イブリーフ®静注 20 mg

CTD 第 2 部 CTD の概要（サマリー）

2.5 臨床に関する概括評価

千寿製薬株式会社

目 次

2.5 臨床に関する概括評価 5
2.5.1 製品開発の根拠 5
2.5.1.1 薬理学的分類 5
2.5.1.2 未熟児動脈管開存症の病態及び臨床症状 5
2.5.1.3 未熟児 PDA の疫学 7
2.5.1.4 未熟児 PDA の診断 8
2.5.1.5 未熟児 PDA の治療 10
2.5.1.6 本邦で開発するに至った経緯 12
2.5.1.7 規制当局によるガイダンス及び助言 12
2.5.1.7.1 相談事項 1：申請データパッケージの妥当性について 13
2.5.1.7.2 相談事項 2：国内で実施する第 III 相試験計画について 13
2.5.1.7.2.1 試験デザイン 13
2.5.1.7.2.2 対象 13
2.5.1.7.2.3 症例数 14
2.5.1.7.2.4 用法・用量 14
2.5.1.7.2.5 評価項目 15
2.5.1.7.2.6 観察期間 15
2.5.1.7.2.7 薬物動態 15
2.5.1.8 国内での臨床試験 16
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 17
2.5.2.1 生物薬剤学試験 17
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 18
2.5.3.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 18
2.5.3.2 薬物動態 18
2.5.3.2.1 健康成人被験者 18
2.5.3.2.2 未熟児 PDA 患者 18
2.5.3.3 薬力学 20
2.5.4 有効性の概括評価 22
2.5.4.1 対象集団 22
2.5.4.2 有効性試験の結果の比較検討 24
2.5.4.2.1 主要評価項目 24
2.5.4.2.2 副次評価項目等 25
2.5.4.2.3 部分集団における結果の比較 29
2.5.4.2.3.1 内因性要因 29
2.5.4.2.3.2 外因性要因 30
2.5.4.3 有効性の結論 30
2.5.5 安全性の概括評価 32
2.5.5.1 未熟児 PDA 患者等に対する安全性 32

2.5.5.1.1 有害事象及び副作用 32
2.5.5.1.2 重篤な有害事象及び副作用 37
2.5.5.1.3 中止に至った有害事象 40
2.5.5.1.4 症候群別有害事象 40
2.5.5.1.4.1 血小板減少症 40
2.5.5.1.4.2 消化器症状、肺出血、肺高血圧症及び頭蓋内出血/脳室内出血 41
2.5.5.1.4.3 高ビリルビン血症及び黄疸 42
2.5.5.1.4.4 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） 42
2.5.5.1.5 腎機能検査（水分摂取量、尿量、BUN 及びクレアチニン） 42
2.5.5.2 同種同効薬の安全性 51
2.5.5.3 安全性の結論 51
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 53
2.5.6.1 ベネフィット 53
2.5.6.2 リスク 53
2.5.6.3 結論 55
2.5.7 参考文献 56

略語一覧表

略語	英語	日本語
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
BUN	Blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CBF	Cerebral blood flow	脳血流
CBV	Cerebral blood volume	脳血液量
CL	Total clearance	全身クリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
COD	Cerebral oxygen delivery	脳酸素供給量
COX	Cyclooxygenase	シクロオキシゲナーゼ
CVD	Cardio-vascular dysfunction	－
$CytO_2$	Oxidized cytochrome oxidase	酸化チトクロームオキシダーゼ
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
HFOV	High frequency oscillatory ventilation	高頻度振動換気法
IBU	Ibuprofen	イブプロフェン
IBU-DL	Ibuprofen D, L-lysine	イブプロフェン D,L-リシン又はイブプロフェン リシン
IBU-L	Ibuprofen L-lysine	イブプロフェン L-リシン
IND	Indomethacin	インドメタシン
ITT	Intention-to-treat	－
6-keto $PGF_{1\alpha}$	6-keto prostaglandin F1α	6-ケトプロスタグランジン F1α
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities/J	ICH 国際医薬用語集日本語版
NONMEN	Nonliner mixed effects model	非線形混合効果モデル
NS	Not significant	有意差なし
PA	Pulmonary artery	肺動脈
PDA	Patent ductus arteriosus	動脈管開存症
PFA	Platelet function analizer	血小板機能分析
PFO	Persistent foramen ovale	卵円孔開存
PG	Prostaglandin	プロスタグランジン
PGE_2	Prostaglandin E2	プロスタグランジン E2
$PGF_{2\alpha}$	Prostaglandin F2α	プロスタグランジ F2α
PL	Placebo	プラセボ
PT	Prefered term	基本語
SD	Standard deviation	標準偏差
SE	Standard error	標準誤差
SOC	System organ class	器官別大分類
$T_{1/2}$	Terminal half-life	消失半減期
$T_{1/2}(\alpha)$	Half-life corresponding to the α pahse	α 相の半減期
$T_{1/2}(\beta)$	Half-life corresponding to the β pahse	β 相の半減期
TXB2	Tromboxane B2	トロンボキサン B2
Vd	Volume of distribution	分布容積
Vmax	Maximal flow velocity	最大血流速度
Vmean	Mean flow velocity	平均血流速度

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類

イブプロフェン L-リシンは、プロピオン酸系非ステロイド性抗炎症薬であるイブプロフェン（日局収載）の L-リシン塩である。プロピオン酸系非ステロイド性抗炎症薬には、イブプロフェンのほかに、フルルビプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、ブラノプロフェン、チアノプロフェン酸、オキサプロジン、ロキソプロフェンナトリウム水和物、アルミノプロフェン、ザルトプロフェン等があり、いずれも解熱鎮痛消炎剤（薬効分類 114）として承認されている。

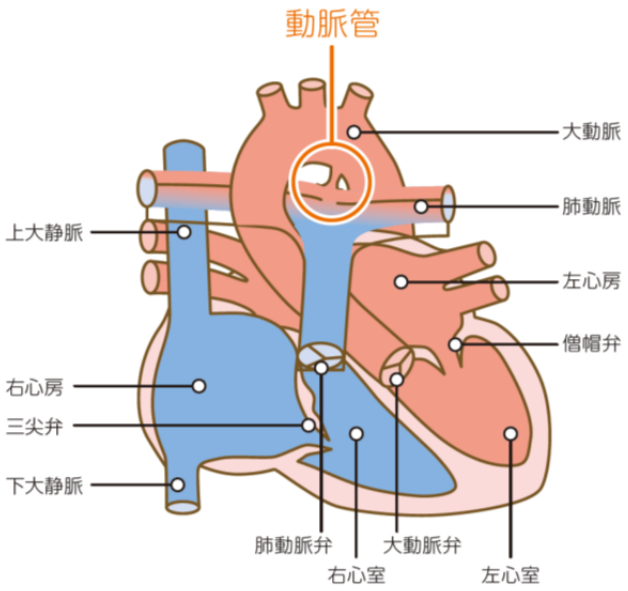
一方、インドメタシン（日局収載）はアリール酢酸系非ステロイド性抗炎症薬であり、プロピオン酸系非ステロイド性抗炎症薬と同様に解熱消炎鎮痛剤（薬効分類 114）として承認されている。また、インドメタシンのナトリウム塩（静注用）は、未熟児の動脈管開存症に対する治療薬として本邦において唯一承認されている薬剤である。

上記の非ステロイド性抗炎症薬は、いずれもシクロオキシゲナーゼ（COX）を阻害し、プロスタグランジンの生合成を抑制する。

2.5.1.2 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（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（図 2.5-1）である。

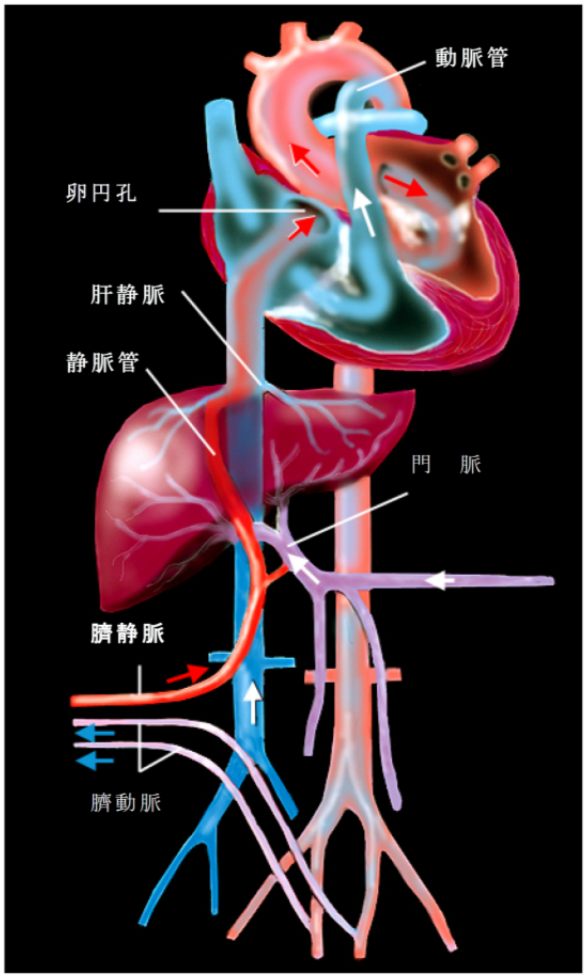
図 2.5-1 動脈管開存症の心臓



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 2.5-2）。

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 2.5-2　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 PGE_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)]。

2.5.1.3 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 2.5-1 に示した。

表 2.5-1 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。

2.5.1.4 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 2.5-2）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 2.5-2　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）

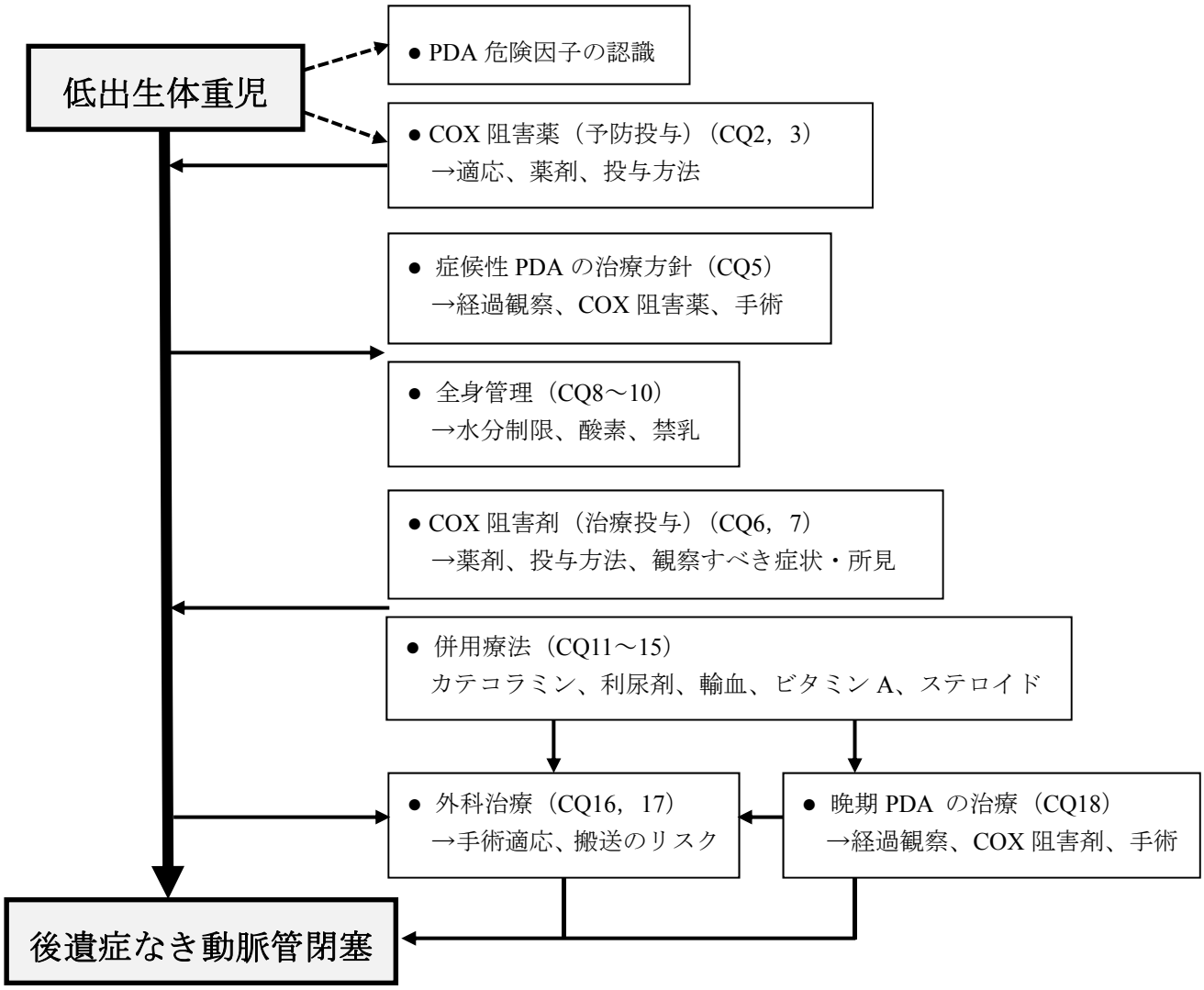
また、上記の循環系に係る項目以外にも、
・呼吸不全/無呼吸
・乏尿
・体色不良
・肝腫大
・代謝性アシドーシス
・胸部 X 線上の肺うっ血
・脈圧の開大

