24.19 μg/mL、1回目投与後48時間では27.32 μg/mL、1回目投与後120時間では13.24 μg/mLであった。

1.5.2.4.3.4　外国人未熟児 PDA 患者を対象としたイブプロフェン D,L-リシン注射剤のインドメタシン・無治療対照、無作為化比較試験（CB88A 試験）

試験方法：在胎期間33週以下、生後37～84時間、生後2～3日目に呼吸補助が必要なRDSを有し、PDAが認められた210例を、イブプロフェン D,L-リシン注射剤投与群73例、インドメタシン投与群73例、無治療群64例に分け、イブプロフェン D,L-リシン注射剤投与群はイブプロフェン D,L-リシン注射剤を初回10 mg/kg、2回目5 mg/kg及び3回目5 mg/kgを24時間間隔で、インドメタシン投与群はインドメタシン注射剤0.2 mg/kgを12時間間隔で静脈内投与した。無治療群は無投与とした。有効性は、試験期間14日以内に救済治療を必要とした未熟児の割合から、安全性は、重篤な有害事象、非重篤で重要な有害事象、壊死性腸炎、生後7日間における体重減少の最大値、腎機能、乏尿、血液学的検査、肝機能、血清ビリルビン、呼吸機能、脳室内出血、肺出血、肺高血圧及びバイタルサインから評価した。

有効性の結果：イブプロフェン D,L-リシン群における試験開始後 14 日以内に救済治療、死亡又は脱落した症例の割合（34.2%）はインドメタシン群（32.9%）との間に有意な差は認められなかったが、無治療群（50.0%）に比し有意に低値であった。14 日以内に救済治療を必要とした症例の割合においても、同様の結果であった。

イブプロフェン D,L-リシン群、インドメタシン群及び無治療群における救済治療に至った最も頻度の高い症状は「新生児科医による血行動態学的に重大な動脈管（73.7% vs 93.3% vs 88.0%）」で、次いで「拍動（36.8% vs 26.7% vs 20.0%）」及び「収縮期心雑音（36.8% vs 20.0% vs 24.0%）」であった。更に、イブプロフェン D,L-リシン群の 1 例に肺浮腫が確認された。「前胸部高心拍出量」及び「心陰影増加」を有する患者はなかった。

イブプロフェン D,L-リシン群及びインドメタシン群における初回投与後 1、2、3、4、5、6 及び 12 時間での SaO_2 及び FiO_2 に有意な差は認められなかった。無治療群における SaO_2 及び FiO_2 のデータは収集されなかった。

以上、RDS を伴う未熟児 PDA 患者におけるイブプロフェン D,L-リシンの生後 2-3 日での治療効果は無治療群よりも有意に優れることが示された。RDS を伴う未熟児 PDA 患者に対するイブプロフェン D,L-リシン及びインドメタシンによる治療効果に有意な差は認めらなかった。

安全性の結果：イブプロフェン D,L-リシン群、インドメタシン群及び無治療群における非重篤で重要な有害事象発現率はそれぞれ 71.2%、68.5%及び 89.1%であった。無治療群がイブプロフェン D,L-リシン群及びインドメタシン群に比し高率であった非重篤で重要な有害事象は「新生児高ビリルビン血症」及び「新生児黄疸」で、その他の事象の発現率に大きな差はみられなかった。各群における壊死性腸炎、肺出血、肺高血圧及び脳室内出血の発現率においても有意な差は認められなかった。

イブプロフェン D,L-リシン群及びインドメタシン群における最も因果関係が強い重篤な有害事象発現率は統計的に有意で、因果関係別重篤な有害事象発現率は、「関連の可能性あり」ではそれぞれ 16.7%及び 23.3%、「おそらく関連なし」ではそれぞれ 11.1%及び 36.7%、「関連なし」ではそれぞれ 72.2%及び 40.0%であった。

「関連の可能性あり」の最も多い死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象は「新生児脳室内出血」であった（イブプロフェン D,L-リシン群：3 例、インドメタシン群：3 例）。

臨床検査では、イブプロフェン D,L-リシン群における尿量は無治療群に比し有意ではなかったが、5～7 日目の尿量はインドメタシン群に比し有意に高値であった。イブプロフェン D,L-リシン群における水分摂取量は無治療群に比し有意ではなかったが、7～10 日目の水分摂取量はインドメタシン群に比し有意に高値であった。イブプロフェン D,L-リシン群における 1、5 及び 6 日目の BUN 値は無治療群に比し有意に高値であったが、7～9 日目の BUN 値はインドメタシン群に比し有意に低値であった。イブプロフェン D,L-リシン群におけるクレアチニン値は無治療群に比し有意ではなかったが、7～9 日目のクレアチニン値はインドメタシン群に比し有意に低値であった。3 日間（投与初日又は翌 2 日間）における乏尿の発現率に有意な差はなかったが、インドメタシン群における乏尿の発現率はイブプロフェン D,L-リシン群の 2 倍以上であった（15.9% vs 7.4%）。無治療群における乏尿の発現は確認されなかった。血液学的検査、肝機能検査及びビリルビンにおいて、臨床的に重要な差異は認められなかった。

バイタルサインでは、イブプロフェン D,L-リシン群、インドメタシン群及び無治療群における血圧、平均動脈圧、脈拍数、呼吸数及び体重に大きな差はみられなかった。イブプロフェン D,L-リシン群における生後 7 日間の体重減少の最大値は無治療群に比し有意に低値であったが、イブプロフェン D,L-リシン群及びインドメタシン群との間に有意な差は認められなかった。各群における呼吸機能の評価項目に臨床的に重要又は有意な差はなかった。各群における追跡評価項目（未熟児網膜症、気管支肺異形成、脳室周囲白質軟化症及び死亡の割合）に有意な差は認められなかった。

1.5.2.4.3.5　外国人未熟児を対象としたイブプロフェン D,L-リシン注射剤の予防的投与によるプラセボ対照、無作為化、二重盲検比較試験（CB88B 試験）

試験方法：在胎期間 30 週以下、生後 6 時間未満の 433 例をイブプロフェン D,L-リシン注射剤投与群 215 例、プラセボ投与群 218 例に分け、薬物投与群には、イブプロフェン D,L-リシン注射剤を初回 10 mg/kg、2 回目 5 mg/kg 及び 3 回目 5 mg/kg をプラセボ投与群同量のプラセボを 24 時間間隔で静脈内投与した。本試験は頭蓋内出血、白質軟化症及び動脈管開存症に対するイブプロフェンの予防的投与を行い、安全性をプラセボと比較する目的で実施された。有効性は、試験開始後 14 日以内及び 28 日以内に救済治療を必要とした未熟児の割合から、安全性は、脳室内出血及び脳室周囲白質軟化症を伴う未熟児の割合、重篤な有害事象、非重篤で重要な有害事象、壊死性腸炎を伴う未熟児の割合、生後 7 日間における体重減少の最大値、腎機能、血液学的検査、肝機能検査、血清ビリルビン、呼吸機能、肺出血を伴う未熟児の割合、肺高血圧症を伴う未熟児の割合から評価した。

有効性の結果：イブプロフェン D,L-リシン群における 14 日日以内に救済治療を必要とした症例の割合（5.6%）はプラセボ群（21.1%）に比し有意に低値、また試験開始後 14 日以内に救済治療、死亡又は脱落した症例の割合（14.4%）もプラセボ群（31.2%）に比し有意に低値であった。

同様に、イブプロフェン D,L-リシン群における試験開始後 28 日以内に救済治療を必要とした症例の割合（6.1%）はプラセボ群（23.4%）に比し有意に低値、また試験開始後 28 日以内に救済治療、死亡又は脱落した症例の割合（27.0%）もプラセボ群（46.8%）に比し有意に低値であった。

イブプロフェン D,L-リシン群及びプラセボ群における初回投与後 3 時間までの SaO2 及び FiO2 に有意な差はなかった。

以上より、生後 6 時間未満に治療を開始した未熟児における PDA に対する救済治療を必要とした症例の割合は、イブプロフェン D,L-リシン群がプラセボ群に比し有意に低値であった。

安全性の結果：イブプロフェン D,L-リシン群及びプラセボ群における非重篤で重要な有害事象発現率に有意な差は認められなかった。イブプロフェン D,L-リシン群がプラセボ群に比し高率であった非重篤で重要な有害事象発現率は「低血圧（14.9% vs 6.4%）」、プラセボ群に比し低率であった非重篤で重要な有害事象発現率は「新生児無呼吸（4.7% vs 10.6%）」であった。イブプロフェン D,L-リシン群及びプラセボ群における最も強い因果関係による非重篤で重要な有害事象発現率は統計的に有意で、因果関係別非重篤で重要な有害事象は、「関連の可能性あり」ではそれぞれ 3.5%及び 0.5%、「おそらく関連なし」ではそれぞれ 37.6%及び 6.8%、「関連なし」ではそれぞれ 58.9%及び 92.7%であった。壊死性腸炎、肺出血、肺高血圧症及び脳室内出血の発現率に有意な差はなかった。

イブプロフェン D,L-リシン群及びプラセボ群における最も因果関係が強い重篤な有害事象発現率は統計的に有意で、因果関係別重篤な有害事象発現率は、「おそらく関連あり」ではそれぞれ 3.3%及び 0.0%、「関連の可能性あり」ではそれぞれ 15.2%及び 4.8%、「おそらく関連なし」ではそれぞれ 48.9%及び 14.4%、「関連なし」ではそれぞれ 32.6%及び 80.8%であった。

イブプロフェン D,L-リシン群及びプラセボ群における安全性主要評価項目である脳室内出血の発現率はそれぞれ 32.1%及び 33.6%、脳室周囲白質軟化症の発現率はそれぞれ 5.3%及び 3.7%で、いずれも両群間に有意な差はなかった。更に、壊死性腸炎の発現率はそれぞれ 14.0%及び 15.4%、肺出血の発現率はそれぞれ 1.4%及び 1.8%、肺高血圧症の発現率はそれぞれ 0.5%及び 1.8%であった。

死亡に至った最も多い重篤な有害事象は「新生児脳室内出血」であった（イブプロフェン D,L-リシン群：7 例、プラセボ群：9 例）。更に、プラセボ群の 1 例及びイブプロフェン D,L-リシン群の 1 例では死亡に至った重篤な有害事象はなかったが、患者の死因はいずれも IVH であった。「関連の可能性あり」又は「おそらく関連あり」の最も多い重篤な有害事象は「新生児脳室内出血」であった（イブプロフェン D,L-リシン群：5 例、プラセボ群：2 例）。

臨床検査では、イブプロフェン D,L-リシン群における 1 及び 2 日目の尿量はプラセボ群に比し有意に低値であったが、水分摂取量に有意な差は認められなかった。イブプロフェン D,L-リシン群における BUN 値はプラセボ群に比し有意ではなかったが、3 及び 7 日目のクレアチニン値はプラセボ群に比し有意に高値であった。イブプロフェン D,L-リシン群におけるクレアチニン値はプラセボ群に比し高い傾向であったが、これらは一時的なもので、臨床的意義はなかった。その他の腎機能検査（ナトリウム、カリウム、塩素及び重炭酸）では、臨床的に重要な又は有意な差は認められなかった。イブプロフェン D,L-リシン群における 3 及び 7 日目の白血球数の平均値はプラセボ群に比し有意に低値であったが、臨床的に重要ではなかった。血小板数では、臨床的に重要な又は有意な差は認められなかった。イブプロフェン D,L-リシン群における ALT の異常値の割合はプラセボ群に比し有意に高値であった。

バイタルサインでは、イブプロフェン D,L-リシン群及びプラセボ群における体重に臨床的に重要な差異は認められなかった。一方、イブプロフェン D,L-リシン群における生後 7 日間の体重減少の最大値はプラセボ群に比し有意に低値であった。呼吸機能の評価項目に臨床的に重要又は有意な差は認められなかった。追跡評価項目（未熟児網膜症、気管支肺異形成、脳室周囲白質軟化症及び死亡の割合）に両群間で有意な差は認められなかった。

1.5.2.5　有効性及び安全性に関する結論

1.5.2.5.1　有効性の結論

未熟児 PDA を対象とした国内第 III 相オープンラベル試験（SJP-0129/3-01 試験）、海外のプラセボ対照二重盲検比較試験（FCR-00-01/CB88 試験）及び海外のインドメタシン・無治療対照比較試験（FCR-00-01/CB88A 試験）の結果並びに参考文献から、本剤の有効性は下記のように結論づけられる。

1) 国内第 III 相試験は、対象の選択基準（在胎期間、出生時体重、出生後日齢など）、本剤の用法・用量及び主要評価項目等を海外臨床試験と同様に設定し、海外臨床試験の利用可能性について検討できるよう計画した。その結果、未熟児 PDA に対して救済治療（インドメタシンの投与又は結紮術）を必要とした症例の割合は 15.0%であり、海外のプラセボ対照二重盲検比較試験（CB88 試験）の 25.0%と同程度であった。また、インドメタシン・無治療対照無作為化非盲検比較試験（CB88A 試験）の 26.0%と同程度であり、さらにインドメタシンの 20.5%とも大きな違いは認められなかった。
2) 国内第 III 相試験における日本人の未熟児 PDA 患者でのイブプロフェン血漿中濃度は外国人の未熟児 PDA 患者（CB88 試験）の血漿中濃度と類似しており、人種差は認められなかった。
3) 未熟児 PDA を対象とした海外無作為化比較試験（インドメタシンを対照とした比較試験）のメタアナリシスの結果[12)]、動脈管が閉鎖しなかった症例の割合は、多くの試験で 30%未満であった。これらの試験結果を合算すると、動脈管が閉鎖しなかった症例の割合はイブプロフェン 25.4%（108/425 例）、インドメタシン 24.4%（99/405 例）であり、同程度であった。

以上より、未熟児 PDA に対するイブプロフェン L-リシンの救済率（救済治療を必要とした症例の割合）は 30%未満であり、本剤の有効性が確認されるとともに、その効果はインドメタシンと同程度であると推測される。

1.5.2.5.2　安全性の結論

日本人未熟児 PDA 患者を対象とした第 III 相オープンラベル試験（SJP-0129/3-01 試験）、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（FCR-00-01/CB88）、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（FCR-00-01/CB88A）、及び外国人未熟児を対象としたプラセボ対照、無作為化、二重盲検比較試験（FCR-00-01/CB88B）の安全性を評価した。

1) 日本人未熟児 PDA 患者における本剤の副作用は尿量減少及び腎機能障害（それぞれ 25.0%）、血中クレアチニン増加（20.0%）、血中尿素増加及び乏尿（それぞれ 15.0%）、並びに胎便イレウス及び低血糖（それぞれ 10.0%）等で、腎機能に関連する事象が多かった。
2) 日本人未熟児 PDA 患者における本剤の有害事象の発現傾向は外国人未熟児 PDA 患者（CB88 試験及び CB88A 試験）における頻度の高い非重篤で重要な有害事象と概ね類似していた。
3) 日本人未熟児 PDA 患者における本剤の重篤な副作用は頭蓋内出血（5.0%）で、その発現傾向は外国人未熟児 PDA 患者（CB88 試験、CB88A 試験及び CB88B 試験）における重篤な副作用と類似していた。
4) 日本人未熟児 PDA 患者及び外国人未熟児 PDA 患者における本剤の中止に至った副作用はそ

れぞれ乏尿、頭蓋内出血及び胎便イレウス並びに血小板減少症であった。

5) 日本人未熟児 PDA 患者、外国人未熟児 PDA 患者（CB88 試験及び CB88A 試験）におけるイブプロフェン群、インドメタシン群及びプラセボ/無治療群の血小板減少症の発現率に大きな差は認められなかった。
6) 日本人未熟児 PDA 患者及び外国人未熟児 PDA 患者におけるイブプロフェン群、インドメタシン群及びプラセボ/無治療群の肺出血及び肺高血圧症/治療を必要とする肺高血圧症の発現率に大きな差は認められなかった。また、本剤の壊死性腸炎及び頭蓋内出血/脳室内出血の発現率については、外国人未熟児 PDA 患者におけるプラセボの発現率が日本人未熟児 PDA 患者における本剤の発現率に比し高値であったため、日本人未熟児 PDA 患者及び外国人未熟児 PDA 患者における本剤の発現率を厳密に評価できなかったが、日本人未熟児 PDA 患者における本剤投与後の壊死性腸炎は認められず、頭蓋内出血等の脳出血性疾患の発現率は外国人未熟児 PDA 患者におけるイブプロフェン群に比し低値の傾向であった。
7) 日本人未熟児 PDA 患者及び外国人未熟児 PDA 患者における本剤及びプラセボの高ビリルビン血症及び黄疸の発現率に大きな差は認められなかった。また、外国人未熟児 PDA 患者におけるイブプロフェン群及びインドメタシン群の高ビリルビン血症及び黄疸の発現率に大きな差は認められなかった。
8) 外国人未熟児 PDA 患者（FCR-00-01/CB88 試験）における修正在胎期間 36 週±7 日までの本剤群及びプラセボ群の未熟児網膜症、気管支肺異形成、脳室周囲白質軟化症及び死亡の発現率に有意な差はなかった。また、外国人未熟児 PDA 患者（CB88A 試験）における修正在胎期間 36 週±7 日までのイブプロフェン D,L-リシン群、インドメタシン群及び無治療群の未熟児網膜症、気管支肺異形成、脳室周囲白質軟化症及び死亡の発現率に有意な差はなかった。
9) 日本人未熟児 PDA 患者及び外国人未熟児 PDA 患者における本剤の水分摂取量はいずれも増加傾向であった。
10) 日本人未熟児 PDA 患者における本剤の尿量は外国人未熟児 PDA 患者に比し減少傾向で、その尿量は外国人未熟児 PDA 患者におけるインドメタシン群と同程度であった。
11) 日本人未熟児 PDA 患者及び外国人未熟児 PDA 患者におけるイブプロフェン群（イブプロフェン L-リシン群及びイブプロフェン D,L-リシン群）の BUN の推移に大きな差はみられなかったが、日本人未熟児 PDA 患者におけるイブプロフェン L-リシン群の BUN は外国人未熟児 PDA 患者におけるインドメタシン群に比し低値の傾向であった。
12) 日本人未熟児 PDA 患者におけるイブプロフェン L-リシン群のクレアチニンは外国人未熟児 PDA 患者におけるイブプロフェン群（イブプロフェン L-リシン群及びイブプロフェン D,L-リシン群）に比し増加傾向で、そのクレアチニンの推移は外国人未熟児 PDA 患者におけるインドメタシン群と同程度であった。
13) 日本人未熟児 PDA 患者におけるイブプロフェン L-リシン群の乏尿の発現率は 15.0%、外国人未熟児 PDA 患者（CB88 試験）におけるイブプロフェン L-リシン群及びプラセボ群の 3 日間（投与初日又は次の 2 日間）の乏尿の発現率はそれぞれ 6.1%及び 5.9%、外国人未熟児 PDA 患者（CB88A 試験）におけるイブプロフェン D,L-リシン群及びインドメタシン群の 3 日間（投与初日又は翌 2 日間）における乏尿の発現率はそれぞれ 7.4%及び 15.9% で、日本人未熟児 PDA 患者における乏尿の発現率は外国人未熟児 PDA 患者におけるイブプロフェン群（イブプロフェン L-リシン群及びイブプロフェン D,L-リシン群）に比し高値の傾向で、その発現率は外国人未熟児 PDA 患者におけるインドメタシン群と同程度であった。

1.5.3　効能・効果

未熟児の PDA に対する本剤の有効性及び安全性は、本邦で唯一承認されているインドメタシンと同程度であり、本剤はインドメタシンとほぼ同様の使われ方をすると考えられ、本邦において未熟児 PDA の治療薬として新たな選択肢になり得ると考えられる。

以上のことより、本剤の効能・効果、用法・用量を以下のとおり設定した。

【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

【用法・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。

1.5.4　参考文献

1)横山　詩子、南沢　享. 動脈管閉鎖の分子機構、先天性心疾患を理解するための臨床心臓発生学. メジカルビュー社. 2007;175-8.

2)動脈管開存：先天性心血管異常. メルクマニュアル第 18 版, 2006 年（最終改訂月 2005 年 11 月）; 日本語版.

3)与田仁志. 未熟児動脈管開存症 Ductus arteriosus in the premature infants. 周産期医学, 2006 ; 36 : 503-6.

4)日本未熟児新生児学会. 要望番号 ; II-33 : 未承認薬・適応外薬の要望. 第 12 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議. 平成 24 年 7 月 30 日.

5)厚生労働省大臣官房統計情報部. 平成 24 年（2012）人口動態統計（確定数）の概況. 厚生労働省大臣官房統計情報部人口動態・保健社会統計課. 平成 25 年 9 月 5 日.

6)吉田穂波, 加藤則子, 横山徹爾. 人口動態統計からみた長期的な出生時体重の変化と要因について. 保健医療科学, 2014 ; 63 : 2-16.

7)藤村正哲.「重症新生児のアウトカム改善に関する多施設共同研究」. 厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）平成 24 年度　総括・分担研究報告書. 平成 25 年（2013）3 月公開.

8)Yeh TF, Raval D, Luken J, Thalji A, Lilien L, Pildes RS. Clinical evaluation of premature infants with patent ductus arteriosus: A scoring system with echocardiogram, acid-base, and blood gas correlations. Crit Care Med. 1981; 9: 655-7.

9)板橋家頭夫, 奥山和男, 赤松 洋, 大野 勉, 小口弘毅, 河野寿夫ほか. 多施設共同試験による未熟児動脈管開存症に対する静注用インドメタシンナトリウムの有用性に関する検討. 周産期医学, 1992 ; 22 : 1761-71.

10)未熟児動脈管開存症診療ガイドライン作成プロジェクトチーム（J-PreP）. 根拠と総意に基づく未熟児動脈管開存症治療ガイドライン. 日本未熟児新生児学会雑誌, 2010 ; 22 : 77-89.

11)ノーベルファーマ株式会社. 未熟児動脈管開存症治療剤 インダシン®静注用 1 mg 添付文書. 2016 年 3 月改訂（第 13 版）.

12)Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Feb 18; 2: CD003481.

