

# イブリーフ<sup>®</sup>静注用 20 mg

CTD 第2部 CTD の概要 (サマリー)

## 2.2 緒言

千寿製薬株式会社

## 2.2 緒言

### 2.2.1 緒言

イブリーフ<sup>®</sup>静注用 20 mg は、イブプロフェン L-リシンを主薬とする静注用製剤であり、その活性成分はイブプロフェンである。本剤は未熟児動脈管開存症 (patent ductus arteriosus、以下 PDA) に対する治療薬であり、米国において Recordati Rare Diseases Inc. が販売している (販売名 NeoProfen<sup>®</sup>)。

PDA は低出生体重児 (未熟児) に発症し、その病態は胎内で心臓から肺へ血液を送る肺動脈と心臓から全身へ血液を送る大動脈を繋ぎ、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重篤な状態であり、放置すれば心不全、肺出血をきたし、死亡することもある。また、生命予後を決定づける重大な合併症を招くのみならず、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おり<sup>1)</sup>、新生児集中治療室 (NICU) での治療が必要である。

PDA の発現頻度は、一般的に出生時の週齢が若いほど高く、特に出生体重 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<sup>2)</sup>。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」によると、2011 年度の症候性 PDA 患者は 1,413 名、非症候性 PDA 患者は 2,796 名と報告されており<sup>3)</sup>、希少疾病に該当する。

未熟児 PDA の治療には、外科的療法と内科的療法があるが、外科的な動脈管結紮術が施行される前に、内科的療法としてプロスタグランジン生合成阻害剤による薬物的閉鎖治療を行うことが一般的である。

本邦で未熟児 PDA に対する適応症を取得している薬剤は、非選択性シクロオキシゲナーゼ (COX) 阻害剤であるインドメタシン (製品名：インダシン<sup>®</sup>静注用 1mg、ノーベルファーマ株式会社) のみである。インドメタシン製剤では、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等の副作用に対する注意が喚起されている<sup>4)</sup>。

一方、海外ではインドメタシン製剤の他にイブプロフェンの静注製剤 (販売名 Pedea<sup>®</sup>) が英、独、仏等の主要国のほか 30 カ国以上で承認されており、また米国ではイブプロフェン L-リシンの静注製剤 (販売名 NeoProfen<sup>®</sup>) が 2006 年に承認されているが、日本ではいずれも未承認である。

未熟児 PDA を対象として海外で実施されたイブプロフェン L-リシンのプラセボ対照比較試験 (FCR-00-01/CB88 試験、資料番号 5.3.5.1-1) により、本剤の有効性 (動脈管の閉鎖) が確認されており、またイブプロフェン (又はイブプロフェン リシン) とインドメタシンとの無作為化比較試験のメタアナリシスの結果、これらイブプロフェンの有効性はインドメタシンと同程度であることが報告されている<sup>5)</sup>。一方、乏尿等の腎機能障害及び重篤な症状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も少ないことが報告されている<sup>5)</sup>。

上記の背景に基づき、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、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、「(1) 適応疾患の重篤性では、ア：生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)、(2) 医療上の有用性では、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と考えられる」と判断され、開発支援品目として選定された<sup>2)</sup>。

### 2.2.2 参考文献

- 1)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.
- 2)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.
- 3)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.
- 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<sup>®</sup>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.