などが重要な全身的所見として挙げられている [3)]。

2.5.1.5 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 2.5-3)。

図 2.5-3 「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、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 2.5-3 に示す。

表 2.5-3　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®）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。

2.5.1.6 本邦で開発するに至った経緯

国内外において、インドメタシンは解熱鎮痛消炎剤（薬効分類 114）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 [11)]。

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®）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 [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され、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

2.5.1.7 規制当局によるガイダンス及び助言

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（資料番号 5.3.5.2-1）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（以下、相談者）は医薬品医療機器総合機構（以下、機構）と医薬品第 II 相終了後相談を行った [13)]。

臨床試験に関する協議事項について、その要旨を以下に示す。

2.5.1.7.1 相談事項 1：[redacted]について

＜機構の意見＞

[redacted]について

[redacted]必要と考える。

＜相談者の回答＞

機構の意見を了解した。

2.5.1.7.2 相談事項 2：[redacted]について

2.5.1.7.2.1 [redacted]

＜機構の見解＞

[redacted]受入れ可能である。

＜相談者の回答＞

機構の意見を了解した。

2.5.1.7.2.2 [redacted]

＜機構の意見＞

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

なお、[redacted]

＜相談者の回答＞

[redacted]機構の意見を了解した。

2.5.1.7.2.3 [redacted]

＜機構の意見＞

[redacted]必要がある。

[redacted]必要がある。また、

[redacted]必要がある。

＜相談者の回答＞

[redacted]その他、機構の意見を了解した。

2.5.1.7.2.4 [redacted]

＜機構の意見＞

[redacted]受入れ可能である。

＜相談者の回答＞

[redacted]可能と考える。

2.5.1.7.2.5 [redacted]

＜機構の意見＞

[redacted]受入れ可能である。[redacted]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]必要がある。なお、[redacted]必要がある。

＜相談者の回答＞

[redacted]と考える。その他、機構の意見を了解した。

2.5.1.7.2.6 [redacted]

＜機構の意見＞

[redacted]受入れ可能である。

＜相談者の回答＞

機構の意見を了解した。

2.5.1.7.2.7 [redacted]

＜機構の意見＞

[redacted]と考える。

＜相談者の回答＞

機構の意見を了解した。

2.5.1.8 国内での臨床試験

前項（2.5.1.7 ）の機構の助言に従って国内での臨床試験を計画した。

当該臨床試験では、未熟児 PDA に対するイブプロフェン L-リシンの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。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 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）したときのイブプロフェンの薬物動態の類似性を検討した（資料番号5.3.1.2-1）。

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。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 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 [14)]。

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 [15)]。

2.5.3.2 薬物動態

2.5.3.2.1 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（[redacted]：資料番号 5.3.3.1-1）。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。

2.5.3.2.2 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（表 2.5-4、図 2.5-4）。

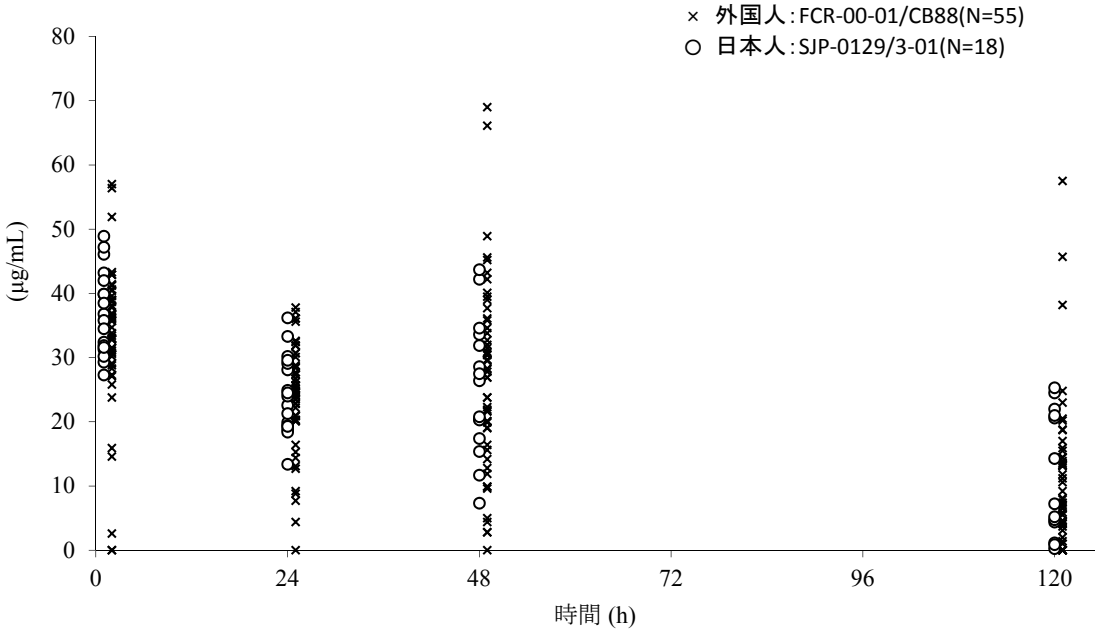
表 2.5-4　日本人と外国人におけるイブプロフェンの血漿中濃度の比較

採血時間（1 回目投与開始からの経過時間）	日本人（SJP-0129/3-01 試験）		外国人（FCR-00-01/CB88 試験）	
	例数	平均値±SD（µg/mL）	例数	平均値±SD（µg/mL）
1 時間	18	37.04±6.540	52	34.71±9.003
24 時間 a)	17	24.29±6.060	52	24.19±7.633
48 時間 b)	15	25.46±10.61	52	27.32±14.155
120 時間 c)	13	11.66±9.787	42	13.24±11.495

a) 2 回目投与直前
b) 3 回目投与直前
c) 3 回目投与終了後 72 時間

（CTD5.3.5.2-1 表 11-6、CTD5.3.5.1-1 Appendix Table 21 を改変）

図 2.5-4　日本人と外国人におけるイブプロフェン血漿中濃度



（CTD5.3.5.2-1 追加解析 Figure 4-1 から引用）

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（資料番号 5.3.3.5-1、資料番号 5.3.4.2-1、資料番号 5.3.4.2-2）。また、参考文献でも同様の結果が報告されており（Van Overmeire ら、2001[16]、Desfrere ら、2012[17]）、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（資料番号 5.3.3.5-1）。

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（資料番号 5.3.3.5-2）。

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[18)]。

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、T1/2 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[19)]。

2.5.3.3 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[20)]。

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[21)]。

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[22)]。

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[22)]。

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（資料番号 5.3.4.2-1）。

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 [23]。

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（資料番号 5.3.4.2-2、Amin ら 2011[24]、Desfrere ら 2012[17]）。

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（資料番号 5.3.5.1-1）。

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 [25]。

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ー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、有意な用量ー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 [26]。

2.5.4 有効性の概括評価

未熟児 PDA 患者を対象とした国内第 III 相試験（SJP-0129/3-01 試験、資料番号 5.3.5.2-1）の結果については、医薬品医療機器総合機構との医薬品第 II 相試験終了後相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日付）における助言を踏まえ、海外のプラセボ対照二重盲検比較試験（FCR-00-01/CB88 試験、資料番号 5.3.5.1-1）のほか、海外のインドメタシン・無治療対照無作為化非盲検比較試験（FCR-00-01/CB88A 試験、資料番号 5.3.5.1-2）の結果も参考として比較検討した。

また、全試験を通しての結果の比較と解析に際しては、イブプロフェン製剤（イブプロフェン又はイブプロフェン D, L-リシン）が静脈内投与された海外のインドメタシン対照比較試験の公表文献も参考とした。

2.5.4.1 対象集団

有効性を比較検討した国内外試験における症例の内訳を表 2.5-5 に、中止理由の内訳を表 2.5-6 に、有効性解析対象例の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.5-7 に示した。

有効性解析対象集団については、国内第 III 相試験が FAS、海外比較試験が ITT であり、いずれの試験でも投与されたすべての症例が採用された。中止症例の割合は海外比較試験（FCR-00-01/CB88A）のインドメタシン群でやや高率であった。

国内第 III 相試験における人口統計学的及び他の基準値の特性は、海外のプラセボ対照二重盲検比較試験（FCR-00-01/CB88）と類似していた。海外のインドメタシン・無治療対照無作為化非盲検比較試験（FCR-00-01/CB88A）では、上記 2 試験に比し在胎期間が長く、出生時体重も重い症例が多かった。その他の項目では試験間に大きな違いは認められなかった。

表 2.5-5 有効性を比較検討した試験における症例の内訳

試験（試験番号）	国内第 III 相試験（SJP-0129/3-01）	海外比較試験（FCR-00-01/CB88）		海外比較試験（FCR-00-01/CB88A）		
薬剤	イブプロフェン L-リシン	イブプロフェン L-リシン	プラセボ	イブプロフェン D,L-リシン	インドメタシン	無治療
投与例数	20	68	68	73	73	64
中止例数（%）	4(20.0)[a]	7(10.3)	10(14.7)	8(11.0)	14(19.2)	8(12.5)
有効性解析例数	20	68	68	73	73	64

a：救済治療を必要とした 3 例を除く

（CTD5.3.5.2-1 図 10-1、CTD5.3.5.1-1 Table 3、CTD5.3.5.1-2 Table 3 を改変）

表 2.5-6　中止理由の内訳

試験（試験番号）		国内第 III 相試験（SJP-0129/3-01）	海外比較試験（FCR-00-01/CB88）		海外比較試験（FCR-00-01/CB88A）		
薬剤（例数：N）		イブプロフェン L-リシン（N=20）	イブプロフェン L-リシン（N=68）	プラセボ（N=68）	イブプロフェン D, L-リシン（N=73）	インドメタシン（N=73）	無治療（N=64）
中止例数		4(20.0) [a]	7(10.3)	10(14.7)	8(11.0)	14(19.2)	8(12.5)
理由	有害事象	4(20.0)	1(1.5)	0(0.0)	0(0.0)	2(2.7)	0(0.0)
	医師による中止	0(0.0)	1(1.5)	4(5.9)	2(2.7)	1(1.4)	0(0.0)
	死亡	0(0.0)	4(5.9)	4(5.9)	3(4.1)	3(4.1)	2(3.1)
	その他	1(5.0)	1(1.5)	2(2.9)	3(4.1)	8(11.0)	6(9.4)

a：救済治療を必要とした 3 例を除く

（CTD5.3.5.2-1 表 10-1、CTD5.3.5.1-1 Table 3、CTD5.3.5.1-2Table 3 を改変）

表 2.5-7　有効性を比較検討した試験における人口統計学的及び他の基準値の特性

試験（試験番号）	国内第 III 相試験（SJP-0129/3-01）	海外比較試験（FCR-00-01/CB88）		海外比較試験（FCR-00-01/CB88A）		
薬剤（例数：N）	イブプロフェン L-リシン（N=20）	イブプロフェン L-リシン（N=68）	プラセボ（N=68）	イブプロフェン D,L-リシン（N=73）	インドメタシン（N=73）	無治療（N=64）
出生時体重（g）						（N=63）
［平均値（SD）］	1053.0(224.9)	798.5(128.74)	797.3(132.80)	1256.9(388.0)	1226.4(389.2)	1268.6(378.2)
在胎期間［例数(%)］				（N=72）		
<27 週	3(15.0)	51(75.0)	49(72.1)	14(19.4)	15(20.5)	10(15.6)
27≤ <29 週	9(45.0)	14(20.6)	15(22.1)	20(27.8)	21(28.8)	21(32.8)
29≤ ≤30 週						
29≤ <31 週		3(4.4)	4(5.9)	19(26.4)	23(31.5)	13(20.3)
29≤ <32 週	8(40.0)					
31-32 週				9(12.5)	9(12.3)	13(20.3)
>32 週				10(13.9)	5(6.8)	7(10.9)
［平均値（SD）］	28.53(1.64)	26.1(1.30)	26.2(1.42)	29.1(2.4)	29.0(2.2)	29.2(2.1)
性別［例数（%）］						
男性	7(35.0)	32(47.1)	37(54.4)	41(56.2)	31(42.5)	37(57.8)
女性	13(65.0)	36(52.9)	31(45.6)	32(43.8)	42(57.5)	27(42.2)
生後投与開始までの日数（日）						
［平均値（SD）］	1.23(0.46)	1.5(0.74)	1.4(0.73)	2.3(0.69)	2.3(0.67)	-

［CTD5.3.5.2-1 表 11-2、CTD5.3.5.1-1 Table 5,Appendix Table 19(Form 21)、CTD5.3.5.1-2 Table 5, Appendix Table 19(Form 19)を改変］