13)独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 医薬品第 II 相試験終了後相談（オーファン以外）記録. 薬機審長発第 [redacted] 号, 平成 [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日.

1.6 外国における使用状況

1.6.1 外国における承認及び販売状況

イブプロフェン L-リシン静注剤（販売名 NeoProfen®）は 2006 年 4 月 13 日に米国で製造販売承認され（[redacted]）、2006 年 7 月に発売された。

なお、本剤は米国のみで販売されており、現在の製造販売元は Recordati Rare Diseases Inc.である。

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（販売名 Pedea®）は、2004 年 7 月 29 日に EU で製造販売承認され（Orphan Europe）、20[redacted]年[redacted]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をされている。

1.6.2 外国における既上市薬の添付文書

米国で上市されているイブプロフェン L-リシン注射剤（販売名 NeoProfen®）の添付文書（2017 年 10 月改訂版）を 1.6.2.1 に、その和訳を 1.6.2.2 に示した。

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（販売名 Pedea®）の添付文書（2017 年 2 月改定版）を 1.6.2.3 に、その和訳を 1.6.2.4 に示した。

1.6.2.1 外国における既上市品（NeoProfen®）の添付文書

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use NEOPROFEN safely and effectively. See full prescribing information for NEOPROFEN.

NEOPROFEN® (ibuprofen lysine) Injection, for intravenous use

Initial U.S. Approval: 1974

----------INDICATIONS AND USAGE----------

NeoProfen is a nonsteroidal anti-inflammatory drug indicated to close a clinically significant patent ductus arteriosus (PDA) in premature infants weighing between 500 and 1500 g, who are no more than 32 weeks gestational age when usual medical management is ineffective. The clinical trial was conducted among infants with an asymptomatic PDA. However, the consequences beyond 8 weeks after treatment have not been evaluated; therefore, treatment should be reserved for infants with clear evidence of a clinically significant PDA. (1)

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

- A course of therapy is three doses administered I.V. (2.1)
- An initial dose of 10 mg/kg (based on birth weight) is followed by two doses of 5 mg/kg each, after 24 and 48 hours (2.1)
- Do not administer if anuria or marked oliguria (<0.6 mL/kg/hr) is evident at the scheduled time of the second or third dose (2.1)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

- 10 mg/mL as a clear sterile preservative-free solution of the L-lysine salt of ibuprofen in a 2 mL single-use vial (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------

NeoProfen is contraindicated in preterm infants:

- With proven or suspected infection that is untreated (4)
- With congenital heart disease in whom patency of the PDA is necessary for satisfactory pulmonary or systemic blood flow (4)
- With impaired renal function (4)
- With thrombocytopenia, coagulation defects or who are bleeding (4)
- With or who are suspected of having necrotizing enterocolitis (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- NeoProfen has not been assessed for neurodevelopmental outcome and growth (5.1)
- NeoProfen may alter the usual signs of infection (5.2)
- NeoProfen can inhibit platelet aggregation, and has been shown to prolong bleeding time in normal adult subjects (5.3)
- Ibuprofen has been shown to displace bilirubin from albumin binding-sites (5.4)
- NeoProfen should be administered carefully to avoid extravascular injection or leakage (5.5)

----------ADVERSE REACTIONS----------

Most common adverse reactions (≥10%) are sepsis, anemia, intraventricular bleeding, apnea, gastrointestinal disorders, impaired renal function, respiratory infection, skin lesions, hypoglycemia, hypocalcemia, respiratory failure. (6)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Recordati Rare Diseases at 1-888-575-8344, or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

----------DRUG INTERACTIONS----------

Diuretics: Increased risk of renal dysfunction. (7)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION

Revised: 10/2017

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Recommended Dose
2.2 Directions for Use
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 General
5.2 Infection
5.3 Platelet Aggregation
5.4 Bilirubin Displacement
5.5 Administration
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Renal Function
6.3 Additional Adverse Events
6.4 Post-marketing Experience
7 DRUG INTERACTIONS
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.4 Pediatric Use
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacokinetics and Bioavailability Studies
14 CLINICAL STUDIES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

Reference ID: 4167684

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

NeoProfen is indicated to close a clinically significant patent ductus arteriosus (PDA) in premature infants weighing between 500 and 1500 g, who are no more than 32 weeks gestational age when usual medical management (e.g., fluid restriction, diuretics, respiratory support, etc.) is ineffective. The clinical trial was conducted among infants with an asymptomatic PDA. However, the consequences beyond 8 weeks after treatment have not been evaluated; therefore, treatment should be reserved for infants with clear evidence of a clinically significant PDA.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dose

A course of therapy is three doses of NeoProfen administered intravenously (administration via an umbilical arterial line has not been evaluated). An initial dose of 10 mg per kilogram is followed by two doses of 5 mg per kilogram each, after 24 and 48 hours. All doses should be based on birth weight. If anuria or marked oliguria (urinary output <0.6 mL/kg/hr) is evident at the scheduled time of the second or third dose of NeoProfen, no additional dosage should be given until laboratory studies indicate that renal function has returned to normal. If the ductus arteriosus closes or is significantly reduced in size after completion of the first course of NeoProfen, no further doses are necessary. If during continued medical management the ductus arteriosus fails to close or reopens, then a second course of NeoProfen, alternative pharmacological therapy, or surgery may be necessary.

2.2 Directions for Use

For intravenous administration only. Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration whenever solution and container permit. Do not use NeoProfen if particulate matter is observed.

After the first withdrawal from the vial, any solution remaining must be discarded because NeoProfen contains no preservative.

For administration, NeoProfen should be diluted to an appropriate volume with dextrose or saline. NeoProfen should be prepared for infusion and administered within 30 minutes of preparation and infused continuously over a period of 15 minutes. The drug should be administered via the IV port that is nearest the insertion site. After the first withdrawal from the vial, any solution remaining must be discarded because NeoProfen contains no preservative.

Since NeoProfen is potentially irritating to tissues, it should be administered carefully to avoid extravasation.

NeoProfen should not be simultaneously administered in the same intravenous line with Total Parenteral Nutrition (TPN). If necessary, TPN should be interrupted for a 15-minute period prior to and after drug administration. Line patency should be maintained by using dextrose or saline.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

10 mg/mL as a clear sterile preservative-free solution of the L-lysine salt of ibuprofen in a 2 mL single-use vial.

4 CONTRAINDICATIONS

NeoProfen is contraindicated in:

- Preterm infants with proven or suspected infection that is untreated;
- Preterm infants with congenital heart disease in whom patency of the PDA is necessary for satisfactory pulmonary or systemic blood flow (e.g., pulmonary atresia, severe tetralogy of Fallot, severe coarctation of the aorta);
- Preterm infants who are bleeding, especially those with active intracranial hemorrhage or gastrointestinal bleeding;
- Preterm infants with thrombocytopenia;
- Preterm infants with coagulation defects;
- Preterm infants with or who are suspected of having necrotizing enterocolitis;
- Preterm infants with significant impairment of renal function.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 General

There are no long-term evaluations of the infants treated with ibuprofen at durations greater than the 36 weeks post-conceptual age observation period. Ibuprofen's effects on neurodevelopmental outcome and growth as well as disease processes associated with prematurity (such as retinopathy of prematurity and chronic lung disease) have not been assessed.

5.2 Infection

NeoProfen may alter the usual signs of infection. The physician must be continually on the alert and should use the drug with extra care in the presence of controlled infection and in infants at risk of infection.

5.3 Platelet Aggregation

NeoProfen, like other non-steroidal anti-inflammatory agents, can inhibit platelet aggregation. Preterm infants should be observed for signs of bleeding. Ibuprofen has been shown to prolong bleeding time (but within the normal range) in normal adult subjects. This effect may be exaggerated in patients with underlying hemostatic defects (see CONTRAINDICATIONS).

5.4 Bilirubin Displacement

Ibuprofen has been shown to displace bilirubin from albumin binding-sites; therefore, it should be used with caution in patients with elevated total bilirubin.

5.5 Administration

NeoProfen should be administered carefully to avoid extravascular injection or leakage, as solution may be irritating to tissue.

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience

The most frequently reported adverse events with NeoProfen were as shown in Table 1.

Table 1. Adverse Events within 30 Days of Therapy in the Multicenter Study*

	% Incidence	
Adverse Event	NeoProfen	Placebo
Sepsis	43	37
Anemia	32	25

Total Bleeding**	32	29
Intraventricular Hemorrhage, Grades 1/2	15	13
Intraventricular Hemorrhage, Grades 3/4	15	10
Other Bleeding	6	13
Intraventricular Hemorrhage, All Grades	29	24
Apnea	28	26
Gastrointestinal Disorders non-Necrotizing Enterocolitis	22	18
Total Renal Events**	21	15
Renal Failure	1	3
Renal Insufficiency, Impairment	6	4
Urine Output Reduced	3	1
Blood Creatinine Increased	3	1
Blood Urea Increased with Hematuria	1	1
Blood Urea Increased	7	4
Respiratory Infection	19	13
Skin Lesion/Irritation	16	6
Hypoglycemia	12	6
Hypocalcemia	12	9
Respiratory Failure	10	4
Urinary Tract Infection	9	4
Adrenal Insufficiency	7	1
Hypernatremia	7	4
Edema	4	0
Atelectasis	4	1

* Within 30 days of therapy, with an event rate greater on NeoProfen than on placebo, and greater than 2 events on NeoProfen.
** A given subject may have experienced more than one specific event within these adverse event categories. Only the most severe grade of IVH counted for a given subject.

6.2 Renal Function

Compared to placebo, there was a small decrease in urinary output in the ibuprofen group on days 2-6 of life, with a compensatory increase in urine output on day 9. In other studies, adverse events classified as renal insufficiency including oliguria, elevated BUN, elevated creatinine, or renal failure were reported in ibuprofen treated infants.

6.3 Additional Adverse Events

The adverse events reported in the multicenter study and of unknown association include tachycardia, cardiac failure, abdominal distension, gastroesophageal reflux, gastritis, ileus, inguinal hernia, injection site reactions, cholestasis, various infections, feeding problems, convulsions, jaundice, hypotension, and various laboratory abnormalities including neutropenia, thrombocytopenia, and hyperglycemia.

6.4 Post-marketing Experience

The following adverse reactions have been identified from spontaneous post-marketing reports or published literature: gastrointestinal perforation, necrotizing enterocolitis, and pulmonary hypertension. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency, or establish a causal relationship to drug exposure.

7 DRUG INTERACTIONS

- Diuretics: Ibuprofen may reduce the effect of diuretics; diuretics can increase the risk of nephrotoxicity of NSAIDs in dehydrated patients. Monitor renal function in patients receiving concomitant diuretics.
- Amikacin: Ibuprofen may decrease the clearance of amikacin.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness have only been established in premature infants.

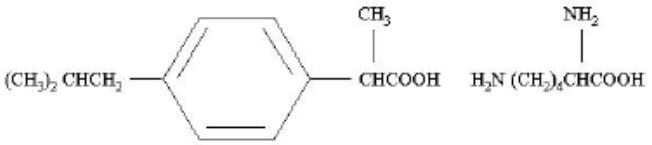
10 OVERDOSAGE

The following signs and symptoms have occurred in individuals (not necessarily in premature infants) following an overdose of oral ibuprofen: breathing difficulties, coma, drowsiness, irregular heartbeat, kidney failure, low blood pressure, seizures, and vomiting. There are no specific measures to treat acute overdosage with NeoProfen. The patient should be followed for several days because gastrointestinal ulceration and hemorrhage may occur.

11 DESCRIPTION

NeoProfen® is a clear sterile preservative-free solution of the L-lysine salt of (±)-ibuprofen which is the active ingredient. (±)-Ibuprofen is a nonsteroidal anti-inflammatory agent (NSAID). L-lysine is used to create a water-soluble drug product salt suitable for intravenous administration. Each mL of NeoProfen contains 17.1 mg of ibuprofen lysine (equivalent to 10 mg of (±)-ibuprofen) in Water for Injection, USP. The pH is adjusted to 7.0 with sodium hydroxide or hydrochloric acid.

The structural formula is:



NeoProfen is designated chemically as α-methyl-4-(2-methyl propyl) benzeneacetic acid lysine salt. Its molecular weight is 352.48. Its empirical formula is $C_{19}H_{32}N_2O_4$. It occurs as a white crystalline solid which is soluble in water and slightly soluble in ethanol.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

The mechanism of action through which ibuprofen causes closure of a patent ductus arteriosus (PDA) in neonates is not known. In adults, ibuprofen is an inhibitor of prostaglandin synthesis.

12.2 Pharmacokinetics and Bioavailability Studies

The pharmacokinetic data were obtained from 54 NeoProfen-treated premature infants included in a double-blind, placebo-controlled, randomized, multicenter study. Infants were less than 30 weeks gestational age, weighed between 500 and 1000 g, and exhibited asymptomatic PDA with evidence of echocardiographic documentation of ductal shunting. Dosing was initially 10 mg/kg followed by 5 mg/kg at 24 and 48 hours.

The population average clearance and volume of distribution values of racemic ibuprofen for premature infants at birth were 3 mL/kg/h and 320 mL/kg, respectively. Clearance increased rapidly with post-natal age (an average increase of approximately 0.5 mL/kg/h per day). Inter-individual variability in clearance and volume of distribution were 55% and 14%, respectively. In general, the half-life in infants is more than 10 times longer than in adults.

The metabolism and excretion of ibuprofen in premature infants have not been studied.

In adults, renal elimination of unchanged ibuprofen accounts for only 10-15% of the dose. The excretion of ibuprofen and metabolites occurs rapidly in both urine and feces. Approximately 80% of the dose administered orally is recovered in urine as hydroxyl and carboxyl metabolites, respectively, as a mixture of conjugated and unconjugated forms. Ibuprofen is eliminated primarily by metabolism in the liver where CYP2C9 mediates the 2- and 3-hydroxylations of R- and S-ibuprofen. Ibuprofen and its metabolites are further conjugated to acyl glucuronides.

In neonates, renal function and the enzymes associated with drug metabolism are underdeveloped at birth and substantially increase in the days after birth.

14 CLINICAL STUDIES

In a double-blind, multicenter clinical study premature infants of birth weight between 500 and 1000 g, less than 30 weeks post-conceptional age, and with echocardiographic evidence of a PDA were randomized to placebo or NeoProfen. These infants were asymptomatic from their PDA at the time of enrollment. The primary efficacy parameter was the need for rescue therapy (indomethacin, open-label ibuprofen, or surgery) to treat a hemodynamically significant PDA by study day 14. An infant was rescued if there was clinical evidence of a hemodynamically significant PDA that was echocardiographically confirmed. A hemodynamically significant PDA was defined by three of the following five criteria — bounding pulse, hyperdynamic precordium, pulmonary edema, increased cardiac silhouette, or systolic murmur — or hemodynamically significant ductus as determined by a neonatologist.

One hundred and thirty-six premature infants received either placebo or NeoProfen (10 mg/kg on the first dose and 5 mg/kg at 24 and 48 hours). Mean birth age was 1.5 days (range: 4.6 – 73.0 hours), mean gestational age was 26 weeks (range: 23 – 30 weeks), and mean weight was 798 g (range: 530 – 1015 g). All infants had a documented PDA with evidence of ductal shunting. As shown in Table 2, 25% of infants on NeoProfen required rescue therapy versus 48% of infants on placebo (p=0.003 from logistic regression controlling for site).

Table 2. Summary of Efficacy Results, n (%)

	NeoProfen N=68	**Placebo N=68**
Required rescue through study day 14		
Total	17 (25)	33 (48)
By age at treatment		
Birth to < 24 hours	3/14 (21)	8/16 (50)
24-48 hours	9/32 (28)	16/37 (43)
> 48 hours	5/22 (23)	9/15 (60)
Echocardiographically proven PDA prior to rescue	17 (100)	32 (97)
Reasons for Rescue		
Hemodynamically significant PDA per neonatologist	14 (82)	25 (76)
Bounding pulse	6 (35)	12 (36)
Systolic murmur	6 (35)	15 (45)
Pulmonary Edema	3 (18)	5 (15)
Hyperdynamic precordium	2 (12)	3 (9)
Increased cardiac silhouette	1 (6)	5 (15)

Of the infants requiring rescue within the first 14 days after the first dose of study drug, no statistically significant difference was observed between the NeoProfen and placebo groups for mean age at start of first rescue treatment (8.7 days, range 4-15 days, for the NeoProfen group and 6.9 days, range 2-15 days, for the placebo group).

The groups were similar in the number of deaths by day 14, the number of patients on a ventilator or requiring oxygenation at day 1, 4 and 14, the number of patients requiring surgical ligation of their PDA (12%), the number of cases of Pulmonary Hemorrhage and Pulmonary Hypertension by day 14, and Bronchopulmonary Dysplasia at day 28. In addition, no significant differences were noted in the incidences of Stage 2 and 3 Necrotizing Enterocolitis, Grades 3 and 4 Intraventricular Hemorrhage, Periventricular Leukomalacia and Retinopathy of Prematurity between groups as determined at 36±1 weeks adjusted gestational age.

Two supportive studies also determined that ibuprofen, either prophylactically (n=433, weight range: 400 – 2165 g) or as treatment (n=210, weight range: 400 – 2370 g), was superior to placebo (or no treatment) in preventing the need for rescue therapy for a symptomatic PDA.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

How Supplied

NeoProfen (ibuprofen lysine) Injection is dispensed in treated* clear glass single-use vials, each containing 2 mL of sterile solution (NDC 55292-122-52). The solution is not buffered and contains no preservatives. Each milliliter contains 17.1 mg/mL (±)-ibuprofen L-lysine [equivalent to 10 mg/mL (±)-ibuprofen] dissolved in Water for Injection, USP. NeoProfen is supplied in a carton containing 3 single-use vials.

Storage and Handling

Store at 20 – 25°C (68 – 77°F); excursions permitted 15 – 30°C (59 – 86°F) [see USP Controlled Room Temperature]. Protect from light. Store vials in carton until contents have been used.

*NeoProfen (ibuprofen lysine) Injection is dispensed in a glass vial having a silicon dioxide coating or polymer coating that inhibits the formation of particulates that result from the interaction of the ibuprofen lysine with untreated glass.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Infection
NeoProfen may alter signs of infection. Patients' caregivers should be informed to monitor the infant for any signs of infection.

Platelet Aggregation
Patients' caregivers should be informed that like other NSAIDS, NeoProfen can inhibit clot formation therefore their infant should be monitored for any signs of bleeding.

Administration
Patients' caregivers should be informed that the infants' skin and tissues should be monitored as leakage from administration may be irritating to tissue.

Manufactured by: Alcami Carolinas Corporation, Charleston, SC 29405, U.S.A.

For: Recordati Rare Diseases Inc., Lebanon, NJ 08833, U.S.A.

RECORDATI RARE DISEASES

® Trademark of Recordati Rare Diseases Inc.

PC4477E

1.6.2.2 外国における既上市品（NeoProfen®）の添付文書の和訳

添付文書情報ハイライト
本ハイライトには NEOPROFEN を安全かつ効果的に使用するために必要な情報全てが記載されているわけではない。完全な情報については NEOPROFEN の添付文書を参照。
NEOPROFEN®（イブプロフェンリシン）静注
米国における初回承認：1974 年

効能・効果

NeoProfen は、通常の医学的処置で効果が見られない場合の、体重が 500～1500 g 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）の閉鎖に適応をもった非ステロイド系抗炎症剤である。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。(1)

用法・用量

- 1 回の治療コースは 3 回の静脈内投与からなる（2.1）
- 10 mg/kg（出生時体重に基づく）の初回投与後、各 5 mg/kg を 2 回、24 時間後及び 48 時間後に投与する。(2.1)
- 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（< 0.6 mL/kg/hr）が明らかである場合は、投与しないこと（2.1） ①

剤形及び含量 ②

- 2 mL の使い捨てバイアル中に、イブプロフェンの L-リシンの防腐剤無添加の透明な滅菌溶液として 10 mg/mL を含有（3）

禁忌

NeoProfen は以下の早産児に禁忌である：

- 感染症への罹患が証明された又は疑わしい、未治療の患児（4）
- 十分な肺血流量又は全身の血流量に PDA の開存性が必要な、先天性心疾患に罹患している患児（4）
- 腎機能障害を有する患児（4）
- 血小板減少症、凝固障害又は出血している患児（4）
- 壊死性腸炎に罹患している、又は罹患が疑われる患児（4）

警告及び使用上の注意

- NeoProfen について神経発達転帰及び成長の評価は実施していない（5.1）
- NeoProfen は感染症の通常の兆候を変化させる可能性がある（5.2）
- NeoProfen は血小板凝集を阻害する可能性があり、健康な成人被験者で出血時間の延長が示されている（5.3）
- イブプロフェンではアルブミン結合部位からのビリルビン置換が示されている（5.4）
- 血管外への注射又は漏出を回避するために、NeoProfen は慎重に投与すること（5.5）

副作用

最も多く見られる副作用（≧10%）は、敗血症、貧血、脳室内出血、無呼吸、消化器疾患、腎機能障害、呼吸器感染症、皮膚病変、低血糖症、低カルシウム血症、呼吸不全などである。(6)
副作用が疑われる症例の報告は、Recordati Rare Diseases（1-888-575-8344）又は FDA（1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch.）に連絡のこと。

薬物相互作用

利尿剤：腎機能障害のリスク増加

17. 患者カウンセリング情報を参照

改訂日：2016/01

添付文書：目次*

1 効能・効果
2 用法・用量
2.1 推奨用量
2.2 使用法
3 剤形及び含量
4 禁忌
5 警告及び使用上の注意
5.1 一般
5.2 感染症
5.3 血小板凝集
5.4 ビリルビン置換
5.5 投与
6 副作用
6.1 臨床試験の結果
6.2 腎機能
6.3 追加の有害事象
6.4 市販後経験
7 薬物相互作用
8 特定の患者
8.4 小児の使用
10 過量投与
11 組成・性状
12 薬効薬理
12.1 作用機序
12.2 薬物動態及びバイオアベイラビリティ試験
14 臨床試験
16 包装／貯法及び取扱い上の注意
17 患者カウンセリング情報