2.5.4.2 有効性試験の結果の比較検討

2.5.4.2.1 主要評価項目

未熟児 PDA を対象とした国内臨床試験（SJP-0129/3-01）の結果については、同様の試験方法（対象集団、用法・用量及び主要評価項目）で実施された海外のプラセボ対照二重盲検比較試験（FCR-00-01/CB88）及びインドメタシン・無治療対照無作為化非盲検比較試験（FCR-00-01/CB88A）の結果を参考とし、日本人と外国人における有効性データの類似性について検討した。これらの試験における主要評価項目（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）の結果を表 2.5-8 に示した。

国内試験（SJP-0129/3-01）におけるイブプロフェン L-リシン（IBU-L）群の「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 15.0%であり、海外の二重盲検比較試験（FCR-00-01/CB88）の結果（25.0%）と同程度であった。また、海外試験（FCR-00-01/CB88A）におけるイブプロフェン リシン（IBU-DL）群の割合（26.0%）とも大きな違いはなく、これら国内外試験の結果は類似していた。

なお、試験開始後 14 日以内に救済治療を必要とした症例に、救済前に死亡又は脱落した症例を含めた割合は、国内臨床試験（SJP-0129/3-01）、海外二重盲検比較試験（FCR-00-01/CB88）及び海外無作為化比較試験（FCR-00-01/CB88A）でそれぞれ 35.0%、30.9%及び 34.2%であり、試験間で大きな違いは認められなかった。

表 2.5-8 救済治療を必要とした症例の割合（主要評価項目）

区分	試験 （試験番号）	試験デザイン	薬剤	評価 例数	救済率%	P 値 [a]	資料番号
評価資料	国内試験 （SJP-0129/3-01）	非対照 非盲検	IBU-L	20	15.0	-	5.3.5.2
参考資料	海外試験 （FCR-00-01/CB88）	プラセボ対照 無作為化 二重盲検 群間比較	IBU-L PL	68 68	25.0 48.5	0.0013	5.3.5.1-1
	海外試験 （FCR-00-01/CB88A）	インドメタシン/ 無治療対照 無作為化 非盲検 群間比較	IBU-DL IND 無治療	73 73 64	26.0 20.5 39.1	IBU-DL vs IND NS IBU-DL vs 無治療 0.0067	5.3.5.1-2

IBU-L：イブプロフェン L-リシン、IBU-DL：イブプロフェン D, L-リシン、PL：プラセボ、IND：インドメタシン

a: 治療群、施設、出生時体重(500-750 g、751-1015 g: FCR-00-01/CB88、0-750 g、751-1000 g、> 1000 g: FCR-00-01/CB88A)、在胎期間(<28 週、≥28 週)、性別、高頻度振動換気(HFOV)の使用の有無及び体重減少の最大値（及び母親のインドメタシン治療歴の有無：FCR-00-01/CB88A 試験）を要因とするロジスティック回帰分析

（CTD5.3.5.2-1 表 11-3、CTD5.3.5.1-1 Table 6、CTD5.3.5.1-2 Table 6 を改変）

2.5.4.2.2 副次評価項目等

国内第 III 相試験において設定された副次評価項目に対する結果を表 2.5-9 に示した。

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。

1 回目、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、その割合は増加傾向であった。

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は 1 例（9.1%）であった。

CVD 合計スコア（以下、平均値±SD）は、スクリーニング時では 1.1±1.3、Day 4 では 0.4±0.7、Day 6 では 0.4±0.8、14 日目では 0.2±0.6、14 日目/中止時では 0.3±0.7 で、その合計スコアは投与後に減少した 。

表 2.5-9　国内第 III 相試験における副次評価項目

項目		割合 n/N(%)
治験薬投与開始後 14 日目における動脈管閉鎖率		14/20 (70.0)
1 回目、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 [a]	1 回目	10/20 (50.0)
	2 回目	11/17 (64.7)
	3 回目	11/16 (68.8)
治験薬投与後 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 [b]		1/11 (9.1)

a：各投与を実施した症例を対象とした

b：Day 3 において動脈管の閉鎖が確認された症例を対象とした

（CTD5.3.5.2-1 表 11-4 を改変）

表 2.5-9　国内第 III 相試験における副次評価項目（続き）

項目	時期	例数	平均値	SD
CVDスコア	スクリーニング	20	1.1	1.3
	Day 4	16	0.4	0.7
	Day 6	14	0.4	0.8
	14日目	13	0.2	0.6
	14日目/中止時	18	0.3	0.7

（CTD5.3.5.2-1 表 11-5 を改変）

一方、動脈管の未閉鎖率について、未熟児の PDA を対象とした比較試験に関するメタアナリシスの結果が Cochrane Library に公表されている [12)]。

新生児（未熟児）の PDA 治療に対するイブプロフェンの無作為化又は準無作為化比較試験の該当報告数は 33 報で、そのうち 13 報 [20)21)22)27)28)29)30)31)32)33)34)35)36)]が静注投与によるイブプロフェン又はイブプロフェン D,L-リシンとインドメタシンとの比較試験であった。これら試験の結果については Cochrane Library の記載に準じて、動脈管が閉鎖しなかった症例の割合で示した（表 2.5-10）。

対象はいずれも心臓超音波検査で PDA と診断された未熟児で、在胎期間は 23～35 週、投与開始時の出生後日齢は 3 日以内（72 時間以内）の報告が多く、国内第 III 相試験の患者対象集団と大きな違いはなかった。

また、用法・用量についてもほとんどの試験で国内第 III 相試験の用法・用量と同様であり、イ

ブプロフェンとして 10 mg/kg、5 mg/kg 及び 5 mg/kg が 24 時間間隔で、順次それぞれ 15 分かけて静脈内投与された。対照薬であるインドメタシンは国内外における承認用法・用量である 0.2 mg/kg、0.1 mg/kg 及び 0.1 mg/kg が順次 24 時間間隔で、又は 0.2mg/kg が 12～24 時間間隔で 3 回、それぞれ約 15 分かけて静脈内投与された。

動脈管が閉鎖しなかった症例の割合はイブプロフェン（又はイブプロフェン D,L-リシン）及びインドメタシンともに多くの試験で 30%未満であり、両薬剤間に大きな違いは認められなかった。これらすべての試験結果を合計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群 25.4%（108/425 例）、インドメタシン群 24.4%（99/405 例）であり、同程度であった。

表 2.5-10　未熟児 PDA を対象とし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

筆頭著者 公表年度	試験 デザイン	薬剤 [a)] （例数）	患者背景 [b)]			用法・用量			動脈管 未閉鎖率	参考文献
			出生時体重（g）	在胎期間（週）	投与開始時日齢	投与量 [a]	投与方法	静注時間/回		
Adamska 2005	無作為化 二重盲検 群間比較	IBU　（16） IND　（19）	1074 (264.0) 1003 (192.0)	27.7 (1.8) 27.6 (2.0)	2 (0.47) 日 2 (0.6) 日	10-5-5 mg/kg 0.2 mg/kg	24 時間間隔、3 回静注 24 時間間隔、3 回静注	15 分 15 分	31.3 21.1	27)
Gimeno Navarro 2005	無作為化 平行群間	IBU　（23） IND　（24）	1169 [b] (489.5) 1206 [b] (512.9)	28.0 [b] 28.5 [b]	-	10-5-5 mg/kg 0.2 mg/kg	24 時間間隔、3 回静注 12 時間間隔、3 回静注	20 分 30 分	17.4 12.5	28)
Hammerman 2008	無作為化 平行群間	IBU-DL（32） IND　（31）	1060 (350) 1100 (450)	27.8 (2.6) 27.8 (2.8)	3.7 (2.5-5.5) 日 4.5 (2.3-7.7) 日	10-5-5 mg/kg 17 μg /kg/hr	24 時間間隔、3 回静注 36 時間持続静注	15 分 36 時間持続	40.6 25.8	29)
Lago 2002	無作為化 平行群間	IBU-DL（94） IND　（81）	1126 (412) 1214 (427)	28 (2) 29 (3)	60 (16) 時間 65 (12) 時間	10-5-5 mg/kg 0.2 mg/kg	24 時間間隔、3 回静注 12 時間間隔、3 回静注	15 分	26.6 30.9	30)
Mosca 1997	無作為化 平行群間	IBU-DL　（8） IND　（8）	855 (620-1620) 820 (600-1390)	29 (27-31) 28 (25-30)	24 (10-53) 時間 29 (5-120) 時間	10-5-5 mg/kg 0.2-0.1-0.1 mg/kg	24 時間間隔、3 回静注 24 時間間隔、3 回静注	1 分	0.0 0.0	21)
Patel 1995	無作為化 平行群間	IBU　（18） IND　（15）	-	26 [b] (23-28)	-	10 又は 5 mg/kg 0.1 mg/kg	静注（回数記載なし） 静注（回数記載なし）	15 分	44.4 40.0	31)
Patel 2000	無作為化 平行群間	IBU　（18） IND　（15）	790 [b] (620-2780) 838 [b] (458-1377)	26.0 [b] (23.9-35.0) 26.7 [b] (23.2-30.0)	8 [b] (3-20) 日 7 [b] (3-21) 日	10-5-5 mg/kg 0.2 mg/kg	24 時間間隔、3 回静注 12 時間間隔、3 回静注	15 分	22.2 6.7	20)
Pezzati 1999	無作為化 平行群間	IBU　（9） IND　（8）	-	33 週未満	-	10-5-5 mg/kg 0.2-0.1-0.1 mg/kg	24 時間間隔、3 回静注 24 時間間隔、3 回静注	15 分	0.0 0.0	22)
Plavka 2000	無作為化 平行群間	IBU　（21） IND　（20）	929 (213) 902 (211)	27.6 (2.26) 26.9 (1.69)	6 (1.6-21) 日 7 (3.0-25) 日	8 mg/kg 0.2 mg/kg	24 時間間隔、3 回静注 24 時間間隔、3 回静注	30 分	14.3 10.0	32)
Su P-H 2003	無作為化 平行群間	IBU-DL（32） IND　（31）	1133.9 (650-1500) 1109.5 (600-1500)	28.7 (25-32) 28.2 (24-32)	4.1 (2-7) 日 4.9 (2-7) 日	10-5-5 mg/kg 0.2 mg/kg	24 時間間隔、3 回静注 12 時間間隔、3 回静注	30 分	15.6 19.4	33)
Su B-H 2008	無作為化 平行群間	IBU-DL（60） IND　（59）	825 [b] (550-990) 762 [b] (540-980)	25 [b] (23-28) 25 [b] (23-28)	8 [b] (4-21) 時間 8 [b] (3-24) 時間	10-5-5 mg/kg 0.2-0.1-0.1 mg/kg	24 時間間隔、3 回静注 24 時間間隔、3 回静注	15 分	25.0 23.7	34)
Van Overmeire 1997	無作為化 平行群間	IBU-DL（20） IND　（20）	1270 (450) 1210 (360)	29.0 (2.4) 28.7 (1.9)	3.2 (0.4) 日 3.1 (0.5) 日	10-5-5 mg/kg 0.2 mg/kg	24 時間間隔、3 回静注 12 時間間隔、3 回静注	15 分	20.0 25.0	35)
Van Overmeire [c] 2000	無作為化 平行群間	IBU-DL（74） IND　（74）	1230 (390) 1230 (380)	29.0 (2.3) 29.0 (2.1)	3.1 (0.6) 日 3.1 (0.5) 日	10-5-5 mg/kg 0.2 mg/kg-	24 時間間隔、3 回静注 12 時間間隔、3 回静注	15 分	29.7 33.8	36)

各値：平均値又は中央値、（　）：SD 又は最小値－最大値、IBU：イブプロフェン、IBU-DL：イブプロフェン D, L-リシン又はイブプロフェン リシン、IND：インドメタシン

a：10-5-5 mg/kg：1 回目 10 mg/kg、2 回目 5 mg/kg、3 回目 5 mg/kg を投与。0.2-0.1-0.1 mg/kg：1 回目 0.2 mg/kg、2 回目 0.1 mg/kg、3 回目 0.1 mg/kg を投与。

b：中央値

c：海外比較試験（FCR-00-01/CB88A）の公表文献

(合計)
動脈管未閉鎖率
IBU：25.4%（108/425 例）
IND：24.4%（99/405 例）

海外試験では、救済治療を行った症例（n）を対象に有効性関連評価項目が設定された。これらの項目に対する国内試験の結果も併せて表 2.5-11 に示した。

国内試験において救済治療が行われた症例は 3 例と少なく、海外比較試験との比較は困難であるが、3 例とも医師により血行動態学的に重大な動脈管であると判断された症例であり、いずれも収縮期心雑音が認められた。海外試験においても同様に医師により血行動態学的に重大な動脈管であると判断された症例が多く、拍動又は収縮期心雑音が 30%以上の症例に認められた。

国内試験における救済治療は 3 例ともインドメタシン投与によるもので、外科的結紮術が施行された症例はなかった。

表 2.5-11　有効性関連評価項目

項目		国内第 III 相試験	海外比較試験（FCR-00-01/CB88）		海外比較試験（FCR-00-01/CB88A）		
		IBU-L（n=3）	IBU-L（n=17）	PL（n=33）	IBU-DL（n=19）	IND（n=15）	無治療（n=25）
救済治療開始時の生後日齢（日）：平均値±SD		9.16 ±5.14	8.7±3.77	6.9±3.16	8.3±3.9	5.6±2.0	6.4±1.4
救済治療開始時における臨床症状：例数（%）	拍動	0(0.0)	6(35.3)	12(36.4)	7(36.8)	4(26.7)	5(20.0)
	前胸部高心拍出量	1(33.3)	2(11.8)	3(9.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	肺浮腫	0(0.0)	3(17.6)	5(15.2)	1(5.3)	0(0.0)	0(0.0)
	心陰影増加	0(0.0)	1(5.9)	5(15.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	収縮期心雑音	3(100.0)	6(35.3)	15(45.5)	7(36.8)	3(20.0)	6(24.0)
	新生児科医による血行動態学的に重大な動脈管	3(100/0)	14(82.4)	25(75.8)	14(73.7)	14(93.3)	22(88.0)

表 2.5-11　有効性関連評価項目（続き）

項目		国内第 III 相試験	海外比較試験（FCR-00-01/CB88）		海外比較試験（FCR-00-01/CB88A）		
		IBU-L（n=3）	IBU-L（n=17）	PL（n=33）	IBU-DL（n=20）	IND（n=16）	無治療（n=25）
救済治療の種類 例数（%）	薬物治療 IND 又は IBU	3(100.)	15(88.2) [a]	33(100.0)	14(70.0)	12(75.0)	25(100.0)
	IND	3(100.0)	11(64.7)	29(87.9)	14(70.0)	12(75.0)	23(92.0)
	IBU	0(0.0)	4(23.5)	4(12.1)	0(0.0)	0(0.0)	4(16.0) [b]
	外科的結紮術	0(0.0)	8(47.1)	9(27.3)	10(50.0)	9(56.3)	5(20.0)

IBU-L：イブプロフェン L-リシン、PL：プラセボ、IBU-DL：イブプロフェン D, L-リシン、IND：インドメタシン

a：2 例の被験者は事前の薬物治療による救済なしで外科的結紮を施行

b：2 例の被験者は IND 及び IBU による治療を受けている。なお、FCR-00-01/CB88A 試験の IND 又は IBU による救済治療の割合は CTD5.3.5.1-2 の Listing 14 より算出）

（CTD5.3.5.2-1 表 11-9、11-10、CTD5.3.5.1-1 Table 7、8、9、CTD5.3.5.1-2 Table 7, 8, 9 を改変）

2.5.4.2.3 部分集団における結果の比較

海外試験における救済率の部分集団別解析は救済前に死亡又は脱落した症例を含む割合で実施されているため（資料番号 5.3.5.3-1 Table 7）、国内試験においても参考データとして死亡又は脱落した症例を含めた救済率を算出し、海外試験と同様に部分集団における追加解析を実施した。ただし、国内試験では死亡した症例はなかった。

2.5.4.2.3.1 内因性要因

国内外試験における性別、在胎期間及び出生時体重別救済治療率（救済前に死亡又は脱落した症例を含む割合）を表 2.5-12 に示した。

国内試験（資料番号 5.3.5.2-1）では男性での救済治療率がやや高率であった。その他、国内外試験ともに在胎期間 ≥28 週の症例における救済治療率はいずれの群においても<28 週の症例に比し低い傾向がみられた。また、イブプロフェン L-リシン（IBU-L）又はイブプロフェン D,L-リシン（IBU-DL）群及びプラセボ（PL）又は無治療群では出生時体重の増加に伴い救済治療率は低い傾向がみられ、国内外試験における IBU-L 又は IBU-DL の内因性要因別救済治療率に大きな違いは認められなかった。

表 2.5-12　国内外試験における内因性要因別救済治療率

要因		国内試験（SJP-0129/3-01）	海外比較試験（FCR-00-01/CB88）		海外比較試験（参考）（FCR-00-01/CB88+FCR-00-01CB88A）		
		IBU-L (N=20)	IBU-L (N=69)	PL (N=67)	IBU-L 又は IBU-DL (N=142)	IND (N=73)	PL 又は 無治療 (N=131)
性別	男	71.4(5/7)	24.2(8/33)	52.8(19/36)	29.7(22/74)	29.0 (9/31)	48.0(35/73)
	女	15.4(2/13)	36.1(13/36)	54.8(17/31)	35.3(24/68)	35.7(15/42)	56.9(33/58)
在胎期間	<28 週	62.5(5/8)	32.3(20/62)	55.2(32/58)	38.6(34/88)	37.5(9/24)	58.1(43/74)
	≥28 週	16.7(2/12)	14.3(1/7)	44.4(4/9)	22.2(12/54)	30.6(15/49)	43.9(25/57)
出生児体重	0-750 g	100(1/1)	34.8(8/23)	60.9(14/23)	40.0(12/30)	20.0(1/5)	59.3(16/27)
	751-1000 g	40.0(4/10)	28.9(13/45)	50.0(21/42)	37.1(23/62)	26.1(6/23)	52.6(30/57)
	>1000 g	22.2(2/9)	0.0(0/1)	50.0(1/2)	22.0(11/50)	37.8(17/45)	45.7(21/46)
	不明	-	-	-	-	-	100.0(1/1)

IBU-L：イブプロフェン L-リシン、PL：プラセボ、IBU-DL：イブプロフェン D, L-リシン、IND：インドメタシン

注 1）各値：%（救済例数/評価例数）

注 2）海外比較試験の部分集団別集計結果については [redacted] 社のレポート'Integrated summary of efficacy' に基づき作成した。当該レポートに記載の FCR-00-01/CB88 試験における薬剤別評価例数（IBU-L：69 例、PL：67 例）は、FCR-00-01/CB88 試験の総括報告書に記載の薬剤別評価例数（IBU-L：68 例、PL：68 例）と異なる。その理由は、FCR-00-01/CB88 試験において PL が割付けられた 1 例で、実際には IBU-L が投与されており、当該レポートではこの症例を IBU-L 群として集計したため。FCR-00-01/CB88 試験は ITT 解析のため、該当症例は PL 群として集計されたが、これら二つのデータセットを用いた解析結果は非常に類似しており、総括報告書の結論は支持されると記載されている。

（CTD5.3.5.2-1 付録 16.2.3、16.2.6.1、CTD5.3.5.3-1 Table 14, 15, 16 を改変）

その他、Richards ら[37]は、在胎期間 26 週未満及び出生時体重 750 g 未満の未熟児における動脈管の閉鎖率はいずれも 26 週以上、750 g 以上の未熟児に比し有意に低く、結紮手術による救済治療率が有意に高かったこと、また Hirt ら[18]も在胎期間の短い未熟児での動脈管閉鎖率は長い未熟児に比し有意に低いことを報告している。

2.5.4.2.3.2 外因性要因

HFOV 使用の有無別救済治療率（救済前に死亡又は脱落した症例を含む割合）を表 2.5-13 に示した。

国内外試験における HFOV 使用の有無別救済治療率に大きな違いは認められなかった。

表 2.5-13 国内外試験における外因性要因別救済治療率

要因		国内試験（SJP-0129/3-01）	海外比較試験（FCR-00-01/CB88）		海外比較試験（参考）（FCR-00-01/CB88+FCR-00-01CB88A）		
		イブプロフェン L-リシン（N=20）	イブプロフェン L-リシン（N=69）	プラセボ（N=67）	イブプロフェン L-リシン又は D,L-リシン (N=142)	インドメタシン (N=73)	プラセボ又は無治療 (N=131)
HFOV 使用	なし	33.3(6/18)	21.3(10/47)	50.0(27/54)	21.6(19/88)	22.2(10/45)	49.0(50/102)
	あり	50.0(1/2)	50.0(11/22)	69.2(9/13)	50.0(27/54)	50.0(14/28)	62.1(18/29)

I 注）各値：%（救済例数/評価例数）、HFOV：高頻度振動換気

（CTD5.3.5.2-1 付録 16.2.3、16.2.16.2、CTD5.3.5.3-1 Table 19 を改変）

2.5.4.3 有効性の結論

未熟児 PDA を対象とした国内第 III 相試験（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（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。
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（FCR-00-01/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。

2.5.5 安全性の概括評価

安全性の評価は、日本人未熟児 PDA 患者を対象としたオープンラベル試験（試験番号：SJP-0129/3-01）及び外国人未熟児 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（試験番号：FCR-00-01/CB88）の成績に基づき行った。

また、イブプロフェン D,L-リシンを用いた 2 試験［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（試験番号：FCR-00-01/CB88A）、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（試験番号：FCR-00-01/CB88B）］の成績も併せて評価した。

2.5.5.1 未熟児 PDA 患者等に対する安全性

2.5.5.1.1 有害事象及び副作用

1) 日本人未熟児 PDA 患者におけるイブプロフェン L-リシンの有害事象及び副作用（SJP-0129/3-01 試験）

SJP-0129/3-01 試験（資料番号 5.3.5.2-1）における有害事象及び副作用の要約をそれぞれ表 2.5-14 及び表 2.5-15 に示した。

イブプロフェン L-リシン群における有害事象発現率は 95.0%、副作用発現率は 85.0%であった。

基本語（PT）別有害事象発現率は、アシドーシス（30.0%）で最も高く、次いで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%）、尿中血陽性（15.0%）、血中尿素増加、低血糖及び乏尿（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（それぞれ 10.0%）、並びにその他の有害事象（5.0%）であった。

PT 別副作用発現率は、尿量減少及び腎機能障害（それぞれ 25.0%）で最も高く、次いで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%）、胎便イレウス及び低血糖（それぞれ 10.0%）、並びにその他の副作用（5.0%）であった。

表 2.5-14　日本人未熟児 PDA 患者における有害事象の要約

SOC PT	安全性解析対象集団 (N=20)	
	発現例数 (%)	発現件数
全ての有害事象	19 (95.0)	69
血液およびリンパ系障害	2 (10.0)	3
貧血	2 (10.0)	2
凝血異常	1 (5.0)	1
胃腸障害	6 (30.0)	8
胎便イレウス	2 (10.0)	2
上部消化管出血	2 (10.0)	2
肛門出血	1 (5.0)	2
腹部膨満	1 (5.0)	1
下痢	1 (5.0)	1

表 2.5-14　日本人未熟児 PDA 患者における有害事象の要約（続き）

SOC PT	安全性解析対象集団 (N=20)	
	発現例数 (%)	発現件数
肝胆道系障害	3 (15.0)	3
高ビリルビン血症	2 (10.0)	2
黄疸	1 (5.0)	1
臨床検査	9 (45.0)	22
尿量減少	5 (25.0)	5
血中クレアチニン増加	4 (20.0)	4
尿中血陽性	3 (15.0)	4
血中尿素増加	3 (15.0)	3
白血球数減少	2 (10.0)	2
C-反応性蛋白増加	1 (5.0)	1
尿中ブドウ糖陽性	1 (5.0)	1
好中球数減少	1 (5.0)	1
血小板数減少	1 (5.0)	1
代謝および栄養障害	11 (55.0)	15
アシドーシス	6 (30.0)	6
低血糖	3 (15.0)	3
低ナトリウム血症	2 (10.0)	2
高血糖	1 (5.0)	1
低アルブミン血症	1 (5.0)	1
低カリウム血症	1 (5.0)	1
低リン酸血症	1 (5.0)	1
神経系障害	1 (5.0)	1
頭蓋内出血	1 (5.0)	1
腎および尿路障害	7 (35.0)	8
腎機能障害	5 (25.0)	5
乏尿	3 (15.0)	3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (25.0)	5
無呼吸	2 (10.0)	2
気胸	1 (5.0)	1
肺出血	1 (5.0)	1
呼吸障害	1 (5.0)	1
皮膚および皮下組織障害	4 (20.0)	4
皮膚炎	1 (5.0)	1
おむつ皮膚炎	1 (5.0)	1
皮膚障害	1 (5.0)	1
皮膚剥脱	1 (5.0)	1

MedDRA/J Ver.18.1、CTD5.3.5.2-1 表12-5を改変

表 2.5-15　日本人未熟児 PDA 患者における副作用の要約

SOC PT	安全性解析対象集団 (N=20)	
	発現例数 (%)	発現件数
全ての副作用	17 (85.0)	32
血液およびリンパ系障害	1 (5.0)	1
貧血	1 (5.0)	1
胃腸障害	3 (15.0)	3
胎便イレウス	2 (10.0)	2
上部消化管出血	1 (5.0)	1
臨床検査	7 (35.0)	16
尿量減少	5 (25.0)	5
血中クレアチニン増加	4 (20.0)	4
血中尿素増加	3 (15.0)	3
C-反応性蛋白増加	1 (5.0)	1
尿中血陽性	1 (5.0)	1
好中球数減少	1 (5.0)	1
白血球数減少	1 (5.0)	1
代謝および栄養障害	2 (10.0)	3
低血糖	2 (10.0)	2
低ナトリウム血症	1 (5.0)	1
神経系障害	1 (5.0)	1
頭蓋内出血	1 (5.0)	1
腎および尿路障害	7 (35.0)	8
腎機能障害	5 (25.0)	5
乏尿	3 (15.0)	3

MedDRA/J Ver.18.1、CTD5.3.5.2-1 表12-6を改変

2) 外国人未熟児 PDA 患者における有害事象

(1) イブプロフェン L-リシンにおける頻度の高い非重篤で重要な有害事象（FCR-00-01/CB88 試験）

FCR-00-01/CB88（資料番号 5.3.5.1-1）試験における頻度の高い非重篤で重要な有害事象の要約（イブプロフェン L-リシン群又はプラセボ群のいずれかが 5%以上）を表 2.5-16 に示した。