* 添付文書で省略されたセクション又はサブセクションは記載していない。

添付文書

1　効能・効果

NeoProfen 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 500～1500 g 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。

2　用法・用量

2.1　推奨用量

1 回の治療コースは NeoProfen 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 1 kg 当たり 10 mg の初回投与後、体重 1 kg 当たり各 5 mg 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 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<0.6 mL/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 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 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がある。

2.2　使用法

静脈内投与にのみ使用すること。非経口医薬品は、溶液及び容器が可能な場合は常に、投与前に粒子状物質及び変色について目視検査する必要がある。粒子状物質が認められた場合は、NeoProfen を使用しないこと。

NeoProfen は防腐剤が添加されていないため、一旦使用したバイアルは、溶液が残留していても全て廃棄しなければならない。

投与の際は、NeoProfen はブドウ糖液又は生理食塩水で適切な量まで希釈する。NeoProfen は点滴の準備をしてから 30 分以内に投与し、15 分以上かけて持続注入すること。また、挿入部位に最も近い IV ポートより投与する。NeoProfen は防腐剤が添加されていないため、一旦使用したバイアルは、溶液が残留していても全て廃棄しなければならない。

NeoProfen は組織に刺激性を有する可能性があるため、溢出を回避するために慎重に投与すること。

NeoProfen は完全非経口栄養（TPN）と同一の静脈ラインにて同時に投与してはならない。必要な場合は、本剤投与の前後 15 分間 TPN を中断する。ラインの開通性はブドウ糖液又は生理食塩水を使用して維持すること。

3 剤形及び含量

2 mL の使い捨てバイアル中に、イブプロフェンの L-リシンの防腐剤無添加の透明な滅菌溶液として 10 mg/mL を含有。

4 禁忌

NeoProfen は以下の患児には禁忌である：

- 感染症への罹患が証明された又は疑わしい、未治療の早産児
- 十分な肺血流量又は全身の血流量に PDA の開存性が必要な先天性心疾患（例:肺動脈閉鎖、重度のファロー四徴症、重度の大動脈狭窄）に罹患している早産児
- 出血している、特に活動性の頭蓋内出血又は消化管出血を起こしている早産児
- 血小板減少症の早産児
- 凝固障害の早産児
- 壊死性腸炎に罹患している、又は罹患が疑われる早産児
- 重大な腎機能障害を有する早産児

5 警告及び使用上の注意

5.1 一般

受胎後週数 36 週を超える観察期間でのイブプロフェンを投与した患児に関する長期評価は存在しない。神経発達転帰及び成長、ならびに未熟性に関連した疾患過程（未熟児網膜症及び慢性肺疾患など）に対するイブプロフェンの効果に関する評価は実施していない。

5.2 感染症

NeoProfen は感染症の通常の兆候を変化させる可能性がある。医師は常に警戒する必要があり、コントロールされた感染症に罹患している場合及び感染症のリスクのある患児においては、特に慎重に本剤の投与を行うこと。

5.3 血小板凝集

その他の非ステロイド性抗炎症薬と同様に、NeoProfen は血小板凝集を阻害する可能性がある。早産児では出血の兆候について観察すること。イブプロフェンは健康な成人被験者において出血時間を（正常の範囲内で）延長することが示されている。この影響は基礎疾患として止血異常を有する患者において誇張される可能性がある（禁忌を参照）。

5.4 ビリルビン置換

イブプロフェンではアルブミン結合部位からのビリルビン置換が示されており、そのため、総ビリルビン値の上昇を示す患者では慎重に投与すること。

5.5 投与

NeoProfen はその溶液が組織に刺激性を有する可能性があるため、血管外への注射又は漏出を回避するために、慎重に投与すること。

6 副作用

6.1 臨床試験の結果

NeoProfen で最も多く報告されている有害事象を表 1 に示す。

表 1. 多施設共同試験における投与後 30 日以内に発生した有害事象*

有害事象	発生率（%）	
	NeoProfen	プラセボ
新生児敗血症	**43**	**37**
新生児貧血	**32**	**25**
出血症例の合計†**	**32**	**29**
新生児脳室内出血、グレード 1／2	15	13
新生児脳室内出血、グレード 3／4	15	10
その他の出血	6	13
脳室内出血、全グレード	**29**	**24**
乳児無呼吸	**28**	**26**
消化管疾患 壊死をともなわない腸炎	**22**	**18**
腎障害の合計†**	**21**	**15**
新生児腎不全	1	3
腎機能不全、障害	6	4
乏尿	3	1
血中クレアチニンの増加	3	1
血尿をともなう血中尿素の増加	1	1
血中尿素の増加	7	4
呼吸器感染症	**19**	**13**
皮膚病変／刺激	**16**	**6**
新生児低血糖症	**12**	**6**
低カルシウム血症	**12**	**9**
新生児呼吸不全	**10**	**4**
新生児尿路感染症	**9**	**4**
副腎機能不全	**7**	**1**
高ナトリウム血症	**7**	**4**
浮腫	**4**	**0**
新生児無気肺	**4**	**1**

*投与後 30 日以内で、イベント発生率がプラセボ群と比較して NeoProfen 群で高く、また NeoProfen 群で 2 件以上発生したイベント。

†**ある被験者では、これらの有害事象カテゴリーの中で 1 つ以上のイベントが発生した可能性がある。その被験者での、IVH の最も重度のグレードのみが算定の対象とした。

6.2 腎機能

プラセボ投与群と比較して、イブプロフェン投与群では生後第 2～6 日にわずかな尿量の減少がみられ、第 9 日に尿量の代償性増加がみられた。その他の試験では、イブプロフェンの投与を受けた患児で乏尿症、BUN の上昇、クレアチニン上昇、又は腎不全などの腎機能不全に分類される有害事象が報告された。

6.3 追加の有害事象

多施設共同試験にて報告された、因果関係の不明な有害事象には、頻脈、心不全、腹部膨満、胃食道逆流、胃炎、イレウス、鼠径ヘルニア、注射部位反応、胆汁うっ滞、様々な感染症、摂食障害、痙攣、黄疸、低血圧、及び好中球減少症、血小板減少症や高血糖などの様々な臨床検査異常などがみられた。

6.4 市販後経験

次の副作用が市販後の自発報告又は発表された文献から特定されている：消化管穿孔、壊死性腸炎、及び肺高血圧症。これらの副作用は規模の不明な対象集団からの自発的な報告であるため、常にその発生頻度を正確に推計し、薬物曝露との因果関係が立証できるとは限らない。

7 薬物相互作用

・利尿剤：イブプロフェンは利尿剤の効果を減弱する可能性がある。利尿剤は脱水患者で NSAIDs の腎毒性のリスクを高める可能性がある。利尿剤を併用している患者では腎機能を観察すること。

・アミカシン：イブプロフェンはアミカシンのクリアランスを低下させる可能性がある。

8 薬物相互作用

8.4 小児の使用

安全性と有効性は未熟児にのみ確立されている。

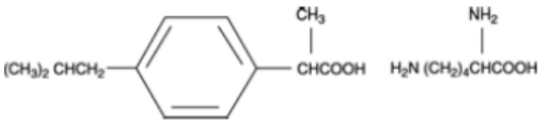
10 過量投与

次の兆候及び症状は、経口イブプロフェンの過量投与を受けた個人（必ずしも未熟児ではない）に発生している：呼吸困難、昏睡、眠気、不整脈、腎不全、低血圧、発作、及び嘔吐。NeoProfen の急性過量投与を治療するための具体的な方法は存在しない。消化管潰瘍及び出血が発生する可能性があるため、数日間患者を追跡すること。

11 組成・性状

NeoProfen®は有効成分である(±)-イブプロフェンの L-リシンの防腐剤無添加の透明な滅菌溶液である。(±)-イブプロフェンは非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）である。L-リシンは静脈内投与に適した水溶性の薬物塩を作製するために使用される。1 mL の NeoProfen は USP の注射用水中に 17.1 mg のイブプロフェンリシン（(±)-イブプロフェン 10 mg に相当）を含有している。pH は水酸化ナトリウム又は塩酸を用いて 7.0 に調整した。

構造式は以下の通りである：



NeoProfen は化学的に α‐methyl‐4‐(2‐methyl propyl) benzeneacetic acid lysine salt として表記される。分子量は 352.48 である。実験式は $C_{19}H_{32}N_2O_4$ である。白色の結晶性の固体で、水にやや溶けやすく、エタノールに溶けにくい。

12 薬効薬理

12.1 作用機序

イブプロフェンが新生児における動脈管開存症（PDA）の閉鎖をもたらす作用機序は不明である。成人においては、イブプロフェンはプロスタグランジン合成を阻害する。

12.2 薬物動態及びバイオアベイラビリティ試験

薬物動態データは、多施設共同二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験に組み入れられた、NeoProfen の投与を受けた 54 名の未熟児から得た。患児は在胎期間 30 週未満で体重が 500～1000 g であり、管短絡の心エコーによるエビデンスが存在する無症候性 PDA を示していた。投与量は初回 10 mg/kg であり、その 24 時間後と 48 時間後に 5 mg/kg ずつであった。

出生時の未熟児における、ラセミ体イブプロフェンの、対象集団の平均クリアランス及び分布容積の値は、それぞれ 3 mL/kg/h 及び 320 mL/kg であった。クリアランスは出生後の時間経過とともに急速に上昇した（1 日当たり平均約 0.5 mL/kg/h の上昇）。クリアランス及び分布容積における個人間の変動は、それぞれ 55%及び 14%であった。概して、乳幼児における半減期は成人の 10 倍以上長い。

未熟児におけるイブプロフェンの代謝及び排泄に関する研究は実施されていない。

成人においては、イブプロフェン未変化体の腎排出は用量の 10～15%に過ぎない。イブプロフェンの排泄及び代謝産物は尿及び糞便の両方で急速に発生する。経口投与された用量の約 80%はヒドロキシル及びカルボキシル代謝産物として、それぞれ抱合型及び非抱合型の混合物として、尿中で回収される。イブプロフェンは主として肝臓内の代謝によって排出され、肝臓では CYP2C9 が R-及び S-イブプロフェンの 2-及び 3-ヒドロキシル化を媒介する。イブプロフェン及びその代謝産物は、さらにアシルグルクロニドに結合する。

新生児においては、薬物代謝に関連する腎機能及び酵素は出生時では未発達であり、出生後に大幅に増加する。

14 臨床試験

多施設共同二重盲検臨床試験では、出生時体重が 500～1000g で受胎後週数 30 週未満の、心エコーによる PDA のエビデンスが存在する未熟児が、プラセボ群又は NeoProfen 群に無作為割付された。これらの患児の PDA は登録時点で無症候性であった。主要な有効性パラメータは、試験第 14 日までの血行動態的に重要な PDA の治療を目的とした救済治療（インドメタ

シン、非盲検イブプロフェン、又は外科手術）の必要性であった。患児は心エコーで確認された血行動態的に重要な PDA の臨床エビデンスが存在した場合に救援療法を受けた。血行動態的に重要な PDA は、5 つの基準（速脈、前胸部の高心拍出量、肺水腫、心陰影の増加、又は収縮期雑音）のうちの 3 つが該当した場合、又は新生児医によって血行動態的に重要な動脈管と診断された場合と定義された。

未熟児 136 名がプラセボ又は NeoProfen のいずれかの投与を受けた（初回投与量 10 mg/kg、その 24 時間後及び 48 時間後に 5 mg/kg）。平均の出生後期間は 1.5 日（範囲：4.6～73.0 時間）、平均在胎期間は 26 週間（範囲：23～30 週間）、及び平均体重は 798 g（範囲：530～1015 g）であった。全患児は管短絡のエビデンスが存在する PDA に罹患していた。表 2 に示すように、プラセボ群の患児の 48%が救済治療を必要としたのに対し、NeoProfen 群では患児の 25%が救済治療を必要とした（p=0.003、各施設についてのロジスティック回帰コントロールより）。

表 2．有効性の結果の要約、n（%）

	NeoProfen N＝68	**プラセボ N＝68**
試験第 14 日までの救済治療		
合計	17 (25)	33 (48)
治療時の年齢別	3/14 (21)	8/16 (50)
出生から<24 時間	9/32 (28)	16/37 (43)
24～48 時間	5/22 (23)	9/15 (60)
>48 時間		
救援治療前に心エコーによって証明された PDA	17 (100)	32 (97)
救済治療の理由		
新生児医師の診断による血行動態的に重要な PDA	14 (82)	25 (76)
拍動	6 (35)	12 (36)
収縮期心雑音	6 (35)	15 (45)
肺浮腫	3 (18)	5 (15)
前胸部高心拍出量	2 (12)	3 (9)
心陰影増加	1 (6)	5 (15)

初回投与から 14 日以内に救済治療を必要とした患児では、最初の救済治療開始時の平均年齢について、NeoProfen 群及びプラセボ群で統計的有意差は認められなかった（NeoProfen 群で 8.7 日、4～15 日の範囲、プラセボ群で 6.9 日、2～15 日の範囲）。

第 14 日までの死亡症例数、第 1 日、第 4 日及び第 14 日に人工呼吸器を装着した、又は酸素供給を必要とした患児数、PDA の外科的結紮を必要とした患児数（12%）、第 14 日までの肺出血及び肺高血圧、及び第 28 日の気管支肺異形成症の症例数では両群は同等であった。さらに、調整在胎期間 36±1 週間での測定では、両群においてステージ 2 及び 3 の壊死性腸炎、グレード 3 及び 4 の脳室内出血、脳室周囲白質軟化症及び未熟児網膜症の発生率に有意差は認められなかった。

2 つの補助的試験でも、予防的（n＝433、体重範囲：400～2165 g）又は治療として（n＝210、体重範囲＝400～2370 g）のいずれでも、症候性 PDA のための救済治療の必要性回避において、イブプロフェンはプラセボ群（又は無治療群）と比較して優越性を示した。

16 包装／貯法及び取扱い上の注意

包装

NeoProfen（イブプロフェンリシン）注射剤は処理を施した*透明なガラス製の使い捨てバイアルに充てんされ、各バイアルは 2 mL の滅菌溶液を含有している（NDC 55292-122-52）。溶液は緩衝化されず、防腐剤も含有していない。1mL 当たりに USP 仕様の注射用水で溶解された 17.1 mg の(±)-イブプロフェン L-リシン［(±)-イブプロフェン 10 mg/mL に相当］を含有している。NeoProfen は使い捨てバイアル 3 本入りのカートンで提供される。

貯法及び取扱い上の注意

20～25°C（68～77°F）で保存すること。温度の許容範囲は 15～30°C（59～86°F）［USP Controlled Room Temperature の項参照］。遮光すること。内容物が使用されるまで、バイアルはカートンにて保管すること。

*NeoProfen（イブプロフェン リジン）注射剤は、イブプロフェンリシンと未処理ガラスとの相互作用から生じる微粒子の形成を抑制するため、二酸化ケイ素コーティングまたはポリマーコーティングされたガラスバイアルに充てんする。

17 患者カウンセリング情報

感染症

NeoProfen は感染症の兆候を変化させる可能性がある。患者の介護者には、患児の感染症の兆候についてモニタリングすることを説明すること。

血小板凝集

患者の介護者には、その他の NSAID と同様に、NeoProfen は血液凝固を阻害する可能性があるため、患児の出血の兆候についてモニタリングが実施することを説明すること。

投与

患者の介護者には、投与からの漏出により組織が刺激される可能性があるため、患児の皮膚及び組織をモニタリングすることを説明すること。

製造者：Alcami Carolinas Corporation, Charleston, SC 29405, U.S.A.

製造依頼者：Recordati Rare Diseases Inc., Lebanon, NJ 08833, U.S.A.

RECORDATI RARE DISEASES GROUP

® Recordati Rare Diseases Inc.の商標

PC4477C

1.6.2.3 外国におけるイブプロフェンフリー体静注製剤（Pedea®）の添付文書

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Pedea 5 mg/ml solution for injection

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each ml of the solution contains 5 mg ibuprofen.
Each ampoule of 2 ml contains 10 mg ibuprofen.

Excipients: each ml contains 7.5 mg of sodium.

For a full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection.
Clear, colourless to slightly yellow solution.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Treatment of a haemodynamically significant patent *ductus arteriosus* in preterm newborn infants less than 34 weeks of gestational age.

4.2 Posology and method of administration

Treatment with Pedea should only be carried out in a neonatal intensive care unit under the supervision of an experienced neonatologist.

Posology
A course of therapy is defined as three intravenous injections of Pedea given at 24-hour intervals. The first injection should be given after the first 6 hours of life.
The ibuprofen dose is adjusted to the body weight as follows:
- 1st injection: 10 mg/kg,
- 2nd and 3rd injections: 5 mg/kg.

If anuria or manifest oliguria occurs after the first or second dose, the next dose should be withheld until urine output returns to normal levels.
If the *ductus arteriosus* does not close 48 hours after the last injection or if it re-opens, a second course of 3 doses, as above, may be given.
If the condition is unchanged after the second course of therapy, surgery of the patent *ductus arteriosus* may then be necessary.

Method of administration
For intravenous use only.
Pedea should be administered as a short infusion over 15 minutes, preferably undiluted. If necessary, the injection volume may be adjusted with either sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection or glucose 50 mg/ml (5%) solution for injection. Any unused portion of the solution should be discarded.
The total volume of solution injected should take into account the total daily fluid volume administered.

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients;
- Life-threatening infection;
- Active bleeding, especially intracranial or gastrointestinal haemorrhage;
- Thrombocytopenia or coagulation defects;
- Significant impairment of renal function;
- Congenital heart disease in which patency of the *ductus arteriosus* is necessary for satisfactory pulmonary or systemic blood flow (e.g. pulmonary atresia, severe tetralogy of Fallot, severe coarctation of the aorta);
- Known or suspected necrotising enterocolitis;

4.4 Special warnings and precautions for use

Before administration of Pedea an adequate echocardiographic examination should be performed in order to detect a haemodynamically significant patent *ductus arteriosus* and to exclude pulmonary hypertension and ductal-dependent congenital heart disease.

Since prophylactic use in the first 3 days of life (starting within 6 hours of birth) in preterm newborn infants less than 28 weeks of gestational age was associated with increased pulmonary and renal adverse events, Pedea should not be used prophylactically at any gestational age (see sections 4.8 and 5.1). In particular, severe hypoxemia with pulmonary hypertension was reported in 3 infants within one hour of the first infusion and was reversed within 30 min after start of inhaled nitric oxide therapy. If hypoxaemia occurs during or following Pedea infusion, close attention should be paid to pulmonary pressure.

Since ibuprofen was shown *in vitro* to displace bilirubin from its binding site to albumin, the risk of bilirubin encephalopathy in premature newborn infants may be increased (see section 5.2). Therefore, ibuprofen should not be used in infants with marked elevated bilirubin concentration.

As a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID), ibuprofen may mask the usual signs and symptoms of infection. Pedea must therefore be used cautiously in the presence of an infection (see also section 4.3).

Pedea should be administered carefully to avoid extravasation and potential resultant irritation to tissues.

As ibuprofen may inhibit platelet aggregation, premature neonates should be monitored for signs of bleeding.

As ibuprofen may decrease the clearance of aminoglycosides, strict surveillance of their serum levels is recommended during co-administration with ibuprofen.

Careful monitoring of both renal and gastrointestinal function is recommended.

In preterm newborn infants less than 27 weeks of gestational age, the closure rate of the *ductus arteriosus* (33 to 50%) was shown to be low at the recommended dose regimen (see section 5.1).

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (15 mg) per 2 ml, i.e. essentially 'sodium-free'.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

The concomitant use of Pedea with the following medicinal products is not recommended:
- diuretics: ibuprofen may reduce the effect of diuretics; diuretics can increase the risk of nephrotoxicity of NSAIDs in dehydrated patients.

- anticoagulants: ibuprofen may increase the effect of anticoagulants and enhance the risk of bleeding.
- corticosteroids: ibuprofen may increase the risk of gastrointestinal bleeding.
- nitric oxide: since both medicinal products inhibit platelet function, their combination may in theory increase the risk of bleeding.
- other NSAIDs: the concomitant use of more than one NSAID should be avoided because of the increased risk of adverse reactions.
- aminoglycosides: since ibuprofen may decrease the clearance of aminoglycosides, their co-administration may increase the risk of nephrotoxicity and ototoxicity (see section 4.4).

4.6 Pregnancy and lactation

Not relevant

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Not relevant

4.8 Undesirable effects

Data are currently available on approximately 1,000 preterm newborn from both the literature concerning ibuprofen and clinical trials with Pedea. Causality of adverse events reported in the preterm newborn is difficult to assess since they may be related to the haemodynamic consequences of the patent *ductus arteriosus* as well as to direct effects of ibuprofen.

Reported adverse reactions are listed below, by system organ class and by frequency. Frequencies are defined as: very common (≥ 1/10), common (≥1/100, <1/10) and uncommon (≥1/1,000, <1/100). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Blood and lymphatic system disorders	*Very common*: Thrombocytopenia, Neutropenia
Nervous system disorders	*Common*: Intraventricular haemorrhage, Periventricular leukomalacia
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	*Very common:* Bronchopulmonary dysplasia* *Common*: Pulmonary haemorrhage *Uncommon:* Hypoxemia*
Gastrointestinal disorders	*Common*: Necrotizing enterocolitis, Intestinal perforation *Uncommon*: Gastrointestinal haemorrhage
Renal and urinary disorders	*Common*: Oliguria, Fluid retention, Haematuria Uncommon: Acute renal failure
Investigations	*Very Common:* Blood creatinine increased, Blood sodium decreased
* *see below*	

In a clinical curative trial involving 175 preterm newborn infants less than 35 weeks of gestational age, the incidence of bronchopulmonary dysplasia at 36 weeks post-conceptional age was 13/81 (16%) for indomethacin versus 23/94 (24%) for ibuprofen.

In a clinical trial where Pedea was administered prophylactically during the first 6 hours of life, severe hypoxemia with pulmonary hypertension was reported in 3 newborn infants less than 28 weeks of gestational age. This occurred within one hour of the first infusion and was reversed within 30 minutes after the inhalation of nitric oxide. There have also been post-marketing reports of pulmonary hypertension where Pedea was administered to premature neonates in the therapeutic setting.