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発現率はそれぞれ 88.2%及び 92.6%で、その発現率に有意な差はなかった。また、各群における最も重い重症度又は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にも有意な差はなかった。

イブプロフェン L-リシン群がプラセボ群に比し高率（5%以上の差）であった頻度の高い PT 別非重篤で重要な有害事象発現率は、新生児貧血（30.9% vs 20.6%）、新生児敗血症（30.9% vs 22.1%）及び新生児肺炎（13.2% vs 7.4%）であった。

表 2.5-16　FCR-00-01/CB88 試験における頻度の高い非重篤で重要な有害事象の要約

PT	投与群	
	イブプロフェン L-リシン (N=68)	プラセボ (N=68)
1 件以上の非重篤で重要な有害事象発現例数	60(88.2)	63(92.6)
新生児貧血	21(30.9)	14(20.6)
新生児敗血症	21(30.9)	15(22.1)
乳児無呼吸	19(27.9)	18(26.5)
代謝性アシドーシス	13(19.1)	16(23.5)
新生児低ナトリウム血症	12(17.6)	11(16.2)
新生児高ビリルビン血症	11(16.2)	10(14.7)
高血糖	11(16.2)	12(17.6)
新生児脳室内出血	11(16.2)	9(13.2)
新生児肺炎	9(13.2)	5(7.4)
選択的摂食障害	7(10.3)	8(11.8)
低カルシウム血症	7(10.3)	5(7.4)
新生児低血糖症	7(10.3)	4(5.9)
新生児低血圧症	7(10.3)	9(13.2)
新生児尿路感染症	6(8.8)	3(4.4)
血中尿素増加	6(8.8)	4(5.9)
高ナトリウム血症	5(7.4)	2(2.9)
新生児血小板減少症	4(5.9)	5(7.4)
腹部膨満	4(5.9)	6(8.8)
医療機器関連合併症	4(5.9)	6(8.8)
酸素飽和度低下	4(5.9)	3(4.4)
新生児黄疸	4(5.9)	5(7.4)
肺障害	4(5.9)	5(7.4)
呼吸不全	4(5.9)	3(4.4)
新生児呼吸窮迫症候群	3(4.4)	9(13.2)
血中ブドウ糖増加	2(2.9)	5(7.4)
便潜血陽性	2(2.9)	4(5.9)
高カリウム血症	2(2.9)	4(5.9)
新生児痙攣	1(1.5)	4(5.9)
アシドーシス	0(0.0)	4(5.9)

MedDRA/J Ver.19.0、イブプロフェン L-リシン群又はプラセボ群のいずれかが 5%以上の有害事象[n(%)]を表示

非重篤で重要な有害事象とは、重篤でない有害事象のうち、プロトコルに規定された使用方法において（それに限るものではない）、当該医薬品の中止、減量又は重要な併用療法の追加など、医療従事者の介入を要した事象とした。

CTD5.3.5.1-1 Table 10 を改変

(2) イブプロフェン D,L-リシン及びインドメタシンにおける頻度の高い非重篤で重要な有害事象（FCR-00-01/CB88A 試験）

イブプロフェン及びインドメタシンの比較については、外国人未熟児 PDA 患者を対象とした FCR-00-01/CB88A 試験（資料番号 5.3.5.1-2）におけるイブプロフェン D,L-リシン及びインドメタシンの頻度の高い非重篤で重要な有害事象を用いた。

FCR-00-01/CB88A 試験における頻度の高い非重篤で重要な有害事象の要約（イブプロフェン D,L-リシン群、インドメタシン群又は無治療群のいずれかが 5%以上）を表 2.5-17 に示した。

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、無治療群の発現率がやや高値であった。各群における最も重い重症度又は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に有意な差はなかった。

無治療群における頻度の高い PT 別非重篤で重要な有害事象発現率は、新生児高ビリルビン血症、新生児黄疸でイブプロフェン D,L-リシン群及びインドメタシン群に比し高値で、その他の有害事象もやや高値の傾向であった。

イブプロフェン D,L-リシン群における頻度の高い PT 別非重篤で重要な有害事象発現率は新生児低血糖症及び新生児壊死性腸炎でインドメタシン群に比し低値であったが、その他の事象では両群とも概ね同程度であった。

表 2.5-17　FCR-00-01/CB88A における頻度の高い非重篤で重要な有害事象の要約

PT	投与群		
	イブプロフェン D,L-リシン(N=73)	インドメタシン (N=73)	無治療 (N=64)
1 件以上の非重篤で重要な有害事象発現例数	52(71.2)	50(68.5)	57(89.1)
新生児高ビリルビン血症	15(20.5)	12(16.4)	31(48.4)
新生児黄疸	6(8.2)	6(8.2)	15(23.4)
乳児無呼吸	5(6.8)	5(6.8)	6(9.4)
血中ブドウ糖増加	4(5.5)	3(4.1)	5(7.8)
新生児低血圧	2(2.7)	2(2.7)	5(7.8)
胃食道逆流性疾患	2(2.7)	2(2.7)	6(9.4)
新生児低血糖症	1(1.4)	6(8.2)	3(4.7)
新生児壊死性腸炎	0(0.0)	5(6.8)	2(3.1)

MedDRA/J Ver.19.0、イブプロフェン D,L-リシン群、インドメタシン群又は無治療群のいずれかが 5%以上の有害事象[n(%)]を表示

非重篤で重要な有害事象とは、重篤でない有害事象のうち、プロトコルに規定された使用方法において（それに限るものではない）、当該医薬品の中止、減量又は重要な併用療法の追加など、医療従事者の介入を要した事象とした。

CTD5.3.5.1-2 Table 10 を改変

2.5.5.1.2 重篤な有害事象及び副作用

1) 日本人未熟児 PDA 患者におけるイブプロフェン L-リシンの重篤な有害事象及び副作用（SJP-0129/3-01 試験）

SJP-0129/3-01 試験（資料番号 5.3.5.2-1）における重篤な有害事象及び副作用の要約をそれぞれ表 2.5-18 及び表 2.5-19 に示した。

イブプロフェン L-リシン群における重篤な有害事象発現率は 10.0%、副作用発現率は 5%であった。

PT 別重篤な有害事象発現率は頭蓋内出血及び気胸でそれぞれ 5.0%、PT 別副作用発現率は頭蓋内出血で 5.0%であった。

表 2.5-18 日本人未熟児 PDA 患者における重篤な有害事象の要約

SOC PT	安全性解析対象集団 (N=20)	
	発現例数 (%)	発現件数
全ての重篤な有害事象	2 (10.0)	2
神経系障害	1 (5.0)	1
頭蓋内出血	1 (5.0)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (5.0)	1
気胸	1 (5.0)	1

MedDRA/J Ver.18.1、CTD5.3.5.2-1 表12-9を改変

表 2.5-19 日本人未熟児 PDA 患者における重篤な副作用の要約

SOC PT	安全性解析対象集団 (N=20)	
	発現例数 (%)	発現件数
全ての重篤な副作用	1 (5.0)	1
神経系障害	1 (5.0)	1
頭蓋内出血	1 (5.0)	1

MedDRA/J Ver.18.1、CTD5.3.5.2-1 表12-10を改変

2) 外国人未熟児 PDA 患者等における重篤な有害事象

(1) イブプロフェン L-リシンにおける頻度の高い重篤な有害事象（FCR-00-01/CB88 試験）

FCR-00-01/CB88 試験（資料番号 5.3.5.1-1）における頻度の高い重篤な有害事象の要約（イブプロフェン L-リシン群又はプラセボ群のいずれかが 5%以上）を表 2.5-20 に示した。

イブプロフェン L-リシン群及びプラセボ群における重篤な有害事象発現率はそれぞれ 42.6%及び 45.6%で、その発現率に有意な差はなかった。

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、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あった。

イブプロフェン L-リシン群がプラセボ群に比し高率（5%以上の差）であった頻度の高

い重篤な有害事象はなかった。

表 2.5-20　FCR-00-01/CB88 試験における頻度の高い重篤な有害事象の要約

PT	投与群	
	イブプロフェン L-リシン (N=68)	プラセボ (N=68)
1 件以上の重篤な有害事象発現例数	29(42.6)	31(45.6)
新生児脳室内出血	10(14.7)	7(10.3)
新生児敗血症	9(13.2)	11(16.2)
新生児壊死性腸炎	7(10.3)	5(7.4)
動脈管開存症	3(4.4)	6(8.8)

MedDRA/J Ver.19.0、イブプロフェン L-リシン群又はプラセボ群のいずれかが 5%以上の重篤な有害事象[n(%)]で表示
CTD5.3.5.1-1 Table 13 を改変

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。

イブプロフェン L-リシン群における因果関係が「関連の可能性あり」の死亡に至った重篤な有害事象（死亡に至った重篤な副作用）は呼吸不全、新生児呼吸窮迫症候群、新生児壊死性腸炎及び新生児脳室内出血で、「関連の可能性あり」の重篤な有害事象（重篤な副作用）は出血、血小板減少症、呼吸不全、新生児脳室内出血、新生児呼吸窮迫症候群、新生児壊死性腸炎及び腸管穿孔であった。

(2) イブプロフェン D,L-リシン及びインドメタシンにおける頻度の高い重篤な有害事象（FCR-00-01/CB88A 試験、FCR-00-01/CB88B 試験）

FCR-00-01/CB88A（資料番号 5.3.5.1-2）における頻度の高い重篤な有害事象の要約（イブプロフェン D,L-リシン群、インドメタシン群又は無治療群のいずれかが 5%以上）を表 2.5-21 に示した。

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重篤な有害事象発現率は同程度であった。

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、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あった。

頻度の高い PT 別重篤な有害事象発現率では、新生児敗血症及び新生児脳室内出血ともに大きな差異はなかった。

表 2.5-21　FCR-00-01/CB88A における頻度の高い重篤な有害事象の要約

PT	投与群		
	イブプロフェン D,L-リシン (N=73)	インドメタシン (N=73)	無治療 (N=64)
1 件以上の重篤な有害事象発現例数	36(49.3)	30(41.1)	22(34.4)
新生児敗血症	16(21.9)	11(15.1)	15(23.4)
新生児脳室内出血	8(11.0)	5(6.8)	5(7.8)

MedDRA/J Ver.19.0、イブプロフェン D,L-リシン群、インドメタシン群又は無治療群のいずれかが 5%以上の有害事象[n(%)]を表示
CTD5.3.5.1-2 Table 13 を改変

死亡に至った最も多い有害事象は新生児脳室内出血（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、無治療群：1 例）であった。

死亡に至った「関連の可能性のあり」の重篤な有害事象（死亡に至った重篤な副作用）は、イブプロフェン D,L-リシン群及びインドメタシン群ではいずれも新生児脳室内出血であった。

因果関係が「関連の可能性あり」の重篤な有害事象（重篤な副作用）は、イブプロフェン D,L-リシン群では新生児壊死性腸炎、食物不耐性、肺出血、新生児脳室内出血及び水頭症、インドメタシン群では新生児壊死性腸炎、新生児カンジダ感染、新生児脳室内出血、小腸穿孔、新生児腸閉塞及び新生児敗血症であった。

次に、外国人未熟児を対象とした FCR-00-01/CB88B 試験（資料番号 5.3.5.4-1）における頻度の高い重篤な有害事象の要約（イブプロフェン D,L-リシン群又はプラセボ群のいずれかが 5%以上）を表 2.5-22 に示した。

イブプロフェン D,L-リシン群及びプラセボ群における重篤な有害事象発現率は同程度であった。

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、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あった。

PT 別重篤な有害事象発現率については、新生児敗血症ではプラセボ群が高値であったが、その他の有害事象では両群とも同程度であった。

表 2.5-22　FCR-00-01/CB88B 試験における頻度の高い重篤な有害事象の要約

PT	投与群	
	イブプロフェン D,L-リシン (N=215)	プラセボ (N=218)
1 件以上の重篤な有害事象発現例数	92(42.8)	104(47.7)
新生児敗血症	29(13.5)	51(23.4)
新生児脳室内出血	15(7.0)	17(7.8)
腸管穿孔	11(5.1)	4(1.8)
新生児呼吸窮迫症候群	10(4.7)	11(5.0)
新生児壊死性腸炎	4(1.9)	11(5.0)

MedDRA/J Ver.19.0、イブプロフェン D,L-リシン群又はプラセボ群のいずれかが 5%以上の重篤な有害事象[n(%)]で表示
CTD5.3.5.4-1 Table 12 を改変

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（イブプロフェン D,L-リシン群：7 例、プラセボ群：9 例）であった。更に、プラセボ群の 1 例（#[redacted]）及びイブプロフェン D,L-リシン群の 1 例（#[redacted]）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脳室内出血であった。

イブプロフェン D,L-リシン群における因果関係が「関連の可能性あり」の死亡に至った重篤な有害事象（死亡に至った重篤な副作用）は新生児脳室内出血で、因果関係が「関連の可能性あり」又は「おそらく関連あり」の重篤な有害事象（重篤な副作用）は腎不全、肺高血圧症、腸管穿孔、新生児脳室内出血、新生児腎不全、回腸穿孔、乏尿、新生児低ナトリウム血症、高カリウム血症、新生児壊死性腸炎、新生児呼吸窮迫症候群及び胎便イレウスであった。

2.5.5.1.3　中止に至った有害事象

中止に至った有害事象は、イブプロフェン L-リシン群（SJP-0129/3-01 試験及び FCR-00-01/CB88 試験）でそれぞれ 4 例及び 1 例、イブプロフェン D,L-リシン群（FCR-00-01/CB88B 試験）で 8 例、インドメタシン群（FCR-00-01/CB88A 試験）で 3 例であった。

因果関係が「有」「関連の可能性あり」又は「おそらく関連あり」の中止に至った有害事象（中止に至った副作用）は、イブプロフェン L-リシン群で乏尿、頭蓋内出血、胎便イレウス（いずれも SJP-0129/3-01 試験）及び血小板減少症（FCR-00-01/CB88 試験）がそれぞれ 1 例、イブプロフェン D,L-リシン群で乏尿（FCR-00-01/CB88B 試験）が 3 例、腎不全、新生児低ナトリウム血症及び高カリウム血症（FCR-00-01/CB88B 試験）がそれぞれ 1 例、インドメタシン群で血小板減少症（FCR-00-01/CB88A 試験）が 1 例であった。

2.5.5.1.4　症候群別有害事象

2.5.5.1.4.1　血小板減少症

日本人未熟児 PDA 患者（SJP-0129/3-01 試験）におけるイブプロフェン L-リシン群の有害事象発現率は血小板数減少で 5.0%であった。また、当該事象の副作用はなかった。

外国人未熟児 PDA 患者（FCR-00-01/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非重篤で重要な有害事象発現率は新生児血小板減少症でそれぞれ 5.9%及び 7.4%、重篤な有害事象発現率は血小板減少症でそれぞれ 1.5%及び 2.9%であった。

同様に、FCR-00-01/CB88A 試験におけるイブプロフェン D,L-リシン群、インドメタシン群及び無治療群の非重篤で重要な有害事象発現率は新生児血小板減少症でそれぞれ 0.0%、1.4%及び 3.1%、重篤な有害事象発現率は新生児血小板減少症でそれぞれ 1.4%、0.0%及び 0.0%であった。

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）、インドメタシン群並びにプラセボ/無治療群の血小板数減少/血小板減少症の発現率に大きな差は認められなかった。

2.5.5.1.4.2 消化器症状、肺出血、肺高血圧症及び頭蓋内出血/脳室内出血

日本人未熟児 PDA 患者（SJP-0129/3-01 試験）におけるイブプロフェン L-リシン群の消化器症状（腹部膨満の有無、血便の有無、壊死性腸炎の有無、及びその他、臨床的に問題となる所見の有無）、頭蓋内出血の有無、肺出血の有無、並びに治療を必要とする肺高血圧症の有無について、腹部膨満「有」の割合はスクリーニング時及び 14 日目/中止時でそれぞれ 10.0%及び 15.0%、その他、臨床的に問題となる所見「有」の割合はスクリーニング時及び 14 日目/中止時でそれぞれ 0.0%及び 5.0%、頭蓋内出血「有」の割合はスクリーニング時及び 14 日目/中止時でそれぞれ 5.0%及び 5.3%、肺出血「有」の割合はスクリーニング時及び 14 日目/中止時でそれぞれ 5.0%で、いずれの症状/疾患の割合も大きな変化はみられなかった。また、血便、壊死性腸炎及び治療を必要とする肺高血圧症は治験期間を通じて認められなかった。

外国人未熟児 PDA 患者（FCR-00-01/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壊死性腸炎、肺出血、肺高血圧症及び脳室内出血の発現率は、壊死性腸炎ではそれぞれ 13.8%、肺出血ではそれぞれ 1.5%及び 5.9%、肺高血圧症ではそれぞれ 2.9%及び 1.5%、14 日目までの脳室内出血ではそれぞれ 30.3%及び 32.8%で、いずれもその発現率に有意な差はなかった。

同様に、FCR-00-01/CB88A 試験におけるイブプロフェン D,L-リシン群、インドメタシン群及び無治療群の壊死性腸炎、肺出血、肺高血圧症及び脳室内出血の発現率は、壊死性腸炎ではそれぞれ 14.5%、15.9%及び 8.2%、肺出血ではそれぞれ 2.7%、4.2%及び 1.6%、肺高血圧症ではそれぞれ 2.7%、0.0%及び 3.1%、14 日目までの脳室内出血ではそれぞれ 25.0%、25.8%及び 16.9%で、いずれもその発現率に有意な差はなかった。

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）、インドメタシン群並びにプラセボ/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、イブプロフェン L-リシン群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群の発現率が日本人未熟児 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 患者におけるイブプロフェン L-リシン群の発現率を厳密に評価できなかったが、日本人未熟児 PDA 患者におけるイブプロフェン L-リシン群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。

2.5.5.1.4.3 高ビリルビン血症及び黄疸

日本人未熟児 PDA 患者（SJP-0129/3-01 試験）におけるイブプロフェン L-リシン群の有害事象発現率は、高ビリルビン血症で 10.0%、黄疸で 5.0%であった。

外国人未熟児 PDA 患者（FCR-00-01/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非重篤で重要な有害事象発現率は、新生児高ビリルビン血症ではそれぞれ 16.2%及び 14.7%、新生児黄疸ではそれぞれ 5.9%及び 7.4%で、いずれもその発現率に大きな差はみられなかった。また、イブプロフェン L-リシン群及びプラセボ群における総ビリルビン及び直接ビリルビンの異常値の割合においても、有意な差はなかった。

同様に、FCR-00-01/CB88A 試験におけるイブプロフェン D,L-リシン群、インドメタシン群及び無治療群の非重篤で重要な有害事象率は、新生児高ビリルビン血症ではそれぞれ 20.5%、16.4%及び 48.4%、新生児黄疸ではそれぞれ 8.2%、8.2%及び 23.4%で、いずれの発現率も無治療群が高値であった。また、イブプロフェン D,L-リシン群及びインドメタシン群、イブプロフェン D,L-リシン群及び無治療群における総ビリルビン及び直接ビリルビンの異常値の割合に有意な差はなかった。

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 L-リシン群及びプラセボ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。また、外国人未熟児 PDA 患者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。

2.5.5.1.4.4 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）

外国人未熟児 PDA 患者（FCR-00-01/CB88 試験）における追跡期間（修正在胎期間 36 週±7 日）までのイブプロフェン L-リシン群及びプラセボ群の追跡評価項目の発現率は、未熟児網膜症ではそれぞれ 61.5%及び 51.6%、気管支肺異形成ではそれぞれ 89.2%及び 81.5%、脳室周囲白質軟化症ではそれぞれ 0.0%及び 6.2%、死亡ではそれぞれ 11.8%及び 14.7%で、いずれもその発現率に有意な差はなかった。

同様に、FCR-00-01/CB88A 試験における追跡期間（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追跡評価項目の発現率においても、未熟児網膜症ではそれぞれ 33.3%、22.2%及び 26.5%、気管支肺異形成ではそれぞれ 64.7%、52.2%及び 66.1%、脳室周囲白質軟化症ではそれぞれ 3.1%、1.5%及び 7.0%、死亡ではそれぞれ 9.6%、8.2%及び 6.3%で、いずれもその発現率に有意な差はなかった。

2.5.5.1.5 腎機能検査（水分摂取量、尿量、BUN 及びクレアチニン）

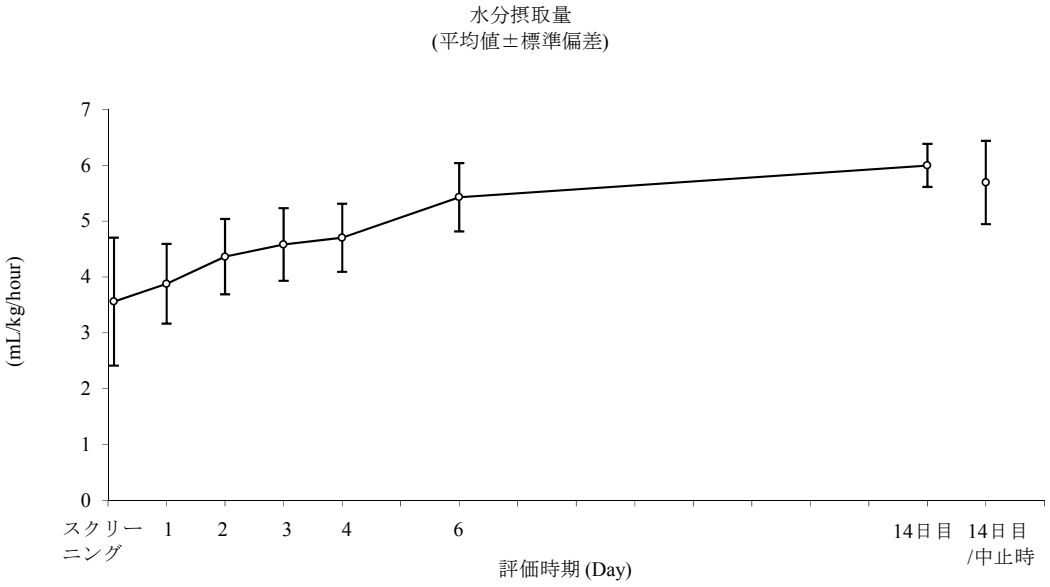
日本人未熟児 PDA 患者（SJP-0129/3-01 試験）におけるイブプロフェン L-リシン群の水分摂取量及び尿量並びに BUN 及びクレアチニンの推移をそれぞれ図 2.5-5 及び図 2.5-7 に、外国人未熟児 PDA 患者（FCR-00-01/CB88 試験）におけるイブプロフェン L-リシン群及びプラセボ群の水分摂取量及び尿量並びに BUN 及びクレアチニンの推移をそれぞれ図 2.5-6 及び図 2.5-8 に示した。

日本人未熟児 PDA 患者における水分摂取量の推移は増加傾向であったが、尿量は一時的に減少した。BUN 及びクレアチニンの値はいずれも一時的に増加した。

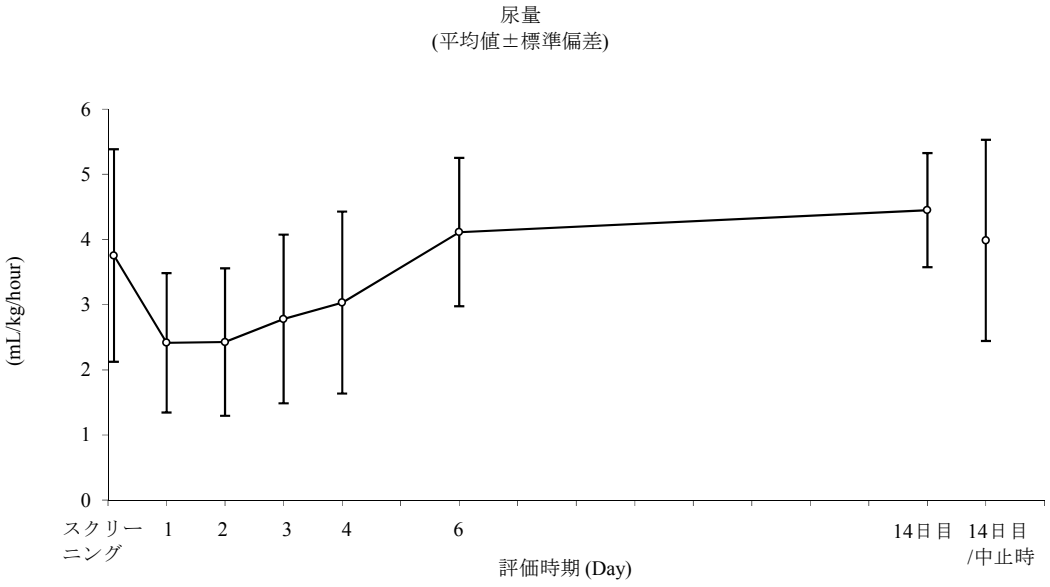
外国人未熟児 PDA 患者（FCR-00-01/CB88 試験）におけるイブプロフェン L-リシン群及びプラセボ群の水分摂取量及び BUN に有意な差はなかったが、尿量ではイブプロフェン L-リシン群が

プラセボ群に比し生後 9 日目のみ有意に高値であった。クレアチニンではイブプロフェン L-リシン群がプラセボ群に比し試験 3 及び 4 日目のみ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値の傾向であったが、これらは一時的なもので、臨床的な意義はなかった。