4.9 Overdose

No case of overdose has been reported with intravenous ibuprofen in preterm newborn infants.

However, overdose has been described in infants and children administered oral ibuprofen: CNS depression, seizures, gastrointestinal disturbances, bradycardia, hypotension, apnoea, abnormal renal function, haematuria have been observed.
Massive overdose (up to more than 1000 mg/kg) has been reported to induce coma, metabolic acidosis, and transient renal failure. All patients recovered with conventional treatment. Only one recorded death has been published: after an overdose of 469 mg/kg, a 16-month old child developed an apnoeic episode with seizures and a fatal aspiration pneumonia.

The management of ibuprofen overdose is primarily supportive.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: other cardiac preparations, ATC code: C01 EB16

Ibuprofen is a NSAID that possesses anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activity. Ibuprofen is a racemic mixture of S(+) and R(-) enantiomers. *In vivo* and *in vitro* studies indicate that the S(+) isomer is responsible for the clinical activity. Ibuprofen is a non selective inhibitor of cyclo-oxygenase, leading to reduced synthesis of prostaglandins.
Since prostaglandins are involved in the persistence of the *ductus arteriosus* after birth, this effect is believed to be the main mechanism of action of ibuprofen in this indication.

In a dose-response study of Pedea in 40 preterm newborn infants, the *ductus arteriosus* closure rate associated to the 10-5-5 mg/kg dose regimen was 75% (6/8) in neonates of 27-29 weeks' gestation and 33% (2/6) in neonates of 24-26 weeks' gestation.

Prophylactic use of Pedea in the first 3 days of life (starting within 6 hours of birth) in preterm newborn infants less than 28 weeks of gestational age was associated with increased incidence of renal failure and pulmonary adverse events including hypoxia, pulmonary hypertension, pulmonary haemorrhage, as compared to curative use. Conversely, a lower incidence of neonatal grade III-IV intraventricular haemorrhage and of surgical ligation was associated with prophylactic use of Pedea.

5.2 Pharmacokinetic properties

Distribution
Although a great variability is observed in the premature population, peak plasma concentrations are measured around 35-40 mg/l after the initial loading dose of 10 mg/kg as well as after the last maintenance dose, whatever gestational and postnatal age. Residual concentrations are around 10-15 mg/l 24 hours after the last dose of 5 mg/kg.
Plasma concentrations of the S-enantiomer are much higher than those of the R-enantiomer, which reflects a rapid chiral inversion of the R- to the S-form in a proportion similar to adults (about 60%).

The apparent volume of distribution is on average 200 ml/kg (62 to 350 according to various studies). The central volume of distribution may depend on the status of the ductus and decrease as the ductus closes.

In vitro studies suggest that, similarly to other NSAIDs, ibuprofen is highly bound to plasma albumin, although this seems to be significantly lower (95 %) compared with adult plasma (99 %). Ibuprofen competes with bilirubin for albumin binding in newborn infant serum and, as a consequence, the free fraction of bilirubin may be increased at high ibuprofen concentrations.

Elimination
Elimination rate is markedly lower than in older children and adults, with an elimination half-life estimated at approximately 30 hours (16–43). The clearance of both enantiomers increases with gestational age, at least in the range of 24 to 28 weeks.

PK-PD relationship
In preterm newborns ibuprofen significantly reduced plasma concentrations of prostaglandins and their metabolites, particularly PGE2 and 6-keto-PGF-1-alpha. Low levels were sustained up to 72 hours in neonates who received 3 doses of ibuprofen, whereas subsequent re-increases were observed at 72 hours after only 1 dose of ibuprofen.

5.3 Preclinical safety data

There are no preclinical data considered relevant to clinical safety beyond data included in other sections of this Summary of Product Characteristics. With the exception of an acute toxicity study, no further studies have been carried out in juvenile animals with Pedea.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Trometamol,
sodium chloride,
sodium hydroxide (for pH adjustment),
hydrochloric acid 25% (for pH adjustment),
water for injections.

6.2 Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products except those mentioned in section 6.6.

Pedea solution must not be in contact with any acidic solution such as certain antibiotics or diuretics. A rinse of the infusion line must be performed between each product administration (see section 6.6).

6.3 Shelf life

4 years.
To avoid any possible microbiological contamination, the product should be used immediately after first opening.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

2 ml solution in a colourless type 1 glass ampoule.
Pedea is supplied in packs of 4 x 2 ml ampoules.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

As for all parenteral products, ampoules of Pedea should be visually inspected for particulate matter and the integrity of the container prior to use. Ampoules are intended for single use only, any unused portions must be discarded.

Chlorhexidine must not be used to disinfect the neck of the ampoule as it is not compatible with the Pedea solution. Therefore, for asepsis of the ampoule before use, ethanol 60% or isopropyl alcohol 70% is recommended.
When disinfecting the neck of the ampoule with an antiseptic, to avoid any interaction with the Pedea solution, the ampoule must be completely dry before it is opened.

The required volume to be given to the infant should be determined according to body weight, and should be injected intravenously as a short infusion over 15 minutes, preferably undiluted.

Use only sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for injection or glucose 50 mg/ml (5%) solution to adjust injection volume.
The total volume of solution injected to preterm infants should take into account the total daily fluid volume administered. A maximal volume of 80 ml/kg/day on the first day of life should usually be respected; this should be progressively increased in the following 1-2 weeks (about 20 ml/kg birthweight/day) up to a maximal volume of 180 ml/kg birthweight/day.

Before and after administration of Pedea, to avoid contact with any acidic solution, rinse the infusion line over 15 minutes with 1.5 to 2 ml of either sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) or glucose 50 mg/ml (5%), solution for injection.

After first opening of an ampoule, any unused portions must be discarded.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Orphan Europe SARL
Immeuble "Le Wilson"
70, avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
France

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/04/284/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 29 July 2004
Date of renewal: 29 July 2009

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

14/02/2017
Detailed information on this product is available on the web site of the European medicines Agency (EMEA) http://www.emea.europa.eu

1.6.2.4 外国におけるイブプロフェンフリー体静注製剤（Pedea®）の添付文書の和訳

添付文書

1. 医薬品名

Pedea 5 mg/mL 注射液

2. 組成・成分

本注射液 1 mL 中にイブプロフェン 5 mg を含有する。
2 mL アンプル 1 本中にイブプロフェン 10 mg を含有する。
添加剤：本注射液 1 mL 中にナトリウム 7.5 mg を含有する。
添加剤の全リストについては 6.1 項を参照のこと。

3. 剤形

注射液。
澄明で無色から薄黄色の液体。

4. 臨床特性

4.1 効能・効果

妊娠週数 34 週未満の早産児における血行動態的に顕著な動脈管開存症の治療に用いる。

4.2 用法・用量

Pedea による治療は、熟練した新生児専門医の監督の下で、新生児集中治療室においてのみ実施すること。

用量

Pedea を 24 時間間隔で 3 回静脈内注射し、これをもって 1 回の治療コースとする。初回の注射は生後 6 時間で行うこととする。
体重に応じて、以下のとおりイブプロフェンの用量を調整する。

- 初回の注射：10 mg/kg
- 2 回目及び 3 回目の注射：5 mg/kg

初回又は 2 回目の注射後に無尿又は顕性の乏尿を発現した場合、尿量が正常レベルに復帰するまで次回の投与を保留することとする。
最後の注射から 48 時間後に動脈管の閉鎖が得られない又は再開存する場合には、上述の 3 回の投与からなる 2 回目の治療コースを行っても良いこととする。
2 回目の治療コース後も状態に変化がない場合には、開存動脈管の手術が必要となることがある。

投与方法

本剤は静脈内投与のみで使用すること。

Pedea は、未希釈での使用が好ましく、15 分間かけた短時間の点滴で投与すること。必要な場合には、注射用塩化ナトリウム液 9 mg/mL（0.9%）又はブドウ糖液 50 mg/mL（5%）を用いて、本液の用量を調整することができる。残った未使用の液は廃棄することとする。
注射する本液の総量は、投与する液の総 1 日量を考慮して決定すること。

4.3　禁忌

- 本剤の有効成分又は添加剤に対する過敏症の患者。
- 生命を脅かす感染症の患者。
- 特に頭蓋内出血又は消化管出血など、活動性出血の患者。
- 血小板減少症又は凝固異常症の患者。
- 著明な腎機能障害の患者。
- 十分な肺血流又は全身血流を得るために動脈管の開存が必要な先天性心臓疾患の患者（肺動脈閉鎖、重度ファロー四徴症、高度大動脈縮窄など）。
- 壊死性腸炎が既知又は疑われる患者。

4.4　警告及び使用上の注意

Pedea を投与する前に、血液動態的に顕著な動脈管開存を検出し、肺高血圧症及び動脈管依存性先天性心臓疾患を除外するために、適切な心エコー検査を実施すること。

妊娠週数 28 週未満の早産児での生後 3 日間（生後 6 時間以内に開始）の本剤の予防的使用には、肺及び腎臓の有害事象の増加との関連性が認められるので、いずれの妊娠週数の場合にも Pedea の予防的使用は行わないこと（4.8 及び 5.1 項参照）。特に初回注射の 1 時間以内に肺高血圧症を伴う高度低酸素血症が乳児 3 例で報告され、一酸化窒素吸入療法開始後 30 分以内に回復した。Pedea 投与中又は投与後に低酸素血症が発現した場合には、肺動脈圧に対して細心の注意を払うこととする。

イブプロフェンはアルブミン上の結合部位にあるビリルビンを置換することが *in vitro* で示されているので、未熟児のビリルビン脳症のリスクが増加する可能性が考えられる（5.2 項参照）。したがってビリルビン濃度が著明に増加した乳児では、イブプロフェンを使用しないこととする。

非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）であるイブプロフェンは、感染の通常の徴候と症状をマスクして不顕性化するおそれがある。したがって感染がある場合には、Pedea を注意して使用しなければならない（4.3 項も参照）。

溢出及びこれにより組織を刺激する可能性を避けるため、Pedea は慎重に投与すること。

イブプロフェンは血小板の凝集を阻害すると考えられるので、出血の徴候について未熟児のモニタリングを行うこととする。

イブプロフェンはアミノグリコシド系薬のクリアランスを低下させることがあるので、イブプロフェン併用投与中はアミノグリコシド系薬の血清中濃度を厳格に監視することが勧めら

れる。

腎機能及び消化管機能を細心にモニタリングすることが勧められる。

妊娠週数 27 週未満の早産児の場合、推奨投与レジメンでは動脈管の閉鎖率（33～50%）が低いことが示されている（5.1 項参照）。

本製剤 2 mL が含有するナトリウムは 1 mmol 未満であり（15 mg）、基本的に「ナトリウム不含」である。

4.5　他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

Pedea と下記の医薬品との併用は勧められない。

- 利尿剤：イブプロフェンは利尿剤の効果を減弱させることがあり、利尿剤は脱水した患者での NSAID の腎毒性のリスクを増加させることが考えられる。
- 抗凝固剤：イブプロフェンは抗凝固剤の効果を増強し、出血のリスクを増加させることがある。
- コルチコステロイド：イブプロフェンは消化管出血のリスクを増加させることがある。
- 一酸化窒素：イブプロフェンと一酸化窒素はいずれも血小板機能を阻害するので、これらの併用は理論的には出血のリスクを増加させると考えられる。
- その他の NSAID：複数の NSAID を併用すると副作用のリスクが増加するので、避けることとする。
- アミノグリコシド系薬：イブプロフェンはアミノグリコシド系薬のクリアランスを低下させることがあるので、これらを併用すると腎毒性及び聴器毒性のリスクが増加することがある（4.4 項参照）。

4.6　妊婦及び授乳婦

関連なし。

4.7　運転及び機械操作能力に与える影響

関連なし。

4.8　好ましくない効果

現在のところイブプロフェンに関する文献及び Pedea の臨床試験から、約 1,000 名の早産児についてのデータが得られている。早産児で報告された有害事象の因果関係は、イブプロフェンの直接的効果のみならず動脈管開存患者の血行動態的予後に関連することがあるので、評価が困難である。

報告された副作用を器官別大分類及び頻度ごとに以下に一覧とする。頻度は次のとおりに定義する：非常に高頻度（≧1/10）、高頻度（≧1/100、＜1/10）、低頻度（≧1/1,000、＜1/100）。副作用は各頻度グループ内で重篤度が高い順に示す。

血液およびリンパ系障害	*非常に高頻度*：血小板減少症、好中球減少症
神経系障害	*高頻度*：脳室内出血、脳室周囲白質軟化症
呼吸器、胸郭および縦隔障害	*非常に高頻度*：気管支肺異形成症* *高頻度*：肺出血 *低頻度*：低酸素血症*
胃腸障害	*高頻度*：壊死性腸炎、腸管穿孔 *低頻度*：消化管出血
腎および尿路障害	*高頻度*：乏尿、体液貯留、血尿 *低頻度*：急性腎不全
臨床検査	*非常に高頻度*：血中クレアチニン増加、血中ナトリウム減少
* *下記参照*	

妊娠週数 35 週未満の早産児 175 例を対象とした臨床治癒試験において、受胎後週数 36 週目での気管支肺異形成症の発現率はインドメタシンが 81 例中 13 例（16%）であったのに対し、イブプロフェンは 94 例中 23 例（24%）であった。

生後 6 時間以内に Pedea を予防的に投与した臨床試験において、妊娠週数 28 週未満の新生児 3 例で肺高血圧症を伴う高度低酸素血症が報告された。これは最初の投与から 1 時間以内に発現し、一酸化窒素吸入後 30 分以内に回復した。治療現場で未熟児に対して Pedea を投与したときの肺高血圧症の市販後報告もあった。

4.9 過量投与

早産児におけるイブプロフェンの静脈内投与に伴う過量投与の報告はない。
しかしイブプロフェンを経口投与した乳児及び小児での過量投与の記録があり、中枢神経系抑制、痙攣発作、消化管障害、徐脈、低血圧、無呼吸、腎機能異常、血尿が認められている。（1000 mg/kg 超に至る）大量の過量投与による、昏睡、代謝性アシドーシス、及び一過性腎不全が報告されている。全患者とも従来治療で回復した。記録された死亡例の発表は 1 例のみで、生後 16 ヵ月の小児が 469 mg/kg の過量投与後に痙攣発作と致死的な誤嚥性肺炎を伴う無呼吸症状を発現したものであった。
イブプロフェンの過量投与は、主に支持的管理により行う。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬物療法的分類：その他の心疾患用製剤、ATC コード：C01 EB16

イブプロフェンは、抗炎症性、鎮痛性及び解熱活性をもつ NSAID である。イブプロフェンは、S(+)及び R(-)鏡像体のラセミ体である。臨床活性を担うのが S(+)異性体であることが *in vivo* 試験及び *in vitro* 試験から示されている。イブプロフェンはシクロオキシゲナーゼの非選択的阻害剤であり、プロスタグランジンの合成低下を引き起こす。

プロスタグランジンは出生後の動脈管の残存に関与しているので、このことが本治療適応疾患におけるイブプロフェンの主要な作用機序であると考えられている。

早産児 40 例を対象とした Pedea の用量反応性試験において、3 回の投与量を 10−5−5 mg/kg とする投与レジメンによる妊娠 27～29 週の新生児での動脈管閉鎖率は 75%（8 例中 6 例）であり、妊娠 24～26 週の新生児での同率は 33%（6 例中 2 例）であった。

妊娠週数 28 週未満の早産児での生後 3 日間の Pedea の予防的使用（生後 6 時間以内に開始）による腎不全並びに低酸素症、肺高血圧症及び肺出血を含む肺の有害事象の発現率は、治癒的使用と比較して高かった。これとは逆にグレード III～IV の新生児脳室内出血の低い発現率及び外科的結紮の低い実施率と、Pedea の予防的使用の関連性が認められた。

5.2 薬物動態学的特性

分布

未熟児集団では大きな変動が認められるが、10 mg/kg の初期負荷投与及び最終維持投与後のピーク血漿中濃度の測定値は、妊娠週数及び生後週数にかかわらず 35～40 mg/L 程度である。5 mg/kg の最終投与から 24 時間後の残存濃度は 10～15 mg/L 程度である。
S-鏡像体の血漿中濃度は R-鏡像体の血漿中濃度をはるかに上回り、成人と同様の比率（約 60%）での R 型から S 型への速やかなキラル反転を示している。

見かけの分布容積は平均 200 mL/kg であった（様々な試験にて 62～350 mL/kg が示されている）。中心コンパートメント分布容積は動脈管の状態に依存すると考えられ、動脈管の閉鎖に伴って低下する。

イブプロフェンも他の NSAID と同様に血漿中アルブミンに高率で結合するが、その率は成人血漿（99%）と比較して有意に低い（95%）と思われることが *in vitro* 試験から示唆される。イブプロフェンは新生児血清中でアルブミンへの結合をビリルビンと競合するので、その結果としてイブプロフェンが高濃度であるとビリルビンの遊離画分が増加すると考えられる。

排泄

排出速度は年長の小児及び成人よりも著明に低く、推定消失半減期は約 30 時間（16～43 時間）である。両鏡像体のクリアランスは、少なくとも妊娠週数 24～28 週の範囲では妊娠週数に伴って上昇した。

PK/PD 関係

早産児においてイブプロフェンはプロスタグランジン及びその代謝物の血漿中濃度を有意に低下させ、特に PGE2 及び 6-ケト-PGF-1-α が顕著であった。イブプロフェン投与を 3 回受けた新生児ではこの低濃度の状態が 72 時間まで持続したが、イブプロフェン投与 1 回のみの場合には 72 時間後に濃度の再上昇が認められた。

5.3 前臨床安全性データ

本製品特性概要の別の項で述べたデータの他には、臨床安全性と関連ありと判断される前臨床データはなかった。急性毒性試験を除き、幼若動物での Pedea の更なる試験は実施されていない。

6. 薬剤特性

6.1 添加物のリスト

トロメタモール
塩化ナトリウム
水酸化ナトリウム（pH 調整用）
塩酸 25%（pH 調整用）
注射用水

6.2 配合禁忌

6.6 項で述べる医薬品を除き、本製剤を他の医薬品と混合してはならない。
ある種の抗生物質や利尿剤などの酸性液に、Pedea 注射液を接触させてはならない。各薬剤の投与間で、輸液ラインの洗浄を実施しなければならない（6.6 項参照）。

6.3 使用期限

4 年間
微生物汚染の可能性を避けるため、本剤は初回開封後、速やかに使用すること。

6.4 保存上の特別な注意

特別な貯蔵条件は不要である。

6.5 容器の性質及び内容量

Type 1 ガラスアンプルに入った無色の 2 mL の溶液。
Pedea は 2 mL アンプル 4 本入包装で提供する。

6.6 廃棄及びその他の取扱い上の特別な注意

すべての非経口製剤と同様に、Pedea の使用前に、微粒子及び容器の傷・損傷についてアンプルを目視にて検査すること。アンプルは単回使用とし、残った未使用の液は廃棄しなければならない。
Pedea 注射液との適合性がないので、アンプルのネック部の消毒にクロルヘキシジンを使用してはならない。したがって使用前のアンプルの無菌処理には、エタノール 60%又はイソプロパノール 70%の使用が推奨される。
防腐剤でアンプルのネック部を消毒する場合には、Pedea 注射液との相互作用を避けるために、アンプルを開ける前に完全に乾燥させなければならない。

体重に従って乳児に投与する必要量を決定し、15 分間かけた短時間の点滴で静脈内に投与することとする。なお未希釈での使用が好ましい。
注射量の調整には、塩化ナトリウム液 9 mg/mL（0.9%）又はブドウ糖液 50 mg/mL（5%）の

みを使用すること。
早産児に投与した本注射液の総量を、投与した輸液の総 1 日量の計算に含めること。通常、生後 1 日目の最大量である 80 mL/kg/日を準拠し、その後 1～2 週間では徐々に（約 20 mL/kg 出生時体重/日の割合で）最大量 180 mL/kg 出生時体重/日まで投与量を増量することとする。
Pedea 投与前及び投与後はあらゆる酸性液への接触を避け、注射用塩化ナトリウム液 9 mg/mL（0.9%）又はブドウ糖液 50 mg/mL（5%）1.5～2 mL で 15 分間かけて輸液ラインを洗浄すること。
アンプルの初回開封後の未使用の液は廃棄しなければならない。
未使用の本剤又は廃棄物は、各国・地域の要求事項に従って処分することとする。

7. 販売承認取得者

Orphan Europe SARL
Immeuble "Le Wilson"
70, avenue du Général de Gaulle
F-92800 Puteaux
France

8. 販売承認番号

EU/1/04/284/001

9. 初回承認日/承認更新日

初回承認日：2004 年 7 月 29 日
承認更新日：2009 年 7 月 29 日

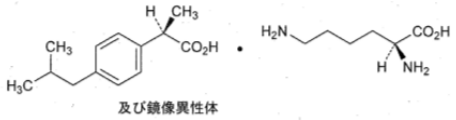
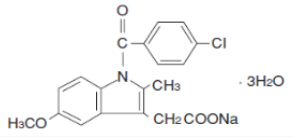
10. 改訂日

本製品に関する詳細な情報を、欧州医薬品庁（EMEA）のウェブサイト http://www.emea.europa.eu から入手することができる。

1.7 同種同効薬一覧

本剤（イブプロフェン L-リシン）及び同種同効品の一覧を表 1.7-1 及び表 1.7-2 に示した。

表 1.7-1　同種同効薬一覧（その 1）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>イブプロフェン L-リシン</td><td>インドメタシンナトリウム</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>イブリーフ®静注 20 mg</td><td>インダシン®静注用 1 mg</td></tr>
<tr><td>会社名</td><td>千寿製薬株式会社</td><td>ノーベルファーマ株式会社</td></tr>
<tr><td>承認年月日</td><td>－</td><td>1994 年 10 月 5 日</td></tr>
<tr><td>再審査年月日
再評価年月日</td><td>－</td><td>平成 22 年 3 月 24 日
－</td></tr>
<tr><td>規制区分</td><td>処方箋医薬品</td><td>劇薬、処方箋医薬品</td></tr>
<tr><td>化学構造式</td><td>
及び鏡像異性体</td><td></td></tr>
<tr><td>剤型・含量</td><td>剤型：注射剤
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）</td><td>剤型：バイアル
1 バイアル中インドメタシンとして 1 mg</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>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。</td><td>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
未熟児の動脈管開存症</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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：0.6 mL/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。</td><td>患児の生後時間に応じ下記の用量を12～24時間間隔で、通常3回静脈内投与する。

<table><tr><td rowspan="2">初回投与時の
生後時間</td><td colspan="3">投与量（mg/kg）</td></tr><tr><td>1回目</td><td>2回目</td><td>3回目</td></tr><tr><td>生後48時間未満</td><td>0.2</td><td>0.1</td><td>0.1</td></tr><tr><td>生後2～7日未満</td><td>0.2</td><td>0.2</td><td>0.2</td></tr><tr><td>生後7日以上</td><td>0.2</td><td>0.25</td><td>0.25</td></tr></table>
投与後に無尿又は著明な乏尿（尿量：0.6mL/kg/hr未満）があらわれたら、腎機能が正常化するまで次の投与は行わないこと。
1あるいは2回目の投与後動脈管の閉鎖が得られた場合は、以後の投与は行わずに経過を観察しても差し支えない。
投与終了後48時間以上経過して、動脈管が閉鎖している場合は、追加投与の必要はない。
・追加投与
動脈管が再開した場合、上記の用量を12～24時間間隔で1～3回追加投与できる。追加投与後も本剤による動脈管閉鎖が得られなかった場合は、閉鎖手術を考慮する。
〈注射液の調製法〉
1 mgバイアルにつき日局生理食塩液又は日局注射用水1～2 mLを加え、よく振盪して溶解する。本剤は保存剤含有の溶液に溶解してはならない。</td></tr>
</table>

<table>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td><用法・用量に関連する使用上の注意>
静脈内投与に際し、緩徐に投与すること。なお、静脈内投与の最適投与時間は確立されていないが、20～30分かけて投与することが望ましいとの報告がある。〔脳､上腸間膜動脈等の血流が低下し､ショック､壊死性腸炎等を起こすことがある。〕</td>
</tr>
<tr>
<td>使用上の注意</td>
<td>【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。〕

【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こと。
(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。
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）
<table><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><tr><td>利尿剤
フロセミド、
ヒドロクロロチアジド等</td><td>利尿作用を減弱させるおそれがある。</td><td>本剤のプロスタグランジン合成阻害作用により、水・ナトリウムの体内貯留が生じるためと考えられる。</td></tr></table></td>
<td>【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）のある患児〔これらの患児では、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児〔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児では、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児〔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児〔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、又は消化管への直接刺激作用により、消化管出血が悪化するおそれがある。〕
(5)頭蓋内出血のある患児〔頭蓋内出血が悪化するおそれがある。〕
(6)血小板減少症の患児〔血小板減少症が悪化するおそれがある。〕
(7)血液凝固障害のある患児〔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。〕
(8)壊死性腸炎又はその疑いのある患児〔壊死性腸炎が悪化するおそれがある。〕
【使用上の注意】
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
両親、兄姉等にインドメタシン又はサリチル酸系化合物（アスピリン等）による過敏症のある患児
2. 重要な基本的注意
(1)本剤の使用に際しては､親又はそれに代わり得る適切な者に本剤の副作用等についてよく説明し、理解させた後、書面による同意を得てから使用すること。
(2)新生児医療及び動脈管開存症の患児(未熟児)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。
(3)臨床症状（呼吸困難、連続性心雑音、precordial pulsation、心肥大、肺うっ血等）又は超音波検査法で動脈管開存症と確定診断された患児にのみ、本剤の適用を考慮すること。なお、可能な限り超音波ドップラー法で動脈管開存を介した左－右シャントの存在やその程度を評価した上で、本剤の適用を考慮することが望ましい。
(4)消化器症状の副作用（消化管出血等）があらわれることがあるので、投与に際しては、残乳、腹部膨満、血便等に十分注意すること。なお、投与中は経口的な栄養（授乳）は避けることが望ましい。
(5)消化管穿孔があらわれることがあるので、患児の状態を十分に観察し、腹部膨満等の症状があらわれた場合には、速やかに腹部のX線検査を実施する等、早期発見に留意すること。
(6)尿量減少の発現頻度が高く、重篤な無尿を起こすことがあるので、定期的に検査を</td>
</tr>
</table>

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ている。
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。

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

1)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。

2)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。

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）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

行い、腎機能に十分注意すること。

(7)血糖値の低下を起こしやすいので、定期的に検査を行い、患児の状態を十分に観察しながら投与すること。

(8)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)本剤は感染症を不顕性化するおそれがあるので、患児の感染症に十分注意すること。

(10)重篤な肝機能障害が報告されているので、検査を実施するなど肝機能に十分注意すること。

(11)血小板凝集を阻害するおそれがあるので、患児の出血症状の観察を十分に行うこと。〔「副作用」の項参照〕

(12)本剤の投与により、インドメタシンの全身投与時と同様の副作用があらわれる可能性があるので、注意すること。

3. **相互作用**

〔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
ループ利尿剤： フロセミド チアジド系利尿剤： ヒドロクロロチアジド	これらの医薬品の利尿降圧作用を減弱させるおそれがある。	本剤がプロスタグランジン合成を阻害して、水、塩類の体内貯留が生じ、利尿剤の水、塩類排泄作用に拮抗するためと考えられている。
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ている。
アミノグリコシド系抗生物質	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ている。

4. **副作用**

臨床試験（治験）

安全性評価対象症例23例中、副作用が報告されたのは10例（43.5%）であった。主な副作用は、尿量減少3件（13.0%）低血糖3件（13.0%）、血清クレアチニン上昇3件（13.0%）であった。

使用成績調査（再審査終了時）

安全性評価対象症例3,491例中、副作用が報告されたのは1,689例（48.4%）であった。主な副作用は、尿量減少944件（27.0%）、血清クレアチニン上昇334件（9.6%）、低血糖286件（8.2%）、BUN上昇214件（6.1%）、腎機能異常184件（5.3%）であった。

(1)**重大な副作用**

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。

1)ショック（0.1%）：血圧低下、チアノーゼ等があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。

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。

2)胃腸出血（3.2%）、下血（0.6%）、小腸及び大腸等における消化管穿孔（1.0%）、イレウス（0.6%）、壊死性腸炎（0.8%）等が報告されている。
3)急性腎不全（0.4%）、無尿（0.4%）、尿毒症（頻度不明）、血尿（0.7%）：重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。
4)播種性血管内凝固症候群等の凝固障害（0.6%）、頭蓋内出血（1.9%）、肺出血（1.0%）：血液検査を行うなど観察を十分に行うこと。致命的な頭蓋内出血が報告されている。
5)肺高血圧（0.03%）
6)低血糖（8.2%）：低血糖があらわれることがあるので、検査を実施するなど観察を十分に行うこと。

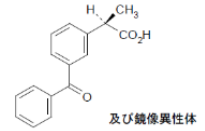
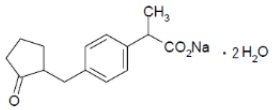
(2)**その他の副作用**
次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

種類/頻度	頻度不明	5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満
消化器			腹部膨満、嘔吐	
肝臓			肝機能異常（AST（GOT）上昇、ＡＬＴ（GPT）上昇）	
腎臓	尿中ナトリウム減少、尿中カリウム減少、尿中塩素減少、自由水クリアランス又は糸球体ろ過率の減少	尿量減少、腎機能異常（BUN上昇、血清クレアチニン上昇等）	血清カリウム上、低ナトリウム血症、蛋白尿	尿浸透圧の低下
血液			血小板減少、貧血、白血球減少	血小板凝集能低下
感染症			感染症の増悪	
その他	針穿刺後の皮膚出血		黄疸、ビリルビン上昇、体重増加（体液貯留）	

5. **適用上の注意**
投与時：
(1)本剤は静脈内投与にのみ使用すること。
(2)本剤は必ず用時調製すること。また、使用されなかった薬液は廃棄すること。
(3)薬液が血管外に漏れないよう慎重に投与すること。

添付文書の作成年月日		2016 年 3 月改訂（第 13 版）
備考		申請薬剤と同じ効能･効果を有する。

表 1.7-2　同種同効薬一覧（その 2）

一般的名称	ケトプロフェン	ロキソプロフェンナトリウム水和物
販売名	カピステン®筋注 50 mg	ロキソニン®錠 60 mg ロキソニン®細粒 10%
会社名	キッセイ薬品工業株式会社	第一三共株式会社
承認年月日	1986 年 11 月 29 日	1986 年 3 月 1 日
再審査年月日 再評価年月日	1992 年 6 月 3 日 －	1993 年 9 月 8 日 －
規制区分	劇薬、処方箋医薬品	
化学構造式		
剤型・含量	剤型：アンプル剤（淡褐色透明のガラス製アンプル） 1 アンプル中日局ケトプロフェン 50 mg	ロキソニン®錠 60 mg： 1剤中にロキソプロフェンナトリウム水和物（日局）68.1 mg（無水物として60 mg） ロキソニン®細粒 10%： 細粒1 g中にロキソプロフェンナトリウム水和物（日局）113.4 mg（無水物として100 mg）
効能・効果	1.下記の疾患ならびに状態における鎮痛・消炎 術後、外傷、各種癌、痛風発作、症候性神経痛 2.緊急に解熱を必要とする場合	(1)下記疾患並びに症状の消炎・鎮痛 関節リウマチ、変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、歯痛 (2)手術後、外傷後並びに抜歯後の鎮痛・消炎 (3)下記疾患の解熱・鎮痛 急性上気道炎（急性気管支炎を伴う急性上気道炎を含む）
用法・用量	1.鎮痛・消炎の目的に用いる場合：通常、成人にはケトプロフェンとして 1 回 50 mg を臀部筋肉内に注射し、その後必要に応じて 1 日 1～2 回反復注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 2.解熱の目的に用いる場合：通常、成人にはケトプロフェンとして 1 回 50 mg を 1 日 1～2 回臀部筋肉内に注射する。なお、年齢、症状により適宜増減する。	効能・効果(1)・(2)の場合 通常、成人にロキソプロフェンナトリウム（無水物として）1回60 mg、1日3回経口投与する。頓用の場合は、1回60～120 mgを経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。また、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。 効能・効果(3)の場合 通常、成人にロキソプロフェンナトリウム（無水物として）1回60 mgを頓用する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、原則として1日2回までとし、1日最大180 mgを限度とする。また、空腹時の投与は避けさせることが望ましい。

使用上の注意	**【禁忌（次の患者には投与しないこと）】** 1.消化性潰瘍のある患者[プロスタグランジン生合成抑制作用により，消化性潰瘍を悪化させることがある。] 2.重篤な血液の異常のある患者[血液の異常を悪化させるおそれがある。] 3.重篤な肝障害のある患者[肝障害を悪化させるおそれがある。] 4.重篤な腎障害のある患者[プロスタグランジン生合成抑制作用による腎血流量の低下等により，腎障害を悪化させるおそれがある。] 5.重篤な心機能不全のある患者[腎のプロスタグランジン生合成抑制作用により浮腫，循環体液量の増加が起こり，心臓の仕事量が増加するため症状を悪化させることがある。] 6.本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 7.アスピリン喘息（非ステロイド性消炎鎮痛剤等による喘息発作の誘発）又はその既往歴のある患者[アスピリン喘息発作を誘発することがある。] 8.シプロフロキサシンを投与中の患者（「相互作用」の項参照） 9.妊娠後期の女性（「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照） **【使用上の注意】** 1.**慎重投与** **（次の患者には慎重に投与すること）** (1)消化性潰瘍の既往歴のある患者[消化性潰瘍を再発させることがある。] (2)血液の異常又はその既往歴のある患者[血液の異常を悪化又は再発させるおそれがある。] (3)出血傾向のある患者[血小板機能低下が起こることがあるので，出血傾向を助長することがある。] (4)肝障害又はその既往歴のある患者[肝障害を悪化又は再発させるおそれがある。] (5)腎障害又はその既往歴のある患者[腎障害を悪化又は再発させるおそれがある。] (6)心機能異常のある患者[心機能を悪化させるおそれがある。] (7)過敏症の既往歴のある患者 (8)気管支喘息のある患者[アスピリン喘息を誘発することがある。] (9)高齢者（「高齢者への投与」の項参照） (10)潰瘍性大腸炎の患者[症状が悪化するおそれがある。] (11)クローン病の患者[症状が悪化するおそれがある。] 2.**重要な基本的注意** (1)過敏症状を予測するため十分な問診を行うこと。 (2)消炎鎮痛剤による治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること。 (3)症候性神経痛等の慢性疾患に対し本剤を用いる場合には，次の事項を考慮すること。 1)長期投与する場合には定期的に臨床検査（尿検査，血液検査及び肝機能検査等）を行うこと。また，異常が認められた場合には減量，休薬等の適切な処置を行うこと。 2)薬物療法以外の療法も考慮すること。 (4)術後，外傷及び解熱時に本剤を用いる場合には，次の事項を考慮すること。 1)炎症，疼痛及び発熱の程度を考慮し投与すること。 2)原則として同一の薬剤の長期投与を避けること。	**【禁忌】（次の患者には投与しないこと）** 1.消化性潰瘍のある患者［プロスタグランジン生合成抑制により、胃の血流量が減少し消化性潰瘍が悪化することがある。］（ただし、「慎重投与」の項参照） 2.重篤な血液の異常のある患者［血小板機能障害を起こし、悪化するおそれがある。］ 3.重篤な肝障害のある患者［副作用として肝障害が報告されており、悪化するおそれがある。］ 4.重篤な腎障害のある患者［急性腎不全、ネフローゼ症候群等の副作用を発現することがある。］ 5.重篤な心機能不全のある患者［腎のプロスタグランジン生合成抑制により浮腫、循環体液量の増加が起こり、心臓の仕事量が増加するため症状を悪化させるおそれがある。］ 6.本剤の成分に過敏症の既往歴のある患者 7.アスピリン喘息（非ステロイド性消炎鎮痛剤等による喘息発作の誘発）又はその既往歴のある患者［アスピリン喘息発作を誘発することがある。］ 8.妊娠末期の婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」項参照） **【使用上の注意】** 1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)消化性潰瘍の既往歴のある患者［潰瘍を再発させることがある。］ (2)非ステロイド性消炎鎮痛剤の長期投与による消化性潰瘍のある患者で、本剤の長期投与が必要であり、かつミソプロストールによる治療が行われている患者［ミソプロストールは非ステロイド性消炎鎮痛剤により生じた消化性潰瘍を効能・効果としているが、ミソプロストールによる治療に抵抗性を示す消化性潰瘍もあるので、本剤を継続投与する場合には、十分経過を観察し、慎重に投与すること。］ (3)血液の異常又はその既往歴のある患者［溶血性貧血等の副作用が起こりやすくなる。］ (4)肝障害又はその既往歴のある患者［肝障害を悪化又は再発させることがある。］ (5)腎障害又はその既往歴のある患者［浮腫、蛋白尿、血清クレアチニン上昇、高カリウム血症等の副作用が起こることがある。］ (6)心機能異常のある患者（「禁忌」の項参照） (7)過敏症の既往歴のある患者 (8)気管支喘息の患者［病態を悪化させることがある。］ (9)潰瘍性大腸炎の患者［病態を悪化させることがある。］ (10)クローン病の患者［病態を悪化させることがある。］ (11)高齢者（「高齢者への投与」の項参照） 2.重要な基本的注意 (1)消炎鎮痛剤による治療は原因療法ではなく対症療法であることに留意すること。 (2)慢性疾患（関節リウマチ、変形性関節症）に対し本剤を用いる場合には、次の事項を考慮すること。 1)長期投与する場合には定期的に臨床検査（尿検査、血液検査及び肝機能検査等）を行うこと。また、異常が認められた場合には減量、休薬等の適切な措置を講ずること。 2)薬物療法以外の療法も考慮すること。 (3)急性疾患に対し本剤を用いる場合には、次の事項を考慮すること。

3)感染による発熱に対する抗菌剤の投与等，原因療法があればこれを行うこと。
(5)患者の状態を十分観察し，副作用の発現に留意すること。過度の体温下降，虚脱，四肢冷却等があらわれることがあるので,特に高熱を伴う小児及び高齢者又は消耗性疾患の患者においては，投与後の患者の状態に十分注意すること。
(6)感染症を不顕性化するおそれがあるので，感染症を合併している患者に対し用いる場合には適切な抗菌剤を併用し，観察を十分行い慎重に投与すること。
(7)他の消炎鎮痛剤との併用は避けることが望ましい。
(8)高齢者及び小児には副作用の発現に特に注意し，必要最小限の使用にとどめるなど慎重に投与すること。(「高齢者への投与」及び「小児等への投与」の項参照)
3.相互作用
(1)併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状･措置方法	機序・危険因子
シプロフロキサシン シプロキサン	痙攣を起こすことがある。	シプロフロキサシンの GABA 受容体結合阻害作用が併用により増強され，中枢神経系の興奮性を増大すると考えられる。

(2)併用注意
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
ニューキノロン系抗菌剤 （シプロフロキサシンは併用禁忌） エノキサシン水和物等	痙攣を起こすおそれがある。	ニューキノロン系抗菌剤の GABA 受容体結合阻害作用が併用により増強され，中枢神経系の興奮性を増大すると考えられる。
メトトレキサート	メトトレキサートの作用が増強されることがあるので，必要があれば減量すること。	プロスタグランジン生合成阻害作用により腎血流が減少し，メトトレキサートの腎排泄を減少させ，メトトレキサートの血中濃度を上昇させると考えられる。
リチウム製剤 炭酸リチウム	リチウム中毒を起こすおそれがあるので，必要があれば減量すること。	プロスタグランジン生合成阻害作用によりリチウムの腎排泄を減少させ，リチウムの血中濃度を上昇させると考えられる。
クマリン系抗凝固剤 ワルファリン	抗凝血作用を増強することがあるため,必要があれば減量すること。	プロスタグランジン生合成阻害作用により血小板凝集作用が抑制されるため,また,ワルファリンの蛋白結合と競合し,遊離型ワルファリンが増加するためと考えられる。
血小板凝集抑制作用を有する薬剤 クロピドグレル	出血傾向を助長するおそれがある。	相互に作用を増強すると考えられる。
選択的セロトニン再取り込み阻害剤 （SSRI） フルボキサミン,	消化管出血のおそれがある。	相互に作用を増強すると考えられる。

1)急性炎症、疼痛及び発熱の程度を考慮し、投与すること。
2)原則として同一の薬剤の長期投与を避けること。
3)原因療法があればこれを行い、本剤を漫然と投与しないこと。
(4)患者の状態を十分観察し、副作用の発現に留意すること。過度の体温下降、虚脱、四肢冷却等があらわれることがあるので、特に高熱を伴う高齢者又は消耗性疾患を合併している患者においては、投与後の患者の状態に十分注意すること。
(5)感染症を不顕性化するおそれがあるので、感染による炎症に対して用いる場合には適切な抗菌剤を併用し、観察を十分行い慎重に投与すること。
(6)他の消炎鎮痛剤との併用は避けることが望ましい。
(7)高齢者には副作用の発現に特に注意し、必要最小限の使用にとどめるなど慎重に投与すること。
3.相互作用
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
クマリン系抗凝血剤 ワルファリン	その抗凝血作用を増強するおそれがあるので注意し、必要があれば減量すること。	本剤のプロスタグランジン生合成抑制作用により血小板凝集が抑制され血液凝固能が低下し、その薬剤の抗凝血作用に相加されるためと考えられている。
スルホニル尿素系血糖降下剤 トルブタミド等	その血糖降下作用を増強するおそれがあるので注意し、必要があれば減量すること。	本剤のヒトでの蛋白結合率は、ロキソプロフェンで 97.0%、trans-OH 体で 92.8%と高く、蛋白結合率の高い薬剤と併用すると血中に活性型の併用薬が増加し、その薬剤の作用が増強されるためと考えられている。
ニューキノロン系抗菌剤 エノキサシン水和物等	その痙攣誘発作用を増強することがある。	ニューキノロン系抗菌剤は、中枢神経系の抑制性神経伝達物質であるGABAの受容体への結合を阻害し、痙攣誘発作用を起こす。本剤の併用によりその阻害作用を増強するためと考えられている。
メトトレキサート	血中メトトレキサート濃度を上昇させ､その作用を増強することがあるので､必要があれば減量すること。	機序は不明であるが、本剤の腎におけるプロスタグランジン生合成抑制作用により、これらの薬剤の腎排泄が減少し血中濃度が上昇するためと考えられている。
リチウム製剤 炭酸リチウム	血中リチウム濃度を上昇させ､リチウム中毒を起こすことがあるので血中のリチウム濃度に注意し､必要があれば減量すること。	機序は不明であるが、本剤の腎におけるプロスタグランジン生合成抑制作用により、これらの薬剤の腎排泄が減少し血中濃度が上昇するためと考えられている。
チアジド系利尿薬 ヒドロフルメチアジド、 ヒドロクロロチア	その利尿･降圧作用を減弱するおそれがある。	本剤の腎におけるプロスタグランジン生合成抑制作用により、水、ナトリウムの排泄を減少させるためと考えられている。

パロキセチン等		
チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド， ヒドロクロロチアジド等	利尿・降圧作用を減弱させるおそれがある。	プロスタグランジン生合成阻害作用により，水，Na の体内貯留が生じ，利尿剤の水，Na 排泄作用に拮抗するためと考えられる。
カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン等 エプレレノン	本剤との併用により，降圧作用の減弱，腎機能障害患者における重度の高カリウム血症が発現するおそれがある。	本剤の腎におけるプロスタグランジン生合成阻害によるためと考えられている。
ACE阻害剤， A-II 受容体拮抗剤	腎機能が悪化している患者では，さらに腎機能が悪化するおそれがある。	機序不明

4.副作用

総症例 1,062 例中，6 例(0.56%)，10 件に副作用が認められた。主な副作用は，注射部位の痛み 3 件(0.28%)等であった（再審査終了時）。

(1)重大な副作用

1)ショック，アナフィラキシー（0.1%未満）：ショック，アナフィラキシー（蕁麻疹，呼吸困難等）があらわれることがあるので，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。