図 2.5-5　日本人未熟児 PDA 患者における水分摂取量及び尿量の推移

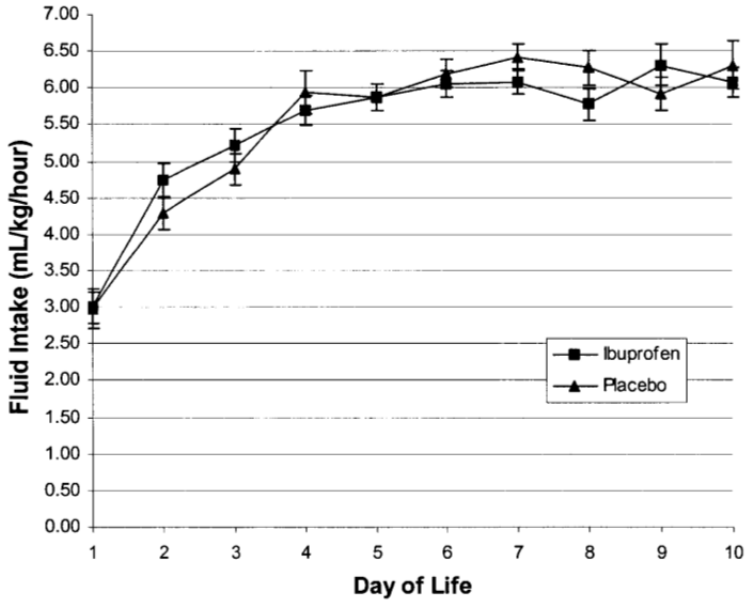


［CTD5.3.5.2-1 図 12-5 から引用］

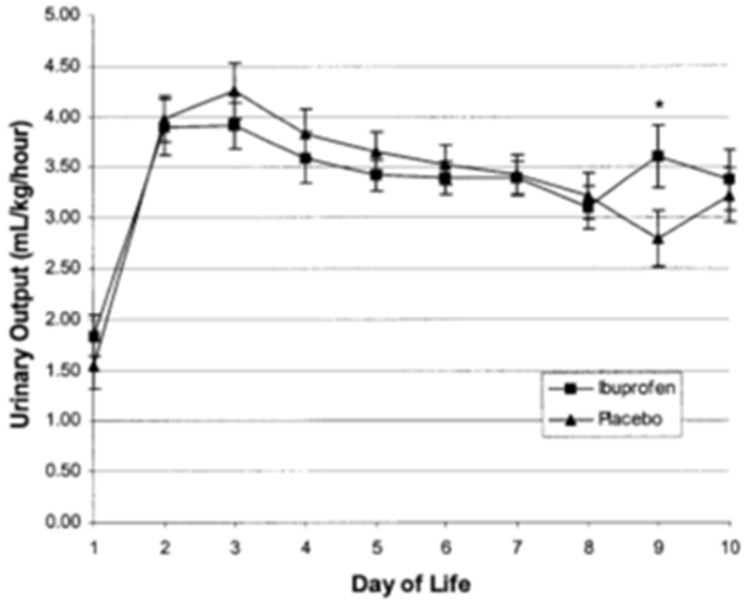


［CTD5.3.5.2-1 図 12-5 から引用］

図 2.5-6　外国人未熟児 PDA 患者における水分摂取量及び尿量の推移

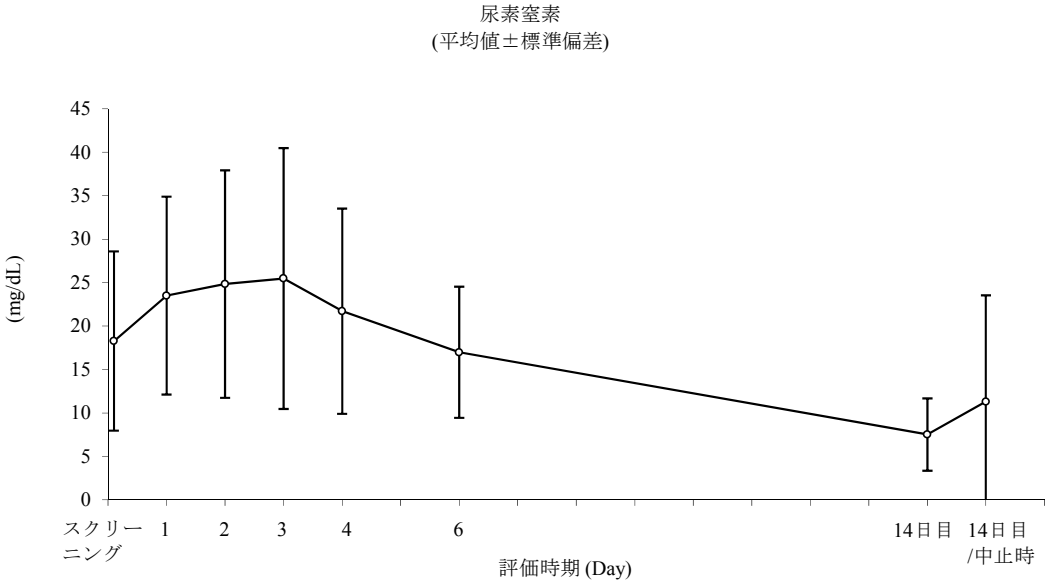


Note: Errors bars represent standard errors of the mean.
［CTD5.3.5.1-1 Figure 4 から引用］

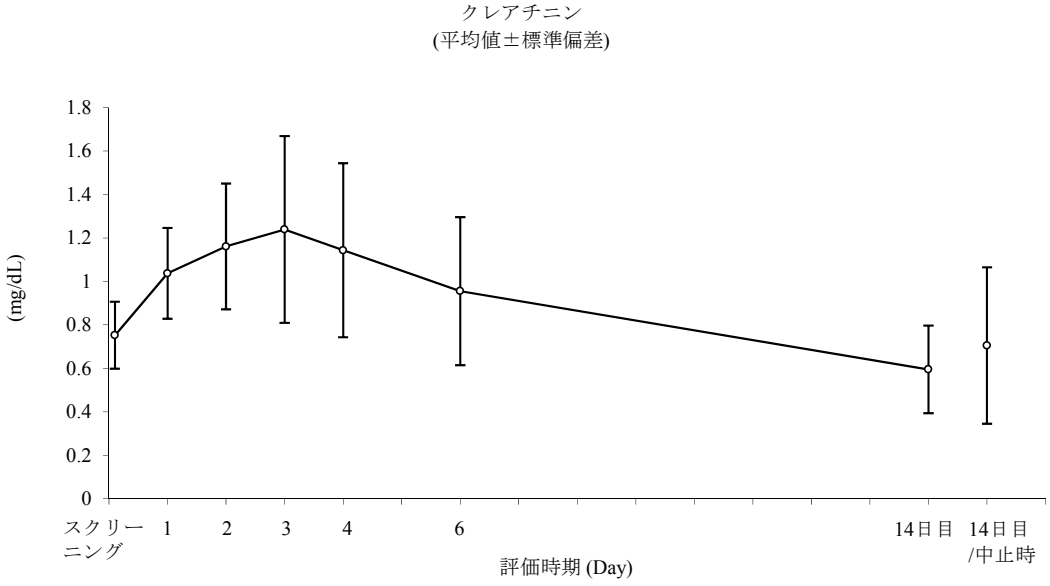


Note: Errors bars represent standard errors of the mean.
* Statistically significant difference versus placebo (p = 0.0194).
［CTD5.3.5.1-1 Figure 3 から引用］

図 2.5-7　日本人未熟児 PDA 患者における BUN 及びクレアチニンの推移

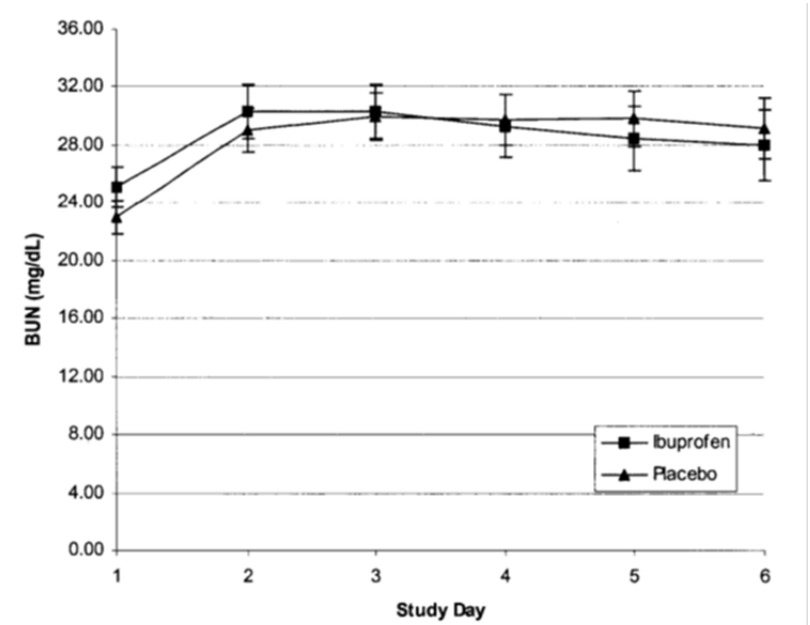


*：異常値判定が判定不能の場合、集計から除外した。
［CTD5.3.5.2-1 図 12-3 から引用］



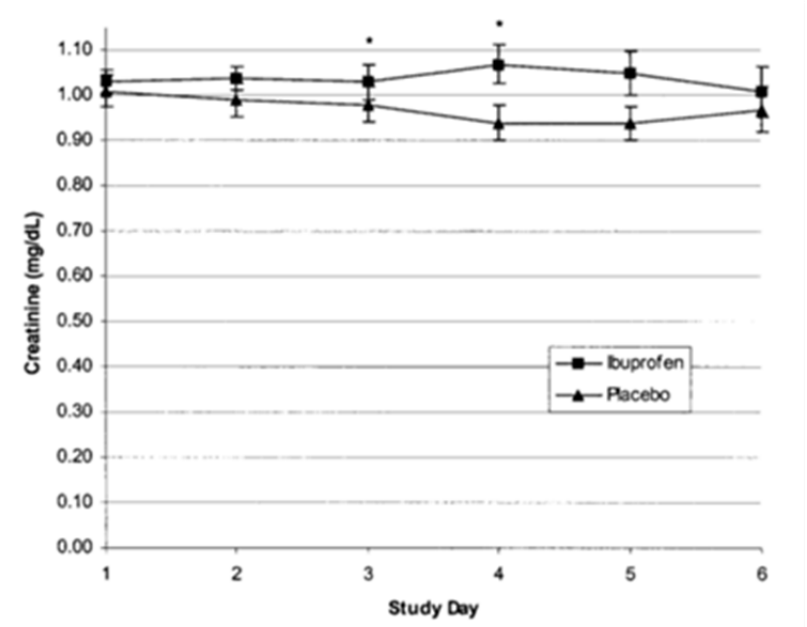
*：異常値判定が判定不能の場合、集計から除外した。
［CTD5.3.5.2-1 図 12-3 から引用］

図 2.5-8　外国人未熟児 PDA 患者における BUN 及びクレアチニンの推移



Note: Errors bars represent standard errors of the mean.

［CTD5.3.5.1-1 Figure 5 から引用］



Note: Errors bars represent standard errors of the mean.
* Statistically significant difference versus placebo.

［CTD5.3.5.1-1 Figure 6 から引用］

次に、外国人未熟児 PDA 患者（FCR-00-01/CB88A 試験）におけるイブプロフェン D,L-リシン群、インドメタシン群及び無治療群の水分摂取量及び尿量並びに BUN 及びクレアチニンの推移を

それぞれ図 2.5-9 及び図 2.5-10 に示した。

外国人未熟児 PDA 患者における尿量では、イブプロフェン D,L-リシン群及び無治療群で有意な差はなかったが、イブプロフェン D,L-リシン群はインドメタシン群に比し生後 5～7 日目で有意に高値であった。

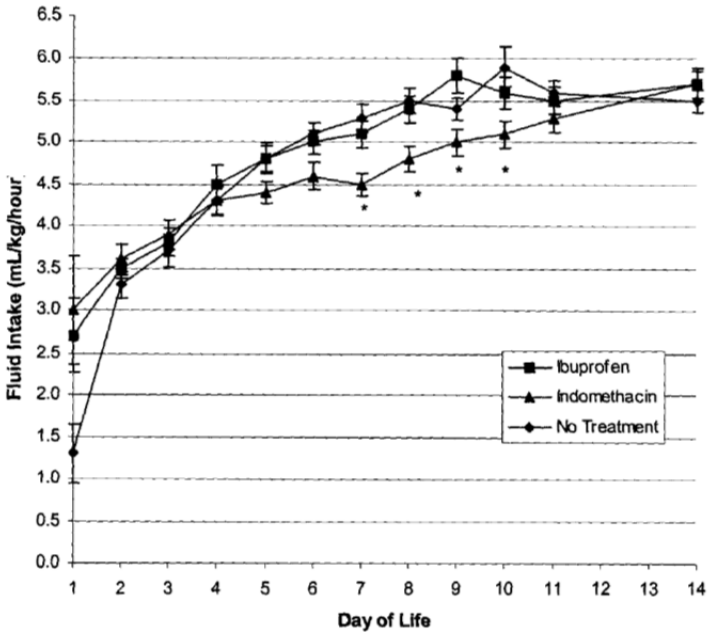
水分摂取量では、イブプロフェン D,L-リシン群及び無治療群で有意な差はなかったが、イブプロフェン D,L-リシン群はインドメタシン群に比し生後 7～10 日目で有意に高値であった。