2)中毒性表皮壊死症（0.1%未満）：中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

3)急性腎不全，ネフローゼ症候群（頻度不明）：急性腎不全，ネフローゼ症候群があらわれることがあるので，定期的に検査を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止すること。

(2)その他の副作用

	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症[注1)]		発疹，掻痒感	
消化器		消化性潰瘍[注1)]，胃腸出血[注1)]，悪心・嘔吐，胸やけ等	
肝臓		AST （ GOT ）， ALT （GPT）の上昇等	
血液[注2)]		貧血，顆粒球減少，白血球減少，血小板減少等	血小板機能低下（出血時間の延長）等
精神神経系		めまい，眠気	
その他	注射部位の痛み	硬結等	浮腫

注 1)発現した場合には，投与を中止すること。

注 2)血液検査を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には直ちに投与を中止すること。

ジド等		
降圧剤 ACE阻害剤 アンジオテンシン II 受容体拮抗剤等	その降圧作用を減弱するおそれがある。	本剤のプロスタグランジンの生合成抑制作用により、これらの薬剤の降圧作用を減弱させる可能性がある。
	腎機能を悪化させるおそれがある。	本剤のプロスタグランジンの生合成抑制作用により、腎血流量が低下するためと考えられる。

4.副作用（本項には頻度が算出できない副作用報告を含む。）

総症例13,486例中副作用の報告されたものは409例（3.03%）であった。その主なものは、消化器症状（胃部不快、腹痛、悪心・嘔吐、食欲不振等2.25%）、浮腫・むくみ（0.59%）、発疹・蕁麻疹等（0.21%）、眠気（0.10%）等が報告されている。〔再審査終了時[1)]及び効能追加時[2)~7)]〕

(1)重大な副作用（頻度不明）

1)ショック、アナフィラキシー様症状：ショック、アナフィラキシー様症状（血圧低下、蕁麻疹、喉頭浮腫、呼吸困難等）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直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2)無顆粒球症、溶血性貧血、白血球減少、血小板減少：無顆粒球症、溶血性貧血、白血球減少、血小板減少があらわれることがあるので、血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3)中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群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直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4)急性腎不全、ネフローゼ症候群、間質性腎炎：急性腎不全、ネフローゼ症候群、間質性腎炎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直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、急性腎不全に伴い高カリウム血症があらわれることがあるので、特に注意すること。

5)うっ血性心不全：うっ血性心不全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直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6)間質性肺炎：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

7)消化管出血：重篤な消化性潰瘍又は小腸、大腸からの吐血、下血、血便等の消化管出血が出現し、それに伴うショックがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、これらの症状が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

8)消化管穿孔：消化管穿孔があらわれることがあるので、心窩部痛、腹痛等の症状が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

9)小腸・大腸の狭窄・閉塞：小腸・大腸の潰瘍に伴い、狭窄・閉塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、悪心・嘔吐、腹痛、腹部膨満等の症状が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

10)肝機能障害、黄疸：肝機能障害（黄疸、AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、

5.高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下しているので，用量並びに投与間隔に留意するなど，慎重に投与すること。
6.妊婦，産婦，授乳婦等への投与
(1)妊婦（妊娠後期以外）又は妊娠している可能性のある女性には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
(2)妊娠後期の女性には投与しないこと。[外国で妊娠後期の女性に投与したところ，胎児循環持続症（PFC），胎児腎不全が起きたとの報告がある。]
(3)ケトプロフェンの外皮用剤を妊娠中期の女性に使用し、羊水過少症が起きたとの報告があるので、必要最小限の使用にとどめるなど慎重に使用すること。
(4)動物実験（ラット）で周産期投与による分娩遅延，妊娠末期投与による胎児の動脈管収縮が報告されている。
(5)授乳中の女性に投与する場合には授乳を避けさせること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していないが，動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。]
7.小児等への投与
低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。
8.適用上の注意
(1)投与経路：筋注にのみ使用すること。
(2)調製時：
1)アンプルカット時にエタノール綿等で清拭し，カットすること。
2)他剤との混合注射を避けることが望ましい。
(3)筋肉内投与時：
1)神経走行部位を避けるように注意して注射すること。
2)繰り返し注射する場合には，例えば左右交互に注射するなど，注射部位をかえて行うこと。
3)注射針を刺入したとき，激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合には直ちに針を抜き，部位をかえて注射すること。
(4)保存時：本剤は光により白濁するので，開封後，アンプルは内箱（遮光ケース）に入れた状態で保存すること。なお，白濁が認められた場合は使用しないこと。
9.その他の注意
非ステロイド性消炎鎮痛剤を長期間投与されている女性において，一時的な不妊が認められたとの報告がある。

γ-GTP上昇等）、劇症肝炎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中止するなど適切な処置を行うこと。
11)喘息発作：喘息発作等の急性呼吸障害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、本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うこと。
12)無菌性髄膜炎：無菌性髄膜炎（発熱、頭痛、悪心・嘔吐、項部硬直、意識混濁等）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直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。（特にSLE又はMCTDの患者に発現しやすい。）
13)横紋筋融解症：横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。
(2)重大な副作用（類薬）
再生不良性貧血：他の非ステロイド性消炎鎮痛剤で、再生不良性貧血があらわれるとの報告がある。
(3)その他の副作用

	0.1～1%未満	0.05～0.1%未満	0.05%未満	頻度不明
過敏症[注]	発疹	そう痒感	蕁麻疹	発熱
消化器	腹痛、胃部不快感、食欲不振、悪心・嘔吐、下痢	消化性潰瘍[注]、便秘、胸やけ、口内炎	消化不良	口渇、腹部膨満、小腸・大腸の潰瘍[注]
循環器			動悸	血圧上昇
精神神経系	眠気		頭痛	しびれ、めまい
血液			貧血、白血球減少、好酸球増多	血小板減少
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、		ALP上昇	
泌尿器				血尿、尿蛋白、排尿困難
その他	浮腫		顔面熱感	胸痛、倦怠感

注)投与を中止すること

5.高齢者への投与
高齢者では、副作用があらわれやすいので、少量から開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること（「重要な基本的注意」の項参照）。
6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与
(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。］
(2)妊娠末期の婦人には投与しないこと。［動物実験（ラット）で分娩遅延が報告されている。］
(3)妊娠末期のラットに投与した実験で、胎児の動脈管収縮が報告されている。

		(4)授乳中の婦人に投与することを避け、やむをえず投与する場合には授乳を中止させること。［動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。］ 7.小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。 8.適用上の注意 薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。） 9.その他の注意 非ステロイド性消炎鎮痛剤を長期間投与されている女性において、一時的な不妊が認められたとの報告がある。
添付文書の作成年月日	2014 年 3 月改訂（第 5 版）	2016 年 3 月（第 19 版）
備考		

イブリーフ®静注 20 mg

CTD 第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.8 添付文書（案）

千寿製薬株式会社

2017 年 2 月作成（第 1 版）

日本標準商品分類番号	872190

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

承認番号	（未承認）
薬価収載	（未承認）
販売開始	（未承認）

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

【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（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）
添加物	pH 調節剤
剤形	水性注射剤
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。

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： 0.6 mL/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こと。

(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。

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。

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

1)**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。

2)**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。

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[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。

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、除脈		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 10 mg/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は 37.0±6.54 μg/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±6.06 μg/mL(17 例)及び 25.5±10.6 μg/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 10 mg/kg、2 回目及び 3 回目 5 mg/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[2)]。

2. 代謝・排泄

外国人健康成人にイブプロフェンとして 200 mg 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開存症患者（出生時体重 500 g 以上 1500 g 以下、在胎 32 週未満）に本剤をイブプロフェンとして初回 10 mg/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、本治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開存症患者（出生時体重 500 g 以上 1000 g 以下、在胎 30 週以下）に本剤をイブプロフェンとして初回 10 mg/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。

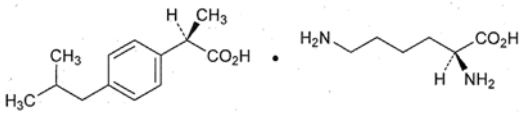
ヒトの未熟児動脈管開存症に類似するとされている早産ヒヒ未熟児動脈管開存症モデルの *in vivo* 試験において、本剤は開存動脈管を閉鎖することが報告されている[6)]。また、同モデルにおいて、イブプロフェンは全身血圧の上昇、肺体血流量比及び左室拡張末期径の低下を示したことが報告されている[7)]。

【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：



及び鏡像異性体

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

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。

【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】

1 バイアル（イブプロフェンとして 20mg）×3

製造販売元　千 寿 製 薬 株 式 会 社
大阪市中央区平野町二丁目5番8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

【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
〒541-0046　大阪市中央区平野町二丁目 5 番 8 号
TEL 0120-069-618　FAX 06-6201-0577
受付時間　9：00～17：30（土、日、祝日を除く）

1.8.1 効能・効果及びその設定根拠

1.8.1.1 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

1.8.1.2 効能・効果の設定根拠

未熟児動脈管開存症（patent ductus arteriosus、以下 PDA）は、胎内で肺動脈と大動脈をつなぎ、肺動脈の大動脈へとバイパスする血管である動脈管が自然閉塞せず、生後も開存している状態である。

胎児期では、通常、母親の胎盤からの血液は臍静脈から下行大静脈へと循環し、右房に流れ込む。右房へ流れ込んだ血液の大部分は右房と左房と間にある卵円孔を経由し左房に流れるが、残りの血液は右室から肺動脈へと流れ込み、動脈管を通った後、下行大動脈へ流れる。

このように、動脈管は胎児期では、胎児の肺動脈の血液を大動脈へとバイパスするという重要な役割を担っているが、出生後に肺呼吸へ移行すると、卵円孔と動脈管は機能的に閉鎖し、数週間後には解剖学的に閉鎖する。

動脈管の自然閉鎖過程は次のように考えられている。

胎児期ではプロスタグランジン（以下、PG）E_2 が胎盤と動脈管で産生され、その血管拡張作用により胎児期の動脈管開存を維持している。しかし、生後、主な PGE_2 供給源である胎盤の消失と肺循環の開始に伴い、肺での PGE_2 分解の亢進による新生児の血中 PGE_2 濃度が著しく低下し、さらに動脈管での PG 受容体の発現量が減少することで、生後急速に PGE_2 による動脈管拡張作用が減弱し、動脈管は自然閉鎖するとされている [1)]。未熟児（低出生体重児）ではこの過程が正常に進行しないことがあり、PDA を発症する。

また、生後、肺呼吸が開始され、胎盤からの血流がなくなると、肺で取り込まれた酸素を全身に運ぶために肺への血流が増える。このとき動脈管が開存したままであると大動脈から肺動脈へ余分な血液が流れ込み、肺への負担が増加する。また、大動脈への血流が減少し、心臓から遠い臓器（腸管や腎臓）が血流不足になる可能性がある。

PDA は開存が小さい場合には一般的に無症状であるが、開存が大きい場合には発育不全、哺乳不良、頻呼吸、哺乳時の呼吸困難や頻拍といった症状を発症し、多くの場合は胸骨左縁上部にて機械様の連続性雑音が聴取される [2)]。さらに、症状が悪化すると全身性の破綻を引き起こす、つまり頭蓋内出血、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 [3)]。

PDA の治療については、外科的療法と内科的療法に二分されており、外科的な動脈管結紮術が施行される前に、内科的療法として PG 阻害剤による薬物学的閉鎖治療が有効なことも特徴のひとつである。

国内外において、インドメタシンは解熱鎮痛消炎剤として古くから承認・販売されており、またインドメタシンナトリウム塩の静注製剤が未熟児 PDA の治療薬として 1985 年 1 月に米国で、1994 年 10 月に日本で適応を取得し、市販されている。インドメタシン静注製剤の未熟児 PDA に対する有効性は確認されているものの、腎機能や脳、腸管膜血液動態等に影響を及ぼすことが報告されており、特に腎機能に関しては、無尿又は著明な乏尿等の副作用に対する注意が喚起され

ている[4)]。

一方、インドメタシンと同様に解熱鎮痛消炎剤であるイブプロフェンも古くから承認・販売されており、イブプロフェンの静注製剤（Pedea®）が PDA の治療薬として 2004 年 7 月に欧州で、またイブプロフェン L-リシンの静注製剤（NeoProfen®）が 2006 年 4 月に米国で適応を取得し、市販されている。

現在、日本で PDA に対する効能を有する医薬品はオーファンドラッグとしてのインドメタシンナトリウム塩の静注製剤（インダシン®静注用 1 mg）のみであり、イブプロフェン又はイブプロフェン L-リシンの静注製剤は未承認である。

海外の多くの比較試験及びメタアナリシスの結果より、イブプロフェンの未熟児 PDA に対する有効性はインドメタシンと同程度であることが確認されている[5)]。また、無尿又は乏尿及び重篤な疾患である壊死性腸炎等の発現頻度はインドメタシンに比し有意に低く、腎機能及び消化管障害関連の副作用の軽減が期待される。

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 PDA 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から厚生労働省に提出された[6)]。その後、「第 12 回医療上の必要性が高い未承認薬・適応外薬検討会議（平成 24 年 7 月 30 日）」において、「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する評価で、下記のとおり判断され、開発支援品目として選定された。平成 26 年 9 月 25 日付で弊社が本剤の開発企業として公示された。

(1) 適応疾患の重篤性
　ア：生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）
(2) 医療上の有用性
　ウ：欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できる

本邦における未熟児 PDA を対象としたイブプロフェン L-リシンの第 III 相臨床試験（SJP-0129/3-01 試験）の実施に先立ち、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品医療機器総合機構と医薬品第 II 相終了後相談を行った。相談結果に基づいて国内第 III 相試験の対象の選択基準、本剤の用法・用量及び主要評価項目等を海外臨床試験と同様に設定し、海外臨床試験の利用可能性について検討できるよう計画した。その結果、未熟児 PDA に対して救済治療を必要とした症例の割合は 15.0%であり、海外のプラセボ対照二重盲検比較試験（FCR-00-01/CB88 試験）の 25.0%と同程度であった。また、インドメタシン・無治療対照無作為化非盲検比較試験（FCR-00-01/CB88A 試験）の 26.0%と同程度であり、さらにインドメタシンの 20.5%とも大きな違いは認められなかった。

以上のことから、本剤は本邦において未熟児 PDA の治療薬として新たな選択肢になり得ると考えられ、本剤の効能・効果を既存薬であるインドメタシンナトリウム塩の静注製剤（インダシン®静注用 1 mg）と同様とした。

参考文献

1)横山　詩子、南沢　享．動脈管閉鎖の分子機構、先天性心疾患を理解するための臨床心臓発生学．メジカルビュー社．2007;175-8.

2)動脈管開存：先天性心血管異常．メルクマニュアル第 18 版，2006 年（最終改訂月 2005 年 11 月）；日本語版.

3)与田仁志．未熟児動脈管開存症 Ductus arteriosus in the premature infants. 周産期医学, 2006 ; 36 : 503-6.

4)ノーベルファーマ株式会社．未熟児動脈管開存症治療剤 インダシン®静注用 1 mg 添付文書．2016 年 3 月改訂（第 13 版）.

5)Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Feb 18; 2: CD003481.

6)日本未熟児新生児学会．要望番号 ; II-33 : 未承認薬・適応外薬の要望．第 12 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議．平成 24 年 7 月 30 日.

1.8.2 用法・用量及びその設定根拠

1.8.2.1 用法・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。

1.8.2.2 用法・用量の設定根拠

1.8.2.2.1 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 10 mg/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（ピボタル試験：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（ピボタル試験：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 10 mg/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 10 mg/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 10 mg/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 10 mg/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（Pedea®）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 10 mg/kg、2 回目及び 3 回目に 5 mg/kg を投与するとされている。

1.8.2.2.2 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（ピボタル試験：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 10 mg/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 5 mg/kg 投与後 24 時間で 25.46(10.61) μg/mL、3 回目 5 mg/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 34.71 μg/mL、24.19 μg/mL、27.32 μg/mL、13.24 μg/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（公表文献）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 10～50 μg/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 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（公表文献）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。

1.8.3 使用上の注意（案）及び設定根拠(案)

使用上の注意（案）は、平成 9 年 4 月 25 日付薬発第 606 号厚生省薬務局長通知「医療用医薬品 添付文書の記載要領について」、同日付薬発第 607 号厚生省薬務局長通知「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」に準拠し、本剤の開発時に得られた以下の情報を参考にして設定した。

- 国内臨床試験成績（試験番号：SJP-0129/3-01）
- 米国臨床試験成績（試験番号：FCR-00-01/CB88）、（試験番号：FCR-00-01/CB88A）
- 外国の添付文書［米国（2016 年 1 月版）、EMA の製品概要 Summary of product Characteristics］
- 日本の同種同効薬の添付文書（インダシン静注用 1mg）
- 未熟児動脈管開存症治療ガイドライン

使用上の注意（案）の記載内容	設定根拠
【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。］	本剤の薬理作用、国内臨床試験成績（試験番号：SJP-0129/3-01）の規定、外国の添付文書及び同種同効薬の添付文書に基づいて設定した。 (1)について 先天性心疾患があり、動脈管が閉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ため設定した。 (2)～(8)について 本剤のシクロオキシゲナーゼ阻害作用により合併症が悪化するおそれがあるため設定した。
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。	本剤の効能・効果から、対象患者の範囲を示すため設定した。

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：0.6 mL/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。

(1)について
本剤の国内臨床試験成績（試験番号：SJP-0129/3-01）では、用法・用量について 1 時間以内と設定し、有効性・安全性を確認したため同様に設定した。

(2)、(3)、(4)、(5)について
外国の添付文書及び同種同効薬の添付文書を参考に設定した。

【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こと。

(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。

(1)、(2)、(3)、(4)、(5)について
同種同効薬の添付文書を参考に設定した。

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	消化管出血の	プロスタグランジン

未熟児動脈管開存症治療ガイドライン、外国の添付文書及び同種同効薬の添付文書を参考に設定した。

ド剤 プレドニゾロン等	発現が高まるおそれがある。	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。

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）。

「副作用発生状況の概要」については、国内臨床試験成績（試験番号：SJP-0129/3-01）及び米国臨床試験成績（試験番号 : FCR-00-01/CB88）でみられた副作用（臨床検査値異常を含む）を記載した。

(1)重大な副作用

1)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。

2)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。

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

「重大な副作用」には、国内臨床試験成績（試験番号：SJP-0129/3-01）、米国臨床試験成績（試験番号：FCR-00-01/CB88）、外国の添付文書及び同種同効薬の添付文書を参考に記載した。

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[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。

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。

「その他の副作用」の発現頻度は、国内臨床試験成績（試験番号：SJP-0129/3-01）及び米国臨床試験成績（試験番号：FCR-00-01/CB88）でみられた副作用（臨床検査値異常を含む）の頻度に応じて記載した。頻度不明欄には、米国臨床試験成績（試験番号：FCR-00-01/CB88A）でみられた副作用（臨床検査値異常を含む）及び外国の添付文書を参考に記載した。

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。

外国の添付文書及び同種同効薬の添付文書を参考に設定した。

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

本剤の医薬品一般的名称（JAN）は平成 28 年 7 月 14 日付け、薬生薬審発 0714 第 2 号により通知された。

JAN

日本名：イブプロフェン L-リシン

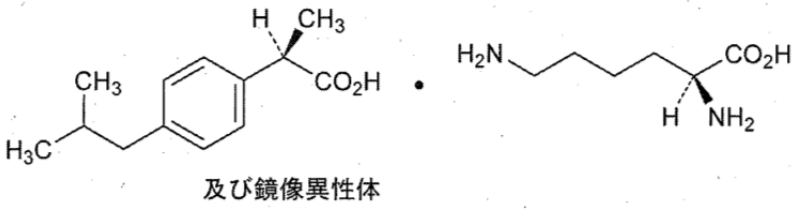
英　名：Ibuprofen L-Lysine

化学名：

日本名：(2*RS*)-2-[4-(2-メチルプロピル)フェニル]プロパン酸－(2*S*)-2,6-ジアミノヘキサン酸(1/1)

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

構造式：



及び鏡像異性体

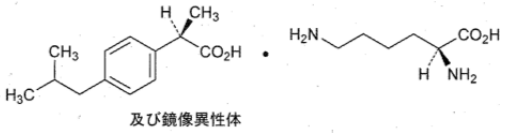
1.9.2 INN

INN：ibuprofen

化学名：α-*p*-isobutylphenylpropionic acid

出典：WHO Chronicle. Vol.21，No.12，International Non-Proprietary Names for Pharmaceutical Preparations 1967．P8 に記載

1.10 毒薬･劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	英　名：(2*RS*)-2-[4-(2-Methylpropyl)phenyl]propanoic acid－(2*S*)-2,6-diaminohexanoic acid (1/1) 日本名：(2*RS*)-2-[4-(2-メチルプロピル)フェニル]プロパン酸－(2*S*)-2,6-ジアミノヘキサン酸 (1/1)
構　造　式	 及び鏡像異性体
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
用 法･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を行う。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分･分量	原体：イブプロフェン L-リシン 製剤：イブリーフ®静注 20 mg（1 バイアル（2 mL）中，イブプロフェンとして 20 mg を含有）
毒　　性	**1.単回投与毒性**

動物種	投与経路	性:動物数	投与量 mg/kg	概略の致死量 mg/kg	主な所見
ラット	静脈内	♂5,♀5 (3 週齢, 6 週齢)	0,167, 265,420, 667	3 週齢 LD_{50} ♂♀:343 6 週齢 LD_{50} ♂:352,♀:343	3 週齢:♂♀30 分以内に 420 mg/kg 以上で全例が死亡。 6 週齢:♂2 時間後に 265 mg/kg の 1 例、30 分以内に 420 mg/kg の 4 例及び 667 mg/kg の全例が死亡。 6 週齢：♀ 30 分以内に 420 mg/kg の全例が死亡。 一般状態は♂♀とも約 30 分後の 167 mg/kg で受動性、自発運動の低下、聴覚反応消失、反応性消失及び歩行異常が認められたが、3 時間後には消失。同約 30 分後の 265 mg/kg で自発運動の消失、3 時間後に自発運動の低下、眼瞼下垂、立毛、喘ぎ呼吸及び脊柱前弯が認められたがそれ以降は消失。
イヌ 生後 2 日	静脈内	♂:2	30,60, 90,150, 180 (漸増)	検討せず（反復投与予試験）	90 mg/kg/day まで、死亡、一般状態の異常なし。150 mg/kg/day 1 日目に両前肢背側部の青色変色および 180 mg/kg/day 投与 1 日目に左前背側肢部に潰瘍があった 1 例は 180 mg/kg/day 投与 1 日目に死亡。150 mg/kg/day 投与 1 日目に右前肢部に潰瘍形成、180 mg/kg/day 投与 1 及び 2 日目に両前肢背部に潰瘍が見られた 1 例は、180 mg/kg/day 投与 2 日目に死亡。

毒　　性	動物種	投与経路	性:動物数	投与量 mg/kg	概略の致死量 mg/kg	主な所見
	イヌ 生後2日	静脈内	♂:1♀:1	♂:400 ♀:150	検討せず （反復投与予試験の確認試験）	雌は投与後に、雄は投与翌日に死亡。死亡前に一般状態の異常は認められなかった。

毒　　性

2. 反復投与毒性

動物種	投与経路	性:動物数	投与量 mg/kg/day	無毒性量 mg/kg/day	主な所見
イヌ 生後 2 日	静脈内	各群 ♂:5,♀:5	(本試験) 0,80,200 2 分割/日 1 週間 (死亡例により、4 日目は 1 日 1 回投与、5 日目以降は漸減とした。)	設定不可 （最大非致死量として 100mg/kg を推定）	死亡例:投与期間中に 0 mg/kg/day の♂1 例、80 mg/kg/day の♂3 例、♀2 例、200 mg/kg/day の♂4 例、♀2 例が死亡。休薬期間中に 80 mg/kg/day の♂1 例、200 mg/kg/day の♂♀とも 1 例が死亡。 イブプロフェン投与群の死亡率は雄で顕著であり、腎臓が毒性の標的臓器と考えられた。本試験結果から、無毒性量を設定することはできなかった。
イヌ (体重 6 ~9kg)	経口	各群 4 例	0,4,8,16 2 分割/日 30 日間	16mg/kg/day でも毒性所見なし（一般状態）	8mg/kg/day 以上の群で胃の洞又は幽門部に、まれに底又は噴門部に潰瘍又はびらん、及び腸の炎症が認められた。これらの所見は 4mg/kg/day 群では認められなかった。
ラット	経口	各群 ♂:10,♀:10	0,60,120, 240 35 日間	検討せず	240 mg/kg/day の♂♀で摂餌量の減少に伴う著しい体重増加の抑制および♂5 例、♀4 例が死亡。死亡した♂3 例で体重減少に加え軟便が、同♀4 例で体重減少が認められた。120 mg/kg/day の♂1 例が死亡したが原因不明。 ♀の 60 mg/kg/day 以上の群で 3 日間は体重減少、60 及び 120 mg/kg/day では 1 週後から体重増加。60 mg/kg/day では 2 週目から対照群と差なし。120 mg/kg/day は投与終了時で対照群に比べ減少。120 mg/kg/day 群では体重増加を示さず。病理組織学的検査で、全群に軽微な所見が散見されたが、薬物による直接的影響とは考えられないと結論。

副　作　用	**3. 臨床試験におけるイブプロフェン L-リシンの副作用・臨床検査異常について** 副作用発現率 A（副作用発現例数：17 例）／B（症例数：20 例）＝ 85.0%（発現率） 副作用の種類　例数（発現率） 腎機能障害　5（25.0%%） 乏尿　3（15.0%） 胃腸障害　3（15.0%） 低血糖　2（10.0%） 頭蓋内出血　1（5.0%） 貧血　1（5.0%） 臨床検査異常発現率 正常から異常値に変動した症例が散見されたものの、臨床的に重要と判断された異常変動はなかった 正常から異常値に変動した内容　例数（発現率） 尿量減少　5（25.0%） 血中クレアチニン増加　4（20.0%） 血中尿素増加　3（15.0%） C-反応性蛋白増加　1（5.0%） 尿中血陽性　1（5.0%） 好中球数減少　1（5.0%）

1.12 添付資料一覧

第3部（モジュール3） 品質に関する文書
3.2 データ又は報告書

資料番号	表 題	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料 参考資料
3.2.S 原薬（品名、製造業者）							
3.2.S.1 一般情報（品名、製造業者）							
3.2.S.1.1	名称	千寿製薬株式会社	（20[redacted]年[redacted]月）	－	国内	－	評価資料
3.2.S.1.2	構造	千寿製薬株式会社	（20[redacted]年[redacted]月）	－	国内	－	評価資料
3.2.S.1.3	一般特性	千寿製薬株式会社	（20[redacted]年[redacted]月）	－	国内	－	評価資料
3.2.S.2 製造（品名、製造業者）							
3.2.S.2.1	製造業者	千寿製薬株式会社	（20[redacted]年[redacted]月）	－	国内	－	評価資料
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール	千寿製薬株式会社	（20[redacted]年[redacted]月）	－	国内	－	評価資料
3.2.S.2.3	原材料の管理	千寿製薬株式会社	（20[redacted]年[redacted]月）	－	国内	－	評価資料
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理	千寿製薬株式会社	（20[redacted]年[redacted]月）	－	国内	－	評価資料
3.2.S.2.5	Process Validation Report for Step [redacted]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯	千寿製薬株式会社	（20[redacted]年[redacted]月）	－	国内	－	評価資料
3.2.S.3 特性（品名、製造業者）							
3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明	千寿製薬株式会社	（20[redacted]年[redacted]月）	－	国内	－	評価資料
3.2.S.3.2	不純物	千寿製薬株式会社	（20[redacted]年[redacted]月）	－	国内	－	評価資料
3.2.S.4 原薬の管理（品名、製造業者）							
3.2.S.4.1	規格及び試験方法	千寿製薬株式会社	（20[redacted]年[redacted]月）	－	国内	－	評価資料
3.2.S.4.2	試験方法(分析方法)	千寿製薬株式会社	（20[redacted]年[redacted]月）	－	国内	－	評価資料
3.2.S.4.3-1	Validation Report of Stability Indicating Experiments for Assay of [redacted] and Assay of [redacted] by HPLC Analysis	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	－	海外	－	評価資料
3.2.S.4.3-2	Validation Report for Assay of [redacted] and Assay of [redacted] by HPLC Analysis	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	－	海外	－	評価資料

1.12 添付資料一覧

資料番号	表 題	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料 参考資料
3.2.S.4.3-3	Validation Report of Stability Indicating Experiments for [redacted] by HPLC Analysis	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	－	海外	－	評価資料
3.2.S.4.3-4	Validation Report for [redacted] by HPLC Analysis	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	－	海外	－	評価資料
3.2.S.4.3-5	Validation Report for Determination of [redacted] by Headspace GC	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	－	海外	－	評価資料
3.2.S.4.3-6	[redacted] TO THE METHOD VALIDATION REPORT FOR ASSAY AND [redacted] BY HPLC ANALYSIS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	－	海外	－	評価資料
3.2.S.4.3-7	[redacted] TO THE METHOD VALIDATION REPORT FOR DETERMINATION OF [redacted] BY HPLC	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	－	海外	－	評価資料
3.2.S.4.3-8	[redacted] TO THE METHOD VALIDATION REPORT FOR [redacted] BY GC-HEADSPACE ANALYSIS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	－	海外	－	評価資料
3.2.S.4.3-9	イブプロフェンL-リシン原薬の純度試験（類縁物質[redacted]）の分析法バリデーション（[redacted]）	千寿製薬株式会社	（20[redacted]年[redacted]月）	－	国内	－	評価資料
3.2.S.4.4	ロット分析	千寿製薬株式会社	（20[redacted]年[redacted]月）	－	国内	－	評価資料
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性	千寿製薬株式会社	（20[redacted]年[redacted]月）	－	国内	－	評価資料

3.2.S.5 標準品又は標準物質（品名、製造業者）

1.12 添付資料一覧

資料番号	表 題	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料 参考資料
3.2.S.5.1	標準品又は標準物質	千寿製薬株式会社	（20[redacted]年[redacted]月）	－	国内	－	評価資料

3.2.S.6 容器及び施栓系（品名、製造業者）

3.2.S.6.1	容器及び施栓系	千寿製薬株式会社	（20[redacted]年[redacted]月）	－	国内	－	評価資料

3.2.S.7 安定性（品名、製造業者）

3.2.S.7.3-1	Stability Data for [redacted]; Accelerated Study Final Report	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	－	海外	－	評価資料
3.2.S.7.3-2	Stability Data for [redacted] Final Report (Long Term Study)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	－	海外	－	評価資料
3.2.S.7.3-3	Stability Study Protocol [redacted] for Ibuprofen L-Lysinate	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	－	海外	－	評価資料
3.2.S.7.3-4	PHOTOSTABILITY STUDY REPORT FOR [redacted]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	－	海外	－	評価資料

3.2.P 製剤（品名、剤型）

3.2.P.1 製剤及び処方（品名、剤型）

3.2.P.1-1	製剤及び処方	千寿製薬株式会社	（20[redacted]年[redacted]月）	－	国内	－	評価資料

3.2.P.2 製剤開発の経緯（品名、剤型）

3.2.P.2-1	製剤成分	千寿製薬株式会社	（20[redacted]年[redacted]月）	－	国内	－	評価資料
3.2.P.2-2	製剤	千寿製薬株式会社	（20[redacted]年[redacted]月）	－	国内	－	評価資料
3.2.P.2-3	製造工程の開発の経緯	千寿製薬株式会社	（20[redacted]年[redacted]月）	－	国内	－	評価資料
3.2.P.2-4	容器及び施栓系	千寿製薬株式会社	（20[redacted]年[redacted]月）	－	国内	－	評価資料
3.2.P.2-5	微生物学的観点からみた特徴	千寿製薬株式会社	（20[redacted]年[redacted]月）	－	国内	－	評価資料
3.2.P.2-6	[redacted]	千寿製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	千寿製薬株式会社 [redacted]	国内	－	評価資料

3.2.P.3 製造（品名、剤型）

3.2.P.3.1	製造業者	千寿製薬株式会社	（20[redacted]年[redacted]月）	－	国内	－	評価資料
3.2.P.3.2	製造処方	千寿製薬株式会社	（20[redacted]年[redacted]月）	－	国内	－	評価資料
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール	千寿製薬株式会社	（20[redacted]年[redacted]月）	－	国内	－	評価資料
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理	千寿製薬株式会社	（20[redacted]年[redacted]月）	－	国内	－	評価資料

1.12 添付資料一覧

資料番号	表 題	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料 参考資料
3.2.P.3.5-1	PROCESS VALIDATION OF [redacted] IBUPROFEN LYSINE INJECTION, [redacted].	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料
3.2.P.3.5-2	Supplemental Evaluation of Data [redacted] Manufacturing Process Validation Batches [redacted], [redacted], and [redacted]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料
3.2.P.3.5-3	TERMINAL STERILIZATION PROTOCOL FOR: [redacted] IBUPROFEN LYSINE INJECTION, [redacted]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料

3.2.P.4 添加剤の管理（品名、剤型）

3.2.P.4-1	添加剤の管理	千寿製薬株式会社	（20[redacted]年[redacted]月）	－	国内	－	評価資料

3.2.P.5 製造の管理（品名、剤型）

3.2.P.5.1	規格及び試験方法	千寿製薬株式会社	（20[redacted]年[redacted]月）	－	国内	－	評価資料
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）	千寿製薬株式会社	（20[redacted]年[redacted]月）	－	国内	－	評価資料
3.2.P.5.3-1	Method Evaluation for Identification of Ibuprofen in [redacted] (Ibuprofen Lysine) Injection Drug product by [redacted]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－ －	評価資料
3.2.P.5.3-2	Method Validation for the Identification and Quantitation of Ibuprofen in [redacted] (Ibuprofen Lysine) and Quantitation of [redacted]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－ －	評価資料

1.12 添付資料一覧

資料番号	表 題	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料 参考資料
3.2.P.5.3-3	Method Validation for the Determination of [redacted] (Ibuprofen Lysine)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－ －	評価資料
3.2.P.5.3-4	Method Validation of [redacted] Ibuprofen Lysine Injection	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－ －	評価資料
3.2.P.5.3-5	[redacted] Validation of [redacted] Test [redacted] Validation and Assay for [redacted] Test	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	海外	－	評価資料
3.2.P.5.3-6	Method Suitability of [redacted] Test for [redacted] Ibuprofen Lysine Injection	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料
3.2.P.5.3-7	イブリーフ静注20 mg の定量[redacted]	千寿製薬株式会社 [redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	千寿製薬株式会社 [redacted]	国内	－	評価資料
3.2.P.5.3-8	イブリーフ静注20 mg の純度試験[redacted]	千寿製薬株式会社 [redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	千寿製薬株式会社 [redacted]	国内	－	評価資料
3.2.P.5.3-9	イブリーフ静注20 mg の純度試験[redacted]	千寿製薬株式会社 [redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	千寿製薬株式会社 [redacted]	国内	－	評価資料
3.2.P.5.4	ロット分析	千寿製薬株式会社	（20[redacted]年[redacted]月）	－	国内	－	評価資料
3.2.P.5.5	不純物の特性	千寿製薬株式会社	（20[redacted]年[redacted]月）	－	国内	－	評価資料
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性	千寿製薬株式会社	（20[redacted]年[redacted]月）	－	国内	－	評価資料

3.2.P.6 標準品及び標準物質（品名、剤型）

3.2.P.6-1	標準品及び標準物質	千寿製薬株式会社	（20[redacted]年[redacted]月）	－	国内	－	評価資料

1.12 添付資料一覧

資料番号	表 題	著者	試験実施期間（資料作成年月）	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料 参考資料
3.2.P.7 容器及び施栓系（品名、剤型）							
3.2.P.7	容器及び施栓系	千寿製薬株式会社	（20[redacted]年[redacted]月）	－	国内	－	評価資料
3.2.P.8 安定性（品名、剤型）							
3.2.P.8.3-1	Stability protocol for [redacted] (Ibuprofen Lysine) injection, [redacted]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料
3.2.P.8.3-2	Stability protocol for [redacted] (Ibuprofen Lysine) injection, [redacted]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料
3.2.P.8.3-3	Stability Data (Long term)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料
3.2.P.8.3-4	Stability Data (Accelerated)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	評価資料
3.2.P.8.3-5	Evaluation of Photostability of Ibuprofen Lysine Drug Product	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	海外	－	参考資料

1.12 添付資料一覧

第4部（モジュール4） 非臨床試験報告書

4.2 試験報告書

資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料 参考資料
4.2.3 毒性試験							
4.2.3.1 単回投与毒性試験							
4.2.3.1-1	Acute toxicity study in the weaned and the adult rat by the intravenous route	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	参考資料
4.2.3.2 反復投与毒性試験							
4.2.3.2-1	Neonatal toxicology study in the beagle dog	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	参考資料
4.2.3.6 局所刺激性試験							
4.2.3.6-1	Local tolerance study in the rabbit after 5 days of daily injection by the intravenous route(I.V.) and after one injection by the perivenous route(P.V.) or by the intra-arterial route(I.A.)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	参考資料

Module 4に添付する参考文献一覧

文献No.	文献名	引用箇所
4.3-1	Elliott GA, Purmalis A, VanderMeer DA, Denlinger RH. The Propionic Acids. Gastrointestinal Toxicity in Various Species. Toxicologic Pathology. 1988;16(2):245-50	2.4 4.3-1 2.6.2 4.3-1 2.6.3 4.3-1
4.3-3	Coceani F, White E, Bodach E, Olley PM. Age-dependent changes in the response of the lamb ductus arteriosus to oxygen and ibuprofen. Can J Physiol Pharmacol. 1979;57:825-31	2.6.2 4.3-3 2.6.3 4.3-3
4.3-4	Guerguerian AM, Hardy P, Bhattacharya M, Olley P, Clyman RI, Fouron JC, et al. Expression of cyclooxygenases in ductus arteriosus of fetal and newborn pigs. Am J Obstet Gynecol. 1998;179(6):1618-26	2.6.2 4.3-4 2.6.3 4.3-4
4.3-5	McCurnin D, Seidner S, Chang LY, Waleh N, Ikegami M, Petershack J, et al. Ibuprofen-Induced Patent Ductus Arteriosus Closure:physiologic, Histologic, and Biochemical Effects on the Premature Lung. Pediatrics. 2008;121(5):945-56.	2.6.2 4.3-5 2.6.3 4.3-5
4.3-6	Sutherland MR, Yoder BA, McCurnin D, Seidner S, Gubhaju L, Clyman RI, et al. Effects of ibuprofen treatment on the developing preterm baboon kidney. Am J Physiol Renal Physiol. 2012;302:F1286-92.	2.6.2 4.3-6 2.6.3 4.3-6
4.3-7	Chamaa NS, Mosig D, Drukker A, Guignard JP, et al. The Renal Hemodynamic Effects of Ibuprofen in the Newborn Rabbit. Pediatr Res. 2000;48(5):600-5.	2.6.2 4.3-7 2.6.3 4.3-7
4.3-8	Speziale MV, Allen RG, Henderson CR, Barrington KJ, Finer NN. Effects of Ibuprofen and Indomethacin on the Regional Circulation in Newborn Piglets. Biol Neonate 1999;76:242-52	2.6.2 4.3-8 2.6.3 4.3-8
4.3-9	Chemtob S, Beharry K, Rex J, Chatterijee T, Varma DR, Aranda JV. Ibuprofen Enhances Retinal and Choroidal Blood Flow Autoregulation in Newborn Piglets. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1991;32(6):1799-807.	2.6.2 4.3-9 2.6.3 4.3-9
4.3-10	Loeliger M, Shields A, McCurnin D, Clyman RI, Yoder B, Inder TE, et al. Ibuprofen Treatment for Closure Of Patent Ductus Arteriosus Is Not Associated With Increased Risk Of Neuropathology. Pediatr Res. 2010;68(4):298-302.	2.6.2 4.3-10 2.6.3 4.3-10
4.3-11	斎藤 章二、高木 義次、佐々木 真澄、波間 美佐子、山本 剛、飯田 高史、他. IP-82の薬理作用. 日大医誌. 1970;29:274-86.	2.6.2 4.3-11 2.6.3 4.3-11
4.3-12	Cioli V, Putzolu S, Rossi V, Barcellona PS, Corradino C. The Role of Direct Tissue Contact in the Production of Gastrointestinal Ulcers by Anti-Inflammatory Drugs in Rats. Toxicol Appl Pharmacol. 1979;50:283-9.	2.6.2 4.3-12 2.6.3 4.3-12
4.3-13	Shah A, Jung D. Dose-dependent pharmacokinetics of ibuprofen in the rat. Drug Metab Dispos. 1987;15(2):151-4.	2.6.4 4.3-13 2.6.5 4.3-13
4.3-14	Breuhaus BA, DeGraves FJ, Honore EK, Papich MG. Pharmacokinetics of ibuprofen after intravenous and oral administration and assessment of safety of administration to healthy foals. AJVR. 1999;60(9):1066-73.	2.6.4 4.3-14 2.6.5 4.3-14
4.3-15	坂井 康雄、山本 正、船越 敬、井上 守、井上 久男、木村 俊子、他. イブプロフェンの吸収, 分布, 代謝および排泄について. Clinical Report. 1970;4(9):115-23.	2.6.4 4.3-15 2.6.5 4.3-15
4.3-16	Adams SS, Bough RG, Cliffe EE, Lessel B, Mills RFN. Absorption, distribution and toxicity of ibuprofen.Toxicol Appl Pharmacol. 1969;15:310-30.	2.6.4 4.3-16 2.6.5 4.3-16 2.6.6 4.3-16 2.6.7 4.3-16
4.3-17	Mills RFN, Adams SS, Cliffe EE, Dickinson W, Nicholson JS. The metabolism of ibuprofen. Xenobiotica. 1973;3(9):589-98.	2.6.4 4.3-17 2.6.5 4.3-17
4.3-18	Soligard HT, Nilsen OG, Bratlid D. Displacement of bilirubin from albumin by ibuprofen in vitro. Pediatr Res. 2010;67(6):614-8.	2.6.4 4.3-18 2.6.5 4.3-18