BUN では、イブプロフェン D,L-リシン群は無治療群に比し生後 1、5 及び 6 日目で有意に高値、インドメタシン群に比し生後 7～9 日目で有意に低値であった。

クレアチニンでは、イブプロフェン D,L-リシン群及び無治療群で有意な差はなかったが、イブプロフェン D,L-リシン群はインドメタシン群に比し生後 7～9 日目で有意に低値であった。

さらに、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認められなかったが、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%）。なお、無治療群における乏尿の発現は確認されなかった。

図 2.5-9　外国人未熟児 PDA 患者における水分摂取量及び尿量の推移

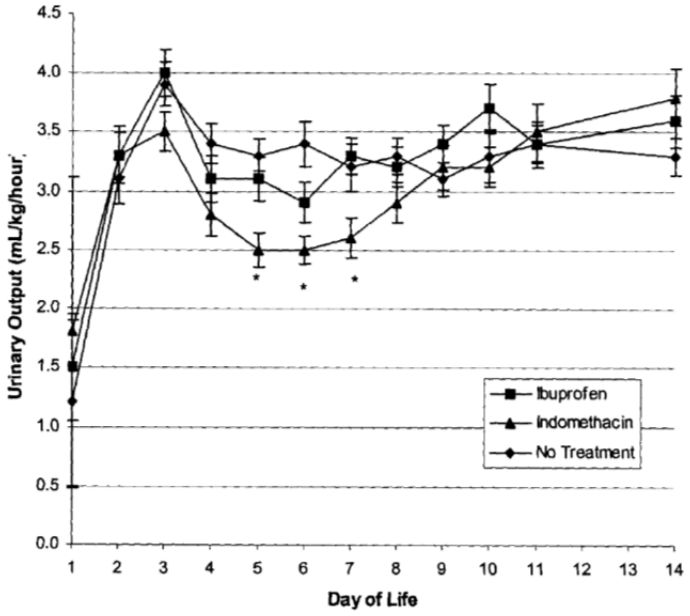


Note: Errors bars represent standard errors of the mean.
* Statistically significant difference between the ibuprofen and indomethacin groups.

［CTD5.3.5.1-2 Figure 6 から引用］

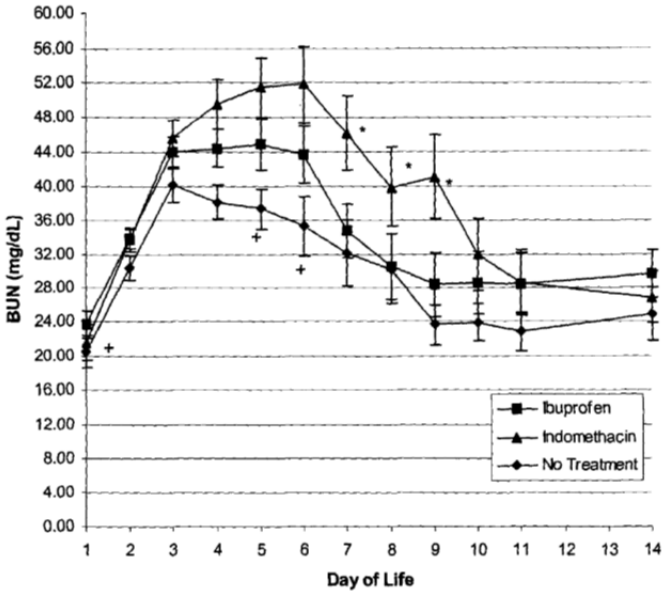
図 2.5-9　外国人未熟児 PDA 患者における水分摂取量及び尿量の推移（続き）

［CTD5.3.5.1-2 Figure 5 から引用］



Note: Errors bars represent standard errors of the mean.
* Statistically significant difference between the ibuprofen and indomethacin groups.

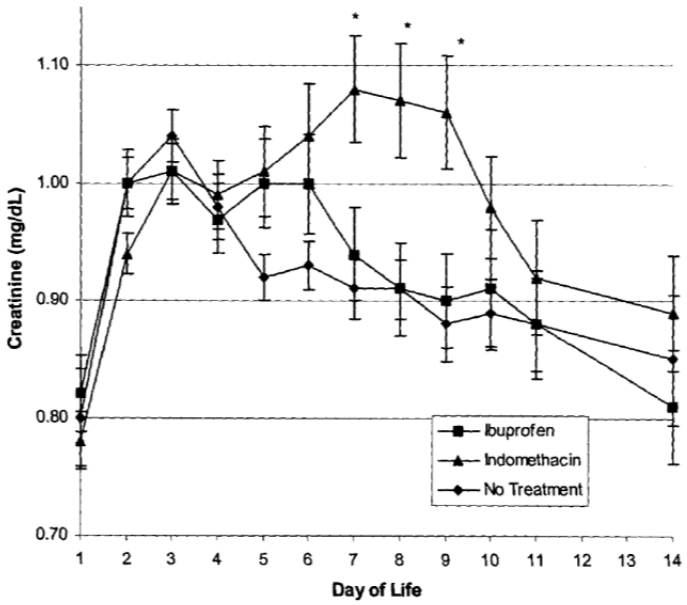
図 2.5-10　外国人未熟児 PDA 患者における BUN 及びクレアチニンの推移



Note: Errors bars represent standard errors of the mean.
* Statistically significant difference between the ibuprofen and indomethacin groups.
\+ Statistically significant difference between the ibuprofen and no treatment groups.

［CTD5.3.5.1-2 Figure 7 から引用］

図 2.5-10　外国人未熟児 PDA 患者における BUN 及びクレアチニンの推移（続き）



Note: Errors bars represent standard errors of the mean.
* Statistically significant difference between the ibuprofen and indomethacin groups.
［CTD5.3.5.1-2 Figure 8 から引用］

以上、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）、インドメタシン群並びにプラセボ/無治療群の水分摂取量はいずれの患者及び群においても増加傾向であった。

日本人未熟児 PDA 患者におけるイブプロフェン L-リシン群の尿量は外国人未熟児 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。

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。

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。

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（FCR-00-01/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（FCR-00-01/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。

2.5.5.2 同種同効薬の安全性

インダシン®静注用 1 mg の添付文書[11)]に記載されている副作用は以下のとおりである。

国内臨床試験における副作用では、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）における副作用では、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。

2.5.5.3 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（FCR-00-01/CB88 試験及び FCR-00-01/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（FCR-00-01/CB88 試験、FCR-00-01/CB88A 試験及び FCR-00-01/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（FCR-00-01/CB88 試験及び FCR-00-01/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（FCR-00-01/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（FCR-00-01/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（FCR-00-01/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。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 ベネフィット

イブプロフェン L-リシン静注製剤（本剤）のベネフィットについて以下に示す。

1) 海外試験（FCR-00-01/CB88）と同様の対象集団（在胎週数 32 週未満、生後 3 日未満の未熟児 PDA）、用法・用量及び主要評価項目等で実施された国内試験において、救済治療（インドメタシンの投与又は結紮術施行）を必要とした症例の割合は海外試験の結果と同程度であり、またインドメタシンを対照薬とした海外比較試験（公表文献のメタアナリシス）において、イブプロフェンの動脈管閉鎖率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。これらのことから、本剤の未熟児 PDA に対する有効性はインドメタシンと同程度であると推察される。なお、本剤静注投与後の日本人と外国人におけるイブプロフェンの血漿中濃度は類似しており、人種差はないと考えられる。
2) 本剤投与後の壊死性腸炎の発現率は、外国人未熟児 PDA 患者（FCR-00-01/CB88 試験）では 13.8%であったが、日本人未熟児 PDA 患者では認められなかった。また、本剤投与後の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（FCR-00-01/CB88 試験）では脳室内出血で 30.0%であったが、日本人未熟児 PDA 患者では頭蓋内出血で 5.0%で、日本人未熟児 PDA 患者における脳出血性疾患の発現率は外国人未熟児 PDA 患者に比し低値の傾向であったことから、日本人未熟児 PDA 患者における本剤投与後の壊死性腸炎及び脳出血性疾患の発現率は外国人未熟児 PDA 患者に比し低い可能性が考えられる。

2.5.6.2 リスク

1) 腎機能に対する影響

外国人未熟児 PDA 患者（FCR-00-01/CB88 試験）における本剤投与後 3 日間の乏尿の発現率（6.1%）はプラセボ（5.9%）と同程度（2.5.5.1.5 ）であったが、日本人未熟児 PDA 患者における本剤投与後の乏尿の発現率（15.0%）は外国人未熟児 PDA 患者に比し高値の傾向であった。外国人未熟児 PDA 患者（FCR-00-01/CB88A 試験）におけるイブプロフェン D,L-リシン投与後 3 日間の乏尿の発現率（7.4%）はインドメタシン（15.9%）のおよそ 1/2 であった。

さらに、日本人未熟児 PDA 患者では、乏尿が本剤の中止に至った副作用として（2.5.5.1.3 ）、外国人未熟児（FCR-00-01/CB88B 試験）では、腎不全、新生児腎不全、乏尿、新生児低ナトリウム血症及び高カリウム血症が重篤な副作用及び中止に至った副作用として報告されていることから（2.5.5.1.2 、2.5.5.1.3 ）、腎障害を合併している場合、合併症を悪化させる可能性が考えられる。

2) 血小板凝集に対する影響

日本人未熟児 PDA 患者における本剤の血小板数減少の発現率は低値（5.0%）であった。また、外国人未熟児 PDA 患者（FCR-00-01/CB88 試験）における本剤の新生児血小板減少症（非重篤で重要な有害事象）及び血小板減少症（重篤な有害事象）の発現率は低値（それぞれ 5.9%及び 1.5%）で、その発現率はプラセボと同程度であったが、当該事象は重篤な副作用及び中止に至った副作用として報告されていることから、凝固障害を合併している場合、合併症を悪化させる可能性が考えられる。

3) 消化器症状、出血性疾患等に対する影響

日本人未熟児 PDA 患者における本剤の消化器症状（腹部膨満及びその他、臨床的に問題となる所見）、頭蓋内出血並びに肺出血の割合に大きな変化はみられず、消化器症状（血便及び壊死性腸炎）並びに治療を必要とする肺高血圧症は治験期間を通じて認められなかったが、頭蓋内出血が重篤な副作用として報告されている。

外国人未熟児 PDA 患者（FCR-00-01/CB88 試験）における本剤の壊死性腸炎、肺出血、肺高血圧症及び脳室内出血の発現率はいずれの事象もプラセボに比し有意ではなかったが、新生児壊死性腸炎、腸管穿孔は及び新生児脳室内出血は死亡を含む重篤な副作用として報告されている。

同様に、イブプロフェン D,L-リシン（FCR-00-01/CB88A 試験）における壊死性腸炎、肺出血、肺高血圧症及び脳室内出血の発現率はインドメタシン及び無治療に比し有意ではなかったが、新生児壊死性腸炎及び肺出血はいずれも重篤な副作用として、新生児脳室内出血は死亡を含む重篤な副作用として報告されている。また、外国人未熟児を対象としたイブプロフェン D,L-リシンを用いた FCR-00-01/CB88B 試験では、新生児壊死性腸炎、腸管穿孔、回腸穿孔及び肺高血圧症は重篤な副作用として、新生児脳室内出血は死亡を含む重篤な副作用として報告されている。

これらのことから、壊死性腸炎や腸管穿孔等の消化器系疾患、頭蓋内出血/脳室内出血や肺出血等の出血性疾患、肺高血圧症を合併している場合、合併症を悪化させる可能性が考えられる。

4) ビリルビン置換

未熟児 PDA 患者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を検討したところ、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なかったが、200 μg/mL の高濃度で非結合ビリルビン濃度の上昇がみられた（2.5.3.1 ）。

外国人未熟児 PDA 患者（FCR-00-01/CB88 試験）における本剤投与後の血漿中イブプロフェン濃度の平均値は 1 回目投与開始から 1 時間、24 時間、48 時間及び 120 時間の全ての時点で 40 μg/mL 未満であった（表 2.5-4）。

また、本剤投与後の高ビリルビン血症及び黄疸の発現率はプラセボとほぼ同程度で、総ビリルビン及び直接ビリルビンの異常値の割合はプラセボに比し有意ではなかった（2.5.5.1.4.3 ）。

以上より、申請用量ではビリルビン濃度に及ぼす影響は少ないと考えられるが、前述したヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験において、イブプロフェンの濃度 200 μg/mL の高濃度で非結合ビリルビン濃度の上昇がみられたことから、ビリルビンの上昇を示す高ビリルビン血症や黄疸を合併している場合、合併症を悪化させる可能性が考えられる。

2.5.6.3 結論

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。

2.5.7 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.

14)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.

15)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.

16)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.

17)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.

18)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.
19)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.
20)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.
21)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.
22)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.
23)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.
24)Amin SB, Miravalle N. Effect of ibuprofen on bilirubin-albumin binding affinity in premature infants. J Perinat Med. 2011; 39(1): 55-8.
25)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.
26)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.
27)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.
28)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.
29)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.
30)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.
31)Patel J, Marks KA, Roberts I, Azzopardi D, Edwards AD. Ibuprofen treatment of patent ductus arteriosus. Lancet 1995; 346(8969): 255.
32)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.
33)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.
34)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.

35)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.
36)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.
37)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.