文献No.	文献名	引用箇所
4.3-19	Beck WS, Geisslinger G, Engler H, Brune K. Pharmacokinetics of ibuprofen enantiomers in dogs. Chirality. 1991;3:165-9.	2.6.4 4.3-19 2.6.5 4.3-19
4.3-20	Sanoh S, Horiguchi A, Sugihara K, Kotake Y, Tayama Y, Uramaru N, et al. Predictability of metabolism of ibuprofen and naproxen using chimeric mice with human hepatocytes. Drug Metab Dispos. 2012;40(12):2267-72.	2.6.4 4.3-20 2.6.5 4.3-20
4.3-21	Dietzel K, Beck WS, Schneider HT, Geisslinger G, Brune K. The biliary elimination and enterohepatic circulation of ibuprofen in rats. Pharm Res. 1990;7(1):87-90.	2.6.4 4.3-21 2.6.5 4.3-21
4.3-22	Shivprakash, Gandhi TP, Patel RB, Sheikh MAU, Jhala A, Santani DD. Pharmacokinetics of gentamicin in rabbits pretreated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: An interaction study. J Pharm Sci. 1994;83(4):542-4.	2.6.4 4.3-22 2.6.5 4.3-22
4.3-23	斎藤　章二、徳永　友喜子、高木　義次、佐々木　真澄、山本　剛、鳥塚　明久、他．Ibuprofenの亜急性毒性．日大医誌．1970;29:503-13．	2.6.6 4.3-23 2.6.7 4.3-23
4.3-24	Oldham JW, Preston RF, Paulson JD. Mutagenicity Testing of Selected Analgesics in Ames Salmonella Strains. J Appl Toxicol. 1986;6(4):237-43.	2.6.6 4.3-24 2.6.7 4.3-24
4.3-25	Philipose B, Singh R, Khan KA, Giri AK. Comparative mutagenic and genotoxic effects of three propionic acid derivatives ibuprofen, ketoprofen and naproxen. Mutat Res. 1997;393:123-31.	2.6.6 4.3-25 2.6.7 4.3-25
4.3-26	Ozkul Y, Erenmemisoglu A, Ekecik A, Saatci C, Ozdamar S, Demirtas H. Do non-steroidal anti-inflammatory drugs induce sister chromatid exchanges in T lymphocytes? J Int Med Res. 1996;24:84–7.	2.6.6 4.3-26 2.6.7 4.3-26
4.3-27	Kullich W, Klein G. Investigations of the influence of nonsteroidal antirheumatic drugs on the rates of sister-chromatid exchange. Mutat Res. 1986;174:131–4.	2.6.6 4.3-27 2.6.7 4.3-27
4.3-28	森時　弘敬、斎藤　勝弘、疋田　精一、飯塚　秀子、小林　彰、松岡　千代．ラット（♂・♀）に及ぼすIP〔イブプロフェン〕の影響．基礎と臨床．1971;5(6):7-30．	2.6.6 4.3-28 2.6.7 4.3-28
4.3-29	斎藤　章二、高木　義次、前田　昇、飯島　儀盛、徳永　友喜子、波間　美佐子、他．Ibuprofenのマウスおよびラットにおける催奇形作用．Clinical Report．1970;4(5):31-41．	2.6.6 4.3-29 2.6.7 4.3-29
4.3-30	横山　詩子、南沢　享．動脈管閉鎖の分子機構、先天性心疾患を理解するための臨床心臓発生学．メジカルビュー社．2007;175-8．	2.4 1) 2.6.2 1)
4.3-31	長　和俊．未熟児動脈管開存症．Neonatal Care. 2006;19:10-3．	2.4 2) 2.6.2 2)
4.3-32	未熟児動脈管開存症診療ガイドライン作成プロジェクトチーム（J-PreP）．根拠と総意に基づく未熟児動脈管開存症治療ガイドライン．日本未熟児新生児学会雑誌，2010；22：77-89.	2.4 3) 2.6.2 3)
4.3-33	イブプロフェン注射剤（Pedea®）添付文書：2013年12月改訂版	2.4 4) 2.6.2 4)
4.3-34	砂川　慶介、佐藤　吉壮．新生児・未熟児への抗菌化学療法薬の使い方．治療．2000;82:158-62．	2.4 5) 2.6.4 1)
4.3-35	小児期心疾患における薬物療法ガイドライン．循環器病の診断と治療に関するガイドライン．2012;89-271．	2.4 6) 2.6.4 2)
4.3-36	Aranda JV, Varvarigou A, Beharry K, Bansal R, Bardin C, Modamlou H, et al. Pharmacokinetics and protein binding of intraveneous ibuprofen in the premature newborn infant. Acta Paediatr. 1997; 86: 289-93.	2.4 7) 2.6.4 3)
4.3-37	[redacted]添付文書（FDA）：20[redacted]年[redacted]月改訂版	2.4 8)
4.3-38	Van Overmeire B, Touw D, Schepens PJ C, Kearns GL, van den Anker JN. Ibuprofen pharmacokinetics in preterm infants with patent ductus arteriosus. Clin Pharmacol Ther 2001;70:336-43.	2.6.4 4)

文献No.	文献名	引用箇所
4.3-40	Lee EJD, Williams K, Day R, Graham G, Champion D. Stereoselective disposition of ibuprofen enantiomers in man. Br. J. Pharmac. 1985;19:669-74.	2.6.4 6)
4.3-41	Schneider HT, Nuernberg B, Dietzel K, Brune K. Biliary elimination of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients. Br. J. Pharmac. 1990;29:127-31.	2.6.4 7)
4.3-42	Scherkl R, Frey HH. Pharmacokinetics of ibuprofen in the dog. J Vet Pharmacol Ther. 1987;10;261-5.	2.6.4 4.3-42 2.6.5 4.3-42
4.3-43	Khalil SN, Hahn BJ, Chumpitazi CE, Rock AD, Kaelin BA, Macias CG. A multicenter, randomized, open-label,active-comparator trial to determine the efficacy, safety, and pharmacokinetics of intravenous ibuprofen for treatment of fever in hospitalized pediatric patients.Khalil et al. BMC Pediatrics (2017) 17:42	2.6.4 5)
4.3-44	Dunayer E. Ibuprofen toxicosis in dogs, cats, and ferrets. Vet Med. 2004; 580-6.	2.6.6 1)

第5部（モジュール5） 臨床試験報告書
5.2 臨床試験一覧表
5.3 試験報告書及び関連情報

資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料 参考資料
5.3.1 生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（ BE） 試験報告書							
5.3.1.2-1	Bioequivalence study of two ibuprofen formulations after a single intravenous injection within 15 minutes in 18 healthy male volunteers	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	参考資料
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
5.3.1.4-1	Bioanalytical determination of R-ibuprofen and S-ibuprofen in human plasma from the clinical study: multicenter controlled randomized study to compare the effect of prophylactic versus curative administration of intravenous-ibuprofen on the incidence of surgical ligations of patent ductus arteriosus in preterm newborn less than 28 weeks' gestational age	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	参考資料
5.3.1.4-2	Validation of an analytical method for determination of ibuprofen and [redacted] in human plasma by LC/MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	－	評価資料
5.3.3 臨床薬物動態（PK） 試験報告書							
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.1-1	Study of the pharmacokinetics of ibuprofen	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月 ～ 19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	参考資料
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書							
5.3.3.5-1	Multicenter controlled randomized study to compare the effect of prophylactic versus curative administration of intravenous-ibuprofen on the incidence of surgical ligations of patent ductus arteriosus in preterm newborn less than 28 weeks' gestational age	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ([redacted])	[redacted]	海外	－	参考資料
5.3.3.5-2	Population pharmacokinetics of ibuprofen L-lysine intravenous solution during early treatment of patent ductus arterious in premature infants	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	参考資料
5.3.3.5-3	Population pharmacokinetic analysis of ibuprofen enantiomers in preterm newborns from data obtained during clinical trials [redacted], [redacted] and [redacted]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ([redacted])	[redacted]	海外	－	参考資料
5.3.4 臨床薬力学（PD） 試験報告書							
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
5.3.4.2-1	Monocenter open study to monitor the effect of curative ibuprofen iv orphan europe (pedea®) on pulmonary perfusion and left ventricular function in preterm newborns of < 28 weeks of gestation	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	参考資料
5.3.4.2-2	Monocentre open study to monitor the effect of intravenous ibuprofen (Pedea®) on unbound unconjugated bilirubin in preterm newborns less than 32 weeks of gestation	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外		参考資料

1.12 添付資料一覧

資料番号	表 題	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料 参考資料
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
5.3.5.1-1 CB88	Randomized, double-blind study of ibuprofen lysine intravenous solution in premature infants for the early treatment of PDA.	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	参考資料
5.3.5.1-2 CB88A	Pharmacological closure of patent ductus arteriosus in preterm infants: comparison between ibuprofen, indomethacin and no treament.	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月 ～ 19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	参考資料
5.3.5.2 非対照試験報告書							
5.3.5.2-1	SJP-0129第III相試験 （未熟児動脈管開存症に対する有効性、安全性及び薬物動態の検討）	千寿製薬 株式会社	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	千寿製薬 株式会社	国内	－	評価資料
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書							
5.3.5.3-1	Integrated Summary of Efficacy	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ([redacted])	[redacted]	海外	－	参考資料
5.3.5.3-2	Integrated Summary of Safety	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ([redacted])	[redacted]	海外	－	参考資料
5.3.5.4 その他の試験報告書							
5.3.5.4-1 CB88B	Prophylactic administration of ibuprofen in premature infants: effect on intracranial hemorrhage, leucomalacia and persistent ductus arteriosus	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	参考資料
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書							
5.3.6-1	Periodic Adverse Experience Report (Reporting Period: [redacted]-[redacted]-20[redacted] - [redacted]-[redacted]-20[redacted]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	－	参考資料
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録							
5.3.7-1	SJP-0129第III相試験（未熟児動脈管開存症に対する有効性、安全性及び薬物動態の検討）症例一覧表	千寿製薬 株式会社	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	千寿製薬 株式会社	国内	－	評価資料

Module 5に添付する参考文献一覧

文献No.	文献名	引用箇所
5.4-1	横山　詩子、南沢　享. 動脈管閉鎖の分子機構、先天性心疾患を理解するための臨床心臓発生学. メジカルビュー社. 2007;175-8.	1.5 1) 1.8 1) 2.5 1)
5.4-2	動脈管開存:先天性心血管異常. メルクマニュアル第18版, 2006年(最終改訂月2005年11月);日本語版.	1.5 2) 1.8 2) 2.5 2)
5.4-3	与田仁志. 未熟児動脈管開存症 Ductus arteriosus in the premature infants. 周産期医学, 2006；36：503-6.	1.5 3) 1.8 3) 2.2 1) 2.5 3)
5.4-4	日本未熟児新生児学会. 要望番号;II-33:未承認薬・適応外薬の要望. 第12回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議. 平成24年7月30日	1.5 4) 1.8 6) 2.2 2) 2.5 4)
5.4-5	厚生労働省大臣官房統計情報部. 平成24年(2012)人口動態統計(確定数)の概況. 厚生労働省大臣官房統計情報部人口動態・保健社会統計課. 平成25年9月5日	1.5 5) 2.5 5)
5.4-6	吉田穂波, 加藤則子, 横山徹爾. 人口動態統計からみた長期的な出生時体重の変化と要因について. 保健医療科学, 2014;63:2-16.	1.5 6) 2.5 6)
5.4-7	藤村正哲.「重症新生児のアウトカム改善に関する多施設共同研究」. 厚生労働科学研究費補助金(成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業)平成24年度　総括・分担研究報告書. 平成25年(2013)3月公開.	1.5 7) 2.2 3) 2.5 7)
5.4-8	Yeh TF, Raval D, Luken J, Thalji A, Lilien L, Pildes RS. Clinical evaluation of premature infants with patent ductus arteriosus: A scoring system with echocardiogram, acid-base, and blood gas correlations. Crit Care Med. 1981; 9: 655-7.	1.5 8) 2.5 8)
5.4-9	板橋家頭夫，奥山和男，赤松 洋，大野 勉，小口弘毅，河野寿夫ほか．多施設共同試験による未熟児動脈管開存症に対する静注用インドメタシンナトリウムの有用性に関する検討．周産期医学，1992；22：1761-71.	1.5 9) 2.5 9)
5.4-10	未熟児動脈管開存症診療ガイドライン作成プロジェクトチーム（J-PreP）．根拠と総意に基づく未熟児動脈管開存症治療ガイドライン．日本未熟児新生児学会雑誌，2010；22：77-89.	1.5 10) 2.5 10)
5.4-11	ノーベルファーマ株式会社. 未熟児動脈管開存症治療剤 インダシン®静注用 1 mg 添付文書. 2016年3月改訂(第13版)	1.5 11) 1.8 4) 2.2 4) 2.5 11) 2.7.5 30)
5.4-12	Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Feb 18; 2: CD003481	1.5 12) 1.8 5) 2.2 5) 2.5 12) 2.7.5 17)

文献No.	文献名	引用箇所
5.4-13	Aranda JV, Varvarigou A, Beharry K, Bansal R, Bardin C, Modanlou H, et al. Pharmacokinetics and protein binding of intravenous ibuprofen in the premature newborn infant. Acta Paediatr 1997; 86: 289-93.	2.5 14) 2.7.5 2)
5.4-14	Diot C, Kibleur Y, Desfrere L.Effect of ibuprofen on bilirubin-albumin binding in vitro at concentrations observed during treatment of patent ductus arteriosus. Early Hum Dev. 2010; 86(5): 315-7.	2.5 15) 2.7.5 3)
5.4-15	Van Overmeire B, Touw D, Schepens PJ, Kearns GL, van den Anker JN. Ibuprofen pharmacokinetics in preterm infants with patent ductus arteriosus. Clin Pharmacol Ther. 2001 Oct; 70(4): 336-43.	2.5 16) 2.7.5 4)
5.4-16	Desfrere L, Thibaut C, Kibleur Y, Barbier A, Bordarier C, Moriette G. Unbound bilirubin does not increase during ibuprofen treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. J Pediatr. 2012 Feb; 160(2): 258-64.	2.5 17) 2.7.5 5)
5.4-17	Hirt D, Van Overmeire B, Treluyer JM, Langhendries JP, Marguglio A, Eisinger MJ, et al. An optimized ibuprofen dosing scheme for preterm neonates with patent ductus arteriosus, based on a population pharmacokinetic and pharmacodynamic study. Br J Clin Pharmacol. 2008; 65(5): 629-36.	2.5 18) 2.7.5 6)
5.4-18	Allegaert K, Cossey V, Langhendries JP, Naulaers G, Vanhole C, Devlieger H, et al. Effects of co-administration of ibuprofen-lysine on the pharmacokinetics of amikacin in preterm infants during the first days of life. Biol Neonate. 2004; 86(3): 207-11.	2.5 19) 2.7.5 7)
5.4-19	Patel J, Roberts I, Azzopardi D, Hamilton P, Edwards AD. Randomized double-blind controlled trial comparing the effects of ibuprofen with indomethacin on cerebral hemodynamics in preterm infants with patent ductus arteriosus. Pediatr Res. 2000; 47: 36-42.	2.5 20) 2.7.5 8)
5.4-20	Mosca F, Bray M, Lattanzio M, Fumagalli M, Tosetto C. Comparative evaluation of the effects of indomethacin and ibuprofen on cerebral perfusion and oxygenation in preterm infants with patent ductus arteriosus. J Pediatr. 1997; 131: 549-54.	2.5 21) 2.7.5 9)
5.4-21	Pezzati M, Vangi V, Biagiotti R, Bertini G, Cianciulli D, Rubaltelli FF. Effects of indomethacin and ibuprofen on mesenteric and renal blood flow in preterm infants with patent ductus arteriosus. J Pediatr. 1999; 135: 733-8.	2.5 22) 2.7.5 12)
5.4-22	Sheffield MJ, Schmutz N, Lambert DK, Henry E, Christensen RD. Ibuprofen lysine administration to neonates with a patent ductus arteriosus: effect on platelet plug formation assessed by in vivo and in vitro measurements. J Perinatol. 2009; 29(1): 39-43.	2.5 23) 2.7.5 13)
5.4-23	Amin SB, Miravalle N. Effect of ibuprofen on bilirubin-albumin binding affinity in premature infants. J Perinat Med. 2011; 39(1): 55-8.	2.5 24) 2.7.5 14)
5.4-24	Antonucci R, Cuzzolin L, Arceri A, Dessì A, Fanos V. Changes in urinary PGE2 after ibuprofen treatment in preterm infants with patent ductus arteriosus. Eur J Clin Pharmacol. 2009; 65(3): 223-30.	2.5 25) 2.7.5 15)
5.4-25	Desfrere L, Zohar S, Morville P, Brunhes A, Chevret S, Pons G, et al. Dose-finding study of ibuprofen in patent ductus arteriosus using the continual reassessment method. J Clin Pharma Ther. 2005; 30(2): 121-32.	2.5 26) 2.7.5 16)

文献No.	文献名	引用箇所
5.4-26	Adamska E, Helwich E, Rutkowska M, Zacharska E, Piotrowska A. Comparison of the efficacy of ibuprofen and indomethacin in the treatment of patent ductus arteriosus in prematurely born infants. Medycyna Wieku Rozwojowego. 2005; 9: 335–54.	2.5 27) 2.7.5 18)
5.4-27	Gimeno Navarro A, Cano Sánchez A, Fernández Gilino C, Carrasco Moreno JI, Izquierdo Macián I, Gutiérrez Laso A, et al. Ibuprofen versus indomethacin in the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. Ana Pediatr. 2005; 63(3): 212–8.	2.5 28) 2.7.5 19)
5.4-28	Hammerman C, Shchors I, Jacobson S, Schimmel MS, Bromiker R, Kaplan M, et al. Ibuprofen versus continuous indomethacin in premature neonates with patent ductus arteriosus: Is the difference in the mode of administration? Pediatr Res. 2008; 64(3): 291–7	2.5 29) 2.7.5 20)
5.4-29	Lago P, Bettiol T, Salvadori S, Pitassi I, Vianello A, Chiandetti L, et al. Safety and efficacy of ibuprofen versus indomethacin in preterm infants treated for patent ductus arteriosus: a randomised controlled trial. Eur J Pediatr. 2002; 161(4): 202–7.	2.5 30) 2.7.5 21)
5.4-30	Patel J, Marks KA, Roberts I, Azzopardi D, Edwards AD. Ibuprofen treatment of patent ductus arteriosus. Lancet 1995; 346(8969): 255.	2.5 31) 2.7.5 22)
5.4-31	Plavka R, Svihovec P, Liska K, Borek I, Biolek J, Kopecky P, et al. A Comparison of ibuprofen and indomethacin in the PDA treatment of very premature neonates. IGA NE/ 4748-3, Ministry of Health, Czech Republic, 2000.	2.5 32) 2.7.5 23)
5.4-32	Su P-H, Chen J-Y, Su C-M, Huang T-C, Lee H-S. Comparison of ibuprofen and indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in preterm infants. Pediatr Int. 2003; 45(6): 665-70.	2.5 33) 2.7.5 24)
5.4-33	Su B-H, Lin H-C, Chiu H-Y, Hsieh H-Y, Chen H-H, Tsai Y-C. Comparison of ibuprofen and indomethacin for earlytargeted treatment of patent ductus arteriosus in extremely premature infants: a randomised controlled trial. Arc Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2008; 93(2): F94-9.	2.5 34) 2.7.5 25)
5.4-34	Van Overmeire B, Follens I, Hartmann S, Creten WL, Van Acker KJ. Treatment of patent ductus arteriosus with ibuprofen. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 1997 May; 76(3): F179-84.	2.5 35) 2.7.5 26)
5.4-35	Van Overmeire B, Smets K, Lecoutere D, Van de Broek H, Weyler J, De Groote K, et al. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. N Engl J Med. 2000; 343(10): 674-81.	2.5 36) 2.7.5 27)
5.4-36	Richards J, Johnson A, Fox G, Campbell M. A second course of ibuprofen is effective in the closure of a clinically significant PDA in ELBW infants. Pediatrics. 2009 Aug;124(2):e287-93.	2.5 37) 2.7.5 28)
5.4-37	Davies NM. Clinical pharmacokinetics of ibuprofen. The first 30 years. Clin Pharmacokinet. 1998; 34: 101-54.	2.7.5 1)
5.4-38	Mosca F, Bray M, Colnaghi MR, Fumagalli M, Compagnoni G. Cerebral vasoreactivity to arterial carbon dioxide tension in preterm infants: The effect of ibuprofen. J Pediatr. 1999; 135: 644-6.	2.7.5 10)
5.4-39	Romagnoli C, De Carolis MP, Papacci P, Polimeni V, Luciano R, Piersigilli F, et al. Effects of prophylactic ibuprofen on cerebral and renal hemodynamics in very preterm neonates. Clin Pharmacol Ther. 2000; 67(6): 676-83.	2.7.5 11)

文献No.	文献名	引用箇所
5.4-40	Aranda JV, Clyman R, Cox B, Van Overmeire B, Wozniak P, Sosenko I, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial on intravenous ibuprofen L-lysine for the early closure of nonsymptomatic patent ductus arteriosus within 72 hours of birth in extremely low-birth-weight infants. Am J Perinatol. 2009 Mar; 26(3): 235-45.	2.7.5 29)

1.12 添付資料一覧

提出すべき資料がない項目リスト

第2部 CTDの概要
- 2.3 品質に関する概括資料
  - 2.3.R 各極の要求資料

第3部 品質に関する文書
- 3.2 データ又は報告書
  - 3.2.S 原薬
    - 3.2.S.7 安定性
      - 3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論
      - 3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施
  - 3.2.P 製剤
    - 3.2.P.8 安定性
      - 3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論
      - 3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施
  - 3.2.A その他
    - 3.2.A.1 製造施設及び設備
    - 3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価
    - 3.2.A.3 新規添加物
  - 3.2.R 各極の要求資料
- 3.3 参考文献

1.12 添付資料一覧

第4部 非臨床試験報告書
- 4.2 試験報告書
  - 4.2.1 薬理試験
    - 4.2.1.1 効力を裏付ける試験
    - 4.2.1.2 副次的薬理試験
    - 4.2.1.3 安全性薬理試験
    - 4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験
  - 4.2.2 薬物動態試験
    - 4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書
    - 4.2.2.2 吸収
    - 4.2.2.3 分布
    - 4.2.2.4 代謝
    - 4.2.2.5 排泄
    - 4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用(非臨床)
    - 4.2.2.7 その他の薬物動態試験
  - 4.2.3 毒性試験
    - 4.2.3.3 遺伝毒性試験
      - 4.2.3.3.1 In Vitro試験
      - 4.2.3.3.2 In Vivo試験
    - 4.2.3.4 がん原性試験
      - 4.2.3.4.1 長期がん原性試験
      - 4.2.3.4.2 短期または中期がん原性試験
      - 4.2.3.4.3 その他の試験
    - 4.2.3.5 生殖発生毒性試験
      - 4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
      - 4.2.3.5.2 胚･胎児発生に関する試験
      - 4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試
      - 4.2.3.5.4 新生児を用いた試験
    - 4.2.3.7 その他の毒性試験
      - 4.2.3.7.1 抗原性試験
      - 4.2.3.7.2 免疫毒性試験
      - 4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験
      - 4.2.3.7.4 依存性試験
      - 4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験
      - 4.2.3.7.6 不純物の毒性試験
      - 4.2.3.7.7 その他の試験

第5部 臨床試験報告書
- 5.3 試験報告書及び関連情報
  - 5.3.1 生物薬剤学試験報告書
    - 5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA） 試験報告書
    - 5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書
  - 5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
    - 5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書
    - 5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書
    - 5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書
  - 5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書
    - 5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
    - 5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書
    - 5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書
  - 5.3.4 臨床薬力学（PD） 試験報告書
    - 5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書